

【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 3 部門第 2 区分  
 【発行日】令和 3 年 2 月 4 日 (2021.2.4)

【公表番号】特表 2020-511425 (P2020-511425A)  
 【公表日】令和 2 年 4 月 16 日 (2020.4.16)  
 【年通号数】公開・登録公報 2020-015  
 【出願番号】特願 2019-539809 (P2019-539809)  
 【国際特許分類】

C 0 7 K 14/775 (2006.01)  
 A 6 1 K 38/17 (2006.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/06 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 14/775 Z N A  
 A 6 1 K 38/17  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 A 6 1 P 3/06

【手続補正書】  
 【提出日】令和 2 年 12 月 18 日 (2020.12.18)  
 【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】

50 アミノ酸以下の単離された apoC-III 模倣ペプチドであって、N 末端から C 末端に向けて、第 1 のヘリックスドメイン、ヒンジ領域、及び第 2 のヘリックスドメインを含み、  
 第 1 のヘリックスドメインが両親媒性であり、模倣ペプチドが、配列番号 9 に示す配列を有するか、又は配列番号 9 に示す配列に対して 90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の配列類似性を有する配列を有する、ペプチド。

【請求項 2】

請求項 1 に記載のペプチドと、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【請求項 3】

皮下注射に適している、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

患者の高トリグリセリド血症を治療するための医薬の製造における、請求項 1 に記載のペプチド又は請求項 2 又は 3 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 5】

高トリグリセリド血症が肥満に関連している、請求項 4 に記載の使用。

【請求項 6】

高トリグリセリド血症が糖尿病に関連している、請求項 4 に記載の使用。

【請求項 7】

高トリグリセリド血症がアルコール摂取に関連している、請求項 4 に記載の使用。

【請求項 8】

高トリグリセリド血症が投薬に関連している、請求項 4 に記載の使用。

【請求項 9】

高トリグリセリド血症が LPL 欠損症によって引き起こされる、請求項 4 に記載の使用。

## 【請求項 1 0】

高トリグリセリド血症が家族性リポタンパク質リパーゼ欠損症である、請求項 9 に記載の使用。

## 【請求項 1 1】

LPL欠損症が、LPL遺伝子の変異によって引き起こされる、請求項 9 又は 1 0 に記載の使用。

## 【請求項 1 2】

変異がLPL酵素活性の低減をもたらす、請求項 1 1 に記載の使用。

## 【請求項 1 3】

変異がLPL酵素活性の欠如をもたらす、請求項 1 1 に記載の使用。

## 【請求項 1 4】

LPL欠損症が、患者の血清中のLPL活性の欠如によって診断される、請求項 9 又は 1 0 に記載の使用。

## 【請求項 1 5】

変異がDNA配列解析によって検出される、請求項 1 1 に記載の使用。

## 【請求項 1 6】

高トリグリセリド血症がapoC-II欠損症によって引き起こされる、請求項 4 に記載の使用。

## 【請求項 1 7】

高トリグリセリド血症がapoC-IIIの上昇によって引き起こされる、請求項 4 に記載の使用。

## 【請求項 1 8】

患者の治療前の血清トリグリセリド(TG)濃度が150mg/dL ~ 199mg/dLの間である、請求項 4 から 1 0 のいずれか一項に記載の使用。

## 【請求項 1 9】

患者の治療前の血清トリグリセリド(TG)濃度が200mg/dL ~ 499mg/dLの間である、請求項 4 から 1 0 のいずれか一項に記載の使用。

## 【請求項 2 0】

患者の治療前の血清トリグリセリド(TG)濃度が500mg/dL ~ 999mg/dLの間である、請求項 4 から 1 0 のいずれか一項に記載の使用。

## 【請求項 2 1】

患者の治療前の血清トリグリセリド(TG)濃度が1000mg/dL ~ 1999mg/dLの間である、請求項 4 から 1 0 のいずれか一項に記載の使用。

## 【請求項 2 2】

患者の治療前の血清トリグリセリド(TG)濃度が2000mg/dL以上である、請求項 4 から 1 0 のいずれか一項に記載の使用。

## 【請求項 2 3】

患者が、急性膵炎を発症しているか又はそのリスクがある、請求項 4 から 1 0 のいずれか一項に記載の使用。

## 【請求項 2 4】

患者が、急性心血管疾患を発症しているか又はそのリスクがある、請求項 4 から 1 0 のいずれか一項に記載の使用。

## 【請求項 2 5】

請求項 1 に記載のペプチドを作製する方法であって、組換えによってペプチドを産生することを含む、方法。

## 【請求項 2 6】

請求項 1 に記載のペプチドを作製する方法であって、化学合成によってペプチドを産生することを含む、方法。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 3 0 5

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 3 0 5 】

本明細書の本文内で引用された全ての参考文献、発行された特許及び特許出願は、あらゆる目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

本発明は、以下を提供する。

( 1 ) 50アミノ酸以下の単離されたapoC-II模倣ペプチドであって、N末端からC末端に向けて、第1のヘリックスドメイン、ヒンジ領域、及び第2のヘリックスドメインを含み、第1のヘリックスドメインが両親媒性であり、apoC-II模倣ペプチドが、配列番号56のペプチドではない、ペプチド。

( 2 ) 第1のドメインがapoC-IIの天然のヘリックス1である、上記( 1 )に記載のペプチド。

( 3 ) 第1のドメインがapoC-IIのヘリックス1のバリエーションである、上記( 1 )に記載のペプチド。

( 4 ) 第1のドメインがapoC-IIの天然のヘリックス2である、上記( 1 )に記載のペプチド。

( 5 ) 第1のドメインがapoC-IIのヘリックス2のバリエーションである、上記( 1 )に記載のペプチド。

( 6 ) apoC-IIのヘリックス2のバリエーションがapoC-IIのヘリックス2の伸長を含む、上記( 5 )に記載のペプチド。

( 7 ) apoC-IIのヘリックス2が、N末端において1～10アミノ酸伸長している、上記( 6 )に記載のペプチド。

( 8 ) apoC-IIのヘリックス2が、N末端において1アミノ酸伸長している、上記( 7 )に記載のペプチド。

( 9 ) 上記アミノ酸がアスパラギン酸である、上記( 8 )に記載のペプチド。

( 10 ) apoC-IIのヘリックス2が、N末端において2アミノ酸伸長している、上記( 7 )に記載のペプチド。

( 11 ) 上記アミノ酸が、N末端からC末端に向けてリジン及びアラニンである、上記( 10 )に記載のペプチド。

( 12 ) apoC-IIのヘリックス2が、N末端において5アミノ酸伸長している、上記( 7 )に記載のペプチド。

( 13 ) apoC-IIのヘリックス2が、ヒトapoC-IIの天然の上流アミノ酸配列、又はヒトapoC-IIの天然の上流アミノ酸配列の変異体によって伸長している、上記( 12 )に記載のペプチド。

( 14 ) apoC-IIのヘリックス2のバリエーションが、40位にアスパラギン酸を含む、上記( 12 )又は( 13 )に記載のペプチド。

( 15 ) apoC-IIのヘリックス2のバリエーションが、41位にチロシン又はトリプトファンを含む、上記( 12 )から( 14 )のいずれかに記載のペプチド。

( 16 ) apoC-IIのヘリックス2のバリエーションが、42位にロイシンを含む、上記( 12 )から( 15 )のいずれかに記載のペプチド。

( 17 ) apoC-IIのヘリックス2のバリエーションが、43位にリジン又はアルギニンを含む、上記( 12 )から( 16 )のいずれかに記載のペプチド。

( 18 ) apoC-IIのヘリックス2のバリエーションが、44位にアラニン又はグルタミン酸を含む、上記( 12 )から( 17 )のいずれかに記載のペプチド。

( 19 ) apoC-IIのヘリックス2のバリエーションが、40位にアスパラギン酸、41位にチロシン、42位にロイシン、43位にリジン、44位にグルタミン酸を含む、上記( 12 )から( 18 )のいずれかに記載のペプチド。

( 20 ) apoC-IIのヘリックス2のバリエーションがapoC-IIのヘリックス2の短縮を含む、上記( 5 )に記載のペプチド。

- ( 2 1 ) apoC-Ⅱの天然のヘリックス2のアミノ酸残基45～46が欠失している、上記( 2 0 )に記載のペプチド。
- ( 2 2 ) apoC-Ⅱの天然のヘリックス2のアミノ酸残基45～48が欠失している、上記( 2 0 )に記載のペプチド。
- ( 2 3 ) apoC-Ⅱの天然のヘリックス2のアミノ酸残基45～49が欠失している、上記( 2 0 )に記載のペプチド。
- ( 2 4 ) apoC-Ⅱの天然のヘリックス2のアミノ酸残基45～50が欠失している、上記( 2 0 )に記載のペプチド。
- ( 2 5 ) apoC-Ⅱの天然のヘリックス2のアミノ酸残基45～53が欠失している、上記( 2 0 )に記載のペプチド。
- ( 2 6 ) apoC-Ⅱのヘリックス2のバリエーションがapoC-Ⅱのヘリックス2の少なくとも1つの変異を含む、上記( 5 )から( 2 5 )のいずれかに記載のペプチド。
- ( 2 7 ) 変異がアミノ酸置換である、上記( 2 6 )に記載のペプチド。
- ( 2 8 ) apoC-Ⅱのヘリックス2の元のアミノ酸が天然アミノ酸で置換されている、上記( 2 7 )に記載のペプチド。
- ( 2 9 ) apoC-Ⅱのヘリックス2の元のアミノ酸が非天然アミノ酸で置換されている、上記( 2 7 )に記載のペプチド。
- ( 3 0 ) apoC-Ⅱのヘリックス2の元のアミノ酸がアミノ酸類似体で置換されている、上記( 2 7 )に記載のペプチド。
- ( 3 1 ) アミノ酸置換が45位にある、上記( 2 7 )から( 3 0 )のいずれかに記載のペプチド。
- ( 3 2 ) 45位のバリンがフェニルアラニンで置換されている、上記( 3 1 )に記載のペプチド。
- ( 3 3 ) アミノ酸置換が46位にある、上記( 2 7 )から( 3 0 )のいずれかに記載のペプチド。
- ( 3 4 ) 46位のアスパラギン酸がフェニルアラニンで置換されている、上記( 3 3 )に記載のペプチド。
- ( 3 5 ) 46位のアスパラギン酸がリジンで置換されている、上記( 3 3 )に記載のペプチド。
- ( 3 6 ) 46位のアスパラギン酸がアミノイソ酪酸で置換されている、上記( 3 3 )に記載のペプチド。
- ( 3 7 ) アミノ酸置換が48位にある、上記( 2 7 )から( 3 0 )のいずれかに記載のペプチド。
- ( 3 8 ) 48位のリジンがアルギニンで置換されている、上記( 3 7 )に記載のペプチド。
- ( 3 9 ) アミノ酸置換が49位にある、上記( 2 7 )から( 3 0 )のいずれかに記載のペプチド。
- ( 4 0 ) 49位のロイシンがリジンで置換されている、上記( 3 9 )に記載のペプチド。
- ( 4 1 ) アミノ酸置換が50位にある、上記( 2 7 )から( 3 0 )のいずれかに記載のペプチド。
- ( 4 2 ) 50位のアルギニンがリジンで置換されている、上記( 4 1 )に記載のペプチド。
- ( 4 3 ) アミノ酸置換が53位にある、上記( 2 7 )から( 3 0 )のいずれかに記載のペプチド。
- ( 4 4 ) 53位のチロシンがロイシンで置換されている、上記( 4 3 )に記載のペプチド。
- ( 4 5 ) アミノ酸置換が54位にある、上記( 2 7 )から( 3 0 )のいずれかに記載のペプチド。
- ( 4 6 ) 54位のセリンがグルタミン酸で置換されている、上記( 4 5 )に記載のペプチド。

- ( 4 7 ) 54位のセリンがリジンで置換されている、上記( 4 5 )に記載のペプチド。
- ( 4 8 ) 54位のセリンがアスパラギン酸で置換されている、上記( 4 5 )に記載のペプチド。
- ( 4 9 ) アミノ酸置換が55位にある、上記( 2 7 )から( 3 0 )のいずれかに記載のペプチド。
- ( 5 0 ) 55位のリジンがアルギニンで置換されている、上記( 4 9 )に記載のペプチド。
- ( 5 1 ) アミノ酸置換が56位にある、上記( 2 7 )から( 3 0 )のいずれかに記載のペプチド。
- ( 5 2 ) 56位のセリンがフェニルアラニンで置換されている、上記( 5 1 )に記載のペプチド。
- ( 5 3 ) 56位のセリンがリジンで置換されている、上記( 5 1 )に記載のペプチド。
- ( 5 4 ) 56位のセリンがアラニンで置換されている、上記( 5 1 )に記載のペプチド。
- ( 5 5 ) 56位のセリンがアミノイソ酪酸で置換されている、上記( 5 1 )に記載のペプチド。
- ( 5 6 ) アミノ酸置換が57位にある、上記( 2 7 )から( 3 0 )のいずれかに記載のペプチド。
- ( 5 7 ) 57位のトレオニンがフェニルアラニンで置換されている、上記( 5 6 )に記載のペプチド。
- ( 5 8 ) apoC-IIIのヘリックス2のバリエーションが3つのアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換が46位、54位、及び56位にある、上記( 2 7 )から( 3 0 )のいずれかに記載のペプチド。
- ( 5 9 ) 46位のアスパラギン酸がフェニルアラニンで置換され、54位のセリンがグルタミン酸で置換され、56位のセリンがフェニルアラニンで置換されている、上記( 5 8 )に記載のペプチド。
- ( 6 0 ) apoC-IIIのヘリックス2のバリエーションが少なくとも1つの化学修飾を含む、上記( 5 )から( 5 9 )のいずれかに記載のペプチド。
- ( 6 1 ) 化学修飾が脂肪酸の共有結合である、上記( 6 0 )に記載のペプチド。
- ( 6 2 ) 脂肪酸が4~26個の炭素を含む、上記( 6 1 )に記載のペプチド。
- ( 6 3 ) 脂肪酸が10個の炭素を含む、上記( 6 2 )に記載のペプチド。
- ( 6 4 ) 脂肪酸が12個の炭素を含む、上記( 6 2 )に記載のペプチド。
- ( 6 5 ) 脂肪酸が14個の炭素を含む、上記( 6 2 )に記載のペプチド。
- ( 6 6 ) 脂肪酸が16個の炭素を含む、上記( 6 2 )に記載のペプチド。
- ( 6 7 ) 脂肪酸が18個の炭素を含む、上記( 6 2 )に記載のペプチド。
- ( 6 8 ) 脂肪酸が20個の炭素を含む、上記( 6 2 )に記載のペプチド。
- ( 6 9 ) 脂肪酸が飽和している、上記( 6 1 )から( 6 8 )のいずれかに記載のペプチド。
- ( 7 0 ) 脂肪酸が不飽和である、上記( 6 1 )から( 6 8 )のいずれかに記載のペプチド。
- ( 7 1 ) 脂肪酸がN末端アミノ酸に連結している、上記( 6 1 )から( 7 0 )のいずれかに記載のペプチド。
- ( 7 2 ) 脂肪酸がアミノ酸側基に連結している、上記( 6 1 )から( 7 1 )のいずれかに記載のペプチド。
- ( 7 3 ) 脂肪酸がリジン残基の  $\epsilon$ -アミンに連結している、上記( 7 2 )に記載のペプチド。
- ( 7 4 ) ヒンジ領域が5~10アミノ酸を含む、上記( 1 )から( 7 3 )のいずれかに記載のペプチド。
- ( 7 5 ) ヒンジ領域が7アミノ酸を含む、上記( 7 4 )に記載のペプチド。
- ( 7 6 ) ヒンジ領域がプロリンを含む、上記( 7 4 )に記載のペプチド。
- ( 7 7 ) ヒンジ領域が58位にプロリンを含む、上記( 7 6 )に記載のペプチド。

- ( 7 8 ) ヒンジ領域がアラニンを含む、上記 ( 7 4 ) に記載のペプチド。
- ( 7 9 ) ヒンジ領域が58位にアラニンを含む、上記 ( 7 8 ) に記載のペプチド。
- ( 8 0 ) ヒンジ領域がノルロイシンを含む、上記 ( 7 4 ) に記載のペプチド。
- ( 8 1 ) ヒンジ領域が60位にノルロイシンを含む、上記 ( 8 0 ) に記載のペプチド。
- ( 8 2 ) ヒンジ領域がリジンを含む、上記 ( 7 4 ) に記載のペプチド。
- ( 8 3 ) ヒンジ領域が60位にリジンを含む、上記 ( 8 2 ) に記載のペプチド。
- ( 8 4 ) ヒンジ領域がバリンを含む、上記 ( 7 4 ) に記載のペプチド。
- ( 8 5 ) ヒンジ領域が60位にバリンを含む、上記 ( 8 4 ) に記載のペプチド。
- ( 8 6 ) ヒンジ領域がロイシンを含む、上記 ( 7 4 ) に記載のペプチド。
- ( 8 7 ) ヒンジ領域が60位にロイシンを含む、上記 ( 8 6 ) に記載のペプチド。
- ( 8 8 ) ヒンジ領域がメチオニンを含む、上記 ( 7 4 ) に記載のペプチド。
- ( 8 9 ) ヒンジ領域が60位にメチオニンを含む、上記 ( 8 8 ) に記載のペプチド。
- ( 9 0 ) ヒンジ領域が少なくとも1つの化学修飾を含む、上記 ( 7 4 ) から ( 8 9 ) のいずれかに記載のペプチド。
- ( 9 1 ) 化学修飾が脂肪酸の共有結合である、上記 ( 9 0 ) に記載のペプチド。
- ( 9 2 ) 脂肪酸が4～26個の炭素を含む、上記 ( 9 1 ) に記載のペプチド。
- ( 9 3 ) 脂肪酸が10個の炭素を含む、上記 ( 9 2 ) に記載のペプチド。
- ( 9 4 ) 脂肪酸が12個の炭素を含む、上記 ( 9 2 ) に記載のペプチド。
- ( 9 5 ) 脂肪酸が14個の炭素を含む、上記 ( 9 2 ) に記載のペプチド。
- ( 9 6 ) 脂肪酸が16個の炭素を含む、上記 ( 9 2 ) に記載のペプチド。
- ( 9 7 ) 脂肪酸が18個の炭素を含む、上記 ( 9 2 ) に記載のペプチド。
- ( 9 8 ) 脂肪酸が20個の炭素を含む、上記 ( 9 2 ) に記載のペプチド。
- ( 9 9 ) 脂肪酸が飽和している、上記 ( 9 1 ) から ( 9 8 ) のいずれかに記載のペプチド。
- ( 1 0 0 ) 脂肪酸が不飽和である、上記 ( 9 1 ) から ( 9 8 ) のいずれかに記載のペプチド。
- ( 1 0 1 ) 脂肪酸がアミノ酸側基に連結している、上記 ( 9 1 ) から ( 1 0 0 ) のいずれかに記載のペプチド。
- ( 1 0 2 ) 脂肪酸がリジン残基の  $\gamma$ -アミンに連結している、上記 ( 1 0 1 ) に記載のペプチド。
- ( 1 0 3 ) ヒンジ領域が、第1のヘリックスドメイン及び第2のヘリックスドメインがほぼ直線の高次構造を保持することを可能にし、第2のドメインが、約20°以下の角度で第1のドメインから離れて曲がっている、上記 ( 1 ) から ( 1 0 2 ) のいずれかに記載のペプチド。
- ( 1 0 4 ) 第2のドメインがapoC-IIの天然のヘリックス3である、上記 ( 1 ) から ( 1 0 3 ) のいずれかに記載のペプチド。
- ( 1 0 5 ) 第2のドメインがapoC-IIのヘリックス3のバリエーションである、上記 ( 1 ) から ( 1 0 3 ) のいずれかに記載のペプチド。
- ( 1 0 6 ) apoC-IIのヘリックス3のバリエーションがapoC-IIのヘリックス3の伸長を含む、上記 ( 1 0 5 ) に記載のペプチド。
- ( 1 0 7 ) apoC-IIのヘリックス3が、C末端において1～10アミノ酸伸長している、上記 ( 1 0 6 ) に記載のペプチド。
- ( 1 0 8 ) apoC-IIのヘリックス3が、C末端において4アミノ酸伸長している、上記 ( 1 0 7 ) に記載のペプチド。
- ( 1 0 9 ) apoC-IIのヘリックス3が、N末端からC末端に向けてアミノ酸リジン、グリシン、グルタミン酸、及びグルタミン酸で伸長している、上記 ( 1 0 8 ) に記載のペプチド。
- ( 1 1 0 ) apoC-IIのヘリックス3のバリエーションがapoC-IIのヘリックス3の少なくとも1つの変異を含む、上記 ( 1 0 5 ) から ( 1 0 9 ) のいずれかに記載のペプチド。
- ( 1 1 1 ) 変異がアミノ酸置換である、上記 ( 1 1 0 ) に記載のペプチド。

( 1 1 2 ) apoC-IIのヘリックス3の元のアミノ酸が天然アミノ酸で置換されている、上記( 1 1 1 )に記載のペプチド。

( 1 1 3 ) apoC-IIのヘリックス3の元のアミノ酸が非天然アミノ酸で置換されている、上記( 1 1 1 )に記載のペプチド。

( 1 1 4 ) apoC-IIのヘリックス3の元のアミノ酸がアミノ酸類似体で置換されている、上記( 1 1 1 )に記載のペプチド。

( 1 1 5 ) アミノ酸置換が70位にある、上記( 1 1 1 )から( 1 1 4 )のいずれかに記載のペプチド。

( 1 1 6 ) 70位のグルタミンがアルギニンで置換されている、上記( 1 1 5 )に記載のペプチド。

( 1 1 7 ) 70位のグルタミンがリジンで置換されている、上記( 1 1 5 )に記載のペプチド。

( 1 1 8 ) apoC-IIのヘリックス3のバリエーションが少なくとも1つの化学修飾を含む、上記( 1 0 5 )から( 1 1 7 )のいずれかに記載のペプチド。

( 1 1 9 ) 化学修飾が脂肪酸の共有結合である、上記( 1 1 8 )に記載のペプチド。

( 1 2 0 ) 脂肪酸が4~26個の炭素を含む、上記( 1 1 9 )に記載のペプチド。

( 1 2 1 ) 脂肪酸が10個の炭素を含む、上記( 1 2 0 )に記載のペプチド。

( 1 2 2 ) 脂肪酸が12個の炭素を含む、上記( 1 2 0 )に記載のペプチド。

( 1 2 3 ) 脂肪酸が14個の炭素を含む、上記( 1 2 0 )に記載のペプチド。

( 1 2 4 ) 脂肪酸が16個の炭素を含む、上記( 1 2 0 )に記載のペプチド。

( 1 2 5 ) 脂肪酸が18個の炭素を含む、上記( 1 2 0 )に記載のペプチド。

( 1 2 6 ) 脂肪酸が20個の炭素を含む、上記( 1 2 0 )に記載のペプチド。

( 1 2 7 ) 脂肪酸が飽和している、上記( 1 1 9 )から( 1 2 6 )のいずれかに記載のペプチド。

( 1 2 8 ) 脂肪酸が不飽和である、上記( 1 1 9 )から( 1 2 6 )のいずれかに記載のペプチド。

( 1 2 9 ) 脂肪酸がC末端アミノ酸に連結している、上記( 1 1 9 )から( 1 2 8 )のいずれかに記載のペプチド。

( 1 3 0 ) 脂肪酸がアミノ酸側基に連結している、上記( 1 1 9 )から( 1 2 9 )のいずれかに記載のペプチド。

( 1 3 1 ) 脂肪酸がリジン残基の  $\epsilon$ -アミンに連結している、上記( 1 3 0 )に記載のペプチド。

( 1 3 2 ) C末端アミノ酸がC末端アミドで修飾されている、上記( 1 1 9 )から( 1 3 1 )のいずれかに記載のペプチド。

( 1 3 3 ) 単離されたapoC-II模倣ペプチドが、精製タグをさらに含む、上記( 1 )から( 1 3 2 )のいずれかに記載のペプチド。

( 1 3 4 ) 精製タグがポリヒスチジンタグ、mycタグ、又はHAタグである、上記( 1 3 3 )に記載のペプチド。

( 1 3 5 ) 第1のドメインが、リポタンパク質への結合親和性を有する、上記( 1 )から( 1 3 4 )のいずれかに記載のペプチド。

( 1 3 6 ) 第2のドメインが、リポタンパク質リパーゼ(LPL)を活性化することができる、上記( 1 )から( 1 3 5 )のいずれかに記載のペプチド。

( 1 3 7 ) LPLによる脂肪分解を活性化することができる、上記( 1 3 5 )又は( 1 3 6 )に記載のペプチド。

( 1 3 8 ) リポタンパク質中のapoC-IIIIを置き換えることができる、上記( 1 3 5 )又は( 1 3 6 )に記載のペプチド。

( 1 3 9 ) インビボでトリグリセリド(TG)レベルを低減させることができる、上記( 1 )から( 1 3 8 )のいずれかに記載のペプチド。

( 1 4 0 ) LPL欠損症によって引き起こされる上昇したTGレベルを低減させることができる、上記( 1 3 9 )に記載のペプチド。

( 1 4 1 ) apoC-IIIの上昇によって引き起こされる上昇したTGレベルを低減させることができる、上記( 1 3 9 )に記載のペプチド。

( 1 4 2 ) apoC-II欠損症によって引き起こされる上昇したTGレベルを低減させることができる、上記( 1 3 9 )に記載のペプチド。

( 1 4 3 ) 食後の上昇したTGレベルを低減させることができる、上記( 1 3 9 )に記載のペプチド。

( 1 4 4 ) 配列番号6に示す配列を有する、上記( 1 )に記載の単離されたapoC-II模倣ペプチド。

( 1 4 5 ) 配列番号9に示す配列を有する、上記( 1 )に記載の単離されたapoC-II模倣ペプチド。

( 1 4 6 ) apoC-IIのヘリックス3のバリエーションからなる、30アミノ酸以下の単離されたapoC-II模倣ペプチド。

( 1 4 7 ) apoC-IIのヘリックス3のバリエーションがapoC-IIのヘリックス3の伸長を含む、上記( 1 4 6 )に記載のペプチド。

( 1 4 8 ) apoC-IIのヘリックス3が、N末端において1~10アミノ酸伸長している、上記( 1 4 7 )に記載のペプチド。

( 1 4 9 ) apoC-IIのヘリックス3が、N末端において6アミノ酸伸長している、上記( 1 4 8 )に記載のペプチド。

( 1 5 0 ) apoC-IIのヘリックス3のバリエーションが、60位にリジン又はメチオニンを含む、上記( 1 4 9 )に記載のペプチド。

( 1 5 1 ) apoC-IIのヘリックス3が、C末端において1~10アミノ酸伸長している、上記( 1 4 7 )から( 1 5 0 )のいずれかに記載のペプチド。

( 1 5 2 ) apoC-IIのヘリックス3が、C末端において4アミノ酸伸長している、上記( 1 5 1 )に記載のペプチド。

( 1 5 3 ) apoC-IIのヘリックス3が、N末端からC末端に向けてアミノ酸リジン、グリシン、グルタミン酸、及びグルタミン酸で伸長している、上記( 1 5 2 )に記載のペプチド。

( 1 5 4 ) apoC-IIのヘリックス3のバリエーションがapoC-IIのヘリックス3の少なくとも1つの変異を含む、上記( 1 4 6 )から( 1 5 3 )のいずれかに記載のペプチド。

( 1 5 5 ) 変異がアミノ酸置換である、上記( 1 5 4 )に記載のペプチド。

( 1 5 6 ) apoC-IIのヘリックス3の元のアミノ酸が天然アミノ酸で置換されている、上記( 1 5 5 )に記載のペプチド。

( 1 5 7 ) apoC-IIのヘリックス3の元のアミノ酸が非天然アミノ酸で置換されている、上記( 1 5 5 )に記載のペプチド。

( 1 5 8 ) apoC-IIのヘリックス3の元のアミノ酸がアミノ酸類似体で置換されている、上記( 1 5 5 )に記載のペプチド。

( 1 5 9 ) apoC-IIのヘリックス3のバリエーションが少なくとも1つの化学修飾を含む、上記( 1 4 6 )から( 1 5 8 )のいずれかに記載のペプチド。

( 1 6 0 ) 化学修飾が脂肪酸の共有結合である、上記( 1 5 9 )に記載のペプチド。

( 1 6 1 ) 脂肪酸が4~26個の炭素を含む、上記( 1 6 0 )に記載のペプチド。

( 1 6 2 ) 脂肪酸が10個の炭素を含む、上記( 1 6 1 )に記載のペプチド。

( 1 6 3 ) 脂肪酸が12個の炭素を含む、上記( 1 6 1 )に記載のペプチド。

( 1 6 4 ) 脂肪酸が14個の炭素を含む、上記( 1 6 1 )に記載のペプチド。

( 1 6 5 ) 脂肪酸が16個の炭素を含む、上記( 1 6 1 )に記載のペプチド。

( 1 6 6 ) 脂肪酸が18個の炭素を含む、上記( 1 6 1 )に記載のペプチド。

( 1 6 7 ) 脂肪酸が20個の炭素を含む、上記( 1 6 1 )に記載のペプチド。

( 1 6 8 ) 脂肪酸が飽和している、上記( 1 6 0 )から( 1 6 7 )のいずれかに記載のペプチド。

( 1 6 9 ) 脂肪酸が不飽和である、上記( 1 6 0 )から( 1 6 7 )のいずれかに記載のペプチド。



( 1 7 0 ) 脂肪酸がN末端アミノ酸に連結している、上記( 1 6 0 ) から( 1 6 9 ) のいずれかに記載のペプチド。

( 1 7 1 ) 脂肪酸がC末端アミノ酸に連結している、上記( 1 6 0 ) から( 1 6 9 ) のいずれかに記載のペプチド。

( 1 7 2 ) 脂肪酸がアミノ酸側基に連結している、上記( 1 6 0 ) から( 1 7 1 ) のいずれかに記載のペプチド。

( 1 7 3 ) 脂肪酸がリジン残基の  $\alpha$ -アミンに連結している、上記( 1 7 2 ) に記載のペプチド。

( 1 7 4 ) 単離されたapoC-II模倣ペプチドが、精製タグをさらに含む、上記( 1 4 6 ) から( 1 7 3 ) のいずれかに記載のペプチド。

( 1 7 5 ) 精製タグがポリヒスチジンタグ、mycタグ、又はHAタグである、上記( 1 7 4 ) に記載のペプチド。

( 1 7 6 ) apoC-IIのヘリックス3のバリエーションが、リポタンパク質への結合親和性を有する、上記( 1 4 6 ) から( 1 7 5 ) のいずれかに記載のペプチド。

( 1 7 7 ) apoC-IIのヘリックス3のバリエーションが、リポタンパク質リパーゼ(LPL)を活性化することができる、上記( 1 4 6 ) から( 1 7 6 ) のいずれかに記載のペプチド。

( 1 7 8 ) LPLによる脂肪分解を活性化することができる、上記( 1 7 6 ) 又は( 1 7 7 ) に記載のペプチド。

( 1 7 9 ) リポタンパク質中のapoC-IIIを置き換えることができる、上記( 1 7 6 ) 又は( 1 7 7 ) に記載のペプチド。

( 1 8 0 ) インビボでトリグリセリド(TG)レベルを低減させることができる、上記( 1 4 6 ) から( 1 7 9 ) のいずれかに記載のペプチド。

( 1 8 1 ) LPL欠損症によって引き起こされる上昇したTGレベルを低減させることができる、上記( 1 8 0 ) に記載のペプチド。

( 1 8 2 ) apoC-IIIの上昇によって引き起こされる上昇したTGレベルを低減させることができる、上記( 1 8 0 ) に記載のペプチド。

( 1 8 3 ) apoC-II欠損症によって引き起こされる上昇したTGレベルを低減させることができる、上記( 1 8 0 ) に記載のペプチド。

( 1 8 4 ) 食後の上昇したTGレベルを低減させることができる、上記( 1 8 0 ) に記載のペプチド。

( 1 8 5 ) 上記( 1 ) から( 1 8 4 ) のいずれかに記載のペプチドと、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

( 1 8 6 ) 皮下注射に適している、上記( 1 8 5 ) に記載の医薬組成物。

( 1 8 7 ) 患者の高トリグリセリド血症を治療する方法であって、上記( 1 ) から( 1 8 6 ) のいずれかに記載のペプチド又は医薬組成物の有効量を患者に投与することを含む、方法。

( 1 8 8 ) 高トリグリセリド血症が肥満に関連している、上記( 1 8 7 ) に記載の方法。

( 1 8 9 ) 高トリグリセリド血症が糖尿病に関連している、上記( 1 8 7 ) に記載の方法。

( 1 9 0 ) 高トリグリセリド血症がアルコール摂取に関連している、上記( 1 8 7 ) に記載の方法。

( 1 9 1 ) 高トリグリセリド血症が投薬に関連している、上記( 1 8 7 ) に記載の方法。

( 1 9 2 ) 高トリグリセリド血症がLPL欠損症によって引き起こされる、上記( 1 8 7 ) に記載の方法。

( 1 9 3 ) 高トリグリセリド血症が家族性リポタンパク質リパーゼ欠損症である、上記( 1 9 2 ) に記載の方法。

( 1 9 4 ) LPL欠損症が、LPL遺伝子の変異によって引き起こされる、上記( 1 9 2 ) 又は( 1 9 3 ) に記載の方法。

- ( 1 9 5 ) 変異がLPL酵素活性の低減をもたらす、上記( 1 9 4 )に記載の方法。
- ( 1 9 6 ) 変異がLPL酵素活性の欠如をもたらす、上記( 1 9 4 )に記載の方法。
- ( 1 9 7 ) LPL欠損症が、患者の血清中のLPL活性の欠如によって診断される、上記( 1 9 2 )から( 1 9 6 )のいずれかに記載の方法。
- ( 1 9 8 ) 変異がDNA配列解析によって検出される、上記( 1 9 4 )から( 1 9 6 )のいずれかに記載の方法。
- ( 1 9 9 ) 高トリグリセリド血症がapoC-II欠損症によって引き起こされる、上記( 1 8 7 )に記載の方法。
- ( 2 0 0 ) 高トリグリセリド血症がapoC-IIIの上昇によって引き起こされる、上記( 1 8 7 )に記載の方法。
- ( 2 0 1 ) 患者の治療前の血清トリグリセリド(TG)濃度が150mg/dL ~ 199mg/dLの間である、上記( 1 8 7 )から( 2 0 0 )のいずれかに記載の方法。
- ( 2 0 2 ) 患者の治療前の血清トリグリセリド(TG)濃度が200mg/dL ~ 499mg/dLの間である、上記( 1 8 7 )から( 2 0 0 )のいずれかに記載の方法。
- ( 2 0 3 ) 患者の治療前の血清トリグリセリド(TG)濃度が500mg/dL ~ 999mg/dLの間である、上記( 1 8 7 )から( 2 0 0 )のいずれかに記載の方法。
- ( 2 0 4 ) 患者の治療前の血清トリグリセリド(TG)濃度が1000mg/dL ~ 1999mg/dLの間である、上記( 1 8 7 )から( 2 0 0 )のいずれかに記載の方法。
- ( 2 0 5 ) 患者の治療前の血清トリグリセリド(TG)濃度が2000mg/dL以上である、上記( 1 8 7 )から( 2 0 0 )のいずれかに記載の方法。
- ( 2 0 6 ) 患者が、急性膵炎を発症しているか又はそのリスクがある、上記( 1 8 7 )から( 2 0 5 )のいずれかに記載の方法。
- ( 2 0 7 ) 患者が、急性心血管疾患を発症しているか又はそのリスクがある、上記( 1 8 7 )から( 2 0 6 )のいずれかに記載の方法。
- ( 2 0 8 ) 上記( 1 )から( 1 8 4 )のいずれかに記載のペプチドを作製する方法であって、組換えによってペプチドを産生することを含む、方法。
- ( 2 0 9 ) 上記( 1 )から( 1 8 4 )のいずれかに記載のペプチドを作製する方法であって、化学合成によってペプチドを産生することを含む、方法。