

(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2012-524902

(P2012-524902A)

(43) 公表日 平成24年10月18日(2012.10.18)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>GO1N 33/53</b> (2006.01)	GO1N 33/53 D	4C076
<b>A61K 38/00</b> (2006.01)	A61K 37/02	4C084
<b>A61P 3/04</b> (2006.01)	A61P 3/04	4H045
<b>A61P 3/10</b> (2006.01)	A61P 3/10	
<b>A61P 9/04</b> (2006.01)	A61P 9/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 111 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-507255 (P2012-507255)	(71) 出願人	507269175
(86) (22) 出願日	平成22年4月13日 (2010.4.13)		シーメンス・ヘルスケア・ダイアグノステ
(85) 翻訳文提出日	平成23年10月31日 (2011.10.31)		ィックス・インコーポレーテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/030836		SIEMENS HEALTHCARE
(87) 国際公開番号	W02010/123720		DIAGNOSTICS INC.
(87) 国際公開日	平成22年10月28日 (2010.10.28)		アメリカ合衆国、ニューヨーク 1059
(31) 優先権主張番号	61/171, 979		1、タリータウン、ベネディクト・アベニ
(32) 優先日	平成21年4月23日 (2009.4.23)		ュー 511
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100078662
			弁理士 津国 肇
		(74) 代理人	100119079
			弁理士 伊藤 佐保子
		(74) 代理人	100135873
			弁理士 小澤 圭子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アディポネクチン受容体フラグメントの単量体及び二量体形態ならびに使用の方法

## (57) 【要約】

患者における脂肪細胞の不均衡により特徴付けられる状態の進行、状態の発症、状態の処置の効力を決定するための方法が開示される。また、アディポネクチン受容体の特定のC末端フラグメントの単量体、ホモ二量体、及びヘテロ二量体形態を使用して糖尿病、異常な脂肪細胞活性、及びインスリン抵抗性を処置する方法が開示される。また、異常な脂肪細胞活性を処置する、メタボリックシンドロームを処置する、インスリン分泌を起こす、インスリンレベルを増加させる、インスリン分解酵素を阻害する、アルツハイマー病を処置する、アディポネクチンレベルに関連する心臓血管疾患を処置する、ADAM-17酵素を阻害する、プロテアーゼを阻害する、TNFアルファに関連する状態を処置する、及びHER2-neuに関連する状態を処置する方法が開示される。組成物、投与形態、及びキットも開示される。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

患者における脂肪細胞の不均衡により特徴付けられる状態の進行、状態の発症、又は状態の処置の効力を決定するための方法であって、以下：

前記の患者から得られた生物学的液体サンプルにおいてペプチドのレベルを決定すること

；

ここで、前記のペプチドは、以下：  
第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

10

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

20

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

30

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

40

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第5のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで

50

、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される；及び

レベルを、脂肪細胞の不均衡により特徴付けられる前記の状態の進行、状態の発症、又は状態の処置の効力と関連させること

を含む、方法。

【請求項2】

ペプチドのレベルがイムノアッセイを使用して決定される、請求項1記載の方法。

【請求項3】

状態がメタボリックシンドロームである、請求項1記載の方法。

【請求項4】

状態が糖尿病である、請求項1記載の方法。

【請求項5】

状態がI型糖尿病、II型糖尿病、又は妊娠糖尿病である、請求項1記載の方法。

【請求項6】

状態が心臓血管疾患である、請求項1記載の方法。

【請求項7】

心臓血管疾患が鬱血性心不全、急性心筋梗塞、冠動脈疾患、血管閉塞、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、虚血、又はその組み合わせである、請求項6記載の方法。

【請求項8】

状態がインスリン抵抗性である、請求項1記載の方法。

【請求項9】

状態がアルツハイマー病である、請求項1記載の方法。

【請求項10】

それを必要とする患者において糖尿病を処置する方法であって、以下：

前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与することを含む；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチド；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前

10

20

30

40

50

記の第2のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第5のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

10

20

30

40

50

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；  
 前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び  
 前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される、方法。

【請求項11】

患者がI型又はII型糖尿病に苦しむ、請求項10記載の方法。

【請求項12】

患者が妊娠糖尿病に苦しむ、請求項10記載の方法。

【請求項13】

それを必要とする患者において異常な脂肪細胞活性を処置する方法であって、以下：

前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与すること  
 を含み；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチド；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、

10

20

30

40

50

前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第5のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される、方法。

#### 【請求項14】

それを必要とする患者においてインスリン抵抗性を処置する方法であって、以下：前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与することを含み；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチド；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のホモ二量体であって、ここで、前記

10

20

30

40

50

の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第5のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される、方法。

#### 【請求項15】

それを必要とする患者においてメタボリックシンドロームを処置する方法であって、以下：

前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与することを含み；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチド；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結

10

20

30

40

50



前記の第 3 のホモ二量体の二量体；  
 前記の第 4 のホモ二量体の二量体；  
 前記の第 3 のヘテロ二量体の二量体；  
 前記の第 4 のヘテロ二量体の二量体；  
 前記の第 5 のヘテロ二量体の二量体；及び  
 前記の第 6 のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される、方法。

【請求項 16】

患者においてインスリン分解酵素 (IDE) を阻害する方法であって、以下：  
 前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与すること  
 を含み；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号 2 と少なくとも約 75% の同一性を有する単量体ペプチド；

第 1 の mer 単位及び第 2 の mer 単位を含む第 1 のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第 1 の mer 単位が配列番号 1 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の mer 単位が配列番号 2 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の mer 単位と前記の第 2 の mer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第 1 の mer 単位及び第 2 の mer 単位を含む第 1 のホモ二量体であって、ここで、前記の第 1 の mer 単位が配列番号 1 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の mer 単位が配列番号 1 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の mer 単位と前記の第 2 の mer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第 1 の mer 単位及び第 2 の mer 単位を含む第 2 のホモ二量体であって、ここで、前記の第 1 の mer 単位が配列番号 2 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の mer 単位が配列番号 2 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の mer 単位と前記の第 2 の mer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第 1 の mer 単位及び第 2 の mer 単位を含む第 2 のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第 1 の mer 単位が配列番号 5 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の mer 単位が配列番号 6 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の mer 単位と前記の第 2 の mer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第 1 の mer 単位及び第 2 の mer 単位を含む第 3 のホモ二量体であって、ここで、前記の第 1 の mer 単位が配列番号 5 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の mer 単位が配列番号 5 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の mer 単位と前記の第 2 の mer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第 1 の mer 単位及び第 2 の mer 単位を含む第 4 のホモ二量体であって、ここで、前記の第 1 の mer 単位が配列番号 6 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の mer 単位が配列番号 6 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の mer 単位と前記の第 2 の mer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第 1 の mer 単位及び第 2 の mer 単位を含む第 3 のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第 1 の mer 単位が配列番号 1 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の mer 単位が配列番号 5 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の mer 単位と前記の第 2 の mer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第 1 の mer 単位及び第 2 の mer 単位を含む第 4 のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第 1 の mer 単位が配列番号 1 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の mer 単位が配列番号 6 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで

10

20

30

40

50

、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第5のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される、方法。

【請求項17】

患者がアルツハイマー病に苦しむ、請求項16記載の方法。

【請求項18】

患者が心臓血管疾患に苦しむ、請求項16記載の方法。

【請求項19】

患者においてアルツハイマー病を処置する方法であって、以下：

前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与することを含み；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチド；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで

10

20

30

40

50

、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

10

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

20

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第5のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

30

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

40

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される、方法。

【請求項20】

患者においてアディポネクチンレベルに関連する心臓血管疾患を処置する方法であって、以下：

前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与することを含み；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチド；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のヘテロ二量体であって、ここで、前

50



前記の第 1 のホモ二量体の二量体；  
 前記の第 2 のホモ二量体の二量体；  
 前記の第 2 のヘテロ二量体の二量体；  
 前記の第 3 のホモ二量体の二量体；  
 前記の第 4 のホモ二量体の二量体；  
 前記の第 3 のヘテロ二量体の二量体；  
 前記の第 4 のヘテロ二量体の二量体；  
 前記の第 5 のヘテロ二量体の二量体；及び  
 前記の第 6 のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される、方法。

【請求項 21】

患者において A D A M - 17 酵素を阻害する方法であって、以下：  
 前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与すること  
 を含み；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号 2 と少なくとも約 75% の同一性を有する単量体ペプチド；

第 1 の m e r 単位及び第 2 の m e r 単位を含む第 1 のヘテロ二量体であって、ここで、  
 前記の第 1 の m e r 単位が配列番号 1 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、  
 前記の第 2 の m e r 単位が配列番号 2 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで  
 、前記の第 1 の m e r 単位と前記の第 2 の m e r 単位が、ジスルフィド結合を介して連結  
 されている；

第 1 の m e r 単位及び第 2 の m e r 単位を含む第 1 のホモ二量体であって、ここで、前記  
 の第 1 の m e r 単位が配列番号 1 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前  
 記の第 2 の m e r 単位が配列番号 1 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、  
 前記の第 1 の m e r 単位と前記の第 2 の m e r 単位が、ジスルフィド結合を介して連結さ  
 れている；

第 1 の m e r 単位及び第 2 の m e r 単位を含む第 2 のホモ二量体であって、ここで、前記  
 の第 1 の m e r 単位が配列番号 2 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前  
 記の第 2 の m e r 単位が配列番号 2 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、  
 前記の第 1 の m e r 単位と前記の第 2 の m e r 単位が、ジスルフィド結合を介して連結さ  
 れている；

第 1 の m e r 単位及び第 2 の m e r 単位を含む第 2 のヘテロ二量体であって、ここで、前  
 記の第 1 の m e r 単位が配列番号 5 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、  
 前記の第 2 の m e r 単位が配列番号 6 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで  
 、前記の第 1 の m e r 単位と前記の第 2 の m e r 単位が、ジスルフィド結合を介して連結  
 されている；

第 1 の m e r 単位及び第 2 の m e r 単位を含む第 3 のホモ二量体であって、ここで、前記  
 の第 1 の m e r 単位が配列番号 5 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前  
 記の第 2 の m e r 単位が配列番号 5 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、  
 前記の第 1 の m e r 単位と前記の第 2 の m e r 単位が、ジスルフィド結合を介して連結さ  
 れている；

第 1 の m e r 単位及び第 2 の m e r 単位を含む第 4 のホモ二量体であって、ここで、前記  
 の第 1 の m e r 単位が配列番号 6 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前  
 記の第 2 の m e r 単位が配列番号 6 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、  
 前記の第 1 の m e r 単位と前記の第 2 の m e r 単位が、ジスルフィド結合を介して連結さ  
 れている；

第 1 の m e r 単位及び第 2 の m e r 単位を含む第 3 のヘテロ二量体であって、ここで、前  
 記の第 1 の m e r 単位が配列番号 1 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、  
 前記の第 2 の m e r 単位が配列番号 5 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで  
 、前記の第 1 の m e r 単位と前記の第 2 の m e r 単位が、ジスルフィド結合を介して連結  
 されている；

10

20

30

40

50

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第5のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される、方法。

【請求項22】

患者においてTNFアルファに関連する状態を処置する方法であって、以下：

前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与することを含み；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチド；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結

10

20

30

40

50

されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第5のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される、方法。

#### 【請求項23】

状態が、HIV；肝炎；成人呼吸窮迫症候群；骨吸収疾患；慢性閉塞性肺疾患；慢性肺炎疾患；皮膚炎；嚢胞性線維症；敗血性ショック；敗血症；エンドトキシンショック；血行動態ショック；敗血症症候群；虚血後再灌流傷害；髄膜炎；乾癬；線維性疾患；悪液質；移植片対宿主疾患（GVHD）；移植片拒絶；自己免疫疾病；リウマチ様脊椎炎；関節炎状態、例えば関節リウマチ、リウマチ様脊椎炎、及び骨関節炎など；骨粗鬆症；炎症性腸疾患；クローン病；潰瘍性結腸炎；多発性硬化症；全身性エリテマトーデス；ハンセン病におけるENL；放射線障害；喘息；過酸素肺胞傷害、1型糖尿病、及びその組み合わせからなる群より選択される、請求項22記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 24】

患者において H E R 2 neu に関連する状態を処置する方法であって、以下：  
前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与すること  
を含み；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号 2 と少なくとも約 75% の同一性を有する単量体ペプチド；

第 1 の mer 単位及び第 2 の mer 単位を含む第 1 のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第 1 の mer 単位が配列番号 1 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の mer 単位が配列番号 2 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の mer 単位と前記の第 2 の mer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結  
10

されている；  
第 1 の mer 単位及び第 2 の mer 単位を含む第 1 のホモ二量体であって、ここで、前記の第 1 の mer 単位が配列番号 1 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の mer 単位が配列番号 1 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の mer 単位と前記の第 2 の mer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結  
10

されている；  
第 1 の mer 単位及び第 2 の mer 単位を含む第 2 のホモ二量体であって、ここで、前記の第 1 の mer 単位が配列番号 2 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の mer 単位が配列番号 2 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の mer 単位と前記の第 2 の mer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結  
20

されている；  
第 1 の mer 単位及び第 2 の mer 単位を含む第 2 のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第 1 の mer 単位が配列番号 5 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の mer 単位が配列番号 6 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の mer 単位と前記の第 2 の mer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結  
20

されている；  
第 1 の mer 単位及び第 2 の mer 単位を含む第 3 のホモ二量体であって、ここで、前記の第 1 の mer 単位が配列番号 5 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の mer 単位が配列番号 5 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の mer 単位と前記の第 2 の mer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結  
30

されている；  
第 1 の mer 単位及び第 2 の mer 単位を含む第 4 のホモ二量体であって、ここで、前記の第 1 の mer 単位が配列番号 6 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の mer 単位が配列番号 6 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の mer 単位と前記の第 2 の mer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結  
30

されている；  
第 1 の mer 単位及び第 2 の mer 単位を含む第 3 のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第 1 の mer 単位が配列番号 1 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の mer 単位が配列番号 5 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の mer 単位と前記の第 2 の mer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結  
40

されている；  
第 1 の mer 単位及び第 2 の mer 単位を含む第 4 のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第 1 の mer 単位が配列番号 1 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の mer 単位が配列番号 6 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の mer 単位と前記の第 2 の mer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結  
40

されている；  
第 1 の mer 単位及び第 2 の mer 単位を含む第 5 のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第 1 の mer 単位が配列番号 2 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の mer 単位が配列番号 5 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の mer 単位と前記の第 2 の mer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結  
50

されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される、方法。

【請求項25】

状態が腫瘍増殖である、請求項24記載の方法。

【請求項26】

状態が乳癌である、請求項24記載の方法。

【請求項27】

患者においてプロテアーゼを阻害する方法であって、以下：

前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与することを含み；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチド；配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチド；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、

10

20

30

40

50

前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第5のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択され；そして

ここで、前記のプロテアーゼは、インスリシン/インスリン分解酵素 (IDE)、ADAM-17ペプチダーゼ、オムプチン、オーレオリシン、ファルシリシン、ペプシンA、ペプシンB、カテプシンD、カテプシンE、カテプシンG、カテプシンH、カテプシンL、アクロシンドロペプシン、酸性ペプチダーゼ (クラドスポリウム)、ロドトルラペプシン、グリホリシン、フィサロリシン、ペプチダーゼK、スブチリシンap r M、スブチリシンBPN'、高アルカリプロテアーゼ、MペプチダーゼKSM-K16種、スブチリシンCarlsberg、メプリンペプチダーゼ、ストレプトグリシンB、キモトリプシンC、ペプチダーゼCi、カメリシス、デウテロリシン、アミノペプチダーゼAp1、エンドセリン変換酵素1、ネプリリシン、ロイコリシン、プレセニリン、サーモプシン、レトロペプシン (ヒトT細胞白血病ウイルス)、ウシ免疫不全ウイルスレトロペプシン、カンジダペプシンSAP2、カンジダペプシンSAP3、カンジダペプシンSAP6、カンジダペプシンSAP1、又はリゾプスペプシンである (ただし、前記のプロテアーゼは、前記のペプチドが配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチドである

10

20

30

40

50

場合、I D E又はA D A M - 1 7ペプチダーゼではない)、方法。

【請求項 2 8】

プロテアーゼが、インスリン/インスリン分解酵素(I D E)、A D A M - 1 7ペプチダーゼ、オンプチン、オレオリシン、又はファルシリシンである、請求項 2 7記載の方法。

【請求項 2 9】

それを必要とする患者においてインスリン抵抗性を処置する方法であって、以下の工程

：  
前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与すること  
を含み；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号 2 と少なくとも約 7 5%の同一性を有する単量体ペプチド；

第 1 の m e r 単位及び第 2 の m e r 単位を含む第 1 のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第 1 の m e r 単位が配列番号 1 と少なくとも約 7 5%の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の m e r 単位が配列番号 2 と少なくとも約 7 5%の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の m e r 単位と前記の第 2 の m e r 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第 1 の m e r 単位及び第 2 の m e r 単位を含む第 1 のホモ二量体であって、ここで、前記の第 1 の m e r 単位が配列番号 1 と少なくとも約 7 5%の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の m e r 単位が配列番号 1 と少なくとも約 7 5%の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の m e r 単位と前記の第 2 の m e r 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第 1 の m e r 単位及び第 2 の m e r 単位を含む第 2 のホモ二量体であって、ここで、前記の第 1 の m e r 単位が配列番号 2 と少なくとも約 7 5%の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の m e r 単位が配列番号 2 と少なくとも約 7 5%の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の m e r 単位と前記の第 2 の m e r 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第 1 の m e r 単位及び第 2 の m e r 単位を含む第 2 のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第 1 の m e r 単位が配列番号 5 と少なくとも約 7 5%の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の m e r 単位が配列番号 6 と少なくとも約 7 5%の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の m e r 単位と前記の第 2 の m e r 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第 1 の m e r 単位及び第 2 の m e r 単位を含む第 3 のホモ二量体であって、ここで、前記の第 1 の m e r 単位が配列番号 5 と少なくとも約 7 5%の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の m e r 単位が配列番号 5 と少なくとも約 7 5%の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の m e r 単位と前記の第 2 の m e r 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第 1 の m e r 単位及び第 2 の m e r 単位を含む第 4 のホモ二量体であって、ここで、前記の第 1 の m e r 単位が配列番号 6 と少なくとも約 7 5%の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の m e r 単位が配列番号 6 と少なくとも約 7 5%の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の m e r 単位と前記の第 2 の m e r 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第 1 の m e r 単位及び第 2 の m e r 単位を含む第 3 のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第 1 の m e r 単位が配列番号 1 と少なくとも約 7 5%の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の m e r 単位が配列番号 5 と少なくとも約 7 5%の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の m e r 単位と前記の第 2 の m e r 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第 1 の m e r 単位及び第 2 の m e r 単位を含む第 4 のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第 1 の m e r 単位が配列番号 1 と少なくとも約 7 5%の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の m e r 単位が配列番号 6 と少なくとも約 7 5%の同一性を有し、及びここで

10

20

30

40

50

、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第5のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される、方法。

#### 【請求項30】

患者においてインスリン分泌を起こす方法であって、以下の工程：

前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与することを含み；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチド；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前

10

20

30

40

50

記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第5のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される、方法。

【請求項31】

患者が糖尿病に苦しむ、請求項30記載の方法。

【請求項32】

患者が異常な脂肪細胞活性に苦しむ、請求項30記載の方法。

【請求項33】

患者がインスリン抵抗性に苦しむ、請求項30記載の方法。

【請求項34】

患者がメタボリックシンドロームに苦しむ、請求項30記載の方法。

【請求項35】

患者においてインスリンレベルを増加させる方法であって、ここで該患者が糖尿病に苦しまず、以下の工程：

前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与すること

10

20

30

40

50



前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される、方法。

【請求項36】

以下：

ペプチド又はその医薬的に許容可能な塩；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチド；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、

10

20

30

40

50

前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第5のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される；及び

少なくとも1つの医薬的に許容可能な担体

を含む組成物。

【請求項37】

組成物が凍結乾燥されている、請求項36記載の組成物。

【請求項38】

精製されたペプチド又はその医薬的に許容可能な塩；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチド；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結さ

10

20

30

40

50

れている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第5のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される；及び

場合により、少なくとも1つの医薬的に許容可能な担体

を含む組成物。

【請求項39】

組成物が凍結乾燥される、請求項38記載の組成物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 4 0】

請求項 3 6 又は請求項 3 8 記載の組成物；及び  
ペプチドのための少なくとも 1 つの溶媒  
を含む、注射可能な投与形態。

## 【請求項 4 1】

溶媒が等張の生理食塩水である、請求項 4 0 記載の注射可能な投与形態。

## 【請求項 4 2】

請求項 3 6 又は請求項 3 8 記載の組成物；及び  
吸入を介したペプチドの投与のための少なくとも 1 つの医薬的に許容可能な担体  
を含む、吸入可能な投与形態。

10

## 【請求項 4 3】

注射可能な投与形態を患者に投与するための指示；  
請求項 3 6 又は請求項 3 8 記載の組成物を含む容器；及び  
請求項 3 6 又は請求項 3 8 記載の組成物のための医薬的に許容可能な溶媒を含む容器  
を含むキット。

## 【請求項 4 4】

吸入可能な投与形態を患者に投与するための指示；  
請求項 3 6 又は請求項 3 8 記載の組成物を含む容器；及び  
請求項 3 6 又は請求項 3 8 記載の組成物のための医薬的に許容可能な担体を含む容器  
を含むキット。

20

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

関連出願の相互参照

本願は以下にも関連する：

- (1) 米国出願第 1 0 / 5 7 2 , 8 8 2 号、2 0 0 4 年 9 月 1 6 日に  
出願された P C T / E P 0 4 / 1 0 3 8 3 の国内段階移行である；
  - (2) 米国出願第 1 0 / 5 7 2 , 8 8 3 号、2 0 0 4 年 9 月 1 6 日に  
出願された P C T / E P 0 4 / 1 0 3 8 4 の国内段階移行である；
  - (3) 2 0 0 5 年 1 2 月 7 日に  
出願された米国出願第 6 0 / 7 4 8 , 3 0 5 号；
  - (4) 2 0 0 6 年 1 2 月 4 日に  
出願された W O 2 0 0 7 / 1 2 0 , 3 1 1 ；
  - (5) 2 0 0 7 年 1 1 月 3 0 日に  
出願された米国出願第 6 0 / 9 9 1 , 3 2 8 号；及び
  - (6) 2 0 0 8 年 7 月 9 日に  
出願された米国出願第 1 2 / 1 6 9 , 9 8 3 号；
- それらの完全な開示が、参照により本明細書に組み入れられる。

30

## 【0002】

発明の属する技術分野

本発明は、一般的に、アディポネクチン受容体フラグメントに関連する。特に、本発明は、アディポネクチン受容体フラグメントの単量体又は二量体形態、アディポネクチン受容体フラグメントの単量体又は二量体形態を診断的又は治療的に使用する方法、及びアディポネクチン受容体フラグメントの単量体又は二量体形態を含む組成物、投与形態、及びキットに関連する。

40

発明の背景

## 【0003】

アディポネクチン受容体 1 ( A D I P O R 1 ) は、7 回膜貫通 G タンパク質共役受容体 ( G P C R ) である。例えば、W O 0 1 / 0 1 2 6 6 2 及び W O 0 1 / 0 9 0 3 0 4 を参照のこと。多くの医学的に有意な生物学的プロセスが、G タンパク質を含むシグナル伝達経路により媒介される [ Lefkowitz, Nature 351, 353-354 (1991) ]。特定の細胞外メッセンジャー ( E C M ) 又は C 末端フラグメント ( C T F ) ( A D I P O R 1 ( R 1 C T F ) 及び A D I P O R 2 ( R 2 C T F ) の C 末端からのペプチドフラグメントである) が、ヒト血液において診断値を有する。それらの有用性は、質量測定 S E L D I - T O F

50

免疫親和性方法を用いたポリクローナル抗体を使用して確認された。それらの発明は、関連出願 WO 2007/120,311 の対象であり、それは参照により本明細書に組み入れられる。その研究において、R1 CTF の特定の 32 のアミノ酸の長いペプチド配列が同定され、それは検査された全ての糖尿病患者で完全に欠如していた。より短いペプチド配列が、しかし、健康な及び糖尿病の患者の両方における血液中でも見い出された。より短いペプチド配列のレベルは、一般的に、疾患状態に伴って増加した。

【0004】

単量体 ECM32 (配列番号1) (R1 CTF32) (2つの別々のモノクローナル抗体により確認された 3473Da のフラグメント) が、患者に投与された場合にインスリン増感剤として作用することも以前に発見された。その発明は、2008年7月9日に出版された同時係属出願米国第 12/169,983 号の対象である。そのようなものとして、ADIPO R1 のこの C 末端フラグメントは、それを必要とする患者 (しかし、限定はされないが、糖尿病、異常な脂肪細胞活性、及びインスリン抵抗性に苦しむ患者を含む) においてインスリン分泌を増加するための有用な治療用薬剤でありうる。

10

【0005】

現在、ECM32 の二量体形態及び ECM25 の二量体形態が生物学的に活性であることが発見されている。ECM32 のヘテロ二量体形態、又は R1 CTF32 R2 CTF32 (ジスルフィド結合を介して配列番号2に連結された配列番号1) が、ECM32 のホモ二量体形態 (R1 CTF32 R1 CTF32) (ジスルフィド結合を介して配列番号1に連結された配列番号1又はジスルフィド結合を介して配列番号2に連結された配列番号2) よりも活性が高いことも発見されている。本発明の方法、組成物、投与形態、及びキットは、これら、ならびに他の重要な目的に向けられる。

20

【0006】

発明の概要

ADIPO R1 の C 末端フラグメントの特定の二量体形態が、ADAM-17 及びインスリン分解酵素 (IDE) の酵素活性を阻害し、それによりインスリンレベル及びこれらの酵素 (例えば TNF- など) により影響を与えられるシグナルペプチドに影響を与えることが予想外に発見されている。したがって、C 末端フラグメントのこれらの二量体形態は、糖尿病、異常な脂肪細胞活性、及びインスリン抵抗性を処置する治療的方法において有用である。C 末端フラグメントの二量体形態のレベルを決定することは、診断的に使用されうる。有用な組成物、投与形態、及びキットも発見されている。

30

【0007】

本発明は、部分的に、患者における脂肪細胞の不均衡により特徴付けられる状態の進行、状態の発症、又は状態の処置の効力を決定するための方法に向けられ、以下：

前記の患者から得られた生物学的液体サンプルにおいてペプチドのレベルを決定すること；

ここで、前記のペプチドは、以下：

第1の mer 単位及び第2の mer 単位を含む第1のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1の mer 単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2の mer 単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1の mer 単位と前記の第2の mer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

40

第1の mer 単位及び第2の mer 単位を含む第1のホモ二量体であって、ここで、前記の第1の mer 単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2の mer 単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1の mer 単位と前記の第2の mer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1の mer 単位及び第2の mer 単位を含む第2のホモ二量体であって、ここで、前記の第1の mer 単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2の mer 単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、

50

前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第5のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択され；及び

レベルを、脂肪細胞の不均衡により特徴付けられる前記の状態の進行、状態の発症、又は状態の処置の効力と相関させること

を含む。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 0 8 】

本発明は、また、部分的に、それを必要とする患者において糖尿病を処置する方法に向けられ、以下の工程：

前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与することを含み；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号 2 と少なくとも約 7 5 % の同一性を有する単量体ペプチド；

第 1 の m e r 単位及び第 2 の m e r 単位を含む第 1 のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第 1 の m e r 単位が配列番号 1 と少なくとも約 7 5 % の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の m e r 単位が配列番号 2 と少なくとも約 7 5 % の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の m e r 単位と前記の第 2 の m e r 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

10

第 1 の m e r 単位及び第 2 の m e r 単位を含む第 1 のホモ二量体であって、ここで、前記の第 1 の m e r 単位が配列番号 1 と少なくとも約 7 5 % の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の m e r 単位が配列番号 1 と少なくとも約 7 5 % の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の m e r 単位と前記の第 2 の m e r 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第 1 の m e r 単位及び第 2 の m e r 単位を含む第 2 のホモ二量体であって、ここで、前記の第 1 の m e r 単位が配列番号 2 と少なくとも約 7 5 % の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の m e r 単位が配列番号 2 と少なくとも約 7 5 % の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の m e r 単位と前記の第 2 の m e r 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

20

第 1 の m e r 単位及び第 2 の m e r 単位を含む第 2 のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第 1 の m e r 単位が配列番号 5 と少なくとも約 7 5 % の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の m e r 単位が配列番号 6 と少なくとも約 7 5 % の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の m e r 単位と前記の第 2 の m e r 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第 1 の m e r 単位及び第 2 の m e r 単位を含む第 3 のホモ二量体であって、ここで、前記の第 1 の m e r 単位が配列番号 5 と少なくとも約 7 5 % の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の m e r 単位が配列番号 5 と少なくとも約 7 5 % の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の m e r 単位と前記の第 2 の m e r 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

30

第 1 の m e r 単位及び第 2 の m e r 単位を含む第 4 のホモ二量体であって、ここで、前記の第 1 の m e r 単位が配列番号 6 と少なくとも約 7 5 % の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の m e r 単位が配列番号 6 と少なくとも約 7 5 % の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の m e r 単位と前記の第 2 の m e r 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第 1 の m e r 単位及び第 2 の m e r 単位を含む第 3 のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第 1 の m e r 単位が配列番号 1 と少なくとも約 7 5 % の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の m e r 単位が配列番号 5 と少なくとも約 7 5 % の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の m e r 単位と前記の第 2 の m e r 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

40

第 1 の m e r 単位及び第 2 の m e r 単位を含む第 4 のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第 1 の m e r 単位が配列番号 1 と少なくとも約 7 5 % の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の m e r 単位が配列番号 6 と少なくとも約 7 5 % の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の m e r 単位と前記の第 2 の m e r 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第 1 の m e r 単位及び第 2 の m e r 単位を含む第 5 のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第 1 の m e r 単位が配列番号 2 と少なくとも約 7 5 % の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の m e r 単位が配列番号 5 と少なくとも約 7 5 % の同一性を有し、及びここで

50

、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される。

#### 【0009】

他の実施態様において、本発明は、それを必要とする患者において異常な脂肪細胞活性を処置する方法に向けられ、以下の工程；

前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与することを含み；

ここで、前記のペプチドは、以下；

配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチド；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のホモ二量体であって、ここで、前記

10

20

30

40

50

の第1のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第5のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される。

【0010】

別の実施態様において、本発明は、それを必要とする患者においてインスリン抵抗性を処置する方法に向けられ、以下の工程：

前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与することを含み；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチド；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結さ

10

20

30

40

50

れている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

10

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

20

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

30

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第5のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

40

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

50

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される。

【0011】

さらに他の実施態様において、本発明は、それを必要とする患者においてメタボリックシンドロームを処置する方法に向けられ、以下の工程：

前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与することを含み；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチド；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

10

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

20

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

30

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

40

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第5のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、

50

前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される。

【0012】

さらに他の実施態様において、本発明は、患者においてインスリン分解酵素（IDE）を阻害する方法に向けられ、以下の工程；

前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与することを含み；

ここで、前記のペプチドは、以下；

配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチド；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

10

20

30

40

50

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第5のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される。

#### 【0013】

他の実施態様において、本発明は、患者においてアルツハイマー病を処置する方法に向けられ、以下の工程：

前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与することを含み；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチド；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、

10

20

30

40

50

前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

10

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

20

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

30

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第5のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

40

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

50

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される。

【0014】

他の実施態様において、本発明は、患者においてアディポネクチンレベルに関連する心臓血管疾患を処置する方法に向けられ、以下の工程：

前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与することを含み；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチド；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第5のヘテロ二量体であって、ここで、前

記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される。

【0015】

さらに他の実施態様において、本発明は、患者においてADAM-17酵素を阻害する方法に向けられ、以下の工程：

前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与することを含み；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチド；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結さ

10

20

30

40

50

れている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第5のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される。

このように、本発明のペプチドは、抗TNFアルファ治療として及び抗HER2neu治療として有用である。抗TNFアルファ治療は、炎症及び自己免疫疾患（例えば狼瘡、関節リウマチ、及び1型糖尿病など）を処置する際に重要である。抗HER2neu治療は、腫瘍増殖、特に乳癌に影響を与える際に重要である。

#### 【0016】

さらに他の実施態様において、本発明は、患者においてTNF-アルファに関連する状態を処置する方法に向けられ、以下の工程：

前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与することを含み；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチド；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで



前記の第2のヘテロ二量体の二量体；  
 前記の第3のホモ二量体の二量体；  
 前記の第4のホモ二量体の二量体；  
 前記の第3のヘテロ二量体の二量体；  
 前記の第4のヘテロ二量体の二量体；  
 前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び  
 前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される。

【0017】

さらに他の実施態様において、本発明は、患者においてHER2 neuに関連する状態を処置する方法に向けられ、以下の工程：

前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与することを含み；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチド；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のヘテロ二量体であって、ここで、前

10

20

30

40

50

記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第5のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される。

【0018】

さらに他の実施態様において、本発明は、患者においてプロテアーゼを阻害する方法に向けられ、以下：

前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与することを含み；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチド；

配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチド；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで

10

20

30

40

50

、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第5のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択され；そして

ここで、前記のプロテアーゼは、インスリシン (insulysin) / インスリン分解酵素 (IDE)、ADAM-17ペプチダーゼ、オムプチン (omptin)、オーレオリシン (aureolysin)、ファルシリシン (falcilysin)、ペプシンA、ペプシンB、カテプシンD、カテプシンE、カテプシンG、カテプシンH、カテプシンL、アクロシンドロペプシン (acrocyliindropepsin)、酸性ペプチダーゼ (クラドスポリウム)、ロドトルラペプシン (rhodotorulapepsin)、グリホリシン (grifolisin)、フィサロリシン (physarolisin)、ペプチダーゼK、スプチリシン aprM、スプチリシン BPN'、高アルカリ

10

20

30

40

50

プロテアーゼ、MペプチダーゼKSM-K16種、スブチリシンCarlsberg、メプリンペプチダーゼ(mepri npeptidase)、ストレプトグリシンB(streptogrisin B)、キモトリプシンC、ペプチダーゼCi、カメリシス(camel ysis)、デウテロリシン(deuterolysin)、アミノペプチダーゼAp1、エンドセリン変換酵素1、ネプリリシン(neprilysin)、ロイコリシン(leucolysin)、プレセニリン(presenilin)、サーモプシン(thermopsin)、レトロペプシン(ヒトT細胞白血病ウイルス)、ウシ免疫不全ウイルスレトロペプシン、カンジダペプシンSAP2、カンジダペプシンSAP3、カンジダペプシンSAP6、カンジダペプシンSAP1、又はリゾプスペプシン(rhizopuspepsin)である(ただし、前記のプロテアーゼは、前記のペプチドが配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチドである場合、IDE又はADAM-17ペプチダーゼではない)。

【0019】

さらに他の実施態様において、本発明は、それを必要とする患者においてインスリン抵抗性を処置する方法に向けられ、以下の工程：

前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与することを含み；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチド；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のヘテロ二量体であって、ここで、前

記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第5のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される。

【0020】

さらに他の実施態様において、本発明は、患者においてインスリン分泌を起こす方法に向けられ、以下の工程：

前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与することを含む；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチド；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結さ

10

20

30

40

50

れている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

10

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

20

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第5のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

30

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

40

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される。

【0021】

さらに他の実施態様において、本発明は、患者においてインスリンレベルを増加する方法に向けられ、ここで前記の患者は糖尿病に苦しまず、以下の工程：

前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与すること

50



前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される。

【0022】

別の実施態様において、本発明は、以下：

ペプチド又はその医薬的に許容可能な塩；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチド；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、

10

20

30

40

50

前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第5のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される；及び

少なくとも1つの医薬的に許容可能な担体

を含む組成物に向けられる。

#### 【0023】

さらなる実施態様において、本発明は、以下：

精製されたペプチド又はその医薬的に許容可能な塩；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチド；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

10

20

30

40

50

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第5のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される；及び

場合により、少なくとも1つの医薬的に許容可能な担体を含む組成物に向けられる。

#### 【0024】

さらに他の実施態様において、本発明は、以下：

本明細書に記載する組成物；及び

10

20

30

40

50

前記ペプチドのための少なくとも1つの溶媒を含む注射可能な投与形態に向けられる。

【0025】

他の実施態様において、本発明は、以下：  
本明細書に記載する組成物；及び  
吸入を介した前記ペプチドの投与のための少なくとも1つの医薬的に許容可能な担体を含む吸入可能な投与形態に向けられる。

【0026】

別の実施態様において、本発明は、以下：  
注射可能な投与形態を患者に投与するための指示；  
本明細書に記載する組成物を含む容器；  
前記組成物のための医薬的に許容可能な溶媒を含む容器を含むキットに向けられる。

10

【0027】

他の実施態様において、本発明は、以下：  
吸入可能な投与形態を患者に投与するための指示；  
本明細書に記載する組成物を含む容器；  
前記組成物のための医薬的に許容可能な溶媒を含む容器を含むキットに向けられる。

20

【図面の簡単な説明】

【0028】

添付の図面は、本発明のさらなる理解を提供するために含まれ、本明細書の部分に組み入れられ、それを構成し、本発明の実施態様を例示し、この説明と一緒に、本発明の原理を説明するのに役立つ。図面において：

【図1】図1は、2時間のインキュベーションを用いたR2 CTF32（配列番号2）のレベルの関数としてのIDE活性のプロットである。

【図2】図2は、2時間のインキュベーションを用いたR2 CTF32（配列番号2）のレベルの関数としてのTACE/ADAM-17活性のプロットである。

【図3】図3は、糖尿病患者及び正常患者においてR1の血漿中レベルを決定するための、実施例2に記載するR1 CTF32モノクローナル抗体及びR1 CTF32ポリクローナル抗体を使用したR1 CTF32（配列番号1）についてのアッセイの実施例4からの結果を示す。このアッセイでは、R1形態の任意の形態が検出される（単量体、二量体、又は結合型のいずれも）。

30

【図4】図4は、糖尿病患者及び正常患者においてヘテロ二量体R1 CTF32 R2 CTF32の血漿中レベルを決定するための、実施例2に記載するR1 CTF32モノクローナル抗体及びR2 CTF32ポリクローナル抗体を使用したR1 CTF32 R2 CTF32（配列番号2に連結した配列番号1）についてのアッセイの実施例4からの結果を示す。このアッセイでは、単量体形態は検出されないが、ヘテロ二量体形態だけが検出されうる。

40

【0029】

発明の詳細な説明

上で及び開示を通して用いられる以下の用語は、別に示されない場合、以下の意味を有すると理解されたい。

【0030】

本明細書で使用する単数形「a」、「an」、「the」は、文脈が明らかに別を示さない場合、複数の参照を含む。

【0031】

本明細書で使用する用語「約」は、測定可能な値、例えば量、時間的持続などを指す場合、特定値から±20%、好ましくは±10%、より好ましくは±5%、さらにより好ましくは±1%、さらにより好ましくは±0.1%の変動を包含することを意味する。そのよう

50

なものとして、変動は、開示する方法及び組成物を実施するために適切である。

【0032】

本明細書で使用する「有効量」は、症状又は状態を予防、低下、又は除去するために効果的でありうる、本明細書に記載する活性成分の量を指し、本発明に関連して、糖尿病及びアディポネクチンレベル、TNFアルファ、HER2neuに関連する、本明細書に開示する任意の他の状態を処置すること、異常な脂肪細胞活性を処置すること、メタボリックシンドロームを処置すること、インスリン分泌をおこすこと、インスリンレベルを増加すること、インスリン分解酵素を阻害すること、アルツハイマー病を処置すること、アディポネクチンレベルに関連する心臓血管疾患を処置すること、ADAM-17酵素を阻害すること、TNFアルファに関連する状態を処置すること、及びHER2neuに関連する状態を処置することを含む。一般的に、本発明のADIPO R1フラグメントの有効量は、約0.25mg/kg患者体重～約200mg/kg患者体重、好ましくは約25mg/kg患者体重～約175mg/kg患者体重、より好ましくは約30mg/kg患者体重～約150mg/kg患者体重（ならびに本明細書における全ての組み合わせ及びサブコンビネーション）の範囲である。

10

【0033】

本明細書で使用する「処置する」とは、状態の予防的、治癒的、及び緩和的処置を指し、緩和的効果を最小限に要求する。

【0034】

本明細書で使用する「医薬的に許容可能な」は、健全な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答、又は合理的なリスク・ベネフィット比に相当する他の問題となる合併症なしに、ヒト及び動物の組織との接触に適する化合物、物質、組成物、及び/又は投与形態を指す。

20

【0035】

本明細書で使用する「医薬的に許容可能な塩」は、開示された化合物の誘導体を指し、ここで、親化合物は、その酸性塩又は塩基性塩（酸付加塩及び塩基付加塩を含む）を作製することにより修飾される。医薬的に許容可能な塩の例は、限定はされないが、塩基性残基（例えばアミンなど）の鉱酸塩又は有機酸塩；酸性残基（例えばカルボン酸など）のアルカリ塩又は有機塩；及び同類のものを含む。用語「酸付加塩」は、酸の付加により調製されている親化合物の対応する塩誘導体を指す。医薬的に許容可能な塩は、従来の塩、又は、例えば、無機酸もしくは有機酸から形成された親化合物の第4級アンモニウム塩を含む。例えば、そのような従来の塩は、限定はされないが、以下を含む：無機酸（例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸など）に由来する塩；及び有機酸（例えば酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモン酸、マレイン酸、アジピン酸、アルギン酸、アスパラギン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンズルホン酸、メタンズルホン酸、2-ナフタレンズルホン酸、エタンズルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸、グルコヘプタン酸、グリセロリン塩、ヘミスルファニックアシッド（hemisulfanic acid）、ヘプタン酸、ヘキサン酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、2-ヒドロキシエタンズルホン酸、2-ナフタレンズルホン酸、ペクチニン酸、リン酸、硫酸、3-フェニルプロピオン酸、ピクリン酸、ピバル酸、チオシアン酸、p-トルエンズルホン酸、酪酸、カンフル酸、ショウノウズルホン酸、ジグルコン酸、シクロペンタンプロピオン酸、双硫酸、ドデシル硫酸、エタンズルホン酸、及びウンデカン酸など）から調製される塩。このように、用語「塩基付加塩」は、塩基の付加により調製されている親化合物の対応する塩誘導体を指す。また、塩基性の窒素含有基を、以下のような薬剤を用いて四級化することができる：低級ハロゲン化アルキル（例えば塩化メチル、塩化エチル、塩化プロピル、及び塩化ブチルなど）、臭化物、及びヨウ化物；硫酸ジアルキル（硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、硫酸ジブチル、及び硫酸ジアミルなど）、長鎖ハロゲン化物（例えば塩化デシル、塩化ラウリル、塩化ミリスチル、及び塩化

30

40

50

ステアリルなど)、臭化物及びヨウ化物、ハロゲン化アラルキル(臭化ベンジル及び臭化フェネチル)、及びその他。医薬的に許容可能な塩は、従来(従来の)の塩、又は、例えば、無機塩基もしくは有機塩基から形成された親化合物の第4級アンモニウム塩を含む。例えば、そのような従来の塩は、限定はされないが、無機塩基に由来する塩(例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、及び水酸化アンモニウムなど)ならびに有機アミンから調製される塩(例えばメチルアミン、エチルアミン、イソプロピルアミン、ピペリシン、ピペリジン(piperizine)、ピロリジン、エタノールアミン、モルホリン、ジアゼピン(diazapine)、エチレンジアミン、ピリシン、キノリン、キヌクリシンなど)を含む。

【0036】

本明細書で使用する「医薬的に許容可能な担体」は、医薬的投与に適合する任意の全ての溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤及び抗真菌剤、等張剤及び吸着遅延剤などを含むことが意図される。医薬的に活性な物質のためのそのような媒質及び薬剤の使用は、当技術分野において周知である。任意の従来の媒質又は薬剤が活性化合物と不適合である限りを除き、組成物中でのその使用が熟慮される。補助活性化合物も組成物中に取り込むことができる。

10

【0037】

本明細書で使用する「投与単位」は、処置される特定の患者のための単一投与量として適した物理的に分離した単位を指す。各単位は、要求される医薬担体に関連する所望の治療効果を産生するように計算された、活性化合物の所定量を含みうる。本発明の投与単位形態のための仕様は、(a)活性化合物のユニークな特徴及び達成される特定の治療効果、ならびに(b)そのような活性化合物を配合する当技術分野に固有の限界により決められる。

20

【0038】

本明細書で使用する「患者」は、動物(哺乳動物を含む)、好ましくはヒトを指す。

【0039】

本明細書で使用する「健康な」は、現在、状態又は疾患に苦しんでいない患者を指し、状態に苦しむ傾向のある患者を含む。例えば、糖尿病前患者は、本発明の目的のための健康な患者と考えられる。

【0040】

本明細書で使用する「ポリペプチド」、「ペプチド」、及び「タンパク質フラグメント」は、本明細書において互換的に使用され、アミノ酸残基のポリマーを指す。これらの用語は、1つ又は複数のアミノ酸残基が対応する天然アミノ酸の人工化学的模倣物であるアミノ酸ポリマー、ならびに天然アミノ酸ポリマー及び非天然アミノ酸ポリマーを含む。

30

【0041】

本明細書で使用する「ポリヌクレオチド」は、少なくとも約10塩基又は塩基対の長さのヌクレオチドのポリマー形態(リボヌクレオチドもしくはデオキシリボヌクレオチド又はその改変形態のいずれか)を意味する。

【0042】

本明細書で使用する「パーセント同一性」は、参照ポリペプチド配列と一致するポリペプチド配列の割合を指し、比較ウィンドウ上で2つの最適に整列された配列を比較することにより決定することができ、ここで、比較ウィンドウ中のポリペプチド配列は、2つの配列の最適な整列化のための参照配列(付加又は欠失を含まない)と比較して、付加、欠失(即ち、ギャップ)、誘導体化、及び/又は保存的アミノ酸置換を含みうる。パーセンテージは、同一のアミノ酸残基が両方の配列において生じ、一致した位置の数をもたらす位置の数を決定し、一致した位置の数を、比較のウィンドウ中の位置の総数により割り、結果に100を掛けて、配列同一性のパーセンテージをもたらすことにより算出する。同一性を、当技術分野において公知の種々の配列比較アルゴリズム及びプログラムのいずれかを使用して評価する。そのようなアルゴリズム及びプログラムは、決して限定されないが、TBLASTN、BLASTP、FASTA、TFASTA、CLUSTALW、F

40

50

A S T D B を含み、その全開示が参照により本明細書に組み入れられる。また、Pearson, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 85: 2444-2448, 1988; Atlschul, et al., J. Mol. Biol., 215: 403410, 1990; Thompson, et al., Nucleic Acids Res., 22: 4673-4680, 1994; Higgins, et al., Meth. Enzymol., 266:383402, 1996; Altschul, et al., Nature Genetics, 3: 266-272, 1993; Brutlag, et al., Comp. App. Biosci., 6: 237-44, 1990を参照のこと。

【0043】

本明細書で使用する「誘導体化」は、技術、例えばユビキチン化、標識、ペグ化（即ち、ポリエチレングリコールを用いた誘導体化）、及びアミノ酸（例えばオルニチンなど）の化学的挿入又は置換などによる化学的修飾のプロセスを指し、それらは、通常、ヒトタンパク質においては生じない。

10

【0044】

本明細書で使用する「保存的アミノ酸置換」は、1つのアミノ酸と、類似の構造及び/又は化学的特性を有する別のアミノ酸との置換、例えば、ロイシンとイソロイシン又はバリンとの、アスパラギン酸とグルタミン酸との、又はスレオニンとセリンとの置換などを指す。

【0045】

本明細書で使用する「TACE」は、腫瘍壊死因子変換酵素を指し、「ADAM-17」（ディスインテグリン及びメタロプロテアーゼドメイン17、TNF及びHERnを切断する酵素を指す）と互換的に使用してもよい。

20

【0046】

本明細書で使用する「糖尿病」は、真性糖尿病、不完全なインスリン分泌及び/又は作用に起因する慢性高血糖症を指す。World Health Organizationでは真性糖尿病の3つの主要な形態が認識されている：I型、II型、及び妊娠糖尿病。全ての形態が、高血糖症を予防するために十分なインスリンを産生することができない膵臓のベータ細胞に起因し、原因は異なる。I型糖尿病は、通常、膵臓のベータ細胞の自己免疫破壊に起因する。II型糖尿病は、標的組織におけるインスリン抵抗性により特徴付けられ、それによって異常に高い量のインスリンの必要性が生まれ、糖尿病は、ベータ細胞がその需要を満たすことができない場合に発生する。妊娠糖尿病は、それがインスリン抵抗性を含む点で、II型糖尿病と類似している；妊娠のホルモンは、遺伝的にこの状態を発生する素因がある女性においてインスリン抵抗性を起こしうる。妊娠糖尿病は、典型的には、子供の分娩に伴い消散するが、しかし、I型及びII型糖尿病は慢性状態である。全ての型が、インスリンを用いて処置可能である。I型糖尿病は、インスリンが膵臓により分泌されず、注射又は吸入されたインスリンを用いてのみ直接的に処置可能であるが、食事及び他の生活習慣の調整は管理の部分である。II型は、食事処置、錠剤及び注射、ならびに、しばしば、インスリン補給の組み合わせを用いて管理されうる。

30

【0047】

正常なインスリン感受性が、インスリンによって脂肪細胞のアディポネクチン産生が起こる場合にもたらされる。アディポネクチンは、肝臓においてアディポネクチン受容体2と、筋肉においてアディポネクチン受容体1と相互作用し、グルコース産生を停止させ、解糖及び脂肪酸酸化を起こす。アディポネクチン受容体1が切断形態のアディポネクチン（球状アディポネクチンと呼ばれる）と相互作用するのに対し、アディポネクチン受容体2は全長のアディポネクチンと相互作用する。

40

【0048】

インスリン抵抗性は、脂肪細胞が肥大し、インスリンに应答してより少ないアディポネクチンを産生する場合に生じる。この状態において、細胞はよりアポトーシス性となり、細胞分裂は遅くなる。結果として、血漿中アディポネクチンレベルが減少する。インスリンレベルは、細胞がより多くのアディポネクチンを放出しようとする際に上昇する。しかし、インスリン抵抗性が悪化するにつれて、より多くのインスリン及びより少ないアディポネクチンが産生される。より低いレベルのアディポネクチンは、筋肉におけるより少な

50

い解糖及び脂肪酸酸化をもたらし、肝臓グルコース産生の停止を防止する。本明細書で使用する「インスリン抵抗性」は、血流からのグルコースの処理速度により評価される、個人における、インビボでのインスリンの生物学的作用における減少を指す。

【0049】

本明細書で使用する「メタボリックシンドローム」又は「シンドローム X」は、過体重及び肥満の患者ならびに I I 型真性糖尿病を伴う患者の間での過剰な心臓血管疾患の罹患率の原因とされるリスクファクターのクラスターを指す。World Health Organization 及び National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel (NCEP-ATP III) の両方によって、メタボリックシンドロームのための診断基準が定められている (Darwin Deen, American Family Physician, 69(12): 2875-2882 (2004)) :

10

【表 1】

表1

WHO 及び ATP III に従ったメタボリックシンドロームのための診断基準

成分	WHO 診断基準(インスリン抵抗性*+以下の2つ)	ATP III 診断基準(以下の3つ)
腹部/中心性肥満	ウエスト・ヒップ比: >0.90(男性)、>0.85(女性)、又は BMI > 30kg/m <sup>2</sup>	ウエスト周囲: >102cm(40インチ)(男性)、>88cm(35インチ)(女性)
高トリグリセリド血症:	>=150mg/dL (>=1.7mmol/L)	>=150mg/dL
低HDLコレステロール:	<35mg/dL (<0.9mmol/L)(男性)、<39mg/dL (<1.0mmol/L)(女性)	<40mg/dL (<1.036mmol/L)(男性)、<50mg/dL (<1.295mmol/L)(女性)
高血圧:	>=140/90mmHg 又は記録された降圧治療の使用	>=130/85mmHg 又は記録された降圧治療の使用
高い空腹時グルコース:	グルコース耐性障害、空腹時グルコース障害、インスリン抵抗性、又は糖尿病	>=110mg/dL (>=6.1mmol/L)†
微量アルブミン	尿中アルブミン対クレアチニン比: 30mg/g、又はアルブミン排泄速度: 20mcg/分	

20

30

WHO=World Health Organization; ATP=Adult Treatment Panel; BMI=体格指数; HDL=高密度リポタンパク質。

40

\*インスリン抵抗性は、2型真性糖尿病又は空腹時グルコース障害により同定される。

【0050】

本明細書で使用する「心臓血管疾患」は、心臓及び血管に影響を及ぼす任意の疾患を指し、心臓発作及び特定の型の脳卒中を起こしうるアテローム性動脈硬化症(動脈疾患)に関連する疾患を含む。ならびに、具体的には、限定はされないが、心臓血管疾患は、鬱血性心不全、急性心筋梗塞、冠動脈疾患、血管閉塞、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、虚血、及びその組み合わせを含む。

50

## 【 0 0 5 1 】

本明細書で使用する「TNFアルファに関連する状態」は、哺乳動物におけるTNFアルファ変換酵素(TACE)により媒介される任意の病理学的状態又は疾患を指す。そのような状態及び疾患の例は、限定はされないが、以下を含む：HIV；肝炎；成人呼吸窮迫症候群；骨吸収疾患；慢性閉塞性肺疾患；慢性肺炎症疾患；皮膚炎；嚢胞性線維症；敗血性ショック；敗血症；エンドトキシンショック；血行動態ショック；敗血症症候群；虚血後再灌流傷害；髄膜炎；乾癬；線維性疾患；悪液質；移植片対宿主疾患(GVHD)；移植片拒絶；自己免疫疾病；リウマチ様脊椎炎；関節炎状態、例えば関節リウマチ、リウマチ様脊椎炎、及び骨関節炎など；骨粗鬆症；炎症性腸疾患；クローン病；潰瘍性結腸炎；多発性硬化症；全身性エリテマトーデス；ハンセン病におけるENL；放射線障害；喘息；1型糖尿病、及び過酸素肺胞傷害、ならびにその組み合わせ。Tracey, et al., 1987, Nature 330: 662 664及びHinshaw, et al., 1990, Circ. Shock 30: 279 292(エンドトキシンショック)；Dezube, et al., 1990, Lancet, 335: 662(悪液質)；Millar, et al., 1989, Lancet 2: 712 714及びFerrai-Baliviera, et al., 1989, Arch. Surg. 124: 1400 1405(成人呼吸窮迫症候群)；Bertolini, et al., 1986, Nature 319: 516 518, Johnson, et al., 1989, Endocrinology 124: 1424 1427, Holler, et al., 1990, Blood 75: 1011 1016、及びGrau, et al., 1989, N. Engl. J. Med. 320: 1586 1591(骨吸収疾患)；Pignet, et al., 1990, Nature, 344: 245 247, Bissonnette, et al., 1989, Inflammation 13: 329 339及びBaughman, et al., 1990, J. Lab. Clin. Med. 115: 36 42(慢性肺炎症疾患)；Elliot, et al., 1995, Int. J. Pharmac. 17: 141 145(関節リウマチ)；von Dullemen, et al., 1995, Gastroenterology, 109: 129 135(クローン病)；Duh, et al., 1989, Proc. Nat. Acad. Sci. 86: 5974 5978, Poll, et al., 1990, Proc. Nat. Acad. Sci. 87: 782 785, Monto, et al., 1990, Blood 79: 2670, Clouse, et al., 1989, J. Immunol. 142, 431 438, Poll, et al., 1992, AIDS Res. Hum. Retrovirus, 191 197, Poli, et al. 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. 87: 782 784, Folks, et al., 1989, PNAS 86: 2365 2368(HIV及びHIVに起因する日和見感染)。

10

20

## 【 0 0 5 2 】

本明細書で使用する「HER2-neuに関連する状態」は、哺乳動物においてヒト上皮増殖因子受容体2(HER2-neu)により媒介される任意の病理学的状態又は疾患(腫瘍増殖、特に乳癌を含む)を指す。

30

## 【 0 0 5 3 】

ADIPO R 1のヌクレオチド配列は、公的データベースにおいて受入番号NM\_015999によりアクセス可能であり、配列番号3に与えられる。ADIPO R 1のアミノ酸配列は、配列番号4に描写される。アディポネクチン受容体ADIPO R 1及びADIPO R 2は、球状及び全長アディポネクチンのための受容体としての役割を果たし、AMPK及びPPARアルファリガンド活性の増加、ならびにアディポネクチンによる脂肪酸酸化及びグルコース取り込みを媒介する[Yamauchi, et al., Nature 423: 762-769 (2003)]。Yamauchi, et al. [Yamauchi, et al., Nature 423: 762-769 (2003)]は、発現クローニングによりADIPO R 1及びADIPO R 2をコードするcDNAを単離した。受容体ADIPO R 1が[Yamauchi, et al., Nature 423: 762-769 (2003)]に公表されている。

40

## 【 0 0 5 4 】

ADIPO R 1及びADIPO R 2のC末端フラグメントの単量体、ホモ二量体、及びヘテロ二量体形態を診断的及び治療的に使用してもよい。

## 【 0 0 5 5 】

一局面において、本発明は、患者における脂肪細胞の不均衡により特徴付けられる状態の進行、状態の発症、又は状態の処置の効力を決定するための方法に向けられ、以下：前記の患者から得られた生物学的液体サンプルにおいてペプチドのレベルを決定すること；  
ここで、前記のペプチドは、以下：

50



前記の第 1 のヘテロ二量体の二量体；  
 前記の第 1 のホモ二量体の二量体；  
 前記の第 2 のホモ二量体の二量体；  
 前記の第 2 のヘテロ二量体の二量体；  
 前記の第 3 のホモ二量体の二量体；  
 前記の第 4 のホモ二量体の二量体；  
 前記の第 3 のヘテロ二量体の二量体；  
 前記の第 4 のヘテロ二量体の二量体；  
 前記の第 5 のヘテロ二量体の二量体；及び  
 前記の第 6 のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される；及び  
 レベルを、脂肪細胞の不均衡により特徴付けられる前記の状態の進行、状態の発症、又は  
 状態の処置の効力と関連させること  
 を含む。

【 0 0 5 6 】

好ましい実施態様において、ペプチドのレベルは、イムノアッセイ、特に E L I S A アッセイを使用して決定する。特定の好ましい実施態様において、ポリクローナル抗体及びモノクローナル抗体（R 1 C T F 又は R 2 C T F のいずれかに特異的である）を用いる。以下の抗原配列を使用し、交差反応なしに R 1 C T F 又は R 2 C T F のいずれかを検出する際に特異的である抗体を産生してもよい。

【化 1】

配列番号: 9 (R1 CTF9):  
 GGCTDDTLL

配列番号: 10 (R2 CTF9):  
 GGCSEEDAL

配列番号: 13 (R1 CTF34):  
 HFHGVSNLQEFRFMIGGGCSEEDAHVLLVAAAFV

配列番号: 14 (R2 CTF34):  
 HFYGVSNLQEFRYGLEGGCTDDTLHIFVVAGAFV

【 0 0 5 7 】

診断方法の特定の実施態様において、ペプチドの二量体形態を担体タンパク質に結合する。他の実施態様において、ペプチドの二量体形態は未結合である。

【 0 0 5 8 】

特定の実施態様において、診断方法は、さらに、被験者から得られた生物学的サンプル中でのアディポネクチンのレベルを決定すること及びアディポネクチンのレベルを、状態の進行、状態の発症、又は状態の処置の効力と関連させることを含む。

【 0 0 5 9 】

特定の実施態様において、診断方法は、さらに、被験者から得られた生物学的サンプル中でのピクニンのレベルを決定すること及びピクニンのレベルを、状態の進行、状態の発症、又は状態の処置の効力と関連させることを含む。

【 0 0 6 0 】

特定の実施態様において、診断方法は、さらに、被験者から得られた生物学的サンプル中での二量体ペプチドのレベルを決定すること及び二量体ペプチドのレベルを、状態の進行、状態の発症、又は状態の処置の効力と関連させることを含む。

【 0 0 6 1 】

特定の実施態様において、診断方法は、さらに、被験者から得られた生物学的サンプル中での白血球のレベルを決定すること及び白血球のレベルを、状態の進行、状態の発症、

10

20

30

40

50

又は状態の処置の効力と関連させることを含む。

【0062】

特定の実施態様において、診断方法は、さらに、被験者から得られた生物学的サンプル中での二量体ペプチドのレベルを決定すること及び二量体ペプチドのレベルを、状態の進行、状態の発症、又は状態の処置の効力と関連させることを含む。

【0063】

特定の実施態様において、診断方法は、脂肪細胞の不均衡により特徴付けられる状態の発症を決定するためである。他の実施態様において、診断方法は、脂肪細胞の不均衡により特徴付けられる状態の進行を決定するためである。さらに他の実施態様において、診断方法は、脂肪細胞の不均衡により特徴付けられる状態の処置の効力を決定するためである。特定の実施態様において、処置はPPARガンマアゴニストの投与である。

10

【0064】

診断方法の特定の実施態様において、状態は、メタボリックシンドローム、血管閉塞、糖尿病I型、糖尿病II型、動脈硬化症、心臓血管疾患（限定はされないが、鬱血性心不全、急性心筋梗塞、冠動脈疾患、アテローム性動脈硬化症、虚血、又はその組み合わせを含む）、インスリン抵抗性、又はその組み合わせである。

【0065】

本発明は、体液中の本発明のペプチドの存在もしくは非存在についてアッセイするため及び/又はそのレベルを決定するための方法を提供する。表現「レベルを決定する」は、サンプル中の分析物の存在又は非存在を検出すること、あるいは相対的又は絶対的な用語において量を定量化することを意味する。相対量は、例えば、高、中、又は低でありうる。絶対量は、シグナルの測定強度又はこのシグナル強度の別の定量的フォーマット（例えばマイクログラム/ml）への翻訳を反映しうる。

20

【0066】

本発明の方法、組成物、及びキットにおいて有用なADIPOR1及びADIPOR2のC末端フラグメントの単量体、ホモ二量体、及びヘテロ二量体形態を、任意の適した方法により検出することができる。用いることができる検出パラダイムは、例えば、光学的方法、電気化学的方法（ボルタメトリー及びアンペロメトリー技術）、原子間力顕微鏡法、及びラジオ周波数方法（例、多極共鳴スペクトロスコピー）を含む。光学的方法は、例えば、比色アッセイ、電子インピーダンススペクトロスコピー、及び顕微鏡法、蛍光、発光、化学発光吸収、反射、透過、及び複屈折又は屈折率の共焦点及び非共焦点検出を含む（例、表面プラズモン共鳴、エリブソメトリー、共振ミラー方法、格子結合導波管方法又は干渉分光法）。

30

【0067】

特定の好ましい実施態様において、発現のレベル（本発明のADIPOR1及びADIPOR2のC末端フラグメントの単量体、ホモ二量体、及びヘテロ二量体形態の存在又は非存在を含む）を、イムノアッセイによりアッセイする。当業者は、その最も広い文脈において、「イムノアッセイ」が、テストサンプルを、標的に特異的な1つ又は複数の免疫相互作用分子と、それに対する結合及び前記の結合の検出のために十分な時間及び条件下でインキュベートすることを含むことを知っている。本明細書で使用する用語「標的」は、プローブが結合するように設計されている分析物を指す。特定の好ましい実施態様において、免疫相互作用分子は抗体でありうる。抗体とテストサンプルをインキュベートするための条件は、アッセイに用いられるフォーマット、用いられる検出方法、ならびにアッセイにおいて使用される抗体分子の型及び性質に依存して変動する。当業者は、一般的に利用可能な免疫学的アッセイフォーマットのいずれか1つ、例えば、ラジオイムノアッセイ、酵素結合免疫吸着検定法（ELISA）、免疫比濁法、及び免疫比ろろ法（immunonephrometric）、磁性免疫粒子分離、免疫クロマトグラフィー、免疫マイクロ流体、免疫遠心、拡散ベースのオクタロニー法、ロケットゲル免疫電気泳動又はインサイチュイムノアッセイが本発明の目的に容易に適応させることができることを認識するであろう。

40

50

## 【0068】

イムノアッセイは、テストサンプル中の本発明のA D I P O R 1及びA D I P O R 2のC末端フラグメントの単量体、ホモ二量体、及びヘテロ二量体形態の定量化において、特に、本発明のペプチドのレベルが、非罹患個人において検出可能な正常レベルと比較して変化するか否かを決定するために有用である。結果として、そのようなイムノアッセイは、患者が疾患又は疾患に対する素因を有しうるか否かを決定する際に特に有用である。イムノアッセイは、他の使用、例えば、疾患進行のモニタリング又は治療的介入に対する応答のモニタリングにおける使用なども有しうる。本明細書に記載する本発明は、免疫相互作用分子及び診断アッセイでの全てのそのような使用に拡大され、それらの性能のために前記のイムノアッセイを要求する。

10

## 【0069】

例としてだけ、特定の実施態様において、フラグメントに対して産生された抗体を、固体基質上に固定し、第1の複合体を形成し、患者からの生物学的テストサンプルを、結合分子と接触させる。適したインキュベーション期間後、抗体-二次複合体の形成を可能にするために十分な期間にわたり、検出可能なシグナルを産生することが可能であるレポーター分子を用いて標識された二次抗体を次に加え、インキュベートし、三次複合体の形成のために十分な時間を与える。任意の未反応物質を洗い流し、三次複合体の存在を、レポーター分子により産生されるシグナルの観察により決定する。結果は、可視シグナルの簡単な観察による定性的、又は、既知量のハプテンを含むコントロールサンプルとの比較による定量的のいずれかでありうる。このアッセイのバリエーションは、同時アッセイ（サンプルと標識抗体の両方を同時に結合抗体に加える）、又はリバースアッセイ（標識抗体とテストされるサンプルを最初に合わせて、インキュベートし、次に、同時に結合抗体に加える）を含む。これらの技術は当業者に周知であり、バリエーションの可能性は容易に明白でありうる。

20

## 【0070】

「レポーター分子」により、本明細書に使用される通り、その化学的性質により、抗原結合抗体の検出を可能にする分析的に同定可能なシグナルを産生する分子を意味する。検出は、定性的又は定量的のいずれかでありうる。この型のアッセイにおいて最も一般的に使用されるレポーター分子は、着色されたラテックス粒子、金属粒子、酵素、フルオロフォア、又は放射性核種を含む分子（即ち、ラジオアイソトープ）のいずれかである。

30

## 【0071】

固体基質は、典型的には、ガラス又はポリマーであり、最も一般的に使用されるポリマーは、セルロース、ポリアクリルアミド、ナイロン、ニトロセルロース、ポリスチレン、ポリビニルクロライド、又はポリプロピレンである。固体支持体は、細片、カセット、チューブ、ピース、ディスク、又はマイクロプレートの形態、あるいはイムノアッセイを行うために適した任意の他の表面でありうる。結合プロセスは当技術分野において周知であり、一般的に、架橋、共有結合、又は不溶性担体への分子の物理的吸着からなる。

## 【0072】

種々のイムノアッセイフォーマット（例えば、競合及び非競合イムノアッセイフォーマット、抗原捕捉アッセイ、及び2抗体サンドイッチアッセイを含む）を、本発明の方法において使用することができる（Self and Cook, Curr. Opin. Biotechnol. 7: 60-65 (1996)）。抗原捕捉アッセイにおいて、抗体を固相に結合させ、サンプルを加えて、本発明のA D I P O R 1及びA D I P O R 2のC末端フラグメントの単量体、ホモ二量体、又はヘテロ二量体形態を、抗体により結合させる。未結合タンパク質を洗浄により除去した後、結合した抗原の量を、所望の場合、例えば、ラジオアッセイを使用して定量化することができる（Harfow and Lane, Antibodies A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory; New York.(1988)）。イムノアッセイは、抗体過剰の条件下で、又は抗原競合として実施し、抗原の量を定量化し、このように、本発明のペプチドのレベルを決定することができる。

40

## 【0073】

50

酵素結合免疫吸着検定法 ( E L I S A ) は、本発明の特定の方法において有用でありうる。酵素イムノアッセイの場合において、酵素を、一般的にはグルタルアルデヒド又は過ヨウ素酸を用いて第2抗体に抱合する。容易に認識されうる通り、しかし、多種多様な異なる抱合技術が存在し、それらは当業者に容易に利用可能である。一般的に使用される酵素は、例えば、とりわけ、ホースラディッシュペルオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ、ガラクトシダーゼ、及びアルカリホスファターゼを含む。特異的な酵素と使用される基質は、一般的に、対応する酵素による加水分解時に、検出可能な色の変化の産生について選ばれる。例えば、蛍光発生基質を用いることも可能であり、それは蛍光産物をもたらす。酵素、例えばホースラディッシュペルオキシダーゼ ( H R P )、アルカリホスファターゼ ( A P )、ガラクトシダーゼ、又はウレアーゼなどを、例えば、抗アディポネクチン受容体C末端フラグメントに又は本発明の方法における使用のための二次抗体に連結することができる。ホースラディッシュペルオキシダーゼ検出システムを、例えば、発色基質テトラメチルベンジジン ( T M B ) と使用することができ、それは、過酸化水素の存在において可溶性産物をもたらす、それは450nmで検出可能である。他の便利な酵素結合システムは、例えば、アルカリホスファターゼ検出システムを含み、それは、例えば、発色基質p-ニトロフェニルリン酸と使用して、405nmで容易に検出可能である可溶性産物をもたらすことができる。同様に、ガラクトシダーゼ検出システムを、例えば、発色基質o-ニトロフェニル-D-ガラクトピラノシド ( O N P G ) と使用して、410nmで検出可能な可溶性産物をもたらすことができる。又は、ウレアーゼ検出システムを、例えば、基質、例えば尿素-プロモクレゾールパープル ( Sigma Immunochemicals, St. Louis, Missouri ) などと使用することができる。有用な酵素結合一次及び二次抗体を、多くの商業的な供給源、例えばJackson Immuno-Research ( West Grove, Pennsylvania ) などから得ることができる。

10

20

30

40

50

#### 【0074】

特定の実施態様において、本発明のA D I P O R 1及びA D I P O R 2のC末端フラグメントの単量体、ホモ二量体、及びヘテロ二量体形態を、化学発光検出を使用して検出及び測定することができる。例えば、特定の実施態様において、本発明のA D I P O R 1及びA D I P O R 2のC末端フラグメントの単量体、ホモ二量体、及びヘテロ二量体形態に特異的な抗体を使用して、生物学的サンプル中に存在するフラグメントを捕捉し、特異的な抗体に特異的で、化学発光標識を用いて標識された抗体を使用して、サンプル中に存在するフラグメントを検出する。任意の化学発光標識及び検出システムを、本方法において使用することができる。化学発光二次抗体を、種々の供給源 (例えばAmershamなど) から商業的に得ることができる。化学発光二次抗体を検出する方法は、当技術分野において公知であり、本明細書では詳細に考察されない。

#### 【0075】

蛍光検出は、また、本発明の特定の方法において本発明のペプチドを検出するために有用でありうる。有用な蛍光色素は、例えば、D A P I、フルオレセイン、ランタニド金属、Hoechst 33258、Rフィコシアニン、Bフィコエリトリン、Rフィコエリトリン、ローダミン、Texasレッド、及びリサミンを含む。フルオレセイン又はローダミン標識された2-MG-、HA-、TIMP-1、又はYKL-40特異的な結合剤、例えば抗2-MG、抗HA、抗TIMP-1、もしくは抗YKL-40抗体、又はフルオレセインもしくはローダミン標識された二次抗体などが、本発明において有用になりうる。有用な蛍光抗体は、例えば、以下にさらに記載される通り、Tago Immunologicals ( Burlingame, California ) から商業的に得ることができる。蛍光化合物を、それらの結合能力を変えることなく、抗体に化学的に共役させることができる。特定の波長の光を用いた照明により活性化された場合、蛍光色素で標識された抗体は、光エネルギーを吸収し、分子において励起状態を誘導し、光学顕微鏡を用いて視覚的に検出可能な特徴的な色での光の放出が続く。

#### 【0076】

ラジオイムノアッセイ ( R I A ) は、また、本発明の特定の方法において有用になりうる

る。そのようなアッセイは、当技術分野において周知である。ラジオイムノアッセイは、例えば、<sup>125</sup>I 標識した一次又は二次抗体を用いて実施することができる (Harlow and Lane, supra, 1988)。

【0077】

検出可能な試薬からのシグナルを、例えば、発光基質から色を検出するための分光光度計；放射線を検出するための放射線カウンター（例えば<sup>125</sup>Iの検出のためのガンマカウンターなど）、又は特定の波長の光の存在において蛍光を検出するための蛍光光度計を使用して分析することができる。酵素結合アッセイを使用する場合、本発明のADIPO R 1及びADIPO R 2のC末端フラグメントの単量体、ホモ二量体、及びヘテロ二量体形態の量の定量的分析を、分光光度計、例えばEMAX Microplate Reader (Molecular Devices; Menlo Park, California)などを、製造者の指示に従って使用して実施することができる。本発明のアッセイは、所望の場合、自動化する又はロボットで実施することができる。複数のサンプルからのシグナルを同時に検出することができる。

10

【0078】

本発明の方法は、また、キャピラリー電気泳動ベースのイムノアッセイ (CEIA) の使用を包含し、それは、所望の場合、自動化することができる。イムノアッセイは、また、例えば、Schmalzing and Nashabeh, *Electrophoresis* 18: 2184-93 (1997)及びBao, J. *Chromatogr. B, Biomed Sci.* 699: 463-80 (1997)に記載されるレーザー誘導性蛍光と併せて使用することができる。リボソームイムノアッセイ、例えばフローインジェクションイムノアッセイ及びリボソーム免疫センサーなどを使用し、本発明の特定の方法に従って、本発明のペプチドを検出する又は本発明のペプチドのレベルを決定することもできる (Rongen, et al., *J. Immunol. Methods* 204: 105-133 (1997))。

20

【0079】

サンドイッチ酵素イムノアッセイは、また、本発明の特定の方法において有用でありうる。2抗体サンドイッチアッセイにおいて、第1抗体を固体支持体に結合させ、抗原を、第1抗体に結合させる。可溶性C末端アディポネクチンフラグメントの量を、それに結合する第2抗体の量を測定することにより定量化することができる。

【0080】

定量的ウエスタンブロットを使用して、本発明の方法において可溶性C末端アディポネクチンフラグメントのレベルを決定することもできる。ウエスタンブロットは、周知の方法、例えばスキャニングデンシトメトリーなどにより定量化することができる。例として、タンパク質サンプルを10% SDS - PAGE Laemmliゲルで電気泳動する。一次マウスモノクローナル抗体をブロットと反応させ、抗体結合が線形であることを、予備ブロットブロット実験を使用して確認する。ヤギ抗マウスホースラディッシュペルオキシダーゼ共役抗体 (BioRad) を二次抗体として使用し、シグナル検出を、例えば、Renaissanceケミルミネッセンスキット (New England Nuclear: Boston, Massachusetts) を用いたケミルミネッセンスを製造者の指示に従って使用して実施する。ブロットのオートラジオグラフを、スキャニングデンシトメトリー (Molecular Dynamics; Sunnyvale, California) を使用して分析し、ポジティブコントロールに対して標準化する。値を、例えば、実際の値とポジティブコントロール (デンシトメトリー指数) の間での比率として報告する。そのような方法は当技術分野において周知であり、例えば、Parra et al., *J. Vasc. Surg.* 28: 669-675 (1998)に記載されている。

30

40

【0081】

本発明のペプチドのレベルは、タンパク質マイクロアレイを使用して決定することもできる。臨床サンプル中でのタンパク質レベルの検出のために適応させてもよいタンパク質マイクロアレイを産生する方法が、当技術分野において記載されている (例えば、Xiao, et al., (2005) *Mol. Cell Endocrinol.*; 230(1-2): 95-10; *Protein Microarrays* (2004) Mark Schena (Ed) Jones & Bartlett Publishers, Inc.を参照のこと)。米国特許公開第2003/0153013号には、抗体をタンパク質マイクロアレイにおいて膜上に固定化し、マイクロアレイを、タンパク質に結合し、タンパク質複合体を形成することがで

50

きる検出タンパク質と接触させることによる、タンパク質（例、抗原又は抗体）を検出する方法が記載されている。同様に、米国特許公開第2004/0038428号には、タンパク質マイクロアレイを構築する方法が記載されている。

【0082】

特定の好ましい実施態様において、サンプルはバイオチップを用いて分析する。バイオチップは、一般的に、固体基質を含み、一般的に平面な表面を有し、それに捕捉試薬（吸着剤又はアフィニティー試薬とも呼ばれる）が付着している。しばしば、バイオチップの表面は、複数のアドレス可能な位置を含み、その各々がそれに結合した捕捉試薬を有する。

【0083】

タンパク質バイオチップは、ペプチドの捕捉のために適応されたバイオチップである。多くのタンパク質バイオチップが、当技術分野において記載されている。これらは、例えば、CIPHERGEN Biosystems, Inc. (Fremont, CA)、Packard BioScience Company (Meriden, CT)、Zyomyx (Hayward, CA)、Phylos (Lexington, MA)、及びBiacore (Uppsala, Sweden)により産生されるタンパク質バイオチップを含む。そのようなタンパク質バイオチップの例が、以下の特許及び公開された特許出願に記載されている：US - A - 6, 225, 047、WO 99/51773、US - B - 6329, 209、WO 00/56934、及びUS - A - 5, 242, 828、参照によりその全体が全ての目的のために本明細書に組み入れられる。

【0084】

本明細書での使用のために、アッセイ方法は、本発明のペプチドを固体基質上に捕捉することを含むことができる。典型的には、それらは、生体特異的な捕捉試薬（例えば抗体及び、特に、イムノアッセイに使用する抗体など）を使用して捕捉される。生体特異的な捕捉試薬は、例えば、少なくとも $10^{-9}M$ 、 $10^{-10}M$ 、 $10^{-11}M$ 、又は $10^{-12}M$ の親和性を伴う標的分析物を結合する分子を含む。これらの分子は、また、非特異的方法、例えばクロマトグラフ材料などを用いて捕捉することができる。

【0085】

本発明の特定の実施態様において、本発明のペプチドはマスペクトロメトリーにより検出される。マスペクトロメーターの例は、飛行時間磁気セクター、四重極フィルター、イオントラップ、イオンサイクロトロン共鳴、静電気セクター分析器、及びこれらの混成物である。

【0086】

本発明の使用のための好ましいマスペクトロメトリー技術は、「表面増強レーザー脱着及びイオン化」又は「SELDI」であり、例えば、US - A - 5, 719, 060及びUS - A - 6, 225, 047において記載され、その各々が、その全体において全ての目的のために参照により本明細書により組み入れられる。これは、脱着/イオン化気相イオンマスペクトロメーターの方法（例、レーザー脱着/イオン化マスペクトロメーター）を指し、それにおいて分析物は、SELDIプローブの表面（マスペクトロメーターのプローブ界面を結合する）上で捕捉される。

【0087】

SELDIの1つのバージョンは「アフィニティーマスペクトロメトリー」と呼ばれる。このバージョンは、吸収性表面を含むプローブ（「アフィニティーマスペクトロメトリープローブ」）の使用を含む。これに関連して、「プローブ」は、プローブ界面を結合し、分析物を、イオン化及びマスペクトロメーター中への導入のために、イオン化エネルギーに提示するように適応されたデバイスを指す。プローブは、典型的には、固体基質（柔軟性又は剛性のいずれか）を含み、サンプル提示表面を有し、その上で、分析物を、イオン化エネルギーの供給源に提示する。

【0088】

SELDIの別のバージョンは、表面増強Neat脱着（Surface-Enhanced Neat Desorption）（SEND）であり、それは、プローブ表面

10

20

30

40

50

に付着したエネルギー吸収性分子を含むプローブ（「SENDプローブ」）の使用を含む。表現「エネルギー吸収分子」（EAM）は、レーザー脱着/イオン化供給源からのエネルギーを吸収し、その後、それと接触した分析分子の脱着及びイオン化に寄与することが可能である分子を示す。EAMカテゴリーは、MALDIにおいて使用される分子を含み、しばしば、「マトリクス」と呼ばれ、桂皮酸誘導体、シナピン酸（SPA）、シアノ-ヒドロキシ桂皮酸（CHCA）、及びジヒドロキシ安息香酸、フェルラ酸、及びヒドロキシアセトフェノン誘導体により例示される。特定の実施態様において、エネルギー吸収分子は、線形又は架橋ポリマー（例、多メタクリル酸）中に取り込まれる。例えば、組成物は、-シアノ-4-メタクリロイルオキシケイ皮酸及びアクリル酸のコポリマーでありうる。別の実施形態において、組成物は、-シアノ-4-メタクリロイルオキシケイ皮酸、アクリル酸、及び3-(トリエトキシ)シリルプロピルメタクリル酸のコポリマーである。別の実施形態において、組成物は、-シアノ-4-メタクリロイルオキシケイ皮酸及びオクタデシルメタクリル酸のコポリマーである（「C18 SEND」）。SENDは、US-A-6,124,137にさらに記載されており、それはその全体が全ての目的のために参照により本明細書に組み入れられる。

10

20

30

40

50

#### 【0089】

「選択的表面」を使用して、SELDI分析のためのフラグメントを捕捉することができる。選択的表面は「吸着剤」を有し、表面に付着した「結合成分」又は「捕捉試薬」とも呼ばれる。「吸着剤」又は「捕捉試薬」又は「結合成分」は、分析物に結合することが可能である任意の物質でありうる。捕捉試薬は、選択的表面の基質に直接的に付着することができ、又は、基質は、例えば、共有結合又は配位共有結合を形成する反応を通じて捕捉試薬を結合することが可能である「反応性成分」を持つ「反応性表面」でありうる。エポキシド及びカルボジイミダゾールは、ポリペプチド捕捉試薬（例えば抗体又は細胞受容体など）に共有結合する有用な反応性成分である。ニトリロ酢酸及びイミノ二酢酸は、ヒスチジン含有ペプチドと非共有結合的に相互作用する金属イオンを結合するキレート剤として機能する有用な反応性成分である。

#### 【0090】

特定の実施態様において、本発明のペプチドを捕捉するために使用される吸着剤は、二特異的な捕捉試薬を含む。「二特異的な吸着剤」は、少なくとも $10^{-9}M$ 、 $10^{-10}M$ 、 $10^{-11}M$ 、又は $10^{-12}M$ の親和性で分析物に結合する吸着剤を指す。好ましい二特異的な捕捉試薬は、抗体又はその結合フラグメントである。これは、インタクトな免疫グロブリンならびに当技術分野において周知のそれらのパリアント及び部分、例えばFab'フラグメント、F(ab)'<sub>2</sub>フラグメント、及びscFvタンパク質などを含む。他の二特異的な捕捉試薬はアフィボディを含む（Affibody, Teknikringen 30, floor 6, Box 700 04. Stockholm SE, 10044, Sweden, US-A-5,831,012; Surface Logix, Inc., 50 Soldiers Held Place, Brighton, MA 02135 and Hodneland, C. D, et al., 2002, Proc Natl. Acad. Sci. 99: 5048-5052を参照のこと）。

#### 【0091】

本発明のフラグメントを、クロマトグラフィー吸着剤上に捕捉することができる。「クロマトグラフィー吸着剤」は、クロマトグラフィーにおいて典型的に使用される吸着物質を指す。クロマトグラフィー吸着剤は、例えば、ニトロセルロース膜、イオン交換物質、金属キレーター（例、ニトリロ酢酸又はイミノ二酢酸）、固定化金属キレート、疎水性相互作用吸着剤、親水性相互作用吸着剤、色素、単純な生体分子（例、ヌクレオチド、アミノ酸、単糖、及び脂肪酸）、及び混合モード吸着剤（例、疎水性引力/静電反発吸着剤）を含む。

#### 【0092】

特定の実施態様において、吸着剤を伴う基質を、サンプル（例、患者血清）と、存在しうる標的分析物が吸着剤に結合することを可能にするために十分な期間にわたり接触させる。インキュベーション期間後、基質を洗浄し、未結合物質を除去する。任意の適した洗浄溶液を使用することができる；好ましくは、水溶液を用いる。分子が結合したままにな

る範囲は、洗浄のストリンジェンシーを調整することにより操作することができる。洗浄溶液の溶出特徴は、例えば、pH、イオン強度、疎水性、カオトロピズムの程度、界面活性強度、及び温度に依存しうる。プローブがSEAC及びSENDの両方の特性を有さない場合、エネルギー吸収分子を、次に、結合した標的分析物を伴う基質に適用する。

【0093】

基質に結合した生体分子を、気相イオンスペクトロメーター（例えば飛行時間マスペクトロメトリーなど）において検出することができる。標的分析物を、イオン化供給源（例えばレーザーなど）によりイオン化し、生成されたイオンを、イオン光学アセンブリーにより回収し、次に、質量分析器が通過イオンを分散し、分析する。検出器は、次に、検出されたイオンの情報を質量対電荷比に変換する。標的分析物の検出は、典型的には、シグナル強度の検出を含みうる。このように、標的分析物の量及び質量の両方を決定することができる。

10

【0094】

別のマスペクトロメトリー方法において、標的分析物を、最初に、標的分析物（例、抗体）を結合するクロマトグラフィー特性を有するクロマトグラフィー樹脂上で捕捉することができる。この実施例において、これは、C末端アディポネクチン受容体フラグメントを結合する抗体を含む免疫クロマトグラフィー樹脂を含みうる。非結合材料を樹脂から洗浄することができる。次に、標的分析物を樹脂から溶出することができる。最終的に、溶出された標的分析物は、MALDIにより又はSELDIにより検出することができる。

20

【0095】

「飛行時間」マスペクトロメトリーによる分析物の分析によって、飛行時間スペクトルが生成される。最終的に分析される飛行時間スペクトルは、典型的には、サンプルに対するイオン化エネルギーの単一パルスからのシグナルを示さず、しかし、むしろ、多くのパルスからのシグナルの合計を示す。これはノイズを低下させ、ダイナミックレンジを増加させる。この飛行時間データを、次に、データ処理に供する。

【0096】

標的分析物の脱着及び検出により生成されるデータを、プログラム可能なデジタルコンピュータの使用により分析することができる。コンピュータプログラムによってデータを分析し、検出されるタンパク質の数、ならびに、場合により、シグナルの強度、及び検出される各標的分析物についての決定された分子量を示す。データ分析は、標的分析物のシグナル強度を決定すること及び所定の統計的分布から逸脱するデータを除去することを含みうる。例えば、観察されたピークを、特定の参照と比較して各ピークの高さを計算することにより標準化することができる。参照は、機器により生成されたバックグラウンドノイズ及び化学物質（例えばエネルギー吸収分子）でありうるが、それはスケールにおいてゼロとして設定される。

30

【0097】

分析は、一般的に、分析物からのシグナルを示すスペクトルにおけるピークの同定を含む。ピーク選択は、視覚的に行うことができるが、しかし、ピークの検出を自動化することができるソフトウェアを利用可能である。一般的に、このソフトウェアは、選択された閾値を上回るシグナル対ノイズ比を有するシグナルを同定すること及びピークシグナルの重心でピークの質量を標識することにより機能する。1つの有用な適用において、多くのスペクトルを比較して、質量スペクトルの特定の選択されたパーセンテージで存在する同一のピークを同定する。このソフトウェアの1つのバージョンでは、種々のスペクトルにおいて出現する全てのピークを、定められた質量範囲内にクラスター化し、質量(M/Z)を、質量(M/Z)クラスターの中点近くにある全てのピークに割り当てる。

40

【0098】

データを分析するために使用されるソフトウェアは、アルゴリズムをシグナルの分析に適用し、シグナルが、本発明の大きな分析物に対応するシグナルにおけるピークを示すか否かを決定するコードを含みうる。ソフトウェアは、また、観察された標的分析物ピークに関するデータを、分類ツリー又はANN分析に供して、標的分析物ピーク又は標的分析

50

物ピークの組み合わせ（心臓血管疾患の状態を示す）が存在するか否かを決定することができる。データの分析は、サンプルの質量分光分析から直接的又は間接的に得られる種々のパラメーターに「入力」してもよい。これらのパラメーターは、限定はされないが、1つ又は複数のピークの存在又は非存在、ピーク又はピークの群の形状、1つ又は複数のピークの高さ、1つ又は複数のピークの高さの対数、及びピーク高さデータの他の算術的操作を含む。

#### 【0099】

本発明は、さらに、アディポネクチン受容体のC末端フラグメントに特異的に結合する抗体を提供する。抗体に結合特異性を持たせて、ペプチドを選択する方法は、当技術分野において周知である。例えば、そのような抗体は、標的分子を用いて動物を免疫化すること、抗体を生成すること、及び同定すべき抗体（特定の抗体が標的分子と結合するか否かに関わらず）をテストすることにより選択することができる。標的分子と結合する抗体を選択することができる。例えば、これらの分子に対するモノクローナル抗体を生成することができる。

10

#### 【0100】

表現「特異的に結合する」は、他の生物製剤の異種集団の存在における標的の存在を決定する結合反応を指す。このように、指定されたアッセイ条件下で、特定の結合部位が、特定の標的に優先的に結合し、テストサンプル中に存在する他の成分には有意な量で結合しない。そのような条件下での標的への特異的な結合には、特定の標的についてのその特異性について選択される結合成分が要求されうる。種々のアッセイフォーマットを使用して、特定の分析物と特異的に反応する結合領域を選択することができる。典型的には、特異的又は選択的な反応は、バックグラウンドシグナル又はノイズの少なくとも2倍、より典型的には、バックグラウンドの10倍超である。

20

#### 【0101】

用語「抗体」は、最も広い意味で使用され、具体的には、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、ポリエピトープ特異性を伴う抗体組成物、二特異的抗体、ダイアボディ、キメラ、単鎖、及びヒト化抗体、ならびに抗体フラグメント（例、Fab、F(ab')<sub>2</sub>、及びFv）を、それらが所望の生物学的活性を示す限り、対象とする。抗体は、生物学的アッセイにおける使用のために標識して（例、ラジオアイソトープ標識、蛍光標識）、抗体の検出を助けることができる。

30

#### 【0102】

抗体は、生物学的アッセイにおける使用のためにレポーター分子に標識/抱合して（例、ラジオアイソトープ標識、蛍光標識）、本明細書に記載するフラグメントの検出を助けることができる。

#### 【0103】

本明細書で使用する用語「モノクローナル抗体」は、実質的に同種の抗体の集団から得られる抗体を指し、即ち、集団を含む個々の抗体が、少量で存在しうる可能な天然突然変異を除いて同一である。モノクローナル抗体は高度に特異的であり、単一の抗原部位に対して向けられる。さらに、従来（ポリクローナル）抗体調製（典型的には、異なる決定基（エピトープ）に対して向けられる異なる抗体を含む）とは対照的に、各モノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定基に対して向けられる。それらの特異性に加えて、モノクローナル抗体は、ハイブリドーマ培養により合成され、他の免疫グロブリンにより汚染されていない点で有利である。修飾語「モノクローナル」は、実質的に同種の抗体集団から得られるという抗体の特徴を示し、任意の特定の方法による抗体の産生を要求すると解釈すべきではない。例えば、本発明に従って使用されるモノクローナル抗体は、Kohler, et al., Nature, 256: 495, 1975により最初に記載されたハイブリドーマ方法により作製することができる、又は、組換えDNA方法（例、US. Pat. No. 4,816,567, Cabilly, et al.を参照のこと）により作製することができる。「モノクローナル抗体」は、また、例えば、Clackson, et al., 624-628, 1991; Marks, et al., J. Mol. Biol., 222: 581-597, 1991に記載される技術を使用して、ファージ抗体ライブラリーから単離することがで

40

50

きる。

【0104】

本明細書のモノクローナル抗体は、具体的には、「キメラ」抗体（免疫グロブリン）を含み、それにおいて、重鎖及び／又は軽鎖の部分は、特定の種に由来する抗体中の対応する配列と同一もしくは同種であり、又は、特定の抗体クラスもしくはサブクラスに属し、鎖の残りは、別の種に由来する抗体中の対応する配列と同一もしくは同種である、又は、別の抗体クラスもしくはサブクラス、ならびにそのような抗体のフラグメントに属する（それらが所望の生物学的活性を示す限り）（Cabilly, et al., supra; Morrison, et al., Proc. Natl. Acad., Sci. U.S.A., 81: 6851-6855, 1984）。

【0105】

モノクローナル抗体は、当業者によく知られた種々の技術により得ることができる。簡単には、所望の抗原を用いて免疫化した動物からの脾臓細胞を、一般的にはミエローマ細胞との融合（Kohler, et al., Eur. J. Immunol., 6: 511-519, 1976を参照のこと）により不死化する。不死化の代替方法は、エプスタイン・バーウイルス、オンコジーン、又はレトロウイルスを用いた形質転換、あるいは当技術分野において周知の他の方法を含む。単一の不死化細胞から生じるコロニーを、抗原についての所望の特異性及び親和性の抗体の産生、ならびにそのような細胞により産生されるモノクローナル抗体の産出を、種々の技術（脊椎動物宿主の腹腔中への注射を含む）により増強することができる。あるいは、モノクローナル抗体又はその結合フラグメントをコードするDNA配列を、ヒトB細胞からのDNAライブラリーをスクリーニングすることにより、Huse, et al., Science, 246: 1275-1281, 1989により概説される一般的プロトコールに従って単離することができる。

【0106】

モノクローナル抗体及びポリクローナル血清を回収し、イムノアッセイ、例えば、固体支持体に固定化された免疫原を用いた固相イムノアッセイにおいて免疫原タンパク質に対して滴定することができる。典型的には、力価 $10^4$ 又はそれ以上のポリクローナル抗血清を選択し、競合結合イムノアッセイを使用して、それらの交差反応性についてテストする。特異的ポリクローナル抗血清及びモノクローナル抗体は、通常、少なくとも約 $0.1$  mM、より通常は少なくとも約 $1 \mu\text{M}$ 、好ましくは少なくとも $0.1 \mu\text{M}$ 又はそれ以上、最も好ましくは約 $0.01 \mu\text{M}$ 又はそれ以上のKdで結合する。

【0107】

非ヒト（例、マウス）抗体の「ヒト化」形態は、キメラ免疫グロブリン、免疫グロブリン鎖又はそのフラグメント（例えばFv、Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、又は抗体の他の抗原結合サブ配列など）であり、それらは非ヒト免疫グロブリンに由来する最小配列を含む。大部分について、ヒト化抗体は、ヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）であり、それにおいて、レシピエントの相補性決定領域（CDR）からの残基は、非ヒト種（ドナー抗体）（例えばマウス、ラット、又はウサギなど）のCDRからの所望の特異性、親和性、及び能力を有する残基により置換される。一部の例において、ヒト免疫グロブリンのFvフレームワーク（FR）残基を、対応する非ヒト残基により置換する。さらに、ヒト化抗体は、レシピエント抗体又は移入されたCDRもしくはフレームワーク配列のいずれでも見出されない残基を含むことができる。これらの改変を作製して、抗体性能をさらに洗練し、最適化する。一般的に、ヒト化抗体は、少なくとも1つ、典型的には2つの可変ドメインの実質的に全てを含み、ここで、CDR領域の全て又は実質的に全てが、非ヒト免疫グロブリンのものに対応し、FR領域の全て又は実質的に全てが、ヒト免疫グロブリン配列のものである。ヒト化抗体は、最適には、免疫グロブリン定常領域（Fc）の少なくとも部分、典型的には、ヒト免疫グロブリンの部分も含みうる。さらなる詳細については、Jones, et al., Nature, 321: 522-525, 1986; Reichmann, et al., Nature, 332: 323-329, 1988; Presta, Curr. Op. Struct. Biol., 2: 593-596, 1992を参照のこと。ヒト化抗体はPrimatized（商標）抗体を含み、それにおいて、抗体の抗原結合領域は、目的の抗原を用いてマカクザルを免疫化することにより産生された抗体に由来する。

10

20

30

40

50

## 【0108】

本明細書に記載するフラグメント部分を含む多くの免疫原を使用して、フラグメントに特異的に反応する抗体を産生することができる。例えば、本発明のフラグメントを、当技術分野において公知の技術を使用して単離することができる。組換えタンパク質を、上記の通りに、真核細胞又は原核細胞において発現させ、一般的に上記の通りに精製することができる。組換えタンパク質は、モノクローナル抗体又はポリクローナル抗体の産生のための好ましい免疫原である。あるいは、本明細書に開示する配列に由来し、担体タンパク質に抱合された合成ペプチドを、免疫原として使用することができる。天然タンパク質を、純粋な又は不純な形態のいずれかで使用することもできる。産物を、次に、抗体を産生することが可能である動物に注射する。モノクローナル抗体又はポリクローナル抗体のいずれかを、タンパク質を測定するためのイムノアッセイにおけるその後の使用のために生成することができる。

10

## 【0109】

ポリクローナル抗体の産生の方法は、当業者に公知である。近交系マウス（例、BALB/Cマウス）又はウサギを、標準アジュバント（例えばフロイントアジュバントなど）を使用したタンパク質及び標準的な免疫化プロトコルを用いて免疫化する。免疫原調製物に対する動物の免疫応答を、テスト採血及びベータ鎖サブユニットに対する反応性の力価決定によりモニターする。免疫原に対する抗体の適切に高い力価を得る場合、血液を動物から採取し、抗血清を調製する。タンパク質に反応性の抗体について濃縮するための抗血清のさらなる分画を、所望の場合に行うことができる（Harlow & Lane, *supra*を参照のこと）。

20

## 【0110】

さらなる実施態様において、抗体又は抗体フラグメントを、McCafferty, et al., *Nature*, 348: 552-554, 1990に記載される技術を使用して生成された抗体ファージライブラリーから単離することができる；Clackson, et al., *Nature*, 352: 624-628, 1991; Marks, et al., *J. Mol. Biol.*, 222: 581-597, 1991には、ファージライブラリーを使用したマウス及びヒト抗体の単離がそれぞれ記載されている。その後の刊行物では、鎖シャフリング（Mark, et al., *Bio/Technology*, 10: 779-783, 1992）、ならびに非常に大きなファージライブラリーを構築するための戦略としての組み合わせ感染及びインビボでの組換え（Waterhouse, et al., *Nuc. Acids. Res.*, 21: 2265-2266, 1993）による高親和性（nM

30

## 【0111】

特定の実施態様において、抗体を、C末端アディポネクチン受容体の1つのフラグメントと別のフラグメントの間で区別するために選択する。即ち、同じアッセイ条件下で、1つの形態とは特異的に結合するが、しかし、別の形態とはしない抗体を選択する。

## 【0112】

したがって、本発明は、配列番号1、配列番号2、配列番号5、又は配列番号6を有するアディポネクチン受容体フラグメントのエピトープに特異的に結合する抗体を提供する。

40

## 【0113】

特定の実施態様において、状態は、メタボリックシンドローム、糖尿病（I型糖尿病、II型糖尿病、及び妊娠糖尿病を含む）、心臓血管疾患（鬱血性心不全、急性心筋梗塞、冠動脈疾患、血管閉塞、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、虚血、又はその組み合わせを含む）、インスリン抵抗性、及びアルツハイマー疾患である。

## 【0114】

したがって、本発明は、部分的に、それを必要とする患者において糖尿病を処置する方法に向けられ、以下の工程：

前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与すること

50



前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される。

#### 【0115】

他の実施態様において、本発明は、それを必要とする患者において異常な脂肪細胞活性を処置する方法に向けられ、以下の工程：

前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与することを含み；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチド；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

10

20

30

40

50

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第5のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される。

【0116】

別の実施態様において、本発明は、それを必要とする患者においてインスリン抵抗性を処置する方法に向けられ、以下の工程：

前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与することを含み；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチド；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、

前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第5のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される。

【0117】

さらに他の実施態様において、本発明は、それを必要とする患者においてメタボリックシンドロームを処置する方法に向けられ、以下の工程：

10

20

30

40

50

前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与することを含み；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号 2 と少なくとも約 75% の同一性を有する単量体ペプチド；

第 1 の mer 単位及び第 2 の mer 単位を含む第 1 のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第 1 の mer 単位が配列番号 1 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の mer 単位が配列番号 2 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の mer 単位と前記の第 2 の mer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第 1 の mer 単位及び第 2 の mer 単位を含む第 1 のホモ二量体であって、ここで、前記の第 1 の mer 単位が配列番号 1 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の mer 単位が配列番号 1 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の mer 単位と前記の第 2 の mer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第 1 の mer 単位及び第 2 の mer 単位を含む第 2 のホモ二量体であって、ここで、前記の第 1 の mer 単位が配列番号 2 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の mer 単位が配列番号 2 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の mer 単位と前記の第 2 の mer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第 1 の mer 単位及び第 2 の mer 単位を含む第 2 のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第 1 の mer 単位が配列番号 5 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の mer 単位が配列番号 6 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の mer 単位と前記の第 2 の mer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第 1 の mer 単位及び第 2 の mer 単位を含む第 3 のホモ二量体であって、ここで、前記の第 1 の mer 単位が配列番号 5 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の mer 単位が配列番号 5 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の mer 単位と前記の第 2 の mer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第 1 の mer 単位及び第 2 の mer 単位を含む第 4 のホモ二量体であって、ここで、前記の第 1 の mer 単位が配列番号 6 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の mer 単位が配列番号 6 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の mer 単位と前記の第 2 の mer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第 1 の mer 単位及び第 2 の mer 単位を含む第 3 のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第 1 の mer 単位が配列番号 1 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の mer 単位が配列番号 5 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の mer 単位と前記の第 2 の mer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第 1 の mer 単位及び第 2 の mer 単位を含む第 4 のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第 1 の mer 単位が配列番号 1 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の mer 単位が配列番号 6 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の mer 単位と前記の第 2 の mer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第 1 の mer 単位及び第 2 の mer 単位を含む第 5 のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第 1 の mer 単位が配列番号 2 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の mer 単位が配列番号 5 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の mer 単位と前記の第 2 の mer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第 1 の mer 単位及び第 2 の mer 単位を含む第 6 のヘテロ二量体であって、ここで、前

10

20

30

40

50

記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される。

【0118】

本発明の特定の実施態様において、患者はI型又はII型糖尿病に苦しむ。本発明の他の実施態様において、患者は妊娠糖尿病に苦しむ。

【0119】

さらに他の実施態様において、本発明は、患者においてインスリン分解酵素（IDE）を阻害する方法に向けられ、以下の工程：

前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与することを含み；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチド；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のホモ二量体であって、ここで、前記

10

20

30

40

50

の第1のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第5のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される。

【0120】

他の実施態様において、本発明は、患者においてアルツハイマー病を処置する方法に向けられ、以下の工程：

前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与することを含み；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチド；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結さ

10

20

30

40

50

れている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

10

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

20

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

30

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第5のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

40

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

50

前記の第 6 のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される。

【 0 1 2 1 】

他の実施態様において、本発明は、患者においてアディポネクチンレベルに関連する心臓血管疾患を処置する方法に向けられ、以下の工程：

前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与することを含み；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号 2 と少なくとも約 75% の同一性を有する単量体ペプチド；

第 1 の mer 単位及び第 2 の mer 単位を含む第 1 のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第 1 の mer 単位が配列番号 1 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の mer 単位が配列番号 2 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の mer 単位と前記の第 2 の mer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

10

第 1 の mer 単位及び第 2 の mer 単位を含む第 1 のホモ二量体であって、ここで、前記の第 1 の mer 単位が配列番号 1 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の mer 単位が配列番号 1 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の mer 単位と前記の第 2 の mer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第 1 の mer 単位及び第 2 の mer 単位を含む第 2 のホモ二量体であって、ここで、前記の第 1 の mer 単位が配列番号 2 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の mer 単位が配列番号 2 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の mer 単位と前記の第 2 の mer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

20

第 1 の mer 単位及び第 2 の mer 単位を含む第 2 のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第 1 の mer 単位が配列番号 5 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の mer 単位が配列番号 6 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の mer 単位と前記の第 2 の mer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第 1 の mer 単位及び第 2 の mer 単位を含む第 3 のホモ二量体であって、ここで、前記の第 1 の mer 単位が配列番号 5 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の mer 単位が配列番号 5 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の mer 単位と前記の第 2 の mer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

30

第 1 の mer 単位及び第 2 の mer 単位を含む第 4 のホモ二量体であって、ここで、前記の第 1 の mer 単位が配列番号 6 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の mer 単位が配列番号 6 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の mer 単位と前記の第 2 の mer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第 1 の mer 単位及び第 2 の mer 単位を含む第 3 のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第 1 の mer 単位が配列番号 1 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の mer 単位が配列番号 5 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の mer 単位と前記の第 2 の mer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

40

第 1 の mer 単位及び第 2 の mer 単位を含む第 4 のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第 1 の mer 単位が配列番号 1 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 の mer 単位が配列番号 6 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 の mer 単位と前記の第 2 の mer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第 1 の mer 単位及び第 2 の mer 単位を含む第 5 のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第 1 の mer 単位が配列番号 2 と少なくとも約 75% の同一性を有し、及びここで、

50

前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される。

【0122】

さらに他の実施態様において、本発明は、患者においてADAM-17酵素を阻害する方法に向けられ、以下の工程：

前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与することを含み；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチド；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

10

20

30

40

50

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第5のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される。

このように、本発明のペプチドは、抗TNFアルファ治療として及び抗HER2 neu治療として有用である。抗TNFアルファ治療は、炎症及び自己免疫疾患（例えば狼瘡、関節リウマチ、及び1型糖尿病など）を処置する際に重要である。抗HER2 neu治療は、腫瘍増殖、特に乳癌に影響を与える際に重要である。

#### 【0123】

さらに他の実施態様において、本発明は、患者においてTNF-アルファに関連する状態を処置する方法に向けられ、以下の工程：

前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与することを含み；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチド；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結

10

20

30

40

50



前記の第3のホモ二量体の二量体；  
 前記の第4のホモ二量体の二量体；  
 前記の第3のヘテロ二量体の二量体；  
 前記の第4のヘテロ二量体の二量体；  
 前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び  
 前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される。

【0124】

さらに他の実施態様において、本発明は、患者においてHER2 neuに関連する状態を処置する方法に向けられ、以下の工程：

前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与すること  
 を含み；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチド；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、

10

20

30

40

50

前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第5のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される。

【0125】

さらに他の実施態様において、本発明は、患者においてプロテアーゼを阻害する方法に向けられ、以下：

前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与することを含み；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチド；

配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチド；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結

10

20

30

40

50

されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

10

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

20

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第5のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

30

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

40

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択され；そして

ここで、前記のプロテアーゼは、インスリシン/インスリン分解酵素 (IDE)、ADAM-17ペプチダーゼ、オムプチン、オーレオリシン、ファルシリシン、ペプシンA、ペプシンB、カテプシンD、カテプシンE、カテプシンG、カテプシンH、カテプシンL、アクロシンドロペプシン、酸性ペプチダーゼ (クラドスポリウム)、ロドトルラペプシン、グリホリシン、フィサロリシン、ペプチダーゼK、スプチリシンap r M、スプチリシンBPN'、高アルカリプロテアーゼ、MペプチダーゼKSM-K16種、スプチリシンCarlsberg、メプリンペプチダーゼ、ストレプトグリシンB、キモトリプシンC、ペプチダーゼCi、カメリシス、デウテロリシン、アミノペプチダーゼAp1、エンドセリン変換酵素1、ネプリリシン、ロイコリシン、プレセニリン、サーモプシン、レト

50

ロペプシン（ヒトT細胞白血病ウイルス）、ウシ免疫不全ウイルスレトロペプシン、カンジダペプシンSAP2、カンジダペプシンSAP3、カンジダペプシンSAP6、カンジダペプシンSAP1、又はリゾスぺプシンである（ただし、前記のプロテアーゼは、前記のペプチドが配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチドである場合、IDE又はADAM-17ペプチダーゼではない）。

【0126】

さらに他の実施態様において、本発明は、それを必要とする患者においてインスリン抵抗性を処置する方法に向けられ、以下の工程：

前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与することを含み；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチド；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで

10

20

30

40

50

、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第5のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される。

【0127】

さらに他の実施態様において、本発明は、患者においてインスリン分泌を起こす方法に向けられ、以下の工程：

前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与することを含み；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチド；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のホモ二量体であって、ここで、前記

10

20

30

40

50

の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第5のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される。

特定の実施態様において、患者は糖尿病に苦しむ。他の実施態様において、患者は異常な脂肪細胞活性に苦しむ。さらに他の実施態様において、患者はインスリン抵抗性に苦しむ。特定の実施態様において、患者はメタボリックシンドロームに苦しむ。

【0128】

さらに他の実施態様において、本発明は、患者においてインスリンレベルを増加する方法に向けられ、ここで、前記の患者は糖尿病に苦しまず、以下の工程：

前記の患者に、有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を投与することを含み；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチド；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のヘテロ二量体であって、ここで、前

10

20

30

40

50



前記の第 1 のホモ二量体の二量体；  
 前記の第 2 のホモ二量体の二量体；  
 前記の第 2 のヘテロ二量体の二量体；  
 前記の第 3 のホモ二量体の二量体；  
 前記の第 4 のホモ二量体の二量体；  
 前記の第 3 のヘテロ二量体の二量体；  
 前記の第 4 のヘテロ二量体の二量体；  
 前記の第 5 のヘテロ二量体の二量体；及び  
 前記の第 6 のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される。

【 0 1 2 9 】

特定の例において、本発明の方法、組成物、投与形態、及びキットにおいて有用な A D I P O R 1 及び A D I P O R 2 の C 末端フラグメントの単量体、ホモ二量体、及びヘテロ二量体形態は、本明細書に記載する厳密な配列を有さないが、しかし、バリエーション形態として存在する。例えば、本発明の A D I P O R 1 及び A D I P O R 2 の C 末端フラグメントの単量体、ホモ二量体、及びヘテロ二量体形態は、機能喪失を有することのないそれらのアミノ酸の少なくとも約 5%、少なくとも約 10%、又はさらに少なくとも約 25% を構成することができる。したがって、ヘテロ二量体のペプチドにおけるアミノ酸の少なくとも一部を、他のアミノ酸で置換することができる。

【 0 1 3 0 】

本発明の特定の実施態様において、単量体ペプチドは、配列番号 1 と少なくとも約 78% 同一性を有し、好ましくは、単量体ペプチドは、配列番号 1 と少なくとも約 81% 同一性を有し、より好ましくは、単量体ペプチドは、配列番号 1 と少なくとも約 84% 同一性を有し、さらにより好ましくは、単量体ペプチドは、配列番号 1 と少なくとも約 87% 同一性を有し、さらにより好ましくは、単量体ペプチドは、配列番号 1 と少なくとも約 90% 同一性を有し、さらにより好ましくは、単量体ペプチドは、配列番号 1 と少なくとも約 93% 同一性を有し、さらにより好ましくは、単量体ペプチドは、配列番号 1 と少なくとも約 96% 同一性を有する。

【 0 1 3 1 】

本発明の特定の実施態様において、そこではペプチドは C T F 3 2 のヘテロ二量体であり、第 1 の m e r 単位は、配列番号 1 と少なくとも約 78% 同一性を有し、第 2 の m e r 単位は、配列番号 2 と少なくとも約 78% 同一性を有し、好ましくは、第 1 の m e r 単位は、配列番号 1 と少なくとも約 81% 同一性を有し、第 2 の m e r 単位は、配列番号 2 と少なくとも約 81% 同一性を有し、より好ましくは、第 1 の m e r 単位は、配列番号 1 と少なくとも約 84% 同一性を有し、第 2 の m e r 単位は、配列番号 2 と少なくとも約 84% 同一性を有し、さらにより好ましくは、第 1 の m e r 単位は、配列番号 1 と少なくとも約 87% 同一性を有し、第 2 の m e r 単位は、配列番号 2 と少なくとも約 87% 同一性を有し、さらにより好ましくは、第 1 の m e r 単位は、配列番号 1 と少なくとも約 90% 同一性を有し、第 2 の m e r 単位は、配列番号 2 と少なくとも約 90% 同一性を有し、さらにより好ましくは、第 1 の m e r 単位は、配列番号 1 と少なくとも約 93% 同一性を有し、第 2 の m e r 単位は、配列番号 2 と少なくとも約 93% 同一性を有し、さらにより好ましくは、第 1 の m e r 単位は、配列番号 1 と少なくとも約 96% 同一性を有し、第 2 の m e r 単位は、配列番号 2 と少なくとも約 96% 同一性を有する。

【 0 1 3 2 】

本発明の特定の実施態様において、そこではペプチドは R 1 C T F 3 2 のホモ二量体であり、第 1 の m e r 単位は、配列番号 1 と少なくとも約 78% 同一性を有し、第 2 の m e r 単位は、配列番号 1 と少なくとも約 78% 同一性を有し、好ましくは、第 1 の m e r 単位は、配列番号 1 と少なくとも約 81% 同一性を有し、第 2 の m e r 単位は、配列番号 1 と少なくとも約 81% 同一性を有し、より好ましくは、第 1 の m e r 単位は、配列番号 1 と少なくとも約 84% 同一性を有し、第 2 の m e r 単位は、配列番号 1 と少なくとも約 84% 同一性を有し、さらにより好ましくは、第 1 の m e r 単位は、配列番号 1 と少なく

10

20

30

40

50





、配列番号 2 と少なくとも約 95%同一性を有し、第 2 のmer 単位は、配列番号 6 と少なくとも約 95%同一性を有し、さらにより好ましくは、第 1 のmer 単位は、配列番号 2 と少なくとも約 98%同一性を有し、第 2 のmer 単位は、配列番号 6 と少なくとも約 98%同一性を有する。

【0141】

特定の実施態様において、方法は、糖尿病に苦しむ患者を処置することに向けられる。特定の実施態様において、方法は、異常な脂肪細胞活性に苦しむ患者を処置することに向けられる。特定の実施態様において、方法は、インスリン抵抗性に苦しむ患者を処置することに向けられる。特定の実施態様において、方法は、メタボリックシンドロームに苦しむ患者を処置することに向けられる。

10

【0142】

本発明の特定の実施態様において、ペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を、非経口経路を介して投与する。特定の好ましい実施態様において、ペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を、注射を介して投与する。他の好ましい実施態様において、ペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を、吸入を介して投与する。さらに他の好ましい実施態様において、ペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を、吸入を介して投与する。

【0143】

別の実施態様において、本発明は、以下：

ペプチド又はその医薬的に許容可能な塩；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号 2 と少なくとも約 75%の同一性を有する単量体ペプチド；

第 1 のmer 単位及び第 2 のmer 単位を含む第 1 のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第 1 のmer 単位が配列番号 1 と少なくとも約 75%の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 のmer 単位が配列番号 2 と少なくとも約 75%の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 のmer 単位と前記の第 2 のmer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第 1 のmer 単位及び第 2 のmer 単位を含む第 1 のホモ二量体であって、ここで、前記の第 1 のmer 単位が配列番号 1 と少なくとも約 75%の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 のmer 単位が配列番号 1 と少なくとも約 75%の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 のmer 単位と前記の第 2 のmer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

30

第 1 のmer 単位及び第 2 のmer 単位を含む第 2 のホモ二量体であって、ここで、前記の第 1 のmer 単位が配列番号 2 と少なくとも約 75%の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 のmer 単位が配列番号 2 と少なくとも約 75%の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 のmer 単位と前記の第 2 のmer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第 1 のmer 単位及び第 2 のmer 単位を含む第 2 のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第 1 のmer 単位が配列番号 5 と少なくとも約 75%の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 のmer 単位が配列番号 6 と少なくとも約 75%の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 のmer 単位と前記の第 2 のmer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

40

第 1 のmer 単位及び第 2 のmer 単位を含む第 3 のホモ二量体であって、ここで、前記の第 1 のmer 単位が配列番号 5 と少なくとも約 75%の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 のmer 単位が配列番号 5 と少なくとも約 75%の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 のmer 単位と前記の第 2 のmer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第 1 のmer 単位及び第 2 のmer 単位を含む第 4 のホモ二量体であって、ここで、前記の第 1 のmer 単位が配列番号 6 と少なくとも約 75%の同一性を有し、及びここで、前記の第 2 のmer 単位が配列番号 6 と少なくとも約 75%の同一性を有し、及びここで、前記の第 1 のmer 単位と前記の第 2 のmer 単位が、ジスルフィド結合を介して連結さ

50

れている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

10

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第5のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

20

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

30

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される；及び

少なくとも1つの医薬的に許容可能な担体

を含む組成物に向けられる。

#### 【0144】

さらなる実施態様において、本発明は、以下：

精製されたペプチド又はその医薬的に許容可能な塩；

ここで、前記のペプチドは、以下：

配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有する単量体ペプチド；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

40

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第1のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前

50

記の第2のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第2のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のホモ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第3のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第4のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号1と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第5のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号5と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

第1のmer単位及び第2のmer単位を含む第6のヘテロ二量体であって、ここで、前記の第1のmer単位が配列番号2と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第2のmer単位が配列番号6と少なくとも約75%の同一性を有し、及びここで、前記の第1のmer単位と前記の第2のmer単位が、ジスルフィド結合を介して連結されている；

前記の第1のヘテロ二量体の二量体；

前記の第1のホモ二量体の二量体；

前記の第2のホモ二量体の二量体；

前記の第2のヘテロ二量体の二量体；

前記の第3のホモ二量体の二量体；

前記の第4のホモ二量体の二量体；

前記の第3のヘテロ二量体の二量体；

前記の第4のヘテロ二量体の二量体；

前記の第5のヘテロ二量体の二量体；及び

前記の第6のヘテロ二量体の二量体からなる群より選択される；

場合により、少なくとも1つの医薬的に許容可能な担体を含む組成物に向けられる。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 4 5 】

さらに他の実施態様において、本発明は、以下：  
本明細書に記載する組成物；及び  
前記ペプチドのための少なくとも1つの溶媒  
を含む注射可能な投与形態に向けられる。

## 【 0 1 4 6 】

他の実施態様において、本発明は、以下：  
本明細書に記載する組成物；及び  
吸入を介した前記ペプチドの投与のための少なくとも1つの医薬的に許容可能な担体  
を含む吸入可能な投与形態に向けられる。

10

## 【 0 1 4 7 】

別の実施態様において、本発明は、以下：  
注射可能な投与形態を患者に投与するための指示；  
本明細書に記載する組成物を含む容器；  
前記組成物のための医薬的に許容可能な溶媒を含む容器  
を含むキットに向けられる。

## 【 0 1 4 8 】

他の実施態様において、本発明は、以下：  
吸入可能な投与形態を患者に投与するための指示；  
本明細書に記載する組成物を含む容器；  
前記組成物のための医薬的に許容可能な溶媒を含む容器  
を含むキットに向けられる。

20

## 【 0 1 4 9 】

本発明の特定の実施態様において、組成物を凍結乾燥する。

## 【 0 1 5 0 】

本発明の医薬的組成物は、その意図する投与経路に適合するように製剤化され、それは、好ましくは、非経口経路、特に静脈内（注射を介する又は注入を介する）又は吸入を介する。非経口、皮内、又は皮下適用のために使用される溶液又は懸濁液は、以下の成分を含むことができる：無菌希釈剤、例えば注射用水、生理食塩水、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、又は他の合成溶媒など；抗菌剤、例えばベンジルアルコール又はメチルパラベンなど；抗酸化剤、例えばアスコルビン酸又は亜硫酸水素ナトリウムなど；キレート剤、例えばエチレンジアミン四酢酸など；緩衝剤、例えば酢酸、クエン酸、又はリン酸など、及び浸透圧を調整するための薬剤、例えば塩化ナトリウム又はデキストロースなど。pHを、酸又は塩基、例えば塩酸又は水酸化ナトリウムなどを用いて調整することができる。非経口調製物を、ガラス又はプラスチックで作製されたアンプル、ディスポーザブルシリンジ、又は複数回用量バイアル中に同封することができる。

30

## 【 0 1 5 1 】

注射可能な使用のために適した医薬的組成物は、無菌水溶液（水に可溶性である場合）又は分散液及び無菌注射溶液又は分散液の即時調製のための無菌粉末を含む。静脈内投与のために、適した担体は、生理食塩水、静菌水、Cremophor EM（商標）（BASF, Parsippany, NJ）、又はリン酸緩衝生理食塩水（PBS）を含む。全ての場合において、組成物は無菌でなければならず、簡単なシリンジ化が存在する程度まで流動的あるべきである。それは、製造及び保存の条件下で安定でなければならず、微生物（例えば細菌及び真菌など）の汚染作用に対して保存されなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、医薬的に許容可能なポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール、及びその適した混合物など）を含む溶媒又は分散媒質でありうる。適した流動性は、例えば、コーティング（例えばレシチンなど）の使用により、分散の場合においては、要求される粒径の保持により、及び界面活性剤の使用により保持することができる。微生物の作用の防止は、種々の抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノ

40

50

ール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルなどにより達成することができる。多くの場合において、等張剤、例えば、糖、多価アルコール（例えばマンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウムなど）を組成物中に含むことが好ましいであろう。注射可能な組成物の長期吸収を、組成物中に、吸収を遅延させる薬剤（例えばモノステアリン酸アルミニウム及びゼラチン）を含むことによりもたらすことができる。無菌注射溶液は、要求される量の活性成分を、適切な溶媒中に、上に列挙する成分の1つ又は組み合わせを用いて取り込ませることにより調製することができる、ろ過滅菌が続く。一般的に、分散液は、活性成分を、基礎分散媒質及び上に列挙する成分からの他の要求される成分を含む無菌媒質中に取り込ませることにより調製する。無菌注射溶液の調製のための無菌粉末の場合において、調製の好ましい方法は、真空乾燥及び凍結乾燥である。それらによって、先に無菌ろ過されたその溶液から活性成分及び所望の成分の粉末がもたらされる。

10

#### 【0152】

吸入を介した投与のために、ペプチドは、適した噴霧剤、例、ガス（例えば二酸化炭素など）を含む加圧容器又はディスペンサー、あるいはネブライザーからのエアロゾルスプレイの形態で送達される。

#### 【0153】

投与の容易さ及び投与量の均一性のために投与単位形態において組成物を製剤化することが特に有利である。投与単位形態は、本明細書で使用する通り、処置される患者のための単位投与量として適した物理的に分離した単位を指す；各単位は、要求される医薬的担体と関連する所望の治療効果を産生するように算出されたペプチドの所定量を含む。本発明の投与単位形態のための仕様は、活性化化合物のユニークな特徴及び達成される特定の治療効果、ならびに患者の処置のためのそのような活性化化合物を配合する当技術分野に固有の限界により決められ、直接的に依存する。

20

#### 【0154】

医薬的組成物は、容器、パック、又はディスペンサー中に、投与のための指示と一緒に含むことができる。

#### 【0155】

本発明の特定の実施態様において、組成物は、さらに、少なくとも1つの医薬的に許容可能な担体を含む。特定の好ましい実施態様において、医薬的に許容可能な担体は乳酸ナトリウムである。溶液において有用な他の医薬的担体及び本発明の実行において有用な組成物は、限定はされないが、以下を含む：タンパク質、ペプチド、アミノ酸、脂質、ポリマー、及び炭水化物（例、糖、モノサッカライド、ジ、トリ、テトラ、及びオリゴサッカライド；誘導体化糖、例えばアルジトール、アルドン酸、エステル化糖、及びポリサッカライド又は糖ポリマーを含む）。それらは単独で又は組み合わせで存在しうる。例示的なタンパク質担体は、血清アルブミン、例えばヒト血清アルブミン（HSA）、遺伝子組換えヒトアルブミン（rHA）、ゼラチン、及びカゼインなどを含む。代表的なアミノ酸/ポリペプチド成分（それらは緩衝能力においても機能しうる）は、アラニン、グリシン、アルギニン、ベタイン、ヒスチジン、グルタミン酸、アスパラギン酸、システイン、リシン、ロイシン、プロリン、イソロイシン、バリン、メチオニン、フェニルアラニン、及びアスパルテムを含む。代表的なアミノ酸（例えばジロイシン及びトリロイシンなど）のポリアミノ酸も、本発明との使用に適している。本発明における使用に適した炭水化物担体は、例えば、単糖類、例えばフルクトース、マルトース、ガラクトース、グルコース、Dマンノース、及びソルボースなど；二糖類、例えばラクトース、スクロース、トレハロース、セロビオースなど；多糖類、例えばラフィノース、メレジトース、マルトデキストリン、デキストラン、及びデンプンなど；及びアルジトール、例えばマンニトール、キシリトール、マルチトール、ラクチトール、キシリトール、ソルビトール（グルシトール）、及びミオイノシトールなどを含む。また、本発明において有用な溶液及び組成物は、ポリマー担体、例えばポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、フィコール（ポリマー糖）、デキストラン、デキストレート（dextrates）（例、シクロデキストリン、例えば2-ヒドロキシプロピ

30

40

50

ル - P - シクロデキストリン、ヒドロキシエチルスターチなど)、ポリエチレングリコール、ペクチン、塩(例、塩化ナトリウム)、抗酸化剤、帯電防止剤、界面活性剤(例、ポリソルベート、例えば「TWEEN 20」及び「TWEEN 80」、レシチン、オレイン酸、塩化ベンザルコニウム、ならびにソルビタンエステルなど)、脂質(例、リン脂質、脂肪酸)、ステロイド(例、コレステロール)、及びキレート剤(例、EDTA)を含みうる。本発明の溶液及び組成物中での使用のために適した医薬的担体及び/又は添加剤の他の例は、Remington: The Science & Practice of Pharmacy, 20th ed., Williams & Williams, (2000)において、及びPhysician's Desk Reference, 52nd ed., Medical Economics, Montvale, N.J.(1998)において列挙され、その開示は、参照により本明細書に組み入れられる。

【0156】

10

本発明の特定の実施態様において、本発明のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩のための医薬的に許容可能な溶媒は、水、塩化ナトリウム水溶液、塩化カリウム水溶液、塩化マグネシウム六水和物水溶液、酢酸ナトリウム三水和物水溶液、グルコン酸ナトリウム水溶液、水酸化ナトリウム水溶液、デキストロス水溶液、乳酸リンゲル溶液、又はその組み合わせである。本発明の特定の実施態様において、本発明のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩のための医薬的に許容可能な溶媒は、含水アルコール、例えば、20%エタノールなどである。

【0157】

本発明の特定の実施態様において、本発明のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を含む溶液は、約3.5~約5.5のpHを有する。溶液は、また、緩衝剤又はpH調整剤を含みうる；典型的には、緩衝剤は、有機酸又は有機塩基から調製される塩である。代表的な緩衝剤は、有機酸塩、例えばクエン酸、アスコルビン酸、グルコン酸、炭酸、酒石酸、コハク酸、酢酸、又はフタル酸の塩；トリス、トロメタミン塩酸塩、又はリン酸緩衝剤などを含む。

20

【0158】

本発明の特定の実施態様において、本発明のペプチド及びその医薬的に許容可能な塩又はこれらのヘテロ二量体を含む組成物を凍結乾燥する。

【0159】

種々の投与形態を、許容可能な医薬的手順、例えばRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th ed.; Gennaro, A. R., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, (2000)に記載されるものなどに従って調製する。

30

【0160】

また、本発明の組成物は、さらに、本発明のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩に加えて、第2の活性成分を含みうるが、それは、糖尿病、異常な脂肪細胞活性、及びインスリン抵抗性の同時又は相乗処置のために有用である。これらの化合物及びその組成物は、糖尿病、異常な脂肪細胞活性、及びインスリン抵抗性の処置のために有用であることが公知である追加の化合物を含みうる。適した追加の化合物は、スルホニルウレア、メグリチニド、ピグアニド、チアゾリジンジオン、DPP-4阻害剤、アルファ-グルコシダーゼ阻害剤、グルカゴン様ペプチド(GLP-1)/エキセジン4、及びその組み合わせを含む。

40

【0161】

本発明のペプチド又は本発明のその医薬的に許容可能な塩を、当業者に周知の多くの方法で調製してもよい。本発明のペプチド及びそれらの医薬的に許容可能な塩を、例えば、以下に記載する方法、当業者により理解されるそのバリエーションにより合成することができる。本発明に関連して開示される全てのプロセスは、任意のスケール(ミリグラム、グラム、多グラム、キログラム、多キログラム、又は市販の工業的なスケールを含む)で実行するように熟慮される。

【0162】

本発明において有用であるヘテロ二量体は、液相又は固相における従来の方法により、手動技術又は自動化技術を使用して、組換え調製又は合成してもよい。適した方法は、一

50

般的に、Atherton, E. and Sheppard, R. C., *Solid Phase peptide synthesis: a practical approach*. Oxford, England: IRL Press (1989); Stewart, J. M. and Young, J. D., *Solid phase peptide synthesis*, 2nd edition, Rockford: Pierce Chemical Company, 91 (1984); R. B. Merrifield, "Solid Phase Peptide Synthesis. I. The Synthesis of a Tetrapeptide," *J. Am. Chem. Soc.* 85 (14): 2149-2154 (1963);及びL. A. Carpin o "1-Hydroxy-7-azabenzotriazole. An efficient peptide coupling additive," *J. Am. Chem. Soc.* 115 (10): 4397-4398 (1993)に記載されている;それらは、参照により本明細書に組み入れられる。また、ペプチドのアミノ酸配列の任意の部分を、合成中に変化させる、及び/又は、化学方法を使用して、他のタンパク質の配列と組み合わせ、バリエーションペプチドを産生することができる。

10

## 【0163】

好ましくは、ペプチドは、従来の固相ペプチド合成方法により調製する。Fmoc化学に基づく標準的な合成プロトコールを使用してもよい。合成後、粗ペプチドを固体支持体から切断し、側鎖保護基を除去する。粗ペプチドを、例えば、調製用の高速液体クロマトグラフィー(例えばC18逆相HPLCなど)により精製することができる。精製されたペプチドを、HPLCによりさらに脱塩し、乾燥形態に凍結乾燥することができる。好ましくは、ペプチドは、窒素下の密封容器中で保存される。

## 【0164】

本発明のペプチドの全ての形態(遊離酸、遊離塩基、双性イオン形態、同形結晶形態、全てのキラル、エナンチオマー、ラセミ形態、水和物、溶媒和物、塩、及び酸性含水塩を含む)が、本発明の範囲内にあると熟慮される。遊離酸ならびにナトリウム塩、カリウム塩、及びカルシウム塩が好ましい形態である。

20

## 【0165】

本発明のペプチドは、1つ又は複数の非対称に置換された炭素原子を含みうるが、光学活性形態又はラセミ形態で単離されうる。このように、全てのキラル、ジアステレオマー、ラセミ形態及び構造の全ての幾何学的異性体形態が、特定の立体化学又は異性体形態が具体的に示されない場合に意図される。そのような光学活性形態を調製及び単離することは当技術分野において周知である。例えば、立体異性体の混合物を、標準的な技術(限定はされないが、ラセミ形態の分解、通常逆相及びキラルクロマトグラフィー、選択的な塩形成、再結晶化などを含む)により、又はキラル物質からのキラル合成により、もしくは標的キラル中心の計画的合成により分離しうる。

30

## 【0166】

容易に理解される通り、存在する官能基は、合成の過程に保護基を含んでもよい。保護基は、それ自体が、化学官能基として公知であり、官能基(例えばヒドロキシル基及びカルボキシ基など)に選択的に付加される又それから除去されうる。これらの基は化学的な化合物中に存在し、そのような官能基を、化合物が曝露されている化学反応条件に対して不活性にする。種々の保護基のいずれかを本発明と用いてもよい。好ましい保護基は、ベンジルオキシカルボニル基及びtert-ブチルオキシカルボニル基を含む。本発明に従って用いてもよい他の好ましい保護基が、Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis* 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991に記載されうる。

40

## 【0167】

例えば、糖尿病、異常な脂肪細胞活性、及びインスリン抵抗性において有用な医薬的キットは、本発明の有効量のペプチド又はその医薬的に許容可能な塩を1つ又は複数の滅菌容器中に含み、また、本発明の範囲内である。容器の滅菌は、当業者に周知である従来の滅菌方法を使用して行ってもよい。材料の滅菌容器は、所望の場合、別々の容器、あるいは1つ又は複数の複数部分容器を含みうる。UNIVIAL(商標)二部分容器により例示される(Abbott Labs, Chicago, Illinoisから入手可能である)。そのようなキットは、さらに、所望の場合、種々の従来の医薬的キット成分の1つ又は複数、例えば、成分などの混合のための追加バイアルなどを含み、当業者に容易に明白でありうる。指示(インサート又はラベルのいずれかとして)は、投与される成分の量、投与のためのガイドライン、及

50

び / 又は成分を混合するためのガイドラインを示し、キット中に含めてもよい。

【0168】

本発明は、さらに、以下の実施例において定義され、それにおいて全ての部分及びパーセンテージは、別に記載のない場合、重量による。これらの実施例は、本発明の好ましい実施態様を示し、例示としてのみ与えられることを理解すべきである。上の考察及びこれらの実施例から、当業者は、本発明の必須の特徴を、その精神及び範囲から逸脱することなく確認することができ、本発明の種々の変化及び改変を作製し、それを種々の使用及び条件に適応させることができる。

【0169】

実施例

実施例1：単量体ペプチド及び二量体ペプチドの合成

単量体ペプチド (R1 CTF32、R2 CTF32、R1 CTF30、R1 CTF25、R2 CTF25、R1 CTF18、R2 CTF18、R1 CTF9、R2 CTF9)、ホモ二量体ペプチド (R1 CTF32 R1 CTF32、R2 CTF32 R2 CTF32、R1 CTF25 R1 CTF25、R2 CTF25 R2 CTF25)、及びヘテロ二量体ペプチド (R1 CTF32 R2 CTF32、R1 CTF25 R2 CTF25) を、従来の固相ペプチド合成方法を使用して合成した。

単量体ペプチド単位

## 【化 2】

配列番号:1 (ECM32; R1 CTF32):

VVAAAFVHFYGVSNLQEFRYGLEGGCTDDTLL

配列番号: 2 (R2 CTF32):

VVAGAFVHFHGVSNLQEFRFMIGGGCSEEDAL

配列番号: 11 (R1 CTF30):

HVLVAAAFVHFYGVSNLQEFRYGLEGGCT

10

配列番号: 12 (R2 CTF30):

HIFVVAGAFVHFHGVSNLQEFRFMIGGGCS

配列番号: 5 (R1 CTF25):

HFYGVSNLQEFRYGLEGGCTDDTLL

配列番号: 6 (R2 CTF25):

HFHGVSNLQEFRFMIGGGCSEEDAL

配列番号: 7 (R1 CTF18):

LQEFRYGLEGGCTDDTLL

20

配列番号: 8 (R2 CTF18):

LQEFRFMIGGGCSEEDAL

配列番号: 9 (R1 CTF9):

GGCTDDTLL

配列番号: 10 (R2 CTF9):

GGCSEEDAL

30

## ホモ二量体ペプチド

(単量体単位を、第1のmer単位中のシステインと第2のmer単位中のシステインの間のジスルフィド結合を介して結合する)

## 【化 3】

配列番号: 1 に連結した 配列番号: 1 (R1 CTF32 R1 CTF32):  
 VVAAAFVHFYGVSNLQEFRYGLEGGCTDDTLL  
 |  
 VVAAAFVHFYGVSNLQEFRYGLEGGCTDDTLL

配列番号: 2 に連結した 配列番号: 2 (R2 CTF32 R2 CTF32):  
 VVAGAFVHFHGVSNLQEFRFMIGGGCSEEDAL  
 |  
 VVAGAFVHFHGVSNLQEFRFMIGGGCSEEDAL

10

配列番号: 5 に連結した 配列番号: 5 (R1 CTF25 R1 CTF25):  
 HFYGVSNLQEFRYGLEGGCTDDTLL  
 |  
 HFYGVSNLQEFRYGLEGGCTDDTLL

配列番号: 6 に連結した 配列番号: 6 (R2 CTF25 R2 CTF25):  
 HFHGVSNLQEFRFMIGGGCSEEDAL  
 |  
 HFHGVSNLQEFRFMIGGGCSEEDAL

20

ヘテロ二量体ペプチド

(単量体単位を、第 1 の m e r 単位中のシステインと第 2 の m e r 単位中のシステインの間のジスルフィド結合を介して結合する)

## 【化4】

配列番号: 2 に連結した 配列番号: 1 (R1 CTF32 R1 CTF32):

VVAAAFVHFYGVSNLQEFRYGLEGGCTDDTLL  
 |  
 VVAGAFVHFHGVSNLQEFRFMIGGGCSEEDAL

配列番号: 6 に連結した 配列番号: 5 (R1 CTF25 R2 CTF25):

HFYGVSNLQEFRYGLEGGCTDDTLL  
 |  
 HFHGVSNLQEFRFMIGGGCSEEDAL

10

配列番号: 5 に連結した 配列番号: 1 (R1 CTF32 R1 CTF25):

VVAAAFVHFYGVSNLQEFRYGLEGGCTDDTLL  
 |  
 HFYGVSNLQEFRYGLEGGCTDDTLL

配列番号: 6 に連結した 配列番号: 1 (R1 CTF32 R2 CTF25):

VVAAAFVHFYGVSNLQEFRYGLEGGCTDDTLL  
 |  
 HFHGVSNLQEFRFMIGGGCSEEDAL

20

配列番号: 5 に連結した 配列番号: 2 (R2 CTF32 R1 CTF25):

VVAGAFVHFHGVSNLQEFRFMIGGGCSEEDAL  
 |  
 HFYGVSNLQEFRYGLEGGCTDDTLL

配列番号: 6 に連結した 配列番号: 2 (R2 CTF32 R2 CTF25):

VVAGAFVHFHGVSNLQEFRFMIGGGCSEEDAL  
 |  
 HFHGVSNLQEFRFMIGGGCSEEDAL

30

## 【0170】

Fmoc 化学に基づく標準的な合成プロトコールを、単量体ペプチドを調製するために使用し、次に二量体ペプチドを調製するために使用した。合成後、粗ペプチドを固体支持体から切断し、側鎖保護基を除去した。粗ペプチドを、C18 逆相 HPLC により、Varian SD-2 Instrument を使用して精製した。ペプチドを、緩衝液 B の勾配を用いて 30 分間にわたり溶出した (緩衝液 A : 0.1% TFA、pH 2.5 を伴う水相及び緩衝液 B : アセトニトリル ; 流速 600 ml/分及び 230 mm で検出)。精製されたペプチドを、HPLC によりさらに脱塩し、乾燥形態に凍結乾燥することができる。ペプチドを、分析的 HPLC 分析及びマススペクトロメトリー分析により特徴付けし、次に窒素で満たした密封バイアル中に充填した。

40

## 【0171】

ホモ二量体ペプチド又はヘテロ二量体ペプチドを形成するために、適切な単量体ペプチドを最初に形成し、次に、各単量体ペプチド中のシステイン単位のチオール基を酸化させ、ジスルフィド結合を形成する。

## 【0172】

1 を上回るシステインが mer 単位中に存在する場合、システインの全てを酸化させて、バッチプロセスにおいて適した酸化試薬と混ぜることにより熱力学的に安定な産物を形成してもよい。あるいは、1 を上回るシステインが mer 単位中に存在する場合、所望のシステイン対 (第 1 の mer 単位からの 1 つ及び第 2 の mer 単位からの他方) が選択的

50

に形成され、その時に、任意の他のシステインが依然として保護されている。2つのチオールをジスルフィド結合に変換するための適した酸化試薬は、限定はされないが、酸素（気体）、ジメチルスルホキシド、酸化グルタチオン、フェリシアン化カリウム、トリフルオロ酢酸タリウム（I I I）を含む。トランス $[Pt(en)_2Cl_2]^{2+}$ を、ペプチドにおける分子内ジスルフィド結合の定量的な形成のために使用してもよい（J. Am. Chem. Soc., (2001), 122, 6809-6815）。

【0173】

二量体の二量体が、二量体の種々のmer単位の間での会合反応（水素結合）を介して形成される。例えば、ヘテロ二量体の二量体について、R1 CTF merとR2 CTF merの間に会合が存在し、それは2つの二量体を好ましい結合方向で保持する。会合反応は、血漿中で、生理学的pH条件で天然に生じる。二量体の二量体を、溶液のpHを生理学的な血液pH条件（即ち、約pH 7.4）に調整することにより形成してもよい。

10

【0174】

実施例2：ヘテロ二量体の証拠

臨床サンプル中でのヘテロ二量体R1 CTF32 R2 CTF32（配列番号2に連結された配列番号1）の存在を、R1 CTF32（配列番号1）又はR2 CTF32（配列番号2）のいずれかについて特異的な抗体を用いてテストするELISAを使用して決定した。ELISAプレートを、R1 CTF25（配列番号5）のためのモノクローナル抗体を用いてコーティングした。このモノクローナル抗体は、R2 CTF32（配列番号2）を捕捉しない。結合した分析物を、第2のポリクローナル抗体を用いて検出した。この実験は2回行った：R1 CTF32（配列番号1）を検出したポリクローナル抗体を用いた1回及びR2 CTF32（配列番号2）を検出したポリクローナル抗体を用いた別の1回。いずれの抗体も、他の受容体フラグメントと交差反応しなかった。

20

【0175】

実施例3：酵素の阻害

インスリン分解酵素（IDE）の阻害は、CTFの生物学的機能である。この阻害は、肝臓及び他の組織においてインスリン分解を低下させ、それにより血液中でのインスリンレベルを増加させる。二量体の切断のための酵素も潜在的な治療標的である。実施例1において合成されたペプチドの各々を、切断及び標的酵素（ADAM-17及びIDE、濃度400ng/ml）に対するそれらの効果についてテストした。結果を以下の表2に示す。

30

【表 2】

表 2

単位	説明	ADAM-17阻害 (観察)	IDE阻害 (90%阻害)
単量体	R1 CTF30	陰性	陰性
単量体	R1 CTF32	陽性	50.0 µg/ml
単量体	R1 CTF25	陰性	12.4 µg/ml
単量体	R1 CTF17	陰性	陰性
単量体	R1 CTF9	陰性	陰性
単量体	R2 CTF32	陽性	40.0 µg/ml
単量体	R2 CTF25	陰性	9.0 µg/ml
単量体	R2 CTF9	陰性	陰性
単量体	R1 CTF32 R1 CTF32	陽性	22.5 µg/ml
単量体	R2 CTF32 R2 CTF32	陽性	19.0 µg/ml
ヘテロ 二量体	R1 CTF32 R2 CTF32	陽性	1.2 µg/ml
ヘテロ 二量体	R1 CTF25 R2 CTF25	陰性	0.6 µg/ml

10

20

## 【0176】

表 2 中のデータは、CTF のホモ二量体及びヘテロ二量体が、ADAM-17 を阻害し、IDE を阻害することを示す。データは、さらに、ヘテロ二量体 (R1 CTF32 R2 CTF32) が対応するホモ二量体 (R1 CTF32 R1 CTF32 及び R2 CTF32 R2 CTF32) よりも活性であったことを示す。これは予想外である。なぜなら、R1 CTF32 と R2 CTF32 の間での相同性は非常に高く、大きな反応性の差は、R1 CTF32 と R2 CTF32 の間で観察されなかった。R2 CTF32 についての IDE 活性及び TACE 活性の効果についてのデータを図 1 及び図 2 に示す。

30

## 【0177】

実施例 4：糖尿病患者でのテスト

実施例 2 に記載される R1 CTF 32 モノクローナル抗体及び R1 CTF 32 ポリクローナル抗体を使用した R1 CTF 32 (配列番号 1) についてのアッセイを使用し、糖尿病患者及び正常患者における R1 の血漿中レベルを決定した。このアッセイでは、R1 形態の任意の形態を検出する (単量体、二量体、又は結合型)。結果を図 3 に示す。

40

## 【0178】

実施例 2 に記載される R1 CTF 32 モノクローナル抗体及び R2 CTF 32 ポリクローナル抗体を使用した R1 CTF 32 R2 CTF 32 (配列番号 2 に連結した配列番号 1) についてのアッセイを使用し、糖尿病患者及び正常患者におけるヘテロ二量体 R1 CTF 32 R2 CTF 32 の血漿中レベルを決定した。このアッセイでは単量体形態は検出されず、ヘテロ二量体形態だけが検出される。他のタンパク質結合を除去するためのサンプルのろ過では、ヘテロ二量体 R1 CTF 32 R2 CTF 32 は結果に影響を及ぼさなかった。結果を図 4 に示す。

## 【0179】

範囲を、本明細書において、物理的特性 (例えば分子量など)、又は化学的特性 (例えば化学式など) について使用する場合、範囲の全ての組み合わせ及びサブコンビネーショ

50

ン、本明細書における特定の実施態様が含まれることが意図される。

【0180】

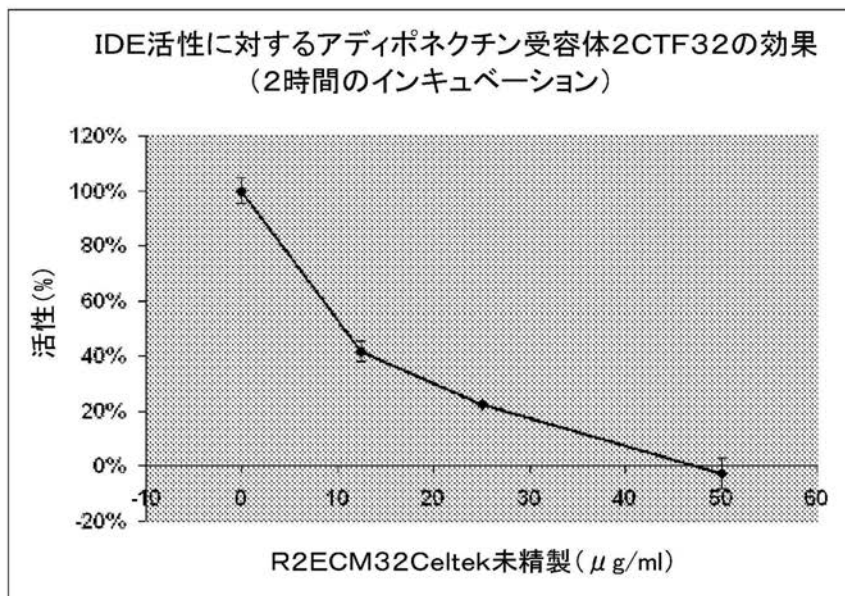
各特許、特許出願、及びこの文書において引用又は記載される刊行物の開示が、それにより、その全体において参照により本明細書に組み入れられる。

【0181】

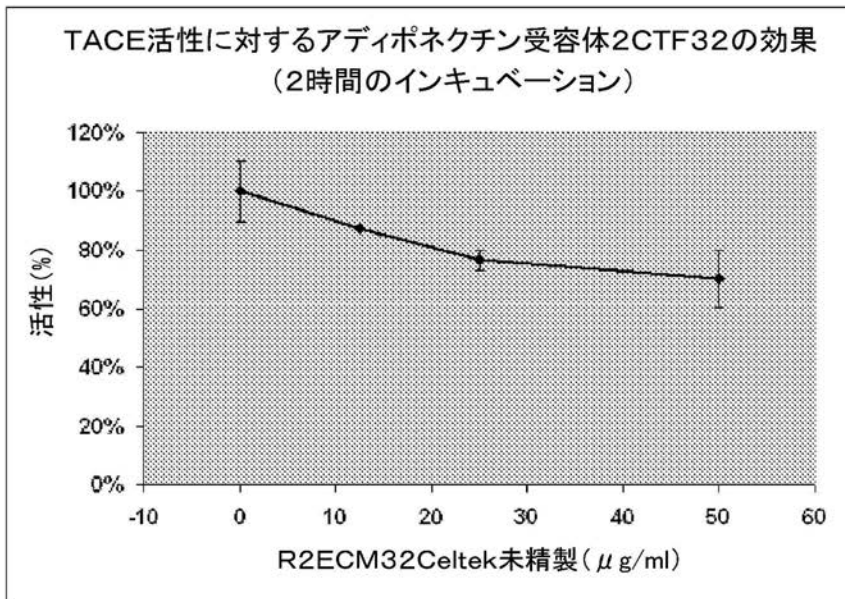
当業者は、多数の変化及び改変を、本発明の好ましい実施態様に対して作製することができること、及び、そのような変化及び改変を、本発明の精神から逸脱することなく作製することができることを理解しうる。従って、添付の特許請求の範囲が、全てのそのような等価のバリエーションを対象とすることが意図され、本発明の真の精神及び範囲内に入る。

10

【図1】

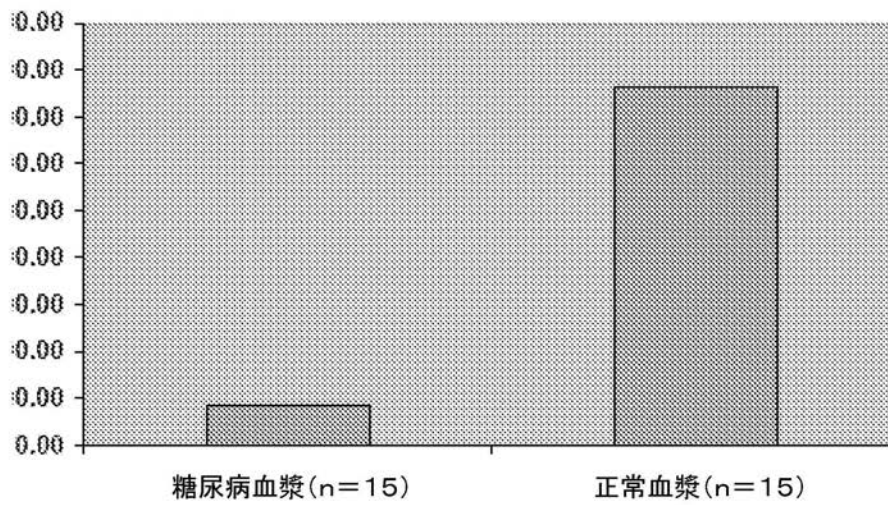


【 図 2 】



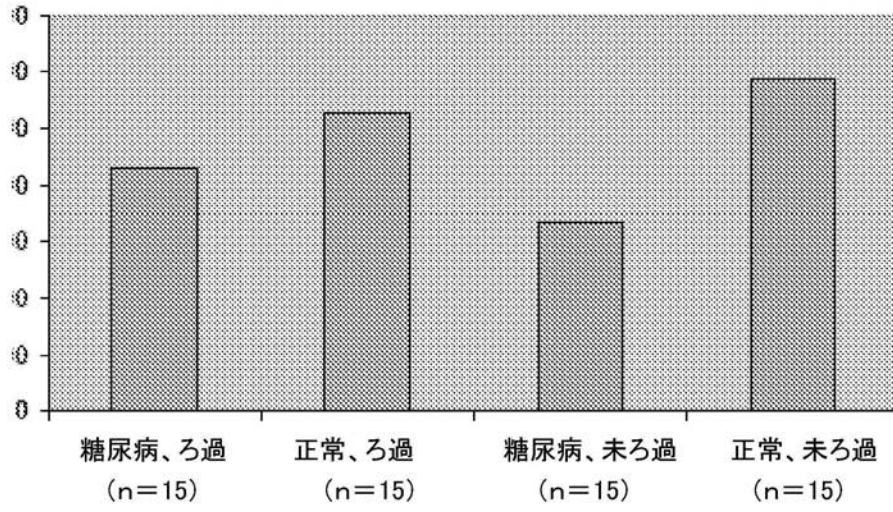
【 図 3 】

糖尿病血漿及び正常血漿についてのmAb ADIPOR1アッセイ



【 図 4 】

血漿スクリーニングにおけるR1-R2二量体



【 配列表 】

[2012524902000001.app](#)

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 10/30836
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - G01N 33/53 (2010.01) USPC - 435/7.1 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8): G01N 33/53 (2010.01) USPC: 435/7.1 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 424/8.1 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WEST (PGPB,USPT,EPAB,JPAB): adiponeclin, adipocyte, heterodimer, homodimer, cardiovascular disease, Alzheimer, immunoassay, disulfide, diabetes, cardiovascular --- Please see continuation on attached additional sheet ---		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	WO 2007/120311 A2 (PUGIA) 25 October 2007 (25.10.2007), para [0008], [0023], [0032], [0046], [0093], [0094], [0101], [0103], [0123], [0140]; SEQ ID NO: 4; SEQ ID NO: 27.	1-8 — 9
Y	US 2007/0037226 A1 (GOLZ et al.) 15 February 2007 (15.02.2007), abstract; para [0211].	9
A	US 2005/0032168 A1 (CHEN et al.) 10 February 2005 (10.02.2005)	1-9
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* 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 18 August 2010 (18.08.2010)		Date of mailing of the international search report <b>08 SEP 2010</b>
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-9201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US 10/30836

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

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

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

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:  
This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I-: Claims 1-9, drawn to a method for determining progression of a condition, onset of a condition, or efficacy of treatment of a condition characterized by an adipocyte imbalance in a patient, where the first named invention will be searched and includes claims 1-9, wherein claim 1 is limited to a protein comprising a first heterodimer comprising a first mer unit and a second mer unit, wherein said first mer unit has at least about 75% identity with SEQ ID NO:1 and wherein said second mer unit has at least about 75% identity with SEQ ID NO:2, and wherein said first mer unit and said second mer unit are linked via a disulfide bond. Applicant may have additional proteins searched for an additional search fee per protein.

-- Please see continuation on attached additional sheet --

- 1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
1-9, wherein claim 1 is limited to the first protein recited by claim 1, i.e. a heterodimer of a polypeptide at least 75% identical to SEQ ID NO: 1 and a polypeptide at least 75% identical to SEQ ID NO: 2

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 10/30836

## Continuation of Box (III): Lack of Unity -

Group II+: Claims 10-35, drawn to methods of treating diseases and conditions, a method of inhibiting a protease, and methods of modulating insulin in a patient, where the first named invention will be searched and includes claims 10-35, limited to a protein comprising a monomeric peptide having at least about 75% identity with SEQ ID NO:2. Applicant may have additional proteins searched for an additional search fee per protein.

Group III+: Claims 36-44, drawn to a composition, an injectable dosage form comprising the composition, an inhalable dosage form comprising the composition, and a kit, where the first named invention will be searched and includes claims 36-44, limited to a protein comprising a monomeric peptide having at least about 75% identity with SEQ ID NO:2. Applicant may have additional proteins searched for an additional search fee per protein.

The groups listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons.

Groups I-III share the technical feature of monomeric or dimeric adiponectin receptor fragments, such as a protein comprising a first heterodimer comprising a first mer unit and a second mer unit, wherein said first mer unit has at least about 75% identity with SEQ ID NO:1 and wherein said second mer unit has at least about 75% identity with SEQ ID NO:2, and wherein said first mer unit and said second mer unit are linked via a disulfide bond. However, this does not represent an improvement over the prior art.

Puglia (WO/2007/120311) teaches soluble C-terminal fragments of the adiponectin receptor and their use in the diagnosis and management of disorders (para [0002]) which can dimerize through disulfide bonds (dimerize through cysteine amino acids; para [0032]) and further teaches that examples of fragments include SEQ ID NO: 1 (SEQ ID NO: 4) and SEQ ID NO: 2 (SEQ ID NO: 27) (para [0009]). Puglia also teaches fragments comprising SEQ ID NO: 5 (SEQ ID NO: 11) or SEQ ID NO: 6 (SEQ ID NO: 33).

Groups I+ share the technical feature of a method for determining progression of a condition onset of a condition or efficacy of treatment of a condition characterized by an adipocyte imbalance in a patient comprising determining a level of the peptide (monomeric or dimeric adiponectin receptor; para [0032]) in a biological fluid sample obtained from said patient and correlating the level with said progression of a condition onset of a condition or efficacy of treatment of a condition characterized by an adipocyte imbalance (para [0008]). However, this also does not represent an improvement over the prior art.

Puglia teaches a method for determining progression of a condition onset of a condition or efficacy of treatment of a condition characterized by an adipocyte imbalance in a patient (para [0008]) comprising determining a level of the peptide (monomeric or dimeric adiponectin receptor; para [0032]) in a biological fluid sample obtained from said patient and correlating the level with said progression of a condition onset of a condition or efficacy of treatment of a condition characterized by an adipocyte imbalance (para [0008]).

Groups II+ share the technical feature of a method of treating diabetes in a patient in need thereof, comprising administering to said patient an effective amount of the peptide (monomeric or dimeric adiponectin receptor).

Groups III+ share the technical feature of a composition comprising the peptide in a pharmaceutically acceptable carrier. However, neither of these technical features represent an improvement over the prior art.

Puglia teaches that the adiponectin receptor is the AdipoR1 polypeptide (para [0009]) useful in detecting diseases such as diabetes (para [0008]; [0140]). Although Puglia does not expressly teach treating diabetes by administering the AdipoR1 polypeptide or a composition comprising the polypeptide in a pharmaceutically acceptable carrier, such would have been obvious in view of Gotz et al. US 2007/0037226 A2 who teach a pharmaceutical composition for the treatment of a disease (para [0397]) such as diabetes (para [0228; 0236]) comprising the peptide (adiponectin receptor AdipoR1; para [0397]).

Accordingly, unity of invention is lacking because the groups do not share a same or corresponding special technical feature.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/US 10/30836

Continuation of (B) Fields Searched: Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practicable, search terms used) -

Google Scholar: adiponectin adipocyte imbalance diabetes alzheimer's dimer

esp@csnet: Siemens, Pugia, adiponectin

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 3
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P	31/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P	19/10 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P	19/08 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P	31/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/08	
A 6 1 K	9/19 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
C 0 7 K	14/72 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
		A 6 1 P 43/00	1 0 5
		A 6 1 K 9/19	
		C 0 7 K 14/72	Z N A

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, T M), EP(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, SE, S I, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, I N, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM , PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ブジア, マイケル・ジェー  
 アメリカ合衆国、インディアナ 4 6 5 3 0、グレンジャー、タッディントン・ドライブ 1 4 3  
 4 2

(72)発明者 マ, ルイ  
 アメリカ合衆国、インディアナ 4 6 5 4 5、ミシャワカ、ダブリュ・カタルパ・ドライブ 1 4  
 9

Fターム(参考) 4C076 AA11 AA22 AA24 AA29 BB13 BB16 BB27 CC29  
 4C084 AA02 AA03 BA01 CA59 DB63 MA13 MA17 MA23 MA55 MA57  
 MA66 NA14 ZA01 ZA16 ZA36 ZA37 ZA40 ZA45 ZA51 ZA59  
 ZA66 ZA68 ZA70 ZA75 ZA89 ZA96 ZA97 ZB07 ZB08 ZB11  
 ZB15 ZB21 ZB26 ZB33 ZB35 ZC20 ZC35  
 4H045 AA10 AA20 AA30 BA18 CA40 DA50 EA20 FA34

专利名称(译)	脂联素受体片段的单体和二聚体形式和使用方法		
公开(公告)号	<a href="#">JP2012524902A</a>	公开(公告)日	2012-10-18
申请号	JP2012507255	申请日	2010-04-13
[标]申请(专利权)人(译)	西门子医疗保健诊断公司		
申请(专利权)人(译)	西门子医疗诊断公司		
[标]发明人	プジアマイケルジェー マルイ		
发明人	プジア,マイケル・ジェー マ,ルイ		
IPC分类号	G01N33/53 A61K38/00 A61P3/04 A61P3/10 A61P9/04 A61P9/10 A61P25/28 A61P43/00 A61P31/18 A61P31/04 A61P19/02 A61P1/16 A61P17/00 A61P29/00 A61P11/00 A61P17/06 A61P19/10 A61P19 /08 A61P37/06 A61P7/00 A61P1/04 A61P25/00 A61P37/02 A61P31/08 A61P11/06 A61P35/00 A61K9 /19 C07K14/72		
CPC分类号	A61P1/00 A61P1/04 A61P1/16 A61P3/00 A61P3/04 A61P11/00 A61P11/06 A61P17/00 A61P17/06 A61P19/00 A61P19/02 A61P19/04 A61P19/08 A61P19/10 A61P25/00 A61P25/28 A61P29/00 A61P31 /04 A61P31/08 A61P31/18 G01N33/574 G01N33/57415 G01N2333/575 C07K14/705 G01N33/6872 G01N2800/2821 G01N2800/52 G01N2800/56		
FI分类号	G01N33/53.D A61K37/02 A61P3/04 A61P3/10 A61P9/04 A61P9/10 A61P9/10.103 A61P9/10.101 A61P25/28 A61P43/00.111 A61P31/18 A61P31/04 A61P19/02 A61P1/16 A61P17/00 A61P29/00.101 A61P11/00 A61P17/06 A61P19/10 A61P19/08 A61P37/06 A61P7/00 A61P1/04 A61P25/00 A61P37/02 A61P31/08 A61P11/06 A61P35/00 A61P43/00.105 A61K9/19 C07K14/72.ZNA		
F-TERM分类号	4C076/AA11 4C076/AA22 4C076/AA24 4C076/AA29 4C076/BB13 4C076/BB16 4C076/BB27 4C076 /CC29 4C084/AA02 4C084/AA03 4C084/BA01 4C084/CA59 4C084/DB63 4C084/MA13 4C084/MA17 4C084/MA23 4C084/MA55 4C084/MA57 4C084/MA66 4C084/NA14 4C084/ZA01 4C084/ZA16 4C084 /ZA36 4C084/ZA37 4C084/ZA40 4C084/ZA45 4C084/ZA51 4C084/ZA59 4C084/ZA66 4C084/ZA68 4C084/ZA70 4C084/ZA75 4C084/ZA89 4C084/ZA96 4C084/ZA97 4C084/ZB07 4C084/ZB08 4C084 /ZB11 4C084/ZB15 4C084/ZB21 4C084/ZB26 4C084/ZB33 4C084/ZB35 4C084/ZC20 4C084/ZC35 4H045/AA10 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA18 4H045/CA40 4H045/DA50 4H045/EA20 4H045 /FA34		
代理人(译)	津国 肇		
优先权	61/171979 2009-04-23 US		
其他公开文献	JP5882196B2 JP2012524902A5		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

#### 摘要(译)

公开了用于确定病症进展的方法，所述病症的特征在于患者的脂肪细胞失衡，病症的发作，病症的治疗功效。此外，使用异源二聚体形式，异常脂细胞活性，以及治疗胰岛素抵抗的方法脂连蛋白受体同二聚体的特定C末端片段，和糖尿病的单体中公开这一点。此外，治疗异常脂细胞活性，治疗代谢综合征，它会导致胰岛素分泌，增加胰岛素水平，胰岛素抑制降解酶，治疗阿尔茨海默氏病，与脂连蛋白水平相关的心血管疾病治疗，抑制ADAM-17的酶，抑制蛋白酶，治疗与TNF- $\alpha$ 相关联的条件，和公开了治疗与HER2-neu基因有关的病症的方法。还公开了组合物，剂型和试剂盒。

単位	説明	ADAM-17阻害 (観察)	IDE阻害 (90%阻害)
単量体	R1 CTF30	陰性	陰性
単量体	R1 CTF32	陽性	50.0 µg/ml
単量体	R1 CTF25	陰性	12.4 µg/ml
単量体	R1 CTF17	陰性	陰性
単量体	R1 CTF9	陰性	陰性
単量体	R2 CTF32	陽性	40.0 µg/ml
単量体	R2 CTF25	陰性	9.0 µg/ml
単量体	R2 CTF9	陰性	陰性
単量体	R1 CTF32 R1 CTF32	陽性	22.5 µg/ml
単量体	R2 CTF32 R2 CTF32	陽性	19.0 µg/ml
ヘテロ 二量体	R1 CTF32 R2 CTF32	陽性	1.2 µg/ml
ヘテロ 二量体	R1 CTF25 R2 CTF25	陰性	0.6 µg/ml