

(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2007-521336

(P2007-521336A)

(43) 公表日 平成19年8月2日(2007.8.2)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02 Z N A	2 G O 4 5
C 1 2 Q 1/02 (2006.01)	C 1 2 Q 1/02	4 B O 6 3
A 6 1 P 37/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/00	4 C O 8 4
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	4 C O 8 5
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 D	4 H O 4 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 12 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-547283 (P2006-547283)	(71) 出願人	503163468
(86) (22) 出願日	平成16年12月22日 (2004.12.22)		リジェナークス・バイオフィーマシューティ
(85) 翻訳文提出日	平成18年6月22日 (2006.6.22)		カルズ・インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/042993		REGENERX BIOPHARMAC
(87) 国際公開番号	W02005/062864		EUTICALS, INC.
(87) 国際公開日	平成17年7月14日 (2005.7.14)		アメリカ合衆国、メリーランド州、ベセス
(31) 優先権主張番号	60/530,893		ダ、ベセスダ・メトロ・センター 3、ス
(32) 優先日	平成15年12月22日 (2003.12.22)		イト 630
(33) 優先権主張国	米国 (US)		3 Bethesda Metro Ce
			nter, Suite 630, Bet
			hesda, MD 20817, U.
			S. A.
		(74) 代理人	100057874
			弁理士 曾我 道照
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 反応性化学物質、生物学的物質、もしくは毒素に対する、生物学的もしくは免疫学的応答を、処理もしくは防止する方法

(57) 【要約】

反応性化学物質、生物学的物質、もしくは毒素に対する、被験体の組織による生物学的もしくは免疫学的応答を、処理、防止、阻害、もしくは抑制するための処理方法が、このような処理を必要としている被験体の組織中に、有効量の組成物を投与することを包含し、これは、応答阻害剤を包含し、これは、アミノ酸配列 L K K T E T、これが保存された変異体、または、L K K T E T ペプチドもしくはこれが保存された変異体の産生を刺激する物質を包含し、こうして該応答を阻害する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

反応性化学物質、生物学的物質、もしくは毒素に対する、被験体の組織による生物学的もしくは免疫学的応答を、処理、防止、阻害、もしくは抑制するための処理方法であって、このような処理を必要としている被験体の組織中に、有効量の組成物を投与することを含み、これが、応答阻害剤を包含し、これは、アミノ酸配列 L K K T E T、これが保存された変異体、または、L K K T E T ペプチドもしくはこれが保存された変異体の産生を刺激する物質を含み、こうして該応答を阻害する方法。

【請求項 2】

前記生物学的もしくは免疫学的応答が、発赤、硬化、腫れ、痒み、発疹、水疱、炎症、紅斑、もしくはこれらの組み合わせを含む、請求項 1 に記載の方法。 10

【請求項 3】

前記応答阻害剤が、炎症性サイトカイン、ケモカイン、もしくはこれらの組み合わせをダウンレギュレーションする能力を持ち、こうして結果的に、前記組織中での生物学的もしくは免疫学的応答阻害をもたらす、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記応答阻害剤が、チモシン β 4 (T β 4) である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記応答阻害剤が、T β 4 以外である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記応答阻害剤が、アミノ酸配列 K L K K T E T、アミノ酸配列 L K K T E T Q、T β 4 の N 末端変異体、T β 4 の C 末端変異体、T β 4 のアイソフォーム、酸化された T β 4、もしくは T β 4 スルホキシドを含む、請求項 1 に記載の方法。 20

【請求項 7】

前記応答阻害剤が直接もしくは間接に、前記応答を阻害する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記応答阻害剤が間接に、前記応答を阻害し、該応答阻害剤が、前記被験体の組織中で、L K K T E T ペプチド産生を刺激する、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記応答阻害剤が、前記被験体に、約 1 ~ 2.5 マイクログラムの範囲内の用量で投与される、請求項 1 に記載の方法。 30

【請求項 10】

前記応答阻害剤が、前記組織中への直接の注入により、あるいは、前記被験体への、静脈内、腹腔内、筋肉内、皮下、吸入、経皮、もしくは経口投与により投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

前記組成物が全身投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

前記組成物が局所投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記組成物が、ゲル、クリーム、ペースト、ローション、スプレー、懸濁、分散、軟膏、水ゲル、もしくは外用薬製剤の形である、請求項 12 に記載の方法。 40

【請求項 14】

前記応答阻害剤が、組み換えもしくは合成ペプチドである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

前記応答阻害剤が抗体である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

前記抗体が、ポリクローナルもしくはモノクローナルである、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 17】

反応性化学物質、生物学的物質、もしくは毒素に対する、被験体の組織による生物学的 50

もしくは免疫学的応答を、処理、防止、阻害、もしくは抑制するための処理方法であって、このような処理を必要としている被験体に、有効量の組成物を投与することを含み、これが刺激剤を含み、これが、アミノ酸配列 L K K T E T もしくはこれが保存された変異体を含み生物学的もしくは免疫学的応答阻害活性を持っている生物学的もしくは免疫学的応答阻害ペプチドの産生を刺激する、方法。

【請求項 18】

前記ポリペプチドが、チモシン β 4 である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記応答阻害剤が、チモシン β 4 アンタゴニストである、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 20】

前記組織が、前記被験体の皮膚もしくは粘膜、前記被験体の肺組織、または前記被験体の消化管組織から選択される表面組織である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 21】

前記組織が、前記被験体の皮膚もしくは粘膜、前記被験体の肺組織、または前記被験体の消化管組織から選択される表面組織を含む、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 22】

生物学的もしくは免疫学的応答阻害剤を求めてスクリーニングする方法であって：

生物学的もしくは免疫学的応答を呈している組織を、候補化合物と接触させ；

該組織における該生物学的もしくは免疫学的応答の抑制レベルを測定し、ここで、該抑制レベルが、該候補化合物を欠いている対応する組織におけるレベルと比較され、これが、該候補化合物が該生物学的もしくは免疫学的応答を、処理、防止、阻害、もしくは抑制できることを指し示すことを含む、方法。

【請求項 23】

生物学的もしくは免疫学的応答阻害剤を求めてスクリーニングする方法であって：

組織を、候補化合物と接触させ；

該組織を、該候補化合物非存在下に該組織において生物学的もしくは免疫学的応答を誘導する物質と接触させ；

該組織における該生物学的もしくは免疫学的応答の抑制レベルを測定し、ここで、該抑制レベルが、該候補化合物を欠いている対応する組織におけるレベルと比較され、これが、該化合物が該生物学的もしくは免疫学的応答を、処理、防止、阻害、もしくは抑制できることを指し示すことを含む、方法。

【請求項 24】

組織における生物学的もしくは免疫学的応答阻害剤の産生を刺激できる刺激剤を求めてスクリーニングする方法であって：

生物学的もしくは免疫学的応答を呈している組織を、候補化合物と接触させ；

該組織における生物学的もしくは免疫学的応答阻害剤の活性を測定し、ここで、該組織における該応答阻害剤の活性の上昇が、該候補化合物を欠いている対応する組織における該応答阻害剤の活性のレベルと比較され、これが、該化合物が該刺激剤を誘導できることを指し示すことを含む、方法。

【請求項 25】

前記応答阻害剤が L K K T E T ペプチドである、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

前記 L K K T E T ペプチドがチモシン β 4 である、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

組織における生物学的もしくは免疫学的応答阻害剤の産生を刺激できる刺激剤を求めてスクリーニングする方法であって：

組織を、候補化合物と接触させ；

10

20

30

40

50

該組織を、該候補化合物非存在下に、該組織における生物学的もしくは免疫学的応答を誘導する物質と接触させ；

該組織における該応答阻害剤の活性を測定し、ここで、該組織における該応答阻害剤の活性の上昇が、該候補化合物を欠いている対応する組織における該活性のレベルと比較され、これが、該候補化合物が該組織における該応答阻害剤の産生を刺激できることを指し示す

ことを含む、方法。

【請求項 28】

前記応答阻害剤が L K K T E T ペプチドである、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

前記 L K K T E T ペプチドがチモシン β 4 である、請求項 28 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願との相互参照

本願は、2003 年 12 月 22 日出願の米国仮出願番号 60/530,893 号の利益を請求する。

【0002】

本発明は、反応性化学物質もしくは生物学的物質に対する、生物学的もしくは免疫学的応答を、処理もしくは防止する分野に関する。

【背景技術】

【0003】

接触皮膚炎および他のアレルギー反応は、化学的もしくは生物学的皮膚感化剤、環境中の毒素もしくは刺激物質によるものであり、ヒトにおいて、発赤、腫れ、硬化、発疹、水疱、火傷、炎症、もしくは湿疹といった、皮膚の変化を引き起こし得る。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

多くの処理がこのような疾病に関して提案されてきたが、当業界において、反応性化学物質、生物学的物質、もしくは毒素に対する生理学および免疫学的応答による、前記した紅斑、発赤、腫れ、硬化、発疹、痒み、水疱、および／または炎症を、処理もしくは防止するための改良された方法および組成物を求める必要性が残っている。

【課題を解決するための手段】

【0005】

1 態様によれば、被験体の組織による、反応性化学物質、生物学的物質、もしくは毒素に対する生物学的もしくは免疫学的応答を、処理、予防、阻害、もしくは抑制するための処理方法は、このような処理を必要としている被験体へと、アミノ酸配列 L K K T E T、これが保存された変異体、または、L K K T E T ペプチドもしくはこれが保存された変異体の産生を刺激する物質を含む応答阻害剤を含む有効量の組成物を、該組織中に投与することを含み、これにより、該応答を阻害する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0006】

いかなる特定の理論へも見出されることなく、チモシン (thymosin) β 4 (T β 4 もしくは T B 4) のようなアクチン解離ペプチドおよび他の応答阻害剤は、アクチン解離ペプチドもしくはペプチド断片を包含し、アミノ酸配列 L K K T E T もしくはこれが保存された変異体を含む、反応性化学物質、生物学的物質、もしくは毒素への被曝からの、生物学的もしくは免疫学的応答の反転もしくは予防を促進する。本発明は、以下を包含しているが以下に限定されない条件へと、適用可能である。

皮膚もしくは粘膜のような表面組織の、生物学的もしくは免疫学的応答

アレルギー反応による、皮膚および他の疾患

10

20

30

40

50

化学物質および毒素に対する反応

接触皮膚炎

有毒蔦、有毒オーク、および有毒漆を包含しているがこれらに限定されない植物に対する反応

蚊、蟻、ツツガムシ、壁蝨、蜂、蜘蛛、蚤、および蠅を包含しているがこれらに限定されない昆虫による虫刺され

爬虫類、特に有毒爬虫類、両生類、および他の動物に咬まれること

毒蛙のような、毒を有する種々の動物との、その皮膚上での接触

呼吸器系および消化器系の、アレルギー反応

本発明はまた、皮膚感化剤、乾癬、アトピー性皮膚炎、および落屑性湿疹、ならびに他の病状にも適用可能であり、これらは、大きくはがれたパッチおよびプラーク、または、水疱および水疱変化を伴うことがある。本発明はまた、ニッケル関連皮膚炎のような、しかしこれに限定されない職業病アレルギー接触皮膚炎にも適用可能である。

【0007】

チモシン4は当初、*in vitro*における内皮細胞の転移および分化の間にアップレギュレーションされる蛋白として同定された。チモシン4は本来、胸腺から単離されたが、43アミノ酸の、4.9 kDaの、普遍的なポリペプチドであり、種々の組織中で同定された。幾つかの役割が、この蛋白に対して授けられており、内皮細胞の分化および転移、T細胞の分化、アクチンの解離、血管新生、および癒傷における役割を包含している。

【0008】

1実施形態によれば、本発明は、被験体の組織による、反応性化学物質、生物学的物質、もしくは毒素に対する生物学的もしくは免疫学的応答を、処理、予防、阻害、もしくは抑制するための処理方法であり、このような処理を必要としている被験体へと、アミノ酸配列LKKKET、または、生物学的もしくは免疫学的応答阻害活性を持っているこれが保存された変異体、好ましくは、KLKKKET、LKKKETQ、酸化されたTβ4、Tβ4スルホキシド、Tβ4のN末端変異体、Tβ4のC末端変異体、およびTβ4アンタゴニストを包含する、チモシンβ4および／またはTβ4アイソフォーム、アナログもしくは誘導体を含むポリペプチドであることがある、生物学的もしくは免疫学的応答阻害剤を含む有効量の組成物を、投与することを含む。

【0009】

本発明により使用されてもよい組成物は、チモシンβ4 (Tβ4) および／またはTβ4アイソフォーム、アナログもしくは誘導体のような物質を包含し、酸化されたTβ4 (酸化型)、Tβ4スルホキシド、Tβ4のN末端変異体、Tβ4のC末端変異体、およびTβ4アンタゴニスト、アミノ酸配列LKKKET、または、生物学的もしくは免疫学的応答阻害活性を持っているこれが保存された変異体を含んでいるか、もしくは、これらから本質的になるポリペプチドもしくはペプチドの断片を包含している。国際出願PCT/US99/17282は、本明細書において援用されるが、Tβ4アイソフォームを開示し、アミノ酸配列LKKKET、または、生物学的もしくは免疫学的応答阻害活性を持っているこれが保存された変異体同様、本発明により有用であることがあり、本発明と共に利用されることがある。国際出願PCT/GB99/00833 (WO99/49883) は、本明細書において援用されるが、酸化型チモシンβ4を開示し、本発明により利用されることがある。本発明はまず今後、Tβ4およびTβ4アイソフォームに関して記載されるが、以下の記載は、アミノ酸配列LKKKET、LKKKETを含んでいるかもしくはこれらから本質的になるペプチドおよび断片、生物学的もしくは免疫学的応答阻害活性を持っているこれが保存された変異体、および／または、Tβ4アイソフォーム、酸化型Tβ4、Tβ4スルホキシド、Tβ4のN末端変異体、Tβ4のC末端変異体、およびTβ4アンタゴニストを包含しているアナログもしくは誘導体に等しく適用可能であると意図されることが、理解される。

【0010】

10

20

30

40

50

1 実施形態では、本発明は、被験体の組織による、反応性化学物質、生物学的物質、もしくは毒素に対する生物学的もしくは免疫学的応答を、処理、予防、阻害、もしくは抑制するための処理方法を提供し、これは、該組織を、生物学的もしくは免疫学的応答阻害に有効な量の、本明細書に記載のような応答阻害剤を含有する組成物と接触させることによる。非限定的な例として、該組織は、該被験体の皮膚もしくは粘膜のような表面組織、該被験体の肺組織、または該被験体の消化器組織から選択されてよい。該接触は、局所もしくは全身であってよい。局所投与の例は例えば、皮膚を、ローション、軟膏、ゲル、クリーム、ペースト、スプレー、懸濁、分散、水ゲル、外用薬、もしくは油と接触させることを包含し、これらは本明細書に記載のような応答阻害剤を含んでいる。全身投与は例えば、本明細書に記載のような応答阻害剤を、注射用水のような医薬的に許容可能な担体中に含有している組成物の、静脈内、腹腔内、筋肉内注射を包含する。 10

【0011】

本発明における使用のための応答阻害剤は、本明細書に記載のとおりであり、いかなる適切な生物学的もしくは免疫学的応答阻害量でも、投与されてよい。例えば、本明細書に記載のような応答阻害剤は、約0.001~1,000,000マイクログラムの範囲内の用量で、より好ましくは、約0.1~5,000マイクログラムの範囲内の量で、最も好ましくは、約1~25マイクログラムの範囲内で投与されてもよい。

【0012】

本発明による組成物は、毎日、1日おき等、投与日1日につき2、3、4、もしくはこれ以上の回数の適用のような、投与日1日につき単回の投与もしくは多数回の投与により、投与され得る。 20

【0013】

多くのTβ4アイソフォームが同定されており、Tβ4の既知のアミノ酸配列に対して、約70%、もしくは約75%、もしくは約80%、もしくはこれ以上の相同性を持つ。このようなアイソフォームは例えば、Tβ4^{a1a}、Tβ9、Tβ10、Tβ11、Tβ12、Tβ13、Tβ14、およびTβ15を包含する。Tβ4同様、Tβ10およびTβ15アイソフォームは、アクチンを解離させることが示されている。Tβ4、Tβ10、およびTβ15は、これら他のアイソフォーム同様、アミノ酸配列LKKTEETを共有し、これは、アクチンの解離もしくは結合を媒介することに関わっていると見られる。如何なる特定の理論にも拘束されるつもりはないが、Tβ4アイソフォームの活性は一部、アクチンを重合させる能力によるのかも知れない。例えば、Tβ4は、皮膚におけるアクチンの重合化を調節し得る。例えば、βチモシンは、遊離のGアクチンを解離させることにより、Fアクチンを脱重合させると見られる。Tβ4の、アクチンの重合を調節できる能力はこれゆえ、全てもしくは一部、LKKTEET配列を介して、アクチンを結合させたりもしくは解離させるその能力によるのかも知れない。これゆえ、Tβ4を用いる場合、アミノ酸配列LKKTEETを持っているTβ4アイソフォームを包含する、アクチンに結合したりもしくは解離させる、または、アクチンの重合を調節する他の蛋白は、単独でもしくはTβ4との組み合わせでも、本明細書において説明されるように、有効であることが多い。 30

【0014】

これゆえ、Tβ4^{a1a}、Tβ9、Tβ10、Tβ11、Tβ12、Tβ13、Tβ14、およびTβ15のような既知のTβ4アイソフォームが、まだ同定されていないTβ4アイソフォーム同様、本発明の方法において有用な筈であることが、特に見込まれる。このように、Tβ4アイソフォームは、被験体において実施される方法を包含している本発明の方法において、有用である。本発明はこれゆえ更に、Tβ4同様、Tβ4アイソフォームたるTβ4^{a1a}、Tβ9、Tβ10、Tβ11、Tβ12、Tβ13、Tβ14、およびTβ15、ならびに、医薬的に許容可能な担体を含む医薬組成物を提供する。 40

【0015】

加えて、アクチン解離もしくは結合能を持っているか、または、適切な解離アッセイ、結合アッセイ、移動アッセイ、もしくは重合化アッセイにおいて実証されるように、アク 50

チンを動かしたりもしくはアクチンの重合を調節できるか、または、L K K T E Tのような、アクチンの結合を媒介するアミノ酸配列の存在により同定される他の応答阻害剤もしくは蛋白は例えば同様に、本発明の方法において用いられ得る。このような蛋白は、ゲルゾリン、ビタミンD結合蛋白(D B P)、プロフィリン、コフィリン、デパクチン、D n a s e 1、ビリン、フラグミン、セベリン、キャップ蛋白、 β -アクチニン、およびアクメンチンを例えば包含する。このような方法は被験体において実施されるものも包含するので、本発明は更に、医薬組成物を提供し、本明細書において説明したような、ゲルゾリン、ビタミンD結合蛋白(D B P)、プロフィリン、コフィリン、デパクチン、D n a s e 1、ビリン、フラグミン、セベリン、キャップ蛋白、 β -アクチニン、およびアクメンチンを含む。これゆえ、本発明は、アミノ酸配列L K K T E Tおよびこれが保存された変異体を含むE B阻害ポリペプチドの使用を包含する。 10

【0016】

本明細書において使用される場合、用語「保存された変異体」もしくはこの文法的なバリエーションは、アミノ酸残基の、もう1つ別の生物学的に類似の残基による置換を表す。「保存された変異」の例は、イソロイシン、バリン、ロイシン、もしくはメチオニンのような疎水性残基の、もう1つ別の疎水性残基への置換、アルギニンの、リジンへの置換、グルタミン酸の、アスパラギン酸への置換、グルタミンの、アスパラギンへの置換、その他同様の、極性残基の、もう1つ別の極性残基への置換を包含する。

【0017】

T β 4は、数多くの組織、数多くのタイプの細胞へと局在化されており、これゆえ、T β 4もしくは本明細書において記載されるようなもう1つ別の応答阻害剤のような、L K K T E Tペプチド産生を刺激する物質であり、組織および／または細胞からの応答阻害剤産生を効果的にする組成物へと加えられ得るかもしくはこれを含み得る。このような刺激剤は、インシュリン様成長因子(I G F - 1)、血小板由来成長因子(P D G F)、内皮成長因子(E G F)、形質転換成長因子 β (T G F - β)、塩基性繊維芽細胞成長因子(b F G F)、チモシン α 1(T α 1)、および血管内皮成長因子(V E G F)のような、成長因子のファミリーのメンバーを包含する。より好ましくは、該刺激剤は形質転換成長因子 β (T G F - β)もしくはT G F - β のスーパーファミリーの他のメンバーである。本発明の組成物は、細胞外マトリックスの沈着、細胞の転移、および血管の新生を通して、結合組織の成長を効果的にすることにより、反応性化学物質もしくは生物学的物質に対する生物学的もしくは免疫学的応答の影響を抑えることがある。 20 30

【0018】

1実施形態によれば、被験体は、該被験体における、本明細書において定義されるような生物学的もしくは免疫学的応答阻害剤の産生を刺激する刺激剤を用いて処理される。

【0019】

加えて、反応性化学物質、生物学的物質、もしくは毒素に対する生物学的もしくは免疫学的応答の抑制を補助する他の物質が、本明細書において記載されるような応答阻害剤と共に、本組成物へと加えられてもよい。このような他の物質は、血管新生剤、成長因子、細胞分化を目指す物質、細胞転移を促進する物質、および、組織において細胞外マトリックス材料の準備を刺激する物質を包含する。例えば、限定ではなく、本明細書において記載されるような応答阻害剤は単独でももしくは組み合わせでも、以下の物質のいずれか1種以上と組み合わせで加えられ得る。 40

V E G F、K G F、F G F、P D G F、T G F β 、I G F - 1、I G F - 2、I L - 1、プロチモシン α 、および／またはチモシン α 1の有効量

【0020】

本発明はまた、本明細書において記載されるような、治療有効量の応答阻害剤を、医薬的に許容可能な担体中に含む医薬組成物を包含する。このような担体は、本明細書においてリストアップされるものを包含する。

【0021】

反応性化学物質、生物学的物質、もしくは毒素に対する、被験体の組織による生物学的 50

もしくは免疫学的応答を、処理、防止、阻害、もしくは抑制するための処理を提供する実際の投薬もしくは試薬、製剤もしくは組成物は、多くの要因（因子、factors）に依存することがあり、被験体の大きさや体調を包含している。しかしながら、当業者は、上記 P C T / U S 9 9 / 1 7 2 8 2 およびこの中の引用文献に開示されるような、臨床における用量を求めるための方法および技術を記載している教示を使用して、使用するに適切な用量を求めることができる。

【0022】

適切な製剤は、本明細書において記載されるような応答阻害剤を、約 0.001～50 重量%の範囲内の、より好ましくは約 0.01～0.1 重量%の範囲内の、最も好ましくは約 0.05 重量%の濃度で包含してもよい。

10

【0023】

本明細書において記載される治療アプローチは、本明細書において記載されるような応答阻害剤の、種々の経路による投与もしくは供給を抱え、被験体への、如何なる従来の投与技術をも包含している（例えば、限定されないが、局所投与、局所注射、吸入、もしくは全身投与）。本方法および組成物は、本明細書において記載されるような応答阻害剤を使用もしくは含有しており、医薬的に許容可能な非毒性賦形剤もしくは担体との添加混合により、医薬組成物中へと処方されてよい。

【0024】

本発明は、本明細書において記載されるような応答阻害剤と相互作用する抗体の使用を包含する。異なるエピトープ特性を有するプールされたモノクローナル抗体から本質的になる抗体が、区別できるよう調製されたモノクローナル抗体同様、提供される。モノクローナル抗体は、上記 P C T / U S 9 9 / 1 7 2 8 2 に開示されるような、当業者によく知られた方法により、蛋白断片を含有している抗原から調製される。本発明において使用される場合、用語「抗体」は、モノクローナル抗体およびポリクローナル抗体を包含するよう意味される。

20

【0025】

尚もう1つ別の実施形態では、本発明は、被験体を、遺伝子発現を調節する有効量の刺激剤を投与することにより、処理する方法を提供する。用語「調節する」は、本明細書において記載されるような応答阻害剤が過剰発現される時の発現阻害もしくは発現抑制に関し、本明細書において記載されるような応答阻害剤が過小発現される時の発現誘導に関する。用語「有効量」は、本明細書において記載されるような応答阻害剤の遺伝子発現を調節するにおいて有効である刺激剂量が結果的に、反応性化学物質、生物学的物質、もしくは毒素に対する、生物学的もしくは免疫学的応答の症状を軽減させることを意味する。本明細書において記載されるような応答阻害剤の遺伝子発現を調節する刺激剤は例えば、ポリヌクレオチドであってもよい。該ポリヌクレオチドは、アンチセンス、3重螺旋化剤、もしくはリボザイムであってもよい。例えば、本明細書において記載されるような応答阻害剤の構造遺伝子領域もしくはプロモーター領域へと向けられたアンチセンスが、利用されてもよい。本明細書において記載されるような応答阻害剤の遺伝子発現を調節する該刺激剤は、小さな干渉RNA（siRNA）であってもよい。

30

【0026】

もう1つ別の実施形態では、本発明は、本明細書において記載されるような応答阻害剤の活性を調節する化合物を利用する方法を提供する。本明細書において記載されるような応答阻害剤の活性に影響を及ぼす化合物（例えば、アンタゴニストもしくはアゴニスト）は、ペプチド、ペプチド模倣体、ポリペプチド、化合物、亜鉛のような鉱物、および生物学的物質を包含する。

40

【0027】

本発明は更に、本明細書において記載されるような応答阻害剤を求めてスクリーニングする方法に関し、これは、生物学的もしくは免疫学的応答を呈している組織を、候補化合物と接触させ；該組織における該生物学的もしくは免疫学的応答の抑制レベルを測定し、ここで、該抑制レベルが、該候補化合物を欠いている対応する組織におけるレベルと比較

50

され、これが、該候補化合物が該生物学的もしくは免疫学的応答を、処理、防止、阻害、もしくは抑制できることを指し示すことを含む。

【0028】

本発明は更に、本明細書において記載されるような応答阻害剤を求めてスクリーニングする方法に関し、これは、組織を、候補化合物と接触させ；該組織を、該候補化合物非存在下に該組織において生物学的もしくは免疫学的応答を誘導する物質と接触させ；該組織における該生物学的もしくは免疫学的応答の抑制レベルを測定し、ここで、該抑制レベルが、該候補化合物を欠いている対応する組織におけるレベルと比較され、これが、該化合物が該生物学的もしくは免疫学的応答を、処理、防止、阻害、もしくは抑制できることを指し示すことを含む。

10

【0029】

本発明は尚更に、組織における、本明細書において記載されるような応答阻害剤の産生を刺激できる、本明細書において記載されるような刺激剤を求めてスクリーニングする方法に関し、これは、本明細書において記載されるような生物学的もしくは免疫学的応答を呈している組織を、候補化合物と接触させ；該組織における、本明細書において記載されるような $T\beta 4$ もしくはもう1つ別の応答阻害剤の活性を測定し、ここで、該組織における、本明細書において記載されるような $T\beta 4$ もしくはもう1つ別の応答阻害剤の活性の上昇が、該候補化合物を欠いている対応する組織におけるこのような応答阻害剤の活性のレベルと比較され、これが、該化合物が該刺激剤を誘導できることを指し示すことを含む。

20

【0030】

本発明は更に、組織における、本明細書において記載されるような応答阻害剤の産生を刺激できる、本明細書において記載されるような刺激剤を求めてスクリーニングする方法に関し、これは、組織を、候補化合物と接触させ、該組織を、該候補化合物非存在下に、該組織における生物学的もしくは免疫学的応答を誘導する物質と接触させ、該組織における、本明細書において記載されるような応答阻害剤の活性を測定し、ここで、該組織における、本明細書において記載されるような応答阻害剤の活性の上昇が、該候補化合物を欠いている対応する組織における該活性のレベルと比較され、これが、該候補化合物が該組織における、本明細書において記載されるような応答阻害剤の産生を刺激できることを指し示すことを含む。

30

【実施例】

【0031】

有毒蔦への被曝による、目に見える発赤、硬化、腫れ、および紅斑を有する皮膚表面の1領域が、2重量% $T\beta 4$ を含有している医薬品の局所適用により処理された一方、同じ皮膚表面上の、有毒蔦への被曝による、目に見える発赤、硬化、腫れ、および紅斑を有するもう1つ別の領域が、処理されないままにされた。1日後、処理領域中の硬化および紅斑が有意に、未処理領域に比較すると抑制され、該処理領域の痒みは有意に、該未処理領域よりも軽かった。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US04/42993

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: A61K 38/18(2006.01)

USPC: 514/17,12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 514/17,12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
WEST and STN

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/0060405 A (Kleinman et al) 27 March 2003 (27.03.2003), col. 12, SEQ ID NO:1, col. 15, claims 1, 2, 5-8, col. 16, claims 23, 24, 27, 28, 50	2-5, 7, 9-16, 18-24, 27

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"I" 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 April 2006 (18.04.2006)

Date of mailing of the international search report

24 APR 2006

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) 273-3201

Authorized officer

Roy Teller

Telephone No. 571.272.1600

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US04/42993

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.: 1, 6, 8, 17, 25, 26, 28, and 29
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:

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 any 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.:

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.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
G 0 1 N 33/50 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
G 0 1 N 33/15 (2006.01)	G 0 1 N 33/50	Z
C 0 7 K 7/06 (2006.01)	G 0 1 N 33/15	Z
	C 0 7 K 7/06	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100110423
弁理士 曾我 道治

(74)代理人 100084010
弁理士 古川 秀利

(74)代理人 100094695
弁理士 鈴木 憲七

(74)代理人 100111648
弁理士 梶並 順

(74)代理人 100122437
弁理士 大宅 一宏

(72)発明者 ゴールドスタイン、アラン・エル
アメリカ合衆国、ワシントン・ディーシー、ノース・ウエスト、トゥエンティフィフス・ストリート 800、アパートメント 1005

Fターム(参考) 2G045 AA34 CB01 DA36 FB03
4B063 QA18 QQ08 QQ91 QR77 QS24 QX01
4C084 AA02 AA17 BA08 BA17 CA59 DB01 MA13 MA21 MA22 MA27
MA28 MA52 MA55 MA56 MA63 MA66 NA14 ZB05 ZB08 ZB11
4C085 AA13 AA14 BB11 CC23 CC32 EE01 GG03 GG04 GG06 GG08
4H045 AA30 BA14 EA20 EA22 FA20