(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2016-531583
(P2016-531583A)
(43)公表日　平成28年10月13日(2016.10.13)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C12N 15/09	(2006.01)	C12N	15/00	A	4B063
C07K 7/06	(2006.01)	C07K	7/06	ZNA	4B065
C07K 7/08	(2006.01)	C07K	7/08		4C076
C07K 14/00	(2006.01)	C07K	14/00		4C084
C12Q 1/02	(2006.01)	C12Q	1/02		4H045

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 282 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2016-540471 (P2016-540471)
(86)(22)出願日　平成26年9月8日 (2014.9.8)
(85)翻訳文提出日　平成28年5月9日 (2016.5.9)
(86)国際出願番号　PCT/US2014/054612
(87)国際公開番号　WO2015/035332
(87)国際公開日　平成27年3月12日 (2015.3.12)
(31)優先権主張番号　61/875,598
(32)優先日　平成25年9月9日 (2013.9.9)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　516070221
カニムガイド　セラピューティックス　アーベー
スウェーデン王国　エスエー－２３６　３７　ヘルビケン，ドムシュルコベーゲン　２３
(74)代理人　100077012
弁理士　岩谷　龍
(72)発明者　ホーカンソン，レイフ
スウェーデン王国　エスエー－２３６　３７　ヘルビケン，ドムシュルコベーゲン　２３

Fターム(参考)　4B063 QA01 QA18 QA19 QQ08 QQ21 QR77 QS33 QS36 QX02
4B065 AA94X AC20 BA30 BD15 CA44

最終頁に続く

(54)【発明の名称】免疫系調節薬

(57)【要約】
本明細書に記載する発明は、免疫系を抑制する分子と相互に作用する組成物に関する。より具体的には、本明細書に記載する実施形態は、免疫細胞上の受容体と相互作用する免疫調節ペプチドに結合することによって免疫抑制を解除する組成物、免疫細胞を刺激しうる組成物、ならびに腫瘍細胞にとって細胞傷害性を有する組成物の発見、製造、および使用に関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
アミノ酸配列ＦＦＶＫＬＳ（配列番号：６２）を含む単離されたペプチドであって、含有するアミノ酸残基の数が３０以下である単離されたペプチド。
【請求項２】
含有するアミノ酸残基の数が１６以下である、請求項１に記載の単離されたペプチド。
【請求項３】
含有するアミノ酸残基の数が８以下である、請求項１に記載の単離されたペプチド。
【請求項４】
アミノ酸配列ＦＦＶＫＬＳ（配列番号：６２）からなる、請求項１に記載の単離されたペプチド。
【請求項５】
アミノ酸配列ＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：２）を含む単離されたペプチド。
【請求項６】
含有するアミノ酸残基の数が１００以下である、請求項５に記載の単離されたペプチド。
【請求項７】
含有するアミノ酸残基の数が３０以下である、請求項５に記載の単離されたペプチド。
【請求項８】
配列番号：２のアミノ酸配列からなる、請求項５に記載の単離されたペプチド。
【請求項９】
アミノ酸配列ＲＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲＲＲ（配列番号：５８６）を含む単離されたペプチド。
【請求項１０】
含有するアミノ酸残基の数が１００以下である、請求項９に記載の単離されたペプチド。
【請求項１１】
含有するアミノ酸残基の数が３０以下である、請求項９に記載の単離されたペプチド。
【請求項１２】
配列番号：５８６のアミノ酸配列からなる、請求項９に記載の単離されたペプチド。
【請求項１３】
式$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}$を含む単離されたペプチドであって、式中
X_1は任意のアミノ酸であるかまたは存在せず；
X_2は正に荷電したアミノ酸、Ｆ、またはＮであり；
X_3は任意のアミノ酸であり；
X_4は任意のアミノ酸であり；
X_5は非荷電極性アミノ酸、Ｒ、Ｙ、またはＷであり；
X_6は疎水性または非荷電極性アミノ酸であり；
X_7は疎水性または非荷電極性アミノ酸であり；
X_8は、ＭでもＦでもない、疎水性非芳香族炭素鎖アミノ酸であり；
X_9は正に荷電したアミノ酸、Ｔ、Ｑ、またはＹであり；
X_{10}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；
X_{11}は非荷電極性アミノ酸またはＨであり；
X_{12}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；
X_{13}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；
X_{14}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；
X_{15}は負に荷電したアミノ酸、Ｙ、またはＱであり；
X_{16}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；かつ

X_{17}は正に荷電した１以上のアミノ酸であるかまたは存在しない、単離されたペプチド。

【請求項１４】

X_1が少なくとも１つの正に荷電したアミノ酸を含む、請求項１３に記載の単離されたペプチド。

【請求項１５】

X_1がＲを含み、X_{17}がＲＲを含む、請求項１３または１４に記載の単離されたペプチド。

【請求項１６】

水溶性である、請求項１３～１５のいずれかに記載の単離されたペプチド。

【請求項１７】

X_1がＫ；
X_2がＫ；
X_3がＬ；
X_4がＤ；
X_5がＴ；
X_6がＦ；
X_7がＦ；
X_8がＶ；
X_9がＫ；
X_{10}がＬ；
X_{11}がＳ；
X_{12}がＬ；
X_{13}がＦ；
X_{14}がＴ；
X_{15}がＥ；または
X_{16}がＲ、のうち１以上が成り立つ、請求項１３～１６のいずれかに記載の単離されたペプチド。

【請求項１８】

長さが３０アミノ酸残基以下である、請求項１３～１７のいずれかに記載の単離されたペプチド。

【請求項１９】

式$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}$からなる、請求項１３～１７のいずれかに記載の単離されたペプチド。

【請求項２０】

アミノ酸配列ＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：２）を含む、請求項１３～１８のいずれかに記載の単離されたペプチド。

【請求項２１】

アミノ酸配列ＲＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲＲＲ（配列番号：５８６）を含む、請求項１３～１８のいずれかに記載の単離されたペプチド。

【請求項２２】

水溶性である、請求項１３～２１のいずれかに記載の単離されたペプチド。

【請求項２３】

合成ペプチドを含む、請求項１～２２のいずれかに記載の単離されたペプチド。

【請求項２４】

Ｄ－アミノ酸、Ｎ末端アセチル基、Ｃ末端アミド基、グリコシル化、ニトロシル化、カルボニル化、酸化、結合された薬物動態改良剤、および結合されたポリエチレングリコールのうち少なくとも１つまたはこれらの任意の組合せを含む修飾を含む、請求項１～２３のいずれかに記載の単離されたペプチド。

【請求項２５】

免疫細胞を活性化する、請求項１～２４のいずれかに記載の単離されたペプチド。

【請求項２６】

免疫細胞を含む溶液が配列ＶＦＤＥＦＫＰＬＶＥＥＰＱＮＬＩＫ（配列番号：１８５）を有する第２のペプチドを含む場合、または免疫細胞のＬＦＡ－１受容体に該第２のペプチドが結合している場合に該免疫細胞を活性化する、請求項１～２５のいずれかに記載の単離されたペプチド。

【請求項２７】

アミノ酸配列ＶＦＤＥＦＫＰＬＶＥＥＰＱＮＬＩＫ（配列番号：１８５）からなる第２のペプチドに接触すると、該第２のペプチドに特異的に結合する、請求項１～２６のいずれかに記載の単離されたペプチド。

【請求項２８】

ＬＦＡ－１受容体を含む免疫細胞およびアミノ酸配列ＶＦＤＥＦＫＰＬＶＥＥＰＱＮＬＩＫ（配列番号：１８５）からなる第２のペプチドと接触させると、該第２のペプチドと該ＬＦＡ－１受容体との結合を阻害する、請求項１～２７のいずれかに記載の単離されたペプチド。

【請求項２９】

請求項１～２８のいずれかに記載の単離されたペプチドと、薬学的に許容される担体または希釈剤とを含む、組成物。

【請求項３０】

前記薬学的に許容される担体または希釈剤が分解性粒子を含む、請求項２９に記載の組成物。

【請求項３１】

前記ペプチドを少なくとも１０μｇ含む、請求項２９または３０に記載の組成物。

【請求項３２】

Ｔｒｉｚｍａ、Ｂｉｃｉｎｅ、Ｔｒｉｃｉｎｅ、ＭＯＰＳ、ＭＯＰＳＯ、ＭＯＢＳ、Ｔｒｉｓ、Ｈｅｐｅｓ、ＨＥＰＢＳ、ＭＥＳ、リン酸塩、炭酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、ホウ酸塩、ＡＣＥＳ、ＡＤＡ、酒石酸塩、ＡＭＰ、ＡＭＰＤ、ＡＭＰＳＯ、ＢＥＳ、ＣＡＢＳ、カコジル酸塩、ＣＨＥＳ、ＤＩＰＳＯ、ＥＰＰＳ、エタノールアミン、グリシン、ＨＥＰＰＳＯ、イミダゾール、イミダゾール乳酸、ＰＩＰＥＳ、ＳＳＣ、ＳＳＰＥ、ＰＯＰＳＯ、ＴＡＰＳ、ＴＡＢＳ、ＴＡＰＳＯ、およびＴＥＳからなる群から選択される緩衝剤を含む、請求項２９～３１のいずれかに記載の組成物。

【請求項３３】

がん細胞と接触すると、該がん細胞に対する細胞傷害性を誘導する、請求項２９～３１のいずれかに記載の組成物。

【請求項３４】

前記がん細胞が前立腺がん細胞を含む、請求項３３に記載の組成物。

【請求項３５】

ゲルを含む、請求項２９～３４のいずれかに記載の組成物。

【請求項３６】

生理学的条件下で少なくとも７２時間ゲル状を保つ、請求項３５に記載の組成物。

【請求項３７】

がんを有し、その治療を必要とする個体に対し、請求項２９～３６のいずれかに記載の組成物の有効量を投与することによって、

（ａ）免疫細胞の活性化；

（ｂ）損傷を受けたアルブミン、アルブミン凝集体、アルブミンフラグメント、もしくは第２のペプチドと、ＬＦＡ－１受容体もしくはＩＬ－２受容体との結合の阻害（第２のペプチドまたはアルブミンフラグメントが存在する場合、これらは配列番号：１８３～２４６のうち少なくとも１つを含む）；または

（ｃ）腫瘍細胞に対する細胞傷害性

のうち少なくとも１つを誘導する方法。

【請求項３８】
（ａ）および（ｂ）が誘導される、請求項３７に記載の方法。
【請求項３９】
（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）が誘導される、請求項３７に記載の方法。
【請求項４０】
前記アルブミンフラグメントまたは第２のペプチドに含まれるアミノ酸残基の数が１００以下である、請求項３７～３９のいずれかに記載の方法。
【請求項４１】
前記アルブミンフラグメントまたは第２のペプチドが配列番号：１８５を含む、請求項３７～４０のいずれかに記載の方法。
【請求項４２】
前記アルブミンフラグメントまたは第２のペプチドが配列番号：１８５からなる、請求項３７～３９のいずれかに記載の方法。
【請求項４３】
前記ＬＦＡ－１受容体が、前記アルブミン、アルブミンフラグメントまたは第２のペプチドの結合の阻害に続く刺激に利用可能である、請求項３７～４２のいずれかに記載の方法。
【請求項４４】
前記免疫細胞が、前記アルブミン、アルブミンフラグメントまたは第２のペプチドの結合の阻害に続いて刺激される、請求項３７～４３のいずれかに記載の方法。
【請求項４５】
前記免疫細胞が第２の治療薬によって刺激される、請求項４４に記載の方法。
【請求項４６】
前記第２の治療薬が前記組成物と同時に投与される、請求項４５に記載の方法。
【請求項４７】
前記組成物が前記第２の治療薬を含む、請求項４５に記載の方法。
【請求項４８】
前記第２の治療薬が前記組成物の投与よりも前に投与される、請求項４５に記載の方法。
【請求項４９】
前記第２の治療薬が前記組成物の投与に引き続いて投与される、請求項４５に記載の方法。
【請求項５０】
前記組成物の前記ペプチドが、少なくとも約０．１ｍｇ／ｋｇの用量で前記個体に投与される、請求項３７～４９のいずれかに記載の方法。
【請求項５１】
前記組成物の前記ペプチドが、少なくとも、１回目の投与と、１回目の投与から少なくとも５日後の２回目の投与において投与される、請求項３７～５０のいずれかに記載の方法。
【請求項５２】
前記ペプチドが、前記がんの腫瘍から約１０ｃｍ以内の組織に投与される、請求項３７～５１のいずれかに記載の方法。
【請求項５３】
前記ペプチドが、前記がんの腫瘍の周囲に投与される、請求項３７～５１のいずれかに記載の方法。
【請求項５４】
前記がんが、大腸がん、腎臓がん、乳がん、皮膚がん、卵巣がん、前立腺がん、膵臓がん、肺がん、悪性黒色腫、小細胞肺がん、非小細胞肺がん（腺がん）、扁平上皮がん、膀胱がん、骨肉腫、気管支がん、または造血細胞がんのうち少なくとも１つを含む、請求項３７～５３のいずれかに記載の方法。

【請求項５５】
前記個体が、損傷を受けたアルブミン、アルブミン凝集体、アルブミンフラグメント、または第２のペプチドを含む血清を含み、前記アルブミンフラグメントまたは第２のペプチドが、配列番号：１８３～２４６のうち少なくとも１つを含む、請求項３７～５４のいずれかに記載の方法。
【請求項５６】
前記第２のペプチドまたはアルブミンフラグメントが、アミノ酸配列ＶＦＤＥＦＫＰＬＶＥＥＰＱＮＬＩＫ（配列番号：１８５）を含む、請求項５５に記載の方法。
【請求項５７】
前記第２のペプチドまたはアルブミンフラグメントに含まれるアミノ酸残基の数が１００以下である、請求項５６に記載の方法。
【請求項５８】
がん患者の免疫細胞を活性化する方法であって、前記免疫細胞と、アミノ酸配列ＦＦＶＫＬＳ（配列番号：６２）を含む単離されたペプチドとを接触させることを含み、該ペプチドが約６～３０個のアミノ酸からなる、方法。
【請求項５９】
前記免疫細胞と前記単離されたペプチドとを接触させることによって、損傷を受けたアルブミン、アルブミン凝集体、アルブミンフラグメント、または第２のペプチドの、ＬＦＡ－１受容体への結合が阻害され、該アルブミンフラグメントまたは第２のペプチドが、配列番号：１８３～２４６のうち少なくとも１つを含む、請求項５８に記載の方法。
【請求項６０】
前記アルブミンフラグメントまたは第２のペプチドに含まれるアミノ酸の数が１００以下である、請求項５９に記載の方法。
【請求項６１】
前記アルブミンフラグメントまたは第２のペプチドが配列番号：１８５を含む、請求項５９または６０に記載の方法。
【請求項６２】
前記アルブミンフラグメントまたは第２のペプチドが配列番号：１８５からなる、請求項５９に記載の方法。
【請求項６３】
前記ＬＦＡ－１受容体が、前記アルブミン、アルブミンフラグメントまたは第２のペプチドの結合の阻害に続く刺激に利用可能である、請求項５９～６２のいずれかに記載の方法。
【請求項６４】
前記ＬＦＡ－１受容体が、前記アルブミン、アルブミンフラグメントまたは第２のペプチドの結合の阻害に続いて刺激される、請求項５９～６３のいずれかに記載の方法。
【請求項６５】
前記免疫細胞が第２の治療薬によって刺激される、請求項６４に記載の方法。
【請求項６６】
前記第２の治療薬が前記組成物と同時に投与される、請求項６５に記載の方法。
【請求項６７】
前記組成物が前記第２の治療薬を含む、請求項６５に記載の方法。
【請求項６８】
前記第２の治療薬が前記組成物の投与よりも前に投与される、請求項６５に記載の方法。
【請求項６９】
前記第２の治療薬が前記組成物の投与に引き続いて投与される、請求項６５に記載の方法。
【請求項７０】
がん細胞にペプチドを結合させる方法であって、

がん細胞を請求項１～２７のいずれかに記載のペプチドに接触させること；および
該ペプチドと該がん細胞との結合を検出すること、を含む方法。
【請求項７１】
前記ペプチドが検出可能な部分を含む、請求項７０に記載の方法。
【請求項７２】
前記検出可能な部分が、ビオチン化標識、放射性標識、蛍光標識、酵素、または金コロイド標識を含む、請求項７１に記載の方法。
【請求項７３】
前記がん細胞が、大腸がん細胞、腎臓がん細胞、乳がん細胞、皮膚がん細胞、卵巣がん細胞、前立腺がん細胞、膵臓がん細胞、肺がん細胞、悪性黒色腫細胞、小細胞肺がん細胞、非小細胞肺がん（腺がん）細胞、扁平上皮がん細胞、膀胱がん細胞、骨肉腫細胞、気管支がん細胞、または造血細胞がん細胞である、請求項７０～７２のいずれかに記載の方法。
【請求項７４】
前記ペプチドが抗体または抗体フラグメントを含む、請求項７１～７３のいずれかに記載の方法。
【請求項７５】
免疫抑制の緩和を必要とする対象において該緩和を行う方法であって、請求項２９～３６のいずれかに記載の組成物の有効量を該対象に投与することによって、
（ａ）免疫細胞の活性化；または
（ｂ）損傷を受けたアルブミン、アルブミン凝集体、アルブミンフラグメント、もしくは第２のペプチドと、ＬＦＡ－１受容体との結合の阻害（第２のペプチドまたはアルブミンフラグメントが存在する場合、これらは配列番号：１８３～２４６のうち少なくとも１つを含む）
のうち少なくとも１つを誘導する方法。
【請求項７６】
前記アルブミンフラグメントまたは第２のペプチドに含まれるアミノ酸残基の数が１００以下である、請求項７５に記載の方法。
【請求項７７】
前記アルブミンフラグメントまたは第２のペプチドが配列番号：１８５を含む、請求項７５または７６に記載の方法。
【請求項７８】
前記アルブミンフラグメントまたは第２のペプチドが配列番号：１８５からなる、請求項７５～７７のいずれかに記載の方法。
【請求項７９】
前記ＬＦＡ－１受容体が、前記アルブミン、アルブミンフラグメントまたは第２のペプチドの結合の阻害に続く刺激に利用可能である、請求項７５～７８のいずれかに記載の方法。
【請求項８０】
請求項１～２８のいずれかに記載の単離されたペプチドと、検出可能な部分とを含むキット。
【請求項８１】
前記検出可能な部分が、ビオチン化標識、放射性標識、蛍光標識、酵素、または金コロイド標識を含む、請求項８０に記載のキット。
【請求項８２】
請求項１～２８のいずれかに記載のペプチドをコードする、単離された核酸。
【請求項８３】
請求項８２に記載の単離された核酸を含む、単離されたベクター。
【請求項８４】
請求項１～２８のいずれかに記載のペプチドの、がんを治療する薬剤を調製するための

使用。
【請求項８５】
請求項１～２８のいずれかに記載のペプチドの、がん患者において免疫細胞を刺激する薬剤を調製するための使用。
【請求項８６】
請求項２９～３６のいずれかに記載の組成物の、がんを治療する薬剤を調製するための使用。
【請求項８７】
請求項２９～３６のいずれかに記載の組成物の、がん患者において免疫細胞を刺激する薬剤を調製するための使用。
【請求項８８】
前記がんが、大腸がん、腎臓がん、乳がん、皮膚がん、卵巣がん、前立腺がん、膵臓がん、肺がん、悪性黒色腫、小細胞肺がん、非小細胞肺がん（腺がん）、扁平上皮がん、膀胱がん、骨肉腫、気管支がん、または造血細胞がんのうち少なくとも１つを含む、請求項８４～８７のいずれかに記載の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本出願は、２０１３年９月９日に出願した米国仮出願６１／８７５５９８号の利益を主張するものであり、該出願は参照によりその全体が本明細書に援用される。
電子形式での配列
【０００２】
本出願は、配列表と共に、電子的に提出される。この配列表は、ファイル名がＣＡＮＩＧ００５ＷＯ．ＴＸＴである、２０１４年９月８日に作成され、最後に保存されたファイルとして提供される。そのファイルサイズは、１６２，１８９バイトである。この配列表の電子形式の情報は、参照によりその全体が本明細書に援用される。
【０００３】
本発明の態様は、概して、分子と相互に作用する組成物に関し、これが免疫系を抑制する。より具体的には、本明細書に記載する実施形態は、免疫系を調節する組成物の発見、製造、および使用に関する。
【背景技術】
【０００４】
免疫系は、異質な分子を検出して除去すると共に、正常組織を破壊することによって慢性炎症性疾患をもたらすおそれのある過剰な反応を回避するよう、精密に調整されている。特異的免疫反応は、一連の事象が絶妙に連鎖して開始され、これが最終的にはエフェクター機能の活性化、たとえばサイトカインの放出、特異抗体の産生、および／または細胞傷害性などにつながる。
【０００５】
ヒトがんにおける免疫系の役割については、何年にもわたって議論されている。たとえば、ヌードマウスのような免疫不全動物において悪性腫瘍の頻度増加が見られないことは、不可解である。このような動物は、顕著な抗腫瘍免疫反応性を備えることが可能であり、かつて期待されたほどの完全な免疫不全ではない。重度免疫不全のＳｔａｔ１－／－、ＩＦＮγＲ－／－、またはＲＡＧ２－／－遺伝子型の研究では、これらの動物における腫瘍発生や成長しつつあるがんの免疫原性により、がんの進行を抑制する能力を備えた免疫介在抗がん反応性の存在が裏付けられた。これらの結果に基づいて、免疫編集（ｉｍｍｕｎｏｅｄｉｔｉｎｇ）モデルが開発された（Ｄｕｎｎ ａｎｄ Ｓｃｈｒｅｉｂｅｒ，Ｉｍｍｕｎｉｔｙ，２１：１３７－１４８（２００４））。
【０００６】
同様に、治療上の理由で免疫抑制されたアロ臓器移植患者におけるがん発生のわずかな

増加は、上皮がんにおいて免疫抑制が早期に現れることによって説明できると考えられる（Ｓｃｈｕｌｅ Ｊ，ｅｔ ａｌ．，Ｂｒｅａｓｔ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ Ｔｒｅａｔ．２００２；７４：３３－４０；Ｗｏｌｆｒａｍ ＲＭ，ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ．２０００；８８：２３９－４４．，Ｐｅｔｅｒｓｅｎ ＲＰ，ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ．２００６；１０７：２８６６－７２）。免疫介在による自発的な腫瘍退縮の発生、腫瘍浸潤リンパ球と予後との相関、腫瘍特異的Ｔリンパ球および抗体の発生、ならびに免疫活性化治療の有効性はいずれも、がんの進行の抑制または調節において免疫系が重要な役割を果たすことを裏付けている。

【０００７】

これらの観察結果は、ＩＬ－６産生能力の亢進を伴う、がんにおける免疫系の調節異常が、大腸がんの根治的切除を行った患者の予後不良に相関するというＣｌｉｎｃｈｙらの結果（Ｃｌｉｎｃｈｙ Ｂ，ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ．２００７；１０９：１７４２－９）とも一致している。局所的な進行性腫瘍を有するＴ３Ｎ１－２の高リスク患者の群においてさえ、自身の免疫細胞がＩＬ－６の正常な産生を示した患者は、がんで死亡することはなかった。同様に、Ｇａｌｏｎらは、Ｔ細胞の免疫パラメータがこれらの患者の予後に強く相関することを示した（Ｇａｌｏｎ Ｊ，ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ．２００６；３１３：１９６０－４，Ｍｌｅｃｎｉｋ Ｂ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ．２０１１，２９：６１０－８）。

【０００８】

起源の異なる多くのヒトがんが、免疫介在抗腫瘍反応性を誘導するが、初期段階でしばしば現れる免疫抑制薬機構は免疫系を傷害する。全身性の抑制がない状態における局所的免疫抑制（随伴性免疫）の存在は、免疫抑制の局所的、全身的な勾配を示す（Ｇｏｒｅｌｉｋ Ｅ．，ｅｔ ａｌ．，Ａｄｖ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．１９８３；３９：７１－１２０）。たとえば、免疫細胞の機能は、末梢血中よりも腫瘍の近くにおいてより低下している場合がある（Ｖｏｓｅ ＢＭ，ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ １９７７ ２０：８９５－９０２）。この抑制を媒介する要因はいくつかありうるが（Ｍｅｎｅｔｒｉｅｒ－Ｃａｕｘ Ｃ，ｅｔ ａｌ．，Ｂｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ １９９９ ７９：１１９－１３０．，Ｈｅｉｍｄａｌ ＪＨ，ｅｔ ａｌ．，Ｓｃａｎｄ Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ ２０００ ５１：２７１－２７８．，Ｈｅｉｍｄａｌ ＪＨ，ｅｔ ａｌ．，Ｓｃａｎｄ Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ ２００１ ５３：１６２－１７０）、基本的な機構は突き止められていない（Ｋｉｍ Ｒ，ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．２００６（Ｊｕｎ １）；６６（１１）：５５２７－３６，Ｍｏｃｅｌｌｉｎ Ｓ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ ２００１ ２４：３９２－４０７）。腫瘍内の過酷な環境の影響については、いくつかのグループによって説明されている（Ｐｅｒｄｒｉｚｅｔ ＧＡ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｅｘｐ Ｍｅｄ．１９９０；１７１：１２０５－２０，Ｙｕ Ｐ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｅｘｐ Ｍｅｄ．２００５ ２０１：７７９－９１）。がんに対する免疫反応性は、様々なレベル、たとえば開始時、腫瘍へのエフェクター細胞の招集および腫瘍内でのこれらの細胞の遊走、ならびに細胞傷害性等において抑制されうる。腫瘍部位に存在するエフェクター機構もまた、免疫介在性のがんの抑制をもたらしうる。

【０００９】

データから、がんの抑制に免疫系が主要な役割を果たすことがわかるが（Ｄｕｎｎ ＧＰ，ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｉｔｙ．２００４ ２１：１３７－４８．，Ｇａｌｏｎ Ｊ，ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ．２００６ ３１３：１９６０－４．，Ｋｏｅｂｅｌ ＣＭ，ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ．２００７ ４５０：９０３－７，Ｃｌｉｎｃｈｙ Ｂ，ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ．２００７ １０９：１７４２－９，Ｔｅｎｇ ＭＷ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｌｅｕｋｏｃ Ｂｉｏｌ．２００８ ８４：９８８－９３）、悪性腫瘍は成長を続け、免疫療法の有効性は、寛解率１０～２０％とかなり低い。この、一見パラドックスと思える現象には、いくつかの理由が考えられる。たとえば、腫瘍は、腫瘍抗原が弱い自己抗原であること、ＴＡＰならびにＭＨＣＩおよびＩＩのダウンレギュレーションによって抗原提示を低減すること、または耐性もしくはがん関連免疫抑制を誘導す

ることによって、免疫系による認識を回避する。腫瘍内の厳しい環境の影響は、動物実験の結果（Ｐｅｒｄｒｉｚｅｔ ＧＡ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｅｘｐ Ｍｅｄ．１９９０；１７１：１２０５－２０．，Ｙｕ Ｐ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｅｘｐ Ｍｅｄ．２００５ ２０１：７７９－９１．）およびヒト腫瘍（Ｇａｊｅｗｓｋｉ ＴＦ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ．２００６ ２９：２３３－４０，Ｗｈｉｔｅｓｉｄｅ ＴＬ，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ．２００８ ２７：５９０４－１２）により実証されている。

【００１０】

種々の免疫抑制薬細胞、調節性Ｔ細胞、未成熟樹状細胞（ｉＤＣ）、腫瘍関連マクロファージ（ＴＡＭ）および骨髄由来免疫抑制細胞（ＭＤＳＣ）が、がん関連免疫抑制において実質的に機能しうる。免疫バランスは、一般にＩＬ－４、ＩＬ－１０およびＰＧＥ２のようなサイトカインに特徴付けられるＴｈ２優性に傾いている。さらに、血清阻止因子、血中免疫複合体、ＩＬ－１Ｒａ産生亢進、および腫瘍内タンパク質分解活性亢進等の、他の免疫抑制機構もまた、がん関連免疫抑制において機能しうる。

【００１１】

がん患者におけるインターロイキン６（ＩＬ－６）の誘導機構の研究中に、血清アルブミンに由来する免疫調節ペプチド配列が見つかった（たとえば米国特許第７，９６０，１２６号および第８，１１０，３４７号、ならびに米国特許出願公開第２０１０／０３２３３７０号明細書を参照のこと。これらはいずれも参照によりその全体が明示的に本明細書に援用される）。インターロイキン２（ＩＬ－２）は、免疫反応の開始および活性化に主要な役割を果たし、リンホカイン活性化キラー細胞（ＬＡＫ細胞）、Ｔ細胞分裂反応および細胞傷害性を誘導する能力を有する。いくつかの報告書において、がん患者の末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）では、ＩＬ－２を合成する能力（Ｗａｎｅｂｏ ＨＪ，ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ．１９８６ ５７：６５６－６２，Ｍａｎｔｏｖａｎｉ，Ｇ．，ｅｔ ａｌ．，Ｄｉａｇｎ．Ｃｌｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１９８７ ５：１０４－１１１，Ｌａｕｅｒｏｖａ Ｌ，ｅｔ ａｌ．，Ｎｅｏｐｌａｓｍａ １９９９ ４６：１４１－１４９）およびＩＬ－２に反応する能力（Ｔｓｕｂｏｎｏ Ｍ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｌａｂ Ｉｍｍｕｎｏｌ １９９０ ３３：１０７－１１５，Ｐｅｌｌｅｇｒｉｎｉ Ｐ，ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ １９９６ ４２：１－８）のいずれも低下していることが示されている。がん患者から得た腫瘍外植片または血清中の可溶性生成物は、サイトカイン産生を阻害し、ＩＬ－２受容体の発現を阻害し（Ｂｏｔｔｉ Ｃ，ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔｌ Ｊ Ｂｉｏｌ Ｍａｒｋｅｒｓ １９９８ １３：５１－６９，Ｌａｕｅｒｏｖａ Ｌ，ｅｔ ａｌ．，Ｎｅｏｐｌａｓｍａ １９９９ ４６：１４１－１４９）かつ／または正常なＴリンパ球の増殖能を低下させる（Ｂｏｔｔｉ Ｃ，ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔｌ Ｊ Ｂｉｏｌ Ｍａｒｋｅｒｓ １９９８ １３：５１－６９）。

【００１２】

インテグリンは、主として白血球上に見出される膜貫通糖タンパク質のスーパーファミリーであり、細胞－細胞間および細胞－基質間の相互作用を媒介する。インテグリンはまた、免疫調節にとりわけ重要な役割を果たし、特にαＬβ２（白血球機能関連分子１、ＬＦＡ－１）は、免疫反応、組織増強と炎症細胞の遊走、およびリンパ球の細胞傷害性の開始および調節に極めて重要である（Ｈｏｇｇ Ｎ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｅｌｌ Ｓｃｉ．２００３ １１６：４６９５－７０５，Ｇｉｂｌｉｎ ＰＡ，ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｐｈａｒｍ Ｄｅｓ．２００６ １２：２７７１－９５，Ｅｖａｎｓ Ｒ，ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ Ｓｃｉ．２００９ １２２：２１５－２５）。さらに、ＬＦＡ－１は、インターロイキン２の増殖反応に関与し（Ｖｙｔｈ－Ｄｒｅｅｓｅ ＦＡ，Ｅｕｒ Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ． １９９３ １２：３２９２－９）、また、アルブミンのいくつかのフラグメントは、ＬＦＡ－１および／またはＩＬ－２の受容体に結合し、免疫細胞増殖を含む、これらの受容体によって媒介される機能特性を調節する（米国特許出願公開第２０１１／０２６２４７０号明細書を参照のこと。該文献は参照によりその全体が本明細書に援用される）。このような進歩はあるものの、免疫系を調節するための、特に免疫系不全およ

び／またはがんを有する個体の免疫系を調節するための、さらなる組成物の必要性は明白である。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【００１３】

免疫系を調節する分子は、いくつか発見されている。本明細書で説明するように、多くのペプチド（たとえば酵素によって開裂または変性したアルブミンおよび／またはアルブミンフラグメントから得られたペプチド）が、ヒト免疫細胞上に存在する受容体（たとえばＩＬ－２受容体および／またはＬＦＡ－１受容体）に結合することによって免疫細胞のいくつかの機能または特性（たとえばリンパ球増殖、白血球の伸展／遊走、ナチュラルキラー細胞（ＮＫ細胞）の細胞傷害性）を阻害するが、これらは免疫系を正常に維持するための中心的役割である。興味深いことに、治療に対する抵抗が生じたマウスモデルには、アルブミンの分解の顕著な亢進が見られた、（Ｃｕｌｐ ＷＤ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ ＰｒｏｔｅｏｍｅＲｅｓ．２００６；５：１３３２－４３）。したがって、いくつかの実施形態は、アルブミン由来の免疫調節ペプチドまたは構造体（たとえば合成された模倣体もしくは類似体またはペプチド模倣体）であるかまたはそれと構造上類似したあるいは模倣した分子を含み、このような分子はヒト免疫細胞上に存在する受容体と結合および／または相互作用し、免疫系（たとえばリンパ球増殖の抑制、白血球の伸展／遊走、および／またはＮＫ細胞傷害性）を阻害または抑制する。さらに、アルブミン由来の免疫調節ペプチドまたは構造体と結合および／または相互作用することによって、該アルブミン由来免疫調節ペプチドまたは構造体とヒト免疫細胞上の受容体との相互作用を阻害するいくつかの分子が開発されている。たとえば、アルブミン由来の免疫調節ペプチドまたは構造体に結合する抗体およびペプチドが作製されており、これらアルブミン由来免疫調節ペプチドまたは構造体に対する阻害剤は、アルブミン由来免疫調節ペプチドまたは構造体の能力を阻害することによって免疫細胞の機能を阻害または抑制することがわかっている。

【００１４】

本明細書に記載する方法およびアプローチにより、Ｐ２８Ｒ（配列番号：２）またはＰ２８コア（配列番号：６２）のような好ましいアルブミン由来免疫調節ペプチドまたは構造体が同定された。Ｐ２８Ｒ阻害剤およびＰ２８コア阻害剤は、ブロック解除（たとえば、ＬＦＡ－１などの免疫細胞受容体に結合した免疫調節ペプチドまたは３０２８構造体をはずすこと）により、該免疫細胞受容体（たとえばＬＦＡ－１）に結合したあるいは関連付けられたアルブミン由来免疫調節ペプチドまたは構造体を除去または置換し、それによって正常な免疫細胞機能（たとえばＩＬ－２等の誘導物質への応答としての免疫細胞増殖、ＣＤ６９やＣＤ７１発現の増加によって証拠付けられる免疫細胞の活性化または刺激、インターフェロンγまたはＩＬ－１２産生によって証拠付けられるシグナル物質の分泌の誘導は、グランザイムＢまたはパーフォリンによって証拠付けられる細胞溶解物質の放出の刺激、亢進された細胞傷害性、サイトカイン産生、細胞遊走、および／または細胞増殖）を回復させることがわかっている。したがって、本明細書のいくつかの実施形態によれば、Ｐ２８ＲおよびＰ２８コアは、細胞傷害性、サイトカイン産生、細胞遊走、および／または細胞増殖をより強く誘導できることが期待される。Ｐ２８Ｒもまた、免疫細胞を直接刺激して、腫瘍細胞内に細胞傷害性を誘導することがわかっている。本明細書に記載する内容を用いれば、アルブミン由来免疫調節ペプチドまたは構造体の阻害剤を他にもいくつか開発できることが期待される。したがって、本発明の態様は、ペプチド、修飾ペプチド、ペプチド模倣体、アプタマー、抗体、およびそのフラグメントを含み、これらはアルブミン由来免疫調節ペプチドまたは構造体等の免疫調節構造体に結合する。本発明の態様はまた、それらの製造方法および使用方法、特に、その必要のある対象において免疫抑制(たとえば、がん、あるいはたとえば抗生物質耐性による、病原性、ウイルス性、細菌性の、持続性または慢性感染症に起因する免疫抑制）を軽減する方法を含む。

【００１５】

本発明のいくつかの実施形態は、式ＶＩＩを含む単離されたペプチドを含む組成物に関

し、式ＶＩＩは次の通りである。

$X_{700}KX_{701}X_{702}X_{703}X_{704}X_{705}X_{706}KX_{707}X_{708}X_{709}X_{710}X_{711}EX_{712}$（配列番号：３９４）

式中、

X_{700}はＫ，Ａ，Ｄ，Ｅ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｔ，ＶもしくはＫであるかまたは存在せず；

X_{701}はＬ，Ａ，Ｃ，Ｄ，Ｅ，Ｆ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｋ，Ｍ，Ｎ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，ＴもしくはＶであるかまたは存在せず；

X_{702}はＤ，Ａ，Ｅ，Ｉ，Ｖ，ＷもしくはＹであるかまたは存在せず；

X_{703}はＴ，Ｃ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，ＷもしくはＹであるかまたは存在せず；

X_{704}はＦ，Ａ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，ＴもしくはＶであるかまたは存在せず；

X_{705}はＦ，Ｌ，Ｍ，Ｑ，Ｓ，ＴもしくはＶであるかまたは存在せず；

X_{706}はＶ，Ｆ，Ｇ，Ｌ，ＰもしくはＲであるかまたは存在せず；

X_{707}はＬ，Ａ，Ｆ，Ｇ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＹであるかまたは存在せず；

X_{708}はＳ，Ｈ，Ｍ，Ｎ，ＱもしくはＴであるかまたは存在せず；

X_{709}はＬ，Ａ，Ｈ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＷであるかまたは存在せず；

X_{710}はＦ，Ａ，Ｃ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，ＮＰ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＷであるかまたは存在せず；

X_{711}はＴ，Ｆ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｓ，ＶもしくはＷであるかまたは存在せず；かつ

X_{712}はＲ，Ｆ，Ｋ，Ｎ，Ｒ，ＴもしくはＹであるかまたは存在しない。

【００１６】

前記式ＶＩＩは、配列番号：１～１０１，１６７～１７２，１７４～１７７，１７９～３９３，３９６～５８１，または５８２のいずれか１つであってよい。

【００１７】

本発明のいくつかの実施形態は、式ＶＩＩＩを含む単離されたペプチドを含む組成物を含み、式ＶＩＩＩは次の通りである。

$X_{800}KX_{801}KX_{802}EX_{803}$（配列番号：３９５）

式中、

X_{800}はＫ，Ａ，Ｄ，Ｅ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｔ，ＶもしくはＫであるかまたは存在せず；

X_{801}はＬＤＴＦＦＶ，ＧＤＴＦＦＶ，ＥＤＴＦＦＶ，ＬＤＱＦＦＶ，ＬＤＴＡＦＶ，ＬＤＴＶＦＶ，ＬＤＴＦＭＶ，ＬＤＴＦＳＶ，ＬＤＴＦＶＶ，ＬＤＴＦＴＶ，ＬＤＴＦＬＶ，ＬＤＧＦＦＶ，ＬＤＴＦＧＶ，ＬＤＴＦＦＫ，ＡＤＴＦＦＶ，ＣＤＴＦＦＶ，ＤＤＴＦＦＶ，ＦＤＴＦＦＶ，ＨＤＴＦＦＶ，ＩＤＴＦＦＶ，ＫＤＴＦＦＶ，ＭＤＴＦＦＶ，ＮＤＴＦＦＶ，ＱＤＴＦＦＶ，ＲＤＴＦＦＶ，ＳＤＴＦＦＶ，ＴＤＴＦＦＶ，ＶＤＴＦＦＶ，ＬＡＴＦＦＶ，ＬＥＴＦＦＶ，ＬＩＴＦＦＶ，ＬＶＴＦＦＶ，ＬＷＴＦＦＶ，ＬＹＴＦＦＶ，ＬＤＣＦＦＶ，ＬＤＭＦＦＶ，ＬＤＮＦＦＶ，ＬＤＰＦＦＶ，ＬＤＲＦＦＶ，ＬＤＳＦＦＶ，ＬＤＷＦＦＶ，ＬＤＹＦＦＶ，ＬＤＴＩＦＶ，ＬＤＴＭＦＶ，ＬＤＴＮＦＶ，ＬＤＴＰＦＶ，ＬＤＴＴＦＶ，ＬＤＴＦＱＶ，ＬＤＴＦＦＦ，ＬＤＴＦＦＧ，ＬＤＴＦＦＬ，ＬＤＴＦＦＰ，ＬＤＴＦＦＲ，ＬＤＴＦＩＶ，ＬＤＴＳＦＶ，ＬＤＴＦＡＶ，ＬＤＴＦＣＶ，ＬＤＴＱＦＶ，ＬＤＴＬＦＶ，ＬＴＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＩ，ＬＤＨＦＦＶ，ＬＭＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＥＶ，ＬＤＴＦＷＶ，ＬＦＴＦＦＶ，ＬＤＶＦＦＶ，ＬＤＴＦＲＶ，ＬＤＴＦＨＶ，ＬＤＴＹＦＶ，ＬＰＴＦＦＶ，ＰＤＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＰＶ，ＬＤＴＦＮＶ，ＬＤＴＷＦＶ，ＬＤＴＧＦＶ，ＬＤＡＦＦＶ，ＬＱＴＦＦＶ，ＬＣＴＦＦＶ，ＬＳＴＦＦＶ，ＹＤＴＦＦＶ，ＬＤＥＦＦＶ，ＷＤＴＦＦＶ，ＬＤＴＫＦＶ，ＬＤＴＣＦＶ，ＬＤＴＦＹＶ，ＬＤＴＨＦＶ，ＬＨＴＦＦＶ，ＬＲＴＦＦＶ，ＬＤＬＦＦＶ，ＬＤＴＲＦＶ，ＬＬＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＤＶ，ＬＤＴＦＦＡ，ＬＤＴＦＦＴ，ＬＮＴＦＦＶ，ＬＤ

ＤＦＦＶ，ＬＤＩＦＦＶ，ＬＤＦＦＦＶ，ＬＫＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＱ，ＬＧＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＣ，ＬＤＫＦＦＶ，ＬＤＴＦＫＶ，ＬＤＴＥＦＶ，ＬＤＴＦＦＷ，ＬＤＴＦＦＭ，ＬＤＴＦＦＳ，ＬＤＴＦＦＨ，ＬＤＴＦＦＹ，ＬＤＴＦＦＮ，ＬＤＴＤＦＶ，ＬＤＴＦＦＥ，ＬＤＴＦＦＤ，ＬＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦ，ＴＦＦＶ，ＬＤＦ，ＬＤＴＥ，ＦＦＶ，ＬＤＶ，ＬＶもしくはＬであるかまたは存在せず；

X_{802}はＬＳＬＦＴ，ＶＳＬＦＴ，ＬＱＬＦＴ，ＬＭＬＦＴ，ＬＴＬＦＴ，ＬＨＬＦＴ，ＬＳＱＦＴ，ＬＳＶＦＴ，ＬＳＭＦＴ，ＬＳＬＭＴ，ＬＳＬＱＴ，ＬＳＬＨＴ，ＬＳＬＮＴ，ＬＳＬＰＴ，ＬＳＬＳＴ，ＬＳＬＧＴ，ＬＳＬＡＴ，ＬＳＬＲＴ，ＬＳＬＦＮ，ＬＳＬＦＰ，ＬＳＬＦＲ，ＬＧＬＦＴ，ＡＳＬＦＴ，ＦＳＬＦＴ，ＧＳＬＦＴ，ＩＳＬＦＴ，ＭＳＬＦＴ，ＮＳＬＦＴ，ＰＳＬＦＴ，ＱＳＬＦＴ，ＲＳＬＦＴ，ＳＳＬＦＴ，ＴＳＬＦＴ，ＹＳＬＦＴ，ＬＮＬＦＴ，ＬＳＡＦＴ，ＬＳＨＦＴ，ＬＳＩＦＴ，ＬＳＮＦＴ，ＬＳＲＦＴ，ＬＳＳＦＴ，ＬＳＴＦＴ，ＬＳＷＦＴ，ＬＳＬＣＴ，ＬＳＬＩＴ，ＬＳＬＬＴ，ＬＳＬＴＴ，ＬＳＬＶＴ，ＬＳＬＷＴ，ＬＳＬＦＦ，ＬＳＬＦＧ，ＬＳＬＦＨ，ＬＳＬＦＩ，ＬＳＬＦＬ，ＬＳＬＦＭ，ＬＳＬＦＳ，ＬＳＬＦＶ，ＬＳＬＦＷ，ＬＹＬＦＴ，ＬＶＬＦＴ，ＬＳＦＦＴ，ＬＳＧＦＴ，ＬＳＫＦＴ，ＬＳＣＦＴ，ＬＣＬＦＴ，ＬＲＬＦＴ，ＬＰＬＦＴ，ＬＷＬＦＴ，ＬＫＬＦＴ，ＬＤＬＦＴ，ＬＳＹＦＴ，ＬＡＬＦＴ，ＷＳＬＦＴ，ＬＳＬＦＡ，ＬＳＬＦＱ，ＬＳＰＦＴ，ＨＳＬＦＴ，ＬＳＬＹＴ，ＬＩＬＦＴ，ＫＳＬＦＴ，ＣＳＬＦＴ，ＬＳＬＦＹ，ＬＳＬＦＫ，ＬＳＬＦＣ，ＬＦＬＦＴ，ＬＥＬＦＴ，ＬＳＬＫＴ，ＬＬＬＦＴ，ＬＳＬＦＤ，ＬＳＬＤＴ，ＬＳＬＦＥ，ＤＳＬＦＴ，ＬＳＬＥＴ，ＬＳＤＦＴ，ＬＳＥＦＴ，ＥＳＬＦＴ，ＳＬＦＴ，ＬＳＦＴ，ＬＦＴ，ＬＳＬ，ＬＴもしくはＴであるかまたは存在せず；かつ

X_{803}はＲ，Ｆ，Ｋ，Ｎ，Ｒ，ＴもしくはＹであるかまたは存在しない。

【００１８】

前記式ＶＩＩＩは、配列番号：１～３４，６４～６８，７０～７２，７４～７７，８０，８３，８６，８９，９２～９６，９９～１００，２６４，２６８～２６９，２７０～３８６，３８８～３９３，３９６～４０１，４０３，４０４，４０６，４０８～４１１，４１３～４１６，４１９～４２０，４２２～４３８，４４２～４４４，４４６～４４９，４５１～４５３，４５５～４５８，４６０，４６２～４６６，４７０，４７２～４７７，４７９～４８０，４８２～４８４，４８６，４８７，４８９，４９１～４９３，４９５～４９８，５００～５０８，５１２～５１７，５１９～５２２，５２８～５３０，５３２，５３３，５３５～５３８，５４０，５４２～５５１，５５３，５５７～５５９，５６７，５７０，５７２～５８１，または５８２のいずれか１つであってよい。

【００１９】

本発明のいくつかの実施形態は、式Ｉを含む単離されたペプチドを含む組成物を含み、式Ｉは次の通りである。

$XX_1VKX_2X_3X_4$（配列番号：１６６）

式中、

ＸはＫＫＬＤＴ（配列番号：１６７），ＲＫＬＤＴ（配列番号：１６８），ＫＫＧＤＴ（配列番号：１６９），ＫＫＥＤＴ（配列番号：１７０），ＫＫＬＤＱ（配列番号：１７１），ＫＫＧＤＱ（配列番号：２５２），ＫＫＥＤＱ（配列番号：２５３），ＲＫＬＤＱ（配列番号：２５４），ＲＫＧＤＱ（配列番号：２５５），ＲＫＥＤＱ（配列番号：２５６），ＲＫＧＴＤ（配列番号：２５７），ＲＫＥＤＴ（配列番号：２５８），ＫＬＤＴ（配列番号：１７２），ＫＧＤＴ（配列番号：２５９），ＫＥＤＴ（配列番号：２６０），ＫＬＤＱ（配列番号：２６１），ＫＧＤＱ（配列番号：２６２），ＫＥＤＱ（配列番号：２６３），ＬＤＴ，ＬＤＱ，ＧＤＴ，ＧＤＱ，ＥＤＴ，ＥＤＱ，ＤＴ，ＤＱ，ＴもしくはＱであるかまたは存在しない。

X_1はＦＦ，ＦＭ，ＦＳ，ＦＶ，ＦＴ，ＦＬ，ＡＦ，ＡＭ，ＡＳ，ＡＶ，ＡＴ，ＡＬ，ＶＦ，ＶＭ，ＶＳ，ＶＶ，ＶＴもしくはＶＬであるかまたは存在せず；

X_2はＬＳ，ＬＱ，ＬＭ，ＬＴ，ＬＨ，ＶＳ，ＶＱ，ＶＭ，ＶＴもしくはＶＨであるかまたは存在せず；

X_3はＬＦＴ，ＬＭＴ，ＬＱＴ，ＬＨＴ，ＬＮＴ，ＬＰＴ，ＬＳＴ，ＬＧＴ，ＬＡＴ，ＬＲＴ，ＱＦＴ，ＱＭＴ，ＱＱＴ，ＱＨＴ，ＱＮＴ，ＱＰＴ，ＱＳＴ，ＱＧＴ，ＱＡＴ，ＱＲＴ，ＶＦＴ，ＶＭＴ，ＶＱＴ，ＶＨＴ，ＶＮＴ，ＶＰＴ，ＶＳＴ，ＶＧＴ，ＶＡＴ，ＶＲＴ，ＭＦＴ，ＭＭＴ，ＭＱＴ，ＭＨＴ，ＭＮＴ，ＭＰＴ，ＭＳＴ，ＭＧＴ，ＭＡＴ，ＭＲＴ，ＬＦＮ，ＬＭＮ，ＬＱＮ，ＬＨＮ，ＬＮＮ，ＬＰＮ，ＬＳＮ，ＬＧＮ，ＬＡＮ，ＬＲＮ，ＱＦＮ，ＱＭＮ，ＱＱＮ，ＱＨＮ，ＱＮＮ，ＱＰＮ，ＱＳＮ，ＱＧＮ，ＱＡＮ，ＱＲＮ，ＶＦＮ，ＶＭＮ，ＶＱＮ，ＶＨＮ，ＶＮＮ，ＶＰＮ，ＶＳＮ，ＶＧＮ，ＶＡＮ，ＶＲＮ，ＭＦＮ，ＭＭＮ，ＭＱＮ，ＭＨＮ，ＭＮＮ，ＭＰＮ，ＭＳＮ，ＭＧＮ，ＭＡＮ，ＭＲＮ，ＬＦＰ，ＬＭＰ，ＬＱＰ，ＬＨＰ，ＬＮＰ，ＬＰＰ，ＬＳＰ，ＬＧＰ，ＬＡＰ，ＬＲＰ，ＱＦＰ，ＱＭＰ，ＱＱＰ，ＱＨＰ，ＱＮＰ，ＱＰＰ，ＱＳＰ，ＱＧＰ，ＱＡＰ，ＱＲＰ，ＶＦＰ，ＶＭＰ，ＶＱＰ，ＶＨＰ，ＶＮＰ，ＶＰＰ，ＶＳＰ，ＶＧＰ，ＶＡＰ，ＶＲＰ，ＭＦＰ，ＭＭＰ，ＭＱＰ，ＭＨＰ，ＭＮＰ，ＭＰＰ，ＭＳＰ，ＭＧＰ，ＭＡＰ，ＭＲＰＲ，ＬＦＲ，ＬＭＲ，ＬＱＲ，ＬＨＲ，ＬＮＲ，ＬＰＲ，ＬＳＲ，ＬＧＲ，ＬＡＲ，ＬＲＲ，ＱＦＲ，ＱＭＲ，ＱＱＲ，ＱＨＲ，ＱＮＲ，ＱＰＲ，ＱＳＲ，ＱＧＲ，ＱＡＲ，ＱＲＲ，ＶＦＲ，ＶＭＲ，ＶＱＲ，ＶＨＲ，ＶＮＲ，ＶＰＲ，ＶＳＲ，ＶＧＲ，ＶＡＲ，ＶＲＲ，ＭＦＲ，ＭＭＲ，ＭＱＲ，ＭＨＲ，ＭＮＲ，ＭＰＲ，ＭＳＲ，ＭＧＲ，ＭＡＲ，またはＭＲＲであり；かつ

X_4はＥＲもしくはＥであるかまたは存在しない。

【００２０】

前記式Ｉは、配列番号：２～４０，４６～５２，５８～６５，６７～７１，７４～７７，８０～８３，８６～８８，９２～９６，９９～１０１，１６６，１７３，１７８，１８２，２６８～３２５，３３２～３９２～３９３，３９６～４１５，４１７～４４４，４４６～４６８，４７０～４８７，４８９～４９４，４９７～５０８，５１０，５１２，５１４～５１７，５２０～５２２，５２４～５２５，５２８～５３３，５３５～５３６，５３８～５３９，５４２～５４４，５４６，５４８，５５１，５５３，５５６～５５９，５６１，５６３～５６８，５７１～５７３，５７５～５８１，または５８２のいずれか１つであってよく、たとえば配列番号：２～３３のいずれか１つであってよい。

【００２１】

本発明のいくつかの実施形態は、式ＩＩを含む単離されたペプチドを含む組成物を含み、式ＩＩは次の通りである。

ＸＴＦＦＶＫＬＳX_1X_2（配列番号：１７３）

式中、

ＸはＫＫＬＤ（配列番号：１７４），ＲＫＬＤ（配列番号：１７５），ＫＫＧＤ（配列番号：１７６），ＫＫＥＤ（配列番号：１７７），ＫＬＤ，ＬＤもしくはＤであるかまたは存在せず；

X_1はＬＦＴ，ＬＭＴ，ＬＱＴ，ＬＨＴ，ＬＮＴ，ＬＰＴ，ＬＳＴ，ＬＧＴ，ＬＡＴ，ＬＲＴ，ＱＦＴ，ＱＭＴ，ＱＱＴ，ＱＨＴ，ＱＮＴ，ＱＰＴ，ＱＳＴ，ＱＧＴ，ＱＡＴ，ＱＲＴ，ＶＦＴ，ＶＭＴ，ＶＱＴ，ＶＨＴ，ＶＮＴ，ＶＰＴ，ＶＳＴ，ＶＧＴ，ＶＡＴ，ＶＲＴ，ＭＦＴ，ＭＭＴ，ＭＱＴ，ＭＨＴ，ＭＮＴ，ＭＰＴ，ＭＳＴ，ＭＧＴ，ＭＡＴ，ＭＲＴ，ＬＦＮ，ＬＭＮ，ＬＱＮ，ＬＨＮ，ＬＮＮ，ＬＰＮ，ＬＳＮ，ＬＧＮ，ＬＡＮ，ＬＲＮ，ＱＦＮ，ＱＭＮ，ＱＱＮ，ＱＨＮ，ＱＮＮ，ＱＰＮ，ＱＳＮ，ＱＧＮ，ＱＡＮ，ＱＲＮ，ＶＦＮ，ＶＭＮ，ＶＱＮ，ＶＨＮ，ＶＮＮ，ＶＰＮ，ＶＳＮ，ＶＧＮ，ＶＡＮ，ＶＲＮ，ＭＦＮ，ＭＭＮ，ＭＱＮ，ＭＨＮ，ＭＮＮ，ＭＰＮ，ＭＳＮ，ＭＧＮ，ＭＡＮ，ＭＲＮ，ＬＦＰ，ＬＭＰ，ＬＱＰ，ＬＨＰ，ＬＮＰ，ＬＰＰ，ＬＳＰ，ＬＧＰ，ＬＡＰ，ＬＲＰ，ＱＦＰ，ＱＭＰ，ＱＱＰ，ＱＨＰ，ＱＮＰ，ＱＰＰ，ＱＳＰ，ＱＧＰ，ＱＡＰ，ＱＲＰ，ＶＦＰ，ＶＭＰ，ＶＱＰ，ＶＨＰ，ＶＮＰ，ＶＰＰ，ＶＳＰ，ＶＧＰ，ＶＡＰ，ＶＲＰ，ＭＦＰ，ＭＭＰ，ＭＱＰ，ＭＨＰ，ＭＮＰ，ＭＰＰ，ＭＳＰ，ＭＧＰ，ＭＡＰ，ＭＲＰＲ，ＬＦＲ，ＬＭＲ，ＬＱＲ，ＬＨＲ，ＬＮＲ，ＬＰＲ，ＬＳＲ，ＬＧＲ，ＬＡＲ，ＬＲＲ，ＱＦＲ，ＱＭＲ，ＱＱＲ，ＱＨＲ，ＱＮＲ，ＱＰＲ，ＱＳＲ，ＱＧＲ，ＱＡＲ，ＱＲＲ，ＶＦＲ，ＶＭＲ，ＶＱＲ，ＶＨＲ，ＶＮＲ，ＶＰＲ，ＶＳＲ，ＶＧＲ，ＶＡＲ

，ＶＲＲ，ＭＦＲ，ＭＭＲ，ＭＱＲ，ＭＨＲ，ＭＮＲ，ＭＰＲ，ＭＳＲ，ＭＧＲ，ＭＡＲもしくはＭＲＲであるかまたは存在せず；かつ

$Ｘ_2$はＥＲもしくはＥであるかまたは存在せず，たとえば前記式ＩＩは、配列番号：２～５，１９～３８，４６～４９，５８～６１，６４，６８～７０，７５，８１，８７，９３，９４，１００，１０１，１７３，２６８～３０３，３５０～３９３，３９６，３９８，３９９，４００，４０２，４０３，４０５，４０６～４０８，４１２～４１４，４１７，４１８，４２１～４２３，４２６～４２８，４３０，４３１，４３５，４３６，４３８，４３９，４４０～４４２，４４８～４５５，４５８，４５９，４６１，４６５，４６７，４６８，４７１，４７５，４７６，４７８～４８１，４８３，４８５，４８７，４８９～４９１，４９３，４９４，４９７～４９９，５０３，５０７，５１０，５１２，５１４～５１７，５２０，５２１，５２４，５２５，５２８，５２９，５３１，５３３，５３８，５３９，５４２～，５４４，５４６，５５１，５５６～５５９，５６１，５６３～５６８，５７１～５７３，５７５～５７７，５７９，５８０，または５８１のいずれか１つであってよい。その他の例としては、ＸがＫＫＬＤ（配列番号：１７４）、または$Ｘ_2$がＥＲ、または前記式がＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：４９）またはＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥ（配列番号：２５０）、または前記式がＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：２）またはＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥ（配列番号：３４）である、単離されたペプチドが挙げられる。

【００２２】

本発明のいくつかの実施形態は、式ＩＩＩを含む単離されたペプチドを含む組成物を含み、式ＩＩＩは次の通りである。

$ＸＸ_1ＶＫＬＸ_2ＬＸ_3ＴＥＸ_4$（配列番号：１７８）

式中、

ＸはＫＫＬＤＴＦ（配列番号：１７９），ＫＬＤＴＦ（配列番号：１８０），ＬＤＴＦ（配列番号：１８１），ＤＴＦ，ＴＦもしくはＦであるかまたは存在せず；

$Ｘ_1$はＦ，Ｍ，Ｓ，Ｖ，ＴもしくはＬであるかまたは存在せず；

$Ｘ_2$はＳ，Ｑ，Ｍ，ＴもしくはＨであるかまたは存在せず；

$Ｘ_3$はＦ，Ｍ，Ｑ，Ｈ，Ｎ，Ｐ，Ｓ，Ｇ，ＡもしくはＲであるかまたは存在せず；かつ

$Ｘ_4$はＲであるかまたは存在しない。

【００２３】

前記式ＩＩＩは、配列番号：２～１３，１５～１８，２２～３０，３４，４６～５２，５８，６４，６５，７０，７１，７６，７７，８２，８３，８８，９３～９６，９９，１００，１７８，２６８～３２５のいずれか１つであってよい。その例としては、ＸがＫＫＬＤＴＦ（配列番号：１７８）、または$Ｘ_4$がＲ、または前記式がＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：５２）またはＶＫＬＳＬＦＴＥ（配列番号：２５１）、または前記式がＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：２）またはＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥ（配列番号：３４）の場合が挙げられる。

【００２４】

その他の例としては、配列番号：１～１０１，１６７～１７２，１７４～１７７，１７９～３９３，３９６～５８１および５８２のうち少なくとも１つ、または配列番号：１～３２，３４，６４～６６，６８，７６，９４～９６，９８，および２６４～３９３のうち少なくとも１つ、または表５．１の配列のうち少なくとも１つを含む、単離されたペプチドが挙げられる。

【００２５】

上述の単離されたペプチドは、Ｄ－アミノ酸、人工アミノ酸、もしくは化学的に修飾されたアミノ酸であるアミノ酸を少なくとも１つ有してもよく、かつ／またはＮ末端アセチル基および／もしくはＣ末端アミド基を含んでもよく、かつ／またはグリコシル化もしくはニトロシル化されていてもよい。

【００２６】

上述の単離されたペプチドは、ポリエチレングリコール、脂肪酸または薬物動態改良剤

と結合されていてもよく、かつ／または環状ペプチドを含んでいてもよい。

【００２７】

上述の単離されたペプチドは、少なくとも１つの修飾、たとえば、Ｄ－アミノ酸および／またはＮ末端アセチル基および／またはＣ末端アミド基および／またはグリコシル化および／またはニトロシル化および／またはカルボニル化および／または酸化および／または結合された薬物動態改良剤および／または結合されたポリエチレングリコールのうち少なくとも１つまたはこれらの任意の組合せを含んでいてもよい。

【００２８】

上述の単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば７～２０アミノ酸長であってよい。

【００２９】

上述の単離されたペプチドは、支持体、担体、および／または融合タンパク質のうち１つと結合されていてもよい。

【００３０】

上述の単離されたペプチドは、多量体化されていてもよい。

【００３１】

上述の単離されたペプチドには、検出可能な標識、たとえばビオチン化標識、放射性標識、蛍光標識もしくは金コロイド標識等が結合されていてもよく、かつ／または細胞傷害性薬、たとえば放射化学物質もしくは毒素等が結合されていてもよい。

【００３２】

上述の単離されたペプチドの長さは、５０、４９、４８、４７、４６、４５、４４、４３、４２、４１、４０、３９、３８、３７、３６、３５、３４、３３、３２、３１、３０、２９、２８、２７、２６、２５、２４、２３、２２、２１、２０、１９、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６または５アミノ酸長以下であってよく、またこれらのうちの任意の数の間にある任意の長さであってもよい。

【００３３】

本発明のいくつかの実施形態は、たとえば配列番号：２、６２、１０２～１６５、５８３～５８６、または５８９等の、上記で開示された任意のペプチドをコードする配列を含む単離されたポリヌクレオチドに関する。本発明はさらに、前記の単離されたポリヌクレオチドを含むベクターに関する。前記の、ベクター内に存在してもよい単離されたポリヌクレオチドにコードされるペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば７～２０アミノ酸長であってよい。

【００３４】

本発明のいくつかの実施形態は、アルブミン、アルブミンフラグメント、支持体、担体、または融合タンパク質のうち少なくとも１つと結合されている、任意の上述の単離されたペプチドを含むタンパク質複合体に関する。本発明はさらに、前記タンパク質複合体を製造する方法であって、

上記で定義された任意のペプチドを、ヒトである対象から得た、アルブミンまたはそのフラグメントを含む生物学的試料と接触させること；および

前記タンパク質複合体の存在を検出すること

を含む方法に関する。

【００３５】

前記ペプチドは、たとえば支持体に取り付けられていてもよい。

【００３６】

本発明のいくつかの実施形態は、生物学的試料中のアルブミンまたはアルブミンフラグメントの存在を検出する方法であって、

上記で定義された任意のペプチドを、アルブミンまたはそのフラグメントを含む生物学的試料と接触させること；および

前記ペプチドの、前記アルブミンまたはアルブミンフラグメントへの結合を検出すること

を含む方法に関する。

【００３７】

いくつかの実施形態において、本発明は上記で定義されたペプチドに特異的な結合手段に関し、該結合手段は、ポリクローナル抗体もしくはモノクローナル抗体またはその結合性フラグメント、たとえば単一ドメイン抗体等の機能性フラグメントであり、たとえば前記抗体はモノクローナル抗体であってよく、前記結合性フラグメントはモノクローナル抗体結合性フラグメントであってよい。

【００３８】

いくつかの実施形態において、本発明は表１～４の配列（配列番号：１８３～１８４、および１８８～２４６）のうち少なくとも１つを含むペプチドに特異的なアプタマー、たとえば配列ＶＦＤＥＦＫＰＬＶＥＥＰＱＮＬＩＫ（配列番号：１８５）に特異的なアプタマーに関する。前記アプタマーは、たとえばＤＮＡまたはペプチドアプタマーであってよい。

【００３９】

いくつかの実施形態において、本発明は、その必要のある対象における免疫抑制を阻害する方法であって、

免疫抑制に関連する状態にある患者を特定すること;

前記患者に上記で定義されたペプチドのいずれかを投与すること；および

患者の体内における白血球の伸展の増加を検出すること

を含む方法に関する。前記ペプチドの長さは、５０、４９、４８、４７、４６、４５、４４、４３、４２、４１、４０、３９、３８、３７、３６、３５、３４、３３、３２、３１、３０、２９、２８、２７、２６、２５、２４、２３、２２、２１、２０、１９、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０の、９、８、７、６または５アミノ酸長以下であってよく、またこれらのうちの任意の数の間にある任意の長さであってもよく、前記ペプチドは合成されたものであってよい。前記ペプチドの投与は、前記ペプチドを少なくとも重量で０．１％、たとえば少なくとも重量で０．１％、０．２％、０．５％、１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、２０％または３０％含む組成物を投与することを含んでもよく、前記ペプチドの含有量は列記した任意の２つの値の間の範囲にあってもよい。前記患者は、がん、ウイルス感染または細菌感染、たとえば大腸がん、腎臓がん、乳がん、皮膚がん、卵巣がん、前立腺がん、膵臓がん、肺がん、または造血細胞がんを患っていてもよい。前記方法はさらに、リンパ球遊走の増加を検出することを含んでもよい。

【００４０】

いくつかの実施形態において、本発明は、アルブミンフラグメントの受容体への結合を阻害する方法であって、

免疫抑制を患うヒトを特定すること;

免疫細胞を上記で定義されたペプチドのいずれかと接触させること;および

前記ペプチドとの接触後の免疫細胞増殖の増加を検出すること

を含む方法に関する。前記免疫細胞は、たとえばリンパ球またはＰＢＭＣであってよい。前記ヒトは、がん、ウイルス感染または細菌感染、たとえば大腸がん、腎臓がん、乳がん、皮膚がん、卵巣がん、前立腺がん、膵臓がん、肺がん、または造血細胞がんを患っていてもよい。

【００４１】

いくつかの実施形態において、本発明は、ＮＫ細胞の細胞傷害性を増強する方法であって、

免疫抑制を患うヒトを特定すること；

ＮＫ細胞を上記で定義されたペプチドのいずれかと接触させること；および

前記ペプチドとの接触後のＮＫ細胞の細胞傷害性を、対照試料と、たとえば前記ペプチドの非存在下におけるＮＫ細胞の細胞傷害性または無関係なペプチドとの接触後のＮＫ細胞の細胞傷害性と比較して、その増強を検出すること

を含む方法に関する。前記ヒトは、がん、ウイルス感染または細菌感染、たとえば大腸がん、腎臓がん、乳がん、皮膚がん、卵巣がん、前立腺がん、膵臓がん、肺がん、または造血細胞がんを患っていてもよい。

【００４２】

いくつかの実施形態において、本発明は、ヒトリンパ球の遊走を増加させる方法であって、

免疫抑制を患うヒトを特定すること；

ヒトリンパ球を上記で定義されたペプチドのいずれかと接触させること；および

前記ペプチドとの接触後のヒトリンパ球の遊走を、対照試料と、たとえば前記ペプチドの非存在下におけるヒトリンパ球の遊走または無関係なペプチドとの接触後のヒトリンパ球の遊走と比較して、その増加を検出すること

を含む方法に関する。前記ヒトは、がん、ウイルス感染または細菌感染、たとえば大腸がん、腎臓がん、乳がん、皮膚がん、卵巣がん、前立腺がん、膵臓がん、肺がん、または造血細胞がんを患っていてもよい。

【００４３】

いくつかの実施形態において、本発明は、ヒトアルブミンまたはヒトアルブミンフラグメントの、ヒトリンパ球上のＬＦＡ－１受容体もしくはＩＬ－２受容体またはそのいずれもへの結合を阻害する方法であって、

ヒトリンパ球を、ヒトアルブミンまたはヒトアルブミンフラグメントの存在下において、上記で定義されたペプチドのいずれかと接触させること；および

ヒトアルブミンまたはヒトアルブミンフラグメントの、ヒトリンパ球上のＬＦＡ－１受容体もしくはＩＬ－２受容体またはそのいずれもへの結合を、対照試料と、たとえば前記ペプチドの非存在下におけるヒトアルブミンまたはヒトアルブミンフラグメントの、ヒトリンパ球上のＬＦＡ－１受容体もしくはＩＬ－２受容体またはそのいずれもへの結合、または無関係なペプチドの存在下におけるヒトアルブミンまたはヒトアルブミンフラグメントの、ヒトリンパ球上のＬＦＡ－１受容体もしくはＩＬ－２受容体またはそのいずれもへの結合と比較して、その阻害を検出すること

を含む方法に関する。前記ヒトアルブミンフラグメントは、配列番号：１８５と少なくとも９５％の相同性を有する配列、たとえば配列番号：１８５の配列を含むヒトアルブミンフラグメントを含む。

【００４４】

いくつかの実施形態において、本発明は、ヒトアルブミンまたはヒトアルブミンフラグメントの、ヒトリンパ球上のＬＦＡ－１受容体もしくはＩＬ－２受容体またはそのいずれもへの結合を阻害する方法であって、

ＬＦＡ－１受容体およびＩＬ－２受容体のうち少なくとも１つがヒトアルブミンまたはヒトアルブミンフラグメントに結合されているヒトリンパ球を供給すること；

前記ヒトアルブミンまたはヒトアルブミンフラグメントに、分子を特異的に結合させること；および

前記ＬＦＡ－１受容体、ＩＬ－２受容体を介したヒトリンパ球への刺激の阻害の低減を検出すること

を含む方法に関する。前記ヒトアルブミンフラグメントは、配列番号：１８５と少なくとも９５％の相同性を有する配列、たとえば配列番号：１８５の配列を含むヒトアルブミンフラグメントを含む。

【００４５】

いくつかの実施形態において、本発明は、がん細胞にペプチドを結合させる方法であって、

がん細胞を上記で定義されたペプチドのいずれかと接触させること；および

前記ペプチドの、前記がん細胞への結合を検出すること

を含む方法に関する。前記がんは、大腸がん細胞、腎臓がん細胞、乳がん細胞、皮膚がん細胞、卵巣がん細胞、前立腺がん細胞、膵臓がん細胞、肺がん細胞、腎臓がん細胞、悪性

黒色腫細胞または造血細胞がん細胞であってもよい。前記ペプチドには、検出可能な標識、たとえばビオチン化標識、放射性標識、蛍光標識もしくは金コロイド標識等が結合されていてもよく、かつ／または細胞傷害性薬、たとえば放射化学物質もしくは毒素等、および／または抗体もしくは抗体フラグメントまたはそれらの機能性フラグメントが結合されていてもよい。

【００４６】

いくつかの実施形態において、本発明は、ヒトがん細胞の増殖を阻害する方法であって、

ヒトがん患者を特定すること；

前記ヒトがん患者の免疫細胞を、上記で定義されたペプチドのいずれかと接触させること；および

前記患者のがん細胞の増殖の阻害または前記患者のがん細胞の細胞死の誘導を検出すること

を含む方法に関する。たとえば、前記患者のがん細胞の増殖の阻害を検出してもよく、前記患者のがん細胞の細胞死の誘導を検出してもよい。前記がんは、たとえば、大腸がん細胞、腎臓がん細胞、乳がん細胞、皮膚がん細胞、卵巣がん細胞、前立腺がん細胞、膵臓がん細胞、肺がん細胞、腎臓がん細胞、悪性黒色腫細胞または造血細胞がん細胞であってもよい。たとえば、ヒトの免疫細胞の増殖の増加を検出してもよい。前記免疫細胞は、リンパ球またはＰＢＭＣであってよい。この方法において使用するペプチドは合成されたものであってよい。

【００４７】

いくつかの実施形態において、本発明は、ヒトリンパ球のＬＦＡ－１受容体に結合したリガンドを除去する方法であって、

ヒトリンパ球を上記で定義されたペプチドのいずれかと接触させること；および

前記ＬＦＡ－１受容体へのリガンドの結合の低減を検出すること

を含む方法に関する。前記ヒトリンパ球は、がん、ウイルス感染または細菌感染を患う患者由来、たとえば乳がん、腎細胞がん、皮膚がん、卵巣がん、前立腺がん、膵臓がん、肺がん、または造血細胞がんを患う患者由来であってよい。

【００４８】

いくつかの実施形態において、本発明は、ヒトリンパ球のＩＬ－２受容体に結合したリガンドを除去する方法であって、

ヒトリンパ球を上記で定義されたペプチドのいずれかと接触させること；および

前記ＩＬ－２受容体へのリガンドの結合の低減を検出すること

を含む方法に関する。前記ヒトリンパ球は、がん、ウイルス感染または細菌感染を患う患者由来、たとえば乳がん、腎細胞がん、皮膚がん、卵巣がん、前立腺がん、膵臓がん、肺がん、または造血細胞がんを患う患者由来であってよい。

【００４９】

いくつかの実施形態において、本発明は、免疫不全のヒトにおける免疫抑制を軽減する方法であって、

ヒトに、上記で定義されたペプチドを供給すること；および

前記ヒトにおける免疫抑制の軽減を、たとえばＣＤ６９やＣＤ７１発現の増加によって証拠付けられる免疫細胞の活性化または刺激、インターフェロンγまたはＩＬ－１２産生によって証拠付けられるシグナル物質の分泌の誘導、グランザイムＢまたはパーフォリンによって証拠付けられる細胞溶解物質の放出の刺激、亢進された細胞傷害性、サイトカイン産生、細胞遊走、および／または細胞増殖等を検出することによって検出すること

を含む方法に関する。前記ヒトは、がん、ウイルス感染または細菌感染を有していてもよく、該がんはたとえば乳がん、腎細胞がん、皮膚がん、卵巣がん、前立腺がん、膵臓がん、肺がん、または造血細胞がん等である。前記ペプチドは、前記ペプチドを少なくとも重量で０．１％、たとえば少なくとも重量で０．１％、０．２％、０．５％、１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、２０％または３０％含む組成物と

して前記ヒトに投与されてもよく、前記ペプチドの含有量は列記した任意の２つの値の間の範囲にあってもよい。いくつかの実施形態において、免疫抑制における検出は、細胞傷害性、サイトカイン産生、細胞遊走、および／または細胞増殖のうち１以上の亢進を検出することを含む。

【００５０】

いくつかの実施形態において、本発明は、ヒトアルブミンまたはヒトアルブミンフラグメントの、ヒトリンパ球上のＬＦＡ－１受容体もしくはＩＬ－２受容体またはそのいずれもへの結合を阻害する方法であって、

ヒトに、上記で定義されたポリヌクレオチドまたはベクターを供給すること；および

ヒトアルブミンまたはヒトアルブミンフラグメントの、ＬＦＡ－１受容体もしくはＩＬ－２受容体またはそのいずれもへの結合の阻害を検出すること

を含む方法に関する。

【００５１】

いくつかの実施形態において、本発明は、ヒトがん細胞の増殖を阻害する方法であって、

がん細胞を有するヒトに、上記で定義されたポリヌクレオチドまたはベクターを供給すること；および

前記がん細胞の増殖の阻害を検出すること

を含む方法に関する。

【００５２】

いくつかの実施形態において、本発明は、ヒトリンパ球のＬＦＡ－１受容体もしくはＩＬ－２受容体またはそのいずれにも結合したリガンドを除去する方法であって、

ヒトリンパ球を上記で定義されたポリヌクレオチドまたはベクターと接触させること；および

前記ＬＦＡ－１受容体もしくはＩＬ－２受容体またはそのいずれもへのリガンドの結合の低減を検出すること

を含む方法に関する。

【００５３】

いくつかの実施形態において、本発明は、免疫不全のヒトにおける免疫抑制を軽減する方法であって、

前記ヒトに、上記で定義されたポリヌクレオチドまたはベクターを供給すること；および

前記ヒトにおける免疫抑制の軽減を、たとえばＣＤ６９やＣＤ７１発現の増加によって証拠付けられる免疫細胞の活性化または刺激、インターフェロンγまたはＩＬ－１２産生によって証拠付けられるシグナル物質の分泌の誘導、グランザイムＢまたはパーフォリンによって証拠付けられる細胞溶解物質の放出の刺激等を検出することによって検出すること

を含む方法に関する。いくつかの実施形態において、免疫抑制の軽減の検出は、細胞傷害性、サイトカイン産生、細胞遊走、および／または細胞増殖のうち１以上の亢進を検出することを含む。

【００５４】

いくつかの実施形態において、本発明は、

上記で定義されたペプチドのいずれか；および

薬学的に許容される担体、賦形剤または希釈剤

を含む医薬組成物に関する。前記ペプチドは、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６２、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、５８３～５８６、または５８９のうち少なくとも１つを含む。

【００５５】

いくつかの実施形態において、本発明は、免疫調節ペプチドまたは構造体の阻害剤を用いた治療を必要とする患者を特定する方法であって、

前記患者の免疫細胞を、上記で定義されたペプチドのいずれかとインビトロで接触させること;

前記免疫細胞の増殖の阻害を検出すること；

前記ペプチドが前記免疫細胞の増殖を阻害する場合に、免疫調節ペプチドまたは構造体の阻害剤を用いた治療に応答する見込みを有するとして前記患者を分類すること

を含む方法に関する。該方法は、たとえば、必要のある患者における免疫抑制を軽減すること（必要のある患者に、上記で定義されたペプチドを供給すること、および／または前記ヒトにおける免疫抑制の軽減を検出すること含む）をさらに含んでもよく、必要のある患者における免疫抑制を軽減すること（必要のある患者に、上記で定義されたベクターまたはポリヌクレオチドを供給すること、および／または前記ヒトにおける免疫抑制の軽減を検出すること含む）をさらに含んでもよい。

【００５６】

本発明の別の一実施形態は単離されたペプチドに関し、該ペプチドは配列番号：２のアミノ酸残基Ｋ２と同一のアミノ酸残基を含む、かつ／または該ペプチドは配列番号：２のアミノ酸残基Ｋ９と同一のアミノ酸残基を含む、かつ／または該ペプチドは配列番号：２のアミノ酸残基Ｅ１５と同一のアミノ酸残基を含む。

【００５７】

上記で定義されたペプチドは、少なくとも１つの修飾、たとえば、少なくとも１つの自然には発生しないアミノ酸、および／または少なくとも１つのＤ－アミノ酸、Ｎ末端アセチル基、Ｃ末端アミド基、グリコシル化、ニトロシル化、結合された薬物動態改良剤、または結合されたポリエチレングリコールを含んでいてもよい。上記で定義されたペプチドの長さは、５０、４９、４８、４７、４６、４５、４４、４３、４２、４１、４０、３９、３８、３７、３６、３５、３４、３３、３２、３１、３０、２９、２８、２７、２６、２５、２４、２３、２２、２１、２０、１９、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６または５アミノ酸長以下であってよく、またこれらのうち任意の２つの数の間にある長さ、たとえば６～２０アミノ酸長、７～２０アミノ酸長であってもよく、８～１６アミノ酸長が好ましく、９～１５アミノ酸長が最も好ましい。上記で定義されたペプチドはいずれも、支持体と結合されていてもよく、また多量体化されていてもよい。

【００５８】

別の一実施形態において、本発明は、上記で定義された任意のペプチドをコードする配列を含む単離されたポリヌクレオチドと、該単離されたポリヌクレオチドを含むベクターと、上記で定義された任意のペプチドに結合しているアルブミンまたはアルブミンフラグメントを含むタンパク質複合体に関する。前記タンパク質複合体は、支持体に結合されていてもよい。

【００５９】

本発明のいくつかの実施形態は、式（Ｉ），$XX_1VKX_2X_3X_4$（配列番号：１６６）を含む、または該配列からなる、または本質的に該配列からなる単離されたペプチドを含む組成物を含む。いくつかの実施形態において、この単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３

５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。いくつかの実施形態において、Ｘは任意選択の配列であり、ＫＫＬＤＴ（配列番号：１６７），ＲＫＬＤＴ（配列番号：１６８），ＫＫＧＤＴ（配列番号：１６９），ＫＫＥＤＴ（配列番号：１７０），ＫＫＬＤＱ（配列番号：１７１），ＫＫＧＤＱ（配列番号：２５２），ＫＫＥＤＱ（配列番号：２５３），ＲＫＬＤＱ（配列番号：２５４），ＲＫＧＤＱ（配列番号：２５５），ＲＫＥＤＱ（配列番号：２５６），ＲＫＧＴＤ（Ｓ配列番号：２５７），ＲＫＥＤＴ（配列番号：２５８），ＫＬＤＴ（配列番号：１７２），ＫＧＤＴ（配列番号：２５９），ＫＥＤＴ（配列番号：２６０），ＫＬＤＱ（配列番号：２６１），ＫＧＤＱ（配列番号：２６２），ＫＥＤＱ（配列番号：２６３），ＬＤＴ，ＬＤＱ，ＧＤＴ，ＧＤＱ，ＥＤＴ，ＥＤＱ，ＤＴ，ＤＱ，ＴもしくはＱであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、$Ｘ_1$はＦＦ，ＦＭ，ＦＳ，ＦＶ，ＦＴ，ＦＬ，ＡＦ，ＡＭ，ＡＳ，ＡＶ，ＡＴ，ＡＬ，ＶＦ，ＶＭ，ＶＳ，ＶＶ，ＶＴ，またはＶＬのいずれかである。いくつかの実施形態において、$Ｘ_2$はＬＳ，ＬＱ，ＬＭ，ＬＴ，ＬＨ，ＶＳ，ＶＱ，ＶＭ，ＶＴ，ＶＨのいずれかである。いくつかの実施形態において、$Ｘ_3$はＬＦＴ，ＬＭＴ，ＬＱＴ，ＬＨＴ，ＬＮＴ，ＬＰＴ，ＬＳＴ，ＬＧＴ，ＬＡＴ，ＬＲＴ，ＱＦＴ，ＱＭＴ，ＱＱＴ，ＱＨＴ，ＱＮＴ，ＱＰＴ，ＱＳＴ，ＱＧＴ，ＱＡＴ，ＱＲＴ，ＶＦＴ，ＶＭＴ，ＶＱＴ，ＶＨＴ，ＶＮＴ，ＶＰＴ，ＶＳＴ，ＶＧＴ，ＶＡＴ，ＶＲＴ，ＭＦＴ，ＭＭＴ，ＭＱＴ，ＭＨＴ，ＭＮＴ，ＭＰＴ，ＭＳＴ，ＭＧＴ，ＭＡＴ，ＭＲＴ，ＬＦＮ，ＬＭＮ，ＬＱＮ，ＬＨＮ，ＬＮＮ，ＬＰＮ，ＬＳＮ，ＬＧＮ，ＬＡＮ，ＬＲＮ，ＱＦＮ，ＱＭＮ，ＱＱＮ，ＱＨＮ，ＱＮＮ，ＱＰＮ，ＱＳＮ，ＱＧＮ，ＱＡＮ，ＱＲＮ，ＶＦＮ，ＶＭＮ，ＶＱＮ，ＶＨＮ，ＶＮＮ，ＶＰＮ，ＶＳＮ，ＶＧＮ，ＶＡＮ，ＶＲＮ，ＭＦＮ，ＭＭＮ，ＭＱＮ，ＭＨＮ，ＭＮＮ，ＭＰＮ，ＭＳＮ，ＭＧＮ，ＭＡＮ，ＭＲＮ，ＬＦＰ，ＬＭＰ，ＬＱＰ，ＬＨＰ，ＬＮＰ，ＬＰＰ，ＬＳＰ，ＬＧＰ，ＬＡＰ，ＬＲＰ，ＱＦＰ，ＱＭＰ，ＱＱＰ，ＱＨＰ，ＱＮＰ，ＱＰＰ，ＱＳＰ，ＱＧＰ，ＱＡＰ，ＱＲＰ，ＶＦＰ，ＶＭＰ，ＶＱＰ，ＶＨＰ，ＶＮＰ，ＶＰＰ，ＶＳＰ，ＶＧＰ，ＶＡＰ，ＶＲＰ，ＭＦＰ，ＭＭＰ，ＭＱＰ，ＭＨＰ，ＭＮＰ，ＭＰＰ，ＭＳＰ，ＭＧＰ，ＭＡＰ，ＭＲＰＲ，ＬＦＲ，ＬＭＲ，ＬＱＲ，ＬＨＲ，ＬＮＲ，ＬＰＲ，ＬＳＲ，ＬＧＲ，ＬＡＲ，ＬＲＲ，ＱＦＲ，ＱＭＲ，ＱＱＲ，ＱＨＲ，ＱＮＲ，ＱＰＲ，ＱＳＲ，ＱＧＲ，ＱＡＲ，ＱＲＲ，ＶＦＲ，ＶＭＲ，ＶＱＲ，ＶＨＲ，ＶＮＲ，ＶＰＲ，ＶＳＲ，ＶＧＲ，ＶＡＲ，ＶＲＲ，ＭＦＲ，ＭＭＲ，ＭＱＲ，ＭＨＲ，ＭＮＲ，ＭＰＲ，ＭＳＲ，ＭＧＲ，ＭＡＲ，またはＭＲＲのいずれかである。いくつかの実施形態において、$Ｘ_4$は任意選択の配列であり、ＥＲもしくはＥであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、Ｘが存在しない場合、$Ｘ_1$はＦＦ，かつ$Ｘ_2$はＬＳである。いくつかの実施形態において、前記ペプチドは、配列番号：２～３３のいずれかを含む。

【００６０】

本発明のいくつかの実施形態は、式（ＩＩ），$Ｘ_{20}$ＴＦＦＶＫＬＳ$Ｘ_{21}Ｘ_{22}$（配列番号：１７３）を含む、または該配列からなる、または本質的に該配列からなる単離されたペプチドを含む組成物を含む。いくつかの実施形態において、この単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、

１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの数の間の範囲も包含される。いくつかの実施形態において、X_{20}は任意選択の配列であり、ＫＫＬＤ（配列番号：１７４），ＲＫＬＤ（配列番号：１７５），ＫＫＧＤ（配列番号：１７６），ＫＫＥＤ（配列番号：１７７），ＫＬＤ，ＬＤもしくはＤであってもよく、存在しなくてもよい。X_{21}は任意選択の配列であり、ＬＦＴ，ＬＭＴ，ＬＱＴ，ＬＨＴ，ＬＮＴ，ＬＰＴ，ＬＳＴ，ＬＧＴ，ＬＡＴ，ＬＲＴ，ＱＦＴ，ＱＭＴ，ＱＱＴ，ＱＨＴ，ＱＮＴ，ＱＰＴ，ＱＳＴ，ＱＧＴ，ＱＡＴ，ＱＲＴ，ＶＦＴ，ＶＭＴ，ＶＱＴ，ＶＨＴ，ＶＮＴ，ＶＰＴ，ＶＳＴ，ＶＧＴ，ＶＡＴ，ＶＲＴ，ＭＦＴ，ＭＭＴ，ＭＱＴ，ＭＨＴ，ＭＮＴ，ＭＰＴ，ＭＳＴ，ＭＧＴ，ＭＡＴ，ＭＲＴ，ＬＦＮ，ＬＭＮ，ＬＱＮ，ＬＨＮ，ＬＮＮ，ＬＰＮ，ＬＳＮ，ＬＧＮ，ＬＡＮ，ＬＲＮ，ＱＦＮ，ＱＭＮ，ＱＱＮ，ＱＨＮ，ＱＮＮ，ＱＰＮ，ＱＳＮ，ＱＧＮ，ＱＡＮ，ＱＲＮ，ＶＦＮ，ＶＭＮ，ＶＱＮ，ＶＨＮ，ＶＮＮ，ＶＰＮ，ＶＳＮ，ＶＧＮ，ＶＡＮ，ＶＲＮ，ＭＦＮ，ＭＭＮ，ＭＱＮ，ＭＨＮ，ＭＮＮ，ＭＰＮ，ＭＳＮ，ＭＧＮ，ＭＡＮ，ＭＲＮ，ＬＦＰ，ＬＭＰ，ＬＱＰ，ＬＨＰ，ＬＮＰ，ＬＰＰ，ＬＳＰ，ＬＧＰ，ＬＡＰ，ＬＲＰ，ＱＦＰ，ＱＭＰ，ＱＱＰ，ＱＨＰ，ＱＮＰ，ＱＰＰ，ＱＳＰ，ＱＧＰ，ＱＡＰ，ＱＲＰ，ＶＦＰ，ＶＭＰ，ＶＱＰ，ＶＨＰ，ＶＮＰ，ＶＰＰ，ＶＳＰ，ＶＧＰ，ＶＡＰ，ＶＲＰ，ＭＦＰ，ＭＭＰ，ＭＱＰ，ＭＨＰ，ＭＮＰ，ＭＰＰ，ＭＳＰ，ＭＧＰ，ＭＡＰ，ＭＲＰＲ，ＬＦＲ，ＬＭＲ，ＬＱＲ，ＬＨＲ，ＬＮＲ，ＬＰＲ，ＬＳＲ，ＬＧＲ，ＬＡＲ，ＬＲＲ，ＱＦＲ，ＱＭＲ，ＱＱＲ，ＱＨＲ，ＱＮＲ，ＱＰＲ，ＱＳＲ，ＱＧＲ，ＱＡＲ，ＱＲＲ，ＶＦＲ，ＶＭＲ，ＶＱＲ，ＶＨＲ，ＶＮＲ，ＶＰＲ，ＶＳＲ，ＶＧＲ，ＶＡＲ，ＶＲＲ，ＭＦＲ，ＭＭＲ，ＭＱＲ，ＭＨＲ，ＭＮＲ，ＭＰＲ，ＭＳＲ，ＭＧＲ，ＭＡＲもしくはＭＲＲであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{22}は任意選択の配列であり、ＥＲもしくはＥであってもよく、存在しなくてもよい。

【００６１】

本発明のいくつかの実施形態は、式（ＩＩＩ），$X_{30}X_{31}$ＶＫＬX_{32}ＬX_{33}ＴEX_{34}（配列番号：１７８）を含む、または該配列からなる、または本質的に該配列からなる単離されたペプチドを含む組成物を含む。いくつかの実施形態において、この単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの数の間の範

囲も包含される。いくつかの実施形態において、X_{30}は任意選択の配列であり、ＫＫＬＤＴＦ（配列番号：１７９），ＫＬＤＴＦ（配列番号：１８０），ＬＤＴＦ（配列番号：１８１），ＤＴＦ，ＴＦもしくはＦであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{31}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ｓ，Ｍ，Ｖ，ＴもしくはＬであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{31}はＦである。いくつかの実施形態において、X_{32}はＳ，Ｑ，Ｍ，Ｔ，またはＨであってよい。いくつかの実施形態において、X_{32}はＳである。X_{33}はＦ，Ｍ，Ｑ，Ｈ，Ｎ，Ｐ，Ｓ，Ｇ，Ａ，またはＲであってよい。いくつかの実施形態において、X_{34}はＦである。X_{34}は任意選択の配列であり、Ｒであってもよく、存在しなくてもよい。

【００６２】

本発明のいくつかの実施形態は、式（ＶＩＩ），$X_{700}KX_{701}X_{702}X_{703}X_{704}X_{705}X_{706}KX_{707}X_{708}X_{709}X_{710}X_{711}EX_{712}$（配列番号：３９４）を含む、または該配列からなる、または本質的に該配列からなる単離されたペプチドを含む組成物を含む。いくつかの実施形態において、この単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの数の間の範囲も包含される。いくつかの実施形態において、X_{700}は任意選択の配列であり、Ｋ，Ａ，Ｄ，Ｅ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{701}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｃ，Ｄ，Ｅ，Ｆ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｋ，Ｍ，Ｎ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{702}は任意選択の配列であり、Ｄ，Ａ，Ｅ，Ｉ，Ｖ，ＷもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{703}は任意選択の配列であり、Ｔ，Ｃ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，ＷもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{704}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ａ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{705}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ｌ，Ｍ，Ｑ，Ｓ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{706}は任意選択の配列であり、Ｖ，Ｆ，Ｇ，Ｌ，ＰもしくはＲであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{707}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｆ，Ｇ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{708}は任意選択の配列であり、Ｓ，Ｈ，Ｍ，Ｎ，ＱもしくはＴであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{709}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｈ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＷであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{710}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ａ，Ｃ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＷであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態におい

て、X_{711}は任意選択の配列であり、Ｔ，Ｆ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｓ，ＶもしくはＷであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{712}は任意選択の配列であり、Ｒ，Ｆ，Ｋ，Ｎ，Ｒ，ＴもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。

【００６３】

本発明のいくつかの実施形態は、式（ＶＩＩＩ），$X_{800}KX_{801}KX_{802}EX_{803}$（配列番号：３９５）を含む、または該配列からなる、または本質的に該配列からなる単離されたペプチドを含む組成物を含む。いくつかの実施形態において、この単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの数の間の範囲も包含される。いくつかの実施形態において、X_{800}は任意選択の配列であり、Ｋ，Ａ，Ｄ，Ｅ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｔ，ＶもしくはＫであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{801}は任意選択の配列であり、ＬＤＴＦＦＶ，ＧＤＴＦＦＶ，ＥＤＴＦＦＶ，ＬＤＱＦＦＶ，ＬＤＴＡＦＶ，ＬＤＴＶＦＶ，ＬＤＴＦＭＶ，ＬＤＴＦＳＶ，ＬＤＴＦＶＶ，ＬＤＴＦＴＶ，ＬＤＴＦＬＶ，ＬＤＧＦＦＶ，ＬＤＴＦＧＶ，ＬＤＴＦＦＫ，ＡＤＴＦＦＶ，ＣＤＴＦＦＶ，ＤＤＴＦＦＶ，ＦＤＴＦＦＶ，ＨＤＴＦＦＶ，ＩＤＴＦＦＶ，ＫＤＴＦＦＶ，ＭＤＴＦＦＶ，ＮＤＴＦＦＶ，ＱＤＴＦＦＶ，ＲＤＴＦＦＶ，ＳＤＴＦＦＶ，ＴＤＴＦＦＶ，ＶＤＴＦＦＶ，ＬＡＴＦＦＶ，ＬＥＴＦＦＶ，ＬＩＴＦＦＶ，ＬＶＴＦＦＶ，ＬＷＴＦＦＶ，ＬＹＴＦＦＶ，ＬＤＣＦＦＶ，ＬＤＭＦＦＶ，ＬＤＮＦＦＶ，ＬＤＰＦＦＶ，ＬＤＲＦＦＶ，ＬＤＳＦＦＶ，ＬＤＷＦＦＶ，ＬＤＹＦＦＶ，ＬＤＴＩＦＶ，ＬＤＴＭＦＶ，ＬＤＴＮＦＶ，ＬＤＴＰＦＶ，ＬＤＴＴＦＶ，ＬＤＴＦＱＶ，ＬＤＴＦＦＦ，ＬＤＴＦＦＧ，ＬＤＴＦＦＬ，ＬＤＴＦＦＰ，ＬＤＴＦＦＲ，ＬＤＴＦＩＶ，ＬＤＴＳＦＶ，ＬＤＴＦＡＶ，ＬＤＴＦＣＶ，ＬＤＴＱＦＶ，ＬＤＴＬＦＶ，ＬＴＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＩ，ＬＤＨＦＦＶ，ＬＭＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＥＶ，ＬＤＴＦＷＶ，ＬＦＴＦＦＶ，ＬＤＶＦＦＶ，ＬＤＴＦＲＶ，ＬＤＴＦＨＶ，ＬＤＴＹＦＶ，ＬＰＴＦＦＶ，ＰＤＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＰＶ，ＬＤＴＦＮＶ，ＬＤＴＷＦＶ，ＬＤＴＧＦＶ，ＬＤＡＦＦＶ，ＬＱＴＦＦＶ，ＬＣＴＦＦＶ，ＬＳＴＦＦＶ，ＹＤＴＦＦＶ，ＬＤＥＦＦＶ，ＷＤＴＦＦＶ，ＬＤＴＫＦＶ，ＬＤＴＣＦＶ，ＬＤＴＦＹＶ，ＬＤＴＨＦＶ，ＬＨＴＦＦＶ，ＬＲＴＦＦＶ，ＬＤＬＦＦＶ，ＬＤＴＲＦＶ，ＬＬＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＤＶ，ＬＤＴＦＦＡ，ＬＤＴＦＦＴ，ＬＮＴＦＦＶ，ＬＤＤＦＦＶ，ＬＤＩＦＦＶ，ＬＤＦＦＦＶ，ＬＫＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＱ，ＬＧＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＣ，ＬＤＫＦＦＶ，ＬＤＴＦＫＶ，ＬＤＴＥＦＶ，ＬＤＴＦＦＷ，ＬＤＴＦＦＭ，ＬＤＴＦＦＳ，ＬＤＴＦＦＨ，ＬＤＴＦＦＹ，ＬＤＴＦＦＮ，ＬＤＴＤＦＶ，ＬＤＴＦＦＥ，ＬＤＴＦＦＤ，ＬＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦ，ＴＦＦＶ，ＬＤＦ，ＬＤＴＥ，ＦＦＶ，ＬＤＶ，ＬＶもしくはＬであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{802}は任意選択の配列であり、ＬＳＬＦＴ，ＶＳＬＦＴ，ＬＱＬＦＴ，ＬＭＬＦＴ，ＬＴＬ

ＦＴ，ＬＨＬＦＴ，ＬＳＱＦＴ，ＬＳＶＦＴ，ＬＳＭＦＴ，ＬＳＬＭＴ，ＬＳＬＱＴ，ＬＳＬＨＴ，ＬＳＬＮＴ，ＬＳＬＰＴ，ＬＳＬＳＴ，ＬＳＬＧＴ，ＬＳＬＡＴ，ＬＳＬＲＴ，ＬＳＬＦＮ，ＬＳＬＦＰ，ＬＳＬＦＲ，ＬＧＬＦＴ，ＡＳＬＦＴ，ＦＳＬＦＴ，ＧＳＬＦＴ，ＩＳＬＦＴ，ＭＳＬＦＴ，ＮＳＬＦＴ，ＰＳＬＦＴ，ＱＳＬＦＴ，ＲＳＬＦＴ，ＳＳＬＦＴ，ＴＳＬＦＴ，ＹＳＬＦＴ，ＬＮＬＦＴ，ＬＳＡＦＴ，ＬＳＨＦＴ，ＬＳＩＦＴ，ＬＳＮＦＴ，ＬＳＲＦＴ，ＬＳＳＦＴ，ＬＳＴＦＴ，ＬＳＷＦＴ，ＬＳＬＣＴ，ＬＳＬＩＴ，ＬＳＬＬＴ，ＬＳＬＴＴ，ＬＳＬＶＴ，ＬＳＬＷＴ，ＬＳＬＦＦ，ＬＳＬＦＧ，ＬＳＬＦＨ，ＬＳＬＦＩ，ＬＳＬＦＬ，ＬＳＬＦＭ，ＬＳＬＦＳ，ＬＳＬＦＶ，ＬＳＬＦＷ，ＬＹＬＦＴ，ＬＶＬＦＴ，ＬＳＦＦＴ，ＬＳＧＦＴ，ＬＳＫＦＴ，ＬＳＣＦＴ，ＬＣＬＦＴ，ＬＲＬＦＴ，ＬＰＬＦＴ，ＬＷＬＦＴ，ＬＫＬＦＴ，ＬＤＬＦＴ，ＬＳＹＦＴ，ＬＡＬＦＴ，ＷＳＬＦＴ，ＬＳＬＦＡ，ＬＳＬＦＱ，ＬＳＰＦＴ，ＨＳＬＦＴ，ＬＳＬＹＴ，ＬＩＬＦＴ，ＫＳＬＦＴ，ＣＳＬＦＴ，ＬＳＬＦＹ，ＬＳＬＦＫ，ＬＳＬＦＣ，ＬＦＬＦＴ，ＬＥＬＦＴ，ＬＳＬＫＴ，ＬＬＬＦＴ，ＬＳＬＦＤ，ＬＳＬＤＴ，ＬＳＬＦＥ，ＤＳＬＦＴ，ＬＳＬＥＴ，ＬＳＤＦＴ，ＬＳＥＦＴ，ＥＳＬＦＴ，ＳＬＦＴ，ＬＳＦＴ，ＬＦＴ，ＬＳＬ，ＬＴもしくはＴであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{803}は任意選択の配列であり、Ｒ，Ｆ，Ｋ，Ｎ，Ｒ，ＴもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。

【００６４】

本発明のいくつかの実施形態は、表５．１に示すペプチドのうち１以上を含む、または該ペプチドからなる、または本質的に該ペプチドからなる単離されたペプチドを含む組成物を含む。いくつかの実施形態において、この単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの数の間の範囲も包含される。

【００６５】

本発明のいくつかの実施形態は、本明細書に記載されるアルブミン由来免疫調節ペプチドまたは構造体のペプチド阻害剤（たとえば、上記のペプチドのうち１以上）をコードする単離されたポリヌクレオチドを含む、または該ポリヌクレオチドからなる、または本質的に該ポリヌクレオチドからなる単離されたポリヌクレオチドを含む組成物を含む。いくつかの実施形態は、このような単離されたポリヌクレオチドを含むベクターを含む。いくつかの実施形態はさらに、本明細書に記載される１以上のアルブミン由来免疫調節ペプチドまたは構造体の阻害剤に結合したアルブミンまたはアルブミンフラグメントを含むタンパク質複合体を含む。

【００６６】

いくつかの実施形態において、上記の任意の組成物は、以下からなる群より選択される緩衝剤を含む：Ｔｒｉｚｍａ、Ｂｉｃｉｎｅ、Ｔｒｉｃｉｎｅ、ＭＯＰＳ、ＭＯＰＳＯ、ＭＯＢＳ、Ｔｒｉｓ、Ｈｅｐｅｓ、ＨＥＰＢＳ、ＭＥＳ、リン酸塩、炭酸塩、酢酸塩、ク

エン酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、ホウ酸塩、ＡＣＥＳ、ＡＤＡ、酒石酸塩、ＡＭＰ、ＡＭＰＤ、ＡＭＰＳＯ、ＢＥＳ、ＣＡＢＳ、カコジル酸塩、ＣＨＥＳ、ＤＩＰＳＯ、ＥＰＰＳ、エタノールアミン、グリシン、ＨＥＰＰＳＯ、イミダゾール、イミダゾール乳酸、ＰＩＰＥＳ、ＳＳＣ、ＳＳＰＥ、ＰＯＰＳＯ、ＴＡＰＳ、ＴＡＢＳ、ＴＡＰＳＯ、およびＴＥＳ。

【００６７】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載されるタンパク質複合体を製造する方法を含む。該方法は、本明細書に記載されるペプチドとヒト由来の生物学的試料とを接触させることを含みうる。いくつかの実施形態において、前記生物学的試料はアルブミンまたはアルブミンフラグメントを含む。該方法は、前記タンパク質複合体の存在を検出することを含みうる。

【００６８】

本発明のいくつかの実施形態は、生物学的試料中のアルブミンまたはアルブミンフラグメントの存在を検出する方法を含む。該方法は、ペプチド阻害剤（たとえば、本明細書に記載される１以上のアルブミン由来免疫調節ペプチドまたは構造体の阻害剤）と、アルブミンまたはアルブミンフラグメントを含む生物学的試料とを接触させることを含みうる。該方法は、アルブミンまたはアルブミンフラグメントと、本明細書に記載される１以上のアルブミン由来免疫調節ペプチドまたは構造体の阻害剤との結合を検出することを含みうる。本発明のいくつかの実施形態は、本明細書に記載される１以上のアルブミン由来免疫調節ペプチドまたは構造体に特異的な抗体またはその結合性フラグメントを含む。

【００６９】

本発明のいくつかの実施形態は、配列ＶＦＤＥＦＫＰＬＶＥＥＰＱＮＬＩＫ（配列番号：１８５）を含むペプチドまたはそのフラグメントに特異的に結合するアプタマーを含む。本発明のいくつかの実施形態は、本明細書に記載の任意の免疫調節ペプチド（たとえば、本明細書に掲載する表に示す任意のペプチド）に特異的に結合するアプタマーを含む。いくつかの実施形態において、アプタマーはオリゴヌクレオチドアプタマーである。いくつかの実施形態において、アプタマーはペプチドアプタマーである。

【００７０】

本発明のいくつかの実施形態は、免疫抑制、たとえば、がんに起因する、あるいはたとえば抗生物質耐性による、病原性、ウイルス性、細菌性の、持続性または慢性感染症に起因する免疫抑制を患う患者に対処する方法を含む。このようなアプローチは、免疫抑制を治療する、または、免疫細胞増殖の低減、ＮＫ細胞の細胞傷害性減弱、もしくは白血球遊走等の免疫抑制の特徴あるいはそのマーカーを阻害する方法、またはウイルス性もしくは細菌性の疾患を治療する方法（たとえば、肝炎等の慢性ウイルス感染またはスタフィロコッカス属、レンサ球菌属、シュードモナス属、もしくは他の病原細菌によって引き起こされる細菌感染を治療または抑制する方法）を含む。該方法は、がんまたは細菌性、ウイルス性、持続性、慢性もしくはウイルス性の感染症などの、免疫抑制に関連する状態にある患者を特定することを含む。該方法は、前記特定された患者に対し、本明細書に記載する前記ペプチド阻害剤（たとえば、１以上のアルブミン由来免疫調節ペプチドまたは構造体の阻害剤）の１以上を投与すること、ならびにＣＤ６９やＣＤ７１発現の増加によって証拠付けられる免疫細胞の活性化または刺激、インターフェロンγまたはＩＬ－１２産生によって証拠付けられるシグナル物質の分泌の誘導、グランザイムＢまたはパーフォリンによって証拠付けられる細胞溶解物質の放出の刺激、亢進された細胞傷害性、サイトカイン産生、細胞遊走、および／または細胞増殖等を検出することを含みうる。該方法はさらに、患者の体内における白血球の伸展の増加を検出することを含みうる。これらの方法のいくつかは、たとえば、表５．１または表５．４に示すペプチドのうち１以上を含む、または該ペプチドからなる、または本質的に該ペプチドからなる単離されたペプチド、または配列番号：２、６２、５８４または５８９を含む、または該配列からなる、または本質的に該配列からなる組成物を含む。いくつかの実施形態において、表５．１または表５．４に示され、本発明に使用される単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、

たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの数の間の範囲も包含される。

【００７１】

本発明のいくつかの実施形態は、アルブミンフラグメントの受容体への結合を阻害する方法を含む。該方法は、免疫抑制を有するヒトを特定することを含みうる。該方法は、免疫細胞とペプチド（たとえば、１以上のアルブミン由来免疫調節ペプチドまたは構造体の阻害剤）とを、本明細書に記載するように接触させることを含みうる。免疫細胞と阻害剤とを接触させる際に、ヒトの血清が存在してもよい。該方法は、本明細書に記載するような、１以上のアルブミン由来免疫調節ペプチドまたは構造体の阻害剤との接触後に、ＣＤ６９やＣＤ７１発現の増加によって証拠付けられる免疫細胞の増殖の亢進、または免疫細胞の活性化もしくは刺激、インターフェロンγまたはＩＬ－１２産生によって証拠付けられるシグナル物質の分泌の誘導、またはグランザイムＢまたはパーフォリンによって証拠付けられる細胞溶解物質の放出の刺激を検出することを含みうる。いくつかの実施形態において、該方法は、細胞傷害性、サイトカイン産生、細胞遊走、および／または細胞増殖のうち１以上の亢進を検出することを含む。

【００７２】

本発明のいくつかの実施形態は、ヒトの自己血清の存在下、ＮＫ細胞またはリンパ球の細胞傷害性を増強する方法を含む。該方法は、免疫抑制を有するヒトを特定することを含みうる。該方法は、前記ヒトの血清の存在下、ＮＫ細胞とペプチド（たとえば、１以上のアルブミン由来免疫調節ペプチドまたは構造体の阻害剤）とを、本明細書に記載するように接触させることを含みうる。該方法は、前記阻害剤との接触後の前記ＮＫ細胞の細胞傷害性が、対照試料と比較して増強されていることを検出することを含みうる。対照試料は、ヒト自己血清が存在し、かつ前記阻害剤が存在しない場合のＮＫ細胞の細胞傷害性、またはヒト自己血清および無関係なペプチドが存在する場合のＮＫ細胞の細胞傷害性を含みうる。

【００７３】

本発明のいくつかの実施形態は、ヒトのリンパ球の機能、たとえば、ヒトの自己血清の存在下における遊走、ＣＤ６９やＣＤ７１発現の増加によって証拠付けられる免疫細胞の活性化または刺激、インターフェロンγまたはＩＬ－１２産生によって証拠付けられるシグナル物質の分泌の誘導、グランザイムＢまたはパーフォリンによって証拠付けられる細胞溶解物質の放出の刺激、亢進された細胞傷害性、サイトカイン産生、細胞遊走、および／または細胞増殖等を増強する方法を含む。該方法は、免疫抑制を患うヒトを特定することを含みうる。該方法は、前記ヒトの血清の存在下、ヒトリンパ球とペプチド（たとえば、１以上のアルブミン由来免疫調節ペプチドまたは構造体の阻害剤）とを、本明細書に記載するように接触させることを含みうる。該方法は、前記阻害剤との接触後に、ＣＤ６９やＣＤ７１発現の増加によって証拠付けられる前記ヒトリンパ球の遊走の亢進、または免

疫細胞の活性化もしくは刺激、インターフェロンγまたはＩＬ－１２産生によって証拠付けられるシグナル物質の分泌の誘導、グランザイムＢまたはパーフォリンによって証拠付けられる細胞溶解物質の放出の刺激、亢進された細胞傷害性、サイトカイン産生、細胞遊走、および／または細胞増殖等を対照試料と比較して検出することを含みうる。対照試料は、ヒト自己血清が存在し、かつ前記阻害剤が存在しない場合のヒトリンパ球の遊走、またはヒト自己血清および無関係なペプチドが存在する場合のヒトリンパ球の遊走を含みうる。いくつかの実施形態において、該方法は、細胞傷害性、サイトカイン産生、細胞遊走、および／または細胞増殖の亢進を検出することを含む。

【００７４】

本発明のいくつかの実施形態は、ヒトアルブミンまたはヒトアルブミンフラグメントの、細胞受容体、たとえばヒトリンパ球上のＬＦＡ－１受容体もしくはＩＬ－２受容体またはそのいずれもへの結合を阻害する方法を含む。該方法は、ヒトアルブミンまたはヒトアルブミンフラグメントの存在下、ヒトリンパ球とペプチド（たとえば、１以上のアルブミン由来免疫調節ペプチドまたは構造体の阻害剤）とを、本明細書に記載するように接触させることを含みうる。該方法は、ヒトアルブミンまたはヒトアルブミンフラグメントの、ヒトリンパ球上のＬＦＡ－１受容体もしくはＩＬ－２受容体またはそのいずれもへの結合の阻害を対照試料と比較して検出することを含みうる。対照試料は、前記阻害剤の非存在下における、ヒトアルブミンまたはヒトアルブミンフラグメントの、ヒトリンパ球上のＬＦＡ－１受容体もしくはＩＬ－２受容体またはそのいずれもへの結合、または無関係なペプチドの存在下における、ヒトアルブミンまたはヒトアルブミンフラグメントの、ヒトリンパ球上のＬＦＡ－１受容体もしくはＩＬ－２受容体またはそのいずれもへの結合を含みうる。

【００７５】

本発明のいくつかの実施形態は、ヒトアルブミンまたはヒトアルブミンフラグメントのヒトリンパ球上のＬＦＡ－１受容体もしくはＩＬ－２受容体またはそのいずれもへの結合を阻害する方法を含む。該方法は、ヒトリンパ球を供給することを含みうる。いくつかの実施形態において、ＬＦＡ－１受容体またはＩＬ－２受容体の少なくとも１つがヒトアルブミンまたはヒトアルブミンフラグメントに結合される。該方法は、阻害剤（たとえば、本明細書に記載される１以上のアルブミン由来免疫調節ペプチドまたは構造体の阻害剤）を、ヒトアルブミンまたはアルブミンフラグメントに特異的に結合させることを含みうる。該方法は、ＣＤ６９やＣＤ７１発現の増加によって証拠付けられる、ＬＦＡ－１受容体、ＩＬ－２受容体を介した前記ヒトリンパ球上の刺激の阻害の軽減または免疫細胞の活性化または刺激、インターフェロンγまたはＩＬ－１２産生によって証拠付けられるシグナル物質の分泌の誘導、グランザイムＢまたはパーフォリンによって証拠付けられる細胞溶解物質の放出の刺激等を検出することを含みうる。いくつかの実施形態において、該方法は、細胞傷害性、サイトカイン産生、細胞遊走、および／または細胞増殖の亢進を検出することを含む。

【００７６】

本発明のいくつかの実施形態は、がん細胞と、該がん細胞と特異的に相互作用する分子（たとえば、１以上のアルブミン由来免疫調節ペプチドまたは構造体の阻害剤）とを、本明細書に記載するように結合させる方法を含む。該方法は、がん細胞と、１以上の前記阻害剤とを、本明細書に記載するように接触させることを含みうる。いくつかの実施形態において、該方法はエクスビボすなわちインビトロの方法を含む。いくつかの実施形態において、該方法はインビボ法を含む。いくつかの実施形態において、前記阻害剤は、患者の腫瘍の周囲に、または腫瘍の近傍、たとえば腫瘍から１０ｃｍ、９、８、７、６、５、４、３、２、１もしくは０．５ｃｍ以内に投与される。いくつかの実施形態において、前記阻害剤は全身的に投与される。いくつかの実施形態において、前記阻害剤は、第２の治療薬、たとえば免疫細胞のＬＦＡ－１受容体がブロック解除された後に免疫細胞を刺激する目的で選択された治療薬、または免疫細胞のＩＬ－２受容体がブロック解除された後に免疫細胞を刺激する目的で選択された治療薬と併用投与される。前記方法は、前記阻害剤の

前記がん細胞への結合を検出することを含みうる。

【００７７】

本発明のいくつかの実施形態は、ヒトがん細胞の増殖を阻害する方法を含む。該方法は、ヒトがん患者を特定することを含みうる。該方法は、ヒトがん患者の免疫細胞と阻害剤（たとえば、本明細書に記載するような、１以上のアルブミン由来免疫調節ペプチドまたは構造体の阻害剤）とを接触させることを含みうる。いくつかの実施形態において、前記阻害剤は、患者の腫瘍の周囲に、または腫瘍の近傍、たとえば腫瘍から１０ｃｍ、９、８、７、６、５、４、３、２、１もしくは０．５ｃｍ以内に投与される。いくつかの実施形態において、前記阻害剤は全身的に投与される。いくつかの実施形態において、前記阻害剤は、第２の治療薬、たとえば免疫細胞のＬＦＡ－１受容体がブロック解除された後に免疫細胞を刺激する目的で選択された治療薬と併用投与される。該方法は、前記患者のがん細胞の増殖の阻害または前記患者のがん細胞のアポトーシスもしくは細胞死の誘導を検出することを含みうる。該方法は、少なくとも１つの追加治療薬、たとえば、直接的にまたは間接的にＬＦＡ－１受容体を通じて免疫細胞の活性化（たとえば、ＣＤ６９および／またはＣＤ７１の発現の増加、ＩＦＮγまたはＩＬ－１２の分泌、パーフォリンまたはグランザイムＢの分泌、細胞傷害性、サイトカイン産生、細胞遊走、および／または細胞増殖の亢進）を刺激する治療薬を併用投与することを含みうる。いくつかの実施形態において、前記追加治療薬は、細胞傷害性、サイトカイン産生、細胞遊走、および／または細胞増殖のうち１以上を刺激する。

【００７８】

本発明のいくつかの実施形態は、ヒトリンパ球のＬＦＡ－１受容体に結合したリガンドを除去する方法を含む。該方法は、ヒトリンパ球と阻害剤（たとえば、本明細書に記載するような、１以上のアルブミン由来免疫調節ペプチドまたは構造体の阻害剤）とを接触させることを含みうる。該方法は、前記ＬＦＡ－１受容体へのリガンドの結合の低減を検出することを含みうる。

【００７９】

本発明のいくつかの実施形態は、ヒトリンパ球のＩＬ－２受容体に結合したリガンドを除去する方法を含む。該方法は、ヒトリンパ球と阻害剤（たとえば、本明細書に記載するような、１以上のアルブミン由来免疫調節ペプチドまたは構造体の阻害剤）とを接触させることを含みうる。該方法は、ＩＬ－２受容体へのリガン度の結合の低減を検出すること、またはＣＤ６９やＣＤ７１発現の増加によって証拠付けられる免疫細胞の活性化または刺激、インターフェロンγまたはＩＬ－１２産生によって証拠付けられるシグナル物質の分泌の誘導、グランザイムＢまたはパーフォリンによって証拠付けられる細胞溶解物質の放出の刺激等を検出することを含みうる。いくつかの実施形態において、該方法は、細胞傷害性、サイトカイン産生、細胞遊走、および／または細胞増殖のうち１以上の亢進を検出することを含む。

【００８０】

本発明のいくつかの実施形態は、免疫不全のヒトにおける免疫抑制を軽減する方法を含む。該方法は、本明細書に記載するように、阻害剤（たとえば、１以上のアルブミン由来免疫調節ペプチドまたは構造体の阻害剤）をヒトに供給することを含みうる。該方法は、前記ヒトにおける免疫抑制の軽減を検出すること、またはＣＤ６９やＣＤ７１発現の増加によって証拠付けられる免疫細胞の活性化または刺激、インターフェロンγまたはＩＬ－１２産生によって証拠付けられるシグナル物質の分泌の誘導、グランザイムＢまたはパーフォリンによって証拠付けられる細胞溶解物質の放出の刺激等を検出することを含みうる。いくつかの実施形態において、該方法は、細胞傷害性、サイトカイン産生、細胞遊走、および／または細胞増殖のうち１以上の亢進を検出することを含む。

【００８１】

本発明のいくつかの実施形態は、ヒトアルブミンまたはヒトアルブミンフラグメントのヒトリンパ球上のＬＦＡ－１受容体もしくはＩＬ－２受容体またはそのいずれもへの結合を阻害する方法を含む。該方法は、本明細書に記載するように、１以上のポリヌクレオチ

ドおよび／またはベクター（たとえば、１以上のアルブミン由来免疫調節ペプチドまたは構造体の阻害剤をコードする配列を有するポリヌクレオチドまたはベクター）をヒトに供給することを含みうる。該方法は、ヒトアルブミンまたはヒトアルブミンフラグメントの、ＬＦＡ－１受容体もしくはＩＬ－２受容体またはそのいずれもへの結合の阻害を検出すること、またはＣＤ６９やＣＤ７１発現の増加によって証拠付けられる免疫細胞の活性化または刺激、インターフェロンγまたはＩＬ－１２産生によって証拠付けられるシグナル物質の分泌の誘導、またはグランザイムＢまたはパーフォリンによって証拠付けられる細胞溶解物質の放出の刺激を検出することを含みうる。該方法は、細胞傷害性、サイトカイン産生、細胞遊走、および／または細胞増殖のうち１以上の亢進を検出することを含んでもよい。該方法は、少なくとも１つの追加治療薬、たとえば、直接的にまたは間接的にＬＦＡ－１受容体を通じて免疫細胞の活性化（たとえば、ＣＤ６９および／またはＣＤ７１の発現の増加、ＩＦＮγまたはＩＬ－１２の分泌、パーフォリンまたはグランザイムＢの分泌、細胞傷害性、サイトカイン産生、細胞遊走、および／または細胞増殖の亢進）を刺激する治療薬を併用投与することを含みうる。前記追加治療薬は、前記阻害剤と同時に、または該阻害剤の後に、投与することができる。いくつかの実施形態において、前記第２の治療薬は、細胞傷害性、サイトカイン産生、細胞遊走、および／または細胞増殖のうち１以上を刺激する。

【００８２】

本発明のいくつかの実施形態は、ヒトがん細胞の増殖を阻害する方法を含む。該方法は、本明細書に記載するように、１以上のポリヌクレオチドまたはベクター（たとえば、１以上のアルブミン由来免疫調節ペプチドまたは構造体の阻害剤をコードする配列を有するポリヌクレオチドまたはベクター）を、がんを有するヒトに供給することを含みうる。いくつかの実施形態において、前記阻害剤は、患者の腫瘍の周囲に、または腫瘍の近傍、たとえば腫瘍から１０ｃｍ、９、８、７、６、５、４、３、２、１もしくは０．５ｃｍ以内に投与される。いくつかの実施形態において、前記阻害剤は全身的に投与される。いくつかの実施形態において、前記阻害剤は、第２の治療薬、たとえば免疫細胞のＬＦＡ－１受容体がブロック解除された後に免疫細胞を刺激する目的で選択された治療薬と併用投与される。前記方法は、前記がん細胞の増殖の阻害を検出すること、またはＣＤ６９やＣＤ７１発現の増加によって証拠付けられる免疫細胞の活性化または刺激、インターフェロンγまたはＩＬ－１２産生によって証拠付けられるシグナル物質の分泌の誘導、グランザイムＢまたはパーフォリンによって証拠付けられる細胞溶解物質の放出の刺激、亢進された細胞傷害性、サイトカイン産生、細胞遊走、または細胞増殖を検出することによって検出することを含みうる。いくつかの実施形態において、該方法は、細胞傷害性、サイトカイン産生、細胞遊走、および／または細胞増殖のうち１以上の亢進を検出することを含む。

【００８３】

本発明のいくつかの実施形態は、免疫細胞によってがんの浸潤を誘導することを含む。該方法は、本明細書に記載されるペプチド阻害剤を、患者の腫瘍の周囲に、または腫瘍の近傍、たとえば腫瘍から１０ｃｍ、９、８、７、６、５、４、３、２、１もしくは０．５ｃｍ以内に投与することを含みうる。該方法は、免疫細胞によるがんの浸潤を検出することを含みうる。

【００８４】

本発明のいくつかの実施形態は、ヒトリンパ球のＬＦＡ－１受容体もしくはＩＬ－２受容体またはそのいずれにも結合したリガンドを除去する方法を含む。該方法は、本明細書に記載するように、１以上のポリヌクレオチドまたはベクター（たとえば、１以上のアルブミン由来免疫調節ペプチドまたは構造体の阻害剤をコードする配列を有するポリヌクレオチドまたはベクター）をヒトに供給することを含みうる。該方法は、前記ＬＦＡ－１受容体もしくはＩＬ－２受容体またはそのいずれもへのリガンドの結合の低減を検出することを含みうる。

【００８５】

本発明のいくつかの実施形態は、免疫不全のヒトにおける免疫抑制を軽減する方法を含

む。該方法は、本明細書に記載するように、１以上のポリヌクレオチドまたはベクター（たとえば、１以上のアルブミン由来免疫調節ペプチドまたは構造体の阻害剤をコードする配列を有するポリヌクレオチドまたはベクター）をヒトに供給することを含みうる。該方法は、前記ヒトにおける免疫抑制の軽減を、たとえばＣＤ６９やＣＤ７１発現の増加によって証拠付けられる免疫細胞の活性化または刺激、インターフェロンγまたはＩＬ－１２産生によって証拠付けられるシグナル物質の分泌の誘導、グランザイムＢまたはパーフォリンによって証拠付けられる細胞溶解物質の放出の刺激、亢進された細胞傷害性、サイトカイン産生、細胞遊走、および／または細胞増殖等を検出することによって検出することを含みうる。いくつかの実施形態において、該方法は、細胞傷害性、サイトカイン産生、細胞遊走、および／または細胞増殖のうち１以上の亢進を検出することを含む。

【００８６】

本発明のいくつかの実施形態は、医薬組成物を含む。該医薬組成物は、本明細書に記載する１以上のポリヌクレオチドまたはベクター（たとえば、１以上のアルブミン由来免疫調節ペプチドまたは構造体の阻害剤をコードする配列を有するポリヌクレオチドまたはベクター）および／または本明細書に記載する１以上の阻害剤（たとえば、本明細書に記載する、１以上のアルブミン由来免疫調節ペプチドまたは構造体のペプチド阻害剤）を含みうる。該医薬組成物は、薬学的に許容される担体または希釈剤を含みうる。

【００８７】

本発明のいくつかの実施形態は、免疫調節ペプチドの阻害を必要とする患者を特定する方法を含む。患者は、患者自身の免疫細胞に結合したアルブミン由来免疫調節ペプチドまたは構造体を有することがあり、かつ／またはアルブミン由来免疫調節ペプチドまたは構造体の阻害剤を用いた治療に反応する可能性がありうる。該診断法は、前記患者の免疫細胞を、少なくとも１つの免疫調節ペプチドまたは構造体の阻害剤とインビトロで接触させることを含みうる。該診断法は、前記免疫調節ペプチドまたは構造体のブロックが免疫パラメータの回復を増進したり免疫反応、たとえば前記患者のＰＢＭＣの増殖や反応を改善したりする場合に、免疫調節ペプチドまたは構造体を有する、かつ／または免疫調節ペプチドまたは構造体の阻害剤を用いた治療に反応する可能性を有するとして前記患者を分類することを含みうる。該方法は、患者の体内で免疫調節活性を有するものが、免疫調節ペプチド阻害剤のうちいずれであるかを決定することを含みうる。

【００８８】

本発明のいくつかの実施形態は、アミノ酸配列ＦＦＶＫＬＳ（配列番号：６２）を含む単離されたペプチドを含むが、該単離されたペプチドに含まれるアミノ酸残基の数は３０以下である。いくつかの実施形態において、該単離されたペプチドに含まれるアミノ酸残基の数は２９以下、たとえば２８以下、２７、２６、２５、２４、２３、２２、２１、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１の、１０、９、８もしくは６、または列記した任意の２つの数で定義される範囲内である。いくつかの実施形態において、該単離されたペプチドに含まれるアミノ酸残基の数は１６以下である。いくつかの実施形態において、該単離されたペプチドに含まれるアミノ酸残基の数は８以下である。いくつかの実施形態において、該単離されたペプチドは、アミノ酸配列ＦＦＶＫＬＳ（配列番号：６２）からなる、または本質的に該配列からなる。

【００８９】

本発明のいくつかの実施形態は、アミノ酸配列ＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：２）を含む単離されたペプチドを含む。いくつかの実施形態において、該単離されたペプチドに含まれるアミノ酸残基の数は１００以下、たとえば９９、９０、８０、７０、６０、５０、４０、３０もしくは２０以下、または列記した任意の２つの数で定義される範囲内である。いくつかの実施形態において、該単離されたペプチドに含まれるアミノ酸残基の数は３０以下である。いくつかの実施形態において、該単離されたペプチドは、配列番号：２のアミノ酸配列からなる。

【００９０】

本発明のいくつかの実施形態は、アミノ酸配列ＲＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲＲＲ

（配列番号：５８６）を含む単離されたペプチドを含む。いくつかの実施形態において、該単離されたペプチドに含まれるアミノ酸残基の数は１００以下、たとえば９９、９０、８０、７０、６０、５０、４０、３０もしくは２０以下、または列記した任意の２つの数で定義される範囲内である。いくつかの実施形態において、該単離されたペプチドに含まれるアミノ酸残基の数は３０以下である。いくつかの実施形態において、該単離されたペプチドは、配列番号：５８６のアミノ酸配列からなる。

【００９１】

本発明のいくつかの実施形態は、式$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}$を含む単離されたペプチドを含み；式中、$X_1$は任意のアミノ酸であるかまたは存在せず；$X_2$は正に荷電したアミノ酸，Ｆ，またはＮであり；$X_3$は任意のアミノ酸であり；$X_4$は任意のアミノ酸であり；$X_5$は非荷電極性アミノ酸，Ｒ，Ｙ，またはＷであり；$X_6$は疎水性または非荷電極性アミノ酸であり；$X_7$は疎水性または非荷電極性アミノ酸であり；$X_8$は、ＭでもＦでもない、疎水性非芳香族炭素鎖アミノ酸であり；X_9は正に荷電したアミノ酸，Ｔ，Ｑ，またはＹであり；X_{10}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{11}は非荷電極性アミノ酸またはＨであり；X_{12}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{13}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{14}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{15}は負に荷電したアミノ酸，Ｙ，またはＱであり；X_{16}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；かつX_{17}は正に荷電した１以上のアミノ酸であるかまたは存在しない。X_1は正に荷電したアミノ酸を含んでもよい。いくつかの実施形態において、X_1はＲまたはＫである。いくつかの実施形態において、X_{17}はＲＲである。いくつかの実施形態において、X_1はＲであり、X_{17}はＲＲである。いくつかの実施形態において、X_1はＲを含み、X_{17}はＲＲを含む。いくつかの実施形態において、該ペプチドは水溶性である。いくつかの実施形態において、該ペプチドは水溶性である。いくつかの実施形態では、X_1はＫ；X_2はＫ；X_3はＬ；X_4はＤ；X_5はＴ；X_6はＦ；X_7はＦ；X_8はＶ；X_9はＫ；X_{10}はＬ；X_{11}はＳ；X_{12}はＬ；X_{13}はＦ；X_{14}はＴ；X_{15}はＥ；またはX_{16}はＲ、のうち１以上が成り立つ。いくつかの実施形態において、該単離されたペプチドは、アミノ酸配列ＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：２）を含む。いくつかの実施形態において、該単離されたペプチドは、アミノ酸配列ＲＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲＲＲ（配列番号：５８６）を含む。いくつかの実施形態において、該単離されたペプチドの長さは２９アミノ酸残基以下、たとえば３０、２９、２８、２７、２６、２５、２４、２３、２２、２１、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１の、１０、９、８もしくは６アミノ酸残基以下、または列記した任意の２つの数で定義される範囲内である。いくつかの実施形態において、該単離されたペプチドは、式$X_0X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}$からなる。いくつかの実施形態において、該単離されたペプチドは、アミノ酸配列ＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：２）を含む。いくつかの実施形態において、該単離されたペプチドは、アミノ酸配列ＲＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲＲＲ（配列番号：５８６）を含む。

【００９２】

いくつかの実施形態において、上記単離されたペプチドはいずれも、合成ペプチドを含む。

【００９３】

いくつかの実施形態において、上記単離されたペプチドはいずれも、少なくとも１つの修飾、たとえば、Ｄ－アミノ酸、Ｎ末端アセチル基、Ｃ末端アミド基、グリコシル化、ニトロシル化、カルボニル化、酸化、結合された薬物動態改良剤、および結合されたポリエチレングリコールのうち少なくとも１つまたはこれらの任意の組合せを含む。

【００９４】

いくつかの実施形態において、上記単離された任意のペプチドは、免疫細胞を活性化する。たとえば、免疫細胞の活性化としては、免疫細胞の増殖、ＣＤ６９またはＣＤ７１の

発現の増加、ＩＦＮγまたはＩＬ－１２のようなシグナル物質の分泌、パーフォリンまたはグランザイムＢのような細胞溶解分子の分泌、亢進された細胞傷害性、サイトカイン産生、および／または細胞遊走等が挙げられる。

【００９５】

いくつかの実施形態において、上記単離された任意のペプチドは免疫細胞を活性化するが、これは該免疫細胞を含む溶液が配列ＶＦＤＥＦＫＰＬＶＥＥＰＱＮＬＩＫ（配列番号：１８５）を有する第２のペプチドを含む場合、または該免疫細胞のＬＦＡ－１受容体に該第２のペプチドが結合している場合である。

【００９６】

いくつかの実施形態において、上記単離された任意のペプチドを、アミノ酸配列ＶＦＤＥＦＫＰＬＶＥＥＰＱＮＬＩＫ（配列番号：１８５）からなる第２のペプチドと接触させると、該単離されたペプチドは該第２のペプチドに特異的に結合する。

【００９７】

いくつかの実施形態において、上記単離された任意のペプチドを、ＬＦＡ－１受容体を含む免疫細胞およびアミノ酸配列ＶＦＤＥＦＫＰＬＶＥＥＰＱＮＬＩＫ（配列番号：１８５）からなる第２のペプチドと接触させると、該単離されたペプチドは該第２のペプチドの、該ＬＦＡ－１受容体への結合を阻害する。

【００９８】

本発明のいくつかの実施形態は、上記の単離されたペプチドのいずれかと、薬学的に許容される担体または希釈剤とを含む組成物を含む。いくつかの実施形態において、上記薬学的に許容される担体または希釈剤は、分解性粒子を含む。いくつかの実施形態において、前記組成物に含まれる前記ペプチドの量は、少なくとも１ｎｇ、たとえば、少なくとも約１ｎｇ，２ｎｇ，３ｎｇ，４ｎｇ，５ｎｇ，１０ｎｇ，２０ｎｇ，５０ｎｇ，６０ｎｇ，７０ｎｇ，８０ｎｇ，９０ｎｇ，１００ｎｇ，２００ｎｇ，３００ｎｇ，４００ｎｇ，５００ｎｇ，６００ｎｇ，７００ｎｇ，８００ｎｇ，９００ｎｇ，約１μｇ，２μｇ，３μｇ，４μｇ，５μｇ，６μｇ，７μｇ，８μｇ，９μｇ，１０μｇ，２０μｇ，３０μｇ，４０μｇ，５０μｇ，６０μｇ，７０μｇ，８０μｇ，９０μｇ，１００μｇ，もしくは２００μｇ、または列記した任意の２つの数で定義される範囲内である。いくつかの実施形態において、前記組成物は、以下からなる群より選択される緩衝剤を含む：Ｔｒｉｚｍａ、Ｂｉｃｉｎｅ、Ｔｒｉｃｉｎｅ、ＭＯＰＳ、ＭＯＰＳＯ、ＭＯＢＳ、Ｔｒｉｓ、Ｈｅｐｅｓ、ＨＥＰＢＳ、ＭＥＳ、リン酸塩、炭酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、ホウ酸塩、ＡＣＥＳ、ＡＤＡ、酒石酸塩、ＡＭＰ、ＡＭＰＤ、ＡＭＰＳＯ、ＢＥＳ、ＣＡＢＳ、カコジル酸塩、ＣＨＥＳ、ＤＩＰＳＯ、ＥＰＰＳ、エタノールアミン、グリシン、ＨＥＰＰＳＯ、イミダゾール、イミダゾール乳酸、ＰＩＰＥＳ、ＳＳＣ、ＳＳＰＥ、ＰＯＰＳＯ、ＴＡＰＳ、ＴＡＢＳ、ＴＡＰＳＯ、およびＴＥＳ。いくつかの実施形態において、がん細胞と接触した場合、前記組成物は該がん細胞に対する細胞傷害性を誘導する。いくつかの実施形態において、該がん細胞は前立腺がん細胞を含む。いくつかの実施形態において、該組成物はゲルを含む。いくつかの実施形態において、該組成物は、生理学的条件下で少なくとも７２時間、ゲル状を保つ。

【００９９】

本発明のいくつかの実施形態は、がんを有し、その治療を必要とする個体に対し、上記の任意の組成物の有効量を投与することによって、（ａ）免疫細胞の活性化（たとえば、ＣＤ６９および／またはＣＤ７１の発現の増加、ＩＦＮγまたはＩＬ－１２の分泌、パーフォリンまたはグランザイムＢの分泌、細胞傷害性の増強、サイトカイン産生、細胞遊走、および／または細胞増殖）；（ｂ）損傷を受けたアルブミン、アルブミン凝集体、アルブミンフラグメント、もしくは第２のペプチドと、ＬＦＡ－１受容体もしくはＩＬ－２受容体との結合の阻害（第２のペプチドまたはアルブミンフラグメントは、存在するとすれば、配列番号：１８３～２４６のうち少なくとも１つを含む）；または（ｃ）腫瘍細胞に対する細胞傷害性、のうち少なくとも１つを誘導する方法を含む。いくつかの実施形態では、（ａ）および（ｂ）が誘導される。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）および

（ｃ）が誘導される。いくつかの実施形態において、前記受容体はＬＦＡ－１受容体を含む。いくつかの実施形態において、前記受容体はＩＬ－２受容体を含む。いくつかの実施形態において、前記アルブミンフラグメントまたは第２のペプチドに含まれるアミノ酸残基の数は１００以下である。いくつかの実施形態において、前記アルブミンフラグメントまたは第２のペプチドは配列番号：１８５を含む。いくつかの実施形態において、前記アルブミンフラグメントまたは第２のペプチドは配列番号：１８５からなる。いくつかの実施形態において、前記ＬＦＡ－１受容体は、アルブミン、アルブミンフラグメントまたは第２のペプチドの結合の阻害に続く刺激に利用することができる。いくつかの実施形態において、前記免疫細胞は、アルブミン、アルブミンフラグメントまたは第２のペプチドの結合の阻害に続いて刺激される。いくつかの実施形態において、前記免疫細胞は、第２の治療薬によって刺激される。いくつかの実施形態において、前記第２の治療薬は、前記組成物と同時に投与される。いくつかの実施形態において、前記組成物は前記第２の治療薬を含む。いくつかの実施形態において、前記第２の治療薬は、前記組成物の投与よりも前に投与される。いくつかの実施形態において、前記第２の治療薬は、前記組成物の投与に引き続いて投与される。いくつかの実施形態において、前記組成物のペプチドが前記個体に投与される際の用量は、少なくとも約０．１ｍｇ／ｋｇ、たとえば少なくとも約０．２ｍｇ／ｋｇ，０．３ｍｇ／ｋｇ，０．４ｍｇ／ｋｇ，０．５ｍｇ／ｋｇ，０．９ｍｇ／ｋｇ，１ｍｇ／ｋｇ，２ｍｇ／ｋｇ，３ｍｇ／ｋｇ，５ｍｇ／ｋｇ，もしくは１０ｍｇ／ｋｇ、または列記した任意の２つの数で定義される範囲内である。いくつかの実施形態において、前記組成物のペプチドは、少なくとも、１回目の投与と、１回目の投与から少なくとも５日後の２回目の投与とによって投与される。いくつかの実施形態において、前記ペプチドは、前記がんの腫瘍から約１０ｃｍ以内の組織に投与される。いくつかの実施形態において、前記ペプチドは、前記がんの腫瘍の周囲に投与される。いくつかの実施形態において、前記がんは、大腸がん、腎臓がん、乳がん、皮膚がん、卵巣がん、前立腺がん、膵臓がん、肺がん、悪性黒色腫、小細胞肺がん、非小細胞肺がん（腺がん）、扁平上皮がん、膀胱がん、骨肉腫、気管支がん、または造血細胞がんのうち少なくとも１つを含む。いくつかの実施形態において、前記個体は、損傷を受けたアルブミン、アルブミン凝集体、アルブミンフラグメント、または第２のペプチドを含む血清を含み、前記アルブミンフラグメントまたは第２のペプチドは、配列番号：１８３～２４６のうち少なくとも１つを含む。いくつかの実施形態において、前記第２のペプチドまたはアルブミンフラグメントは、アミノ酸配列ＶＦＤＥＦＫＰＬＶＥＥＰＱＮＬＩＫ（配列番号：１８５）を含む。いくつかの実施形態において、前記第２のペプチドまたはアルブミンフラグメントに含まれるアミノ酸残基の数は１００以下である。

【０１００】

本発明のいくつかの実施形態は、がん患者の免疫細胞を活性化（たとえば、ＣＤ６９および／またはＣＤ７１の発現の増加、ＩＦＮγまたはＩＬ－１２の分泌、パーフォリンまたはグランザイムＢの分泌、細胞傷害性の増強、サイトカイン産生、および／または細胞遊走）する方法を含み、該方法は、前記免疫細胞と、アミノ酸配列ＦＦＶＫＬＳ（配列番号：６２）を含む単離されたペプチドとを接触させることを含み、該ペプチドは約６～３０個のアミノ酸からなる。いくつかの実施形態において、前記免疫細胞と、前記単離されたペプチドとを接触させることによって、損傷を受けたアルブミン、アルブミン凝集体、アルブミンフラグメント、または第２のペプチドの、ＬＦＡ－１受容体への結合が阻害されるが、該アルブミンフラグメントまたは第２のペプチドは、配列番号：１８３～２４６のうち少なくとも１つを含む。いくつかの実施形態において、前記アルブミンフラグメントまたは第２のペプチドに含まれるアミノ酸の数は１００以下である。いくつかの実施形態において、前記アルブミンフラグメントまたは第２のペプチドは配列番号：１８５を含む。いくつかの実施形態において、前記アルブミンフラグメントまたは第２のペプチドは配列番号：１８５からなる。いくつかの実施形態において、前記ＬＦＡ－１受容体は、アルブミン、アルブミンフラグメントまたは第２のペプチドの結合の阻害に続く刺激に利用することができる。いくつかの実施形態において、前記免疫細胞は、アルブミン、アルブ

ミンフラグメントまたは第２のペプチドの結合の阻害に続いて刺激される。いくつかの実施形態において、前記免疫細胞は、第２の治療薬によって刺激される。いくつかの実施形態において、前記第２の治療薬は、前記組成物と同時に投与される。いくつかの実施形態において、前記組成物は前記第２の治療薬を含む。いくつかの実施形態において、前記第２の治療薬は、前記組成物の投与よりも前に投与される。いくつかの実施形態において、前記第２の治療薬は、前記組成物の投与に引き続いて投与される。

【０１０１】

本発明のいくつかの実施形態は、がん細胞にペプチドを結合させる方法を含む。該方法は、がん細胞を上記の任意のペプチドと接触させること、および該ペプチドの該がん細胞への結合を検出することを含みうる。いくつかの実施形態において、前記ペプチドは検出可能な部分を含む。いくつかの実施形態において、前記検出可能な部分は、ビオチン化標識、放射性標識、蛍光標識、酵素、または金コロイド標識を含む。いくつかの実施形態において、前記がん細胞は、大腸がん細胞、腎臓がん細胞、乳がん細胞、皮膚がん細胞、卵巣がん細胞、前立腺がん細胞、膵臓がん細胞、肺がん細胞、悪性黒色腫細胞、小細胞肺がん細胞、非小細胞肺がん（腺がん）細胞、扁平上皮がん細胞、膀胱がん細胞、骨肉腫細胞、気管支がん細胞、または造血細胞がん細胞である。いくつかの実施形態において、前記ペプチドは、抗体または抗体フラグメントを含む。

【０１０２】

本発明のいくつかの実施形態は、免疫抑制の緩和を必要とする対象において該緩和を行う方法を含み、該方法は、請求項２９～３６のいずれかに記載の組成物の有効量を該対象に投与することによって、以下のうち少なくとも１つを誘導する方法を含む：（ａ）免疫細胞の活性化（たとえば、ＣＤ６９および／またはＣＤ７１の発現の増加、ＩＦＮγまたはＩＬ－１２の分泌、パーフォリンまたはグランザイムＢの分泌、細胞傷害性の増強、サイトカイン産生、および／または細胞遊走）；または（ｂ）損傷を受けたアルブミン、アルブミン凝集体、アルブミンフラグメント、もしくは第２のペプチドと、ＬＦＡ－１受容体もしくはＩＬ－２受容体との結合の阻害（第２のペプチドまたはアルブミンフラグメントは、存在するとすれば、配列番号：１８３～２４６のうち少なくとも１つを含む）。いくつかの実施形態において、前記アルブミンフラグメントまたは第２のペプチドに含まれるアミノ酸残基の数は１００以下である。いくつかの実施形態において、前記アルブミンフラグメントまたは第２のペプチドは配列番号：１８５を含む。いくつかの実施形態において、前記アルブミンフラグメントまたは第２のペプチドは配列番号：１８５からなる。いくつかの実施形態において、前記ＬＦＡ－１受容体は、アルブミン、アルブミンフラグメントまたは第２のペプチドの結合の阻害に続く刺激に利用することができる。

【０１０３】

いくつかの実施形態は、請求項１～２６のいずれかに記載の単離されたペプチドと、検出可能な標識とを含むキットを含む。いくつかの実施形態において、前記標識は、ビオチン化標識、放射性標識、蛍光標識、酵素、または金コロイド標識を含む。

【０１０４】

いくつかの実施形態は、上記の単離されたペプチドのいずれかをコードする、単離された核酸を含む。いくつかの実施形態は、この核酸を含む、単離されたベクターを含む。

【０１０５】

本発明のいくつかの実施形態は、上記の単離されたペプチドのいずれかの、がんを治療する薬剤を調製するための使用を含む。

【０１０６】

本発明のいくつかの実施形態は、上記の単離されたペプチドのいずれかの、がん患者において免疫細胞を刺激する薬剤を調製するための使用を含む。

【０１０７】

本発明のいくつかの実施形態は、上記の組成物のいずれかの、がんを治療する薬剤を調製するための使用を含む。

【０１０８】

本発明のいくつかの実施形態は、上記の組成物のいずれかの、がん患者において免疫細胞を刺激する薬剤を調製するための使用を含む。

【０１０９】

いくつかの実施形態において、上記使用のいずれかを目的とする場合、前記がんは、大腸がん、腎臓がん、乳がん、皮膚がん、卵巣がん、前立腺がん、膵臓がん、肺がん、悪性黒色腫、小細胞肺がん、非小細胞肺がん（腺がん）、扁平上皮がん、膀胱がん、骨肉腫、気管支がん、または造血細胞がんのうち少なくとも１つを含む。

【０１１０】

本発明のいくつかの実施形態は、上記の単離されたペプチドのいずれかの、免疫抑制を治療する薬剤を調製するための使用を含む。

【０１１１】

本発明のいくつかの実施形態は、上記の組成物のいずれかの、免疫抑制を治療する薬剤を調製するための使用を含む。

【０１１２】

本明細書では、多くの代替物もまた提供される。

【０１１３】

代替物１は、式ＶＩＩを含む単離されたペプチドを含み、式ＶＩＩは次の通りである。

$X_{700}KX_{701}X_{702}X_{703}X_{704}X_{705}X_{706}KX_{707}X_{708}X_{709}X_{710}X_{711}EX_{712}$（配列番号：３９４）

式中、

X_{700}はＫ，Ａ，Ｄ，Ｅ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｔ，ＶもしくはＫであるかまたは存在せず；

X_{701}はＬ，Ａ，Ｃ，Ｄ，Ｅ，Ｆ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｋ，Ｍ，Ｎ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，ＴもしくはＶであるかまたは存在せず；

X_{702}はＤ，Ａ，Ｅ，Ｉ，Ｖ，ＷもしくはＹであるかまたは存在せず；

X_{703}はＴ，Ｃ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，ＷもしくはＹであるかまたは存在せず；

X_{704}はＦ，Ａ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，ＴもしくはＶであるかまたは存在せず；

X_{705}はＦ，Ｌ，Ｍ，Ｑ，Ｓ，ＴもしくはＶであるかまたは存在せず；

X_{706}はＶ，Ｆ，Ｇ，Ｌ，ＰもしくはＲであるかまたは存在せず；

X_{707}はＬ，Ａ，Ｆ，Ｇ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＹであるかまたは存在せず；

X_{708}はＳ，Ｈ，Ｍ，Ｎ，ＱもしくはＴであるかまたは存在せず；

X_{709}はＬ，Ａ，Ｈ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＷであるかまたは存在せず；

X_{710}はＦ，Ａ，Ｃ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，ＮＰ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＷであるかまたは存在せず；

X_{711}はＴ，Ｆ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｓ，ＶもしくはＷであるかまたは存在せず；かつ

X_{712}はＲ，Ｆ，Ｋ，Ｎ，Ｒ，ＴもしくはＹであるかまたは存在しない。

【０１１４】

代替物２は、代替物１である単離されたペプチドを含み、式ＶＩＩは、配列番号：１～１０１，１６７～１７２，１７４～１７７，１７９～３９３，３９６～５８１，または５８２のいずれかである。

【０１１５】

代替物３は、式ＶＩＩＩを含む単離されたペプチドを含み、式ＶＩＩＩは次の通りである。

$X_{800}KX_{801}KX_{802}EX_{803}$（配列番号：３９５）

式中、

X_{800}はＫ，Ａ，Ｄ，Ｅ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｔ，ＶもしくはＫであるかまたは存在せず；

X_{801}はＬＤＴＦＦＶ，ＧＤＴＦＦＶ，ＥＤＴＦＦＶ，ＬＤＱＦＦＶ，ＬＤＴＡＦＶ，ＬＤＴＶＦＶ，ＬＤＴＦＭＶ，ＬＤＴＦＳＶ，ＬＤＴＦＶＶ，ＬＤＴＦＴＶ，ＬＤＴＦＬＶ，ＬＤＧＦＦＶ，ＬＤＴＦＧＶ，ＬＤＴＦＦＫ，ＡＤＴＦＦＶ，ＣＤＴＦＦＶ，ＤＤＴＦＦＶ，ＦＤＴＦＦＶ，ＨＤＴＦＦＶ，ＩＤＴＦＦＶ，ＫＤＴＦＦＶ，ＭＤＴＦＦＶ，ＮＤＴＦＦＶ，ＱＤＴＦＦＶ，ＲＤＴＦＦＶ，ＳＤＴＦＦＶ，ＴＤＴＦＦＶ，ＶＤＴＦＦＶ，ＬＡＴＦＦＶ，ＬＥＴＦＦＶ，ＬＩＴＦＦＶ，ＬＶＴＦＦＶ，ＬＷＴＦＦＶ，ＬＹＴＦＦＶ，ＬＤＣＦＦＶ，ＬＤＭＦＦＶ，ＬＤＮＦＦＶ，ＬＤＰＦＦＶ，ＬＤＲＦＦＶ，ＬＤＳＦＦＶ，ＬＤＷＦＦＶ，ＬＤＹＦＦＶ，ＬＤＴＩＦＶ，ＬＤＴＭＦＶ，ＬＤＴＮＦＶ，ＬＤＴＰＦＶ，ＬＤＴＴＦＶ，ＬＤＴＦＱＶ，ＬＤＴＦＦＦ，ＬＤＴＦＦＧ，ＬＤＴＦＦＬ，ＬＤＴＦＦＰ，ＬＤＴＦＦＲ，ＬＤＴＦＩＶ，ＬＤＴＳＦＶ，ＬＤＴＦＡＶ，ＬＤＴＦＣＶ，ＬＤＴＱＦＶ，ＬＤＴＬＦＶ，ＬＴＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＩ，ＬＤＨＦＦＶ，ＬＭＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＥＶ，ＬＤＴＦＷＶ，ＬＦＴＦＦＶ，ＬＤＶＦＦＶ，ＬＤＴＦＲＶ，ＬＤＴＦＨＶ，ＬＤＴＹＦＶ，ＬＰＴＦＦＶ，ＰＤＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＰＶ，ＬＤＴＦＮＶ，ＬＤＴＷＦＶ，ＬＤＴＧＦＶ，ＬＤＡＦＦＶ，ＬＱＴＦＦＶ，ＬＣＴＦＦＶ，ＬＳＴＦＦＶ，ＹＤＴＦＦＶ，ＬＤＥＦＦＶ，ＷＤＴＦＦＶ，ＬＤＴＫＦＶ，ＬＤＴＣＦＶ，ＬＤＴＦＹＶ，ＬＤＴＨＦＶ，ＬＨＴＦＦＶ，ＬＲＴＦＦＶ，ＬＤＬＦＦＶ，ＬＤＴＲＦＶ，ＬＬＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＤＶ，ＬＤＴＦＦＡ，ＬＤＴＦＦＴ，ＬＮＴＦＦＶ，ＬＤＤＦＦＶ，ＬＤＩＦＦＶ，ＬＤＦＦＦＶ，ＬＫＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＱ，ＬＧＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＣ，ＬＤＫＦＦＶ，ＬＤＴＦＫＶ，ＬＤＴＥＦＶ，ＬＤＴＦＦＷ，ＬＤＴＦＦＭ，ＬＤＴＦＦＳ，ＬＤＴＦＦＨ，ＬＤＴＦＦＹ，ＬＤＴＦＦＮ，ＬＤＴＤＦＶ，ＬＤＴＦＦＥ，ＬＤＴＦＦＤ，ＬＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦ，ＴＦＦＶ，ＬＤＦ，ＬＤＴＥ，ＦＦＶ，ＬＤＶ，ＬＶもしくはＬであるかまたは存在せず；

X_{802}はＬＳＬＦＴ，ＶＳＬＦＴ，ＬＱＬＦＴ，ＬＭＬＦＴ，ＬＴＬＦＴ，ＬＨＬＦＴ，ＬＳＱＦＴ，ＬＳＶＦＴ，ＬＳＭＦＴ，ＬＳＬＭＴ，ＬＳＬＱＴ，ＬＳＬＨＴ，ＬＳＬＮＴ，ＬＳＬＰＴ，ＬＳＬＳＴ，ＬＳＬＧＴ，ＬＳＬＡＴ，ＬＳＬＲＴ，ＬＳＬＦＮ，ＬＳＬＦＰ，ＬＳＬＦＲ，ＬＧＬＦＴ，ＡＳＬＦＴ，ＦＳＬＦＴ，ＧＳＬＦＴ，ＩＳＬＦＴ，ＭＳＬＦＴ，ＮＳＬＦＴ，ＰＳＬＦＴ，ＱＳＬＦＴ，ＲＳＬＦＴ，ＳＳＬＦＴ，ＴＳＬＦＴ，ＹＳＬＦＴ，ＬＮＬＦＴ，ＬＳＡＦＴ，ＬＳＨＦＴ，ＬＳＩＦＴ，ＬＳＮＦＴ，ＬＳＲＦＴ，ＬＳＳＦＴ，ＬＳＴＦＴ，ＬＳＷＦＴ，ＬＳＬＣＴ，ＬＳＬＩＴ，ＬＳＬＬＴ，ＬＳＬＴＴ，ＬＳＬＶＴ，ＬＳＬＷＴ，ＬＳＬＦＦ，ＬＳＬＦＧ，ＬＳＬＦＨ，ＬＳＬＦＩ，ＬＳＬＦＬ，ＬＳＬＦＭ，ＬＳＬＦＳ，ＬＳＬＦＶ，ＬＳＬＦＷ，ＬＹＬＦＴ，ＬＶＬＦＴ，ＬＳＦＦＴ，ＬＳＧＦＴ，ＬＳＫＦＴ，ＬＳＣＦＴ，ＬＣＬＦＴ，ＬＲＬＦＴ，ＬＰＬＦＴ，ＬＷＬＦＴ，ＬＫＬＦＴ，ＬＤＬＦＴ，ＬＳＹＦＴ，ＬＡＬＦＴ，ＷＳＬＦＴ，ＬＳＬＦＡ，ＬＳＬＦＱ，ＬＳＰＦＴ，ＨＳＬＦＴ，ＬＳＬＹＴ，ＬＩＬＦＴ，ＫＳＬＦＴ，ＣＳＬＦＴ，ＬＳＬＦＹ，ＬＳＬＦＫ，ＬＳＬＦＣ，ＬＦＬＦＴ，ＬＥＬＦＴ，ＬＳＬＫＴ，ＬＬＬＦＴ，ＬＳＬＦＤ，ＬＳＬＤＴ，ＬＳＬＦＥ，ＤＳＬＦＴ，ＬＳＬＥＴ，ＬＳＤＦＴ，ＬＳＥＦＴ，ＥＳＬＦＴ，ＳＬＦＴ，ＬＳＦＴ，ＬＦＴ，ＬＳＬ，ＬＴもしくはＴであるかまたは存在せず；かつ

X_{803}はＲ，Ｆ，Ｋ，Ｎ，Ｒ，ＴもしくはＹであるかまたは存在しない。

【０１１６】

代替物４は、代替物３である単離されたペプチドを含み、式ＶＩＩＩは、配列番号：１～３４，６４～６８，７０～７２，７４～７７，８０，８３，８６，８９，９２～９６，９９～１００，２６４，２６８～２６９，２７０～３８６，３８８～３９３，３９６～４０１，４０３，４０４，４０６，４０８～４１１，４１３～４１６，４１９～４２０，４２２～４３８，４４２～４４４，４４６～４４９，４５１～４５３，４５５～４５８，４６０，４６２～４６６，４７０，４７２～４７７，４７９～４８０，４８２～４８４，４８６，４８７，４８９，４９１～４９３，４９５～４９８，５００～５０８，５１２～５１７，５１９～５２２，５２８～５３０，５３２，５３３，５３５～５３８，５４０，５４２～５５１，５５３，５５７～５５９，５６７，５７０，５７２～５８１，または５８２のいずれかである。

【０１１７】
代替物５は、式Ｉを含む単離されたペプチドを含み、式Ｉは次の通りである。
$XX_1VKX_2X_3X_4$（配列番号：１６６）
式中、
ＸはＫＫＬＤＴ（配列番号：１６７），ＲＫＬＤＴ（配列番号：１６８），ＫＫＧＤＴ（配列番号：１６９），ＫＫＥＤＴ（配列番号：１７０），ＫＫＬＤＱ（配列番号：１７１），ＫＫＧＤＱ（配列番号：２５２），ＫＫＥＤＱ（配列番号：２５３），ＲＫＬＤＱ（配列番号：２５４），ＲＫＧＤＱ（配列番号：２５５），ＲＫＥＤＱ（配列番号：２５６），ＲＫＧＴＤ（配列番号：２５７），ＲＫＥＤＴ（配列番号：２５８），ＫＬＤＴ（配列番号：１７２），ＫＧＤＴ（配列番号：２５９），ＫＥＤＴ（配列番号：２６０），ＫＬＤＱ（配列番号：２６１），ＫＧＤＱ（配列番号：２６２），ＫＥＤＱ（配列番号：２６３），ＬＤＴ，ＬＤＱ，ＧＤＴ，ＧＤＱ，ＥＤＴ，ＥＤＱ，ＤＴ，ＤＱ，ＴもしくはＱであるかまたは存在せず；
X_1はＦＦ，ＦＭ，ＦＳ，ＦＶ，ＦＴ，ＦＬ，ＡＦ，ＡＭ，ＡＳ，ＡＶ，ＡＴ，ＡＬ，ＶＦ，ＶＭ，ＶＳ，ＶＶ，ＶＴもしくはＶＬであるかまたは存在せず；
X_2はＬＳ，ＬＱ，ＬＭ，ＬＴ，ＬＨ，ＶＳ，ＶＱ，ＶＭ，ＶＴもしくはＶＨであるかまたは存在せず；
X_3はＬＦＴ，ＬＭＴ，ＬＱＴ，ＬＨＴ，ＬＮＴ，ＬＰＴ，ＬＳＴ，ＬＧＴ，ＬＡＴ，ＬＲＴ，ＱＦＴ，ＱＭＴ，ＱＱＴ，ＱＨＴ，ＱＮＴ，ＱＰＴ，ＱＳＴ，ＱＧＴ，ＱＡＴ，ＱＲＴ，ＶＦＴ，ＶＭＴ，ＶＱＴ，ＶＨＴ，ＶＮＴ，ＶＰＴ，ＶＳＴ，ＶＧＴ，ＶＡＴ，ＶＲＴ，ＭＦＴ，ＭＭＴ，ＭＱＴ，ＭＨＴ，ＭＮＴ，ＭＰＴ，ＭＳＴ，ＭＧＴ，ＭＡＴ，ＭＲＴ，ＬＦＮ，ＬＭＮ，ＬＱＮ，ＬＨＮ，ＬＮＮ，ＬＰＮ，ＬＳＮ，ＬＧＮ，ＬＡＮ，ＬＲＮ，ＱＦＮ，ＱＭＮ，ＱＱＮ，ＱＨＮ，ＱＮＮ，ＱＰＮ，ＱＳＮ，ＱＧＮ，ＱＡＮ，ＱＲＮ，ＶＦＮ，ＶＭＮ，ＶＱＮ，ＶＨＮ，ＶＮＮ，ＶＰＮ，ＶＳＮ，ＶＧＮ，ＶＡＮ，ＶＲＮ，ＭＦＮ，ＭＭＮ，ＭＱＮ，ＭＨＮ，ＭＮＮ，ＭＰＮ，ＭＳＮ，ＭＧＮ，ＭＡＮ，ＭＲＮ，ＬＦＰ，ＬＭＰ，ＬＱＰ，ＬＨＰ，ＬＮＰ，ＬＰＰ，ＬＳＰ，ＬＧＰ，ＬＡＰ，ＬＲＰ，ＱＦＰ，ＱＭＰ，ＱＱＰ，ＱＨＰ，ＱＮＰ，ＱＰＰ，ＱＳＰ，ＱＧＰ，ＱＡＰ，ＱＲＰ，ＶＦＰ，ＶＭＰ，ＶＱＰ，ＶＨＰ，ＶＮＰ，ＶＰＰ，ＶＳＰ，ＶＧＰ，ＶＡＰ，ＶＲＰ，ＭＦＰ，ＭＭＰ，ＭＱＰ，ＭＨＰ，ＭＮＰ，ＭＰＰ，ＭＳＰ，ＭＧＰ，ＭＡＰ，ＭＲＰＲ，ＬＦＲ，ＬＭＲ，ＬＱＲ，ＬＨＲ，ＬＮＲ，ＬＰＲ，ＬＳＲ，ＬＧＲ，ＬＡＲ，ＬＲＲ，ＱＦＲ，ＱＭＲ，ＱＱＲ，ＱＨＲ，ＱＮＲ，ＱＰＲ，ＱＳＲ，ＱＧＲ，ＱＡＲ，ＱＲＲ，ＶＦＲ，ＶＭＲ，ＶＱＲ，ＶＨＲ，ＶＮＲ，ＶＰＲ，ＶＳＲ，ＶＧＲ，ＶＡＲ，ＶＲＲ，ＭＦＲ，ＭＭＲ，ＭＱＲ，ＭＨＲ，ＭＮＲ，ＭＰＲ，ＭＳＲ，ＭＧＲ，ＭＡＲ，またはＭＲＲであり；かつ
X_4はＥＲもしくはＥであるかまたは存在しない。
【０１１８】
代替物６は、代替物５である単離されたペプチドを含み、式Ｉは、配列番号：２～４０，４６～５２，５８～６５，６７～７１，７４～７７，８０～８３，８６～８８，９２～９６，９９～１０１，１６６，１７３，１７８，１８２，２６８～３２５，３３２～３９２～３９３，３９６～４１５，４１７～４４４，４４６～４６８，４７０～４８７，４８９～４９４，４９７～５０８，５１０，５１２，５１４～５１７，５２０～５２２，５２４～５２５，５２８～５３３，５３５～５３６，５３８～５３９，５４２～５４４，５４６，５４８，５５１，５５３，５５６～５５９，５６１，５６３～５６８，５７１～５７３，５７５～５８１，または５８２のいずれかである。
【０１１９】
代替物７は、代替物５である単離されたペプチドを含み、式Ｉは、配列番号：２～３３のいずれかである。
【０１２０】
代替物８は、式ＩＩを含む単離されたペプチドを含み、式ＩＩは次の通りである。
$XTFFVKLSX_1X_2$（配列番号：１７３）

式中、

ＸはＫＫＬＤ（配列番号：１７４），ＲＫＬＤ（配列番号：１７５），ＫＫＧＤ（配列番号：１７６），ＫＫＥＤ（配列番号：１７７），ＫＬＤ，ＬＤもしくはＤであるかまたは存在せず；

$Ｘ_1$はＬＦＴ，ＬＭＴ，ＬＱＴ，ＬＨＴ，ＬＮＴ，ＬＰＴ，ＬＳＴ，ＬＧＴ，ＬＡＴ，ＬＲＴ，ＱＦＴ，ＱＭＴ，ＱＱＴ，ＱＨＴ，ＱＮＴ，ＱＰＴ，ＱＳＴ，ＱＧＴ，ＱＡＴ，ＱＲＴ，ＶＦＴ，ＶＭＴ，ＶＱＴ，ＶＨＴ，ＶＮＴ，ＶＰＴ，ＶＳＴ，ＶＧＴ，ＶＡＴ，ＶＲＴ，ＭＦＴ，ＭＭＴ，ＭＱＴ，ＭＨＴ，ＭＮＴ，ＭＰＴ，ＭＳＴ，ＭＧＴ，ＭＡＴ，ＭＲＴ，ＬＦＮ，ＬＭＮ，ＬＱＮ，ＬＨＮ，ＬＮＮ，ＬＰＮ，ＬＳＮ，ＬＧＮ，ＬＡＮ，ＬＲＮ，ＱＦＮ，ＱＭＮ，ＱＱＮ，ＱＨＮ，ＱＮＮ，ＱＰＮ，ＱＳＮ，ＱＧＮ，ＱＡＮ，ＱＲＮ，ＶＦＮ，ＶＭＮ，ＶＱＮ，ＶＨＮ，ＶＮＮ，ＶＰＮ，ＶＳＮ，ＶＧＮ，ＶＡＮ，ＶＲＮ，ＭＦＮ，ＭＭＮ，ＭＱＮ，ＭＨＮ，ＭＮＮ，ＭＰＮ，ＭＳＮ，ＭＧＮ，ＭＡＮ，ＭＲＮ，ＬＦＰ，ＬＭＰ，ＬＱＰ，ＬＨＰ，ＬＮＰ，ＬＰＰ，ＬＳＰ，ＬＧＰ，ＬＡＰ，ＬＲＰ，ＱＦＰ，ＱＭＰ，ＱＱＰ，ＱＨＰ，ＱＮＰ，ＱＰＰ，ＱＳＰ，ＱＧＰ，ＱＡＰ，ＱＲＰ，ＶＦＰ，ＶＭＰ，ＶＱＰ，ＶＨＰ，ＶＮＰ，ＶＰＰ，ＶＳＰ，ＶＧＰ，ＶＡＰ，ＶＲＰ，ＭＦＰ，ＭＭＰ，ＭＱＰ，ＭＨＰ，ＭＮＰ，ＭＰＰ，ＭＳＰ，ＭＧＰ，ＭＡＰ，ＭＲＰＲ，ＬＦＲ，ＬＭＲ，ＬＱＲ，ＬＨＲ，ＬＮＲ，ＬＰＲ，ＬＳＲ，ＬＧＲ，ＬＡＲ，ＬＲＲ，ＱＦＲ，ＱＭＲ，ＱＱＲ，ＱＨＲ，ＱＮＲ，ＱＰＲ，ＱＳＲ，ＱＧＲ，ＱＡＲ，ＱＲＲ，ＶＦＲ，ＶＭＲ，ＶＱＲ，ＶＨＲ，ＶＮＲ，ＶＰＲ，ＶＳＲ，ＶＧＲ，ＶＡＲ，ＶＲＲ，ＭＦＲ，ＭＭＲ，ＭＱＲ，ＭＨＲ，ＭＮＲ，ＭＰＲ，ＭＳＲ，ＭＧＲ，ＭＡＲもしくはＭＲＲであるかまたは存在せず；かつ

$Ｘ_2$はＥＲもしくはＥであるかまたは存在しない。

【０１２１】

代替物９は、代替物８である単離されたペプチドを含み、式ＩＩは、配列番号：２～５，１９～３８，４６～４９，５８～６１，６４，６８～７０，７５，８１，８７，９３，９４，１００，１０１，１７３，２６８～３０３，３５０～３９３，３９６，３９８，３９９，４００，４０２，４０３，４０５，４０６～４０８，４１２～４１４，４１７，４１８，４２１～４２３，４２６～４２８，４３０，４３１，４３５，４３６，４３８，４３９，４４０～４４２，４４８～４５５，４５８，４５９，４６１，４６５，４６７，４６８，４７１，４７５，４７６，４７８～４８１，４８３，４８５，４８７，４８９～４９１，４９３，４９４，４９７～４９９，５０３，５０７，５１０，５１２，５１４～５１７，５２０，５２１，５２４，５２５，５２８，５２９，５３１，５３３，５３８，５３９，５４２～，５４４，５４６，５５１，５５６～５５９，５６１，５６３～５６８，５７１～５７３，５７５～５７７，５７９，５８０，または５８１のいずれかである。

【０１２２】

代替物１０は、代替物８である単離されたペプチドを含み、ＸはＫＫＬＤ（配列番号：１７４）である。

【０１２３】

代替物１１は、代替物８である単離されたペプチドを含み、$Ｘ_2$はＥＲである。

【０１２４】

代替物１２は、代替物８である単離されたペプチドを含み、前記式はＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：４９）またはＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥ（配列番号：２５０）である。

【０１２５】

代替物１３は、代替物８である単離されたペプチドを含み、前記式はＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：２）またはＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥ（配列番号：３４）である。

【０１２６】

代替物１４は、式ＩＩＩを含む単離されたペプチドを含み、式ＩＩＩは次の通りである。

$XX_1VKLX_2LX_3TEX_4$（配列番号：１７８）
式中、
ＸはＫＫＬＤＴＦ（配列番号：１７９），ＫＬＤＴＦ（配列番号：１８０），ＬＤＴＦ（配列番号：１８１），ＤＴＦ，ＴＦもしくはＦであるかまたは存在せず；
X_1はＦ，Ｍ，Ｓ，Ｖ，ＴもしくはＬであるかまたは存在せず；
X_2はＳ，Ｑ，Ｍ，ＴもしくはＨであるかまたは存在せず；
X_3はＦ，Ｍ，Ｑ，Ｈ，Ｎ，Ｐ，Ｓ，Ｇ，ＡもしくはＲであるかまたは存在せず；かつ
X_4はＲであるかまたは存在しない。

【０１２７】
代替物１５は、代替物１４である単離されたペプチドを含み、式ＩＩＩは、配列番号：２～１３，２６８～３２５のいずれかである。

【０１２８】
代替物１６は、代替物１４である単離されたペプチドを含み、ＸはＫＫＬＤＴＦ（配列番号：１７８）である。

【０１２９】
代替物１７は、代替物１４である単離されたペプチドを含み、X_4はＲである。

【０１３０】
代替物１８は、代替物１４である単離されたペプチドを含み、前記式はＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：５２）またはＶＫＬＳＬＦＴＥ（配列番号：２５１）である。

【０１３１】
代替物１９は、代替物１４である単離されたペプチドを含み、前記式はＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：２）またはＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥ（配列番号：３４）である。

【０１３２】
代替物２０は、配列番号：１～１０１，１６７～１７２，１７４～１７７，１７９～３９３，３９６～５８１，または５８２のうち少なくとも１つを含む、単離されたペプチドを含む。

【０１３３】
代替物２１は、代替物２０である単離されたペプチドを含み、配列番号：１～３２，３４，６４～６６，６８，７６，９４～９６，９８，および２６４～３９３のうち少なくとも１つを含む。

【０１３４】
代替物２２は、代替物１～２１のいずれかである単離されたペプチドを含み、該単離されたペプチドは、表５．１に記載の配列のうち少なくとも１つを含む。

【０１３５】
代替物２３は、代替物１～２２のいずれかである単離されたペプチドを含み、アミノ酸のうち少なくとも１つはＤ－アミノ酸、人工アミノ酸、または化学修飾アミノ酸である。

【０１３６】
代替物２４は、Ｎ末端アセチル基をさらに含む、代替物１～２３のいずれかである単離されたペプチドを含む。

【０１３７】
代替物２５は、Ｃ末端アミド基をさらに含む、代替物１～２４のいずれかである単離されたペプチドを含む。

【０１３８】
代替物２６は、代替物１～２５のいずれかである単離されたペプチドを含み、該単離されたペプチドは化学修飾されている。

【０１３９】
代替物２７は、代替物１～２６のいずれかである単離されたペプチドを含み、該ペプチドは、少なくとも１つの修飾を含む。たとえば、該ペプチドは、グリコシル化ニトロシル化、カルボニル化、もしくは酸化されていたり、またはポリエチレングリコール、脂肪酸

、もしくは薬物動態改良剤に結合されていたりする。

【０１４０】

代替物２８は、代替物１～２３のいずれかである単離されたポリペプチドを含み、該ポリペプチドは環状ペプチドを含む。

【０１４１】

代替物２９は、代替物１～２８のいずれかである単離されたペプチドを含み、該ペプチドは、少なくとも１つの修飾、たとえば、Ｄ－アミノ酸、Ｎ末端アセチル基、Ｃ末端アミド基、グリコシル化、ニトロシル化、カルボニル化、酸化、結合された薬物動態改良剤、および結合されたポリエチレングリコールのうち少なくとも１つまたはこれらの任意の組合せを含む。

【０１４２】

代替物３０は、代替物１～２９のいずれかである単離されたペプチドを含み、該ペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下である。

【０１４３】

代替物３１は、代替物１～２９のいずれかである単離されたペプチドを含み、該ペプチドの長さは、６～２０アミノ酸長である。

【０１４４】

代替物３２は、代替物１～３１のいずれかである単離されたペプチドを含み、該単離されたペプチドは、Ｎ末端アセチル基を有さない。

【０１４５】

代替物３３は、代替物１～３１のいずれかである単離されたペプチドを含み、該単離されたペプチドは、Ｃ末端アミド基を有さない。

【０１４６】

代替物３４は、代替物１～３３のいずれかである単離されたペプチドを含み、該ペプチドは、支持体、担体、および融合タンパク質のうち少なくとも１つと結合されている。

【０１４７】

代替物３５は、代替物１～３４のいずれかである単離されたペプチドを含み、該ペプチドは、多量体化されている。

【０１４８】

代替物３６は、代替物１～２２のいずれかであるペプチドをコードする配列を含む、単離されたポリヌクレオチドを含む。

【０１４９】

代替物３７は、配列番号：１０２～１６５のいずれかを含む代替物３６である単離されたポリヌクレオチドを含む。

【０１５０】

代替物３８は、代替物３６である単離されたポリヌクレオチドを含むベクターを含む。

【０１５１】

代替物３９は、代替物３７である単離されたポリヌクレオチドを含むベクターを含む。

【０１５２】

代替物４０は、代替物３６もしくは３７である単離されたポリヌクレオチド、または代替物３８もしくは３９であるベクターを含み、該ペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下である。

【０１５３】

代替物４１は、代替物３６もしくは３７である単離されたポリヌクレオチド、または代替物３８もしくは３９であるベクターを含み、該ペプチドの長さは、６～２０アミノ酸長である。

【０１５４】

代替物４２は、アルブミン、アルブミンフラグメント、免疫グロブリン、支持体、担体、および融合タンパク質のうち少なくとも１つと結合されている代替物１～３５のいずれかであるペプチドを含むタンパク質複合体を含む。

【０１５５】
代替法４３は、代替物４２であるタンパク質複合体を製造する方法であって、代替物１～３５のいずれかであるペプチドを、ヒトである対象から得た、免疫グロブリン、アルブミン、またはそのフラグメントを含む生物学的試料と接触させること；および前記タンパク質複合体の存在を検出することを含む方法を含む。
【０１５６】
代替法４４は、代替物１～３５のいずれかである前記ペプチドが支持体に結合されていることを特徴とする代替法４３を含む。
【０１５７】
代替法４５は、生物学的試料中のアルブミンまたはアルブミンフラグメントの存在を検出する方法であって、代替物１～３５のいずれかであるペプチドを、アルブミンまたはそのフラグメントを含む生物学的試料と接触させること；および該ペプチドの該アルブミンまたは該アルブミンフラグメントへの結合を検出することを含む方法を含む。
【０１５８】
代替物４６は、代替物１～３５のいずれかであるペプチドに特異的な結合手段であって、抗体またはその結合フラグメントであることを特徴とする結合手段を含む。
【０１５９】
代替物４７は、代替物４６である結合手段であって、前記抗体がモノクローナル抗体であり、前記結合フラグメントがモノクローナル抗体結合フラグメントであることを特徴とする結合手段を含む。
【０１６０】
代替物４８は、表１～４の配列（配列番号：１８３～１８４、および１８８～２４６）のうち少なくとも１つを含むペプチドに特異的なアプタマーを含む。
【０１６１】
代替物４９は、配列ＶＦＤＥＦＫＰＬＶＥＥＰＱＮＬＩＫ（配列番号：１８５）のペプチドに特異的な代替物４８であるアプタマーを含む。
【０１６２】
代替物５０は、ＤＮＡアプタマーであることを特徴とする、代替物４８または４９であるアプタマーを含む。
【０１６３】
代替物５１は、ペプチドアプタマーであることを特徴とする、代替物４８または４９であるアプタマーを含む。
【０１６４】
代替法５２は、その必要のある対象における免疫抑制を阻害する方法であって、免疫抑制に関連する状態にある患者を特定すること；前記患者に代替物１～３５のいずれかであるペプチドを投与すること；および前記患者における白血球の伸展の増加を検出すること、またはＣＤ６９やＣＤ７１発現の増加によって証拠付けられる免疫細胞の活性化または刺激、インターフェロンγまたはＩＬ－１２産生によって証拠付けられるシグナル物質の分泌の誘導、グランザイムＢまたはパーフォリンによって証拠付けられる細胞溶解物質の放出の刺激等を検出することを含む方法を含む。該方法は、細胞傷害性、サイトカイン産生、細胞遊走、および／または細胞増殖のうち１以上の亢進を検出することを含んでもよい。
【０１６５】
代替法５３は、代替法５２であって、前記ペプチドの長さが３０、２９、２８以下、２７、２６、２５、２４、２３、２２、２１、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１の、１０、９、８もしくは６アミノ酸長以下、または列記した任意の２つの数の間の長さであることを特徴とする方法を含む。
【０１６６】
代替法５４は、前記ペプチドが合成ペプチドである代替法５２を含む。
【０１６７】

代替法５５は、代替法５２であって、前記ペプチドの投与が、前記ペプチドを少なくとも重量で０．１％、たとえば少なくとも重量で０．１％、０．２％、０．５％、１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、２０％または３０％含む組成物を投与することを特徴とする方法を含む。前記ペプチドの含有量は列記した任意の２つの値の間の範囲にあってもよい。

【０１６８】

代替法５６は、前記患者が、がん、ウイルス感染または細菌感染を有することを特徴とする代替法５２を含む。

【０１６９】

代替法５７は、代替法５６であって、前記がんが、大腸がん、腎臓がん、乳がん、皮膚がん、卵巣がん、前立腺がん、膵臓がん、肺がん、悪性黒色腫、小細胞肺がん、非小細胞肺がん（腺がん）、扁平上皮がん、膀胱がん、骨肉腫、気管支がん、または造血細胞がんであることを特徴とする方法を含む。

【０１７０】

代替法５８は、代替法５２であって、リンパ球遊走の増加の検出をさらに含む方法を含む。

【０１７１】

代替法５９は、アルブミンフラグメントの受容体への結合を阻害する方法であって、免疫抑制を患うヒトを特定すること；免疫細胞を代替物１～３５のいずれかであるペプチドと接触させること；および前記ペプチドとの接触後の免疫細胞の増殖亢進を検出すること、またはＣＤ６９やＣＤ７１発現の増加によって証拠付けられる免疫細胞の活性化または刺激、インターフェロンγまたはＩＬ－１２産生によって証拠付けられるシグナル物質の分泌の誘導、グランザイムＢまたはパーフォリンによって証拠付けられる細胞溶解物質の放出の刺激等を検出することを含む方法を含む。該方法は、細胞傷害性、サイトカイン産生、細胞遊走、および／または細胞増殖のうち１以上の亢進を検出することを含んでもよい。

【０１７２】

代替法６０は、前記免疫細胞が、リンパ球、単球、マクロファージ、またはＮＫ細胞であることを特徴とする代替法５９を含む。

【０１７３】

代替法６１は、前記免疫細胞が、ＰＢＭＣ、単球、マクロファージ、またはＮＫ細胞であることを特徴とする代替法５９を含む。

【０１７４】

代替法６２は、前記ヒトが、がん、ウイルス感染または細菌感染を有することを特徴とする代替法５９を含む。

【０１７５】

代替法６３は、代替法６２であって、前記ヒトが、大腸がん、腎臓がん、乳がん、皮膚がん、卵巣がん、前立腺がん、膵臓がん、肺がん、悪性黒色腫、小細胞肺がん、非小細胞肺がん（腺がん）、扁平上皮がん、膀胱がん、骨肉腫、気管支がん、または造血細胞がんを有することを特徴とする方法を含む。

【０１７６】

代替法６４は、ＮＫ細胞の細胞傷害性を増強する方法であって、免疫抑制を患うヒトを特定すること；ＮＫ細胞を代替物１～３５のいずれかの配列を含むペプチドに接触させること；および前記ペプチドとの接触後のＮＫ細胞の細胞傷害性を、対照試料と、たとえば前記ペプチドの非存在下におけるＮＫ細胞の細胞傷害性または無関係なペプチドとの接触後のＮＫ細胞の細胞傷害性と比較して、その増強を検出することを含む方法を含む。

【０１７７】

代替法６５は、前記ヒトが、がん、細菌感染またはウイルス感染を有する患者であることを特徴とする代替法６４を含む。

【０１７８】

代替法６６は、代替法６４であって、前記がんを有する患者が、大腸がん、腎臓がん、乳がん、皮膚がん、卵巣がん、前立腺がん、膵臓がん、肺がん、悪性黒色腫、小細胞肺がん、非小細胞肺がん（腺がん）、扁平上皮がん、膀胱がん、骨肉腫、気管支がん、または造血細胞がんを有することを特徴とする方法を含む。

【０１７９】

代替法６７は、ヒトのリンパ球遊走を増強する方法であって、免疫抑制を患うヒトを特定すること；ヒトのリンパ球を代替物１～３５のいずれかであるペプチドに接触させること；および前記ペプチドとの接触後のヒトリンパ球の遊走を、対照試料と、たとえば前記ペプチドの非存在下におけるヒトリンパ球の遊走または無関係なペプチドとの接触後のヒトリンパ球の遊走と比較して、その増加を検出することを含む方法を含む。

【０１８０】

代替法６８は、前記ヒトが、がん、細菌感染またはウイルス感染を有することを特徴とする代替法６７を含む。

【０１８１】

代替法６９は、代替法６８であって、前記ヒトが、大腸がん、腎臓がん、乳がん、皮膚がん、卵巣がん、前立腺がん、膵臓がん、肺がん、悪性黒色腫、小細胞肺がん、非小細胞肺がん（腺がん）、扁平上皮がん、膀胱がん、骨肉腫、気管支がん、または造血細胞がんのうち少なくとも１つを有することを特徴とする方法を含む。

【０１８２】

代替法７０は、ヒトアルブミンまたはヒトアルブミンフラグメントの、ヒトリンパ球上のＬＦＡ－１受容体もしくはＩＬ－２受容体またはそのいずれもへの結合を阻害する方法であって、ヒトリンパ球を、ヒトアルブミンまたはヒトアルブミンフラグメントの存在下において、代替物１～３５のいずれかであるペプチドと接触させること；およびヒトアルブミンまたはヒトアルブミンフラグメントの、ヒトリンパ球上のＬＦＡ－１受容体もしくはＩＬ－２受容体またはそのいずれもへの結合を、対照試料への結合と比較して、その阻害を検出することを含む方法を含み、前記対照試料は、前記ペプチドの非存在下におけるヒトアルブミンまたはヒトアルブミンフラグメントの、ヒトリンパ球上のＬＦＡ－１受容体もしくはＩＬ－２受容体またはそのいずれもへの結合、または無関係なペプチドの存在下におけるヒトアルブミンまたはヒトアルブミンフラグメントの、ヒトリンパ球上のＬＦＡ－１受容体もしくはＩＬ－２受容体またはそのいずれもへの結合を含む。

【０１８３】

代替法７１は、前記ヒトアルブミンフラグメントが、配列番号：１８５と少なくとも９５％の相同性を有する配列を含むことを特徴とする代替法７０を含む。

【０１８４】

代替法７２は、前記ヒトアルブミンフラグメントが、配列番号：１８５の配列を含むことを特徴とする代替法７１を含む。

【０１８５】

代替法７３は、ヒトアルブミンまたはヒトアルブミンフラグメントの、ヒトリンパ球上のＬＦＡ－１受容体もしくはＩＬ－２受容体またはそのいずれもへの結合を阻害する方法であって、ＬＦＡ－１受容体およびＩＬ－２受容体のうち少なくとも１つがヒトアルブミンまたはヒトアルブミンフラグメントに結合されているヒトリンパ球を供給すること；前記ヒトアルブミンまたはヒトアルブミンフラグメントに、分子を特異的に結合させること；および前記ＬＦＡ－１受容体、ＩＬ－２受容体を介したヒトリンパ球への刺激の阻害の低減を検出することを含む方法を含む。

【０１８６】

代替法７４は、前記ヒトアルブミンフラグメントが、配列番号：１８５と少なくとも９５％の相同性を有する配列を含むことを特徴とする代替法７３を含む。

【０１８７】

代替法７５は、前記ヒトアルブミンフラグメントが、配列番号：１８５の配列を含むことを特徴とする代替法７４を含む。

【０１８８】
代替法７６は、がん細胞にペプチドを結合させる方法であって、がん細胞を代替物１～３５のいずれかであるペプチドに接触させること；および前記ペプチドの、前記がん細胞への結合を検出することを含む方法を含む。
【０１８９】
代替法７７は、前記がん細胞が、大腸がん細胞、腎臓がん細胞、乳がん細胞、皮膚がん細胞、卵巣がん細胞、前立腺がん細胞、膵臓がん細胞、肺がん細胞、悪性黒色腫細胞、小細胞肺がん細胞、非小細胞肺がん（腺がん）細胞、扁平上皮がん細胞、膀胱がん細胞、骨肉腫細胞、気管支がん細胞、または造血細胞がん細胞であることを特徴とする代替法７６を含む。
【０１９０】
代替法７８は、前記ペプチドが、該ペプチドに結合したビオチン化標識、放射性標識、蛍光標識、または金コロイド標識等の検出可能な標識を含むことを特徴とする代替法７６を含む。
【０１９１】
代替法７９は、前記ペプチドが、該ペプチドに結合した放射化学物質または毒素等の細胞傷害性薬を含むことを特徴とする代替法７６を含む。
【０１９２】
代替法８０は、前記ペプチドが、抗体または抗体フラグメントを含むことを特徴とする代替法７６を含む。
【０１９３】
代替物８１は、代替物１～３５のいずれかであるペプチドであって、該ペプチドに結合したビオチン化標識、放射性標識、蛍光標識、または金コロイド標識等の検出可能な標識をさらに含むことを特徴とするペプチドを含む。
【０１９４】
代替法８２は、代替物１～３５のいずれかであるペプチドであって、該ペプチドに結合した放射化学物質または毒素等の細胞傷害性薬を含むことを特徴とするペプチドを含む。
【０１９５】
代替法８３は、ヒトがん細胞の増殖を阻害する方法であって、ヒトがん患者を特定すること；ヒトがん患者の免疫細胞を代替物１～３５のいずれかであるペプチドに接触させること；および前記患者のがん細胞の増殖の阻害または前記患者のがん細胞の細胞死の誘導を検出することを含む方法を含む。
【０１９６】
代替法８４は、前記患者のがん細胞増殖の阻害が検出されることを特徴とする代替法８３を含む。
【０１９７】
代替法８５は、がん細胞の細胞死の誘導または腫瘍の退行性変化のうち少なくとも１つが検出されることを特徴とする代替法８３を含む。
【０１９８】
代替法８６は、代替法８３であって、前記がん細胞が、大腸がん、腎臓がん、乳がん、皮膚がん、卵巣がん、前立腺がん、膵臓がん、肺がん、悪性黒色腫、小細胞肺がん、非小細胞肺がん（腺がん）、扁平上皮がん、膀胱がん、骨肉腫、気管支がん、または造血細胞がんのうち少なくとも１種であることを特徴とする方法を含む。
【０１９９】
代替法８７は、代替法８３であって、前記ヒトの免疫細胞の増殖、遊走、経内皮遊走および細胞傷害性の増加の検出をさらに含む方法を含む。
【０２００】
代替法８８は、前記免疫細胞がＰＢＭＣであることを特徴とする代替法８３を含む。
【０２０１】
代替法８９は、前記免疫細胞がリンパ球であることを特徴とする代替法８３を含む。

【０２０２】
代替法９０は、前記ペプチドが合成ペプチドである代替法８３を含む。
【０２０３】
代替法９２は、ヒトリンパ球のＬＦＡ－１受容体に結合したリガンドを除去する方法であって、ヒトのリンパ球を代替物１～３１のいずれかであるペプチドに接触させること；および前記ＬＦＡ－１受容体へのリガンドの結合の低減を検出することを含む方法を含む。
【０２０４】
代替法９２は、前記ヒトリンパ球が、がん、細菌感染またはウイルス感染を有する患者由来であることを特徴とする代替法９１を含む。
【０２０５】
代替法９３は、代替法９２であって、前記患者が、大腸がん、腎臓がん、乳がん、皮膚がん、卵巣がん、前立腺がん、膵臓がん、肺がん、悪性黒色腫、小細胞肺がん、非小細胞肺がん（腺がん）、扁平上皮がん、膀胱がん、骨肉腫、気管支がん、または造血細胞がんのうち少なくとも１つを有することを特徴とする方法を含む。
【０２０６】
代替法９４は、ヒトリンパ球のＩＬ－２受容体に結合したリガンドを除去する方法であって、ヒトのリンパ球を代替物１～３５のいずれかであるペプチドに接触させること；および前記ＩＬ－２受容体へのリガンドの結合の低減を検出することを含む方法を含む。
【０２０７】
代替法９５は、前記ヒトリンパ球が、がん、細菌感染またはウイルス感染を有する患者由来であることを特徴とする代替法９４を含む。
【０２０８】
代替法９６は、代替法９５であって、前記患者が、大腸がん、腎臓がん、乳がん、皮膚がん、卵巣がん、前立腺がん、膵臓がん、肺がん、悪性黒色腫、小細胞肺がん、非小細胞肺がん（腺がん）、扁平上皮がん、膀胱がん、骨肉腫、気管支がん、または造血細胞がんのうち少なくとも１つを有することを特徴とする方法を含む。
【０２０９】
代替法９７は、免疫不全のヒトにおける免疫抑制を軽減する方法であって、代替物１～３５のいずれかであるペプチドをヒトに供給すること；および前記ヒトにおける免疫抑制の軽減を検出すること、またはＣＤ６９やＣＤ７１発現の増加によって証拠付けられる免疫細胞の活性化または刺激、インターフェロンγまたはＩＬ－１２産生によって証拠付けられるシグナル物質の分泌の誘導、グランザイムＢまたはパーフォリンによって証拠付けられる細胞溶解物質の放出の刺激等を検出することを含む方法を含む。該方法は、細胞傷害性、サイトカイン産生、細胞遊走、および／または細胞増殖のうち１以上の亢進を検出することを含んでもよい。
【０２１０】
代替法９８は、前記ヒトが、がん、細菌感染またはウイルス感染を有することを特徴とする代替法９７を含む。
【０２１１】
代替法９９は、代替法９８であって、前記がんが、大腸がん、腎臓がん、乳がん、皮膚がん、卵巣がん、前立腺がん、膵臓がん、肺がん、悪性黒色腫、小細胞肺がん、非小細胞肺がん（腺がん）、扁平上皮がん、膀胱がん、骨肉腫、気管支がん、または造血細胞がんであることを特徴とする方法を含む。
【０２１２】
代替法１００は、代替法９９であって、前記ペプチドの供給が、前記ペプチドを少なくとも重量で０．１％、たとえば少なくとも重量で０．１％、０．２％、０．５％、１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、２０％または３０％含む組成物を投与することを特徴とする方法を含む。前記ペプチドの含有量は列記した任意の２つの値の間の範囲にあってもよい。

【０２１３】
代替法１０１は、ヒトアルブミンまたはヒトアルブミンフラグメントの、ヒトリンパ球上のＬＦＡ－１受容体もしくはＩＬ－２受容体またはそのいずれもへの結合を阻害する方法であって、代替物３６～４１のいずれかであるポリヌクレオチドまたはベクターをヒトに供給すること；およびヒトアルブミンまたはヒトアルブミンフラグメントの、ＬＦＡ－１受容体もしくはＩＬ－２受容体またはそのいずれもへの結合の阻害を検出することを含む方法を含む。
【０２１４】
代替法１０２は、ヒトがん細胞の増殖を阻害する方法であって、がん細胞を有するヒトに、代替物３６～４１のいずれかであるポリヌクレオチドまたはベクターを供給すること；および前記がん細胞の増殖の阻害を検出することを含む方法を含む。
【０２１５】
代替法１０３は、ヒトリンパ球のＬＦＡ－１受容体もしくはＩＬ－２受容体またはそのいずれにも結合したリガンドを除去する方法であって、ヒトのリンパ球を代替物３６～４１のいずれかであるポリヌクレオチドまたはベクターに接触させること；および前記ＬＦＡ－１受容体もしくはＩＬ－２受容体またはそのいずれもへのリガンドの結合の低減を検出することを含む方法を含む。
【０２１６】
代替法１０４は、免疫不全のヒトにおける免疫抑制を軽減する方法であって、前記ヒトに、代替物３６～４１のいずれかであるポリヌクレオチドまたはベクターを供給すること；および前記ヒトにおいて、免疫抑制の軽減を検出すること、またはＣＤ６９やＣＤ７１発現の増加によって証拠付けられる免疫細胞の活性化または刺激、インターフェロンγまたはＩＬ－１２産生によって証拠付けられるシグナル物質の分泌の誘導、グランザイムＢまたはパーフォリンによって証拠付けられる細胞溶解物質の放出の刺激等を検出することを含む方法を含む。該方法は、細胞傷害性、サイトカイン産生、細胞遊走、および／または細胞増殖のうち１以上の亢進を検出することを含んでもよい。
【０２１７】
代替物１０５は、代替物１～３５のいずれかである修飾されたペプチドを含み、該ペプチドは、少なくとも１つの修飾、たとえば、Ｄ－アミノ酸、Ｎ末端アセチル基、Ｃ末端アミド基、グリコシル化アミノ酸、ニトロシル化アミノ酸、カルボニル化アミノ酸、酸化アミノ酸を含むか、またはポリエチレングリコール、脂肪酸、もしくは薬物動態改良剤に結合されている。
【０２１８】
代替物１０６は、代替物１０３の修飾ペプチドであって、長さが３０、２９、２８、２７、２６、２５、２４、２３、２２、２１、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１の、１０、９、８もしくは６アミノ酸長以下であることを特徴とする修飾ペプチドを含む。
【０２１９】
代替物１０７は、代替物１～３５または代替物１０３～１０４のいずれかのペプチドと、薬学的に許容される担体、賦形剤または希釈剤とを含む医薬組成物を含む。
【０２２０】
代替物１０８は、代替物１０７の医薬組成物であって、前記ペプチドが配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６２、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、５８３～５８６、および５８９のうち少なくとも１つを含むことを特徴とする医薬組成物を含む。
【０２２１】
代替物１０９は、免疫調節ペプチドまたは構造体の阻害剤を用いた治療を必要とする患者を特定する方法であって、前記患者の免疫細胞を代替物１～３５のいずれかであるペプチドにインビトロで接触させること；前記免疫細胞の反応性の回復を検出すること；および前記ペプチドが前記免疫細胞の増殖を阻害する場合に、免疫調節ペプチドまたは構造体の阻害剤を用いた治療に応答する見込みを有するとして前記患者を分類することを含む方

法を含む。

【０２２２】

代替法１１０は、代替法１０９であって、前記必要とする患者における免疫抑制を軽減することをさらに含む方法を含み、ここで免疫抑制の軽減は、代替物１～３５のいずれかであるペプチドを前記必要とする患者に供給することを含む。

【０２２３】

代替法１１１は、代替法１１０２であって、前記ヒトにおける免疫抑制の軽減の検出をさらに含む方法を含む。

【０２２４】

代替法１１２は、代替法１０９であって、前記必要とする患者における免疫抑制を軽減することをさらに含む方法を含み、ここで免疫抑制の軽減は、代替物３６～４１のいずれかであるベクターまたはポリヌクレオチドを前記必要とする患者に供給することを含む。

【０２２５】

代替法１１３は、代替法１１２であって、前記ヒトにおいて免疫抑制の軽減を検出すること、またはＣＤ６９やＣＤ７１発現の増加によって証拠付けられる免疫細胞の活性化または刺激、インターフェロンγまたはＩＬ－１２産生によって証拠付けられるシグナル物質の分泌の誘導、グランザイムＢまたはパーフォリンによって証拠付けられる細胞溶解物質の放出の刺激等を検出することをさらに含む方法を含む。該方法は、細胞傷害性、サイトカイン産生、細胞遊走、および／または細胞増殖のうち１以上の亢進を検出することを含んでもよい。

【０２２６】

代替物１１４は、代替物１～２３のいずれかである単離されたペプチドを含み、該ペプチドは、配列番号：２のアミノ酸残基Ｋ２に相同なアミノ酸残基を含む。

【０２２７】

代替物１１５は、代替物１～２３のいずれかである単離されたペプチドを含み、該ペプチドは、配列番号：２のアミノ酸残基Ｋ９に相同なアミノ酸残基を含む。

【０２２８】

代替物１１６は、代替物１～２３のいずれかである単離されたペプチドを含み、該ペプチドは、配列番号：２のアミノ酸残基Ｅ１５に相同なアミノ酸残基を含む。

【０２２９】

代替物１１７は、代替物１１４である単離されたペプチドを含み、該ペプチドは、配列番号：２のアミノ酸残基Ｋ９に相同なアミノ酸残基を含む。

【０２３０】

代替物１１８は、代替物１１４である単離されたペプチドを含み、該ペプチドは、配列番号：２のアミノ酸残基Ｅ１５に相同なアミノ酸残基を含む。

【０２３１】

代替物は、代替物１１５である単離されたペプチドを含み、該ペプチドは、配列番号：２のアミノ酸残基Ｅ１５に相同なアミノ酸残基を含む。

【０２３２】

代替物１２０は、代替物１１４である単離されたペプチドを含み、該ペプチドは、配列番号：２のアミノ酸残基Ｋ９に相同なアミノ酸残基を含み、かつ配列番号：２のアミノ酸残基Ｅ１５に相同なアミノ酸残基を含む。

【０２３３】

代替物１２１は、代替物１～２３または代替物１１４～１２０のいずれかである単離されたペプチドを含み、該ペプチドは、自然には発生しないアミノ酸を少なくとも１つ含む。

【０２３４】

代替物１２２は、代替物１１４～１２０のいずれかである単離されたペプチドを含み、該ペプチドは、少なくとも１つの修飾、たとえば、Ｄ－アミノ酸、Ｎ末端アセチル基、Ｃ末端アミド基、グリコシル化アミノ酸、ニトロシル化アミノ酸、カルボニル化アミノ酸、

酸化アミノ酸を含むか、またはポリエチレングリコール、脂肪酸、もしくは薬物動態改良剤に結合されている。

【０２３５】

代替物１２３は、代替物１１４～１２０のいずれかである単離されたペプチドを含み、前記ペプチドの長さは３０、２９、２８、２７、２６、２５、２４、２３、２２、２１、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１の、１０、９、８もしくは６アミノ酸長以下、または列記した任意の２つの数の間の範囲により定義される長さである。

【０２３６】

代替物１２４は、代替物１１４～１２０のいずれかである単離されたペプチドを含み、該ペプチドの長さは、６～２０アミノ酸長、好ましくは８～１６アミノ酸長、最も好ましくは９～１５アミノ酸長である。

【０２３７】

代替物１２５は、代替物１１４～１２０のいずれかである単離されたペプチドを含み、該ペプチドは、支持体に結合されている。

【０２３８】

代替物１２６は、代替物１１４～１２０のいずれかである単離されたペプチドを含み、該ペプチドは、多量体化されている。

【０２３９】

代替物１２７は、代替物１１４～１２０のいずれかであるペプチドをコードする配列を含む、単離されたポリヌクレオチドを含む。

【０２４０】

代替物１２８は、代替物１２７である単離されたポリヌクレオチドを含むベクターを含む。

【０２４１】

代替物１２９は、代替物１２８である単離されたポリヌクレオチドを含むベクターを含む。

【０２４２】

代替物１３０は、代替物１２７である単離されたポリヌクレオチドまたは代替物１２８であるベクターを含み、前記ペプチドの長さは３０、２９、２８、２７、２６、２５、２４、２３、２２、２１、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１の、１０、９、８もしくは６アミノ酸長以下、または列記した任意の２つの数の間の範囲により定義される長さである。

【０２４３】

代替物１３１は、代替物１２７である単離されたポリヌクレオチドまたは代替物１２８であるベクターを含み、該ペプチドの長さは、６～２０アミノ酸長、好ましくは８～１６アミノ酸長、最も好ましくは９～１５アミノ酸長である。

【０２４４】

代替物１３２は、代替物１１４～１２７のいずれかであるペプチドに結合されたアルブミンまたはアルブミンフラグメントを含むタンパク質複合体を含む。

【０２４５】

代替物１３３は、支持体に結合された代替物１３２であるタンパク質複合体を含む。

【０２４６】

代替物１３４は、$X_1X_2X_3$～$X_8X_9X_{10}$～$X_{14}X_{15}X_{16}$を含む単離されたペプチドを含み、式中、X_1およびX_{16}は任意のアミノ酸であるかまたは存在せず；X_2はＭ，Ｎ，Ｐ，Ｇ，Ｅ，Ｒ，Ｋからなる群から選択され、X_9はＴ，Ｒ，Ｋからなる群から選択され；X_{15}はＰ，Ｄ，Ｅ，Ｙ，Ｎ，Ｑからなる群から選択され；X_3～X_8およびX_{10}～X_{14}は任意のアミノ酸である。

【０２４７】

代替物１３５は、代替物１３４である単離されたペプチドを含み、X_2はＫ，Ｎ，Ｐか

らなる群から選択され、X_{15}はＰ，Ｄ，Ｅからなる群から選択される。

【０２４８】

代替物１３６は、代替物１３５である単離されたペプチドを含み、X_2およびX_9はＫであり、X_{15}はＥである。

【０２４９】

代替物１３７は、代替物１３６である単離されたペプチドを含み、X_5～X_8はＦ，Ｆ，Ｖ，Ｋであり、X_{10}～X_{11}はＬ，Ｓである。

【０２５０】

代替物１３８は、代替物１３７である単離されたペプチドを含み、前記ペプチドはＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥである。

【０２５１】

代替物１３９は、代替物１３４～１３８のいずれかの単離されたペプチドと、薬学的に許容される担体、賦形剤または希釈剤とを含む医薬組成物を含む。

【０２５２】

代替物１４０は、代替物１３４～１３８のいずれかである単離されたペプチドを含む、抗体、モノクローナル抗体、またはその機能性フラグメントを含む。

【０２５３】

代替物１４１は、代替物１４０であり、かつ単一ドメイン抗体（ＳｄＡｂ）ある、抗体、モノクローナル抗体、またはその機能性フラグメントを含む。

【０２５４】

代替物１４２はキットを含み、該キットは、代替物１３４～１３８のいずれかである単離されたペプチド、および／または代替物１４０～１４１のいずれかである抗体、モノクローナル抗体、もしくはその機能性フラグメント、ならびに該キットの使用方法の説明書を含む。

【０２５５】

代替法１４３は、インビトロ法であって、（ａ）免疫細胞を供給する工程；（ｂ）前記免疫細胞を、代替物１３４～１３８のいずれかである単離されたペプチドまたは代替物１４０～１４１のいずれかである抗体、モノクローナル抗体、もしくはその機能性フラグメントに接触させる工程；および（ｃ）前記免疫細胞の調節効果を、たとえばＣＤ６９やＣＤ７１発現の増加によって証拠付けられる免疫細胞の活性化または刺激、インターフェロンγまたはＩＬ－１２産生によって証拠付けられるシグナル物質の分泌の誘導、グランザイムＢまたはパーフォリンによって証拠付けられる細胞溶解物質の放出の刺激等を検出することによって検出する工程を含む方法を含む。

【図面の簡単な説明】

【０２５６】

【図１】Ｐ３０２８エピトープに対するアフィニティー精製ウサギ抗体を使用した、悪性黒色腫転移巣の免疫組織化学的染色を示す。

【０２５７】

【図２】３０２８構造に対する抗体を使用した、腫瘍抽出物のウエスタンブロットを示す。

【０２５８】

【図３】Ｐ３０２８ペプチドと競合させて、Ｐ３０２８エピトープを露出する血清中アルブミンを検出したサンドイッチＥＬＩＳＡを示す。

【０２５９】

【図４】１０％自己血清中で培養した健常対照試料由来ＰＢＭＣおよび腎細胞がん（ＲＣＣ）患者由来ヒト免疫細胞（ＰＢＭＣ）のＩＬ－２誘導性増殖を示す。

【０２６０】

【図５】ＩＬ－２応答性増殖反応に基づく腎細胞がん患者のカプラン・マイヤー分析を示す。

【０２６１】

【図６】健常対照試料由来ＰＢＭＣのＩＬ－２誘導性増殖に対する４種のペプチドの作用の分析を示す。

【０２６２】

【図７】がん患者由来ＰＢＭＣを使用したヒトエクスビボモデルにおけるＩＬ－２応答性増殖反応のＰ３０２８による抑制を示す。

【０２６３】

【図８】４人の健常者由来ＰＢＭＣを使用したＴＣＲ刺激リンパ球増殖に対するＰ３０２８の作用を示す。

【０２６４】

【図９】ＮＫ細胞の細胞傷害性に対するアルブミンペプチドの作用を示す。図９ＡはＫ５およびＫ６での作用を示す。図９ＢはＫ１２およびＫ１３での作用を示す。

【０２６５】

【図１０】末梢血白血球の伸展に対するＰ３０２８の作用を示す。

【０２６６】

【図１１】Boyden chamber技術を使用して調査した、ＰＢＭＣの遊走に対するＰ３０２８の作用を示す。

【０２６７】

【図１２】ＩＬ－２誘導性増殖に対するＰ３０２８のＣ末端部分（３２１８）およびＮ末端部分（３３２５）の作用と完全長Ｐ３０２８の作用との比較を示す。

【０２６８】

【図１３】ＩＬ－２誘導性増殖に対するＰ３０２８の抑制作用が、Ｐ３０２８のＣ末端部分（３２１８）および／またはＮ末端部分（３３２５）によって中和されないことを示す。

【０２６９】

【図１４】患者血清とともに正常ＰＢＭＣをインキュベートすることによって、ＣＤ１１ａへの抗ＬＦＡ－１抗体の結合が抑制されたことを示す。

【０２７０】

【図１５】単核血球への抗ＬＦＡ－１抗体（ｍＡｂ　Ａ）の結合がＰ３０２８によって抑制されたことを示す。

【０２７１】

【図１６】健常対照試料由来ＰＢＭＣ上のＬＦＡ－１の染色像（Ａ）、ならびに抑制因子であるＰ３０２８に対する抗体を使用した処理を行う前（Ｂ）および処理を行った後（Ｃ）のがん患者由来ＰＢＭＣ上のＬＦＡ－１の染色像を示す。

【０２７２】

【図１７】抗ＬＦＡ－１抗体による単核血球染色（Ａ）がＰ３０２８（Ｂ）またはがん患者血清（Ｃ）によってブロックされたことを示す。

【０２７３】

【図１８】図１８Ａおよび１８Ｂは、ｒｈｕＩＬ－２Ｒへのビオチン化ＩＬ－２の結合を示したＥＬＩＳＡ分析を示す。図１８Ｂは、ビオチン化ＩＬ－２を添加しなかった場合の結合データ（三角形）を示すために、図１８Ａのコントラストを増強したグラフである。

【０２７４】

【図１９】ＩＬ－２受容体のα鎖（ＣＤ２５）のＩＬ－２結合部位（Ｂ）に結合したＰ３０２８（Ａ）を示す。

【０２７５】

【図２０】Ｐ３０２８で免疫したウサギから得た抗血清がＰ３０２８に結合することを示す。

【０２７６】

【図２１】ＥＬＩＳＡにおいて、Ｐ３０２８でコーティングしたウェルとウサギ抗３０２８血清Ｌとの結合が様々なアルブミンペプチドによって阻害されたことを示す。

【０２７７】

【図２２】免疫抑制されたがん患者由来ＰＢＭＣおよび正常対照試料由来ＰＢＭＣのＩＬ－２応答性増殖反応に対するアフィニティー精製抗Ｐ３０２８抗体の効果を示す。

【０２７８】

【図２３】溶液中におけるＰ３０２８阻害剤の同定を示す。先の分析に基づき、Ｐ３０２８の結合因子候補をチップ上で合成した。図２３Ａはアッセイ１～１４の結果を示す。図２３Ｂはアッセイ１５～２８の結果を示す。図２３Ａおよび図２３Ｂでは、文字が読みやすいようにデータラベルを拡大した棒グラフと同じ順序で各棒グラフが左から右へと並んでいる。図２３Ｂにおいても参照のためにＹ軸を示した。

【０２７９】

【図２４】ＩＬ－２応答性増殖反応の抑制に対するＰ２８Ｒの刺激活性を示す。図２４Ａ、図２４Ｂ、図２４Ｃおよび図２４Ｄは、４人のがん患者に対する刺激活性を示す。

【０２８０】

【図２５】乳がん腫瘍の新鮮凍結切片へのビオチン化Ｐ２８Ｒの結合を示す。

【０２８１】

【図２６】緩衝液（図２６Ａ）またはＰ２８Ｒ（図２６Ｂ）でインキュベートした後に抗ＬＦＡ－１抗体で染色した乳がん組織を示す。

【０２８２】

【図２７】Ｐ２８Ｒに含まれる各位置のアミノ酸を１つずつ置換した種々のペプチドへのＰ３０２８の結合のｒａｍｐｏスコアを示す。

【０２８３】

【図２８】５００を超えるｒａｍｐｏスコアを有する、ペプチドＰ２８Ｒの１アミノ酸置換体を示す。

【０２８４】

【図２９】ペプチドＰ２８ＲのＮ末端および／またはＣ末端を切断したフラグメント、ならびにＰ２８ＲへのＰ３０２８の結合のｒａｍｐｏスコアを示す。

【０２８５】

【図３０】ペプチドＰ２８Ｒの内部欠失変異体および１アミノ酸置換変異体へのＰ３０２８の結合のｒａｍｐｏスコアを示す。図３０Ａおよび図３０Ｂでは、文字が読みやすいようにデータラベルを拡大した棒グラフと同じ順序で各棒グラフが左から右へと並んでいる。図３０Ｂにおいても参照のためにＹ軸を示した。

【０２８６】

【図３１】ペプチド３０２８とペプチドＫＫＬ１５との間の有利な静電相互作用および有利な疎水性相互作用を示す。

【０２８７】

【図３２】位置スキャン実験において、Ｐ３０２８に結合することが同定された環状ペプチド（配列番号：２６５～２６７）のアライメント、およびＰ３０２８に結合することが同定された直鎖ペプチド（配列番号：２および配列番号：２６８～２９３）のアライメントを示す。

【０２８８】

【図３３】図３３Ａおよび図３３Ｂは、健常対照試料由来ＰＢＭＣ（図３３Ａ）およびがん患者由来ＰＢＭＣ（図３３Ｂ）におけるＭＴＳの生物還元に対する様々な濃度のペプチドＰ２８Ｒの効果を示す。

【０２８９】

【図３４】ＭＴＳにより７日目に測定したがん患者由来ＰＢＭＣに対するＰ２８Ｒ（「ＳＣＦ ２８Ｒ」とも呼ぶ）（Ｎ＝９）およびＰ２７（「ＳＣＦ ２７」とも呼ぶ）（Ｎ＝８）の効果を示す。

【０２９０】

【図３５】ＢｒｄＵの取り込みにより測定した、がん患者細胞のＩＬ－２に対する応答性を示す。

【０２９１】

【図３６】高応答者の細胞（図３６Ａ）および低応答者の細胞（図３６Ｂ）における、ＩＬ－２誘導性増殖に対するＰ２８Ｒ（「Ｐ２８」とも呼ぶ）の効果を示す。

【０２９２】

【図３７】ＩＬ－２で刺激したがん患者由来ＰＢＭＣに対するＰ２８Ｒ（「ＳＣＦ ２８Ｒ」とも呼ぶ）およびＰ２７（「ＳＣＦ ２７」とも呼ぶ）の効果をＢｒｄＵの取り込みにより測定した結果を示す。

【０２９３】

【図３８】ＩＬ－２誘導性増殖に対するＰ２８Ｒ（「ＳＣＦ ２８Ｒ」とも呼ぶ）およびＰ２７（「ＳＣＦ ２７」とも呼ぶ）の効果をＢｒｄＵの取り込み（図３８Ａ、図３８Ｃ）およびＭＴＳの取り込み（図３８Ｂ、図３８Ｄ）により測定した結果を示す。図３８Ａおよび図３８Ｂに示す患者と、図３８Ｃおよび図３８Ｄに示す患者の２人の患者に由来する細胞の結果を示す。

【０２９４】

【図３９】Ｐ３０２８ペプチドを添加した細胞（下段）またはＰ３０２８ペプチドを添加しなかった細胞（上段）のｅｎｚｙｍｅ ｌｉｎｋｅｄ ｉｍｍｕｎｏｓｏｒｂｅｎｔ ｓｐｏｔアッセイを示す。

【０２９５】

【図４０】Ｐ３０２８ペプチドを添加した細胞またはＰ３０２８ペプチドを添加しなかった細胞のｅｎｚｙｍｅ ｌｉｎｋｅｄ ｉｍｍｕｎｏｓｏｒｂｅｎｔ ｓｐｏｔアッセイのデータを示す。

【０２９６】

【図４１】健常者対照由来のＰＢＭＣの活性化に対する修飾ペプチドの効果を示す一連のグラフである。１０％ヒトＡＢ型血清を添加したＲＰＭＩ中で上記ペプチド（４０μｇ／ｍＬ）とともにＰＢＭＣを２４時間インキュベートした。フローサイトメトリーを使用して、ＣＤ６９マーカーが増強された細胞のパーセンテージとして活性化を測定する。図４１Ａは、各ペプチドについて行った２つの実験（図中４１０および４１２）の結果を示す。図４１Ｂは、各ペプチドについて行った２つの実験（図中４１４および４１６）の結果を示す。

【０２９７】

【図４２】正常ヒトＡＢ型血清を含む培地中における、完全長ペプチドＰ２８Ｒおよびこのペプチドの中心配列である６アミノ酸残基配列（３２２３０、FFVKLS、配列番号：６２）の効果を示す一連のグラフである。フローサイトメトリーを使用して、ＣＤ６９マーカーまたはＣＤ７１マーカーが増強された細胞のパーセンテージとして活性化を測定する。１０％ヒトＡＢ型血清を添加したＲＰＭＩ中で上記ペプチド（４０μｇ／ｍＬ）とともにＰＢＭＣを２４時間インキュベートした。図４２Ａは、各ペプチドについて行った２つの実験（図中４２０および４２２）の結果を示す。図４２Ｂは、各ペプチドについて行った２つの実験（図中４２４および４２６）の結果を示す。

【０２９８】

【図４３】２人のがん患者から得た血清（「ヒトがん患者血清１」（図中４３０）および（「ヒトがん患者血清２」（図中４３２））のいずれかを含む培地中における、完全長ペプチドＰ２８Ｒとこのペプチドの中心配列である６アミノ酸残基配列（３２２３０、FFVKLS、配列番号：６２）との比較を示すグラフである。

【０２９９】

【図４４】異種移植ヌードマウスモデルにおけるヒト前立腺がん（ＰＣ３）のＰ２８Ｒによる処置を示す一連の顕微鏡画像である。Ｐ２８Ｒ（図４４Ａ）または薬物溶媒のみ（図４４Ｂ）を腫瘍内注射した。（アポトーシスの誘導を示す）カスパーゼ３の染色（図中４４０）および染色されなかった部分（図中４４２）を示す。

【０３００】

【図４５】Ｐ２８Ｒの腫瘍内投与によるＢ１６黒色腫の処置を示す一連の顕微鏡画像である。処置の３日後には炎症性浸潤がポリクローナルウサギ抗ＣＤ４５抗体により示された

（図４５Ａ）。対照切片は同じ濃度のウサギＩｇＧとともにインキュベートした（図４５Ｂ）。染色された部分を図中４５０に示し、染色されなかった部分を図中４５２に示す。

【０３０１】

【図４６】健常者対照由来のＰＢＭＣの活性化に対する修飾ペプチドの効果を示す一連のグラフである。活性化は、フローサイトメトリーを使用して、ＣＤ６９マーカーが増強された細胞のパーセンテージ（図４６Ａは実験１（図中４６０）と実験２（図中４６２）の２つの実験の結果を示す）またはＣＤ７１マーカーが増強された細胞のパーセンテージ（図４６Ｂは実験１（図中４６４）と実験２（図中４６６）の２つの実験の結果を示す）として測定する。１０％ヒトＡＢ型血清を添加したＲＰＭＩ中で上記ペプチド（４０μｇ／ｍＬ）とともにＰＢＭＣを４８時間インキュベートした。

【０３０２】

【図４７】ヒト乳がんの２つの領域（図４７Ａおよび図４７Ｂ）における免疫抑制性３０２８構造の存在を示す一連の顕微鏡画像である。ビオチン化Ｐ２８Ｒを使用した免疫組織化学的染色（図中４７０）を示す。図４７Ａでは染色されなかった部分（図中４７２）が見られる。

【発明を実施するための形態】

【０３０３】

ヒト（たとえば、がん、または持続性もしくは慢性の感染性もしくは炎症性疾患に罹患したヒト）において免疫抑制を引き起こす免疫調節ペプチドと相互作用する免疫調節ペプチド阻害剤がいくつか開発されている。免疫調節ペプチド阻害剤としては、Ｐ３０２８構造および／またはＰ３０２８配列（配列番号：１８５）を含むタンパク質またはペプチドに結合するものが好ましい。実施形態のいくつかおよび本明細書の記載に関して、Ｐ３０２８構造は、Ｐ３０２８配列（配列番号：１８５）を含むペプチドやタンパク質などのポリペプチドを指す。Ｐ３０２８構造は、Ｐ３０２８構造に特異的に結合する抗体によって認識されるペプチドやタンパク質などの巨大分子を包含してもよい（実施例１および図２参照）。たとえば、アルブミン凝集体、変性アルブミンおよび他の損傷を受けたアルブミンもＰ３０２８構造に包含されてもよい。本願の記載のいくつかにおいて、「Ｐ３０２８構造」、「Ｐ３０２８配列」および「Ｐ３０２８」という用語は同じ意味で用いられる。Ｐ３０２８構造を有する分子は、ＩＬ－２受容体やＬＦＡ－１受容体などの免疫細胞受容体と相互作用し、その結果として免疫抑制が引き起こされる。したがって、本明細書において、ペプチド、タンパク質、アルブミンフラグメント、損傷アルブミン（たとえば変性アルブミン）およびアルブミン凝集体は、Ｐ３０２８構造を含んでいてもよく、これらのペプチドやタンパク質は、ＩＬ－２受容体やＬＦＡ－１受容体などの免疫細胞受容体と相互作用することができると考えられる。免疫抑制は、免疫細胞の増殖、伸展および遊走の低下、ならびにＮＫ細胞の細胞傷害性の低下を特徴としうる。しかしながら、本明細書に記載されているように、Ｐ３０２８構造を介した免疫抑制は、免疫調節ペプチド阻害剤の存在下において改変（たとえば軽減、緩和、排除または完全除去）することができる。いくつかの実験において、たとえば、免疫調節ペプチド阻害剤は、ＬＦＡ－１受容体からＰ３０２８構造含有分子を取り除くことができ、それによってＰ３０２８構造を介した免疫抑制を改変することができることが分かった。したがって、様々な種類の免疫調節ペプチド阻害剤について以下で詳細に説明する。免疫調節ペプチド阻害剤には、抗体または抗体フラグメントに基づく免疫調節ペプチド阻害剤、ペプチドに基づく免疫調節ペプチド阻害剤、ペプチド模倣体に基づく免疫調節ペプチド阻害剤、（たとえばＤ－アミノ酸、Ｎ末端アセチル基またはＣ末端アミド基を含む）修飾免疫調節ペプチド阻害剤、環状ペプチド阻害剤、およびアプタマーに基づく免疫調節ペプチド阻害剤が包含されるが、これらに限定されない。さらに、免疫抑制を軽減または部分的に軽減するために（本明細書に記載の）組成物を使用する方法（たとえば、免疫細胞の増殖、伸展もしくは遊走、またはＮＫ細胞の細胞傷害性に対するＰ３０２８介在性抑制を軽減する方法）、およびがんまたは炎症性疾患の進行を阻害、遅延または改変する方法が提供される。上記組成物は、本明細書に記載の免疫調節ペプチド阻害剤を含む、該阻害剤からなる、または本質的に該阻害剤からな

るものであってもよい。したがって、本明細書に記載の免疫調節ペプチド阻害剤は、免疫抑制の緩和、症状軽減、重症度の低減、および／または免疫抑制の治療に有用であると考えられる。

【０３０４】

本明細書に記載の免疫調節ペプチド阻害剤は、配列番号：１８３～１８５または１８８～２４６に示す配列の少なくとも１つを含むタンパク質またはペプチドと相互作用または結合する。上記配列を持つペプチドは、Ｐ３０２８配列およびＰ３０２８構造に類似した免疫調節機能を持ちうる（実施例１７～２６参照）。

【０３０５】

以下に開示される実施形態のいくつかに関して、アミノ酸またはアミノ酸残基は３文字コードまたは１文字コードで示される。一般に、２０種のアミノ酸が遺伝子コードによってコードされており、本明細書においては以下のコードまたは略号で示される：アルギニン（「Ａｒｇ」または「Ｒ」）、ヒスチジン（「Ｈｉｓ」または「Ｈ」）、リシン（「Ｌｙｓ」または「Ｋ」）、アスパラギン酸（「Ａｓｐ」または「Ｄ」）、グルタミン酸（「Ｇｌｕ」または「Ｅ」）、セリン（「Ｓｅｒ」または「Ｓ」）、トレオニン（「Ｔｈｒ」または「Ｔ」）、アスパラギン（「Ａｓｐ」または「Ｎ」）、グルタミン（「Ｇｌｎ」または「Ｑ」）、システイン（「Ｃｙｓ」または「Ｃ」）、グリシン（「Ｇｌｙ」または「Ｇ」）、プロリン（「Ｐｒｏ」または「Ｐ」）、アラニン（「Ａｌａ」または「Ａ」）、バリン（「Ｖａｌ」または「Ｖ」）、イソロイシン（「Ｉｌｅ」または「Ｉ」）、ロイシン（「Ｌｅｕ」または「Ｌ」）、メチオニン（「Ｍｅｔ」または「Ｍ」）、フェニルアラニン（「Ｐｈｅ」または「Ｆ」）、チロシン（「Ｔｙｒ」または「Ｙ」）、およびトリプトファン（「Ｔｒｐ」または「Ｗ」）。

【０３０６】

以下に開示される実施形態のいくつかに関して、「ペプチド」は、タンパク質および／またはタンパク質フラグメントを意味し、これらのタンパク質および／またはタンパク質フラグメントの長さは様々であってもよい（たとえば少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６，３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１２０、１４０、１６０、１８０、２００、２４０、２６０、３００、３５０、４００、４５０、５００、６００、７００、８００、もしくは１０００アミノ酸長、またはこれらの数の間の任意の数字によって定義される範囲である）。

【０３０７】

以下に開示される実施形態のいくつかに関して、アミノ酸（およびそれらの残基）は、アミノ酸α炭素の側鎖の様々な特性に基づいて分類することができる。本明細書においては、遺伝子コードによってコードされる２０種の天然アミノ酸、および合成のアミノ酸が包含されることに注目されたい。本明細書において「疎水性アミノ酸」（この用語の複数形および変化形を包含する）は、疎水性側鎖を有する天然または合成のアミノ酸（たとえばＡ、Ｖ、Ｉ、Ｌ、Ｍ、Ｆ、Ｙ、またはＷ）を指す。本明細書において「正に荷電したアミノ酸」（この用語の複数形および変化形を包含する）は、正に荷電した側鎖を有する天然または合成のアミノ酸（たとえばＲ、Ｈ、またはＫ）を指す。本明細書において「負に荷電したアミノ酸」（この用語の複数形および変化形を包含する）は、負に荷電した側鎖を有する天然または合成のアミノ酸（たとえばＤまたはＥ）を指す。本明細書において「疎水性非芳香族炭素鎖アミノ酸」（この用語の複数形および変化形を包含する）は、疎水性非芳香族炭素側鎖を有する天然または合成のアミノ酸（たとえばＡ、Ｖ、Ｉ、またはＬ）を指す。本明細書において「非荷電極性アミノ酸」（この用語の複数形および変化形を包含する）は、非荷電極性側鎖を有する天然または合成のアミノ酸（たとえばＳ、Ｔ、Ｎ、またはＱ）を指す。

【０３０８】

実施形態のいくつかおよび本明細書の記載に関して、ＤＮＡやＲＮＡなどの核酸の塩基は、その名称または１文字コードで示される。当業者であれば、遺伝子コードは縮重しており、いくつかのアミノ酸残基では、２種以上の３塩基コドンが１種類のアミノ酸をコードすることができるということを理解するであろう。したがって、たとえば、単一のアミノ酸をコードすることができる２種以上の核酸を説明する目的で、本明細書に記載の１文字コードのいくつかは、２種以上の塩基のうちいずれかを表すことができる。本明細書においては以下の１文字コードを使用する：「Ａ」（アデニン）、「Ｇ」（グアニン）、「Ｃ」（シトシン）、「Ｔ」（チミン）、「Ｒ」（アデニンまたはグアニン）、「Ｙ」（シトシンまたはチミン）、「Ｍ」（アデニンまたはシトシン）、「Ｋ」（グアニンまたはチミン）、「Ｓ」（シトシンまたはグアニン）、「Ｗ」（アデニンまたはチミン）、「Ｈ」（アデニン、シトシン、チミンのいずれか１つ）、「Ｂ」（シトシン、グアニン、チミンのいずれか１つ）、「Ｖ」（アデニン、シトシン、グアニンのいずれか１つ）、「Ｄ」（アデニン、グアニン、チミンのいずれか１つ）、および「Ｎ」（アデニン、グアニン、シトシン、チミンのいずれか１つ）。

【０３０９】

本明細書において「ブロック解除」（この用語の複数形および変化形を包含する）は、受容体に結合している免疫調節ペプチドまたはＰ３０２８構造の除去を指す。このような受容体のブロック解除によって、受容体に結合している免疫調節ペプチドと受容体に結合していない免疫調節ペプチドとの間の平衡を「受容体への結合がない」状態へとシフトさせることができる。たとえば、ＬＦＡ－１受容体またはＩＬ－２受容体に結合しているペプチドＰ３０２８を本明細書の実施形態に従って除去することによって、該受容体のブロックを解除することができる。さらに、たとえば、ＬＦＡ－１受容体またはＩＬ－２受容体に結合している、表１～４に記載の配列の１以上を含む任意の免疫調節ペプチドを本明細書の実施形態に従って除去することによって、該受容体のブロックを解除することができる。

【０３１０】

本明細書において「免疫細胞の活性化」ならびにこの用語の複数形および変化形（たとえば「免疫細胞を活性化する」などの用語を包含する）は、免疫細胞の増殖、ＣＤ６９および／もしくはＣＤ７１の発現の活性化もしくは増加、シグナル物質（たとえばＩＦＮγもしくはＩＬ－１２）の分泌の誘導、細胞溶解分子（たとえばパーフォリンもしくはグランザイムＢ）の分泌の誘導、細胞傷害性の亢進、サイトカイン産生、細胞遊走、細胞増殖、またはこれらの２以上を指す。一例として、本明細書の実施形態のいくつかによる免疫細胞の活性化は、免疫細胞が増殖した場合、免疫細胞が検出可能なＣＤ６９を発現し始めた場合、免疫細胞のＣＤ７１の発現が増加した場合、または免疫細胞がＩＦＮγもしくはＩＬ－１２のいずれかまたはＩＦＮγとＩＬ－１２の両方を分泌した場合に起こりうる。

【０３１１】

現在入手可能なデータから、免疫系ががん抑制試料において主要な役割を果たしていることが裏付けられる。しかしながら、悪性腫瘍は、多様な免疫調節機構を利用して、免疫系を介した抗腫瘍反応を抑制することができる。様々な診断を受けたがん患者においては、血清中インターロイキン６（ＩＬ－６）濃度の上昇と不良な予後との間にしばしば関連性が見られることから、このサイトカインの産生源および誘導を調査した。正常血清アルブミンがタンパク質分解による断片化またはタンパク質変性を受けることによって、新規の構造が産生されることが見出され、この構造は免疫細胞に結合することによって免疫調節活性を示すことが明らかとなった。したがって、新たな種類の免疫調節物質が発見された。

【０３１２】

「人工細胞表面カラム」（ＡＣＳ）を用いたアフィニティークロマトグラフィーに基づくヒトエクスビボモデルを使用して、免疫細胞に結合する新規構造を有するアルブミン配列の存在の有無を確認した。ヒト免疫細胞（ＰＢＭＣ）のＩＬ－２誘導性増殖に対する様々なアルブミンフラグメントの作用をＡＣＳシステムで分析した（実施例９参照）。すな

わち、ＩＬ－２および様々な合成アルブミンフラグメントの存在下でＰＢＭＣを７日間培養した。増殖は、培養終了の１８時間前に^{3}Ｈ－チミジンの取り込みとして測定した。これらのペプチドのうち、Ｐ３０２８（「ペプチド３０２８」とも呼び、アミノ酸配列ＶＦＤＥＦＫＰＬＶＥＥＰＱＮＬＩＫ（配列番号：１８５）を有している）は、ＩＬ－２誘導性増殖を常に抑制したが、人工細胞表面への結合によって同定した他のペプチドはいずれも、Ｐ３０２８配列／構造と同等の抑制活性は示さなかった（図６参照）。したがって、Ｐ３０２８は、ＬＦＡ－１またはＩＬ－２によって誘導された免疫細胞の増殖反応を抑制したことが確認され、Ｐ３０２８配列／構造は少なくともＬＦＡ－１受容体またはＩＬ－２受容体を介して作用していることが示された。

【０３１３】

増強された^{3}Ｈ－ＴｄＲの取り込みは、細胞内チミジンプールの比活性の増強およびそれによるＤＮＡの比活性の増強によるものであると考えることができ、したがって、必ずしも細胞数の増加を反映するものではない。これを踏まえると、別の方法でリンパ球増殖刺激を試験して、別の方法（ＭＴＳ技術）で増殖反応を測定することが重要であると考えられた（実施例３参照）。これに伴い、抗ＣＤ３モノクローナル抗体でプレコーティングしたプレートで培養することによってＴ細胞を刺激し、３～７日間培養した後、ＭＴＳ染色を使用して代謝が活発な細胞の数を測定した（図８参照）。図に示すように、Ｐ３０２８配列／構造には抑制作用があった。Ｐ３０２８配列／構造によって引き起こされたＭＴＳ染色の低下は細胞の代謝の低下によるものであったと考えることもできる。上記リンパ球増殖モデルの両方の結果を考え合わせると、代謝の低下によって相応に内因性のチミジンプールが減少し、その結果、外因性チミジンの取り込みの増加およびそれによるチミジンプールの比活性の増加が起こり、これが、増殖の増加として誤って記録されたのではないかと考えられる。これらの実験では実際には^{3}Ｈ－ＴｄＲが減少し、増殖の抑制が示された。したがって、３０２８配列を含むペプチドがＩＬ－２を介した免疫細胞の増殖を効果的に抑制したことが確認された。

【０３１４】

次いで、Ｐ３０２８のＣ末端部分、Ｎ末端部分などの種々のペプチドフラグメントを合成し、これらのペプチドが免疫細胞のＩＬ－２誘導性増殖を抑制する能力について（それぞれのフラグメントを別々または組み合わせて）分析した（実施例６参照）。Ｐ３０２８のＮ末端フラグメント（すなわちアミノ酸配列ＶＦＤＥＦＫＰＬＶＥ（配列番号：１８６）を有するＰ３３２５）およびＰ３０２８のＣ末端フラグメント（すなわちアミノ酸配列ＥＰＱＮＬＩＫを有するＰ３２１８）（配列番号：１８７）を合成した。Ｐ３０２８のこれら２つのフラグメントの抑制活性は、単独でも組み合わせてもＰ３０２８よりも弱く（図１２参照）、さらに、３０２８のこれらのペプチドフラグメントは、ＩＬ－２誘導性増殖に対するＰ３０２８の作用を阻害するものではないことが分かった（図１３参照）。

【０３１５】

さらに、Ｐ３０２８配列／構造の配列を含むペプチドは、ＩＬ－２受容体とだけでなく、ＬＦＡ－１受容体とも相互作用することが分かった。第１の実験では、Ｐ３０２８ペプチドには、ＬＦＡ－１特異的モノクローナル抗体とヒト免疫細胞上のＬＦＡ－１受容体との結合を調節する能力があることが分かった（実施例７参照）。このＬＦＡ－１特異的モノクローナル抗体は、免疫細胞のＩＬ－２誘導性増殖に対する強力な阻害因子である（Ｖｙｔｈ－Ｄｒｅｅｓｅ ｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１２：３２９２－３２９９（１９９３）を参照されたい）。Ｐ３０２８ペプチドの存在下および非存在下において、標準的な免疫組織化学的染色を行った。すなわち、健常者およびがん患者から得た免疫細胞（ＰＢＭＣ）を比較した。ＰＢＭＣをアセトンで固定し、Ｐ３０２８を加えたまたは加えていない１０％ヒトＡＢ型血清でブロッキングし、モノクローナル抗ＬＦＡ－１抗体および二次抗体とともにインキュベートし、Ｆａｓｔ Ｒｅｄを使用して発色させた。図１６Ａに示すように、健常対照試料由来ＰＢＭＣでは細胞膜がはっきりと染色されたが（図中３）、これに対して、進行がん患者由来ＰＢＭＣでは弱い染色（図中５）が示された。しかしながら、このがん患者由来のＰＢＭＣを３０２８構造に特異的な抗

体とともに２４時間インキュベートすると、図中３に示す膜染色が見られ、この抗体が３０２８構造に結合してＬＦＡ－１のブロックを解除したことが示された（図１６Ｃ参照）。これについての考察は後述する。

【０３１６】

Ｐ３０２８配列／構造は免疫細胞のＩＬ－２応答性増殖反応を有意に抑制したことから、ＣＤ２５へのＩＬ－２の結合に対するＰ３０２８配列／構造の作用を調査した。プロテインＧをコーティングしたマイクロプレート／ＥＬＩＳＡプレートに、ＣＤ２５とＩｇＧ Ｆｃ部分との融合タンパク質を結合させ、Ｐ３０２８の存在下または非存在下でビオチン化ＩＬ－２とともにプレートをインキュベートした。驚くべきことに、ＣＤ２５へのＩＬ－２の結合はＰ３０２８の存在によって増強され、これによってＩＬ－２とＣＤ２５とＰ３０２８との三者間の相互作用が証明された（図１８Ａおよび図１８Ｂ参照）。ＣＤ２５へのＩＬ－２の結合が増強されても、Ｐ３０２８配列／構造はＩＬ－２誘導性増殖に対する強力な抑制因子であるため、適切に組み合わさったこの高親和性受容体および／またはシグナル伝達はＰ３０２８配列／構造によってブロックされる。コンピューター支援分子モデリングを使用することによって、Ｐ３０２８配列／構造がＣＤ２５のＩＬ－２結合部位に結合することが示された（図１９参照）。これらの結果から、Ｐ３０２８配列／構造はＬＦＡ－１受容体およびＩＬ－２受容体の両方に結合することが分かり、したがって、Ｐ３０２８配列／構造は少なくとも二方向の免疫調節能力を持つことが明確に証明された。

【０３１７】

特定のアルブミンフラグメントがＮＫ細胞の細胞傷害性に与える影響も評価した。これらの実験では、アルブミンフラグメント（Ｐ３０２８、Ｐ３０２６およびＰ３０２７）（配列番号：１８５、１８３および１８４）に相当する合成ペプチドを調製し、Ｋ５６２標的細胞の溶解量を評価した（実施例４参照）。対照試料ペプチドＰ３０２７の存在下では抑制は見られなかったが、Ｐ３０２８はＮＫ細胞の細胞傷害性の低下を引き起こし、その程度は小さいもののＰ３０２６もＮＫ細胞の細胞傷害性の低下を引き起こした（図９Ａおよび図９Ｂ参照）。したがって、Ｐ３０２８配列を有するペプチドは効果的にＮＫ細胞の細胞傷害性を抑制する。

【０３１８】

特定のアルブミンフラグメントが白血球の伸展および免疫細胞の遊走を抑制する能力も分析した。すなわち、デキストランを用いた沈降によってヘパリン添加血液からバフィーコート細胞を調製した。この細胞をＰＢＳで２回洗浄し、清潔なスライドに載せた。細胞はガラス表面に強く接着し、広く伸展したが、これらの細胞を１０μｇ／ｍｌの濃度のＰ３０２８とともに１５分間前処理すると、この免疫細胞の伸展が効率的に抑制された（実施例５参照）。同様に、Ｐ３０２８がＰＢＭＣの遊走に与える影響をＢｏｙｄｅｎ ｃｈａｍｂｅｒ技術を使用して調査した（実施例５参照）。図１１に示すように、Ｐ３０２８は、免疫細胞遊走に対する強力な抑制因子である（ｐ＜０．００２）。

【０３１９】

Ｐ３０２８配列／構造を有するタンパク質に特異的な抗体を調製して精製し、特性評価を行った（実施例９参照）。Ｐ３０２８に特異的なポリクローナル抗体はウサギまたはヤギにおいて作製した。すなわち、ウサギをＰ３０２８で免疫し、Ｐ３０２８を使用して特異的抗体をアフィニティー精製した。得られた抗体はいずれも、Ｐ３２１８（Ｐ３０２８のＣ末端フラグメント（配列番号：１８７））には結合しなかったが、Ｐ３３２５（Ｎ末端フラグメント（配列番号：１８６））に結合することが分かった。

【０３２０】

これに続く一連の実験では、アフィニティー精製したウサギ抗３０２８抗体を使用して免疫組織化学的染色を行うことによって、悪性腫瘍（たとえば悪性黒色腫、腎細胞がんおよび大腸がん）におけるＰ３０２８の発現を同定した（実施例９参照）。悪性黒色腫、腎細胞がんおよび大腸がんの組織切片の免疫組織化学的染色によって、Ｐ３０２８配列を含む分子ががん細胞に広く発現かつ／または局在していることが示された。この結果は、悪

性黒色腫転移巣から調製した腫瘍抽出物を用いたウエスタンブロットによって３０２８構造が検出されたことによってさらに裏付けられた（実施例１参照）。はっきりとした３０２８構造のバンド（約６６ｋＤよりもわずかに大きい）がウエスタンブロットによって同定されたが、完全長アルブミンおよびさらに大きな分子においても３０２８配列が検出された（図２参照）。これらの結果によって、３０２８構造を含む分子がタンパク質分解による断片化だけでなく、変性によっても生成されうることが証明された。したがって、Ｐ３０２８配列および／またはこの配列を含む分子が腫瘍組織に存在および／または局在していることが分かった。

【０３２１】

次いで、ＥＬＩＳＡ技術を使用して、３０２８配列を含むタンパク質およびペプチドがヒト血清中に存在することを確認した。すなわち、サンドイッチアッセイを以下のように行った。アフィニティー精製抗３０２８抗体でタンパク質高結合ＥＬＩＳＡマイクロウェルをコーティングし（捕捉抗体）、段階的に濃度を上げたＰ３０２８を添加した１％加熱不活性化血清溶液を各ウェルに加えた。洗浄後、ビオチン化マウス抗ヒトアルブミンモノクローナル抗体を加え、結合した抗体の量をＨＲＰ標識ストレプトアビジンおよびＴＭＢクロモゲン基質で検出した（実施例１参照）。血清中濃度は、５つの健常対照試料由来の血清プール、１つの健常対照血清試料およびがん患者から得た２つの血清におけるＰ３０２８同等物として、１．２～１．６μｇ／ｍｌの範囲であることが分かった。３０２８含有分子の量は、サンドイッチＥＬＩＳＡにおいて（３０２８エピトープに対する）捕捉抗体への血清中３０２８構造の結合を５０％抑制するＰ３０２８の量として決定された（図３参照）。アルブミンの分子量はＰ３０２８の約３５倍であることから、血清中のこれらの３０２８物質の量はこの範囲よりもかなり多い可能性があるが、Ｐ３０２８物質のエピトープ特異的反応性は上記の方法を使用して正確に測定することができる。

【０３２２】

次いで、Ｐ３０２８配列／構造に特異的なファーストクラス阻害剤を使用して実験を行った。健常者由来ヒト免疫細胞およびがん患者由来ヒト免疫細胞のＩＬ－２により誘導した増殖反応を、Ｐ３０２８配列／構造に特異的な抗体の存在下または非存在下で分析した（実施例９参照）。すなわち、Ｐ３０２８配列／構造に特異的な抗体の存在下または非存在において、腎細胞がん患者由来のＰＢＭＣおよび悪性黒色腫患者由来のＰＢＭＣの増殖反応を、健常者由来のＰＢＭＣの増殖反応と比較した。Ｐ３０２８配列／構造に特異的な抗体の存在下では、ＩＬ－２による誘導後にＰＢＭＣの増殖の増加が見られた。すなわち、Ｐ３０２８配列／構造に対する抗体阻害剤は、免疫細胞のＩＬ－２誘導性増殖に対するＰ３０２８配列／構造を介した抑制を取り除くことができた。これらの結果より、Ｐ３０２８配列／構造の結合パートナー（たとえばＰ３０２８に特異的な抗体または結合フラグメント）は、Ｐ３０２８配列／構造を介した免疫抑制を軽減することができることが示された。

【０３２３】

Ｐ３０２８配列／構造は免疫系に対する強力な生理学的抑制因子であり、免疫活性を調節可能な治療用組成物の標的となりうる。ＩＬ－２に応答したＰＢＭＣ増殖反応の低下をモデル化したヒトエクスビボモデルにおいて、Ｐ３０２８配列／構造に対する抗体はがん関連免疫抑制を解消した（実施例９参照）。さらに、このモデルにおいて得られた結果と、がん患者の全生存期間との間には相関性が見られた（実施例２参照）。したがって、Ｐ３０２８配列／構造のさらなる結合パートナー（たとえばペプチド、環状ペプチド、ペプチド模倣体、抗体およびその一部）は、Ｐ３０２８配列／構造を介した免疫抑制を阻害するのに有用である可能性があると考えられた。

【０３２４】

Ｐ３０２８配列／構造の結合パートナー（阻害剤）として３種のペプチドを構築し、図２３に示すように、溶液中におけるこれらの阻害剤のＰ３０２８への結合力を試験した（実施例１０参照）。１種の分子（ＳＣＦ２８）のみが、生物学的ヒトエクスビボモデルにおいて試験を行うのに十分な溶解性を有していた。この構造に基づいて、Ｐ２８Ｒ（配列

番号：２）を第１の薬物候補として構築した。

【０３２５】

Ｐ２８ＲはＰ３０２８と強く結合したため、Ｐ２８ＲがＰ３０２８配列／構造の機能を阻害する能力を試験した。上述したように、β２－インテグリンは、正常に機能している免疫系において重要な役割を果たしている。しかしながら、β２－インテグリン（ＬＦＡ－１）にＰ３０２８配列／構造が結合すると、実質的に免疫が抑制される。上記で示したように（実施例７参照）、ＬＦＡ－１染色アッセイでは、がん患者由来ＰＢＭＣの膜染色は正常対照試料と比較して著しく低下した。しかしながら、がん患者由来のＰＢＭＣを抑制因子であるＰ３０２８配列／構造に対する抗体とともにインキュベートすると、ＬＦＡ－１の露出を増強することができた（実施例７および図１６Ｃ参照）。上記と同様にして、新鮮な凍結腫瘍切片をペプチドＰ２８Ｒ（配列番号：２）とともにインキュベートすると、腫瘍浸潤リンパ球上のＬＦＡ－１のブロックが解除され（すなわち、ＬＦＡ－１受容体に結合している免疫調節ペプチドまたはＰ３０２８構造が除去され）、その結果、抗ＣＤ１１ａ抗体の結合が増強される（図２６）。この結果から、上記抗体（Ｐ２８Ｒ）によってＰ３０２８構造が除去され、ＬＦＡ－１受容体のブロックが解除されたことが分かった。Ｐ２８ＲがＰ３０２８構造を阻害する能力を試験するため、ＬＦＡ－１染色を行う前に、固定していない新鮮な凍結腫瘍切片を薬物候補であるＰ２８Ｒの存在下で４～２０時間インキュベートした（実施例１５参照）。比較対照として、腫瘍切片をリン酸緩衝生理食塩水のみを使用してインキュベートした。図２６に示すように、Ｐ２８Ｒは、ＬＦＡ－１受容体のブロックを効果的に解除し（たとえば、ＬＦＡ－１受容体に結合している免疫調節ペプチドまたは３０２８構造を除去し）、それによって、ＬＦＡ－１の機能発現を顕著に増強し、細胞の遊走および細胞傷害活性を促した。したがって、Ｐ２８ＲはＰ３０２８のＬＦＡ－１への結合を低下させ、Ｐ３０２８を介した免疫抑制を効果的に阻害する。さらに、本明細書に記載の実施形態のいくつかに従って、Ｐ２８コア（配列番号：６２）とともにインキュベーションを行うことによっても、ＬＦＡ－１のブロックを解除することができる（たとえば、ＬＦＡ－１受容体に結合している免疫調節ペプチドまたは３０２８構造を除去することができる）と考えられる。

【０３２６】

したがって、Ｐ３０２８の受容体としては、ＬＦＡ－１およびＩＬ－２受容体のα鎖（ＣＤ２５）が挙げられる。ＣＤ１１ａ（ＬＦＡ－１のα鎖）へのモノクローナル抗体の結合を利用して、ＬＦＡ－１の生理的遮断物質の有無、ならびにＰ２８Ｒおよび抗Ｐ３０２８抗体のブロック解除活性を調査した。さらに、ＬＦＡ－１受容体と同様に、ＩＬ－２受容体も本明細書に記載の免疫調節ペプチド阻害剤によってブロック解除することができる（たとえば、ＩＬ－２受容体に結合している免疫調節ペプチドまたは３０２８構造を除去することができる）と考えられる。したがって、実施形態のいくつかにおいては、本明細書に記載の免疫調節ペプチド阻害剤によって、ＩＬ－２受容体のブロックが解除され、たとえば、表１～４に挙げたペプチドのいずれか１以上（たとえば配列番号：１８５を含むペプチド）によるＩＬ－２受容体のブロックが解除される。

【０３２７】

健常対照由来ＰＢＭＣをＰ３０２８（図１５および図１７）またはがん患者血清（図１７）とともにインキュベートすると、ＬＦＡ－１への抗ＣＤ１１ａ抗体の結合が阻害される。さらに、進行がん患者由来ＰＢＭＣを抗Ｐ３０２８抗体とともにインキュベートすると、ＬＦＡ－１への抗ＣＤ１１ａ抗体の結合が回復する（図１６）。Ｐ３０２８はＰＢＭＣに結合することができる（ペプチドを添加しなかった図１５Ａ、およびペプチド３０２８とともにプレインキュベートした図１５Ｂを参照されたい；ペプチド３０２８とともにプレインキュベートしたことによって、抗ＬＦＡ－１モノクローナル抗体（ＨＩ１１１）が阻害されたが、これはペプチド３０２８が単核血球に結合したことを示す）。

【０３２８】

Ｐ２８Ｒは、Ｐ３０２８配列／構造によって抑制されているＬＦＡ－１受容体のブロックを解除できる（たとえば、ＬＦＡ－１受容体に結合している免疫調節ペプチドまたは３

０２８構造を除去することができる）。これを踏まえ、免疫刺激を増強するＰ２８Ｒの能力をヒトエクスビボモデルにおいて試験した。７つの健常対照試料および様々な診断受けた７人のがん患者から得た試料において、ＭＴＳ技術またはＣＦＳＥ技術を使用してＰＢＭＣに対するＰ２８Ｒの刺激活性を測定した（実施例１３参照）。Ｐ２８Ｒは、他の刺激が存在しない条件でも、７人のがん患者のうち６人において有意な刺激活性を有していた。それに対して、対照試料由来のＰＢＭＣでは、わずかな刺激活性のみが示されたか、あるいは、刺激活性はまったく示されなかった（実施例１３参照）。上述した、がん関連免疫抑制に対する抗Ｐ３０２８抗体の回復効果の評価（実施例９参照；図２２参照）と同様にして、Ｐ２８Ｒ阻害剤のＩＬ－２受容体に対するブロック解除能力と、それによって免疫細胞の増殖を誘導する能力とを調査した。治療を受けていない４人の患者由来のＰＢＭＣを培養し、それぞれＰ２８Ｒで処理してＰＢＭＣの増殖を測定した。Ｐ２８Ｒによる処理前に高い増殖活性を示していたＰＢＭＣはＰ２８Ｒによる影響をほとんど受けず（図２４Ｃおよび図２４Ｄ参照）、培養初期に低い増殖活性を示していたＰＢＭＣは顕著に刺激された（図２４Ａおよび図２３Ｂ参照；実施例１３参照）。したがって、Ｐ２８Ｒ阻害剤は、Ｐ３０２８配列／構造が結合したことによって免疫細胞が抑制されている場合に、別の刺激が存在しなくても、効果的に免疫細胞の増殖を誘導することができる。

【０３２９】

がん細胞はＰ３０２８構造に富むことが示されたため（実施例１および図１～２参照）、Ｐ２８Ｒががん細胞に特異的に結合する能力を調査した。腫瘍へのビオチン化Ｐ２８Ｒの結合を調査した。３つの乳がん組織、２つの腎細胞がん組織および４つの悪性黒色腫組織を分析した。この実験において分析したこれらの種々の腫瘍はいずれも、Ｐ２８Ｒと結合したことに注目されたい。たとえば、図２５に示した染色乳がん切片では強い陽性シグナルが示され、この結果、この腫瘍内に抑制作用を有するＰ３０２８構造が存在すること、およびＰ２８Ｒがこの腫瘍に結合する能力を有することが示された（実施例１４参照）。

【０３３０】

Ｐ３０２８構造は、リンパ球の遊走および細胞傷害活性を抑制することから（実施例４および実施例５参照）、腫瘍内に存在するＰ３０２８含有構造がＰ３０２８配列／構造の結合パートナー（たとえば、抗体、その結合フラグメントおよび／または阻害性ペプチド（たとえばＰ２８Ｒ）、またはＰ２８Ｒ構造に相当するペプチド模倣体）によって隔離されていない限り、腫瘍の陽性染色領域に対する免疫系を介した攻撃は効率的に抑制されていると予想される。Ｐ３０２８はＬＦＡ－１受容体と強く結合するという結果と一致して、リンパ球上のＬＦＡ－１はＰ３０２８構造の結合によってブロックされていたため、リンパ球は上記操作によって染色されなかった。

【０３３１】

Ｐ２８ＲをＰ３０２８配列／構造に結合させることにより、ＬＦＡ－１受容体のブロックが解除され、それによってＰ３０２８配列／構造依存性の免疫抑制を緩和することが可能である。これを踏まえ、Ｐ２８Ｒをテンプレート化合物として使用して、Ｐ３０２８に結合してこれを隔離する別の化合物を同定した。Ｐ２８Ｒ構造のバリアントを合成し、ＰＥＰＳＣＡＮ技術を使用して、Ｐ３０２８に結合する能力を試験した（実施例１２参照）。Ｐ２８Ｒの各残基位置におけるアミノ酸置換（すなわち各位置のアミノ酸を他の１９種のアミノ酸で置換する改変）が遺伝的にコードされたペプチドライブラリを合成した。各ペプチドを固定支持体に結合させてペプチドライブラリを作製し、Ｐ３０２８とともにインキュベートした。ウサギ抗マウスペルオキシダーゼ（ｒａｍｐｏ）二次抗体を使用したサンドイッチＥＬＩＳＡによって、Ｐ３０２８への候補阻害剤の結合を検出した（実施例１２参照）。次いで、各ペプチドの結合についてｒａｍｐｏスコアを測定した（図２７参照）。ペプチドＰ２８Ｒのｒａｍｐｏスコアは約２６２～４６０の範囲であり、その平均値は３７０であった。実施形態のいくつかにおいて、本明細書に開示される免疫調節ペプチド阻害剤は、所望のＰ３０２８結合ｒａｍｐｏスコアに基づいて選択される。実施形態のいくつかでは、所望のＰ３０２８結合ｒａｍｐｏスコアは、Ｐ２８Ｒのｒａｍｐｏスコ

アと同等またはそれ以上である。さらに、Ｐ２８Ｒよりも低い親和性でＰ３０２８に結合するペプチドの中にも、治療目的で使用できるものがあると考えられる。Ｐ２８Ｒよりも結合親和性が低いペプチドのいくつかは、Ｐ３０２８に対する親和性が低いことを踏まえ、たとえば、Ｐ２８Ｒとは異なるシグナル伝達事象を調節するものであってもよい。したがって、本発明の実施形態は、Ｐ２８Ｒよりも低いｒａｍｐｏスコアでＰ３０２８に結合する任意のペプチドをさらに包含する。したがって、本発明は、任意の親和性でＰ３０２８に結合するペプチド（たとえば、表５．１に記載のペプチドのいずれか１以上、好ましくは免疫系を調節するペプチド（たとえば、免疫系マーカーまたは免疫抑制マーカーを調節、アップレギュレートまたはダウンレギュレートするペプチド（たとえば、免疫細胞の増殖、伸展もしくは遊走、またはＮＫ細胞の細胞傷害性に対するＰ３０２８介在性抑制を軽減するペプチドなど））を含む実施形態も包含する。

【０３３２】

ペプチドＰ２８Ｒの３１種の置換体（配列番号：３～３３）は、５００を超えるｒａｍｐｏ値を有しており（図２８参照）、これはすなわち、これら３１種のペプチド（Ｐ３０２８の強力な結合パートナー）を効率的にＰ３０２８に結合させることによって、Ｐ３０２８を隔離し、その結果、Ｐ３０２８を介した免疫抑制を軽減することができることが示された。表６．１は、アッセイによる評価において、Ｐ３０２８と結合することが確認された３１種のペプチドを挙げている。さらに、各位置のアミノ酸をそれぞれ置換したペプチド群の（ｒａｍｐｏスコアに基づく）結合力を、それぞれの群のＰ２８Ｒ（配列番号：２）対照試料の結合力と比較した（実施例１２参照）。Ｐ２８Ｒ対照試料と実質的に同等以上のｒａｍｐｏスコアで結合するペプチド（すなわち、Ｐ２８Ｒ対照試料のｒａｍｐｏスコアと比較して少なくとも９８％のｒａｍｐｏスコアでＰ３０２８と結合するペプチド）が同定された（配列番号：２６８～３９３）。表６．２は、Ｐ３０２８と結合することが確認された１２６種のペプチドを挙げている。これら１２６種のペプチドには表６．１に記載の３１種のペプチドが含まれることに注目されたい。したがって、Ｐ３０２８に対する１２６種の結合パートナーがこの最初のスクリーニングで同定され、これらの分子またはそのバリアント（たとえば、これらの結合パートナーに対応する、Ｄ－アミノ酸、Ｎ末端アミドおよび／もしくはＣ末端アセチル基を有するバリアント、またはペプチド模倣体またはアプタマー）は、免疫細胞へのＰ３０２８配列／構造の結合を阻害するために使用することができ、これにより、免疫細胞へのＰ３０２８配列／構造の結合が阻害されることによって、Ｐ３０２８依存性の免疫抑制が緩和または軽減される。Ｐ２８Ｒのバリアントの１つであるペプチドＫＫＬ１５（配列番号：１）は、Ｃ末端アルギニンのみを欠失しており、電荷相互作用と疎水性相互作用の両方を介してＰ３０２８配列／構造に結合すると考えられる。図３１に示すように、ＫＫＬ１５の正に荷電したアミノ酸は、Ｐ３０２８の負に荷電したアミノ酸と相互作用し、さらに、疎水性アミノ酸は疎水性接触を形成して、上記相互作用を増強する。

【０３３３】

Ｐ２８ＲのＰ３０２８結合ドメインをさらにマッピングするため、Ｐ２８Ｒの欠失体および末端切断体を合成し、ＰＥＰＳＣＡＮアッセイを使用してＰ３０２８への結合を試験した。この方法では、Ｐ３０２８の結合パートナーが多数得られた。ｒａｍｐｏスコアに基づくと、６番目～９番目の残基（「FFVK」：配列番号：１８２）の欠失およびＣ末端アミノ酸欠失は、Ｐ３０２８への結合パートナーペプチドの結合を低下させる傾向があった（実施例１２および図３０参照）。これに対して、ペプチドＰ２８Ｒの欠失体および末端切断体のいくつかでは、ペプチドＰ２８Ｒと同等またはそれ以上のｒａｍｐｏスコアが示された（たとえば、配列番号：３４、６４～６６、６８および７６参照）。さらに、Ｐ２８ＲのＮ末端から１つずつアミノ酸を欠失させたペプチド（最大で８つまで欠失させる）（たとえば配列番号：４６～５３参照）は、ｒａｍｐｏスコアの測定によれば、Ｐ３０２８に対する高い親和性を保持していた。この結果から、Ｐ２８Ｒよりも低分子の阻害剤は、Ｐ３０２８に結合させてこれを隔離し、Ｐ３０２８と免疫細胞受容体（ＩＬ－２受容体またはＬＦＡ－１受容体など）との相互作用を妨害することによってＰ３０２８誘導性免

疫抑制を軽減するのに有用である可能性が証明された。

【０３３４】

ＩＬ－２の刺激による免疫細胞増殖に対してＰ２８Ｒが調節効果を有することが示されたことから（実施例２参照）、他の態様のＩＬ－２による免疫細胞の刺激でもＰ２８Ｒが調節効果を有するかどうかをさらに調査した。実施例２のエクスビボモデルを一部変更したモデルにおいて、様々な用量のＰ２８Ｒ（「Ｐ２８Ｒなし」の対照試料、または５μｇ／ｍｌ、１０μｇ／ｍｌまたは２０μｇ／ｍｌのＰ２８Ｒのいずれか）の存在下で、８つの健常対照試料または様々な診断を受けた９人のがん患者の試料に由来するＰＢＭＣを７日間培養した。８つの対照試料のうち５つ（図３３Ａ参照）および９人のがん患者すべて（図３３Ｂ参照）において、ミトコンドリアの代謝が用量依存的に刺激されたことがＭＴＳの変換として測定された。ＰＢＭＣを３日間のみ培養した場合においても、類似した結果が得られた（実施例２８参照）。

【０３３５】

免疫調節ペプチドの他の阻害剤の有効性を同定するため、ＭＴＳの変換に基づくミトコンドリアの代謝に対するＰ２８Ｒ（配列番号：２）の効果を、このペプチドと密接に関連するペプチドＰ２７と比較した。Ｐ２７は、配列ＫＫＬＤＴＦＦＫＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：２６４）を有し、Ｐ２８ＲのＶ８がＫ８に置換されたＰ２８Ｒのバリアントである。Ｐ２８ＲはＰ２７よりも効率的にＰ３０２８に結合する（Ｐ２７はｒａｍｐｏスコア２５３でＰ３０２８に結合するのに対し、対照試料であるＰ２８Ｒはｒａｍｐｏスコア３０８でＰ３０２８に結合する；実施例１２参照）。Ｐ２８ＲまたはＰ２７の濃度は、非処理対照試料、５μｇ／ｍｌ（「ＳＣＦ２８－Ｒ５」および「ＳＣＦ２７５」）、１０μｇ／ｍｌ（「ＳＣＦ２８－Ｒ１０」および「ＳＣＦ２７１０」）、２０μｇ／ｍｌ（「ＳＣＦ２８－Ｒ２０」および「ＳＣＦ２７２０」）、または４０μｇ／ｍｌ（「ＳＣＦ２８－Ｒ４０」および「ＳＣＦ２７４０」）であった。図３４に結果を示す。Ｐ２８Ｒは用量依存的にがん患者の細胞を刺激したのに対し、Ｐ２７では効果は見られなかった（実施例２９参照）。

【０３３６】

さらに、ＩＬ－２誘導性増殖に対するＰ２８Ｒ（配列番号：２）の効果をＢｒｄＵ取り込みアッセイにおいて測定した。上記のエクスビボモデルを一部変更したモデルにおいて、６つの健常対照試料および１０人のがん患者から得た試料からＰＢＭＣを回収した。６つの対照試料のうち４つにおいてＩＬ－２に応答した高い増殖反応が見られたのに対して、がん患者では、１０人から得た試料のうち４人の試料においてＩＬ－２に応答した高い増殖反応が見られた（図３５参照）。ＩＬ－２に応答したＰＢＭＣの増殖反応において見られたこれらの差は、ＩＬ－２による刺激に対する応答性が高い者とＩＬ－２による刺激に対する応答性が低い者との間で差が生じていることを示していた（実施例３０参照）。

【０３３７】

様々な用量のＰ２８Ｒに対する応答性について、高応答者と低応答者とを比較した。高応答者または低応答者から得た細胞を様々な用量のＰ２８Ｒとともに培養した（図３６Ａおよび図３６Ｂ参照）。ＩＬ－２誘導性増殖をＢｒｄＵの取り込みとして測定した。Ｐ２８Ｒは、ＩＬ－２に対して応答性が高い患者から得た細胞においては刺激効果を示さなかったが（Ｎ＝４）（図３６Ａ参照）、ＩＬ－２に対して応答性が低い患者から得た細胞に対しては刺激効果を示した（Ｎ＝６）（図３６Ｂ参照）。したがって、健常対照由来ＰＢＭＣまたは増殖率が正常ながん患者由来ＰＢＭＣを培養する際にＰ２８Ｒを加えても増殖は影響を受けなかったのに対して、免疫抑制されたがん患者由来のＰＢＭＣは、Ｐ２８Ｒによって増殖が有意に刺激されたことから、Ｐ２８Ｒが、Ｐ３０２８に結合してＰ３０２８の免疫抑制活性をブロックする効果を有することがこのエクスビボモデルにおいて示された。特定の理論に捉われるものではないが、実施形態のいくつかにおいて、Ｐ２８Ｒ（配列番号：２）またはＰ２８コア（配列番号：６２）は、免疫細胞増殖の阻害物質に結合し、免疫細胞増殖を誘導する。

【０３３８】

次に、ＢｒｄＵの取り込みを測定することによって、ＩＬ－２誘導性増殖に対する効果をＰ２７（配列番号：２６４）とＰ２８Ｒ（配列番号：２）とで比較した。応答性が低いがん患者から得たＰＢＭＣを、ペプチドなし（「非処理細胞」）または５μｇ／ｍｌ、１０μｇ／ｍｌもしくは２０μｇ／ｍｌの様々な濃度のＰ２８ＲまたはＰ２７とともに培養した。図３７に示すように、Ｐ２８ＲおよびＰ２７はいずれも、ＩＬ－２によって誘導されたＰＢＭＣの増殖率を上昇させたことがＢｒｄＵの取り込みによる測定によって示された。図３７に示した結果と図３４の結果を比較すると、ＢｒｄＵの取り込みの測定結果から、Ｐ２７は、ＩＬ－２の刺激による細胞増殖を増強することが分かったが、ＭＴＳの変換の測定結果からは、Ｐ２７はミトコンドリアの代謝は増強しないことが分かった。一方、Ｐ２８Ｒは、ＩＬ－２による刺激に応答して、ＭＴＳの変換とＢｒｄＵの取り込みのいずれをも増強することが分かった（実施例３１参照）。

【０３３９】

ＢｒｄＵの取り込みおよびＭＴＳの変換に対する様々な免疫調節ペプチド阻害剤の様々な効果についてさらに調査を行った。ＩＬ－２の刺激による免疫細胞増殖に対するＰ２８Ｒの効果は、使用したアッセイの種類によって大きく異なった（図３８参照）。ＰＢＭＣ培養の７日目において行ったＭＴＳ変換では、ペプチドＰ２８Ｒは、試験したがん患者（Ｎ＝９）の１００％および試験した健常対照試料（Ｎ＝８）の６３％において刺激活性を有していた。これに対して、ＰＢＭＣ培養の７日目に行ったＢｒｄＵの取り込みでは、Ｐ２８Ｒは、患者（Ｎ＝６）の１７％および患者（Ｎ＝１０）の２０％に対してのみ刺激活性を示した。ＢｒｄＵの取り込みの測定では、Ｐ２８Ｒは、ＩＬ－２に対して低い増殖応答を示すがん患者由来のＰＢＭＣの培養においてＩＬ－２誘導性増殖を刺激した。これに対して、ＭＴＳの変換による刺激効果の測定では、試験した健常対照試料（Ｎ＝３）の６７％から得たＰＢＭＣおよびがん患者（Ｎ＝４）の５０％から得たＰＢＭＣは、ＩＬ－２で刺激されなかった（実施例３２および図３８参照）。しかしながら、ＭＴＳにおいて応答性なしと測定された者（「無応答者」）のＰＢＭＣにおいて、刺激効果をＢｒｄＵの取り込みとして測定すると、いずれの無応答者においてもＰＢＭＣはＩＬ－２により有意に刺激された（図３８参照）。２人の患者において、ＢｒｄＵの取り込みにより測定したＩＬ－２に対する応答は、Ｐ２８Ｒによって増強されたが（図３８Ａおよび図３８Ｃ参照）、ＭＴＳの変換により測定した場合、Ｐ２８Ｒのこの増強効果は、２人患者のうち１人においてのみ観察された（図３８Ｂ参照）。したがって、１人の患者ではＢｒｄＵとＭＴＳのいずれでもＩＬ－２の刺激活性が確認されたが（図３８Ａおよび３８Ｂ参照）、これに対して、もう１人の患者では、ＢｒｄＵにおいてのみＩＬ－２の刺激活性が確認された（図３８Ｃ参照）（実施例３２参照）。これらの結果に基づくと、ＭＴＳの変換によって測定された代謝活性に対する効果は、ＢｒｄＵの取り込みとして測定されたＤＮＡ合成と必ずしも一致するとは限らないことが考えられ、さらに、患者集団が異なれば、免疫調節ペプチドの阻害剤に対して異なった応答性を示すと考えられた。

【０３４０】

Ｐ３０２８と結合する別の分子を同定することが可能であると考えられた。このようなさらなる結合分子も、Ｐ３０２８をブロックできる可能性がある。６－ｍｅｒの環状ペプチドを複数合成し、このうちＰ３０２８への結合力が高かったものを同定した（表１２、および配列番号：２６５～２６７参照）（実施例１９参照）。上記の６－ｍｅｒの環状ペプチドのうち、ｒａｍｐｏスコアを元にＰ３０２８への結合が最も強いことが同定された２種の６－ｍｅｒ環状ペプチドは、３０２８に結合する直鎖ペプチドと相同性を有することが判明した（図３２参照）。

【０３４１】

Ｐ３０２８に加えて、他のいくつかのアルブミンフラグメントおよび合成ペプチドも免疫細胞に結合することが分かった。これらのフラグメントのいくつかはＰ３０２８に類似した免疫調節活性を有し、Ｐ３０２８と同様に免疫細胞に結合することができ、かつ／またはＰ３０２８を認識する免疫調節抗体に結合することができる。第１の実験では、トリプシン消化によってアルブミンフラグメントを作製した。このトリプシン処理フラグメン

トは、本明細書に記載のＡＣＳシステムにおいて免疫細胞に結合することが分かった（実施例１７参照）。表１は、トリプシン処理により作製したアルブミンフラグメントのうち、MALDI-TOF分析によりＡＣＳシステムの免疫細胞に結合することが検出されたものを示す。

【表１】

表１：トリプシン処理により作製したACS結合性アルブミンフラグメント

配列番号	吸収率（%）	配列	アルブミンの位置
194	71%	KYLYEIAR	161-168
195	64%	KVPQVSTPTLVEVSR	438-452
196	60%	VFDEFKPLVEEPQNLIK	397-413
197	59%	VPQVSTPTLVEVSR	439-452
198	42%	RPCFSALEVDETYVPK	509-524
199	41%	FQNALLVR	427-434
200	36%	SLHTLFGDK	89-97
201	36%	LKECCEKPLLEK	299-310
202	35%	LCTVATLR	98-105
203	34%	YLYEIAR	162-168
204	32%	CCAAADPHECYAK	384-396
205	29%	AAFTECCQAADK	187-198
206	26%	CCTESLVNR	500-508
207	25%	QEPERNECFLQHK	118-130
208	23%	AVMDDFAAFVEK	570-581
209	22%	NECFLQHK	123-130
210	20%	ONCELFEQLGEYK	414-426
211	18%	QEPERNECFLQHK	118-130
212	13%	VHTECCHGDLLECADDR	265-281
213	8%	FKDLGEENFK	35-44
214	3%	YICENQDSISSK	287-298
215	2%	LDELRDEGK	206-214
216	1%	DDNPNLPR	131-138

【０３４２】

第２の実験では、変性ヒト血清アルブミンをアスパラギナーゼ（ＡＳＮ－Ｎ）で分解し、これらのタンパク質分解フラグメントの免疫細胞への結合能をＡＣＳシステムで評価した。ここでも、ＭＡＬＤＩ　ＴＯＦ技術を使用して、吸着したペプチド溶液と吸着しなかったペプチド溶液を比較することにより免疫細胞に結合するペプチドを同定した。これらのペプチドを表２に示す。

【表２】

表２：Asp-N 処理により作製した ACS 結合性アルブミンフラグメント

配列番号	吸収率（%）	配列	アルブミンの位置
217	100%	DHVKLVNEVTEFAKTCVA	62-79
218	100%	DDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL	586-609
219	87%	DRVTKCCTESLVNRRPCFSALEV	495-517
220	86%	DETYVPKEFNAETFTHA	518-535
221	65%	DSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVEN	293-319
222	65%	DKLCTVATLRETYGEM	96-112
223	100%	YSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVF	364-398
224	100%	KLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHK	96-130
225	100%	ICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVM	536-572
226	100%	LAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKHCIAEVEN	283-319
227	100%	VFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETT LEKCCAAA	348-388
228	100%	LGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVA	37-79
229	100%	RVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHA	495-535
230	37%	YLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCCTESLVNRRPFSALEV	475-517

【０３４３】

さらに、表３に示す合成ペプチドをいくつか合成し、ＡＣＳシステムを使用して、これらの分子の免疫細胞への結合を評価した。

【表３】

表３：合成アルブミンペプチド

配列番号	ペプチドの名称	配列	アルブミンの位置
183	3026	NEETFLKKYLYEIARRHPYFYAP	153-176
184	3027	ELFEQLGEYKFQNALLVR	417-434
188	3029	KVPQVSTPTLVEVSR	438-452
189	2604	KLVNEVTEFAKT	65-76
190	2605	NEETFLKKYLYE	153-168
191	2606	LDELRDEGKAS	205-217
192	2607	EMADCCAKQEPE	110-122
193	2608	ELFEQLGEYKF	417-427

【０３４４】

さらに、アルブミンフラグメントペプチドのいくつかは、免疫調節効果を有するｄＨＳＡ特異的抗体（ｍＡｂ　Ａ）に特異的に結合する（実施例１８参照）。表４にこれらのペプチドを示す。

【表４】

表４：モノクローナル抗体 mAb A に結合するアルブミンペプチド

配列番号	配列	アルブミンの位置
231	LVNEVTEFAK	066-075
232	SLHTLFGDK	089-097
233	LCTVATLR	098-105
234	ETYGEMADCCAK	106-117
235	YLYEIAR	162-168
236	LDELRDEGK	206-214
237	YICENQDSISSK	287-298
238	LKECCEKPLLEK	299-310
239	HPDYSVVLLLR	362-372
240	CCAAADPHECYAK	384-396
241	QNCELFEQLGEYK	414-426
242	FQNALLVR	427-434
243	CCTESLVNR	500-508
244	AVMDDFAAFVEK	570-581
245	LSQRFPK	243-249
246	DDNPNLPR	131-138

【０３４５】

表１～４に挙げたペプチドのいずれか１以上に対する阻害剤は、Ｐ３０２８に対する阻害剤の製造方法とほぼ同じ方法で作製することができると考えられる。すなわち、表１～４に記載のペプチドのいずれか１以上に特異的なポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体は、慣用の免疫学的技術を使用して容易に作製することができる。さらに、抗体の

結合性フラグメントも、慣用の免疫学的技術を使用して調製および単離することができる。本明細書に記載したように、これらの抗体または抗体フラグメントはヒト抗体またはヒト抗体フラグメントであってもよく、ヒト化抗体またはヒト化抗体フラグメントであってもよい。上述した方法または実施例９および実施例１０に記載した方法と同様にして、上記のペプチド阻害剤をチップベースのアッセイおよび生化学分析で評価することができ、たとえば、ペプチド阻害剤の存在下または非存在下における免疫細胞の増殖を分析することによって評価することができる。以下の節では、免疫調節ペプチド阻害剤（好ましくはＰ３０２８の阻害剤）の開発についてより詳細に説明する。

【０３４６】

表１～４に挙げたペプチドのいずれか１以上に対する阻害剤は、Ｐ２８Ｒ（配列番号：２）配列またはＰ２８コア（配列番号：６２）配列を修飾したものを含んでいてもよいと考えられ、さらに、このような阻害剤も、ＬＦＡ－１受容体の抑制を軽減したり、免疫細胞に刺激を与えるのに有用であると考えられる。阻害ペプチドが有していてもよい修飾を本明細書に記載の実施形態のいくつかに従って同定するため、Ｐ２８Ｒ（配列番号：２）の各位置のアミノ酸を別の種類のアミノ酸に置換し、位置スキャンデータを利用してこれらの置換がＰ３０２８（配列番号：１８５）への結合に及ぼす影響を調査した。Ｐ２８Ｒ（配列番号：２）のペプチド配列中の各アミノ酸を他の天然アミノ酸で置換し、固相チップ上に固定したこれらの各ペプチドへのＰ３０２８（配列番号：１８５）の結合を評価した（たとえば実施例３６を参照されたい）。表５．３、表５．４、表５．５、表５．６および表１３に、本明細書に記載の実施形態に従って任意に実施される様々なＰ２８Ｒの修飾をまとめた。本明細書に記載の実施形態のいくつかによる阻害ペプチドは、表５．３または表１３に示す修飾の１以上を含んでいてもよい。また、表５．３に示すように、阻害ペプチドは、２番目、５～１１番目および１５番目の残基からなる中心コアを含み、他の位置の残基は、存在しなくても、実質的に任意のアミノ酸で置換されていてもよい。また、阻害ペプチドは、配列番号：２のＫ２、Ｔ５～Ｓ１１およびＥ１５からなる中心コアを含み、他の残基は存在しなくても、実質的に任意のアミノ酸で置換されていてもよい。

【０３４７】

さらに、位置スキャンデータから、配列FFVKLS（配列番号：６２）からなる「コアペプチド」（本明細書において「Ｐ２８コア」と呼ぶ）を同定することができることに注目されたい。実施形態のいくつかにおいて、Ｐ２８コア（配列番号：６２）を含む、該ペプチドからなる、または本質的に該ペプチドからなるペプチドが提供される。これらのペプチドは、約３０以下のアミノ酸残基を含んでいてもよく、たとえば、約３０以下、約２９以下、約２８以下、約２７以下、約２６以下、約２５以下、約２４以下、約２３以下、約２２以下、約２１以下、約２０以下、約１９以下、約１８以下、約１７以下、約１６以下、約１５以下、約１４以下、約１３以下、約１２以下、約１１以下、約１０以下、約９以下、約８以下、約７以下、または約６以下のアミノ酸残基を含んでいてもよい。実施形態のいくつかでは、上記コアペプチドは、表１～４に記載の免疫調節ペプチドの１以上の結合によるＬＦＡ－１受容体のブロックを解除する（たとえば、ＬＦＡ－１受容体に結合している免疫調節ペプチドまたは３０２８構造を除去する）。

【０３４８】

位置スキャンデータに基づくと、配列番号：２の置換体は、本明細書に記載の実施形態のいくつかによれば、Ｐ３０２８に結合させたり、Ｐ３０２８を介して抑制されたＬＦＡ－１受容体のブロックを解除（たとえば、ＬＦＡ－１受容体に結合しているＰ３０２８ペプチドおよびＰ３０２８構造含有分子を除去）したり、かつ／または免疫細胞を刺激するのに有用であると考えられる。ヒト健常対照由来ＰＢＭＣを使用したヒトエクスビボモデルにおける短期培養によってペプチドＰ２８Ｒ（配列番号：２）および修飾したＰ２８Ｒの活性を調査し、ＣＤ６９が増強された細胞のパーセンテージとしてＰＢＭＣの活性化を測定した（実施例３７参照）。Ｐ２８Ｒ（配列番号：２）およびペプチド３１１３５（ＫＫＬＤＴＦＦＶＹＬＳＬＦＴＥＲ）（配列番号：５８９）は、このエクスビボモデルの健常者ＰＢＭＣを直接刺激するが、ペプチド３０６７７（ＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＭＴＥ

Ｒ）（配列番号：５８３）、ペプチド３０６７８（ＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＱＬＦＴＥＲ）（配列番号：５８４）、ペプチド３０６８０（ＫＫＬＤＴＶＭＶＫＬＱＬＭＴＥＲ）（配列番号：５８５）、ペプチド３０８６４（ＫＳＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲ）（配列番号：５８７）、ペプチド３０６８５（ＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＦＲ）（配列番号：５８８）、ペプチド３１１３６（ＫＫＬＤＴＦＦＶＮＬＳＬＦＴＥＲ）（配列番号：５９０）およびペプチド３１１３８（ＫＫＬＤＴＦＦＶＤＬＳＬＦＴＥＲ）（配列番号：５９１）は、このエクスビボモデルの健常者ＰＢＭＣを刺激しなかったことが観察された（図４１Ａおよび４１Ｂ参照）。したがって、実施形態のいくつかにおいては、Ｐ２８Ｒ（配列番号：２）、ペプチド３１１３５（配列番号：５８９）、およびＰ２８Ｒとペプチド３１１３５との組み合わせのいずれかを含む、本質的にこれらのいずれかからなる、またはこれらのいずれかからなる組成物を提供して、免疫細胞を直接刺激する。したがって、実施形態のいくつかにおいては、配列番号：２のペプチド、配列番号：６２のペプチド、配列番号：５８３～５８６もしくは５８７～５９５のいずれかのペプチド、もしくはこれらのペプチドの組み合わせを含む組成物、または本質的にこれらのペプチドのいずれかからなる組成物が提供される。

【０３４９】

ペプチド３１１３５は、配列番号：２の９番目および配列番号：６２の４番目に相当する位置にＹを含むことに注目されたい（表５．３および表５．５参照）。実施形態のいくつかにおいては、配列番号：２の９番目にＹを含むＰ２８Ｒ修飾体を含む修飾ペプチドを含む、本質的に該修飾ペプチドからなる、または該修飾ペプチドからなる組成物が提供される。上記免疫細胞は健常者の免疫細胞を含んでいてもよい。上記免疫細胞は、がん患者血清に由来する免疫細胞（たとえばがん患者の免疫細胞）を含んでいてもよい。実施形態のいくつかにおいては、配列番号：６２の４番目にＹを含むＰ２８コア修飾体を含む修飾ペプチドを含む、本質的に該修飾ペプチドからなる、または該修飾ペプチドからなる組成物が提供される。上記免疫細胞は健常者の免疫細胞を含んでいてもよい。上記免疫細胞は、がん患者血清に由来する免疫細胞（たとえばがん患者の免疫細胞）を含んでいてもよい。

【０３５０】

Ｐ２８Ｒ（配列番号：２）は、（たとえば１０％正常ヒトＡＢ型血清を添加したＲＰＭＩを含む培地中での）短期培養においてＰ３０２８に結合し、健常対照由来ＰＢＭＣを刺激することができることから（実施例３７参照）、本明細書に記載の実施形態のいくつかによるＰ２８Ｒの末端切断体も、表１～４に挙げたペプチドのいずれか１以上に結合してこれらを阻害するのに有用であると考えられる。ＰＢＭＣに対する活性化能についてＰ２８Ｒの末端切断体を評価した（実施例３８参照）。１０％ヒトＡＢ型血清を添加したＲＰＭＩ中で上記ペプチド（４０μｇ／ｍＬ）とともにＰＢＭＣを２４時間インキュベートした。フローサイトメトリーを使用してＣＤ６９（図４２Ａ）またはＣＤ７１（図４２Ｂ）の発現が増強された細胞のパーセンテージとしてＰＢＭＣの活性化を測定した。図４２Ａおよび図４２Ｂに示すように、ペプチドＰ２８Ｒ（配列番号：２）はこのエクスビボモデルの健常者ＰＢＭＣを効果的に活性化したが、ペプチド３２２５１（配列番号：５９２）およびペプチド３２２３０（「Ｐ２８コア」）（ＦＦＶＫＬＳ）（配列番号：６２）はこのモデルの健常者ＰＢＭＣを活性化しなかった。さらに、イヌ由来がん血清またはヒトがん患者由来がん血清中で上記ペプチドとともにＰＢＭＣをインキュベートした（図４３参照）。完全長ペプチドＰ２８Ｒ（配列番号：２）およびＰ２８コアペプチド（ペプチド３２２３０）（配列番号：６２）はいずれもがん血清の存在下でＰＢＭＣを活性化したことが分かった。したがって、本明細書に記載の実施形態のいくつか従えば、Ｐ２８Ｒ、Ｐ２８コアまたはこれらのペプチドの組み合わせは、がんを有する対象の血清中において免疫細胞を刺激するのに有用であると考えられる。

【０３５１】

実施形態のいくつかにおいて、Ｐ２８コア（配列番号：６２）を含む、Ｐ２８コアからなる、または本質的にＰ２８コアからなるペプチドが提供される。Ｐ２８コア（配列番号

：６２）を含む、Ｐ２８コアからなる、または本質的にＰ２８コアからなるペプチドは、Ｐ３０２８ペプチドに結合するものであってもよい。Ｐ２８コアペプチド（配列番号：６２）は、完全長ペプチドＰ２８Ｒと同程度に効率的に３０２８ペプチドに結合することができ、がん血清中のＰＢＭＣの活性化（たとえば、増殖、ＣＤ６９および／もしくはＣＤ７１の発現の増加、ＩＬ－１２もしくはＩＦＮγの分泌、パーフォリンもしくはグランザイムＢの分泌、または細胞傷害性、細胞遊走もしくはサイトカイン産生の亢進）を誘導できることが観察された（実施例３８および図４３参照）。しかしながら、ＰＢＭＣの短期培養を含むエクスビボモデルにおいては、Ｐ２８ＲペプチドがＰＢＭＣの活性化（ＣＤ６９およびＣＤ７１）を刺激したのに対して、Ｐ２８コアペプチド（配列番号：６２）はＰＢＭＣの活性化を刺激しなかったことが観察された（図４２Ａおよび４２Ｂ参照）。したがって、実施形態のいくつかにおいては、Ｐ２８コア（配列番号：６２）を含む、Ｐ２８コアからなる、または本質的にＰ２８コアからなるペプチドは、Ｐ２８Ｒ（配列番号：２）と同程度に効率的にまたは実質的に同程度に効率的にＰ３０２８ペプチドに結合する。実施形態のいくつかにおいて、Ｐ２８Ｒ（配列番号：２）は、Ｐ３０２８に結合させることによって細胞の受容体のブロックを解除する（たとえば、細胞の受容体に結合している免疫調節ペプチドまたは３０２８構造を除去する）ことを目的として提供される。さらに、Ｐ２８Ｒは、免疫細胞に対する直接的な刺激活性を有していてもよい。実施形態のいくつかにおいて、Ｐ２８コア（配列番号：６２）は、Ｐ３０２８に結合させることによって細胞の受容体のブロックを解除する（たとえば、細胞の受容体に結合しているＰ３０２８ペプチドまたは３０２８構造を除去する）ことを目的として提供される。

【０３５２】

さらに、免疫細胞化学分析またはＰ２８Ｒコーティングビーズとのロゼット形成（細胞へのビーズの結合）によって、ビオチン化Ｐ２８ＲはＰＢＭＣに直接結合することが示された。したがって、実施形態のいくつかでは、ＰＢＭＣに直接結合させることを目的としてＰ２８Ｒが提供される。実施形態のいくつかでは、ＰＢＭＣに結合させることを目的として、検出可能な部分を含むＰ２８Ｒが提供される。実施形態のいくつかでは、ＰＢＭＣに結合させることを目的として、毒素を含むＰ２８Ｒが提供される。実施形態のいくつかでは、毒素または検出可能な部分を含むペプチド３１１３５が提供される。

【０３５３】

がん細胞に対するＰ２８Ｒ（配列番号：２）の効果を、ヌードマウスおよび免疫能の正常なマウスのインビボモデルにおいてさらに調査した。異種移植ヌードマウスモデルのヒト膵臓がんにＰ２８Ｒを腫瘍内注射すると、その１日後に腫瘍細胞のアポトーシスが誘導された（実施例３９参照）。Ｐ２８Ｒはカスパーゼ３（進行中のアポトーシスのマーカー）を誘導したのに対し、薬物溶媒のみで処置した腫瘍ではカスパーゼ３は誘導されなかった（図４４Ａおよび図４４Ｂ参照）。実施形態のいくつかでは、Ｐ２８Ｒ（配列番号：２）は腫瘍細胞（たとえば前立腺がん細胞）に対して直接的な細胞傷害作用を有している。実施形態のいくつかでは、表５．３に記載のペプチドまたは表５．２に記載の少なくとも１つの修飾を含む修飾Ｐ２８Ｒペプチドは、腫瘍細胞（たとえば前立腺がん細胞）に対して直接的な細胞傷害作用を有している。

【０３５４】

Ｐ２８Ｒが免疫刺激作用を有することが観察されたため（たとえば実施例３７参照）、Ｐ２８Ｒ（配列番号：２）の免疫系を活性化する能力についても評価した。Ｂ１６黒色腫を接種した免疫能の正常な（Ｃ５７ＢＬ）マウスのＢ１６黒色腫に４０ｍｇ／１００μｌのＰ２８Ｒを腫瘍内注射した（実施例４０参照）。３日後に腫瘍を摘出し、ポリクローナルウサギ抗ＣＤ４５抗体を使用して切片を免疫組織化学染色した。ＣＤ４５の免疫染色によって、Ｐ２８Ｒによる処置後に腫瘍の大部分を占めた細胞は炎症性細胞であったことが示された（図中４５０）（図４５Ａ参照）。同じ濃度のウサギＩｇＧとともにインキュベートした対照腫瘍切片では、染色は見られなかった（図中４５２）（図４５Ｂ）。実施形態のいくつかでは、Ｐ２８Ｒ（配列番号：２）、Ｐ２８コア（配列番号：６２）、配列番号：５８６または５８９のペプチド、または表５．２に記載の少なくとも１つの修飾を含

む修飾Ｐ２８Ｒペプチドは、免疫系を活性化することができ、それによって、たとえば腫瘍細胞に対する免疫応答を誘導することができると考えられる。実施形態のいくつかでは、先に挙げたペプチドの１以上を腫瘍またはその近傍に投与する。実施形態のいくつかでは、先に挙げたペプチドの１以上を腫瘍の周囲に投与する。実施形態のいくつかでは、先に挙げたペプチドの１以上を全身に投与する。

【０３５５】

Ｐ２８Ｒの修飾体は免疫細胞を刺激するのに有用であると考えられるため、Ｐ２８Ｒにおける様々なアミノ酸置換およびアミノ酸付加が免疫刺激作用に及ぼす影響をさらに調査した。健常者対照から得たＰＢＭＣの活性化に対する修飾ペプチドの効果を評価した（実施例４１参照）。１０％ヒトＡＢ型血清を添加したＲＰＭＩ中でＰＢＭＣを上記ペプチド（４０μｇ／ｍＬ）とともに４８時間インキュベートし、フローサイトメトリーを使用してＣＤ６９マーカーまたはＣＤ７１マーカーが増強された細胞のパーセンテージとしてＰＢＭＣの活性化を測定した。ペプチドＰ２８Ｒ（配列番号：２）、ペプチドＰ２８コア（ペプチド３２２３０）（配列番号：６２）、ペプチド３２２５１（ＫＫＬＤＴＦＦＰＫＬＳＬＦＴＥＲ）（配列番号：５９２）、ペプチド３２８１４（ＲＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲＲＲ）（配列番号：５８６）、ペプチド３２８１５（ＫＫＬＤＱＦＦＶＫＬＳＱＨＮＥＲ）（配列番号：５９５）、ペプチド３２６６５（ＫＫＬＤＴＦＭＶＫＬＳＱＨＴＥＲ）（配列番号：５９３）、およびペプチド３２８１９（ＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（Ｃ（ＰＥＧ２４））（配列番号：５９４）を試験した。図４６に示すように、ペプチド３２８１４（配列番号：５８６）は、ＣＤ６９の増強（図４６Ａ参照）およびＣＤ７１の増強（図４６Ｂ参照）のいずれに対しても、Ｐ２８Ｒ（配列番号：２）（バッチＣＳ８０４０）と同様に短期培養において刺激効果を有していた。これを踏まえた本明細書における考察は後述する。

【０３５６】

治療用途に加えて、Ｐ２８Ｒならびにその末端切断体および修飾体の診断用途についても検討した。たとえば、Ｐ２８Ｒまたはその末端切断体もしくは修飾体を含む試薬を使用して、全身および局所（腫瘍内）の免疫状態に関して患者情報を得ることができる。

【０３５７】

抗Ｐ３０２８抗体、または標識Ｐ２８Ｒ（配列番号：２）もしくは標識Ｐ２８コア（配列番号：６２）（たとえば、ビオチン化Ｐ２８ＲまたはＰ２８コア）を使用して、腫瘍内の免疫抑制性３０２８構造の存在を免疫組織化学的染色によって同定することができると考えられる。図４７は、ビオチン化Ｐ２８Ｒを使用して染色したヒト乳がんの２つの領域を示す。図４７Ｂでは図中４７０に染色が観察される。図４７Ａでは染色は観察されない。染色されなかった部分を図中４７２に示す。

【０３５８】

このように、本明細書に記載の実施形態に従って標識ペプチドを使用することにより、Ｐ３０２８構造を含む腫瘍領域（およびこの構造を含まない領域）を同定することができる。実施形態のいくつかでは、配列番号：２のペプチド、配列番号：６２のペプチド、配列番号：５８４のペプチド、表５．４に挙げたペプチド、または表５．３もしくは表１３に挙げた１以上の修飾を含む修飾Ｐ２８Ｒもしくは修飾Ｐ２８コアペプチドが提供され、これらはさらに検出可能な部分を含む。検出可能な部分を含むこのペプチドは、表１～４に記載の１以上の免疫調節ペプチド（たとえばＰ３０２８（配列番号：１８５））に結合することができる。

免疫抑制の緩和

【０３５９】

本明細書に記載する免疫調節ペプチドの阻害剤が免疫抑制の解除に有用でありうることから、本明細書に示すいくつかの実施形態は、免疫抑制の緩和、症状軽減、免疫抑制の軽減、または治療のための方法を含む。いくつかの実施形態では、免疫抑制を患う対象が特定される。前記対象はヒト、またはヒト以外の哺乳動物を含みうる。本明細書に記載の、

免疫調節ペプチドの阻害剤のうち少なくとも１つを含む組成物を、前記患者に投与することができる。該組成物は、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６２、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、９４～９６、２６５～３９３、５８３～５８６、５８７～５９５のいずれかを含む、該配列からなる、もしくは本質的に該配列からなる少なくとも１つのペプチド、または表５．３もしくは表１３の修飾の１以上を含む修飾Ｐ２８Ｒコアペプチドもしくは修飾Ｐ２８コアペプチドを含む少なくとも１つのペプチドを含みうる。前記ペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１０５０、もしくは１１００アミノ酸長以下、またはこれらのうち任意の２つの数の間の範囲により定義される長さでありうる。前記組成物は、本明細書に記載されるような緩衝剤、たとえばＴｒｉｚｍａ、Ｂｉｃｉｎｅ、Ｔｒｉｃｉｎｅ、ＭＯＰＳ、ＭＯＰＳＯ、ＭＯＢＳ、Ｔｒｉｓ、Ｈｅｐｅｓ、ＨＥＰＢＳ、ＭＥＳ、リン酸塩、炭酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、ホウ酸塩、ＡＣＥＳ、ＡＤＡ、酒石酸塩、ＡＭＰ、ＡＭＰＤ、ＡＭＰＳＯ、ＢＥＳ、ＣＡＢＳ、カコジル酸塩、ＣＨＥＳ、ＤＩＰＳＯ、ＥＰＰＳ、エタノールアミン、グリシン、ＨＥＰＰＳＯ、イミダゾール、イミダゾール乳酸、ＰＩＰＥＳ、ＳＳＣ、ＳＳＰＥ、ＰＯＰＳＯ、ＴＡＰＳ、ＴＡＢＳ、ＴＡＰＳＯ、およびＴＥＳをさらに含んでもよい。また、前記組成物は、本明細書に記載されるような分解性粒子をさらに含んでもよい。前記組成物は、前記対象に対して、種々の経路で、たとえば全身的に、免疫抑制部位に（たとえば、腫瘍による局所的免疫抑制が存在する場合）、または免疫抑制部位の近傍、たとえば免疫抑制部位から１０ｃｍ、９ｃｍ、８ｃｍ、７ｃｍ、６ｃｍ、５ｃｍ、４ｃｍ、３ｃｍ、２ｃｍ、１ｃｍ、もしくは０．５ｃｍ以内に、投与することができる。前記組成物に加えて、第２の治療薬を投与してもよく、このような第２の治療薬は、たとえば前記組成物の投与よりも前に、あるいは前記組成物の投与と同時に、あるいは前記組成物の投与に引き続いて投与される。前記第２の治療薬は、たとえば免疫刺激薬を含むことができる。対象における免疫細胞の活性化（たとえば、ＣＤ６９および／またはＣＤ７１の発現の増加、ＩＦＮγまたはＩＬ－１２の分泌、パーフォリンまたはグランザイムＢの分泌、細胞傷害性の増強、サイトカイン産生、細胞遊走、および／または細胞増殖）を検出することもできる。とえば、免疫細胞の活性化は、１以上の免疫細胞のマーカー、たとえばＣＤ６９、ＣＤ７１などのマーカーの発現の増加として検出することができる。免疫細胞の活性化（たとえば、ＣＤ６９および／またはＣＤ７１の発現の増加、ＩＦＮγまたはＩＬ－１２の分泌、パーフォリンまたはグランザイムＢの分泌、細胞傷害性の増強、サイトカイン産生、細胞遊走、および／または細胞増殖）は、当業者に知られている様々な技術、たとえばフローサイトメトリー、免疫組織化学、ＥＬＩＳＡ、ウエスタンブロッティング、免疫ブロッティング、定量的ＰＣＲ、増殖を測るためのＢＵｄＲ取込みの検出等によって、検出することができる。特定の理論に捉われるものではないが、種々の免疫抑制薬細胞、調節性Ｔ細胞、未成熟樹状細胞（ｉＤＣ）、腫瘍関連マクロファージ（ＴＡＭ）および骨髄由来免疫抑制細胞（ＭＤＳＣ）が、免疫

抑制において機能する可能性を有し、さらにまた、血清阻止因子、血中免疫複合体、ＩＬ－１Ｒａ産生亢進、および腫瘍内タンパク質分解活性亢進等の、別の免疫抑制機構もまた、がん関連免疫抑制において機能しうる。そのため、いくつかの実施形態では、免疫抑制の治療、緩和、軽減またはその症状の軽減は、免疫抑制細胞の活性、表現型、もしくは増殖の変化、または免疫抑制因子の発現量もしくは局在性の変化によって測定することができる。

免疫調節ペプチド阻害剤

【０３６０】

いくつかの実施形態は、Ｐ３０２８等の免疫調節ペプチドおよび／または表１～４に列挙される免疫調節ペプチド（配列番号：１８３～１８４、および１８８～２４６）の１以上に対する阻害剤を含む。これらは、アルブミン由来免疫調節ペプチド遮断剤、免疫調節ペプチド結合パートナー、または免疫調節ペプチド阻害剤とも呼ばれる。免疫調節ペプチド阻害剤は、ペプチド、環状ペプチド、ペプチド模倣体、タンパク質、核酸、抗体、抗体フラグメント、核酸アプタマー、ペプチドアプタマー、および小分子を含みうるが、これらに限定はされない。以下の節では、抗体または抗体フラグメントに基づく免疫調節ペプチド阻害剤について、より詳細に説明する。

抗体または抗体フラグメントに基づく免疫調節ペプチド阻害剤

【０３６１】

いくつかの実施形態は、抗体または抗体フラグメントに基づく免疫調節ペプチド阻害剤を含む。対象（たとえば、がんまたは細菌感染もしくはウイルス感染等の病原性感染を有する対象）における免疫抑制を阻害するためにこれらの免疫調節ペプチド阻害剤を使用する方法についても、検討する。コア抗体構造ユニットは、四量体を含むことが知られている。四量体はそれぞれ、同一のポリペプチド鎖２組からなり、各組に１本の「軽鎖」（約２５ｋＤａ）と１本の「重鎖」（約５０～７０ｋＤａ）が存在する。各鎖のアミノ末端部分には、約１００～１１０個あるいはそれ以上のアミノ酸からなる可変領域が含まれ、主として抗原の認識を担っている。各鎖のカルボキシル末端部分は定常領域を定義し、エフェクター効果を担っている。重鎖はμ、δ、γ、α、またはεに分類され、これらはそれぞれ抗体のアイソタイプをＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＧ、ＩｇＡ、およびＩｇＥとして定義する。さらなるアイソタイプであるＩｇＹは、鳥類の宿主に見出される。これらの鎖はいずれも同じ一般構造を有し、比較的変異の少ないフレームワーク領域（ＦＲ）と、それに結合した、相補性決定領域（ＣＤＲ）とも呼ばれる３つの超可変領域とによって構成されている。各組の２本の鎖のＣＤＲはフレームワーク領域に沿って整列し、それによって特定のエピトープへの結合が可能となる。Ｎ末端からＣ末端に向かって、軽鎖も重鎖も、ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３およびＦＲ４のドメインを含む。各ドメインのアミノ酸の帰属は、Ｋａｂａｔの「免疫学的に興味深いタンパク質の配列」（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．（１９８７，１９９１））；Ｃｈｏｔｈｉａ ＆ Ｌｅｓｋ Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７（１９８７）；またはＣｈｏｔｈｉａ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３４２：８７８－８８３（１９８９）によるものである。

【０３６２】

したがって、いくつかの実施形態は、Ｐ３０２８等の免疫調節ペプチドまたは表１～４に列挙される免疫調節ペプチド（配列番号：１８３～１８４および１８８～２４６）の１以上の領域に結合するドメインを含む抗体もしくはフラグメントを含む免疫調節ペプチド阻害剤を含む、またはそのような免疫調節ペプチド阻害剤からなる、または本質的にそのような免疫調節ペプチド阻害剤からなる組成物を含む。いくつかの実施形態において、前記抗体またはフラグメントは、マウスからウサギ、ラット、ハムスター、モルモット、ヤギ、ロバ、ウシ、ウマ、ラクダ、ウシ、ニワトリ、またはヒトである宿主に由来する。いくつかの実施形態において、前記抗体またはフラグメントのアイソタイプは、ＩｇＧ、Ｉ

ｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、またはＩｇＹである。いくつかの実施形態において、前記抗体またはフラグメントは、一群のポリクローナル抗体である。いくつかの実施形態において、前記抗体は、モノクローナルである。いくつかの実施形態において、前記抗体またはフラグメントは、キメラである。いくつかの実施形態において、前記抗体またはフラグメントは、ヒト宿主由来の領域を少なくとも１つ含み、該領域は以下のうちの１以上であってよい：Ｆｃ；Ｆａｂ；軽鎖可変領域；軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、またはＣＤＲ３；重鎖可変領域；重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、またはＣＤＲ３；軽鎖フレームワーク領域；軽鎖ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、またはＦＲ４；重鎖フレームワーク領域；重鎖ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、またはＦＲ４。いくつかの実施形態において、前記抗体は、ヒト以外の宿主のＣＤＲまたはＦＲを少なくとも１つ含む。いくつかの実施形態において、抗体領域は、Ｋａｂａｔの定義に従う。いくつかの実施形態において、抗体領域は、Ｃｈｏｔｈｉａの定義に従う。いくつかの実施形態において、抗体領域は、Ｋａｂａｔの定義とＣｈｏｔｈｉａの定義の組合せに従う。いくつかの実施形態において、前記抗体または抗体フラグメントは、表５．１、表５．４、表５．５または表５．６に記載のペプチドの１以上を模倣している。

【０３６３】

抗体は、免疫学における従来の技術、たとえば米国特許第８，１４２，７８４号および第７，６２８，９８６号に記載の技術を用いて、容易に作製することができる。ヒト以外の宿主中で作製された抗体は、たとえば、該非ヒト宿主の抗体の可変領域のうち少なくとも１つをヒト抗体に置換することにより、ヒト化することができる。さらに、ヒト抗体は、たとえばトランスジェニック宿主動物中で作製することもできる。トランスジェニック動物（たとえばゼノマウス等のマウス）は、内因性免疫グロブリン産生のない状態でヒト抗体の完全なレパートリーを産生させるために、免疫付与によって作製することができる（Ｊａｋｏｂｏｖｉｔｓ ｅｔ ａｌ．（１９９３）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，９０：２５５１；Ｊａｋｏｂｏｖｉｔｓ ｅｔ ａｌ．（１９９３）Ｎａｔｕｒｅ ３６２：２５５－２５８；Ｂｒｕｇｇｅｒｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．（１９９３）Ｙｅａｒ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏ．７：３３；および米国特許第５，５９１，６６９号；米国特許第５，５８９，３６９号；米国特許第５，５４５，８０７号）。さらに、ファージディスプレイ技術（ＭｃＣａｆｆｅｒｔｙ ｅｔ ａｌ．（１９９０）Ｎａｔｕｒｅ ３４８：５５２－５５３）を用いて、免疫のないドナー由来の免疫グロブリン可変（Ｖ）ドメイン遺伝子レパートリーから、ヒト抗体および抗体フラグメントをインビトロで作製することができる（Ｊｏｈｎｓｏｎ，Ｋｅｖｉｎ Ｓ．ａｎｄ Ｃｈｉｓｗｅｌｌ，Ｄａｖｉｄ Ｊ．（１９９３）Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ ｉｎ Ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ ３：５６４－５７１）。免疫のないドナー由来のＶ遺伝子のレパートリーを構築し、多種多様な抗原（自己抗原を含む）に対する抗体を本質的に単離することができる（Ｍａｒｋｓ ｅｔ ａｌ．（１９９１）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２２：５８１－５９７；Ｇｒｉｆｆｉｔｈ ｅｔ ａｌ．（１９９３）ＥＭＢＯ Ｊ．１２：７２５－７３４；米国特許第５，５６５，３３２号；米国特許第５，５７３，９０５号）。多くのファージディスプレイライブラリが知られており、また、たとえば米国特許第７，９８５，８４０号に記載のものを作製することができる。ヒト抗体はまた、インビトロの活性化Ｂ細胞よって作製されてもよい（米国特許５，５６７，６１０；米国特許５，２２９，２７５）。したがって、いくつかの実施形態は、Ｐ３０２８（配列番号：１８５）および／または表１～４のペプチド（配列番号：１８３～１８４および１８８～２４６）に結合する抗体の作製を含む。いくつかの実施形態おいて、前記抗体は、非ヒト宿主抗体の可変領域を少なくとも１つ含むヒト化抗体である。いくつかの実施形態において、前記抗体は、非ヒト宿主、たとえばトランスジェニック動物の中で作製されたヒト抗体である。いくつかの実施形態において、前記トランスジェニック動物はトランスジェニックマウスである。いくつかの実施形態において、前記抗体はインビトロで作製される。いくつかの実施形態において、前記抗体はファージディスプレイ技術を用いて作製される。いくつかの実施形態において、前記抗体は、インビトロの活性化Ｂ細胞において作製される。

【０３６４】
抗体および抗体フラグメントは、標的部位に細胞傷害性化合物を送達するように構成できる。したがって、いくつかの実施形態は、本明細書に記載の細胞傷害性化合物に結合された抗体および／または抗体フラグメントを含む。いくつかの実施形態において、前記抗体または抗体フラグメントは、本明細書に記載の切断可能なリンカーを介して細胞傷害性化合物に結合される。
【０３６５】
いくつかの実施形態は、Ｐ３０２８（配列番号：１８５）に特異的に結合する抗体もしくは結合フラグメントを含む免疫調節ペプチド阻害剤を含む、またはそのような免疫調節ペプチド阻害剤からなる、または本質的にそのような免疫調節ペプチド阻害剤からなる組成物を含む。いくつかの実施形態は、Ｐ３０２８のフラグメント（配列番号：１８６および１８７）に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントを含む。Ｐ３０２８に結合する典型的な抗体については、実施例９で説明する。
【０３６６】
いくつかの実施形態において、前記抗体またはそのフラグメントは、Ｐ３０２８を阻害または封鎖するために使用できる。いくつかの実施形態において、Ｐ３０２８に特異的な前記抗体またはそのフラグメントは、Ｐ３０２８に結合された１以上の免疫細胞を有する患者に投与して、該患者のＬＦＡ－１受容体またはＩＬ－２受容体の少なくとも１つをブロック解除することができる。いくつかの実施形態において、前記抗体またはそのフラグメントを、本明細書に記載するような免疫抑制の治療を必要とする患者に投与することによって、該患者の免疫反応を刺激または増強することができる。たとえば、前記抗体またはそのフラグメントを、免疫抑制の阻害を必要とする患者（たとえば、がんまたは細菌感染もしくはウイルス感染等の病原性感染を有する対象）に供給することができる。前記抗体またはそのフラグメントを供給した後、患者を評価することができ、該評価は、たとえば腫瘍の免疫細胞浸潤または細菌感染もしくはウイルス感染の軽減を測定することによって、たとえば該対象のＰＢＭＣによる免疫反応の改善を測定することによって達成できる。
【０３６７】
別の実施形態において、前記抗体またはそのフラグメントは、たとえば生物学的試料中のＰ３０２８を検出するために使用することができる。前記抗体またはそのフラグメントは、複合体の形成を検出するために使用することができる。たとえば免疫調節ペプチド阻害剤（たとえば、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、または２６４～３９３のペプチド）が支持体に結合されて一次抗体として使用される場合、または該ペプチドのフラグメントが該阻害剤に結合したＰ３０２８の存在を検出するために使用される場合などである。
【０３６８】
いくつかの実施形態は、Ｐ３０２８の免疫調節ペプチド阻害剤に特異的に結合する抗体またはそのフラグメント（たとえば、表５．１のペプチドの１以上を模倣した、またはそれらと少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％もしくは９８％の相同性を有する抗体またはそのフラグメント）を含む。前記抗体またはそのフラグメントは、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、または２６４～３９３のうち少なくとも１つを含むペプチドに、特異的に結合することができる。いくつかの実施形態において、Ｐ３０２８の免疫調節ペプチド阻害剤に特異的な前記抗体またはフラグメントは、生物学的試料中のＰ３０２８の免疫調節ペプチド阻害剤の存在を検出するために使用することができる。Ｐ３０２８の免疫調節ペプチド阻害剤に特異的な前記抗体またはそのフラグメントは、複合体の形成を検出するためにも使用することができる。たとえば、Ｐ３０２８が支持体に結合されている場合、前記抗体またはそのフラグメントは、Ｐ３０２８に結合した免疫調節ペプチド阻害剤の存在を検出するための一次抗体として使用される。
【０３６９】

いくつかの実施形態において、Ｐ３０２８の免疫調節ペプチド阻害剤に特異的な前記抗体またはフラグメントは、Ｐ３０２８の阻害剤を単離し同定するために使用することができる。たとえば、前記抗体またはそのフラグメントは、ヒトの免疫細胞を刺激するために、かつ／またはヒトのがん細胞に結合させるために使用される阻害剤を精製する目的で使用することができる。

【０３７０】

いくつかの実施形態において、Ｐ３０２８の免疫調節ペプチド阻害剤に特異的な前記抗体またはフラグメントは、Ｐ３０２８の阻害剤の存在を検出するために使用することができる。たとえば、Ｐ３０２８の免疫調節ペプチド阻害剤に特異的な前記抗体またはフラグメントは、免疫調節ペプチド阻害剤に接触したがん細胞の検出を目的とした生物学的試料の免疫組織化学染色に使用することができる。たとえば、Ｐ３０２８の免疫調節ペプチド阻害剤に特異的な前記抗体は、免疫調節ペプチド阻害剤に結合した免疫細胞またはがん細胞の存在の検出または単離を目的としたフローサイトメトリーに使用することができる。以下の節では、ペプチドに基づく免疫調節ペプチド阻害剤について、より詳細に説明する。

ペプチドに基づく免疫調節ペプチド阻害剤

【０３７１】

いくつかの実施形態において、Ｐ３０２８のような免疫調節ペプチドの１以上の領域に結合するドメインを含む単離されたペプチドが供給される。「単離」という語は、該物質が元の環境（たとえば、自然発生した物質の場合は自然環境）から除去されることを必要とする。たとえば、生きた動物中に存在する自然発生ポリヌクレオチドは単離されていないが、同じポリヌクレオチドが、その自然の系に共存する物質のいくつかまたはすべてから分離された場合、単離されたことになる。配列が精製された形態であることもまた、有利である。「精製」という語は、完全な純度を必要とするのではなく、相対的な定義であることが意図される。たとえば、単離されたタンパク質は通常、クマシー染色により電気泳動上均質とされる程度に精製される。出発物質または天然物質を精製する場合、少なくとも１桁、好ましくは２ないし３桁、より好ましくは４ないし５桁の精製が明示的に期待される。単離されたペプチドは、たとえば実質的な塩形態、結晶形態、凍結乾燥形態で、あるいは溶液（たとえば緩衝液を含みうる水溶液）中、および／または薬学的に許容される担体もしくは希釈剤中に存在しうる。単離されたペプチドは、実質的に純粋な形態で存在することができ、たとえば、該ペプチドを重量で少なくとも約１％、たとえば重量で少なくとも約１％、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９８．５、９９、９９．５、９９．９、９９．９９または９９．９９９％含む組成物中に存在しうる。

【０３７２】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の単離された免疫調節ペプチド阻害剤（たとえば、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６２、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、９４～９６、２６５～３９３、５８３～５８６、５８７～５９５のいずれかを含む、該配列からなる、もしくは本質的に該配列からなる少なくとも１つのペプチド、または表５．３もしくは表１３の修飾の１以上を含む修飾Ｐ２８Ｒコアペプチドもしくは修飾Ｐ２８コアペプチド）の長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３

４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。たとえば、配列（ＦＶＫＬ）からなる免疫調節ペプチド阻害剤は、長さが６～１６アミノ酸長であり、かつＦＶＫＬを含む免疫調節ペプチド阻害剤に匹敵するｒａｍｐｏスコアを有するＰ３０２８に結合することができる（図２９および実施例１２参照）。また、Ｎ末端、Ｃ末端、または露出ループに近いアミノ酸配列は、高次ペプチド構造に取り込まれた部分よりも潜在的な結合標的に接近しやすいため、１１００アミノ酸長以下のペプチドがＰ３０２８を結合することになる。したがって、本発明のいくつかの実施形態は、本明細書に記載の免疫調節ペプチド阻害剤の１以上（たとえば、表５．１、表５．４、表５．５または表５．６に記載のペプチドの１以上）を含む、または該免疫調節ペプチド阻害剤からなる、または本質的に該免疫調節ペプチド阻害剤を含む組成物と、その使用方法（たとえば、Ｐ３０２８を結合させる方法またはＰ３０２８に媒介される免疫抑制を軽減する方法）とに関する。望ましくは、これらのペプチド（たとえば、表５．１、表５．４、表５．５または表５．６に記載の、いずれか１以上のペプチド）の長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【表５】

表５．１　配列および対応するＲａｍｐｏスコア

配列番号	配列	RAMPO スコア
367	KKLDTFFVKLSLMTER	1190
22	KKLDTFFVKLSLMTER	1190
370	KKLDTFFVKLSLQTER	1144
23	KKLDTFFVKLSLQTER	1144
364	KKLDTFFVKLSLHTER	1046
24	KKLDTFFVKLSLHTER	1046
368	KKLDTFFVKLSLNTER	862
25	KKLDTFFVKLSLNTER	862
348	KKLDTFFVKLQLFTER	768
15	KKLDTFFVKLQLFTER	768
346	KKLDTFFVKLMLFTER	744
16	KKLDTFFVKLMLFTER	744
321	KKLDTFMVKLSLFTER	712
9	KKLDTFMVKLSLFTER	712
323	KKLDTFSVKLSLFTER	700
10	KKLDTFSVKLSLFTER	700
369	KKLDTFFVKLSLPTER	696
26	KKLDTFFVKLSLPTER	696
343	KKLDTFFVKVSLFTER	658
14	KKLDTFFVKVSLFTER	658
355	KKLDTFFVKLSQFTER	651
19	KKLDTFFVKLSQFTER	651
372	KKLDTFFVKLSLSTER	635
27	KKLDTFFVKLSLSTER	635
382	KKLDTFFVKLSLFNER	599
31	KKLDTFFVKLSLFNER	599
313	KKLDTAFVKLSLFTER	575
7	KKLDTAFVKLSLFTER	575
287	KKGDTFFVKLSLFTER	563
94	KKGDTFFVKLSLFTER	563
4	KKGDTFFVKLSLFTER	563
383	KKLDTFFVKLSLFPER	551
32	KKLDTFFVKLSLFPER	551
319	KKLDTVFVKLSLFTER	547
8	KKLDTVFVKLSLFTER	547
359	KKLDTFFVKLSVFTER	545
20	KKLDTFFVKLSVFTER	545
345	KKLDTFFVKLHLFTER	535
308	KKLDQFFVKLSLFTER	535
18	KKLDTFFVKLHLFTER	535
6	KKLDQFFVKLSLFTER	535
363	KKLDTFFVKLSLGTER	531
100	KKLDTFFVKLSLGTER	531
28	KKLDTFFVKLSLGTER	531
285	KKEDTFFVKLSLFTER	528
5	KKEDTFFVKLSLFTER	528
325	KKLDTFVVKLSLFTER	527
11	KKLDTFVVKLSLFTER	527
361	KKLDTFFVKLSLATER	525
29	KKLDTFFVKLSLATER	525
279	RKLDTFFVKLSLFTER	523
3	RKLDTFFVKLSLFTER	523
349	KKLDTFFVKLTLFTER	520
17	KKLDTFFVKLTLFTER	520
324	KKLDTFTVKLSLFTER	517
320	KKLDTFLVKLSLFTER	517
13	KKLDTFLVKLSLFTER	517
12	KKLDTFTVKLSLFTER	517
322	KKLDTFQVKLSLFTER	511
371	KKLDTFFVKLSLRTER	502
30	KKLDTFFVKLSLRTER	502
381	KKLDTFFVKLSLFMER	501
353	KKLDTFFVKLSMFTER	499
21	KKLDTFFVKLSMFTER	499
317	KKLDTPFVKLSLFTER	497
334	KKLDTFFVKGSLFTER	495
373	KKLDTFFVKLSLTTER	494
298	KKLATFFVKLSLFTER	494
280	TKLDTFFVKLSLFTER	493
284	KKDDTFFVKLSLFTER	492
356	KKLDTFFVKLSRFTER	483
273	IKLDTFFVKLSLFTER	483
318	KKLDTTFVKLSLFTER	481
357	KKLDTFFVKLSSFTER	478
288	KKHDTFFVKLSLFTER	477
305	KKLDMFFVKLSLFTER	475
293	KKQDTFFVKLSLFTER	473
339	KKLDTFFVKQSLFTER	470
365	KKLDTFFVKLSLITER	468
315	KKLDTMFVKLSLFTER	467
314	KKLDTIFVKLSLFTER	466
268	AKLDTFFVKLSLFTER	466
378	KKLDTFFVKLSLFHER	463
354	KKLDTFFVKLSNFTER	462
350	KKLDTFFVKLSAFTER	462
396	KKLDTFFVKLSLFTER	460
351	KKLDTFFVKLSHFTER	460
336	KKLDTFFVKMSLFTER	460
291	KKMDTFFVKLSLFTER	460
310	KKLDSFFVKLSLFTER	458
275	MKLDTFFVKLSLFTER	457
352	KKLDTFFVKLSIFTER	456
329	KKLDTFFPKLSLFTER	456
278	QKLDTFFVKLSLFTER	455

【表６】

表５．１の続き

289	KKIDTFFVKLSLFTER	454
347	KKLDTFFVKLNLFTER	451
296	KKTDTFFVKLSLFTER	451
304	KKLDCFFVKLSLFTER	449
274	LKLDTFFVKLSLFTER	449
366	KKLDTFFVKLSLLTER	448
397	KKLDTFIVKLSLFTER	446
374	KKLDTFFVKLSLVTER	446
316	KKLDTNFVKLSLFTER	446
398	KKLDTFFVKLSLFTER	445
276	NKLDTFFVKLSLFTER	445
302	KKLWTFFVKLSLFTER	443
399	KKLDTFFVKLSLFTER	442
281	VKLDTFFVKLSLFTER	442
340	KKLDTFFVKRSLFTER	439
400	KKLDTFFVKLSLFTER	437
358	KKLDTFFVKLSTFTER	437
338	KKLDTFFVKPSLFTER	436
306	KKLDNFFVKLSLFTER	436
401	KKLDTSFVKLSLFTER	432
402	KNLDTFFVKLSLFTER	432
283	KKCDTFFVKLSLFTER	432
375	KKLDTFFVKLSLWTER	430
309	KKLDRFFVKLSLFTER	430
300	KKLITFFVKLSLFTER	430
403	KKLDTFFVKLSLFTER	428
272	HKLDTFFVKLSLFTER	428
307	KKLDPFFVKLSLFTER	427
282	KKADTFFVKLSLFTER	427
404	KKLDTFAVKLSLFTER	426
332	KKLDTFFVKASLFTER	426
405	KPLDTFFVKLSLFTER	425
312	KKLDYFFVKLSLFTER	425
406	KKLDTFFVKLSLFTER	424
303	KKLYTFFVKLSLFTER	422
311	KKLDWFFVKLSLFTER	418
407	KRLDTFFVKLSLFTER	417
299	KKLETFFVKLSLFTER	417
335	KKLDTFFVKISLFTER	415
408	KKLDTFFVKLSLFTER	414
409	KKLDTFCVKLSLFTER	411
328	KKLDTFFLKLSLFTER	411
410	KKLDTQFVKLSLFTER	410
360	KKLDTFFVKLSWFTER	409
411	KKLDTLFVKLSLFTER	408
412	KGLDTFFVKLSLFTER	405
413	KKLTTFFVKLSLFTER	405
387	KKLDTFFVKLSLFTDR	404

333	KKLDTFFVKFSLFTER	403
414	KKLDTFFVKLSLFTER	402
415	KKLDTFFVKLYLFTER	402
416	KKLDTFFIKLSLFTER	401
417	KMLDTFFVKLSLFTER	400
362	KKLDTFFVKLSLCTER	400
342	KKLDTFFVKTSLFTER	399
270	EKLDTFFVKLSLFTER	396
418	KHLDTFFVKLSLFTER	394
295	KKSDTFFVKLSLFTER	393
286	KKFDTFFVKLSLFTER	393
419	KKLDTFFVKLVLFTER	392
420	KKLDHFFVKLSLFTER	391
421	KFLDTFFVKLSLFTER	390
422	KKLDTFFVKLSFFTER	389
277	PKLDTFFVKLSLFTER	387
290	KKKDTFFVKLSLFTER	386
95	KKLDGFFVKLSLFTER	386
423	KKLMTFFVKLSLFTER	384
344	KKLDTFFVKYSLFTER	382
424	KKLDTFEVKLSLFTER	381
425	KKLDTFWVKLSLFTER	380
426	KKLFTFFVKLSLFTER	380
385	KKLDTFFVKLSLFVER	380
327	KKLDTFFGKLSLFTER	379
427	KKLDTFFVKLSLFTER	377
297	KKVDTFFVKLSLFTER	377
428	KKLDTFFVKLSLFTER	375
379	KKLDTFFVKLSLFIER	375
429	KKLDVFFVKLSLFTER	374
386	KKLDTFFVKLSLFWER	374
331	KKLDTFFVRLSLFTER	374
292	KKNDTFFVKLSLFTER	374
269	DKLDTFFVKLSLFTER	373
430	KKLDTFFVKLSLFTER	371
431	KKLDTFFVKLSGFTER	370
294	KKRDTFFVKLSLFTER	370
432	KKLDTFRVKLSLFTER	369
384	KKLDTFFVKLSLFSER	369
271	GKLDTFFVKLSLFTER	367
93	GKLDTFFVKLSLFTER	367
391	KKLDTFFVKLSLFTER	366
337	KKLDTFFVKNSLFTER	365
330	KKLDTFFRKLSLFTER	365
433	KKLDTFHVKLSLFTER	364
434	KKLDTYFVKLSLFTER	364
435	KKLPTFFVKLSLFTER	364
436	KKPDTFFVKLSLFTER	361

【表７】

表５．１の続き

380	KKLDTFFVKLSLFLER	360
326	KKLDTFFFKLSLFTER	358
437	KKLDTFPVKLSLFTER	356
438	KKLDTFFVKLSKFTER	355
439	KKLDTFFVKLSLFTPR	351
341	KKLDTFFVKSSLFTER	351
440	KQLDTFFVKLSLFTER	350
441	KELDTFFVKLSLFTER	349
442	KKLDTFFVKLSLFTER	348
443	KKLDTFNVKLSLFTER	348
444	KKLDTWFVKLSLFTER	348
376	KKLDTFFVKLSLFFER	348
445	KKLDTFFVTLSLFTER	347
446	KKLDTGFVKLSLFTER	347
96	KKLDTFGVKLSLFTER	347
447	KKLDAFFVKLSLFTER	346
448	KKLQTFFVKLSLFTER	345
449	KKLCTFFVKLSLFTER	344
450	KKLDTFFVKLSLFTQR	344
451	KKLSTFFVKLSLFTER	344
452	KKYDTFFVKLSLFTER	344
453	SKLDTFFVKLSLFTER	344
454	KLLDTFFVKLSLFTER	343
377	KKLDTFFVKLSLFGER	343
455	KKLDTFFVKLSCFTER	342
456	KKLDEFFVKLSLFTER	341
457	KKLDTFFVKLCLFTER	341
458	KKWDTFFVKLSLFTER	341
459	KKLDTFFVKLSLFTYR	340
460	KKLDTKFVKLSLFTER	337
461	KDLDTFFVKLSLFTER	335
462	KKLDTCFVKLSLFTER	335
463	KKLDTFYVKLSLFTER	334
464	KKLDTFFVKLRLFTER	333
465	FKLDTFFVKLSLFTER	332
466	KKLDTHFVKLSLFTER	332
467	KILDTFFVKLSLFTER	331
468	KTLDTFFVKLSLFTER	331
469	KKLDTFFVQLSLFTER	330
470	KKLDTFFVKLPLFTER	328
471	KKLDTFFVKLSLFTKR	324
472	KKLDTFFVKLWLFTER	324
473	KKLDTFFVKLKLFTER	323
474	KKLDTFFVKLDLFTER	322
475	KKLDTFFVKLSYFTER	320
476	KKLDTFFVKLSLFTER	319
477	KKLDTFFVKLALFTER	318
478	KKLDTFFVKLSLFTHR	318

479	KKLHTFFVKLSLFTER	317
480	KKLRTFFVKLSLFTER	317
481	KVLDTFFVKLSLFTER	317
482	KKLDTFFVKWSLFTER	316
483	YKLDTFFVKLSLFTER	315
484	KKLDLFFVKLSLFTER	311
393	KKLDTFFVKLSLFTEY	311
390	KKLDTFFVKLSLFTEN	311
485	KALDTFFVKLSLFTER	309
486	KKLDTRFVKLSLFTER	309
487	KKLDTFFVKLSLFTER	308
488	KKLDTFFVHLSLFTER	306
489	KKLDTFFVKLSLFAER	305
490	KWLDTFFVKLSLFTER	304
491	KKLLTFFVKLSLFTER	303
492	KKLDTFDVKLSLFTER	301
493	KKLDTFFVKLSLFQER	301
494	KYLDTFFVKLSLFTER	301
495	KKLDTFFAKLSLFTER	299
496	KKLDTFFTKLSLFTER	298
497	KKLDTFFVKLSPFTER	297
388	KKLDTFFVKLSLFTEF	297
498	KKLNTFFVKLSLFTER	296
499	KCLDTFFVKLSLFTER	295
500	KKLDDFFVKLSLFTER	295
501	KKLDIFFVKLSLFTER	293
502	KKLDTFFVKHSLFTER	293
392	KKLDTFFVKLSLFTET	292
503	KKLDTFFVKLSLYTER	291
389	KKLDTFFVKLSLFTEK	291
504	KKLDFFFVKLSLFTER	290
505	KKLDTFFVKLILFTER	289
99	KKLDTFFVKLGLFTER	288
506	KKLDTFFVKKSLFTER	285
507	WKLDTFFVKLSLFTER	284
508	KKLDTFFVKCSLFTER	283
509	KKLDTFFVMLSLFTER	283
510	KSLDTFFVKLSLFTER	281
511	KKLDTFFVSLSLFTER	274
512	KKLKTFFVKLSLFTER	274
513	KKLDTFFQKLSLFTER	271
514	KKLDTFFVKLSLFYER	270
515	KKLGTFFVKLSLFTER	264
33	KKLDTFFVKLSLFRER	264
516	KKLDTFFVKLSLFTER	260
517	KKLDTFFVKLSLFKER	259
518	KKLDTFFVNLSLFTER	256
519	KKLDTFFCKLSLFTER	254

【表８】

表５．１の続き

520	KKLDTFFVKLSLFCER	254
521	KKLDTFFVKLSLFTEV	254
264	KKLDTFFKKLSLFTER	253
522	KKLDTFFVKLFLFTER	250
523	KKLDTFFVVLSLFTER	248
524	KKLDTFFVKLSLFTMR	247
525	KKLDTFFVKLSLFTLR	246
526	KKLDTFFVWLSLFTER	245
527	KKLDTFFVELSLFTER	240
528	KKLDTFFVKLSLFTEH	239
529	KKLDTFFVKLSLFTEM	238
530	KKLDKFFVKLSLFTER	237
531	KKLDTFFVKLSLFTRR	237
532	KKLDTFFVKLELFTER	234
533	KKLDTFFVKLSLFTEP	234
534	KKLDTFFVPLSLFTER	233
101	KKLDTFFVKLSLFTGR	233
535	KKLDTFKVKLSLFTER	232
536	KKLDTEFVKLSLFTER	229
537	KKLDTFFWKLSLFTER	228
538	KKLDTFFVKLSLFTEA	226
539	KKLDTFFVKLSLFTWR	226
540	KKLDTFFMKLSLFTER	221
541	KKLDTFFVCLSLFTER	220
542	KKLDTFFVKLSLKTER	220
543	KKLDTFFVKLSLFTEG	218
544	KKLDTFFVKLSLFTEL	217
545	KKLDTFFSKLSLFTER	216
546	CKLDTFFVKLSLFTER	215
547	KKLDTFFHKLSLFTER	213
548	KKLDTFFVKLLLFTER	213
549	KKLDTFFYKLSLFTER	211
550	KKLDTFFNKLSLFTER	203
551	KKLDTFFVKLSLFTEW	202
552	KKLDTFFVYLSLFTER	198
553	KKLDTDFVKLSLFTER	193
554	KKLDTFFVALSLFTER	191
555	KKLDTFFVILSLFTER	190
98	KKLDTFFVGLSLFTER	188
97	KKLDTFFVGLSLFTER	188
556	KKLDTFFVKLSLFTCR	185
557	KKLDTFFVKLSLFTES	184
558	KKLDTFFVKLSLFTEI	176
559	KKLDTFFVKLSLFTEC	175
560	KKLDTFFVFLSLFTER	174
561	KKLDTFFVKLSLFTAR	174
562	KKLDTFFVLLSLFTER	166
563	KKLDTFFVKLSLFTSR	165
564	KKLDTFFVKLSLFTIR	163
565	KKLDTFFVKLSLFTVR	163
566	KKLDTFFVKLSLFTNR	161
567	KKLDTFFVKLSLFDER	159
568	KKLDTFFVKLSLFTTR	152
569	KKLDTFFVDLSLFTER	149
570	KKLDTFFEKLSLFTER	139
571	KKLDTFFVKLSLFTFR	137
572	KKLDTFFVKLSLFTED	133
573	KKLDTFFVKLSLFTEQ	133
574	KKLDTFFDKLSLFTER	122
575	KKLDTFFVKLSLDTER	112
576	KKLDTFFVKLSLFEER	110
577	KKLDTFFVKLSLFTEE	107
578	KKLDTFFVKDSLFTER	102
579	KKLDTFFVKLSLETER	98
580	KKLDTFFVKLSDFTER	89
581	KKLDTFFVKLSEFTER	82
582	KKLDTFFVKESLFTER	81

【０３７３】

実施例１２に示すように、表６．１に示した３１通りのＰ２８Ｒにおける１アミノ酸置

換体（配列番号：３～３４）が、Ｐ２８Ｒよりも高いｒａｍｐｏスコアで、Ｐ３０２８に結合する。さらに、少なくとも４通りのグリシン残基によるＰ２８Ｒの残基の１アミノ酸置換体（配列番号：９４～９６および９８）が、Ｐ２８Ｒと少なくとも同等の、たとえば約５００を超えるｒａｍｐｏスコアで、Ｐ３０２８に結合する。さらに、表６．２（配列番号：２６８～３９３）に示すように、少なくとも１２９通りの１アミノ酸置換体が、Ｐ２８Ｒと少なくとも実質的に同等の（すなわち、少なくとも９８％の）ｒａｍｐｏスコアで、Ｐ３０２８に結合する。さらに、少なくとも、Ｐ２８ＲのＮ末端アルギニンの切断（配列番号：３４）およびＰ２８ＲのＣ末端アミノ酸８つまでの切断（配列番号：４６～５３）により、Ｐ２８Ｒと少なくとも同等のｒａｍｐｏスコアを有するペプチドが提供される。さらに、少なくとも、Ｐ２８の内部のアミノ酸残基数個の切断（配列番号：６４～６６、６８、７６３４）により、Ｐ２８Ｒと少なくとも同等のｒａｍｐｏスコアを有するペプチドが提供される。したがって、配列番号：３～３４の２以上の置換の組合せを含む、Ｐ２８Ｒの置換を含むペプチドが、本発明において検討される。さらにまた、配列番号：３４、４６～５３、６４～６６、６８、および／もしくは７４に見られるような、Ｐ２８Ｒの少なくとも１つの欠失、ならびに／または、配列番号：３～３４、９４～９６、９８、および／もしくは２６８～３９３に見られるような、Ｐ２８Ｒの（欠失していない残基の）少なくとも１つの置換を含むペプチドが、本発明において期待される。

【０３７４】

したがって、いくつかの実施形態は、式（Ｉ）を含む、または式（Ｉ）からなる、または本質的に式（Ｉ）からなる免疫調節ペプチド阻害剤を含む、またはそのような免疫調節ペプチド阻害剤からなる、または本質的にそのような免疫調節ペプチド阻害剤からなる組成物に関し、式（Ｉ）は次の通りである。

式（Ｉ）：

【０３７５】

$XX_1VKX_2X_3X_4$（配列番号：１６６）

【０３７６】

式中、Ｘは任意選択の配列であり、ＫＫＬＤＴ（配列番号：１６７），ＲＫＬＤＴ（配列番号：１６８），ＫＫＧＤＴ（配列番号：１６９），ＫＫＥＤＴ（配列番号：１７０），ＫＫＬＤＱ（配列番号：１７１），ＫＫＧＤＱ（配列番号：２５２），ＫＫＥＤＱ（配列番号：２５３），ＲＫＬＤＱ（配列番号：２５４），ＲＫＧＤＱ（配列番号：２５５），ＲＫＥＤＱ（配列番号：２５６），ＲＫＧＴＤ（配列番号：２５７），ＲＫＥＤＴ（配列番号：２５８），ＫＬＤＴ（配列番号：１７２），ＫＧＤＴ（配列番号：２５９），ＫＥＤＴ（配列番号：２６０），ＫＬＤＱ（配列番号：２６１），ＫＧＤＱ（配列番号：２６２），ＫＥＤＱ（配列番号：２６３），ＬＤＴ，ＬＤＱ，ＧＤＴ，ＧＤＱ，ＥＤＴ，ＥＤＱ，ＤＴ，ＤＱ，ＴもしくはＱであってもよく、存在しなくてもよい。

【０３７７】

X_1はＦＦ，ＦＭ，ＦＳ，ＦＶ，ＦＴ，ＦＬ，ＡＦ，ＡＭ，ＡＳ，ＡＶ，ＡＴ，ＡＬ，ＶＦ，ＶＭ，ＶＳ，ＶＶ，ＶＴ，またはＶＬのいずれか１つであってよい。

【０３７８】

X_2はＬＳ，ＬＱ，ＬＭ，ＬＴ，ＬＨ，ＶＳ，ＶＱ，ＶＭ，ＶＴ，またはＶＨのいずれか１つであってよい。

【０３７９】

X_3はＬＦＴ，ＬＭＴ，ＬＱＴ，ＬＨＴ，ＬＮＴ，ＬＰＴ，ＬＳＴ，ＬＧＴ，ＬＡＴ，ＬＲＴ，ＱＦＴ，ＱＭＴ，ＱＱＴ，ＱＨＴ，ＱＮＴ，ＱＰＴ，ＱＳＴ，ＱＧＴ，ＱＡＴ，ＱＲＴ，ＶＦＴ，ＶＭＴ，ＶＱＴ，ＶＨＴ，ＶＮＴ，ＶＰＴ，ＶＳＴ，ＶＧＴ，ＶＡＴ，ＶＲＴ，ＭＦＴ，ＭＭＴ，ＭＱＴ，ＭＨＴ，ＭＮＴ，ＭＰＴ，ＭＳＴ，ＭＧＴ，ＭＡＴ，ＭＲＴ，ＬＦＮ，ＬＭＮ，ＬＱＮ，ＬＨＮ，ＬＮＮ，ＬＰＮ，ＬＳＮ，ＬＧＮ，ＬＡＮ，ＬＲＮ，ＱＦＮ，ＱＭＮ，ＱＱＮ，ＱＨＮ，ＱＮＮ，ＱＰＮ，ＱＳＮ，ＱＧＮ，ＱＡＮ，ＱＲＮ，ＶＦＮ，ＶＭＮ，ＶＱＮ，ＶＨＮ，ＶＮＮ，ＶＰＮ，ＶＳＮ，ＶＧＮ，ＶＡＮ，ＶＲＮ，ＭＦＮ，ＭＭＮ，ＭＱＮ，ＭＨＮ，ＭＮＮ，ＭＰＮ，ＭＳＮ，ＭＧＮ，ＭＡＮ，

ＭＲＮ，ＬＦＰ，ＬＭＰ，ＬＱＰ，ＬＨＰ，ＬＮＰ，ＬＰＰ，ＬＳＰ，ＬＧＰ，ＬＡＰ，ＬＲＰ，ＱＦＰ，ＱＭＰ，ＱＱＰ，ＱＨＰ，ＱＮＰ，ＱＰＰ，ＱＳＰ，ＱＧＰ，ＱＡＰ，ＱＲＰ，ＶＦＰ，ＶＭＰ，ＶＱＰ，ＶＨＰ，ＶＮＰ，ＶＰＰ，ＶＳＰ，ＶＧＰ，ＶＡＰ，ＶＲＰ，ＭＦＰ，ＭＭＰ，ＭＱＰ，ＭＨＰ，ＭＮＰ，ＭＰＰ，ＭＳＰ，ＭＧＰ，ＭＡＰ，ＭＲＰＲ，ＬＦＲ，ＬＭＲ，ＬＱＲ，ＬＨＲ，ＬＮＲ，ＬＰＲ，ＬＳＲ，ＬＧＲ，ＬＡＲ，ＬＲＲ，ＱＦＲ，ＱＭＲ，ＱＱＲ，ＱＨＲ，ＱＮＲ，ＱＰＲ，ＱＳＲ，ＱＧＲ，ＱＡＲ，ＱＲＲ，ＶＦＲ，ＶＭＲ，ＶＱＲ，ＶＨＲ，ＶＮＲ，ＶＰＲ，ＶＳＲ，ＶＧＲ，ＶＡＲ，ＶＲＲ，ＭＦＲ，ＭＭＲ，ＭＱＲ，ＭＨＲ，ＭＮＲ，ＭＰＲ，ＭＳＲ，ＭＧＲ，ＭＡＲ，またはＭＲＲのいずれか１つであってよい。

【０３８０】

X_4は任意選択の配列であり、ＥＲもしくはＥであってもよく、存在しなくてもよい。

【０３８１】

いくつかの実施形態において、Ｘが存在しない場合、X_1はＦＦ，かつX_2はＬＳである。

【０３８２】

いくつかの実施形態において、前記式（Ｉ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０３８３】

いくつかの実施形態は、式（ＩＩ）を含む、または式（ＩＩ）からなる、または本質的に式（ＩＩ）からなる免疫調節ペプチド阻害剤を含む、またはそのような免疫調節ペプチド阻害剤からなる、または本質的にそのような免疫調節ペプチド阻害剤からなる組成物に関し、式（ＩＩ）は次の通りである。

式（ＩＩ）：

【０３８４】

X_{20}ＴＦＦＶＫＬＳ$X_{21}X_{22}$（配列番号：１７３）

【０３８５】

式中、X_{20}は任意選択の配列であり、ＫＫＬＤ（配列番号：１７４），ＲＫＬＤ（配列番号：１７５），ＫＫＧＤ（配列番号：１７６），ＫＫＥＤ（配列番号：１７７），ＫＬＤ，ＬＤもしくはＤであってもよく、存在しなくてもよい。

【０３８６】

X_{21}は任意選択の配列であり、ＬＦＴ，ＬＭＴ，ＬＱＴ，ＬＨＴ，ＬＮＴ，ＬＰＴ，ＬＳＴ，ＬＧＴ，ＬＡＴ，ＬＲＴ，ＱＦＴ，ＱＭＴ，ＱＱＴ，ＱＨＴ，ＱＮＴ，ＱＰＴ，ＱＳＴ，ＱＧＴ，ＱＡＴ，ＱＲＴ，ＶＦＴ，ＶＭＴ，ＶＱＴ，ＶＨＴ，ＶＮＴ，ＶＰＴ，ＶＳＴ，ＶＧＴ，ＶＡＴ，ＶＲＴ，ＭＦＴ，ＭＭＴ，ＭＱＴ，ＭＨＴ，ＭＮＴ，ＭＰＴ，ＭＳＴ，ＭＧＴ，ＭＡＴ，ＭＲＴ，ＬＦＮ，ＬＭＮ，ＬＱＮ，ＬＨＮ，ＬＮＮ，ＬＰＮ，

ＬＳＮ，ＬＧＮ，ＬＡＮ，ＬＲＮ，ＱＦＮ，ＱＭＮ，ＱＱＮ，ＱＨＮ，ＱＮＮ，ＱＰＮ，ＱＳＮ，ＱＧＮ，ＱＡＮ，ＱＲＮ，ＶＦＮ，ＶＭＮ，ＶＱＮ，ＶＨＮ，ＶＮＮ，ＶＰＮ，ＶＳＮ，ＶＧＮ，ＶＡＮ，ＶＲＮ，ＭＦＮ，ＭＭＮ，ＭＱＮ，ＭＨＮ，ＭＮＮ，ＭＰＮ，ＭＳＮ，ＭＧＮ，ＭＡＮ，ＭＲＮ，ＬＦＰ，ＬＭＰ，ＬＱＰ，ＬＨＰ，ＬＮＰ，ＬＰＰ，ＬＳＰ，ＬＧＰ，ＬＡＰ，ＬＲＰ，ＱＦＰ，ＱＭＰ，ＱＱＰ，ＱＨＰ，ＱＮＰ，ＱＰＰ，ＱＳＰ，ＱＧＰ，ＱＡＰ，ＱＲＰ，ＶＦＰ，ＶＭＰ，ＶＱＰ，ＶＨＰ，ＶＮＰ，ＶＰＰ，ＶＳＰ，ＶＧＰ，ＶＡＰ，ＶＲＰ，ＭＦＰ，ＭＭＰ，ＭＱＰ，ＭＨＰ，ＭＮＰ，ＭＰＰ，ＭＳＰ，ＭＧＰ，ＭＡＰ，ＭＲＰＲ，ＬＦＲ，ＬＭＲ，ＬＱＲ，ＬＨＲ，ＬＮＲ，ＬＰＲ，ＬＳＲ，ＬＧＲ，ＬＡＲ，ＬＲＲ，ＱＦＲ，ＱＭＲ，ＱＱＲ，ＱＨＲ，ＱＮＲ，ＱＰＲ，ＱＳＲ，ＱＧＲ，ＱＡＲ，ＱＲＲ，ＶＦＲ，ＶＭＲ，ＶＱＲ，ＶＨＲ，ＶＮＲ，ＶＰＲ，ＶＳＲ，ＶＧＲ，ＶＡＲ，ＶＲＲ，ＭＦＲ，ＭＭＲ，ＭＱＲ，ＭＨＲ，ＭＮＲ，ＭＰＲ，ＭＳＲ，ＭＧＲ，ＭＡＲもしくはＭＲＲであってもよく、存在しなくてもよい。

【０３８７】

X_{22}は任意選択の配列であり、ＥＲもしくはＥであってもよく、存在しなくてもよい。

【０３８８】

いくつかの実施形態において、前記式（ＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０３８９】

いくつかの実施形態は、式（ＩＩＩ）を含む、または式（ＩＩＩ）からなる、または本質的に式（ＩＩＩ）からなる免疫調節ペプチド阻害剤を含む、またはそのような免疫調節ペプチド阻害剤からなる、または本質的にそのような免疫調節ペプチド阻害剤からなる組成物に関し、式（ＩＩＩ）は次の通りである。

式（ＩＩＩ）：

【０３９０】

$X_{30}X_{31}$ＶＫＬX_{32}ＬX_{33}ＴＥX_{34}（配列番号：１７８）

【０３９１】

式中、X_{30}は任意選択の配列であり、ＫＫＬＤＴＦ（配列番号：１７９），ＫＬＤＴＦ（配列番号：１８０），ＬＤＴＦ（配列番号：１８１），ＤＴＦ，ＴＦもしくはＦであってもよく、存在しなくてもよい。

【０３９２】

X_{31}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ｓ，Ｍ，Ｖ，ＴもしくはＬであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{31}はＦである。

【０３９３】

X_{32}はＳ，Ｑ，Ｍ，Ｔ，またはＨであってよい。いくつかの実施形態において、X_{32}はＳである。

【０３９４】

X_{33}はＦ，Ｍ，Ｑ，Ｈ，Ｎ，Ｐ，Ｓ，Ｇ，Ａ，またはＲであってよい。いくつかの実施形態において、X_{34}はＦである。

【０３９５】

X_{34}は任意選択の配列であり、Ｒであってもよく、存在しなくてもよい。

【０３９６】

いくつかの実施形態において、前記式（ＩＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０３９７】

いくつかの実施形態は、式（ＶＩＩ）を含む、または式（ＶＩＩ）からなる、または本質的に式（ＶＩＩ）からなる免疫調節ペプチド阻害剤を含む、またはそのような免疫調節ペプチド阻害剤からなる、または本質的にそのような免疫調節ペプチド阻害剤からなる組成物に関し、式（ＶＩＩ）は次の通りである。

式（ＶＩＩ）：

【０３９８】

$X_{700}KX_{701}X_{702}X_{703}X_{704}X_{705}X_{706}KX_{707}X_{708}X_{709}X_{710}X_{711}EX_{712}$（配列番号：３９４），

【０３９９】

式中、X_{700}は任意選択の配列であり、Ｋ，Ａ，Ｄ，Ｅ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。

【０４００】

X_{701}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｃ，Ｄ，Ｅ，Ｆ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｋ，Ｍ，Ｎ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。

【０４０１】

X_{702}は任意選択の配列であり、Ｄ，Ａ，Ｅ，Ｉ，Ｖ，ＷもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。

【０４０２】

X_{703}は任意選択の配列であり、Ｔ，Ｃ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，ＷもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。

【０４０３】

X_{704}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ａ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。

【０４０４】
X_{705}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ｌ，Ｍ，Ｑ，Ｓ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。
【０４０５】
X_{706}は任意選択の配列であり、Ｖ，Ｆ，Ｇ，Ｌ，ＰもしくはＲであってもよく、存在しなくてもよい。
【０４０６】
X_{707}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｆ，Ｇ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。
【０４０７】
X_{708}は任意選択の配列であり、Ｓ，Ｈ，Ｍ，Ｎ，ＱもしくはＴであってもよく、存在しなくてもよい。
【０４０８】
X_{709}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｈ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＷであってもよく、存在しなくてもよい。
【０４０９】
X_{710}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ａ，Ｃ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＷであってもよく、存在しなくてもよい。
【０４１０】
X_{711}は任意選択の配列であり、Ｔ，Ｆ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｓ，ＶもしくはＷであってもよく、存在しなくてもよい。
【０４１１】
X_{712}は任意選択の配列であり、Ｒ，Ｆ，Ｋ，Ｎ，Ｒ，ＴもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。
【０４１２】
いくつかの実施形態において、前記式（ＶＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。
【０４１３】
いくつかの実施形態は、式（ＶＩＩＩ）を含む、または式（ＶＩＩＩ）からなる、または本質的に式（ＶＩＩＩ）からなる免疫調節ペプチド阻害剤を含む、またはそのような免疫調節ペプチド阻害剤からなる、または本質的にそのような免疫調節ペプチド阻害剤からなる組成物に関し、式（ＶＩＩＩ）は次の通りである。
式（ＶＩＩＩ）：
【０４１４】

$X_{800}KX_{801}KX_{802}EX_{803}$（配列番号：３９５）

【０４１５】

式中、X_{800}はＫ，Ａ，Ｄ，Ｅ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｔ，ＶもしくはＫであるか、または存在しない。

【０４１６】

X_{801}はＬＤＴＦＦＶ，ＧＤＴＦＦＶ，ＥＤＴＦＦＶ，ＬＤＱＦＦＶ，ＬＤＴＡＦＶ，ＬＤＴＶＦＶ，ＬＤＴＦＭＶ，ＬＤＴＦＳＶ，ＬＤＴＦＶＶ，ＬＤＴＦＴＶ，ＬＤＴＦＬＶ，ＬＤＧＦＦＶ，ＬＤＴＦＧＶ，ＬＤＴＦＦＫ，ＡＤＴＦＦＶ，ＣＤＴＦＦＶ，ＤＤＴＦＦＶ，ＦＤＴＦＦＶ，ＨＤＴＦＦＶ，ＩＤＴＦＦＶ，ＫＤＴＦＦＶ，ＭＤＴＦＦＶ，ＮＤＴＦＦＶ，ＱＤＴＦＦＶ，ＲＤＴＦＦＶ，ＳＤＴＦＦＶ，ＴＤＴＦＦＶ，ＶＤＴＦＦＶ，ＬＡＴＦＦＶ，ＬＥＴＦＦＶ，ＬＩＴＦＦＶ，ＬＶＴＦＦＶ，ＬＷＴＦＦＶ，ＬＹＴＦＦＶ，ＬＤＣＦＦＶ，ＬＤＭＦＦＶ，ＬＤＮＦＦＶ，ＬＤＰＦＦＶ，ＬＤＲＦＦＶ，ＬＤＳＦＦＶ，ＬＤＷＦＦＶ，ＬＤＹＦＦＶ，ＬＤＴＩＦＶ，ＬＤＴＭＦＶ，ＬＤＴＮＦＶ，ＬＤＴＰＦＶ，ＬＤＴＴＦＶ，ＬＤＴＦＱＶ，ＬＤＴＦＦＦ，ＬＤＴＦＦＧ，ＬＤＴＦＦＬ，ＬＤＴＦＦＰ，ＬＤＴＦＦＲ，ＬＤＴＦＩＶ，ＬＤＴＳＦＶ，ＬＤＴＦＡＶ，ＬＤＴＦＣＶ，ＬＤＴＱＦＶ，ＬＤＴＬＦＶ，ＬＴＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＩ，ＬＤＨＦＦＶ，ＬＭＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＥＶ，ＬＤＴＦＷＶ，ＬＦＴＦＦＶ，ＬＤＶＦＦＶ，ＬＤＴＦＲＶ，ＬＤＴＦＨＶ，ＬＤＴＹＦＶ，ＬＰＴＦＦＶ，ＰＤＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＰＶ，ＬＤＴＦＮＶ，ＬＤＴＷＦＶ，ＬＤＴＧＦＶ，ＬＤＡＦＦＶ，ＬＱＴＦＦＶ，ＬＣＴＦＦＶ，ＬＳＴＦＦＶ，ＹＤＴＦＦＶ，ＬＤＥＦＦＶ，ＷＤＴＦＦＶ，ＬＤＴＫＦＶ，ＬＤＴＣＦＶ，ＬＤＴＦＹＶ，ＬＤＴＨＦＶ，ＬＨＴＦＦＶ，ＬＲＴＦＦＶ，ＬＤＬＦＦＶ，ＬＤＴＲＦＶ，ＬＬＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＤＶ，ＬＤＴＦＦＡ，ＬＤＴＦＦＴ，ＬＮＴＦＦＶ，ＬＤＤＦＦＶ，ＬＤＩＦＦＶ，ＬＤＦＦＦＶ，ＬＫＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＱ，ＬＧＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＣ，ＬＤＫＦＦＶ，ＬＤＴＦＫＶ，ＬＤＴＥＦＶ，ＬＤＴＦＦＷ，ＬＤＴＦＦＭ，ＬＤＴＦＦＳ，ＬＤＴＦＦＨ，ＬＤＴＦＦＹ，ＬＤＴＦＦＮ，ＬＤＴＤＦＶ，ＬＤＴＦＦＥ，ＬＤＴＦＦＤ，ＬＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦ，ＴＦＦＶ，ＬＤＦ，ＬＤＴＥ，ＦＦＶ，ＬＤＶ，ＬＶもしくはＬであるか、または存在しない。

【０４１７】

式中、X_{802}はＬＳＬＦＴ，ＶＳＬＦＴ，ＬＱＬＦＴ，ＬＭＬＦＴ，ＬＴＬＦＴ，ＬＨＬＦＴ，ＬＳＱＦＴ，ＬＳＶＦＴ，ＬＳＭＦＴ，ＬＳＬＭＴ，ＬＳＬＱＴ，ＬＳＬＨＴ，ＬＳＬＮＴ，ＬＳＬＰＴ，ＬＳＬＳＴ，ＬＳＬＧＴ，ＬＳＬＡＴ，ＬＳＬＲＴ，ＬＳＬＦＮ，ＬＳＬＦＰ，ＬＳＬＦＲ，ＬＧＬＦＴ，ＡＳＬＦＴ，ＦＳＬＦＴ，ＧＳＬＦＴ，ＩＳＬＦＴ，ＭＳＬＦＴ，ＮＳＬＦＴ，ＰＳＬＦＴ，ＱＳＬＦＴ，ＲＳＬＦＴ，ＳＳＬＦＴ，ＴＳＬＦＴ，ＹＳＬＦＴ，ＬＮＬＦＴ，ＬＳＡＦＴ，ＬＳＨＦＴ，ＬＳＩＦＴ，ＬＳＮＦＴ，ＬＳＲＦＴ，ＬＳＳＦＴ，ＬＳＴＦＴ，ＬＳＷＦＴ，ＬＳＬＣＴ，ＬＳＬＩＴ，ＬＳＬＬＴ，ＬＳＬＴＴ，ＬＳＬＶＴ，ＬＳＬＷＴ，ＬＳＬＦＦ，ＬＳＬＦＧ，ＬＳＬＦＨ，ＬＳＬＦＩ，ＬＳＬＦＬ，ＬＳＬＦＭ，ＬＳＬＦＳ，ＬＳＬＦＶ，ＬＳＬＦＷ，ＬＹＬＦＴ，ＬＶＬＦＴ，ＬＳＦＦＴ，ＬＳＧＦＴ，ＬＳＫＦＴ，ＬＳＣＦＴ，ＬＣＬＦＴ，ＬＲＬＦＴ，ＬＰＬＦＴ，ＬＷＬＦＴ，ＬＫＬＦＴ，ＬＤＬＦＴ，ＬＳＹＦＴ，ＬＡＬＦＴ，ＷＳＬＦＴ，ＬＳＬＦＡ，ＬＳＬＦＱ，ＬＳＰＦＴ，ＨＳＬＦＴ，ＬＳＬＹＴ，ＬＩＬＦＴ，ＫＳＬＦＴ，ＣＳＬＦＴ，ＬＳＬＦＹ，ＬＳＬＦＫ，ＬＳＬＦＣ，ＬＦＬＦＴ，ＬＥＬＦＴ，ＬＳＬＫＴ，ＬＬＬＦＴ，ＬＳＬＦＤ，ＬＳＬＤＴ，ＬＳＬＦＥ，ＤＳＬＦＴ，ＬＳＬＥＴ，ＬＳＤＦＴ，ＬＳＥＦＴ，ＥＳＬＦＴ，ＳＬＦＴ，ＬＳＦＴ，ＬＦＴ，ＬＳＬ，ＬＴもしくはＴであるか、または存在しない。

【０４１８】

式中、X_{803}はＲ，Ｆ，Ｋ，Ｎ，Ｒ，ＴもしくはＹであるか、または存在しない。

【０４１９】

いくつかの実施形態において、前記式（ＶＩＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，

２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０４２０】

いくつかの実施形態は、表５．１に記載の任意の１以上のペプチドを含む、または該ペプチドからなる、または本質的に該ペプチドからなる免疫調節ペプチド阻害剤を含む、またはそのような免疫調節ペプチド阻害剤からなる、または本質的にそのような免疫調節ペプチド阻害剤からなる組成物に関する。いくつかの実施形態において、これらの組成物に使用される表５．１の単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０４２１】

いくつかの実施形態において、前記ペプチドは、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６または９８のうち１つを含む。ここでも、この単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、

１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であってよく、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０４２２】

本発明の実施形態はさらに、Ｐ３０２８配列またはＰ３０２８構造に対して特異的親和性を有する免疫調節ペプチド阻害剤を含む。いくつかの実施形態において、前記免疫調節ペプチド阻害剤は、Ｐ３０２８配列またはＰ３０２８構造に対して特異的親和性を有し、該親和性は、ｒａｍｐｏアッセイ、すなわち前記免疫調節ペプチド阻害剤を固相に添加し、Ｐ３０２８を加え、結合を検出するためにｒａｍｐｏ二次抗体の酵素活性を測定することによって測定される（実施例１２参照）。いくつかの実施形態において、前記免疫調節ペプチド阻害剤は、少なくともＰ２８Ｒのｒａｍｐｏスコアと実質的に同等のｒａｍｐｏスコアを有するＰ３０２８構造またはＰ３０２８配列と結合する（実施例１２および表６．２参照）。好ましくは、前記免疫調節ペプチド阻害剤は、このｒａｍｐｏアッセイによるＰ３０２８に対する特異的親和性として、少なくとも約３００ｒａｍｐｏ単位、たとえば、少なくとも約３００、３１０、３２０、３３０、３４０、３５０、３６０、３７０、３８０、３９０、４００、４１０、４２０、４３０、４４０、４５０、４６０、４７０、４８０、４９０、５００、５１０、５２０、５３０、５４０、５５０、５６０、５７０、５８０、５９０、６００、６１０、６２０、６３０、６４０、６５０、６６０、６７０、６８０、６９０、７００、７１０、７２０、７３０、７４０、７５０、７６０、７７０、７８０、７９０、８００、８２０、８４０、８６０、８８０、９００、９２０、９４０、９６０、９８０、１０００、１０２０、または１０４０ｒａｍｐｏ単位を有し、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。いくつかの実施形態において、前記免疫調節ペプチド阻害剤は、少なくとも５００ｒａｍｐｏスコアを有するＰ３０２８構造またはＰ３０２８配列と結合する（実施例１２および表６．１参照）。Ｐ３０２８への親和性を有する典型的なペプチドについては、実施例１２で説明する（表６．１、６．２、および図２９～３０参照）。

【０４２３】

同様に、実施形態は、表１～４に記載する免疫調節ペプチド（配列番号：１８３～１８４および１８８～２４６）のいずれか１以上への親和性を有する単離された免疫調節ペプチド阻害剤を含む。いくつかの実施形態において、前記免疫調節ペプチド阻害剤は表１～４に記載する免疫調節ペプチド（配列番号：１８３～１８４および１８８～２４６）のいずれか１以上への特異的親和性を有し、該親和性は、ｒａｍｐｏアッセイ、すなわち前記免疫調節ペプチド阻害剤を固相に添加し、表１～４に記載する免疫調節ペプチド（配列番号：１８３～１８４および１８８～２４６）のいずれか１以上を加え、結合を検出するためにｒａｍｐｏ二次抗体の酵素活性を測定することによって測定される。たとえば、本発明の態様は表５．１に記載する任意のペプチドを含み、本明細書に記載する方法はいずれも、表５．１に記載する１以上の任意のペプチドを使用して実施することができる。好ましくは、前記免疫調節ペプチド阻害剤は、このｒａｍｐｏアッセイによる表１～４に記載する免疫調節ペプチド（配列番号：１８３～１８４および１８８～２４６）のいずれか１以上への特異的親和性として、少なくとも約３００ｒａｍｐｏ単位、たとえば、少なくとも約３００、３１０、３２０、３３０、３４０、３５０、３６０、３７０、３８０、３９０、４００、４１０、４２０、４３０、４４０、４５０、４６０、４７０、４８０、４９０、５００、５１０、５２０、５３０、５４０、５５０、５６０、５７０、５８０、５９０、６００、６１０、６２０、６３０、６４０、６５０、６６０、６７０、６８０、６９０、７００、７１０、７２０、７３０、７４０、７５０、７６０、７７０、７８０、７９０、８００、８２０、８４０、８６０、８８０、９００、９２０、９４０、９６０、９８

０、１０００、１０２０、または１０４０ｒａｍｐｏ単位を有し、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

ペプチド配列のバリエーション

【０４２４】

免疫調節ペプチド阻害剤Ｐ２８Ｒ（ＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲ；配列番号：２）の多くの配列バリエーションに、腫瘍細胞に対する免疫調節活性および／または細胞傷害性があることが示されている（実施例３７～４０参照）。特定の理論に捉われるものではないが、本明細書に記載するいくつかの実施形態によれば、配列番号：２および表５．３に記載する配列番号：２のバリエーション、たとえば表５．４に記載のペプチドの１以上は、ペプチド３０２８（配列番号：１８５）を結合させること、配列番号：１８５を含むペプチドまたはアルブミンのフラグメントを結合させること、表１～４に挙げた任意の１以上のペプチドを結合させること、免疫細胞を直接的に刺激すること、および／または腫瘍細胞を殺すことにおいて有用でありうる（実施例３６～４０参照）。したがって、いくつかの実施形態において、免疫調節ペプチド阻害剤ペプチドは、配列番号：２に対して表５．３に示すような１以上の修飾、たとえば１、２、３、４、５、６、７、９、または１０の修飾、たとえば１～２、１～３、１～４、１～５、１～６、１～７、１～８、１～９、１～１０、２～３、２～４、２～５、２～６、２～７、２～８、２～９、２～１０、３～４、３～５、３～６、３～７、３～８、３～９、３～１０、４～５、４～６、４～７、４～８、４～９、４～１０、５～６、５～７、５～８、５～９、５～１０、６～７、６～８、６～９、６～１０、７～８、７～９、７～１０、８～９、８～１０、または９～１０のバリエーションを有するアミノ酸配列を含むか、そのような配列からなるか、または本質的にそのような配列からなる。前記阻害ペプチドは、配列番号：２の１、３～４、１２～１４、または１６のうち１以上の位置に、たとえば１、２、３、４、５、６、または７つのさらなるバリエーションを有してもよく、該さらなるバリエーションは任意のアミノ酸またはアミノ酸の欠失を含む。

【表９】

表５．３

ＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：２）における位置	バリエーションの種類	バリエーションのための典型的アミノ酸
Ｋ１	任意のアミノ酸	任意のアミノ酸または不在
Ｋ２	正に荷電したアミノ酸	Ｒ，Ｈ，Ｋ
Ｌ３	任意のアミノ酸	任意のアミノ酸または不在
Ｄ４	任意のアミノ酸	任意のアミノ酸または不在
Ｔ５	非荷電極性アミノ酸	Ｓ，Ｔ，Ｎ，Ｑ
Ｆ６	疎水性または非荷電極性アミノ酸	Ａ，Ｖ，Ｉ，Ｌ，Ｆ，Ｙ，Ｗ，Ｓ，Ｔ，Ｎ，Ｑ
Ｆ７	疎水性または非荷電極性アミノ酸	Ａ，Ｖ，Ｉ，Ｌ，Ｆ，Ｙ，Ｗ，Ｓ，Ｔ，Ｎ，Ｑ
Ｖ８	Ｍ以外の、疎水性非芳香族炭素鎖アミノ酸	Ａ，Ｖ，Ｉ，Ｌ
Ｋ９	正に荷電したアミノ酸，Ｔ，Ｑ，またはＹ	Ｒ，Ｈ，Ｋ，Ｔ，Ｑ，Ｙ
Ｌ１０	負に荷電していない任意のアミノ酸	Ｒ，Ｈ，Ｋ，Ｓ，Ｔ，Ｎ，Ｑ，Ｃ，Ｕ，Ｇ，Ｐ，Ａ，Ｖ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｆ，Ｙ，Ｗ
Ｓ１１	非荷電極性アミノ酸	Ｓ，Ｔ，Ｎ，Ｑ
Ｌ１２	負に荷電していない任意のアミノ酸	Ｒ，Ｈ，Ｋ，Ｓ，Ｔ，Ｎ，Ｑ，Ｃ，Ｕ，Ｇ，Ｐ，Ａ，Ｖ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｆ，Ｙ，Ｗ
Ｆ１３	負に荷電していない任意のアミノ酸	Ｒ，Ｈ，Ｋ，Ｓ，Ｔ，Ｎ，Ｑ，Ｃ，Ｕ，Ｇ，Ｐ，Ａ，Ｖ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｆ，Ｙ，Ｗ
Ｔ１４	負に荷電していない任意のアミノ酸	Ｒ，Ｈ，Ｋ，Ｓ，Ｔ，Ｎ，Ｑ，Ｃ，Ｕ，Ｇ，Ｐ，Ａ，Ｖ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｆ，Ｙ，Ｗ
Ｅ１５	負に荷電したアミノ酸	Ｄ，Ｅ

【０４２５】

いくつかの実施形態において、前記ペプチドバリエーションは、８番目の位置にＭを含まない。いくつかの実施形態において、前記ペプチドバリエーションは、９番目の位置にＭを含まない。いくつかの実施形態において、前記ペプチドバリエーションは、１５番目の位置にＭを含まない。いくつかの実施形態において、前記修飾ペプチドは、８番目、９番目、１５番目のいずれの位置にもＭを含まない。

【０４２６】

したがって、いくつかの実施形態において、Ｐ２８Ｒのバリエーションを含む前記ペプチド阻害剤は、式（ＩＸ）のペプチドを含む、または本質的に式（ＩＸ）のペプチドからなる、または式（ＩＸ）のペプチドからなり、式（ＩＸ）は次の通りである。

式（ＩＸ）

【０４２７】

$X_{901}X_{902}X_{903}X_{904}X_{905}X_{906}X_{907}X_{908}X_{909}X_{910}X_{911}X_{912}X_{913}X_{914}X_{915}X_{916}X_{917}$

式中、X_{901}は任意のアミノ酸であるかまたは存在せず、

X_{902}は正に荷電したアミノ酸、Ｆ、またはＮであり、

X_{903}は任意のアミノ酸であり、

X_{904}は任意のアミノ酸であり、
X_{905}は、非荷電極性アミノ酸、Ｒ、Ｙ、またはＷであり、
X_{906}は疎水性または非荷電極性アミノ酸であり、
X_{907}は疎水性または非荷電極性アミノ酸であり、
X_{908}は、ＭでもＦでもない疎水性非芳香族炭素鎖アミノ酸であり、
X_{909}は正に荷電したアミノ酸、Ｔ、Ｑ、またはＹであり、
X_{910}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり、
X_{911}は非荷電極性アミノ酸またはＨであり、
X_{912}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり、
X_{913}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり、
X_{914}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり、
X_{915}は負に荷電したアミノ酸，Ｙ，またはＱであり、
X_{916}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり、
X_{917}は正に荷電した１以上のアミノ酸であるかまたは存在しない。
X_{901}は正に荷電したアミノ酸を含んでもよい。X_{901}はＲまたはＫであってもよい。X_{917}はＲＲを含んでもよく、ＲＲからなっていてもよい。

【０４２８】

本明細書に記載のペプチドバリエーションに基づく多くのペプチド阻害剤が免疫細胞を刺激することが示されている（実施例３６参照）。典型的なペプチドバリエーションを表５．４に示す。したがって、いくつかの実施形態において、前記ペプチド阻害剤は、表５．４のペプチドを含む、または表５．４のペプチドからなる、または本質的に表５．４のペプチドからなる。Ｐ３０２８への結合性の低い（実施例３６参照）あるいは健常者の血清に含まれる健常なＰＢＭＣへの刺激性の低い（実施例３７参照）別の典型的なペプチドバリエーションを表５．５および５．６に示す。いくつかの実施形態において、表５．４、５．５、または５．６のペプチドを含む、該ペプチドからなる、または本質的に該ペプチドからなるペプチドが提供される。

【表１０】

表５．４：位置スキャンによるＰ３０２８への結合性が「高い」ペプチド

配列番号：	アミノ酸配列 （配列番号：２から変更されている箇所に下線）	別の参照番号：
５８３	ＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＭＴＥＲ	３０６７７
５８４	ＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＱＬＦＴＥＲ	３０６７８
５８５	ＫＫＬＤＴＶＭＶＫＬＱＬＭＴＥＲ	３０６８０
５８６	ＲＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲＲＲ	３２８１４

【表１１】

表５．５：位置スキャンによるＰ３０２８への結合性が「低い」ペプチド

配列番号：	アミノ酸配列 （配列番号：２から変更されている箇所に下線）	別の参照番号：
５８７	ＫＳＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲ	３０６８４
５８８	ＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＦＲ	３０６８５
５８９	ＫＫＬＤＴＦＦＶＹＬＳＬＦＴＥＲ	３１１３５
５９０	ＫＫＬＤＴＦＦＶＮＬＳＬＦＴＥＲ	３１１３６
５９１	ＫＫＬＤＴＦＦＶＤＬＳＬＦＴＥＲ	３１１３８

【表１２】

表５．６：Ｐ２８Ｒのさらなる修飾

配列番号：	アミノ酸配列 （配列番号：２から変更されている箇所に下線）	別の参照番号：
５９２	ＫＫＬＤＴＦＦＰＫＬＳＬＦＴＥＲ	３２２５１
５９３	ＫＫＬＤＴＦＭＶＫＬＳＱＨＴＥＲ	３２６６５
５９４	ＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（Ｃ（ＰＥＧ２４））	３２８１９
５９５	ＫＫＬＤＱＦＦＶＫＬＳＱＨＮＥＲ	３２８１５

【０４２９】

本発明の実施形態はさらに、本明細書に記載する単離された免疫調節ペプチド阻害剤との相同性を有するペプチドおよびタンパク質を含む。「相同性」という語は、核酸またはタンパク質の配列における相同性または三次元の相同性を含むことが意図される。ペプチドに対する、酸またはペプチドの配列の相同性および／または三次元の相同性を測定するための技術は、いくつか存在する。これらの方法は、ある配列、ドメイン、またはモデルと、標的とする配列、ドメイン、またはモデルとの相同性の程度を見出す目的で慣例的に使用される。様々な機能性免疫調節ペプチド阻害剤（たとえば、Ｐ３０２８の配列またはＰ３０２８構造に対する免疫調節ペプチド阻害剤）に本明細書に開示するペプチド阻害剤の特徴を組み込むことが可能であり、それによって、様々な程度の、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、または５８９の免疫調節ペプチド阻害剤との相同性を提供できる。たとえば、阻害剤の小さな領域を有する融合タンパク質の場合、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、または５８９の免疫調節ペプチド阻害剤との全体的な相同性の度合いは低いものの、阻害剤（たとえばＰ３０２８と結合する分子等のようなＰ３０２８の阻害剤）として機能する能力、ＬＦＡ－１受容体および／またはＩＬ－２受容体を介して免疫細胞刺激を増強する（たとえば、免疫系または免疫抑制のマーカーを調節、アップレギュレート、あるいはダウンレギュレートする、たとえばＰ３０２８に媒介される、免疫細胞の増殖、伸展、遊走、またはＮＫ細胞の細胞傷害性の阻害を軽減する）能力、または免疫細胞刺激を増強する能力を保持している。したがって、本発明の実施形態は、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、または５８９の配列に対して１％～１００％の相同性を有しうる。すなわち、実施形態は、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、または５８９のいずれかと、少なくとも１

％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１１％、１２％、１３％、１４％、１５％、１６％、１７％、１８％、１９％、２０％、２１％、２２％、２３％、２４％、２５％、２６％、２７％、２８％、２９％、３０％、３１％、３２％、３３％、３４％、３５％、３６％、３７％、３８％、３９％、４０％、４１％、４２％、４３％、４４％、４５％、４６％、４７％、４８％、４９％、５０％、５１％、５２％、５３％、５４％、５５％、５６％、５７％、５８％、５９％、６０％、６１％、６２％、６３％、６４％、６５％、６６％、６７％、６８％、６９％、７０％、７１％、７２％、７３％、７４％、７５％、７６％、７７％、７８％、７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％の相同性を有しうる。好ましくは、これらのペプチドまたは修飾ペプチドもまた、免疫系を調節する能力（たとえば、免疫系または免疫抑制のマーカーを調節、アップレギュレート、あるいはダウンレギュレートする、たとえばＰ３０２８に媒介される、免疫細胞の増殖、伸展、遊走、またはＮＫ細胞の細胞傷害性の阻害を軽減する能力）を保持する。

【０４３０】

実施形態はさらに、単離された免疫調節ペプチド阻害剤のマルチマーおよび／または支持体に結合された単離された免疫調節ペプチド阻害剤を含む組成物を含む。いくつかの実施形態は、単一の免疫調節ペプチド阻害剤のコピーを複数含む免疫調節ペプチド阻害剤のマルチマーを含む組成物を含む。いくつかの実施形態は、２種以上の異なる免疫調節ペプチド阻害剤を含むマルチマーを含む組成物を含む。いくつかのマルチマーは、少なくとも２種、たとえば2、３、４、５、６、７、８、９、１０）と等しい、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、９９、１００または１０１種の免疫調節ペプチド阻害剤を含む。いくつかの実施形態において、前記マルチマーは同一の免疫調節ペプチド阻害剤のマルチマーであり、別の実施形態において、前記マルチマーは異なる免疫調節ペプチド阻害剤のマルチマーである。したがって、いくつかの実施形態は、１以上の免疫調節ペプチド阻害剤を含む組成物に関し、別の実施形態において、該１以上の免疫調節ペプチド阻害剤は、同一の分子のマルチマーである。

ペプチドに基づく免疫調節ペプチド阻害剤を作製する方法

【０４３１】

当技術分野において、ペプチドを作製する方法は多数知られている。ペプチドを作製する方法の実例は、米国特許第６，４９５，６７４号に見出すことができ、該文献は、参照によりその全体が明示的に本明細書に援用される。いくつかの実施形態において、ペプチド阻害剤は化学的に合成される。ペプチドの化学合成もまた、よく知られている。たとえば、固相化学合成は、少なくとも、約１００アミノ酸長までのペプチドを作製するために使用することができる。したがって、いくつかの実施形態において、前記免疫調節ペプチド阻害剤は合成ペプチドである。

【０４３２】

別の実施形態において、免疫調節ペプチド阻害剤は、当技術分野でよく知られた技術を利用するＤＮＡ組み換え技術によって作製される。そのような方法は、免疫調節ペプチド阻害剤をコードするヌクレオチド配列、たとえば、適切な転写・翻訳制御シグナルを含む発現ベクターを構築するために使用することができる。これらの方法は、たとえば、インビトロのＤＮＡ組み換え技術、合成技術、およびインビボのＤＮＡ組み換えを含みうる。別法として、ペプチド阻害剤をコードすることができるＲＮＡを、たとえば合成装置を使用して、化学的に合成することもできる。たとえば、Ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，１９８４，Ｇａｉｔ，Ｍ．Ｊ．ｅｄ．，ＩＲＬ Ｐｒｅｓｓ，Ｏｘｆｏｒｄに記載の技術を参照されたい。該文献は、参照によりその全体が本明細書に援用される。別法として、前記ペプチド阻害剤よりも実質的に長いペプチドまたはタンパク質

、すなわち前記ペプチド阻害剤がプロテアーゼ標的部位に挟まれたペプチドまたはタンパク質をコードするＤＮＡまたはＲＮＡを提供し、それによってより長いペプチドまたはタンパク質からペプチド阻害剤を産生することもできる。典型的なプロテアーゼには、トロンビン、トリプシン、キモトリプシン、ＬｙｓＣ、ＧｌｕＣ、およびＡｓｐＮが含まれる。別法として、前記ペプチド阻害剤の２以上のコピー、すなわち前記ペプチド阻害剤がプロテアーゼ標的部位に挟まれた２以上のコピーをコードするＤＮＡまたはＲＮＡを提供し、それによってより長いペプチドまたはタンパク質からペプチド阻害剤を産生することもできる。したがって、いくつかの実施形態において、Ｐ３０２８のペプチド阻害剤は、リボソームによって産生される。

【０４３３】

いくつかの実施形態において、前記免疫調節ペプチド阻害剤は、細胞株において発現される。たとえば、１以上の免疫調節ペプチド阻害剤をコードする核酸をいくつかの細胞に供給し、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９のペプチド、または表５．１に記載されるいずれか１以上のペプチドを発現させ、その免疫調節ペプチド阻害剤を単離および／または精製する。典型的な核酸を、表５．２および配列番号：１０２～１６５に挙げる。

【０４３４】

本発明のいくつかの実施形態の阻害ペプチドを発現させるために、様々な宿主発現ベクター系を利用することができる。免疫調節ペプチド阻害剤が可溶性ペプチドである場合、宿主細胞が該ペプチドまたはポリペプチドを分泌しない場合は、該ペプチド阻害剤を培養物から回収することができ、該細胞が該ペプチドまたはポリペプチドを分泌する場合は、培地から回収することができる。しかしながら、前記発現系は、前記ペプチドまたはその機能的等価物をその場で、すなわち細胞膜に固定された状態で発現可能な組み換え宿主細胞をも包含する。そのような発現系からのペプチドの精製または濃縮は、適切な洗浄剤と脂質ミセルおよび当業者によく知られた方法を使用して達成できる。しかしながら、そのような組み換え宿主細胞自体は、ペプチドの構造特性および機能持性を保存することだけでなく生物活性を評価することも重要である状況において、たとえば薬剤スクリーニングアッセイ等において、使用することができる。

【０４３５】

本発明の目的のために使用できる発現系としては、阻害ペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む組み換えバクテリオファージＤＮＡ発現ベクター、組み換えプラスミドＤＮＡ発現ベクター、もしくは組み換えコスミド発現ベクターで形質転換された細菌（たとえば、大腸菌または枯草菌）、阻害ペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む組み換え酵母発現ベクターで形質転換された酵母（たとえば、サッカロミケス属、ピキア属）等の微生物；阻害ペプチドをコードする配列を含む組み換えウイルス（たとえば、バキュロウイルス）発現ベクターに感染した昆虫細胞系；阻害ペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む組み換えウイルス（たとえば、カリフラワーモザイクウイルス：ＣａＭＶ、タバコモザイクウイルス：ＴＭＶ）発現ベクターに感染しているか、あるいは阻害ペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む組み換えプラスミド（たとえば、Ｔｉプラスミド）発現ベクターで形質転換された植物細胞系；哺乳動物細胞のゲノムに由来するプロモーター（たとえば、メタロチオネインプロモーター）もしくは哺乳動物のウイルスに由来するプロモーター（たとえば、アデノウイルス後期プロモーター；ワクシニアウイルス７．５Ｋプロモーター）を含む組み換え発現コンストラクトを有する哺乳動物細胞系（たとえば、ＣＯＳ、ＣＨＯ、ＢＨＫ、２９３、３Ｔ３）；または細胞溶解物もしくはその画分と、阻害ペプチドをコードする核酸とを含みうる無細胞発現系が挙げられるが、これらに限定はされない。

【０４３６】

細菌系では、産生させるペプチドの使用意図に応じて、多くの発現ベクターを有利に選択することができる。たとえば、そのようなペプチドを、医薬組成物の生成のために、あ

るいは該ペプチドに対する抗体の作製のために大量生産する場合、たとえば、精製の容易な高濃度の融合タンパク質生成物の発現をもたらすベクターが好適でありうる。そのようなベクターとしては、大腸菌発現ベクターｐＵＲ２７８（Ｒｕｔｈｅｒ ｅｔ ａｌ．，ＥＭＢＯ Ｊ．，２：１７９１（１９８３））、ｐＩＮベクター（Ｉｎｏｕｙｅ＆Ｉｎｏｕｙｅ，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．，１３：３１０１－３１０９（１９８５）；Ｖａｎ Ｈｅｅｋｅ＆Ｓｃｈｕｓｔｅｒ，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２６４：５５０３－５５０９ （１９８９））等が挙げられるが、これらに限定はされない。前者においては、阻害ペプチドをコードする配列をｌａｃＺコード領域を備えたフレーム内に個々に結合させ、融合タンパク質を生成させることができるｐＧＥＸベクターもまた、外来のポリペプチドをグルタチオン－Ｓ－トランスフェラーゼ（ＧＳＴ）を備えた融合タンパク質として発現させるために使用することができる。一般に、そのような融合タンパク質は可溶性であり、グルタチオン－アガロースビーズへの吸着およびそれに続くフリーグルタチオンの存在下での溶出によって溶解細胞から精製することができる。ＰＧＥＸベクターは、ＧＳＴ部分からクローン化標的遺伝子産物を解放する目的のために、トロンビンまたはファクターＸａのプロテアーゼ切断部位を含むよう設計されている。

【０４３７】

昆虫系において、Ａｕｔｏｇｒａｐｈａ ｃａｌｉｆｏｒｎｉｃａ核多角体病ウイルス（ＡｃＮＰＶ）は外来遺伝子を発現させるためのベクターとして使用される。このウイルスはＳｐｏｄｏｐｔｅｒａ ｆｒｕｇｉｐｅｒｄａの細胞の中で成長する。前記ペプチドをコードする配列は、このウイルスの非必須領域（たとえばポリヘドリン遺伝子）で個々にクローン化してＡｃＮＰＶプロモーター（たとえばポリヘドリンプロモーター）の管理下に置くことができる。ペプチドをコードする配列の挿入が成功すると、ポリヘドリン遺伝子の不活性化および非閉塞組み換えウイルス（すなわち、ポリヘドリン遺伝子によってコードされたタンパク質コートを欠くウイルス）の産生がもたらされる。次いで、これらの組み換えウイルスを使用することによって、挿入された遺伝子が発現しているＳｐｏｄｏｐｔｅｒａ ｆｒｕｇｉｐｅｒｄａ細胞を感染させる（たとえば、Ｓｍｉｔｈ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．４６：５８４（１９８３）；および米国特許第４，２１５，０５１号参照）。

【０４３８】

哺乳類宿主細胞では、ウイルスに基づく多くの発現系を利用することができる。発現ベクターとしてアデノウイルスを使用する場合、目的のヌクレオチド配列をアデノウイルス転写／翻訳制御複合体、たとえば後期プロモーターや三連リーダー配列に結合させることができる。次いで、このキメラ遺伝子をインビトロまたはインビボの組み換えによってアデノウイルスゲノムに挿入できる。ウィルスゲノムの非必須領域（たとえば領域Ｅ１またはＥ３）への挿入により、生存可能でありかつ感染宿主中で目的のペプチドを発現することの可能な組み換えウイルスが生じる（たとえば、Ｌｏｇａｎ＆Ｓｈｅｎｋ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ８１：３６５５－３６５９（１９８４）参照）。特定の開始シグナルもまた、ペプチドをコードする、挿入されたヌクレオチド配列の効率的な翻訳に必要とされうる。これらのシグナルは、ＡＴＧ開始コドンおよび隣接する配列を含む。

【０４３９】

無細胞系では、細胞抽出物またはその画分は、核酸からポリペプチドへのインビトロにおける翻訳によって提供される。無細胞系は、たとえば、大腸菌抽出物、酵母抽出物等を含みうる。前記抽出物は、溶解物であってもよい。前記抽出物は、たとえば、リボソームを濃縮するために、かつ／または残屑や宿主のゲノムＤＮＡ等の望ましくない物質を除去するために精製されてもよい。無細胞系において免疫調節ペプチド阻害剤をコードする核酸は、プラスミドＤＮＡ、線状ＤＮＡ、またはＲＮＡを含みうる。

【０４４０】

いくつかの実施形態において、免疫調節ペプチド阻害剤は、発現後に単離または精製される。単離または精製は、アフィニティー精製を含みうる。いくつかの実施形態において

、発現系のペプチド生成物はアフィニティータグ、たとえば切断可能なリンカーによって分離されたＧＳＴ、たとえばトロンビンまたはファクターＸａプロテアーゼ切断部位を含む。アフィニティー精製の後、アフィニティータグを切断し、アフィニティータグや切断部位を有さない実質的に純粋なペプチドを生成させることができる。いくつかの実施形態では、精製の結果として、重量で少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９８．５、９９、９９．５、９９．９、９９．９９、または９９．９９９％がペプチドである組成物が得られる。以下の節では、本明細書に記載の実施形態とともに使用しうる薬学的に許容可能な担体および希釈剤について、より詳細に説明する。

Ｄ－アミノ酸および非天然アミノ酸

【０４４１】

いくつかの実施形態は、Ｄ－アミノ酸を少なくとも１つ含む１以上の免疫調節ペプチド阻害剤を含む、またはそのような免疫調節ペプチド阻害剤からなる、または本質的にそのような免疫調節ペプチド阻害剤からなる組成物を含む。グリシンは例外であるが、アミノ酸の不斉炭素はＤ異性体またはＬ異性体として存在しうる。通常、リボソームによって合成されたアミノ酸は、Ｌ配置にある。しかしながら、Ｄ－アミノ酸を含むペプチド、またはＤ－アミノ酸とＬ－アミノ酸との組合せを含むペプチドは、活性、たとえばリガンドまたは阻害剤としての活性を有しうる。たとえば、Ｄ－アミノ酸を少なくとも１つ含むペプチドは、Ｐ３０２８配列／構造に結合し、Ｐ３０２８配列／構造がＩＬ－２受容体および／またはＬＦＡ－１受容体に結合する能力を阻害することができる。

【０４４２】

したがって、いくつかの実施形態は、非天然アミノ酸を少なくとも１つの含む免疫調節ペプチド阻害剤を含む。非天然アミノ酸は、標準遺伝コードによってコードされる２０アミノ酸のＲ基以外のＲ基を有するアミノ酸を含む。非天然アミノ酸は、Ｌ配置またはＤ配置で存在しうる。したがって、いくつかの実施形態は、Ｄ配置および／またはＬ配置の非天然アミノ酸を有するペプチドを含む。典型的な非天然アミノ酸は、米国特許第８，１５３，７５８号、第７，８８８，５３３号、第６，３４４，４８３号に記載されており、これらはいずれも参照によりその全体が明示的に本明細書に援用される。いくつかの実施形態は、本明細書に記載の１以上の免疫調節ペプチド阻害剤（たとえば、Ｐ３０２８配列／構造の免疫調節ペプチド阻害剤、たとえば、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９のうち１以上の免疫調節ペプチド阻害剤、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるいずれか１以上のペプチド、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せ）であってＤ－アミノ酸を少なくとも１つ含む免疫調節ペプチド阻害剤を含む、または該免疫調節ペプチド阻害剤からなる、または本質的に免疫調節ペプチド阻害剤からなる組成物に関する。同様に、いくつかの実施形態は、Ｐ３０２８配列／構造の免疫調節ペプチド阻害剤（たとえば、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９の１以上の免疫調節ペプチド阻害剤、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるいずれか１以上のペプチド、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せ）であって非天然アミノ酸を少なくとも１つ含む免疫調節ペプチド阻害剤を含む組成物に関する。さらに、いくつかの実施形態は、免疫調節ペプチド阻害剤（たとえば

、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９の１以上の免疫調節ペプチド阻害剤または表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるいずれか１以上のペプチド、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せ）であって、グリシン以外のアミノ酸がいずれもＤ－アミノ酸である免疫調節ペプチド阻害剤を含む組成物を含む。

【０４４３】

ＩＬ－２受容体（ＣＤ２５）の結晶構造は解明されており、ＩＬ－２受容体のＩＬ－２結合部位へのＰ３０２８結合のコンピューターモデリングも行なわれている（図１９参照）。さらに、ＩＬ－２のリガンド結合ドメインの結晶構造も知られている（Ｑｕ，Ａ and Ｌｅａｈｙ，ＤＪ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ １９９５，９２：１０２７７－１０２８１参照；該文献は、参照によりその全体が明示的に援用される）。さらに、Ｐ３０２８と１以上の免疫調節ペプチド阻害剤との間の好ましい相互作用によって、好ましい相互作用を維持するためのさらなるアミノ酸残基、Ｄ－アミノ酸残基、および／または非天然アミノ酸残基の選択が容易になりうる。

【０４４４】

いくつかの実施形態において、これらの免疫調節ペプチド阻害剤のうち少なくともいくつかは、合理的設計またはＰ３０２８配列／構造阻害剤を用いて選択されたＤ－アミノ酸の位置を含む。米国特許第７，９５７，９１２号において注目されたように、ペプチドの合理的設計では、タンパク質主鎖構造を出発点とし、３次元の折り畳み特性を維持しつつ、そのタンパク質の特性を変えるためのアミノ酸配列を設計する。いくつかの実施形態では、コンピューターモデリングによって多くの配列を操作し、タンパク質構造（配列、部分配列等）を設計することができる。合理的設計の態様は、多くの刊行物に記載されており、その例として以下の文献が挙げられる。Ｍａｌａｋａｕｓｋａｓ and Ｍａｙｏ（１９９８）“Ｄｅｓｉｇｎ，Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ and Ｓｔａｂｉｌｉｔｙ ｏｆ ａ Ｈｙｐｅｒｔｈｅｒｍｏｐｈｉｌｉｃ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｖａｒｉａｎｔ”Ｎａｔｕｒｅ Ｓｔｒｕｃ．Ｂｉｏｌ．５：４７０；Ｄａｈｉｙａｔ and Ｍａｙｏ（１９９７）“Ｄｅ Ｎｏｖｏ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｄｅｓｉｇｎ：Ｆｕｌｌｙ Ａｕｔｏｍａｔｅｄ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ”Ｓｃｉｅｎｃｅ，２７８，８２－８７．ＤｅＧｒａｄｏ，（１９９７）“Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｆｒｏｍ Ｓｃｒａｔｃｈ”Ｓｃｉｅｎｃｅ，２７８：８０－８１；Ｄａｈｉｙａｔ，Ｓａｒｉｓｋｙ and Ｍａｙｏ（１９９７）“Ｄｅ Ｎｏｖｏ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｄｅｓｉｇｎ：Ｔｏｗａｒｄｓ Ｆｕｌｌｙ Ａｕｔｏｍａｔｅｄ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ”Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２７３：７８９－７９６；Ｄａｈｉｙａｔ and Ｍａｙｏ（１９９７）“Ｐｒｏｂｉｎｇ ｔｈｅ Ｒｏｌｅ ｏｆ Ｐａｃｈｎｇ Ｓｐｅｃｉｆｉｃｉｔｙ ｉｎ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｄｅｓｉｇｎ”Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，９４：１０１７２－１０１７７；Ｈｅｌｌｉｎｇａ（１９９７）“Ｒａｔｉｏｎａｌ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｄｅｓｉｇｎ－－Ｃｏｍｂｉｎｉｎｇ Ｔｈｅｏｒｙ and Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔ”Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，９４：１００１５－１００１７；Ｓｕ and Ｍａｙｏ（１９９７）“Ｃｏｕｐｌｉｎｇ Ｂａｃｋｂｏｎｅ Ｆｌｅｘｉｂｉｌｉｔｙ and Ａｍｉｎｏ Ａｃｉｄ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ ｉｎ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｄｅｓｉｇｎ”Ｐｒｏｔ．Ｓｃｉ．６：１７０１－１７０７；Ｄａｈｉｙａｔ，Ｇｏｒｄｏｎ and Ｍａｙｏ（１９９７）“Ａｕｔｏｍａｔｅｄ Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ ｔｈｅ Ｓｕｒｆａｃｅ Ｐｏｓｉｔｉｏｎｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｈｅｌｉｃｅｓ”Ｐｒｏｔ．Ｓｃｉ．，６：１３３３－１３３７；Ｄａｈｉｙａｔ and Ｍａｙｏ（１９９６）“Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｄｅｓｉｇｎ Ａｕｔｏｍａｔｉｏｎ”Ｐｒｏｔ．Ｓｃｉ．，５：８９５－９０３。

【０４４５】

いくつかの実施形態では、１以上のＤ－アミノ酸および／または非天然アミノ酸を含む、Ｐ３０２８配列／構造の免疫調節ペプチド阻害剤のバリアントライブラリにおいて、Ｐ

３０２８配列／構造への結合についてのスクリーニングが行われる。いくつかの実施形態では、前記ライブラリにおいて、Ｐ３０２８への結合についてのスクリーニングが行われる（実施例１０および１２参照）。いくつかの実施形態では、前記ライブラリにおいて、ＬＦＡ－１受容体へのＰ３０２８配列／構造の阻害についてのスクリーニングが行われる（実施例１５参照）。

【０４４６】

いくつかの実施形態において、目的とする薬剤設計のためのテンプレートとして、リード分子が使用される。リードペプチドは、たとえば、本明細書（たとえば実施例１２等）に記載するＰ３０２８配列／構造に結合する典型的な免疫調節ペプチド阻害剤の１以上（たとえば、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９の１以上の免疫調節ペプチド阻害剤、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるいずれか１以上のペプチド、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せ）を含みうるが、これらに限定はされない。前記リードペプチドは、少なくとも１つのＤ－アミノ酸および／または少なくとも１つの非天然アミノ酸を含むように合成することができる。いくつかの実施形態において、第１代の人工免疫調節ペプチド阻害剤は、本明細書に記載されるように、たとえばＰ３０２８配列／構造への結合親和性の評価によって検出される。また、前記第１代の人工免疫調節ペプチド阻害剤の免疫刺激活性は、たとえばＬＦＡ－１受容体またはＩＬ－２受容体を有する細胞における、Ｐ３０２８配列／構造によって阻害されうるＬＦＡ－１および／またはＩＬ－２に依存する反応の刺激を評価することによって検出できる。前記第１代の人工免疫調節ペプチド阻害剤の結合および／または免疫刺激活性が得られれば、前記リードペプチドに少なくとも１つのさらなる修飾を加え、その第２代免疫調節ペプチド阻害剤について、Ｐ３０２８配列／構造への結合および免疫刺激活性の評価を行う。前記さらなる修飾は、少なくとも１つのＤ－アミノ酸および／または少なくとも１つの非天然アミノ酸の付加または置換を含みうるが、これに限定はされない。このスクリーニングと修飾の手順を繰り返すことによって、より多くの免疫調節ペプチド阻害剤を作製することができる。

【０４４７】

さらに、本明細書に記載の免疫調節ペプチド阻害剤のいずれか１以上（たとえば、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９の１以上の免疫調節ペプチド阻害剤、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるいずれか１以上のペプチド、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せ）は、Ｎ末端アセチル基および／またはＣ末端アミド基を含みうる。さらに、少なくとも１つのＤ－アミノ酸および／または少なくとも１つの非天然アミノ酸を含む本明細書に記載の免疫調節ペプチド阻害剤のいずれか１以上（たとえば、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９の１以上の免疫調節ペプチド阻害剤、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるいずれか１以上のペプチド、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せ）は、Ｎ末端アセチル基および／またはＣ末端アミド基を含むよう調製することができる。

ペプチド模倣体

【０４４８】

いくつかの実施形態は、ペプチド模倣体に基づく免疫調節ペプチド阻害剤を含む、またはそのような免疫調節ペプチド阻害剤からなる、または本質的にそのような免疫調節ペプチド阻害剤からなる組成物を含む。ペプチド模倣体は、ペプチドが有する生化学的相互作用を少なくとも１つ有する小分子化合物を含みうるが、これに限定はされない。いくつかのペプチド模倣体は、小分子の主鎖を含みうる。いくつかのペプチド模倣体は、小分子の主鎖に共有結合した自然発生アミノ酸のＲ基を少なくとも１つ含みうる。いくつかのペプ

チド模倣体は、既知のペプチド配列の少なくとも１つの位置と同一になるような置換を受けている。したがって、いくつかの実施形態は、本明細書に記載のＰ３０２８配列／構造に結合する１以上の典型的な免疫調節ペプチド阻害剤（たとえば、Ｐ３０２８配列／構造の免疫調節ペプチド阻害剤、たとえば、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９のいずれか１以上の免疫調節ペプチド阻害剤、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるいずれか１以上のペプチド、または表５．３および表１３に記載のＰ２８Ｒもしくは Ｐ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せ）であってペプチド模倣体の置換（たとえば、非ペプチド結合、小分子の主鎖、または人工的ペプチド結合）を少なくとも１つ含む免疫調節ペプチド阻害剤を含む、または該免疫調節ペプチド阻害剤からなる、または本質的に免疫調節ペプチド阻害剤からなる組成物を含む。

【０４４９】

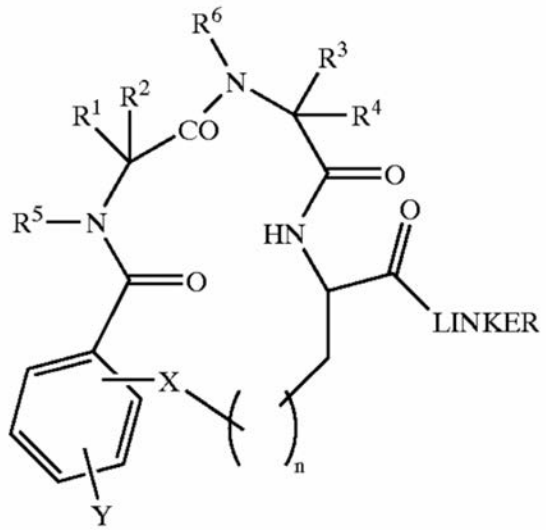
いくつかの実施形態は、本明細書に記載のＰ３０２８配列／構造に結合する１以上の典型的な単離された免疫調節ペプチド阻害剤（たとえば、Ｐ３０２８配列／構造の免疫調節ペプチド阻害剤、たとえば、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９のいずれか１以上の免疫調節ペプチド阻害剤、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるいずれか１以上のペプチド、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せ）であってペプチド模倣体の置換（２以上のモノマーを含み、それぞれのモノマーが少なくとも１つのＲ基に共有結合した小分子の主鎖を含む）を含む免疫調節ペプチド阻害剤を含む、または該免疫調節ペプチド阻害剤からなる、または本質的に免疫調節ペプチド阻害剤からなる組成物を含む。さらなる実施形態は、本明細書に記載のＰ３０２８配列／構造に結合する１以上の典型的な免疫調節ペプチド阻害剤（たとえば、Ｐ３０２８配列／構造の免疫調節ペプチド阻害剤、たとえば、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９のいずれか１以上の免疫調節ペプチド阻害剤、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるいずれか１以上のペプチド、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せ）であってペプチド模倣体の小分子主鎖（主鎖分子はそれぞれ、たとえばベンゼン、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジンおよびピリミジン等のアリール基；シクロアルカンもしくはヘテロシクロアルカン；シクロアルケンもしくはシクロシクロアルケン；または上記の分子の２以上の組合せ）を少なくとも１つ含む免疫調節ペプチド阻害剤を含む、または該免疫調節ペプチド阻害剤からなる、または本質的に免疫調節ペプチド阻害剤からなる組成物を含む。Ｒ基はそれぞれ、自然発生のアミノ酸のＲ基であってもよく、合成分子Ｒ基であってもよい。Ｒ基はそれぞれ異なってもよいが、２以上のＲ基が同一であってもよい。いくつかのペプチド模倣体は、たとえば、Ｐ３０２８の第１の位置に結合する第１のモノマーと、Ｐ３０２８の第２の位置に結合する第２のモノマーとを含み、該第１のモノマーと該第２のモノマーとが共有結合していることを特徴とする（たとえば、Ｃｈｅｎ ｅｔ ａｌ．，ＡＣＳ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ ２００９；４（９）：７６９－８１のアプローチを参照されたい；該文献は、参照によりその全体が明示的に援用される）。本明細書に記載のＰ３０２８配列／構造に結合する１以上の典型的な免疫調節ペプチド阻害剤（たとえば、Ｐ３０２８配列／構造の免疫調節ペプチド阻害剤、たとえば、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９のいずれか１以上の免疫調節ペプチド阻害剤、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるいずれか１以上のペプチド、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せ）に組み込まれるペプチド模倣体の主鎖は、式（ＩＶ）のβターンペプチド模倣体環状化合物の誘導体を含みうるが、これは米国特許第６，８８１，７１９号に教示される通りである。該文献は、参照に

よりその全体が明示的に援用される。

【０４５０】

【化１】

式（ＩＶ）



【０４５１】

いくつかの実施形態において、上記の式（ＩＶ）のＲ１およびＲ３は、自然のアミノ酸および／または合成アミノ酸のＲ基を含む。いくつかの実施形態は、本明細書に記載のＰ３０２８配列／構造に結合する１以上の典型的な単離された免疫調節ペプチド阻害剤（たとえば、Ｐ３０２８配列／構造の免疫調節ペプチド阻害剤、たとえば、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９のいずれか１以上の免疫調節ペプチド阻害剤、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるいずれか１以上のペプチド、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せ）であってペプチド模倣体の置換（式（ＩＶ）の２以上の誘導体のポリマーを含む）を含む免疫調節ペプチド阻害剤を含む、または該免疫調節ペプチド阻害剤からなる、または本質的に免疫調節ペプチド阻害剤からなる組成物を含む。いくつかの実施形態において、式（ＩＶ）に由来する個々のペプチド模倣体のモノマーまたはダイマーは、Ｐ３０２８配列／構造に結合する能力ゆえに選択され、次いでポリマーへと組み立てられて、Ｐ３０２８配列／構造に特異的に結合する模倣体ポリマーを生成する。

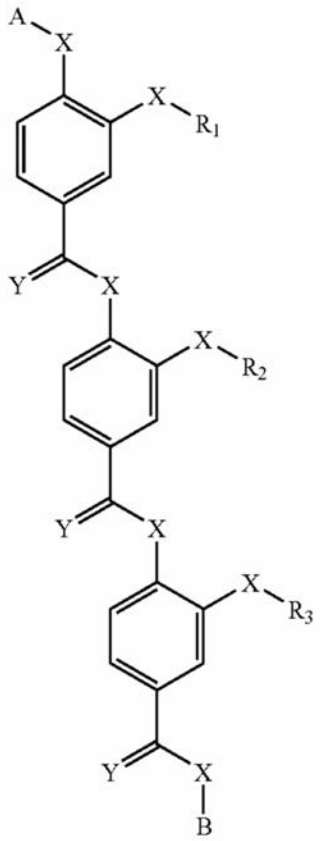
【０４５２】

米国特許第７，８１６，３２４号に記載されているように、式（Ｖ）または式（ＶＩ）のいずれかのペプチド模倣体を修飾して、ペプチドに結合する模倣αヘリックスモチーフとすることができる。

【０４５３】

【化２】

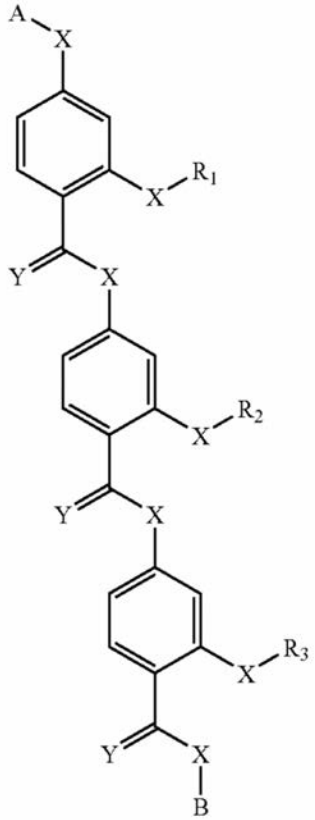
式（Ｖ）



【０４５４】

【化３】

式（ＶＩ）



【０４５５】

したがって、本発明のいくつかの態様は、本明細書に記載のＰ３０２８配列／構造に結合する１以上の典型的な単離された免疫調節ペプチド阻害剤（たとえば、Ｐ３０２８配列／構造の免疫調節ペプチド阻害剤、たとえば、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９のいずれか１以上の免疫調節ペプチド阻害剤、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるいずれか１以上のペプチド、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せ）であってペプチド模倣体の置換（αヘリックスと同様に堅固な構造を与え、置換基の配置および方向付けをする式Ｖまたは式ＶＩの主鎖を組み入れる置換）を含む免疫調節ペプチド阻害剤を含む、または該免疫調節ペプチド阻害剤からなる、または本質的に免疫調節ペプチド阻害剤からなる組成物を含む。たとえば、堅固なトリスベンズアミド上の置換により、ペプチドが結合する理想的なαヘリックスのｉ、ｉ＋４、およびｉ＋７の位置に見出されるアミノ酸の側鎖に相当するよう３つの官能基（Ｒ１～Ｒ３）を配置することができる。図１９に示すように、Ｐ３０２８はＩＬ－２受容体のαヘリックスを含む領域に結合するようモデル化される。したがって、いくつかの実施形態は、本明細書に記載のＰ３０２８に結合する１以上の典型的な単離された免疫調節ペプチド阻害剤（たとえば、Ｐ３０２８配列／構造の免疫調節ペプチド阻害剤、たとえば、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９のいずれか１以上の免疫調節ペプチド阻害剤、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるいずれか１以上のペプチド、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せ）であって、式Ｖまたは式ＶＩの模倣体を組み入れるペプチド模倣体の置換（Ｒ１～Ｒ３は、Ｐ３０２８の既知の結合パートナー、たとえば、ＩＬ－２受容体（ＣＤ２５）（配列番号：２４７）、ＬＦＡ－１受容体（ＣＤ１１ａ－配列番号：２４８およびＣＤ１８－配列番号：２４９）、また

は配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９の１以上の免疫調節ペプチド阻害剤、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるいずれか１以上のペプチド、または表５．３および表１３に記載のＰ２８Ｒもしくは Ｐ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せのαサブユニット上の位置から選択される）を含む免疫調節ペプチド阻害剤を含む、または該免疫調節ペプチド阻害剤からなる、または本質的に免疫調節ペプチド阻害剤からなる組成物を含む。

【０４５６】

実施形態はさらに、ペプチド模倣体のライブラリを含む。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣体のライブラリは、合理的設計のアプローチを使用して選択および／または合成される。米国特許第７，８１６，３２４号（参照によりその全体が明示的に援用される）に開示されるように、ペプチド模倣体のライブラリは、タンパク質複合体界面の構造に関する知識に基づいて開発することができる。したがって、いくつかの実施形態において、ペプチド模倣体化合物はＰ３０２８の構造および既知の結合パートナーとの相互作用に基づくものであり、既知の結合パートナーとしては、たとえば、結晶構造が既知であるＩＬ－２受容体（図１９参照）、結晶構造が既知であるＬＦＡ－１受容体、ＫＫＬ１５ペプチド（実施例１１参照）、およびＰ３０２８配列／構造の既知の阻害剤（例えば配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、または表５．１に記載されるいずれか１以上のペプチド）が挙げられる。いくつかの実施形態において、αヘリックス模倣体はタンパク質－タンパク質間の、またはタンパク質－ペプチド間の相互作用を調節するために使用されてもよい。したがって、Ｐ３０２８配列／構造とその結合パートナーとの間の界面に見出される重要な要素を模倣する合成主鎖が、小分子の免疫調節タンパク質阻害剤の開発において検討される。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣体ライブラリの分子は、支持体、チップ、表面、または基質、たとえば米国特許第７，１５３，６８号に記載されるようにマイクロアレイに結合される。該米国特許文献は、参照によりその全体が明示的に援用される。以下の節では、アプタマーに基づく免疫調節ペプチド阻害剤について、より詳細に説明する。

環状ペプチド

【０４５７】

いくつかの実施形態は、少なくとも１つの環状ペプチド免疫調節ペプチド阻害剤を含む。「ループペプチド」とも呼ばれることもある環状ペプチドは、当技術分野で知られており、化学的に合成（たとえば、米国特許７，５８９，１７０号参照）またはインビボで合成（たとえば、米国特許７，２５２，９５２号参照）することができる。これらの米国特許文献は、参照によりその全体が明示的に援用される。米国特許第７，５８９，１７０号に教示されるように、環化は、たとえば２つの側鎖官能基間のジスルフィド結合形成、１つの側鎖官能基と主鎖のαアミノ基もしくはカルボキシル基との間のアミド結合またはエステル結合形成、２つの側鎖官能基間のアミド結合またはエステル結合形成、主鎖のαアミノ基とカルボキシル基との間のアミド結合形成によって、またはペプチドの２以上の位置を結合するリンカーを介して達成される。

【０４５８】

ペプチドの一部を環化することも、またペプチド全体を環化することもでき、それによって、環状ペプチドが形成される。したがって、いくつかの実施形態では、ペプチドのＮ末端を該ペプチドのＣ末端に結合することによって、ペプチド全体が環化される。いくつかの実施形態では、Ｎ末端はαアミド結合によってＣ末端に結合される。いくつかの実施形態において、Ｎ末端は非αアミド結合によってＣ末端に結合され、非αアミド結合の例としては、たとえばＳｅｒ（Ｓ）もしくはＴｈｒ（Ｔ）の側鎖とＣ末端カルボキシル基との間の結合、２つのＣｙｓ（Ｃ）残基間のジスルフィド結合、またはＴｒｐ（Ｗ）残基とＣｙｓ（Ｃ）残基との間のチオエーテル結合、または合成リンカー分子による結合が挙げられる。いくつかの実施形態において、Ｃ末端は非αアミド結合、たとえばＳｅｒ（Ｓ）

もしくはＴｈｒ（Ｔ）の側鎖とＣ末端カルボキシル基との間の結合または合成リンカー分子による結合によって、内部のアミノ酸に結合される。いくつかの実施形態では、Ｎ末端もしくはＣ末端と１つの内部アミノ酸、または２つの内部アミノ酸同士が、非αアミド結合、たとえば２つのＣｙｓ（Ｃ）残基間のジスルフィド結合、またはＴｒｐ（Ｗ）残基とＣｙｓ（Ｃ）残基との間のチオエーテル結合によって結合される。

【０４５９】

いくつかの実施形態において、環状ペプチド免疫調節ペプチド阻害剤は、環状ポリペプチド構造を１つ含む。いくつかの実施形態において、環状ペプチド免疫調節ペプチド阻害剤は、２つ以上の環状ポリペプチド構造、たとえば２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、または１２の環状ポリペプチド構造を含む。環状ポリペプチド構造はそれぞれ、少なくとも２つのアミノ酸残基、たとえば約２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、２６、２７の、２８、２９、３０、３５、もしくは４０、またはこれらのうちの任意の２つの数で定義される範囲にある数のアミノ酸残基を含みうる。

【０４６０】

いくつかの実施形態では、環状ペプチドのライブラリにおいて、アルブミン由来の免疫調節ペプチド、たとえば表１～４または５．４のペプチド（配列番号：１８３～１８４および１８８～２４６）に結合する環状ペプチドを見出すためのスクリーニングが行われる。環状ペプチドのライブラリのスクリーニングについては、ＰＣＴ国際公開第９５／０９３４４号パンフレットに記載されており、該文献は参照によりその全体が援用される。いくつかの実施形態において、環状ペプチドのライブラリは合成される。いくつかの実施形態において、ライブラリ内のそれぞれのループペプチドの長さは同じであり、たとえば５－ｍｅｒ、６－ｍｅｒ、７－ｍｅｒ、８－ｍｅｒ、９－ｍｅｒ、１０－ｍｅｒ、１１－ｍｅｒ、または１２－ｍｅｒである。いくつかの実施形態において、前記ライブラリは、２以上の異なる長さの環状ペプチドを含む。実施例１２に示すように、６－ｍｅｒのライブラリを合成し、Ｐ３０３８に結合するペプチドを見出すためのスクリーニングを実施した。Ｐ３０２８への相当な結合性を示すことが突き止められたリード環状ペプチド（配列番号：２６５）の位置スキャン（すなわちそれぞれの位置での１アミノ酸置換）を行い、Ｐ３０２８に結合するさらなる環状６－ｍｅｒの特定を試みた。最も高い親和力でＰ３０２８に結合した２つの６－ｍｅｒ（配列番号：２６６～２６７）は、Ｐ３０２８に結合する直鎖ペプチドとの相同性を有していた（図３２参照）。したがって、アルブミン由来の免疫調節ペプチドに結合する直鎖ペプチドの態様を環状ペプチドに組み込むことで、アルブミン由来の免疫調節ペプチドに結合する環状ペプチドを作製することが期待される。

【０４６１】

いくつかの実施形態において、アルブミン由来の免疫調節ペプチドもしくは構造体の阻害剤またはその一部が環化される。いくつかの実施形態において、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９のいずれかのペプチド、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せ、またはこれらの一部が、結晶化を容易にする目的で修飾される。いくつかの実施形態では、環状構造に寄与しうる側鎖を含むアミノ残基、たとえばシステインが、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９のいずれかのペプチド、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せのいずれかのＮ末端、Ｃ末端、および／または内部に付加される。

アプタマー

【０４６２】

アプタマーは、標的分子に特異的に結合する小分子である。アプタマーは、オリゴヌクレオチドアプタマー、たとえばＤＮＡ、ＲＮＡ、または合成オリゴヌクレオチドを含みうる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドアプタマーは、合成された主鎖、たとえばモルホリノを有するオリゴヌクレオチドを含む。アプタマーはさらに、ペプチドアプタマーを含みうる。本発明の態様は、アプタマー（たとえば、核酸に基づく、またはペプチドに基づくアプタマー）を含む、アプタマーからなる、または本質的にアプタマーからなる組成物を含み、該アプタマーは、本明細書に記載するＰ３０２８配列／構造に結合する典型的な免疫調節ペプチド阻害剤の１以上（たとえば、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９の１以上の免疫調節ペプチド阻害剤、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるいずれか１以上のペプチド、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せ）に対応するか、またはそれを模倣するものである。本発明のいくつかの実施形態は、Ｐ３０２８配列／構造に特異的に結合するアプタマーを含む。

【０４６３】

いくつかの実施形態は、オリゴヌクレオチドアプタマーのライブラリを含む。Ｐ３０２８配列／構造に結合するオリゴヌクレオチドアプタマーは、本明細書に記載の教示により、容易に開発することができる。米国特許第７，７４５，６０７号（参照によりその全体が明示的に本明細書に援用される）に記載されるように、標的、たとえばＰ３０２８配列／構造に特異的に結合するアプタマーは、二本鎖を形成させるために、アンチセンスオリゴヌクレオチドと、相補的なアンチセンス結合ドメインを有し、さらにランダムなヌクレオチドドメインを有するライブラリオリゴヌクレオチドとを相互作用させること；ｉｉ）固体支持体上に前記二本鎖を固定化すること；ｉｉｉ）Ｐ３０２８配列／構造の存在下で前記二本鎖をインキュベートすること；およびｉｖ）前記二本鎖構造から解離してＰ３０２８配列／構造に結合したライブラリオリゴヌクレオチドを回収することによって特定することができる。別法として、二本鎖分子を形成させるために、ビオチン化されたアンチセンスオリゴヌクレオチドとハイブリダイズしたライブラリオリゴヌクレオチドを提供することもできる。前記二本鎖分子は、表面、たとえばアビジン被覆ビーズ等に固定化される。Ｐ３０２８等の標的に対し、オリゴヌクレオチドを加えて接触させる。標的に結合したオリゴヌクレオチドを回収し、増幅する。同様のスクリーニングアプローチを用いて、Ｐ３０２８配列／構造に結合する、ペプチドに基づくアプタマーを特定することができる。Ｐ３０２８配列／構造に結合する、ペプチドに基づくアプタマーは、本明細書に記載の免疫調節ペプチド阻害剤（たとえば、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９の１以上の免疫調節ペプチド阻害剤、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるいずれか１以上のペプチド、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せ）およびそのバリアントを模倣することができる。以下の節では、本明細書に記載の免疫調節ペプチド阻害剤に組み込むことのできる修飾の多くについて、より詳細に説明する。

修飾

【０４６４】

本明細書に記載の実施形態はさらに、本明細書に記載のＰ３０２８配列／構造に結合する１以上の単離された典型的な免疫調節ペプチド阻害剤（たとえば、Ｐ３０２８配列／構造の免疫調節ペプチド阻害剤、たとえば、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９のいずれか１以上の免疫調節ペプチド阻害剤、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるいずれか１以上のペプチド、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せ）であって修飾（たとえば、グリコシル化、ニトロシル化、細胞毒素、検出可能な部分、または放射性核種）を

少なくとも１つ含む免疫調節ペプチド阻害剤を含む、または該免疫調節ペプチド阻害剤からなる、または本質的に免疫調節ペプチド阻害剤からなる組成物を含む。グリコシル化は、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）の付加を含みうる。ＰＥＧの付加により、本明細書に記載の１以上の免疫調節ペプチド阻害剤の水溶液への溶解度を高め、宿主の免疫系による攻撃から該分子を保護したり、かつ／または宿主中での該分子の半減期を長くしたりすることができる。

【０４６５】

いくつかの実施形態において、前記免疫調節ペプチド阻害剤は、細胞毒素に直接結合される。いくつかの実施形態において、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９を含む、または該配列からなる、または本質的に該配列からなるペプチド、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せは、細胞毒素と共有結合している。いくつかの実施形態において、前記免疫調節ペプチド阻害剤は、リンカーを介して毒素に結合される。いくつかの実施形態において、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９を含む、または該配列からなる、または本質的に該配列からなるペプチド、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せは、リンカーを介して細胞毒素に結合される。多様なリンカー技術を使用することができる。リンカーは、切断可能であっても切断不可能であってもよい。多くの場合、薬剤の最大限の細胞傷害性が観察されるのは、細胞傷害性分子が複合体から解放されているとき（たとえば標的部位において修飾されていない形態となっている免疫調節ペプチド阻害剤）であることが知られている。細胞毒素複合体の調製のために使用されている切断可能なリンカーのうち１つは、ｃｉｓアコニット酸に基づく酸に不安定なリンカーである。該リンカーは、異なる細胞内区画（受容体介在型エンドサイトーシスの過程で遭遇するエンドソームやリソソーム）の酸性環境を利用するものである。ＳｈｅｎおよびＲｙｓｅｒは、ダウノルビシンとポリマー担体との複合体の調製のために、この方法を導入した（Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．１０２：１０４８－１０５４（１９８１）。ＹａｎｇおよびＲｅｉｓｆｅｌｄは、同じ技術を用いて、ダウノルビシンを抗メラノーマ抗体と結合させた（Ｊ．Ｎａｔｌ．Ｃａｎｃ．Ｉｎｓｔ．８０：１１５４－１１５９（１９８８））。最近、Ｄｉｌｌｍａｎらもまた、同様の方法で酸に不安定なリンカーを使用することにより、ダウノルビシンと抗Ｔ細胞抗体との複合体を調製した（Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．４８：６０９７－６１０２（１９８８））。Ｔｒｏｕｅｔらが検討した別のアプローチは、スペーサーアームを介してダウノルビシンを標的分子に結合させることを含むものであった（Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．ｃｉ．７９：６２６－６２９（１９８２））。これは、リソソームペプチダーゼの活性によって、そのような複合体から薬剤を遊離させうることを前提として行われた。当業者であれば、細胞毒素を抗体に結合させるために用いた切断可能なリンカーによるアプローチは、ペプチドを、たとえば配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９のいずれかのペプチド、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せを、細胞毒素と結合させるためにも使用できることを理解するであろう。

【０４６６】

本明細書に記載するＰ３０２８配列／構造に結合する典型的な免疫調節ペプチド阻害剤の１以上（たとえば、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９の１以上の免疫調節ペプチド阻害剤、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるいずれか１以上の

ペプチド、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せ）に組み込むことのできる典型的な細胞毒素の例としては、放射性毒素、モノメチルオーリスタチンＥ、モノメチルオーリスタチンＦ、アプリジン、アザリビン、アナストロゾール、アザシチジン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブリオスタチン１、ブスルファン、カリケアミシン、カンプトテシン、１０－ヒドロキシカンプトテシン、カルマスティン、セレブレックス、クロラムブシル、シスプラチン、イリノテカン（ＣＰＴ－１１）、ＳＮ－３８、カルボプラチン、クラドリビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ドセタセル、ダクチノマイシン、ダウノマイシン・グルクロニド、ダウノルビシン、デクサメタゾーン、ジエチルスチルベストロール、アドリアマイシン、アドリアマイシングルクロニド、エピルビシングルクロニド、エチニルエストラジオール、エストラムスチン、エトポシド、エトポシドグルクロニド、リン酸エトポシド、フロクスウリジン（ＦＵｄＲ）、３’，５’－－Ｏ－ジオレオイルフロクスウリジン（ＦＵｄＲ－ｄＯ）、フルダラビン、フルタミド、フルオロウラシル、フルオキシメステロン、ゲムシタビン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イホスファミド、Ｌ－アスパラギナーゼ、ロイコボリン、ロムスチン、メクロレタミン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、６－メルカプトプリン、メトトレザト、ミトキサントロン、ミトラマイシン、マイトマイシン、ミトタン、フェニル酪酸塩、プレドニゾン、プロカルバジン、パクリタキセル、ペントスタチン、ＰＳＩ－３４１、サポリン、セムスチンストレプトゾシン、タモキシフェン、タキサン類、プロピオン酸テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、テニポシド、トポテカン、ウラシルマスタード、ベルケイド、ビンブラスチン、ビノレルビン、ビンクリスチン、リシン（たとえばリシンＡ鎖）、アブリン、リボヌクレアーゼ、オンコナーゼ、ｒａｐＬＲ１、デオキシリボヌクレアーゼＩ、ブドウ球菌エンテロトキシンＡ、アメリカヤマゴボウ抗ウイルスたんぱく、ゲロニン、ジフテリア毒素、緑膿菌外毒素、および緑膿菌内毒素が挙げられる。

【０４６７】

本明細書に記載するＰ３０２８配列／構造に結合する典型的な免疫調節ペプチド阻害剤の１以上（たとえば、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９の１以上の免疫調節ペプチド阻害剤、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるいずれか１以上のペプチド、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せ）またはＰ３０２８に特異的に結合する抗体に組み込むことのできる検出可能な部分（本明細書において「検出可能な標識」と呼ぶこともある）の典型的な例としては、放射標識、蛍光団、ビオチン、蛍光タンパク質、コロイド金、および／または、補酵素が挙げられる。放射標識は^{3}Ｈおよび^{14}Ｃを含みうる。蛍光団としては、Ａｌｅｘａ－Ｆｌｕｏｒ色素、Ｐａｃｉｆｉｃ Ｂｌｕｅ、Ｐａｃｉｆｉｃ Ｏｒａｎｇｅ、Ｃａｓｃａｄｅ Ｂｌｕｅ、Ｃａｓｃａｄｅ Ｙｅｌｌｏｗ、Ｒ－フィコエリトリン、フルオレセイン（ＦＩＴＣ）、ローダミン、Ｔｅｘａｓ ｒｅｄ、ＢＯＤＩＰＹ色素類、Ｃｙ２、Ｃｙ３、Ｃ５、およびＣｙ７が挙げられる。蛍光タンパク質としては、青色、シアン色、緑色、黄色、赤色の蛍光タンパク質を含みうる。いくつかの実施形態において、蛍光標識はＦＲＥＴ対を含みうる。たとえば、１つのペプチドをＦＲＥＴドナーおよびＦＲＥＴアクセプターに結合させ、このドナーとアクセプターは、該ペプチドが第１の配置（たとえば、標的に結合した状態）にある場合は、ＦＲＥＴアクセプターが実質的にＦＲＥＴドナーのＦＲＥＴ半径内に存在するように、ただし該ペプチドが第２の配置（たとえば、標的に結合されていない状態）にある場合は、ＦＲＥＴ半径内には存在しないように構成することができる。たとえば、第１のペプチドをＦＲＥＴアクセプターに結合させ、第２のペプチドをＦＲＥＴドナーに結合させ、このドナーとアクセプターは、該第１のペプチドと該第２のペプチドがいずれも標的（たとえば標的細胞）と結合している場合は、ＦＲＥＴアクセプターが実質的にＦＲＥＴドナーのＦＲＥＴ半径内にあるように、ただし少なくとも一方のペプチドが標的に結合されていない状態にある場合は、

ＦＲＥＴ半径内には存在しないように構成することができる。いくつかの実施形態において、蛍光標識は蛍光団と消光剤とを含みうる。蛍光団および消光剤を前記ペプチドに結合させ、該ペプチドが第１の配置（たとえば、標的に結合した状態）にある場合は、消光剤が蛍光団から放射される電磁放射を消光するように、ただし該ペプチドが第２の配置（たとえば、標的に結合されていない状態）にある場合は消光しないように、構成することができる。補酵素は、ビオチン等のビタミンを含みうる。

【０４６８】

本明細書に記載するＰ３０２８配列／構造に結合する典型的な免疫調節ペプチド阻害剤の１以上（たとえば、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９の１以上の免疫調節ペプチド阻害剤、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるいずれか１以上のペプチド、または表５．３および表１３に記載のＰ２８Ｒもしくは Ｐ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せ）またはＰ３０２８に特異的に結合する抗体に組み込むことのできる典型的な放射性核種の例としては、^{111}Ｉ、^{131}Ｉ、^{90}Ｙ、^{67}Ｃｕ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{212}Ｂｉ、または^{211}Ａｔが挙げられる。好ましい放射標識免疫調節ペプチド阻害剤は、たとえば６０００ｒａｄ以上を腫瘍に送達することができ、患者の骨髄が３００ｒａｄを超える放射線を浴びることのないように、十分な親和性を有する。次の節では、本明細書に記載の免疫調節ペプチド阻害剤を含むタンパク質複合体を包含する実施形態のいくつかについて、より詳細に説明する。

【０４６９】

いくつかの実施形態では、診断キットが提供される。該キットは、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９の免疫調節ペプチド、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、表５．３および表１３に記載のＰ２８Ｒもしくは Ｐ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せ、または配列番号：１８３～１８５もしくは１８８～２４６のいずれか、たとえばＰ３０２８（配列番号：１８５）に特異的に結合する抗体を含みうる。該キットはさらに、本明細書に記載する検出可能な部分を含んでもよい。いくつかの実施形態において、キット内のペプチド阻害剤または抗体は、ビオチン化されている。

担体分子

【０４７０】

いくつかの実施形態は、担体分子を含む。担体分子は、たとえば、安定性もしくは半減期を増したり、溶解度を高めたり、吸着性を高めたり、ペプチドを適切な細胞、器官、もしくは組織に方向付けしたり、かつ／または、治療用分子に対する免疫反応を最小限に抑えたりすることができる。

【０４７１】

典型的な担体分子としては、ヒト血清アルブミン；複数個の酸部分を有するポリマー（ＰＣＴ国際公開第０１／９３９１１号パンフレット参照）；カチオン性治療用分子のための薬物担体として使用される際に該分子の安定性を改善することができるアニオン性基含有両親媒性ブロックコポリマー（ＰＣＴ国際公開第０３／００７７８号パンフレット参照）；基礎的な治療用分子の特性を改善するためのシクロデキストリンおよび酸（欧州特許第０　６８１　４８１号参照）；疎水性治療用分子のための担体としての脂質（ＰＣＴ国際公開第０４／０６４７３１号パンフレット参照）；免疫グロブリン；および半減期を改善し、免疫反応を最小限に抑えるための担体としてのＦｃフラグメント（米国特許第７，７３６，６５３参照）が挙げられる。いくつかの実施形態において、免疫調節ペプチド阻害剤（たとえば、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９を含む、または該配列からなる、または本質的に該配列からなるペプチド、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８

ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せ）は、担体を１つ含むかまたは１つの担体に結合されている。いくつかの実施形態において、免疫調節ペプチド阻害剤（たとえば、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９を含む、または該配列からなる、または本質的に該配列からなるペプチド、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せ）は、２以上の担体を含む。

【０４７２】

いくつかの実施形態において、免疫調節ペプチド阻害剤は分解性粒子を有する。理論に拘束されるものではないが、分解性粒子によって免疫調節粒子が可溶化され、体循環中の制御された時間にわたってその活性を発揮できることが期待される。したがって、いくつかの実施形態において、免疫調節ペプチド阻害剤（たとえば、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９を含む、または該配列からなる、または本質的に該配列からなるペプチド、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せ）を含む、分解性粒子が提供される。いくつかの実施形態において、前記免疫調節ペプチド阻害剤を含む分解性粒子が、それを必要とする対象に投与される。前記分解性粒子は、全身的に投与することもできる。また、前記分解性粒子は、局所的に、たとえば免疫抑制部位の近傍（たとえば、免疫抑制部位から１０ｃｍ、９ｃｍ、８ｃｍ、７ｃｍ、６ｃｍ、５ｃｍ、４ｃｍ、３ｃｍ、２ｃｍ、１ｃｍ、もしくは０．５ｃｍ以内に、またはこれらの数のうち任意の２つによって定義される範囲内）に投与することもできる。いくつかの実施形態において、前記対象は、表１～４のいずれかの免疫調節ペプチド配列によりＬＦＡ－１受容体がブロックされている。前記分解性粒子は、別の１以上の治療薬と併用投与されてもよい。たとえば、免疫調節ペプチド阻害剤がＬＦＡ－１受容体のブロック解除（たとえば、ＬＦＡ－１受容体に結合している免疫調節ペプチドまたは３０２８構造の除去）に有用である場合、（たとえばＬＦＡ－１受容体を介して）免疫反応を刺激する薬剤が、免疫調節ペプチド阻害剤および分解性粒子との併用投与に有用でありうる。いくつかの実施形態において、前記した別の治療薬は、たとえば分解性粒子の一部として、前記免疫調節ペプチド阻害剤同時に投与される。いくつかの実施形態において、前記した別の治療薬は、前記免疫調節ペプチド阻害剤よりも後に、たとえば少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４時間後に、あるいは約２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、もしくは３１日後に、またはここに挙げた任意の２つの時間によって定義される範囲内において投与される。本明細書の実施形態に従って、適切な様々の分解性粒子を使用することができる。いくつかの実施形態において、前記分解性粒子は球体、たとえばミクロスフェアを含む。いくつかの実施形態において、前記分解性粒子は球体、たとえばナノ粒子を含む。いくつかの実施形態において、前記分解性粒子は、デンプンまたは糖を含む。いくつかの実施形態において、前記分解性粒子は、有機ポリマーもしくは有機ポリマーの組合せ、たとえばポリエステル、ポリリン酸エステル、ポリホスファゼン、ポリオルトエステル、ポリ酸無水物、ポリカーボネート、ポリアミド、ポリ乳酸、ポリグリコール（ｇｌｙｃｏｌｏｙｉｃ）酸、または２以上のポリマーの組合せ（たとえば列記した２以上のポリマーの組合せ）を含む。

タンパク質複合体

【０４７３】

いくつかの実施形態は、免疫調節ペプチド阻害剤を含む単離されたタンパク質複合体を

含む組成物を含む。前記単離されたタンパク質複合体は、免疫調節ペプチド、たとえばＰ３０２８（配列番号：１８５）または表１～４に記載の免疫調節ペプチド（配列番号：１８３～１８４および１８８～２４６）と、１以上の免疫調節ペプチド阻害剤（たとえば、表５．１に記載のペプチドのいずれか１以上）とを含みうる。いくつかの実施形態において、前記単離されたタンパク質複合体は、ペプチド３０２８（配列番号：１８５）と、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６または９８の配列または表５．１に記載のペプチドのいずれか１以上とを含む。実施例１０、１１、および１２ならびに表５．１では、Ｐ３０２８配列／構造に結合した配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９のいずれかのペプチド、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せを含む典型的なタンパク質複合体が提供される。前記タンパク質複合体は、Ｐ３０２８またはそのバリアントのアミノ酸残基と、阻害ペプチドもしくはペプチド模倣体のアミノ酸との間の少なくとも１つの好ましい静電相互作用を含みうる。前記タンパク質複合体は、Ｐ３０２８またはそのバリアントのアミノ酸残基と、阻害ペプチドもしくはペプチド模倣体のアミノ酸との間の少なくとも１つの好ましい疎水性相互作用を含みうる（実施例１１参照）。いくつかの実施形態において、前記タンパク質複合体は、Ｐ３０２８と少なくとも約８０％、たとえば約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％以上の相同性を有する、Ｐ３０２８のバリアントを含む。前記タンパク質複合体はさらに、がん細胞に結合した少なくとも１つのタンパク質、たとえば表面タンパク質を含みうる。したがって、いくつかの実施形態において、前記単離されたタンパク質複合体は、がん細胞の表面に局在しうる。

【０４７４】

したがって、いくつかの実施形態は、本明細書に記載の免疫調節ペプチド阻害剤の１以上を含むタンパク質複合体を作製する方法を含む。該方法は、たとえば、本明細書に記載の免疫調節ペプチド阻害剤を、Ｐ３０２８もしくはそのバリアントまたはそのフラグメントに結合させることによって実施できる。該方法は、本明細書で説明されるように、ｒａｍｐｏを調べることによって遂行できる複合体の存在の検出を含んでもよい。

【０４７５】

いくつかの実施形態は、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９を含む、または該配列からなる、または本質的に該配列からなるペプチド、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せを、Ｐ３０２８配列／構造（配列番号：１８５）を含む分子に結合させる方法を含む。いくつかの実施形態は、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９のうち少なくとも１つを含む、または該配列からなる、または本質的に該配列からなるペプチド、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せを、Ｐ３０２８配列／構造（配列番号：１８５）のバリアントを含む分子に結合させる方法を含む。いくつかの実施形態は、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９のうち少なくとも１つを含む、または該配列からなる、または本質的に該配列からなるペプチド、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せを、Ｐ３０２８配列／構造（配列番号：１８５）またそのフラグメントを含むタンパク質に結合させる方法を含み、該Ｐ３０２８のフラグメントの長さは、

少なくとも約１０アミノ酸長、より好ましくは１１アミノ酸長、より好ましくは１２アミノ酸長、より好ましくは１３アミノ酸長、より好ましくは１４アミノ酸長、より好ましくは１５アミノ酸長、より好ましくは１６アミノ酸長、より好ましくは１７アミノ酸長である。いくつかの実施形態において、前記結合は、タンパク質複合体の要素間の好ましい親水性相互作用および／または静電相互作用を含む。いくつかの実施形態において、前記結合は、タンパク質複合体の要素間の共有結合（たとえば架橋による）を含む。架橋は、化学的に、かつ／または電磁放射（たとえば紫外線スペクトル中の電磁放射）によって誘導されうる。

【０４７６】

いくつかの実施形態において、前記ペプチドは、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、５８３～５８６、もしくは５８９のうち少なくとも１つのペプチド、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せを含む。典型的な支持体は、ピン、ビーズ、表面、マトリックス、人工細胞表面、または細胞表面を含む。たとえば、前記ペプチドは、アフィニティータグを介して支持体に取り付けてもよい。いくつかの実施形態において、Ｐ３０２８もしくはそのバリアントまたはそのフラグメントは、支持体に取り付けられる。いくつかの実施形態において、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、５８３～５８６、もしくは５８９のうち少なくとも１つを含むペプチド、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せは支持体に取り付けられ、Ｐ３０２８もしくはそのバリアントまたはそのフラグメントは溶媒に溶解される。いくつかの実施形態において、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、５８３～５８６、もしくは５８９のうち少なくとも１つを含むペプチド、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せは溶媒に溶解され、Ｐ３０２８もしくはそのバリアントまたはそのフラグメントは支持体に取り付けられる。いくつかの実施形態において、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、５８３～５８６、もしくは５８９のうち少なくとも１つを含むペプチド、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せとＰ３０２８とは、それぞれ溶媒、たとえば血清に溶解される。

【０４７７】

いくつかの実施形態において、前記結合は、生物の中、たとえばヒト等の生物から得られた生物学的試料中の細胞間マトリックスおよび／または血清の中で生じる。前記生物学的試料は、生物の細胞、組織または細胞外組成物の少なくとも１つを含んでいてよく、該細胞外組成物には、抽出物、精製された抽出物、および／またはその画分が含まれる。典型的な生物学的試料としては、全血、血清、骨髄、単離された免疫細胞、および腫瘍生検材料が挙げられる。単離された免疫細胞は、白血球および末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ、たとえばリンパ球、単球、またはマクロファージ）を含みうる。前記方法は、複合体のうち少なくとも１つの要素、たとえば配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９のうち少なくとも１つのペプチド、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せを、前記生物に送達することを含みうる。いくつかの実施形態において、前記結合はインビトロで、たとえば緩衝液中または生物学的試料中で生じる。前記方法は、複合体のうち少なくとも１つの要素、たとえば配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～

３９３、５８３～５８６、もしくは５８９のうち少なくとも１つのペプチド、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せを、複合体の残りの要素を含む溶液に添加することを含みうる。あるいは、前記方法は、複合体の２以上の要素、たとえば配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９のうち少なくとも１つのペプチド、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せおよびＰ３０２８もしくはそのバリアントまたはそのフラグメントを、溶液に添加することを含みうる。いくつかの実施形態において、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９のうち少なくとも１つを含むペプチド、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せは、生物学的試料に添加される。

【０４７８】

いくつかの実施形態は、複合体の存在を検出することを含む。いくつかの実施形態は、支持体に取り付けられたペプチドに結合されたＰ３０２８配列／構造（実施例１２参照）の存在を、たとえばＥＬＩＳＡによって検出することを含む。いくつかの実施形態は、複合体の存在をＦＲＥＴによって検出することを含む。たとえば、ＦＲＥＴドナーである蛍光団を複合体の第１の要素に結合し、ＦＲＥＴアクセプターである蛍光団を複合体の第２の要素に結合し、その結果、複合体が形成された場合に限ってＦＲＥＴの伝達が生じるようにすることができる。いくつかの実施形態は、消光の停止により複合体の存在を検出することを含む。たとえば、複合体の１つの要素を、蛍光団と、この蛍光団によって放射された電磁放射用の消光剤とに結合することができる。この場合、前記複合体の要素が結合されていないときには蛍光団が実質的に消光剤の半径内にあるため、蛍光団によって放射された電磁放射は消光剤に吸収される（たとえば、消光剤をＮ末端に、蛍光団をＣ末端に結合させる、あるいは消光剤をＣ末端に、蛍光団をＮ末端に結合させることができる）。複合体が形成されると、蛍光団は消光剤の半径外に出るため、蛍光団から放射された電磁放射が検出されるようになる。

【０４７９】

いくつかの実施形態は、複合体の機能を検出することによって複合体の存在を検出することを含む。たとえば、ペプチド３０２８がＬＦＡ－１受容体および／またはＩＬ－２受容体に結合されている免疫細胞では、ＩＬ－２に誘導される増殖、Ｔ細胞受容体刺激、白血球の伸展、免疫細胞の遊走、および／またはＮＫ細胞の細胞傷害性が低下していることがある（実施例２～６参照）。ＩＬ－２に誘導される増殖、Ｔ細胞受容体刺激、白血球の伸展、免疫細胞の遊走、および／またはＮＫ細胞の細胞傷害性の増強（たとえば、複合体の少なくとも１つの要素が添加されていない、未処理の対照試料との比較における増強）を直接的または間接的に検出することで、複合体の形成を検出することができる。たとえば、実施例１３に示すように、Ｐ３０２８配列／構造と免疫調節ペプチド阻害剤との間の複合体の形成は、リンパ球刺激を増進しうる。また、たとえば実施例１に示すように、複合体の形成によってＬＦＡ－１受容体がブロック解除されることもある。したがって、いくつかの実施形態は、たとえばリンパ球刺激の増強、ＬＦＡ－１受容体のブロック解除、および／またはＬＦＡ－１受容体を介した免疫細胞刺激を、複合体を形成しないことがわかっている対照試料と比較して検出することによって、複合体の形成を間接的に検出することを含む。

【０４８０】

いくつかの実施形態は、複合体の要素の局在を検出することによって複合体の存在を検出することを含む。いくつかの実施形態において、複合体の形成を検出することは、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６

４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９のうち少なくとも１つを含む免疫調節ペプチド阻害剤、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せ、または腫瘍細胞上のＰ３０２８配列／構造に特異的に結合するペプチド模倣体の存在を検出することを含む。実施例１に示すように、Ｐ３０２８配列／構造は腫瘍細胞に結合しうる。実施例１４に示すように、Ｐ３０２８配列／構造の阻害剤は、たとえばＰ３０２８配列／構造に結合することによって、腫瘍細胞に結合しうる。したがって、いくつかの実施形態では、腫瘍細胞上におけるＰ３０２８配列／構造の阻害剤の存在、たとえば、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９のうちの少なくとも１つ、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せの存在は、複合体の形成を示す。したがって、複合体の形成は、腫瘍細胞の少なくとも１つのマーカーと阻害剤との共局在によって検出することができる。共局在は、たとえば免疫組織化学またはフローサイトメトリーによって検出することができる。いくつかの実施形態において、前記阻害剤は、たとえば蛍光団や放射標識を用いて標識される。いくつかの実施形態において、前記阻害剤は、たとえば該阻害剤に特異的に結合する一次抗体を用いて検出される。次の節では、免疫調節ペプチド阻害剤をコードする核酸のいくつかの実施形態について、より詳細に説明する。

阻害剤ペプチドをコードする核酸

【０４８１】

いくつかの実施形態は、免疫調節ペプチド阻害剤をコードする、単離された核酸を含む。当業者であれば、ペプチド配列が与えられれば、そのペプチド配列をコードする核酸配列は容易に決定できること、また、遺伝子コードの縮重により、任意の１つのペプチドをコードすることができる核酸配列は１つより多く存在することを理解するであろう。ペプチドをコードする核酸配列もまた、既知の技術を使用して、発現ベクターに組み込むことができる。発現ベクターは、発現系（たとえば宿主細胞、宿主生物、無細胞発現系等）でペプチドを作製するために使用することができる。発現ベクターはまた、本明細書に記載するように、生物（たとえば免疫抑制のブロックを必要とする患者等）の中でペプチドを作製するために使用することもできる。典型的な発現ベクターとしては、ｐＶＡＸコンストラクト等のプラスミドＤＮＡ、バクテリオファージＤＮＡ、コスミドＤＮＡ、ＢＡＣおよびＹＡＣ等の人工染色体、レンチウイルス等のレトロウイルス系、アデノウイルスまたはワクシニアウイルス（たとえばＭＶＡ）等のＤＮＡウイルス系が挙げられる。翻訳開始コドンに相当するＮ末端アミノ酸（典型的にはＡＴＧに相当するＭｅｔ）を有さないペプチドの場合、発現ベクターがインフレーム翻訳開始コドンを含みうる。このようなアミノ酸は、切断可能なリンカー（たとえばプロテアーゼによって切断されるペプチド配列）によって、ペプチドのＮ末端から分離できる。発現ベクターは、転写調節配列、たとえばコアプロモーター、転写エンハンサー、および／またはインスレーター配列を含みうる。このような配列は、転写装置（たとえばＲＮＡポリメラーゼＩＩＩ）のアセンブリと、それに続く、前記ペプチドをコードする転写産物の産生とを（たとえば、転写に好適なヘテロクロマチン環境を整えることによって）容易にすることができる。

【０４８２】

いくつかの実施形態では、発現ベクターは、ペプチドの２以上のコピーおよび／または２以上の独特のペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、発現ベクターは２以上のペプチドをコードし、それぞれのペプチドは、独特の転写単位（たとえば、プロモーター、転写エンハンサー、および／または転写ターミネーター）に制御される。いくつかの実施形態では、２以上のペプチドをコードする核酸が、単一の転写単位に制御される。そのような実施形態では、個々のペプチドをコードする配列は、個々の翻訳開始部位（たとえば配列内リボソーム進入部位：ＩＲＥＳ）に制御されうる。そのような実施形態では、

単一の核酸が２以上のペプチドをコードするタンパク質またはポリペプチドをコードしうるが、該２以上のペプチドは、少なくとも１つのプロテアーゼ標的部位によって分離されている。

【０４８３】

当業者であれば、ペプチド阻害剤等のペプチドをコードするポリヌクレオチドは、該ペプチドの配列に基づいて容易に構築できることを理解するであろう。免疫調節ペプチド阻害剤ペプチド（配列番号：２～３３）の配列をコードする典型的なポリヌクレオチドを表５．２に示す。当業者であれば、遺伝子コードの縮重のため、与えられたポリペプチドをコードできるポリヌクレオチドは１より多く存在しうることを理解するであろう。したがって、本明細書、たとえば表５．２には、典型的なポリヌクレオチドとともに、典型的な縮重を説明するコンセンサスポリヌクレオチドを記載する。表５．２のポリヌクレオチドは例示のためのものであり、配列番号：１０２～１６５を含む。当業者であれば、別のポリヌクレオチドもまた、本明細書に開示されたペプチド阻害剤等のペプチド阻害剤をコードしうることをさらに理解するであろう（たとえば、表５．１のペプチドのいずれか１以上をコードするポリヌクレオチドも、本発明の実施形態である）。たとえば、ポリヌクレオチドは、たとえば選択的スプライシングおよび／またはポリヌクレオチドの塩基を修飾しうるＲＮＡ特異的アデノシンデアミナーゼ（ＡＤＡＲ）等の酵素によって、転写後に修飾することができる。

【表１３】

表５．２：Ｐ３０２８配列／構造のペプチド阻害剤をコードするポリヌクレオチド

配列番号	説明
１０２	Ｐ２８Ｒ（配列番号：２）をコードするコンセンサスポリヌクレオチド
１０３	Ｐ２８Ｒ（配列番号：２）をコードする典型的なヌクレオチド
１０４	配列番号：３をコードするコンセンサスポリヌクレオチド
１０５	配列番号：３をコードする典型的なヌクレオチド
１０６	配列番号：４をコードするコンセンサスポリヌクレオチド
１０７	配列番号：４をコードする典型的なヌクレオチド
１０８	配列番号：５をコードするコンセンサスポリヌクレオチド
１０９	配列番号：５をコードする典型的なヌクレオチド
１１０	配列番号：６をコードするコンセンサスポリヌクレオチド
１１１	配列番号：６をコードする典型的なヌクレオチド
１１２	配列番号：７をコードするコンセンサスポリヌクレオチド
１１３	配列番号：７をコードする典型的なヌクレオチド
１１４	配列番号：８をコードするコンセンサスポリヌクレオチド
１１５	配列番号：８をコードする典型的なヌクレオチド
１１６	配列番号：９をコードするコンセンサスポリヌクレオチド
１１７	配列番号：９をコードする典型的なヌクレオチド
１１８	配列番号：１０をコードするコンセンサスポリヌクレオチド
１１９	配列番号：１０をコードする典型的なヌクレオチド
１２０	配列番号：１１をコードするコンセンサスポリヌクレオチド
１２１	配列番号：１１をコードする典型的なヌクレオチド
１２２	配列番号：１２をコードするコンセンサスポリヌクレオチド
１２３	配列番号：１２をコードする典型的なヌクレオチド
１２４	配列番号：１３をコードするコンセンサスポリヌクレオチド
１２５	配列番号：１３をコードする典型的なヌクレオチド
１２６	配列番号：１４をコードするコンセンサスポリヌクレオチド
１２７	配列番号：１４をコードする典型的なヌクレオチド

【表１４】

表５．２の続き

１２８	配列番号：１５をコードするコンセンサスポリヌクレオチド
１２９	配列番号：１５をコードする典型的なヌクレオチド
１３０	配列番号：１６をコードするコンセンサスポリヌクレオチド
１３１	配列番号：１６をコードする典型的なヌクレオチド
１３２	配列番号：１７をコードするコンセンサスポリヌクレオチド
１３３	配列番号：１７をコードする典型的なヌクレオチド
１３４	配列番号：１８をコードするコンセンサスポリヌクレオチド
１３５	配列番号：１８をコードする典型的なヌクレオチド
１３６	配列番号：１９をコードするコンセンサスポリヌクレオチド
１３７	配列番号：１９をコードする典型的なヌクレオチド
１３８	配列番号：２０をコードするコンセンサスポリヌクレオチド
１３９	配列番号：２０をコードする典型的なヌクレオチド
１４０	配列番号：２１をコードするコンセンサスポリヌクレオチド
１４１	配列番号：２１をコードする典型的なヌクレオチド
１４２	配列番号：２２をコードするコンセンサスポリヌクレオチド
１４３	配列番号：２２をコードする典型的なヌクレオチド
１４４	配列番号：２３をコードするコンセンサスポリヌクレオチド
１４５	配列番号：２３をコードする典型的なヌクレオチド
１４６	配列番号：２４をコードするコンセンサスポリヌクレオチド
１４７	配列番号：２４をコードする典型的なヌクレオチド
１４８	配列番号：２５をコードするコンセンサスポリヌクレオチド
１４９	配列番号：２５をコードする典型的なヌクレオチド
１５０	配列番号：２６をコードするコンセンサスポリヌクレオチド
１５１	配列番号：２６をコードする典型的なヌクレオチド
１５２	配列番号：２７をコードするコンセンサスポリヌクレオチド
１５３	配列番号：２７をコードする典型的なヌクレオチド
１５４	配列番号：２８をコードするコンセンサスポリヌクレオチド
１５５	配列番号：２８をコードする典型的なヌクレオチド

【表１５】

表５．２の続き

１５６	配列番号：２９をコードするコンセンサスポリヌクレオチド
１５７	配列番号：２９をコードする典型的なヌクレオチド
１５８	配列番号：３０をコードするコンセンサスポリヌクレオチド
１５９	配列番号：３０をコードする典型的なヌクレオチド
１６０	配列番号：３１をコードするコンセンサスポリヌクレオチド
１６１	配列番号：３１をコードする典型的なヌクレオチド
１６２	配列番号：３２をコードするコンセンサスポリヌクレオチド
１６３	配列番号：３２をコードする典型的なヌクレオチド
１６４	配列番号：３３をコードするコンセンサスポリヌクレオチド
１６５	配列番号：３３をコードする典型的なヌクレオチド

【０４８４】

したがって、本明細書に記載の実施形態はさらに、単離された核酸またはポリヌクレオチドを含む、該核酸またはポリヌクレオチドからなる、または本質的に該核酸またはポリヌクレオチドからなる組成物を含み、該ポリヌクレオチドは、本明細書に記載するＰ３０２８配列／構造に結合する典型的な免疫調節ペプチド阻害剤の１以上（たとえば、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９の１以上の免疫調節ペプチド阻害剤または表５．１に記載されるいずれか１以上のペプチド）をコードするものである。さらに、前述の核酸またはポリヌクレオチドを含むベクター、コンストラクト、およびプラスミドもまた、実施形態である。次の節では、本明細書に記載の１以上の組成物に含まれうるさらなる成分について説明する。

医薬組成物

【０４８５】

いくつかの実施形態において、ペプチド阻害剤（たとえば、表５．１に記載のペプチドのいずれか１以上）を含む、ペプチド阻害剤からなる、または本質的にペプチド阻害剤からなる医薬組成物が提供される。該医薬組成物は、本明細書に記載のペプチド阻害剤と、本明細書に記載の薬学的に許容される成分を含みうる。薬学的に許容される典型的な成分としては、希釈剤、担体、賦形剤および／または緩衝剤が挙げられる。いくつかの実施形態において、前記ペプチド阻害剤は、本明細書に記載のペプチド阻害剤を含む、または該ペプチド阻害剤からなる、または本質的に該ペプチド阻害剤からなる。たとえば、組成物は、式（Ｉ），（$XX_1VKX_2X_3X_4$）（配列番号：１６６）のペプチドを含むか、式（Ｉ）のペプチドからなるか、または本質的に式（Ｉ）のペプチドからなっていてよい。いくつかの実施形態において、Ｘは任意選択の配列であり、ＫＫＬＤＴ（配列番号：１６７），ＲＫＬＤＴ（配列番号：１６８），ＫＫＧＤＴ（配列番号：１６９），ＫＫＥＤＴ（配列番号：１７０），ＫＫＬＤＱ（配列番号：１７１），ＫＫＧＤＱ（配列番号：２５２），ＫＫＥＤＱ（配列番号：２５３），ＲＫＬＤＱ（配列番号：２５４），ＲＫＧＤＱ（配列番号：２５５），ＲＫＥＤＱ（配列番号：２５６），ＲＫＧＴＤ（Ｓ配列番号：２５７），ＲＫＥＤＴ（配列番号：２５８），ＫＬＤＴ（配列番号：１７２），ＫＧＤＴ（配列番号：２５９），ＫＥＤＴ（配列番号：２６０），ＫＬＤＱ（配列番号：２６１）

，ＫＧＤＱ（配列番号：２６２），ＫＥＤＱ（配列番号：２６３），ＬＤＴ，ＬＤＱ，ＧＤＴ，ＧＤＱ，ＥＤＴ，ＥＤＱ，ＤＴ，ＤＱ，ＴもしくはＱであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、$Ｘ_{1}$はＦＦ，ＦＭ，ＦＳ，ＦＶ，ＦＴ，ＦＬ，ＡＦ，ＡＭ，ＡＳ，ＡＶ，ＡＴ，ＡＬ，ＶＦ，ＶＭ，ＶＳ，ＶＶ，ＶＴ，またはＶＬのいずれかである。いくつかの実施形態において、$Ｘ_{2}$はＬＳ，ＬＱ，ＬＭ，ＬＴ，ＬＨ，ＶＳ，ＶＱ，ＶＭ，ＶＴ，ＶＨのいずれかである。いくつかの実施形態において、$Ｘ_{3}$はＬＦＴ，ＬＭＴ，ＬＱＴ，ＬＨＴ，ＬＮＴ，ＬＰＴ，ＬＳＴ，ＬＧＴ，ＬＡＴ，ＬＲＴ，ＱＦＴ，ＱＭＴ，ＱＱＴ，ＱＨＴ，ＱＮＴ，ＱＰＴ，ＱＳＴ，ＱＧＴ，ＱＡＴ，ＱＲＴ，ＶＦＴ，ＶＭＴ，ＶＱＴ，ＶＨＴ，ＶＮＴ，ＶＰＴ，ＶＳＴ，ＶＧＴ，ＶＡＴ，ＶＲＴ，ＭＦＴ，ＭＭＴ，ＭＱＴ，ＭＨＴ，ＭＮＴ，ＭＰＴ，ＭＳＴ，ＭＧＴ，ＭＡＴ，ＭＲＴ，ＬＦＮ，ＬＭＮ，ＬＱＮ，ＬＨＮ，ＬＮＮ，ＬＰＮ，ＬＳＮ，ＬＧＮ，ＬＡＮ，ＬＲＮ，ＱＦＮ，ＱＭＮ，ＱＱＮ，ＱＨＮ，ＱＮＮ，ＱＰＮ，ＱＳＮ，ＱＧＮ，ＱＡＮ，ＱＲＮ，ＶＦＮ，ＶＭＮ，ＶＱＮ，ＶＨＮ，ＶＮＮ，ＶＰＮ，ＶＳＮ，ＶＧＮ，ＶＡＮ，ＶＲＮ，ＭＦＮ，ＭＭＮ，ＭＱＮ，ＭＨＮ，ＭＮＮ，ＭＰＮ，ＭＳＮ，ＭＧＮ，ＭＡＮ，ＭＲＮ，ＬＦＰ，ＬＭＰ，ＬＱＰ，ＬＨＰ，ＬＮＰ，ＬＰＰ，ＬＳＰ，ＬＧＰ，ＬＡＰ，ＬＲＰ，ＱＦＰ，ＱＭＰ，ＱＱＰ，ＱＨＰ，ＱＮＰ，ＱＰＰ，ＱＳＰ，ＱＧＰ，ＱＡＰ，ＱＲＰ，ＶＦＰ，ＶＭＰ，ＶＱＰ，ＶＨＰ，ＶＮＰ，ＶＰＰ，ＶＳＰ，ＶＧＰ，ＶＡＰ，ＶＲＰ，ＭＦＰ，ＭＭＰ，ＭＱＰ，ＭＨＰ，ＭＮＰ，ＭＰＰ，ＭＳＰ，ＭＧＰ，ＭＡＰ，ＭＲＰＲ，ＬＦＲ，ＬＭＲ，ＬＱＲ，ＬＨＲ，ＬＮＲ，ＬＰＲ，ＬＳＲ，ＬＧＲ，ＬＡＲ，ＬＲＲ，ＱＦＲ，ＱＭＲ，ＱＱＲ，ＱＨＲ，ＱＮＲ，ＱＰＲ，ＱＳＲ，ＱＧＲ，ＱＡＲ，ＱＲＲ，ＶＦＲ，ＶＭＲ，ＶＱＲ，ＶＨＲ，ＶＮＲ，ＶＰＲ，ＶＳＲ，ＶＧＲ，ＶＡＲ，ＶＲＲ，ＭＦＲ，ＭＭＲ，ＭＱＲ，ＭＨＲ，ＭＮＲ，ＭＰＲ，ＭＳＲ，ＭＧＲ，ＭＡＲ，またはＭＲＲのいずれかである。いくつかの実施形態において、$Ｘ_{4}$は任意選択の配列であり、ＥＲもしくはＥであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、Ｘが存在しない場合、$Ｘ_{1}$はＦＦ，かつ$Ｘ_{2}$はＬＳである。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０４８６】

さらに、組成物は、式（ＩＩ）$Ｘ_{20}$ＴＦＦＶＫＬＳ$Ｘ_{21}Ｘ_{22}$（配列番号：１７３）のペプチドを含むか、式（ＩＩ）のペプチドからなるか、または本質的に式（ＩＩ）のペプチドからなっていてよい。いくつかの実施形態において、$Ｘ_{20}$は任意選択の配列であり、ＫＫＬＤ（配列番号：１７４），ＲＫＬＤ（配列番号：１７５），ＫＫＧＤ（配列番号：１７６），ＫＫＥＤ（配列番号：１７７），ＫＬＤ，ＬＤもしくはＤであってもよく、存在しなくてもよい。$Ｘ_{21}$は任意選択の配列であり、ＬＦＴ，ＬＭＴ，ＬＱＴ，ＬＨＴ，ＬＮＴ，ＬＰＴ，ＬＳＴ，ＬＧＴ，ＬＡＴ，ＬＲＴ，ＱＦＴ，ＱＭＴ，ＱＱＴ，Ｑ

ＨＴ，ＱＮＴ，ＱＰＴ，ＱＳＴ，ＱＧＴ，ＱＡＴ，ＱＲＴ，ＶＦＴ，ＶＭＴ，ＶＱＴ，ＶＨＴ，ＶＮＴ，ＶＰＴ，ＶＳＴ，ＶＧＴ，ＶＡＴ，ＶＲＴ，ＭＦＴ，ＭＭＴ，ＭＱＴ，ＭＨＴ，ＭＮＴ，ＭＰＴ，ＭＳＴ，ＭＧＴ，ＭＡＴ，ＭＲＴ，ＬＦＮ，ＬＭＮ，ＬＱＮ，ＬＨＮ，ＬＮＮ，ＬＰＮ，ＬＳＮ，ＬＧＮ，ＬＡＮ，ＬＲＮ，ＱＦＮ，ＱＭＮ，ＱＱＮ，ＱＨＮ，ＱＮＮ，ＱＰＮ，ＱＳＮ，ＱＧＮ，ＱＡＮ，ＱＲＮ，ＶＦＮ，ＶＭＮ，ＶＱＮ，ＶＨＮ，ＶＮＮ，ＶＰＮ，ＶＳＮ，ＶＧＮ，ＶＡＮ，ＶＲＮ，ＭＦＮ，ＭＭＮ，ＭＱＮ，ＭＨＮ，ＭＮＮ，ＭＰＮ，ＭＳＮ，ＭＧＮ，ＭＡＮ，ＭＲＮ，ＬＦＰ，ＬＭＰ，ＬＱＰ，ＬＨＰ，ＬＮＰ，ＬＰＰ，ＬＳＰ，ＬＧＰ，ＬＡＰ，ＬＲＰ，ＱＦＰ，ＱＭＰ，ＱＱＰ，ＱＨＰ，ＱＮＰ，ＱＰＰ，ＱＳＰ，ＱＧＰ，ＱＡＰ，ＱＲＰ，ＶＦＰ，ＶＭＰ，ＶＱＰ，ＶＨＰ，ＶＮＰ，ＶＰＰ，ＶＳＰ，ＶＧＰ，ＶＡＰ，ＶＲＰ，ＭＦＰ，ＭＭＰ，ＭＱＰ，ＭＨＰ，ＭＮＰ，ＭＰＰ，ＭＳＰ，ＭＧＰ，ＭＡＰ，ＭＲＰＲ，ＬＦＲ，ＬＭＲ，ＬＱＲ，ＬＨＲ，ＬＮＲ，ＬＰＲ，ＬＳＲ，ＬＧＲ，ＬＡＲ，ＬＲＲ，ＱＦＲ，ＱＭＲ，ＱＱＲ，ＱＨＲ，ＱＮＲ，ＱＰＲ，ＱＳＲ，ＱＧＲ，ＱＡＲ，ＱＲＲ，ＶＦＲ，ＶＭＲ，ＶＱＲ，ＶＨＲ，ＶＮＲ，ＶＰＲ，ＶＳＲ，ＶＧＲ，ＶＡＲ，ＶＲＲ，ＭＦＲ，ＭＭＲ，ＭＱＲ，ＭＨＲ，ＭＮＲ，ＭＰＲ，ＭＳＲ，ＭＧＲ，ＭＡＲもしくはＭＲＲであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、$Ｘ_{２２}$は任意選択の配列であり、ＥＲもしくはＥであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、式（ＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０４８７】

さらに、組成物は、式（ＩＩＩ）$Ｘ_{３０}Ｘ_{３１}ＶＫＬＸ_{３２}ＬＸ_{３３}ＴＥＸ_{３４}$（配列番号：１７８）または配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、もしくは９８のペプチドを含むか、該ペプチドからなるか、または本質的に該ペプチドからなっていてよい。いくつかの実施形態において、$Ｘ_{３１}$は任意選択の配列であり、Ｆ，Ｓ，Ｍ，Ｖ，ＴもしくはＬであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、$Ｘ_{３１}$はＦである。いくつかの実施形態において、$Ｘ_{３２}$はＳ，Ｑ，Ｍ，Ｔ，またはＨであってよい。いくつかの実施形態において、$Ｘ_{３２}$はＳである。$Ｘ_{３３}$はＦ，Ｍ，Ｑ，Ｈ，Ｎ，Ｐ，Ｓ，Ｇ，Ａ，またはＲであってよい。いくつかの実施形態において、$Ｘ_{３４}$はＦである。$Ｘ_{３４}$は任意選択の配列であり、Ｒであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、$Ｘ_{３０}$は任意選択の配列であり、ＫＫＬＤＴＦ（配列番号：１７９），ＫＬＤＴＦ（配列番号：１８０），ＬＤＴＦ（配列番号：１８１），ＤＴＦ，ＴＦもしくはＦであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、前記式（ＩＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，

２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０４８８】

さらに、本明細書に記載するように、組成物は、式（ＶＩＩ）$X_{700}KX_{701}X_{702}X_{703}X_{704}X_{705}X_{706}KX_{707}X_{708}X_{709}X_{710}X_{711}EX_{712}$（配列番号：３９４）のペプチドを含むか、式（ＶＩＩ）のペプチドからなるか、または本質的に式（ＶＩＩ）のペプチドからなっていてよい。いくつかの実施形態において、X_{700}は任意選択の配列であり、Ｋ，Ａ，Ｄ，Ｅ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{701}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｃ，Ｄ，Ｅ，Ｆ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｋ，Ｍ，Ｎ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{702}は任意選択の配列であり、Ｄ，Ａ，Ｅ，Ｉ，Ｖ，ＷもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{703}は任意選択の配列であり、Ｔ，Ｃ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，ＷもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{704}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ａ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{705}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ｌ，Ｍ，Ｑ，Ｓ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{706}は任意選択の配列であり、Ｖ，Ｆ，Ｇ，Ｌ，ＰもしくはＲであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{707}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｆ，Ｇ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{708}は任意選択の配列であり、Ｓ，Ｈ，Ｍ，Ｎ，ＱもしくはＴであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{709}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｈ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＷであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{710}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ａ，Ｃ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＷであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{711}は任意選択の配列であり、Ｔ，Ｆ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｓ，ＶもしくはＷであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{712}は任意選択の配列であり、Ｒ，Ｆ，Ｋ，Ｎ，Ｒ，ＴもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、前記式（ＶＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６

，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０４８９】

さらに、本明細書に記載するように、組成物は、式（ＶＩＩＩ）$X_{800}KX_{801}KX_{802}EX_{803}$（配列番号：３９５）のペプチドを含むか、式（ＶＩＩＩ）のペプチドからなるか、または本質的に式（ＶＩＩＩ）のペプチドからなっていてよい。いくつかの実施形態において、X_{800}は任意選択の配列であり、Ｋ，Ａ，Ｄ，Ｅ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｔ，ＶもしくはＫであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{801}は任意選択の配列であり、ＬＤＴＦＦＶ，ＧＤＴＦＦＶ，ＥＤＴＦＦＶ，ＬＤＱＦＦＶ，ＬＤＴＡＦＶ，ＬＤＴＶＦＶ，ＬＤＴＦＭＶ，ＬＤＴＦＳＶ，ＬＤＴＦＶＶ，ＬＤＴＦＴＶ，ＬＤＴＦＬＶ，ＬＤＧＦＦＶ，ＬＤＴＦＧＶ，ＬＤＴＦＦＫ，ＡＤＴＦＦＶ，ＣＤＴＦＦＶ，ＤＤＴＦＦＶ，ＦＤＴＦＦＶ，ＨＤＴＦＦＶ，ＩＤＴＦＦＶ，ＫＤＴＦＦＶ，ＭＤＴＦＦＶ，ＮＤＴＦＦＶ，ＱＤＴＦＦＶ，ＲＤＴＦＦＶ，ＳＤＴＦＦＶ，ＴＤＴＦＦＶ，ＶＤＴＦＦＶ，ＬＡＴＦＦＶ，ＬＥＴＦＦＶ，ＬＩＴＦＦＶ，ＬＶＴＦＦＶ，ＬＷＴＦＦＶ，ＬＹＴＦＦＶ，ＬＤＣＦＦＶ，ＬＤＭＦＦＶ，ＬＤＮＦＦＶ，ＬＤＰＦＦＶ，ＬＤＲＦＦＶ，ＬＤＳＦＦＶ，ＬＤＷＦＦＶ，ＬＤＹＦＦＶ，ＬＤＴＩＦＶ，ＬＤＴＭＦＶ，ＬＤＴＮＦＶ，ＬＤＴＰＦＶ，ＬＤＴＴＦＶ，ＬＤＴＦＱＶ，ＬＤＴＦＦＦ，ＬＤＴＦＦＧ，ＬＤＴＦＦＬ，ＬＤＴＦＦＰ，ＬＤＴＦＦＲ，ＬＤＴＦＩＶ，ＬＤＴＳＦＶ，ＬＤＴＦＡＶ，ＬＤＴＦＣＶ，ＬＤＴＱＦＶ，ＬＤＴＬＦＶ，ＬＴＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＩ，ＬＤＨＦＦＶ，ＬＭＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＥＶ，ＬＤＴＦＷＶ，ＬＦＴＦＦＶ，ＬＤＶＦＦＶ，ＬＤＴＦＲＶ，ＬＤＴＦＨＶ，ＬＤＴＹＦＶ，ＬＰＴＦＦＶ，ＰＤＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＰＶ，ＬＤＴＦＮＶ，ＬＤＴＷＦＶ，ＬＤＴＧＦＶ，ＬＤＡＦＦＶ，ＬＱＴＦＦＶ，ＬＣＴＦＦＶ，ＬＳＴＦＦＶ，ＹＤＴＦＦＶ，ＬＤＥＦＦＶ，ＷＤＴＦＦＶ，ＬＤＴＫＦＶ，ＬＤＴＣＦＶ，ＬＤＴＦＹＶ，ＬＤＴＨＦＶ，ＬＨＴＦＦＶ，ＬＲＴＦＦＶ，ＬＤＬＦＦＶ，ＬＤＴＲＦＶ，ＬＬＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＤＶ，ＬＤＴＦＦＡ，ＬＤＴＦＦＴ，ＬＮＴＦＦＶ，ＬＤＤＦＦＶ，ＬＤＩＦＦＶ，ＬＤＦＦＦＶ，ＬＫＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＱ，ＬＧＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＣ，ＬＤＫＦＦＶ，ＬＤＴＦＫＶ，ＬＤＴＥＦＶ，ＬＤＴＦＦＷ，ＬＤＴＦＦＭ，ＬＤＴＦＦＳ，ＬＤＴＦＦＨ，ＬＤＴＦＦＹ，ＬＤＴＦＦＮ，ＬＤＴＤＦＶ，ＬＤＴＦＦＥ，ＬＤＴＦＦＤ，ＬＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦ，ＴＦＦＶ，ＬＤＦ，ＬＤＴＥ，ＦＦＶ，ＬＤＶ，ＬＶもしくはＬであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{802}は任意選択の配列であり、ＬＳＬＦＴ，ＶＳＬＦＴ，ＬＱＬＦＴ，ＬＭＬＦＴ，ＬＴＬＦＴ，ＬＨＬＦＴ，ＬＳＱＦＴ，ＬＳＶＦＴ，ＬＳＭＦＴ，ＬＳＬＭＴ，ＬＳＬＱＴ，ＬＳＬＨＴ，ＬＳＬＮＴ，ＬＳＬＰＴ，ＬＳＬＳＴ，ＬＳＬＧＴ，ＬＳＬＡＴ，ＬＳＬＲＴ，ＬＳＬＦＮ，ＬＳＬＦＰ，ＬＳＬＦＲ，ＬＧＬＦＴ，ＡＳＬＦＴ，ＦＳＬＦＴ，ＧＳＬＦＴ，ＩＳＬＦＴ，ＭＳＬＦＴ，ＮＳＬＦＴ，ＰＳＬＦＴ，ＱＳＬＦＴ，ＲＳＬＦＴ，ＳＳＬＦＴ，ＴＳＬＦＴ，ＹＳＬＦＴ，ＬＮＬＦＴ，ＬＳＡＦＴ，ＬＳＨＦＴ，ＬＳＩＦＴ，ＬＳＮＦＴ，ＬＳＲＦＴ，ＬＳＳＦＴ，ＬＳＴＦＴ，ＬＳＷＦＴ，ＬＳＬＣＴ，ＬＳＬＩＴ，ＬＳＬＬＴ，ＬＳＬＴＴ，ＬＳＬＶＴ，ＬＳＬＷＴ，ＬＳＬＦＦ，ＬＳＬＦＧ，ＬＳＬＦＨ，ＬＳＬＦＩ，ＬＳＬＦＬ，ＬＳＬＦＭ，ＬＳＬＦＳ，ＬＳＬＦＶ，ＬＳＬＦＷ，ＬＹＬＦＴ，ＬＶＬＦＴ，ＬＳＦＦＴ，ＬＳＧＦＴ，ＬＳＫＦＴ，ＬＳＣＦＴ，ＬＣＬＦＴ，ＬＲＬＦＴ，ＬＰＬＦＴ，ＬＷＬＦＴ，ＬＫＬＦＴ，ＬＤＬＦＴ，ＬＳＹＦＴ，ＬＡＬＦＴ，ＷＳＬＦＴ，ＬＳＬＦＡ，ＬＳＬＦＱ，ＬＳＰＦＴ，ＨＳＬＦＴ，ＬＳＬＹＴ，ＬＩＬＦＴ，ＫＳＬＦ

Ｔ，ＣＳＬＦＴ，ＬＳＬＦＹ，ＬＳＬＦＫ，ＬＳＬＦＣ，ＬＦＬＦＴ，ＬＥＬＦＴ，ＬＳＬＫＴ，ＬＬＬＦＴ，ＬＳＬＦＤ，ＬＳＬＤＴ，ＬＳＬＦＥ，ＤＳＬＦＴ，ＬＳＬＥＴ，ＬＳＤＦＴ，ＬＳＥＦＴ，ＥＳＬＦＴ，ＳＬＦＴ，ＬＳＦＴ，ＬＦＴ，ＬＳＬ，ＬＴもしくはＴであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{803}は任意選択の配列であり、Ｒ，Ｆ，Ｋ，Ｎ，Ｒ，ＴもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、前記式（ＶＩＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。さらに、組成物は、表５．１に記載の任意の１以上のペプチドを含む、または該ペプチドからなる、または本質的に該ペプチドからなるペプチド阻害剤を含む、またはそのようなペプチド阻害剤からなる、または本質的にそのようなペプチド阻害剤からなっていてよい。いくつかの実施形態において、これらの組成物に使用される表５．１の単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０４９０】

医薬組成物は、１以上の、薬学的に許容されるその他の薬学的成分、たとえば希釈剤、担体、賦形剤および／または緩衝剤等を含みうる。「薬学的に許容される」とは、有効成分の生物活性の有効性を減少させない、無毒な化合物を意味する。そのような薬学的に許容される添加剤、希釈剤、緩衝剤、担体、または賦形剤は、当技術分野ではよく知られている（Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１８ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ａ．Ｒ Ｇｅｎｎａｒｏ，Ｅｄ．，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈ

ｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ（１９９０）およびｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ，３ｒｄ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ａ．Ｋｉｂｂｅ，Ｅｄ．，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ（２０００）参照）。

【０４９１】

前記医薬組成物は、緩衝剤を含みうる。「緩衝剤」という語は、ｐＨを安定させることを目的とする、酸と塩基との混合物を含む水溶液を指すことが意図される。緩衝剤の例としては、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張食塩水；リンゲル液；エチルアルコール；ｐＨ緩衝液；ポリエステル、ポリカーボネート、および／またはポリ酸無水物；ならびに医薬製剤中で使用されるその他の無毒な相溶性物質が挙げられる。その他の典型的な緩衝剤は、Ｔｒｉｚｍａ、Ｂｉｃｉｎｅ、Ｔｒｉｃｉｎｅ、ＭＯＰＳ、ＭＯＰＳＯ、ＭＯＢＳ、Ｔｒｉｓ、Ｈｅｐｅｓ、ＨＥＰＢＳ、ＭＥＳ、リン酸塩、炭酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、ホウ酸塩、ＡＣＥＳ、ＡＤＡ、酒石酸塩、ＡＭＰ、ＡＭＰＤ、ＡＭＰＳＯ、ＢＥＳ、ＣＡＢＳ、カコジル酸塩、ＣＨＥＳ、ＤＩＰＳＯ、ＥＰＰＳ、エタノールアミン、グリシン、ＨＥＰＰＳＯ、イミダゾール、イミダゾール乳酸、ＰＩＰＥＳ、ＳＳＣ、ＳＳＰＥ、ＰＯＰＳＯ、ＴＡＰＳ、ＴＡＢＳ、ＴＡＰＳＯ、およびＴＥＳである。

【０４９２】

前記医薬組成物は、希釈剤を含みうる。「希釈剤」という語は、医薬製剤中の化合物の希釈を目的とする、水性または非水性の溶液を指すことが意図される。希釈剤は、食塩水、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールまたはエタノールの１以上であってよい。

【０４９３】

前記医薬組成物は、賦形剤を含みうる。賦形剤は、炭水化物、界面活性剤、ポリマー、脂質、およびミネラルの１以上であってよい。炭水化物の例としては、ラクトース、ショ糖、マンニトールおよびシクロデキストリンが挙げられ、これらは組成物に、たとえば凍結乾燥を容易にするために、添加される。ポリマーの例としては、デンプン、セルロースエーテル、セルロースカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、エチルヒドロキシエチルセルロース、アルギナート、カラギーナン、ヒアルロン酸およびその誘導体、ポリアクリル酸、ポリスルホン酸塩、ポリエチレングリコール／ポリエチレン酸化物、ポリエチレンオキシド／ポリプロピレン酸化物コポリマー、加水分解の程度の異なるポリビニルアルコール／ポリ酢酸ビニル、およびポリビニルピロリドンが挙げられ、これらは異なる分子量のいずれであってもよく、たとえば、粘度調整、生体接着の達成、または化学的タンパク質分解からの脂質の保護を目的として、組成物に添加される。脂質の例としては、脂肪酸、リン脂質、モノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリド、セラミド、スフィンゴ脂質および糖脂質が挙げられ、これらのアシル鎖長および飽和度はいずれであってもよく、卵レシチン、大豆レシチン、水素添加卵レシチン、水素添加大豆レシチンがさらに挙げられ、これらはポリマーと同様の理由で組成物に添加される。ミネラルの例としては、タルク、酸化マグネシウム、酸化亜鉛、および酸化チタンが挙げられ、これらは液体の蓄積の低減や有利な着色料特性を得るために、組成物に添加される。

【０４９４】

前記医薬組成物は、担体を含みうる。いくつかの実施形態において、担体は非水性の担体である。本発明の医薬組成物の中で使用することができる、適切な水性担体および非水性担体の例としては、水、エタノール、ポリオール（グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等）、これらの適切な混合物、オリーブオイル等の植物油、およびオレイン酸エチル等の注射可能な有機エステルが挙げられる。適切な流動率は、たとえばレシチンのようなコーティング材料を使用することによって、分散液の場合は必要とされる粒径を維持することによって、また、界面活性剤を使用することによって維持できる。

【０４９５】

これらの組成物は、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、および分散剤等の補助剤を含みうる。対象化合物における微生物による作用の予防は、様々抗菌剤および抗真菌剤、たとえばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸等を含有することによって保証されてもよい。組成物が、糖類や塩化ナトリウム等の等張化剤を含有することも望ましいかもしれない。さらに、モノステアリン酸アルミニウムやゼラチン等の、吸収を遅らせる薬剤を含有することで、注射可能な剤形の持続的吸収が可能となりうる。

【０４９６】

前記医薬組成物は、持続放出用に処方できる。いくつかの実施形態において、前記医薬組成物は、持続放出できるように、ゲルまたはゲル状物質として処方される。該ゲルまたはゲル状物質は、生理学的条件下において、約３日間、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、または１４日間、３～４日間、３～５、３～６、３～７、３～８、３～９、３～１０、３～１１、３～１２、３～１３、３～１４、４～５、４～６、４～７、４～８、４～９、４～１０、４～１１、４～１２、４～１３、４～１４、５～６、５～７、５～８、５～９、５～１０、５～１１、５～１２、５～１３、５～１４、６～７、６～８、６～９、６～１０、６～１１、６～１２、６～１３、６～１４、７～８、７～９、７～１０、７～１１、７～１２、７～１３、７～１４、８～１４、９～１４または１０～１４日間、安定した状態を保つ。いくつかの実施形態において、前記ゲルは、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、もしくは５８３～５８６を含む、または該配列からなる、または本質的に該配列からなる阻害ペプチドであって水溶性でない阻害ペプチドと、該阻害ペプチドと組み合わされることでゲルを形成するよう選択される緩衝剤または補助剤とを含む。理論に拘束されるものではないが、本明細書のいくつかの実施形態によれば、ゲルは前記阻害ペプチドの徐放に好適でありうる。

【０４９７】

前記医薬組成物は、水溶液に溶解するよう処方できる。たとえば、配列番号：５８９からなる、または本質的に配列番号：５８９からなる阻害ペプチドは、水溶液に可溶であることが示されている。したがって、いくつかの実施形態において、医薬組成物は、配列番号：５８９からなる、または本質的に配列番号：５８９からなる阻害ペプチドであって水溶液に可溶または部分的に可溶である阻害ペプチドを含む。前記水溶液は、補助剤として提供されてもよい。

投与形態

【０４９８】

本明細書に記載の医薬製剤は、局所的にまたは全身的に投与されてもよい。投与経路としては、局所的、眼内、経鼻、経肺、口腔、非経口（静脈内、皮下、および筋肉内）、経口、経膣、直腸投与が挙げられる。最も一般に用いられるのは、経口投与である。

【０４９９】

いくつかの実施形態において、たとえば腫瘍への免疫細胞の浸潤、腫瘍の細胞傷害性、または腫瘍の免疫細胞受容体のブロック解除が所望される場合、前記医薬製剤は腫瘍に、または腫瘍の近傍に投与される。たとえば、前記医薬製剤は、腫瘍の周囲に、または腫瘍から１０ｃｍ以内、たとえば、１０ｃｍ、９、８、７、６、５、４、３、２、１もしくは０．５ｃｍ以内、またはこれらの距離のうち任意の２つによって定義される範囲内に投与される。

【０５００】

前記医薬組成物は、治療有効量または投与量で患者に投与される。治療有効量は、患者が苦しんでいる疾患の症状を少なくとも部分的に抑えるのに十分な医薬組成物の投与量を含む。正確な投与量は、投与の方法や疾患の障害の性質および重症度に依存する。患者の全体的な健康状態、性別、年齢、および体重によって、投与量を変えることも必要となりうる。前記投与量は、１つの投与単位の形態で、あるいはより小さい投与単位を複数合わせて単回投与されてもよく、また、さらに分割した投与量が所定の間隔、たとえば何日か

ごとに（たとえば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、もしくは３０日ごとに、または列記した任意の２つの値の間の範囲内で）複数回投与されてもよい。典型的な投与量は、ミリグラム、マイクログラム、またはナノグラムの範囲、たとえば対象の体重１ｋｇ当たり何ミリグラム、何マイクログラム、何ナノグラムといった値を含みうる。活性化合物または活性物質は、投与形態に応じて、共にあるいは別途、投与してもよい。本明細書のいくつかの実施形態の典型的な投与計画は「プライムブースト」法を含み、該方法では、化合物または物質の第１の投与量を第１の投与において投与し、化合物または物質の第２の投与量を第２の投与において投与する。さらなる投与（たとえば、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９または第１０の投与）が行われてもよい。第１の投与量は、以後の投与量（たとえば、第２の投与量、あるいは、行われる場合は、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、または第１０の投与量）より多くてもよく、たとえば、以後の投与量の少なくとも１．１倍、１．２倍、１．５倍、２倍、３倍、４倍、５倍、１０倍、２０倍）、３０倍、４０倍、５０倍、１００倍、２００倍、５００倍、１０００倍、２０００倍、５０００倍、または１００００倍であってよい。また、後の投与量（たとえば、第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、または第１０の投与量）が、第１の投与量より多くてもよく、たとえば、第１の投与量の少なくとも１．１倍、１．２倍、１．５倍、２倍、３倍、４倍、５倍、１０倍、２０倍）、３０倍、４０倍、５０倍、１００倍、２００倍、５００倍、１０００倍、２０００倍、５０００倍、または１００００倍であってよい。いくつかの実施形態において、次の投与量（たとえば、第１の投与量の後の第２の投与量、第２の投与量の後の第３の投与量、あるいは、行われる場合は、第５の投与量の後の第４の投与量）は、先の投与量の後、少なくとも１日後、たとえば１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、６０、９０、もしくは１００日後に、または列記した任意の２つの値の間の範囲内で投与される。

【０５０１】

適切な製剤形態としては、たとえば、顆粒剤、散剤、錠剤、コーティング錠、（マイクロ）カプセル剤、微粒剤、発泡性の散剤または顆粒剤、坐剤、アンプル形態の注射剤、さらに活性化合物が持続放出される製剤が挙げられ、これらの製剤においては、上述の賦形剤、希釈剤、または担体が慣習的に使用される。他の製剤は、当業者によく知られた、別の有効成分放出特性を生じさせるものでありうる。放出特性の例としては、持続放出、持続作用、長時間放出、徐放、制御放出、調節放出、または連続放出が挙げられる。持続放出性の錠剤またはカプセル剤の利点は、同じ薬剤の即時放出製剤と比べて投与の頻度を少なくできること、および血流中で安定した薬剤濃度を維持できることである。今日、多くの徐放薬が製剤化されている。そのような製剤では、有効成分が不溶性物質（たとえば、ある種のアクリル、またはキチン）のマトリックスに埋め込まれており、溶解した薬剤はマトリックスの穴を通って外へ出て行くようになっている。片側にレーザードリル穴、反対側に多孔質膜を有するポリマーベースの錠剤に封入されている薬剤も存在する。胃酸が多孔質膜を押すと、薬剤はレーザードリル穴を通って押し出される。やがて、薬剤の投与量全体が系へと放出され、ポリマーでできた容器はそのままの状態で残るが、これは後に通常の消化を通じて排泄される。いくつかの製剤では、薬剤はマトリックス中に溶出し、マトリックスは物理的に膨張してゲルを形成し、薬剤はゲルの表面から出て行く。マイクロカプセル化は、複雑な溶出プロファイルを生み出すより完成された技術とされている。不活性なコアのまわりに存在する医薬有効成分をコートし、さらに不溶性物質の層を重ねてミクロスフェアを形成することにより、より一定した再現性の高い溶解速度が得られる。いくつかの実施形態において、前記組成物は、前記免疫調節ペプチド阻害剤を少なくとも重量で０．１％、たとえば少なくとも重量で０．１％、０．２％、０．５％、１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、２０％または３０％含む組成物を含み、前記ペプチド阻害剤の含有量は列記した任意の２つの値の間の範囲にあっても

よい。これらはいずれも、当業者にはよく知られている。

アルブミンまたはアルブミンフラグメントの存在を検出する方法

【０５０２】

いくつかの実施形態は、生物学的試料中のアルブミンまたはアルブミンフラグメントの存在を検出する方法を含み、該方法は、免疫調節ペプチド阻害剤を生物学的試料と接触させ、該免疫調節ペプチド阻害剤をアルブミンまたはアルブミンフラグメントに結合させて、結合した免疫調節ペプチド阻害剤の存在を検出するものである。いくつかの実施形態において、Ｐ３０２８配列／構造またはそのフラグメントの存在を検出する方法は、Ｐ３０２８配列／構造を含む生物学的試料を、Ｐ３０２８配列／構造に結合する免疫調節ペプチド阻害剤または抗体と接触させて、結合した免疫調節ペプチド阻害剤の存在を検出することを含みうる。該免疫調節ペプチド阻害剤または抗体は、本明細書で説明される検出可能な部分を含んでもよい。

【０５０３】

これらの方法に使用される前記免疫調節ペプチド阻害剤は、本明細書で説明されるペプチドを含んでもよく、該ペプチドからなってもよく、また本質的に該ペプチドからなっていてもよい。たとえば、前記ペプチド阻害剤は、本明細書に記載される式（Ｉ），（ＸＸ$_1$ＶＫＸ$_2$Ｘ$_3$Ｘ$_4$）（配列番号：１６６）を含んでもよく、式（Ｉ）からなっていてもよく、また本質的に式（Ｉ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、Ｘは任意選択の配列であり、ＫＫＬＤＴ（配列番号：１６７），ＲＫＬＤＴ（配列番号：１６８），ＫＫＧＤＴ（配列番号：１６９），ＫＫＥＤＴ（配列番号：１７０），ＫＫＬＤＱ（配列番号：１７１），ＫＫＧＤＱ（配列番号：２５２），ＫＫＥＤＱ（配列番号：２５３），ＲＫＬＤＱ（配列番号：２５４），ＲＫＧＤＱ（配列番号：２５５），ＲＫＥＤＱ（配列番号：２５６），ＲＫＧＴＤ（Ｓ配列番号：２５７），ＲＫＥＤＴ（配列番号：２５８），ＫＬＤＴ（配列番号：１７２），ＫＧＤＴ（配列番号：２５９），ＫＥＤＴ（配列番号：２６０），ＫＬＤＱ（配列番号：２６１），ＫＧＤＱ（配列番号：２６２），ＫＥＤＱ（配列番号：２６３），ＬＤＴ，ＬＤＱ，ＧＤＴ，ＧＤＱ，ＥＤＴ，ＥＤＱ，ＤＴ，ＤＱ，ＴもしくはＱであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、Ｘ$_1$はＦＦ，ＦＭ，ＦＳ，ＦＶ，ＦＴ，ＦＬ，ＡＦ，ＡＭ，ＡＳ，ＡＶ，ＡＴ，ＡＬ，ＶＦ，ＶＭ，ＶＳ，ＶＶ，ＶＴ，またはＶＬのいずれかである。いくつかの実施形態において、Ｘ$_2$はＬＳ，ＬＱ，ＬＭ，ＬＴ，ＬＨ，ＶＳ，ＶＱ，ＶＭ，ＶＴ，ＶＨのいずれかである。いくつかの実施形態において、Ｘ$_3$はＬＦＴ，ＬＭＴ，ＬＱＴ，ＬＨＴ，ＬＮＴ，ＬＰＴ，ＬＳＴ，ＬＧＴ，ＬＡＴ，ＬＲＴ，ＱＦＴ，ＱＭＴ，ＱＱＴ，ＱＨＴ，ＱＮＴ，ＱＰＴ，ＱＳＴ，ＱＧＴ，ＱＡＴ，ＱＲＴ，ＶＦＴ，ＶＭＴ，ＶＱＴ，ＶＨＴ，ＶＮＴ，ＶＰＴ，ＶＳＴ，ＶＧＴ，ＶＡＴ，ＶＲＴ，ＭＦＴ，ＭＭＴ，ＭＱＴ，ＭＨＴ，ＭＮＴ，ＭＰＴ，ＭＳＴ，ＭＧＴ，ＭＡＴ，ＭＲＴ，ＬＦＮ，ＬＭＮ，ＬＱＮ，ＬＨＮ，ＬＮＮ，ＬＰＮ，ＬＳＮ，ＬＧＮ，ＬＡＮ，ＬＲＮ，ＱＦＮ，ＱＭＮ，ＱＱＮ，ＱＨＮ，ＱＮＮ，ＱＰＮ，ＱＳＮ，ＱＧＮ，ＱＡＮ，ＱＲＮ，ＶＦＮ，ＶＭＮ，ＶＱＮ，ＶＨＮ，ＶＮＮ，ＶＰＮ，ＶＳＮ，ＶＧＮ，ＶＡＮ，ＶＲＮ，ＭＦＮ，ＭＭＮ，ＭＱＮ，ＭＨＮ，ＭＮＮ，ＭＰＮ，ＭＳＮ，ＭＧＮ，ＭＡＮ，ＭＲＮ，ＬＦＰ，ＬＭＰ，ＬＱＰ，ＬＨＰ，ＬＮＰ，ＬＰＰ，ＬＳＰ，ＬＧＰ，ＬＡＰ，ＬＲＰ，ＱＦＰ，ＱＭＰ，ＱＱＰ，ＱＨＰ，ＱＮＰ，ＱＰＰ，ＱＳＰ，ＱＧＰ，ＱＡＰ，ＱＲＰ，ＶＦＰ，ＶＭＰ，ＶＱＰ，ＶＨＰ，ＶＮＰ，ＶＰＰ，ＶＳＰ，ＶＧＰ，ＶＡＰ，ＶＲＰ，ＭＦＰ，ＭＭＰ，ＭＱＰ，ＭＨＰ，ＭＮＰ，ＭＰＰ，ＭＳＰ，ＭＧＰ，ＭＡＰ，ＭＲＰＲ，ＬＦＲ，ＬＭＲ，ＬＱＲ，ＬＨＲ，ＬＮＲ，ＬＰＲ，ＬＳＲ，ＬＧＲ，ＬＡＲ，ＬＲＲ，ＱＦＲ，ＱＭＲ，ＱＱＲ，ＱＨＲ，ＱＮＲ，ＱＰＲ，ＱＳＲ，ＱＧＲ，ＱＡＲ，ＱＲＲ，ＶＦＲ，ＶＭＲ，ＶＱＲ，ＶＨＲ，ＶＮＲ，ＶＰＲ，ＶＳＲ，ＶＧＲ，ＶＡＲ，ＶＲＲ，ＭＦＲ，ＭＭＲ，ＭＱＲ，ＭＨＲ，ＭＮＲ，ＭＰＲ，ＭＳＲ，ＭＧＲ，ＭＡＲ，またはＭＲＲのいずれかである。いくつかの実施形態において、Ｘ$_4$は任意選択の配列であり、ＥＲもしくはＥであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、Ｘが存在しない場合、Ｘ$_1$はＦＦ，かつＸ

$_2$はＬＳである。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５０４】

さらに、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、式（ＩＩ）Ｘ$_{20}$ＴＦＦＶＫＬＳＸ$_{21}$Ｘ$_{22}$（配列番号：１７３）を含んでもよく、式（ＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、Ｘ$_{20}$は任意選択の配列であり、ＫＫＬＤ（配列番号：１７４），ＲＫＬＤ（配列番号：１７５），ＫＫＧＤ（配列番号：１７６），ＫＫＥＤ（配列番号：１７７），ＫＬＤ，ＬＤもしくはＤであってもよく、存在しなくてもよい。Ｘ$_{21}$は任意選択の配列であり、ＬＦＴ，ＬＭＴ，ＬＱＴ，ＬＨＴ，ＬＮＴ，ＬＰＴ，ＬＳＴ，ＬＧＴ，ＬＡＴ，ＬＲＴ，ＱＦＴ，ＱＭＴ，ＱＱＴ，ＱＨＴ，ＱＮＴ，ＱＰＴ，ＱＳＴ，ＱＧＴ，ＱＡＴ，ＱＲＴ，ＶＦＴ，ＶＭＴ，ＶＱＴ，ＶＨＴ，ＶＮＴ，ＶＰＴ，ＶＳＴ，ＶＧＴ，ＶＡＴ，ＶＲＴ，ＭＦＴ，ＭＭＴ，ＭＱＴ，ＭＨＴ，ＭＮＴ，ＭＰＴ，ＭＳＴ，ＭＧＴ，ＭＡＴ，ＭＲＴ，ＬＦＮ，ＬＭＮ，ＬＱＮ，ＬＨＮ，ＬＮＮ，ＬＰＮ，ＬＳＮ，ＬＧＮ，ＬＡＮ，ＬＲＮ，ＱＦＮ，ＱＭＮ，ＱＱＮ，ＱＨＮ，ＱＮＮ，ＱＰＮ，ＱＳＮ，ＱＧＮ，ＱＡＮ，ＱＲＮ，ＶＦＮ，ＶＭＮ，ＶＱＮ，ＶＨＮ，ＶＮＮ，ＶＰＮ，ＶＳＮ，ＶＧＮ，ＶＡＮ，ＶＲＮ，ＭＦＮ，ＭＭＮ，ＭＱＮ，ＭＨＮ，ＭＮＮ，ＭＰＮ，ＭＳＮ，ＭＧＮ，ＭＡＮ，ＭＲＮ，ＬＦＰ，ＬＭＰ，ＬＱＰ，ＬＨＰ，ＬＮＰ，ＬＰＰ，ＬＳＰ，ＬＧＰ，ＬＡＰ，ＬＲＰ，ＱＦＰ，ＱＭＰ，ＱＱＰ，ＱＨＰ，ＱＮＰ，ＱＰＰ，ＱＳＰ，ＱＧＰ，ＱＡＰ，ＱＲＰ，ＶＦＰ，ＶＭＰ，ＶＱＰ，ＶＨＰ，ＶＮＰ，ＶＰＰ，ＶＳＰ，ＶＧＰ，ＶＡＰ，ＶＲＰ，ＭＦＰ，ＭＭＰ，ＭＱＰ，ＭＨＰ，ＭＮＰ，ＭＰＰ，ＭＳＰ，ＭＧＰ，ＭＡＰ，ＭＲＰＲ，ＬＦＲ，ＬＭＲ，ＬＱＲ，ＬＨＲ，ＬＮＲ，ＬＰＲ，ＬＳＲ，ＬＧＲ，ＬＡＲ，ＬＲＲ，ＱＦＲ，ＱＭＲ，ＱＱＲ，ＱＨＲ，ＱＮＲ，ＱＰＲ，ＱＳＲ，ＱＧＲ，ＱＡＲ，ＱＲＲ，ＶＦＲ，ＶＭＲ，ＶＱＲ，ＶＨＲ，ＶＮＲ，ＶＰＲ，ＶＳＲ，ＶＧＲ，ＶＡＲ，ＶＲＲ，ＭＦＲ，ＭＭＲ，ＭＱＲ，ＭＨＲ，ＭＮＲ，ＭＰＲ，ＭＳＲ，ＭＧＲ，ＭＡＲもしくはＭＲＲであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、Ｘ$_{22}$は任意選択の配列であり、ＥＲもしくはＥであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、式（ＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７

、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５０５】

さらに、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、式（ＩＩＩ）$X_{30}X_{31}$ＶＫＬX_{32}ＬX_{33}ＴＥX_{34}（配列番号：１７８）を含んでもよく、式（ＩＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＩＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、X_{30}は任意選択の配列であり、ＫＫＬＤＴＦ（配列番号：１７９），ＫＬＤＴＦ（配列番号：１８０），ＬＤＴＦ（配列番号：１８１），ＤＴＦ，ＴＦもしくはＦであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{31}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ｓ，Ｍ，Ｖ，ＴもしくはＬであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{31}はＦである。いくつかの実施形態において、X_{32}はＳ，Ｑ，Ｍ，Ｔ，またはＨであってよい。いくつかの実施形態において、X_{32}はＳである。X_{33}はＦ，Ｍ，Ｑ，Ｈ，Ｎ，Ｐ，Ｓ，Ｇ，Ａ，またはＲであってよい。いくつかの実施形態において、X_{34}はＦである。X_{34}は任意選択の配列であり、Ｒであってもよく、存在しなくてもよい。さらに、本明細書に記載するように、前記ペプチド阻害剤は、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、または９８の配列を含んでもよく、該配列からなっていてもよく、また本質的に該配列からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される前記式（ＩＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５０６】

さらに、本明細書に記載するように、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、式（ＶＩＩ）X_{700}Ｋ$X_{701}X_{702}X_{703}X_{704}X_{705}X_{706}$Ｋ$X_{707}X_{708}X_{709}X_{710}X_{711}$Ｅ$X_{712}$（配列番号：３９４）を含んでもよく、式（ＶＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＶＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、X_{700}は任意選択の配列であり、Ｋ，Ａ，Ｄ，Ｅ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{701}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｃ，Ｄ，Ｅ，

F，G，H，I，K，M，N，Q，R，S，TもしくはVであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{702}は任意選択の配列であり、D，A，E，I，V，WもしくはYであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{703}は任意選択の配列であり、T，C，M，N，P，Q，R，S，WもしくはYであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{704}は任意選択の配列であり、F，A，I，M，N，P，TもしくはVであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{705}は任意選択の配列であり、F，L，M，Q，S，TもしくはVであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{706}は任意選択の配列であり、V，F，G，L，PもしくはRであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{707}は任意選択の配列であり、L，A，F，G，I，M，N，P，Q，R，S，T，VもしくはYであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{708}は任意選択の配列であり、S，H，M，N，QもしくはTであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{709}は任意選択の配列であり、L，A，H，I，M，N，Q，R，S，T，VもしくはWであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{710}は任意選択の配列であり、F，A，C，G，H，I，L，M，N，P，Q，R，S，T，VもしくはWであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{711}は任意選択の配列であり、T，F，G，H，I，L，M，N，P，S，VもしくはWであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{712}は任意選択の配列であり、R，F，K，N，R，TもしくはYであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、前記式（ＶＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５０７】

さらに、本明細書に記載するように、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、式（ＶＩＩＩ）$X_{800}KX_{801}KX_{802}EX_{803}$（配列番号：３９５）を含んでもよく、式（ＶＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＶＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、X_{800}は任意選択の配列であり、K，A，D，E，G，H，I，L，M，N，P，Q，R，T，VもしくはKであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{801}は任意選択の配列であり、ＬＤＴＦＦＶ，ＧＤＴＦＦＶ，ＥＤＴＦＦＶ，ＬＤＱＦＦＶ，ＬＤＴＡＦＶ，ＬＤＴＶＦＶ，ＬＤＴＦＭＶ，ＬＤＴＦＳＶ，ＬＤＴＦＶＶ，ＬＤＴＦＴＶ，ＬＤＴＦＬＶ，ＬＤＧＦＦＶ，ＬＤＴＦＧＶ，ＬＤＴＦＦＫ，ＡＤＴＦＦＶ，ＣＤＴＦＦＶ，ＤＤＴＦＦＶ，ＦＤＴＦＦＶ，ＨＤＴＦＦＶ，ＩＤＴＦＦＶ，ＫＤＴＦＦＶ，ＭＤＴＦＦＶ，ＮＤＴＦＦＶ，ＱＤＴＦＦＶ，ＲＤＴＦＦＶ，ＳＤＴＦＦＶ，ＴＤＴＦＦＶ，ＶＤＴＦＦＶ，ＬＡＴＦＦＶ，

ＬＥＴＦＦＶ，ＬＩＴＦＦＶ，ＬＶＴＦＦＶ，ＬＷＴＦＦＶ，ＬＹＴＦＦＶ，ＬＤＣＦＦＶ，ＬＤＭＦＦＶ，ＬＤＮＦＦＶ，ＬＤＰＦＦＶ，ＬＤＲＦＦＶ，ＬＤＳＦＦＶ，ＬＤＷＦＦＶ，ＬＤＹＦＦＶ，ＬＤＴＩＦＶ，ＬＤＴＭＦＶ，ＬＤＴＮＦＶ，ＬＤＴＰＦＶ，ＬＤＴＴＦＶ，ＬＤＴＦＱＶ，ＬＤＴＦＦＦ，ＬＤＴＦＦＧ，ＬＤＴＦＦＬ，ＬＤＴＦＦＰ，ＬＤＴＦＦＲ，ＬＤＴＦＩＶ，ＬＤＴＳＦＶ，ＬＤＴＦＡＶ，ＬＤＴＦＣＶ，ＬＤＴＱＦＶ，ＬＤＴＬＦＶ，ＬＴＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＩ，ＬＤＨＦＦＶ，ＬＭＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＥＶ，ＬＤＴＦＷＶ，ＬＦＴＦＦＶ，ＬＤＶＦＦＶ，ＬＤＴＦＲＶ，ＬＤＴＦＨＶ，ＬＤＴＹＦＶ，ＬＰＴＦＦＶ，ＰＤＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＰＶ，ＬＤＴＦＮＶ，ＬＤＴＷＦＶ，ＬＤＴＧＦＶ，ＬＤＡＦＦＶ，ＬＱＴＦＦＶ，ＬＣＴＦＦＶ，ＬＳＴＦＦＶ，ＹＤＴＦＦＶ，ＬＤＥＦＦＶ，ＷＤＴＦＦＶ，ＬＤＴＫＦＶ，ＬＤＴＣＦＶ，ＬＤＴＦＹＶ，ＬＤＴＨＦＶ，ＬＨＴＦＦＶ，ＬＲＴＦＦＶ，ＬＤＬＦＦＶ，ＬＤＴＲＦＶ，ＬＬＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＤＶ，ＬＤＴＦＦＡ，ＬＤＴＦＦＴ，ＬＮＴＦＦＶ，ＬＤＤＦＦＶ，ＬＤＩＦＦＶ，ＬＤＦＦＦＶ，ＬＫＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＱ，ＬＧＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＣ，ＬＤＫＦＦＶ，ＬＤＴＦＫＶ，ＬＤＴＥＦＶ，ＬＤＴＦＦＷ，ＬＤＴＦＦＭ，ＬＤＴＦＦＳ，ＬＤＴＦＦＨ，ＬＤＴＦＦＹ，ＬＤＴＦＦＮ，ＬＤＴＤＦＶ，ＬＤＴＦＦＥ，ＬＤＴＦＦＤ，ＬＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦ，ＴＦＦＶ，ＬＤＦ，ＬＤＴＥ，ＦＦＶ，ＬＤＶ，ＬＶもしくはＬであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{802}は任意選択の配列であり、ＬＳＬＦＴ，ＶＳＬＦＴ，ＬＱＬＦＴ，ＬＭＬＦＴ，ＬＴＬＦＴ，ＬＨＬＦＴ，ＬＳＱＦＴ，ＬＳＶＦＴ，ＬＳＭＦＴ，ＬＳＬＭＴ，ＬＳＬＱＴ，ＬＳＬＨＴ，ＬＳＬＮＴ，ＬＳＬＰＴ，ＬＳＬＳＴ，ＬＳＬＧＴ，ＬＳＬＡＴ，ＬＳＬＲＴ，ＬＳＬＦＮ，ＬＳＬＦＰ，ＬＳＬＦＲ，ＬＧＬＦＴ，ＡＳＬＦＴ，ＦＳＬＦＴ，ＧＳＬＦＴ，ＩＳＬＦＴ，ＭＳＬＦＴ，ＮＳＬＦＴ，ＰＳＬＦＴ，ＱＳＬＦＴ，ＲＳＬＦＴ，ＳＳＬＦＴ，ＴＳＬＦＴ，ＹＳＬＦＴ，ＬＮＬＦＴ，ＬＳＡＦＴ，ＬＳＨＦＴ，ＬＳＩＦＴ，ＬＳＮＦＴ，ＬＳＲＦＴ，ＬＳＳＦＴ，ＬＳＴＦＴ，ＬＳＷＦＴ，ＬＳＬＣＴ，ＬＳＬＩＴ，ＬＳＬＬＴ，ＬＳＬＴＴ，ＬＳＬＶＴ，ＬＳＬＷＴ，ＬＳＬＦＦ，ＬＳＬＦＧ，ＬＳＬＦＨ，ＬＳＬＦＩ，ＬＳＬＦＬ，ＬＳＬＦＭ，ＬＳＬＦＳ，ＬＳＬＦＶ，ＬＳＬＦＷ，ＬＹＬＦＴ，ＬＶＬＦＴ，ＬＳＦＦＴ，ＬＳＧＦＴ，ＬＳＫＦＴ，ＬＳＣＦＴ，ＬＣＬＦＴ，ＬＲＬＦＴ，ＬＰＬＦＴ，ＬＷＬＦＴ，ＬＫＬＦＴ，ＬＤＬＦＴ，ＬＳＹＦＴ，ＬＡＬＦＴ，ＷＳＬＦＴ，ＬＳＬＦＡ，ＬＳＬＦＱ，ＬＳＰＦＴ，ＨＳＬＦＴ，ＬＳＬＹＴ，ＬＩＬＦＴ，ＫＳＬＦＴ，ＣＳＬＦＴ，ＬＳＬＦＹ，ＬＳＬＦＫ，ＬＳＬＦＣ，ＬＦＬＦＴ，ＬＥＬＦＴ，ＬＳＬＫＴ，ＬＬＬＦＴ，ＬＳＬＦＤ，ＬＳＬＤＴ，ＬＳＬＦＥ，ＤＳＬＦＴ，ＬＳＬＥＴ，ＬＳＤＦＴ，ＬＳＥＦＴ，ＥＳＬＦＴ，ＳＬＦＴ，ＬＳＦＴ，ＬＦＴ，ＬＳＬ，ＬＴもしくはＴであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{803}は任意選択の配列であり、Ｒ，Ｆ，Ｋ，Ｎ，Ｒ，ＴもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、前記式（ＶＩＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，

９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５０８】

さらに、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、式（ＩＸ）を含んでもよく、式（ＩＸ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＩＸ）からなっていてもよい。したがって、いくつかの実施形態において、前記ペプチド阻害剤は、式（ＩＸ）：$X_{901}X_{902}X_{903}X_{904}X_{905}X_{906}X_{907}X_{908}X_{909}X_{910}X_{911}X_{912}X_{913}X_{914}X_{915}X_{916}X_{917}$，のペプチドを含み、式中、$X_{901}$は任意のアミノ酸であるかまたは存在せず；$X_{902}$は正に荷電したアミノ酸、Ｆ、またはＮであり；$X_{903}$は任意のアミノ酸であり；$X_{904}$は任意のアミノ酸であり；$X_{905}$は、非荷電極性アミノ酸、Ｒ、Ｙ、またはＷであり；$X_{906}$は疎水性または非荷電極性アミノ酸であり；$X_{907}$は疎水性または非荷電極性アミノ酸であり；$X_{908}$は、ＭでもＦでもない疎水性非芳香族炭素鎖アミノ酸であり；X_{909}は正に荷電したアミノ酸、Ｔ、Ｑ、またはＹであり；X_{910}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{911}は非荷電極性アミノ酸またはＨであり；X_{912}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{913}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{914}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{915}は負に荷電したアミノ酸，Ｙ，またはＱであり；X_{916}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{917}は正に荷電した１以上のアミノ酸であるかまたは存在しない。X_{901}は正に荷電したアミノ酸を含んでもよい。X_{901}はＲまたはＫであってもよい。X_{917}はＲＲであってもよい。いくつかの実施形態において、式（ＩＸ）を含む前記単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５０９】

さらに、本明細書に記載するように、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、または５８９の配列を含んでもよく、該配列からなっていてもよく、また本質的に該配列からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用されるこれらの単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６

、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５１０】

さらに、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、記載のいずれか１以上のペプチド、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せを含む、またはそれらからなる、または本質的にそれらからなるペプチド阻害剤を含んでもよく、該ペプチド阻害剤からなっていてもよく、また本質的に該ペプチド阻害剤からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される、記載の単離されたペプチド、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載される１以上のペプチド、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せの長さはいずれも、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５１１】

したがって、免疫調節ペプチド阻害剤がＰ３０２８配列／構造を含むアルブミンフラグメントまたはアルブミンにひとたび結合すると、該阻害剤の存在が検出され、それによってＰ３０２８配列／構造の存在が検出されることになる。

【０５１２】

３０２８配列／構造を含むアルブミンまたはアルブミンフラグメントの存在を検出するいくつかの方法において、前記免疫調節ペプチド阻害剤は、本明細書に記載のペプチドを含む、または該ペプチドからなる、または本質的に該ペプチドからなるペプチドを含む。たとえば、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、本明細書に記載される式（Ｉ），（$ＸＸ_1ＶＫＸ_2Ｘ_3Ｘ_4$）（配列番号：１６６）を含んでもよく、式（Ｉ）からなっていてもよく、また本質的に式（Ｉ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、Ｘは任意選択の配列であり、ＫＫＬＤＴ（配列番号：１６７），ＲＫＬＤＴ（配列番号：１６８），ＫＫＧＤＴ（配列番号：１６９），ＫＫＥＤＴ（配列番号：１７０），ＫＫＬＤＱ（配列番号：１７１），ＫＫＧＤＱ（配列番号：２５２），ＫＫＥＤＱ（配列番号：２５３），ＲＫＬＤＱ（配列番号：２５４），ＲＫＧＤＱ（配列番号：２５５）

，ＲＫＥＤＱ（配列番号：２５６），ＲＫＧＴＤ（Ｓ配列番号：２５７），ＲＫＥＤＴ（配列番号：２５８），ＫＬＤＴ（配列番号：１７２），ＫＧＤＴ（配列番号：２５９），ＫＥＤＴ（配列番号：２６０），ＫＬＤＱ（配列番号：２６１），ＫＧＤＱ（配列番号：２６２），ＫＥＤＱ（配列番号：２６３），ＬＤＴ，ＬＤＱ，ＧＤＴ，ＧＤＱ，ＥＤＴ，ＥＤＱ，ＤＴ，ＤＱ，ＴもしくはＱであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、$Ｘ_1$はＦＦ，ＦＭ，ＦＳ，ＦＶ，ＦＴ，ＦＬ，ＡＦ，ＡＭ，ＡＳ，ＡＶ，ＡＴ，ＡＬ，ＶＦ，ＶＭ，ＶＳ，ＶＶ，ＶＴ，またはＶＬのいずれかである。いくつかの実施形態において、$Ｘ_2$はＬＳ，ＬＱ，ＬＭ，ＬＴ，ＬＨ，ＶＳ，ＶＱ，ＶＭ，ＶＴ，ＶＨのいずれかである。いくつかの実施形態において、$Ｘ_3$はＬＦＴ，ＬＭＴ，ＬＱＴ，ＬＨＴ，ＬＮＴ，ＬＰＴ，ＬＳＴ，ＬＧＴ，ＬＡＴ，ＬＲＴ，ＱＦＴ，ＱＭＴ，ＱＱＴ，ＱＨＴ，ＱＮＴ，ＱＰＴ，ＱＳＴ，ＱＧＴ，ＱＡＴ，ＱＲＴ，ＶＦＴ，ＶＭＴ，ＶＱＴ，ＶＨＴ，ＶＮＴ，ＶＰＴ，ＶＳＴ，ＶＧＴ，ＶＡＴ，ＶＲＴ，ＭＦＴ，ＭＭＴ，ＭＱＴ，ＭＨＴ，ＭＮＴ，ＭＰＴ，ＭＳＴ，ＭＧＴ，ＭＡＴ，ＭＲＴ，ＬＦＮ，ＬＭＮ，ＬＱＮ，ＬＨＮ，ＬＮＮ，ＬＰＮ，ＬＳＮ，ＬＧＮ，ＬＡＮ，ＬＲＮ，ＱＦＮ，ＱＭＮ，ＱＱＮ，ＱＨＮ，ＱＮＮ，ＱＰＮ，ＱＳＮ，ＱＧＮ，ＱＡＮ，ＱＲＮ，ＶＦＮ，ＶＭＮ，ＶＱＮ，ＶＨＮ，ＶＮＮ，ＶＰＮ，ＶＳＮ，ＶＧＮ，ＶＡＮ，ＶＲＮ，ＭＦＮ，ＭＭＮ，ＭＱＮ，ＭＨＮ，ＭＮＮ，ＭＰＮ，ＭＳＮ，ＭＧＮ，ＭＡＮ，ＭＲＮ，ＬＦＰ，ＬＭＰ，ＬＱＰ，ＬＨＰ，ＬＮＰ，ＬＰＰ，ＬＳＰ，ＬＧＰ，ＬＡＰ，ＬＲＰ，ＱＦＰ，ＱＭＰ，ＱＱＰ，ＱＨＰ，ＱＮＰ，ＱＰＰ，ＱＳＰ，ＱＧＰ，ＱＡＰ，ＱＲＰ，ＶＦＰ，ＶＭＰ，ＶＱＰ，ＶＨＰ，ＶＮＰ，ＶＰＰ，ＶＳＰ，ＶＧＰ，ＶＡＰ，ＶＲＰ，ＭＦＰ，ＭＭＰ，ＭＱＰ，ＭＨＰ，ＭＮＰ，ＭＰＰ，ＭＳＰ，ＭＧＰ，ＭＡＰ，ＭＲＰＲ，ＬＦＲ，ＬＭＲ，ＬＱＲ，ＬＨＲ，ＬＮＲ，ＬＰＲ，ＬＳＲ，ＬＧＲ，ＬＡＲ，ＬＲＲ，ＱＦＲ，ＱＭＲ，ＱＱＲ，ＱＨＲ，ＱＮＲ，ＱＰＲ，ＱＳＲ，ＱＧＲ，ＱＡＲ，ＱＲＲ，ＶＦＲ，ＶＭＲ，ＶＱＲ，ＶＨＲ，ＶＮＲ，ＶＰＲ，ＶＳＲ，ＶＧＲ，ＶＡＲ，ＶＲＲ，ＭＦＲ，ＭＭＲ，ＭＱＲ，ＭＨＲ，ＭＮＲ，ＭＰＲ，ＭＳＲ，ＭＧＲ，ＭＡＲ，またはＭＲＲのいずれかである。いくつかの実施形態において、$Ｘ_4$は任意選択の配列であり、ＥＲもしくはＥであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、Ｘが存在しない場合、$Ｘ_1$はＦＦ，かつ$Ｘ_2$はＬＳである。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される式（Ｉ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５１３】

さらに、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、式（ＩＩ）$Ｘ_{20}$ＴＦＦＶＫＬＳ$Ｘ_{21}Ｘ_{22}$（配列番号：１７３）を含んでもよく、式（ＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、$Ｘ_{20}$は任意選択の配列であり、ＫＫＬＤ（配列番号：１７４），ＲＫＬＤ（配列番号：１

７５），ＫＫＧＤ（配列番号：１７６），ＫＫＥＤ（配列番号：１７７），ＫＬＤ，ＬＤもしくはＤであってもよく、存在しなくてもよい。X_{21}は任意選択の配列であり、ＬＦＴ，ＬＭＴ，ＬＱＴ，ＬＨＴ，ＬＮＴ，ＬＰＴ，ＬＳＴ，ＬＧＴ，ＬＡＴ，ＬＲＴ，ＱＦＴ，ＱＭＴ，ＱＱＴ，ＱＨＴ，ＱＮＴ，ＱＰＴ，ＱＳＴ，ＱＧＴ，ＱＡＴ，ＱＲＴ，ＶＦＴ，ＶＭＴ，ＶＱＴ，ＶＨＴ，ＶＮＴ，ＶＰＴ，ＶＳＴ，ＶＧＴ，ＶＡＴ，ＶＲＴ，ＭＦＴ，ＭＭＴ，ＭＱＴ，ＭＨＴ，ＭＮＴ，ＭＰＴ，ＭＳＴ，ＭＧＴ，ＭＡＴ，ＭＲＴ，ＬＦＮ，ＬＭＮ，ＬＱＮ，ＬＨＮ，ＬＮＮ，ＬＰＮ，ＬＳＮ，ＬＧＮ，ＬＡＮ，ＬＲＮ，ＱＦＮ，ＱＭＮ，ＱＱＮ，ＱＨＮ，ＱＮＮ，ＱＰＮ，ＱＳＮ，ＱＧＮ，ＱＡＮ，ＱＲＮ，ＶＦＮ，ＶＭＮ，ＶＱＮ，ＶＨＮ，ＶＮＮ，ＶＰＮ，ＶＳＮ，ＶＧＮ，ＶＡＮ，ＶＲＮ，ＭＦＮ，ＭＭＮ，ＭＱＮ，ＭＨＮ，ＭＮＮ，ＭＰＮ，ＭＳＮ，ＭＧＮ，ＭＡＮ，ＭＲＮ，ＬＦＰ，ＬＭＰ，ＬＱＰ，ＬＨＰ，ＬＮＰ，ＬＰＰ，ＬＳＰ，ＬＧＰ，ＬＡＰ，ＬＲＰ，ＱＦＰ，ＱＭＰ，ＱＱＰ，ＱＨＰ，ＱＮＰ，ＱＰＰ，ＱＳＰ，ＱＧＰ，ＱＡＰ，ＱＲＰ，ＶＦＰ，ＶＭＰ，ＶＱＰ，ＶＨＰ，ＶＮＰ，ＶＰＰ，ＶＳＰ，ＶＧＰ，ＶＡＰ，ＶＲＰ，ＭＦＰ，ＭＭＰ，ＭＱＰ，ＭＨＰ，ＭＮＰ，ＭＰＰ，ＭＳＰ，ＭＧＰ，ＭＡＰ，ＭＲＰＲ，ＬＦＲ，ＬＭＲ，ＬＱＲ，ＬＨＲ，ＬＮＲ，ＬＰＲ，ＬＳＲ，ＬＧＲ，ＬＡＲ，ＬＲＲ，ＱＦＲ，ＱＭＲ，ＱＱＲ，ＱＨＲ，ＱＮＲ，ＱＰＲ，ＱＳＲ，ＱＧＲ，ＱＡＲ，ＱＲＲ，ＶＦＲ，ＶＭＲ，ＶＱＲ，ＶＨＲ，ＶＮＲ，ＶＰＲ，ＶＳＲ，ＶＧＲ，ＶＡＲ，ＶＲＲ，ＭＦＲ，ＭＭＲ，ＭＱＲ，ＭＨＲ，ＭＮＲ，ＭＰＲ，ＭＳＲ，ＭＧＲ，ＭＡＲもしくはＭＲＲであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{22}は任意選択の配列であり、ＥＲもしくはＥであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される式（ＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５１４】

さらに、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、式（ＩＩＩ）$X_{30}X_{31}$ＶＫＬX_{32}ＬX_{33}ＴＥX_{34}（配列番号：１７８）を含んでもよく、式（ＩＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＩＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、X_{30}は任意選択の配列であり、ＫＫＬＤＴＦ（配列番号：１７９），ＫＬＤＴＦ（配列番号：１８０），ＬＤＴＦ（配列番号：１８１），ＤＴＦ，ＴＦもしくはＦであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{31}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ｓ，Ｍ，Ｖ，ＴもしくはＬであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{31}はＦである。いくつかの実施形態において、X_{32}はＳ，Ｑ，Ｍ，Ｔ，またはＨであってよい。いくつかの実施形態において、X_{32}はＳである。X_{33}はＦ，Ｍ，Ｑ，Ｈ，Ｎ，Ｐ，Ｓ，Ｇ，Ａ，またはＲであってよい。いくつかの実施形態において、X_{34}はＦである。X_{34}は任意選択の配列であり、Ｒであってもよく、存在しなくてもよい。さらに、本明細書に記載するように、前記ペプチド阻害剤は

、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、または９８の配列を含んでもよく、該配列からなっていてもよく、また本質的に該配列からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される前記式（ＩＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５１５】

さらに、本明細書に記載するように、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、式（ＶＩＩ）$X_{700}KX_{701}X_{702}X_{703}X_{704}X_{705}X_{706}KX_{707}X_{708}X_{709}X_{710}X_{711}EX_{712}$（配列番号：３９４）を含んでもよく、式（ＶＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＶＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、X_{700}は任意選択の配列であり、Ｋ，Ａ，Ｄ，Ｅ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{701}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｃ，Ｄ，Ｅ，Ｆ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｋ，Ｍ，Ｎ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{702}は任意選択の配列であり、Ｄ，Ａ，Ｅ，Ｉ，Ｖ，ＷもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{703}は任意選択の配列であり、Ｔ，Ｃ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，ＷもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{704}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ａ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{705}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ｌ，Ｍ，Ｑ，Ｓ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{706}は任意選択の配列であり、Ｖ，Ｆ，Ｇ，Ｌ，ＰもしくはＲであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{707}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｆ，Ｇ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{708}は任意選択の配列であり、Ｓ，Ｈ，Ｍ，Ｎ，ＱもしくはＴであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{709}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｈ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＷであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{710}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ａ，Ｃ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＷであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{711}は任意選択の配列であり、Ｔ，Ｆ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｓ，ＶもしくはＷであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{712}は任意選択の配列であり、Ｒ，Ｆ，Ｋ，Ｎ，Ｒ，ＴもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、前記式（ＶＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，

１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５１６】

さらに、本明細書に記載するように、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、式（ＶＩＩＩ）$X_{800}KX_{801}KX_{802}EX_{803}$（配列番号：３９５）を含んでもよく、式（ＶＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＶＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、X_{800}は任意選択の配列であり、Ｋ，Ａ，Ｄ，Ｅ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｔ，ＶもしくはＫであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{801}は任意選択の配列であり、ＬＤＴＦＦＶ，ＧＤＴＦＦＶ，ＥＤＴＦＦＶ，ＬＤＱＦＦＶ，ＬＤＴＡＦＶ，ＬＤＴＶＦＶ，ＬＤＴＦＭＶ，ＬＤＴＦＳＶ，ＬＤＴＦＶＶ，ＬＤＴＦＴＶ，ＬＤＴＦＬＶ，ＬＤＧＦＦＶ，ＬＤＴＦＧＶ，ＬＤＴＦＦＫ，ＡＤＴＦＦＶ，ＣＤＴＦＦＶ，ＤＤＴＦＦＶ，ＦＤＴＦＦＶ，ＨＤＴＦＦＶ，ＩＤＴＦＦＶ，ＫＤＴＦＦＶ，ＭＤＴＦＦＶ，ＮＤＴＦＦＶ，ＱＤＴＦＦＶ，ＲＤＴＦＦＶ，ＳＤＴＦＦＶ，ＴＤＴＦＦＶ，ＶＤＴＦＦＶ，ＬＡＴＦＦＶ，ＬＥＴＦＦＶ，ＬＩＴＦＦＶ，ＬＶＴＦＦＶ，ＬＷＴＦＦＶ，ＬＹＴＦＦＶ，ＬＤＣＦＦＶ，ＬＤＭＦＦＶ，ＬＤＮＦＦＶ，ＬＤＰＦＦＶ，ＬＤＲＦＦＶ，ＬＤＳＦＦＶ，ＬＤＷＦＦＶ，ＬＤＹＦＦＶ，ＬＤＴＩＦＶ，ＬＤＴＭＦＶ，ＬＤＴＮＦＶ，ＬＤＴＰＦＶ，ＬＤＴＴＦＶ，ＬＤＴＦＱＶ，ＬＤＴＦＦＦ，ＬＤＴＦＦＧ，ＬＤＴＦＦＬ，ＬＤＴＦＦＰ，ＬＤＴＦＦＲ，ＬＤＴＦＩＶ，ＬＤＴＳＦＶ，ＬＤＴＦＡＶ，ＬＤＴＦＣＶ，ＬＤＴＱＦＶ，ＬＤＴＬＦＶ，ＬＴＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＩ，ＬＤＨＦＦＶ，ＬＭＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＥＶ，ＬＤＴＦＷＶ，ＬＦＴＦＦＶ，ＬＤＶＦＦＶ，ＬＤＴＦＲＶ，ＬＤＴＦＨＶ，ＬＤＴＹＦＶ，ＬＰＴＦＦＶ，ＰＤＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＰＶ，ＬＤＴＦＮＶ，ＬＤＴＷＦＶ，ＬＤＴＧＦＶ，ＬＤＡＦＦＶ，ＬＱＴＦＦＶ，ＬＣＴＦＦＶ，ＬＳＴＦＦＶ，ＹＤＴＦＦＶ，ＬＤＥＦＦＶ，ＷＤＴＦＦＶ，ＬＤＴＫＦＶ，ＬＤＴＣＦＶ，ＬＤＴＦＹＶ，ＬＤＴＨＦＶ，ＬＨＴＦＦＶ，ＬＲＴＦＦＶ，ＬＤＬＦＦＶ，ＬＤＴＲＦＶ，ＬＬＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＤＶ，ＬＤＴＦＦＡ，ＬＤＴＦＦＴ，ＬＮＴＦＦＶ，ＬＤＤＦＦＶ，ＬＤＩＦＦＶ，ＬＤＦＦＦＶ，ＬＫＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＱ，ＬＧＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＣ，ＬＤＫＦＦＶ，ＬＤＴＦＫＶ，ＬＤＴＥＦＶ，ＬＤＴＦＦＷ，ＬＤＴＦＦＭ，ＬＤＴＦＦＳ，ＬＤＴＦＦＨ，ＬＤＴＦＦＹ，ＬＤＴＦＦＮ，ＬＤＴＤＦＶ，ＬＤＴＦＦＥ，ＬＤＴＦＦＤ，ＬＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦ，ＴＦＦＶ，ＬＤＦ，ＬＤＴＥ，ＦＦＶ，ＬＤＶ，ＬＶもしくはＬであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{802}は任意選択の配列であり、ＬＳＬＦＴ，ＶＳＬＦＴ，ＬＱＬＦＴ，ＬＭＬＦＴ，ＬＴＬＦＴ，ＬＨＬＦＴ，ＬＳＱＦＴ，ＬＳＶＦＴ，ＬＳＭＦＴ，ＬＳＬＭＴ，ＬＳＬＱＴ，ＬＳＬＨＴ，ＬＳＬＮＴ，ＬＳＬＰＴ，ＬＳＬＳＴ，ＬＳＬＧＴ，ＬＳＬＡＴ，ＬＳＬＲＴ，ＬＳＬＦＮ，ＬＳＬＦＰ，ＬＳＬＦＲ，ＬＧＬＦＴ，ＡＳＬＦＴ，ＦＳＬＦＴ，ＧＳＬＦＴ，ＩＳＬＦＴ，ＭＳＬＦＴ，ＮＳＬＦＴ，ＰＳＬＦＴ，ＱＳＬＦＴ，ＲＳＬＦＴ，ＳＳＬ

ＦＴ，ＴＳＬＦＴ，ＹＳＬＦＴ，ＬＮＬＦＴ，ＬＳＡＦＴ，ＬＳＨＦＴ，ＬＳＩＦＴ，ＬＳＮＦＴ，ＬＳＲＦＴ，ＬＳＳＦＴ，ＬＳＴＦＴ，ＬＳＷＦＴ，ＬＳＬＣＴ，ＬＳＬＩＴ，ＬＳＬＬＴ，ＬＳＬＴＴ，ＬＳＬＶＴ，ＬＳＬＷＴ，ＬＳＬＦＦ，ＬＳＬＦＧ，ＬＳＬＦＨ，ＬＳＬＦＩ，ＬＳＬＦＬ，ＬＳＬＦＭ，ＬＳＬＦＳ，ＬＳＬＦＶ，ＬＳＬＦＷ，ＬＹＬＦＴ，ＬＶＬＦＴ，ＬＳＦＦＴ，ＬＳＧＦＴ，ＬＳＫＦＴ，ＬＳＣＦＴ，ＬＣＬＦＴ，ＬＲＬＦＴ，ＬＰＬＦＴ，ＬＷＬＦＴ，ＬＫＬＦＴ，ＬＤＬＦＴ，ＬＳＹＦＴ，ＬＡＬＦＴ，ＷＳＬＦＴ，ＬＳＬＦＡ，ＬＳＬＦＱ，ＬＳＰＦＴ，ＨＳＬＦＴ，ＬＳＬＹＴ，ＬＩＬＦＴ，ＫＳＬＦＴ，ＣＳＬＦＴ，ＬＳＬＦＹ，ＬＳＬＦＫ，ＬＳＬＦＣ，ＬＦＬＦＴ，ＬＥＬＦＴ，ＬＳＬＫＴ，ＬＬＬＦＴ，ＬＳＬＦＤ，ＬＳＬＤＴ，ＬＳＬＦＥ，ＤＳＬＦＴ，ＬＳＬＥＴ，ＬＳＤＦＴ，ＬＳＥＦＴ，ＥＳＬＦＴ，ＳＬＦＴ，ＬＳＦＴ，ＬＦＴ，ＬＳＬ，ＬＴもしくはＴであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{803}は任意選択の配列であり、Ｒ，Ｆ，Ｋ，Ｎ，Ｒ，ＴもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、前記式（ＶＩＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５１７】

さらに、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、式（ＩＸ）を含んでもよく、式（ＩＸ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＩＸ）からなっていてもよい。したがって、いくつかの実施形態において、前記ペプチド阻害剤は、式（ＩＸ）：$X_{901}X_{902}X_{903}X_{904}X_{905}X_{906}X_{907}X_{908}X_{909}X_{910}X_{911}X_{912}X_{913}X_{914}X_{915}X_{916}X_{917}$，のペプチドを含み、式中、$X_{901}$は任意のアミノ酸であるかまたは存在せず；$X_{902}$は正に荷電したアミノ酸、Ｆ、またはＮであり；$X_{903}$は任意のアミノ酸であり；$X_{904}$は任意のアミノ酸であり；$X_{905}$は、非荷電極性アミノ酸、Ｒ、Ｙ、またはＷであり；$X_{906}$は疎水性または非荷電極性アミノ酸であり；$X_{907}$は疎水性または非荷電極性アミノ酸であり；$X_{908}$は、ＭでもＦでもない疎水性非芳香族炭素鎖アミノ酸であり；X_{909}は正に荷電したアミノ酸、Ｔ、Ｑ、またはＹであり；X_{910}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{911}は非荷電極性アミノ酸またはＨであり；X_{912}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{913}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{914}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{915}は負に荷電したアミノ酸，Ｙ，またはＱであり；X_{916}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{917}は正に荷電した１以上のアミノ酸であるかまたは存在しない。X_{901}は正に荷電したアミノ酸を含んでもよい。X_{901}はＲまたはＫであってもよい。X_{917}はＲＲであってもよい。いくつかの実施形態において、式（ＩＸ）を含む前記単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、

１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５１８】

さらに、本明細書に記載するように、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せを含んでもよく、そのような配列もしくはペプチドもしくはバリエーションからなっていてもよく、または本質的にそのような配列もしくはペプチドもしくはバリエーションからなっていてもよい。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用されるこれらの単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５１９】

さらに、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、表５．１に記載の任意の１以上のペプチドを含む、または該ペプチドからなる、または本質的に該ペプチドからなるペプチド阻害剤を含んでもよく、そのようなペプチド阻害剤からなっていてもよく、また本質的にそのようなペプチド阻害剤からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される表５．１に記載の単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４

２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５２０】

いくつかの実施形態において、前記免疫調節ペプチド阻害剤は支持体に結合されている（実施例１２参照）。典型的な支持体としては、表面、試験片、ペトリ皿、マトリックス、樹脂、またはビーズが挙げられる。いくつかの実施形態において、前記免疫調節ペプチド阻害剤は溶液に溶解される（実施例１０参照）。いくつかの実施形態では、Ｐ３０２８配列／構造を含む可能性のある生物学的試料を、溶液中の該阻害剤と接触させる（実施例１０および１２参照）。前記生物学的試料は、血液、血清、免疫細胞、免疫細胞溶解物、腫瘍細胞、または腫瘍細胞溶解物を含みうる。免疫調節ペプチド阻害剤との接触後、付着したタンパク質複合体を有する支持体を洗浄し、結合していない、あるいは結合の弱い免疫調節ペプチド阻害剤をすべて除去する。前記試料中にＰ３０２８配列／構造が存在した場合、支持体に結合している阻害剤に結合したＰ３０２８配列／構造の存在が、たとえばｒａｍｐｏアッセイの使用により検出される。試料中にＰ３０２８配列／構造が存在しない場合、結合したタンパク質が検出されることはない。

【０５２１】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載するように、前記免疫調節ペプチド阻害剤は検出可能な標識に結合されている。検出可能な標識の典型的な例としては、ビオチン、蛍光団、放射性標識、および酵素が挙げられる。いくつかの実施形態では、Ｐ３０２８配列／構造を含む可能性のある生物学的試料が提供される。前記生物学的試料は、血液、血漿、血清、単離された免疫細胞、単離されたがん細胞、腫瘍細胞、組織生検材料、および／または腫瘍または腫瘍生検材料を含みうる。ペプチド３０２８の阻害剤（免疫調節ペプチド阻害剤）を、生物学的試料と接触させる。次いで、試料を洗浄してもよい。Ｐ３０２８配列／構造が存在すれば、前記検出可能な標識は、生物学的試料中に存在することとなる（実施例１４参照）。Ｐ３０２８配列／構造が存在しなければ、標識は検出されない。検出可能な標識を検出する典型的な方法としては、顕微鏡検査、組織切片法、免疫アッセイ、免疫組織化学、フローサイトメトリー、免疫ブロッティング、ＥＬＩＳＡ、およびＥＬＩＳｐｏｔが挙げられる（図３９参照）。たとえば、組織切片を調べることで、Ｐ３０２８配列／構造を含む細胞および／または組織を特定することができる。たとえば、凍結切片法またはプラスチック切片法を用いて解離した免疫細胞および／または腫瘍細胞を検査することによって、Ｐ３０２８配列／構造に結合した細胞を見出すことができる。以下の節では、免疫抑制の治療、予防、または阻害を必要とする対象（たとえば、癌または細菌感染もしくはウイルス感染等の病原性感染を有する対象）においてそれを行うためのアプローチについて、より詳細に説明する。

免疫抑制を治療、予防、または阻害する方法

【０５２２】

免疫抑制に関連する状態および疾患は多数存在し、たとえば種々のがん、感染症、および炎症性疾患等は、免疫抑制に関連している。したがって、本明細書に記載の１以上の免

疫調節ペプチド阻害剤を用いて治療、予防、または阻害することのできる免疫抑制に関連する典型的な状態としては、大腸がん、腎臓がん、乳がん、皮膚がん、卵巣がん、前立腺がん、膵臓がん、肺がん、または造血細胞がん等の種々のがんが挙げられる。これらの状態もまた、本明細書に記載の１以上の免疫調節ペプチド阻害剤を用いて治療、予防、緩和、または阻害することができる。したがって、本明細書に記載の１以上の免疫調節ペプチド阻害剤を用いて治療、予防、または阻害することのできる、免疫抑制に関連する典型的な状態としてはさらに、ホルモンの失調、たとえば過剰かつ／または異所性のコルチゾール活性が挙げられる。

【０５２３】

したがって、いくつかの実施形態は、ヒトにおける免疫抑制または前記感染症もしくは疾患の１以上を治療、予防、または軽減する方法を含む。いくつかの実施形態において、前記方法は免疫抑制に関連する状態（たとえば、がん）を有する患者を特定することを含む。そのような特定のためのステップは、臨床評価（たとえばＣＴ、ＭＲＩ、もしくはＰＥＴ走査）または診断アッセイによって遂行できる。前記方法はさらに、特定されたまたは選択された患者に対し、本明細書に記載した免疫調節ペプチド阻害剤の配列もしくはそのような分子をコードする核酸を含む、または該配列もしくは該核酸からなる、または本質的に該配列もしくは該核酸からなる組成物を投与することを含む。たとえば、免疫調節ペプチド阻害剤を含む、または免疫調節ペプチド阻害剤からなる、または本質的に免疫調節ペプチド阻害剤からなる前記組成物は、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９のいずれか、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せを含みうる。いくつかの実施形態において、前記組成物は、患者の腫瘍の周囲に、または腫瘍の近傍、たとえば腫瘍から１０、９、８、７、６、５、４、３、２、１もしくは０．５ｃｍ以内に投与される。いくつかの実施形態において、前記組成物は全身的に投与される。いくつかの実施形態において、前記組成物は、第２の治療薬、たとえば免疫細胞のＬＦＡ－１受容体がブロック解除された後（たとえば、結合した免疫調節ペプチドまたは３０２８構造がＬＦＡ－１受容体から除去された後）に免疫細胞を刺激する目的で選択された治療薬と併用投与される。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用されるこれらの単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であってよく、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５２４】

さらに、これらの方法に使用される前記免疫調節ペプチド阻害剤を含む、または該免疫調節ペプチド阻害剤からなる、または本質的に該免疫調節ペプチド阻害剤からなる組成物は、本明細書で説明されるペプチドもしくはそのような分子をコードする核酸を含んでも

よく、該ペプチドもしくは核酸からなっていてもよく、また本質的に該ペプチドもしくは核酸からなっていてもよい。たとえば、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、本明細書に記載される式（Ｉ），（ＸＸ$_1$ＶＫＸ$_2$Ｘ$_3$Ｘ$_4$）（配列番号：１６６）を含んでもよく、式（Ｉ）からなっていてもよく、また本質的に式（Ｉ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、Ｘは任意選択の配列であり、ＫＫＬＤＴ（配列番号：１６７），ＲＫＬＤＴ（配列番号：１６８），ＫＫＧＤＴ（配列番号：１６９），ＫＫＥＤＴ（配列番号：１７０），ＫＫＬＤＱ（配列番号：１７１），ＫＫＧＤＱ（配列番号：２５２），ＫＫＥＤＱ（配列番号：２５３），ＲＫＬＤＱ（配列番号：２５４），ＲＫＧＤＱ（配列番号：２５５），ＲＫＥＤＱ（配列番号：２５６），ＲＫＧＴＤ（Ｓ配列番号：２５７），ＲＫＥＤＴ（配列番号：２５８），ＫＬＤＴ（配列番号：１７２），ＫＧＤＴ（配列番号：２５９），ＫＥＤＴ（配列番号：２６０），ＫＬＤＱ（配列番号：２６１），ＫＧＤＱ（配列番号：２６２），ＫＥＤＱ（配列番号：２６３），ＬＤＴ，ＬＤＱ，ＧＤＴ，ＧＤＱ，ＥＤＴ，ＥＤＱ，ＤＴ，ＤＱ，ＴもしくはＱであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、Ｘ$_1$はＦＦ，ＦＭ，ＦＳ，ＦＶ，ＦＴ，ＦＬ，ＡＦ，ＡＭ，ＡＳ，ＡＶ，ＡＴ，ＡＬ，ＶＦ，ＶＭ，ＶＳ，ＶＶ，ＶＴ，またはＶＬのいずれかである。いくつかの実施形態において、Ｘ$_2$はＬＳ，ＬＱ，ＬＭ，ＬＴ，ＬＨ，ＶＳ，ＶＱ，ＶＭ，ＶＴ，ＶＨのいずれかである。いくつかの実施形態において、Ｘ$_3$はＬＦＴ，ＬＭＴ，ＬＱＴ，ＬＨＴ，ＬＮＴ，ＬＰＴ，ＬＳＴ，ＬＧＴ，ＬＡＴ，ＬＲＴ，ＱＦＴ，ＱＭＴ，ＱＱＴ，ＱＨＴ，ＱＮＴ，ＱＰＴ，ＱＳＴ，ＱＧＴ，ＱＡＴ，ＱＲＴ，ＶＦＴ，ＶＭＴ，ＶＱＴ，ＶＨＴ，ＶＮＴ，ＶＰＴ，ＶＳＴ，ＶＧＴ，ＶＡＴ，ＶＲＴ，ＭＦＴ，ＭＭＴ，ＭＱＴ，ＭＨＴ，ＭＮＴ，ＭＰＴ，ＭＳＴ，ＭＧＴ，ＭＡＴ，ＭＲＴ，ＬＦＮ，ＬＭＮ，ＬＱＮ，ＬＨＮ，ＬＮＮ，ＬＰＮ，ＬＳＮ，ＬＧＮ，ＬＡＮ，ＬＲＮ，ＱＦＮ，ＱＭＮ，ＱＱＮ，ＱＨＮ，ＱＮＮ，ＱＰＮ，ＱＳＮ，ＱＧＮ，ＱＡＮ，ＱＲＮ，ＶＦＮ，ＶＭＮ，ＶＱＮ，ＶＨＮ，ＶＮＮ，ＶＰＮ，ＶＳＮ，ＶＧＮ，ＶＡＮ，ＶＲＮ，ＭＦＮ，ＭＭＮ，ＭＱＮ，ＭＨＮ，ＭＮＮ，ＭＰＮ，ＭＳＮ，ＭＧＮ，ＭＡＮ，ＭＲＮ，ＬＦＰ，ＬＭＰ，ＬＱＰ，ＬＨＰ，ＬＮＰ，ＬＰＰ，ＬＳＰ，ＬＧＰ，ＬＡＰ，ＬＲＰ，ＱＦＰ，ＱＭＰ，ＱＱＰ，ＱＨＰ，ＱＮＰ，ＱＰＰ，ＱＳＰ，ＱＧＰ，ＱＡＰ，ＱＲＰ，ＶＦＰ，ＶＭＰ，ＶＱＰ，ＶＨＰ，ＶＮＰ，ＶＰＰ，ＶＳＰ，ＶＧＰ，ＶＡＰ，ＶＲＰ，ＭＦＰ，ＭＭＰ，ＭＱＰ，ＭＨＰ，ＭＮＰ，ＭＰＰ，ＭＳＰ，ＭＧＰ，ＭＡＰ，ＭＲＰＲ，ＬＦＲ，ＬＭＲ，ＬＱＲ，ＬＨＲ，ＬＮＲ，ＬＰＲ，ＬＳＲ，ＬＧＲ，ＬＡＲ，ＬＲＲ，ＱＦＲ，ＱＭＲ，ＱＱＲ，ＱＨＲ，ＱＮＲ，ＱＰＲ，ＱＳＲ，ＱＧＲ，ＱＡＲ，ＱＲＲ，ＶＦＲ，ＶＭＲ，ＶＱＲ，ＶＨＲ，ＶＮＲ，ＶＰＲ，ＶＳＲ，ＶＧＲ，ＶＡＲ，ＶＲＲ，ＭＦＲ，ＭＭＲ，ＭＱＲ，ＭＨＲ，ＭＮＲ，ＭＰＲ，ＭＳＲ，ＭＧＲ，ＭＡＲ，またはＭＲＲのいずれかである。いくつかの実施形態において、Ｘ$_4$は任意選択の配列であり、ＥＲもしくはＥであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、Ｘが存在しない場合、Ｘ$_1$はＦＦ，かつＸ$_2$はＬＳである。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される式（Ｉ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、

３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５２５】

さらに、本明細書に記載するように、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、式（ＩＩ）X_{20}ＴＦＦＶＫＬＳ$X_{21}X_{22}$（配列番号：１７３）を含んでもよく、式（ＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、X_{20}は任意選択の配列であり、ＫＫＬＤ（配列番号：１７４），ＲＫＬＤ（配列番号：１７５），ＫＫＧＤ（配列番号：１７６），ＫＫＥＤ（配列番号：１７７），ＫＬＤ，ＬＤもしくはＤであってもよく、存在しなくてもよい。X_{21}は任意選択の配列であり、ＬＦＴ，ＬＭＴ，ＬＱＴ，ＬＨＴ，ＬＮＴ，ＬＰＴ，ＬＳＴ，ＬＧＴ，ＬＡＴ，ＬＲＴ，ＱＦＴ，ＱＭＴ，ＱＱＴ，ＱＨＴ，ＱＮＴ，ＱＰＴ，ＱＳＴ，ＱＧＴ，ＱＡＴ，ＱＲＴ，ＶＦＴ，ＶＭＴ，ＶＱＴ，ＶＨＴ，ＶＮＴ，ＶＰＴ，ＶＳＴ，ＶＧＴ，ＶＡＴ，ＶＲＴ，ＭＦＴ，ＭＭＴ，ＭＱＴ，ＭＨＴ，ＭＮＴ，ＭＰＴ，ＭＳＴ，ＭＧＴ，ＭＡＴ，ＭＲＴ，ＬＦＮ，ＬＭＮ，ＬＱＮ，ＬＨＮ，ＬＮＮ，ＬＰＮ，ＬＳＮ，ＬＧＮ，ＬＡＮ，ＬＲＮ，ＱＦＮ，ＱＭＮ，ＱＱＮ，ＱＨＮ，ＱＮＮ，ＱＰＮ，ＱＳＮ，ＱＧＮ，ＱＡＮ，ＱＲＮ，ＶＦＮ，ＶＭＮ，ＶＱＮ，ＶＨＮ，ＶＮＮ，ＶＰＮ，ＶＳＮ，ＶＧＮ，ＶＡＮ，ＶＲＮ，ＭＦＮ，ＭＭＮ，ＭＱＮ，ＭＨＮ，ＭＮＮ，ＭＰＮ，ＭＳＮ，ＭＧＮ，ＭＡＮ，ＭＲＮ，ＬＦＰ，ＬＭＰ，ＬＱＰ，ＬＨＰ，ＬＮＰ，ＬＰＰ，ＬＳＰ，ＬＧＰ，ＬＡＰ，ＬＲＰ，ＱＦＰ，ＱＭＰ，ＱＱＰ，ＱＨＰ，ＱＮＰ，ＱＰＰ，ＱＳＰ，ＱＧＰ，ＱＡＰ，ＱＲＰ，ＶＦＰ，ＶＭＰ，ＶＱＰ，ＶＨＰ，ＶＮＰ，ＶＰＰ，ＶＳＰ，ＶＧＰ，ＶＡＰ，ＶＲＰ，ＭＦＰ，ＭＭＰ，ＭＱＰ，ＭＨＰ，ＭＮＰ，ＭＰＰ，ＭＳＰ，ＭＧＰ，ＭＡＰ，ＭＲＰＲ，ＬＦＲ，ＬＭＲ，ＬＱＲ，ＬＨＲ，ＬＮＲ，ＬＰＲ，ＬＳＲ，ＬＧＲ，ＬＡＲ，ＬＲＲ，ＱＦＲ，ＱＭＲ，ＱＱＲ，ＱＨＲ，ＱＮＲ，ＱＰＲ，ＱＳＲ，ＱＧＲ，ＱＡＲ，ＱＲＲ，ＶＦＲ，ＶＭＲ，ＶＱＲ，ＶＨＲ，ＶＮＲ，ＶＰＲ，ＶＳＲ，ＶＧＲ，ＶＡＲ，ＶＲＲ，ＭＦＲ，ＭＭＲ，ＭＱＲ，ＭＨＲ，ＭＮＲ，ＭＰＲ，ＭＳＲ，ＭＧＲ，ＭＡＲもしくはＭＲＲであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{22}は任意選択の配列であり、ＥＲもしくはＥであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される式（ＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５２６】

さらに、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、式（ＩＩＩ）$X_{30}X_{31}$ＶＫＬX_{32}ＬX_{33}ＴＥX_{34}（配列番号：１７８）を含んでもよく、式（ＩＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＩＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施

形態において、X_{30}は任意選択の配列であり、ＫＫＬＤＴＦ（配列番号：１７９），ＫＬＤＴＦ（配列番号：１８０），ＬＤＴＦ（配列番号：１８１），ＤＴＦ，ＴＦもしくはＦであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{31}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ｓ，Ｍ，Ｖ，ＴもしくはＬであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{31}はＦである。いくつかの実施形態において、X_{32}はＳ，Ｑ，Ｍ，Ｔ，またはＨであってよい。いくつかの実施形態において、X_{32}はＳである。X_{33}はＦ，Ｍ，Ｑ，Ｈ，Ｎ，Ｐ，Ｓ，Ｇ，Ａ，またはＲであってよい。いくつかの実施形態において、X_{34}はＦである。X_{34}は任意選択の配列であり、Ｒであってもよく、存在しなくてもよい。さらに、本明細書に記載するように、前記ペプチド阻害剤は、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、または９８の配列を含んでもよく、該配列からなっていてもよく、また本質的に該配列からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される前記式（ＩＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５２７】

さらに、本明細書に記載するように、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、式（ＶＩＩ）$X_{700}KX_{701}X_{702}X_{703}X_{704}X_{705}X_{706}KX_{707}X_{708}X_{709}X_{710}X_{711}EX_{712}$（配列番号：３９４）を含んでもよく、式（ＶＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＶＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、X_{700}は任意選択の配列であり、Ｋ，Ａ，Ｄ，Ｅ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{701}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｃ，Ｄ，Ｅ，Ｆ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｋ，Ｍ，Ｎ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{702}は任意選択の配列であり、Ｄ，Ａ，Ｅ，Ｉ，Ｖ，ＷもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{703}は任意選択の配列であり、Ｔ，Ｃ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，ＷもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{704}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ａ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{705}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ｌ，Ｍ，Ｑ，Ｓ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{706}は任意選択の配列であり、Ｖ，Ｆ，Ｇ，Ｌ，ＰもしくはＲであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{707}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｆ，Ｇ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{708}は任意選択の配列であり、Ｓ，Ｈ，Ｍ，Ｎ，ＱもしくはＴであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態に

おいて、X_{709}は任意選択の配列であり、L，A，H，I，M，N，Q，R，S，T，VもしくはWであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{710}は任意選択の配列であり、F，A，C，G，H，I，L，M，N，P，Q，R，S，T，VもしくはWであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{711}は任意選択の配列であり、T，F，G，H，I，L，M，N，P，S，VもしくはWであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{712}は任意選択の配列であり、R，F，K，N，R，TもしくはYであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、前記式（ＶＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５２８】

さらに、本明細書に記載するように、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、式（ＶＩＩＩ）$X_{800}KX_{801}KX_{802}EX_{803}$（配列番号：３９５）を含んでもよく、式（ＶＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＶＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、X_{800}は任意選択の配列であり、K，A，D，E，G，H，I，L，M，N，P，Q，R，T，VもしくはKであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{801}は任意選択の配列であり、ＬＤＴＦＦＶ，ＧＤＴＦＦＶ，ＥＤＴＦＦＶ，ＬＤＱＦＦＶ，ＬＤＴＡＦＶ，ＬＤＴＶＦＶ，ＬＤＴＦＭＶ，ＬＤＴＦＳＶ，ＬＤＴＦＶＶ，ＬＤＴＦＴＶ，ＬＤＴＦＬＶ，ＬＤＧＦＦＶ，ＬＤＴＦＧＶ，ＬＤＴＦＦＫ，ＡＤＴＦＦＶ，ＣＤＴＦＦＶ，ＤＤＴＦＦＶ，ＦＤＴＦＦＶ，ＨＤＴＦＦＶ，ＩＤＴＦＦＶ，ＫＤＴＦＦＶ，ＭＤＴＦＦＶ，ＮＤＴＦＦＶ，ＱＤＴＦＦＶ，ＲＤＴＦＦＶ，ＳＤＴＦＦＶ，ＴＤＴＦＦＶ，ＶＤＴＦＦＶ，ＬＡＴＦＦＶ，ＬＥＴＦＦＶ，ＬＩＴＦＦＶ，ＬＶＴＦＦＶ，ＬＷＴＦＦＶ，ＬＹＴＦＦＶ，ＬＤＣＦＦＶ，ＬＤＭＦＦＶ，ＬＤＮＦＦＶ，ＬＤＰＦＦＶ，ＬＤＲＦＦＶ，ＬＤＳＦＦＶ，ＬＤＷＦＦＶ，ＬＤＹＦＦＶ，ＬＤＴＩＦＶ，ＬＤＴＭＦＶ，ＬＤＴＮＦＶ，ＬＤＴＰＦＶ，ＬＤＴＴＦＶ，ＬＤＴＦＱＶ，ＬＤＴＦＦＦ，ＬＤＴＦＦＧ，ＬＤＴＦＦＬ，ＬＤＴＦＦＰ，ＬＤＴＦＦＲ，ＬＤＴＦＩＶ，ＬＤＴＳＦＶ，ＬＤＴＦＡＶ，ＬＤＴＦＣＶ，ＬＤＴＱＦＶ，ＬＤＴＬＦＶ，ＬＴＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＩ，ＬＤＨＦＦＶ，ＬＭＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＥＶ，ＬＤＴＦＷＶ，ＬＦＴＦＦＶ，ＬＤＶＦＦＶ，ＬＤＴＦＲＶ，ＬＤＴＦＨＶ，ＬＤＴＹＦＶ，ＬＰＴＦＦＶ，ＰＤＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＰＶ，ＬＤＴＦＮＶ，ＬＤＴＷＦＶ，ＬＤＴＧＦＶ，ＬＤＡＦＦＶ，ＬＱＴＦＦＶ，ＬＣＴＦＦＶ，ＬＳＴＦＦＶ，ＹＤＴＦＦＶ，ＬＤＥＦＦＶ，ＷＤＴＦＦＶ，ＬＤＴＫＦＶ，ＬＤＴＣＦＶ，ＬＤＴＦＹＶ，ＬＤＴＨＦＶ，ＬＨＴＦＦＶ，ＬＲＴＦＦＶ，ＬＤＬＦＦＶ，ＬＤＴＲＦＶ，ＬＬＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＤＶ，ＬＤＴＦＦＡ，ＬＤＴＦＦＴ，ＬＮＴＦＦＶ，ＬＤＤＦＦＶ，ＬＤＩＦＦＶ，ＬＤＦＦＦＶ，ＬＫＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＱ，ＬＧＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＣ，ＬＤ

ＫＦＦＶ，ＬＤＴＦＫＶ，ＬＤＴＥＦＶ，ＬＤＴＦＦＷ，ＬＤＴＦＦＭ，ＬＤＴＦＦＳ，ＬＤＴＦＦＨ，ＬＤＴＦＦＹ，ＬＤＴＦＦＮ，ＬＤＴＤＦＶ，ＬＤＴＦＦＥ，ＬＤＴＦＦＤ，ＬＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦ，ＴＦＦＶ，ＬＤＦ，ＬＤＴＥ，ＦＦＶ，ＬＤＶ，ＬＶもしくはＬであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{802}は任意選択の配列であり、ＬＳＬＦＴ，ＶＳＬＦＴ，ＬＱＬＦＴ，ＬＭＬＦＴ，ＬＴＬＦＴ，ＬＨＬＦＴ，ＬＳＱＦＴ，ＬＳＶＦＴ，ＬＳＭＦＴ，ＬＳＬＭＴ，ＬＳＬＱＴ，ＬＳＬＨＴ，ＬＳＬＮＴ，ＬＳＬＰＴ，ＬＳＬＳＴ，ＬＳＬＧＴ，ＬＳＬＡＴ，ＬＳＬＲＴ，ＬＳＬＦＮ，ＬＳＬＦＰ，ＬＳＬＦＲ，ＬＧＬＦＴ，ＡＳＬＦＴ，ＦＳＬＦＴ，ＧＳＬＦＴ，ＩＳＬＦＴ，ＭＳＬＦＴ，ＮＳＬＦＴ，ＰＳＬＦＴ，ＱＳＬＦＴ，ＲＳＬＦＴ，ＳＳＬＦＴ，ＴＳＬＦＴ，ＹＳＬＦＴ，ＬＮＬＦＴ，ＬＳＡＦＴ，ＬＳＨＦＴ，ＬＳＩＦＴ，ＬＳＮＦＴ，ＬＳＲＦＴ，ＬＳＳＦＴ，ＬＳＴＦＴ，ＬＳＷＦＴ，ＬＳＬＣＴ，ＬＳＬＩＴ，ＬＳＬＬＴ，ＬＳＬＴＴ，ＬＳＬＶＴ，ＬＳＬＷＴ，ＬＳＬＦＦ，ＬＳＬＦＧ，ＬＳＬＦＨ，ＬＳＬＦＩ，ＬＳＬＦＬ，ＬＳＬＦＭ，ＬＳＬＦＳ，ＬＳＬＦＶ，ＬＳＬＦＷ，ＬＹＬＦＴ，ＬＶＬＦＴ，ＬＳＦＦＴ，ＬＳＧＦＴ，ＬＳＫＦＴ，ＬＳＣＦＴ，ＬＣＬＦＴ，ＬＲＬＦＴ，ＬＰＬＦＴ，ＬＷＬＦＴ，ＬＫＬＦＴ，ＬＤＬＦＴ，ＬＳＹＦＴ，ＬＡＬＦＴ，ＷＳＬＦＴ，ＬＳＬＦＡ，ＬＳＬＦＱ，ＬＳＰＦＴ，ＨＳＬＦＴ，ＬＳＬＹＴ，ＬＩＬＦＴ，ＫＳＬＦＴ，ＣＳＬＦＴ，ＬＳＬＦＹ，ＬＳＬＦＫ，ＬＳＬＦＣ，ＬＦＬＦＴ，ＬＥＬＦＴ，ＬＳＬＫＴ，ＬＬＬＦＴ，ＬＳＬＦＤ，ＬＳＬＤＴ，ＬＳＬＦＥ，ＤＳＬＦＴ，ＬＳＬＥＴ，ＬＳＤＦＴ，ＬＳＥＦＴ，ＥＳＬＦＴ，ＳＬＦＴ，ＬＳＦＴ，ＬＦＴ，ＬＳＬ，ＬＴもしくはＴであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{803}は任意選択の配列であり、Ｒ，Ｆ，Ｋ，Ｎ，Ｒ，ＴもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、前記式（ＶＩＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５２９】

さらに、前記ペプチド阻害剤は、式（ＩＸ）を含んでもよく、式（ＩＸ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＩＸ）からなっていてもよい。したがって、いくつかの実施形態において、前記ペプチド阻害剤は、式（ＩＸ）：$X_{901}X_{902}X_{903}X_{904}X_{905}X_{906}X_{907}X_{908}X_{909}X_{910}X_{911}X_{912}X_{913}X_{914}X_{915}X_{916}X_{917}$，のペプチドを含み、式中、$X_{901}$は任意のアミノ酸であるかまたは存在せず；$X_{902}$は正に荷電したアミノ酸、Ｆ、またはＮであり；$X_{903}$は任意のアミノ酸であり；$X_{904}$は任意のアミノ酸であり；$X_{905}$は、非荷電極性アミノ酸、Ｒ、Ｙ、またはＷであり；$X_{906}$は疎水性または非荷電極性アミノ酸であり；$X_{907}$は疎水性または非荷電極性アミノ酸であり；$X_{908}$は、ＭでもＦでもない疎水性非芳香族炭素鎖アミノ酸であり；X_{909}は正に荷電したアミノ酸、Ｔ、Ｑ、またはＹで

あり；X_{910}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{911}は非荷電極性アミノ酸またはＨであり；X_{912}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{913}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{914}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{915}は負に荷電したアミノ酸，Ｙ，またはＱであり；X_{916}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{917}は正に荷電した１以上のアミノ酸であるかまたは存在しない。X_{901}は正に荷電したアミノ酸を含んでもよい。X_{901}はＲまたはＫであってもよい。X_{917}はＲＲであってもよい。いくつかの実施形態において、式（ＩＸ）を含む前記単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５３０】

さらに、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せを含んでもよく、そのような配列もしくはペプチドもしくはバリエーションからなっていてもよく、または本質的にそのような配列もしくはペプチドもしくはバリエーションからなっていてもよい。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用されるこれらの単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５３１】

さらに、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９に記載されるペプチドのいずれか１以上、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せを含んでもよく、そのような配列もしくはペプチドもしくはバリエーションからなっていてもよく、または本質的にそのような配列もしくはペプチドもしくはバリエーションからなっていてもよい。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される前記単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５３２】

いくつかの実施形態において、そのようなペプチド阻害剤をコードする核酸、たとえば配列番号：１０２～１６５の核酸が提供されうる。好ましくは、前記方法に使用される免疫調節ペプチド阻害剤は、Ｐ２８Ｒ、その誘導体、またはそのような分子（たとえば、本明細書に記載のペプチドを含む、または該ペプチドからなる、または本質的に該ペプチドからなる１以上の任意の免疫調節ペプチド阻害剤）をコードする核酸である。たとえば、前記ペプチド阻害剤は、本明細書に記載される式（Ｉ），（ＸＸ$_1$ＶＫＸ$_2$Ｘ$_3$Ｘ$_4$）（配列番号：１６６）を含んでもよく、式（Ｉ）からなっていてもよく、また本質的に式（Ｉ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、Ｘは任意選択の配列であり、ＫＫＬＤＴ（配列番号：１６７），ＲＫＬＤＴ（配列番号：１６８），ＫＫＧＤＴ（配列番号：１６９），ＫＫＥＤＴ（配列番号：１７０），ＫＫＬＤＱ（配列番号：１７１），ＫＫＧＤＱ（配列番号：２５２），ＫＫＥＤＱ（配列番号：２５３），ＲＫＬＤＱ（配列番号：２５４），ＲＫＧＤＱ（配列番号：２５５），ＲＫＥＤＱ（配列番号：２５６），ＲＫＧＴＤ（Ｓ配列番号：２５７），ＲＫＥＤＴ（配列番号：２５８），ＫＬＤＴ（配列番号：１７２），ＫＧＤＴ（配列番号：２５９），ＫＥＤＴ（配列番号：２６０），ＫＬＤＱ（配列番号：２６１），ＫＧＤＱ（配列番号：２６２），ＫＥＤＱ（配列番号：２６３），ＬＤＴ，ＬＤＱ，ＧＤＴ，ＧＤＱ，ＥＤＴ，ＥＤＱ，ＤＴ，ＤＱ，ＴもしくはＱであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、Ｘ$_1$はＦＦ，ＦＭ，ＦＳ，ＦＶ，ＦＴ，ＦＬ，ＡＦ，ＡＭ，ＡＳ，ＡＶ，ＡＴ，ＡＬ，ＶＦ，ＶＭ，ＶＳ，ＶＶ，ＶＴ，またはＶＬのいずれかである。いくつかの実施形態において、Ｘ$_2$はＬＳ，ＬＱ，ＬＭ，ＬＴ，ＬＨ，ＶＳ，ＶＱ，ＶＭ，ＶＴ，ＶＨのいずれかである。いくつかの実施形態において、Ｘ$_3$はＬＦＴ，ＬＭＴ，ＬＱＴ，ＬＨＴ，ＬＮＴ，ＬＰＴ，ＬＳＴ，ＬＧＴ，ＬＡＴ，ＬＲＴ，ＱＦＴ，ＱＭＴ，ＱＱＴ，ＱＨＴ，ＱＮＴ，ＱＰＴ，ＱＳＴ，ＱＧＴ，ＱＡＴ，ＱＲＴ，ＶＦＴ，ＶＭＴ，ＶＱＴ，ＶＨＴ，ＶＮＴ，ＶＰＴ，ＶＳＴ，ＶＧＴ，ＶＡＴ，ＶＲＴ，ＭＦＴ，ＭＭＴ，ＭＱＴ，ＭＨＴ，ＭＮＴ，ＭＰＴ，ＭＳＴ，Ｍ

ＧＴ，ＭＡＴ，ＭＲＴ，ＬＦＮ，ＬＭＮ，ＬＱＮ，ＬＨＮ，ＬＮＮ，ＬＰＮ，ＬＳＮ，ＬＧＮ，ＬＡＮ，ＬＲＮ，ＱＦＮ，ＱＭＮ，ＱＱＮ，ＱＨＮ，ＱＮＮ，ＱＰＮ，ＱＳＮ，ＱＧＮ，ＱＡＮ，ＱＲＮ，ＶＦＮ，ＶＭＮ，ＶＱＮ，ＶＨＮ，ＶＮＮ，ＶＰＮ，ＶＳＮ，ＶＧＮ，ＶＡＮ，ＶＲＮ，ＭＦＮ，ＭＭＮ，ＭＱＮ，ＭＨＮ，ＭＮＮ，ＭＰＮ，ＭＳＮ，ＭＧＮ，ＭＡＮ，ＭＲＮ，ＬＦＰ，ＬＭＰ，ＬＱＰ，ＬＨＰ，ＬＮＰ，ＬＰＰ，ＬＳＰ，ＬＧＰ，ＬＡＰ，ＬＲＰ，ＱＦＰ，ＱＭＰ，ＱＱＰ，ＱＨＰ，ＱＮＰ，ＱＰＰ，ＱＳＰ，ＱＧＰ，ＱＡＰ，ＱＲＰ，ＶＦＰ，ＶＭＰ，ＶＱＰ，ＶＨＰ，ＶＮＰ，ＶＰＰ，ＶＳＰ，ＶＧＰ，ＶＡＰ，ＶＲＰ，ＭＦＰ，ＭＭＰ，ＭＱＰ，ＭＨＰ，ＭＮＰ，ＭＰＰ，ＭＳＰ，ＭＧＰ，ＭＡＰ，ＭＲＰＲ，ＬＦＲ，ＬＭＲ，ＬＱＲ，ＬＨＲ，ＬＮＲ，ＬＰＲ，ＬＳＲ，ＬＧＲ，ＬＡＲ，ＬＲＲ，ＱＦＲ，ＱＭＲ，ＱＱＲ，ＱＨＲ，ＱＮＲ，ＱＰＲ，ＱＳＲ，ＱＧＲ，ＱＡＲ，ＱＲＲ，ＶＦＲ，ＶＭＲ，ＶＱＲ，ＶＨＲ，ＶＮＲ，ＶＰＲ，ＶＳＲ，ＶＧＲ，ＶＡＲ，ＶＲＲ，ＭＦＲ，ＭＭＲ，ＭＱＲ，ＭＨＲ，ＭＮＲ，ＭＰＲ，ＭＳＲ，ＭＧＲ，ＭＡＲ，またはＭＲＲのいずれかである。いくつかの実施形態において、$Ｘ_4$は任意選択の配列であり、ＥＲもしくはＥであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、Ｘが存在しない場合、$Ｘ_1$はＦＦ，かつ$Ｘ_2$はＬＳである。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５３３】

さらに、前記ペプチド阻害剤は、式（ＩＩ）$Ｘ_{20}$ＴＦＦＶＫＬＳ$Ｘ_{21}Ｘ_{22}$（配列番号：１７３）を含んでもよく、式（ＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、$Ｘ_{20}$は任意選択の配列であり、ＫＫＬＤ（配列番号：１７４），ＲＫＬＤ（配列番号：１７５），ＫＫＧＤ（配列番号：１７６），ＫＫＥＤ（配列番号：１７７），ＫＬＤ，ＬＤもしくはＤであってもよく、存在しなくてもよい。$Ｘ_{21}$は任意選択の配列であり、ＬＦＴ，ＬＭＴ，ＬＱＴ，ＬＨＴ，ＬＮＴ，ＬＰＴ，ＬＳＴ，ＬＧＴ，ＬＡＴ，ＬＲＴ，ＱＦＴ，ＱＭＴ，ＱＱＴ，ＱＨＴ，ＱＮＴ，ＱＰＴ，ＱＳＴ，ＱＧＴ，ＱＡＴ，ＱＲＴ，ＶＦＴ，ＶＭＴ，ＶＱＴ，ＶＨＴ，ＶＮＴ，ＶＰＴ，ＶＳＴ，ＶＧＴ，ＶＡＴ，ＶＲＴ，ＭＦＴ，ＭＭＴ，ＭＱＴ，ＭＨＴ，ＭＮＴ，ＭＰＴ，ＭＳＴ，ＭＧＴ，ＭＡＴ，ＭＲＴ，ＬＦＮ，ＬＭＮ，ＬＱＮ，ＬＨＮ，ＬＮＮ，ＬＰＮ，ＬＳＮ，ＬＧＮ，ＬＡＮ，ＬＲＮ，ＱＦＮ，ＱＭＮ，ＱＱＮ，ＱＨＮ，ＱＮＮ，ＱＰＮ，ＱＳＮ，ＱＧＮ，ＱＡＮ，ＱＲＮ，ＶＦＮ，ＶＭＮ，ＶＱＮ，ＶＨＮ，ＶＮＮ，ＶＰＮ，ＶＳＮ，ＶＧＮ，ＶＡＮ，ＶＲＮ，ＭＦＮ，ＭＭＮ，ＭＱＮ，ＭＨＮ，ＭＮＮ，ＭＰＮ，ＭＳＮ，ＭＧＮ，ＭＡＮ，ＭＲＮ，ＬＦＰ，ＬＭＰ，ＬＱＰ，ＬＨＰ，ＬＮＰ，ＬＰＰ，ＬＳＰ，ＬＧＰ，ＬＡＰ，ＬＲＰ，ＱＦＰ，ＱＭＰ，ＱＱＰ，ＱＨＰ，ＱＮＰ，ＱＰＰ，ＱＳＰ，ＱＧＰ，ＱＡＰ，ＱＲＰ，ＶＦＰ，ＶＭＰ，ＶＱＰ，ＶＨＰ，ＶＮＰ，ＶＰＰ，ＶＳＰ，ＶＧＰ，ＶＡＰ，ＶＲＰ，ＭＦＰ，ＭＭＰ，ＭＱＰ，ＭＨ

Ｐ，ＭＮＰ，ＭＰＰ，ＭＳＰ，ＭＧＰ，ＭＡＰ，ＭＲＰＲ，ＬＦＲ，ＬＭＲ，ＬＱＲ，ＬＨＲ，ＬＮＲ，ＬＰＲ，ＬＳＲ，ＬＧＲ，ＬＡＲ，ＬＲＲ，ＱＦＲ，ＱＭＲ，ＱＱＲ，ＱＨＲ，ＱＮＲ，ＱＰＲ，ＱＳＲ，ＱＧＲ，ＱＡＲ，ＱＲＲ，ＶＦＲ，ＶＭＲ，ＶＱＲ，ＶＨＲ，ＶＮＲ，ＶＰＲ，ＶＳＲ，ＶＧＲ，ＶＡＲ，ＶＲＲ，ＭＦＲ，ＭＭＲ，ＭＱＲ，ＭＨＲ，ＭＮＲ，ＭＰＲ，ＭＳＲ，ＭＧＲ，ＭＡＲもしくはＭＲＲであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、$Ｘ_{22}$は任意選択の配列であり、ＥＲもしくはＥであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、式（ＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５３４】

さらに、前記ペプチド阻害剤は、式（ＩＩＩ）$Ｘ_{30}Ｘ_{31}$ＶＫＬ$Ｘ_{32}$Ｌ$Ｘ_{33}$ＴＥ$Ｘ_{34}$（配列番号：１７８）を含んでもよく、式（ＩＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＩＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、$Ｘ_{30}$は任意選択の配列であり、ＫＫＬＤＴＦ（配列番号：１７９），ＫＬＤＴＦ（配列番号：１８０），ＬＤＴＦ（配列番号：１８１），ＤＴＦ，ＴＦもしくはＦであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、$Ｘ_{31}$は任意選択の配列であり、Ｆ，Ｓ，Ｍ，Ｖ，ＴもしくはＬであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、$Ｘ_{31}$はＦである。いくつかの実施形態において、$Ｘ_{32}$はＳ，Ｑ，Ｍ，Ｔ，またはＨであってよい。いくつかの実施形態において、$Ｘ_{32}$はＳである。$Ｘ_{33}$はＦ，Ｍ，Ｑ，Ｈ，Ｎ，Ｐ，Ｓ，Ｇ，Ａ，またはＲであってよい。いくつかの実施形態において、$Ｘ_{34}$はＦである。$Ｘ_{34}$は任意選択の配列であり、Ｒであってもよく、存在しなくてもよい。さらに、本明細書に記載するように、前記ペプチド阻害剤は、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、または９８の配列を含んでもよく、該配列からなっていてもよく、また本質的に該配列からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、前記式（ＩＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６

，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５３５】

さらに、本明細書に記載するように、前記ペプチド阻害剤は、式（ＶＩＩ）$X_{700}KX_{701}X_{702}X_{703}X_{704}X_{705}X_{706}KX_{707}X_{708}X_{709}X_{710}X_{711}EX_{712}$（配列番号：３９４）を含んでもよく、式（ＶＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＶＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、X_{700}は任意選択の配列であり、Ｋ，Ａ，Ｄ，Ｅ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{701}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｃ，Ｄ，Ｅ，Ｆ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｋ，Ｍ，Ｎ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{702}は任意選択の配列であり、Ｄ，Ａ，Ｅ，Ｉ，Ｖ，ＷもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{703}は任意選択の配列であり、Ｔ，Ｃ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，ＷもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{704}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ａ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{705}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ｌ，Ｍ，Ｑ，Ｓ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{706}は任意選択の配列であり、Ｖ，Ｆ，Ｇ，Ｌ，ＰもしくはＲであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{707}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｆ，Ｇ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{708}は任意選択の配列であり、Ｓ，Ｈ，Ｍ，Ｎ，ＱもしくはＴであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{709}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｈ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＷであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{710}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ａ，Ｃ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＷであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{711}は任意選択の配列であり、Ｔ，Ｆ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｓ，ＶもしくはＷであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{712}は任意選択の配列であり、Ｒ，Ｆ，Ｋ，Ｎ，Ｒ，ＴもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、前記式（ＶＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００ア

ミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５３６】

さらに、本明細書に記載するように、前記ペプチド阻害剤は、式（ＶＩＩＩ）$X_{800}KX_{801}KX_{802}EX_{803}$（配列番号：３９５）を含んでもよく、式（ＶＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＶＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、X_{800}は任意選択の配列であり、Ｋ，Ａ，Ｄ，Ｅ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｔ，ＶもしくはＫであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{801}は任意選択の配列であり、ＬＤＴＦＦＶ，ＧＤＴＦＦＶ，ＥＤＴＦＦＶ，ＬＤＱＦＦＶ，ＬＤＴＡＦＶ，ＬＤＴＶＦＶ，ＬＤＴＦＭＶ，ＬＤＴＦＳＶ，ＬＤＴＦＶＶ，ＬＤＴＦＴＶ，ＬＤＴＦＬＶ，ＬＤＧＦＦＶ，ＬＤＴＦＧＶ，ＬＤＴＦＦＫ，ＡＤＴＦＦＶ，ＣＤＴＦＦＶ，ＤＤＴＦＦＶ，ＦＤＴＦＦＶ，ＨＤＴＦＦＶ，ＩＤＴＦＦＶ，ＫＤＴＦＦＶ，ＭＤＴＦＦＶ，ＮＤＴＦＦＶ，ＱＤＴＦＦＶ，ＲＤＴＦＦＶ，ＳＤＴＦＦＶ，ＴＤＴＦＦＶ，ＶＤＴＦＦＶ，ＬＡＴＦＦＶ，ＬＥＴＦＦＶ，ＬＩＴＦＦＶ，ＬＶＴＦＦＶ，ＬＷＴＦＦＶ，ＬＹＴＦＦＶ，ＬＤＣＦＦＶ，ＬＤＭＦＦＶ，ＬＤＮＦＦＶ，ＬＤＰＦＦＶ，ＬＤＲＦＦＶ，ＬＤＳＦＦＶ，ＬＤＷＦＦＶ，ＬＤＹＦＦＶ，ＬＤＴＩＦＶ，ＬＤＴＭＦＶ，ＬＤＴＮＦＶ，ＬＤＴＰＦＶ，ＬＤＴＴＦＶ，ＬＤＴＦＱＶ，ＬＤＴＦＦＦ，ＬＤＴＦＦＧ，ＬＤＴＦＦＬ，ＬＤＴＦＦＰ，ＬＤＴＦＦＲ，ＬＤＴＦＩＶ，ＬＤＴＳＦＶ，ＬＤＴＦＡＶ，ＬＤＴＦＣＶ，ＬＤＴＱＦＶ，ＬＤＴＬＦＶ，ＬＴＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＩ，ＬＤＨＦＦＶ，ＬＭＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＥＶ，ＬＤＴＦＷＶ，ＬＦＴＦＦＶ，ＬＤＶＦＦＶ，ＬＤＴＦＲＶ，ＬＤＴＦＨＶ，ＬＤＴＹＦＶ，ＬＰＴＦＦＶ，ＰＤＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＰＶ，ＬＤＴＦＮＶ，ＬＤＴＷＦＶ，ＬＤＴＧＦＶ，ＬＤＡＦＦＶ，ＬＱＴＦＦＶ，ＬＣＴＦＦＶ，ＬＳＴＦＦＶ，ＹＤＴＦＦＶ，ＬＤＥＦＦＶ，ＷＤＴＦＦＶ，ＬＤＴＫＦＶ，ＬＤＴＣＦＶ，ＬＤＴＦＹＶ，ＬＤＴＨＦＶ，ＬＨＴＦＦＶ，ＬＲＴＦＦＶ，ＬＤＬＦＦＶ，ＬＤＴＲＦＶ，ＬＬＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＤＶ，ＬＤＴＦＦＡ，ＬＤＴＦＦＴ，ＬＮＴＦＦＶ，ＬＤＤＦＦＶ，ＬＤＩＦＦＶ，ＬＤＦＦＦＶ，ＬＫＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＱ，ＬＧＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＣ，ＬＤＫＦＦＶ，ＬＤＴＦＫＶ，ＬＤＴＥＦＶ，ＬＤＴＦＦＷ，ＬＤＴＦＦＭ，ＬＤＴＦＦＳ，ＬＤＴＦＦＨ，ＬＤＴＦＦＹ，ＬＤＴＦＦＮ，ＬＤＴＤＦＶ，ＬＤＴＦＦＥ，ＬＤＴＦＦＤ，ＬＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦ，ＴＦＦＶ，ＬＤＦ，ＬＤＴＥ，ＦＦＶ，ＬＤＶ，ＬＶもしくはＬであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{802}は任意選択の配列であり、ＬＳＬＦＴ，ＶＳＬＦＴ，ＬＱＬＦＴ，ＬＭＬＦＴ，ＬＴＬＦＴ，ＬＨＬＦＴ，ＬＳＱＦＴ，ＬＳＶＦＴ，ＬＳＭＦＴ，ＬＳＬＭＴ，ＬＳＬＱＴ，ＬＳＬＨＴ，ＬＳＬＮＴ，ＬＳＬＰＴ，ＬＳＬＳＴ，ＬＳＬＧＴ，ＬＳＬＡＴ，ＬＳＬＲＴ，ＬＳＬＦＮ，ＬＳＬＦＰ，ＬＳＬＦＲ，ＬＧＬＦＴ，ＡＳＬＦＴ，ＦＳＬＦＴ，ＧＳＬＦＴ，ＩＳＬＦＴ，ＭＳＬＦＴ，ＮＳＬＦＴ，ＰＳＬＦＴ，ＱＳＬＦＴ，ＲＳＬＦＴ，ＳＳＬＦＴ，ＴＳＬＦＴ，ＹＳＬＦＴ，ＬＮＬＦＴ，ＬＳＡＦＴ，ＬＳＨＦＴ，ＬＳＩＦＴ，ＬＳＮＦＴ，ＬＳＲＦＴ，ＬＳＳＦＴ，ＬＳＴＦＴ，ＬＳＷＦＴ，ＬＳＬＣＴ，ＬＳＬＩＴ，ＬＳＬＬＴ，ＬＳＬＴＴ，ＬＳＬＶＴ，ＬＳＬＷＴ，ＬＳＬＦＦ，ＬＳＬＦＧ，ＬＳＬＦＨ，ＬＳＬＦＩ，ＬＳＬＦＬ，ＬＳＬＦＭ，ＬＳＬＦＳ，ＬＳＬＦＶ，ＬＳＬＦＷ，ＬＹＬＦＴ，ＬＶＬＦＴ，ＬＳＦＦＴ，ＬＳＧＦＴ，ＬＳＫＦＴ，ＬＳＣＦＴ，ＬＣＬＦＴ，ＬＲＬＦＴ，ＬＰＬＦＴ，ＬＷＬＦＴ，ＬＫＬＦＴ，ＬＤＬＦＴ，ＬＳＹＦＴ，ＬＡＬＦＴ，ＷＳＬＦＴ，ＬＳＬＦＡ，ＬＳＬＦＱ，ＬＳＰＦＴ，ＨＳＬＦＴ，ＬＳＬＹＴ，ＬＩＬＦＴ，ＫＳＬＦＴ，ＣＳＬＦＴ，ＬＳＬＦＹ，ＬＳＬＦＫ，ＬＳＬＦＣ，ＬＦＬＦＴ，ＬＥＬＦＴ，ＬＳＬＫＴ，ＬＬＬＦＴ，ＬＳＬＦＤ，ＬＳＬＤＴ，ＬＳＬＦＥ，ＤＳＬＦＴ，ＬＳＬＥＴ，ＬＳＤＦＴ，ＬＳＥＦＴ，ＥＳＬＦＴ，ＳＬＦＴ，ＬＳＦＴ，ＬＦＴ，ＬＳＬ，ＬＴもしくはＴであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{803}は任意選択の配列であり、Ｒ，Ｆ，Ｋ，Ｎ，Ｒ，ＴもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、前記式（ＶＩＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６

，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５３７】

さらに、前記ペプチド阻害剤は、式（ＩＸ）を含んでもよく、式（ＩＸ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＩＸ）からなっていてもよい。したがって、いくつかの実施形態において、前記ペプチド阻害剤は、式（ＩＸ）：$X_{901}X_{902}X_{903}X_{904}X_{905}X_{906}X_{907}X_{908}X_{909}X_{910}X_{911}X_{912}X_{913}X_{914}X_{915}X_{916}X_{917}$，のペプチドを含み、式中、$X_{901}$は任意のアミノ酸であるかまたは存在せず；$X_{902}$は正に荷電したアミノ酸、Ｆ、またはＮであり；$X_{903}$は任意のアミノ酸であり；$X_{904}$は任意のアミノ酸であり；$X_{905}$は、非荷電極性アミノ酸、Ｒ、Ｙ、またはＷであり；$X_{906}$は疎水性または非荷電極性アミノ酸であり；$X_{907}$は疎水性または非荷電極性アミノ酸であり；$X_{908}$は、ＭでもＦでもない疎水性非芳香族炭素鎖アミノ酸であり；X_{909}は正に荷電したアミノ酸、Ｔ、Ｑ、またはＹであり；X_{910}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{911}は非荷電極性アミノ酸またはＨであり；X_{912}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{913}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{914}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{915}は負に荷電したアミノ酸，Ｙ，またはＱであり；X_{916}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{917}は正に荷電した１以上のアミノ酸であるかまたは存在しない。X_{901}は正に荷電したアミノ酸を含んでもよい。X_{901}はＲまたはＫであってもよい。X_{917}はＲＲであってもよい。いくつかの実施形態において、式（ＩＸ）を含む前記単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５３８】
さらに、本明細書に記載するように、前記ペプチド阻害剤は、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せを含んでもよく、そのような配列もしくはペプチドもしくはバリエーションからなっていてもよく、または本質的にそのような配列もしくはペプチドもしくはバリエーションからなっていてもよい。いくつかの実施形態において、これらの単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５３９】
さらに、前記ペプチド阻害剤は、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せを含む、またはそれらからなる、または本質的にそれらからなるペプチド阻害剤を含んでもよく、該ペプチド阻害剤からなっていてもよく、また本質的に該ペプチド阻害剤からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、表５．１、５．４、５．５、５．６の単離されたペプチドまたは表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。そのようなペプチド阻害剤をコードする核酸は、たとえば配列番号：１０２～１

６５に示すものである。

【０５４０】

上記の方法に用いられる免疫調節ペプチド阻害剤は、少なくとも１つのＤ－アミノ酸、少なくとも１つの非天然アミノ酸、Ｎ末端アセチル基、またはＣ末端アミド基を含んでもよく、グリコシル化されていてもよく、ＰＥＧ、細胞毒素、または放射性核種に結合されていてもよい。前記ペプチドは、患者の少なくとも１個の細胞に投与することができる。前記投与はインビボで、たとえば治療として行われてもよい。前記投与はエクスビボで、たとえば診断ツールとして、または患者に投与される免疫細胞をあらかじめ刺激するエクスビボ療法として行なわれてもよい。本明細書に記載のペプチド阻害剤を含む、該阻害剤からなる、もしくは本質的に該阻害剤からなる免疫調節ペプチド阻害剤またはそのような分子をコードする核酸のヒト免疫細胞への投与、および免疫細胞刺激の検出は、実施例１３に記載される。たとえば、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、本明細書に記載される式（Ｉ），（ＸＸ$_1$ＶＫＸ$_2$Ｘ$_3$Ｘ$_4$）（配列番号：１６６）を含んでもよく、式（Ｉ）からなっていてもよく、また本質的に式（Ｉ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、Ｘは任意選択の配列であり、ＫＫＬＤＴ（配列番号：１６７），ＲＫＬＤＴ（配列番号：１６８），ＫＫＧＤＴ（配列番号：１６９），ＫＫＥＤＴ（配列番号：１７０），ＫＫＬＤＱ（配列番号：１７１），ＫＫＧＤＱ（配列番号：２５２），ＫＫＥＤＱ（配列番号：２５３），ＲＫＬＤＱ（配列番号：２５４），ＲＫＧＤＱ（配列番号：２５５），ＲＫＥＤＱ（配列番号：２５６），ＲＫＧＴＤ（Ｓ配列番号：２５７），ＲＫＥＤＴ（配列番号：２５８），ＫＬＤＴ（配列番号：１７２），ＫＧＤＴ（配列番号：２５９），ＫＥＤＴ（配列番号：２６０），ＫＬＤＱ（配列番号：２６１），ＫＧＤＱ（配列番号：２６２），ＫＥＤＱ（配列番号：２６３），ＬＤＴ，ＬＤＱ，ＧＤＴ，ＧＤＱ，ＥＤＴ，ＥＤＱ，ＤＴ，ＤＱ，ＴもしくはＱであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、Ｘ$_1$はＦＦ，ＦＭ，ＦＳ，ＦＶ，ＦＴ，ＦＬ，ＡＦ，ＡＭ，ＡＳ，ＡＶ，ＡＴ，ＡＬ，ＶＦ，ＶＭ，ＶＳ，ＶＶ，ＶＴ，またはＶＬのいずれかである。いくつかの実施形態において、Ｘ$_2$はＬＳ，ＬＱ，ＬＭ，ＬＴ，ＬＨ，ＶＳ，ＶＱ，ＶＭ，ＶＴ，ＶＨのいずれかである。いくつかの実施形態において、Ｘ$_3$はＬＦＴ，ＬＭＴ，ＬＱＴ，ＬＨＴ，ＬＮＴ，ＬＰＴ，ＬＳＴ，ＬＧＴ，ＬＡＴ，ＬＲＴ，ＱＦＴ，ＱＭＴ，ＱＱＴ，ＱＨＴ，ＱＮＴ，ＱＰＴ，ＱＳＴ，ＱＧＴ，ＱＡＴ，ＱＲＴ，ＶＦＴ，ＶＭＴ，ＶＱＴ，ＶＨＴ，ＶＮＴ，ＶＰＴ，ＶＳＴ，ＶＧＴ，ＶＡＴ，ＶＲＴ，ＭＦＴ，ＭＭＴ，ＭＱＴ，ＭＨＴ，ＭＮＴ，ＭＰＴ，ＭＳＴ，ＭＧＴ，ＭＡＴ，ＭＲＴ，ＬＦＮ，ＬＭＮ，ＬＱＮ，ＬＨＮ，ＬＮＮ，ＬＰＮ，ＬＳＮ，ＬＧＮ，ＬＡＮ，ＬＲＮ，ＱＦＮ，ＱＭＮ，ＱＱＮ，ＱＨＮ，ＱＮＮ，ＱＰＮ，ＱＳＮ，ＱＧＮ，ＱＡＮ，ＱＲＮ，ＶＦＮ，ＶＭＮ，ＶＱＮ，ＶＨＮ，ＶＮＮ，ＶＰＮ，ＶＳＮ，ＶＧＮ，ＶＡＮ，ＶＲＮ，ＭＦＮ，ＭＭＮ，ＭＱＮ，ＭＨＮ，ＭＮＮ，ＭＰＮ，ＭＳＮ，ＭＧＮ，ＭＡＮ，ＭＲＮ，ＬＦＰ，ＬＭＰ，ＬＱＰ，ＬＨＰ，ＬＮＰ，ＬＰＰ，ＬＳＰ，ＬＧＰ，ＬＡＰ，ＬＲＰ，ＱＦＰ，ＱＭＰ，ＱＱＰ，ＱＨＰ，ＱＮＰ，ＱＰＰ，ＱＳＰ，ＱＧＰ，ＱＡＰ，ＱＲＰ，ＶＦＰ，ＶＭＰ，ＶＱＰ，ＶＨＰ，ＶＮＰ，ＶＰＰ，ＶＳＰ，ＶＧＰ，ＶＡＰ，ＶＲＰ，ＭＦＰ，ＭＭＰ，ＭＱＰ，ＭＨＰ，ＭＮＰ，ＭＰＰ，ＭＳＰ，ＭＧＰ，ＭＡＰ，ＭＲＰＲ，ＬＦＲ，ＬＭＲ，ＬＱＲ，ＬＨＲ，ＬＮＲ，ＬＰＲ，ＬＳＲ，ＬＧＲ，ＬＡＲ，ＬＲＲ，ＱＦＲ，ＱＭＲ，ＱＱＲ，ＱＨＲ，ＱＮＲ，ＱＰＲ，ＱＳＲ，ＱＧＲ，ＱＡＲ，ＱＲＲ，ＶＦＲ，ＶＭＲ，ＶＱＲ，ＶＨＲ，ＶＮＲ，ＶＰＲ，ＶＳＲ，ＶＧＲ，ＶＡＲ，ＶＲＲ，ＭＦＲ，ＭＭＲ，ＭＱＲ，ＭＨＲ，ＭＮＲ，ＭＰＲ，ＭＳＲ，ＭＧＲ，ＭＡＲ，またはＭＲＲのいずれかである。いくつかの実施形態において、Ｘ$_4$は任意選択の配列であり、ＥＲもしくはＥであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、Ｘが存在しない場合、Ｘ$_1$はＦＦ，かつＸ$_2$はＬＳである。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される式（Ｉ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４

４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５４１】

さらに、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、式（ＩＩ）X_{20}ＴＦＦＶＫＬＳ$X_{21}X_{22}$（配列番号：１７３）を含んでもよく、式（ＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、X_{20}は任意選択の配列であり、ＫＫＬＤ（配列番号：１７４），ＲＫＬＤ（配列番号：１７５），ＫＫＧＤ（配列番号：１７６），ＫＫＥＤ（配列番号：１７７），ＫＬＤ，ＬＤもしくはＤであってもよく、存在しなくてもよい。X_{21}は任意選択の配列であり、ＬＦＴ，ＬＭＴ，ＬＱＴ，ＬＨＴ，ＬＮＴ，ＬＰＴ，ＬＳＴ，ＬＧＴ，ＬＡＴ，ＬＲＴ，ＱＦＴ，ＱＭＴ，ＱＱＴ，ＱＨＴ，ＱＮＴ，ＱＰＴ，ＱＳＴ，ＱＧＴ，ＱＡＴ，ＱＲＴ，ＶＦＴ，ＶＭＴ，ＶＱＴ，ＶＨＴ，ＶＮＴ，ＶＰＴ，ＶＳＴ，ＶＧＴ，ＶＡＴ，ＶＲＴ，ＭＦＴ，ＭＭＴ，ＭＱＴ，ＭＨＴ，ＭＮＴ，ＭＰＴ，ＭＳＴ，ＭＧＴ，ＭＡＴ，ＭＲＴ，ＬＦＮ，ＬＭＮ，ＬＱＮ，ＬＨＮ，ＬＮＮ，ＬＰＮ，ＬＳＮ，ＬＧＮ，ＬＡＮ，ＬＲＮ，ＱＦＮ，ＱＭＮ，ＱＱＮ，ＱＨＮ，ＱＮＮ，ＱＰＮ，ＱＳＮ，ＱＧＮ，ＱＡＮ，ＱＲＮ，ＶＦＮ，ＶＭＮ，ＶＱＮ，ＶＨＮ，ＶＮＮ，ＶＰＮ，ＶＳＮ，ＶＧＮ，ＶＡＮ，ＶＲＮ，ＭＦＮ，ＭＭＮ，ＭＱＮ，ＭＨＮ，ＭＮＮ，ＭＰＮ，ＭＳＮ，ＭＧＮ，ＭＡＮ，ＭＲＮ，ＬＦＰ，ＬＭＰ，ＬＱＰ，ＬＨＰ，ＬＮＰ，ＬＰＰ，ＬＳＰ，ＬＧＰ，ＬＡＰ，ＬＲＰ，ＱＦＰ，ＱＭＰ，ＱＱＰ，ＱＨＰ，ＱＮＰ，ＱＰＰ，ＱＳＰ，ＱＧＰ，ＱＡＰ，ＱＲＰ，ＶＦＰ，ＶＭＰ，ＶＱＰ，ＶＨＰ，ＶＮＰ，ＶＰＰ，ＶＳＰ，ＶＧＰ，ＶＡＰ，ＶＲＰ，ＭＦＰ，ＭＭＰ，ＭＱＰ，ＭＨＰ，ＭＮＰ，ＭＰＰ，ＭＳＰ，ＭＧＰ，ＭＡＰ，ＭＲＰＲ，ＬＦＲ，ＬＭＲ，ＬＱＲ，ＬＨＲ，ＬＮＲ，ＬＰＲ，ＬＳＲ，ＬＧＲ，ＬＡＲ，ＬＲＲ，ＱＦＲ，ＱＭＲ，ＱＱＲ，ＱＨＲ，ＱＮＲ，ＱＰＲ，ＱＳＲ，ＱＧＲ，ＱＡＲ，ＱＲＲ，ＶＦＲ，ＶＭＲ，ＶＱＲ，ＶＨＲ，ＶＮＲ，ＶＰＲ，ＶＳＲ，ＶＧＲ，ＶＡＲ，ＶＲＲ，ＭＦＲ，ＭＭＲ，ＭＱＲ，ＭＨＲ，ＭＮＲ，ＭＰＲ，ＭＳＲ，ＭＧＲ，ＭＡＲもしくはＭＲＲであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{22}は任意選択の配列であり、ＥＲもしくはＥであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される式（ＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１

３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５４２】

さらに、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、式（ＩＩＩ）$X_{30}X_{31}$ＶＫＬX_{32}ＬX_{33}ＴＥX_{34}（配列番号：１７８）を含んでもよく、式（ＩＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＩＩＩ)からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、X_{30}は任意選択の配列であり、ＫＫＬＤＴＦ（配列番号：１７９），ＫＬＤＴＦ（配列番号：１８０），ＬＤＴＦ（配列番号：１８１），ＤＴＦ，ＴＦもしくはＦであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{31}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ｓ，Ｍ，Ｖ，ＴもしくはＬであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{31}はＦである。いくつかの実施形態において、X_{32}はＳ，Ｑ，Ｍ，Ｔ，またはＨであってよい。いくつかの実施形態において、X_{32}はＳである。X_{33}はＦ，Ｍ，Ｑ，Ｈ，Ｎ，Ｐ，Ｓ，Ｇ，Ａ，またはＲであってよい。いくつかの実施形態において、X_{34}はＦである。X_{34}は任意選択の配列であり、Ｒであってもよく、存在しなくてもよい。さらに、本明細書に記載するように、前記ペプチド阻害剤は、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、または９８の配列を含んでもよく、該配列からなっていてもよく、また本質的に該配列からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される前記式（ＩＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５４３】

さらに、本明細書に記載するように、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、式（ＶＩＩ）X_{700}ＫＸ$_{701}$$X_{702}$$X_{703}$$X_{704}$$X_{705}$$X_{706}$ＫＸ$_{707}$$X_{708}$$X_{709}$$X_{710}$$X_{711}$Ｅ$X_{712}$（配列番号：３９４）を含んでもよく、式（ＶＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＶＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、X_{700}は任意選択の配列であり、Ｋ，Ａ，Ｄ，Ｅ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{701}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｃ，Ｄ，Ｅ，Ｆ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｋ，Ｍ，Ｎ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{702}は任意選択の配列であり、Ｄ，Ａ，Ｅ，Ｉ，Ｖ，ＷもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{703}は任意選択の配列であり、Ｔ，Ｃ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，ＷもしくはＹ

であってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{704}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ａ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{705}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ｌ，Ｍ，Ｑ，Ｓ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{706}は任意選択の配列であり、Ｖ，Ｆ，Ｇ，Ｌ，ＰもしくはＲであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{707}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｆ，Ｇ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{708}は任意選択の配列であり、Ｓ，Ｈ，Ｍ，Ｎ，ＱもしくはＴであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{709}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｈ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＷであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{710}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ａ，Ｃ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＷであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{711}は任意選択の配列であり、Ｔ，Ｆ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｓ，ＶもしくはＷであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{712}は任意選択の配列であり、Ｒ，Ｆ，Ｋ，Ｎ，Ｒ，ＴもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、前記式（ＶＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５４４】

さらに、本明細書に記載するように、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、式（ＶＩＩＩ）$X_{800}KX_{801}KX_{802}EX_{803}$（配列番号：３９５）を含んでもよく、式（ＶＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＶＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、X_{800}は任意選択の配列であり、Ｋ，Ａ，Ｄ，Ｅ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｔ，ＶもしくはＫであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{801}は任意選択の配列であり、ＬＤＴＦＦＶ，ＧＤＴＦＦＶ，ＥＤＴＦＦＶ，ＬＤＱＦＦＶ，ＬＤＴＡＦＶ，ＬＤＴＶＦＶ，ＬＤＴＦＭＶ，ＬＤＴＦＳＶ，ＬＤＴＦＶＶ，ＬＤＴＦＴＶ，ＬＤＴＦＬＶ，ＬＤＧＦＦＶ，ＬＤＴＦＧＶ，ＬＤＴＦＦＫ，ＡＤＴＦＦＶ，ＣＤＴＦＦＶ，ＤＤＴＦＦＶ，ＦＤＴＦＦＶ，ＨＤＴＦＦＶ，ＩＤＴＦＦＶ，ＫＤＴＦＦＶ，ＭＤＴＦＦＶ，ＮＤＴＦＦＶ，ＱＤＴＦＦＶ，ＲＤＴＦＦＶ，ＳＤＴＦＦＶ，ＴＤＴＦＦＶ，ＶＤＴＦＦＶ，ＬＡＴＦＦＶ，ＬＥＴＦＦＶ，ＬＩＴＦＦＶ，ＬＶＴＦＦＶ，ＬＷＴＦＦＶ，ＬＹＴＦＦＶ，ＬＤＣＦＦＶ，ＬＤＭＦＦＶ，ＬＤＮＦＦＶ，ＬＤＰＦＦＶ，ＬＤＲＦＦＶ，ＬＤＳＦＦＶ，ＬＤＷＦＦＶ，ＬＤＹＦＦＶ，ＬＤＴＩＦＶ，ＬＤＴＭＦＶ，ＬＤＴＮＦＶ，ＬＤＴＰＦＶ，ＬＤＴＴＦＶ，ＬＤＴＦＱＶ，ＬＤＴＦＦＦ，ＬＤＴＦＦＧ，ＬＤＴＦＦＬ，ＬＤＴＦＦＰ

，ＬＤＴＦＦＲ，ＬＤＴＦＩＶ，ＬＤＴＳＦＶ，ＬＤＴＦＡＶ，ＬＤＴＦＣＶ，ＬＤＴＱＦＶ，ＬＤＴＬＦＶ，ＬＴＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＩ，ＬＤＨＦＦＶ，ＬＭＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＥＶ，ＬＤＴＦＷＶ，ＬＦＴＦＦＶ，ＬＤＶＦＦＶ，ＬＤＴＦＲＶ，ＬＤＴＦＨＶ，ＬＤＴＹＦＶ，ＬＰＴＦＦＶ，ＰＤＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＰＶ，ＬＤＴＦＮＶ，ＬＤＴＷＦＶ，ＬＤＴＧＦＶ，ＬＤＡＦＦＶ，ＬＱＴＦＦＶ，ＬＣＴＦＦＶ，ＬＳＴＦＦＶ，ＹＤＴＦＦＶ，ＬＤＥＦＦＶ，ＷＤＴＦＦＶ，ＬＤＴＫＦＶ，ＬＤＴＣＦＶ，ＬＤＴＦＹＶ，ＬＤＴＨＦＶ，ＬＨＴＦＦＶ，ＬＲＴＦＦＶ，ＬＤＬＦＦＶ，ＬＤＴＲＦＶ，ＬＬＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＤＶ，ＬＤＴＦＦＡ，ＬＤＴＦＦＴ，ＬＮＴＦＦＶ，ＬＤＤＦＦＶ，ＬＤＩＦＦＶ，ＬＤＦＦＦＶ，ＬＫＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＱ，ＬＧＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＣ，ＬＤＫＦＦＶ，ＬＤＴＦＫＶ，ＬＤＴＥＦＶ，ＬＤＴＦＦＷ，ＬＤＴＦＦＭ，ＬＤＴＦＦＳ，ＬＤＴＦＦＨ，ＬＤＴＦＦＹ，ＬＤＴＦＦＮ，ＬＤＴＤＦＶ，ＬＤＴＦＦＥ，ＬＤＴＦＦＤ，ＬＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦ，ＴＦＦＶ，ＬＤＦ，ＬＤＴＥ，ＦＦＶ，ＬＤＶ，ＬＶもしくはＬであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{802}は任意選択の配列であり、ＬＳＬＦＴ，ＶＳＬＦＴ，ＬＱＬＦＴ，ＬＭＬＦＴ，ＬＴＬＦＴ，ＬＨＬＦＴ，ＬＳＱＦＴ，ＬＳＶＦＴ，ＬＳＭＦＴ，ＬＳＬＭＴ，ＬＳＬＱＴ，ＬＳＬＨＴ，ＬＳＬＮＴ，ＬＳＬＰＴ，ＬＳＬＳＴ，ＬＳＬＧＴ，ＬＳＬＡＴ，ＬＳＬＲＴ，ＬＳＬＦＮ，ＬＳＬＦＰ，ＬＳＬＦＲ，ＬＧＬＦＴ，ＡＳＬＦＴ，ＦＳＬＦＴ，ＧＳＬＦＴ，ＩＳＬＦＴ，ＭＳＬＦＴ，ＮＳＬＦＴ，ＰＳＬＦＴ，ＱＳＬＦＴ，ＲＳＬＦＴ，ＳＳＬＦＴ，ＴＳＬＦＴ，ＹＳＬＦＴ，ＬＮＬＦＴ，ＬＳＡＦＴ，ＬＳＨＦＴ，ＬＳＩＦＴ，ＬＳＮＦＴ，ＬＳＲＦＴ，ＬＳＳＦＴ，ＬＳＴＦＴ，ＬＳＷＦＴ，ＬＳＬＣＴ，ＬＳＬＩＴ，ＬＳＬＬＴ，ＬＳＬＴＴ，ＬＳＬＶＴ，ＬＳＬＷＴ，ＬＳＬＦＦ，ＬＳＬＦＧ，ＬＳＬＦＨ，ＬＳＬＦＩ，ＬＳＬＦＬ，ＬＳＬＦＭ，ＬＳＬＦＳ，ＬＳＬＦＶ，ＬＳＬＦＷ，ＬＹＬＦＴ，ＬＶＬＦＴ，ＬＳＦＦＴ，ＬＳＧＦＴ，ＬＳＫＦＴ，ＬＳＣＦＴ，ＬＣＬＦＴ，ＬＲＬＦＴ，ＬＰＬＦＴ，ＬＷＬＦＴ，ＬＫＬＦＴ，ＬＤＬＦＴ，ＬＳＹＦＴ，ＬＡＬＦＴ，ＷＳＬＦＴ，ＬＳＬＦＡ，ＬＳＬＦＱ，ＬＳＰＦＴ，ＨＳＬＦＴ，ＬＳＬＹＴ，ＬＩＬＦＴ，ＫＳＬＦＴ，ＣＳＬＦＴ，ＬＳＬＦＹ，ＬＳＬＦＫ，ＬＳＬＦＣ，ＬＦＬＦＴ，ＬＥＬＦＴ，ＬＳＬＫＴ，ＬＬＬＦＴ，ＬＳＬＦＤ，ＬＳＬＤＴ，ＬＳＬＦＥ，ＤＳＬＦＴ，ＬＳＬＥＴ，ＬＳＤＦＴ，ＬＳＥＦＴ，ＥＳＬＦＴ，ＳＬＦＴ，ＬＳＦＴ，ＬＦＴ，ＬＳＬ，ＬＴもしくはＴであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{803}は任意選択の配列であり、Ｒ，Ｆ，Ｋ，Ｎ，Ｒ，ＴもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、前記式（ＶＩＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５４５】

さらに、本明細書に記載するように、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は

、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せを含んでもよく、そのような配列もしくはペプチドもしくはバリエーションからなっていてもよく、または本質的にそのような配列もしくはペプチドもしくはバリエーションからなっていてもよい。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用されるこれらの単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５４６】

さらに、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、表５．１に記載の任意の１以上のペプチドを含む、または該ペプチドからなる、または本質的に該ペプチドからなるペプチド阻害剤を含んでもよく、そのようなペプチド阻害剤からなっていてもよく、また本質的にそのようなペプチド阻害剤からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される表５．１に記載の単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５４７】

そのようなペプチド阻害剤をコードする核酸は、たとえば配列番号：１０２～１６５に示す核酸である。前記免疫調節ペプチド阻害剤の投与に続いて、投与されたヒトのヒト免疫細胞の刺激を検出することができる（たとえば、免疫細胞の増殖、遊走、またはＮＫ細

胞の細胞傷害性の増進等）。これらの方法は、前記免疫調節ペプチド阻害剤が投与された後に、患者における免疫抑制の軽減を測定もしくはまたは観察すること（たとえば、免疫細胞の増殖、遊走、もしくは伸展、またはＮＫ細胞の細胞傷害性の増進を評価することができる）、またはＣＤ６９やＣＤ７１発現の増加によって証拠付けられる免疫細胞の活性化または刺激、インターフェロンγまたはＩＬ－１２産生によって証拠付けられるシグナル物質の分泌の誘導、グランザイムＢまたはパーフォリンによって証拠付けられる細胞溶解物質の放出の刺激、亢進された細胞傷害性、サイトカイン産生、細胞遊走、および／または細胞増殖を検出することを含みうる。

【０５４８】

上述のように、いくつかの実施形態は、免疫抑制を患う患者を特定するステップを含む。この分析は、一般に、患者の免疫細胞の活性の測定、たとえば、患者の生物学的試料中の少なくとも１種の免疫細胞（たとえば、白血球、ＰＢＭＣ、リンパ球、単球、マクロファージ）の量の測定を含みうる。患者の血清中の、および／または患者のがん細胞上のＰ３０２８配列／構造の存在（標識された免疫調節ペプチド阻害剤を用いて遂行できる評価）もまた、患者の免疫系の抑制を示す。したがって、本発明のいくつかの実施形態は、患者の生物学的試料（たとえば、血液、血漿、血清またはがん細胞生検材料を含む試料）に含まれるＰ３０２８配列／構造の存在を検出することを含む。患者の生物学的試料に含まれるペプチド３０２８の存在を検出するための実施例、方法、および組成物は、米国特許第７９６０１２６号、第８１３３６８８号、第８１１０３４７号ならびに米国特許出願公開第２０１０／０３２３３７０号明細書および第２０１１／０２６２４７０号明細書に記載されており、これらはいずれも参照によりその全体が明示的に本明細書に援用される。Ｐ３０２８配列／構造は、生物学的試料を、Ｐ３０２８配列／構造に結合する少なくとも１つの抗体を使用した、たとえば免疫アッセイ、ブロッティング技術、ＥＬＩＳＡ、ＥＬＩＳｐｏｔ、フローサイトメトリー、サイトメトリービーズアッセイ、プロテオミクス、および／または免疫組織化学に供することによって、検出することができる。Ｐ３０２８配列／構造は、患者の生物学的試料またはその画分を、たとえば質量分析に供することによっても、検出することができる。Ｐ３０２８配列／構造は、さらに、本明細書に記載するようなＰ３０２８配列／構造の標識したペプチド阻害剤を、たとえば組織染色、蛍光顕微鏡、免疫組織化学または比色酵素アッセイ等によって直接的に検出することによっても、検出することができる（実施例１４参照）。Ｐ３０２８配列／構造はまた、たとえば患者の血清と接触させた免疫細胞と、Ｐ３０２８配列／構造を含まないことが知られている対照試料血清と接触させた免疫細胞とを比較することによって、機能的に検出することもできる。いくつかの実施形態では、血清を変性させる。典型的な免疫細胞としては、ＰＢＭＣが挙げられる。いくつかの実施形態では、血清は変性させない。免疫細胞は、たとえばＩＬ－２またはリポ多糖類（ＬＰＳ）等によって刺激されてもよい。いくつかの実施形態では、免疫細胞のＩＬ－６産生についての分析を行う。

【０５４９】

いくつかの実施形態では、がんを有する患者を診断することによって、免疫抑制を患う対象を特定することができる。いくつかの実施形態では、患者の細胞の、Ｐ３０２８配列／構造への結合（実施例７参照）またはＰ３０２８配列／構造の阻害剤への結合（実施例１４参照）を検出することによって、がん細胞を同定することができ、それによって患者を特定することができる。同定の可能な、免疫抑制に関係している可能性のある典型的ながんとしては、乳がん、腎細胞がん、および悪性黒色腫が挙げられる。

【０５５０】

前記免疫調節ペプチド阻害剤の患者への投与は、様々なアプローチによって行うことができる。いくつかの実施形態において、前記免疫調節ペプチド阻害剤は、患者に直接投与される。前記免疫調節ペプチド阻害剤は、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、局所、経皮、経口、および／また腫瘍の周囲に投与することができる。いくつかの実施形態において、前記免疫調節ペプチド阻害剤は、たとえば直接注射によって、腫瘍の部位へと投与される。いくつかの実施形態において、前記免疫調節ペプチド阻害剤は、腫瘍の近傍、たとえば

、腫瘍から１０ｃｍ、９ｃｍ、８ｃｍ、７ｃｍ、６ｃｍ、５ｃｍ、４ｃｍ、３ｃｍ、２ｃｍ、１ｃｍ、もしくは０．５ｃｍ以内に、またはこれらの数のうち任意の２つによって定義される範囲内に投与される。いくつかの実施形態において、前記免疫調節ペプチド阻害剤は、本明細書に記載するような薬学的に許容される希釈剤または担体とともに投与される。いくつかの実施形態において、前記免疫調節ペプチド阻害剤は、エクスビボで投与される。たとえば、患者の免疫細胞を患者から単離し、阻害剤と接触させ、患者に戻すことができる。実施例１３および１４では、患者の免疫細胞をＰ３０２８配列／構造の阻害剤と接触させることについて説明している。

【０５５１】

本明細書に記載する免疫調節ペプチド阻害剤の任意の１以上を、上述の１以上の方法に使用することができる。いくつかの実施形態において、前記免疫調節ペプチド阻害剤は、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９のうち少なくとも１つのペプチド、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せを含む。いくつかの実施形態において、前記免疫調節ペプチド阻害剤は、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９のうち少なくとも１つ、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せに対応する、少なくとも１つの、Ｐ３０２８配列／構造のペプチド模倣体阻害剤を含む。いくつかの実施形態において、前記免疫調節ペプチド阻害剤は、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９のうち少なくとも１つ、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せに対応するペプチド３０２８の小分子阻害剤を含む。いくつかの実施形態において、前記免疫調節ペプチド阻害剤は、Ｐ３０２８配列／構造に特異的に結合する抗体または抗体フラグメントを含む。Ｐ３０２８配列／構造を阻害する抗体は実施例９に記載されている。

【０５５２】

前記方法のいくつかにおいて、前記Ｐ３０２８配列／構造の免疫調節ペプチド阻害剤は、本明細書に記載するような免疫調節ペプチド阻害剤をコードする核酸を含む。たとえば、該核酸にコードされるペプチド阻害剤は、本明細書に記載される式（Ｉ），（$XX_1VKX_2X_3X_4$）（配列番号：１６６）を含んでもよく、式（Ｉ）からなっていてもよく、また本質的に式（Ｉ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、Ｘは任意選択の配列であり、ＫＫＬＤＴ（配列番号：１６７），ＲＫＬＤＴ（配列番号：１６８），ＫＫＧＤＴ（配列番号：１６９），ＫＫＥＤＴ（配列番号：１７０），ＫＫＬＤＱ（配列番号：１７１），ＫＫＧＤＱ（配列番号：２５２），ＫＫＥＤＱ（配列番号：２５３），ＲＫＬＤＱ（配列番号：２５４），ＲＫＧＤＱ（配列番号：２５５），ＲＫＥＤＱ（配列番号：２５６），ＲＫＧＴＤ（Ｓ配列番号：２５７），ＲＫＥＤＴ（配列番号：２５８），ＫＬＤＴ（配列番号：１７２），ＫＧＤＴ（配列番号：２５９），ＫＥＤＴ（配列番号：２６０），ＫＬＤＱ（配列番号：２６１），ＫＧＤＱ（配列番号：２６２），ＫＥＤＱ（配列番号：２６３），ＬＤＴ，ＬＤＱ，ＧＤＴ，ＧＤＱ，ＥＤＴ，ＥＤＱ，ＤＴ，ＤＱ，ＴもしくはＱであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_1はＦＦ，ＦＭ，ＦＳ，ＦＶ，ＦＴ，ＦＬ，ＡＦ，ＡＭ，ＡＳ，ＡＶ，ＡＴ，ＡＬ，ＶＦ，ＶＭ，ＶＳ，ＶＶ，ＶＴ，またはＶＬのいずれかである。いくつかの実施形態において、X_2はＬＳ，ＬＱ，ＬＭ，ＬＴ，ＬＨ，ＶＳ，ＶＱ，ＶＭ，ＶＴ，ＶＨのいずれかである。いくつかの実施形態において、X_3はＬＦＴ，ＬＭＴ，ＬＱＴ，ＬＨＴ，ＬＮＴ，ＬＰＴ，ＬＳＴ，ＬＧＴ，ＬＡＴ，ＬＲＴ，ＱＦＴ，ＱＭＴ，ＱＱＴ，ＱＨＴ，ＱＮＴ，ＱＰＴ，ＱＳＴ，ＱＧＴ，ＱＡＴ，ＱＲＴ，ＶＦＴ，ＶＭＴ，ＶＱＴ，ＶＨＴ，ＶＮＴ，

ＶＰＴ，ＶＳＴ，ＶＧＴ，ＶＡＴ，ＶＲＴ，ＭＦＴ，ＭＭＴ，ＭＱＴ，ＭＨＴ，ＭＮＴ，ＭＰＴ，ＭＳＴ，ＭＧＴ，ＭＡＴ，ＭＲＴ，ＬＦＮ，ＬＭＮ，ＬＱＮ，ＬＨＮ，ＬＮＮ，ＬＰＮ，ＬＳＮ，ＬＧＮ，ＬＡＮ，ＬＲＮ，ＱＦＮ，ＱＭＮ，ＱＱＮ，ＱＨＮ，ＱＮＮ，ＱＰＮ，ＱＳＮ，ＱＧＮ，ＱＡＮ，ＱＲＮ，ＶＦＮ，ＶＭＮ，ＶＱＮ，ＶＨＮ，ＶＮＮ，ＶＰＮ，ＶＳＮ，ＶＧＮ，ＶＡＮ，ＶＲＮ，ＭＦＮ，ＭＭＮ，ＭＱＮ，ＭＨＮ，ＭＮＮ，ＭＰＮ，ＭＳＮ，ＭＧＮ，ＭＡＮ，ＭＲＮ，ＬＦＰ，ＬＭＰ，ＬＱＰ，ＬＨＰ，ＬＮＰ，ＬＰＰ，ＬＳＰ，ＬＧＰ，ＬＡＰ，ＬＲＰ，ＱＦＰ，ＱＭＰ，ＱＱＰ，ＱＨＰ，ＱＮＰ，ＱＰＰ，ＱＳＰ，ＱＧＰ，ＱＡＰ，ＱＲＰ，ＶＦＰ，ＶＭＰ，ＶＱＰ，ＶＨＰ，ＶＮＰ，ＶＰＰ，ＶＳＰ，ＶＧＰ，ＶＡＰ，ＶＲＰ，ＭＦＰ，ＭＭＰ，ＭＱＰ，ＭＨＰ，ＭＮＰ，ＭＰＰ，ＭＳＰ，ＭＧＰ，ＭＡＰ，ＭＲＰＲ，ＬＦＲ，ＬＭＲ，ＬＱＲ，ＬＨＲ，ＬＮＲ，ＬＰＲ，ＬＳＲ，ＬＧＲ，ＬＡＲ，ＬＲＲ，ＱＦＲ，ＱＭＲ，ＱＱＲ，ＱＨＲ，ＱＮＲ，ＱＰＲ，ＱＳＲ，ＱＧＲ，ＱＡＲ，ＱＲＲ，ＶＦＲ，ＶＭＲ，ＶＱＲ，ＶＨＲ，ＶＮＲ，ＶＰＲ，ＶＳＲ，ＶＧＲ，ＶＡＲ，ＶＲＲ，ＭＦＲ，ＭＭＲ，ＭＱＲ，ＭＨＲ，ＭＮＲ，ＭＰＲ，ＭＳＲ，ＭＧＲ，ＭＡＲ，またはＭＲＲのいずれかである。いくつかの実施形態において、$Ｘ_4$は任意選択の配列であり、ＥＲもしくはＥであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、Ｘが存在しない場合、$Ｘ_1$はＦＦ，かつ$Ｘ_2$はＬＳである。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される、前記核酸にコードされる式（Ｉ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５５３】

さらに、前記核酸にコードされる前記ペプチド阻害剤は、式（ＩＩ）$Ｘ_{20}$ＴＦＦＶＫＬＳ$Ｘ_{21}Ｘ_{22}$（配列番号：１７３）を含んでもよく、式（ＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、$Ｘ_{20}$は任意選択の配列であり、ＫＫＬＤ（配列番号：１７４），ＲＫＬＤ（配列番号：１７５），ＫＫＧＤ（配列番号：１７６），ＫＫＥＤ（配列番号：１７７），ＫＬＤ，ＬＤもしくはＤであってもよく、存在しなくてもよい。$Ｘ_{21}$は任意選択の配列であり、ＬＦＴ，ＬＭＴ，ＬＱＴ，ＬＨＴ，ＬＮＴ，ＬＰＴ，ＬＳＴ，ＬＧＴ，ＬＡＴ，ＬＲＴ，ＱＦＴ，ＱＭＴ，ＱＱＴ，ＱＨＴ，ＱＮＴ，ＱＰＴ，ＱＳＴ，ＱＧＴ，ＱＡＴ，ＱＲＴ，ＶＦＴ，ＶＭＴ，ＶＱＴ，ＶＨＴ，ＶＮＴ，ＶＰＴ，ＶＳＴ，ＶＧＴ，ＶＡＴ，ＶＲＴ，ＭＦＴ，ＭＭＴ，ＭＱＴ，ＭＨＴ，ＭＮＴ，ＭＰＴ，ＭＳＴ，ＭＧＴ，ＭＡＴ，ＭＲＴ，ＬＦＮ，ＬＭＮ，ＬＱＮ，ＬＨＮ，ＬＮＮ，ＬＰＮ，ＬＳＮ，ＬＧＮ，ＬＡＮ，ＬＲＮ，ＱＦＮ，ＱＭＮ，ＱＱＮ，ＱＨＮ，ＱＮＮ，ＱＰＮ，ＱＳＮ，ＱＧＮ，ＱＡＮ，ＱＲＮ，ＶＦＮ，ＶＭＮ，ＶＱＮ，ＶＨＮ，ＶＮＮ，ＶＰＮ，ＶＳＮ，ＶＧＮ，ＶＡＮ，ＶＲＮ，ＭＦＮ，ＭＭＮ，ＭＱＮ，ＭＨＮ，ＭＮＮ，ＭＰＮ，ＭＳＮ，ＭＧＮ，ＭＡＮ，ＭＲＮ，ＬＦＰ，ＬＭＰ，ＬＱＰ，ＬＨＰ，ＬＮＰ，ＬＰＰ，ＬＳＰ，ＬＧＰ，ＬＡＰ，ＬＲＰ，ＱＦＰ

，ＱＭＰ，ＱＱＰ，ＱＨＰ，ＱＮＰ，ＱＰＰ，ＱＳＰ，ＱＧＰ，ＱＡＰ，ＱＲＰ，ＶＦＰ，ＶＭＰ，ＶＱＰ，ＶＨＰ，ＶＮＰ，ＶＰＰ，ＶＳＰ，ＶＧＰ，ＶＡＰ，ＶＲＰ，ＭＦＰ，ＭＭＰ，ＭＱＰ，ＭＨＰ，ＭＮＰ，ＭＰＰ，ＭＳＰ，ＭＧＰ，ＭＡＰ，ＭＲＰＲ，ＬＦＲ，ＬＭＲ，ＬＱＲ，ＬＨＲ，ＬＮＲ，ＬＰＲ，ＬＳＲ，ＬＧＲ，ＬＡＲ，ＬＲＲ，ＱＦＲ，ＱＭＲ，ＱＱＲ，ＱＨＲ，ＱＮＲ，ＱＰＲ，ＱＳＲ，ＱＧＲ，ＱＡＲ，ＱＲＲ，ＶＦＲ，ＶＭＲ，ＶＱＲ，ＶＨＲ，ＶＮＲ，ＶＰＲ，ＶＳＲ，ＶＧＲ，ＶＡＲ，ＶＲＲ，ＭＦＲ，ＭＭＲ，ＭＱＲ，ＭＨＲ，ＭＮＲ，ＭＰＲ，ＭＳＲ，ＭＧＲ，ＭＡＲもしくはＭＲＲであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、$Ｘ_{22}$は任意選択の配列であり、ＥＲもしくはＥであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される、前記核酸にコードされる式（ＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５５４】

さらに、前記核酸にコードされる前記ペプチド阻害剤は、式（ＩＩＩ）$Ｘ_{30}Ｘ_{31}ＶＫＬＸ_{32}ＬＸ_{33}ＴＥＸ_{34}$（配列番号：１７８）を含んでもよく、式（ＩＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＩＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、$Ｘ_{30}$は任意選択の配列であり、ＫＫＬＤＴＦ（配列番号：１７９），ＫＬＤＴＦ（配列番号：１８０），ＬＤＴＦ（配列番号：１８１），ＤＴＦ，ＴＦもしくはＦであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、$Ｘ_{31}$は任意選択の配列であり、Ｆ，Ｓ，Ｍ，Ｖ，ＴもしくはＬであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、$Ｘ_{31}$はＦである。いくつかの実施形態において、$Ｘ_{32}$はＳ，Ｑ，Ｍ，Ｔ，またはＨであってよい。いくつかの実施形態において、$Ｘ_{32}$はＳである。$Ｘ_{33}$はＦ，Ｍ，Ｑ，Ｈ，Ｎ，Ｐ，Ｓ，Ｇ，Ａ，またはＲであってよい。いくつかの実施形態において、$Ｘ_{34}$はＦである。$Ｘ_{34}$は任意選択の配列であり、Ｒであってもよく、存在しなくてもよい。さらに、本明細書に記載するように、前記ペプチド阻害剤は、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、または９８の配列を含んでもよく、該配列からなっていてもよく、また本質的に該配列からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される、前記核酸にコードされる前記式（ＩＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，

８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５５５】

さらに、本明細書に記載するように、前記核酸にコードされる前記ペプチド阻害剤は、式（ＶＩＩ）$X_{700}KX_{701}X_{702}X_{703}X_{704}X_{705}X_{706}KX_{707}X_{708}X_{709}X_{710}X_{711}EX_{712}$（配列番号：３９４）を含んでもよく、式（ＶＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＶＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、X_{700}は任意選択の配列であり、Ｋ，Ａ，Ｄ，Ｅ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{701}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｃ，Ｄ，Ｅ，Ｆ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｋ，Ｍ，Ｎ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{702}は任意選択の配列であり、Ｄ，Ａ，Ｅ，Ｉ，Ｖ，ＷもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{703}は任意選択の配列であり、Ｔ，Ｃ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，ＷもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{704}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ａ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{705}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ｌ，Ｍ，Ｑ，Ｓ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{706}は任意選択の配列であり、Ｖ，Ｆ，Ｇ，Ｌ，ＰもしくはＲであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{707}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｆ，Ｇ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{708}は任意選択の配列であり、Ｓ，Ｈ，Ｍ，Ｎ，ＱもしくはＴであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{709}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｈ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＷであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{710}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ａ，Ｃ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＷであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{711}は任意選択の配列であり、Ｔ，Ｆ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｓ，ＶもしくはＷであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{712}は任意選択の配列であり、Ｒ，Ｆ，Ｋ，Ｎ，Ｒ，ＴもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、前記式（ＶＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，

１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５５６】

さらに、本明細書に記載するように、前記核酸にコードされる前記ペプチド阻害剤は、式（ＶＩＩＩ）$X_{800}KX_{801}KX_{802}EX_{803}$（配列番号：３９５）を含んでもよく、式（ＶＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＶＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、X_{800}は任意選択の配列であり、Ｋ，Ａ，Ｄ，Ｅ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｔ，ＶもしくはＫであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{801}は任意選択の配列であり、ＬＤＴＦＦＶ，ＧＤＴＦＦＶ，ＥＤＴＦＦＶ，ＬＤＱＦＦＶ，ＬＤＴＡＦＶ，ＬＤＴＶＦＶ，ＬＤＴＦＭＶ，ＬＤＴＦＳＶ，ＬＤＴＦＶＶ，ＬＤＴＦＴＶ，ＬＤＴＦＬＶ，ＬＤＧＦＦＶ，ＬＤＴＦＧＶ，ＬＤＴＦＦＫ，ＡＤＴＦＦＶ，ＣＤＴＦＦＶ，ＤＤＴＦＦＶ，ＦＤＴＦＦＶ，ＨＤＴＦＦＶ，ＩＤＴＦＦＶ，ＫＤＴＦＦＶ，ＭＤＴＦＦＶ，ＮＤＴＦＦＶ，ＱＤＴＦＦＶ，ＲＤＴＦＦＶ，ＳＤＴＦＦＶ，ＴＤＴＦＦＶ，ＶＤＴＦＦＶ，ＬＡＴＦＦＶ，ＬＥＴＦＦＶ，ＬＩＴＦＦＶ，ＬＶＴＦＦＶ，ＬＷＴＦＦＶ，ＬＹＴＦＦＶ，ＬＤＣＦＦＶ，ＬＤＭＦＦＶ，ＬＤＮＦＦＶ，ＬＤＰＦＦＶ，ＬＤＲＦＦＶ，ＬＤＳＦＦＶ，ＬＤＷＦＦＶ，ＬＤＹＦＦＶ，ＬＤＴＩＦＶ，ＬＤＴＭＦＶ，ＬＤＴＮＦＶ，ＬＤＴＰＦＶ，ＬＤＴＴＦＶ，ＬＤＴＦＱＶ，ＬＤＴＦＦＦ，ＬＤＴＦＦＧ，ＬＤＴＦＦＬ，ＬＤＴＦＦＰ，ＬＤＴＦＦＲ，ＬＤＴＦＩＶ，ＬＤＴＳＦＶ，ＬＤＴＦＡＶ，ＬＤＴＦＣＶ，ＬＤＴＱＦＶ，ＬＤＴＬＦＶ，ＬＴＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＩ，ＬＤＨＦＦＶ，ＬＭＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＥＶ，ＬＤＴＦＷＶ，ＬＦＴＦＦＶ，ＬＤＶＦＦＶ，ＬＤＴＦＲＶ，ＬＤＴＦＨＶ，ＬＤＴＹＦＶ，ＬＰＴＦＦＶ，ＰＤＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＰＶ，ＬＤＴＦＮＶ，ＬＤＴＷＦＶ，ＬＤＴＧＦＶ，ＬＤＡＦＦＶ，ＬＱＴＦＦＶ，ＬＣＴＦＦＶ，ＬＳＴＦＦＶ，ＹＤＴＦＦＶ，ＬＤＥＦＦＶ，ＷＤＴＦＦＶ，ＬＤＴＫＦＶ，ＬＤＴＣＦＶ，ＬＤＴＦＹＶ，ＬＤＴＨＦＶ，ＬＨＴＦＦＶ，ＬＲＴＦＦＶ，ＬＤＬＦＦＶ，ＬＤＴＲＦＶ，ＬＬＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＤＶ，ＬＤＴＦＦＡ，ＬＤＴＦＦＴ，ＬＮＴＦＦＶ，ＬＤＤＦＦＶ，ＬＤＩＦＦＶ，ＬＤＦＦＦＶ，ＬＫＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＱ，ＬＧＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＣ，ＬＤＫＦＦＶ，ＬＤＴＦＫＶ，ＬＤＴＥＦＶ，ＬＤＴＦＦＷ，ＬＤＴＦＦＭ，ＬＤＴＦＦＳ，ＬＤＴＦＦＨ，ＬＤＴＦＦＹ，ＬＤＴＦＦＮ，ＬＤＴＤＦＶ，ＬＤＴＦＦＥ，ＬＤＴＦＦＤ，ＬＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦ，ＴＦＦＶ，ＬＤＦ，ＬＤＴＥ，ＦＦＶ，ＬＤＶ，ＬＶもしくはＬであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{802}は任意選択の配列であり、ＬＳＬＦＴ，ＶＳＬＦＴ，ＬＱＬＦＴ，ＬＭＬＦＴ，ＬＴＬＦＴ，ＬＨＬＦＴ，ＬＳＱＦＴ，ＬＳＶＦＴ，ＬＳＭＦＴ，ＬＳＬＭＴ，ＬＳＬＱＴ，ＬＳＬＨＴ，ＬＳＬＮＴ，ＬＳＬＰＴ，ＬＳＬＳＴ，ＬＳＬＧＴ，ＬＳＬＡＴ，ＬＳＬＲＴ，ＬＳＬＦＮ，ＬＳＬＦＰ，ＬＳＬＦＲ，ＬＧＬＦＴ，ＡＳＬＦＴ，ＦＳＬＦＴ，ＧＳＬＦＴ，ＩＳＬＦＴ，ＭＳＬＦＴ，ＮＳＬＦＴ，ＰＳＬＦＴ，ＱＳＬＦＴ，ＲＳＬＦＴ，ＳＳＬＦＴ，ＴＳＬＦＴ，ＹＳＬＦＴ，ＬＮＬＦＴ，ＬＳＡＦＴ，ＬＳＨＦＴ，ＬＳＩＦＴ，ＬＳＮＦＴ，ＬＳＲＦＴ，ＬＳＳＦＴ，ＬＳＴＦＴ，ＬＳＷＦＴ，ＬＳＬＣＴ，ＬＳＬＩＴ，ＬＳＬＬＴ，ＬＳＬＴＴ，ＬＳＬＶＴ，ＬＳＬＷＴ，ＬＳＬＦＦ，ＬＳＬＦＧ，ＬＳＬＦＨ，ＬＳＬＦＩ，ＬＳＬＦＬ，ＬＳＬＦＭ，ＬＳＬＦＳ，ＬＳＬＦＶ，ＬＳＬＦＷ，ＬＹＬＦＴ，ＬＶＬＦＴ，ＬＳＦＦＴ，ＬＳＧＦＴ，ＬＳＫＦＴ，ＬＳＣＦＴ，ＬＣＬＦＴ，ＬＲＬＦＴ，ＬＰＬＦＴ，ＬＷＬＦＴ，ＬＫＬＦＴ，ＬＤＬＦＴ，ＬＳＹＦＴ，ＬＡＬＦＴ，ＷＳＬＦＴ，ＬＳＬＦＡ，ＬＳＬＦＱ，ＬＳＰＦＴ，ＨＳＬＦＴ，ＬＳＬＹＴ，ＬＩＬＦＴ，ＫＳＬＦＴ，ＣＳＬＦＴ，ＬＳＬＦＹ，ＬＳＬＦＫ，ＬＳＬＦＣ，ＬＦＬＦＴ，ＬＥＬＦＴ，ＬＳＬＫＴ，ＬＬＬＦＴ，ＬＳＬＦＤ，ＬＳＬＤＴ，ＬＳＬＦＥ，ＤＳＬＦＴ，ＬＳＬＥＴ，ＬＳＤＦＴ，ＬＳＥＦＴ，ＥＳＬＦＴ，ＳＬＦＴ，ＬＳＦＴ，ＬＦＴ，

ＬＳＬ，ＬＴもしくはＴであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{803}は任意選択の配列であり、Ｒ，Ｆ，Ｋ，Ｎ，Ｒ，ＴもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、前記式（ＶＩＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５５７】

さらに、これらの方法に使用される、前記核酸にコードされる前記ペプチド阻害剤は、式（ＩＸ）を含んでもよく、式（ＩＸ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＩＸ）からなっていてもよい。したがって、いくつかの実施形態において、前記ペプチド阻害剤は、式（ＩＸ）：$X_{901}X_{902}X_{903}X_{904}X_{905}X_{906}X_{907}X_{908}X_{909}X_{910}X_{911}X_{912}X_{913}X_{914}X_{915}X_{916}X_{917}$，のペプチドを含み、式中、$X_{901}$は任意のアミノ酸であるかまたは存在せず；$X_{902}$は正に荷電したアミノ酸、Ｆ、またはＮであり；$X_{903}$は任意のアミノ酸であり；$X_{904}$は任意のアミノ酸であり；$X_{905}$は、非荷電極性アミノ酸、Ｒ、Ｙ、またはＷであり；$X_{906}$は疎水性または非荷電極性アミノ酸であり；$X_{907}$は疎水性または非荷電極性アミノ酸であり；$X_{908}$は、ＭでもＦでもない疎水性非芳香族炭素鎖アミノ酸であり；X_{909}は正に荷電したアミノ酸、Ｔ、Ｑ、またはＹであり；X_{910}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{911}は非荷電極性アミノ酸またはＨであり；X_{912}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{913}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{914}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{915}は負に荷電したアミノ酸，Ｙ，またはＱであり；X_{916}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{917}は正に荷電した１以上のアミノ酸であるかまたは存在しない。X_{901}は正に荷電したアミノ酸を含んでもよい。X_{901}はＲまたはＫであってもよい。X_{917}はＲＲであってもよい。いくつかの実施形態において、式（ＩＸ）を含む前記単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、

１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５５８】

さらに、本明細書に記載するように、これらの方法に使用される、前記核酸にコードされる前記ペプチド阻害剤は、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せを含んでもよく、そのような配列もしくはペプチドもしくはバリエーションからなっていてもよく、または本質的にそのような配列もしくはペプチドもしくはバリエーションからなっていてもよい。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される、前記核酸にコードされるこれらの単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５５９】

さらに、これらの方法に使用される、前記核酸にコードされる前記ペプチド阻害剤は、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せを含む、またはそれらからなる、または本質的にそれらからなるペプチド阻害剤を含んでもよく、該ペプチド阻害剤からなっていてもよく、また本質的に該ペプチド阻害剤からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載される単離されたペプチドまたは表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せであって、これらの方法に使用される前記核酸にコードされる前記単離されたペプチドまたはバリエーションの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、

１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５６０】

たとえば、そのようなペプチド阻害剤をコードする核酸は、たとえば配列番号：１０２～１６５に示す核酸である。前記核酸は、本明細書に記載の発現ベクターに入った状態で供給することができる。前記核酸は、免疫調節ペプチド阻害剤をコードする該核酸を含む発現ベクターをヒトに直接投与することによって、たとえば、遺伝的免疫付与に使用されるレトロウイルスベクターもしくはアデノウイルスベクターまたは発現プラスミド（たとえばｐＶＡＸ）によって、ヒトに供給することができる。発現ベクターは、ヒトの細胞にエクスビボで供給した後に、該細胞を該ヒトに戻してもよく、電気穿孔技術を用いてインビボで供給してもよい。ウイルスベクターを介して宿主細胞に核酸を導入する方法は、米国特許第７，５７２，９０６号に記載されており、該文献は参照によりその全体が明示的に本明細書に援用される。アデノウイルスを用いてエクスビボで免疫細胞への形質導入を行う方法は、米国特許第８．０１２，４６８号に記載されており、該文献は参照によりその全体が明示的に本明細書に援用される。いくつかの実施形態では、宿主細胞を、Ｐ３０２８の免疫調節ペプチド阻害剤をコードするベクターと接触させる。前記ベクターは、宿主細胞中で複製することができる。いくつかの実施形態では、宿主細胞を、「ヘルパー発現ベクター」（すなわち非感染宿主中でのベクターの複製を促進するウイルスゲノム）とも接触させる。いくつかの実施形態において、阻害剤は実施例１６と同様に投与される。いくつかの実施形態において、細胞の接触はエクスビボで行われる。いくつかの実施形態において、前記細胞は免役細胞である。いくつかの実施形態において、前記細胞はリンパ球、ＰＢＭＣ、または白血球のいずれかである。いくつかの実施形態において、阻害剤は実施例１３と同様に投与される。

【０５６１】

いくつかの実施形態において、治療有効量は、実質的に純粋な免疫調節ペプチド阻害剤の少なくとも約１ｎｇを含み、たとえば、少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１２０、１４０、１６０、１８０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００ｎｇ、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１２０、１４０、１６０、１８０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００μｇ、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１２０、１４０、１６０、１８０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００ｍｇ、または１．１、１．２、１．３、１．４、１．５、１．６、１．７、１．８、１．９、２、２．、３、３．５、４、４．５、５、５．５、６、６．５、７、７．５、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、９９、１００、１０５、１１０、１２０、１３０、１４０、または１６０、１７０、１８

０、１９０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０もしくは５００ｇを必要とする患者に投与することができ、列記した任意の２つの値の間の範囲も治療有効量に包含される。

【０５６２】

いくつかの実施形態において、治療有効量は、治療有効量の阻害剤を１回または２回以上投与することを含む投与計画、たとえば少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、９９、１００、１０５、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、もしくは５００回の投与を含む投与計画に従って供給されうる。投与は、１時間ごと、またはそれ以下の頻度で、たとえば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４時間ごとに１回以下、または１、１．５、２、２．５、３、３．５、４、４．５、５、５．５、６、６．５、７、７．５、８、９、１０、１１、１２、１３、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、もしくは３１日ごとに１回以下の頻度で投与されうる。

【０５６３】

いくつかの方法によれば、前記免疫調節ペプチド阻害剤の投与の後、免疫抑制の軽減の測定、検出、または観察が行われる。いくつかの実施形態において、免疫抑制の軽減の測定、検出、または観察は、免疫調節ペプチド阻害剤の投与を受けた患者から生物学的試料を得た後、該生物学的試料中に存在する、Ｐ３０２８に結合する免疫細胞受容体の減少を検出することおよび／または免疫細胞のＩＬ－２誘導後の免疫細胞増殖を検出することによって実施できる。いくつかの実施形態では、上記患者から得た生物学的試料の分析結果を、対照生物学的試料（たとえば、免疫調節ペプチド阻害剤の投与前に同じ患者から採取した生物学的試料または健常なヒトから採取した生物学的試料）について行われた同じ分析（たとえば、Ｐ３０２８配列／構造への免疫細胞受容体の結合の量またはＩＬ－２に誘導される免疫細胞の増殖の測定）の結果と比較する。実施例９および１３では、血清と接触させた細胞における免疫抑制が対照試料と比べて軽減されていることの検出について説明する。

【０５６４】

上述の通り、免疫抑制の軽減は、免疫細胞刺激、たとえば免疫細胞の増殖または免疫細胞の細胞傷害性の増強として検出することができる。Ｐ３０２８に誘導される免疫抑制の軽減、すなわちＴ細胞受容体刺激の増強（実施例３参照）；ＮＫ細胞の細胞傷害性の増強（実施例４参照）；白血球の伸展の増進（実施例５参照）；増加した免疫細胞移動（実施例５参照）；および／またはＩＬ－２に誘導される増殖（実施例６参照）は、上述の方法によって測定できる。ＩＬ－６産生の低減もまた、がん患者、たとえば免疫抑制を患う患者のより優れた診断となりうる（米国特許第８，１１０，３４７号参照；該文献は参照によりその全体が明示的に本明細書に援用される）。免疫抑制の軽減は、ＩＬ－２への応答としてのＰＢＭＣの増殖の増進によって（実施例９参照）、またはたとえばＣＤ６９やＣＤ７１発現の増加によって証拠付けられる免疫細胞の活性化もしくは刺激、インターフェロンγまたはＩＬ－１２産生によって証拠付けられるシグナル物質の分泌の誘導、グランザイムＢまたはパーフォリンによって証拠付けられる細胞溶解物質の放出の刺激、亢進された細胞傷害性、サイトカイン産生、細胞遊走、および／または細胞増殖等を検出することによって検出されることが望ましい。

【０５６５】

いくつかの実施形態において、免疫抑制の軽減は、患者から回収した免疫細胞および／または血清および／またはアルブミン中のマーカーの存在または量を検出することによっ

て検出される。いくつかの実施形態において、前記検出は、患者の血清、血液、および／または患者のアルブミンを回収すること、ならびに該患者の血清、血漿、血液またはアルブミンと免疫細胞とをエクスビボで接触させることを含む。いくつかの実施形態では、免疫細胞をＩＬ－２とも接触させる。ＩＬ－２への、免疫細胞の増殖応答は、免疫抑制の軽減を検出するために使用できる。前記免疫細胞は、患者の細胞であっても、別のヒトから得た細胞であっても、細胞培養物から得た細胞であってもよい。いくつかの実施形態において、免疫抑制の軽減は、免疫系の活動増加の効果（たとえば、がん細胞の数の減少、腫瘍の大きさの減少、またはがん細胞増殖の低減または阻害）として検出できる。いくつかの実施形態において、がん細胞は、たとえばＰ３０２８配列／構造に結合する細胞を検出することによって（実施例７参照）、またはＰ３０２８配列／構造の阻害剤に結合する細胞（実施例１４参照）を検出することによって、同定し、また定量することができる。

アルブミンフラグメントの受容体への結合を阻害する方法

【０５６６】

さらなる方法は、アルブミンフラグメントの免疫細胞受容体（たとえば、ＬＦＡ－１受容体またはＩＬ－２受容体）への結合を阻害するためのアプローチを含みうる。該方法は、本明細書に記載するように、免疫抑制を患うヒトを特定することを含みうる。該免疫抑制は、１以上の免疫調節ペプチドまたは免疫調節構造によって引き起こされうる。典型的な免疫調節ペプチドまたは免疫調節構造としては、Ｐ３０２８配列／構造、および／または配列番号：１８３～１８５もしくは１８８～２４６を含むか、該配列からなるか、または本質的に該配列からなるタンパク質またはペプチドが挙げられる。該方法はさらに、免疫細胞を、本明細書に記載のペプチド阻害剤を含む、または該ペプチド阻害剤からなる、または本質的に該ペプチド阻害剤からなるペプチドと接触させることを含みうる。たとえば、これらの方法に使用される前記ペプチドは、本明細書に記載される式（Ｉ），（ＸＸ$_1$ＶＫＸ$_2$Ｘ$_3$Ｘ$_4$）（配列番号：１６６）を含んでもよく、式（Ｉ）からなっていてもよく、また本質的に式（Ｉ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、Ｘは任意選択の配列であり、ＫＫＬＤＴ（配列番号：１６７），ＲＫＬＤＴ（配列番号：１６８），ＫＫＧＤＴ（配列番号：１６９），ＫＫＥＤＴ（配列番号：１７０），ＫＫＬＤＱ（配列番号：１７１），ＫＫＧＤＱ（配列番号：２５２），ＫＫＥＤＱ（配列番号：２５３），ＲＫＬＤＱ（配列番号：２５４），ＲＫＧＤＱ（配列番号：２５５），ＲＫＥＤＱ（配列番号：２５６），ＲＫＧＴＤ（Ｓ配列番号：２５７），ＲＫＥＤＴ（配列番号：２５８），ＫＬＤＴ（配列番号：１７２），ＫＧＤＴ（配列番号：２５９），ＫＥＤＴ（配列番号：２６０），ＫＬＤＱ（配列番号：２６１），ＫＧＤＱ（配列番号：２６２），ＫＥＤＱ（配列番号：２６３），ＬＤＴ，ＬＤＱ，ＧＤＴ，ＧＤＱ，ＥＤＴ，ＥＤＱ，ＤＴ，ＤＱ，ＴもしくはＱであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、Ｘ$_1$はＦＦ，ＦＭ，ＦＳ，ＦＶ，ＦＴ，ＦＬ，ＡＦ，ＡＭ，ＡＳ，ＡＶ，ＡＴ，ＡＬ，ＶＦ，ＶＭ，ＶＳ，ＶＶ，ＶＴ，またはＶＬのいずれかである。いくつかの実施形態において、Ｘ$_2$はＬＳ，ＬＱ，ＬＭ，ＬＴ，ＬＨ，ＶＳ，ＶＱ，ＶＭ，ＶＴ，ＶＨのいずれかである。いくつかの実施形態において、Ｘ$_3$はＬＦＴ，ＬＭＴ，ＬＱＴ，ＬＨＴ，ＬＮＴ，ＬＰＴ，ＬＳＴ，ＬＧＴ，ＬＡＴ，ＬＲＴ，ＱＦＴ，ＱＭＴ，ＱＱＴ，ＱＨＴ，ＱＮＴ，ＱＰＴ，ＱＳＴ，ＱＧＴ，ＱＡＴ，ＱＲＴ，ＶＦＴ，ＶＭＴ，ＶＱＴ，ＶＨＴ，ＶＮＴ，ＶＰＴ，ＶＳＴ，ＶＧＴ，ＶＡＴ，ＶＲＴ，ＭＦＴ，ＭＭＴ，ＭＱＴ，ＭＨＴ，ＭＮＴ，ＭＰＴ，ＭＳＴ，ＭＧＴ，ＭＡＴ，ＭＲＴ，ＬＦＮ，ＬＭＮ，ＬＱＮ，ＬＨＮ，ＬＮＮ，ＬＰＮ，ＬＳＮ，ＬＧＮ，ＬＡＮ，ＬＲＮ，ＱＦＮ，ＱＭＮ，ＱＱＮ，ＱＨＮ，ＱＮＮ，ＱＰＮ，ＱＳＮ，ＱＧＮ，ＱＡＮ，ＱＲＮ，ＶＦＮ，ＶＭＮ，ＶＱＮ，ＶＨＮ，ＶＮＮ，ＶＰＮ，ＶＳＮ，ＶＧＮ，ＶＡＮ，ＶＲＮ，ＭＦＮ，ＭＭＮ，ＭＱＮ，ＭＨＮ，ＭＮＮ，ＭＰＮ，ＭＳＮ，ＭＧＮ，ＭＡＮ，ＭＲＮ，ＬＦＰ，ＬＭＰ，ＬＱＰ，ＬＨＰ，ＬＮＰ，ＬＰＰ，ＬＳＰ，ＬＧＰ，ＬＡＰ，ＬＲＰ，ＱＦＰ，ＱＭＰ，ＱＱＰ，ＱＨＰ，ＱＮＰ，ＱＰＰ，ＱＳＰ，ＱＧＰ，ＱＡＰ，ＱＲＰ，ＶＦＰ，ＶＭＰ，ＶＱＰ，ＶＨＰ，ＶＮＰ，ＶＰＰ，ＶＳＰ，ＶＧＰ，ＶＡＰ，ＶＲＰ，ＭＦＰ，ＭＭＰ，ＭＱＰ，ＭＨＰ，ＭＮ

Ｐ，ＭＰＰ，ＭＳＰ，ＭＧＰ，ＭＡＰ，ＭＲＰＲ，ＬＦＲ，ＬＭＲ，ＬＱＲ，ＬＨＲ，ＬＮＲ，ＬＰＲ，ＬＳＲ，ＬＧＲ，ＬＡＲ，ＬＲＲ，ＱＦＲ，ＱＭＲ，ＱＱＲ，ＱＨＲ，ＱＮＲ，ＱＰＲ，ＱＳＲ，ＱＧＲ，ＱＡＲ，ＱＲＲ，ＶＦＲ，ＶＭＲ，ＶＱＲ，ＶＨＲ，ＶＮＲ，ＶＰＲ，ＶＳＲ，ＶＧＲ，ＶＡＲ，ＶＲＲ，ＭＦＲ，ＭＭＲ，ＭＱＲ，ＭＨＲ，ＭＮＲ，ＭＰＲ，ＭＳＲ，ＭＧＲ，ＭＡＲ，またはＭＲＲのいずれかである。いくつかの実施形態において、$Ｘ_4$は任意選択の配列であり、ＥＲもしくはＥであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、Ｘが存在しない場合、$Ｘ_1$はＦＦ，かつ$Ｘ_2$はＬＳである。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される式（Ｉ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５６７】

さらに、これらの方法に使用される前記ペプチドは、式（ＩＩ）$Ｘ_{20}$ＴＦＦＶＫＬＳ$Ｘ_{21}Ｘ_{22}$（配列番号：１７３）を含んでもよく、式（ＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、$Ｘ_{20}$は任意選択の配列であり、ＫＫＬＤ（配列番号：１７４），ＲＫＬＤ（配列番号：１７５），ＫＫＧＤ（配列番号：１７６），ＫＫＥＤ（配列番号：１７７），ＫＬＤ，ＬＤもしくはＤであってもよく、存在しなくてもよい。$Ｘ_{21}$は任意選択の配列であり、ＬＦＴ，ＬＭＴ，ＬＱＴ，ＬＨＴ，ＬＮＴ，ＬＰＴ，ＬＳＴ，ＬＧＴ，ＬＡＴ，ＬＲＴ，ＱＦＴ，ＱＭＴ，ＱＱＴ，ＱＨＴ，ＱＮＴ，ＱＰＴ，ＱＳＴ，ＱＧＴ，ＱＡＴ，ＱＲＴ，ＶＦＴ，ＶＭＴ，ＶＱＴ，ＶＨＴ，ＶＮＴ，ＶＰＴ，ＶＳＴ，ＶＧＴ，ＶＡＴ，ＶＲＴ，ＭＦＴ，ＭＭＴ，ＭＱＴ，ＭＨＴ，ＭＮＴ，ＭＰＴ，ＭＳＴ，ＭＧＴ，ＭＡＴ，ＭＲＴ，ＬＦＮ，ＬＭＮ，ＬＱＮ，ＬＨＮ，ＬＮＮ，ＬＰＮ，ＬＳＮ，ＬＧＮ，ＬＡＮ，ＬＲＮ，ＱＦＮ，ＱＭＮ，ＱＱＮ，ＱＨＮ，ＱＮＮ，ＱＰＮ，ＱＳＮ，ＱＧＮ，ＱＡＮ，ＱＲＮ，ＶＦＮ，ＶＭＮ，ＶＱＮ，ＶＨＮ，ＶＮＮ，ＶＰＮ，ＶＳＮ，ＶＧＮ，ＶＡＮ，ＶＲＮ，ＭＦＮ，ＭＭＮ，ＭＱＮ，ＭＨＮ，ＭＮＮ，ＭＰＮ，ＭＳＮ，ＭＧＮ，ＭＡＮ，ＭＲＮ，ＬＦＰ，ＬＭＰ，ＬＱＰ，ＬＨＰ，ＬＮＰ，ＬＰＰ，ＬＳＰ，ＬＧＰ，ＬＡＰ，ＬＲＰ，ＱＦＰ，ＱＭＰ，ＱＱＰ，ＱＨＰ，ＱＮＰ，ＱＰＰ，ＱＳＰ，ＱＧＰ，ＱＡＰ，ＱＲＰ，ＶＦＰ，ＶＭＰ，ＶＱＰ，ＶＨＰ，ＶＮＰ，ＶＰＰ，ＶＳＰ，ＶＧＰ，ＶＡＰ，ＶＲＰ，ＭＦＰ，ＭＭＰ，ＭＱＰ，ＭＨＰ，ＭＮＰ，ＭＰＰ，ＭＳＰ，ＭＧＰ，ＭＡＰ，ＭＲＰＲ，ＬＦＲ，ＬＭＲ，ＬＱＲ，ＬＨＲ，ＬＮＲ，ＬＰＲ，ＬＳＲ，ＬＧＲ，ＬＡＲ，ＬＲＲ，ＱＦＲ，ＱＭＲ，ＱＱＲ，ＱＨＲ，ＱＮＲ，ＱＰＲ，ＱＳＲ，ＱＧＲ，ＱＡＲ，ＱＲＲ，ＶＦＲ，ＶＭＲ，ＶＱＲ，ＶＨＲ，ＶＮＲ，ＶＰＲ，ＶＳＲ，ＶＧＲ，ＶＡＲ，ＶＲＲ，ＭＦＲ，ＭＭＲ，ＭＱＲ，ＭＨＲ，ＭＮＲ，ＭＰＲ，ＭＳＲ，ＭＧＲ，ＭＡＲもしくはＭＲＲであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、$Ｘ_{22}$は任意選択の配列であり、ＥＲもしくはＥであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態に

おいて、これらの方法に使用される式（ＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５６８】

さらに、これらの方法に使用される前記ペプチドは、式（ＩＩＩ）$X_{30}X_{31}$ＶＫＬX_{32}ＬX_{33}ＴＥX_{34}（配列番号：１７８）を含んでもよく、式（ＩＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＩＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、X_{30}は任意選択の配列であり、ＫＫＬＤＴＦ（配列番号：１７９），ＫＬＤＴＦ（配列番号：１８０），ＬＤＴＦ（配列番号：１８１），ＤＴＦ，ＴＦもしくはＦであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{31}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ｓ，Ｍ，Ｖ，ＴもしくはＬであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{31}はＦである。いくつかの実施形態において、X_{32}はＳ，Ｑ，Ｍ，Ｔ，またはＨであってよい。いくつかの実施形態において、X_{32}はＳである。X_{33}はＦ，Ｍ，Ｑ，Ｈ，Ｎ，Ｐ，Ｓ，Ｇ，Ａ，またはＲであってよい。いくつかの実施形態において、X_{34}はＦである。X_{34}は任意選択の配列であり、Ｒであってもよく、存在しなくてもよい。さらに、本明細書に記載するように、前記ペプチド阻害剤は、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、または９８の配列を含んでもよく、該配列からなっていてもよく、また本質的に該配列からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される前記式（ＩＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５６９】

さらに、本明細書に記載するように、これらの方法に使用される前記ペプチドは、式（ＶＩＩ）$X_{700}KX_{701}X_{702}X_{703}X_{704}X_{705}X_{706}KX_{707}X_{708}X_{709}X_{710}X_{711}EX_{712}$（配列番号：３９４）を含んでもよく、式（ＶＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＶＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、X_{700}は任意選択の配列であり、Ｋ，Ａ，Ｄ，Ｅ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{701}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｃ，Ｄ，Ｅ，Ｆ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｋ，Ｍ，Ｎ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{702}は任意選択の配列であり、Ｄ，Ａ，Ｅ，Ｉ，Ｖ，ＷもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{703}は任意選択の配列であり、Ｔ，Ｃ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，ＷもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{704}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ａ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{705}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ｌ，Ｍ，Ｑ，Ｓ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{706}は任意選択の配列であり、Ｖ，Ｆ，Ｇ，Ｌ，ＰもしくはＲであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{707}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｆ，Ｇ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{708}は任意選択の配列であり、Ｓ，Ｈ，Ｍ，Ｎ，ＱもしくはＴであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{709}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｈ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＷであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{710}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ａ，Ｃ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＷであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{711}は任意選択の配列であり、Ｔ，Ｆ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｓ，ＶもしくはＷであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{712}は任意選択の配列であり、Ｒ，Ｆ，Ｋ，Ｎ，Ｒ，ＴもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、前記式（ＶＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５７０】

さらに、本明細書に記載するように、これらの方法に使用される前記ペプチドは、式（ＶＩＩＩ）$X_{800}KX_{801}KX_{802}EX_{803}$（配列番号：３９５）を含んでもよく、式（ＶＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＶＩＩ）からなっていてもよ

い。いくつかの実施形態において、X_{800}は任意選択の配列であり、K，A，D，E，G，H，I，L，M，N，P，Q，R，T，VもしくはKであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{801}は任意選択の配列であり、LDTFFV，GDTFFV，EDTFFV，LDQFFV，LDTAFV，LDTVFV，LDTFMV，LDTFSV，LDTFVV，LDTFTV，LDTFLV，LDGFFV，LDTFGV，LDTFFK，ADTFFV，CDTFFV，DDTFFV，FDTFFV，HDTFFV，IDTFFV，KDTFFV，MDTFFV，NDTFFV，QDTFFV，RDTFFV，SDTFFV，TDTFFV，VDTFFV，LATFFV，LETFFV，LITFFV，LVTFFV，LWTFFV，LYTFFV，LDCFFV，LDMFFV，LDNFFV，LDPFFV，LDRFFV，LDSFFV，LDWFFV，LDYFFV，LDTIFV，LDTMFV，LDTNFV，LDTPFV，LDTTFV，LDTFQV，LDTFFF，LDTFFG，LDTFFL，LDTFFP，LDTFFR，LDTFIV，LDTSFV，LDTFAV，LDTFCV，LDTQFV，LDTLFV，LTTFFV，LDTFFI，LDHFFV，LMTFFV，LDTFEV，LDTFWV，LFTFFV，LDVFFV，LDTFRV，LDTFHV，LDTYFV，LPTFFV，PDTFFV，LDTFPV，LDTFNV，LDTWFV，LDTGFV，LDAFFV，LQTFFV，LCTFFV，LSTFFV，YDTFFV，LDEFFV，WDTFFV，LDTKFV，LDTCFV，LDTFYV，LDTHFV，LHTFFV，LRTFFV，LDLFFV，LDTRFV，LLTFFV，LDTFDV，LDTFFA，LDTFFT，LNTFFV，LDDFFV，LDIFFV，LDFFFV，LKTFFV，LDTFFQ，LGTFFV，LDTFFC，LDKFFV，LDTFKV，LDTEFV，LDTFFW，LDTFFM，LDTFFS，LDTFFH，LDTFFY，LDTFFN，LDTDFV，LDTFFE，LDTFFD，LTFFV，LDTFF，TFFV，LDF，LDTE，FFV，LDV，LVもしくはLであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{802}は任意選択の配列であり、LSLFT，VSLFT，LQLFT，LMLFT，LTLFT，LHLFT，LSQFT，LSVFT，LSMFT，LSLMT，LSLQT，LSLHT，LSLNT，LSLPT，LSLST，LSLGT，LSLAT，LSLRT，LSLFN，LSLFP，LSLFR，LGLFT，ASLFT，FSLFT，GSLFT，ISLFT，MSLFT，NSLFT，PSLFT，QSLFT，RSLFT，SSLFT，TSLFT，YSLFT，LNLFT，LSAFT，LSHFT，LSIFT，LSNFT，LSRFT，LSSFT，LSTFT，LSWFT，LSLCT，LSLIT，LSLLT，LSLTT，LSLVT，LSLWT，LSLFF，LSLFG，LSLFH，LSLFI，LSLFL，LSLFM，LSLFS，LSLFV，LSLFW，LYLFT，LVLFT，LSFFT，LSGFT，LSKFT，LSCFT，LCLFT，LRLFT，LPLFT，LWLFT，LKLFT，LDLFT，LSYFT，LALFT，WSLFT，LSLFA，LSLFQ，LSPFT，HSLFT，LSLYT，LILFT，KSLFT，CSLFT，LSLFY，LSLFK，LSLFC，LFLFT，LELFT，LSLKT，LLLFT，LSLFD，LSLDT，LSLFE，DSLFT，LSLET，LSDFT，LSEFT，ESLFT，SLFT，LSFT，LFT，LSL，LTもしくはTであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{803}は任意選択の配列であり、R，F，K，N，R，TもしくはYであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、前記式（ＶＩＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９

０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５７１】

さらに、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、式（ＩＸ）を含んでもよく、式（ＩＸ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＩＸ）からなっていてもよい。したがって、いくつかの実施形態において、前記ペプチド阻害剤は、式（ＩＸ）：$X_{901}X_{902}X_{903}X_{904}X_{905}X_{906}X_{907}X_{908}X_{909}X_{910}X_{911}X_{912}X_{913}X_{914}X_{915}X_{916}X_{917}$，のペプチドを含み、式中、$X_{901}$は任意のアミノ酸であるかまたは存在せず；$X_{902}$は正に荷電したアミノ酸、Ｆ、またはＮであり；$X_{903}$は任意のアミノ酸であり；$X_{904}$は任意のアミノ酸であり；$X_{905}$は、非荷電極性アミノ酸、Ｒ、Ｙ、またはＷであり；$X_{906}$は疎水性または非荷電極性アミノ酸であり；$X_{907}$は疎水性または非荷電極性アミノ酸であり；$X_{908}$は、ＭでもＦでもない疎水性非芳香族炭素鎖アミノ酸であり；X_{909}は正に荷電したアミノ酸、Ｔ、Ｑ、またはＹであり；X_{910}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{911}は非荷電極性アミノ酸またはＨであり；X_{912}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{913}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{914}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{915}は負に荷電したアミノ酸，Ｙ，またはＱであり；X_{916}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{917}は正に荷電した１以上のアミノ酸であるかまたは存在しない。X_{901}は正に荷電したアミノ酸を含んでもよい。X_{901}はＲまたはＫであってもよい。X_{917}はＲＲであってもよい。いくつかの実施形態において、式（ＩＸ）を含む前記単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５７２】

さらに、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、表５．１に記載の任意の１以上のペプチドを含む、または該ペプチドからなる、または本質的に該ペプチドからなるペプチド阻害剤を含んでもよく、そのようなペプチド阻害剤からなっていてもよく、また本質的にそのようなペプチド阻害剤からなっていてもよい。いくつかの実施形態において

、これらの方法に使用される表５．１に記載の単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５７３】

さらに、本明細書に記載するように、前記ペプチドは、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８Ｒもしくは Ｐ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せを含んでもよく、そのような配列もしくはペプチドもしくはバリエーションからなっていてもよく、または本質的にそのような配列もしくはペプチドもしくはバリエーションからなっていてもよい。いくつかの実施形態において、これらの単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。前記免疫細胞は、ヒト血清の存在下において、たとえば本明細書に記載するようなアルブミンまたはアルブミンフラグメントであってよい。

【０５７４】

本発明のいくつかの実施形態は、ヒトアルブミンフラグメント（たとえば、Ｐ３０２８配列／構造を有するアルブミンフラグメント）のＬＦＡ－１受容体またはＩＬ－２受容体への結合を阻害する方法を含む。アルブミンフラグメントであるＰ３０２８は、ＬＦＡ－１受容体およびＩＬ－２受容体に結合することができ（実施例７および８参照）、この結合は、免疫調節ペプチド阻害剤を含む、本質的に免疫調節ペプチド阻害剤からなる、または免疫調節ペプチド阻害剤からなる組成物を供給することによって阻害できる。いくつか

の実施形態において、Ｐ３０２８の、ＬＦＡ－１またはＩＬ－２受容体への結合を阻害する方法は、免疫調節ペプチド阻害剤をインビボまたはインビトロでＰ３０２８に接触させることを含み、任意に、Ｐ３０２８の、ＬＦＡ－１またはＩＬ－２受容体への結合の阻害を検出することを含んでもよい。たとえば、Ｐ３０２８の、ＬＦＡ－１受容体およびＩＬ－２受容体への結合は、Ｐ３０２８に特異的に結合する抗体に、Ｐ３０２８を結合させることによって阻害されうる（実施例９参照）。これらの方法もまた、Ｐ３０２８によるＬＦＡ－１受容体のブロッキングを解除または阻害する能力のある、ペプチドに基づく免疫調節ペプチド阻害剤（たとえば、Ｐ２８Ｒ免疫調節ペプチド阻害剤（配列番号：２）（実施例１６参照）またはＰ２８コアペプチド（配列番号：６２）（実施例３８参照））を結合させることによって実施できる。

【０５７５】

好ましくは、これらの方法に使用される免疫調節ペプチド阻害剤を含むか、該免疫調節ペプチド阻害剤からなるか、または本質的に該免疫調節ペプチド阻害剤からなる組成物は、本明細書に記載するような式（Ｉ），（ＸＸ$_1$ＶＫＸ$_2$Ｘ$_3$Ｘ$_4$）（配列番号：１６６）を含むか、式（Ｉ）からなるか、または本質的に式（Ｉ）からなる免疫調節ペプチド阻害剤を含む。いくつかの実施形態において、Ｘは任意選択の配列であり、ＫＫＬＤＴ（配列番号：１６７），ＲＫＬＤＴ（配列番号：１６８），ＫＫＧＤＴ（配列番号：１６９），ＫＫＥＤＴ（配列番号：１７０），ＫＫＬＤＱ（配列番号：１７１），ＫＫＧＤＱ（配列番号：２５２），ＫＫＥＤＱ（配列番号：２５３），ＲＫＬＤＱ（配列番号：２５４），ＲＫＧＤＱ（配列番号：２５５），ＲＫＥＤＱ（配列番号：２５６），ＲＫＧＴＤ（Ｓ配列番号：２５７），ＲＫＥＤＴ（配列番号：２５８），ＫＬＤＴ（配列番号：１７２），ＫＧＤＴ（配列番号：２５９），ＫＥＤＴ（配列番号：２６０），ＫＬＤＱ（配列番号：２６１），ＫＧＤＱ（配列番号：２６２），ＫＥＤＱ（配列番号：２６３），ＬＤＴ，ＬＤＱ，ＧＤＴ，ＧＤＱ，ＥＤＴ，ＥＤＱ，ＤＴ，ＤＱ，ＴもしくはＱであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、Ｘ$_1$はＦＦ，ＦＭ，ＦＳ，ＦＶ，ＦＴ，ＦＬ，ＡＦ，ＡＭ，ＡＳ，ＡＶ，ＡＴ，ＡＬ，ＶＦ，ＶＭ，ＶＳ，ＶＶ，ＶＴ，またはＶＬのいずれかである。いくつかの実施形態において、Ｘ$_2$はＬＳ，ＬＱ，ＬＭ，ＬＴ，ＬＨ，ＶＳ，ＶＱ，ＶＭ，ＶＴ，ＶＨのいずれかである。いくつかの実施形態において、Ｘ$_3$はＬＦＴ，ＬＭＴ，ＬＱＴ，ＬＨＴ，ＬＮＴ，ＬＰＴ，ＬＳＴ，ＬＧＴ，ＬＡＴ，ＬＲＴ，ＱＦＴ，ＱＭＴ，ＱＱＴ，ＱＨＴ，ＱＮＴ，ＱＰＴ，ＱＳＴ，ＱＧＴ，ＱＡＴ，ＱＲＴ，ＶＦＴ，ＶＭＴ，ＶＱＴ，ＶＨＴ，ＶＮＴ，ＶＰＴ，ＶＳＴ，ＶＧＴ，ＶＡＴ，ＶＲＴ，ＭＦＴ，ＭＭＴ，ＭＱＴ，ＭＨＴ，ＭＮＴ，ＭＰＴ，ＭＳＴ，ＭＧＴ，ＭＡＴ，ＭＲＴ，ＬＦＮ，ＬＭＮ，ＬＱＮ，ＬＨＮ，ＬＮＮ，ＬＰＮ，ＬＳＮ，ＬＧＮ，ＬＡＮ，ＬＲＮ，ＱＦＮ，ＱＭＮ，ＱＱＮ，ＱＨＮ，ＱＮＮ，ＱＰＮ，ＱＳＮ，ＱＧＮ，ＱＡＮ，ＱＲＮ，ＶＦＮ，ＶＭＮ，ＶＱＮ，ＶＨＮ，ＶＮＮ，ＶＰＮ，ＶＳＮ，ＶＧＮ，ＶＡＮ，ＶＲＮ，ＭＦＮ，ＭＭＮ，ＭＱＮ，ＭＨＮ，ＭＮＮ，ＭＰＮ，ＭＳＮ，ＭＧＮ，ＭＡＮ，ＭＲＮ，ＬＦＰ，ＬＭＰ，ＬＱＰ，ＬＨＰ，ＬＮＰ，ＬＰＰ，ＬＳＰ，ＬＧＰ，ＬＡＰ，ＬＲＰ，ＱＦＰ，ＱＭＰ，ＱＱＰ，ＱＨＰ，ＱＮＰ，ＱＰＰ，ＱＳＰ，ＱＧＰ，ＱＡＰ，ＱＲＰ，ＶＦＰ，ＶＭＰ，ＶＱＰ，ＶＨＰ，ＶＮＰ，ＶＰＰ，ＶＳＰ，ＶＧＰ，ＶＡＰ，ＶＲＰ，ＭＦＰ，ＭＭＰ，ＭＱＰ，ＭＨＰ，ＭＮＰ，ＭＰＰ，ＭＳＰ，ＭＧＰ，ＭＡＰ，ＭＲＰＲ，ＬＦＲ，ＬＭＲ，ＬＱＲ，ＬＨＲ，ＬＮＲ，ＬＰＲ，ＬＳＲ，ＬＧＲ，ＬＡＲ，ＬＲＲ，ＱＦＲ，ＱＭＲ，ＱＱＲ，ＱＨＲ，ＱＮＲ，ＱＰＲ，ＱＳＲ，ＱＧＲ，ＱＡＲ，ＱＲＲ，ＶＦＲ，ＶＭＲ，ＶＱＲ，ＶＨＲ，ＶＮＲ，ＶＰＲ，ＶＳＲ，ＶＧＲ，ＶＡＲ，ＶＲＲ，ＭＦＲ，ＭＭＲ，ＭＱＲ，ＭＨＲ，ＭＮＲ，ＭＰＲ，ＭＳＲ，ＭＧＲ，ＭＡＲ，またはＭＲＲのいずれかである。いくつかの実施形態において、Ｘ$_4$は任意選択の配列であり、ＥＲもしくはＥであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、Ｘが存在しない場合、Ｘ$_1$はＦＦ，かつＸ$_2$はＬＳである。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される式（Ｉ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２

８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５７６】

さらに、本明細書に記載するように、これらの方法に使用される前記ペプチドは、式（ＩＩ）X_{20}ＴＦＦＶＫＬＳ$X_{21}X_{22}$（配列番号：１７３）を含んでもよく、式（ＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、X_{20}は任意選択の配列であり、ＫＫＬＤ（配列番号：１７４），ＲＫＬＤ（配列番号：１７５），ＫＫＧＤ（配列番号：１７６），ＫＫＥＤ（配列番号：１７７），ＫＬＤ，ＬＤもしくはＤであってもよく、存在しなくてもよい。X_{21}は任意選択の配列であり、ＬＦＴ，ＬＭＴ，ＬＱＴ，ＬＨＴ，ＬＮＴ，ＬＰＴ，ＬＳＴ，ＬＧＴ，ＬＡＴ，ＬＲＴ，ＱＦＴ，ＱＭＴ，ＱＱＴ，ＱＨＴ，ＱＮＴ，ＱＰＴ，ＱＳＴ，ＱＧＴ，ＱＡＴ，ＱＲＴ，ＶＦＴ，ＶＭＴ，ＶＱＴ，ＶＨＴ，ＶＮＴ，ＶＰＴ，ＶＳＴ，ＶＧＴ，ＶＡＴ，ＶＲＴ，ＭＦＴ，ＭＭＴ，ＭＱＴ，ＭＨＴ，ＭＮＴ，ＭＰＴ，ＭＳＴ，ＭＧＴ，ＭＡＴ，ＭＲＴ，ＬＦＮ，ＬＭＮ，ＬＱＮ，ＬＨＮ，ＬＮＮ，ＬＰＮ，ＬＳＮ，ＬＧＮ，ＬＡＮ，ＬＲＮ，ＱＦＮ，ＱＭＮ，ＱＱＮ，ＱＨＮ，ＱＮＮ，ＱＰＮ，ＱＳＮ，ＱＧＮ，ＱＡＮ，ＱＲＮ，ＶＦＮ，ＶＭＮ，ＶＱＮ，ＶＨＮ，ＶＮＮ，ＶＰＮ，ＶＳＮ，ＶＧＮ，ＶＡＮ，ＶＲＮ，ＭＦＮ，ＭＭＮ，ＭＱＮ，ＭＨＮ，ＭＮＮ，ＭＰＮ，ＭＳＮ，ＭＧＮ，ＭＡＮ，ＭＲＮ，ＬＦＰ，ＬＭＰ，ＬＱＰ，ＬＨＰ，ＬＮＰ，ＬＰＰ，ＬＳＰ，ＬＧＰ，ＬＡＰ，ＬＲＰ，ＱＦＰ，ＱＭＰ，ＱＱＰ，ＱＨＰ，ＱＮＰ，ＱＰＰ，ＱＳＰ，ＱＧＰ，ＱＡＰ，ＱＲＰ，ＶＦＰ，ＶＭＰ，ＶＱＰ，ＶＨＰ，ＶＮＰ，ＶＰＰ，ＶＳＰ，ＶＧＰ，ＶＡＰ，ＶＲＰ，ＭＦＰ，ＭＭＰ，ＭＱＰ，ＭＨＰ，ＭＮＰ，ＭＰＰ，ＭＳＰ，ＭＧＰ，ＭＡＰ，ＭＲＰＲ，ＬＦＲ，ＬＭＲ，ＬＱＲ，ＬＨＲ，ＬＮＲ，ＬＰＲ，ＬＳＲ，ＬＧＲ，ＬＡＲ，ＬＲＲ，ＱＦＲ，ＱＭＲ，ＱＱＲ，ＱＨＲ，ＱＮＲ，ＱＰＲ，ＱＳＲ，ＱＧＲ，ＱＡＲ，ＱＲＲ，ＶＦＲ，ＶＭＲ，ＶＱＲ，ＶＨＲ，ＶＮＲ，ＶＰＲ，ＶＳＲ，ＶＧＲ，ＶＡＲ，ＶＲＲ，ＭＦＲ，ＭＭＲ，ＭＱＲ，ＭＨＲ，ＭＮＲ，ＭＰＲ，ＭＳＲ，ＭＧＲ，ＭＡＲもしくはＭＲＲであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{22}は任意選択の配列であり、ＥＲもしくはＥであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される式（ＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２

、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５７７】

さらに、本明細書に記載するように、これらの方法に使用される前記ペプチドは、式（ＩＩＩ）$X_{30}X_{31}$ＶＫＬX_{32}ＬX_{33}ＴＥX_{34}（配列番号：１７８）を含んでもよく、式（ＩＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＩＩＩ)からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、X_{30}は任意選択の配列であり、ＫＫＬＤＴＦ（配列番号：１７９），ＫＬＤＴＦ（配列番号：１８０），ＬＤＴＦ（配列番号：１８１），ＤＴＦ，ＴＦもしくはＦであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{31}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ｓ，Ｍ，Ｖ，ＴもしくはＬであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{31}はＦである。いくつかの実施形態において、X_{32}はＳ，Ｑ，Ｍ，Ｔ，またはＨであってよい。いくつかの実施形態において、X_{32}はＳである。X_{33}はＦ，Ｍ，Ｑ，Ｈ，Ｎ，Ｐ，Ｓ，Ｇ，Ａ，またはＲであってよい。いくつかの実施形態において、X_{34}はＦである。X_{34}は任意選択の配列であり、Ｒであってもよく、存在しなくてもよい。さらに、本明細書に記載するように、前記ペプチド阻害剤は、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、または９８の配列を含んでもよく、該配列からなっていてもよく、また本質的に該配列からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される前記式（ＩＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５７８】

さらに、本明細書に記載するように、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、式（ＶＩＩ）X_{700}Ｋ$X_{701}X_{702}X_{703}X_{704}X_{705}X_{706}$Ｋ$X_{707}X_{708}X_{709}X_{710}X_{711}$Ｅ$X_{712}$（配列番号：３９４）を含んでもよく、式（ＶＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＶＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、X_{700}は任意選択の配列であり、Ｋ，Ａ，Ｄ，Ｅ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{701}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｃ，Ｄ，Ｅ，Ｆ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｋ，Ｍ，Ｎ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{702}は任意選択の配列であり、Ｄ，Ａ，Ｅ，

Ｉ，Ｖ，ＷもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{703}は任意選択の配列であり、Ｔ，Ｃ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，ＷもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{704}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ａ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{705}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ｌ，Ｍ，Ｑ，Ｓ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{706}は任意選択の配列であり、Ｖ，Ｆ，Ｇ，Ｌ，ＰもしくはＲであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{707}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｆ，Ｇ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{708}は任意選択の配列であり、Ｓ，Ｈ，Ｍ，Ｎ，ＱもしくはＴであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{709}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｈ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＷであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{710}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ａ，Ｃ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＷであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{711}は任意選択の配列であり、Ｔ，Ｆ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｓ，ＶもしくはＷであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{712}は任意選択の配列であり、Ｒ，Ｆ，Ｋ，Ｎ，Ｒ，ＴもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、前記式（ＶＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５７９】

さらに、本明細書に記載するように、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、式（ＶＩＩＩ）$X_{800}KX_{801}KX_{802}EX_{803}$（配列番号：３９５）を含んでもよく、式（ＶＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＶＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、X_{800}は任意選択の配列であり、Ｋ，Ａ，Ｄ，Ｅ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｔ，ＶもしくはＫであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{801}は任意選択の配列であり、ＬＤＴＦＦＶ，ＧＤＴＦＦＶ，ＥＤＴＦＦＶ，ＬＤＱＦＦＶ，ＬＤＴＡＦＶ，ＬＤＴＶＦＶ，ＬＤＴＦＭＶ，ＬＤＴＦＳＶ，ＬＤＴＦＶＶ，ＬＤＴＦＴＶ，ＬＤＴＦＬＶ，ＬＤＧＦＦＶ，ＬＤＴＦＧＶ，ＬＤＴＦＦＫ，ＡＤＴＦＦＶ，ＣＤＴＦＦＶ，ＤＤＴＦＦＶ，ＦＤＴＦＦＶ，ＨＤＴＦＦＶ，ＩＤＴＦＦＶ，ＫＤＴＦＦＶ，ＭＤＴＦＦＶ，ＮＤＴＦＦＶ，ＱＤＴＦＦＶ，ＲＤＴＦＦＶ，ＳＤＴＦＦＶ，ＴＤＴＦＦＶ，ＶＤＴＦＦＶ，ＬＡＴＦＦＶ，ＬＥＴＦＦＶ，ＬＩＴＦＦＶ，ＬＶＴＦＦＶ，ＬＷＴＦＦＶ，ＬＹＴＦＦＶ，ＬＤＣＦＦＶ，ＬＤＭＦＦＶ，ＬＤＮＦＦＶ，ＬＤＰＦＦＶ，ＬＤＲＦＦＶ，ＬＤＳＦＦＶ，ＬＤＷ

ＦＦＶ，ＬＤＹＦＦＶ，ＬＤＴＩＦＶ，ＬＤＴＭＦＶ，ＬＤＴＮＦＶ，ＬＤＴＰＦＶ，ＬＤＴＴＦＶ，ＬＤＴＦＱＶ，ＬＤＴＦＦＦ，ＬＤＴＦＦＧ，ＬＤＴＦＦＬ，ＬＤＴＦＦＰ，ＬＤＴＦＦＲ，ＬＤＴＦＩＶ，ＬＤＴＳＦＶ，ＬＤＴＦＡＶ，ＬＤＴＦＣＶ，ＬＤＴＱＦＶ，ＬＤＴＬＦＶ，ＬＴＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＩ，ＬＤＨＦＦＶ，ＬＭＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＥＶ，ＬＤＴＦＷＶ，ＬＦＴＦＦＶ，ＬＤＶＦＦＶ，ＬＤＴＦＲＶ，ＬＤＴＦＨＶ，ＬＤＴＹＦＶ，ＬＰＴＦＦＶ，ＰＤＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＰＶ，ＬＤＴＦＮＶ，ＬＤＴＷＦＶ，ＬＤＴＧＦＶ，ＬＤＡＦＦＶ，ＬＱＴＦＦＶ，ＬＣＴＦＦＶ，ＬＳＴＦＦＶ，ＹＤＴＦＦＶ，ＬＤＥＦＦＶ，ＷＤＴＦＦＶ，ＬＤＴＫＦＶ，ＬＤＴＣＦＶ，ＬＤＴＦＹＶ，ＬＤＴＨＦＶ，ＬＨＴＦＦＶ，ＬＲＴＦＦＶ，ＬＤＬＦＦＶ，ＬＤＴＲＦＶ，ＬＬＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＤＶ，ＬＤＴＦＦＡ，ＬＤＴＦＦＴ，ＬＮＴＦＦＶ，ＬＤＤＦＦＶ，ＬＤＩＦＦＶ，ＬＤＦＦＦＶ，ＬＫＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＱ，ＬＧＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＣ，ＬＤＫＦＦＶ，ＬＤＴＦＫＶ，ＬＤＴＥＦＶ，ＬＤＴＦＦＷ，ＬＤＴＦＦＭ，ＬＤＴＦＦＳ，ＬＤＴＦＦＨ，ＬＤＴＦＦＹ，ＬＤＴＦＦＮ，ＬＤＴＤＦＶ，ＬＤＴＦＦＥ，ＬＤＴＦＦＤ，ＬＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦ，ＴＦＦＶ，ＬＤＦ，ＬＤＴＥ，ＦＦＶ，ＬＤＶ，ＬＶもしくはＬであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{802}は任意選択の配列であり、ＬＳＬＦＴ，ＶＳＬＦＴ，ＬＱＬＦＴ，ＬＭＬＦＴ，ＬＴＬＦＴ，ＬＨＬＦＴ，ＬＳＱＦＴ，ＬＳＶＦＴ，ＬＳＭＦＴ，ＬＳＬＭＴ，ＬＳＬＱＴ，ＬＳＬＨＴ，ＬＳＬＮＴ，ＬＳＬＰＴ，ＬＳＬＳＴ，ＬＳＬＧＴ，ＬＳＬＡＴ，ＬＳＬＲＴ，ＬＳＬＦＮ，ＬＳＬＦＰ，ＬＳＬＦＲ，ＬＧＬＦＴ，ＡＳＬＦＴ，ＦＳＬＦＴ，ＧＳＬＦＴ，ＩＳＬＦＴ，ＭＳＬＦＴ，ＮＳＬＦＴ，ＰＳＬＦＴ，ＱＳＬＦＴ，ＲＳＬＦＴ，ＳＳＬＦＴ，ＴＳＬＦＴ，ＹＳＬＦＴ，ＬＮＬＦＴ，ＬＳＡＦＴ，ＬＳＨＦＴ，ＬＳＩＦＴ，ＬＳＮＦＴ，ＬＳＲＦＴ，ＬＳＳＦＴ，ＬＳＴＦＴ，ＬＳＷＦＴ，ＬＳＬＣＴ，ＬＳＬＩＴ，ＬＳＬＬＴ，ＬＳＬＴＴ，ＬＳＬＶＴ，ＬＳＬＷＴ，ＬＳＬＦＦ，ＬＳＬＦＧ，ＬＳＬＦＨ，ＬＳＬＦＩ，ＬＳＬＦＬ，ＬＳＬＦＭ，ＬＳＬＦＳ，ＬＳＬＦＶ，ＬＳＬＦＷ，ＬＹＬＦＴ，ＬＶＬＦＴ，ＬＳＦＦＴ，ＬＳＧＦＴ，ＬＳＫＦＴ，ＬＳＣＦＴ，ＬＣＬＦＴ，ＬＲＬＦＴ，ＬＰＬＦＴ，ＬＷＬＦＴ，ＬＫＬＦＴ，ＬＤＬＦＴ，ＬＳＹＦＴ，ＬＡＬＦＴ，ＷＳＬＦＴ，ＬＳＬＦＡ，ＬＳＬＦＱ，ＬＳＰＦＴ，ＨＳＬＦＴ，ＬＳＬＹＴ，ＬＩＬＦＴ，ＫＳＬＦＴ，ＣＳＬＦＴ，ＬＳＬＦＹ，ＬＳＬＦＫ，ＬＳＬＦＣ，ＬＦＬＦＴ，ＬＥＬＦＴ，ＬＳＬＫＴ，ＬＬＬＦＴ，ＬＳＬＦＤ，ＬＳＬＤＴ，ＬＳＬＦＥ，ＤＳＬＦＴ，ＬＳＬＥＴ，ＬＳＤＦＴ，ＬＳＥＦＴ，ＥＳＬＦＴ，ＳＬＦＴ，ＬＳＦＴ，ＬＦＴ，ＬＳＬ，ＬＴもしくはＴであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{803}は任意選択の配列であり、Ｒ，Ｆ，Ｋ，Ｎ，Ｒ，ＴもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、前記式（ＶＩＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５８０】

さらに、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、式（ＩＸ）を含んでもよく、式（ＩＸ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＩＸ）からなっていてもよい。したがって、いくつかの実施形態において、前記ペプチド阻害剤は、式（ＩＸ）：$X_{901}X_{902}X_{903}X_{904}X_{905}X_{906}X_{907}X_{908}X_{909}X_{910}X_{911}X_{912}X_{913}X_{914}X_{915}X_{916}X_{917}$，のペプチドを含み、式中、$X_{901}$は任意のアミノ酸であるかまたは存在せず；$X_{902}$は正に荷電したアミノ酸、Ｆ、またはＮであり；$X_{903}$は任意のアミノ酸であり；$X_{904}$は任意のアミノ酸であり；$X_{905}$は、非荷電極性アミノ酸、Ｒ、Ｙ、またはＷであり；$X_{906}$は疎水性または非荷電極性アミノ酸であり；$X_{907}$は疎水性または非荷電極性アミノ酸であり；$X_{908}$は、ＭでもＦでもない疎水性非芳香族炭素鎖アミノ酸であり；X_{909}は正に荷電したアミノ酸、Ｔ、Ｑ、またはＹであり；X_{910}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{911}は非荷電極性アミノ酸またはＨであり；X_{912}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{913}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{914}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{915}は負に荷電したアミノ酸，Ｙ，またはＱであり；X_{916}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{917}は正に荷電した１以上のアミノ酸であるかまたは存在しない。X_{901}は正に荷電したアミノ酸を含んでもよい。X_{901}はＲまたはＫであってもよい。X_{917}はＲＲであってもよい。いくつかの実施形態において、式（ＩＸ）を含む前記単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５８１】

さらに、本明細書に記載するように、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せを含んでもよく、そのような配列もしくはペプチドもしくはバリエーションからなっていてもよく、または本質的にそのような配列もしくはペプチドもしくはバリエーションからなっていてもよい。いくつかの実施形態において、これらの単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、

８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５８２】

さらに、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、表５．１に記載の任意の１以上のペプチドを含む、または該ペプチドからなる、または本質的に該ペプチドからなるペプチド阻害剤を含んでもよく、そのようなペプチド阻害剤からなっていてもよく、また本質的にそのようなペプチド阻害剤からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される表５．１に記載の単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。さらに、そのようなペプチド阻害剤をコードする核酸、たとえば配列番号：１０２～１６５に示す核酸を提供することもできる。

【０５８３】

好ましくは、上記の方法に使用される免疫調節ペプチド阻害剤は、Ｐ２８Ｒ、その誘導体、またはそのような分子をコードする核酸（たとえば、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９の１以上の免疫調節ペプチド阻害剤、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるいずれか１以上のペプチド、または表５．３および表１３に記載のもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せ、またはそのような分子をコードする核酸）である。上記の方法に用いられる免疫調節ペプチド阻害剤は、少なくとも１つのＤ－アミノ酸、少なくとも１つの非天然アミノ酸、Ｎ末端アセチル基、またはＣ末端アミド基を含んでもよく、グリコシル化、ニトロシル化、カルボニル化、もしくは酸化されていてもよく、薬物動態改良剤、ＰＥＧ、細胞毒素、または放射性核種に結合されていてもよい。

【０５８４】

いくつかの実施形態は、ＬＦＡ－１受容体またはＩＬ－２受容体の結合したリガンド（たとえば、Ｐ３０２８を含む分子）を該受容体から除去することを含む。実施例１５に示すように、Ｐ３０２８配列／構造の阻害剤をＰ３０２８に結合させることによって、該阻

害剤をＰ３０２８に結合させていない対照試料と比較すると、ＬＦＡ－１受容体に特異的に結合する抗体にとってのＬＦＡ－１受容体のアベイラビリティが高められうる。いくつかの実施形態では、Ｐ３０２８を前記阻害剤に結合させ、それによってＩＬ－２受容体に結合しているＰ３０２８を該受容体から除去する（実施例１０および１２参照）。

がん細胞を免疫調節ペプチド阻害剤に結合させる方法

【０５８５】

実施形態はさらに、がん細胞を免疫調節ペプチド阻害剤（たとえば、細胞毒素、放射性核種または検出可能な標識を有する免疫調節ペプチド阻害剤）に結合させる方法を含む。これらの方法は、がん細胞を、本明細書に記載する免疫調節ペプチド阻害剤の１以上を含むか、該阻害剤からなるか、または本質的に該阻害剤からなる組成物と（たとえば、インビトロまたはインビボで）接触させることによって実施される。たとえば、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、本明細書に記載される式（Ｉ），（$XX_1VKX_2X_3X_4$）（配列番号：１６６）を含んでもよく、式（Ｉ）からなっていてもよく、また本質的に式（Ｉ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、Ｘは任意選択の配列であり、ＫＫＬＤＴ（配列番号：１６７），ＲＫＬＤＴ（配列番号：１６８），ＫＫＧＤＴ（配列番号：１６９），ＫＫＥＤＴ（配列番号：１７０），ＫＫＬＤＱ（配列番号：１７１），ＫＫＧＤＱ（配列番号：２５２），ＫＫＥＤＱ（配列番号：２５３），ＲＫＬＤＱ（配列番号：２５４），ＲＫＧＤＱ（配列番号：２５５），ＲＫＥＤＱ（配列番号：２５６），ＲＫＧＴＤ（Ｓ配列番号：２５７），ＲＫＥＤＴ（配列番号：２５８），ＫＬＤＴ（配列番号：１７２），ＫＧＤＴ（配列番号：２５９），ＫＥＤＴ（配列番号：２６０），ＫＬＤＱ（配列番号：２６１），ＫＧＤＱ（配列番号：２６２），ＫＥＤＱ（配列番号：２６３），ＬＤＴ，ＬＤＱ，ＧＤＴ，ＧＤＱ，ＥＤＴ，ＥＤＱ，ＤＴ，ＤＱ，ＴもしくはＱであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_1はＦＦ，ＦＭ，ＦＳ，ＦＶ，ＦＴ，ＦＬ，ＡＦ，ＡＭ，ＡＳ，ＡＶ，ＡＴ，ＡＬ，ＶＦ，ＶＭ，ＶＳ，ＶＶ，ＶＴ，またはＶＬのいずれかである。いくつかの実施形態において、X_2はＬＳ，ＬＱ，ＬＭ，ＬＴ，ＬＨ，ＶＳ，ＶＱ，ＶＭ，ＶＴ，ＶＨのいずれかである。いくつかの実施形態において、X_3はＬＦＴ，ＬＭＴ，ＬＱＴ，ＬＨＴ，ＬＮＴ，ＬＰＴ，ＬＳＴ，ＬＧＴ，ＬＡＴ，ＬＲＴ，ＱＦＴ，ＱＭＴ，ＱＱＴ，ＱＨＴ，ＱＮＴ，ＱＰＴ，ＱＳＴ，ＱＧＴ，ＱＡＴ，ＱＲＴ，ＶＦＴ，ＶＭＴ，ＶＱＴ，ＶＨＴ，ＶＮＴ，ＶＰＴ，ＶＳＴ，ＶＧＴ，ＶＡＴ，ＶＲＴ，ＭＦＴ，ＭＭＴ，ＭＱＴ，ＭＨＴ，ＭＮＴ，ＭＰＴ，ＭＳＴ，ＭＧＴ，ＭＡＴ，ＭＲＴ，ＬＦＮ，ＬＭＮ，ＬＱＮ，ＬＨＮ，ＬＮＮ，ＬＰＮ，ＬＳＮ，ＬＧＮ，ＬＡＮ，ＬＲＮ，ＱＦＮ，ＱＭＮ，ＱＱＮ，ＱＨＮ，ＱＮＮ，ＱＰＮ，ＱＳＮ，ＱＧＮ，ＱＡＮ，ＱＲＮ，ＶＦＮ，ＶＭＮ，ＶＱＮ，ＶＨＮ，ＶＮＮ，ＶＰＮ，ＶＳＮ，ＶＧＮ，ＶＡＮ，ＶＲＮ，ＭＦＮ，ＭＭＮ，ＭＱＮ，ＭＨＮ，ＭＮＮ，ＭＰＮ，ＭＳＮ，ＭＧＮ，ＭＡＮ，ＭＲＮ，ＬＦＰ，ＬＭＰ，ＬＱＰ，ＬＨＰ，ＬＮＰ，ＬＰＰ，ＬＳＰ，ＬＧＰ，ＬＡＰ，ＬＲＰ，ＱＦＰ，ＱＭＰ，ＱＱＰ，ＱＨＰ，ＱＮＰ，ＱＰＰ，ＱＳＰ，ＱＧＰ，ＱＡＰ，ＱＲＰ，ＶＦＰ，ＶＭＰ，ＶＱＰ，ＶＨＰ，ＶＮＰ，ＶＰＰ，ＶＳＰ，ＶＧＰ，ＶＡＰ，ＶＲＰ，ＭＦＰ，ＭＭＰ，ＭＱＰ，ＭＨＰ，ＭＮＰ，ＭＰＰ，ＭＳＰ，ＭＧＰ，ＭＡＰ，ＭＲＰＲ，ＬＦＲ，ＬＭＲ，ＬＱＲ，ＬＨＲ，ＬＮＲ，ＬＰＲ，ＬＳＲ，ＬＧＲ，ＬＡＲ，ＬＲＲ，ＱＦＲ，ＱＭＲ，ＱＱＲ，ＱＨＲ，ＱＮＲ，ＱＰＲ，ＱＳＲ，ＱＧＲ，ＱＡＲ，ＱＲＲ，ＶＦＲ，ＶＭＲ，ＶＱＲ，ＶＨＲ，ＶＮＲ，ＶＰＲ，ＶＳＲ，ＶＧＲ，ＶＡＲ，ＶＲＲ，ＭＦＲ，ＭＭＲ，ＭＱＲ，ＭＨＲ，ＭＮＲ，ＭＰＲ，ＭＳＲ，ＭＧＲ，ＭＡＲ，またはＭＲＲのいずれかである。いくつかの実施形態において、X_4は任意選択の配列であり、ＥＲもしくはＥであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、Ｘが存在しない場合、X_1はＦＦ，かつX_2はＬＳである。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される式（Ｉ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３

７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５８６】

さらに、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、式（ＩＩ）X_{20}ＴＦＦＶＫＬＳ$X_{21}X_{22}$（配列番号：１７３）を含んでもよく、式（ＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、X_{20}は任意選択の配列であり、ＫＫＬＤ（配列番号：１７４），ＲＫＬＤ（配列番号：１７５），ＫＫＧＤ（配列番号：１７６），ＫＫＥＤ（配列番号：１７７），ＫＬＤ，ＬＤもしくはＤであってもよく、存在しなくてもよい。X_{21}は任意選択の配列であり、ＬＦＴ，ＬＭＴ，ＬＱＴ，ＬＨＴ，ＬＮＴ，ＬＰＴ，ＬＳＴ，ＬＧＴ，ＬＡＴ，ＬＲＴ，ＱＦＴ，ＱＭＴ，ＱＱＴ，ＱＨＴ，ＱＮＴ，ＱＰＴ，ＱＳＴ，ＱＧＴ，ＱＡＴ，ＱＲＴ，ＶＦＴ，ＶＭＴ，ＶＱＴ，ＶＨＴ，ＶＮＴ，ＶＰＴ，ＶＳＴ，ＶＧＴ，ＶＡＴ，ＶＲＴ，ＭＦＴ，ＭＭＴ，ＭＱＴ，ＭＨＴ，ＭＮＴ，ＭＰＴ，ＭＳＴ，ＭＧＴ，ＭＡＴ，ＭＲＴ，ＬＦＮ，ＬＭＮ，ＬＱＮ，ＬＨＮ，ＬＮＮ，ＬＰＮ，ＬＳＮ，ＬＧＮ，ＬＡＮ，ＬＲＮ，ＱＦＮ，ＱＭＮ，ＱＱＮ，ＱＨＮ，ＱＮＮ，ＱＰＮ，ＱＳＮ，ＱＧＮ，ＱＡＮ，ＱＲＮ，ＶＦＮ，ＶＭＮ，ＶＱＮ，ＶＨＮ，ＶＮＮ，ＶＰＮ，ＶＳＮ，ＶＧＮ，ＶＡＮ，ＶＲＮ，ＭＦＮ，ＭＭＮ，ＭＱＮ，ＭＨＮ，ＭＮＮ，ＭＰＮ，ＭＳＮ，ＭＧＮ，ＭＡＮ，ＭＲＮ，ＬＦＰ，ＬＭＰ，ＬＱＰ，ＬＨＰ，ＬＮＰ，ＬＰＰ，ＬＳＰ，ＬＧＰ，ＬＡＰ，ＬＲＰ，ＱＦＰ，ＱＭＰ，ＱＱＰ，ＱＨＰ，ＱＮＰ，ＱＰＰ，ＱＳＰ，ＱＧＰ，ＱＡＰ，ＱＲＰ，ＶＦＰ，ＶＭＰ，ＶＱＰ，ＶＨＰ，ＶＮＰ，ＶＰＰ，ＶＳＰ，ＶＧＰ，ＶＡＰ，ＶＲＰ，ＭＦＰ，ＭＭＰ，ＭＱＰ，ＭＨＰ，ＭＮＰ，ＭＰＰ，ＭＳＰ，ＭＧＰ，ＭＡＰ，ＭＲＰＲ，ＬＦＲ，ＬＭＲ，ＬＱＲ，ＬＨＲ，ＬＮＲ，ＬＰＲ，ＬＳＲ，ＬＧＲ，ＬＡＲ，ＬＲＲ，ＱＦＲ，ＱＭＲ，ＱＱＲ，ＱＨＲ，ＱＮＲ，ＱＰＲ，ＱＳＲ，ＱＧＲ，ＱＡＲ，ＱＲＲ，ＶＦＲ，ＶＭＲ，ＶＱＲ，ＶＨＲ，ＶＮＲ，ＶＰＲ，ＶＳＲ，ＶＧＲ，ＶＡＲ，ＶＲＲ，ＭＦＲ，ＭＭＲ，ＭＱＲ，ＭＨＲ，ＭＮＲ，ＭＰＲ，ＭＳＲ，ＭＧＲ，ＭＡＲもしくはＭＲＲであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{22}は任意選択の配列であり、ＥＲもしくはＥであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される式（ＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１

２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５８７】

さらに、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、式（ＩＩＩ）$X_{30}X_{31}$ＶＫＬX_{32}ＬX_{33}ＴＥX_{34}（配列番号：１７８）を含んでもよく、式（ＩＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＩＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、X_{30}は任意選択の配列であり、ＫＫＬＤＴＦ（配列番号：１７９），ＫＬＤＴＦ（配列番号：１８０），ＬＤＴＦ（配列番号：１８１），ＤＴＦ，ＴＦもしくはＦであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{31}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ｓ，Ｍ，Ｖ，ＴもしくはＬであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{31}はＦである。いくつかの実施形態において、X_{32}はＳ，Ｑ，Ｍ，Ｔ，またはＨであってよい。いくつかの実施形態において、X_{32}はＳである。X_{33}はＦ，Ｍ，Ｑ，Ｈ，Ｎ，Ｐ，Ｓ，Ｇ，Ａ，またはＲであってよい。いくつかの実施形態において、X_{34}はＦである。X_{34}は任意選択の配列であり、Ｒであってもよく、存在しなくてもよい。さらに、本明細書に記載するように、前記ペプチド阻害剤は、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、または９８の配列を含んでもよく、該配列からなっていてもよく、また本質的に該配列からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される前記式（ＩＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５８８】

さらに、本明細書に記載するように、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、式（ＶＩＩ）X_{700}ＫＸ$_{701}$$X_{702}$$X_{703}$$X_{704}$$X_{705}$$X_{706}$ＫＸ$_{707}$$X_{708}$$X_{709}$$X_{710}$$X_{711}$Ｅ$X_{712}$（配列番号：３９４）を含んでもよく、式（ＶＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＶＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、X_{700}は任意選択の配列であり、Ｋ，Ａ，Ｄ，Ｅ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{701}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｃ，Ｄ，Ｅ，Ｆ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｋ，Ｍ，Ｎ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{702}は任意選択の配列であり、Ｄ，Ａ，Ｅ，Ｉ，Ｖ，ＷもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態におい

て、X_{703}は任意選択の配列であり、Ｔ，Ｃ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，ＷもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{704}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ａ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{705}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ｌ，Ｍ，Ｑ，Ｓ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{706}は任意選択の配列であり、Ｖ，Ｆ，Ｇ，Ｌ，ＰもしくはＲであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{707}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｆ，Ｇ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{708}は任意選択の配列であり、Ｓ，Ｈ，Ｍ，Ｎ，ＱもしくはＴであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{709}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｈ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＷであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{710}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ａ，Ｃ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＷであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{711}は任意選択の配列であり、Ｔ，Ｆ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｓ，ＶもしくはＷであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{712}は任意選択の配列であり、Ｒ，Ｆ，Ｋ，Ｎ，Ｒ，ＴもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、前記式（ＶＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５８９】

さらに、本明細書に記載するように、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、式（ＶＩＩＩ）$X_{800}KX_{801}KX_{802}EX_{803}$（配列番号：３９５）を含んでもよく、式（ＶＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＶＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、X_{800}は任意選択の配列であり、Ｋ，Ａ，Ｄ，Ｅ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｔ，ＶもしくはＫであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{801}は任意選択の配列であり、ＬＤＴＦＦＶ，ＧＤＴＦＦＶ，ＥＤＴＦＦＶ，ＬＤＱＦＦＶ，ＬＤＴＡＦＶ，ＬＤＴＶＦＶ，ＬＤＴＦＭＶ，ＬＤＴＦＳＶ，ＬＤＴＦＶＶ，ＬＤＴＦＴＶ，ＬＤＴＦＬＶ，ＬＤＧＦＦＶ，ＬＤＴＦＧＶ，ＬＤＴＦＦＫ，ＡＤＴＦＦＶ，ＣＤＴＦＦＶ，ＤＤＴＦＦＶ，ＦＤＴＦＦＶ，ＨＤＴＦＦＶ，ＩＤＴＦＦＶ，ＫＤＴＦＦＶ，ＭＤＴＦＦＶ，ＮＤＴＦＦＶ，ＱＤＴＦＦＶ，ＲＤＴＦＦＶ，ＳＤＴＦＦＶ，ＴＤＴＦＦＶ，ＶＤＴＦＦＶ，ＬＡＴＦＦＶ，ＬＥＴＦＦＶ，ＬＩＴＦＦＶ，ＬＶＴＦＦＶ，ＬＷＴＦＦＶ，ＬＹＴＦＦＶ，ＬＤＣＦＦＶ，ＬＤＭＦＦＶ，ＬＤＮＦＦＶ，ＬＤＰＦＦＶ，ＬＤＲＦＦＶ，ＬＤＳＦＦＶ，ＬＤＷＦＦＶ，ＬＤＹＦＦＶ，ＬＤＴＩＦＶ，ＬＤＴＭＦＶ，ＬＤＴＮＦＶ，ＬＤＴＰＦＶ，Ｌ

ＤＴＴＦＶ，ＬＤＴＦＱＶ，ＬＤＴＦＦＦ，ＬＤＴＦＦＧ，ＬＤＴＦＦＬ，ＬＤＴＦＦＰ，ＬＤＴＦＦＲ，ＬＤＴＦＩＶ，ＬＤＴＳＦＶ，ＬＤＴＦＡＶ，ＬＤＴＦＣＶ，ＬＤＴＱＦＶ，ＬＤＴＬＦＶ，ＬＴＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＩ，ＬＤＨＦＦＶ，ＬＭＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＥＶ，ＬＤＴＦＷＶ，ＬＦＴＦＦＶ，ＬＤＶＦＦＶ，ＬＤＴＦＲＶ，ＬＤＴＦＨＶ，ＬＤＴＹＦＶ，ＬＰＴＦＦＶ，ＰＤＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＰＶ，ＬＤＴＦＮＶ，ＬＤＴＷＦＶ，ＬＤＴＧＦＶ，ＬＤＡＦＦＶ，ＬＱＴＦＦＶ，ＬＣＴＦＦＶ，ＬＳＴＦＦＶ，ＹＤＴＦＦＶ，ＬＤＥＦＦＶ，ＷＤＴＦＦＶ，ＬＤＴＫＦＶ，ＬＤＴＣＦＶ，ＬＤＴＦＹＶ，ＬＤＴＨＦＶ，ＬＨＴＦＦＶ，ＬＲＴＦＦＶ，ＬＤＬＦＦＶ，ＬＤＴＲＦＶ，ＬＬＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＤＶ，ＬＤＴＦＦＡ，ＬＤＴＦＦＴ，ＬＮＴＦＦＶ，ＬＤＤＦＦＶ，ＬＤＩＦＦＶ，ＬＤＦＦＦＶ，ＬＫＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＱ，ＬＧＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＣ，ＬＤＫＦＦＶ，ＬＤＴＦＫＶ，ＬＤＴＥＦＶ，ＬＤＴＦＦＷ，ＬＤＴＦＦＭ，ＬＤＴＦＦＳ，ＬＤＴＦＦＨ，ＬＤＴＦＦＹ，ＬＤＴＦＦＮ，ＬＤＴＤＦＶ，ＬＤＴＦＦＥ，ＬＤＴＦＦＤ，ＬＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦ，ＴＦＦＶ，ＬＤＦ，ＬＤＴＥ，ＦＦＶ，ＬＤＶ，ＬＶもしくはＬであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{802}は任意選択の配列であり、ＬＳＬＦＴ，ＶＳＬＦＴ，ＬＱＬＦＴ，ＬＭＬＦＴ，ＬＴＬＦＴ，ＬＨＬＦＴ，ＬＳＱＦＴ，ＬＳＶＦＴ，ＬＳＭＦＴ，ＬＳＬＭＴ，ＬＳＬＱＴ，ＬＳＬＨＴ，ＬＳＬＮＴ，ＬＳＬＰＴ，ＬＳＬＳＴ，ＬＳＬＧＴ，ＬＳＬＡＴ，ＬＳＬＲＴ，ＬＳＬＦＮ，ＬＳＬＦＰ，ＬＳＬＦＲ，ＬＧＬＦＴ，ＡＳＬＦＴ，ＦＳＬＦＴ，ＧＳＬＦＴ，ＩＳＬＦＴ，ＭＳＬＦＴ，ＮＳＬＦＴ，ＰＳＬＦＴ，ＱＳＬＦＴ，ＲＳＬＦＴ，ＳＳＬＦＴ，ＴＳＬＦＴ，ＹＳＬＦＴ，ＬＮＬＦＴ，ＬＳＡＦＴ，ＬＳＨＦＴ，ＬＳＩＦＴ，ＬＳＮＦＴ，ＬＳＲＦＴ，ＬＳＳＦＴ，ＬＳＴＦＴ，ＬＳＷＦＴ，ＬＳＬＣＴ，ＬＳＬＩＴ，ＬＳＬＬＴ，ＬＳＬＴＴ，ＬＳＬＶＴ，ＬＳＬＷＴ，ＬＳＬＦＦ，ＬＳＬＦＧ，ＬＳＬＦＨ，ＬＳＬＦＩ，ＬＳＬＦＬ，ＬＳＬＦＭ，ＬＳＬＦＳ，ＬＳＬＦＶ，ＬＳＬＦＷ，ＬＹＬＦＴ，ＬＶＬＦＴ，ＬＳＦＦＴ，ＬＳＧＦＴ，ＬＳＫＦＴ，ＬＳＣＦＴ，ＬＣＬＦＴ，ＬＲＬＦＴ，ＬＰＬＦＴ，ＬＷＬＦＴ，ＬＫＬＦＴ，ＬＤＬＦＴ，ＬＳＹＦＴ，ＬＡＬＦＴ，ＷＳＬＦＴ，ＬＳＬＦＡ，ＬＳＬＦＱ，ＬＳＰＦＴ，ＨＳＬＦＴ，ＬＳＬＹＴ，ＬＩＬＦＴ，ＫＳＬＦＴ，ＣＳＬＦＴ，ＬＳＬＦＹ，ＬＳＬＦＫ，ＬＳＬＦＣ，ＬＦＬＦＴ，ＬＥＬＦＴ，ＬＳＬＫＴ，ＬＬＬＦＴ，ＬＳＬＦＤ，ＬＳＬＤＴ，ＬＳＬＦＥ，ＤＳＬＦＴ，ＬＳＬＥＴ，ＬＳＤＦＴ，ＬＳＥＦＴ，ＥＳＬＦＴ，ＳＬＦＴ，ＬＳＦＴ，ＬＦＴ，ＬＳＬ，ＬＴもしくはＴであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{803}は任意選択の配列であり、Ｒ，Ｆ，Ｋ，Ｎ，Ｒ，ＴもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、前記式（ＶＩＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５９０】

さらに、本明細書に記載するように、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せを含んでもよく、そのような配列もしくはペプチドもしくはバリエーションからなっていてもよく、または本質的にそのような配列もしくはペプチドもしくはバリエーションからなっていてもよい。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用されるこれらの単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５９１】

さらに、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、表５．１に記載の任意の１以上のペプチドを含む、または該ペプチドからなる、または本質的に該ペプチドからなるペプチド阻害剤を含んでもよく、そのようなペプチド阻害剤からなっていてもよく、また本質的にそのようなペプチド阻害剤からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される表５．１に記載の単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。さらに、そのようなペプチド阻害剤をコードする核酸、たとえば配列番号：１０２～１６５に示す核酸を提供することもできる。

【０５９２】

好ましくは、上記の方法に使用される免疫調節ペプチド阻害剤は、Ｐ２８Ｒ、Ｐ２８コア、その誘導体、またはそのような分子をコードする核酸（たとえば、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９の１以上の免疫調節ペプチド阻害剤、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるいずれか１以上のペプチド、または表５．３および表１３に記載のもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せ、またはそのような分子をコードする核酸（たとえば、配列番号：１０２～１６５））である。上記の方法に用いられる免疫調節ペプチド阻害剤は、少なくとも１つのＤ－アミノ酸、少なくとも１つの非天然アミノ酸、Ｎ末端アセチル基、またはＣ末端アミド基を含んでもよく、グリコシル化されていてもよく、ＰＥＧ、細胞毒素、または放射性核種に結合されていてもよい。

【０５９３】

表１～４の任意の免疫調節ペプチドに特異的に結合する免疫調節ペプチド阻害剤または抗体がひとたびがん細胞に結合すると、がん細胞は検出可能となる。すなわち、上記の方法は、免疫調節ペプチド阻害剤の結合を直接的または間接的に測定するための検出ステップを含んでもよい。いくつかの実施形態において、免疫調節ペプチド阻害剤の結合は、実施例１４と同様に直接的に検出される。いくつかの実施形態において、免疫制御のペプチド阻害剤の結合は、間接的に検出される。本明細書に記載するように、がん細胞上にＰ３０２８が存在すると、免疫反応が局所的に抑制されうる。したがって、いくつかの実施形態において、免疫調節ペプチド阻害剤の、がん細胞への結合の検出は、実施例１３に記載するように、抑制されていた免疫の回復を検出するステップをも含みうる。抑制されていた免疫の回復は、たとえば、低下していたＰＢＭＣ増殖の回復（実施例２および１３参照）、Ｔ細胞受容体刺激の回復（実施例３参照）、ＮＫ細胞の低下していた細胞傷害性の回復（実施例４参照）、減弱されていた白血球の伸展の回復（実施例５参照）または減弱されていた免疫細胞の遊走の回復（実施例６参照）、またはＩＬ－２に誘導される増殖の増強（実施例６および９参照）として測定することができる。いくつかの実施形態において、免疫調節ペプチド阻害剤へのがん細胞の結合は、インビボで行われる。実施例１６では、インビボのがん細胞への、Ｐ３０２８阻害剤の送達について説明する。実施例４２では、がん細胞上のＰ３０２８阻害剤の検出について説明する。

【０５９４】

いくつかの実施形態において、免疫調節ペプチド阻害剤の検出は、ヒトから得た組織生検材料上で行われてもよい。いくつかの実施形態において、がん細胞と推定される細胞が前記組織生検材料に含まれていたり、該組織生検材料に対してがん細胞を見出すためのスクリーニングが行われたりしてもよい。これらの方法によって、組織生検材料を、本明細書に記載するように免疫調節ペプチド阻害剤と接触させる。本明細書に記載するように、前記免疫調節ペプチド阻害剤は、検出可能な標識を含むことが好ましい。いくつかの実施形態では、生細胞を免疫調節ペプチド阻害剤と接触させる（実施例１４参照）。いくつかの実施形態では、組織切片を免疫調節ペプチド阻害剤と結合させる。次いで、検出可能な標識の検出を行い、免疫系による攻撃を受けないがん細胞を特定する。前記検出可能な標識は、当技術分野で知られている方法、たとえば免疫アッセイ、ブロッティング技術、ＥＬＩＳＡ、ＥＬＩＳｐｏｔ、フローサイトメトリー、サイトメトリービーズアッセイ、プロテオミクス、および／または免疫組織化学等によって検出することができる。

<u>がん細胞に細胞毒素または放射性核種を送達する方法</u>

【０５９５】

さらなる実施形態は、がん細胞に細胞毒素または放射性核種を送達する方法を含む。いくつかの実施形態は、がん細胞を放射性物質（たとえば^{111}Ｉ、^{131}Ｉ、^{90}Ｙ、^{67}Ｃｕ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{212}Ｂｉまたは^{211}Ａｔ）または治療用化合物（たとえば毒素）の標的とすることを含む。本明細書に記載するように、免疫調節ペプチド阻害剤（たとえばペプチドＰ２８Ｒ）は、がん細胞に結合するが、健常な免疫細胞（たと

えばリンパ球）には結合しない（実施例１４参照）。したがって、いくつかの実施形態では、がん細胞への治療用化合物の結合は、前記免疫調節ペプチド阻害剤によって媒介されうる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載する治療用化合物（たとえば細胞毒素、放射性毒素等）を、Ｐ３０２８に結合する免疫調節ペプチド阻害剤に結合させる。

【０５９６】

これらの方法は、がん細胞を、本明細書に記載する免疫調節ペプチド阻害剤の１以上を含むか、該阻害剤からなるか、または本質的に該阻害剤からなる組成物と（たとえば、インビトロまたはインビボで）接触させることによって実施され、該阻害剤には、放射性物質（たとえば^{111}Ｉ、^{131}Ｉ、^{90}Ｙ、^{67}Ｃｕ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{212}Ｂｉまたは^{211}Ａｔ）または治療用化合物（たとえば毒素）が含まれる。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される前記免疫調節ペプチド阻害剤は、本明細書に記載のペプチドを含む、または該ペプチドからなる、または本質的に該ペプチドからなる。たとえば、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、本明細書に記載される式（Ｉ），（ＸＸ$_1$ＶＫＸ$_2$Ｘ$_3$Ｘ$_4$）（配列番号：１６６）を含んでもよく、式（Ｉ）からなっていてもよく、また本質的に式（Ｉ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、Ｘは任意選択の配列であり、ＫＫＬＤＴ（配列番号：１６７），ＲＫＬＤＴ（配列番号：１６８），ＫＫＧＤＴ（配列番号：１６９），ＫＫＥＤＴ（配列番号：１７０），ＫＫＬＤＱ（配列番号：１７１），ＫＫＧＤＱ（配列番号：２５２），ＫＫＥＤＱ（配列番号：２５３），ＲＫＬＤＱ（配列番号：２５４），ＲＫＧＤＱ（配列番号：２５５），ＲＫＥＤＱ（配列番号：２５６），ＲＫＧＴＤ（Ｓ配列番号：２５７），ＲＫＥＤＴ（配列番号：２５８），ＫＬＤＴ（配列番号：１７２），ＫＧＤＴ（配列番号：２５９），ＫＥＤＴ（配列番号：２６０），ＫＬＤＱ（配列番号：２６１），ＫＧＤＱ（配列番号：２６２），ＫＥＤＱ（配列番号：２６３），ＬＤＴ，ＬＤＱ，ＧＤＴ，ＧＤＱ，ＥＤＴ，ＥＤＱ，ＤＴ，ＤＱ，ＴもしくはＱであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、Ｘ$_1$はＦＦ，ＦＭ，ＦＳ，ＦＶ，ＦＴ，ＦＬ，ＡＦ，ＡＭ，ＡＳ，ＡＶ，ＡＴ，ＡＬ，ＶＦ，ＶＭ，ＶＳ，ＶＶ，ＶＴ，またはＶＬのいずれかである。いくつかの実施形態において、Ｘ$_2$はＬＳ，ＬＱ，ＬＭ，ＬＴ，ＬＨ，ＶＳ，ＶＱ，ＶＭ，ＶＴ，ＶＨのいずれかである。いくつかの実施形態において、Ｘ$_3$はＬＦＴ，ＬＭＴ，ＬＱＴ，ＬＨＴ，ＬＮＴ，ＬＰＴ，ＬＳＴ，ＬＧＴ，ＬＡＴ，ＬＲＴ，ＱＦＴ，ＱＭＴ，ＱＱＴ，ＱＨＴ，ＱＮＴ，ＱＰＴ，ＱＳＴ，ＱＧＴ，ＱＡＴ，ＱＲＴ，ＶＦＴ，ＶＭＴ，ＶＱＴ，ＶＨＴ，ＶＮＴ，ＶＰＴ，ＶＳＴ，ＶＧＴ，ＶＡＴ，ＶＲＴ，ＭＦＴ，ＭＭＴ，ＭＱＴ，ＭＨＴ，ＭＮＴ，ＭＰＴ，ＭＳＴ，ＭＧＴ，ＭＡＴ，ＭＲＴ，ＬＦＮ，ＬＭＮ，ＬＱＮ，ＬＨＮ，ＬＮＮ，ＬＰＮ，ＬＳＮ，ＬＧＮ，ＬＡＮ，ＬＲＮ，ＱＦＮ，ＱＭＮ，ＱＱＮ，ＱＨＮ，ＱＮＮ，ＱＰＮ，ＱＳＮ，ＱＧＮ，ＱＡＮ，ＱＲＮ，ＶＦＮ，ＶＭＮ，ＶＱＮ，ＶＨＮ，ＶＮＮ，ＶＰＮ，ＶＳＮ，ＶＧＮ，ＶＡＮ，ＶＲＮ，ＭＦＮ，ＭＭＮ，ＭＱＮ，ＭＨＮ，ＭＮＮ，ＭＰＮ，ＭＳＮ，ＭＧＮ，ＭＡＮ，ＭＲＮ，ＬＦＰ，ＬＭＰ，ＬＱＰ，ＬＨＰ，ＬＮＰ，ＬＰＰ，ＬＳＰ，ＬＧＰ，ＬＡＰ，ＬＲＰ，ＱＦＰ，ＱＭＰ，ＱＱＰ，ＱＨＰ，ＱＮＰ，ＱＰＰ，ＱＳＰ，ＱＧＰ，ＱＡＰ，ＱＲＰ，ＶＦＰ，ＶＭＰ，ＶＱＰ，ＶＨＰ，ＶＮＰ，ＶＰＰ，ＶＳＰ，ＶＧＰ，ＶＡＰ，ＶＲＰ，ＭＦＰ，ＭＭＰ，ＭＱＰ，ＭＨＰ，ＭＮＰ，ＭＰＰ，ＭＳＰ，ＭＧＰ，ＭＡＰ，ＭＲＰＲ，ＬＦＲ，ＬＭＲ，ＬＱＲ，ＬＨＲ，ＬＮＲ，ＬＰＲ，ＬＳＲ，ＬＧＲ，ＬＡＲ，ＬＲＲ，ＱＦＲ，ＱＭＲ，ＱＱＲ，ＱＨＲ，ＱＮＲ，ＱＰＲ，ＱＳＲ，ＱＧＲ，ＱＡＲ，ＱＲＲ，ＶＦＲ，ＶＭＲ，ＶＱＲ，ＶＨＲ，ＶＮＲ，ＶＰＲ，ＶＳＲ，ＶＧＲ，ＶＡＲ，ＶＲＲ，ＭＦＲ，ＭＭＲ，ＭＱＲ，ＭＨＲ，ＭＮＲ，ＭＰＲ，ＭＳＲ，ＭＧＲ，ＭＡＲ，またはＭＲＲのいずれかである。いくつかの実施形態において、Ｘ$_4$は任意選択の配列であり、ＥＲもしくはＥであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、Ｘが存在しない場合、Ｘ$_1$はＦＦ，かつＸ$_2$はＬＳである。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される式（Ｉ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３

３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５９７】

さらに、本明細書に記載するように、これらの方法に使用される前記ペプチドは、式（ＩＩ）X_{20}ＴＦＦＶＫＬＳ$X_{21}X_{22}$（配列番号：１７３）を含んでもよく、式（ＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、X_{20}は任意選択の配列であり、ＫＫＬＤ（配列番号：１７４），ＲＫＬＤ（配列番号：１７５），ＫＫＧＤ（配列番号：１７６），ＫＫＥＤ（配列番号：１７７），ＫＬＤ，ＬＤもしくはＤであってもよく、存在しなくてもよい。X_{21}は任意選択の配列であり、ＬＦＴ，ＬＭＴ，ＬＱＴ，ＬＨＴ，ＬＮＴ，ＬＰＴ，ＬＳＴ，ＬＧＴ，ＬＡＴ，ＬＲＴ，ＱＦＴ，ＱＭＴ，ＱＱＴ，ＱＨＴ，ＱＮＴ，ＱＰＴ，ＱＳＴ，ＱＧＴ，ＱＡＴ，ＱＲＴ，ＶＦＴ，ＶＭＴ，ＶＱＴ，ＶＨＴ，ＶＮＴ，ＶＰＴ，ＶＳＴ，ＶＧＴ，ＶＡＴ，ＶＲＴ，ＭＦＴ，ＭＭＴ，ＭＱＴ，ＭＨＴ，ＭＮＴ，ＭＰＴ，ＭＳＴ，ＭＧＴ，ＭＡＴ，ＭＲＴ，ＬＦＮ，ＬＭＮ，ＬＱＮ，ＬＨＮ，ＬＮＮ，ＬＰＮ，ＬＳＮ，ＬＧＮ，ＬＡＮ，ＬＲＮ，ＱＦＮ，ＱＭＮ，ＱＱＮ，ＱＨＮ，ＱＮＮ，ＱＰＮ，ＱＳＮ，ＱＧＮ，ＱＡＮ，ＱＲＮ，ＶＦＮ，ＶＭＮ，ＶＱＮ，ＶＨＮ，ＶＮＮ，ＶＰＮ，ＶＳＮ，ＶＧＮ，ＶＡＮ，ＶＲＮ，ＭＦＮ，ＭＭＮ，ＭＱＮ，ＭＨＮ，ＭＮＮ，ＭＰＮ，ＭＳＮ，ＭＧＮ，ＭＡＮ，ＭＲＮ，ＬＦＰ，ＬＭＰ，ＬＱＰ，ＬＨＰ，ＬＮＰ，ＬＰＰ，ＬＳＰ，ＬＧＰ，ＬＡＰ，ＬＲＰ，ＱＦＰ，ＱＭＰ，ＱＱＰ，ＱＨＰ，ＱＮＰ，ＱＰＰ，ＱＳＰ，ＱＧＰ，ＱＡＰ，ＱＲＰ，ＶＦＰ，ＶＭＰ，ＶＱＰ，ＶＨＰ，ＶＮＰ，ＶＰＰ，ＶＳＰ，ＶＧＰ，ＶＡＰ，ＶＲＰ，ＭＦＰ，ＭＭＰ，ＭＱＰ，ＭＨＰ，ＭＮＰ，ＭＰＰ，ＭＳＰ，ＭＧＰ，ＭＡＰ，ＭＲＰＲ，ＬＦＲ，ＬＭＲ，ＬＱＲ，ＬＨＲ，ＬＮＲ，ＬＰＲ，ＬＳＲ，ＬＧＲ，ＬＡＲ，ＬＲＲ，ＱＦＲ，ＱＭＲ，ＱＱＲ，ＱＨＲ，ＱＮＲ，ＱＰＲ，ＱＳＲ，ＱＧＲ，ＱＡＲ，ＱＲＲ，ＶＦＲ，ＶＭＲ，ＶＱＲ，ＶＨＲ，ＶＮＲ，ＶＰＲ，ＶＳＲ，ＶＧＲ，ＶＡＲ，ＶＲＲ，ＭＦＲ，ＭＭＲ，ＭＱＲ，ＭＨＲ，ＭＮＲ，ＭＰＲ，ＭＳＲ，ＭＧＲ，ＭＡＲもしくはＭＲＲであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{22}は任意選択の配列であり、ＥＲもしくはＥであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される式（ＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２

、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５９８】

さらに、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、式（ＩＩＩ）$X_{30}X_{31}$ＶＫＬX_{32}ＬX_{33}ＴＥX_{34}（配列番号：１７８）を含んでもよく、式（ＩＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＩＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、X_{30}は任意選択の配列であり、ＫＫＬＤＴＦ（配列番号：１７９），ＫＬＤＴＦ（配列番号：１８０），ＬＤＴＦ（配列番号：１８１），ＤＴＦ，ＴＦもしくはＦであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{31}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ｓ，Ｍ，Ｖ，ＴもしくはＬであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{31}はＦである。いくつかの実施形態において、X_{32}はＳ，Ｑ，Ｍ，Ｔ，またはＨであってよい。いくつかの実施形態において、X_{32}はＳである。X_{33}はＦ，Ｍ，Ｑ，Ｈ，Ｎ，Ｐ，Ｓ，Ｇ，Ａ，またはＲであってよい。いくつかの実施形態において、X_{34}はＦである。X_{34}は任意選択の配列であり、Ｒであってもよく、存在しなくてもよい。さらに、本明細書に記載するように、前記ペプチド阻害剤は、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、または９８の配列を含んでもよく、該配列からなっていてもよく、また本質的に該配列からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される前記式（ＩＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０５９９】

さらに、本明細書に記載するように、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、式（ＶＩＩ）X_{700}Ｋ$X_{701}X_{702}X_{703}X_{704}X_{705}X_{706}$Ｋ$X_{707}X_{708}X_{709}X_{710}X_{711}$Ｅ$X_{712}$（配列番号：３９４）を含んでもよく、式（ＶＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＶＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、X_{700}は任意選択の配列であり、Ｋ，Ａ，Ｄ，Ｅ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{701}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｃ，Ｄ，Ｅ，Ｆ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｋ，Ｍ，Ｎ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{702}は任意選択の配列であり、Ｄ，Ａ，Ｅ，

Ｉ，Ｖ，ＷもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{703}は任意選択の配列であり、Ｔ，Ｃ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，ＷもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{704}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ａ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{705}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ｌ，Ｍ，Ｑ，Ｓ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{706}は任意選択の配列であり、Ｖ，Ｆ，Ｇ，Ｌ，ＰもしくはＲであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{707}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｆ，Ｇ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{708}は任意選択の配列であり、Ｓ，Ｈ，Ｍ，Ｎ，ＱもしくはＴであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{709}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｈ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＷであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{710}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ａ，Ｃ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＷであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{711}は任意選択の配列であり、Ｔ，Ｆ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｓ，ＶもしくはＷであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{712}は任意選択の配列であり、Ｒ，Ｆ，Ｋ，Ｎ，Ｒ，ＴもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、前記式（ＶＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０６００】

さらに、本明細書に記載するように、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、式（ＶＩＩＩ）$X_{800}KX_{801}KX_{802}EX_{803}$（配列番号：３９５）を含んでもよく、式（ＶＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＶＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、X_{800}は任意選択の配列であり、Ｋ，Ａ，Ｄ，Ｅ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｔ，ＶもしくはＫであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{801}は任意選択の配列であり、ＬＤＴＦＦＶ，ＧＤＴＦＦＶ，ＥＤＴＦＦＶ，ＬＤＱＦＦＶ，ＬＤＴＡＦＶ，ＬＤＴＶＦＶ，ＬＤＴＦＭＶ，ＬＤＴＦＳＶ，ＬＤＴＦＶＶ，ＬＤＴＦＴＶ，ＬＤＴＦＬＶ，ＬＤＧＦＦＶ，ＬＤＴＦＧＶ，ＬＤＴＦＦＫ，ＡＤＴＦＦＶ，ＣＤＴＦＦＶ，ＤＤＴＦＦＶ，ＦＤＴＦＦＶ，ＨＤＴＦＦＶ，ＩＤＴＦＦＶ，ＫＤＴＦＦＶ，ＭＤＴＦＦＶ，ＮＤＴＦＦＶ，ＱＤＴＦＦＶ，ＲＤＴＦＦＶ，ＳＤＴＦＦＶ，ＴＤＴＦＦＶ，ＶＤＴＦＦＶ，ＬＡＴＦＦＶ，ＬＥＴＦＦＶ，ＬＩＴＦＦＶ，ＬＶＴＦＦＶ，ＬＷＴＦＦＶ，ＬＹＴＦＦＶ，ＬＤＣＦＦＶ，ＬＤＭＦＦＶ，ＬＤＮＦＦＶ，ＬＤＰＦＦＶ，ＬＤＲＦＦＶ，ＬＤＳＦＦＶ，ＬＤＷ

ＦＦＶ，ＬＤＹＦＦＶ，ＬＤＴＩＦＶ，ＬＤＴＭＦＶ，ＬＤＴＮＦＶ，ＬＤＴＰＦＶ，ＬＤＴＴＦＶ，ＬＤＴＦＱＶ，ＬＤＴＦＦＦ，ＬＤＴＦＦＧ，ＬＤＴＦＦＬ，ＬＤＴＦＦＰ，ＬＤＴＦＦＲ，ＬＤＴＦＩＶ，ＬＤＴＳＦＶ，ＬＤＴＦＡＶ，ＬＤＴＦＣＶ，ＬＤＴＱＦＶ，ＬＤＴＬＦＶ，ＬＴＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＩ，ＬＤＨＦＦＶ，ＬＭＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＥＶ，ＬＤＴＦＷＶ，ＬＦＴＦＦＶ，ＬＤＶＦＦＶ，ＬＤＴＦＲＶ，ＬＤＴＦＨＶ，ＬＤＴＹＦＶ，ＬＰＴＦＦＶ，ＰＤＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＰＶ，ＬＤＴＦＮＶ，ＬＤＴＷＦＶ，ＬＤＴＧＦＶ，ＬＤＡＦＦＶ，ＬＱＴＦＦＶ，ＬＣＴＦＦＶ，ＬＳＴＦＦＶ，ＹＤＴＦＦＶ，ＬＤＥＦＦＶ，ＷＤＴＦＦＶ，ＬＤＴＫＦＶ，ＬＤＴＣＦＶ，ＬＤＴＦＹＶ，ＬＤＴＨＦＶ，ＬＨＴＦＦＶ，ＬＲＴＦＦＶ，ＬＤＬＦＦＶ，ＬＤＴＲＦＶ，ＬＬＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＤＶ，ＬＤＴＦＦＡ，ＬＤＴＦＦＴ，ＬＮＴＦＦＶ，ＬＤＤＦＦＶ，ＬＤＩＦＦＶ，ＬＤＦＦＦＶ，ＬＫＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＱ，ＬＧＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＣ，ＬＤＫＦＦＶ，ＬＤＴＦＫＶ，ＬＤＴＥＦＶ，ＬＤＴＦＦＷ，ＬＤＴＦＦＭ，ＬＤＴＦＦＳ，ＬＤＴＦＦＨ，ＬＤＴＦＦＹ，ＬＤＴＦＦＮ，ＬＤＴＤＦＶ，ＬＤＴＦＦＥ，ＬＤＴＦＦＤ，ＬＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦ，ＴＦＦＶ，ＬＤＦ，ＬＤＴＥ，ＦＦＶ，ＬＤＶ，ＬＶもしくはＬであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{802}は任意選択の配列であり、ＬＳＬＦＴ，ＶＳＬＦＴ，ＬＱＬＦＴ，ＬＭＬＦＴ，ＬＴＬＦＴ，ＬＨＬＦＴ，ＬＳＱＦＴ，ＬＳＶＦＴ，ＬＳＭＦＴ，ＬＳＬＭＴ，ＬＳＬＱＴ，ＬＳＬＨＴ，ＬＳＬＮＴ，ＬＳＬＰＴ，ＬＳＬＳＴ，ＬＳＬＧＴ，ＬＳＬＡＴ，ＬＳＬＲＴ，ＬＳＬＦＮ，ＬＳＬＦＰ，ＬＳＬＦＲ，ＬＧＬＦＴ，ＡＳＬＦＴ，ＦＳＬＦＴ，ＧＳＬＦＴ，ＩＳＬＦＴ，ＭＳＬＦＴ，ＮＳＬＦＴ，ＰＳＬＦＴ，ＱＳＬＦＴ，ＲＳＬＦＴ，ＳＳＬＦＴ，ＴＳＬＦＴ，ＹＳＬＦＴ，ＬＮＬＦＴ，ＬＳＡＦＴ，ＬＳＨＦＴ，ＬＳＩＦＴ，ＬＳＮＦＴ，ＬＳＲＦＴ，ＬＳＳＦＴ，ＬＳＴＦＴ，ＬＳＷＦＴ，ＬＳＬＣＴ，ＬＳＬＩＴ，ＬＳＬＬＴ，ＬＳＬＴＴ，ＬＳＬＶＴ，ＬＳＬＷＴ，ＬＳＬＦＦ，ＬＳＬＦＧ，ＬＳＬＦＨ，ＬＳＬＦＩ，ＬＳＬＦＬ，ＬＳＬＦＭ，ＬＳＬＦＳ，ＬＳＬＦＶ，ＬＳＬＦＷ，ＬＹＬＦＴ，ＬＶＬＦＴ，ＬＳＦＦＴ，ＬＳＧＦＴ，ＬＳＫＦＴ，ＬＳＣＦＴ，ＬＣＬＦＴ，ＬＲＬＦＴ，ＬＰＬＦＴ，ＬＷＬＦＴ，ＬＫＬＦＴ，ＬＤＬＦＴ，ＬＳＹＦＴ，ＬＡＬＦＴ，ＷＳＬＦＴ，ＬＳＬＦＡ，ＬＳＬＦＱ，ＬＳＰＦＴ，ＨＳＬＦＴ，ＬＳＬＹＴ，ＬＩＬＦＴ，ＫＳＬＦＴ，ＣＳＬＦＴ，ＬＳＬＦＹ，ＬＳＬＦＫ，ＬＳＬＦＣ，ＬＦＬＦＴ，ＬＥＬＦＴ，ＬＳＬＫＴ，ＬＬＬＦＴ，ＬＳＬＦＤ，ＬＳＬＤＴ，ＬＳＬＦＥ，ＤＳＬＦＴ，ＬＳＬＥＴ，ＬＳＤＦＴ，ＬＳＥＦＴ，ＥＳＬＦＴ，ＳＬＦＴ，ＬＳＦＴ，ＬＦＴ，ＬＳＬ，ＬＴもしくはＴであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{803}は任意選択の配列であり、Ｒ，Ｆ，Ｋ，Ｎ，Ｒ，ＴもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、前記式（ＶＩＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０６０１】
さらに、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、式（ＩＸ）を含んでもよく、式（ＩＸ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＩＸ）からなっていてもよい。したがって、いくつかの実施形態において、前記ペプチド阻害剤は、式（ＩＸ）：$X_{901}X_{902}X_{903}X_{904}X_{905}X_{906}X_{907}X_{908}X_{909}X_{910}X_{911}X_{912}X_{913}X_{914}X_{915}X_{916}X_{917}$，のペプチドを含み、式中、$X_{901}$は任意のアミノ酸であるかまたは存在せず；$X_{902}$は正に荷電したアミノ酸、Ｆ、またはＮであり；$X_{903}$は任意のアミノ酸であり；$X_{904}$は任意のアミノ酸であり；$X_{905}$は、非荷電極性アミノ酸、Ｒ、Ｙ、またはＷであり；$X_{906}$は疎水性または非荷電極性アミノ酸であり；$X_{907}$は疎水性または非荷電極性アミノ酸であり；$X_{908}$は、ＭでもＦでもない疎水性非芳香族炭素鎖アミノ酸であり；X_{909}は正に荷電したアミノ酸、Ｔ、Ｑ、またはＹであり；X_{910}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{911}は非荷電極性アミノ酸またはＨであり；X_{912}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{913}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{914}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{915}は負に荷電したアミノ酸，Ｙ，またはＱであり；X_{916}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{917}は正に荷電した１以上のアミノ酸であるかまたは存在しない。X_{901}は正に荷電したアミノ酸を含んでもよい。X_{901}はＲまたはＫであってもよい。X_{917}はＲＲであってもよい。いくつかの実施形態において、式（ＩＸ）を含む前記単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０６０２】
さらに、本明細書に記載するように、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、または５８９の配列を含んでもよく、該配列からなっていてもよく、また本質的に該配列からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用されるこれらの単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１

７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０６０３】

さらに、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、記載のいずれか１以上のペプチド、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せを含む、またはそれらからなる、または本質的にそれらからなるペプチド阻害剤を含んでもよく、該ペプチド阻害剤からなっていてもよく、また本質的に該ペプチド阻害剤からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される、記載の単離されたペプチド、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載される１以上のペプチド、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せの長さはいずれも、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０６０４】

好ましくは、上記の方法に使用される免疫調節ペプチド阻害剤は、Ｐ２８Ｒ、その誘導体、またはそのような分子（たとえば、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、もしくは９８の１以上の免疫調節ペプチド阻害剤、または表５．１に記載されるいずれか１以上のペプチド）をコードする核酸である。上記の方法に用いられる免疫調節ペプチド阻害剤は、少なくとも１つのＤ－アミノ酸、少なくとも１つの非天然アミノ酸、Ｎ末端アセチル基、またはＣ末端アミド基を含んでもよく、グリコシル化されていてもよく、ＰＥＧに結合されていてもよい。

【０６０５】

細胞毒素または放射性核種を含む免疫調節ペプチド阻害剤がひとたびがん細胞（たとえばヒト患者内の）と接触すると、該毒素および／または放射性核種はがん細胞死を誘導しうる。いくつかの実施形態において、該がん細胞死はアポトーシスを含む。細胞死は、カスパーゼ３の活性化を含むことがある（実施例３９参照）。いくつかの実施形態において、ペプチドｐ２８Ｒ（配列番号：２）またはｐ２８Ｒを含むか、ｐ２８Ｒからなるか、もしくは本質的にｐ２８Ｒからなる医薬組成物は、腫瘍の周囲または腫瘍の近傍（たとえば、腫瘍から１０ｃｍ、９ｃｍ、８ｃｍ、７ｃｍ、６ｃｍ、５ｃｍ、４ｃｍ、３ｃｍ、２ｃｍ、１ｃｍ、もしくは０．５ｃｍ以内）に投与され、腫瘍細胞の細胞死を誘導する。いく

つかの実施形態において、該腫瘍は前立腺がん細胞を含む。いくつかの実施形態において、該腫瘍は黒色腫（たとえばＢ１６黒色腫）を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも約１０ｎｇ／１００ｍｌのペプチド阻害剤が、腫瘍の周囲に投与される。たとえば、約１０ｎｇ／１００ｍｌ、２０ｎｇ／１００ｍｌ、３０ｎｇ／１００ｍｌ、４０ｎｇ／１００ｍｌ、５０ｎｇ／１００ｍｌ、６０ｎｇ／１００ｍｌ、７０ｎｇ／１００ｍｌ、８０ｎｇ／１００ｍｌ、９０ｎｇ／１００ｍｌ、１００ｎｇ／１００ｍｌ、２００ｎｇ／１００ｍｌ、３００ｎｇ／１００ｍｌ、４００ｎｇ／１００ｍｌ、５００ｎｇ／１００ｍｌ、６００ｎｇ／１００ｍｌ、７００ｎｇ／１００ｍｌ、８００ｎｇ／１００ｍｌ、９００ｎｇ／１００ｍｌ、１μｇ／１００ｍｌ、２μｇ／１００ｍｌ、３μｇ／１００ｍｌ、４μｇ／１００ｍｌ、５μｇ／１００ｍｌ、６μｇ／１００ｍｌ、７μｇ／１００ｍｌ、８μｇ／１００ｍｌ、９μｇ／１００ｍｌ、１０μｇ／１００ｍｌ、２０μｇ／１００ｍｌ、３０μｇ／１００ｍｌ、４０μｇ／１００ｍｌ、５０μｇ／１００ｍｌ、１００μｇ／１００ｍｌ、２００μｇ／１００ｍｌ、５００μｇ／１００ｍｌ、１０００μｇ／１００ｍｌが投与され、列記した任意の２つの値の間の範囲、たとえば約１０ｎｇ～１００ｎｇ／１００ｍｌ、１０ｎｇ～２００ｎｇ／１００ｍｌ、１０ｎｇ～５００ｎｇ／１００ｍｌ、１０ｎｇ～１μｇ／１００ｍｌ、２０ｎｇ～１０μｇ／１００ｍｌ、１００ｎｇ～２００ｎｇ／１００ｍｌ、１００ｎｇ～５００ｎｇ／１００ｍｌ、１００ｎｇ～１μｇ／１００ｍｌ、２００ｎｇ～１０μｇ／１００ｍｌ、２００ｎｇ～５００ｎｇ／１００ｍｌ、２００ｎｇ～１μｇ／１００ｍｌ、２００ｎｇ～１０μｇ／１００ｍｌ、１μｇ～１００μｇ／１００ｍｌ、１μｇ～５００μｇ／１００ｍｌ、１μｇ～１０００μｇ／１００ｍｌ、約５μｇ～１００μｇ／１００ｍｌ、５μｇ～５００μｇ／１００ｍｌ、５μｇ～１０００μｇ／１００ｍｌ、１０μｇ～１００μｇ／１００ｍｌ、１０μｇ～５００μｇ／１００ｍｌ、１０μｇ～１０００μｇ／１００ｍｌ、５０μｇ～１００μｇ／１００ｍｌ、５０μｇ～５００μｇ／１００ｍｌ、５０μｇ～１０００μｇ／１００ｍｌ、１００μｇ～５００μｇ／１００ｍｌ、または約１００μｇ～１０００μｇ／１００ｍｌも包含される。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は全身的に投与される。いくつかの実施形態において、前記医薬組成物は、第２の治療薬、たとえば免疫細胞のＬＦＡ－１受容体がブロック解除された後（たとえば、結合した免疫調節ペプチドまたは３０２８構造がＬＦＡ－１受容体から除去された後）に免疫細胞を刺激する目的で選択された治療薬と併用投与される。

【０６０６】

これらの方法は、患者のがん、またはがんの進行を観察または監視するステップを含みうる。いくつかの実施形態では、細胞毒素または放射性核種を含む前記免疫調節ペプチド阻害剤が、大腸がん、腎臓がん、乳がん、皮膚がん、卵巣がん、前立腺がん、膵臓がん、肺がん、悪性黒色腫、小細胞肺がん、非小細胞肺がん（腺がん）、扁平上皮がん、膀胱がん、骨肉腫、気管支がん、または造血細胞がんを有するがん患者に投与される。いくつかの実施形態では、細胞毒素または放射性核種を含む前記免疫調節ペプチド阻害剤の投与に先立って、免疫調節ペプチド阻害剤の結合を見出すために、ヒトの生物学的試料のスクリーニングが行われる。たとえば、実施例１４または４１と同様に、検出可能な標識に結合されている表１～４の任意の免疫調節ペプチドに特異的に結合する免疫調節ペプチド阻害剤または抗体を、生物学的試料に投与してもよい。該検出可能な標識の検出によって、免疫調節ペプチド阻害剤がが細胞に結合することが確認でき、前記細胞毒素または放射性核種を含む同じ免疫調節ペプチド阻害剤を患者に供給することができる。

<u>がん細胞の増殖を阻害する方法</u>

【０６０７】

本発明のいくつかの実施形態は、がん細胞の増殖を阻害する方法を含む。該方法は、ヒトがん患者を特定することを含みうる。該患者は、たとえば、大腸がん、腎臓がん、乳がん、皮膚がん、卵巣がん、前立腺がん、膵臓がん、肺がん、悪性黒色腫、小細胞肺がん、非小細胞肺がん（腺がん）、扁平上皮がん、膀胱がん、骨肉腫、気管支がん、または造血

細胞がんのうち１以上を患う患者であってよい。該方法は、該ヒトの免疫細胞と免疫調節ペプチド阻害剤とを接触させることを含みうる。いくつかの実施形態において、前記免疫細胞の接触は、腫瘍内への投与、または腫瘍の近傍、たとえば腫瘍から１０、９、８、７、６、５、４、３、２、１もしくは０．５ｃｍ以内への投与を含む。いくつかの実施形態において、前記免疫調節ペプチド阻害剤は、本明細書に記載のペプチドを含むか、該ペプチドからなるか、または本質的に該ペプチドからなる。たとえば、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、本明細書に記載される式（Ｉ），（ＸＸ$_1$ＶＫＸ$_2$Ｘ$_3$Ｘ$_4$）（配列番号：１６６）を含んでもよく、式（Ｉ）からなっていてもよく、また本質的に式（Ｉ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、Ｘは任意選択の配列であり、ＫＫＬＤＴ（配列番号：１６７），ＲＫＬＤＴ（配列番号：１６８），ＫＫＧＤＴ（配列番号：１６９），ＫＫＥＤＴ（配列番号：１７０），ＫＫＬＤＱ（配列番号：１７１），ＫＫＧＤＱ（配列番号：２５２），ＫＫＥＤＱ（配列番号：２５３），ＲＫＬＤＱ（配列番号：２５４），ＲＫＧＤＱ（配列番号：２５５），ＲＫＥＤＱ（配列番号：２５６），ＲＫＧＴＤ（Ｓ配列番号：２５７），ＲＫＥＤＴ（配列番号：２５８），ＫＬＤＴ（配列番号：１７２），ＫＧＤＴ（配列番号：２５９），ＫＥＤＴ（配列番号：２６０），ＫＬＤＱ（配列番号：２６１），ＫＧＤＱ（配列番号：２６２），ＫＥＤＱ（配列番号：２６３），ＬＤＴ，ＬＤＱ，ＧＤＴ，ＧＤＱ，ＥＤＴ，ＥＤＱ，ＤＴ，ＤＱ，ＴもしくはＱであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、Ｘ$_1$はＦＦ，ＦＭ，ＦＳ，ＦＶ，ＦＴ，ＦＬ，ＡＦ，ＡＭ，ＡＳ，ＡＶ，ＡＴ，ＡＬ，ＶＦ，ＶＭ，ＶＳ，ＶＶ，ＶＴ，またはＶＬのいずれかである。いくつかの実施形態において、Ｘ$_2$はＬＳ，ＬＱ，ＬＭ，ＬＴ，ＬＨ，ＶＳ，ＶＱ，ＶＭ，ＶＴ，ＶＨのいずれかである。いくつかの実施形態において、Ｘ$_3$はＬＦＴ，ＬＭＴ，ＬＱＴ，ＬＨＴ，ＬＮＴ，ＬＰＴ，ＬＳＴ，ＬＧＴ，ＬＡＴ，ＬＲＴ，ＱＦＴ，ＱＭＴ，ＱＱＴ，ＱＨＴ，ＱＮＴ，ＱＰＴ，ＱＳＴ，ＱＧＴ，ＱＡＴ，ＱＲＴ，ＶＦＴ，ＶＭＴ，ＶＱＴ，ＶＨＴ，ＶＮＴ，ＶＰＴ，ＶＳＴ，ＶＧＴ，ＶＡＴ，ＶＲＴ，ＭＦＴ，ＭＭＴ，ＭＱＴ，ＭＨＴ，ＭＮＴ，ＭＰＴ，ＭＳＴ，ＭＧＴ，ＭＡＴ，ＭＲＴ，ＬＦＮ，ＬＭＮ，ＬＱＮ，ＬＨＮ，ＬＮＮ，ＬＰＮ，ＬＳＮ，ＬＧＮ，ＬＡＮ，ＬＲＮ，ＱＦＮ，ＱＭＮ，ＱＱＮ，ＱＨＮ，ＱＮＮ，ＱＰＮ，ＱＳＮ，ＱＧＮ，ＱＡＮ，ＱＲＮ，ＶＦＮ，ＶＭＮ，ＶＱＮ，ＶＨＮ，ＶＮＮ，ＶＰＮ，ＶＳＮ，ＶＧＮ，ＶＡＮ，ＶＲＮ，ＭＦＮ，ＭＭＮ，ＭＱＮ，ＭＨＮ，ＭＮＮ，ＭＰＮ，ＭＳＮ，ＭＧＮ，ＭＡＮ，ＭＲＮ，ＬＦＰ，ＬＭＰ，ＬＱＰ，ＬＨＰ，ＬＮＰ，ＬＰＰ，ＬＳＰ，ＬＧＰ，ＬＡＰ，ＬＲＰ，ＱＦＰ，ＱＭＰ，ＱＱＰ，ＱＨＰ，ＱＮＰ，ＱＰＰ，ＱＳＰ，ＱＧＰ，ＱＡＰ，ＱＲＰ，ＶＦＰ，ＶＭＰ，ＶＱＰ，ＶＨＰ，ＶＮＰ，ＶＰＰ，ＶＳＰ，ＶＧＰ，ＶＡＰ，ＶＲＰ，ＭＦＰ，ＭＭＰ，ＭＱＰ，ＭＨＰ，ＭＮＰ，ＭＰＰ，ＭＳＰ，ＭＧＰ，ＭＡＰ，ＭＲＰＲ，ＬＦＲ，ＬＭＲ，ＬＱＲ，ＬＨＲ，ＬＮＲ，ＬＰＲ，ＬＳＲ，ＬＧＲ，ＬＡＲ，ＬＲＲ，ＱＦＲ，ＱＭＲ，ＱＱＲ，ＱＨＲ，ＱＮＲ，ＱＰＲ，ＱＳＲ，ＱＧＲ，ＱＡＲ，ＱＲＲ，ＶＦＲ，ＶＭＲ，ＶＱＲ，ＶＨＲ，ＶＮＲ，ＶＰＲ，ＶＳＲ，ＶＧＲ，ＶＡＲ，ＶＲＲ，ＭＦＲ，ＭＭＲ，ＭＱＲ，ＭＨＲ，ＭＮＲ，ＭＰＲ，ＭＳＲ，ＭＧＲ，ＭＡＲ，またはＭＲＲのいずれかである。いくつかの実施形態において、Ｘ$_4$は任意選択の配列であり、ＥＲもしくはＥであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、Ｘが存在しない場合、Ｘ$_1$はＦＦ，かつＸ$_2$はＬＳである。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される式（Ｉ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、

１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０６０８】

さらに、本明細書に記載するように、これらの方法に使用される前記ペプチドは、式（ＩＩ）X_{20}ＴＦＦＶＫＬＳ$X_{21}X_{22}$（配列番号：１７３）を含んでもよく、式（ＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、X_{20}は任意選択の配列であり、ＫＫＬＤ（配列番号：１７４），ＲＫＬＤ（配列番号：１７５），ＫＫＧＤ（配列番号：１７６），ＫＫＥＤ（配列番号：１７７），ＫＬＤ，ＬＤもしくはＤであってもよく、存在しなくてもよい。X_{21}は任意選択の配列であり、ＬＦＴ，ＬＭＴ，ＬＱＴ，ＬＨＴ，ＬＮＴ，ＬＰＴ，ＬＳＴ，ＬＧＴ，ＬＡＴ，ＬＲＴ，ＱＦＴ，ＱＭＴ，ＱＱＴ，ＱＨＴ，ＱＮＴ，ＱＰＴ，ＱＳＴ，ＱＧＴ，ＱＡＴ，ＱＲＴ，ＶＦＴ，ＶＭＴ，ＶＱＴ，ＶＨＴ，ＶＮＴ，ＶＰＴ，ＶＳＴ，ＶＧＴ，ＶＡＴ，ＶＲＴ，ＭＦＴ，ＭＭＴ，ＭＱＴ，ＭＨＴ，ＭＮＴ，ＭＰＴ，ＭＳＴ，ＭＧＴ，ＭＡＴ，ＭＲＴ，ＬＦＮ，ＬＭＮ，ＬＱＮ，ＬＨＮ，ＬＮＮ，ＬＰＮ，ＬＳＮ，ＬＧＮ，ＬＡＮ，ＬＲＮ，ＱＦＮ，ＱＭＮ，ＱＱＮ，ＱＨＮ，ＱＮＮ，ＱＰＮ，ＱＳＮ，ＱＧＮ，ＱＡＮ，ＱＲＮ，ＶＦＮ，ＶＭＮ，ＶＱＮ，ＶＨＮ，ＶＮＮ，ＶＰＮ，ＶＳＮ，ＶＧＮ，ＶＡＮ，ＶＲＮ，ＭＦＮ，ＭＭＮ，ＭＱＮ，ＭＨＮ，ＭＮＮ，ＭＰＮ，ＭＳＮ，ＭＧＮ，ＭＡＮ，ＭＲＮ，ＬＦＰ，ＬＭＰ，ＬＱＰ，ＬＨＰ，ＬＮＰ，ＬＰＰ，ＬＳＰ，ＬＧＰ，ＬＡＰ，ＬＲＰ，ＱＦＰ，ＱＭＰ，ＱＱＰ，ＱＨＰ，ＱＮＰ，ＱＰＰ，ＱＳＰ，ＱＧＰ，ＱＡＰ，ＱＲＰ，ＶＦＰ，ＶＭＰ，ＶＱＰ，ＶＨＰ，ＶＮＰ，ＶＰＰ，ＶＳＰ，ＶＧＰ，ＶＡＰ，ＶＲＰ，ＭＦＰ，ＭＭＰ，ＭＱＰ，ＭＨＰ，ＭＮＰ，ＭＰＰ，ＭＳＰ，ＭＧＰ，ＭＡＰ，ＭＲＰＲ，ＬＦＲ，ＬＭＲ，ＬＱＲ，ＬＨＲ，ＬＮＲ，ＬＰＲ，ＬＳＲ，ＬＧＲ，ＬＡＲ，ＬＲＲ，ＱＦＲ，ＱＭＲ，ＱＱＲ，ＱＨＲ，ＱＮＲ，ＱＰＲ，ＱＳＲ，ＱＧＲ，ＱＡＲ，ＱＲＲ，ＶＦＲ，ＶＭＲ，ＶＱＲ，ＶＨＲ，ＶＮＲ，ＶＰＲ，ＶＳＲ，ＶＧＲ，ＶＡＲ，ＶＲＲ，ＭＦＲ，ＭＭＲ，ＭＱＲ，ＭＨＲ，ＭＮＲ，ＭＰＲ，ＭＳＲ，ＭＧＲ，ＭＡＲもしくはＭＲＲであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{22}は任意選択の配列であり、ＥＲもしくはＥであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される式（ＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲

も包含される。

【０６０９】

さらに、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、式（ＩＩＩ）$X_{30}X_{31}$ＶＫＬX_{32}ＬX_{33}ＴＥX_{34}（配列番号：１７８）を含んでもよく、式（ＩＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＩＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、X_{30}は任意選択の配列であり、ＫＫＬＤＴＦ（配列番号：１７９），ＫＬＤＴＦ（配列番号：１８０），ＬＤＴＦ（配列番号：１８１），ＤＴＦ，ＴＦもしくはＦであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{31}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ｓ，Ｍ，Ｖ，ＴもしくはＬであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{31}はＦである。いくつかの実施形態において、X_{32}はＳ，Ｑ，Ｍ，Ｔ，またはＨであってよい。いくつかの実施形態において、X_{32}はＳである。X_{33}はＦ，Ｍ，Ｑ，Ｈ，Ｎ，Ｐ，Ｓ，Ｇ，Ａ，またはＲであってよい。いくつかの実施形態において、X_{34}はＦである。X_{34}は任意選択の配列であり、Ｒであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される前記式（ＩＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０６１０】

さらに、本明細書に記載するように、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、式（ＶＩＩ）X_{700}Ｋ$X_{701}X_{702}X_{703}X_{704}X_{705}X_{706}$Ｋ$X_{707}X_{708}X_{709}X_{710}X_{711}$Ｅ$X_{712}$（配列番号：３９４）を含んでもよく、式（ＶＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＶＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、X_{700}は任意選択の配列であり、Ｋ，Ａ，Ｄ，Ｅ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{701}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｃ，Ｄ，Ｅ，Ｆ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｋ，Ｍ，Ｎ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{702}は任意選択の配列であり、Ｄ，Ａ，Ｅ，Ｉ，Ｖ，ＷもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{703}は任意選択の配列であり、Ｔ，Ｃ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，ＷもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{704}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ａ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{705}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ｌ，Ｍ，Ｑ，Ｓ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{706}は任意選択の配列であり、Ｖ，Ｆ，Ｇ，Ｌ，ＰもしくはＲであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{707}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｆ，Ｇ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＹであってもよく、存在

しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{708}は任意選択の配列であり、S，H，M，N，QもしくはTであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{709}は任意選択の配列であり、L，A，H，I，M，N，Q，R，S，T，VもしくはWであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{710}は任意選択の配列であり、F，A，C，G，H，I，L，M，N，P，Q，R，S，T，VもしくはWであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{711}は任意選択の配列であり、T，F，G，H，I，L，M，N，P，S，VもしくはWであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{712}は任意選択の配列であり、R，F，K，N，R，TもしくはYであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、前記式（ＶＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０６１１】

さらに、本明細書に記載するように、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、式（ＶＩＩＩ）$X_{800}KX_{801}KX_{802}EX_{803}$（配列番号：３９５）を含んでもよく、式（ＶＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＶＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、X_{800}は任意選択の配列であり、K，A，D，E，G，H，I，L，M，N，P，Q，R，T，VもしくはKであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{801}は任意選択の配列であり、ＬＤＴＦＦＶ，ＧＤＴＦＦＶ，ＥＤＴＦＦＶ，ＬＤＱＦＦＶ，ＬＤＴＡＦＶ，ＬＤＴＶＦＶ，ＬＤＴＦＭＶ，ＬＤＴＦＳＶ，ＬＤＴＦＶＶ，ＬＤＴＦＴＶ，ＬＤＴＦＬＶ，ＬＤＧＦＦＶ，ＬＤＴＦＧＶ，ＬＤＴＦＦＫ，ＡＤＴＦＦＶ，ＣＤＴＦＦＶ，ＤＤＴＦＦＶ，ＦＤＴＦＦＶ，ＨＤＴＦＦＶ，ＩＤＴＦＦＶ，ＫＤＴＦＦＶ，ＭＤＴＦＦＶ，ＮＤＴＦＦＶ，ＱＤＴＦＦＶ，ＲＤＴＦＦＶ，ＳＤＴＦＦＶ，ＴＤＴＦＦＶ，ＶＤＴＦＦＶ，ＬＡＴＦＦＶ，ＬＥＴＦＦＶ，ＬＩＴＦＦＶ，ＬＶＴＦＦＶ，ＬＷＴＦＦＶ，ＬＹＴＦＦＶ，ＬＤＣＦＦＶ，ＬＤＭＦＦＶ，ＬＤＮＦＦＶ，ＬＤＰＦＦＶ，ＬＤＲＦＦＶ，ＬＤＳＦＦＶ，ＬＤＷＦＦＶ，ＬＤＹＦＦＶ，ＬＤＴＩＦＶ，ＬＤＴＭＦＶ，ＬＤＴＮＦＶ，ＬＤＴＰＦＶ，ＬＤＴＴＦＶ，ＬＤＴＦＱＶ，ＬＤＴＦＦＦ，ＬＤＴＦＦＧ，ＬＤＴＦＦＬ，ＬＤＴＦＦＰ，ＬＤＴＦＦＲ，ＬＤＴＦＩＶ，ＬＤＴＳＦＶ，ＬＤＴＦＡＶ，ＬＤＴＦＣＶ，ＬＤＴＱＦＶ，ＬＤＴＬＦＶ，ＬＴＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＩ，ＬＤＨＦＦＶ，ＬＭＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＥＶ，ＬＤＴＦＷＶ，ＬＦＴＦＦＶ，ＬＤＶＦＦＶ，ＬＤＴＦＲＶ，ＬＤＴＦＨＶ，ＬＤＴＹＦＶ，ＬＰＴＦＦＶ，ＰＤＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＰＶ，ＬＤＴＦＮＶ，ＬＤＴＷＦＶ，ＬＤＴＧＦＶ，ＬＤＡＦＦＶ，ＬＱＴＦＦＶ，ＬＣＴＦＦＶ，ＬＳＴＦＦＶ，ＹＤＴＦＦＶ，ＬＤＥＦＦＶ，ＷＤＴＦＦＶ，ＬＤＴＫＦＶ，ＬＤＴＣＦＶ，ＬＤＴＦＹＶ，ＬＤＴＨＦＶ，ＬＨＴＦＦＶ，ＬＲＴＦＦＶ，ＬＤＬＦＦＶ，ＬＤＴＲＦＶ，ＬＬＴＦＦＶ

，ＬＤＴＦＤＶ，ＬＤＴＦＦＡ，ＬＤＴＦＦＴ，ＬＮＴＦＦＶ，ＬＤＤＦＦＶ，ＬＤＩＦＦＶ，ＬＤＦＦＦＶ，ＬＫＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＱ，ＬＧＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＣ，ＬＤＫＦＦＶ，ＬＤＴＦＫＶ，ＬＤＴＥＦＶ，ＬＤＴＦＦＷ，ＬＤＴＦＦＭ，ＬＤＴＦＦＳ，ＬＤＴＦＦＨ，ＬＤＴＦＦＹ，ＬＤＴＦＦＮ，ＬＤＴＤＦＶ，ＬＤＴＦＦＥ，ＬＤＴＦＦＤ，ＬＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦ，ＴＦＦＶ，ＬＤＦ，ＬＤＴＥ，ＦＦＶ，ＬＤＶ，ＬＶもしくはＬであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{802}は任意選択の配列であり、ＬＳＬＦＴ，ＶＳＬＦＴ，ＬＱＬＦＴ，ＬＭＬＦＴ，ＬＴＬＦＴ，ＬＨＬＦＴ，ＬＳＱＦＴ，ＬＳＶＦＴ，ＬＳＭＦＴ，ＬＳＬＭＴ，ＬＳＬＱＴ，ＬＳＬＨＴ，ＬＳＬＮＴ，ＬＳＬＰＴ，ＬＳＬＳＴ，ＬＳＬＧＴ，ＬＳＬＡＴ，ＬＳＬＲＴ，ＬＳＬＦＮ，ＬＳＬＦＰ，ＬＳＬＦＲ，ＬＧＬＦＴ，ＡＳＬＦＴ，ＦＳＬＦＴ，ＧＳＬＦＴ，ＩＳＬＦＴ，ＭＳＬＦＴ，ＮＳＬＦＴ，ＰＳＬＦＴ，ＱＳＬＦＴ，ＲＳＬＦＴ，ＳＳＬＦＴ，ＴＳＬＦＴ，ＹＳＬＦＴ，ＬＮＬＦＴ，ＬＳＡＦＴ，ＬＳＨＦＴ，ＬＳＩＦＴ，ＬＳＮＦＴ，ＬＳＲＦＴ，ＬＳＳＦＴ，ＬＳＴＦＴ，ＬＳＷＦＴ，ＬＳＬＣＴ，ＬＳＬＩＴ，ＬＳＬＬＴ，ＬＳＬＴＴ，ＬＳＬＶＴ，ＬＳＬＷＴ，ＬＳＬＦＦ，ＬＳＬＦＧ，ＬＳＬＦＨ，ＬＳＬＦＩ，ＬＳＬＦＬ，ＬＳＬＦＭ，ＬＳＬＦＳ，ＬＳＬＦＶ，ＬＳＬＦＷ，ＬＹＬＦＴ，ＬＶＬＦＴ，ＬＳＦＦＴ，ＬＳＧＦＴ，ＬＳＫＦＴ，ＬＳＣＦＴ，ＬＣＬＦＴ，ＬＲＬＦＴ，ＬＰＬＦＴ，ＬＷＬＦＴ，ＬＫＬＦＴ，ＬＤＬＦＴ，ＬＳＹＦＴ，ＬＡＬＦＴ，ＷＳＬＦＴ，ＬＳＬＦＡ，ＬＳＬＦＱ，ＬＳＰＦＴ，ＨＳＬＦＴ，ＬＳＬＹＴ，ＬＩＬＦＴ，ＫＳＬＦＴ，ＣＳＬＦＴ，ＬＳＬＦＹ，ＬＳＬＦＫ，ＬＳＬＦＣ，ＬＦＬＦＴ，ＬＥＬＦＴ，ＬＳＬＫＴ，ＬＬＬＦＴ，ＬＳＬＦＤ，ＬＳＬＤＴ，ＬＳＬＦＥ，ＤＳＬＦＴ，ＬＳＬＥＴ，ＬＳＤＦＴ，ＬＳＥＦＴ，ＥＳＬＦＴ，ＳＬＦＴ，ＬＳＦＴ，ＬＦＴ，ＬＳＬ，ＬＴもしくはＴであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{803}は任意選択の配列であり、Ｒ，Ｆ，Ｋ，Ｎ，Ｒ，ＴもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、前記式（ＶＩＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０６１２】

さらに、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、式（ＩＸ）を含んでもよく、式（ＩＸ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＩＸ）からなっていてもよい。したがって、いくつかの実施形態において、前記ペプチド阻害剤は、式（ＩＸ）：$X_{901}X_{902}X_{903}X_{904}X_{905}X_{906}X_{907}X_{908}X_{909}X_{910}X_{911}X_{912}X_{913}X_{914}X_{915}X_{916}X_{917}$，のペプチドを含み、式中、$X_{901}$は任意のアミノ酸であるかまたは存在せず；$X_{902}$は正に荷電したアミノ酸、Ｆ、またはＮであり；$X_{903}$は任意のアミノ酸であり；$X_{904}$は任意のアミノ酸であり；$X_{905}$は、非荷電極性アミノ酸、Ｒ、Ｙ、またはＷであり；$X_{906}$は疎水性または非荷

電極性アミノ酸であり；X_{907}は疎水性または非荷電極性アミノ酸であり；X_{908}は、ＭでもＦでもない疎水性非芳香族炭素鎖アミノ酸であり；X_{909}は正に荷電したアミノ酸、Ｔ、Ｑ、またはＹであり；X_{910}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{911}は非荷電極性アミノ酸またはＨであり；X_{912}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{913}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{914}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{915}は負に荷電したアミノ酸，Ｙ，またはＱであり；X_{916}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{917}は正に荷電した１以上のアミノ酸であるかまたは存在しない。X_{901}は正に荷電したアミノ酸を含んでもよい。X_{901}はＲまたはＫであってもよい。X_{917}はＲＲであってもよい。いくつかの実施形態において、式（ＩＸ）を含む前記単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０６１３】

さらに、本明細書に記載するように、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せを含んでもよく、そのような配列もしくはペプチドもしくはバリエーションからなっていてもよく、または本質的にそのような配列もしくはペプチドもしくはバリエーションからなっていてもよい。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用されるこれらの単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０

または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０６１４】

さらに、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せを含む、またはそれらからなる、または本質的にそれらからなるペプチド阻害剤を含んでもよく、該ペプチド阻害剤からなっていてもよく、また本質的に該ペプチド阻害剤からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される表５．１に記載の単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０６１５】

いくつかの実施形態において、前記方法は、そのようなペプチド阻害剤（たとえば、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せ）をコードするポリヌクレオチドをヒトに供給することを含む。たとえば、そのようなペプチド阻害剤をコードするポリヌクレオチドは、たとえば配列番号：１０２～１６５に示すポリヌクレオチドである。

【０６１６】

がんに関連する免疫抑制の軽減は、がん細胞に対する免疫反応を誘導および／または増強しうる。がん細胞に対する免疫反応は、がん細胞の増殖を低減させ、かつ／または細胞死もしくはアポトーシスを起こさせうる。したがって、前記方法は、患者のがん細胞の増殖の阻害を検出することを含みうる。前記方法は、患者のがん細胞の細胞死またはアポトーシスの誘導を検出することを含みうる。前記方法は、前記患者のがん細胞の増殖の阻害および該患者のがん細胞の細胞死またはアポトーシス誘導を検出することを含みうる。アポトーシスは、当技術分野で知られている方法、たとえばニュートラルレッドアッセイ、死細胞のトリパンブルー色素排除、アクリジンオレンジ染色、ＴＵＮＥＬ染色、ならびに／または切断されたＰＡＲＰおよび／もしくは切断されたカスパーゼの検出によって同定できる。

ＬＦＡ－１受容体に結合したリガンドを除去する方法

【０６１７】

本発明のいくつかの実施形態は、ヒトリンパ球のＬＦＡ－１受容体に結合したリガンドを除去する方法を含む。前記方法は、ヒトリンパ球を免疫調節ペプチド阻害剤と、またはそのような阻害剤をコードするポリヌクレオチドと接触させることを含みうる。いくつか

の実施形態において、前記免疫調節ペプチド阻害剤は、本明細書に記載のペプチドを含むか、該ペプチドからなるか、または本質的に該ペプチドからなる。たとえば、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、本明細書に記載される式（Ｉ），（ＸＸ$_1$ＶＫＸ$_2$Ｘ$_3$Ｘ$_4$）（配列番号：１６６）を含んでもよく、式（Ｉ）からなっていてもよく、また本質的に式（Ｉ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、Ｘは任意選択の配列であり、ＫＫＬＤＴ（配列番号：１６７），ＲＫＬＤＴ（配列番号：１６８），ＫＫＧＤＴ（配列番号：１６９），ＫＫＥＤＴ（配列番号：１７０），ＫＫＬＤＱ（配列番号：１７１），ＫＫＧＤＱ（配列番号：２５２），ＫＫＥＤＱ（配列番号：２５３），ＲＫＬＤＱ（配列番号：２５４），ＲＫＧＤＱ（配列番号：２５５），ＲＫＥＤＱ（配列番号：２５６），ＲＫＧＴＤ（Ｓ配列番号：２５７），ＲＫＥＤＴ（配列番号：２５８），ＫＬＤＴ（配列番号：１７２），ＫＧＤＴ（配列番号：２５９），ＫＥＤＴ（配列番号：２６０），ＫＬＤＱ（配列番号：２６１），ＫＧＤＱ（配列番号：２６２），ＫＥＤＱ（配列番号：２６３），ＬＤＴ，ＬＤＱ，ＧＤＴ，ＧＤＱ，ＥＤＴ，ＥＤＱ，ＤＴ，ＤＱ，ＴもしくはＱであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、Ｘ$_1$はＦＦ，ＦＭ，ＦＳ，ＦＶ，ＦＴ，ＦＬ，ＡＦ，ＡＭ，ＡＳ，ＡＶ，ＡＴ，ＡＬ，ＶＦ，ＶＭ，ＶＳ，ＶＶ，ＶＴ，またはＶＬのいずれかである。いくつかの実施形態において、Ｘ$_2$はＬＳ，ＬＱ，ＬＭ，ＬＴ，ＬＨ，ＶＳ，ＶＱ，ＶＭ，ＶＴ，ＶＨのいずれかである。いくつかの実施形態において、Ｘ$_3$はＬＦＴ，ＬＭＴ，ＬＱＴ，ＬＨＴ，ＬＮＴ，ＬＰＴ，ＬＳＴ，ＬＧＴ，ＬＡＴ，ＬＲＴ，ＱＦＴ，ＱＭＴ，ＱＱＴ，ＱＨＴ，ＱＮＴ，ＱＰＴ，ＱＳＴ，ＱＧＴ，ＱＡＴ，ＱＲＴ，ＶＦＴ，ＶＭＴ，ＶＱＴ，ＶＨＴ，ＶＮＴ，ＶＰＴ，ＶＳＴ，ＶＧＴ，ＶＡＴ，ＶＲＴ，ＭＦＴ，ＭＭＴ，ＭＱＴ，ＭＨＴ，ＭＮＴ，ＭＰＴ，ＭＳＴ，ＭＧＴ，ＭＡＴ，ＭＲＴ，ＬＦＮ，ＬＭＮ，ＬＱＮ，ＬＨＮ，ＬＮＮ，ＬＰＮ，ＬＳＮ，ＬＧＮ，ＬＡＮ，ＬＲＮ，ＱＦＮ，ＱＭＮ，ＱＱＮ，ＱＨＮ，ＱＮＮ，ＱＰＮ，ＱＳＮ，ＱＧＮ，ＱＡＮ，ＱＲＮ，ＶＦＮ，ＶＭＮ，ＶＱＮ，ＶＨＮ，ＶＮＮ，ＶＰＮ，ＶＳＮ，ＶＧＮ，ＶＡＮ，ＶＲＮ，ＭＦＮ，ＭＭＮ，ＭＱＮ，ＭＨＮ，ＭＮＮ，ＭＰＮ，ＭＳＮ，ＭＧＮ，ＭＡＮ，ＭＲＮ，ＬＦＰ，ＬＭＰ，ＬＱＰ，ＬＨＰ，ＬＮＰ，ＬＰＰ，ＬＳＰ，ＬＧＰ，ＬＡＰ，ＬＲＰ，ＱＦＰ，ＱＭＰ，ＱＱＰ，ＱＨＰ，ＱＮＰ，ＱＰＰ，ＱＳＰ，ＱＧＰ，ＱＡＰ，ＱＲＰ，ＶＦＰ，ＶＭＰ，ＶＱＰ，ＶＨＰ，ＶＮＰ，ＶＰＰ，ＶＳＰ，ＶＧＰ，ＶＡＰ，ＶＲＰ，ＭＦＰ，ＭＭＰ，ＭＱＰ，ＭＨＰ，ＭＮＰ，ＭＰＰ，ＭＳＰ，ＭＧＰ，ＭＡＰ，ＭＲＰＲ，ＬＦＲ，ＬＭＲ，ＬＱＲ，ＬＨＲ，ＬＮＲ，ＬＰＲ，ＬＳＲ，ＬＧＲ，ＬＡＲ，ＬＲＲ，ＱＦＲ，ＱＭＲ，ＱＱＲ，ＱＨＲ，ＱＮＲ，ＱＰＲ，ＱＳＲ，ＱＧＲ，ＱＡＲ，ＱＲＲ，ＶＦＲ，ＶＭＲ，ＶＱＲ，ＶＨＲ，ＶＮＲ，ＶＰＲ，ＶＳＲ，ＶＧＲ，ＶＡＲ，ＶＲＲ，ＭＦＲ，ＭＭＲ，ＭＱＲ，ＭＨＲ，ＭＮＲ，ＭＰＲ，ＭＳＲ，ＭＧＲ，ＭＡＲ，またはＭＲＲのいずれかである。いくつかの実施形態において、Ｘ$_4$は任意選択の配列であり、ＥＲもしくはＥであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、Ｘが存在しない場合、Ｘ$_1$はＦＦ，かつＸ$_2$はＬＳである。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される式（Ｉ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０

、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０６１８】

さらに、本明細書に記載するように、これらの方法に使用される前記ペプチドは、式（ＩＩ）X_{20}ＴＦＦＶＫＬＳ$X_{21}X_{22}$（配列番号：１７３）を含んでもよく、式（ＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、X_{20}は任意選択の配列であり、ＫＫＬＤ（配列番号：１７４），ＲＫＬＤ（配列番号：１７５），ＫＫＧＤ（配列番号：１７６），ＫＫＥＤ（配列番号：１７７），ＫＬＤ，ＬＤもしくはＤであってもよく、存在しなくてもよい。X_{21}は任意選択の配列であり、ＬＦＴ，ＬＭＴ，ＬＱＴ，ＬＨＴ，ＬＮＴ，ＬＰＴ，ＬＳＴ，ＬＧＴ，ＬＡＴ，ＬＲＴ，ＱＦＴ，ＱＭＴ，ＱＱＴ，ＱＨＴ，ＱＮＴ，ＱＰＴ，ＱＳＴ，ＱＧＴ，ＱＡＴ，ＱＲＴ，ＶＦＴ，ＶＭＴ，ＶＱＴ，ＶＨＴ，ＶＮＴ，ＶＰＴ，ＶＳＴ，ＶＧＴ，ＶＡＴ，ＶＲＴ，ＭＦＴ，ＭＭＴ，ＭＱＴ，ＭＨＴ，ＭＮＴ，ＭＰＴ，ＭＳＴ，ＭＧＴ，ＭＡＴ，ＭＲＴ，ＬＦＮ，ＬＭＮ，ＬＱＮ，ＬＨＮ，ＬＮＮ，ＬＰＮ，ＬＳＮ，ＬＧＮ，ＬＡＮ，ＬＲＮ，ＱＦＮ，ＱＭＮ，ＱＱＮ，ＱＨＮ，ＱＮＮ，ＱＰＮ，ＱＳＮ，ＱＧＮ，ＱＡＮ，ＱＲＮ，ＶＦＮ，ＶＭＮ，ＶＱＮ，ＶＨＮ，ＶＮＮ，ＶＰＮ，ＶＳＮ，ＶＧＮ，ＶＡＮ，ＶＲＮ，ＭＦＮ，ＭＭＮ，ＭＱＮ，ＭＨＮ，ＭＮＮ，ＭＰＮ，ＭＳＮ，ＭＧＮ，ＭＡＮ，ＭＲＮ，ＬＦＰ，ＬＭＰ，ＬＱＰ，ＬＨＰ，ＬＮＰ，ＬＰＰ，ＬＳＰ，ＬＧＰ，ＬＡＰ，ＬＲＰ，ＱＦＰ，ＱＭＰ，ＱＱＰ，ＱＨＰ，ＱＮＰ，ＱＰＰ，ＱＳＰ，ＱＧＰ，ＱＡＰ，ＱＲＰ，ＶＦＰ，ＶＭＰ，ＶＱＰ，ＶＨＰ，ＶＮＰ，ＶＰＰ，ＶＳＰ，ＶＧＰ，ＶＡＰ，ＶＲＰ，ＭＦＰ，ＭＭＰ，ＭＱＰ，ＭＨＰ，ＭＮＰ，ＭＰＰ，ＭＳＰ，ＭＧＰ，ＭＡＰ，ＭＲＰＲ，ＬＦＲ，ＬＭＲ，ＬＱＲ，ＬＨＲ，ＬＮＲ，ＬＰＲ，ＬＳＲ，ＬＧＲ，ＬＡＲ，ＬＲＲ，ＱＦＲ，ＱＭＲ，ＱＱＲ，ＱＨＲ，ＱＮＲ，ＱＰＲ，ＱＳＲ，ＱＧＲ，ＱＡＲ，ＱＲＲ，ＶＦＲ，ＶＭＲ，ＶＱＲ，ＶＨＲ，ＶＮＲ，ＶＰＲ，ＶＳＲ，ＶＧＲ，ＶＡＲ，ＶＲＲ，ＭＦＲ，ＭＭＲ，ＭＱＲ，ＭＨＲ，ＭＮＲ，ＭＰＲ，ＭＳＲ，ＭＧＲ，ＭＡＲもしくはＭＲＲであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{22}は任意選択の配列であり、ＥＲもしくはＥであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される式（ＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０６１９】

さらに、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、式（ＩＩＩ）$X_{30}X_{31}$ＶＫＬX_{32}ＬX_{33}ＴＥX_{34}（配列番号：１７８）を含んでもよく、式(ＩＩＩ)から

なっていてもよく、また本質的に式(ＩＩＩ)からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、X_{30}は任意選択の配列であり、ＫＫＬＤＴＦ（配列番号：１７９），ＫＬＤＴＦ（配列番号：１８０），ＬＤＴＦ（配列番号：１８１），ＤＴＦ，ＴＦもしくはＦであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{31}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ｓ，Ｍ，Ｖ，ＴもしくはＬであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{31}はＦである。いくつかの実施形態において、X_{32}はＳ，Ｑ，Ｍ，Ｔ，またはＨであってよい。いくつかの実施形態において、X_{32}はＳである。X_{33}はＦ，Ｍ，Ｑ，Ｈ，Ｎ，Ｐ，Ｓ，Ｇ，Ａ，またはＲであってよい。いくつかの実施形態において、X_{34}はＦである。X_{34}は任意選択の配列であり、Ｒであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される前記式（ＩＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０６２０】

さらに、本明細書に記載するように、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、式（ＶＩＩ）$X_{700}KX_{701}X_{702}X_{703}X_{704}X_{705}X_{706}KX_{707}X_{708}X_{709}X_{710}X_{711}EX_{712}$（配列番号：３９４）を含んでもよく、式（ＶＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＶＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、X_{700}は任意選択の配列であり、Ｋ，Ａ，Ｄ，Ｅ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{701}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｃ，Ｄ，Ｅ，Ｆ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｋ，Ｍ，Ｎ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{702}は任意選択の配列であり、Ｄ，Ａ，Ｅ，Ｉ，Ｖ，ＷもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{703}は任意選択の配列であり、Ｔ，Ｃ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，ＷもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{704}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ａ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{705}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ｌ，Ｍ，Ｑ，Ｓ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{706}は任意選択の配列であり、Ｖ，Ｆ，Ｇ，Ｌ，ＰもしくはＲであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{707}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｆ，Ｇ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{708}は任意選択の配列であり、Ｓ，Ｈ，Ｍ，Ｎ，ＱもしくはＴであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{709}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｈ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＷであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{7}

$_{10}$は任意選択の配列であり、Ｆ，Ａ，Ｃ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＷであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{711}は任意選択の配列であり、Ｔ，Ｆ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｓ，ＶもしくはＷであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{712}は任意選択の配列であり、Ｒ，Ｆ，Ｋ，Ｎ，Ｒ，ＴもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、前記式（ＶＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０６２１】

さらに、本明細書に記載するように、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、式（ＶＩＩＩ）$X_{800}KX_{801}KX_{802}EX_{803}$（配列番号：３９５）を含んでもよく、式（ＶＩＩ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＶＩＩ）からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、X_{800}は任意選択の配列であり、Ｋ，Ａ，Ｄ，Ｅ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｔ，ＶもしくはＫであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{801}は任意選択の配列であり、ＬＤＴＦＦＶ，ＧＤＴＦＦＶ，ＥＤＴＦＦＶ，ＬＤＱＦＦＶ，ＬＤＴＡＦＶ，ＬＤＴＶＦＶ，ＬＤＴＦＭＶ，ＬＤＴＦＳＶ，ＬＤＴＦＶＶ，ＬＤＴＦＴＶ，ＬＤＴＦＬＶ，ＬＤＧＦＦＶ，ＬＤＴＦＧＶ，ＬＤＴＦＦＫ，ＡＤＴＦＦＶ，ＣＤＴＦＦＶ，ＤＤＴＦＦＶ，ＦＤＴＦＦＶ，ＨＤＴＦＦＶ，ＩＤＴＦＦＶ，ＫＤＴＦＦＶ，ＭＤＴＦＦＶ，ＮＤＴＦＦＶ，ＱＤＴＦＦＶ，ＲＤＴＦＦＶ，ＳＤＴＦＦＶ，ＴＤＴＦＦＶ，ＶＤＴＦＦＶ，ＬＡＴＦＦＶ，ＬＥＴＦＦＶ，ＬＩＴＦＦＶ，ＬＶＴＦＦＶ，ＬＷＴＦＦＶ，ＬＹＴＦＦＶ，ＬＤＣＦＦＶ，ＬＤＭＦＦＶ，ＬＤＮＦＦＶ，ＬＤＰＦＦＶ，ＬＤＲＦＦＶ，ＬＤＳＦＦＶ，ＬＤＷＦＦＶ，ＬＤＹＦＦＶ，ＬＤＴＩＦＶ，ＬＤＴＭＦＶ，ＬＤＴＮＦＶ，ＬＤＴＰＦＶ，ＬＤＴＴＦＶ，ＬＤＴＦＱＶ，ＬＤＴＦＦＦ，ＬＤＴＦＦＧ，ＬＤＴＦＦＬ，ＬＤＴＦＦＰ，ＬＤＴＦＦＲ，ＬＤＴＦＩＶ，ＬＤＴＳＦＶ，ＬＤＴＦＡＶ，ＬＤＴＦＣＶ，ＬＤＴＱＦＶ，ＬＤＴＬＦＶ，ＬＴＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＩ，ＬＤＨＦＦＶ，ＬＭＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＥＶ，ＬＤＴＦＷＶ，ＬＦＴＦＦＶ，ＬＤＶＦＦＶ，ＬＤＴＦＲＶ，ＬＤＴＦＨＶ，ＬＤＴＹＦＶ，ＬＰＴＦＦＶ，ＰＤＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＰＶ，ＬＤＴＦＮＶ，ＬＤＴＷＦＶ，ＬＤＴＧＦＶ，ＬＤＡＦＦＶ，ＬＱＴＦＦＶ，ＬＣＴＦＦＶ，ＬＳＴＦＦＶ，ＹＤＴＦＦＶ，ＬＤＥＦＦＶ，ＷＤＴＦＦＶ，ＬＤＴＫＦＶ，ＬＤＴＣＦＶ，ＬＤＴＦＹＶ，ＬＤＴＨＦＶ，ＬＨＴＦＦＶ，ＬＲＴＦＦＶ，ＬＤＬＦＦＶ，ＬＤＴＲＦＶ，ＬＬＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＤＶ，ＬＤＴＦＦＡ，ＬＤＴＦＦＴ，ＬＮＴＦＦＶ，ＬＤＤＦＦＶ，ＬＤＩＦＦＶ，ＬＤＦＦＦＶ，ＬＫＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＱ，ＬＧＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＣ，ＬＤＫＦＦＶ，ＬＤＴＦＫＶ，ＬＤＴＥＦＶ，ＬＤＴＦＦＷ，ＬＤＴＦＦＭ，ＬＤＴＦＦＳ，ＬＤＴＦＦＨ，ＬＤＴＦＦＹ，ＬＤＴＦＦＮ，ＬＤＴＤＦＶ，ＬＤＴＦＦＥ，ＬＤＴＦＦ

D，ＬＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦ，ＴＦＦＶ，ＬＤＦ，ＬＤＴＥ，ＦＦＶ，ＬＤＶ，ＬＶもしくはＬであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{802}は任意選択の配列であり、ＬＳＬＦＴ，ＶＳＬＦＴ，ＬＱＬＦＴ，ＬＭＬＦＴ，ＬＴＬＦＴ，ＬＨＬＦＴ，ＬＳＱＦＴ，ＬＳＶＦＴ，ＬＳＭＦＴ，ＬＳＬＭＴ，ＬＳＬＱＴ，ＬＳＬＨＴ，ＬＳＬＮＴ，ＬＳＬＰＴ，ＬＳＬＳＴ，ＬＳＬＧＴ，ＬＳＬＡＴ，ＬＳＬＲＴ，ＬＳＬＦＮ，ＬＳＬＦＰ，ＬＳＬＦＲ，ＬＧＬＦＴ，ＡＳＬＦＴ，ＦＳＬＦＴ，ＧＳＬＦＴ，ＩＳＬＦＴ，ＭＳＬＦＴ，ＮＳＬＦＴ，ＰＳＬＦＴ，ＱＳＬＦＴ，ＲＳＬＦＴ，ＳＳＬＦＴ，ＴＳＬＦＴ，ＹＳＬＦＴ，ＬＮＬＦＴ，ＬＳＡＦＴ，ＬＳＨＦＴ，ＬＳＩＦＴ，ＬＳＮＦＴ，ＬＳＲＦＴ，ＬＳＳＦＴ，ＬＳＴＦＴ，ＬＳＷＦＴ，ＬＳＬＣＴ，ＬＳＬＩＴ，ＬＳＬＬＴ，ＬＳＬＴＴ，ＬＳＬＶＴ，ＬＳＬＷＴ，ＬＳＬＦＦ，ＬＳＬＦＧ，ＬＳＬＦＨ，ＬＳＬＦＩ，ＬＳＬＦＬ，ＬＳＬＦＭ，ＬＳＬＦＳ，ＬＳＬＦＶ，ＬＳＬＦＷ，ＬＹＬＦＴ，ＬＶＬＦＴ，ＬＳＦＦＴ，ＬＳＧＦＴ，ＬＳＫＦＴ，ＬＳＣＦＴ，ＬＣＬＦＴ，ＬＲＬＦＴ，ＬＰＬＦＴ，ＬＷＬＦＴ，ＬＫＬＦＴ，ＬＤＬＦＴ，ＬＳＹＦＴ，ＬＡＬＦＴ，ＷＳＬＦＴ，ＬＳＬＦＡ，ＬＳＬＦＱ，ＬＳＰＦＴ，ＨＳＬＦＴ，ＬＳＬＹＴ，ＬＩＬＦＴ，ＫＳＬＦＴ，ＣＳＬＦＴ，ＬＳＬＦＹ，ＬＳＬＦＫ，ＬＳＬＦＣ，ＬＦＬＦＴ，ＬＥＬＦＴ，ＬＳＬＫＴ，ＬＬＬＦＴ，ＬＳＬＦＤ，ＬＳＬＤＴ，ＬＳＬＦＥ，ＤＳＬＦＴ，ＬＳＬＥＴ，ＬＳＤＦＴ，ＬＳＥＦＴ，ＥＳＬＦＴ，ＳＬＦＴ，ＬＳＦＴ，ＬＦＴ，ＬＳＬ，ＬＴもしくはＴであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{803}は任意選択の配列であり、Ｒ，Ｆ，Ｋ，Ｎ，Ｒ，ＴもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、前記式（ＶＩＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０６２２】

さらに、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、式（ＩＸ）を含んでもよく、式（ＩＸ）からなっていてもよく、また本質的に式（ＩＸ）からなっていてもよい。したがって、いくつかの実施形態において、前記ペプチド阻害剤は、式（ＩＸ）：$X_{901}X_{902}X_{903}X_{904}X_{905}X_{906}X_{907}X_{908}X_{909}X_{910}X_{911}X_{912}X_{913}X_{914}X_{915}X_{916}X_{917}$，のペプチドを含み、式中、$X_{901}$は任意のアミノ酸であるかまたは存在せず；$X_{902}$は正に荷電したアミノ酸、Ｆ、またはＮであり；$X_{903}$は任意のアミノ酸であり；$X_{904}$は任意のアミノ酸であり；$X_{905}$は、非荷電極性アミノ酸、Ｒ、Ｙ、またはＷであり；$X_{906}$は疎水性または非荷電極性アミノ酸であり；$X_{907}$は疎水性または非荷電極性アミノ酸であり；$X_{908}$は、ＭでもＦでもない疎水性非芳香族炭素鎖アミノ酸であり；X_{909}は正に荷電したアミノ酸、Ｔ、Ｑ、またはＹであり；X_{910}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{911}は非荷電極性アミノ酸またはＨであり；X_{912}は負に荷電していない任意のア

ミノ酸であり；X_{913}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{914}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{915}は負に荷電したアミノ酸，Ｙ，またはＱであり；X_{916}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{917}は正に荷電した１以上のアミノ酸であるかまたは存在しない。X_{901}は正に荷電したアミノ酸を含んでもよい。X_{901}はＲまたはＫであってもよい。X_{917}はＲＲであってもよい。いくつかの実施形態において、式（ＩＸ）を含む前記単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０６２３】

さらに、本明細書に記載するように、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せを含んでもよく、そのような配列もしくはペプチドもしくはバリエーションからなっていてもよく、または本質的にそのような配列もしくはペプチドもしくはバリエーションからなっていてもよい。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用されるこれらの単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０６２４】

さらに、これらの方法に使用される前記ペプチド阻害剤は、表５．１、５．４、５．５

、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せを含む、またはそれらからなる、または本質的にそれらからなるペプチド阻害剤を含んでもよく、該ペプチド阻害剤からなっていてもよく、また本質的に該ペプチド阻害剤からなっていてもよい。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される表５．１、５．４、５．５、５．６に記載の単離されたペプチドまたは表５．３および表１３に記載のＰ２８ＲもしくはＰ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。いくつかの実施形態において、前記方法は、そのようなペプチド阻害剤をコードするポリヌクレオチドをヒトに供給することを含む。たとえば、そのようなペプチド阻害剤をコードするポリヌクレオチドは、たとえば配列番号：１０２～１６５に示すポリヌクレオチドである。

【０６２５】

本明細書に記載するように（実施例１５および２４ならびに図１５、１６、１７および２６を参照のこと）、免疫調節ペプチド阻害剤は免疫調節ペプチド配列／構造に結合し、それによって免疫調節ペプチド配列／構造がＬＦＡ－１受容体に結合することを防止できる。典型的な免疫調節ペプチドは、Ｐ３０２８構造／配列を含みうる。典型的な免疫調節ペプチドは、配列番号：１８３～１８５または１８８～２４６のペプチドを含みうる。したがって、本明細書に記載するように、前記方法は、前記ＬＦＡ－１受容体へのリガンドの結合の低減を検出することを含みうる。リガンドの結合の低減は、リガンドの結合によってブロックされるＬＦＡ－１受容体の少なくとも１つのエピトープを認識する抗体（たとえば実施例１５および２３の抗体）を用いて検出することができる。また、リガンドの結合の低減は、ＬＦＡ－１受容体のリガンドに特異的に結合する抗体（たとえば、Ｐ３０２８配列／構造等の免疫調節ペプチドに特異的に結合する抗体）を用いて検出することができる（実施例９参照）。

必要のある患者を特定する方法

【０６２６】

患者の集団が異なれば、それぞれの集団が有するアルブミン由来免疫調節ペプチドは異なる可能性があり、あるアルブミン由来免疫調節ペプチドが個々の患者に与える影響も異なりうると考えられる。実施例３０に示すように、ＩＬ－２に対して高い増殖反応を示す免疫細胞を有するがん患者もあれば、ＩＬ－２に対して低い増殖反応しか示さない免疫細胞を有するがん患者もある。また、実施例３１および３２に示すように、患者の集団が異なれば、同じ免疫調節ペプチド阻害剤に対して異なる反応を示すこともありうる。さらに、ある阻害剤が、ある患者群の免疫系を調節することはできるが、他の患者群に対してはそうでないこともありうる。したがって、本発明のいくつかの実施形態は、必要のある患

者を特定する方法を含む。必要のある患者としては、自身の免疫細胞のうちいくつかに結合したアルブミン由来の免疫調節ペプチドを有する患者が挙げられる。必要のある患者としては、免疫調節ペプチドの阻害剤に反応するであろう患者が挙げられる。いくつかの実施形態では、患者の免疫細胞を単離してもよい。前記免疫細胞上の免疫調節構造の存在を検出することができる。前記免疫細胞上の免疫調節構造の阻害剤の効果を検出することができる。免疫調節構造が存在する場合、かつ／または免疫細胞の機能が阻害剤によって調節されている場合、該患者は必要のある患者として分類することができる。該阻害剤の有効量を決定することも可能である。該阻害剤の治療有効量を、必要とする該患者に投与することができる。

【０６２７】

いくつかの実施形態は、インビトロアッセイにおいて免疫調節ペプチドの存在を検出する方法を含む。免疫細胞に結合したアルブミン由来の免疫調節ペプチド、免疫調節配列および構造の存在をインビトロで検出する方法、ならびにアルブミン由来の免疫調節ペプチドが免疫細胞の活動に与える影響をインビトロで検出する方法は、米国特許第８，１８２，９８３号（参照によりその全体が明示的に本明細書に援用される）；米国特許第７，９６０，１２６号（参照によりその全体が明示的に本明細書に援用される）；米国特許第８，１３３，６８８号（参照によりその全体が明示的に本明細書に援用される）；米国特許第８，１１０，３４７号（参照によりその全体が明示的に本明細書に援用される）；および米国特許出願公開第２０１１／０２６２４７０号明細書（参照によりその全体が明示的に本明細書に援用される）に記載されている。

【０６２８】

いくつかの実施形態は、免疫調節ペプチドの阻害剤に対する、阻害された免疫細胞の反応を検出することを含む。いくつかの実施形態では、免疫細胞は患者から単離される。いくつかの実施形態では、免疫細胞はＰＢＭＣを含む。いくつかの実施形態では、前記免疫細胞と免疫調節ペプチドとを接触させる。

【０６２９】

いくつかの実施形態では、前記免疫細胞と、配列番号：１～３３、３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８、２６４～３９３、５８３～５８６、もしくは５８９のうち少なくとも１つのペプチド、表５．１、５．４、５．５、５．６に記載されるペプチドのいずれか１以上、または表５．３および表１３に記載のＰ２８Ｒもしくは Ｐ２８コアのバリエーションのいずれかもしくはその組合せを含むか、該ペプチドまたはバリエーションからなるか、または本質的に該ペプチドまたはバリエーションからなるペプチドを含む阻害剤とを接触させる。

【０６３０】

いくつかの実施形態では、免疫細胞と、式（Ｉ），$XX_1VKX_2X_3X_4$（配列番号：１６６）を含む、または該配列からなる、または本質的に該配列からなるペプチドを含む阻害剤とを接触させる。いくつかの実施形態において、Ｘは任意選択の配列であり、ＫＫＬＤＴ（配列番号：１６７），ＲＫＬＤＴ（配列番号：１６８），ＫＫＧＤＴ（配列番号：１６９），ＫＫＥＤＴ（配列番号：１７０），ＫＫＬＤＱ（配列番号：１７１），ＫＫＧＤＱ（配列番号：２５２），ＫＫＥＤＱ（配列番号：２５３），ＲＫＬＤＱ（配列番号：２５４），ＲＫＧＤＱ（配列番号：２５５），ＲＫＥＤＱ（配列番号：２５６），ＲＫＧＴＤ（Ｓ配列番号：２５７），ＲＫＥＤＴ（配列番号：２５８），ＫＬＤＴ（配列番号：１７２），ＫＧＤＴ（配列番号：２５９），ＫＥＤＴ（配列番号：２６０），ＫＬＤＱ（配列番号：２６１），ＫＧＤＱ（配列番号：２６２），ＫＥＤＱ（配列番号：２６３），ＬＤＴ，ＬＤＱ，ＧＤＴ，ＧＤＱ，ＥＤＴ，ＥＤＱ，ＤＴ，ＤＱ，ＴもしくはＱであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_1はＦＦ，ＦＭ，ＦＳ，ＦＶ，ＦＴ，ＦＬ，ＡＦ，ＡＭ，ＡＳ，ＡＶ，ＡＴ，ＡＬ，ＶＦ，ＶＭ，ＶＳ，ＶＶ，ＶＴ，またはＶＬのいずれかである。いくつかの実施形態において、X_2はＬＳ，ＬＱ，ＬＭ，ＬＴ，ＬＨ，ＶＳ，ＶＱ，ＶＭ，ＶＴ，ＶＨのいずれかである。いくつかの実施形態において、X_3はＬＦＴ，ＬＭＴ，ＬＱＴ，ＬＨＴ，ＬＮＴ，ＬＰＴ，ＬＳＴ，ＬＧ

T，LAT，LRT，QFT，QMT，QQT，QHT，QNT，QPT，QST，QGT，QAT，QRT，VFT，VMT，VQT，VHT，VNT，VPT，VST，VGT，VAT，VRT，MFT，MMT，MQT，MHT，MNT，MPT，MST，MGT，MAT，MRT，LFN，LMN，LQN，LHN，LNN，LPN，LSN，LGN，LAN，LRN，QFN，QMN，QQN，QHN，QNN，QPN，QSN，QGN，QAN，QRN，VFN，VMN，VQN，VHN，VNN，VPN，VSN，VGN，VAN，VRN，MFN，MMN，MQN，MHN，MNN，MPN，MSN，MGN，MAN，MRN，LFP，LMP，LQP，LHP，LNP，LPP，LSP，LGP，LAP，LRP，QFP，QMP，QQP，QHP，QNP，QPP，QSP，QGP，QAP，QRP，VFP，VMP，VQP，VHP，VNP，VPP，VSP，VGP，VAP，VRP，MFP，MMP，MQP，MHP，MNP，MPP，MSP，MGP，MAP，MRPR，LFR，LMR，LQR，LHR，LNR，LPR，LSR，LGR，LAR，LRR，QFR，QMR，QQR，QHR，QNR，QPR，QSR，QGR，QAR，QRR，VFR，VMR，VQR，VHR，VNR，VPR，VSR，VGR，VAR，VRR，MFR，MMR，MQR，MHR，MNR，MPR，MSR，MGR，MAR，またはMRRのいずれかである。いくつかの実施形態において、X_4は任意選択の配列であり、ERもしくはEであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、Xが存在しない場合、X_1はFF，かつX_2はLSである。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される式（I）を含む単離されたペプチドの長さは、1100アミノ酸長以下、たとえば4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、320、340、360、380、400、450、500、550、600、650、700、750、800、900、950、1000、1050または1100アミノ酸長以下であり、列記した任意の2つの値の間の範囲も包含される。

【0631】

いくつかの実施形態では、免疫細胞と、式（II）X_{20}TFFVKLS$X_{21}X_{22}$（配列番号：173）を含む、または該配列からなる、または本質的に該配列からなるペプチドを含む阻害剤とを接触させる。いくつかの実施形態において、X_{20}は任意選択の配列であり、KKLD（配列番号：174），RKLD（配列番号：175），KKGD（配列番号：176），KKED（配列番号：177），KLD，LDもしくはDであってもよく、存在しなくてもよい。X_{21}は任意選択の配列であり、LFT，LMT，LQT，LHT，LNT，LPT，LST，LGT，LAT，LRT，QFT，QMT，QQT，QHT，QNT，QPT，QST，QGT，QAT，QRT，VFT，VMT，VQT，VHT，VNT，VPT，VST，VGT，VAT，VRT，MFT，MMT，MQT，MHT，MNT，MPT，MST，MGT，MAT，MRT，LFN，LMN，LQN，LHN，LNN，LPN，LSN，LGN，LAN，LRN，QFN，QMN，QQN，QHN，QNN，QPN，QSN，QGN，QAN，QRN，VFN，VMN，VQN，VHN，VNN，VPN，VSN，VGN，VAN，VRN，MFN，MMN，MQN，MHN，MNN，MPN，MSN，MGN，MAN，MRN，LFP，LMP，LQ

Ｐ，ＬＨＰ，ＬＮＰ，ＬＰＰ，ＬＳＰ，ＬＧＰ，ＬＡＰ，ＬＲＰ，ＱＦＰ，ＱＭＰ，ＱＱＰ，ＱＨＰ，ＱＮＰ，ＱＰＰ，ＱＳＰ，ＱＧＰ，ＱＡＰ，ＱＲＰ，ＶＦＰ，ＶＭＰ，ＶＱＰ，ＶＨＰ，ＶＮＰ，ＶＰＰ，ＶＳＰ，ＶＧＰ，ＶＡＰ，ＶＲＰ，ＭＦＰ，ＭＭＰ，ＭＱＰ，ＭＨＰ，ＭＮＰ，ＭＰＰ，ＭＳＰ，ＭＧＰ，ＭＡＰ，ＭＲＰＲ，ＬＦＲ，ＬＭＲ，ＬＱＲ，ＬＨＲ，ＬＮＲ，ＬＰＲ，ＬＳＲ，ＬＧＲ，ＬＡＲ，ＬＲＲ，ＱＦＲ，ＱＭＲ，ＱＱＲ，ＱＨＲ，ＱＮＲ，ＱＰＲ，ＱＳＲ，ＱＧＲ，ＱＡＲ，ＱＲＲ，ＶＦＲ，ＶＭＲ，ＶＱＲ，ＶＨＲ，ＶＮＲ，ＶＰＲ，ＶＳＲ，ＶＧＲ，ＶＡＲ，ＶＲＲ，ＭＦＲ，ＭＭＲ，ＭＱＲ，ＭＨＲ，ＭＮＲ，ＭＰＲ，ＭＳＲ，ＭＧＲ，ＭＡＲもしくはＭＲＲであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{22}は任意選択の配列であり、ＥＲもしくはＥであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される式（ＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０６３２】

いくつかの実施形態では、免疫細胞と、式（ＩＩＩ）$X_{30}X_{31}$ＶＫＬX_{32}ＬX_{33}ＴＥX_{34}（配列番号：１７８）を含む、または該配列からなる、または本質的に該配列からなるペプチドを含む阻害剤とを接触させる。いくつかの実施形態において、X_{30}は任意選択の配列であり、ＫＫＬＤＴＦ（配列番号：１７９），ＫＬＤＴＦ（配列番号：１８０），ＬＤＴＦ（配列番号：１８１），ＤＴＦ，ＴＦもしくはＦであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{31}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ｓ，Ｍ，Ｖ，ＴもしくはＬであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{31}はＦである。いくつかの実施形態において、X_{32}はＳ，Ｑ，Ｍ，Ｔ，またはＨであってよい。いくつかの実施形態において、X_{32}はＳである。X_{33}はＦ，Ｍ，Ｑ，Ｈ，Ｎ，Ｐ，Ｓ，Ｇ，Ａ，またはＲであってよい。いくつかの実施形態において、X_{34}はＦである。X_{34}は任意選択の配列であり、Ｒであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される前記式（ＩＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，

１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０６３３】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載するように、免疫細胞と、式（ＶＩＩ）$X_{700}KX_{701}X_{702}X_{703}X_{704}X_{705}X_{706}KX_{707}X_{708}X_{709}X_{710}X_{711}EX_{712}$（配列番号：３９４）を含む、または該配列からなる、または本質的に該配列からなるペプチドを含む阻害剤とを接触させる。いくつかの実施形態において、X_{700}は任意選択の配列であり、Ｋ，Ａ，Ｄ，Ｅ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{701}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｃ，Ｄ，Ｅ，Ｆ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｋ，Ｍ，Ｎ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{702}は任意選択の配列であり、Ｄ，Ａ，Ｅ，Ｉ，Ｖ，ＷもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{703}は任意選択の配列であり、Ｔ，Ｃ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，ＷもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{704}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ａ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{705}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ｌ，Ｍ，Ｑ，Ｓ，ＴもしくはＶであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{706}は任意選択の配列であり、Ｖ，Ｆ，Ｇ，Ｌ，ＰもしくはＲであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{707}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｆ，Ｇ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{708}は任意選択の配列であり、Ｓ，Ｈ，Ｍ，Ｎ，ＱもしくはＴであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{709}は任意選択の配列であり、Ｌ，Ａ，Ｈ，Ｉ，Ｍ，Ｎ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＷであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{710}は任意選択の配列であり、Ｆ，Ａ，Ｃ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｓ，Ｔ，ＶもしくはＷであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{711}は任意選択の配列であり、Ｔ，Ｆ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｓ，ＶもしくはＷであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{712}は任意選択の配列であり、Ｒ，Ｆ，Ｋ，Ｎ，Ｒ，ＴもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、前記式（ＶＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７

００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０６３４】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載するように、免疫細胞と、式（ＶＩＩＩ）$X_{800}KX_{801}KX_{802}EX_{803}$（配列番号：３９５）を含む、または該配列からなる、または本質的に該配列からなるペプチドを含む阻害剤とを接触させる。いくつかの実施形態において、X_{800}は任意選択の配列であり、Ｋ，Ａ，Ｄ，Ｅ，Ｇ，Ｈ，Ｉ，Ｌ，Ｍ，Ｎ，Ｐ，Ｑ，Ｒ，Ｔ，ＶもしくはＫであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{801}は任意選択の配列であり、ＬＤＴＦＦＶ，ＧＤＴＦＦＶ，ＥＤＴＦＦＶ，ＬＤＱＦＦＶ，ＬＤＴＡＦＶ，ＬＤＴＶＦＶ，ＬＤＴＦＭＶ，ＬＤＴＦＳＶ，ＬＤＴＦＶＶ，ＬＤＴＦＴＶ，ＬＤＴＦＬＶ，ＬＤＧＦＦＶ，ＬＤＴＦＧＶ，ＬＤＴＦＦＫ，ＡＤＴＦＦＶ，ＣＤＴＦＦＶ，ＤＤＴＦＦＶ，ＦＤＴＦＦＶ，ＨＤＴＦＦＶ，ＩＤＴＦＦＶ，ＫＤＴＦＦＶ，ＭＤＴＦＦＶ，ＮＤＴＦＦＶ，ＱＤＴＦＦＶ，ＲＤＴＦＦＶ，ＳＤＴＦＦＶ，ＴＤＴＦＦＶ，ＶＤＴＦＦＶ，ＬＡＴＦＦＶ，ＬＥＴＦＦＶ，ＬＩＴＦＦＶ，ＬＶＴＦＦＶ，ＬＷＴＦＦＶ，ＬＹＴＦＦＶ，ＬＤＣＦＦＶ，ＬＤＭＦＦＶ，ＬＤＮＦＦＶ，ＬＤＰＦＦＶ，ＬＤＲＦＦＶ，ＬＤＳＦＦＶ，ＬＤＷＦＦＶ，ＬＤＹＦＦＶ，ＬＤＴＩＦＶ，ＬＤＴＭＦＶ，ＬＤＴＮＦＶ，ＬＤＴＰＦＶ，ＬＤＴＴＦＶ，ＬＤＴＦＱＶ，ＬＤＴＦＦＦ，ＬＤＴＦＦＧ，ＬＤＴＦＦＬ，ＬＤＴＦＦＰ，ＬＤＴＦＦＲ，ＬＤＴＦＩＶ，ＬＤＴＳＦＶ，ＬＤＴＦＡＶ，ＬＤＴＦＣＶ，ＬＤＴＱＦＶ，ＬＤＴＬＦＶ，ＬＴＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＩ，ＬＤＨＦＦＶ，ＬＭＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＥＶ，ＬＤＴＦＷＶ，ＬＦＴＦＦＶ，ＬＤＶＦＦＶ，ＬＤＴＦＲＶ，ＬＤＴＦＨＶ，ＬＤＴＹＦＶ，ＬＰＴＦＦＶ，ＰＤＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＰＶ，ＬＤＴＦＮＶ，ＬＤＴＷＦＶ，ＬＤＴＧＦＶ，ＬＤＡＦＦＶ，ＬＱＴＦＦＶ，ＬＣＴＦＦＶ，ＬＳＴＦＦＶ，ＹＤＴＦＦＶ，ＬＤＥＦＦＶ，ＷＤＴＦＦＶ，ＬＤＴＫＦＶ，ＬＤＴＣＦＶ，ＬＤＴＦＹＶ，ＬＤＴＨＦＶ，ＬＨＴＦＦＶ，ＬＲＴＦＦＶ，ＬＤＬＦＦＶ，ＬＤＴＲＦＶ，ＬＬＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＤＶ，ＬＤＴＦＦＡ，ＬＤＴＦＦＴ，ＬＮＴＦＦＶ，ＬＤＤＦＦＶ，ＬＤＩＦＦＶ，ＬＤＦＦＦＶ，ＬＫＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＱ，ＬＧＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦＣ，ＬＤＫＦＦＶ，ＬＤＴＦＫＶ，ＬＤＴＥＦＶ，ＬＤＴＦＦＷ，ＬＤＴＦＦＭ，ＬＤＴＦＦＳ，ＬＤＴＦＦＨ，ＬＤＴＦＦＹ，ＬＤＴＦＦＮ，ＬＤＴＤＦＶ，ＬＤＴＦＦＥ，ＬＤＴＦＦＤ，ＬＴＦＦＶ，ＬＤＴＦＦ，ＴＦＦＶ，ＬＤＦ，ＬＤＴＥ，ＦＦＶ，ＬＤＶ，ＬＶもしくはＬであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{802}は任意選択の配列であり、ＬＳＬＦＴ，ＶＳＬＦＴ，ＬＱＬＦＴ，ＬＭＬＦＴ，ＬＴＬＦＴ，ＬＨＬＦＴ，ＬＳＱＦＴ，ＬＳＶＦＴ，ＬＳＭＦＴ，ＬＳＬＭＴ，ＬＳＬＱＴ，ＬＳＬＨＴ，ＬＳＬＮＴ，ＬＳＬＰＴ，ＬＳＬＳＴ，ＬＳＬＧＴ，ＬＳＬＡＴ，ＬＳＬＲＴ，ＬＳＬＦＮ，ＬＳＬＦＰ，ＬＳＬＦＲ，ＬＧＬＦＴ，ＡＳＬＦＴ，ＦＳＬＦＴ，ＧＳＬＦＴ，ＩＳＬＦＴ，ＭＳＬＦＴ，ＮＳＬＦＴ，ＰＳＬＦＴ，ＱＳＬＦＴ，ＲＳＬＦＴ，ＳＳＬＦＴ，ＴＳＬＦＴ，ＹＳＬＦＴ，ＬＮＬＦＴ，ＬＳＡＦＴ，ＬＳＨＦＴ，ＬＳＩＦＴ，ＬＳＮＦＴ，ＬＳＲＦＴ，ＬＳＳＦＴ，ＬＳＴＦＴ，ＬＳＷＦＴ，ＬＳＬＣＴ，ＬＳＬＩＴ，ＬＳＬＬＴ，ＬＳＬＴＴ，ＬＳＬＶＴ，ＬＳＬＷＴ，ＬＳＬＦＦ，ＬＳＬＦＧ，ＬＳＬＦＨ，ＬＳＬＦＩ，ＬＳＬＦＬ，ＬＳＬＦＭ，ＬＳＬＦＳ，ＬＳＬＦＶ，ＬＳＬＦＷ，ＬＹＬＦＴ，ＬＶＬＦＴ，ＬＳＦＦＴ，ＬＳＧＦＴ，ＬＳＫＦＴ，ＬＳＣＦＴ，ＬＣＬＦＴ，ＬＲＬＦＴ，ＬＰＬＦＴ，ＬＷＬＦＴ，ＬＫＬＦＴ，ＬＤＬＦＴ，ＬＳＹＦＴ，ＬＡＬＦＴ，ＷＳＬＦＴ，ＬＳＬＦＡ，ＬＳＬＦＱ，ＬＳＰＦＴ，ＨＳＬＦＴ，ＬＳＬＹＴ，ＬＩＬＦＴ，ＫＳＬＦＴ，ＣＳＬＦＴ，ＬＳＬＦＹ，ＬＳＬＦＫ，ＬＳＬＦＣ，ＬＦＬＦＴ，ＬＥＬＦＴ，ＬＳＬＫＴ，ＬＬＬＦＴ，ＬＳＬＦＤ，ＬＳＬＤＴ，ＬＳＬＦＥ，ＤＳＬＦＴ，ＬＳＬＥＴ，ＬＳＤＦＴ，ＬＳＥＦＴ，ＥＳＬＦＴ，ＳＬＦＴ，ＬＳＦＴ，ＬＦＴ，ＬＳＬ，ＬＴもしくはＴであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、X_{803}は任意選択の配列であり、Ｒ，Ｆ，Ｋ，Ｎ，Ｒ，ＴもしくはＹであってもよく、存在しなくてもよい。いくつかの実施形態において、前記式（ＶＩＩＩ）を含む単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２

，１３，１４，１５，１６，１７，１８，１９，２０，２１，２２，２３，２４，２５，２６，２７，２８，２９，３０，３１，３２，３３，３４，３５，３６，３７，３８，３９，４０，４１，４２，４３，４４，４５，４６，４７，４８，４９，５０，５１，５２，５３，５４，５５，５６，５７，５８，５９，６０，６１，６２，６３，６４，６５，６６，６７，６８，６９，７０，７１，７２，７３，７４，７５，７６，７７，７８，７９，８０，８１，８２，８３，８４，８５，８６，８７，８８，８９，９０，９１，９２，９３，９４，９５，９６，９７，９８，９９，１００，１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１７，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２５，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３９，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２１０，２２０，２３０，２４０，２５０，２６０，２７０，２８０，２９０，３００，３２０，３４０，３６０，３８０，４００，４５０，５００，５５０，６００，６５０，７００，７５０，８００，８５０，９００，９５０，１０００，１０５０，もしくは１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０６３５】

いくつかの実施形態では、免疫細胞と、式（ＩＸ）を含む、または該配列からなる、または本質的に該配列からなるペプチドを含む阻害剤とを接触させる。したがって、いくつかの実施形態において、前記ペプチド阻害剤は、式（ＩＸ）：$X_{901}X_{902}X_{903}X_{904}X_{905}X_{906}X_{907}X_{908}X_{909}X_{910}X_{911}X_{912}X_{913}X_{914}X_{915}X_{916}X_{917}$，のペプチドを含み、式中、$X_{901}$は任意のアミノ酸であるかまたは存在せず；$X_{902}$は正に荷電したアミノ酸、Ｆ、またはＮであり；$X_{903}$は任意のアミノ酸であり；$X_{904}$は任意のアミノ酸であり；$X_{905}$は、非荷電極性アミノ酸、Ｒ、Ｙ、またはＷであり；$X_{906}$は疎水性または非荷電極性アミノ酸であり；$X_{907}$は疎水性または非荷電極性アミノ酸であり；$X_{908}$は、ＭでもＦでもない疎水性非芳香族炭素鎖アミノ酸であり；X_{909}は正に荷電したアミノ酸、Ｔ、Ｑ、またはＹであり；X_{910}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{911}は非荷電極性アミノ酸またはＨであり；X_{912}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{913}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{914}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{915}は負に荷電したアミノ酸，Ｙ，またはＱであり；X_{916}は負に荷電していない任意のアミノ酸であり；X_{917}は正に荷電した１以上のアミノ酸であるかまたは存在しない。X_{901}は正に荷電したアミノ酸を含んでもよい。X_{901}はＲまたはＫであってもよい。X_{917}はＲＲであってもよい。いくつかの実施形態において、式（ＩＸ）を含む前記単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列

記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。

【０６３６】

いくつかの実施形態では、免疫細胞と、表５．１に記載の任意の１以上のペプチドを含む、または該ペプチドからなる、または本質的に該ペプチドからなるペプチド阻害剤を含む、または該ペプチド阻害剤からなる、または本質的に該ペプチド阻害剤からなる阻害剤とを接触させる。いくつかの実施形態において、これらの方法に使用される表５．１に記載の単離されたペプチドの長さは、１１００アミノ酸長以下、たとえば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、９００、９５０、１０００、１０５０または１１００アミノ酸長以下であり、列記した任意の２つの値の間の範囲も包含される。いくつかの実施形態では、免疫細胞の反応が検出される。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２の刺激に対する反応が検出される（実施例２参照）。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞刺激が検出される（実施例３参照）。いくつかの実施形態では、ＮＫ細胞の細胞傷害性が分析される（実施例４参照）。いくつかの実施形態では、白血球の伸展が検出される（実施例５参照）。いくつかの実施形態では、ＬＦＡ－１受容体のブロック解除が検出される（実施例６参照）。いくつかの実施形態では、Ｐ２８Ｒの腫瘍への結合が実証されうる。いくつかの実施形態ではＰ３０２８（配列番号：１８５）のＩＬ－２受容体への結合が検出される（実施例８参照）。いくつかの実施形態では、免疫細胞による、たとえば免疫細胞刺激への応答として起こるＭＴＳ変換が検出される（実施例３１～３２参照）。いくつかの実施形態では、免疫細胞による、たとえば免疫細胞刺激への応答として起こるＢＵｄＲの取込みが検出される（実施例３１～３２参照）。何人かの患者は、前記阻害剤への応答としていくつかの同じ免疫細胞反応を示すものの、同じ阻害剤への応答としての別の免疫細胞反応は示さないことが予想される（実施例３１～３２ならびに図３４、３７、および３８参照；Ｐ２８Ｒが、ある患者においてはＩＬ－２に誘導されるＢｒｄＵ取込み刺激およびＭＴＳ変換を増進したが、別の患者においてはＢｒｄＵを増進したもののＭＴＳ変換は増進しなかったことがわかる）。したがって、いくつかの実施形態は、本明細書に記載する免疫細胞反応の２以上を検出することを含む。２以上の免疫細胞反応を検出することで、第１の反応は起こすが第２の反応は起こさないであろう患者を特定することができるため、どの阻害剤または阻害剤の組合せを適用すべきであるか、また必要のある患者にさらなる治療を行うべきか否かというような臨床決定の指針として有用でありうる。いくつかの実施形態において、ＣＤ６９やＣＤ７１発現の増加によって証拠付けられる免疫細胞の活性化または刺激、インターフェロンγまたはＩＬ－１２産生によって証拠付けられるシグナル物質の分泌の誘導、またはグランザイムＢもしくはパーフォリンによって証拠付けられる細胞溶解物質の放出の刺激の検出が行われる。いくつかの実施形態において、免疫細胞の活性化または刺激の検出は、細胞傷害性、サイトカイン産生、細胞遊走、および／または細胞増殖のうち１以上の亢進を検出することを含む。

【０６３７】

いくつかの実施形態では、必要のある患者のための該阻害剤の有効量の決定が行われてもよい。いくつかの実施形態では、患者の細胞を前記阻害剤に２回以上インビトロで接触させ、免疫反応を起こさせる。図３３Ａ、３３Ｂ、および３４に示すように、Ｐ２８Ｒは、たとえばミトコンドリア代謝に対して、用量依存的な免疫調節効果を有しうる（実施例２８および２９参照）。

【０６３８】

図３４に示すように、がん患者の免疫細胞に対し、Ｐ２８Ｒ（配列番号：２）を増量しながらインビトロで投与した。Ｐ２８Ｒを２０μｇ／ｍｌで投与すると、Ｐ２８Ｒを４０μｇ／ｍｌで投与した場合と比べてＭＴＳ変換は顕著に高かった。したがって、当業者には理解されることであるが、いくつかの実施形態は、ある患者の細胞に有効な阻害剤の投与量をインビトロで決定し、次いで該阻害剤の適切な投与量を患者に供給することを含む。

【実施例】

【０６３９】

材料および方法

特に記載がない限り、以下の実施例では以下の材料および／または方法を適宜使用した。

【０６４０】

ヒト血清

ヒト血清は、添加剤を加えずに血清採取管（バキュテイナ、ベクトン・ディッキンソン、ニュージャージー州フランクリンレイクス）に採取し、これと同時にＰＢＭＣ単離用の血液試料も採取した。血清は５６℃で３０分間加熱して不活性化した。

【０６４１】

ＰＢＭＣの単離

ＰＢＭＣを単離するため、抗凝血剤として酸性クエン酸－デキストロース溶液Ａを含有するガラス製真空管（バキュテイナ、ベクトン・ディッキンソン、ニュージャージー州フランクリンレイクス）を使用して、健常ボランティアまたはがん患者から静脈血を採取した。２％デキストランＴ５００（アマシャム・ファルマシア・バイオテク社、スウェーデン、ウプサラ）の０．９％ＮａＣｌ溶液中で沈降させることによって赤血球を除去した（ＰＨＡ刺激による培養（後述）ではこの工程は省略した）。次いで、Ｆｉｃｏｌｌ－Ｐａｑｕｅ　Ｐｌｕｓ（ＧＥヘルスケア　バイオサイエンス社、スウェーデン、ウプサラ）を使用した密度勾配遠心分離によってＰＢＭＣを単離し、２％ヒト血清アルブミン（ＨＳＡ）（ファルマシア＆アップジョン、スウェーデン、ストックホルム）を加えたＲＰＭＩ１６４０　Ｄｕｔｃｈ改変培地（Ｇｉｂｃｏ、インビトロジェン社、スウェーデン、ストックホルム）（ＲＰＭＩ／２％ＨＳＡ）でＰＢＭＣを２回洗浄した。ＰＨＡ刺激による細胞培養では、ＲＰＭＩ／２％ＨＳＡの代わりに１０％自己由来血漿を加えたハンクス平衡塩類溶液（ＨＢＳＳ）でＰＢＭＣを洗浄した。細胞生存率は０．０５％トリパンブルー排除法で評価し、常に９５％を超える生存率が示された。細胞懸濁液をチュルク液で染色し、ＰＢＭＣ調製物中のリンパ球数および単球数を血球計でカウントした。ＰＢＭＣをＲＰＭＩ／２％ＨＳＡ中に懸濁し、リンパ球濃度を5×10^{5}個／ｍｌに調整した。

【０６４２】

非コーティング培養プレートおよびコーティング培養プレートにおけるＩＬ－２の誘導によるＰＢＭＣの増殖

ＨＳＡまたはＨＳＡ／ＩｇＧによる培養プレートのプレコーティング

９６ウェル丸底組織培養プレート（Ｃｏｓｔａｒ、コーニング社、米国ニューヨーク州）をＨＳＡのみ、またはＨＳＡおよび静脈内注射用ヒトＩｇＧプール（ガンマ線照射済み、バクスター社、デンマーク）でプレコーティングした。すなわち、添加物を加えていないＲＰＭＩ１６４０でＨＳＡを１０ｍｇ／ｍｌに希釈した。いくつかの実験では、１ｍｇ／ｍｌのＩｇＧを９ｍｇ／ｍｌ　ＨＳＡのＲＰＭＩ溶液に混合した（ＨＳＡ／ＩｇＧ）。次いで、ＨＳＡまたはＨＳＡ／ＩｇＧ　２００μｌをプレートの各ウェルに加えた。プレ

ートを４℃で３０分間インキュベートし、各ウェルをＲＰＭＩ１６４０　２００μｌで２回洗浄した。コーティングしたプレートは直ちに使用した。

【０６４３】

２００ＩＵ／ｍｌペニシリン、２００μｌ／ｍｌストレプトマイシン、４ｍＭ　Ｌ－グルタミン（いずれもシグマケミカル社（米国ミズーリ州）から入手）および２０％加熱不活性化ヒト血清（自己由来またはがん患者由来）を添加したＲＰＭＩ１６４０　１００μｌを、非コーティング組織培養マイクロタイタープレートまたはＨＳＡもしくはＨＳＡ／ＩｇＧでコーティングした組織培養マイクロタイタープレートに加えた。健常者または転移性腎細胞がん患者から単離したＰＢＭＣをＲＰＭＩ／２％ＨＳＡで５×１０^{5}個／ｍｌに希釈し、そのうち１００μｌをマイクロタイターの各ウェルに加えた。インターロイキン２（ＩＬ－２、Ｐｒｏｌｅｕｋｉｎ、Ｃｈｉｒｏｎ社、オランダ）を最終濃度１２０ＩＵ／ウェルでいくつかのウェルに加えた。細胞を５％ＣＯ$_{2}$湿潤雰囲気中３７℃で７日間培養した。培養終了の１８時間前に、１．６μＣｉ／ウェルの［^{3}Ｈ］－チミジン（アマシャム社、英国）の取り込みを測定することにより、増殖を分析した。三重測定した各ウェルのｄｐｍ（壊変毎分）の平均値を計算に使用した。

【０６４４】

アルブミンペプチドの存在下におけるインターロイキン２（ＩＬ－２）の誘導によるＰＢＭＣの増殖

１０μｇ／ｍｌの所定のアルブミンペプチドとともにＰＢＭＣを室温で３０分間プレインキュベートしたこと以外は上記と同様にして、ＩＬ－２誘導性増殖のための培養系を健常ドナー由来ＰＢＭＣまたは自己血清由来ＰＢＭＣを用いて構築した。

【０６４５】

コーティング組織培養プレートまたは非コーティング組織培養プレートにおけるアルブミンペプチドの存在下でのインターロイキン２（ＩＬ－２）の誘導によるＰＢＭＣの増殖

以下のようにして、９６ウェル丸底組織培養プレート（Ｃｏｓｔａｒ、コーニング社、米国ニューヨーク州）をＨＳＡのみ、またはＨＳＡおよび静脈内注射用ヒトＩｇＧプール（ガンマ線照射済み、バクスター社、デンマーク）でプレコーティングした。すなわち、添加物を加えていないＲＰＭＩ１６４０でＨＳＡを１０ｍｇ／ｍｌに希釈した。さらに、１ｍｇ／ｍｌのＩｇＧを９ｍｇ／ｍｌ　ＨＳＡのＲＰＭＩ溶液に加えた混合物（ＨＳＡ／ＩｇＧ）も調製した。次いで、ＨＳＡまたはＨＳＡ／ＩｇＧ２００μｌをプレートの各ウェルに加えた。プレートを４℃で３０分間インキュベートし、各ウェルをＲＰＭＩ１６４０　２００μｌで２回洗浄した。コーティングしたプレートは直ちに使用した。２００ＩＵ／ｍｌペニシリン、２００μｌ／ｍｌストレプトマイシン、４ｍＭ　Ｌ－グルタミン（いずれもシグマケミカル社（米国ミズーリ州）から入手）および２０％加熱不活性化ヒト血清（自己由来）を添加したＲＰＭＩ１６４０　１００μｌを、ＨＳＡまたはＨＳＡ／ＩｇＧでコーティングした組織培養マイクロタイタープレートの各ウェルに加えた。健常者から単離したＰＢＭＣをＲＰＭＩ／２％ＨＳＡで希釈し、ペプチドを１０μｇ／ｍｌの濃度で細胞懸濁液に直接加えた。次いで、この細胞懸濁液１００μｌ（５×１０^{4}個のリンパ球）を各ウェルに加え、各ウェルのペプチドの最終濃度を５μｇ／ｍｌとした。ＩＬ－２（Ｐｒｏｌｅｕｋｉｎ、Ｃｈｉｒｏｎ社、オランダ）を最終濃度１２０ＩＵ／ウェルで各ウェルに加えた。細胞を５％ＣＯ$_{2}$湿潤雰囲気中３７℃で７日間培養した。培養終了の１８時間前に、１．６μＣｉ／ウェルの［^{3}Ｈ］－チミジン（アマシャム社、英国）の取り込みを測定することにより、増殖を分析した。三重測定した各ウェルのｄｐｍ（壊変毎分）の平均値を計算に使用した。

【０６４６】

アルブミンペプチド

合成アルブミンペプチドはＣＳＢｉｏ社（カリフォルニア州メンローパーク）でカスタム調製した。ペプチドは９５％を超える純度であったことをＨＰＬＣで確認した。ペプチドを－２０℃で凍結乾燥して保存した。ペプチドをＥＬＩＳＡに使用する場合は滅菌Ｈ$_{2}$Ｏ（シグマ）で再構築し、細胞培養実験に使用する場合はＲＰＭＩ１６４０（Ｇｉｂｃｏ

）で再構築した。細胞培養実験に使用する前に、０．２２μｍのシリンジフィルタ（ミリポア社）で濾過してペプチドを滅菌した。

【０６４７】

ヒトアルブミンへのマウス抗体の結合を検出するためのＥＬＩＳＡ

ＰＢＳ中に様々な濃度で希釈したｄＨＳＡ １００μｌ、または同じ濃度に希釈したアルブミン対照試料を使用して、Ｈｉｂｉｎｄｉｎｇマイクロタイタープレート（Ｃｏｓｔａｒ ２５９２、コーニング社、米国ニューヨーク州）の各ウェルを二連でコーティングした。プレートを室温で一晩インキュベートした。次いで、ＰＢＳ（シグマ）中０．０５％Ｔｗｅｅｎ－２０からなる洗浄緩衝液で各ウェルを洗浄し、ＰＢＳで調製した０．１％ウシ皮膚由来ゼラチン（シグマ）２００μｌで各ウェルを２５℃で１時間ブロッキングし、洗浄緩衝液で各ウェルを洗浄した。変性ヒトアルブミンに特異的な２種のマウスモノクローナル抗体（ＩｇＧ１）（抗ｄＡｂｃｌｈ０４０８０１または抗ｄＡｌｂｃｌｈ０４０８０９）（１μｇ／ｍｌ）をそれぞれ別々に、ＥＬＩＳＡ試薬希釈液（０．０１％ゼラチン（シグマ）および０．０５％Ｔｗｅｅｎ－２０（シグマ）の２０ｍＭ Ｔｒｉｓ緩衝食塩水（ＴＢＳ、シグマ）溶液）に加えた。各抗体を２５℃で１．５時間インキュベートし、洗浄した。ＥＬＩＳＡ試薬希釈液で１／５～１／１０に希釈したＥｎｖｉｓｉｏｎ－ＨＲＰ（ＤａｋｏＣｙｔｏｍａｔｉｏｎ Ｎｏｒｄｅｎ Ａ／Ｓ、Ｇｌｏｓｔｒｕｐ、デンマーク）を加え、２５℃で３０分間インキュベートし、洗浄した。最後に、H_2O_2およびテトラメチルベンジジンからなる基質溶液（Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ Ｅｕｒｏｐｅ，Ｌｔｄ、英国アビンドン）を加えた。１Ｍ H_2SO_4で反応を止め、Ｍｕｌｔｉｓｃａｎ ＥＸマイクロプレートリーダー（Ｌａｂｓｙｓｔｅｍｓ）を使用して、４５０ｎｍおよび５７０ｎｍの二波長における吸光度（Ａｂ）として光学濃度を測定した。

【０６４８】

ウサギ抗３０２８抗血清を用いたＥＬＩＳＡ

Ｐ３０２８（１０μｇ／ｍｌ）、変性ＨＳＡ（ｄｅｎＨＳＡ、４．５μｇ／ｍｌ）または対照ＨＳＡ試料（４．５μｇ／ｍｌ）１００μｌを使用して、Ｈｉ－ｂｉｎｄｉｎｇマイクロタイタープレート（Ｃｏｓｔａｒ ２５９２、コーニング社、米国ニューヨーク州）の各ウェルを二連でコーティングした。上記コーティング試薬はいずれもＰＢＳで希釈し、室温で一晩インキュベートした。次いで、ＰＢＳ（シグマ）中０．０５％Ｔｗｅｅｎ－２０からなる洗浄緩衝液で各ウェルを洗浄し、ＰＢＳで調製した０．５％ウシ皮膚由来ゼラチン（シグマ）２００μｌで各ウェルを２５℃で１時間ブロッキングし、洗浄緩衝液で各ウェルを洗浄した。ＥＬＩＳＡ試薬希釈液（０．０１％ゼラチンおよび０．０５％Ｔｗｅｅｎ－２０を含むＰＢＳ溶液）で１／１０００ ０００に希釈したウサギ免疫前血清またはウサギ抗３０２８血清を加え、２５℃で１時間インキュベートし、洗浄した。ＥＬＩＳＡ試薬希釈液で１／５に希釈したビオチン化ウマ抗ウサギ／マウスＩｇＧ（Ｖｅｃｔａｓｔａｉｎ ＥＬＩＴＥ、Ｖｅｔｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ Ｉｎｃ．、米国カリフォルニア州）を加え、プレートを２５℃で１時間インキュベートし、洗浄した。次いで、ＨＲＰ標識ストレプトアビジン（Ｒ＆Ｄ ｓｙｓｔｅｍｓ Ｅｕｒｏｐｅ，Ｌｔｄ．、英国）を加えた。洗浄緩衝液で洗浄後、最後に、H_2O_2およびテトラメチルベンジジンからなる基質溶液（Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ Ｅｕｒｏｐｅ， Ｌｔｄ．）を加えた。１Ｍ H_2SO_4で反応を止め、Ｍｕｌｔｉｓｃａｎ ＥＸマイクロプレートリーダー（Ｌａｂｓｙｓｔｅｍｓ）を使用して、４５０ｎｍおよび５７０ｎｍの二波長における吸光度（Ａ）として光学濃度を測定した。

【０６４９】

統計的考察

様々な患者群の平均値または様々な試験における平均値の比較はｕｎｐａｉｒｅｄ ｔ－ｔｅｓｔを使用して行った。無増悪期間および生存期間はカプラン・マイヤー法およびログランク検定を使用して分析した。

【０６５０】

様々な群または様々な試験におけるＰＨＡに応答した増殖反応の比較は、三重測定した

ウェルのｄｐｍの対数平均値に対してｕｎｐａｉｒｅｄ　ｔ－ｔｅｓｔを実施することによって行った。ＰＨＡ刺激ＰＢＭＣの増殖反応に対するＣＨＬ添加の効果を決定するため、下記式に準じて調節率（ＭＩ）を算出した。

ＭＩ　＝　ｌｏｇ　（ｄｐｍ　ＰＨＡ　＋　ｄｒｕｇ／ｄｐｍ　ＰＨＡ）

【０６５１】

実施例１：免疫抑制活性を有する血清ペプチド

免疫調節ペプチドの同定

人工細胞表面（ＡＣＳ）は、ＰＢＭＣの細胞表面構造を選択的にビオチン化し、このＰＢＭＣを溶解して得られたビオチン化タンパク質をストレプトアビジンカラムに結合させることにより調製した（ＡＣＳの詳細については実施例１７を参照されたい）。トリプシン処理によって得られたペプチド混合物をＡＣＳに吸着させ、ＭＡＬＤＩ　ＴＯＦ　ＭＳ技術を使用して、吸着したペプチド溶液と吸着しなかったペプチド溶液を比較することにより結合したペプチドを同定した。これらのペプチドの結合の程度、およびこれらのペプチドと既に同定されている免疫調節構造との空間的関係に基づき、新規ペプチドを４つ選択して合成し、これらのペプチドが有する免疫調節活性を調査し、主としてＩＬ－２応答性増殖反応に対するこれらのペプチドの作用について評価した。これらのペプチドのうち、Ｐ３０２８（配列番号：１８５）は様々な免疫抑制活性を有することが分かった。

【０６５２】

悪性腫瘍におけるＰ３０２８エピトープの発現

Ｐ３０２８に対するウサギポリクローナル抗体を複数作製し、それぞれアフィニティー精製した（実施例９参照）。腫瘍細胞におけるＰ３０２８の局在を決定するため、抗Ｐ３０２８ウサギポリクローナル抗体を使用して悪性転移巣の切片を免疫染色した。組織切片は、がん患者から生検で得た組織をホルマリンで固定することによって作製した。切片を脱パラフィンし、染色の前に、０．０１Ｍ　Ｈｅｐｅｓを添加したハンクス平衡塩類溶液（ＢＳＳ、Ｇｉｂｃｏ　ＢＲＬ）中の１０％正常ヒトＡＢ型血清で１時間ブロッキングした。２％ＡＢ型血清および０．１ｇ／ｍｌサポニンを含むＢＳＳで希釈した１０μｇ／ｍｌアフィニティー精製ウサギ抗Ｐ３０２８で切片を３０分間染色した。０．１ｇ／ｍｌサポニンを含むＢＳＳで洗浄後、マウスＩｇおよびウサギＩｇに特異的なＵｌｔｒａｖｉｓｏｎ　Ｏｎｅアルカリホスファターゼポリマー（Ｌａｂ　Ｖｉｓｉｏｎ社、米国カリフォルニア州）を加えた。０．１ｇ／ｍｌサポニンを含むＢＳＳで切片を洗浄して過剰なポリマーを除去した。ナフトールホスフェート基質およびｌｉｑｕｉｄ　Ｆａｓｔ　Ｒｅｄ　ｃｈｒｏｍｏｇｅｎ（Ｌａｂ　Ｖｉｓｉｏｎ社）を使用して、結合したポリマー複合体を検出した。マイヤーのヘマトキシリンで切片を対比染色し、Ｇｌｙｃｅｒｇｅｌで封入した。図１に示すように、抗Ｐ３０２８抗体が結合した構造（図中１）がヒト悪性腫瘍（たとえば悪性黒色腫、腎細胞がん、大腸がん）において広く発現されている。

【０６５３】

Ｐ３０２８構造の存在を検出するため、悪性黒色腫転移巣の抽出物のウエスタンブロットを行った。ウエスタンブロットは標準的な技術を使用して行い、Ｐ３０２８構造はＰ３０２８に対するアフィニティー精製ウサギポリクローナル抗体を使用して検出した（実施例９参照）。悪性黒色腫転移巣由来の腫瘍抽出物におけるＰ３０２８構造は、スクリーニングされた４人の患者から得た７つの転移巣の７つの抽出物において同定された（図２参照）。Ｐ３０２８ペプチドはすべての患者において検出された。また、Ｐ３０２８構造は完全長アルブミン中に存在していた。さらに、この構造は分子量の大きな分子中に見られた。これらの結果は、Ｐ３０２８構造がタンパク質分解による断片化だけでなく変性によっても生成されうることと一致する。

【０６５４】

血清中におけるＰ３０２８構造の存在

アフィニティー精製した抗体を使用したサンドイッチＥＬＩＳＡを実施することにより、ヒト血清中においてＰ３０２８構造を露出する物質を測定した。すなわち、ヒト血清中においてＰ３０２８構造が検出可能であるかどうかを確認した。

【０６５５】
血清中においてＰ３０２８エピトープを露出するアルブミンの検出は、サンドイッチＥＬＩＳＡを使用して以下のように行った。ヒトアルブミンＰ３０２８に特異的なアフィニティー精製ポリクローナルウサギ抗血清でタンパク高結合ＥＬＩＳＡマイクロウェルをコーティングした（捕捉抗体；実施例９参照）。１％加熱不活性化血清溶液（５つの健常対照試料の血清プール、１つの健常対照血清試料、およびがん患者から得た２つの血清に由来）に段階的に濃度を上げたＰ３０２８を添加し、得られた混合物を各ウェルに加えた。洗浄後、ビオチン化マウス抗ヒトアルブミンモノクローナル抗体を加え、結合した抗体の量をＨＲＰ標識ストレプトアビジンおよびＴＭＢクロモゲン基質で検出した（図３には２つの実験のうち代表的なものを１つ示す）。

【０６５６】
Ｐ３０２８構造の量は、捕捉抗体への血清中Ｐ３０２８構造の結合を５０％抑制するＰ３０２８の量として決定された（図３参照）。血清中濃度は、５つの健常対照試料由来の血清プール、１つの健常対照血清試料およびがん患者から得た２つの血清におけるＰ３０２８同等物として、１．２～１．６μｇ／ｍｌの範囲であることが分かった。アルブミンの分子量はＰ３０２８の約３５倍であることから、血清中のこれらのＰ３０２８物質の量はこの範囲よりもかなり多い可能性がある。Ｐ３０２８物質のエピトープ特異的反応性はこの実施例の方法を使用して正確に測定された。

【０６５７】
実施例２：ＩＬ－２誘導性増殖に対するＡＣＳ同定ペプチドの作用
がん患者における免疫抑制のヒトエクスビボモデル
インターロイキン２（ＩＬ－２）は、免疫反応の開始および活性化に主要な役割を果たし、リンホカイン活性化キラー細胞（ＬＡＫ細胞）、ならびにＴ細胞の増殖および細胞傷害性を誘導する能力を有する。これを踏まえ、ＩＬ－２による免疫細胞の刺激を模したヒトエクスビボモデルを構築した。このモデルは、Ｐ３０２８などの免疫系調節因子およびその阻害剤の効果を調査するのに有用であった。

【０６５８】
このモデルは、健常献血ドナー（対照試料）またはがん患者からの静脈血試料から単離したＰＢＭＣを含んでいた。培地１００ｐｌ（２００ＩＵ／ｍｌペニシリン、２００μｇ／ｍｌストレプトマイシン、４ｍＭ　Ｌ－グルタミン（いずれもシグマケミカル社（米国ミズーリ州）から入手）および２０％加熱不活性化ヒト血清を添加したＲＰＭＩ　１６４０　Ｄｕｔｃｈ改変培地（Ｇｉｂｃｏ、インビトロジェン社、スウェーデン、ストックホルム））を９６ウェル丸底組織培養プレート（Ｃｏｓｔａｒ、コーニング社、米国ニューヨーク州）に加えた。次いで、ＲＰＭＩ／２％ＨＳＡに懸濁したＰＢＭＣ１００μｌ（リンパ球５×１０^{4}個）を各ウェルに加え、ＩＬ－２（Ｐｒｏｌｅｕｋｉｎ、Ｃｈｉｒｏｎ社、オランダ）を最終濃度１２０ＩＵ／ウェルで加えた。ＩＬ－２を添加していない対照試料ウェルの測定も平行して行った。細胞を５％CO_2湿潤雰囲気中３７℃で７日間培養した。培養終了の１８～２４時間前に、１．６ｐＣｉ／ウェルの［^{3}Ｈ］－チミジン（アマシャム社、英国）の取り込みを測定することにより、細胞増殖を分析した。三重測定した各ウェルのｄｐｍ（壊変毎分）の平均値を計算に使用した。

【０６５９】
１０％自己血清中で培養した健常対照試料由来ＰＢＭＣおよび腎細胞がん（ＲＣＣ）患者由来ＰＢＭＣのＩＬ－２誘導性増殖は、このモデルを使用して調査した。評価結果を図４に示す。腎がん患者血清中で培養したＰＢＭＣにおけるＩＬ－２誘導性増殖は、健常対照試料と比較して有意に低下した（ｐ＜０．０００２）。

【０６６０】
エクスビボモデルにおけるＩＬ－２に対する応答性と腎細胞がん患者の全生存期間との相関性
このモデルのＩＬ－２に対する応答性と、腎細胞がん患者の全生存期間との間には相関性が見られることが示された。インターロイキン２に応答したＰＢＭＣ増殖反応に基づく

全生存期間の分析対象に含まれていた患者は、全身性転移性腎細胞がんであると診断された。これらの患者は事前に治療を受けておらず、インターロイキン２（Ｐｒｏｌｅｕｋｉｎ、Ｃｈｉｒｏｎ社、オランダ）による治療を受ける予定であった。血液試料は治療の開始前に採取された。生存曲線はカプラン・マイヤー法を使用してプロットし、サブグループ間の無増悪期間および生存期間の比較はログランク検定を使用して行った。さらに、ＬＰＳの刺激によるＩＬ－６産生レベルの予後に対する影響もＣｏｘ回帰を使用して算出した。

【０６６１】

図５は、ＩＬ－２応答性増殖反応に基づく腎細胞がん患者のカプラン・マイヤー分析を示す。患者は増殖反応に応じて、＞３０，０００ｄｐｍ（図中５２）、１５，０００～３０，０００ｄｐｍ（図中５４）または＜１５，０００ｄｐｍ（図中５６）に分類した。ログランク検定を行ったところ、患者の全生存期間と増殖反応には相関性が見られた（ｐ＝０．００４２）。図５に示すように、エクスビボモデルにおいて自己血清中ＰＢＭＣのＩＬ－２誘導性増殖が最も低かった患者（図中５６）は、全生存期間も最も低かった。したがって、増殖率が低いと生存率も低いと言える。

【０６６２】

ＩＬ－２誘導性増殖に対する様々なペプチドの作用

ＩＬ－２誘導性増殖に対する様々なペプチドの作用は、健常対照試料由来ＰＢＭＣを使用したヒトエクスビボモデルにおいて分析した。ＩＬ－２（２０Ｕ／ｍｌ）および様々なペプチドの存在下でＰＢＭＣを７日間培養した。ペプチドを加えなかった対照試料も分析した（図中「Ｎｏｎｅ」）。増殖は、培養終了の１８時間前に^{3}Ｈ－チミジンの取り込みとして測定した。使用したペプチドは、Ｐ３０２６（配列番号：１８３）、Ｐ３０２７（配列番号：１８４）、Ｐ３０２８（配列番号：１８５）およびＰ３０２９（配列番号：１８６）であった。これらのペプチドうち、Ｐ３０２８はＩＬ－２誘導性増殖を常に抑制したが（対照試料と比較してｐ＜０．０００６；ｎ＝１７）、人工細胞表面への結合が同定された他のペプチドはいずれも抑制活性を有さなかった。（Ｐ３０２６、Ｐ３０２７、Ｐ３０２９はｎ＝４または５）。図６は、４種のペプチドの作用の分析を示す。

【０６６３】

さらに、ヒトエクスビボモデルにおいて使用したがん患者由来ＰＢＭＣにおいても、ＩＬ－２応答性増殖反応のＰ３０２８による抑制が示された。がん患者のＰＢＭＣを使用してＩＬ－２による刺激のエクスビボモデルを構築し、ＩＬ－２による刺激をＰ３０２８の存在下または非存在下で比較した。図７に示すように、ＩＬ－２誘導性増殖に対するＰ３０２８の抑制活性は、がん患者由来ＰＢＭＣを含む培養でも発揮することができ、ＩＬ－２に対する応答が既に抑制されていた場合でもＰ３０２８の抑制活性が示された（図７参照）。

【０６６４】

実施例３：Ｔ細胞受容体刺激に対するＰ３０２８の作用

Ｔ細胞受容体刺激に対するＰ３０２８の作用を試験するため、酸性クエン酸－デキストロースＡを含む５０ｍｌ輸液袋中の健常対照試料からＰＢＭＣ単離用血液を得た。２ｍＭ　ＥＤＴＡ含有ＰＢＳで全血を１：１に希釈した。Ｆｉｃｏｌｌ－Ｐａｑｕｅ　Ｐｌｕｓ（ＧＥヘルスケア　バイオサイエンス社、スウェーデン）を使用した密度勾配遠心分離によってＰＢＭＣを単離した後、ＰＢＭＣを２ｍＭ　ＥＤＴＡ含有ＰＢＳで洗浄し、次いでリンパ球培養用培地で洗浄した。細胞生存率は０．０２％トリパンブルー排除法で評価し、常に９５％を超える生存率が示された。細胞懸濁液を血球計でカウントした。血清非含有培地中にＰＢＭＣを懸濁し、増殖アッセイ用としてリンパ球濃度を１×１０^{6}個／ｍｌに調整し、遊走アッセイ用としてリンパ球濃度を６．４×１０^{5}個／ｍｌに調整した。リンパ球培養用培地ＲＰＭＩ　１６４０（インビトロジェン、スウェーデン）には、１％ペニシリン／ストレプトマイシン（インビトロジェン、スウェーデン）および４ｍＭ　Ｇｌｕｔａ－Ｍａｘ（インビトロジェン、スウェーデン）を添加した。ＣＤ３により誘導した増殖では、精製抗ヒトＣＤ３抗体（ＢＤ　Ｐｈａｒｍｉｎｇｅｎ、スウェーデン）でプレ

ートをコーティングした。次いで、２．５μｇ／ｍｌ抗体ＰＢＳ溶液５０μｌを各ウェルにピペットで加え、１時間インキュベートした。細胞を５％CO_2湿潤雰囲気中３７℃で４日間、５日間または７日間培養した。細胞増殖は、培養終了の４時間前において、ミトコンドリア活性試験ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ　９６（登録商標）ＡＱｕｅｏｕｓ　Ｎｏｎ－Ｒａｄｉｏａｃｔｉｖｅ　Ｃｅｌｌ　Ｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｏｎ　Ａｓｓａｙ（ＭＴＳ、プロメガ、スウェーデン）で分析した。ＭＴＳ溶液１０μｌを各ウェルに加え、３７℃で４時間インキュベートした後に測定を行った。ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ　ｄｙｅの測定値を各ウェルから差し引いた。ペプチド溶液は、ペプチド３０２８、ペプチドＳＣＦ２８Ｒ、ペプチド２８２０９またはペプチドＳＣＦ２７（Ｓｃｈａｆｅｒ－Ｎ、デンマーク、コペンハーゲン）をそれぞれリンパ球培養用培地に２５μｇ／ｍｌの濃度で溶解することによって調製した。培地中の最終濃度は５μｇ／ｍｌまたは１０μｇ／ｍｌであった。

【０６６５】

抗ＣＤ３モノクローナル抗体でプレコーティングしたプレートで培養することによってＴ細胞を刺激し、３～７日間培養した後、ＭＴＳ染色を使用して代謝が活発な細胞（すなわち増殖細胞）の数を測定した。固相ＣＤ３モノクローナル抗体の検出をＴ細胞増殖の測定値として使用した。図８は、４人の健常者由来ＰＢＭＣを使用したＴＣＲ刺激リンパ球増殖に対するＰ３０２８の作用を示す。各健常者由来試料において、リンパ球の増殖は、刺激の非存在下（図中８２）、ＩＬ－２による刺激（図中８４）、Ｐ３０２８による処理のみ（図中８６）およびＩＬ－２による刺激とＰ３０２８との組合せ（図中８８）で測定した。図８の棒グラフの各棒は各試料とも同じ順序で並んでいる。

【０６６６】

図８から明らかのように、Ｐ３０２８は、４つの実験のうち少なくとも３つにおいて抑制作用を有していた（ｐ＜０．００１）。Ｐ３０２８によって引き起こされたＭＴＳ染色の低下が細胞の代謝の低下によるものであったとは考えにくい。しかし、上記リンパ球増殖モデル両方の結果を考え合わせると、代謝の低下によって相応に内因性のチミジンプールが減少し、その結果、外因性チミジンの取り込みの増加およびそれによるチミジンプールの比活性の増加が起こり、これが、増殖の増加として誤って記録されたのではないかと考えられる。これらの実験では実際には^{3}Ｈ－ＴｄＲは減少し、増殖の抑制が示された。

【０６６７】

実施例４：ＮＫ細胞の細胞傷害性に対するＰ３０２８の作用

４人の健常ドナーから得た血中単核細胞に含まれるＮＫ細胞の細胞傷害活性を試験した。標準的なＦｉｃｏｌｌ－ｐａｑｕｅ　Ｐｌｕｓ（ファルマシア社、スウェーデン）を使用した密度勾配遠心分離によって、健常ドナー由来ヘパリン添加血液から単球を分離した。市販キット（ＮＫＴＥＳＴ、Ｏｒｐｅｇｅｎ　Ｐｈａｒｍａ　ＧｍｂｌＩ、ドイツ、ハイデルベルク）をメーカーのプロトコルに従って使用することにより、単球集団に含まれるＮＫ細胞の細胞傷害活性を試験した。すなわち、このキットには、エフェクター細胞と標的細胞との識別を可能にする脂溶性緑色蛍光膜色素で標識されたＮＫ感受性標的細胞（Ｋ５６２）が凍結保存されたものが含まれている。該標的細胞をエフェクター細胞とともにインキュベーションした後、死滅した標的細胞の核に浸透してこれを特異的に染色するＤＮＡ染色によって、殺傷された標的細胞を同定する。このようにして、殺傷された標的細胞のパーセンテージをフローサイトメトリーによって測定することができる。上記の単球を、１０μｇ／ｍｌの所定の種々のペプチド（上記で説明したペプチド）とともに３７℃で３０分間プレインキュベートした。次いで、エフェクター細胞と標的細胞の比率が４０：１となるように標的細胞を加え、得られた細胞混合物を３７℃で３～４時間インキュベートした。試料をＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒ（ＢＤバイオサイエンス、カリフォルニア州、サンノゼ）で分析した。

【０６６８】

図９Ａおよび図９Ｂは、ＮＫ細胞の細胞傷害性に対するアルブミンペプチドの作用を示す（ｐ＝０．０１５、ｐａｉｒｅｄ　ｔ－ｔｅｓｔ、正規化対数値）。図９Ａおよび図９Ｂに示すように、Ｐ３０２８の存在下では４人の各ドナー由来の単球によるＫ５６２標的

細胞の特異的溶解率（％）はすべて低下し、ペプチド３０２６の存在下でもその程度は小さいものの溶解率が低下した。Ｐ３０２８とは構造的関連性のない対照試料であるペプチド３０２７の存在下では抑制は見られなかった。この短期培養においてはＩＬ－２を加えなかったことから、このモデルにおけるＮＫ細胞の細胞傷害性の抑制は、Ｐ３０２８がＩＬ－２活性に作用を及ぼしたことによるものではなかった。

【０６６９】

実施例５：白血球の伸展および免疫細胞の遊走に対するＰ３０２８の作用

正常に機能している免疫系では、免疫細胞は組織に動員され、組織内に遊走する。Ｐ３０２８の作用を、白血球の伸展および免疫細胞の遊走からなる２つの機能テストで調査した。

【０６７０】

白血球の伸展

白血球の伸展に対するＰ３０２８の作用を分析するため、デキストランを用いた沈降によってヘパリン添加血液からバフィーコート細胞を調製した。この細胞をＰＢＳで２回洗浄し、７０％エタノールおよび９６％エタノールで洗浄したスライドに載せた。スライド上に滴下した細胞懸濁液を１０μｇ／ｍｌのＰ３０２８の存在下または非存在下において湿潤箱中で１５分間インキュベートした。スライド上の溶液を注意深く取り除き、スライドを空気乾燥し、メイ・グリュンワルド・ギムザで１分間染色した。図１０Ａに示すように、細胞はガラス表面に強く接着し、広く伸展した。細胞をＰ３０２８で前処理すると、白血球の伸展が効率的に抑制された（図１０Ｂ参照）。

【０６７１】

免疫細胞の遊走

酸性クエン酸－デキストロースＡを含む５０ｍｌ輸液袋中の健常対照試料からＰＢＭＣ単離用血液を得た。２ｍＭ　ＥＤＴＡ含有ＰＢＳで全血を１：１に希釈した。Ｆｉｃｏｌｌ－Ｐａｑｕｅ　Ｐｌｕｓ（ＧＥヘルスケア　バイオサイエンス社、スウェーデン）を使用した密度勾配遠心分離によってＰＢＭＣを単離した後、ＰＢＭＣを２ｍＭ　ＥＤＴＡ含有ＰＢＳで洗浄し、次いでリンパ球培養用培地で洗浄した。細胞生存率は０．０２％トリパンブルー排除法で評価し、常に９５％を超える生存率が示された。細胞懸濁液を血球計でカウントした。血清非含有培地中にＰＢＭＣを懸濁し、増殖アッセイ用としてリンパ球濃度を1×10^{6}個／ｍｌに調整し、遊走アッセイ用としてリンパ球濃度を6.4×10^{5}個／ｍｌに調整した。リンパ球培養用培地ＲＰＭＩ　１６４０（インビトロジェン、スウェーデン）には、１％ペニシリン／ストレプトマイシン（インビトロジェン、スウェーデン）および４ｍＭ　Ｇｌｕｔａ－Ｍａｘ（インビトロジェン、スウェーデン）を添加した。ＣＤ３により誘導した増殖では、精製抗ヒトＣＤ３抗体（ＢＤ　Ｐｈａｒｍｉｎｇｅｎ、スウェーデン）でプレートをコーティングした。次いで、２．５μｇ／ｍｌ抗体ＰＢＳ溶液５０μｌを各ウェルにピペットで加え、１時間インキュベートした。細胞を５％CO_2湿潤雰囲気中３７℃で４日間、５日間または７日間培養した。細胞増殖は、培養終了の４時間前において、ミトコンドリア活性試験ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ　９６（登録商標）ＡＱｕｅｏｕｓ　Ｎｏｎ－Ｒａｄｉｏａｃｔｉｖｅ　Ｃｅｌｌ　Ｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｏｎ　Ａｓｓａｙ（プロメガ、スウェーデン）で分析した。ＭＴＳ溶液１０μｌを各ウェルに加え、３７℃で４時間インキュベートした後に測定を行った。ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ　ｄｙｅの測定値を各ウェルから差し引いた。ペプチド溶液は、ペプチド３０２８、ペプチドＳＣＦ２８Ｒ、ペプチド２８２０９またはペプチドＳＣＦ２７（Ｓｃｈａｆｅｒ－Ｎ、デンマーク、コペンハーゲン）をリンパ球培養用培地に２５μｇ／ｍｌの濃度で溶解することによって調製した。培地中の最終濃度は５μｇ／ｍｌまたは１０μｇ／ｍｌであった。

【０６７２】

上記で希釈して調製した6.4×10^{5}個のＰＢＭＣを含む懸濁液５０μｌをピペットでエッペンドルフチューブに移し、４００ｇで５分間遠心分離した。ブランク、Ｐ３０２８および種々の抑制因子をそれぞれ希釈して調製した各溶液を加えた。これらの被験物質とともにＰＢＭＣを３７℃で１時間インキュベートした。これと同時に、Ｂｏｙｄｅｎ

Ｃｈａｍｂｅｒの下層ウェルにｆＭＬＰ非含有培地または１×１０$^{-8}$Ｍ ｆＭＬＰ含有培地２５μｌをピペットで加えてＢｏｙｄｅｎ Ｃｈａｍｂｅｒを準備した。次いで、チャンバーの上層ウェルに、上記ＰＢＭＣ５０μｌを最終濃度３．２×１０^{4}個で加えた。３７℃で１時間かけてＰＢＭＣを遊走させた。フィルターを取り除き、７０％エタノール中で一晩保存した。その後、濃度を段階的に上げたアルコールでフィルターを脱水し、最後にキシレン中に浸した。フィルターをスライドに載せ、封入し、マイクロスケールを備えた顕微鏡で細胞をカウントした。試験はそれぞれ二重測定で行い、遊走は、ｆＭＬＰを加えなかったブランクの二重測定の平均値に対する割合（％）として算出した。図１１に示すように、Ｐ３０２８は、Ｂｏｙｄｅｎ ｃｈａｍｂｅｒのメンブレンを通り抜ける免疫細胞遊走に対する強力な抑制因子である（ｐ＜０．００２）。図１１において、健常対照試料（Ｎ＝６）の遊走は黒色の棒（左）で示し、がん患者（Ｎ＝３）の遊走は白色の棒（右）で示す。図１１においてエラーバーは９５％の信頼区間を示す。Ｐ３０２８は、健常者細胞由来ＰＢＭＣおよびがん患者由来ＰＢＭＣの遊走を抑制した。

【０６７３】

実施例６：ＩＬ－２誘導性増殖に対するＰ３０２８の作用のさらなる特性評価

Ｐ３０２８のＣ末端部分およびＮ末端部分を合成し、それぞれ別々または組み合わせて分析した。Ｐ３０２８のこれら２つの部分の抑制活性は、単独でも組み合わせてもＰ３０２８よりもはるかに弱く（図１２参照）、ヒトのエクスビボモデルにおいてＩＬ－２誘導性増殖に対するＰ３０２８の作用を阻害するものではない（図１３参照）。図１２は、ＩＬ－２誘導性増殖に対するＰ３０２８のＣ末端部分（Ｐ３２１８）（配列番号：１８７）およびＮ末端部分（Ｐ３３２５）（配列番号：１８６）の作用と完全長Ｐ３０２８の作用との比較を示す。代表的な１つの実験を示す。図１３は、ＩＬ－２誘導性増殖に対するＰ３０２８の抑制作用が、Ｐ３０２８のＣ末端部分（Ｐ３２１８）および／またはＮ末端部分（Ｐ３３２５）によって中和されないことを示す。

【０６７４】

実施例７：ＬＦＡ－１へのＰ３０２８の結合

免疫細胞化学染色によってＰＢＭＣ上にβ２－インテグリンが存在することを確認した。また、β２－インテグリンに対するモノクローナル抗体の結合を妨害する因子ががん患者血清中に存在するかどうかを、ＰＢＭＣ上のβ２－インテグリンを染色することにより分析した。アセトン固定、１０％ヒトＡＢ型血清によるブロッキング、および抗ＬＦＡ－１抗体を用いたインキュベーションを含む標準的な免疫組織化学染色法を行った。上記と同様にしてＰＢＭＣを分離し、直ちに、Ｓｈａｎｄｏｎサイトスピン（Ｓｈａｎｄｏｎ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｌｔｄ、英国）を用いて１０００ｒｐｍで７分間遠心分離することによって、スライド１枚あたり５×１０^{4}個となるように前洗浄済み顕微鏡用スライド上に塗抹した。塗抹したスライドを室温で一晩放置して乾燥した後、パラフィルムで包み、－７０℃で保管した。使用直前に、サイトスピンスライドを解凍し、アセトンで室温にて５分間固定した。染色の１時間前に、アルブミンペプチド（４０μｇ／ｍｌ）を加えたもしくは加えていない１０％正常ヒトＡＢ型血清、またはがん患者血清でサイトスピンスライドをブロッキングした。次いで、Ｔｒｉｓ緩衝食塩水（ＴＢＳ、ｐＨ７．６）で１μｇ／ｍｌ（ＰＢＭＣ）に希釈したモノクローナルマウス抗ヒトＣＤ１１ａ（ＢＤバイオサイエンス）からなる一次抗体を加えた。スライドを３０分間インキュベートし、ＴＢＳで洗浄後、Ｅｎｖｉｓｉｏｎアルカリホスファターゼ（Ｄａｋｏ Ｎｏｒｄｅｎ Ａ／Ｓ、デンマーク）またはＵｌｔｒａｖｉｓｉｏｎアルカリホスファターゼ（Ｌａｂ Ｖｉｓｉｏｎ社）とともに３０分間インキュベートした。ＴＢＳで洗浄後、Ｆａｓｔ Ｒｅｄ ＴＲ ｓａｌｔ（シグマ）、ｎａｐｈｔｏｌ ＡＳ－ＭＸ（シグマ）および５ｍＭ ｌｅｖａｍｉｓｏｌ（シグマ）からなるアルカリホスファターゼ基質中でスライドを２０分間インキュベートすることによって内因性アルカリホスファターゼ活性をブロッキングし、ＴＢＳで洗浄した。スライドをマイヤーのヘマトキシリンで１分間対比染色し、Ｇｌｙｃｅｒｇｅｌ（Ｄａｋｏ Ｎｏｒｄｅｎ Ａ／Ｓ）で封入した。関連しない抗原（Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ ｎｉｇｅｒ由来グルコースオキシダーゼ）に対するモノクローナルマウス

ＩｇＧ１（Ｄａｋｏ　Ｎｏｒｄｅｎ　Ａ／Ｓ）を陰性対照試料として使用した。インキュベーションはすべて室温の湿潤箱中で行った。

【０６７５】

ＡＢ型血清にペプチドを加えて行ったプレインキュベーションは、ペプチドの添加なし（図１５Ａ参照）とＰ３０２８の添加あり（図１５Ｂ参照）の条件で行った。この実験において使用した抗ＬＦＡ－１抗体はＩＬ－２誘導性増殖に対する強力な阻害因子であったことに注目されたい。

【０６７６】

図１４に示すように、対照血清試料とともにプレインキュベートした調製物ではＬＦＡ－１が強く染色されたのに対し（図中３）（図１４Ａ参照）、がん患者血清とともにインキュベーションした細胞では染色が低下した（図中５）（図１４Ｂ参照）。これによって、β２－インテグリン抑制因子の存在が示された。

【０６７７】

図１５に示すように、がん患者血清を用いた実験結果と類似して、Ｐ３０２８を用いた処理を行うことによって単核血球のＬＦＡ－１へのＬＦＡ－１抗体の結合を調節することができる。図１５は、単核血球への抗ＬＦＡ－１抗体（ｍＡｂ）の結合がＰ３０２８によって阻害されたことを示す。ペプチドを加えなかった細胞ではＬＦＡ－１の強い染色（図中３）が観察されたのに対し（図１５Ａ参照）、Ｐ３０２８を加えた細胞ではＬＦＡ－１の弱い染色（図中５）が観察された（図１５Ｂ参照）。

【０６７８】

Ｐ３０２８構造によるＬＦＡ－１の阻害をさらに示すため、上記インテグリンの染色性について健常対照試料由来ＰＢＭＣとがん患者由来ＰＢＭＣとを比較した。図１６は、健常対照試料由来ＰＢＭＣ上のＬＦＡ－１の染色像（図１６Ａ参照）、ならびに抗Ｐ３０２８抗体による処理前（図１６Ｂ参照）および処理後（図１６Ｃ参照）のがん患者由来ＰＢＭＣ上のＬＦＡ－１の染色像を示す。図１６Ａに示すように、健常対照試料由来ＰＢＭＣでは細胞膜がはっきりと染色されたが（図中３）、これに対して、進行がん患者由来ＰＢＭＣでは弱い染色（図中５）が示された。しかしながら、この患者由来のＰＢＭＣをＰ３０２８構造に対する抗体とともに２４時間インキュベートすると、図中３に示す膜染色が見られ、この抗体がＰ３０２８構造に結合してＬＦＡ－１のブロックを解除したことが示された（図１６Ｃ参照）。

【０６７９】

同様に、図１７に示すように、健常対照試料由来ＰＢＭＣをＰ３０２８またはがん患者由来血清とともにインキュベートすると、ＬＦＡ－１の膜染色がブロックされた。図１７は、抗ＬＦＡ－１抗体による単核血球染色（Ａ）（図中３）がＰ３０２８（Ｂ）またはがん患者血清（Ｃ）によってブロックされたことを示す（図中５）。

【０６８０】

実施例８：ＩＬ－２受容体のα鎖（ＣＤ２５）に対するＰ３０２８の結合

Ｐ３０２８はＩＬ－２応答性増殖反応を有意に抑制するため、ＩＬ－２受容体（ＣＤ２５）へのＩＬ－２の結合に対するＰ３０２８の作用を調査した。プロテインＧをコーティングしたマイクロプレート／ＥＬＩＳＡプレートに、ＣＤ２５とＩｇＧ　Ｆｃ部分との融合タンパク質を結合させ、Ｐ３０２８の存在下または非存在下でビオチン化ＩＬ－２とともにプレートをインキュベートした。図１８Ｂは、ビオチン化ＩＬ－２の希釈系列（１：３００（菱形）、１：６００（正方形）、ビオチン化ＩＬ－２添加せず（三角形； 図１８Ｂ参照））のＥＬＩＳＡ分析の結果を示す。ｒｈｕＩＬ－２Ｒ　αへのビオチン化ＩＬ－２の結合は、Ｐ３０２８量の上昇に伴い増加した。驚くべきことに、ＣＤ２５へのＩＬ－２の結合はＰ３０２８によって増強され、ＩＬ－２とＣＤ２５とＰ３０２８との三者間の相互作用が示された（図１８Ｂ参照）。ＣＤ２５へのＩＬ－２の結合が増強されても、Ｐ３０２８はＩＬ－２誘導性増殖に対する強力な抑制因子であるため、適切に組み合わさったこの高親和性受容体および／またはシグナル伝達はＰ３０２８によってブロックされる。

【０６８１】
コンピューター支援分子モデリングを使用することによって、Ｐ３０２８がＣＤ２５のＩＬ－２結合部位に結合することが示された（図１９参照）。ＩＬ－２に結合したＩＬ－２受容体の結晶構造は当技術分野において公知であり（Ｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２００５，３１０（５７５１）：１１５９－１１６、およびＳｔａｕｂｅｒ ｅｔ ａｌ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ２００６，１０３（８）：２７８８－２７９３を参照されたい（これらの文献は本明細書の一部を構成するものとしてその全体が援用される））、これを元にＰ３０２８の結合をモデル化した。図１９は、ＩＬ－２受容体のα鎖（ＣＤ２５）（図中１９０）のＩＬ－２結合部位（図中１９４）（Ｂ）に結合したＰ３０２８（図中１９２）（Ａ）を示す。ＩＬ－２（図中１９６）も図に示す。

【０６８２】
実施例９：Ｐ３０２８に結合する抗体

アルブミンＰ３０２８に対するウサギ抗血清を作製した。Ｎ末端にシステインを付加してＰ３０２８を合成し、担体タンパク質としてのキーホールリンペットヘモシアニン（ＫＬＨ）に結合させた。ＫＬＨ結合Ｐ３０２８およびフロイントアジュバントでウサギを繰り返し免疫することによって、ポリクローナル抗血清を作製した。いくつかの実験では、Ｐ３０２８を結合したＵｌｔｒａｌｉｎｋ Ｉｏｄｏａｃｅｔｙｌ ｇｅｌ（ピアス・バイオテクノロジー社）上でクロマトグラフィーを行うことによって、抗血清をアフィニティー精製した。細胞培養実験における、ＲＰＭＩ １６４０ Ｄｕｔｃｈ改変培地（Ｇｉｂｃｏ、インビトロジェン社、スウェーデン、ストックホルム）への緩衝液の交換は、ＰＤ－１０ ｓｅｐｈａｄｅｘカラム（アマシャム・バイオサイエンス、スウェーデン、ウプサラ）を通過させ、０．２２μｍ Ｍｉｌｌｅｘシリンジフィルタ（ミリポア社、米国マサチューセッツ州）を通して濾過滅菌することによって行った。ウサギの免疫化および抗血清の精製はＡｇｒｉｓｅｒａ社（スウェーデン）において実施した。

【０６８３】
ヒト血清または変性ヒト血清アルブミン（ｄＨＳＡ）に対する結合能について、２羽のウサギから得た２種の抗血清（ＲおよびＬ）を試験した。治療目的で市販されているヒト血清アルブミンを１０回加熱してウイルスを死滅させ、試験に使用した。Ｐ３０２８、ｄＨＳＡ、または対照試料としての処理（変性は行わずに１０回加熱）したＨＳＡでウェルをコーティングした。この対照ＨＳＡは、変性操作を行わなかったこと以外は変性ＨＳＡと同様に調製した。図２０に示すように、免疫前の血清はいずれのアルブミンにも結合しなかったが、アルブミンＰ３０２８で免疫した２羽のウサギから得た２種の抗血清は、Ｐ３０２８（図中２０４）またはｄＨＳＡ（図中２０６）でコーティングしたプレートに結合し、またその程度は小さいものの、対照試料である処理したＨＳＡ（図中２０８）にも結合した。コーティングなし（図中２０２）のウェルでは結合は実質的に検出されなかった。したがって、アルブミンＰ３０２８に対するウサギ抗血清はｄＨＳＡに結合し、その程度は小さいものの、対照試料ＨＳＡにも結合した。

【０６８４】
Ｐ３０２８フラグメントへのウサギ抗Ｐ３０２８血清の結合は競合ＥＬＩＳＡアッセイを使用して分析した。ウサギ抗血清をＥＬＩＳＡ試薬希釈液で１／１０００ ０００に希釈し、所定の濃度の様々なペプチドとともに室温で１時間プレインキュベートした。モノクローナル抗体単独またはペプチドと混合したモノクローナル抗体１００μｌをＰ３０２８でコーティングしたウェルに加え、ＥＬＩＳＡを実施した。この実験では、アルブミンペプチドである２６０７（配列番号：１９２）、３２１８（Ｐ３０２８のＣ末端）（配列番号：１８７）、３３２５（Ｐ３０２８のＮ末端）（配列番号：１８６）および完全長Ｐ３０２８（配列番号：１８５）が、Ｐ３０２８でコーティングしたウェルとウサギ抗Ｐ３０２８血清Ｌとの結合をどの程度阻害するのかを測定した。Ｅ５Ｋ構造を含むペプチド２６０７を陰性対照試料として使用した。図２１に示すように、上記の血清抗体はいずれもＰ３０２８の３３２５フラグメントに選択的に結合したが、３２１８フラグメントには結

合しなかった。アフィニティー精製した抗体でも類似した結果が得られる。

【０６８５】

ＩＬ－２応答性増殖反応に対するアフィニティー精製抗Ｐ３０２８抗体の効果を、免疫抑制されたがん患者および正常対照試料から得たＰＢＭＣを使用したエクスビボモデルにおいて調査した。３０２８特異的アフィニティー精製ウサギ抗体の免疫調節効果を試験するため、洗浄培地およびＰＢＭＣ懸濁培地に２％ＨＳＡを加えなかったこと以外は上記と同様にして、ＩＬ－２誘導性増殖培養を行った。血清含有培地（１００μｌ／ウェル）に２０μｇ／ｍｌの各ウサギ抗体を加えて、室温で３０分間プレインキュベートし、次いで培養ウェルにＰＢＭＣ懸濁液１００μｌを加えた。

【０６８６】

Ｐ２１は腎細胞がんを有しており、ｐ２６、ｐ２８およびｐ２９は悪性黒色腫を有していた。図２２に示すように、免疫抑制されたがん患者において、アフィニティー精製ウサギ抗Ｐ３０２８抗体はいずれもＩＬ－２応答性増殖反応に対する抑制を解消した（図２２Ａ）。ＩＬ－２応答性増殖反応が正常な正常対照試料では、これらの抗体の添加による効果は見られなかった（図２２Ｂ参照）（抗体：Ｒ、がん患者、ｐ＝０．０００２、ｐａｉｒｅｄ　ｔ－ｔｅｓｔ、正規化対数値）。増殖率が１００，０００ｄｐｍ未満のダウンレギュレートされた免疫反応を有する正常対照試料では、がん患者から得たＰＢＭＣの培養と同様に増殖率が刺激された。

【０６８７】

アフィニティー精製した抗体の効果がこのモデルにおけるウサギＩｇＧの非特異的活性によるものではなかったことを確かめるため、ポリクローナルウサギＩｇＧを対照試料培養に加えた。ウサギＩｇＧはごくわずかな活性しか示さなかった。さらに、それ自体は抑制活性を持たない少量のＰ３０２８によってこれらの抗体の刺激効果が中和されたことから、抗Ｐ３０２８抗体の特異性が実証された。この自己由来エクスビボモデルにおける結果と類似して、ＩＬ－２応答性増殖反応が弱い被験者から得た血清における免疫抑制活性も、培養物に抗Ｐ３０２８抗体を添加することによって解消された。

【０６８８】

実施例１０：Ｐ３０２８に結合するペプチド

がん患者血清および合成ペプチドＰ３０２８がＰＢＭＣ上ＬＦＡ－１のα鎖（ＣＤ１１ａ）の染色に及ぼす作用を評価することによって得られた情報を利用して、免疫調節ペプチドＰ３０２８の結合因子／阻害剤となりうる候補物質の構造を設計した。使用した特定のモノクローナルマウス抗体（ＨＩ　１１１）のエピトープは、ＣＤ１１ａの２４９番目～３００番目の残基にマッピングされている（Ｍａ　Ｑ，　ｅｔ　ａｌ．，　Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ．　２００２；２７７：１０６３８－４１）。荷電疎水性アミノ酸配列の相補性に基づいて、Ｐ３０２８ペプチドに結合する第１候補を設計した。次いで、この配列に含まれる各アミノ酸を他の１９種のＬ－アミノ酸で置換した候補ペプチドを複数合成し、これらの結合力を試験することによって配列を最適化した。

【０６８９】

Ｐ３０２８配列／構造の阻害剤として３つの候補ペプチドを同定し、溶液中におけるそれらの阻害能力を試験した。Ｐ３０２８阻害剤の候補ペプチドをチップ上で合成した。標準的なＦｍｏｃ化学、およびスカベンジャーを加えた三フッ素酸による脱保護を利用して、標的タンパク質のアミノ酸配列に基づいた直鎖ペプチドおよび／またはＣＬＩＰＳペプチドを合成した。構造依存性（ｃｏｎｆｏｒｍａｔｉｏｎａｌ）エピトープを再構築するため、Ｃｈｅｍｉｃａｌｌｙ　Ｌｉｎｋｅｄ　Ｐｅｐｔｉｄｅｓ　ｏｎ　Ｓｃａｆｆｏｌｄｓ（ＣＬＩＰＳ）技術（Ｔｉｍｍｅｒｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．　（２００７））を使用して、構造が固定化されたペプチドを化学足場上で合成した。たとえば、α，α’－ジブロモキシレン処理により環化した、ジシステインを含む環状化単鎖ペプチドを複数合成した。ループの大きさは、システイン残基を様々な間隔で導入することにより変えることができる。新しく導入するシステイン以外に他のシステインが存在する場合、これらのシステインはアラニンで置換した。１，３－ビス（ブロモメチル）ベンゼンの重炭酸アンモニウ

ム（２０ｍＭ、ｐＨ７．９）／アセトニトリル（１：１（ｖ／ｖ））溶液などの０．５ｍＭ　ＣＬＩＰＳテンプレート溶液とクレジットカードサイズのポリプロピレン製ＰＥＰＳＣＡＮカード（４５５種のペプチド／枚）とを反応させることによって、ペプチド内に複数存在するシステイン残基の側鎖をＣＬＩＰＳテンプレートに連結させる。上記溶液中に完全に浸したまま、カードを３０～６０分間穏やかに振盪した。次いで、カードを過剰量のH_2Oでよく洗浄し、１％ＳＤＳ／０．１％β－メルカプトエタノールのＰＢＳ（ｐＨ７．２）溶液を含む破砕緩衝液中において７０℃で３０分間超音波攪拌し、さらにH_2O中で４５分間超音波攪拌する。各ペプチドへのＨｉｓタグ付きＰ３０２８の結合は、ＰＥＰＳＣＡＮに基づいたＥＬＩＳＡにより以下のように試験した。ペプチドが共有結合で連結された４５５ウェルのクレジットカードサイズのポリプロピレン製カードを、たとえばブロッキング溶液（たとえば４％ウマ血清、５％オボアルブミン（ｗ／ｖ）のＰＢＳ／１％Ｔｗｅｅｎ溶液）で希釈した１ｍｇ／ｍＬのペプチド溶液とともにインキュベートする。洗浄後、ペプチドを、モノクローナルマウス抗ｈｉｓタグ抗体（１／１０００、ノバジェン、７０７９６－３）とともに２５℃で１時間インキュベートし、洗浄後、ウサギ抗マウス抗体ペルオキシダーゼ標識（１／１０００、Ｓｏｕｔｈｅｒｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈ、６１７５－０５）とともに２５℃で１時間インキュベートした。洗浄後、ペルオキシダーゼ基質である２，２’－アジノ－ジ－３－エチルベンゾチアゾリンスルホン酸（ＡＢＴＳ）および２μｌの３％H_2O_2を加えた。１時間後、発色を測定した。発色は電荷結合素子（ＣＣＤ）を備えたカメラおよびイメージ処理システムで定量した。

【０６９０】

生データ（生データ：光学濃度、任意単位によるＯＤ値）は、ＣＣＤカメラにより得られた光学値である。ほとんどの光学値は０～３０００の範囲に存在し、標準的な９６ウェルプレートＥＬＩＳＡリーダーにおける測定値の対数ｌｏｇ１～ｌｏｇ３に相当する。まず、ペルオキシダーゼによる発色前にＣＣＤカメラでカードの写真を撮影し、ペルオキシダーゼによる発色後に再度カードの写真を撮影する。撮影した２枚の写真の差を取り、データを得る（生データと呼ぶ）。得られた生データをＰｅｐｌａｂ^{TM}データベースにコピーする。次いで、生データをｅｘｃｅｌにコピーし、このファイルを生データファイルと名付けて保存する。この試験を再度行ってもよい。気泡を含むウェルによって偽陽性が示されることがあるが、カードを目視で確認して気泡が見られた場合、そのウェルの測定値をゼロとして評価する。

【０６９１】

１７番目、２２番目および２６番目のデータに示すように、これらにはＰ３０２８（ＰＧＥ７３＝ＨｉｓタグＰ３０２８）に対する優れた結合因子が含まれていた。グラフに示すように、ペプチドＳＣＦ２８およびＳＣＦ２９は、Ｐ３０２８（ＰＧＥ７３）の結合を効率的に阻害するが、ＳＣＦ２７は阻害しない。ペプチドＳＣＦ２８（配列番号：１）は、生物学的ヒトエクスビボモデルにおいて試験を行うのに十分な高い溶解性を有していた。この構造に基づいてペプチドＰ２８Ｒ（配列番号：２）を構築した。それぞれの番号において、各データは、ＰＢＳ緩衝液中ペプチド非添加アッセイ（図中２３０）、ＰＢＳ緩衝液中ＳＣＦ０２７アッセイ（図中２３２）、ＰＢＳ緩衝液中ＳＣＦ０２９アッセイ＋１０％ＤＭＳＯ（図中２３４）、ＰＢＳ緩衝液中ペプチド非添加アッセイ＋１０％ＤＭＳＯ（図中２３６）、およびＰＢＳ緩衝液中ＳＣＦ０２８アッセイ＋１０％ＤＭＳＯ（図中２３８）の結果を示す。図２３の棒グラフにおいて、各アッセイを示す棒は各番号とも同じ順序で左から右に並んでいる。アッセイで使用したペプチドは０．５ｍｇ／ｍＬの濃度であった。

【０６９２】

実施例１１：Ｐ３０２８とのペプチド相互作用

がん患者血清および合成ペプチドＰ３０２８がＰＢＭＣ上ＬＦＡ－１のα鎖（ＣＤ１１ａ）（配列番号：２４８）の染色に及ぼす作用を評価することによって得られた情報を利用して、免疫抑制性ペプチドＰ３０２８の結合因子／阻害剤となりうる候補物質の構造を設計した。使用した特定のモノクローナルマウス抗体（ＨＩ　１１１）のエピトープは、

ＣＤ１１ａ（配列番号：２４８）の２７４番目～３２５番目の残基にマッピングされている（ＵｎｉＰｒｏｔ ａｃｃｅｓｓｉｏｎ ｃｏｄｅ Ｐ２０７０１；Ｍａ Ｑ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ．２００２； ２７７：１０６３８－４１）。荷電疎水性アミノ酸配列の相補性（図３１参照）に基づき、ＣＤ１１ａの３１２番目～３２６番目の残基を含む配列を使用して、Ｐ３０２８ペプチドに結合する第１候補を設計した。この第１候補をペプチドＫＫＬ１５（配列番号：１）と呼ぶ。

【０６９３】

ペプチドＫＫＬ１５（配列番号：１）は、たとえば、Ｐ３０２８に対して相補性を示す。図３１に示すように、正に荷電したアミノ酸は、Ｐ３０２８の負に荷電したアミノ酸と相互作用し、さらに、疎水性アミノ酸は疎水性接触を形成して、上記相互作用を増強する。

【０６９４】

実施例１２：Ｐ３０２８に結合するペプチド

ペプチドＰ２８Ｒの構造に基づいて、Ｐ３０２８に結合する別のペプチドを複数同定した。これらのさらなる結合因子は、ペプチドＰ２８Ｒのアミノ酸の欠失、末端切断または置換を含んでいた。ＰＥＰＳＣＡＮ技術を使用して、これらのペプチドのＰ３０２８への結合を分析した。ＰＥＰＳＣＡＮ技術（「ｒａｍｐｏ」アッセイ）は生化学的結合アッセイである。この技術の詳細を以下に説明する。

【０６９５】

ペプチドマイクロアレイスクリーニング技術を使用して、Ｐ３０２８（配列番号：１８５）へのＰ２８Ｒ（配列番号：２）またはＰ２８Ｒバリアントの結合を測定した。この技術では、合成ペプチドライブラリを合成し、このライブラリをポリプロピレン製マイクロアレーチップに共有結合させる。Ｔｉｍｍｅｒｍａｎ ｅｔ ａｌ．，２００４に記載された方法に従い、ヘキサメチレンジアミン（ＨＭＤＡ）をリンカーとして使用した標準的なＦｍｏｃ化学、およびスカベンジャーを加えたトリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）を使用した脱保護を利用して、直鎖ペプチドをクレジットカードサイズのポリプロピレン製カード上に合成した（４５５種のペプチド／枚）。

【０６９６】

カード上に合成された各ペプチドへのＨｉｓタグ付きＰ３０２８の結合は、ＥＬＩＳＡアッセイで以下のように試験した。ペプチドが共有結合で連結された４５５ウェルのクレジットカードサイズのポリプロピレン製カードを、ブロッキング溶液（４％ウマ血清、５％オボアルブミン（ｗ／ｖ）のＰＢＳ／１％Ｔｗｅｅｎ溶液）で希釈した０．５μｇ／ｍＬのＨｉｓタグ付きＰ３０２８ペプチド（ＰＧＥ７３）溶液とともにインキュベートした。洗浄後、ペプチドを、モノクローナルマウス抗Ｈｉｓタグ抗体（ノバジェン、７０７９６－３、インキュベーション緩衝液で１／１０００に希釈したもの）とともに２５℃で１時間インキュベートし、洗浄後、ウサギ抗マウス抗体ペルオキシダーゼ標識（Ｒａｍｐｏ）（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ Ｂｉｏｔｅｃｈ、６１７５－０５、１／１０００に希釈したもの）とともに２５℃で１時間インキュベートした。洗浄後、ペルオキシダーゼ基質である２，２’－アジノ－ジ－３－エチルベンゾチアゾリンスルホン酸（ＡＢＴＳ）および２μｌの３％H_2O_2を加えた。モノクローナル抗体の結合力を４０５ｎｍにおける発色（光学濃度、ＯＤ４０５）として測定した。発色は電荷結合素子（ＣＣＤ）を備えたカメラおよびイメージ処理システムで定量した。

【０６９７】

ＣＣＤカメラによって測定したＯＤ４０５値は、生データ値（「ｒａｍｐｏ値」、「ｒａｍｐｏ単位」または「ｒａｍｐｏスコア」）であると見なした。ほとんどの測定値は０～３０００の範囲に存在し、標準的な９６ウェルプレートＥＬＩＳＡリーダーにおける測定値の対数ｌｏｇ１～ｌｏｇ３に相当した。まず、ペルオキシダーゼによる発色前にＣＣＤカメラでカードの写真を撮影し、ペルオキシダーゼによる発色後に再度カードの写真を撮影した。撮影した２枚の写真の差を取り、データを得た（生データと見なした）。次いで、生データをｅｘｃｅｌにコピーし、このファイルを生データファイルと名付けて保存

した。この試験を再度行った。気泡を含むウェルによって偽陽性が示されることがある。カードを目視で確認して気泡が見られた場合、そのウェルの測定値をゼロとして評価する。

【０６９８】

ペプチドＰ３０２８への結合を試験したペプチドライブラリは、ペプチドＰ２８Ｒ（配列番号：２）の各位置のアミノ酸を他のアミノ酸で置換したもの（すなわち各位置のアミノ酸を他の１９種のアミノ酸で置換したもの）を含んでいた。図２７、図２８、図２９および図３０、ならびに表５．１に結合実験の結果を示す。Ｐ２８Ｒの１６個のアミノ酸をそれぞれ置換した置換体すべてについて測定したｒａｍｐｏスコアは、１０２～１１９０の範囲であった。Ｐ２８Ｒのｒａｍｐｏスコアは２６２～４６０の範囲であり、その平均値は３７０であった。図２８に示すように、ペプチドＰ２８Ｒ（配列番号：２）の３１種の１アミノ置換体では、５００を超えるｒａｍｐｏスコアが示された。これら３１種の置換ペプチドには、表６．１に示す配列番号：３～３１が含まれる。１３番目の残基を、Ｍ、Ｑ、Ｈ、またはＮで置換したペプチド（配列番号：２２～２５）では、いずれも８００を超える有意に高い値が示された。さらに、７番目の残基をＭまたはＳに置換したペプチド（配列番号：９または１０）および１１番目の残基をＱまたはＭに置換したペプチド（配列番号：１５または１６）は、７００を超えるｒａｍｐｏ値を有する。

【０６９９】

【表１６】

表６．１：500を超えるrampoスコアを示すP3028結合性ペプチド

配列番号	配列
3	RKLDTFFVKLSLFTER
4	KKGDTFFVKLSLFTER
5	KKEDTFFVKLSLFTER
6	KKLDQFFVKLSLFTER
7	KKLDTAFVKLSLFTER
8	KKLDTVFVKLSLFTER
9	KKLDTFMVKLSLFTER
10	KKLDTFSVKLSLFTER
11	KKLDTFVVKLSLFTER
12	KKLDTFTVKLSLFTER
13	KKLDTFLVKLSLFTER
14	KKLDTFFVKVSLFTER
15	KKLDTFFVKLQLFTER
16	KKLDTFFVKLMLFTER
17	KKLDTFFVKLTLFTER
18	KKLDTFFVKLHLFTER
19	KKLDTFFVKLSQFTER
20	KKLDTFFVKLSVFTER
21	KKLDTFFVKLSMFTER
22	KKLDTFFVKLSLMTER
23	KKLDTFFVKLSLQTER
24	KKLDTFFVKLSLHTER
25	KKLDTFFVKLSLNTER
26	KKLDTFFVKLSLPTER
27	KKLDTFFVKLSLSTER
28	KKLDTFFVKLSLGTER
29	KKLDTFFVKLSLATER
30	KKLDTFFVKLSLRTER
31	KKLDTFFVKLSLFNER
32	KKLDTFFVKLSLFPER
33	KKLDTFFVKLSLFRER

【０７００】

Ｐ２８Ｒの各残基位置にＬ－アミノ酸による置換を１つ含む１９種のペプチド群のｒａｍｐｏスコアを、それぞれの群の対照試料であるＰ２８Ｒペプチド（配列番号：２）のｒａｍｐｏスコアと比較した。Ｐ２８Ｒよりも高いまたは実質的に同等のｒａｍｐｏスコアを有する１アミノ酸置換体を同定した。本明細書において「Ｐ２８Ｒと実質的に同等の」ｒａｍｐｏスコアとは、Ｐ２８Ｒのｒａｍｐｏスコアと比較して９８％以上であるｒａｍ

ｐｏスコアである。したがって、Ｐ３０２８への結合がＰ２８Ｒと同等またはＰ２８Ｒよりも高いＰ２８Ｒバリアントが同定された。

【０７０１】

たとえば、Ｐ２８Ｒ（配列番号：２）の８番目の残基はＶである。対照試料であるＰ２８Ｒペプチドのｒａｍｐｏスコアは３０８であったのに対して、８番目の残基がＦ、Ｇ、Ｌ、ＰまたはＲに置換されたペプチド（配列番号：３２６～３３０）のｒａｍｐｏスコアはいずれも３０２以上（スコア３０８の９８％）であった。Ｐ２８Ｒの１アミノ酸置換体のうち、対照試料であるＰ２８Ｒペプチドと同等以上のスコアを有するものを表６．２に示す。

【表１７】

表６．２：P28R よりも高いまたは実質的に同等の rampo スコアで結合するペプチド

配列番号	アミノ酸位置	配列	Rampo スコア	対照試料である P28R の Rampo スコア
268	1	AKLDTFFVKLSLFTER	466	308
269	1	DKLDTFFVKLSLFTER	373	308
270	1	EKLDTFFVKLSLFTER	396	308
271	1	GKLDTFFVKLSLFTER	367	308
272	1	HKLDTFFVKLSLFTER	428	308
273	1	IKLDTFFVKLSLFTER	483	308
274	1	LKLDTFFVKLSLFTER	449	308
275	1	MKLDTFFVKLSLFTER	457	308
276	1	NKLDTFFVKLSLFTER	445	308
277	1	PKLDTFFVKLSLFTER	387	308
278	1	QKLDTFFVKLSLFTER	455	308
279	1	RKLDTFFVKLSLFTER	523	308
280	1	TKLDTFFVKLSLFTER	493	308
281	1	VKLDTFFVKLSLFTER	442	308
282	3	KKADTFFVKLSLFTER	427	375
283	3	KKCDTFFVKLSLFTER	432	375
284	3	KKDDTFFVKLSLFTER	492	375
285	3	KKEDTFFVKLSLFTER	528	375
286	3	KKFDTFFVKLSLFTER	393	375
287	3	KKGDTFFVKLSLFTER	563	375
288	3	KKHDTFFVKLSLFTER	477	375
289	3	KKIDTFFVKLSLFTER	454	375
290	3	KKKDTFFVKLSLFTER	386	375
291	3	KKMDTFFVKLSLFTER	460	375
292	3	KKNDTFFVKLSLFTER	374	375
293	3	KKQDTFFVKLSLFTER	473	375
294	3	KKRDTFFVKLSLFTER	370	375
295	3	KKSDTFFVKLSLFTER	393	375
296	3	KKTDTFFVKLSLFTER	451	375
297	3	KKVDTFFVKLSLFTER	377	375
298	4	KKLATFFVKLSLFTER	494	414

【表１８】

表６．２の続き

299	4	KKLETFFVKLSLFTER	417	414
300	4	KKLITFFVKLSLFTER	430	414
301	4	KKLVTFFVKLSLFTER	424	414
302	4	KKLWTFFVKLSLFTER	443	414
303	4	KKLYTFFVKLSLFTER	422	414
304	5	KKLDCFFVKLSLFTER	449	424
305	5	KKLDMFFVKLSLFTER	475	424
306	5	KKLDNFFVKLSLFTER	436	424
307	5	KKLDPFFVKLSLFTER	427	424
308	5	KKLDQFFVKLSLFTER	535	424
309	5	KKLDRFFVKLSLFTER	430	424
310	5	KKLDSFFVKLSLFTER	458	424
311	5	KKLDWFFVKLSLFTER	418	424
312	5	KKLDYFFVKLSLFTER	425	424
313	6	KKLDTAFVKLSLFTER	575	437
314	6	KKLDTIFVKLSLFTER	466	437
315	6	KKLDTMFVKLSLFTER	467	437
316	6	KKLDTNFVKLSLFTER	446	437
317	6	KKLDTPFVKLSLFTER	497	437
318	6	KKLDTTFVKLSLFTER	481	437
319	6	KKLDTVFVKLSLFTER	547	437
320	7	KKLDTFLVKLSLFTER	517	460
321	7	KKLDTFMVKLSLFTER	712	460
322	7	KKLDTFQVKLSLFTER	511	460
323	7	KKLDTFSVKLSLFTER	700	460
324	7	KKLDTFTVKLSLFTER	517	460
325	7	KKLDTFVVKLSLFTER	527	460
326	8	KKLDTFFFKLSLFTER	358	308
327	8	KKLDTFFGKLSLFTER	379	308
328	8	KKLDTFFLKLSLFTER	411	308
329	8	KKLDTFFPKLSLFTER	456	308
330	8	KKLDTFFRKLSLFTER	365	308
331	9	KKLDTFFVRLSLFTER	374	377
332	10	KKLDTFFVKASLFTER	426	348
333	10	KKLDTFFVKFSLFTER	403	348
334	10	KKLDTFFVKGSLFTER	495	348

【表１９】

表６．２の続き

335	10	KKLDTFFVKISLFTER	415	348
336	10	KKLDTFFVKMSLFTER	460	348
337	10	KKLDTFFVKNSLFTER	365	348
338	10	KKLDTFFVKPSLFTER	436	348
339	10	KKLDTFFVKQSLFTER	470	348
340	10	KKLDTFFVKRSLFTER	439	348
341	10	KKLDTFFVKSSLFTER	351	348
342	10	KKLDTFFVKTSLFTER	399	348
343	10	KKLDTFFVKVSLFTER	658	348
344	10	KKLDTFFVKYSLFTER	382	348
345	11	KKLDTFFVKLHLFTER	535	442
346	11	KKLDTFFVKLMLFTER	744	442
347	11	KKLDTFFVKLNLFTER	451	442
348	11	KKLDTFFVKLQLFTER	768	442
349	11	KKLDTFFVKLTLFTER	520	442
350	12	KKLDTFFVKLSAFTER	462	428
351	12	KKLDTFFVKLSHFTER	460	428
352	12	KKLDTFFVKLSIFTER	456	428
353	12	KKLDTFFVKLSMFTER	499	428
354	12	KKLDTFFVKLSNFTER	462	428
355	12	KKLDTFFVKLSQFTER	651	428
356	12	KKLDTFFVKLSRFTER	483	428
357	12	KKLDTFFVKLSSFTER	478	428
358	12	KKLDTFFVKLSTFTER	437	428
359	12	KKLDTFFVKLSVFTER	545	428
360	12	KKLDTFFVKLSWFTER	409	428
361	13	KKLDTFFVKLSLATER	525	402
362	13	KKLDTFFVKLSLCTER	400	402
363	13	KKLDTFFVKLSLGTER	531	402
364	13	KKLDTFFVKLSLHTER	1046	402
365	13	KKLDTFFVKLSLITER	468	402
366	13	KKLDTFFVKLSLLTER	448	402
367	13	KKLDTFFVKLSLMTER	1190	402
368	13	KKLDTFFVKLSLNTER	862	402
369	13	KKLDTFFVKLSLPTER	696	402
370	13	KKLDTFFVKLSLQTER	1144	402

【表２０】

表６．２の続き

371	13	KKLDTFFVKLSLRTER	502	402
372	13	KKLDTFFVKLSLSTER	635	402
373	13	KKLDTFFVKLSLTTER	494	402
374	13	KKLDTFFVKLSLVTER	446	402
375	13	KKLDTFFVKLSLWTER	430	402
376	14	KKLDTFFVKLSLFFER	348	319
377	14	KKLDTFFVKLSLFGER	343	319
378	14	KKLDTFFVKLSLFHER	463	319
379	14	KKLDTFFVKLSLFIER	375	319
380	14	KKLDTFFVKLSLFLER	360	319
381	14	KKLDTFFVKLSLFMER	501	319
382	14	KKLDTFFVKLSLFNER	599	319
383	14	KKLDTFFVKLSLFPER	551	319
384	14	KKLDTFFVKLSLFSER	369	319
385	14	KKLDTFFVKLSLFVER	380	319
386	14	KKLDTFFVKLSLFWER	374	319
387	15	KKLDTFFVKLSLFTDR	404	371
388	16	KKLDTFFVKLSLFTEF	297	260
389	16	KKLDTFFVKLSLFTEK	291	260
390	16	KKLDTFFVKLSLFTEN	311	260
391	16	KKLDTFFVKLSLFTER	260	260
392	16	KKLDTFFVKLSLFTET	292	260
393	16	KKLDTFFVKLSLFTEY	311	260

【０７０２】

表６．２に示したＰ２８Ｒの残基置換体（配列番号：２６８～３９３）を図３２に要約する。Ｐ３０２８との結合性を保持するためには、２番目（Ｋ）、９番目（Ｋ）および１５番目（Ｅ）の残基は、比較的わずかにしか置換できないことに注目されたい。Ｐ２８Ｒの２番目、９番目および／または１５番目の残基を置換すると、置換していないＰ２８Ｒと比べて、（ｒａｍｐｏスコアによって測定された）Ｐ３０２８に対する結合性が実質的に低くなる。したがって、これらの３つの位置の残基がシグナル伝達を調節していると考えられる。当業者であれば、これら３つの位置の残基のシグナル伝達調節作用を利用して、免疫調節ペプチドの阻害剤を設計することができることを十分に理解するであろう。

【０７０３】

ペプチドＰ２８Ｒの末端切断体および内部欠失体についてＰＥＰＳＣＡＮ分析を行った。図２９は、以下の配列を有するペプチドのｒａｍｐｏスコアを示す：ＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：２）；ＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥ（配列番号：３４）；ＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴ（配列番号：３５）；ＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦ（配列番号：３６）；ＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬ（配列番号：３７）；ＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳ（配列番号：３８）；ＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬ（配列番号：３９）；ＫＫＬＤＴＦＦＶＫ（配列番号：４０）；ＫＫＬＤＴＦＦＶ（配列番号：４１）；ＫＫＬＤＴＦＦ（配列番

号：４２）；ＫＫＬＤＴＦ（配列番号：４３）；ＫＫＬＤＴ（配列番号：４４）；ＫＫＬＤ（配列番号：４５）；ＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：４６）；ＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：４７）；ＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：４８）；ＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：４９）；ＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：５０）；ＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：５１）；ＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：５２）；ＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：５３）；ＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：５４）；ＳＬＦＴＥＲ（配列番号：５５）；ＬＦＴＥＲ（配列番号：５６）；ＦＴＥＲ（配列番号：５７）；ＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥ（配列番号：５８）；ＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴ（配列番号：５９）；ＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦ（配列番号：６０）；ＴＦＦＶＫＬＳＬ（配列番号：６１）；ＦＦＶＫＬＳ（配列番号：６２）；ＦＶＫＬ（配列番号：６３）。

【０７０４】

図３０は、以下の配列を有するペプチドのｒａｍｐｏスコアを示す：ＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：２）；ＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：４６）；ＫＫＬＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：６４）；ＫＫＬＤＴＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：６５）；ＫＫＬＤＴＦＦＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：６６）；ＫＫＬＤＴＦＦＶＫＳＬＦＴＥＲ（配列番号：６７）；ＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＦＴＥＲ（配列番号：６８）；ＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＥＲ（配列番号：６９）；ＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥ（配列番号：５８）；ＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：４７）；ＫＫＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：７０）；ＫＫＬＤＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：７１）；ＫＫＬＤＴＥＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：７２）；ＫＫＬＤＴＦＦＶＳＬＦＴＥＲ（配列番号：７３）； ＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＦＴＥＲ（配列番号：７４）；ＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＥＲ（配列番号：７５）；ＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴ（配列番号：５９）；ＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：４８）；ＫＫＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：７６）；ＫＫＬＤＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：７７）；ＫＫＬＤＴＦＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：７８）；ＫＫＬＤＴＦＦＶＬＦＴＥＲ（配列番号：７９）；ＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＴＥＲ（配列番号：８０）；ＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＲ（配列番号：８１）；ＫＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：８２）；ＫＫＬＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：８３）；ＫＫＬＤＴＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：８４）；ＫＫＬＤＴＦＦＬＦＴＥＲ（配列番号：８５）；ＫＫＬＤＴＦＦＶＫＴＥＲ（配列番号：８６）；ＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＲ（配列番号：８７）；ＫＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：８８）；ＫＫＬＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：８９）；ＫＫＬＤＴＳＬＦＴＥＲ（配列番号：９０）；ＫＫＬＤＴＦＦＦＴＥＲ（配列番号：９１）；ＫＫＬＤＴＦＦＶＫＥＲ（配列番号：９２）；ＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳ（配列番号：３８）；ＧＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：９３）；ＫＫＧＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：９４）；ＫＫＬＤＧＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：９５）；ＫＫＬＤＴＦＧＶＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：９６）；ＫＫＬＤＴＦＦＶＧＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：９７）；ＫＫＬＤＴＦＦＶＧＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：９８）；ＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＧＬＦＴＥＲ（配列番号：９９）；ＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＧＴＥＲ（配列番号：１００）；ＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＧＲ（配列番号：１０１）。

【０７０５】

図３０に示すように、配列番号：６４、６５、６８および７６のペプチドを含む、ペプチドＰ２８Ｒの欠失体および末端切断体のいくつかは、ペプチドＰ２８Ｒと同等以上のｒａｍｐｏスコアを有する。さらに、配列番号：９４、９５、９６、９８および９９のペプチドを含む、グリシン置換体のいくつかは、Ｐ２８Ｒと同等のｒａｍｐｏスコアを有していた。Ｐ２８ＲのＮ末端から１つずつアミノ酸を欠失させたバリアント（最大で８つまで欠失させる）（配列番号：４６～５３）は、ｒａｍｐｏスコアの測定によれば、Ｐ３０２８に対して高い親和性を保持していた。Ｐ２８ＲのＣ末端Ｒ残基を欠失させたバリアント（配列番号：３４）は、Ｐ３０２８に対して高い親和性を保持していた。

【０７０６】

実施例１３：リンパ球活性化に対するＰ３０２８の低分子阻害剤の作用

Ｐ３０２８の阻害剤であるＰ２８Ｒの分析をヒトエクスビボモデルにおいて行った。７つの健常対照試料および様々な診断受けた７人のがん患者から得た試料において、ＭＴＳ技術またはＣＦＳＥ技術を使用して測定することによりＰＢＭＣに対する刺激活性を調査した。興味深いことに、Ｐ２８Ｒは、他の刺激が存在しない条件でも、７人のがん患者のうち６人において有意な刺激活性を有していた。それに対して、対照試料由来のＰＢＭＣでは、わずかな刺激活性のみが示されたか、あるいは、刺激活性はまったく示されなかった。

【０７０７】

図２４に示すように、Ｐ２８Ｒは、ＩＬ－２応答性増殖反応の抑制に対して刺激活性を示した。ＰＢＭＣをＩＬ－２とともに７日間培養し、増殖率をＢｒｄＵの取り込みとして測定した。棒グラフの棒はそれぞれ三重測定の平均値を示す。ＩＬ－２に応答した増殖反応が弱いと判定されたがん患者由来のＰＢＭＣにおいて行った、がん関連免疫抑制に対する抗Ｐ３０２８抗体の回復効果の評価（図２２参照）と同様にして、ＩＬ－２誘導性増殖の抑制に対する低分子阻害剤Ｐ２８Ｒの回復効果について調査した。治療を受けていない４人の患者由来のＰＢＭＣを培養した結果を図２４に示す。それぞれのＰ２８Ｒ添加量において、ＩＬ－２で刺激した細胞（図中２４０）を左側に示し、刺激していない細胞（図中２４２）を右側に示す。培養の初期において増殖が少なかったＰＢＭＣはＰ２８Ｒによって顕著に刺激されたが（図２４Ａおよび図２４Ｂ参照）、これに対して、培養の初期において増殖が多かったＰＢＭＣではＰ２８Ｒによる実質的な効果は見られなかった（図２４Ｃおよび図２４Ｄ参照）。予想した通り、いずれの患者においても、全身性の免疫抑制は見られず、局所的な免疫抑制を示す患者由来試料が刺激された。

【０７０８】

実施例１４：腫瘍細胞へのＰ３０２８低分子阻害剤の結合

本明細書において述べたように、Ｐ３０２８構造は腫瘍に存在する。ビオチン化Ｐ３０２８阻害剤（Ｐ２８Ｒ）を使用して、腫瘍組織における３０２８構造の分布および阻害剤の結合をさらに調査した。３つの乳がん組織、２つの腎細胞がん組織および４つの悪性黒色腫組織を分析した。阻害剤は、試験した腫瘍のいずれにも結合した。図２５は、染色した乳がん組織の一例を示しているが、強い陽性反応（図中７）が見られ、この腫瘍組織内に抑制作用を有する３０２８構造が存在することが示された。Ｐ３０２８構造は（上述したように）リンパ球の遊走および細胞傷害活性を抑制することから、露出したＰ３０２８がＰ２８Ｒの結合によってブロックされない限り、腫瘍の陽性染色領域に対する免疫細胞の攻撃は効率的に抑制されると考えられる。しかしながら、この実験では、リンパ球上のＬＦＡ－１への結合によってＰ３０２８構造がブロックされたため、リンパ球は染色されなかった。

【０７０９】

実施例１５：Ｐ２８ＲによるＬＦＡ－１受容体のブロック解除

本明細書で述べたように、β２－インテグリンは、正常に機能している免疫系において一定の役割を果たしている。本明細書ではさらに、β２－インテグリン（ＬＦＡ－１）への内因性抑制因子（Ｐ３０２８）の結合に基づいた免疫抑制メカニズムについても述べる。実施例７で述べたように、がん患者由来ＰＢＭＣの膜染色は正常対照試料と比較して著しく低下した。しかしながら、がん患者由来のＰＢＭＣを抑制因子であるＰ３０２８に対する抗体とともにインキュベートすると、ＬＦＡ－１の露出を増強することができた（実施例７および図１６参照）。実施例７の抗ＬＦＡ－１抗体および二次抗体（Ｕｌｔｒａｖｉｓｉｏｎ）を使用してＬＦＡ－１染色を行い、Ｆａｓｔ　Ｒｅｄを使用して発色させた。ＬＦＡ－１染色を行う前に、固定していない新鮮な凍結腫瘍切片を薬物候補であるＰ２８Ｒとともに４～２０時間インキュベートした（図２６Ｂ参照）。比較対照として、リン酸緩衝生理食塩水のみを使用して対照腫瘍切片をインキュベートした（図２６Ａ参照）。

【０７１０】

図２６に示すように、Ｐ２８Ｒは、ＬＦＡ－１のブロックを解除し、それによって、ＬＦＡ－１の機能発現を顕著に増強し、細胞の遊走および細胞傷害活性を促した。Ｐ２８Ｒ

で処理した細胞ではＬＦＡ－１が強く染色されたが（図中３）、これに対して、Ｐ２８Ｒで処理しなかった細胞ではＬＦＡ－１が弱く染色された（図中５）。この結果から、Ｐ２８ＲによってＰ３０２８構造が除去され、ＬＦＡ－１のブロックが解除されたことが示された。

【０７１１】

実施例１６：ナノ単位投与によるがん患者への免疫調節ペプチド阻害剤の送達

Ｐ３０２８構造の存在によって免疫が抑制されており、かつ悪性黒色腫の皮下転移を有するがん患者を選択する。細針生検によって炎症性浸潤を確認した後、微小透析カテーテルを転移巣の１つに挿入する。Ｐ３０２８に特異的な免疫調節ペプチド阻害剤を注入する前に、ベースラインとして、炎症性浸潤、サイトカインプロファイルおよびＰ３０２８構造の濃度を測定する。次いで、注入中および注入後に、サイトカインプロファイルの変化およびＰ３０２８構造の濃度の変化を測定する。注入は２４時間または４８時間継続し、注入直後、１週間後および２週間後に、微小透析カテーテルで阻害剤を送達した領域を切除し、炎症性浸潤および腫瘍の退行性変化を調査する。たとえばＬＦＡ－１のブロック解除、Ｐ３０２８構造への結合および／または免疫細胞の動員の増強によって測定されるように、免疫調節ペプチド阻害剤を投与することによってがん患者の免疫抑制を軽減することができると予想される。

【０７１２】

実施例１７：細胞表面分子に対するアルブミンペプチド結合因子

細胞表面分子と結合するアルブミンフラグメント

米国特許第２０１１／０２６２４７０号（この文献は参照によりその全体が明示的に本明細書に援用される）に教示されているように、アルブミンフラグメントには細胞表面分子と結合できるものがある。米国特許第２０１１／０２６２４７０号には、人工細胞表面（ＡＣＳ）カラムに結合する血清ペプチドの同定が報告されている。ＡＣＳカラムは以下のように調製した。

【０７１３】

最初に、ビオチン化細胞表面タンパク質を調製した。４人の健常ドナーから採取した血液４５０ｍｌそれぞれからバフィーコートを作製した。２％デキストランＴ５００（アマシャム・ファルマシア・バイオテク社、スウェーデン、ウプサラ）の０．９％ＮａＣｌ溶液中で沈降させることによって赤血球を除去した。Ｆｉｃｏｌｌ－Ｐａｑｕｅ　Ｐｌｕｓ（ＧＥヘルスケア　バイオサイエンス社、スウェーデン）を使用した密度勾配遠心分離によって単球（ＰＢＭＣ）を単離した。10×10^{6}個／ｍｌの濃度になるように、ＣａおよびＭｇを含むリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）（Ｇｉｂｃｏ）中にＰＢＭＣを懸濁した。ＥＺ　Ｌｉｎｋ　Ｓｕｌｆｏ－ＮＨＳ－ｂｉｏｔｉｎ（ピアス、米国）を最終濃度０．２ｍｇ／ｍｌで加え、得られた混合物をシェーカー上で室温にて１０分間インキュベートした。ＰＢＭＣをＰＢＳで洗浄して過剰なビオチンを除去した。ペレット化した細胞2×10^{7}個あたり１．０ｍｌの氷冷溶解緩衝液（１００ｍＭオクチルグルコシドおよび１ｍＭフッ化フェニルメチルスルホニルを加えた、０．１５Ｍ　ＮａＣｌおよび５ｍＭ　$MgCl_2$含有５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣＬ（ｐＨ７．５））を加え、緩やかに振盪しながらビオチン化ＰＢＭＣを溶解し、氷上で３０分間インキュベートした。５０００×ｇ、４℃で１０分間遠心分離して残渣を除去し、上清を回収し、４人ドナーから得た上清をプールした。この溶解物をポリプロピレン製プラスチックチューブに入れ、－７０℃で保存した。

【０７１４】

トリプシン処理ｄＨＳＡフラグメントによる吸収を調べるため、単球から得たビオチン化細胞表面タンパク質をストレプトアビジン－セファロースに結合させたアフィニティーカラムを以下のように調製した。溶解緩衝液中のビオチン化細胞溶解物１８ｍｌを、結合緩衝液（２０ｍＭ　NaH_2PO_4、０．１５Ｍ　ＮａＣｌ、ｐＨ７．５）で１／１０に希釈した。この量の溶解物は36×10^{7}個の単球に相当する。希釈した溶解物を１ｍｌＨｉｔｒａｐ　Ｓｔｒｅｐｔａｖｉｄｉｎ　ＨＰアフィニティーカラム（アマシャム・バ

イオサイエンス）に加えた。残っている可能性のある遊離ビオチンをブロッキングするため、０．１Ｍグリシン（シグマ）５ｍｌをカラムに加えた。カラム上の不飽和ストレプトアビジンを結合緩衝液中ビオチン（シグマ）１５０μｇと反応させた。カラムをＰＢＳで注意深く洗浄し、ＰＢＳ中０．１％ＮａＮ$_3$を入れて使用まで４℃で保存した。

【０７１５】

ＡＳＰ－Ｎで断片化したｄＨＳＡによる吸収を調べるため、単球から得たビオチン化細胞表面タンパク質をストレプトアビジン－セファロースに結合させたアフィニティーカラムを以下のように調製した。Ｓｐｅｃｔｒａｐｏｒｅ　４透析チューブ（Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　Ｅｕｒｏｐｅ、オランダ、ブレダ）を用いて、結合緩衝液（２０ｍＭ　ＮａＨ$_2$ＰＯ$_4$、０．１５Ｍ　ＮａＣｌ、ｐＨ７．５）に対して透析することによって、溶解緩衝液中ビオチン化細胞溶解物の緩衝液交換を行った。結合緩衝液中のビオチン化細胞溶解物２７ｍｌ（５４×１０^{7}個の単球に相当）を、洗浄した１．５ｍｌＳｔｒｅｐｔａｖｉｄｉｎ　Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ　ＨＰ（アマシャム・バイオサイエンス）に加えた。残っている可能性のある遊離ビオチンをブロッキングするため、０．１Ｍグリシン（シグマ）２５ｍｌをＳｔｒｅｐｔａｖｉｄｉｎ　Ｓｅｐｈａｒｏｓｅに加えた。不飽和ストレプトアビジンを結合緩衝液中ビオチン（シグマ）２２５μｇと反応させた。Ｓｔｒｅｐｔａｖｉｄｉｎ　ＳｅｐｈａｒｏｓｅをＰＢＳで注意深く洗浄した。Ｓｔｒｅｐｔａｖｉｄｉｎ　Ｓｅｐｈａｒｏｓｅに結合させたビオチン化細胞溶解物１ｍｌを、空のカラム（Ｔｒｉｃｏｒｎ　Ｅｍｐｔｙ　Ｈｉｇｈ　Ｐｅｒｆｏｒｍａｎｃｅ　Ｃｏｌｕｍｎ、アマシャム・バイオサイエンス）に充填し、Ｃａ$^{2+}$およびＭｇ$^{2+}$を含むリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）（Ｇｉｂｃｏ）で洗浄した。

【０７１６】

トリプシンまたはＡＳＰ－Ｎを用いた消化は以下のように行った。ｓｅｑｕｅｎｃｉｎｇ　ｇｒａｄｅ　ｍｏｄｉｆｉｅｄ　ｔｒｙｐｓｉｎ（プロメガ社、ウイスコンシン州）１０ｍｇまたはエンドプロテイナーゼＡＳＰ－Ｎ（シグマ）２ｍｇを含む２５ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$（ｐＨ８）でｄＨＳＡの凍結乾燥品（０．５ｍｇ）を再構築し、３７℃で一晩インキュベートした。断片化されなかったアルブミンおよび酵素を除去するため、アミコンウルトラ４（分子量カットオフ：５０００）またはＣｅｎｔｒｉｐｌｕｓ（分子量カットオフ：１００００）遠心式フィルター（ミリポア社、スウェーデン、ソルナ）を通して試料を限外濾過した。酵素を含まない断片化ｄＨＳＡ含有濾液を回収し、ＣａおよびＭｇを含むＰＢＳ（Ｇｉｂｃｏ）で希釈した。

【０７１７】

ｄＨＳＡをトリプシン処理し、トリプシン処理により得られたペプチド混合物をＡＣＳに吸着させた。酵素で断片化したＰＢＳ中ｄＨＳＡ２ｍｌ（総タンパク質量０．２ｍｇに相当）をＡＣＳカラムに通過させた。ボイド容量と吸着した試料の希釈を考慮して、少量（０．２ｍｌ）ずつ通過画分を回収した。吸着しなかった対照試料を含む、３０μｌの各試料をＳｐｅｅｄ－Ｖａｃ遠心分離機で乾燥した。ＭＡＬＤＩ　ＴＯＦマススペクトロメトリー技術を使用して、吸着したペプチド溶液と吸着しなかったペプチド溶液を比較することにより結合したペプチドを同定した。乾燥試料は０．１％ＴＦＡ１０μｌで再構築した。Ｃ１８逆相充填剤を含むＺｉｐ　Ｔｉｐピペットチップ（ミリポア、米国）を使用して、再構築試料を脱塩した。質量７００～３６００Ｄａの試料を分析するため、ＺｉｐＴｉｐで溶出した各試料１μｌを、α－シアノ－４－ヒドロキシケイ皮酸（０．０２ｍｇ／ｍｌ）の７０％アセトニトリル／０．３％トリフルオロ酢酸飽和溶液１μｌと混合した。質量１５００～９０００Ｄａの試料を分析するため、ＺｉｐＴｉｐで溶出した各試料１μｌを、シナピン酸（３－メトキシ－４－ヒドロキシケイ皮酸）１μｌと混合した。この混合物１μｌをＭＡＬＤＩプレート上にスポットし、ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ　ＭＳ（Ｖｏｙａｇｅｒ－ＤＥ　ＰＲＯ、アプライドバイオシステムズ、米国カリフォルニア州）を使用して分析した。ＭＳ－Ｆｉｔを使用してＳｗｉｓｓＰｒｏｔデータベースまたはＮＣＢＩデータベースを検索することによって、得られた質量スペクトルに基づいた同一性検索を行った。

【０７１８】
これらのペプチドを表７に示す。
【表２１】
表７：トリプシン処理により作製したACS結合性アルブミンフラグメント

配列番号	吸収率（%）	配列	アルブミンの位置
194	71%	KYLYEIAR	161-168
195	64%	KVPQVSTPTLVEVSR	438-452
196	60%	VFDEFKPLVEEPQNLIK	397-413
197	59%	VPQVSTPTLVEVSR	439-452
198	42%	RPCFSALEVDETYVPK	509-524
199	41%	FQNALLVR	427-434
200	36%	SLHTLFGDK	89-97
201	36%	LKECCEKPLLEK	299-310
202	35%	LCTVATLR	98-105
203	34%	YLYEIAR	162-168
204	32%	CCAAADPHECYAK	384-396
205	29%	AAFTECCQAADK	187-198
206	26%	CCTESLVNR	500-508
207	25%	QEPERNECFLQHK	118-130
208	23%	AVMDDFAAFVEK	570-581
209	22%	NECFLQHK	123-130
210	20%	ONCELFEQLGEYK	414-426
211	18%	QEPERNECFLQHK	118-130
212	13%	VHTECCHGDLLECADDR	265-281
213	8%	FKDLGEENFK	35-44
214	3%	YICENQDSISSK	287-298
215	2%	LDELRDEGK	206-214
216	1%	DDNPNLPR	131-138

【０７１９】
トリプシン分解処理を行うと、アルブミンの完全長ペプチド配列はＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ技術を使用して回収できず、さらに免疫細胞の細胞表面受容体に対して結合能を有する配列のいくつかもトリプシン処理によって分解されたと考えられたため、ｄＨＳＡをアスパラギナーゼ（ＡＳＮ－Ｎ）でも分解し、分解後に得られたペプチド混合物をＡＣＳに吸着させた。ＭＡＬＤＩ　ＴＯＦ　ＭＳ技術を使用して、吸着したペプチド溶液と吸着しなかったペプチド溶液を比較することにより結合したペプチドを同定した。同定したペプチドを表８に示す。

【表２２】

表８：Asp-N 処理により作製した ACS 結合性アルブミンフラグメント

配列番号	吸収率（%）	配列	アルブミンの位置
217	100%	DHVKLVNEVTEFAKTCVA	62-79
218	100%	DDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL	586-609
219	87%	DRVTKCCTESLVNRRPCFSALEV	495-517
220	86%	DETYVPKEFNAETFTHA	518-535
221	65%	DSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVEN	293-319
222	65%	DKLCTVATLRETYGEM	96-112
223	100%	YSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVF	364-398
224	100%	KLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHK	96-130
225	100%	ICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVM	536-572
226	100%	LAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKHCIAEVEN	283-319
227	100%	VFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETT LEKCCAAA	348-388
228	100%	LGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVA	37-79
229	100%	RVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHA	495-535
230	37%	YLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCCTESLVNRRPFSALEV	475-517

【０７２０】

さらに、表９に示す９種の合成アルブミンペプチドを合成した。

【表２３】

表９：合成アルブミンペプチド

配列番号	ペプチドの名称	配列	アルブミンの位置
183	3026	NEETFLKKYLYEIARRHPYFYAP	153-176
184	3027	ELFEQLGEYKFQNALLVR	417-434
185	3028	VFDEFKPLVEEPQNLIK	397-413
188	3029	KVPQVSTPTLVEVSR	438-452
189	2604	KLVNEVTEFAKT	65-76
190	2605	NEETFLKKYLYE	153-168
191	2606	LDELRDEGKAS	205-217
192	2607	EMADCCAKQEPE	110-122
193	2608	ELFEQLGEYKF	417-427

【０７２１】

実施例１８：細胞表面分子に対するアルブミンペプチド結合因子

モノクローナル抗体ｍＡｂ　Ａは免疫調節活性を有することが示された。ｍＡｂ　Ａが結合するエピトープの構造をさらに調査した。すなわち、アルブミンフラグメントを抗体とともにインキュベートし、マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ　ＭＳ）を使用して、変性アルブミンに特異的なマウスモノクローナル抗体が結合する可能性のあるヒト血清アルブミン部位を特定した。１つの方法では、抗体が結合するトリプシン処理ペプチドのいくつかはＭＡＬＤＩにおいて特徴的な質量スペクトルを生成せず、分析から「隠れてしまう」ことを利用した。別の方法では、抗体が結合したタンパク質部位はタンパク質分解から保護されることを利用する。

【０７２２】

精製したヒト血清アルブミン（ＨＳＡ）を尿素で変性し、ＤＴＴで還元し、アルキル化した。変性ＨＳＡを、低濃度（０．０２～２ｎｇ／ｍｌ）のトリプシンを用いてトリプシン処理した。アルブミンに典型的なペプチド質量が検出されなかったため、ＭＡＬＤＩで得られたスペクトルは不十分なものであった。（０．０２ｎｇ／ｍｌのトリプシンで消化した）この調製物をゲル電気泳動すると、相当な量の未消化アルブミンが含まれていることが分かった。したがって、高濃度（５μｇ／ｍｌ）でトリプシン消化を継続し、通常ＭＡＬＤＩによるタンパク質の同定に使用される質量スペクトルを得た。

【０７２３】

ｍＡｂ　Ａが結合するアルブミンフラグメントを同定するため、上記で完全に切断されたアルブミン溶液の一部をｍＡｂ　Ａとともにインキュベートした。ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ　ＭＳを行い、酵素処理により変性させたアルブミンのスペクトルをｍＡｂ　Ａの存在下で得たものとｍＡｂ　Ａの非存在下で得たものとで比較した。質量分析したもののうち、１４種のアルブミン（配列番号：２３１～２４４）は、ｍＡｂ　Ａとともにインキュベーションした後に消失または減少した。表１０にこれらのペプチドのアミノ酸配列を示す。表に記載のスペクトルは、アルブミン分子の６６番目～５０８番目の残基を包含する複数の領域を示す。

【０７２４】

上記の結果をさらに確認するため、（あらかじめ０．０２ｎｇ／ｍｌのトリプシンで消化した）変性アルブミンにモノクローナル抗体ｍＡｂ　Ａを結合させ、エピトープのペプチド配列を保護した。次いで、形成された複合体を再度トリプシンで処理した。ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ　ＭＳを行い、アルブミンにより生成されたペプチド質量スペクトルを、抗体の非存在下でトリプシン処理した変性アルブミンにより生成されたスペクトルと比較した

。３９個のアルブミン質量ピークのうち上記と同じ１４個が、ｍＡｂの存在下でトリプシン処理した試料において完全に消失または有意に減少した（表１０の６番目の列を参照されたい）。結果を確認するために複数回読み取りを行った。

【表２４】

表１０：モノクローナル抗体 mAb A に結合するアルブミンペプチド

配列番号	配列	アルブミンの位置	抗体とインキュベーションする前のピーク面積 (2 つのスペクトル)	抗体とインキュベーションした後のピーク面積 (5 つのスペクトル)	抗体＋トリプシン処理したアルブミンのピーク面積 (6 つのスペクトル)
231	LVNEVTEFAK	066-075	1970, 4092	0, 0, 0, 0, 0,	0, 0, 0, 0, 0, 0,
232	SLHTLFGDK	089-097	1695, 5089	0, 0, 0, 0, 0,	0, 0, 0, 0, 0, 0,
233	LCTVATLR	098-105	1862, 4869	0, 0, 132, 0, 0	0, 0, 0, 0, 0, 0,
234	ETYGEMADCCAK	106-117	809, 1010	0, 0, 0, 0, 0,	0, 0, 0, 0, 0, 0,
235	YLYEIAR	162-168	6036, 13066	504, 118, 473, 281, 288	448, 895, 216, 724, 2346, 1571
236	LDELRDEGK	206-214	3064, 7917	0, 0, 0, 0, 0	0, 0, 0, 0, 0, 0
237	YICENQDSISSK	287-298	583, 1394	0, 0, 0, 0, 0,	0, 0, 53, 0, 0, 0,
238	LKECCEKPLLEK	299-310	2283, 4675	0, 0, 0, 0, 0,	0, 0, 0, 0, 0, 0,
239	HPDYSVVLLLR	362-372	1036, 1482	0, 0, 0, 0, 0,	0, 0, 51, 0, 407 (1312), 226(1312)
240	CCAAADPHECYAK	384-396	2186, 3327	0, 0, 0, 0, 0,	0, 0, 0, 0, 0, 0,
241	QNCELFEQLGEYK	414-426	2519, 2978	0, 0, 0, 0, 0,	0, 0, 0, 0, 0,212(1656.64)
242	FQNALLVR	427-434	15276, 32846	267, 315, 931, 494, 309	591, 1284, 199, 1015, 2963, 1998
243	CCTESLVNR	500-508	1360, 4659	0, 0, 0, 0, 0,	0, 258, 0, 0, 0,204 (1139)
244	AVMDDFAAFVEK	570-581	2720, 3758	0, 0, 0, 0, 0	0, 0, 0, 0, 0, 0

【０７２５】

アルブミンのｍＡｂ結合性エピトープはトリプシンで切断されることによって、ｍＡｂに対する結合親和性が低すぎるエピトープフラグメントを生成する可能性があるため、アルブミンのペプチドフラグメントのいくつかは、トリプシン処理したアルブミンフラグメントへの抗体の結合によっては同定できなかったと考えられた。したがって、抗体が結合するフラグメントを別の方法で同定した。抗体を用いたタンパク質分解からの保護に基づいた、ｍＡｂ　ＡのＭＡＬＤＩエピトープマッピングを再度行った。この実験では、上記とわずかに異なる方法を使用した。変性したＨＳＡをｍＡｂ　Ａとともにインキュベートした。ｍＡｂ　Ａが結合しなかったアルブミンを、限外濾過器を使用したサイズ排除によって試料から取り除いた。残った遊離のｍＡｂおよびｍＡｂ－アルブミン複合体をトリプシンで消化した（ｍＡｂが結合したアルブミン分子の配列はトリプシン消化に耐えるはずである）。切断された小さなｍＡｂフラグメントおよび保護されていないアルブミンを限外濾過（３０ｋＤ）によって試料から取り除いた。ｐＨを２．７まで下げることによって

、ｍＡｂとこれに結合したアルブミンフラグメントからなる複合体を解離させた。再度、３０ｋＤで限外濾過を行い、完全長ｍＡｂを３０ｋＤより小さいアルブミンフラグメントから分離した。これらのフラグメントをＭＡＬＤＩ　ＴＯＦにより分析したところ、アルブミンに典型的なスペクトルは同定されなかった。合理的に考えると、ｍＡｂ　Ａのエピトープを含むアルブミンフラグメントはＭＡＬＤＩ　ＴＯＦにより分析するには大きすぎたことが理由として考えられた。（先の操作においてｍＡｂで保護された部位を切断するため）上記濾液（＜３０ｋＤ）をトリプシンでさらに消化し、ペプチドの質量をＭＡＬＤＩ　ＴＯＦ　ＭＳによる分析に適したものとした。

【０７２６】

第２のトリプシン処理の後、ＭＡＬＤＩ　ＴＯＦ　ＭＳによって検出された３２個の質量ピークのうち８個がアルブミンに一致した（表１１参照）。したがって、これらの新規のアミノ酸配列はエピトープの一部を示しており、さらにトリプシン切断部位のＮ末端側の配列を含む。８個のペプチド質量ピークのうち６個（配列番号：２３１、２３３、２３５、２３６、２４２および２４３）は、完全に切断したアルブミンをＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ分析の前にｍＡｂ　Ａとともにインキュベートした先の実験において消失したペプチド質量ピークであった（表１０参照）。８個のペプチドのうち２個（配列番号：２４５および３４６）は、完全に切断したアルブミンを用いた結合アッセイでは同定されなかった。このようにして、上記抗体のエピトープを確定した。アルブミン分子中にはこのような構造が複数存在し、これらの構造が結合する複数の受容体の間で架橋が形成される場合があることに注目することは重要である。このようにして、アルブミンにはｍＡｂ　Ａのエピトープ部位が複数存在しうることが確認された。

【表２５】

表１１：モノクローナル抗体 mAb A に結合するアルブミンペプチド

配列番号	配列	アルブミンの位置
245	LSQRFPK	243-249
246	DDNPNLPR	131-138
235	YLYEIAR	162-168
233	LCTVATLR	98-105
242	FQNALLVR	427-434
236	LDELRDEGK	206-214
243	CCTESLVNR	500-508
231	LVNEVTEFAK	66-75

【０７２７】

実施例１９：Ｐ３０２８に結合する環状ペプチド

Ｐ３０２８に結合する環状ペプチドを同定するため、チップ上においてジペプチドおよびトリペプチドのバリアントを可能な限りすべて合成し、ＥＬＩＳＡ技術を使用してＨｉｓタグ標識Ｐ３０２８との結合を分析した。同定された結合モチーフに基づいて、６－ｍｅｒの環状ペプチドを複数作製し、試験を行った。これらの結果を踏まえて、環状リードペプチドＣＬＡＬＮＶＭＣＧ（配列番号：２６４）を構築した。各位置のアミノ酸を他の１９種のＬ－アミノ酸で置換したリード環状ペプチドの位置スキャンを行った。各ペプチド置換体の結合性を試験したところ、上記のリードペプチドよりもさらに高い結合力を有するペプチド配列が複数同定された。ＣＬＲＬＮＶＦＣＧ（配列番号：２６５）およびＣＬＲＬＩＶＭＣＧ（配列番号：２６６）の２つのペプチドが最も高い親和性を有していた。位置スキャン結合アッセイにおいてＰ３０２８への結合力が最も高かったこの２つの環状ペプチドを表１２にまとめる。

【表２６】

表１２：P3028に結合する環状ペプチド

配列番号	配列
264	CLALNVMCG
265	CLRLNVFCG
266	CLRLIVMCG

【０７２８】

位置スキャンによってＰ３０２８（配列番号：１８５）への結合が増強されることが同定された、環状リードペプチド中の置換可能なアミノ酸残基（すなわち配列番号：２６４～２６６）を図３３に要約する。さらに、Ｐ３０２８へのＰ２８Ｒの結合と同等以上の結合を示すＰ２８Ｒの残基置換体のうち、Ｐ３０２８への結合がさらに高いかまたは実質的に同等であると同定された残基置換体（表６．１および表６．２参照）も図３３に要約する。スキャンデータに基づいてＰ３０２８に結合することが同定された環状ペプチド配列（配列番号：２６４～２６６）と、Ｐ３０２８に結合することが同定された直鎖ペプチド配列（配列番号：２～３１および２６８～３９３）は、相同性が非常に高いことが判明した（図３３参照）。環状ペプチドのＮ末端Ｃ残基およびＣ末端ＣＧ残基は、ペプチドの環化に関与することに注目されたい。したがって、図３３の黒色のマス目に示すように、Ｐ３０２８の結合因子であることが同定された６－ｍｅｒの環状ペプチド（配列番号：２６４～２６６）と、Ｐ２８Ｒ関連ペプチド（配列番号：２～３１および２６８～３９３）のＮ末端またはＣ末端は、相同性が非常に高い。アルブミン由来免疫調節ペプチドに結合して、これを阻害する別の環状ペプチドを同定することが可能であると考えられる。

【０７２９】

実施例２０：ＩＬ－２誘導性増殖に対するアルブミンペプチドの作用

配列番号：１８３～１８５または１８８～２４６の少なくとも１つを含むアルブミンペプチドの作用を、実施例２に記載したヒトエクスビボモデルを使用して測定する。

【０７３０】

健常献血ドナー（対照試料）またはがん患者からの静脈血試料からＰＢＭＣを単離する。培地１００ｐｌ（２００ＩＵ／ｍｌペニシリン、２００μｌ／ｍｌストレプトマイシン、４ｍＭ　Ｌ－グルタミン（いずれもシグマケミカル社（米国ミズーリ州）から入手）および２０％加熱不活性化ヒト血清を添加したＲＰＭＩ　１６４０　Ｄｕｔｃｈ改変培地（Ｇｉｂｃｏ、インビトロジェン社、スウェーデン、ストックホルム））を９６ウェル丸底組織培養プレート（Ｃｏｓｔａｒ、コーニング社、米国ニューヨーク州）に加える。実験培養を行うため、各ウェルの培地に配列番号：１８３～１８５または１８８～２４６のペプチドを添加する。次いで、ＲＰＭＩ／２％ＨＳＡに懸濁したＰＢＭＣ１００ｐｌ（リンパ球５×１０^{4}個）を各ウェルに加え、ＩＬ－２（Ｐｒｏｌｅｕｋｉｎ、Ｃｈｉｒｏｎ社、オランダ）を最終濃度１２０ＩＵ／ウェルで加える。ＩＬ－２を添加しない対照ウェルの測定も平行して行う。細胞を５％CO_2湿潤雰囲気中３７℃で７日間培養する。培養終了の１８～２４時間前に、１．６ｐＣｉ／ウェルの［^{3}Ｈ］－チミジン（アマシャム社、英国）の取り込みを測定することにより、細胞増殖を分析する。三重測定した各ウェルのｄｐｍ（壊変毎分）の平均値を計算に使用する。

【０７３１】

このようにして、ＰＢＭＣのＩＬ－２による刺激を抑制するアルブミンペプチドを同定する。

【０７３２】

実施例２１：Ｔ細胞受容体刺激に対するアルブミンペプチドの作用

実施例３と同様にして、配列番号：１８３～１８５または１８８～２４６の少なくとも１つを含むアルブミンペプチドのＴ細胞受容体刺激に対する作用を測定する。ＣＤ３に対

するモノクローナル抗体でプレコーティングしたプレートで培養することによって細胞を刺激し、３～７日間培養した後、ＭＴＳ染色を使用して代謝が活発な細胞（すなわち細胞増殖）の数を測定する。固相ＣＤ３モノクローナル抗体を検出することによりＴ細胞の増殖を測定する。

【０７３３】

このようにして、Ｔ細胞受容体刺激を抑制するアルブミンペプチドを同定する。

【０７３４】

実施例２２：ＮＫ細胞の細胞傷害性に対するアルブミンペプチドの作用

実施例４と同様にして、配列番号：１８３～１８５または１８８～２４６の少なくとも１つを含むアルブミンペプチドの、ＮＫ細胞の細胞傷害性に対する作用を測定する。

【０７３５】

標準的なＦｉｃｏｌｌ－ｐａｑｕｅ　Ｐｌｕｓ（ファルマシア社、スウェーデン）を使用した密度勾配遠心分離によって、健常ドナー由来ヘパリン添加血液から単球を分離する。市販キット（ＮＫＴＥＳＴ、Ｏｒｐｅｇｅｎ　Ｐｈａｒｍａ　ＧｍｂｌＩ、ドイツ、ハイデルベルク）をメーカーのプロトコルに従って使用することにより、単球集団に含まれるＮＫ細胞の細胞傷害活性を試験する。すなわち、このキットは、エフェクター細胞と標的細胞との識別を可能にする脂溶性緑色蛍光膜色素で標識されたＮＫ感受性標的細胞（Ｋ５６２）が凍結保存されて含まれている。エフェクター細胞とともにインキュベーションした後、殺傷された標的細胞は、死滅した標的細胞の核に浸透してこれを特異的に染色するＤＮＡ染色によって同定される。このようにして、殺傷された標的細胞のパーセンテージをフローサイトメトリーによって測定することができる。上記の単球を、１０μｇ／ｍｌの所定のペプチド（上記で説明したペプチド）とともに３７℃で３０分間プレインキュベートした。エフェクター細胞と標的細胞の比率が４０：１となるように標的細胞を加え、得られた細胞混合物を３７℃で３～４時間インキュベートした。試料をＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒ（ＢＤバイオサイエンス、カリフォルニア州、サンノゼ）で分析する。

【０７３６】

このようにして、ＮＫ細胞の細胞傷害性を抑制するアルブミンペプチドを同定する。

【０７３７】

実施例２３：白血球の伸展に対するアルブミンペプチドの作用

実施例５と同様にして、配列番号：１８３～１８５または１８８～２４６の少なくとも１つを含むアルブミンペプチドの、白血球の伸展に対する作用を測定する。デキストランを用いた沈降によってヘパリン添加血液からバフィーコート細胞を調製する。各ペプチドの作用を試験するため、１０μｇ／ｍｌの濃度の配列番号：１８３～１８５または１８８～２４６のペプチドのうち１つを用いて１５分間にわたり細胞試料を処理すると、効率的に伸展が抑制された。この細胞をＰＢＳで２回洗浄し、清潔なスライドに載せた。ガラス表面への細胞の接着および伸展を検出する。

【０７３８】

このようにして、白血球の伸展を抑制するアルブミンペプチドを同定する。

【０７３９】

実施例２４：免疫細胞の遊走に対するアルブミンペプチドの作用

実施例５と同様にして、配列番号：１８３～１８５または１８８～２４６の少なくとも１つを含むアルブミンペプチドの、免疫細胞の遊走に対する作用を測定する。ＰＢＭＣの遊走はＢｏｙｄｅｎ　ｃｈａｍｂｅｒ技術を使用して調査する。健常対照試料およびがん患者試料のＰＢＭＣの遊走は、配列番号：１８３～１８５または１８８～２４６に示す各ペプチドの存在下または非存在下の両方の条件で評価する。このようにして、免疫細胞の遊走を抑制するアルブミンペプチドを同定する。

【０７４０】

実施例２５：ＬＦＡ－１へのアルブミンペプチドの結合

実施例７と同様にして、配列番号：１８３～１８５または１８８～２４６の少なくとも１つを含むアルブミンペプチドのＬＦＡ－１への結合を測定する。標準的な免疫組織化学

的染色を、アセトン固定、１０％ヒトＡＢ型血清によるブロッキング、抗ＬＦＡ－１抗体および二次抗体（Ｕｌｔｒａｖｉｓｉｏｎ）を用いたインキュベーション、ならびにＦａｓｔ　Ｒｅｄを使用した発色により行う。ＡＢ型血清にペプチドを加えて行うプレインキュベーションは、ペプチドを加えない条件と配列番号：１８３～１８５または１８８～２４６のいずれかのペプチドを加えた条件とで行う。

【０７４１】

ＬＦＡ－１に結合するペプチドは抗体の結合を妨害するため、該ペプチドで処理していない対照試料と比較して、抗体処理細胞におけるＦａｓｔ　Ｒｅｄによる染色量が低下する。

【０７４２】

実施例２６：アルブミンペプチドに結合する抗体

実施例９と同様にして、配列番号：１８３～１８５または１８８～２４６の少なくとも１つを含むペプチドに特異的に結合する抗体を作製する。すなわち、配列番号：１８３～１８５または１８８～２４６のペプチドそれぞれに対するウサギ抗血清を作製する。Ｎ末端にシステインを付加して配列番号：１８３～１８５または１８８～２４６の各ペプチドを合成し、担体タンパク質としてのキーホールリンペットヘモシアニン（ＫＬＨ）に結合させる。ＫＬＨ結合Ｐ３０２８およびフロイントアジュバントでウサギを繰り返し免疫することによって、ポリクローナル抗血清を作製する。Ｐ３０２８を結合したＵｌｔｒａｌｉｎｋ　Ｉｏｄｏａｃｅｔｙｌ　ｇｅｌ（ピアス・バイオテクノロジー社）上でクロマトグラフィーを行うことによって、抗血清をアフィニティー精製する。

【０７４３】

得られた抗血清は、ヒト血清およびｄＨＳＡに結合する能力について試験する。治療目的で市販されているヒト血清を１０回加熱してウイルスを死滅させ、試験に使用する。したがって、このアルブミンペプチドに特異的に結合するウサギ抗血清は、ｄＨＳＡおよび／または対照試料ＨＳＡに結合する。

【０７４４】

配列番号：１８３～１８５または１８８～２４６のペプチドへのウサギ抗血清の結合は、競合ＥＬＩＳＡアッセイを使用して分析する。

【０７４５】

配列番号：１８３～１８５または１８８～２４６のペプチドに対するアフィニティー精製抗体がＩＬ－２応答性増殖反応に及ぼす効果を、免疫抑制されたがん患者および正常対照試料から得たＰＢＭＣを使用したエクスビボモデルにおいて調査する。

【０７４６】

このようにして、配列番号：１８３～１８５または１８８～２４６のペプチドに結合する抗体を同定する。

【０７４７】

実施例２７：アルブミン由来ペプチドに結合するペプチド

実施例１０と同様にして、配列番号：１８３～１８５または１８８～２４６の少なくとも１つを含むペプチドに結合するペプチドを同定する。すなわち、上記ペプチドの結合因子となりうる候補ペプチドを合成する。配列番号：１８３～１８５または１８８～２４６の各ペプチドを含むＨｉｓタグペプチドを溶液中の結合因子候補と接触させ、Ｈｉｓタグを使用して溶液から単離する。各ペプチドに対する結合因子はＨｉｓタグペプチドとともに単離され、次いで同定を行う。

【０７４８】

さらに、実施例１２と同様にして、上記アルブミンペプチドのそれぞれに結合するペプチドの置換体、末端切断体および欠失体を同定する。置換体、末端切断体および欠失体はチップ上で合成し、配列番号：１８３～１８５または１８８～２４６のいずれか１つのアルブミンペプチドと接触させ、結合を測定する。実施例１２と同様にして、ｒａｍｐｏアッセイを使用して結合したペプチドの量を定量する。最も高いｒａｍｐｏスコアを示した結合因子を単離する。

【０７４９】
実施例１３および実施例１５と同様にして、各ペプチドの結合因子のうちそれぞれ最も高いスコアを示したものについて、免疫抑制を軽減する能力を評価する。また、リンパ球の活性化を誘導する能力、およびＬＦＡ－１受容体のブロックを解除する能力について、それぞれの結合因子を評価する。さらに、実施例１４と同様にして、腫瘍細胞への結合性について各結合因子を評価する。

【０７５０】
実施例２８：ミトコンドリアの代謝およびＭＴＳの変換に対するＰ２８Ｒの効果
様々な診断を受けた９人のがん患者（腎細胞がん、悪性黒色腫、直腸がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん（腺がん）、扁平上皮がん、膀胱がん、骨肉腫、膵臓がんおよび気管支がんを含む）から得た試料および８つの健常対照試料からＰＢＭＣを回収し、実施例２のエクスビボモデルを一部変更したモデルにおいて、様々な量のＰ２８Ｒ（配列番号：２）の存在下でＰＢＭＣを７日間培養した。対照試料はＰ２８Ｒによる処理を行わなかった。図３３Ａおよび図３３Ｂに示すように、Ｐ２８Ｒの非存在下（図中３２２）、または５μｇ／ｍｌ（図中３２４）、１０μｇ／ｍｌ（図中３２６）もしくは２０μｇ／ｍｌ（図中３２８）のＰ２８Ｒの存在下でＰＢＭＣを培養した。８つのうち５つの対照試料（図３３Ａ参照）および９つのがん患者試料すべて（図３３Ｂ参照）において、ミトコンドリアの代謝が用量依存的に刺激されたことがＭＴＳの変換として測定された。ＰＢＭＣを３日間のみ培養した場合においても、類似した結果が得られた。

【０７５１】
実施例２９：ミトコンドリアの代謝およびＭＴＳの変換に対する免疫調節ペプチド阻害剤の効果
ＭＴＳの変換に基づくミトコンドリアの代謝に対するＰ２８Ｒ（配列番号：２）の効果を、このペプチドと密接に関連するペプチドＰ２７と比較した。Ｐ２７（「ＳＣＦ　２７」とも呼ぶ）は、配列ＫＫＬＤＴＦＦＫＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：２６４）を有し、Ｐ２８ＲのＶ８がＫ８に置換されたＰ２８Ｒのバリアントである。Ｐ２８ＲはＰ２７よりも効率的にＰ３０２８に結合する（Ｐ２７はｒａｍｐｏスコア２５３でＰ３０２８に結合するのに対し、対照試料であるＰ２８Ｒはｒａｍｐｏスコア３０８でＰ３０２８に結合する；実施例１２参照）。

【０７５２】
実施例２のエクスビボモデルを一部変更したモデルにおいて、様々な診断を受けたがん患者由来のＰＢＭＣを様々な濃度のＰ２８ＲまたはＰ２７とともに培養した（Ｐ２８ＲはＮ＝９で行い、Ｐ２７はＮ＝８で行った）。Ｐ２８ＲまたはＰ２７の濃度は、非処理対照試料、５μｇ／ｍｌ（「ＳＣＦ２８－Ｒ５」および「ＳＣＦ２７５」）、１０μｇ／ｍｌ（「ＳＣＦ２８－Ｒ１０」および「ＳＣＦ２７１０」）、２０μｇ／ｍｌ（「ＳＣＦ２８－Ｒ２０」および「ＳＣＦ２７２０」）、または４０μｇ／ｍｌ（「ＳＣＦ２８－Ｒ４０」および「ＳＣＦ２７４０」）であった。図３４に結果を示す。Ｐ２８Ｒは用量依存的にがん患者の細胞を刺激したのに対し、Ｐ２７では効果は見られなかった。

【０７５３】
実施例３０：ＩＬ－２誘導性増殖（ＢｒｄＵの取り込み）に対するＰ２８Ｒの効果
ＩＬ－２誘導性増殖に対するＰ２８Ｒ（配列番号：２）の効果をＢｒｄＵ取り込みアッセイにおいて測定した。実施例２のエクスビボモデルを一部変更したモデルにおいて、１０人のがん患者（腎細胞がん、悪性黒色腫、直腸がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん（腺がん）、扁平上皮がん、膀胱がん、骨肉腫、膵臓がんおよび気管支がんを含む）から得た試料および６つの健常対照試料からＰＢＭＣを回収した。培地１００ｐｌ（２００ＩＵ／ｍｌペニシリン、２００μｌ／ｍｌストレプトマイシン、４ｍＭ　Ｌ－グルタミン（いずれもシグマケミカル社（米国ミズーリ州）から入手）および２０％加熱不活性化ヒト血清を添加したＲＰＭＩ　１６４０　Ｄｕｔｃｈ改変培地（Ｇｉｂｃｏ、インビトロジェン社、スウェーデン、ストックホルム））を９６ウェル丸底組織培養プレート（Ｃｏｓｔａｒ、コーニング社、米国ニューヨーク州）に加えた。次いで、ＲＰＭＩ／２％ＨＳＡに懸

濁したＰＢＭＣ１００ｐｌ（リンパ球５×１０^{4}個）を各ウェルに加え、ＩＬ－２（Ｐｒｏｌｅｕｋｉｎ、Ｃｈｉｒｏｎ社、オランダ）を最終濃度１２０ＩＵ／ウェルで加えた。ＩＬ－２を添加していない対照試料ウェルの測定も平行して行った。細胞を５％ＣＯ$_{2}$湿潤雰囲気中３７℃で７日間培養した。細胞の増殖はＢｒｄＵの取り込みによって分析した。

【０７５４】

図３５に示すように、６つの対照試料のうち４つにおいてＩＬ－２に応答した高い増殖反応が見られたのに対して、がん患者では１０人のうち４人においてＩＬ－２に応答した高い増殖反応が見られた。ＩＬ－２に応答したＰＢＭＣの増殖反応において見られたこれらの差は、ＩＬ－２に対する応答性が高い者とＩＬ－２に対する応答性が低い者との間で差が生じていることを示していた。

【０７５５】

様々な用量のＰ２８Ｒに対する応答性について、高応答者と低応答者とを比較した。高応答者または低応答者から得た細胞を、Ｐ２８Ｒの非存在下、または５μｇ／ｍｌ、１０μｇ／ｍｌもしくは２０μｇ／ｍｌのＰ２８Ｒの存在下で７日間培養した。上記の実施例と同様にして、ＩＬ－２誘導性増殖をＢｒｄＵの取り込みとして測定した。図３６Ａに高応答者における結果を示し、図３６Ｂに低応答者の結果を示す。Ｐ２８Ｒは、ＩＬ－２に対して応答性が高い患者から得た細胞においては刺激効果を示さなかったが（Ｎ＝４）（図３６Ａ参照）、ＩＬ－２に対して応答性が低い患者から得た細胞に対しては刺激効果を示した（Ｎ＝６）（図３６Ｂ参照）。

【０７５６】

実施例３１：ＩＬ－２誘導性増殖（ＢｒｄＵの取り込みおよびＭＴＳの変換）に対する免疫調節ペプチド阻害剤の効果

ＢｒｄＵの取り込みを測定することによって、ＩＬ－２誘導性増殖に対する効果をＰ２７（Ｐ２８Ｒに関連するペプチド）とＰ２８Ｒとで比較した。Ｐ２７（「ＳＣＦ２７」とも呼ぶ）は、配列ＫＫＬＤＴＦＦＫＫＬＳＬＦＴＥＲ（配列番号：２６４）を有し、Ｐ２８ＲのＶ８がＫ８に置換されたＰ２８Ｒのバリアントである。Ｐ２８ＲはＰ２７よりも効率的にＰ３０２８に結合する（Ｐ２７はｒａｍｐｏスコア２５３でＰ３０２８に結合するのに対し、対照試料であるＰ２８Ｒはｒａｍｐｏスコア３０８でＰ３０２８に結合する；実施例１２参照）。

【０７５７】

様々な濃度のＰ２８Ｒ（「ＳＣＦ２８－Ｒ」とも呼ぶ）とともに培養した群と、様々な濃度のＰ２７（「ＳＣＦ２７」とも呼ぶ）とともに培養した群とを設けた以外は実施例３０と同様にして、実施例３０の応答性が低いがん患者由来のＰＢＭＣを培養した。Ｐ２８ＲまたはＰ２７の濃度は、ペプチドなし（「非処理細胞」）、５μｇ／ｍｌ、１０μｇ／ｍｌまたは２０μｇ／ｍｌであった。実施例３０と同様にしてＢｒｄＵの取り込みを測定した。図３７に示すように、Ｐ２８ＲおよびＰ２７はいずれも、ＩＬ－２によって誘導されたＰＢＭＣの増殖率を上昇させた。ここで得られた結果は、ＩＬ－２の刺激によるミトコンドリアの代謝がＰ２７ではなくＰ２８Ｒによって増強されたことがＭＴＳ変換によって測定された実施例２９および図３４のデータと比較することができる。ＢｒｄＵの取り込みの測定結果から、Ｐ２７は、ＩＬ－２の刺激による細胞増殖を増強することが分かったが、ＭＴＳの変換の測定結果からは、Ｐ２７はミトコンドリアの代謝を増強しないことが示されている。これに対して、Ｐ２８Ｒは、これら両方のパラメータを増強することが分かった。本明細書において述べたように、抑制性ペプチドＰ３０２８は、ＣＤ２５（実施例８ならびに図１８および図１９参照）およびＬＦＡ－１（実施例７ならびに図１５および図１６参照）などの様々な受容体に結合する。Ｐ２７よりも高効率なＰ３０２８の結合因子であるＰ２８Ｒは、ＬＦＡ－１からＰ３０２８を除去し、かつ／またはＣＤ２５のブロックを解除することができると考えられる。一方、Ｐ３０２８に対する結合力がＰ２８Ｒよりも低い／弱いＰ２７は、ＬＦＡ－１のブロックを解除する能力はないが、ＣＤ２５のブロックを解除することができると考えられる。したがって、Ｐ３０２８などの様々

な免疫調節ペプチドが様々な方法で様々な患者集団に影響を与えていると考えられる。さらに、免疫調節ペプチドに対する阻害剤は、その種類によって、様々な受容体の活性および／または様々なシグナル伝達経路を調節することができると考えられる。

【０７５８】

実施例３２：ＭＴＳアッセイおよびＢｒｄＵアッセイの比較

この研究において用いた２種の細胞増殖アッセイはいずれも細胞増殖を測定するために広く使用されている。ＰＢＭＣ培養の７日目に行ったＭＴＳの変換では、ペプチドＰ２８Ｒは、患者９人中９人および健常対照試料８つ中５つにおいて刺激活性を示した。これに対して、ＰＢＭＣ培養の７日目に行ったＢｒｄＵの取り込みでは、Ｐ２８Ｒは、６人中１人および１０人中２人の患者においてのみ刺激活性を示した。

【０７５９】

ＢｒｄＵの取り込みの測定では、Ｐ２８Ｒは、ＩＬ－２に対して低い増殖応答を示すがん患者由来のＰＢＭＣの培養においてＩＬ－２誘導性増殖を刺激した（実験条件は実施例３０と同様であった）。ＭＴＳの変換による刺激効果の測定では、３つ中２つの健常対照試料から得たＰＢＭＣおよび４人中２人のがん患者から得たＰＢＭＣはＩＬ－２で刺激されなかった（実験条件は実施例２８と同様であった）。しかしながら、ＭＴＳにおいて応答性なしと測定された者（「無応答者」）のＰＢＭＣにおいて、刺激効果をＢｒｄＵの取り込みとして測定すると、いずれの無応答者においてもＰＢＭＣはＩＬ－２により有意に刺激された。

【０７６０】

図３８に上記の結果を示す。図３８Ａおよび図３８Ｂに示す患者と図３８Ｃおよび図３８Ｄに示す患者の２人の患者それぞれに由来するＰＢＭＣを、ＩＬ－２の存在下（図中３８２）（左の棒）またはＩＬ－２の非存在下（図中３８４）（右の棒）で培養した。ＩＬ－２ならびにペプチドＰ２８Ｒ（「ＳＣＲ２８Ｒ」とも呼ぶ）およびペプチドＰ２７（「ＳＣＦ２７」とも呼ぶ）の効果は、ペプチドなし（「非処理細胞」）、または５μｇ／ｍｌ、１０μｇ／ｍｌもしくは２０μｇ／ｍｌのペプチド濃度で測定した。

【０７６１】

２人の患者において、ＢｒｄＵの取り込みとして測定したＩＬ－２に対する応答は、Ｐ２８Ｒによって増強されたが（図３８Ａおよび図３８Ｃ参照）、ＭＴＳの変換により測定した場合、Ｐ２８Ｒのこの増強効果は、２人患者のうち１人においてのみ観察された（図３８Ｂ参照）。したがって、１人の患者ではＢｒｄＵとＭＴＳのいずれでもＩＬ－２の刺激活性が確認されたが（図３８Ａおよび図３８Ｂ参照）、これに対して、もう１人の患者では、ＢｒｄＵにおいてのみＩＬ－２の刺激活性が確認された（図３８Ｃ参照）。これらの結果に基づくと、ＭＴＳの変換によって測定された代謝活性に対する効果は、ＢｒｄＵの取り込みとして測定されたＤＮＡ合成と必ずしも一致するとは限らないことが結論付けられた。

【０７６２】

さらに、Ｐ２８Ｒは、ＢｒｄＵ測定とＭＴＳ測定のいずれにおいてもＩＬ－２の効果を増強したが、ＳＣＦ２７は、ＢｒｄＵの取り込みの測定においてのみ刺激効果を示した。図３８Ｃに示した患者では、図３８Ａと非常によく似た結果が示されたが、ＭＴＳの変換により効果を測定した図３８Ｄにおいては刺激効果は見られない。

【０７６３】

これらの結果から、Ｐ３０２８などのアルブミン由来免疫調節構造は、様々なメカニズムを介してシグナル伝達を調節していると考えられることが示された。したがって、患者集団が異なれば、免疫調節ペプチドの阻害剤に対して異なった応答性を示すと考えられる。インビトロ診断アッセイを使用することによって、アルブミン由来免疫調節構造を有する患者を同定することが容易となり、さらには、免疫調節構造に対する特定の阻害剤（または阻害剤の組み合わせ）に応答性を示す患者を同定することが容易になると考えられる。

【０７６４】

実施例３３：リンパ球活性化に対する免疫調節ペプチド結合因子の効果

実施例１３と同様にして、リンパ球活性化に対する効果について免疫調節ペプチドの結合因子（たとえば表５．１、表６．１、表６．２もしくは表１２に記載のペプチド（配列番号：１～３２および２６５～３９３）、または配列番号：３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８もしくは２６４）を分析する。これらのペプチドの分析はヒトエクスビボモデルにおいて行う。７つの健常対照試料および様々な診断受けた７人のがん患者から得た試料においてＭＴＳ技術またはＣＦＳＥ技術を使用して測定することにより、ＰＢＭＣに対する刺激活性を調査する。また、他の刺激が存在しない条件においてもペプチドの刺激活性を分析し、処理を行っていない対照試料と比較する。

【０７６５】

Ｐ３０２８配列またはＰ３０２８構造によって抑制されたＩＬ－２応答性増殖反応に対する、表５．１、表６．１、表６．２または表１２に記載のペプチド（配列番号：１～３２および２６５～３９３）、または配列番号：３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８もしくは２６４の刺激活性を調べる。ＰＢＭＣをＩＬ－２とともに７日間培養し、増殖率をＢｒｄＵの取り込みとして測定する。各条件とも三重測定で分析する。ＰＢＭＣの初期増殖を、同じドナー由来のＰＢＭＣを各ペプチドで処理した後の増殖と比較する。

【０７６６】

実施例３４：腫瘍細胞への免疫調節ペプチド阻害剤の結合

Ｐ３０２８に結合することが示された、表５．１、表６．１、表６．２または表１２に記載のＰ２８Ｒペプチド（配列番号：１～３２および２６５～３９３）、または配列番号：３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８もしくは２６４のＰ２８Ｒペプチドをそれぞれビオチン化し、これらのビオチン化ペプチドの腫瘍細胞への結合を分析する。実施例１４と同様にして、５つの乳がん組織、２つの腎細胞がん組織および４つの悪性黒色腫組織を分析する。

【０７６７】

実施例３５：免疫調節ペプチドの阻害剤によるＬＦＡ－１受容体のブロック解除

本明細書で述べたように、β２－インテグリンは、正常に機能している免疫系において一定の役割を果たしている。本明細書ではさらに、β２－インテグリン（ＬＦＡ－１）への内因性抑制因子（Ｐ３０２８）の結合に基づいた免疫抑制メカニズムについても述べる。実施例７で述べたように、がん患者由来ＰＢＭＣの膜染色は正常対照試料と比較して著しく低下した。しかしながら、がん患者由来のＰＢＭＣを抑制因子であるＰ３０２８に対する抗体とともにインキュベートすると、ＬＦＡ－１の露出を増強することができた（実施例７および図１６参照）。

【０７６８】

実施例７の抗ＬＦＡ－１抗体および二次抗体（Ｕｌｔｒａｖｉｓｉｏｎ）を使用してＬＦＡ－１染色を行い、Ｆａｓｔ　Ｒｅｄを使用して発色させる。ＬＦＡ－１染色の前に、固定していない新鮮な凍結腫瘍切片を、Ｐ３０２８に結合することが示されている、表５．１、表６．１、表６．２もしくは表１２に記載のＰ２８Ｒペプチド（配列番号：１～３２および２６５～３９３）、または配列番号：３４、４６～５３、６４～６６、６８、７６、９４～９６、９８もしくは２６４のＰ２８Ｒペプチドそれぞれとともに４～２０時間インキュベートする。比較対照として、対照腫瘍切片試料をリン酸緩衝生理食塩水のみを使用してインキュベートした。抗ＬＦＡ－１抗体による染色量を測定し、ＬＦＡ－１受容体のブロッキングが存在していれば、該抗体による染色量からＬＦＡ－１受容体のブロッキング量を決定する。さらに、処理した細胞の遊走および細胞傷害活性の分析も行う。

【０７６９】

実施例３６：配列番号：２のアミノ酸残基の位置スキャン

Ｐ２８Ｒ（配列番号：２）の各位置のアミノ酸を別の種類のアミノ酸に置換し、位置スキャンデータを利用してこれらの置換がＰ３０２８（配列番号：１８５）への結合に及ぼす影響を調査した。Ｐ２８Ｒ（配列番号：２）のペプチド配列中の各アミノ酸を他の天然

アミノ酸で置換し、固相チップ上に固定した。チップ上に合成したこれらの「変異」Ｐ２８Ｒペプチドへの Ｐ３０２８の結合をＥＬＩＳＡ技術により測定した。表１３に結果をまとめた。得られた結果から、Ｐ３０２８への結合を保持しつつ各位置において任意に置換可能なアミノ酸が同定され、それらを表１３に示した。

【表２７】

表１３：固相化 P28R バリアントへの P3028 の結合の分析

位置	置換の種類	ELISA シグナル				平均	3028 への結合を保持しつつ任意に置換可能なアミノ酸
K1	RHK	523	428	366		439	いずれの種類のアミノ酸でも置換可能
	DE	373	396			385	
	AVIL	466	442	483	449	460	
	M	457				457	
	FYW	332	315	284		310	
	STNQ	344	493	445	455	434	
K2	RHK	417	394	445		419	正に荷電したアミノ酸が好ましく、F または N で置換可能*
	DE	335	349			342	
	AVIL	309	317	331	343	325	
	M	400				400	
	FYW	390	301	304		332	
	STNQ	281	331	432	350	349	
L3	RHK	370	477	386		411	いずれの種類のアミノ酸でも置換可能
	DE	492	528			510	
	AVIL	427	377	454	375	408	
	M	460				460	
	FYW	393	344	341		359	
	STNQ	393	451	374	473	423	
D4	RHK	317	317	274		303	いずれの種類のアミノ酸でも置換可能
	DE	414	417			416	
	AVIL	494	424	430	303	413	
	M	384				384	
	FYW	380	422	443		415	
	STNQ	344	405	296	345	348	
T5	RHK	430	391	237		353	非荷電極性アミノ酸が好ましく、R、Y または W で置換可能*
	DE	295	341			318	
	AVIL	346	374	293	311	331	
	M	475				475	
	FYW	290	425	418		378	
	STNQ	458	424	436	535	463	

【表２８】

表１３の続き

F6	RHK	309	332	309		317	疎水性または非荷電極性アミノ酸が好ましく；正または負に荷電したアミノ酸は使用すべきではない
	DE	193	229			211	
	AVIL	575	547	466	408	499	
	M	467				467	
	FYW	437	364	348		383	
	STNQ	432	481	446	410	442	
F7	RHK	369	364	232		322	疎水性または非荷電極性アミノ酸が好ましく；正または負に荷電したアミノ酸は使用すべきではない
	DE	301	381			341	
	AVIL	426	527	446	517	479	
	M	712				712	
	FYW	460	334	380		391	
	STNQ	700	517	348	511	519	
V8	RHK	365	213	253		277	疎水性非芳香族炭素鎖アミノ酸が好ましく、Ｆで置換可能、負に荷電したアミノ酸は使用すべきではない
	DE	122	139			131	
	AVIL	299	308	401	411	355	
	M	221				221	
	FYW	358	211	228		266	
	STNQ	216	298	203	271	247	
K9	RHK	374	306	377		352	正に荷電したアミノ酸が好ましく、非荷電極性アミノ酸であるＴまたはＱで置換可能
	DE	149	240			195	
	AVIL	191	248	190	166	199	
	M	283				283	
	FYW	174	198	245		206	
	STNQ	274	347	256	330	302	
L10	RHK	439	293	285		339	負に荷電したアミノ酸以外のアミノ酸で置換可能
	DE	102	81			92	
	AVIL	426	658	415	348	462	
	M	460				460	
	FYW	403	382	316		367	
	STNQ	351	399	365	470	396	
S11	RHK	333	535	323		397	非荷電極性アミノ酸が好ましく、Ｈで置換可能*
	DE	322	234			278	
	AVIL	318	392	289	213	303	
	M	744				744	
	FYW	250	402	324		325	
	STNQ	442	520	451	768	545	

【表２９】

表１３の続き

L12	RHK	483	460	355		433	負に荷電したアミノ酸以外のアミノ酸で置換可能
	DE	89	82			86	
	AVIL	462	545	456	428	473	
	M	499				499	
	FYW	389	320	409		373	
	STNQ	478	437	462	651	507	
F13	RHK	502	1046	220		589	負に荷電したアミノ酸以外のアミノ酸で置換可能*
	DE	112	98			105	
	AVIL	525	446	468	448	472	
	M	1190				1190	
	FYW	402	291	430		374	
	STNQ	635	494	862	1144	784	
T14	RHK	264	463	259		329	負に荷電したアミノ酸以外のアミノ酸で置換可能
	DE	159	110			135	
	AVIL	305	380	375	360	355	
	M	501				501	
	FYW	348	270	374		331	
	STNQ	369	319	599	301	397	
E15	RHK	237	318	324		293	負に荷電したアミノ酸が好ましく、ＹまたはＱで置換可能
	DE	404	371			388	
	AVIL	174	163	163	246	187	
	M	247				247	
	FYW	137	340	226		234	
	STNQ	165	152	161	344	206	
R16	RHK	260	239	291		263	負に荷電したアミノ酸以外のアミノ酸で置換可能
	DE	133	107			120	
	AVIL	226	254	176	217	218	
	M	238				238	
	FYW	297	311	202		270	
	STNQ	184	292	311	133	230	

【０７７０】

＊Ｍは側鎖に硫黄原子を有し、特定の理論に捉われるものではないが、８番目、９番目および／または１５番目のアミノ酸をＭで置換した場合にのみ、Ｐ３０２８へのペプチド阻害剤の結合が低下すると考えられることは注目されたい。

【０７７１】

以下に示す位置の以下の種類のアミノ酸残基が、Ｐ２８ＲへのＰ３０２８の結合に関与していると考えられることが示された（他の置換「可能な」アミノ酸のいくつかは表１３に示す）：

【０７７２】
Ｋ２：正に荷電したアミノ酸
【０７７３】
Ｔ５：非荷電極性アミノ酸
【０７７４】
Ｆ６：疎水性または非荷電性アミノ酸
【０７７５】
Ｆ７：疎水性または非荷電性アミノ酸
【０７７６】
Ｖ８：疎水性非芳香族炭素鎖アミノ酸
【０７７７】
Ｋ９：正に荷電したアミノ酸
【０７７８】
Ｓ１１：非荷電極性アミノ酸
【０７７９】
Ｅ１５：負に荷電したアミノ酸
【０７８０】
したがって、実施形態のいくつかでは、配列の中心コアであるＴ５～Ｓ１１、さらに、２つのアミノ酸Ｋ２およびＥ１５がペプチドＰ３０２８への結合に関与していると同定される。
【０７８１】
さらに、位置スキャンデータから、「コアペプチド」（ＦＦＶＫＬＳ（配列番号：６２）（本明細書において「Ｐ２８コア」とも呼ぶ））が、完全長ペプチドＰ２８Ｒと同程度に効率的に３０２８ペプチドに結合すると同定することができることに注目されたい。しかしながら、Ｐ２８コアペプチドはこのモデルの短期培養ではＰＢＭＣの活性化（ＣＤ６９およびＣＤ７１）を刺激しないのに対して、Ｐ２８Ｒペプチドはこのモデルの短期培養においてＰＢＭＣの活性化を刺激することができる。
【０７８２】
しかしながら、ヒトがん血清またはイヌがん血清を用いた培養では、Ｐ２８コアは刺激活性を示す。したがって、特定の理論に捉われるものではないが、Ｐ２８コアはＰ３０２８の抑制作用によるブロックの解除（たとえば、細胞の受容体に結合している３０２８構造の除去）に有用であると考えられる。たとえば、実施形態のいくつかでは、Ｐ２８コアは、Ｐ３０２８を介して抑制されたＬＦＡ－１受容体のブロック解除に有用だと考えられる。
【０７８３】
位置スキャンデータに基づくと、配列番号：２の置換体は、Ｐ３０２８へ結合させたり、Ｐ３０２８を介して抑制されたＬＦＡ－１受容体のブロックを解除したり、かつ／または免疫細胞を刺激するのに有用ではないかと考えられる。
【０７８４】
実施例３７：ＰＢＭＣの活性化に対する修飾ペプチドの効果
ＰＢＭＣを使用したヒトエクスビボモデルにおける２４時間または４８時間の短期培養によってペプチドＰ２８Ｒ（配列番号：２）および修飾したＰ２８Ｒの活性を調査した。Ｐ２８Ｒおよび修飾Ｐ２８Ｒの効果は、健常者対照由来のＰＢＭＣにおいて調査した。活性化は、フローサイトメトリーを使用して、ＣＤ６９マーカーが増強された細胞のパーセンテージとして測定した。１０％ヒトＡＢ型血清を添加したＲＰＭＩ中で上記ペプチド（４０μｇ／ｍＬ）とともにＰＢＭＣを２４時間インキュベートした。
【０７８５】
このエクスビボモデルにおいては、（ＣＤ６９の発現として測定した）刺激効果に対する様々なアミノ酸置換の影響を調査した。位置スキャンによって高い結合力を示すことが判明したアミノ酸置換体およびＰ２８Ｒの刺激効果を評価した。Ｐ２８Ｒ（ＫＫＬＤＴＦ

ＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲ）（配列番号：２）、ペプチド３０６７７（ＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＭＴＥＲ）（配列番号：５８３）、ペプチド３０６７８（ＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＱＬＦＴＥＲ）（配列番号：５８４）、およびペプチド３０６８０（ＫＫＬＤＴＶＭＶＫＬＱＬＭＴＥＲ）（配列番号：５８５）を試験した（図４１Ａ参照）。図４１Ａは、各ペプチドについて行った２つの実験（図中４１０および４１２）の結果を示す。４種のペプチドはいずれも健常者対照由来のＰＢＭＣの活性化を誘導した。

【０７８６】

Ｐ２８Ｒ（配列番号：２）；ペプチド３０８６４（ＫＳＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲ）（配列番号：５８６）；ペプチド３０６８５（ＫＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＦＲ）（配列番号：５８７）；ペプチド３１１３５（ＫＫＬＤＴＦＦＶＹＬＳＬＦＴＥＲ）（配列番号：５８８）；ペプチド３１１３６（ＫＫＬＤＴＦＦＶＮＬＳＬＦＴＥＲ）（配列番号：５８９）；およびペプチド３１１３８（ＫＫＬＤＴＦＦＶＤＬＳＬＦＴＥＲ）（配列番号：５９０）を試験した（図４１Ｂ参照）。図４１Ｂは、各ペプチドについて行った２つの実験（図中４１４および４１６）を示す。ペプチド３１１３５も免疫細胞を刺激した。したがって、表１３での分析結果に加えて、本明細書に記載の実施形態のいくつかにおいては、配列番号：２の９番目の残基をチロシンに置換してもよい。

【０７８７】

これらの結果は、表１３に示した位置スキャンに基づく分析データと全体に一致する（実施例３６参照）。特定の理論に捉われるものではないが、位置スキャンにより得たデータと免疫細胞刺激により得たデータとの間に見られるいくつかの差異は、本明細書の開示と矛盾するわけではない。表１３はＥＬＩＳＡアッセイにおけるＰ３０２８への結合力に関し、それに対して図４１Ａおよび図４１ＢはＰＢＭＣ活性化アッセイに関することに注目されたい。実施形態のいくつかにおいて、配列番号：２または５８３〜５８５を含む、本質的に該配列からなる、または該配列からなるペプチドは、健常者の免疫細胞（たとえばＰＢＭＣ）を刺激する。

【０７８８】

実施例３８：ＰＢＭＣの活性化に対するＰ２８コアペプチドの効果

実施例３７において観察されたように、１０％正常ヒトＡＢ型血清添加ＲＰＭＩを培地として使用した場合、Ｐ２８Ｒ（配列番号：２）は、短期培養において健常対照由来ＰＢＭＣを刺激することができる。Ｐ２８Ｒの末端切断体についても、ＰＢＭＣに対する活性化能を評価した。１０％ヒトＡＢ型血清を添加したＲＰＭＩ中で上記ペプチド（４０μｇ／ｍＬ）とともにＰＢＭＣを２４時間インキュベートした。フローサイトメトリーを使用して、ＣＤ６９（図４２Ａ）またはＣＤ７１（図４２Ｂ）の発現が増強された細胞のパーセンテージとしてＰＢＭＣの活性化を測定した。各ペプチドについて２回実験を行った。

【０７８９】

図４２Ａおよび図４２Ｂに示すように、ペプチドＰ２８Ｒ（配列番号：２）はこのモデルの健常者ＰＢＭＣを効果的に活性化したが、ペプチド３２２５１（配列番号：５９２）およびペプチド３２２３０（「Ｐ２８コア」）（ＦＦＶＫＬＳ）（配列番号：６２）はこのモデルの健常者ＰＢＭＣを活性化しなかった。

【０７９０】

しかしながら、上記培地中の正常ヒトＡＢ型血清を、イヌ由来がん血清またはヒトがん患者血清で置き換えたＰＢＭＣ培養では、ＣＤ６９の発現の増加としてＰＢＭＣの活性化を測定したところ、Ｐ２８Ｒ（配列番号：２）およびＰ２８コア（ペプチド３２２３０）（ＦＦＶＫＬＳ）（配列番号：６２）のいずれによってもＰＢＭＣが活性化された（図４３参照）。図４３は、２人のがん患者由来の血清（ヒトがん患者血清１（図中４３０）およびヒトがん患者血清２（図中４３２））のいずれかを含む培地中における、完全長ペプチドＰ２８Ｒ（配列番号：２）と６アミノ酸残基のＰ２８コア配列（ペプチド３２２３０）（ＦＦＶＫＬＳ）（配列番号：６２）との比較を示す。Ｐ２８Ｒ（配列番号：２）およびＰ２８コア（配列番号：６２）はいずれもがん血清の存在下でＰＢＭＣを活性化した。

【０７９１】

さらに、免疫細胞化学分析またはＰ２８Ｒコーティングビーズとのロゼット形成（細胞へのビーズの結合）によって、ビオチン化Ｐ２８ＲはＰＢＭＣに直接結合することが示された。

【０７９２】

以上の結果より、Ｐ２８Ｒ（配列番号：２）はＰ３０２８に結合して、細胞の受容体のブロックを解除することができ、さらに、免疫細胞を直接刺激できることが示された。また、Ｐ２８コア（配列番号：６２）はＰ３０２８に結合して、細胞の受容体のブロックを解除することができる。

【０７９３】

実施例３９：Ｐ２８Ｒの細胞傷害活性

Ｐ２８Ｒ（配列番号：２）の効果を、ヌードマウスおよび免疫能の正常なマウスのインビボモデルにおいてさらに調査した。異種移植ヌードマウスモデルのヒト膵臓がんにＰ２８Ｒを腫瘍内注射すると、その１日後に、腫瘍細胞のアポトーシスを誘導する能力が示された。図４４Ａおよび図４４Ｂは、カスパーゼ３の免疫組織化学的染色（図中４４０）を示し、薬物溶媒のみで処置した腫瘍（図４４Ｂ）と比較して、Ｐ２８Ｒで処置した腫瘍においてはカスパーゼ３の活性化が有意に増強されるとともにアポトーシスが進行中であることが示されている（図４４Ａ）。染色されなかった部分を図中４４２に示す。これらの結果は、腫瘍に対して免疫反応を起こす能力のない動物にＰ２８Ｒを投与してからわずか１日後に得られた結果であることに注目されたい。

【０７９４】

したがって、本明細書に記載の実施形態のいくつかによれば、Ｐ２８Ｒの腫瘍内投与は腫瘍細胞に対して細胞傷害作用を有している。実施形態のいくつかでは、Ｐ２８Ｒは腫瘍細胞に対して直接的な細胞傷害作用を有している。

【０７９５】

実施例４０：Ｐ２８Ｒの治療活性

免疫系を活性化することによって腫瘍細胞の溶解を誘導するＰ２８Ｒ（配列番号：２）の能力を、Ｂ１６黒色腫を接種した免疫能の正常な（Ｃ５７ＢＬ）マウスにおいて調査した。４０ｍｇ／１００μｌのＰ２８Ｒを腫瘍内注射し、３日後に腫瘍を摘出した。図４５に示すように、ポリクローナルウサギ抗ＣＤ４５抗体を使用した免疫組織化学的染色（図中４５０）によって、上記処置後に腫瘍の大部分を占めた細胞は炎症性細胞であったことが同定された（図４５Ａ）。比較対照として、対照腫瘍切片を同じ濃度のウサギＩｇＧとともにインキュベートした（図４５Ｂ）。染色されなかった部分を図中４５２に示す。

【０７９６】

したがって、Ｐ２８Ｒは、炎症性細胞によるＢ１６黒色腫腫瘍の浸潤を誘導できることが示された。本明細書に記載の実施形態のいくつかによれば、Ｐ２８Ｒは、免疫細胞による腫瘍（たとえば悪性黒色腫）の浸潤を誘導することができる。

【０７９７】

実施例４１：免疫細胞刺激に対する修飾ペプチドの効果

様々なアミノ酸置換およびアミノ酸付加が免疫刺激作用に及ぼす影響を調査した。健常者対照から得たＰＢＭＣの活性化に対する修飾ペプチドの効果を評価した。フローサイトメトリーを使用して、ＣＤ６９マーカーまたはＣＤ７１マーカーが増強された細胞のパーセンテージとして活性化を測定した。１０％ヒトＡＢ型血清を添加したＲＰＭＩ中で上記ペプチド（４０μｇ／ｍＬ）とともにＰＢＭＣを４８時間インキュベートした。各ペプチドにつき、２つの実験（図４６Ａの４６０および４６２；図４６Ｂの４６４および４６６）を行った。ペプチドＰ２８Ｒ（配列番号：２）、ペプチドＰ２８コア（ペプチド３２２３０）（配列番号：６２）、ペプチド３２２５１（ＫＫＬＤＴＦＦＰＫＬＳＬＦＴＥＲ）（配列番号：５９２）、ペプチド３２８１４（ＲＫＬＤＴＦＦＶＫＬＳＬＦＴＥＲＲＲ）（配列番号：５９１）、ペプチド３２８１５（ＫＫＬＤＱＦＦＶＫＬＳＱＨＮＥＲ）（配列番号：５９５）、ペプチド３２６６５（配列番号：５９３）、およびペプチド３２８１９（配列番号：５９４）を試験した。

【０７９８】
図４６に示すように、ペプチド３２８１４（配列番号：５９１）は、Ｐ２８Ｒ（配列番号：２）（バッチＣＳ８０４０）と同様に短期培養において刺激効果を有していた。したがって、ＣＤ６９の増強（図４６Ａ）およびＣＤ７１の増強（図４６Ｂ）によって示されたように、ペプチド３２８１４（配列番号：５９１）は健常者ＰＢＭＣを活性化した。
【０７９９】
実施例４２：診断用途
治療用途に加えて、Ｐ２８Ｒならびにその末端切断体および修飾体の診断用途についても検討した。たとえば、Ｐ２８Ｒまたはその末端切断体もしくは修飾体を含む試薬を使用して、全身および局所（腫瘍内）の免疫状態に関する患者情報を得ることができる。
【０８００】
抗Ｐ３０２８抗体、または標識Ｐ２８Ｒ（配列番号：２）もしくは標識Ｐ２８コア（配列番号：６２）（たとえば、ビオチン化Ｐ２８ＲまたはＰ２８コア）を使用した免疫組織化学的染色によって、腫瘍内の免疫抑制性３０２８構造の存在を同定することができると考えられる。図４７は、ビオチン化Ｐ２８Ｒを使用して染色したヒト乳がんの２つの領域を示す。図４７Ｂでは図中４７０に染色が観察される。図４７Ａでは染色は観察されない。染色されなかった部分を図中４７２に示す。
【０８０１】
このように、本明細書に記載の実施形態に従い、標識ペプチドを使用して、Ｐ３０２８構造を含む腫瘍領域（およびこの構造を含まない領域）を同定することができる。
【０８０２】
実施例４３：Ｐ２８ペプチド阻害剤を使用した腫瘍の治療
悪性黒色腫を有する患者を同定する。配列番号：２のアミノ酸配列からなるペプチド４０μｇ／１００ｍｌとＰＢＳ緩衝液とを含む、ゲル状物質として製剤化された医薬組成物を週１回３週間にわたり患者の腫瘍の周囲に注射する。腫瘍細胞に対する傷害性が観察される。腫瘍への免疫細胞の浸潤が観察される。
【０８０３】
実施例４４：Ｐ２８コアペプチド阻害剤を使用した腫瘍の治療
乳がんを有する患者を同定する。配列番号：６２のアミノ酸配列からなるペプチド８０μｇ／１００ｍｌとＴｒｉｓ緩衝液とを含む、ゲル状物質として製剤化された医薬組成物を患者の腫瘍の周囲に注射する。腫瘍への免疫細胞の浸潤が観察される。
【０８０４】
実施例４５：Ｐ２８Ｒ修飾ペプチド阻害剤を使用した腫瘍の治療
前立腺がんを有する患者を同定する。水性緩衝液に溶解した、配列番号：５８６のアミノ酸配列からなるペプチド１ｍｇ／ｋｇを含む医薬組成物を２日に１回計５回にわたり患者に全身投与する。腫瘍細胞に対する傷害性が観察される。腫瘍への免疫細胞の浸潤が観察される。

【図１】

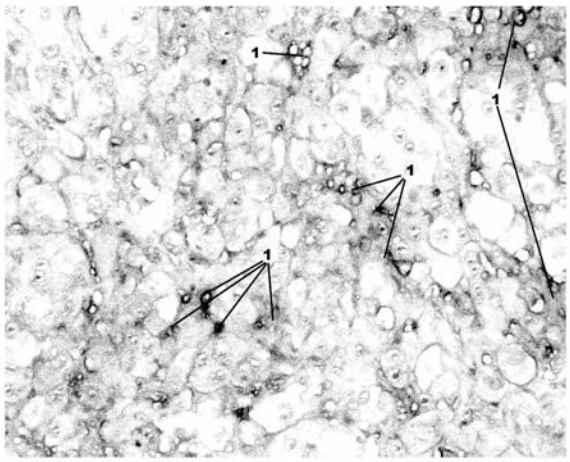


図１

【図２】

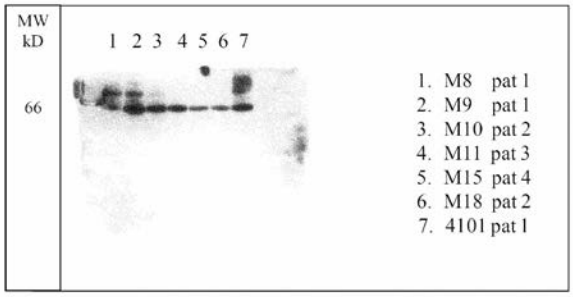


図２

【図３】

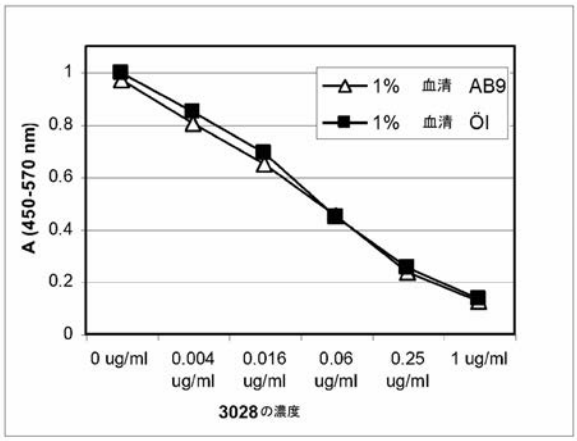


図３

【図４】

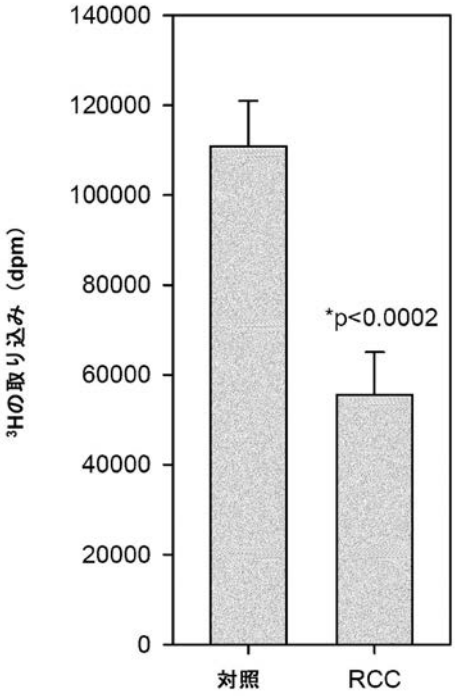


図４

【図５】

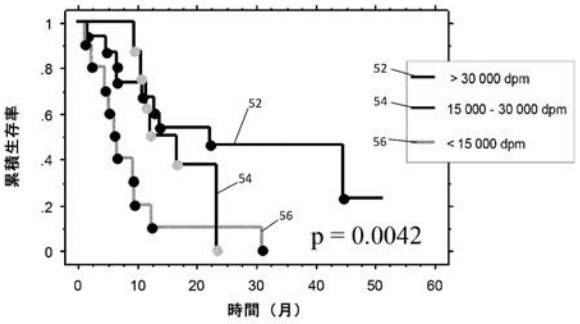


図５

【図６】

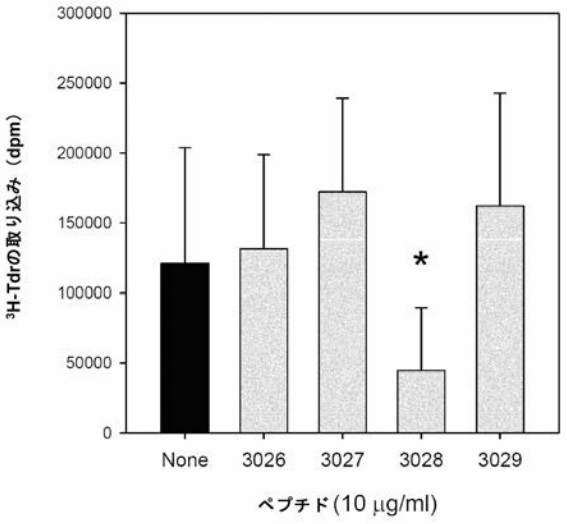


図６

【図７】

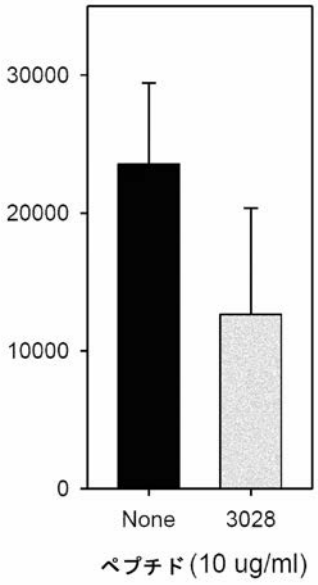


図７

【図８】

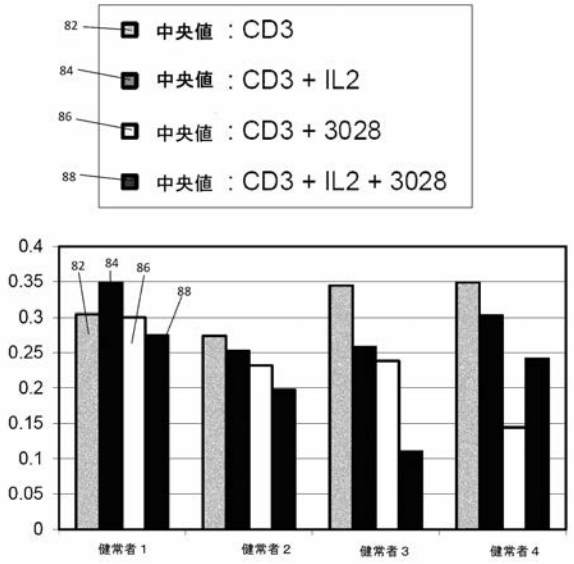


図８

【図９Ａ】

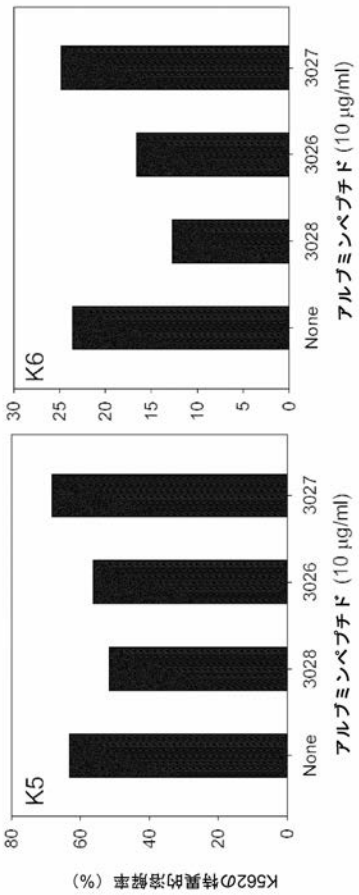


図９Ａ

【図９Ｂ】

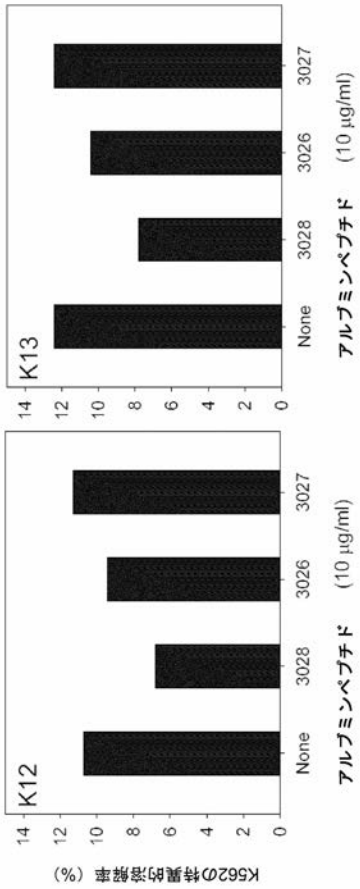


図９Ｂ

【図１０】

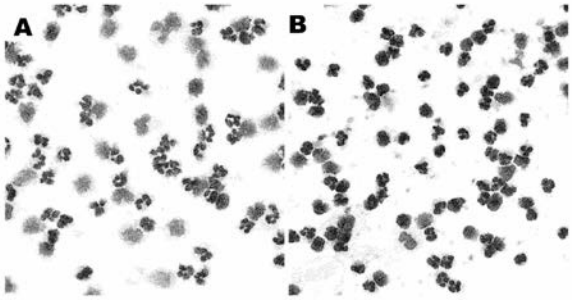


図１０

【図１１】

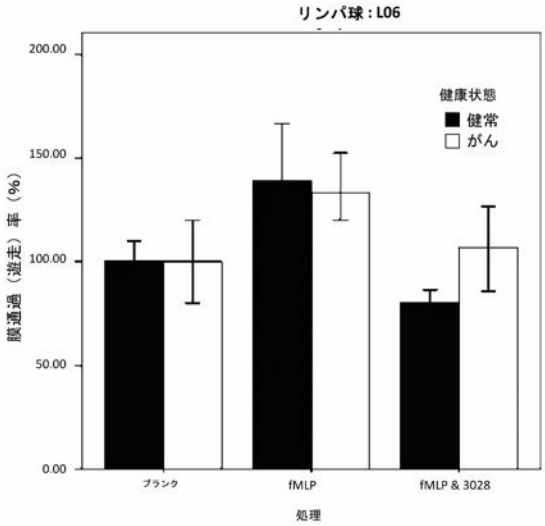


図１１

【図１２】

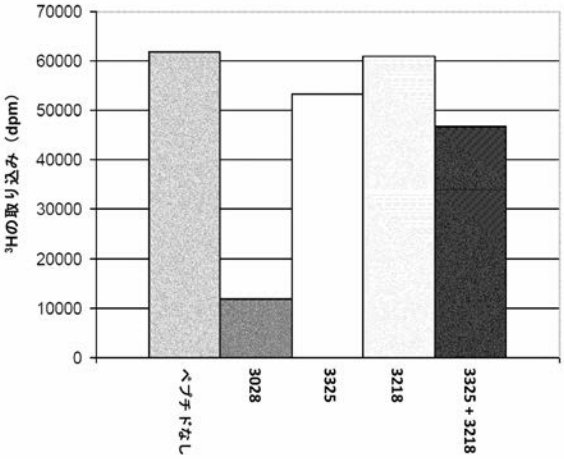


図１２

【図１３】

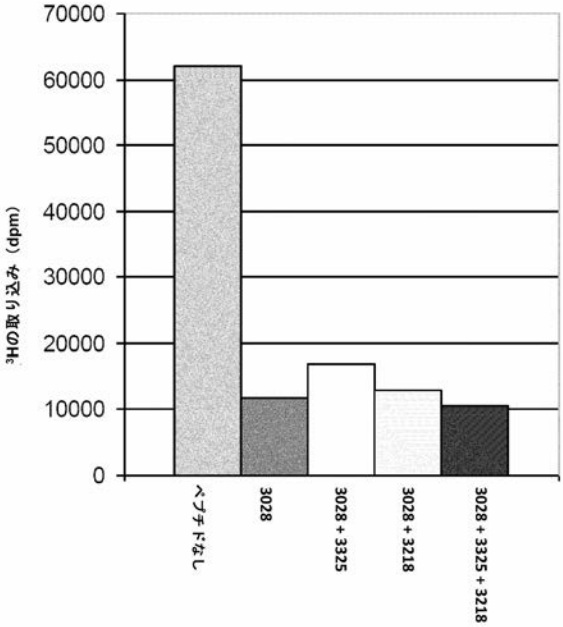


図１３

【図１４】

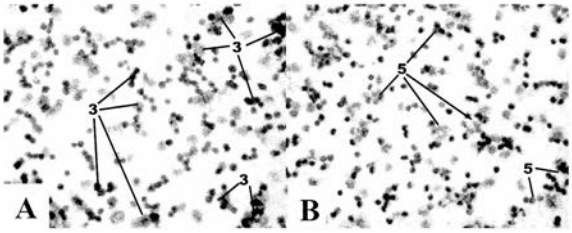


図１４

【図１５】

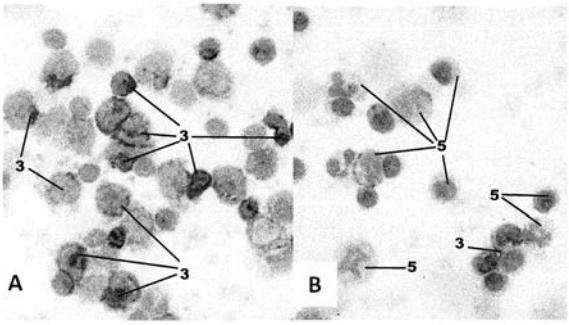


図１５

【図１６】

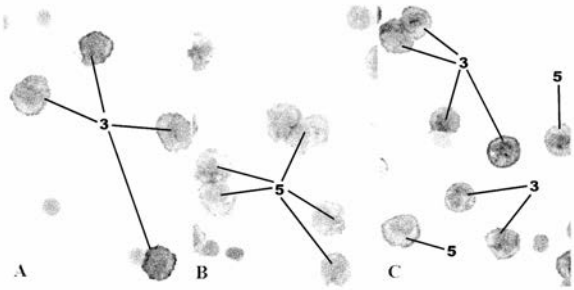


図１６

【図１７】

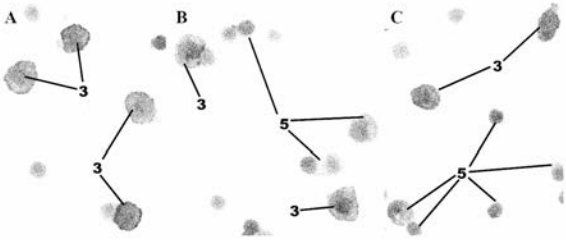


図１７

【図１８】

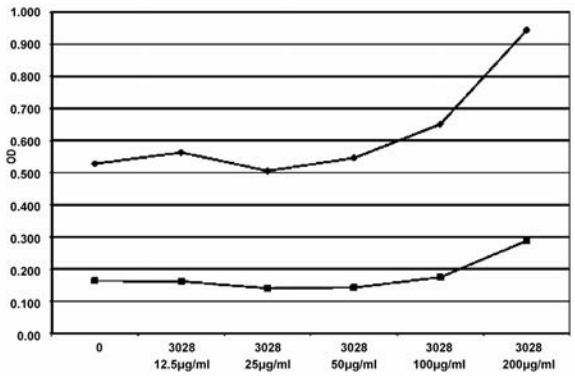


図１８Ａ

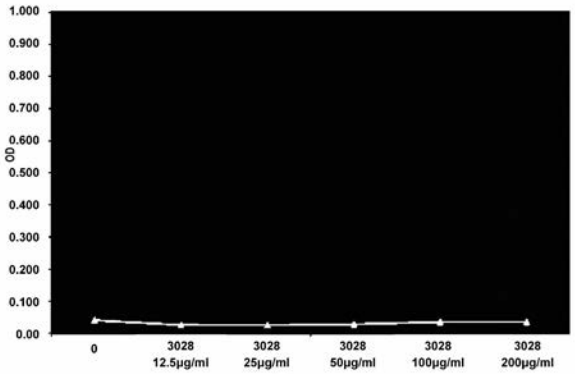


図１８Ｂ

【図１９】

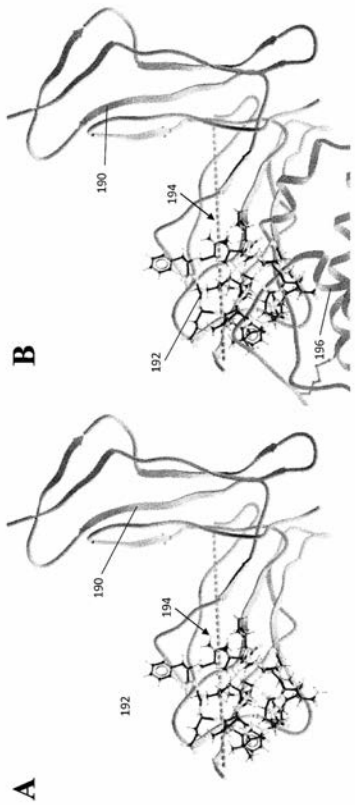


図１９

【図２０】

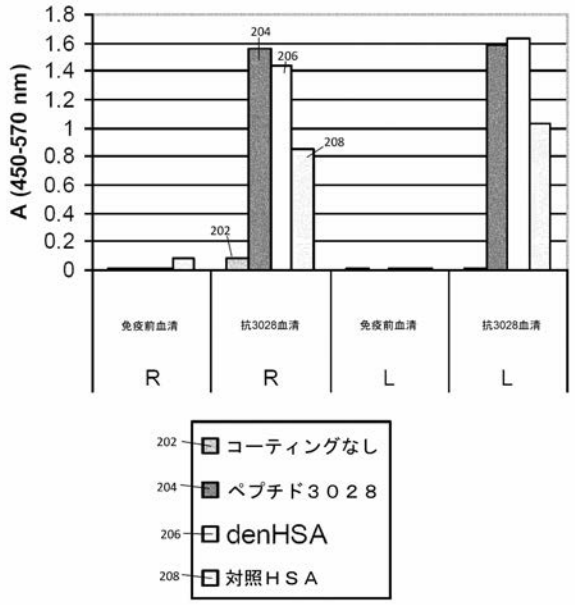


図２０

【図２１】

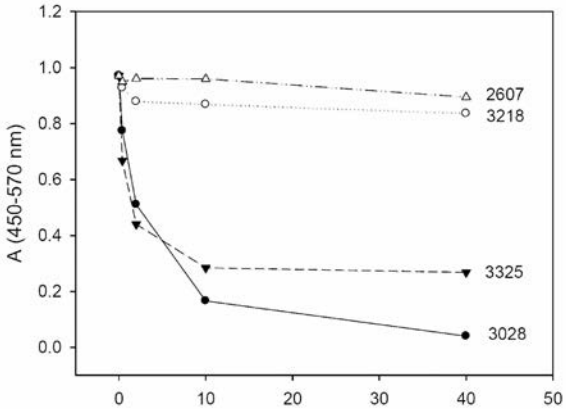


図２１

【図２２】

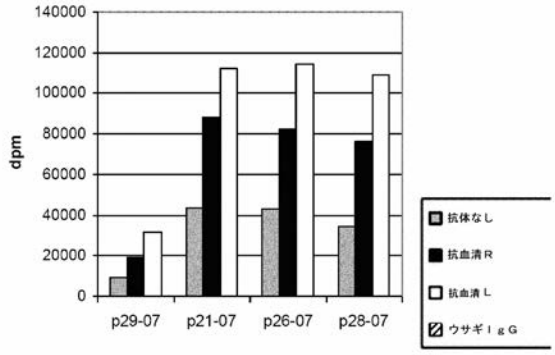


図２２Ａ

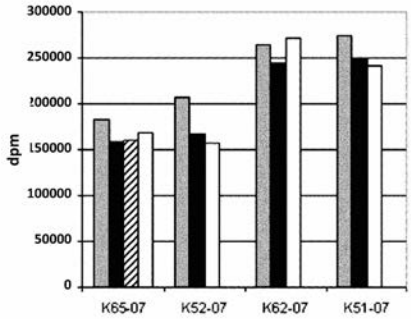


図２２Ｂ

【図２３Ａ】

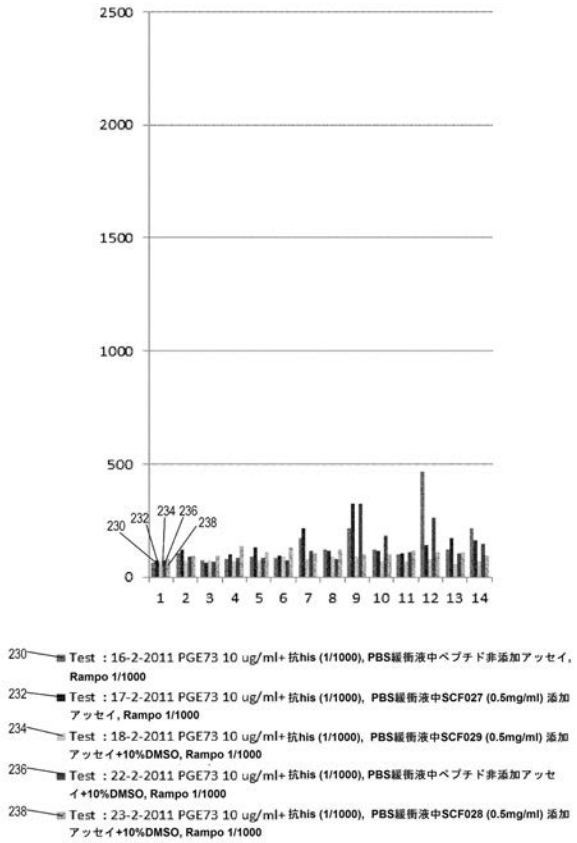


図２３Ａ

【図２３Ｂ】

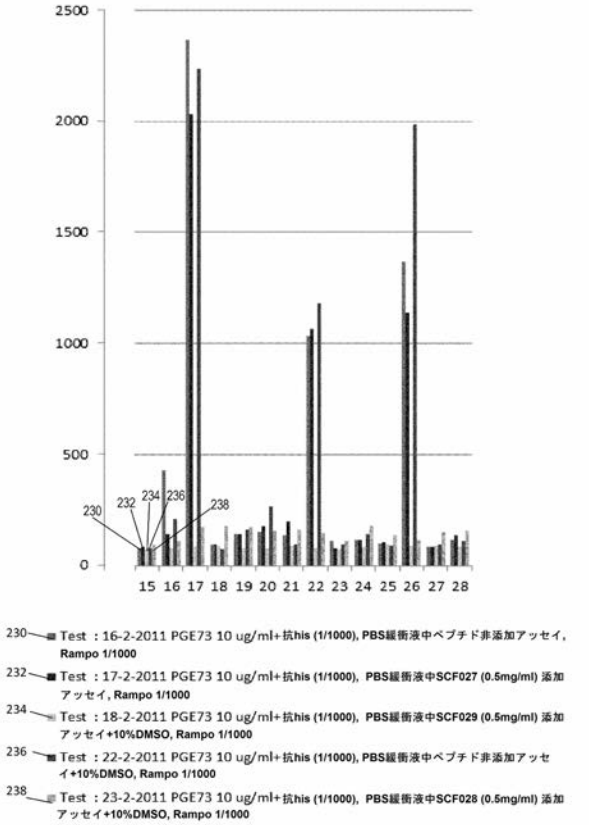


図２３Ｂ

【図２４Ａ】

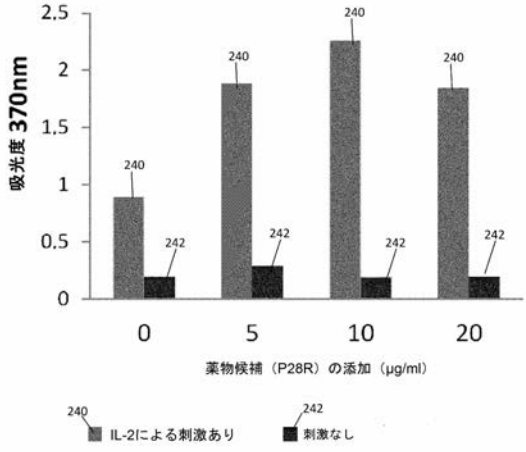


図２４Ａ

【図２４Ｂ】

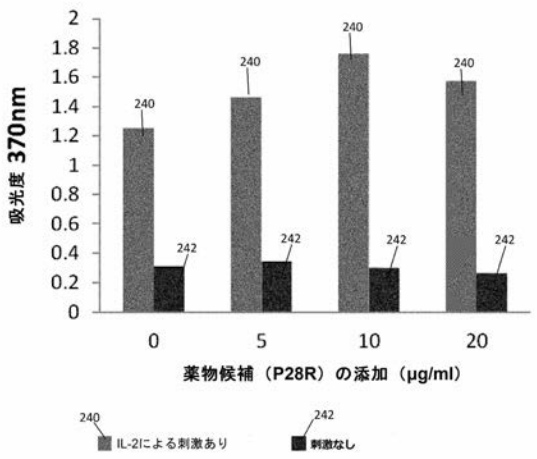


図２４Ｂ

【図２４Ｃ】

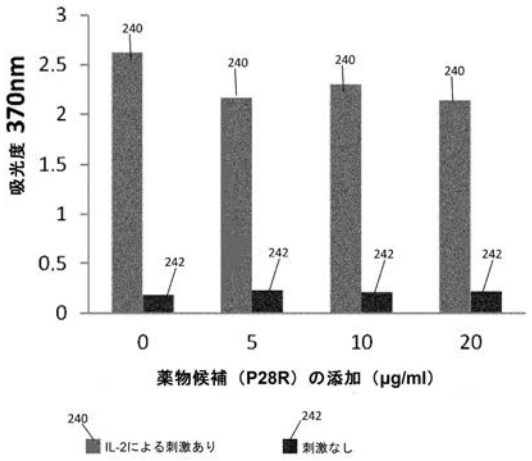


図２４Ｃ

【図２４Ｄ】

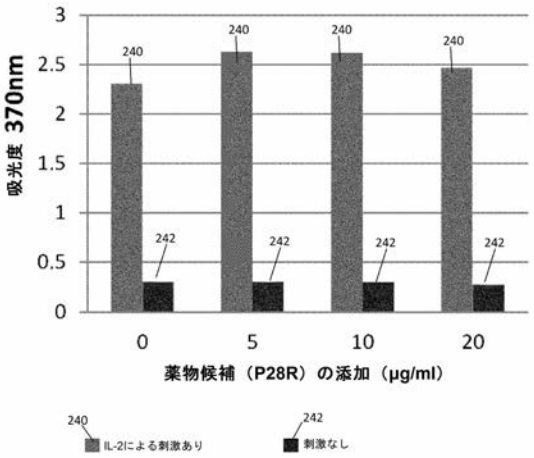


図２４Ｄ

【図２５】

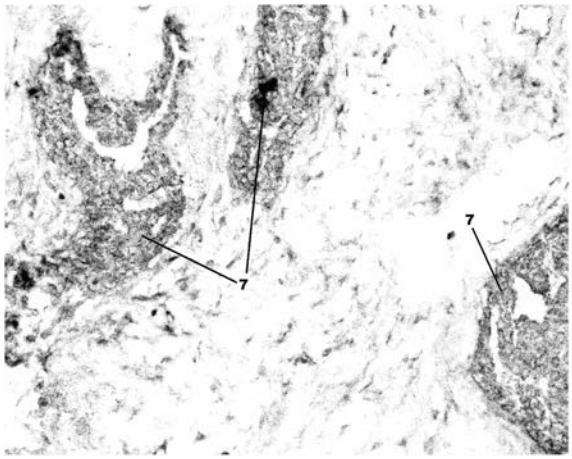


図２５

【図２６】

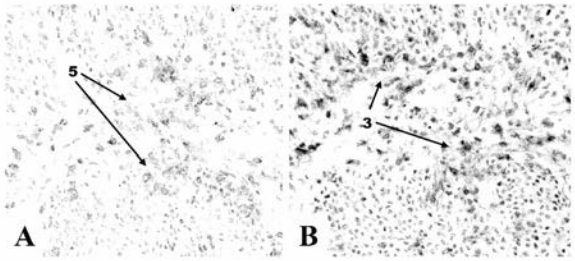


図２６Ａ　図２６Ｂ

【図２７】

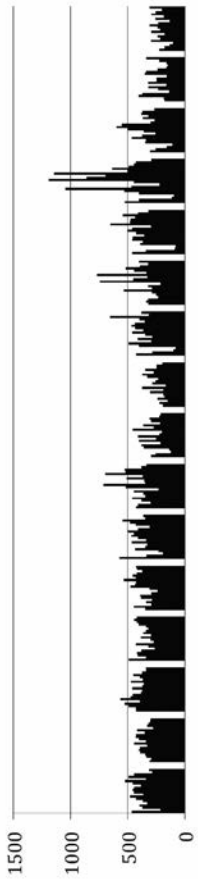


図２７

【図２８】

500を超えるrampo値を示す置換体:

```
置換体 >500    KKLDTFFVKLSLFTER
               R-G-QAM--VQQMN--      (最大)
                 E  VS   MVQP
                     V   TMHR
                     T   H N
                     L     P
                           S
                           G
                           A
                           R         (最小)
```

図２８

【図２９】

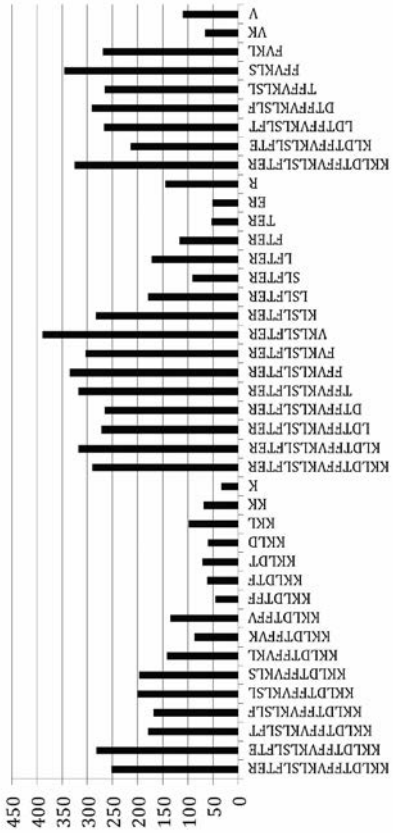


図２９

【図３０Ａ】

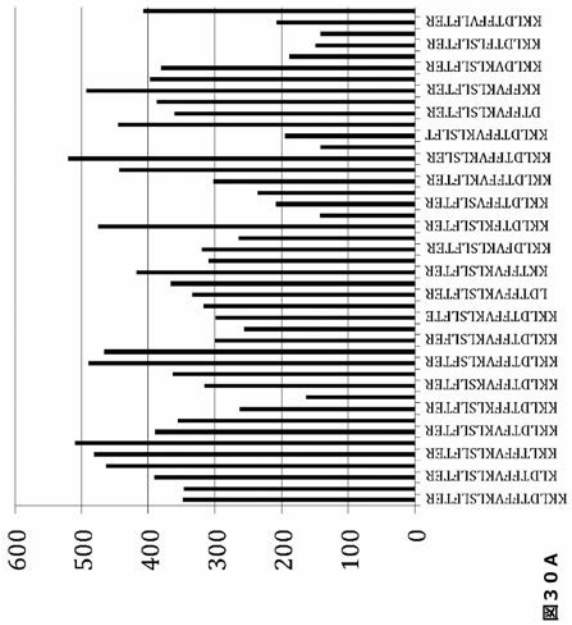


図３０Ａ

【図３０Ｂ】

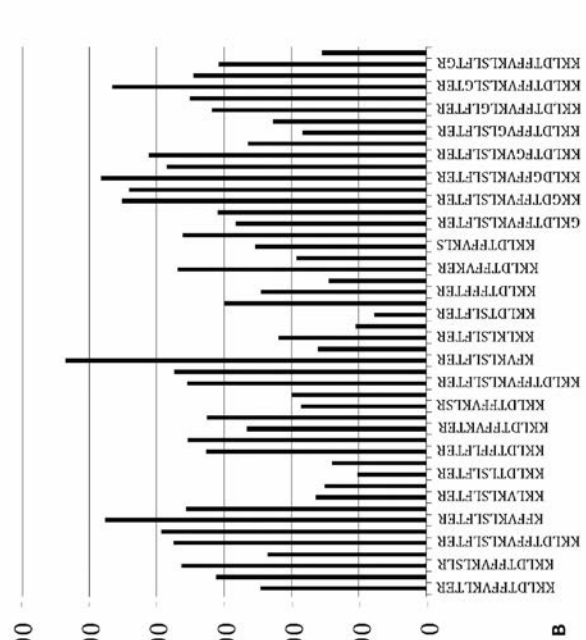


図３０Ｂ

【図３１】

```
CIG3028     VFDEFKPLVEEPQNLIK
              ||*|***||*  **|
KKL15         KKLDTFFKKLSLFTE
```

| = 有利な静電相互作用
* = 有利な疎水性相互作用

図３１

【図３２】

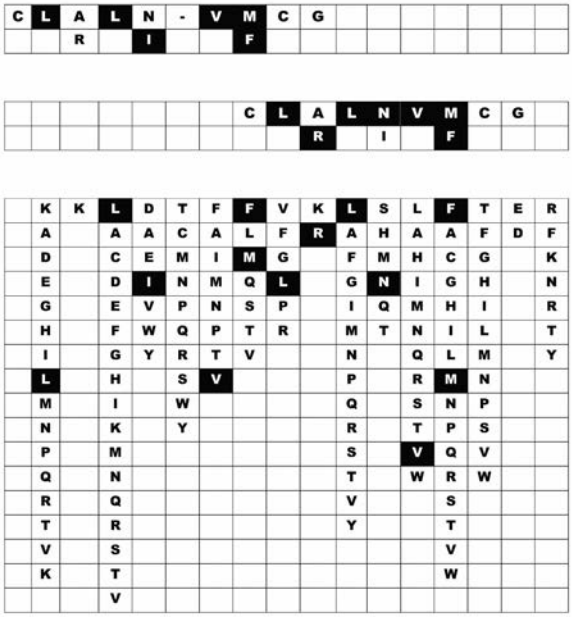


図３２

【図３３】

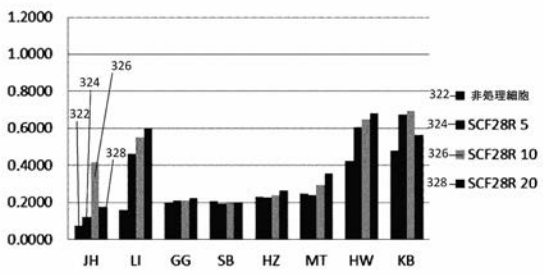


図３３Ａ

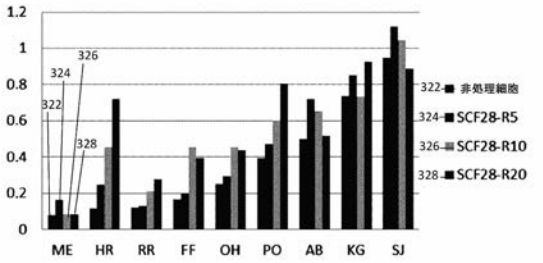


図３３Ｂ

【図３４】

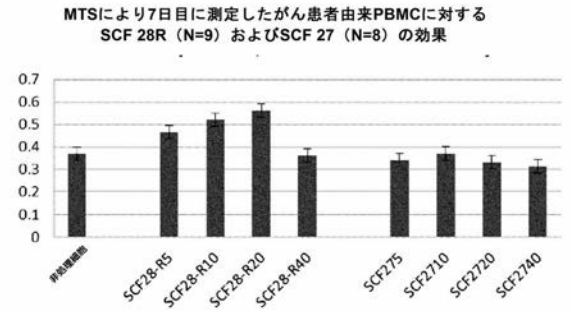


図３４

【図３５】

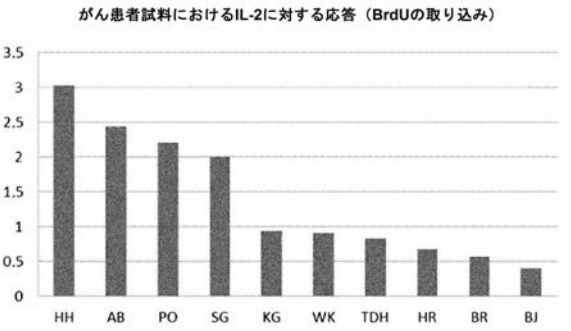


図３５

【図３６】

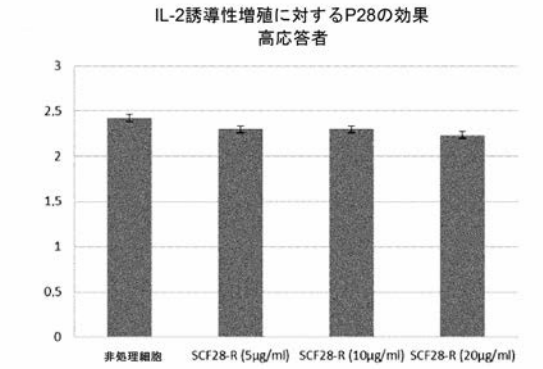


図３６Ａ

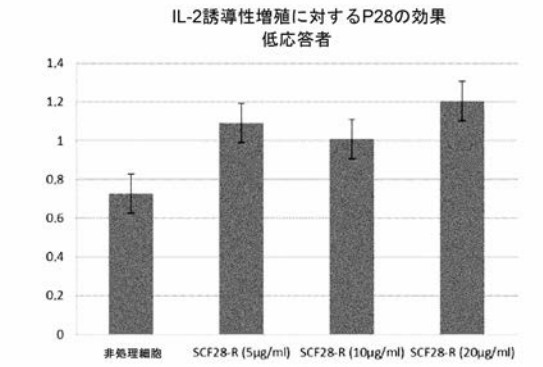


図３６Ｂ

【図３７】

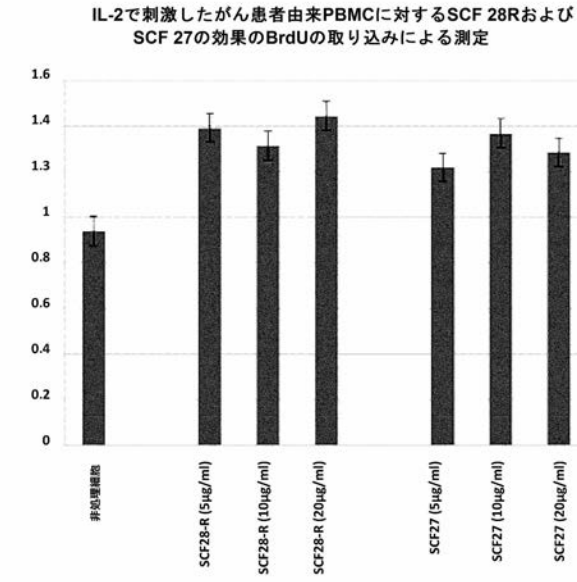


図３７

【図３８－１】

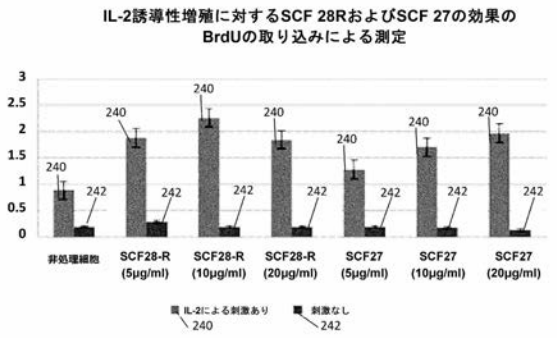


図３８Ａ

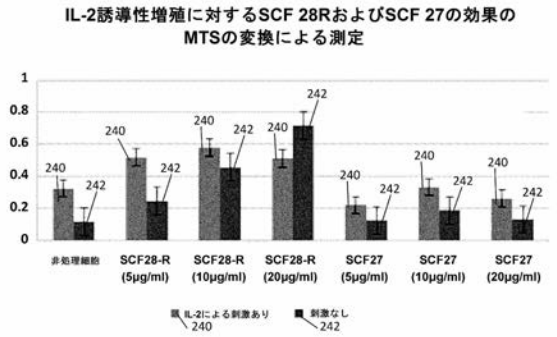


図３８Ｂ

【図３８－２】

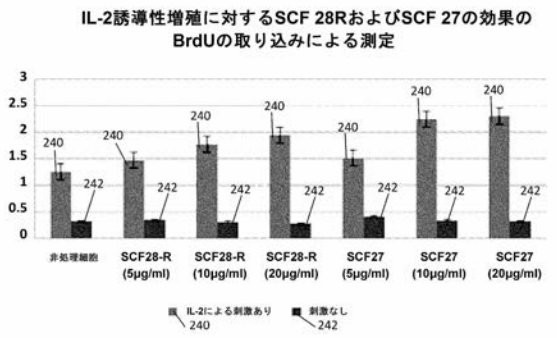


図３８Ｃ

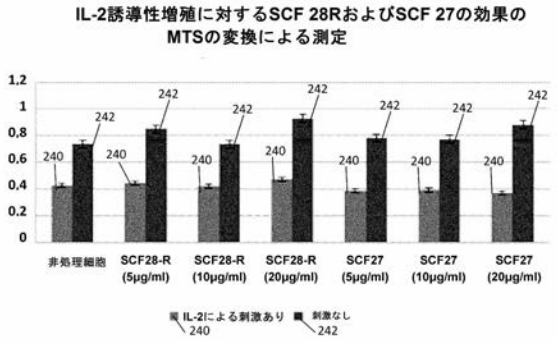


図３８Ｄ

【図３９】

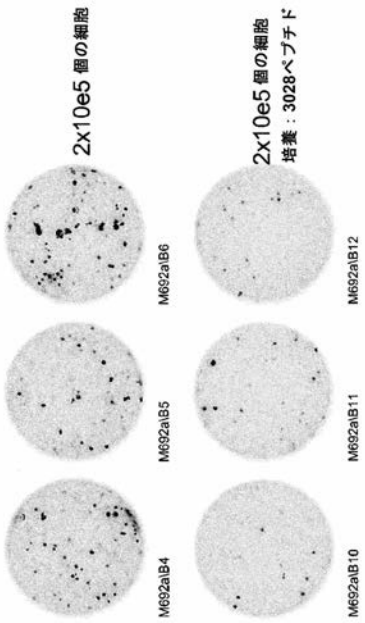


図３９

【図４０】

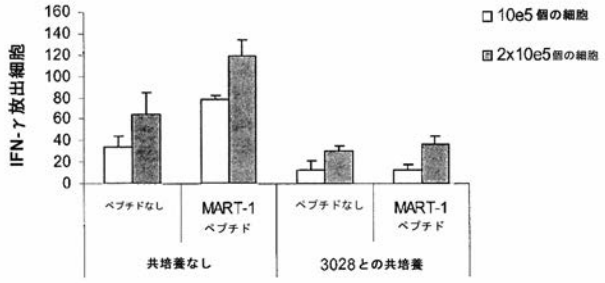


図４０

【図４１】

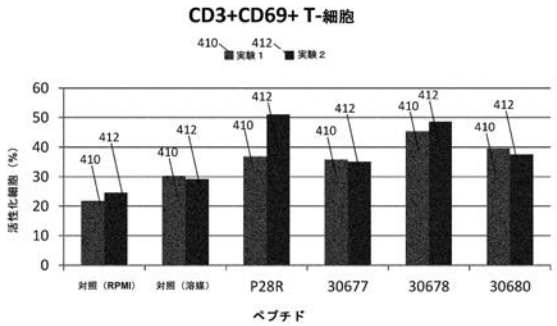


図４１Ａ

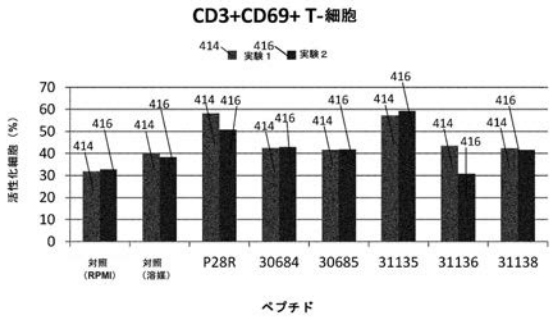


図４１Ｂ

【図４２】

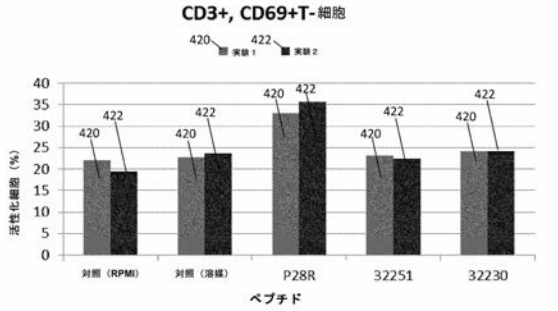


図４２Ａ

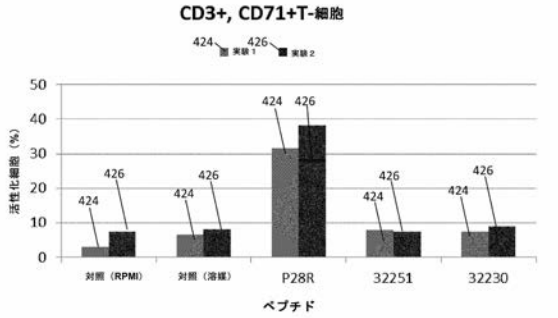


図４２Ｂ

【図４３】

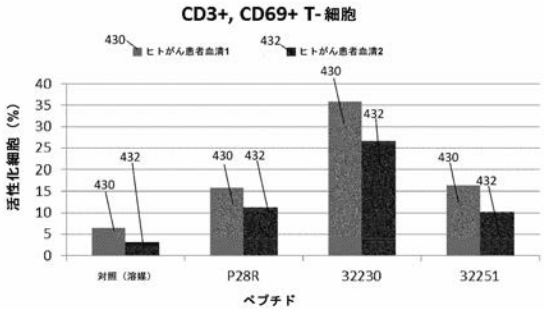


図４３

【図４４】

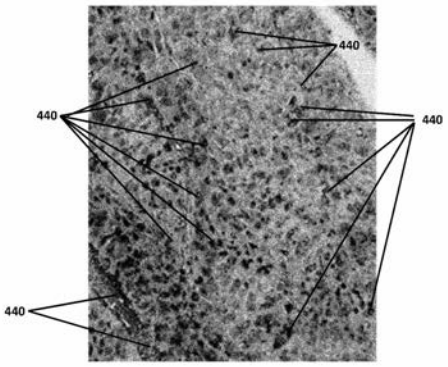


図４４Ａ

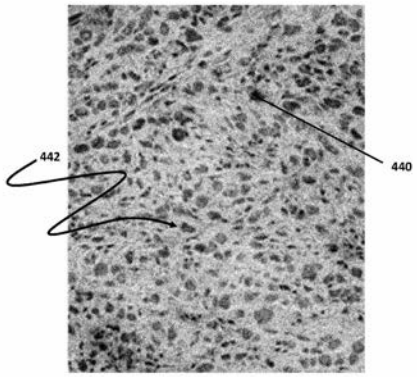


図４４Ｂ

【図４５】

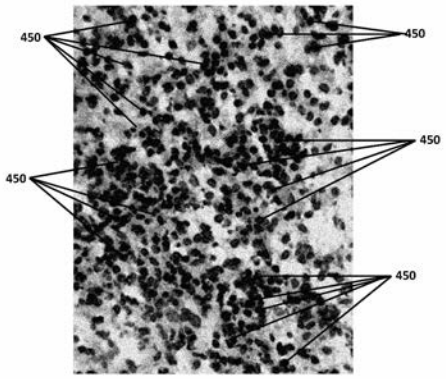


図４５Ａ

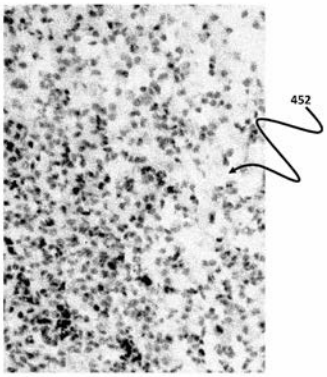


図４５Ｂ

【図４６】

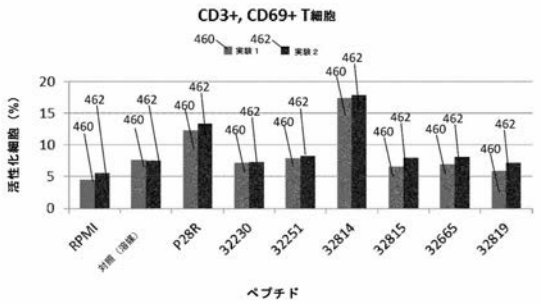


図４６Ａ

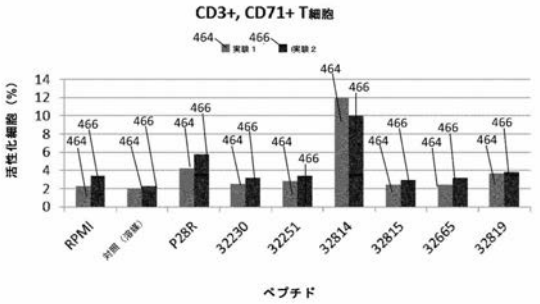


図４６Ｂ

【図４７】

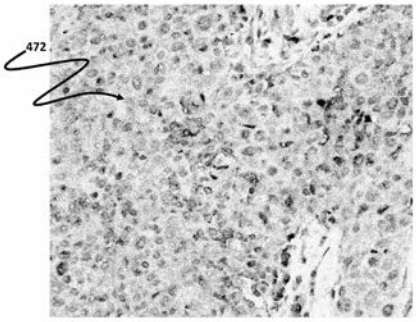


図４７Ａ

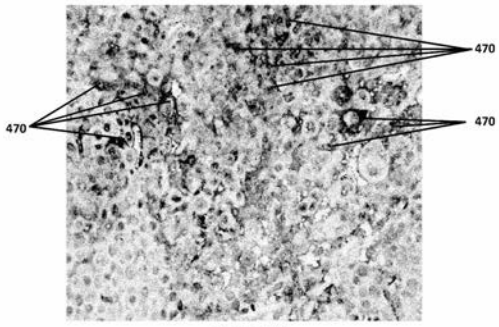


図４７Ｂ

【配列表】
2016531583000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2014/054612

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K38/00 C07K14/705 C07K14/715 C07K7/06 C07K7/08
G01N33/566
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K C07K G01N

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, BIOSIS, Sequence Search, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 806 364 A2 (PF MEDICAMENT [FR]) 11 July 2007 (2007-07-11)	13-19, 22-57, 70-88
A	claims 1-53; sequence 2	1-12,20, 21,58-69

A	WO 2008/136736 A2 (CANIMGUIDE THERAPEUTICS AB [SE]; HAKANSSON LEIF [SE]; CLINCHY BIRGITTA) 13 November 2008 (2008-11-13) cited in the application claims 1-12	1-88

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ 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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"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)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"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
"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
"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
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 December 2014	17/12/2014
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	**Authorized officer** Schwachtgen, J

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2014/054612

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1806364 A2	11-07-2007	AT 357460 T	15-04-2007
		AU 2003216748 A1	30-07-2003
		AU 2009201674 A1	21-05-2009
		BR 0306973 A	09-11-2004
		CA 2473039 A1	24-07-2003
		CN 1620468 A	25-05-2005
		DE 60312639 T2	29-11-2007
		DK 1461359 T3	09-07-2007
		EP 1461359 A2	29-09-2004
		EP 1798242 A2	20-06-2007
		EP 1806364 A2	11-07-2007
		ES 2283759 T3	01-11-2007
		ES 2427964 T3	05-11-2013
		HK 1078590 A1	20-02-2009
		JP 4606739 B2	05-01-2011
		JP 2005536181 A	02-12-2005
		JP 2010233575 A	21-10-2010
		MX PA04006980 A	10-11-2004
		PT 1461359 E	29-06-2007
		SI 1461359 T1	30-06-2007
		WO 03059951 A2	24-07-2003
WO 2008136736 A2	13-11-2008	EP 2226334 A2	08-09-2010
		EP 2487186 A1	15-08-2012
		US 2011262470 A1	27-10-2011
		WO 2008136736 A2	13-11-2008

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			ＦＩ			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*38/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	37/02		
Ａ６１Ｋ	*45/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｋ	*9/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/06		
Ａ６１Ｋ	*47/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/04		
Ａ６１Ｋ	*47/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/12		
Ａ６１Ｋ	*47/22*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/22		
Ａ６１Ｋ	*47/18*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/18		
Ｇ０１Ｎ	*33/53*	*(2006.01)*	Ｇ０１Ｎ	33/53	Ｄ	
Ｇ０１Ｎ	*33/536*	*(2006.01)*	Ｇ０１Ｎ	33/53	Ｕ	
Ｇ０１Ｎ	*33/543*	*(2006.01)*	Ｇ０１Ｎ	33/536	Ｂ	
Ｃ１２Ｎ	*5/0783*	*(2010.01)*	Ｇ０１Ｎ	33/536	Ｃ	
Ｃ１２Ｎ	*5/0781*	*(2010.01)*	Ｇ０１Ｎ	33/536	Ｄ	
Ｃ０７Ｋ	*1/22*	*(2006.01)*	Ｇ０１Ｎ	33/543	５４１Ｚ	
			Ｃ１２Ｎ	5/0783		
			Ｃ１２Ｎ	5/0781		
			Ｃ０７Ｋ	1/22		

(81)指定国 AP(BW,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,MC,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,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,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,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

Ｆターム(参考) 4C076 AA09 CC27 DD22Z DD25Z DD26Z DD43Z DD50Z DD51Z DD60Z FF61
4C084 AA02 AA19 BA01 BA08 BA17 BA18 BA19 BA20 BA23 CA36
DA37 NA14 ZB261 ZB262
4H045 AA10 AA20 AA30 BA13 BA14 BA15 BA16 BA17 BA18 BA19
BA20 BA21 BA53 BA57 CA40 DA50 EA20 FA16 FA50 GA26

专利名称(译)	免疫系调节薬		
公开(公告)号	JP2016531583A	公开(公告)日	2016-10-13
申请号	JP2016540471	申请日	2014-09-08
[标]申请(专利权)人(译)	卡尼姆盖德治疗学公司		
申请(专利权)人(译)	Kanimugaido治疗安倍晋三		
[标]发明人	ホーカンソンレイフ		
发明人	ホーカンソン,レイフ		
IPC分类号	C12N15/09 C07K7/06 C07K7/08 C07K14/00 C12Q1/02 A61K38/00 A61K45/00 A61P35/00 A61K9/06 A61K47/04 A61K47/12 A61K47/22 A61K47/18 G01N33/53 G01N33/536 G01N33/543 C12N5/0783 C12N5/0781 C07K1/22		
CPC分类号	A61K38/00 A61P35/00 C07K14/70546 C07K14/7155 C07K14/76 C07K7/06 C07K7/08 C07K2319/00		
FI分类号	C12N15/00.A C07K7/06.ZNA C07K7/08 C07K14/00 C12Q1/02 A61K37/02 A61K45/00 A61P35/00 A61K9/06 A61K47/04 A61K47/12 A61K47/22 A61K47/18 G01N33/53.D G01N33/53.U G01N33/536.B G01N33/536.C G01N33/536.D G01N33/543.541.Z C12N5/0783 C12N5/0781 C07K1/22		
F-TERM分类号	4B063/QA01 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ08 4B063/QQ21 4B063/QR77 4B063/QS33 4B063/QS36 4B063/QX02 4B065/AA94X 4B065/AC20 4B065/BA30 4B065/BD15 4B065/CA44 4C076/AA09 4C076/CC27 4C076/DD22Z 4C076/DD25Z 4C076/DD26Z 4C076/DD43Z 4C076/DD50Z 4C076/DD51Z 4C076/DD60Z 4C076/FF61 4C084/AA02 4C084/AA19 4C084/BA01 4C084/BA08 4C084/BA17 4C084/BA18 4C084/BA19 4C084/BA20 4C084/BA23 4C084/CA36 4C084/DA37 4C084/NA14 4C084/ZB261 4C084/ZB262 4H045/AA10 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA13 4H045/BA14 4H045/BA15 4H045/BA16 4H045/BA17 4H045/BA18 4H045/BA19 4H045/BA20 4H045/BA21 4H045/BA53 4H045/BA57 4H045/CA40 4H045/DA50 4H045/EA20 4H045/FA16 4H045/FA50 4H045/GA26		
优先权	61/875598 2013-09-09 US		
其他公开文献	JP2016531583A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本文描述的本发明涉及与抑制免疫系统的分子相互作用的组合物。 更具体地，本文所述的实施方案包括通过与免疫细胞上的受体相互作用的免疫调节肽结合而释放免疫抑制的组合物，所述组合物可以刺激免疫细胞。 并且发现，制造和使用对肿瘤细胞具有细胞毒性的组合物。

配列番号	配列	アルブミンの位置
245	LSQRFPK	243-249
246	DDNPNLPR	131-138
235	YLYEIAR	162-168
233	LCTVATLR	98-105
242	FQNALLVR	427-434
236	LDELRDEGK	206-214
243	CCTESLVNR	500-508
231	LVNEVTEFAK	66-75