

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3588472号

(P3588472)

(45) 発行日 平成16年11月10日(2004.11.10)

(24) 登録日 平成16年8月20日(2004.8.20)

(51) Int.Cl.⁷

A 6 1 K 38/00

A 6 1 P 1/18

F I

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 1/18

請求項の数 2 (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願平4-337735	(73) 特許権者	590000145
(22) 出願日	平成4年12月18日(1992.12.18)		ヘキスト・アクチェンゲゼルシャフト
(65) 公開番号	特開平5-255107		ドイツ連邦共和国、65926 フランク
(43) 公開日	平成5年10月5日(1993.10.5)		フルト・アム・マイン(番地なし)
審査請求日	平成11年11月24日(1999.11.24)	(74) 代理人	100091731
(31) 優先権主張番号	91122055:6		弁理士 高木 千嘉
(32) 優先日	平成3年12月21日(1991.12.21)	(74) 代理人	100087930
(33) 優先権主張国	オーストリア(AT)		弁理士 佐藤 辰男
		(74) 代理人	100080355
			弁理士 西村 公佑
		(72) 発明者	トーマス・グリースバヘル
			オーストリア国アーヘン 8151 ヒツェンド
			ルフ、ホルツベルク 33

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 急性膵炎治療用ブラジキニン拮抗剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

医薬的に許容できる賦形剤中に、薬理学的に活性な量の下記のペプチド

H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH、配列番号 (SEQ ID NO) : 1

H-D-Arg-Arg-Pro-Pro-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH、配列番号 : 2

H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Phe-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH、配列番号 : 3

H-(4-ベンゾイル)ベンゾイル-Lys-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH
、配列番号 : 4

H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Leu-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH、配列番号 : 5

H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Phe-Ser-D-HypE(トランスプロピル)-Oic-Arg-OH、配列番号 : 10
6

または生理学的に許容できるそれらの塩を含有する、急性膵炎治療に使用する医薬組成物。

【請求項2】

H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH、配列番号 (SEQ ID NO) : 1 または生理学的に許容できるその塩が用いられる、請求項1記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、ブラジキニン拮抗剤または生理学的に許容できるそれらの塩の急性膵炎治療の 20

ための使用、それらを含むする医薬製剤および適切な医薬組成物の製造のためのそれらの使用に関する。

【0002】

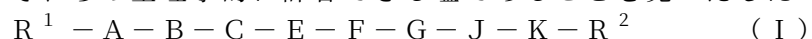
【従来の技術】

ブラジキニン、これまで長い間、急性膵炎に関与すると考えられてきた。しかし1989年、Bergらはこの仮説を打ち破った。Bergらは、ラットの急性膵炎の進行によって引き起こされる低血圧は、 $D\text{-Arg}^0\text{-Hyp}^3\text{-Thi}^{5\cdot 8}\text{-D-Phe}^7\text{-BK}$ ($D\text{-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Phe-Thi-Arg}$) によって影響されないことを示した (The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 251, No. 2 (1989) 731~734ページ)。

【0003】

【発明が解決しようとする課題および課題解決の手段】

驚くべきことに、我々は、急性膵炎治療に適したペプチドは下記式Iのペプチド、およびそれらの生理学的に許容できる塩であることを見いだした：



式中、

R^1 は水素を表わすかまたはメルカプト、ヒドロキシフェニルもしくは(4-ベンゾイル)フェノキシにより置換され得る $C_1\sim C_4$ -アルカノイルを表すか、または(4-ベンゾイル)ベンゾイル-Lysを表し；

Aは $D\text{-Arg}$ もしくは $D\text{-Lys}$ を表すか、または直接結合を示し；

Bは NO_2 もしくはトルオール-4-スルホニルにより置換され得る Arg を表すか、またはトルオール-4-スルホニルもしくは $CO-NH-C_6H_5$ により置換され得る Lys を表すか、または直接結合を示し；

Cは $Hyp\text{-Pro-Gly}$ 、 $Pro\text{-Hyp-Gly}$ 、 $Pro\text{-Pro-Gly}$ 、デヒドロ $Pro\text{-Hyp-Gly}$ を表し；

Eは Thi 、 Phe 、 Leu または Cha を表し；

Fは Ser または Cys を表し；

Gは $D\text{-Tic}$ 、 $D\text{-Phe}$ または $C_1\sim C_4$ -アルコキシにより置換された $D\text{-Hyp}$ を表し；

Jは Tic 、 Aoc または Oic を表し；

Kは Arg または Ahx を表すか、または直接結合を示し；

R^2 はヒドロキシまたはアミノである。

【0004】

別段の規定がない場合には、異性体記述子をもたないアミノ酸基またはイミノ酸基の略語は、L型の基を示す。例えば下記の通りである；

Ahx は α -アミノヘキサノイル、

Aoc はシス、エンド-2-アザビシクロ〔3, 3, 0〕オクタン-3-S-カルボノイル、

Arg はアルギニン、

Cha はシクロヘキシルアラニン、

Cys はシステイン、

Gly はグリシン、

Hyp はヒドロキシプロリン、

$HypE$ (トランスメチル) は4-ヒドロキシプロリントランス-メチルエーテル、

$HypE$ (トランスプロピル) は4-ヒドロキシプロリントランス-プロピルエーテル、

Leu はロイシン、

Lys はリジン、

Oic はシス、エンドオクタヒドロインドール-カルボニル、

P h e はフェニルアラニン、

P r o はプロリン、

T h i は 2-チエニルアラニン、

T i c は 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル-カルボニル、

T y r はタイロシンである。

上記のアミノ酸基またはイミノ酸基のあるものは、欧州特許公開公報第 3 7 0 4 5 3 号 (E P - A 3 7 0 4 5 3) (H O E 8 8 / F 3 2 8 K) に記載されている。

【0005】

好ましい具体例は、下記のような式 (I) のペプチドおよびそれらの生理学的に許容できる塩を使用することから成る：すなわち

R¹ は水素を表すか、メルカプトもしくは (4-ベンゾイル) フェノキシにより置換され得るアセチルを表すか、または (4-ベンゾイル) ベンゾイル-L y s を表し；

A は D-A r g を表すか、または直接結合を示し；

B は トルオール-4-スルホニルにより置換され得る A r g を表すか、または直接結合を示し；

C は P r o - H y p - G l y、P r o - P r o - G l y または デヒドロ P r o - H y p - G l y を表し；

E は T h i、P h e または L e u を表し；

F は S e r または C y s を表し；

G は D-T i c、D-P h e、D-H y p E (トランスメチル) または D-H y p E (トランスプロピル) を表し；

J は T i c、A o c または O i c を表し；

K は A r g を表し；

R² はヒドロキシである。

【0006】

特に好ましい具体例は、下記のような式 (I) のペプチドおよびそれらの生理学的に許容できる塩を使用することから成る：すなわち

R¹ は水素または (4-ベンゾイル) ベンゾイル-L y s を表し；

A は D-A r g を表し；

B は A r g を表し；

C は P r o - H y p - G l y または P r o - P r o - G l y を表し；

E は T h i、P h e または L e u を表し；

F は S e r を表し；

G は D-T i c または D-H y p E (トランスプロピル) を表し；

J は O i c を表し；

K は A r g を表し；

R² はヒドロキシである。

【0007】

極めて好ましいものには、下記の式 (I) のペプチドおよびそれらの生理学的に許容できる塩の使用がある：すなわち、

H-D-A r g - A r g - P r o - H y p - G l y - T h i - S e r - D-T i c - O i c - A r g - O H、配列番号 (S E Q I D N O) : 1

H-D-A r g - A r g - P r o - P r o - G l y - T h i - S e r - D-T i c - O i c - A r g - O H、配列番号 : 2

H-D-A r g - A r g - P r o - H y p - G l y - P h e - S e r - D-T i c - O i c - A r g - O H、配列番号 : 3

H-(4-ベンゾイル) ベンゾイル-L y s - D-A r g - A r g - P r o - H y p - G l y - T h i - S e r - D-T i c - O i c - A r g - O H、配列番号 : 4

H-D-A r g - A r g - P r o - H y p - G l y - L e u - S e r - D-T i c - O i c - A r g - O H、配列番号 : 5

H-D-A r g-A r g-P r o-H y p-G l y-P h e-S e r-D-H y p E (トランスプロピル)-O i c-A r g-OH、配列番号：6。

【0008】

式(I)のペプチドは、例えば下記のようにして製造することができる：

a) C-末端に遊離のカルボキシル基を有するフラグメントまたはその活性化誘導体とN-末端に遊離のアミノ基を有する適切なフラグメントとを反応させるか、または

b) 段階的にペプチドを合成し、

場合によっては、a) またはb) に従って得られた化合物中の他の官能基の保護のために一時的に導入された、一つまたは二つ以上の保護基を除去し、さらに場合によって、このようにして得られた式(I)の化合物を生理学的に許容できる塩に変換するか、

または、欧州特許公開公報第370453号(HOE 88/F 328K)、同第413277号(HOE 89/F 261)もしくは同第455133号(HOE 90/F 131)またはJournal of Medical Chemistry(1991, Vol. 34, No. 8, 2649~2653ページ)に記載されたように調製する。

【0009】

式(I)のペプチドは、アルカリ金属、アルカリ土類金属、生理学的に許容できるアミンおよび無機または有機酸、例えばHCl、HBr、H₂SO₄、H₃PO₄、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸および酢酸を用いて、対応する塩に容易に変換できる。この塩は、本発明に従って用いることができる。

【0010】

式(I)のペプチドは、腺および腹膜後腔組織の広範囲の浮腫、蛋白分解酵素による間質活性化、血清アミラーゼおよびリパーゼ濃度の増加、血量減少症(hypovolaemia)、低アルブミン血症、肺水腫および激痛を特色とする急性膵炎の治療に有効である。

【0011】

さらに本発明は、哺乳類、例えばヒトなどの急性膵炎の治療に用いられる医薬の製造のために本発明のペプチドを使用することも包含するものである。

該医薬は、それ自体既知の方法であって、また当業者に慣用されている方法で製造することができる。医薬としては、本発明の薬理学的に活性な化合物(=活性物質)は、そのまま、または好ましくは適切な医薬補助剤と組み合わせ、活性物質の濃度がおよそ95%までの、好ましくは10から75%の濃度の溶液として用いられる。

【0012】

所望の医薬組成物に適した補助剤は、当業者の専門的知識に基づいて慣用されるものである。溶媒および活性物質賦形剤の他に、例えば抗酸化剤、分散剤、保存剤または溶解剤を用いることもできる。

【0013】

該活性物質は非経口的、すなわち皮下、筋肉内もしくは静脈注射または輸液として投与できる。活性物質の投与量は、哺乳類の種、体重、年齢および投与方法により異なる。

【0014】

本発明の医薬調製物は、それ自体既知の方法を用いて溶液として製造される。静注、皮下注または筋注用には、該活性化合物または生理学的に許容できるそれらの塩は、必要な場合には調剤上慣用されている補助剤、例えば等張化剤、pH調製剤、溶解剤、乳化剤または他の補助剤とともに溶液化される。

全身投与用剤形における適切な投与量範囲は、いずれの場合でも0.01~1mg/kgである。

【0015】

【実施例】

試験方法：

材料：式(I)のAペプチド、セルレイン(caerulein, CRL, シグマ、米国

10

20

30

40

50

）およびブラジキニン（Bachem, スイス）を、1 mMの濃度で生理的食塩水に溶かした。ブタ膵臓カリクレイン（シグマ、米国）を50%（v/v）エタノールに溶かし、154 mMのNaCl溶液で希釈した。ペントバルビトンナトリウム（^(R)Nembutal）はSanofi（フランス）から購入した。フェノバルビトンナトリウムはApoka（オーストリア）から購入し、154 mMの塩化ナトリウム溶液に80 mg/mlの濃度に毎日新しく溶かした。カプトプリルはSquibb von Heyden GmbH（オーストリア）から購入し、エバンス青は、シグマ（米国）から購入した。

【0016】

式（I）のペプチド（表1～3）：

A：H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH 10

統計分析：ウサギにおける式（I）のペプチドの投与前後のブラジキニンおよびカリクレインの降圧効果をクエードテスト（Quade test）（W. J. Conover：“Practical nonparametric statistics”，第二版、ニューヨーク、Wiley 1980，295～299）により比較した。ラットの4処置群の間で、ノンパラメトリック多重比較により比べた（J. H. Zar：“Biostatistical analysis”，第二版、Englewood Cliffs, Prentice-Hall, 1984）。

【0017】

1. ブラジキニンの体内産生抑制の証明：

20

方法：雌雄いずれかのウサギ（3.5～5.0 kg）をペントバルビトンナトリウム（35 mg/kg、静注）で麻酔した。ステータム（Stat ham）圧力変換器で頸動脈の血圧をモニターした。ブラジキニン（1～10 nmol/kg）またはカリクレイン（1～10 U/kg）を10分間隔で静注した。式（I）のペプチド（3 nmol/kg）を静注し、さらにその後ブラジキニンまたはカリクレインの静注を繰り返した。

結果：ブラジキニンおよびカリクレインによる血圧低下（ブラジキニン10 nmol/kg、カリクレイン10 U/kgで惹起）は、ペプチドAによる処置で完全に阻止された。この結果により、投与ブラジキニンだけでなく、カリクレインによってキニノゲンからはずれたブラジキニンもまた、式（I）のペプチド（ペプチドA）により完全に抑制されることが明らかとなった。

30

【0018】

2. ラットの実験的膵炎の治療：

一般方法：動物に実験的に膵炎を誘発するために、膵管結紮、膵管への胆汁酸塩注入、オレイン酸輸液または両生類コレシストキニン類似体であるセルレインの輸液を含むいろいろな方法が用いられてきた。後者の方法は、膵臓の外分泌機能に対して過刺激となり、その結果、ヒトの急性膵炎においても認められる、多くの共通した特色をもつ形態的变化をもたらす（S. Willemer, R. Bialek, H. KoehlerおよびG. Adler“セルレイン誘発ラット急性膵炎：腺房細胞基底膜の糖蛋白組成における変化”（Caerulein-induced acute pancreatitis in rats: changes in glycoprotein-composition of subcellular membrane systems in acinar cells）, Histochemistry 1990；95；87～96）。以下の実験では、セルレイン誘発ラット膵炎を用いた。

40

【0019】

ラットの血圧に対する影響：

方法：スプラークードリー種の雌のラット（260±30 g）をペントバルビトンナトリウム（40 mg/kg、腹腔内注射）およびフェノバルビトンナトリウム（160 mg/kg、腹腔内注射）で麻酔した。カプトプリル（50 mg/kg、腹腔内注射）を同時に投与し、キナーゼIIを抑制することによって、種々の組織ではたらく遊離キニンの作用を増大させた（F. Lembeck, T. GriesbacherおよびM. Eck 50

hardt, “アンギオテンシン変換酵素の無傷組織調製物における肺臓外活性”(Demonstration of extrapulmonary activity of angiotensin converting enzyme in intact tissue preparations); Br. J. Pharmacol. 1990, 100, 49~54)。10分後に、ラットに式(I)のペプチド(100nmol/kg)または同容量(0.5ml/kg)の154mMの塩化ナトリウム溶液を皮下注射した。ステータム圧変換器により頸動脈で全身動脈圧をモニターした。頸静脈にカニニューレを挿入して、セルレイン(4nmol/kg/h)または生理的食塩水(0.034ml/min)を輸液した。輸液は、式(I)のペプチドまたは生理的食塩水の注射後30分に開始し、2時間継続した。実験の最後にラットを断頭して殺処分し、血清アミラーゼおよびリパーゼ値を求めるために血液を採集した。

10

結果：セルレインの静脈内輸液により血圧が低下した。式(I)のペプチド(100nmol/kg セルレイン輸液開始30分前に皮下注射)で処理した動物から得られた数値およびコントロール群の数値は表1に示した。

【0020】

【表1】

血 圧

Aによる処置	輸 液		血 圧 降 下	
	(0~20分)	(CRL輸液開始後40~105分)		
No	NaCl	16±3	} n. s. }	* }
No	CRL	38±4		
Yes	NaCl	13±1	} ** }	** }
Yes	CRL	16±4		

20

平均値±SEM。括弧でくくったグループ間の有意差：*は $P<0.02$ ；**は $P<0.01$ ；n. s. は有意差なし；n=各グループ10匹

30

この結果により、CRL誘発血圧降下はペプチドAによる処置で、コントロール値のレベルまで減少することが示された。CRLの輸液を行わないペプチドA処理では、コントロールのNaCl輸液と異ならなかった。

【0021】

臍浮腫に対する影響：

方法：臍浮腫の定量化は、臍臓の乾燥重量および臍臓に蓄積した血漿蛋白を測定することにより行った。輸液終了時に(血圧実験の項参照)、血清中の酵素を測定するために血液を採集した。臍臓を取り出し、重量を測定した。組織を乾燥させた後、湿重量と乾燥重量との差異を該組織の水分含有量として用いた。血清アルブミンと定量的に結合するエバンス青の5mg/kgを、セルレインまたは生理的食塩水の静脈輸液開始の直前に静注した(Rawson RA: “T-1824および構造的に関連を有するジアゾ色素と血漿蛋白との結合”(The binding of T-1824 and structurally related diazo dyes by plasma proteins), Amer. J. Physiol. 1943, 138, 708~717)。その後、光度測定でエバンス青濃度を求めるために臍組織を利用した(R. Gamse, P. Holzner, F. Lembeck: “一次性輸入神経単位におけるサブスタンスPの減少と神経由来血漿浸出のカプサイシンによる阻害”(Decrease of substance P in primary afferent neurones and impairment of neurogenic plasma extravasation by capsaicin), Br. J. Pharmacol. 1980,

40

50

68, 207~213; A. Saria, J. M. Lundberg: “エバンス青による蛍光：動物組織の血管透過性における定量的、形態学的評価” (Evans blue fluorescence: quantitative and morphological evaluation of vascular permeability in animal tissues), J. Neurosci. Meth. 1983, 8, 41~49)。コントロールの動物は式 (I) のペプチドまたはセルレインの代わりに同量の食塩水で処置した。血漿浸出は、脾臓の水分およびエバンス青の含有量として定量した。

【0022】

結果：表 2

10

【表 2】

ラットの脾臓浮腫

A (皮下注)	CRL (静注)	水分 (g/乾燥重量 g)	エバンス青 (μ g/乾燥重量 g)
No	No	2.50 $\pm$ 0.24	16.96 $\pm$ 3.26
No	Yes	7.28 $\pm$ 0.61	478.51 $\pm$ 79.94
Yes	No	2.62 $\pm$ 0.23	20.31 $\pm$ 5.80
Yes	Yes	3.11 $\pm$ 0.33	18.21 $\pm$ 4.24

20

平均値 $\pm$ SEM。括弧でくくったグループ間の有意差：*は $P<0.05$ ；**は $P<0.01$ ；***は $P<0.001$ ；n=各グループ10匹

ペプチドAによる処置で、CRL誘発脾臓浮腫は完全に抑制された。

【0023】

血清中膵酵素の濃度に対する影響：

方法：2-クロロ-4-ニトロフェニル-D-マルトヘプトシド (Amylase test kit, Roche. F. R. G.) によるキネティックカラーテストで、血清アミラーゼを求めた。血清リパーゼは、トリオレインのモノグリセリドとオレイン酸への分解による濁り減少によって測定した (Monotest Lipase, Boehringer Mannheim, F. R. G.)。アミラーゼおよびリパーゼの検出限界は、それぞれ11U/lおよび16U/lである。コントロールの動物は、式 (I) のペプチドの代わりに同量の食塩水で処置した。

30

【0024】

結果：表 3

【表 3】

ラット血清の酵素活性

A (皮下注)	CRL (静注)	アミラーゼ (U/ml)	リパーゼ (U/ml)
No	No	2.95 $\pm$ 0.29	nn
No	Yes	10.40 $\pm$ 1.14	1.51 $\pm$ 1.14
Yes	No	3.19 $\pm$ 0.21	nn
Yes	Yes	57.17 $\pm$ 16.11	16.33 $\pm$ 4.50

40

50

平均値±S E M。括弧でくくったグループ間の有意差：＊は $P < 0.05$ ；

n = 各グループ6匹。n n = 検出不能

ペプチドAで処置することにより、C R L誘発血中アミラーゼおよびリパーゼ活性増加は大きく増強された。

【0025】

要約すれば、C R L誘発実験的膵炎においてブラジキニンが遊離されることが分かった。ブラジキニンは低血圧および膵臓浮腫を誘発する。またC R Lは血中膵酵素の増加を引き起こす。式(I)のペプチドは、このブラジキニン誘発浮腫を抑制し、その結果、膵の酵素に膵組織を障害させないようにし、その後続く病理学的変化を減少させる。従って、式(I)のペプチドは、急性膵炎の治療に有効であることが分かった。

10

【0026】

さらに、B e r gらにより記載された $D-A r g^0-H y p^3-Th i^{5-8}-D-P h e^7-B K$ （第5ページ参照）とペプチドAとの比較試験を行った。セルレインの輸液を開始してから10分後に、二つの拮抗物質を同一条件下で二群のラットに与えた。ペプチドAは膵臓の水分およびエバンス青含有量の増加を完全に抑制したが、一方B e r gらによって記載された拮抗物質は、ペプチドAの10倍の投与量で与えたとき全く効果を示さなかった。

【0027】

【実施例】

実施例1. 注射用または輸液用溶液

20

H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH	5.00mg
酢酸	6.2mg
酢酸ナトリウム×3H ₂ O	115.5mg
塩化ナトリウム	835.0mg
注射水	100ml 添加
溶液のpHを5.5に調整	

実施例2. 注射用または輸液用溶液

30

H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH	250.0mg
酢酸	6.2mg
酢酸ナトリウム×3H ₂ O	115.5mg
塩化ナトリウム	835.0mg
注射水	100ml 添加
溶液のpHを5.5に調整	

40

【0028】

【配列表】

配列番号 (SEQ ID NO) : 1

配列の型 : アミノ酸 (天然および合成)

配列の長さ : アミノ酸 10 個

鎖の数 : 一本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : ペプチド

起源 : no

10

オルガニズム : no

直接の実験上の起源 : 合成

D-Arg	Arg	Pro	Hyp	Gly	Thy	Ser	D-Tic	Oic	Arg
Xaa	Arg	Pro	3Hyp	Gly	Xaa	Ser	Xaa	Xaa	Arg
				5					10

【 0 0 2 9 】

配列番号 : 2

20

配列の型 : アミノ酸 (天然および合成)

配列の長さ : アミノ酸 10 個

鎖の数 : 一本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : ペプチド

起源 : no

オルガニズム : no

30

直接の実験上の起源 : 合成

D-Arg	Arg	Pro	Pro	Gly	Thi	Ser	D-Tic	Oic	Arg
Xaa	Arg	Pro	Pro	Gly	Xaa	Ser	Xaa	Xaa	Arg
				5					10

【 0 0 3 0 】

配列番号：3

配列の型：アミノ酸（天然および合成）

配列の長さ：アミノ酸10個

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

起源：no

10

オルガニズム：no

直接の実験上の起源：合成

D-Arg	Arg	Pro	Hyp	Gly	Phe	Ser	D-Tic	Oic	Arg
Xaa	Arg	Pro	3Hyp	Gly	Phe	Ser	Xaa	Xaa	Arg
				5				10	

【0031】

配列番号：4

20

配列の型：アミノ酸（天然および合成）

配列の長さ：アミノ酸10個

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

起源：no

オルガニズム：no

30

直接の実験上の起源：合成

(4-ベンゾイル)ベンゾイル	Lys	D-Arg	Arg	Pro	Hyp	Gly	Thi	Ser	D-Tic	Oic
Arg										
Xaa			Xaa	Arg	Pro	3Hyp	Gly	Xaa	Ser	Xaa
Arg						5				10

【0032】

配列番号：5

配列の型：アミノ酸（天然および合成）

配列の長さ：アミノ酸10個

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

起源：no

10

オルガニズム：no

直接の実験上の起源：合成

D-Arg	Arg	Pro	Hyp	Gly	Leu	Ser	D-Tic	Oic	Arg
Xaa	Arg	Pro	3Hyp	Gly	Leu	Ser	Xaa	Xaa	Arg
					5				10

【0033】

配列番号：6

20

配列の型：アミノ酸（天然および合成）

配列の長さ：アミノ酸10個

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

起源：no

オルガニズム：no

30

直接の実験上の起源：合成

D-Arg	Arg	Pro	Hyp	Gly	Phe	Ser	D-HypE(トランスプロピル)	Oic	Arg
Xaa	Arg	Pro	3Hyp	Gly	Leu	Ser	Xaa	Xaa	Arg
					5				10

フロントページの続き

(72)発明者 フレット・レムベツク

オーストリア国アーヘン 8042 グラーツ、セントーペーターハウプトシュトラーセ 31 ツエー

審査官 小堀 麻子

(56)参考文献 特開平02-184697 (JP, A)

特表昭63-500038 (JP, A)

RYAN, J.W. et al, Role of bradykinin in the development of acute pancreatitis, NATURE
, 1964年, Vol.204, No.4964, pp1212-1213

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

A61K 38/00-58