(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2016-500513
(P2016-500513A)
(43)公表日　平成28年1月14日(2016.1.14)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C12N 15/09	(2006.01)	C12N	15/00	A	4B018
C07K 14/47	(2006.01)	C07K	14/47	ZNA	4B024
A61K 47/48	(2006.01)	A61K	47/48		4B065
A61K 45/00	(2006.01)	A61K	45/00		4C076
A61K 51/00	(2006.01)	A61K	49/02	A	4C083

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 59 頁）　最終頁に続く

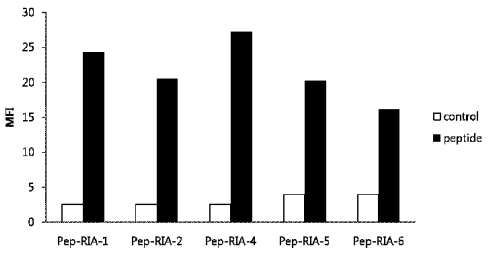
(21)出願番号　特願2015-532967 (P2015-532967)
(86)(22)出願日　平成25年9月17日 (2013.9.17)
(85)翻訳文提出日　平成27年5月19日 (2015.5.19)
(86)国際出願番号　PCT/KR2013/008459
(87)国際公開番号　WO2014/046490
(87)国際公開日　平成26年3月27日 (2014.3.27)
(31)優先権主張番号　10-2012-0104173
(32)優先日　平成24年9月19日 (2012.9.19)
(33)優先権主張国　韓国 (KR)
(31)優先権主張番号　10-2012-0104144
(32)優先日　平成24年9月19日 (2012.9.19)
(33)優先権主張国　韓国 (KR)
(31)優先権主張番号　10-2012-0109207
(32)優先日　平成24年9月28日 (2012.9.28)
(33)優先権主張国　韓国 (KR)

(71)出願人　514286826
ジェムバックス　アンド　カエル　カンパニー，リミティド
大韓民国，デジョン，ユソン－ク　テクノ　１１－ロ，５８
(71)出願人　514286848
キム　サン　チェ
大韓民国，ソウル　１３５－９４７，カンナム－ク，クァンピョン－ロ　１０－キル，１５，サンノクス　アパートメント，１０１－４０５
(74)代理人　100099759
弁理士　青木　篤
(74)代理人　100077517
弁理士　石田　敬

最終頁に続く

(54)【発明の名称】細胞透過性ペプチド、それを含んだコンジュゲート、及びそれを含んだ組成物

(57)【要約】
細胞透過性ペプチド及び有効成分のコンジュゲート、及びその用途に係り、特に、細胞透過性ペプチドであって、配列番号２ないし配列番号１７８のうちいずれか１つの配列を有するペプチド、配列番号２ないし配列番号１７８のうちいずれか１つの配列の断片であるペプチド、または該ペプチド配列と８０％超の配列相同性を有するペプチドを含むコンジュゲート及びそれを含む組成物である。



【特許請求の範囲】
【請求項１】
細胞透過性運搬ペプチド及び有効成分のコンジュゲートであって、
前記運搬ペプチドは、配列番号２ないし配列番号１７８のうちいずれか一つを含むペプチド、前記ペプチド配列と８０％超の配列相同性を有するペプチド、または前記ペプチドの断片を含み、
前記配列と８０％超の配列相同性を有するペプチド及び前記ペプチドの断片は、配列番号２ないし配列番号１７８のうちいずれか１つのアミノ酸配列の細胞透過性を維持する、前記コンジュゲート。
【請求項２】
前記断片は、３個以上のアミノ酸で構成されている、請求項１に記載のコンジュゲート。
【請求項３】
前記運搬ペプチドは、３０個以下のアミノ酸で構成されている、請求項１に記載のコンジュゲート。
【請求項４】
前記運搬ペプチドは、配列番号２ないし配列番号１７８のうちいずれか一つのアミノ酸配列、または前記ペプチド配列と８０％超の配列相同性を有するペプチドを有する、請求項１に記載のコンジュゲート。
【請求項５】
前記有効成分は、タンパク質、核酸、ペプチド、脂質、糖脂質、ミネラル、糖、ナノ粒子、生物学的製剤、造影物質、薬物及び化学物質のうちから選択される一つ以上である、請求項１に記載のコンジュゲート。
【請求項６】
前記運搬ペプチドと有効成分は、共有結合によって連結され、リンカーによって選択的に媒介されて連結される、請求項１に記載のコンジュゲート。
【請求項７】
前記運搬ペプチドと有効成分は、非共有結合によって連結される、請求項１に記載のコンジュゲート。
【請求項８】
前記有効成分は、タンパク質またはペプチドである、請求項５に記載のコンジュゲート。
【請求項９】
前記有効成分は、サトカイン、抗体、抗体断片、治療用酵素、可溶性受容体またはリガンドである、請求項８に記載のコンジュゲート。
【請求項１０】
前記造影物質は、放射線非透過性造影物質、常磁性造影物質、超常磁性造影物質及びＣＴ造影物質からなる群から選択される、請求項５に記載のコンジュゲート。
【請求項１１】
前記造影物質は鉄に基づく、請求項５に記載のコンジュゲート。
【請求項１２】
前記造影物質はフェロセンカルボン酸である、請求項１１に記載のコンジュゲート。
【請求項１３】
請求項１～１２のうちいずれか１項に記載のコンジュゲートを含む造影剤。
【請求項１４】
前記造影物質は、細胞を造影するためのものである、請求項１３に記載の造影剤。
【請求項１５】
前記細胞は幹細胞である、請求項１４に記載の造影剤。
【請求項１６】
有効成分として、請求項１～１２のうちいずれか１項に記載のコンジュゲートを含む組

成物。
【請求項１７】
前記有効成分は、疾病の治療または予防のための有効成分であり、前記組成物は、医薬組成物である、請求項１６に記載の組成物。
【請求項１８】
前記有効成分は、機能性化粧品の有効成分であり、前記組成物は、化粧品組成物である、請求項１６に記載の組成物。
【請求項１９】
前記有効成分は、機能性健康食品の有効成分であり、前記組成物は、健康食品組成物である、請求項１６に記載の組成物。
【請求項２０】
有効成分を細胞内に送達するための方法であって、
請求項１～１２のうちいずれか１項に記載のコンジュゲートを、それを必要とする対象に投与することを含み、
運搬ペプチドは、細胞透過性ペプチドであって、前記有効成分の細胞内送達を行うペプチドであり、
前記配列と８０％超の配列相同性を有するペプチド及び前記配列の断片は、配列番号２ないし配列番号１７８のうちいずれか１つのペプチドの細胞透過性を維持するペプチドである、前記方法。
【請求項２１】
有効成分を細胞内ミトコンドリアに局所的に送達するための方法である、請求項２０に記載の方法。
【請求項２２】
細胞透過性ペプチドであって、前記ペプチドは、配列番号２ないし配列番号１７８のうちいずれか１つの配列を含む、細胞透過性ペプチド。
【請求項２３】
請求項２２に記載のペプチドをコードするポリヌクレオチド。
【請求項２４】
請求項２３に記載のポリヌクレオチドを含むベクター。
【請求項２５】
請求項２４に記載のベクターを含む形質転換細胞。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、テロメラーゼ由来の細胞透過性ペプチド、その細胞透過性ペプチドと有効成分とのコンジュゲート、及び該コンジュゲートを含んだ組成物に関する。
【背景技術】
【０００２】
低分子物質、核酸、タンパク質またはナノ粒子などは、分子レベルの治療物質として、大きい潜在力を有しているが、組織浸透及び細胞膜の浸透に対する抵抗性のために使用が制限されてしまう。前記物質を細胞内に移動させるシステムの開発は、分子的方法の治療において、イッシューとなってきた。低分子物質、核酸またはナノ粒子の場合、多様な試薬、電気穿孔法（electroporation）または熱衝撃（heat shock）などの方法で、細胞内輸送を可能としたが、タンパク質の場合、活性をそのまま維持しながら、細胞内に移動することは、非常に困難な問題であり、解決の糸口を見い出せないでいた。ところで、１９８０年代に、ＨＩＶの細胞膜を透過する研究過程で、特定１１個のアミノ酸配列からなるＨＩＶ－ＴＡＴタンパク質が、細胞内への送達過程で、重要な役割を行うと明かされ、１９９０年代から、本格的にタンパク質の細胞内送達研究が進められた。
【０００３】
テロメア（telomere）は、染色体の末端に反復して存在する遺伝物質であり、当該染色

体の損傷や、他の染色体との結合を防止すると知られている。細胞が分裂するたびに、テロメアの長さは少しずつ短くなるが、一定回数以上の細胞分裂があれば、テロメアは、非常に短くなり、その細胞は、分裂を止めて死亡する。一方、テロメアを長くすれば、細胞の寿命が延長されると知られており、その例として、癌細胞では、テロメラーゼ（telomerase）という酵素が分泌され、テロメアが短くなることを防ぐため、癌細胞が死亡せず、続けて増殖可能であると知られている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００４】

本発明の一側面は、新規ペプチドを提供するものである。

【０００５】

本発明の一側面は、新規ペプチドをコーディングするポリヌクレオチドを提供するものである。

【０００６】

本発明の一側面は、細胞透過性ペプチドを提供するものである。

【０００７】

本発明の一側面は、細胞内有効成分送達体として有用なペプチドを提供するものである。

【０００８】

本発明の他の側面は、細胞内有効成分送達体として、特に、ミトコンドリアに局所送達する有用なペプチドを提供するものである。

【０００９】

本発明の他の側面は、ミトコンドリア関連の疾病または障害の改善用、予防用または治療用の有効成分を、ミトコンドリアに局所送達する有用なペプチドを提供するものである。

【００１０】

本発明の一側面は、細胞透過性ペプチドと有効成分とが接合された（conjugated）コンジュゲート（conjugate）を提供するものである。

【００１１】

本発明の一側面は、細胞透過性ペプチドと有効成分とのコンジュゲートを含む組成物を提供するものである。

【００１２】

本発明の一側面は、細胞透過性ペプチドと有効成分とのコンジュゲートを含む薬剤学的組成物を提供するものである。

【００１３】

本発明の一側面は、細胞透過性ペプチドと有効成分とのコンジュゲートを含む機能性化粧品組成物を提供するものである。

【００１４】

本発明の一側面は、細胞透過性ペプチドと有効成分とのコンジュゲートを含む健康食品組成物を提供するものである。

【００１５】

本発明の一側面は、細胞透過性ペプチドと有効成分とのコンジュゲートを含む造影剤を提供するものである。

【課題を解決するための手段】

【００１６】

本発明の一側面によるコンジュゲートは、細胞透過性運搬ペプチド（carrier peptide）及び有効成分のコンジュゲート（conjugate）であり、前記運搬ペプチドは、配列番号２ないし配列番号１７８のうちいずれか一つ以上を含むペプチド、前記ペプチド配列と８０％超の配列相同性を有するペプチド、またはその断片であり、前記８０％超の配列相同性を有するペプチド及び断片は、 配列番号２ないし配列番号１７８のうちいずれか１つ

のペプチドの細胞透過性を保有したコンジュゲートである。
【００１７】
本発明の他の側面によるコンジュゲートにおいて、前記断片は、３個以上のアミノ酸で構成された断片でもある。
【００１８】
本発明の他の側面によるコンジュゲートにおいて、前記運搬ペプチドは、３０個以下のアミノ酸から構成されたペプチドでもある。
【００１９】
本発明の他の側面によるコンジュゲートにおいて、前記運搬ペプチドは、配列番号２ないし配列番号１７８のうちいずれか１つの配列を有するペプチド、または前記ペプチド配列と８０％超の配列相同性を有するペプチドでもある。
【００２０】
本発明の一側面による造影剤は、前述のいずれか１つのコンジュゲートを含む造影剤でもある。
【００２１】
本発明の他の側面による造影剤において、前記造影物質は、細胞を造影するためのものでもある。
【００２２】
本発明の他の側面による造影剤において、前記細胞は、幹細胞でもある。
【００２３】
本発明の一側面による組成物は、前述のいずれか１つのコンジュゲートを含んでもよい。
【００２４】
本発明の他の側面による組成物において、前記有効成分は、疾病の治療または予防のための有効成分であり、前記組成物は、医薬組成物でもある。
【００２５】
本発明の他の側面による組成物において、前記有効成分は、機能性化粧品の有効成分であり、前記組成物は、化粧品組成物でもある。
【００２６】
本発明の他の側面による組成物において、前記有効成分は、機能性健康食品の有効成分であり、前記組成物は、健康食品組成物でもある。
【００２７】
本発明の一側面による方法は、有効成分を細胞内に送達するための方法として、前述のコンジュゲートののうちいずれか１つのコンジュゲートを、これを必要とする対象に投与することを含み、運搬ペプチドは、細胞透過性ペプチドであり、前記有効成分の細胞内送達を行うペプチドであり、８０％超の配列相同性を有するペプチド及び断片は、配列番号２ないし配列番号１７８のうちいずれか１つのペプチドの細胞透過性を保有したものでもある。
【００２８】
本発明の他の側面による、有効成分を細胞内に送達するための方法は、有効成分を細胞内ミトコンドリアに局所送達するものでもある。
【００２９】
本発明の一側面による細胞透過性ペプチドは、配列番号２ないし配列番号１７８のうちいずれか一つを含むペプチド、またはその断片でもある。
【００３０】
本発明の一側面によるポリヌクレオチドは、前述の細胞透過性ペプチドをコーディングするポリヌクレオチドでもある。
【００３１】
本発明の一側面によるベクターは、前記ポリヌクレオチドを含むベクターでもある。
【００３２】

本発明の一側面による形質転換細胞は、前記ベクターを含む形質転換細胞でもある。

【発明の効果】

【００３３】

本発明によるペプチド、または前記ペプチドと有効成分とが結合されたコンジュゲートを利用すれば、細胞内に透過され難い有効成分を容易に細胞内に送達することができる。これを介して、有効成分の効能を高め、その結果、投与量を減らすことができるので、薬物投与による副作用を最小化し、治療効率を高めることができる。特に、ミトコンドリアに局所送達することにより、ミトコンドリア関連の疾病または障害の改善、予防または治療の効能を高めることができる。化粧品の場合にも、極少量の有効成分だけでも、すぐれた効果を出すことができる。造影物質とのコンジュゲートを利用すれば、細胞治療での細胞移植過程、または移植された細胞をモニタリングするための造影剤に活用される。特に、生体内に注入された幹細胞のための造影剤として効果的に利用される。

【図面の簡単な説明】

【００３４】

【図１】配列番号１のペプチドｐｅｐ１にＦＩＴＣを結合させた後、ＨｅＬａ細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。

【図２】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。

【図３】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。

【図４】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。

【図５】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。

【図６】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。

【図７】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。

【図８】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。

【図９】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。

【図１０】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。

【図１１】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。

【図１２】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。

【図１３】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図１４】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図１５】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図１６】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図１７】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図１８】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図１９】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図２０】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図２１】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図２２】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図２３】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図２４】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図２５】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図２６】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図２７】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図２８】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図２９】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされ

た細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図３０】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｕｒ７細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図３１】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｕｒ７細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図３２】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｕｒ７細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図３３】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｕｒ７細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図３４】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｕｒ７細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図３５】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｕｒ７細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図３６】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｕｒ７細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図３７】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｕｒ７細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図３８】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｕｒ７細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図３９】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｕｒ７細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図４０】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｕｒ７細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図４１】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｕｒ７細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図４２】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｕｒ７細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図４３】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｕｒ７細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図４４】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｕｒ７細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図４５】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｕｒ７細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図４６】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それ

ぞれＨｕｒ７細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図４７】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｕｒ７細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図４８】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｕｒ７細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図４９】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｕｒ７細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図５０】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｕｒ７細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図５１】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｕｒ７細胞株に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図５２】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれヒトＴリンパ球細胞株（Jurkat）に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図５３】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれヒトＴリンパ球細胞株（Jurkat）に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図５４】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれヒトＴリンパ球細胞株（Jurkat）に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図５５】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれヒトＴリンパ球細胞株（Jurkat）に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図５６】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれヒトＴリンパ球細胞株（Jurkat）に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図５７】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれヒトＴリンパ球細胞株（Jurkat）に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図５８】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれヒトＴリンパ球細胞株（Jurkat）に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図５９】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれヒトＴリンパ球細胞株（Jurkat）に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図６０】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それ

ぞれヒトＴリンパ球細胞株（Jurkat）に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図６１】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれヒトＴリンパ球細胞株（Jurkat）に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図６２】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれヒトＴリンパ球細胞株（Jurkat）に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図６３】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれヒトＴリンパ球細胞株（Jurkat）に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図６４】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれヒトＴリンパ球細胞株（Jurkat）に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図６５】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれヒトＴリンパ球細胞株（Jurkat）に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図６６】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれヒトＴリンパ球細胞株（Jurkat）に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図６７】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれヒトＴリンパ球細胞株（Jurkat）に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図６８】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれヒトＴリンパ球細胞株（Jurkat）に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図６９】配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれヒトＴリンパ球細胞株（Jurkat）に処理し、流細胞分析器（ＦＡＣＳ）での分析結果、細胞uptakeされた細胞の数を示した図面である。対照群は、ＦＩＴＣのみを処理したものである。
【図７０】配列番号１のペプチドｐｅｐ１にＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理して培養した後、細胞生存率と毒性とを測定した結果である。
【図７１】配列番号１ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理して培養した後、細胞生存率と毒性とを測定した結果である。
【図７２】配列番号１ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理して培養した後、細胞生存率と毒性とを測定した結果である。
【図７３】配列番号１ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理して培養した後、細胞生存率と毒性とを測定した結果である。
【図７４】配列番号１ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理して培養した後、細胞生存率と毒性とを測定した結果である。
【図７５】配列番号１ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それ

ぞれＨｅＬａ細胞株に処理して培養した後、細胞生存率と毒性とを測定した結果である。
【図７６】配列番号１ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理して培養した後、細胞生存率と毒性とを測定した結果である。
【図７７】配列番号１ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理して培養した後、細胞生存率と毒性とを測定した結果である。
【図７８】配列番号１ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理して培養した後、細胞生存率と毒性とを測定した結果である。
【図７９】配列番号１ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理して培養した後、細胞生存率と毒性とを測定した結果である。
【図８０】配列番号１ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理して培養した後、細胞生存率と毒性とを測定した結果である。
【図８１】配列番号１ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理して培養した後、細胞生存率と毒性とを測定した結果である。
【図８２】配列番号１ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理して培養した後、細胞生存率と毒性とを測定した結果である。
【図８３】配列番号１ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理して培養した後、細胞生存率と毒性とを測定した結果である。
【図８４】配列番号１ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理して培養した後、細胞生存率と毒性とを測定した結果である。
【図８５】配列番号１ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理して培養した後、細胞生存率と毒性とを測定した結果である。
【図８６】配列番号１ないし配列番号１７８のペプチドにＦＩＴＣを結合させた後、それぞれＨｅＬａ細胞株に処理して培養した後、細胞生存率と毒性とを測定した結果である。
【発明を実施するための形態】
【００３５】
タンパク質、核酸、ペプチドまたはウイルスなどは、治療物質として大きい潜在力を有しているが、分子レベルの大きさを有するので、組織及び細胞膜を侵透することができず、その使用が非常に制限的であった。また、小サイズの物質であるとしても、その性質や構造上、細胞膜の脂質二重層を透過することができない場合が多い。そのため、電気穿孔法（electroporation）または熱衝撃（heat shock）などにより、タンパク質、核酸、ペプチドまたはウイルスなどを細胞内に移動させる試みがあったが、細胞膜に損傷を与えずに、同時に前記物質の活性をそのまま維持しながら、前記物質を細胞内に移動させることは困難であった。そのような中、ヒト免疫欠乏ウイルス（ＨＩＶ：human immuno-deficiency virus）由来のＴＡＴ（trans-activating transcriptional activator）タンパク質が、巨大活性物質を細胞内に移動させることができる細胞透過性ペプチド（cell penetrating peptide）として作用することができるということが明らかになりつつ、これに対する研究が活発に進められた。具体的には、細胞内毒性を引き起こすと知られたＴＡＴタンパク質とは異なり、生体内毒性を引き起こさず、さらに効果的に、タンパク質、核酸、ペプチドまたはウイルスのような巨大分子を、標的細胞内に移動させることができる物質に対する研究が進められた。それにより、本発明者らは、持続的な研究を介して、テロメラーゼ由来のペプチドが、細胞毒性がほとんどなく、かつ細胞透過性ペプチドとしてすぐれた効果を有するということを発見した。
【００３６】
配列番号１ないし配列番号１７８に記載されたペプチドは、下記表１ないし表５の通りである。配列番号１７９は、ヒトテロメラーゼ全長タンパク質の配列である。配列番号１は、テロメラーゼ由来のペプチドであり、１６個アミノ酸から構成されたペプチドである。配列番号２ないし配列番号７７のペプチドは、配列番号１の配列を含むペプチドである。配列番号７８ないし配列番号１７８のペプチドは、配列番号１のペプチドの断片である。下記表１の「名称」は、ペプチドを区別するために名付けたものである。本発明の他の一側面で、配列番号１ないし配列番号１７８に記載されたペプチドのうち一つ以上のペプ

チドは、テロメラーゼに含まれたペプチドのうち、当該位置のペプチドを選別して合成した「合成ペプチド」を含む。本明細書において、「ｐｅｐ」というのは、配列番号１の配列、または配列番号２ないし配列番号１７８のうちいずれか１つの配列を有するペプチド、またはその配列と８０％超の配列相同性を有するペプチド、または前記配列の断片を総称する用語である。

【００３７】

【表１】

表１

配列番号	名称	テロメラーゼ上の位置	配列	長さ
1.	pep1	[611-626]	EARPALLTSRLRFIPK	16 aa
2.	pep-RIA-1	[610-626]	REARPALLTSRLRFIPK	17 aa
3.	pep-RIA-2	[609-626]	HREARPALLTSRLRFIPK	18 aa
4.	pep-RIA-3	[608-626]	QHREARPALLTSRLRFIPK	19 aa
5.	pep-RIA-4	[607-626]	RQHREARPALLTSRLRFIPK	20 aa
6.	pep-RIA-5	[606-626]	VRQHREARPALLTSRLRFIPK	21 aa
7.	pep-RIA-6	[605-626]	EVRQHREARPALLTSRLRFIPK	22 aa
8.	pep-RIA-7	[604-626]	AEVRQHREARPALLTSRLRFIPK	23 aa
9.	pep-RIA-8	[603-626]	EAEVRQHREARPALLTSRLRFIPK	24 aa
10.	pep-RIA-9	[602-626]	SEAEVRQHREARPALLTSRLRFIPK	25 aa
11.	pep-RIA-10	[601-626]	LSEAEVRQHREARPALLTSRLRFIPK	26 aa
12.	pep-RIA-11	[600-626]	ELSEAEVRQHREARPALLTSRLRFIPK	27 aa
13.	pep-RIA-12	[599-626]	RELSEAEVRQHREARPALLTSRLRFIPK	28 aa
14.	pep-RIA-13	[598-626]	LRELSEAEVRQHREARPALLTSRLRFIPK	29 aa
15.	pep-RIA-14	[597-626]	QLRELSEAEVRQHREARPALLTSRLRFIPK	30 aa
16.	pep-RIA-15	[610-627]	REARPALLTSRLRFIPKP	18 aa
17.	pep-RIA-16	[609-627]	HREARPALLTSRLRFIPKP	19 aa
18.	pep-RIA-17	[609-628]	HREARPALLTSRLRFIPKPD	20 aa
19.	pep-RIA-18	[610-628]	REARPALLTSRLRFIPKPD	19 aa
20.	pep-RIA-19	[608-627]	QHREARPALLTSRLRFIPKP	20 aa
21.	pep-RIA-20	[608-628]	QHREARPALLTSRLRFIPKPD	21 aa
22.	pep-RIA-21	[608-629]	QHREARPALLTSRLRFIPKPDG	22 aa
23.	pep-RIA-22	[609-629]	HREARPALLTSRLRFIPKPDG	21 aa
24.	pep-RIA-23	[610-629]	REARPALLTSRLRFIPKPDG	20 aa
25.	pep-RIA-24	[607-627]	RQHREARPALLTSRLRFIPKP	21 aa
26.	pep-RIA-25	[607-628]	RQHREARPALLTSRLRFIPKPD	22 aa
27.	pep-RIA-26	[607-629]	RQHREARPALLTSRLRFIPKPDG	23 aa
28.	pep-RIA-27	[607-630]	RQHREARPALLTSRLRFIPKPDGL	24 aa
29.	pep-RIA-28	[608-630]	QHREARPALLTSRLRFIPKPDGL	23 aa
30.	pep-RIA-29	[609-630]	HREARPALLTSRLRFIPKPDGL	22 aa
31.	pep-RIA-30	[610-630]	REARPALLTSRLRFIPKPDGL	21 aa
32.	pep-RIA-31	[606-627]	VRQHREARPALLTSRLRFIPKP	22 aa
33.	pep-RIA-32	[606-628]	VRQHREARPALLTSRLRFIPKPD	23 aa
34.	pep-RIA-33	[606-629]	VRQHREARPALLTSRLRFIPKPDG	24 aa
35.	pep-RIA-34	[606-630]	VRQHREARPALLTSRLRFIPKPDGL	25 aa
36.	pep-RIA-35	[606-631]	VRQHREARPALLTSRLRFIPKPDGLR	26 aa
37.	pep-RIA-36	[607-631]	RQHREARPALLTSRLRFIPKPDGLR	25 aa
38.	pep-RIA-37	[608-631]	QHREARPALLTSRLRFIPKPDGLR	24 aa
39.	pep-RIA-38	[609-631]	HREARPALLTSRLRFIPKPDGLR	23 aa
40.	pep-RIA-39	[610-631]	REARPALLTSRLRFIPKPDGLR	22 aa

【００３８】

【表２】

表２

41.	pep-RIA-40	[605-627]	EVRQHREARPALLTSRLRFIPKP	23 aa
42.	pep-RIA-41	[605-628]	EVRQHREARPALLTSRLRFIPKPD	24 aa
43.	pep-RIA-42	[605-629]	EVRQHREARPALLTSRLRFIPKPDG	25 aa
44.	pep-RIA-43	[605-630]	EVRQHREARPALLTSRLRFIPKPDGL	26 aa
45.	pep-RIA-44	[605-631]	EVRQHREARPALLTSRLRFIPKPDGLR	27 aa
46.	pep-RIA-45	[605-632]	EVRQHREARPALLTSRLRFIPKPDGLRP	28 aa
47.	pep-RIA-46	[606-632]	VRQHREARPALLTSRLRFIPKPDGLRP	27 aa
48.	pep-RIA-47	[607-632]	RQHREARPALLTSRLRFIPKPDGLRP	26 aa
49.	pep-RIA-48	[608-632]	QHREARPALLTSRLRFIPKPDGLRP	25 aa
50.	pep-RIA-49	[609-632]	HREARPALLTSRLRFIPKPDGLRP	24 aa
51.	pep-RIA-50	[610-632]	REARPALLTSRLRFIPKPDGLRP	23 aa
52.	pep-RIA-51	[604-627]	AEVRQHREARPALLTSRLRFIPKP	24 aa
53.	pep-RIA-52	[604-628]	AEVRQHREARPALLTSRLRFIPKPD	25 aa
54.	pep-RIA-53	[604-629]	AEVRQHREARPALLTSRLRFIPKPDG	26 aa
55.	pep-RIA-54	[604-630]	AEVRQHREARPALLTSRLRFIPKPDGL	27 aa
56.	pep-RIA-55	[604-631]	AEVRQHREARPALLTSRLRFIPKPDGLR	28 aa
57.	pep-RIA-56	[604-632]	AEVRQHREARPALLTSRLRFIPKPDGLRP	29 aa
58.	pep-RIA-57	[604-633]	AEVRQHREARPALLTSRLRFIPKPDGLRPI	30 aa
59.	pep-RIA-58	[605-633]	EVRQHREARPALLTSRLRFIPKPDGLRPI	29 aa
60.	pep-RIA-59	[606-633]	VRQHREARPALLTSRLRFIPKPDGLRPI	28 aa
61.	pep-RIA-60	[607-633]	RQHREARPALLTSRLRFIPKPDGLRPI	27 aa
62.	pep-RIA-61	[608-633]	QHREARPALLTSRLRFIPKPDGLRPI	26 aa
63.	pep-RIA-62	[609-633]	HREARPALLTSRLRFIPKPDGLRPI	25 aa
64.	pep-RIA-63	[610-633]	REARPALLTSRLRFIPKPDGLRPI	24 aa
65.	pep-RIA-64	[611-627]	EARPALLTSRLRFIPKP	17 aa
66.	pep-RIA-65	[611-628]	EARPALLTSRLRFIPKPD	18 aa
67.	pep-RIA-66	[611-629]	EARPALLTSRLRFIPKPDG	19 aa
68.	pep-RIA-68	[611-631]	EARPALLTSRLRFIPKPDGLR	21 aa
69.	pep-RIA-69	[611-632]	EARPALLTSRLRFIPKPDGLRP	22 aa
70.	pep-RIA-70	[611-633]	EARPALLTSRLRFIPKPDGLRPI	23 aa
71.	pep-RIA-71	[611-634]	EARPALLTSRLRFIPKPDGLRPIV	24 aa
72.	pep-RIA-72	[611-635]	EARPALLTSRLRFIPKPDGLRPIVN	25 aa
73.	pep-RIA-73	[611-636]	EARPALLTSRLRFIPKPDGLRPIVNM	26 aa
74.	pep-RIA-74	[611-637]	EARPALLTSRLRFIPKPDGLRPIVNMD	27 aa
75.	pep-RIA-75	[611-638]	EARPALLTSRLRFIPKPDGLRPIVNMDY	28 aa
76.	pep-RIA-76	[611-639]	EARPALLTSRLRFIPKPDGLRPIVNMDYV	29 aa
77.	pep-RIA-77	[611-640]	EARPALLTSRLRFIPKPDGLRPIVNMDYVV	30 aa
78.	pep-RIA-78	[611-625]	EARPALLTSRLRFIP	15 aa
79.	pep-RIA-79	[611-624]	EARPALLTSRLRFI	14 aa
80.	pep-RIA-80	[611-623]	EARPALLTSRLRF	13 aa

【００３９】

【表３】

表３

81.	pep-RIA-81	[611-622]	EARPALLTSRLR	12 aa
82.	pep-RIA-82	[611-621]	EARPALLTSRL	11 aa
83.	pep-RIA-83	[611-620]	EARPALLTSR	10 aa
84.	pep-RIA-84	[611-619]	EARPALLTS	9 aa
85.	pep-RIA-85	[611-618]	EARPALLT	8 aa
86.	pep-RIA-86	[611-617]	EARPALL	7 aa
87.	pep-RIA-87	[611-616]	EARPAL	6 aa
88.	pep-RIA-88	[611-615]	EARPA	5 aa
89.	pep-RIA-89	[611-614]	EARP	4 aa
90.	pep-RIA-90	[611-613]	EAR	3 aa
91.	pep-RIA-91	[612-626]	ARPALLTSRLRFIPK	15 aa
92.	pep-RIA-92	[613-626]	RPALLTSRLRFIPK	14 aa
93.	pep-RIA-93	[614-626]	PALLTSRLRFIPK	13 aa
94.	pep-RIA-94	[615-626]	ALLTSRLRFIPK	12 aa
95.	pep-RIA-95	[616-626]	LLTSRLRFIPK	11 aa
96.	pep-RIA-96	[617-626]	LTSRLRFIPK	10 aa
97.	pep-RIA-97	[618-626]	TSRLRFIPK	9 aa
98.	pep-RIA-98	[619-626]	SRLRFIPK	8 aa
99.	pep-RIA-99	[620-626]	RLRFIPK	7 aa
100.	pep-RIA-100	[621-626]	LRFIPK	6 aa
101.	pep-RIA-101	[622-626]	RFIPK	5 aa
102.	pep-RIA-102	[623-626]	FIPK	4 aa
103.	pep-RIA-103	[624-626]	IPK	3 aa
104.	pep-RIA-104	[612-625]	ARPALLTSRLRFIP	14 aa
105.	pep-RIA-105	[613-624]	RPALLTSRLRFI	12 aa
106.	pep-RIA-106	[614-623]	PALLTSRLRF	10 aa
107.	pep-RIA-107	[615-622]	ALLTSRLR	8 aa
108.	pep-RIA-108	[616-621]	LLTSRL	6 aa
109.	pep-RIA-109	[617-620]	LTSR	4 aa
110.	pep-RIA-110	[612-624]	ARPALLTSRLRFI	13 aa
111.	pep-RIA-111	[612-623]	ARPALLTSRLRF	12 aa
112.	pep-RIA-112	[612-622]	ARPALLTSRLR	11 aa
113.	pep-RIA-113	[612-621]	ARPALLTSRL	10 aa
114.	pep-RIA-114	[612-620]	ARPALLTSR	9 aa
115.	pep-RIA-115	[612-619]	ARPALLTS	8 aa
116.	pep-RIA-116	[612-618]	ARPALLT	7 aa
117.	pep-RIA-117	[612-617]	ARPALL	6 aa
118.	pep-RIA-118	[612-616]	ARPAL	5 aa
119.	pep-RIA-119	[612-615]	ARPA	4 aa
120.	pep-RIA-120	[612-614]	ARP	3 aa

【００４０】

【表４】

表４

121	pep-RIA-121	[613-625]	RPALLTSRLRFIP	13 aa
122	pep-RIA-122	[613-623]	RPALLTSRLRF	11 aa
123	pep-RIA-123	[613-622]	RPALLTSRLR	10 aa
124	pep-RIA-124	[613-620]	RPALLTSR	8 aa
125	pep-RIA-125	[613-619]	RPALLTS	7 aa
126	pep-RIA-126	[613-618]	RPALLT	6 aa
127	pep-RIA-127	[613-617]	RPALL	5 aa
128	pep-RIA-128	[613-616]	RPAL	4 aa
129	pep-RIA-129	[613-615]	RPA	3 aa
130	pep-RIA-130	[614-625]	PALLTSRLRFIP	12 aa
131	pep-RIA-131	[614-624]	PALLTSRLRFI	11 aa
132	pep-RIA-132	[614-622]	PALLTSRLR	9 aa
133	pep-RIA-133	[614-621]	PALLTSRL	8 aa
134	pep-RIA-134	[614-620]	PALLTSR	7 aa
135	pep-RIA-135	[614-619]	PALLTS	6 aa
136	pep-RIA-136	[614-618]	PALLT	5 aa
137	pep-RIA-137	[614-617]	PALL	4 aa
138	pep-RIA-138	[614-616]	PAL	3 aa
139	pep-RIA-139	[615-625]	ALLTSRLRFIP	11 aa
140	pep-RIA-140	[615-623]	ALLTSRLRF	9 aa
141	pep-RIA-141	[615-621]	ALLTSRL	7 aa
142	pep-RIA-142	[615-620]	ALLTSR	6 aa
143	pep-RIA-143	[615-619]	ALLTS	5 aa
144	pep-RIA-144	[615-618]	ALLT	4 aa
145	pep-RIA-145	[615-617]	ALL	3 aa
146	pep-RIA-146	[616-625]	LLTSRLRFIP	10 aa
147	pep-RIA-147	[616-624]	LLTSRLRFI	9 aa
148	pep-RIA-149	[616-622]	LLTSRLR	7 aa
149	pep-RIA-150	[616-620]	LLTSR	5 aa
150	pep-RIA-151	[616-619]	LLTS	4 aa
151	pep-RIA-152	[616-618]	LLT	3 aa
152	pep-RIA-153	[617-625]	LTSRLRFIP	9 aa
153	pep-RIA-154	[617-624]	LTSRLRFI	8 aa
154	pep-RIA-155	[617-623]	LTSRLRF	7 aa
155	pep-RIA-156	[617-622]	LTSRLR	6 aa
156	pep-RIA-157	[617-621]	LTSRL	5 aa
157	pep-RIA-158	[617-619]	LTS	3 aa
158	pep-RIA-159	[618-625]	TSRLRFIP	8 aa
159	pep-RIA-160	[618-624]	TSRLRFI	7 aa
160	pep-RIA-161	[618-623]	TSRLRF	6 aa

【００４１】

【表５】

表５

161.	pep-RIA-162	[618-622]	TSRLR	5 aa
162.	pep-RIA-163	[618-621]	TSRL	4 aa
163.	pep-RIA-164	[618-620]	TSR	3 aa
164.	pep-RIA-165	[619-625]	SRLRFIP	7 aa
165.	pep-RIA-166	[619-624]	SRLRFI	6 aa
166.	pep-RIA-167	[619-623]	SRLRF	5 aa
167.	pep-RIA-168	[619-622]	SRLR	4 aa
168.	pep-RIA-169	[619-621]	SRL	3 aa
169.	pep-RIA-170	[620-625]	RLRFIP	6 aa
170.	pep-RIA-171	[620-624]	RLRFI	5 aa
171.	pep-RIA-172	[620-623]	RLRF	4 aa
172.	pep-RIA-173	[620-622]	RLR	3 aa
173.	pep-RIA-174	[621-625]	LRFIP	5 aa
174.	pep-RIA-175	[621-624]	LRFI	4 aa
175.	pep-RIA-176	[621-623]	LRF	3 aa
176.	pep-RIA-177	[622-625]	RFIP	4 aa
177.	pep-RIA-178	[622-624]	RFI	3 aa
178.	pep-RIA-179	[623-625]	FIP	3 aa
179.	Telomerase	[1-1132]	MPRAPRCRAVRSLLRSHYREVLPLATFVRR LGPQGWRLVQRGDPAAFRALVAQCLVCVPWDA RPPPAAPSFRQVSCLKELVARVLQRLCERGAK NVLAFGFALLDGARGGPPEAFTTSVRSYLPNT VTDALRGSGAWGLLLRRVGDDVLVHLLARCAL FVLVAPSCAYQVCGPPLYQLGAATQARPPPHA SGPRRRLGCERAWNHSVREAGVPLGLPAPGAR RRGGSASRSLPLPKRPRRGAAPEPERTPVGQG SWAHPGRTRGPSDRGFCVVSPARPAEEATSLE GALSGTRHSHPSVGRQHHAGPPSTSRPPRPWD TPCPPVYAETKHFLYSSGDKEQLRPSFLLSSL RPSLTGARRLVETIFLGSRPWMPGTPRRLPRL PQRYWQMRPLFLELLGNHAQCPYGVLLKTHCP LRAAVTPAAGVCAREKPQGSVAAPEEEDTDPR RLVQLLRQHSSPWQVYGFVRACLRRLVPPGLW GSRHNERRFLRNTKKFISLGKHAKLSLQELTW KMSVRDCAWLRRSPGVGCVPAAEHRLREEILA KFLHWLMSVYVVELLRSFFYVTETTFQKNRLF FYRKSVWSKLQSIGIRQHLKRVQLRELSEAEV RQHREARPALLTSRLRFIPKPDGLRPIVNMDY VVGARTFRREKRAERLTSRVKALFSVLNYERA RRPGLLGASVLGLDDIHRAWRTFVLRVRAQDP PPELYFVKVDVTGAYDTIPQDRLTEVIASIIK PQNTYCVRRYAVVQKAAHGHVRKAFKSHVSTL TDLQPYMRQFVAHLQETSPLRDAVVIEQSSSL NEASSGLFDVFLRFMCHHAVRIRGKSYVQCQG IPQGSILSTLLCSLCYGDMENKLFAGIRRDGL LLRLVDDFLLVTPHLTHAKTFLRTLVRGVPEY	1132 aa

【００４２】

本発明の一側面は、配列番号２ないし配列番号１７８を含むペプチド、または前記ペプチド配列と８０％超の配列相同性を有するペプチド、またはその断片をコーディングするポリヌクレオチドを提供する。前記ポリヌクレオチドを利用して、ペプチドを量産するこ

とができる。例えば、ペプチドをコーディングするポリヌクレオチドを含むベクターを、宿主細胞に入れて培養することにより、ペプチドを量産することができる。

【００４３】

本明細書に開示されたペプチドは、８０％超、８５％超、９０％超、９５％超、９６％超、９７％超、９８％超、９９％超の配列相同性を有するペプチドを含んでもよい。また、本明細書に開示されたペプチドは、配列番号２ないし配列番号１７８のうちいずれか一つ以上を含むペプチドまたはその断片と、１個以上のアミノ酸、２個以上のアミノ酸、３個以上のアミノ酸、４個以上のアミノ酸、５個以上のアミノ酸、６個以上のアミノ酸または７個以上のアミノ酸が変化したペプチドを含んでもよい。

【００４４】

本発明の一側面において、アミノ酸変化は、ペプチドの物理化学的特性を変更させる性質に属する。例えば、ペプチドの熱安定性を向上させ、基質特異性を変更させ、最適のｐＨを変化させるようなアミノ酸変化が行われる。

【００４５】

本明細書において、「アミノ酸」とは、自然にペプチドに統合される２２個の標準アミノ酸だけではなく、Ｄ－アイソマー及び変形されたアミノ酸を含む。それにより、本発明の一側面においてペプチドは、Ｄ－アミノ酸を含むペプチドでもある。一方、本発明の他の側面においてペプチドは、翻訳後変形（post-translational modification）された非標準アミノ酸などを含んでもよい。翻訳後変形の例は、リン酸化（phosphorylation）、糖化（glycosylation）、アシル化（acylation）（例えば、アセチル化（acetylation）、ミリストイル化（myristoylation）及びパルミトイル化（palmitoylation）を含む）、アルキル化（alkylation）、カルボキシル化（carboxylation）、ヒドロキシル化（hydroxylation）、糖化反応（glycation）、ビオチニル化（biotinylation）、ユビキチニル化（ubiquitinylation）、化学的性質の変化（例えば、ベーター除去脱イミド化、脱アミド化）及び構造的変化（例えば、二硫化物ブリッジの形成）を含む。また、ペプチドコンジュゲートを形成するための架橋剤（crosslinker）との結合過程で起こる化学反応によって生ずるアミノ酸の変化、例えばアミノ基、カルボキシル基または側鎖での変化のようなアミノ酸の変化を含む。

【００４６】

本明細書に開示されたペプチドは、自然そのままの供給源から同定及び分離した野生型ペプチドでもある。一方、本明細書に開示されたペプチドは、配列番号２ないし１７８の断片であるペプチドと比較し、一つ以上のアミノ酸が置換え、欠失及び／または挿入されたアミノ酸配列を含む人工変異体でもある。人工変異体においてだけではなく、野生型ポリペプチドでのアミノ酸変化は、タンパク質のフォールディング（folding）及び／または活性に、有意の影響を及ぼさない保存性アミノ酸置換を含む。保存性置換の例は、塩基性アミノ酸（アルギニン、リシン及びヒスチジン）、酸性アミノ酸（グルタミン酸及びアスパラギン酸）、極性アミノ酸（グルタミン及びアスパラギン）、疎水性アミノ酸（ロイシン、イソロイシン、バリン及びメチオニン）、芳香族アミノ酸（フェニルアラニン、トリプトファン及びチロシン）、及び小さいアミノ酸（グリシン、アラニン、セリン及びトレオニン）の群の範囲内にある。一般的に、特異的活性を変更させないアミノ酸置換が本分野に公知されている。最も一般的に発生する交換は、Ａｌａ／Ｓｅｒ、Ｖａｌ／Ｉｌｅ、Ａｓｐ／Ｇｌｕ、Ｔｈｒ／Ｓｅｒ、Ａｌａ／Ｇｌｙ、Ａｌａ／Ｔｈｒ、Ｓｅｒ／Ａｓｎ、Ａｌａ／Ｖａｌ、Ｓｅｒ／Ｇｌｙ、Ｔｙｒ／Ｐｈｅ、Ａｌａ／Ｐｒｏ、Ｌｙｓ／Ａｒｇ、Ａｓｐ／Ａｓｎ、Ｌｅｕ／Ｉｌｅ、Ｌｅｕ／Ｖａｌ、Ａｌａ／Ｇｌｕ、及びＡｓｐ／Ｇｌｙ、及びそれらと反対であるものである。保存的置換の他の例は、次の表６の通りである。

【表６】

表６

本来のアミノ酸	例示的な残基置換	望ましい残基置換
Ala (A)	val; leu; ile	Val
Arg (R)	lys; gln; asn	Lys
Asn (N)	gln; his; asp, lys; arg	Gln
Asp (D)	glu; asn	Glu
Cys (C)	ser; ala	Ser
Gln (Q)	asn; glu	Asn
Glu (E)	asp; gln	Asp
Gly (G)	ala	Ala
His (H)	asn; gln; lys; arg	Arg
Ile (I)	leu; val; met; ala; phe; norleucine	Leu
Leu (L)	norleucine; ile ; val; met; ala; phe	Ile
Lys (K)	arg; gln; asn	Arg
Met (M)	leu; phe; ile	Leu
Phe (F)	leu; val; ile; ala; tyr	Tyr
Pro (P)	ala	Ala
Ser (S)	thr	Thr
Thr (T)	ser	Ser
Trp (W)	tyr; phe	Tyr
Tyr (Y)	trp; phe ; thr; ser	Phe
Val (V)	ile; leu; met; phe; ala; norleucine	Leu

【００４７】

ペプチドの生物学的特性における実在的な変形は、（ａ）置換領域内のポリペプチド骨格の構造、例えば、シートまたは螺旋立体構造の維持におけるそれらの効果、（ｂ）標的部位での前記分子の電荷または疎水性の維持におけるそれらの効果、または（ｃ）側鎖のバルク維持におけるそれらの効果が、相当に異なる置換部を選択することによって行われる。天然残基は、一般的な側鎖特性に基づいて、次のグループに区分される：

（１）疎水性：ノルロイシン、ｍｅｔ、ａｌａ、ｖａｌ、ｌｅｕ、ｉｌｅ；

（２）中性親水性：ｃｙｓ、ｓｅｒ、ｔｈｒ；

（３）酸性：ａｓｐ、ｇｌｕ；

（４）塩基性：ａｓｎ、ｇｌｎ、ｈｉｓ、ｌｙｓ、ａｒｇ；

（５）鎖方向に影響を及ぼす残基：ｇｌｙ、ｐｒｏ；及び

（６）芳香族：ｔｒｐ、ｔｙｒ、ｐｈｅ。

【００４８】

非保存的置換は、それら部類のうち１つの構成員を、他の部類で交換することによって行われる。ペプチドの適当な立体構造の維持と関連がないいかなるシステイン残基も、一般的にセリンで置換され、前記分子の酸化的安定性を向上させ、異常な架橋結合を防止することができる。逆に言えば、システイン結合を、前記ペプチドに加え、その安定性を向上させることができる。

【００４９】

ペプチドの他の類型のアミノ酸変異体は、抗体のグリコシル化パターンが変化したもで

ある。変化という意味は、ペプチドで発見された一つ以上の炭水化物残基の欠失、及び（または）ペプチド内に存在しない一つ以上のグリコシル化部位の付加を示す。

【００５０】

ペプチドのグリコシル化は、典型的に、Ｎ－連結されたり、あるいはＯ－連結されたものである。Ｎ－連結されたということは、炭水化物残基がアスパラギン残基の側鎖に付着したということをいう。トリペプチド配列であるアスパラギン－Ｘ－セリン及びアスパラギン－Ｘ－トレオニン（ここで、Ｘは、プロリンを除いた任意のアミノ酸である）は、炭水化物残基をアスパラギン側鎖に酵素的に付着させるための認識配列である。従って、それらトリペプチド配列のうち一つがポリペプチドに存在することにより、潜在的なグリコシル化部位が生成される。Ｏ－連結されたグリコシル化は、糖Ｎ－アセチルガラクトサミン、ガラクトースまたはキシロースのうち一つを、ヒドロキシアミノ酸に付着させることをいう。最も一般的には、セリンまたはトレオニンに付着させることを意味するが、５－ヒドロキシプロリンまたは５－ヒドロキシリシンを使用することもできる。

【００５１】

ペプチドへのグリコシル化部位の付加は、一つ以上の前述のトリペプチド配列を含むように、アミノ酸配列を変化させることによって便利に行われる（Ｎ－連結されたグリコシル化部位の場合）。そのような変化は、一つ以上のセリン残基またはトレオニン残基を、最初の抗体の配列に付加するか、あるいはそれら残基で置換することによってもなされる（Ｏ－連結されたグリコシル化部位の場合）。

【００５２】

本発明の一側面は、細胞透過性ペプチドであって、配列番号２ないし配列番号１７８のうちいずれか１つの配列、またはその断片であるペプチド、または前記ペプチド配列と８０％超の配列相同性を有するペプチドを提供する。本発明の一側面は、一つ以上の有効成分を送達するための薬物送達体であって、配列番号２ないし配列番号１７８を含むペプチドまたはその断片であるペプチド、または前記ペプチド配列と８０％超の配列相同性を有するペプチドを含む医薬組成物を提供する。配列番号２ないし配列番号１７８を含むペプチド、またはその断片であるペプチド、または前記ペプチド配列と８０％超の配列相同性を有するペプチドは、安全でありながらも、すぐれた細胞透過性ペプチドとして作用するので、薬物と結合し、薬物を細胞内に効果的に送達することができる。

【００５３】

本発明の一側面は、配列番号２ないし配列番号１７８の配列うちいずれか１つのペプチド、またはその断片であるペプチド、または前記ペプチド配列と８０％超の配列相同性を有するペプチドと、移動対象である有効成分とが、互いにコンジュゲーションされたコンジュゲートを提供する。本発明の一側面において、有効成分は、タンパク質、核酸、ペプチド、脂質、糖脂質、ミネラル、糖、造影物質、薬物（drugs）及び化学物質（compounds）のうちから選択された一つ以上である。本発明の一側面において、前記有効成分は、ペプチドでもある。本発明の一側面において、前記有効成分であるペプチドは、サイトカイン、抗体、抗体断片、治療用酵素、可溶性受容体、またはリガンドでもある。

【００５４】

本明細書において、「細胞透過性ペプチド（ＣＰＰ：cell penetrating peptide）」は、インビトロ（in vitro）及び／またはインビボ（in vivo）で、移動対象（cargo）を細胞内に移動させることができるペプチドを意味する。本明細書において、「移動対象」は、細胞透過性ペプチドと結合し、細胞内に移動することができる物質をいずれも含み、例えば、細胞透過効率を高めることを所望する全ての物質、具体的には、薬物、化粧品または健康食品の有効物質、さらに具体的には、一般的な経路を介しては、細胞内への移動が容易ではない物質、一層具体的には、タンパク質、核酸、ペプチド、ミネラル、ブドウ糖を例として挙げることができる、糖、ナノ粒子、生物学的製剤、ウイルス、造影物質、またはその他化学物質を含むが、それらに制限されるものではない。本明細書において、「薬物」は、疾病、傷または特定症状を緩和、予防、治療または診断するための物質を含む広範囲な概念である。

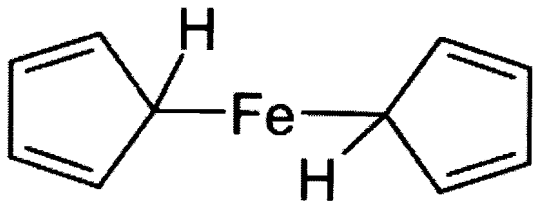
【００５５】
本明細書において、「運搬ペプチド（carrier peptide）」は、有効成分と結合し、有効成分を、所望する部位に移動させる役割を行うペプチドを意味する。
【００５６】
本発明の一側面において、移動対象としてのタンパク質またはペプチドは、ホルモン、ホルモン類似体、酵素、酵素阻害剤、信号伝達タンパク質（または、ペプチド）、抗体及びワクチンのうち一つ以上を含むが、それらに制限されるものではない。本発明の一側面において、核酸は、自然発生的または人工的なＤＮＡ分子またはＲＮＡ分子でもあり、一本鎖または二本鎖でもある。核酸分子は、一つ以上でもあるが、同一類型（例えば、同一ヌクレオシド配列を有する）の核酸分子でもあり、他の類型として、核酸分子でもある。ＤＮＡ、ｃＤＮＡ、decoy ＤＮＡ、ＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、ｍｉＲＮＡ、ｓｈＲＮＡ、ｓｔＲＮＡ、ｓｎｏＲＮＡ、ｓｎＲＮＡ、ＰＮＡ、アンチセンスオリゴマー（antosense oligomer）、プラスミド（plasmid）、及びその他変形された核酸のうち一つ以上を含むが、それらに制限されるものではない。本発明の一側面において、ウイルスは、ウイルス全体、またはウイルスの核酸を含むウイルスコアを含んでもよい。本発明の一側面において、化学物質は、薬物として機能することができる化学物質を含む広範囲な概念であり、天然または合成の化学物質を含む。
【００５７】
本発明の一側面において、細胞透過性ペプチドによって細胞内に送達する薬物は、リポソーム、ミセル、ナノ粒子、磁性粒子または量子ドットのような薬物送達体をさらに含んでもよい。
【００５８】
本明細書において、「造影物質」というのは、医学的映像撮影（imaging）において、生体内構造または流体の造影のために使用される全ての物質を含む広範囲な概念である。適する造影物質は、放射性非透過造影物質（radiopaque contrast agent）、常磁性造影物質（paramagnetic contrast agent）、超常磁性造影物質（superparamagnetic contrast agent）、ＣＴ（computed tomography）造影物質及びその他造影物質を含むが、それらに制限されるものではない。例えば、放射性非透過造影物質（Ｘ線映像用）は、無機ヨード化合物及び有機ヨード化合物（例えば、ジアトリゾ酸）、放射性非透過金属及びその塩（例えば、銀、金、白金など）、並びにその他放射性非透過化合物（例えば、カルシウム塩、硫酸バリウムのようなバリウム塩、タンタル及び酸化タンタル）を含む。適する常磁性造影物質（ＭＲ映像用）は、ガドリニウムジエチレントリアミン五酢酸（Ｇｄ－ＤＴＰＡ：gadolinium diethylene triaminepentaacetic acid）及びその誘導体、並びにその他のガドリニウム、マンガン、鉄、ジスプロシウム（dysprosium）、銅、ユロピウム（europium）、エルビウム（erbium）、クロム、ニッケル及びコバルトの複合体、例えば、１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－Ｎ，Ｎ’，Ｎ”、Ｎ'''－四酢酸（ＤＯＴＡ）、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－Ｎ、－Ｎ’，Ｎ”－三酢酸（Ｄ０３Ａ）、１，４，７－トリアザシクロノナン－Ｎ，Ｎ’，Ｎ”－三酢酸（ＮＯＴＡ）、１，４，８，１０－テトラアザシクロテトラデカン－Ｎ，Ｎ’，Ｎ”、Ｎ'''－四酢酸（ＴＥＴＡ）、ヒドロキシベンジルエチレン－ジアミン二酢酸（ＨＢＥＤ）などを含む。適する超常磁性造影物質（ＭＲ映像用）は、磁鉄鉱（magnetite）、超常磁性酸化鉄（ＳＰＩＯ：super-paramagnetic iron oxide）、超小超常磁性酸化鉄（ＵＳＰＩＯ：ultrasmall superparamagnetic iron oxide）及び単結晶性（monocrystailine）酸化鉄を含む。他の適する造影物質は、ヨード化及び非ヨード化（non-iodinated），イオン性及び非イオン性のＣＴ造影物質、並びにスピン標識（spin-label）のような造影物質、またはその他診断活性剤（diagnostically effective agent）である。
【００５９】
造影物質の他の例は、β－ガラクトシダーゼ、緑色蛍光タンパク質、青色蛍光タンパク質、ルシフェラーゼなどを含むが、それらに限定されないものではない、細胞で発現され

る場合、容易に検出可能なタンパク質をコーディングするマーカー遺伝子を含む。放射線核種（radionuclide）、蛍光物質（fluor）、酵素、酵素基質、酵素補助因子、酵素阻害剤、リガンド（特に、ハプテン）のような多様な標識が利用される。

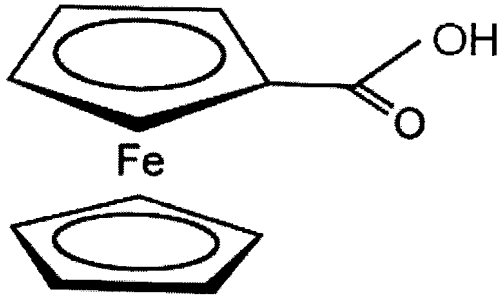
【００６０】

本発明の一実施例において、造影物質は、下記化学式２のフェロセンカルボン酸（ferrocenecarboxylic acid）でもある。フェロセンの構造は、化学式１に示されている。

【化１】



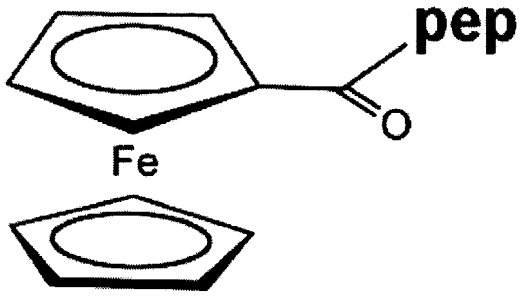
【化２】



【００６１】

本発明の一実施例において、細胞透過性ペプチドと造影物質とのコンジュゲートは、下記化学式３のフェロセンカルボン酸－ｐｅｐ１（ferrocenecarboxylic－ｐｅｐ１）でもある。

【化３】



【００６２】

本発明の一側面において、ペプチドまたは組成物は、一つ以上の検出可能な標識（label）と融合される。該標識は、化学的、物理的、または酵素的な反応において、検出可能な化合物または信号を、直接的または間接的に発生させる化合物でもある。標識及びその後の検出は、当業界に公知の方法によって遂行される（例えば、Sambrook, J., and Russel, D. W. (2001); Lottspeich, F., and ZorbasH. (1998), Bioanalytik, Spektrum Aka

demischer Verlag, Heidelberg/Berlin, Germany）。該標識は、蛍光標識、酵素標識、発色（chromogenic）標識、発光標識、放射線標識、ハプテン、ビオチン、金属複合体、金属及び金コロイドを含むが、それらに制限されるものではない。そのような全ての類型の標識は、当業界に周知されており、多様な供給メーカーから商業的に入手可能である。

【００６３】

本発明の一側面において、ペプチドに、移動対象（cargo）を直接結合させることができる。本発明の他の一側面において、共有結合または非共有結合を例として挙げることができる多くの結合方法を介して、ペプチドに移動対象を結合させることができる。移動対象は、例えば、本発明の一側面によるペプチドのＮ末端またはＣ末端に結合することができる。例えば、ジスルフィド（disulfide）結合、あるいはペプチドＮ－グルタメート（Ｅ）のアルファアミン（α-amine）、またはＣ末端リシン（Ｋ）残基のアミンに移動対象を結合させる共有結合を介して、ペプチドに移動対象を結合させることができる。または、ペプチドと移動対象とのうちいずれか一つが他の一つを、カプセル状を例として挙げることができる形態に覆い包む非共有結合を介して、ペプチドと移動対象とを結合させることができる。

【００６４】

本発明の他の一側面において、リンカー（linker）を介して、ペプチドと移動対象とを結合させることができる。例えば、ペプチドＮ－グルタメートのアルファアミン（α-amine）、またはＣ末端リシン残基のアミンに、６－ヒドラジノピリジン－３－カルボン酸（hynic：６－hydrazinopyridine－３－carboxylic acid）リンカーのようなリンカーを導入した後、リンカーに移動対象を結合させることにより、ペプチドに移動対象を結合させることができる。

【００６５】

本発明のさらに他の一側面において、移動対象がＤＮＡまたはＲＮＡである場合、ペプチドには、ＳＨ基（チオール基）を導入し、ＤＮＡまたはＲＮＡには、マレイミド基（maleimide group）を導入した後、ペプチドのＳＨ基と、ＤＮＡまたはＲＮＡのマレイミド基とを結合させることによって、ペプチドに移動対象を結合させることができる。

【００６６】

本発明のさらに他の一側面において、移動対象がタンパク質またはペプチドである場合、移動対象を発現するＤＮＡに、運搬ペプチドを発現するＤＮＡを結合させた後、それを発現させることによって、移動対象とペプチドとの融合タンパク質形態で、運搬ペプチドと移動対象とを結合させることができる。融合タンパク質による結合の具体的な例は、次の通りである：融合タンパク質を生産するためのプライマー（primer）作製時、移動対象を発現するヌクレオチドの前に、運搬ペプチドをコーディングするヌクレオチドを付けた後、得られたヌクレオチドを、制限酵素としてｐＥＴベクターを例として挙げることができるベクターに挿入し、ＢＬ－２１（ＤＥ３）を例として挙げることができる細胞に導入（transformation）して発現させる。そのとき、ＩＰＴＧ（isopropyl-1-thio-β-D-galactopyranoside）のような発現誘導剤を処理し、融合タンパク質を効果的に発現させることができる。その後、His tag精製（purification）のような方法を介して発現させた融合タンパク質を精製した後、ＰＢＳを利用して透析し、キットに入れ、例えば、２，０００ないし４，０００ｒｐｍで、５ないし２０分ほど遠心分離して濃縮させることができる。

【００６７】

本発明の一側面において、運搬ペプチドは、染色物質または蛍光物質、具体的には、イソチオシアン酸フルオレセイン（ＦＩＴＣ：fluorescein isothiocyanate）または緑色蛍光タンパク質（ＧＦＰ）と結合することができる。本発明の一側面において、ＦＩＴＣは、運搬ペプチドのＮ末端ＬｙｓまたはＣ末端Ｌｙｓのアミノ基（NH_3^+）と結合することができる。末端にＬｙｓが存在しないペプチドである場合、Ｌｙｓを含むリンカーにより、ペプチドとＦＩＴＣとを結合させることができる。

【００６８】

運搬ペプチドとして機能する本明細書に開示された、配列番号２ないし配列番号１７８のうちいずれか一つ以上含むペプチド、またはその断片であるペプチド、または前記ペプチド配列と８０％超の配列相同性を有するペプチドは、移動対象と１：１のモル比で結合することができるが、それ以外のモル比で結合することも可能である。例えば、ＣＰＰ：移動対象のモル比が２：１以上でもある。具体的には、２：１以上、３：１以上、４：１以上、５：１以上、６：１以上、７：１以上、８：１以上、９：１以上または１０：１以上である。これは、複数個分子の運搬ペプチドが１つの移動対象分子と結合することができるということを意味する。複数個の運搬ペプチド分子は、互いに直列または並列に連結される。直列に連結されるということは、運搬ペプチドの末端アミノ酸部位で、互いに結合するということを意味し、並列に連結されるということは、運搬ペプチドの末端アミノ酸以外の部分で、互いに結合するということを意味する。反対に、運搬ペプチド：移動対象のモル比が１：２以上でもある。これは、１つの運搬ペプチド分子に、複数個の移動対象分子が結合することができるということを意味する。例えば、運搬ペプチド：移動対象のモル比が１：２でもある。具体的には、１：２以上、１：３以上、１：４以上、１：５以上、１：６以上、１：７以上、１：８以上、１：９以上または１：１０以上である。

【００６９】

イソチオシアン酸フルオレセインと結合したペプチドは、その移動経路を容易に把握することができるので、本発明の一側面による運搬ペプチドは、細胞イメージング用または細胞内薬物送達経路追跡用に活用される。

【００７０】

本発明の一側面は、配列番号２ないし配列番号１７８のうちいずれか一つ以上を含むペプチド、またはその断片であるペプチド、または前記ペプチド配列と８０％超の配列相同性を有するペプチドの、一つ以上の有効成分を送達するための薬物送達体としての用途を提供する。

【００７１】

本発明の一側面は、薬物、及び配列番号２ないし配列番号１７８のうちいずれか一つ以上を含むペプチド、またはその断片であるペプチド、または前記ペプチド配列と８０％超の配列相同性を有するペプチドを含む組成物を対象に適用することを含む、対象の細胞内に薬物を送達する方法を提供する。

【００７２】

本発明の一側面は、配列番号２ないし配列番号１７８のうちいずれか一つ以上を含むペプチド、またはその断片であるペプチド、または前記ペプチド配列と８０％超の配列相同性を有するペプチド、及び造影物質を対象に適用することを含む、対象の適用薬物送達経路追跡方法を提供する。

【００７３】

本発明の一側面は、配列番号２ないし１７８のうちいずれか一つ以上を含むペプチド、またはその断片であるペプチド、または前記ペプチド配列と８０％超の配列相同性を有するペプチドと造影物質とのコンジュゲートを、対象に適用することを含む、対象の適用薬物送達経路追跡方法を提供する。

【００７４】

本発明の一側面は、配列番号２ないし配列番号１７８のうちいずれか一つ以上を含むペプチド、またはその断片であるペプチド、または前記ペプチド配列と８０％超の配列相同性を有するペプチド、及び移動対象である薬物のコンジュゲートを含む組成物、並びに組成物の投与量、投与経路、投与回数及び適応症のうち一つ以上を開示した指示書を含む、対象の細胞内薬物送達用キットを提供する。

【００７５】

本発明の一側面は、有効成分、及び配列番号２ないし配列番号１７８のうちいずれか一つ以上を含むペプチド、またはその断片であるペプチド、または前記ペプチド配列と８０％超の配列相同性を有するペプチドを含む化粧品または食品の組成物を提供する。本発明の他の側面は、配列番号２ないし配列番号１７８のうちいずれか一つ以上を含むペプチド

、またはその断片であるペプチド、または前記ペプチド配列と８０％超の配列相同性を有するペプチドと有効成分とのコンジュゲートを含む、化粧品または食品の組成物を提供する。

【００７６】

本発明の一側面は、配列番号２ないし配列番号１７８のうちいずれか一つ以上を含むペプチド、またはその断片であるペプチド、または前記ペプチド配列と８０％超の配列相同性を有するペプチドと有効成分とのコンジュゲートを含み、有効成分を細胞内に送達する効果にすぐれる医薬、化粧品または食品の組成物を提供する。

【００７７】

ミトコンドリアは、有核細胞のエネルギー代謝の中心器官であり、ヒト疾病との関連性が最初に明らかにされた細胞内器官である（Luft R, Ikkos D, Palmieri G, Ernster L, Afzelius B: A case o fsevere hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance o fmitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical, and morphological study, J Clin Invest 41: 1776-804, 1962）。

【００７８】

ミトコンドリアは、細胞のエネルギー代謝と細胞死滅（apoptosis）との調節に重要な役割を行うので、多様な治療薬物の主な標的として作用する。また、その器官は、細胞内カルシウム濃度調節に関与し、ミトコンクリド呼吸チェーンは、エネルギー生産に重要な電子伝達系として作用し、活性酸素の生産を引き起こす。結果として、ミトコンドリア機能異常は、糖尿病、心筋病症、不妊、失明、腎臓／肝臓疾患、脳卒中などの成人疾病と密接な関係がある（Modica-Napolitano KS, Singh KK: April mitochondria as targets for detection and treatment of cancer, Expert Rev Mol Med 11: 1-19, 2002）。同時に、ミトコンドリア遺伝子の突然変異は、老化、退行性神経疾患、癌疾患などの発病に関与する可能性が提起されている。

【００７９】

本発明の一側面によれば、ミトコンドリア・ターゲッティング有効成分送達システムが提供される。前述のいずれか１つのコンジュゲートを含み、運搬ペプチドは、細胞内ミトコンドリアに局所的に移動するペプチドであり、前記有効成分のミトコンドリア局所送達を行うペプチドであり、８０％超の配列相同性を有するペプチド及びその断片は、それに対応する配列番号２ないし配列番号１７８のうちいずれか１つのペプチドのミトコンドリア・ターゲッティング能を保有したミトコンドリア・ターゲッティング有効成分送達システムでもある。

【００８０】

また、本発明の一側面によれば、ミトコンドリア活性調節用組成物が提供され、前述のコンジュゲートのうちいずれか１つのコンジュゲートを含み、運搬ペプチドは、細胞内ミトコンドリアに局所的に移動するペプチドであり、前記有効成分のミトコンドリア局所送達を行うペプチドであり、８０％超の配列相同性を有するペプチド及びその断片は、それに対応する配列番号２ないし配列番号１７８のうちいずれか１つのペプチドのミトコンドリア・ターゲッティング能を保有したミトコンドリア活性調節用組成物でもある。

【００８１】

本発明の一側面によるミトコンドリア活性調節用組成物において、前記組成物は、ミトコンドリア関連の疾病または障害の治療用、予防用、進行抑制用または症状緩和用の薬剤学的組成物であり、前記有効成分は、ミトコンドリア関連の疾病または障害の治療、予防、進行抑制または症状緩和の機能を示す成分でもある。

【００８２】

本明細書において言及された「ミトコンドリア関連疾病」は、以下を含むが、それらに制限されるものではない：ハンチントン疾患；筋萎縮側の硬化症；ＭＥＬＡＳ（mitochondrial encephalomyopathy with lactic academia and stroke-like episodes；乳酸酸性血症、及び発作類似エピソードを有するミトコンドリア脳心筋病）；ＭＥＲＲＦ（myoclonus, epilepsy, and myopathy with ragged red fibers；断片化されたレッドファイバー

を有する間代性筋痙攣の癲癇及び筋障害）；ＮＡＲＰ／ＭＩＬＳ（neurogenic muscular weakness, ataxia, retinitis pigmentosa／maternally inherited Leigh syndrome；神経性筋肉弱化、失調症及び色素性網膜炎／母系遺伝性ライ症候群）；ＬＨＯＮ（Lebers hereditary optic neuropathy；レーバーの遺伝的視神経病、ミトコンドリア盲症）；ＫＳＳ（Kearns-Sayre syndrome；カーンズ・セイヤー症候群）；ＰＭＰＳ（Pearson marrow-pancreas syndrome；ピアソン骨髄・膵臓症候群）；ＣＰＥＯ（chronic progressive external opthalnoplegia；慢性進行性外眼筋麻痺）；ライ症候群；アルパース症候群；多発性ｍｔＤＮＡ欠損症候群；ｍｔＤＮＡ消耗症候群；複合体Ｉ欠陥；複合体ＩＩ（ＳＤＨ）欠陥；複合体ＩＩＩ欠陥；シトクロムｃ酸化酵素（ＣＯＸ、複合体ＩＶ）欠陥；複合体Ｖ欠陥；アテニンヌクレオチド輸送体（ＡＮＴ）欠陥；ピルピン酸脱水素酵素（ＰＤＨ）欠陥；乳酸酸性血症を有するエチルマロン酸酸性尿症；乳酸酸性血症を有する３－メチルグルタコン酸酸性尿症；感染の間に衰微を示す無反応性癲癇；感染の間に衰微を示すアスパージャー症候群；感染の間に衰微を示す自閉症；注意欠如多動性疾患（ＡＤＨＤ）；感染の間に衰微を示す脳性マヒ；感染の間に衰微を示す失読症；母系遺伝性血小板減少症；白血病；ＭＮＧＩＥ（mitochondrial myopathy, peripheral and autonomic neuropathy, gastrointestinal dysfunction, and epilepsy；ミトコンドリア筋障害、末梢神経障害及び自律神経障害、胃腸機能不全、及び癲癇）；ＭＡＲＩＡＨＳ症候群（mitochondrial ataxia, recrudescent infection, aphasia, hypouricemia/hypomyelination, seizure and dicarboxylic acid aciduria ミトコンドリア失調症、再発性感染、失語症、低尿酸血症／低髄鞘症、急発作、及びジカルボン酸性尿症）；ＮＤ６異緊張症；感染の間に衰微を示す循環性嘔吐症候群；乳酸酸性血症を有する３－ヒドロキシイソ酪酸酸性尿症、乳酸酸性血症を有する糖尿病；ウリジン反応性神経性症候群（ＵＲＮＳ）；家族性両側線条体壊死（ＦＢＳＮ）；アミノグリコシド関連難聴；弛緩された心筋障害；脾臓リンパ腫；ウォルフラム症候群；多発性ミトコンドリアＤＮＡ欠損症候群；及び腎細尿管性酸症／糖尿／失調症症候群。

【００８３】

他の様態において、本発明は、前記ポリペプチッドをコーディングする、核酸分子を提供し、その塩基配列は例えば、GAA GCG CGC CCG GCG CTG CTG ACC AGC CGC CTG CGC TTT ATT CCG AAA配列を有する。核酸分子は、当業者に公知の技法によって、宿主細胞内に導入される。例えば、リン酸カルシウム法、リポソーム、電気穿孔法、ウイルスと細胞とを接触させることによる形質転換、または直接細胞内にマイクロ注射する方法などがある。宿主細胞は、高等真核細胞、例えば、哺乳類細胞、または下級真核細胞、例えば、酵母細胞、または原核細胞、例えば、バクテリア細胞でもある。形質転換に適する原核宿主としては、大腸菌、枯草菌、ネズミチフス菌、シュードモナス属、ストレプトマイセス属、マイクバクテリア属に属する種を例として挙げることができる。

【００８４】

前記核酸分子を含むベクターは、一般的に、組換え発現ベクターであり、宿主細胞の形質転換が可能にする複製起源及び選択可能なマーカー（例えば、真核細胞培養のためのジヒドロ葉酸レダクターゼ、またはネオマイシン耐性、または大腸菌でのテトラサイクリン耐性またはアンピシリン耐性、またはＳ．Cerevisiae ＴＲＰ１遺伝子）、及びタンパク質コーティング配列の転写を調節するプローモーターを含んでもよい。使用される有用な発現ベクターは、例えば、ＳＶ４０；ｐｃＤＮＡの誘導体；ｃｏｌ Ｅ１、ｐＣＲ１、ｐＢＲ３２２、ｐＭａｌ－Ｃ２、ｐＥＴ、ｐＧＥＸ（Smith, et al., Gene 67: 31-40 (1988)）のような公知のバクテリアプラスミド；ｐＭＢ９及びその誘導体ＲＰ４のようなプラスミド；ＮＭ９８９のようなファージＩの数多い誘導体のようなファージＤＮＡ；Ｍ１３、及びフィラメント型一本鎖のファージＤＮＡのようなファージＤＮＡ；酵母プラスミド、例えば、ファージＤＮＡｂ、または発現制御配列を使用するために変形されたプラスミドとファージＤＮＡとの組み合わせから誘導されたベクターなどがある。哺乳類発現ベクターは、複製起源、適するプローモーター及びエンハンサーを含む。また、必須リポソーム結合部位、ポリアデニル化部位、スプライス供与体及びスプライス受容体の部位、転写

終結配列、及び５’プランキング非転写配列を含んでもよい。哺乳類発現ベクターは、誘導性プローモーター、例えば、ジヒドロ葉酸レダクターゼプローモーターを含むベクター、ＤＨＦＲ発現カセットを含むあらゆる発現ベクター、またはｐＥＤのようなＤＨＦＲ／メトトレキサート共増幅ベクター（Randal J, Kaufman, 1991, Randal J. Kaufman, Current Protocols in Molycular Biology, 16, 12 (1991)）を含む。または、グルタミン合成酵素／メチオニンスルホキシミン共増幅ベクター、例えば、ｐＥＥ１４（Celltech）、エプスタイン・バールウイルス（ＥＢＶ）、または核抗原（ＥＢＮＡ）の制御下で、エピソーム性発現を指示するベクター、例えば、ｐＲＥＰ４（Invitrogen）、ｐＣＥＰ４（Invitrogen）、ｐＭＥＰ４（Invitrogen）、ｐＲＥＰ８（Invitrogen）、ｐＲＥＰ９（Invitrogen）及びｐＥＢＶＨｉｓ（Invitrogen）が使用される。選択性哺乳類発現ベクターとしては、Ｒｃ／ＣＭＶ（Invitrogen）、ｐＲｃ／ＲＳＶ（Invitrogen）などがある。本発明に使用されるワクチニアウイルス哺乳類発現ベクターは、ｐＳＣ１１、ｐＭＪ６０１、ｐＴＫｇｐｔＦ１Ｓなどがある。

【００８５】

本発明に使用される酵母発現システムとしては、非融合ｐＹＥＳ２ベクター（Invitrogen）、融合ｐＹＥＳＨｉｓＡ, Ｂ, Ｃ（Invitrogen）、ｐＲＳベクターなどがある。

【００８６】

前記ベクターは、多様な哺乳類細胞、特に、ヒト由来細胞や、バクテリア、酵母、真菌、昆虫、線虫類及び植物細胞に導入することができる。適する細胞の例としては、ＶＥＲＯ細胞、ＨＥＬＡ細胞、例えば、ＡＴＣＣ Ｎｏ．ＣＣＬ２、ＣＨＯ細胞株、例えば、ＡＴＣＣ Ｎｏ．ＣＣＬ６１、ＣＯＳ細胞、例えば、ＣＯＳ－７細胞及びＡＴＣＣ Ｎｏ．ＣＲＬ１６５０細胞、Ｗ１３８、ＢＨＫ、ＨｅｐＧ２、３Ｔ３、例えば、ＡＴＣＣ Ｎｏ．ＣＲＬ６３６１、Ａ５４９、ＰＣ１２、Ｋ５６２細胞、２９３細胞、Ｓｆ９細胞、例えば、ＡＴＣＣ Ｎｏ．ＣＲＬ１７１１及びＣｖ１細胞、例えば、ＡＴＣＣ Ｎｏ．ＣＣＬ７０などがある。

【００８７】

本発明に使用される他の適する細胞としては、原核宿主細胞菌株、例えば、大腸菌（例えば、ＤＨ５－α菌株）、枯草菌、ネズミチフス菌、またはシュードモナス属、ストレプトマイセス属及びブドウ球菌属に属する菌株がある。

【００８８】

本発明の一側面による組成物は、配列番号配列番号２ないし１７８のうちいずれか一つ以上を含むペプチド、またはその断片であるペプチド、または前記ペプチド配列と８０％超の配列相同性を有するペプチドを、０．１μｇ／ｍｇないし１ｍｇ／ｍｇ、具体的には、１μｇ／ｍｇないし０．５ｍｇ／ｍｇ、さらに具体的には、１０μｇ／ｍｇないし０．１ｍｇ／ｍｇ含量で含んでもよい。前記範囲で含む場合、本発明の意図した効果を示すのに適切なだけではなく、組成物の安定性及び安全性をいずれも満足することができ、コスト対比効果の側面でも、前記範囲で含むことが適切である。

【００８９】

本発明の一側面による組成物は、ヒト、犬、ニワトリ、豚、牛、羊、ギニアピッグまたは猿を含む全ての動物に適用されてもよい。

【００９０】

本発明の一側面による医薬組成物は、経口、直腸、経皮、静脈内、筋肉内、腹腔内、骨髄内、硬膜内または皮下などに投与されてもよい。

【００９１】

経口投与のための剤形は、錠剤、丸剤、軟質または硬質のカプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤または乳濁剤でもあるが、それらに制限されるものではない。非経口投与のための剤形は、注射剤、点滴剤、ローション、軟膏、ゲル、クリーム、懸濁液剤、乳剤、坐剤、パッチまたは噴霧剤でもあるが、それらに制限されるものではない。

【００９２】

本発明の一側面による医薬組成物は、必要によっては、希釈剤、賦形剤、滑沢剤、結合

剤、崩壊剤、緩衝剤、分散剤、界面活性剤、着色剤、香料または甘味剤などの添加剤を含んでもよい。本発明の一側面による医薬組成物は、当業界の一般的な方法によって製造される。

【００９３】

本発明の一側面による医薬組成物の有効成分は、投与される対象の年齢、性別、体重、病理状態及びその深刻度、投与経路、または処方者の判断によって異なる。そのような因子に基づいた適用量決定は、当業者のレベル内にあり、その１日投与用量は、例えば、０．１μｇ／ｋｇ／日ないし１ｇ／ｋｇ／日、具体的には１μｇ／ｋｇ／日ないし１０ｍｇ／ｋｇ／日、さらに具体的には１０μｇ／ｋｇ／日ないし１ｍｇ／ｋｇ／日、一層具体的には５０μｇ／ｋｇ／日ないし１００μｇ／ｋｇ／日になるが、それらに制限されるものではない。本発明の一側面による医薬組成物は、１日１回ないし３回投与されるが、それに制限されるものではない。

【００９４】

本発明の一側面による化粧品組成物は、局所適用に適する全ての剤形として提供される。例えば、溶液、水相に油相を分散させて得たエマルジョン、油相に水相を分散させて得たエマルジョン、懸濁液、固体、ゲル、粉末、ペースト、泡沫（foam）またはエアロゾールの剤形で提供される。そのような剤形は、当該分野の一般的な方法によって製造される。

【００９５】

本発明の一側面による化粧品組成物は、主効果を損傷させない範囲内で、望ましくは、主効果に相乗効果を与えることができる他の成分を含んでもよい。また、本発明の一側面による化粧品組成物は、保湿剤、エモリエント剤、界面活性剤、紫外線吸収剤、防腐剤、殺菌剤、酸化防止剤、ｐＨ調整剤、有機または無機の顔料、香料、冷感剤または制汗剤をさらに含んでもよい。前記成分の配合量は、本発明の目的及び効果を損傷させない範囲内で、当業者が容易に選定可能であり、その配合量は、化粧品組成物全体重量を基準に、０．０１ないし５重量％、具体的には０．０１ないし３重量％でもある。

【００９６】

本発明の一側面による食品組成物の剤形は、特別に限定されるものではないが、例えば、錠剤、顆粒剤、粉末剤、液剤、固形製剤などで剤形化される。各剤形は、有効成分以外に、当該分野で一般的に使用される成分を剤形または使用目的によって、当業者が困難なしに、適宜選定して配合することができ、他の原料と同時に適用する場合、相乗効果が起こるのである。

【００９７】

前記有効成分の投与量決定は、当業者のレベル内にあり、その１日投与用量は、例えば、１μｇ／ｋｇ／日ないし１０ｍｇ／ｋｇ／日、さらに具体的には１０μｇ／ｋｇ／日ないし１ｍｇ／ｋｇ／日、一層具体的には５０μｇ／ｋｇ／日ないし１００μｇ／ｋｇ／日でもあるが、それらに制限されるものではなく、投与する対象の年齢、健康状態、合併症など多様な要因によって異なる。

【００９８】

本明細書で使用された用語は、特定具体例について説明するための目的のみに意図されたものであり、本発明を限定する意図ではない。名詞の前に個数が省略された用語は、数量を制限するものではなく、言及された名詞物品が一つ以上存在するということを示すものである。用語である「含む」、「有する」及び「含有する」は、開かれた用語と解釈される（すなわち、「含むが、それに限定されるものではない」という意味）。

【００９９】

数値の範囲を言及するのは、ただその範囲内に属するそれぞれの別個の数値を個別的に言及することの代わりとする容易な方法だからであり、そうではないということが明示されていない限り、各別個の数値は、まさに個別的に明細書に言及されているように本明細書に統合される。全ての範囲の終値は、その範囲内に含まれ、独立して組み合わせ可能である。

【０１００】
本明細書に言及された全ての方法は、異なって明示されているか、あるいは文脈によって明白に矛盾しない限り、適切な手順で遂行されてもよい。ある一実施例及び全ての実施例、または例示的言語（例えば、「～のような」）を使用するのは、特許請求の範囲に含まれていない限り、単に本発明をさらに良好に記述するためであり、本発明の範囲を制限するものではない。明細書のいかなる言語も、いかなる非請求の構成要素を、本発明の実施に必須なものであると解釈されてはならない。取り立ての定義がない限り、本明細書に使用される技術的及び科学的な用語は、本発明が属する技術分野で当業者によって、通常理解されるような意味を有する。

【０１０１】
本発明の望ましい具体例は、本発明を遂行するために、発明者に知られた最適のモードを含む。望ましい具体例の変動は、先行記載を読めば、当業者に明白になるであろう。本発明者らは、当業者がかような変動を適切に利用することを期待し、本明細書に記載されたところと異なる方式で本発明が実施されることを期待する。従って、本発明は、特許法によって許容されるように、添付された特許請求の範囲で言及された発明の要旨の均等物及び全ての変形を含む。さらに、全ての可能な変動内で、前述の構成要素のいかなる組み合わせでも、ここで反対に明示するか、あるいは文脈上明白に矛盾しない限り、本発明に含まれるものである。本発明は、例示的な具体例を参照し、具体的に示されて記述されたが、当業者であるならば、特許請求の範囲によって定義される発明の精神及び範囲を外れずとも、形態及びディテールにおいて、多様な変化が行われるということを十分に理解するであろう。

【実施例】

【０１０２】
実施例１：ペプチドの合成

配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドを、従来公知の固相ペプチド合成法によって製造した。具体的には、ペプチドは、ＡＳＰ４８Ｓ（Peptron、Ｉｎｃ．，大韓民国大田所在）を利用して、Ｆｍｏｃ固相合成法（ＳＰＰＳ：solid phase peptide synthesis）を介して、Ｃ末端からアミノ酸を一つずつカップリングすることによって合成した。次のように、ペプチドのＣ末端の最初のアミノ酸が樹脂に付着したものを使用した。例えば、次の通りである：

【０１０３】
NH_2－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－２－chloro－Trityl Resin
NH_2－Ａｌａ－２－chloro－Trityl Resin
NH_2－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－２－chloro－Trityl Resin

【０１０４】
ペプチド合成に使用した全てのアミノ酸原料は、Ｎ－termがＦｍｏｃによって保護され、残基は、いずれも酸で除去されるＴｒｔ、Ｂｏｃ、ｔ－Ｂｕ（ｔ－butylester）、Ｐｂｆ（２，２，４，６，７－pentamethyl dihydro－benzofuran－５－sulfonyl）などによって保護されたものを使用した。例えば、次の通りである：

【０１０５】
Ｆｍｏｃ－Ａｌａ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｐｒｏ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌｅｕ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｉｌｅ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｐｈｅ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｔｈｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｔｒｐ（Ｂｏｃ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｍｅｔ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ａｈｘ－ＯＨ、Ｔｒｔ－Mercaptoaceticacid

【０１０６】
カップリング試薬（coupling reagent）としては、ＨＢＴＵ［２－（１Ｈ－Benzotriazole－１－yl）－１，１，３，３－tetamethylaminium hexafluorophosphate］／ＨＯＢｔ

［Ｎ－Hydroxxybenzotriazole］／ＮＭＭ［４－Methylmorpholine］を使用した。Ｆｍｏｃ除去は、２０％のＤＭＦ中のピペリジン（piperidine in ＤＭＦ）を利用した。合成されたペプチドをResinから分離し、残基の保護基を除去するためには、切断カクテル（cleavage cocktail）［ＴＦＡ（trifluoroacetic acid）／ＴＩＳ（triisopropylsilane）／ＥＤＴ（ethanedithiol）／H_2O＝９２．５／２．５／２．５／２．５］を使用した。

【０１０７】

アミノ酸保護基が結合された出発アミノ酸が固相支持体に結合されている状態を利用して、ここに当該アミノ酸をそれぞれ反応させ、溶媒で洗浄した後、脱保護する過程を反復することにより、各ペプチドを合成した。合成されたペプチドを樹脂から切り取った後、ＨＰＬで精製し、合成いかんをＭＳで確認して凍結乾燥させた。

【０１０８】

ペプチド合成方法について、例えば、配列番号１のＰＥＰ １を例として挙げ、具体的な合成過程について説明すれば、次の通りである。

【０１０９】

１）カップリング

NH_2－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－２－chloro－Trityl Resinに保護されたアミノ酸（８当量）と、カップリング試薬ＨＢＴＵ（８当量）／ＨＯＢｔ（８当量）／ＮＭＭ（１６当量）とをＤＭＦに溶解させて添加した後、常温で２時間反応させ、ＤＭＦ、ＭｅＯＨ、ＤＭＦの順に洗浄した。

【０１１０】

２）Ｆｍｏｃ脱保護

２０％のＤＭＦ中のピペリジン（piperidine in ＤＭＦ）を加え、常温で５分間２回反応させ、ＤＭＦ、ＭｅＯＨ、ＤＭＦの順に洗浄した。

【０１１１】

３）１及び２の反応を反復して行い、ペプチド基本骨格NH_2－Ｅ（ＯｔＢｕ）－Ａ－Ｒ（Ｐｂｆ）－Ｐ－Ａ－Ｌ－Ｌ－Ｔ（ｔＢｕ）－Ｓ（ｔＢｕ）－Ｒ（Ｐｂｆ）Ｌ－Ｒ（Ｐｂｆ）－Ｆ－Ｉ－Ｐ－Ｋ（Ｂｏｃ）－２－chloro－Trityl Resin）を作った。

【０１１２】

４）切断（cleavage）：合成が完了したペプチドResinに、切断カクテル（cleavage cocktail）を加え、ペプチドを樹脂から分離した。

【０１１３】

５）得られた混合物（mixture）に、cooling diethyl etherを加えた後、遠心分離して得られたペプチドを沈澱させる。

【０１１４】

６）Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣで精製した後、ＬＣ／ＭＳで分子量を確認して凍結させ、パウダーに製造した。

【０１１５】

実施例２：ＣＰＰとＦＩＴＣとのコンジュゲート製造

（１）ＦＩＴＣ－ＣＰＰコンジュゲートの製造

配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドをＦＩＴＣと接合させたコンジュゲートを、次のように製造した。例えば、配列番号１のｐｅｐ１とＦＩＴＣとのコンジュゲート、すなわち、ＦＩＴＣ－linker－ｐｅｐ１を次のように製造した。

【０１１６】

前記実施例１のようにして得られたペプチッド基本骨格NH_2－linker－Ｅ（ＯｔＢｕ）－Ａ－Ｒ（Ｐｂｆ）－Ｐ－Ａ－Ｌ－Ｌ－Ｔ（ｔＢｕ）－Ｓ（ｔＢｕ）－Ｒ（Ｐｂｆ）Ｌ－Ｒ（Ｐｂｆ）－Ｆ－Ｉ－Ｐ－Ｋ（Ｂｏｃ）－２－chloro－trityl樹脂）に、ＦＩＴＣを反応させた。具体的には、フルオレセイン－５－イソシオシアネート（ＦＩＴＣ：fluorescein－５－isothiocyanate）（８当量）と、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ：Ｎ，Ｎ－diisopropylethylamine）（１６当量）とをＤＭＦに溶かして添加した後、常温で２時間反応させ、ＤＭＦ、ＭｅＯＨ、ＤＭＦの順に洗浄した。その結果、Ｆ

ＩＴＣ－linker－Ｅ（ＯｔＢｕ）－Ａ－Ｒ（Ｐｂｆ）－Ｐ－Ａ－Ｌ－Ｌ－Ｔ（ｔＢｕ）－Ｓ（ｔＢｕ）－Ｒ（Ｐｂｆ）Ｌ－Ｒ（Ｐｂｆ）－Ｆ－Ｉ－Ｐ－Ｋ（Ｂｏｃ）－２－chloro－trityl樹脂を得た。ここで、リンカーは、６－アミノヘキサン酸（Ａｈｘ：６－aminohexanoic acid）である。前記合成が完了したペプチド樹脂に、ＴＦＡ／ＴＩＳ／H_2O＝９５／２．５／２．５を加え、コンジュゲートを樹脂から分離させた。得られた混合物に、クーリングジエチルエーテル（cooling diethyl ether）を加えた後、遠心分離して得られたコンジュゲートを沈澱させた。その後、Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣで精製した後、分析的（analytical）ＨＰＬＣで純度を確認し、ＬＣ／ＭＳで分子量を確認した。分子量確認を介して得られた物質が、ＦＩＴＣ－ｐｅｐ１であるということが立証された。その後、凍結乾燥を行った。配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドをＦＩＴＣと接合させたコンジュゲートも、前記配列番号１のｐｅｐ１と共に製造した。

【０１１７】

（２）ＣＰＰ－ＦＩＴＣコンジュゲートの製造

前記実施例１のように、ペプチド基本骨格（NH_2－Ｅ（ＯｔＢｕ）－Ａ－Ｒ（Ｐｂｆ）－Ｐ－Ａ－Ｌ－Ｌ－Ｔ（ｔＢｕ）－Ｓ（ｔＢｕ）－Ｒ（Ｐｂｆ）Ｌ－Ｒ（Ｐｂｆ）－Ｆ－Ｉ－Ｐ－Ｋ（Ｄｄｅ）－２－chloro－trityl樹脂）を製造した。製造されたペプチド基本骨格のＣ－ｔｅｒｍに、ＦＩＴＣを選択的に導入するために、Ｎ－ｔｅｒｍをＢｏｃで保護した。その後、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（３０当量）とＤＩＰＥＡ（３０当量）とをＤＭＦに溶かして添加した後、常温で２時間反応させ、ＤＭＦ、ＭｅＯＨ、ＤＭＦの順に洗浄した。その結果、Ｂｏｃ－Ｅ（ＯｔＢｕ）－Ａ－Ｒ（Ｐｂｆ）－Ｐ－Ａ－Ｌ－Ｌ－Ｔ（ｔＢｕ）－Ｓ（ｔＢｕ）－Ｒ（Ｐｂｆ）Ｌ－Ｒ（Ｐｂｆ）－Ｆ－Ｉ－Ｐ－Ｋ（Ｄｄｅ）－２－chloro－trityl樹脂を得た。その後、Ｃ－ｔｅｒｍ Ｋの残基にＦＩＴＣを付けるために、２％ ＤＭＦ中のヒドラジン（hydrazine in ＤＭＦ）を処理し、Ｃ－ｔｅｒｍ Ｌｙｓの残基保護基であるＤｄｅを除去した。その結果、Ｂｏｃ－Ｅ（ＯｔＢｕ）－Ａ－Ｒ（Ｐｂｆ）－Ｐ－Ａ－Ｌ－Ｌ－Ｔ（ｔＢｕ）－Ｓ（ｔＢｕ）－Ｒ（Ｐｂｆ）Ｌ－Ｒ（Ｐｂｆ）－Ｆ－Ｉ－Ｐ－Ｋ（ＮＨ２）－２－chloro－trityl樹脂を得た。その後、ＦＩＴＣ（８当量）とＤＩＰＥＡ（１６当量）とをＤＭＦに溶かして添加した後、常温で２時間反応させ、ＤＭＦ、ＭｅＯＨ、ＤＭＦの順に洗浄した。その結果、Ｂｏｃ－Ｅ（ＯｔＢｕ）－Ａ－Ｒ（Ｐｂｆ）－Ｐ－Ａ－Ｌ－Ｌ－Ｔ（ｔＢｕ）－Ｓ（ｔＢｕ）－Ｒ（Ｐｂｆ）Ｌ－Ｒ（Ｐｂｆ）－Ｆ－Ｉ－Ｐ－Ｋ（ＦＩＴＣ）－２－chloro－trityl樹脂を得た。前記合成が完了したペプチド樹脂に、ＴＦＡ／ＴＩＳ／Ｈ２Ｏ＝９５／２．５／２．５を加え、ペプチドを樹脂から分離した。得られた混合物にクーリングジエチルエーテルを加えた後、遠心分離して得られたペプチドを沈澱させた。その後、Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣで精製した後、分析的（analytical）ＨＰＬＣで純度を確認し、ＬＣ／ＭＳで分子量を確認した。その結果として得られた物質がｐｅｐ１－ＦＩＴＣであるということが立証された。その後、乾燥を行った。

【０１１８】

配列番号２ないし配列番号１７８のペプチド－ＦＩＴＣコンジュゲートも、前記ｐｅｐ１－ＦＩＴＣと同じ方法で製造した。

【０１１９】

実施例３：フェロセンカルボン酸（ferrocenecarboxylic）－ＣＰＰコンジュゲートの細胞透過能実験

１．フェロセンカルボン酸（ferrocenecarboxylic）－ＣＰＰコンジュゲートの製造

カップリングのためにNH_2－Ｌｙｓ（Ｄｄｅ）－２－クロロートリチル樹脂に保護されたアミノ酸（８当量）と、カップリング試薬ＨＢＴＵ（８当量）／ＨＯＢｔ（８当量）／ＮＭＭ（１６当量）とをＤＭＦに溶かして添加した後、常温で２時間反応させ、ＤＭＦ、ＭｅＯＨ、ＤＭＦの順に洗浄した。その後、Ｆｍｏｃ脱保護（deprotection）のために、２０％ ＤＭＦ中のピペリジン（piperidine in ＤＭＦ）を加え、常温で５分間２回反応させ、ＤＭＦ、ＭｅＯＨ、ＤＭＦの順に洗浄した。前記反応を反復して行い、ペプチド基本骨格（NH_2－Ｅ（ＯｔＢｕ）－Ａ－Ｒ（Ｐｂｆ）－Ｐ－Ａ－Ｌ－Ｌ－Ｔ（ｔＢｕ）

－Ｓ（ｔＢｕ）－Ｒ（Ｐｂｆ）Ｌ－Ｒ（Ｐｂｆ）－Ｆ－Ｉ－Ｐ－Ｋ（Ｄｄｅ）－２－クロロ－トリチル樹脂）を作った。ここに、２％ ＤＭＦ中のヒドラジン（hydrazine in ＤＭＦ）を処理し、Ｃ末端Ｌｙｓの残基保護基のＤｄｅを除去した。その後、フェロセンカルボン酸（ferrocenecarboxylic acid）（Sigma Aldrich ｃａｔ．＃４６２６４、１６当量）と、カップリング試薬ＨＢＴＵ（１６当量）／ＨＯＢｔ（１６当量）／ＮＭＭ（３２当量）とをＤＭＦに溶かして添加した後、常温で２時間反応させ、ＤＭＦ、ＭｅＯＨ、ＤＭＦの順に洗浄した。合成が完了したペプチド樹脂に、ＴＦＡ／ＴＩＳ／H_2O＝９５／２．５／２．５を加え、ペプチドを樹脂から分離した。得られた混合物に、クーリングジエチルエーテル（cooling diethyl ether）を加えた後、遠心分離して得られたペプチドを沈澱させた。これをＨＰＬＣで精製した後、ＭＳで確認して凍結乾燥した。

【０１２０】

実施例４：ｐｅｐ－ＦＩＴＣコンジュゲートの細胞透過能実験

（１）ＨｅＬａ細胞株での細胞透過能試験

細胞株培養

ＡＴＣＣから得たＨｅＬａ細胞株をＭＥＭ（minimum essential medium）に、１０％ウシ胎児血清（Invitrogen、米国）、Earle's salts、non-essential amino acids、ピルビン酸ナトリウム及び１００μｇ／ｍｌペニシリン及び１００units／ｍｌストレプトマイシンを添加し、３７℃、５％ CO_2培養器で培養した。

【０１２１】

流細胞分析器（flow cytometry）

前記細胞株に、本発明の配列番号２ないし１７８のペプチド、ｐｅｐ（ＣＰＰ）を処理し、controlとuptake程度を比較するために、流細胞分析器（flow cytometry）及び共焦点顕微鏡（confoca lmicroscopy）の分析を実施した。

【０１２２】

細胞株を６ウェルプレートに分注し、培地に１０％ウシ胎児血清（Invitrogen、米国）、１００μｇ／ｍｌペニシリン及び１００units／ｍｌストレプトマイシンを添加し、３７℃、５％ CO_2培養器で１２時間培養した。ＰＢＳで洗浄した後、ＭＥＭ（minimum essential medium）で、１時間starvationを行わせる。各運搬ペプチド２０μＭを処理し、３７℃で１時間培養した。ＰＢＳで洗浄過程を３回反復し、Trypsin－ＥＤＴＡで、３７℃で１０分間処理し、細胞外側に付いた運搬ペプチドを除去する。冷蔵されたＰＢＳで細胞を収去した後、３回洗浄過程を遠心分離を介して反復した。その後、４％パラホルムアルデヒドが含まれた０．５ｍｌ ＰＢＳに懸濁させ、ＦＡＣＳ Calibur（Becton Dickinson）で蛍光を分析した。運搬ペプチドを処理していない細胞（対照群）と、多様な接合ペプチドとのcellular uptake様相をＭＦＩ（mean fluorescence intensity）で比較分析した。

【０１２３】

その結果は、図２ないし図２９に示されている通りである。図１は、参照のために実施した配列番号１のｐｅｐ１に係わる結果である。図２ないし図２９に示された分析結果は、下記の表７に詳細に示した。

【０１２４】

【表７】

表７

	Pep-RIA-1	Pep-RIA-2	Pep-RIA-4	Pep-RIA-5	Pep-RIA-6	Pep-RIA-7	Pep-RIA-8
control	2.55±0.59	2.55±0.59	2.55±0.59	3.98±0.87	3.98±0.87	3.98±0.87	3.98±0.87
peptide	24.3±0.61	20.56±1.23	27.25±0.79	20.24±0.34	16.09±2.52	16.49±1.35	14.12±0.79
	Pep-RIA-9	Pep-RIA-10	Pep-RIA-11	Pep-RIA-12	Pep-RIA-13	Pep-RIA-14	Pep-RIA-15
control	3.98±0.87	3.98±0.87	3.98±0.87	3.98±0.87	3.98±0.87	2.55±0.59	2.55±0.59
peptide	12.7±0.25	14.64±0.76	15.22±0.23	12.93±0.18	15.37±1.34	23.67±1.22	16.32±0.36
	Pep-RIA-16	Pep-RIA-17	Pep-RIA-18	Pep-RIA-22	Pep-RIA-23	Pep-RIA-24	Pep-RIA-25
control	3.98±0.87	3.98±0.87	3.98±0.87	3.98±0.87	2.55±0.59	3.98±0.87	3.98±0.87
peptide	15.96±2.37	13.61±0.22	13.4±0.34	14.42±0.28	16.57±0.68	19.42±0.72	17.41±0.32
	Pep-RIA-27	Pep-RIA-28	Pep-RIA-29	Pep-RIA-30	Pep-RIA-33	Pep-RIA-34	Pep-RIA-35
control	3.98±0.87	3.98±0.87	3.98±0.87	3.98±0.87	3.98±0.87	3.98±0.87	3.98±0.87
peptide	19.69±0.49	14.8±0.32	15.26±0.95	15.34±0.55	15.04±0.68	16.37±0.97	13.22±0.34
	Pep-RIA-36	Pep-RIA-37	Pep-RIA-38	Pep-RIA-39	Pep-RIA-40	Pep-RIA-41	Pep-RIA-42
control	3.98±0.87	3.98±0.87	3.98±0.87	3.98±0.87	3.98±0.87	3.98±0.87	3.98±0.87
peptide	14.07±0.41	16.73±0.28	18.02±0.71	15.84±0.79	15.14±3.52	13.58±2.78	15.27±1.65
	Pep-RIA-43	Pep-RIA-45	Pep-RIA-46	Pep-RIA-47	Pep-RIA-49	Pep-RIA-50	Pep-RIA-51
control	3.98±0.87	3.98±0.87	3.98±0.87	3.98±0.87	3.98±0.87	3.98±0.87	3.98±0.87
peptide	15.34±1.35	14.23±1.65	15.35±0.92	17.6±0.82	15.15±0.62	15.47±0.73	15.13±1.03
	Pep-RIA-52	Pep-RIA-53	Pep-RIA-54	Pep-RIA-55	Pep-RIA-57	Pep-RIA-58	Pep-RIA-59
control	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	2.55±0.59	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26
peptide	15.49±0.29	15.85±0.74	13.71±0.11	18.75±1.51	16.75±0.48	17.96±0.97	22.69±0.66
	Pep-RIA-60	Pep-RIA-62	Pep-RIA-63	Pep-RIA-64	Pep-RIA-65	Pep-RIA-66	Pep-RIA-68
control	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26
peptide	15.93±1.84	18.89±0.75	19.72±0.33	15.51±0.58	12.84±1.11	13.46±0.19	14.94±1.88
	Pep-RIA-69	Pep-RIA-70	Pep-RIA-71	Pep-RIA-72	Pep-RIA-73	Pep-RIA-74	Pep-RIA-75
control	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26
peptide	13.72±0.68	16.32±0.44	17.21±0.52	21.7±1.21	24.33±0.89	21.77±2.01	26.21±1.29
	Pep-RIA-76	Pep-RIA-77	Pep-RIA-78	Pep-RIA-79	Pep-RIA-80	Pep-RIA-81	Pep-RIA-82
control	4.03±0.26	2.39±0.23	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26

【０１２５】

【表８】

peptide	22.07±0.64	87.67±0.93	13.95±0.57	10.73±1.18	14.7±0.79	14.63±0.22	10.12±0.95
	Pep-RIA-83	**Pep-RIA-84**	**Pep-RIA-85**	**Pep-RIA-86**	**Pep-RIA-87**	**Pep-RIA-88**	**Pep-RIA-89**
control	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26
peptide	10.27±0.25	10.32±0.49	10.1±0.34	9.95±2.34	9.6±1.76	8.89±0.61	9.13±0.77
	Pep-RIA-90	**Pep-RIA-91**	**Pep-RIA-92**	**Pep-RIA-93**	**Pep-RIA-94**	**Pep-RIA-95**	**Pep-RIA-96**
control	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26
peptide	9.77±0.97	19.96±0.51	26.28±0.38	22.88±1.82	21.07±1.56	25.79±0.46	14.96±0.42
	Pep-RIA-97	**Pep-RIA-98**	**Pep-RIA-99**	**Pep-RIA-100**	**Pep-RIA-101**	**Pep-RIA-102**	**Pep-RIA-103**
control	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26
peptide	13.68±0.37	14.04±1.55	17.45±0.19	14.69±1.48	12.35±0.28	12.64±0.44	10.44±0.18
	Pep-RIA-104	**Pep-RIA-105**	**Pep-RIA-106**	**Pep-RIA-107**	**Pep-RIA-108**	**Pep-RIA-109**	**Pep-RIA-110**
control	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26
peptide	22.51±0.96	19.4±0.59	18.41±1.12	16.41±1.36	14.59±0.17	9.37±0.31	11.89±0.68
	Pep-RIA-111	**Pep-RIA-112**	**Pep-RIA-113**	**Pep-RIA-115**	**Pep-RIA-116**	**Pep-RIA-117**	**Pep-RIA-118**
control	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26
peptide	20.53±0.21	15.96±1.24	11.54±1.57	12.13±0.34	11.32±0.99	15.06±0.58	11.41±1.03
	Pep-RIA-119	**Pep-RIA-120**	**Pep-RIA-121**	**Pep-RIA-122**	**Pep-RIA-123**	**Pep-RIA-125**	**Pep-RIA-126**
control	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26
peptide	11.19±0.61	10.04±0.53	20.72±0.33	23.8±1.54	17.31±0.68	11.07±0.55	11.51±1.84
	Pep-RIA-127	**Pep-RIA-128**	**Pep-RIA-129**	**Pep-RIA-130**	**Pep-RIA-131**	**Pep-RIA-132**	**Pep-RIA-133**
control	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26
peptide	12.15±0.89	12.41±0.16	11.18±0.97	18.54±1.64	13.66±0.87	13.72±0.52	12.95±0.69
	Pep-RIA-134	**Pep-RIA-137**	**Pep-RIA-138**	**Pep-RIA-139**	**Pep-RIA-140**	**Pep-RIA-142**	**Pep-RIA-143**
control	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	2.39±0.23	2.39±0.23	4.03±0.26	4.03±0.26
peptide	13.28±0.75	10.71±1.99	10.8±0.78	34.19±1.43	21.18±0.11	13.23±0.57	13.24±0.37
	Pep-RIA-144	**Pep-RIA-145**	**Pep-RIA-146**	**Pep-RIA-147**	**Pep-RIA-149**	**Pep-RIA-150**	**Pep-RIA-151**
control	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26
peptide	14.54±0.21	13.85±0.38	17.43±0.49	14.93±1.55	16.2±0.22	14.51±0.81	8.81±0.83
	Pep-RIA-152	**Pep-RIA-154**	**Pep-RIA-155**	**Pep-RIA-156**	**Pep-RIA-157**	**Pep-RIA-158**	**Pep-RIA-159**
control	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26

【０１２６】

【表９】

peptide	12.58±0.47	12.21±1.29	14.31±0.55	12.21±0.24	11.42±0.32	9.91±1.44	12.58±1.08
	Pep-RIA-161	**Pep-RIA-165**	**Pep-RIA-166**	**Pep-RIA-169**	**Pep-RIA-174**		
control	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26	4.03±0.26		
peptide	14.41±0.81	5.75±0.41	6.97±0.53	5.64±0.65	5.66±0.33		

【０１２７】

（２）Ｈｕｈ７細胞株での細胞透過能試験

細胞株培養

ヒト肝細胞癌の細胞株であるＨｕｈ７（human hepatocellularcarcinoma cell lien）の浮遊細胞株を使用した（ＡＴＣＣ（American Typ eCell Culture）から購入）。Ｈｕｈ７細胞株は、ＲＰＭＩ １６４０培地を使用する。培地には、１０％ウシ胎児血清（Invitrogen、米国）、１００μｇ／ｍｌペニシリン及び１００units／ストレプトマイシンを添加し、３７℃、５％ CO_2培養器で培養した。

【０１２８】

流細胞分析を介した細胞浸透能スクリーニング

ペプチドの細胞浸透能を調べるために、配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドを処理したＨｕｈ７細胞株において、流細胞分析を行った。分析方法は、前記（１）のＨｅｌａ細胞株分析に記載された通りである。分析結果は、図３０ないし図５１に示した。

【０１２９】

（３）ヒトＴリンパ球細胞株での細胞透過能試験

細胞株培養

ヒトＴリンパ球細胞株Jurkat（human Ｔ－cell leukemia cell line）の浮遊細胞株を使用した（ＡＴＣＣ（American Type Cell Culture）から購入）。Jurkat細胞株は、ＲＰＭＩ １６４０培地を使用する。培地には、１０％ウシ胎児血清（Invitrogen、米国）、１００μｇ／ｍｌペニシリン及び１００units／ｍｌストレプトマイシンを添加し、３７℃、５％ CO_2培養器で培養した。

【０１３０】

ヒト由来リンパ球（lymphocyte）分離は、健常者から血液を採血（５０ｍｌ）した後、Biocoll Separating Solution（Biochrom ＡＧ, Berlin、ドイツ）を使用し、ＰＢＭＣ（peripheralbloodmononuclearcells）層及びリンパ球を回収する。

【０１３１】

ヒトＴリンパ球細胞株の細胞浸透能分析

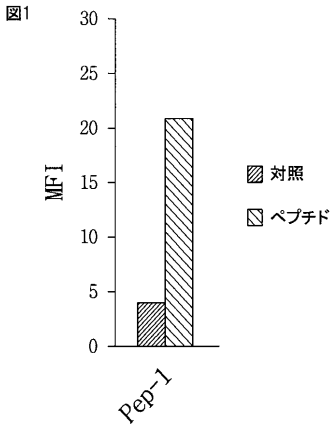
ペプチドの細胞浸透能を調べるために、配列番号２ないし配列番号１７８のペプチドを処理したヒトＴリンパ球細胞株で流細胞分析を行った。分析方法は、前記（１）のＨｅｌａ細胞株分析に記載された通りようである。分析結果は、図５２ないし図６９に示した。

【０１３２】

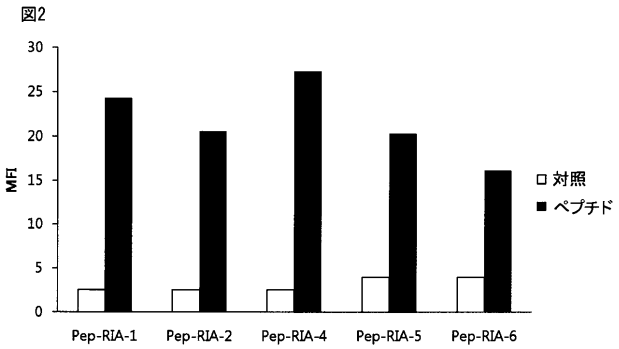
（４）細胞生存率及び毒性の分析

一方、前記実施例４（１）で培養されたＨｅｌａ細胞株を９６－ウェルプレートに分注し、培地に１０％ウシ胎児血清（Invitrogen、米国）、１００μｇ／ｍｌペニシリン及び１００units／ｍｌストレプトマイシンを添加し、３７℃、５％ CO_2培養器で１２時間培養した。ＰＢＳ洗浄後、ＭＥＭ（minimum essential medium）で１時間のstarvationを行わせた。各運搬ペプチド２０μＭで処理し、３７℃で２４時間培養した後、ＭＴＴ assay方法を利用して、細胞生存率及び毒性を分析した。その結果は、図７０ないし図８６に示されている通りである。

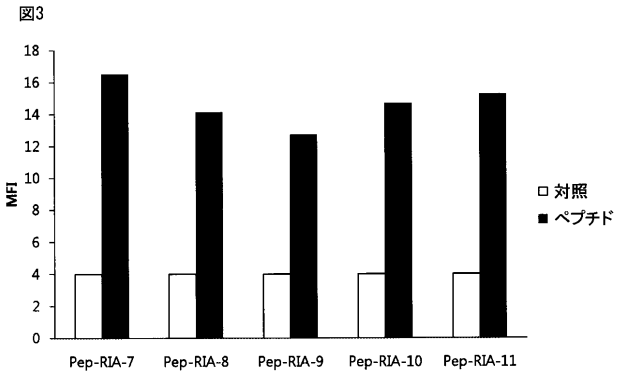
【図１】



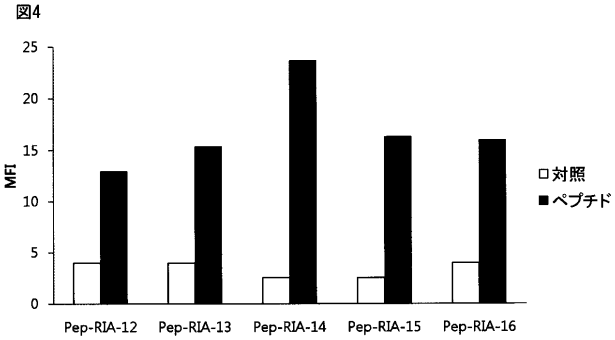
【図２】



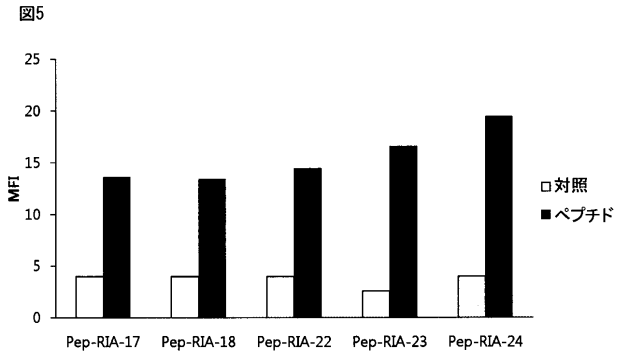
【図３】



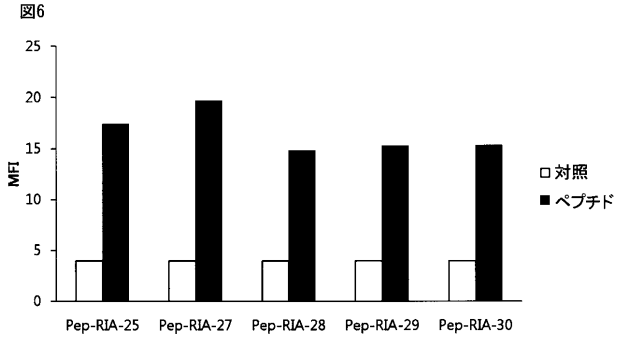
【図４】



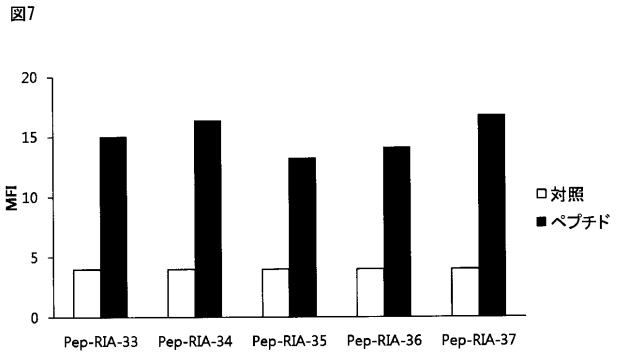
【図５】



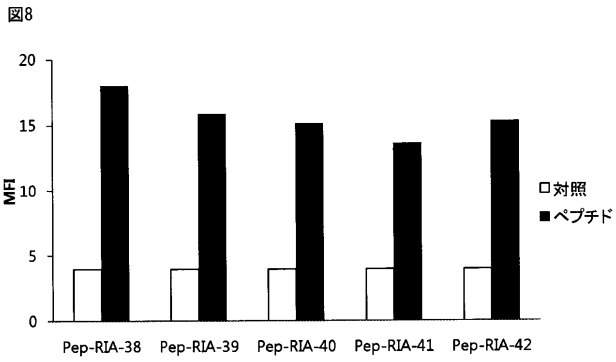
【図６】



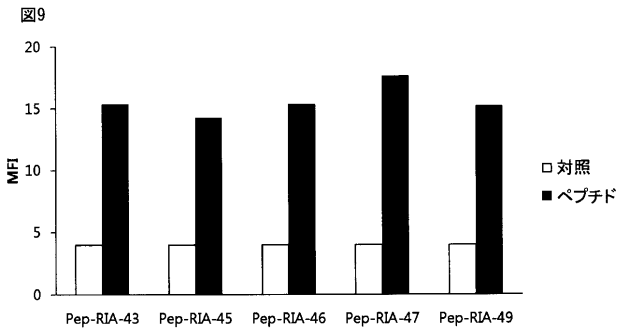
【図７】



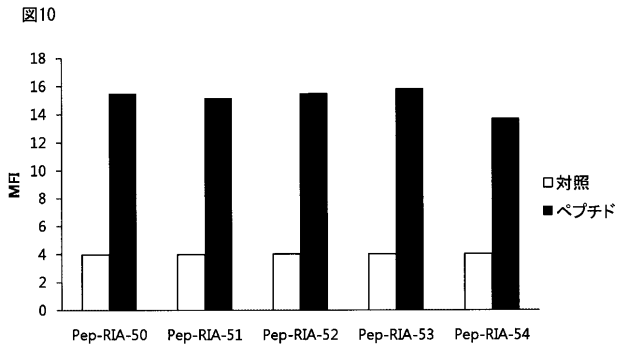
【図８】



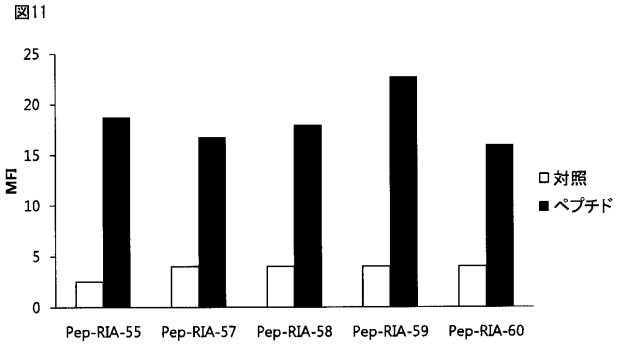
【図９】



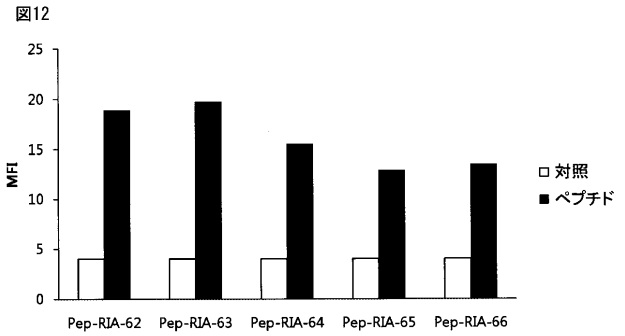
【図１０】



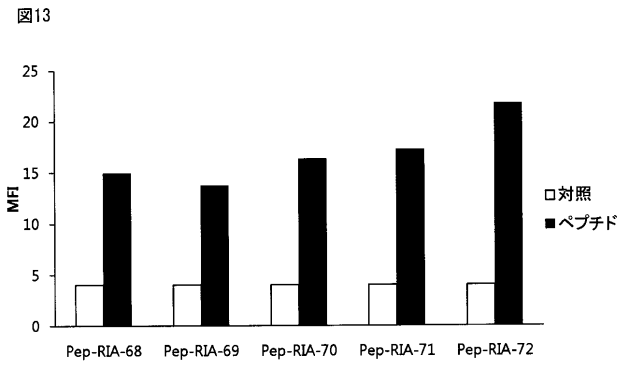
【図１１】



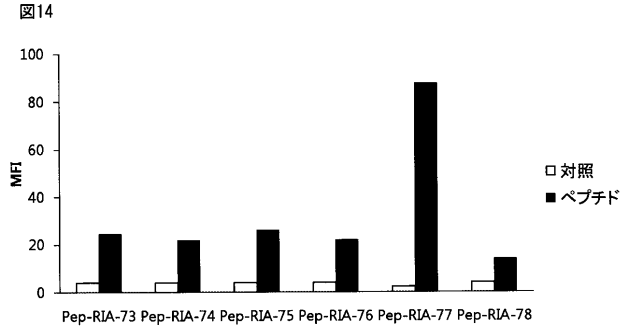
【図１２】



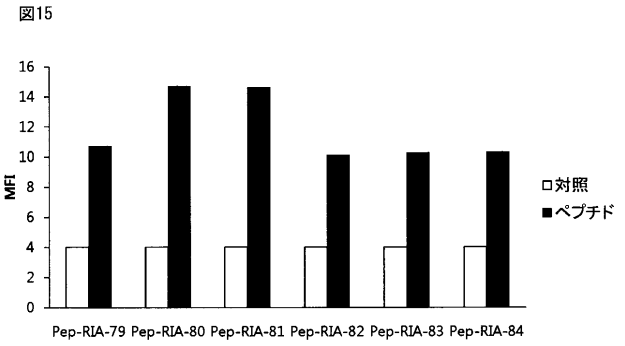
【図１３】



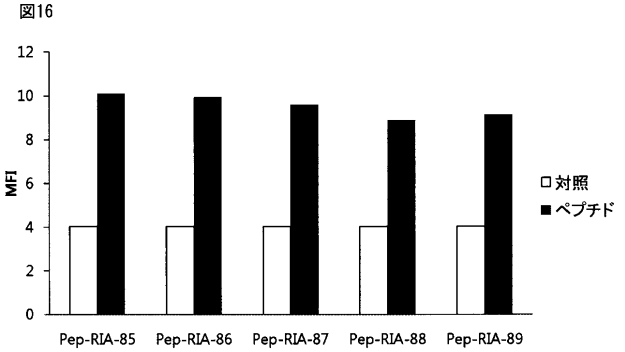
【図１４】



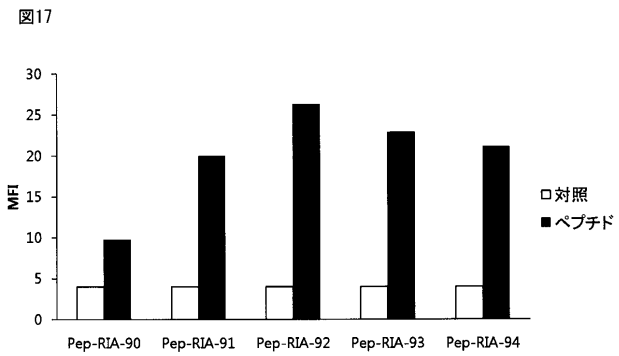
【図１５】



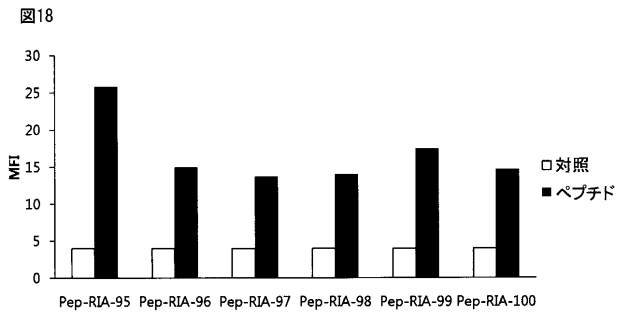
【図１６】



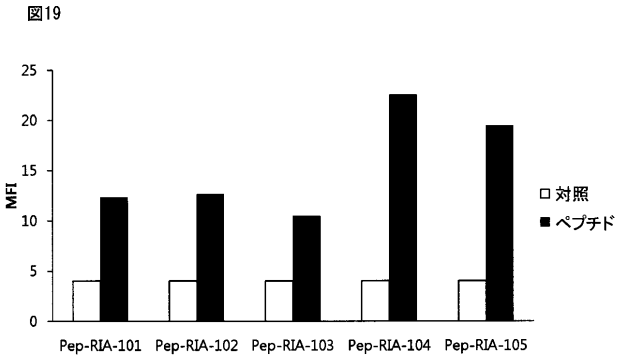
【図１７】



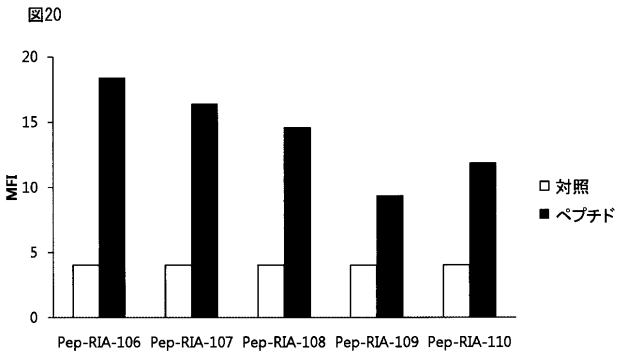
【図１８】



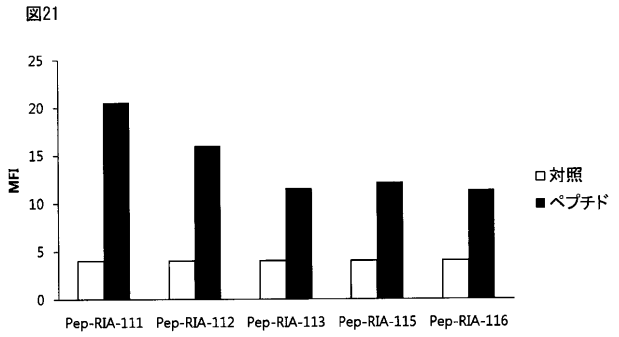
【図１９】



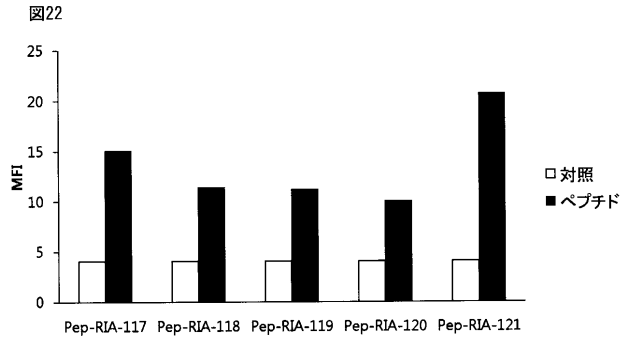
【図２０】



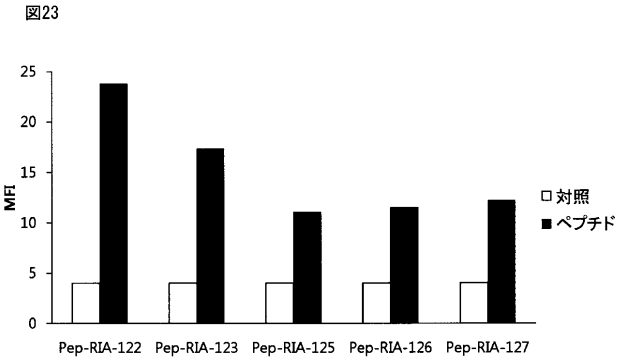
【図２１】



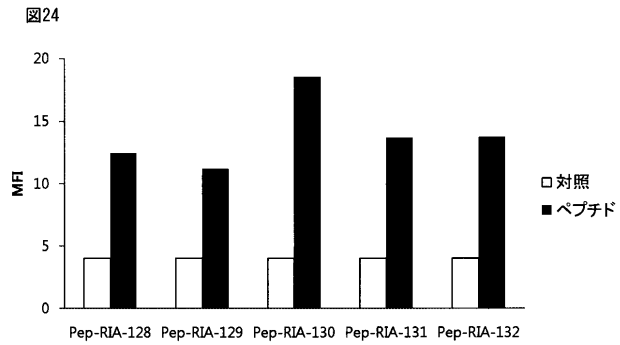
【図２２】



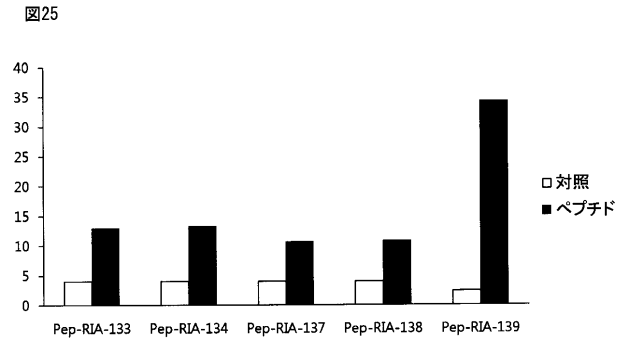
【図２３】



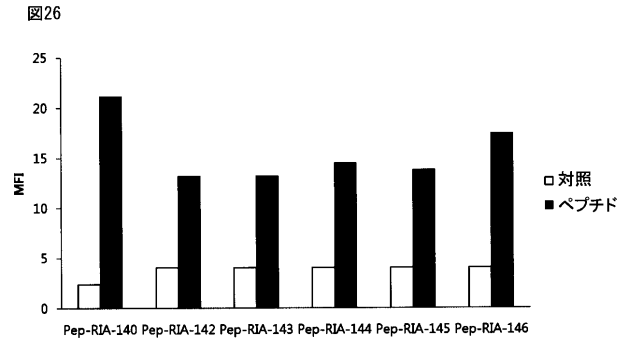
【図２４】



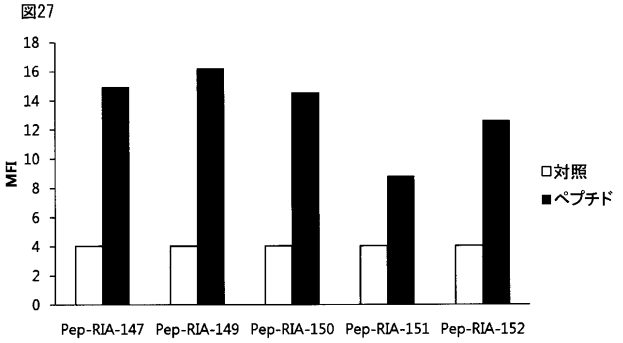
【図２５】



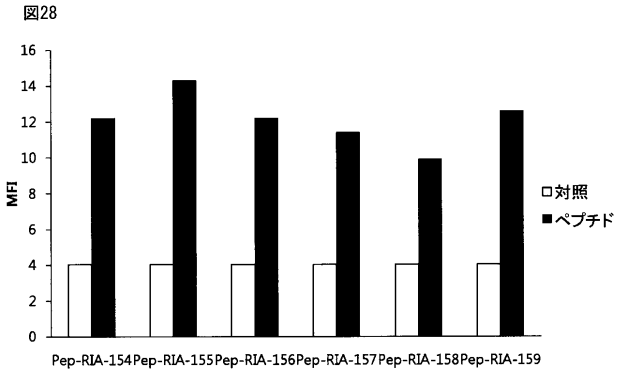
【図２６】



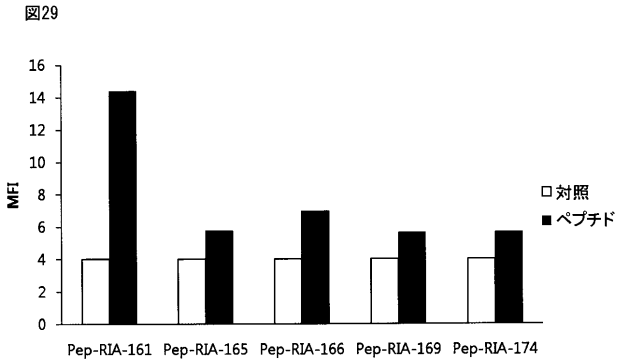
【図２７】



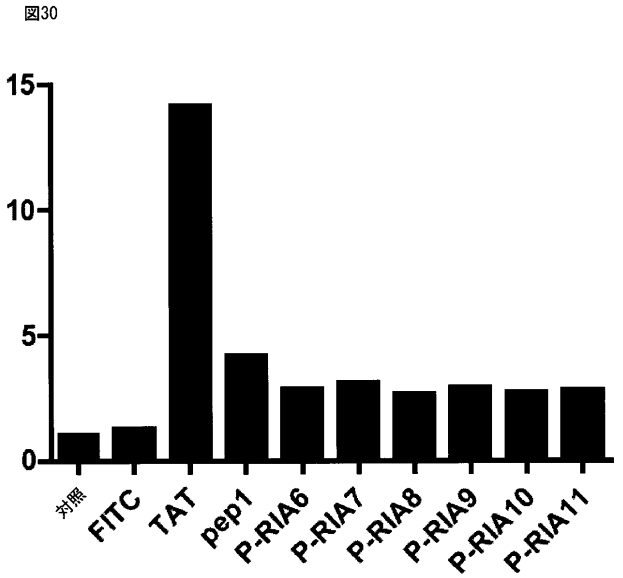
【図２８】



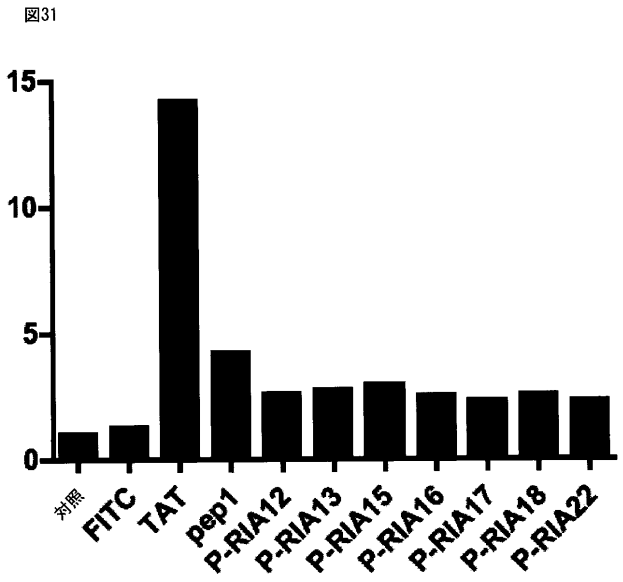
【図２９】



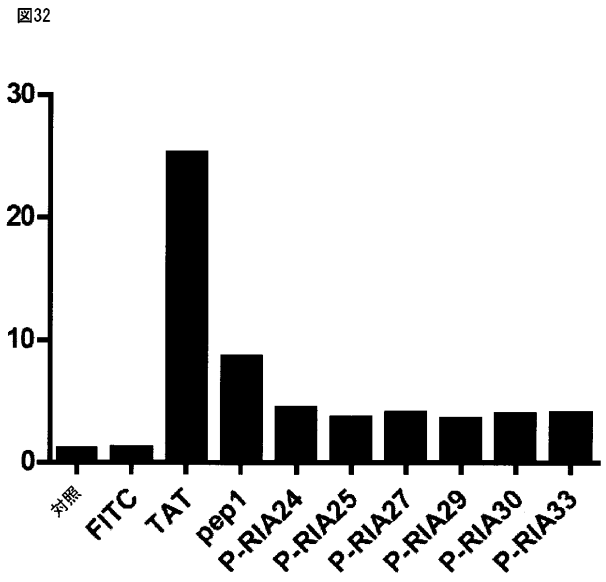
【図３０】



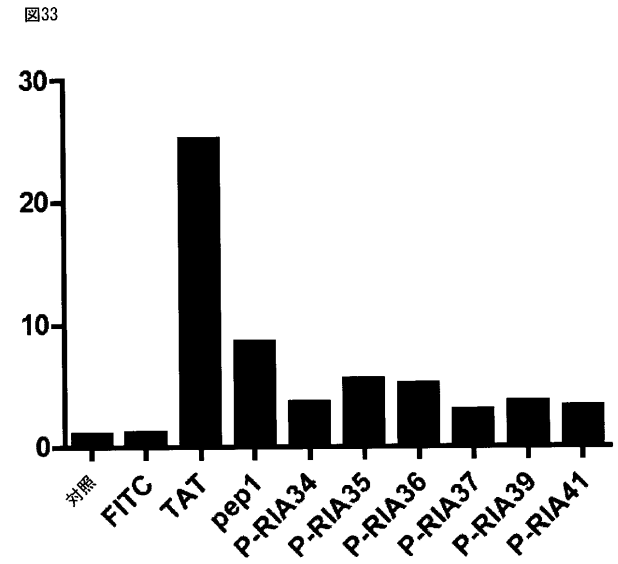
【図３１】



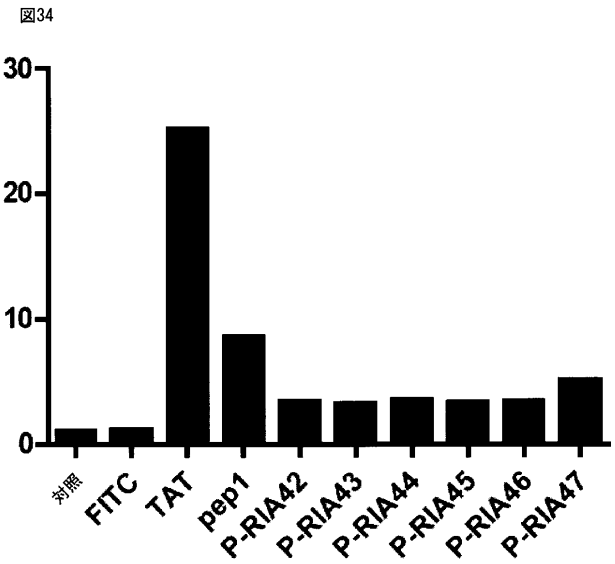
【図３２】



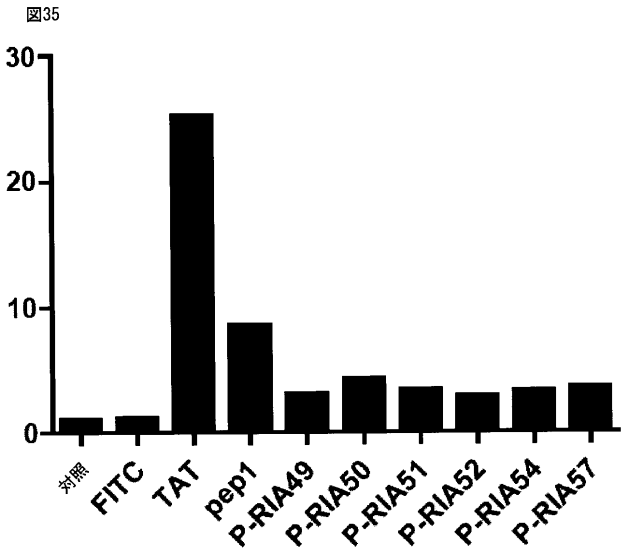
【図３３】



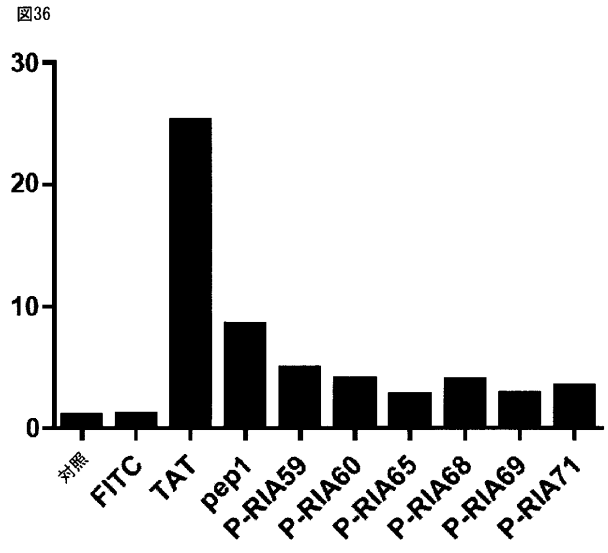
【図３４】



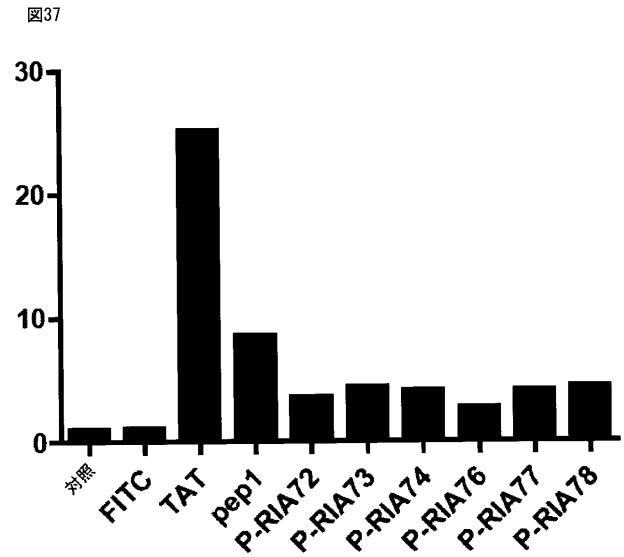
【図３５】



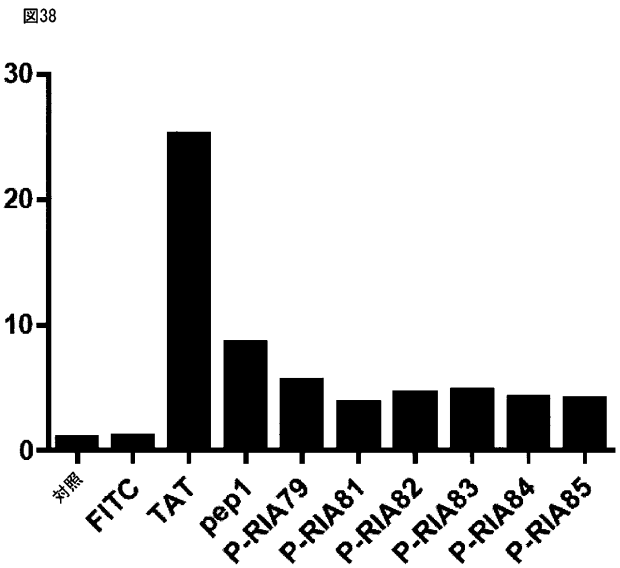
【図３６】



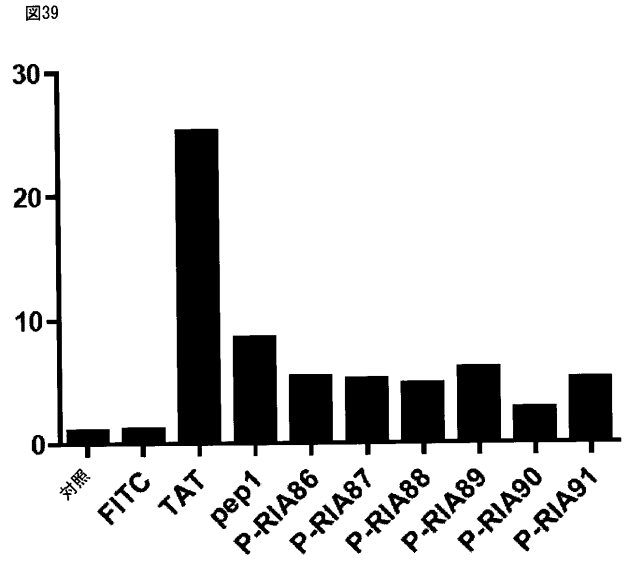
【図３７】



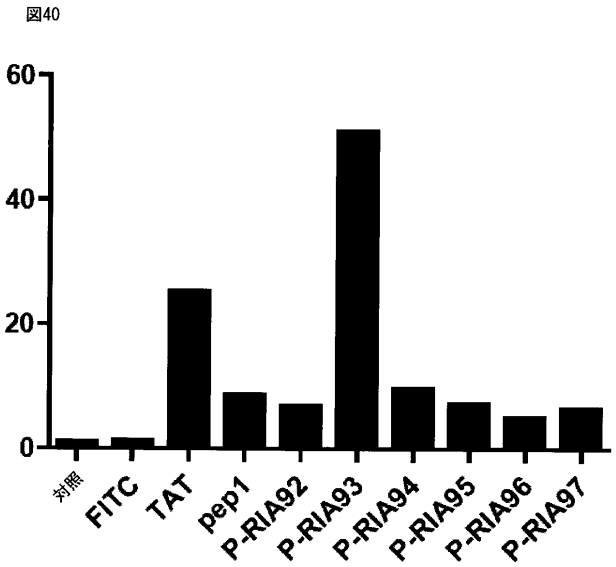
【図３８】



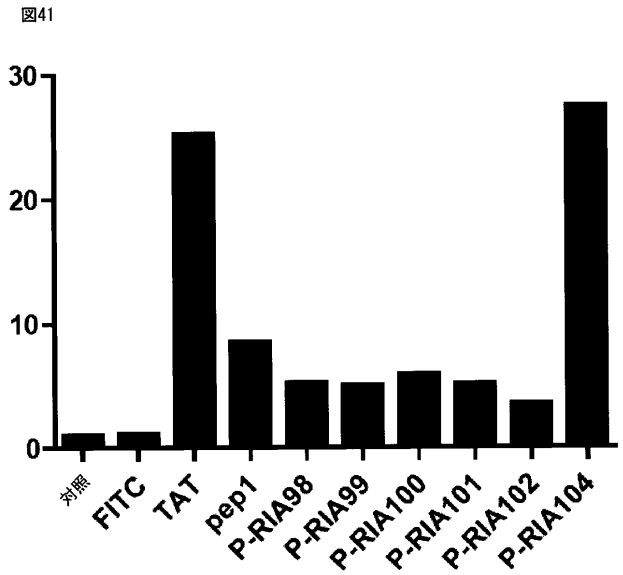
【図３９】



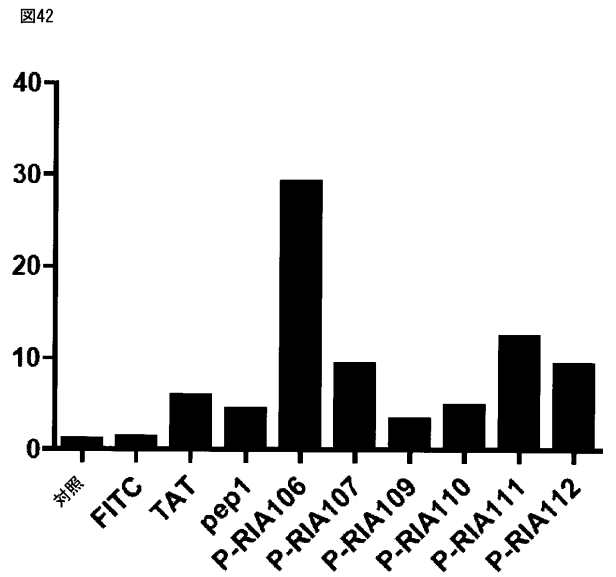
【図４０】



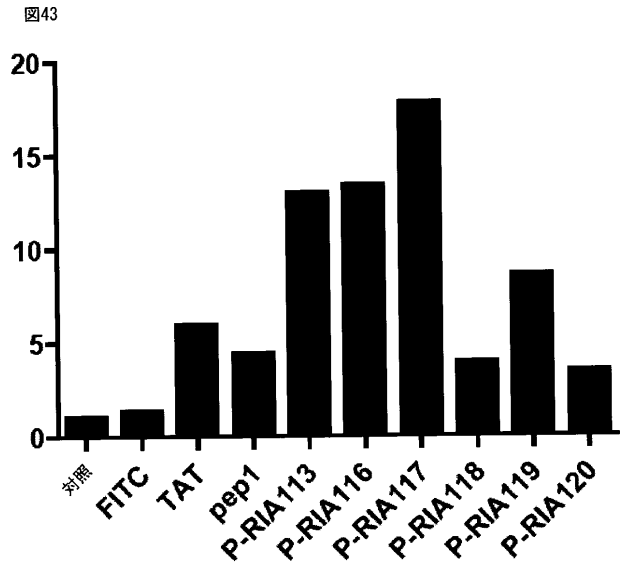
【図４１】



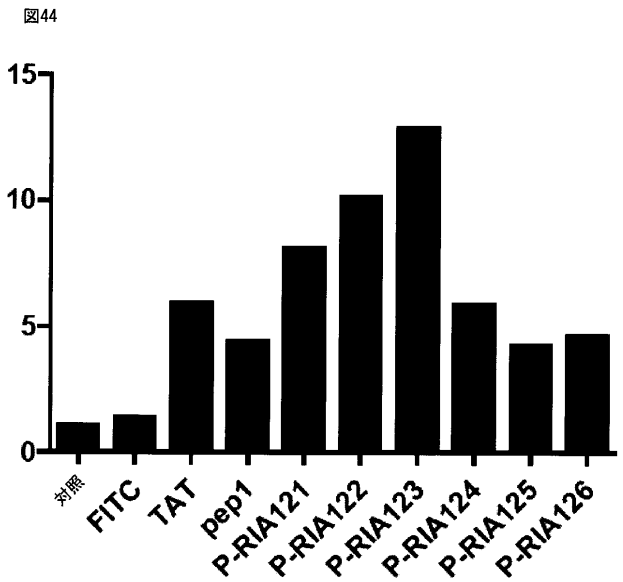
【図４２】



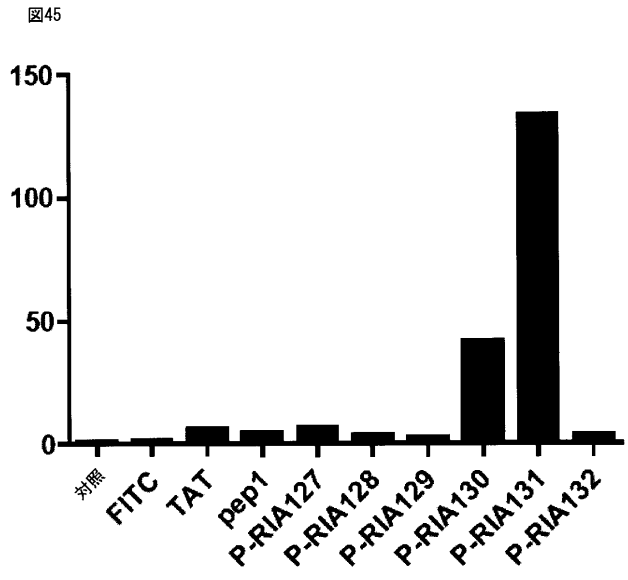
【図４３】



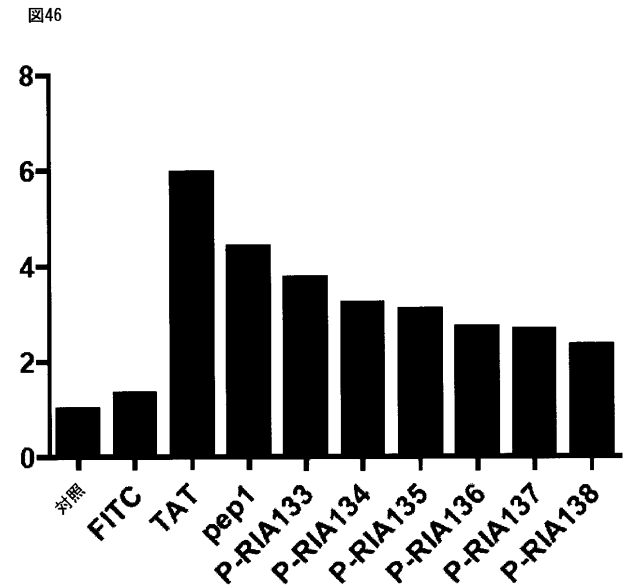
【図４４】



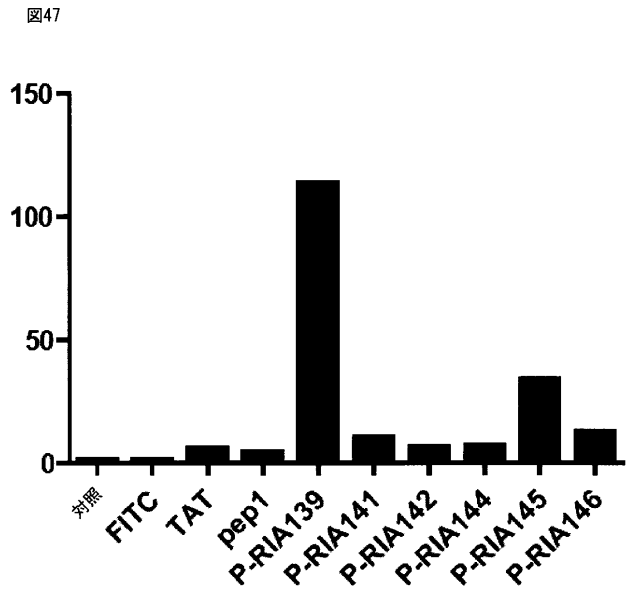
【図４５】



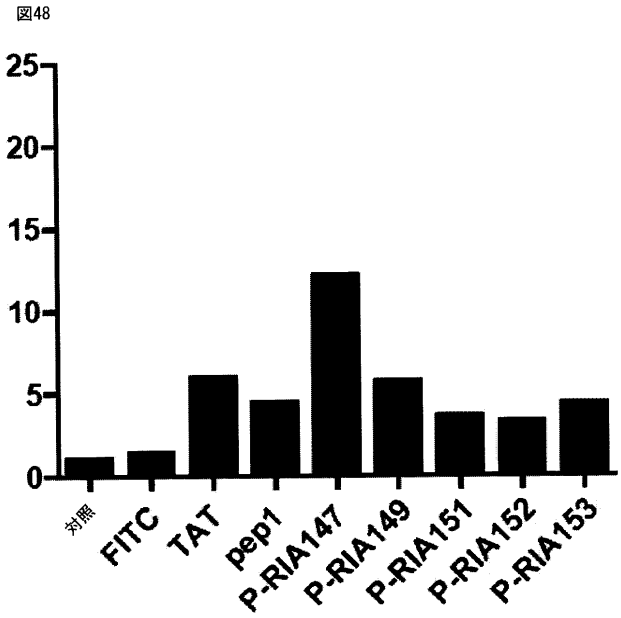
【図４６】



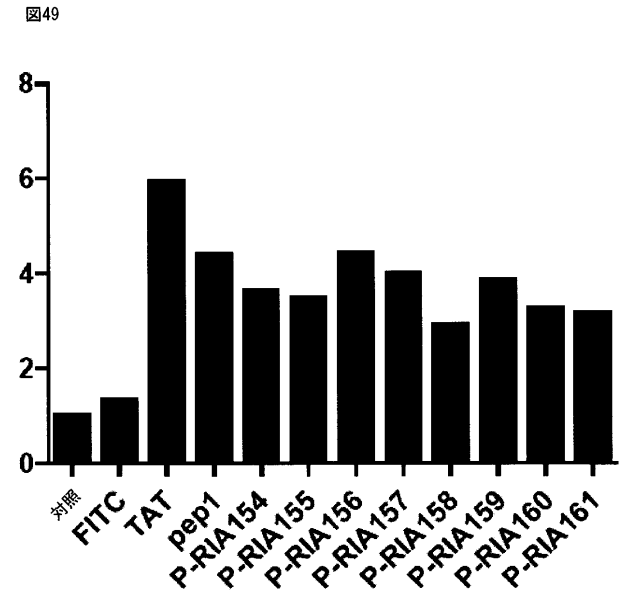
【図４７】



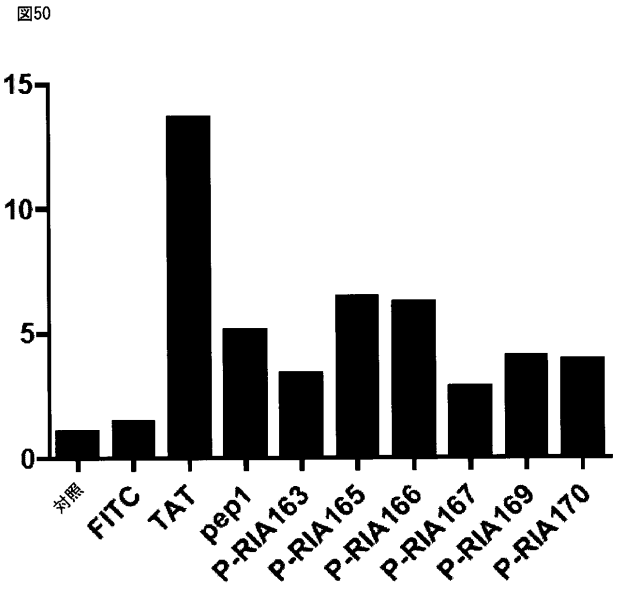
【図４８】



【図４９】

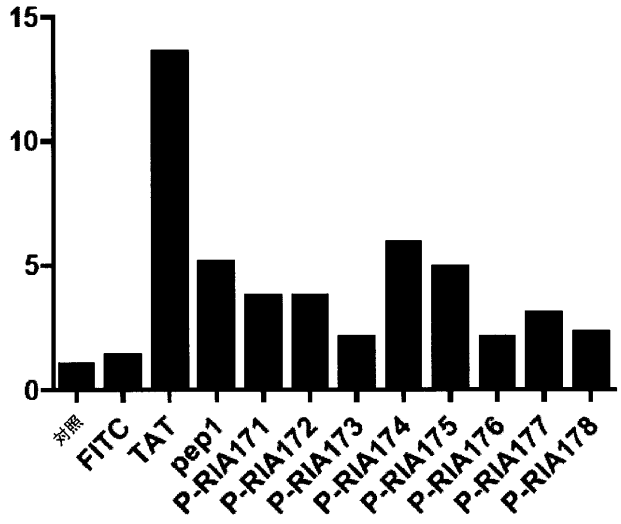


【図５０】



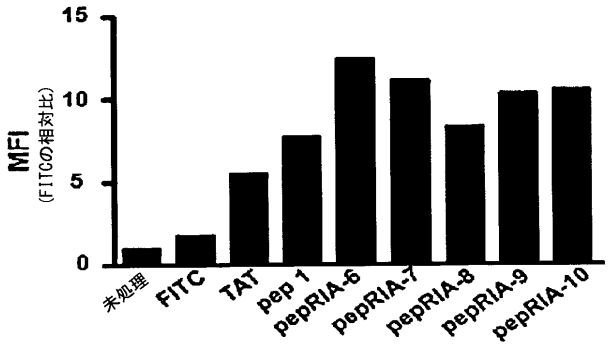
【図５１】

図51



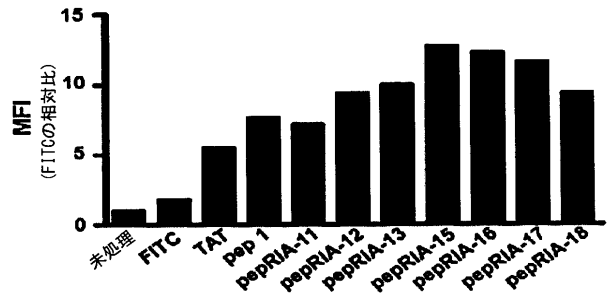
【図５２】

図52



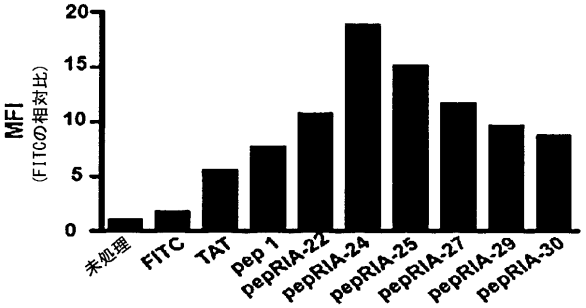
【図５３】

図53



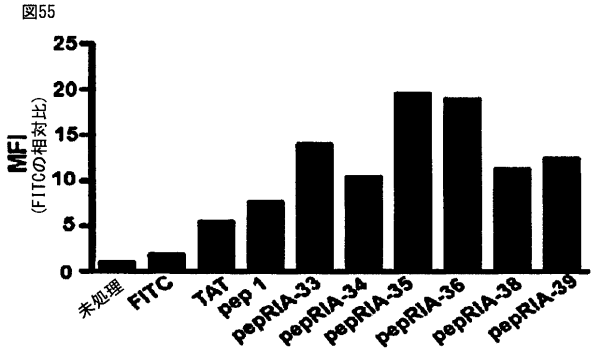
【図５４】

図54



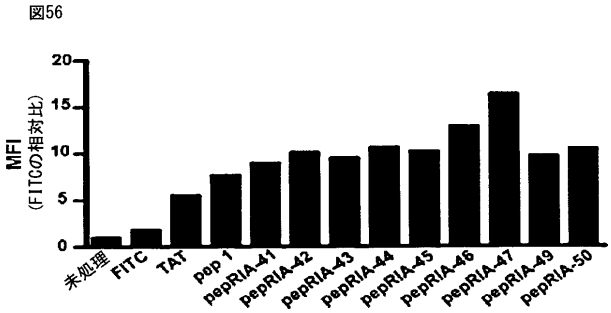
【図５５】

図55



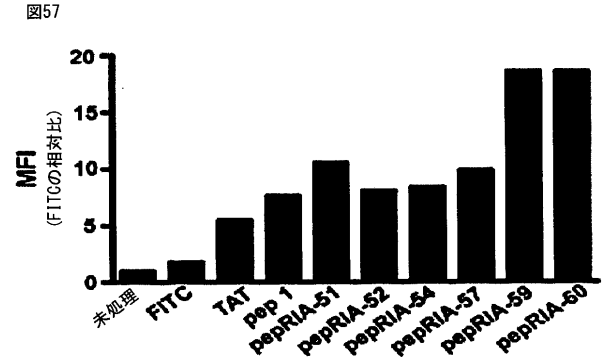
【図５６】

図56



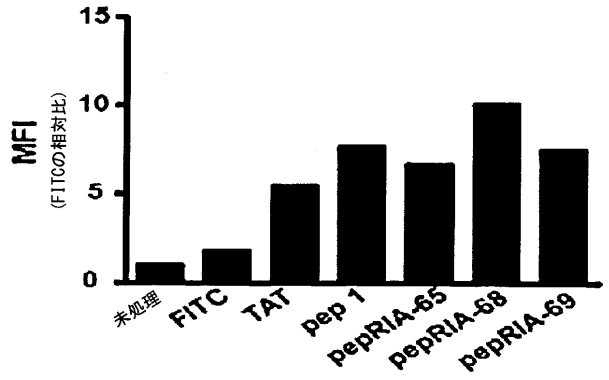
【図５７】

図57



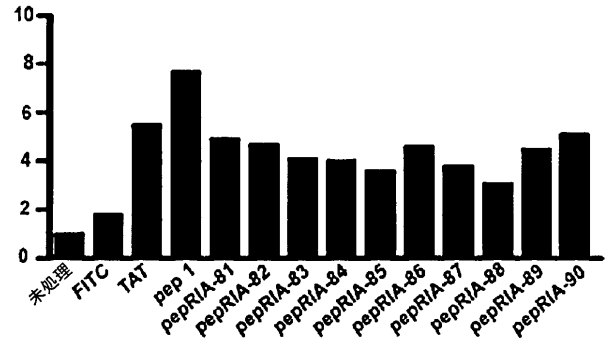
【図５８】

図58



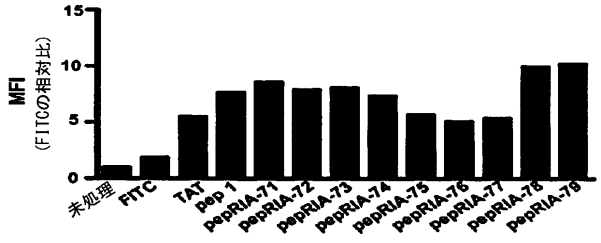
【図６０】

図60



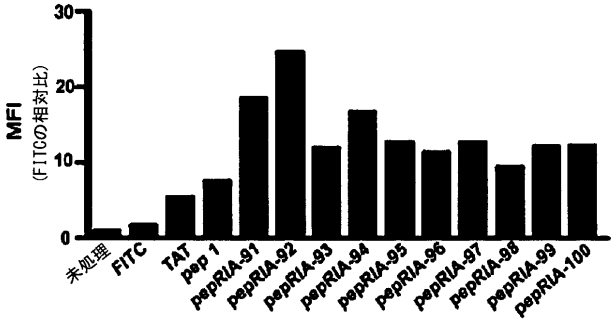
【図５９】

図59



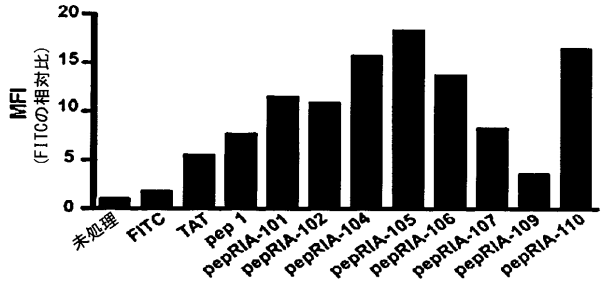
【図６１】

図61



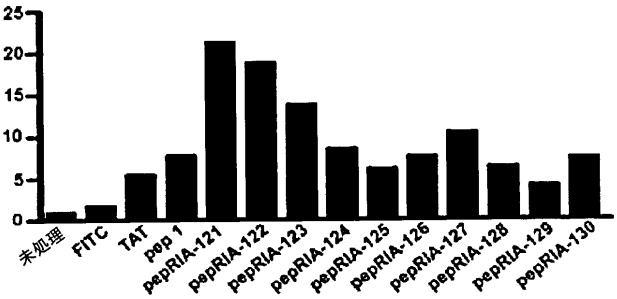
【図６２】

図62



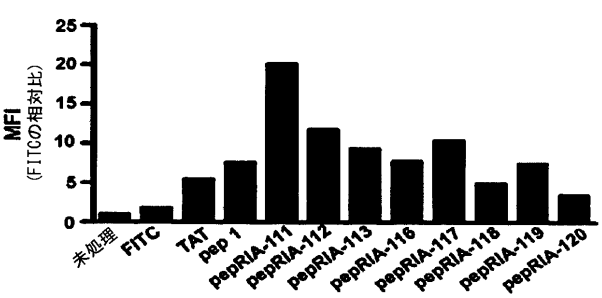
【図６４】

図64



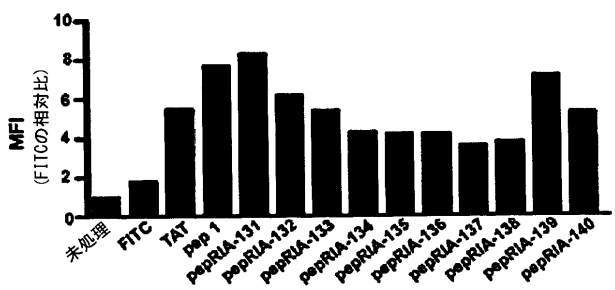
【図６３】

図63



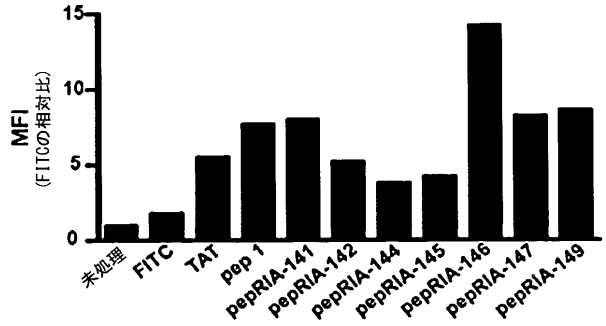
【図６５】

図65



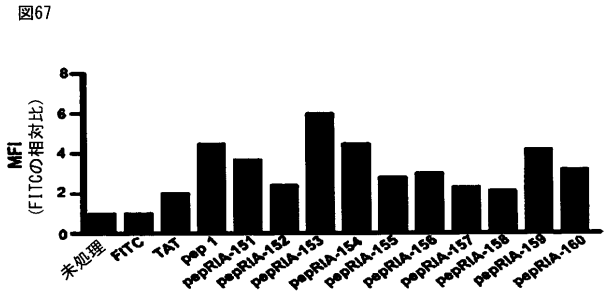
【図６６】

図66



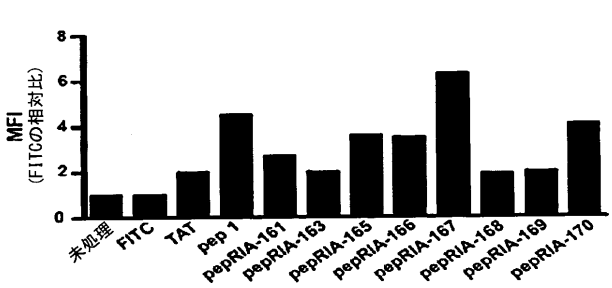
【図６７】

図67



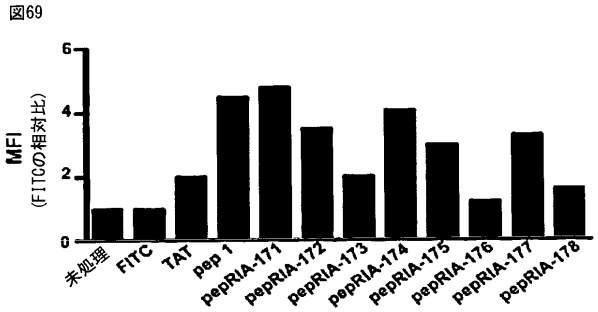
【図６８】

図68



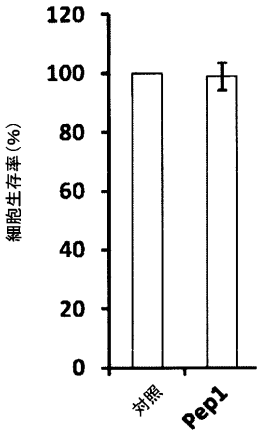
【図６９】

図69



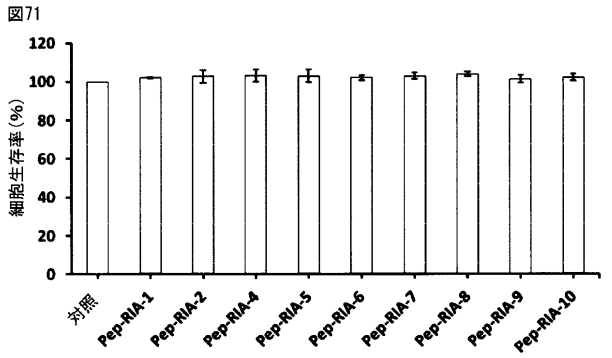
【図７０】

図70



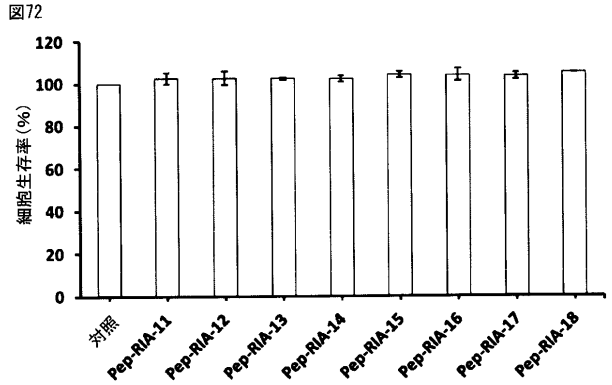
【図７１】

図71

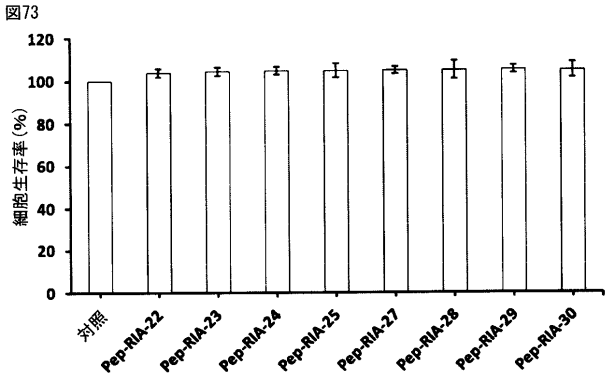


【図７２】

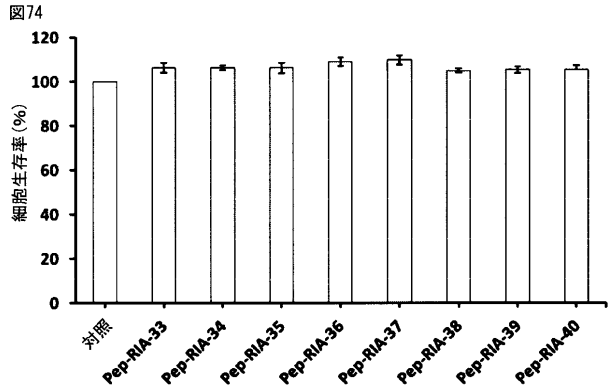
図72



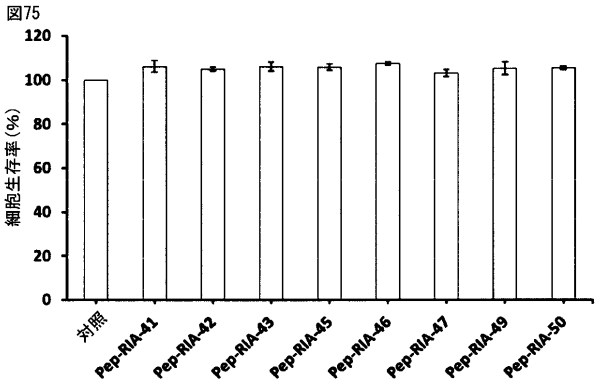
【図７３】



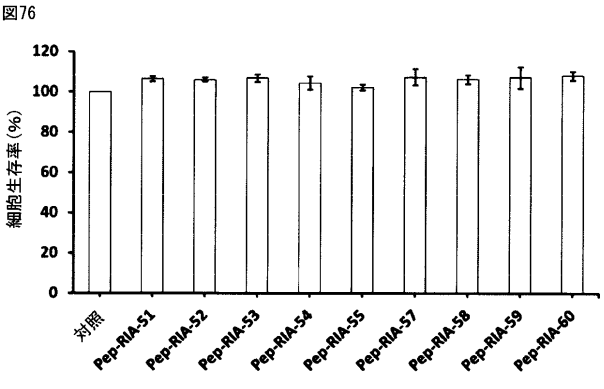
【図７４】



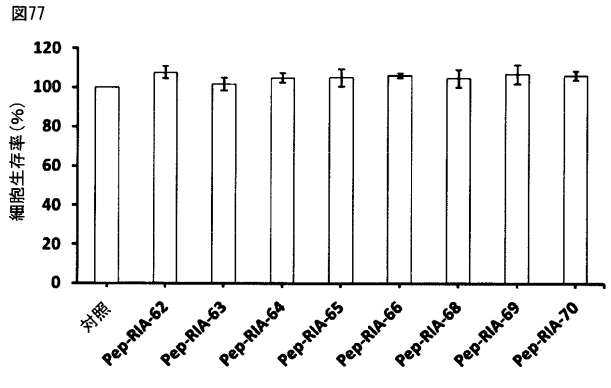
【図７５】



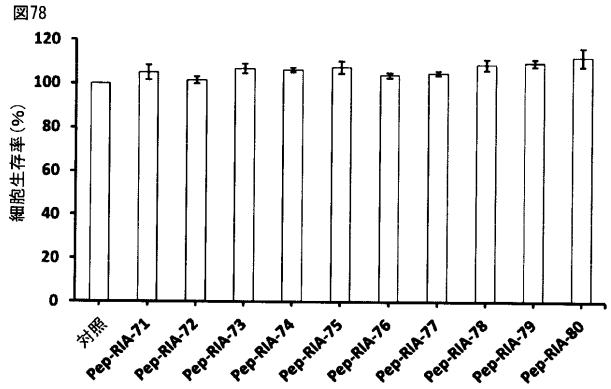
【図７６】



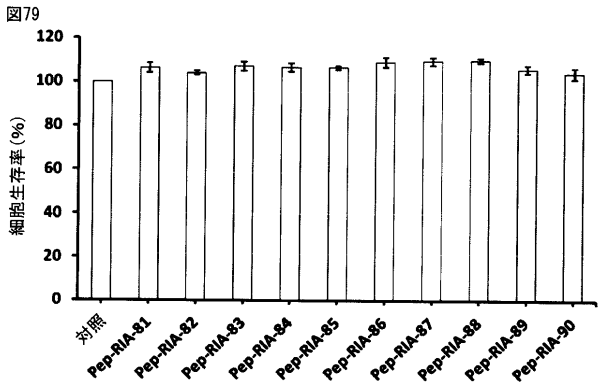
【図７７】



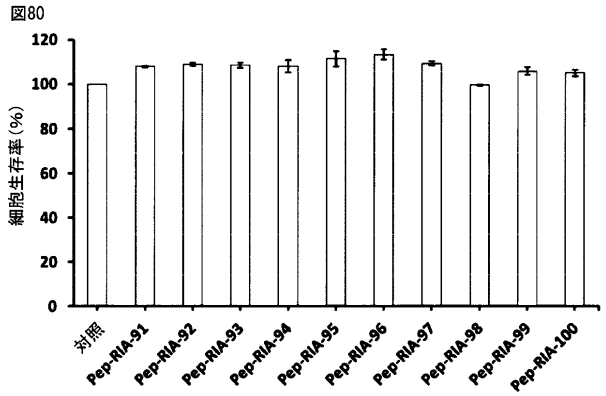
【図７８】



【図７９】

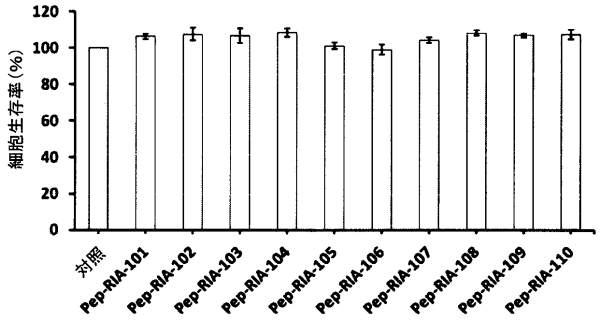


【図８０】



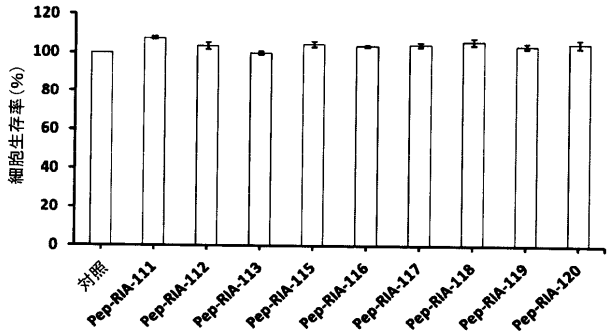
【図８１】

図81



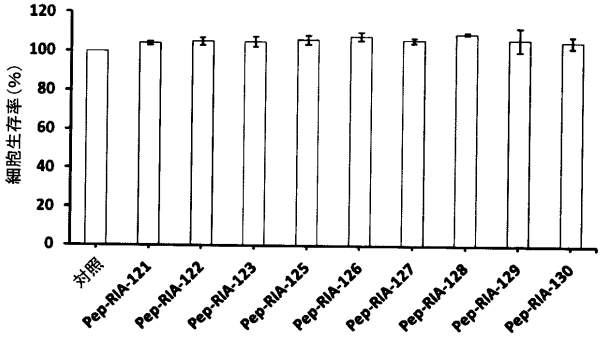
【図８２】

図82



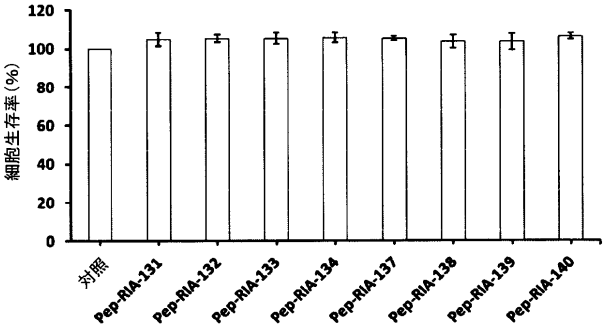
【図８３】

図83



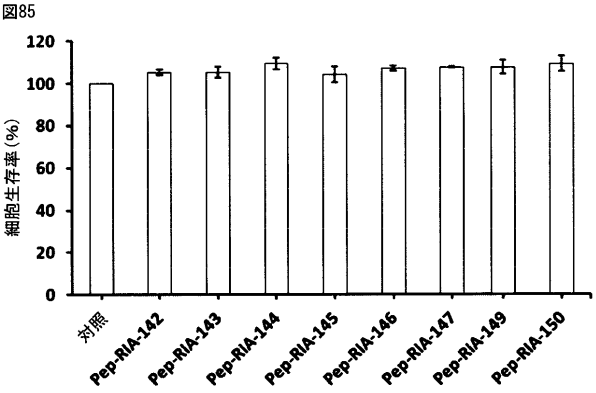
【図８４】

図84



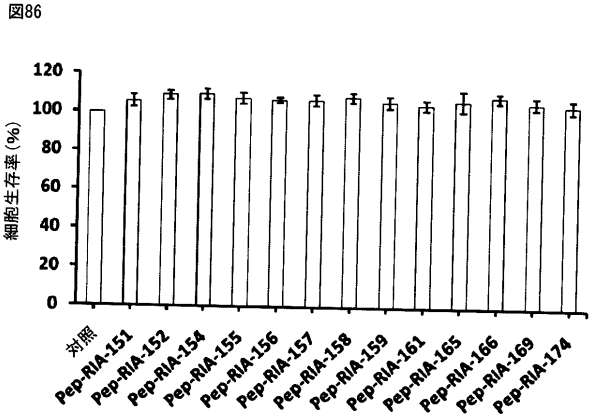
【図８５】

図85



【図８６】

図86



【配列表】
2016500513000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2013/008459

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K 14/00(2006.01)i, A61K 47/42(2006.01)i, A61K 38/17(2006.01)i, A61K 49/04(2006.01)i, C12N 15/52(2006.01)i

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)

C07K 14/00; C07K 7/08; C07K 7/06; A61K 38/47; C12N 9/12; A61K 47/42; A61K 38/17; A61K 49/04; C12N 15/52

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above
Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: cell penetration, carrier peptide, conjugate, telomerase, GV1001

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HEITZ, Frederi et al., "Twenty years of cell-penetrating peptides: from molecular mechanisms to therapeutics", British Journal of Pharmacology, 2009, vol. 157, no. 2, pages 195-206 See abstract and pages 1-2.	1-25
A	FONSECA, Sonali B. et al., "Recent advances in the use of cell-penetrating peptides for medical and biological applications", Advanced Drug Delivery Reviews, 2009, vol. 61, no. 11, pages 953-964 See the entire document.	1-25
A	KR 10-2010-0085527 A (GWANGJU INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY et al.) 29 July 2010 See the entire document.	1-25
A	WO 2011-101173 A1 (OSLO UNIVERSITY HOSPITAL HF) 25 August 2011 See the entire document.	1-25
A	CHO, Yun Jeong, GemVax(082270), HANA DAETOO SECURITIES, Company Report, 10 September 2012, pages 1-8 See the entire document.	1-25

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ 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
19 DECEMBER 2013 (19.12.2013)	**23 DECEMBER 2013 (23.12.2013)**
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2013/008459

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	LEE, Seoung Ae et al., "Heat shock protein-mediated cell penetration and cytosolic delivery of macromolecules by a telomerase-derived peptide vaccine", Biomaterials, 01 July 2013, vol. 34, no. 30, pages 7495-7505 See abstract and pages 7495, 7499-7504.	1-25

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2013/008459

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2010-0085527 A	29/07/2010	WO 2010-085100 A2	29/07/2010
		WO 2010-085100 A3	11/11/2010
WO 2011-101173 A1	25/08/2011	CN 102858964 A	02/01/2013
		EP 2536830 A1	26/12/2012
		JP 2013-519385 A	30/05/2013
		KR 10-2013-0024888 A	08/03/2013
		US 2013-0129760 A1	23/05/2013

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2009)

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2013/008459

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C07K 14/00(2006.01)i, A61K 47/42(2006.01)i, A61K 38/17(2006.01)i, A61K 49/04(2006.01)i, C12N 15/52(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C07K 14/00; C07K 7/08; C07K 7/06; A61K 38/47; C12N 9/12; A61K 47/42; A61K 38/17; A61K 49/04; C12N 15/52

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌
한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))
eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 세포 투과, 운반 펩티드, 컨쥬게이트, 텔로머라제, GV1001

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	HEITZ, FREDERI 외 2명, `Twenty years of cell-penetrating peptides: from molecular mechanisms to therapeutics`, British Journal of Pharmacology, 2009, 157권, 2호, 페이지 195-206 요약 및 페이지 1-2 참조.	1-25
A	FONSECA, SONALI B. 외 2명, `Recent advances in the use of cell-penetrating peptides for medical and biological applications`, Advanced Drug Delivery Reviews, 2009, 61권, 11호, 페이지 953-964 전체 문서 참조.	1-25
A	KR 10-2010-0085527 A (광주과학기술원 외 1명) 2010.07.29. 전체 문서 참조.	1-25
A	WO 2011-101173 A1 (OSLO UNIVERSITY HOSPITAL HF) 2011.08.25. 전체 문서 참조.	1-25
A	조윤정, 젠백스(082270), 하나대투증권 Company Report, 2012.09.10, pp. 1-8 전체 문서 참조.	1-25

☒ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2013년 12월 19일 (19.12.2013)	2013년 12월 23일 (23.12.2013)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (302-701) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-472-7140	심사관 허주형 전화번호 +82-42-481-8150

서식 PCT/ISA/210 (두 번째 용지) (2009년 7월)

국제조사보고서

국제출원번호
PCT/KR2013/008459

제1기제란 핵산염기 및/또는 아미노산 서열(첫 번째 용지의 1.c의 계속)

1. 국제출원에 개시된 핵산염기 및/또는 아미노산 서열과 관련하여, 국제조사는 다음에 기초하여 수행되었습니다.

a. 출원시 또는 추후 제출된 서열목록
☐ 서면
☒ 전자적 형태

b. 제출시기
☒ 출원시 국제출원에 포함
☐ 전자적 형태로 국제출원과 함께 제출
☐ 조사를 위해 본 기관에 추후 제출

2. ☐ 추가로 서열목록에 대하여 하나 이상의 버전이나 사본이 제출된 경우, 후속 버전 또는 추가된 사본에 기재되어 있는 정보가 출원시의 정보와 동일하거나 또는 출원시의 개시범위를 벗어나지 않는다는 진술서가 제출되었습니다.

3. 추가 의견:

국제조사보고서

국제출원번호
PCT/KR2013/008459

C (계속). 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
PX	Lee, Seoung-Ae 외 7명, `Heat shock protein-mediated cell penetration and cytosolic delivery of macromolecules by a telomerase-derived peptide vaccine`, Biomaterials, 2013.07.01, 34권, 30호, 페이지 7495-7505 요약 및 페이지 7495, 7499-7504 참조.	1-25

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2013/008459

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2010-0085527 A	2010/07/29	WO 2010-085100 A2	2010/07/29
		WO 2010-085100 A3	2010/11/11
WO 2011-101173 A1	2011/08/25	CN 102858964 A	2013/01/02
		EP 2536830 A1	2012/12/26
		JP 2013-519385 A	2013/05/30
		KR 10-2013-0024888 A	2013/03/08
		US 2013-0129760 A1	2013/05/23

서식 PCT/ISA/210 (대응특허 추가용지) (2009년 7월)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI			テーマコード（参考）
A61K 49/00	*(2006.01)*	A61K	49/00	C	4C084
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	35/00		4C085
A61P 35/02	*(2006.01)*	A61P	35/02		4H045
A61K 8/64	*(2006.01)*	A61K	8/64		
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	105	
A61K 47/42	*(2006.01)*	A61K	47/42		
C12N 1/15	*(2006.01)*	C12N	1/15		
C12N 1/19	*(2006.01)*	C12N	1/19		
C12N 1/21	*(2006.01)*	C12N	1/21		
C12N 5/10	*(2006.01)*	C12N	5/00	101	
C07K 7/06	*(2006.01)*	C07K	7/06		
C07K 5/10	*(2006.01)*	C07K	5/10		
C07K 5/08	*(2006.01)*	C07K	5/08		
A23L 33/17	*(2016.01)*	A23L	1/305		
C07K 7/08	*(2006.01)*	C07K	7/08		
C07K 19/00	*(2006.01)*	C07K	19/00		

(31)優先権主張番号 10-2012-0109216
(32)優先日 平成24年9月28日(2012.9.28)
(33)優先権主張国 韓国(KR)
(31)優先権主張番号 10-2013-0017046
(32)優先日 平成25年2月18日(2013.2.18)
(33)優先権主張国 韓国(KR)

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,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,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,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,TZ,UA,UG,US,UZ

(74)代理人 100087871
弁理士 福本 積
(74)代理人 100087413
弁理士 古賀 哲次
(74)代理人 100117019
弁理士 渡辺 陽一
(74)代理人 100150810
弁理士 武居 良太郎
(74)代理人 100164563
弁理士 佐々木 貴英
(72)発明者 キム サン チェ
大韓民国, ソウル １３５－９４７, カンナム－ク, クァンピョン－ロ １０－キル, １５, サンノクス アパートメント, １０１－４０５

Ｆターム(参考) 4B018 MD03 MD05 MD20 MD27
4B024 AA01 AA11 AA20 BA80 CA04 CA20

4B065 AB01 BA01 CA24 CA44 CA46
4C076 AA95 CC27 CC41 EE41 EE59
4C083 AD411 FF01
4C084 AA17 NA13 ZB26 ZB27
4C085 HH03 HH07 KA28 KA29 KB08 KB82 LL18
4H045 AA10 AA20 AA30 BA10 BA12 BA13 BA14 BA15 BA16 BA17
BA18 BA41 CA40 DA01 DA50 DA75 DA89 EA01 EA15 EA20
EA50 FA20 FA50 FA51 FA74 GA21