

【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 18 A 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 コレステロールが降下する、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 コレステロールが降下する、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降下する、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コレステロールが降下する、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降下する、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降下する、請求項20記載の組成物。

【請求項29】

前記組成物が約0.01mg/kg～約5mg/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コレステロールが降下する、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コレステロールが降下する、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降下する、請求項31記載の組成物。

【請求項40】

前記組成物が約0.01mg/kg～約5mg/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17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apoE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15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LDL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LDL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LDL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LDLコレステロールが降下する、請求項5 0記載の組成物。

【請求項5 5】

被験体の細胞へのVLDL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VLDL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VLDLコレステロールが降下する、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降下する、請求項5 0記載の組成物。

【請求項5 9】

前記組成物が約0.01mg/kg～約5mg/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5 0記載の組成物。

**【請求項 6 0】**

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 5 0 記載の組成物。

**【請求項 6 1】**

有効量の請求項 4 2 記載の合成アポリポ蛋白質 E 模倣ペプチドを含む、「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 6 2】**

医薬上許容される担体をさらに含む、請求項 6 1 記載の組成物。

**【請求項 6 3】**

被験体の細胞への LDL の結合が増強される、請求項 6 1 記載の組成物。

**【請求項 6 4】**

被験体の細胞による LDL の分解が増大する、請求項 6 1 記載の組成物。

**【請求項 6 5】**

被験体における LDL コレステロールが降下する、請求項 6 1 記載の組成物。

**【請求項 6 6】**

被験体の細胞への VLDL の結合が増強される、請求項 6 1 記載の組成物。

**【請求項 6 7】**

被験体の細胞による VLDL の分解が増大する、請求項 6 1 記載の組成物。

**【請求項 6 8】**

被験体における VLDL コレステロールが降下する、請求項 6 1 記載の組成物。

**【請求項 6 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、請求項 6 1 記載の組成物。

**【請求項 7 0】**

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 6 1 記載の組成物。

**【請求項 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、請求項 6 1 記載の組成物。

**【請求項 7 2】**

有効量の請求項 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 7 3】**

医薬上許容される担体をさらに含む、請求項 7 2 記載の組成物。

**【請求項 7 4】**

被験体の細胞への LDL の結合が増強される、請求項 7 2 記載の組成物。

**【請求項 7 5】**

被験体の細胞による LDL の分解が増大する、請求項 7 2 記載の組成物。

**【請求項 7 6】**

被験体における LDL コレステロールが降下する、請求項 7 2 記載の組成物。

**【請求項 7 7】**

被験体の細胞への VLDL の結合が増強される、請求項 7 2 記載の組成物。

**【請求項 7 8】**

被験体の細胞による VLDL の分解が増大する、請求項 7 2 記載の組成物。

**【請求項 7 9】**

被験体における VLDL コレステロールが降下する、請求項 7 2 記載の組成物。

**【請求項 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、請求項 7 2 記載の組成物。

**【請求項 8 1】**

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 7 2 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】**

D N A、R N A および／または c D N A 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】**

D N A、R N A および／または c D N A 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】**

D N A、R N A および／または c D N A 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ソ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、血漿パラオキソナーゼ (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－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 0.01 mg / kg ~ 約 5 mg / 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 0.01 mg / kg ~ 約 5 mg / 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31)

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32)

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31記載の方法。

(項目33)

被験体の細胞へのLDLの結合が増強される、項目31記載の方法。

(項目34)

被験体の細胞によるLDLの分解が増大する、項目31記載の方法。

(項目35)

被験体におけるLDLコレステロールが降下する、項目31記載の方法。

(項目36)

被験体の細胞へのVLDLの結合が増強される、項目31記載の方法。

(項目37)

被験体の細胞によるVLDLの分解が増大する、項目31記載の方法。

(項目38)

被験体におけるVLDLコレステロールが降下する、項目31記載の方法。

(項目39)

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31記載の方法。

(項目40)

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31記載の方法。

(項目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、項目31記載の方法。

(項目42)

配列番号17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43)

前記受容体結合ドメインペプチドがapoEのヒト受容体結合ドメインペプチドである、項目42記載の合成アポリポ蛋白質E模倣ペプチド。

(項目44)

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42記載の合成アポリポ蛋白質E模倣ペプチド。

(項目45)

前記受容体結合ドメインペプチドが配列番号15のアミノ酸配列を含む、項目42記載の合成アポリポ蛋白質E模倣ペプチド。

(項目46)

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42記載の合成アポリポ蛋白質E模倣ペプチド。

(項目47)

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42記載の合成アポリポ蛋白質E模倣ペプチド。

(項目48)

項目42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49)

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0.01mg/kg～約5mg/kgの量で投与される、項目61記載の方法。

(項目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、項目61記載の方法。

(項目72)

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、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73)

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72記載の方法。

(項目74)

被験体の細胞へのLDLの結合が増強される、項目72記載の方法。

(項目75)

被験体の細胞によるLDLの分解が増大する、項目72記載の方法。

(項目76)

被験体におけるLDLコレステロールが降下する、項目72記載の方法。

(項目77)

被験体の細胞へのVLDLの結合が増強される、項目72記載の方法。

(項目78)

被験体の細胞によるVLDLの分解が増大する、項目72記載の方法。

(項目79)

被験体におけるVLDLコレステロールが降下する、項目72記載の方法。

(項目80)

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72記載の方法。

(項目81)

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72記載の方法。

(項目82)

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72記載の方法。

(項目83)

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84)

DNA、RNAおよび/またはcDNAを含む、項目83記載の核酸。

(項目85)

項目83記載の核酸を含むベクター。

(項目86)

項目83記載の核酸を含む宿主細胞。

(項目87)

真核生物宿主細胞または原核生物宿主細胞である、項目86記載の宿主細胞。

(項目88)

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89)

DNA、RNAおよび/またはcDNAを含む、項目88記載の核酸。

(項目90)

項目88記載の核酸を含むベクター。

(項目91)

項目88記載の核酸を含む宿主細胞。

(項目92)

真核生物宿主細胞または原核生物宿主細胞である、項目91記載の宿主細胞。

(項目93)

項目42記載のポリペプチドをコードする、単離された核酸。

(項目94)

DNA、RNAおよび/またはcDNAを含む、項目93記載の核酸。

(項目95)

項目93記載の核酸を含むベクター。

(項目96)

項目93記載の核酸を含む宿主細胞。

(項目97)

真核生物宿主細胞または原核生物宿主細胞である、項目96記載の宿主細胞。

(項目98)

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99)

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100)

項目42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101)

項目83、88、または93記載の核酸を含む、組換え細胞。

(項目102)

項目1、4または42記載のポリペプチドを産生する、組換え細胞。

(項目103)

項目83、88、または93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104)

動物または植物である、項目103記載のトランスジェニック被験体。

(項目105)

項目1、4または42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。

(項目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。

(項目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。

(項目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。

(項目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。

(項目 111)

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 112)

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サ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 113)

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、血漿パラオキソナーゼ (PON-1) 活性を増大させる、方法。

(項目 114)

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 115)

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 116)

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 117)

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 118)

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 119)

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 120)

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 121)

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 122)

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む、「炎症障害」を有する被験体を治療する方法。

(項目 123)

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124)

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125)

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126)

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127)

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128)

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129)

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130)

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131)

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132)

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133)

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。