



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년03월17일

(11) 등록번호 10-1604428

(24) 등록일자 2016년03월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 38/04 (2006.01) A61K 38/16 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01) C12P 21/04 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7000604

(22) 출원일자(국제) 2008년07월02일

심사청구일자 2013년07월02일

(85) 번역문제출일자 2010년01월11일

(65) 공개번호 10-2010-0038366

(43) 공개일자 2010년04월14일

(86) 국제출원번호 PCT/US2008/069085

(87) 국제공개번호 WO 2009/006548

국제공개일자 2009년01월08일

(30) 우선권주장

60/947,892 2007년07월03일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO2007079406 A1

WO2004045535 A2

(73) 특허권자

노노 인코퍼레이티드

캐나다 온타리오 토론토 스트라쓰 애브뉴 88 (우: 엠8엑스 1알5)

(72) 발명자

타스커, 앤드류

캐나다 씨1이 1제트3 프린스 에드워드 아이슬랜드 샤롯데타운 스테이션 마인 알알 #9

도우세티, 트레이시

캐나다 씨0에이 1피오 프린스 에드워드 아이슬랜드 스탠호프 베버 런 로드 46

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인 남앤드남

전체 청구항 수 : 총 9 항

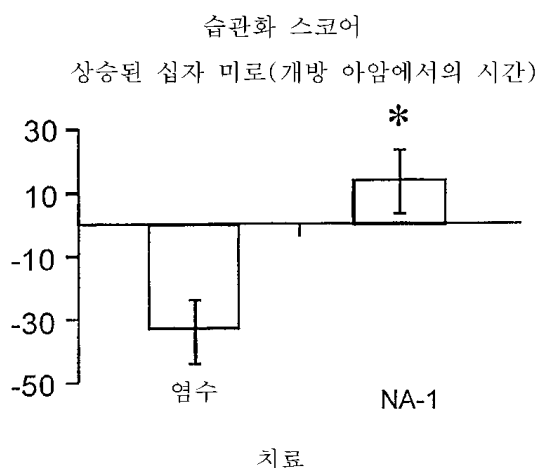
심사관 : 김은영

(54) 발명의 명칭 불안증 치료제

(57) 요약

본 발명은 불안증의 증상을 지니고 있거나 그러한 증상이 발생할 위험에 있는 환자를 치료하거나 그러한 증상의 예방을 수행하는 방법으로서, NMDA 수용체에 대한 PSD95의 특이적 결합을 억제하는 작용제의 유효 요법이 환자에게 처리되는 방법을 제공하고 있다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

티미안스키, 마이클

캐나다 엠4엔 1에이치6 온타리오 토론토 다우리시
애브뉴 175

멘도자, 케네쓰

미국 94610 캘리포니아 오크랜드 유클리드 애브뉴
432

벨마레스, 마이클, 피.

미국 95129 캘리포니아 샌어제이 씬블베리 레인
4628

갈만, 데이비드

미국 95130 캘리포니아 샌어제이 맥코이 애브뉴
5084

루, 피터, 에스.

미국 94301 캘리포니아 팔로알토 센터 드라이브
593

명세서

청구범위

청구항 1

환자의 불안증의 치료 또는 예방의 수행을 위한, NMDA 수용체에 대한 PSD-95의 특이적 결합을 억제하는 작용제를 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 작용제가 YGRKKRRQRRRLSSIETDV (SEQ ID NO:9) 또는 YGRKKRRQRRRLSSIESDV (SEQ ID NO: 11)로 이루어진 아미노산 서열을 갖는 키메라 펩티드를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

제 1항에 있어서, 상기 환자가 상기 작용제에 의한 치료가 요구되는 불안증 외의 질환이 없는 약학적 조성물.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

제 1항에 있어서, 사건 촉발성 불안증(event promoting anxiety)을 경험한 환자에 대해서 투여하기 위한 약학적 조성물.

청구항 16

제 1항에 있어서, 상기 환자가 급성 불안증의 에피소드(episode)를 갖거나; 공황 장애(panic disorder)를 경험하거나; 공포 장애(phobic disorder)를 갖고, 공포증에 노출되어 있거나 또는 노출되려고 하거나; 사회적 장애를 갖고, 그러한 장애를 촉발시키는 사회적 상황에 노출되어 있거나 또는 노출되려고 하거나; 강박 장애(obsessive-compulsive disorder)를 갖고, 그러한 장애의 증상을 나타내고 있거나; 불안증의 물리적인 감작을 갖거나; 외상후 스트레스 증후군을 갖거나; 분리 불안증을 갖는 약학적 조성물.

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

제 1항에 있어서, 상기 작용제가 미래의 사건에 대한 불안증을 경험하는 환자에 대해서 투여되거나, 환자의 불안증의 진단에 대해서 투여되는 약학적 조성물.

청구항 26

삭제

청구항 27

제 1항에 있어서, 불안증의 치료 또는 예방의 수행에 유효한 제 2 요법과 함께 사용하기 위한 약학적 조성물.

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

제 1항에 있어서, 상기 환자가 사람인 약학적 조성물.

청구항 31

제 1항에 있어서, 상기 작용제가 정맥내 주입에 의해서 또는 피하 투여되는 약학적 조성물.

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

제 1항에 있어서, 불안증의 증상, 징후, 또는 증상 및 징후에 대한 치료 효과를 검정하기 위해서 모니터링된 환자의 불안증의 치료 또는 예방의 수행을 위한 약학적 조성물.

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 그 전체 내용이 모든 목적을 위해서 참조로 통합된 2007년 7월 3일자 출원 USSN 60/947,892호의 우선권을 주장한다.

[0002] "서열목록"에 대한 참조, 표 또는 컴퓨터 판독 가능한 포맷으로 제출된 컴퓨터 프로그램 목록.

[0003] 파일 026372000210PC_SeqList.txt로 기록된 서열목록은 40,504 바이트이며, 본 출원, 즉, 태스커(Tasker) 등의 "불안증 치료제(TREATMENT FOR ANXIETY)"를 위해서 2008년 6월 30일 작성되었다. 본 파일에 함유된 정보는 본원에서 참조로 통합된다.

배경 기술

[0004] 불안증 및 우울증은 상당한 임상 및 사회경제 중요성이 있는 주요 정신과 질환이다. 임상적 우울증은 일반적으로 불안 장애를 동반하며 그 반대도 역시 동일하다. 단지 불안 장애 또는 우울증만을 나타내는 환자는 거의 없

다.

[0005] 일반 집단에서, 이들 장애는 일상 생활에 영향을 주며, 충동 조절, 금융 행동(financial behavior), 약물 남용 및 조직화와 상관관계가 있다. 불안증은 공포, 염려 및 걱정을 포함한 감정의 복합적 조합에 연루되는 불쾌한 상태이다. 이는 종종 물리적 지각, 예컨대, 심계항진(heart palpitation), 구역질(nausea), 가슴 통증, 숨가쁨(shortness of breath), 또는 긴장성 두통(tension headache)을 동반한다. 불안 장애는 비정상의 병인적 불안증, 두려움(fear), 공포증(phobia) 및 갑작스럽고/거나(급성 불안증) 수년의 기간에 걸쳐 점진적으로 올 수 있으며(만성 불안증) 정상의 일상 생활을 손상시키거나 그러한 일상 생활의 추구를 억제할 수 있는 신경 상태의 여러 가지 상이한 형태를 망라하는 포괄적 용어이다. 불안 장애는 종종 몸을 쇠약하게 하는 만성 질환이며, 이러한 장애는 이른 연령부터 나타나거나 촉발원인사건(triggering event)후에 갑자기 나타날 수 있다. 이러한 불안 장애는 높은 스트레스 때에 도지는 경향이 있다.

[0006] 불안증은 종종 인지적, 신체적, 감정적 및 행동적 요소를 지니는 것으로 기재되어 있다(Seligman, Walker & Rosenhan, 2001). 인지적 요소는 광범위하고 불확실한 위협의 예상을 수반한다. 신체적으로는, 신체는 위협을 처리하기 위한 유기물을 생성(긴급반응)시키며, 혈압과 심박수가 증가하고, 땀이 증가하며, 주된 근육 그룹에 대한 혈류량이 증가하고, 면역 및 소화기 계통 기능이 억제된다. 외부적으로는, 불안증의 신체적 징후는 창백한 피부, 땀, 떨림 및 동공확장을 포함할 수 있다. 감정적으로는, 불안증은 걱정 또는 공황 감각을 유발시키고, 물리적으로는, 구역질 및 한기를 유발시킨다. 행동적으로는, 자발적 및 비자발적 행동 둘 모두가 불안증의 원인을 도피하거나 회피하는 방향으로 유도될 수 있다. 이러한 행동은 빈번하게 및 종종 부적응적이어서, 불안 장애에서 대체로 극단적이다. 그러나, 불안증은 항상 병적 또는 부적응적이지는 않다: 불안증은 두려움, 화, 슬픔, 및 행복과 공통된 감정이며, 생존과 관련하여 아주 중요한 기능을 갖고 있다.

[0007] 편도(amygdala) 및 해마를 포함하는 신경회로는 불안증의 기초가 되는 것으로 사료된다(Rosen & Schulkin, Psychol. Rev., 105(2):325-350, 1998). 불쾌하고 감정적으로 유해한 자극, 예컨대, 악취 또는 불쾌한 맛에 직면하는 경우, PET 스캔에서는 편도에서의 혈류량 증가를 나타내고 있다(Zald & Pardo, PNAS, 94(8):41 19-4124, 1997; Zald, Hagen & Pardo, J. Neurophysiol., 87(2): 1068-1075, 2002). 이들 연구에서, 참여자들은 또는 중증도 불안증(moderate anxiety)을 나타냈다. 이는 불안증이 유기체(organism)를 잠재적으로 유해한 행동을 시작하는 것으로부터 억제하도록 고안된 보호 메카니즘임을 나타낼 수 있다.

[0008] 불안증에 대한 통상의 치료는 행동 요법, 생활양식 변화 및/또는 약제학적 요법(약물치료)을 포함한다. 이러한 장애를 치료하는데 사용되는 대부분의 약물은 이들의 사용을 제한하거나 습관화 또는 의존을 유발시킬 수 있는 부정적인 부작용을 지니는 것으로 공지되어 있다.

[0009] 연접후 밀도-95 단백질(Postsynaptic density-95 protein: PSD-95)은 흥분독성(excitotoxicity) 및 허혈성 뇌손상을 매개하는 경로에 대한 NMDAR과 커플링(coupling)된다(Aarts et al., Science 298, 846-850 (2002)). 이러한 커플링은 PSD-95/NMDAR 상호작용 복합체중 어느 측상의 조절 도메인에 결합하는 펩티드를 지닌 뉴런을 형질도입(transduction)시킴으로써 붕괴되었다. 이러한 치료는 NMDAR 활성을 차단하지 않으면서 하향 NMDAR 신호전달을 감쇄시켰으며, 흥분독성 상해(excitotoxic insult)로부터 배양된 피질 뉴런을 보호했고, 일과성 대뇌 국소허혈(transient focal cerebral ischemia)에 부여된 래트에서의 대뇌 경색 용적을 감소시켰다. 이러한 결과는 뇌졸중과 흥분독성에 의해서 매개된 그 밖의 질환을 치료하기 위한 PSD-95/NMDAR의 펩티드 길항제를 사용하는 것을 제안하였다. 한 가지 그러한 길항제의 임상 I 시험(phase I trial)에서 심각한 부작용이 관찰되지 않았다.

발명의 내용

[0010] 청구된 발명의 간단한 요약

[0011] 본 발명은 불안증 증상이 있거나 그러한 증상의 발생 위험이 있는 환자를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 환자에게 NMDA 수용체에 대한 PSD95의 특이적 결합을 억제하는 작용제의 유효 요법으로 처리함을 포함하는 방법을 제공한다. 임의로, 그러한 작용제는 내재화 펩티드에 연결된 PSD-95 수용체로부터의 PDZ 도메인 1 및/또는 2 또는 NMDA 수용체의 C-말단으로부터의 3-25개 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열을 지니는 활성 펩티드를 포함한 키메라 펩티드이다. 임의적으로, 활성 펩티드는 [E/D/N/Q]-[S/T]-[D/E/Q/N]-[V/L] (SEQ ID NO: 1)을 포함하는 아미노산 서열을 지닌다. 임의로, 활성 펩티드는 ESDV (SEQ ID NO:2), ESEV (SEQ ID NO:3), ETDV (SEQ ID NO:4), ETEV (SEQ ID NO:5), DTDV (SEQ ID NO:6), DTEV (SEQ ID NO:7)로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 임의로, 활성 펩티드는 KLSSIETDV (SEQ ID NO:8)을 포함하는 아미노산 서열을 지닌다.

임의로, 키메라 펩티드는 YGRKKRRQRRRLSSIETDV (SEQ ID NO:9)를 포함하는 아미노산을 지닌다. 임의로, 키메라 펩티드는 YGRKKRRQRRRLSSIETDV (SEQ ID NO:9)를 포함하는 아미노산 서열을 지닌다. 임의로, 황철 펩티드는 KLSSIESDV (SEQ ID NO: 10)를 포함하는 아미노산 서열을 지닌다. 임의로, 키메라 펩티드는 YGRKKRRQRRRLSSIESDV (SEQ ID NO: 11)를 포함하는 아미노산 서열을 지닌다. 임의로, 아미노산 서열은 YGRKKRRQRRRLSSIESDV (SEQ ID NO: 11)로 이루어진다.

[0012] 임의로, 환자는 길항제에 의한 처리를 필요로 하는 불안증 이외의 질환이 없다. 임의로, 환자는 흥분독성(excitotoxicity)에 의해서 매개된 불안증 이외의 질환이 없다. 임의로, 환자는 뇌졸중(stroke)이 없다. 임의로 환자는 흥분독성에 의해서 매개된 질환이 없다. 임의로, 작용제는 불안증을 촉진하는 사건을 경험한 환자를 위해서 투여된다. 임의로, 환자는 급성 불안증(acute anxiety)의 에피소드(episode)를 지니고 있다. 임의로, 환자는 공황 장애를 앓고 있다. 임의로, 환자는 공포장애를 앓고 있으며, 공포증에 노출되어 있거나 그러한 공포증에 노출될 우려가 있다. 임의로, 환자는 사회불안장애를 앓고 있으며, 그러한 장애를 촉발시킬 수 있는 사회적 상황에 노출되어 있거나 노출될 우려가 있다. 임의로, 환자는 강박장애(obsessive-compulsive disorder)를 앓고 있고, 그러한 장애 증상을 나타내고 있다. 임의로, 환자는 불안증의 물리적인 지각을 보이고 있다. 임의로, 물리적인 지각은 심계항진, 구역질, 가슴 통증, 숨가쁨, 땀/또는 긴장성 두통을 포함한다.

[0013] 임의로, 환자는 외상후 스트레스 증후군을 앓고 있다. 임의로 환자는 분리 불안증을 앓고 있다. 임의로, 작용제는 미래 사건에 대해서 불안증을 경험하는 환자를 위해서 투여된다. 임의로, 유효 요법은 환자에서의 불안증의 진단을 위해서 처리된다. 임의로, 방법은 불안증을 치료하거나 예방을 수행하기에 효과적인 제 2 요법으로 처리함을 포함한다. 임의로, 제 2 요법은 제 2 작용제를 투여함을 포함한다. 임의로, 제 2 요법은 대화요법을 받음을 포함한다. 일부 방법에서, 환자는 사람이다. 임의로, 작용제는 정맥내 주입 또는 피하에 의해서 투여된다. 임의로, 유효 요법은 환자에서의 불안증 증상을 진단한 후에 수행되어 그러한 증상을 완화시키거나, 그러한 증상의 추가 발전을 중지 또는 억제한다. 임의로, 작용제는 약제학적 조성물로서 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 투여된다.

[0014] 일부 방법은 환자를 모니터링하여 불안증 증상 및/또는 불안증 징후에 대한 치료 효과를 검정함을 추가로 포함한다. 임의로, 키메라 펩티드는 0.05 내지 500 mg, 임의로, 0.1 내지 100 mg, 0.5 내지 50 mg, 또는 1 내지 20 mg의 용량(dose)으로 투여된다.

[0015] 본 발명은, 추가로, 환자의 불안증 증상을 예방 또는 치료하기 위한 약제학적 조성물로서, 약제학적으로 허용되는 담체 및 상기 정의된 작용제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 임의로, 약제학적 조성물은 불안증 증상의 치료 또는 예방의 수행에 대한 적합성을 나타내는 라벨(label)을 함유한다.

[0016] 본 발명은, 추가로, 불안증을 치료하거나 예방의 수행을 위한 약물의 제조에서의 상기 정의된 바와 같은 작용제의 용도를 제공한다.

[0017] 본 발명은, 추가로, 불안증을 앓고 있거나 그러한 불안증의 위험에 있는 환자의 불안증 증상을 치료하거나 그러한 불안증 증상의 예방을 수행하는 방법으로서, 환자에게 내재화 펩티드에 결합된 tSXV 펩티드의 유효 요법으로 처리함을 포함하는 방법을 제공한다.

[0018] 도면의 간단한 설명

[0019] 도 1은 상승된 십자 미로 시험(elevated plus maze testing) 동안의 평균 습관화 스코어($\pm$ SEM)를 나타낸다.

[0020] 도 2는 개방 필드 시험(open field testing) 동안의 평균 습관화 스코어(+ SEM)를 나타낸다.

[0021] 정의

[0022] "키메라 폴리펩티드"는 복합 폴리펩티드, 즉, 단일 아미노산 서열로 함께 정상적으로 융합되지 않는 두 가지(또는 그 이상)의 독특한 이질성 폴리펩티드로 제조된 단일의 연속 아미노산 서열을 나타낸다.

[0023] 용어 "PDZ 도메인"은 뇌 시냅스 단백질 PSD-95, 드로소필라 격막 접합 단백질 디스크스-라지(Drosophila septate junction protein Discs-Large: DLG) 및 외피 밀착 접합 단백질 Z01(epithelial tight junction protein Z01)(Z01)에 대한 상당한 서열 동일성(예, 60% 이상)이 특징인 약 90개 아미노산의 모듈 단백질 도메인(modular protein domain)을 나타낸다. PDZ 도메인은 또한 디스크스-라지 동종성 반복체(Discs-Large homology repeats("DHRs")) 및 GLGF 반복체로도 공지되어 있다. PDZ 도메인은 일반적으로 코어 보존 서열(core consensus sequence)을 유지하는 듯하다((Doyle, D. A., 1996, *Cell* 85: 1067-76)). 예시적인 PDZ 도메인-함유 단백질 및 PDZ 도메인 서열은 US 2006-0148711 A1에 개시되어 있으며, 본원에서의 이의 모든 내용을 참

조로 통합한다.

- [0024] 용어 "PL 단백질" 또는 "PDZ 리간드 단백질"은 PDZ-도메인과의 분자 복합체를 형성하는 천연 단백질, 또는, 전장 단백질과 별도로 표현되는 경우(예, 3-25 잔기의 펩티드 단편, 예를 들어, 3, 4, 5, 8, 10, 12, 14 또는 16 잔기로서) 카르복시-말단이 그러한 분자 복합체를 형성하는 단백질을 나타낸다. 분자 복합체는, 예를 들어, US 2006-0148711 A1에 기재된 "A 검정" 또는 "G 검정"을 이용함으로써 시험관내에서 또는 생체내에서 관찰될 수 있다.
- [0025] "PL 모티프(PL motif)"는 PL 단백질의 C-말단의 아미노산 서열(예, C-말단 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 20 또는 25 연속 잔기)("C-말단 PL 서열"), 또는 PDZ 도메인과 결합하는 것으로 공지된 내부 서열("내부 PL 서열")을 나타낸다.
- [0026] "PL 펩티드"는 PDZ 도메인에 특이적으로 결합하는 PL 모티프를 포함하거나, 그러한 모티프로 이루어지거나, 그러한 모티프를 기초로 하는 펩티드이다.
- [0027] 용어 "NMDA 수용체" 또는 "NMDAR"은 NMDA와 상호작용하는 것으로 공지된 막 결합된 단백질을 나타낸다. 따라서, 그러한 용어는 본원에 기재된 다양한 서브유닛 형태를 포함한다. 그러한 수용체는 사람 또는 비-사람(예, 마우스, 래트, 토끼, 원숭이)일 수 있다.
- [0028] 용어 "단리된" 또는 "정제된"은 대상 중(예, 펩티드)이 샘플, 예컨대, 대상종을 함유하는 천연 공급원으로부터 얻은 샘플중에 존재하는 오염물로부터 정제되었음을 의미한다. 대상 종이 단리 또는 정제되는 경우, 샘플중에 거대분자(예, 폴리펩티드) 종이 우세하게 존재하며(즉, 몰 기준으로, 이는 조성물중에 다른 개별적인 종에 비해서 더 풍부하다), 바람직하게는, 대상 종은 존재하는 모든 거대분자 종의 약 50%(몰 기준으로) 이상이다. 일반적으로, 단리된, 정제된 또는 실질적으로 순수한 조성물은 조성물중에 존재하는 모든 거대분자 종의 80 내지 90%를 포함한다. 가장 바람직하게는 대상 종은 기본적인 균질성으로 정제되며(즉, 오염 종이 통상의 검출 방법에 의해서 조성물에서 검출될 수 없다), 여기서, 조성물은 기본적으로는 단일의 거대분자 종으로 이루어진다.
- [0029] "펩티도미메틱(peptidomimetic)"은 실질적으로 본 발명의 펩티드와 동일한 구조적 및/또는 기능적 특성을 지니는 합성 화학적 화합물을 나타낸다. 펩티도미메틱은 전체적으로 합성의 비-천연 아미노산 유사체를 함유할 수 있거나, 부분적 천연 펩티드 아미노산 및 부분적 비-천연 아미노산 유사체의 키메라 분자이다. 펩티도미메틱은 또한 어떠한 양의 천연 아미노산 보존성 치환체를 포함할 수 있는데, 그러한 치환체가 펩티도미메틱의 구조 및/또는 억제 또는 결합활성을 실질적으로 변경시키지 않는 한 그를 포함할 수 있다. 폴리펩티드 미메틱 조성물은 전형적으로 세 가지의 구조 그룹, 즉, a) 천연 아미드 결합("펩티드 결합") 연결이 아닌 잔기 연결 그룹; b) 천연 아미노산 잔기 대신 비천연 잔기; 또는 c) 이차 구조 의태체(mimicry)를 유도하는 잔기, 즉, 이차 구조, 예를 들어, 베타 턴(beta turn), 감마 턴, 베타 시트, 및 알파 헬릭스 형태 등을 유도하거나 안정화시키는 잔기로 부터의 비천연 구조 성분의 어떠한 조합을 함유할 수 있다.
- [0030] 용어 "특이적 결합"은 분자(리간드)가 많은 다른 다양한 분자의 존재에도 또 다른 특이적 분자(수용체)와 회합하는 능력, 즉, 이질성 분자 혼합물 중의 한 분자의 다른 것에 대한 우선적 결합을 나타내는 능력이 특징인 두 분자, 예를 들어, 리간드와 수용체 사이의 결합을 나타낸다. 수용체에 대한 리간드의 특이적 결합은 또한 과량의 비표지되는 리간드의 존재하에 수용체에 대한 검출 가능한 표지된 리간드의 감소된 결합(즉, 결합 경쟁 검정)에 의해서 입증된다.
- [0031] 통계학적 유의수준은 <0.05, 바람직하게는 <0.01, 가장 바람직하게는 <0.001인 p-값을 나타낸다.
- [0032] "환자"는 사람, 가축(예, 고양이, 개), 농장 동물(예, 닭, 소, 양, 말, 돼지), 및 실험실 동물(예, 래트, 마우스)를 나타낸다.
- [0033] 용어 "항체"는 무상의 항체 및 이의 결합 단편을 포함하도록 사용된다. 전형적으로는 단편은 자신이 유래된 무상의 항체와 경쟁하고, 항원에 대한 특이적 결합에 대해서 다른 항체와 경쟁한다.
- [0034] 용어 "작용제(agent)"는 약리학적 활성을 지니거나 지닐 수 있는 화합물을 기재하는데 사용된다. 작용제는 공지된 약물인 화합물, 약리학적 활성은 확인됐지만 그 치료학적 평가가 진행중인 화합물, 및 약리학적 활성에 대해서 스크리닝여야 하는 수집물 및 라이브러리(library)의 구성원인 화합물을 포함한다. 그러한 용어는 유기 또는 무기 화학약품, 예컨대, 항체, 단백질 및 소분자(500 D 미만)를 포함한 펩티드 및 천연 산물을 포함한다.
- [0035] 용어 "증상" 또는 "임상적 증상"은 질환의 주관적 증거, 예컨대, 환자에 의해서 인지되는 구역질의 느낌을 나타낸다. "징후"는 의사에 의해서 관찰된 질환의 객관적 증거, 예컨대, 혈압 상승을 나타낸다. 증상과 징후는 반

드시 서로 배타적이지는 않다.

[0036] 발명의 상세한 설명

[0037] I. 일반적인 설명

[0038] 본 발명은 불안증 증상의 치료 또는 예방의 수행에 유용한 작용제를 제공한다. 본 발명은 NMDAR 2B에 대한 PSD95의 특이적 결합에 대한 길항제가 불안 장애의 래트 모델에서 불안증을 감소시키는 것으로 밝혀진 실시예의 결과를 일부 기초로 한다. 불안증은 불안증이 흥분독성의 결과인 것으로 공지되지 않은 점에서 그러한 길항제가 유용할 것이라고 제안된 그 밖 질환과는 다르다. 본 발명을 실시하는데 있어서 메카니즘의 이해는 필요하지 않지만, 그러한 본 발명의 작용제는 NMDAR(특히, NAR2A, 2B, 2C 및 D)와 시냅스후 밀도 95 단백질(즉, PSD-95 억제제) 사이의 상호작용을 억제함으로써 적어도 부분적으로 작용하는 것으로 사료된다. 그러한 작용제는 또한 PSD-95와 nNOS (GenBank NM_008712) 사이의 상호작용을 억제할 수 있다. 작용제는 또한 PSD95 패밀리 멤버 SAP102 (Muller, Neuron 17, 255-265 (1996)), SAP97 (GenBank NM_007862), 및 PSD93 (GenBank NM_0011807) 뿐만 아니라, PDZ-함유 단백질 TIP1 (GenBank NM_029564)의 상호작용을 억제할 수 있다. 하나 이상의 그러한 억제의 결과로, 작용제는 CNS에서의 흥분성 NDMA-매개된 신경전달(neurotransmission), 및 그러한 전달에 의해서 발생하는 불안증의 징후 및/또는 증상을 억제하는 것으로 사료된다. 본 발명의 방법이 어떠한 형태의 불안증에 이용될 수 있지만, 이러한 방법은 급성 불안증 에피소드, 예컨대, 때로는, 일촉즉발로 발생하거나 일촉즉발로 발생하는 것으로 예측되는 촉발원인사건의 결과인 공황 발작에 특히 유용하다.

[0039] 본 발명의 방법에 사용된 작용제는 앞서 뇌졸중을 치료에 유용한 것으로 보고되었으며, 심각한 부작용 없이 그러한 처방을 위한 임상 I 시험이 진행되었다. 뇌졸중을 치료하기 위해서 사용되는 용량 및 요법이 또한 불안증, 특히 급성 불안증 에피소드에 대해서 이용될 수 있다. 만성 불안증 형태는 작용제를 보다 장기간 투여하는 것이 요구될 수 있다.

[0040] II. 작용제

[0041] 작용제는 둘 이상의 성분을 지니는 키메라 펩티드 및 펩티도메릭을 포함한다. 첫 번째 성분은 PSD95의 PDZ 도메인 또는 NMDA 수용체(즉, PL 펩티드)의 PL 모티프를 포함하거나 이를 기초로 하는 아미노산 서열을 지닌 활성 펩티드이다. 본 발명에서 유용한 활성 펩티드는 시냅스후 밀도-95 단백질(PSD-95)의 PDZ 도메인 1 및 2(문헌 [Stathakism, Genomics 44(1):71-82 (1997)]에 의해서 제공된 사람 아미노산 서열)와 뉴런 N-메틸-D-아스파르테이트 수용체의 NR2B 서브유닛을 포함한 하나 이상의 NMDA 수용체 2 서브유닛의 C-말단 PL 서열(Mandich et al., Genomics 22, 216-8 (1994)) 사이의 상호작용을 억제한다. NMDAR2B는 GenBank ID 4099612를 지니며, C-말단 20개 아미노산이 FNGSSNGHVYEKLSSIESDV (SEQ ID NO: 12)이고, PL 모티프가 ESDV (SEQ ID NO:2)이다. 활성 펩티드는 바람직하게는 사람 형의 PSD-95 및 사람 NMDAR 수용체를 억제한다. 그러나, 억제는 또한 단백질의 중 변이체로부터 밝혀질 수 있다. 사용될 수 있는 NMDA 및 글루타메이트 수용체의 목록은 다음과 같다:

[0042] 표 1: PL 서열을 지닌 NMDA 수용체

명칭	GI 또는 Acc#	C-말단 20mer 서열	C-말단 4mer 서열	PL ?	내부 PL ID
NMDAR1	307302	HPDITGPNLSDPSVSTVV (SEQ ID NO:13)	STVV (SEQ ID NO:27)	X	AA216
NMDAR1-1	292282	HPDITGPNLSDPSVSTVV (SEQ ID NO:13)	STVV (SEQ ID NO:27)	X	AA216
NMDAR1-4	472845	HPDITGPNLSDPSVSTVV (SEQ ID NO:13)	STVV (SEQ ID NO:27)	X	AA216
NMDAR1-3b	2343286	HPDITGPNLSDPSVSTVV (SEQ ID NO:13)	STVV (SEQ ID NO:27)	X	AA216
NMDAR1-4b	2343288	HPDITGPNLSDPSVSTVV (SEQ ID NO:13)	STVV (SEQ ID NO:27)	X	AA216
NMDAR1-2	11038634	RRAIEREQGQLCSRHRRES (SEQ ID NO:14)	HRRES (SEQ ID NO:28)		
NMDAR1-3	11038636	RRAIEREQGQLCSRHRRES (SEQ ID NO:14)	HRRES (SEQ ID NO:28)		

NMDAR2C	6006004	TQGFPGPCTWRRISSESEV (SEQ ID NO:15)	ESEV (SEQ ID NO:3)	X	AA180
NMDAR3	560546	FNGSSNGHVYEKLSSIESDV (SEQ ID NO:12)	ESDV (SEQ ID NO:2)	X	AA34.1
NMDAR3A	17530176	AVSRKTELEEYQRTSRTCES (SEQ ID NO:16)	TCES (SEQ ID NO:)		
NMDAR2B	4099612	FNGSSNGHVYEKLSSIESDV (SEQ ID NO:12)	ESDV (SEQ ID NO:29)	X	
NMDAR2A	558748	LNCSNRRRVYKMPSESVDV (SEQ ID NO:17)	ESDV (SEQ ID NO:2)	X	AA34.2
NMDAR2D	4504130	GGDLGTRRGSAHFSSLESEV (SEQ ID NO:18)	ESEV (SEQ ID NO:2)	X	
글루타메이트 수용체 델타 2	AF009014	QPTPTLGLNLGNDPDRGTSI (SEQ ID NO:19)	GTSI (SEQ ID NO:30)	X	
글루타메이트 수용체 1	I28953	MQSIPCMSSHSGMPLGATGL (SEQ ID NO:20)	ATGL (SEQ ID NO:31)	X	
글루타메이트 수용체 2	L20814	QNFATYKEGYNVYGVIESVKI (SEQ ID NO:21)	SVKI (SEQ ID NO:32)	X	
글루타메이트 수용체 3	AF167332	QNYATYREGYNVYGTESVKI (SEQ ID NO:22)	SVKI (SEQ ID NO:32)	X	
글루타메이트 수용체 4	U16129	HTGTAIRQSSGLAVIASDLP (SEQ ID NO:23)	SDLP (SEQ ID NO:33)		
글루타메이트 수용체 5	U16125	SFTSILTCHQRRTQRKETVA (SEQ ID NO:24)	ETVA (SEQ ID NO:34)	X	
글루타메이트 수용체 6	U16126	EVINMHTFNDRLPGKETMA (SEQ ID NO:25)	ETMA (SEQ ID NO:35)	X	
글루타메이트 수용체 7	U16127	RRLPGKDSMACSTSLAPVFP (SEQ ID NO:26)	PVFP (SEQ ID NO:36)		

[0044]

[0045]

일부 활성 펩티드는 PSD-95와 다중 NMDAR 서브유닛 사이의 상호작용을 억제한다. 그러한 경우에, 펩티드의 사용은 흥분성 신경전달에 대한 상이한 NMDAR의 각각의 기여에 대한 이해를 반드시 필요로 하지 않는다. 다른 활성 펩티드는 단일 NMDAR에 특이적이다.

[0046]

활성 펩티드는 상기 서브유닛중 어떠한 서브유닛의 C-말단으로부터의 PL 모티프를 포함하거나 이를 기초로 하며, [S/T]-X-[V/L]을 포함하는 아미노산 서열을 지닌다. 이러한 서열은 바람직하게는 본 발명의 펩티드의 C-말단에서 발생한다. 바람직한 펩티드는 이들의 C-말단에 [E/D/N/Q]-[S/T]-[D/E/Q/N]-[V/L] (SEQ ID NO: 1)를 포함하는 아미노산 서열을 지닌다. 예시적인 펩티드는 C-말단 아미노산으로서 ESDV (SEQ ID NO:2), ESEV (SEQ ID NO:3), ETDV (SEQ ID NO:4), ETEV (SEQ ID NO:5), DTDV (SEQ ID NO:6), 및 DTEV (SEQ ID NO:7)를 포함한다. 두 가지의 특히 바람직한 펩티드는 KLSSIESDV (SEQ ID NO: 10), 및 KLSSIETDV (SEQ ID NO:8)이다. 내재화 펩티드가 없는 본 발명의 펩티드는 일반적으로는 3-25개 아미노산을 지니며, 5-10개 아미노산, 특히 9개 아미노산의 펩티드 길이(또한, 내재화 펩티드 없이)가 바람직하다. 일부 그러한 활성 펩티드에서, 모든 아미노산은 NMDA 수용체의 C-말단으로부터의 아미노산이다.

[0047]

다른 활성 펩티드는 PSD-95의 PDZ 도메인 1 및/또는 2, 또는 PSD-95와 NMDA 수용체, 예컨대, NMDA 2B 사이의 상호작용을 억제하는 이들중 어느 것의 서브단편을 포함한다. 그러한 활성 펩티드는 문헌[Stathakism, Genomics 44(1):71-82 (1997)]에 의해서 제공된 PSD-95(사람 서열) 또는 NP_031890.1, GI:6681195(마우스 서열) 또는 다른 중 변이체의 상응하는 영역의 대체로 아미노산 65-248개 내에서 발생하는 PSD-95의 PDZ 도메인 1 및/또는 PDZ 도메인 2로부터의 적어도 50, 60, 70, 80 또는 90개 아미노산을 포함한다.

[0048]

본 발명의 펩티드중 어느 펩티드는, 그의 N-말단에서, 세포의 형질막(plasma membrane)을 통해서 전위(translocation)를 촉진시키는 내재화 펩티드에 연결될 수 있다. 이들 펩티드의 예는 HIV로부터 유래된 tat(Vives et al., 1997, *J. Biol. Chem.* 272:16010; Nagahara et al., 1998, *Nat. Med.* 4:1449), 드로소필라로부터의 안테나페디아(antennapedia)(Derossi et al., 1994, *J. Biol. Chem.* 261 : 10444), 헤르페스 심플렉스 바이러스로부터의 VP22(Elliot and D'Hare, 1997, *Cell* 88:223-233), 안티-DNA 항체의 상보성-결정 영역(CDR) 2 및 3(Avrarnas et al., 1998, *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.*, 95:5601-5606), 70 kDa 열 쇼크 단백질(Fujiyama, 1999, *EMBO J.* 18:411-419) 및 트랜스포르탄(transportan)(Pooga et al., 1998, *FASEB J.* 12:67-77)을 포함한다. 예를 들어, HIV TAT 내재화 펩티드 YGRKKRRQRRR (SEQ ID NO:37)가 사용될 수 있다. 이러한 HIV Tat 내재화 펩티드 및 활성 펩티드를 포함하는 두 가지의 바람직한 펩티드는 YGRKKRRQRRRLSSIETDV (SEQ ID NO:9, Tat-NR2B9c (TDV)), 및 YGRKKRRQRRRLSSIESDV (SEQ ID NO: 11, Tat-NR2B9c (SDV))이다.

[0049]

표준 tat 서열 YGRKKRRQRRR (SEQ ID NO:37)의 변이체가 또한 사용될 수 있다. 2007년 2월 3일자 출원된 공동 계류중인 출원 제60/904507호에서는 표준 tat 펩티드가 N-타입 칼슘 채널과 결합하고 이를 억제하며, 그러한 결합이 다양한 부작용을 유도할 수 있음을 보고하고 있다. 본 발명의 실행이 메카니즘의 이해에 좌우되는 것은

아니지만, 막을 가로지르는 능력과 tat의 N-타입 칼슘 채널에 대한 결합 둘 모두가 펩티드내의 양으로 하전된 잔기 Y, R 및 K의 통상적이지 않은 높은 발생에 의해서 부여되는 것으로 사료된다. 본 발명에 사용하기 위한 변이 펩티드는 세포내로의 흡수를 촉진시키는 능력을 보유해야 하지만, N-타입 칼슘 채널과 결합하는 용량은 감소되어야 한다. 일부 적합한 내재화 펩티드는 아미노산 서열 XGRKKRRQRRR (SEQ ID NO: 38)를 포함하거나 그러한 서열로 이루어지는데, 상기 서열에서, X는 Y가 아닌 아미노산이거나 아무것도 아니다(이러한 경우에, G는 자유 N-말단 잔기이다). 바람직한 tat 변이체는 F로 치환된 N-말단 Y 잔기를 지닌다. 따라서, FGRKKRRQRRR (SEQ ID NO:39)를 포함하거나 이로 이루어진 tat 변이체가 바람직하다. 또 다른 바람직한 변이 tat 내재화 펩티드는 GRKKRRQRRR (SEQ ID NO:40)로 이루어진다. XGRKKRRQRRR (SEQ ID NO:38)를 플랭킹(flanking)하는 추가의 잔기가 존재하는 경우(활성 펩티드 외에), 그러한 잔기는, 예를 들어, 두 개의 펩티드 도메인을 연결시키는데 전형적으로 사용되는 종류의 tat 단백질, 스페이서, 또는 링커 아미노산으로부터의 이러한 세그먼트를 플랭킹하는 천연 아미노산, 예를 들어, gly (ser)₄ (SEQ ID NO:41), TGEKP (SEQ ID NO:42), GGRGGGS (SEQ ID NO:43), 또는 LRQRDGERP (SEQ ID NO:44) (참조예, Tang et al. (1996), J. Biol. Chem. 271, 15682-15686; Hennecke et al. (1998), Protein Eng. 11, 405-410))일 수 있거나, 플랭킹 잔기 없는 변이체의 흡수를 부여하는 능력을 검출 가능하게 감소시키지 않고 플랭킹 잔기 없는 변이체에 비해 N-타입 칼슘 채널의 억제 현저하게 증가시키지 않는 다른 어떠한 아미노산일 수 있다. 바람직하게는, 활성 펩티드가 아닌 플랭킹 아미노산의 수는 XGRKKRRQRRR (SEQ ID NO:38)의 어느측 상에서 10을 초과하지 않는다. 바람직하게는 플랭킹 아미노산이 존재하지 않으며, 내재화 펩티드가 그 C-말단에서 활성 펩티드에 직접적으로 연결된다.

[0050]

N-타입 칼슘 채널을 억제하지 않으면서 PSD-95 상호작용의 억제를 위한 본 발명의 활성 펩티드중의 어느 펩티드의 흡수를 가능하게 하는데 사용될 수 있는 다른 tat 변이체는 하기 표 2에 존재하는 것들을 포함한다. 이들 내재화 펩티드는 스크리닝되어 요구된 흡수와 N-타입 칼슘 채널 억제의 부재를 확인하는 것이 권장된다. 본원에서 이들 서열은 N-타입 칼슘 채널을 억제하지 않으면서 수송 능력을 유지시키고, 그에 의해서, 불안증의 치료를 위한 더 큰 치료지수를 가능하게 하는 것으로 예측되고 있다.

[0051]

표 2

	SEQ ID NOs
X-FGRKKRRQRRRKLSSIESDV (F-TatNR2B9c)	45, 64, 65, 66
X-GKKKKKQKKKLSSIESDV	46, 67, 68, 69
X-RKKRRQRRRKLSSIESDV	47, 70, 71, 72
X-GAKRRRQRRRKLSSIESDV	48, 73, 74, 75
X-AKKRRQRRRKLSSIESDV	49, 76, 77, 78
X-GRKARRQRRRKLSSIESDV	50, 79, 80, 81
X-RKARRQRRRKLSSIESDV	51, 82, 83, 84
X-GRKKARQRRRKLSSIESDV	52, 85, 86, 87
X-RKKARQRRRKLSSIESDV	53, 88, 89, 90
X-GRKKRRQARRKLSSIESDV	54, 91, 92, 93
X-RKKRRQARRKLSSIESDV	55, 94, 95, 96
X-GRKKRRQARKLSSIESDV	56, 97, 98, 99

[0052]

X-RKKRRQARKLSSIESDV	57, 100, 101, 102
X-RRPRRPRRKLSSIESDV	58, 103, 104, 105
X-RRARRARRKLSSIESDV	59, 106, 107, 108
X-RRRARRARRKLSSIESDV	60, 109, 110, 111
X-RRRPRRPRRKLSSIESDV	61, 112, 113, 114
X-RRPRRPRRKLSSIESDV	62, 115, 116, 117
X-RRARRARRKLSSIESDV	63, 118, 119, 120

[0053]

[0054]

X는, 이로 한정되는 것은 아니지만, H, 아세틸, 벤조일, 알킬기(지방족), 피로글루타메이트, 단부에 시클로알킬기를 지닌 알킬기, 알킬 스페이서를 지닌 비오틴, (5,6)-FAM을 포함한, 자유 아미노 말단, 비오틴 분자 또는 그 밖의 캡핑 부분을 나타낼 수 있다. N-말단 펩티드에 대한 캡핑기의 화학적 커플링은 아미드 화학, 설파이드 화학, 설포 화학, 알킬화 화학을 통해서 이루어질 수 있다. 또한, X는 티로신이 아닌 아미노산일 수도 있다.

[0055]

내재화 펩티드는 일반적으로는 융합 펩티드로서 활성 펩티드에 연결되지만, 화학적 연결에 의해서 연결될 수도 있다. 두 구성물의 커플링은 커플링제 또는 컨주게이트화제를 통해서 수행될 수 있다. 다양한 그러한 제제는 시중 구입 가능하며, 문헌[S. S. Wong, Chemistry of Protein Conjugation and Cross-Linking, CRC Press (1991)]에 의해서 검토되고 있다. 가교 시약의 일부 예는 J-석시이미딜 3-(2-피리딜디티오)프로피오네이트(SPDP) 또는 N,N'-(1,3-페닐렌)비스말레이미드; N,N'-에틸렌-비스-(요오도아세타미드) 또는 6 내지 11개의 탄소 메틸렌 브릿지를 지니는 그 밖의 그러한 시약(이는 설포하이드릴기에 대해서 비교적 특이적임); 및 1,5-디플루오로-2,4-디니트로벤젠(이는 아미노 및 티로신기와 비가역적 연결을 형성함)을 포함한다. 그 밖의 가교 시약은

p,p'-디플루오로-m,m'-디니트로디페닐설향(이는 아미노 및 페놀계 기와 비가역적 가교 결합을 형성함); 디메틸 아디프이미테이트(이는 아미노기에 대해서 특이적임); 페놀-1,4-디설포닐클로라이드(이는 주로 아미노기와 반응함); 헥사메틸렌다이소시아네이트 또는 디이소티오시아네이트 또는 아조페닐-p-다이소시아네이트(이는 아미노기와 주로 반응함); 글루타르알데하이드(이는 몇 가지 상이한 측쇄와 반응함) 및 디스디아조벤지딘(이는 일차적으로 티로신 및 히스티딘과 반응함)을 포함한다.

[0056] 펩티드, 예컨대, 앞서 기재된 것들은 임의로 유도체화(예, 아세틸화, 포스포릴화 및/또는 글리코실화)되어 억제제의 결합 친화성을 향상시키거나, 세포막을 가로질러 수송되게 하는 억제제의 능력을 개선시키거나, 안정성을 개선시킨다. C-말단으로부터의 제 3 잔기가 S 또는 T인 억제제에 대한 특이적 예로서, 이러한 잔기는 펩티드의 사용전에 포스포릴화될 수 있다.

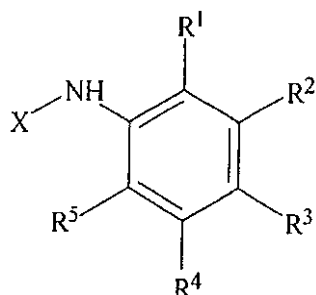
[0057] 내재화 도메인에 임의로 융합된 본 발명의 펩티드는 고정상 합성 또는 제조합 방법에 의해서 합성될 수 있다. 펩티도미메틱은 과학 및 특허 문헌, 예를 들어, 문헌[Organic Syntheses Collective Volumes, Gilman et al. (Eds) John Wiley & Sons, Inc., NY, al-Obeidi (1998) *Mol. Biotechnol.* 9:205-223; Hruby (1997) *Curr. Opin. Chem. Biol.* 1 : 114- 119; Ostergaard (1997) *Mol. Divers.* 3 : 17-27; Ostresh (1996) *Methods Enzymol.* 267:220-234]에 기재된 다양한 과정 및 방법을 이용함으로써 합성될 수 있다.

[0058] 내재화 펩티드가 없는 본 발명의 펩티드는, 일반적으로는, 3-25개 아미노산을 지니며, 5-10개 아미노산, 특히 9개 아미노산의 펩티드 길이(또한 내재화 펩티드 없이)가 바람직하다.

[0059] 펩티드 또는 펩티도미메틱의 적절한 약리학적 활성은, 요구되는 경우, 실시예에 기재된 동물 모델을 이용함으로써 확인될 수 있다. 임의로, 펩티드 또는 펩티도미메틱은 또한 PSD-95와 NMDAR 2B 사이의 상호작용을 억제하는 능력에 대해서, 예를 들어, 참조로 통합되는 US 20050059597호에 기재된 검정을 이용함으로써 스크리닝될 수도 있다. 유용한 펩티드는 전형적으로는 그러한 검정에서 50 μ M, 25 μ M, 10 μ M, 0.1 μ M 또는 0.01 μ M 미만의 IC50 값을 지닌다. 바람직한 펩티드는 전형적으로는 0.001 내지 1 μ M, 더욱 바람직하게는 0.05 내지 0.5 또는 0.05 내지 0.1 μ M의 IC50 값을 지닌다.

[0060] 펩티드, 예컨대, 앞서 기재된 것들은 임의로 유도체화(예, 아세틸화, 포스포릴화 및/또는 글리코실화)되어 억제제의 결합 친화성을 향상시키거나, 세포막을 가로질러 수송되게 하는 억제제의 능력을 개선시키거나, 안정성을 개선시킨다. C-말단으로부터의 제 3 잔기가 S 또는 T인 억제제에 대한 특이적 예로서, 이러한 잔기는 펩티드의 사용전에 포스포릴화될 수 있다.

[0061] 제제는 또한 PSD95와 NMDAR 2B 사이의 상호작용 및/또는 상기된 상호작용을 억제하는 소분자를 포함한다. 적합한 소분자 억제제가 2005년 12월 29일자 출원된 공동 계류중인 국제출원 PCT/US2006/062715호에 기재되어 있으며, 본원에서는 상기 출원의 모든 내용을 참조로 통합한다. 이들 분자는 PSD95에 대한 결합을 위한 화합물 라이브러리의 *인실리코(in silico)* 스크리닝에 의해서 확인되었다. 적합한 화합물은 P₀-A-B-C-D-E의 일반 구조식을 지니는 화합물을 포함하며, 여기서, D 및 E는 임의적이고, P₀는

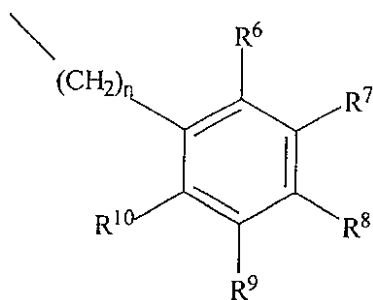


[0062]

[0063] 이고, 여기서, R¹, R², R³, R⁴, 또는 R⁵중 하나는 -COOH이고, R¹, R², R³, R⁴, 또는 R⁵중 나머지는 F, H, OCH₃ 및 CH₃로 이루어진 군으로부터 선택되고; X는 -A-B-C-D-E이고, 여기서, A, B, C, D 및 E는 단일 결합을 통해서 연결되고,

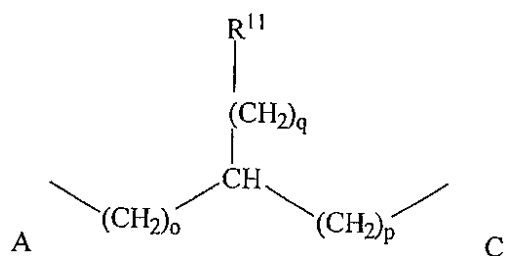
[0064] A는 C=O, NH, SO₂ 및 (CH₂)_m로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서, m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

[0065] B는 $-\text{OCH}_2-$, $\text{C}=\text{O}$,



[0066]

[0067] (여기서, R^6 - R^{10} 중 하나는 $-\text{C}-\text{D}-\text{E}$ 에 결합되고, R^6 - R^{10} 중의 나머지는 H, OH, F, Cl, Br, I, CH_3 , CH_2CH_3 및 OCH_3 로 이루어진 군으로부터 선택되고, n은 0 또는 1이다); 또는 포화되거나 불포화된 시클로알킬 및 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되는 고리 시스템; 또는

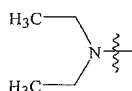
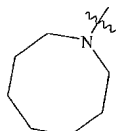
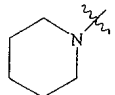
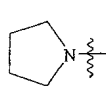
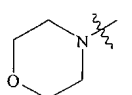
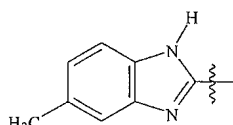
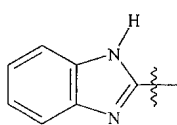
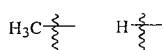
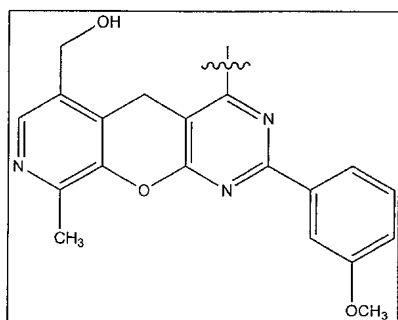


[0068]

[0069] (여기서, o 및 p는 0 또는 1이고, q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고, R^{11} 은 치환되거나 비치환된 저급알킬, 아마이드, 티오에테르, 페닐, 페놀, 인돌, 이미다졸, $\text{NH}(\text{NH}_2)(\text{N}(+)\text{H}_2)$, COOH , SH, OH, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택된다)이고;

[0070] C는 $-\text{O}-$, $\text{C}=\text{O}$, NH, CONH, S, 프탈아미드, CH_3 , H, SO_2 및 $(\text{CH}_2)_r$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서, r은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

[0071] D는 임의적이며, C가 종결되지 않는 경우, D는 $-\text{CN}-$, $\text{C}=\text{O}$, NH, S, O, SO_2 , $(\text{CH}_2)_s$ (여기서, s는 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다) 및 $(\text{CH}_2)_t-\text{OH}$ (여기서, t는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다), 및



[0072]

[0073]

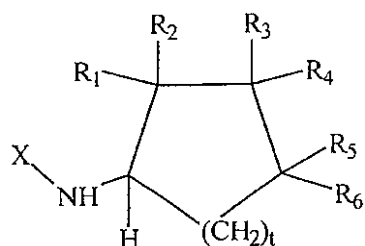
[0074]

로 이루어진 군으로부터 선택되고;

E는 임의적이며, D가 종결되지 않는 경우, E는 저급알킬, 저급 알콕시, 케톤, OH, COOH, 니트로소, N-치환된 인돌린, 또는 세포막 전위 펩티드로 치환되거나 치환되지 않은 시클로헥실 또는 페닐; 또는 $-(CH_2)_u-(CHR^{12}R^{13})$ 으로서, 여기서, u는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 또는 17이고, R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 H, OH, 시클로헥산, 시클로펜탄, 페닐, 치환된 페닐, 시클로펜타디엔으로 이루어진 군으로부터 선택되는 $-(CH_2)_u-(CHR^{12}R^{13})$; 또는 이소프로필, 이소부틸, 1-이소프로필-2-메틸-부틸, 1-에틸-프로필을 포함한 분지된 저급 알킬; 또는 $-NH-COR^{14}$ 로서, 여기서, R^{14} 는 $(CR^{15}R^{16})_vH$ 이고, v는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 또는 17이고, R^{15} 및 R^{16} 은 독립적으로 H, 시클로헥산, 페닐, 및 세포막 전위 펩티드로 이루어진 군으로부터 선택되는 $-NH-COR^{14}$ 이다.

[0075]

대안적으로, P_o 는



[0076]

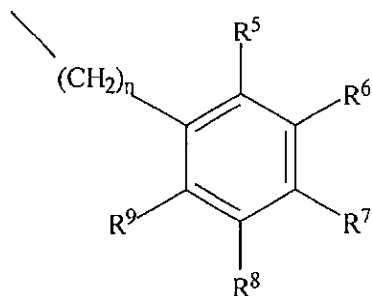
[0077]

이고, 여기서, t는 0, 1, 또는 2이고, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , 또는 R^5 중 하나는 $-COOH$ 이고, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , 또는 R^5 중 나머지는 H, CH_3 , F, 및 OCH_3 로 이루어진 군으로부터 선택되고; X는 $-A-B-C-D-E$ 이고, 여기서, A, B, C, D 및 E

는 단일 결합을 통해서 연결되고,

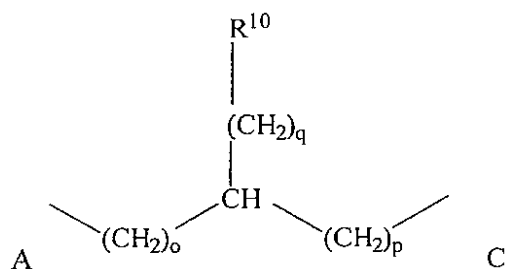
[0078] A는 C=O, SO₂, NH, 및 (CH₂)_m로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서, m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

[0079] B는 -OCH₂-, C=O,



[0080]

[0081] (여기서, R⁵-R⁹중 하나는 -C-D-E에 결합되고, R⁵-R⁹중 나머지는 H, OH, F, Cl, Br, I, CH₃, CH₂CH₃ 및 OCH₃로 이루어진 군으로부터 선택되고, n은 0 또는 1이다); 또는 포화되거나 불포화된 시클로알킬 및 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되는 고리 시스템이다); 또는

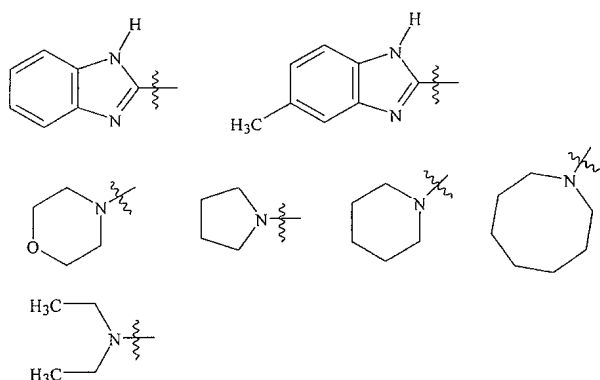
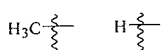
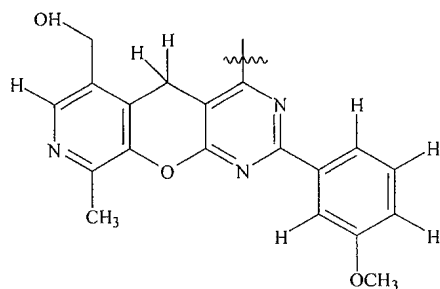


[0082]

[0083] (여기서, o 및 p는 0 또는 1이고, R¹⁰은 치환되거나 비치환된 알킬, 아미드, 티오에테르, 페닐, 페놀, 인돌, 이미다졸, NH(NH₂)(N(+)(H₂)), COOH, SH, OH, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택된다)이고;

[0084] C는 C=O, NH, S, 프탈아미드, -O-, CH₃, H, SO₂ 및 (CH₂)_r로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서, r은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

[0085] D는 임의적이며, C가 종결되지 않는 경우, D는 C=O, -CN-, NH, S, O, SO₂, (CH₂)_s(여기서, s는 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다) 및



[0086]

[0087]

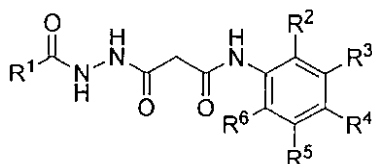
[0088]

로 이루어진 군으로부터 선택되고;

E는 저급 알킬, 저급 알콕시, 케톤, OH, COOH, 니트로소, N-치환된 인돌린으로 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 시클로헥실; 또는 $-(CHR^{11}R^{12})_u$ 로서, 여기서, u는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 또는 17이고, R^{11} 및 R^{12} 은 독립적으로 H, OH, 시클로헥산, 시클로펜탄, 페닐, 치환된 페닐, 시클로펜타디엔으로 이루어진 군으로부터 선택되는 $-(CHR^{11}R^{12})_u$; 또는 이소프로필, 이소부틸, 1-이소프로필-2-메틸-부틸, 1-에틸-프로필을 포함한 분지된 저급 알킬; 또는 $-NH-COR^{11}$ 로서, 여기서, R^{11} 는 $(CHR^{12}R^{13})_s$ 이고, s는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 또는 17이고, R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 H, 시클로헥산, 페닐, 및 세포막 전위 펩티드로 이루어진 군으로부터 선택되는 $-NH-COR^{11}$ 이다.

[0089]

일부 바람직한 화합물은 하기 구조식을 지닌다:



[0090]

[0091]

상기 식에서, R^1 은 0 내지 4개의 R^7 로 치환된 시클로헥실, 0 내지 4개의 R^7 로 치환된 페닐, $-(CH_2)_u-(CHR^8R^9)$, 분지된 C_{1-6} 알킬(이소프로필, 이소부틸, 1-이소프로필-2-메틸-부틸, 1-에틸-프로필), 및 $-NH-C(O)-(CR^{10}R^{11})_vH$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 구성원이고;

[0092]

각각의 R^7 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-C(O)R^{12}$, OH, COOH, $-NO$, N-치환된 인돌린 및 세포막 전위 펩티

로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원이고;

[0093] 각각의 R^8 및 R^9 는 독립적으로 H, OH, 시클로헥산, 시클로펜탄, 페닐, 치환된 페닐(예를 들어, 할로, 알킬 및/또는 히드록실기로 치환됨) 및 시클로펜타디엔으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0094] 각각의 R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 H, 시클로헥산, 페닐 및 세포막 전위 펩티드로 이루어진 군으로부터 선택되고;

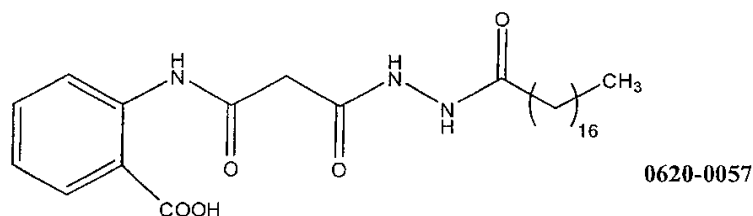
[0095] R^{12} 는 C_{1-6} 알킬 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원이고;

[0096] 각각의 u 및 v는 독립적으로 0 내지 20이고;

[0097] 여기서, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 또는 R^6 중 하나는 $-COOH$ 이고, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 또는 R^6 중 나머지는 각각 독립적으로 F, H, OCH_3 및 CH_3 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0098] 한 가지 구체예에서, R^1 은 $-(CH_2)_u-(CHR^8R^9)$ 이다. 또 다른 구체예에서, R^1 은 $-(CH_2)_u-(CHR^8R^9)$ 가 아닌 상기 정의된 R^1 치환기중의 한 구성원이다.

[0099] 바람직한 작용제는 다음 구조식을 지닌다:



[0100]

[0101] 그 밖의 화합물이 천연 또는 합성 분자로부터 스크리닝될 수 있다. 스크리닝되는 작용제는 또한 천연 공급원, 예컨대, 해양 미생물, 조류(algae), 식물, 균류로부터 얻을 수 있다. 펩티드의 무작위 라이브러리 또는 그 밖의 화합물이 또한 PSD95에 대한 결합 및 상기 섹션 I에 기재된 분자 및/또는 NMDAR과의 PSD95의 상호작용을 억제하는 능력에 대해서 스크리닝될 수 있다. 조합 라이브러리가 단계별 양상으로 합성될 수 있는 많은 화합물 유형에 대해서 생성될 수 있다. 그러한 화합물은 폴리펩티드, 베타-턴 의태체(mimetic), 폴리사카라이드, 인지질, 호르몬, 프로스타글란딘, 스테로이드, 방향족 화합물, 헤테로시클릭 화합물, 벤조디아제핀, 올리고머계 N-치환된 글리신, 및 올리고카르바메이트를 포함한다. 화합물의 큰 조합 라이브러리가 아피맥스(Affymax)의 WO 95/12608호, 아피맥스의 WO 93/06121호, 콜롬비아 유니버시티(Columbia University)의 WO 94/08051호, 파마코피아(Pharmacopeia)의 WO 95/35503호 및 스크립스(Scripps)의 WO 95/30642호에 기재된 엔코딩된 합성 라이브러리(encoded synthetic libraries (ESL)) 방법에 의해서 구성될 수 있으며, 본원에서는 상기 출원을 모든 목적을 위해서 참조로 통합한다. 펩티드 라이브러리는 또한 파아지 디스플레이 방법(phage display methods)에 의해서 생성될 수 있다. 참조예(Devlin, WO 91/18980호). A-도메인의 아비머 구성 멀티머(Avimers constituting multimers)가 항체에 대해 유사한 양상으로 사용될 수 있다(Silverman et al. Nat. Biotechnol. 23, 1493-4 (2005)). 상기된 결합 및 억제 성질을 지니는 화합물이 불안증에 대해 동물 모델에서 추가로 스크리닝될 수 있다.

[0102] 임의로, 상기 화합물중 어느 화합물은 약제학적 조성물로서 약제학적 부형제와 혼합된다.

[0103] III. 불안증

[0104] 문맥에서 달리 명시되지 않는 한, 불안증에 대한 참조는 문헌[Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV-TR)]에 정의된 불안증의 형태중 어느 형태 및/또는 이하의 형태를 포함한다. 불안증의 많은 서브타입은 급성 에피소드에 특징이 있다(즉, 존재하는 경우, 비교적 장시간의 열 또는 덜 강한 증상 및 징후와는 별도로, 비교적 짧은 기간 동안의 비교적 방해하고/거나 강한 질환의 증상 및 징후). 종종 급성 에피소드는 일촉즉발로 발생되거나 발생될 것으로 예상되는 특정의 사건에 의해서 촉발된다. 불안증 및 이의 서브타입은 일반적으로 질문지를 줘서 환자가 DSM-IV-TR 기준에 부합하는지를 측정함으로써 진단된다.

[0105] 범불안 장애(Generalized anxiety disorder)

- [0106] 범불안 장애는 남성에 비해서 여성에게 두 배로 영향을 주는 통상의 만성 장애이며, 상당한 손상을 줄 수 있다 (Brawman-Mintzer & Lydiard, J. Clin. Psychiatry, 57 (Suppl. 7):3-8, 1996; Bull. Menninger Clin., 61(2 suppl. A):A66-A94, 1997; J. Clin. Psychiatry, 58(suppl. 3): 16-25, 1997). 병명이 암시하는 바와 같이, 범불안 장애는 어느 특정의 사물 또는 상황에 집중되지 않고 장시간 지속되는 불안증에 특징이 있다. 달리 설명하면, 이는 비특이적이거나 막연하다. 이러한 장애를 지니는 사람들은 어떠한 무서움을 느끼지만, 특정된 두려움을 뚜렷이 말할 수 없다. 이들은 항상 초조해 하며, 두려움을 조절하기가 어렵다. 지속된 근육 긴장과 자율신경적 공포 반응 때문에, 이들은 두통, 심계 항진, 현기증(dizziness), 및 불면증(insomnia)을 보일 수 있다. 강하고 긴 불안증과 조합된 이들 물리적인 고충은 정상적인 일상 활동을 잘 처리하는 것을 어렵게 한다.
- [0107] 공황 장애(Panic disorder)
- [0108] 공황 장애에서, 사람은 전율 및 떨림, 혼돈, 현기증, 구역질, 호흡곤란, 및 금방 죽을 것 같은 느낌(feelings of impending doom)을 유발하는 강한 공포 및 두려움 또는 당황케 하는 상황의 짧은 엽습을 경험한다. 미국정신의학회(American Psychiatric Association (2000))는 공황 발작을 10분 미만으로 갑작스럽게 발생하여 극에 달하며, 경우에 따라서는 수 시간 동안 지속될 수 있는 공포(fear) 또는 불편(discomfort)으로 정의하고 있다.
- [0109] 공황 발작이 때로는 어느 곳에서나 발생하는 듯하지만, 이러한 공황 발작은 무서운 경험(frightening experience), 지속된 스트레스, 또한 운동 후에 일반적으로 발생한다. 공황 발작(특히, 처음 공황 발작)를 겪은 많은 사람들은 그들이 심장 발작을 겪은 것으로 생각하고, 종종 의사에게 문진하거나 응급실을 찾는다. 모든 시험에서 정상으로 돌아온 경우에도, 사람들은 여전히 걱정을 하며, 불안증의 육체적 표시들은 그들의 신체에 뭔가 잘못이 있다는 그들의 두려움을 오로지 강화시킨다. 사람 신체의 정상적인 기능에서의 어떠한 변화에 대한 고조된 우려(과도한 경계)는 공황 발작을 겪는 개체에 의한 가능한 생명 위협 질환으로서 주지되고 해석될 것이다.
- [0110] 일련의 계단을 오를 때와 같은 심박수에서의 정상적인 변화가 공황 발작 경험자에 의해서 주지될 것이며 그들이 자신의 신체에 뭔가 잘못되었다는 생각이 들게 하거나, 그들은 또 다른 공황 발작을 겪을 가능성이 있다. 일부는 과도하게 걱정하기 시작하며, 일을 중단하거나 사퇴하여 미래의 발작을 피하기 위해서 집에 머물게 한다. 공황 장애는 여러 차례의 명백한 자연발생적 발작이 미래의 발작에 대한 지속적인 염려를 유도하는 경우에 진단될 수 있다.
- [0111] 광장공포증(Agoraphobia)
- [0112] 공황 장애의 흔한 합병증이 광장공포증, 즉, 도피가 어렵거나 당황케하는 장소 또는 상황하에 나타내는 불안증이다(Craske, 2000; Gorman, 2000). 그러한 단어의 정의는 경험자가 종종 나타내는 도피 행동을 의미하는 것으로 확장된다. 공황 발작의 경험자가, 예를 들어, 운전하는 동안 그것을 느끼는 듯하면, 그 또는 그녀는 운전을 회피할 것이고, 이는 불안을 완화시키며, 행동적 강화로 인해서, 후속하여 장래의 운전을 더욱 어렵게 한다.
- [0113] 공포증(Phobia)
- [0114] 이러한 종류의 증상은 강한 비이성적 공포 및 사물 또는 상황의 회피와 연루되어 있다. 사람은 공포가 비이성적이라는 것을 알지만, 여전히 불안하다. 공포 장애는 범불안 장애 및 공황 장애와는 다른데, 그 이유는 강한 공포 반응을 유발시키는 특이적 자극 또는 상황이 존재하기 때문이다. 거미 공포증을 겪은 사람은 거미에 의해서 위협을 느껴서 그 또는 그녀는 질주하는 차에서 뛰어내려 거미로부터 달아나려 할 것이다.
- [0115] 공포증이 있는 사람들은 회피하려는 강한 상상력을 지녀서, 그들은 나이프(knife), 다리(bridge), 혈액, 밀폐된 장소, 특정의 동물 또는 상황과 같은 공포의 대상과 직면한 경우의 공포스러운 결과를 생생하게 걱정한다. 이러한 개체는 일반적으로는 그들의 공포가 과도하고 비이성적이라고 인식하지만, 일반적으로는 그들의 불안을 조절할 수 없다.
- [0116] 사회적 불안 장애(Social anxiety disorder)
- [0117] 사회적 불안 장애는 사회적 공포증으로도 알려져 있다. 그러한 장애를 지니고 있는 개체는 충동적 행동 때문에 다른 사람에 의해서 부정적으로 평가되거나 공공연히 불안케 되는 강한 공포를 경험한다. 거의 모든 사람은 한 무리 앞에서 연설을 하거나 연기를 할 때 "무대 공포증(stage fright)"을 경험한다. 경우에 따라서는 심각한 불안 없이 연극을 할 수 있는 사회적 불안 장애를 지닌 연극인 또는 예술인이 존재하기 때문에, 그들의 예술을 수행하고 실행하는 그들의 사랑이 그들의 불안을 최소화시킬 수 있다. 그러나, 사회적 공포증을 지닌 사람들은

종종 너무 불안해서, 그들이 타고난 연기자, 예컨대, 어린 나이부터 악기를 연주하는 어린이가 아니라면, 연기는 더 이상 문제가 아니다. 사실, 이들의 공적 감시(public scrutiny) 및 잠재적 굴욕(potential humiliation)의 공포는 너무 확산되어서 정상적인 생활이 불가능하게 될 수 있다(den Boer 2000; Margolis & Swartz, 2001). 또 다른 사회적 공포증은 사랑-부끄러움(love-shyness)이며, 이는 대부분 특정의 남성에게 부작용을 준다. 이를 지닌 사람들은 그들 자신이 친밀한 성인 관계를 시작할 수 없다는 것을 발견한다(Gilmarin 1987).

[0118] 강박 장애(Obsessive-compulsive disorder)

[0119] 강박 장애는 강박(obsession) 및/또는 강요(compulsion)에 주로 특징이 있는 불안 장애의 한 유형이다. 강박은 괴로움(distressing), 반복되고 강제되는 생각, 또는 개체가 종종 무감각을 깨닫게 되는 이미지(image)이다. 강요는 사람이 불안을 완화시키기 위해서 하도록 강제되거나 강압됨을 느끼는 반복된 행동이다. 강박(OCD) 생각 패턴은, X가 되어지면, Y가 지금 막 실제 위협받고 있는데도, X를 하는 것이 실제적으로 Y를 억제할 것이라는 것이 얼마나 있을 법하지 않을 수 있는지에도 불구하고 Y는 발생하지 않을 것이라는, 미신(superstition)에 비유된다. 이러한 행동의 공통된 예는 문이 잠기지 않았다고 사로잡힘일 수 있으며, 이는 강제된 끊임없는 문의 체크 및 재차 체크를 유도할 것이다. 종종 과정이 아주 덜 이성적인 듯하다. 예를 들어, 특정의 패턴으로 걷는 강박은 나쁜 일이 일어날 것이라는 강박을 완화시키는데 이용될 수 있다. 등(light) 및 그 밖의 생활용품이 또한 통상의 강박 대상이다.

[0120] 외상후 스트레스 장애(Post-traumatic stress disorder)

[0121] 외상후 스트레스 장애는 외상 경험, 예컨대, 전쟁과 연루되었거나, 강간(rape)과 연루되었거나, 인질로 잡혔거나, 심각한 사고와 연루되는 외상 경험으로부터 유래되는 불안 장애이다. 그러한 경험자는 플래시백(flashback), 회피 성향, 및 그 밖의 증상을 경험할 수 있다. 외상후 스트레스 장애(Post-traumatic stress disorder (PTSD))는 사람이 고도의 외상을 겪게 되는 스트레스성 사건에 노출 또는 그에 직면한 특정의 정신적 결과에 대한 용어이다. 임상적으로는, 그러한 사건은 일반적인 정신적 방어가 충격을 처리할 수 없는 정도로 실질적인 사망 또는 사망 위협, 심각한 물리적 손상, 또는 물리적 및/또는 정신적 합체에 대한 위협을 포함한다. 이는, 경우에 따라서는, 기존의 정신적 상태의 표시라기 보다는 외상적 경험의 결과임을 강조하기 위해서 외상후 스트레스 반응으로 일컬어진다. PTSD 반응의 존재는 경험의 세기, 그 기간 및 연루된 개별적인 사람에 의해서 영향을 받는다.

[0122] PTSD는 외부 인자 또는 인자들에 의해서 촉발될 수 있다. 이의 증상은 다음 증상, 즉, 악몽, 플래시백, 정서적 초연(emotional detachment) 또는 감정의 마비(numbing of feeling)(감정적 금욕 또는 해리), 불면증(insomnia), 리마인더의 회피(avoidance of reminder) 및 리마인더("촉발인자")에 노출되는 경우의 극도의 고충(extreme distress), 식욕상실, 과민성, 과도한 경계(hypervigilance), 기억 상실(주의를 기울이는 것이 어려운 것으로 나타날 수 있다), 과도한 놀람 반응, 임상적 우울증 및 불안증을 포함할 수 있다. PTSD를 앓고 있는 사람은 하나 이상의 그 밖의 공존하는 정신 장애를 나타내는 것이 또한 가능하며; 이들 장애는 종종 임상적 우울증(또는 양극성 장애(bipolar disorder)), 범불안 장애 및 다양한 중독증을 포함한다.

[0123] 외상 1개월 이내에 나타나는 증상은 급성 스트레스 장애로 일컬어지며, DSM-IV에 따라 PTSD라 일컬어지지 않는다. 이러한 시간 후에 증상의 호전이 없다면, PTSD가 진단된다. PTSD는 세 가지 서브형이 있다: 급성 PTSD는 3개월 후에 진정된다. 증상이 지속되면, 진단은 만성 PTSD로 바뀐다. 세 번째 서브형은 사고 후 수개월, 수년 또는 수십 년에 발생할 수 있는 지연발병 PTSD(delayed onset PTSD)로 일컬어진다.

[0124] PTSD는 1980년에 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)에서 쓰였다. 전쟁 베테랑은 PTSD의 가장 대중적으로 인식된 희생자이며; 장기 정신 질환이 제 1차 대전 베테랑에서 공식적으로 관찰되었다. PTSD는 또한 사회내에서 소외된 그룹에 대한 문제로서 인식되고 있다. 한 가지 그러한 그룹은 오스트레일리아 원주민, 및 그 밖의 전세계의 원주민이다. 이들의 경우에서, 어린이 및 성인 외상의 반복된 역사, 그들 가족으로부터의 어린이의 분리, 대인간 폭력(interpersonal violence), 및 약물 남용, 및 조기 사망은 고위험군의 PTSD를 지닌 세대를 초래하고 있다.

[0125] PTSD는 일반적으로는 외상, 예컨대, 폭력 범죄, 강간, 및 전쟁과 연관된다. 그러나, 암 생존자 및 그들의 친척 중에 PTSD의 보고 수가 점점 늘어나고 있다(Smith 1999, Kangas 2002). 대부분의 연구는 유방암의 생존자(Green 1998, Cordova 2000, Amir & Ramati, J. Anxiety Disord., 16(2): 195-206, 2002), 및 어린이 암의 생존자 및 그들의 부모(Landolt 1998, Stuber 1998)를 다루고 있으며, 5 내지 20%의 유병율 특징을 나타내고 있다. 특징적 강요 및 회피 증상이 손상, 치료 및 사망의 외상적 기억이 있는 암 환자에서 설명되었다(Brewin

1998). 암의 진단 및 치료에 관한 상이한 강한 사건과 연관된 외상이 실제로 PTSD 스트레스 인자(stressor)로서 자격이 있는지에는 동의가 없다(Green 1998). 외상으로서의 암은 다면적(multifaceted)이며, 고민을 유발할 수 있는 다중 사건 및 유사 전투를 포함하며, 종종 재발에 대한 잠재성에 의한 기간의 장기화 및 다양한 긴급성의 생명 위협을 특징으로 한다(Smith 1999).

[0126] 분리 불안증(Separation Anxiety)

[0127] 분리 불안증은 사회적으로 적응하고 주된 보호자의 부재하에 참여하려 노력하는 취학 연령 어린이에게 영향을 준다. 분리 불안증은 학교 공포증과 유사하다.

[0128] 노출 불안증(Exposure Anxiety)

[0129] 노출 불안증은 책에 "노출 불안증; 자폐증 작가 도나 윌리엄스(Donna Williams)에 의해서 보이지 않는 케이지(Invisible Cage)"로 처음 기재되었으며 자신의 존재를 너무 극단적으로 견디기 어렵게 느끼는 것과 연관된 불안으로 연결어지고 있다. 노출 불안증은 비자발적인 회피, 전환(diversion), 보복(retaliation) 반응의 충만한 보호성 상태를 촉발시켜서 '자신이', '혼자서' 또는 "자신을 위해서" 일을 하는데 투쟁상태에 있게 하는 것으로 기재되었다. '자신이 아닌 자(non-self)'로서 일을 하는 것을 학습함으로써 이를 지닌 자들은 때로는 다른 캐릭터, 역할 및 음성을 취함으로써 일을 할 수 있다. 노출 불안증은 추가로 책, The Jumbled Jigsaw에서 회피성 성격 장애(Avoidant Personality Disorder), 적대적 반항 장애(Oppositional Defiance Disorder) 및 욕구 회피 증후군(Demand Avoidance Syndrome)과는 구별되었다.

[0130] IV. 치료에 순응하는 환자

[0131] 치료에 순응하는 환자는 상기된 바와 같고/거나 진단 및 통계 매뉴얼(Diagnostic and Statistical Manual (2000) (DSM IV TR) (ISBN 0-89042-024-6))(참조로 통합됨)의 기준에 의해서 정의된 불안증을 지니는 사람을 포함한다. 일부 그러한 환자는 임상적으로 낮은 수준의 증상을 경험하며, 다른 환자는 증상이 부재하거나 아주 감소되는 기간이 있는 반면 강한 증상의 급성 에피소드를 경험한다. 치료는 증상이 존재하는 동안에 수행될 수 있거나, 증상이 발생할 고조된 위험에 있는 것으로 사료되는 환자, 예컨대, 이전에 불안증의 에피소드를 촉발시켰던 사건을 수행하려는 환자에게 우려되는 증상 발생 전에 예방적으로 수행될 수 있다. 환자는 또한, 예를 들어, 실시예에서 기재한 실험실 불안증 동물 모델, 및 사람의 상태와 유사한 불안증을 경험하는 가축 및 농장 동물을 포함한다.

[0132] 본 발명의 방법이 상기된 불안증의 형태중 어느 한 형태에 대해서 실행될 수 있지만, 이러한 실시예는 급성 에피소드, 예컨대, 공황 장애, 공포증, 사회적 불안 장애, 강박 장애, 분리 불안증 및 외상후 스트레스 장애, 및 주관적 불평 뿐만 아니라 물리적인 지각을 느끼는 그 밖의 급성 장애를 지니는 형태에 대부분 적합하다. 그러한 장애에서, 환자는 급성 에피소드의 개시 직후에 치료될 수 있다. 일부 장애에서는 촉발 사건으로부터 발생할 것으로 예상되는 급성 에피소드의 개시 전에, 환자가 대안적으로 또는 추가적으로 치료될 수 있다. 예를 들어, 장래의 사건(예, 비행(flying)에 대한 공포증을 지닌 환자는 불안증 에피소드가 촉발되는 장래의 사건이 충분히 임박하게되기 전에 치료될 수 있다.

[0133] 일부 환자는 불안증과 동시에 오는 강박을 느낀다. 치료에 응하는 환자는 PSD95-NMDAR 길항제에 의한 치료가 이전에 제안되었던 다른 질환 또는 장애를 지니거나 그렇지 않을 수 있다. 이들 질환 및 상태는 흥분독성 매개된 질환, 뇌졸중(stroke), 간질(epilepsy), 저산소증(hypoxia), 뇌졸중과 연관되지 않은 CNS에 대한 외상성 손상, 예컨대, 외상성 뇌 손상(traumatic brain injury) 및 척수 손상(spinal cord injury), 알츠하이머 질환(Alzheimer's disease) 및 파킨슨 질환(Parkinson's disease)을 포함한다. 그러한 동시발생 질환이 존재하는 환자에서, 본 발명의 작용제는 불안증과 동시발생 질환에 대해서 효과적일 수 있다.

[0134] VI. 치료방법

[0135] 본 발명의 작용제는 상기된 바와 같은 불안증의 증상이 발병될 위험에 있거나 그러한 증상을 앓고 있는 환자를 치료하는데 사용된다. 급성 에피소드를 지닌 불안증의 형태에서, 치료는 일반적으로, 에피소드를 촉진하는 촉발 사건 전에 또는 에피소드 개시 후 가능한 한 빨리 시작된다. 치료제가 에피소드가 시작된 후에 투여되는 경우, 치료제는 일반적으로 불안증의 에피소드 개시 후에 1 내지 6 시간 이내에 투여된다. 종종 본 발명의 작용제의 일회 용량이 충분하다. 그러나, 다수 용량이 6 내지 24 시간 간격으로 투여될 수도 있다.

[0136] 치료에 대한 환자의 반응은 불안증 및 이의 서브타입의 징후 및 증상을 DSM-IV-TR의 기준에 따라서 측정함으로써 모니터링 될 수 있다.

- [0137] 본 발명은 방법은 불안증의 통상적 치료와 병합될 수 있다. 그러한 통상의 치료는 행동 요법(behavioral therapy), 생활양식 변화 및/또는 약제 요법을 포함한다. 불안증의 주된 치료는 항불안제 및/또는 항우울제의 처방 및/또는 인지-행동 치료사(예, 대화 요법)에 대한 위탁으로 이루어진다. 통상의 약물은 벤조디아제핀(예컨대, 자낙(xanax)) 및 대부분의 주류의 항우울제(SSRI, TCAs, MAOIs), 및 퀘티아핀(Quetiapine)을 포함한다.
- [0138] VII. 약제학적 조성물, 용량형 및 투여 경로
- [0139] 본 발명의 펩티드 및 펩티도미메틱은 약제학적 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 약제학적 조성물은 GMP 조건하에 제조된다. 약제학적 조성물은 이하 지적된 용량형 중의 어떠한 용량형을 함유하는 단위 용량형(즉, 일회 투여를 위한 용량형)으로 제공될 수 있다.
- [0140] 약제학적 조성물은 통상의 혼합, 용해, 과립화, 드라제-제조(dragee-making), 분말화(levigating), 에멀선화, 캡슐화, 포집(entrapping) 또는 동결건조 과정에 의해서 제조될 수 있다. 특히, 본 발명의 동결건조된 펩티드 또는 펩티도미메틱이 이하 기재된 제형 및 조성물에 사용될 수 있다.
- [0141] 약제학적 조성물은 약제학적으로 이용될 수 있는 제제로의 펩티드 또는 펩티도미메틱의 가공을 용이하게 하는 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제, 또는 보조제를 사용함으로써 통상적인 방법으로 제형화될 수 있다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 좌우된다.
- [0142] 투여는 비경구, 정맥내, 경구, 피하, 동맥내, 두개내(intracranial), 경막내(intrathecal), 복강내, 국소, 비내, 또는 근육내로 수행될 수 있다. 정맥내 투여가 바람직하다.
- [0143] 비경구 투여를 위한 약제학적 조성물은 바람직하게는 무균이며 실질적으로 등장성이다. 주입의 경우, 펩티드 또는 펩티도미메틱은 수성 용액중에, 바람직하게는 생리학적 적합성 완충액, 예컨대, 한크 용액(Hanks's solution), 링거 용액(Ringer's solution), 또는 생리 식염수 또는 아세테이트 완충액(주입 부위에서의 불편을 감소시키기 위해서)중에 제형화될 수 있다. 용액은 제형 제제, 예컨대, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다.
- [0144] 대안적으로, 펩티드 또는 펩티도미메틱은 사용전에 적합한 비히클, 예를 들어, 무균 무-피로젠(pyrogen-free) 물과의 구성을 위한 분말 형태일 수 있다.
- [0145] 경점막 투여의 경우, 투과되어야 할 장벽에 적절한 투과제가 제형중에 사용될 수 있다. 이러한 투여 경로는 비강에 또는 설하 투여를 위해서 화합물을 전달하는데 사용될 수 있다.
- [0146] 경구 투여의 경우, 화합물은 치료되는 환자에 의한 경구 섭취를 위한 정제, 환제, 드라제(dragee), 캡슐, 액체, 겔, 시럽, 슬러리, 및 현탁액 등으로서 펩티드 또는 펩티도미메틱을 약제학적으로 허용되는 담체와 조합함으로써 제형화될 수 있다. 경구형 고체 제형, 예컨대, 분말, 캡슐, 및 정제의 경우에, 적합한 부형제는 충전제, 예컨대, 당, 예컨대, 락토오스, 수크로오스, 만니톨 및 소르비톨; 셀룰로오스 제제, 예컨대, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸트 검(gum tragacanth), 메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸-셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 및/또는 폴리비닐피롤리돈(PVP); 과립화제; 및 결합제를 포함한다. 요구되는 경우, 붕해제, 예컨대, 가교된 폴리비닐피롤리돈, 한천, 또는 알긴산 또는 이의 염, 예컨대, 소듐 알기네이트가 사용될 수 있다. 요구되는 경우, 고체 용량형은 표준 기술을 이용함으로써 당-코팅되거나 장용피 코팅될 수 있다. 경구용 액체 제제, 예를 들어, 현탁액, 엘릭시르 및 용액의 경우, 적합한 담체, 부형제 또는 희석제는 물, 글리콜, 오일, 알코올을 포함한다. 추가적으로, 향미제, 보존제, 및 착색제 등이 첨가될 수 있다.
- [0147] 앞서 기재된 제형에 추가로, 화합물은 또한 데포 제제(depot preparation)로서 제형화될 수 있다. 그러한 장기간 작용 제형은 이식(예, 피하 또는 근육내)에 의해서 또는 근육내 도입에 의해서 투여된다. 따라서, 예를 들어, 화합물은 적합한 중합체 또는 소수성 물질(허용 가능한 오일중의 에멀션으로서) 또는 이온 교환 수지와 함께, 또는 난용성 유도체로서, 예를 들어, 난용성 염으로서 제형화될 수 있다.
- [0148] 대안적으로는, 그 밖의 약제학적 전달 시스템이 사용될 수 있다. 리포솜 및 에멀선이 펩티드 및 펩티도미메틱을 전달하는데 사용될 수 있다. 특정의 유기 용매, 예컨대, 디메틸설폭사이드가 또한 사용될 수 있지만, 일반적으로는, 더 큰 독성의 대가가 있다. 추가로, 화합물은 지속-방출형 시스템(sustained-release system), 예컨대, 치료제를 함유하는 고형 폴리머의 반투과성 매트릭스를 사용함으로써 전달될 수 있다.
- [0149] 지속-방출형 캡슐은, 이들의 화학적 성질에 따라서, 펩티드 또는 펩티도미메틱을 수 주일 내지 100일 초과 동안 방출할 수 있다. 치료 제제의 화학적 성질 및 생물학적 안정성에 따라서, 단백질 안정화를 위한 추가의 대책이

이용될 수 있다.

- [0150] 본 발명의 펩티드 또는 펩티도미메틱이 하전된 측쇄 또는 말단을 함유할 수 있기 때문에, 이들은 유리 산 또는 염기로서 또는 약제학적으로 허용되는 염으로서 상기 제형중 어느 제형에 포함될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염은 유리 염기의 생물학적 활성을 실질적으로 보유하며 무기산과의 반응에 의해서 제조되는 염이다. 약제학적 염은, 상응하는 유리 염기 형태일 때보다, 수성 및 그 밖의 양성자성 용매에 용해성인 경향이 있다.
- [0151] 본 발명의 작용제는 의도된 목적을 달성하기에 효과적인 양으로 사용된다. 치료학적 유효량은 불안증의 증상을 현재 나타내고 있는 환자에게서 불안증의 하나 이상의 징후 및/또는 증상 또는 이의 서브타입의 악화를 제거하거나, 감소시키거나 억제하기에 충분한 작용제의 양을 의미한다. 예를 들어, 양은 그러한 양이 비치료된 환자의 대조군에 비해서 치료된 환자(사람 또는 동물) 군에서 불안증의 하나 이상의 징후 또는 증상을 현저하게 감소시키는 경우에 치료학적으로 효과적인 것으로 여겨진다. 양은 또한 개별적으로 치료된 환자가 본 발명의 방법에 의해서 치료되지 않은 비교 환자의 대조군에서의 평균 성과에 비해서 더 양호한 성과를 달성하는 경우에 치료학적으로 효과적인 것으로 여겨진다. 작용제의 예방적 유효량은 현재 증상이 없지만 그러한 증상이 발생하는 일반적인 집단에 비해서 고조된 위험에 있는 것으로 사료되는 환자에게서 불안증의 하나 이상의 징후 또는 증상 또는 이의 서브타입의 발생을 지연시키거나, 억제하거나 방지하기에 충분한 작용제의 양을 의미한다. 예를 들어, 양은 작용제로 처리된 불안증의 증상을 발생시킬 위험에 있는 환자 집단이 작용제로 처리되지 않은 대조 집단에 비해서 감소된 징후 또는 증상을 나타내는 경우에 예방적으로 효과적인 것으로 사료된다. 유효량의 참조는 치료학적 또는 예방학적 유효량중 하나를 의미한다. 유효 요법의 참조는 유효량과 상기 의도된 목적을 달성하는데 요구되는 투약 빈도의 조합을 의미한다.
- [0152] 바람직한 용량 범위는 뇌졸중 후 6 시간 이내에 환자 체중 kg당 0.001 내지 20 μmol 작용제, 임의로, 환자 체중 kg 당 0.03 내지 3 μmol 을 의미한다. 일부 방법에서, 6 시간 이내의 환자 체중 kg당 0.1 내지 20 μmol 이 투여된다. 일부 방법에서, 환자 체중 kg당 0.1 내지 10 μmol 이 6 시간 이내에 투여되며, 더욱 바람직하게는, 환자 체중 kg당 0.3 μmol 이 6 시간 이내에 투여된다. 다른 예에서, 용량 범위는 환자 체중 kg 당 0.005 내지 0.5 μmol 작용제이다. 체중 kg 당 용량은 질량 비에 대한 상이한 표현적을 보완하기 위해서 6.2로 나눔으로써 래트로부터 사람에게로 전환될 수 있다. 용량은 펩티드의 몰 중량을 곱함으로써 몰 단위에서 그램으로 전환될 수 있다. 사람에게 사용하기 위한 본 발명의 펩티드 또는 펩티도미메틱의 적합한 용량은 환자 체중 kg당 0.001 내지 5 mg, 더욱 바람직하게는, 환자 체중 kg당 0.005 내지 1 mg, 또는 0.05 내지 1mg, 또는 0.09 내지 0.9mg이다. 75 kg 환자에 대한 절대 중량으로, 이들 용량은 0.075-375 mg, 0.375 내지 75 mg, 또는 3.75 mg 내지 75 mg, 또는 6.7 내지 67 mg으로 환산된다. 예를 들어, 환자 체중의 변화를 아루르도록 대략치로 하면, 용량은 일반적으로는 0.05 내지 500mg, 바람직하게는 0.1 내지 100mg, 0.5 내지 50mg, 또는 1 내지 20mg이다.
- [0153] 투여된 작용제의 양은 치료되는 대상, 대상자의 체중, 고통의 중증도, 투여 방법 및 처방 의사의 판단에 좌우된다. 치료는 증상이 검출되는 동안 또는 증상이 검출되지 않는 경우에도 간헐적으로 반복될 수 있다. 이러한 치료는 단독으로 또는 다른 약물과 병합되어 제공될 수 있다.
- [0154] 작용제의 치료학적 유효 용량은 실질적인 독성을 유발시키지 않으면서 치료학적 이익을 제공할 수 있다. 펩티드 또는 펩티도미메틱의 독성은 세포 배양 또는 실험 동물중에서, 예를 들어, LD₅₀(집단의 50%를 치사시키는 용량) 또는 LD₁₀₀(집단의 100%를 치사시키는 용량)을 측정함으로써 표준 약제학적 과정에 의해서 측정될 수 있다. 독성과 치료 효과 사이의 용량 비가 치료 지수이다. 높은 치료 지수를 나타내는 펩티드 또는 펩티도미메틱이 바람직하다(참조예, Fingl *et al.*, 1975, In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Ch.1, p.1.).
- [0155] VIII. 스크리닝 방법
- [0156] 본 발명은 추가로 불안증을 치료하는데 유용한 활성에 대해 펩티드, 펩티도미메틱 및 그 밖의 화합물을 스크리닝하는 방법을 제공한다. 화합물은 불안증 동물 모델에게 투여된다. 불안증은, 예를 들어, 실시예에 기재된 바와 같이, 동물, 예컨대, 래트를 친근하지 않은 환경에 넣고 반응(예, 라인의 격자를 가로지르거나 개방 또는 폐쇄 튜브를 선택함)을 관찰함으로써 유도될 수 있다.
- [0157] 그러한 방법으로 스크리닝하기에 적합한 화합물은 PSD-95와 NMDAR 2B의 상호작용을 억제하는 것으로 공지된 펩티드, 펩티도미메틱 및 소분자(즉, 500Da 미만)를 포함한다. 표 1에 나타난 그 밖의 NMDAR과 PDZ 도메인 단백질 쌍들 사이의 상호작용을 억제하는 다른 펩티드, 펩티도미메틱, 및 소분자가 또한 스크리닝될 수 있다.
- [0158] 스크리닝되는 화합물은 천연 및 합성의 유기 및 무기물이며 폴리머(예, 올리고펩티드, 폴리펩티드, 올리고뉴클

레오티드, 및 폴리뉴클레오티드), 소분자, 항체, 당, 지방산, 뉴클레오티드 및 뉴클레오티드 유사체, 천연 구조물의 유사체(예, 펩티드 미메틱, 및 핵산 유사체 등), 및 다양한 그 밖의 화합물을 포함한다. 화합물은 다양한 라이브러리, 예컨대, 램덤 또는 조합성 펩티드 또는 비-펩티드 라이브러리로부터 제조될 수 있다. 라이브러리는 화학적으로 합성된 라이브러리, 재조합물(예, 파아지 디스플레이 라이브러리) 및 시험관내 번역-기반 라이브러리(translation-based library)를 포함한다. 화학적으로 합성된 라이브러리의 예는 문헌[Fodor et al., 1991, *Science* 251 :767-773; Houghten et al., 1991, *Nature* 354:84-86; Lam et al., 1991, *Nature* 354:82-84; Medynski, 1994, *Bio/Technology* 12:709-710; Gallop et al., 1994, *J. Medicinal Chemistry* 37(9):1233-1251; Ohlmeyer et al., 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 10922-10926; Erb et al., 1994, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91 : 11422-11426; Houghten et al., 1992, *Biotechniques* 13:412; Jayawickreme et al., 1994, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91 : 1614-1618; Salmon et al., 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 11708-11712; WO 93/20242; and Brenner and Lerner, 1992, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:5381-5383]에 기재되어 있다. 파아지 디스플레이 라이브러리의 예는 문헌[Scott and Smith, 1990, *Science* 249:386-390; Devlin et al., 1990, *Science*, 249:404-406; Christian, R.B., et al., 1992, *J. Mol. Biol.* 227:711-718]; Lenstra, 1992, *J. Immunol. Meth.* 152: 149-157; Kay et al., 1993, *Gene* 128:59-65; WO 94/18318 dated August 18, 1994]에 기재되어 있다. 시험관내 번역-기반 라이브러리는 문헌[WO 91/05058; and Mattheakis et al., 1994, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91 :9022-9026]에 기재된 것들을 포함한다. 비펩티드 라이브러리의 예로서, 벤조디아제핀 라이브러리(참조예, Bunin et al., 1994, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91 :4708-4712)가 사용에 적용될 수 있다. 펩티드 라이브러리(Simon et al., 1992, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:9367-9371)가 또한 사용될 수 있다. 펩티드내의 아미드 작용성이 펄메틸화되어 화학적으로 변형된 조합성 라이브러리를 생성시키는, 사용될 수 있는 라이브러리의 또 다른 예는 문헌[Ostresh et al., 1994, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91 : 11138-11142]에 기재되어 있다.

[0159] 실시예

[0160] 방법

[0161] 실험은 중량 250 내지 325g의 웅성의 성숙한 스프라그-다울리 래트(Sprague-Dawley rat)(Charles River Laboratory, Canada)에서 수행되었다. 모든 과정은 Canadian Council on Animal Care에 의해서 확립된 가이드 라인을 따랐고 University of Prince Edward Island animal care committee의 승인을 받았다. 모든 동물은 음식물과 물에 자유롭게 접근하는 케이지(cage) 내에 2 내지 3 마리 그룹으로 가두고, 룸(room)은 $21 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 의 주위 온도 및 12:12 시간 밤낮 주기였다.

[0162] 이소플루란/산소 마취하에 꼬리 정맥을 통해서 NA-1(또는 염수 비히클)의 주입을 수행한 90분 후에, 개방 필드 아레나(open field arena)에서 시험하여 새로운 환경에 익숙해지는 능력 및 각성 상태 둘 모두를 측정하였다. 또한, 래트를 상승된 십자 미로에서 시험하였다. 이러한 미로는 래트에서의 불안증/정서성을 검정하는데 사용하였다. 미로는 중심 플랫폼으로부터 연장되는 4 개의 아암(arm)(두 개는 개방되고 두 개는 폐쇄됨: 15cm 폭 및 60cm 길이)로 구성되며 마루로부터 1.5m 높이에 있다. 래트를 미로의 중심에 놓고 자유 선택권을 주어 어느 아암에 진입하게 하고; 아암에 머리와 두 앞발이 진입하는 것으로 작업상 정의되었다. 개방 또는 폐쇄된 아암에서 소비된 시간을 10분 시험 동안 기록하고, 두 방향(오버헤드 및 수평방향)으로부터 동시에 제작된 비디오 기록(실험자 맹목(experimenter blind))으로부터 평가하였다.

[0163] 결과

[0164] 도 1은 상승된 십자 미로(elevated plus maze) 시험 동안의 평균 습관화 스코어(mean habituation score)($\pm$ SEM)을 나타낸다. 10분 시험 동안 개방 아암에서 소모된 전체 시간 동안 현저한 차이가 없었다(염수 174.80 ± 43.23 ; NA1 127.46 ± 18.99). $t_{14} = 1.003$, $p = 0.333$). 습관화 스코어는 상승된 십자 미로의 마지막 5분 동안 개방 아암에서 소모한 전체 시간(sec)에서 상승된 십자 미로의 처음 5분 동안 개방 아암에서 소모한 전체 시간을 빼는 것으로 계산하였다. 염수 ($n = 8$); NA-1 (3 nmol/g ; $n = 8$). $t_{14} = -2.49$, $p = 0.026$.

[0165] 도 2는 개방 필드 시험 동안의 평균 습관화 스코어를 나타낸다. 10분 시험 동안 전체 그리드 가로지름에 대해서 현저한 차이가 없었다. (염수: 37.13 ± 6.4 ; NA-1 : 28.88 ± 6.62). $t_{14} = 0.896$, $p = 0.385$. 습관화 스코어는 개방 필드 시험의 마지막 5분 동안 가로지른 그리드의 전체 수에서 개방 필드 시험의 첫 번째 5분 동안 가로지른 그리드의 전체 수를 빼는 것으로 계산하였다. 염수 ($n = 8$); NA-1 (3 nmol/g ; $n = 8$). $T_{14} = 3.373$, $p = 0.005$.

[0166]

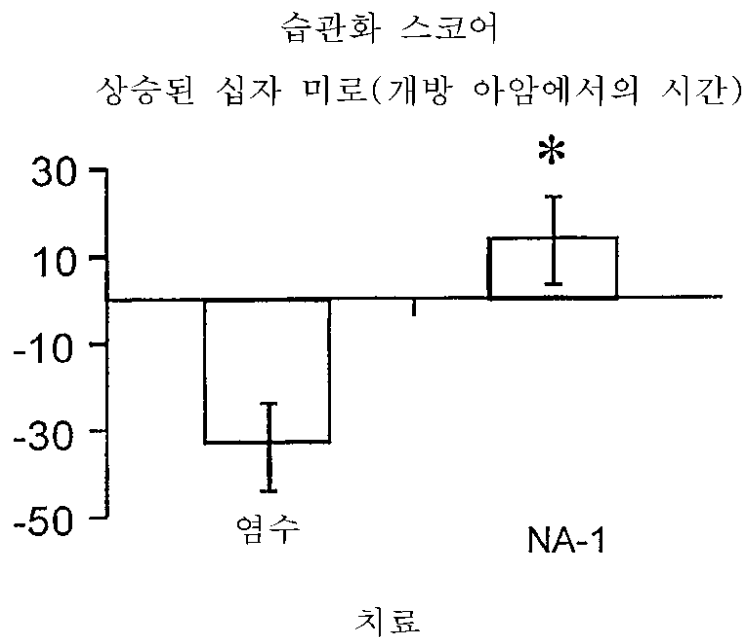
도 1 및 2로부터 NA-1에 의한 처리는 두 개의 별도 시험에서 래트의 불안증/정서성을 감소시키는 것으로 결론지을 수 있다. 상승된 십자 미로에서의 퍼포먼스(Performance)는 "폐쇄된" 아암 또는 "개방" 아암에서 소비한 시간의 평균 양으로서 정량화되었고; 일반적으로, 래트는 개방 공간을 피하는 경향이 있다. NA-1으로 처리된 래트는 검정의 처음 5분 동안은 염수로 처리된 래트와 유사하게 행동했다. 그러나, 다음 5분 동안에는, 이들 래트는 개방 아암에서 염수로 처리된 래트에 비해서 더 많은 시간을 보내서(폐쇄된 아암에서는 감소된 시간), 이들이 시험에 익숙해지면, 이들은 더 낮은 수준의 불안증을 나타냄을 제시하였다(도 1). 래트를 또한 NA-1 투여 후 90분에 개방 필드 아레나에서 시험하여, 새로운 환경에 익숙해지는 능력 및 각성의 상태 둘 모두를 측정하였다. 이들은 각성과 습관화로 환산되는 탐험적 행동의 지수로서 10분 시험 동안의 전체 그리드 가로지름 수에 대해서 평가되었다. 상승된 십자 미로에 의한 바와 같이, 개방 필드 시험에 주어진 래트는 시험 처음 5분 동안에는 대조군(염수)과 NA-1 처리된 군 사이에 차이가 없었다. 그러나, 그 후에, NA-1으로 처리된 래트는 염수 처리된 동물에 비해서 개선된 습관화 스코어(감소된 그리드 가로지름)를 나타내어, 이들이 개방 필드 환경에 더 양호하게 습관화됨을 제시했다.

[0167]

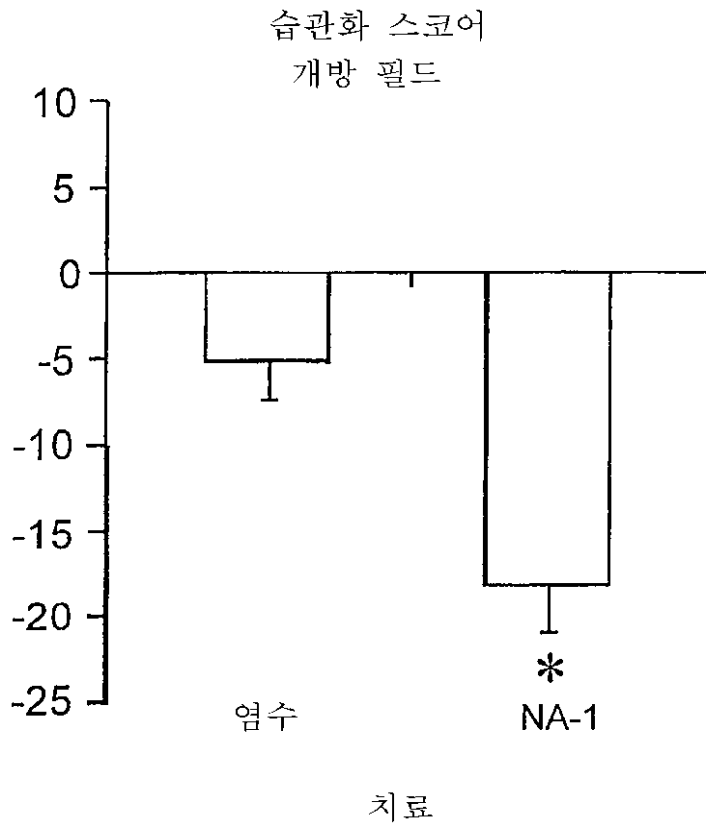
상기 발명이 이해의 명확성을 목적으로 하여 상세히 기재되고 있지만, 특정의 변화가 첨부된 특허청구범위내에서 실시될 수 있다는 것이 자명할 수 있다. 상기 인용된 모든 공보, 문헌, 및 접근 번호 등은 각각이 개별적으로 표시된 것과 동일한 범위로 모든 목적을 위해서 그 전체 내용이 본원에서 참조로 통합된다. 서열의 하나 이상의 버전(version)이 상이한 시점에서 동일한 접근 번호로 관련되고 있는 경우, 그 접근번호에 대한 참조는 그 접근 번호를 포함하는 어떠한 우선권 출원일로 돌아간 본 출원의 출원시에 그와 관련된 버전을 의미한다. 문맥에서 달리 명시하지 않는 한, 어떠한 단계, 특징, 구성 요소 또는 구체에는 어떠한 다른 것과 함께 사용될 수 있다.

도면

도면1



도면2



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> NoNO, Inc.
 Arbor Vita Corporation
 Tasker, Andrew
 Doucette, Tracy
 Tymianski, Michael
 Mendoza, Kenneth M
 Belmares, Michael P
 Garman, David
 Lu, Peter S

<120> TREATMENT FOR ANXIETY

<130> 026372-000210US

<140> US 00/000000

<141> 2008-07-01

<150> US 60/947,892

<151> 2007-07-03
 <160> 120
 <170> PatentIn version 3.4
 <210> 1
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220><223> Synthetic active peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Glu, Asp, Asn or Gln
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa = Ser or Thr
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Asp, Glu, Gln or Asn
 <220><221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = Val or Leu
 <400> 1
 Xaa Xaa Xaa Xaa
 1
 <210> 2
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Synthetic active peptide
 <400> 2
 Glu Ser Asp Val
 1

 <210> 3
 <211> 4

<212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Synthetic active peptide
 <400> 3
 Glu Ser Glu Val
 1
 <210> 4
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Synthetic active peptide
 <400> 4
 Glu Thr Asp Val
 1
 <210> 5
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Synthetic active peptide
 <400> 5
 Glu Thr Glu Val
 1
 <210> 6
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Synthetic active peptide
 <400> 6
 Asp Thr Asp Val
 1
 <210> 7
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220><223> Synthetic active peptide

<400> 7

Asp Thr Glu Val

1

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic active peptide

<400> 8

Lys Leu Ser Ser Ile Glu Thr Asp Val

1 5

<210> 9

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic chimeric peptide

<400> 9

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Thr Asp Val

20

<210> 10

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic active peptide

<400> 10

Lys Leu Ser Ser Ile Glu Ser Asp Val

1 5

<210> 11

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic chimeric peptide

<400> 11

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210> 12

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 12

Phe Asn Gly Ser Ser Asn Gly His Val Tyr Glu Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210> 13

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide - C-terminal 20mer sequence

<400> 13

His Pro Thr Asp Ile Thr Gly Pro Leu Asn Leu Ser Asp Pro Ser Val

1 5 10 15

Ser Thr Val Val

20

<210> 14

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide - C-terminal 20mer sequence

<400> 14

Arg Arg Ala Ile Glu Arg Glu Glu Gly Gln Leu Gln Leu Cys Ser Arg

1 5 10 15

His Arg Glu Ser

20

<210> 15

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide - C-terminal 20mer sequence

<400> 15

Thr Gln Gly Phe Pro Gly Pro Cys Thr Trp Arg Arg Ile Ser Ser Leu

1 5 10 15

Glu Ser Glu Val

20

<210> 16

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide - C-terminal 20mer sequence

<400> 16

Ala Val Ser Arg Lys Thr Glu Leu Glu Glu Tyr Gln Arg Thr Ser Arg

1 5 10 15

Thr Cys Glu Ser

20

<210> 17

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide - C-terminal 20mer sequence

<400> 17

Leu Asn Ser Cys Ser Asn Arg Arg Val Tyr Lys Lys Met Pro Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210> 18

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide - C-terminal 20mer sequence

<400> 18

Gly Gly Asp Leu Gly Thr Arg Arg Gly Ser Ala His Phe Ser Ser Leu

1 5 10 15

Glu Ser Glu Val

20

<210> 19

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide - C-terminal 20mer sequence

<400> 19

Gln Pro Thr Pro Thr Leu Gly Leu Asn Leu Gly Asn Asp Pro Asp Arg

1 5 10 15

Gly Thr Ser Ile

20

<210> 20

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide - C-terminal 20mer sequence

<400> 20

Met Gln Ser Ile Pro Cys Met Ser His Ser Ser Gly Met Pro Leu Gly

1 5 10 15

Ala Thr Gly Leu

20

<210> 21

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide - C-terminal 20mer sequence

<400> 21

Gln Asn Phe Ala Thr Tyr Lys Glu Gly Tyr Asn Val Tyr Gly Ile Glu

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile

20

<210> 22

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide - C-terminal 20mer sequence

<400> 22

Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Arg Glu Gly Tyr Asn Val Tyr Gly Thr Glu

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile

20

<210> 23

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide - C-terminal 20mer sequence

<400> 23

His Thr Gly Thr Ala Ile Arg Gln Ser Ser Gly Leu Ala Val Ile Ala

1 5 10 15

Ser Asp Leu Pro

20

<210> 24

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide - C-terminal 20mer sequence

<400> 24

Ser Phe Thr Ser Ile Leu Thr Cys His Gln Arg Arg Thr Gln Arg Lys

1 5 10 15

Glu Thr Val Ala

20

<210> 25

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide - C-terminal 20mer sequence

<400> 25

Glu Val Ile Asn Met His Thr Phe Asn Asp Arg Arg Leu Pro Gly Lys

1 5 10 15

Glu Thr Met Ala

20

<210> 26

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide - C-terminal 20mer sequence

<400> 26

Arg Arg Leu Pro Gly Lys Asp Ser Met Ala Cys Ser Thr Ser Leu Ala

1 5 10 15

Pro Val Phe Pro

20

<210> 27

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide - C-terminal 4mer sequence

<400> 27

Ser Thr Val Val

1

<210> 28

<211> 4

<212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Synthetic peptide - C-terminal 4mer sequence

<400> 28
 His Arg Glu Ser
 1

<210> 29
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Synthetic peptide - C-terminal 4mer sequence
 <400> 29

Thr Cys Glu Ser
 1
 <210> 30
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Synthetic peptide - C-terminal 4mer sequence
 <400> 30

Gly Thr Ser Ile
 1
 <210> 31
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Synthetic peptide - C-terminal 4mer sequence
 <400> 31

Ala Thr Gly Leu

1
 <210> 32
 <211> 4
 <212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide - C-terminal 4mer sequence

<400> 32

Ser Val Lys Ile

1

<210> 33

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide - C-terminal 4mer sequence

<400> 33

Ser Asp Leu Pro

1

<210> 34

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide - C-terminal 4mer sequence

<400> 34

Glu Thr Val Ala

1

<210>

> 35

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide - C-terminal 4mer sequence

<400> 35

Glu Thr Met Ala

1

<210> 36

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide - C-terminal 4mer sequence

<400> 36

Pro Val Phe Pro

1

<210> 37

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic TAT internalization peptide

<400> 37

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg

1 5 10

<210> 38

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic internalization peptide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 38

Xaa Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg

1 5 10

<210> 39

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic tat variant internalization peptide

<400> 39

Phe Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg

1 5 10

<210> 40

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic tat variant internalization peptide

<400> 40

Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg

1 5 10

<210> 41

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 41

Gly Ser Ser Ser Ser

1 5

<210> 42

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 42

Thr Gly Glu Lys Pro

1 5

<210> 43

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 43

Gly Gly Arg Arg Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 44

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 44

Leu Arg Gln Arg Asp Gly Glu Arg Pro

1 5

<210> 45

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 45

Phe Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210> 46

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 46

Gly Lys Lys Lys Lys Lys Gln Lys Lys Lys Lys Leu Ser Ser Ile Glu

1 5 10 15

Ser Asp Val

<210> 47

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 47

Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu Ser

1 5 10 15

Asp Val

<210> 48

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 48

Gly Ala Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu

1 5 10 15

Ser Asp Val

<210> 49

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 49

Ala Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu Ser

1 5 10 15

Asp Val

<210> 50

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 50

Gly Arg Lys Ala Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu

1 5 10 15

Ser Asp Val

<210> 51

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 51

Arg Lys Ala Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu Ser

1 5 10 15

Asp Val

<210> 52

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 52

Gly Arg Lys Lys Ala Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu

1 5 10 15

Ser Asp Val

<210> 53

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 53

Arg Lys Lys Ala Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu Ser

1 5 10 15

Asp Val

<210> 54

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 54

Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Ala Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu

1 5 10 15

Ser Asp Val

<210> 55

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 55

Arg Lys Lys Arg Arg Gln Ala Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu Ser

1 5 10 15

Asp Val

<210> 56

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 56

Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Ala Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu

1 5 10 15

Ser Asp Val

<210> 57

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 57

Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Ala Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu Ser

1 5 10 15

Asp Val

<210> 58

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 58

Arg Arg Pro Arg Arg Pro Arg Arg Pro Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210> 59

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 59

Arg Arg Ala Arg Arg Ala Arg Arg Ala Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210> 60

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 60

Arg Arg Arg Ala Arg Arg Arg Ala Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu

1 5 10 15

Ser Asp Val

<210> 61

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 61

Arg Arg Arg Pro Arg Arg Arg Pro Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu

1 5 10 15

Ser Asp Val

<210> 62

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 62

Arg Arg Pro Arg Arg Pro Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu Ser Asp

1 5 10 15

Val

<210> 63

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 63

Arg Arg Ala Arg Arg Ala Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu Ser Asp

1 5 10 15

Val

<210> 64

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is a Phe modified by a biotin molecule or other capping moiety including, but not limited to, H, acetyl, benzoyl, alkyl group (aliphatic), alkyl group with cycloalkyl group at the end, biotin with alkyl spacer, (5,6)-FAM.

<400> 64

Xaa Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210> 65

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is pyroglutamate

<400> 65

Xaa Phe Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser

1 5 10 15

Ile Glu Ser Asp Val

20

<210> 66

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is an amino acid other than Tyr

<400> 66

Xaa Phe Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser

1 5 10 15

Ile Glu Ser Asp Val

20

<210> 67

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is a Gly modified by a biotin molecule or other capping moiety including, but not limited to, H, acetyl, benzoyl, alkyl group (aliphatic), alkyl group with cycloalkyl group at the end,

biotin with alkyl spacer, (5,6)-FAM.

<400> 67

Xaa Lys Lys Lys Lys Lys Lys Gln Lys Lys Lys Lys Leu Ser Ser Ile Glu

1 5 10 15

Ser Asp Val

<210> 68

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is pyroglutamate

<400> 68

Xaa Gly Lys Lys Lys Lys Lys Lys Gln Lys Lys Lys Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210> 69

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is an amino acid other than Tyr

<400> 69

Xaa Gly Lys Lys Lys Lys Lys Gln Lys Lys Lys Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210> 70

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is an Arg modified by a biotin molecule or other capping moiety including, but not limited to, H, acetyl, benzoyl, alkyl group (aliphatic), alkyl group with cycloalkyl group at the end, biotin with alkyl spacer, (5,6)-FAM.

<400> 70

Xaa Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu Ser

1 5 10 15

Asp Val

<210> 71

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223>

> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is pyroglutamate

<400> 71

Xaa Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu

1 5 10 15

Ser Asp Val

<210> 72

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is an amino acid other than Tyr

<400> 72

Xaa Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu

1 5 10 15

Ser Asp Val

<210> 73

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is a Gly modified by a biotin molecule or other capping moiety including, but not limited to, H, acetyl, benzoyl, alkyl group (aliphatic), alkyl group with cycloalkyl group at the end, biotin with alkyl spacer, (5,6)-FAM.

<400> 73

Xaa Ala Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu

1 5 10 15

Ser Asp Val

<210> 74

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is pyroglutamate

<400> 74

Xaa Gly Ala Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210> 75

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is an amino acid other than Tyr

<400> 75

Xaa Gly Ala Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210> 76

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is an Ala modified by a biotin molecule or other capping moiety including, but not limited to, H, acetyl, benzoyl, alkyl

group (aliphatic), alkyl group with cycloalkyl group at the end, biotin with alkyl spacer, (5,6)-FAM.

<400> 76

Xaa Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu Ser

1 5 10 15

Asp Val

<210> 77

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is pyroglutamate

<400> 77

Xaa Ala Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu

1 5 10 15

Ser Asp Val

<210> 78

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is an amino acid other than Tyr

<400> 78

Xaa Ala Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu

1 5 10 15

Ser Asp Val

<210> 79

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223

> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is a Gly modified by a biotin molecule or other capping moiety including, but not limited to, H, acetyl, benzoyl, alkyl group (aliphatic), alkyl group with cycloalkyl group at the end, biotin with alkyl spacer, (5,6)-FAM.

<400> 79

Xaa Arg Lys Ala Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu

1 5 10 15

Ser Asp Val

<210> 80

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is pyroglutamate

<400> 80

Xaa Gly Arg Lys Ala Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210> 81

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is an amino acid other than Tyr

<400> 81

Xaa Gly Arg Lys Ala Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210> 82

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is an Arg modified by a biotin molecule or other capping moiety including, but not limited to, H, acetyl, benzoyl, alkyl group (aliphatic), alkyl group with cycloalkyl group at the end,

biotin with alkyl spacer, (5,6)-FAM.

<400> 82

Xaa Lys Ala Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu Ser

1 5 10 15

Asp Val

<210> 83

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is pyroglutamate

<400> 83

Xaa Arg Lys Ala Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu

1 5 10 15

Ser Asp Val

<210> 84

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is an amino acid other than Tyr

<400> 84

Xaa Arg Lys Ala Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu

1 5 10 15

Ser Asp Val

<210> 85

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is a Gly modified by a biotin molecule or other capping moiety including, but not limited to, H, acetyl, benzoyl, alkyl group (aliphatic), alkyl group with cycloalkyl group at the end, biotin with alkyl spacer, (5,6)-FAM.

<400> 85

Xaa Arg Lys Lys Ala Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu

1 5 10 15

Ser Asp Val

<210> 86

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is pyroglutamate

<400> 86

Xaa Gly Arg Lys Lys Ala Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210> 87

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is an amino acid other than Tyr

<400> 87

Xaa Gly Arg Lys Lys Ala Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210> 88

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is an Arg modified by a biotin molecule or other capping moiety including, but not limited to, H, acetyl, benzoyl, alkyl group (aliphatic), alkyl group with cycloalkyl group at the end, biotin with alkyl spacer, (5,6)-FAM.

<400> 88

Xaa Lys Lys Ala Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu Ser

1 5 10 15

Asp Val

<210> 89

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is pyroglutamate

<400> 89

Xaa Arg Lys Lys Ala Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu

1 5 10 15

Ser Asp Val

<210> 90

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is an amino acid other than Tyr

<400> 90

Xaa Arg Lys Lys Ala Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu

1 5 10 15

Ser Asp Val

<210> 91

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is a Gly modified by a biotin molecule or other capping

moiety including, but not limited to, H, acetyl, benzoyl, alkyl
group (aliphatic), alkyl group with cycloalkyl group at the end,
biotin with alkyl spacer, (5,6)-FAM.

<400> 91

Xaa Arg Lys Lys Arg Arg Gln Ala Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu

1 5 10 15

Ser Asp Val

<210> 92

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is pyroglutamate

<400> 92

Xaa Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Ala Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210> 93

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is an amino acid other than Tyr

<400> 93

Xaa Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Ala Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210> 94

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is an Arg modified by a biotin molecule or other capping moiety including, but not limited to, H, acetyl, benzoyl, alkyl group (aliphatic), alkyl group with cycloalkyl group at the end, biotin with alkyl spacer, (5,6)-FAM.

<400> 94

Xaa Lys Lys Arg Arg Gln Ala Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu Ser

1 5 10 15

Asp Val

<210> 95

<211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is pyroglutamate
 <400> 95
 Xaa Arg Lys Lys Arg Arg Gln Ala Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu
 1 5 10 15
 Ser Asp Val

<210> 96
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is an amino acid other than Tyr

<400> 96
 Xaa Arg Lys Lys Arg Arg Gln Ala Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu
 1 5 10 15
 Ser Asp Val

<210> 97
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is a Gly modified by a biotin molecule or other capping
 moiety including, but not limited to, H, acetyl, benzoyl, alkyl

group (aliphatic), alkyl group with cycloalkyl group at the end,

biotin with alkyl spacer, (5,6)-FAM.

<400> 97

Xaa Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Ala Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu

1 5 10 15

Ser Asp Val

<210> 98

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is pyroglutamate

<400> 98

Xaa Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Ala Arg Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210> 99

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is an amino acid other than Tyr

<400> 99

Xaa Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Ala Arg Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210> 100

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is an Arg modified by a biotin molecule or other capping moiety including, but not limited to, H, acetyl, benzoyl, alkyl group (aliphatic), alkyl group with cycloalkyl group at the end, biotin with alkyl spacer, (5,6)-FAM.

<400> 100

Xaa Lys Lys Arg Arg Gln Arg Ala Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu Ser

1 5 10 15

Asp Val

<210> 101

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223>

> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is pyroglutamate

<400> 101

Xaa Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Ala Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu

1 5 10 15

Ser Asp Val

<210> 102

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is an amino acid other than Tyr

<400> 102

Xaa Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Ala Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu

1 5 10 15

Ser Asp Val

<210> 103

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is an Arg modified by a biotin molecule or other capping moiety including, but not limited to, H, acetyl, benzoyl, alkyl group (aliphatic), alkyl group with cycloalkyl group at the end, biotin with alkyl spacer, (5,6)-FAM.

<400> 103

Xaa Arg Pro Arg Arg Pro Arg Arg Pro Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210> 104

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is pyroglutamate

<400> 104

Xaa Arg Arg Pro Arg Arg Pro Arg Arg Pro Arg Arg Lys Leu Ser Ser

1 5 10 15

Ile Glu Ser Asp Val

20

<210> 105

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is an amino acid other than Tyr

<400> 105

Xaa Arg Arg Pro Arg Arg Pro Arg Arg Pro Arg Arg Lys Leu Ser Ser

1 5 10 15

Ile Glu Ser Asp Val

20

<210> 106

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is an Arg modified by a biotin molecule or other capping

moiety including, but not limited to, H, acetyl, benzoyl, alkyl
group (aliphatic), alkyl group with cycloalkyl group at the end,
biotin with alkyl spacer, (5,6)-FAM.

<400> 106

Xaa Arg Ala Arg Arg Ala Arg Arg Ala Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210> 107

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223

> Xaa is pyroglutamate

<400> 107

Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Ala Arg Arg Ala Arg Arg Lys Leu Ser Ser

1 5 10 15

Ile Glu Ser Asp Val

20

<210> 108

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is an amino acid other than Tyr

<400> 108

Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Ala Arg Arg Ala Arg Arg Lys Leu Ser Ser

1 5 10 15

Ile Glu Ser Asp Val

20

<210> 109

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is an Arg modified by a biotin molecule or other capping moiety including, but not limited to, H, acetyl, benzoyl, alkyl group (aliphatic), alkyl group with cycloalkyl group at the end, biotin with alkyl spacer, (5,6)-FAM.

<400> 109

Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Arg Ala Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu

1	5	10	15
Ser Asp Val			

<210> 110

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is pyroglutamate

<400> 110

Xaa Arg Arg Arg Ala Arg Arg Arg Ala Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile

1	5	10	15
Glu Ser Asp Val			
20			

<210> 111

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is an amino acid other than Tyr

<400> 111

Xaa Arg Arg Arg Ala Arg Arg Arg Ala Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210> 112

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is an Arg modified by a biotin molecule or other capping moiety including, but not limited to, H, acetyl, benzoyl, alkyl group (aliphatic), alkyl group with cycloalkyl group at the end, biotin with alkyl spacer, (5,6)-FAM.

<400> 112

Xaa Arg Arg Pro Arg Arg Arg Pro Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu

1 5 10 15

Ser Asp Val

<210> 113

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is pyroglutamate

<400> 113

Xaa Arg Arg Arg Pro Arg Arg Arg Pro Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210> 114

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is an amino acid other than Tyr

<400> 114

Xaa Arg Arg Arg Pro Arg Arg Arg Pro Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210> 115

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is an Arg modified by a biotin molecule or other capping moiety including, but not limited to, H, acetyl, benzoyl, alkyl group (aliphatic), alkyl group with cycloalkyl group at the end, biotin with alkyl spacer, (5,6)-FAM.

<400> 115

Xaa Arg Pro Arg Arg Pro Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu Ser Asp

1 5 10 15

Val

<210> 116

<

211> 18

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is pyroglutamate

<400> 116

Xaa Arg Arg Pro Arg Arg Pro Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu Ser

1 5 10 15

Asp Val

<210> 117

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is an amino acid other than Tyr

<400> 117

Xaa Arg Arg Pro Arg Arg Pro Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu Ser

1 5 10 15

Asp Val

<210> 118

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is an Arg modified by a biotin molecule or other capping moiety including, but not limited to, H, acetyl, benzoyl, alkyl group (aliphatic), alkyl group with cycloalkyl group at the end, biotin with alkyl spacer, (5,6)-FAM.

<400> 118

Xaa Arg Ala Arg Arg Ala Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu Ser Asp

1 5 10 15
Val

<210> 119

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is pyroglutamate

<400> 119

Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Ala Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu Ser

1 5 10 15
Asp Val

<210> 120

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is an amino acid other than Tyr

<400> 120

Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Ala Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu Ser

1 5 10 15
Asp Val