(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2019-531278
(P2019-531278A)
(43)公表日　令和1年10月31日(2019.10.31)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 38/10	***(2006.01)***	A61K	38/10	ZNA	4C084
A61P 13/08	***(2006.01)***	A61P	13/08		4H045
A61K 45/00	***(2006.01)***	A61K	45/00		
C07K 7/08	*(2006.01)*	C07K	7/08		
C07K 14/435	*(2006.01)*	C07K	14/435		

審査請求 未請求　予備審査請求 有　（全 53 頁）

(21)出願番号　特願2019-512858 (P2019-512858)
(86)(22)出願日　平成29年8月29日 (2017.8.29)
(85)翻訳文提出日　令和1年5月7日 (2019.5.7)
(86)国際出願番号　PCT/IB2017/055187
(87)国際公開番号　WO2018/047036
(87)国際公開日　平成30年3月15日 (2018.3.15)
(31)優先権主張番号　15/258,786
(32)優先日　平成28年9月7日 (2016.9.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

(71)出願人　517433430
ナイモックス　コーポレーション
ＮＹＭＯＸ　ＣＯＲＰＯＲＡＴＩＯＮ
アメリカ合衆国　ニュー　ジャージー州　０７６０４　ハズブルック　ハイツ　テラス　アベニュー　７７７
７７７　Ｔｅｒｒａｃｅ　Ａｖｅｎｕｅ　Ｈａｓｂｒｏｕｃｋ　Ｈｅｉｇｈｔｓ，Ｎｅｗ　Ｊｅｒｓｅｙ　０７６０４　Ｕｎｉｔｅｄ　Ｓｔａｔｅｓ　ｏｆ　Ａｍｅｒｉｃａ
(74)代理人　100126572
弁理士　村越　智史
(72)発明者　アヴァーバック，ポール
バハマ国　ナッソー，ケイブス　ハイツ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】良性前立腺過形成の症状の悪化又は進行を改善又は予防する方法

(57)【要約】
本願の実施形態は、小ペプチドおよび製薬学的に許容しうる担体に基づく化合物を含む組成物を用いて、哺乳動物における良性前立腺過形成（ＢＰＨ）の症状の悪化もしくは進行を改善もしくは予防する、及び／又は当該症状が悪化するもしくは緩和しない状態を改善もしくは予防する方法を含む。この方法には、必要な哺乳動物に化合物を、例えば、筋肉内に、経口的に、静脈内に、前立腺内に、髄腔内に、腫瘍内に、鼻腔内に、局所的に、経皮的に、単独でまたは担体に複合された形で投与することが含まれるが、これらには限定されない。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
哺乳動物における良性前立腺過形成（ＢＰＨ）の症状の悪化または進行を改善または予防する方法であって、
配列ＩＤ番号６６のアミノ酸配列（Ｉｌｅ－Ａｓｐ－Ｇｌｎ－Ｇｌｎ－Ｖａｌ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ａｒｇ－Ｉｌｅ－Ｌｙｓ－Ｌｅｕ－Ｇｌｕ－Ｉｌｅ－Ｌｙｓ－Ａｒｇ－Ｃｙｓ－Ｌｅｕ）を含む治療有効量のペプチドを前記哺乳動物に投与する工程を含み、
前記方法は、対照を投与された哺乳動物と比較して、国際前立腺症状スコア（ＩＰＳＳ）で測定されるＢＰＨの症状の悪化または進行を呈する哺乳動物の割合を１０％を超えて低下させる、方法。
【請求項２】
請求項１に記載されたペプチドの少なくとも一つと担体とを治療有効量投与する工程を含む、請求項１に記載された方法。
【請求項３】
前記ペプチドが２回以上投与される、請求項１に記載の方法。
【請求項４】
請求項１に記載されたペプチドの少なくとも一つを、配列ＩＤ番号６６のＮ末端またはＣ末端のいずれかに隣接する少なくとも１個から最大２５個までの付加的なアミノ酸とともに治療有効量投与する工程を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項５】
前記ペプチドが、経口投与、皮下投与、皮内投与、鼻腔内投与、静脈内投与、前立腺内投与、筋肉内投与、髄腔内投与、鼻腔内投与、腫瘍内投与、局所投与、および経皮投与からなる群から選択される方法によって投与される、請求項１に記載の方法。
【請求項６】
前記方法は、対照を投与された哺乳動物と比較して、国際前立腺症状スコア（ＩＰＳＳ）で測定されるＢＰＨの症状の悪化または進行を呈する哺乳動物の割合を約２０％から約６５％までの範囲で低下させる、請求項１に記載の方法。
【請求項７】
前記方法は、対照を投与された哺乳動物と比較して、国際前立腺症状スコア（ＩＰＳＳ）で測定されるＢＰＨの症状の悪化または進行を呈する哺乳動物の割合を約３０％から約６０％までの範囲で低下させる、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
前記方法は、対照を投与された哺乳動物と比較して、国際前立腺症状スコア（ＩＰＳＳ）で測定されるＢＰＨの症状の悪化または進行を呈する哺乳動物の割合を約３５％から約６０％までの範囲で低下させる、請求項６に記載の方法。
【請求項９】
前記哺乳動物に、アルフゾシン、タムスロシン、デュタステリド、タダラフィル、テラゾシン、フィナステリド、ドキサゾシン、フィナステリドとドキサゾシンの組み合わせ、およびそれらの混合物からなる群から選択される付加的な治療薬を投与する工程を更に含む、請求項１に記載の方法。
【請求項１０】
哺乳動物における良性前立腺過形成（ＢＰＨ）の症状が悪化するまたは緩和しない状態を改善または予防する方法であって、
配列ＩＤ番号６６のアミノ酸配列（Ｉｌｅ－Ａｓｐ－Ｇｌｎ－Ｇｌｎ－Ｖａｌ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ａｒｇ－Ｉｌｅ－Ｌｙｓ－Ｌｅｕ－Ｇｌｕ－Ｉｌｅ－Ｌｙｓ－Ａｒｇ－Ｃｙｓ－Ｌｅｕ）を含む治療有効量のペプチドを前記哺乳動物に投与する工程を含み、
前記方法は、対照を投与された哺乳動物と比較して、国際前立腺症状スコア（ＩＰＳＳ）で測定されるＢＰＨの症状が悪化するまたは緩和しない状態を呈する哺乳動物の割合を１０％を超えて低下させる、方法。
【請求項１１】

請求項１に記載されたペプチドの少なくとも一つと担体とを治療有効量投与する工程を含む、請求項１０に記載された方法。
【請求項１２】
前記ペプチドが２回以上投与される、請求項１０に記載の方法。
【請求項１３】
請求項１に記載されたペプチドの少なくとも一つを、配列ＩＤ番号６６のＮ末端またはＣ末端のいずれかに隣接する少なくとも１個から最大２５個までの付加的なアミノ酸とともに治療有効量投与する工程を含む、請求項１０に記載の方法。
【請求項１４】
前記ペプチドが、経口投与、皮下投与、皮内投与、鼻腔内投与、静脈内投与、前立腺内投与、筋肉内投与、髄腔内投与、鼻腔内投与、腫瘍内投与、局所投与、および経皮投与からなる群から選択される方法によって投与される、請求項１０に記載の方法。
【請求項１５】
前記方法は、対照を投与された哺乳動物と比較して、国際前立腺症状スコア（ＩＰＳＳ）で測定されるＢＰＨの症状が悪化するまたは緩和しない状態を呈する哺乳動物の割合を約１０％から約８０％までの範囲で低下させる、請求項１０に記載の方法。
【請求項１６】
前記方法は、対照を投与された哺乳動物と比較して、国際前立腺症状スコア（ＩＰＳＳ）で測定されるＢＰＨの症状の悪化または進行を呈する哺乳動物の割合を約２０％から約７５％までの範囲で低下させる、請求項１５に記載の方法。
【請求項１７】
前記方法は、対照を投与された哺乳動物と比較して、国際前立腺症状スコア（ＩＰＳＳ）で測定されるＢＰＨの症状の悪化または進行を呈する哺乳動物の割合を約２５％から約７０％までの範囲で低下させる、請求項１５に記載の方法。
【請求項１８】
前記哺乳動物に、アルフゾシン、タムスロシン、デュタステリド、タダラフィル、テラゾシン、フィナステリド、ドキサゾシン、フィナステリドとドキサゾシンの組み合わせ、およびそれらの混合物からなる群から選択される付加的な治療薬を投与する工程を更に含む、請求項１０に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、米国特許出願第１５／２５８，７８６号（出願日：２０１６年９月７日、名称：「良性前立腺過形成の症状の悪化又は進行を改善又は予防する方法」）に基づく優先権を主張し、その内容は全体として参照により本明細書に組み込まれる。
【背景技術】
【０００２】
本願の実施形態は良性前立腺過形成（ｂｅｎｉｇｎ　ｐｒｏｓｔａｔｉｃ　ｈｙｐｅｒｐｌａｓｉａ，　ＢＰＨ）の症状の悪化又は進行を改善又は予防する方法を含み、小ペプチドおよび製薬学的に許容しうる担体に基づく化合物を含む組成物を用いて、良性前立腺過形成（ＢＰＨ）の症状が悪化する又は緩和しない状態を改善又は予防する方法を含む。
【０００３】
これらの方法には、必要な患者に組成物を筋肉内に、経口的に、静脈内に、前立腺内に、腹腔内に、大脳内に（柔組織内に）、脳室内に、病巣内に、眼内に、動脈内に、髄腔内に、腫瘍内に、鼻腔内に、局所的に、経皮的に、皮下に、または皮内に投与することが含まれるが、これらに限定されない。この組成物を患者に投与することにより、良性前立腺過形成の症状の悪化又は進行が改善又は予防され、又は良性前立腺過形成の症状が悪化する又は緩和しない状態が改善又は予防される。
【０００４】

多くの医療的治療および処置の本質は、有害なまたは不要な組織の除去または破壊を伴う。そのような治療の例には、癌性または前癌性の増殖物の外科的除去、化学療法を介する転移性腫瘍の破壊、および腺性（例えば前立腺）過形成の低減が含まれる。他の例には、不要な顔毛の除去、疣贅の除去、および不要な脂肪組織の除去が含まれる。

【０００５】

良性前立腺過形成（ＢＰＨ）は高齢男性によく見られ、活動や健康的な生活の妨害など、生活の質に影響を与える症状がある。ＢＰＨは、尿閉、感染症、膀胱結石、および腎不全の危険性を伴って進行性であり得る。軽度から中等度の症状を持つ多くの男性は処置なしで順調であるが、それ以外の男性においては厄介な症状や合併症が進行し、医学療法や手術に至る場合がある。

【０００６】

求められる有効な組成物は、有害なまたは不要な細胞および組織を破壊し、従ってそれらの除去を容易にするかまたはそれらの更なる成長を阻害する一方で、主に局所効果を有し全身毒性が最小限または皆無であり、良性前立腺過形成の症状の悪化もしくは進行を改善もくしは予防するのに有用であり、及び／又は良性前立腺過形成の症状が悪化するもくしは緩和しない状態を改善もしくは予防するのに有用な組成物である。また、効果的な組成物で治療した後であっても、侵襲的外科的処置の必要性を低減させる必要がある。

【０００７】

有害なまたは不要な細胞および組織を破壊し、従ってそれらの除去を容易にするかまたはそれらの更なる成長を阻害する能力を有することが知られている薬剤は、２０１５年７月２４日に出願された米国特許出願第１４／８０８，７１３号（「良性前立腺過形成の患者に対する手術の必要性を低減させる方法」）、２０１５年１月２７日に出願された米国特許出願第１４／６０６，６８３号（「細胞の破壊または除去を必要とする疾患を治療する方法」）、２０１５年６月１２日に出願された米国特許出願第１４／７３８，５５１号（「望ましくない細胞増殖物の除去または破壊を必要とする疾患を治療するための配合組成物」）、米国特許出願公開第２００７／０２３７７８０号（放棄済）、米国特許出願公開第２００３／００５４９９０号（現米国特許第７，１７２，８９３）、米国特許出願公開第２００３／００９６３５０号（現米国特許第６，９２４，２６６号）、米国特許出願公開第２００３／００９６７５６号（現米国特許第７，１９２，９２９号）、米国特許出願公開第２００３／０１０９４３７号（現米国特許第７，２４１，７３８号）、米国特許出願公開第２００３／０１６６５６９号（現米国特許第７，３１７，０７７号）、米国特許出願公開第２００５／００３２７０４号（現米国特許第７，４０８，０２１号）、および米国特許出願公開第２０１５／０１４８３０３号（現米国特許第９，２４３，０３５号）に開示されており、これらの開示内容は、参照により全体として本明細書に組み込まれる。

【０００８】

組織の良性の過増殖という異常に対しては、生物から細胞を除去することが望ましい。良性腫瘍は、身体全体に転移しないが、しかし病気の症状を引き起こす細胞増殖物である。そのような腫瘍は、脳などの器官のアクセス不能な領域に位置する場合、致死的であり得る。良性腫瘍ができるのは、肺、脳、皮膚、下垂体、甲状腺、副腎皮質および髄質、卵巣、子宮、精巣、結合組織、筋肉、腸、耳、鼻、喉頭、扁桃、口、肝臓、胆嚢、膵臓、前立腺、心臓、および他の臓器である。

【０００９】

多くの場合、手術はがんの治療の第一歩である。手術の目的は様々である。場合によっては、明らかな腫瘍のできるだけ多くを取り除くため、または少なくともそれを「減量」する（腫瘍の大部分を除去して、他の手段で治療する必要性がより少なくなるようにする）ために、手術が行われる。癌の種類や場所によっては、手術によって患者の症状が緩和される場合もある。例えば、外科医が拡大する脳腫瘍の大部分を取り除くことができる場合、頭蓋内の圧力が低下し、患者の症状が改善することが見込まれる。

【００１０】

良性腫瘍および先天的異常は、外科手術、放射線療法、薬物療法、熱的または電気的切除、凍結療法などを含む様々な方法によって治療することができる。良性腫瘍は転移しないが、大きく増殖し、再発する可能性がある。良性腫瘍の外科的摘出は手術の全般的な困難性および副作用を伴い、脳下垂体腺腫、脳の髄膜腫、前立腺肥大など一部の良性腫瘍に対して繰り返し行わなければならないことが多い。加えて、良性腫瘍によって引き起こされる症状を改善するために非外科的治療を受けている患者の一部は、依然としてその後の侵襲的外科的処置を必要とする。Ｌｅｐｏｒによる「良性前立腺過形成の医療的治療」（泌尿器科レビュー、Ｖｏｌ．１３、Ｎｏ．１、．２０－３３頁（２０１１年））は、ＢＰＨを治療する際の薬物療法の有効性、およびＢＰＨの症状の悪化又は進行によるその後の侵襲的外科的治療の必要性に関する様々な研究を開示している。

【００１１】

男性における前立腺過形成の進行におけるアンドロゲンの役割は十分に実証されている（Ｗｉｌｓｏｎ、Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３１７：６２８－６２９、１９８７）。実際、良性前立腺過形成は精巣の非存在下では発症しない（Ｗｅｎｄｅｌら、Ｊ．Ｕｒｏｌ．１０８：１１６－１１９、１９７２参照）。

【００１２】

外科的または医療的（ＬＨＲＨアゴニスト）去勢による精巣アンドロゲン分泌の遮断は、前立腺サイズを減少させることが知られている（Ａｕｃｌａｉｒら、Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．７６：８５５－８６２、１９７７年；Ａｕｃｌａｉｒら、Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ １０１：１８９０－１８９３、１９７７年；Ｌａｂｒｉｅら、Ｉｎｔ．Ｊ．Ａｎｄｒｏｌｏｇｙ、ｓｕｐｐｌ ２（Ｖ．Ｈａｎｓｓｏｎ編）、Ｓｃｒｉｐｔｏｒ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒ ＡＰＲ、３０３－３１８頁、１９７８年；Ｌａｂｒｉｅら、Ｊ．Ａｎｄｒｏｌｏｇｙ １：２０９－２２８、１９８０；Ｔｒｅｍｂｌａｙ ａｎｄ Ｂｅｌａｎｇｅｒ、Ｃｏｎｔｒａｃｅｐｔｉｏｎ ３０：４８３－４９７，１９８４年；Ｔｒｅｍｂｌａｙら、Ｃｏｎｔｒａｃｅｐｔｉｏｎ ３０：５８５－５９８，１９８４年；Ｄｕｂｅら、Ａｃｔａ Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．（Ｃｏｐｅｎｈ）１１６：４１３－４１７、１９８７年；Ｌａｃｏｓｔｅら、Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．５６：１４１－１４７，１９８８年、Ｗｈｉｔｅ，Ａｎｎ．Ｓｕｒｇ．２２：１－８０，１８９５年；Ｆａｕｒｅら、Ｆｅｒｔｉｌ．Ｓｔｅｒｉｌ．３７：４１６－４２４，１９８２年；Ｌａｂｒｉｅら、Ｅｎｄｏｃｒｉｎｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ ７：６７－７４，１９８６年；Ｈｕｇｇｉｎｓ ａｎｄ Ｓｔｅｖｅｎｓ，Ｊ．Ｕｒｏｌ．４３：７０５－７１４，１９４０年；Ｗｅｎｄｅｌら、Ｊ．Ｕｒｏｌ．１０８：１１６－１１９、１９７２年；Ｐｅｔｅｒｓ ａｎｄ Ｗａｌｓｈ、Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３１７：５９９－６０４、１９８７年；Ｇａｂｒｉｌｏｖｅら、Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．Ｍｅｔａｂ．６４：１３３１－１３３３、１９８７年）。

【００１３】

いくつかの研究では、抗アンドロゲン剤での処置も前立腺サイズを減少させることが示されている（Ｎｅｒｉら、Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ、８２：３１１－３１７、１９６８年；Ｎｅｒｉら、Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｖｅ Ｕｒｏｌｏｇｙ、１０：１２３－１３０、１９７２年；Ｔｕｎｎら、Ａｃｔａ Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．（Ｃｏｐｅｎｈ．）９１：３７３－３８４、１９７９年；Ｓｅｇｕｉｎら、Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．、２１：３７－４１，１９８１年；Ｌｅｆｅｂｖｒｅら、Ｔｈｅ Ｐｒｏｓｔａｔｅ ３：５６９－５７８，１９８２年；Ｍａｒｃｈｅｔｔｉ ａｎｄ Ｌａｂｒｉｅ、Ｊ．Ｓｔｅｒｏｉｄ Ｂｉｏｃｈｅｍ、２９：６９１－ ６９８、１９８８年；Ｌａｃｏｓｔｅら、Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．５６：１４１－１４７、１９８８年；Ｔｕｎｎら、Ｉｎｖｅｓｔ．Ｕｒｏｌ．１８：２８９－２９２、１９８０年；Ｓｃｏｔｔ ａｎｄ Ｗａｄｅ、Ｊ．Ｕｒｏｌ．１０１：８１－８５頁、１９６９年；Ｃａｉｎｅら、Ｊ．Ｕｒｏｌ．１１４：５６

４－５６８，１９７５年；Ｓｔｏｎｅら、Ｊ．Ｕｒｏｌ．１４１：２４０Ａ、１９８９年；Ｃｌｅｊａｎら、Ｊ．Ｕｒｏｌ．１４１：５３４Ａ、１９８９年）。

【００１４】

米国特許第３，４２３，５０７号は、良性前立腺過形成の治療のための抗アンドロゲンシプロテロンアセテート（１α，２β－メチレン－６－クロロ－１７α－アセトキシ－６－デヒドロプロゲステロン）の使用を開示している。純粋な抗アンドロゲン（米国特許第４，３２９，３６４号）は、テストステロン分泌の増加を引き起こし、エストロゲンへのより高い程度の芳香族化を生じ得る。これは、現在の知識から、前立腺過形成に負の効果を有すると予想される状況である（Ｊａｃｏｂｉら、Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ １０２：１７４８－１７５５、１９７８年）。いくつかの研究は、化学去勢（ＬＨＲＨアゴニスト）と抗アンドロゲンの併用による治療が、単独で使用された何れの治療よりも前立腺サイズのより大きな阻害を引き起こすことを示している（Ｓｅｇｕｉｎら，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．２１：３７－４１，１９８１年；Ｌｅｆｅｂｖｒｅら，Ｔｈｅ Ｐｒｏｓｔａｔｅ ３：５６９－５７８，１９８２年；Ｍａｒｃｈｅｔｔｉ ａｎｄ Ｌａｂｒｉｅ，Ｊ．Ｓｔｅｒｏｉｄ Ｂｉｏｃｈｅｍ．２９：６９１－６９８，１９８８年）。

【００１５】

前立腺および他の多くの組織において、テストステロンは、５α－レダクターゼによって不可逆的により強力なアンドロゲンジヒドロテストステロンに変換される（ＢｒｕｃｈｏｖｓｋｙおよびＷｉｌｓｏｎ、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２４３：２０１２－２０２１、１９６８年；Ｗｉｌｓｏｎ、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｙ ５（第７節）、４９１－５０８頁、１９７５年）。５α－レダクターゼの阻害剤は、前立腺成長を阻害することが判明している（Ｂｒｏｏｋｓら，Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ １０９：８３０，１９８１年；Ｂｒｏｏｋｓら，Ｐｒｏｃ．Ｓｏｃ．Ｅｘｐ．Ｂｉｏｌ．Ｍｅｄ．１６９：６７，１９８２年；Ｂｒｏｏｋｓら，Ｐｒｏｓｔａｔｅ ３：３５，１９８２年；Ｗｅｎｄｅｒｏｔｈら，Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ １１３，５６９－５７３，１９８３年；ＭｃＣｏｎｎｅｌｌら，Ｊ．Ｕｒｏｌ．１４１：２３９Ａ，１９８９年）；Ｓｔｏｎｅｒ，Ｅ．，良性前立腺肥大における５アルファ－レダクターゼ阻害剤の役割に関する講演、第８４回ＡＵＡ年次総会、ダラス、１９８９年５月８日）。

【００１６】

思春期前ラットにおける前立腺および精嚢の発達に対する５α－レダクターゼ阻害剤Ｍｅｒｃｋ Ｌ ６５２，９３１の阻害効果は、Ｐｒｏｃ．７１ｓｔ Ａｎｎｕａｌ Ｍｅｅｔｉｎｇ ｏｆ Ｅｎｄｏｃｒ．Ｓｏｃ．（ａｂｓｔ．＃１１６５，ｐ．３１４，１９８９年）に記載されている。男性におけるジヒドロテストステロン形成に対するＭＫ－９０６の阻害効果は、Ｇｏｒｍｌｅｙら、Ｐｒｏｃ．７１ｓｔ Ａｎｎｕａｌ Ｍｅｅｔｉｎｇ ｏｆ Ｅｎｄｏｃｒ．Ｓｏｃ．（ａｂｓｔ．＃１２２５，ｐ．３２９，１９８９年）；Ｉｍｐｅｒａｔｏ－ＭｃＧｉｎｌｅｙら、Ｐｒｏｃ．７１ｓｔ Ａｎｎｕａｌ Ｍｅｅｔｉｎｇ ｏｆ Ｅｎｄｏｃｒ．Ｓｏｃ．（ａｂｓｔ．＃１６３９，ｐ．４３２，１９８９年）；ＧｅｌｌｅｒおよびＦｒａｎｓｏｎ、Ｐｒｏｃ．７１ｓｔ Ａｎｎｕａｌ Ｍｅｅｔｉｎｇ ｏｆ Ｅｎｄｏｃｒ．Ｓｏｃ．（ａｂｓｔ．＃１６４０，ｐ．４３２，１９８９年）、およびＴｅｎｏｖｅｒら、Ｐｒｏｃ．７１ｓｔ Ａｎｎｕａｌ Ｍｅｅｔｉｎｇ ｏｆ Ｅｎｄｏｃｒ．Ｓｏｃ．（ａｂｓｔ．＃５８３，ｐ．１６９，１９８９年）に記載されている。５α－レダクターゼ阻害剤であるＮ、Ｎ－ジエチル－４－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスタン－１７β－カルボキサミド（４－ＭＡ）および６－メチレン－４－プレグネン－３，２０－ジオン（ＬＹ ２０７３２０）の活性は、Ｔｏｏｍｅｙら、Ｐｒｏｃ．７１ｓｔ Ａｎｎｕａｌ Ｍｅｅｔｉｎｇ ｏｆ Ｅｎｄｏｃｒ．Ｓｏｃ．（ａｂｓｔ．＃１２２６，ｐ．３２９，１９８９年）に記載されている。

【００１７】

前立腺肥大に対するアンドロゲンの周知の効果に加えて、エストロゲンが前立腺肥大においても役割を果たすことを示す多くの研究が存在する（Ｗａｌｓｈ ａｎｄ Ｗｉｌｓｏｎ、Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．５７：１０９３－１０９７、１９７６年；Ｒｏｂｉｎｅｔｔｅら、Ｉｎｖｅｓｔ．Ｕｒｏｌ．１５：４２５－４３２、１９７８年；Ｍｏｏｒｅら、Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．６３：３５１－２５７、１９７９年）。更に、エストロゲンは、イヌにおけるアンドロゲン誘発性前立腺成長を促進することが示されている（Ｗａｌｓｈ ａｎｄ Ｗｉｌｓｏｎ，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．５７：１０９３－１０９７，１９７６年；Ｊａｃｏｂｉら，Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ １０２：１７４８－１７５５，１９７８年；Ｔｕｎｎら，Ｕｒｏｌ．Ｉｎｔ．３５：１２５－１４０，１９８０年）。アンドロゲン誘導性前立腺成長に対するエストロゲンのこの促進効果は、１７β－エストラジオールがイヌ前立腺におけるアンドロゲン結合を増進させることが示されているという観察によって説明できる（Ｍｏｏｒｅら，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．６３：３５１－３５７，１９７９年）。

【００１８】

抗エストロゲン剤であるタモキシフェンは、イヌにおけるステロイド誘発性良性前立腺過形成を改善することが示されている（Ｆｕｎｋｅら、Ａｃｔａ Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．１００：４６２－４７２，１９８２年）。良性前立腺過形成を患う患者におけるステロイド性抗アンドロゲン・シプロテロン酢酸塩と合わせた抗エストロゲン・タモキシフェンの投与は、疾患の症状に対して有益な効果を示した（Ｄｉ Ｓｉｌｖｅｒｉｏら、Ｉｐｅｒｔｒｏｆｉａ Ｐｒｏｓｔａｔｉｃａ Ｂｅｎｉｇｎａ（Ｆ．Ｄｉ Ｓｉｌｖｅｒｉｏ、Ｆ．Ｎｅｕｍａｎｎ ａｎｄ Ｍ．Ｔａｎｎｅｎｂａｕｍ編）、Ｅｘｃｅｒｐｔａ Ｍｅｄｉｃａ、ｐｐ．１１７－１２５、１９８６年）。米国特許第４，３１０，５２３号には、抗アンドロゲンと抗エストロゲンの組み合わせが良性前立腺過形成の予防および／または療法に有効であることが提案されている。しかしながら、タモキシフェンは、その有効性を制限する内因性エストロゲン活性を有する。

【００１９】

アンドロゲンの芳香族化から生じるエストロゲン形成は、いくつかの部位で起こる。男性では、アンドロゲンの芳香族化は、精巣、脂肪組織および筋肉組織、皮膚、肝臓、脳および前立腺において示されている（Ｓｃｈｗｅｉｋｅｒｔら，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．Ｍｅｔａｂ．４０：４１３－４１７，１９７５年；Ｆｏｌｋｅｒ ａｎｄ Ｊａｍｅｓ，Ｊ．Ｓｔｅｒｏｉｄ Ｂｉｏｃｈｅｍ．４９：６８７－６９０，１９８３年；Ｌｏｎｇｃｏｐｅら，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．Ｍｅｔａｂ．４６：１４６－１５２，１９７８年；Ｌａｃｏｓｔｅ ａｎｄ Ｌａｂｒｉｅ，未発表データ；Ｓｔｏｎｅら，Ｔｈｅ Ｐｒｏｓｔａｔｅ ９：３１１－３１８，１９８６年；Ｓｔｏｎｅら，Ｕｒｏｌ．Ｒｅｓ．１５：１６５－１６７，１９８７年）。良性前立腺過形成患者の前立腺組織におけるエストロゲン産生増加の証拠がある（Ｓｔｏｎｅら，Ｔｈｅ Ｐｒｏｓｔａｔｅ ９：３１１－３１８，１９８６年）。このようなデータは、エストロゲンの局所形成が、循環エストロゲンによって予測される作用を超えて前立腺成長を刺激する上で決定的な役割を果たす可能性があることを示している。

【００２０】

米国特許第４，４７２，３８２号は、抗アンドロゲンおよびＬＨ－ＲＨアゴニストとして作用する特定のペプチドによる良性前立腺過形成の治療を開示している。米国特許第４，５９６，７９７号は、前立腺過形成の予防及び／又は治療の方法としてのアロマターゼ阻害剤を開示している。米国特許第４，７６０，０５３号には、ＬＨＲＨアゴニストと抗アンドロゲンおよび／または抗エストロゲンおよび／または少なくとも１つの性ステロイド生合成阻害剤を組み合わせたある種の癌の治療が記載されている。米国特許第４，７７５，６６０号は、卵巣分泌の外科的または化学的予防および抗アンドロゲンおよび抗エストロゲンの投与を含む併用療法で乳癌を治療する方法を開示している。

【００２１】

米国特許　米国特許第４，６５９，６９５号は、精巣ホルモン分泌物が外科的または化学的手段によってブロックされているヒトを含む罹患可能性の高い男性動物における前立腺癌の治療方法を開示している。当該手段は、例えば、ＬＨＲＨアゴニストの使用であり、抗アンドロゲン剤、例えば、フルタミドを、性ステロイド生合成の少なくとも１つの阻害剤、例えば、アミノグルテチミドおよび／またはケトコナゾールと合わせて投与することを含む。上述の各特許（米国特許第４，４７２，３８２号、第４，５９６，７９７号、第４，７６０，０５３号、第４，７７５，６６０号、および第４，６５９，６９５号）の開示内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【００２２】

良性前立腺過形成は、アンドロゲンおよびエストロゲンの両方の活性の増加によって引き起こされる。このような良性前立腺過形成の２つの病因のために、提案されたホルモン療法は満足のいくものではなく、結果が予想できず、しばしば受け入れがたい副作用を引き起こしている。更に、先行技術による治療は、約２０～３０％を超える前立腺容積の減少をほとんどもたらさず、症候学に一貫した効果を与えることがなかった（Ｓｃｏｔｔ ａｎｄ Ｗａｄｅ，Ｊ．Ｕｒｏｌ．１０１：８１－８５，１９６９年；Ｃａｉｎｅら，Ｊ．Ｕｒｏｌ．１１４：５６４－５６８，１９７５年；Ｐｅｔｅｒｓ ａｎｄ Ｗａｌｓｈ，Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３１７：５９９－６０４，１９８７年；Ｇａｂｒｉｌｏｖｅら，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．Ｍｅｔａｂ．６４：１３３１－１３３３，１９８７年；Ｓｔｏｎｅら，Ｊ．Ｕｒｏｌ．１４１：２４０Ａ，１９８９年；Ｃｌｅｊａｎら，Ｊ．Ｕｒｏｌ．１４１：５３４Ａ，１９８９年；Ｓｔｏｎｅｒ，Ｅ．，良性前立腺過形成における５α－レダクターゼ阻害剤の役割に関する講演、第８４回ＡＵＡ年次総会、ダラス、１９８９年５月８日）。

【００２３】

以上で要約されたメカニズムの解明は、近年において良性前立腺過形成の進行を制御する、そして多くの場合、逆転させるための有効な薬剤の開発をもたらした。これらの薬剤の最前線には、Ｍｅｒｃｋ＆Ｃｏ．，Ｉｎｃ．の製品ＰＲＯＳＣＡＲ（登録商標）（フィナステリド）がある。この化合物の効果は、テストステロンを５α－ジヒドロテステロンに変換する酵素テストステロン５αレダクターゼを阻害し、結果として前立腺肥大率が減少し、多くの場合前立腺質量が減少することである。

【００２４】

これらの事例の全てまたはほとんどにおいて、従来の療法の危険性および副作用なしに、ＢＰＨの症状が悪化するもしくは進行する、および／または悪化するもしくは緩和しない状態を引き起こし得る望ましくない状態を除去、破壊、または改善することができる治療が必要である。また、ＢＰＨに通常関連する症状が悪化するもしくは進行する、および／または悪化するもしくは緩和しない状態を改善もしくは予防することができる療法を開発する必要もある。

【００２５】

関連技術の前述の説明を含めて、本明細書に記載されたすべての公に入手可能な文書（すべての米国特許および公開特許出願を含む）は、参照によりその全体が本明細書に具体的に組み込まれる。上記された関連技術の説明は、いかなる形であれ、係属中の米国特許出願を含む上記された文書のいずれかが本開示の先行技術であることを認めるものではない。さらに、記載された製品、方法、および／または装置に関連する欠点についての本明細書上の記載は、いかなるものであれ、実施形態を限定するものではない。実際に、実施形態の態様は、記載された欠点による害を被ることなく、記載された製品、方法、および／または装置の特定の特徴を含むことができる。

【発明の概要】

【００２６】

当技術分野では、ＢＰＨに通常関連する症状の悪化もしくは進行を改善もしくは予防する、および／または当該症状が悪化するもしくは緩和しない状態を改善もしくは予防する

、新しく、毒性が低く、頻度が少ない（例えば、毎日または毎週薬剤を服用する必要性を回避する）治療の必要性が依然として存在する。本明細書に記載の実施形態は、これら需要を満たすものである。

【００２７】

本開示は、アミノ酸配列Ｉｌｅ－Ａｓｐ－Ｇｌｎ－Ｇｌｎ－Ｖａｌ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ａｒｇ－Ｉｌｅ－Ｌｙｓ－Ｌｅｕ－Ｇｌｕ－Ｉｌｅ－Ｌｙｓ－Ａｒｇ－Ｃｙｓ－Ｌｅｕ（配列ＩＤ番号６６）によって記述される特定のペプチドを含む特定のＮＴＰペプチドが、ＢＰＨに通常関連する症状の悪化もしくは進行を改善もしくは予防する、および／または当該症状が悪化するもしくは緩和しない状態を改善もしくは予防することができる、という前提に部分的に基づいている。

【００２８】

本開示は、アミノ酸配列Ｉｌｅ－Ａｓｐ－Ｇｌｎ－Ｇｌｎ－Ｖａｌ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ａｒｇ－Ｉｌｅ－Ｌｙｓ－Ｌｅｕ－Ｇｌｕ－Ｉｌｅ－Ｌｙｓ－Ａｒｇ－Ｃｙｓ－Ｌｅｕ（配列ＩＤ番号６６）によって記述される特定のペプチドを含む特定のＮＴＰペプチドが、単独で、または哺乳類における不要な細胞増殖物を治療および／または死滅させることができる付加的な活性薬剤との組み合わせによって、ＢＰＨに通常関連する症状の悪化もしくは進行を改善もしくは予防する、および／または当該症状が悪化するもしくは緩和しない状態を改善もしくは予防する上で、そうした症状の悪化又は進行に罹患している患者において予期せぬ改善をもたらす、という前提に部分的に基づいている。

【００２９】

本発明の実施形態は、哺乳動物におけるＢＰＨに通常関連する症状の悪化もしくは進行を改善もしくは予防する、および／または当該症状が悪化するもしくは緩和しない状態を改善もしくは予防する方法に関し、当該方法は、単独で、または哺乳動物における望ましくない細胞増殖物を治療および／または死滅させることができる少なくとも１つの付加的な活性剤と組み合わせて、ＮＴＰペプチドを含む組成物をそれを必要とする哺乳動物に治療有効量だけ投与することを含む。組成物は、筋肉内に、経口的に、静脈内に、腹腔内に、大脳内に（柔組織内に）、脳室内に、腫瘍内に、病巣内に、皮内に、髄腔内に、鼻腔内に、眼内に、動脈内に、局所的に、経皮的に、エアロゾル、注入、ボーラス注射、植え込み装置、徐放システムなどを介して投与することができる。代替的に、ＮＴＰペプチドは、遺伝子組み換えなどのために、ＮＴＰペプチドを発現する遺伝子を投与することによって、そのような産生を誘導するワクチンを投与することによって、またはインビボでペプチドを発現する細胞、細菌、またはウイルスを導入することによって、インビボで発現させることができる。

【００３０】

別の実施形態では、ＮＴＰペプチドを含む組成物を単独で、または、哺乳動物における望ましくない細胞増殖物を治療および／または死滅させることができる少なくとも１つの付加的な活性剤と組み合わせて投与することにより、ＢＰＨの症状が悪化するもしくは進行する、及び／又は悪化するもしくは緩和しない状態を呈する哺乳動物の割合を、ＮＴＰペプチドを含まない対照組成物を投与する場合と比較して、国際前立腺症状スコア（ＩＰＳＳ）による測定で１０％を超えて低減させる。

【００３１】

前述の一般的な説明および後述の詳細な説明は、例示的かつ説明的なものであり、特許請求される実施形態のさらなる説明を提供することが意図されている。他の目的、利点および特徴は、以下の実施形態の詳細な説明から当業者に容易に明らかになるであろう。

【発明を実施するための形態】

【００３２】

本発明のタンパク質、ヌクレオチド配列、ペプチド、組成物、活性物質など、および方法を閲読する前に、本発明は、特定の方法論、プロトコル、細胞株、ベクターおよび試薬に限定されないことを理解されたい。また、本明細書で使用する用語は、専ら特定の実施形態を説明するためのものであり、添付の特許請求の範囲によってのみ限定される本実施

形態の範囲を限定するものではないことを理解されたい。

【００３３】

本明細書で使用される用語および語句は、他に指示されない限り、以下に示すように定義される。本明細書を通して、単数形「ａ」、「ａｎ」および「ｔｈｅ」は、文脈上明らかに別の意味に規定される場合を除き、複数の指示対象への言及を含む。したがって、例えば、「宿主細胞」への言及は、複数の宿主細胞を含み、「抗体」への言及は、１つまたは複数の抗体および当業者に知られているその均等物への言及である。

【００３４】

本明細書に記載されるアミノ酸およびアミノ酸残基は、以下の表に示される一般に認められた１文字または３文字のコードに従って参照され得る。

【表Ａ１】

表1

３文字のアミノ酸	１文字のシンボル	シンボル
アラニン	A	Ala
アルギニン	R	Arg
アスパラギン	N	Asn
アスパラギン酸	D	Asp
システイン	C	Cys
グルタミン	Q	Gln
グルタミン酸	E	Glu
グリシン	G	Gly
ヒスチジン	H	His
イソロイシン	I	Ile
ロイシン	L	Leu
リジン	K	Lys
メチオニン	M	Met
フェニルアラニン	F	Phe
プロリン	P	Pro
セリン	S	Ser
トレオニン	T	Thr
トリプトファン	W	Trp
チロシン	Y	Tyr
バリン	V	Val

【００３５】

「ＮＴＰペプチド」という表現は、文脈によって別の意味を指示されない限り、神経糸タンパク質（Ｎｅｕｒａｌ　Ｔｈｒｅａｄ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ）のアミノ酸配列の少なくとも一部に対応するアミノ酸配列または神経糸タンパク質のフラグメントに対応するアミノ酸配列を含むペプチドを指し、加えてそのようなペプチドの相同体、誘導体、変異体、融合タンパク質、およびペプチド模倣体を含む。また、「ＮＴＰペプチド」という表現は、２０１５年７月２４日に出願された米国特許出願第１４／８０８，７１３号（「良性前立腺過形成の患者に対する手術の必要性を低減させる方法」）、２０１５年１月２７日に出願された米国特許出願第１４／６０６，６８３号（「細胞の破壊または除去を必要とする疾患を治療する方法」）、２０１５年６月１２日に出願された米国特許出願第１４／７３８，５５１号（「望ましくない細胞増殖物の除去または破壊を必要とする疾患を治療するための配合組成物」）、米国特許出願公開第２００７／０２３７７８０号（放棄済）、米国特許出願公開第２００３／００５４９９０号（現米国特許第７，１７２，８９３号）、米国特許出願公開第２００３／００９６３５０号（現米国特許第６，９２４，２６６号）、米国特許出願公開第２００３／００９６７５６号（現米国特許第７，１９２，９２９号）、米国特許出願公開第２００３／０１０９４３７号（現米国特許第７，２４１，７３８号）、米国特許出願公開第２００３／０１６６５６９号（現米国特許第７，３１７，０７７号）、米国特許出願公開第２００５／００３２７０４号（現米国特許第７，４０８，０２１号）、および米国特許出願公開第２０１５／０１４８３０３号（現米国特許第９，

２４３，０３５号）の１つ以上で請求されるペプチドまたは他の組成物を指す。これらの特許出願の開示内容は、参照により全体として本明細書に組み込まれる。特定のペプチドを以下に列挙する。

１）配列ＩＤ番号１：ＭＥＦＳＬＬＬＰＲＬＥＣＮＧＡ　または　Ｍｅｔ－Ｇｌｕ－Ｐｈｅ－Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ｐｒｏ－Ａｒｇ－Ｌｅｕ－Ｇｌｕ－Ｃｙｓ－Ａｓｎ－Ｇｌｙ－Ａｌａ

２）配列ＩＤ番号２：ＧＡＩＳＡＨＲＮＬＲＬＰＧＳＳ　または　Ｇｌｙ－Ａｌａ－Ｉｌｅ－Ｓｅｒ－Ａｌａ－Ｈｉｓ－Ａｒｇ－Ａｓｎ－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｌｅｕ－Ｐｒｏ－　Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ

３）配列ＩＤ番号３：ＤＳＰＡＳＡＳＰＶＡＧＩＴＧＭＣＴ　または　Ａｓｐ－Ｓｅｒ－Ｐｒｏ－Ａｌａ－Ｓｅｒ－Ａｌａ－Ｓｅｒ－Ｐｒｏ－Ｖａｌ－Ａｌａ－Ｇｌｙ－Ｉｌｅ－Ｔｈｒ－Ｇｌｙ－Ｍｅｔ－Ｃｙｓ－Ｔｈｒ

４）配列ＩＤ番号４：ＭＣＴＨＡＲＬＩＬＹＦＦＬＶＥＭ　または　Ｍｅｔ－Ｃｙｓ－Ｔｈｒ－Ｈｉｓ－Ａｌａ－Ａｒｇ－Ｌｅｕ－Ｉｌｅ－Ｌｅｕ－Ｔｙｒ－Ｐｈｅ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ｖａｌ－Ｇｌｕ－Ｍｅｔ

５）配列ＩＤ番号５：ＹＦＦＬＶＥＭＥＦＬＨ　または　Ｔｙｒ－Ｐｈｅ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ｖａｌ－Ｇｌｕ－Ｍｅｔ－Ｇｌｕ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ｈｉｓ

６）配列ＩＤ番号６：ＶＧＱＡＧＬＥＬＰＴＳ　または　Ｖａｌ－Ｇｌｙ－Ｇｌｎ－Ａｌａ－Ｇｌｙ－Ｌｅｕ－Ｇｌｕ－Ｌｅｕ－Ｐｒｏ－Ｔｈｒ－Ｓｅｒ

７）配列ＩＤ番号７：ＤＤＰＳＶＳＡＳＱＳＡＲＹＲＴＧＨ　または　Ａｓｐ－Ａｓｐ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｖａｌ－Ｓｅｒ－Ａｌａ－Ｓｅｒ－Ｇｌｎ－Ｓｅｒ－Ａｌａ－Ａｒｇ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－Ｔｈｒ－Ｇｌｙ－Ｈｉｓ

８）配列ＩＤ番号８：ＴＧＨＨＡＲＬＣＬＡＮＦＣＧ　または　Ｔｈｒ－Ｇｌｙ－Ｈｉｓ－Ｈｉｓ－Ａｌａ－Ａｒｇ－Ｌｅｕ－Ｃｙｓ－Ｌｅｕ－Ａｌａ－Ａｓｎ－Ｐｈｅ－Ｃｙｓ－Ｇｌｙ

９）配列ＩＤ番号９：ＡＮＦＣＧＲＮＲＶＳＬＭＣＰＳＷＳ　または　Ａｌａ－Ａｓｎ－Ｐｈｅ－Ｃｙｓ－Ｇｌｙ－Ａｒｇ－Ａｓｎ－Ａｒｇ－Ｖａｌ－Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－Ｍｅｔ－Ｃｙｓ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ

１０）配列ＩＤ番号１０：ＰＥＬＫＱＳＴＣＬＳＬＰＫＣＷＤＹＲＲ　または　Ｐｒｏ－Ｇｌｕ－Ｌｅｕ－Ｌｙｓ－Ｇｌｎ－Ｓｅｒ－Ｔｈｒ－Ｃｙｓ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－Ｐｒｏ－Ｌｙｓ－Ｃｙｓ－Ｔｒｐ－Ａｓｐ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－Ａｒｇ

１１）配列ＩＤ番号１１：ＬＫＱＳＴＣＬＳＬＰＫＣＷＤＹＲＲ　または　Ｌｅｕ－Ｌｙｓ－Ｇｌｎ－Ｓｅｒ－Ｔｈｒ－Ｃｙｓ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－Ｐｒｏ－Ｌｙｓ－Ｃｙｓ－Ｔｒｐ－Ａｓｐ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－Ａｒｇ

１２）配列ＩＤ番号１２：ＳＴＣＬＳＬＰＫＣＷＤＹＲＲ　または　Ｓｅｒ－Ｔｈｒ－Ｃｙｓ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－Ｐｒｏ－Ｌｙｓ－Ｃｙｓ－Ｔｒｐ－Ａｓｐ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－Ａｒｇ

１３）配列ＩＤ番号１３：ＬＳＬＰＫＣＷＤＹＲＲ　または　Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－Ｐｒｏ－Ｌｙｓ－Ｃｙｓ－Ｔｒｐ－Ａｓｐ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－Ａｒｇ

１４）配列ＩＤ番号１４：ＫＣＷＤＹＲＲＡＡＶＰＧＬ　または　Ｌｙｓ－Ｃｙｓ－Ｔｒｐ－Ａｓｐ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｖａｌ－Ｐｒｏ－Ｇｌｙ－Ｌｅｕ

１５）配列ＩＤ番号１５：ＫＣＷＤＹＲＲＡＡＶＰＧＬＦＩＬＦＦＬ　または　Ｌｙｓ－Ｃｙｓ－Ｔｒｐ－Ａｓｐ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｖａｌ－Ｐｒｏ－Ｇｌｙ－Ｌｅｕ－Ｐｈｅ－Ｉｌｅ－Ｌｅｕ－Ｐｈｅ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ

１６）配列ＩＤ番号１６：ＫＣＷＤＹＲＲＡＡＶＰＧＬＦＩＬＦＦＬＲＨＲＣＰ　または　Ｌｙｓ－Ｃｙｓ－Ｔｒｐ－Ａｓｐ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｖａｌ－Ｐｒｏ－Ｇｌｙ－Ｌｅｕ－Ｐｈｅ－Ｉｌｅ－Ｌｅｕ－Ｐｈｅ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｈｉｓ－Ａｒｇ－Ｃｙｓ－Ｐｒｏ

１７）配列ＩＤ番号１７：ＫＣＷＤＹＲＲＡＡＶＰＧＬＦＩＬＦＦＬＲＨＲＣＰＴＬＴＱ

ＤＥＶＱＷＣＤＨＳＳ　または　Ｌｙｓ－Ｃｙｓ－Ｔｒｐ－Ａｓｐ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｖａｌ－Ｐｒｏ－Ｇｌｙ－Ｌｅｕ－Ｐｈｅ－Ｉｌｅ－Ｌｅｕ－Ｐｈｅ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｈｉｓ－Ａｒｇ－Ｃｙｓ－Ｐｒｏ－Ｔｈｒ－Ｌｅｕ－Ｔｈｒ－Ｇｌｎ－Ａｓｐ－Ｇｌｕ－Ｖａｌ－Ｇｌｎ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ－Ａｓｐ－Ｈｉｓ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ

１８）配列ＩＤ番号１８：ＷＤＹＲＲ　または　Ｔｒｐ－Ａｓｐ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－Ａｒｇ

１９）配列ＩＤ番号１９：ＦＩＬＦＦＬＲＨＲＣＰＴＬ　または　Ｐｈｅ－Ｉｌｅ－Ｌｅｕ－Ｐｈｅ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｈｉｓ－Ａｒｇ－Ｃｙｓ－Ｐｒｏ－Ｔｈｒ－Ｌｅｕ

２０）配列ＩＤ番号２０：ＦＩＬＦＦＬＲＨＲＣＰＴＬＴＱＤＥＶＱＷＣＤＨＳＳ　または　Ｐｈｅ－Ｉｌｅ－Ｌｅｕ－Ｐｈｅ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｈｉｓ－Ａｒｇ－Ｃｙｓ－Ｐｒｏ－Ｔｈｒ－Ｌｅｕ－Ｔｈｒ－Ｇｌｎ－Ａｓｐ－Ｇｌｕ－Ｖａｌ－Ｇｌｎ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ－Ａｓｐ－Ｈｉｓ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ

２１）配列ＩＤ番号２１：ＨＲＣＰＴＬＴＱＤＥＶＱＷＣＤＨＳＳＬＱＰＳＴＰＥＩＫＨＰ　または　Ｈｉｓ－Ａｒｇ－Ｃｙｓ－Ｐｒｏ－Ｔｈｒ－Ｌｅｕ－Ｔｈｒ－Ｇｌｎ－Ａｓｐ－Ｇｌｕ－Ｖａｌ－Ｇｌｎ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ－Ａｓｐ－Ｈｉｓ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－Ｇｌｎ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｔｈｒ－Ｐｒｏ－Ｇｌｕ－Ｉｌｅ－Ｌｙｓ－Ｈｉｓ－Ｐｒｏ

２２）配列ＩＤ番号２２：ＰＡＳＡＳＱＶＡＧＴＫＤＭＨ　または　Ｐｒｏ－Ａｌａ－Ｓｅｒ－Ａｌａ－Ｓｅｒ－Ｇｌｎ－Ｖａｌ－Ａｌａ－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－Ｌｙｓ－Ａｓｐ－Ｍｅｔ－Ｈｉｓ

２３）配列ＩＤ番号２３：ＤＭＨＨＹＴＷＬＩＦＩＦＩＦＮＦＬＲ　または　Ａｓｐ－Ｍｅｔ－Ｈｉｓ－Ｈｉｓ－Ｔｙｒ－Ｔｈｒ－Ｔｒｐ－Ｌｅｕ－Ｉｌｅ－Ｐｈｅ－Ｉｌｅ－Ｐｈｅ－Ｉｌｅ－Ｐｈｅ－Ａｓｎ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ａｒｇ

２４）配列ＩＤ番号２４：ＨＹＴＷＬＩＦＩＦＩＦＮＦＬＲＱＳＬＮ　または　Ｈｉｓ－Ｔｙｒ－Ｔｈｒ－Ｔｒｐ－Ｌｅｕ－Ｉｌｅ－Ｐｈｅ－Ｉｌｅ－Ｐｈｅ－Ｉｌｅ－Ｐｈｅ－Ａｓｎ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｇｌｎ－Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－Ａｓｎ

２５）配列ＩＤ番号２５：ＳＶＴＱＡＧＶＱＷＲＮＬＧＳＬＱＰＬＰＰＧＦＫＬＦＳＣＰＳＬＬＳＳＷＤＹＲＲＰＰＲＬＡＮＦ　または　Ｓｅｒ－Ｖａｌ－Ｔｈｒ－Ｇｌｎ－Ａｌａ－Ｇｌｙ－Ｖａｌ－Ｇｌｎ－Ｔｒｐ－Ａｒｇ－Ａｓｎ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－Ｇｌｎ－Ｐｒｏ－Ｌｅｕ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｇｌｙ－Ｐｈｅ－Ｌｙｓ－Ｌｅｕ－Ｐｈｅ－Ｓｅｒ－Ｃｙｓ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｔｒｐ－Ａｓｐ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ａｒｇ－Ｌｅｕ－Ａｌａ－Ａｓｎ－Ｐｈｅ

２６）配列ＩＤ番号２６：ＰＧＦＫＬＦＳＣＰＳＬＬＳＳＷＤＹＲＲ　または　Ｐｒｏ－Ｇｌｙ－Ｐｈｅ－Ｌｙｓ－Ｌｅｕ－Ｐｈｅ－Ｓｅｒ－Ｃｙｓ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｔｒｐ－Ａｓｐ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－Ａｒｇ

２７）配列ＩＤ番号２７：ＦＫＬＦＳＣＰＳＬＬＳＳＷＤＹＲＲＰＰＲＬＡＮＦ　または　Ｐｈｅ－Ｌｙｓ－Ｌｅｕ－Ｐｈｅ－Ｓｅｒ－Ｃｙｓ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｔｒｐ－Ａｓｐ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ａｒｇ－Ｌｅｕ－Ａｌａ－Ａｓｎ－Ｐｈｅ

２８）配列ＩＤ番号２８：ＦＳＣＰＳＬＬＳＳＷＤＹＲＲ　または　Ｐｈｅ－Ｓｅｒ－Ｃｙｓ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｔｒｐ－Ａｓｐ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－Ａｒｇ

２９）配列ＩＤ番号２９：ＳＬＬＳＳＷＤＹＲＲ　または　Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｔｒｐ－Ａｓｐ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－Ａｒｇ

３０）配列ＩＤ番号３０：ＳＳＷＤＹ　または　Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｔｒｐ－Ａｓｐ－Ｔｙｒ

３１）配列ＩＤ番号３１：ＳＳＷＤＹＲＲ　または　Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｔｒｐ－Ａｓｐ－

Ｔｙｒ－Ａｒｇ－Ａｒｇ
３２）配列ＩＤ番号３２：ＳＳＷＤＹＲＲＰＰＲＬＡＮＦＦＶＦＬＶＥＭＧＦＴＭ または Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｔｒｐ－Ａｓｐ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ａｒｇ－Ｌｅｕ－Ａｌａ－Ａｓｎ－Ｐｈｅ－Ｐｈｅ－Ｖａｌ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ｖａｌ－Ｇｌｕ－Ｍｅｔ－Ｇｌｙ－Ｐｈｅ－Ｔｈｒ－Ｍｅｔ
３３）配列ＩＤ番号３３：ＦＶＦＬＶＥＭＧＦＴＭ または Ｐｈｅ－Ｖａｌ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ｖａｌ－Ｇｌｕ－Ｍｅｔ－Ｇｌｙ－Ｐｈｅ－Ｔｈｒ－Ｍｅｔ
３４）配列ＩＤ番号３４：ＭＧＦＴＭＦＡＲＬＩＬＩＳＧＰＣＤＬＰＡＳＡＳ または Ｍｅｔ－Ｇｌｙ－Ｐｈｅ－Ｔｈｒ－Ｍｅｔ－Ｐｈｅ－Ａｌａ－Ａｒｇ－Ｌｅｕ－Ｉｌｅ－Ｌｅｕ－Ｉｌｅ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－Ｃｙｓ－Ａｓｐ－Ｌｅｕ－Ｐｒｏ－Ａｌａ－Ｓｅｒ－Ａｌａ－Ｓｅｒ
３５）配列ＩＤ番号３５：ＩＳＧＰＣ または Ｉｌｅ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－Ｃｙｓ
３６）配列ＩＤ番号３６：ＤＬＰＡＳＡＳＱＳＡＧＩＴＧＶＳＨ または Ａｓｐ－Ｌｅｕ－Ｐｒｏ－Ａｌａ－Ｓｅｒ－Ａｌａ－Ｓｅｒ－Ｇｌｎ－Ｓｅｒ－Ａｌａ－Ｇｌｙ－Ｉｌｅ－Ｔｈｒ－Ｇｌｙ－Ｖａｌ－Ｓｅｒ－Ｈｉｓ
３７）配列ＩＤ番号３７：ＧＶＳＨＨＡＲＬＩＦＮＦＣＬＦＥＭ または Ｇｌｙ－Ｖａｌ－Ｓｅｒ－Ｈｉｓ－Ｈｉｓ－Ａｌａ－Ａｒｇ－Ｌｅｕ－Ｉｌｅ－Ｐｈｅ－Ａｓｎ－Ｐｈｅ－Ｃｙｓ－Ｌｅｕ－Ｐｈｅ－Ｇｌｕ－Ｍｅｔ
３８）配列ＩＤ番号３８：ＮＦＣＬＦＥＭＥＳＨ または Ａｓｎ－Ｐｈｅ－Ｃｙｓ－Ｌｅｕ－Ｐｈｅ－Ｇｌｕ－Ｍｅｔ－Ｇｌｕ－Ｓｅｒ－Ｈｉｓ
３９）配列ＩＤ番号３９：ＳＶＴＱＡＧＶＱＷＰＮＬＧＳＬＱＰＬＰＰＧＬＫＲＦＳＣＬＳＬＰＳＳＷＤＹＧＨＬＰＰＨＰＡＮＦ または Ｓｅｒ－Ｖａｌ－Ｔｈｒ－Ｇｌｎ－Ａｌａ－Ｇｌｙ－Ｖａｌ－Ｇｌｎ－Ｔｒｐ－Ｐｒｏ－Ａｓｎ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－Ｇｌｎ－Ｐｒｏ－Ｌｅｕ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｇｌｙ－Ｌｅｕ－Ｌｙｓ－Ａｒｇ－Ｐｈｅ－Ｓｅｒ－Ｃｙｓ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｔｒｐ－Ａｓｐ－Ｔｙｒ－Ｇｌｙ－Ｈｉｓ－Ｌｅｕ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｈｉｓ－Ｐｒｏ－Ａｌａ－Ａｓｎ－Ｐｈｅ
４０）配列ＩＤ番号４０：ＰＰＧＬＫＲＦＳＣＬＳＬＰＳＳＷＤＹＧ または Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｇｌｙ－Ｌｅｕ－Ｌｙｓ－Ａｒｇ－Ｐｈｅ－Ｓｅｒ－Ｃｙｓ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｔｒｐ－Ａｓｐ－Ｔｙｒ－Ｇｌｙ
４１）配列ＩＤ番号４１：ＦＳＣＬＳＬＰＳＳＷＤＹＧＨ または Ｐｈｅ－Ｓｅｒ－Ｃｙｓ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｔｒｐ－Ａｓｐ－Ｔｙｒ－Ｇｌｙ－Ｈｉｓ
４２）配列ＩＤ番号４２：ＬＳＬＰＳＳＷＤＹ または Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｔｒｐ－Ａｓｐ－Ｔｙｒ
４３）配列ＩＤ番号４３：ＳＳＷＤＹＧＨＬＰＰＨＰＡＮＦＣＩＦＩＲＧＧＶＳＰＹＬＳＧＷＳＱＴＰＤＬＲ または Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｔｒｐ－Ａｓｐ－Ｔｙｒ－Ｇｌｙ－Ｈｉｓ－Ｌｅｕ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｈｉｓ－Ｐｒｏ－Ａｌａ－Ａｓｎ－Ｐｈｅ－Ｃｙｓ－Ｉｌｅ－Ｐｈｅ－Ｉｌｅ－Ａｒｇ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｖａｌ－Ｓｅｒ－Ｐｒｏ－Ｔｙｒ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｇｌｎ－Ｔｈｒ－Ｐｒｏ－Ａｓｐ－Ｌｅｕ－Ａｒｇ
４４）配列ＩＤ番号４４：ＰＧＦＦＫＬＦＳＣＰＳＬＬＳＳＷＤＹＲＲ または Ｐｒｏ－Ｇｌｙ－Ｐｈｅ－Ｐｈｅ－Ｌｙｓ－Ｌｅｕ－Ｐｈｅ－Ｓｅｒ－Ｃｙｓ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｔｒｐ－Ａｓｐ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－Ａｒｇ
４５）配列ＩＤ番号４５：ＰＥＬＫＱＳＴＣＬＳＬＰＫＣＷＤＹＲＲ または Ｐｒｏ－Ｇｌｕ－Ｌｅｕ－Ｌｙｓ－Ｇｌｎ－Ｓｅｒ－Ｔｈｒ－Ｃｙｓ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－Ｐｒｏ－Ｌｙｓ－Ｃｙｓ－Ｔｒｐ－Ａｓｐ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－Ａｒｇ
４６）配列ＩＤ番号４６：ＰＰＧＬＫＲＦＳＣＬＳＬＰＳＳＷＤＹＧ または Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｇｌｙ－Ｌｅｕ－Ｌｙｓ－Ａｒｇ－Ｐｈｅ－Ｓｅｒ－Ｃｙｓ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－

Ｌｅｕ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｔｒｐ－Ａｓｐ－Ｔｙｒ－Ｇｌｙ
４７）配列ＩＤ番号４７：ＦＳＣＬＳＬＰＳＳＷＤＹＧＨ または Ｐｈｅ－Ｓｅｒ－Ｃｙｓ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｔｒｐ－Ａｓｐ－Ｔｙｒ－Ｇｌｙ－Ｈｉｓ
４８）配列ＩＤ番号４８：ＳＴＣＬＳＬＰＫＣＷＤＹＲＲ または Ｓｅｒ－Ｔｈｒ－Ｃｙｓ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－Ｐｒｏ－Ｌｙｓ－Ｃｙｓ－Ｔｒｐ－Ａｓｐ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－Ａｒｇ
４９）配列ＩＤ番号４９：ＦＳＣＰＳＬＬＳＳＷＤＹＲＲ または Ｐｈｅ－Ｓｅｒ－Ｃｙｓ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｔｒｐ－Ａｓｐ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－Ａｒｇ
５０）配列ＩＤ番号５０：ＬＳＬＰＳＳＷＤＹ または Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｔｒｐ－Ａｓｐ－Ｔｙｒ
５１）配列ＩＤ番号５１：ＬＳＬＰＫＣＷＤＹＲＲ または Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－Ｐｒｏ－Ｌｙｓ－Ｃｙｓ－Ｔｒｐ－Ａｓｐ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－Ａｒｇ
５２）配列ＩＤ番号５２：ＳＬＬＳＳＷＤＹＲＲ または Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｔｒｐ－Ａｓｐ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－Ａｒｇ
５３）配列ＩＤ番号５３：ＬＰＳＳＷＤＹＲＲ または Ｌｅｕ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｔｒｐ－Ａｓｐ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－Ａｒｇ
５４）配列ＩＤ番号５４：ＳＳＷＤＹＲＲ または Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｔｒｐ－Ａｓｐ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－Ａｒｇ
５５）配列ＩＤ番号５５：ＳＳＷＤＹ または Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｔｒｐ－Ａｓｐ－Ｔｙｒ
５６）配列ＩＤ番号５６：ＳＳＷＤＹＲＲＦＩＬＦＦＬ または Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｔｒｐ－Ａｓｐ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ｐｈｅ－Ｉｌｅ－Ｌｅｕ－Ｐｈｅ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ
５７）配列ＩＤ番号５７：ＷＤＹＲＲＦＩＦＮＦＬ または Ｔｒｐ－Ａｓｐ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ｐｈｅ－Ｉｌｅ－Ｐｈｅ－Ａｓｎ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ
５８）配列ＩＤ番号５８：ＦＮＦＣＬＦ または Ｐｈｅ－Ａｓｎ－Ｐｈｅ－Ｃｙｓ－Ｌｅｕ－Ｐｈｅ
５９）配列ＩＤ番号５９：ＦＩＦＮＦＬ または Ｐｈｅ－Ｉｌｅ－Ｐｈｅ－Ａｓｎ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ
６０）配列ＩＤ番号６０：ＰＡＳＡＳＰＶＡＧＩＴＧＭ または Ｐｒｏ－Ａｌａ－Ｓｅｒ－Ａｌａ－Ｓｅｒ－Ｐｒｏ－Ｖａｌ－Ａｌａ－Ｇｌｙ－Ｉｌｅ－Ｔｈｒ－Ｇｌｙ－Ｍｅｔ
６１）配列ＩＤ番号６１：ＰＡＳＡＳＱＶＡＧＴＫＤＭ または Ｐｒｏ－Ａｌａ－Ｓｅｒ－Ａｌａ－Ｓｅｒ－Ｇｌｎ－Ｖａｌ－Ａｌａ－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－Ｌｙｓ－Ａｓｐ－Ｍｅｔ
６２）配列ＩＤ番号６２：ＰＡＳＡＳＱＳＡＧＩＴＧＶ または Ｐｒｏ－Ａｌａ－Ｓｅｒ－Ａｌａ－Ｓｅｒ－Ｇｌｎ－Ｓｅｒ－Ａｌａ－Ｇｌｙ－Ｉｌｅ－Ｔｈｒ－Ｇｌｙ－Ｖａｌ
６３）配列ＩＤ番号６３：ＰＡＳＡＳＰＶＡＧ または Ｐｒｏ－Ａｌａ－Ｓｅｒ－Ａｌａ－Ｓｅｒ－Ｐｒｏ－Ｖａｌ－Ａｌａ－Ｇｌｙ
６４）配列ＩＤ番号６４：ＦＦＬＶＥＭ または Ｐｈｅ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ｖａｌ－Ｇｌｕ－Ｍｅｔ
６５）配列ＩＤ番号６５：ＳＶＴＱＡＧＶＱＷ または Ｓｅｒ－Ｖａｌ－Ｔｈｒ－Ｇｌｎ－Ａｌａ－Ｇｌｙ－Ｖａｌ－Ｇｌｎ－Ｔｒｐ
６６）配列ＩＤ番号６６：ＩＤＱＱＶＬＳＲＩＫＬＥＩＫＲＣＬ または Ｉｌｅ－Ａｓｐ－Ｇｌｎ－Ｇｌｎ－Ｖａｌ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ａｒｇ－Ｉｌｅ－Ｌｙｓ－Ｌｅｕ－ Ｇｌｕ－Ｉｌｅ－Ｌｙｓ－Ａｒｇ－Ｃｙｓ－Ｌｅｕ
６７）配列ＩＤ番号６７：ＬＳＲＩＫＬＥＩＫ または Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ａｒｇ－Ｉｌ

ｅ－Ｌｙｓ－Ｌｅｕ－Ｇｌｕ－Ｉｌｅ－Ｌｙｓ
６８）配列ＩＤ番号６８：ＧＤＨＧＲＰＮＬＳＲＬＫＬＡＩＫＹＥＶＫＫＭ または Ｇｌｙ－Ａｓｐ－Ｈｉｓ－Ｇｌｙ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ａｓｎ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ａｒｇ－Ｌｅｕ－Ｌｙｓ－Ｌｅｕ－Ａｌａ－Ｉｌｅ－Ｌｙｓ－Ｔｙｒ－Ｇｌｕ－Ｖａｌ－Ｌｙｓ－Ｌｙｓ－Ｍｅｔ
６９）配列ＩＤ番号６９：ＱＱＳＩＡＶＫＦＬＡＶＦＧＶＳＩ または Ｇｌｎ－Ｇｌｎ－Ｓｅｒ－Ｉｌｅ－Ａｌａ－Ｖａｌ－Ｌｙｓ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ａｌａ－Ｖａｌ－ Ｐｈｅ－Ｇｌｙ－Ｖａｌ－Ｓｅｒ－Ｉｌｅ
７０）配列ＩＤ番号７０：ＧＬＬＦＰＶＦＳＶＣＹＬＩＡＰＫＳＰＬＧＬ または Ｇｌｙ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ｐｈｅ－Ｐｒｏ－Ｖａｌ－Ｐｈｅ－Ｓｅｒ－Ｖａｌ－Ｃｙｓ－Ｔｙｒ－Ｌｅｕ－Ｉｌｅ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｌｙｓ－Ｓｅｒ－Ｐｒｏ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－Ｌｅｕ
７１）配列ＩＤ番号７１：ＭＭＶＣＷＮＲＦＧＫＷＶＹＦＩ または Ｍｅｔ－Ｍｅｔ－Ｖａｌ－Ｃｙｓ－Ｔｒｐ－Ａｓｎ－Ａｒｇ－Ｐｈｅ－Ｇｌｙ－Ｌｙｓ－Ｔｒｐ－Ｖａｌ－Ｔｙｒ－Ｐｈｅ－Ｉｌｅ
７２）配列ＩＤ番号７２：ＳＡＩＦＮＦＧＰＲＹＬＹＨＧＶ または Ｓｅｒ－Ａｌａ－Ｉｌｅ－Ｐｈｅ－Ａｓｎ－Ｐｈｅ－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－Ａｒｇ－Ｔｙｒ－Ｌｅｕ－ Ｔｙｒ－Ｈｉｓ－Ｇｌｙ－Ｖａｌ
７３）配列ＩＤ番号７３：ＰＦＹＦＬＩＬＶＲＩＩＳＦＬＩ または Ｐｒｏ－Ｐｈｅ－Ｔｙｒ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ｉｌｅ－Ｌｅｕ－Ｖａｌ－Ａｒｇ－Ｉｌｅ－Ｉｌｅ－Ｓｅｒ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ｉｌｅ
７４）配列ＩＤ番号７４：ＧＤＭＥＤＶＬＬＮＣＴＬＬＫＲ または Ｇｌｙ－Ａｓｐ－Ｍｅｔ－Ｇｌｕ－Ａｓｐ－Ｖａｌ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ａｓｎ－Ｃｙｓ－Ｔｈｒ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ｌｙｓ－Ａｒｇ
７５）配列ＩＤ番号７５：ＳＳＲＦＲＦＷＧＡＬＶＣＳＭＤ または Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ａｒｇ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｐｈｅ－Ｔｒｐ－Ｇｌｙ－Ａｌａ－Ｌｅｕ－Ｖａｌ－Ｃｙｓ－Ｓｅｒ－Ｍｅｔ－Ａｓｐ
７６）配列ＩＤ番号７６：ＳＣＲＦＳＲＶＡＶＴＹＲＦＩＴ または Ｓｅｒ－Ｃｙｓ－Ａｒｇ－Ｐｈｅ－Ｓｅｒ－Ａｒｇ－Ｖａｌ－Ａｌａ－Ｖａｌ－Ｔｈｒ－Ｔｙｒ－ Ａｒｇ－Ｐｈｅ－Ｉｌｅ－Ｔｈｒ
７７）配列ＩＤ番号７７：ＬＬＮＩＰＳＰＡＶＷＭＡＲＮＴ または Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ａｓｎ－Ｉｌｅ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｐｒｏ－Ａｌａ－Ｖａｌ－Ｔｒｐ－Ｍｅｔ－Ａｌａ－Ａｒｇ－Ａｓｎ－Ｔｈｒ
７８）配列ＩＤ番号７８：ＭＡＱＳＲＬＴＡＴＳＡＳＲＶＱ または Ｍｅｔ－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ｓｅｒ－Ａｒｇ－Ｌｅｕ－Ｔｈｒ－Ａｌａ－Ｔｈｒ－Ｓｅｒ－Ａｌａ－Ｓｅｒ－Ａｒｇ－Ｖａｌ－Ｇｌｎ
７９）配列ＩＤ番号７９：ＡＩＬＬＳＱＰＰＫＱＬＧＬＲＡ または Ａｌａ－Ｉｌｅ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｇｌｎ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｌｙｓ－Ｇｌｎ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ａｌａ
８０）配列ＩＤ番号８０：ＰＡＮＴＰＬＩＦＶＦＳＬＥＡＧ または Ｐｒｏ－Ａｌａ－Ａｓｎ－Ｔｈｒ－Ｐｒｏ－Ｌｅｕ－Ｉｌｅ－Ｐｈｅ－Ｖａｌ－Ｐｈｅ－Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－ Ｇｌｕ－Ａｌａ－Ｇｌｙ
８１）配列ＩＤ番号８１：ＦＨＨＩＣＱＡＧＬＫＬＬＴＳＧ または Ｐｈｅ－Ｈｉｓ－Ｈｉｓ－Ｉｌｅ－Ｃｙｓ－Ｇｌｎ－Ａｌａ－Ｇｌｙ－Ｌｅｕ－Ｌｙｓ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ｔｈｒ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ
８２）配列ＩＤ番号８２：ＤＰＰＡＳＡＦＱＳＡＧＩＴＧＶ または Ａｓｐ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ａｌａ－Ｓｅｒ－Ａｌａ－Ｐｈｅ－Ｇｌｎ－Ｓｅｒ－Ａｌａ－Ｇｌｙ－ Ｉｌｅ－Ｔｈｒ－Ｇｌｙ－Ｖａｌ
８３）配列ＩＤ番号８３：ＳＨＬＴＱＰＡＮＬＤＫＫＩＣＳ または Ｓｅｒ－Ｈｉｓ－Ｌｅｕ－Ｔｈｒ－Ｇｌｎ－Ｐｒｏ－Ａｌａ－Ａｓｎ－Ｌｅｕ－Ａｓｐ－Ｌｙｓ－Ｌｙｓ－

Ｉｌｅ－Ｃｙｓ－Ｓｅｒ
８４）配列ＩＤ番号８４：ＮＧＧＳＣＹＶＡＱＡＧＬＫＬＬＡＳＣＮＰＳＫ　または　Ａｓｎ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｃｙｓ－Ｔｙｒ－Ｖａｌ－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ａｌａ－Ｇｌｙ－Ｌｅｕ－Ｌｙｓ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ａｌａ－Ｓｅｒ－Ｃｙｓ－Ａｓｎ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｌｙｓ
８５）配列ＩＤ番号８５：ＭＷＴＬＫＳＳＬＶＬＬＬＣＬＴ　または　Ｍｅｔ－Ｔｒｐ－Ｔｈｒ－Ｌｅｕ－Ｌｙｓ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－Ｖａｌ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ｃｙｓ－Ｌｅｕ－Ｔｈｒ
８６）配列ＩＤ番号８６：ＣＳＹＡＦＭＦＳＳＬＲＱＫＴＳ　または　Ｃｙｓ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ａｌａ－Ｐｈｅ－Ｍｅｔ－Ｐｈｅ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｇｌｎ－Ｌｙｓ－Ｔｈｒ－Ｓｅｒ
８７）配列ＩＤ番号８７：ＥＰＱＧＫＶＰＣＧＥＨＦＲＩＲ　または　Ｇｌｕ－Ｐｒｏ－Ｇｌｎ－Ｇｌｙ－Ｌｙｓ－Ｖａｌ－Ｐｒｏ－Ｃｙｓ－Ｇｌｙ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｉｌｅ－Ａｒｇ
８８）配列ＩＤ番号８８：ＱＮＬＰＥＨＴＱＧＷＬＧＳＫＷ　または　Ｇｌｎ－Ａｓｎ－Ｌｅｕ－Ｐｒｏ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｔｈｒ－Ｇｌｎ－Ｇｌｙ－Ｔｒｐ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｙｓ－Ｔｒｐ
８９）配列ＩＤ番号８９：ＬＷＬＬＦＡＶＶＰＦＶＩＬＫＣ　または　Ｌｅｕ－Ｔｒｐ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ｐｈｅ－Ａｌａ－Ｖａｌ－Ｖａｌ－Ｐｒｏ－Ｐｈｅ－Ｖａｌ－Ｉｌｅ－Ｌｅｕ－Ｌｙｓ－Ｃｙｓ
９０）配列ＩＤ番号９０：ＱＲＤＳＥＫＮＫＶＲＭＡＰＦＦ　または　Ｇｌｎ－Ａｒｇ－Ａｓｐ－Ｓｅｒ－Ｇｌｕ－Ｌｙｓ－Ａｓｎ－Ｌｙｓ－Ｖａｌ－Ａｒｇ－Ｍｅｔ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｐｈｅ－Ｐｈｅ
９１）配列ＩＤ番号９１：ＬＨＨＩＤＳＩＳＧＶＳＧＫＲＭＦ　または　Ｌｅｕ－Ｈｉｓ－Ｈｉｓ－Ｉｌｅ－Ａｓｐ－Ｓｅｒ－Ｉｌｅ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ｖａｌ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ｌｙｓ－Ａｒｇ－Ｍｅｔ－Ｐｈｅ
９２）配列ＩＤ番号９２：ＥＡＹＹＴＭＬＨＬＰＴＴＮＲＰ　または　Ｇｌｕ－Ａｌａ－Ｔｙｒ－Ｔｙｒ－Ｔｈｒ－Ｍｅｔ－Ｌｅｕ－Ｈｉｓ－Ｌｅｕ－Ｐｒｏ－Ｔｈｒ－Ｔｈｒ－Ａｓｎ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ
９３）配列ＩＤ番号９３：ＫＩＡＨＣＩＬＦＮＱＰＨＳＰＲ　または　Ｌｙｓ－Ｉｌｅ－Ａｌａ－Ｈｉｓ－Ｃｙｓ－Ｉｌｅ－Ｌｅｕ－Ｐｈｅ－Ａｓｎ－Ｇｌｎ－Ｐｒｏ－Ｈｉｓ－Ｓｅｒ－Ｐｒｏ－Ａｒｇ
９４）配列ＩＤ番号９４：ＳＮＳＨＳＨＰＮＰＬＫＬＨＲＲ　または　Ｓｅｒ－Ａｓｎ－Ｓｅｒ－Ｈｉｓ－Ｓｅｒ－Ｈｉｓ－Ｐｒｏ－Ａｓｎ－Ｐｒｏ－Ｌｅｕ－Ｌｙｓ－Ｌｅｕ－Ｈｉｓ－Ａｒｇ－Ａｒｇ
９５）配列ＩＤ番号９５：ＳＨＳＨＮＲＰＲＡＹＩＬＩＴＩ　または　Ｓｅｒ－Ｈｉｓ－Ｓｅｒ－Ｈｉｓ－Ａｓｎ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ａｒｇ－Ａｌａ－Ｔｙｒ－Ｉｌｅ－Ｌｅｕ－Ｉｌｅ－Ｔｈｒ－Ｉｌｅ
９６）配列ＩＤ番号９６：ＬＰＳＫＬＫＬＲＴＨＳＱＳＨＨ　または　Ｌｅｕ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｌｙｓ－Ｌｅｕ－Ｌｙｓ－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｔｈｒ－Ｈｉｓ－Ｓｅｒ－Ｇｌｎ－Ｓｅｒ－Ｈｉｓ－Ｈｉｓ
９７）配列ＩＤ番号９７：ＮＰＬＳＲＴＳＮＳＴＰＴＮＳＦＬＭＴＳＳＫＰＲ　または　Ａｓｎ－Ｐｒｏ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ａｒｇ－Ｔｈｒ－Ｓｅｒ－Ａｓｎ－Ｓｅｒ－Ｔｈｒ－Ｐｒｏ－Ｔｈｒ－Ａｓｎ－Ｓｅｒ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ｍｅｔ－Ｔｈｒ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｌｙｓ－Ｐｒｏ－Ａｒｇ
９８）配列ＩＤ番号９８：ＳＳＳＬＧＬＰＫＣＷＤＹＲＨＥ　または　Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－Ｌｅｕ－Ｐｒｏ－Ｌｙｓ－Ｃｙｓ－Ｔｒｐ－Ａｓｐ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－Ｈｉｓ－Ｇｌｕ
９９）配列ＩＤ番号９９：ＬＬＳＬＡＬＭＩＮＦＲＶＭＡＣ　または　Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－Ａｌａ－Ｌｅｕ－Ｍｅｔ－Ｉｌｅ－Ａｓｎ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｖａｌ－

Ｍｅｔ－Ａｌａ－Ｃｙｓ
１００）配列ＩＤ番号１００：ＴＦＫＱＨＩＥＬＲＱＫＩＳＩＶ　または　Ｔｈｒ－Ｐｈｅ－Ｌｙｓ－Ｇｌｎ－Ｈｉｓ－Ｉｌｅ－Ｇｌｕ－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｇｌｎ－Ｌｙｓ－Ｉｌｅ－Ｓｅｒ－Ｉｌｅ－Ｖａｌ
１０１）配列ＩＤ番号１０１：ＰＲＫＬＣＣＭＧＰＶＣＰＶＫＩ　または　Ｐｒｏ－Ａｒｇ－Ｌｙｓ－Ｌｅｕ－Ｃｙｓ－Ｃｙｓ－Ｍｅｔ－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－Ｖａｌ－Ｃｙｓ－Ｐｒｏ－Ｖａｌ－Ｌｙｓ－Ｉｌｅ
１０２）配列ＩＤ番号１０２：ＡＬＬＴＩＮＧＨＣＴＷＬＰＡＳ　または　Ａｌａ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ｔｈｒ－Ｉｌｅ－Ａｓｎ－Ｇｌｙ－Ｈｉｓ－Ｃｙｓ－Ｔｈｒ－Ｔｒｐ－Ｌｅｕ－Ｐｒｏ－Ａｌａ－Ｓｅｒ
１０３）配列ＩＤ番号１０３：ＭＦＶＦＣＬＩＬＮＲＥＫＩＫＧ　または　Ｍｅｔ－Ｐｈｅ－Ｖａｌ－Ｐｈｅ－Ｃｙｓ－Ｌｅｕ－Ｉｌｅ－Ｌｅｕ－Ａｓｎ－Ａｒｇ－Ｇｌｕ－Ｌｙｓ－Ｉｌｅ－Ｌｙｓ－Ｇｌｙ
１０４）配列ＩＤ番号１０４：ＧＮＳＳＦＦＬＬＳＦＦＦＳＦＱ　または　Ｇｌｙ－Ａｓｎ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｐｈｅ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｐｈｅ－Ｐｈｅ－Ｐｈｅ－Ｓｅｒ－Ｐｈｅ－Ｇｌｎ
１０５）配列ＩＤ番号１０５：ＮＣＣＱＣＦＱＣＲＴＴＥＧＹＡ　または　Ａｓｎ－Ｃｙｓ－Ｃｙｓ－Ｇｌｎ－Ｃｙｓ－Ｐｈｅ－Ｇｌｎ－Ｃｙｓ－Ａｒｇ－Ｔｈｒ－Ｔｈｒ－Ｇｌｕ－Ｇｌｙ－Ｔｙｒ－Ａｌａ
１０６）配列ＩＤ番号１０６：ＶＥＣＦＹＣＬＶＤＫＡＡＦＥＣＷＷＦＹＳＦＤＴ　または　Ｖａｌ－Ｇｌｕ－Ｃｙｓ－Ｐｈｅ－Ｔｙｒ－Ｃｙｓ－Ｌｅｕ－Ｖａｌ－Ａｓｐ－Ｌｙｓ－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｐｈｅ－Ｇｌｕ－Ｃｙｓ－Ｔｒｐ－Ｔｒｐ－Ｐｈｅ－Ｔｙｒ－Ｓｅｒ－Ｐｈｅ－Ａｓｐ－Ｔｈｒ
１０７）配列ＩＤ番号１０７：ＭＥＰＨＴＶＡＱＡＧＶＰＱＨＤ　または　Ｍｅｔ－Ｇｌｕ－Ｐｒｏ－Ｈｉｓ－Ｔｈｒ－Ｖａｌ－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ａｌａ－Ｇｌｙ－Ｖａｌ－Ｐｒｏ－Ｇｌｎ－Ｈｉｓ－Ａｓｐ
１０８）配列ＩＤ番号１０８：ＬＧＳＬＱＳＬＬＰＲＦＫＲＦＳ　または　Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－Ｇｌｎ－Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ｐｒｏ－Ａｒｇ－Ｐｈｅ－Ｌｙｓ－Ａｒｇ－Ｐｈｅ－Ｓｅｒ
１０９）配列ＩＤ番号１０９：ＣＬＩＬＰＫＩＷＤＹＲＮＭＮＴ　または　Ｃｙｓ－Ｌｅｕ－Ｉｌｅ－Ｌｅｕ－Ｐｒｏ－Ｌｙｓ－Ｉｌｅ－Ｔｒｐ－Ａｓｐ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－Ａｓｎ－Ｍｅｔ－Ａｓｎ－Ｔｈｒ
１１０）配列ＩＤ番号１１０：ＡＬＩＫＲＮＲＹＴＰＥＴＧＲＫＳ　または　Ａｌａ－Ｌｅｕ－Ｉｌｅ－Ｌｙｓ－Ａｒｇ－Ａｓｎ－Ａｒｇ－Ｔｙｒ－Ｔｈｒ－Ｐｒｏ－Ｇｌｕ－Ｔｈｒ－Ｇｌｙ－Ａｒｇ－Ｌｙｓ－Ｓｅｒ
１１１）配列ＩＤ番号１１１：ＩＤＱＱＶＬＳＲＩ　または　Ｉｌｅ－Ａｓｐ－Ｇｌｎ－Ｇｌｎ－Ｖａｌ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ａｒｇ－Ｉｌｅ
１１２）配列ＩＤ番号１１２：ＫＬＥＩＫＲＣＬ　または　Ｌｙｓ－Ｌｅｕ－Ｇｌｕ－Ｉｌｅ－Ｌｙｓ－Ａｒｇ－Ｃｙｓ－Ｌｅｕ
１１３）配列ＩＤ番号１１３：ＶＬＳＲＩＫ　または　Ｖａｌ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ａｒｇ－Ｉｌｅ－Ｌｙｓ
１１４）配列ＩＤ番号１１４：ＲＩＫＬＥＩＫ　または　Ａｒｇ－Ｉｌｅ－Ｌｙｓ－Ｌｅｕ－Ｇｌｕ－Ｉｌｅ－Ｌｙｓ
１１５）配列ＩＤ番号１１５：ＶＬＳＲＩＫＬＥＩＫＲＣＬ　または　Ｖａｌ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ａｒｇ－Ｉｌｅ－Ｌｙｓ－Ｌｅｕ－Ｇｌｕ－Ｉｌｅ－Ｌｙｓ－Ａｒｇ－Ｃｙｓ－Ｌｅｕ、および
１１６）配列ＩＤ番号１１６：ＩＤＱＱＶＬＳＲＩＫＬＥＩ　または　Ｉｌｅ－Ａｓｐ－Ｇｌｎ－Ｇｌｎ－Ｖａｌ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ａｒｇ－Ｉｌｅ－Ｌｙｓ－Ｌｅｕ－Ｇｌｕ－Ｉｌｅ

また、「ＮＴＰペプチド」という表現は、配列ＩＤ番号１から１１６のアミノ酸配列を含

むことが好ましいが、これらには限定されない。

【００３６】

「フラグメント」という用語は、タンパク質またはペプチドのアミノ酸配列の連続した部分配列からなり、スプライス変異体などの天然に存在するフラグメントおよび天然に存在するインビボプロテアーゼ活性から生じるフラグメントを含むタンパク質またはポリペプチドを指す。こうしたフラグメントは、アミノ末端、カルボキシ末端、および／または内部（天然スプライシングによるなど）で、一部切除（ｔｒｕｎｃａｔｅｄ）されていてもよい。こうしたフラグメントは、アミノ末端メチオニンを伴いまたは伴わずに調製可能である。「フラグメント」という用語は、直接またはリンカーを介して連結される、共通の隣接アミノ酸配列を含む、または含まない、同じタンパク質またはペプチド由来の同一または異なる、フラグメントを含む。当業者は、本明細書に概説されたガイドラインおよび手順を用いて、過度の実験をすることなく、実施形態で使用するのに適したフラグメントを選択することができるであろう。

【００３７】

「変異体」という用語は、本明細書記載のタンパク質またはペプチドのアミノ酸配列に比較した際、１以上のアミノ酸置換、欠失、および／または挿入が存在している、タンパク質またはポリペプチドを指し、該用語には、こうして記載されるタンパク質またはペプチドの天然に存在するアレル変異体または選択的スプライシング変異体が含まれる。「変異体」という用語には、類似のまたは相同のアミノ酸あるいは似ていないアミノ酸による、ペプチド配列中の１以上のアミノ酸の置換が含まれる。どのアミノ酸を類似または相同と認定可能であるかに関する多くの基準がある（Ｇｕｎｎａｒ ｖｏｎ Ｈｅｉｊｎｅ、Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ａｎａｌｙｓｉｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ、１２３－３９頁（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ、ニューヨーク州ニューヨーク、１９８７年）。好ましい変異体には、１つ以上のアミノ酸位でのアラニン置換が含まれる。他の好ましい置換には、タンパク質の全体の正味電荷、極性、または疎水性に対してほとんどまたはまったく影響しない、保存的置換が含まれる。保存的置換を、以下の表２に示す。

【表Ａ２】

表2

保存的アミノ酸置換

塩基性:	アルギニン リジン ヒスチジン
酸性:	グルタミン酸 アスパラギン酸
非荷電極性:	グルタミン アスパラギン セリン トレオニン チロシン
非極性:	フェニルアラニン トリプトファン システイン グリシン アラニン バリン プロリン メチオニン ロイシン イソロイシン

表３は、アミノ酸置換の別のスキームを示す。

【表Ａ３】

表3

オリジナル残基	置換
Ala	gly;ser
Arg	lys
Asn	gln;his
Asp	glu
Cys	ser
Gln	asn
Glu	asp
Gly	ala;pro
His	asn;gln
Ile	eu;val
Leu	ile;val
Lys	arg;gln;glu
Met	leu;tyr;ile
Phe	met;leu;tyr
Ser	thr
Thr	ser
Trp	tyr
Tyr	trp;phe
Val	ile;leu

【００３８】

他の変異体は、より保存的でないアミノ酸置換からなることも可能であり、（ａ）例えばシートまたはらせんコンフォメーションとしての、置換領域のポリペプチド主鎖の構造、（ｂ）標的部位での分子の電荷または疎水性、あるいは（ｃ）側鎖の大きさの維持に対して、影響がより有意に異なる残基を選択することなどがある。一般的に、機能に対して、より有意な影響を有すると期待される置換は、（ａ）グリシンおよび／またはプロリンが別のアミノ酸に置換されるか、あるいは欠失されるかまたは挿入されるもの；（ｂ）親水性残基、例えばセリルまたはスレオニルが、疎水性残基、例えばロイシル、イソロイシル、フェニルアラニル、バリル、またはアラニルに対して（またはこれらによって）置換されるもの；（ｃ）システイン残基が任意の他の残基に対して（またはこれらによって）置換されるもの；（ｄ）電気的陽性側鎖を有する残基、例えばリジル、アルギニル、またはヒスチジルが、陰性電荷を有する残基、例えばグルタミルまたはアスパルチルに対して（またはこれらによって）置換されるもの；あるいは（ｅ）大きな側鎖を有する残基、例えばフェニルアラニンが、こうした側鎖を持たないもの、例えばグリシンに対して（またはこれらによって）置換されるものである。他の変異体には、新規グリコシル化部位および／またはリン酸化部位を生成するように設計されたもの、あるいは存在するグリコシル化部位および／またはリン酸化部位を欠失させるように設計されたもののいずれかが含まれる。変異体には、グリコシル化部位、タンパク質分解的切断部位および／またはシステイン残基での少なくとも１つのアミノ酸置換が含まれる。変異体にはまた、リンカーペプチド上のタンパク質またはペプチド・アミノ酸配列の前または後にさらなるアミノ酸残基を含む、タンパク質およびペプチドも含まれる。例えば、ジスルフィド結合形成によるペプチドの環化を可能にするため、ＮＴＰペプチドのアミノ末端およびカルボキシ末端両方に、システイン残基を付加することも可能である。「変異体」という用語はまた、ＮＴＰペプチドの３’端または５’端いずれかに隣接する、少なくとも１つで、そして２５まで、またはそれより多いさらなるアミノ酸を持つＮＴＰペプチドのアミノ酸配列を有するポリペプチドも含む。

【００３９】

「誘導体」という用語は、プロセシングおよび他の翻訳後修飾などの天然プロセスによるだけでなく、例えば１以上のポリエチレングリコール分子、糖、ホスフェート、および／または他のこうした分子が、野生型タンパク質またはＮＴＰペプチドに天然に付着して

いない場合に、こうした分子を付加するなどの、化学的修飾技術によって化学的に修飾されている、化学的修飾タンパク質またはポリペプチドを指す。誘導体には塩が含まれる。こうした化学的修飾は、基本的教科書に、そしてより詳細なモノグラフに、並びに多量の研究文献によく記載され、そしてこれらは当業者に周知である。同じ種類の修飾が、所定のタンパク質またはポリペプチドのいくつかの部位に同じ度合いでまたは異なる度合いで存在してもよいことが認識されるであろう。また、所定のタンパク質またはポリペプチドが、多くの種類の修飾を含有してもよい。修飾は、タンパク質またはポリペプチドのどの部位で生じることも可能であり、そうした部位には、ペプチド主鎖、アミノ酸側鎖、およびアミノ末端またはカルボキシ末端が含まれる。修飾には、例えば、アセチル化、アシル化、ＡＤＰ－リボシル化、アミド化、フラビンの共有結合、ヘム部分の共有結合、ヌクレオチドまたはヌクレオチド誘導体の共有結合、脂質または脂質誘導体の共有結合、ホスファチジルイノシトールの共有結合、架橋、環化、ジスルフィド結合形成、脱メチル化、共有架橋の形成、システィンの形成、ピログルタメートの形成、ホルミル化、ガンマ－カルボキシ化、グリコシル化、ＧＰＩアンカー形成、ヒドロキシル化、ヨード化、メチル化、ミリストイル化、酸化、タンパク質分解プロセシング、ホスホリル化、プレニル化、ラセミ化、グリコシル化、脂質付着、硫酸化、グルタミン酸残基のガンマ－カルボキシル化、ヒドロキシル化およびＡＤＰ－リボシル化、セレノイル化、硫酸化、アルギニル化などのトランスファーＲＮＡが仲介するタンパク質へのアミノ酸の付加、およびユビキチン化が含まれる。例えばＰｒｏｔｅｉｎｓ－－Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ　Ａｎｄ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，第２版，Ｔ．Ｅ．Ｃｒｅｉｇｈｔｏｎ，Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ　ａｎｄ　Ｃｏｍｐａｎｙ，ニューヨーク（１９９３年）およびＷｏｌｄ，Ｆ．，“Ｐｏｓｔｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎａｌ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎｓ：　Ｐｅｒｓｐｅｃｔｉｖｅｓ　ａｎｄ　Ｐｒｏｓｐｅｃｔｓ，”　Ｐｏｓｔｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎａｌ　Ｃｏｖａｌｅｎｔ　Ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎ　Ｏｆ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ中，１－１２頁，Ｂ．Ｃ．Ｊｏｈｎｓｏｎ監修，Ａｃａｄｅｍｉｃ　Ｐｒｅｓｓ，ニューヨーク（１９８３年）；Ｓｅｉｆｔｅｒら，Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚｙｍｏｌ．１８２：６２６－６４６（１９９０年）およびＲａｔｔａｎら，“Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ：　Ｐｏｓｔｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎａｌ　Ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎｓ　ａｎｄ　Ａｇｉｎｇ，”　Ａｎｎ．Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．６６３：４８－６２（１９９２年）を参照されたい。「誘導体」という用語には、分枝する、あるいは分枝して環状に、または分枝せずに環状になる、タンパク質またはポリペプチドを生じる化学的修飾が含まれる。環状、分枝および分枝環状タンパク質またはポリペプチドは、翻訳後天然プロセスから生じる可能性があり、そしてまた、完全に合成的な方法で作成することも可能である。

【００４０】

「相同体」という用語は、２つのポリペプチドのアミノ酸の位における類似性を比較するのに一般的に用いられる標準法によって決定されるように、ＮＴＰペプチドのアミノ酸配列と少なくとも６０％同一であるタンパク質を指す。２つのタンパク質の間の類似性または同一性の度合いは、限定されるわけではないが、Ｃｏｍｐｕｔａｔｉｏｎａｌ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｌｅｓｋ，Ａ．Ｍ．監修，Ｏｘｆｏｒｄ　Ｕｎｖｅｒｓｉｔｙ　Ｐｒｅｓｓ，ニューヨーク，１９８８年；Ｂｉｏｃｏｍｐｕｔｉｎｇ：　Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ　ａｎｄ　Ｇｅｎｏｍｅ　Ｐｒｏｊｅｃｔｓ，Ｓｍｉｔｈ，Ｄ．Ｗ．監修，Ａｃａｄｅｍｉｃ　Ｐｒｅｓｓ，ニューヨーク，１９９３年；Ｃｏｍｐｕｔｅｒ　Ａｎａｌｙｓｉｓ　ｏｆ　Ｓｅｑｕｅｎｃｅ　Ｄａｔａ，第Ｉ部，Ｇｒｉｆｆｉｎ，Ａ．Ｍ．，ａｎｄ　Ｇｒｉｆｆｉｎ，Ｈ．Ｇ．監修，Ｈｕｍａｎａ　Ｐｒｅｓｓ，ニュージャージー州，１９９４年；Ｓｅｑｕｅｎｃｅ　Ａｎａｌｙｓｉｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ，ｖｏｎ　Ｈｅｉｎｊｅ，Ｇ．，Ａｃａｄｅｍｉｃ　Ｐｒｅｓｓ，１９８７年；Ｓｅｑｕｅｎｃｅ　Ａｎａｌｙｓｉｓ　Ｐｒｉｍｅｒ，Ｇｒｉｂｓｋｏｖ，Ｍ．ａｎｄ　Ｄｅｖｅｒｅｕｘ，Ｊ．監修，Ｍ　Ｓｔｏｃｋｔｏｎ　Ｐｒｅｓｓ，ニューヨーク，１９９１年；ならびにＣａｒｉｌｌｏ　Ｈ．ａｎｄ　Ｌｉｐｍａｎ，Ｄ．

，ＳＩＡＭ，Ｊ．Ａｐｐｌｉｅｄ Ｍａｔｈ．，４８：１０７３（１９８８年）に記載されるものを含む、既知の方法によって、容易に計算可能である。同一性を決定する好ましい方法は、試験する配列間で最大のマッチを生じさせるように設計される。同一性および類似性を決定する方法は、公的に利用可能なコンピュータプログラムに体系化されている。

【００４１】

２つの配列間の同一性および類似性を決定する際に有用な好ましいコンピュータプログラム法には、限定されるわけではないが、ＧＣＧプログラムパッケージ（Ｄｅｖｅｒｅｕｘ，Ｊ．ら，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，１２（１）：３８７（１９８４））、ＢＬＡＳＴＰ、ＢＬＡＳＴＮ、およびＦＡＳＴＡ、Ａｔｓｃｈｕｌ，Ｓ．Ｆ．ら，Ｊ．Ｍｏｌｅｃ．Ｂｉｏｌ．，２１５：４０３－４１０（１９９０）が含まれる。ＢＬＡＳＴ Ｘプログラムは、ＮＣＢＩおよび他の供給源から公的に入手可能である（ＢＬＡＳＴ Ｍａｎｕａｌ，Ａｌｔｓｃｈｕｌ，Ｓ．ら，ＮＣＢＩ ＮＬＭ ＮＩＨ Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．２０８９４；Ａｌｔｓｃｈｕｌ，Ｓ．ら，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，２１５：４０３－４１０（１９９０年））。例えば、ＧＡＰ（ウィスコンシン大学遺伝子コンピュータグループ、ウィスコンシン州マディソン）などのコンピュータアルゴリズムを用いて、配列同一性パーセントを決定しようとする２つのタンパク質またはポリペプチドを、各々のアミノ酸が最適にマッチするように、並列させる（アルゴリズムに決定されるような「マッチしたスパン」）。

【００４２】

ギャップオープニングペナルティ（平均対角の３倍として計算；「平均対角」は、用いる比較マトリックスの対角の平均であり；「対角」は、特定の比較マトリックスによる、各完全アミノ酸マッチに割り当てられたスコアまたは数字である）およびギャップ伸長ペナルティ（通常、ギャップオープニングペナルティの１／１０）、ならびにＰＡＭ２５０またはＢＬＯＳＵＭ６２などの比較マトリックスを、アルゴリズムと組み合わせて用いる。標準比較マトリックス（ＰＡＭ２５０比較マトリックスに関しては、Ｄａｙｈｏｆｆら：Ａｔｌａｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，ｖｏｌ．５，ｓｕｐｐ．３を参照されたい；ＢＬＯＳＵＭ６２比較マトリックスに関しては、Ｈｅｎｉｋｏｆｆら，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ ＵＳＡ，８９：１０９１５－１０９１９を参照されたい）もまた、アルゴリズムに使用可能である。次いで、アルゴリズムによってパーセント同一性が計算される。相同体は、場合によって、対応するタンパク質またはペプチドと比較した際、典型的には、１以上のアミノ酸置換、欠失、および／または挿入を有するであろう。

【００４３】

「融合タンパク質」という用語は、一つ以上のペプチドが、抗体、またはＦ．ｓｕｂ．ａｂフラグメントまたは短鎖Ｆｖのような抗体フラグメントなどの（これに制限されるわけではない）タンパク質に組換え融合しているまたは（共有結合および非共有結合を含めた）化学的に複合している（ｃｏｎｊｕｇａｔｅｄ）タンパク質を意味する。「融合タンパク質」という用語は、更に、ペプチドの多量体（すなわち、二量体、三量体、四量体およびそれより多い多量体）を意味する。このような多量体は、一つのペプチドを含むホモマー多量体；二つ以上のペプチドを含むヘテロマー多量体；および少なくとも一つのペプチドおよび少なくとも一つの他のタンパク質を含むヘテロマー多量体を含む。このような多量体は、疎水性、親水性、イオン性および／または共有結合の会合、結合またはリンクの結果であってもよく、リンカー分子を用いた架橋結合によって形成されてもよく、または間接的に、例えば、リポソーム形成によって連結されていてもよい。

【００４４】

「ペプチド模倣体（ｍｉｍｅｔｉｃ）」または「模倣体」という用語は、ペプチドまたはタンパク質の生物学的活性を模倣するが、もはや化学的性質はペプチド性でない、すなわちもはやペプチド結合（すなわちアミノ酸間のアミド結合）をまったく含有しない、生物学的活性化合物を指す。本明細書において、ペプチド模倣体という用語は、より広い意

味で用いられ、事実上、もはや完全にペプチド性でない分子、例えば偽ペプチド、半ペプチドおよびペプトイドなどが含まれる。この、より広い意味でのペプチド模倣体の例（ペプチドの一部が、ペプチド結合を欠く構造と交換されている場合）を以下に記載する。完全な非ペプチドであれ、また部分的な非ペプチドであれ、本発明の実施形態のペプチド模倣体は、そのペプチド模倣体の基となるペプチドの活性基の三次元配置を緊密に真似る、反応性化学部分の空間的配置を提供する。活性部位の幾何学的形状がこのように類似である結果、ペプチド模倣体は、ペプチドの生物学的活性に似た、生物学的系に対する影響を有する。

【００４５】

本発明の実施形態のペプチド模倣体は、好ましくは、三次元形状および生物学的活性両方において、本明細書記載のペプチドに実質的に類似である。当該技術分野に知られるペプチドを構造的に修飾してペプチド模倣体を生成する方法の例には、Ｄ－アミノ酸残基構造を導く、主鎖キラル中心の反転が含まれ、Ｄ－アミノ酸残基構造は、特にＮ末端で、不都合に影響を及ぼす活性を伴わずに、タンパク質分解的分解に対して、増進した安定性を導く。この例は、論文“Ｔｒｉｔｒｉａｔｅｄ Ｄ－ａｌａ１－Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｔ Ｂｉｎｄｉｎｇ”, Ｓｍｉｔｈ Ｃ．Ｓ．ら, Ｄｒｕｇ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ Ｒｅｓ．, １５, ３７１－３７９頁（１９８８年）に記載される。第二の方法は、ＮからＣの鎖間イミドおよびラクタムなどの、安定性のための環状構造の改変である（Ｅｄｅら, Ｓｍｉｔｈ ａｎｄ Ｒｉｖｉｅｒ（監修）“Ｐｅｐｔｉｄｅｓ： Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｂｉｏｌｏｇｙ”, Ｅｓｃｏｍ, Ｌｅｉｄｅｎ（１９９１年）中, ２６８－２７０頁）。これの一例は、Ｇｏｌｄｓｔｅｉｎ, Ｇ．らによる米国特許第４，４５７，４８９号（１９８５年）に開示されているようなコンフォメーション的に制約されたチモペンチン様化合物に示されている。前記特許の開示内容は引用によってその全体を本明細書に援用する。第三の方法は、ペプチド内のペプチド結合を、タンパク質分解に耐性を与える偽ペプチド結合によって置換することである。

【００４６】

ペプチド構造および生物学的活性に概して影響を与えない、いくつかの偽ペプチド結合が記載されている。このアプローチの１つの例は、逆反転（ｒｅｔｒｏ－ｉｎｖｅｒｓｏ）偽ペプチド結合で置換することである（“Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌｌｙ ａｃｔｉｖｅ ｒｅｔｒｏｉｎｖｅｒｓｏ ａｎａｌｏｇｕｅｓ ｏｆ ｔｈｙｍｏｐｅｎｔｉｎ”, Ｓｉｓｔｏ Ａ．ら, Ｒｉｖｉｅｒ, Ｊ．Ｅ． ａｎｄ Ｍａｒｓｈａｌｌ, Ｇ．Ｒ．（監修）“Ｐｅｐｔｉｄｅｓ, Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ, Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ａｎｄ Ｂｉｏｌｏｇｙ”, Ｅｓｃｏｍ, Ｌｅｉｄｅｎ（１９９０年）中, ７２２－７７３頁, およびＤａｌｐｏｚｚｏら（１９９３年）, Ｉｎｔ．Ｊ．Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｒｅｓ．, ４１：５６１－５６６、本明細書に援用される）。この修飾に従って、ペプチドのアミノ酸配列は、１つ以上のペプチド結合が、逆反転偽ペプチド結合と交換されていることを除いて、上述のペプチドの配列と同一であってもよい。好ましくは、最もＮ末端のペプチド結合が置換されており、これはこうした置換が、Ｎ末端に作用するエキソペプチダーゼによるタンパク質分解に対して、耐性を与えるであろうためである。アミノ酸の化学基を類似構造の他の化学基で置換することによってさらに修飾することもできる。生物学的活性をまったく損失させないか、またはほとんど損失させずに、酵素的切断に対する安定性を増進させることが知られる、別の適切な偽ペプチド結合は、還元アイソスター偽ペプチド結合である（Ｃｏｕｄｅｒら（１９９３年）, Ｉｎｔ．Ｊ．Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｒｅｓ．, ４１：１８１－１８４、本明細書にその全体が援用される）。

【００４７】

したがって、これらのペプチドのアミノ酸配列は、１つ以上のペプチド結合が、アイソスター偽ペプチド結合によって交換されていることを除いて、ペプチドの配列と同一であることも可能である。好ましくは、最もＮ末端のペプチド結合が置換されており、これはこうした置換が、Ｎ末端に作用するエキソペプチダーゼによるタンパク質分解に対して、

耐性を与えるであろうためである。１つ以上の還元アイソスター偽ペプチド結合を持つペプチドの合成が当該技術分野に知られる（Ｃｏｕｄｅｒら（１９９３年）、上記引用）。他の例は、ケトメチレンまたはメチルスルフィド結合の導入によるペプチド結合の置換などである。

【００４８】

本明細書記載のペプチドのペプトイド誘導体は、生物学的活性に重要な構造的決定基を保持するが、ペプチド結合が取り除かれ、それによってタンパク質分解に対する耐性が与えられた、別の種類のペプチド模倣体に相当する（Ｓｉｍｏｎら，１９９２年，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８９：９３６７－９３７１、本明細書にその全体が援用される）。ペプトイドは、Ｎ－置換グリシンのオリゴマーである。いくつかのＮ－アルキル基が記載されており、各々は天然アミノ酸の側鎖に対応する（Ｓｉｍｏｎら（１９９２年）、上記引用）。ペプチドのアミノ酸のいくつかまたは全てを、交換されるアミノ酸に対応するＮ－置換グリシンと交換することが可能である。

【００４９】

「ペプチド模倣体」または「模倣体」という用語にはまた、以下に定義するような、逆Ｄペプチドおよび鏡像異性体も含まれる。

【００５０】

「逆Ｄペプチド」という用語は、ペプチドのＬ－アミノ酸配列に比較した際、逆の順に配置されたＤ－アミノ酸からなる、生物学的活性タンパク質またはペプチドを指す。したがって、Ｌ－アミノ酸ペプチドのカルボキシ末端残基は、Ｄ－アミノ酸ペプチドのアミノ末端になるなどである。例えば、ペプチドＥＴＥＳＨ（配列ＩＤ番号：１１７）は、$H_dS_dE_dT_dE_d$になり、ここで、E_d、H_d、S_d、およびT_dは、それぞれ、Ｌ－アミノ酸、Ｅ、Ｈ、Ｓ、およびＴに対応するＤ－アミノ酸である。

【００５１】

「鏡像異性体」という用語は、あるペプチドのアミノ酸配列中の一つ以上のＬ－アミノ酸残基が、対応するＤ－アミノ酸残基で置き換えられている生物学的に活性なタンパク質またはペプチドを意味する。

【００５２】

本明細書中で用いられる「組成物」は、挙げられたペプチドまたはアミノ酸配列、および場合によっては付加的な活性剤を含有するいずれかの組成物を広く意味する。その組成物は、乾燥配合物、水溶液または滅菌組成物を含むことができる。ペプチドを含む組成物は、ハイブリダイゼーションプローブとして用いることができる。それらプローブは、凍結乾燥された形で貯蔵することができ、また、炭水化物などの安定剤と会合させることができる。ハイブリダイゼーションの場合、プローブは、塩類、例えば、ＮａＣｌ；界面活性剤、例えば、硫酸ドデシルナトリウム（ＳＤＳ）；および他の成分、例えば、デンハート溶液、脱脂乳、サケ精子ＤＮＡ等を含有する水溶液中に配置することができる。

【００５３】

付加的な活性剤がＮＴＰペプチドとともに使用される別の実施形態では、「活性剤」という表現は、不要な細胞増殖物および／または組織増殖物を除去することができる任意の薬剤を示すために使用される。適切な活性剤には、（ｉ）抗癌活性剤（アルキル化剤、トポイソメラーゼＩ阻害剤、トポイソメラーゼＩＩ阻害剤、ＲＮＡ／ＤＮＡ代謝拮抗剤、および抗有糸分裂剤など）、（ｉｉ）良性成長物を治療するための活性剤、例えば、抗ニキビおよび抗疣贅活性剤、（ｉｉｉ）抗アンドロゲン化合物（酢酸シプロテロン（１α，２β－メチレン－６－クロロ－１７α－アセトキシ－６－デヒドロプロゲステロン）タモキシフェン、アロマターゼ阻害剤）、（ｉｖ）アルファ１－アドレナリン受容体遮断薬（タムスロシン、テラゾシン、ドキサゾシン、プラゾシン、ブナゾシン、インドラミン、アルフゾシン、シロドシン）、（ｖ）５α－レダクターゼ阻害剤（フィナステリド、デュタステリド）、（ｖｉ）ホスホジエステラーゼ５型（ＰＤＥ５）阻害剤（タダラフィル）およびそれらの組み合わせ、が含まれ得るが、これらに限定されない。

【００５４】

本発明の実施形態は、ＢＰＨに関連する症状の悪化もしくは進行を改善もしくは予防する、および／または当該症状が悪化するもしくは緩和しない状態を改善もしくは予防する方法に関し、当該方法は、単独で、または少なくとも１つの付加的な活性剤と組み合わせて、ＮＴＰペプチドを含む組成物をそれを必要とする哺乳動物に治療有効量だけ投与することを含む。ＢＰＨの症状が悪化するもしくは進行する、または当該症状が悪化するもしくは緩和しない状態を伴う哺乳動物は、ＩＰＳＳスコアが経時的に増加するか、またはＩＰＳＳスコアが経時的に改善しない（すなわち、減少しない）哺乳動物であることが、当業者には理解されよう。当業者は、周知の業界標準の規格を使用して、ＩＰＳＳスコアを決定する方法を知っており、理解している。

【００５５】

国際前立腺症状スコア（Ｉ－ＰＳＳ）は、排尿症状に関する７つの質問と生活の質に関する１つの質問に対する回答に基づく。排尿症状に関する各質問において、患者は、特定の症状の漸進的重症度を示す６つの回答から１つを選択することができる。これらの回答には０から５の点数が割り当てられている。よって合計スコアは０点から３５点まで（無症状から強い症状まで）の間となる。質問は以下の排尿症状に関する。

症状に関する質問

１　残尿感

２　頻尿

３　尿線途絶

４　尿意切迫感

５　尿勢低下

６　腹圧排尿

７　夜間頻尿

質問８は、患者自身が認識している生活の質に関する。

【００５６】

ＩＰＳＳの最初の７つの質問は、アメリカ泌尿器科学会（ＡＵＡ）症状指数に記載された質問と同一であり、ＡＵＡ症状指数においては現在以下のように症状を分類している。

軽度　（症状スコアが７以下）

中程度（症状スコア８以上１９以下）

重度　（症状スコア２０以上３５以下）

国際科学委員会（ＳＣＩ）は、世界保健機関（ＷＨＯ）および国際癌予防連合（ＵＩＣＣ）の支持の下、生活の質を評価するための単一の質問を専ら使用することを推奨している。この質問に対する回答は、「うれしい」から「ひどい」まで、点数にして０点から６点までである。この単一の質問で良性前立腺肥大症（ＢＰＨ）の症状や生活の質の世界的な影響をとらえられるかどうかはわからないが、それは医師と患者の会話の貴重な出発点として役立つかもしれない。

【００５７】

ＢＰＨを患っているすべての哺乳動物でＢＰＨに関連する症状が悪化するもしくは進行する、又は悪化するもしくは緩和しない状態が生じているわけではない。言い換えれば、ＢＰＨを患う哺乳類は、たとえ彼らがその疾患に苦しみ続けていても、経時的に彼らのＩＰＳＳスコアが増加しないこともあり得る。同様に、ＢＰＨを患う哺乳類は、経時的にＩＰＳＳスコアが劇的に増加することもある。本明細書に記載の実施形態は、経時的なＩＰＳＳの増加によって、または経時的にＩＰＳＳが目に見えて減少しないことによって示される、ＢＰＨの症状が悪化もしくは進行しやすい、または当該症状が悪化するもしくは緩和しない状態が発生しやすいＢＰＨを患う哺乳動物を治療することを含み得る。他の実施形態において、治療される哺乳動物は、ＢＰＨに罹患しているか又は罹患しやすい哺乳動物である。他の実施形態において、治療される哺乳動物は、ＢＰＨと診断され、現在、タムスロシン、テラゾシン、ドキサゾシンなどのアルファ遮断薬、またはフィナステリド、デュタステリドなどの５－アルファレダクターゼ阻害剤、またはタダラフィルなどのホスホジエステラーゼ５型阻害剤（ＰＤＥ５阻害剤）を用いて治療されている哺乳動物である

。別の実施形態では、組成物は２回以上投与される。

【００５８】

細胞死を引き起こすのに有効な薬剤であることが判明したＮＴＰペプチド由来の他のペプチド配列もまた、本明細書に記載のＮＴＰペプチドと組み合わせて付加的な活性剤として使用することができる。当業者は、本明細書中に提供されるガイドラインを使用して、他の有効なペプチド配列を同定するために、そのタンパク質のアミノ酸配列全体にわたる有効なペプチドのフラグメントを過度の実験なしに合成することができる。

【００５９】

本発明者は、ＢＰＨを治療するための臨床試験を実施する際に、ＮＴＰペプチドを単独でまたは他の活性剤と組み合わせて投与すると、ＩＰＳＳの増加によって計測されるＢＰＨの症状の進行または悪化を劇的に低減し、ＢＰＨの症状が悪化するまたは緩和しない状態を劇的に低減することを予想外に発見した。本発明者は、ＮＴＰペプチドを単独でまたは他の活性剤と組み合わせて投与した場合、ＩＰＳＳの増加を示す哺乳動物の割合が、対照を投与した哺乳動物と比較して劇的に減少することを発見した。本発明者は、臨床試験中に、ＩＰＳＳの増加を示しＮＴＰペプチドを単独でまたは他の活性剤と組み合わせて投与した哺乳動物の割合が、対照を投与されたＩＰＳＳの増加を示す哺乳動物の割合と比較して約１０％を超えて減少したことを発見した。例えば、対照を投与され、なおＢＰＨの症状の悪化または進行を示した哺乳動物の割合が約５０％である場合、ＮＴＰペプチドを単独でまたは他の活性剤と組み合わせて投与され、なおＢＰＨの症状の悪化または進行を示した哺乳動物の割合は４５％未満であり、したがってＢＰＨの症状の悪化または進行の少なくとも約１０％の改善または予防がもたらされたことになる。いくつかの実施形態では、ＮＴＰペプチドを単独でまたは他の活性剤と組み合わせて投与することでもたらされたＢＰＨの症状の悪化または進行の改善または予防は、少なくとも約１５％、少なくとも約１８％、少なくとも約２３％、少なくとも約２７％、少なくとも約３５％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、もしくは最大約１００％、または約１０％から約７０％、約２０％から約６５％、約３０％から約６０％、もしくは約３５％から約６０％の範囲内である。他の実施形態では、ＮＴＰペプチドを単独でまたは他の活性剤と組み合わせて投与することでもたらされたＢＰＨの症状が悪化するまたは緩和しない状態の改善または予防は、少なくとも約２３％、少なくとも約２７％、少なくとも約３５％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、もしくは最大約１００％、または約１０％から約８０％、約２０％から約７５％、もしくは約２５％から約７０％の範囲内である。

【００６０】

本発明の組成物を用いて治療した患者については、ＩＰＳＳにおいて悪化するまたは緩和しない状態を示す患者の割合が劇的に減少した。対照を投与した場合、患者が示したＩＰＳＳにおける悪化は約２０％から約５０％、または約２１％であり、患者が示したＩＰＳＳにおける悪化するまたは緩和しない状態は約４０％から約７５％、または約５０％であった。実施形態の方法は、ＩＰＳＳにおける悪化するまたは緩和しない状態を示す患者の割合を低下させ得る。一実施形態では、本明細書に記載の組成物を投与すると、ＩＰＳＳにおける悪化を示す患者の割合が約０％（完全予防）から約２５％、または約２．５％から２０％、または約５％から１５％、または約０％から約２５％の間の任意の値または範囲となる。他の実施形態では、本明細書に記載の組成物を投与すると、ＩＰＳＳにおける悪化するまたは緩和しない状態を示す患者の割合が約０％（完全予防）から約４０％、または約１０％から４０％、または約１５％から３６％、または約０％から約４０％の間の任意の値または範囲となる。

【００６１】

本発明の実施形態は、ＢＰＨを招く可能性のある状態に罹患した哺乳動物、及び／又は悪化もしくは進行しやすい哺乳動物、またはＢＰＨの症状が悪化するもくしは緩和しない状態が発生しやすい哺乳動物を治療する方法を含み、当該方法は、ＮＴＰペプチドを単独で、または付加的な活性剤の投与と組み合わせて、哺乳動物に１回または２回以上投与す

ることを含む。この方法には、ＮＴＰ－ペプチドを筋肉内に、経口的に、静脈内に、腹腔内に、大脳内に（柔組織内に）、脳室内に、病巣内に、眼内に、動脈内に、髄腔内に、腫瘍内に、鼻腔内に、局所的に、経皮的に、皮下に、または皮内に、単独で、または担体に複合された形で投与することが含まれるが、これらには限定されない。好ましいＮＴＰペプチドは以下のうちの１つ以上を含む。

配列ＩＤ番号６６：ＩＤＱＱＶＬＳＲＩＫＬＥＩＫＲＣＬ　Ｉｌｅ－Ａｓｐ－Ｇｌｎ－Ｇｌｎ－Ｖａｌ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ａｒｇ－Ｉｌｅ－Ｌｙｓ－Ｌｅｕ－　Ｇｌｕ－Ｉｌｅ－Ｌｙｓ－Ａｒｇ－Ｃｙｓ－Ｌｅｕ

配列ＩＤ番号１１１：ＩＤＱＱＶＬＳＲＩ　Ｉｌｅ－Ａｓｐ－Ｇｌｎ－Ｇｌｎ－Ｖａｌ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ａｒｇ－Ｉｌｅ

配列ＩＤ番号１１５：ＶＬＳＲＩＫＬＥＩＫＲＣＬ　Ｖａｌ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ａｒｇ－Ｉｌｅ－Ｌｙｓ－Ｌｅｕ－Ｇｌｕ－Ｉｌｅ－Ｌｙｓ－Ａｒｇ－Ｃｙｓ－Ｌｅｕ

配列ＩＤ番号１１６：ＩＤＱＱＶＬＳＲＩＫＬＥＩ　Ｉｌｅ－Ａｓｐ－Ｇｌｎ－Ｇｌｎ－Ｖａｌ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ａｒｇ－Ｉｌｅ－Ｌｙｓ－Ｌｅｕ－Ｇｌｕ－Ｉｌｅ

【００６２】

いかなる哺乳動物も本発明の使用により利益を得ることができる。哺乳動物には、ヒト、マウス、ウサギ、イヌ、ヒツジおよび他の家畜、さらには獣医師、動物園の飼育係、野生動物保護作業員によって治療されたまたは治療可能な任意の哺乳動物が含まれる。好ましい哺乳動物は、ヒト、ヒツジ、およびイヌである。本明細書の記載を通して、哺乳動物および患者の語は互換的に使用される。

【００６３】

当業者には、上記ＮＴＰペプチドの他のより小さなフラグメントを、これらのペプチドが同じ又は類似の生物活性を有するように選択しうることは明白であろう。当業者は、ＮＴＰペプチドの他のフラグメントも、これらのペプチドが同じ又は類似の生物活性を有するように選択することができる。本発明のＮＴＰペプチドはこれらの他のフラグメントも包含する。一般に、本発明のペプチドは少なくとも４つのアミノ酸、好ましくは少なくとも５つのアミノ酸、更に好ましくは少なくとも６つのアミノ酸を有する。

【００６４】

また、本発明の実施形態は、２つ以上のＮＴＰペプチドを連結してなるＮＴＰペプチドを含む組成物を付加的な活性剤とともに投与することを含む、急性尿閉の発生を防止または低減させる方法を包含する。１つのＮＴＰペプチドが所望の生物活性を有する限り、２つのそのようなＮＴＰペプチドも、所望の生物活性を有することになろう。

【００６５】

本発明の実施形態に包含されるＮＴＰペプチド、並びにそれらのフラグメント、変異体、誘導体、相同体、融合タンパク質、及び模倣体は、当業者に公知の方法を用いて製造できる。例えば、組換えＤＮＡ技術、タンパク質合成、及び天然のペプチド、タンパク質、ＡＤ７ｃ－ＮＴＰタンパク質、並びにそれらのフラグメント、変異体、誘導体、及び相同体の単離などの方法を用いることができる。

【００６６】

ＮＴＰペプチド、並びにそれらのフラグメント、変異体、誘導体、相同体、融合タンパク質、及び模倣体は、当業者に公知の方法を用いて他のペプチド、タンパク質、並びにそれらのフラグメント、変異体、誘導体、及び相同体から製造することができる。そのような方法は、ペプチドまたはタンパク質を切断して所望のＮＴＰペプチドにするプロテアーゼの使用を含むが、それに限定されない。

【００６７】

ＮＴＰペプチドは、周知の組換えＤＮＡ技術による方法を用いて製造できる。例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋら、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ（分子クローニング：実験室マニュアル）、Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｐｒｅｓｓ，コールドスプリングハーバー、ニューヨーク及び／又はＡｕｓｕｂｅｌら編、Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｍ

ｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ（分子生物学におけるカレントプロトコル），Ｇｒｅｅｎ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ Ｉｎｃ．及びＷｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ、ニューヨークに記載されているような方法である。

【００６８】

ＮＴＰペプチドをコードする遺伝子又はｃＤＮＡは、例えばゲノム又はｃＤＮＡライブラリーをスクリーニングすることによって、又はＰＣＲ増幅によって得ることができる。ライブラリーのスクリーニングに有用なプローブ又はプライマーは、例えば他のペプチド又はタンパク質に見出される保存モチーフなどの、同じ又は関連ファミリーの遺伝子由来の他の公知遺伝子又は遺伝子フラグメントに関する配列情報に基づいて生成することができる。また、ＮＴＰペプチドをコードしている遺伝子が確認されている場合、その遺伝子の全部又は一部をプローブとして使用して相同遺伝子を同定することができる。該プローブ又はプライマーを使用すれば、ＮＴＰペプチドの遺伝子を発現すると考えられる様々な組織源由来のｃＤＮＡライブラリーをスクリーニングすることができる。典型的には、高度にストリンジェントな条件をスクリーニングに適用し、スクリーニングから得られる偽陽性の数を最小限にする。

【００６９】

ＮＴＰペプチドをコードする遺伝子を作製する別の手段は、当業者に周知の、例えばＥｎｇｅｌｓらが Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔｌ．Ｅｄ．，２８：７１６－７３４に記載している方法のような化学合成法の使用である。これらの方法に含まれるのは、とりわけ、核酸合成のためのホスホトリエステル法、ホスホロアミダイト法、およびＨ－ホスホネート法である。そのような化学合成に好適な方法は、標準的ホスホロアミダイト化学を用い、ポリマーを支持体とする合成法である。通常は、ペプチドまたはタンパク質をコードするＤＮＡは、数百ヌクレオチドの長さになるであろう。約１００ヌクレオチドを超える核酸はこれらの方法を用いるといくつかのフラグメントとして合成できる。次に該フラグメントを繋ぎ合わせれば全長のペプチド又はタンパク質が作製できる。通常、タンパク質のアミノ末端をコードするＤＮＡフラグメントはメチオニン残基をコードするＡＴＧを持つ。このメチオニンは、宿主細胞で産生されるタンパク質が該細胞から分泌されるように設計されているかどうかによって、成熟形のタンパク質又はペプチドに存在する場合と存在しない場合とがある。

【００７０】

ＮＴＰペプチドをコードする遺伝子、ｃＤＮＡ、又はそのフラグメントは、標準の連結技術を用いて適当な発現又は増幅ベクターに挿入することができる。ベクターは典型的には用いられる特定の宿主細胞で機能を発揮するように選ばれる（すなわち、ベクターは宿主細胞の機構に適合し、遺伝子の増幅及び／又は遺伝子の発現を起こすことができる）。ＮＴＰペプチドをコードする遺伝子、ｃＤＮＡ、又はそのフラグメントは、原核、酵母、昆虫（バキュロウィルス系）及び／又は真核宿主細胞で増幅／発現されうる。宿主細胞の選択は、部分的には、ＮＴＰペプチドがグリコシル化及び／又はリン酸化されるかどうかによって決まるであろう。その場合、酵母、昆虫、又は哺乳動物の宿主細胞が好ましい。

【００７１】

典型的には、いずれかの宿主細胞で使用されるベクターは、少なくとも５’フランキング配列（プロモーターとも言われる）及び他の調節エレメントも含有する。例えば、エンハンサー、複製起点エレメント、転写終結エレメント、供与及び受容スプライス部位を含有する完全イントロン配列、シグナルペプチド配列、リボソーム結合部位エレメント、ポリアデニル化配列、発現されるポリペプチドをコードする核酸を挿入するためのポリリンカー領域、及び選択マーカーエレメントなどである。これらの各エレメントは以下で説明する。場合により、ベクターはタグ配列、すなわち、タンパク質またはペプチドをコードする配列の５’または３’末端に位置するオリゴヌクレオチド分子を含有することもある。該オリゴヌクレオチド分子は、ポリＨｉｓ（例えばヘキサＨｉｓ）、またはＦＬＡＧ、ＨＡ（ヘマグルチニンインフルエンザウィルス）もしくはｍｙｃ（これらに対する抗体は市販されている）のような他のタグをコードする。このタグは、典型的には、ポリペプチ

ドの発現時にポリペプチドに融合され、タンパク質またはペプチドの宿主細胞からのアフィニティー精製の手段としての役割を果たすことができる。アフィニティー精製は、例えば、タグに対する抗体をアフィニティーマトリックスとして用いるカラムクロマトグラフィーによって達成できる。場合により、タグはその後、精製されたタンパク質又はペプチドから、ある種のペプチダーゼを用いるといった様々な手段によって除去することができる。

【００７２】

ヒト免疫グロブリンのヒンジ部とＦｃ領域は、当業者であれば、ＮＴＰペプチドのＮ末端又はＣ末端のいずれかに融合させることができる。その結果のＦｃ－融合タンパク質は、プロテインＡのアフィニティーカラムを用いて精製できる。Ｆｃはインビボで長い薬物動態半減期を示すことが知られているので、Ｆｃに融合したタンパク質は、融合していないものよりインビボでの半減期が実質的に長くなることがわかっている。また、Ｆｃ領域への融合は、一部の分子の生物活性にとって有用となりうる分子の二量体化／多量体化を可能にする。

【００７３】

５’フランキング配列は、同種（すなわち宿主細胞と同じ種／系統由来）、異種（すなわち宿主細胞の種又は系統以外の種由来）、ハイブリッド（二つ以上の供給源由来の５’フランキング配列の組合せ）、合成であっても、又は天然のタンパク質もしくはペプチド遺伝子の５’フランキング配列であってもよい。従って、５’フランキング配列の供給源は、５’フランキング配列が宿主細胞の機構の中で機能的であり、該機構によって活性化されうるならば、いずれの単細胞原核又は真核生物、いずれの脊椎又は無脊椎動物、あるいはいずれの植物であってもよい。

【００７４】

本発明のベクターに有用な５’フランキング配列は、当該技術分野で周知のいくつかの方法のいずれかから得ることができる。典型的には、本発明で有用な、タンパク質又はペプチド遺伝子のフランキング配列以外の５’フランキング配列は、マッピング及び／又は制限エンドヌクレアーゼ消化によって予め確認されているであろうから、適当な制限エンドヌクレアーゼを用いて適当な組織源から単離することができる。場合によっては、５’フランキング配列の全ヌクレオチド配列がわかっていることもある。ここでは、５’フランキング配列は、核酸合成又はクローニングについて前述した方法を用いて合成されうる。５’フランキング配列のすべて又は一部のみがわかっている場合、５’フランキング配列は、ＰＣＲを用いて及び／又は適切なオリゴヌクレオチド及び／又は同種又は別種由来の５’フランキング配列のフラグメントを用いてゲノムライブラリーをスクリーニングすることによって得ることができる。

【００７５】

５’フランキング配列が不明の場合、５’フランキング配列を含有するＤＮＡのフラグメントを、例えばコード配列又は別の遺伝子までも含有していると思われる大きなＤＮＡフラグメントから単離すればよい。単離は、適切なＤＮＡフラグメントを単離するために注意深く選んだ一つ以上の酵素を用いて、制限エンドヌクレアーゼ消化によって達成できる。消化後、所望のフラグメントは、アガロースゲル精製、Ｑｉａｇｅｎ（登録商標）カラム又は当業者に公知の他の方法によって単離できる。この目的を達成するための適切な酵素の選択は当業者には容易にわかるであろう。

【００７６】

複製起点エレメントは、典型的には市販されている原核発現ベクターの一部であり、宿主細胞におけるベクターの増幅に役割を果たす。ベクターをある複製数に増幅することは、場合によってはタンパク質又はペプチドの最適発現のために重要であり得る。選択したベクターが複製起点部位を含有していなければ、公知配列に基づいて化学的に合成し、ベクターに連結すればよい。転写終結エレメントは、典型的にはタンパク質又はペプチドをコードする配列の３’末端に位置し、タンパク質又はペプチドの転写を終結させる役割を果たしている。通常、原核細胞中の転写終結エレメントは、ポリＴ配列の前のＧ－Ｃに富

むフラグメントである。エレメントは、ライブラリーからクローン化しても、ベクターの一部として市販品を購入してもよいが、前述のような核酸合成法を用いて容易に合成することもできる。

【００７７】

選択マーカー遺伝子エレメントは、選択的培地で成長した宿主細胞の生存及び成長に必要なタンパク質をコードする。典型的な選択マーカー遺伝子は、（ａ）原核宿主細胞に抗生物質又は他の毒素、例えばアンピシリン、テトラサイクリン、又はカナマイシンに対する耐性を付与する、（ｂ）細胞の栄養要求性欠乏を補完する、又は（ｃ）複合培地からは得られない重要な栄養素を供給する、タンパク質をコードする。好適な選択マーカーは、カナマイシン耐性遺伝子、アンピシリン耐性遺伝子、及びテトラサイクリン耐性遺伝子である。

【００７８】

一般的にシャイン・ダルガーノ配列（原核生物）又はコザック配列（真核生物）と呼ばれているリボソーム結合エレメントは、通常ｍＲＮＡの翻訳開始に必要である。該エレメントは典型的には、プロモーターの３’側、及び合成されるタンパク質又はペプチドのコード配列の５’側に位置する。シャイン・ダルガーノ配列は多様であるが、典型的にはポリプリン（すなわちＡ－Ｇの含有量が高い）である。多くのシャイン・ダルガーノ配列は同定されており、それぞれは上記の方法を用いて容易に合成でき、原核ベクターに使用できる。

【００７９】

ＮＴＰペプチドが宿主細胞から分泌されるのが望ましい場合、シグナル配列を用いて、ＮＴＰペプチドを、それが合成される宿主細胞の外に出るように誘導することができる。そして、タンパク質のカルボキシ末端部分を削除し、膜に係留されないようにすればよい。典型的には、シグナル配列は、ＮＴＰペプチドの遺伝子又はｃＤＮＡのコード領域に、又はＮＴＰペプチドの遺伝子のコード領域の５’末端に直接位置する。多くのシグナル配列が同定されており、選択した宿主細胞で機能的なシグナル配列はいずれも、ＮＴＰペプチドの遺伝子又はｃＤＮＡと共に使用できる。従って、シグナル配列はＮＴＰペプチドの遺伝子又はｃＤＮＡに対して同種又は異種であってよく、ＮＴＰペプチドの遺伝子又はｃＤＮＡに対して同種又は異種であり得る。さらに、シグナル配列は前述の方法を用いて化学合成することもできる。ほとんどの場合、シグナルペプチドの存在を介しての宿主細胞からのポリペプチドの分泌は、該ポリペプチドからアミノ末端のメチオニンを除去することになるだろう。

【００８０】

多くの場合、ＮＴＰペプチドの遺伝子又はｃＤＮＡの転写は、ベクターに１個以上のイントロンが存在することによって増大しうる。このことは、ＮＴＰペプチドが真核宿主細胞、特に哺乳動物の宿主細胞で産生される場合、特にそうである。使用されるイントロンは、ＮＴＰペプチドの遺伝子内に天然に存在しうる。特に、使用される遺伝子が全長ゲノム配列又はそのフラグメントの場合はそうである。イントロンが遺伝子内に天然に存在しない場合（ほとんどのｃＤＮＡの場合）、イントロンは別の供給源から得ることができる。フランキング配列及びＮＴＰペプチドの遺伝子に関するイントロンの位置は、イントロンが有効であるように転写されなければならないので、一般的に重要である。従って、発現ベクターに挿入されたＮＴＰペプチドの遺伝子がｃＤＮＡ分子の場合、イントロンの好適な位置は、転写開始部位の３’側、及びポリＡ転写終結配列の５’側である。好ましくは、ＮＴＰペプチドのｃＤＮＡの場合、イントロン（１個又は複数個）は、ｃＤＮＡの一方の側又は他方の側（すなわち５’又は３’）に位置しているのでこのコード配列を妨害しない。任意のウィルス、原核及び真核生物（植物又は動物）などいかなる供給源のいかなるイントロンも、それが挿入される宿主細胞と適合する限り、本発明の実施に使用できる。また合成イントロンも本発明に包含される。場合により、１より多くのイントロンがベクターに使用されうる。

【００８１】

使用されるベクターに前述のエレメントの一つ以上がまだ存在していない場合、それらを個々に得てベクターに連結することができる。各エレメントを得るのに使用される方法は当業者に周知であり、また前述の方法とほぼ同等である（すなわち、ＤＮＡの合成、ライブラリースクリーニングなど）。

【００８２】

本発明の実施に使用される最終ベクターは、市販のベクターのような出発ベクターから構築されうる。そのようなベクターは、完成したベクターに包含されるべきエレメントの一部を含有することもしないこともある。出発ベクターに所望のエレメントが全く存在しない場合、各エレメントを個々にベクターに連結すればよい。その方法は、ベクターを適当な制限エンドヌクレアーゼで切断し、連結されるエレメントの末端とベクターの末端とを連結に適合するようにする。場合によっては、十分な連結を得るために、一緒に連結される末端を平滑化するのが必要なこともある。平滑化は、クレノウＤＮＡポリメラーゼ又はＴ４　ＤＮＡポリメラーゼを用い、全４種類のヌクレオチドの存在下で、（一本鎖の）「付着末端」をまず補充することによって達成される。この方法は当該技術分野では周知であり、例えばＳａｍｂｒｏｏｋら（上記）に記載されている。あるいは、ベクターに挿入される二つ以上のエレメントを最初に一緒に連結し（互いに隣接して配置されることになる場合）、それからベクターに連結することもできる。

【００８３】

ベクターを構築する別の方法は、各種エレメントのすべての連結を一つの反応混合物中で同時に実施することである。この場合、エレメントの不適切な連結や挿入のために、無意味な又は機能しない多くのベクターが生じることになろう。しかしながら、機能するベクターは、制限エンドヌクレアーゼ消化によって確認及び選択することができる。

【００８４】

本発明の実施に好適なベクターは、細菌、昆虫、及び哺乳動物の宿主細胞と適合性のあるものである。そのようなベクターは、とりわけ、ｐＣＲＩＩ、ｐＣＲ３、及びｐｃＤＮＡ３．１（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　Ｃｏｍｐａｎｙ、カリフォルニア州サンジエゴ）、ｐＢＳ　ＩＩ（Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅ　Ｃｏｍｐａｎｙ、カリフォルニア州ラ・ホーヤ）、ｐＥＴ１５ｂ（Ｎｏｖａｇｅｎ、ウィスコンシン州マディソン）、ＰＧＥＸ（Ｐｈａｒｍａｃｉａ　Ｂｉｏｔｅｃｈ、ニュージャージー州ピスカタウェイ）、ｐＥＧＦＰ－Ｎ２（Ｃｌｏｎｔｅｃｈ、カリフォルニア州パロアルト）、ｐＥＴＬ（ＢｌｕｅＢａｃＩＩ；Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）、及びｐＦａｓｔＢａｃＤｕａｌ（Ｇｉｂｃｏ／ＢＲＬ、ニューヨーク州グランドアイランド）などである。

【００８５】

ベクターが構築され、全長の又は切断されたタンパク質又はペプチドをコードする核酸分子がベクターの適正な部位に挿入された後、完成したベクターを増幅及び／又はポリペプチド発現のために適切な宿主細胞に挿入できる。宿主細胞は、原核宿主細胞（例えば大腸菌Ｅ．　ｃｏｌｉ）又は真核宿主細胞（例えば、酵母細胞、昆虫細胞、又は脊椎動物細胞）であり得る。宿主細胞は適当な条件下で培養されると、タンパク質又はペプチドを合成できるので、次にそれを培地から採集するか（宿主細胞がそれを培地に分泌する場合）、又はそれを産生している宿主細胞から直接採集すればよい（分泌されない場合）。

【００８６】

採集後、ＮＴＰペプチドは、分子ふるいクロマトグラフィー、アフィニティークロマトグラフィーなどの方法を用いて精製できる。タンパク質又はペプチドの産生にふさわしい宿主細胞の選択は、一部は、ＮＴＰペプチドがグリコシル化されるのか又はリン酸化されるのか（この場合は真核宿主細胞が好ましい）ということと、生物活性を有するＮＴＰペプチドによって生物学的に活性なタンパク質が製造されるように、宿主細胞がＮＴＰペプチドをその天然の三次構造（例えばジスルフィド結合の正しい配向など）に折りたたむことができるやり方によるであろう。ＮＴＰペプチドは、合成後、以下に記載するような適当な化学条件を用いて折りたたむことができる。適切な細胞又は細胞系は、哺乳動物細胞、例えばチャイニーズハムスター卵巣細胞（ＣＨＯ）、ヒト胎性腎（ＨＥＫ）２９３、２

９３Ｔ細胞、又は３Ｔ３細胞であろう。適切な哺乳動物宿主細胞の選択及び形質転換、培養、増幅、スクリーニング及び生成物産生、並びに精製の各方法は、当該技術分野で公知である。他の適切な哺乳動物細胞系は、サルＣＯＳ－１及びＣＯＳ－７細胞系、並びにＣＶ－１細胞系などである。哺乳動物宿主細胞の更なる例は、霊長類細胞系及び齧歯類細胞系で形質転換細胞系も含む。正常二倍体細胞、一次組織のインビトロ培養物由来の細胞株、並びに一次外植片も適切である。候補の細胞は、選択遺伝子に遺伝子型的欠陥があっても、又は優性に作用する選択遺伝子を含有していてもよい。他の適切な哺乳動物細胞系は、マウス神経芽細胞腫Ｎ２Ａ細胞、ＨｅＬａ、マウスＬ－９２９細胞、Ｓｗｉｓｓ、Ｂａｌｂ－ｃ又はＮＩＨマウス由来の３Ｔ３系、ＢＨＫ又はＨａＫハムスター細胞系などであるが、これらに限定されない。

【００８７】

本発明に適切な宿主細胞として同様に有用なのは細菌細胞である。例えば、大腸菌の様々な株（例えば、ＨＢ１０１、ＤＨ５．α．、ＤＨ１０、及びＭＣ１０６１）は、宿主細胞としてバイオテクノロジーの分野でよく知られている。様々な系統の枯草菌（Ｂ．ｓｕｂｔｉｌｉｓ）、シュードモナス属（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ｓｐｐ．）、他のバシラス属（Ｂａｃｉｌｌｕｓ ｓｐｐ．）、ストレプトミセス属（Ｓｔｒｅｐｔｏｍｙｃｅｓ ｓｐｐ．）なども本方法に使用できる。当業者に公知の多くの系統の酵母細胞も、本発明のポリペプチドの発現用宿主細胞として利用できる。

【００８８】

さらに、所望であれば、昆虫細胞系も本発明の方法に利用できる。そのような系は、例えばＫｉｔｔｓら、（Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ，１４：８１０－８１７）、Ｌｕｃｋｌｏｗ（Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．，４：５６４－５７２）及びＬｕｃｋｌｏｗら（Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．，６７：４５６６－４５７９）に記載されている。好適な昆虫細胞はＳｆ－９およびＨｉ５（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、カリフォルニア州カールズバッド）である。

【００８９】

ベクターの選択宿主細胞への挿入（形質転換又はトランスフェクションとも言われる）は、塩化カルシウム、エレクトロポレーション、マイクロインジェクション、リポフェクション、又はＤＥＡＥ－デキストラン法のような方法を用いて達成できる。選択される方法は、一部は使用される宿主細胞の種類によって決まることになろう。これらの方法及び他の適切な方法は当業者に周知であり、例えば上記Ｓａｍｂｒｏｏｋらによる文献に記載されている。

【００９０】

ベクターを含有する（すなわち形質転換又はトランスフェクトされた）宿主細胞は、当業者に周知の標準培地を用いて培養できる。培地は通常、細胞の成長と生存に必要なすべての栄養素を含有している。大腸菌の培養に適切な培地は、例えばルリアブロス（Ｌｕｒｉａ Ｂｒｏｔｈ，ＬＢ）及び／又はテリフィックブロス（Ｔｅｒｒｉｆｉｃ Ｂｒｏｔｈ，ＴＢ）である。真核細胞の培養に適切な培地は、ＲＰＭＩ １６４０、ＭＥＭ、ＤＭＥＭで、いずれも培養されている特定の細胞系の必要に応じて血清及び／又は成長因子を補充してもよい。昆虫培養に適切な培地は、必要に応じてイーストレート（ｙｅａｓｔｏｌａｔｅ）、ラクトアルブミン加水分解物（ｌａｃｔａｌｂｕｍｉｎ ｈｙｄｒｏｌｙｓａｔｅ）、及び／又はウシ胎仔血清を補充したグレース（Ｇｒａｃｅ）の培地である。典型的には、形質転換細胞のみの選択的成長に有用な抗生物質又は他の化合物をサプリメントとして培地に加える。使用される化合物は、宿主細胞が形質転換を受けたプラスミド上に存在する選択マーカーエレメントによって決定されることになろう。例えば、選択マーカーエレメントがカナマイシン耐性の場合、培地に添加される化合物はカナマイシンになる。

【００９１】

宿主細胞で産生されるＮＴＰペプチドの量は、当該技術分野で公知の標準法を用いて評価できる。そのような方法は、ウェスタンブロット分析、ＳＤＳ－ポリアクリルアミドゲ

ル電気泳動、非変性ゲル電気泳動、ＨＰＬＣ分離、質量分析、免疫沈降法、及び／又はＤＮＡ結合ゲルシフト法のような活性アッセイなどであるが、これらに限定されない。

【００９２】

タンパク質又はペプチドが宿主細胞から分泌されるように設計されている場合、大部分のタンパク質又はペプチドは細胞培養の培地に見出すことができる。このようにして製造されたタンパク質は通常アミノ末端のメチオニンを持たない。細胞から分泌されるときに除去されるからである。しかしながら、タンパク質又はペプチドが宿主細胞から分泌されない場合、細胞質及び／又は細胞核内（真核宿主細胞の場合）、又はサイトゾル内（グラム陰性菌の宿主細胞の場合）に存在することになり、アミノ末端のメチオニンを有しうる。

【００９３】

宿主細胞の細胞質及び／又は細胞核内にあるＮＴＰペプチドについては、典型的には、まず宿主細胞を機械的に又は界面活性剤で破壊し細胞内の内容物を緩衝溶液中に放出させる。その後、この溶液からＮＴＰペプチドを単離することができる。

【００９４】

溶液からのＮＴＰペプチドの精製は各種の技術を用いて達成できる。ＮＴＰペプチドが、ヘキサヒスチジン（配列ＩＤ番号１１８）（例えばペプチド／ヘキサＨｉｓ（配列ＩＤ番号１１８））又はＦＬＡＧ（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｔｃｈ、ミシガン州セントルイス）もしくはカルモジュリン結合ペプチド（Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅ、カリフォルニア州ラ・ホーヤ）のような他の小ペプチドなどのタグをカルボキシル又はアミノ末端のいずれかに含有するように合成されている場合、溶液をアフィニティーカラムに通すことによりワンステッププロセスで本質的に精製できる。アフィニティーカラムは、カラムマトリックスがタグに対して又は直接タンパク質に対して（すなわちペプチドを特異的に認識するモノクローナル抗体）高親和性を有しているカラムである。例えば、ポリヒスチジンは、ニッケル、亜鉛およびコバルトに非常に親和的かつ特異的に結合する。従って、ニッケルベースのアフィニティー樹脂（ＱｉａｇｅｎのＱＩＡｅｘｐｒｅｓｓ ｓｙｓｔｅｍまたはＩｎｖｉｔｒｏｇｅｎのＸｐｒｅｓｓ Ｓｙｓｔｅｍに使用されている）またはコバルトベースのアフィニティー樹脂（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ－ＣＬＯＮＴＥＣＨのＴａｌｏｎ ｓｙｓｔｅｍに使用されている）を採用している固定化金属イオンアフィニティークロマトグラフィーを使用すれば、ペプチド／ポリＨｉｓの精製ができる（例えば、Ａｕｓｕｂｅｌら編、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｓｅｃｔｉｏｎ １０．１１．８，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ、ニューヨーク参照）。

【００９５】

ＮＴＰペプチドがタグを結合せずに製造され、利用できる抗体もない場合、他の周知の精製法が使用できる。そのような方法は、イオン交換クロマトグラフィー、ヒドロキシアパタイトクロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマトグラフィー、分子ふるいクロマトグラフィー、ＨＰＬＣ、ゲル溶離と組み合わせた非変性ゲル電気泳動、及び分取用等電点電気泳動（Ｉｓｏｐｒｉｍｅ ｍａｃｈｉｎｅ／ｔｅｃｈｎｉｑｕｅ，Ｈｏｅｆｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）などであるが、これらに限定されない。場合により、これらの二つ以上の技術を組み合わせることで純度向上を達成できることもある。

【００９６】

ＮＴＰペプチドが主として細胞内に見出されると考えられる場合、細胞内物質（グラム陰性菌の場合の封入体も含む）は、当業者に公知の任意の標準技術を用いて宿主細胞から抽出できる。例えば、宿主細胞を、フレンチプレス、ホモジナイズ、及び／又は超音波処理とその後の遠心分離によって溶解し、ペリプラズム／細胞質の内容物を放出させればよい。ＮＴＰペプチドがサイトゾル内で封入体を形成している場合、該封入体は内側及び／又は外側の細胞膜に結合できることが多いので、主として遠心分離後のペレット物質中に見出されるであろう。次に、該ペレット物質を、両極端のｐＨで、又はアルカリ性ｐＨのジチオトレイトールもしくは酸性ｐＨのトリスカルボキシエチルホスフィンのような還元

剤の存在下、界面活性剤、グアニジン、グアニジン誘導体類、尿素、又は尿素誘導体類のようなカオトロープ剤で処理すると、封入体を放出、分断、及び可溶化することができる。次に、可溶性の形態になったＮＴＰペプチドは、ゲル電気泳動、免疫沈降法などを用いて分析できる。ＮＴＰペプチドの単離が所望であれば、単離は、以下およびＭａｒｓｔｏｎらによるＭｅｔｈ．Ｅｎｚ．，１８２：２６４－２７５に記載のような標準法を用いて達成できる。

【００９７】

場合によって、ＮＴＰペプチドが単離時に生物学的に活性でないことがありうる。ポリペプチドをその三次構造にリフォールディング又は変換し、ジスルフィド結合を生じさせる種々の方法を使用すれば、生物活性を回復させることができる。そのような方法は、可溶化ポリペプチドを、特定濃度のカオトロープの存在下、通常７を超えるｐＨに暴露することを含む。カオトロープの選択は、封入体の可溶化に使用した選択とほとんど同じであるが、通常はそれより低い濃度で、また必ずしも可溶化に使用したのと同じカオトロープでなくてもよい。ほとんどの場合、リフォールディング／酸化溶液は、還元剤又は還元剤とある特定比のその酸化形も含有し、ある特別の酸化還元（レドックス）電位を生じるであろうから、タンパク質のシステインブリッジ形成時にジスルフィドのシャッフリングが起こることが可能になる。よく使用されるレドックスカップルをいくつか挙げると、システイン／シスタミン、グルタチオン（ＧＳＨ）／ジチオビスＧＳＨ、塩化第二銅、ジチオトレイトール（ＤＴＴ）／ジチアンＤＴＴ、２－メルカプトエタノール（ｂＭＥ）／ジチオ－ｂ（ＭＥ）などである。多くの場合、リフォールディングの効率を上げるために共溶媒が必要であり、この目的のためによく使用される試薬は、グリセロール、種々の分子量のポリエチレングリコール、及びアルギニンを含む。

【００９８】

ＮＴＰペプチドの封入体が宿主細胞にあまり形成されていない場合、ＮＴＰペプチドは、主として細胞ホモジネートの遠心後の上清中に見出されうる。該ＮＴＰペプチドは、以下に記載のような方法を用いて上清から単離できる。

【００９９】

ＮＴＰペプチドの部分的又は完全単離が好ましい状況においては、精製は当業者に周知の標準法を用いて達成できる。そのような方法は、電気泳動による分離とその後のエレクトロエルーション、各種クロマトグラフィー（免疫アフィニティー、分子ふるい、及び／又はイオン交換）、及び／又は高速液体クロマトグラフィーを含むが、これらに限定されない。場合により、完全な精製のためにこれらの方法の複数を使用するのが好ましいこともある。

【０１００】

組換えＤＮＡ技術を用いるＮＴＰペプチドの製造及び精製法のほか、ＮＴＰペプチド、並びにそれらのフラグメント、変異体、相同体、融合タンパク質、ペプチド模倣体、及び誘導体は、当該技術分野で公知の技術を用いる化学合成法（例えば固相ペプチド合成）によって製造することもできる。例えば、Ｍｅｒｒｉｆｉｅｌｄら、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，８５：２１４９、Ｈｏｕｇｈｔｅｎら、Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８２：５１３２、及びＳｔｅｗａｒｔとＹｏｕｎｇ、Ｓｏｌｉｄ Ｐｈａｓｅ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ（固相ペプチド合成），Ｐｉｅｒｃｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏ．，イリノイ州ロックフォードに記載のような技術である。そのようなポリペプチドは、アミノ末端にメチオニンを持つようにも持たないようにも合成できる。化学合成されたＮＴＰペプチドは、これらの文献に記載の方法を用いて酸化され、ジスルフィド結合を形成することができる。該ＮＴＰペプチドは、組換え製造された、又は天然源から精製されたＮＴＰペプチドに匹敵する生物活性を有すると考えられるので、組換え又は天然ＮＴＰペプチドと互換的に使用できる。

【０１０１】

ＮＴＰペプチドがポリマーに連結されている化学修飾されたＮＴＰペプチド組成物も、本発明の範囲に包含される。選択されるポリマーは、ポリマーが結合しているタンパク質

が生理的環境のような水性環境中で沈殿しないように、典型的には水溶性である。選択されるポリマーは、通常１個の反応基、例えばアシル化のための活性エステル又はアルキル化のためのアルデヒドを有するように修飾されているため、本方法で提供されているように重合度が制御できる。ポリマーはいかなる分子量のものでもよく、また枝分かれしていてもいなくてもよい。ペプチドポリマーの範囲にはポリマー混合物も含まれる。

【０１０２】

場合によっては、天然のＮＴＰペプチドの核酸及び／又はアミノ酸変異体を製造するのが望ましいこともある。核酸変異体は、部位特異的突然変異誘発、ＰＣＲ増幅、又は他の適切な方法を用いて製造できる。その場合、プライマーは所望の点変異を有する（突然変異誘発技術の解説については上記Ｓａｍｂｒｏｏｋら、及び上記Ａｕｓｕｂｅｌら参照）。Ｅｎｇｅｌｓら（上記）による方法を用いる化学合成を利用してもそのような変異体が製造できる。当業者に公知の他の方法も同様に使用できる。

【０１０３】

好適な核酸変異体は、ＮＴＰペプチドの産生に使用される宿主細胞においてコドン選択に関わるヌクレオチド置換を含有するものである。そのようなコドンの最適化は、ウィスコンシン州マディソンのＧｅｎｅｔｉｃｓ Ｃｏｍｐｕｔｅｒ ＧｒｏｕｐによるＵｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ Ｐａｃｋａｇｅ Ｖｅｒｓｉｏｎ ９．０によって提供されているような、高度に発現された細菌遺伝子のコドン選択を求めるＥｃｏｈｉｇｈ．Ｃｏｄのようなコドン頻度表を組み込んだコンピュータアルゴリズムによって決定できる。他の有用なコドン頻度表は、Ｃｅｌｅｇａｎｓ＿ｈｉｇｈ．ｃｏｄ、Ｃｅｌｅｇａｎｓ＿ｌｏｗ．ｃｏｄ、Ｄｒｏｓｏｐｈｉｌａ＿ｈｉｇｈ．ｃｏｄ、Ｈｕｍａｎ＿ｈｉｇｈ．ｃｏｄ、Ｍａｉｚｅ＿ｈｉｇｈ．ｃｏｄ、およびＹｅａｓｔ＿ｈｉｇｈ．ｃｏｄを含む。他の好適な変異体は、野生型と比較して前述のように保存的アミノ酸変化（例えば、天然アミノ酸側鎖の電荷または極性が、異なるアミノ酸置換によって実質的に変化しない）をコードするもの、および／または新規のグリコシル化および／またはリン酸化部位を生じるように設計されたもの、または既存のグリコシル化および／またはリン酸化部位を削除するように設計されたものである。

【０１０４】

ＮＴＰペプチド、そのフラグメント、相同体、変異体、融合タンパク質、ペプチド模倣体、誘導体及び塩は、当業者に公知の従来のペプチド合成技術を用いて製造することもできる。これらの技術は、化学カップリング法（Ｗｕｎｓｃｈ，Ｅ：“Ｍｅｔｈｏｄｅｎ ｄｅｒ ｏｒｇａｎｉｓｃｈｅｎ Ｃｈｅｍｉｅ（有機化学の方法）”，Ｖｏｌｕｍｅ １５，Ｂａｎｄ １＋２，Ｓｙｎｔｈｅｓｅ ｖｏｎ Ｐｅｐｔｉｄｅｎ，ｔｈｉｍｅ Ｖｅｒｌａｇ，シュトゥットガルト（１９７４年）、及びＢａｒｒａｎｙ，Ｇ．；Ｍａｒｒｉｆｉｅｌｄ，Ｒ．Ｂ．：“Ｔｈｅ Ｐｅｐｔｉｄｅｓ（ペプチド）”、編者Ｅ．Ｇｒｏｓｓ，Ｊ．Ｍｅｉｅｎｈｏｆｅｒ，Ｖｏｌｕｍｅ ２，Ｃｈａｐｔｅｒ １，ｐｐ．１－２８４，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ（１９８０年）参照）、酵素カップリング法（Ｗｉｄｍｅｒ，Ｆ．Ｊｏｈａｎｓｅｎ，Ｊ．Ｔ．，Ｃａｒｌｓｂｅｒｇ Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．，Ｖｏｌ．４４，ｐｐ．３７－４６（１９７９年）；Ｋｕｌｌｍａｎｎ，Ｗ．：“Ｅｎｚｙｍａｔｉｃ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ（酵素的ペプチド合成）”，ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ Ｉｎｃ．フロリダ州ボカラトン（１９８７年）；及びＷｉｄｍｅｒ，Ｆ．，Ｊｏｈａｎｓｅｎ，Ｊ．Ｔ．“Ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ Ｐｅｐｔｉｄｅｓ ｉｎ Ｂｉｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｍｅｄｉｃｉｎｅｓ（生物学及び医学における合成ペプチド）”、編者Ａｌｉｔａｌｏ，Ｋ．，Ｐａｒｔａｎｅｎ，Ｐ．，Ｖａｔｉｅｒｉ，Ａ．，ｐｐ７９－８６，Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，アムステルダム（１９８５年）参照）、又は化学及び酵素法の組合せ（これがプロセス設計及び経済にとって好都合な場合）などである。本明細書中に提供したガイドラインを用いて、当業者は、ＮＴＰペプチドのペプチド配列を変えて、もとのまたは天然のＮＴＰペプチドと同じまたは類似の生物活性を有する相同体を製造することができる。

【０１０５】

所定のＮＴＰペプチドの模倣体を使用する方が該ペプチド自体を使用するより好都合である。一般に、ペプチド模倣体の方が天然のタンパク質およびペプチドよりも生体内利用性が高く、作用期間が長く、そして安価に製造できる。

【０１０６】

ＮＴＰペプチドのペプチド模倣体は、コンビナトリアルケミストリー技術及び当該技術分野で公知の他の技術を用いて開発できる（例えば、Ｐｒｏｃｅｅｄｉｎｇｓ ｏｆ ｔｈｅ ２０ｔｈ Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ（第２０回欧州ペプチドシンポジウム会報）、編者Ｇ．Ｊｕｎｇ，Ｅ．Ｂａｙｅｒ，ｐｐ２８９－３３６及びそれに収載されている参考文献参照）。ペプチド模倣体を製造するために当該技術分野で知られているペプチドの構造修飾法の例は、主鎖キラル中心の反転によるＤ－アミノ酸残基構造への変換などである。この構造は、活性に悪影響を及ぼすことなく特にＮ末端でのタンパク質分解に対する安定性を増大させ得る。一例が、論文“Ｔｒｉｔｉａｔｅｄ Ｄ－ａｌａ．１－Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｔ Ｂｉｎｄｉｎｇ（トリチウム化Ｄ－ａｌａ．１－ペプチドＴ結合）”，Ｓｍｉｔｈ Ｃ．Ｓ．ら，Ｄｒｕｇ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ Ｒｅｓ．，１５，３７１－３７９頁（１９８８年）に記載されている。

【０１０７】

第二の方法は、ＮからＣの鎖間イミドおよびラクタムなどの、安定性のための環状構造の改変である（Ｅｄｅら，Ｓｍｉｔｈ ａｎｄ Ｒｉｖｉｅｒ（監修）“Ｐｅｐｔｉｄｅｓ：Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｂｉｏｌｏｇｙ”，Ｅｓｃｏｍ，Ｌｅｉｄｅｎ（１９９１年）中，２６８－２７０頁）。これの一例は、Ｇｏｌｄｓｔｅｉｎ，Ｇ．らによる米国特許第４，４５７，４８９号（１９８５年）に開示されているようなコンフォメーション的に制約されたチモペンチン様化合物に示されている。前記特許の開示内容は引用によってその全体を本明細書に援用する。

【０１０８】

第三の方法は、ＮＴＰペプチド内のペプチド結合を、タンパク質分解に耐性を与える偽ペプチド結合によって置換することである。ペプチド構造および生物学的活性に概して影響を与えない、いくつかの偽ペプチド結合が記載されている。このアプローチの１つの例は、逆反転（ｒｅｔｒｏ－ｉｎｖｅｒｓｏ）偽ペプチド結合で置換することである（“Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌｌｙ ａｃｔｉｖｅ ｒｅｔｒｏｉｎｖｅｒｓｏ ａｎａｌｏｇｕｅｓ ｏｆ ｔｈｙｍｏｐｅｎｔｉｎ”，Ｓｉｓｔｏ Ａ．ら，Ｒｉｖｉｅｒ，Ｊ．Ｅ．ａｎｄ Ｍａｒｓｈａｌｌ，Ｇ．Ｒ．（監修）“Ｐｅｐｔｉｄｅｓ，Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ａｎｄ Ｂｉｏｌｏｇｙ”，Ｅｓｃｏｍ，Ｌｅｉｄｅｎ（１９９０年）中，７２２－７７３頁，およびＤａｌｐｏｚｚｏら（１９９３年），Ｉｎｔ．Ｊ．Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｒｅｓ．，４１：５６１－５６６、本明細書に援用される）。この修飾に従って、ペプチドのアミノ酸配列は、１つ以上のペプチド結合が、逆反転偽ペプチド結合と交換されていることを除いて、上述のペプチドの配列と同一であってもよい。好ましくは、最もＮ末端のペプチド結合が置換されており、これはこうした置換が、Ｎ末端に作用するエキソペプチダーゼによるタンパク質分解に対して、耐性を与えるであろうためである。

【０１０９】

１個以上の還元型逆反転偽ペプチド結合を有するペプチドの合成は当該技術分野で知られている（Ｓｉｓｔｏ（１９９０）及びＤａｌｐｏｚｚｏら（１９９３）、上記）。このように、ペプチド結合は非ペプチド結合で置き換えることができ、それによってペプチド模倣体が元のペプチドと類似の構造、従って類似の生物活性を取ることが可能になる。アミノ酸の化学基を類似構造の他の化学基で置換することによって更に修飾することもできる。生物活性を全くまたはほとんど喪失せずに酵素切断に対する安定性を増大させることが知られている別の適切な偽ペプチド結合は、還元アイソスター偽ペプチド結合である（Ｃｏｕｄｅｒら（１９９３），Ｉｎｔ．Ｊ．Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｒｅｓ．，４１：１８１－１８４、引用によってその全体を本明細書に援用する）。従って、これらのペプチドのアミノ酸配列は、１つ以上のペプチド結合が、アイソスター偽ペプチド結

合によって交換されていることを除いて、ペプチドの配列と同一であることも可能である。好ましくは、最もＮ末端のペプチド結合が置換されており、これはこうした置換が、Ｎ末端に作用するエキソペプチダーゼによるタンパク質分解に対して、耐性を与えるであろうためである。１つ以上の還元アイソスター偽ペプチド結合を持つペプチドの合成が当該技術分野に知られる（Ｃｏｕｄｅｒら（１９９３年）、上記引用）。他の例は、ケトメチレンまたはメチルスルフィド結合の導入によるペプチド結合の置換などである。

【０１１０】

本明細書記載のＮＴＰペプチドのペプトイド誘導体は、生物学的活性に重要な構造的決定基を保持するが、ペプチド結合が取り除かれ、それによってタンパク質分解に対する耐性が与えられた、別の種類のペプチド模倣体に相当する（Ｓｉｍｏｎら，１９９２年，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８９：９３６７－９３７１、本明細書にその全体が援用される）。ペプトイドは、Ｎ－置換グリシンのオリゴマーである。いくつかのＮ－アルキル基が報告されており、それぞれ天然アミノ酸の側鎖に対応する（Ｓｉｍｏｎら（１９９２年）、上記、引用によってその全体を本明細書に援用する）。ペプチドの一部または全てのアミノ酸が、置換されるアミノ酸に対応するＮ－置換グリシンで置換されている。

【０１１１】

ペプチド模倣体の開発は、元のペプチドの三次構造を、ＮＭＲ分光法、結晶学及び／又はコンピュータ支援分子モデリングによって決定することによって支援することができる。これらの技術は、元のペプチドより高い有効性及び／又は高い生体内利用性及び／又は高い安定性を有する新規組成物の開発に役立つ（Ｄｅａｎ（１９９４年）、ＢｉｏＥｓｓａｙｓ，１６：６８３－６８７；Ｃｏｈｅｎ及びＳｈａｔｚｍｉｌｌｅｒ（１９９３年），Ｊ．Ｍｏｌ．Ｇｒａｐｈ．，１１：１６６－１７３；Ｗｉｌｅｙ及びＲｉｃｈ（１９９３年），Ｍｅｄ．Ｒｅｓ．Ｒｅｖ．，１３：３２７－３８４；Ｍｏｏｒｅ（１９９４年），Ｔｒｅｎｄｓ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｓｃｉ．，１５：１２４－１２９；Ｈｒｕｂｙ（１９９３年），Ｂｉｏｐｏｌｙｍｅｒｓ，３３：１０７３－１０８２；Ｂｕｇｇら（１９９３年），Ｓｃｉ．Ａｍ．，２６９：９２－９８、いずれも引用によってその全体を本明細書に援用する）。

【０１１２】

可能性あるペプチド模倣体化合物が確認されたら、合成し、以下の実施例に概要を記載した方法を用いて検定してその活性を評価することができる。上記方法によって得られ、ペプチドの生物活性及び類似の三次元構造を有するペプチド模倣体化合物は本発明に包含される。当業者には、ペプチド模倣体は、前述の一つ以上の修飾を有するペプチドのいずれからも作製できることは容易に理解されよう。また、本発明のペプチド模倣体は、治療用化合物としての用途のほかに、さらに強力な非ペプチド化合物の開発にも利用できることは明白であろう。

【０１１３】

本明細書中に記載のペプチドを合成できる機関が今日いくつかある。例えば、ＮＴＰペプチドの配列が与えられると、そうした機関で該ペプチドを合成し、合成したペプチドを文書とペプチドの同定証明書を添付して発送してくれる。

【０１１４】

本実施形態は、ＩＰＳＳスコアの悪化または進行（例えば、スコアは比較的同じままであるかまたは増加している）をもたらし得るＢＰＨに罹患した哺乳動物を治療する方法に関する。これらの治療方法は、対照を投与されたＩＰＳＳの悪化または進行を示す哺乳動物の割合の１０％を超えて、ＩＰＳＳの悪化または進行を示す哺乳動物の割合を減少させる。そのような方法は、投与の必要がある哺乳動物に治療上有効量のＮＴＰペプチドを単独でまたは付加的な活性剤と組み合わせて投与することを含む。投与を必要とする哺乳動物は、前立腺癌を発症する危険性が高いもしくは発症する危険性が高くない良性前立腺過形成に罹患した哺乳動物、または、前立腺癌を発症する危険性のある哺乳動物であり得る。必要としている哺乳動物はまた、ＢＰＨに関連する症状の悪化または進行の改善または

予防から利益を得るであろう任意の哺乳動物であり得る。

【０１１５】

付加的な活性剤を使用する場合には、当該付加的な活性剤として、以下から選択される１つ以上の活性剤を使用できる。（ｉ）抗癌活性剤（アルキル化剤、トポイソメラーゼＩ阻害剤、トポイソメラーゼＩＩ阻害剤、ＲＮＡ／ＤＮＡ代謝拮抗剤、および有糸分裂阻害剤など）、（ｉｉ）良性増殖を治療するための活性剤、例えば、抗ニキビおよび抗疣贅活性剤（サリチル酸）、（ｉｉｉ）抗アンドロゲン化合物（酢酸シプロテロン（１α、２β－メチレン－６－クロロ－１７α－アセトキシ－６－デヒドロプロゲステロン）タモキシフェン、アロマターゼ阻害剤）、（ｉｖ）α１－アドレナリン受容体遮断薬（タムスロシン、テラゾシン、ドキサゾシン、プラゾシン、ブナゾシン、インドラミン、アルフゾシン、シロドシン）、（ｖ）５α－レダクターゼ阻害剤（フィナステリド、デュタステリド）、（ｖｉ）ホスホジエステラーゼ５型（ＰＤＥ５）阻害剤（タダラフィル）およびそれらの組み合わせ。好ましくは、付加的な活性剤は、タムスロシン、フィナステリド、テラゾシン、ドキサゾシン、プラゾシン、タダラフィル、アルフゾシン、シロドシン、デュタステリド、デュタステリドとタムスロシンの組み合わせ、およびこれらの混合物および組み合わせからなる群から選択される。

【０１１６】

対象となる疾患は、任意にＢＰＨに加えて、肺、乳房、胃、膵臓、前立腺、膀胱、骨、卵巣、皮膚、腎臓、洞、結腸、腸、胃、直腸、食道、血液、脳及びその外皮、脊髄及びその外皮、筋肉、結合組織、副腎、副甲状腺、甲状腺、子宮、精巣、脳下垂体、生殖器官、肝臓、胆嚢、眼、耳、鼻、咽頭、扁桃、口、リンパ節及びリンパ系、並びに他の器官の腫瘍であり得る。他の疾患には、脳卒中もしくは鬱血性心不全、前立腺炎もしくは尿路感染症のような医学的状態、または例えば塩酸プソイドエフェドリン、風邪薬、麻酔剤または鎮静剤などの鎮痛剤、またはベナドリルなどの、尿閉を誘発することが知られている医薬品または薬物の摂取を含む。

【０１１７】

本明細書中で使用している「悪性腫瘍」という用語は、分化不良の、中等度に分化した、及びよく分化した形態で発生するすべての形態のヒトのがん、肉腫及び黒色腫を包含するものとする。

【０１１８】

ＮＴＰペプチドの治療用組成物は、治療上有効量のＮＴＰペプチドを製薬学的に許容しうる担体と混合して含む。一部の代替的な実施形態において、付加的な活性剤をＮＴＰペプチドと同じ組成物に含ませて投与することができ、また他の実施形態において、ＮＴＰペプチドを含む組成物が注射として投与され、一方で付加的な活性剤が経口医薬品（ゲル、カプセル、錠剤、液体など）の形態で処方される。担体材料は、注射用の水、好ましくは哺乳動物への投与用溶液に通常含まれている他の材料を補充した水であり得る。典型的には、治療用のＮＴＰペプチドは、精製されたペプチドと一つ以上の生理学的に許容しうる担体、賦形剤又は希釈剤とを共に含む組成物の形態で投与されることになろう。中性緩衝生理食塩水又は血清アルブミンを混合した生理食塩水は適当な担体の例である。好ましくは、製品は適当な賦形剤（例えばショ糖）を用いて凍結乾燥物として処方される。所望であれば他の標準的担体、希釈剤、及び賦形剤を含んでもよい。本発明の組成物は、当業者に公知の適当な範囲のｐＨ値を有する緩衝液、例えばｐＨ約７．０～８．５のトリス緩衝液、又はｐＨ約４．０～５．５の酢酸緩衝液も含みうる。これにさらにソルビトール又はその適切な代替物が加わってもよい。

【０１１９】

不要な細胞要素を標的にするために、抗体、抗体フラグメント、抗体様分子、又は特異的腫瘍マーカー（例えば細胞受容体、シグナルペプチド又は過剰発現酵素）に対して高親和性を有する分子と複合又は連結又は結合させたＮＴＰペプチドの使用も本発明の範囲に包含される。抗体、抗体フラグメント、抗体様分子、又は特異的腫瘍マーカーに対して高親和性を有する分子は、ＮＴＰペプチド複合体（ｃｏｎｊｕｇａｔｅ）を、特定の細胞又

は組織標的を標的にするために使用される。例えば、独特の表面抗原又は発現抗原を有する腫瘍は、抗体、抗体フラグメント、又は抗体様結合分子の標的となり得るので、腫瘍細胞をＮＴＰペプチドで殺すことができる。抗体ターゲティングを用いるこのような手法は、用量の低減、標的細胞による結合と取込みの可能性の増大、並びに転移腫瘍及び顕微鏡サイズの微小腫瘍を標的にする及び治療するための有用性の増大、といった利点が期待される。

【０１２０】

本発明は、組成物を形成するためのタンパク質又は他の分子に複合又は連結又は結合させたＮＴＰペプチドの使用も包含する。すなわち、該組成物は、腫瘍又は他の不要細胞の部位もしくはその近辺で、腫瘍特異的又は部位特異的酵素もしくはプロテアーゼによって、又は腫瘍もしくは他の不要細胞を標的にする抗体複合体によって分解されると、該腫瘍又は他の不要細胞の部位もしくはその近辺でＮＴＰペプチドを放出する。

【０１２１】

本発明はまた、組成物を形成するためのタンパク質または他の分子に複合または連結または結合させたＮＴＰペプチドの使用も包含する。すなわち、該組成物は、治療される組織を光（レーザー療法または他の光力学もしくは光活性化療法におけるような）、他の形態の電磁放射線照射、例えば赤外線照射、紫外線照射、Ｘ線またはγ線照射、局在熱、アルファまたはベータ線照射、超音波放射、または他の局在エネルギー源に暴露すると、ＮＴＰペプチドまたはＮＴＰペプチドの何らかの生物活性フラグメントを放出する。

【０１２２】

本発明は、デンドリマー、フラーレン、並びに他の合成分子、ポリマー及び巨大分子を用いるＮＴＰペプチドの治療用組成物も包含する。すなわち、ＮＴＰペプチド及び／又はその対応するＤＮＡ分子が、単独で又は腫瘍特異的マーカーのような他の分子種と共に、該分子、ポリマー又は巨大分子に複合、結合又は封入されている組成物である。例えば、米国特許第５，７１４，１６６号「生物活性及び／又は標的指向デンドリマー複合体（Ｂｉｏａｃｔｉｖｅ ａｎｄ／ｏｒ Ｔａｒｇｅｔｅｄ Ｄｅｎｄｒｉｍｅｒ Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ）」は、とりわけ、標的誘導物を有する少なくとも一つのデンドリマーとそれに結合した少なくとも一つの生物活性薬で構成される樹状ポリマー複合体の製造法及び使用法を提供している。米国特許第５，７１４，１６６号の開示はその全体を引用によって本明細書に援用する。

【０１２３】

本発明はまた、ＮＴＰペプチド及び／又は遺伝子と、脂質エマルジョン、ミセルポリマー、ポリマーミクロスフェア、電気活性ポリマー、ヒドロゲル及びリポソームのような薬物送達賦形剤との治療用組成物を付加的な活性剤と組み合わせて用いて、哺乳動物を治療する方法を包含する。

【０１２４】

哺乳動物における不要な細胞に伝達されるＮＴＰペプチド又は関連遺伝子又は遺伝子等価物の使用も本発明に包含される。腫瘍内でのＮＴＰペプチドの過剰発現は、腫瘍内の細胞の死を誘発し、ひいては腫瘍細胞数を削減するのに使用できる。不要な細胞要素を治療するためにＮＴＰペプチドの遺伝子又は遺伝子等価物を伝達することは、低用量で済む、標的細胞要素の細胞子孫に継代される、従って治療頻度が少なくて済む、及び総体的治療が低減されるといった利点を持つと期待される。本発明はまた、ＮＴＰペプチドを含有する融合タンパク質をコードする遺伝子を不要細胞又は隣接細胞に伝達することも包含する。この場合、遺伝子の発現と融合タンパク質の産生及び／又は分泌の後、該融合タンパク質が天然酵素もしくはプロテアーゼによって又はプロドラッグによって分解され、ＮＴＰペプチドが不要細胞の中、その部位又はその近辺に放出される。

【０１２５】

未治療の哺乳動物に投与するための、クローン組換えペプチド－抗体複合体、クローン組換えペプチド－抗体フラグメント複合体、及びクローン組換えペプチド－抗体様タンパク質複合体の使用も実施形態の範囲に包含される。ターゲティング複合体（例えば抗体、

抗体フラグメント、抗体様分子、又はがん特異的受容体もしくは他の腫瘍マーカーに対する親和性の高い分子）と結合させたクローンＮＴＰペプチドの利点は、そのような分子が、前述のターゲティングの利点とクローン複合体分子の製造及び標準化産生の利点を合わせ持っているということである。

【０１２６】

本発明はまた、ＮＴＰペプチド又はＮＴＰ遺伝子又は遺伝子等価物の治療用組成物を、不要細胞の増殖又は蓄積を除去、阻害又は防止するためにステントのような医療器具のコーティング成分として、付加的な活性剤と組み合わせて使用することも包含する。

【０１２７】

経口投与用の固体剤形は、カプセル、錠剤、ピル、散剤及び顆粒剤を含むが、これらに限定されない。そのような固体剤形の場合、付加的な活性剤、および／またはＮＴＰペプチドは以下の少なくとも１つと混合され得る：（ａ）クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムのような１つ以上の不活性賦形剤（または担体）；（ｂ）デンプン、乳糖、ショ糖、ブドウ糖、マンニトール、およびケイ酸のような充填剤または増量剤；（ｃ）カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ショ糖およびアカシアのような結合剤；（ｄ）グリセロールのような保湿剤；（ｅ）寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種の複合ケイ酸塩、および炭酸ナトリウムのような崩壊剤；（ｆ）パラフィンのような溶液凝固遅延剤；（ｇ）第四級アンモニウム化合物のような吸収促進剤；（ｈ）アセチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールのような湿潤剤；（ｉ）カオリンおよびベントナイトのような吸着剤；および（ｊ）タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール類、ラウリル硫酸ナトリウム、またはそれらの混合物のような滑沢剤。カプセル、錠剤、およびピルの場合、剤形は緩衝剤も含み得る。

【０１２８】

経口投与用の液体剤形は、製薬学的に許容しうるエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、及びエリキシルを含む。液体剤形は、活性化合物のほかに、当該技術分野で通常使用されている不活性希釈剤、例えば、水又は他の溶媒、可溶化剤、及び乳化剤を含みうる。乳化剤の例は、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油類、例えば綿実油、落花生油、トウモロコシ胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール類、ソルビタンの脂肪酸エステル類、又はこれらの物質の混合物などである。

【０１２９】

そのような不活性希釈剤のほかに、該組成物は、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味料、風味料及び着香料などのアジュバントを含むこともできる。

【０１３０】

本発明の組成物中の活性成分の実際の用量レベルは、特定の組成物及び投与法にとって所望の治療的応答を得るのに有効な量のＮＴＰペプチドおよび付加的な活性剤を得るために、変動しうる。従って、選択される用量レベルは、所望の治療効果、投与経路、所望の治療期間、及び他の要因によって決まる。

【０１３１】

ヒトを含む哺乳動物の場合、体表面積に基づいて有効量を投与できる。様々な大きさ、種の動物、及びヒトに関する用量の相互関係（ｍｇ／M^2体表面積に基づく）は、Ｅ．Ｊ．Ｆｒｅｉｒｅｉｃｈらによって、Ｃａｎｃｅｒ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．Ｒｅｐ．，５０（４）：２１９（１９６６年）に報告されている。体表面積は、個体の身長および体重からおよそ決定できる（例えば、Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｔａｂｌｅｓ，Ｇｅｉｇｙ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，ニューヨーク州アーズリー，５３７－５３８頁（１９７０年）参照）。

【０１３２】

宿主に投与されるＮＴＰペプチドおよび任意に付加される活性剤の総日用量は、１回量でも分割量でもよい。用量単位組成物は、１日量を構成するのに使用されてもよいようにその量の約数に相当する量を含有し得る。しかしながら、任意の特定の患者に対する特定の用量レベルは、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与時間および経路、投与薬物の効力、吸収および排出速度、他の薬物との組合せ、および治療される特定の疾患の重症度などの様々な要因によって異なるであろうことは理解されよう。組成物は注射または注入の形態で１回のみ投与されることが好ましく、また他の好ましい実施形態においては、組成物は２回投与される。この実施形態において、組成物の投与の間隔は、２カ月から１０年まで、または８カ月から４年まで、または約１年超（例えば、１年から２年の間）の範囲で変動しうる。

【０１３３】

本発明にかかるＮＴＰペプチド組成物を投与する方法は、当該化合物を、エアロゾル、注入、ボーラス注射、植え込み装置、徐放システムなどによって、筋肉内、経口、静脈内、腹腔内、脳室内（柔組織内）、脳室内、腫瘍内、病巣内、皮内、髄腔内、鼻腔内、眼内、動脈内、局所、経皮投与することを含むが、これには限定されない。

【０１３４】

本発明のＮＴＰペプチドの別の投与法は、経皮（ｔｒａｎｓｄｅｒｍａｌ）または経皮（ｔｒａｎｓｃｕｔａｎｅｏｕｓ）経路による方法である。付加的な活性剤はＮＴＰペプチドとともに用いられてもよく、上述のように別途投与されてもよく、またはまったく投与されなくてもよい。そのような態様の一例はパッチの使用である。特に、パッチは、例えばジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）又はＤＭＳＯと綿実油の混合物中に細かく懸濁させたＮＴＰペプチドの微細懸濁液を用いて製造でき、腫瘍を持つ哺乳動物の皮膚と、腫瘍部位から離れた皮膚ポーチ（ｓｋｉｎ　ｐｏｕｃｈ）内で接触させる。他の溶媒及び固体支持体を用いた他の媒体又はその混合物も同等に機能するであろう。該パッチは、溶液又は懸濁液の形態のＮＴＰペプチド化合物を含有できる。次にパッチを患者の皮膚に適用するが、その手段は、例えば患者の皮膚を折りたたみ、縫合糸、クリップ又は他の保持装置で皮膚を保持することによって形成した皮膚ポーチ内に該パッチを挿入する方法を取る。このポーチは、哺乳動物に妨害されずに皮膚との連続接触を確保するような様式で使用されるべきである。皮膚ポーチの使用以外にも、皮膚と接触しているパッチを確実に固定する任意のデバイスが使用できる。例えば絆創膏を用いてパッチを皮膚の適所に保持するなどである。

【０１３５】

ＮＴＰペプチドおよびそれと任意に組み合わせられる付加的な活性剤は徐放性製剤の形態で投与してもよい。適切な徐放性製剤の例は、成形品、例えばフィルム又はマイクロカプセルの形態の半透性ポリマーマトリックスなどである。徐放性マトリックスは、ポリエステル類、ヒドロゲル類、ポリラクチド類（Ｕ．Ｓ．３，７７３，９１９、ＥＰ５８，４８１）、Ｌ－グルタミン酸とγ－Ｌ－グルタミン酸エチルのコポリマー類（Ｓｉｄｍａｎら、Ｂｉｏｐｏｌｙｍｅｒｓ，２２：５４７－５５６）、ポリ（２－ヒドロキシエチル－メタクリレート）（Ｌａｎｇｅｒら、Ｊ．Ｂｉｏｍｅｄ．Ｍａｔｅｒ．Ｒｅｓ．，１５：１６７－２７７及びＬａｎｇｅｒ，Ｃｈｅｍ．Ｔｅｃｈ．，１２：９８－１０５）、エチレン酢酸ビニル（Ｌａｎｇｅｒら、上記）又はポリ－Ｄ（－）－３－ヒドロキシ酪酸（ＥＰ１３３，９８８）などである。徐放性組成物はリポソームも含み得る。リポソームは当該技術分野で公知のいくつかの方法の何れかによって製造できる（例えば、Ｅｐｐｓｔｅｉｎら，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８２：３６８８－３６９２；ＥＰ３６，６７６；ＥＰ８８，０４６；およびＥＰ１４３，９４９）。

【０１３６】

本発明のＮＴＰペプチドの別の投与法は、ＮＴＰペプチドを治療すべき組織に直接又は間接的に注入することによる。そのような態様の一例は、ＮＴＰペプチドを治療すべき組織に直接注射することである。治療は、単一の注射、１度に実施する複数の注射、または数時間、数日または数ヶ月にわたる一連の注射からなり得る。当該一連の注射は、生検、

画像診断、ＩＰＳＳ（特に好ましい実施形態）によって症状の悪化（退行）または進行を監視しながら行われる。治療される組織への注射は、鼻、口、耳、膣、直腸または尿道のような開口部に挿入したデバイスによるか、またはインビボの組織に到達するために切開を通じてなされるが、適当な注射部位を確認するために超音波または光ファイバースコープのような画像化または光学システムと組み合わせて実施され得る。そのような態様の別の例は、ＮＴＰペプチドを組織に時間をかけて一定注入できるデバイスの使用である。

【０１３７】

本発明のＮＴＰペプチドの別の投与法は、除去又は破壊が必要とされる又は求められる腫瘍又は他の組織又は細胞要素を物理的に切除、剥離、又はそうでなければ殺滅もしくは破壊するために用いられる外科的又は同様の処置との組合せである。その場合、本発明のＮＴＰペプチドは、腫瘍又は他の組織が除去された領域に直に接している周辺領域に投与され、処置によって除去又は破壊されなかった腫瘍細胞又は他の細胞要素があればその成長を破壊又は妨害する。

【０１３８】

本発明のＮＴＰペプチドの別の投与法は、治療される腫瘍又は他の組織内にデバイスを移植することによる。この態様において、付加的な活性剤は通常、ＮＴＰペプチドとは異なる経路で投与される。そのような態様の一例は、ＮＴＰペプチドを含有するウェハを治療される腫瘍又は他の組織に移植し、付加的な活性剤を経口投与することである。該ウェハは、組織に治療量のＮＴＰペプチドを時間をかけて放出する。あるいは又はさらに、ＮＴＰペプチドを吸収させた膜、スポンジ、又は他の適切な材料を患部に移植することによって組成物を局所投与することもできる。移植デバイスが使用される場合、該デバイスは任意の適切な組織又は器官に移植でき、ＮＴＰペプチドの送達はデバイスを通じて、ボーラスにより、又は連続投与により、又はカテーテルを用いる連続注入により直接的になされうる。

【０１３９】

代替の投与法は、ＮＴＰペプチドをコードする遺伝子の１またはそれより多くのコピーを標的細胞に導入し、必要であれば、該遺伝子のコピーに、ＮＴＰペプチドの細胞内での産生開始を誘発する。この態様において、付加的な活性剤は通常、ＮＴＰペプチドとは異なる経路で投与される。遺伝子療法が適用できる一つの方法は、ＮＴＰペプチドをコードする遺伝子（ＮＴＰペプチド（又はそのフラグメント、変異体、相同体もしくは誘導体）をコードするゲノムＤＮＡ、ｃＤＮＡ、及び／又は合成ＤＮＡ）の使用で、これを構成又は誘発プロモーターに機能可能に連結し、遺伝子療法のＤＮＡ構成体を形成させればよい。プロモーターは、該構成体が挿入される細胞又は組織型で活性であれば、内因性のＮＴＰペプチドコード遺伝子と同種でも異種でもよい。遺伝子療法のＤＮＡ構成体の他の成分は、場合により、必要に応じて、部位特異的組込み用に設計されたＤＮＡ分子（例えば相同的組換えに有用な内因性フランキング配列）、組織特異的プロモーター、エンハンサー、又はサイレンサー、親細胞に優る選択的利点を提供できるＤＮＡ分子、形質転換細胞を確認する標識として有用なＤＮＡ分子、負の選択システム、細胞特異的結合剤（例えば細胞ターゲティング用）、細胞特異的インターナリゼーション（細胞内取込み）因子、及びベクターによる発現を増強する転写因子並びにベクターの製造を可能にする因子を含みうる。

【０１４０】

インビボ又はエクスビボで細胞又は組織に遺伝子を送達する手段は、裸のＤＮＡの直接注入、弾道法（ｂａｌｌｉｓｔｉｃ　ｍｅｔｈｏｄｓ）、リポソーム介在型伝達、受容体介在型伝達（リガンド－ＤＮＡ複合体）、エレクトロポレーション、及びリン酸カルシウム沈殿などである（これらに限定されない）。米国特許第４，９７０，１５４号、ＷＯ９６／４０９５８、米国特許第５，６７９，５５９号、米国特許第５，６７６，９５４号、及び米国特許第５，５９３，８７５号参照。前記各特許の開示内容は引用によってその全体を本明細書に援用する。また、レトロウィルス、アデノウィルス、アデノ随伴ウィルス、ポックスウィルス、レンチウィルス、パピローマウィルスまたは単純ヘルペスウィルス

のようなウィルスベクターの使用、ＤＮＡ－タンパク質複合体の使用、およびリポソームの使用も含まれる。遺伝子療法のベクターの使用については、例えば米国特許第５，６７２，３４４号、米国特許第５，３９９，３４６号、米国特許第５，６３１，２３６号、及び米国特許第５，６３５，３９９号に記載されている。前記各特許の開示内容は引用によってその全体を本明細書に援用する。

【０１４１】

ＮＴＰペプチドをコードする遺伝子は、本明細書中に記載のような方法を用いて、ＮＴＰペプチド、又はそのフラグメント、変異体、相同体、もしくは誘導体を発現及び分泌するようにエクスビボで遺伝子工学的に操作されたある種の細胞を患者に移植することによって送達することもできる。そのような細胞は、動物又はヒトの細胞で、患者自身の組織由来かヒト又はヒト以外の別の供給源由来でありうる。場合により、該細胞は不死化細胞又は幹細胞であり得る。しかしながら、免疫反応の機会を減らすために、該細胞を被包して周囲組織の浸潤を回避するのが好適である。被包材料は、典型的には、タンパク質生成物は放出させるが、患者の免疫系又は周囲組織の他の有害因子による細胞の破壊は防止する生体適合性、半透性のポリマー性エンクロージャー又は膜である。膜による細胞の被包化に使用される方法は当業者には周知であり、被包化細胞の製造と患者へのその移植は、必要以上の実験をせずとも達成できる。例えば、米国特許第４，８９２，５３８号；５，０１１，４７２号；及び５，１０６，６２７号参照。前記各特許の開示内容は引用によってその全体を本明細書に援用する。生細胞の被包化システムは、ＰＣＴ　ＷＯ９１／１０４２５に記載されている。他の各種の持続または制御送達手段、例えばリポソーム担体、生腐食性粒子またはビーズの製剤化技術も当業者には公知であり、例えば、米国特許第５，６５３，９７５号に記載されている。前記特許の開示内容は引用によってその全体を本明細書に援用する。被包の有無にかかわらず、細胞は患者の適切な体組織または器官に移植され得る。

【０１４２】

ある実施形態は、ＢＰＨに関連する症状の悪化もしくは進行を改善もしくは予防する、及び／又は当該症状が悪化するもしくは緩和しない状態を改善もしくは予防する方法を含み、当該方法は、哺乳動物（前記症状が悪化または進行しやすい哺乳動物を含む）に対して、配列ＩＤ番号６６のアミノ酸配列（Ｉｌｅ－Ａｓｐ－Ｇｌｎ－Ｇｌｎ－Ｖａｌ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ａｒｇ－Ｉｌｅ－Ｌｙｓ－Ｌｅｕ－Ｇｌｕ－Ｉｌｅ－Ｌｙｓ－Ａｒｇ－Ｃｙｓ－Ｌｅｕ）を含む治療有効量のＮＴＰペプチド、特に単離ペプチドを少なくとも１回投与する工程を含む。他の実施形態は、ＢＰＨに関連する症状の悪化もしくは進行を改善もしくは予防する、及び／又は当該症状が悪化するもしくは緩和しない状態を改善もしくは予防する方法を含み、当該方法は、哺乳動物（前記症状が悪化または進行しやすい哺乳動物を含む）に対して、配列ＩＤ番号６６のアミノ酸配列（Ｉｌｅ－Ａｓｐ－Ｇｌｎ－Ｇｌｎ－Ｖａｌ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ａｒｇ－Ｉｌｅ－Ｌｙｓ－Ｌｅｕ－Ｇｌｕ－Ｉｌｅ－Ｌｙｓ－Ａｒｇ－Ｃｙｓ－Ｌｅｕ）を含む治療有効量のＮＴＰペプチド、特に単離ペプチドを投与し、次いで一又は複数の活性成分を投与する工程を含む。別の実施形態は、ＢＰＨに罹患していないがＢＰＨに罹患しやすい哺乳動物を治療することによって、ＢＰＨに関連する症状の悪化もしくは進行を改善もしくは予防する、及び／又は当該症状が悪化するもしくは緩和しない状態を改善もしくは予防する方法を含み、他の実施形態においては、哺乳動物は、外尿道口狭窄症、嵌頓包茎、陰茎絞扼バンド、包茎、前立腺癌、臓器脱出症（膀胱瘤、直腸瘤、子宮脱から選択される）、骨盤内腫瘤（婦人科悪性腫瘍、子宮筋腫、卵巣嚢胞から選択される）、後傾嵌頓妊娠子宮、動脈瘤性拡張、膀胱結石、膀胱腫瘍、宿便、胃腸または後腹膜の悪性腫瘍塊、尿道狭窄、結石、浮腫、亀頭炎、前立腺膿瘍、前立腺炎、急性外陰膣炎、膣扁平苔癬、膣硬化性苔癬、膣天疱瘡、ビルハルツ住血吸虫症、膀胱炎、エキノコックス症、ギラン・バレー症候群、単純疱疹ウイルス、ライム病、尿道周囲膿瘍、横断性脊髄炎、結核性膀胱炎、尿道炎、水痘帯状疱疹ウイルス、陰茎外傷、陰茎骨折、陰茎裂傷、およびファウラー症候群からなる群から選択される１つ以上の状態に罹患している。

【０１４３】

ある実施形態において、配列ＩＤ番号６６のアミノ酸配列を含む単離されたペプチドは、以下の（１）－（４０）からなる群から選択される少なくとも１つの活性剤と組み合わせて投与される。（１）５α－レダクターゼ阻害剤および／または抗エストロゲン、（２）５α－レダクターゼ阻害剤および／またはアロマターゼ阻害剤、（３）５α－レダクターゼ阻害剤および／または１７β－ＨＳＤ阻害剤、（４）５α－レダクターゼ阻害剤、抗エストロゲン、およびアロマターゼ阻害剤、（５）５α－レダクターゼ阻害剤、抗エストロゲン、および１７β－ＨＳＤ阻害剤、（６）５α－レダクターゼ阻害剤、アロマターゼ阻害剤、抗エストロゲン、および１７β－ＨＳＤ阻害剤、（７）５α－レダクターゼ阻害剤、抗アンドロゲン、および抗エストロゲン、（８）５α－レダクターゼ阻害剤、抗アンドロゲン、およびアロマターゼ阻害剤、（９）５α－レダクターゼ阻害剤、抗アンドロゲン、および１７β－ＨＳＤ阻害剤、（１０）５α－レダクターゼ阻害剤、抗アンドロゲン、抗エストロゲン、およびアロマターゼ阻害剤、（１１）５α－レダクターゼ阻害剤、抗アンドロゲン、アロマターゼ阻害剤、および１７β－ＨＳＤ阻害剤、（１２）５α－レダクターゼ阻害剤、抗アンドロゲン、アロマターゼ阻害剤、抗エストロゲン、および１７β－ＨＳＤ阻害剤、（１３）１７β－ＨＳＤ阻害剤、および抗エストロゲン、（１４）１７β－ＨＳＤ阻害剤、およびアロマターゼ阻害剤、（１５）１７β－ＨＳＤ阻害剤、アロマターゼ阻害剤、および抗エストロゲン、（１６）１７β－ＨＳＤ阻害剤、抗アンドロゲン、および抗エストロゲン、（１７）１７β－ＨＳＤ阻害剤、抗アンドロゲン、およびアロマターゼ阻害剤、（１８）１７β－ＨＳＤ阻害剤、抗アンドロゲン、抗エストロゲン、およびアロマターゼ阻害剤、（１９）抗エストロゲン、およびアロマターゼ阻害剤、（２０）抗エストロゲン、アロマターゼ阻害剤、および抗アンドロゲン、（２１）ＬＨＲＨアゴニストまたはアンタゴニスト、５α－レダクターゼ阻害剤、および抗エストロゲン、（２２）ＬＨＲＨアゴニストまたはアンタゴニスト、５α－レダクターゼ阻害剤、およびアロマターゼ阻害剤、（２３）ＬＨＲＨアゴニストまたはアンタゴニスト、５α－レダクターゼ阻害剤、および１７β－ＨＳＤ阻害剤、（２４）ＬＨＲＨアゴニストまたはアンタゴニスト、５α－レダクターゼ阻害剤、抗エストロゲン、およびアロマターゼ阻害剤、（２５）ＬＨＲＨアゴニストまたはアンタゴニスト、５α－レダクターゼ阻害剤、抗エストロゲン、および１７β－ＨＳＤ阻害剤、（２６）ＬＨＲＨアゴニストまたはアンタゴニスト、５α－レダクターゼ阻害剤、アロマターゼ阻害剤、抗エストロゲン、および１７β－ＨＳＤ阻害剤、（２７）ＬＨＲＨアゴニストまたはアンタゴニスト、５α－レダクターゼ阻害剤、抗アンドロゲン、および抗エストロゲン、（２８）ＬＨＲＨアゴニストまたはアンタゴニスト、５α－レダクターゼ阻害剤、抗アンドロゲン、およびアロマターゼ阻害剤、（２９）ＬＨＲＨアゴニストまたはアンタゴニスト、５α－レダクターゼ阻害剤、抗アンドロゲン、および１７β－ＨＳＤ阻害剤、（３０）ＬＨＲＨアゴニストまたはアンタゴニスト、５α－レダクターゼ阻害剤、抗アンドロゲン、抗エストロゲン、およびアロマターゼ阻害剤、（３１）ＬＨＲＨアゴニストまたはアンタゴニスト、５α－レダクターゼ阻害剤、抗アンドロゲン、アロマターゼ阻害剤、および１７β－ＨＳＤ阻害剤、（３２）ＬＨＲＨアゴニストまたはアンタゴニスト、５α－レダクターゼ阻害剤、抗アンドロゲン、アロマターゼ阻害剤、抗エストロゲン、および１７β－ＨＳＤ阻害剤、（３３）ＬＨＲＨアゴニストまたはアンタゴニスト、１７β－ＨＳＤ阻害剤、および抗エストロゲン、（３４）ＬＨＲＨアゴニストまたはアンタゴニスト、１７β－ＨＳＤ阻害剤、およびアロマターゼ阻害剤、（３５）ＬＨＲＨアゴニストまたはアンタゴニスト、１７β－ＨＳＤ阻害剤、アロマターゼ阻害剤、および抗エストロゲン、（３６）ＬＨＲＨアゴニストまたはアンタゴニスト、１７β－ＨＳＤ阻害剤、抗アンドロゲン、および抗エストロゲン、（３７）ＬＨＲＨアゴニストまたはアンタゴニスト、１７β－ＨＳＤ阻害剤、抗アンドロゲン、およびアロマターゼ阻害剤、（３８）ＬＨＲＨアゴニストまたはアンタゴニスト、１７β－ＨＳＤ阻害剤、抗アンドロゲン、抗エストロゲン、およびアロマターゼ阻害剤、（３９）ＬＨＲＨアゴニストまたはアンタゴニスト、抗エストロゲン、およびアロマターゼ阻害剤、および（４０）ＬＨＲＨアゴニストまたはアンタゴニスト、抗エストロゲン、アロマターゼ

阻害剤、および抗アンドロゲン。

【０１４４】

他の実施形態において、配列ＩＤ番号６６のアミノ酸配列を含む単離ペプチドは、アルフゾシンまたはタムスロシンなどのアルファ－アドレナリン遮断薬、デュタステリド、タダラフィル、テラゾシン、フィナステリド、ドキサゾシン、フィナステリドとドキサゾシンの組み合わせ、およびそれらの混合物からなる群から選択される少なくとも１つの活性剤と組み合わせて投与される。

【０１４５】

以下の実施例は本発明を説明するために提供する。しかしながら、本発明はこれらの実施例中に記載されている特定の条件又は詳細に制限されないことは理解されるべきである。本明細書全体を通じて、米国特許を含む公的に入手可能な文献へのいずれか又はすべての参照は、引用によって特に本明細書に援用する。特に、本発明の実施形態は、係属中の２０１５年７月２４日に出願された米国特許出願第１４／８０８，７１３号（「良性前立腺過形成の患者に対する手術の必要性を低減させる方法」）、２０１５年１月２７日に出願された米国特許出願第１４／６０６，６８３号（「細胞の破壊または除去を必要とする疾患を治療する方法」）、２０１５年６月１２日に出願された米国特許出願第１４／７３８，５５１号（「望ましくない細胞増殖の除去または破壊を必要とする疾患を治療するための配合組成物」）、米国特許出願公開第２００７／０２３７７８０号（放棄済）、米国特許出願公開第２００３／００５４９９０号（現米国特許第７，１７２，８９３号）、米国特許出願公開第２００３／００９６３５０号（現米国特許第６，９２４，２６６号）、米国特許出願公開第２００３／００９６７５６号（現米国特許第７，１９２，９２９号）、米国特許出願公開第２００３／０１０９４３７号（現米国特許第７，２４１，７３８号）、米国特許出願公開第２００３／０１６６５６９号（現米国特許第７，３１７，０７７号）、米国特許出願公開第２００５／００３２７０４号（現米国特許第７，４０８，０２１号）、および米国特許出願公開第２０１５／０１４８３０３号（現米国特許第９，２４３，０３５号）に記載された実施例を参照により明示的に組み入れる。これらの各々は、その中で特定されたある種のペプチドが、正常な齧歯類の筋肉組織、皮下結合組織、真皮およびその他の組織においてインビボで細胞死を発生させるのに有効な薬剤であることを示している。

【０１４６】

実施例１

診療室環境における泌尿器科医による超音波誘導下の二重盲検条件下で、ＢＰＨを患う患者に、ａ）配列ＩＤ番号　６６（Ｉｌｅ－Ａｓｐ－Ｇｌｎ－Ｇｌｎ－Ｖａｌ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ａｒｇ－Ｉｌｅ－Ｌｙｓ－Ｌｅｕ－Ｇｌｕ－Ｉｌｅ－Ｌｙｓ－Ａｒｇ－Ｃｙｓ－Ｌｅｕ）含有のｐＨ７．２のリン酸緩衝生理食塩水（「ＰＢＳ」）またはｂ）ＰＢＳ単独、の何れかの前立腺内注射を与えた。患者は１年から６年にわたり、定期的な身体診察、臨床検査、および症状の評価を受けて追跡された。症状の評価は、前立腺症状の改善または悪化を評価するために使用される定量的尺度である国際前立腺症状スコア（ＩＰＳＳ）によって測定した。ＩＰＳＳは以下を定量化する。１）残尿感。２）頻尿。３）尿線途絶。４）尿意切迫感。５）尿勢低下。６）腹圧排尿。７）夜間頻尿。基準ＩＰＳＳとの差を、配列ＩＤ番号６６の前立腺内注射を与えられた全ての患者において、ＰＢＳのみを受けた患者における基準ＩＰＳＳとの差と比較した。驚くべきことに、配列ＩＤ番号６６の治療を受けた患者のさらなる改善に加えて、配列ＩＤ番号６６の治療を受けた患者における症状の悪化および進行の発生率の予想外の減少も見られた。結果は以下の表１に示す。

【表Ｂ１】

表1

治療	患者数	IPSSが悪化した割合
配列ID番号66[1]	290	13.1 %*
対照[2]	214	21 %

1. 配列ID番号66を受けた患者
2. PBSのみを投与された患者
＊ p＜.02

【０１４７】

これらの研究の結果に基づいて、本発明のＮＴＰペプチドの投与は、ＢＰＨを患っている患者のみとは異なる患者集団などの患者集団を治療するのに有用であり、またＢＰＨの症状の悪化または進行を改善または予防するのに有用である。対照と比較した場合、これらの組成物および方法は、ＢＰＨの症状の悪化または進行を約３７．６％減少させることができる。

【０１４８】

実施例２

診療室環境における泌尿器科医による超音波誘導下の二重盲検条件下で、ＢＰＨを患う患者に、ａ）配列ＩＤ番号６６含有のｐＨ７．２のリン酸緩衝生理食塩水（「ＰＢＳ」）またはｂ）ＰＢＳ単独、の何れかの前立腺内注射を与えた。次いで、プラセボおよび配列ＩＤ番号６６で治療した３２６人の患者に、配列ＩＤ番号６６の前立腺内注射を投与した（２．５ｍｇ）。患者は１年から６年にわたり、身体診察、臨床検査、および症状の評価を受けて追跡された。症状の評価は、前立腺症状の改善または悪化を評価するために使用される定量的尺度である国際前立腺症状スコア（ＩＰＳＳ）によって測定した。ＩＰＳＳは以下を定量化する。１）残尿感。２）頻尿。３）尿線途絶。４）尿意切迫感。５）尿勢低下。６）腹圧排尿。７）夜間頻尿。基準ＩＰＳＳとの差を、プラセボを受けた後に配列ＩＤ番号６６を受けた患者と、ＰＢＳのみを受けた患者における結果との間で比較した。驚くべきことに、配列ＩＤ番号６６の治療を受けた患者のさらなる改善に加えて、配列ＩＤ番号６６の治療を受けた患者において症状が悪化するまたは緩和しない状態の発生率の予想外の減少も見られた。これらの結果を、以下の表２に示す。

【表Ｂ２】

表2

治療	患者数	IPSSが悪化した、またはIPSSにおいて症状の緩和がなかった割合
プラセボおよび配列ID番号66	133	17.3 %*
対照	214	50 %

* p<0.0001

【０１４９】

これらの研究の結果に基づいて、本発明のＮＴＰペプチドの投与は、ＢＰＨを患っている患者のみとは異なる患者集団などの患者集団を治療するのに有用であり、またＢＰＨの症状の悪化または進行を改善または予防するのに有用である。対照と比較した場合、これらの組成物および方法は、ＢＰＨの症状が悪化するまたは緩和しない状態を約６５．４％低減させることができる。

【０１５０】

実施例３

診療室環境における泌尿器科医による超音波誘導下の二重盲検条件下で、ＢＰＨを患う

患者に、ａ）配列ＩＤ番号６６含有のｐＨ７．２のリン酸緩衝生理食塩水（「ＰＢＳ」）またはｂ）ＰＢＳ単独、の何れかの前立腺内注射を与えた。次いで、３２６人の患者に、配列ＩＤ番号６６の前立腺内注射を投与した（２．５ｍｇ）。症状の評価は、前立腺症状の改善または悪化を評価するために使用される定量的尺度である国際前立腺症状スコア（ＩＰＳＳ）によって測定した。ＩＰＳＳは以下を定量化する。１）残尿感。２）頻尿。３）尿線途絶。４）尿意切迫感。５）尿勢低下。６）腹圧排尿。７）夜間頻尿。基準ＩＰＳＳとの差を、配列ＩＤ番号６６を受けた患者、すなわちここでは配列ＩＤ番号６６の注射を２度受けた患者において、ＰＢＳのみを受けた患者における結果との間で比較した。驚くべきことに、配列ＩＤ番号６６の治療を受けた患者のさらなる改善に加えて、配列ＩＤ番号６６の治療を受けた患者において症状が悪化するまたは緩和しない状態の発生率の予想外の減少も見られた。これらの結果を、以下の表３に示す。

【表Ｂ３】

表3

治療	患者数	IPSSが悪化した、またはIPSSにおいて症状の緩和がなかった割合
配列ID番号66および配列ID番号66	193	17.6 %*
対照	214	50 %

* p<0.0001

【０１５１】

これらの研究の結果に基づいて、本発明のＮＴＰペプチドの投与は、ＢＰＨを患っている患者のみとは異なる患者集団などの患者集団を治療するのに有用であり、またＢＰＨの症状の悪化または進行を改善または予防するのに有用である。対照と比較した場合、これらの組成物および方法は、ＢＰＨの症状が悪化するまたは緩和しない状態を約６４．８％低減させることができる。

【０１５２】

実施例４

診療室環境における泌尿器科医による超音波誘導下の二重盲検条件下で、ＢＰＨを患う患者に、ａ）配列ＩＤ番号６６含有のｐＨ７．２のリン酸緩衝生理食塩水（「ＰＢＳ」）またはｂ）ＰＢＳ単独、の何れかの前立腺内注射を与えた。次いで、患者（ｎ＝３２６）に、配列ＩＤ番号６６の前立腺内注射を投与した（２．５ｍｇ）。患者は１年から６年にわたり、身体診察、臨床検査、および症状の評価を受けて追跡された。症状の評価は、前立腺症状の改善または悪化を評価するために使用される定量的尺度である国際前立腺症状スコア（ＩＰＳＳ）によって測定した。基準ＩＰＳＳとの差を、プラセボおよび配列ＩＤ番号６６で治療を受けたすべての患者、すなわちここでは配列ＩＤ番号６６を受けた患者において、ＰＢＳのみを受けた患者における結果との間で比較した。驚くべきことに、配列ＩＤ番号６６の治療を受けた患者のさらなる改善に加えて、配列ＩＤ番号６６の治療を受けた患者において症状が悪化するまたは緩和しない状態の発生率の予想外の減少も見られた。これらの結果を、以下の表４に示す。

【表Ｂ４】

表4

治療	患者数	IPSSが悪化した、またはIPSSにおいて症状の緩和がなかった割合
PBSおよび配列ID番号66の後に配列ID番号66	326	17.5 %*
対照	214	50 %

* p < .0001

【０１５３】

これらの研究の結果に基づいて、本発明のＮＴＰペプチドの投与は、ＢＰＨを患っている患者のみとは異なる患者集団などの患者集団を治療するのに有用であり、またＢＰＨの症状の悪化または進行を改善または予防するのに有用である。対照と比較した場合、これらの組成物および方法は、ＢＰＨの症状が悪化するまたは緩和しない状態を約６５％低減させることができる。

【０１５４】

実施例５

診療室環境における泌尿器科医による超音波誘導下の二重盲検条件下で、ＢＰＨを患う患者に、ａ）配列ＩＤ番号６６含有のｐＨ７．２のリン酸緩衝生理食塩水（「ＰＢＳ」）またはｂ）ＰＢＳ単独、の何れかの前立腺内注射を与えた。次いで、３２６人の患者に、配列ＩＤ番号６６の前立腺内注射を投与した（２．５ｍｇ）。患者は１年から６年にわたり、身体診察、臨床検査、および症状の評価を受けて追跡された。症状の評価は、前立腺症状の改善または悪化を評価するために使用される定量的尺度である国際前立腺症状スコア（ＩＰＳＳ）によって測定した。基準ＩＰＳＳとの差を、プラセボ治療を受け配列ＩＤ番号６６を受けた患者において、ＰＢＳのみを受けた患者における結果との間で比較した。驚くべきことに、プラセボの後に配列ＩＤ番号６６の治療を受けた患者のさらなる改善に加えて、後に配列ＩＤ番号６６の治療を受けた患者における症状の悪化および進行の発生率の予想外の減少も見られた。これらの結果を、以下の表５に示す。

【表Ｂ５】

表5

治療	患者数	IPSSが悪化した割合
プラセボおよび配列ID番号66	133	9.0 %*
対照	214	21 %

* p<0.0001

【０１５５】

これらの研究の結果に基づいて、本発明のＮＴＰペプチドの投与は、ＢＰＨを患っている患者のみとは異なる患者集団などの患者集団を治療するのに有用であり、またＢＰＨの症状の悪化または進行を改善または予防するのに有用である。対照と比較した場合、これらの組成物および方法は、ＢＰＨの症状の悪化または進行を約５７％減少させることができる。

【０１５６】

実施例６

診療室環境における泌尿器科医による超音波誘導下の二重盲検条件下で、ＢＰＨを患う患者に、ａ）配列ＩＤ番号６６含有のｐＨ７．２のリン酸緩衝生理食塩水（「ＰＢＳ」）またはｂ）ＰＢＳ単独、の何れかの前立腺内注射を与えた。次いで、３２６人の患者に、配列ＩＤ番号６６の前立腺内注射を投与した（２．５ｍｇ）。患者は１年から６年にわた

り、身体診察、臨床検査、および症状の評価を受けて追跡された。症状の評価は国際前立腺症状スコア（ＩＰＳＳ）によって測定した。基準ＩＰＳＳとの差を、配列ＩＤ番号６６で治療を受けた後に配列ＩＤ番号６６で治療を受けた患者において、ＰＢＳのみを受けた患者における結果との間で比較した。驚くべきことに、配列ＩＤ番号６６の治療の後に配列ＩＤ番号６６の治療を受けた患者のさらなる改善に加えて、後に配列ＩＤ番号６６の治療を受けた患者における症状の悪化および進行の発生率の予想外の減少も見られた。　これらの結果を、以下の表６に示す。

【表Ｂ６】

表6

治療	患者数	IPSSが悪化した割合
配列ID番号66および 配列ID番号66	193	13.5 %*
対照	214	21 %

* p<0.05

【０１５７】

これらの研究の結果に基づいて、本発明のＮＴＰペプチドの投与は、ＢＰＨを患っている患者のみとは異なる患者集団などの患者集団を治療するのに有用であり、またＢＰＨの症状の悪化または進行を改善または予防するのに有用である。対照と比較した場合、これらの組成物および方法は、ＢＰＨの症状の悪化または進行を約３５．７％減少させることができる。

【０１５８】

実施例７

診療室環境における泌尿器科医による超音波誘導下の二重盲検条件下で、ＢＰＨを患う患者に、ａ）配列ＩＤ番号　６６（Ｉｌｅ－Ａｓｐ－Ｇｌｎ－Ｇｌｎ－Ｖａｌ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ａｒｇ－Ｉｌｅ－Ｌｙｓ－Ｌｅｕ－Ｇｌｕ－Ｉｌｅ－Ｌｙｓ－Ａｒｇ－Ｃｙｓ－Ｌｅｕ）含有のｐＨ７．２のリン酸緩衝生理食塩水（「ＰＢＳ」）またはｂ）ＰＢＳ単独、の何れかの前立腺内注射を与えた。次いで、一部の患者（プラセボ（ＰＢＳのみ）で治療を受けた患者及び配列ＩＤ番号６６で治療を受けた患者の両方）に、配列ＩＤ番号６６の前立腺内注射を投与した（２．５ｍｇ）。患者は１年から６年にわたり、定期的な身体診察、臨床検査、および症状の評価を受けて追跡された。症状の評価は国際前立腺症状スコア（ＩＰＳＳ）によって測定した。基準ＩＰＳＳとの差を、プラセボおよび配列ＩＤ番号６６で治療を受けた後に配列ＩＤ番号６６で治療を受けたすべての患者において、ＰＢＳのみを受けた患者における基準ＩＰＳＳとの差との間で比較した。驚くべきことに、プラセボおよび配列ＩＤ番号６６の治療の後に配列ＩＤ番号６６の治療を受けたすべての患者のさらなる改善に加えて、後に配列ＩＤ番号６６の治療を受けたすべての患者における症状の悪化および進行の発生率の予想外の減少も見られた。これらの結果を、以下の表７に示す。

【表Ｂ７】

表7

治療	患者数	IPSSが悪化した割合
PBSおよび配列ID番号 66の後に配列ID番号66	326	11.7 %*
対照	214	21 %

* p < .0001

【０１５９】

これらの研究の結果に基づいて、本発明のＮＴＰペプチドの投与は、ＢＰＨを患ってい

る患者のみとは異なる患者集団などの患者集団を治療するのに有用であり、またＢＰＨの症状の悪化または進行を改善または予防するのに有用である。対照と比較した場合、これらの組成物および方法は、ＢＰＨの症状の悪化または進行を約４４．３％減少させることができる。

【０１６０】

実施例８

診療室環境における泌尿器科医による超音波誘導下の二重盲検条件下で、ＢＰＨを患う患者に、ａ）配列ＩＤ番号６６含有のｐＨ７．２のリン酸緩衝生理食塩水（「ＰＢＳ」）またはｂ）ＰＢＳ単独、の何れかの前立腺内注射を与えた。患者は１年から６年にわたり、身体診察、臨床検査、および症状の評価を受けて追跡された。症状の評価は国際前立腺症状スコア（ＩＰＳＳ）によって測定した。基準ＩＰＳＳとの差を、配列ＩＤ番号６６を受けた患者において、ＰＢＳのみを受けた患者における結果との間で比較した。驚くべきことに、配列ＩＤ番号６６の治療を受けた患者のさらなる改善に加えて、配列ＩＤ番号６６の治療を受けた患者において症状が悪化するまたは緩和しない状態の発生率の予想外の減少も見られた。これらの結果を、以下の表８に示す。

【表Ｂ８】

表8

治療	患者数	IPSSが悪化した、またはIPSSにおいて症状の緩和がなかった割合
配列ID番号66	290	36.4%*
対照	214	50 %

* $p < .003$

【０１６１】

これらの研究の結果に基づいて、本発明のＮＴＰペプチドの投与は、ＢＰＨを患っている患者のみとは異なる患者集団などの患者集団を治療するのに有用であり、またＢＰＨの症状の悪化または進行を改善または予防するのに有用である。対照と比較した場合、これらの組成物および方法は、ＢＰＨの症状が悪化するまたは緩和しない状態を約２７％低減させることができる。

【配列表】

2019531278000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2017/055187

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K38/10 A61P13/08 A61K31/18 A61K31/473 A61K31/4985
A61K31/505 A61K31/517 A61K31/58
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2016/215031 A1 (AVERBACK PAUL [BS]) 28 July 2016 (2016-07-28)	1-18
Y	abstract paragraph [0026] - paragraph [0028] paragraph [0058] - paragraph [0060] paragraphs [0127], [0138] examples claims sequence 66 ----- -/--	1-18

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
3 November 2017	29/11/2017

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Camilleri, Alain

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2017/055187

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NEAL SHORE: "NX-1207: a novel investigational drug for the treatment of benign prostatic hyperplasia", EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, vol. 19, no. 2, 5 January 2010 (2010-01-05), pages 305-310, XP055421284, UK ISSN: 1354-3784, DOI: 10.1517/13543780903555196	1-18
Y	abstract page 305, paragraph 1 - page 310, right-hand column, paragraph 1	1-18
X	N. SHORE ET AL: "The potential for NX-1207 in benign prostatic hyperplasia: an update for clinicians", THERAPEUTIC ADVANCES IN CHRONIC DISEASE2011SAGE PUBLICATIONS LTDGBR, vol. 2, no. 6, 1 November 2011 (2011-11-01), pages 377-383, XP055300011, ISSN: 2040-6223, DOI: 10.1177/2040622311423128	1-18
Y	abstract page 377, left-hand column, paragraph 1 - page 382, left-hand column, paragraph 3	1-18
X,P	WO 2016/199112 A1 (NYMOX CORP [US]) 15 December 2016 (2016-12-15)	1-18
Y,P	abstract paragraph [0036] - paragraph [0040] sequence 66 paragraph [0063] - paragraph [0068] paragraph [0123] paragraph [0158] examples claims	1-18
X,P	WO 2017/019593 A1 (NYMOX CORP [US]) 2 February 2017 (2017-02-02)	1-18
Y,P	abstract paragraph [0036] - paragraph [0037] sequence 66 paragraph [0069] paragraph [0123] paragraph [0155] - paragraph [0156] examples claims	1-18

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2017/055187

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2016215031 A1	28-07-2016	CA 2975221 A1	04-08-2016
		US 2016215031 A1	28-07-2016
		WO 2016120807 A1	04-08-2016
WO 2016199112 A1	15-12-2016	US 2016361380 A1	15-12-2016
		WO 2016199112 A1	15-12-2016
WO 2017019593 A1	02-02-2017	US 2017020957 A1	26-01-2017
		WO 2017019593 A1	02-02-2017

フロントページの続き

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

Fターム(参考) 4C084 AA02 AA03 AA19 BA01 BA08 BA18 MA52 MA55 MA59 MA65
MA66 NA07 NA14 ZA811 ZA812
4H045 AA10 AA30 BA10 BA16 BA17 BA18 BA19 CA40 EA20 FA74