

【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28年5月12日 (2016.5.12)

【公表番号】特表2015-512246(P2015-512246A)

【公表日】平成27年4月27日 (2015.4.27)

【年通号数】公開・登録公報2015-028

【出願番号】特願2015-500675(P2015-500675)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 16/00 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/71 (2006.01)

C 0 7 K 14/47 (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 P 21/02 (2006.01)

C 1 2 N 5/071 (2010.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 K 47/42 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 A

C 0 7 K 16/00 Z N A

C 0 7 K 19/00

C 0 7 K 14/71

C 0 7 K 14/47

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 P 21/02 C

C 1 2 N 5/00 2 0 2 A

A 6 1 K 39/395 M

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 47/42

【手続補正書】

【提出日】平成28年3月14日 (2016.3.14)

【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】

本願明細書に記載の発明。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0040

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0040】

別段説明されない限り、本明細書中で使用されるすべての専門用語および科学用語は、本開示が属する分野の当業者が通常理解している意味と同じ意味を有する。本明細書中に記載される方法および材料と類似または等価な方法および材料を、本開示の実施または試験において使用することができるが、好適な方法および材料が、本明細書中に記載される。それらの材料、方法および例は、単なる例示であって、限定すること目的としていない。本開示の他の特色は、以下の詳細な説明および請求項から明らかである。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目1)

表面正電荷、正味正電荷、少なくとも4 kDaの分子量、および0.75より高い1分子あたり電荷比を有するSurf + 透過ポリペプチド；および細胞内標的に結合し、該標的と別のタンパク質との結合を阻害する、抗体または抗体模倣モイエティ(AAMモイエティ)

を含む、融合タンパク質であって、ここで、該細胞内標的に結合する該AAMモイエティは、可変重鎖(V_H)ドメインおよび可変軽鎖(V_L)ドメインを含む一本鎖Fv(scFv)であり；

該融合タンパク質は、細胞を透過し、該細胞内標的に結合することにより、該細胞内部において該標的と別のタンパク質との結合を阻害する、融合タンパク質。

(項目2)

前記Surf + 透過ポリペプチドが、約+10 ~ 約+40の総電荷を含むように操作されたポリペプチドである、項目1に記載の融合タンパク質。

(項目3)

融合タンパク質であって、該融合タンパク質は、

Surf + 透過ポリペプチドであって、ここで、該Surf + 透過ポリペプチドは、完全長の天然に存在するヒトポリペプチドのドメインであり、該完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの該ドメインは、少なくとも4 kDaの分子量および0.75より高い1分子あたり電荷比を有し、完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの該ドメインは、該完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの電荷/分子量比より高い電荷/分子量比を有する、Surf + 透過ポリペプチド；および

細胞内標的に結合し、該標的と別のタンパク質との結合を阻害する、抗体または抗体模倣モイエティ(AAMモイエティ)であって、ここで、該AAMモイエティは、可変重鎖(V_H)ドメインおよび可変軽鎖(V_L)ドメインを含む一本鎖Fv(scFv)である、抗体または抗体模倣モイエティ(AAMモイエティ)

を含み；

ここで、該融合タンパク質は、細胞を透過し、該細胞内標的に結合することにより、該細胞内部において該標的と別のタンパク質との結合を阻害し；

該融合タンパク質は、該完全長の天然に存在するヒトポリペプチドを含まない、融合タンパク質。

(項目4)

完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの前記ドメインが、約+5 ~ +17または約+10 ~ +20の理論上の実効電荷を有する、項目3に記載の融合タンパク質。

(項目5)

完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの前記ドメインが、該完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの1分子あたりの電荷比より高い1分子あたりの電荷比を有する、項目3または4に記載の融合タンパク質。

(項目6)

前記完全長の天然に存在するヒトポリペプチドが、0.75未満の1分子量あたりの電荷比を有する、項目3～5のいずれか1項に記載の融合タンパク質。

(項目7)

完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの前記ドメインが、約+12の理論上の実効電荷を有する、項目3～6のいずれか1項に記載の融合タンパク質。

(項目8)

完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの前記ドメインが、約+14の理論上の実効電荷を有する、項目3～6のいずれか1項に記載の融合タンパク質。

(項目9)

完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの前記ドメインが、約+15の理論上の実効電荷を有する、項目3～6のいずれか1項に記載の融合タンパク質。

(項目10)

完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの前記ドメインが、約+16の理論上の実効電荷を有する、項目3～6のいずれか1項に記載の融合タンパク質。

(項目11)

完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの前記ドメインが、少なくとも約14kDaの分子量を有する、項目3～10のいずれか1項に記載の融合タンパク質。

(項目12)

完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの前記ドメインが、少なくとも約15kDaの分子量を有する、項目3～10のいずれか1項に記載の融合タンパク質。

(項目13)

完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの前記ドメインが、150アミノ酸残基未満である、項目3～12のいずれか1項に記載の融合タンパク質。

(項目14)

完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの前記ドメインが、少なくとも1.0の電荷/分子量比を有する、項目3～13のいずれか1項に記載の融合タンパク質。

(項目15)

完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの前記ドメインが、少なくとも0.9の電荷/分子量比を有する、項目3～13のいずれか1項に記載の融合タンパク質。

(項目16)

完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの前記ドメインが、完全長の天然に存在する線維芽細胞増殖因子レセプター10(FGF-10)のドメインである、項目3～15のいずれか1項に記載の融合タンパク質。

(項目17)

前記ドメインが、前記天然に存在するポリペプチドの対応するドメインと比べて、1、2、3、4または5個のアミノ酸の置換、欠失および/または付加を含むバリエーションである、項目3～16のいずれか1項に記載の融合タンパク質。

(項目18)

前記Surf+透過ポリペプチドが、完全長の天然に存在するヒト線維芽細胞増殖因子レセプター10(FGF-10)のドメインである、項目1または2に記載の融合タンパク質。

(項目19)

前記ドメインが、配列番号666に示されているアミノ酸配列を有する、項目3～18のいずれかに記載の融合タンパク質。

(項目20)

前記ドメインが、前記天然に存在するポリペプチドの対応するドメインと比べて、1、2、3、4または5個のアミノ酸の置換、欠失および/または付加を含むバリエーションである、項目3～19のいずれか1項に記載の融合タンパク質。

(項目21)

前記ドメインが、前記天然に存在するポリペプチドの対応するドメインと比べて、1、2

、3または4個のアミノ酸置換を有する完全長の天然に存在するヒト線維芽細胞増殖因子レセプター10 (FGF-10) のドメインである、項目20に記載の融合タンパク質。

(項目22)

前記Surf+透過ポリペプチドと前記AAMモイエティとが、リンカーによって相互接続されている、項目1~21のいずれか1項に記載の融合タンパク質。

(項目23)

前記リンカーが、グリシン残基およびセリン残基を含む可撓性リンカーである、項目22に記載の融合タンパク質。

(項目24)

前記リンカーが、切断可能である、項目22または23に記載の融合タンパク質。

(項目25)

融合タンパク質であって、該融合タンパク質は、

(a) アグーチシグナル伝達タンパク質前駆体、バンド3陰イオン輸送タンパク質、B細胞リンパ腫6タンパク質アイソフォーム1、BCL2/アデノウイルスE1B 19kDaタンパク質相互作用タンパク質3、ベータ-ディフェンシン1プレプロタンパク質、カテプシンEアイソフォームaプレプロタンパク質、荷電多胞体タンパク質6、cpg結合タンパク質アイソフォーム2、C-X-Cモチーフケモカイン10前駆体、上皮成長因子レセプターアイソフォームa前駆体、ヒストンアセチルトランスフェラーゼMYST3、ヒストンアセチルトランスフェラーゼp300、ホメオボックスタンパク質Nkx-3.1、致死性(3)悪性脳腫瘍様タンパク質2、雄性特異的致死性3ホモログアイソフォームa、Na(+)/H(+)交換制御コファクターNHE-RF1、ペプチジル-プロリルcis-transイソメラーゼNIMA相互作用1、ペプチジル-プロリルcis-transイソメラーゼNIMA相互作用1、POUドメインクラス2関連因子1、前立腺酸性ホスファターゼアイソフォームPAP前駆体、レセプターチロシンタンパク質キナーゼerbB-2アイソフォームb、レセプターチロシンタンパク質キナーゼerbB-3アイソフォーム1前駆体、レセプターチロシンタンパク質キナーゼerbB-4アイソフォームJM-a/CVT-2前駆体、RING1およびYY1結合タンパク質、ステロール調節エレメント結合タンパク質2、ストローマ細胞由来因子1アイソフォームガンマ、タリン-1、T細胞表面糖タンパク質CD4アイソフォーム1前駆体、転写因子AP-1、転写因子NF-E2 45kDaサブユニットアイソフォーム2、転写因子Sp1アイソフォームb、電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニットアルファ-1Cアイソフォーム23、ジンクフィンガータンパク質224、ジンクフィンガータンパク質268アイソフォームc、ジンクフィンガータンパク質28ホモログ、ジンクフィンガータンパク質32、ジンクフィンガータンパク質347アイソフォームa、ジンクフィンガータンパク質347アイソフォームbもしくはジンクフィンガータンパク質40からなる群より選択されるポリペプチド、または表面正電荷、少なくとも4kDaの質量および少なくとも0.75の電荷/分子量比を有する前述のもののいずれかのドメイン、ならびに

(b) 細胞内標的に結合するAAMモイエティであって、ここで、前記AAMモイエティは、可変重鎖(V_H)ドメインおよび可変軽鎖(V_L)ドメインを含む一本鎖Fc(scfv)である、AAMモイエティを含む、融合タンパク質。

(項目26)

融合タンパク質であって、該融合タンパク質は、

(a) 配列表のSection2に示されていて、そのような配列表においてPDB識別名によって特定されるアミノ酸配列のいずれかと少なくとも95%同一のアミノ酸配列を含むポリペプチド、または表面正電荷、少なくとも4kDaの質量および少なくとも0.75の電荷/分子量比を有するそのドメイン、ならびに

(b) 細胞内標的に結合するAAMモイエティであって、ここで、前記AAMモイエティは、可変重鎖(V_H)ドメインおよび可変軽鎖(V_L)ドメインを含む一本鎖Fc(scfv)である、AAMモイエティ

を含む、融合タンパク質。

(項目 27)

(a) が、配列表の S e c t i o n 2 に示されていて、そのような配列表において P D B 識別名によって特定されるアミノ酸配列のいずれかと同一のアミノ酸配列を含むポリペプチド、または表面正電荷、少なくとも 4 k D a の質量および少なくとも 0 . 7 5 の電荷 / 分子量比を有するそのドメインを含む、項目 26 に記載の融合タンパク質。

(項目 28)

(a) が、配列表の S e c t i o n 2 に示されていて、そのような配列表において P D B 識別名によって特定されるアミノ酸配列と少なくとも 95 % ~ 100 % 同一のアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む、項目 26 または 27 に記載の融合タンパク質。

(項目 29)

前記融合タンパク質が、細胞を透過し、前記細胞内標的に結合することにより、該細胞内部において該標的と別のタンパク質との結合を阻害する、項目 25 ~ 28 のいずれかに記載の融合タンパク質。

(項目 30)

項目 1 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む核酸。

(項目 31)

項目 30 に記載の核酸を含むベクター。

(項目 32)

項目 31 に記載のベクターを含む宿主細胞。

(項目 33)

融合タンパク質を生成する方法であって、該方法は、

(i) 培養培地中に項目 32 に記載の宿主細胞を提供し、該宿主細胞を該細胞からのタンパク質の発現に適した条件下で培養する工程；および

(i i) 該融合タンパク質を発現させる工程

を含む、方法。

(項目 34)

前記培養培地から前記融合タンパク質を単離する工程をさらに含む、項目 33 に記載の方法。

(項目 35)

細胞における細胞内標的の活性を阻害する方法であって、該方法は、

項目 1 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質を提供する工程、および

該標的を発現する細胞を前記複合体と接触させる工程

を含む、方法。

(項目 36)

項目 1 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質および薬学的に許容され得るキャリアを含む組成物。

(項目 37)

前記融合タンパク質が、グリコシル化、リン酸化またはペグ化から選択される修飾を含む、項目 1 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

(項目 38)

前記融合タンパク質が、グリコシル化されていない、項目 1 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

(項目 39)

細胞における細胞内標的の活性を調節する方法であって、該方法は、

項目 1 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質を提供する工程であって、該融合タンパク質は、細胞を透過し、該細胞内標的に結合し、該標的と別のタンパク質との結合を阻害する、工程；および

該細胞内標的を発現する細胞を前記複合体と接触させる工程

を含む、方法。

(項目40)

少なくとも4 kDaの分子量および0.75より高い1分子量あたりの電荷比を有するSurf + 透過ポリペプチド、ならびに

AA Mモイエティ

を含む複合体であって、

ここで、該Surf + 透過ポリペプチドは、該AA Mモイエティと会合されており、

該AA Mモイエティは、細胞内標的に結合し、該細胞内標的は、該Surf + 透過ポリペプチドとは異なる、

複合体。

(項目41)

Surf + 透過ポリペプチドを含む第1部分、および

少なくとも4 kDaの分子量および0.75より高い1分子量あたりの電荷比を有するAA Mモイエティを含む第2部分

を含む複合体であって、

ここで、該Surf + 透過ポリペプチドは、該AA Mモイエティと会合されており、

該AA Mモイエティは、細胞内標的に結合し、該細胞内標的は、該Surf + 透過ポリペプチドを含む部分とは異なる、

複合体。

(項目42)

少なくとも4 kDaの分子量および0.75より高い1分子量あたりの電荷比を有するSurf + 透過ポリペプチドからなる第1部分、ならびに

AA Mモイエティを含む第2部分

を含む複合体であって、

ここで、該Surf + 透過ポリペプチドは、該AA Mモイエティと会合されており、

該AA Mモイエティは、細胞内標的に結合し、該細胞内標的は、該Surf + 透過ポリペプチドを含む部分とは異なる、

複合体。

(項目43)

前記複合体が、リンカーをさらに含む、項目40～42のいずれかに記載の複合体。

(項目44)

前記リンカーが、前記第1部分および前記第2部分を相互接続する、項目43に記載の複合体。

(項目45)

前記Surf + 透過ポリペプチドが、ヒトポリペプチドである、項目40～44のいずれかに記載の複合体。

(項目46)

前記Surf + 透過ポリペプチドが、完全長の天然に存在するヒトポリペプチドである、項目40～44のいずれかに記載の複合体。

(項目47)

前記Surf + 透過ポリペプチドが、完全長の天然に存在するヒトポリペプチドのドメインである、項目40～45のいずれかに記載の複合体。

(項目48)

完全長の天然に存在するヒトポリペプチドのドメインが、該完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの電荷 / 分子量比より高い電荷 / 分子量比を有する、項目47に記載の複合体。

(項目49)

前記ドメインが、少なくとも0.75の電荷 / 分子量比を有するが、該完全長の天然に存在するヒトポリペプチドが、0.75未満の電荷 / 分子量比を有する、項目47に記載の複合体。

(項目 5 0)

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、完全長の天然に存在するヒトタンパク質のドメインであり、前記複合体が、該完全長の天然に存在するヒトタンパク質を含まない、項目 4 0 ~ 4 9 のいずれかに記載の複合体。

(項目 5 1)

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、完全長の天然に存在するヒトタンパク質のドメインであり、前記第 1 部分の電荷 / 分子量が 0 . 7 5 未満になり得るように、前記複合体が、該ドメインと連続した該完全長の天然に存在するヒトタンパク質由来の十分なさらなるアミノ酸配列を含まない、項目 5 0 に記載の複合体。

(項目 5 2)

前記ドメインが、150アミノ酸残基未満である、項目 4 7 ~ 5 1 のいずれかに記載の複合体。

(項目 5 3)

前記第 1 部分が、150アミノ酸残基未満である、項目 4 1 ~ 5 2 のいずれかに記載の複合体。

(項目 5 4)

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、DNA 結合タンパク質としての内因性の機能を有するポリペプチドであるか、または DNA 結合タンパク質としての内因性の機能を有する完全長ポリペプチドのドメインである、項目 4 0 ~ 5 3 のいずれかに記載の複合体。

(項目 5 5)

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、RNA 結合タンパク質としての内因性の機能を有するポリペプチドであるか、または完全長ポリペプチドのドメインであり、該完全長ポリペプチドは、RNA 結合タンパク質としての内因性の機能を有する、項目 4 0 ~ 5 3 のいずれかに記載の複合体。

(項目 5 6)

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、ヘパリン結合タンパク質としての内因性の機能を有するポリペプチドであるか、または完全長ポリペプチドのドメインであり、該完全長ポリペプチドは、ヘパリン結合タンパク質としての内因性の機能を有する、項目 4 0 ~ 5 3 のいずれかに記載の複合体。

(項目 5 7)

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、C - C もしくは C - X - C クラスのケモカインとしての内因性の機能を有するポリペプチドであるか、または完全長ポリペプチドのドメインであり、該完全長ポリペプチドは、C - C または C - X - C クラスのケモカインとしての内因性の機能を有する、項目 4 0 ~ 5 3 のいずれかに記載の複合体。

(項目 5 8)

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、抗体でも抗体の抗原結合フラグメントでもない、項目 4 0 ~ 5 7 のいずれかに記載の複合体。

(項目 5 9)

前記 A A M モイエティが、完全長の抗体分子を含む、項目 4 0 ~ 5 8 のいずれかに記載の複合体。

(項目 6 0)

前記 A A M モイエティが、抗体フラグメントを含む、項目 4 0 ~ 5 8 のいずれかに記載の複合体。

(項目 6 1)

前記抗体フラグメントが、一本鎖抗体 (s c F v)、F (a b ') 2 フラグメント、F a b フラグメントまたは F d フラグメントである、項目 6 0 に記載の複合体。

(項目 6 2)

前記 A A M モイエティが、ラクダ科動物の抗体、I g N A R、または抗体様分子の F c ドメイン内に操作された標的結合ドメインを含む抗体様分子である、項目 4 0 ~ 5 8 のいずれかに記載の複合体。

(項目 6 3)

前記 A A M モイエティが、二重特異性抗体を含む、項目 4 0 ~ 5 8 のいずれかに記載の複合体。

(項目 6 4)

前記 A A M モイエティが、タンパク質骨格を含む抗体模倣物を含む、項目 4 0 ~ 5 8 のいずれかに記載の複合体。

(項目 6 5)

前記 A A M モイエティが、D A R P i n ポリペプチド、A d n e c t i n (登録商標) ポリペプチドまたは A n t i c a l i n (登録商標) ポリペプチドを含む、項目 6 4 に記載の複合体。

(項目 6 6)

前記 A A M モイエティが、S r c 相同ドメイン (例えば、S H 2 または S H 3 ドメイン)、P D Z ドメイン、ベータ - ラクタマーゼ、高親和性プロテアーゼインヒビター、E G F 様ドメイン、K r i n g l e ドメイン、P A N ドメイン、G l a ドメイン、S R C R ドメイン、K u n i t z / ウシ腓トリプシンインヒビタードメイン、K a z a l 型セリンプロテアーゼインヒビタードメイン、T r e f o i l (P 型) ドメイン、フォン・ビルブラン ト因子 C 型ドメイン、アナフィラトキシン様ドメイン、C U B ドメイン、チログロブリン I 型リピート、L D L レセプタークラス A ドメイン、S u s h i ドメイン、L i n k ドメイン、トロンボスポンジン I 型ドメイン、C 型レクチンドメイン、M A M ドメイン、フォン・ビルブラン ト因子 A 型ドメイン、ソマトメジン B ドメイン、W A P 型 4 ジスルフィドコアダメイン、F 5 / 8 C 型ドメイン、ヘモペキシンドメイン、ラミニン型 E G F 様ドメインまたは C 2 ドメイン由来の標的結合骨格を含む、項目 4 0 ~ 5 8 のいずれかに記載の複合体。

(項目 6 7)

前記 S u r f + 透過ポリペプチドまたは該 S u r f + 透過ポリペプチドを含む部分と前記 A A M モイエティとが、非共有結合的に会合されている、項目 4 0 ~ 6 6 のいずれかに記載の複合体。

(項目 6 8)

前記 S u r f + 透過ポリペプチドまたは該 S u r f + 透過ポリペプチドを含む部分と前記 A A M モイエティとが、共有結合性の相互接続を介して会合されている、項目 4 0 ~ 6 7 のいずれかに記載の複合体。

(項目 6 9)

前記 S u r f + 透過ポリペプチドまたは該 S u r f + 透過ポリペプチドを含む部分と前記 A A M モイエティとが、リンカーによって相互接続されている、項目 6 8 に記載の複合体。

(項目 7 0)

前記 S u r f + 透過ポリペプチドまたは該 S u r f + 透過ポリペプチドを含む部分と前記 A A M モイエティとが、リンカーなしで直接相互接続されている、項目 6 8 に記載の複合体。

(項目 7 1)

前記リンカーが、ペプチドリinkerであり、前記 S u r f + 透過ポリペプチドおよび前記 A A M モイエティが、融合タンパク質を形成する、項目 6 9 に記載の複合体。

(項目 7 2)

前記リンカーが、アミド、エステルまたはジスルフィド結合を含む、項目 6 9 に記載の複合体。

(項目 7 3)

前記リンカーが、切断可能なリンカーである、項目 6 9 ~ 7 2 のいずれかに記載の複合体。

(項目 7 4)

前記切断可能なリンカーが、天然に存在する細胞酵素によって切断され得る、項目 7 3 に

記載の複合体。

(項目75)

前記細胞酵素が、エンドソームプロテアーゼまたはエンドソームエステラーゼである、項目74に記載の複合体。

(項目76)

前記S u r f + 透過ポリペプチドが、+5 ~ +17の総実効電荷を有する、項目40 ~ 75のいずれかに記載の複合体。

(項目77)

前記S u r f + 透過ポリペプチドが、天然に存在するアタキシン - 7アイソフォーム、C - Cモチーフケモカイン24前駆体またはシトクロムcのドメインであり、該ドメインは、表面正電荷およびその対応する天然に存在する完全長ポリペプチドの電荷 / 分子量比より高い電荷 / 分子量比を有する、項目40 ~ 76のいずれかに記載の複合体。

(項目78)

前記S u r f + 透過ポリペプチドが、C - Cモチーフケモカイン24前駆体、ベータ - デイフェンシン103前駆体、シトクロムc、線維芽細胞増殖因子10前駆体、シグナル認識粒子14kDaタンパク質、C - X - Cモチーフケモカイン14前駆体もしくは線維芽細胞増殖因子8アイソフォームB前駆体から選択される天然に存在するタンパク質、または前述のものいずれかのドメインであり、該ドメインは、表面正電荷および少なくとも0.75の電荷 / 分子量比を有する、項目40 ~ 76のいずれかに記載の複合体。

(項目79)

前記S u r f + 透過ポリペプチドが、C - Cモチーフケモカイン26前駆体の完全長ポリペプチドもしくはドメイン；HB - EGF (プロヘパリン結合EGF様成長因子前駆体)のドメイン；タンパク質DEKアイソフォーム1のドメイン；肝細胞増殖因子アイソフォーム1プレタンパク質のドメイン；シトクロムcの完全長ポリペプチドもしくはドメイン；C - X - Cモチーフケモカイン24前駆体の完全長ポリペプチドもしくはドメイン；またはアタキシン7アイソフォームaのドメインである、項目40 ~ 76のいずれかに記載の複合体。

(項目80)

前記S u r f + 透過ポリペプチドが、以下：ヒストン - リジンN - メチルトランスフェラーゼMLLアイソフォーム1前駆体；転写因子AP - 1；プロヘパリン結合EGF様成長因子前駆体；タンパク質DEKアイソフォーム1；肝細胞増殖因子アイソフォーム1プレタンパク質；上皮成長因子レセプターアイソフォームa前駆体；フォークヘッドボックスタンパク質K2；プレmRNAプロセシング因子40ホモログA；アタキシン - 7アイソフォームa、E3 SUMOタンパク質リガーゼPIAS1；血小板因子4前駆体；終末糖化産物特異的レセプターアイソフォーム2前駆体；ステロール調節エレメント結合タンパク質2；ヒストンアセチルトランスフェラーゼp300；U1核内低分子リボ核タンパク質A；プレB細胞白血病転写因子1アイソフォーム2；ホメオボックスタンパク質Nkx3.1；ホメオボックスタンパク質Hox - A9；B細胞リンパ腫6タンパク質アイソフォーム1；ETSドメイン含有タンパク質Elk - 4アイソフォームa；下垂体ホメオボックス3；グラニューライシンアイソフォームNKG5；基本転写因子IIFサブユニット1；ヒストン脱アセチル化酵素複合体サブユニットSAP30；ヘテロクロマチンタンパク質1結合タンパク質3；致死性(3)悪性脳腫瘍様タンパク質2；CCAAAT / エンハンサー結合タンパク質ベータ；トロポニンT，心筋アイソフォーム2；CREB結合タンパク質アイソフォームB；サイクリックAMP依存性転写因子ATF - 2；カテプシンEアイソフォームaプレタンパク質；グリシンレセプターサブユニットアルファ - 1アイソフォーム1前駆体；CREB結合タンパク質アイソフォームb；下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド前駆体；マスターマインド様タンパク質1；BCL2 / アデノウイルスE1B 19kDaタンパク質相互作用タンパク質3；カテリシジン抗菌ペプチド；上皮成長因子レセプターアイソフォームa前駆体；転写因子NF - E2 45kDaサブユニットアイソフォーム2；インテグリンベータ - 1アイソフォーム1D前駆体のい

いずれかのドメインであり、該ドメインは、少なくとも 0.75 の 1 分子量あたりの電荷比を有するが、対応する完全長の天然に存在するポリペプチドは、0.75 未満の電荷 / 分子量比を有する、項目 40 ~ 76 のいずれかに記載の複合体。

(項目 81)

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、荷電多胞体タンパク質 6 ; ホメオボックスタンパク質 N k x 3 . 1 ; B 細胞リンパ腫 6 タンパク質アイソフォーム 1 ; 致死性 (3) 悪性脳腫瘍様タンパク質 2 ; カテプシン E アイソフォーム a プレタンパク質 ; B C L 2 / アデノウイルス E 1 B 1 9 k D a タンパク質相互作用タンパク質 3 ; カテリシジン抗菌ペプチドのドメインである、項目 40 ~ 76 のいずれかに記載の複合体。

(項目 82)

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、ヘパリン結合 E G F 様成長因子前駆体 (H B E G F) のドメインであり、該ドメインは、表面正電荷および約 8 . 9 k D a の分子量を有する、項目 40 ~ 76 のいずれかに記載の複合体。

(項目 83)

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、その総実効電荷を増加させるように改変された、天然に存在するヒトポリペプチドである、項目 40 ~ 82 のいずれかに記載の複合体。

(項目 84)

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、約 + 10 ~ 約 + 40 の総電荷を含むように操作されたポリペプチドである、項目 40 または項目 83 に記載の複合体。

(項目 85)

前記 A A M モイエティが、標的に結合し、該標的は、キナーゼ、転写因子または腫瘍性タンパク質である、項目 40 ~ 84 のいずれかに記載の複合体。

(項目 86)

前記 A A M モイエティが、標的に結合し、該標的が、N F A T - 2、カルシニューリン、J A K - 1、J A K - 2、S O C S 1、S O C S 3、r a s または E r k である、項目 40 ~ 85 のいずれかに記載の複合体。

(項目 87)

前記 A A M モイエティが、細胞のサブコンパートメントに局在している標的に結合する、項目 40 ~ 86 のいずれかに記載の複合体。

(項目 88)

細胞の前記サブコンパートメントが：核、ミトコンドリア、細胞質または細胞膜の細胞質面である、項目 87 に記載の複合体。

(項目 89)

前記複合体が、該複合体の検出または精製を容易にする 1 つ以上のタグをさらに含む、項目 40 ~ 88 のいずれかに記載の複合体。

(項目 90)

前記複合体が、核局在化シグナルをさらに含む、項目 40 ~ 89 のいずれかに記載の複合体。

(項目 91)

前記複合体が、ミトコンドリアマトリックス局在化シグナルまたはペルオキシソーム標的化配列をさらに含む、項目 40 ~ 89 のいずれかに記載の複合体。

(項目 92)

前記複合体が、前記 S u r f + 透過ポリペプチドおよび前記 A A M モイエティを含む融合タンパク質であり、ここで、該 S u r f + 透過ポリペプチドは、該 A A M モイエティに対して N 末端に存在する、項目 40 ~ 91 のいずれかに記載の複合体。

(項目 93)

前記複合体が、前記 S u r f + 透過ポリペプチドおよび前記 A A M モイエティを含む融合タンパク質であり、ここで、該 S u r f + 透過ポリペプチドは、該 A A M モイエティに対して C 末端に存在する、項目 40 ~ 91 のいずれかに記載の複合体。

(項目 94)

前記融合タンパク質が、一般式：

S u r f + 透過ポリペプチド部分 - リンカー - A A M モイエティ
を含む、項目 9 2 に記載の複合体。

(項目 9 5)

前記融合タンパク質が、一般式：

A A M モイエティ - リンカー - S u r f + 透過ポリペプチド部分
を含む、項目 9 3 に記載の複合体。

(項目 9 6)

前記融合タンパク質が、該融合タンパク質の検出または精製を容易にする 1 つ以上のタグ
を含む、項目 9 4 または 9 5 に記載の複合体。

(項目 9 7)

前記融合タンパク質が、前記複合体または前記 A A M モイエティを細胞のサブコンパート
メントに標的化するのを促進する局在化シグナルを含む、項目 9 4 ~ 9 6 のいずれかに記
載の複合体。

(項目 9 8)

項目 9 2 ~ 9 7 のいずれかに記載の融合タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む
核酸。

(項目 9 9)

項目 9 8 に記載の核酸を含むベクター。

(項目 1 0 0)

項目 9 9 に記載のベクターを含む宿主細胞。

(項目 1 0 1)

融合タンパク質を生成する方法であって、該方法は、

(i) 培養培地中に項目 6 1 に記載の宿主細胞を提供し、該宿主細胞を該細胞からのタン
パク質の発現に適した条件下で培養する工程；および

(i i) 該融合タンパク質を発現させる工程
を含む、方法。

(項目 1 0 2)

前記培養培地から前記融合タンパク質を単離する工程をさらに含む、項目 1 0 1 に記載の
方法。

(項目 1 0 3)

細胞内に A A M モイエティを送達する方法であって、該方法は、
項目 4 0 ~ 9 7 のいずれかに記載の複合体を提供する工程、および
該複合体と細胞を接触させる工程
を含む、方法。

(項目 1 0 4)

細胞における細胞内標的の活性を阻害する方法であって、該方法は、

S u r f + 透過ポリペプチドを含む第 1 部分、および
A A M モイエティを含む第 2 部分であって、該 A A M モイエティは、該細胞内標的に結合
し、該細胞内標的を阻害する、第 2 部分
を含む複合体を提供する工程；

該標的を発現する細胞を該複合体と接触させる工程
を含む、方法。

(項目 1 0 5)

H i f 1 - アルファ活性、S T A T - 5 活性または r a s 活性の阻害を必要とする被験体
の細胞においてそれらの活性を阻害する方法であって、該方法は、

S u r f + 透過ポリペプチドおよび A A M モイエティを含む複合体を該被験体に投与する
工程であって、該 A A M モイエティは、H i f 1 - アルファ、S T A T - 5 または r a s
に結合し、それらの活性を阻害する、工程
を含む、方法。

(項目 1 0 6)

前記 S u r f + 透過ポリペプチドと該 A A M モイエティとが、非共有結合性または共有結合性の結合によって会合されている、項目 1 0 3 ~ 1 0 5 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 0 7)

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、ヒトポリペプチドである、項目 1 0 4 ~ 1 0 6 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 0 8)

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、天然に存在するヒトポリペプチドである、項目 1 0 7 に記載の方法。

(項目 1 0 9)

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、完全長の天然に存在するヒトポリペプチドのドメインである、項目 1 0 8 に記載の方法。

(項目 1 1 0)

前記完全長の天然に存在するヒトポリペプチドのドメインが、該完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの電荷 / 分子量比より高い電荷 / 分子量比を有する、項目 1 0 9 に記載の方法。

(項目 1 1 1)

前記ドメインが、少なくとも 0 . 7 5 の電荷 / 分子量比を有するが、該完全長の天然に存在するヒトポリペプチドは、0 . 7 5 未満の電荷 / 分子量比を有する、項目 1 0 9 または 1 1 0 に記載の方法。

(項目 1 1 2)

前記ドメインが、1 5 0 アミノ酸残基未満である、項目 1 0 9 ~ 1 1 1 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 1 3)

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、DNA 結合タンパク質としての内因性の機能を有するヒトポリペプチドであるか、または DNA 結合タンパク質としての内因性の機能を有する完全長ポリペプチドのドメインである、項目 1 0 4 ~ 1 1 2 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 1 4)

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、RNA 結合タンパク質としての内因性の機能を有するヒトポリペプチドであるか、または RNA 結合タンパク質としての内因性の機能を有する完全長ポリペプチドのドメインである、項目 1 0 4 ~ 1 1 2 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 1 5)

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、ヘパリン結合タンパク質としての内因性の機能を有するヒトポリペプチドであるか、またはヘパリン結合タンパク質としての内因性の機能を有する完全長ポリペプチドのドメインである、項目 1 0 4 ~ 1 1 2 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 1 6)

前記 A A M モイエティが、完全長の抗体分子を含む、項目 1 0 4 ~ 1 1 5 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 1 7)

前記 A A M モイエティが、抗体フラグメントを含む、項目 1 0 4 ~ 1 1 5 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 1 8)

前記抗体フラグメントが、一本鎖抗体 (s c F v)、F (a b ') 2 フラグメント、F a b フラグメントまたは F d フラグメントである、項目 1 1 7 に記載の方法。

(項目 1 1 9)

前記 A A M モイエティが、ラクダ科動物の抗体、I g N A R、または抗体様分子の F c ドメイン内に操作された標的結合ドメインを有する抗体様分子である、項目 1 0 4 ~ 1 1 5 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 2 0)

前記 A A M モイエティが、二重特異性抗体を含む、項目 1 0 4 ~ 1 1 5 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 2 1)

前記 A A M モイエティが、抗体様タンパク質骨格を含む、項目 1 0 4 ~ 1 1 5 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 2 2)

前記 A A M モイエティが、D A R P i n ポリペプチド、A d n e c t i n (登録商標) ポリペプチドまたは A n t i c a l i n (登録商標) ポリペプチドを含む、項目 1 2 1 に記載の方法。

(項目 1 2 3)

前記 A A M モイエティが、S r c 相同ドメイン (例えば、S H 2 または S H 3 ドメイン) 、P D Z ドメイン、ベータ - ラクタマーゼ、高親和性プロテアーゼインヒビター、E G F 様ドメイン、K r i n g l e ドメイン、P A N ドメイン、G l a ドメイン、S R C R ドメイン、K u n i t z / ウシ腓トリプシンインヒビタードメイン、K a z a l 型セリンプロテアーゼインヒビタードメイン、T r e f o i l (P 型) ドメイン、フォン・ビルブラン ト因子 C 型ドメイン、アナフィラトキシン様ドメイン、C U B ドメイン、チログロブリン I 型リピート、L D L レセプタークラス A ドメイン、S u s h i ドメイン、L i n k ドメイン、トロンボスポンジン I 型ドメイン、C 型レクチンドメイン、M A M ドメイン、フォン・ビルブラン ト因子 A 型ドメイン、ソマトメジン B ドメイン、W A P 型 4 ジスルフィドコアドメイン、F 5 / 8 C 型ドメイン、ヘモペキシンドメイン、ラミニン型 E G F 様ドメインまたは C 2 ドメイン由来の標的結合骨格を含む、項目 1 0 4 ~ 1 1 5 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 2 4)

前記 S u r f + 透過ポリペプチドと前記 A A M モイエティとが、非共有結合的に会合されている、項目 1 0 4 ~ 1 2 3 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 2 5)

前記 S u r f + 透過ポリペプチドと前記 A A M モイエティとが、共有結合性の相互接続を介して会合されている、項目 1 0 4 ~ 1 2 3 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 2 6)

前記 S u r f + 透過ポリペプチドと前記 A A M モイエティとが、リンカーによって相互接続されている、項目 1 2 5 に記載の方法。

(項目 1 2 7)

前記 S u r f + 透過ポリペプチドと前記 A A M モイエティとが、リンカーなしで直接相互接続されている、項目 1 2 5 に記載の方法。

(項目 1 2 8)

前記リンカーが、ペプチドリinkerであり、前記 S u r f + 透過ポリペプチドおよび前記 A A M モイエティが、融合タンパク質を形成する、項目 1 2 6 に記載の方法。

(項目 1 2 9)

前記リンカーが、アミド、エステルまたはジスルフィド結合を含む、項目 1 2 6 に記載の方法。

(項目 1 3 0)

前記リンカーが、切断可能なリンカーである、項目 1 2 6 、 1 2 8 または 1 2 9 に記載の方法。

(項目 1 3 1)

前記切断可能なリンカーが、天然に存在する細胞酵素によって切断され得る、項目 1 3 0 に記載の方法。

(項目 1 3 2)

前記細胞酵素が、エンドソームプロテアーゼまたはエンドソームエステラーゼである、項目 1 3 1 に記載の方法。

(項目 1 3 3)

項目 4 0 ~ 1 1 7 のいずれかに記載の複合体および薬学的に許容され得るキャリアを含む、組成物。

(項目 1 3 4)

前記複合体が、細胞を透過し得る、項目 4 0 ~ 1 1 7 のいずれかに記載の複合体。

(項目 1 3 5)

前記複合体が、前記 A A M モイエティを介して前記標的に結合する、項目 4 0 ~ 1 1 7 のいずれかに記載の複合体。

(項目 1 3 6)

前記複合体が、グリコシル化、リン酸化またはペグ化から選択される修飾を含む、項目 4 0 ~ 1 1 7 のいずれかに記載の複合体。

(項目 1 3 7)

前記複合体が、グリコシル化されていない、項目 4 0 ~ 1 3 5 のいずれかに記載の複合体。

(項目 1 3 8)

S u r f + 透過ポリペプチド、および細胞内標的に結合する A A M モイエティを含む、融合タンパク質。

(項目 1 3 9)

S u r f + 透過ポリペプチドを含む第 1 ポリペプチド部分、および細胞内標的に結合する A A M モイエティを含む第 2 ポリペプチド部分を含む、融合タンパク質。

(項目 1 4 0)

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、ヒトポリペプチドである、項目 1 3 8 または 1 3 9 に記載の融合タンパク質。

(項目 1 4 1)

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、天然に存在するヒトポリペプチドである、項目 1 3 8 または 1 3 9 に記載の融合タンパク質。

(項目 1 4 2)

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、完全長の天然に存在するヒトポリペプチドのドメインである、項目 1 3 8 ~ 1 4 1 のいずれかに記載の融合タンパク質。

(項目 1 4 3)

完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの前記ドメインが、該完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの電荷 / 分子量比より高い電荷 / 分子量比を有する、項目 1 4 2 に記載の融合タンパク質。

(項目 1 4 4)

前記ドメインが、少なくとも 0 . 7 5 の電荷 / 分子量比を有するが、該完全長の天然に存在するヒトポリペプチドは、0 . 7 5 未満の電荷 / 分子量比を有する、項目 1 4 2 に記載の融合タンパク質。

(項目 1 4 5)

前記ドメインが、1 5 0 アミノ酸残基未満である、項目 1 4 2 ~ 1 4 4 のいずれかに記載の融合タンパク質。

(項目 1 4 6)

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、DNA 結合タンパク質としての内因性の機能を有するヒトポリペプチドであるか、または DNA 結合タンパク質としての内因性の機能を有する完全長ポリペプチドのドメインである、項目 1 3 8 ~ 1 4 5 のいずれかに記載の融合タンパク質。

(項目 1 4 7)

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、RNA 結合タンパク質としての内因性の機能を有するヒトポリペプチドであるか、または RNA 結合タンパク質としての内因性の機能を有する完全長ポリペプチドのドメインである、項目 1 3 8 ~ 1 4 5 のいずれかに記載の融合タ

ンパク質。

(項目 1 4 8)

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、ヘパリン結合タンパク質としての内因性の機能を有するヒトポリペプチドであるか、またはヘパリン結合タンパク質としての内因性の機能を有する完全長ポリペプチドのドメインである、項目 1 3 8 ~ 1 4 5 のいずれかに記載の融合タンパク質。

(項目 1 4 9)

前記 A A M モイエティが、完全長の抗体分子を含む、項目 1 3 8 ~ 1 4 8 のいずれかに記載の融合タンパク質。

(項目 1 5 0)

前記 A A M モイエティが、抗体フラグメントを含む、項目 1 3 8 ~ 1 4 8 のいずれかに記載の融合タンパク質。

(項目 1 5 1)

前記抗体フラグメントが、一本鎖抗体 (s c F v)、F (a b ') 2 フラグメント、F a b フラグメントまたは F d フラグメントである、項目 1 5 0 に記載の融合タンパク質。

(項目 1 5 2)

前記 A A M モイエティが、ラクダ科動物の抗体、I g N A R、または抗体様分子の F c ドメインに操作された標的結合ドメインを有する抗体様分子である、項目 1 3 8 ~ 1 4 8 のいずれかに記載の融合タンパク質。

(項目 1 5 3)

前記 A A M モイエティが、二重特異性抗体を含む、項目 1 3 8 ~ 1 4 8 のいずれかに記載の融合タンパク質。

(項目 1 5 4)

前記 A A M モイエティが、タンパク質骨格を含む抗体模倣物を含む、項目 1 3 8 ~ 1 4 8 のいずれかに記載の融合タンパク質。

(項目 1 5 5)

前記 A A M モイエティが、D A R P i n ポリペプチド、A d n e c t i n (登録商標) ポリペプチドまたは A n t i c a l i n (登録商標) ポリペプチドを含む、項目 1 5 4 に記載の融合タンパク質。

(項目 1 5 6)

前記 A A M モイエティが、S r c 相同ドメイン (例えば、S H 2 または S H 3 ドメイン)、P D Z ドメイン、ベータ - ラクタマーゼ、高親和性プロテアーゼインヒビター、E G F 様ドメイン、K r i n g l e ドメイン、P A N ドメイン、G l a ドメイン、S R C R ドメイン、K u n i t z / ウシ腓トリプシンインヒビタードメイン、K a z a l 型セリンプロテアーゼインヒビタードメイン、T r e f o i l (P 型) ドメイン、フォン・ビルブラン ト因子 C 型ドメイン、アナフィラトキシン様ドメイン、C U B ドメイン、チログロブリン I 型リピート、L D L レセプタークラス A ドメイン、S u s h i ドメイン、L i n k ドメイン、トロンボスポンジン I 型ドメイン、C 型レクチンドメイン、M A M ドメイン、フォン・ビルブラン ト因子 A 型ドメイン、ソマトメジン B ドメイン、W A P 型 4 ジスルフィドコアドメイン、F 5 / 8 C 型ドメイン、ヘモペキシンドメイン、ラミニン型 E G F 様ドメインまたは C 2 ドメイン由来の標的結合骨格を含む、項目 1 3 8 ~ 1 4 8 のいずれかに記載の融合タンパク質。

(項目 1 5 7)

前記 S u r f + 透過ポリペプチドまたは該 S u r f + 透過ポリペプチドを含む部分と前記 A A M モイエティとが、リンカーによって相互接続されている、項目 1 3 8 ~ 1 5 6 のいずれかに記載の融合タンパク質。

(項目 1 5 8)

前記 S u r f + 透過ポリペプチドまたは該 S u r f + 透過ポリペプチドを含む部分と前記 A A M モイエティとが、リンカーなしで直接相互接続されている、項目 1 3 8 ~ 1 5 6 のいずれかに記載の融合タンパク質。

(項目 1 5 9)

前記リンカーが、切断可能なリンカーである、項目 1 5 7 に記載の融合タンパク質。

(項目 1 6 0)

複合体であって、該複合体は、

(a) アグーチシグナル伝達タンパク質前駆体、バンド 3 陰イオン輸送タンパク質、 B 細胞リンパ腫 6 タンパク質アイソフォーム 1、 B C L 2 / アデノウイルス E 1 B 1 9 k D a タンパク質相互作用タンパク質 3、ベータ - ディフェンシン 1 プレプロタンパク質、カテプシン E アイソフォーム a プレプロタンパク質、荷電多胞体タンパク質 6、 c p G 結合タンパク質アイソフォーム 2、 C - X - C モチーフケモカイン 1 0 前駆体、上皮成長因子レセプターアイソフォーム a 前駆体、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ M Y S T 3、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ p 3 0 0、ホメオボックスタンパク質 N k x - 3 . 1、致死性 (3) 悪性脳腫瘍様タンパク質 2、雄性特異的致死性 3 ホモログアイソフォーム a、 N a (+) / H (+) 交換制御コファクター N H E - R F 1、ペプチジル - プロリル c i s - t r a n s イソメラーゼ N I M A 相互作用 1、ペプチジル - プロリル c i s - t r a n s イソメラーゼ N I M A 相互作用 1、 P O U ドメインクラス 2 関連因子 1、前立腺酸性ホスファターゼアイソフォーム P A P 前駆体、レセプターチロシンタンパク質キナーゼ e r b B - 2 アイソフォーム b、レセプターチロシンタンパク質キナーゼ e r b B - 3 アイソフォーム 1 前駆体、レセプターチロシンタンパク質キナーゼ e r b B - 4 アイソフォーム J M - a / C V T - 2 前駆体、 R I N G 1 および Y Y 1 結合タンパク質、ステロール調節エレメント結合タンパク質 2、ストローマ細胞由来因子 1 アイソフォームガンマ、タリン - 1、 T 細胞表面糖タンパク質 C D 4 アイソフォーム 1 前駆体、転写因子 A P - 1、転写因子 N F - E 2 4 5 k D a サブユニットアイソフォーム 2、転写因子 S p 1 アイソフォーム b、電位依存性 L 型カルシウムチャネルサブユニットアルファ - 1 C アイソフォーム 2 3、ジンクフィンガータンパク質 2 2 4、ジンクフィンガータンパク質 2 6 8 アイソフォーム c、ジンクフィンガータンパク質 2 8 ホモログ、ジンクフィンガータンパク質 3 2、ジンクフィンガータンパク質 3 4 7 アイソフォーム a、ジンクフィンガータンパク質 3 4 7 アイソフォーム b およびジンクフィンガータンパク質 4 0 からなる群より選択されるポリペプチド、ならびに

(b) A A M モイエティ

を含み、ここで、該 A A M モイエティは、該複合体中の該 A A M モイエティと会合されている該ポリペプチドとは異なる細胞内標的に結合し、かつ / または該複合体は、融合タンパク質である、複合体。

(項目 1 6 1)

複合体であって、該複合体は、

(a) アグーチシグナル伝達タンパク質前駆体、バンド 3 陰イオン輸送タンパク質、 B 細胞リンパ腫 6 タンパク質アイソフォーム 1、 B C L 2 / アデノウイルス E 1 B 1 9 k D a タンパク質相互作用タンパク質 3、ベータ - ディフェンシン 1 プレプロタンパク質、カテプシン E アイソフォーム a プレプロタンパク質、荷電多胞体タンパク質 6、 c p G 結合タンパク質アイソフォーム 2、 C - X - C モチーフケモカイン 1 0 前駆体、上皮成長因子レセプターアイソフォーム a 前駆体、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ M Y S T 3、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ p 3 0 0、ホメオボックスタンパク質 N k x - 3 . 1、致死性 (3) 悪性脳腫瘍様タンパク質 2、雄性特異的致死性 3 ホモログアイソフォーム a、 N a (+) / H (+) 交換制御コファクター N H E - R F 1、ペプチジル - プロリル c i s - t r a n s イソメラーゼ N I M A 相互作用 1、ペプチジル - プロリル c i s - t r a n s イソメラーゼ N I M A 相互作用 1、 P O U ドメインクラス 2 関連因子 1、前立腺酸性ホスファターゼアイソフォーム P A P 前駆体、レセプターチロシンタンパク質キナーゼ e r b B - 2 アイソフォーム b、レセプターチロシンタンパク質キナーゼ e r b B - 3 アイソフォーム 1 前駆体、レセプターチロシンタンパク質キナーゼ e r b B - 4 アイソフォーム J M - a / C V T - 2 前駆体、 R I N G 1 および Y Y 1 結合タンパク質、ステロール調節エレメント結合タンパク質 2、ストローマ細胞由来因子 1 アイソフォームガン

マ、タリン - 1、T細胞表面糖タンパク質CD4アイソフォーム1前駆体、転写因子AP-1、転写因子NF-E2 45 kDaサブユニットアイソフォーム2、転写因子Sp1アイソフォームb、電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニットアルファ-1Cアイソフォーム23、ジンクフィンガータンパク質224、ジンクフィンガータンパク質268アイソフォームc、ジンクフィンガータンパク質28ホモログ、ジンクフィンガータンパク質32、ジンクフィンガータンパク質347アイソフォームa、ジンクフィンガータンパク質347アイソフォームbもしくはジンクフィンガータンパク質40からなる群より選択されるポリペプチド、または表面正電荷、少なくとも4 kDaの質量および少なくとも0.75の電荷/分子量比を有する前述のもののいずれかのドメイン、ならびに

(b) AAMモイエティ

を含み、ここで、該AAMモイエティは、該複合体中の該AAMモイエティと会合されている該ポリペプチドとは異なる細胞内標的に結合し、かつ/または該複合体は、融合タンパク質である、複合体。

(項目162)

複合体であって、該複合体は、

(a) 配列表のSection 2に示されていて、そのような配列表においてPDB識別名によって特定されるアミノ酸配列のいずれかと少なくとも95%同一のアミノ酸配列を含むポリペプチド、または表面正電荷、少なくとも4 kDaの質量および少なくとも0.75の電荷/分子量比を有するそのドメイン、ならびに

(b) AAMモイエティ

を含み、ここで、該AAMモイエティは、該複合体中の該AAMモイエティと会合されている該ポリペプチドとは異なる細胞内標的に結合し、かつ/または該複合体は、融合タンパク質である、複合体。

(項目163)

(a) が、配列表のSection 2に示されていて、そのような配列表においてPDB識別名によって特定されるアミノ酸配列のいずれかと同一のアミノ酸配列を含むポリペプチド、または表面正電荷、少なくとも4 kDaの質量および少なくとも0.75の電荷/分子量比を有するそのドメインを含む、項目162に記載の複合体。

(項目164)

(a) が、配列表のSection 2に示されていて、そのような配列表においてPDB識別名によって特定されるアミノ酸配列と少なくとも95%~100%同一のアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む、項目162または163に記載の複合体。

(項目165)

複合体であって、該複合体は、

(a) 配列表のSection 1に示されていて、そのような配列表においてGenBankアクセッション番号によって特定されるアミノ酸配列のいずれかと少なくとも95%同一のアミノ酸配列を含むポリペプチド、または表面正電荷、少なくとも4 kDaの質量および少なくとも0.75の電荷/分子量比を有するそのドメイン、ならびに

(b) AAMモイエティ

を含み、ここで、該AAMモイエティは、該複合体中の該AAMモイエティと会合されているポリペプチドとは異なる細胞内標的に結合し、かつ/または該複合体は、融合タンパク質である、複合体。

(項目166)

(a) が、配列表のSection 1に示されていて、そのような配列表においてGenBankアクセッション番号によって特定されるアミノ酸配列のいずれかと同一のアミノ酸配列を含むポリペプチド、または表面正電荷、少なくとも4 kDaの質量および少なくとも0.75の電荷/分子量比を有するそのドメインを含む、項目165に記載の複合体。

。

(項目167)

(a) が、配列表のSection 1に示されていて、そのような配列表においてGen

B a n k アクセス番号によって特定されるアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % ~ 1 0 0 % 同一のアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む、項目 1 6 5 または 1 6 6 に記載の複合体。