

【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23年5月19日(2011.5.19)

【公表番号】特表2010-524958(P2010-524958A)

【公表日】平成22年7月22日(2010.7.22)

【年通号数】公開・登録公報2010-029

【出願番号】特願2010-504238(P2010-504238)

【国際特許分類】

C 07 K 7/08 (2006.01)

C 07 K 7/06 (2006.01)

C 12 N 5/0797 (2010.01)

A 61 K 38/00 (2006.01)

A 61 P 25/00 (2006.01)

【F I】

C 07 K 7/08 Z N A

C 07 K 7/06

C 12 N 5/00 202 T

A 61 K 37/02

A 61 P 25/00 101

【手続補正書】

【提出日】平成23年4月4日(2011.4.4)

【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】

C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>O-Ser-Leu-Ser-Leu-Ala-

Ala-Ala-Glu-Glu-Ile-Lys-Val-Ala-Val-OH (SEQ ID NO:2) または C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>O-Ser-Leu-Ser-

Leu-Ala-Ala-Ala-Asp-Ile-Lys-Val-Ala-Val-OH (SEQ ID NO:4)

の構造のうちの1つを有する分子。

【請求項2】

請求項1記載の化合物を含む、それを必要とする被験体における神経障害を処置するための薬学的組成物。

【請求項3】

障害を受けた神経が、被験体の脊髄における神経である、請求項2記載の薬学的組成物。

。

【請求項4】

障害を受けた神経が知覚ニューロンを含む、請求項2記載の薬学的組成物。

【請求項5】

障害を受けた神経が運動ニューロンを含む、請求項2記載の薬学的組成物。

【請求項6】

髓腔内に投与するための、請求項2記載の薬学的組成物。

【請求項7】

化合物を含む水溶液である、請求項6記載の薬学的組成物。

【請求項8】

化合物が被験体においてナノファイバーゲルを形成する、請求項7記載の薬学的組成物。

**【請求項 9】**

障害を受けた神経に接触することでナノファイバーゲルが生じる、請求項8記載の薬学的組成物。

**【請求項 10】**

神経栄養因子、神経成長抑制因子の抑制因子、神経成長誘引物質、および神経成長抑制因子からなる群より選択される1つまたは複数の他の物質をさらに含む、請求項2記載の薬学的組成物。

**【請求項 11】**

(a)  $n = 6 \sim 22$ である式 $C_nH_{2n-1}O$ の1本の直鎖状アルキル鎖からなる群より選択され、かつペプチジル結合によってペプチドのN末端に連結される、親油性セグメント；

(b) 非極性側鎖を有する3~8個のアミノ酸残基を含み、かつ主に -シート二次構造を形成する傾向を有する、分子の中間に存在する構造ペプチドセグメント；ならびに

(c) 式中 $m = 0 \sim 5$ 、 $p = 0 \sim 3$ であり、Xaaが酸性側鎖を有する1つもしくは複数のアミノ酸残基から選択され、かつXbbが任意のアミノ酸から選択される

(Xaa)<sub>m</sub>-Ile-Lys-Val-Ala-Val-

(Xbb)<sub>p</sub> (SEQ ID NO:27), または (Xaa)<sub>m</sub>-Val-Ala-Val-Lys-Ile-(Xbb)<sub>p</sub> (SEQ ID NO:28)

を含む式を有するか、またはSEQ ID NO:22~26、31、および32のいずれか1つから選択される、C末端の機能性ペプチドセグメントを含む、

水性媒質において水溶性であり、かつ生理的な条件下でゲルをもたらす、両親媒性ペプチド。

**【請求項 12】**

Xaaが、アミノマロン酸(Ama)、アスパラギン酸(Asp)、グルタミン酸(Glu)、アミノアジピン酸(Aib)、アミノヘプタン二酸(Apm)、または -カルボキシグルタミン酸(Gla)からなる群より選択されるアミノ酸残基である、請求項11記載の両親媒性ペプチド分子。

**【請求項 13】**

Xaaがグルタミン酸(Glu)およびアスパラギン酸(Asp)からなる群より選択されるアミノ酸残基である、請求項11記載の両親媒性ペプチド分子。

**【請求項 14】**

$n = 16$ であり、それ故に親油性セグメントがパルミチン酸を含む、請求項11記載の両親媒性ペプチド分子。

**【請求項 15】**

構造ペプチドセグメントがSEQ ID NO:8~21からなる群より選択される、請求項11記載の両親媒性ペプチド分子。

**【請求項 16】**

Xaaがグルタミン酸であり、 $m$ が2であり、かつ $p$ が0である、請求項11記載の両親媒性ペプチド分子。

**【請求項 17】**

Xaaがアスパラギン酸であり、 $m$ が1であり、かつ $p$ が0である、請求項11記載の両親媒性ペプチド分子。

**【請求項 18】**

機能性ペプチドセグメントが、遊離の酸で終結し、かつ

Glu-Glu-Ile-Lys-Val-Ala-Val-

OH (SEQ ID NO:29)

の配列を含む、請求項16記載の両親媒性ペプチド分子。

**【請求項 19】**

機能性ペプチドセグメントが、遊離の酸で終結し、かつ  
Asp-Ile-Lys-Val-Ala-Val-OH

(SEQ ID NO:30)

の配列を含む、請求項17記載の両親媒性ペプチド分子。

**【請求項 20】**

請求項1または11記載の1つまたは複数の両親媒性ペプチド分子を含む、自己集合して1つまたは複数のフィブリル構造を形成する組成物。

**【請求項 21】**

フィブリル構造が円筒状ミセルである、請求項20記載の組成物。

**【請求項 22】**

請求項20記載の組成物を有する、その上にコーティングが施された基質。

**【請求項 23】**

請求項1または11記載の両親媒性ペプチド分子を含み、組織成長のための足場として役立つ、生体適合性で生体分解性のゲル。

**【請求項 24】**

請求項20記載のフィブリル構造を含み、組織成長のための足場として役立つ、生体適合性で生体分解性のゲル。

**【請求項 25】**

請求項20記載の組成物を含む、マトリクスまたは足場。

**【請求項 26】**

薬学的に許容される担体と共に、請求項1または11記載の1つまたは複数の両親媒性ペプチド分子を含む、薬学的組成物。

**【請求項 27】**

請求項11記載の両親媒性ペプチド分子を含む、ニューロンの再生を刺激する条件下で被験体に投与するための、神経の障害を有するヒト患者を処置するための薬学的組成物。

**【請求項 28】**

障害を受けた神経が、外傷性の脊髄損傷によって障害を受けている、請求項27記載の薬学的組成物。

**【請求項 29】**

両親媒性ペプチド分子が

C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>O-Ser-Leu-Ser-Leu-Ala-Ala-Ala-Glu-Glu-Ile-Lys-Val-Ala-Val-OH

(SEQ ID NO:2)

の構造を有する、請求項28記載の薬学的組成物。

**【請求項 30】**

両親媒性ペプチド分子が

C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>O-Ser-Leu-Ser-Leu-Ala-Ala-Ala-Asp-Ile-Lys-Val-Ala-Val-OH

(SEQ ID NO:4)

の構造を有する、請求項28記載の薬学的組成物。

**【請求項 31】**

両親媒性ペプチドが、脳脊髄液に接触することでゲルを形成する、請求項27記載の薬学的組成物。

**【請求項 32】**

請求項1または11記載の両親媒性ペプチドを含む、神経前駆細胞に接触させ、神經前駆細胞の発達を促進するための薬学的組成物。

**【請求項 33】**

ニューロンの発達が軸索の成長を含む、請求項32記載の薬学的組成物。

**【請求項 3 4】**

軸索の成長が下行性運動神経線維の成長を含む、請求項33記載の薬学的組成物。

**【請求項 3 5】**

軸索の成長が上行性知覚神経線維の成長を含む、請求項33記載の薬学的組成物。

**【請求項 3 6】**

神経栄養因子をさらに含む、請求項32記載の薬学的組成物。

**【請求項 3 7】**

神経前駆細胞が、被験体におけるアストログリオーシス (astrogliosis) の低減を伴う、請求項32記載の薬学的組成物。

**【請求項 3 8】**

接触が、両親媒性ペプチドを含む水溶液の髄腔内投与を含む、請求項32記載の薬学的組成物。

**【請求項 3 9】**

神経前駆細胞が幹細胞である、請求項32記載の薬学的組成物。

**【請求項 4 0】**

神経前駆細胞が神経突起または未発達のニューロンである、請求項32記載の薬学的組成物。

**【請求項 4 1】**

神経前駆細胞が不死化されている、請求項32記載の薬学的組成物。

**【請求項 4 2】**

発達の変更が、神経前駆細胞の成長を含む、請求項32記載の薬学的組成物。

**【請求項 4 3】**

発達の変更が、神経前駆細胞の分化および成長を含む、請求項32記載の薬学的組成物。

**【請求項 4 4】**

さらにアストログリア細胞への神経前駆細胞の分化を抑制するための、請求項32記載の薬学的組成物。

**【請求項 4 5】**

固相ペプチド合成が、保護されたアミノ酸の0.1~0.4 mmol/gの添加画分が予め添加されたポリマー樹脂支持体を用いて行われ、添加画分が、ペプチドの合成収率を改善するように選択される、請求項11記載の両親媒性ペプチドを作製する方法。

**【請求項 4 6】**

ペプチドの合成収率を改善するように選択される方法であって、セリンアミノ酸残基が、シユードプロリン(オキサゾリジン)ジペプチドの形でペプチド配列に組み入れられる、請求項11記載の両親媒性ペプチドを作製する方法。

**【手続補正 2】**

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 1】

本発明のこれらおよび他の目的および特色は、添付の図面および実施例と共に以下の詳細な説明を読むことによってより完全に明らかになると考えられる。しかし、前述の本発明の要約および以下の詳細な説明はいずれも好ましい態様に関するものであり、本発明および本発明の他の代わりの態様を制限しないと理解されるべきである。特に、本発明は多くの特定の態様を参照して本明細書において記述されるが、記述は本発明を例示するためであり、本発明を制限するとは解釈されないと認識される。様々な改変および応用が当業者に想起される可能性があるが、それらも添付の特許請求の範囲に記述されるように、本発明の趣旨および範囲に含まれる。同様に、本発明の他の目的、特色、利益、および長所はこの要約および以下に記述される一定の態様から明らかであり、様々な両親媒性化合物、自己集合技術、およびペプチド合成の知識を有する当業者に容易に明らかになると考え

られる。そのような目的、特色、利益、および長所は、単独で、または本明細書において組み入れられる参考文献を考慮して、添付の実施例、データ、図、およびそこから引き出される全ての妥当な推測と共に考慮すれば、前述から明らかになると考えられる。

[請求項1001]

C16H31O-Ser-Leu-Ser-Leu-Ala-

Ala-Ala-Glu-Glu-Ile-Lys-Val-Ala-Val-OH (SEQ ID NO:2) または C16H31O-Ser-Leu-Ser-

Leu-Ala-Ala-Ala-Asp-Ile-Lys-Val-Ala-Val-OH (SEQ ID NO:4)

の構造のうちの1つを有する分子。

[請求項1002]

請求項1001記載の化合物を含む組成物を被験体に投与する段階を含む、それを必要とする被験体における神経障害を処置する方法。

[請求項1003]

障害を受けた神経が、被験体の脊髄における神経である、請求項1002記載の方法。

[請求項1004]

障害を受けた神経が知覚ニューロンを含む、請求項1002記載の方法。

[請求項1005]

障害を受けた神経が運動ニューロンを含む、請求項1002記載の方法。

[請求項1006]

組成物が髄腔内に投与される、請求項1002記載の方法。

[請求項1007]

組成物が、化合物を含む水溶液である、請求項1006記載の方法。

[請求項1008]

化合物が被験体においてナノファイバーゲルを形成する、請求項1007記載の方法。

[請求項1009]

障害を受けた神経に接触することでナノファイバーゲルが生じる、請求項1008記載の方法。

[請求項1010]

組成物が、神経栄養因子、神経成長抑制因子の抑制因子、神経成長誘引物質、および神経成長抑制因子からなる群より選択される1つまたは複数の他の物質をさらに含む、請求項1002記載の方法。

[請求項1011]

(a)  $n = 6 \sim 22$  である式  $C_nH_{2n-1}O$  の1本の直鎖状アルキル鎖からなる群より選択され、かつペプチジル結合によってペプチドのN末端に連結される、親油性セグメント；

(b) 非極性側鎖を有する3~8個のアミノ酸残基を含み、かつ主に -シート二次構造を形成する傾向を有する、分子の中間に存在する構造ペプチドセグメント；ならびに

(c) 式中  $m = 0 \sim 5$ 、 $p = 0 \sim 3$  であり、Xaaが酸性側鎖を有する1つもしくは複数のアミノ酸残基から選択され、かつXbbが任意のアミノ酸から選択される

$(Xaa)_m-Ile-Lys-Val-Ala-Val-$

$(Xbb)_p$  (SEQ ID NO:27), または  $(Xaa)_m-Val-Ala-Val-Lys-Ile-(Xbb)_p$  (SEQ ID NO:28)

を含む式を有するか、またはSEQ ID NO:22~26、31、および32のいずれか1つから選択される、C末端の機能性ペプチドセグメント

を含む、

水性媒質において水溶性であり、かつ生理的な条件下でゲルをもたらす、両親媒性ペプチド。

[請求項1012]

Xaaが、アミノマロン酸(Ama)、アスパラギン酸(Asp)、グルタミン酸(Glu)、アミノアジピン酸(Aib)、アミノヘプタン二酸(Apm)、または -カルボキシグルタミン酸(Gla)からなる群より選択されるアミノ酸残基である、請求項1011記載の両親媒性ペプ

チド分子。

[請求項1013]

Xaaがグルタミン酸(Glu)およびアスパラギン酸(Asp)からなる群より選択されるアミノ酸残基である、請求項1011記載の両親媒性ペプチド分子。

[請求項1014]

n=16であり、それ故に親油性セグメントがパルミチン酸を含む、請求項1011記載の両親媒性ペプチド分子。

[請求項1015]

構造ペプチドセグメントがSEQ ID NO:8~21からなる群より選択される、請求項1011記載の両親媒性ペプチド分子。

[請求項1016]

Xaaがグルタミン酸であり、mが2であり、かつpが0である、請求項1011記載の両親媒性ペプチド分子。

[請求項1017]

Xaaがアスパラギン酸であり、mが1であり、かつpが0である、請求項1011記載の両親媒性ペプチド分子。

[請求項1018]

機能性ペプチドセグメントが、遊離の酸で終結し、かつ  
Glu-Glu-Ile-Lys-Val-Ala-Val-

OH (SEQ ID NO:29)

の配列を含む、請求項1016記載の両親媒性ペプチド分子。

[請求項1019]

機能性ペプチドセグメントが、遊離の酸で終結し、かつ  
Asp-Ile-Lys-Val-Ala-Val-OH

(SEQ ID NO:30)

の配列を含む、請求項1017記載の両親媒性ペプチド分子。

[請求項1020]

請求項1001または1011記載の1つまたは複数の両親媒性ペプチド分子を含む、自己集合して1つまたは複数のフィブリル構造を形成する組成物。

[請求項1021]

フィブリル構造が円筒状ミセルである、請求項1020記載の組成物。

[請求項1022]

請求項1020記載の組成物を有する、その上にコーティングが施された基質。

[請求項1023]

請求項1001または1011記載の両親媒性ペプチド分子を含み、組織成長のための足場として役立つ、生体適合性で生体分解性のゲル。

[請求項1024]

請求項1020記載のフィブリル構造を含み、組織成長のための足場として役立つ、生体適合性で生体分解性のゲル。

[請求項1025]

請求項1020記載の組成物を含む、マトリクスまたは足場。

[請求項1026]

薬学的に許容される担体と共に、請求項1001または1011記載の1つまたは複数の両親媒性ペプチド分子を含む、薬学的組成物。

[請求項1027]

請求項1011記載の両親媒性ペプチド分子を含む組成物を、ニューロンの再生を刺激する条件下で被験体に投与する段階を含む、神経の障害を有するヒト患者を処置する方法。

[請求項1028]

障害を受けた神経が、外傷性の脊髄損傷によって障害を受けている、請求項1027記載の方法。

[請求項1029]

両親媒性ペプチド分子が

C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>O-Ser-Leu-Ser-Leu-Ala-Ala-Ala-Glu-Glu-Ile-Lys-Val-Ala-Val-OH

(SEQ ID NO:2)

の構造を有する、請求項1028記載の方法。

[請求項1030]

両親媒性ペプチド分子が

C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>O-Ser-Leu-Ser-Leu-Ala-Ala-Ala-Asp-Ile-Lys-Val-Ala-Val-OH

(SEQ ID NO:4)

の構造を有する、請求項1028記載の方法。

[請求項1031]

両親媒性ペプチドが、脳脊髄液に接触することでゲルを形成する、請求項1027記載の方法。

[請求項1032]

請求項1001または1011記載の両親媒性ペプチドを含む組成物を神経前駆細胞に接触させる段階を含む、神経前駆細胞の発達を促進する方法。

[請求項1033]

ニューロンの発達が軸索の成長を含む、請求項1032記載の方法。

[請求項1034]

軸索の成長が下行性運動神経線維の成長を含む、請求項1033記載の方法。

[請求項1035]

軸索の成長が上行性知覚神経線維の成長を含む、請求項1033記載の方法。

[請求項1036]

組成物が神経栄養因子をさらに含む、請求項1032記載の方法。

[請求項1037]

神経前駆細胞が、被験体におけるアストログリオーシス (astrogliosis) の低減を伴う、請求項1032記載の方法。

[請求項1038]

接触させる段階が、両親媒性ペプチドを含む水溶液の髄腔内投与を含む、請求項1032記載の方法。

[請求項1039]

神経前駆細胞が幹細胞である、請求項1032記載の方法。

[請求項1040]

神経前駆細胞が神経突起または未発達のニューロンである、請求項1032記載の方法。

[請求項1041]

神経前駆細胞が不死化されている、請求項1032記載の方法。

[請求項1042]

発達の変更が、神経前駆細胞の成長を含む、請求項1032記載の方法。

[請求項1043]

発達の変更が、神経前駆細胞の分化および成長を含む、請求項1032記載の方法。

[請求項1044]

アストログリア細胞への神経前駆細胞の分化を抑制する段階をさらに含む、請求項1032記載の方法。

[請求項1045]

固相ペプチド合成が、保護されたアミノ酸の0.1～0.4 mmol/gの添加画分が予め添加されたポリマー樹脂支持体を用いて行われ、添加画分が、ペプチドの合成収率を改善するよ

うに選択される、請求項1011記載の両親媒性ペプチドを作製する方法。

[請求項1046]

ペプチドの合成収率を改善するように選択される方法であって、セリンアミノ酸残基が、シユードプロリン(オキサゾリジン)ジペプチドの形でペプチド配列に組み入れられる、請求項1011記載の両親媒性ペプチドを作製する方法。