

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成29年1月26日 (2017.1.26)

【公表番号】特表2016-508121 (P2016-508121A)

【公表日】平成28年3月17日 (2016.3.17)

【年通号数】公開・登録公報2016-016

【出願番号】特願2015-545885 (P2015-545885)

【国際特許分類】

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/76 (2015.01)

A 6 1 P 1/02 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 7/06 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 11/02 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 11/04 (2006.01)

A 6 1 P 13/10 (2006.01)

A 6 1 P 13/08 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 27/16 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

C 0 7 K 14/155 (2006.01)

C 0 7 K 14/47 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 19/00 Z N A

A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	35/76	
A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	11/04	
A 6 1 P	13/10	
A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	13/00	
A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	27/16	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/00	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	37/08	
C 0 7 K	14/155	
C 0 7 K	14/47	
C 1 2 N	15/00	A

## 【手続補正書】

【提出日】平成28年12月5日(2016.12.5)

## 【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 6 1

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0 1 6 1】

本出願は、2012年12月6日に出願された米国仮特許出願第61/734,135号及び2013年9月23日に出願された第61/881,266号の利益を主張するも

のであり、両出願の内容は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

[ 付記 1 ]

免疫抑制性ヒト免疫不全ウイルス ( H I V )、S I V 免疫抑制性転写トランスアクチベーター ( T a t ) タンパク質、無毛又は人工免疫抑制性配列由来の配列を含む転写因子 ( T F ) ドメイン、

レンチウイルス T a t 又はデフェンシン分子由来のシステインリッチ領域であるドメイン、及び、

レンチウイルス T a t タンパク質由来の C - 末端領域であるドメイン、

を示される順序で含むアミノ酸配列を含む、免疫抑制性転写トランスアクチベーター ( T a t ) 誘導体ポリペプチド。

[ 付記 2 ]

前記 H I V は、H I V - 1 又は H I V - 2 である、付記 1 に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド。

[ 付記 3 ]

レンチウイルス T a t タンパク質由来のアルギニンリッチドメインをさらに含む、付記 1 に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド。

[ 付記 4 ]

前記 T F ドメインの少なくとも 1 つの前記アミノ酸が保存的アミノ酸置換で修飾されている、付記 1 に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド。

[ 付記 5 ]

前記レンチウイルス T a t は、H I V - 1、H I V - 2、S I V、F I V、又は E I A V 由来である、付記 1 に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド。

[ 付記 6 ]

前記 T F ドメインは、N - 末端に ( P V D P R L E P W K H P G S Q P )<sub>n</sub> ( n = 2 ~ 10 ) を含む反復配列をさらに含む、付記 1 に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド。

[ 付記 7 ]

前記 T F ドメインは、配列番号 36、39、44、48、50、54、59、60 又は 61 のうちの 1 つのアミノ酸配列を含む、付記 1 に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド。

[ 付記 8 ]

前記システインリッチドメインは、配列番号 37、40、41、43、45、47、49、51、53、55、57、58、62、63、64 又は 70 のうちの 1 つのアミノ酸配列を含む、付記 1 に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド。

[ 付記 9 ]

前記 C - 末端ドメインは、配列番号 38、42、46、47、49、52、53、68 又は 71 のうちの 1 つのアミノ酸配列を含む、付記 1 に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド。

[ 付記 10 ]

前記システインリッチ領域及び前記 C - 末端領域はいずれも同じ源由来であり、組み合わされたシステインリッチ及び C - 末端領域の前記アミノ酸配列は配列番号 47、49 又は 53 のうちの 1 つである、付記 1 に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド。

[ 付記 11 ]

前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、配列番号 9 ~ 11、13 ~ 35 又は 69 のうちの 1 つに対して、85 % 超の配列同一性を有する、付記 1 に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド。

[ 付記 12 ]

前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、配列番号 9 ~ 11、13 ~ 35 又は 69 のうちの 1 つに対して、90 % 超の配列同一性を有する、付記 1 に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド。

[ 付記 1 3 ]

前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、配列番号 9 ~ 1 1、1 3 ~ 3 5 又は 6 9 のうちの 1 つに対して、9 5 % 超の配列同一性を有する、付記 1 に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド。

[ 付記 1 4 ]

付記 1 に記載の 1 種以上の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド及び薬学上許容される賦形剤を含む医薬組成物。

[ 付記 1 5 ]

前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、配列番号 9 ~ 1 1、1 3 ~ 3 5 又は 6 9 のうちの 1 つ以上に対して 8 5 % 超の配列同一性を有する、付記 1 4 に記載の医薬組成物。

[ 付記 1 6 ]

異常免疫反応により特徴付けられる疾患の治療方法であって、

付記 1 に記載の 1 種以上の治療上有効な量の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドを、それを必要とする対象に投与することを含み、それによって、免疫システムを抑制し疾患を治療する、方法。

[ 付記 1 7 ]

前記治療は、抗原提示細胞制御性マクロファージ ( A R e g s ) における F a s リガンドの発現を促進する、付記 1 6 に記載の方法。

[ 付記 1 8 ]

前記 A R e g s は C D 1 4 + マクロファージである、付記 1 7 に記載の方法。

[ 付記 1 9 ]

前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、配列番号 9 ~ 1 1、1 3 ~ 3 5 又は 6 9 のうちの 1 つと 8 5 % 超の配列同一性を有する、付記 1 6 に記載の方法。

[ 付記 2 0 ]

前記疾患は、自己免疫、神経変性又は炎症関連疾患である、付記 1 6 に記載の方法。

[ 付記 2 1 ]

前記自己免疫疾患は、急性散在性脳脊髄炎 ( A D E M )、アジソン病、アレルギー、アレルギー性鼻炎、アルツハイマー型認知症、抗リン脂質抗体症候群 ( A P S )、関節炎、ぜんそく、自己免疫不全症候群、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患、水疱性類天疱瘡、セリアック病、シャーガス病、慢性閉塞性肺疾患 ( C O P D )、1 型糖尿病 ( I D D M )、湿疹、子宮内膜症、消化器疾患、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギラン - バレー症候群 ( G B S )、橋本甲状腺炎、汗腺膿瘍、突発性血小板減少性紫斑病、炎症性大腸炎、炎症性皮膚疾患、間質性膀胱炎、尋常性狼瘡、限局性強皮症、多発性硬化症 ( M S )、重症筋無力症、ミオパシー、ナルコレプシー、ニューロミオトニア、尋常性天疱瘡、悪性貧血、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、再発性播種性脳脊髄炎、リウマチ熱、統合失調症、強皮症、シェーグレン症候群、皮膚疾患、腱滑膜炎、ブドウ膜炎、血管炎、又は白斑である、付記 2 0 に記載の方法。

[ 付記 2 2 ]

前記炎症に関連する疾患は、にきび、酸の逆流 / 胸焼け、アレルギー、アレルギー性鼻炎、アルツハイマー型認知症、虫垂炎、動脈炎、関節炎、ぜんそく、アテローム性動脈硬化、自己免疫疾患、亀頭炎、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、滑液包炎、癌、心臓炎、セリアック病、蜂巣炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆嚢炎、絨毛羊膜炎、慢性閉塞性肺疾患 ( C O P D )、肝硬変、大腸炎、結膜炎、膀胱炎、一般的な風邪、涙腺炎、認知症、皮膚炎、皮膚筋炎、湿疹、肺気腫、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、全腸炎、上顎炎、精巣上体炎、筋膜炎、結合組織炎、胃炎、胃腸炎、歯肉炎、糸球体腎炎、舌炎、心疾患、肝炎、汗腺膿瘍、高血圧、回腸炎、インスリン抵抗性、間質性膀胱炎、虹彩炎、虚血性心疾患、角膜炎、角結膜炎、喉頭炎、尋常性狼瘡、乳腺炎、乳様突起炎、髄膜炎、代謝症候群 ( エックス症候群 )、偏頭痛、多発性硬化症、骨髄炎、心筋炎、ミオパシー、筋炎、腎炎、神経障害、肥満、臍炎、卵巣炎、精巣炎、骨軟骨炎、骨減少症、骨粗鬆症、骨炎、耳炎、腓

炎、パーキンソン病、耳下腺炎、骨盤炎症性疾患、心膜炎、腹膜炎、喉頭炎、静脈炎、胸膜炎、肺炎、直腸炎、前立腺炎、乾癬、歯髓炎、腎盂腎炎、門脈炎、リウマチ熱、鼻炎、卵管炎、唾液腺炎、副鼻腔炎、痙攣性結腸、口内炎、滑膜炎、腱炎、腱症、腱滑膜炎、血栓性静脈炎、へんとう炎、三角炎、腫瘍、尿道炎、ブドウ膜炎、膈炎、血管炎、又は外陰炎である、付記 20 に記載の方法。

[ 付記 23 ]

前記神経変性疾患は、アレキサンダー病、アルパーズ病、アルツハイマー型認知症、アミロイド症、筋萎縮性側索硬化症、不安神経症、毛細血管拡張性運動失調、注意欠陥障害、カナパン病、中枢神経系損傷、シャルコーマリートゥース病、コケン症候群、大脳皮質基底核変性症、クロイツフェルトヤコブ病、鬱病、脳炎（例えば、細菌性、寄生性、菌性又はウイルス性）、フリードライヒ運動失調症、前頭側頭型認知症、遺伝性痙攣性対麻痺、ギランバレー症候群（及びその異型である急性運動軸索型ニューロパチー、急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー及びフィッシャー症候群）、HIV/AIDS による認知症、ハンチントン病、神経系への虚血性障害、ケネディ病、クラッペ病、レビー小体型認知症、マシャドジョセフ病、髄膜炎（例えば、細菌性、寄生性、菌性又はウイルス性）、多発性硬化症、多系統萎縮症、神経系の外傷（例えば、衝撃による脳障害、脊髄損傷、神経系の外傷性損傷）、神経障害（例えば、化学療法により誘導された神経障害、糖尿病に関連する神経障害及び末梢の神経障害）、パーキンソン病、ペリツェウスメルツバッハー病、ピック病、原発性側索硬化症、プリオン病、進行性核上性麻痺、レフスム病、サンドホフ病、統合失調症、シルダー病、脊髄小脳萎縮症、スティール-リチャードソン-オルゼウスキー病、脳卒中、脊髄瘍、又は血管性認知症である、付記 20 に記載の方法。

[ 付記 24 ]

前記方法は、さらに、自己免疫疾患、神経変性疾患又は炎症関連疾患に関連する少なくとも 1 つの症状を低減するものであり、当該症状は、炎症、疲労、めまい、不快感、熱及び体温の上昇、手及び足の冷えに対する過敏症、筋肉及び関節の衰弱及びこり、体重変化、消化器又は胃腸の問題、低又は高血圧、易刺激性、不安神経症又は鬱病、不妊症又は性的欲求の減少（性欲低下）、血糖変化、及び自己免疫疾患の種類によっては臓器又は組織サイズの増大、又は臓器又は組織の崩壊である、付記 16 に記載の方法。

[ 付記 25 ]

前記対象は免疫疾患を持たない、付記 16 に記載の方法。

[ 付記 26 ]

前記投与の結果、前記対象の免疫システムは損傷しない、付記 16 に記載の方法。

[ 付記 27 ]

前記投与の結果、ARegs によるサイトカインの分泌は減少する、付記 16 に記載の方法。

[ 付記 28 ]

前記免疫抑制性 Tat 誘導体ポリペプチドは、複数回投与される、付記 16 に記載の方法。

[ 付記 29 ]

前記免疫抑制性 Tat 誘導体ポリペプチドは、1 日 1 回、週 1 回、2 週間に 1 回、1 ヶ月に 1 回又は 2 ヶ月に 1 回投与される、付記 28 に記載の方法。

[ 付記 30 ]

前記投与ステップは、反復投与サイクルを含み、各サイクルは、休薬期間が後に続く定められた期間中に、前記免疫抑制性 Tat 誘導体ポリペプチドを複数回投与することを含み、前記サイクルは複数回繰り返される、付記 16 に記載の方法。

[ 付記 31 ]

抗原提示細胞制御性マクロファージ (ARegs) における Fas リガンド (FasL) の発現を促進する方法であって、

付記 1 に記載の 1 種以上の治療上有効な量の免疫抑制性 Tat 誘導体ポリペプチドを対象に投与することを含み、それによって、ARegs における FasL の発現を促進する

、方法。

[ 付記 3 2 ]

前記 A R e g s は C D 1 4 + マクロファージである、付記 3 1 に記載の方法。

[ 付記 3 3 ]

前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、配列番号 9 ~ 1 1、1 3 ~ 3 5 又は 6 9 のうちの 1 つと 8 5 % 超の配列同一性を有する、付記 3 1 に記載の方法。

[ 付記 3 4 ]

前記疾患は自己免疫、神経変性又は炎症関連疾患である、付記 3 1 に記載の方法。

[ 付記 3 5 ]

前記対象は免疫疾患を持たない、付記 3 1 に記載の方法。

[ 付記 3 6 ]

前記投与の結果、前記対象の免疫システムは損傷しない、付記 3 1 に記載の方法。

[ 付記 3 7 ]

前記投与の結果、A R e g s によるサイトカインの分泌は減少する、付記 3 1 に記載の方法。

[ 付記 3 8 ]

炎症を低減する方法であって、

付記 1 に記載の 1 種以上の治療上有効な量の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドを、それを必要とする対象に投与することを含み、それによって、前記対象における炎症の低減を促進する、方法。

[ 付記 3 9 ]

前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、配列番号 9 ~ 1 1、1 3 ~ 3 5 又は 6 9 のうちの 1 つと 8 5 % 超の配列同一性を有する、付記 3 8 に記載の方法。

[ 付記 4 0 ]

前記炎症は自己免疫、神経変性又は炎症関連疾患と関連する、付記 3 8 に記載の方法。

[ 付記 4 1 ]

前記対象は免疫疾患を持たない、付記 3 8 に記載の方法。

[ 付記 4 2 ]

前記投与の結果、前記対象の免疫システムは損傷しない、付記 3 8 に記載の方法。

[ 付記 4 3 ]

治療を必要とする対象における異常免疫反応によって特徴付けられる疾患の治療のための薬剤の製造における 1 種以上の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドの使用であって、

前記 1 種以上の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、付記 1 に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドと少なくとも 8 5 % の同一性を有し、前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドの投与により対象における免疫システムを抑制することによって疾患を治療する、使用。

[ 付記 4 4 ]

前記治療は、抗原提示細胞制御性マクロファージ ( A R e g s ) における F a s リガンド ( F a s L ) の発現を促進する、付記 4 3 に記載の使用。

[ 付記 4 5 ]

前記 A R e g s は C D 1 4 + マクロファージである、付記 4 3 に記載の使用。

[ 付記 4 6 ]

前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、配列番号 9 ~ 1 1、1 3 ~ 3 5 又は 6 9 のうちの 1 つと 8 5 % 超の配列同一性を有する、付記 4 3 に記載の使用。

[ 付記 4 7 ]

前記対象は免疫疾患を持たない、付記 4 3 に記載の使用。

[ 付記 4 8 ]

前記投与の結果、前記対象の免疫システムは損傷しない、付記 4 3 に記載の使用。

[ 付記 4 9 ]

前記投与の結果、A R e g s によるサイトカインの分泌は減少する、付記 4 3 に記載の

使用。

[ 付記 5 0 ]

前記疾患は、自己免疫、神経変性、又は炎症関連疾患である、付記 4 3 に記載の使用。

[ 付記 5 1 ]

前記自己免疫疾患は、急性散在性脳脊髄炎 ( A D E M )、アジソン病、アレルギー、アレルギー性鼻炎、アルツハイマー型認知症、抗リン脂質抗体症候群 ( A P S )、関節炎、ぜんそく、自己免疫不全症候群、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患、水疱性類天疱瘡、セリアック病、シャーガス病、慢性閉塞性肺疾患 ( C O P D )、1 型糖尿病 ( I D D M )、湿疹、子宮内膜症、消化器疾患、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギラン - バレー症候群 ( G B S )、橋本甲状腺炎、汗腺膿瘍、突発性血小板減少性紫斑病、炎症性大腸炎、炎症性皮膚疾患、間質性膀胱炎、尋常性狼瘡、限局性強皮症、多発性硬化症 ( M S )、重症筋無力症、ミオバシー、ナルコレプシー、ニューロミオトニア、尋常性天疱瘡、悪性貧血、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、再発性播種性脳脊髄炎、リウマチ熱、統合失調症、強皮症、シェーグレン症候群、皮膚疾患、腱滑膜炎、ブドウ膜炎、血管炎、又は白斑である、付記 5 0 に記載の使用。

[ 付記 5 2 ]

前記炎症関連疾患は、にきび、酸の逆流 / 胸焼け、アレルギー、アレルギー性鼻炎、アルツハイマー型認知症、虫垂炎、動脈炎、関節炎、ぜんそく、アテローム性動脈硬化、自己免疫疾患、亀頭炎、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、滑液包炎、癌、心臓炎、セリアック病、蜂巣炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆嚢炎、絨毛羊膜炎、慢性閉塞性肺疾患 ( C O P D )、肝硬変、大腸炎、結膜炎、膀胱炎、一般的な風邪、涙腺炎、認知症、皮膚炎、皮膚筋炎、湿疹、肺気腫、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、全腸炎、上顎炎、精巣上体炎、筋膜炎、結合組織炎、胃炎、胃腸炎、歯肉炎、糸球体腎炎、舌炎、心疾患、肝炎、汗腺膿瘍、高血圧、回腸炎、インスリン抵抗性、間質性膀胱炎、虹彩炎、虚血性心疾患、角膜炎、角結膜炎、喉頭炎、尋常性狼瘡、乳腺炎、乳様突起炎、髄膜炎、代謝症候群 ( エックス症候群 )、偏頭痛、多発性硬化症、骨髄炎、心筋炎、ミオバシー、筋炎、腎炎、神経障害、肥満、膈炎、卵巣炎、精巣炎、骨軟骨炎、骨減少症、骨粗鬆症、骨炎、耳炎、腓炎、パーキンソン病、耳下腺炎、骨盤炎症性疾患、心膜炎、腹膜炎、喉頭炎、静脈炎、胸膜炎、肺炎、直腸炎、前立腺炎、乾癬、歯髄炎、腎盂腎炎、門脈炎、リウマチ熱、鼻炎、卵管炎、唾液腺炎、副鼻腔炎、痙攣性結腸、口内炎、滑膜炎、腱炎、腱症、腱滑膜炎、血栓性静脈炎、へんとう炎、三角炎、腫瘍、尿道炎、ブドウ膜炎、膣炎、血管炎、又は外陰炎である、付記 5 0 に記載の使用。

[ 付記 5 3 ]

前記神経変性疾患は、アレキサンダー病、アルパーズ病、アルツハイマー型認知症、アミロイド症、筋萎縮性側索硬化症、不安神経症、毛細血管拡張性運動失調、注意欠陥障害、カナバン病、中枢神経系損傷、シャルコーマリートゥース病、コケーン症候群、大脳皮質基底核変性症、クロイツフェルトヤコブ病、鬱病、脳炎 ( 例えば、細菌性、寄生性、菌性又はウイルス性 )、フリードライヒ運動失調症、前頭側頭型認知症、遺伝性痙攣性対麻痺、ギランバレー症候群 ( 及びその異型である急性運動軸索型ニューロパチー、急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー及びフィッシャー症候群 )、H I V / A I D S による認知症、ハンチントン病、神経系への虚血性障害、ケネディ病、クラッペ病、レビー小体型認知症、マシャドジョセフ病、髄膜炎 ( 例えば、細菌性、寄生性、菌性又はウイルス性 )、多発性硬化症、多系統萎縮症、神経系の外傷 ( 例えば、衝撃による脳障害、脊髄損傷、神経系の外傷性損傷 )、神経障害 ( 例えば、化学療法により誘導された神経障害、糖尿病に関連する神経障害及び末梢の神経障害 )、パーキンソン病、ペリツェウスメルツバッハー病、ピック病、原発性側索硬化症、プリオン病、進行性核上性麻痺、レフスム病、サンドホフ病、統合失調症、シルダー病、脊髄小脳萎縮症、スティール - リチャードソン - オルゼウスキー病、脳卒中、脊髄癆、又は血管性認知症である、付記 5 0 に記載の使用。

[ 付記 5 4 ]

前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、さらに、自己免疫疾患、神経変性疾患又

は炎症関連疾患に関連する少なくとも1つの症状を低減するものであり、当該症状は、炎症、疲労、めまい、不快感、熱及び体温の上昇、手及び足の冷えに対する過敏症、筋肉及び関節の衰弱及びこり、体重変化、消化器又は胃腸の問題、低又は高血圧、易刺激性、不安神経症又は鬱病、不妊症又は性的欲求の減少（性欲低下）、血糖変化、及び自己免疫の種類によっては臓器又は組織サイズの増大、又は臓器又は組織の崩壊である、付記43に記載の使用。

[付記55]

前記免疫抑制性T a t誘導体ポリペプチドは、複数回投与される、付記43に記載の使用。

[付記56]

前記免疫抑制性T a t誘導体ポリペプチドは、1日1回、週1回、2週間に1回、1ヶ月に1回又は2ヶ月に1回投与される、付記55に記載の使用。

[付記57]

対象において、抗原提示細胞制御性マクロファージ（A R e g s）におけるF a s リガンド（F a s L）の発現を促進する薬剤の製造における1種以上の免疫抑制性T a t誘導体ポリペプチドの使用であって、

前記1種以上の免疫抑制性T a t誘導体ポリペプチドは、付記1に記載の免疫抑制性T a t誘導体ポリペプチドと少なくとも85%の同一性を有し、前記免疫抑制性T a t誘導体ポリペプチドの投与によりA R e g sにおけるF a s Lの発現を促進する、使用。

[付記58]

前記免疫抑制性T a t誘導体ポリペプチドは、配列番号9～11、13～35又は69のうちの1つと85%超の配列同一性を有する、付記57に記載の使用。

[付記59]

前記A R e g sはC D 1 4 +マクロファージである、付記57に記載の使用。

[付記60]

前記疾患は自己免疫、神経変性又は炎症関連疾患である、付記57に記載の使用。

[付記61]

前記対象は免疫疾患を持たない、付記57に記載の使用。

[付記62]

前記投与の結果、前記対象の免疫システムは損傷しない、付記57に記載の使用。

[付記63]

前記投与の結果、A R e g sによるサイトカインの分泌は減少する、付記57に記載の使用。

[付記64]

対象における炎症の軽減のための薬剤の製造における1種以上の免疫抑制性T a t誘導体ポリペプチドの使用であって、

前記1種以上の免疫抑制性T a t誘導体ポリペプチドは、付記1に記載の免疫抑制性T a t誘導体ポリペプチドと少なくとも85%の同一性を有し、前記免疫抑制性T a t誘導体ポリペプチドの投与により対象における炎症を軽減する、使用。

[付記65]

前記免疫抑制性T a t誘導体ポリペプチドは、配列番号9～11、13～35又は69のうちの1つと85%超の配列同一性を有する、付記64に記載の使用。

[付記66]

前記炎症は自己免疫、神経変性又は炎症関連疾患に関連する、付記64に記載の使用。

[付記67]

前記対象は免疫疾患を持たない、付記64に記載の使用。

[付記68]

前記投与の結果、前記対象の免疫システムは損傷しない、付記64に記載の使用。

[付記69]

免疫抑制性ヒト免疫不全ウイルス（H I V）、S I V 免疫抑制性転写トランスアクチ



ベーター ( T a t ) タンパク質、無毛又は人工免疫抑制性配列由来の配列を含む転写因子 ( T F ) ドメイン、

レンチウイルス T a t 又はデフェンシン分子由来のシステインリッチ領域であるドメイン、及び、

レンチウイルス T a t タンパク質由来の C - 末端領域であるドメイン、

を示される順序で含むアミノ酸配列を含む、免疫抑制性転写トランスアクチベーター ( T a t ) 誘導体ポリペプチド。

[ 付記 7 0 ]

前記 H I V は、H I V - 1 又は H I V - 2 である、付記 6 9 に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド。

[ 付記 7 1 ]

レンチウイルス T a t タンパク質由来のアルギニンリッチドメインをさらに含む、付記 6 9 又は 7 0 に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド。

[ 付記 7 2 ]

前記 T F ドメインの前記アミノ酸の少なくとも 1 つが保存的アミノ酸置換で修飾されている、付記 6 9 ~ 7 1 のいずれか 1 つに記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド。

[ 付記 7 3 ]

前記レンチウイルス T a t は、H I V - 1、H I V - 2、S I V、F I V、又は E I A V 由来である、付記 6 9 ~ 7 2 のいずれか 1 つに記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド。

[ 付記 7 4 ]

前記 T F ドメインは、N - 末端に ( P V D P R L E P W K H P G S Q P )<sub>n</sub> ( n = 2 ~ 1 0 ) を含む反復配列をさらに含む、付記 6 9 ~ 7 3 のいずれか 1 つに記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド。

[ 付記 7 5 ]

前記 T F ドメインは、配列番号 3 6、3 9、4 4、4 8、5 0、5 4、5 9、6 0 又は 6 1 のうちの 1 つのアミノ酸配列を含む、付記 6 9 ~ 7 4 のいずれか 1 つに記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド。

[ 付記 7 6 ]

前記システインリッチドメインは、配列番号 3 7、4 0、4 1、4 3、4 5、4 7、4 9、5 1、5 3、5 5、5 7、5 8、6 2、6 3、6 4 又は 7 0 のうちの 1 つのアミノ酸配列を含む、付記 6 9 ~ 7 5 のいずれか 1 つに記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド。

[ 付記 7 7 ]

前記 C - 末端ドメインは、配列番号 3 8、4 2、4 6、4 7、4 9、5 2、5 3、6 8 又は 7 1 のうちの 1 つのアミノ酸配列を含む、付記 6 9 ~ 7 6 のいずれか 1 つに記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド。

[ 付記 7 8 ]

前記システインリッチ領域及び前記 C - 末端領域はいずれも同じ源由来であり、組み合わされたシステインリッチ及び C - 末端領域の前記アミノ酸配列は配列番号 4 7、4 9 又は 5 3 のうちの 1 つである、付記 6 9 ~ 7 7 のいずれか 1 つに記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド。

[ 付記 7 9 ]

前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、配列番号 9 ~ 1 1、1 3 ~ 3 5 又は 6 9 のうちの 1 つに対して、8 5 % 超の配列同一性を有する、付記 6 9 ~ 7 8 のいずれか 1 つに記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド。

[ 付記 8 0 ]

前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、配列番号 9 ~ 1 1、1 3 ~ 3 5 又は 6 9 のうちの 1 つに対して、9 0 % 超の配列同一性を有する、付記 6 9 ~ 7 9 のいずれか 1 つに記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド。

[ 付記 8 1 ]

前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、配列番号 9 ~ 1 1、1 3 ~ 3 5 又は 6 9 のうちの 1 つに対して、9 5 % 超の配列同一性を有する、付記 6 9 ~ 8 0 に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド。

[ 付記 8 2 ]

異常免疫反応により特徴付けられる疾患の治療方法であって、

付記 1 に記載の 1 種以上の治療上有効な量の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドを、それを必要とする対象に投与することを含み、それによって、免疫システムを抑制し疾患を治療する、方法。

[ 付記 8 3 ]

抗原提示細胞制御性マクロファージ ( A R e g s ) における F a s リガンド ( F a s L ) の発現を促進する方法であって、

付記 1 に記載の 1 種以上の治療上有効な量の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドを対象に投与することを含み、それによって、A R e g s における F a s L の発現を促進する、方法。

[ 付記 8 4 ]

炎症を低減する方法であって、

付記 1 に記載の 1 種以上の治療上有効な量の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドを、それを必要とする対象に投与することを含み、それによって、前記対象における炎症の低減を促進する、方法。

[ 付記 8 5 ]

前記治療は、抗原提示細胞制御性マクロファージ ( A R e g s ) における F a s リガンドの発現を促進する、付記 8 2 ~ 8 4 のいずれか 1 つに記載の方法。

[ 付記 8 6 ]

前記 A R e g s は C D 1 4 + マクロファージである、付記 8 2 ~ 8 5 のいずれか 1 つに記載の方法。

[ 付記 8 7 ]

前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、配列番号 9 ~ 1 1、1 3 ~ 3 5 又は 6 9 のうちの 1 つと 8 5 % 超の配列同一性を有する、付記 8 2 ~ 8 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

[ 付記 8 8 ]

前記疾患は自己免疫、神経変性又は炎症関連疾患である、付記 8 2 ~ 8 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

[ 付記 8 9 ]

前記自己免疫疾患は、急性散在性脳脊髄炎 ( A D E M )、アジソン病、アレルギー、アレルギー性鼻炎、アルツハイマー型認知症、抗リン脂質抗体症候群 ( A P S )、関節炎、ぜんそく、自己免疫不全症候群、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患、水疱性類天疱瘡、セリアック病、シャーガス病、慢性閉塞性肺疾患 ( C O P D )、1 型糖尿病、( I D D M ) 湿疹、子宮内膜症、消化器疾患、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギラン - バレー症候群 ( G B S )、橋本甲状腺炎、汗腺膿瘍、突発性血小板減少性紫斑病、炎症性大腸炎、炎症性皮膚疾患、間質性膀胱炎、尋常性狼瘡、限局性強皮症、多発性硬化症 ( M S )、重症筋無力症、ミオパシー、ナルコレプシー、ニューロミオトニア、尋常性天疱瘡、悪性貧血、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、再発性播種性脳脊髄炎、リウマチ熱、統合失調症、強皮症、シェーグレン症候群、皮膚疾患、腱滑膜炎、ブドウ膜炎、血管炎、又は白斑である、付記 8 8 に記載の方法。

[ 付記 9 0 ]

前記炎症関連疾患は、にきび、酸の逆流 / 胸焼け、アレルギー、アレルギー性鼻炎、アルツハイマー型認知症、虫垂炎、動脈炎、関節炎、ぜんそく、アテローム性動脈硬化、自己免疫疾患、亀頭炎、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、滑液包炎、癌、心臓炎、セリアック病、蜂巣炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆嚢炎、絨毛羊膜炎、慢性閉塞性肺疾患 ( C O P D )、肝硬変、大腸炎、結膜炎、膀胱炎、一般的な風邪、涙腺炎、認知症、皮膚炎、皮膚筋

炎、湿疹、肺気腫、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、全腸炎、上顎炎、精巣上体炎、筋膜炎、結合組織炎、胃炎、胃腸炎、歯肉炎、糸球体腎炎、舌炎、心疾患、肝炎、汗腺膿瘍、高血圧、回腸炎、インスリン抵抗性、間質性膀胱炎、虹彩炎、虚血性心疾患、角膜炎、角結膜炎、喉頭炎、尋常性狼瘡、乳腺炎、乳様突起炎、髄膜炎、代謝症候群（エックス症候群）、偏頭痛、多発性硬化症、骨髄炎、心筋炎、ミオパシー、筋炎、腎炎、神経障害、肥満、臍炎、卵巣炎、精巣炎、骨軟骨炎、骨減少症、骨粗鬆症、骨炎、耳炎、腭炎、パーキンソン病、耳下腺炎、骨盤炎症性疾患、心膜炎、腹膜炎、喉頭炎、静脈炎、胸膜炎、肺炎、直腸炎、前立腺炎、乾癬、歯髓炎、腎盂腎炎、門脈炎、リウマチ熱、鼻炎、卵管炎、唾液腺炎、副鼻腔炎、痙攣性結腸、口内炎、滑膜炎、腱炎、腱症、腱滑膜炎、血栓性静脈炎、へんとう炎、三角炎、腫瘍、尿道炎、ブドウ膜炎、膣炎、血管炎、又は外陰炎である、付記 88 に記載の方法。

#### [ 付記 91 ]

前記神経変性疾患は、アレキサンダー病、アルパーズ病、アルツハイマー型認知症、アミロイド症、筋萎縮性側索硬化症、不安神経症、毛細血管拡張性運動失調、注意欠陥障害、カナバン病、中枢神経系損傷、シャルコーマリートゥース病、コケーン症候群、大脳皮質基底核変性症、クロイツフェルトヤコブ病、鬱病、脳炎（例えば、細菌性、寄生性、菌性又はウイルス性）、フリードライヒ運動失調症、前頭側頭型認知症、遺伝性痙攣性対麻痺、ギランバレー症候群（及びその異型である急性運動軸索型ニューロパチー、急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー及びフィッシャー症候群）、HIV/AIDS による認知症、ハンチントン病、神経系への虚血性障害、ケネディ病、クラッペ病、レビー小体型認知症、マシャドジョセフ病、髄膜炎（例えば、細菌性、寄生性、菌性又はウイルス性）、多発性硬化症、多系統萎縮症、神経系の外傷（例えば、衝撃による脳障害、脊髄損傷、神経系の外傷性損傷）、神経障害（例えば、化学療法により誘導された神経障害、糖尿病に関連する神経障害及び末梢の神経障害）、パーキンソン病、ペリツェウスメルツバッハー病、ピック病、原発性側索硬化症、プリオン病、進行性核上性麻痺、レフスム病、サンドホフ病、統合失調症、シルダー病、脊髄小脳萎縮症、スティール-リチャードソン-オルゼウスキー病、脳卒中、脊髄癆、又は血管性認知症である、付記 88 に記載の方法。

#### [ 付記 92 ]

前記方法は、さらに、自己免疫疾患、神経変性疾患又は炎症関連疾患に関連する少なくとも 1 つの症状を低減するものであり、当該症状は、炎症、疲労、めまい、不快感、熱及び体温の上昇、手及び足の冷えに対する過敏症、筋肉及び関節の衰弱及びこり、体重変化、消化器又は胃腸の問題、低又は高血圧、易刺激性、不安神経症又は鬱病、不妊症又は性的欲求の減少（性欲低下）、血糖変化、及び自己免疫疾患の種類によっては臓器又は組織サイズの増大、又は臓器又は組織の崩壊である、付記 82 ~ 91 のいずれか 1 つに記載の方法。

#### [ 付記 93 ]

前記対象は免疫疾患を持たない、付記 82 ~ 92 のいずれか 1 つに記載の方法。

#### [ 付記 94 ]

前記投与の結果、前記対象の免疫システムは損傷しない、付記 82 ~ 93 のいずれか 1 つに記載の方法。

#### [ 付記 95 ]

前記投与の結果、ARegs によるサイトカインの分泌は減少する、付記 82 ~ 94 のいずれか 1 つに記載の方法。

#### [ 付記 96 ]

前記免疫抑制性 Tat 誘導体ポリペプチドは、複数回投与される、付記 82 ~ 95 のいずれか 1 つに記載の方法。

#### [ 付記 97 ]

前記免疫抑制性 Tat 誘導体ポリペプチドは、1 日 1 回、週 1 回、2 週間に 1 回、1 ヶ月に 1 回又は 2 ヶ月に 1 回投与される、付記 82 ~ 96 のいずれか 1 つに記載の方法。

#### [ 付記 98 ]

前記投与ステップは、反復投与サイクルを含み、各サイクルは、休薬期間が後に続く定められた期間中に、前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドを複数回投与することを含み、前記サイクルは複数回繰り返される、付記 8 2 ~ 9 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

[ 付記 9 9 ]

治療を必要とする対象における異常免疫反応によって特徴付けられる疾患の治療のための薬剤の製造における 1 種以上の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドの使用であって、

前記 1 種以上の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、付記 1 に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドと少なくとも 8 5 % の同一性を有し、前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドの投与により対象における免疫システムを抑制することによって疾患を治療する、使用。

[ 付記 1 0 0 ]

対象において、抗原提示細胞制御性マクロファージ ( A R e g s ) における F a s リガンド ( F a s L ) の発現を促進する薬剤の製造における 1 種以上の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドの使用であって、

前記 1 種以上の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、付記 1 に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドと少なくとも 8 5 % の同一性を有し、前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドの投与により A R e g s における F a s L の発現を促進する、使用。

[ 付記 1 0 1 ]

対象における炎症の軽減のための薬剤の製造における 1 種以上の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドの使用であって、

前記 1 種以上の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、付記 1 に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドと少なくとも 8 5 % の同一性を有し、前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドの投与により対象における炎症を軽減する、使用。

[ 付記 1 0 2 ]

前記治療は、抗原提示細胞制御性マクロファージ ( A R e g s ) における F a s リガンドの発現を促進する、付記 9 9 ~ 1 0 1 のいずれか 1 つに記載の使用。

[ 付記 1 0 3 ]

前記 A R e g s は、C D 1 4 + マクロファージである、付記 9 9 ~ 1 0 2 のいずれか 1 つに記載の使用。

[ 付記 1 0 4 ]

前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、配列番号 9 ~ 1 1、1 3 ~ 3 5 又は 6 9 のうちの 1 つと 8 5 % 超の配列同一性を有する、付記 9 9 ~ 1 0 3 のいずれか 1 つに記載の使用。

[ 付記 1 0 5 ]

前記対象は免疫疾患を持たない、付記 9 9 ~ 1 0 4 のいずれか 1 つに記載の使用。

[ 付記 1 0 6 ]

前記投与の結果、前記対象の免疫システムは損傷しない、付記 9 9 ~ 1 0 5 のいずれか 1 つに記載の使用。

[ 付記 1 0 7 ]

前記投与の結果、A R e g s によるサイトカインの分泌は減少する、付記 9 9 ~ 1 0 6 のいずれか 1 つに記載の使用。

[ 付記 1 0 8 ]

前記疾患は、自己免疫、神経変性、又は炎症関連疾患である、付記 9 9 ~ 1 0 7 のいずれか 1 つに記載の使用。

[ 付記 1 0 9 ]

前記自己免疫疾患は、急性散在性脳脊髄炎 ( A D E M )、アジソン病、アレルギー、アレルギー性鼻炎、アルツハイマー型認知症、抗リン脂質抗体症候群 ( A P S )、関節炎、ぜんそく、自己免疫不全症候群、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患、水疱性類天疱瘡、セリアック病、シャーガス病、慢性閉塞性肺疾患 ( C O P D )、1 型糖尿病 ( I D D M )、湿疹、子宮内膜症、消化器疾患、グッドパスチャー症候群、

グレーブス病、ギラン - バレー症候群（G B S）、橋本甲状腺炎、汗腺膿瘍、突発性血小板減少性紫斑病、炎症性大腸炎、炎症性皮膚疾患、間質性膀胱炎、尋常性狼瘡、限局性強皮症、多発性硬化症（M S）、重症筋無力症、ミオパシー、ナルコレプシー、ニューロミオトニア、尋常性天痘瘡、悪性貧血、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、再発性播種性脳脊髄炎、リウマチ熱、統合失調症、強皮症、シェーグレン症候群、皮膚疾患、腱滑膜炎、ブドウ膜炎、血管炎、又は白斑である、付記 1 0 8 に記載の使用。

[ 付記 1 1 0 ]

前記炎症関連疾患は、にきび、酸の逆流 / 胸焼け、アレルギー、アレルギー性鼻炎、アルツハイマー型認知症、虫垂炎、動脈炎、関節炎、ぜんそく、アテローム性動脈硬化、自己免疫疾患、亀頭炎、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、滑液包炎、癌、心臓炎、セリアック病、蜂巣炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆嚢炎、絨毛羊膜炎、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、肝硬変、大腸炎、結膜炎、膀胱炎、一般的な風邪、涙腺炎、認知症、皮膚炎、皮膚筋炎、湿疹、肺気腫、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、全腸炎、上顎炎、精巣上体炎、筋膜炎、結合組織炎、胃炎、胃腸炎、歯肉炎、糸球体腎炎、舌炎、心疾患、肝炎、汗腺膿瘍、高血圧、回腸炎、インスリン抵抗性、間質性膀胱炎、虹彩炎、虚血性心疾患、角膜炎、角結膜炎、喉頭炎、尋常性狼瘡、乳腺炎、乳様突起炎、髄膜炎、代謝症候群（エックス症候群）、偏頭痛、多発性硬化症、骨髄炎、心筋炎、ミオパシー、筋炎、腎炎、神経障害、肥満、膈炎、卵巣炎、精巣炎、骨軟骨炎、骨減少症、骨粗鬆症、骨炎、耳炎、腭炎、パーキンソン病、耳下腺炎、骨盤炎症性疾患、心膜炎、腹膜炎、喉頭炎、静脈炎、胸膜炎、肺炎、直腸炎、前立腺炎、乾癬、歯髄炎、腎盂腎炎、門脈炎、リウマチ熱、鼻炎、卵管炎、唾液腺炎、副鼻腔炎、痙攣性結腸、口内炎、滑膜炎、腱炎、腱症、腱滑膜炎、血栓性静脈炎、へんとう炎、三角炎、腫瘍、尿道炎、ブドウ膜炎、膣炎、血管炎、又は外陰炎である、付記 1 0 8 に記載の使用。

[ 付記 1 1 1 ]

前記神経変性疾患は、アレキサンダー病、アルパーズ病、アルツハイマー型認知症、アミロイド症、筋萎縮性側索硬化症、不安神経症、毛細血管拡張性運動失調、注意欠陥障害、カナバン病、中枢神経系損傷、シャルコーマリートゥース病、コケン症候群、大脳皮質基底核変性症、クロイツフェルトヤコブ病、鬱病、脳炎（例えば、細菌性、寄生性、菌性又はウイルス性）、フリードライヒ運動失調症、前頭側頭型認知症、遺伝性痙攣性対麻痺、ギランバレー症候群（及びその異型である急性運動軸索型ニューロパチー、急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー及びフィッシャー症候群）、H I V / A I D S による認知症、ハンチントン病、神経系への虚血性障害、ケネディ病、クラッペ病、レビー小体型認知症、マシャドジョセフ病、髄膜炎（例えば、細菌性、寄生性、菌性又はウイルス性）、多発性硬化症、多系統萎縮症、神経系の外傷（例えば、衝撃による脳障害、脊髄損傷、神経系の外傷性損傷）、神経障害（例えば、化学療法により誘導された神経障害、糖尿病に関連する神経障害及び末梢の神経障害）、パーキンソン病、ペリツェウスメルツバッハー病、ピック病、原発性側索硬化症、プリオン病、進行性核上性麻痺、レフスム病、サンドホフ病、統合失調症、シルダー病、脊髄小脳萎縮症、スティーラー - リチャードソン - オルゼウスキー病、脳卒中、脊髄癆、又は血管性認知症である、付記 1 0 8 に記載の使用。

[ 付記 1 1 2 ]

前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、さらに、自己免疫疾患、神経変性疾患又は炎症関連疾患に関連する少なくとも 1 つの症状を低減するものであり、当該症状は、炎症、疲労、めまい、不快感、熱及び体温の上昇、手及び足の冷えに対する過敏症、筋肉及び関節の衰弱及びこり、体重変化、消化器又は胃腸の問題、低又は高血圧、易刺激性、不安神経症又は鬱病、不妊症又は性的欲求の減少（性欲低下）、血糖変化、及び自己免疫疾患の種類によっては臓器又は組織サイズの増大、又は臓器又は組織の崩壊である、付記 9 9 ~ 1 1 1 のいずれか 1 つに記載の使用。

[ 付記 1 1 3 ]

前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、複数回投与される、付記 9 9 ~ 1 1 2 のいずれか 1 つに記載の使用。

[ 付記 1 1 4 ]

前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、1 日 1 回、週 1 回、2 週間に 1 回、1 ヶ月に 1 回又は 2 ヶ月に 1 回投与される、付記 9 9 ~ 1 1 3 のいずれか 1 つに記載の使用。

[ 付記 1 1 5 ]

前記投与ステップは、反復投与サイクルを含み、各サイクルは、休薬期間が後に続く定められた期間中に、免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドを複数回投与することを含み、前記サイクルは複数回繰り返される、付記 9 9 ~ 1 1 4 のいずれか 1 つに記載の使用。

**【 手続補正 2 】**

**【 補正対象書類名 】** 特許請求の範囲

**【 補正対象項目名 】** 全文

**【 補正方法 】** 変更

**【 補正の内容 】**

**【 特許請求の範囲 】**

**【 請求項 1 】**

免疫抑制性ヒト免疫不全ウイルス ( H I V )、S I V 免疫抑制性転写トランスアクチベーター ( T a t ) タンパク質、無毛又は人工免疫抑制性配列由来の配列を含む転写因子 ( T F ) ドメイン、

レンチウイルス T a t 又はデフェンシン分子由来のシステインリッチ領域であるドメイン、及び、

レンチウイルス T a t タンパク質由来の C - 末端領域であるドメイン、

を示される順序で含むアミノ酸配列を含む、免疫抑制性転写トランスアクチベーター ( T a t ) 誘導体ポリペプチド。

**【 請求項 2 】**

前記 H I V は、H I V - 1 又は H I V - 2 である、請求項 1 に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド。

**【 請求項 3 】**

レンチウイルス T a t タンパク質由来のアルギニンリッチドメインをさらに含む、請求項 1 に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド。

**【 請求項 4 】**

前記 T F ドメインの少なくとも 1 つの前記アミノ酸が保存的アミノ酸置換で修飾されている、請求項 1 に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド。

**【 請求項 5 】**

前記レンチウイルス T a t は、H I V - 1、H I V - 2、S I V、F I V、又は E I A V 由来である、請求項 1 に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド。

**【 請求項 6 】**

前記 T F ドメインは、N - 末端に ( P V D P R L E P W K H P G S Q P )<sub>n</sub> ( n = 2 ~ 1 0 ) を含む反復配列をさらに含む、請求項 1 に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド。

**【 請求項 7 】**

前記 T F ドメインは、配列番号 3 6、3 9、4 4、4 8、5 0、5 4、5 9、6 0 又は 6 1 のうちの 1 つのアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド。

**【 請求項 8 】**

前記システインリッチドメインは、配列番号 3 7、4 0、4 1、4 3、4 5、4 7、4 9、5 1、5 3、5 5、5 7、5 8、6 2、6 3、6 4 又は 7 0 のうちの 1 つのアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド。

**【 請求項 9 】**

前記 C - 末端ドメインは、配列番号 3 8、4 2、4 6、4 7、4 9、5 2、5 3、6 8 又は 7 1 のうちの 1 つのアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド。

**【請求項 10】**

前記システインリッチ領域及び前記 C - 末端領域はいずれも同じ源由来であり、組み合わされたシステインリッチ及び C - 末端領域の前記アミノ酸配列は配列番号 47、49又は53のうちの1つである、請求項1に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ペプチド。

**【請求項 11】**

前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、配列番号 9 ~ 11、13 ~ 35又は69のうちの1つに対して、85%超の配列同一性を有する、請求項1に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド。

**【請求項 12】**

前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、配列番号 9 ~ 11、13 ~ 35又は69のうちの1つに対して、90%超の配列同一性を有する、請求項1に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド。

**【請求項 13】**

前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、配列番号 9 ~ 11、13 ~ 35又は69のうちの1つに対して、95%超の配列同一性を有する、請求項1に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド。

**【請求項 14】**

請求項1に記載の1種以上の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド及び薬学上許容される賦形剤を含む医薬組成物。

**【請求項 15】**

前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、配列番号 9 ~ 11、13 ~ 35又は69のうちの1つ以上に対して85%超の配列同一性を有する、請求項14に記載の医薬組成物。

**【請求項 16】**

治療を必要とする対象における異常免疫反応によって特徴付けられる疾患の治療のための薬剤の製造における1種以上の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドの使用であって、

前記1種以上の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、請求項1に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドと少なくとも85%の同一性を有し、前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドの投与により対象における免疫システムを抑制することによって疾患を治療する、使用。

**【請求項 17】**

対象において、抗原提示細胞制御性マクロファージ ( A R e g s ) における F a s リガンド ( F a s L ) の発現を促進する薬剤の製造における1種以上の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドの使用であって、

前記1種以上の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、請求項1に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドと少なくとも85%の同一性を有し、前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドの投与により A R e g s における F a s L の発現を促進する、使用。

**【請求項 18】**

対象における炎症の軽減のための薬剤の製造における1種以上の免疫抑制性 T a t 誘導体ペプチドの使用であって、

前記1種以上の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、請求項1に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドと少なくとも85%の同一性を有し、前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドの投与により対象における炎症を軽減する、使用。

**【請求項 19】**

前記治療は、抗原提示細胞制御性マクロファージ ( A R e g s ) における F a s リガンドの発現を促進する、請求項 16 ~ 18 のいずれか1項に記載の使用。

**【請求項 20】**

前記 A R e g s は、C D 14 + マクロファージである、請求項 16 ~ 19 のいずれか1項に記載の使用。

**【請求項 21】**

前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、配列番号 9 ~ 1 1、1 3 ~ 3 5 又は 6 9 のうちの 1 つと 8 5 % 超の配列同一性を有する、請求項 1 6 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 2 2】

前記対象は免疫疾患を持たない、請求項 1 6 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 2 3】

前記投与の結果、前記対象の免疫システムは損傷しない、請求項 1 6 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 2 4】

前記投与の結果、A R e g s によるサイトカインの分泌は減少する、請求項 1 6 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 2 5】

前記疾患は、自己免疫、神経変性、又は炎症関連疾患である、請求項 1 6 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 2 6】

前記自己免疫疾患は、急性散在性脳脊髄炎 ( A D E M )、アジソン病、アレルギー、アレルギー性鼻炎、アルツハイマー型認知症、抗リン脂質抗体症候群 ( A P S )、関節炎、ぜんそく、自己免疫不全症候群、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患、水疱性類天疱瘡、セリアック病、シャーガス病、慢性閉塞性肺疾患 ( C O P D )、1 型糖尿病 ( I D D M )、湿疹、子宮内膜症、消化器疾患、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギラン - バレー症候群 ( G B S )、橋本甲状腺炎、汗腺膿瘍、突発性血小板減少性紫斑病、炎症性大腸炎、炎症性皮膚疾患、間質性膀胱炎、尋常性狼瘡、限局性強皮症、多発性硬化症 ( M S )、重症筋無力症、ミオパシー、ナルコレプシー、ニューロミオトニア、尋常性天疱瘡、悪性貧血、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、再発性播種性脳脊髄炎、リウマチ熱、統合失調症、強皮症、シェーグレン症候群、皮膚疾患、腱滑膜炎、ブドウ膜炎、血管炎、又は白斑である、請求項 2 5 に記載の使用。

【請求項 2 7】

前記炎症関連疾患は、にきび、酸の逆流 / 胸焼け、アレルギー、アレルギー性鼻炎、アルツハイマー型認知症、虫垂炎、動脈炎、関節炎、ぜんそく、アテローム性動脈硬化、自己免疫疾患、亀頭炎、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、滑液包炎、癌、心臓炎、セリアック病、蜂巣炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆嚢炎、絨毛羊膜炎、慢性閉塞性肺疾患 ( C O P D )、肝硬変、大腸炎、結膜炎、膀胱炎、一般的な風邪、涙腺炎、認知症、皮膚炎、皮膚筋炎、湿疹、肺気腫、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、全腸炎、上顎炎、精巣上体炎、筋膜炎、結合組織炎、胃炎、胃腸炎、歯肉炎、糸球体腎炎、舌炎、心疾患、肝炎、汗腺膿瘍、高血圧、回腸炎、インスリン抵抗性、間質性膀胱炎、虹彩炎、虚血性心疾患、角膜炎、角結膜炎、喉頭炎、尋常性狼瘡、乳腺炎、乳様突起炎、髄膜炎、代謝症候群 ( エックス症候群 )、偏頭痛、多発性硬化症、骨髄炎、心筋炎、ミオパシー、筋炎、腎炎、神経障害、肥満、膈炎、卵巣炎、精巣炎、骨軟骨炎、骨減少症、骨粗鬆症、骨炎、耳炎、脾炎、パーキンソン病、耳下腺炎、骨盤炎症性疾患、心膜炎、腹膜炎、喉頭炎、静脈炎、胸膜炎、肺炎、直腸炎、前立腺炎、乾癬、歯髓炎、腎盂腎炎、門脈炎、リウマチ熱、鼻炎、卵管炎、唾液腺炎、副鼻腔炎、痙攣性結腸、口内炎、滑膜炎、腱炎、腱症、腱滑膜炎、血栓性静脈炎、へんとう炎、三角炎、腫瘍、尿道炎、ブドウ膜炎、膣炎、血管炎、又は外陰炎である、請求項 2 5 に記載の使用。

【請求項 2 8】

前記神経変性疾患は、アレキサンダー病、アルパーズ病、アルツハイマー型認知症、アミロイド症、筋萎縮性側索硬化症、不安神経症、毛細血管拡張性運動失調、注意欠陥障害、カナパン病、中枢神経系損傷、シャルコーマリートゥース病、コケーン症候群、大脳皮質基底核変性症、クロイツフェルトヤコブ病、鬱病、脳炎 ( 例えば、細菌性、寄生性、菌性又はウイルス性 )、フリードライヒ運動失調症、前頭側頭型認知症、遺伝性痙攣性対麻痺、ギランバレー症候群 ( 及びその異型である急性運動軸索型ニューロパチー、急性炎症性



脱髄性多発ニューロパチー及びフィッシャー症候群)、H I V / A I D S による認知症、ハンチントン病、神経系への虚血性障害、ケネディ病、クラッペ病、レビー小体型認知症、マシャドジョセフ病、髄膜炎(例えば、細菌性、寄生性、菌性又はウイルス性)、多発性硬化症、多系統萎縮症、神経系の外傷(例えば、衝撃による脳障害、脊髄損傷、神経系の外傷性損傷)、神経障害(例えば、化学療法により誘導された神経障害、糖尿病に関連する神経障害及び末梢の神経障害)、パーキンソン病、ペリツェウスメルツバッハー病、ピック病、原発性側索硬化症、プリオン病、進行性核上性麻痺、レフスム病、サンドホフ病、統合失調症、シルダー病、脊髄小脳萎縮症、スティール-リチャードソン-オルゼウスキー病、脳卒中、脊髄癆、又は血管性認知症である、請求項 2 5 に記載の使用。

【請求項 2 9】

前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、さらに、自己免疫疾患、神経変性疾患又は炎症関連疾患に関連する少なくとも1つの症状を低減するものであり、当該症状は、炎症、疲労、めまい、不快感、熱及び体温の上昇、手及び足の冷えに対する過敏症、筋肉及び関節の衰弱及びこり、体重変化、消化器又は胃腸の問題、低又は高血圧、易刺激性、不安神経症又は鬱病、不妊症又は性的欲求の減少(性欲低下)、血糖変化、及び自己免疫疾患の種類によっては臓器又は組織サイズの増大、又は臓器又は組織の崩壊である、請求項 1 6 ~ 2 8 のいずれか1項に記載の使用。

【請求項 3 0】

前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、複数回投与される、請求項 1 6 ~ 2 9 のいずれか1項に記載の使用。

【請求項 3 1】

前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、1日1回、週1回、2週間に1回、1ヶ月に1回又は2ヶ月に1回投与される、請求項 1 6 ~ 3 0 のいずれか1項に記載の使用。

【請求項 3 2】

前記投与ステップは、反復投与サイクルを含み、各サイクルは、休薬期間が後に続く定められた期間中に、免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドを複数回投与することを含み、前記サイクルは複数回繰り返される、請求項 1 6 ~ 3 1 のいずれか1項に記載の使用。