

【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

【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、WGDPIRLRHYTSG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、RLRHLYTSG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、RLRHLYTSG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WGDPI配列に対応するWGDPI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 WGDPI配列に対応するWGDPI配列モチーフを有するか；
- (c)前記WGDPI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 WGDPI配列について置換されたGQV、GDI、WGPI、WGDPV、WGDI、GDPI、GPI、WGQPI、WGAPI、AGDPI、WADPI、WGDAI、WGDPA、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、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

- (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HPIP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】

HPIPDSSPLLQFGGQVRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEI
KAVALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLQYSEEDCAFEEEIRPDGYNVYR
SEKHRLPVSLSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSS
PLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK;
DSSPLLQFGGQVRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAV
ALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLQYSEEDCAFEEEIRPDGYNVYRSEK
HRLPVSLSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLE
TDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK;
RPLAFSDASPHVHYGWDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAH
SLLEIKAVALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLQYSEEDCAFEEEIRPDGY
NVYRSEKHRLPVSLSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESD
MFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK;
RPLAFSDSSPLVHYGWDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAH
SLLEIKAVALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLQYSEEDCAFEEEIRPDGY
NVYRSEKHRLPVSLSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESD
MFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK;若しくは
DSSPLVHYGWDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIK
AVALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLQYSEEDCAFEEEIRPDGYNVYRS
EKHRLPVSLSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSP
LETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK;

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);
HPIPDSSPHVHYWGDPIRLRHLYTSG (M10);
RPLAFSDAGPLLQWGDPIRLRHLYTSG (M11);
RPLAFSDAGPLLQFGWGDPIRLRHLYTSG (M12);
RPLAFSDAGPLLQFGGQVRLRHLYTSG (M13);
HPIPDSSPHVHYGGQVRLRHLYTSG (M14);
RPLAFSDAGPHVHWGDPIRLRHLYTSG (M15);
RPLAFSDAGPHVHWGDPIRLRHLYTSG (M16);
RPLAFSDAGPHVGWGDPIRLRHLYTSG (M17);
RPLAFSDAGPHYWGDPIRLRHLYTSG (M18);
RPLAFSDAGPVYWGDPIRLRHLYTSG (M19);
RPLAFSDAGPVHGWGDPIRLRHLYTSG (M20);
RPLAFSDAGPVHYWGDPIRLRHLYTSG (M21);
RPLAFSDAGPHVHGWGDPIRLRHLYTSG (M22);
RPLAFSDAGPHHGWGDPIRLRHLYTSG (M23);
RPLAFSDAGPHHYWGDPIRLRHLYTSG (M24);
RPLAFSDAGPHVYWGDPIRLRHLYTSG (M25);

RPLAFSDSSPLVHWGDPIRLRHLYTSG (M26);
 RPLAFSDSSPHVHWGDPIRLRHLYTSG (M22);
 RPLAFSDAGPHVWGDPIRLRHLYTSG (M28);
 RPLAFSDAGPHVHYWGDPIRLRHLYTSG (M29);
 RPLAFSDAGPHVHYAWGDPIRLRHLYTSG (M30);
 RHPIPDSPLQFGAQVRLRHLYTSG (M31);
 RHPIPDSPLQFGDQVRLRHLYTSG (M32);
 RHPIPDSPLQFGPQV RLRHLYTSG (M33);
 RHPIPDSPLQFGGEVRLRHLYTSG (M34);
 RHPIPDSPLQFGGNVRLRHLYTSG (M35);
 RHPIPDSPLQFGGQARLRHLYTSG (M36);
 RHPIPDSPLQFGGQIRLRHLYTSG (M37);
 RHPIPDSPLQFGGQTRLRHLYTSG (M38);
 RHPIPDSPLQFGGWQPVRLRHLYTSG (M39);
 RHPIPDSPLQFGWGQPVRLRHLYTSG (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】

PHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALRTVAIKGVHSVRYLCMGA
 DGKMQGLLQYSEEDCAFEEEIRPDGYNVYRSEKHLRPLVSLSSAKQRQLYKNRGF
 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】

RHPIPDSPLQFGWGDPIRLRHLYTSG;
 RHPIPDSPLQWGDPIRLRHLYTSG;
 RPLAFSDAGPLLQFGWGDPIRLRHLYTSG;
 RHPIPDSSPHVHYGWGDPIRLRHLYTSG;
 RPLAFSDAGPLLQFGGQVRLRHLYTSG;
 RHPIPDSSPHVHYGGQVRLRHLYTSG;
 RPLAFSDAGPHVHYGGDIRLRHLYTSG;
 RDSSPLLQFGGQVRLRHLYTSG;
 RPLAFSDSSPLLQFGGQVRLRHLYTSG;
 RHPIPDSPLQFGAQVRLRHLYTSG;
 RHPIPDSPLQFGDQVRLRHLYTSG;
 RHPIPDSPLQFGPQVRLRHLYTSG;
 RHPIPDSPLQFGGAVRLRHLYTSG;
 RHPIPDSPLQFGGEVRLRHLYTSG;
 RHPIPDSPLQFGGNVRLRHLYTSG;
 RHPIPDSPLQFGGQARLRHLYTSG;
 RHPIPDSPLQFGGQIRLRHLYTSG;
 RHPIPDSPLQFGGQTRLRHLYTSG;
 RHPIPDSPLQFGWQPVRLRHLYTSG;

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】

PHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALRTVAIKGVHSVRYLCMGA
 DGKMQGLLQYSEEDCAFEEEIRPDGYNVYRSEKHLRPLVSLSSAKQRQLYKNRGF
 LPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFE
 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

むか；

- (i) 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、WGD1、GDPI、GPI、WGQPI、WGAPI、AGDPI、WADPI、WGD1、WGDPA、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、WGD1、GDPI、GPI、WGQPI、WGAPI、AGDPI、WADPI、WGD1、WGDPA、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、WGD1、GDPI、GPI、WGQPI、WGAPI、AGDPI、WADPI、WGD1、WGDPA、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、WGD1、GDPI、GPI、WGQPI、WGAPI、AGDPI、WADPI、WGD1、WGDPA、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、誘導体若しくは類似体を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、RHIP；
 - (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】

RDSSPLVHYGWGDPRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEI
KAVALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLQYSEEDCAFEEEIRPDGYNVYR
SEKRLPVSLSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSS
PLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK (M69);
RDSSPLLQWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAV
ALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLQYSEEDCAFEEEIRPDGYNVYRSEK
HRLPVSLSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLE
TDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK (M52);
HIPDSSPLLQFGGQVRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEI
KAVALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLQYSEEDCAFEEEIRPDGYNVYR
SEKRLPVSLSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSS
PLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK (M5);
HIPDSSPLLQFGGQVQRQYLYTDDAQQTAEHLEIREDTVGGAADQSPESLLQL
KALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGS LHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSE
AHSLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLS
MVGPSQGRSPSYAS (M71);
HIPDSSPLLQFGGQVQRQYLYTDDAQQTAEHLEIREDTVGGAADQSPESLLQL
KALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGS LHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSE
AHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLS
MVGPSQGRSPSYAS (M72);
HIPDSSPLLQFGGQVQRQYLYTDDAQQTAEHLEIREDTVGGAADQSPESLLQL
KALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGS LHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSE
AHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLS
MVVQDELQGVGGEGCHMHPENCKLLTDIDRTHTEKPVWDGITGE (M73);
RPLAFSDASPHVHYGWGDPRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAH
SLLEIKAVALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLQYSEEDCAFEEEIRPDGY
NVYRSEKRLPVSLSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESD
MFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK (M1);
RPLAFSDSSPLVHYGWGDPRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAH

SLLEIKAVALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLQYSEEDCAFEEEIRPDGY
 NVYRSEKHLRPLVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESD
 MFSSPLETDSMDPFGLEAVRSPSFEK (M2);
 RPLAFSDAGPHVHYGWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSA
 HSLLEIKAVALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLQYSEEDCAFEEEILEDG
 YNVYRSEKHLRPLVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLES
 DMFSSPLETDSMDPFGLEAVRSPSFEK (M3);
 RDSSPLLQFGGVRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKA
 VALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLQYSEEDCAFEEEIRPDGYNVYRSE
 KHRLRPLVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPL
 ETDSMDPFGLEAVRSPSFEK (M48);
 RPLAFSDSSPLLQFGGVRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSL
 LEIKAVALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLQYSEEDCAFEEEIRPDGYNV
 YRSEKHLRPLVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDF
 SSPLETDSMDPFGLEAVRSPSFEK (M49);
 RHPIPDSSPLLQFGDQVRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLE
 IKAVALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLQYSEEDCAFEEEILEDGYNVYR
 SEKHLRPLVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSS
 PLETDSMDPFGLEAVRSPSFEK (M50);
 RHPIPDSSPLLQFGGNVRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLE
 IKAVALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLQYSEEDCAFEEEIRPDGYNVYR
 SEKHLRPLVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSS
 PLETDSMDPFGLEAVRSPSFEK (M51);
 MDSSPLLQWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKA
 VALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLQYSEEDCAFEEEIRPDGYNVYRSE
 KHRLRPLVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPL
 ETDSMDPFGLEAVRSPSFEK (M53);若しくは
 MRDSSPLVHYGWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLE
 IKAVALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLQYSEEDCAFEEEIRPDGYNVYR
 SEKHLRPLVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSS
 PLETDS16MDPFGLEAVRSPSFEK (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)D
S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(iii)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11】

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12】

(i) 前記参照型又は野生型FGF19配列が、下記のもの：

【化7】

RPLAFSDAGPHVHYGWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSA
HSLLEIKAVALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLQYSEEDCAFEEEIRPDG
YNVYRSEKHLRPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLES
DMFSSPLETDSDPFGLVTGLEAVRSPSFEK (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】

RHIPDPSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTTEAHLEIREDTVGGAADQSPESLLQ
LKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLLHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQS
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13】

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14】

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15】

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16】

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17】

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18】

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、改善した臍臓機能、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、改善した臍臓機能、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活性と相關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活性と相關するマーカーが、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活性と相關するマーカーが、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。