

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-506775

(P2025-506775A)

(43)公表日 令和7年3月13日(2025.3.13)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード(参考)	
C 0 7 K	14/47 (2006.01)	C 0 7 K	14/47	Z N A	4 C 0 8 4
C 0 7 K	19/00 (2006.01)	C 0 7 K	19/00		4 H 0 4 5
A 6 1 K	38/16 (2006.01)	A 6 1 K	38/16		
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10		
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00		
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全71頁) 最終頁に続く					
(21)出願番号	特願2024-549631(P2024-549631)	(71)出願人	523060507		
(86)(22)出願日	令和5年2月23日(2023.2.23)		リゾサー ファーマ エー/エス		
(85)翻訳文提出日	令和6年8月22日(2024.8.22)		デンマーク国, 2 8 4 0 ホルテ, ドロ		
(86)国際出願番号	PCT/EP2023/054519		ニングゴード アレ 1 3 6, ネセスロッ		
(87)国際公開番号	WO2023/161323		テ内		
(87)国際公開日	令和5年8月31日(2023.8.31)	(74)代理人	100114775		
(31)優先権主張番号	22158253.9		弁理士 高岡 亮一		
(32)優先日	令和4年2月23日(2022.2.23)	(74)代理人	100121511		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		弁理士 小田 直		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV)	(74)代理人	100202751		
	最終頁に続く		弁理士 岩堀 明代		
		(74)代理人	100208580		
			弁理士 三好 玲奈		
		(74)代理人	100227329		
			弁理士 延原 愛		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 アネキシン A 1 由来のポリペプチド類似体

(57)【要約】

本開示は、アネキシン A 1 に由来するポリペプチド及びポリペプチド類似体、ならびに炎症状態及び虚血状態を治療するための上記ポリペプチドまたはポリペプチド類似体を含む組成物に関する。

【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

少なくとも配列 AMVSEFLKQAWFIENE EQEYVQTVKS (配列番号 2) を含むポリペプチドまたはポリペプチド類似体、またはその機能的バリエーションであって、

前記ポリペプチドは、

AMVSEFLKQAWFIENE EQEYVQTVKS (配列番号 2)

AMVSEFLKQAWFIENE EQEYVQTVKSS (配列番号 3)

AMVSEFLKQAWFIENE EQEYVQTVKSSK (配列番号 4)

AMVSEFLKQAWFIENE EQEYVQTVKSSKG (配列番号 5)

AMVSEFLKQAWFIENE EQEYVQTVKSSKGG (配列番号 6)

AMVSEFLKQAWFIENE EQEYVQTVKSSKGGP (配列番号 7)

AMVSEFLKQAWFIENE EQEYVQTVKSSKGGPG (配列番号 8)

AMVSEFLKQAWFIENE EQEYVQTVKSSKGGPGS (配列番号 9)

AMVSEFLKQAWFIENE EQEYVQTVKSSKGGPGSA (配列番号 10)

AMVSEFLKQAWFIENE EQEYVQTVKSSKGGPGSAV (配列番号 11)

AMVSEFLKQAWFIENE EQEYVQTVKSSKGGPGSAVS (配列番号 12)

AMVSEFLKQAWFIENE EQEYVQTVKSSKGGPGSAVSP (配列番号 13)

AMVSEFLKQAWFIENE EQEYVQTVKSSKGGPGSAVSPY (配列番号 14)

AMVSEFLKQAWFIENE EQEYVQTVKSSKGGPGSAVSPYP (配列番号 15)

AMVSEFLKQAWFIENE EQEYVQTVKSSKGGPGSAVSPYPT (配列番号 16)

AMVSEFLKQAWFIENE EQEYVQTVKSSKGGPGSAVSPYPTF (配列番号 17)

AMVSEFLKQAWFIENE EQEYVQTVKSSKGGPGSAVSPYPTFN (配列番号 18)

AMVSEFLKQAWFIENE EQEYVQTVKSSKGGPGSAVSPYPTFNP (配列番号 19)

AMVSEFLKQAWFIENE EQEYVQTVKSSKGGPGSAVSPYPTFNPS (配列番号 20)

AMVSEFLKQAWFIENE EQEYVQTVKSSKGGPGSAVSPYPTFNPSD (配列番号 21)

AMVSEFLKQAWFIENE EQEYVQTVKSSKGGPGSAVSPYPTFNPSDVAALH (配列番号 22)

AMVSEFLKQAWFIENE EQEYVQTVKSSKGGPGSAVSPYPTFNPSDVAALHK (配列番号 23)

AMVSEFLKQAWFIENE EQEYVQTVKSSKGGPGSAVSPYPTFNPSDVAALHKA (配列番号 24) からなる群から選択されるポリペプチド、またはその機能的バリエーションからなる、前記ポリペプチドまたはポリペプチド類似体。

## 【請求項 2】

前記機能的バリエーションが、配列番号 2 ~ 配列番号 24 のいずれか 1 つに対して少なくとも 75% の配列同一性を、配列番号 2 ~ 配列番号 24 のいずれか 1 つに対して、例えば、少なくとも 80% の配列同一性、例えば、少なくとも 85% の配列同一性、例えば、少なくとも 90% の配列同一性、例えば、少なくとも 95% の配列同一性を有する、請求項 1

10

20

30

40

50

に記載のポリペプチドまたはポリペプチド類似体。

【請求項 3】

前記機能的バリエーションが、1つ以上のアミノ酸置換、例えば1つのアミノ酸置換、2つのアミノ酸置換、3つのアミノ酸置換、4つのアミノ酸置換、または5つのアミノ酸置換を有する、配列番号2～配列番号24のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドである、先行請求項のいずれか1項に記載のポリペプチドまたはポリペプチド類似体。

【請求項 4】

前記機能的バリエーションが、1つのアミノ酸置換を有する、配列番号2～配列番号24のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドである、先行請求項のいずれか1項に記載のポリペプチドまたはポリペプチド類似体。

10

【請求項 5】

前記機能的バリエーションが、2つのアミノ酸置換を有する、配列番号2～配列番号24のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドである、先行請求項のいずれか1項に記載のポリペプチドまたはポリペプチド類似体。

【請求項 6】

前記機能的バリエーションが、3つのアミノ酸置換を有する、配列番号2～配列番号24のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドである、先行請求項のいずれか1項に記載のポリペプチドまたはポリペプチド類似体。

【請求項 7】

前記機能的バリエーションが、4つのアミノ酸置換を有する、配列番号2～配列番号24のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドである、先行請求項のいずれか1項に記載のポリペプチドまたはポリペプチド類似体。

20

【請求項 8】

前記1つ以上のアミノ酸置換が、保存的アミノ酸置換である、先行請求項のいずれか1項に記載のポリペプチドまたはポリペプチド類似体。

【請求項 9】

配列番号2～配列番号24のいずれか1つの10位のアラニン残基が、任意の他の標準または非標準アミノ酸で置換される、例えば、ロイシン、アスパラギン酸、メチオニン、グルタミン酸、イソロイシン及びアルギニンからなる群から独立して選択されるアミノ酸残基で置換される、先行請求項のいずれか1項に記載のポリペプチドまたはポリペプチド類似体。

30

【請求項 10】

配列番号2～配列番号24のいずれか1つの21位のバリン残基が、任意の他の標準または非標準アミノ酸で置換される、例えば、ロイシン、アスパラギン酸、メチオニン、グルタミン酸、イソロイシン及びリジンからなる群から独立して選択されるアミノ酸残基で置換される、先行請求項のいずれか1項に記載のポリペプチドまたはポリペプチド類似体。

【請求項 11】

配列番号2～配列番号24のいずれか1つの24位のバリン残基が、任意の他の標準または非標準アミノ酸で置換される、例えば、ロイシン、アスパラギン酸、メチオニン、グルタミン酸、イソロイシン、アルギニン及びリジンからなる群から独立して選択されるアミノ酸残基で置換される、先行請求項のいずれか1項に記載のポリペプチドまたはポリペプチド類似体。

40

【請求項 12】

配列番号2～配列番号24のいずれか1つの24位の前記バリン残基が、ロイシン、アスパラギン酸及びメチオニンからなる群から独立して選択されるアミノ酸残基で置換される、先行請求項のいずれか1項に記載のポリペプチドまたはポリペプチド類似体。

【請求項 13】

配列番号2～配列番号24のいずれか1つの24位の前記バリン残基が、ロイシンで置

50

換される、先行請求項のいずれか 1 項に記載のポリペプチドまたはポリペプチド類似体。

【請求項 1 4】

配列番号 2 ~ 配列番号 2 4 のいずれか 1 つの 3 5 位のバリン残基が、任意の他の標準または非標準アミノ酸で置換される、例えば、グリシン、アラニン、セリン、トレオニン、システイン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、プロリン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン、ヒスチジン、リジン、及びアルギニンからなる群から独立して選択されるアミノ酸残基で置換される、例えば、ジンで置換される、先行請求項のいずれか 1 項に記載のポリペプチドまたはポリペプチド類似体。

【請求項 1 5】

配列番号 2 3 ~ 配列番号 2 4 のいずれか 1 つの 5 0 位のロイシン残基が、任意の他の標準または非標準アミノ酸で置換される、例えば、グリシン、アラニン、セリン、トレオニン、システイン、バリン、イソロイシン、メチオニン、プロリン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン、ヒスチジン、リジン、及びアルギニンからなる群から独立して選択されるアミノ酸残基で置換される、先行請求項のいずれか 1 項に記載のポリペプチドまたはポリペプチド類似体。

【請求項 1 6】

以下からなる群から選択される、先行請求項のいずれか 1 項に記載のポリペプチドまたはポリペプチド類似体：

AMVSEFLKQX<sub>1</sub>WFIENEEQEYX<sub>2</sub>QTX<sub>3</sub>KS (配列番号 2 5)、

AMVSEFLKQX<sub>1</sub>WFIENEEQEYX<sub>2</sub>QTX<sub>3</sub>KSS (配列番号 2 6)、

AMVSEFLKQX<sub>1</sub>WFIENEEQEYX<sub>2</sub>QTX<sub>3</sub>KSSK (配列番号 2 7)、

AMVSEFLKQX<sub>1</sub>WFIENEEQEYX<sub>2</sub>QTX<sub>3</sub>KSSKG (配列番号 2 8)

、  
AMVSEFLKQX<sub>1</sub>WFIENEEQEYX<sub>2</sub>QTX<sub>3</sub>KSSKGG (配列番号 2 9)

)、  
AMVSEFLKQX<sub>1</sub>WFIENEEQEYX<sub>2</sub>QTX<sub>3</sub>KSSKGGP (配列番号 3 0)、

AMVSEFLKQX<sub>1</sub>WFIENEEQEYX<sub>2</sub>QTX<sub>3</sub>KSSKGGPG (配列番号 3 1)、

AMVSEFLKQX<sub>1</sub>WFIENEEQEYX<sub>2</sub>QTX<sub>3</sub>KSSKGGPGS (配列番号 3 2)、

AMVSEFLKQX<sub>1</sub>WFIENEEQEYX<sub>2</sub>QTX<sub>3</sub>KSSKGGPGSA (配列番号 3 3)、

AMVSEFLKQX<sub>1</sub>WFIENEEQEYX<sub>2</sub>QTX<sub>3</sub>KSSKGGPGSAX<sub>4</sub> (配列番号 3 4)、

AMVSEFLKQX<sub>1</sub>WFIENEEQEYX<sub>2</sub>QTX<sub>3</sub>KSSKGGPGSAX<sub>4</sub>S (配列番号 3 5)、

AMVSEFLKQX<sub>1</sub>WFIENEEQEYX<sub>2</sub>QTX<sub>3</sub>KSSKGGPGSAX<sub>4</sub>SP (配列番号 3 6)、

AMVSEFLKQX<sub>1</sub>WFIENEEQEYX<sub>2</sub>QTX<sub>3</sub>KSSKGGPGSAX<sub>4</sub>SPY (配列番号 3 7)、

AMVSEFLKQX<sub>1</sub>WFIENEEQEYX<sub>2</sub>QTX<sub>3</sub>KSSKGGPGSAX<sub>4</sub>SPYP (配列番号 3 8)、

AMVSEFLKQX<sub>1</sub>WFIENEEQEYX<sub>2</sub>QTX<sub>3</sub>KSSKGGPGSAX<sub>4</sub>SPYPT (配列番号 3 9)、

AMVSEFLKQX<sub>1</sub>WFIENEEQEYX<sub>2</sub>QTX<sub>3</sub>KSSKGGPGSAX<sub>4</sub>SPYPTF (配列番号 4 0)、

AMVSEFLKQX<sub>1</sub>WFIENEEQEYX<sub>2</sub>QTX<sub>3</sub>KSSKGGPGSAX<sub>4</sub>S

10

20

30

40

50

P Y P T F N ( 配列番号 4 1 ) 、  
 A M V S E F L K Q X <sub>1</sub> W F I E N E E Q E Y X <sub>2</sub> Q T X <sub>3</sub> K S S K G G P G S A X <sub>4</sub> S  
 P Y P T F N P ( 配列番号 4 2 ) 、  
 A M V S E F L K Q X <sub>1</sub> W F I E N E E Q E Y X <sub>2</sub> Q T X <sub>3</sub> K S S K G G P G S A X <sub>4</sub> S  
 P Y P T F N P S ( 配列番号 4 3 ) 、  
 A M V S E F L K Q X <sub>1</sub> W F I E N E E Q E Y X <sub>2</sub> Q T X <sub>3</sub> K S S K G G P G S A X <sub>4</sub> S  
 P Y P T F N P S S D ( 配列番号 4 4 ) 、  
 A M V S E F L K Q X <sub>1</sub> W F I E N E E Q E Y X <sub>2</sub> Q T X <sub>3</sub> K S S K G G P G S A X <sub>4</sub> S  
 P Y P T F N P S S D V A A X <sub>5</sub> H ( 配列番号 4 5 ) 、  
 A M V S E F L K Q X <sub>1</sub> W F I E N E E Q E Y X <sub>2</sub> Q T X <sub>3</sub> K S S K G G P G S A X <sub>4</sub> S 10  
 P Y P T F N P S S D V A A X <sub>5</sub> H K ( 配列番号 4 6 ) 、 及び  
 A M V S E F L K Q X <sub>1</sub> W F I E N E E Q E Y X <sub>2</sub> Q T X <sub>3</sub> K S S K G G P G S A X <sub>4</sub> S  
 P Y P T F N P S S D V A A X <sub>5</sub> H K A ( 配列番号 4 7 ) 、  
 ( ここで、X<sub>1</sub> は、アラニン、ロイシン、アスパラギン酸、メチオニン、グルタミン酸、  
 イソロイシン、及びアルギニンからなる群から選択され、  
 ここで、X<sub>2</sub> は、バリン、ロイシン、アスパラギン酸、メチオニン、グルタミン酸、イソ  
 ロイシン、及びリジンからなる群から選択され、  
 ここで、X<sub>3</sub> は、バリン、グリシン、アラニン、セリン、トレオニン、システイン、ロイ  
 シン、イソロイシン、メチオニン、プロリン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトフ  
 ザン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン、ヒスチジン、リジン 20  
 、及びアルギニンからなる群から選択され、好ましくはロイシンであり、  
 ここで、X<sub>4</sub> は、バリン、グリシン、アラニン、セリン、トレオニン、システイン、ロイ  
 シン、イソロイシン、メチオニン、プロリン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトフ  
 ザン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン、ヒスチジン、リジン  
 、及びアルギニンからなる群から選択され、好ましくはリジンであり、かつ  
 ここで、X<sub>5</sub> は、ロイシン、グリシン、アラニン、セリン、トレオニン、システイン、バ  
 リン、イソロイシン、メチオニン、プロリン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトフ  
 ザン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン、ヒスチジン、リジン  
 、及びアルギニンからなる群から選択され、 )  
 または X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、及び X<sub>5</sub> 以外の任意の位置における 1、2、3、4 また 30  
 は 5 つのアミノ酸置換を有するなどの、1 つ以上のアミノ酸置換を有するその機能的バリエ  
 アント。

【請求項 17】

以下からなる群から選択される、先行請求項のいずれか 1 項に記載のポリペプチドまたはポリペプチド類似体：

A M V S E F L K Q A W F I E N E E Q E Y V Q T L K S ( 配列番号 4 8 ) 、  
 A M V S E F L K Q A W F I E N E E Q E Y V Q T L K S S ( 配列番号 4 9 ) 、  
 A M V S E F L K Q A W F I E N E E Q E Y V Q T L K S S K ( 配列番号 5 0 ) 、  
 A M V S E F L K Q A W F I E N E E Q E Y V Q T L K S S K G ( 配列番号 5 1 ) 、  
 A M V S E F L K Q A W F I E N E E Q E Y V Q T L K S S K G G ( 配列番号 5 2 ) 、 40  
 A M V S E F L K Q A W F I E N E E Q E Y V Q T L K S S K G G P ( 配列番号 5 3 ) 、  
 A M V S E F L K Q A W F I E N E E Q E Y V Q T L K S S K G G P G ( 配列番号 5 4 )  
 、  
 A M V S E F L K Q A W F I E N E E Q E Y V Q T L K S S K G G P G S ( 配列番号 5 5  
 ) 、  
 A M V S E F L K Q A W F I E N E E Q E Y V Q T L K S S K G G P G S A ( 配列番号 5  
 6 ) 、  
 A M V S E F L K Q A W F I E N E E Q E Y V Q T L K S S K G G P G S A V ( 配列番号  
 5 7 ) 、  
 A M V S E F L K Q A W F I E N E E Q E Y V Q T L K S S K G G P G S A V S ( 配列番 50

号 58)、

AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAVSP (配列番号 59)、

AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAVSPY (配列番号 60)、

AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAVSPYP (配列番号 61)、

AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAVSPYPT (配列番号 62)、

AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAVSPYPT F (配列番号 63)、

AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAVSPYPT FN (配列番号 64)、

AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAVSPYPT FNP (配列番号 65)、

AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAVSPYPT FNP S (配列番号 66)、

AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAVSPYPT FNPSSD (配列番号 67)、

AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAVSPYPT FNPSSDVAALH (配列番号 68)、

AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAVSPYPT FNPSSDVAALHK (配列番号 69)、及び

AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAVSPYPT FNPSSDVAALHKA (配列番号 70)、

またはその機能的バリエーション。

【請求項 18】

前記機能的バリエーションが、1つ以上のアミノ酸置換を有する、例えば1、2、3、4または5つのアミノ酸置換を有する、配列番号48～配列番号70のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドである、請求項17に記載のポリペプチドまたはポリペプチド類似体。

【請求項 19】

以下からなる群から選択される、先行請求項のいずれか1項に記載のポリペプチドまたはポリペプチド類似体：

AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSK (配列番号 50)、

AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKG (配列番号 51)、

AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGG (配列番号 52)、

AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGP (配列番号 53)、

AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPG (配列番号 54)

、  
AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGS (配列番号 55)

)、  
AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSA (配列番号 56)、

AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAV (配列番号 57)、

AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAVS (配列番号 58)、

AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAVSP (配列番号 59)、及び

10

20

30

40

50

AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAVSPY (配列番号 60)、

またはその機能的バリエーション。

【請求項 20】

前記機能的バリエーションが、1つ以上のアミノ酸置換を有する、例えば1、2、3、4または5つのアミノ酸置換を有する、配列番号50～配列番号60のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドである、請求項19に記載のポリペプチドまたはポリペプチド類似体。

【請求項 21】

以下からなる群から選択される、先行請求項のいずれか1項に記載のポリペプチドまたはポリペプチド類似体： 10

AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSK (配列番号 50)、

AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGS (配列番号 55)、及び

AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAVSPY (配列番号 60)、

またはその機能的バリエーション。

【請求項 22】

前記機能的バリエーションが、1つ以上のアミノ酸置換を有する、例えば1、2、3、4または5つのアミノ酸置換を有する、配列番号50、配列番号55及び配列番号60のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドである、請求項21に記載のポリペプチドまたはポリペプチド類似体。 20

【請求項 23】

前記機能的バリエーションが、1つのアミノ酸置換を有する配列番号48～配列番号70のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドである、例えば、1つのアミノ酸置換を有する配列番号50～配列番号60のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドなど、例えば、1つのアミノ酸置換を有する配列番号50、配列番号55、及び配列番号60のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドなどである、請求項17～22のいずれか1項に記載のポリペプチドまたはポリペプチド類似体。

【請求項 24】 30

前記機能的バリエーションが、2つのアミノ酸置換を有する配列番号48～配列番号70のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドである、例えば、2つのアミノ酸置換を有する配列番号50～配列番号60のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドなど、例えば、2つのアミノ酸置換を有する配列番号50、配列番号55、及び配列番号60のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドなどである、請求項17～22のいずれか1項に記載のポリペプチドまたはポリペプチド類似体。

【請求項 25】

前記機能的バリエーションが、3つのアミノ酸置換を有する配列番号48～配列番号70のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドである、例えば、3つのアミノ酸置換を有する配列番号50～配列番号60のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドなど、例えば、3つのアミノ酸置換を有する配列番号50、配列番号55、及び配列番号60のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドなどである、請求項17～22のいずれか1項に記載のポリペプチドまたはポリペプチド類似体。 40

【請求項 26】

前記機能的バリエーションが、4つのアミノ酸置換を有する配列番号48～配列番号70のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドである、例えば、4つのアミノ酸置換を有する配列番号50～配列番号60のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドなど、例えば、4つのアミノ酸置換を有する配列番号50、配列番号55、及び配列番号60のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドなどである、請求項17～22のいずれか1項に記載のポリペプチドまたはポリペプチド類似体。 50

## 【請求項 27】

前記 1 つ以上のアミノ酸置換が、保存的アミノ酸置換である、先行請求項のいずれか 1 項に記載のポリペプチドまたはポリペプチド類似体。

## 【請求項 28】

前記ポリペプチドまたはポリペプチド類似体がアセチル化されている、先行請求項のいずれか 1 項に記載のポリペプチドまたはポリペプチド類似体。

## 【請求項 29】

前記 N 末端アミノ酸残基がアセチル化されている ( $\text{COCH}_3$  または  $\text{Ac-}$ )、先行請求項のいずれか 1 項に記載のポリペプチドまたはポリペプチド類似体。

## 【請求項 30】

前記 C 末端アミノ酸残基がアミド化されている ( $-\text{NH}_2$ )、先行請求項のいずれか 1 項に記載のポリペプチドまたはポリペプチド類似体。

## 【請求項 31】

前記ポリペプチドまたはその機能的バリエーションが、

a. ホルミルペプチド受容体 1 (FPR1)、ホルミルペプチド受容体 2 (FPR2)、及びホルミルペプチド受容体 3 (FPR3) を含む、ホルミルペプチド受容体のうちの 1 つ以上に結合する、及び / または

b. ホルミルペプチド受容体 1 (FPR1)、ホルミルペプチド受容体 2 (FPR2)、及びホルミルペプチド受容体 3 (FPR3) を含む、ホルミルペプチド受容体のうちの 1 つ以上を活性化し、及び / または刺激する、及び / または

c. ホルミルペプチド受容体 1 (FPR1)、ホルミルペプチド受容体 2 (FPR2)、及びホ

ルミルペプチド受容体 3 (FPR3) を含む、ホルミルペプチド受容体のうちの 1 つ以上のリガンド及び / またはアゴニストである、及び / または

d. FPR2 に結合し、活性化し、及び / またはそのアゴニストである、及び / または

e. 免疫細胞を活性化し、及び / または

f. 食作用性白血球などの白血球、例えば単球を活性化し、及び / または

g. 多形核白血球 (PMN) などの白血球、例えば好中球を活性化し、及び / または

h. 好中球及び / または単球を活性化し、及び / または

i. 好中球の走化性の誘導、好中球補体受容体 3 (CR3) の動員、及び好中球 NADPH - オキシダーゼの活性化のうちの 1 つ以上など、白血球のエフェクター機能を活性化し、及び / または

j. 食作用性白血球などの白血球、例えば単球における食作用を誘導し、及び / または

k. 多形核白血球 (PMN) などの白血球、例えば好中球における走化性を誘導し、

先行請求項のいずれか 1 項に記載のポリペプチドまたはポリペプチド類似体。

## 【請求項 32】

先行請求項のいずれか 1 項に記載のポリペプチドまたはポリペプチド類似体と、1 つ以上の分岐状アミノ酸プローブとを含むポリペプチドコンジュゲートであって、

前記分岐状アミノ酸プローブが、第 1 のアミノアルキルアミノ酸残基を含み、

前記第 1 のアミノアルキルアミノ酸残基が、任意選択で、2 または 3 個のアミノアルキルアミノ酸残基の直鎖を形成するように、第 2 のアミノアルキルアミノ酸残基、または第 2 及び第 3 のアミノアルキルアミノ酸残基に共有結合しており、

前記第 1、第 2 及び / または第 3 のアミノアルキルアミノ酸残基のうちの 1 つ以上の側鎖が、各々、 $\text{AAAq-AAA}$ 、 $(\text{aaa})\text{p-AAAq}$ 、 $\text{AAAq-(aaa)p}$ 、 $[(\text{aaa})-\text{AAA}]\text{p}$  及び  $[\text{AAA-(aaa)}]\text{p}$  からなる群から独立して選択される分子を側鎖アミノ基に結合することによって修飾されており、

式中、q が、0、1、2、及び 3 から選択される数であり、p が、1、2、及び 3 から選択される数であり、AAA が、アミノアルキルアミノ酸残基であり、(aaa) が、Arg、His、Gly、及び Ala から独立して選択されるアミノ酸残基であり、

10

20

30

40

50

前記第1のアミノアルキルアミノ酸残基が、前記ポリペプチドのN末端に共有結合しており、前記ポリペプチドのC末端に共有結合しており、及び/または前記ポリペプチド内のアミノアルキルアミノ酸残基の側鎖アミノ基に共有結合しており、  
ただし、前記岐状アミノ酸プローブが、2～9個のアミノ酸残基からなるという条件である、前記ポリペプチドコンジュゲート。

【請求項33】

前記アミノアルキルアミノ酸残基が、個々に、リジン及びオルニチンからなる群から選択される、先行請求項のいずれか1項に記載のポリペプチドコンジュゲート。

【請求項34】

前記ポリペプチドまたはポリペプチド類似体のN末端アミノ酸残基が、アルファアミノ基でアセチル化されている、先行請求項のいずれか1項に記載のポリペプチドコンジュゲート。

10

【請求項35】

前記側鎖アミノ基に共有結合している分子が、独立して、 $Lys_q - Lys$ 、 $(aa_3)_p - Lys_q$ 、 $Lys_q - (aa_3)_p$ 、 $[(aa_3) - Lys]_p$ 、 $[Lys - (aa_3)]_p$ 、 $Orn_q - Orn$ 、 $(aa_3)_p - Orn_q$ 、 $Orn_q - (aa_3)_p$ 、 $[(aa_3) - Orn]_p$ 及び $[Orn - (aa_3)]_p$ 、 $Orn_p - Lys_p$ 、 $Lys_p - Orn_p$ 、 $[Orn - Lys]_p$ 及び $[Lys - Orn]_p$ からなる群から選択され、式中、qが、0、1、2、及び3から選択される数であり、pが、1、2、及び3から選択される数であり、 $(aa_3)$ が、Arg、His、Gly、及びAlaから独立して選択されるアミノ酸残基であり、N末端Lys、Ornまたは $(aa)_3$ アミノ酸残基が、任意選択で、アルファアミノ基でアセチル化されている、先行請求項のいずれか1項に記載のポリペプチドコンジュゲート。

20

【請求項36】

前記側鎖アミノ基に共有結合している前記分子が、独立して、 $Lys_q - Lys$ 、 $Orn_q - Orn$ 、 $Orn_p - Lys_p$ 、 $Lys_p - Orn_p$ 、 $[Orn - Lys]_p$ 及び $[Lys - Orn]_p$ からなる群から選択され、式中、qが、0、1、2、及び3から選択される数であり、pが、1、2、及び3から選択される数であり、N末端LysまたはOrnアミノ酸残基が、任意選択で、アルファアミノ基でアセチル化されている、先行請求項のいずれか1項に記載のポリペプチドコンジュゲート。

30

【請求項37】

前記アミノアルキルアミノ酸残基が、リジン残基である、先行請求項のいずれか1項に記載のポリペプチドコンジュゲート。

【請求項38】

前記側鎖アミノ基に共有結合している前記分子が、独立して、 $Lys_q - Lys$ 、 $(aa_3)_p - Lys_q$ 、 $Lys_q - (aa_3)_p$ 、 $[(aa_3) - Lys]_p$ 及び $[Lys - (aa_3)]_p$ からなる群から選択され、N末端Lysまたは $(aa)_3$ 残基が、任意選択で、アルファアミノ基でアセチル化されている、先行請求項のいずれか1項に記載のポリペプチドコンジュゲート。

40

【請求項39】

前記側鎖アミノ基に共有結合している前記分子が $Lys_q - Lys$ であり、式中、qが、0、1、2、及び3から選択される数であり、N末端Lys残基が、任意選択で、アルファアミノ基でアセチル化されている、先行請求項のいずれか1項に記載のポリペプチドまたはポリペプチド類似体。

【請求項40】

前記岐状アミノ酸プローブが、2個のアミノ酸残基、3個のアミノ酸残基、4個のアミノ酸残基、5個のアミノ酸残基または6個のアミノ酸残基からなる、先行請求項のいずれか1項に記載のポリペプチドコンジュゲート。

【請求項41】

50

前記分岐状アミノ酸プローブが、3個のアミノ酸残基からなる、先行請求項のいずれか1項に記載のポリペプチドコンジュゲート。

【請求項42】

前記側鎖アミノ基に共有結合している前記分子が、独立して、Lys、Ac-Lys、Lys-Lys、Ac-Lys-Lys、Lys-Lys-Lys、Ac-Lys-Lys-Lys、Lys-Lys-Lys-Lys、Ac-Lys-Lys-Lys-Lys、Lys-Gly-Lys、Ac-Lys-Gly-Lys、Lys-Lys-Gly、Ac-Lys-Lys-Gly、Lys-Gly、Ac-Lys-Gly、Lys-Ala-Lys、Ac-Lys-Ala-Lys、Lys-Lys-Ala、Ac-Lys-Lys-Ala、Lys-Ala、Ac-Lys-Ala、Lys-His-Lys、Ac-Lys-His-Lys、Lys-Lys-His、Ac-Lys-Lys-His、Lys-His、Ac-Lys-His、Lys-Arg-Lys、Ac-Lys-Arg-Lys、Lys-Lys-Arg、Ac-Lys-Lys-Arg、Lys-Arg及びAc-Lys-Argからなる群から選択される、先行請求項のいずれか1項に記載のポリペプチドコンジュゲート。

10

【請求項43】

前記分岐状アミノ酸プローブが、下記からなる群から選択される、先行請求項のいずれか1項に記載のポリペプチドコンジュゲート：

a. (Lys) Lys<sub>1</sub>-、(Lys-Lys) Lys<sub>1</sub>-、(Lys-Lys-Lys) Lys<sub>1</sub>-、(Lys-Lys-Lys-Lys) Lys<sub>1</sub>-、(Lys-Gly-Lys) Lys<sub>1</sub>-、(Lys-Lys-Gly) Lys<sub>1</sub>-、(Lys-Gly) Lys<sub>1</sub>-、(Lys-Ala-Lys) Lys<sub>1</sub>-、(Lys-Lys-Ala) Lys<sub>1</sub>-、(Lys-Ala) Lys<sub>1</sub>-、(Lys-His-Lys) Lys<sub>1</sub>-、(Lys-Lys-His) Lys<sub>1</sub>-、(Lys-His) Lys<sub>1</sub>-、(Lys-Arg-Lys) Lys<sub>1</sub>-、(Lys-Lys-Arg) Lys<sub>1</sub>-、及び(Lys-Arg) Lys<sub>1</sub>-であり、前記第1のリジン残基(Lys<sub>1</sub>-)は、任意選択で、N末端アセチル化されているかまたはC末端アミド化されて；

20

b. Ac-(Ac-Lys) Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys-Lys) Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys) Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys-Lys) Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys) Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly) Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys-Gly) Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys-Ala-Lys) Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys-Lys-Ala) Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys-Ala) Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys-His-Lys) Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys-Lys-His) Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys-His) Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys-Arg-Lys) Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys-Lys-Arg) Lys<sub>1</sub>-、及びAc-(Ac-Lys-Arg) Lys<sub>1</sub>-；

30

c. (Ac-Lys) Lys<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>、(Ac-Lys-Lys) Lys<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>、(Ac-Lys-Lys-Lys) Lys<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>、(Ac-Lys-Lys-Lys-Lys) Lys<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>、(Ac-Lys-Gly-Lys) Lys<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>、(Ac-Lys-Lys-Gly) Lys<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>、(Ac-Lys-Gly) Lys<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>、(Ac-Lys-Ala-Lys) Lys<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>、(Ac-Lys-Lys-Ala) Lys<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>、(Ac-Lys-Ala) Lys<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>、(Ac-Lys-His-Lys) Lys<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>、(Ac-Lys-Lys-His) Lys<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>、(Ac-Lys-His) Lys<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>、(Ac-Lys-Arg-Lys) Lys<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>、(Ac-Lys-Lys-Arg) Lys<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>、及び(Ac-Lys-Arg) Lys<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>；

40

d. Ac-(Ac-Lys) Lys-Lys-、(Ac-Lys) Lys-Lys-、Ac-(Lys) Lys-Lys-、(Lys) Lys-Lys-、(Ac-Lys) Lys-Lys-NH<sub>2</sub>、(Lys) Lys-Lys-NH<sub>2</sub>；

50

e. Ac - Lys - (Ac - Lys) Lys -, Lys - (Ac - Lys) Lys -, Ac - Lys - (Lys) Lys -, Lys - (Lys) Lys -, Lys - (Ac - Lys) Lys - NH<sub>2</sub>, Lys - (Lys) Lys - NH<sub>2</sub>; 及び

f. Ac - (Ac - Lys - Lys) - Lys -, (Ac - Lys - Lys) - Lys -, Ac - (Lys - Lys) - Lys - 及び (Lys - Lys) - Lys -, (Ac - Lys - Lys) - Lys - NH<sub>2</sub> 及び (Lys - Lys) - Lys - NH<sub>2</sub>。

【請求項 4 4】

前記分岐状アミノ酸プローブが、Ac - (Ac - Lys) Lys -, Ac - (Lys) Lys -, (Ac - Lys) Lys - NH<sub>2</sub>, (Lys) Lys - NH<sub>2</sub> 及び (Lys) Lys - からなる群から選択される、先行請求項のいずれか 1 項に記載のポリペプチドコンジュゲート。

10

【請求項 4 5】

前記第 1 のアミノアルキルアミノ酸残基が、前記ポリペプチドまたはポリペプチド類似体の N 末端に共有結合している、先行請求項のいずれか 1 項に記載のポリペプチドコンジュゲート。

【請求項 4 6】

前記第 1 のアミノアルキルアミノ酸残基が、前記ポリペプチドまたはポリペプチド類似体内のリジンまたはオルニチン残基の側鎖アミノ基に共有結合している、先行請求項のいずれか 1 項に記載のポリペプチドコンジュゲート。

【請求項 4 7】

前記第 1 のアミノアルキルアミノ酸残基が、前記ポリペプチドまたはポリペプチド類似体の C 末端に共有結合している、先行請求項のいずれか 1 項に記載のポリペプチドコンジュゲート。

20

【請求項 4 8】

1 つの分岐状アミノ酸プローブを含む、先行請求項のいずれか 1 項に記載のポリペプチドコンジュゲート。

【請求項 4 9】

2 つの分岐状アミノ酸プローブを含む、先行請求項のいずれか 1 項に記載のポリペプチドコンジュゲート。

【請求項 5 0】

先行請求項のいずれか 1 項に記載のポリペプチドまたはポリペプチド類似体、またはポリペプチドコンジュゲートを含む、医薬組成物。

30

【請求項 5 1】

薬剤として使用するための、先行請求項のいずれか 1 項に記載のポリペプチドまたはポリペプチド類似体、またはポリペプチドコンジュゲート。

【請求項 5 2】

虚血状態及び/または炎症状態の治療に使用するための、先行請求項のいずれか 1 項に記載のポリペプチドまたはポリペプチド類似体、またはポリペプチドコンジュゲート。

【請求項 5 3】

前記治療が、予防的、改善的、または治癒的である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の使用のための、ポリペプチドまたはポリペプチド類似体、またはポリペプチドコンジュゲート。

40

【請求項 5 4】

前記状態が、急性、亜急性、または慢性である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の使用のための、ポリペプチドまたはポリペプチド類似体、またはポリペプチドコンジュゲート。

【請求項 5 5】

前記虚血性及び/または炎症状態が、ヒト等の哺乳動物の 1 つ以上の器官の組織にある、先行請求項のいずれか 1 項に記載の使用のための、ポリペプチドまたはポリペプチド類似体、またはポリペプチドコンジュゲート。

50

## 【請求項 5 6】

前記器官が、腎臓、肝臓、脳、心臓、筋肉、骨髄、皮膚、骨格、肺、気道、脾臓、外分泌腺、膀胱、内分泌腺、膽管を含む生殖器官、目、耳、血管系、小腸、結腸、直腸を含む胃腸管、肛門小管及び前立腺からなる群から選択される、先行請求項のいずれか 1 項に記載の使用のための、ポリペプチドまたはポリペプチド類似体、またはポリペプチドコンジュゲート。

## 【請求項 5 7】

前記虚血状態が、二次性虚血である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の使用のための、ポリペプチドまたはポリペプチド類似体、またはポリペプチドコンジュゲート。

## 【請求項 5 8】

前記虚血が、脳卒中、傷害、敗血症性ショック、全身性低血圧、心臓発作による心停止、心不整脈、血栓症を伴うアテローム性疾患、心臓もしくは任意の臓器の血管の塞栓症、血管痙攣、大動脈瘤、もしくは他の臓器の動脈瘤、冠動脈狭窄、心筋梗塞、狭心症、心膜炎、心筋炎、粘液浮腫、または心内膜炎に起因する、先行請求項のいずれか 1 項に記載の使用のための、ポリペプチドまたはポリペプチド類似体、またはポリペプチドコンジュゲート。

10

## 【請求項 5 9】

前記虚血性及び/または炎症状態が、大手術などの手術に関連する、または固形臓器移植などの臓器移植に関連する、先行請求項のいずれか 1 項に記載の使用のための、ポリペプチドまたはポリペプチド類似体、またはポリペプチドコンジュゲート。

20

## 【請求項 6 0】

前記虚血性及び/または炎症状態が、術後全身性炎症反応症候群 (SIRS)、及び例えば、急性腎傷害 (AKI)、腎毒性及び/または慢性腎不全 (CRF) を含む術後腎不全などの術後臓器機能障害からなる群から選択される、先行請求項のいずれか 1 項に記載の使用のための、ポリペプチドまたはポリペプチド類似体、またはポリペプチドコンジュゲート。

## 【請求項 6 1】

前記虚血性及び/または炎症状態が、再灌流傷害である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の使用のための、ポリペプチドまたはポリペプチド類似体、またはポリペプチドコンジュゲート。

30

## 【請求項 6 2】

前記炎症性疾患が、関節症 (関節疾患)、関節リウマチ (RA)、痛風、胃腸系の炎症性疾患、及び多発性硬化症からなる群から選択される、先行請求項のいずれか 1 項に記載の使用のための、ポリペプチドまたはポリペプチド類似体、またはポリペプチドコンジュゲート。

## 【請求項 6 3】

前記炎症状態または炎症性疾患が、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) などの肝臓の炎症である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の使用のための、ポリペプチドまたはポリペプチド類似体、またはポリペプチドコンジュゲート。

## 【発明の詳細な説明】

40

## 【技術分野】

## 【0001】

本開示は、アネキシン A 1 に由来するポリペプチド及びポリペプチド類似体、ならびに炎症状態及び虚血状態を治療するための上記ポリペプチドまたはポリペプチド類似体を含む組成物に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

アネキシンスーパーファミリーは、重要な生物学的及び構造的相同性を有する 13 種のカルシウムリン脂質結合タンパク質からなる。アネキシンは、構造的に高度に保存されたコアドメインと可変 N 末端ドメインとに分けられる。アネキシン A 1 (ANXA1、37

50

k D a - 配列番号 1 ) は、血液由来の多形核白血球 ( P M N ) の周辺組織への血管外漏出を阻害する抗炎症性タンパク質である。このタンパク質は、N - ホルミルペプチド受容体 ( F P R ) 2 または F P R - L 1 受容体に結合し、そこで一連のシグナル伝達事象を開始する。炎症刺激に続いて、血液由来の多形核白血球 ( P M N ) の周辺組織への移行が起こる。P M N の移行または血管外漏出は、炎症促進性及び抗炎症性プロセスを制御する接着分子、サイトカイン、及びプロテアーゼなどのメディエーターによって調節される。P M N の破壊的な能力は高く、潜在的に自己損傷を与える。そのため、P M N の血管外漏出及び炎症反応を制御することが重要である。

【 0 0 0 3 】

抗炎症剤としての治療目的の場合、完全なアネキシン A 1 タンパク質は、その機能的断片または改変型に関して多くの欠点を有する。タンパク質のサイズが大きいと、より小さなポリペプチドを用いて可能になる技術 (例えば、経皮的または経粘膜的) による送達により困難になる。眼の炎症を治療するために使用する場合、分子のサイズが小さいほど、角膜上皮への浸透が良好になると予想される。また、タンパク質分解に対する感受性は、すべてのペプチド医薬品、特に大きなものについて、かつ特に経口送達 (多くの患者に好まれる) が企図される場合に、特に懸念される。

10

【 0 0 0 4 】

ポリペプチドの N 末端側の重要な領域を欠いているいくつかのアネキシン A 1 誘導体は、炎症及びメディエーター放出に関するいくつかのアッセイにおいて有意な活性を欠くことが示されているが、完全長 N 末端 N - アセチルアネキシン A 1 ( 2 ~ 2 6 ) は、いくつかの系において生物学的に活性があるとみなされた。アネキシン A 1 タンパク質の固有の N 末端部分に主に由来するいくつかのペプチドは、抗炎症特性を有することが示されている。最も大規模に研究されているアネキシン A 1 ペプチドの 1 つはペプチド A c 2 - 2 6 であり、これは 5 4 アミノ酸の N 末端領域の 2 番目 ~ 2 6 番目のアミノ酸を模倣している。A c 1 - 1 8 8 断片 (及び天然タンパク質) と同様に、N 末端アセチル化を有するため、安定性が高まり、場合によっては半減期が増加する。アネキシン A 1 及びその N 末端ペプチド ( A c 2 ~ 2 6 ) は、F P R 2 / リポキシン A 4 ( F P R 2 / A 1 x ) 受容体を介して抗炎症作用の大部分を発揮することが示されている。インビボでは、A c 2 - 2 6 ペプチドは、心筋虚血再灌流 ( I / R )、腸間膜 I / R、グリコーゲン腹膜炎及び I L 1 エアポーチのモデルにおいて抗炎症効果を発揮することが示されており、損傷 / 炎症の部位に好中球の動員を大幅に低下させることが報告された。このペプチドの抗炎症特性は、炎症の急性モデルに限定されない。関節炎モデルでは、A c 2 - 2 6 ペプチドの関節内投与が、好中球動員の低減を通じて疾患の重症度を低減することが示された。

20

30

【 0 0 0 5 】

ペプチド A c 2 - 1 2 及び A c 2 - 6 などの A c 2 - 2 6 ペプチドのより短い型もまた、炎症の急性モデルにおいてある程度の抗炎症効果を引き出すことが示されている。アミノ酸残基 2 ~ 4 8 及び 1 1 ~ 4 8 に対応するポリペプチドのような、抗炎症効果を有するより長いポリペプチドが開示されている ( W O 2 0 1 2 / 1 7 4 3 9 7 )。複数の検査機関によって行われた研究により、アネキシン A 1 タンパク質の N 末端とは完全に独立した領域、より正確には、タンパク質のコア領域の 3 番目のリピートにあるアミノ酸 2 4 7 ~ 2 5 3 に由来し、抗フラミン - 2 ( A F 2 ) と呼ばれるペプチドはまた、抗炎症特性を有することが示されている。

40

【 発明の概要 】

【 0 0 0 6 】

本開示は、アネキシン A 1 ポリペプチド類似体、アネキシン A 1 ポリペプチドと分岐状アミノ酸プローブ ( B A P ) とを含むコンジュゲート、ならびに虚血性及び / または炎症状態を治療するためのアネキシン A 1 ポリペプチド類似体またはそれらのコンジュゲートを含む組成物に関する。

【 0 0 0 7 】

本開示の一態様は、少なくとも配列 A M V S E F L K Q A W F I E N E E Q E Y V Q T

50

V K S ( 配列番号 2 ) を含むポリペプチドまたはポリペプチド類似体、またはその機能的バリエーションに関し、上記ポリペプチドは、配列番号 2 ~ 配列番号 2 4 からなる群から選択されるポリペプチド、またはそれらの機能的バリエーションからなる。

【 0 0 0 8 】

本開示の別の態様は、上記ポリペプチドまたはポリペプチド類似体と 1 つ以上の分岐状アミノ酸プローブとを含むポリペプチドコンジュゲートに関する。

【 0 0 0 9 】

本開示の別の態様は、上記ポリペプチドまたはポリペプチド類似体を含む医薬組成物に関する。

【 0 0 1 0 】

本開示のさらなる態様は、虚血状態及び / または炎症状態の治療に使用するためのポリペプチドまたはポリペプチド類似体に関する。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 1 】

【 図 1 】 ヒト血液から単離した単球によるインビトロ食作用。結果は、異なる健常ボランティア由来の単球をそれぞれ使用した 4 回の実験からの平均 ± S E M として図示する。これらのデータは、化合物 1 ( A n x A 1 2 - 2 9 ( V 2 4 L ) )、化合物 2 ( A n x A 1 2 - 3 4 ( V 2 4 L ) )、及び化合物 3 ( A n x A 1 2 - 3 9 ( V 2 4 L ) ) が、A n x A 1 2 - 5 0 よりも高度に食作用を誘導することを示す ( ビヒクルと比較して 2 . 5 ~ 3 倍の増加 )。詳細については、実施例 1 を参照のこと。

【 図 2 】 多形核白血球 ( P M N ) によるインビトロ走化性応答。これらのデータは、化合物 1、2、及び 3 が、ビヒクルと比較して P M N の走化性を増加させることを示す ( 1 . 6 ~ 3 倍の増加 )。詳細については、実施例 2 を参照のこと。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 2 】

本開示は、アネキシン A 1 のポリペプチド類似体、当該ポリペプチド類似体のコンジュゲート形態、及びアネキシン A 1 のポリペプチド類似体またはそれらのコンジュゲート形態を含む組成物に関する。開示されるポリペプチド類似体、コンジュゲート、及び組成物は、虚血状態及び炎症状態の治療における使用に特に有効である。

【 0 0 1 3 】

完全長アネキシン A 1 ( ホモサピエンス ) は、以下の配列を有する :

> s p | P 0 4 0 8 3 | A N X A 1 \_ H U M A N アネキシン A 1 O S = ホモサピエンス G N = A N X A 1 P E = 1 S V = 2

M A M V S E F L K Q A W F I E N E E Q E Y V Q T V K S S K G G P G S A V S P Y P T F N P S S D V A A L H K A I M V K G V D E A T I I D I L T K R N N A Q R Q Q I K A A Y L Q E T G K P L D E T L K K A L T G H L E E V V L A L L K T P A Q F D A D E L R A A M K G L G T D E D T L I E I L A S R T N K E I R D I N R V Y R E E L K R D L A K D I T S D T S G D F R N A L L S L A K G D R S E D F G V N E D L A D S D A R A L Y E A G E R R K G T D V N V F N T I L T T R S Y P Q L R R V F Q K Y T K Y S K H D M N K V L D L E L K G D I E K C L T A I V K C A T S K P A F F A E K L H Q A M K G V G T R H K A L I R I M V S R S E I D M N D I K A F Y Q K M Y G I S L C Q A I L D E T K G D Y E K I L V A L C G G N ( 配列番号 1 )

【 0 0 1 4 】

少なくとも配列 A M V S E F L K Q A W F I E N E E Q E Y V Q T V K S ( 配列番号 2 ) を含むポリペプチドまたはポリペプチド類似体、またはその機能的バリエーションを提供することが第 1 の態様であり、上記ポリペプチドは、以下からなる群から選択されるポリペプチド :

A M V S E F L K Q A W F I E N E E Q E Y V Q T V K S ( 配列番号 2 )

A M V S E F L K Q A W F I E N E E Q E Y V Q T V K S S ( 配列番号 3 )

A M V S E F L K Q A W F I E N E E Q E Y V Q T V K S S K ( 配列番号 4 )

10

20

30

40

50

AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKSSKG (配列番号5)  
 AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKSSKGG (配列番号6)  
 AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKSSKGGP (配列番号7)  
 AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKSSKGGPG (配列番号8)  
 AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKSSKGGPGS (配列番号9)  
 AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKSSKGGPGSA (配列番号10)  
 0)  
 AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKSSKGGPGSAV (配列番号11)  
 AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKSSKGGPGSAVS (配列番号12)  
 12)  
 AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKSSKGGPGSAVSP (配列番号13)  
 AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKSSKGGPGSAVSPY (配列番号14)  
 AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKSSKGGPGSAVSPYP (配列番号15)  
 AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKSSKGGPGSAVSPYPT (配列番号16)  
 AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKSSKGGPGSAVSPYPT (配列番号17)  
 20  
 F (配列番号17)  
 AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKSSKGGPGSAVSPYPT (配列番号18)  
 FN (配列番号18)  
 AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKSSKGGPGSAVSPYPT (配列番号19)  
 FNP (配列番号19)  
 AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKSSKGGPGSAVSPYPT (配列番号20)  
 FNPS (配列番号20)  
 AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKSSKGGPGSAVSPYPT (配列番号21)  
 FNPS (配列番号21)  
 AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKSSKGGPGSAVSPYPT (配列番号22)  
 FNPS (配列番号22)  
 AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKSSKGGPGSAVSPYPT (配列番号23)  
 FNPS (配列番号23)  
 AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKSSKGGPGSAVSPYPT (配列番号24)  
 FNPS (配列番号24)  
 またはその機能的バリエーションからなる。

**【0015】**  
 同様に本明細書で提供されるのは、配列番号2～配列番号24からなる群から選択されるポリペプチド、またはそれらの機能的バリエーションである。

**【0016】**  
 好ましい実施形態では、機能的バリエーションは、開示されるポリペプチドまたはポリペプチド類似体の機能的断片も包含しない。好ましくは、本発明のポリペプチドまたはポリペプチド類似体は、配列番号で特定される長さ(すなわち、連続するアミノ酸の数)を有する。

**【0017】**  
 同様に本明細書に開示されるのは、少なくとも配列AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKSS (配列番号2)を含むポリペプチドまたはポリペプチド類似体の機能的バリエーション、またはその機能的バリエーションであり、ここで上記ポリペプチドは、配列番号2～配列番号24のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドの機能的バリエーションからなる。

10

20

30

40

50

## 【0018】

本明細書で定義されるポリペプチドまたはポリペプチド類似体（その機能的バリエーションを含む）は、一実施形態では、ホルミルペプチド受容体1（FPR1）、ホルミルペプチド受容体2（FPR2）、及びホルミルペプチド受容体3（FPR3）のうちの1つ以上を活性化及び/または刺激する。

## 【0019】

本明細書で定義される機能性ポリペプチドは、一実施形態では、ホルミルペプチド受容体1（FPR1）、ホルミルペプチド受容体2（FPR2）、及びホルミルペプチド受容体3（FPR3）のうちの1つ以上のリガンド及び/またはアゴニストである。

## 【0020】

本文脈における「アゴニスト」という用語は、受容体に結合することができるか、またはいくつかの実施形態では、少なくともある程度結合することができるか、及び/または受容体を活性化することができるか、またはいくつかの実施形態では、受容体を少なくともある程度活性化することができるか、本明細書で定義されるポリペプチドを指す。したがって、例えば、FPR2アゴニストは、FPR2に結合する、及び/またはそれを活性化することができる。

## 【0021】

アゴニストは、いくつかの異なる種類の受容体のアゴニストであり得、したがって、いくつかの異なる種類の受容体に結合する、及び/またはそれを活性化することができる。当該アゴニストはまた、1つの種類の受容体のみ結合し、それを活性化する選択的アゴニストであってもよい。本文脈における「アンタゴニスト」という用語は、受容体アゴニストの効果を阻害することができる物質を指す。

## 【0022】

完全アゴニストは、受容体に結合し（それに対する親和性を有し）、受容体を活性化し、その受容体で完全な有効性を示す。本文脈における「部分的アゴニスト」とは、所与の受容体に結合してそれを活性化することができるが、完全アゴニストに対して受容体での部分的な有効性しか有さないペプチドである。部分的アゴニストは、受容体占有について完全アゴニストと競合し、完全アゴニスト単独で観察される効果または活性化と比較して受容体活性化の正味の減少を生じる場合、アンタゴニストとして作用し得る。

## 【0023】

本文脈における「選択的アゴニスト」とは、選択的であり、したがって、主に1つの種類の受容体に結合し、それを活性化する化合物である。したがって、選択的FPR2アゴニストは、FPR2に対して選択的である。

## 【0024】

本開示によるポリペプチドまたはポリペプチド類似体は、一実施形態では、1つまたはいくつかのホルミルペプチド受容体にある程度結合してそれを活性化することが可能であり、異なる受容体に対して異なる結合親和性及び/または異なる受容体活性化有効性を有し得る。親和性とは、ペプチドリガンドとその受容体との間の分子間力の数及びサイズ、ならびにその受容体結合部位におけるリガンドの滞留時間を指し、受容体活性化有効性とは、標的受容体への結合時にペプチドリガンドが生物学的応答を産生する能力及びこの応答の定量的大きさを指す。いくつかの実施形態では、親和性及び受容体活性化有効性にかかる差は、例えば、本明細書に記載される1つまたは複数の種類の受容体を発現する細胞、または種々の種類の受容体を発現する組織におけるリガンド結合の刺激のためのEC<sub>50</sub>値及びEmax値を生成することによって、当該技術分野で習慣的な受容体結合/活性化研究によって決定される。高親和性とは、親和性が低いリガンドペプチドと比較して、受容体の50%の結合を得るのに必要なリガンドの濃度が低いことを意味し、高い受容体活性化有効性とは、親和性及び/または受容体活性化有効性が低い（高いEC<sub>50</sub>値）ペプチドと比較して、50%の受容体活性化応答を得るのに必要なペプチドの濃度がより低いこと（低いEC<sub>50</sub>値）を意味する。

## 【0025】

10

20

30

40

50

一実施形態では、ポリペプチドは、F P R 1、F P R 2、及びF P R 3から選択される2つ以上の受容体に対して異なる親和性及び/または受容体活性化有効性を有し得る。

【0026】

ポリペプチドアゴニストの受容体活性化効力はまた、アゴニストの受容体活性化有効性を決定するための従来の方法である $p(A_{50})$ 値で測定することもできる。

【0027】

特定の実施形態では、機能性ポリペプチドは、ホルミルペプチド受容体2(F P R 2)に対して結合親和性及び/または受容体の有効性を有する。これは、従来の方法を使用して、または実施例で概説したように、試験してもよい。

【0028】

一特定の実施形態では、ポリペプチドは、F P R 2に結合し、それを活性化することができる。さらなる実施形態では、当該ペプチドは、F P R 2の完全アゴニストである。

【0029】

一実施形態では、ポリペプチドまたはポリペプチド類似体は、少なくとも配列A M V S E F L K Q A W F I E N E E Q E Y V Q T V K S(配列番号2)、またはその機能的バリエーションを含み、上記ポリペプチドは、配列番号2~配列番号24のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチド、またはその機能的バリエーションからなり、以下の1つ以上を行うことができる

a) F P R 1、F P R 2、及びF P R 3を含めたホルミルペプチド受容体の1つ以上に結合すること、及び/または

b) F P R 1、F P R 2、及びF P R 3を含めたホルミルペプチド受容体の1つ以上を活性化及び/または刺激すること、及び/または

c) F P R 2に結合、及び/またはF P R 2を活性化すること、ならびに/または

d) 免疫細胞を活性化すること、及び/または

e) 食作用性白血球などの白血球、例えば単球を活性化すること、

f) 多形核白血球(P M N)などの白血球、例えば好中球を活性化すること、及び/または

g) 好中球及び/または単球を活性化すること、ならびに/または

h) 好中球の走化性の誘導、好中球補体受容体3(C R 3)の動員、及び好中球N A D P H - オキシダーゼの活性化のうち1つ以上など、白血球のエフェクター機能を活性化すること、及び/または

i) 食作用性白血球などの白血球、例えば単球における食作用を誘導すること、及び/または

j) 多形核白血球(P M N)などの白血球、例えば好中球における走化性を誘導すること。

【0030】

本明細書で定義されるポリペプチドのバリエーションは、原則として、1つ以上の位置に1つ以上の置換を有し得る。開示された配列内の個々のアミノ酸残基は、任意の所与のタンパク質新生または非タンパク質新生のアミノ酸で置換され得る。

【0031】

本開示の一実施形態では、配列番号2~配列番号24のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドからなるポリペプチドの機能的バリエーションは、配列番号2~配列番号24のいずれか1つに対して少なくとも75%の配列同一性を、配列番号2~配列番号24のいずれか1つに対して、例えば、少なくとも80%の配列同一性、例えば、少なくとも85%の配列同一性、例えば、少なくとも90%の配列同一性、例えば、少なくとも95%の配列同一性を有する。

【0032】

本開示の一実施形態では、本明細書で定義されるポリペプチドの機能的バリエーションは、1つ以上のアミノ酸置換を有する配列番号2~配列番号24のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドである。1つのアミノ酸置換とは、アミノ酸が1つの位置で元

10

20

30

40

50

の配列とバリエーション配列との間で異なることを意味する。

【0033】

本開示の一実施形態では、本明細書で定義されるポリペプチドの機能的バリエーションは、1つのアミノ酸置換を有する配列番号2～配列番号24のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドである。

【0034】

本開示の一実施形態では、本明細書で定義されるポリペプチドの機能的バリエーションは、2つのアミノ酸置換を有する配列番号2～配列番号24のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドである。

【0035】

本開示の一実施形態では、本明細書で定義されるポリペプチドの機能的バリエーションは、3つのアミノ酸置換を有する配列番号2～配列番号24のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドである。

【0036】

本開示の一実施形態では、本明細書で定義されるポリペプチドの機能的バリエーションは、4つのアミノ酸置換を有する配列番号2～配列番号24のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドである。

【0037】

本開示の一実施形態では、本明細書で定義されるポリペプチドの機能的バリエーションは、5つのアミノ酸置換を有する配列番号2～配列番号24のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドである。

【0038】

一実施形態では、当該1つ以上のアミノ酸置換は、保存的アミノ酸置換である。一実施形態では、当該1つ以上のアミノ酸置換は、非保存的アミノ酸置換である。

【0039】

遺伝コードは、ポリペプチド（タンパク質を構成する）に天然に組み込まれる20の標準アミノ酸：Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Tyr、Thr、Trp、Valを特定し、またこれらは固有の合成メカニズム：Sec（セレノシステイン、またはU）及びPyl（ピロリジン、O）によってタンパク質に組み込まれる。これらは全てL立体異性体である。

【0040】

22個の標準または天然アミノ酸以外にも、多くの天然に存在しないアミノ酸（非タンパク新生または非標準）がある。それらはタンパク質には見出されないか、または標準的な細胞機構によって直接及び単離されて産生されない。非標準アミノ酸は、通常、翻訳後修飾などの標準アミノ酸への修飾によって形成される。非天然に生じるアミノ酸残基の例としては、Abu、Aib、Nle（ノルロイシン）、DOrn（D-オルニチン、脱グアニル化アルギニン）、Nal（ $\beta$ -2-ナフチル-アラニン）、D-Nal（ $\beta$ -2-ナフチル-D-アラニン）、DArg、DTrp、DPhe及びDValがある。

【0041】

本開示による任意のアミノ酸は、LまたはD配置であり得る。何も明記されていない場合、L異性体形態への言及が好ましくは意味される。

【0042】

「ポリペプチド」という用語はまた、当該技術分野で知られているように、化学的または酵素触媒反応によって導入される翻訳後修飾を包含する。かかる翻訳後修飾は、必要に応じて、分割前に導入され得る。また、機能的等価物は、ユビキチン化、標識化（例えば、放射性核種、種々の酵素など）、ペグ化（ポリエチレングリコールによる誘導体化）、またはヒトタンパク質（例えば、オルニチン）では通常生じないアミノ酸の挿入（または化学合成による置換）などの化学修飾を含み得る。

【0043】

10

20

30

40

50

N末端アルキル化及びC末端エステル化を有する本明細書で定義されるポリペプチドもまた、本開示に包含される。機能的等価物はまた、二量体または無関係の化学部分を含む、同じ分子で形成されるグリコシル化及び共有結合または凝集コンジュゲートを含む。かかる機能的等価物は、当該技術分野で知られている手段によって、N末端及びC末端のうちのいずれか一方または両方で含む断片内に見出される基への官能基の連結によって調製される。

【0044】

一実施形態では、配列番号2～配列番号24のいずれか1つの10位のアラニン残基は、任意の他の標準または非標準アミノ酸で置換される。

【0045】

一実施形態では、配列番号2～配列番号24のいずれか1つの10位のアラニン残基は、ロイシン、アスパラギン酸、メチオニン、グルタミン酸、イソロイシン及びアルギニンからなる群から独立して選択されるアミノ酸残基で置換される。

【0046】

一実施形態では、配列番号2～配列番号24のいずれか1つの10位の残基は、アラニンではなく、すなわち、アラニンを除く任意のアミノ酸である。

【0047】

一実施形態では、配列番号2～配列番号24のいずれか1つの21位のバリン残基は、任意の他の標準または非標準アミノ酸で置換される。

【0048】

一実施形態では、配列番号2～配列番号24のいずれか1つの21位のバリン残基は、ロイシン、アスパラギン酸、メチオニン、グルタミン酸、イソロイシン及びリジンからなる群から独立して選択されるアミノ酸残基で置換される。

【0049】

一実施形態では、配列番号2～配列番号24のいずれか1つの21位の残基は、バリンではなく、すなわち、バリンを除く任意のアミノ酸である。

【0050】

一実施形態では、配列番号2～配列番号24のいずれか1つの10位のアラニン残基及び21位のバリン残基は両方とも、ロイシン、アスパラギン酸、メチオニン、グルタミン酸、イソロイシン、アルギニン、及びリジンからなる群から独立して選択されるアミノ酸残基で置換される；例えば、ロイシン、アスパラギン酸、及びメチオニンからなる群など、ロイシンなど。一実施形態では、配列番号2～配列番号24のいずれか1つの10位の残基及び21位の残基は、同一である。

【0051】

一実施形態では、配列番号2～配列番号24のいずれか1つの24位のバリン残基は、任意の他の標準または非標準アミノ酸で置換される。

【0052】

一実施形態では、配列番号2～配列番号24のいずれか1つの24位の残基は、バリンではなく、すなわち、バリンを除く任意のアミノ酸である。

【0053】

一実施形態では、配列番号2～配列番号24のいずれか1つの24位のバリン残基は、グリシン、アラニン、セリン、トレオニン、システイン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、プロリン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン、ヒスチジン、リジン、及びアルギニンからなる群から独立して選択されるアミノ酸残基で置換される。

【0054】

好ましい実施形態では、配列番号2～配列番号24のいずれか1つの24位のバリン残基は、ロイシンで置換される。いくつかの実施形態では、Val24Leu変異は、プロテアーゼの安定性を増加させる。

【0055】

10

20

30

40

50

一実施形態では、配列番号 2 ~ 配列番号 24 のいずれか 1 つの 35 位のバリン残基は、任意の他の標準または非標準アミノ酸で置換される。

【0056】

一実施形態では、配列番号 2 ~ 配列番号 24 のいずれか 1 つの 35 位のバリン残基は、グリシン、アラニン、セリン、トレオニン、システイン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、プロリン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン、ヒスチジン、リジン、及びアルギニンからなる群から独立して選択されるアミノ酸残基で置換される。

【0057】

一実施形態では、配列番号 2 ~ 配列番号 24 のいずれか 1 つの 35 位の残基は、リジンである。 10

【0058】

一実施形態では、配列番号 2 ~ 配列番号 24 のいずれか 1 つの 35 位の残基は、バリンではなく、すなわち、バリンを除く任意のアミノ酸である。

【0059】

一実施形態では、配列番号 2 ~ 配列番号 24 のいずれか 1 つの 50 位のロイシン残基は、任意の他の標準または非標準アミノ酸で置換される。

【0060】

一実施形態では、配列番号 23 ~ 配列番号 24 のいずれか 1 つの 50 位のロイシン残基は、グリシン、アラニン、セリン、トレオニン、システイン、バリン、イソロイシン、メチオニン、プロリン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン、ヒスチジン、リジン、及びアルギニンからなる群から独立して選択されるアミノ酸残基で置換される。 20

【0061】

一実施形態では、配列番号 23 ~ 配列番号 24 のいずれか 1 つの 50 位の残基は、ロイシンを除く任意のアミノ酸である。

【0062】

一実施形態では、以下からなる群から選択されるポリペプチド：

AMVSEFLKQX<sub>1</sub>WFIENEEQEYX<sub>2</sub>QTX<sub>3</sub>KS (配列番号 25)、  
 AMVSEFLKQX<sub>1</sub>WFIENEEQEYX<sub>2</sub>QTX<sub>3</sub>KSS (配列番号 26)、 30  
 AMVSEFLKQX<sub>1</sub>WFIENEEQEYX<sub>2</sub>QTX<sub>3</sub>KSSK (配列番号 27)、  
 AMVSEFLKQX<sub>1</sub>WFIENEEQEYX<sub>2</sub>QTX<sub>3</sub>KSSKG (配列番号 28)  
 、  
 AMVSEFLKQX<sub>1</sub>WFIENEEQEYX<sub>2</sub>QTX<sub>3</sub>KSSKGG (配列番号 29)  
 )、  
 AMVSEFLKQX<sub>1</sub>WFIENEEQEYX<sub>2</sub>QTX<sub>3</sub>KSSKGGP (配列番号 30)  
 )、  
 AMVSEFLKQX<sub>1</sub>WFIENEEQEYX<sub>2</sub>QTX<sub>3</sub>KSSKGGPG (配列番号 31)、  
 AMVSEFLKQX<sub>1</sub>WFIENEEQEYX<sub>2</sub>QTX<sub>3</sub>KSSKGGPGS (配列番号 32)、 40  
 )、  
 AMVSEFLKQX<sub>1</sub>WFIENEEQEYX<sub>2</sub>QTX<sub>3</sub>KSSKGGPGSA (配列番号 33)、  
 AMVSEFLKQX<sub>1</sub>WFIENEEQEYX<sub>2</sub>QTX<sub>3</sub>KSSKGGPGSAX<sub>4</sub> (配列番号 34)、  
 AMVSEFLKQX<sub>1</sub>WFIENEEQEYX<sub>2</sub>QTX<sub>3</sub>KSSKGGPGSAX<sub>4</sub>S (配列番号 35)、  
 AMVSEFLKQX<sub>1</sub>WFIENEEQEYX<sub>2</sub>QTX<sub>3</sub>KSSKGGPGSAX<sub>4</sub>S (配列番号 36)、  
 AMVSEFLKQX<sub>1</sub>WFIENEEQEYX<sub>2</sub>QTX<sub>3</sub>KSSKGGPGSAX<sub>4</sub>S 50

P Y (配列番号 37)、

A M V S E F L K Q X<sub>1</sub> W F I E N E E Q E Y X<sub>2</sub> Q T X<sub>3</sub> K S S K G G P G S A X<sub>4</sub> S

P Y P (配列番号 38)、

A M V S E F L K Q X<sub>1</sub> W F I E N E E Q E Y X<sub>2</sub> Q T X<sub>3</sub> K S S K G G P G S A X<sub>4</sub> S

P Y P T (配列番号 39)、

A M V S E F L K Q X<sub>1</sub> W F I E N E E Q E Y X<sub>2</sub> Q T X<sub>3</sub> K S S K G G P G S A X<sub>4</sub> S

P Y P T F (配列番号 40)、

A M V S E F L K Q X<sub>1</sub> W F I E N E E Q E Y X<sub>2</sub> Q T X<sub>3</sub> K S S K G G P G S A X<sub>4</sub> S

P Y P T F N (配列番号 41)、

A M V S E F L K Q X<sub>1</sub> W F I E N E E Q E Y X<sub>2</sub> Q T X<sub>3</sub> K S S K G G P G S A X<sub>4</sub> S

P Y P T F N P (配列番号 42)、

A M V S E F L K Q X<sub>1</sub> W F I E N E E Q E Y X<sub>2</sub> Q T X<sub>3</sub> K S S K G G P G S A X<sub>4</sub> S

P Y P T F N P S (配列番号 43)、

A M V S E F L K Q X<sub>1</sub> W F I E N E E Q E Y X<sub>2</sub> Q T X<sub>3</sub> K S S K G G P G S A X<sub>4</sub> S

P Y P T F N P S S D (配列番号 44)、

A M V S E F L K Q X<sub>1</sub> W F I E N E E Q E Y X<sub>2</sub> Q T X<sub>3</sub> K S S K G G P G S A X<sub>4</sub> S

P Y P T F N P S S D V A A X<sub>5</sub> H (配列番号 45)、

A M V S E F L K Q X<sub>1</sub> W F I E N E E Q E Y X<sub>2</sub> Q T X<sub>3</sub> K S S K G G P G S A X<sub>4</sub> S

P Y P T F N P S S D V A A X<sub>5</sub> H K (配列番号 46)、及び

A M V S E F L K Q X<sub>1</sub> W F I E N E E Q E Y X<sub>2</sub> Q T X<sub>3</sub> K S S K G G P G S A X<sub>4</sub> S

P Y P T F N P S S D V A A X<sub>5</sub> H K A (配列番号 47)、

(ここで、X<sub>1</sub>は、アラニン、ロイシン、アスパラギン酸、メチオニン、グルタミン酸、イソロイシン、及びアルギニンからなる群から選択され、

ここで、X<sub>2</sub>は、バリン、ロイシン、アスパラギン酸、メチオニン、グルタミン酸、イソロイシン、及びリジンからなる群から選択され、

ここで、X<sub>3</sub>は、バリン、グリシン、アラニン、セリン、トレオニン、システイン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、プロリン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン、ヒスチジン、リジン、及びアルギニンからなる群から選択され、好ましくはロイシンであり、

ここで、X<sub>4</sub>は、バリン、グリシン、アラニン、セリン、トレオニン、システイン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、プロリン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン、ヒスチジン、リジン、及びアルギニンからなる群から選択され、好ましくはリジンであり、かつ

ここで、X<sub>5</sub>は、ロイシン、グリシン、アラニン、セリン、トレオニン、システイン、バリン、イソロイシン、メチオニン、プロリン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン、ヒスチジン、リジン、及びアルギニンからなる群から選択され、)

またはX<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、及びX<sub>5</sub>以外の任意の位置における1、2、3、4または5つのアミノ酸置換を有するなどの、1つ以上のアミノ酸置換を有するその機能的バリエーションが提供される。

【0063】

別の実施形態では、以下からなる群から選択されるポリペプチド：

A M V S E F L K Q A W F I E N E E Q E Y V Q T L K S (配列番号 48)、

A M V S E F L K Q A W F I E N E E Q E Y V Q T L K S S (配列番号 49)、

A M V S E F L K Q A W F I E N E E Q E Y V Q T L K S S K (配列番号 50)、

A M V S E F L K Q A W F I E N E E Q E Y V Q T L K S S K G (配列番号 51)、

A M V S E F L K Q A W F I E N E E Q E Y V Q T L K S S K G G (配列番号 52)、

A M V S E F L K Q A W F I E N E E Q E Y V Q T L K S S K G G P (配列番号 53)、

A M V S E F L K Q A W F I E N E E Q E Y V Q T L K S S K G G P G (配列番号 54)

、

10

20

30

40

50

AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGS (配列番号55)  
 )、  
 AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSA (配列番号56)、  
 AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAV (配列番号57)、  
 AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAVS (配列番号58)、  
 AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAVSP (配列番号59)、  
 AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAVSPY (配列番号60)、  
 AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAVSPYP (配列番号61)、  
 AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAVSPYPT (配列番号62)、  
 AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAVSPYPTF (配列番号63)、  
 AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAVSPYPTFN (配列番号64)、  
 AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAVSPYPTFNP (配列番号65)、  
 AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAVSPYPTFNPS (配列番号66)、  
 AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAVSPYPTFNPSD (配列番号67)、  
 AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAVSPYPTFNPSDVAALH (配列番号68)、  
 AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAVSPYPTFNPSDVAALHK (配列番号69)、及び  
 AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAVSPYPTFNPSDVAALHKA (配列番号70)、  
 またはその機能的バリエーションが提供される。

【0064】

本開示の一実施形態では、配列番号48～配列番号70のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドからなるポリペプチドの機能的バリエーションは、配列番号48～配列番号70のいずれか1つに対して少なくとも75%の配列同一性を、配列番号48～配列番号70のいずれか1つに対して、例えば、少なくとも80%の配列同一性、例えば、少なくとも85%の配列同一性、例えば、少なくとも90%の配列同一性、例えば、少なくとも95%の配列同一性を有する。

【0065】

本開示の一実施形態では、本明細書で定義されるポリペプチドの機能的バリエーションは、1つ以上のアミノ酸置換を有する配列番号48～配列番号70のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドである。1つのアミノ酸置換とは、アミノ酸が1つの位置で元の配列とバリエーション配列との間で異なることを意味する。

【0066】

本開示の一実施形態では、本明細書で定義されるポリペプチドの機能的バリエーションは、1つのアミノ酸置換を有する配列番号48～配列番号70のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドである。

【0067】

10

20

30

40

50

本開示の一実施形態では、本明細書で定義されるポリペプチドの機能的バリエーションは、2つのアミノ酸置換を有する配列番号48～配列番号70のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドである。

【0068】

本開示の一実施形態では、本明細書で定義されるポリペプチドの機能的バリエーションは、3つのアミノ酸置換を有する配列番号48～配列番号70のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドである。

【0069】

本開示の一実施形態では、本明細書で定義されるポリペプチドの機能的バリエーションは、4つのアミノ酸置換を有する配列番号48～配列番号70のいずれか1つからなる群から

10

【0070】

本開示の一実施形態では、本明細書で定義されるポリペプチドの機能的バリエーションは、5つのアミノ酸置換を有する配列番号48～配列番号70のいずれか1つからなる群から

【0071】

具体的な実施形態では、以下からなる群から選択されるペプチドからなるポリペプチドまたはポリペプチド類似体：

AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSK (配列番号50)、

AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKG (配列番号51)、

AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGG (配列番号52)、

AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGP (配列番号53)、

AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPG (配列番号54)

20

、  
AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGS (配列番号55)

)、  
AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSA (配列番号56)、

AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAV (配列番号57)、

30

AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAVS (配列番号58)、

AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAVSP (配列番号59)、及び

AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAVSPY (配列番号60)、

またはその機能的バリエーションが提供される。

【0072】

本開示の一実施形態では、本明細書で定義されるポリペプチドの機能的バリエーションは、1つ以上のアミノ酸置換を有する配列番号50～配列番号60のいずれか1つからなる群から

40

【0073】

本開示の一実施形態では、本明細書で定義されるポリペプチドの機能的バリエーションは、1つのアミノ酸置換を有する配列番号50～配列番号60のいずれか1つからなる群から

【0074】

本開示の一実施形態では、本明細書で定義されるポリペプチドの機能的バリエーションは、2つのアミノ酸置換を有する配列番号50～配列番号60のいずれか1つからなる群から

50

## 【 0 0 7 5 】

本開示の一実施形態では、本明細書で定義されるポリペプチドの機能的バリエーションは、3つのアミノ酸置換を有する配列番号48～配列番号70のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドである。

## 【 0 0 7 6 】

本開示の一実施形態では、本明細書で定義されるポリペプチドの機能的バリエーションは、4つのアミノ酸置換を有する配列番号50～配列番号60のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドである。

## 【 0 0 7 7 】

本開示の一実施形態では、本明細書で定義されるポリペプチドの機能的バリエーションは、5つのアミノ酸置換を有する配列番号50～配列番号60のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドである。

10

## 【 0 0 7 8 】

好ましい実施形態では、ポリペプチドまたはポリペプチド類似体は、以下の群：  
 AMVSEFLKQAWFIENE EQEYVQTLKSSK（配列番号50）、  
 AMVSEFLKQAWFIENE EQEYVQTLKSSKGGPGS（配列番号55）、及び  
 AMVSEFLKQAWFIENE EQEYVQTLKSSKGGPGSAVSPY（配列番号60）、  
 またはその機能的バリエーションから選択される。

20

## 【 0 0 7 9 】

本開示の一実施形態では、本明細書で定義されるポリペプチドの機能的バリエーションは、1つ以上のアミノ酸置換を有する配列番号50、配列番号55、及び配列番号60のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドである。1つのアミノ酸置換とは、アミノ酸が1つの位置で元の配列とバリエーション配列との間で異なることを意味する。

## 【 0 0 8 0 】

本開示の一実施形態では、本明細書で定義されるポリペプチドの機能的バリエーションは、1つのアミノ酸置換を有する配列番号50、配列番号55、及び配列番号60のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドである。

## 【 0 0 8 1 】

本開示の一実施形態では、本明細書で定義されるポリペプチドの機能的バリエーションは、2つのアミノ酸置換を有する配列番号50、配列番号55、及び配列番号60のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドである。

30

## 【 0 0 8 2 】

本開示の一実施形態では、本明細書で定義されるポリペプチドの機能的バリエーションは、3つのアミノ酸置換を有する配列番号50、配列番号55、及び配列番号60のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドである。

## 【 0 0 8 3 】

本開示の一実施形態では、本明細書で定義されるポリペプチドの機能的バリエーションは、4つのアミノ酸置換を有する配列番号50、配列番号55、及び配列番号60のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドである。

40

## 【 0 0 8 4 】

本開示の一実施形態では、本明細書で定義されるポリペプチドの機能的バリエーションは、5つのアミノ酸置換を有する配列番号50、配列番号55、及び配列番号60のいずれか1つからなる群から選択されるポリペプチドである。

## 【 0 0 8 5 】

一実施形態では、当該1つ以上のアミノ酸置換は、保存的アミノ酸置換である。一実施形態では、当該1つ以上のアミノ酸置換は、非保存的アミノ酸置換である。

## 【 0 0 8 6 】

本開示の一実施形態では、本明細書で定義される任意の機能的バリエーションを含む、ポリ

50

ペプチドまたはポリペプチド類似体はアセチル化されている。ポリペプチド骨格または側鎖内の任意の好適な残基がアセチル化されていてもよい。一実施形態では、ポリペプチドは、N末端でアセチル化されている。

【0087】

本開示の一実施形態では、本明細書で定義される任意の機能的バリエーションを含む、ポリペプチドまたはポリペプチド類似体は、N末端アミノ酸残基（例えば、1位、一実施形態ではアラニン）でアセチル化されている（ $\text{COCH}_3$ または $\text{Ac-}$ ）。

【0088】

本開示の一実施形態では、本明細書で定義される任意の機能的バリエーションを含む、ポリペプチドまたはポリペプチド類似体は、C末端でアミド化されている（ $-\text{NH}_2$ ）。

10

【0089】

本開示の一実施形態では、ポリペプチド、ポリペプチド類似体またはその機能的バリエーションは、

a. ホルミルペプチド受容体1（ $\text{FPR1}$ ）、ホルミルペプチド受容体2（ $\text{FPR2}$ ）、及びホルミルペプチド受容体3（ $\text{FPR3}$ ）を含む、ホルミルペプチド受容体のうちの1つ以上に結合する、及び/または

b. ホルミルペプチド受容体1（ $\text{FPR1}$ ）、ホルミルペプチド受容体2（ $\text{FPR2}$ ）、及びホルミルペプチド受容体3（ $\text{FPR3}$ ）を含む、ホルミルペプチド受容体のうちの1つ以上を活性化し及び/または刺激する、及び/または

c. ホルミルペプチド受容体1（ $\text{FPR1}$ ）、ホルミルペプチド受容体2（ $\text{FPR2}$ ）、及びホルミルペプチド受容体3（ $\text{FPR3}$ ）を含む、ホルミルペプチド受容体のうちの1つ以上のリガンド及び/またはアゴニストである、及び/または

20

d.  $\text{FPR2}$ に結合し、それを活性化し、及び/またはそのアゴニストである、ならびに/または

e. 免疫細胞を活性化し、及び/または

f. 食作用性白血球などの白血球、例えば単球を活性化し、及び/または

g. 多形核白血球（ $\text{PMN}$ ）などの白血球、例えば好中球を活性化し、及び/または

h. 好中球及び/または単球を活性化し、ならびに/または

i. 好中球の走化性の誘導、好中球補体受容体3（ $\text{CR3}$ ）の動員、及び好中球 $\text{NADPH}$ -オキシダーゼの活性化のうちの1つ以上など、白血球のエフェクター機能を活性化し、及び/または

30

j. 食作用性白血球などの白血球、例えば単球における食作用を誘導し、及び/または

k. 多形核白血球（ $\text{PMN}$ ）などの白血球、例えば好中球における走化性を誘導する。

【0090】

分岐状アミノ酸プローブ（ $\text{BAP}$ ）

1つ以上の「分岐状アミノ酸プローブ」の付加によって修飾された本開示のポリペプチドまたはポリペプチド類似体を提供することも本開示の一態様である。分岐状アミノ酸プローブ（ $\text{BAP}$ ）は、 $\text{WO2015/162485}$ に開示されている。一実施形態では、本開示のポリペプチドまたはポリペプチド類似体は、上記ポリペプチドと1つ以上の分岐状アミノ酸プローブを含むコンジュゲートである。

40

【0091】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるポリペプチドまたはポリペプチド類似体コンジュゲートは、対応する天然またはコンジュゲートされていないポリペプチドと比較して、特定の改善された特性を有する。一実施形態では、本明細書に提供される $\text{BAP}$ コンジュゲートは、 $\text{FPR}$ などの1つ以上の関連受容体の結合親和性及び/または活性化が増加している。別の実施形態では、本明細書に提供される $\text{BAP}$ コンジュゲートは、プロテアーゼに対する感受性が低いなど、より安定である。また更に、一実施形態では、 $\text{BAP}$ コンジュゲートは、より高い溶解性を有する。

【0092】

少なくとも配列 $\text{AMVSEFLKQAWFIENE EQEYVQTVKS}$ （配列番号2

50

)を含むポリペプチドまたはポリペプチド類似体、またはその機能的バリエーションを含む、ポリペプチドコンジュゲートを提供することが一態様であり、ここで上記ポリペプチドは、配列番号2～配列番号24からなる群から選択されるポリペプチド、またはその機能的バリエーション、及び2～9個のアミノ酸残基からなる1つ以上の分岐状アミノ酸プローブからなり、ここで分岐状アミノ酸プローブの分岐点は、1個のアミノ酸残基の -アミノ基と別のアミノ酸残基のカルボキシル基との間のアミド結合によって形成され、すべての他の結合は、正規のペプチド結合であり、分岐状アミノ酸プローブの1つ以上のアルファアミノ基は、任意選択でアセチル化されている。

【0093】

少なくとも配列AMVSEFLKQAWFIENEQEYVQTVKS (配列番号2)を含むポリペプチドまたはポリペプチド類似体、またはその機能的バリエーションを含む、ポリペプチドコンジュゲートを提供することも一態様であり、ここで上記ポリペプチドは、配列番号2～配列番号24からなる群から選択されるポリペプチド、またはその機能的バリエーション、及び1つ以上の分岐状アミノ酸プローブからなり、ここで上記分岐状アミノ酸プローブが、第1のアミノアルキルアミノ酸残基を含み、上記第1のアミノアルキルアミノ酸残基(AAA)が、任意選択で、2または3個のアミノアルキルアミノ酸残基の直鎖を形成するように、第2のアミノアルキルアミノ酸残基、または第2及び第3のアミノアルキルアミノ酸残基に共有結合しており、上記第1、第2及び/または第3のアミノアルキルアミノ酸残基のうちの1つ以上の側鎖が、各々、AAAq - AAA、(aaa)p - AAAq、AAAq - (aaa)p、[(aaa) - AAA]p及び[AAA - (aaa)]pからなる群から独立して選択される分子を側鎖アミノ基に結合することによって修飾されており、式中、qが、0、1、2、及び3から選択される数であり、pが、1、2、及び3から選択される数であり、AAAが、アミノアルキルアミノ酸残基であり、(aaa)が、Arg、His、Gly、及びAlaから独立して選択されるアミノ酸残基であり、上記第1のアミノアルキルアミノ酸残基が、上記ポリペプチドまたはポリペプチド類似体のN末端に共有結合しており、上記ポリペプチドまたはポリペプチド類似体のC末端に共有結合しており、及び/または上記ポリペプチドまたはポリペプチド類似体内のアミノアルキルアミノ酸残基の側鎖アミノ基に共有結合しており、ただし、当該分岐状アミノ酸プローブが、2～9個のアミノ酸残基からなるという条件である。

【0094】

配列番号2～配列番号24、配列番号25～配列番号47、及び配列番号48～配列番号70からなる群から選択されるポリペプチド、またはその機能的バリエーション、及び2～9個のアミノ酸残基からなる1つ以上の分岐状アミノ酸プローブを含む、ポリペプチドコンジュゲートを提供することがさらなる一態様であり、ここで分岐状アミノ酸プローブの分岐点は、1個のアミノ酸残基の -アミノ基と別のアミノ酸残基のカルボキシル基との間のアミド結合によって形成され、すべての他の結合は、正規のペプチド結合であり、分岐状アミノ酸プローブの1つ以上のアルファアミノ基は、任意選択でアセチル化されている。

【0095】

配列番号2～配列番号24、配列番号25～配列番号47、及び配列番号48～配列番号70からなる群から選択されるポリペプチド、またはその機能的バリエーション、及び1つ以上の分岐状アミノ酸プローブを含む、ポリペプチドコンジュゲートを提供することも一態様であり、ここで上記分岐状アミノ酸プローブが、第1のアミノアルキルアミノ酸残基を含み、上記第1のアミノアルキルアミノ酸残基(AAA)が、任意選択で、2または3個のアミノアルキルアミノ酸残基の直鎖を形成するように、第2のアミノアルキルアミノ酸残基、または第2及び第3のアミノアルキルアミノ酸残基に共有結合しており、上記第1、第2及び/または第3のアミノアルキルアミノ酸残基のうちの1つ以上の側鎖

10

20

30

40

50

が、各々、 $AAAq - AAA$ 、 $(aaa) p - AAAq$ 、 $AAAq - (aaa) p$ 、 $[(aaa) - AAA] p$  及び  $[AAA - (aaa)] p$  からなる群から独立して選択される分子を側鎖アミノ基に結合することによって修飾されており、式中、 $q$  が、0、1、2、及び3から選択される数であり、 $p$  が、1、2、及び3から選択される数であり、 $AAA$  が、アミノアルキルアミノ酸残基であり、 $(aaa)$  が、 $Arg$ 、 $His$ 、 $Gly$ 、及び  $Ala$  から独立して選択されるアミノ酸残基であり、上記第1のアミノアルキルアミノ酸残基が、上記ポリペプチドまたはポリペプチド類似体のN末端に共有結合しており、上記ポリペプチドまたはポリペプチド類似体のC末端に共有結合しており、及び/または上記ポリペプチドまたはポリペプチド類似体内のアミノアルキルアミノ酸残基の側鎖アミノ基に共有結合しており、ただし、当該分岐状アミノ酸プローブが、2～9個のアミノ酸残基からなるという条件である。

10

## 【0096】

一実施形態では、分子のN末端アミノ酸残基は、アルファアミノ基でアセチル化されている。

## 【0097】

一実施形態では、当該第1のアミノアルキルアミノ酸残基は、当該第1のアミノアルキルアミノ酸のカルボン酸またはその誘導体と、当該ポリペプチドのN末端アミノ酸残基のアルファアミノ基との反応によって形成されたペプチド結合(アミド)によって連結されており、当該アミノアルキルアミノ酸残基のアルファアミノ基を当該C末端アミノ酸残基のカルボン酸またはその誘導体と反応させることによって形成される当該ポリペプチドのC末端アミノ酸残基へのペプチド結合によって連結されており、及び/または当該第1のアミノアルキルアミノ酸残基のカルボン酸またはその誘導体と、アミノアルキルアミノ酸残基のアルキルアミノ基との反応によって形成されるアミドによって、当該ポリペプチド内のアミノアルキルアミノ酸残基に連結されている。

20

## 【0098】

本明細書で定義されるように、一実施形態では、さらなるアミノ酸残基に共有結合しているアミノ酸残基及び/またはペプチドは、ペプチド結合が存在することを意味する。別の実施形態では、上記ポリペプチド内のアミノアルキルアミノ酸残基の側鎖アミノ基に共有結合しているアミノ酸残基は、アミド結合が存在することを意味する。

30

## 【0099】

ペプチド結合(アミド結合)は、一方の分子のカルボキシル基が他方の分子のアミノ基と反応し、 $H_2O$ の分子の放出を引き起こす場合、2つの分子間で形成される共有化学結合である。プロセスは通常、アミノ酸間で発生する。

## 【0100】

分岐状アミノ酸プローブが、上記ポリペプチドのN末端に共有結合される場合、分岐状アミノ酸プローブの骨格のN末端アミノアルキルアミノ酸残基は、好ましくは、アセチル化されている。

## 【0101】

分岐状アミノ酸プローブが、上記ポリペプチド内のアミノアルキルアミノ酸残基の側鎖アミノ基に共有結合している場合、分岐状アミノ酸プローブの骨格のN末端アミノアルキルアミノ酸残基は、好ましくは、アセチル化されている。

40

## 【0102】

分岐状アミノ酸プローブが、上記ポリペプチドのC末端に共有結合される場合、分岐状アミノ酸プローブの骨格のC末端アミノアルキルアミノ酸残基は、好ましくは、カルボン酸、アルデヒド、エステル、または一級アミドなどのアミドであり、最も好ましくは、アミド化されている。

## 【0103】

本開示によるアミノアルキルアミノ酸残基(または $AAA$ )及びアミノ酸残基( $aaa$ )は、各々同じ(同一)であってもよく、または異なって(同一でない)もよい。

50

## 【0104】

## アミノアルキルアミノ酸残基

本開示によれば、各分岐状アミノ酸プローブは、少なくとも1個、例えば2個、例えば3個のアミノアルキルアミノ酸残基(複数可)を含む。

## 【0105】

本開示によれば、「アミノアルキルアミノ酸残基」(またはAAA)は、従来のアミン(-NH<sub>2</sub>)及びカルボン酸(-COOH)官能基、ならびに第1の(-)炭素原子に共有結合した側鎖を有するアミノ酸であり、側鎖は、アミノアルキル基(-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>NH<sub>2</sub>)を含む。

## 【0106】

したがって、アミノアルキルアミノ酸残基(またはAAA)は、アミノアルキル基(-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>NH<sub>2</sub>)を含むか、またはそれからなる側鎖を有するアミノ酸であり、一実施形態では、側鎖アミノアルキル基を示す。

## 【0107】

一実施形態では、側鎖アルキル基は、メチル(CH<sub>3</sub>-)、エチル(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-)、プロピル(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-)、ブチル(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>-)、ペンチル(C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>-)、ヘキシル(C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>-)、ヘプチル(C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>-)、オクチル(C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>-)、ノニル(C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>-)、デシル(C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>-)、ウンデシル(C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>-)、及びドデシル(C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>-)からなる群に由来する。特定の数の炭素を有するアルキル残基が命名される場合、その数の炭素を有する全ての幾何異性体は、包含されることが意図され、したがって、例えば、「ブチル」は、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、及びt-ブチルを含むことを意図する。

## 【0108】

一実施形態では、当該アミノアルキルアミノ酸残基の側鎖アミノ基(NH<sub>2</sub>)は、メチルアミンのアミン、エチルアミンのアミン、プロピルアミンのアミン、n-ブチルアミンのアミン、ペンチルアミンのアミン、n-ヘキシルアミンのアミン、ヘプチルアミンのアミン、オクチルアミンのアミン、ノニルアミンのアミン、デシルアミンのアミン、ウンデシルアミンのアミン、またはドデシルアミンのアミンである。

## 【0109】

一実施形態では、側鎖アミノアルキル基は、メチルアミン(-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)、エチルアミン(-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>)、プロピルアミン(-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>NH<sub>2</sub>)、n-ブチルアミン(-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>NH<sub>2</sub>)、ペンチルアミン(-C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>NH<sub>2</sub>)、n-ヘキシルアミン(-C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>NH<sub>2</sub>)、ヘプチルアミン(-C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>NH<sub>2</sub>)、オクチルアミン(-C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>NH<sub>2</sub>)、ノニルアミン(-C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>NH<sub>2</sub>)、デシルアミン(-C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>NH<sub>2</sub>)、ウンデシルアミン(-C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>NH<sub>2</sub>)、及びドデシルアミン(-C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>NH<sub>2</sub>)からなる群から選択される。

## 【0110】

本開示の一実施形態では、各BAPに含まれる当該第1、第2及び/または第3のアミノアルキルアミノ酸残基の側鎖アミノ基(NH<sub>2</sub>)は、各々、分子をそれに結合させることによって修飾される。

## 【0111】

一実施形態では、各BAPに含まれる当該アミノアルキルアミノ酸残基の側鎖アミノ基は、

- (ベータ)アミノ基(側鎖中1つのメチレン、メチルアミン)、
- (ガンマ)アミノ基(側鎖中2つのメチレン、エチルアミン)、
- (デルタ)アミノ基(側鎖中3つのメチレン、プロピルアミン)、 = オルニチン
- (イプシロン)アミノ基(側鎖中4つのメチレン、n-ブチルアミン)、 = リジン
- (ゼータ)アミノ基(側鎖中5つのメチレン、ペンチルアミン)、
- (エータ)アミノ基(側鎖中6つのメチレン、n-ヘキシルアミン)、
- (シータ)アミノ基(側鎖中7つのメチレン、ヘプチルアミン)、

10

20

30

40

50

(イオタ)アミノ基(側鎖中8つのメチレン、オクチルアミン)、  
 (カッパ)アミノ基(側鎖中9つのメチレン、ノニルアミン)、  
 (ラムダ)アミノ基(側鎖中10個のメチレン、デシルアミン)、  
 $\mu$ (ミュー)アミノ基(側鎖中11個のメチレン、ウンデシルアミン)、及び  
 (ニュー)アミノ基(側鎖中12個のメチレン、ドデシルアミン)からなる群から選択される。

## 【0112】

例えば、 $\epsilon$ -アミノ基は、 $\alpha$ -炭素から始まる(を含む)5番目の炭素に共有結合しており、 $\alpha$ -炭素は、カルボキシル( $C=OOH$ )基に共有結合している。

## 【0113】

側鎖がn-ブチルアミンであり、側鎖アミノ基が(イプシロン)アミノ基であるアミノアルキルアミノ酸残基は、リジン(Lys、K)である。

## 【0114】

同様に、 $\gamma$ -アミノ基は、 $\alpha$ -炭素から始まる4番目の炭素に共有結合している。

## 【0115】

側鎖がプロピルアミンであり、側鎖アミノ基が(デルタ)アミノ基であるアミノアルキルアミノ酸残基は、オルニチン(Orn)である。

## 【0116】

オルニチンは、アルギニンの脱グアニド化によって細胞内で形成される。インピボでのタンパク質生成には使用されないが、いくつかの酵素経路の参加者であり、酵素的にグアニド化してアルギニンを形成することができるため、インピボでの窒素バランスにおいて役割を果たすようである。

## 【0117】

本開示による任意のアミノ酸は、LまたはD配置であり得る。何も明記されていない場合、L異性体形態への言及が好ましくは意味される。

## 【0118】

したがって、一実施形態では、アミノアルキルアミノ酸残基は、個々にLまたはD配置になる。一実施形態では、アミノアルキルアミノ酸残基は、L配置である。

## 【0119】

一実施形態では、分岐状アミノ酸プローブに含まれるアミノアルキルアミノ酸残基は、個々に、リジン及びオルニチンからなる群から選択される。

## 【0120】

一実施形態では、アミノアルキルアミノ酸残基は、リジン及びD-リジンからなる群から選択される。特定の実施形態では、アミノアルキルアミノ酸残基は、リジン残基である。

## 【0121】

一実施形態では、アミノアルキルアミノ酸残基は、オルニチン及びD-オルニチンからなる群から選択される。

## 【0122】

本開示の一実施形態では、本明細書で定義されるポリペプチドまたはポリペプチド類似体、及び1つ以上の分岐状アミノ酸プローブが提供され、

当該分岐状アミノ酸プローブは、リジン及びオルニチンから選択される第1のアミノ酸残基を含み、

当該第1のアミノ酸残基は、任意選択で、2または3個のリジンもしくはオルニチン残基の直鎖を形成するように、リジンもしくはオルニチンから選択される第2のアミノ酸残基または第2及び第3のアミノ酸残基に共有結合しており、

当該第1、第2及び/または第3のリジンまたはオルニチン残基のうちの1つ以上の側鎖は、 $\alpha$ -アミノ基(オルニチン)または $\beta$ -アミノ基(リジン)に、

$Lys_q - Lys$ 、 $(aaa)_p - Lys_q$ 、 $Lys_q - (aaa)_p$ 、 $[(aaa) - Lys]_p$ 、 $[Lys - (aaa)]_p$ 、

10

20

30

40

50

$Orn_q - Orn$ 、 $(aa_3)_p - Orn_q$ 、 $Orn_q - (aa_3)_p$ 、 $[(aa_3) - Orn]_p$  及び  $[Orn - (aa_3)]_p$ 、

$Orn_p - Lys_p$ 、 $Lys_p - Orn_p$ 、 $[Orn - Lys]_p$  及び  $[Lys - Orn]_p$  からなる群から独立して選択される分子を結合させることによって修飾されており、式中、 $q$  は、0、1、2、及び3から選択される数であり、 $p$  は、1、2、及び3から選択される数であり、 $(aa_3)$  は、Arg、His、Gly、及びAlaから独立して選択されるアミノ酸残基であり、

当該第1のリジンまたはオルニチン残基は、当該ポリペプチドまたはポリペプチド類似体のN末端に共有結合しており、当該ポリペプチドまたはポリペプチド類似体のC末端に共有結合しており、及び/または当該ポリペプチドまたはポリペプチド類似体内のリジン残基の - アミノ基またはオルニチン残基の - アミノ基に共有結合しており、  
ただし、当該分岐状アミノ酸プローブが、2～9個のアミノ酸残基からなるという条件である。

#### 【0123】

一実施形態では、本明細書で定義されるポリペプチドまたはポリペプチド類似体、及び1つ以上の分岐状アミノ酸プローブが提供され、

当該分岐状アミノ酸プローブは、第1のリジン残基を含み、

当該第1のリジン残基は、任意選択で、2または3個のリジン残基の直鎖を形成するように、第2のリジン残基または第2及び第3のリジン残基に共有結合しており、

当該第1、第2、及び/または第3のリジン残基のうち1つ以上の側鎖は、当該リジンの - アミノ基に、 $Lys_q - Lys$ 、 $(aa_3)_p - Lys_q$ 、 $Lys_q - (aa_3)_p$ 、 $[(aa_3) - Lys]_p$ 、 $[Lys - (aa_3)]_p$  からなる群から独立して選択される分子を結合することによって修飾されており、式中、 $q$  は、0、1、2、及び3から選択される数であり、 $p$  は、1、2、及び3から選択される数であり、 $(aa_3)$  は、Arg、His、Gly、及びAlaから独立して選択されるアミノ酸残基であり、

当該第1のリジン残基は、当該ポリペプチドまたはポリペプチド類似体のN末端に共有結合しており、当該ポリペプチドまたはポリペプチド類似体のC末端に共有結合しており、及び/または当該ポリペプチドまたはポリペプチド類似体内のリジンの - アミノ基またはオルニチン残基の - アミノ基に共有結合しており、

ただし、当該分岐状アミノ酸プローブが、2～9個のアミノ酸残基からなるという条件である。

#### 【0124】

プローブの分岐

一実施形態では、本開示による分岐状アミノ酸プローブ(BAP)は、2～9個のアミノ酸残基からなる。

#### 【0125】

本開示の一実施形態では、当該1つ以上の分岐状アミノ酸プローブの各々は、3～4個のアミノ酸残基などの2～3個のアミノ酸残基、例えば、5～6個のアミノ酸残基などの4～5個のアミノ酸残基、例えば、7～8個のアミノ酸残基などの6～7個のアミノ酸残基、例えば、8～9個のアミノ酸残基からなる。

#### 【0126】

本開示の一実施形態では、当該1つ以上の分岐状アミノ酸プローブの各々は、3個のアミノ酸残基などの2個のアミノ酸残基、例えば、5個のアミノ酸残基などの4個のアミノ酸残基、例えば、7個のアミノ酸残基などの6個のアミノ酸残基、例えば、9個のアミノ酸残基などの8個のアミノ酸残基からなる。本開示の特定の実施形態では、当該1つ以上の分岐状アミノ酸プローブの各々は、3個のアミノ酸残基からなる。

#### 【0127】

本開示の一実施形態では、分岐状アミノ酸プローブは、第1のアミノアルキルアミノ酸残基(AA<sub>1</sub>とも示される)を含み、第1のアミノアルキルアミノ酸残基は、本開示によるポリペプチドコンジュゲートを提供するために、本明細書に定義されるポリペプチド

10

20

30

40

50

またはポリペプチド類似体に接続される。

【0128】

本開示の一実施形態では、1つ以上の分岐状アミノ酸プローブ（複数可）の（各々の）第1のアミノアルキルアミノ酸は、本開示のポリペプチドまたはポリペプチド類似体のN末端に共有結合しており、当該ポリペプチドのC末端に共有結合しており、及び/または当該ポリペプチド内のアミノアルキルアミノ酸残基の側鎖アミノ基に共有結合している。

【0129】

本開示の一実施形態では、分岐状アミノ酸プローブは、第1のアミノアルキルアミノ酸残基を含む。一実施形態では、当該第1のアミノアルキルアミノ酸残基の側鎖は、本明細書に定義される分子を側鎖アミノ基に結合させることによって修飾されている。

10

【0130】

本開示の一実施形態では、分岐状アミノ酸プローブの第1のアミノアルキルアミノ酸は、アルファアミノ基でアセチル化されている。本開示の一実施形態では、分岐状アミノ酸プローブの第1のアミノアルキルアミノ酸残基のN末端は、アセチル化されている。

【0131】

本開示の一実施形態では、当該第1のアミノアルキルアミノ酸残基を含む分岐状アミノ酸プローブが本明細書に定義されるポリペプチドのN末端に共有結合している場合、または当該第1のアミノアルキルアミノ酸残基を含む分岐状アミノ酸プローブが当該ポリペプチド内のアミノアルキルアミノ酸残基の側鎖アミノ基に共有結合している場合、分岐状アミノ酸プローブの第1のアミノアルキルアミノ酸残基のN末端は、アセチル化されている。

20

【0132】

本開示の一実施形態では、分岐状アミノ酸プローブの第1のアミノアルキルアミノ酸残基のC末端は、カルボン酸、アルデヒド、エステル、または一級アミド（ $\text{CONH}_2$ ）などのアミドである。本開示の好ましい実施形態では、第1のアミノアルキルアミノ酸残基のC末端は、アミド化されている。

【0133】

本開示の一実施形態では、当該第1のアミノアルキルアミノ酸残基を含む分岐状アミノ酸プローブが本明細書に定義されるポリペプチドのC末端に共有結合している場合、分岐状アミノ酸プローブの第1のアミノアルキルアミノ酸残基のC末端は、アミドである。

30

【0134】

本開示の一実施形態では、当該第1のアミノアルキルアミノ酸残基は、第2のアミノアルキルアミノ酸残基に共有結合して、2個のアミノアルキルアミノ酸残基の直鎖を形成する。本開示の一実施形態では、分岐状アミノ酸プローブの第2のアミノアルキルアミノ酸残基のアルファ-アミノ基は、アセチル化されている。一実施形態では、分岐状アミノ酸プローブの第2のアミノアルキルアミノ酸残基のN末端は、アセチル化されている。

【0135】

本開示の一実施形態では、分岐状アミノ酸プローブの第2のアミノアルキルアミノ酸残基のC末端は、カルボン酸、アルデヒド、エステル、または一級アミド（ $\text{CONH}_2$ ）などのアミドである。本開示の好ましい実施形態では、第2のアミノアルキルアミノ酸残基のC末端は、アミド化されている。

40

【0136】

本開示の一実施形態では、当該第1のアミノアルキルアミノ酸残基は、第2及び第3（に共有結合）のアミノアルキルアミノ酸残基に共有結合して、3個のアミノアルキルアミノ酸残基の直鎖を形成する。

【0137】

本開示の一実施形態では、分岐状アミノ酸プローブの第3のアミノアルキルアミノ酸残基のアルファ-アミノ基は、アセチル化されている。本開示の一実施形態では、分岐状アミノ酸プローブの第3のアミノアルキルアミノ酸残基のN末端は、アセチル化されている。

50

## 【0138】

本開示の一実施形態では、分岐状アミノ酸プロープの第3のアミノアルキルアミノ酸残基のC末端は、カルボン酸、アルデヒド、エステル、または一級アミド( CONH<sub>2</sub> )などのアミドである。本開示の好ましい実施形態では、第3のアミノアルキルアミノ酸残基のC末端は、アミド化されている。

## 【0139】

本開示の一実施形態では、第1のアミノアルキルアミノ酸残基は、そのアミン基に第2及び第3のアミノアルキルアミノ酸残基の両方とも結合している。本開示の一実施形態では、第1のアミノアルキルアミノ酸残基は、そのカルボン酸基に第2及び第3のアミノアルキルアミノ酸残基の両方とも共有結合している。一実施形態では、第1のアミノアルキルアミノ酸残基は、そのアミン基に第2のアミノアルキルアミノ酸残基が結合しており、かつそのカルボン酸基に第3のアミノアルキルアミノ酸残基が結合している。

10

## 【0140】

第2及び第3のアミノアルキルアミノ酸残基は、それぞれ A A A<sub>2</sub> 及び A A A<sub>3</sub> と示され得る。

## 【0141】

本開示の一実施形態では、当該第1、第2及び/または第3のアミノアルキルアミノ酸残基の各々は、メチルアミン( - C H<sub>2</sub> N H<sub>2</sub> )、エチルアミン( - C<sub>2</sub> H<sub>4</sub> N H<sub>2</sub> )、プロピルアミン( - C<sub>3</sub> H<sub>6</sub> N H<sub>2</sub> )、n-ブチルアミン( - C<sub>4</sub> H<sub>8</sub> N H<sub>2</sub> )、ペンチルアミン( - C<sub>5</sub> H<sub>10</sub> N H<sub>2</sub> )、n-ヘキシルアミン( - C<sub>6</sub> H<sub>12</sub> N H<sub>2</sub> )、ヘプチルアミン( - C<sub>7</sub> H<sub>14</sub> N H<sub>2</sub> )、オクチルアミン( - C<sub>8</sub> H<sub>16</sub> N H<sub>2</sub> )、ノニルアミン( - C<sub>9</sub> H<sub>18</sub> N H<sub>2</sub> )、デシルアミン( - C<sub>10</sub> H<sub>20</sub> N H<sub>2</sub> )、ウンデシルアミン( - C<sub>11</sub> H<sub>22</sub> N H<sub>2</sub> )、及びドデシルアミン( - C<sub>12</sub> H<sub>24</sub> N H<sub>2</sub> )からなる群から選択される側鎖アミノアルキル基を有するアミノ酸である。

20

## 【0142】

本開示の一実施形態では、分岐状アミノ酸プロープの第1、第2及び/または第3のアミノアルキルアミノ酸残基の各々は、個々に、リジン、D-リジン、オルニチン及びD-オルニチンからなる群から選択される。

## 【0143】

本開示の一実施形態では、分岐状アミノ酸プロープの第1、第2及び第3のアミノアルキルアミノ酸残基の各々は、リジン残基( L-リジン及びD-リジンを含む )である。

30

## 【0144】

本開示の一実施形態では、分岐状アミノ酸プロープの第1、第2または第3のアミノアルキルアミノ酸残基は、アルファアミノ基でアセチル化されている( A c - A A A ) ( C O C H<sub>3</sub> )。

## 【0145】

本開示の一実施形態では、分岐状アミノ酸プロープの第1、第1及び第2、ならびに第1、第2及び第3のアミノアルキルアミノ酸残基は、分岐状アミノ酸プロープのアミノアルキルアミノ酸骨格( A A A<sub>1</sub>、A A A<sub>1-2</sub>、A A A<sub>1-3</sub> )と称される。

## 【0146】

本開示の一実施形態では、第1、第1及び第2、ならびに第1及び第2及び第3のアミノアルキルアミノ酸残基は、各々、リジン残基である。一実施形態では、分岐状アミノ酸プロープの第1、第1及び第2、ならびに第1、第2及び第3のリジン残基は、分岐状アミノ酸プロープのリジン骨格( L y s<sub>1</sub>、L y s<sub>1-2</sub>、L y s<sub>1-3</sub> )と称される。

40

## 【0147】

本開示の一実施形態では、分岐状アミノ酸プロープのリジン骨格の第1のリジン残基、または第2のリジン残基、または第3のリジン残基は、アルファ-アミノ基でアセチル化されている( A c - L y s )。

## 【0148】

本開示の一実施形態では、当該第1、第2及び/または第3のアミノアルキルアミノ酸

50

残基のうちの1つの側鎖は、本明細書に定義される分子を側鎖アミノ基に結合させることによって修飾されている。

【0149】

本開示の一実施形態では、分岐状アミノ酸プローブは、第1のアミノアルキルアミノ酸残基を含み、当該第1のアミノアルキルアミノ酸残基の側鎖は、本明細書に定義される分子を側鎖アミノ基に結合させることによって修飾されている。

【0150】

本開示の一実施形態では、分岐状アミノ酸プローブは、第1及び第2のアミノアルキルアミノ酸残基を含み、当該第1のアミノアルキルアミノ酸残基の側鎖は、本明細書に定義される分子を側鎖アミノ基に結合させることによって修飾されている。

10

【0151】

本開示の一実施形態では、分岐状アミノ酸プローブは、第1及び第2のアミノアルキルアミノ酸残基を含み、当該第2のアミノアルキルアミノ酸残基の側鎖は、本明細書に定義される分子を側鎖アミノ基に結合させることによって修飾されている。

【0152】

本開示の一実施形態では、分岐状アミノ酸プローブは、第1及び第2のアミノアルキルアミノ酸残基を含み、当該第1及び第2のアミノアルキルアミノ酸残基の側鎖は、本明細書に定義される分子を側鎖アミノ基に結合させることによって修飾されている。

【0153】

本開示の一実施形態では、当該第1、第2及び/または第3のアミノアルキルアミノ酸残基のうちの2つの側鎖は、本明細書に定義される分子を側鎖アミノ基に結合させることによって修飾されている。

20

【0154】

本開示の一実施形態では、第1、第2及び第3のアミノアルキルアミノ酸残基の3つ全ての側鎖は、本明細書に定義される分子を側鎖アミノ基に結合させることによって修飾されている。

【0155】

本開示の一実施形態では、i) 第1のアミノアルキルアミノ酸残基、ii) 第2のアミノアルキルアミノ酸残基、iii) 第3のアミノアルキルアミノ酸残基、iv) 第1及び第2のアミノアルキルアミノ酸残基、v) 第1及び第3のアミノアルキルアミノ酸残基、vi) 第2及び第3のアミノアルキルアミノ酸残基、またはvii) 第1、第2及び第3のアミノアルキルアミノ酸残基の側鎖は、本明細書に定義される分子を側鎖アミノ基に結合することによって修飾されている。

30

【0156】

本開示の一実施形態では、分岐アミノ酸のリジン骨格の第1のリジン残基、または第2のリジン残基、または第3のリジン残基、または第1及び第2のリジン残基、または第1及び第3のリジン残基、または第2及び第3のリジン残基、または第1、第2及び第3のリジン残基は、分子を - アミノ基に結合させることによって修飾されている。

【0157】

本開示の一実施形態では、当該第1、第2及び/または第3のアミノアルキルアミノ酸残基の各々のうちの1つ以上の側鎖は、 $AAA_q - AAA$ 、 $(aa_3)_p - AAA_q$ 、 $AAA_q - (aa_3)_p$ 、 $[(aa_3) - AAA]_p$  及び  $[AAA - (aa_3)]_p$  からなる群から独立して選択される分子を側鎖アミノ基に結合することによって修飾されており、式中、qは、0、1、2、及び3から選択される数であり、pは、1、2、及び3から選択される数であり、AAAは、アミノアルキルアミノ酸残基であり、(aa<sub>3</sub>)は、Arg、His、Gly及びAlaから独立して選択されるアミノ酸残基である。一実施形態では、分子のN末端AAAまたは(aa<sub>3</sub>)<sub>3</sub>は、アルファアミノ基でアセチル化されている。

40

【0158】

本開示の一実施形態では、当該第1、第2及び/または第3のアミノアルキルアミノ酸

50

残基の各々のうちの1つ以上の側鎖は、

$Lys_q - Lys$ 、 $(aa_3)_p - Lys_q$ 、 $Lys_q - (aa_3)_p$ 、 $[(aa_3) - Lys]_p$ 、 $[Lys - (aa_3)]_p$ 、  
 $Orn_q - Orn$ 、 $(aa_3)_p - Orn_q$ 、 $Orn_q - (aa_3)_p$ 、 $[(aa_3) - Orn]_p$  及び  $[Orn - (aa_3)]_p$ 、  
 $Orn_p - Lys_p$ 、 $Lys_p - Orn_p$ 、 $[Orn - Lys]_p$  及び  $[Lys - Orn]_p$  からなる群から独立して選択される分子を側鎖アミノ基に結合させることによって修飾されており、式中、 $q$  が、0、1、2、及び3から選択される数であり、 $p$  が、1、2、及び3から選択される数であり、 $(aa_3)$  は、Arg、His、Gly、及びAlaから独立して選択されるアミノ酸残基である。一実施形態では、分子のN末端Lys、Ornまたは $(aa)_3$  は、アルファアミノ基でアセチル化されている。

10

【0159】

本開示の一実施形態では、当該第1、第2及び/または第3のアミノアルキルアミノ酸残基の各々のうちの1つ以上の側鎖は、 $Lys_q - Lys$ 、 $(aa_3)_p - Lys_q$ 、 $Lys_q - (aa_3)_p$ 、 $[(aa_3) - Lys]_p$  及び  $[Lys - (aa_3)]_p$  からなる群から独立して選択される分子を側鎖アミノ基に結合することによって修飾されており、式中、 $q$  は、0、1、2、及び3から選択される数であり、 $p$  は、1、2、及び3から選択される数であり、Lysは、L-Lys及びD-Lysから選択されるリジン残基であり、 $(aa_3)$  は、Arg、His、Gly及びAlaから独立して選択されるアミノ酸残基である。一実施形態では、分子のN末端Lysまたは $(aa)_3$  は、アルファアミノ基でアセチル化されている。

20

【0160】

本開示の一実施形態では、リジン骨格の当該第1、第2及び/または第3のリジン残基の各々のうちの1つ以上の側鎖は、 $Lys_q - Lys$ 、 $(aa_3)_p - Lys_q$ 、 $Lys_q - (aa_3)_p$ 、 $[(aa_3) - Lys]_p$  及び  $[Lys - (aa_3)]_p$  からなる群から独立して選択される分子を側鎖のアミノ基に結合することによって修飾されており、式中、 $q$  は、0、1、2、及び3から選択される数であり、 $p$  は、1、2、及び3から選択される数であり、Lysは、L-Lys及びD-Lysから選択されるリジン残基であり、 $(aa_3)$  は、Arg、His、Gly及びAlaから独立して選択されるアミノ酸残基である。一実施形態では、分子のN末端Lysまたは $(aa)_3$  は、アルファアミノ基でアセチル化されている。

30

【0161】

本開示の一実施形態では、リジン骨格の当該第1、第2、及び/または第3のリジン残基の各々のうちの1つ以上の側鎖は、 $Lys_q - Lys$  である分子を側鎖のアミノ基に結合することによって修飾されており、式中、 $q$  は、0、1、2、及び3から選択される数である。一実施形態では、分子のN末端Lysは、アルファアミノ基でアセチル化されている。

【0162】

本開示の一実施形態では、分岐状アミノ酸プローブのリジン骨格の1個以上のリジン残基の - アミノ基に共有結合される分子は、独立して、 $Lys_q - Lys$ 、 $(aa_3)_p - Lys_q$ 、 $Lys_q - (aa_3)_p$ 、 $[(aa_3) - Lys]_p$  及び  $[Lys - (aa_3)]_p$  からなる群から選択され、式中、 $q$  は、0、1、2、及び3から選択される数であり、 $p$  は、1、2、及び3から選択される数であり、 $(aa_3)$  は、Arg、His、Gly、及びAlaから独立して選択されるアミノ酸残基である。一実施形態では、分子のN末端Lysまたは $(aa)_3$  は、アルファアミノ基でアセチル化されている。

40

【0163】

したがって、本開示の一実施形態では、分岐状アミノ酸プローブの第1のリジン残基、または第2のリジン残基、または第3のリジン残基、または第1及び第2のリジン残基、または第1及び第3のリジン残基、または第2及び第3のリジン残基、または、第1、第2及び第3のリジン残基は、各々、 $Lys_q - Lys$ 、 $(aa_3)_p - Lys_q$ 、 $Lys$

50

$q - (a a_3)_p$ 、 $[(a a_3) - L y s]_p$  及び  $[L y s - (a a_3)]_p$  からなる群から独立して選択される分子を - アミノ基 (複数可) に結合させることによって修飾されており、式中、 $q$  は、0、1、2、及び 3 から選択される数であり、 $p$  は、1、2、及び 3 から選択される数であり、 $(a a_3)$  は、Arg、His、Gly、及び Ala から独立して選択されるアミノ酸残基である。一実施形態では、分子の N 末端 Lys または  $(a a)_3$  は、アルファアミノ基でアセチル化されている。

## 【0164】

本開示の特定の実施形態では、 $(a a_3)$  は、Gly 及び Ala から独立して選択されるアミノ酸残基である。さらなる実施形態では、 $(a a_3)$  は、Gly である。

## 【0165】

本開示の一実施形態では、当該第 1、第 2、及び / または第 3 のアルキルアミンアミノ酸残基の側鎖アミノ基 (複数可) に共有結合される分子は、N 末端アミノ酸残基のアルファアミノ基でアセチル化されている。

## 【0166】

本開示の一実施形態では、分子は、独立して、 $A c - A A A_q - A A A$ 、 $A c - (a a_3)_p - A A A_q$ 、 $A c - A A A_q - (a a_3)_p$ 、 $A c - [(a a_3) - A A A]_p$  及び  $A c - [A A A - (a a_3)]_p$ 、及び / または  $A A A_q - A A A$ 、 $(a a_3)_p - A A A_q$ 、 $A A A_q - (a a_3)_p$ 、 $[(a a_3) - A A A]_p$  及び  $[A A A - (a a_3)]_p$  からなる群から選択される。

## 【0167】

本開示の一実施形態では、分子は、独立して、 $A c - O r n_q - O r n$ 、 $A c - (a a_3)_p - O r n_q$ 、 $A c - O r n_q - (a a_3)_p$ 、 $A c - [(a a_3) - O r n]_p$ 、 $A c - [O r n - (a a_3)]_p$ 、 $A c - O r n_p - L y s_p$ 、 $A c - L y s_p - O r n_p$ 、 $A c - [O r n - L y s]_p$  及び  $A c - [L y s - O r n]_p$ 、及び / または  $O r n_q - O r n$ 、 $(a a_3)_p - O r n_q$ 、 $O r n_q - (a a_3)_p$ 、 $[(a a_3) - O r n]_p$  及び  $[O r n - (a a_3)]_p$ 、 $O r n_p - L y s_p$ 、 $L y s_p - O r n_p$ 、 $[O r n - L y s]_p$  及び  $[L y s - O r n]_p$  からなる群から選択される。

## 【0168】

したがって、分子は、本開示の一実施形態では、独立して、 $A c - L y s_q - L y s$ 、 $A c - (a a_3)_p - L y s_q$ 、 $A c - L y s_q - (a a_3)_p$ 、 $A c - [(a a_3) - L y s]_p$  及び  $A c - [L y s - (a a_3)]_p$ 、及び / または  $L y s_q - L y s$ 、 $(a a_3)_p - L y s_q$ 、 $L y s_q - (a a_3)_p$ 、 $[(a a_3) - L y s]_p$  及び  $[L y s - (a a_3)]_p$  からなる群から選択される。

## 【0169】

本開示の特定の実施形態では、側鎖アミノ基 (複数可) に共有結合される分子は、 $A c - A A A_q - A A A$  または  $A A A_q - A A A$  であり、式中、 $q$  は、0、1、2、及び 3 から選択される数である。

## 【0170】

したがって、本開示の一実施形態では、分岐状アミノ酸プローブは、2 ~ 9 個のアミノアルキルアミノ酸残基からなる。一実施形態では、当該 2 ~ 9 個のアミノアルキルアミノ酸残基は、個々に、リジン、D - リジン、オルニチン及び D - オルニチンからなる群から選択される。

## 【0171】

本開示の特定の実施形態では、側鎖アミノ基 (複数可) に共有結合される分子は、 $A c - L y s_q - L y s$  または  $L y s_q - L y s$  であり、式中、 $q$  は、0、1、2、及び 3 から選択される数である。

## 【0172】

したがって、本開示の一実施形態では、分岐状アミノ酸プローブは、2 ~ 9 個のリジン残基からなる。

## 【0173】

10

20

30

40

50

本開示の一実施形態では、分岐状アミノ酸プローブは、Arg、His、Gly、及びAla(a<sub>3</sub>)から選択される最大1、2、3または4個のアミノ酸を含み、残りのアミノ酸は、アミノアルキルアミノ酸残基である。別の実施形態では、分岐状アミノ酸プローブは、最大1つのArg残基を含み、及び/または最大1つのHis残基を含み、及び/または最大1つのGly残基を含み、及び/または最大1つのAla残基を含む。

【0174】

本開示の一実施形態では、第1、第2及び/または第3のアミノアルキルアミノ酸残基のうちの1つ以上の側鎖アミノ基(複数可)に共有結合される分子は、AAA、Ac-AAA、AAA-AAA、Ac-AAA-AAA、AAA-AAA-AAA、Ac-AAA-AAA-AAA、AAA-AAA-AAA-AAA、Ac-AAA-AAA-AAA-AAA、AAA-Gly-AAA、Ac-AAA-Gly-AAA、AAA-AAA-Gly、Ac-AAA-AAA-Gly、AAA-Gly、Ac-AAA-Gly、AAA-Ala-AAA、Ac-AAA-Ala-AAA、AAA-AAA-Ala、Ac-AAA-AAA-Ala、AAA-Ala、Ac-AAA-Ala、AAA-His-AAA、Ac-AAA-His-AAA、AAA-AAA-His、Ac-AAA-AAA-His、AAA-His、Ac-AAA-His、AAA-Arg-AAA、Ac-AAA-Arg-AAA、AAA-AAA-Arg、Ac-AAA-AAA-Arg、AAA-Arg及びAc-AAA-Argからなる群から選択され、AAAは、本明細書で特定されるアミノアルキルアミノ酸残基である。上記のAAA、Gly、Ala、His、及びArgアミノ酸残基は、各々、LまたはD配置であり得る。

10

20

【0175】

本開示の一実施形態では、第1、第2及び/または第3のアミノアルキルアミノ酸残基のうちの1つ以上の側鎖アミノ基(複数可)に共有結合される分子は、Lys、Ac-Lys、Lys-Lys、Ac-Lys-Lys、Lys-Lys-Lys、Ac-Lys-Lys-Lys、Lys-Lys-Lys-Lys、Ac-Lys-Lys-Lys-Lys、Lys-Lys-Lys-Lys-Lys、Ac-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys、Lys-Gly-Lys、Ac-Lys-Gly-Lys、Lys-Lys-Gly、Ac-Lys-Lys-Gly、Lys-Gly、Ac-Lys-Gly、Lys-Ala-Lys、Ac-Lys-Ala-Lys、Lys-Lys-Ala、Ac-Lys-Lys-Ala、Lys-Ala、Ac-Lys-Ala、Lys-His-Lys、Ac-Lys-His-Lys、Lys-Lys-His、Ac-Lys-Lys-His、Lys-His、Ac-Lys-His、Lys-Arg-Lys、Ac-Lys-Arg-Lys、Lys-Lys-Arg、Ac-Lys-Lys-Arg、Lys-Arg及びAc-Lys-Argからなる群から選択される。

30

40

【0176】

本開示の特定の実施形態では、第1、第2及び/または第3のリジン残基のうちの1つ以上 - アミノ基(複数可)に共有結合される分子は、Lys、Ac-Lys、Lys-Lys、Ac-Lys-Lys、Lys-Lys-Lys、Ac-Lys-Lys-Lys、Lys-Lys-Lys-Lys、Ac-Lys-Lys-Lys-Lys、Lys-Lys-Lys-Lys-Lys、Ac-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys、Lys-Gly-Lys、Ac-Lys-Gly-Lys、Lys-Lys-Gly、Ac-Lys-Lys-Gly、Lys-Gly、Ac-Lys-Gly、Lys-Ala-Lys、Ac-Lys-Ala-Lys、Lys-Lys-Ala、Ac-Lys-Lys-Ala、Lys-Ala、Ac-Lys-Ala、Lys-His-Lys、Ac-Lys-His-Lys、Lys-Lys-His、Ac-Lys-Lys-His、Lys-His、Ac-Lys-His、Lys-Arg-Lys、Ac-Lys-Arg-Lys、Lys-Lys-Arg、Ac-Lys-Lys-Arg、Lys-Arg及びAc-Lys-Argからなる群から選択される。

【0177】

本開示の特定の実施形態では、分岐状アミノ酸プローブは、Lys及びD-Lysから選択される第1のリジン残基を含むか、またはそれからなり、当該第1のリジン残基は、任意選択で、N末端アセチル化されているか、またはC末端アミド化されており、当該第

50

1のリジン残基は、当該第1のリジン残基の - アミノ基に、Lys、Ac-Lys、Lys-Lys、Ac-Lys-Lys、Lys-Lys-Lys、Ac-Lys-Lys-Lys、Lys-Lys-Lys-Lys、Ac-Lys-Lys-Lys-Lys、Lys-Gly-Lys、Ac-Lys-Gly-Lys、Lys-Lys-Gly、Ac-Lys-Lys-Gly、Lys-Gly、Ac-Lys-Gly、Lys-Ala-Lys、Ac-Lys-Ala-Lys、Lys-Lys-Ala、Ac-Lys-Lys-Ala、Lys-Ala、Ac-Lys-Ala、Lys-His-Lys、Ac-Lys-His-Lys、Lys-Lys-His、Ac-Lys-Lys-His、Lys-His、Ac-Lys-His、Lys-Arg-Lys、Ac-Lys-Arg-Lys、Lys-Lys-Arg、Ac-Lys-Lys-Arg、Lys-Arg及びAc-Lys-Argからなる群から選択される分子を結合することによって修飾されている。

【0178】

本開示の特定の実施形態では、分岐状アミノ酸プローブは、Lys及びD-Lysから各々選択される第1及び第2のリジン残基を含むか、またはそれらからなり、当該第2のリジン残基は、任意選択で、N末端アセチル化されているか、またはC末端アミド化されており、i) 当該第1のリジン残基、ii) 当該第2のリジン残基、またはiii) 当該第1及び第2のリジン残基は、各々、当該リジン残基の - アミノ基に、Lys、Ac-Lys、Lys-Lys、Ac-Lys-Lys、Lys-Lys-Lys、Ac-Lys-Lys-Lys、Lys-Lys-Lys-Lys、Ac-Lys-Lys-Lys-Lys、Lys-Gly-Lys、Ac-Lys-Gly-Lys、Lys-Lys-Gly、Ac-Lys-Lys-Gly、Lys-Gly、Ac-Lys-Gly、Lys-Ala-Lys、Ac-Lys-Ala-Lys、Lys-Lys-Ala、Ac-Lys-Lys-Ala、Lys-Ala、Ac-Lys-Ala、Lys-His-Lys、Ac-Lys-His-Lys、Lys-Lys-His、Ac-Lys-Lys-His、Lys-His、Ac-Lys-His、Lys-Arg-Lys、Ac-Lys-Arg-Lys、Lys-Lys-Arg、Ac-Lys-Lys-Arg、Lys-Arg及びAc-Lys-Argからなる群から選択される分子を結合することによって修飾されている。

【0179】

本開示の特定の実施形態では、分岐状アミノ酸プローブは、Lys及びD-Lysから各々選択される第1、第2及び第3のリジン残基を含むか、またはそれらからなり、当該第3のリジン残基は、任意選択で、N末端アセチル化されているか、またはC末端アミド化されており、i) 当該第1のリジン残基、ii) 当該第2のリジン残基、iii) 当該第3のリジン残基、iv) 当該第1及び第2のリジン残基、v) 当該第1及び第3のリジン残基、vi) 当該第2及び第3のリジン残基、またはvii) 当該第1、第2及び第3のリジン残基は、各々、当該リジン残基の - アミノ基に、Lys、Ac-Lys、Lys-Lys、Ac-Lys-Lys、Lys-Lys-Lys、Ac-Lys-Lys-Lys、Lys-Lys-Lys-Lys、Ac-Lys-Lys-Lys-Lys、Lys-Gly-Lys、Ac-Lys-Gly-Lys、Lys-Lys-Gly、Ac-Lys-Lys-Gly、Lys-Ala-Lys、Ac-Lys-Ala-Lys、Lys-Lys-Ala、Ac-Lys-Lys-Ala、Lys-Ala、Ac-Lys-Ala、Lys-His-Lys、Ac-Lys-His-Lys、Lys-Lys-His、Ac-Lys-Lys-His、Lys-His、Ac-Lys-His、Lys-Arg-Lys、Ac-Lys-Arg-Lys、Lys-Lys-Arg、Ac-Lys-Lys-Arg、Lys-Arg及びAc-Lys-Argからなる群から選択される分子を結合することによって修飾されている。

【0180】

本開示の一実施形態では、分岐状アミノ酸プローブは、式：Ac-(Ac-Lys-L

lys) Lys<sub>1</sub> - (Ac - (Ac - Lys - Lys) Lys - と同一) を含むか、またはそれからなり、式中、Lys<sub>1</sub> は、第1のリジン残基であり、これはアセチル化されており、本明細書に定義されるポリペプチドのN末端に共有結合しており、(Ac - Lys - Lys) は、当該第1のリジン残基Lys<sub>1</sub>の - アミノ基に共有結合した分子である。

【0181】

本開示の一実施形態では、Ac - (Ac - Lys - Lys) Lys - は、本明細書に定義されるポリペプチドのN末端及び/または当該ポリペプチド内のアミノアルキルアミノ酸残基の側鎖アミノ基に共有結合している。

【0182】

本開示の一実施形態では、分岐状アミノ酸プローブは、式：(Ac - Lys - Lys) Lys<sub>1</sub> - NH<sub>2</sub> ((Ac - Lys - Lys) Lys<sub>1</sub> - NH<sub>2</sub> と同一) を含むか、またはそれからなり、式中、Lys<sub>1</sub> は、第1のリジン残基であり、これはC末端でアミド化されており(-NH<sub>2</sub>)、(Ac - Lys - Lys) は、当該第1のリジン残基Lys<sub>1</sub>の - アミノ基に結合した分子である。本開示の一実施形態では、(Ac - Lys - Lys) Lys<sub>1</sub> - NH<sub>2</sub> は、本明細書に定義されるポリペプチドのC末端に結合している。

10

【0183】

本開示の一実施形態では、分岐状アミノ酸プローブは、(AAA) AAA<sub>1</sub> -、(AAA - AAA) AAA<sub>1</sub> -、(AAA - AAA - AAA) AAA<sub>1</sub> -、(AAA - AAA - AAA - AAA) AAA<sub>1</sub> -、(AAA - Gly - AAA) AAA<sub>1</sub> -、(AAA - AAA - Gly) AAA<sub>1</sub> -、(AAA - Gly) AAA<sub>1</sub> -、(AAA - Ala - AAA) AAA<sub>1</sub> -、(AAA - AAA - Ala) AAA<sub>1</sub> -、(AAA - Ala) AAA<sub>1</sub> -、(AAA - His - AAA) AAA<sub>1</sub> -、(AAA - AAA - His) AAA<sub>1</sub> -、(AAA - His) AAA<sub>1</sub> -、(AAA - Arg - AAA) AAA<sub>1</sub> -、(AAA - AAA - Arg) AAA<sub>1</sub> -、及び(AAA - Arg) AAA<sub>1</sub> - からなる群から選択される式を含むか、またはそれからなる。本開示の一実施形態では、当該第1のアミノアルキルアミノ酸残基(AAA<sub>1</sub> -) は、N末端アセチル化されているか、またはC末端アミド化されている。

20

【0184】

本開示の一実施形態では、分岐状アミノ酸プローブは、(Lys) Lys<sub>1</sub> -、(Lys - Lys) Lys<sub>1</sub> -、(Lys - Lys - Lys) Lys<sub>1</sub> -、(Lys - Lys - Lys - Lys) Lys<sub>1</sub> -、(Lys - Gly - Lys) Lys<sub>1</sub> -、(Lys - Lys - Gly) Lys<sub>1</sub> -、(Lys - Gly) Lys<sub>1</sub> -、(Lys - Ala - Lys) Lys<sub>1</sub> -、(Lys - Lys - Ala) Lys<sub>1</sub> -、(Lys - Ala) Lys<sub>1</sub> -、(Lys - His - Lys) Lys<sub>1</sub> -、(Lys - Lys - His) Lys<sub>1</sub> -、(Lys - His) Lys<sub>1</sub> -、(Lys - Arg - Lys) Lys<sub>1</sub> -、(Lys - Lys - Arg) Lys<sub>1</sub> -、及び(Lys - Arg) Lys<sub>1</sub> - からなる群から選択される式を含むか、またはそれからなる。本開示の一実施形態では、当該第1のリジン残基(Lys<sub>1</sub> -) は、N末端アセチル化されているか、またはC末端アミド化されている。

30

【0185】

本開示の一実施形態では、分岐状アミノ酸プローブは、Ac - (Ac - Lys) Lys<sub>1</sub> -、Ac - (Ac - Lys - Lys) Lys<sub>1</sub> -、Ac - (Ac - Lys - Lys - Lys) Lys<sub>1</sub> -、Ac - (Ac - Lys - Lys - Lys - Lys) Lys<sub>1</sub> -、Ac - (Ac - Lys - Gly - Lys) Lys<sub>1</sub> -、Ac - (Ac - Lys - Lys - Gly) Lys<sub>1</sub> -、Ac - (Ac - Lys - Gly) Lys<sub>1</sub> -、Ac - (Ac - Lys - Ala - Lys) Lys<sub>1</sub> -、Ac - (Ac - Lys - Lys - Ala) Lys<sub>1</sub> -、Ac - (Ac - Lys - Ala) Lys<sub>1</sub> -、Ac - (Ac - Lys - His - Lys) Lys<sub>1</sub> -、Ac - (Ac - Lys - Lys - His) Lys<sub>1</sub> -、Ac - (Ac - Lys - His) Lys<sub>1</sub> -、Ac - (Ac - Lys - Arg - Lys) Lys<sub>1</sub> -、Ac - (Ac - Lys - Lys - Arg) Lys<sub>1</sub> -、及びAc - (Ac - Lys - Arg) Lys<sub>1</sub> - からなる群から選択される式を含むか、またはそれからなる。

40

50

## 【0186】

本開示の一実施形態では、分岐状アミノ酸プローブは、(Ac-Lys)Lys<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>、(Ac-Lys-Lys)Lys<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>、(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>、(Ac-Lys-Lys-Lys-Lys)Lys<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>、(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>、(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>、(Ac-Lys-Gly)Lys<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>、(Ac-Lys-Ala-Lys)Lys<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>、(Ac-Lys-Lys-Ala)Lys<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>、(Ac-Lys-Ala)Lys<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>、(Ac-Lys-His-Lys)Lys<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>、(Ac-Lys-Lys-His)Lys<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>、(Ac-Lys-His)Lys<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>、(Ac-Lys-Arg-Lys)Lys<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>、(Ac-Lys-Lys-Arg)Lys<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>、及び(Ac-Lys-Arg)Lys<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>からなる群から選択される式を含むか、またはそれからなる。

10

## 【0187】

より具体的には、本開示の一実施形態では、分岐状アミノ酸プローブは、Ac-(Ac-Lys)Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys-Lys)Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys<sub>1</sub>-及びAc-(Ac-Lys-Gly)Lys<sub>1</sub>-からなる群から選択される式を含むか、またはそれからなる。

20

## 【0188】

本開示の一実施形態では、分岐状アミノ酸プローブは、式：Ac-(Ac-Lys)Lys<sub>2</sub>-Lys<sub>1</sub>-を含むか、またはそれからなり、式中、Lys<sub>1</sub>は、第1のリジン残基であり、Lys<sub>2</sub>は、第2のリジン残基であり、これらはアセチル化されており、ペプチド結合を介してLys<sub>1</sub>に共有結合しており、(Ac-Lys)は、当該第2のリジン残基Lys<sub>2</sub>の -アミノ基に共有結合した分子である。

## 【0189】

本開示の一実施形態では、分岐状アミノ酸プローブは、式：Ac-Lys<sub>2</sub>-(Ac-Lys)Lys<sub>1</sub>-を含むか、またはそれからなり、式中、分子(Ac-Lys)は、当該第1のリジン残基Lys<sub>1</sub>の -アミノ基に共有結合している。

30

## 【0190】

本開示の一実施形態では、分岐状アミノ酸プローブ(複数可)は、Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-、(Ac-Lys)Lys-Lys-、Ac-(Lys)Lys-Lys-、(Lys)Lys-Lys-、(Ac-Lys)Lys-Lys-NH<sub>2</sub>、(Lys)Lys-Lys-NH<sub>2</sub>、Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-、Lys-(Ac-Lys)Lys-、Ac-Lys-(Lys)Lys-、Lys-(Lys)Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-NH<sub>2</sub>、Lys-(Lys)Lys-NH<sub>2</sub>、Ac-(Ac-Lys-Lys)-Lys-、(Ac-Lys-Lys)-Lys-、Ac-(Lys-Lys)-Lys-及び(Lys-Lys)-Lys-(Ac-Lys-Lys)-Lys-NH<sub>2</sub>、及び(Lys-Lys)-Lys-NH<sub>2</sub>からなる群から選択される。

40

## 【0191】

本開示の一実施形態では、分岐状アミノ酸プローブ(複数可)は、Ac-(Ac-Lys)Lys-、Ac-(Lys)Lys-、(Ac-Lys)Lys-NH<sub>2</sub>、(Lys)Lys-NH<sub>2</sub>及び(Lys)Lys-からなる群から選択される。

## 【0192】

本開示の一実施形態では、分岐状アミノ酸プローブは、Ac-(Ac-Lys)Lys<sub>2</sub>-Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys<sub>2</sub>-Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys<sub>2</sub>-Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys<sub>2</sub>-Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys-Lys)Lys<sub>2</sub>-Lys<sub>1</sub>-、

50

s<sub>1</sub>-、Ac-Lys<sub>2</sub>-(Ac-Lys)-Lys<sub>1</sub>-、Ac-Lys<sub>2</sub>-(Ac-Lys-Lys)-Lys<sub>1</sub>-、Ac-Lys<sub>2</sub>-(Ac-Lys-Gly)-Lys<sub>1</sub>-、Ac-Lys<sub>2</sub>-(Ac-Lys-Lys-Lys)-Lys<sub>1</sub>-、Ac-Lys<sub>2</sub>-(Ac-Lys-Lys-Lys-Lys)-Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys)Lys<sub>2</sub>-(Ac-Lys)-Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys)Lys<sub>2</sub>-(Ac-Lys-Lys)-Lys<sub>1</sub>-、及びAc-(Ac-Lys-Lys)Lys<sub>2</sub>-(Ac-Lys-Lys)-Lys<sub>1</sub>-からなる群から選択される。

【0193】

より具体的には、本開示の一実施形態では、分岐状アミノ酸プローブは、Ac-(Ac-Lys)Lys<sub>2</sub>-Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys<sub>2</sub>-Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys<sub>2</sub>-Lys<sub>1</sub>-、Ac-Lys<sub>2</sub>-(Ac-Lys)-Lys<sub>1</sub>-、Ac-Lys<sub>2</sub>-(Ac-Lys-Lys)-Lys<sub>1</sub>-、Ac-Lys<sub>2</sub>-(Ac-Lys-Gly)-Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys)Lys<sub>2</sub>-(Ac-Lys)-Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys)Lys<sub>2</sub>-(Ac-Lys-Lys)-Lys<sub>1</sub>-、及びAc-(Ac-Lys-Lys)Lys<sub>2</sub>-(Ac-Lys-Lys)-Lys<sub>1</sub>-からなる群から選択される。

10

【0194】

本開示の一実施形態では、分岐状アミノ酸プローブは、Ac-Lys<sub>3</sub>-Lys<sub>2</sub>-(Ac-Lys)Lys<sub>1</sub>-、Ac-Lys<sub>3</sub>-(Ac-Lys)Lys<sub>2</sub>-Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys)Lys<sub>3</sub>-Lys<sub>2</sub>-Lys<sub>1</sub>-、Ac-Lys<sub>3</sub>-(Ac-Lys)Lys<sub>2</sub>-(Ac-Lys)Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys)Lys<sub>3</sub>-(Ac-Lys)Lys<sub>2</sub>-Lys<sub>1</sub>-、及びAc-(Ac-Lys)Lys<sub>3</sub>-Lys<sub>2</sub>-(Ac-Lys)Lys<sub>1</sub>-からなる群から選択される。

20

【0195】

本開示の特定の実施形態では、分岐状アミノ酸プローブは、Ac-(Ac-Lys)Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys)Lys<sub>2</sub>-Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys<sub>2</sub>-Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys<sub>2</sub>-Lys<sub>1</sub>-、Ac-Lys<sub>2</sub>-(Ac-Lys)-Lys<sub>1</sub>-、Ac-Lys<sub>2</sub>-(Ac-Lys-Lys)-Lys<sub>1</sub>-、Ac-Lys<sub>2</sub>-(Ac-Lys-Gly)-Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys)Lys<sub>2</sub>-(Ac-Lys)-Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys)Lys<sub>2</sub>-(Ac-Lys-Lys)-Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys<sub>2</sub>-(Ac-Lys-Lys)-Lys<sub>1</sub>-、Ac-Lys<sub>3</sub>-Lys<sub>2</sub>-(Ac-Lys)Lys<sub>1</sub>-、Ac-Lys<sub>3</sub>-(Ac-Lys)Lys<sub>2</sub>-Lys<sub>1</sub>-、Ac-(Ac-Lys)Lys<sub>3</sub>-Lys<sub>2</sub>-Lys<sub>1</sub>-、Ac-Lys<sub>3</sub>-(Ac-Lys)Lys<sub>2</sub>-(Ac-Lys)Lys<sub>1</sub>-、及びAc-(Ac-Lys)Lys<sub>3</sub>-Lys<sub>2</sub>-(Ac-Lys)Lys<sub>1</sub>からなる群から選択される。一実施形態では、当該分岐状アミノ酸プローブは、本明細書に定義されるポリペプチドのN末端及び/または当該ポリペプチド内のアミノアルキルアミノ酸残基の側鎖アミノ基に共有結合している。

30

40

【0196】

本開示の特定の実施形態では、分岐状アミノ酸プローブは、2または3個のリジン残基(Lys及びD-Lysから選択される)からなる。

【0197】

本開示の特定の実施形態では、分岐状アミノ酸プローブは、3個のリジン残基からなる。別の実施形態では、分岐状アミノ酸プローブは、2個のリジン残基からなる。

【0198】

50

本開示の特定の実施形態では、分岐状アミノ酸プローブは、L y s 及び D - L y s から選択される第 1 及び第 2 のリジン残基からなり、第 1 及び第 2 のリジン残基のうち的一方または両方は、当該第 1 及び / または第 2 のリジン残基の アミノ基に、L y s 及び D - L y s から選択される 1 つのリジン残基を結合することによって修飾されており、当該リジン残基の各々は、任意選択で、アルファアミノ基でアセチル化されている。

【 0 1 9 9 】

本開示の特定の実施形態では、分岐状アミノ酸プローブは、L y s 及び D - L y s から選択される第 1 のリジン残基からなり、当該第 1 のリジン残基は、当該第 1 のリジン残基の - アミノ基に、L y s 及び D - L y s から選択される 2 つのリジン残基を結合することによって修飾されており、当該リジン残基の各々は、任意選択で、アルファアミノ基でアセチル化されている。

10

【 0 2 0 0 】

B A P とポリペプチドの連結

本開示によれば、1 つ以上の分岐状アミノ酸プローブの各々の第 1 のアミノアルキルアミノ酸残基は、本明細書に定義されるポリペプチドまたはポリペプチド類似体の N 末端に共有結合しており、当該ポリペプチドまたはポリペプチド類似体の C 末端に共有結合しており、及び / または当該ポリペプチドまたはポリペプチド類似体内のアミノアルキルアミノ酸残基の側鎖アミノ基に共有結合している。

【 0 2 0 1 】

1 つ以上の分岐状アミノ酸プローブを、本明細書で定義されるポリペプチドまたはポリペプチド類似体に結合させることにより、ポリペプチド類似体 / B A P コンジュゲートなどのポリペプチド / B A P コンジュゲートが得られる。

20

【 0 2 0 2 】

当該ポリペプチドまたはポリペプチド類似体の N 末端に共有結合したという用語は、分岐状アミノ酸プローブの第 1 のアミノアルキルアミノ酸残基が、ポリペプチドまたはポリペプチド類似体の最も N 末端のアミノ酸残基のアルファアミノ基に共有結合していることを意味する。

【 0 2 0 3 】

当該ポリペプチドまたはポリペプチド類似体の C 末端に共有結合したという用語は、分岐状アミノ酸プローブの第 1 のアミノアルキルアミノ酸残基のアルファアミノ基が、ポリペプチドまたはポリペプチド類似体の最も C 末端のアミノ酸残基に共有結合していることを意味する。

30

【 0 2 0 4 】

更に、本開示の一実施形態における分岐状アミノ酸プローブは、当該ポリペプチドまたはポリペプチド類似体内のアミノアルキルアミノ酸残基の側鎖アミノ基に共有結合していることが理解される。

【 0 2 0 5 】

本開示の一特定の実施形態では、当該ポリペプチドまたはポリペプチド類似体配列内の当該アミノアルキルアミノ酸残基は、オルニチン残基及びリジン残基からなる群から選択される。本開示の一特定の実施形態では、当該ペプチド配列内の当該アミノアルキルアミノ酸残基は、リジン残基である。

40

【 0 2 0 6 】

本開示の一実施形態では、分岐状アミノ酸プローブの第 1 のアミノアルキルアミノ酸残基は、当該ポリペプチドまたはポリペプチド類似体内のオルニチン残基の - アミノ基または当該ポリペプチドまたはポリペプチド類似体内のリジン残基の - アミノ基に共有結合している。

【 0 2 0 7 】

本開示の一実施形態では、分岐状アミノ酸プローブの第 1 のアミノアルキルアミノ酸残基は、当該ポリペプチドまたはポリペプチド類似体内のリジン残基の - アミノ基に共有結合している。

50

## 【0208】

当該ペプチド配列内のアミノアルキルアミノ酸残基は、アミノアルキルアミノ酸残基が分岐状アミノ酸プローブ自体の一部を形成せず、ポリペプチドまたはポリペプチド類似体の既存のアミノ酸配列内に存在する残基であることを意味することが理解される。当該アミノアルキルアミノ酸残基は、ポリペプチドまたはポリペプチド類似体の任意の位置に配置され得る。

## 【0209】

本開示によれば、1つ以上の分岐状アミノ酸プローブを含むポリペプチド類似体は、一実施形態では、ポリペプチド類似体が、2つの分岐状アミノ酸プローブなどの1つの分岐状アミノ酸プローブ、例えば、4つの分岐状アミノ酸プローブなどの3つの分岐状アミノ酸プローブ、例えば、6つの分岐状アミノ酸プローブなどの5つの分岐状アミノ酸プローブを含むことを意味する。

10

## 【0210】

原則として、ポリペプチド類似体は、ペプチド（N末端、C末端、及び/または当該ポリペプチド内の1つ以上のアミノアルキルアミノ酸残基）に共有結合し得るという条件で、本開示のポリペプチド類似体は、任意の数の分岐状アミノ酸プローブを含み得る。

## 【0211】

本開示の一実施形態では、ポリペプチド類似体は、1つの分岐状アミノ酸プローブを含む。

## 【0212】

本開示の一実施形態では、ポリペプチド類似体は、1つの分岐状アミノ酸プローブを含み、分岐状アミノ酸プローブは、ポリペプチドのN末端に共有結合している。

20

## 【0213】

本開示の一実施形態では、ポリペプチド類似体は、1つの分岐状アミノ酸プローブを含み、分岐状アミノ酸プローブは、ポリペプチドのC末端に共有結合している。

## 【0214】

本開示の一実施形態では、ポリペプチド類似体は、1つの分岐状アミノ酸プローブを含み、分岐状アミノ酸プローブは、当該ポリペプチド内のアミノアルキルアミノ酸残基の側鎖アミノ基に共有結合している。

## 【0215】

本開示の一実施形態では、ポリペプチド類似体は、1つより多く（2つ以上）の分岐状アミノ酸プローブ（複数可）を含む。ポリペプチド類似体が1つより多くの分岐状アミノ酸プローブを含む実施形態では、1つより多くの分岐状アミノ酸プローブは、個々に、同じ（同一）であってもよく、または異なって（同一でない）もよいことが理解される。

30

## 【0216】

本開示の一実施形態では、ポリペプチド類似体は、2つの分岐状アミノ酸プローブを含む。

## 【0217】

本開示の一実施形態では、ポリペプチド類似体は、2つの分岐状アミノ酸プローブを含み、一方の分岐状アミノ酸プローブは、ポリペプチドのN末端に共有結合しており、別の分岐状アミノ酸プローブは、ポリペプチドのC末端に共有結合している。

40

## 【0218】

本開示の一実施形態では、ポリペプチド類似体は、2つの分岐状アミノ酸プローブを含み、一方の分岐状アミノ酸プローブは、ポリペプチドのN末端に共有結合しており、別の分岐状アミノ酸プローブは、当該ポリペプチド内のアミノアルキルアミノ酸残基の側鎖アミノ基に共有結合している。

## 【0219】

本開示の一実施形態では、ポリペプチド類似体は、2つの分岐状アミノ酸プローブを含み、一方の分岐状アミノ酸プローブは、ポリペプチドのC末端に共有結合しており、別の分岐状アミノ酸プローブは、当該ポリペプチド内のアミノアルキルアミノ酸残基の側鎖ア

50

ミノ基に共有結合している。

【0220】

本開示の一実施形態では、ポリペプチド類似体は、2つの分岐状アミノ酸プローブを含み、2つの分岐状アミノ酸プローブの各々は、当該ポリペプチド内の異なる（または別個の）アミノアルキルアミノ酸残基の側鎖アミノ基に共有結合している。

【0221】

本開示の一実施形態では、ポリペプチド類似体は、3つの分岐状アミノ酸プローブを含む。

【0222】

本開示の一実施形態では、ポリペプチド類似体は、3つの分岐状アミノ酸プローブを含み、第1の分岐状アミノ酸プローブは、ポリペプチドのN末端に共有結合しており、第2の分岐状アミノ酸プローブは、ポリペプチドのC末端に共有結合しており、第3の分岐状アミノ酸プローブは、当該ポリペプチド類似体内のアミノアルキルアミノ酸残基の側鎖アミノ基に共有結合している。

10

【0223】

本開示の一実施形態では、ポリペプチド類似体は、3つの分岐状アミノ酸プローブを含み、第1の分岐状アミノ酸プローブは、ポリペプチドのN末端に共有結合しており、第2及び第3の分岐状アミノ酸プローブは、各々、当該ポリペプチド内の異なるアミノアルキルアミノ酸残基の側鎖アミノ基に共有結合している。

【0224】

本開示の一実施形態では、ポリペプチド類似体は、3つの分岐状アミノ酸プローブを含み、第1の分岐状アミノ酸プローブは、ポリペプチドのC末端に共有結合しており、第2及び第3の分岐状アミノ酸プローブは、各々、当該ポリペプチド内の異なるアミノアルキルアミノ酸残基の側鎖アミノ基に共有結合している。

20

【0225】

治療方法

本開示は、一実施形態では、アネキシンA1のポリペプチド類似体、当該ポリペプチド類似体のコンジュゲート形態、ならびに薬剤として使用するための、及び虚血状態及び/または炎症状態を治療するための、アネキシンA1のポリペプチド類似体またはそれらのコンジュゲート形態を含む組成物に関する。

30

【0226】

薬剤として使用するための、配列番号2～配列番号24、配列番号25～配列番号47、及び配列番号48～配列番号70からなる群から選択されるポリペプチドまたはポリペプチド類似体、またはその機能的バリエーションを提供することが、本開示の一態様である。

【0227】

更に、本開示の一態様は、虚血状態及び/または炎症状態の治療方法に使用するための、配列番号2～配列番号24、配列番号25～配列番号47、及び配列番号48～配列番号70からなる群から選択されるポリペプチドまたはポリペプチド類似体、またはその機能的バリエーションに関する。

【0228】

特定の実施形態では、虚血状態及び/または炎症状態の治療に使用するための、以下からなる群から選択されるポリペプチドまたはポリペプチド類似体：

AMVSEFLKQAWFIENE EQEYVQTLKSSK（配列番号50）、

AMVSEFLKQAWFIENE EQEYVQTLKSSKG（配列番号51）、

AMVSEFLKQAWFIENE EQEYVQTLKSSKGG（配列番号52）、

AMVSEFLKQAWFIENE EQEYVQTLKSSKGGP（配列番号53）、

AMVSEFLKQAWFIENE EQEYVQTLKSSKGGPG（配列番号54）

、

AMVSEFLKQAWFIENE EQEYVQTLKSSKGGPGS（配列番号55）

）、

40

50

AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSA (配列番号56)、  
 AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAV (配列番号57)、  
 AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAVS (配列番号58)、  
 AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAVSP (配列番号59)、及び  
 AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAVSPY (配列番号60)、  
 またはその機能的バリエーションが提供される。

10

## 【0229】

好ましい実施形態では、虚血状態及び/または炎症状態の治療に使用するための、ポリペプチドまたはポリペプチド類似体は、以下の群：

AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSK (配列番号50)、  
 AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGS (配列番号55)、及び  
 AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAVSPY (配列番号60)、  
 またはその機能的バリエーションから選択される。

20

## 【0230】

機能的バリエーションは、本明細書の他所に開示されている。

## 【0231】

更に、本開示は、虚血状態及び/または炎症状態の治療薬の製造に使用するための、配列番号2～配列番号24、配列番号25～配列番号47、及び配列番号48～配列番号70からなる群から選択されるポリペプチドまたはポリペプチド類似体、またはその機能的バリエーションに関する。

## 【0232】

別の態様では、本開示は、虚血状態及び/または炎症状態の治療、予防または緩和のための方法を提供する。本開示によるこのような方法は、一実施形態では、本明細書に開示されるように、配列番号2～配列番号24、配列番号25～配列番号47、及び配列番号48～配列番号70からなる群から選択される有効量のポリペプチドまたはポリペプチド類似体、またはその機能的バリエーション、あるいは1つ以上のかかるポリペプチドもしくはポリペプチド類似体を含む医薬組成物を、それを必要とする個体に投与または放出する1つ以上のステップを含む。

30

## 【0233】

本明細書で言及される必要とする個体とは、一実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドもしくはポリペプチド類似体、または本開示による当該ポリペプチドもしくはポリペプチド類似体を含む医薬組成物の投与から利益を得る個体である。かかる個体は、一実施形態では、疾患もしくは状態に罹患しているか、またはそれらに罹患するリスクがある。個体は、一実施形態では、男性または女性、幼児、中年または高齢である任意のヒトである。個体において治療または予防される障害は、一実施形態では、個体の年齢、個体の一般的な健康状態、個体を治療するために使用される薬剤、及び個体が、個体における状態を誘導した可能性があるか、または誘導した疾患または障害に罹患した既往歴を有するかどうかに関する。

40

## 【0234】

本明細書で使用される「治療」及び「治療すること」という用語は、状態、疾患または障害と闘う目的のための患者の管理及びケアを指す。この用語は、症状もしくは合併症を緩和もしくは軽減すること、状態の進行を遅延させること、臨床症状、疾患もしくは障害を部分的に阻止すること、状態、疾患もしくは障害を治癒もしくは排除すること、及び/

50

または状態、疾患もしくは障害にかかるリスクを予防もしくは低減することを目的として、患者が苦しんでいる所与の状態に対する、本開示のポリペプチド類似体の投与などの全範囲の治療を含むことが意図されており、「予防すること」または「予防」とは、状態、疾患または障害の発症を妨げる目的で患者の管理及びケアを指すものと理解され、症状または合併症の発病のリスクを予防または低減するための活性化化合物の投与を含む。治療される患者は、好ましくは、哺乳動物、特に、ヒトである。しかしながら、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ブタなどの動物の治療も、本開示の範囲内である。本開示によって治療される患者は、様々な年齢、例えば、成人、小児、16歳未満の小児、6～16歳の小児、2～16歳の小児、2ヶ月～6歳の小児、または2ヶ月～5歳の小児であり得る。

10

**【0235】**

本明細書で使用する場合、「炎症」または「炎症反応または疾患または状態」への言及は、目の炎症、痛風、痛風性関節炎、関節リウマチ、喘息、再灌流傷害または損傷、脳卒中、心筋梗塞、敗血症性ショック、または炎症性皮膚障害、例えば、乾癬もしくは湿疹を含むがこれらに限定されない、任意の炎症反応または疾患を指す。

**【0236】**

医学的適応

一態様では、本開示は、虚血状態及び/または炎症状態の治療に使用するための、本明細書に開示されるポリペプチドまたはポリペプチド類似体を提供する。

**【0237】**

本開示のいくつかの実施形態では、当該治療は、予防的、改善的、及び/または治癒的である。

20

**【0238】**

本開示のいくつかの実施形態では、当該虚血状態及び/または炎症状態は、急性、亜急性、または慢性である。

**【0239】**

本開示の一実施形態では、哺乳動物の1つ以上の臓器の組織における虚血状態及び/または炎症状態の治療に使用するための、本明細書に開示されるポリペプチドまたはポリペプチド類似体が提供される。

**【0240】**

本開示のいくつかの実施形態では、当該哺乳動物は、ヒト(homo sapiens)である。

30

**【0241】**

本開示のいくつかの実施形態では、当該臓器は、腎臓、肝臓、脳、心臓、筋肉、骨髄、皮膚、骨格、肺、気道、脾臓、外分泌腺、膀胱、内分泌腺、膈管を含む生殖器官、目、耳、血管系、小腸、結腸、直腸を含む胃腸管、肛門小管及び前立腺からなる群から選択される。

**【0242】**

本開示のいくつかの実施形態では、当該虚血状態は、二次性虚血である。

**【0243】**

本開示のいくつかの実施形態では、当該虚血は二次性虚血であり、それは、脳卒中、傷害、敗血症性ショック、全身性低血圧、心臓発作による心停止、心不整脈、血栓症を伴うアテローム性疾患、心臓もしくは任意の臓器の血管の塞栓症、血管痙攣、大動脈瘤、もしくは他の臓器の動脈瘤、冠動脈狭窄、心筋梗塞、狭心症、心膜炎、心筋炎、粘液浮腫、または心内膜炎に起因する。

40

**【0244】**

大動脈瘤は、一実施形態では、胸部または腹部または解離性大動脈瘤である。全身性低血圧症は、一実施形態では、心疾患による低血圧症、感染もしくはアレルギー反応を含む全身性疾患による低血圧症、または1つ以上の有毒化合物もしくは毒物(複数可)もしくは薬物(複数可)による低血圧症である。

50

## 【0245】

本開示のいくつかの実施形態では、当該虚血状態は、心筋虚血である。

## 【0246】

本開示のいくつかの実施形態では、当該虚血性及び/または炎症状態は、大手術などの手術に関連する、または固形臓器移植などの臓器移植に関連する。

## 【0247】

本開示のいくつかの実施形態では、当該虚血性及び/または炎症状態は、術後全身性炎症反応症候群(SIRS)、及び例えば、急性腎傷害(AKI)、腎毒性及び/または慢性腎不全(CRF)を含む術後腎不全などの術後臓器機能障害からなる群から選択される。

10

## 【0248】

本開示のいくつかの実施形態では、当該虚血性及び/または炎症状態は、再灌流傷害である。

## 【0249】

本開示のいくつかの実施形態では、当該炎症性疾患は、関節症(関節疾患)、関節リウマチ(RA)、痛風、胃腸系の炎症性疾患、及び多発性硬化症からなる群から選択される。

## 【0250】

本開示のいくつかの実施形態では、当該虚血性及び/または炎症状態は、肝臓の炎症である。本開示の一実施形態では、当該炎症性疾患は、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)である。

20

## 【0251】

本開示のいくつかの実施形態では、1つ以上の臓器の組織における上記虚血性及び/または炎症状態は、心不整脈に起因する。本開示の一実施形態では、上記心不整脈は、原発性疾患であるか、または急性感染症、特に肺に影響を及ぼすもの、肺塞栓症、低血圧症、ショック、無酸素血症及び貧血を含む個体の別の状態に続発するものである。

## 【0252】

心不整脈には、心室性または上室性の頻脈性不整脈、房室ブロック、洞察点疾患、ポルフ・パーキンソン・ホワイト症候群、レネグレス病、レブ病、心房と心室との間の心筋接続異常を伴うあらゆる症候群が含まれる。

30

## 【0253】

本開示のいくつかの実施形態では、二次性虚血はまた、真性糖尿病、高脂血症、閉塞性血栓血管炎、高安症候群、側頭動脈炎、皮膚粘膜リンパ節症候群(川崎病)、心血管性甲虫症、レイノー病などの結合組織障害、瘡翹目包埋術、カニューレ挿入などの医原性外傷を含む血管外傷、LDLコレステロール、トリグリセリド及び/またはHDLコレステロールの空腹時レベルが上昇した状態、後腹膜線維症、リウマチ性疾患、全身性エリテマトーデス、リンパ性多発性動脈炎、強皮症、多発性筋炎、皮膚筋炎、関節リウマチ、デュシェンヌの進行性筋ジストロフィー、フリードリヒ運動失調症、及び筋張性ジストロフィーなどの神経筋障害、アナフィラキシー、血清病気、溶血性貧血、アレルギー、及びアレルギー性無顆粒球症を含むがこれらに限定されない、様々な他の疾患及び状態に関連して観察され得る。一実施形態では、本開示のポリペプチド及びポリペプチド類似体はまた、上記状態の治療または予防に有用である。

40

## 【0254】

本開示のいくつかの実施形態では、治療される状態は、任意の起源の急性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、ホジキン病、リンパ肉腫、骨髄腫、転移性癌を含む、がん、または器官、例えば、肺、細気管支、上気道を含む呼吸器系、及び/または心臓及び/または腎臓及び/または胃腸系に影響を及ぼす前悪性障害に起因する。本開示のいくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドまたはポリペプチド類似体は、上記状態の治療または予防に使用される。

## 【0255】

50

本開示のいくつかの実施形態では、1つ以上の臓器の組織における虚血性及び/または炎症状態は、電磁放射線を含む物理的外傷によって引き起こされる。

【0256】

本開示の一態様は、有効量の本明細書に開示されるポリペプチドまたはポリペプチド類似体を、それを必要とする個体に投与することを含む、虚血状態及び/または炎症状態の治療のための方法を提供する。

【0257】

手術及び移植

心臓手術、腹部手術、大動脈及び他の主要な血管の手術、ならびに肺もしくは心臓もしくは肺及び心臓併用移植、肝移植または腎移植などの臓器移植を含む主要な外科的介入は、全身性炎症反応(SIR; または全身性炎症反応症候群SIRS)を誘発し、腎不全の発症を含めた術後臓器機能障害に関連している。

【0258】

腎不全は、SIR及び外科的介入中に発生した血流の減少の結果である。その結果は、術後急性腎傷害(KI)であり、大部分が慢性腎不全に悪化する。現在、腎不全の発症を防ぐ効率的な治療法は存在しない。術後腎不全は、外科的介入の3ヶ月後に存在する糸球体濾過量(GFR)の25%を超える減少として定義され得る。

【0259】

1つ以上の心臓弁の修復、心臓動脈バイパス移植(CABG)、大動脈基部の手術、もしくは総頸動脈を含む大動脈分岐部の手術などの主要な心臓手術、または弁(複数可)置換及びCABGなどの併用心臓手術及び/または大動脈基部手術は、腎障害の発症と関連しており、存在する場合、罹患率及び死亡率の増加と関連している。

【0260】

本開示のいくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドまたはポリペプチド類似体による治療は、腎障害の程度を低減させる。例えば、これは、術後GFRの低下を減少させること、血清クレアチニンもしくはシスタチンCの術後の増加、またはAKIマーカーNGAL、IL18、もしくはKIM-1の尿中排泄のより即時的な増加の程度を低下させること、及び/または術後SIRの程度を低下させることにより(例えば、IL-6及び他の炎症促進性マーカーの循環レベルを低下させることにより)、達成される。

【0261】

肺移植(LTX)は、末期肺疾患の最終的な治療法である。LTXに関連する主な課題は、ドナーの不足、移植した肺の急性及び慢性の拒絶反応、ならびに慢性腎不全(CRF)の発症を含む免疫抑制治療の副作用である。

【0262】

より新しい免疫抑制薬による急性拒絶反応の治療にはよい進歩があり、最初の1年以内の急性拒絶反応のエピソードをより少なくし、臓器喪失をより少なく、副作用をより少なく、感染をより少なく、侵襲性の低いモニタリング方法となっているが、慢性臓器拒絶反応の管理は大幅に改善されておらず、患者の50%が生存する期間に関する半減期は、過去20年~約7年でわずかにしか改善していない。

【0263】

免疫抑制治療の副作用は、2つの主要な課題、すなわち、腎毒性及び移植後リンパ増殖性疾患(PTLD)によって支配され、後者は、慢性臓器拒絶反応を回避するために必要な免疫抑制の程度の結果とみなされることができ - 「過大」な副作用は、距離を保ちながら拒絶反応を維持するが、感染症及びPTLDを引き起こし、一方、「過少」な副作用を生み出すと、患者が移植片を拒絶するリスクが増加する。腎毒性及びCRFの発症は、過去30年間の大規模な研究にもかかわらず、依然として重大な問題である。LTXの5年後、正常な腎機能を維持する患者はなく、長期生存者の20%も腎移植で終了するであろう。

【0264】

10

20

30

40

50

カルシニューリン阻害剤治療（タクロリムス、シクロスポリン A）は、固形臓器移植を成功させるための免疫抑制治療戦略の基本である。カルシニューリン阻害剤を使用する際の制限要因は、急性及び慢性の不可逆性腎毒性である。最近のデータでは、腎機能（GFRの減少として測定）は、LT X後の最初の14日以内に40%減少し、この減少は不可逆的であることが示されている。

【0265】

心臓移植（HT X）は、末期心不全に対する最終的な治療法である。LT Xに関しては、HT Xに関連する主な課題は、ドナーの不足、移植した心臓の急性及び慢性の拒絶反応、ならびにCRFの発症を含む免疫抑制治療の副作用である。LT Xの場合と同様に、経時的に腎機能を保持する患者の数は限られている、またはなく、LT Xと同様に、腎機能の主要な低減は、移植の2～4週間後に既に存在する。

10

【0266】

LT X及びHT X後に見られる腎機能に対するこの劇的な効果は、おそらくカルシニューリン阻害剤治療のみによって引き起こされたものではなく、臓器の虚血と、抗生物質、抗ウイルス薬、抗真菌剤及び免疫抑制剤の副作用とを組み合わせた外科的及び麻酔学的外傷の最終的な結果である。したがって、一実施形態では、本開示のポリペプチドまたはポリペプチド類似体の使用による薬理的介入は、LT X及びHT Xなどの臓器移植に関連する腎障害の程度を低減させるであろう。

【0267】

したがって、臓器移植を含む、本明細書で上記に詳細に概説されている手術は、二次性虚血の原因であり得る。

20

【0268】

したがって、本開示は、一実施形態では、哺乳動物の1つまたは複数の臓器の組織における虚血性及び/または炎症状態の治療に使用するための、本明細書に開示されるポリペプチドまたはポリペプチド類似体に関し、上記虚血性及び/または炎症状態は、手術に関連している。本開示の一実施形態では、上記手術は、大手術または大外科的介入である。

【0269】

本開示の一実施形態では、当該手術は、心臓手術、腹部手術、大動脈及び/または他の主要な血管の手術、1つ以上の心臓弁の修復、心動脈バイパス移植（CABG）、大動脈基部または総頸動脈を含む大動脈分枝の手術、ならびに弁（複数可）置換及びCABG及び/または大動脈基部手術などの組み合わせ心臓手術からなる群から選択される。

30

【0270】

本開示の一実施形態では、当該手術は、外科的挿入移植、デバイス、移植片、プロテアーゼ、または外科手術によって挿入される他の生体化合物もしくはデバイスを包含する。

【0271】

本開示の一実施形態では、上記大手術は、臓器移植を含む。したがって、本開示は、一実施形態では、哺乳動物の1つまたは複数の臓器の組織における虚血性及び/または炎症状態の治療に使用するための、本明細書に開示されるポリペプチドまたはポリペプチド類似体に関し、上記虚血性及び/または炎症状態は、臓器移植に関連している。本開示の一実施形態では、上記臓器移植は、固形臓器移植である。

40

【0272】

本開示の一実施形態では、上記固形臓器移植は、心臓移植、肺移植、心臓及び肺混合移植、肝臓移植、または腎臓（腎臓）移植である。

【0273】

本開示は、別の実施形態では、術後全身性炎症反応症候群（SIRS）、術後臓器機能障害及び/または急性腎傷害（AKI）、腎毒性及び/または慢性腎不全（CRF）などの術後腎不全の治療に使用するための、本明細書に開示されるポリペプチドまたはポリペプチド類似体に関する。

【0274】

本開示は、一実施形態では、大手術、一実施形態では、臓器移植に関連する腎障害の程

50

度を低下させるための、本明細書に開示されるポリペプチドまたはポリペプチド類似体に関する。

【0275】

再灌流障害は、一定期間の虚血または酸素欠乏の後に血液供給が組織に戻ったときに生じる組織障害である。虚血期間中に血液から酸素及び栄養素が存在しないことは、循環の回復が、正常機能の回復よりもむしろ酸化ストレスの誘導を通じて炎症及び酸化的損傷をもたらす状態を作り出す。

【0276】

再灌流傷害は、臓器移植を含む大きな外科的介入などの手術に関連して発生することがある。それは、肝移植を実行するとき、及び心臓手術中の主要な懸念事項である。

10

【0277】

本開示の特定の実施形態では、1つ以上の臓器の組織における当該虚血性及び/または炎症状態は、再灌流障害に関連する。したがって、一実施形態では、本開示は、哺乳動物の1つまたは複数の臓器の組織における虚血性及び/または炎症状態の治療に使用するための、本明細書に開示されるポリペプチドまたはポリペプチド類似体に関し、上記虚血性及び/または炎症状態は、再灌流障害に関連している。

【0278】

本開示のいくつかの実施形態では、本開示のポリペプチド、ポリペプチド類似体、または組成物は、手術及び/または臓器移植の前及び/または間に投与されることになっている。

20

【0279】

本開示のいくつかの実施形態では、本明細書に記載される1つ以上の臓器の組織における虚血性及び/または炎症状態は、毒素または薬物誘発性の細胞、組織または器官の不全によって引き起こされる。

【0280】

毒素及び薬物

本開示は、一実施形態では、哺乳動物の1つ以上の臓器の組織における虚血性及び/または炎症状態の治療に使用するための、本明細書に開示されるポリペプチドまたはポリペプチド類似体に関し、上記虚血性及び/または炎症状態は、毒素または薬物誘発性の細胞、組織または器官の不全によって引き起こされる（または誘導される）。

30

【0281】

上記薬物としては、シスプラチン、カルボプラチン、ダカルベジン、プロカルバジン、アルトレタミン、セムスチン、ロムスチン、カルムスチン、ブスルファン、チオテパ、メルファラン、シクロホスファミド、クロラムブシル、メクロレタミン、アザシチジン、クラドリピン、シタラピン、フルダラピン、フルオロウラシル、メルカプトプリン、メトトレキサート、チオグアニン、アロプリノール、プレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドセタキセル、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、エトポシド、イダルビシン、イリノテカン、ミトマイシン、パクリタキセル、プリマイシン、トポテカン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ピノレルピン、アムサクリン、アスパラギナーゼ、ヒドロキシ尿素、ミチタン、ミトキサントロン、ストレプトマイシン、ネオマイシン、カナマイシン、アミカシン、ゲンタマイシン、トブラマイシン、シソマイシン、及びニチルマイシンを含む、アミノグリコシドとしての抗生物質；シクロスポリンなどの免疫抑制化合物；三環系抗うつ薬、リチウム塩、プレニルアミン及びフェノチジン誘導体を含むがん化学療法薬が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0282】

炎症状態

炎症は、病原体及び損傷に対する身体の局所的な防御反応である。免疫細胞及び可溶性因子は、このプロセスに関与して、損傷性薬剤を中和し、組織修復を開始して恒常性を回復させる。これらのメカニズムの調節が失われると、炎症過程の最終的な解決策が妨げられ、慢性炎症がもたらされる。慢性炎症は、アテローム性動脈硬化症、急性及び慢性心不

50

全、がん、糖尿病、ならびに肥満関連疾患を含む、工業化社会の最も重要な疾患の病因に寄与していることから、今日の現代医学において非常に重要である。内因性抗炎症経路に関する最近の洞察により、炎症を解消する自然な経過を模倣する薬物を開発することが可能になる、薬理的介入に適した天然の抗炎症性及び分解促進性分子ならびに経路が多数特定された。これらの天然の抗炎症性及び分解促進性経路の中には、F P R 2 刺激を介して作用するアネキシン A 1 がある。

【 0 2 8 3 】

F P R - 2 アゴニストの免疫調節効果は、炎症性メディエーターの阻害を通じて、及び炎症細胞遊走の阻害によって発揮される。F P R - 2 アゴニストは、単球、マクロファージ、T細胞のサブタイプ、内皮細胞、及び上皮細胞を含む様々な細胞においてこれらの効果を発揮する。

10

【 0 2 8 4 】

関節リウマチ ( R A ) 及び痛風などの関節疾患は、急性増悪を伴うエピソードを特徴とし、R A では、増悪 (しばしばフレアとして説明される) は、典型的には、慢性症状に加えて発症し、強力な薬理的治療にもかかわらず発症する。同様のパターンが痛風にも見られるが、ほとんどの痛風患者は増悪の間の症状がないことが主な違いである。両方の状態において、滑膜及び関節液への顕著な好中球浸潤が増悪の主要な病理学的特徴である。関与する最も重要な炎症促進性エフェクターには、I L - 1 、 T N F - 、 I L - 6 、 I L - 8 、 及び C O X - 2 が含まれる。慢性炎症の発症または悪化を回避するための急性増悪の解消には、アポトーシスを起こした好中球を食作用させるためのマクロファージの活性化が含まれる。

20

【 0 2 8 5 】

したがって、本開示の一実施形態では、少なくとも関節リウマチにおけるフレアが主要な臨床的影響を有するように、既存の疾患における増悪の重症度を低減させるためにではなく、本明細書に開示されるポリペプチドまたはポリペプチド類似体による治療を関節疾患に適用することが魅力的であろう。しかしながら、症状の増悪と関連しているのは関節疾患だけではない。多発性硬化症などの神経変性疾患は再燃性の増悪を有し、本開示の一実施形態において本明細書に開示されるポリペプチドまたはポリペプチド類似体による治療は、症状を低減させ、最終的に関節疾患に関しては患者の機能レベルの全体的な低下を低減させることができる。

30

【 0 2 8 6 】

本開示は、一実施形態では、哺乳動物の1つ以上の臓器の組織における炎症状態の治療に使用するための、本明細書に開示されるポリペプチドまたはポリペプチド類似体に関し、上記虚血性及び/または炎症状態は、炎症性疾患である。

【 0 2 8 7 】

本開示の一実施形態では、上記炎症性疾患は、関節炎である。本開示の一実施形態では、上記炎症性疾患は、関節症 (関節の疾患)、関節炎 (関節炎に関連する疾患を含む)、変形性関節症、関節リウマチ; 脊椎状関節症 (例えば、強直性脊椎炎)、反応性関節炎 (リウマチ熱後の関節炎を含む)、ヘノッホ・シャンライン紫斑病、ライナー病、スティル病を含む若年性慢性関節炎、若年性リウマチ性関節炎、若年性強直性脊椎炎、乾癬、変形性関節症、多動性関節症、先天性異形成、滑走路を形成する大腿骨骨幹端、パーテス疾患に続発する変形性関節症、関節内骨折、半月切除術、肥満、再発性脱臼、反復的活動、ピロリン酸関節症、黄斑部、ハエモクマトーシス、鎌状細胞病を含む無血管壊死、コルチコイドまたは他の薬物による療法、ケーソン病を含む軟骨の結晶沈着及び疾患及び代謝異常、化成性または感染性関節炎 (結核性関節炎、髄膜炎菌関節炎、ゴノコッカス関節炎、サルモネラ関節炎を含む)、感染性心内膜炎、ウイルス性関節炎、再発性関節症、ならびにあらゆる種類の沈着疾患、例えば、痛風、ピロリン酸関節症及び急性石灰性関節周囲炎からなる群から選択される。

40

【 0 2 8 8 】

本開示の一実施形態では、上記炎症性疾患は、結合組織障害であり; 一実施形態では、

50

全身性エリテマトーデス、多発性筋炎／皮膚筋炎、全身性硬化症、混合結合組織病、サルコイドーシス、及び乾性角結膜炎、リウマチ性多筋痛、及び他の種類の血管炎を含む原発性シェーグレン症候群、結晶沈着疾患（痛風を含む）、ピロリン酸関節症、及び急性石灰性関節周囲炎からなる群から選択される。

【0289】

本開示の一実施形態では、上記炎症性疾患は、滑液包炎、腱鞘炎または腱周囲炎、付着部炎、神経圧迫、関節周囲炎または関節包炎、筋緊張及び筋機能障害を含む軟組織リウマチである。

【0290】

本開示の一実施形態では、上記炎症性疾患は、関節リウマチに続発する血管炎を含む血管炎、ライム病としてのスピロヘータ病を含む細菌種による感染による感染性血管炎、梅毒、リケッチア及びマイコバクテリア感染症、真菌性、ウイルス性または原生動物の感染症、過敏性に続発する非感染性血管炎及び血清病及びヘノク・シェーンライン紫斑を含む白血球形成性血管炎、薬物誘発性血管炎、本態性混合クリオグロブリン血症、低組成物血症、他の種類の悪性腫瘍に関連する血管炎、高安動脈炎／高安病を含む非感染性血管炎、巨細胞性動脈炎（側頭動脈炎及びリウマチ性多発性筋痛症）、バーガー病、結節性多発性動脈炎、顕微鏡的多発性動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、チャグ・シュトラウス症候群、及び全身性エリテマトーデス、多発性筋炎／皮膚筋炎、全身性硬化症、混合ネットワーク組織病、サルコイドーシス及び原発性シェーグレン症候群を含む結合組織疾患に続発する血管炎からなる群から選択される。

10

20

【0291】

本開示の一実施形態では、上記炎症性疾患は、胃腸系の炎症性疾患である。胃腸系の上記炎症性疾患は、炎症性腸疾患、セリアック病、グルテン過敏性腸症、好酸球性胃腸炎、腸リンパ拡張症、炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎を含む）、結腸の冗長性疾患、放射線腸炎、過敏性腸症候群、ウィップル病、あらゆる種類の口内炎、唾液腺疾患（サルコイドーシス、唾液管閉塞、及びシェーグレン症候群など）、食道の炎症（例えば、胃 - 食道逆流またはカンジダ種による感染症、単純ヘルペス及びサイトメガスウイルスによるもの）、胃の炎症性疾患（急性及び慢性胃炎、ヘリコバクターピロリ感染症、メントリエル病を含む）、ならびに小腸の炎症からなる群から選択され得る。

【0292】

本開示の一実施形態では、当該炎症性疾患は、神経変性疾患、例えば、炎症性成分を有する神経変性疾患、例えば、多発性硬化症（MS）である。

30

【0293】

本開示の一実施形態では、上記炎症性疾患は、皮膚炎、膿痂疹、プロイド状天疱瘡、良性粘膜性天疱瘡、ヘルペス性皮膚炎、典型的スプルー、全身性アミロイドーシス、原発性胆汁性肝硬変、グットパスチャー症候群、痛風、ピロリン酸関節症及び急性石灰性関節周囲炎としてのあらゆる種類の沈着疾患、脾炎、敗血症性円盤炎、結核、悪性腫瘍（転移巣、骨髄腫など）、脊椎腫瘍、腫瘍性脊椎炎、急性円板脱出、慢性円板疾患／変形性関節症、骨粗鬆症、及び骨軟化症、パジェット病、副甲状腺機能亢進症、腎骨ジストロフィー、脊椎分離症、脊髄性虚血の先天性異常、及び線維筋痛症からなる群から選択される。

40

【0294】

本開示の一実施形態では、上記炎症性疾患は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、アレルギー性及び非アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性及び非アレルギー性結膜炎、アレルギー性及び非アレルギー性皮膚炎ならびに肺炎症などの上・下気道疾患からなる群から選択される。

【0295】

さらなる活性成分

本開示のいくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドまたはポリペプチド類似体は、他の治療化合物またはその薬学的に許容される誘導体として理解される1つ以上のさらなる活性成分と組み合わせられるか、またはそれらを含む。

50

## 【0296】

したがって、一実施形態では、本開示による治療のための方法は、同時または連続的のいずれかで、任意の適切な比率で、1つ以上のさらなる活性成分の投与の1つ以上のステップを更に含む。

## 【0297】

本開示による治療方法は、一実施形態では、本明細書に定義される医薬組成物またはポリペプチドまたはポリペプチド類似体が、1つ以上のさらなる活性成分と組み合わせて同時に、連続して、または別々に投与されるステップを含む。

## 【0298】

投与及び用量

本開示によれば、配列番号2～配列番号24、配列番号25～配列番号47、及び配列番号48～配列番号70からなる群から選択されるポリペプチドまたはポリペプチド類似体を含む組成物、またはその機能的バリエーションは、一実施形態では、それを必要とする個体に薬学的有効用量または治療有効量で投与される。

## 【0299】

本開示によるポリペプチドまたはポリペプチド類似体の治療有効量は、一実施形態では、所与の疾患または障害及びその合併症の臨床症状を治癒、予防、そのリスクの低減、緩和または部分的に阻止するのに十分な量である。特定の治療目的に有効な量は、障害の重症度及び種類、ならびに対象の体重及び一般的な状態に依存するであろう。これを達成するのに十分な量を「治療有効量」と定義する。

## 【0300】

一実施形態では、組成物は、 $1\ \mu\text{g}/\text{日}$ ～ $10\ \mu\text{g}/\text{日}$ など、 $10\ \mu\text{g}/\text{日}$ ～ $100\ \mu\text{g}/\text{日}$ など、 $100\ \mu\text{g}/\text{日}$ ～ $250\ \mu\text{g}/\text{日}$ など、 $250\ \mu\text{g}/\text{日}$ ～ $500\ \mu\text{g}/\text{日}$ など、 $500\ \mu\text{g}/\text{日}$ ～ $750\ \mu\text{g}/\text{日}$ など、 $750\ \mu\text{g}/\text{日}$ ～ $1\ \text{mg}/\text{日}$ など、 $1\ \text{mg}/\text{日}$ ～ $2\ \text{mg}/\text{日}$ など、 $2\ \text{mg}/\text{日}$ ～ $5\ \text{mg}/\text{日}$ など、または $5\ \text{mg}/\text{日}$ ～ $10\ \text{mg}/\text{日}$ など、 $10\ \text{mg}/\text{日}$ ～ $20\ \text{mg}/\text{日}$ など、 $20\ \text{mg}/\text{日}$ ～ $30\ \text{mg}/\text{日}$ など、 $30\ \text{mg}/\text{日}$ ～ $40\ \text{mg}/\text{日}$ など、 $40\ \text{mg}/\text{日}$ ～ $50\ \text{mg}/\text{日}$ など、 $50\ \text{mg}/\text{日}$ ～ $75\ \text{mg}/\text{日}$ など、または $75\ \text{mg}/\text{日}$ ～ $100\ \text{mg}/\text{日}$ などの、 $1\ \mu\text{g}/\text{日}$ ～ $100\ \text{mg}/\text{日}$ の用量で投与される。

## 【0301】

本開示の一実施形態では、組成物の単回用量が投与され、 $1\sim 10\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重など、 $10\sim 100\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重など、 $100\sim 250\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重など、 $250\sim 500\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重など、 $500\sim 750\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重など、 $750\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重～ $1\ \text{mg}/\text{kg}$ 体重など、 $1\ \text{mg}/\text{kg}$ 体重～ $2\ \text{mg}/\text{kg}$ 体重など、 $2\sim 5\ \text{mg}/\text{kg}$ 体重など、 $5\sim 10\ \text{mg}/\text{kg}$ 体重など、 $10\sim 20\ \text{mg}/\text{kg}$ 体重など、 $20\sim 30\ \text{mg}/\text{kg}$ 体重など、 $30\sim 40\ \text{mg}/\text{kg}$ 体重など、 $40\sim 50\ \text{mg}/\text{kg}$ 体重など、 $50\sim 75\ \text{mg}/\text{kg}$ 体重など、または $75\sim 100\ \text{mg}/\text{kg}$ 体重などの、 $1\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重～ $100\ \text{mg}/\text{kg}$ 体重からなり得る。

## 【0302】

一実施形態では、本開示による用量は、1日1～6回など、1日1～5回など、1日1～4回など、1日1～3回など、1日1～2回など、1日2～4回など、1日2～3回など、1日1回または数回投与される。

## 【0303】

投与経路

好ましい投与経路は、治療される対象の一般的な状態及び年齢、治療される状態の性質、体内の治療される組織の位置、ならびに選択される活性成分に依存するであろうことが理解されるであろう。

## 【0304】

本開示の一実施形態では、投与経路により、ポリペプチドまたはポリペプチド類似体を血流に導入して、最終的に所望の作用の部位を標的とすることが可能になる。

10

20

30

40

50

## 【0305】

本開示の一実施形態では、投与経路は、経腸経路（経口、直腸、鼻、肺、頬、舌下、経皮、嚢内及び腹腔内投与を含む）、及び/または非経口経路（皮下、筋肉内、髄腔内、静脈内及び皮内投与を含む）などの任意の好適な経路である。適切な剤形を、従来の技術によって調製し得る。

## 【0306】

非経口投与は、それによって薬剤が肝臓における初回通過分解を回避する、経口/経腸経路ではない任意の投与経路である。したがって、非経口投与には、任意の注射及び注入、例えば、静脈内投与、筋内投与、または皮下投与などのポラス注射または連続注入が含まれる。更に、非経口投与には、吸入及び局所投与が含まれる。

10

## 【0307】

したがって、本明細書に開示されるポリペプチドまたはポリペプチド類似体、または組成物は、本開示の一実施形態では、物質またはペプチドが投与される動物の任意の粘膜、例えば、鼻、膈、眼、口、生殖管、肺、胃腸管、または直腸における、例えば、鼻または口の粘膜を横断するように局所的に投与され、したがって、非経口投与にはまた、吸入または装着によって、頬側、舌下、鼻、直腸、膈及び腹腔内投与、ならびに肺及び気管支投与が含まれ得る。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドまたはポリペプチド類似体、または組成物は、皮膚を横断するように局所投与される。

## 【0308】

本開示の一実施形態では、静脈内、皮下、及び筋肉内形態の非経口投与が用いられる。

20

## 【0309】

本開示の一実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドまたはポリペプチド類似体、または組成物は、局所治療として使用される、すなわち、作用部位（複数可）に直接導入される。したがって、ポリペプチドまたはポリペプチド類似体、または組成物は、皮膚または粘膜に直接適用されてもよく、またはポリペプチドまたはポリペプチド類似体、または組成物は、作用部位に、例えば、病気になった組織に、または病気になった組織に直接つながる末端動脈に注射されてもよい。

## 【0310】

## 医薬製剤

本開示の一実施形態では、ポリペプチドまたはポリペプチド類似体、またはその薬学的に許容される誘導体は、単回または複数回用量のいずれかで、単独でまたは薬学的に許容される担体もしくは賦形剤と組み合わせて投与される。本開示による医薬組成物またはポリペプチドは、薬学的に許容される担体または希釈剤、ならびに Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>th</sup> Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 2000 に開示されるものなどの従来の技術に従う任意の他の既知のアジュバント及び賦形剤とともに製剤化され得る。

30

## 【0311】

本文脈における「薬学的に許容される誘導体」という用語は、患者に有害ではない塩を示す、薬学的に許容される塩を含む。そのような塩としては、薬学的に許容される塩基または酸付加塩、ならびに薬学的に許容される金属塩、アンモニウム塩、及びアルキル化アンモニウム塩が挙げられる。薬学的に許容される誘導体は、生物学的に活性化化合物に代謝され得る化合物の薬学的に許容されるエステル、プロドラッグ、もしくは他の前駆体、または化合物の結晶形態を更に含む。

40

## 【0312】

医薬組成物または薬学的に許容される組成物は、経腸経路、経口、直腸、鼻、肺、頬側、舌下、経皮、嚢内、腹腔内、及び非経口（皮下、筋肉内、髄腔内、静脈内及び皮内を含む）経路などの任意の好適な経路による投与のために特異的に製剤化され得る。

## 【0313】

経口投与のための医薬組成物には、硬質または軟質カプセル剤、錠剤、トローチ剤、糖

50

衣剤、丸剤、ロゼンジ剤、粉末剤及び顆粒剤などの固体剤形が含まれる。必要に応じて、それらは、当該技術分野で周知の方法に従って、腸溶性コーティングなどのコーティングで調製され得るか、またはそれらは徐放または持効性放出などの活性成分の制御放出を提供するように製剤化され得る。同じ固体剤形では、2つの活性成分は、1つの活性成分の制御放出ともう1つの活性成分の即時放出とを提供するように組み合わせられ得る。

【0314】

経口投与のための液体剤形には、溶液、エマルション、水性または油性懸濁液、シロップ及びエリキシルが含まれる。

【0315】

非経口投与のための医薬組成物には、滅菌の水性及び非水性注射液、分散液、懸濁液またはエマルション、ならびに使用前に滅菌注射液または分散液中に再構成される滅菌粉末が含まれる。デポー注射製剤もまた本開示の範囲内であるとみなされる。他の好適な投与形態には、坐剤、スプレー剤、軟膏、クリーム/ローション剤、ゲル剤、吸入剤、皮膚パッチ、インプラントなどが含まれる。

10

【0316】

本開示の一実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドまたはポリペプチド類似体は、概して、遊離物質として、または薬学的に許容されるエステルまたはその塩などの薬学的誘導体として利用される。後者の例としては、遊離塩基官能基を有する化合物の酸付加塩、及び遊離酸官能基を有する化合物の塩基付加塩が挙げられる。「薬学的に許容される塩」という用語は、本開示による使用のためのポリペプチドまたはポリペプチド類似体の無毒塩を指し、塩は、概して、遊離塩基を好適な有機または無機酸と反応させることによって、または酸を好適な有機または無機塩基と反応させることによって調製される。本開示によるポリペプチドまたはポリペプチド類似体が遊離塩基官能基を含有する場合、かかる塩は、従来の方法で、化合物の溶液または懸濁液を、化学的当量の薬学的に許容される酸で処理することによって調製される。本開示によるポリペプチドまたはポリペプチド類似体が遊離酸官能基を含有する場合、かかる塩は、従来の方法で、化合物の溶液または懸濁液を、化学的当量の薬学的に許容される塩基で処理することによって調製される。ヒドロキシ基を有するポリペプチドまたはポリペプチド類似体の生理学的に許容される塩には、ナトリウムまたはアンモニウムイオンなどの好適なカチオンと組み合わせた化合物のアニオン形態が含まれる。薬学的に許容されない他の塩は、ポリペプチドまたはポリペプチド類似体の調製に有用である可能性があり、これらは本開示のさらなる態様を形成する。薬学的に許容される酸付加塩には、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、トリクロロ酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、パントテン酸塩、重酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩及びパモ酸塩（すなわち、1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸)塩）が含まれるが、これらに限定されない。

20

30

【0317】

本開示の一実施形態では、本明細書に開示されるポリペプチドまたはポリペプチド類似体は、結晶形態、例えば、共結晶化形態または結晶形態の水和物である。

40

【0318】

「プロドラッグ」という用語は、例えば、血液中での加水分解によって、または例えば大脳基底核の細胞などの細胞における代謝によって、インピボで急速に転換されて上記式の親化合物を得るペプチドを指す。T. Higuchi及びV. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series、及びBiorversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical

50

Association and Pergamon Press, 1987において徹底的な議論が提供されており、それらの両方が、参照により本明細書に組み込まれる。プロドラッグの例としては、本開示の化合物の薬学的に許容される非毒性エステルが挙げられる。本開示の化合物のエステルは、従来の方法“March's Advanced Organic Chemistry, 5<sup>th</sup> Edition”. M. B. Smith & J. March, John Wiley & Sons, 2001に従って調製され得る。

【0319】

一実施形態では、非経口投与のために、滅菌水溶液中、プロピレングリコール水溶液中、またはゴマ油もしくはピーナツ油中の本開示によるポリペプチドまたはポリペプチド類似体の溶液が用いられる。水溶液は、好適に緩衝される必要があり、必要に応じて、液体希釈剤は、例えば、十分な生理食塩水またはグルコースで等張にされる。水溶液は、静脈内、筋肉内、皮下、及び腹腔内投与に特に好適である。用いられる滅菌水性媒体は全て、当業者に既知の標準的な技法によって容易に入手可能である。

10

【0320】

好適な薬学的担体には、不活性固体希釈剤または充填剤、滅菌水溶液、及び様々な有機溶媒が含まれる。固体担体の例は、ラクトース、白土、スクロース、シクロデキストリン、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、及びセルロースの低級アルキルエーテルである。液体担体の例は、シロップ、ピーナツ油、オリーブ油、リン脂質、脂肪酸、脂肪酸アミン、ポリオキシエチレン及び水である。更に、担体または希釈剤には、単独でまたはワックスと混合された、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの当該技術分野で既知の任意の徐放性材料が含まれ得る。次いで、本開示による化合物及び薬学的に許容される担体を組み合わせることによって形成される医薬組成物を、開示された投与経路に好適な様々な剤形で容易に投与する。製剤は、薬学の技術分野で既知の方法によって、単位剤形で好都合に提供され得る。

20

【0321】

経口投与に好適な本開示の製剤は、各々所定量の活性成分を含有し、好適な賦形剤を含み得る、カプセル剤または錠剤などの別個の単位として提供され得る。更に、経口的に入手可能な製剤は、粉末もしくは顆粒、水性もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液、または水中油もしくは油中水の液体エマルションの形態であり得る。

30

【0322】

経口使用を意図する組成物は、任意の既知の方法に従って調製され得、かかる組成物は、薬学的に洗練された口当たりの良い調製物を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤及び保存剤からなる群から選択される1つ以上の薬剤を含有し得る。錠剤は、錠剤の製造に好適な非毒性の薬学的に許容される賦形剤との混合物中に活性成分(複数可)を含有し得る。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、またはリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；粒状化剤及び崩壊剤、例えば、トウモロコシデンブまたはアルギン酸；結合剤、例えば、デンブ、ゼラチン、またはアカシア、ならびに、潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、またはタルクであり得る。錠剤は、コーティングされていなくてもよく、または胃腸管における崩壊及び吸収を遅延させ、それによって長期間にわたって持続的な作用を提供するために既知の技術によってコーティングされてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料を使用してもよい。

40

【0323】

経口使用のための製剤はまた、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはカオリンと混合される硬質ゼラチンカプセル、または活性成分が水もしくは油媒体、例えば、ピーナツ油、液体パラフィン、もしくはオリーブ油と混合される軟質ゼラチンカプセルとして提供され得る。水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に好適な賦形剤との混合物中に本開示による使用のための化合物を含有し得る。かかる賦

50

形剤は、懸濁化剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム、及びアカシアガムであり、分散剤または湿潤剤は、レシチンなどの天然に存在するホスファチド、またはアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンステアレート、またはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、またはポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートなどのエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトールから誘導された部分エステルとの縮合生成物、またはエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトール無水物から誘導された部分エステルとの縮合生成物、例えばポリエチレンソルビタンモノオレエートであり得る。水性懸濁液はまた、1つ以上の着色剤、1つ以上の香味剤、及びスクロースまたはサッカリンなどの1つ以上の甘味剤を含有し得る。

10

#### 【0324】

油性懸濁液は、植物油、例えば、落花生油、オリーブ油、ゴマ油もしくはココナッツ油、または液体パラフィンなどの鉱油中に活性成分を懸濁させることによって製剤化され得る。油性懸濁液は、増粘剤、例えば、ミツロウ、硬質パラフィンまたはセチルアルコールを含有し得る。上記のようなものなどの甘味剤、及び香味剤を添加して、口当たりの良い経口調製物を提供してもよい。これらの組成物は、アスコルビン酸等の抗酸化剤の添加によって保存されてもよい。

#### 【0325】

水の添加による水性懸濁液の調製に好適な分散性粉末及び顆粒は、分散剤または湿潤剤、懸濁剤、及び1つ以上の防腐剤との混合物中の活性化化合物を提供する。好適な分散剤もしくは湿潤剤、及び懸濁剤は、既に上で言及されたものによって例証される。追加の賦形剤、例えば、甘味料、香味料、及び着色剤も存在し得る。

20

#### 【0326】

本開示によるポリペプチドまたはポリペプチド類似体を含む医薬組成物はまた、水中油型エマルションの形態であり得る。油相は、植物油、例えば、オリーブ油もしくは落花生油、または鉱物油、例えば、液体パラフィン、またはそれらの混合物であり得る。好適な乳化剤は、天然に存在するガム、例えば、アカシアガムまたはトラガカントガム、天然に存在するホスファチド、例えば、大豆、レシチン、ならびに脂肪酸及び無水ヘキシトール由来のエステルまたは部分エステル、例えば、ソルビタンモノオレエート、ならびに当該部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートであり得る。エマルションはまた、甘味剤及び香味剤を含有し得る。

30

#### 【0327】

シロップ及びエリキシルは、甘味剤、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはスクロースとともに製剤化され得る。かかる製剤は、粘滑剤、防腐剤、ならびに香味剤及び着色剤を含有し得る。医薬組成物は、滅菌注射用水性または油性懸濁液の形態であり得る。この懸濁液は、上記の好適な分散剤または湿潤剤及び懸濁剤を使用して、既知の方法に従って製剤化され得る。滅菌注射用製剤はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射液または懸濁液、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液としてであってもよい。用いられ得る許容可能なビヒクル及び溶媒の中には、水、リンガー溶液、及び等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、滅菌固定油は、溶媒または懸濁媒体として好都合に用いられる。この目的のために、合成モノ-またはジグリセリドを使用する任意の刺激が少ない固定油が用いられ得る。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が注入可能な調製物に使用されることが分かっている。

40

#### 【0328】

組成物はまた、本開示の化合物の直腸投与のための坐剤の形態であり得る。これらの組成物は、本明細書に開示されるポリペプチドまたはポリペプチド類似体を、通常の温度では固体であるが、直腸温度では液体であり、したがって直腸で溶解して薬物を放出する好適な非刺激性賦形剤と混合することによって調製され得る。かかる材料には、例えば、カカオバター及びポリエチレングリコールが挙げられる。

50

【0329】

本開示のポリペプチド及びポリペプチド類似体はまた、リポソーム送達システムの形態、例えば、小単層小胞、大単層小胞、及び多層小胞の形態で投与され得る。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミン、またはホスファチジルコリンなどであるがこれらに限定されない様々なリン脂質から形成され得る。

【0330】

加えて、本開示のいくつかのポリペプチド及びポリペプチド類似体は、水または一般的な有機溶媒と溶媒和物を形成し得る。そのような溶媒和物もまた、本開示の範囲内に包含される。

【0331】

したがって、本開示のさらなる実施形態は、本明細書に開示されるポリペプチドまたはポリペプチド類似体を含む医薬組成物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグと、1つ以上の薬学的に許容される担体、賦形剤、または希釈剤を提供する。

【実施例】

【0332】

実施例 1

アネキシン A1 (AnxA1) N末端断片の機能的評価：単球の食作用

方法：

AnxA1 N末端断片を全血の食作用アッセイで評価した。ヒト対象由来の全血(45 uL)を、対照ペプチド Anxa1 2-50 (100 nM)ならびに試験ペプチド化合物 1 (100 nM)、化合物 2 (100 nM) 及び化合物 3 (30 nM)、またはビヒクルとともに96ウェルプレートにて1時間インキュベートした。50 µlの pHrodocoli BioParticles Conjugate (5 µg/ウェル) をウェルに加え、プレートを37、5% CO<sub>2</sub>にて30分間インキュベートした。150 µlの4% PFAを添加し、プレートを4で30分間インキュベートした。96ウェルプレートの各ウェルから30 µLを、500 µLのRPMI 1640及び1 µLのVybrant DyeCycle色素を含むフローサイトメトリーチューブに移した。チューブを37及び5% CO<sub>2</sub>にて30分間インキュベートし、続いて各チューブに2.5 mLのRPMI 1640培地を添加した。試料をAttun NxTフローサイトメーターで取得した。単球の食作用を、対照サンプルと比較したpHrodocoli Green蛍光の増加として特定した。

【0333】

対照ペプチド：

対照ペプチド 1 (AnxA1 (2-50))：

AMVSEFLKQAWFIENE EQEYVQTVKSSKGGPGSAVSPYPTFNPSSDVA A (配列番号74)

【0334】

試験ペプチド：

化合物 1 (AnxA1 2-29 (V24L))：

AMVSEFLKQAWFIENE EQEYVQTLKSSK (配列番号50)

化合物 2 (AnxA1 2-34 (V24L))：

AMVSEFLKQAWFIENE EQEYVQTLKSSKGGPGS (配列番号55)

化合物 3 (AnxA1 2-39 (V24L))：

AMVSEFLKQAWFIENE EQEYVQTLKSSKGGPGSAVSPY (配列番号60)

【0335】

結果：

結果を下記の表1、及び図1に示す。AnxA1 2-50は、100 nMの濃度で単

10

20

30

40

50

球の食作用を誘導する。AnxA1<sub>2-50</sub>は、ピヒクルと比較して単球の食作用のほぼ2倍の増加を誘導する。驚くべきことに、より短いAnxA1<sub>N</sub>末端断片は、単球の食作用を誘導する能力を保持しただけでなく、AnxA1<sub>2-50</sub>よりも高度に食作用を誘導する能力を保持した（ピヒクルと比較して2.5～3倍増加）。

【表1】

表1：ピヒクルに対する倍率増加

	ピヒクルに対する倍率増加
AnxA1 <sub>2-50</sub>	1.9
化合物1 (AnxA1 <sub>2-29</sub> (V24L))	2.6
化合物2 (AnxA1 <sub>2-34</sub> (V24L))	2.8
化合物3 (AnxA1 <sub>2-39</sub> (V24L))	2.9

10

【0336】

実施例2

アネキシンA1 (AnxA1) N末端断片の機能的評価：好中球の走化性

方法：

AnxA1<sub>N</sub>末端断片を、健常ボランティアのパフィーコートから単離した多形核白血球 (PMN) で評価した。PMNを遊走培地 (RPMI1640 (ATCC、カタログ番号30-2001) + 0.05% BSA-FAF) に再懸濁し、5.5 x 10<sup>6</sup> 細胞/mLの濃度にした。

20

トランスウェルプレートのレシーバーウェルを、10 μMの化合物1、2または3を含む200 μLの遊走培地で満たした。ドナープレートを挿入し、75 μLの細胞懸濁液を上部ウェルに添加した (375, 000細胞/ウェル)。プレートを1時間 (37、5% CO<sub>2</sub>、湿度95%で) インキュベートした。遊走細胞数を、遊走を停止させるためにプレートから細胞をトランスウェルにインサートし、続いて200 μLのCellTiter Glo試薬を下部のウェルに添加することによって評価した。プレートを暗所で (室温で) 10分間インキュベートし、200 μLを白色96ウェルプレート (Lumitrac 200) に移した。発光をEnVision 2104 (Perkin Elmer) を使用して測定した (曝露時間0.1秒)。

30

走化性応答は、陰性対照 (ピヒクル) と比較した倍率変化を計算することによって推定した。

【0337】

試験ペプチド：

化合物1 (AnxA1<sub>2-29</sub> (V24L))：

AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSK (配列番号50)

化合物2 (AnxA1<sub>2-34</sub> (V24L))：

AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGS (配列番号55)

40

化合物3 (AnxA1<sub>2-39</sub> (V24L))：

AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTLKSSKGGPGSAVSPY (配列番号60)

【0338】

結果：

結果を下記の表2、及び図2に示す。試験した3つのAnxA1<sub>N</sub>末端断片はすべて、10 μMの濃度でピヒクルと比較してPMNの走化性を増加させる。この効果は、化合物1 (AnxA1<sub>2-29</sub> (V24L)) で最大であり、ピヒクルと比較して3倍の走化性の増加を誘導した。化合物2 (AnxA1<sub>2-34</sub> (V24L)) 及び化合物3 (AnxA1<sub>2-39</sub> (V24L)) は、それぞれ、2倍及び1.6倍のPMNの走化性

50

の増加を誘導する。

【表 2】

表 2：ビヒクルに対する倍率増加

	ビヒクルに対する倍率増加
化合物 1 (AnxA1 2-29 (V24L))	3.1
化合物 2 (AnxA1 2-34 (V24L))	2.0
化合物 3 (AnxA1 2-39 (V24L))	1.6

10

【0339】

実施例 3

AnxA1 N末端断片の薬理学的特性評価

方法：

ミトコンドリアアポエクオリンと組換えヒト 2 型ホルミルペプチド受容体 (FPR2) を共発現している組換え細胞を 18 時間増殖させてから、抗生物質を含まない培地で試験する。その後、PBS-EDTA (5 mM EDTA) で穏やかにフラッシュすることで細胞を分離させ、遠心分離によって回収し、アッセイ緩衝液 (HEPES 及び 0.1% プロテアーゼを含まない BSA を含む DHEM/HAM の F12) に再懸濁させる。その後、アッセイ緩衝液中で再懸濁後、細胞を少なくとも 4 時間室温にてセレンテラジン h (Molecular Probes 製) でインキュベートし、その後、受容体の有効性に関する用量反応試験を実施する。

20

【0340】

次いで、50 µl の細胞懸濁液を、96 ウェルプレートにて、50 µl の試験または対照化合物 (PBS/0.5% BSA に可溶化し、最終的に 1 mM の原液から希釈) に漸増濃度で注入し、室温で 30 分間インキュベートする。結果として得られる光の発光を、Hamamatsu functional drug screening system 6000 (FDSS6000) を用いて記録する。プレート間及び実験間での記録された光の発光の標準化のために、100 µM のジギトニンまたは 20 µM の ATP を一部のウェルに添加する。

30

【0341】

アゴニスト活性は、内部対照化合物で得られた最大活性の % として表される。試験化合物を  $10^{-11} \sim 10^{-5}$  M の濃度範囲で試験する。データを平均値として示す。EC50 (すなわち、最大応答の 50% を誘発した濃度) は、グラフパッドソフトウェア (バージョン 6.0) を使用した対数変換後のベストフィット分析によって決定する。

【0342】

対照ペプチド

対照ペプチド 1 (AnxA1 (2-26)) :

Ac-Ala-Met-Val-Ser-Glu-Phe-Leu-Lys-Gln-Ala-Trp-Phe-Ile-Glu-Asn-Glu-Glu-Gln-Glu-Tyr-Val-Gln-Thr-Val-Lys-OH (配列番号 71)

40

対照ペプチド 2 (AnxA1 (2-12)) :

Ac-Ala-Met-Val-Ser-Glu-Phe-Leu-Lys-Gln-Ala-Trp-NH<sub>2</sub> (配列番号 72)

対照ペプチド 3 (W-ペプチド) :

Trp-Lys-Tyr-Met-Val-Met (配列番号 73)

【0343】

試験ペプチド類似体 :

類似体 1 (AnxA1 (2-27)) :

50

Ac - Ala Met Val Ser Glu Phe Leu Lys Gln Ala  
 a Trp Phe Ile Glu Asn Glu Glu Gln Glu Tyr  
 Val Gln Thr Val Lys Ser (配列番号2)

類似体2 (AnxA1(2-31)):

Ac - Ala Met Val Ser Glu Phe Leu Lys Gln Ala  
 a Trp Phe Ile Glu Asn Glu Glu Gln Glu Tyr  
 Val Gln Thr Val Lys Ser Ser Lys Gly Gly (配  
 列番号6)

類似体3 (AnxA1(2-35)):

Ac - Ala Met Val Ser Glu Phe Leu Lys Gln Ala  
 a Trp Phe Ile Glu Asn Glu Glu Gln Glu Tyr  
 Val Gln Thr Val Lys Ser Ser Lys Gly Gly P  
 ro Gly Ser Ala (配列番号10)

10

類似体4 (AnxA1(2-39)):

Ac - Ala Met Val Ser Glu Phe Leu Lys Gln Ala  
 a Trp Phe Ile Glu Asn Glu Glu Gln Glu Tyr  
 Val Gln Thr Val Lys Ser Ser Lys Gly Gly P  
 ro Gly Ser Ala Val Ser Pro Tyr (配列番号14)

類似体5 (AnxA1(2-43)):

Ac - Ala Met Val Ser Glu Phe Leu Lys Gln Ala  
 a Trp Phe Ile Glu Asn Glu Glu Gln Glu Tyr  
 Val Gln Thr Val Lys Ser Ser Lys Gly Gly P  
 ro Gly Ser Ala Val Ser Pro Tyr Pro Thr Ph  
 e Asn (配列番号18)

20

類似体6 (AnxA1(2-47)):

Ac - Ala Met Val Ser Glu Phe Leu Lys Gln Ala  
 a Trp Phe Ile Glu Asn Glu Glu Gln Glu Tyr  
 Val Gln Thr Val Lys Ser Ser Lys Gly Gly P  
 ro Gly Ser Ala Val Ser Pro Tyr Pro Thr Ph  
 e Asn Pro Ser Ser Asp (配列番号21)

30

類似体7 (AnxA1(2-54)):

Ac - Ala Met Val Ser Glu Phe Leu Lys Gln Ala  
 a Trp Phe Ile Glu Asn Glu Glu Gln Glu Tyr  
 Val Gln Thr Val Lys Ser Ser Lys Gly Gly P  
 ro Gly Ser Ala Val Ser Pro Tyr Pro Thr Ph  
 e Asn Pro Ser Ser Asp Val Ala Ala Leu His  
 Lys Ala (配列番号24)

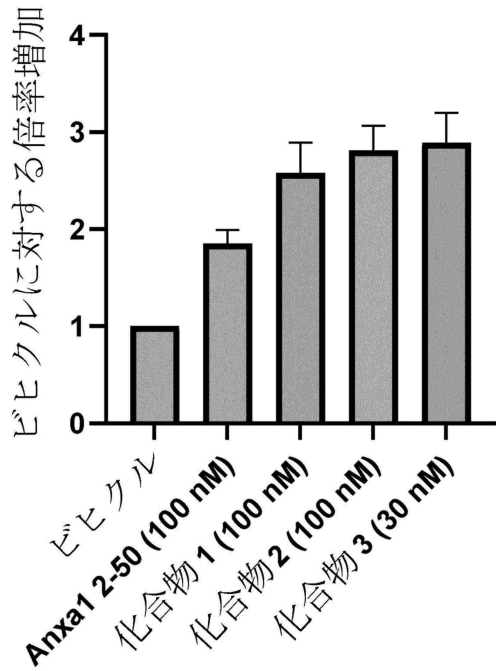
40

50

【 図 面 】

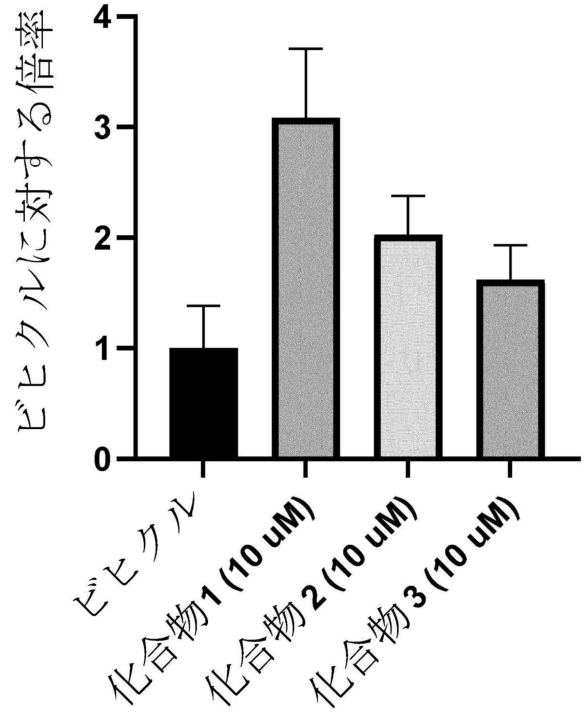
【 図 1 】

単球の食作用



【 図 2 】

好中球の走化性



【 配 列 表 】

[2025506775000001.xml](#)

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2023/054519

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
INV. C07K14/47 A61K38/17 A61P29/02		
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WALTHER A ET AL: "A novel ligand of the formyl peptide receptor: annexin I regulates neutrophil extravasation by interacting with the FPR", MOLECULAR CELL, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 5, no. 5, 1 May 2000 (2000-05-01), pages 831-840, XP002973977, ISSN: 1097-2765, DOI: 10.1016/S1097-2765(00)80323-8 page 838, left-hand column, paragraph 5 figure 1 discussion ----- -/--	1-13, 16-18, 23-63
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search <b>27 April 2023</b>	Date of mailing of the international search report <b>03/07/2023</b>	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer <b>Bladier, Cecile</b>	

10

20

30

40

1

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/EP2023/054519

**Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)**

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

a.  forming part of the international application as filed.

b.  furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)).

accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2.  With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

The sequence listing on the date of filing was not WIPO Standard ST.26 compliant, therefore not used for search purposes.

10

20

30

40

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
**PCT/EP2023/054519**

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
- 2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
- 3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

**see additional sheet**

- 1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
- 2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
  
- 3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
- 4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:  
**1-13, 16-18, 23-63 (all partially)**

30

40

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-13, 16-18, 23-63(all partially)

A polypeptide or polypeptide analogue comprising at least the sequence AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKS (SEQ ID NO: 2), or a functional variant thereof, wherein said polypeptide consists of a polypeptide consisting of SEQ ID N°2 or a functional variant thereof, and related embodiments.

---

2. claims: 1-13, 16-18, 23-63(all partially)

A polypeptide or polypeptide analogue comprising at least the sequence AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKS (SEQ ID NO: 2), or a functional variant thereof, wherein said polypeptide consists of a polypeptide consisting of SEQ ID N°3 or a functional variant thereof, and related embodiments.

---

3. claims: 1-13, 16-63(all partially)

A polypeptide or polypeptide analogue comprising at least the sequence AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKS (SEQ ID NO: 2), or a functional variant thereof, wherein said polypeptide consists of a polypeptide consisting of SEQ ID N°4 or a functional variant thereof, and related embodiments.

---

4. claims: 1-13, 16-20, 23-63(all partially)

A polypeptide or polypeptide analogue comprising at least the sequence AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKS (SEQ ID NO: 2), or a functional variant thereof, wherein said polypeptide consists of a polypeptide consisting of SEQ ID N°5 or a functional variant thereof, and related embodiments.

---

5. claims: 1-13, 16-20, 23-63(all partially)

A polypeptide or polypeptide analogue comprising at least the sequence AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKS (SEQ ID NO: 2), or a functional variant thereof, wherein said polypeptide consists of a polypeptide consisting of SEQ ID N°6 or a functional variant thereof, and related embodiments.

---

6. claims: 1-13, 16-20, 23-63(all partially)

A polypeptide or polypeptide analogue comprising at least the sequence AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKS (SEQ ID NO: 2), or a functional variant thereof, wherein said polypeptide consists of a polypeptide consisting of SEQ ID N°7 or a functional variant thereof, and related embodiments.

10

20

30

40

50

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

## 7. claims: 1-13, 16-20, 23-63(all partially)

A polypeptide or polypeptide analogue comprising at least the sequence AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKS (SEQ ID NO: 2), or a functional variant thereof, wherein said polypeptide consists of a polypeptide consisting of SEQ ID N°8 or a functional variant thereof, and related embodiments.

## 8. claims: 1-13, 16-63(all partially)

A polypeptide or polypeptide analogue comprising at least the sequence AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKS (SEQ ID NO: 2), or a functional variant thereof, wherein said polypeptide consists of a polypeptide consisting of SEQ ID N°9 or a functional variant thereof, and related embodiments.

## 9. claims: 1-13, 16-20, 23-63(all partially)

A polypeptide or polypeptide analogue comprising at least the sequence AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKS (SEQ ID NO: 2), or a functional variant thereof, wherein said polypeptide consists of a polypeptide consisting of SEQ ID N°10 or a functional variant thereof, and related embodiments.

## 10. claims: 1-14, 16-20, 23-63(all partially)

A polypeptide or polypeptide analogue comprising at least the sequence AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKS (SEQ ID NO: 2), or a functional variant thereof, wherein said polypeptide consists of a polypeptide consisting of SEQ ID N°11 or a functional variant thereof, and related embodiments.

## 11. claims: 1-14, 16-20, 23-63(all partially)

A polypeptide or polypeptide analogue comprising at least the sequence AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKS (SEQ ID NO: 2), or a functional variant thereof, wherein said polypeptide consists of a polypeptide consisting of SEQ ID N°12 or a functional variant thereof, and related embodiments.

## 12. claims: 1-14, 16-20, 23-63(all partially)

A polypeptide or polypeptide analogue comprising at least the sequence AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKS (SEQ ID NO: 2), or a functional variant thereof, wherein said polypeptide consists of a polypeptide consisting of SEQ ID N°13 or a functional variant thereof, and related embodiments.

10

20

30

40

50

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

## 13. claims: 1-14, 16-63(all partially)

A polypeptide or polypeptide analogue comprising at least the sequence AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKS (SEQ ID NO: 2), or a functional variant thereof, wherein said polypeptide consists of a polypeptide consisting of SEQ ID N°14 or a functional variant thereof, and related embodiments.

---

## 14. claims: 1-14, 16-18, 23-63(all partially)

A polypeptide or polypeptide analogue comprising at least the sequence AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKS (SEQ ID NO: 2), or a functional variant thereof, wherein said polypeptide consists of a polypeptide consisting of SEQ ID N°15 or a functional variant thereof, and related embodiments.

---

## 15. claims: 1-14, 16-18, 23-63(all partially)

A polypeptide or polypeptide analogue comprising at least the sequence AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKS (SEQ ID NO: 2), or a functional variant thereof, wherein said polypeptide consists of a polypeptide consisting of SEQ ID N°16 or a functional variant thereof, and related embodiments.

---

## 16. claims: 1-14, 16-18, 23-63(all partially)

A polypeptide or polypeptide analogue comprising at least the sequence AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKS (SEQ ID NO: 2), or a functional variant thereof, wherein said polypeptide consists of a polypeptide consisting of SEQ ID N°17 or a functional variant thereof, and related embodiments.

---

## 17. claims: 1-14, 16-18, 23-63(all partially)

A polypeptide or polypeptide analogue comprising at least the sequence AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKS (SEQ ID NO: 2), or a functional variant thereof, wherein said polypeptide consists of a polypeptide consisting of SEQ ID N°18 or a functional variant thereof, and related embodiments.

---

## 18. claims: 1-14, 16-18, 23-63(all partially)

A polypeptide or polypeptide analogue comprising at least the sequence AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKS (SEQ ID NO: 2), or a functional variant thereof, wherein said polypeptide consists of a polypeptide consisting of SEQ ID N°19 or a functional variant thereof, and related embodiments.

---

10

20

30

40

50

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

## 19. claims: 1-14, 16-18, 23-63(all partially)

A polypeptide or polypeptide analogue comprising at least the sequence AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKS (SEQ ID NO: 2), or a functional variant thereof, wherein said polypeptide consists of a polypeptide consisting of SEQ ID N°20 or a functional variant thereof, and related embodiments.

---

10

## 20. claims: 1-14, 16-18, 23-63(all partially)

A polypeptide or polypeptide analogue comprising at least the sequence AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKS (SEQ ID NO: 2), or a functional variant thereof, wherein said polypeptide consists of a polypeptide consisting of SEQ ID N°21 or a functional variant thereof, and related embodiments.

---

20

## 21. claims: 1-18, 23-63(all partially)

A polypeptide or polypeptide analogue comprising at least the sequence AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKS (SEQ ID NO: 2), or a functional variant thereof, wherein said polypeptide consists of a polypeptide consisting of SEQ ID N°22 or a functional variant thereof, and related embodiments.

---

## 22. claims: 1-18, 23-63(all partially)

A polypeptide or polypeptide analogue comprising at least the sequence AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKS (SEQ ID NO: 2), or a functional variant thereof, wherein said polypeptide consists of a polypeptide consisting of SEQ ID N°23 or a functional variant thereof, and related embodiments.

---

30

## 23. claims: 1-18, 23-63(all partially)

A polypeptide or polypeptide analogue comprising at least the sequence AMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKS (SEQ ID NO: 2), or a functional variant thereof, wherein said polypeptide consists of a polypeptide consisting of SEQ ID N°24 or a functional variant thereof, and related embodiments.

---

40

50

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2023/054519
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p><b>BONAVITA ANDRE GUSTAVO: "Ac2-26 mimetic peptide of annexin A1 to treat severe COVID-19: A hypothesis", MEDICAL HYPOTHESES, EDEN PRESS, PENRITH, US, vol. 145, 21 October 2020 (2020-10-21), XP086378185, ISSN: 0306-9877, DOI: 10.1016/J.MEHY.2020.110352 [retrieved on 2020-10-21] table 1</b></p> <p>-----</p>	<p>1-13, 16-18, 23-63</p>
A	<p><b>WO 03/057715 A2 (UNIV CALIFORNIA [US]; BURNHAM INST [US] ET AL.) 17 July 2003 (2003-07-17) example 14</b></p> <p>-----</p>	<p>1-13, 16-18, 23-63</p>
A	<p><b>US 2015/086553 A1 (HAN JIEUN [KR] ET AL) 26 March 2015 (2015-03-26)</b></p> <p><b>sequence 151</b></p> <p>-----</p>	<p>1-13, 16-18, 23-63</p>
A	<p><b>FR 2 856 069 A1 (BIONEXIS [FR]) 17 December 2004 (2004-12-17)</b></p> <p><b>sequence 33</b></p> <p>-----</p>	<p>1-13, 16-18, 23-63</p>

10

20

30

40

1

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No  
**PCT/EP2023/054519**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
<b>WO 03057715</b>	<b>A2</b>	<b>17-07-2003</b>	<b>AU 2002364607 A1</b>	<b>24-07-2003</b>
			<b>US 2005118688 A1</b>	<b>02-06-2005</b>
			<b>US 2010249383 A1</b>	<b>30-09-2010</b>
			<b>WO 03057715 A2</b>	<b>17-07-2003</b>
-----				
<b>US 2015086553</b>	<b>A1</b>	<b>26-03-2015</b>	<b>KR 20150029457 A</b>	<b>18-03-2015</b>
			<b>US 2015086553 A1</b>	<b>26-03-2015</b>
-----				
<b>FR 2856069</b>	<b>A1</b>	<b>17-12-2004</b>	<b>CA 2528186 A1</b>	<b>23-12-2004</b>
			<b>EP 1631592 A2</b>	<b>08-03-2006</b>
			<b>FR 2856069 A1</b>	<b>17-12-2004</b>
			<b>US 2006154854 A1</b>	<b>13-07-2006</b>
			<b>WO 2004111090 A2</b>	<b>23-12-2004</b>
-----				

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

## テーマコード (参考)

<b>A 6 1 P</b>	<b>19/02</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P	19/02	
<b>A 6 1 P</b>	<b>19/06</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P	29/00	1 0 1
<b>A 6 1 P</b>	<b>1/04</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P	19/06	
<b>A 6 1 P</b>	<b>25/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P	1/04	
<b>A 6 1 P</b>	<b>1/16</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P	25/00	
			A 6 1 P	1/16	

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ジョナサン, トーマス エンゲルブレヒト ノルトキルト  
デンマーク国, 2 8 4 0 ホルテ, ピレ アレ 2 0

F ターム (参考) 4C084 AA02 AA03 AA07 BA01 BA08 BA19 BA23 NA14 ZA01 ZA36  
ZA68 ZA75 ZA96 ZB11 ZB15  
4H045 AA10 AA30 BA10 BA40 CA40 EA20 FA52