

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5603242号  
(P5603242)

(45) 発行日 平成26年10月8日(2014.10.8)

(24) 登録日 平成26年8月29日(2014.8.29)

(51) Int.Cl.	F I
<b>C07K 16/18 (2006.01)</b>	C07K 16/18 ZNA
<b>A61K 39/395 (2006.01)</b>	A61K 39/395 D
<b>A61K 38/00 (2006.01)</b>	A61K 37/02
<b>A61K 8/64 (2006.01)</b>	A61K 8/64
<b>A61P 37/02 (2006.01)</b>	A61P 37/02

請求項の数 8 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-531557 (P2010-531557)	(73) 特許権者	510121879
(86) (22) 出願日	平成20年10月30日(2008.10.30)		マリナ ハリナ
(65) 公表番号	特表2011-502975 (P2011-502975A)		MALINA Halina
(43) 公表日	平成23年1月27日(2011.1.27)		フランス, エフ-91940 レズリス
(86) 国際出願番号	PCT/FR2008/001527		, レジダンス レザモン, 12
(87) 国際公開番号	W02009/092891		12, Res Les Amonts, F
(87) 国際公開日	平成21年7月30日(2009.7.30)		-91940 Les Ulis, France
審査請求日	平成23年10月31日(2011.10.31)	(74) 代理人	110000338
(31) 優先権主張番号	0707646		特許業務法人HARAKENZO WORLD PATENT & TRADEMARK
(32) 優先日	平成19年10月31日(2007.10.31)	(72) 発明者	マリナ ハリナ
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		フランス, エフ-91940 レズリス
特許権者において、権利譲渡・実施許諾の用意がある。			, レジダンス レザモン, 12
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ワクチンの準備のための本質不規則配列

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

合成物を非ヒトの生体内へ導入することによる、美容、診断および治療のための抗体の製造方法であって、

上記合成物は、1つ以上のペプチドであり、

上記ペプチドは、上記ペプチド自身と、または、別のペプチドと、不可逆的な共有結合によって交差結合しており、

上記交差結合は、キサンツレン酸によって共有結合により改変された1以上の第2級アミン上において生じ、

上記ペプチドは、予測された本質不規則配列に基づいて選択された、本質不規則配列を有しているタンパク質の断片に相当し、且つ

上記ペプチドは、アミノ酸の第2級アミン上において、不可逆的な共有結合によって改変されている、抗体の製造方法。

【請求項2】

上記抗体を調製するための合成物が、重合された複数の上記ペプチドを含む、請求項1に記載の製造方法。

【請求項3】

上記抗体を調製するための合成物が、同一のタンパク質に由来する複数の上記ペプチドを含む、請求項1に記載の製造方法。

【請求項4】

10

20

上記抗体を調製するための合成物が、異なるタンパク質に由来する複数の上記ペプチドを含む、請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 5】

上記抗体を調製するための合成物が、配列番号 1 ~ 5 8 の何れかにて示される本質不規則配列を有する 1 つ以上のペプチドを含む、請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 の何れか 1 項に記載の製造方法によって得られる抗体であって、

上記抗体を調製するための合成物が、配列番号 1 ~ 5 8 の何れかにて示される本質不規則配列を有する 1 つ以上のペプチドを含む、抗体。

【請求項 7】

診断のための製品、化粧品、または変性疾患の予防または治療のための薬の製造のための、請求項 6 に記載の抗体の使用。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 5 の何れか 1 項に記載の製造方法に用いられる合成物を含む、病理アポトーシスに対するワクチンであって、

上記合成物が、配列番号 1 ~ 5 8 の何れかにて示される本質不規則配列を有する 1 つ以上のペプチドを含む、病理アポトーシスに対するワクチン。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

〔発明の分野〕

この発明の目的は、本質不規則配列 (IDSeq) の集合体による細胞生理学組み換えによって、病理を取り除く免疫反応の誘導である。発明はIDSeqの使用を記述する。第二グループのIDSeqには、一つか複数のアミノ酸が小さい分子と反応するため他のIDSeqと重合できる。共有結合修飾に組み換えられたIDSeqの重合体は病気を防ぐためと病気の進行を止めるため、生体内で免疫反応を誘導する。この方法で得た抗体は病気の停止と関連する代謝病か伝染で生じる代謝不規則、診断、又はこのような病気の撲滅の進化についての研究に使われる。

【0002】

〔発明の基礎〕

特許H. Malina EP001165600ではワクチン準備のためのキサンツレン酸によって共有結合修飾が組み換えられた蛋白質の使い方が記述されてる。キサンツレン酸はインドールアミネ2.3ジオキシナーゼによるトリプトファンの酸化分解のグループの小さい分子であって、蛋白質の生体内の老化又は染色の過程に似せて、共有結合修飾に組み換えられる。病気の進行メカニズムは人間と動物の細胞構造でのキサンツレン酸研究によって証明された。インタラクティクスは蛋白質間の相互作用が逆転する蛋白質ネットワークによってコントロールされる。発明はキサンツレン酸の存在が起因する蛋白質の共有結合修飾が病理アポトーシスに導くということを示す以前の研究に基づいている (Malina et al. Physiology of BMC 2001)。

【0003】

病理アポトーシスは、カルモジュリン (Cam) によって配列された蛋白質側に付着したカルモジュリンと関連しているミスフォールディング蛋白質ネットワークに起因する。同時にホスファチジルイノシトールリン酸 (PIP2) はこのカルモジュリンに結合されている配列を調査できなくなる。カルモジュリン、ホスファチジルイノシトールリン酸の伝達欠如のためPIP2によつてのBax調節が無効になり、BaxとCAMとの共有結合修飾結合ができて病理アポトーシスはミトコンドリアカスパーゼ9の活性化によってカスパーゼ3の構造性活性化に関連する (Malina H. 未発行)。体内でも体外でも重合の蛋白質はキサンツレン酸のような小さい分子からできていて共有結合修飾に蛋白質と結びつき、重合する。

【0004】

人間の体にあるその小さな分子は代謝、遺精、又は小さい分子によつての内科治療から

10

20

30

40

50

生じてくる。この分子は共有結合修飾の相互作用に導く。「ミスフォールディング」の構成を研究するため、内体と外体のモデルの分子はキサンツレン酸である。それは分子間の病理学相互作用の成立によって病気の進行とカルシウムの未調節(Malina et al. BMC Ophthalmology 2002)と蛋白質14-3-3の伝達中断(Malina et al. BBRC2003)からミトコンドリアの損傷(Malina et al. BMC Cell Biology 2004)が起こるからだ。

#### 【0005】

変形した蛋白質はほかの蛋白質と新しい共有結合修飾相互作用を持ち、細胞での場所や役割を変える。三つの基礎アミノ酸のグループを持つ配列は優先的に小さな分子から共有結合修飾に組み換えられ、抗体の準備又はカルモジュリンとホスファチジルイノシトールリン酸のネットワークの組み換えに使われる(Malina H., 特許Fr 0604671)。この発明は重合したペプチドに対しての抗体準備方法、それはIDSeq蛋白質に該当する組み換えが病気の進行を起こすことを明らかにした。

10

#### 【0006】

多くの蛋白質の領域は本質不規則であることが証明された。IDSeqは特に伝達、または調節に関連している蛋白質の働きに決定的である(Chen W.J and Al J. Proteome Res.5, 879-887, 2006)。蛋白質の領域の同定はその構造と機能記述の予測のためとても大事である。本質に構造化されていない蛋白質の領域は細胞の伝達、細胞退化と癌での重要な役目を持っている(Jakoucheva LM, brown CJ, Lawson JD, Obradowicz Z, Dunker AK, J. Mol. Biol. 323, 573-584, 2002)。配列の「拡張」は、IDSeqにあるリシン、アルギニン、ヒスチジンとグルタミンこれらの豊富な高い分量に起因する。IDSeqの蛋白質は例えばFoldindex(c)ソフトウェアで測定される。(Jaime Prilusky, Tzviya Zeev-Ben-Mordehai, Edwin Rydberg, Clifford Felder, Israel Silman and Joel L. Sussman; Uversky VN, Gillispie JR とJoel L. Sussmanに提案されたアルゴリズム。なぜ「自然に変化」する蛋白質が生理学上の条件では構造化されていないか。Proteins 2000; 41: 415 - 427)。

20

#### 【0007】

発明は、病理アポトーシスという老化と染色のアポトーシスが共有結合修飾に組み換えられた蛋白質が原因だという発見に、基づいている。共有結合修飾に組み換えられた蛋白質は、新しい蛋白質の間の共有結合修飾相互作用によって、細胞での場所を変える。それに反して、生理学上の状態はインタラクトミクスという静電気学結合蛋白質のネットワークに守られている。インタラクトミクスでの蛋白質間の相互作用は蛋白質の調節を保証できるため、相互作用する。相互作用は調節の役割を持つ蛋白質の一部で本質不規則配列と呼ばれる。細胞の病理学はこの共有結合修飾配列が原因で、もう調節には参加できない。この発明は、組み換えと重合したこのような配列によって、ワクチン準備の新しい技術を明らかにして、病気を妨げることと、進行初期での発見とその治療に使用できる。本質不規則配列の部分は、例えばFoldindex(c)によって測定され、発明で薬の進化に使用された配列に等しい。

30

#### 【0008】

この方法は共有結合修飾に組み換えられたIDSeqの重合体を使用して、ワクチンの準備を明らかにし、pIDSeqCと呼ばれる。pIDSeqCは調節の役割を果たせず、ほかで、通常のインタラクトミクスの伝達を上書きし、新しい、強い伝達を誘導する。新しい蛋白質の間の共有結合修飾相互作用は病理学上の細胞と新陳代謝の不規則を起こし、老化と染色に関連する。

40

#### 【0009】

病気の治療又は撲滅は発明によると、通常の生理学的状態の哺乳動物には「進化」が必要なため、pIDSeqCの削除でできる。pIDSeqCの受動的又は活動的なワクチンでの相互作用によって病理学が削除できる。発明は現在の通常の蛋白質又はペプチドを対象とする治療とは違う。発明はpIDSeqC間の共有結合修飾相互作用に対する免疫反応誘導の治療方法の実現性を広める。

#### 【0010】

[発明の記述]

50

この発明の方法その他に関連してさまざまな単語が記述と請求項で使われている。

【0011】

「小さい重合体の分子」はアミノ酸の第2グループと反応できる分子で、一つ、二つが複数のペプチド重合に導く。

【0012】

「ミスフォールディング蛋白質」とは蛋白質が、この配列と脂質が通常の蛋白質のような小さい分子と静電気学相互作用ができない、共有結合修飾に組み換えられたということだ。

【0013】

IDSeqの共有結合修飾組み換えとは、充電したアミノ酸が組み換えられて、小さい分子又は分子よっての静電気学的調節が決定的に近づかないようになることを意味する。

10

【0014】

IDSeqCの重合とは同じ、または違う蛋白質に付属するIDSeqCが二量体か重合体を作るということだ。ペプチドの共有結合修飾組み換えは、もし一つか複数の小さいペプチドと、一つか複数の分子が集合の準備に使われた場合、ペプチドの集合に影響を与えることがある。

【0015】

「重合した蛋白質」、「集合した蛋白質」と「交差結合」という単語は同義に使われている。

【0016】

ミスフォールディング蛋白質に対してのワクチン又は免疫化はpIDSeqCの配列を有機体に知られている配列方法の誘導で成立する。例：pIDSeqCのような抗原を使って得られた抗体の有機体に舌、鼻か真皮の応用、または注射。

20

【0017】

治療は制限なしで人間の身体か精神の、伝染、トラウマか老化が原因の退化の緩和、言い換えれば健康改善成功のことである。例：皮膚の老化、不安、うつ病、血液循環、視力悪化、神経退縮、心臓病、肝臓病、骨粗鬆、免疫抑制、癌など。

【0018】

「薬剤的満足培養」とは、活発要素の生物学上活動の有効性の邪魔をしない、当有機体には有毒ではない培養のことである。

30

【0019】

「予測不規則分裂」とは配列のため接近したままでなければならない、共有結合修飾の組み換えの場合は病気を引き起こす、配列の小部分だ。この組み換えられた配列に対しての治療のために抗体が使用される。

【0020】

この特許でIDSeqとはペプチドがFoldindex(c)ソフトウェアによって測定した本質不規則配列ということである。免疫化とは、動物か人間に接近する手段やIDSeqC重合体を使って、免疫誘導を調べることである。

【0021】

ワクチンは重合体された配列によって起きた病理を狙いとする。病的アポトーシスが原因で組織退化に結合している病気は数多くある。蛋白質間の共有結合修飾相互作用によって病的アポトーシスが現れる。それに反して、組織恒常性で観察されるアポトーシスとその進行は生理的相互作用が原因である。この発明に従うと、蛋白質のpIDSeqCに対しての免疫反応によって病気の治療は可能である。この組み換えられた蛋白質は、膜蛋白質（特にG蛋白質とGPCR）か細胞質蛋白質か細胞核蛋白質（例えば受容体RARなど）である。プリオンの前駆体蛋白質、アミロイドの前駆体蛋白質、CD19、EGFR、VEGFR、腫瘍の抑制蛋白質（例えば神経膠腫抑制の調節の蛋白質、p53蛋白質、RGS蛋白質、チモカインの受容体とインターロイキンなど）などの共有結合修飾の組み換えは、その重合を導き、新しい病的伝達を使う。

40

【0022】

50

重要な機構では、膜でのIDSeqCの重合が原因でPIP2の生産減少が起こり、病気が発生し、PI-4キナーゼとPI-2キナーゼの活動が失われ、PI-3キナーゼp85とp100のIDSeqCの共有結合修飾が起こる。キナーゼのIDSeqCの相互作用はゲルソリン、PLC、EGFR、アデュシンなどのホスファチジルイノシトールリン酸塩蛋白質の結合によってPIP2での蛋白質の調節は不可能になる。同じようにG-蛋白質の配列かほかのG-蛋白質ネットワークと関連した蛋白質を持っているPIP2にコントロールされている蛋白質のIDSeqCの重合は、生理学上の伝達を削除し、病気を引き起こす。薬剤準備のための技術の土台はこの発明によると蛋白質の一つが複数の病気と関係を持つと疑われてるIDSeqをFoldindex(c)ソフトウェアで選ぶことである。ペプチドの重合で準備された抗原は、免疫反応の誘導を起こすため、有機体にペプチドを注射される。動物の血清にある抗体の治療有効性はキサントレン酸のある細胞培養を使って分離なしで推定できる。抗体分離はどの方法を使ってもどの技術を使ってもできる。例えばポリクローナル抗体はアフィニティークロマトグラフィーで分離するのは効果的で受動的な治療的なワクチンである、なぜなら病気を起こす蛋白質組織の体内状態に等しい。

10

## 【0023】

〔詳細な説明〕

静電気学膜での蛋白質の間の相互作用、特に脂質ラフトは、細胞伝達の調節役目がある。病理細胞の上流の一つは蛋白質のネットワークに関係をもつ蛋白質の共有結合修飾相互作用、GPCRの相互作用、リン脂質リン酸塩の合成、14-3-3蛋白質、カルモジュリンにコントロールされてる蛋白質とベータアミロイド蛋白質前駆体蛋白質、プリオン蛋白質の前駆体、PAR、アデュシン、癌遺伝子抑制の通常蛋白質、ケモカインの受容体、インターロイキン、ニューレグリン、EGFR、VGFR、TGFRなどの膜の蛋白質である。発明は共有結合修飾に組み換えられたペプチドを使用して、薬剤準備の技術を記述している。ペプチドは体外で合成され、二次アミノグループは組み換えのためにそのままになっている。一つのペプチド又は複数のペプチドはどんな方法でも組み換えられてもよいが、重合物質の液剤の培養は満足できる方法だ。時間と組み換え状態は到達する組み換え度数による。重合物質はペプチドで可能だったらペプチドで組み換えられるアミノ酸の数に合うモル比で加えられる。pIDSeqCは抗原と同じように使用され、免疫反応を誘導する。ペプチド組み換えなどのホスホリグループは抗体の特徴を変える。重合した蛋白質に対しての抗体世代は老化と伝染に関連した病気の進行状況と同じだ。pIDSeqCに対しての抗体は体内と体外で治療の活動があり、人間と動物の病理を止める。ミスフォールディングペプチドは哺乳動物、特に動物のワクチンに使われる。体での抑制されていない抗体生産を防ぐため、人間はできれば、動物でIDSeqCに対して得られた抗体で治療される。しかし、いくらかの抗原は一定の臨床状態で直接、人間と同様なワクチンを使用できる。

20

30

## 【0024】

抗体は直接細胞でミスフォールディング蛋白質を細胞膜に締め出し病理を妨害することができて、例えば細胞培養、または傷での病理アポトーシスを妨害できる。抗体はポリクローナル抗体、シングルチェーン抗体、組み換え抗体、又はほかの活発な部分での抗体生産を導く方法で抗体準備ができる。

## 【0025】

このプラットフォームで準備された抗体は、体内で共有結合修飾に組み換えられた蛋白質ネットワークをブロックし、同じように病気の原因となる欠如のある相互作用の伝達を取り外す。キサントレン酸は手本となる物質で、水に溶けるし、黄色いし、蛍光なのでペプチドの重合にとっても便利だ。ペプチドとキサントレン酸の共有結合修飾 - かキサントレン酸の派生の一つ - は体内の組み換え状態を模倣する。この取り組みは病理を体内に排除するミスフォールディングペプチドに対しての効果的抗体の準備をもたらす。薄層クロマトグラフィーと質量分析法はペプチド組み換えをモニターするために使用できる。pIDSeqCに対抗する抗体は動物で生産され、もしできれば1ヶ月から六週間の間隔を置いて3回注射する。動物の血清は治療的活性があり、動物と人間の初期の細胞培養での細胞の病理抑制を導く。より高い生理活性のため、血清はクロマトグラフィーが使えるアフィニティ

40

50

ークロマトグラフィーで浄化する。pIDSeqCに対抗する抗体は体外でも体内でも治療的活性があり動物と人間での病理を止めることができる。抗体はどの知られている方法でも進化することができるが、できたら人間治療の場合、塗り薬か注射で、動物治療の場合注射によって進化することが好まれる。抗体は細胞膜でミスフォールディング蛋白質をブロックして病理抗体に保護する行動をとる。次の例はIDSeqCを使ってワクチンの準備を示す。

## 【 0 0 2 6 】

美容、病理の診断と治療具では蛋白質の組み換え配列を使用することが必要だ。

## 【 0 0 2 7 】

## 例 1

IDSeqとキサンツレン酸を使っのペプチドの培養はMSに観察されペプチドの共有結合修飾組み換えとその二量化を導いた。抗原に使われた反応の生産はpIDSeqCと呼ばれる。1ミリ組み換えられたペプチドを400マイクログラムと1ミリ7.2リン酸緩衝は1ミリフロイントアジュバントと混ぜられた。ウサギは6週間に一度、合計三回注射された。要望された抗体は、キサンツレン酸によって組み換えられた配列に対抗し、うさぎが作った。それはキサンツレン酸があった蛋白質サンプルでは配列が抗体によって発見されたが、コントロール培養で発見されなかったことがウエスタンブロット分析で示された。プラズマの準備には通常の記録が使用され、抗体はプラズマからG蛋白質と抱合したセファロースを使って、免疫沈降法はpIDSeqC-対抗の抗体で浄化され、ウエスタンブロッティングの分析は細胞病理研究のために使用された。細胞培養に入った抗体はキサンツレン酸によつての病理相互作用をブロックした。抗体は組み換えられた配列の蓄積を血液で見せ、そのため血液でのこの配列組み換えによつての病理の初期診断ができる。受身的体内（動物と人間）の免疫化はこのように組み換えられた配列の除外や、蛋白質の悪い伝達で誘導された病理の抑制へと導いた。

## 【 0 0 2 8 】

## 例 2

130kDAホスファチジルイノシトール-4,5-ニリン酸従属GTPアーゼ活性化蛋白質 (Q9ULH1)

この蛋白質の配列は下の配列 1 のように呼ばれ、例1で記述されたように合成に組み換えられた。

配列1:

320-N KEYGSEKKG YLLKSDGIR KVVQRRKCSV KNGIL (SEQ ID NO : 1)

予測された不規則配列: [1]-[32]長さ: 32 得点: -0.47 ± 0.00

この配列に対抗する抗体は細胞でのPIP2の合成でできた。

## 【 0 0 2 9 】

## 例 3

B-リンパ球抗原CD19 (P15391)

配列2:

316 LVLR RKRKMTDPTRRFFKV 335 (SEQ ID NO : 2)

予測された乱雑配列: [1]-[20]長さ: 20 得点: -0.71 ± 0.00

2-pIDSeqCに対抗する抗体は例1で記述されたようにこの配列を血液にあればリンパ球の蓄積を防ぐ。

## 【 0 0 3 0 】

## 例 4

130kDAホスファチジルイノシトール4,5-ニリン酸従属GTPアーゼ活性化蛋白質 (Q9ULH1)

配列3:

NKEYGSEKKG YLLKSDGIR KVVQRRKCSV KNGIL (SEQ ID NO : 3)

予測された乱雑配列: [1]-[35]長さ: 20 得点: -0.42 ± 0.08

3-pIDSeqC配列に対抗する抗体は例1で記述されたように準備された。抗体は病理アポトー

10

20

30

40

50

シスを妨げる。

【 0 0 3 1 】

例 5

ROCK2\_HUMAN 口ー関連蛋白質キナーゼ 2 (075116)

配列4と5

1165 TKKFGWVKKY V 1175 (SEQ ID NO : 4)

予測された乱雑配列 : [1]-[11]長さ : 11 得点 :  $-0.27 \pm 0.12$

1344 VKKIPKKP 1352 (SEQ ID NO : 5)

予測された乱雑配列 : [1]-[8]長さ : 8 得点 :  $-0.79 \pm 0.29$

4と5-pIDSeqC配列に対抗する抗体は例1で記述されたように準備された。抗体はROCK2 の変形を防ぐ。

10

【 0 0 3 2 】

例 6

ホスファチジルイノシトール-3、 4,5-トリスリン酸 3-ホスファターゼと二重蛋白質ホスファターゼ PTEN(Q6XPS3)

配列6と7 :

257 FHKQNKMLKK DKMFHF 271 (SEQ ID NO : 6)

予測された不規則配列 : [1]-[16]長さ : 16 得点 :  $-0.57 \pm 0.27$

158 RDIYETDYRKGK 171 (SEQ ID NO : 7)

予測された不規則配列 : [1]-[14]長さ : 14 得点 :  $-0.66 \pm 0.18$

5-pIDSeqC配列に対抗する抗体は例1で記述されたように準備された。抗体はPTEN の異常を防ぐ。

20

【 0 0 3 3 】

例 7

EGFR 受容体 (P00533)

配列8 (SEQ ID NO : 8)

216 NCQKLTKIIC AQCSCGRCRG KSPSDCCHNQ CAAGCTGPRE SDCLVCRKFR

251 DEATCKDTCP PLMLYNPTTY QMDVNPEGKY SFGATCVKKC PRN 299

予測された不規則配列 : [1]-[5]長さ : 5 得点 :  $-0.29 \pm 0.09$

予測された不規則配列 : [14]-[27]長さ : 14 得点 :  $-0.40 \pm 0.26$

予測された不規則配列 : [36]-[41]長さ : 6 得点 :  $-0.36 \pm 0.20$

予測された不規則配列 : [47]-[54]長さ : 8 得点 :  $-0.43 \pm 0.19$

予測された不規則配列 : [67]-[81]長さ : 15 得点 :  $-0.25 \pm 0.15$

予測された不規則配列 : [86]-[93]長さ : 8 得点 :  $-0.38 \pm 0.43$

1 NCQKLTKIIC AQCSCGRCRG KSPSDCCHNQ CAAGCTGPRE SDCLVCRKFR

51 DEATCKDTCP PLMLYNPTTY QMDVNPEGKY SFGATCVKKC PRNRKCKKCEGPC RKV

8-pIDSeqC配列に対抗する抗体は例1で記述されたように準備された。抗体は組み換えられた受容体の異常伝達を防ぐ。

30

【 0 0 3 4 】

例 8

Pro-ニューレグリン-1 (Q02297)

乳癌で観察された(グリアの成長率)

配列9 :

0 MSERKEGRGK GKGKKKERGS GKKPESA 27 (SEQ ID NO : 9)

9-pIDSeqC配列に対抗する抗体は例1で記述されたように準備された。抗体は細胞核の異常を防ぐ。

40

【 0 0 3 5 】

例 9

14-3-3 ガンマ蛋白質 (P61981)

配列10 :

50

75 EKKIE MVRAYREKIE KELEAV 96 (SEQ ID NO : 10)

予測された不規則配列 : [1]-[8]長さ : 8 得点 : -0.28 ± 0.15

10-pIDSeqC配列に対抗する抗体は例1で記述されたように準備された。抗体は病理アポトーシスを防ぐ。

【 0 0 3 6 】

例 1 0

アクチン脱重合因子(P06396)

配列11

161 FKSGGLKYKKG 170 (SEQ ID NO : 11)

予測された不規則配列 : [1]-[10]長さ : 10 得点 : -0.53 ± 0.00

10

11-pIDSeqC配列に対抗する抗体は例1で記述されたように準備された。抗体は病理アポトーシスを防ぐ。

【 0 0 3 7 】

例 1 1

ホスファチジルイノシトール-3、4,5-トリスリン酸 3-ホスファターゼTPTE2 同義に EC 3.1.3.67, TPTE と PTEN相同イノシトール脂質ホスファターゼ

配列12 :

250 VRFLDKKHRN HYRVYNLCSE RA 271 (SEQ ID N° 12)

予測された不規則配列 : [1]-[14]長さ : 14 得点 : -0.64 ± 0.28

12-pIDSeqC配列に対抗する抗体は例1で記述されたように準備された。抗体はTPTE2組み換えを防ぐ。

20

【 0 0 3 8 】

例 1 2

ロー/ラックグアニン・ヌクレオチド交換因子2 (P05067)

配列13:

WCKRGRKQCK THPHF 195 (SEQ ID N° 13)

予測された不規則配列 : [1]-[15]長さ : 15 得点 : -0.64 ± 0.00

FQKAKERLEA KHRERMSQVM REW 440 (SEQ ID N° 14)

予測された不規則配列 : [1]-[23]長さ : 23 得点 : -0.46 ± 0.14

11-pIDSeqC配列に対抗する抗体は例1で記述されたように準備された。抗体は病理アポトーシスを防ぐ。

30

【 0 0 3 9 】

例 1 3

ベータアミロイドA4前駆体蛋白質結合ファミリーB メンバー1結合蛋白質(Q7Z5R6)

配列15 :

159 AKA DKIKLALAKL KEAKVKKLV 180 (SEQ ID NO :15)

15-pIDSeqC配列に対抗する抗体は例1で記述されたように準備された。抗体は病理アポトーシスとベータアミロイド蓄積を防ぐ。

【 0 0 4 0 】

例 1 4

40

脳特異的血管形成阻害薬1-付属蛋白質2 BAIP2\_HUMAN (Q9UQB8)

インスリン受容体基質p53

配列16 :

予測された不規則配列 : [1]-[43]長さ : 43 得点 : -0.48 ± 0.23

ALKKYQTEQR SKGDALDKCQ AELKCLRKKS QGSKNPQKYS DKE (SEQ ID NO : 16)

16-pIDSeqC配列に対抗する抗体は例1で記述されたように準備された。抗体は病理アポトーシスとインスリン受容体の組み換えを防ぐ。

【 0 0 4 1 】

例 1 5

HUMAN Q59GZ4

50

## 配列 17:

分子機能: タンパク質セリン/トレオニンキナーゼ活性

NRKDFKIDRK KA (SEQ ID NO : 17)

予測された不規則配列: [1]-[12]長さ: 12 得点:  $-0.77 \pm 0.15$

17-pIDSeqC配列に対抗する抗体は例1で記述されたように準備された。抗体は病理アポトーシスとキナーゼの組み換えを防ぐ。

【 0 0 4 2 】

例 1 6

ローファミリー, 小さいGTP結合蛋白質Rac1 (P 63000)

配列 18 :

181 P VKKRKRKCL 190 (SEQ ID N : 18)

18-pIDSeqC配列に対抗する抗体は例1で記述されたように準備された。抗体は病理アポトーシスを防ぐ。

【 0 0 4 3 】

例 1 7

乳癌核内受容体結合補助蛋白質 (Q 12802).

配列 19, 20, 21:

TRLFGLTKPK EKKEKKKKNK TSRSQPGDGP A 2801 (SEQ ID NO :19)

FS YIKNKMSSSK KSKEKEKEKD KIKEKEKDSK DKEKDKKTVN GHTF 1794 (SEQ ID NO : 20)

NTDRSCR KKNKGVERKG E 381 (SEQ ID NO : 21)

19、20、21-pIDSeqC配列に対抗する抗体は例1で記述されたように準備された。抗体は細胞核の異常を防ぐ。

【 0 0 4 4 】

例 1 8

A-Raf プロトオンコジーン タンパク質セリン/トレオニンキナーゼ同意で、

EC 2.7.11.1

配列22

261 ASVSSGRKSP HSKSPAERE RKSLADDDKKK VKNLGYRD 297 (SEQ ID NO : 22)

予測された不規則配列: [1]-[38]長さ: 38 得点:  $-0.52 \pm 0.17$

22-pIDSeqC配列に対抗する抗体は例1で記述されたように準備された。抗体はキナーゼの異常を防ぐ。

【 0 0 4 5 】

例 1 9

ABI キナーゼ

配列23と24:

1 EESRVRHKKH SSESPPGRDKG (SEQ ID NO : 23)

予測された不規則配列: [1]-[20]長さ: 20 得点:  $-0.67 \pm 0.26$

FLRRKRD (SEQ ID NO : 24)

予測された不規則配列: [1]-[7]長さ: 7 得点:  $-0.67 \pm 0.41$

23、24-pIDSeqC配列に対抗する抗体は例1で記述されたように準備された。抗体は細胞核の異常を防ぐ。

【 0 0 4 6 】

例 2 0

Tubbyタンパク質 (P 50607)

配列25:

122 ARKEKKGK HKG 132 (SEQ ID NO : 25)

25-pIDSeqC配列に対抗する抗体は例1で記述されたように準備された。抗体は細胞骨格の異常を防ぐ。

【 0 0 4 7 】

例 2 1

10

20

30

40

50

ミオシンホスファターゼロー結合蛋白質(Q6WCQ1).

配列26と27:

152 NKQNQKKKRK V 162 (SEQ ID NO : 26)

予測された不規則配列:[1]-[11]長さ:11得点:-1.48 ± 0.21

581 ERERARRREE RRKRF 585 (SEQ ID NO : 27)

予測された不規則配列:[1]-[15]長さ:15得点:-1.23 ± 0.19

26、27-pIDSeqC配列に対抗する抗体は例1で記述されたように準備された。抗体は病理アポトーシスを防ぎ、ミオシンのリン酸化を成長する。

【0048】

例22

PtdIns(5)P4キナーゼアイソフォーム2アルファ (P 48426).

配列 28、29、30:

18 ASKTKTKKKH FVAQKVKLF 31 (SEQ ID NO : 28)

153 EMHNILK KYHQYIVECH GI 172 (SEQ ID NO : 29)

365 AKKKA AHAAKTVKHG A 381 (SEQ ID NO : 30)

28、29、30-pIDSeqC配列に対抗する抗体は例1で記述されたように準備された。抗体は病理アポトーシスを防ぐ。

【0049】

例23

VGFR 1 (P17948)

配列31:

345 VKHRK QQVLETVAGK RSYRLSMKVK 360 (SEQ ID NO : 31)

31-pIDSeqC配列に対抗する抗体は例1で記述されたように準備された。抗体は新しい官の形状化を防ぐ。

【0050】

例24

アルファアデュシン (P 35611)

配列 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38:

EKYK AKSRSPGSPV 360 (SEQ ID NO : 32)

EKYKAKSRSPGSPV 14 残差, 拡張 -0.437 (充電: 0.214, 恐怖: 0.333)

REKSKKYS 8 残差, 拡張 -1.008 (充電: 0.375, 恐怖: 0.186) (SEQ ID NO : 33)

L REKSKKYSDV 410 (SEQ ID NO : 34)

E RKQKGSEENL 590 (SEQ ID NO : 35)

ERKQKG 6 残差, 拡張 -1.108 (充電: 0.333, 恐怖: 0.135) (SEQ ID NO : 36)

PGKSPSKKKK KFRTPSFLKK SKKKSIDS 730 (SEQ ID NO : 37)

GKSPSKKKK KFRTPSFLKKSKK 23 残差, 拡張 -0.892 (充電: 0.522, 恐怖: 0.280) (SEQ ID NO : 38)

32、33、34、35、36、37、38-pIDSeqC配列に対抗する抗体は例1で記述されたように準備された。抗体は細胞培養での細胞骨格の退化を防ぐ。

【0051】

例25

中心体に結合したアクチンホモログ (P61163)

配列39、40:

VSKKEYEEDG ARSIHRKTF 376 (SEQ ID NO : 39)

予測された不規則配列:[1]-[19]長さ:19得点:-0.28 ± 0.00

MYRRKSKQAL RDYKKVQIQL EN (SEQ ID NO : 40)

予測された不規則配列:[1]-[22]長さ:22得点:-0.46 ± 0.00

39、40-pIDSeqC配列に対抗する抗体は例1で記述されたように準備された。抗体は多発性細胞核の細胞構成を防ぐ。

【0052】

10

20

30

40

50

## 例 2 6

G蛋白質伝達の調節器12 (A2A496)

配列 41、42:

219 PKKLSGKSKSGRSLNEELGDEDESEKRRKGAFSSWSRTRSTGRSQKKREHGDH A 271 (SEQ ID NO : 41)

予測された不規則配列 : [1]-[53]長さ : 53 得点 : -0.54 ± 0.23

499 NS IKIKGENGKN ARDPRLSKRE ESIKIGKSK YQKIN 535 (SEQ ID NO : 42)

予測された不規則配列 : [1]-[37]長さ : 37 得点 : -0.44 ± 0.15

41、42-pIDSeqC配列に対抗する抗体は例1で記述されたように準備された。抗体は病理アポトーシスを防ぐ。

【 0 0 5 3 】

10

## 例 2 7

熱ショック蛋白質HSP 90-alpha (P07900).

配列:

267 EKK DGDKSKKKKI KEKYIDQEEL-290 (SEQ ID NO : 43)

41、42-pIDSeqC配列に対抗する抗体は例1で記述されたように準備された。抗体は細胞核の異常を無効にする。

【 0 0 5 4 】

## 例 2 8

T細胞活性化ロ - GTPアーゼ活性化蛋白質(Q8N103)

配列 44と 45 a、 b :

VQGKTKRPVD LKIKNL (SEQ ID NO : 44)

予測された不規則配列 : [1]-[14]長さ : 14 得点 : -0.45 ± 0.15

VSRLVKKIPK KPPA (SEQ ID NO : 45)

予測された不規則配列 : [5]-[14]長さ : 10 得点 : -0.53 ± 0.22

44、45-pIDSeqC配列に対抗する抗体は例1で記述されたように準備された。抗体は病理アポトーシスを防ぐ。

【 0 0 5 5 】

20

## 例 2 9

ロ - /ラックグアニン・ヌクレオチド交換因子2 (Q92974).

配列46、47:

WCKRGRKQCK THPHF 200 (SEQ ID NO : 46)

予測された不規則配列 : [1]-[23]長さ : 23 得点 : -0.46 ± 0.14

FQKAKERLEA KHRERM 433 (SEQ ID NO : 47)

予測された不規則配列 : [1]-[16]長さ : 16 得点 : -0.56 ± 0.30

46、47-pIDSeqC配列に対抗する抗体は例1で記述されたように準備された。抗体は病理アポトーシスを防ぐ。

【 0 0 5 6 】

30

## 例 3 0

ロ - キナーゼ 2 (O 507516).

配列48:

62 LRKNKNIDNF LNRYEKIVKK IRG 85 (SEQ ID N° 29)

予測された不規則配列 : [1]-[7]長さ : 7 得点 : -0.66 ± 0.39

48-pIDSeqC配列に対抗する抗体は例1で記述されたように準備された。抗体は病理アポトーシスを防ぐ。

【 0 0 5 7 】

40

## 例 3 1

RAR

レチナル特別ATP結合カセット・トランスポーター配列49 :

350 EKKKKITV 363 (SEQ ID NO : 49)

予測された不規則配列 : [1]-[5]長さ : 5 得点 : -0.54 ± 0.00

50

49-pIDSeqC配列に対抗する抗体は例1で記述されたように準備された。抗体は細胞核の異常を無効にする。

【 0 0 5 8 】

例 3 2

GTP結合蛋白質様のARF-GAP、アンキリン反復とプレクストリン相同ドメイン1 (Q9UPQ3)。

配列 50 :

524 NRKKHR RKKSTSNFKA 540 (SEQ ID NO : 50)

予測された不規則配列 : [1]-[16]長さ : 16 得点 : -1.12 ± 0.21

50-pIDSeqC配列に対抗する抗体は例1で記述されたように準備された。抗体は病理アポトーシスを防ぐ。

【 0 0 5 9 】

例 3 3

インターロイキン受容体I ベータ (P01584)

配列 51、52、53 a、b、c :

F RGRHYKREFR 40 (SEQ ID NO : 51)

予測された不規則配列 : [1]-[11]長さ : 11 得点 : -0.95 ± 0.26

LRIKK KKE 230 (SEQ ID NO : 52)

予測された不規則配列 : [1]-[8]長さ : 8 得点 : -1.08 ± 0.29

H RRCKHRTGKA 380 (SEQ ID NO : 53)

予測された不規則配列 : [1]-[11]長さ : 11 得点 : -0.98 ± 0.29

51、52、53-pIDSeqC配列に対抗する抗体は例1で記述されたように準備された。抗体は病理アポトーシスと炎症を防ぐ。

【 0 0 6 0 】

例 3 4

インターロイキン 1 5 受容体 Q13261

配列 54 :

F RGRHYKREFR 70 (SEQ ID NO : 54)

54-pIDSeqC配列に対抗する抗体は例1で記述されたように準備された。抗体はこの蛋白質の組み換えを防ぐ。

【 0 0 6 1 】

例 3 5

ジアシルグリセロールキナーゼデルタ(Q16760) 細胞質 :

配列 55、56 :

1 FKKEKNNKNK EAHSSL (SEQ ID NO : 55)

予測された不規則配列 : [1]-[16]長さ : 16 得点 : -0.84 ± 0.27

1 FKKEKN (SEQ ID NO : 56)

予測された不規則配列 : [1]-[6]長さ : 6 得点 : -0.91 ± 0.00

55、56-pIDSeqC配列に対抗する抗体は例1で記述されたように準備された。抗体はキナーゼの異常を防ぐ。

【 0 0 6 2 】

例 3 6

WD 繰り返しドメインホスホイノシチド-結合蛋白質4 (Q9Y484)

配列 57

85 AREGKDSKEK L 94 (SEQ ID NO : 57)

予測された不規則配列 : [1]-[11]長さ : 11 得点 : -0.48 ± 0.00

57-pIDSeqC配列に対抗する抗体は例1で記述されたように準備された。抗体は病理アポトーシスを防ぐ。

【 0 0 6 3 】

例 3 7

10

20

30

40

50

網膜錐体コドプシン感受性cGMP 3',5'環状ホスホジエステラーゼサブユニットガンマQ139  
56

配列58

19 PRKGPPKFKQ RQTRQFKSKP PKKGVKGF 46 (SEQ ID NO : 58)

予測された不規則配列 : [1]-[28]長さ : 28 得点 : -0.84 ± 0.14

58-pIDSeqC配列に対抗する抗体は例1で記述されたように準備された。抗体は網膜細胞の退化を防ぐ。

【 0 0 6 4 】

例 3 8

SEQ ID : 11 と SEQ : ID 18.

10

SEQ ID : 11 と SEQ : ID 18に対しての抗体.

(ペプチドの混雑 1mole: 1mole) pIDSeqCは例1で記述されたように準備された。抗体は細胞の退化、炎症とベータアミロイドの蓄積を防ぐ。

【 0 0 6 5 】

結論的に、発明は次のようなことを記述している :

Foldindexソフトウェアを使って測定された共有結合修飾に組み換えられた本質不規則配列に相当する一つか二つのペプチドを含む生産が使われる過程は有機体に誘導したため免疫反応を起こすことが目的であった。ペプチドは合成で重合された。合成は同じ、又は違う蛋白質に付着しているペプチドを含めている。合成は例2と37であげられた蛋白質の本質不規則配列を一つか複数含む。合成は例2と37で上げられた蛋白質の配列の一部を含む。合成は例2と37で上げられた配列の混合を含む。この発明によつての合成は退化的な病気の予防と治療と免疫機構の活発化と、がんの治療、心筋症、高血圧、脳梗塞、血圧循環、血液脂質の調節、動脈硬化症、心臓弁膜退化、網膜のような眼科的病気、緑内障、白内障、骨粗鬆症、イオンチャンネル異常、プリオン病、パーキンソン病、アルツハイマー型認知症、腎臓退化のような、ベータアミロイドの蓄積と関係を持つほかの病気などの診断、美容、又は薬剤治療のための製品の製造に使われる。

20

【 配列表 】

0005603242000001.app

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 27/00	(2006.01)	A 6 1 P 27/00	
A 6 1 P 27/06	(2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 19/10	(2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 Q 19/00	(2006.01)	A 6 1 Q 19/00	
G 0 1 N 33/531	(2006.01)	G 0 1 N 33/531	A

審査官 小暮 道明

(56)参考文献 国際公開第2000/058344(WO, A1)

J. Proteome Res., 2006, Vol.5, pp.879-887

Bioinformatics, 2005, Vol.21, pp.3435-3438

BMC Cell Biology, 2004, Vol.5, 14

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 K 1 6 /

C 1 2 N 1 5 /

C A p l u s / M E D L I N E / W P I D S / B I O S I S ( S T N )

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )

专利名称(译)	疫苗制备的自然无序安排		
公开(公告)号	<a href="#">JP5603242B2</a>	公开(公告)日	2014-10-08
申请号	JP2010531557	申请日	2008-10-30
[标]申请(专利权)人(译)	Marinaharina MALINA HALINA		
申请(专利权)人(译)	滨海哈莉娜		
当前申请(专利权)人(译)	滨海哈莉娜		
[标]发明人	マリナハリナ		
发明人	マリナハリナ		
IPC分类号	C07K16/18 A61K39/395 A61K38/00 A61K8/64 A61P37/02 A61P27/00 A61P27/06 A61P19/10 A61P25/16 A61P25/28 A61Q19/00 G01N33/531		
CPC分类号	A61K38/00 A61P13/12 A61P19/10 A61P25/00 A61P25/16 A61P25/28 A61P27/00 A61P27/06 A61P27/12 C07K7/06 C07K7/08 C07K14/47		
FI分类号	C07K16/18.ZNA A61K39/395.D A61K37/02 A61K8/64 A61P37/02 A61P27/00 A61P27/06 A61P19/10 A61P25/16 A61P25/28 A61Q19/00 G01N33/531.A		
优先权	2007007646 2007-10-31 FR		
其他公开文献	JP2011502975A JP2011502975A5		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

#### 摘要(译)

通过将化合物引入活生物体来制备引起免疫反应的化合物，其中化合物是一种或多种肽的产物，其对应于通过Foldindex软件的实施确定的固有无序序列，并且肽是不可逆的并且共价修饰的。声称氨基酸的仲氨基功能。对通过该方法获得的化合物包括独立权利要求，其中化合物含有一个或部分蛋白质序列，其包含说明书中给出的58个完全定义的5-93个氨基酸序列 ( SEQ ID NO : 1-58 ) 之一。例如Val Lys Lys Ile Pro Lys Lys Pro ( SEQ ID NO : 8 ) Phe Leu Arg Arg Lys Arg Asp ( SEQ ID NO : 24 ) Arg Glu Lys Ser Lys Lys Tyr Ser ( SEQ ID NO : 33 ) Glu Arg Lys Glu Lys Gly ( SEQ ID NO : 36 ) Glu Lys Lys Lys Lys Ile Thr Val ( SEQ ID NO : 49 ) Leu Arg Ile Lys Lys Lys Lys Glu ( SEQ ID NO : 52 ) Phe Lys Lys Glu Lys Asn ( SEQ ID NO : 56 ) - 活动：免疫调节剂;抑制细胞生长;心血管根;低血压;抗动脉硬化;眼科;骨科;脑保护;抗帕金森氏病;神经保护;精神药物;Nephrotropic。 - 行动机制：没有给出。