

【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24年10月11日 (2012.10.11)

【公表番号】特表2010-537638(P2010-537638A)

【公表日】平成22年12月9日 (2010.12.9)

【年通号数】公開・登録公報2010-049

【出願番号】特願2010-523116(P2010-523116)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 14/775 (2006.01)

C 1 2 N 5/071 (2010.01)

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 0 7 K 16/18 (2006.01)

A 0 1 K 67/027 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 7/06 (2006.01)

A 6 1 P 21/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 17/04 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 5/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/10 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 15/10 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/10 (2006.01)

A 6 1 P 33/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 0 7 K	14/775	
C 1 2 N	5/00	2 0 2 A
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 0 7 K	16/18	
A 0 1 K	67/027	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	3/06	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	5/00	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	15/10	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	31/10	
A 6 1 P	33/00	
A 6 1 P	31/12	
C 1 2 P	21/08	

【手続補正書】

【提出日】平成23年8月26日(2011.8.26)

【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】**

配列番号 15 のアミノ酸配列を含むアポリポ蛋白質 E の受容体結合ドメイン、および脂質会合ペプチドよりなり、前記受容体結合ドメインは前記脂質会合ペプチドに共有結合により連結されている、合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

【請求項 2】

前記脂質会合ペプチドがモデルクラス A 両親媒性らせん状ペプチド 18A である、請求項 1 記載の合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

【請求項 3】

前記脂質会合ペプチドが配列番号 16 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 記載の合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

【請求項 4】

前記脂質会合ペプチドが配列番号 17 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 記載の合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

【請求項 5】

前記アポリポ蛋白質 E がヒト、マウス、ウサギ、サル、ラット、ウシ、ブタおよびイヌよりなる群から選択される種からのものである、請求項 1 記載の合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

【請求項 6】

前記合成ペプチドが、N 末端および C 末端の各々においてアセチル基およびアミド基を用いて保護されている、請求項 1 記載の合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

【請求項 7】

請求項 1 記載の合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド、および医薬上許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 8】

細胞を請求項 1 記載のポリペプチドを含む、細胞への LDL 結合を増強させるための組成物。

【請求項 9】

請求項 1 記載の合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドを含む、被験体における血漿 LDL、血漿 VLDL、または双方に影響を与えるための組成物。

【請求項 10】

医薬上許容される担体をさらに含む、請求項 9 記載の組成物。

【請求項 11】

被験体の細胞への LDL の結合が増強される、請求項 9 記載の組成物。

【請求項 12】

被験体の細胞による LDL の分解が増大する、請求項 9 記載の組成物。

【請求項 13】

被験体における LDL コレステロールが低下する、請求項 9 記載の組成物。

【請求項 14】

被験体の細胞への VLDL の結合が増強される、請求項 9 記載の組成物。

【請求項 15】

被験体の細胞による VLDL の分解が増大する、請求項 9 記載の組成物。

【請求項 16】

被験体における VLDL コレステロールが低下する、請求項 9 記載の組成物。

【請求項 17】

被験体におけるコレステロールの全血漿濃度が低下する、請求項 9 記載の組成物。

【請求項 18】

前記組成物が約 0.01 mg/kg ~ 約 5 mg/kg の合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドの量で投与されることを特徴とする、請求項 9 記載の組成物。

【請求項 19】

被験体が冠動脈疾患、慢性関節リウマチ、および／または全身性狼瘡を有する、請求項 9 記載の組成物。

【請求項 20】

有効量の請求項 1 記載の合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドを含む、「脂質障害」を有する被験体を治療するための組成物。

【請求項 21】

医薬上許容される担体をさらに含む、請求項 20 記載の組成物。

【請求項 22】

被験体の細胞への LDL の結合が増強される、請求項 20 記載の組成物。

【請求項 23】

被験体の細胞による LDL の分解が増大する、請求項 20 記載の組成物。

【請求項 24】

被験体における LDL コレステロールが低下する、請求項 20 記載の組成物。

【請求項 25】

被験体の細胞への VLDL の結合が増強される、請求項 20 記載の組成物。

【請求項 26】

被験体への細胞による VLDL の分解が増大する、請求項 20 記載の組成物。

【請求項 27】

被験体における VLDL のコレステロールが低下する、請求項 20 記載の組成物。

【請求項 28】

被験体におけるコレステロールの全血漿濃度が低下する、請求項 20 記載の組成物。

【請求項 29】

前記組成物が約 0.01 mg/kg ~ 約 5 mg/kg の合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドの量で投与されることを特徴とする、請求項 20 記載の組成物。

【請求項 30】

被験体が冠動脈疾患、慢性関節リウマチ、および／または全身性狼瘡を有する、請求項 20 記載の組成物。

【請求項 31】

有効量の請求項 1 記載の合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドを含む、被験体において血清コレステロールを低下させるための組成物。

【請求項 32】

医薬上許容される担体をさらに含む、請求項 31 記載の組成物。

【請求項 33】

被験体の細胞への LDL の結合が増強される、請求項 31 記載の組成物。

【請求項 34】

被験体の細胞による LDL の分解が増大する、請求項 31 記載の組成物。

【請求項 35】

被験体における LDL コレステロールが低下する、請求項 31 記載の組成物。

【請求項 36】

被験体の細胞への VLDL の結合が増強される、請求項 31 記載の組成物。

【請求項 37】

被験体の細胞による VLDL の分解が増大する、請求項 31 記載の組成物。

【請求項 38】

被験体における VLDL コレステロールが低下する、請求項 31 記載の組成物。

【請求項 39】

被験体におけるコレステロールの全血漿濃度が低下する、請求項 31 記載の組成物。

【請求項 40】

前記組成物が約 0.01 mg/kg ~ 約 5 mg/kg の合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドの量で投与されることを特徴とする、請求項 31 記載の組成物。

【請求項 41】

被験体が冠動脈疾患、慢性関節リウマチ、および/または全身性狼瘡を有する、請求項 3 1 記載の組成物。

【請求項 4 2】

配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含むアポリポ蛋白質 E の脂質結合ドメイン、および受容体結合ドメインペプチドを含み、前記脂質結合ドメインは前記受容体結合ドメインペプチドに共有結合により連結されている、合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

【請求項 4 3】

前記受容体結合ドメインペプチドが A p o E のヒト受容体結合ドメインペプチドである、請求項 4 2 記載の合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

【請求項 4 4】

前記受容体結合ドメインペプチドが配列番号 1 のアミノ酸配列を含む、請求項 4 2 記載の合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

【請求項 4 5】

前記受容体結合ドメインペプチドが配列番号 1 5 のアミノ酸配列を含む、請求項 4 2 記載の合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

【請求項 4 6】

前記アポリポ蛋白質 E がヒト、マウス、ウサギ、サル、ラット、ウシ、ブタ、およびイヌよりなる群から選択される種のものである、請求項 4 2 記載の合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

【請求項 4 7】

前記合成ペプチドが、N 末端および C 末端の各々においてアセチル基およびアミド基を用いて保護されている、請求項 4 2 記載の合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

【請求項 4 8】

請求項 4 2 記載の合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド、および医薬上許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 4 9】

請求項 4 2 記載のポリペプチドを含む、細胞への L D L 結合を増強させるための組成物。

【請求項 5 0】

請求項 4 2 記載の合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドを含む、被験体における血漿 L D L、血漿 V L D L、または双方に影響を与えるための組成物。

【請求項 5 1】

医薬上許容される担体をさらに含む、請求項 5 0 記載の組成物。

【請求項 5 2】

被験体への細胞への L D L の結合が増強される、請求項 5 0 記載の組成物。

【請求項 5 3】

被験体の細胞による L D L の分解が増大する、請求項 5 0 記載の組成物。

【請求項 5 4】

被験体における L D L コレステロールが低下する、請求項 5 0 記載の組成物。

【請求項 5 5】

被験体の細胞への V L D L の結合が増強される、請求項 5 0 記載の組成物。

【請求項 5 6】

被験体の細胞による V L D L の分解が増大する、請求項 5 0 記載の組成物。

【請求項 5 7】

被験体における V L D L コレステロールが低下する、請求項 5 0 記載の組成物。

【請求項 5 8】

被験体におけるコレステロールの全血漿濃度が低下する、請求項 5 0 記載の組成物。

【請求項 5 9】

前記組成物が約 0 . 0 1 m g / k g ~ 約 5 m g / k g の合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドの量で投与されることを特徴とする、請求項 5 0 記載の組成物。

【請求項 60】

被験体が冠動脈疾患、慢性関節リウマチ、および／または全身性狼瘡を有する、請求項 50 記載の組成物。

【請求項 61】

有効量の請求項 42 記載の合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドを含む、「脂質障害」を有する被験体を治療するための組成物。

【請求項 62】

医薬上許容される担体をさらに含む、請求項 61 記載の組成物。

【請求項 63】

被験体の細胞への LDL の結合が増強される、請求項 61 記載の組成物。

【請求項 64】

被験体の細胞による LDL の分解が増大する、請求項 61 記載の組成物。

【請求項 65】

被験体における LDL コレステロールが低下する、請求項 61 記載の組成物。

【請求項 66】

被験体の細胞への VLDL の結合が増強される、請求項 61 記載の組成物。

【請求項 67】

被験体の細胞による VLDL の分解が増大する、請求項 61 記載の組成物。

【請求項 68】

被験体における VLDL コレステロールが低下する、請求項 61 記載の組成物。

【請求項 69】

被験体におけるコレステロールの全血漿濃度が低下する、請求項 61 記載の組成物。

【請求項 70】

前記組成物が約 0.01 mg/kg ~ 約 5 mg/kg の合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドの量で投与されることを特徴とする、請求項 61 記載の組成物。

【請求項 71】

被験体が冠動脈疾患、慢性関節リウマチ、および／または全身性狼瘡を有する、請求項 61 記載の組成物。

【請求項 72】

有効量の請求項 42 記載の合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドを含む、被験体において血清コレステロールを低下させるための組成物。

【請求項 73】

医薬上許容される担体をさらに含む、請求項 72 記載の組成物。

【請求項 74】

被験体の細胞への LDL の結合が増強される、請求項 72 記載の組成物。

【請求項 75】

被験体の細胞による LDL の分解が増大する、請求項 72 記載の組成物。

【請求項 76】

被験体における LDL コレステロールが低下する、請求項 72 記載の組成物。

【請求項 77】

被験体の細胞への VLDL の結合が増強される、請求項 72 記載の組成物。

【請求項 78】

被験体の細胞による VLDL の分解が増大する、請求項 72 記載の組成物。

【請求項 79】

被験体における VLDL コレステロールが低下する、請求項 72 記載の組成物。

【請求項 80】

被験体におけるコレステロールの全血漿濃度が低下する、請求項 72 記載の組成物。

【請求項 81】

前記組成物が約 0.01 mg/kg ~ 約 5 mg/kg の合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドの量で投与されることを特徴とする、請求項 72 記載の組成物。

【請求項 8 2】

被験体が冠動脈疾患、慢性関節リウマチ、および／または全身性狼瘡を有する、請求項 7 2 記載の組成物。

【請求項 8 3】

請求項 1 記載のポリペプチドをコードする、単離された核酸。

【請求項 8 4】

DNA、RNA および／または cDNA を含む、請求項 8 3 記載の核酸。

【請求項 8 5】

請求項 8 3 記載の核酸を含むベクター。

【請求項 8 6】

請求項 8 3 記載の核酸を含む宿主細胞。

【請求項 8 7】

真核生物宿主細胞または原核生物宿主細胞である、請求項 8 6 記載の宿主細胞。

【請求項 8 8】

請求項 4 記載のポリペプチドをコードする、単離された核酸。

【請求項 8 9】

DNA、RNA および／または cDNA を含む、請求項 8 8 記載の核酸。

【請求項 9 0】

請求項 8 8 記載の核酸を含むベクター。

【請求項 9 1】

請求項 8 8 記載の核酸を含む宿主細胞。

【請求項 9 2】

真核生物宿主細胞または原核生物宿主細胞である、請求項 9 1 記載の宿主細胞。

【請求項 9 3】

請求項 4 2 記載のポリペプチドをコードする、単離された核酸。

【請求項 9 4】

DNA、RNA および／または cDNA を含む、請求項 9 3 記載の核酸。

【請求項 9 5】

請求項 9 3 記載の核酸を含むベクター。

【請求項 9 6】

請求項 9 3 記載の核酸を含む宿主細胞。

【請求項 9 7】

真核生物宿主細胞または原核生物宿主細胞である、請求項 9 6 記載の宿主細胞。

【請求項 9 8】

請求項 1 記載のポリペプチドに特異的に結合する、モノクローナル抗体。

【請求項 9 9】

請求項 4 記載のポリペプチドに特異的に結合する、モノクローナル抗体。

【請求項 1 0 0】

請求項 4 2 記載のポリペプチドに特異的に結合する、モノクローナル抗体。

【請求項 1 0 1】

請求項 8 3、8 8、または 9 3 記載の核酸を含む、組換え細胞。

【請求項 1 0 2】

請求項 1、4 または 4 2 記載のポリペプチドを産生する、組換え細胞。

【請求項 1 0 3】

請求項 8 3、8 8、または 9 3 記載の核酸を含む、トランスジェニック非ヒト被験体。

【請求項 1 0 4】

動物または植物である、請求項 1 0 3 記載のトランスジェニック被験体。

【請求項 1 0 5】

請求項 1、4 または 4 2 記載のポリペプチドを発現する、トランスジェニック非ヒト被験体。

【請求項 106】

アポリポ蛋白質 E の受容体結合ドメイン、および脂質会合ペプチドよりなり、前記受容体結合ドメインは前記脂質会合ペプチドに共有結合により連結されており、アポリポ蛋白質 E の受容体結合ドメインはスクランブル化される、合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

【請求項 107】

配列番号 58 のアミノ酸配列を含むアポリポ蛋白質 E の受容体結合ドメイン、および脂質会合ペプチドよりなり、前記受容体結合ドメインは前記脂質会合ペプチドに共有結合により連結されている、合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

【請求項 108】

アポリポ蛋白質 E の受容体結合ドメイン、および脂質会合ペプチドよりなり、前記受容体結合ドメインは前記脂質会合ペプチドに共有結合により連結されており、該脂質会合ペプチドはスクランブル化される、合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

【請求項 109】

配列番号 59 のアミノ酸配列、および受容体結合ドメインペプチドを含み、前記脂質結合ドメインは前記受容体結合ドメインに共有結合により連結されている、アポリポ蛋白質 E の脂質結合ドメイン。

【請求項 110】

アポリポ蛋白質 E の受容体結合ドメイン、および脂質会合ペプチドよりなり、前記受容体結合ドメインは前記脂質会合ペプチドに共有結合により連結されており、アポリポ蛋白質 E の受容体結合ドメインおよび脂質会合ペプチドの双方はスクランブル化される、合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

【請求項 111】

開示される合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドを含む、HDL 機能を増強させるための組成物。

【請求項 112】

開示される合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドを含む、炎症を減少させるための組成物であって、該組成物はパラオキシナーゼを増加させることによって血漿からの脂質ヒドロペルオキシドを除去する、組成物。

【請求項 113】

開示される合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドを含む、血漿パラオキシナーゼ (PON-1) 活性を増大させるための組成物。

【請求項 114】

開示される合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドを含む、アテローム形成を阻害するための組成物。

【請求項 115】

開示される合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドを含む、アテローム形成を阻害するための組成物であって、ここで、該組成物は、血漿コレステロールレベルを減少させ、かつ HDL 機能を増大させる、組成物。

【請求項 116】

開示される合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドを含む、血管壁からアテローム形成性リポ蛋白質を除去するための組成物。

【請求項 117】

開示される合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドを含む、LDL のアテローム形成性を減少させるための組成物。

【請求項 118】

開示される合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドを含む、被験体において血漿 HDL に影響を与えるための組成物。

【請求項 119】

開示される合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドを含む、被験体において血漿 HDL に影

響を与えるための組成物であって、該組成物は、医薬上許容される担体をさらに含む、組成物。

【請求項 1 2 0】

開示される合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドを含む、被験体において血漿 H D L に影響を与えるための、P O N 活性を増大させるための、脂質ヒドロペルオキシドを除去するための、血漿中のアテローム形成性リポ蛋白質レベルを低下させるための、内皮機能を改善するための、および / またはアテローム形成性リポ蛋白質を血管壁から除去するための、組成物。

【請求項 1 2 1】

開示される合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドを含む、被験体において血漿 H D L に影響を与えるための組成物であって、該被験体は炎症性腸状態 (I B D)、全身性紅斑性狼瘡、橋本病、慢性関節リウマチ、移植片対宿主病、シェーグレン症候群、悪性貧血、アジソン病、強皮症、グッドパスチャー症候群、潰瘍性結腸炎、クローン病、自己免疫溶血性貧血、不妊症、重症筋無力症、多発性硬化症、バセドー氏病、血小板減少症紫斑病、アレルギー；喘息、アトピー性疾患、動脈硬化症、心筋炎、心筋障害、糸球体腎炎、再生不良性貧血、および器官移植後の拒絶を有する、組成物。

【請求項 1 2 2】

有効量の開示される合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドを含む、「炎症障害」を有する被験体を治療するための組成物。

【請求項 1 2 3】

有効量の開示される合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドを含む、「炎症障害」を有する被験体を治療するための組成物であって、該組成物は、医薬上許容される担体をさらに含む、組成物。

【請求項 1 2 4】

アポリポ蛋白質 E の受容体結合ドメインおよび脂質会合ペプチドよりなり、前記受容体結合ドメインはドメインがスイッチされた向きに前記脂質会合ペプチドに共有結合により連結されている、合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

【請求項 1 2 5】

アポリポ蛋白質 E の受容体結合ドメインおよび脂質会合ペプチドよりなり、前記受容体結合ドメインは前記脂質会合ペプチドに共有結合により連結されており、アポリポ蛋白質 E の受容体結合ドメインは逆向きである、合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

【請求項 1 2 6】

アポリポ蛋白質 E の受容体結合ドメイン、および脂質会合ペプチドよりなり、前記受容体結合ドメインは前記脂質会合ペプチドに共有結合により連結されており、該脂質会合ペプチドは逆向きである、合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

【請求項 1 2 7】

アポリポ蛋白質 E の受容体結合ドメイン、および脂質会合ペプチドよりなり、前記受容体結合ドメインは前記脂質会合ペプチドに共有結合により連結されており、アポリポ蛋白質 E の受容体結合ドメイン、および脂質会合ペプチドの双方は逆向きである、合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

【請求項 1 2 8】

アポリポ蛋白質 E の受容体結合ドメインよりなる、合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

【請求項 1 2 9】

アポリポ蛋白質 E の受容体結合ドメインよりなり、該受容体結合ドメインは修飾されているか、または改変されている、合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

【請求項 1 3 0】

アポリポ蛋白質 E の受容体結合ドメインよりなり、該受容体結合ドメインは変異され、スクランブル化され、および / または逆向きである、合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

【請求項 1 3 1】

脂質会合ペプチドよりなる、合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

【請求項 1 3 2】

脂質会合ペプチドよりなり、該脂質会合ペプチドは修飾されているか、または改変されている、合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

【請求項 1 3 3】

脂質会合ペプチドよりなり、該脂質会合ペプチドは変異され、スクランブル化され、および / または逆向きである、合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 8】

また、アポリポ蛋白質 E の受容体結合ドメインよりなり、該受容体結合ドメインは突然変異しており、スクランブル化され、および / または逆向きである、合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドも開示する。また、脂質会合ペプチドよりなる合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドも開示する。また、脂質会合ペプチドよりなる合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドも開示され、ここに、該脂質会合ペプチドは修飾されているか、または改変されている。また、脂質会合ペプチドよりなり、該脂質会合ペプチドは変異され、スクランブル化され、および / または逆向きである、合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドも開示する。

本発明の好ましい実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目 1)

配列番号 1 5 のアミノ酸配列を含むアポリポ蛋白質 E の受容体結合ドメイン、および脂質会合ペプチドよりなり、前記受容体結合ドメインは前記脂質会合ペプチドに共有結合により連結されている、合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

(項目 2)

前記脂質会合ペプチドがモデルクラス A 両親媒性らせん状ペプチド 1 8 A である、項目 1 記載の合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

(項目 3)

前記脂質会合ペプチドが配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む、項目 1 記載の合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

(項目 4)

前記脂質会合ペプチドが配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含む、項目 1 記載の合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

(項目 5)

前記アポリポ蛋白質 E がヒト、マウス、ウサギ、サル、ラット、ウシ、ブタおよびイヌよりなる群から選択される種からのものである、項目 1 記載の合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

(項目 6)

前記合成ペプチドが、N 末端および C 末端の各々においてアセチル基およびアミド基を用いて保護されている、項目 1 記載の合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

(項目 7)

項目 1 記載の合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド、および医薬上許容される担体を含む医薬組成物。

(項目 8)

細胞を項目 1 記載のポリペプチドと接触させることを含む、細胞への LDL 結合を増強させる方法。

(項目 9)

項目 1 記載の合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドを被験体に投与する方法であって、そ

れにより、血漿LDL、血漿VLDL、または双方が影響される、方法。

(項目10)

合成アポリポ蛋白質E模倣ペプチドが、合成アポリポ蛋白質E模倣ペプチドおよび医薬上許容される担体を含む組成物として投与される、項目9記載の方法。

(項目11)

被験体の細胞へのLDLの結合が増強される、項目9記載の方法。

(項目12)

被験体の細胞によるLDLの分解が増大する、項目9記載の方法。

(項目13)

被験体におけるLDLコレステロールが降下する、項目9記載の方法。

(項目14)

被験体の細胞へのVLDLの結合が増強される、項目9記載の方法。

(項目15)

被験体の細胞によるVLDLの分解が増大する、項目9記載の方法。

(項目16)

被験体におけるVLDLコレステロールが降下する、項目9記載の方法。

(項目17)

被験体におけるコレステロールの全血漿濃度が降下する、項目9記載の方法。

(項目18)

前記合成アポリポ蛋白質E模倣ペプチドが約0.01mg/kg～約5mg/kgの量で投与される、項目9記載の方法。

(項目19)

被験体が冠動脈疾患、慢性関節リウマチ、および/または全身性狼瘡を有する、項目9記載の方法。

(項目20)

有効量の項目1記載の合成アポリポ蛋白質E模倣ペプチド、またはその組成物を被験体に投与することを含む、「脂質障害」を有する被験体を治療する方法。

(項目21)

該合成アポリポ蛋白質E模倣ペプチドが、合成アポリポ蛋白質E模倣ペプチドおよび医薬上許容される担体を含む組成物として投与される、項目20記載の方法。

(項目22)

被験体の細胞へのLDLの結合が増強される、項目20記載の方法。

(項目23)

被験体の細胞によるLDLの分解が増大する、項目20記載の方法。

(項目24)

被験体におけるLDLコレステロールが降下する、項目20記載の方法。

(項目25)

被験体の細胞へのVLDLの結合が増強される、項目20記載の方法。

(項目26)

被験体への細胞によるVLDLの分解が増大する、項目20記載の方法。

(項目27)

被験体におけるVLDLのコレステロールが降下する、項目20記載の方法。

(項目28)

被験体におけるコレステロールの全血漿濃度が降下する、項目20記載の方法。

(項目29)

前記合成アポリポ蛋白質E模倣ペプチドが約0.01mg/kg～約5mg/kgの量で投与される、項目20記載の方法。

(項目30)

被験体が冠動脈疾患、慢性関節リウマチ、および/または全身性狼瘡を有する、項目20記載の方法。

(項目 3 1)

有効量の項目 1 記載の合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド、またはその組成物を被験体に投与することを含む、被験体において血清コレステロールを低下させる方法。

(項目 3 2)

合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドが、合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドおよび医薬上許容される担体を含む組成物として投与される、項目 3 1 記載の方法。

(項目 3 3)

被験体の細胞への LDL の結合が増強される、項目 3 1 記載の方法。

(項目 3 4)

被験体の細胞による LDL の分解が増大する、項目 3 1 記載の方法。

(項目 3 5)

被験体における LDL コレステロールが降下する、項目 3 1 記載の方法。

(項目 3 6)

被験体の細胞への VLDL の結合が増強される、項目 3 1 記載の方法。

(項目 3 7)

被験体の細胞による VLDL の分解が増大する、項目 3 1 記載の方法。

(項目 3 8)

被験体における VLDL コレステロールが降下する、項目 3 1 記載の方法。

(項目 3 9)

被験体におけるコレステロールの全血漿濃度が降下する、項目 3 1 記載の方法。

(項目 4 0)

前記合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドが約 0 . 0 1 m g / k g ~ 約 5 m g / k g の量で投与される、項目 3 1 記載の方法。

(項目 4 1)

被験体が冠動脈疾患、慢性関節リウマチ、および / または全身性狼瘡を有する、項目 3 1 記載の方法。

(項目 4 2)

配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含むアポリポ蛋白質 E の脂質結合ドメイン、および受容体結合ドメインペプチドを含み、前記脂質結合ドメインは前記受容体結合ドメインペプチドに共有結合により連結されている、合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

(項目 4 3)

前記受容体結合ドメインペプチドが Apo E のヒト受容体結合ドメインペプチドである、項目 4 2 記載の合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

(項目 4 4)

前記受容体結合ドメインペプチドが配列番号 1 のアミノ酸配列を含む、項目 4 2 記載の合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

(項目 4 5)

前記受容体結合ドメインペプチドが配列番号 1 5 のアミノ酸配列を含む、項目 4 2 記載の合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

(項目 4 6)

前記アポリポ蛋白質 E がヒト、マウス、ウサギ、サル、ラット、ウシ、ブタ、およびイヌよりなる群から選択される種のものである、項目 4 2 記載の合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

(項目 4 7)

前記合成ペプチドが、N 末端および C 末端の各々においてアセチル基およびアミド基を用いて保護されている、項目 4 2 記載の合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

(項目 4 8)

項目 4 2 記載の合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド、および医薬上許容される担体を含む医薬組成物。

(項目 4 9)

細胞を項目４２記載のポリペプチドと接触させることを含む、細胞へのＬＤＬ結合を増強させる方法。

(項目５０)

項目４２記載の合成アポリポ蛋白質Ｅ模倣ペプチドを被験体に投与することを含む方法であって、それにより、血漿ＬＤＬ、血漿ＶＬＤＬ、または双方が影響される、方法。

(項目５１)

合成アポリポ蛋白質Ｅ模倣ペプチドが、合成アポリポ蛋白質Ｅ模倣ペプチドおよび医薬上許容される担体を含む組成物として投与される、項目５０記載の方法。

(項目５２)

被験体への細胞へのＬＤＬの結合が増強される、項目５０記載の方法。

(項目５３)

被験体の細胞によるＬＤＬの分解が増大する、項目５０記載の方法。

(項目５４)

被験体におけるＬＤＬコレステロールが降下する、項目５０記載の方法。

(項目５５)

被験体の細胞へのＶＬＤＬの結合が増強される、項目５０記載の方法。

(項目５６)

被験体の細胞によるＶＬＤＬの分解が増大する、項目５０記載の方法。

(項目５７)

被験体におけるＶＬＤＬコレステロールが降下する、項目５０記載の方法。

(項目５８)

被験体におけるコレステロールの全血漿濃度が降下する、項目５０記載の方法。

(項目５９)

前記合成アポリポ蛋白質Ｅ模倣ペプチドが約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇの量で投与される、項目５０記載の方法。

(項目６０)

被験体が冠動脈疾患、慢性関節リウマチ、および／または全身性狼瘡を有する、項目５０記載の方法。

(項目６１)

有効量の項目４２記載の合成アポリポ蛋白質Ｅ模倣ペプチド、またはその組成物を被験体に投与することを含む、「脂質障害」を有する被験体を治療する方法。

(項目６２)

合成アポリポ蛋白質Ｅ模倣ペプチドが、合成アポリポ蛋白質Ｅ模倣ペプチドおよび医薬上許容される担体を含む組成物として投与される、項目６１記載の方法。

(項目６３)

被験体の細胞へのＬＤＬの結合が増強される、項目６１記載の方法。

(項目６４)

被験体の細胞によるＬＤＬの分解が増大する、項目６１記載の方法。

(項目６５)

被験体におけるＬＤＬコレステロールが降下する、項目６１記載の方法。

(項目６６)

被験体の細胞へのＶＬＤＬの結合が増強される、項目６１記載の方法。

(項目６７)

被験体の細胞によるＶＬＤＬの分解が増大する、項目６１記載の方法。

(項目６８)

被験体におけるＶＬＤＬコレステロールが降下する、項目６１記載の方法。

(項目６９)

被験体におけるコレステロールの全血漿濃度が降下する、項目６１記載の方法。

(項目７０)

前記合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドが約 0.01 mg/kg ~ 約 5 mg/kg の量で投与される、項目 6 1 記載の方法。

(項目 7 1)

被験体が冠動脈疾患、慢性関節リウマチ、および / または全身性狼瘡を有する、項目 6 1 記載の方法。

(項目 7 2)

有効量の項目 4 2 記載の合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドまたはその組成物を被験体に投与することを含む、被験体において血清コレステロールを低下させる方法。

(項目 7 3)

合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドが、合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドおよび医薬上許容される担体を含む組成物として投与される、項目 7 2 記載の方法。

(項目 7 4)

被験体の細胞への LDL の結合が増強される、項目 7 2 記載の方法。

(項目 7 5)

被験体の細胞による LDL の分解が増大する、項目 7 2 記載の方法。

(項目 7 6)

被験体における LDL コレステロールが降下する、項目 7 2 記載の方法。

(項目 7 7)

被験体の細胞への VLDL の結合が増強される、項目 7 2 記載の方法。

(項目 7 8)

被験体の細胞による VLDL の分解が増大する、項目 7 2 記載の方法。

(項目 7 9)

被験体における VLDL コレステロールが降下する、項目 7 2 記載の方法。

(項目 8 0)

被験体におけるコレステロールの全血漿濃度が降下する、項目 7 2 記載の方法。

(項目 8 1)

前記合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドが約 0.01 mg/kg ~ 約 5 mg/kg の量で投与される、項目 7 2 記載の方法。

(項目 8 2)

被験体が冠動脈疾患、慢性関節リウマチ、および / または全身性狼瘡を有する、項目 7 2 記載の方法。

(項目 8 3)

項目 1 記載のポリペプチドをコードする、単離された核酸。

(項目 8 4)

DNA、RNA および / または cDNA を含む、項目 8 3 記載の核酸。

(項目 8 5)

項目 8 3 記載の核酸を含むベクター。

(項目 8 6)

項目 8 3 記載の核酸を含む宿主細胞。

(項目 8 7)

真核生物宿主細胞または原核生物宿主細胞である、項目 8 6 記載の宿主細胞。

(項目 8 8)

項目 4 記載のポリペプチドをコードする、単離された核酸。

(項目 8 9)

DNA、RNA および / または cDNA を含む、項目 8 8 記載の核酸。

(項目 9 0)

項目 8 8 記載の核酸を含むベクター。

(項目 9 1)

項目 8 8 記載の核酸を含む宿主細胞。

(項目 9 2)

真核生物宿主細胞または原核生物宿主細胞である、項目 9 1 記載の宿主細胞。

(項目 9 3)

項目 4 2 記載のポリペプチドをコードする、単離された核酸。

(項目 9 4)

DNA、RNA および / または cDNA を含む、項目 9 3 記載の核酸。

(項目 9 5)

項目 9 3 記載の核酸を含むベクター。

(項目 9 6)

項目 9 3 記載の核酸を含む宿主細胞。

(項目 9 7)

真核生物宿主細胞または原核生物宿主細胞である、項目 9 6 記載の宿主細胞。

(項目 9 8)

項目 1 記載のポリペプチドに特異的に結合する、モノクローナル抗体。

(項目 9 9)

項目 4 記載のポリペプチドに特異的に結合する、モノクローナル抗体。

(項目 1 0 0)

項目 4 2 記載のポリペプチドに特異的に結合する、モノクローナル抗体。

(項目 1 0 1)

項目 8 3、8 8、または 9 3 記載の核酸を含む、組換え細胞。

(項目 1 0 2)

項目 1、4 または 4 2 記載のポリペプチドを産生する、組換え細胞。

(項目 1 0 3)

項目 8 3、8 8、または 9 3 記載の核酸を含む、トランスジェニック非ヒト被験体。

(項目 1 0 4)

動物または植物である、項目 1 0 3 記載のトランスジェニック被験体。

(項目 1 0 5)

項目 1、4 または 4 2 記載のポリペプチドを発現する、トランスジェニック非ヒト被験体。

(項目 1 0 6)

アポリボ蛋白質 E の受容体結合ドメイン、および脂質会合ペプチドよりなり、前記受容体結合ドメインは前記脂質会合ペプチドに共有結合により連結されており、アポリボ蛋白質 E の受容体結合ドメインはスクランブル化される、合成アポリボ蛋白質 E 模倣ペプチド。

(項目 1 0 7)

配列番号 5 8 のアミノ酸配列を含むアポリボ蛋白質 E の受容体結合ドメイン、および脂質会合ペプチドよりなり、前記受容体結合ドメインは前記脂質会合ペプチドに共有結合により連結されている、合成アポリボ蛋白質 E 模倣ペプチド。

(項目 1 0 8)

アポリボ蛋白質 E の受容体結合ドメイン、および脂質会合ペプチドよりなり、前記受容体結合ドメインは前記脂質会合ペプチドに共有結合により連結されており、該脂質会合ペプチドはスクランブル化される、合成アポリボ蛋白質 E 模倣ペプチド。

(項目 1 0 9)

配列番号 5 9 のアミノ酸配列、および受容体結合ドメインペプチドを含み、前記脂質結合ドメインは前記受容体結合ドメインに共有結合により連結されている、アポリボ蛋白質 E の脂質結合ドメイン。

(項目 1 1 0)

アポリボ蛋白質 E の受容体結合ドメイン、および脂質会合ペプチドよりなり、前記受容体結合ドメインは前記脂質会合ペプチドに共有結合により連結されており、アポリボ蛋白質 E の受容体結合ドメインおよび脂質会合ペプチドの双方はスクランブル化される、合成アポリボ蛋白質 E 模倣ペプチド。

(項目 1 1 1)

細胞を開示される合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドと接触させることを含む、HDL 機能を増強させる方法。

(項目 1 1 2)

細胞を開示される合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドと接触させることを含み、該ペプチドはパラオキシナーゼを増加させることによって血漿からの脂質ヒドロペルオキシドを除去する、炎症を減少させる方法。

(項目 1 1 3)

細胞を開示される合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドと接触させることを含む、血漿パラオキシナーゼ (PON-1) 活性を増大させる、方法。

(項目 1 1 4)

細胞を開示される合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドと接触させることを含む、アテローム形成を阻害する方法。

(項目 1 1 5)

細胞を開示される合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドと接触させることを含み、血漿コレステロールレベルは減少し、かつHDL機能は増大する、アテローム形成を阻害する方法。

(項目 1 1 6)

細胞を開示される合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドと接触させることを含む、血管壁からアテローム形成性リポ蛋白質を除去する方法。

(項目 1 1 7)

細胞を開示される合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドと接触させることを含む、LDL のアテローム形成性を減少させる方法。

(項目 1 1 8)

開示される合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドを被験体に投与し、それにより、血漿HDLは影響されることを含む、方法。

(項目 1 1 9)

開示される合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドを被験体に投与し、それにより、血漿HDLは影響されることを含み、該合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドは、合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドおよび医薬上許容される担体を含む組成物として投与される、方法。

(項目 1 2 0)

開示される合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドを被験体に投与し、それにより、血漿HDLは影響されることを含み、PON活性は増大し、脂質ヒドロペルオキシドは除去され、アテローム形成性リポ蛋白質レベルは血漿中において低下し、内皮機能は改善され、および / またはアテローム形成性リポ蛋白質は血管壁から除去される、方法。

(項目 1 2 1)

開示される合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドを被験体に投与し、それにより、血漿HDLは影響されることを含み、該被験体は炎症性腸状態 (IBD)、全身性紅斑性狼瘡、橋本病、慢性関節リウマチ、移植片対宿主病、シェーグレン症候群、悪性貧血、アジソン病、強皮症、グッドパスチャー症候群、潰瘍性結腸炎、クローン病、自己免疫溶血性貧血、不妊症、重症筋無力症、多発性硬化症、バセドー氏病、血小板減少症紫斑病、アレルギー；喘息、アトピー性疾患、動脈硬化症、心筋炎、心筋障害、糸球体腎炎、再生不良性貧血、および器官移植後の拒絶を有する、方法。

(項目 1 2 2)

有効量の開示される合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド、またはその組成物を被験体に投与することを含み、「炎症障害」を有する被験体を治療する方法。

(項目 1 2 3)

有効量の開示される合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド、またはその組成物を被験体に投与することを含み、該合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドは、合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドおよび医薬上許容される担体を含む組成物として投与される、「炎症障害」を

有する被験体を治療する方法。

(項目 1 2 4)

アポリポ蛋白質 E の受容体結合ドメインおよび脂質会合ペプチドよりなり、前記受容体結合ドメインはドメインがスイッチされた向きに前記脂質会合ペプチドに共有結合により連結されている、合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

(項目 1 2 5)

アポリポ蛋白質 E の受容体結合ドメインおよび脂質会合ペプチドよりなり、前記受容体結合ドメインは前記脂質会合ペプチドに共有結合により連結されており、アポリポ蛋白質 E の受容体結合ドメインは逆向きである、合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

(項目 1 2 6)

アポリポ蛋白質 E の受容体結合ドメイン、および脂質会合ペプチドよりなり、前記受容体結合ドメインは前記脂質会合ペプチドに共有結合により連結されており、該脂質会合ペプチドは逆向きである、合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

(項目 1 2 7)

アポリポ蛋白質 E の受容体結合ドメイン、および脂質会合ペプチドよりなり、前記受容体結合ドメインは前記脂質会合ペプチドに共有結合により連結されており、アポリポ蛋白質 E の受容体結合ドメイン、および脂質会合ペプチドの双方は逆向きである、合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

(項目 1 2 8)

アポリポ蛋白質 E の受容体結合ドメインよりなる、合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

(項目 1 2 9)

アポリポ蛋白質 E の受容体結合ドメインよりなり、該受容体結合ドメインは修飾されているか、または改変されている、合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

(項目 1 3 0)

アポリポ蛋白質 E の受容体結合ドメインよりなり、該受容体結合ドメインは変異され、スクランブル化され、および / または逆向きである、合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

(項目 1 3 1)

脂質会合ペプチドよりなる、合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

(項目 1 3 2)

脂質会合ペプチドよりなり、該脂質会合ペプチドは修飾されているか、または改変されている、合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。

(項目 1 3 3)

脂質会合ペプチドよりなり、該脂質会合ペプチドは変異され、スクランブル化され、および / または逆向きである、合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチド。