



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년02월16일

(11) 등록번호 10-1493775

(24) 등록일자 2015년02월10일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/08 (2006.01) **A61P 27/02** (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2009-7018615
- (22) 출원일자(국제) 2008년02월15일
 심사청구일자 2012년12월24일
- (85) 번역문제출일자 2009년09월04일
- (65) 공개번호 10-2009-0115801
- (43) 공개일자 2009년11월06일
- (86) 국제출원번호 PCT/JP2008/052487
- (87) 국제공개번호 WO 2008/099908
 국제공개일자 2008년08월21일
- (30) 우선권주장
 JP-P-2007-036318 2007년02월16일 일본(JP)
- (56) 선행기술조사문헌
 JP2006501145 A*
 WO2004024766 A1
 JP2006511475 A
 WO2003086450 A1
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
온코세라피 사이언스 가부시카가이샤
 일본, 가나가와 213-0012, 가와사키시, 다카쓰구, 사카도 3초메 2-1
- (72) 발명자
타마키 야스히로
 일본 1138654 도쿄도 분쿄구 혼고 7초메 3-1 고쿠리츠다이가쿠호우진 도쿄다이가쿠 나이
- 타하라 히데아키**
 일본 1138654 도쿄도 분쿄구 혼고 7초메 3-1 고쿠리츠다이가쿠호우진 도쿄다이가쿠나이
- (74) 대리인
이원희

전체 청구항 수 : 총 12 항

심사관 : 김은영

(54) 발명의 명칭 **맥락막 신생혈관용 백신 치료**

(57) 요약

본 발명자들은 신생혈관과 관련된 단백질 중 하나로 알려진 VEGFR-2 유래 펩티드를 인간 HLA-A*0201을 발현하는 모델 생쥐(A2/Kb 형질전환 생쥐)에 투여하여, 상기 펩티드가 백신 효과를 나타내는지의 여부를 검토하였다. 그 결과, 상기 펩티드를 항원으로 포함하는 백신은 맥락막에서 신생혈관을 효과적으로 저해함을 확인하였다. 따라서, 본 발명자들은 VEGFR-2 유래의 펩티드를 유효 성분으로 함유하는 맥락막 신생혈관으로부터 유래한 질환(신생혈관 항반병증)의 치료 및/또는 예방용 백신을 규명하였다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기의 (a) 내지 (c)의 펩티드 중 적어도 어느 하나를 유효 성분으로 함유하는 맥락막 신생혈관으로부터 유래한 질환(신생혈관 황반병증)의 치료 및 예방의 하나 또는 모두를 위한 약학적 조성물:

(a) 서열번호 1 내지 7, 9 내지 11 중 어느 하나의 아미노산 서열로 구성되는 펩티드;

(b) 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 N 말단에서 2번째 아미노산 및 C 말단 아미노산의 양쪽 또는 어느 한쪽이 치환된 펩티드이고, N 말단에서 2번째 아미노산이 류신 또는 메티오닌, C 말단 아미노산이 발린 또는 류신으로 치환된, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드; 및

(c) 서열번호 7, 9 내지 11 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 N 말단에서 2번째 아미노산 및 C 말단 아미노산의 양쪽 또는 어느 한쪽이 치환된 펩티드이고, N 말단에서 2번째 아미노산이 페닐알라닌, 티로신, 메티오닌 또는 트립토판, C 말단 아미노산이 페닐알라닌, 류신, 이소 류신, 트립토판 또는 메티오닌으로 치환된, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 맥락막 신생혈관으로부터 유래한 질환(신생혈관 황반병증)은 삼출성 노인성 황반변성, 근시성 황반변성, 망막 색소 결핍증, 중심성 삼출성 맥락막병증, 다양한 망막 색소 상피증, 맥락막 위축증, 맥락막 결어 및 맥락막 뼈 증양으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 3

하기의 (a) 및 (b)의 펩티드 중 적어도 어느 하나를 유효 성분으로 함유하는 맥락막 신생혈관으로부터 유래한 질환(신생혈관 황반병증)의 치료 및 예방의 하나 또는 모두를 위한 백신:

(a) 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 아미노산 서열로 구성되는 펩티드; 및

(b) 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 N 말단에서 2번째 아미노산 및 C 말단 아미노산의 양쪽 또는 어느 한쪽이 치환된 펩티드이고, N 말단에서 2번째 아미노산이 류신 또는 메티오닌, C 말단 아미노산이 발린 또는 류신으로 치환된, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드.

청구항 4

하기의 (a) 및 (b)의 펩티드 중 적어도 어느 하나를 유효 성분으로 함유하는 맥락막 신생혈관으로부터 유래한 질환(신생혈관 황반병증)의 치료 및/또는 예방용 백신:

(a) 서열번호 7, 9 내지 11 중 어느 하나의 아미노산 서열로 구성되는 펩티드; 및

(b) 서열번호 7, 9 내지 11 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 N 말단에서 2번째 아미노산 및 C 말단 아미노산의 양쪽 또는 어느 한쪽이 치환된 펩티드이고, N 말단에서 2번째 아미노산이 페닐알라닌, 티로신, 메티오닌 또는 트립토판, C 말단 아미노산이 페닐알라닌, 류신, 이소 류신, 트립토판 및 메티오닌으로 치환된, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드.

청구항 5

제 3항에 있어서, 상기 백신은 HLA 항원이 HLA-A02인 개체에 투여하는 것을 특징으로 하는 백신.

청구항 6

제 4항에 있어서, 상기 백신은 HLA 항원이 HLA-A24인 개체에 투여하는 것을 특징으로 하는 백신.

청구항 7

제 5항 또는 제 6항에 있어서, 상기 백신은 맥락막 신생혈관으로부터 유래한 질환(신생혈관 황반병증)이 삼출성 노인성 황반변성, 근시성 황반변성, 망막 색소 결핍증, 중심성 삼출성 맥락망막병증, 다양한 망막 색소 상피증, 맥락막 위축증, 맥락막 결여 및 맥락막 뼈 종양으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 백신.

청구항 8

하기의 (a) 내지 (c)의 펩티드 중 적어도 어느 하나를 유효 성분으로 함유하는 맥락막 신생혈관 억제용 약학적 조성물:

(a) 서열번호 1 내지 7, 9 내지 11 중 어느 하나의 아미노산 서열로 구성되는 펩티드;

(b) 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 N 말단에서 2번째 아미노산 및 C 말단 아미노산의 양쪽 또는 어느 한쪽이 치환된 펩티드이고, N 말단에서 2번째 아미노산이 류신 또는 메티오닌, C 말단 아미노산이 발린 또는 류신으로 치환된, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드; 및

(c) 서열번호 7, 9 내지 11 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 N 말단에서 2번째 아미노산 및 C 말단 아미노산의 양쪽 또는 어느 한쪽이 치환된 펩티드이고, N 말단에서 2번째 아미노산이 페닐알라닌, 티로신, 메티오닌 또는 트립토판, C 말단 아미노산이 페닐알라닌, 류신, 이소 류신, 트립토판 또는 메티오닌으로 치환된, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드.

청구항 9

하기의 (a) 및 (b)의 펩티드 중 적어도 어느 하나를 유효 성분으로 함유하는 맥락막 신생혈관 억제용 백신:

(a) 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 아미노산 서열로 구성되는 펩티드; 및

(b) 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 N 말단에서 2번째 아미노산 및 C 말단 아미노산의 양쪽 또는 어느 한쪽이 치환된 펩티드이고, N 말단에서 2번째 아미노산이 류신 또는 메티오닌, C 말단 아미노산이 발린 또는 류신으로 치환된, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드.

청구항 10

하기의 (a) 및 (b)의 펩티드 중 적어도 어느 하나를 유효 성분으로 함유하는 맥락막 신생혈관 억제용 백신:

(a) 서열번호 7, 9 내지 11 중 어느 하나의 아미노산 서열로 구성되는 펩티드; 및

(b) 서열번호 7, 9 내지 11 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 N 말단에서 2번째 아미노산 및 C 말단 아미노산의 양쪽 또는 어느 한쪽이 치환된 펩티드이고, N 말단에서 2번째 아미노산이 페닐알라닌, 티로신, 메티오닌 또는 트립토판, C 말단 아미노산이 페닐알라닌, 류신, 이소 류신, 트립토판 또는 메티오닌으로 치환된, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드.

청구항 11

제 9항에 있어서, 상기 백신은 HLA 항원이 HLA-A02인 개체에 투여하는 것을 특징으로 하는 백신.

청구항 12

제 10항에 있어서, 상기 백신은 HLA 항원이 HLA-A24인 개체에 투여하는 것을 특징으로 하는 백신.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 맥락막 신생혈관으로부터 유래한 질환(신생혈관 황반병증)의 치료 및/또는 예방용 약학적 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 맥락막 신생혈관 억제제에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 맥락막 신생혈관(choroidal neovascularization, CNV)으로부터 유래한 삼출형 노인성 황반변성(age-related macular degeneration, AMD)은 선진국의 심각한 시력 장애의 주요 원인 중 하나이다. 지금까지의 증거들에서 혈관내피증식인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)가 CNV 생성에 핵심적인 역할을 한다는 것을 알 수 있다. 예를 들면, VEGF의 생산을 저해하는 화합물 및 VEGF의 신호 전달 경로를 저해하는 화합물이 CNV를 억제하는 것으로 보고되고 있다. 또한, 항-VEGF 항체가 광역학적 치료를 포함한 기존의 치료법과 비교하여 높은 치료적 효과를 나타내는 것으로 보고되고 있다. 따라서 최근에, 항-VEGF 약물이 CNV에 대한 약물 치료의 주요 대안이 되고 있다.

[0003] VEGF 신호는 2종류의 수용체 타이로신 키나아제(receptor tyrosine kinase), 즉 VEGFR-1 및 VEGFR-2에 의해 매개된다. 상기 두 수용체는 인간 CNV 막 또는 실험 마우스 CNV 막에서 발현된다. 그러나 CNV에서 VEGFR-1 신호 전달 경로의 역할에 대해서는 여전히 논란이 있다. 예를 들면, 한 연구에서는 항체의 경구 투여, 유전자 녹다운(knockdown) 또는 siRNA가 VEGFR-1 신호 전달을 저해하여 CNV를 억제한다고 보고한다. 또한 다른 연구에서는, 눈 내에서 VEGF 또는 VEGFR-2의 리간드인 태반증식인자 1(placental growth factor 1, PlGF1)에 의한 VEGFR-1 활성화는 SPARC에 의한 VEGFR-2의 활성화로 인해 CNV의 활성을 유도한다고 보고한다.

[0004] 한편, VEGFR-2에 대해서는, VEGFR-2 신호의 활성화가 CNV 증식을 촉진한다는 의견이 일반적으로 받아들여지고 있다. 즉, 항-VEGFR-2 약물 또는 VEGFR-2 항체의 전신 또는 국소 투여, 및 siRNA의 유리체내 투여와 같은 VEGFR-2를 표적으로 하는 신생혈관 억제적 접근은 VEGFR-2 신호 전달 및 CNV 증식을 저해하는 것으로 여겨진다.

[0005] 그러나 현재 사용 가능한 항-VEGF 약물은 4 ~ 6주 간격으로 반복 주사가 필요하다는 문제가 있다. 또한 눈에 인내염 또는 망막 박리 등의 심각한 합병증의 위험이 크다. 그러므로 현재 이용되고 있는 항-VEGF 약물을 대체하는 새로운 치료 방법의 확립이 요구된다.

[0006] 중앙 조직에서 인간 VEGFR-2에서 유래한 펩티드를 이용한 백신이 VEGFR-2를 발현하는 내피세포에 대하여 강력한 세포독성을 갖는 세포독성 T 림프구(cytotoxic T-lymphocyte, CTL)를 유도한다고 알려져 있다(특허 문헌 1). 그러나 맥락막에서는 CTL을 유도하는 백신의 존재가 알려져 있지 않다. 또한, 맥락막 및 다른 조직에서 신생혈관의 메커니즘은 밝혀지지 않은 측면이 많다.

[0007] 본 발명의 선행 기술 문헌은 하기와 같다.

[0008] [특허 문헌 1] WO/2004/024766

[0009]

발명의 상세한 설명

[0010] [발명이 해결하고자하는 과제]

[0011] 본 발명은 상기의 상황을 감안하여 실시하였다. 본 발명의 목적은 맥락막 신생혈관 관련 단백질 중 하나로 알려진 VEGFR-2를 표적으로 하는, 맥락막 신생혈관으로부터 유래한 질환(신생혈관 황반병증)의 치료 및/또는 예방용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0012] 또한, 본 발명의 또 다른 목적은 맥락막 신생혈관 억제제를 제공하는 것이다.

[0013] [과제를 해결하기 위한 수단]

[0014] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명자들은 맥락막 신생혈관에 관련된 단백질의 하나로 알려진 VEGFR-2에 주목하였다. 특히, 본 발명자들은 항원으로서 VEGFR-2 유래의 펩티드를 포함하는 백신을 인간 HLA-A*0201을 발현

하는 모델 생쥐(A2/Kb 형질전환 생쥐)에 투여하고, 상기 백신의 효과를 알아보았다. 그 결과, 본 발명자들은 항원으로서 상기 펩티드를 포함하는 백신이 맥락막에서 신생혈관을 억제한다는 것을 확인하였다.

- [0015] 맥락막에서 신생혈관과 VEGF와의 관계에 대해서는 많은 보고가 있다. 그러나 맥락막 및 다른 조직에서도 신생혈관의 메커니즘에 불명확한 점이 많고, VEGFR-1 및 VEGFR-2가 신생혈관에 있어서 어떠한 역할을 하고 있는지 아직 분명하지 않다. 특히, 비록 VEGFR-1 및 VEGFR-2를 종양에 대한 치료 백신으로 이용하였다는 보고가 있으나, 맥락막 신생혈관에 대하여 치료 백신으로서의 적용에 대한 보고는 없다. 이는 당업계에서 VEGFR-1 및 VEGFR-2 유래의 펩티드 백신이 맥락막 이외의 신생혈관을 억제할 수 있다고 알려진 반면에, 맥락막에서도 반드시 이와 유사한 효과를 나타내는 것은 아니라고 여겨지고 있음을 나타낸다. 이러한 상황에서, 본 발명자들은 많은 후보물질 중에서 VEGFR-2를 표적으로 선택하여 실험을 실시하였다. 그 결과, 항원으로서 VEGFR-2 유래의 펩티드를 포함하는 백신이 맥락막 신생혈관을 억제할 수 있다는 것을 확인하였다. 또한, 항원으로서 VEGFR-2에서 유래한 펩티드를 포함하는 백신이 증상이 심각한 환자뿐만 아니라 시력이 비교적 양호한 초기 단계에 대한 환자에 대해서도 유효하다는 것을 확인하였다. 구체적으로, 본 발명은 하기의 [1] ~ [48]을 제공한다.
- [0016] [1] 하기의 (a) 내지 (c)의 펩티드 중 적어도 어느 하나를 유효 성분으로 함유하는 맥락막 신생혈관으로부터 유래한 질환(신생혈관 황반병증)의 치료 및/또는 예방용 약학적 조성물:
- [0017] (a) 서열번호 1 내지 12 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드;
- [0018] (b) 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 1개 또는 2개 이상의 아미노산이 치환, 결실, 추가 및/또는 삽입되고, N 말단에서 2번째 아미노산이 류신 또는 메티오닌, 및/또는 C 말단 아미노산이 발린 또는 류신이며, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드; 및
- [0019] (c) 서열번호 7 내지 12 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 1개 또는 2개 이상의 아미노산이 치환, 결실, 추가 및/또는 삽입되고, N 말단에서 2번째 아미노산이 페닐알라닌, 티로신, 메티오닌 또는 트립토판, 및/또는 C 말단 아미노산이 페닐알라닌, 류신, 이소 류신, 트립토판 또는 메티오닌이며, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드;
- [0020] [2] [1]에 있어서, 상기 맥락막 신생혈관으로부터 유래한 질환(신생혈관 황반병증)은 삼출성 노인성 황반변성, 근시성 황반변성, 망막 색소 결핍증, 중심성 삼출성 맥락막병증, 다양한 망막 색소 상피증, 맥락막 위축증, 맥락막 결여 및 맥락막 뼈 종양으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물;
- [0021] [3] 하기의 (a) 및 (b)의 펩티드 중 적어도 어느 하나를 유효 성분으로 함유하는 맥락막 신생혈관으로부터 유래한 질환(신생혈관 황반병증)의 치료 및/또는 예방용 백신:
- [0022] (a) 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드; 및
- [0023] (b) 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 1개 또는 2개 이상의 아미노산이 치환, 결실, 추가 및/또는 삽입되고, N 말단에서 2번째 아미노산이 류신 또는 메티오닌, 및/또는 C 말단 아미노산이 발린 또는 류신이며, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드;
- [0024] [4] 하기의 (a) 및 (b)의 펩티드 중 적어도 어느 하나를 유효 성분으로 함유하는 맥락막 신생혈관으로부터 유래한 질환(신생혈관 황반병증)의 치료 및/또는 예방용 백신:
- [0025] (a) 서열번호 7 내지 12 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드; 및
- [0026] (b) 서열번호 7 내지 12 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 1개 또는 2개 이상의 아미노산이 치환, 결실, 추가 및/또는 삽입되고, N 말단에서 2번째 아미노산이 페닐알라닌, 티로신, 메티오닌 또는 트립토판, 및/또는 C 말단 아미노산이 페닐알라닌, 류신, 이소 류신, 트립토판 및 메티오닌이며, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드;
- [0027] [5] [3]에 있어서, 상기 백신은 HLA 항원이 HLA-A02인 개체에 투여하는 것을 특징으로 하는 백신;
- [0028] [6] [4]에 있어서, 상기 백신은 HLA 항원이 HLA-A24인 개체에 투여하는 것을 특징으로 하는 백신;
- [0029] [7] [5] 또는 [6]에 있어서, 맥락막 신생혈관으로부터 유래한 질환(신생혈관 황반병증)은 삼출성 노인성 황반변성, 근시성 황반변성, 망막 색소 결핍증, 중심성 삼출성 맥락막병증, 다양한 망막 색소 상피증, 맥락막 위축증, 맥락막 결여 및 맥락막 뼈 종양으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는

백신:

- [0030] [8] 하기의 (a) 내지 (c)의 펩티드 중 적어도 어느 하나를 유효 성분으로 함유하는 맥락막 신생혈관 억제용 약학적 조성물:
- [0031] (a) 서열번호 1 내지 12 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드;
- [0032] (b) 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 1개 또는 2개 이상의 아미노산이 치환, 결실, 추가 및/또는 삽입되고, N 말단에서 2번째 아미노산이 류신 또는 메티오닌, 및/또는 C 말단 아미노산이 발린 또는 류신이며, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드; 및
- [0033] (c) 서열번호 7 내지 12 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 1개 또는 2개 이상의 아미노산이 치환, 결실, 추가 및/또는 삽입되고, N 말단에서 2번째 아미노산이 페닐알라닌, 티로신, 메티오닌 또는 트립토판, 및/또는 C 말단 아미노산이 페닐알라닌, 류신, 이소 류신, 트립토판 또는 메티오닌이며, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드;
- [0034] [9] 하기의 (a) 및 (b)의 펩티드 중 적어도 어느 하나를 유효 성분으로 함유하는 맥락막 신생혈관 억제용 백신:
- [0035] (a) 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드; 및
- [0036] (b) 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 1개 또는 2개 이상의 아미노산이 치환, 결실, 추가 및/또는 삽입되고, N 말단에서 2번째 아미노산이 류신 또는 메티오닌, 및/또는 C 말단 아미노산이 발린 또는 류신이며, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드;
- [0037] [10] 하기의 (a) 및 (b)의 펩티드 중 적어도 어느 하나를 유효 성분으로 함유하는 맥락막 신생혈관 억제용 백신:
- [0038] (a) 서열번호 7 내지 12 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드; 및
- [0039] (b) 서열번호 7 내지 12 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 1개 또는 2개 이상의 아미노산이 치환, 결실, 추가 및/또는 삽입되고, N 말단에서 2번째 아미노산이 페닐알라닌, 티로신, 메티오닌 또는 트립토판, 및/또는 C 말단 아미노산이 페닐알라닌, 류신, 이소 류신, 트립토판 또는 메티오닌이며, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드;
- [0040] [11] [9]에 있어서, 상기 백신은 HLA 항원이 HLA-A02인 개체에 투여하는 것을 특징으로 하는 백신;
- [0041] [12] [10]에 있어서, 상기 백신은 HLA 항원이 HLA-A24인 개체에 투여하는 것을 특징으로 하는 백신;
- [0042] [13] 하기의 (a) 내지 (c)의 펩티드 중 적어도 어느 하나를 유효 성분으로 함유하는 약학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 맥락막 신생혈관으로부터 유래한 질환(신생혈관 황반병증)의 치료 및/또는 예방 방법:
- [0043] (a) 서열번호 1 내지 12 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드;
- [0044] (b) 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 1개 또는 2개 이상의 아미노산이 치환, 결실, 추가 및/또는 삽입되고, N 말단에서 2번째 아미노산이 류신 또는 메티오닌, 및/또는 C 말단 아미노산이 발린 또는 류신이며, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드; 및
- [0045] (c) 서열번호 7 내지 12 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 1개 또는 2개 이상의 아미노산이 치환, 결실, 추가 및/또는 삽입되고, N 말단에서 2번째 아미노산이 페닐알라닌, 티로신, 메티오닌 또는 트립토판, 및/또는 C 말단 아미노산이 페닐알라닌, 류신, 이소 류신, 트립토판 또는 메티오닌이며, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드;
- [0046] [14] [13]에 있어서, 상기 맥락막 신생혈관으로부터 유래한 질환(신생혈관 황반병증)은 삼출성 노인성 황반변성, 근시성 황반변성, 망막 색소 결핍증, 중심성 삼출성 맥락망막병증, 다양한 망막 색소 상피증, 맥락막 위축증, 맥락막 결어 및 맥락막 뼈 종양으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 방법;
- [0047] [15] 하기의 (a) 및 (b)의 펩티드 중 적어도 어느 하나를 유효 성분으로 함유하는 약학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 맥락막 신생혈관으로부터 유래한 질환(신생혈관 황반병증)의 치료 및/또는 예방 방법:
- [0048] (a) 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드; 및

- [0049] (b) 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 1개 혹은 2개 이상의 아미노산이 치환, 결실, 추가 및/또는 삽입되고, N 말단에서 2번째 아미노산이 류신 또는 메티오닌, 및/또는 C 말단 아미노산이 발린 또는 류신이며, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드;
- [0050] [16] 하기의 (a) 및 (b)의 펩티드 중 적어도 어느 하나를 유효 성분으로 함유하는 약학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 맥락막 신생혈관으로부터 유래한 질환(신생혈관 황반병증)의 치료 및/또는 예방 방법;
- [0051] (a) 서열번호 7 내지 12 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드; 및
- [0052] (b) 서열번호 7 내지 12 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 1개 또는 2개 이상의 아미노산이 치환, 결실, 추가 및/또는 삽입되고, N 말단에서 2번째 아미노산이 페닐알라닌, 티로신, 메티오닌 또는 트립토판, 및/또는 C 말단 아미노산이 페닐알라닌, 류신, 이소 류신, 트립토판 및 메티오닌이며, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드;
- [0053] [17] [15]에 있어서, 상기 투여는 HLA 항원이 HLA-A02인 개체에 투여하는 것을 특징으로 하는 방법;
- [0054] [18] [16]에 있어서, 상기 투여는 HLA 항원이 HLA-A24인 개체에 투여하는 것을 특징으로 하는 방법;
- [0055] [19] [17] 또는 [18]에 있어서, 맥락막 신생혈관으로부터 유래한 질환(신생혈관 황반병증)은 삼출성 노인성 황반변성, 근시성 황반변성, 망막 색소 결핍증, 중심성 삼출성 맥락막병증, 다양한 망막 색소 상피증, 맥락막 위축증, 맥락막 결여 및 맥락막 뼈 종양으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 방법;
- [0056] [20] 하기의 (a) 내지 (c)의 펩티드 중 적어도 어느 하나를 유효 성분으로 함유하는 약학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 맥락막 신생혈관을 억제하는 방법;
- [0057] (a) 서열번호 1 내지 12 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드;
- [0058] (b) 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 1개 또는 2개 이상의 아미노산이 치환, 결실, 추가 및/또는 삽입되고, N 말단에서 2번째 아미노산이 류신 또는 메티오닌, 및/또는 C 말단 아미노산이 발린 또는 류신이며, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드; 및
- [0059] (c) 서열번호 7 내지 12 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 1개 또는 2개 이상의 아미노산이 치환, 결실, 추가 및/또는 삽입되고, N 말단에서 2번째 아미노산이 페닐알라닌, 티로신, 메티오닌 또는 트립토판, 및/또는 C 말단 아미노산이 페닐알라닌, 류신, 이소 류신, 트립토판 또는 메티오닌이며, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드;
- [0060] [21] 하기의 (a) 및 (b)의 펩티드 중 적어도 어느 하나를 유효 성분으로 함유하는 약학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 맥락막 신생혈관을 억제하는 방법;
- [0061] (a) 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드; 및
- [0062] (b) 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 1개 또는 2개 이상의 아미노산이 치환, 결실, 추가 및/또는 삽입되고, N 말단에서 2번째 아미노산이 류신 또는 메티오닌, 및/또는 C 말단 아미노산이 발린 또는 류신이며, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드;
- [0063] [22] 하기의 (a) 및 (b)의 펩티드 중 적어도 어느 하나를 유효 성분으로 함유하는 약학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 맥락막 신생혈관을 억제하는 방법;
- [0064] (a) 서열번호 7 내지 12 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드; 및
- [0065] (b) 서열번호 7 내지 12 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 1개 또는 2개 이상의 아미노산이 치환, 결실, 추가 및/또는 삽입되고, N 말단에서 2번째 아미노산이 페닐알라닌, 티로신, 메티오닌 또는 트립토판, 및/또는 C 말단 아미노산이 페닐알라닌, 류신, 이소 류신, 트립토판 또는 메티오닌이며, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드;
- [0066] [23] [21]에 있어서, 상기 투여는 HLA 항원이 HLA-A02인 개체에 투여하는 것을 특징으로 하는 방법;
- [0067] [24] [22]에 있어서, 상기 투여는 HLA 항원이 HLA-A24인 개체에 투여하는 것을 특징으로 하는 방법;
- [0068] [25] 맥락막 신생혈관으로부터 유래한 질환(신생혈관 황반병증)의 치료 및/또는 예방용 약학적 조성물의 제조에

하기의 (a) 내지 (c) 중 어느 하나의 펩티드의 용도:

- [0069] (a) 서열번호 1 내지 12 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드;
- [0070] (b) 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 1개 또는 2개 이상의 아미노산이 치환, 결실, 추가 및/또는 삽입되고, N 말단에서 2번째 아미노산이 류신 또는 메티오닌, 및/또는 C 말단 아미노산이 발린 또는 류신이며, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드; 및
- [0071] (c) 서열번호 7 내지 12 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 1개 또는 2개 이상의 아미노산이 치환, 결실, 추가 및/또는 삽입되고, N 말단에서 2번째 아미노산이 페닐알라닌, 티로신, 메티오닌 또는 트립토판, 및/또는 C 말단 아미노산이 페닐알라닌, 류신, 이소 류신, 트립토판 또는 메티오닌이며, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드;
- [0072] [26] [25]에 있어서, 상기 맥락막 신생혈관으로부터 유래한 질환(신생혈관 황반병증)은 삼출성 노인성 황반변성, 근시성 황반변성, 망막 색소 결핍증, 중심성 삼출성 맥락막병증, 다양한 망막 색소 상피증, 맥락막 위축증, 맥락막 결여 및 맥락막 뼈 종양으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 용도;
- [0073] [27] 맥락막 신생혈관으로부터 유래한 질환(신생혈관 황반병증)의 치료 및/또는 예방용 백신의 제조에 하기의 (a) 또는 (b)의 펩티드의 용도:
- [0074] (a) 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드; 및
- [0075] (b) 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 1개 또는 2개 이상의 아미노산이 치환, 결실, 추가 및/또는 삽입되고, N 말단에서 2번째 아미노산이 류신 또는 메티오닌, 및/또는 C 말단 아미노산이 발린 또는 류신이며, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드;
- [0076] [28] 맥락막 신생혈관으로부터 유래한 질환(신생혈관 황반병증)의 치료 및/또는 예방용 백신의 제조에 하기의 (a) 또는 (b)의 펩티드의 용도:
- [0077] (a) 서열번호 7 내지 12 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드; 및
- [0078] (b) 서열번호 7 내지 12 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 1개 또는 2개 이상의 아미노산이 치환, 결실, 추가 및/또는 삽입되고, N 말단에서 2번째 아미노산이 페닐알라닌, 티로신, 메티오닌 또는 트립토판, 및/또는 C 말단 아미노산이 페닐알라닌, 류신, 이소 류신, 트립토판 및 메티오닌이며, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드;
- [0079] [29] [27]에 있어서, 상기 백신은 HLA 항원이 HLA-A02인 개체에 투여하는 것을 특징으로 하는 용도;
- [0080] [30] [28]에 있어서, 상기 백신은 HLA 항원이 HLA-A24인 개체에 투여하는 것을 특징으로 하는 용도;
- [0081] [31] [29] 또는 [30]에 있어서, 맥락막 신생혈관으로부터 유래한 질환(신생혈관 황반병증)은 삼출성 노인성 황반변성, 근시성 황반변성, 망막 색소 결핍증, 중심성 삼출성 맥락막병증, 다양한 망막 색소 상피증, 맥락막 위축증, 맥락막 결여 및 맥락막 뼈 종양으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 용도;
- [0082] [32] 맥락막 신생혈관 억제용 약학적 조성물의 제조에 하기의 (a) 내지 (c) 중 어느 하나의 펩티드의 용도:
- [0083] (a) 서열번호 1 내지 12 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드;
- [0084] (b) 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 1개 또는 2개 이상의 아미노산이 치환, 결실, 추가 및/또는 삽입되고, N 말단에서 2번째 아미노산이 류신 또는 메티오닌, 및/또는 C 말단 아미노산이 발린 또는 류신이며, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드; 및
- [0085] (c) 서열번호 7 내지 12 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 1개 또는 2개 이상의 아미노산이 치환, 결실, 추가 및/또는 삽입되고, N 말단에서 2번째 아미노산이 페닐알라닌, 티로신, 메티오닌 또는 트립토판, 및/또는 C 말단 아미노산이 페닐알라닌, 류신, 이소 류신, 트립토판 또는 메티오닌이며, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드;
- [0086] [33] 맥락막 신생혈관 억제용 백신의 제조에 하기의 (a) 또는 (b)의 펩티드의 용도:
- [0087] (a) 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드; 및

- [0088] (b) 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 1개 또는 2개 이상의 아미노산이 치환, 결실, 추가 및/또는 삽입되고, N 말단에서 2번째 아미노산이 류신 또는 메티오닌, 및/또는 C 말단 아미노산이 발린 또는 류신이며, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드;
- [0089] [34] 맥락막 신생혈관 억제용 백신의 제조에 하기의 (a) 또는 (b)의 펩티드의 용도:
- [0090] (a) 서열번호 7 내지 12 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드; 및
- [0091] (b) 서열번호 7 내지 12 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 1개 또는 2개 이상의 아미노산이 치환, 결실, 추가 및/또는 삽입되고, N 말단에서 2번째 아미노산이 페닐알라닌, 티로신, 메티오닌 또는 트립토판, 및/또는 C 말단 아미노산이 페닐알라닌, 류신, 이소 류신, 트립토판 또는 메티오닌이며, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드;
- [0092] [35] [33]에 있어서, 상기 백신은 HLA 항원이 HLA-A02인 개체에 투여하는 특징으로 하는 용도;
- [0093] [36] [34]에 있어서, 상기 백신은 HLA 항원이 HLA-A24인 개체에 투여하는 것을 특징으로 하는 용도;
- [0094] [37] 하기의 (a) 내지 (c) 중 어느 하나인, 맥락막 신생혈관으로부터 유래한 질환(신생혈관 황반병증)의 치료 및/또는 예방용 펩티드:
- [0095] (a) 서열번호 1 내지 12 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드;
- [0096] (b) 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 1개 또는 2개 이상의 아미노산이 치환, 결실, 추가 및/또는 삽입되고, N 말단에서 2번째 아미노산이 류신 또는 메티오닌, 및/또는 C 말단 아미노산이 발린 또는 류신이며, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드; 및
- [0097] (c) 서열번호 7 내지 12 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 1개 또는 2개 이상의 아미노산이 치환, 결실, 추가 및/또는 삽입되고, N 말단에서 2번째 아미노산이 페닐알라닌, 티로신, 메티오닌 또는 트립토판, 및/또는 C 말단 아미노산이 페닐알라닌, 류신, 이소 류신, 트립토판 또는 메티오닌이며, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드;
- [0098] [38] [37]에 있어서, 상기 맥락막 신생혈관으로부터 유래한 질환(신생혈관 황반병증)은 삼출성 노인성 황반변성, 근시성 황반변성, 망막 색소 결핍증, 중심성 삼출성 맥락막병증, 다양한 망막 색소 상피증, 맥락막 위축증, 맥락막 결여 및 맥락막 뼈 종양으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 펩티드;
- [0099] [39] 하기의 (a) 또는 (b)인, 맥락막 신생혈관으로부터 유래한 질환(신생혈관 황반병증)의 치료 및/또는 예방용 펩티드:
- [0100] (a) 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드; 및
- [0101] (b) 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 1개 또는 2개 이상의 아미노산이 치환, 결실, 추가 및/또는 삽입되고, N 말단에서 2번째 아미노산이 류신 또는 메티오닌, 및/또는 C 말단 아미노산이 발린 또는 류신이며, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드;
- [0102] [40] 하기의 (a) 또는 (b)인, 맥락막 신생혈관으로부터 유래한 질환(신생혈관 황반병증)의 치료 및/또는 예방용 펩티드:
- [0103] (a) 서열번호 7 내지 12 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드; 및
- [0104] (b) 서열번호 7 내지 12 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 1개 또는 2개 이상의 아미노산이 치환, 결실, 추가 및/또는 삽입되고, N 말단에서 2번째 아미노산이 페닐알라닌, 티로신, 메티오닌 또는 트립토판, 및/또는 C 말단 아미노산이 페닐알라닌, 류신, 이소 류신, 트립토판 및 메티오닌이며, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드;
- [0105] [41] [39]에 있어서, 백신은 HLA 항원이 HLA-A02인 개체에 투여하는 것을 특징으로 하는 펩티드;
- [0106] [42] [40]에 있어서, 백신은 HLA 항원이 HLA-A24인 개체에 투여하는 것을 특징으로 하는 펩티드;
- [0107] [43] [41] 또는 [42]에 있어서, 맥락막 신생혈관으로부터 유래한 질환(신생혈관 황반병증)은 삼출성 노인성 황반변성, 근시성 황반변성, 망막 색소 결핍증, 중심성 삼출성 맥락막병증, 다양한 망막 색소 상피증, 맥락막 위축증, 맥락막 결여 및 맥락막 뼈 종양으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는

펩티드;

- [0108] [44] 하기의 (a) 내지 (c) 중 어느 하나인, 맥락막 신생혈관 억제용 펩티드:
- [0109] (a) 서열번호 1 내지 12 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드;
- [0110] (b) 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 1개 또는 2개 이상의 아미노산이 치환, 결실, 추가 및/또는 삽입되고, N 말단에서 2번째 아미노산이 류신 또는 메티오닌, 및/또는 C 말단 아미노산이 발린 또는 류신이며, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드; 및
- [0111] (c) 서열번호 7 내지 12 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 1개 또는 2개 이상의 아미노산이 치환, 결실, 추가 및/또는 삽입되고, N 말단에서 2번째 아미노산이 페닐알라닌, 티로신, 메티오닌 또는 트립토판, 및/또는 C 말단 아미노산이 페닐알라닌, 류신, 이소 류신, 트립토판 또는 메티오닌이며, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드;
- [0112] [45] 하기의 (a) 또는 (b)인, 맥락막 신생혈관 억제용 펩티드:
- [0113] (a) 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드; 및
- [0114] (b) 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 1개 또는 2개 이상의 아미노산이 치환, 결실, 추가 및/또는 삽입되고, N 말단에서 2번째 아미노산이 류신 또는 메티오닌, 및/또는 C 말단 아미노산이 발린 또는 류신이며, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드;
- [0115] [46] 하기의 (a) 또는 (b)인, 맥락막 신생혈관 억제용 펩티드:
- [0116] (a) 서열번호 7 내지 12 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드; 및
- [0117] (b) 서열번호 7 내지 12 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 1개 또는 2개 이상의 아미노산이 치환, 결실, 추가 및/또는 삽입되고, N 말단에서 2번째 아미노산이 페닐알라닌, 티로신, 메티오닌 또는 트립토판, 및/또는 C 말단 아미노산이 페닐알라닌, 류신, 이소 류신, 트립토판 또는 메티오닌이며, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드;
- [0118] [47] [45]에 있어서, 백신은 HLA 항원이 HLA-A02인 개체에 투여하는 것을 특징으로 하는 펩티드; 및
- [0119] [48] [46]에 있어서, 백신은 HLA 항원이 HLA-A24인 개체에 투여하는 것을 특징으로 하는 펩티드.
- [0120] [발명의 실시 형태]
- [0121] 본 발명은 VEGFR-2 유래의 펩티드를 유효 성분으로 함유하는 맥락막 신생혈관으로부터 유래한 질환(신생혈관 황반병증)의 치료 및/또는 예방용 약학적 조성물에 관한 것이다. 이하, 이러한 약학적 조성물은 "본 발명의 약학적 조성물"이라고 기재할 수 있다. 상기 설명한 바와 같이, 본 발명은 본 발명자들에 의해 항원으로서 VEGFR-2 유래의 펩티드를 포함하는 백신이 효과적으로 맥락막 신생혈관을 억제함을 확인함에 기초를 두고 있다.
- [0122] 인간 VEGFR-2의 아미노산 서열은 알려져 있으며, 이는 예를 들면 미국 특허 제 5,861,301 호에 기재되어 있다. 본 특허 문헌에 기재된 정보에 접근이 가능한 당업계에서는 인간 VEGFR-2를 쉽게 구할 수 있다.
- [0123] 본 발명의 약학적 조성물에 함유하는 VEGFR-2 유래의 펩티드는 노나머(nonamer) 또는 데카머(decamer) 부분 펩티드인 것이 바람직하다. 더욱 구체적으로는, 이러한 펩티드에는
- [0124] (a) 서열번호 1 내지 12 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드가 포함된다.
- [0125] 본 발명의 펩티드는 VEGFR-2 발현 세포에 대한 세포독성 T 림프구(cytotoxic T lymphocyte, CTL) 유도 활성을 갖는 한 상기 펩티드에 한정하지 않는다. 또한, 더욱 구체적으로는, 본 발명의 펩티드에는
- [0126] (b) 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 1개 또는 2개 이상의 아미노산이 치환, 결실, 추가 및/또는 삽입되고, N 말단에서 2번째 아미노산이 류신 또는 메티오닌, 및/또는 C 말단 아미노산이 발린 또는 류신이며, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드도 포함된다. 또한, 펩티드의 N 말단 및/또는 C 말단에 1 ~ 2 개의 아미노산이 추가될 수 있다.
- [0127] 또한, 본 발명의 펩티드에는
- [0128] (c) 서열번호 7 내지 12 중 어느 하나의 아미노산 서열에서 1개 또는 2개 이상의 아미노산이 치환, 결실, 추가

및/또는 삽입되고, N 말단에서 2번째 아미노산이 페닐알라닌, 티로신, 메티오닌 또는 트립토판, 및/또는 C 말단 아미노산이 페닐알라닌, 류신, 이소 류신, 트립토판 또는 메티오닌이며, 세포독성 T 세포 유도 활성을 갖는 펩티드도 포함된다.

[0129] 아미노산 잔기를 변경하려면 아미노산 측쇄의 특성이 유지되는 다른 아미노산으로 돌연변이 되는 것이 바람직하다. 예를 들면 아미노산 측쇄의 특성은 소수성 아미노산(A, I, L, M, F, P, W, Y 및 V); 친수성 아미노산(R, D, N, C, E, Q, G, H, K, S 및 T); 지방족 측쇄 아미노산(G, A, V, L, I 및 P); 수산기 함유 측쇄 아미노산(S, T 및 Y); 황 원자 함유 측쇄 아미노산(C 및 M); 카복실산 및 아미드 함유 측쇄 아미노산(D, N, E 및 Q); 염기 함유 측쇄 아미노산(R, K 및 H); 및 방향족 함유 측쇄 아미노산(H, F, Y 및 W)(괄호 안은 모두 아미노산의 한 문자 표기를 나타냄)이 있다. 이러한 각 그룹의 아미노산 치환을 보존적 치환이라고 한다. 몇몇 아미노산 서열에 대한 1개 또는 복수의 아미노산 잔기의 결실, 추가 및/또는 다른 아미노산으로 치환되어 변형된 폴리펩티드가 생물학적 활성을 유지하는 것은 이미 알려져 있다(Mark, DF et al, *Proc Natl Acad Sci USA* (1984) 81:5662-6; Zoller, MJ and Smith, M., *Nucleic Acids Res* (1982) 10:6487-500; Wang, A. et al, *Science* (1984) 224:1431-3; Dalbadie - McFarland, G. et al, *Proc Natl Acad Sci USA* (1982) 79:6409-13).

[0130] 돌연변이 되는 아미노산의 수는 특별히 한정되지 않으며, 일반적으로 7개 이내이고 바람직하게는 5개 이내이고, 더욱 바람직하지는 3개 이내(예를 들면, 2개 이내)이다. 아미노산 서열의 동등은 예를 들면, Karlin and Altschul에 의한 BLAST 알고리즘(*Proc Natl Acad Sci USA* (1993) 90 : 5873-7)을 사용하여 결정할 수 있다.

[0131] 본 발명에서는 서열번호 2에 포함된 아미노산 서열을 포함하는 펩티드가 특히 바람직하다.

[0132] 또한 본 발명의 펩티드는 상기 아미노산 서열에 따라 임의의 위치에서 펩티드를 합성하여 얻을 수 있다. 펩티드 합성은 일반적으로 펩티드 화학에서 사용되는 방법에 따라 실시할 수 있다. 일반적으로 사용되는 합성 방법은, 예를 들면, "Peptide Synthesis", Interscience, New York, 1966; "The Proteins", Vol 2, Academic Press Inc, New York, 1976; "Peptide Synthesis(Peptide Gosei)", Maruzen, 1975; "Fundamentals and Experiments of Peptide Synthesis(Peptide Gosei no Kiso to Jikken", Maruzen, 1985; 및 "The sequel of development of Pharmaceuticals(Zoku Iyakuhi no Kaihatsu)", Vol. 14, Peptide Synthesis(Peptide Gosei), Hirokawa Shoten, 1991 등의 문헌 및 국제 공개 번호 W099/67288 호 등의 공보에 기재되어 있다.

[0133] 본 발명의 펩티드는 공지된 유전공학적 방법에 의해 합성하는 것도 가능하다. 유전공학적 합성 방법의 한 예로 다음과 같은 방법이 있다. 즉, 표적 펩티드를 암호화하는 DNA가 삽입된 벡터를 숙주 세포에 도입하여 형질전환 세포를 생성한다. 상기 형질전환 세포에서 제작한 펩티드를 수득하여 본 발명의 펩티드를 얻을 수 있다.

[0134] 또한, 본 발명의 펩티드는 먼저 융합 단백질을 제작하고 그것을 적절한 프로 테아제로 분해함으로써 얻을 수 있다. 융합 단백질을 생성하는 방법은 본 발명의 펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 다른 펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드와 프레임이 일치하도록 연결하여 이것을 숙주에서 발현시키기 위해 발현 벡터에 삽입한다. 당업계에서 잘 알려진 기술을 본 목적을 위해 사용할 수 있다. 본 발명의 펩티드와 융합되는 다른 펩티드로는, 예를 들면, FLAG(Hopp, TP et al, *BioTechnology* (1988) 6, 1204-1210), 6개의 His(히스티딘) 잔기로 이루어진 6×His, 10×His 인플루엔자 응집소(hemagglutinin, HA), 인간 c-myc 단편, VSV-GP 단편, p18HIV 단편, T7-tag, HSV-tag, E-tag, SV40T 항원 단편, lck tag, α-tubulin 단편, B-tag 및 Protein C 단편 등의 알려진 펩티드를 사용할 수 있다. 본 발명의 펩티드는 글루타티온-S-전이 효소(glutathione-S-transferase, GST), 인플루엔자 응집소(hemagglutinin, HA), 면역글로블린 불변부(immunoglobulin constant region), β-갈락토시다아제(β-galactosidase), 맥아당 결합 단백질(maltose-binding protein, MBP) 또는 융합 단백질 제조를 위한 것에 연결하는 것이 가능하다. 이러한 방법으로 생성되는 융합 단백질을 적절한 프로테아제로 처리하고 원하는 펩티드를 수득하여 본 발명의 펩티드를 얻을 수 있다. 펩티드는 친화성 크로마토그래피(affinity chromatography)와 같은 당업계에 잘 알려진 방법을 통해 수득할 수 있다.

[0135] 또한, 본 발명의 펩티드는 항원 제시 활성을 가진 세포와 시험관 내 또는 생체 내에서 접촉시킬 때, 세포독성 T 세포 유도 활성(세포성 T 세포 유도 활성)을 갖는다. 특히, 본 발명의 펩티드는 일본인에게서 흔히 발현하는 것으로 알려진 A-02 및 A-24 타입의 HLA 항원과 높은 친화성을 갖는 것이 바람직하다. A-02 및 A-24 타입과 같은 HLA 항원은 각각 A-0201 및 A-2402의 서브타입을 포함한다. HLA-A*0201에 대해 높은 결합 친화성이 있는 펩티드의 예로 서열번호 1 내지 6의 펩티드가 포함된다(WO/2004/024766).

[0136] 본 발명의 펩티드는 HLA-A*0201에 대해 높은 결합 친화성이 있는 펩티드뿐만 아니라 다른 종류의 HLA 항원(예를 들어, HLA-A*2402)에 대해 높은 결합 친화성이 있는 펩티드도 포함된다. 이러한 펩티드 중에서 HLA-A*2402와

높은 결합 친화성이 있는 펩티드의 예로 서열번호 7 내지 12의 펩티드가 포함된다.

- [0137] 일단 어떠한 단백질 유래의 펩티드 백신은 백신으로서의 효과가 확인되면, 당업계에서는 동일한 단백질에서 HLA 항원과 결합 친화성이 높은 다른 펩티드를 쉽게 탐색하고, 상기 펩티드의 백신으로서의 효과를 확인할 수 있다. 또한, 당업계에서는 동일한 단백질에서 HLA-A*0201 이외의 HLA 항원과 결합 친화성이 높은 펩티드를 쉽게 탐색하고 다양한 인종에 적용할 수 있는 백신을 개발할 수 있다. 어떠한 단백질 유래의 펩티드가 상기 단백질에 대한 면역 반응을 활성화하면, 단백질에 대한 CTL 유도 활성을 갖는 한, 다른 HLA 항원에 높은 친화성을 나타내는 상기 단백질 유래의 펩티드 역시 이 단백질에 대한 면역 반응을 활성화한다는 것은 당업계에 잘 알려져 있다. 구체적으로는, VEGFR-2 유래의 펩티드(예를 들어, 서열번호 2)가 VEGFR-2에 대한 면역 반응을 활성화하여 신생혈관을 억제하는 경우, VEGFR-2에 대한 CTL 유도 활성을 갖는 한, 다른 HLA 항원에 높은 친화성을 나타내는 VEGFR-2 유래의 펩티드(예를 들면, HLA-A24에 높은 친화성을 나타내는 펩티드)도 VEGFR-2에 대한 면역 반응을 활성화하여 신생혈관을 억제한다는 것은 당업계에 잘 알려져 있다.
- [0138] 본 발명의 펩티드와 HLA 항원 사이의 결합은 수지상 세포와 같이 세포 표면에 HLA 항원이 있는 세포를 분리하여 측정하고, 상기 세포에 대한 펩티드의 결합을 일반적으로 실시되는 방법을 이용하여 측정할 수 있다.
- [0139] 또한, 인터넷상에서 사용할 수 있는 소프트웨어, 예를 들면 Parker KC, *J. Immunol.* 152, 163-75 (1994)에 기재된 것 등을 이용하여 다양한 펩티드와 HLA 항원과의 결합 친화성을 컴퓨터가상실험(in silico)을 통하여 계산할 수 있다. HLA 항원과 결합 친화성은, 예를 들면 Parker, KC, *J. Immunol.*, 152, 163-75 (1994); Nukaya, I., *Int. J. Cancer*, 80, 92-7 (1999) 등에 기재된 방법에 따라 측정할 수 있다.
- [0140] 임상에서는 치료를 필요로 하는 환자의 HLA 항원 타입을 미리 확인하여, 이 항원과 결합 친화성을 갖는 펩티드 또는 항원 제시 세포에 의한 CTL 유도 활성이 높은 펩티드를 적절하게 선택하는 것이 가능하다. 이와 같은 방법에 의해 선택되는 펩티드도 본 발명의 펩티드에 포함된다.
- [0141] 본 발명에서 사용되는 용어 "치료"는 증상이 실제로 발병하는 환자의 맥락막 신생혈관으로부터 유래한 질환(신생혈관 황반병증)의 특유한 증상을 개선시키는 것을 말한다. 본 발명에서 개선의 정도는 특별히 한정되는 것이 아니고 정도가 매우 낮더라도 증상을 개선할 수 있으면 본 발명의 "치료"의 뜻에 포함된다.
- [0142] 본 발명에서 사용되는 용어 "예방"은 맥락막 신생혈관으로부터 유래한 질환(신생혈관 황반병증)에 특유한 증상의 진행을 사전에 억제하는 것을 의미한다. 본 발명에서 진행 억제 정도는 한정되는 것이 아니고 정도가 매우 낮더라도 진행을 억제할 수 있으면 본 발명의 "예방"의 뜻에 포함된다.
- [0143] 시력 저하는 맥락막 신생혈관으로부터 유래한 질환(신생혈관 황반병증)의 증상이다. 이 증상이 감소하였는지 여부의 판단은 시력 검사에 의해 확인할 수 있다. 또한, 형광 안저 혈관 조영술 검사 또는 광학 간섭 단층 장치에 의한 검사로 맥락막 신생혈관의 활동을 평가하는 것이 가능하다.
- [0144] 본 발명의 펩티드는 단독으로 치료 및/또는 예방용으로 사용할 수 있다. 또는, 상기 펩티드는 일반적으로 사용되는 제제학적 방법을 통해 제제화할 수 있다. 이 경우, 본 발명의 펩티드 외에 담체, 첨가제 및 의약품에 일반적으로 사용되는 것들을 적절하게 포함할 수 있다. 예를 들면, 물 또는 그 밖의 약학적으로 허용가능한 액체로 제조된 무균성 용액 또는 현탁액의 주사제 형태로 이용할 수 있다. 예를 들면, 약학적으로 허용가능한 담체 또는 배지, 더욱 구체적으로는, 무균성 물 또는 생리식염수, 식물성 기름, 유화제, 현탁화제, 계면 활성제, 안정제, 착향료, 첨가제, 운반체, 방부제 및 부형제 등과 적절하게 혼합하여 일반적으로 허용되는 약학적 실시예 요구되는 단위 용량 형태로 혼합하여 제제화할 수 있다. 이 제제에서 유효 성분의 양을 조절하여 지시한 범위 안에서 적절한 용량을 얻어낼 수 있다.
- [0145] 본 발명의 펩티드는 1종 또는 2종 이상의 조합으로 생체 내에서 CTL을 유도할 수 있는 백신으로서 사용될 수 있다. 더욱 상세하게는, 본 발명은 VEGFR-2 유래의 펩티드를 유효 성분으로 함유하는 맥락막 신생혈관으로부터 유래한 질환(신생혈관 황반병증)의 치료 및/또는 예방용 백신에 관한 것이다. 본 발명의 펩티드를 투여하여 항원제시세포의 HLA 항원에 상기 펩티드가 고밀도로 제시되고 제시된 펩티드와 HLA 항원과의 복합물에 대해 특이적으로 반응하는 CTL이 유도되어 맥락막의 혈관내피세포에 대한 공격력이 높아진다. 또는, 환자에게서 수지상 세포를 분리하여 본 발명의 펩티드로 자극하여 세포 표면에 본 발명의 펩티드를 가진 항원제시세포를 수득한다. 상기 세포를 환자에 투여하여 환자에게서 CTL을 유도하고 표적 세포에 대한 공격력을 강화할 수 있다.
- [0146] 본 발명의 펩티드를 백신으로 사용하는 경우, 세포성 면역이 효과적으로 생성되도록 보조제와 함께 투여하고 다른 항암제 등의 유효 성분과 함께 투여하거나 입자상의 제형으로 투여할 수 있다. 문헌(Johnson AG, *Clin. Microbiol. Rev.*, 7:277-289, 1994)에 기재된 것과 같은 보조제들을 적용할 수 있다. 리포솜 제제, 수 μm 직경

의 구슬을 결합시켜 제조한 입자상의 제제, 리피드 결합 제제 등도 사용될 수 있다.

- [0147] 당업계에서는 본 발명의 백신 투여를 필요로 하는 환자(개체)의 증상에 따라 본 발명의 백신의 투여 방법, 투여량, 투여 기간을 적절하게 계획할 수 있다. 본 발명의 백신은 전신 투여 및 국소 투여할 수 있다. 전신 투여의 예로는 경구 투여, 피내 투여, 피하 투여 및 정맥 주사를 포함한다. 국소 투여의 예로는 맥락막 부근에 투여를 포함한다.
- [0148] 투여량은 예를 들면, 바람직하게는 0.001 mg ~ 1000 mg, 더욱 바람직하게는 0.1 mg ~ 10 mg일 수 있으나 이에 한정하는 것은 아니다. 백신은 며칠 또는 몇 달마다 1회 투여하는 것이 바람직하나 그 빈도는 이에 한정하는 것은 아니다.
- [0149] 본 발명의 약학적 조성물은 맥락막 신생혈관으로부터 유래한 질환(신생혈관 황반병증)에 효과적이다. 본 발명의 약학적 조성물의 대상 질환은 맥락막 신생혈관으로부터 유래한 질환(신생혈관 황반병증)이면 한정하지 않지만, 바람직하게는 삼출성 노인성 황반변성, 근시성 황반변성, 망막 색소증, 중심성 삼출성 맥락막병증, 다양한 망막 색소 상피증, 맥락막 위축증, 맥락막 결여 및 맥락막 뼈 종양 등의 질환을 동반하는 신생혈관 황반병증이 포함된다. 더욱 바람직하게는 삼출성 노인성 황반변성이다.
- [0150] 본 발명의 약학적 조성물은 기존의 치료에서 문제가 되었던 치료 시행 후 급격한 시력 저하 및 심각한 합병증이 생길 위험이 낮다. 따라서 본 발명의 약학적 조성물은 증상이 심각한 환자뿐만 아니라 시력이 비교적 양호한 초기 단계의 환자에 대해서도 적용할 수 있다. 시력이 비교적 양호한 초기 사례에서는 망막 손상이 낮으므로 치료에 따른 시력 예후가 기존의 치료에서보다 훨씬 우수하다는 것을 예상할 수 있다.
- [0151] 본 발명은 항원으로서 VEGFR-2 유래의 펩티드를 포함하는 백신이 CTL 활성을 유도함으로써 혈관내피세포를 손상시키는 것에 기초한다. 따라서, 본 발명은 VEGFR-2 유래의 펩티드를 유효 성분으로 함유하는 맥락막 신생혈관 억제제를 제공한다. VEGFR-2 유래 펩티드의 구체적인 설명은 상기와 같다. 본 발명에서 억제 정도는 한정되는 것이 아니고 정도가 매우 낮더라도 신생혈관을 억제할 수 있으면 본 발명의 "억제"의 뜻에 포함된다.
- [0152] 본 발명의 억제제는 백신의 형태로 사용할 수 있다. 더욱 구체적으로는, 본 발명은 VEGFR-2 유래의 펩티드를 유효 성분으로 함유하는 맥락막 신생혈관을 억제하는 백신을 제공한다. 투여 부위, 투여 방법 및 투여량 등 백신에 대한 구체적인 설명은 상기와 같다.
- [0153] 본 명세서에서 인용된 모든 선행 기술 문헌은 참고문헌으로서 본 명세서에 통합된다.
- [0154]

실시예

- [0159] 이하, 실시예를 들어 본 발명을 상세히 설명하나, 본 발명은 하기 실시예로 한정되는 것은 아니다.
- [0160] [방법]
- [0161] **동물**
- [0162] 체중 20 ~ 25 g의 C57b1/6 생쥐를 CLEA Japan(동경, 일본)에서 입수하였다. 실험은 모든 동물의 관리 및 이용에 관한 위원회, 및 시각 및 안과 연구 모임의 눈 및 시각적인 연구에 대한 사용 정책을 준수하여 실시하였다. 실험에 사용한 생쥐는 인간 HLA-A*0201을 발현하였다.
- [0163] **항원 펩티드**
- [0164] 생쥐를 3군으로 나누었다. PBS, 면역 보조제(Incomplete Freund Adjuvant, IFA), 또는 인간 VEGFR-2 유래 항원 펩티드와 IFA의 현탁액을 겨드랑이 피하에 2회 주사하였다(0 및 10일째). 상기 펩티드는 인간 VEGFR-2의 773번째부터 9개의 아미노산인 VIAMFFWLL(서열번호 : 2)로 구성된 펩티드이고, 이는 종양 모델에서 항 신생혈관 작용이 있음이 확인되었다. 접종한 후, 20일째에 Φ 200 μ m, 200 mW 및 0.02 sec로 설정된 반도체 레이저를 사용하여 양쪽 눈의 3 부위에 맥락막 신생혈관(choroidal neovascularization, CNV)을 유도하였다.
- [0165] **실험적 CNV**
- [0166] 실험적 CNV는 설명하는 것에서 약간 변형하여 제작하였다. 요약하자면, 염산 케타민(ketamin

hydrochloride)(Ketalar[®], Sankyo, 도쿄, 일본)과 염산 자일라진(xylazine hydrochloride)(Celactal[®], Bayer, 도쿄, 일본)의 1:1 혼합물을 복강내 주사(1 ml/kg)하여 전신 마취를 유도하였다. 광응고를 위해 0.5% 트로피카마이드(tropicamide)(Mydrin[®] M, Santen Pharmaceutical, 오사카, 일본)를 1방울 사용하여 동공을 팽창시켰다. 시신경 원관 주위의 주요 망막 혈관 사이의 각각의 눈에 다이오드 레이저 광응고 장치(DC-3000[®], NIDEK, 오사카, 일본) 및 슬릿 램프 전달 시스템(Slit lamp delivery system)(SL150, Topcon, 도쿄, 일본)을 사용하여 방사선 지름 200 mm, 지속 시간 0.02 초 및 강도 200 mW에서 레이저 광응고를 6회 실시하였다.

[0167] **형광 안저 혈관 조영술에 의한 CNV 등급 평가**

[0168] CNV를 유도한 3일(23일째) 및 7일(27일째) 후, 총 169 마리의 동물을 사용하여 CNV 병변에서의 누출에 대한 효과를 알아보았다(3일째에는 대조군, 낮은 용량군 및 높은 용량군 동물이 각각 n=41, 34 및 18 마리, 7일째에는 대조군, 낮은 용량군 및 높은 용량군의 동물이 각각 n=51, 15 및 10 마리). 3 및 7일째에 투여를 중단하였고, 다른 곳에 기재된 것에 따라 형광 안저 혈관 조영술을 이용하여 종양을 평가하였다.

[0169] **맥락막 평면 마운트를 이용한 CNV 크기 측정**

[0170] 총 36 마리의 생쥐를 맥락막 평면 마운트 분석(3 및 7 일째 각 군의 생쥐 마리수는 각각 n = 4 및 8 마리)에 사용하였다. 레이저 처리 후 3 및 7일 뒤에 상기와 같이 맥락막 평면 마운트를 이용하여 CNV 종양의 크기를 측정하였다. 생쥐를 마취하고 50 mg/ml의 FITC가 결합된 텍스트란(4.4 kDa, 50 mg/kg 체중; Sigma)이 포함된 인산 완충식염수(phosphate buffered saline, PBS) 1 ml를 관류시켰다. 그런 다음, 안구를 적출하고, 각막 및 수정체를 제거하였으며 망막 전체를 아이컵(eye cup)에서 조심스럽게 분리하였다. 적도 부의 끝에서 반지를 절단을 하고, 공막이 하향하도록 하여 아이컵을 슬라이드 글라스 위에 평면 고정하였다. 이렇게 평면 고정된 것을 형광 현미경(Olympus DPSO)에서 관찰하고, CCD 카메라를 사용하여 사진 촬영하였다. 소프트웨어 시스템(Studio lite)을 이용하여 데이터를 컴퓨터로 가져온 후, 컴퓨터 마우스로 CNV 영역의 윤곽선을 지정하고 NIH의 공개 이미지 처리 프로그램을 이용하여 측정하였다. 통계 분석에 대해서는 종양 크기를 평균하여 각 개체에 1개의 값으로 나타내었다. 데이터는 평균 ± 표준편차로 표시하였다.

[0171] **통계 분석**

[0172] 형광 안저 혈관 조영술 점수를 Mann - Whitney U 검정을 통해 평가하였다. CNV 종양의 크기는 ANOVA에 이어 Dunnet의 post hoc 시험을 통해 평가하였다. 모든 형태의 통계 분석에 대하여 P < 0.05 값을 통계학적으로 유의성 있는 것으로 간주하였다.

[0173] **윤리적 측면에 대한 고려**

[0174] 도쿄 대학 동물 실험 실시 설명서에 따라 마우스의 고통 경감을 위해 노력하였지만, 면역성을 강화하기 위하여 Freund의 면역보조제를 사용하였기 때문에 동물 복지 과학 센터에 의한 고통 분류는 카테고리 C였다.

[0175] [결과]

[0176] **CNV 누출에 대한 효과**

[0177] 3일째에 플루오레세인 누출 정도에 대해서 대조군, 낮은 용량군 및 높은 용량군 사이에 차이는 찾아볼 수 없었다. 7일째에는 비투여군의 CNV 병변에서 플루오레세인 누출이 3일째에 비해 증가하였다. 높은 용량군의 CNV 병변에서의 플루오레세인 누출은 대조군에 비해 낮았다(도 1 및 도 2). 비록 통계학적으로 유의성이 나타나지 않았지만, 낮은 용량군의 동물성 CNV 병변에서의 누출은 대조군보다 낮았다.

[0178] **CNV 병변 크기에 대한 효과**

[0179] 3일째에 CNV 병변 크기에 대해서 대조군, 낮은 용량군 및 높은 용량군 사이에 차이는 볼 수 없었고, CNV 평균 종양 크기는 비투여군에서는 7일째가 3일째에 비해 컸다. 낮은 용량군 및 높은 용량군에서 CNV 종양의 크기는 대조군의 종양의 크기에 비해 유의적으로 낮게 나타났다(도 3 및 도 4).

[0180] 본 발명자들은 펩티드 VIAMFFWLL(9)(서열번호 : 2)가 VEGF의 업-레귤레이션(up-regulation)을 억제하고 CNV 증식을 저해하는 것을 보여주었다. VIAMFFWLL (서열번호 : 2)은 면역 반응을 조절하는 것으로 알려져 있다. CNV의 활성이 염증 과정에 의해 매개되는 경우, 생체 내에서 CNV 증식에 대한 VIAMFFWLL(서열번호 : 2)의 억제 효과가 7일 만에 관찰되고, 3일째에는 관찰되지 않았다는 것을 고려하면 VIAMFFWLL(서열번호 : 2)은 신생혈관 자체를 억제하고, 그것을 통해서 CNV를 저해하는 것이 아니라 백혈구 침투 등의 면역 반응에 영향을 미쳐서 신생

혈관 과정을 조절할 수 있다.

산업상 이용 가능성

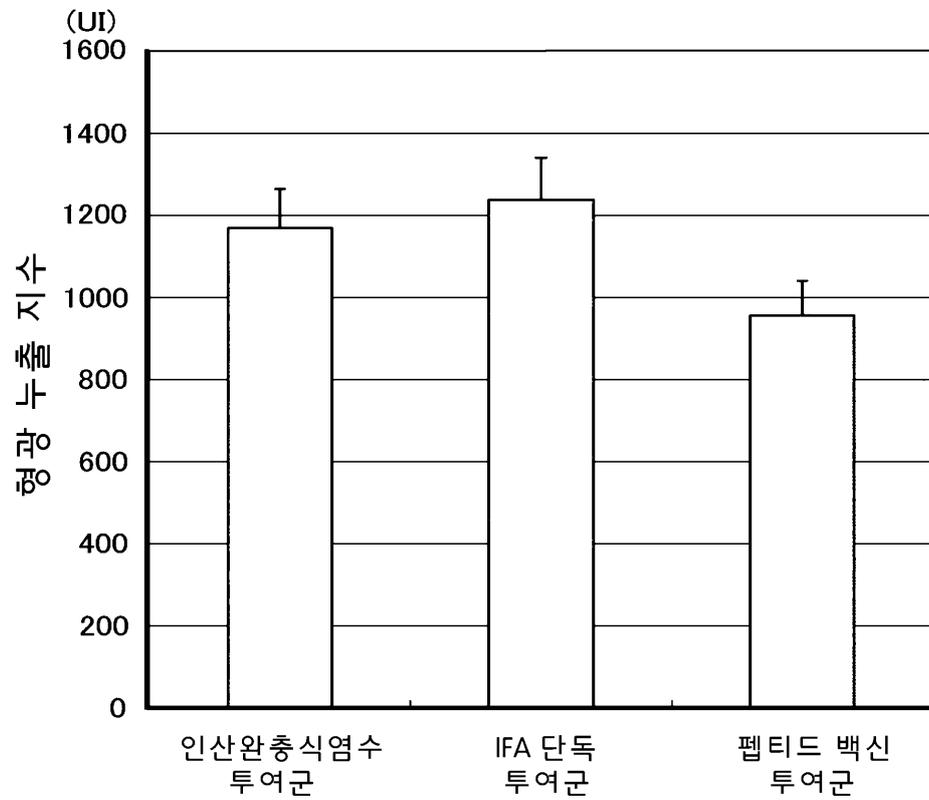
- [0181] 본 발명은 맥락막 신생혈관으로부터 유래한 질환(신생혈관 황반병증)의 치료 및/또는 예방을 위한 약학적 조성물(백신)을 제공한다.
- [0182] 전통적으로, 맥락막 신생혈관으로부터 유래한 질환(신생혈관 황반병증)을 치료하는 방법으로, 레이저 치료, 광역학 치료, 수술 치료, 약물 치료 등이 행해지고 있다. 그러나 레이저 치료는 중심 시력의 저하를 초래한다. 좋은 시력을 가진 사례에서 광역학 치료 시행 후에 급격한 시력 저하를 초래한 경우가 있다. 수술 치료도 외과 침략에 따른 수술 후 합병증의 위험이 있다. 약물 치료도 눈 안에 주사하기 때문에 눈에 안내염 또는 망막 박리 등의 심각한 합병증이 발생할 수 있는 위험이 있다. 이처럼 전통적인 치료는 치료에 따른 부작용 및 합병증으로 인해 오히려 시력 저하를 초래하는 위험이 존재한다. 따라서 시력이 비교적 양호한 초기 단계에 치료하는 것이 곤란하다.
- [0183] 한편, 본 발명의 약학적 조성물(백신)은 적어도 눈 국소 합병증은 발생시키지 않기 때문에 상기 언급한 위험은 전혀 없을 것으로 여겨진다. 그러므로 시력이 비교적 양호한 초기 사례에 대한 치료가 가능하다. 또한, 시력이 비교적 양호한 초기 사례에서 망막 손상이 낮기 때문에 치료에 따른 시력 예후가 기존의 치료에서보다 훨씬 우수하다는 것을 예상할 수 있다.
- [0184] 본 발명의 질환에서 반대쪽 눈은 유사 신생혈관이 높은 발병률로 발병하는 것으로 알려져 있다. 그러나 반대쪽 눈에 신생혈관의 예방을 위한 방법은 없다. 본 발명의 백신 치료는 반대쪽 눈의 예방 치료용으로 효과가 있을 것이라고 기대할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0155] 도 1은 7일째에 PBS 투여군, IFA(Incomplete Freund Adjuvant) 단독 투여군 및 펩티드 백신 투여군 각각의 형광 안저 혈관 조영술을 통해 맥락막 신생혈관의 형광 누출 지수를 나타낸 그래프이다.
- [0156] 도 2는 7일째에 PBS 투여군, IFA 단독 투여군 및 펩티드 백신 투여군 각각의 형광 안저 혈관 조영술의 예를 나타낸 그림이다.
- [0157] 도 3은 7일째에 PBS 투여군, IFA 단독 투여군 및 펩티드 백신 투여군 각각의 형광 안저 혈관 조영술을 통해 맥락막 신생혈관 단면적을 나타낸 그래프이다.
- [0158] 도 4는 7일째에 PBS 투여군, IFA 단독 투여군 및 펩티드 백신 투여군 각각의 신장된 맥락막 형성의 예를 나타낸 그림이다.

도면

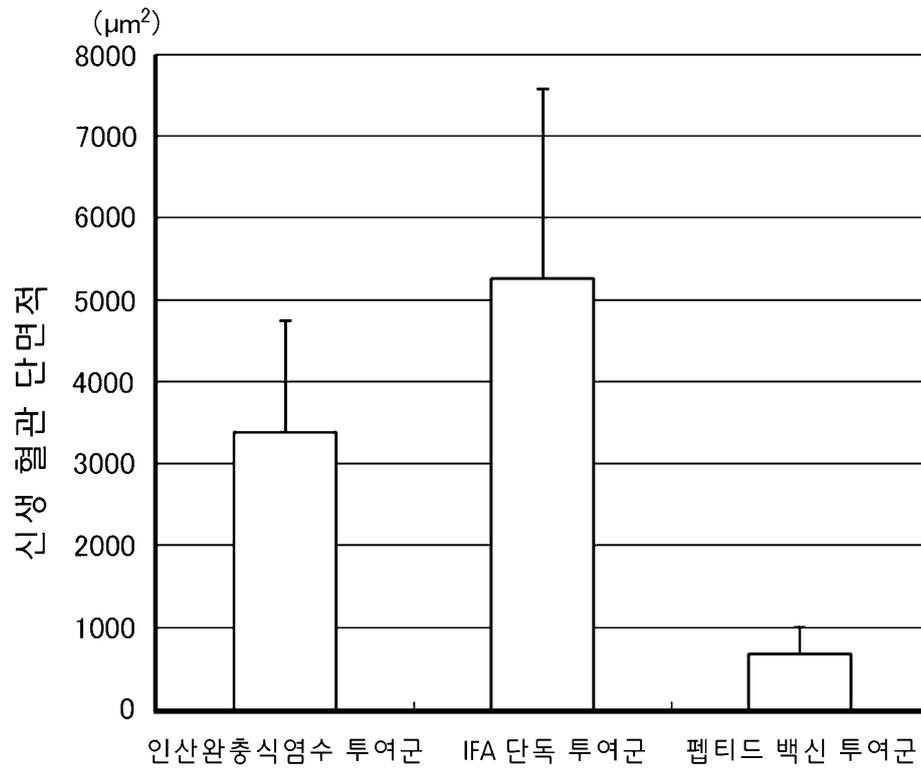
도면1



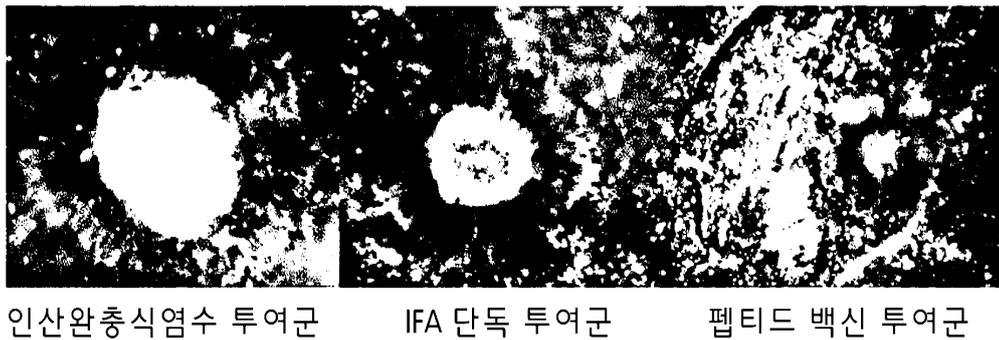
도면2



도면3



도면4



서열목록

<110> THE UNIVERSITY OF TOKYO

<120> Vaccine therapy for choroidal neovascularization

<130> 9fpi-07-06

<140> PCT/JP2008/052487

<141> 2008-02-15

<150> JP 2007-036318

<151> 2007-02-16

<160> 12

<170> PatentIn version 3.4

<210> 1

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Ala Met Phe Phe Trp Leu Leu Leu Val
1 5

<210> 2

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Val Ile Ala Met Phe Phe Trp Leu Leu
1 5

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Ala Val Ile Ala Met Phe Phe Trp Leu
1 5

<210> 4

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4
 Lys Leu Ile Glu Ile Gly Val Gln Thr
 1 5

<210> 5
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 5
 Tyr Met Ile Ser Tyr Ala Gly Met Val
 1 5

<210> 6
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 6
 Ile Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val
 1 5 10

<210> 7
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 7
 Val Tyr Ser Ser Glu Glu Ala Glu Leu
 1 5

<210> 8
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 8
 Gly Tyr Arg Ile Tyr Asp Val Val Leu
 1 5

<210> 9
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 9
 Ser Tyr Met Ile Ser Tyr Ala Gly Met
 1 5

<210> 10
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 10
 Arg Phe Val Pro Asp Gly Asn Arg Ile
 1 5

<210> 11
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 11
 Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asp Arg Leu
 1 5

<210> 12
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 12
 Asp Phe Leu Thr Leu Glu His Leu Ile
 1 5