

【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】平成29年11月2日(2017.11.2)

【公表番号】特表2017-526640(P2017-526640A)

【公表日】平成29年9月14日(2017.9.14)

【年通号数】公開・登録公報2017-035

【出願番号】特願2017-501204(P2017-501204)

【国際特許分類】

C 07 K	11/00	(2006.01)
C 07 K	14/00	(2006.01)
C 07 K	19/00	(2006.01)
A 61 K	47/42	(2017.01)
A 61 K	47/66	(2017.01)
A 61 K	38/16	(2006.01)
A 61 P	1/02	(2006.01)
A 61 P	31/00	(2006.01)
A 61 P	31/04	(2006.01)
A 61 K	38/41	(2006.01)
A 61 K	41/00	(2006.01)
G 01 N	33/569	(2006.01)
G 01 N	33/536	(2006.01)

【F I】

C 07 K	11/00	
C 07 K	14/00	Z N A
C 07 K	19/00	
A 61 K	47/42	
A 61 K	47/66	
A 61 K	38/16	
A 61 P	1/02	
A 61 P	31/00	
A 61 P	31/04	
A 61 K	38/41	
A 61 K	41/00	
G 01 N	33/569	F
G 01 N	33/536	B
G 01 N	33/536	C
G 01 N	33/536	D

【手続補正書】

【提出日】平成29年9月19日(2017.9.19)

【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】

ストレプトコッカス・ミュータンス(*Streptococcus mutans*)に結合するターゲティングペプチドであって、アミノ酸配列

$X^1-X^2-F-R-X^5-X^6-X^7-R-X^9-X^{10}-X^{11}-X^{12}-X^{13}-X^{14}-X^{15}-X^{16}$

もしくは該アミノ酸配列の逆配列を含むかまたは該アミノ酸配列もしくは該アミノ酸配列の逆配列からなり、ここで、

$X^1$ が極性アミノ酸またはAであり；

$X^2$ がF、W、Q、A、またはその類似体であり；

$X^5$ が疎水性アミノ酸であり；

$X^6$ が疎水性アミノ酸、N、Q、またはその類似体であり；

$X^7$ が極性アミノ酸、A、F、またはその類似体であり；

$X^9$ が極性アミノ酸、A、またはその類似体であり；

$X^{10}$ が疎水性アミノ酸、Q、A、またはその類似体であり；

$X^{11}$ が疎水性アミノ酸であり；

$X^{12}$ がQ、A、またはその類似体であり；

$X^{13}$ が非極性アミノ酸であり；

$X^{14}$ が疎水性アミノ酸であり；

$X^{15}$ が非極性アミノ酸、N、S、D、またはその類似体であり；

$X^{16}$ が極性アミノ酸、F、A、またはその類似体であり；かつ

該ペプチドの長さがアミノ酸最大100個までに及ぶ、ターゲティングペプチド。

【請求項2】

$X^1$ がAまたはTである、請求項1に記載のペプチド。

【請求項3】

$X^2$ がF、W、Q、またはAである、請求項1または2に記載のペプチド。

【請求項4】

$X^2$ がFである、請求項3に記載のペプチド。

【請求項5】

$X^5$ がL、A、またはその類似体である、請求項1～4のいずれか一項に記載のペプチド。

【請求項6】

$X^5$ がLである、請求項5に記載のペプチド。

【請求項7】

$X^6$ がF、L、N、A、Q、またはその類似体である、請求項1～6のいずれか一項に記載のペプチド。

【請求項8】

$X^6$ が疎水性アミノ酸である、請求項7に記載のペプチド。

【請求項9】

$X^6$ がFである、請求項7に記載のペプチド。

【請求項10】

$X^7$ が極性アミノ酸、A、またはFである、請求項1～9のいずれか一項に記載のペプチド。

【請求項11】

$X^7$ が極性アミノ酸またはAである、請求項10に記載のペプチド。

【請求項12】

$X^7$ がN、A、S、D、またはFである、請求項10に記載のペプチド。

【請求項13】

$X^7$ がNまたはAである、請求項10に記載のペプチド。

【請求項14】

$X^7$ がNである、請求項10に記載のペプチド。

【請求項15】

$X^9$ が極性アミノ酸またはAである、請求項1～14のいずれか一項に記載のペプチド。

【請求項16】

$X^9$ がSまたはAである、請求項15に記載のペプチド。

【請求項17】

$X^9$ がSである、請求項15に記載のペプチド。

**【請求項 1 8】**

$X^{10}$ が疎水性アミノ酸、Q、またはAである、請求項1～17のいずれか一項に記載のペプチド。

**【請求項 1 9】**

$X^{10}$ が疎水性アミノ酸である、請求項18に記載のペプチド。

**【請求項 2 0】**

$X^{10}$ がF、L、またはその類似体である、請求項19に記載のペプチド。

**【請求項 2 1】**

$X^{10}$ がFである、請求項19に記載のペプチド。

**【請求項 2 2】**

$X^{11}$ がT、A、またはその類似体である、請求項1～21のいずれか一項に記載のペプチド。

**【請求項 2 3】**

$X^{11}$ がTである、請求項22に記載のペプチド。

**【請求項 2 4】**

$X^{12}$ がQまたはAである、請求項1～23のいずれか一項に記載のペプチド。

**【請求項 2 5】**

$X^{12}$ がQである、請求項24に記載のペプチド。

**【請求項 2 6】**

$X^{13}$ がP、A、またはその類似体である、請求項1～25のいずれか一項に記載のペプチド。

**【請求項 2 7】**

$X^{13}$ がAである、請求項26に記載のペプチド。

**【請求項 2 8】**

$X^{14}$ がL、A、またはその類似体である、請求項1～27のいずれか一項に記載のペプチド。

**【請求項 2 9】**

$X^{14}$ がLである、請求項28に記載のペプチド。

**【請求項 3 0】**

$X^{15}$ が非極性アミノ酸、N、S、またはDである、請求項1～29のいずれか一項に記載のペプチド。

**【請求項 3 1】**

$X^{15}$ がG、A、F、N、S、D、またはその類似体である、請求項30に記載のペプチド。

**【請求項 3 2】**

$X^{15}$ がGまたはAである、請求項31に記載のペプチド。

**【請求項 3 3】**

$X^{16}$ が極性アミノ酸、F、またはAである、請求項1～32のいずれか一項に記載のペプチド

。

**【請求項 3 4】**

$X^{16}$ が極性アミノ酸である、請求項33に記載のペプチド。

**【請求項 3 5】**

$X^{16}$ がK、Q、またはその類似体である、請求項34に記載のペプチド。

**【請求項 3 6】**

$X^{16}$ がKである、請求項34に記載のペプチド。

**【請求項 3 7】**

アミノ酸配列

TFFRLFNRSFTQALGK (SEQ ID NO:2)

を含まない、請求項1～36のいずれか一項に記載のペプチド。

**【請求項 3 8】**

AFFRAFNRAFAQALAK (SEQ ID NO:5), TFFRAFARAFAQAAAK (SEQ ID NO:6), AFFRAFARAFAQALAK (SEQ ID NO:7), AFFRLFARAFAQAAAK (SEQ ID NO:8), TLFRLNRSLTQALGK (SEQ ID NO:9), TFFRLFNRSFTQALFK (SEQ ID NO:10), TFFRLFNRSLTQALGK (SEQ ID NO:11), TFFRLFNRSFTQALNK (SEQ ID NO:12), AFFRAFARAFAQAAAK (SEQ ID NO:13),  
AFFRAFNRAFAQAAAK (SEQ ID NO:14), TFFRLFNRSFTQALSK (SEQ ID NO:15), AFFRAFARSFAQAAAK (SEQ ID NO:16), AFFRAFARAFAQAAAGK (SEQ ID NO:17), AFFRAFARAFTQAAAK (SEQ ID NO:18),  
TFFRLFNRSFTQALGQ (SEQ ID NO:19), TFFRLLNRSFTQALGK (SEQ ID NO:20), TWFRLFNRSFTQALGK (SEQ ID NO:21), AFFRAFARAFAQAFAK (SEQ ID NO:22), TQFRLFNRSFTQALGK (SEQ ID NO:23),  
TFFRLFNRSFTQALDK (SEQ ID NO:24), TFFRLFNRSFTQALAK (SEQ ID NO:25), TFFRLFNRSFTQALGE (SEQ ID NO:26), TFFRLFSRSFTQALGK (SEQ ID NO:27), TFFRLFNRSFTQALGA (SEQ ID NO:28), TFFRLFDRSFTQALGK (SEQ ID NO:29), TFFRLFNRSFTQALGF (SEQ ID NO:30),  
TFFRAFARSFTQAAAK (SEQ ID NO:31), TFFRLFARSFTQAAGK (SEQ ID NO:32), TFFRLFNRSFTQLK (SEQ ID NO:33), TFFRLFNRSFTQALGS (SEQ ID NO:34), TLFRLFNRSFTQALGK (SEQ ID NO:35), TFFRLNFRSFTQALGK (SEQ ID NO:36), TFFRLFNRSQTQALGK (SEQ ID NO:37), TFFRLFAAAFTQALGK (SEQ ID NO:38), TFFRLFNRSFTQALGK (SEQ ID NO:39),  
TFFRLFNRSAAALGK (SEQ ID NO:40), TFFRLFFRSNTQALGK (SEQ ID NO:41), TAFRLANRSATQALGK (SEQ ID NO:42), TFFRLFNRSFTQAAAA (SEQ ID NO:43), TFFRLQNRSSFTQALGK (SEQ ID NO:44), TFFRLFNRSFTQALPK (SEQ ID NO:45),  
TYYRLFNRSFTQALGK (SEQ ID NO:46), TFFRLF RSFTQALGK (SEQ ID NO:47), および TQFRLQNRSSQTQALGK (SEQ ID NO:48)

からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、請求項1に記載のペプチド。

【請求項39】

前記ペプチドのアミノ酸配列が前記配列の逆配列である、請求項1～38のいずれか一項に記載のペプチド。

【請求項40】

前記ペプチドの長さが、アミノ酸最大50個まで、またはアミノ酸最大25個まで、またはアミノ酸最大20個までに及ぶ、請求項1～39のいずれか一項に記載のペプチド。

【請求項41】

「L」ペプチドである、請求項1～40のいずれか一項に記載のペプチド。

【請求項42】

「D」ペプチドである、請求項1～40のいずれか一項に記載のペプチド。

【請求項43】

ペプチドである、請求項1～40のいずれか一項に記載のペプチド。

【請求項44】

化学合成された、請求項1～42のいずれか一項に記載のペプチド。

【請求項45】

検出可能な標識、ポルフィリンまたは他の光感受性物質、抗菌ペプチド、抗生物質、リガンド、脂質またはリポソーム、微生物の群集内で細胞外マトリックスを物理的に破壊する作用物質、およびポリマー粒子からなる群より選択されるエフェクター部分に結合されている、請求項1～44のいずれか一項に記載のペプチド。

【請求項46】

抗菌ペプチドに結合されている、請求項45に記載のペプチド。

【請求項47】

表4に見られるアミノ酸配列を含むかまたは該アミノ酸配列からなる抗菌ペプチドに結合されている、請求項46に記載のペプチド。

【請求項48】

G2 KNLRIIRKGIIKKY\* (SEQ ID NO:3), ノビスピリン

G10 KNLRIIRKGIIKKYG (SEQ ID NO:49), ノビスピリン T10

KNLRIIRKTIHIIKKYG (SEQ ID NO:50), ノビスピリン G7

KNLRRIGRKIIKKYG (SEQ ID NO:51), ノビスピリン T7

KNLRRITRKIIKKYG (SEQ ID NO:52), オビスピリン KNLRIIRKIIKKYG

(SEQ ID NO:53), PGG GLLRRLRKIGEIFKKYG (SEQ ID NO:54), プロテグリン-1

RGGRRLCYCRRRFCVCVGR\* (SEQ ID NO:55), K-1 GLGRVIGRLIKQIIWRR

(SEQ ID NO:56), K-2 VYRKRKSILKIYAKLKGWH (SEQ ID NO:57), K-7

NYRLVNAIFSKIFKKKFIKF (SEQ ID NO:58), K-8 KILKFLFKKVF (SEQ ID

NO:59), K-9 FIRKFLKKWLL (SEQ ID NO:60), K-10 KLFKFLRKHLL (SEQ ID

NO:61), K-11 KILKFLFKQVF (SEQ ID NO:62), K-12 KILKFLFKFVF (SEQ ID

NO:63), K-13 GILKKLFTKVF (SEQ ID NO:64), K-14 LRKFLHKLF (SEQ ID

NO:65), K-15 LRKNLRWLF (SEQ ID NO:66), K-16 FIRKFLQKLHL (SEQ ID

NO:67), K-17 FTRKFLKFLHL (SEQ ID NO:68), K-18 KKFKKKFKVLKIL (SEQ ID

NO:69), K-19 LLKLLKLKKLKF (SEQ ID NO:70), K-20 FLKFLKKFFKKLKY

(SEQ ID NO:71), K-21 GWLKMFKKIIGKFGKF (SEQ ID NO:72), K-22

GIFKKFVKILYKVQKL (SEQ ID NO:73), および B-33 FKKFWKWFRRF (SEQ ID

NO:107)

からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むかまたは該アミノ酸配列からなる抗菌ペプチドに結合されている、請求項46に記載のペプチド。

【請求項49】

前記抗菌ペプチドが「L」ペプチドである、請求項46～48のいずれか一項に記載のペプチド。

【請求項50】

前記抗菌ペプチドが「D」ペプチドである、請求項46～48のいずれか一項に記載のペプチド。

【請求項51】

前記抗菌ペプチドがペプチドである、請求項46～48のいずれか一項に記載のペプチド

。

【請求項 5 2】

前記ターゲティングペプチドが、前記エフェクターに化学的にコンジュゲートされている、請求項1～51のいずれか一項に記載のペプチド。

【請求項 5 3】

前記ターゲティングペプチドが、リンカーを介して前記エフェクターに化学的にコンジュゲートされている、請求項52に記載のペプチド。

【請求項 5 4】

前記ターゲティングペプチドが、ポリエチレングリコール(PEG)を含むリンカーを介してまたは表5に見られる非ペプチドリンカーを介して、前記エフェクターに化学的にコンジュゲートされている、請求項53に記載のペプチド。

【請求項 5 5】

前記ターゲティングペプチドが、前記エフェクターに直接(すなわち、リンカーなしに)結合されている、請求項1～51のいずれか一項に記載のペプチド。

【請求項 5 6】

前記ターゲティングペプチドが、ペプチド連結を介して前記エフェクターに結合されている、請求項1～51のいずれか一項に記載のペプチド。

【請求項 5 7】

前記エフェクターが抗菌ペプチドを含み、かつ前記構築物が融合タンパク質である、請求項56に記載のペプチド。

【請求項 5 8】

前記ターゲティングペプチドが、表5に見られるアミノ酸配列を含むかまたは該アミノ酸配列からなるペプチドリンカーによって前記エフェクターに結合されている、請求項56または57に記載のペプチド。

【請求項 5 9】

前記ペプチドリンカーが、アミノ酸配列GGGを含むかまたは該アミノ酸配列からなる、請求項58に記載のペプチド。

【請求項 6 0】

末端保護基を有しない、請求項1～59のいずれか一項に記載のペプチド。

【請求項 6 1】

前記ターゲティングペプチド、または前記エフェクター部分に結合された該ターゲティングペプチドを含む構築物が、1つまたは複数の保護基を有する、請求項1～59のいずれか一項に記載のペプチド。

【請求項 6 2】

前記1つまたは複数の保護基が、アセチル、アミド、3～20個の炭素アルキル基、Fmoc、Tboc、9-フルオレンアセチル基、1-フルオレンカルボキシル基、9-フロレンカルボキシル基、9-フルオレノン-1-カルボキシル基、ベンジルオキシカルボニル、キサンチル(Xan)、トリチル(Trt)、4-メチルトリチル(Mtt)、4-メトキシトリチル(Mmt)、4-メトキシ-2,3,6-トリメチル-ベンゼンスルホニル(Mtr)、メシチレン-2-スルホニル(Mts)、4,4-ジメトキシベンズヒドリル(Mbh)、トシリル(Tos)、2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマニ-6-スルホニル(Pmc)、4-メチルベンジル(MeBzl)、4-メトキシベンジル(MeOBzl)、ベンジルオキシ(BzI0)、ベンジル(BzI)、ベンゾイル(Bz)、3-ニトロ-2-ピリジンスルフェニル(Npys)、1-(4,4-ジメンチル-2,6-ジアキソシクロヘキシリデン)エチル(Dde)、2,6-ジクロロベンジル(2,6-DiCl-Bzl)、2-クロロベンジルオキシカルボニル(2-Cl-Z)、2-ブロモベンジルオキシカルボニル(2-Br-Z)、ベンジルオキシメチル(Bom)、t-ブトキシカルボニル(Boc)、シクロヘキシルオキシ(cHxO)、t-ブトキシメチル(Bum)、t-ブトキシ(tBuO)、t-ブチル(tBu)、およびトリフルオロアセチル(TFA)からなる群より独立して選択される、請求項61に記載のペプチド。

【請求項 6 3】

前記ターゲティングペプチド、または前記エフェクター部分に結合された該ターゲティ

ングペプチドが、カルボキシル末端および/またはアミノ末端に保護基を含む、請求項61に記載のペプチド。

【請求項 6 4】

前記カルボキシル末端がアミド化されている、請求項63に記載のペプチド。

【請求項 6 5】

前記構築物が、血清半減期を延長させるためにポリマーで官能基化されている、請求項1~64のいずれか一項に記載のペプチド。

【請求項 6 6】

前記ポリマーが、ポリエチレングリコールおよび/またはセルロースもしくは改質セルロースを含む、請求項65に記載のペプチド。

【請求項 6 7】

長さがアミノ酸最大100個までに及ぶ抗菌ペプチドであって、  
FIGAIARLLSKIFGKR (SEQ ID NO:227),

GIFSKLAGKKIKNLLISG (SEQ ID NO:228), GIFSKLAGKKIKNLLISGLKG (SEQ ID NO:229), GLFSKFVGKGKIKNFLIKGVK (SEQ ID NO:230),

KAYSTPRCKGLFRALMCWL (SEQ ID NO:231), KIFGAIWPLALGALKNLIK (SEQ ID NO:232), GWGSFFKAAHVGKHVGKAALTHYL (SEQ ID NO:233),

RGLRRLGRKIAHGVKKYG (SEQ ID NO:234),

RGLRRLGRKIAHGVKKYGPVLRIIRIAG (SEQ ID NO:235),

KIAHGVKKYGPVLRIIR (SEQ ID NO:236),

LLGDFFRKSKKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLVPRTES (SEQ ID NO:237),

FLPLIGRVLSGIL (SEQ ID NO:238), IGKFLKKAKKFGKAFVKILKK (SEQ ID NO:239), GKFLKKAKKFGKAFVKIL (SEQ ID NO:240), WFLKFLKKFFKKLKY (SEQ ID NO:241), RGLRRLGRKIAHGVKKY (SEQ ID NO:242),

LLGDFFRKSKKEKI (SEQ ID NO:243), および ILRWPWWPWRRK (SEQ ID NO:244)

からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、抗菌ペプチド。

【請求項 6 8】

前記ペプチドの長さが、最大アミノ酸50個までまたは最大アミノ酸40個までに及ぶ、請求項67に記載の抗菌ペプチド。

【請求項 6 9】

1つまたは複数の保護基を有する、請求項67または68に記載の抗菌ペプチド。

【請求項 7 0】

前記1つまたは複数の保護基が、アセチル、アミド、3~20個の炭素アルキル基、Fmoc、Tboc、9-フルオレンアセチル基、1-フルオレンカルボキシル基、9-フロレンカルボキシル基、9-フルオレノン-1-カルボキシル基、ベンジルオキシカルボニル、キサンチル(Xan)、トリチル(Trt)、4-メチルトリチル(Mtt)、4-メトキシトリチル(Mmt)、4-メトキシ-2,3,6-トリメチル-ベンゼンスルホニル(Mtr)、メシチレン-2-スルホニル(Mts)、4,4-ジメトキシベンズヒドリル(Mbh)、トシリル(Tos)、2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマニ-6-スルホニル(Pmc)、4-メチルベンジル(MeBzl)、4-メトキシベンジル(MeOBzl)、ベンジルオキシ(BzI0)、ベンジル(BzI)、ベンゾイル(Bz)、3-ニトロ-2-ピリジンスルフェニル(Npys)、1-(4,4-ジメンチル-2,6-ジアキソシクロヘキシリデン)エチル(Dde)、2,6-ジクロロベンジル(2,6-DiCl-Bzl)、2-クロロベンジルオキシカルボニル(2-Cl-Z)、2-ブロモベンジルオキシカルボニル(2-Br-Z)、ベンジルオキシメチル(Bom)、t-ブトキシカルボニル(Boc)、シクロヘキシルオキシ(cHxO)、t-ブトキシメチル(Bum)、t-ブトキシ(tBuO)、t-ブチル(tBu)、およびトリフルオロアセチル(TFA)から

なる群より独立して選択される、請求項69に記載の抗菌ペプチド。

【請求項 7 1】

カルボキシル末端および/またはアミノ末端に保護基を含む、請求項69に記載の抗菌ペプチド。

【請求項 7 2】

前記ペプチドのカルボキシル末端がアミド化されている、請求項71に記載の抗菌ペプチド。

【請求項 7 3】

血清半減期を延長させるためにポリマーで官能基化されている、請求項67～72のいずれか一項に記載の抗菌ペプチド。

【請求項 7 4】

請求項1～43のいずれか一項に記載のターゲティングペプチドに結合されている、請求項67～73のいずれか一項に記載の抗菌ペプチド。

【請求項 7 5】

薬学的に許容される担体中に請求項1～74のいずれか一項に記載のペプチドを含む、薬学的組成物。

【請求項 7 6】

単位用量製剤として製剤されている、請求項75に記載の組成物。

【請求項 7 7】

腹腔内投与、局所投与、経口投与、吸入投与、経皮投与、皮下デポー投与、および直腸投与からなる群より選択される様式による投与のために製剤されている、請求項75に記載の組成物。

【請求項 7 8】

細菌または該細菌を含むバイオフィルムを、抗菌ペプチドおよび/または抗生物質におよび/またはポルフィリンもしくは他の光感受性物質に結合された請求項1～43のいずれか一項に記載のターゲティングペプチドを含む組成物と接触させる段階；ならびに/または

該細菌または該細菌を含むバイオフィルムを、請求項67～73のいずれか一項に記載の抗菌ペプチドを含む組成物と接触させる段階を含む、該細菌を死滅させるかまたは該細菌の成長もしくは増殖を阻害する方法。

【請求項 7 9】

抗菌ペプチドおよび/または抗生物質におよび/またはポルフィリンもしくは他の光感受性物質に結合された請求項1～43のいずれか一項に記載のターゲティングペプチドを含む組成物を、哺乳動物の口腔に投与する段階；ならびに/または

請求項67～73のいずれか一項に記載の抗菌ペプチドを含む組成物を、該哺乳動物の口腔に投与する段階

を含む、該哺乳動物における歯の形成ならびに/または歯周病の発生率もしくは重症度を減少させるかまたは妨げる方法。

【請求項 8 0】

前記細菌もしくは前記バイオフィルムがヒトに存在し、かつ/または前記口腔がヒトの口腔である、請求項78または79に記載の方法。

【請求項 8 1】

前記細菌または前記バイオフィルムがヒトの口腔内に存在する、請求項80に記載の方法。

【請求項 8 2】

前記接触させる段階または前記口腔に投与する段階が、歯および/または歯肉を前記組成物と接触させることを含む、請求項78～81のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 3】

前記組成物が、請求項67～73のいずれか一項に記載の抗菌ペプチドを含む、請求項78～82のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 8 4】**

前記組成物が、抗菌ペプチドに結合された請求項1～43のいずれか一項に記載のターゲティングペプチドを含む、請求項78～82のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 8 5】**

前記ターゲティングペプチドが、表4に見られるアミノ酸配列を含むかまたは該アミノ酸配列からなる抗菌ペプチドに結合されている、請求項84に記載の方法。

**【請求項 8 6】**

前記ターゲティングペプチドが、  
G2 KNLRIIRKGHIIKKY\* (SEQ ID

NO:3), ノビスピリン G10 KNLRIIRKGHIIKKY (SEQ ID NO:49), ノビスピリン T10  
KNLRIIRKTIHIIKKY (SEQ ID NO:50), ノビスピリン G7  
KNLRRIGRKIIHIIKKY (SEQ ID NO:51), ノビスピリン T7  
KNLRRITRKIIHIIKKY (SEQ ID NO:52), オビスピリン KNLRIIRKIIHIIKKY (SEQ ID NO:53), PGG GLLRRLRKIGEIFKKY (SEQ ID NO:54), プロテグリン-1  
RGGRRLCYCRRFCVCVGR\* (SEQ ID NO:55), K-1 GLGRVIGRLIKQIIWRR (SEQ ID NO:56), K-2 VYRKRKSILKIYAKLKGWH (SEQ ID NO:57), K-7  
NYRLVNAIFSKIFKKKFIKF (SEQ ID NO:58), K-8 KILKFLFKKVF (SEQ ID NO:59), K-9 FIRKFLKKWLL (SEQ ID NO:60), K-10 KLFKFLRKHLL (SEQ ID NO:61), K-11 KILKFLFKQVF (SEQ ID NO:62), K-12 KILKKLFKFVF (SEQ ID NO:63), K-13 GILKKLFTKVF (SEQ ID NO:64), K-14 LRKFLHKLF (SEQ ID NO:65), K-15 LRKNLRWLF (SEQ ID NO:66), K-16 FIRKFLQKLHL (SEQ ID NO:67), K-17 FTRKFLKFLHL (SEQ ID NO:68), K-18 KKFKKKFKVLKIL (SEQ ID NO:69), K-19 LLKLLKLKLF (SEQ ID NO:70), K-20 FLKFLKKFFKKLKY (SEQ ID NO:71), K-21 GWLKMFKKIIGKFGKF (SEQ ID NO:72), K-22  
GIFKKFVKILYKVQKL (SEQ ID NO:73), および B-33 FKKFWKWFRRF (SEQ ID NO:107)

からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むかまたは該アミノ酸配列からなる抗菌ペプチドに結合されている、請求項84に記載の方法。

**【請求項 8 7】**

前記ターゲティングペプチドが、表5に見られるアミノ酸配列を含むかまたは該アミノ酸配列からなるペプチドリンカーによって前記抗菌ペプチドに結合されている、請求項78～86のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 8 8】**

前記ペプチドリンカーが、アミノ酸配列GGGを含むかまたは該アミノ酸配列からなる、請求項87に記載の方法。

**【請求項 8 9】**

細菌または細菌膜を、検出可能な標識に結合された請求項1～43のいずれか一項に記載のターゲティングペプチドを含む組成物と接触させる段階；ならびに

該検出可能な標識を検出する段階であって、該検出可能な標識の量および/または位置が、該細菌および/または該細菌膜の存在の指標である、段階を含む、該細菌および/または該細菌膜を検出する方法。

**【請求項 9 0】**

前記検出可能な標識が、放射性標識、放射線不透過性標識、蛍光色素、蛍光タンパク質、酵素標識、比色標識、および量子ドットからなる群より選択される標識である、請求項89に記載の方法。

【請求項91】

光増感物質に結合された請求項1～43のいずれか一項に記載のターゲティングペプチドを含む、組成物。

【請求項92】

前記光増感物質が、ポルフィリン大環状分子、ポルフィリン、塩素、クラウンエーテル、アクリジン、アジン、フタロシアニン、シアニン、ククミン、ソラレン、およびペリレンキノノイドからなる群より選択される作用物質である、請求項91に記載の組成物。

【請求項93】

前記光増感物質が、図1～12のいずれかに示す作用物質である、請求項91に記載の組成物。

【請求項94】

前記光増感物質が、非ペプチドリンカーによって前記ターゲティングペプチドに結合されている、請求項91に記載の組成物。

【請求項95】

前記光増感物質が、ポリエチレングリコール(PEG)を含むリンカーによってまたは表5に見られる非ペプチドリンカーによって、前記ターゲティングペプチドに結合されている、請求項91に記載の組成物。

【請求項96】

微生物またはバイオフィルムを、請求項90～95のいずれか一項に記載の組成物と接触させる段階を含む、該微生物または該バイオフィルムの成長または増殖を阻害する方法。

【請求項97】

請求項90～95のいずれか一項に記載の組成物を哺乳動物の口腔に投与する段階を含む、該哺乳動物における歯の形成および/または歯周病の発生率もしくは重症度を減少させるかまたは妨げる方法。

【請求項98】

前記微生物および/または前記バイオフィルムおよび/または前記組成物を光源に曝露する段階をさらに含む、請求項96または97に記載の方法。

【請求項99】

前記微生物が、細菌、酵母、真菌、原生動物、およびウイルスからなる群より選択される微生物である、請求項96に記載の方法。

【請求項100】

前記バイオフィルムが細菌バイオフィルムを含む、請求項96に記載の方法。

【請求項101】

前記バイオフィルムが、移植された医療装置上または移植可能な医療装置上のバイオフィルムである、請求項96に記載の方法。

【請求項102】

前記微生物または前記バイオフィルムが、口腔内の微生物またはバイオフィルムである、請求項96に記載の方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【発明の詳細な説明】

【発明の名称】S.ミュータンス(S. mutans)を結合させるターゲティングペプチド、そのようなペプチドを含む構築物、およびその使用

【技術分野】

**【0001】****関連出願の相互参照**

本出願は、あらゆる目的のために全体が参照により本明細書に組み入れられる2014年7月11日に提出したUSSN 62/023,678の恩典およびこれに対する優先権を主張する。

**【0002】****政府支援に関する声明**

適用なし

**【背景技術】****【0003】****背景**

産業レベルでの抗生物質研究は、当初は既存の薬物の改良された変種の同定に焦点が合わされていた。これにより、新しいペニシリン、セファロスポリン、マクロライド、およびフルオロキノロンなどの抗生物質の発展がもたらされた。

**【0004】**

しかし、拡張型 ラクタマーゼ (ESBL) およびキノロン耐性グラム陰性菌、多剤耐性淋菌、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) (MRSA)、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE)、ペニシリン非感受性肺炎球菌 (PNSP) ならびにマクロライド耐性肺炎球菌および連鎖球菌に代表されるとおり、細菌性病原体の間で新旧の抗生物質に対する耐性が急速に発生している (例えば、Panlilo et al. (1992) *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 13: 582-586 (非特許文献1) ; Morris et al. (1995) *Ann Intern Med.*, d 123: 250-259 (非特許文献2)などを参照されたい)。抗生物質の濫用、または不適切な使用は、薬物耐性菌の誘発および拡散にとって非常に重要であると考えられる。微生物は、多くの場合、薬物の絶え間ない曝露および不適切な使用により、抗生物質に順応して耐性となる。

**【0005】**

薬物耐性病原体は、健康管理システムに対する大きい経済的負担となっている。例えば、術後および他の院内感染は入院治療の必要性を長引かせ、抗生物質薬物の費用を増大させる。米国における薬物耐性感染症を処置するための年間コストは約50億ドルと推定される。

**【先行技術文献】****【非特許文献】****【0006】**

【非特許文献 1】Panlilo et al. (1992) *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 13: 582-586

【非特許文献 2】Morris et al. (1995) *Ann Intern Med.*, d 123: 250-259

**【発明の概要】****【0007】****概要**

ある特定の態様において、微生物 (例えば、*S. ミュータンス* (*S. mutans*) など) に特異的/優先的に結合する新規ターゲティングペプチドを提供する。ターゲティング部分は、エフェクターを標的生物におよび/または標的生物中に特異的/優先的に送達するためのキメラ構築物を形成するために、エフェクター (例えば、検出可能な標識、薬物、抗菌ペプチドなど) に結合されることができる。ある特定の態様において、ある特定の微生物 (例えば、ある特定の細菌、酵母、真菌、カビ、ウイルス、藻類、原生動物など) を阻害するため (例えば、死滅させるためならびに/または成長および/もしくは増殖を阻害するため) に用いることができる新規抗菌ペプチドを提供する。

**【0008】**

したがって、ある特定の態様において、1つまたは複数のエフェクター (例えば、抗菌ペプチド) に結合された本明細書に記載の1つまたは複数のターゲティングペプチドを含むキメラ構築物 (キメラ部分) を提供する。

## 【0009】

本明細書において企図される様々な態様は、以下のうちの1つまたは複数を含みうるが、それらに限定される必要はない。

態様1：ストレプトコッカス・ミュータンス (*Streptococcus mutans*) に結合するターゲティングペプチドであって、アミノ酸配列 $X^1-X^2-F-R-X^5-X^6-X^7-R-X^9-X^{10}-X^{11}-X^{12}-X^{13}-X^{14}-X^{15}-X^{16}$  (SEQ ID NO:1) もしくは該アミノ酸配列の逆配列を含むかまたは該アミノ酸配列もしくは該アミノ酸配列の逆配列からなり、ここで、 $X^1$ が極性アミノ酸またはAであり； $X^2$ がF、W、Q、A、またはその類似体であり； $X^5$ が疎水性アミノ酸であり； $X^6$ が疎水性アミノ酸、N、Q、またはその類似体であり； $X^7$ が極性アミノ酸、A、F、またはその類似体であり； $X^9$ が極性アミノ酸、A、またはその類似体であり； $X^{10}$ が疎水性アミノ酸、Q、A、またはその類似体であり； $X^{11}$ が疎水性アミノ酸であり； $X^{12}$ がQ、A、またはその類似体であり； $X^{13}$ が非極性アミノ酸であり； $X^{14}$ が疎水性アミノ酸であり； $X^{15}$ が非極性アミノ酸、N、S、D、またはその類似体であり； $X^{16}$ が極性アミノ酸、F、A、またはその類似体であり；かつ該ペプチドの長さがアミノ酸最大100個までに及ぶ、ターゲティングペプチド。

態様2： $X^1$ がAまたはTである、態様1に記載のペプチド。

態様3： $X^2$ がF、W、Q、またはAである、態様1または2に記載のペプチド。

態様4： $X^2$ がFである、態様3に記載のペプチド。

態様5： $X^5$ がL、A、またはその類似体である、態様1～4のいずれかに記載のペプチド。

態様6： $X^5$ がLまたはAである、態様5に記載のペプチド。

態様7： $X^5$ がLである、態様5に記載のペプチド。

態様8： $X^6$ がF、L、N、A、Q、またはその類似体である、態様1～7のいずれかに記載のペプチド。

態様9： $X^6$ がF、L、N、A、またはQである、態様8に記載のペプチド。

態様10： $X^6$ が疎水性アミノ酸である、態様8に記載のペプチド。

態様11： $X^6$ がFである、態様8に記載のペプチド。

態様12： $X^7$ が極性アミノ酸、A、またはFである、態様1～11のいずれかに記載のペプチド。

態様13： $X^7$ が極性アミノ酸またはAである、態様12に記載のペプチド。

態様14： $X^7$ がN、A、S、D、またはFである、態様12に記載のペプチド。

態様15： $X^7$ がNまたはAである、態様12に記載のペプチド。

態様16： $X^7$ がNである、態様12に記載のペプチド。

態様17： $X^9$ が極性アミノ酸またはAである、態様1～16のいずれかに記載のペプチド。

態様18： $X^9$ がSまたはAである、態様17に記載のペプチド。

態様19： $X^9$ がSである、態様17に記載のペプチド。

態様20： $X^{10}$ が疎水性アミノ酸、Q、またはAである、態様1～19のいずれかに記載のペプチド。

態様21： $X^{10}$ が疎水性アミノ酸である、態様20に記載のペプチド。

態様22： $X^{10}$ がF、L、またはその類似体である、態様21に記載のペプチド。

態様23： $X^{10}$ がFまたはLである、態様21に記載のペプチド。

態様24： $X^{10}$ がFである、態様21に記載のペプチド。

態様25： $X^{11}$ がT、A、またはその類似体である、態様1～24のいずれかに記載のペプチド。

態様26： $X^{11}$ がTまたはAである、態様25に記載のペプチド。

態様27： $X^{11}$ がTである、態様25に記載のペプチド。

態様28： $X^{12}$ がQまたはAである、態様1～27のいずれかに記載のペプチド。

態様29： $X^{12}$ がQである、態様28に記載のペプチド。

態様30： $X^{13}$ がP、A、またはその類似体である、態様1～29のいずれかに記載のペプチド。

態様31： $X^{13}$ がPまたはAである、態様30に記載のペプチド。

態様32： $X^{13}$ がAである、態様30に記載のペプチド。

態様33 :  $X^{14}$  がL、A、またはその類似体である、態様1～32のいずれかに記載のペプチド。

態様34 :  $X^{14}$  がLまたはAである、態様33に記載のペプチド。

態様35 :  $X^{14}$  がLである、態様33に記載のペプチド。

態様36 :  $X^{15}$  が非極性アミノ酸、N、S、またはDである、態様1～35のいずれかに記載のペプチド。

態様37 :  $X^{15}$  がG、A、F、N、S、D、またはその類似体である、態様36に記載のペプチド。

態様38 :  $X^{15}$  がG、A、F、N、S、またはDである、態様37に記載のペプチド。

態様39 :  $X^{15}$  がGまたはAである、態様37に記載のペプチド。

態様40 :  $X^{16}$  が極性アミノ酸、F、またはAである、態様1～39のいずれかに記載のペプチド。

態様41 :  $X^{16}$  が極性アミノ酸である、態様40に記載のペプチド。

態様42 :  $X^{16}$  がK、Q、またはその類似体である、態様41に記載のペプチド。

態様43 :  $X^{16}$  がKまたはQである、態様41に記載のペプチド。

態様44 :  $X^{16}$  がKである、態様41に記載のペプチド。

態様45 : アミノ酸配列TFFRLFNRSFTQALGK(SEQ ID NO:2)を含まない、態様1～44のいずれかに記載のペプチド。

態様46 :

AFFRAFNRAFAQALAK (SEQ ID NO:5), TFFRAFARAFAQAAAK (SEQ ID NO:6), AFFRAFARAFAQALAK (SEQ ID NO:7), AFFRLFARAFAQAAAK (SEQ ID NO:8), TLFRLLNRSLTQALGK (SEQ ID NO:9), TFFRLFNRSFTQALFK (SEQ ID NO:10), TFFRLFNRSLTQALGK (SEQ ID NO:11), TFFRLFNRSFTQALNK (SEQ ID NO:12), AFFRAFARAFAQAAAK (SEQ ID NO:13),  
AFFRAFNRAFAQAAAK (SEQ ID NO:14), TFFRLFNRSFTQALSK (SEQ ID NO:15), AFFRAFARSFAQAAAK (SEQ ID NO:16), AFFRAFARAFAQAAAGK (SEQ ID NO:17), AFFRAFARAFTQAAAK (SEQ ID NO:18),  
TFFRLFNRSFTQALGQ (SEQ ID NO:19), TFFRLLNRSFTQALGK (SEQ ID NO:20), TWFRLFNRSFTQALGK (SEQ ID NO:21), AFFRAFARAFAQAFAK (SEQ ID NO:22), TQFRLFNRSFTQALGK (SEQ ID NO:23),  
TFFRLFNRSFTQALDK (SEQ ID NO:24), TFFRLFNRSFTQALAK (SEQ ID NO:25), TFFRLFNRSFTQALGE (SEQ ID NO:26), TFFRLFSRSFTQALGK (SEQ ID NO:27), TFFRLFNRSFTQALGA (SEQ ID NO:28), TFFRLFDRSFTQALGK (SEQ ID NO:29), TFFRLFNRSFTQALGF (SEQ ID NO:30),  
TFFRAFARSFTQAAAK (SEQ ID NO:31), TFFRLFARSFTQAAGK (SEQ ID NO:32), TFFRLFNRSFTQLK (SEQ ID NO:33), TFFRLFNRSFTQALGS (SEQ ID NO:34), TLFRLFNRSFTQALGK (SEQ ID NO:35), TFFRLNFRSFTQALGK (SEQ ID NO:36), TFFRLFNRSQTQALGK (SEQ ID NO:37), TFFRLFAAAFTQALGK (SEQ ID NO:38), TFFRLFNRSFTQALGK (SEQ ID NO:39),  
TFFRLFNRSAAALGK (SEQ ID NO:40), TFFRLFFRSNTQALGK (SEQ ID NO:41), TAFRLANRSATQALGK (SEQ ID NO:42), TFFRLFNRSFTQAAAA (SEQ ID NO:43), TFFRLQNRSSFTQALGK (SEQ ID NO:44), TFFRLFNRSFTQALPK (SEQ ID NO:45),  
TYYRLFNRSFTQALGK (SEQ ID NO:46), TFFRLF RSFTQALGK (SEQ ID NO:47), および TQFRLQNRSSQTQALGK (SEQ ID NO:48)

からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様1に記載のペプチド。

態様47：アミノ酸配列

AFFRAFNRAFAQALAK (SEQ ID NO:5)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様46に記載のペプチド。

態様48：アミノ酸配列

TFFRAFARAFAQAAAK (SEQ ID NO:6)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様49：アミノ酸配列

AFFRAFARAFAQALAK (SEQ ID NO:7)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様50：アミノ酸配列

AFFRLFARAFAQAAAK (SEQ ID NO:8)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様51：アミノ酸配列

TLFRLLNRSLTQALGK (SEQ ID NO:9)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様52：アミノ酸配列

TFFRLFNRSFTQALFK (SEQ ID NO:10)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様53：アミノ酸配列

TFFRLFNRSLTQALGK (SEQ ID NO:11)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様54：アミノ酸配列

TFFRLFNRSFTQALNK (SEQ ID NO:12)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様55：アミノ酸配列

AFFRAFARAFAQAAAK (SEQ ID NO:13)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様56：アミノ酸配列

AFFRAFNRAFAQAAAK (SEQ ID NO:14)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様57：アミノ酸配列

TFFRLFNRSFTQALSK (SEQ ID NO:15)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様58：アミノ酸配列

AFFRAFARSFAQAAAK (SEQ ID NO:16)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様59：アミノ酸配列

AFFRAFARAFAQAAAGK (SEQ ID NO:17)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様60：アミノ酸配列

AFFRAFARAFTQAAAK (SEQ ID NO:18)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様61：アミノ酸配列

TFFRLFNRSFTQALGQ (SEQ ID NO:19)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様62：アミノ酸配列

TFFRLLNRSFTQALGK (SEQ ID NO:20)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様63：アミノ酸配列

TWFRLFNRSFTQALGK (SEQ ID NO:21)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様64：アミノ酸配列

AFFRAFARAFAQAFAK (SEQ ID NO:22)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様65：アミノ酸配列

TQFRLFNRSFTQALGK (SEQ ID NO:23)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様66：アミノ酸配列

TFFRLFNRSFTQALDK (SEQ ID NO:24)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様67：アミノ酸配列

TFFRLFNR~~SFT~~QALAK (SEQ ID NO:25)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様68：アミノ酸配列

TFFRLFNR~~SFT~~QALGE (SEQ ID NO:26)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様69：アミノ酸配列

TFFRLF~~RSFT~~QALGK (SEQ ID NO:27)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様70：アミノ酸配列

TFFRLFNR~~SFT~~QALGA (SEQ ID NO:28)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様71：アミノ酸配列

TFFRLF~~DRSFT~~QALGK (SEQ ID NO:29)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様72：アミノ酸配列

TFFRLFNR~~SFT~~QALGF (SEQ ID NO:30)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様73：アミノ酸配列

TFFRAF~~ARSFT~~QAAAK (SEQ ID NO:31)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様74：アミノ酸配列

TFFRLF~~ARSFT~~QAAGK (SEQ ID NO:32)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様75：アミノ酸配列

TFFRLFNR~~SFT~~QLK (SEQ ID NO:33)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様76：アミノ酸配列

TFFRLFNR~~SFT~~QALGS (SEQ ID NO:34)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様77：アミノ酸配列

TLFRLFNR~~SFT~~QALGK (SEQ ID NO:35)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様78：アミノ酸配列

TFFRLNFR~~SFT~~QALGK (SEQ ID NO:36)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様79：アミノ酸配列

TFFRLFNR~~SQT~~QALGK (SEQ ID NO:37)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様80：アミノ酸配列

TFFRLFAAA~~FT~~QALGK (SEQ ID NO:38)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様81：アミノ酸配列

TFFRLFNR~~SFT~~QALGK (SEQ ID NO:2)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様82：アミノ酸配列

TFFRLFNR~~SAA~~ALGK (SEQ ID NO:39)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様83：アミノ酸配列

TFFRLFFRSNT~~QALGK~~ (SEQ ID NO:40)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様84：アミノ酸配列

TFFRLFNRSFTQPLGK (SEQ ID NO:41)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様85：アミノ酸配列

TAFRLANRSATQALGK (SEQ ID NO:42)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様86：アミノ酸配列

TFFRLFNRSFTQAAAA (SEQ ID NO:43)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様87：アミノ酸配列

TFFRLQNRSFTQALGK (SEQ ID NO:44)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様88：アミノ酸配列

TFFRLFNRSFTQALPK (SEQ ID NO:45)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様89：アミノ酸配列

TYYRLFNRSFTQALGK (SEQ ID NO:46)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様90：アミノ酸配列

TFFRLF RSFTQALGK (SEQ ID NO:47)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様91：アミノ酸配列

TQFRLQNRSQTQALGK (SEQ ID NO:48)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様116に記載のペプチド。

態様92：前記ペプチドのアミノ酸配列が前記配列の逆配列である、態様1～91のいずれかに記載のペプチド。

態様93：前記ペプチドの長さがアミノ酸最大50個までに及ぶ、態様1～92のいずれかに記載のペプチド。

態様94：前記ペプチドの長さがアミノ酸最大25個までに及ぶ、態様1～92のいずれかに記載のペプチド。

態様95：前記ペプチドの長さがアミノ酸最大20個までに及ぶ、態様1～92のいずれかに記載のペプチド。

態様96：前記アミノ酸配列を含む、態様1～95のいずれかに記載のペプチド。

態様97：前記アミノ酸配列からなる、態様1～92のいずれかに記載のペプチド。

態様98：前記ターゲティングペプチドが「L」ペプチドである、態様1～97のいずれかに記載のペプチド。

態様99：前記ターゲティングペプチドが「D」ペプチドである、態様1～97のいずれかに記載のペプチド。

態様100：組換えで発現された、態様1～98のいずれかに記載のペプチド。

態様101：化学合成された、態様1～99のいずれかに記載のペプチド。

態様102：エクスピボで精製された、態様1～101のいずれかに記載のペプチド。

態様103：前記ターゲティングペプチドがペプチドである、態様1～97のいずれかに記載のペプチド。

態様104：検出可能な標識、ポルフィリンまたは他の光感受性物質、抗菌ペプチド、抗生物質、リガンド、脂質またはリポソーム、微生物の群集内で細胞外マトリックスを物理的に破壊する作用物質、およびポリマー粒子からなる群より選択されるエフェクター部分に結合されている、態様1～103のいずれかに記載のペプチド。

態様105：抗菌ペプチドに結合されている、態様104に記載のペプチド。

態様106：表4に見られるアミノ酸配列を含むかまたは該アミノ酸配列からなる抗菌ペプチドに結合されている、態様105に記載のペプチド。

態様107 :

G2 KNLRIIRKGHIIKKY\*

(SEQ ID NO:3), ノビスピリン G10 KNLRIIRKGHIIKKY (SEQ ID NO:49),  
 ノビスピリン T10 KNLRIIRKTHIIKKY (SEQ ID NO:50), ノビスピリン G7  
 KNLRRIGRKIIHIIKKY (SEQ ID NO:51), ノビスピリン T7  
 KNLRRITRKIIHIIKKY (SEQ ID NO:52), オビスピリン KNLRIIRKIIHIIKKY  
 (SEQ ID NO:53), PGG GLLRRLRKIGEIFKKY (SEQ ID NO:54), プロテグリン-1  
 RGGRLCYCRRFCVCVGR\* (SEQ ID NO:55), K-1 GLGRVIGRLIKQIIWRR  
 (SEQ ID NO:56), K-2 VYRKRKSILKIYAKLKGWH (SEQ ID NO:57), K-7  
 NYRLVNAIFSKIFKKKFIKF (SEQ ID NO:58), K-8 KILKFLFKKVF (SEQ ID  
 NO:59), K-9 FIRKFLKKWLL (SEQ ID NO:60), K-10 KLFKFLRKHLL (SEQ ID  
 NO:61), K-11 KILKFLFKQVF (SEQ ID NO:62), K-12 KILKKLFKFVF (SEQ ID  
 NO:63), K-13 GILKKLFTKVF (SEQ ID NO:64), K-14 LRKFLHKLF (SEQ ID  
 NO:65), K-15 LRKNLRWLF (SEQ ID NO:66), K-16 FIRKFLQKLHL (SEQ ID  
 NO:67), K-17 FTRKFLKFLHL (SEQ ID NO:68), K-18 KKFKKFKVLKIL (SEQ ID  
 NO:69), K-19 LLKLLKLKLF (SEQ ID NO:70), K-20 FLKFLKKFFKKLKY  
 (SEQ ID NO:71), K-21 GWLKMFKKIIGKFGKF (SEQ ID NO:72), K-22  
 GIFKKFVKILYKVQKL (SEQ ID NO:73), および B-33 FKKFWKWFRRF (SEQ ID  
 NO:107)

からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むかまたは該アミノ酸配列からなる抗菌ペプチドに結合されている、態様105に記載のペプチド。

態様108 :

G2 KNLRIIRKGHIIKKY\*

(SEQ ID NO:3), ノビスピリン G10 KNLRIIRKGHIIKKY (SEQ ID NO:49),  
 ノビスピリン T10 KNLRIIRKTHIIKKY (SEQ ID NO:50), ノビスピリン G7  
 KNLRRIGRKIIHIIKKY (SEQ ID NO:51), ノビスピリン T7  
 KNLRRITRKIIHIIKKY (SEQ ID NO:52), オビスピリン KNLRIIRKIIHIIKKY  
 (SEQ ID NO:53), PGG GLLRRLRKIGEIFKKY (SEQ ID NO:54), プロテグリン-1  
 RGGRLCYCRRFCVCVGR\* (SEQ ID NO:55), および B-33 FKKFWKWFRRF (SEQ  
 ID NO:107)

からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むかまたは該アミノ酸配列からなる抗菌ペプチドに結合されている、態様105に記載のペプチド。

態様109 : アミノ酸配列

KLFKFLRKHLL (SEQ ID NO:61), または FLKFLKKFFKKL (SEQ ID NO:226)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる抗菌ペプチドに結合されている、態様105に記載のペプチド。

態様110 : アミノ酸配列

KNLRIIRKGHIIKKY (SEQ ID NO:3)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる抗菌ペプチドに結合されている、態様105に記載

のペプチド。

態様111：前記抗菌ペプチドが「L」ペプチドである、態様105～110のいずれかに記載のペプチド。

態様112：前記抗菌ペプチドが「D」ペプチドである、態様105～110のいずれかに記載のペプチド。

態様113：前記抗菌ペプチドがペプチドである、態様105～110のいずれかに記載のペプチド。

態様114：前記ターゲティングペプチドが、前記エフェクターに化学的にコンジュゲートされている、態様1～113のいずれかに記載のペプチド。

態様115：前記ターゲティングペプチドが、リンカーを介して前記エフェクターに化学的にコンジュゲートされている、態様114に記載のペプチド。

態様116：前記ターゲティングペプチドが、ポリエチレングリコール(PEG)を含むリンカーを介して前記エフェクターに化学的にコンジュゲートされている、態様115に記載のペプチド。

態様117：前記ターゲティングペプチドが、表5に見られる非ペプチドリンカーを介して前記エフェクターに化学的にコンジュゲートされている、態様115に記載のペプチド。

態様118：前記ターゲティングペプチドが、前記エフェクターに直接(すなわち、リンカーなしに)連結されている、態様1～113のいずれかに記載のペプチド。

態様119：前記ターゲティングペプチドが、ペプチド連結を介して前記エフェクターに連結されている、態様1～113のいずれかに記載のペプチド。

態様120：前記エフェクターが抗菌ペプチドを含み、かつ前記構築物が融合タンパク質である、態様119に記載のペプチド。

態様121：前記ターゲティングペプチドが、表5に見られるアミノ酸配列を含むかまたは該アミノ酸配列からなるペプチドリンカーによって前記エフェクターに結合されている、態様119または120に記載のペプチド。

態様122：前記ペプチドリンカーが、アミノ酸配列GGGを含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様121に記載のペプチド。

態様123：末端保護基を有しない、態様1～122のいずれかに記載のペプチド。

態様124：前記ターゲティングペプチド、または前記エフェクター部分に結合された該ターゲティングペプチドを含む構築物が、1つまたは複数の保護基を有する、態様1～122のいずれかに記載のペプチド。

態様125：前記1つまたは複数の保護基が、アセチル、アミド、3～20個の炭素アルキル基、Fmoc、Tboc、9-フルオレンアセチル基、1-フルオレンカルボキシル基、9-フロレンカルボキシル基、9-フルオレノン-1-カルボキシル基、ベンジルオキシカルボニル、キサンチル(Xan)、トリチル(Trt)、4-メチルトリチル(Mtt)、4-メトキシトリチル(Mmt)、4-メトキシ-2,3,6-トリメチル-ベンゼンスルホニル(Mtr)、メシチレン-2-スルホニル(Mts)、4,4-ジメトキシベンズヒドリル(Mbh)、トシリル(Tos)、2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル(Pmc)、4-メチルベンジル(MeBzl)、4-メトキシベンジル(MeOBzl)、ベンジルオキシ(BzI0)、ベンジル(BzI)、ベンゾイル(Bz)、3-ニトロ-2-ピリジンスルフェニル(Npys)、1-(4,4-ジメンチル-2,6-ジアキソシクロヘキシリデン)エチル(Dde)、2,6-ジクロロベンジル(2,6-DiCl-Bzl)、2-クロロベンジルオキシカルボニル(2-Cl-Z)、2-ブロモベンジルオキシカルボニル(2-Br-Z)、ベンジルオキシメチル(Bom)、t-ブトキシカルボニル(Boc)、シクロヘキシルオキシ(cHxO)、t-ブトキシメチル(Bum)、t-ブトキシ(tBuO)、t-ブチル(tBu)、およびトリフルオロアセチル(TFA)からなる群より独立して選択される、態様124に記載のペプチド。

態様126：前記ターゲティングペプチド、または前記エフェクター部分に結合された該ターゲティングペプチドが、カルボキシル末端および/またはアミノ末端に保護基を含む、態様124に記載のペプチド。

態様127：カルボキシル末端がアミド化されている、態様126に記載のペプチド。

態様128：前記構築物が、血清半減期を延長させるためにポリマーで官能基化されてい

る、態様1～127のいずれかに記載のペプチド。

態様129：前記ポリマーが、ポリエチレングリコールおよび/またはセルロースもしくは改質セルロースを含む、態様128に記載のペプチド。

態様130：長さがアミノ酸最大100個までに及ぶ抗菌ペプチドであって、  
FIGAIARLLSKIFGKR (SEQ ID NO:227),

GIFSKLAGKKIKNLLISG (SEQ ID NO:228), GIFSKLAGKKIKNLLISGLKG (SEQ

ID NO:229), GLFSKFVGKGKGNFLIKGVK (SEQ ID NO:230),

KAYSTPRCKGLFRALMCWL (SEQ ID NO:231), KIFGAIWPLALGALKNLIK

(SEQ ID NO:232), GWGSFFKAAHVGKHSVKAALTHYL (SEQ ID NO:233),

RGLRRLGRKIAHGVKKYG (SEQ ID NO:234),

RGLRRLGRKIAHGVKKYGPVLRIIRAG (SEQ ID NO:235),

KIAHGVKKYGPVLRIIR (SEQ ID NO:236),

LLGDFFRKSKKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLVPRTES (SEQ ID NO:237),

FLPLIGRVLSGIL (SEQ ID NO:238), IKGFLKKAKKFGKAFVKILKK (SEQ ID

NO:239), GKFLKKAKKFGKAFVKIL (SEQ ID NO:240), WFLKFLKKFFKKLKY

(SEQ ID NO:241), RGLRRLGRKIAHGVKKY (SEQ ID NO:242),

LLGDFFRKSKKEKI (SEQ ID NO:243), およびILRWPWWPWRRK (SEQ ID NO:244)

からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、抗菌ペプチド。

態様131：アミノ酸配列

FIGAIARLLSKIFGKR (SEQ ID NO:227)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様130に記載の抗菌ペプチド。

態様144：アミノ酸配列

GKFLKKAKKFGKAFVKIL (SEQ ID NO:240)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様130に記載の抗菌ペプチド。

態様145：アミノ酸配列

WFLKFLKKFFKKLKY (SEQ ID NO:241)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様130に記載の抗菌ペプチド。

態様146：アミノ酸配列

RGLRRLGRKIAHGVKKY (SEQ ID NO:242)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様130に記載の抗菌ペプチド。

態様147：アミノ酸配列

LLGDFFRKSKKEKI (SEQ ID NO:243)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様130に記載の抗菌ペプチド。

態様148：アミノ酸配列

ILRWPWWPWRRK (SEQ ID NO:244)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様130に記載の抗菌ペプチド。

態様149：前記ペプチドの長さが、アミノ酸最大50個までまたはアミノ酸最大40個までに及ぶ、態様130～148のいずれかに記載の抗菌ペプチド。

態様150：前記アミノ酸配列を含む、態様130～149のいずれかに記載の抗菌ペプチド。

態様151：前記アミノ酸配列からなる、態様130～149のいずれかに記載の抗菌ペプチド

。

態様152：1つまたは複数の保護基を有する、態様130～151のいずれか1つに記載の抗菌ペプチド。

態様153：前記1つまたは複数の保護基が、アセチル、アミド、3～20個の炭素アルキル基、Fmoc、Tboc、9-フルオレンアセチル基、1-フルオレンカルボキシル基、9-フロレンカ

ルボキシリル基、9-フルオレノン-1-カルボキシリル基、ベンジルオキシカルボニル、キサンチル (Xan)、トリチル (Trt)、4-メチルトリチル (Mtt)、4-メトキシトリチル (Mmt)、4-メトキシ-2,3,6-トリメチル-ベンゼンスルホニル (Mtr)、メシチレン-2-スルホニル (Mts)、4,4-ジメトキシベンズヒドリル (Mbh)、トシリル (Tos)、2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル (Pmc)、4-メチルベンジル (MeBzl)、4-メトキシベンジル (MeOBzl)、ベンジルオキシ (BzI0)、ベンジル (Bzl)、ベンゾイル (Bz)、3-ニトロ-2-ピリジンスルフェニル (Npys)、1-(4,4-ジメンチル-2,6-ジアキソシクロヘキシリデン)エチル (Dde)、2,6-ジクロロベンジル (2,6-DiCl-Bzl)、2-クロロベンジルオキシカルボニル (2-Cl-Z)、2-ブロモベンジルオキシカルボニル (2-Br-Z)、ベンジルオキシメチル (Bom)、t-ブトキシカルボニル (Boc)、シクロヘキシリオキシ (cHxO)、t-ブトキシメチル (Bum)、t-ブトキシ (tBuO)、t-ブチル (tBu)、およびトリフルオロアセチル (TFA) からなる群より独立して選択される、態様152に記載の抗菌ペプチド。

態様154：カルボキシリル末端および/またはアミノ末端に保護基を含む、態様152に記載の抗菌ペプチド。

態様155：前記ペプチドのカルボキシリル末端がアミド化されている、態様154に記載の抗菌ペプチド。

態様156：血清半減期を延長させるためにポリマーで官能基化されている、態様130～155のいずれかに記載の抗菌ペプチド。

態様157：前記ポリマーが、ポリエチレングリコールおよび/またはセルロースもしくは改質セルロースを含む、態様156に記載のペプチド。

態様158：態様1～103のいずれかに記載のターゲティングペプチドに結合されている、態様130～157のいずれかに記載の抗菌ペプチド。

態様159：薬学的に許容される担体中に態様1～158のいずれかに記載のペプチドを含む、薬学的組成物。

態様160：単位用量製剤として製剤されている、態様159に記載の組成物。

態様161：腹腔内投与、局所投与、経口投与、吸入投与、経皮投与、皮下デポー投与、および直腸投与からなる群より選択される様式による投与のために製剤されている、態様159に記載の組成物。

態様162：細菌または該細菌を含むバイオフィルムを、抗菌ペプチドおよび/または抗生物質および/またはポルフィリンもしくは他の光感受性物質に結合された態様1～103のいずれかに記載のターゲティングペプチドを含む組成物と接触させる段階；ならびに/または該細菌または該細菌を含むバイオフィルムを、態様130～157のいずれかに記載の抗菌ペプチドを含む組成物と接触させる段階を含む、該細菌を死滅させるかまたは該細菌の成長もしくは増殖を阻害する方法。

態様163：抗菌ペプチドおよび/または抗生物質および/またはポルフィリンもしくは他の光感受性物質に結合された態様1～103のいずれかに記載のターゲティングペプチドを含む組成物を、哺乳動物の口腔に投与する段階；ならびに/または、態様130～156のいずれかに記載の抗菌ペプチドを含む組成物を、該哺乳動物の口腔に投与する段階を含む、該哺乳動物におけるう歯の形成ならびに/または歯周病の発生率もしくは重症度を減少させるかまたは妨げる方法。

態様164：前記細菌もしくは前記バイオフィルムがヒトに存在し、かつ/または前記口腔がヒトの口腔である、態様162または163に記載の方法。

態様165：前記細菌または前記バイオフィルムが、ヒトの口腔内に存在する、態様164に記載の方法。

態様166：前記接触させる段階または前記口腔に投与する段階が、歯および/または歯肉を前記組成物と接触させることを含む、態様162～165のいずれかに記載の方法。

態様167：前記組成物が、態様130～157のいずれかに記載の抗菌ペプチドを含む、態様162～166のいずれかに記載の方法。

態様168：前記組成物が、抗菌ペプチドに結合された態様1～103のいずれかに記載のターゲティングペプチドを含む、態様162～166のいずれかに記載の方法。

態様169：前記ターゲティングペプチドが、表4に見られるアミノ酸配列を含むかまたは該アミノ酸配列からなる抗菌ペプチドに結合されている、態様168に記載の方法。

態様170：前記ターゲティングペプチドが、  
G2 KNLRIIRKG<sub>I</sub>I<sub>I</sub>KKY\* (SEQ ID NO:3), ノビスピリン G10 KNLRIIRKG<sub>I</sub>I<sub>I</sub>KKY<sub>G</sub>  
(SEQ ID NO:49), ノビスピリン T10 KNLRIIRK<sub>T</sub>I<sub>I</sub>KKY<sub>G</sub> (SEQ ID NO:50),  
ノビスピリン G7 KNLRRIGR<sub>K</sub>I<sub>I</sub>KKY<sub>G</sub> (SEQ ID NO:51), ノビスピリン T7  
KNLRRITR<sub>K</sub>I<sub>I</sub>KKY<sub>G</sub> (SEQ ID NO:52), オビスピリン KNLRIIRK<sub>I</sub>I<sub>I</sub>KKY<sub>G</sub>  
(SEQ ID NO:53), PGG GLLRRLRK<sub>K</sub>IGEIFKKY<sub>G</sub> (SEQ ID NO:54), プロテグリン-1  
RGGR<sub>R</sub>LCYCRRFCVCVGR\* (SEQ ID NO:55), K-1 GLGRVIGRLIKQIIWRR  
(SEQ ID NO:56), K-2 VYRKRKSILK<sub>I</sub>YAKLKGWH (SEQ ID NO:57), K-7  
NYRLVNAIFSKIFKKKFIKF (SEQ ID NO:58), K-8 KILKFLFKKVF (SEQ ID  
NO:59), K-9 FIRKFLKKWLL (SEQ ID NO:60), K-10 KLFKFLRKHLL (SEQ ID  
NO:61), K-11 KILKFLFKQVF (SEQ ID NO:62), K-12 KILKKLFKFVF (SEQ ID  
NO:63), K-13 GILKKLFTKVF (SEQ ID NO:64), K-14 LRKFLHKLF (SEQ ID  
NO:65), K-15 LRKNLRWLF (SEQ ID NO:66), K-16 FIRKFLQKLHL (SEQ ID  
NO:67), K-17 FTRKFLKFLHL (SEQ ID NO:68), K-18 KKFKKKFKVLKIL (SEQ ID  
NO:69), K-19 LLKLLKLKKLKF (SEQ ID NO:70), K-20 FLKFLKKFFKKLKY  
(SEQ ID NO:71), K-21 GWLKMFKKIIGKFGKF (SEQ ID NO:72), K-22  
GIFKKFVKILYKVQKL (SEQ ID NO:73), および B-33 FKKFWKWFRRF (SEQ ID NO:107)

からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むかまたは該アミノ酸配列からなる抗菌ペプチドに結合されている、態様168に記載の方法。

態様171：前記ターゲティングペプチドが、  
G2 KNLRIIRKG<sub>I</sub>I<sub>I</sub>KKY\* (SEQ ID NO:3), ノビスピリン G10 KNLRIIRKG<sub>I</sub>I<sub>I</sub>KKY<sub>G</sub>  
(SEQ ID NO:49), ノビスピリン T10 KNLRIIRK<sub>T</sub>I<sub>I</sub>KKY<sub>G</sub> (SEQ ID NO:50),  
ノビスピリン G7 KNLRRIGR<sub>K</sub>I<sub>I</sub>KKY<sub>G</sub> (SEQ ID NO:51), ノビスピリン T7  
KNLRRITR<sub>K</sub>I<sub>I</sub>KKY<sub>G</sub> (SEQ ID NO:52), オビスピリン KNLRIIRK<sub>I</sub>I<sub>I</sub>KKY<sub>G</sub>  
(SEQ ID NO:53), PGG GLLRRLRK<sub>K</sub>IGEIFKKY<sub>G</sub> (SEQ ID NO:54), プロテグリン-1  
RGGR<sub>R</sub>LCYCRRFCVCVGR\* (SEQ ID NO:55), および B-33 FKKFWKWFRRF (SEQ  
ID NO:107)

からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むかまたは該アミノ酸配列からなる抗菌ペプチドに結合されている、態様168に記載の方法。

態様172：前記ペプチドが、アミノ酸配列  
KLFKFLRKHLL (SEQ ID NO:61)もしくはFLKFLKKFFKKL<sub>K</sub> (SEQ ID NO:226)  
を含むかまたは該アミノ酸配列からなる抗菌ペプチドに結合されている、態様168に記載  
の方法。

態様173：前記ペプチドが、アミノ酸配列  
KNLRIIRKG<sub>I</sub>I<sub>I</sub>KKY (SEQ ID NO:3)  
を含むかまたは該アミノ酸配列からなる抗菌ペプチドに結合されている、態様168に記載  
の方法。

態様174：前記ターゲティングペプチドが、表5に見られるアミノ酸配列を含むかまたは

該アミノ酸配列からなるペプチドリンカーによって前記抗菌ペプチドに結合されている、態様162～173のいずれかに記載の方法。

態様175：前記ペプチドリンカーが、アミノ酸配列GGGを含むかまたは該アミノ酸配列からなる、態様174に記載の方法。

態様176：前記ターゲティングペプチドが、アミノ酸配列  
KNLRIIRKGHIIKKY (SEQ ID NO:3)

を含むかまたは該アミノ酸配列からなる抗菌ペプチドに結合されている、態様162に記載の方法。

態様177：細菌または細菌膜を、検出可能な標識に結合された態様1～103のいずれかに記載のターゲティングペプチドを含む組成物と接触させる段階；ならびに、該検出可能な標識を検出する段階であって、該検出可能な標識の量および/または位置が、該細菌および/または該細菌膜の存在の指標である、段階を含む、該細菌および/または該細菌膜を検出する方法。

態様178：前記検出可能な標識が、放射性標識、放射線不透過性標識、蛍光色素、蛍光タンパク質、酵素標識、比色標識、および量子ドットからなる群より選択される標識である、態様177に記載の方法。

態様179：光増感物質に結合された態様1～103のいずれかに記載のターゲティングペプチドを含む、組成物。

態様180：前記光増感物質が、ポルフィリン大環状分子、ポルフィリン、塩素、クラウンエーテル、アクリジン、アジン、フタロシアニン、シアニン、ククミン、ソラレン、およびペリレンキノノイドからなる群より選択される作用物質である、態様179に記載の組成物。

態様181：前記光増感物質が、図1～12のいずれかに示す作用物質である、態様179に記載の組成物。

態様182：前記光増感物質が、非ペプチドリンカーによって前記ターゲティングペプチドに結合されている、態様179に記載の組成物。

態様183：前記光増感物質が、ポリエチレングリコール(PEG)を含むリンカーによって前記ターゲティングペプチドに結合されている、態様179に記載の組成物。

態様184：前記光増感物質が、表5に見られる非ペプチドリンカーによって前記ターゲティングペプチドに結合されている、態様179に記載の組成物。

態様185：微生物またはバイオフィルムを、態様178～184のいずれかに記載の組成物と接触させる段階を含む、該微生物または該バイオフィルムの成長または増殖を阻害する方法。

態様186：態様178～184のいずれかに記載の組成物を哺乳動物の口腔に投与する段階を含む、該哺乳動物における歯の形成および/または歯周病の発生率もしくは重症度を減少させるかまたは妨げる方法。

態様187：前記微生物および/または前記バイオフィルムおよび/または前記組成物を光源に曝露する段階をさらに含む、態様185または186に記載の方法。

態様188：前記微生物が、細菌、酵母、真菌、原生動物、およびウイルスからなる群より選択される微生物である、態様185に記載の方法。

態様189：前記バイオフィルムが細菌バイオフィルムを含む、態様185に記載の方法。

態様190：前記バイオフィルムが、移植された医療装置上または移植可能な医療装置上のバイオフィルムである、態様185に記載の方法。

態様191：前記微生物または前記バイオフィルムが、口腔内の生物またはバイオフィルムである、態様185に記載の方法。

【0010】

定義

本明細書において用いられる「ペプチド」なる用語は、典型的には長さが2～約30、または約40、または約50、または約60、または約70残基の範囲の、アミノ酸残基のポリマーを意味する。ある特定の態様において、ペプチドは長さが約2、3、4、5、7、9、10、また

は11残基から約60、50、45、40、45、30、25、20、または15残基の範囲である。ある特定の態様において、ペプチドは長さが約8、9、10、11、または12残基から約15、20、または25残基の範囲である。ある特定の態様において、ペプチドを構成するアミノ酸残基は「L型」アミノ酸残基であるが、様々な態様において、「D」アミノ酸をペプチドに組み入れうることが理解される。ペプチドはアミノ酸ポリマーも含み、該アミノ酸ポリマーにおいて、1つまたは複数のアミノ酸残基は、対応する天然アミノ酸ならびに天然アミノ酸ポリマーに対応する天然アミノ酸の人工的化学類似体である。加えて、この用語は、ペプチド連結または他の「改変連結」(例えば、ペプチド結合が -エステル、-エステル、チオアミド、ホスホンアミド、カルボメート(carbomate)、ヒドロキシレートなどで置き換えられている場合(例えば、Spatola, (1983) *Chem. Biochem. Amino Acids and Proteins* 7: 267-357参照)、アミドが飽和アミンで置き換えられている場合(例えば、参照により本明細書に組み入れられるSkilesら、米国特許第4,496,542号、およびKaltenbronnら、(1990) Pp. 969-970、*Proc. 11th American Peptide Symposium, ESCOM Science Publishers, The Netherlands*など参照))によって連結されたアミノ酸にも適用される。

#### 【0011】

本明細書において用いられる「残基」なる用語は、天然、合成、または修飾アミノ酸を意味する。様々なアミノ酸類似体には、2-アミノアジピン酸、3-アミノアジピン酸、-アラニン(-アミノプロピオン酸)、2-アミノ酪酸、4-アミノ酪酸、ピペリジン酸、6-アミノカプロン酸、2-アミノヘプタン酸、2-アミノイソ酪酸、3-アミノイソ酪酸、2-アミノピメリン酸、2,4ジアミノ酪酸、デスモシン、2,2'-ジアミノピメリン酸、2,3-ジアミノプロピオン酸、n-エチルグリシン、n-エチルアスパラギン、ヒドロキシリジン、アロ-ヒドロキシリジン、3-ヒドロキシプロリン、4-ヒドロキシプロリン、イソデスモシン、アロ-イソロイシン、n-メチルグリシン、ザルコシン、n-メチルイソロイシン、6-n-メチルリジン、n-メチルバリン、ノルバリン、ノルロイシン、オルニチンなどが含まれるが、それらに限定されない。これらの修飾アミノ酸は例示であり限定を意図するものではない。

#### 【0012】

「-ペプチド」は、「アミノ酸」を含み、20個の標準的な生物学的アミノ酸などの場合の -炭素ではなく 炭素に結合したそれらのアミノ基を有する。唯一の一般的な天然アミノ酸は -アラニンである。

#### 【0013】

ペプトイドまたはN-置換グリシンは、ペプチド様物質の特異的なサブクラスである。それらは、それらの天然ペプチド対応物に密接に関連しているが、それらの側鎖が(天然アミノ酸において存在するような) -炭素に付加されているのではなく分子の主鎖に沿った窒素原子に付加されている点で化学的に異なる。

#### 【0014】

本明細書におけるペプチドに適用される「通常の」および「天然の」なる用語は、天然アミノ酸: Ala、Cys、Asp、Glu、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、およびTyrからのみ構築されるペプチドを意味する。本発明の化合物は、天然ペプチドの生物活性および/または特異性に関連する生物活性(例えば、抗菌活性)を誘発する場合、天然ペプチドに「対応する」。誘発された活性は、天然ペプチドのものと同じでもよい、それよりも大きくてよい、またはそれよりも小さくてもよい。一般に、そのようなペプトイドは、N-置換グリシン誘導体が元のアミノ酸と親水性、疎水性、極性などが似ている場合、N-置換グリシン誘導体によって天然アミノ酸が置き換えられている本質的に対応するモノマー配列を有すると考えられる。以下は例示的であるが、非限定的なN-置換グリシンの置き換えである: イソロイシン(Ile)の代わりにN-(1-メチルプロパ-1-イル)グリシン、バリン(Val)の代わりにN-(プロパ-2-イル)グリシン、フェニルアラニン(Phe)の代わりにN-ベンジルグリシン、セリン(Ser)の代わりにN-(2-ヒドロキシエチル)グリシンなど。ある特定の態様において、置換は「厳密」である必要はない。したがって、例えば、ある特定の態様において、N-(2-ヒドロキシエチル)グリシンをSer、Thr、Cys、および/またはMetの代わりとしてもよく; N-(2-メチ

ルプロパ-1-イル)グリシンをVal、Leu、および/またはIleの代わりとしてもよい。ある特定の態様において、N-(2-ヒドロキシエチル)グリシンは、N-(2-ヒドロキシエチル)グリシンの側鎖がSerよりもメチレン基1つ分長くかつヒドロキシ置換の位置がThrと異なるという構造的な相違にもかかわらず、ThrおよびSerの代わりに用いることができる。一般に、N-ヒドロキシアルキル置換グリシンを任意の極性アミノ酸の代わりに、N-ベンジル-またはN-アラルキル-置換グリシンを任意の芳香族アミノ酸(例えば、Phe、Trpなど)の代わりに、N-ブチルグリシンなどのN-アルキル-置換グリシンを任意の非極性アミノ酸(例えば、Leu、Val、Ileなど)の代わりに、およびN-(アミノアルキル)グリシン誘導体を任意の塩基性極性アミノ酸(例えば、LysおよびArg)の代わりに用いてもよい。

#### 【0015】

アミノ酸配列が本明細書において提供される場合、配列のL-アミノ酸型、D-アミノ酸型、またはアミノ酸型、ならびに、逆イソ型、反転イソ型、および逆-反転イソ型も企図される。加えて、保存的置換(例えば、結合ペプチドおよび/または抗菌ペプチドおよび/またはリンカーペプチドにおいて)が企図される。PEG、アルカン、エチレン架橋、エステル骨格、および他の骨格などの非タンパク質骨格も企図される。長さがアミノ酸約5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、または25個からペプチドの全長マイナスアミノ酸1個までの範囲の断片も企図され、断片は、全長ペプチドの少なくとも50%、好ましくは少なくとも60%、70%、または80%、より好ましくは少なくとも90%、95%、98%、99%、または少なくとも100%の活性(例えば、結合特異性および/または結合活性、抗菌活性など)を保持することが企図される。

#### 【0016】

ある特定の態様において、本明細書に記載の配列のいずれかを含むアミノ酸の保存的置換が企図される。様々な態様において、1つ、2つ、3つ、4つ、または5つの異なる残基が置換される。「保存的置換」なる用語は、分子の活性(例えば、抗菌活性および/または特異性)を実質的に変えないアミノ酸置換を反映するために用いられる。典型的には保存的アミノ酸置換は、類似の化学的性質(例えば、電荷または疎水性)を有する1つのアミノ酸から別のアミノ酸への置換を含む。ある特定の保存的置換には、親残基とは最小限異なる非標準(例えば、希少、合成など)アミノ酸によって標準アミノ酸が置き換えられている「類似体置換」が含まれる。アミノ酸類似体は、親の構造への十分な変化なしに標準アミノ酸から合成的に誘導されたと考えられる、異性体であるかまたは代謝物前駆体である。そのような「類似体置換」の例には、(1)Lys-Orn、(2)Leu-ノルロイシン、(3)Lys-Lys[TFA]、(4)Phe-Phe[Gly]、および(5)-アミノブチルグリシン-アミノヘキシリグリシンが含まれるが、それらに限定されず、Phe[gly]はフェニルグリシン(R基においてCH<sub>3</sub>構成要素ではなくHを有するPhe誘導体)を意味し、Lys[TFA]は負に荷電したイオン(例えば、TFA)がアミンR基に結合されているLysを意味する。他の保存的置換には「機能的置換」が含まれ、2つの残基の一般化学は、類似しており、天然ペプチドの機能を模倣または部分的に回復するのに十分であり得る。強い機能的置換には、(1)Gly/Ala、(2)Arg/Lys、(3)Ser/Tyr/Thr、(4)Leu/Ile/Val、(5)Asp/Glu、(6)Gln/Asn、および(7)Phe/Trp/Tyrが含まれるが、それらに限定されず、一方、他の機能的置換には(8)Gly/Ala/Pro、(9)Tyr/His、(10)Arg/Lys/His、(11)Ser/Thr/Cys、(12)Leu/Ile/Val/Met、および(13)Met/Lys(疎水性条件下での特別な場合)が含まれるが、それらに限定されない。様々な「広い保存的置換」には、アミノ酸が同じ生化学的または生物物理学的グループからの他のアミノ酸に置き換わる置換が含まれる。これは、基礎レベルの類似性であり、元の20個の天然アミノ酸を分類しようとして生じる。そのような置換には(1)非極性側鎖:Gly/Ala/Val/Leu/Ile/Met/Pro/Phe/Trp、および/または(2)非荷電極性側鎖Ser/Thr/Asn/Gln/Tyr/Cysが含まれる。ある特定の態様において、広いレベルの置換は、対置換としても起こり得る。例えば、任意の親水性中性対[Ser、Thr、Gln、Asn、Tyr、Cys] + [Ser、Thr、Gln、Asn、Tyr、Cys]は、電荷中性荷電対[Arg、Lys、His] + [Asp、Glu]で置き換えられてもよい。以下の6つのグループはそれぞれ、ある特定の態様において、互いに典型的保存的置換であるアミノ酸を含む:(1)アラニン(A)、

セリン(S)、トレオニン(T)；(2)アスパラギン酸(D)、グルタミン酸(E)；(3)アスパラギン(N)、グルタミン(Q)；(4)アルギニン(R)、リジン(K)、ヒスチジン(H)；(5)イソロイシン(I)、ロイシン(L)、メチオニン(M)、バリン(V)；および(6)フェニルアラニン(F)、チロシン(Y)、トリプトファン(W)。アミノ酸配列が本明細書において開示される場合、上記で同定した保存的置換の1つまたは複数を含むアミノ酸配列も企図される。

#### 【0017】

ある特定の態様において、本明細書に記載の配列のいずれかとの少なくとも80%、好ましくは少なくとも85%または90%、およびより好ましくは少なくとも95%または98%の配列同一性を含む、ターゲティングペプチド、抗菌ペプチド、および/またはSTAMPも企図される。「同一の」または「同一性」パーセントなる用語は、以下の配列比較アルゴリズムの1つを用いて、または目視検査により測定して、最大限一致するよう比較し、整列化させた場合に、同じものであるか、または同じものである指定のパーセンテージのアミノ酸残基を有する、2つまたはそれ以上の配列を意味する。本発明のペプチドに関して、配列同一性をペプチドの全長にわたって判定する。配列比較のために、典型的には1つの配列は基準配列とし、それに対して試験配列を比較する。配列比較アルゴリズムを用いる場合、試験および基準配列をコンピューターに入力し、必要があれば部分配列座標(subsequence coordinate)を指定し、配列アルゴリズムプログラムパラメーターを指定する。次いで、配列比較アルゴリズムは、指定されたプログラムパラメータに基づいて、基準配列に対する試験配列の配列同一性パーセントを計算する。例えば、Smith & Waterman (1981) *Adv. Appl. Math.* 2: 482の局所相同性アルゴリズムにより、Needleman & Wunsch (1970) *J. Mol. Biol.* 48: 443の相同性整列化アルゴリズムにより、Pearson & Lipman (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 85: 2444の類似性検索法により、これらのアルゴリズムのコンピューターによる実施(Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, WIのGAP、BESTFIT、FASTA、およびTFASTA)により、または目視検査により、比較のための最適な配列整列化を実施することができる。

#### 【0018】

ペプチドの抗菌活性に関して用いられる場合、「特異性」なる用語は、ペプチドが、他の関係のあるおよび/または無関係の微生物と比べて、特定の微生物種の成長および/もしくは増殖を、優先的に阻害することならびに/または死滅させることを示す。ある特定の態様において、優先的阻害または死滅は、標的種に対して少なくとも10%大きく(例えば、LD<sub>50</sub>が10%低く)、好ましくは少なくとも20%、30%、40%、または50%大きく、より好ましくは少なくとも2倍、少なくとも5倍、または少なくとも10倍大きい。

#### 【0019】

本明細書において用いられる状態を「処置すること」または「処置」は、状態の予防、状態の発生の開始もしくは速度の遅延、状態を発生するリスクの軽減、状態に関連する症状の発生の予防もしくは遅延、状態に関連する症状の軽減もしくは停止、状態の完全もしくは部分的退行の発生、またはそのいくつかの組み合わせを意味する。

#### 【0020】

「～から本質的になる」なる用語は、本明細書に記載の抗菌ペプチド(AMP)またはAMPモティーフに関して用いられる場合、実質的に基準ペプチドと同じかまたはそれよりも大きい抗菌活性および/または特異性を、ライブラリに含まれるペプチドまたはその変種、類似体、もしくは誘導体が有することを示す。ある特定の態様において、実質的に同じかまたはより大きい抗菌活性は、特定の細菌種(例えば、*S. ミュータンス*)に対して、基準ペプチドの少なくとも80%、好ましくは少なくとも90%、およびより好ましくは少なくとも95%の抗菌活性を示す。

#### 【0021】

「STAMP」なる用語は、特異的にターゲティングされた抗菌ペプチドを意味する。様々な態様において、STAMPは、1つまたは複数の抗菌部分(例えば、抗菌ペプチド(AMP))に結合された1つまたは複数のターゲティングペプチドを含む。MH-STAMPは、2つまたはそ

れ以上のターゲティングドメインを有するSTAMP（すなわち、マルチヘッド型STAMP）である。

**【0022】**

「単離した」、「精製した」、または「生物学的に純粋な」なる用語は、その天然状態で見出される、それに通常伴う構成要素を実質的または本質的に含まない材料を意味する。ペプチドの場合、単離した（天然）ペプチドは典型的には、細胞、組織、または生物中でそれに関連する構成要素を実質的に含まない。単離したなる用語は、ペプチドがファージディスプレイ中、酵母ディスプレイ中、または他のペプチドライブリ中で存在しないことも示す。

**[本発明1001]**

ストレプトコッカス・ミュータンス (Streptococcus mutans) に結合するターゲティングペプチドであって、アミノ酸配列

$X^1-X^2-F-R-X^5-X^6-X^7-R-X^9-X^{10}-X^{11}-X^{12}-X^{13}-X^{14}-X^{15}-X^{16}$

もしくは該アミノ酸配列の逆配列を含むかまたは該アミノ酸配列もしくは該アミノ酸配列の逆配列からなり、ここで、

$X^1$ が極性アミノ酸またはAであり；

$X^2$ がF、W、Q、A、またはその類似体であり；

$X^5$ が疎水性アミノ酸であり；

$X^6$ が疎水性アミノ酸、N、Q、またはその類似体であり；

$X^7$ が極性アミノ酸、A、F、またはその類似体であり；

$X^9$ が極性アミノ酸、A、またはその類似体であり；

$X^{10}$ が疎水性アミノ酸、Q、A、またはその類似体であり；

$X^{11}$ が疎水性アミノ酸であり；

$X^{12}$ がQ、A、またはその類似体であり；

$X^{13}$ が非極性アミノ酸であり；

$X^{14}$ が疎水性アミノ酸であり；

$X^{15}$ が非極性アミノ酸、N、S、D、またはその類似体であり；

$X^{16}$ が極性アミノ酸、F、A、またはその類似体であり；かつ

該ペプチドの長さがアミノ酸最大100個までに及ぶ、ターゲティングペプチド。

**[本発明1002]**

$X^1$ がAまたはTである、本発明1001のペプチド。

**[本発明1003]**

$X^2$ がF、W、Q、またはAである、本発明1001または1002のペプチド。

**[本発明1004]**

$X^2$ がFである、本発明1003のペプチド。

**[本発明1005]**

$X^5$ がL、A、またはその類似体である、本発明1001～1004のいずれかのペプチド。

**[本発明1006]**

$X^5$ がLである、本発明1005のペプチド。

**[本発明1007]**

$X^6$ がF、L、N、A、Q、またはその類似体である、本発明1001～1006のいずれかのペプチド。

**[本発明1008]**

$X^6$ が疎水性アミノ酸である、本発明1007のペプチド。

**[本発明1009]**

$X^6$ がFである、本発明1007のペプチド。

**[本発明1010]**

$X^7$ が極性アミノ酸、A、またはFである、本発明1001～1009のいずれかのペプチド。

**[本発明1011]**

$X^7$ が極性アミノ酸またはAである、本発明1010のペプチド。

[本発明1012]

X<sup>7</sup>がN、A、S、D、またはFである、本発明1010のペプチド。

[本発明1013]

X<sup>7</sup>がNまたはAである、本発明1010のペプチド。

[本発明1014]

X<sup>7</sup>がNである、本発明1010のペプチド。

[本発明1015]

X<sup>9</sup>が極性アミノ酸またはAである、本発明1001～1014のいずれかのペプチド。

[本発明1016]

X<sup>9</sup>がSまたはAである、本発明1015のペプチド。

[本発明1017]

X<sup>9</sup>がSである、本発明1015のペプチド。

[本発明1018]

X<sup>10</sup>が疎水性アミノ酸、Q、またはAである、本発明1001～1017のいずれかのペプチド。

[本発明1019]

X<sup>10</sup>が疎水性アミノ酸である、本発明1018のペプチド。

[本発明1020]

X<sup>10</sup>がF、L、またはその類似体である、本発明1019のペプチド。

[本発明1021]

X<sup>10</sup>がFである、本発明1019のペプチド。

[本発明1022]

X<sup>11</sup>がT、A、またはその類似体である、本発明1001～1021のいずれかのペプチド。

[本発明1023]

X<sup>11</sup>がTである、本発明1022のペプチド。

[本発明1024]

X<sup>12</sup>がQまたはAである、本発明1001～1023のいずれかのペプチド。

[本発明1025]

X<sup>12</sup>がQである、本発明1024のペプチド。

[本発明1026]

X<sup>13</sup>がP、A、またはその類似体である、本発明1001～1025のいずれかのペプチド。

[本発明1027]

X<sup>13</sup>がAである、本発明1026のペプチド。

[本発明1028]

X<sup>14</sup>がL、A、またはその類似体である、本発明1001～1027のいずれかのペプチド。

[本発明1029]

X<sup>14</sup>がLである、本発明1028のペプチド。

[本発明1030]

X<sup>15</sup>が非極性アミノ酸、N、S、またはDである、本発明1001～1029のいずれかのペプチド

。

[本発明1031]

X<sup>15</sup>がG、A、F、N、S、D、またはその類似体である、本発明1030のペプチド。

[本発明1032]

X<sup>15</sup>がGまたはAである、本発明1031のペプチド。

[本発明1033]

X<sup>16</sup>が極性アミノ酸、F、またはAである、本発明1001～1032のいずれかのペプチド。

[本発明1034]

X<sup>16</sup>が極性アミノ酸である、本発明1033のペプチド。

[本発明1035]

X<sup>16</sup>がK、Q、またはその類似体である、本発明1034のペプチド。

[本発明1036]

X<sup>16</sup>がKである、本発明1034のペプチド。

[本発明1037]

アミノ酸配列

TFFRLFNRSFTQALGK

を含まない、本発明1001～1036のいずれかのペプチド。

[本発明1038]

AFFRAFNRAFAQALAK (SEQ ID NO:5), TFFRAFARAFAQAAAK (SEQ ID NO:6), AFFRAFARAFAQALAK (SEQ ID NO:7), AFFRLFARAFAQAAAK (SEQ ID NO:8), TLFRLLNRSLTQALGK (SEQ ID NO:9), TFFRLFNRSFTQALFK (SEQ ID NO:10), TFFRLFNRSLTQALGK (SEQ ID NO:11), TFFRLFNRSFTQALNK (SEQ ID NO:12), AFFRAFARAFAQAAAK (SEQ ID NO:13),  
 AFFRAFNRAFAQAAAK (SEQ ID NO:14), TFFRLFNRSFTQALSK (SEQ ID NO:15), AFFRAFARSFAQAAAK (SEQ ID NO:16), AFFRAFARAFAQAAAGK (SEQ ID NO:17), AFFRAFARAFTQAAAK (SEQ ID NO:18),  
 TFFRLFNRSFTQALGQ (SEQ ID NO:19), TFFRLLNRSFTQALGK (SEQ ID NO:20), TWFRLFNRSFTQALGK (SEQ ID NO:21), AFFRAFARAFAQAFAK (SEQ ID NO:22), TQFRLFNRSFTQALGK (SEQ ID NO:23),  
 TFFRLFNRSFTQALDK (SEQ ID NO:24), TFFRLFNRSFTQALAK (SEQ ID NO:25), TFFRLFNRSFTQALGE (SEQ ID NO:26), TFFRLFSRSFTQALGK (SEQ ID NO:27), TFFRLFNRSFTQALGA (SEQ ID NO:28), TFFRLFDRSFTQALGK (SEQ ID NO:29), TFFRLFNRSFTQALGF (SEQ ID NO:30),  
 TFFRAFARSFTQAAAK (SEQ ID NO:31), TFFRLFARSFTQAAGK (SEQ ID NO:32), TFFRLFNRSFTQLK (SEQ ID NO:33), TFFRLFNRSFTQALGS (SEQ ID NO:34), TLFRLFNRSFTQALGK (SEQ ID NO:35), TFFRLNFRSFTQALGK (SEQ ID NO:36), TFFRLFNRSFTQALGK (SEQ ID NO:37), TFFRLFAAAFTQALGK (SEQ ID NO:38), TFFRLFNRSFTQALGK (SEQ ID NO:39),  
 TFFRLFNRSAAAALGK (SEQ ID NO:40), TFFRLFFRSNTQALGK (SEQ ID NO:41), TFFRLFNRSFTQPLGK (SEQ ID NO:42), TAFRLANRSATQALGK (SEQ ID NO:43), TFFRLFNRSFTQAAAA (SEQ ID NO:44), TFFRLQNRSFTQALGK (SEQ ID NO:45), TFFRLFNRSFTQALPK (SEQ ID NO:46),  
 TYYRLFNRSFTQALGK (SEQ ID NO:47), TFFRLF RSFTQALGK (SEQ ID NO:48), および TQFRLQNRSFTQALGK (SEQ ID NO:49)

からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、本発明1001のペプチド。

[本発明1039]

前記ペプチドのアミノ酸配列が前記配列の逆配列である、本発明1001～1038のいずれかのペプチド。

[本発明1040]

前記ペプチドの長さが、アミノ酸最大50個まで、またはアミノ酸最大25個まで、または

アミノ酸最大20個までに及ぶ、本発明1001～1039のいずれかのペプチド。

[本発明1041]

「L」ペプチドである、本発明1001～1040のいずれかのペプチド。

[本発明1042]

「D」ペプチドである、本発明1001～1040のいずれかのペプチド。

[本発明1043]

ペプチドである、本発明1001～1040のいずれかのペプチド。

[本発明1044]

化学合成された、本発明1001～1042のいずれかのペプチド。

[本発明1045]

検出可能な標識、ポルフィリンまたは他の光感受性物質、抗菌ペプチド、抗生物質、リガンド、脂質またはリポソーム、微生物の群集内で細胞外マトリックスを物理的に破壊する作用物質、およびポリマー粒子からなる群より選択されるエフェクター部分に結合されている、本発明1001～1044のいずれかのペプチド。

[本発明1046]

抗菌ペプチドに結合されている、本発明1045のペプチド。

[本発明1047]

表4に見られるアミノ酸配列を含むかまたは該アミノ酸配列からなる抗菌ペプチドに結合されている、本発明1046のペプチド。

[本発明1048]

G2 KNLRIIRKGIIHKY\* (SEQ ID NO:2), ノビスピリン

G10 KNLRIIRKGIIHKYG (SEQ ID NO:49), ノビスピリン T10

KNLRIIRKTIHKYG (SEQ ID NO:50), ノビスピリン G7

KNLRRIGRKIHKYG (SEQ ID NO:51), ノビスピリン T7

KNLRRITRKIHKYG (SEQ ID NO:52), オビスピリン KNLRIIRKIIHKYG (SEQ ID NO:53), PGG GLLRRLRKIGEIFKKYG (SEQ ID NO:54), プロテグリン-1

RGGRRLCYCRRRFCVCVGR\* (SEQ ID NO:55), K-1 GLGRVIGRLIKQIIWRR

(SEQ ID NO:56), K-2 VYRKRKSILKIYAKLKGWH (SEQ ID NO:57), K-7

NYRLVNAIFSKIFKKFKIF (SEQ ID NO:58), K-8 KILKFLFKKVF (SEQ ID

NO:59), K-9 FIRKFLKKWLL (SEQ ID NO:60), K-10 KLFKFLRKHLL (SEQ ID

NO:61), K-11 KILKFLFKQVF (SEQ ID NO:62), K-12 KILKFLFKVF (SEQ ID

NO:63), K-13 GILKKLFTKVF (SEQ ID NO:64), K-14 LRKFLHKLF (SEQ ID

NO:65), K-15 LRKNLRWLF (SEQ ID NO:66), K-16 FIRKFLQKLHL (SEQ ID

NO:67), K-17 FTRKFLKFLHL (SEQ ID NO:68), K-18 KKFKFKVLKIL (SEQ ID

NO:69), K-19 LLKLLKLKKLKF (SEQ ID NO:70), K-20 FLKFLKKFFKKLKY

(SEQ ID NO:71), K-21 GWLKMFKKIIGKFGKF (SEQ ID NO:72), K-22

GIFKKFVKILYKVQKL (SEQ ID NO:73), および B-33 FKKFWKWFRRF (SEQ ID

NO:107)

からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むかまたは該アミノ酸配列からなる抗菌ペプチドに結合されている、本発明1046のペプチド。

[本発明1049]

前記抗菌ペプチドが「L」ペプチドである、本発明1046～1048のいずれかのペプチド。

[本発明1050]

前記抗菌ペプチドが「D」ペプチドである、本発明1046～1048のいずれかのペプチド。

[本発明1051]

前記抗菌ペプチドがペプチドである、本発明1046～1048のいずれかのペプチド。

[本発明1052]

前記ターゲティングペプチドが、前記エフェクターに化学的にコンジュゲートされている、本発明1001～1051のいずれかのペプチド。

[本発明1053]

前記ターゲティングペプチドが、リンカーを介して前記エフェクターに化学的にコンジュゲートされている、本発明1052のペプチド。

[本発明1054]

前記ターゲティングペプチドが、ポリエチレングリコール(PEG)を含むリンカーを介してまたは表5に見られる非ペプチドリンカーを介して、前記エフェクターに化学的にコンジュゲートされている、本発明1053のペプチド。

[本発明1055]

前記ターゲティングペプチドが、前記エフェクターに直接(すなわち、リンカーなしに)結合されている、本発明1001～1051のいずれかのペプチド。

[本発明1056]

前記ターゲティングペプチドが、ペプチド連結を介して前記エフェクターに結合されている、本発明1001～1051のいずれかのペプチド。

[本発明1057]

前記エフェクターが抗菌ペプチドを含み、かつ前記構築物が融合タンパク質である、本発明1056のペプチド。

[本発明1058]

前記ターゲティングペプチドが、表5に見られるアミノ酸配列を含むかまたは該アミノ酸配列からなるペプチドリンカーによって前記エフェクターに結合されている、本発明1056または1057のペプチド。

[本発明1059]

前記ペプチドリンカーが、アミノ酸配列GGGを含むかまたは該アミノ酸配列からなる、本発明1058のペプチド。

[本発明1060]

末端保護基を有しない、本発明1001～1059のいずれかのペプチド。

[本発明1061]

前記ターゲティングペプチド、または前記エフェクター部分に結合された該ターゲティングペプチドを含む構築物が、1つまたは複数の保護基を有する、本発明1001～1059のいずれかのペプチド。

[本発明1062]

前記1つまたは複数の保護基が、アセチル、アミド、3～20個の炭素アルキル基、Fmoc、Tboc、9-フルオレンアセチル基、1-フルオレンカルボキシル基、9-フロレンカルボキシル基、9-フルオレノン-1-カルボキシル基、ベンジルオキシカルボニル、キサンチル(Xan)、トリチル(Trt)、4-メチルトリチル(Mtt)、4-メトキシトリチル(Mmt)、4-メトキシ-2,3,6-トリメチル-ベンゼンスルホニル(Mtr)、メシチレン-2-スルホニル(Mts)、4,4-ジメトキシベンズヒドリル(Mbh)、トシリル(Tos)、2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマシン-6-スルホニル(Pmc)、4-メチルベンジル(MeBzl)、4-メトキシベンジル(MeOBzl)、ベンジルオキシ(BzI0)、ベンジル(BzI)、ベンゾイル(Bz)、3-ニトロ-2-ピリジンスルフェニル(Npys)、1-(4,4-ジメンチル-2,6-ジアキソシクロヘキシリデン)エチル(Dde)、2,6-ジクロロベンジル(2,6-DiCl-Bzl)、2-クロロベンジルオキシカルボニル(2-Cl-Z)、2-ブロモベンジルオキシカルボニル(2-Br-Z)、ベンジルオキシメチル(Bom)、t-ブトキシカルボニル(Boc)、シクロヘキシリオキシ(cHxO)、t-ブトキシメチル(Bum)、t-ブトキシ(tBuO)、t-ブチル(tBu)、およびトリフルオロアセチル(TFA)から

なる群より独立して選択される、本発明1061のペプチド。

[本発明1063]

前記ターゲティングペプチド、または前記エフェクター部分に結合された該ターゲティングペプチドが、カルボキシル末端および/またはアミノ末端に保護基を含む、本発明1061のペプチド。

[本発明1064]

前記カルボキシル末端がアミド化されている、本発明1063のペプチド。

[本発明1065]

前記構築物が、血清半減期を延長させるためにポリマーで官能基化されている、本発明1001～1064のいずれかのペプチド。

[本発明1066]

前記ポリマーが、ポリエチレングリコールおよび/またはセルロースもしくは改質セルロースを含む、本発明1065のペプチド。

[本発明1067]

長さがアミノ酸最大100個までに及ぶ抗菌ペプチドであって、  
FIGAIARLLSKIFGKR (SEQ ID NO:228),

GIFSKLAGKKIKNLLISG (SEQ ID NO:229), GIFSKLAGKKIKNLLISGLKG (SEQ

ID NO:230), GLFSKFGVKGIKNFLIKGVK (SEQ ID NO:231),

KAYSTPRCKGLFRALMCWL (SEQ ID NO:232), KIFGAIWPLALGALKNLIK

(SEQ ID NO:233), GWGSFFKKAAHVGKHVGKAALTHYL (SEQ ID NO:234),

RGLRRLGRKIAHGVKKYG (SEQ ID NO:235),

RGLRRLGRKIAHGVKKYGPPTVLRIIRIAG (SEQ ID NO:236),

KIAHGVKKYGPPTVLRIIR (SEQ ID NO:237),

LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLVPRTES (SEQ ID NO:238),

FLPLIGRVLSGIL (SEQ ID NO:239), IGKFLKKAKKFGKAFVKILKK (SEQ ID

NO:240), GKFLKKAKKFGKAFVKIL (SEQ ID NO:241), WFLKFLKKFFKKLKY

(SEQ ID NO:242), RGLRRLGRKIAHGVKKY (SEQ ID NO:243),

LLGDFFRKSKEKI (SEQ ID NO:244), およびILRWPWWPWRRK (SEQ ID NO:245)からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むかまたは該アミノ酸配列からなる、抗菌ペプチド。

[本発明1068]

前記ペプチドの長さが、最大アミノ酸50個までまたは最大アミノ酸40個までに及ぶ、本発明1067の抗菌ペプチド。

[本発明1069]

1つまたは複数の保護基を有する、本発明1067または1068の抗菌ペプチド。

[本発明1070]

前記1つまたは複数の保護基が、アセチル、アミド、3～20個の炭素アルキル基、Fmoc、Tboc、9-フルオレンアセチル基、1-フルオレンカルボキシル基、9-フロレンカルボキシル基、9-フルオレノン-1-カルボキシル基、ベンジルオキシカルボニル、キサンチル(Xan)、トリチル(Trt)、4-メチルトリチル(Mtt)、4-メトキシトリチル(Mmt)、4-メトキシ-2,3,6-トリメチル-ベンゼンスルホニル(Mtr)、メシチレン-2-スルホニル(Mts)、4,4-ジメトキシベンズヒドリル(Mbh)、トシリル(Tos)、2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマシン-6-スルホニル(Pmc)、4-メチルベンジル(MeBzl)、4-メトキシベンジル(MeOBzl)、ベンジルオキシ(BzO)、ベンジル(Bzl)、ベンゾイル(Bz)、3-ニトロ-2-ピリジンスルフェニル(Npys)、1-(4,4-ジメンチル-2,6-ジアキソシクロヘキシリデン)エチル(D

de)、2,6-ジクロロベンジル(2,6-DiCl-BzI)、2-クロロベンジルオキシカルボニル(2-Cl-Z)、2-ブロモベンジルオキシカルボニル(2-Br-Z)、ベンジルオキシメチル(Bom)、t-ブトキシカルボニル(Boc)、シクロヘキシリオキシ(cHxO)、t-ブトキシメチル(Bum)、t-ブトキシ(tBuO)、t-ブチル(tBu)、およびトリフルオロアセチル(TFA)からなる群より独立して選択される、本発明1069の抗菌ペプチド。

[本発明1071]

カルボキシル末端および/またはアミノ末端に保護基を含む、本発明1069の抗菌ペプチド。

[本発明1072]

前記ペプチドのカルボキシル末端がアミド化されている、本発明1071の抗菌ペプチド。

[本発明1073]

血清半減期を延長させるためにポリマーで官能基化されている、本発明1067～1072のいずれかの抗菌ペプチド。

[本発明1074]

本発明1001～1043のいずれかのターゲティングペプチドに結合されている、本発明1067～1073のいずれかの抗菌ペプチド。

[本発明1075]

薬学的に許容される担体中に本発明1001～1074のいずれかのペプチドを含む、薬学的組成物。

[本発明1076]

単位用量製剤として製剤されている、本発明1075の組成物。

[本発明1077]

腹腔内投与、局所投与、経口投与、吸入投与、経皮投与、皮下デポー投与、および直腸投与からなる群より選択される様式による投与のために製剤されている、本発明1075の組成物。

[本発明1078]

細菌または該細菌を含むバイオフィルムを、抗菌ペプチドおよび/または抗生物質におよび/またはポルフィリンもしくは他の光感受性物質に結合された本発明1001～1043のいずれかのターゲティングペプチドを含む組成物と接触させる段階；ならびに/または該細菌または該細菌を含むバイオフィルムを、本発明1067～1073のいずれかの抗菌ペプチドを含む組成物と接触させる段階

を含む、該細菌を死滅させるかまたは該細菌の成長もしくは増殖を阻害する方法。

[本発明1079]

抗菌ペプチドおよび/または抗生物質および/またはポルフィリンもしくは他の光感受性物質に結合された本発明1001～1043のいずれかのターゲティングペプチドを含む組成物を、哺乳動物の口腔に投与する段階；ならびに/または

本発明1067～1073のいずれかの抗菌ペプチドを含む組成物を、該哺乳動物の口腔に投与する段階

を含む、該哺乳動物における歯の形成ならびに/または歯周病の発生率もしくは重症度を減少させるかまたは妨げる方法。

[本発明1080]

前記細菌もしくは前記バイオフィルムがヒトに存在し、かつ/または前記口腔がヒトの口腔である、本発明1078または1079の方法。

[本発明1081]

前記細菌または前記バイオフィルムがヒトの口腔内に存在する、本発明1080の方法。

[本発明1082]

前記接触させる段階または前記口腔に投与する段階が、歯および/または歯肉を前記組成物と接触させることを含む、本発明1078～1081のいずれかの方法。

[本発明1083]

前記組成物が、本発明1067～1073のいずれかの抗菌ペプチドを含む、本発明1078～1082

のいずれかの方法。

[本発明1084]

前記組成物が、抗菌ペプチドに結合された本発明1001～1043のいずれかのターゲティングペプチドを含む、本発明1078～1082のいずれかの方法。

[本発明1085]

前記ターゲティングペプチドが、表4に見られるアミノ酸配列を含むかまたは該アミノ酸配列からなる抗菌ペプチドに結合されている、本発明1084の方法。

[本発明1086]

前記ターゲティングペプチドが、  
G2 KNLRIIRKGIGHIKKY\* (SEQ ID

NO:2), ノビスピリン G10 KNLRIIRKGIGHIKKYG (SEQ ID NO:49), ノビスピリン T10  
KNLRIIRKTIHIIKKYG (SEQ ID NO:50), ノビスピリン G7  
KNLRRIGRKIIHIIKKYG (SEQ ID NO:51), ノビスピリン T7  
KNLRRITRKIIHIIKKYG (SEQ ID NO:52), オビスピリン KNLRIIRKIIHIIKKYG  
(SEQ ID NO:53), PGG GLLRRLRKIGEIFKKYG (SEQ ID NO:54), プロテグリン-1  
RGGRLCYCRRRFCVCVGR\* (SEQ ID NO:55), K-1 GLGRVIGRLIKQIIWRR  
(SEQ ID NO:56), K-2 VYRKRSILKIYAKLKGWH (SEQ ID NO:57), K-7  
NYRLVNAIFSKIFKKKFIKF (SEQ ID NO:58), K-8 KILKFLFKKVF (SEQ ID  
NO:59), K-9 FIRKFLKKWLL (SEQ ID NO:60), K-10 KLFKFLRKHLL (SEQ ID  
NO:61), K-11 KILKFLFKQVF (SEQ ID NO:62), K-12 KILKKLFKFVF (SEQ ID  
NO:63), K-13 GILKKLFTKVF (SEQ ID NO:64), K-14 LRKFLHKLF (SEQ ID  
NO:65), K-15 LRKNLRLWLF (SEQ ID NO:66), K-16 FIRKFLQKLHL (SEQ ID  
NO:67), K-17 FTRKFLKFLHL (SEQ ID NO:68), K-18 KKFKKKFKVLKIL (SEQ ID  
NO:69), K-19 LLKLLKLKKLKF (SEQ ID NO:70), K-20 FLKFLKKFFKKLKY  
(SEQ ID NO:71), K-21 GWLKMFKKIIGKFGKF (SEQ ID NO:72), K-22  
GIFKKFVKILYKVQKL (SEQ ID NO:73), および B-33 FKKFWKWFRRF (SEQ ID  
NO:107)

からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むかまたは該アミノ酸配列からなる抗菌ペプチドに結合されている、本発明1084の方法。

[本発明1087]

前記ターゲティングペプチドが、表5に見られるアミノ酸配列を含むかまたは該アミノ酸配列からなるペプチドリンカーによって前記抗菌ペプチドに結合されている、本発明1078～1086のいずれかの方法。

[本発明1088]

前記ペプチドリンカーが、アミノ酸配列GGGを含むかまたは該アミノ酸配列からなる、本発明1087の方法。

[本発明1089]

細菌または細菌膜を、検出可能な標識に結合された本発明1001～1043のいずれかのターゲティングペプチドを含む組成物と接触させる段階；ならびに

該検出可能な標識を検出する段階であって、該検出可能な標識の量および/または位置が、該細菌および/または該細菌膜の存在の指標である、段階  
を含む、該細菌および/または該細菌膜を検出する方法。

[本発明1090]

前記検出可能な標識が、放射性標識、放射線不透過性標識、蛍光色素、蛍光タンパク質、酵素標識、比色標識、および量子ドットからなる群より選択される標識である、本発明1089の方法。

[本発明1091]

光増感物質に結合された本発明1001～1043のいずれかのターゲティングペプチドを含む、組成物。

[本発明1092]

前記光増感物質が、ポルフィリン大環状分子、ポルフィリン、塩素、クラウンエーテル、アクリジン、アジン、フタロシアニン、シアニン、ククミン、ソラレン、およびペリレンキノノイドからなる群より選択される作用物質である、本発明1091の組成物。

[本発明1093]

前記光増感物質が、図1～12のいずれかに示す作用物質である、本発明1091の組成物。

[本発明1094]

前記光増感物質が、非ペプチドリンカーによって前記ターゲティングペプチドに結合されている、本発明1091の組成物。

[本発明1095]

前記光増感物質が、ポリエチレングリコール(PEG)を含むリンカーによってまたは表5に見られる非ペプチドリンカーによって、前記ターゲティングペプチドに結合されている、本発明1091の組成物。

[本発明1096]

微生物またはバイオフィルムを、本発明1090～1095のいずれかの組成物と接触させる段階を含む、該微生物または該バイオフィルムの成長または増殖を阻害する方法。

[本発明1097]

本発明1090～1095のいずれかの組成物を哺乳動物の口腔に投与する段階を含む、該哺乳動物における歯の形成および/または歯周病の発生率もしくは重症度を減少させるかまたは妨げる方法。

[本発明1098]

前記微生物および/または前記バイオフィルムおよび/または前記組成物を光源に曝露する段階をさらに含む、本発明1096または1097の方法。

[本発明1099]

前記微生物が、細菌、酵母、真菌、原生動物、およびウイルスからなる群より選択される微生物である、本発明1096の方法。

[本発明1100]

前記バイオフィルムが細菌バイオフィルムを含む、本発明1096の方法。

[本発明1101]

前記バイオフィルムが、移植された医療装置上または移植可能な医療装置上のバイオフィルムである、本発明1096の方法。

[本発明1102]

前記微生物または前記バイオフィルムが、口腔内の微生物またはバイオフィルムである、本発明1096の方法。

【0023】

様々な態様において、表1に示すアミノ酸略号を本明細書で用いる。

【0024】

(表1)アミノ酸略号

略号		
名称	3 文字	1 文字
アラニン	Ala	A
βアラニン (NH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COOH)	βAla	
アルギニン	Arg	R
アスパラギン	Asn	N
アスパラギン酸	Asp	D
システイン	Cys	C
グルタミン酸	Glu	E
グルタミン	Gln	Q
グリシン	Gly	G
ヒスチジン	His	H
ホモセリン	Hse	-
イソロイシン	Ile	I
ロイシン	Leu	L
リジン	Lys	K
メチオニン	Met	M
メチオニンスルホキシド	Met (O)	-
メチオニンメチルスルホニウム	Met (S-Me)	-
ノルロイシン	Nle	-
フェニルアラニン	Phe	F
プロリン	Pro	P
セリン	Ser	S
トレオニン	Thr	T
トリプトファン	Trp	W
チロシン	Tyr	Y
バリン	Val	V
ε-アミノカプロン酸 (NH <sup>2</sup> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -COOH)	Ahx	J
アミノブタン酸 (NH <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH)	gAbu	
テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸		O
(N(ε)-トリフルオロアセチル)リジン		K[TFA]
α-アミノイソ酪酸	Aib	B

## 【図面の簡単な説明】

## 【0025】

【図1】部分および/または抗菌エフェクターとしての使用に適した、いくつかの例示的なポルフィリン（化合物92～99）を示す。

【図2】ターゲティング部分および/または抗菌エフェクターとしての使用に適した、いくつかの例示的なポルフィリン（化合物100～118）を示す。

【図3】ターゲティング部分および/または抗菌エフェクターとしての使用に適した、いくつかの例示的なポルフィリン（特にフタロシアニン）（化合物119～128）を示す。

【図4】抗菌エフェクターとしての使用に適した、2つのフタロシアニン、モナストラルファーストブルーB (Monoastral Fast Blue B) およびモナストラルファーストブルーG (Monoastral Fast Blue G) の構造を例示する。

【図5】本明細書に記載の組成物および方法における抗菌エフェクターとしての使用に適した、ある特定のアジン光感受性物質を例示する。

【図6】本明細書に記載の組成物および方法における抗菌エフェクターとしての使用に適

した、例示的なシアニンを示す。

【図7】本明細書に記載の組成物および方法における抗菌エフェクターとしての使用に適した、例示的なソラレン（アンゲリシン）光感受性物質を示す。

【図8】本明細書に記載の組成物および方法における抗菌エフェクターとしての使用に適した、例示的なヒペリシンおよびペリレンキノノイド色素を示す。

【図9】本明細書に記載の組成物および方法における抗菌エフェクターとしての使用に適した、例示的なアクリジンを示す。

【図10】アクリジン、ローズベンガルの構造を例示する。

【図11】本明細書に記載の組成物および方法における抗菌エフェクターとしての使用に適した、様々なクラウンエーテルを例示する。

【図12】クミンの構造を例示する。

【図13】ターゲティングペプチド（SEQ ID NO:1）にカップリングされたポルフィリンを含む、ターゲティングされた光活性化ポルフィリンの一例を示す。

【図14】本明細書に記載のキメラ構築物のいくつかの例示的な配置を模式的に示す。A：リンカー/スペーサーLによって1つのエフェクターE1に結合された1つのターゲティングペプチドT1を示し、ある特定の態様において、Lは省略してもよい。B：互いに直接結合され、リンカーLによって1つのエフェクターE1に結合された、複数のターゲティングペプチドT1、T2、T3を示す。様々な態様において、T1、T2、およびT3は、融合タンパク質中のドメインであり得る。C：リンカーLによって互いに結合され、リンカーLによって1つのエフェクターE1に結合された、複数のターゲティングペプチドT1、T2、T3を示す。様々な態様において、T1、T2、およびT3は、融合タンパク質中のドメインであり得る。D：互いに直接連結された複数のエフェクターE1、E2、およびE3に、リンカーLによって結合された1つのターゲティングペプチドT1を示す。E：リンカーLによって互いに連結された複数のエフェクターE1、E2、およびE3に、リンカーLによって結合された1つのターゲティングペプチドT1を示す。F：互いに直接連結され、リンカーLによって互いに連結された複数のエフェクターにリンカーLによって連結された、複数のターゲティングペプチドを示す。G：リンカーLによって互いに連結され、リンカーLによって互いに連結された複数のエフェクターにリンカーLによって連結された、複数のターゲティングペプチドを示す。様々な態様において、T1、T2、およびT3、ならびに/またはE1、E2、およびE3は、融合タンパク質中のドメインであり得る。H：複数のターゲティングペプチドが1つのエフェクターに連結されている、分枝配置を示す。I：複数のターゲティングペプチドが複数のエフェクターに連結されている、二重分枝配置を示す。J：複数のターゲティングペプチドが複数のエフェクターに連結され、エフェクターが直鎖配置で互いに連結されている、分枝配置を示す。これらの例示的であるが、非限定的態様のいずれかにおいて、1つまたは複数のリンカーは除去してもよく、ターゲティングペプチドは1つまたは複数のエフェクターに直接連結されうる。

【発明を実施するための形態】

【0026】

詳細な説明

様々な態様において、結合する（例えば、微生物（例えば、細菌、真菌、酵母など）に優先的および/または特異的に結合する）ターゲティングペプチドを提供する。1つまたは複数のそのようなターゲティングペプチドは、1つまたは複数の「エフェクター部分」（例えば、検出可能な標識、ポルフィリンまたは他の光感受性物質、抗菌ペプチド、抗生物質、リガンド、脂質またはリポソーム、微生物の群集内で細胞外マトリックスを物理的に破壊する作用物質、およびポリマー粒子など）に結合して、エフェクターを標的（例えば、細菌、細菌を含むバイオフィルムなど）に送達することができるキメラ部分を提供することができる。ある特定の態様において、ターゲティングペプチドを抗菌ペプチド（AMP）に結合（直接またはリンカーを通じて）し、それにより抗菌ペプチドに対する特異性/選択性を提供する。そのような構成物は特異的にターゲティングされた抗菌ペプチドすなわち「STAMP」と呼んでもよい。

## 【0027】

様々な態様において、ターゲティングペプチドには、特定の微生物（例えば、S. ミュータンス）を優先的に結合させるペプチドが含まれるが、それらに限定されない。

## 【0028】

特に、ストレプトコッカス・ミュータンスを結合させるある特定の好ましいターゲティングペプチドは、アミノ酸配列

$X^1-X^2-F-R-X^5-X^6-X^7-R-X^9-X^{10}-X^{11}-X^{12}-X^{13}-X^{14}-X^{15}-X^{16}$  (SEQ ID NO:1)

もしくは該アミノ酸配列の逆配列を含むかまたは該アミノ酸配列もしくは該アミノ酸配列の逆配列からなり、 $X^1$ が極性アミノ酸またはAであり； $X^2$ がF、W、Q、A、またはその類似体であり； $X^5$ が疎水性アミノ酸であり； $X^6$ が疎水性アミノ酸、N、Q、またはその類似体であり； $X^7$ が極性アミノ酸、A、F、またはその類似体であり； $X^9$ が極性アミノ酸、A、またはその類似体であり； $X^{10}$ が疎水性アミノ酸、Q、A、またはその類似体であり； $X^{11}$ が疎水性アミノ酸であり； $X^{12}$ がQ、A、またはその類似体であり； $X^{13}$ が非極性アミノ酸であり； $X^{14}$ が疎水性アミノ酸であり； $X^{15}$ が非極性アミノ酸、N、S、D、またはその類似体であり； $X^{16}$ が極性アミノ酸、F、A、またはその類似体であり；かつ該ペプチドの長さがアミノ酸最大100個までに及ぶ。ペプチドは、C16のアミノ酸配列

(TFFRLFNRSFTQALGK (SEQ ID NO:2))

を含まないかまたは該アミノ酸からならない。

## 【0029】

ある特定の態様において、 $X^1$ は極性アミノ酸もしくはAであり、かつある特定の態様において、AもしくはTであり；かつ/または $X^2$ はF、W、Q、Aであり、かつある特定の態様において、Fであり；かつ/または $X^5$ は疎水性アミノ酸であり、ある特定の態様において、LもしくはAであり；かつある特定の態様において、Lであり；かつ/または $X^6$ は疎水性アミノ酸、NもしくはQであり、ある特定の態様において、F、L、N、A、もしくはQであり；ある特定の態様において、疎水性であり；かつある特定の態様において、Fであり；かつ/または $X^7$ は極性アミノ酸、A、もしくはFであり；ある特定の態様において、極性アミノ酸もしくはAであり；ある特定の態様において、N、A、S、D、もしくはFであり；ある特定の態様において、NもしくはAであり、かつある特定の態様において、Nであり；かつ/または $X^9$ は極性アミノ酸もしくはAであり、ある特定の態様において、SもしくはAであり、かつある特定の態様において、好ましくはSであり；かつ/または $X^{10}$ は疎水性アミノ酸、Q、もしくはAであり、ある特定の態様において、疎水性アミノ酸であり、ある特定の態様において、FもしくはLであり、かつある特定の態様において、Fであり； $X^{11}$ は疎水性アミノ酸であり、ある特定の態様において、TもしくはAであり、かつある特定の態様において、Tであり；かつ/または $X^{12}$ はQもしくはAであり、かつある特定の態様において、Qであり；かつ/または $X^{13}$ は非極性アミノ酸であり、ある特定の態様において、PもしくはAであり、かつある特定の態様において、好ましくはAであり；かつ/または $X^{14}$ は疎水性アミノ酸であり、ある特定の態様において、LもしくはAであり、かつある特定の態様において、Lであり；かつ/または $X^{15}$ は非極性アミノ酸、N、S、もしくはDであり、ある特定の態様において、GもしくはAであり；かつ/または $X^{16}$ は極性アミノ酸、F、もしくはAであり、ある特定の態様において、極性アミノ酸であり、ある特定の態様において、KもしくはQであり、かつある特定の態様において、Kである。

## 【0030】

ある特定の態様において、ターゲティングペプチドは、表1に示すアミノ酸配列の1つまたは複数を含む。

## 【0031】

(表2) S. ミュータンスターゲティングペプチド。抗バイオフィルム活性レベル (S. ミュータンスの残存生存率 %) を、GGGリンカーによって抗菌ペプチド

(KNLRIIRKGIGIHKKY (SEQ ID NO:3))

に結合されたターゲティングペプチドを含む構築物について示す。同じ抗菌ペプチドおよ

びGGGリンカーを含むC16G2構築物

(TFFRLFNRSFTQALGK GGGKNLRIIRKGHIKKY(NH2) (SEQ ID NO:4))

は同じアッセイ法において5~18%の残存活性を示したことに留意のこと。

名称	アミノ酸配列	SEQ ID NO	残存 生存率%
C16AG2 (N7,L14)	AFFRAFNRAFAQALAK	5	16
C16AG2 (T1)	TFFRAFARAFAQAAAK	6	18
C16AG2 (L14)	AFFRAFARAFAQALAK	7	20
C16AG2 (L5)	AFFRLFARAFAQAAAK	8	21
F2F6F10- L2L6L10_C16G2	TLFRLLNRSLTQALGK	9	26
G15-F15_C16G2	TFFRLFNRSFTQALFK	10	29
F10-L10_C16G2	TFFRLFNRSLTQALGK	11	30
G15-N15_C16G2	TFFRLFNRSFTQALNK	12	30
C16AG2	AFFRAFARAFAQAAAK	13	30
C16AG2 (N7)	AFFRAFNRAFAQAAAK	14	34
G15-S15_C16G2	TFFRLFNRSFTQALSK	15	37
C16AG2 (S9)	AFFRAFARSFAQAAAK	16	38
C16AG2 (G15)	AFFRAFARAFAQAAAGK	17	38
C16AG2 (T11)	AFFRAFARAFTQAAAK	18	39
K16-Q16_C16G2	TFFRLFNRSFTQALGQ	19	42
F6-L6_C16G2	TFFRLLNRSFTQALGK	20	43

F2-W2_C16G2	TWFRLFNRNSFTQALGK	21	45
C16AG2 (F14)	AFFRAFARAFAQAFAK	22	46
F2 ~ Q2_C16G2	TQFRLFNRNSFTQALGK	23	47
G15-D15_C16G2	TFFRLFNRNSFTQALDK	24	47
G15-A15_C16G2	TFFRLFNRNSFTQALAK	25	47
K16-E16_C16G2	TFFRLFNRNSFTQALGE	26	48
N7-S7_C16G2	TFFRLFNRNSFTQALGK	27	50
K16-A16_C16G2	TFFRLFNRNSFTQALGA	28	51
N7-D7_C16G2	TFFRLFDRSFTQALGK	29	52
K16-F16_C16G2	TFFRLFNRNSFTQALGF	30	53
C16AG2 (T1,S9,T11)	TFFRAFARSFTQAAAK	31	56
C16AG2 (T1,L5,S9,T11,G15)	TFFRLFARSFTQAAGK	32	57
ΔA13_ΔG15_C16G2	TFFRLFNRNSFTQ L K	33	57
K16-S16_C16G2	TFFRLFNRNSFTQALGS	34	59
F2-L2_C16G2	TLFRLFNRNSFTQALGK	35	63
N7-F6 / N21-I24	TFFRLNFRSFTQALGK	36	65
F10 ~ Q10_C16G2	TFFRLFNRNSQTQALGK	37	73
スキャン(Scan)-16	TFFRLFAAAFTQALGK	38	73
スキャン-24	TFFRLFNRNSFTQALGK**	2	75
スキャン-17	TFFRLFNRSAAAALGK	39	76
N7-F10 / N21-I32	TFFRLFFRSNTQALGK***	40	76
スキャン-22	TFFRLFNRNSFTQPLGK	41	77
F2/6/10-A2/6/10_C16G2	TAFRLANRSATQALGK	42	78
スキャン-18	TFFRLFNRNSFTQAAAA	43	78
F6 ~ Q6_C16G2	TFFRLQNRNSFTQALGK	44	79
スキャン-23	TFFRLFNRNSFTQALPK	45	79
TFF-TYY_C16G2	TYYRLFNRNSFTQALGK	46	80
ΔN7_C16G2	TFFRLF RSFTQALGK	47	84
F7/11/15 sub Q_C16G2	TQFRLQNRNSQTQALGK	48	93

【 0 0 3 2 】

#### STAMPおよび他のキメラ構築物の設計および構築

様々な態様において、本明細書に記載の1つまたは複数のターゲティングペプチドを、1つまたは複数のエフェクター（例えば、抗菌ペプチド、抗生物質、リガンド、脂質またはリポソーム、微生物の群集内で細胞外マトリックスを物理的に破壊する作用物質、検出可能な標識、ポルフィリン、光増感物質、エピトープタグなど）に結合させて、キメラ構築物を形成することができる。

【 0 0 3 3 】

エフェクターは部分を含み、この部分の活性が典型的には、標的微生物に、標的微生物を含むバイオフィルムに、標的微生物を含む細胞または組織などに送達されるうる。

【 0 0 3 4 】

ある特定の態様において、1つまたは複数のターゲティングペプチドは1つのエフェクターに結合している。ある特定の態様において、1つまたは複数のエフェクターは1つのターゲティングペプチドに結合している。ある特定の態様において、複数のターゲティングペプチドは複数のエフェクターに結合している。ターゲティングペプチドは、エフェクターに直接、またはリンカーを通じて結合していてもよい。ターゲティングペプチドおよびエフェクターがペプチドを含む場合、キメラ部分は融合タンパク質であり得る。

【 0 0 3 5 】

### ターゲティングエンハンサー/オプソニン

ある特定の態様において、ターゲティングエンハンサー（例えば、オプソニン）を1つまたは複数のターゲティングペプチドと共に組み入れる組成物が企図される。ターゲティングエンハンサーは部分を含み、この部分が、標的細胞/微生物による部分の結合親和性、および/または結合特異性、および/または内部移行を増大させる。

#### 【0036】

したがって、ある特定の態様において、ターゲティングペプチドおよび/またはターゲティングされた抗菌分子は、オプソニンに結合された（例えば、コンジュゲートされた）本明細書に記載のターゲティングペプチドを含む。標的細胞にターゲティングペプチドを通じて結合されると、オプソニン構成要素は常 在マクロファージ、樹状細胞、単球、またはPMNによる食作用および破壊を促進する。コンジュゲーションが企図されるオプソニンは、直接型または間接型のものであり得る。

#### 【0037】

直接型オプソニンには、例えば、任意の細菌表面抗原、PAMP（病原体関連分子パターン）、または宿主PRR（病原体認識受容体）によって認識される他の分子が含まれる。オプソニンには、細菌タンパク質、脂質、核酸、炭水化物、および/またはオリゴ糖部分が含まれうるが、それらに限定されない。

#### 【0038】

ある特定の態様において、オプソニンには、N-アセチル-D-グルコサミン（GlcNAc）、N-アセチル-D-ガラクトサミン（GlaNAc）、N-アセチルグルコサミン含有ムラミルペプチド、NAG-ムラミルペプチド、NAG-NAM、ペプチドグリカン、タイコ酸、リポタイコ酸、LPS、o-抗原、マンノース、フコース、ManNAc、ガラクトース、マルトース、グルコース、グルコサミン、スクロース、マンノサミン、ガラクトース-1,3-ガラクトシル-1,4-N-アセチルグルコサミン、もしくは-1,3-gal-gal、または他の糖類が含まれるが、それらに限定されない。

#### 【0039】

ある特定の態様において、オプソニンには間接型オプソニンが含まれる。間接型オプソニンは、既存の直接型オプソニンへの結合を通じて機能する。例えば、抗体のFc部分、糖結合レクチンタンパク質（例えば、MBL）、または宿主補体因子（例えば、C3b、C4b、iC3b）。

#### 【0040】

ある特定の態様において、オプソニンは、ガラクトース-1,3-ガラクトシル-1,4-N-アセチルグルコサミン、または-1,3-gal-galに対するものである。

#### 【0041】

オプソニン分子の他の例には、抗体（例えば、IgGおよびIgA）、補体系の構成要素（例えば、C3b、C4b、およびiC3b）、マンノース結合レクチン（MBL）（C3bの生成を惹起する）などが含まれるが、それらに限定されない。

#### 【0042】

オプソニンをターゲティングペプチドにカップリングさせる方法は当業者には周知である（例えば、エフェクターのターゲティングペプチドへの結合に関しては以下の議論を参照されたい）。

#### 【0043】

### エフェクター

多数のエフェクターのいずれかを、本明細書に記載のターゲティングペプチドにカップリングして、エフェクターを標的生物および/または組織に優先的に送達することができる。例示的なエフェクターには、検出可能な標識、小分子抗生物質、抗菌ペプチド、ポルフィリンまたは他の光感受性物質、ブレターゲッティング法において用いるためのエピトープタグ/抗体、微生物の群集内で細胞外マトリックスを物理的に破壊する作用物質、マイクロ粒子および/またはマイクロカプセル、ナノ粒子および/またはナノカプセル；脂質、リポソーム、デンドリマー、コール酸系ペプチド模倣体または他のペプチド模倣体を含

むがそれらに限定されない、「担体」ビヒクル、ステロイド抗生物質などが含まれるがそれらに限定されない。

#### 【0044】

##### 検出可能な標識

ある特定の態様において、検出可能な標識に直接またはリンカーを通じて結合された1つまたは複数のターゲティングペプチド（例えば、表2に記載のとおり）を含む、キメラ部分を提供する。そのようなキメラ部分は、ターゲティングペプチドが向けられる微生物（例えば、S. ミュータンス）の存在および/または量および/または位置を検出するのに有効である。同様に、これらのキメラ部分は、標的とされた微生物に感染した細胞および/または組織および/または食料品および/または他の組成物を同定するのに有用である。

#### 【0045】

そのようなキメラ部分において用いるのに適した検出可能な標識には、分光学的、光化学的、生化学的、免疫化学的、電気的、光学的、または化学的手段によって検出可能な任意の組成物が含まれる。有用な例示的標識には、標識化ストレプトアビジンコンジュゲートによる染色のためのビオチン、ビオチンコンジュゲート蛍光色素（例えば、フルオレセイン、テキサスレッド、ローダミン、緑色蛍光タンパク質など、例えば、Molecular Probes、Eugene、Oregon、USA参照）による標識のためのアビジンまたはストレプトアビジン、放射性標識（例えば、<sup>3</sup>H、<sup>125</sup>I、<sup>35</sup>S、<sup>14</sup>C、<sup>32</sup>P、<sup>99</sup>Tc、<sup>203</sup>Pb、<sup>67</sup>Ga、<sup>68</sup>Ga、<sup>72</sup>As、<sup>11</sup>In、<sup>113m</sup>In、<sup>97</sup>Ru、<sup>62</sup>Cu、<sup>64</sup>ICu、<sup>52</sup>Fe、<sup>52m</sup>Mn、<sup>51</sup>Cr、<sup>186</sup>Re、<sup>188</sup>Re、<sup>77</sup>As、<sup>90</sup>Y、<sup>67</sup>Cu、<sup>169</sup>Er、<sup>121</sup>Sn、<sup>127</sup>Te、<sup>142</sup>Pr、<sup>143</sup>Pr、<sup>198</sup>Au、<sup>199</sup>Au、<sup>161</sup>Tb、<sup>109</sup>Pd、<sup>165</sup>Dy、<sup>149</sup>Pm、<sup>151</sup>Pm、<sup>153</sup>Sm、<sup>157</sup>Gd、<sup>159</sup>Gd、<sup>166</sup>Ho、<sup>172</sup>Tm、<sup>169</sup>Yb、<sup>175</sup>Yb、<sup>177</sup>Lu、<sup>105</sup>Rh、<sup>111</sup>Agなど）、酵素（例えば、ホースラディッシュペルオキシダーゼ、アルカリ性ホスファターゼ、およびELISAで一般的に用いられる他の酵素）、様々な比色標識、磁性または常磁性標識（例えば、磁性および/または常磁性ナノ粒子）、スピニ標識、放射線不透過性標識などが含まれるが、それらに限定されない。そのような標識の使用を教示する特許には、例えば、米国特許第3,817,837号；同第3,850,752号；同第3,939,350号；同第3,996,345号；同第4,277,437号；同第4,275,149号；および同第4,366,241号が含まれる。

#### 【0046】

蛍光標識は、単一種の有機分子に限定されず、無機分子、有機および/または無機分子の多分子混合物、結晶、ヘテロポリマーなどを含むことが理解されよう。したがって、例えば、シリカシェルに封入されたCdSe-CdSコアシェルナノ結晶は、生体分子とのカップリングのために容易に誘導体化することができる（Bruchez et al. (1998) *Science*, 281: 2013-2016）。同様に、高蛍光性量子ドット（硫化亜鉛キャップセレン化カドミウム）が、超高感度生体検出において用いるために、生体分子に共有結合的にカップリングされている（Warren and Nie (1998) *Science*, 281: 2016-2018）。

#### 【0047】

様々な態様において、電子スピン共鳴（ESR）分光法によって検出することができる、不対電子スピンを有するレポーター分子によるスピン標識を提供する。例示的なスピン標識には、有機フリーラジカル、遷移金属錯体、特にバナジウム、銅、鉄、およびマンガンなどが含まれる。例示的なスピン標識には、例えば、窒素酸化物フリーラジカルが含まれる。

#### 【0048】

そのような標識の検出手段は、当業者には周知である。したがって、例えば、標識が放射性標識である場合、検出手段にはシンチレーションカウンターまたはオートラジオグラフィーにおける写真フィルムが含まれる。標識が蛍光標識である場合、これは適切な波長の光で蛍光色素を励起し、得られる蛍光を、例えば、顕微鏡法、目視検査、写真フィルムを介して、電荷結合素子（CCD）または光電子倍増管などの電子検出器の使用などで検出することにより、検出してよい。同様に、酵素に対する適切な基質を与え、かつ得られた反応生成物を検出することにより、酵素標識を検出してよい。最後に、単純な比色標識を、標識に関連する色を観察することにより、単純に検出してよい。

## 【0049】

抗生物質

ある特定の態様において、小分子抗生物質および/または小分子抗生物質を含む担体（例えば、脂質またはリポソーム、ポリマーなど）に直接またはリンカーを通じて結合された1つまたは複数のターゲティングペプチド（例えば、表2に記載のとおり）を含む、キメラ分子を提供する。例示的な抗生物質を表3に示す。

## 【0050】

（表3）本明細書に記載のキメラ部分において用いるための例示的な抗生物質

クラス	一般名	商品名
アミノグリコシド	アミカシン	AMIKIN(登録商標)
	ゲンタマイシン	GARAMYCIN(登録商標)
	カナマイシン	KANTREX(登録商標)
	ネオマイシン	
	ネチルマイシン	NETROMYCIN(登録商標)
	ストレプトマイシン	
	トブラマイシン	NEBCIN(登録商標)
	パロモマイシン	HUMATIN(登録商標)
カルバセフェム		
	ロラカルベフ	LORABID(登録商標)
カルバペネム	エルタペネム	INVANZ(登録商標)
	ドリペネム	FINIBAX(登録商標)
	イミペネム/シラスタチン	PRIMAXIN(登録商標)
	メロペネム	MERREM(登録商標)
セファロスボリン (第一世代)	セファドロキシル	DURICEF(登録商標)
	セファゾリン	ANCEF(登録商標)
	セファロチンまたはセファロシン(Cefalothin)	KEFLIN(登録商標)
	セファレキシン	KEFLEX(登録商標)
セファロスボリン (第二世代)		
	セファクロル	CECLOR(登録商標)
	セファマンドール	MANDOLE(登録商標)

	セフォキシチン	MEFOXIN(登録商標)
	セフプロジル	CEFZIL(登録商標)
	セフロキシム	CEFTIN,ZINNAT(登録商標)
セファロスボリン (第三世代)		
	セフィキシム	SUPRAX(登録商標)
	セフジニル	OMNICEF(登録商標)
	セフジトレン	SPECTRACEF(登録商標)
	セフォペラゾン	CEFOBID(登録商標)
	セフォタキシム	CLAFORAN(登録商標)
	セフポドキシム	
	セフタジジム	FORTAZ(登録商標)
	セフチブテン	CEDAX(登録商標)
	セフチゾキシム	
	セフトリアキソン	ROCEPHIN(登録商標)
セファロスボリン (第四世代)		
	セフェピム	MAXIPIME(登録商標)
セファロスボリン (第五世代)		
	セフトビプロール	
糖ペプチド		
	ティコプラニン	
	バンコマイシン	VANCOCIN(登録商標)
	ダルババンシン	
マクロライド		
アジスロマイシン	ジスロマック	
クラリスロマイシン	バイアキシン	
ジリスロマイシン		
エリスロマイシン	エリスロシン、エリスロピード	
ロキシスロマイシン		
トロレアンドマイシン		
テリスロマイシン	ケテック	
モノバクタム		
	アズトレオナム	
ペニシリン		
	アモキシシリン	NOVAMOX(登録商標), AMOXIL(登録商標)
	アンピシリン	
	アズロシリン	
	カルベニシリン	
	クロキサシリン	
	ジクロキサシリン	
	フルクロキサシリン	FLOXAPEN(登録商標)
	メズロシリン	
	メチシリն	
	ナフシリン	

	オキサシリン	
	ペニシリン	
	ピペラシリン	
	チカルシリン	
ポリペプチド		
	バシトラシン	
	コリスチン	
	ポリミキシンB	
キノロン		
	マフェニド	
	プロントジル(初期)	
	スルファセタミド	
	スルファメチゾール	
	スルファニルイミド(初期)	
	スルファサラジン	
	スルフィソキサゾール	
	トリメトプリム トリメトプリム- スルファメトキサゾール (コトリモキサゾール)(TMP-SMX)	BACTRIM(登録商標)
テトラサイクリン		
	デメクロサイクリン	
	ドキシサイクリン	VIBRAMYCIN(登録商標)
	ミノサイクリン	MINOCIN(登録商標)
	オキシテトラサイクリン	TERRACIN(登録商標)
	テトラサイクリン	SUMYCIN(登録商標)
天然物		
	抗菌ハーブ抽出物	
	精油	
	ファルネソル	
	甘草抽出物	
	グリチルリゾール A	
	グリチルリゾール B	
	6,8-ジイソプレニル-5,7,4'- トリヒドロキシイソフラボン	
その他		
	アルスフェナミン	SALVARSAN(登録商標)
	クロラムフェニコール	CHLOROMYCETIN(登録商標)
	クリンダマイシン	CLEOCIN(登録商標)
	リンコマイシン	
	エタンブトール	
	ホスホマイシン	
	フシジン酸	FUCIDIN(登録商標)
	フラゾリドン	
	イソニアジド	
	リネゾリド	ZYVOX(登録商標)
	テジゾリド	

	メトロニダゾール	FLAGYL(登録商標)
	ムピロシン	BACTROBAN(登録商標)
	ニトロフラントイソ	MACRODANTIN(登録商標), MACROBID(登録商標)
	プラテンシマイシン	
	ピラジナミド	
	キヌプリスチン/ダルホプリスチン	SYNCERCID(登録商標)
	リファンピンまたはリファンピシン	
	チニダゾール	
	アルテミシニン	
	フィダキソマイシン	
抗真菌薬		
	アムホテリシンB	
	アニデュラファンギン	
	カスポファンギン酢酸塩	
	クロトリマゾール	
	フルコナゾール	
	フルシトシン	
	グリセオフルビン	
	イトラコナゾール	
	ケトコナゾール	
	ミカファンギン	
	ミコナゾール	
	ニスタチン	
	ペンタミジン	
	ポサコナゾール	
	テルビナフィン	
	ボリコナゾール	
抗真菌性物質(antimycobiotics)		
	アミノサリチル酸	
	カブレオマイシン	
	クロファジミン	
	サイクロセリン	
	エチオナミド	
	リファブチン	
	リファベンチン	
抗ウイルス薬		
	アバカビル	
	アシクロビル	
	アデホビル	
	アマンタジン	
	アタザナビル	
	シドホビル	
	ダルナビル	
	ジダノシン	
	ドコサノール	
	エファビレンツ	
	エムトリシタビン	

	エンフビルチド	
	エンテカビル	
	エトラビリン	
	ファムシクロビル	
	ホミビルセン	
	ホスアンプレナビル	
	ホスカルネット	
	ガンシクロビル	
	イドクスウリジン	
	インジナビル	
	インターフェロン $\alpha$	
	ラミブジン	
	ロピナビル/リトナビル	
	マラビロク	
	ネルフィナビル	
	ネビラピン	
	オセルタミビル	
	ペンシクロビル	
	ペラミビル	
	ラルテグラビル	
	リバビリン	
	リマンタジン	
	リトナビル	
	サキナビル	
	スタブジン	
	テルビブジン	
	テノフォビル	
	チプラナビル	
	トリフルリジン	
	バラシクロビル	
	バルガンシクロビル	
	ザナミビル	
	ジドブジン	
駆虫薬		
	アルベンダゾール	
	アーテスネット	
	アトバコン	
	ベフェニウム	
	ヒドロキシナフトエート	
	クロロキン	
	ダプソン	
	ジエチルカルバマジン	
	ジロキサニドフロエート	
	エフロールニチン	
	エメチンHC1	
	フラゾリドン	
	イベルメクチン	
	リンデン	

	メベンダゾール	
	メフロキン	
	メラルソプロール	
	ミルテホシン	
	ニクロサミド	
	ニフルチモックス	
	ニタゾキサニド	
	オキサムニキン	
	パロモマイシン	
	ペルメトリン	
	ピペラジン	
	プラジカンテル	
	プリマキン	
	パモ酸ピランテル	
	ピリメタミン	
	プログアニル	
	キナクリンHC1	
	キニジン	
	キニーネ	
	スチボグルコン酸ナトリウム	
	スピラマイシン	
	チアベンダゾール	
	チニダゾール	

## 【0051】

ポルフィリンおよび非ポルフィリン光感受性物質

ある特定の態様において、本明細書に記載のターゲティングペプチド（例えば、表2に示すペプチド）は、ポリフィリンおよび他の光感受性物質に結合していてもよい。光感受性物質は、生物（例えば、細菌、酵母、真菌など）の光感受性を高める薬物または他の化学物質である。光感受性物質は、光線力学的抗菌化学療法（PACT）において有用であり得る。様々な態様において、PACTは、多くの場合、酸化的損傷を介して、標的生物において光毒性反応を生じさせるために、光感受性物質および光線（例えば、可視、紫外、赤外など）を用いる。

## 【0052】

現在、PACTの主な使用は、血液製剤の消毒において、特にウイルス不活化のためであるが、例えば、経口感染症または局所感染症の処置において、より臨床に基づくプロトコールが用いられる。この技術はインビトロで細菌（薬剤耐性株を含む）、酵母、ウイルス、寄生虫などに対して有効であることが明らかにされている。

## 【0053】

本明細書に記載のターゲティングペプチドを光感受性物質に結合させることは、光感受性物質を微生物の特定の種または株（例えば、S. ミュータンス）に特異的または優先的にターゲティングさせる手段を提供する。

## 【0054】

天然と合成の両方の広範な光感受性物質が当業者には公知である（例えば、Wainwright (1998) J. Antimicrob. Chemotherap. 42: 13-28参照）。異なる物理化学的性質および吸光特性を有する光感受性物質が使用可能である。様々な態様において、光感受性物質は通常は、永続する三重項励起状態の生成において効率的な芳香族分子である。芳香族系によって吸収されるエネルギーに関して、これはここでも関与する分子の構造に依存する。例えば、フロクマリン光感受性物質（ソラレン）は比較的高エネルギーの紫外（UV）光線（c. 300 ~ 350nm）を吸収するが、フタロシアニンなどの大環状分子、ヘテロ芳香族分子はより低いエネルギーの近赤外線を吸収する。

## 【0055】

例示的な光感受性物質には、ポルフィリン大環状分子（特にポルフィリン、クロリンなど、例えば、図1および2参照）が含まれるが、それらに限定されない。特に、メタロポルフィリン、特にいくつかの非鉄メタロポルフィリンはそれらの分子構造においてヘムを模倣し、高親和性ヘム取り込みシステムを介して、細菌により能動的に蓄積される。同じ取り込みシステムを用いて、抗生物質-ポルフィリンおよび抗菌剤-ポルフィリンのコンジュゲートを送達することができる。この目的のために適した例示的なターゲティングポルフィリンは米国特許第6,066,628号に記載されており、本明細書の図1および2に示す。

## 【0056】

ターゲティングされたポルフィリンの例を図13に示す。

## 【0057】

例えば、米国特許第6,066,628号の表1～5に記載のとおり、ある特定の人工的（非鉄）メタロポルフィリン（MP）（Ga-IX、Mn-IX、）は、グラム陰性菌およびグラム陽性菌ならびに抗酸菌（例えば、Y. エンテロコリチカ）、N. メニンギティディス（N. meningitidis）、S. マルセセンス（S. marcescens）、大腸菌（E. coli）、P. ミラビリス（P. mirabilis）、K. ニューモニエ（K. pneumoniae）、K. オキシトカ（K. oxytoca）、Ps. エルギノーサ（Ps. aeruginosa）、C. フレウンディー（C. freundii）、E. エロゲネス（E. aerogenes）、F. メニゴセプチクム（F. menigosepticum）、S. オウレウス（S. aureus）、B. スブチリス（B. subtilis）、S. ピオゲネスA（S. pyogenes A）、E. フェカリス（E. faecalis）、M. スメグマチス（M. smegmatis）、M. ボビス（M. bovis）、M. ツベルクローシス（M. tuber.）、S. セレビシエ（S. crevisiae））に対して活性である。これらのMPをこれらの微生物に対するターゲティングペプチドとして用いることができる。

## 【0058】

同様に、いくつかのMPは酵母に対して成長阻害性でもあり、カンジダ属菌（例えば、カンジダ・アルビカンス（Candida albicans）、C. クルセイ（C. krusei）、C. ピロサス（C. pilosus）、C. グラブラー（C. glabrata）など）および白癬菌（Trichophyton）、表皮菌（Epidermophyton）、ヒストプラズマ（Histoplasma）、アスペルギルス（Aspergillus）、クリプトコッカス（Cryptococcus）などが原因のものを含むが、それらに限定されない、他の真菌を標的とするためのターゲティングペプチドとしてのそれらの有用性を示している。

## 【0059】

他の光感受性物質には、シアニン（例えば、図6参照）およびフタロシアニン（例えば、図4参照）、特にメチレンブルーおよびトルイジンブルーを含むアジン（例えば、図5参照）、ヒペリシン（例えば、図8参照）、特にローズベンガル（例えば、図10参照）を含むアクリジン（例えば、図9参照）、クラウンエーテル（例えば、図11参照）などが含まれるが、それらに限定されない。ある特定の態様において、光感受性物質にはスズクロリン6および関連化合物（例えば、他のクロリンおよびスズポルフィリン）が含まれる。

## 【0060】

別の光活性化化合物はククミンである（図12参照）。

## 【0061】

ある特定の態様において、光感受性物質は光活性化なしに毒性または成長阻害剤である。例えば、いくつかの非鉄メタロポルフィリン（MP）（例えば、本明細書の図1および2参照）は、強力な光に無関係の抗菌活性を有する。加えて、最も周知の天然ポルフィリンであるヘミンは、生理的濃度の過酸化水素または還元剤の存在によって増強されうる顕著な抗菌活性を有する。

## 【0062】

典型的に、光によって活性化されると、毒性または成長阻害効果は実質的に増大する。典型的に、これらは近接する任意のものに影響をおよぼすラジカル種を生成する。ある特定の態様において、ターゲティングされた光感受性物質から最良の選択性を得るために、抗酸化剤を用いて非結合光感受性物質を不活化して、ターゲティングペプチドによりコン

ジュゲートが蓄積した細胞だけに損傷を限定することができる。この場合、標的細胞の膜構造がプロトン供与体としてはたらく。

#### 【0063】

典型的な光線力学的抗菌化学療法 (PACT) において、ターゲティングされた光感受性物質を「光源（例えば、可視光源、紫外光源、赤外抗原など）の適用により活性化する。しかし、PACT適用は局所使用に限定される必要はない。口、喉、鼻、副鼻腔の領域は容易に照射される。同様に、腸の領域は内視鏡技術を用いて容易に照射することができる。他の内部領域は腹腔鏡法を用いて、または他の外科手技中に照射することができる。例えば、移植可能な装置（例えば、人工器官）の挿入または修復または置き換えに関与するある特定の態様において、装置は本明細書に記載の光感受性物質に結合されたターゲティングペプチドを含むキメラ部分でコーティングされうるかまたはそうでなければ該キメラ部分と接触しうることが企図される。外科手技中および/または閉鎖直前に、装置を適切な抗原で照射して、光感受性物質を活性化することができる。

#### 【0064】

本明細書に記載のターゲティングされた光感受性物質およびその使用は、例示にすぎず、限定的なものではない。本明細書において提供する教示を用いて、他のターゲティングされた光感受性物質およびその使用が当業者には使用可能であろう。

#### 【0065】

##### 抗菌ペプチド

ある特定の態様において、本明細書に記載のターゲティングペプチド（例えば、表2に示すペプチド）を、1つまたは複数の抗菌ペプチドに結合して、選択的にターゲティングされた抗菌ペプチド (STAMP) を生成することができる。多くの抗菌ペプチドが当業者には周知である。

#### 【0066】

ある特定の態様において、抗菌ペプチドは、例えば、以下の表4に記載の1つまたは複数のアミノ酸配列を含む。ある特定の態様において、抗菌ペプチドは、[www.bicnirrh.res.in/antimicrobial](http://www.bicnirrh.res.in/antimicrobial)で使用可能な、抗菌ペプチドの理解の進歩のために開発されたオンラインデータベースである、「Collection of Anti-Microbial Peptides」(CAMP) に記載の1つまたは複数のアミノ酸配列を含む（例えば、Thomas et al. (2009) Nucleic Acids Research, 2009, 1-7. doi:10.1093/nar/gkp1021参照）。

#### 【0067】

（表4）新規抗菌ペプチド、標的微生物、およびMIC値

<u>ID</u>	<u>生物 MIC</u>	<u>配列</u>	<u>SEQ ID NO</u>
G2		KNLRIIRKGHIKKY*	3
ノビスピリン G10		KNLRIIRKGHIKKYG	49
ノビスピリン T10		KNLRIIRKTIHIKKYG	50
ノビスピリン G7		KNLRRIGRKIIKKYG	51
ノビスピリン T7		KNLRRITRKIIKKYG	52
オビスピリン		KNLRIIRKIIKKYG	53
PGG		GLLRLRKIGEIFKKYG	54
プロテグリン-1		RGGRLCYCRRFCVCVGR*	55
K-1	<i>S.ミュータンス</i> , 25 μM	GLGRVIGRLIKQIIWRR	56
K-2	<i>S.ミュータンス</i> , 12.5 μM	VYRKRSILKIYAKLKGWH	57
K-7	<i>S.ミュータンス</i> , 12.5 μM	NYRLVNAIFSKIFKKFIKF	58
K-8	<i>S.ミュータンス</i> , 4 μM	KILKFLFKKVF	59

K-9	<i>S.ミュータンス</i> , 4 $\mu$ M	FIRKFLKKWLL	60
K-10	<i>S.ミュータンス</i> , 4 $\mu$ M	KLFKFLRKHLL	61
K-11	<i>S.ミュータンス</i> , 4 $\mu$ M	KILKFLFKQVF	62
K-12	<i>S.ミュータンス</i> , 8 $\mu$ M	KILKKLFKFVF	63
K-13	<i>S.ミュータンス</i> , 16 $\mu$ M	GILKKLFTKVF	64
K-14	<i>S.ミュータンス</i> , 8 $\mu$ M	LRKFLHKLF	65
K-15	<i>S.ミュータンス</i> , 4 $\mu$ M	LRKNLRWLF	66
K-16	<i>S.ミュータンス</i> , 8 $\mu$ M <i>P.エルギノーサ</i> , 12.5 $\mu$ M MRSA, 25 $\mu$ M	FIRKFLQKLHL	67
K-17	<i>S.ミュータンス</i> , 8 $\mu$ M	FTRKFLKFLHL	68
K-18	<i>S.ミュータンス</i> , 16 $\mu$ M	KKFKKKFKVLKIL	69
K-19	<i>S.ミュータンス</i> , 16 $\mu$ M	LLKLLKLKKLKF	70
K-20	<i>S.ミュータンス</i> , 8 $\mu$ M	FLKFLKKFFKKLKY	71
K-21	<i>S.ミュータンス</i> , 8 $\mu$ M	GWLKMFKKIIGKFGKF	72
K-22	<i>S.ミュータンス</i> , 8 $\mu$ M	GIFKKFVKILYKVQKL	73
1T-88		GRLVLEITADEVKALGEALANAKI	74
PF-531	<i>A.バウマンニ</i> ( <i>A. baumannii</i> ), 25 $\mu$ M <i>P.エルギノーサ</i> 50 $\mu$ M <i>T.ルブルム</i> ( <i>T. rubrum</i> ), 50 $\mu$ M <i>A.ニガー</i> ( <i>A. niger</i> ), 25 $\mu$ M <i>B.スプチリス</i> , 25 $\mu$ M <i>C.ディフィシル</i> ( <i>C. difficile</i> ), 12.5 $\mu$ M <i>C.ジエイケイウム</i> ( <i>C. jeikeium</i> ), 6.25 $\mu$ M <i>S.エピデルミディス</i> ( <i>S. epidermidis</i> ), 50 $\mu$ M <i>S.ミュータンス</i> , 12.5 $\mu$ M	YIQFHLNQQPRPKVKKIKIFL-NH2	75

PF-527	<p><i>P. エルギノーザ</i>, 50 <math>\mu</math>M  <i>T. ルブルム</i>, 25 <math>\mu</math>M  <i>A. ニガ</i>ー, 50 <math>\mu</math>M  <i>B. スブチリス</i>, 12.5 <math>\mu</math>M  <i>C. ジエイケイウム</i>, 6.25 <math>\mu</math>M</p> <p><i>MRSA</i>, 50 <math>\mu</math>M  <i>S.</i>  <i>エピデルミディス</i>, 25 <math>\mu</math>M</p>	GSVIKKRRKRMKKHRKLLKKTRIQR RRAGK	76
PF-672	<p><i>C. アルビカンス</i>, 1.56 <math>\mu</math>M  <i>T. ルブルム</i>, 0.78 <math>\mu</math>M  <i>A. ニガ</i>ー, 3 <math>\mu</math>M  <i>B. スブチリス</i>, 0.78 <math>\mu</math>M  <i>E. フエカリス</i>, 3.13 <math>\mu</math>M  <i>MRSA</i>, 1.56 <math>\mu</math>M  <i>S.</i>  <i>エピデルミディス</i>, 0.39 <math>\mu</math>M</p>	MRF GSL ALVAY DSAIKHSWPRPSSVRR LRM	77

PF-606	大腸菌, 50 μM <i>MRSA</i> , 50 μM <i>S.</i> エピデルミディス, 50 μM <i>S. ミュータンス</i> , 50 μM <i>S. ニューモニエ</i> ( <i>S. pneumoniae</i> ), 50 μM	FESKILNASKELDKEKKVNTALSFNSHQ DFAKAYQNGKI	78
PF-547	<i>T. ルブルム</i> , 25 μM <i>B. スプチリス</i> , 25 μM <i>S. ミュータンス</i> , 12.5 μM	WSRVPGHSDTGWKVWHRW-NH2	79
PF-006	<i>A. バウマンニ</i> , 50 μM <i>B. スプチリス</i> , 25 μM <i>MRSA</i> , 50 μM	MGIIAGIIKFIKGLIEKFTGK	80
PF-545	<i>A. ニガ</i> , 50 μM <i>B. スプチリス</i> , 25 μM <i>MRSA</i> , 50 μM	RESKLIAMADMIRRRI-NH2	81
PF-278	<i>C. アルビカシス</i> , 50 μM <i>T. ルブルム</i> , 50 μM <i>S.</i> エピデルミディス, 50 μM	LSLATFAKIFMTRSNEWSLKRFNRL	82
PF-283	<i>T. ルブルム</i> , 50 μM <i>B. スプチリス</i> , 50 μM <i>S.</i> エピデルミディス, 50 μM	MIRRSPTKKLNRNSISDWKSNTSGRF FY	83
PF-307	<i>C. アルビカシス</i> , 50 μM <i>T. ルブルム</i> , 50 μM <i>B. スプチリス</i> , 50 μM	MKRRRCNWCGLFYLEEKSKAYCCK ECRKKAKKVKK	84
PF-168	<i>T. ルブルム</i> , 50 μM <i>A. ニガ</i> , 50 μM <i>MRSA</i> , 50 μM	VLPFPAIPLSRRRACVAAPRPRSRQRAS	85
PF-538	<i>A. バウマンニ</i> , 25 μM <i>C. ディフィシル</i> , 25 μM	KNKKQTDILEKVKEILDKKKTKSVGQ KLY	86
PF-448	<i>A. ニガ</i> , 25 μM <i>S.</i> ニューモニエ, 50 μM	SLSQLGPCLHDQRH	87
PF-583	<i>MRSA</i> , 50 μM <i>S.</i> エピデルミディス, 50 μM	KFQGEFTNIGQSYIVSASHMSTSLNTGK	88

PF-600	大腸菌, 50 μM <i>S.</i> ニューモニエ, 50 μM	TKKIELKRFVDAFKKSYENYILERELK KLIKAINEELPTK	89
PF-525	A. ニガ一, 50 μM <i>S.</i> ニューモニエ, 50 μM	KFSDQIDKGQDALDKDKLGDL	90
PF-529	A. ニガ一, 50 μM <i>S.</i> ニューモニエ, 50 μM	LSEMERRRLRKRA-NH2	91
PF-148	A. ニガ一, 50 μM <i>B. スブチリス</i> , 50 μM	RRGCTERLRRMARRNAWDLYAEHFY	92
PF-530	A. バウマンニ, 25 μM	SKFKVLRKIIIKEYKGELMLSIQKQR	93
PF-522	<i>C. ディフィシル</i> , 50 μM	FELVDWLETNLGKILSKSA-NH2	94
PF-497	<i>B. スブチリス</i> , 50 μM	LVLRICTDLFTFIKWTKWTIKQRKS	95
PF-499	<i>B. スブチリス</i> , 50 μM	VYSFLYVLVIVRKLLSMKKRIERL	96
PF-322	<i>B. スブチリス</i> , 50 μM	GIVLIGLKLIPLLANVLR	97
PF-511	<i>S.</i> ニューモニエ, 50 μM	VMQSLYVKPPLILVTKLAQQN	98
PF-512	<i>S.</i> ニューモニエ, 50 μM	SFMPEIQKNTIPTQMK	99
PF-520	<i>S.</i> ニューモニエ, 50 μM	LGLTAGVAYAAQPTNQPTNQPTNQPTN QPTNQPTNQPRW-NH2	100
PF-521	<i>S.</i> ニューモニエ, 50 μM	CGKLLEQKNFFLKTR	101
PF-523	<i>S.</i> ニューモニエ, 50 μM	ASKQASKQASKQASKQASKQASRSLKN HLL	102
PF-524	<i>S.</i> ニューモニエ, 50 μM	PDAPRTCYHKPILAALSRIVVTDR	103
PF-209	<i>MRSA</i> , 50 μM	NYAVVSHT	104
PF-437	<i>S.</i> ニューモニエ, 50 μM	FQKPFTGEEVEDFQDDDEIPTII	105

CAM135	GWRLIKKILRVFKGL	106
B-33	FKKFWKWFRRF	107
B-34	LKRFLKWFKRF	108
B-35	KLFKRWKHLFR	109
B-36	RLLKRFKHLFK	110
B-37	FKTFLKWLHRF	111
B-38	IKQLLHFFQRF	112
B-39	KLLQTFKQIFR	113
B-40	RILKELKNLFK	114
B-41	LKQFVHFIHRF	115
B-42	VKTLLHIFQRF	116
B-43	KLVEQLKEIFR	117
B-44	RVLQEIKQILK	118
B-45	VKNLAEVHRF	119
B-46	ATHLLHALQRF	120
B-47	KLAENVKEILR	121
B-48	RALHEAKEALK	122
B-49	FHYFWHWFHRF	123
B-50	LYHFLHWFQRF	124
B-51	YLFQTWQHLFR	125
B-52	YLLTEFQHLFK	126
B-53	FKTFLQWLHRF	127
B-54	IKTLLHFFQRF	128
B-55	KLLQTFNQIFR	129
B-56	TILQSLKNIFK	130
B-57	LKQFVKFIHRF	131
B-58	VKQLLKIFNRF	132
B-59	KLVQQLKNIFR	133
B-60	RVLNQVKQILK	134
B-61	VKKLAKLVRFF	135
B-62	AKRLLKVLKRF	136
B-63	KLAQKVKRVLR	137
B-64	RALKRIKHVLK	138
1C-1	RRRRWWWW	139
1C-2	RRWWRRW	140
1C-3	RRRWWWR	141
1C-4	RWRWRWR	142
2C-1	RRRFWWR	143
2C-2	RRWWRRF*	144

2C-3	RRRWWWF*	145
2C-4	RWRWRWF*	146
3C-1	RRRRWWK	147
3C-2	RRWWRRK	148
3C-3	RRRWWWK	149
3C-4	RWRWRWK	150
4C-1	RRRKWWK	151
4C-2	RRWKRRK	152
4C-3	RRRKWWK	153
4C-4	RWRKRWK	154
a-3	LHLLHQLLHLLHQF*	155
a-4	AQAAHQAAHAAHQF*	156
a-5	KLKKLLKKLKKLLK	157
a-6	LKLLKKLLKLLKKF*	158
a-7	LQLLKQLLKLLKQF*	159
a-8	AQAAKQAAKAAKQF*	160
a-9	RWRRWWRFHHFF*	161
a-10	KLKKLLKRWRRWWR	162
a-11	RWRRLLKKLHHLLH*	163
a-12	KLKKLLKHLHHLLH*	164
BD-1	FVFRHKWVWKHRFLF	165
BD-2	VFIHRHVWVHKHVLF	166
BD-3	WRWRARWRWRLRWRF	167
BD-4	WRIHLRARLHVKFRF	168
BD-5	LRIHARFKVHIRLK	169
BD-6	FHIKFRVHLKVRFHF	170
BD-7	FHVKIHFRLHVKFHF	171
BD-8	LHIHAHFHVHIHLHF	172
BD-9	FKIHFRRLKVHIRFKF	173
BD-10	FKAHIRFKLRLVKFHF	174
BD-11	LKAKIKFKVKLKIKF	175
BD-12	WIWKHKFLHRHF	176
BD-13	VFLHRHVVKHKL	177
BD-14	FLHKHVLRHRIVF	178
BD-15	VFKHKIVHRHILF	179
BD-16	FLFKHLFLHRIFF	180
BD-17	LFKHILIHRSVIF	181
BD-18	FLHKHLFKHKLF	182
BD-19	VFRHRFIHRHF	183
BD-20	FIHKLVHKHVL	184
BD-21	VLRHLFRHRIVF	185

BD-22	LVHKLILRHLLF	186
BD-23	VFKRVLIHKLIF	187
BD-24	IVRKFLFRHKVF	188
BD-25	VLKHVIAHKRLF	189
BD-26	FIRKFLFKHLF	190
BD-27	VIRHVVVRKLF	191
BD-28	FLFRHRFRHRLVF	192
BD-29	LFLHKHAKHKFLF	193
BD-30	FKHKFKHKFIF	194
BD-31	LRHRLRHRLIF	195
BD-32	LILKFLFKFVF	196
BD-33	VLIRILVRVIF	197
BD-34	FRHRFRHRF	198
BD-35	LKHKLKHKF	199
BD-36	FKFKHKLIF	200
BD-37	LRLRHRVLF	201
BD-38	FKFLFKFLF	202
BD-39	LRLFLRWLF	203
BD-40	FKFLFKHKF	204
BD-41	LRLFLRHRF	205
BD-42	FKFLFKF	206
BD-43	LRLFLRF	207
AA-1	HHFFHHFHFFHHF*	208
AA-2	FHFFHHFFHFFHHF*	209
AA-3	KLLKGATFHFFFHFFHFFFHFF*	210
AA-4	KLLKFHFFFHFFHFFFHFF*	211
AA-5	FHFFHHFFHFFHFFKLLK	212
RIP	YSPWTNF*	213
LL-37	LLGDFFRKSKKEKIGKEFKRIVQRIKDFLR NLVPRTES	214
Cys-LL-37	CLLGDFFRKSKKEKIGKEFKRIVQRIKDFL RNLPRTES	215
LL-37(17-32)	FKRIVQRIKDFLRNLV	216
Cys-LL-37- Cys	CLLGDFFRKSKKEKIGKEFKRIVQRIKDFL RNLPRTESC	217
LL-37FK-13	FKRIVQRIKDFL	218
LL-37FKR	FKRIVQRIKDFLRNLVPRTES	219
LL-37GKE	GKEFKRIVQRIKDFLRNLVPR	220
LL-37KRI	KRIVQRIKDFLRNLVPRTES	221
LL-37LLG	LLGDFFRKSKKEKIGKEFKRIV	222
LL-37RKS	RKSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLVPR TES	223
LL-37SKE	SKEKIGKEFKRIVQRIKDFLR	224

LL-37-Cys	LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLR NLVPRTESC	225
BD2.21	KLFKFLRKHLL	61
AF5	FLKFLKKFFFKKLK	226
	FIGAIARLLSKIFGKR-NH2	227
	GIFSKLAGKKIKNLISG-NH2	228
	GIFSKLAGKKIKNLISGLKG-NH2	229
	GLFSKFGVKGKIKNFLIKGVK-NH2	230
	KAYSTPRCKGLFRALMCWL	231
	KIFGAIWPLALGALKNLIK-NH <sub>2</sub>	232
	GWGSFFKKAHVGVKHVGKAALTHYL-NH <sub>2</sub>	233
	RGLRRLGRKIAHGVKKY-NH2	234
	RGLRRLGRKIAHGVKKYGPVLRIIRIA G	235
	KIAHGVKKYGPVLRIIR	236
	LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLR NLVPRTES	237
	FLPLIGRVLSGIL-NH <sub>2</sub>	238
	IGKFLKKAKKFGKAFVKILKK-NH2	239
	GKFLKKAKKFGKAFVKIL-NH2	240
	WFLKFLKKFFFKKLY	241
	RGLRRLGRKIAHGVKKY	242
	LLGDFFRKSKEKI	243
	ILRWPWWPWRRK-アミド	244

## 【 0 0 6 8 】

いくつかの抗菌ペプチドが米国特許第7,271,239号、同第7,223,840号、同第7,176,276号、同第6,809,181号、同第6,699,689号、同第6,420,116号、同第6,358,921号、同第6,316,594号、同第6,235,973号、同第6,183,992号、同第6,143,498号、同第6,042,848号、同第6,040,291号、同第5,936,063号、同第5,830,993号、同第5,428,016号、同第5,424,396号、同第5,032,574号、同第4,623,733号にも開示されており、これらは特定の抗菌ペプチドの開示のために参照により本明細書に組み入れられる。

## 【 0 0 6 9 】

ある特定の態様において、抗菌ペプチドは、www.bicnirrh.res.in/antimicrobialで使用可能な、抗菌ペプチドの理解の進歩のために開発されたオンラインデータベースである、「Collection of Anti-Microbial Peptides」(CAMP)に記載の1つまたは複数のアミノ酸配列を含む(例えば、Thomas et al. (2009) Nucleic Acids Research, 2009, 1-7. doi:10.1093/nar/gkp1021参照)。

## 【 0 0 7 0 】

ある特定の態様において、抗菌ペプチドは、例えば、上記表4に示す、ノバスピリン、ノバスピリン断片または類似体である。ある特定の態様において、本明細書に記載の標的指向ペプチドの1つまたは複数がG2と示したノビスピリンG10の改変型(KNLRIIRKGHIIKKY (SEQ ID NO:3))

に(例えば、直接またはリンカーを通じて)結合している、構築物が企図される。この場合、C末端アミノ酸を除去し、内部のアルギニンを削除して、化学合成を容易にする。ノビスピリンG10(「親分子」)は、カテリシジンおよび他の自然免疫ペプチドに構造的に関係している、抗菌ヘリックスオクタデカペプチドである。

## 【 0 0 7 1 】

### リガンド

ある特定の態様において、エフェクターは1つまたは複数のリガンド、エピトープタグ、および/または抗体を含み得る。ある特定の態様において、好ましいリガンドおよび抗体には、免疫細胞の表面マーカーに結合するものが含まれる。エフェクター分子としてそのような抗体を用いているキメラ部分は、リガンドまたは抗体の結合相手を有する免疫細胞と標的微生物との間の関連を確立する二官能性リンカーとしてはたらく。

#### 【0072】

「エピトープタグ」または「アフィニティータグ」なる用語は、本明細書において交換可能に用いられ、抗体または他の結合相手によって特異的に認識される分子または分子のドメインを意味するように用いられる。この用語は、結合相手複合体とも呼ぶ。したがって、例えば、ビオチンまたはビオチン/アビジン複合体はいずれもアフィニティータグと考えられる。エピトープ/抗体相互作用において認識されるエピトープに加えて、アフィニティータグは他の結合分子（例えば、受容体によって結合されるリガンド）、他のリガンドによって結合されてヘテロ二量体またはホモ二量体を生成するリガンド、Ni-NTAによって結合されるHis<sub>6</sub>、アビジン、ストレプトアビジン、または抗ビオチン抗体によって結合されるビオチンなどによって認識される「エピトープ」も含む。

#### 【0073】

エピトープタグは当業者には周知である。さらに、多様なエピトープタグに特異的な抗体が市販されている。これらには、DYKDDDDK (SEQ ID NO:245) エピトープ、c-myc抗体 (Sigma、St. Louisから市販)、HNK-1炭水化物エピトープ、HAエピトープ、HSVエピトープ、Hisエピトープ特異抗体（例えば、Qiagen参照）によって認識されるHis<sub>4</sub> (SEQ ID NO:246)、His<sub>5</sub> (SEQ ID NO:247)、およびHis<sub>6</sub> (SEQ ID NO:248) エピトープなどに対する抗体が含まれるが、それらに限定されない。加えて、エピトープタグ付けタンパク質のためのベクターが市販されている。したがって、例えば、pCMV-Tag1ベクターは、哺乳動物細胞中での遺伝子発現のために設計されたエピトープタグ付けベクターである。pCMV-Tag1ベクター中に挿入された標的遺伝子をFLAG (登録商標)エピトープ (N末端、C末端または内部のタグ付け)、c-mycエピトープ (C末端) またはFLAG (N末端) およびc-myc (C末端) エピトープの両方でタグ付けすることができる。

#### 【0074】

### 脂質およびリポソーム

ある特定の態様において、本明細書に記載のターゲティングペプチド（例えば、表2に示すペプチド）は、エフェクター作用物質（例えば、薬剤、標識など）をロードすることができる1つまたは複数のマイクロ粒子またはナノ粒子に結合している。ある特定の態様において、マイクロ粒子またはナノ粒子は脂質粒子である。脂質粒子は、凝縮脂質相を形成する少なくとも1つの脂質構成要素を含む、マイクロ粒子またはナノ粒子である。典型的には、脂質ナノ粒子はその構成において脂質を多く含む。様々な凝縮脂質相には、固体アモルファスまたは真の結晶相；同形液体相（液滴）；ならびに液晶および偽晶二重層相（L-、L-、P-、Lc）、指組（interdigitated）二重層相、および非層状相などの様々な水和液晶性配向脂質相が含まれる（例えば、The Structure of Biological Membranes, ed. by P. Yeagle, CRC Press, Boca Raton, FL, 1991参照）。脂質マイクロ粒子には、リポソーム、脂質-核酸複合体、脂質-薬物複合体、脂質-標識複合体、固体脂質粒子、マイクロエマルジョン液滴などが含まれるが、それらに限定されない。これらの型の脂質マイクロ粒子およびナノ粒子の製造法および使用法、ならびに親和性部分、例えば、抗体のそれらへの結合は、当技術分野において公知である（例えば、米国特許第5,077,057号；同第5,100,591号；同第5,616,334号；同第6,406,713号；同第5,576,016号；同第6,248,363号；Bondi et al. (2003) Drug Delivery 10: 245-250；Pedersen et al., (2006) Eur. J. Pharm. Biopharm. 62: 155-162, 2006 (固体脂質粒子)；米国特許第5,534,502号；同第6,720,001号；Shiokawa et al. (2005) Clin. Cancer Res. 11: 2018-2025 (マイクロエマルジョン)；米国特許第6,071,533号 (脂質-核酸複合体) など参照）。

#### 【0075】

リポソームは、一般には、内部、典型的には水性内部を封入している、1つまたは複数の脂質二重層を含む粒子と定義される。したがって、リポソームは多くの場合、二重層脂質膜によって形成される小胞である。多くのリポソーム調製法が存在する。これらは小胞( $d < 0.05$ マイクロメートル)を調製するために用いられるものもあれば、より大きい小胞( $d > 0.05$ マイクロメートル)のためのものもある。多重層小胞を調製するために用いられるものもあれば、単層の小胞のためのものもある。リポソーム調製法は、Szoka and Papahadjopoulos (1980) Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9: 467、Deamer and Uster (1983) Pp. 27-51 In: Liposomes, ed. M. J. Ostro, Marcel Dekker, New Yorkなどの、いくつかの総説記事に詳細に記載されている。

#### 【0076】

様々な態様において、リポソームは、親水性ポリマー鎖の表面コーティングを含む。「表面コーティング」とは、リポソームの表面上の任意の親水性ポリマーのコーティングを意味する。親水性ポリマーは、親水性ポリマー鎖によって誘導体化された1つまたは複数の小胞形成脂質をリポソーム組成物中に含むことにより、リポソーム中に含まれる。ある特定の態様において、リン脂質などの、ジアシル鎖を有する小胞形成脂質が好ましい。1つの例示的なリン脂質はホスファチジルエタノールアミン(PE)であり、これは活性化ポリマーへのカップリングに便利な反応性アミノ基を含む。1つの例示的なPEはジステアロイルPE(DSPE)である。別の例は、親水性ポリマー鎖で誘導体化された、ジアシル-またはジアルキルグリセロールなどの非リン脂質二重鎖両親媒性脂質である。

#### 【0077】

ある特定の態様において、小胞形成脂質へのカップリングにおいて用いるための親水性ポリマーは、好ましくは1,000~10,000ダルトンの間、より好ましくは1,000~5,000ダルトンの間、最も好ましくは2,000~5,000ダルトンの間の分子量を有するポリエチレングリコール(PEG)鎖としてのPEGである。PEGのメトキシまたはエトキシキャップ類似体もまた、120~20,000ダルトンなどの様々なポリマーサイズで市販されている有用な親水性ポリマーである。

#### 【0078】

適切であり得る他の親水性ポリマーには、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリビニルピロリドン、ポリメチルオキサゾリン、ポリエチルオキサゾリン、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド、ポリメタクリルアミド、ポリジメチルアクリルアミド、およびヒドロキシメチルセルロースまたはヒドロキシエチルセルロースなどの誘導体化セルロースが含まれるが、それらに限定されない。

#### 【0079】

PEなどの適切な脂質に結合されたこれらのポリマーを含む、脂質-ポリマーコンジュゲートの調製は、例えば米国特許第5,395,号に記載されている。

#### 【0080】

リポソームは、本明細書に記載の1つまたは複数のターゲティングペプチドへの結合のために、任意で調製することができる。本明細書では、リポソーム中に含まれる脂質構成要素には、ターゲティングペプチドで誘導体化された脂質、またはあらかじめ生成したリポソーム中で、公知の方法によりターゲティングペプチドで誘導体化することができる、例えば、リンカー上の極性ヘッド化学基を有する脂質のいずれかが含まれる。

#### 【0081】

抗体などの親和性部分で脂質およびリポソームを官能基化する方法は、当業者には周知である(例えば、DE 3,218,121; Epstein et al. (1985) Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 82:3688 (1985); Hwang et al. (1980) Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 77: 4030; EP 52,322; EP 36,676; EP 88,046; EP 143,949; EP 142,641; 日本特許出願第83-118008号; 米国特許第4,485,045号および同第4,544,545号; ならびにEP 102,324を参照されたく、これらはすべて参考により本明細書に組み入れられる)。

#### 【0082】

微生物の群集内で細胞外マトリックスを物理的に破壊する作用物質

ある特定の態様において、本明細書に記載のターゲティングペプチド（例えば、表2に示すペプチド）を、微生物の群集内、例えば、バイオフィルム内で細胞外マトリックスを物理的に破壊する作用物質にカップリングすることができる。ある特定の好ましい態様において、そのような作用物質は、細菌細胞壁分解酵素、例えばSAL-2、もしくはディスパーシンB (Dispersin B)、またはグリコシダーゼ、アルギナーゼ、ペプチダーゼ、プロテイナーゼ、リパーゼの任意の種、あるいはDNAまたはRNA分解酵素または化合物、例えば、rhRNアーゼであり得る。バイオフィルムの細胞外マトリックスの破壊はクリアランスおよび治療的利点をもたらし得る。

#### 【0083】

ペプチドはまた、プロテインインヒビターCもしくはコリシンなどの抗菌タンパク質、またはその断片、例えば、コリシンのIIaドメイン、もしくはプロテインインヒビターCのヘパリン結合ドメインに結合していてもよい。

#### 【0084】

#### ポリマーのマイクロ粒子および/またはナノ粒子

ある特定の態様において、本明細書に記載のターゲティングペプチド（例えば、表2に示すペプチド）は、ポリマーのマイクロ粒子および/もしくはナノ粒子ならびに/またはミセルに結合している。

#### 【0085】

マイクロ粒子およびナノ粒子による薬物送達システムは、様々な微生物の処置に対して注目に値する可能性を有する。薬物担体として用いるポリマーのマイクロ粒子またはナノ粒子の技術的利点は、高い安定性、高い担体容量、親水性および疎水性物質の両方の組み入れの可能性、ならびに経口適用および吸入を含む様々な投与経路の可能性である。ポリマーナノ粒子は、マトリックスからの制御（持続）薬物放出を可能にするよう設計することもできる。ナノ粒子のこれらの特性は、薬物バイオアベイラビリティの改善および投薬頻度の減少を可能にする。

#### 【0086】

ポリマーナノ粒子は、典型的にはマイクロメートルまたはマイクロメートル以下（<1  $\mu\text{m}$ ）のコロイド状粒子である。この定義は、薬物がマトリックス全体に吸着、溶解、または分散している一体化ナノ粒子（ナノスフェア）および薬物がシェル様の壁で囲まれた水性または油性コアに限定されているナノカプセルを含む。または、ある特定の態様において、薬物は表面にまたはマトリックス中に共有結合的に結合していてもよい。

#### 【0087】

ポリマーのマイクロ粒子およびナノ粒子は、典型的には、天然（例えば、ゼラチン、アルブミン）もしくは合成（例えば、ポリラクチド、ポリアルキルシアノアクリレート）のいずれかのポリマー、または固体脂質などの、生体適合性および生体分解性材料から作製される。体内で、ナノ粒子にロードされた薬物は通常は拡散、膨潤、腐食、または分解によってマトリックスから放出される。1つの一般に用いられる材料は、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド) (PLG) である。

#### 【0088】

ポリマーのナノ粒子またはマイクロ粒子を製作およびロードする方法は当業者には周知である。したがって、例えば、Matsumoto et al. (1999) *Intl. J. Pharmaceutics*, 185: 93-101は、ポリ(L-ラクチド)-ポリ(エチレンギリコール)-ポリ(L-ラクチド)ナノ粒子の製作を教示し、Chawla et al. (2002) *Intl. J. Pharmaceutics* 249: 127-138は、タミフォキセン (tamifoxen) のポリ(e-カプロラクトン)ナノ粒子送達の製作および使用を教示し、かつBodmeier et al. (1988) *Intl. J. Pharmaceutics*, 43: 179-186は、溶媒蒸発法を用いるポリ(D,L-ラクチド)ミクロスフェアの調製を教示している。<sup>11</sup> *Intl. J. Pharmaceutics*, 1988, 43, 179-186。他のナノ粒子製剤は、例えば、Williams et al. (2003) *J. Controlled Release*, 91: 167-172; Leroux et al. (1996) *J. Controlled Release*, 39: 339-350; Soppimath et al. (2001) *J. Controlled Release*, 70: 1-20; Brannon-Peppas (1995) *Intl. J. Pharmaceutics*, 116: 1-9などによって記載されている。

## 【0089】

ペプチド調製

本明細書に記載のペプチドは、標準的な化学的ペプチド合成技術を用いて化学的に合成することができるか、または、特にペプチドが「D」アミノ酸残基を含まない場合、ペプチドは、組換えて発現させることができる。「D」ポリペプチドを組換えて発現させる場合、宿主生物（例えば、細菌、植物、真菌細胞など）を、1つまたは複数のアミノ酸を生物にD型でのみ提供する環境において培養することができる。そのような系において組換えて発現されたペプチドは、その後にこれらのDアミノ酸を組み入れる。

## 【0090】

ある特定の態様において、Dアミノ酸は、組換えて発現されたペプチドに、Dアミノ酸を認識する改変アミノアシル-tRNAシンセターゼを用いて組み入れられることがある。

## 【0091】

ある特定の態様において、ペプチドは、当業者には公知のいくつかの液相または固相ペプチド合成技術のいずれかにより、化学的に合成する。配列のC末端アミノ酸を不溶性支持体に結合し、続いて配列中の残りのアミノ酸を逐次付加する固相合成が、本発明のポリペプチドの好ましい化学合成法である。固相合成の技術は、当業者には周知であり、例えば、Barany and Merrifield (1963) *Solid-Phase Peptide Synthesis*; pp. 3-284 in *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*. Vol. 2: *Special Methods in Peptide Synthesis*, Part A.; Merrifield et al. (1963) *J. Am. Chem. Soc.*, 85: 2149-2156、およびStewart et al. (1984) *Solid Phase Peptide Synthesis*, 2nd ed. Pierce Chem. Co., Rockford, ILによって記載されている。

## 【0092】

1つの態様において、ペプチドは、固体支持体としてベンズヒデリルアミン (benzhydrylamine) 樹脂 (Beckman Bioproducts、樹脂1gあたり0.59mmolのNH<sub>2</sub>) を用いて、固相ペプチド合成手法により合成することができる。COOH末端アミノ酸（例えば、t-ブチルカルボニル-Phe）は固体支持体に、4-(オキシメチル)フェナセチル基を通じて結合している。これは、通常のベンジルエステル連結よりも安定な連結であるが、それでもなお完成したペプチドは水素添加により切断することができる。水素供与体としてギ酸を用いる転移水素添加を、この目的のために用いることができる。

## 【0093】

ペプチド、特にDアミノ酸を含むペプチドの化学合成において、合成は通常、所望の全長生成物に加えていくつかの切断ペプチドも生成することに留意されたい。したがって、ペプチドは、典型的には、例えばHPLCを用いて精製する。

## 【0094】

化学合成において、適切に誘導体化したアミノ酸残基を用いることにより、D-アミノ酸、Lアミノ酸、非天然アミノ酸などを、ペプチド中の1つまたは複数の位置に組み入れることができる。固相ペプチド合成のための改変残基は、いくつかの供給会社から市販されている（例えば、Advanced Chem Tech, Louisville; Nova Biochem, San Diego; Sigma, St Louis; Bachem California Inc., Torranceなど参照）。D型および/またはそれ以外の改変アミノ酸は、所望の場合、完全に取り除くことができるか、またはペプチド中の任意の位置に組み入れることができる。したがって、例えば、ある特定の態様において、ペプチドは1つの改変酸を含むことができる一方で、他の態様においては、ペプチドは、少なくとも2つ、一般には少なくとも3つ、より一般には少なくとも4つ、最も一般には少なくとも5つ、好ましくは少なくとも6つ、より好ましくは少なくとも7つ、またはすべての改変アミノ酸を含む。ある特定の態様において、本質的にあらゆるアミノ酸はD型アミノ酸である。

## 【0095】

上記に示すとおり、本発明のペプチドおよび/または融合タンパク質は、組換えて発現させることもできる。したがって、ある特定の態様において、本明細書に記載の抗菌ペプチドおよび/もしくはターゲティングペプチド、ならびに/または融合タンパク質は、組換

え発現システムを用いて合成する。一般に、これは所望のペプチドまたは融合タンパク質をコードするDNA配列を作製すること、DNAを特定のプロモーターの制御下で発現カセット中に配置すること、宿主中でペプチドまたは融合タンパク質を発現させること、発現したペプチドまたは融合タンパク質を単離すること、および、必要があれば、ペプチドまたは融合タンパク質を再生することを含む。

#### 【0096】

本明細書に記載のペプチドまたは融合タンパク質をコードするDNAを、例えば、適切な配列のクローニングおよび制限または直接化学合成を含む、前述の任意の適切な方法によって調製することができる。

#### 【0097】

適切な発現制御配列（例えば、プロモーター、エンハンサーなど）を含み、かつ、1つまたは複数の選択可能なマーカー（例えば、抗生物質耐性遺伝子）を任意で含む、適切なベクターに、この核酸を容易に連結することができる。

#### 【0098】

大腸菌、他の細菌宿主、酵母、真菌、ならびに昆虫細胞（例えば、SF3）、COS、CHOおよびHeLa細胞株、および骨髄腫細胞株などの様々なより高等の真核細胞を含むがそれらに限定されない様々な宿主細胞中に、本明細書に記載のペプチドまたは融合タンパク質をコードする核酸配列を発現させることができる。組換えタンパク質遺伝子は典型的には、各宿主にとって適切な発現制御配列に機能的に連結されることになる。大腸菌では、これはT7、trp、またはラムダプロモーターなどのプロモーター、リボソーム結合部位および好ましくは転写停止シグナルを含み得る。真核細胞では、制御配列はプロモーターおよび多くの場合エンハンサー（例えば、免役グロブリン遺伝子、SV40、サイトメガロウイルスなど由来のエンハンサー）、ならびにポリアデニル化配列を含み得、スプライスドナーおよびアクセプター配列を含んでもよい。

#### 【0099】

大腸菌では塩化カルシウム形質転換および哺乳動物細胞ではリン酸カルシウム処理または電気穿孔などの周知の方法によって、選択した宿主細胞中にプラスミドを導入することができる。プラスミドによって形質転換された細胞を、amp、gpt、neoおよびhyg遺伝子などのプラスミドにおいて含まれる遺伝子によって付与された抗生物質に対する耐性によって選択することができる。

#### 【0100】

いったん発現すれば、組換えペプチドまたは融合タンパク質を、硫酸アンモニウム沈澱、アフィニティカラム、カラムクロマトグラフィー、ゲル電気泳動などを含む、当技術分野において標準的な手法に従って精製することができる（一般には、R. Scopes, (1982) *Protein Purification*, Springer-Verlag, N.Y. ; Deutscher (1990) *Methods in Enzymology* Vol. 182: *Guide to Protein Purification.*, Academic Press, Inc. N.Y. 参照）。少なくとも約90～95%の均一性の実質的に純粋な組成物が好ましく、98～99%またはそれ以上の均一性が最も好ましい。

#### 【0101】

当業者であれば、化学合成、生物学的発現、または精製の後にペプチドまたは融合タンパク質が、所望の天然状態の立体配座とは実質的に異なる立体配座を有し得ることを理解するであろう。この場合、ペプチドまたは融合タンパク質を変性および還元し、次いで分子を好ましい立体配座へと再び折りたたませることが必要であり得る。タンパク質を還元および変性し、再折りたたみを誘導する方法は、当業者には周知である（例えば、Debinski et al. (1993) *J. Biol. Chem.*, 268: 14065-14070 ; Kreitman and Pastan (1993) *Bioconjug. Chem.*, 4: 581-585 ; およびBuchner, et al., (1992) *Anal. Biochem.*, 205: 263-270 参照）。Debinski et al. は、例えば、グアニジン-DTE中の封入体タンパク質の変性および還元を記載している。タンパク質を、次いで、酸化グルタチオンおよびL-アルギニンを含むレドックス緩衝液中で再度折りたたませる。

#### 【0102】

当業者であれば、ペプチドおよび/または融合タンパク質に、それらの生物活性を減じることなく、改変を行い得ることを理解するであろう。いくつかの改変を行って、ターゲティング分子の融合タンパク質へのクローニング、発現、または組み入れを促進してもよい。そのような改変は、当業者には周知であり、例えば、開始部位を提供するためにアミノ末端に付加したメチオニン、または都合よい位置の制限部位もしくは停止コドンもしくは精製配列を作製するためにいずれかの末端に配置した追加のアミノ酸（例えば、ポリHis）を含む。

#### 【0103】

##### 他の部分へのターゲティングペプチドの連結

##### 化学的コンジュゲーション

本明細書に記載の1つまたは複数のターゲティングペプチドを1つまたは複数のエフェクターに連結することによって、キメラ部分を形成する。ある特定の態様において、ターゲティングペプチドはエフェクターに、天然の反応性基を介して直接結合しているか、またはターゲティングペプチドおよび/またはエフェクターは官能基化されてそのような反応性基を提供することもできる。

#### 【0104】

様々な態様において、ターゲティングペプチドはエフェクターに、1つまたは複数の連結因子を介して結合している。したがって、様々な態様において、ターゲティングペプチドおよびエフェクターを、1つの連結因子または複数の連結因子を介してコンジュゲートすることができる。例えば、ターゲティングペプチドおよびエフェクターを、1つの多官能性（例えば、ビ-、トリ-、またはテトラ-）連結因子または相補的連結因子の対を介してコンジュゲートすることができる。別の態様において、ターゲティングペプチドおよびエフェクターを、2、3つ、またはそれ以上の連結因子を介してコンジュゲートする。適切な連結因子には、例えば、官能基、親和性作用物質、安定化基、およびその組み合わせが含まれるが、それらに限定されない。

#### 【0105】

ある特定の態様において、連結因子は官能基であるかまたは官能基を含む。官能基には、反応性基を含む単官能性リンカーならびに2つまたはそれ以上の異なる官能性標的（例えば、標識、タンパク質、高分子、半導体ナノ結晶、または基質）と結合を形成することができる、2つまたはそれ以上の反応性基を含む多官能性クロスリンクカーが含まれる。いくつかの好ましい態様において、多官能性クロスリンクカーは、2つまたはそれ以上の異なる反応性基を含むヘテロ二官能性クロスリンクカーである。

#### 【0106】

適切な反応性基には、チオール（-SH）、カルボキシレート（COOH）、カルボキシル（-COOH）、カルボニル、アミン（NH<sub>2</sub>）、ヒドロキシル（-OH）、アルデヒド（-CHO）、アルコール（ROH）、ケトン（R<sub>2</sub>CO）、活性水素、エステル、スルフヒドリル（SH）、ホスフェート（-PO<sub>3</sub>）、または光反応性部分が含まれるが、それらに限定されない。アミン反応性基には、例えば、イソチオシアネート、イソシアネート、アシルアジド、NHSエステル、塩化スルホニル、アルデヒドおよびグリオキサール、エポキシドおよびオキシラン、カーボネート、アリール化剤、イミドエステル、カルボジイミド、および無水物が含まれるが、それらに限定されない。チオール反応性基には、例えば、ハロアセチルおよびハロゲン化アルキル誘導体、マレイミド、アジリジン、アクリロイル誘導体、アリール化剤、およびチオール-ジスルフィド交換試薬が含まれるが、それらに限定されない。カルボキシレート反応性基には、例えば、カルボニルジイミダゾールおよびカルボジイミドなどの、ジアゾアルカンおよびジアゾアセチル化合物が含まれるが、それらに限定されない。ヒドロキシル反応性基には、例えば、エポキシドおよびオキシラン、カルボニルジイミダゾール、過ヨウ素酸塩による酸化、炭酸N,N'-ジスクシンイミジルまたはクロロギ酸N-ヒドロキシルスクシミジル（N-hydroxylsuccimidyl chloroformate）、酵素的酸化、アルキルハロゲン、ならびにイソシアネートが含まれるが、それらに限定されない。アルデヒドおよびケトン反応性基には、例えば、シップ塩基生成および還元的アミノ化のためのヒドラジ

ン誘導体が含まれるが、それらに限定されない。活性水素反応性基には、例えば、マンニッヒ縮合反応およびヨウ素化反応のためのジアゾニウム誘導体が含まれるが、それらに限定されない。光反応性基には、例えば、アリールアジドおよびハロゲン化アリールアジド、ベンゾフェノン、ジアゾ化合物、ならびにジアジリン誘導体が含まれるが、それらに限定されない。

#### 【0107】

キメラ部分の生成において有用である他の適切な反応性基および反応クラスには、バイオコンジュゲート化学の技術分野において周知のものが含まれる。反応性キレートと共に使用可能な現在好まれる反応のクラスは、比較的緩和な条件下で進行するクラスである。これらには、求核置換（例えば、ハロゲン化アシル、活性エステルによるアミンとアルコールとの反応）、求電子置換（例えば、エナミン反応）、ならびに炭素-炭素および炭素-ヘテロ原子多重結合への付加（例えば、マイケル反応、ディールス-アルダー付加）が含まれるが、それらに限定されない。これらおよび他の有用な反応は、例えば、March (1985) *Advanced Organic Chemistry*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, Hermanson (1996) *Bioconjugate Techniques*, Academic Press, San Diego；およびFeeney et al. (1982) *Modification of Proteins; Advances in Chemistry Series*, Vol. 198, American Chemical Society, Washington, D.C.において論じられている。

#### 【0108】

ある特定の態様において、連結因子はキレーターを含む。例えば、分子、DOTA (DOTA = 1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン) を含むキレーターは、Gd<sup>3+</sup> および<sup>64</sup>Cuなどの放射性標識で容易に標識して、それぞれ、ターゲティングペプチドに結合されたGd<sup>3+</sup>-DOTA および<sup>64</sup>Cu-DOTAを生じることができる。他の適切なキレーターは当業者には公知であり、例えば、1,4,7-トリアザシクロノナン-N,N',N''-三酢酸 (NOTA) 誘導体は中でも最もよく知られている（例えば、Lee et al. (1997) *Nucl. Med. Biol.* 24: 2225-23019参照）。

#### 【0109】

本明細書において用いられる「リンカー」または「連結因子」は、2つまたはそれ以上の分子を連結するために用いられる分子である。ある特定の態様において、リンカーは典型的には、両方の分子（例えば、ターゲティングペプチドおよびエフェクター）への共有結合を形成することができる。適切なリンカーは、当業者には周知であり、直鎖または分枝鎖炭素リンカー、複素環式炭素リンカー、またはペプチドリンカーを含むが、それらに限定されない。ある特定の態様において、リンカーを構成成分アミノ酸に、それらの側鎖を通じて（例えば、システインにジスルフィド連結を通じて）連結することができる。しかし、ある特定の態様において、リンカーは末端アミノ酸の 炭素アミノ基およびカルボキシル基に連結されることになる。

#### 【0110】

1つの分子（例えば、ターゲティングペプチド）上の基と反応する1つの官能基と、他の分子（例えば、抗菌ペプチド）上で反応性の別の基とを有する二官能性リンカーを用いて、所望のコンジュゲートを生成することができる。または、誘導体化を行って官能基を提供することもできる。したがって、例えば、ペプチド上の遊離スルフヒドリル基生成のための手法も公知である（米国特許第4,659,839号参照）。

#### 【0111】

ある特定の態様において、連結因子は、ペプチドと相互作用しうる複素環を形成する、2つまたはそれ以上の異なる反応性基を含む、ヘテロ二官能性クロスリンカーである。例えば、システインなどのヘテロ二官能性クロスリンカーは、アミン反応性基を含んでもよく、チオール反応性基は誘導体化ペプチド上のアルデヒドと相互作用することができる。ヘテロ二官能性クロスリンカーに適した反応性基のさらなる組み合わせには、例えば、アミンおよびスルフヒドリル反応性基；カルボニルおよびスルフヒドリル反応性基；アミンおよび光反応性基；スルフヒドリルおよび光反応性基；カルボニルおよび光反応性基；カルボキシレートおよび光反応性基；ならびにアルギニンおよび光反応性基が含まれる。1

つの態様において、ヘテロ二官能性クロスリンカーはSMCCである。

#### 【0112】

様々な分子のペプチドまたはタンパク質への結合のための多くの手法およびリンカー分子が公知である（例えば、欧州特許出願第188,256号；米国特許第4,671,958号、同第4,659,839号、同第4,414,148号、同第4,699,784号；同第4,680,338号；同第4,569,789号；および同第4,589,071号；ならびにBorlinghaus et al. (1987) *Cancer Res.* 47: 4071-4075 参照）。例示的な連結プロトコールを本明細書の実施例2および3に提供する。

#### 【0113】

##### 融合タンパク質

ターゲティングペプチドおよび結合される部分が両方ともペプチドであるかまたは両方ともペプチドを含む、ある特定の態様において、キメラ部分を化学合成することができるかまたは組換え融合タンパク質（すなわち、キメラ融合タンパク質）として発現させることができる。

#### 【0114】

ある特定の態様において、キメラ融合タンパク質を、組換えDNA方法論を用いて合成する。一般に、これは、融合タンパク質をコードするDNA配列を作製すること、DNAを特定のプロモーターの制御下で発現カセット中に配置すること、宿主中でタンパク質を発現させること、発現したタンパク質を単離すること、および、必要があれば、タンパク質を再生することを含む。

#### 【0115】

融合タンパク質をコードするDNAを、例えば、適切な配列のクローニングおよび制限またはNarang et al. (1979) *Meth. Enzymol.* 68: 90-99のホスホトリエステル法；Brown et al. (1979) *Meth. Enzymol.* 68: 109-151のホスホトリエステル法；Beaucage et al. (1981) *Tetra. Lett.*, 22: 1859-1862のジエチルホスホロアミダイト法；および米国特許第4,458,066号の固相法などの方法による直接化学合成を含む、任意の適切な方法によって調製することができる。

#### 【0116】

化学合成は一本鎖オリゴヌクレオチドを生じさせる。これは、相補配列とのハイブリダイゼーションにより、または一本鎖を鋳型として用いるDNAポリメラーゼによる重合により、二本鎖DNAに変換することができる。当業者であれば、DNAの化学合成は約100塩基の配列に制限されるが、より長い配列は短い配列の連結によって得られることが可能であることを理解するであろう。

#### 【0117】

または、部分配列をクローニングし、適切な制限酵素を用いて適切な部分配列を切断することができる。次いで、断片を連結して、所望のDNA配列を生成することができる。

#### 【0118】

ある特定の態様において、本発明の融合タンパク質をコードするDNAを、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）などのDNA增幅法を用いてクローニングしてもよい。したがって、例えば、ターゲティング抗体、ターゲティングペプチドなどをコードする核酸を、NdeIのための制限部位含むセンスプライマーおよびHindIIIのための制限部位を含むアンチセンスプライマーを用いて、PCR増幅する。これは、ターゲティング配列をコードしつつ末端制限部位を有する、核酸を生成する。同様に、相補的制限部位を有するエフェクターおよび/またはエフェクター/リンカー/スペーサーを提供することもできる。配列を連結してベクターに挿入することによって、融合タンパク質をコードするベクターが生成される。

#### 【0119】

ターゲティングペプチドおよび他の部分（例えば、AMP）を一緒に直接連結することができるが、当業者であれば、それらを1つまたは複数のアミノ酸からなるペプチドスペーサー/リンカーによって分離しうることを理解するであろう。一般に、スペーサーは、タンパク質を連結する以外に、またはそれらの間の最小限の距離、もしくは他の空間的関係を維持する以外に、特定の生物活性を持たない。しかし、スペーサーの構成成分アミノ酸

は、折りたたみ、正味の電荷、または疎水性などの、分子のなんらかの性質に影響をおよぼすように選択されてもよい。

#### 【0120】

融合タンパク質をコードする核酸配列を、大腸菌、他の細菌宿主、酵母、ならびに、CO<sub>S</sub>、CHO、およびHeLa細胞株、および、骨髄腫細胞株などの様々なより高等の真核細胞を含む、様々な宿主細胞中で発現させることができる。組換えタンパク質遺伝子は、各宿主にとって適切な発現制御配列に機能的に連結されることになる。大腸菌では、これはT7、trp、またはラムダプロモーターなどのプロモーター、リボソーム結合部位および好ましくは転写停止シグナルを含む。真核細胞では、制御配列は、プロモーターおよび好ましくは免役グロブリン遺伝子、SV40、サイトメガロウイルスなど由来のエンハンサー、ならびにポリアデニル化配列を含み、かつ、スプライスドナーおよびアクセプター配列を含んでもよい。

#### 【0121】

選択した宿主細胞中に、大腸菌では塩化カルシウム形質転換および哺乳動物細胞ではリソ酸カルシウム処理または電気穿孔などの周知の方法によって、プラスミドを導入することができる。プラスミドによって形質転換された細胞を、amp、gpt、neo、およびhyg遺伝子などの、プラスミドにおいて含まれる遺伝子によって付与された抗生物質に対する耐性によって選択することができる。

#### 【0122】

いったん発現すれば、組換え融合タンパク質を、硫酸アンモニウム沈澱、アフィニティカラム、カラムクロマトグラフィー、ゲル電気泳動などを含む、当技術分野において標準的な手法に従って精製することができる（一般には、R. Scopes (1982) *Protein Purification*, Springer-Verlag, N.Y. ; Deutscher (1990) *Methods in Enzymology* Vol. 182: *Guide to Protein Purification*., Academic Press, Inc. N.Y. 参照）。薬学的使用のためには、少なくとも約90～95%の均一性である実質的に純粋な組成物が好ましく、98～99%またはそれ以上の均一性が最も好ましい。いったん部分的に精製すればまたはいったん所望の均一性まで精製すれば、ポリペプチドを治療的に使用してもよい。

#### 【0123】

当業者であれば、化学合成後、生物学的発現後、または精製後、融合タンパク質は、構成成分ポリペプチドの天然状態の立体配座とは実質的に異なる立体配座を有し得ることを理解するであろう。この場合、ポリペプチドを変性および還元し、次いでポリペプチドを好ましい立体配座へと再び折りたたませることが必要であり得る。タンパク質を還元および変性し、再折りたたみを誘導する方法は、当業者には周知である（Debinski et al. (1993) *J. Biol. Chem.*, 268: 14065-14070 ; Kreitman and Pastan (1993) *Bioconjug. Chem.*, 4: 581-585 ; およびBuchner, et al., (1992) *Anal. Biochem.*, 205: 263-270 参照）。

#### 【0124】

当業者であれば、融合タンパク質に、それらの生物活性を減じることなく、改変を行えることを理解するであろう。いくつかの改変を行って、ターゲティング分子の融合タンパク質へのクローニング、発現、または組み入れを促進してもよい。そのような改変は当業者には周知であり、例えば、開始部位を提供するためにアミノ末端に付加したメチオニン、または、都合よい位置の制限部位もしくは停止コドンを作製するためにいずれかの末端に配置した追加のアミノ酸を含む。

#### 【0125】

上記に示すとおり、様々な態様において、ペプチドリンカー/スペーサーを用いて、1つまたは複数のターゲティングペプチドを1つまたは複数のエフェクターに連結する。様々な態様において、ペプチドリンカーは比較的短く、典型的には約10アミノ酸未満、好ましくは約8アミノ酸未満、より好ましくは約3～約5アミノ酸である。適切な例示的リンカーには、PSGSP ((SEQ ID NO:249)、ASASA (SEQ ID NO:250)、またはGGGが含まれるが、それらに限定されない。ある特定の態様において、(GGGGS)<sub>3</sub> (SEQ ID NO:251)などのよ

り長いリンカーを用いることもできる。例示的なペプチドリンカーおよび他のリンカーを表5に示す。

【 0 1 2 6 】

(表5) 例示的なペプチドリンカーおよび非ペプチドリンカー

リンカー	SEQ ID NO:
AAA	

GGG	
SGG	
SAT	
PYP	
ASA	
GGGG	252
PSPSP	253
PSPSP	254
KKKK	255
RRRR	256
ASASA	257
GGSGGS	258
GGGS	259
GGGGS GGGGS	260
GGGGS GGGGS GGGGS	261
GGGGS GGGGS GGGGS GGGGS	262
GGGGS GGGGS GGGGS GGGGS GGGGS	263
GGGGS GGGGS GGGGS GGGGS GGGGS GGGGS	264
2-ニトロベンゼンまたは0-ニトロベンジル	
ニトロピリジルジスルフィド	
ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン(DOPE)	
S-アセチルメルカプトコハク酸	
1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7, 10-四酢酸(DOTA)	
$\beta$ -グルクロニドおよび $\beta$ -グルクロニド変種	
ポリ(アルキルアクリル酸)	
ベンゼン系リンカー(例えば、2, 5-ビス(ヘキシルオキシ)-1, 4-ビス[2, 5-ビス(ヘキシルオキシ)-4-ホルミル-フェニレンビニレン]ベンゼン)および同様の分子	
ジスルフィド連結	
1つの分子中で複数の標的ペプチドおよび死滅ペプチドを連結するポリ(アミドアミン)または同様のデンドリマー	
カーボンナノチューブ	
ヒドラゾンおよびヒドラゾン変種リンカー	
任意の鎖長のPEG	
コハク酸、ギ酸、酢酸酪酸、他の同様の有機酸	
アルドール、アルコール、またはエノール	
過酸化物	
任意の鎖長のアルカン基またはアルケン基	
遊離のアミド基およびカルボン酸基を含む1つまたは複数のポルフィリンまたは色素分子	
ポリアミンおよびポリカルボキシル含有変種を含む1つまたは複数のDNAまたはRNAヌクレオチド	

イヌリン、スクロース、グルコース、または他の単糖、二糖、もしくは多糖	
リノレン酸または他の多価不飽和脂肪酸	
ハロゲン基またはチオール基を含む上記のリンカーのいずれかの変種	

(すべてのアミノ酸系リンカーは、L型、D型、L型とD型の組み合わせ、型などであつてよい)

【0127】

複数のターゲティングペプチドおよび/またはエフェクター

上記に示すとおり、ある特定の態様において、本明細書に記載のキメラ部分は、1つのエフェクターに結合された複数のターゲティングペプチドまたは1つのターゲティングペプチドに結合された複数のエフェクター、または複数のエフェクターに結合された複数のターゲティングペプチドを含むことができる。

【0128】

キメラ構築物が融合タンパク質である場合、これは、1つまたは複数のエフェクタードメインに結合されたターゲティングドメインである複数のドメインを提供することによって容易に達成される。図14は、少數であるがすべてではない構成を例示的に示す。様々な態様において、複数のターゲティングドメインおよび/または複数のエフェクタードメインは、互いに直接結合していてもよいか、またはリンカー（例えば、前述のアミノ酸またはペプチドリンカー）によって分離されていてもよい。

【0129】

キメラ構築物が化学コンジュゲートである場合、直鎖または分枝配置（例えば、図14に示すとおり）は、分枝リンカーもしくは多官能性リンカーおよび/または複数の異なるリンカーを用いることにより、容易に生成される。

【0130】

保護基

本明細書に記載の様々なペプチドは保護基なしで示される場合があるが、ある特定の態様において、これらは1、2、3、4つ、またはそれ以上の保護基を有することができる。様々な態様において、保護基をペプチドのCおよび/もしくはN末端にならびに/またはペプチドを構成する1つもしくは複数の内部残基にカップリングすることができる（例えば、構成成分アミノ酸上の1つまたは複数のR基をロックすることができる）。したがって、例えば、ある特定の態様において、本明細書に記載の任意のペプチドは、例えば、アミノ末端を保護するアセチル基および/またはカルボキシル末端を保護するアミド基を有することができる。そのような保護ペプチドの例には、

AFFRAFNRAFAQALAKGGGKNLRIIRKGIGHIIKKY\* (SEQ ID NO:265), TFFRAFARAFAQAAAKGGGKNLRIIRKGIGHIIKKY\* (SEQ ID NO:266),  
AFFRAFARAFAQALAKGGGKNLRIIRKGIGHIIKKY\* (SEQ ID NO:267),  
AFFRLFARAFAQAAAKGGGKNLRIIRKGIGHIIKKY\* (SEQ ID NO:268),  
TLFRLLNRSLTQALGKGGGKNLRIIRKGIGHIIKKY\* (SEQ ID NO:269),  
TFFRLFNRSFTQALFKGGGKNLRIIRKGIGHIIKKY\* (SEQ ID NO:270),  
TFFRLFNRSLTQALGKGGGKNLRIIRKGIGHIIKKY\* (SEQ ID NO:271),  
TFFRLFNRSFTQALNKGGGKNLRIIRKGIGHIIKKY\* (SEQ ID NO:272),  
AFFRAFARAFAQAAAKGGGKNLRIIRKGIGHIIKKY\* (SEQ ID NO:273),  
AFFRAFNRAFAQAAAKGGGKNLRIIRKGIGHIIKKY\* (SEQ ID NO:274),  
TFFRLFNRSFTQALSKGGGKNLRIIRKGIGHIIKKY\* (SEQ ID NO:275),  
AFFRAFARSFAQAAAKGGGKNLRIIRKGIGHIIKKY\* (SEQ ID NO:276),  
AFFRAFARAFAQAAAGKGGGKNLRIIRKGIGHIIKKY\* (SEQ ID NO:277),  
AFFRAFARAFTQAAAKGGGKNLRIIRKGIGHIIKKY\* (SEQ ID NO:278),  
TFFRLFNRSFTQALGQGGGKNLRIIRKGIGHIIKKY\* (SEQ ID NO:279),  
TFFRLLNRSFTQALGKGGGKNLRIIRKGIGHIIKKY\* (SEQ ID NO:280),  
TWFRLFNRSFTQALGKGGGKNLRIIRKGIGHIIKKY\* (SEQ ID NO:281),  
AFFRAFARAFAQAFAKGGGKNLRIIRKGIGHIIKKY\* (SEQ ID NO:282),  
TQFRLFNRSFTQALGKGGGKNLRIIRKGIGHIIKKY\* (SEQ ID NO:283),  
TFFRLFNRSFTQALDKGGGKNLRIIRKGIGHIIKKY\* (SEQ ID NO:284),  
TFFRLFNRSFTQALAKGGGKNLRIIRKGIGHIIKKY\* (SEQ ID NO:285),  
TFFRLFNRSFTQALGEGGGKNLRIIRKGIGHIIKKY\* (SEQ ID NO:286),  
TFFRLFSRSFTQALGKGGGKNLRIIRKGIGHIIKKY\* (SEQ ID NO:287),  
TFFRLFNRSFTQALGAGGGKNLRIIRKGIGHIIKKY\* (SEQ ID NO:288),

TFFRLFDRSFTQALGKGGGKNLRIIRKGIHIIKKY\* (SEQ ID NO:289),  
 TFFRLFNRSFTQALGFGGGKNLRIIRKGIHIIKKY\* (SEQ ID NO:290),  
 TFFRAFARSFTQAAAKGGGKNLRIIRKGIHIIKKY\* (SEQ ID NO:291),  
 TFFRLFARSFTQAAGKGGGKNLRIIRKGIHIIKKY\* (SEQ ID NO:292),  
 TFFRLFNRSFTQLKGGGKNLRIIRKGIHIIKKY\* (SEQ ID NO:293),  
 TFFRLFNRSFTQALGSGGGKNLRIIRKGIHIIKKY\* (SEQ ID NO:294),  
 TLFRLFNRSFTQALGKGGGKNLRIIRKGIHIIKKY\* (SEQ ID NO:295),  
 TFFRLNFRSFTQALGKGGGKILRNIRKGIHIIKKY\* (SEQ ID NO:296),  
 TFFRLFNRSQTQALGKGGGKNLRIIRKGIHIIKKY\* (SEQ ID NO:297),  
 TFFRLFAAAFTQALGKGGGKNLRIIRKGIHIIKKY\* (SEQ ID NO:298),  
 TFFRLFNRSFTQALGKPYPKNLRIIRKGIHIIKKY\* (SEQ ID NO:299),  
 TFFRLFNRSAAAALGKGGGKNLRIIRKGIHIIKKY\* (SEQ ID NO:300),  
 TFFRLFFRSNTQALGKGGGKILRIIRKGIHINKKY\* (SEQ ID NO:301),  
 TFFRLFNRSFTQPLGKGGGKNLRIIRKGIHIIKKY\* (SEQ ID NO:302),  
 TAFRLANRSATQALGKGGGKNLRIIRKGIHIIKKY\* (SEQ ID NO:303),  
 TFFRLFNRSFTQAAAAGGGKNLRIIRKGIHIIKKY\* (SEQ ID NO:304),  
 TFFRLQNRSFTQALGKGGGKNLRIIRKGIHIIKKY\* (SEQ ID NO:305),  
 TFFRLFNRSFTQALPKGGGKNLRIIRKGIHIIKKY\* (SEQ ID NO:306),  
 TYYRLFNRSFTQALGKGGGKNLRIIRKGIHIIKKY\* (SEQ ID NO:307), および  
 TFFRLFRSFTQALGKGGGKNLRIIRKGIHIIKKY\* (SEQ ID NO:308)

が含まれ、アステリスクは任意のアミド化カルボキシル末端を示す。もちろん、この保護基は除去することおよび/または本明細書に記載の別の保護基で置換することができる。

#### 【 0 1 3 1 】

特定の理論に縛られることなく、保護基の、特にカルボキシルへの付加およびある特定の態様においてはアミノ末端への付加は、ペプチドの安定性および有効性を改善しうることが見出された。

#### 【 0 1 3 2 】

多数の保護基がこの目的のために適切である。そのような基には、アセチル、アミド、およびアルキル基が含まれるが、それらに限定されず、N末端保護のためにはアセチルおよびアルキル基が特に好ましく、カルボキシル末端保護のためにはアミド基が好ましい。ある特定の特に好ましい態様において、保護基には、脂肪酸の場合のアルキル鎖、プロピオニル、ホルミルなどが含まれるが、それらに限定されない。特に好ましいカルボキシル保護基には、アミド、エステル、およびエーテル形成保護基が含まれる。1つの好ましい態様において、アセチル基を用いてアミノ末端を保護し、かつアミド基を用いてカルボキシル末端を保護する。これらのプロッキング基は、ペプチドのらせん形成傾向を増強する。ある特定の特に好ましいプロッキング基には、様々な長さのアルキル基、例えば、式： $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_n - \text{CO}-$ を有する基が含まれ、ここでnは約1～約20、好ましくは約1～約16または18、より好ましくは約3～約13、および最も好ましくは約3～約10の範囲である。

#### 【 0 1 3 3 】

ある特定の態様において、保護基には、脂肪酸の場合のアルキル鎖、プロピオニル、ホルミルなどが含まれるが、それらに限定されない。特に好ましいカルボキシル保護基には、アミド、エステル、およびエーテル形成保護基が含まれる。1つの態様において、アセチル基を用いてアミノ末端を保護し、かつ/またはアミノ基を用いてカルボキシル末端を

保護する（すなわち、アミド化カルボキシル末端）。ある特定の態様において、プロッキング基には、様々な長さのアルキル基、例えば、式： $\text{CH}_3\text{-}(\text{CH}_2)_n\text{-CO-}$ を有する基が含まれ、ここでnは約3～約20、好ましくは約3～約16、より好ましくは約3～約13、および最も好ましくは約3～約10の範囲である。

#### 【0134】

ある特定の態様において、C末端上の酸基をアルコール、アルデヒド、またはケトン基でブロックすることができ、かつ/あるいはN末端残基は、天然アミド基を有してもよいか、またはアシル、カルボン酸、アルコール、アルデヒド、もしくはケトン基でブロックされてもよい。

#### 【0135】

他の保護基には、Fmoc、t-ブトキシカルボニル(t-BOC)、9-フルオレンアセチル基、1-フルオレンカルボキシル基、9-フロレンカルボキシル基、9-フルオレノン-1-カルボキシル基、ベンジルオキシカルボニル、キサンチル(Xan)、トリチル(Trt)、4-メチルトリチル(Mtt)、4-メトキシトリチル(Mmt)、4-メトキシ-2,3,6-トリメチル-ベンゼンスルホニル(Mtr)、メシチレン-2-スルホニル(Mts)、4,4-ジメトキシベンズヒドリル(Mbh)、トシリル(Tos)、2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル(Pmc)、4-メチルベンジル(MeBzl)、4-メトキシベンジル(MeOBzl)、ベンジルオキシ(BzI0)、ベンジル(BzI)、ベンゾイル(Bz)、3-ニトロ-2-ピリジンスルフェニル(Npys)、1-(4,4-ジメンチル-2,6-ジアキソシクロヘキシリデン)エチル(Dde)、2,6-ジクロロベンジル(2,6-DiCl-Bzl)、2-クロロベンジルオキシカルボニル(2-Cl-Z)、2-プロモベンジルオキシカルボニル(2-Br-Z)、ベンジルオキシメチル(Bom)、シクロヘキシルオキシ(cHxO)、t-ブトキシメチル(Bum)、t-ブトキシ(tBuO)、t-ブチル(tBu)、アセチル(Ac)、およびトリフルオロアセチル(TFA)が含まれるが、それらに限定されない。

#### 【0136】

保護/プロッキング基は、そのような基を本発明のペプチドを含む適切な残基へカップリングする方法と同様に、当業者には周知である（例えば、Greene et al., (1991) *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc. Somerset, N.J. 参照）。例示的な態様において、例えば、ペプチドが樹脂上に存在する場合、アセチル化を無水酢酸を用いて合成中に行う。アミド保護は、合成のための適切な樹脂の選択によって達成することができる。例えば、リンクアミド樹脂を用いることができる。合成完了後、AspおよびGluなどの酸性二官能性アミノ酸ならびに塩基性アミノ酸Lys、Tyrのヒドロキシル上の半永久的保護基をすべて同時に除去する。酸性処理を用いてそのような樹脂から遊離されたペプチドは、結果としてn末端がアセチルとして保護されカルボキシルがNH<sub>2</sub>として保護されかつ他の保護基がすべて同時に除去されている。

#### 【0137】

アミノ酸配列が本明細書において開示される場合、例えば、前述の1つまたは複数の保護基（または、例えば、bocもしくはfmocペプチド合成において用いられるアミノ酸のための任意の他の市販の保護基）を含むアミノ酸配列も企図される。

#### 【0138】

##### ペプチド環状化

ある特定の態様において、本明細書に記載のペプチドを環状化/環化して環式ペプチドを生成する。本明細書において企図される環式ペプチドには、ヘッド/テール、ヘッド/側鎖、テール/側鎖、および側鎖/側鎖環化ペプチドが含まれる。加えて、本明細書において企図されるペプチドには、ペプチド結合だけを含むホモデット(homodet)、およびさらにジスルフィド、エステル、チオエステル結合、または他の結合を含むヘテロデット(heterodet)が含まれる。

#### 【0139】

環式ペプチドは、環式ペプチド調製のための実質的に当技術分野で公知の任意の技術を用いて、調製することができる。例えば、ペプチドは、通常の溶液または固相ペプチド合成を用いて直鎖または非環化型で調製されて、標準的な化学を用いて環化することができ

る。好ましくは、ペプチドを環化するために用いる化学は、ペプチドの実質的分解を避けるために十分に緩和なものである。本明細書に記載のペプチドを合成するのに適した手法、ならびにペプチドを環化するのに適した化学は、当技術分野において周知である。

#### 【0140】

様々な態様において、環化は、ペプチド（または他の）結合を形成するための、NおよびC末端の直接的カップリングを介して達成することができるが、アミノ酸側鎖を介して行うこともできる。さらに、アミノ、ヒドロキシ、スルフヒドリル、ハロゲン、スルホニル、カルボキシ、およびチオカルボキシを含むが、それらに限定されない、他の官能基の使用に基づいてもよい。これらの基は、アミノ酸側鎖に位置してもよいか、またはN末端もしくはC末端に結合していてもよい。

#### 【0141】

したがって、本発明のペプチドを共有結合により環化するために用いる化学連結は、アミド連結である必要はないことが理解される。多くの場合、例えば、緩和な反応条件下で環化しうる反応性基を提供するために、直鎖または非環化ペプチドのNおよびC末端を修飾することが望ましいこともある。そのような連結には、例としてであり、限定ではないが、アミド、エステル、チオエステル、CH<sub>2</sub>、-NHなどが含まれる。修飾された末端を有するペプチドを合成するための技術および試薬、ならびにそのような修飾ペプチドを環化するのに適した化学は、当技術分野において周知である。

#### 【0142】

または、ペプチドの末端が、環化を困難にするように立体配座的である場合またはそうでなければ制約されている場合、ペプチド環化を容易にするためにNおよび/またはC末端にリンカーを結合させることが望ましいこともある。もちろん、そのようなリンカーは、ペプチドの末端と共有結合を形成することができる反応性基を有することが理解されよう。適切なリンカーおよび化学は当技術分野において周知であり、前述のものを含む。

#### 【0143】

環式ペプチドおよびデプシペプチド（それらの主鎖の一部としてエステル（デプシド）結合を含むヘテロデチックペプチド）が詳細に特徴決定されており、広域の生物活性を示す。環化によってもたらされた配座的自由の減少は、しばしばより高い受容体結合親和性を引き起す。これらの環式化合物において、D-およびN-アルキル化アミノ酸、-デヒドロアミノ酸または、-二置換アミノ酸残基の使用などに余分の配座的制約を組み入れることも多い。

#### 【0144】

ペプチドにおいてジスルフィド連結を形成する方法は、当業者には周知である（例えば、Eichler and Houghten (1997) *Protein Pept. Lett.* 4: 157-164参照）。

#### 【0145】

直交性保護基としてトリメチルシリル（TMSE）エステルを用いるTFA樹脂上でのペプチド環化を記載している、Marlowe (1993) *Biorg. Med. Chem. Lett.* 3: 437-44；オキシム生成による水溶液中での無保護ペプチドの環化を記載している、Pallin and Tam (1995) *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 2021-2022；リジン側鎖固定を介したヘッド-トウ-テール環式ペプチドの固相合成を開示している、Algin et al. (1994) *Tetrahedron Lett.* 35: 96 33-9636；三次元固相戦略によるヘッド-トウ-テール環式ペプチドの生成を記載している、Kates et al. (1993) *Tetrahedron Lett.* 34: 1549-1552；固定ペプチドの活性化を行いN保護基がインタクトであり、続く除去により環化に導く、固定活性化中間体からの環式ペプチドの合成を記載している、Tumelty et al. (1994) *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1067-1068；アスパラギン酸およびグルタミン酸の側鎖により、不溶性支持体に結合したペプチドのヘッド-トウ-テール環化を開示している、McMurray et al. (1994) *Peptide Res.* 7: 195-206；固体支持体を介してペプチドを環化する代替法を教示している、Hruby et al. (1994) *Reactive Polymers* 22: 231-241；ならびにシクロテトラペプチドおよびシクロペンタペプチドの合成法を開示している、Schmidt and Langer (1997) *J. Peptide Res.* 49: 67-73も参照してもよい。

## 【0146】

これらのペプチド環化法は例示であり非限定的である。本明細書において提供する教示を用いることで他の環化法も当業者には使用可能であろう。

## 【0147】

活性ペプチドの同定/検証

インビトロスクリーニングアッセイ法を用いて、活性AMP、STAMPなどを特定および/または検証することができる。事実、多くの場合、本明細書に記載のAMPおよび/またはSTAMPを、保存剤、局所抗菌処置などとしてインビトロで用いる。加えて、インビトロ感受性試験のある特定の明白な制限にもかかわらず、臨床データは最小阻止濃度(MIC)試験結果と抗生物質化合物のインビオ有効性との間に良好な相関があることを示している(例えば、Murray et al. (1994) *Antimicrobial Susceptibility Testing*, Poupard et al., eds., Plenum Press, New York; Knudsen et al. (1995) *Antimicrob. Agents Chemother.* 39(6): 1253-1258など参照)。したがって、感染およびそれに関連する疾患を処置するために有用なAMPは、例えば表4に例示するように、指定の微生物標的に対して示されたインビトロ抗菌活性によっても都合よく同定される。

## 【0148】

典型的には、抗菌剤のインビトロ抗菌活性を、標準的なNCCLS細菌阻害アッセイ法、またはMIC試験を用いて試験する(National Committee on Clinical Laboratory Standards "Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing," NCCLS Document M100-S5 Vol. 14, No. 16, December 1994; "Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically-Third Edition," Approved Standard M7-A3, National Committee for Clinical Standards, Villanova, Pa. 参照)。

## 【0149】

当技術分野において周知の他のアッセイ法または本開示の再検討により当業者には明らかになる他のアッセイ法も、活性AMPを同定するために用いられることが理解されるであろう。そのようなアッセイ法には、例えば、Lehrer et al. (1988) *J. Immunol. Meth.*, 108: 153およびSteinberg and Lehrer, "Designer Assays for Antimicrobial Peptides: Disputing the 'One Size Fits All' Theory," In: *Antibacterial Peptide Protocols*, Shafer, Ed., Humana Press, N.J.に記載のアッセイ法が含まれる。一般に、本発明の活性ペプチドは、約100 μM未満、好ましくは約80または60 μM未満、より好ましくは約50 μMもしくはそれ未満、約25 μMもしくはそれ未満、または約15 μMもしくはそれ未満、または約10 μMもしくはそれ未満のMIC(実施例に記載するアッセイ法を用いて測定)を示すことになる。

## 【0150】

投与および製剤薬学的製剤

ある特定の態様において、本明細書に記載の構築物(例えば、抗菌ペプチドに結合されたターゲティングペプチド、検出可能な標識に結合されたターゲティングペプチドなど)を、それを必要としている哺乳動物、細胞、組織、組成物(例えば、食物など)に投与する。様々な態様において、組成物を投与して、特定の微生物、微生物集団、特定の微生物を含むバイオフィルムなどの存在を検出および/または位置特定および/または定量することができる。様々な態様において、組成物を投与して、特定の微生物、微生物集団、特定の微生物を含むバイオフィルムなどを阻害することができる。

## 【0151】

これらの活性作用物質(抗菌ペプチドおよび/またはキメラ部分)を、「天然状態の」形態で、または望まれる場合には、塩、エステル、アミド、プロドラッグもしくは誘導体が薬理学的に適切である、すなわち、本発明の方法において有効であることを条件に、塩、エステル、アミド、プロドラッグ、誘導体などの形態で投与することができる。活性作用物質の塩、エステル、アミド、プロドラッグおよび他の誘導体は、合成有機化学の当業

者には公知であり、例えば、March (1992) Advanced Organic Chemistry; Reactions, Mechanisms and Structure, 4th Ed. N.Y. Wiley-Interscienceによって記載されている、標準的な手法を用いて調製することができる。

#### 【0152】

そのような誘導体を製剤化する方法は、当業者には公知である。例えば、いくつかの送達物質のジスルフィド塩がPCT公報WO 2000/059863に記載されており、これは参照により本明細書に組み入れられる。同様に、治療的ペプチド、ペプトイド、または他の模倣物質の酸性塩は、典型的には適切な酸との反応を含む通常の方法を用いて、遊離塩基から調製することができる。一般に、薬物の塩基型をメタノールまたはエタノールなどの極性有機溶媒に溶解し、それに酸を加える。得られる塩は、沈澱するか、または極性のより低い溶媒を加えることにより溶液から取り出すことができる。酸付加塩の調製に適した酸には、有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸など、ならびに無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの両方が含まれるが、それらに限定されない。酸付加塩は、適切な塩基での処理によって、遊離塩基に再変換することができる。本明細書における活性作用物質のある特定の特に好ましい酸付加塩には、塩酸または臭化水素酸を用いて調製しうるようなハロゲン化物塩が含まれる。反対に、本発明の活性作用物質の塩基性塩の調製は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、水酸化カルシウム、トリメチルアミンなどの薬学的に許容される塩基を用いて、同様の様式で調製する。ある特定の態様において、塩基性塩には、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム塩、および銅塩が含まれる。

#### 【0153】

塩基性薬物の塩型の調製のために、対イオンのpKaは好ましくは、薬物のpKaより少なくとも約2pH低い。同様に、酸性薬物の塩型の調製のために、対イオンのpKaは好ましくは、薬物のpKaより少なくとも約2pH高い。これにより、対イオンが溶液のpHを、塩のプラトーに達するためのpH<sub>max</sub>よりも低いレベルにすることが可能となり、このpHにおいて塩の溶解性は遊離酸または塩基の溶解性を超える。有効活性成分(API)および酸または塩基におけるイオン化可能基のpKa単位の差の一般則は、プロトン移動をエネルギー的に有利にすることになっている。APIおよび対イオンのpKaにあまり差がない場合、水性環境において固体複合体は、生成されることがあるが、急速に不均化を起こす(すなわち、薬物および対イオンの個々の実体に分解する)こともある。

#### 【0154】

好ましくは、対イオンは薬学的に許容される対イオンである。適切なアニオン塩型には、酢酸塩、安息香酸塩、ベンジレート、酒石酸水素塩、臭化物、炭酸塩、塩化物、クエン酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート、フマル酸塩、グルセプテート、グルコン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化物、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシリ酸塩、臭化メチル、メチル硫酸塩、ムコ酸塩、ナブシリ酸塩、硝酸塩、パモ酸塩(エンボン酸塩)、リン酸塩およびニリン酸塩、サリチル酸塩およびニサリチル酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシリ酸塩、トリエチオジド、吉草酸塩などが含まれるが、それらに限定されない一方、適切なカチオン塩型には、アルミニウム、ベンザチン、カルシウム、エチレンジアミン、リジン、マグネシウム、メグルミン、カリウム、プロカイン、ナトリウム、トロメタミン、亜鉛などが含まれるが、それらに限定されない。

#### 【0155】

様々な態様において、エステルの調製は典型的には、活性作用物質の分子構造内に存在するヒドロキシル基および/またはカルボキシル基の官能基化を含む。ある特定の態様において、エステルは典型的には、遊離アルコール基のアシル置換誘導体、すなわち、Rがアルキルであり好ましくは低級アルキルである式RCOOHのカルボン酸から誘導される部分である。エステルは、望まれる場合には、通常の水素化分解法または加水分解法によって

、遊離酸に再変換ができる。

#### 【0156】

当業者には公知のまたは関連する文献に記載の技術を用いて、アミドも調製することができる。例えば、アミドは、適切なアミン反応物質を用いてエステルから調製してもよいか、またはアンモニアもしくは低級アルキルアミンとの反応により、酸無水物もしくは酸塩化物から調製してもよい。

#### 【0157】

様々な態様において、本明細書において同定された活性作用物質は、感染（例えば、微生物感染）の検出および/もしくは定量およびもしくは位置特定のためならびに/または予防的および/もしくは治療的処置のための、非経口、外用、経口、鼻（またはそれ以外に吸入）、直腸、またはエアロゾルもしくは経皮などによる局所投与のために有用である。組成物は、投与法に依存して、様々な単位剤形で投与することができる。適切な単位剤形には、散剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、ロゼンジ。坐剤、パッチ、鼻噴霧剤、注射剤、植え込み式持続放出製剤、脂質複合体などが含まれるが、それらに限定されない。

#### 【0158】

本明細書に記載の活性作用物質（例えば、抗菌ペプチドおよび/またはキメラ構築物）を、薬学的に許容される担体（賦形剤）と組み合わせて、薬理学的組成物を生成することができる。ある特定の態様において、薬学的に許容される担体には、動物/動物表面、特にヒト/ヒト表面における使用について、連邦もしくは州政府の規制当局によって承認されたもの、または米国薬局方もしくは他の一般に認められた薬局方に挙げられるものが含まれる。「担体」とは、例えば、本発明の活性作用物質を共に投与する、希釈剤、佐剤、賦形剤、補助剤、またはビヒクルを意味する。

#### 【0159】

薬学的に許容される担体は、例えば、組成物を安定化するように、または活性作用物質の吸収を増大もしくは減少させるように作用する1つまたは複数の生理的に許容される化合物を含むことができる。生理的に許容される化合物には、例えば、グルコース、スクロース、またはデキストランなどの炭水化物、アスコルビン酸またはグルタチオンなどの抗酸化剤、キレート化剤、低分子量タンパク質、脂質などの保護および取り込み増強剤、活性作用物質のクリアランスまたは加水分解を低下させる組成物、あるいは賦形剤または他の安定化剤および/もしくは緩衝剤が含まれうる。

#### 【0160】

特に、錠剤、カプセル剤、ゲルキャップなどの調製において有用な他の生理的に許容される化合物には、結合剤、希釈剤/充填剤、崩壊剤（disintegrant）、滑沢剤、懸濁化剤などが含まれるが、それらに限定されない。

#### 【0161】

ある特定の態様において、経口剤形（例えば、錠剤）を製造するために、例えば、賦形剤（例えば、ラクトース、スクロース、デンプン、マンニトールなど）、任意の崩壊剤（例えば、炭酸カルシウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスポビドンなど）、結合剤（例えば、-デンプン、アラビアゴム、微結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、シクロデキストリンなど）、および任意の滑沢剤（例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など）を1つまたは複数の活性構成要素（例えば、活性ペプチド）に添加し、かつ、得られる組成物を圧縮する。必要がある場合、圧縮した生成物を例えば、味をマスクするために、または腸溶もしくは持続放出のために公知の方法でコーティングする。適切なコーティング材料には、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、酢酸フタル酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびオイドラギット（Rohm & Haas, Germany；メタクリル-アクリルコポリマー）が含まれるが、それらに限定されない。

#### 【0162】

他の生理的に許容される化合物には、湿潤剤、乳化剤、分散剤、または微生物の成長もしくは作用を防止するのに特に有用な保存剤が含まれる。様々な保存剤は、周知であり、例えば、フェノールおよびアスコルビン酸を含む。当業者であれば、生理的に許容される化合物を含む薬学的に許容される担体の選択は、例えば、活性作用物質の投与経路および活性作用物質の特定の物理化学的特徴に依存することを理解するであろう。

#### 【0163】

ある特定の態様において、賦形剤は、無菌であり、有害な物質を一般には含まない。これらの組成物は、通常の周知滅菌技術によって滅菌することができる。錠剤およびカプセル剤などの様々な経口剤形賦形剤のためには無菌性は必要とされない。USP/NF標準で通常は十分である。

#### 【0164】

ある特定の治療的適用において、本発明の組成物を、感染を患っているかもしくは感染のリスクが高い患者に、あるいはう歯または微生物の感染を特徴とする他の歯もしくは口腔粘膜の病態を防止するために予防的に、疾患および/またはその合併症を防止および/または治癒および/または少なくとも部分的に防止もしくは停止するのに十分な量で投与し、例えば、局所投与するかまたは口腔もしくは鼻腔に投与する。これを達成するのに十分な量は、「治療的有効容量」と定義される。この使用のために有効な量は、疾患の重症度および患者の健康の全般的状態に依存することになる。組成物の1回または複数回投与を、患者によって必要とされかつ耐容される用量および頻度に依存して投与してもよい。任意の事象において、組成物は、患者を有効に処置する（患者の1つまたは複数の症状を改善する）のに十分な量の本発明の製剤の活性作用物質を提供すべきである。

#### 【0165】

活性作用物質の濃度は、広く変動し得、選択した特定の投与様式および患者のニーズに従い、主に活性成分の活性、体重などに基づいて選択することになる。しかし、濃度は典型的には、約0.1または1mg/kg/日～約50mg/kg/日の範囲である用量、および時にそれよりも高い用量を提供するように選択される。典型的な用量は、約3mg/kg/日～約3.5mg/kg/日、好ましくは約3.5mg/kg/日～約7.2mg/kg/日、より好ましくは約7.2mg/kg/日～約11.0mg/kg/日、および最も好ましくは約11.0mg/kg/日～約15.0mg/kg/日の範囲である。ある特定の好ましい態様において、用量は約10mg/kg/日～約50mg/kg/日の範囲である。ある特定の態様において、用量は、1日2回経口で与えられる約20mg～約50mgの範囲である。そのような用量は、特定の対象または対象群における治療および/または予防法を最適化するために変動してもよい。

#### 【0166】

ある特定の態様において、本発明の活性作用物質を口腔に投与する。これは、ロゼンジ、エアロゾル噴霧剤、洗口剤、コーティングしたスワップなどによって容易に達成される。

#### 【0167】

ある特定の態様において、本発明の活性作用物質を、例えば、皮膚表面、局所病変または創傷、手術部位などに局所投与する。

#### 【0168】

ある特定の態様において、本発明の活性作用物質を、当業者には周知の標準的な方法に従って、全身投与（例えば、経口的にまたは注射剤として）する。他の好ましい態様において、作用物質は、通常の経皮薬物送達システム、すなわち、経皮「パッチ」を用いて皮膚から送達されることもでき、活性作用物質は典型的には、皮膚に貼り付ける薬物送達装置として役立つ積層構造内に含まれる。そのような構造において、薬物組成物は典型的には、上部の裏打ち層の下にある層、すなわち「レザバー」中に含まれる。この文脈における「レザバー」なる用語は、最終的に皮膚の表面への送達のために使用可能である、ある量の「活性成分」を意味する。したがって、例えば、「レザバー」は活性成分を、パッチの裏打ち層上の接着剤中に含んでもよいか、または当業者には公知の任意の様々な異なるマトリックス配合物中に含んでもよい。パッチは1つのレザバーを含んでもよいかまたは複数のレザバーを含んでもよい。

## 【0169】

1つの態様において、レザバーは、薬物送達中にシステムを皮膚に貼り付けるのに役立つ薬学的に許容される接触接着材料のポリマーマトリックスを含む。適切な皮膚接触接着材料の例には、ポリエチレン、ポリシロキサン、ポリイソブチレン、ポリアクリレート、ポリウレタンなどが含まれるが、それらに限定されない。または、薬物含有レザバーおよび皮膚接触接着剤は別々の異なる層として存在し、接着剤は、この場合、前述のポリマーマトリックスであってもよいか、または液体もしくはハイドロゲルレザバーであってもよいか、または何らかの他の形態を取ってもよい、レザバーの下にある。これらの積層物における裏打ち層は、装置の上面として役立ち、好ましくは「パッチ」の主な構造要素として機能し、装置にその柔軟性の多くを提供する。裏打ち層のために選択される材料は好ましくは、活性作用物質および存在する任意の他の材料に対して実質的に不透過性である。

## 【0170】

局所送達のための他の製剤には、軟膏、ゲル、噴霧剤、流体、およびクリームが含まれるが、それらに限定されない。軟膏は、典型的にはワセリンまたは他の石油誘導体を基剤とする半固体製剤である。選択された活性作用物質を含むクリームは、典型的には粘性の液体または半固体エマルジョンであり、水中油または油中水のいずれかであることが多い。クリーム基剤は、典型的には水洗可能であり、油相、乳化剤、および水相を含む。油相は、時に「内部」相とも呼ばれ、一般にワセリンおよびセチルまたはステアリルアルコールなどの脂肪アルコールからなり；水相は、必ずではないが通常は油相よりも量が多く、一般に保水剤を含む。クリーム製剤中の乳化剤は一般に非イオン性、アニオン性、カチオン性、または両性表面活性剤である。使用される具体的な軟膏またはクリーム基剤は、当業者には理解されるとおり、最適な薬物送達を提供するものである。他の担体またはビヒクルと同じく、軟膏基剤は不活性、安定、非刺激性、および非感作性であるべきである。

## 【0171】

上記に示すとおり、様々なバッカル製剤、および舌下製剤も企図される。

## 【0172】

ある特定の態様において、本発明の1つまたは複数の活性作用物質を「濃縮物」として、例えば、希釈可能な保存容器中（例えば、あらかじめ測定した量で）に、または一定量の水、アルコール、過酸化水素、もしくは他の希釈剤に添加可能な可溶性カプセルに提供することができる。

## 【0173】

本発明をヒトにおける使用に関して記載しているが、動物、例えば、獣医学的使用にも適している。したがって、ある特定の好ましい生物には、ヒト、非ヒト霊長類、イヌ、ウマ、ネコ、ブタ、有蹄動物、ウサギ類（Lagomorph）などが含まれるが、それらに限定されない。

## 【0174】

ナノエマルジョン製剤

ある特定の態様において、本明細書に記載のペプチドおよび/またはキメラ部分（例えば、STAMP）をナノエマルジョンに製剤化する。ナノエマルジョンには、水中油（O/W）ナノエマルジョン、および油中水（W/O）ナノエマルジョンが含まれるが、それらに限定されない。ナノエマルジョンは、約20～約1000nmの範囲の平均液滴径を有するエマルジョンと定義することができる。通常は、平均液滴径は約20nmまたは50nm～約500nmである。サブミクロンエマルジョン（SME）およびミニエマルジョンなる用語は同意語として用いられる。

## 【0175】

例示的な水中油（O/W）ナノエマルジョンには、以下が含まれるが、それらに限定されない：

表面活性剤ミセル--主に疎水性ペプチドに適している、小分子の表面活性剤または界面活性剤で構成されたミセル（例えば、SDS/PBS/2-プロパノール）；

ポリマーミセル--主に疎水性ペプチドに適している、ポリマー、コポリマー、またはブ

ロックコポリマー表面活性剤で構成されたミセル（例えば、プルロニックL64/PBS/2-プロパノール）；

混合ミセル--主に疎水性ペプチドに適している、複数の表面活性剤構成要素が存在するかまたは液相（一般にはアルコールまたは脂肪酸化合物）の1つがミセルの形成に関与しているミセル（例えば、オクタン酸/PBS/EtOH）；

複合的ペプチドミセル--両親媒性ペプチドに適している、ペプチドが補助的表面活性剤として役立ちミセルの複合的部分を形成する混合ミセル（例えば、両親媒性ペプチド/PBS/鉱油）；および

ピカリング（固相）エマルジョン--両親媒性ペプチドに適している、ペプチドが固体ナノ粒子の外部に結合しているエマルジョン（例えば、ポリスチレンナノ粒子/PBS/油相なし）。

#### 【0176】

例示的な油中水（W/O）ナノエマルジョンには、以下が含まれるが、それらに限定されない：

表面活性剤ミセル--主に親水性ペプチドに適している、小分子の表面活性剤または界面活性剤で構成されたミセル（例えば、スルホコハク酸ジオクチル/PBS/2-プロパノール、ミリスチン酸イソプロピル/PBS/2-プロパノールなど）；

ポリマーミセル--主に親水性ペプチドに適している、ポリマー、コポリマー、またはロックコポリマー表面活性剤で構成されたミセル（例えば、プルロニック（登録商標）L121/PBS/2-プロパノール）；

混合ミセル--主に親水性ペプチドに適している、複数の表面活性剤構成要素が存在するかまたは液相（一般にはアルコールまたは脂肪酸化合物）の1つがミセルの形成に関与しているミセル（例えば、カプリン酸/カプリル酸ジグリセリド/PBS/EtOH）；

複合的ペプチドミセル--両親媒性ペプチドに適している、ペプチドが補助的表面活性剤として役立ちミセルの複合的部分を形成する混合ミセル（例えば、両親媒性ペプチド/PBS/ポリプロピレングリコール）；および

ピカリング（固相）エマルジョン--両親媒性ペプチドに適している、ペプチドが固体ナノ粒子の外部に結合しているエマルジョン（例えば、キトサンナノ粒子/水相なし/鉱油）。

#### 【0177】

上記に示すとおり、ある特定の態様において、ナノエマルジョンは1つまたは複数の表面活性剤または界面活性剤を含む。いくつかの態様において、表面活性剤は非アニオン界面活性剤（例えば、ポリソルベート表面活性剤、ポリオキシエチレンエーテルなど）である。本発明において有用な表面活性剤には、化合物のトウイーン（登録商標）、トリトン（登録商標）、およびチロキサポール（登録商標）ファミリーなどの表面活性剤が含まれるが、それらに限定されない。

#### 【0178】

ある特定の態様において、エマルジョンは、塩化セチルピリジニウムを含むがそれに限定されない、1つまたは複数のカチオン性ハロゲン含有化合物をさらに含む。さらなる態様において、組成物は、組成物の微生物との相互作用を増大させる1つまたは複数の化合物（「相互作用増強剤」）（例えば、緩衝液中のエチレンジアミン四酢酸、またはエチレンビス（オキシエチレンニトリロ）四酢酸のようなキレート化剤）をさらに含む。

#### 【0179】

いくつかの態様において、ナノエマルジョンは、エマルジョンの形成を助けるための乳化剤をさらに含む。乳化剤には、油/水界面で凝集して、2つの隣接液滴間の直接接触を防ぐ一種の連続膜を形成する、化合物が含まれる。本発明のある特定の態様は、それらの抗病原体特性を損なうことなく所望の濃度に水を用いて容易に希釈されうる、水中油エマルジョン組成物を特徴とする。

#### 【0180】

水相中に分散した分離油性液滴に加えて、ある特定の水中油エマルジョンは、小さい脂

質小胞（例えば、水相の層によって互いから分離されたいくつかの実質的に同心状の脂質二重層からなることが多い、脂質球体）、ミセル（例えば、極性ヘッド基が水相に向かって外を向きかつ無極性テールが水相から離れて内部に隔離されるように配列された、50～200個の分子の小さいクラスター中の両親媒性分子）、またはラメラ相（各粒子が水の薄膜によって分離された平行の両親媒性二重層からなる脂質分散系）などの、他の脂質構造を含むこともできる。

#### 【0181】

これらの脂質構造は、無極性残基（例えば、長い炭化水素鎖）を水から遠ざける疎水性力の結果として形成される。前記脂質製剤は、一般には表面活性剤脂質製剤（SLP）と記載することができる。SLPは、粘膜に対しては最小限の毒性であり小腸内で代謝されると考えられる（例えば、Hamouda et al., (1998) J. Infect. Disease 180: 1939参照）。

#### 【0182】

ある特定の態様において、エマルジョンは、水相中に分散された不連続の油相、アルコールおよび/またはグリセロールを含む第一の構成要素、ならびに表面活性剤またはハロゲン含有化合物を含む第二の構成要素を含む。水相は、水（例えば、脱イオン水、蒸留水、水道水）および溶液（例えば、リン酸緩衝化食塩水、または他の緩衝系）を含むがそれらに限定されない、任意の種類の水相を含み得る。油相は、植物油（例えば、ダイズ油、アボカド油、アマニ油、ヤシ油、綿実油、スクアレン油、オリーブ油、キャノーラ油、トウモロコシ油、ナタネ油、紅花油、およびヒマワリ油）、動物油（例えば、魚油）、香味油、水不溶性ビタミン、鉱油、およびモーター油を含むがそれらに限定されない、任意の種類の油を含み得る。ある特定の態様において、油相は水中油エマルジョンの30～90体積%（すなわち、最終エマルジョンの総体積の30～90%）を構成し、より好ましくは50～80%を構成する。

#### 【0183】

ある特定の態様において、アルコールは、存在する場合、エタノールである。

#### 【0184】

本発明は、表面活性剤の性質によって限定されないが、いくつかの好ましい態様において、表面活性剤は、ポリソルベート表面活性剤（例えば、トウイーン20（登録商標）、トウイーン40（登録商標）、トウイーン60（登録商標）、およびトウイーン80（登録商標））、フェノキシポリエトキシエタノール（例えば、トリトン（登録商標）X-100、X-301、X-165、X-102、およびX-200、ならびにチロキサポール（登録商標））、またはドデシル硫酸ナトリウムなどである。

#### 【0185】

ある特定の態様において、ハロゲン含有構成要素が存在する。ハロゲン含有化合物の性質、いくつかの好ましい態様において、ハロゲン含有化合物は塩化物塩（例えば、NaCl、KClなど）、ハロゲン化セチルピリジニウム、ハロゲン化セチルトリメチルアンモニウム、ハロゲン化セチルジメチルエチルアンモニウム、ハロゲン化セチルジメチルベンジルアンモニウム、ハロゲン化セチルトリブチルホスホニウム、ハロゲン化ドデシルトリメチルアンモニウム、ハロゲン化テトラデシルトリメチルアンモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化セチルトリメチルアンモニウム、塩化セチルベンジルジメチルアンモニウム、臭化セチルピリジニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、臭化セチルジメチルエチルアンモニウム、臭化セチルトリブチルホスホニウム、臭化ドデシルトリメチルアンモニウム、臭化テトラデシルトリメチルアンモニウムなどを含む。

#### 【0186】

ある特定の態様において、エマルジョンは、四級アンモニウム化合物を含む。四級アンモニウム化合物には、サッカリン酸N-アルキルジメチルベンジルアンモニウム、1,3,5-トリアジン-1,3,5(2H,4H,6H)-トリエタノール；1-デカンアミニウム,N-デシル-N,N-ジメチル-,クロリド（または）塩化ジデシルジメチルアンモニウム；塩化2-(2-(p-(ジイソブチル(buyl))クレゾスキシ(cresosxy))エトキシ)エチルジメチルベンジルアンモニウム；塩化2-(2-(p-(ジイソブチル)フェノキシ)エトキシ)エチルジメチルベンジルアンモニウム

ム；塩化アルキル1または3ベンジル-1-(2-ヒドロクス( hydrox )エチル)-2-イミダゾリニウム；塩化アルキルビス(2-ヒドロキシエチル)ベンジルアンモニウム；塩化アルキルデメチルベンジルアンモニウム；塩化アルキルジメチル3,4-ジクロロベンジルアンモニウム(100%C12)；塩化アルキルジメチル3,4-ジクロロベンジルアンモニウム(50%C14、40%C12、10%C16)；塩化アルキルジメチル3,4-ジクロロベンジルアンモニウム(55%C14、23%C12、20%C16)；塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム；塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム(100%C14)；塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム(100%C16)；塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム(41%C14、28%C12)；塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム(47%C12、18%C14)；塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム(55%C16、20%C14)；塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム(58%C14、28%C16)；塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム(60%C14、25%C12)；塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム(61%C11、23%C14)；塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム(65%C12、25%C14)；塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム(67%C12、24%C14)；塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム(67%C12、25%C14)；塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム(90%C14、5%C12)；塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム(93%C14、4%C12)；塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム(95%C16、5%C18)；塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム(および)ジデシルジメチルアンモニウム；塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム(脂肪酸におけるよう)；塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム(C12～C16)；塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム(C12～C18)；塩化アルキルジメチルベンジルおよびジアルキルジメチルアンモニウム；塩化アルキルジメチルジメチル(methy)ベンジルアンモニウム；臭化アルキルジメチルエチルアンモニウム(90%C14、5%C16、5%C12)；臭化アルキルジメチルエチルアンモニウム(ダイズ油の脂肪酸におけるような混合アルキルおよびアルケニル基)；塩化アルキルジメチルエチルベンジルアンモニウム；塩化アルキルジメチルエチルベンジルアンモニウム(60%C14)；塩化アルキルジメチルイソプロイル(proyl)ベンジルアンモニウム(50%C12、30%C14、17%C16、3%C18)；塩化アルキルトリメチルアンモニウム(58%C18、40%C16、1%C14、1%C12)；塩化アルキルトリメチルアンモニウム(90%C18、10%C16)；塩化アルキルジメチル(エチルベンジル)アンモニウム(C12～18)；塩化ジ-(C8～10)-アルキルジメチルアンモニウム；塩化ジアルキルジメチルアンモニウム；塩化ジアルキルジメチルアンモニウム；塩化ジアルキルジメチルアンモニウム；塩化ジデシルジメチルアンモニウム；塩化ジイソデシルジメチルアンモニウム；塩化ジオクチルジメチルアンモニウム；塩化ドデシルビス(2-ヒドロキシエチル)オクチル水素アンモニウム；塩化ドデシルジメチルベンジルアンモニウム；塩化ドデシルカルバモイルメチルジメチルベンジルアンモニウム；塩化ヘプタデシルヒドロキシエチルイミダゾリニウム；塩化ヘキサヒドロ-1,3,5-トリス(thris)(2-ヒドロキシエチル)-s-トリアジン；塩化ミリスタルコニウム(および)QuatRN1UM14；塩化N,N-ジメチル-2-ヒドロキシプロピルアンモニウムポリマー；塩化n-アルキルジメチルベンジルアンモニウム；塩化n-アルキルジメチルエチルベンジルアンモニウム；塩化n-テトラデシルジメチルベンジルアンモニウム-水和物；塩化オクチルデシルジメチルアンモニウム；塩化オクチルドデシルジメチルアンモニウム；塩化オクチ(octy)フェノキシエトキシエチルジメチルベンジルアンモニウム；塩化オキシジエチレンビス(アルキルジメチルアンモニウム)；塩化四級アンモニウム化合物、ジココアルキルジメチル；塩化トリメトキシリ(sily)プロピルジメチルオクタデシルアンモニウム；塩化トリメトキシリルクアット(quat)、トリメチルドデシルベンジルアンモニウム；塩化n-ドデシルジメチルエチルベンジルアンモニウム；塩化n-ヘキサデシルジメチルベンジルアンモニウム；塩化n-テトラデシルジメチルベンジルアンモニウム；塩化n-テトラデシルジメチルエチルベンジルアンモニウム；および塩化n-オクタデシルジメチルベンジルアンモニウムが含まれるが、それらに限定されない。

ナノエマルジョン製剤およびそれらを作製する方法は、当業者には周知であり、例えば、米国特許第7,476,393号、同第7,468,402号、同第7,314,624号、同第6,998,426号、同第6,902,737号、同第6,689,371号、同第6,541,018号、同第6,464,990号、同第6,461,625号、同第6,419,946号、同第6,413,527号、同第6,375,960号、同第6,335,022号、同第6,274,150号、同第6,120,778号、同第6,039,936号、同第5,925,341号、同第5,753,241号、同第5,698,219号、および同第5,152,923号ならびにFanun et al. (2009) *Microemulsions: Properties and Applications (Surfactant Science)*, CRC Press, Boca Raton FLに記載されている。

#### 【0188】

##### 製剤最適化活性

ある特定の態様において、ターゲティングペプチド、抗菌ペプチド、キメラ部分、および/またはSTAMPの結合特異性および/または結合活性および/または抗菌活性および/または安定性/立体配座を最適化するように、製剤を選択する。これに関して、ある特定のSTAMPの活性、ならびにおそらくは構成成分であるターゲティングペプチドおよび/または抗菌ペプチドの活性が塩の存在下で最適化されることは、驚くべき発見であった。したがって、ターゲティングペプチドおよび/もしくは抗菌ペプチドならびに/またはSTAMPを1つまたは複数の塩と組み合わせて製剤化する、ある特定の態様が企図される。しかし、本明細書において開示する製剤は、塩を含むものに限定されない。ターゲティングペプチドおよび/もしくは抗菌ペプチドならびに/またはSTAMPを塩の非存在下で製剤化する態様も企図される。

#### 【0189】

ある特定の態様において、塩化ナトリウムと少量の塩化カリウムは、試験した塩の最良の活性をもたらした。しかし、他の塩、例えば、 $\text{CaCl}_2$ 、 $\text{MgCl}_2$ 、 $\text{MnCl}_2$ も活性を増強した。したがって、ある特定の態様において、ターゲティングペプチドおよび/または抗菌ペプチドおよび/またはキメラ部分および/またはSTAMPを1つまたは複数の塩と共に製剤化することが企図される。

#### 【0190】

ある特定の態様において、適切な塩には、任意のいくつかの薬学的に許容される塩が含まれる。代表的な塩には、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシリル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナプチレート (naphthylate)、メシル酸塩、ベシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクトビオン酸塩、およびラウリルスルホン酸塩などが含まれる（例えば、Berge et al. (1977) *J. Pharm. Sci.* 66: 1-19参照）。

#### 【0191】

ある特定の態様において、本発明の薬学的に許容される塩には、例えば、非毒性の有機酸または無機酸に由来する化合物の通常の非毒性塩または四級アンモニウム塩が含まれる。例えば、そのような通常の非毒性塩には、塩酸塩、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などの無機酸から誘導される塩；および酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パルミチン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イソチオノン酸などの有機酸から調製される塩が含まれる。

#### 【0192】

他の場合において、本発明の化合物は、1つまたは複数の酸性官能基を含んでもよく、したがって、薬学的に許容される塩基と薬学的に許容される塩を形成することができる。これらの場合の「薬学的に許容される塩」なる用語は、比較的非毒性の、本発明の化合物の無機および有機塩基付加塩を意味する。これらの塩は同様に、投与ビヒクル中にまたは剤形製造工程中にインサイチューで調製することができるか、あるいは、別々に、遊離酸

型の化合物を、薬学的に許容される金属カチオンの水酸化物、炭酸塩もしくは炭酸水素塩などの適切な塩基と、アンモニアと、または薬学的に許容される有機一級、二級もしくは三級アミンと共に処理することにより調製することができる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類塩には、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、およびアルミニウム塩などが含まれる。塩基付加塩の形成に有用である代表的な有機アミンには、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどが含まれる（例えば、Berge et al.、上記；およびStahl and Wermuth (2002) *Handbook of Pharmaceutical Salts : Properties, Selection, and Use*, Wiley-VCH, Zurich, Switzerland参照）。

#### 【0193】

様々な態様において、塩は、単純には塩化ナトリウムおよび/または塩化カリウムであり、例えば、リン酸緩衝化食塩水（PBS）溶液として容易に調製することができる。ある特定の態様において、塩濃度は $0.5 \times \text{PBS}$ ～約 $2.5 \times \text{PBS}$ 、より好ましくは約 $0.5 \times \text{PBS}$ ～約 $1.5 \times \text{PBS}$ 中で見られるものと同等である。ある特定の態様において、最適活性は $1 \times \text{PBS}$ 中で観察されている。

#### 【0194】

様々な態様において、製剤のpHは、約pH5.0～約pH8.5、好ましくは約pH6.0～約pH8.0、より好ましくは約pH7.0～約pH8.0の範囲である。ある特定の態様において、pHは約pH7.4である。

#### 【0195】

ある特定のSTAMPについて、PBS緩衝系を用いて最適な結果が観察されているが、他の緩衝系も許容される。そのような緩衝液は、塩が含まれるかぎり、硫酸緩衝液、炭酸緩衝液、トリス緩衝液、CHAPS緩衝液、PIPES緩衝液などを含むが、それらに限定されない。

#### 【0196】

様々な態様において、ターゲティングペプチドおよび/または抗菌ペプチドおよび/またはキメラ部分および/またはSTAMPは、製剤中に約1nM～約1、10、または100mM、より好ましくは約1nM、約10nM、約100nM、約1 μM、または約10 μM～約50 μM、約100 μM、約200 μM、約300 μM、約400 μM、または約500 μM、好ましくは約1 μM、約10 μM、約25 μM、または約50 μM～約1mM、約10mM、約20mM、または約5mM、最も好ましくは約10 μM、約20 μM、または約50 μM～約100 μM、約150 μM、または約200 μMの範囲の濃度で存在する。

#### 【0197】

#### 在宅健康管理/衛生製品製剤

ある特定の態様において、本明細書に記載のターゲティングペプチドおよび/または抗菌ペプチド（AMP）および/またはキメラ部分および/またはSTAMPの1つまたは複数を、例えば、在宅使用のための健康管理製剤に組み入れる。そのような製剤には、練り歯磨き、洗口剤、歯の漂白用のストリップまたは溶液、コンタクトレンズ保存、湿潤、または洗浄溶液、糸ようじ、爪楊枝、歯ブラシ用の毛、口腔噴霧剤、口腔口ゼンジ、鼻噴霧剤、口腔適用および/または鼻適用のためのエアロゾル化剤、創傷ドレッシング（例えば、包帯）などが含まれるが、それらに限定されない。

#### 【0198】

例えば、S.ミュータンスに対するキメラ部分および/またはSTAMPおよび/またはAMPは、う歯形成、歯垢形成、歯周病、および/または口臭の頻度または重症度を阻害するのに非常に適している。

#### 【0199】

コリネバクテリウム（*Corynebacterium*）属菌に対するキメラ部分および/またはSTAMPおよび/またはAMPを皮膚表面に適用すると、コリネバクテリウムを減少させる/除去することができ、匂いの軽減をもたらす。そのような部分は、セッケン、抗生物質、防腐剤、消毒剤などに容易に組み入れられる。

#### 【0200】

そのような健康製品の製剤は当業者には周知であり、抗菌ペプチドおよび/またはキメ

ラ構築物は、有効用量（例えば、う歯形成を阻害するための予防的用量など）でそのような製剤に単純に添加される。

【0201】

例えば、練り歯磨き製剤は当業者には周知である。典型的には、そのような製剤は研磨剤および表面活性剤；フッ化物などの抗う蝕剤；ピロリン酸四ナトリウムおよびメチルビニルエーテル/無水マレイン酸コポリマーなどの歯石コントロール成分；pH緩衝剤；乾燥を防止して快適な口の感触を増すための保水剤；ならびに硬さおよび形状を提供するための結合剤の混合物である（例えば、表6参照）。結合剤は、練り歯磨きから液相が分離するのを防ぐために、固相が液層中に適切に懸濁された状態を維持する。結合剤は、特にチューブから歯ブラシ上に押し出した後に、歯磨き剤にねばりも提供する。

【0202】

（表6）練り歯磨きの典型的な構成要素

成分	重量%
保水剤	40-70
水	0-50
緩衝剤/塩/ 歯石コントロール	0.5-10
有機増粘剤 (ゴム)	0.4-2
無機増粘剤	0-12
研磨剤	10-50
活性物(actives) (例えば、トリクロサン)	0.2-1.5
表面活性剤	0.5-2
香料および甘味料	0.8-1.5

フッ化物供給源は468～15000ppmのフッ素を供給する。

【0203】

表7は、製剤中で用いられる典型的な成分を示し；最終の組み合わせは成分の適合性および費用、地方の慣習、ならびに製品中で送達される所望の利益および品質に依存することになる。本明細書に記載の1つまたは複数の抗菌ペプチドおよび/またはキメラ構築物を、そのような製剤に単純に添加されうること、または1つもしくは複数の他の成分の代わりに用いうることが理解されるであろう。

【0204】

（表7）典型的成分のリスト

ゴム	無機 増粘剤	研磨剤	表面活性剤	保水剤	歯石 コントロール 成分
カルボキシ メチルセルロース ナトリウム	シリカ 増粘剤	ケイ酸	ラウリル硫酸 ナトリウム	グリセリン	ピロリン酸 四ナトリウム
セルロース エーテル	ケイ酸 アルミニウム ナトリウム	リン酸 ジカルシウム 二水和物	N-ラウリル サルコシン ナトリウム	ソルビトール	ガントレツツ S-70
キサンタンゴム	クレー	炭酸 カルシウム	プロロニック	プロピレン グリコール	トリポリリン酸 ナトリウム
カラゲナン		炭酸水素 ナトリウム		キシリトール	
アルギン酸 ナトリウム		ピロリン酸 カルシウム	ラウリル スルホ酢酸 ナトリウム	ポリエチレン グリコール	
カーボポール		アルミナ			

## 【0205】

米国特許第6,113,887号に記載の1つの例示的な製剤は、(1)組成物の全重量に基づく0.001重量%～5.0重量%の量の、ピリジニウム化合物、四級アンモニウム化合物およびビグアナイド化合物からなる群より選択される水溶性殺菌剤；(2)組成物の全重量に基づく0.5重量%～5.0重量%の量の、そのヒドロキシエチルセルロース部分において1,000,000以上の平均分子量を有し、0.05～0.5mol/グルコースのカチオン化度を有する、カチオン変性ヒドロキシエチルセルロース；(3)組成物の全重量に基づく0.5重量%～13重量%の量の、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンプロックコポリマーおよびアルキロールアミドからなる群より選択される表面活性剤；および(4)組成物の全重量に基づく5重量%～50重量%の量の、非シリカ型の研磨材を含む。ある特定の態様において、本明細書に記載の抗菌ペプチドおよび/またはキメラ構築物を、殺菌剤の代わりにまたは殺菌剤との組み合わせで用いることができる。

## 【0206】

同様に、洗口製剤も当業者には周知である。したがって、例えば、フッ化ナトリウムを含む洗口剤は、米国特許第2,913,373号、同第3,975,514号、および同第4,548,809号、ならびに米国特許公報のUS 2003/0124068 A1、US 2007/0154410 A1などに開示されている。様々なアルカリ金属化合物を含む洗口剤も公知である：安息香酸ナトリウム(WO 9409752)；アルカリ金属次亜塩素酸塩(US 20020114851A1)；二酸化塩素(CN 1222345)；アルカリ金属リン酸塩(US 2001/0002252 A1、US 2003/0007937 A1)；硫酸/炭酸水素塩(JP 8113519)；塩化セチルピリジニウム(CPC)(例えば、US 6,117,417、US 5,948,390、およびJP 2004051511参照)。高級アルコール(例えば、US 2002/0064505 A1、US 2003/0175216 A1参照)；過酸化水素(例えば、CN 1385145参照)；CO<sub>2</sub>ガス気泡(例えば、JP 1275521およびJP 2157215参照)含有洗口剤も公知である。ある特定の態様において、これらおよび他の洗口製剤は、本発明のAMPまたは化合物AMPの1つまたは複数をさらに含むことができる。

## 【0207】

コンタクトレンズ保存、湿潤、または洗浄溶液、糸ようじ、爪楊枝、歯ブラシ用の毛、口腔噴霧剤、口腔口ゼンジ、鼻噴霧剤、ならびに口腔適用および/または鼻適用のためのエアロゾル化剤などは、当業者には周知でもあり、本明細書に記載の1つまたは複数の抗菌ペプチドおよび/またはキメラ構築物を組み入れるために容易に適合されることがある。

## 【0208】

前述の薬学的なおよび/または在宅健康管理の製剤および/または装置は、例示的であり限定的ではない。本明細書において提供する教示を用いて、本明細書に記載の抗菌ペプチドおよび/またはキメラ構築物を、他の製造物に容易に組み入れることができる。

#### 【0209】

##### 例示的な口腔ケア製剤

本明細書に記載のターゲティングペプチドおよび/またはキメラ部分および/またはSTAMPを、例えば、前述のような、いくつかの適用のために用いることができる。ある特定の態様において、う歯の発生率または重症度を減少させる、歯垢形成を阻害する、口臭を軽減するなどのために、抗S. ミュータンスSTAMP、AMP、および/または他のキメラ部分を用いることができる。したがって、ある特定の態様において、そのような部分は、歯科用の装置および製剤、例えば、茶または他の飲料、爪楊枝のコーティング、糸ようじのコーティング、練り歯磨き、ゲル、洗口剤、ワニス、さらには職業的歯科製品に含まれる。

#### 【0210】

ある特定の態様において、歯周病の発生率、持続時間、または重症度を処置するかまたは減少させる方法を提供する。この方法は、歯内囊または歯周ポケットに、本明細書に記載のターゲティングペプチド、および/または抗菌ペプチド、および/またはSTAMP、および/または他のキメラ部分を担体/安定化剤と共に含む組成物を適用する段階を含み得る。適用する組成物において、担体/安定化剤は、歯周バイオフィルム内および関連組織内の特定の細菌種の集団を減少させるために、活性作用物質（例えば、STAMP）の保持、組織透過、沈着、および持続放出を提供することができる。ある特定の態様において、担体作用物質は、歯肉組織内および象牙細管組織内の選択された細菌集団の減少を増強するために、活性作用物質の持続放出により、歯内囊中または歯周ポケット中および関連組織中への透過および保持を提供する。

#### 【0211】

様々な態様において、担体作用物質には、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリラクチド-コ-グリコリド、ポリカプロラクトン、セルロース系ポリマー、エチレングリコールポリマーおよびそのコポリマー、オキシエチレンポリマー、ポリビニルアルコール、キトサンならびにヒアルロナンおよびそのコポリマーが含まれうるが、それらに限定されない。1つの局面において、担体作用物質には、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、エチレンオキシド-プロピレンオキシドコポリマー、キトサン、ヒアルロナンおよびそのコポリマー、またはその組み合わせが含まれる。別の局面において、担体作用物質には、ヒアルロン酸の塩、ヒアルロン酸のエステル、ヒアルロン酸の架橋ゲル、ヒアルロン酸の酵素誘導体、ヒアルロン酸の化学修飾誘導体、またはその組み合わせを含む、ヒアルロナンまたはヒアルロン酸およびコポリマーが含まれる。本明細書において用いられるヒアルロン酸とは、D-グルクロン酸多糖およびN-アセチル-D-グルコサミンの残基によって構成される、様々な分子量の酸性多糖の天然、微生物、および合成の誘導体を意味する。

#### 【0212】

ある特定の態様において、活性作用物質（例えば、STAMP、AMPなど）および担体作用物質は、混合物の形であるか、複合体の形であるか、共有結合的にカップリングされているか、またはその組み合わせである。ある特定の態様において、担体作用物質は、生体付着剤を含む。適切な生体付着性担体作用物質には、セルロース系ポリマーおよび/またはデキストリンが含まれるが、それらに限定されない。適切なセルロース系ポリマーには、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、またはその組み合わせが含まれるが、それらに限定されない。1つの例示的な態様において、生体付着性担体作用物質には、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリラクチド-コ-グリコリド、ポリエチレングリコール、ヒアルロナン、ヒアルロン酸、キトサン、またはその組み合わせが含まれる。ある特定の態様において、生体付着性担体作用物質には、ポリエチレングリコール、ヒアルロナン、ヒアルロン酸、キトサン、またはその混合物

を含む、コポリマーが含まれうる。

#### 【0213】

ある特定の態様において、担体作用物質は、歯周組織を透過する。適切な透過性担体作用物質には、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体、キトサン、キトサン誘導体、またはその混合物が含まれるが、それらに限定されない。1つの態様において、透過性担体作用物質には、ヒアルロン酸の塩、ヒアルロン酸のエステル、ヒアルロン酸の酵素誘導体、ヒアルロン酸の架橋ゲル、ヒアルロン酸の化学修飾誘導体、またはその混合物が含まれる。

#### 【0214】

##### 微生物検出

上記に示したとおり、ターゲティングペプチドおよび/またはSTAMPは、診断組成物において、ならびに環境、食糧、生体試料などに存在する1つまたは微生物の有無を判定しつ/または該微生物の量を定量する方法において有用である。

#### 【0215】

例えば、ターゲティングペプチド-抗菌ペプチドコンジュゲート（例えば、特異的にターゲティングされた抗菌ペプチド（STAMP））を診断試薬として用いることができる。STAMP（および本明細書に記載の他のターゲティングされた抗菌構築物）は、分析のために細胞不透過性色素もしくは他の試薬（ヨウ化プロピジウムなど）が微生物に侵入し得るようにならびにまたは標的とされた微生物の細胞内分子もしくは内容物（ATP、DNA、カルシウムなど）が環境中に放出させられるようにならびに、微生物、例えば、S. ミュータンスに特異的に結合して、それらの膜を透過させるかまたは破壊する能力を有する。1つの方法において、STAMP、例えば、C16G2は、単独で調製した培養物または臨床試料中、インビトロまたはインビトボでのバイオフィルム中で、標的微生物、例えば、S. ミュータンスの膜を透過させることまたは破壊することができる。試料に、細胞不透過性色素（例えば、ヨウ化プロピジウムなど）を加えて、STAMPが標的とする微生物を標識し、検出を可能にする。細胞透過性色素（例えば、SYTO9）を加えて、試料中の微生物の全集団を標識および検出することもできる。次いで、標識した細胞を蛍光顕微鏡法、蛍光光度法、フローサイトメトリー、または他の方法によって定量することができる。

#### 【0216】

別の例において、STAMP処理試料を、ルシフェラーゼおよびSTAMP処理細胞から放出されたATPと反応するルシフェリンと混合し、生じる発光を用いて標的細胞を検出および定量する。

#### 【0217】

##### キット

別の態様において、哺乳動物における感染の阻害のためならびに/またはう歯の処置および/もしくは予防のためのキットが提供される。キットは典型的には、本明細書に記載の活性作用物質（すなわち、抗菌ペプチドおよび/またはキメラ構築物）の1つまたは複数を含む容器を含む。ある特定の態様において、活性作用物質を、単位用量製剤（例えば、坐剤、錠剤、カプレット、パッチなど）で提供することができ、かつ/または1つもしくは複数の薬学的に許容される賦形剤と任意で組み合わせてもよい。

#### 【0218】

ある特定の態様において、キットは、本明細書に記載の在宅健康管理製剤（例えば、練り歯磨き、洗口剤、歯の漂白用のストリップまたは溶液、コンタクトレンズ保存、湿潤、または洗浄溶液、糸ようじ、爪楊枝、歯ブラシ用の毛、口腔噴霧剤、口腔口ゼンジ、鼻噴霧剤、口腔適用および/または鼻適用のためのエアロゾル化剤など）の1つまたは複数を含む。

#### 【0219】

ある特定の態様において、キットは、ある特定の標的微生物および/またはある特定の標的微生物を含む細胞もしくは組織、ならびに/あるいはある特定の標的微生物を有する人工器官、ならびに/あるいはある特定の標的微生物を含むバイオフィルムを、検出および/または位置特定および/または定量するために提供される。様々な態様において、これ

らのキットは典型的には、本明細書に記載のプレターゲッティング戦略において用いるための、本明細書に記載のターゲティングペプチドおよび検出可能な標識ならびに/またはアフィニティータグに結合されたターゲティングペプチドを含むキメラ部分を含む。

【0220】

加えて、キットは、本発明の方法の実施についてまたは「治療法」もしくは「予防法」もしくは検出試薬の使用についての説明を提供するラベルおよび/または説明書（プロトコール）を任意で含む。ある特定の説明書は、治療的または予防的に感染を阻害もしくは予防するためおよび/またはう歯の形成を阻害するための、本発明の1つまたは複数の活性作用物質の使用を記載する。説明書は、好ましい用量/治療法、禁忌（counter indication）などを任意で教示してもよい。

【0221】

説明書は典型的には、文書または印刷物を含むが、それらに限定されない。そのような説明を保存して末端使用者にそれらを伝達することができる、任意の媒体が、本発明によって企図される。そのような媒体には、電子保存媒体（例えば、磁気ディスク、テープ、カートリッジ、チップ）、光学式媒体（例えば、CD ROM）などが含まれるが、それらに限定されない。そのような媒体は、そのような説明書を提供するインターネットサイトのアドレスを含んでもよい。

【0222】

本明細書に記載の例および態様は例示のためにすぎず、また当業者にはそれに照らして様々な改変または変更が示唆され、本出願の精神および範囲ならびに添付の特許請求の範囲内に含まれることが理解される。本明細書において引用するすべての出版物、特許、および特許出願は、あらゆる目的のために、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】追加

【補正の内容】

【配列表】

2017526640000001.app