

【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 1 部門第 1 区分

【発行日】平成27年8月13日 (2015.8.13)

【公表番号】特表2014-527402(P2014-527402A)

【公表日】平成26年10月16日 (2014.10.16)

【年通号数】公開・登録公報2014-057

【出願番号】特願2014-519191(P2014-519191)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	5/50	(2006.01)
A 6 1 P	5/48	(2006.01)
A 6 1 P	3/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	1/18	(2006.01)
A 6 1 P	9/12	(2006.01)
A 6 1 P	9/08	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
C 0 7 K	14/50	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 1 2 Q	1/02	(2006.01)
G 0 1 N	33/15	(2006.01)
G 0 1 N	33/50	(2006.01)
G 0 1 N	33/66	(2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	5/50	
A 6 1 P	5/48	
A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	9/08	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
C 0 7 K	14/50	
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/00	1 0 1
C 1 2 Q	1/02	
G 0 1 N	33/15	Z
G 0 1 N	33/50	Z

G 0 1 N 33/66

A

## 【手続補正書】

【提出日】平成27年6月22日(2015.6.22)

## 【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】

(A)a)少なくとも7個のアミノ酸残基を含むN-末端領域であって、該N-末端領域が、第一のアミノ酸位置及び最後のアミノ酸位置を有し、ここで該N-末端領域が、DSSPL又はDASPHを含むもの；並びに、

b)配列番号:99[FGF19]の一部を含むC-末端領域であって、該C-末端領域が、第一のアミノ酸位置及び最後のアミノ酸位置を有し、ここで該C-末端領域が、配列番号:99[FGF19]のアミノ酸残基16-29、WGDPRLRLHLYTSGを含み、ここで該W残基が、C-末端領域の第一のアミノ酸位置に対応しているもの；又は

(B)a)配列番号:100[FGF21]の一部を含むN-末端領域であって、該N-末端領域が、第一のアミノ酸位置及び最後のアミノ酸位置を有し、ここで該N-末端領域が、アミノ酸残基GQVを含み、且つここで該V残基が、N-末端領域の最後のアミノ酸位置に対応しているもの；並びに、

b)配列番号:99[FGF19]の一部を含むC-末端領域であって、該C-末端領域が、第一のアミノ酸位置及び最後のアミノ酸位置を有し、ここで該C-末端領域が、配列番号:99[FGF19]のアミノ酸残基21-29、RLRLHLYTSGを含み、且つここで該R残基が、C-末端領域の第一の位置に対応しているもの；

を含む、キメラペプチド配列。

## 【請求項 2】

a)配列番号:100[FGF21]の一部を含むN-末端領域であって、該N-末端領域が、第一のアミノ酸位置及び最後のアミノ酸位置を有し、ここで該N-末端領域が、アミノ酸残基GQVを含む配列番号:100[FGF21]の少なくとも5個の隣接アミノ酸を含み、且つここで該V残基が、N-末端領域の最後のアミノ酸位置に対応しているもの；並びに、

b)配列番号:99[FGF19]の一部を含むC-末端領域であって、該C-末端領域が、第一のアミノ酸位置及び最後のアミノ酸位置を有し、ここで該C-末端領域が、配列番号:99[FGF19]のアミノ酸残基21-29、RLRLHLYTSGを含み、且つここで該R残基が、C-末端領域の第一の位置に対応しているもの；

を含む、キメラペプチド配列。

## 【請求項 3】

前記N-末端領域が、アミノ酸残基GQVを含む配列番号:100[FGF21]の少なくとも6個又は少なくとも7個の隣接アミノ酸を含む、請求項2記載のペプチド配列。

## 【請求項 4】

a)参照型又は野生型FGF19と比べ、1以上のアミノ酸置換、挿入又は欠失を有する、線維芽細胞増殖因子19(FGF19)配列の変種；

b)参照型又は野生型FGF21と比べ、1以上のアミノ酸置換、挿入又は欠失を有する、線維芽細胞増殖因子21(FGF21)配列の変種；

c)FGF21配列の一部に融合されたFGF19配列の一部；又は

d)FGF21配列の一部に融合されたFGF19配列の一部であって、ここで該FGF19及び/又はFGF21配列部分が、参照型又は野生型FGF19及び/又はFGF21と比べ、1以上のアミノ酸置換、挿入又は欠失を有するもの；

のいずれかを含む又はからなる、ペプチド配列。

## 【請求項 5】

前記ペプチド配列が、

- (i) 配列番号:99[FGF19]のカルボキシ末端のアミノ酸21-194に融合された配列番号:100[FGF21]のアミノ末端のアミノ酸1-16、
- (ii) 配列番号:100[FGF21]のカルボキシ末端のアミノ酸147-181に融合された配列番号:99[FGF19]のアミノ末端のアミノ酸1-147 (M41)、
- (iii) 配列番号:100[FGF21]のカルボキシ末端のアミノ酸17-181に融合された配列番号:99[FGF19]のアミノ末端のアミノ酸1-20 (M44)、
- (iv) 配列番号:99[FGF19]のカルボキシ末端のアミノ酸148-194に融合された配列番号:100[FGF21]のアミノ末端のアミノ酸1-146 (M45)、又は
- (v) 配列番号:99[FGF19]のカルボキシ末端のアミノ酸148-194に融合された配列番号:100[FGF21]の内部アミノ酸17-146に融合された配列番号:99[FGF19]のアミノ末端のアミノ酸1-20(M46)、

を有する、請求項4記載のペプチド配列。

## 【請求項 6】

- (a) 前記ペプチド配列が、配列番号:99[FGF19]のアミノ酸16-20のWGDPPI配列に対応するWGDPPI配列モチーフを有するか（ここで、任意に、前記ペプチド配列は、FGFR4媒介性活性を維持するか又は増大する）；
- (b) 前記ペプチド配列が、置換された、変異された又は非存在の、FGF19のアミノ酸16-20のFGF19 WGDPPI配列に対応するWGDPPI配列モチーフを有するか；
- (c) 前記WGDPPI配列が、置換された、変異された又は非存在の1個以上のアミノ酸を有するか；
- (d) 前記ペプチド配列が、アミノ酸16-20においてFGF19 WGDPPI配列について置換されたGQV、GDI、WGPI、WGDPV、WGDI、GDPI、GPI、WGQPI、WGAPI、AGDPI、WADPI、WGDAI、WGDP A、WDPI、WGDI、WGDP又はFGDPIのいずれかを有するFGF19変種配列から区別されるか；
- (e) 前記N-末端領域が、アミノ酸残基DSSPLLQを含み、且つここで該Q残基が、該N-末端領域の最後のアミノ酸位置であるか（ここで、任意に、前記N-末端領域は、
  - (i) Rが該N-末端領域の第一のアミノ酸位置である、RHPIIP；
  - (ii) Hが該N-末端領域の第一のアミノ酸位置である、HPIIP；
  - (iii) Rが該N-末端領域の第一のアミノ酸位置である、RPLAF；
  - (iv) Pが該N-末端領域の第一のアミノ酸位置である、PLAF；又は、
  - (v) Rが該N-末端領域の第一のアミノ酸位置である、R
 を更に含む）；又は
- (f) 前記N-末端領域、又は該C-末端領域が、約5～10、10～20、20～30、30～40、40～50、60～70、70～80、80～90、90～100個又はそれよりも多いアミノ酸のアミノ酸配列を含むか又はそれからなる、

請求項1又は4記載のキメラペプチド配列又はペプチド配列。

## 【請求項 7】

- (a) 前記N-末端又はC-末端領域が、長さ約20～約200個のアミノ酸残基であるか；
- (b) 前記ペプチド配列が、M1-M98変種ペプチド配列のいずれか、又はM1-M98変種ペプチド配列のいずれかの部分配列若しくは断片を含むか、又はそれからなるか（ここで、任意に、前記部分配列又はそれらの断片は、アミノ末端、カルボキシ末端又は内部に1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20又はそれよりも多いアミノ酸の欠失を有する）；
- (c) 前記アミノ酸残基HPIIPが、該N-末端領域の最初の4個のアミノ酸残基であるか；
- (d) 前記C-末端領域の最後の位置が、配列番号:99[FGF19]のほぼ残基194に対応しているか；
- (e) 前記ペプチド配列が：

## 【化 1】

HPIPDSSPLLQFGGQVRLRHL YTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEI  
KAVALRTVAIKGVH SVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFE EIRPDGYNVYR  
SEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSS  
PLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSF EK ;  
DSSPLLQFGGQVRLRHL YTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAV  
ALRTVAIKGVH SVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFE EIRPDGYNVYRSEK  
HRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLE  
TDSMDPFGLVTGLEAVRSPSF EK ;  
RPLAFSDASPHVHYGWGDPIRLRHL YTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAH  
SLLEIKAVALRTVAIKGVH SVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFE EIRPDGY  
NVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESD  
MFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSF EK ;  
RPLAFSDSSPLVHYGWGDPIRLRHL YTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAH  
SLLEIKAVALRTVAIKGVH SVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFE EIRPDGY  
NVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESD  
MFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSF EK ;若しくは  
DSSPLVHYGWGDPIRLRHL YTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIK  
AVALRTVAIKGVH SVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFE EIRPDGYNVYRS  
EKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSP  
LETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSF EK ;

又は、それらの部分配列若しくは断片を含むか、又はそれからなるか（ここで、任意に、前記部分配列又はそれらの断片は、アミノ末端、カルボキシ末端又は内部に1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20又はそれよりも多いアミノ酸の欠失を有する）；

(f) 前記N-末端領域、又は該C-末端領域、又は該FGF19配列部分、又は該FGF21配列部分が、リンカー又はスペーサーにより連結されているか；

(g) 前記ペプチド配列のN-末端が；

【化 2】

HPIPDSSPLLQFGGQVRLRHLYTSG (M5);  
DSSPLLQFGGQVRLRHLYTSG (M6);  
RPLAFSDSSPLLQFGGQVRLRHLYTSG (M7);  
HPIPDSSPLLQWGDPIRLRHLYTSG (M8);  
HPIPDSSPLLQFGWGDPIRLRHLYTSG (M9);  
HPIPDSSPHVHYGWGDPIRLRHLYTSG (M10);  
RPLAFSDAGPLLQWGDPIRLRHLYTSG (M11);  
RPLAFSDAGPLLQFGWGDPIRLRHLYTSG (M12);  
RPLAFSDAGPLLQFGGQVRLRHLYTSG (M13);  
HPIPDSSPHVHYGGQVRLRHLYTSG (M14);  
RPLAFSDAGPHVHWGDPIRLRHLYTSG (M15);  
RPLAFSDAGPHVHWGDPIRLRHLYTSG (M16);  
RPLAFSDAGPHVGWGDPIRLRHLYTSG (M17);  
RPLAFSDAGPHYGWGDPIRLRHLYTSG (M18);  
RPLAFSDAGPVYGWGDPIRLRHLYTSG (M19);  
RPLAFSDAGPVHGWGDPIRLRHLYTSG (M20);  
RPLAFSDAGPVHYWGDPIRLRHLYTSG (M21);  
RPLAFSDAGPHVHGWGDPIRLRHLYTSG (M22);  
RPLAFSDAGPHHGWGDPIRLRHLYTSG (M23);  
RPLAFSDAGPHHYWGDPIRLRHLYTSG (M24);  
RPLAFSDAGPHVYWGDPIRLRHLYTSG (M25);

RPLAFSDSSPLVHWGDPIRLRHLYTSG (M26);  
 RPLAFSDSSPHVHWGDPIRLRHLYTSG (M22);  
 RPLAFSDAGPHVWGDPIRLRHLYTSG (M28);  
 RPLAFSDAGPHVHYWGDPIRLRHLYTSG (M29);  
 RPLAFSDAGPHVHYAWGDPIRLRHLYTSG (M30);  
 RHPIPDSSPLLQFGAQVRLRHLYTSG (M31);  
 RHPIPDSSPLLQFGDQVRLRHLYTSG (M32);  
 RHPIPDSSPLLQFGPQVRLRHLYTSG (M33);  
 RHPIPDSSPLLQFGGAVRLRHLYTSG (M34);  
 RHPIPDSSPLLQFGGEVRLRHLYTSG (M35);  
 RHPIPDSSPLLQFGGNVRLRHLYTSG (M36);  
 RHPIPDSSPLLQFGGQARLRHLYTSG (M37);  
 RHPIPDSSPLLQFGGQIRLRHLYTSG (M38);  
 RHPIPDSSPLLQFGGQTRLRHLYTSG (M39);  
 RHPIPDSSPLLQFGWGQPVRLRHLYTSG (M40);  
 DAGPHVHYGWGDPIRLRHLYTSG (M74);  
 VHYGWGDPIRLRHLYTSG (M75); 若しくは  
 RLRHLYTSG (M77);

のいずれか、又はアミノ末端のR残基が欠失されている前記ペプチド配列のいずれかを含むか、又はそれからなるか（ここで、任意に、前記ペプチド配列は、C-末端に配列番号:99[FGF19]のアミノ酸残基30-194の付加を更に含み、その結果キメラポリペプチドを生じるか；又は、任意に、前記ペプチド配列は、該ペプチドのC-末端に配置された、下記のFGF19配列の全て又は一部を更に含むか：

【化3】

PHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHSVRYLCMGA  
 DGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGF  
 LPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFE  
 K

又は該アミノ末端"R"残基は、該ペプチドから欠失されている）；

(h) 前記ペプチド配列のN-末端が：

## 【化 4】

RHPIPDSSPLLQFGWGDPIRLRHLYTSG;  
 RHPIPDSSPLLQWGDPIRLRHLYTSG;  
 RPLAFSDAGPLLQFGWGDPIRLRHLYTSG;  
 RHPIPDSSPHVHYGWGDPIRLRHLYTSG;  
 RPLAFSDAGPLLQFGGQVRLRHLYTSG;  
 RHPIPDSSPHVHYGGQVRLRHLYTSG;  
 RPLAFSDAGPHVHYGGDIRLRHLYTSG;  
 RDSSPLLQFGGQVRLRHLYTSG;  
 RPLAFSDSSPLLQFGGQVRLRHLYTSG;  
 RHPIPDSSPLLQFGAQVRLRHLYTSG;  
 RHPIPDSSPLLQFGDQVRLRHLYTSG;  
 RHPIPDSSPLLQFGPQVRLRHLYTSG;  
 RHPIPDSSPLLQFGGAVRLRHLYTSG;  
 RHPIPDSSPLLQFGGEVRLRHLYTSG;  
 RHPIPDSSPLLQFGGNVRLRHLYTSG;  
 RHPIPDSSPLLQFGGQARLRHLYTSG;  
 RHPIPDSSPLLQFGGQIRLRHLYTSG;  
 RHPIPDSSPLLQFGGQTRLRHLYTSG;  
 RHPIPDSSPLLQFGWGQPVRLRHLYTSG;

のいずれか、又はアミノ末端のR残基が欠失されている前記ペプチド配列のいずれかを含むか、又はそれからなるか（ここで、任意に、前記ペプチド配列は、C-末端に配列番号:99[FGF19]のアミノ酸残基30-194の付加を更に含み、その結果キメラポリペプチドを生じるか；又は、任意に、前記ペプチド配列は、該ペプチドのC-末端に配置された、下記のFGF19配列の全て又は一部を更に含むか：

## 【化 5】

PHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHSVRYLCMGA  
 DGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGF  
 LPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFE  
 K

又は該アミノ末端"R"残基は、該ペプチドから欠失されている）；

(i) 前記部分配列が、少なくとも1個のアミノ酸欠失を有するか（ここで、任意に、前記部分配列は、アミノ末端、カルボキシ末端又は内部に1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個又はそれよりも多いアミノ酸の欠失を有する）；

(j) 前記N-末端領域の第一のアミノ酸位置が、"M"残基、"R"残基、"S"残基、"H"残基、"P"残基、"L"残基若しくは"D"残基であるか、又は該ペプチド配列が、該N-末端領域の第一のアミノ酸位置に"M"残基若しくは"R"残基を有さないか；

(k) 前記N-末端領域が、MDSSPL、MSDSSPL、SDSSPL、MSSPL又はSSPL配列のいずれか1つを含む

むか；

(l) 前記ペプチド配列が、FGF19、又はFGF19のアミノ酸16-20においてWGDPI配列について置換されたGQV、GDI、WGPI、WGDPV、WGDI、GDPI、GPI、WGQPI、WGAPI、AGDPI、WADPI、WGDAI、WGDP、WDPI、WGDI、WGDP若しくはFGDPIのいずれかを有するFGF19変種配列と比べ、低下された肝細胞癌(HCC)形成を有するか(ここで、任意に、前記HCC形成は、db/dbマウスにおいて確認される)；

(m) 前記ペプチド配列が、FGF19、又はFGF19のアミノ酸16-20においてWGDPI配列について置換されたGQV、GDI、WGPI、WGDPV、WGDI、GDPI、GPI、WGQPI、WGAPI、AGDPI、WADPI、WGDAI、WGDP、WDPI、WGDI、WGDP若しくはFGDPIのいずれかを有するFGF19変種配列と比べ、より大きいグルコース降下活性を有するか(ここで、任意に、前記グルコース降下活性は、db/dbマウスにおいて確認される)；

(n) 前記ペプチド配列が、FGF19、又はFGF19のアミノ酸16-20においてWGDPI配列について置換されたGQV、GDI、WGPI、WGDPV、WGDI、GDPI、GPI、WGQPI、WGAPI、AGDPI、WADPI、WGDAI、WGDP、WDPI、WGDI、WGDP若しくはFGDPIのいずれかを有するFGF19変種配列と比べ、より少ない脂質増加活性を有するか(ここで、任意に、前記脂質増加活性は、db/dbマウスにおいて確認される)；

(o) 前記ペプチド配列が、FGF19、又はFGF19のアミノ酸16-20においてWGDPI配列について置換されたGQV、GDI、WGPI、WGDPV、WGDI、GDPI、GPI、WGQPI、WGAPI、AGDPI、WADPI、WGDAI、WGDP、WDPI、WGDI、WGDP若しくはFGDPIのいずれかを有するFGF19変種配列と比べ、より少ないトリグリセリド、コレステロール、非-HDL又はHDL増加活性を有するか；

(p) 前記ペプチド配列が、FGF21と比べ、より少ない除脂肪量低下活性を有するか(ここで、任意に、前記除脂肪量低下活性は、db/dbマウスにおいて確認される)；

(q) 前記ペプチド配列が、線維芽細胞増殖因子受容体4(FGFR4)に結合するか若しくはFGFR4を活性化するか、又は検出可能にFGFR4に結合しないか若しくはFGFR4を活性化しないか；

(r) 前記ペプチド配列が、FGFR4へのFGF19結合親和性よりもより少ない、同等又はより大きい親和性でFGFR4に結合するか；

(s) 前記ペプチド配列が、FGF19がFGFR4を活性化するよりも少ない、同等又はより大きい程度又は量までFGFR4を活性化するか；

(t) 前記ペプチド配列が、1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10個のアミノ酸の置換、欠失又は挿入を有するか(ここで、任意に、前記アミノ酸欠失は、N-若しくはC-末端、又は内部にあるか；又は、前記アミノ酸の置換、又は欠失は、FGF19のアミノ酸位置8-20(AGPHVHYG WGDPI)のいずれかにある)；又は

(u) 前記ペプチド配列が、L-アミノ酸、D-アミノ酸、非天然アミノ酸、又はアミノ酸の模倣体、誘導體若しくは類似体を1種以上含む、

請求項1、2又は4のいずれか記載のキメラペプチド配列又はペプチド配列。

#### 【請求項 8】

(a) 前記N-末端領域が、アミノ酸残基(i)VHYG、(ii)DASPHVHYG又は(iii)DSSPLVHYGを含むか(ここで、任意に、前記Gは、該N-末端領域の最後の位置に対応し；ここで、任意に、前記N-末端領域は、

(i) Rが該N-末端領域の第一のアミノ酸位置である、RHPIP；

(ii) Hが該N-末端領域の第一のアミノ酸位置である、HPIP；

(iii) Rが該N-末端領域の第一のアミノ酸位置である、RPLAF；

(iv) Pが該N-末端領域の第一のアミノ酸位置である、PLAF；又は、

(v) Rが該N-末端領域の第一のアミノ酸位置である、R

を更に含む)；又は

(b) 前記N-末端領域が、アミノ酸残基DSSPLLQFGGQVを含み、且つ該V残基が、該N-末端領域の最後の位置に対応している、

請求項1記載のキメラペプチド配列。

#### 【請求項 9】

前記ペプチド配列が、



## 【化 6】

RDSSPLVHYGWGDPRLRLHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEI  
KAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYR  
SEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSS  
PLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSF EK (M69);

RDSSPLLQWGDPIRLRLHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAV  
ALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEK  
HRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLE  
TDSMDPFGLVTGLEAVRSPSF EK (M52);

HPIPDSSPLLQFGGQVRLRLHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEI  
KAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYR  
SEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSS  
PLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSF EK (M5);

HPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDDGTGGAADQSPESLLQL  
KALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLEHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSE  
AHSPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLS  
MVGPSQGRSPSYAS (M71);

HPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDDGTGGAADQSPESLLQL  
KALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLEHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSE  
AHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPAPPEPPGILAPQPPDVGSSDPLS  
MVGPSQGRSPSYAS (M72);

HPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDDGTGGAADQSPESLLQL  
KALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLEHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSE  
AHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLS  
MVGQDELQGVGGEGCHMHPENCKTLLTDIDRTHTEKPVWDGITGE (M73);

RPLAFSDASPHVHYGWGDPRLRLHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAH  
SLEIKAV ALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGY  
NVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESD  
MFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSF EK (M1);

RPLAFSDSSPLVHYGWGDPRLRLHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAH

SLLEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIIIIRPDGY  
NVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESD  
MFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSF EK (M2);

RPLAFSDAGPHVHYGWDPIRLRHLTYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSA  
HSLLEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIIIILEDG  
YNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLES  
DMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSF EK (M3);

RDSSPLLQFGGQVRLRHLTYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKA  
VALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIIIIRPDGYNVYRSE  
KHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPL  
ETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSF EK (M48);

RPLAFSDSSPLLQFGGQVRLRHLTYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSL  
LEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIIIIRPDGYNV  
YRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMF  
SSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSF EK (M49);

RHIPDSSPLLQFGDQVRLRHLTYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLE  
IKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIIIILEDGYNVYR  
SEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSS  
PLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSF EK (M50);

RHIPDSSPLLQFGGNVRLRHLTYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLE  
IKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIIIIRPDGYNVYR  
SEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSS  
PLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSF EK (M51);

MDSSPLLQWGDPIRLRHLTYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKA  
VALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIIIIRPDGYNVYRSE  
KHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPL  
ETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSF EK (M53);若しくは

MRDSSPLVHYGWDPIRLRHLTYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLE  
IKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIIIIRPDGYNVYR  
SEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSS  
PLETDS16MDPFGLVTGLEAVRSPSF EK (M70)

のいずれか、又は前記ペプチド配列のいずれかの部分配列若しくは断片、又はR末端残基が欠失されている前記ペプチド配列のいずれか：を含むか、又はそれからなり、ここで、任意に、前記部分配列又はそれらの断片が、アミノ末端、カルボキシ末端又は内部に1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20又はそれよりも多いアミノ酸の欠失を有する、請求項1、2又は4のいずれか記載のキメラペプチド配列又はペプチド配列。

【請求項10】

- (a) 前記N-末端領域の第一の位置が、(i)R残基又は(ii)M残基であるか；  
(b) 該N-末端領域の第一及び第二の位置が、(i)MR配列、(ii)RM配列、(iii)RD配列、(iv)DS配列、(v)MD配列又は(vi)MS配列であるか；

(c) 該N-末端領域の第一から第三の位置が、(i)MDS配列、(ii)RDS配列、(iii)MSD配列、(iv)MSS配列又は(v)DSS配列であるか；

(d) 該N-末端領域の第一から第四の位置が、(i)RDSS配列又は(ii)MDSS配列であるか；

(e) 該N-末端領域の第一から第五の位置が、(i)MRDSS配列又は(ii)MSSPL配列であるか；

(f) 該N-末端領域の第一から第六の位置が、MDSSPL配列であるか；又は

(g) 該N-末端領域の第一から第七の位置が、MSDSSPL配列である、

請求項1、2、4又は9のいずれか記載のキメラペプチド配列又はペプチド配列。

【請求項 1 1】

前記FGF19配列部分、又は該FGF21配列部分が、FGF19又はFGF21の約5～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100個又はそれよりも多いアミノ酸のアミノ酸配列を含む又はからなる、請求項2又は4記載のペプチド配列。

【請求項 1 2】

(i) 前記参照型又は野生型FGF19配列が、下記のもの：

【化 7】

RPLAFSDAGPHVHYGWGDPRLRLHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSA  
HSLLEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQLLQYSEEDCAFEIEIRPDG  
YNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLES  
DMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEEK (配列番号:99)

であるか；又は

(ii) 前記参照型又は野生型FGF21配列が、下記のもの：

【化 8】

RHPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQ  
LKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGLYGLHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQS  
EAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPL  
SMVGPSQGRSPSYAS (配列番号:100)

である、

請求項4記載のペプチド配列。

【請求項 1 3】

請求項1～12のいずれか記載のキメラペプチド配列又はペプチド配列を含有する、組成物又は医薬組成物であって、該医薬組成物が、任意に、グルコース降下剤を含有する、前記組成物又は医薬組成物。

【請求項 1 4】

前記ペプチド配列が単離又は精製されている、請求項1～12のいずれか記載のキメラペプチド配列又はペプチド配列。

【請求項 1 5】

請求項1～12のいずれか記載のキメラペプチド配列又はペプチド配列をコードしている核酸分子であって、インビトロ、細胞内又はインビボにおいて該ペプチドをコードしている核酸分子の発現をもたらす、機能可能な連結で発現制御エレメントを更に含む、前記核酸分子。

【請求項 1 6】

請求項15記載の核酸分子を含む、ベクターであって、該ベクターが、任意に、ウイルスベクターを含む、前記ベクター。

【請求項 1 7】

請求項1～12のいずれか記載のキメラペプチド配列又はペプチド配列を発現する、形質転換細胞又は宿主細胞。

【請求項 1 8】

請求項1～12のいずれか記載のキメラペプチド配列又はペプチド配列の使用であって、該キメラペプチド配列又はペプチド配列により治療可能な疾患又は障害を有する、若しくは有するリスクのある対象を治療するための医薬の製造における、前記使用（ここで、任意に、

(a)前記疾患又は障害は、高血糖状態、インスリン抵抗性、高インスリン血症、耐糖能異常又はメタボリック症候群を含むか（ここで、任意に、前記高血糖状態は、

(i)糖尿病（ここで、任意に、前記使用は、低下したグルコースレベル、増加したインスリン感受性、低下したインスリン抵抗性、低下したグルカゴン、耐糖能若しくはグルコース代謝若しくはホメオスタシスの改善、改善した膵臓機能、低下したトリグリセリド、コレステロール、IDL、LDL若しくはVLDLレベル、血圧低下、血管内膜厚の減少、又は体質量若しくは体重増加の減少を生じる）；又は

(ii)インスリン-依存性(I型)糖尿病、II型糖尿病、又は妊娠性糖尿病を含む）；又は

(b)前記障害は、肥満症又は望ましくない体質量を含む）。

【請求項19】

それを必要とする対象においてグルコース代謝を改善するための医薬の製造における、請求項1～12のいずれか記載のキメラペプチド配列又はペプチド配列の使用であって、

ここで、任意に、前記対象が、100mg/dlより大きい空腹時血漿グルコースレベルを有するか、又は6%を上回るヘモグロビンA1c(HbA1c)レベルを有するか；又は

ここで、任意に、該使用が、低下したグルコースレベル、増加したインスリン感受性、低下したインスリン抵抗性、低下したグルカゴン、耐糖能若しくはグルコース代謝若しくはホメオスタシスの改善、改善した膵臓機能、低下したトリグリセリド、コレステロール、IDL、LDL若しくはVLDLレベル、血圧低下、血管内膜厚の減少、又は体質量若しくは体重増加の減少を生じる、

前記使用。

【請求項20】

実質的HCC活性を伴わずにグルコース降下活性を有するペプチド配列を同定する方法であって、該方法は、

a)候補ペプチド配列を提供すること；

b)該候補ペプチド配列を被験動物へ投与すること；

c)該候補ペプチド配列の投与後、該動物のグルコースレベルを測定し、該候補ペプチド配列がグルコースレベルを低下するかどうかを決定すること；並びに

d)該候補ペプチド配列を、該動物におけるHCCの誘導、又はHCC活性と相関するマーカーの発現について分析すること（ここで、グルコース降下活性を有し、且つ実質的HCC活性を有さない候補ペプチドが、そのことにより該候補ペプチド配列を、実質的HCC活性を伴わずにグルコース降下活性を有するペプチド配列として同定する。）

を含み、

ここで、任意に、

(i)前記被験動物が、db/dbマウスであるか；

(ii)前記方法が、前記候補ペプチド配列がHCC誘導の証拠を示すかどうかを決定するために、該被験動物由来の肝組織試料を評価することを更に含むか；

(iii)前記HCC活性と相関するマーカーが、脂質プロファイルを含み、且つここでFGF19と比べより少ない脂質増加活性が、該ペプチドは実質的HCC活性を有さないことを示すか；

(iv)前記HCC活性と相関するマーカーが、アルド-ケト還元酵素遺伝子発現を含み、且つここでFGF19と比べアルド-ケト還元酵素遺伝子発現のアップレギュレーション又は増加が、該ペプチドは実質的HCC活性を有さないことを示すか；又は

(v)前記HCC活性を示すマーカーが、Slc1a2遺伝子発現を含み、且つここでFGF21と比べSlc1a2遺伝子発現のダウンレギュレーション又は減少が、該ペプチドは実質的HCC活性を有さないことを示す、前記方法。