

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5886523号
(P5886523)

(45) 発行日 平成28年3月16日 (2016. 3. 16)

(24) 登録日 平成28年2月19日 (2016. 2. 19)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 39/395 (2006. 01)

A 6 1 K 39/395 Z N A D

A 6 1 P 27/02 (2006. 01)

A 6 1 K 39/395 U

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 27/02

A 6 1 K 47/34 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 47/36 (2006. 01)

A 6 1 K 47/34

請求項の数 46 (全 54 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-542274 (P2010-542274)
 (86) (22) 出願日 平成21年1月9日 (2009. 1. 9)
 (65) 公表番号 特表2011-517659 (P2011-517659A)
 (43) 公表日 平成23年6月16日 (2011. 6. 16)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/000114
 (87) 国際公開番号 W02009/089036
 (87) 国際公開日 平成21年7月16日 (2009. 7. 16)
 審査請求日 平成24年1月6日 (2012. 1. 6)
 (31) 優先権主張番号 61/010, 566
 (32) 優先日 平成20年1月9日 (2008. 1. 9)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 502144235
 ザ スキーペンズ アイ リサーチ イン
 スティチュート インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2
 1 1 4, ボストン, スタニフォード
 ストリート 2 O
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100102118
 弁理士 春名 雅夫
 (74) 代理人 100160923
 弁理士 山口 裕孝
 (74) 代理人 100119507
 弁理士 刑部 俊

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 眼の炎症性障害を処置するための治療組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

炎症性インターロイキン-17(IL-17)サイトカインのIL-17受容体に対する結合を阻害する抗IL-17抗体を含む、対象の眼に局所投与することにより、ドライアイ症候群の重症度を低下させるための薬学的組成物。

【請求項 2】

ドライアイ症候群に罹っているとして特徴付けられる対象に投与するための、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項 3】

上記対象が、眼の乾燥、引掻くような痛み (scratching)、刺すような痛み (stinging)、痒み、焼けるような痛み (burning)、刺激、痛み、発赤、炎症、分泌物、および過剰な流涙からなる群より選択される徴候または症状を含み、かつ上記薬学的組成物が、少なくとも1つの該徴候または症状の重症度を抑えるまたは低下させる、請求項2記載の薬学的組成物。

【請求項 4】

ドライアイ症候群が、乾性角結膜炎 (KCS)、シェーグレン症候群 (SS)、シェーグレン症候群に関連する乾性角結膜炎、非シェーグレン症候群に関連する乾性角結膜炎、乾性角膜炎、乾燥症候群、眼球乾燥症、涙液膜障害、涙液産生減少、水性涙液 (aqueous tear) 欠乏症 (ATD)、マイボーム腺機能障害、および蒸発による喪失を含む、請求項1記載の薬学的組成物。

10

20

【請求項 5】

炎症性IL-17サイトカインのIL-17受容体に対する結合を阻害する抗IL-17抗体と第二の組成物とを連続的にまたは同時に投与するための、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項 6】

形態が、固体、軟膏、ゲル、液剤、エアロゾル、ミスト、ポリマー、コンタクトレンズ、薄膜、乳剤、または懸濁剤である、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項 7】

局所投与されることを特徴とする、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

全身投与も非眼組織への実質的な拡散もされないことを特徴とする、請求項1記載の薬学的組成物。

10

【請求項 9】

生理学的に許容される塩、カルボキシビニルポリマーを有するポロキサマー類似体、カルボキシビニルポリマー/HPMC、カルボキシビニルポリマー-メチルセルロース、粘液溶解剤、カルボキシメチルセルロース(CMC)、ヒアルロン酸、シクロデキストリン、および鉱油からなる群より選択される化合物をさらに含む、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項 10】

0.01～50%（重量/体積）の濃度で存在する、請求項6記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

炎症性インターロイキン-17サイトカインのIL-17受容体に対する結合を阻害する抗IL-17抗体を含む組成物を含む、ドライアイ症候群の重症度を低下させるためのコンタクトレンズであって、該組成物がレンズ内に組み入れられるか、またはレンズ上にコーティングされている、コンタクトレンズ。

20

【請求項 12】

ポリマーと、該ポリマーの内部または表面に組み入れられた生理活性組成物とを備えた、ドライアイ症候群の重症度を低下させるための装置であって、該生理活性組成物が炎症性インターロイキン-17サイトカインのIL-17受容体に対する結合を阻害する抗IL-17抗体を含み、該装置が眼組織の内部または表面に組み入れられる、装置。

【請求項 13】

ポリマーと、該ポリマーの内部または表面に組み入れられた生理活性組成物とを備えた、ドライアイ症候群の重症度を低下させるための装置であって、該生理活性組成物が炎症性インターロイキン-17サイトカインのIL-17受容体に対する結合を阻害する抗IL-17抗体を含み、該装置が眼組織内または液体腔(fluid cavity)に埋め込まれるまたは注入される、装置。

30

【請求項 14】

IL-17受容体に対する炎症性IL-17サイトカインの結合を阻害する抗IL-17抗体と、1種または複数種の炎症性アンタゴニストを含む第二の組成物との双方を投与するための、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項 15】

炎症性インターロイキン-17サイトカインのIL-17受容体に対する結合を阻害する抗IL-17抗体を含む、眼の障害を有する対象における調節性T細胞媒介性免疫抑制を増強してドライアイ症候群の重症度を低下させるための薬学的組成物。

40

【請求項 16】

炎症性インターロイキン-17サイトカインのIL-17受容体に対する結合を阻害する抗IL-17抗体を含む、それを必要とする対象の眼組織、付属器組織、またはリンパ組織におけるTh17細胞量を低減させてドライアイ症候群の重症度を低下させるための薬学的組成物。

【請求項 17】

炎症性インターロイキン-17サイトカインのIL-17受容体に対する結合を阻害する抗IL-17抗体を含む、ドライアイを有する対象の眼組織または付属器組織におけるリンパ脈管新生特異的増殖因子の分泌を減少させるための薬学的組成物。

50

【請求項 18】

リンパ脈管新生特異的増殖因子がVEGF-C、VEGF-D、VEGF受容体、またはそれらの組み合わせである、請求項17記載の薬学的組成物。

【請求項 19】

炎症性インターロイキン-17サイトカインのIL-17受容体に対する結合を阻害する抗IL-17抗体を含む、それを必要とする対象の眼組織、付属器組織、またはリンパ組織におけるマクロファージおよび単球細胞の量を低減させてドライアイ症候群の重症度を低下させるための薬学的組成物。

【請求項 20】

炎症性インターロイキン-17サイトカインのIL-17受容体に対する結合を阻害する抗IL-17抗体を含む、それを必要とする対象の眼組織、付属器組織、またはリンパ組織における病源性免疫細胞の量を低減させてドライアイ症候群の重症度を低下させるための薬学的組成物。

10

【請求項 21】

炎症性インターロイキン-17サイトカインのIL-17受容体に対する結合を阻害する抗IL-17抗体を含む、それを必要とする対象の眼組織または付属器組織における病源性リンパ管の増殖を低減させてドライアイ症候群の重症度を低下させるための薬学的組成物。

【請求項 22】

炎症性インターロイキン-17サイトカインのIL-17受容体に対する結合を阻害する抗IL-17抗体を含む、角膜神経損傷を有する対象における角膜神経損傷を低減させるための薬学的組成物であって、前記対象の角膜に局所投与して、それによって角膜神経再生を向上させて角膜神経損傷を低減させる、前記薬学的組成物。

20

【請求項 23】

炎症性インターロイキン-17サイトカインのIL-17受容体に対する結合を阻害する抗IL-17抗体を含む、角膜神経損傷を受けるリスクを有する対象における角膜神経損傷を防止するための薬学的組成物であって、角膜神経損傷を受ける前に前記対象の角膜に局所投与して、それによって神経変性を減少させて、角膜神経損傷を防止する、前記薬学的組成物。

【請求項 24】

角膜神経損傷または喪失が先天性欠損、疾患、外傷、医学的または外科的技法に起因する、請求項22記載の薬学的組成物。

30

【請求項 25】

角膜神経損傷または喪失が、神経栄養性角膜炎、単純ヘルペス、帯状ヘルペス角膜炎、真性糖尿病、三叉神経損傷、眼窩または頭部手術、頭部外傷、動脈瘤、頭蓋内神経疾患、角膜屈折矯正技法、光学的角膜屈折矯正手術（PRK）、レーザー角膜内切形成術（laser in situ keratomileusis; LASIK）、先天性欠損、眼表面疾患、ドライアイ症候群、非眼障害、非眼科的技法、末梢神経障害、または糖尿病性神経障害に起因する、請求項22記載の薬学的組成物。

【請求項 26】

角膜神経損傷または喪失を受けるリスクが、疾患、外傷、または医学的技法に起因する、請求項23記載の薬学的組成物。

40

【請求項 27】

角膜神経損傷または喪失を受けるリスクが、神経栄養性角膜炎、単純ヘルペス、帯状ヘルペス角膜炎、真性糖尿病、三叉神経損傷、眼窩または頭部手術、頭部外傷、動脈瘤、頭蓋内神経疾患、角膜屈折矯正技法、光学的角膜屈折矯正手術（PRK）、レーザー角膜内切形成術（LASIK）、眼表面疾患、ドライアイ症候群、非眼障害、非眼科的技法、末梢神経障害、または糖尿病性神経障害に起因する、請求項23記載の薬学的組成物。

【請求項 28】

対象が角膜神経損傷または喪失の徴候または症状を有する、請求項22または23記載の薬学的組成物。

【請求項 29】

50

角膜神経損傷または喪失の徴候が、角膜神経支配もしくは知覚の低下、角膜を神経支配する神経線維もしくは神経束の数の低下、角膜を神経支配するニューロンの死、神経伝達物質放出の減少もしくは喪失、神経成長因子放出の減少もしくは喪失、異常な流涙反射（tearing reflex）、異常な瞬目反射、異常な神経形態、異常な神経発芽の出現、異常な蛇行、増加したビーズ様神経形成、神経線維束の薄化、または神経線維束の肥厚化である、請求項28記載の薬学的組成物。

【請求項30】

角膜神経損傷または喪失の症状が、異常な涙液産生もしくは涙液乾燥、異常な瞬き、および、焦点を合わせることが難しいもしくはできないこと、視力の低下もしくは喪失、または角膜感受性の減少もしくは喪失である、請求項28記載の薬学的組成物。

10

【請求項31】

角膜組織に投与するための、請求項15-17、または19-21のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項32】

粘液溶解剤がN-アセチルシステインである、請求項9記載の薬学的組成物。

【請求項33】

対象がドライアイを有する、請求項15記載の薬学的組成物。

【請求項34】

対象の眼に局所投与することにより、ドライアイ症候群の重症度を低下させるための医薬の製造における、炎症性インターロイキン-17サイトカインのIL-17受容体に対する結合を阻害する抗IL-17抗体の使用。

20

【請求項35】

抗IL-17抗体が以下である、請求項1、15～17、または19～23のいずれか一項記載の薬学的組成物：

- (a)モノクローナル抗体またはポリクローナル抗体；
- (b)細胞内もしくは細胞外のIL-17サイトカインまたはIL-17受容体を標的とする抗体；
- (c)IL-17サイトカインまたはIL-17受容体の少なくとも1つの細胞内もしくは細胞外の配列に結合する抗体；
- (d)一本鎖抗体；
- (e)ヒト化抗体、組み換え抗体、またはキメラ抗体；または
- (f)IL-17サイトカインのIL-17受容体に対する結合を阻害または改変する化合物に直接または間接的に結合した抗体。

30

【請求項36】

炎症性サイトカインIL-17が、IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E、およびIL-17Fからなる群より選択される、請求項1、15～17、または19～23のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項37】

炎症性サイトカインIL-17受容体が、IL-17RA、IL-17RB、IL-17RC、IL-17RD、およびIL-17REからなる群より選択される、請求項1、15～17、または19～23のいずれか一項記載の薬学的組成物。

40

【請求項38】

ドライアイ症候群がマイボーム腺機能障害に関連する、請求項1～10および14のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項39】

抗IL-17抗体が以下である、請求項11記載のコンタクトレンズ：

- (a)モノクローナル抗体またはポリクローナル抗体；
- (b)細胞内もしくは細胞外のIL-17サイトカインまたはIL-17受容体を標的とする抗体；
- (c)IL-17サイトカインまたはIL-17受容体の少なくとも1つの細胞内もしくは細胞外の配列に結合する抗体；
- (d)一本鎖抗体；

50

(e)ヒト化抗体、組み換え抗体、またはキメラ抗体;または
(f)IL-17サイトカインのIL-17受容体に対する結合を阻害または改変する化合物に直接または間接的に結合した抗体。

【請求項 4 0】

炎症性サイトカインIL-17が、IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E、およびIL-17Fからなる群より選択される、請求項11記載のコンタクトレンズ。

【請求項 4 1】

炎症性サイトカインIL-17受容体が、IL-17RA、IL-17RB、IL-17RC、IL-17RD、およびIL-17REからなる群より選択される、請求項11記載のコンタクトレンズ。

【請求項 4 2】

ドライアイ症候群がマイボーム腺機能障害に関連する、請求項11記載のコンタクトレンズ。

【請求項 4 3】

抗IL-17抗体が以下である、請求項12または13記載の装置：

- (a)モノクローナル抗体またはポリクローナル抗体；
- (b)細胞内もしくは細胞外のIL-17サイトカインまたはIL-17受容体を標的とする抗体；
- (c)IL-17サイトカインまたはIL-17受容体の少なくとも1つの細胞内もしくは細胞外の配列に結合する抗体；
- (d)一本鎖抗体；
- (e)ヒト化抗体、組み換え抗体、またはキメラ抗体;または
- (f)IL-17サイトカインのIL-17受容体に対する結合を阻害または改変する化合物に直接または間接的に結合した抗体。

【請求項 4 4】

炎症性サイトカインIL-17が、IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E、およびIL-17Fからなる群より選択される、請求項12または13記載の装置。

【請求項 4 5】

炎症性サイトカインIL-17受容体が、IL-17RA、IL-17RB、IL-17RC、IL-17RD、およびIL-17REからなる群より選択される、請求項12または13記載の装置。

【請求項 4 6】

ドライアイ症候群がマイボーム腺機能障害に関連する、請求項12または13記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、その内容物の全体が参照により本明細書に組み入れられる、2008年1月9日に提出された米国特許仮出願第61/010,566号の優先権による恩典を主張する。

【0002】

発明の分野

本発明は、一般的に眼科学の分野に関する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

眼の炎症性障害は、視覚障害の主な原因の1つである。乾性角結膜炎としても知られるドライアイ症候群（DES）は、主要な眼表面の炎症性障害である。眼表面の炎症性障害の病因および発病に関する現在の知識は未だ不十分であり、現在の処置は、一時的かつ不完全な症状軽減を提供するに過ぎない。

【発明の概要】

【0004】

本発明は、IL-17受容体または前炎症性シグナル伝達経路の他の要素に対する炎症性IL-17サイトカインの結合などの炎症性インターロイキン-17の活性を阻害する組成物を対象

10

20

30

40

50

の眼に局所投与することによって、IL-17媒介性眼表面炎症性障害の重症度を抑えるまたは低下させるための方法を含む。特許請求される組成物および方法は、IL-17媒介性眼表面炎症性障害を処置するための必要性を満たし、これは、この状態の症状に完全に対処するのみならず、基礎となる生理的機序に影響を及ぼす。本明細書において記述される方法が、眼表面の炎症性障害に至る分子シグナル伝達経路を標的にできることは、一般的ではあるが複雑でもあるこれらの状態を処置するための長期にわたる解決策を提供する。

【0005】

好ましい態様において、特許請求される本発明の組成物は、IL-17AまたはIL-17Fの活性を阻害する。または、特許請求される本発明の組成物は、IL-17AおよびIL-17Fの活性を阻害する。もう1つの好ましい態様において、特許請求される本発明の組成物は、IL-17RAまたはIL-17RCの活性を阻害する。または、特許請求される本発明の組成物は、IL-17RAの活性を阻害する。本発明のIL-17媒介性眼表面炎症性障害は、全層角膜移植、角膜移植、層状または部分層移植、選択的内皮移植、角膜新生血管形成、人工角膜移植術、角膜の眼表面炎症状態、結膜瘢痕障害、自己免疫状態、類天疱瘡症候群、スティーヴンズ・ジョンソン症候群、アレルギー、重度アレルギー性（アトピー性）眼疾患、結膜炎、および微生物性角膜炎を含む。IL-17媒介性眼表面炎症性障害は、重度のアレルギー性（アトピー性）眼疾患を含む。好ましくはIL-17媒介性眼表面炎症性障害は、ブドウ膜炎、眼内状態、または眼の内部組織の炎症を含まない。

【0006】

本発明の1つの好ましい態様において、IL-17媒介性眼表面炎症性障害は、ドライアイ症候群（DES）である。DESの同義語および関連障害には、乾性角結膜炎（KCS）、シェーグレン症候群（SS）、シェーグレン症候群に関連する乾性角結膜炎、非シェーグレン症候群に関連する乾性角結膜炎、乾性角膜炎、乾燥症候群、眼球乾燥症、涙液膜障害、涙液産生減少、水性涙液（aqueous tear）欠乏症（ATD）、マイボーム腺機能障害（MGD）、および蒸発による喪失が含まれるがこれらに限定されるわけではない。対象は、眼の乾燥、引掻くような痛み（scratching）、刺すような痛み（stinging）、痒み、焼けるような痛み（burning）、刺激、痛み、発赤、炎症、分泌物、および過剰な流涙からなる群より選択される徴候または症状を検出することによって、DESまたは関連障害に罹っているとして同定される。または、対象は、その涙液組成が正しい眼組織の潤滑にとって不十分である場合にDESまたは関連障害に罹っていると同定される。治療法は、少なくとも1つの上記徴候または症状の重症度を抑えるまたは低下させるものである。

【0007】

ドライアイは、涙液および眼表面の多因性障害であり、それによって不快感、視覚障害、および涙液膜不安定の症状が起こり、眼表面に損傷が起こる可能性がある。これは、涙液膜の浸透圧の増加および眼表面の炎症を伴う（ドライアイの臨床試験におけるemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop, CLAO J 1995;21:221-2）。より詳細な定義に関しては、参照により本明細書に組み入れられる、The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop. Ocular Surface. 2007 Apr;5(2):75-92を参照されたい。治療法は、少なくとも1つの上記徴候または症状の重症度を抑えるまたは低下させるものである。

【0008】

本方法は、炎症性IL-17サイトカインのIL-17受容体複合体に対する結合を阻害する化合物の投与を含む。好ましい製剤は、固体、パスタ剤、軟膏、ゲル、液剤、エアロゾル、ミスト、ポリマー、コンタクトレンズ、薄膜、乳剤、または懸濁剤の形態である。製剤は局所的に投与される、たとえば、組成物は眼に送達されて眼に直接接触する。組成物は、0.01~50%（重量/体積）の濃度で存在する。たとえば、阻害組成物は、1%（重量/体積）、10%（重量/体積）、20%（重量/体積）、25%（重量/体積）、30%（重量/体積）、40%（重量/体積）、50%（重量/体積）、またはそのあいだの任意の百分率の濃度で存在する。本方法は、組成物の全身投与も、非眼組織への組成物の計画的な実質的拡散も伴わな

い。

【0009】

任意で、組成物はさらに、薬学的に許容される担体を含有する。例示的な薬学的担体には、生理学的に許容される塩、カーボポールを有するポロキサマー類似体、カーボポール/ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、カーボポール-メチルセルロース、粘液溶解剤、カルボキシメチルセルロース (CMC)、ヒアルロン酸、シクロデキストリン、および鉱油が含まれるがこれらに限定されるわけではない。1つの態様において、粘液溶解剤は、N-アセチルシステインである。

【0010】

本発明のポリヌクレオチドおよびポリペプチドは全て、精製および/または単離される。本明細書において用いられるように、「単離された」または「精製された」核酸分子、ポリヌクレオチド、ポリペプチド、またはタンパク質は、他の細胞材料、組み換え技術によって産生された場合には培養培地、または化学合成された場合には化学的前駆体もしくは他の化学物質を実質的に含まない。精製化合物は、少なくとも60重量% (乾燥重量) の関心対象化合物である。好ましくは、調製物は、少なくとも75重量%、より好ましくは少なくとも90重量%、および最も好ましくは少なくとも99重量%の関心対象化合物である。純度は任意の適切な標準的な方法によって測定され、たとえばカラムクロマトグラフィー、ポリアクリルアミドゲル電気泳動、またはHPLC分析によって測定される。

【0011】

ドライアイ症候群の重症度を抑えるまたは低下させるための方法はまた、炎症性インターロイキン-17サイトカインまたはIL-17受容体複合体の任意の成分をコードするポリヌクレオチドまたはポリペプチドの転写、転写物安定性、翻訳、修飾、局在化、分泌、または機能を阻害または改変する、ポリヌクレオチド、ポリペプチド、抗体、化合物、または低分子を含む組成物を対象の眼に局所投与することによって行われる。

【0012】

本組成物は、IL-17および/または受容体複合体に対する中和抗体または機能遮断抗体を含んでもよい。IL-17に対する中和抗体または機能遮断抗体は、ヒトIL-17アフィニティ精製ポリクローナル抗体 (カタログ番号AF-317-NA、R&D Systems)、ヒトIL-17アロフィコシアニンモノクローナル抗体 (クローン41802) (カタログ番号IC3171A、R&D Systems)、ヒトIL-17ピオチニル化アフィニティ精製ポリクローナル抗体 (カタログ番号BAF317、R&D Systems)、ヒトIL-17モノクローナル抗体 (クローン41802) (カタログ番号MAB3171、R&D Systems)、ヒトIL-17モノクローナル抗体 (クローン41809) (カタログ番号MAB317、R&D Systems)、ヒトIL-17フィコエリスリンモノクローナル抗体 (クローン41802) (カタログ番号IC3171P、R&D Systems)、マウスIL-17アフィニティ精製ポリクローナル抗体 (カタログ番号AF-421-NA、R&D Systems)、マウスIL-17ピオチニル化アフィニティ精製ポリクローナル抗体 (カタログ番号BAF421、R&D Systems)、マウスIL-17モノクローナル抗体 (クローン50101) (カタログ番号MAB721、R&D Systems)、またはマウスIL-17モノクローナル抗体 (クローン50104) (カタログ番号MAB421、R&D Systems) の再構成 (reformulated) 誘導体もしくはヒト化誘導体であってもよく、またはこれらのエピトープに結合してもよい。好ましくはIL-17に対する中和抗体または機能遮断抗体は、モノクローナル抗ヒトIL-17抗体 (クローン41809、カタログ番号MAB317、R&D Systems)、ヤギにおいて作製したポリクローナルの抗ヒトIL-17抗体 (カタログ番号AF-317-NA、R&D Systems)、または組み換え型ヒトIL-17 R/Fcキメラ (カタログ番号177-IR、R&D Systems) の再構成誘導体もしくはヒト化誘導体であってもよく、またはこれらのエピトープに結合してもよい。

【0013】

IL-17受容体 (IL-17R) に対する中和抗体または機能遮断抗体は、ヒトIL-17Rアフィニティ精製ポリクローナル抗体 (カタログ番号AF177、R&D Systems)、ヒトIL-17Rアロフィコシアニンモノクローナル抗体 (クローン133617) (カタログ番号FAB177A、R&D Systems)、ヒトIL-17Rピオチニル化アフィニティ精製ポリクローナル抗体 (カタログ番号BAF177

、R&D Systems)、ヒトIL-17Rフルオレセインモノクローナル抗体(クローン133617)(カタログ番号FAB177F、R&D Systems)、ヒトIL-17Rモノクローナル抗体(クローン133617)(カタログ番号MAB177、R&D Systems)、ヒトIL-17Rモノクローナル抗体(クローン133621)(カタログ番号MAB1771、R&D Systems)、ヒトIL-17Rフィコエリスリンモノクローナル抗体(クローン133617)(カタログ番号FAB177P、R&D Systems)、マウスIL-17Rアフィニティ精製ポリクローナル抗体(カタログ番号AF448A、R&D Systems)、マウスIL-17Rビオチニル化アフィニティ精製ポリクローナル抗体(カタログ番号BAF448、R&D Systems)、またはマウスIL-17Rモノクローナル抗体(クローン105828)(カタログ番号MAB448、R&D Systems)の再構成誘導体もしくはヒト化誘導体であってもよく、またはこれらのエピトープに結合してもよい。

10

【0014】

IL-17に対する中和抗体または機能遮断抗体は、1つまたは複数の型のマウス抗IL-17A(7172、7173、7175、7177、8171、7371、7971、および7370が含まれるがこれらに限定されるわけではないSKU番号、eBioscience)またはマウス抗IL-17F(7471および8471が含まれるがこれらに限定されるわけではないSKU番号、eBioscience)の再構成誘導体もしくはヒト化誘導体であってもよく、またはこれらのエピトープに結合してもよい。IL-17に対する中和抗体または機能遮断抗体は、1つまたは複数の型のヒト抗IL-17A(7178、7179、8179、7176、7976、および7876が含まれるがこれらに限定されるわけではないSKU番号、または8479が含まれるがこれらに限定されるわけではないヒト抗IL-17F SKU番号、eBioscience)の再構成誘導体またはヒト化誘導体であってもよい。好ましくはIL-17に対する中和抗体または機能遮断抗体は、機能的等級の精製抗ヒトIL-17A抗体(クローン:eBio64CAP17、カタログ番号16-7178、eBioscience)の再構成誘導体もしくはヒト化誘導体であってもよく、またはこれらのエピトープに結合してもよい。

20

【0015】

または、本組成物は、IL-17受容体複合体またはIL-17もしくはIL-17受容体複合体の任意の合成中間体に結合するイントラボディを含んでもよい。本組成物は、代替的にまたは追加的に、IL-17に結合するIL-17受容体複合体の可溶性断片を含んでもよい。

【0016】

例示的なポリペプチドには、IL-17機能を破壊することができる融合体および/またはキメラタンパク質が含まれるがこれらに限定されるわけではない。本組成物はさらに、遺伝子発現を沈黙化させるために、モルフォリノアンチセンスオリゴヌクレオチド、マイクロRNA(miRNA)、低分子ヘアピンRNA(shRNA)、または低分子干渉RNA(siRNA)を含む。

30

【0017】

IL-17サイトカインまたはIL-17受容体に対して標的化される企図される機能遮断抗体は、モノクローナル抗体またはポリクローナル抗体である。企図される抗体は、IL-17またはIL-17受容体ポリペプチド内の1つまたは複数の配列に結合する。または抗体はイントラボディである。いくつかの態様において、抗体は、一本鎖抗体、ヒト化抗体、組み換え抗体、またはキメラ抗体を含む。1つまたは複数の化合物はこの抗体に直接または間接的に結合する。

【0018】

IL-17および/またはその受容体複合体のアンタゴニストは、以下の1つまたは複数を含む第二の組成物と共に同時または連続的に投与される: 抗生物質、免疫抑制組成物、抗炎症組成物、増殖因子、ステロイド、ケモカイン、またはケモカイン受容体。

40

【0019】

本組成物は、遺伝子発現を沈黙化するために、眼組織または付属器組織に対する局所投与のために適応されたマイクロRNA分子を含む。ヒトIL-17Rに結合する例示的なmiRNAには、miR-24(SEQ ID NO:33)、miR-378(SEQ ID NO:34)、およびlet-7g(SEQ ID NO:35)が含まれるがこれらに限定されるわけではない。

【0020】

低分子は有機低分子または無機低分子である。例示的な有機低分子には、脂肪族炭化水

50

素、アルコール、アルデヒド、ケトン、有機酸、エステル、単糖類および二糖類、芳香族炭化水素、アミノ酸、および脂質が含まれるがこれらに限定されるわけではない。例示的な無機低分子は微量の無機質、イオン、フリーラジカル、および代謝物を含む。または、低分子阻害剤を合成により操作して、酵素の結合ポケットを満たすための断片、小さい部分、またはより長いアミノ酸鎖からなるようにすることができる。典型的に、低分子は1キログラム未満である。

【0021】

本発明の1つの態様において、組成物は、IL-17機能のアンタゴニストと併用して用いられる1つまたは複数の抗生物質組成物を含む。抗生物質およびIL-17アンタゴニスト組成物は、同時または連続的に投与される。IL-17機能のアンタゴニストとの併用治療のために用いられる例示的な抗生物質組成物には、アミカシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、ネオマイシン、ネチルマイシン、ストレプトマイシン、トブラマイシン、テイコプラニン、バンコマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン、エリスロマイシン、ロキシスロマイシン、トロレアンドマイシン、アモキシシリン、アンピシリン、アズロシリン、カルベニシリン、クロザシリン、ジクロキサシリン、フルコザシリン、メズロシリン、ナフシリン、ペニシリン、ピペラシリン、チカルシリン、バシトラシン、コリスチン、ポリミキシンB、シプロフロキサシン、エノキサシン、ガチフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、モキシフロキサシン、ノルフロキサシン、オフラザシン、トロバフロキサシン、マフェニド、スルファセタミド、スルファメチゾール、スルファサラジン、スルフイソキサゾール、テトラサイクリン、トリメトプリム、コトリモキサゾール、デメクロサイクリン、ソキシサイクリン、ミノサイクリン、ドキシサイクリン、オキシテトラサイクリン、またはテトラサイクリンが含まれるがこれらに限定されるわけではない。

【0022】

組成物は、第二の免疫抑制組成物と同時または連続的に投与されるIL-17サイトカインまたはIL-17受容体複合体のアンタゴニストを含む。IL-17またはIL-17Rアンタゴニストを含む組成物は局所に投与される。第二の免疫抑制組成物は局所的または全身的に投与される。

【0023】

免疫抑制化合物は、濃度0.05~4.0% (mg/ml) のシクロスポリンAまたはその類似体を含む。代替的にまたは追加的に、免疫抑制組成物は、グルココルチコイド、細胞抑制物質、アルキル化剤 (ナイトロジェンマスタード/シクロホスファミド、ニトロソウレア、白金化合物)、抗代謝剤 (メトトレキサート、任意の葉酸類似体、アザチオプリン、メルカプトプリン、任意のプリン類似体、任意のピリミジン類似体、タンパク質合成の任意の阻害剤)、細胞障害性抗生物質 (ダクチノマイシン、アントラサイクリン、マイトマイシンC、ブレオマイシン、ミスラマイシン)、ポリクローナル抗体 (Atgam (登録商標)、Thymoglobuline (登録商標)、抗リンパ球または抗胸腺細胞抗原に対する任意の抗体)、モノクローナル抗体 (OKT3 (登録商標)、T細胞受容体に対する任意の抗体、IL-2に対する任意の抗体、バシリキシマブ/Simulect (登録商標)、デクリズマブ/Zenapax (登録商標)、タクロリムス/Prograf (商標)/FK506、シロリムス/Rapamune (商標)/ラパマイシン、インターフェロン β 、インターフェロン γ 、オピオイド、TNF α 結合タンパク質、ミコフェノール酸塩、またはFTY720を含む。

【0024】

組成物は、薬学的に適切な担体と共に局所投与される、IL-17またはIL-17Rに結合するまたはその機能を改変するポリヌクレオチド、ポリペプチド、抗体、または低分子を含む。ポリヌクレオチド組成物の送達法には、リポソーム、受容体媒介性送達システム、裸のDNA、および中でもヘルペスウイルス、レトロウイルス、アデノウイルス、およびアデノ随伴ウイルスなどの工学操作されたウイルスベクターが含まれるがこれらに限定されるわけではない。ポリヌクレオチド組成物は、薬学的に許容される液体担体、たとえば水溶性または部分的に水溶性である液体担体と共に局所投与される。または、組成物内のポリヌ

クレオチド配列は、リポソーム（たとえば、陽イオンリポソームまたは陰イオンリポソーム）に会合する。

【0025】

短いDNA配列またはRNA配列を細胞に送達するために多数の方法が開発されており；たとえばポリヌクレオチド分子、または所望の細胞タイプを特異的に標的とするように設計された改変ポリヌクレオチド分子を、組織部位に直接接触させることができる（たとえば、標的細胞表面上で発現された受容体または抗原に特異的に結合するペプチドまたは抗体に連結された配列）。

【0026】

好ましいアプローチは、短いポリヌクレオチド配列が強いポリメラーゼIIIまたはポリメラーゼIIプロモーターの制御下に置かれる組み換え型DNA構築物を用いる。そのような構築物を用いることによって、本発明の核酸の内因性の転写物と相補的塩基対を形成して、それによって内因性のmRNA転写物の翻訳を防止するであろうポリヌクレオチドの十分量の転写が起こるのである。本発明は、鑄型として相補鎖を用いる短いポリヌクレオチドの構築物を包含する。たとえば、細胞に取り込まれて、干渉RNAまたは前駆体の二本鎖RNA分子への転写を指示するように、ベクターをインビボで導入することができる。または、短いポリヌクレオチド転写物の鑄型は、細胞タイプ特異的プロモーターまたは他の調節エレメントの転写制御下に置かれる。このように、局所投与された組成物が、意図された眼標的組織を超えて拡散するかまたは吸収されることは、有害なまたは全身性の副作用を引き起こすものではない。ベクターは、それが望ましいポリヌクレオチドを産生するように転写されうる限り、エピソームに留まるかまたは染色体に組み込まれるようになる。

【0027】

ベクターは、当技術分野において標準的な組み換え型DNA技術法によって構築される。ベクターは、哺乳動物細胞における複製および発現のために用いられる、プラスミド、ウイルス、または当技術分野において公知の他のベクターでありうる。短いポリヌクレオチドをコードする配列の発現は、哺乳動物、好ましくはヒト細胞において作用することが当技術分野において公知である任意のプロモーターの制御下に置かれうる。プロモーターは誘導型または構成的である。例示的なプロモーターには、SV40初期プロモーター領域（Bernois et al., Nature 290:304, 1981）；ラウス肉腫ウイルスの3'末端反復配列に含有されるプロモーター（Yamamoto et al., Cell, 22:787-797, 1988）；ヘルペスチミジンキナーゼプロモーター（Wagner et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 78: 1441, 1981）；またはメタロチオネイン遺伝子の調節配列（Brinster et al., Nature, 296:39, 1988）が含まれるがこれらに限定されるわけではない。

【0028】

形質膜を超えての輸送を可能にするために、ポリペプチド組成物を、単独でまたは受容体媒介性送達システムと組み合わせて、リポソームに会合させる。ポリペプチド組成物は可溶性または膜結合型である。例示的な受容体媒介性送達システムは、C型肝炎ウイルス（HCV）感染症およびHCV媒介性薬物送達法について観察されるように、低密度リボタンパク質（LDL）受容体（LDLR）に対する、低密度または超低密度のリボタンパク質含有粒子または小胞の融合を伴う。

【0029】

組成物は、イントラボディとも呼ばれる、IL-17またはIL-17受容体複合体に対して作製された1つまたは複数の細胞外抗体または細胞内抗体を含む。細胞外抗体は、薬理学的に適切な水性または非水性の担体と共に局所投与される。細胞内抗体をコードする配列は、ウイルスまたは哺乳動物発現ベクターにサブクローニングされて、形質膜を通しての輸送を容易にするために脂肪親和性装置に充填されて、薬理学的に適切な水性または非水性の担体と共に眼組織に局所投与される。形質膜内部に入ると、宿主細胞機構は、IL-17またはIL-17受容体複合体に対して標的化される細胞内機能遮断抗体を生成するようにイントラボディコードを転写、翻訳、およびプロセッシングする。分泌型分子の場合、細胞内抗体は、標的タンパク質の翻訳後修飾または分泌を防止する。膜結合分子の場合、細胞内抗体

は、IL-17サイトカインによる受容体係合時の細胞内シグナル伝達事象を防止する。

【0030】

組成物は、他の阻害エレメントと共に、IL-17および/またはIL-17受容体複合体機能のアンタゴニストを含む。IL-17および/またはIL-17受容体複合体および他の阻害エレメントのアンタゴニストは、同時または連続的に投与される。1つの態様において、組成物は、IL-17および/またはIL-17受容体機能のアンタゴニストおよび腫瘍壊死因子 α (TNF α)のアンタゴニストを含む。TNF α の例示的な機能的遮断剤には、組み換え型および/または可溶性のTNF α 受容体、モノクローナル抗体、ならびに低分子アンタゴニストおよび/または逆アゴニストが含まれるがこれらに限定されるわけではない。1つまたは複数の市販のTNF α 遮断剤が、本態様における局所投与のために再構成される。再構成のために用いられる例示的な市販のTNF α 遮断剤には、エタネルセプト/Embrel、インフリキシマブ/Remicade、およびアダリムマブ/Humiraが含まれるがこれらに限定されるわけではない。または、組成物は、IL-17および/またはIL-17受容体機能のアンタゴニストおよび1つまたは複数のインターロイキンサイトカインのアンタゴニストを含む。例示的なサイトカインには、IL-1、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-12、IL-18、およびIL-23が含まれるがこれらに限定されるわけではない。もう1つの態様において、組成物は、IL-17および/またはIL-17受容体機能のアンタゴニスト、ならびに増殖因子および受容体(VEGFR)で構成される血管上皮細胞増殖因子(VEGF)ファミリーの1つまたは複数のメンバーのアンタゴニストを含む。例示的なメンバーには、VEGF-A、VEGF-C、VEGFR-2、およびVEGFR-3が含まれるがこれらに限定されるわけではない。もう1つの態様において、組成物は、IL-17および/またはIL-17受容体機能のアンタゴニストおよびインターフェロン- γ のアンタゴニストを含む。もう1つの態様において、組成物は、IL-17および/またはIL-17受容体機能のアンタゴニストと、1つまたは複数のケモカインおよびその受容体のアンタゴニストとを含む。本態様の組成物によって含まれる例示的なケモカインおよび受容体には、ケモカイン(C-Cモチーフ)受容体1(CCR1)、ケモカイン(C-Cモチーフ)受容体2(CCR2)、ケモカイン(C-Cモチーフ)受容体5(CCR5)、ケモカイン(C-Cモチーフ)受容体7(CCR7)、およびケモカイン(C-X-Cモチーフ)受容体3(CXCR3)が含まれるがこれらに限定されるわけではない。

【0031】

組成物がIL-17および/またはIL-17受容体機能のアンタゴニストおよび第二の組成物を含む態様において、第二の組成物に対するIL-17アンタゴニストの各々の用量は1:10~10:1(質量/重量)の比である。または、比は、1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、または9:1である。

【0032】

本発明はまた、炎症性インターロイキン-17サイトカインの活性を阻害する組成物および薬学的に適合するポリマーからなるコンタクトレンズ装置も含む。この組成物はまた、IL-17またはIL-17受容体複合体のアンタゴニストのみならず、第二の組成物の併用を含む。たとえば、組成物はレンズ内に組み入れられるかまたはレンズ上にコーティングされる。組成物は、コンタクトレンズポリマーに化学的に結合されるか、または物理的に捕捉される。コンタクトレンズは、疎水性または親水性のいずれかである。

【0033】

本発明は、炎症性インターロイキン-1サイトカインの活性を阻害する組成物および薬学的に適合するポリマーからなる薬物送達装置を含む。この組成物はまた、IL-17またはIL-17受容体機能のアンタゴニストならびに第二の組成物の併用も含む。たとえば、組成物は、ポリマー内に組み入れられるかまたはポリマー上にコーティングされる。組成物は、ポリマーに化学結合されるか、またはポリマーに物理的に捕捉される。ポリマーは、疎水性または親水性のいずれかである。ポリマー装置は、多数の物理的配列を含む。例示的な物理型のポリマー装置には、薄膜、足場、チャンバー、球体、マイクロスフェア、ステント、または他の構造が含まれるがこれらに限定されるわけではない。ポリマー装置は内部および外部表面を有する。装置は1つまたは複数の内部チャンバーを有する。これらのチャン

10

20

30

40

50

バーは1つまたは複数の組成物を含有する。装置は1つまたは複数の化学的に区別可能なモノマーのポリマーを含有する。装置のサブユニットまたはモノマーはインビトロまたはインビボで重合する。

【0034】

本発明は、ポリマーと、ポリマー内部または表面に組み入れられた生理活性組成物とを備えた装置を含み、該生理活性組成物は炎症性インターロイキン-17サイトカインの活性を阻害し、かつ該装置は、眼表面組織、眼表面組織に接触した付属器組織、液体が充填された眼腔もしくは付属器腔、または眼腔もしくは付属器腔に移植または注入される。

【0035】

そこから装置が形成される例示的な粘液接着性の多価陰イオン性の天然または半合成ポリマーには、ポリガラクトロン酸、ヒアルロン酸、カルボキシメチルアミロース、カルボキシメチルキチン、コンドロイチン硫酸、ヘパリン硫酸、およびメソグリカンが含まれるがこれらに限定されるわけではない。1つの態様において、装置は、任意で全体または部分的に生体分解性であってもよい生体適合性のポリマーマトリクスを含む。ハイドロゲルは、適したポリマーマトリクス材料の一例である。ハイドロゲルを形成することができる材料の例には、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、PLGAポリマー、アルギン酸塩およびアルギン酸塩誘導体、ゼラチン、コラーゲン、アガロース、天然および合成多糖類、ポリペプチドなどのポリアミノ酸、特にポリ(リジン)、ポリヒドロキシブチレートおよびポリ-ε-カプロラクトンなどのポリエステル、ポリアンヒドリド、ポリホスファジン、ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(アルキレンオキサイド)、特にポリ(エチレンオキサイド)、ポリ(アリルアミン)(PAM)、ポリ(アクリレート)、ポリ(4-アミノメチルスチレン)などの改変スチレンポリマー、プルロニックポリオール、ポリオキサマー、ポリ(ウロン酸)、ポリ(ビニルピロリドン)、およびグラフトコポリマーが含まれる上記のコポリマーが含まれる。もう1つの態様において、足場は、コラーゲン、フィブリン、ヒアルロン酸、アガロース、およびラミニンに富むゲルなどの、しかしこれらに限定されない、多様な合成ポリマーおよび天然に存在するポリマーから加工されてもよい。

【0036】

ハイドロゲルの1つの好ましい材料は、アルギン酸塩または改変アルギン酸塩材料である。アルギン酸分子は、ポリマー鎖に沿って比率および連続分布が変動する、(1-4)連結β-D-マンヌロン酸(M単位)とα-L-グルロン酸(G単位)のモノマーを含む。アルギン酸塩多糖類は、二価の陽イオン(たとえば、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Ba^{2+})に対して強い親和性を有し、これらの分子に曝露されると安定なハイドロゲルを形成する多価電解質系である。Martinsen A., et al., Biotech. & Bioeng., 33 (1989)79-89を参照されたい。

【0037】

本発明の態様は、アルギン酸塩または、好ましくは解離後にヒトによるクリアランスのための腎閾値となるサイズを有する、他のより低分子の多糖類を利用する。ポリマー装置は局所または非常に浅い皮下に存在し、ポリマー装置に化学的に結合したもしくは物理的に捕捉された組成物または装置自体は分解されて、体から消失しなければならない。生体分解性のポリマー装置の場合、アルギン酸塩または多糖類は、分子量1000~80,000ダルトン、より好ましくは1000~60,000ダルトンまで、特に好ましくは1000~50,000ダルトンまで低下させることが好ましい。同様に、マンヌロン酸塩単位とは対照的に、グルクロン酸塩単位はポリマーをゲル化するために二価の陽イオンを通してイオン性クロスリンクのための部位を提供することから、高いグルロン酸塩含有量のアルギン酸塩材料を用いることが有用である。

【0038】

内部および外部の表面は任意で孔を含有する。孔は、対象への投与前に作製されるか、または対象への投与時に表面を穿孔する孔形成物質を装置内に含めることによってもたらされる。例示的な孔形成物質には、無機塩および糖などの水溶性化合物が含まれるがこれらに限定されるわけではない。孔形成物質は、微粒子として添加されて、1~30%(重量/ポリマーの重量)を含む。孔の大きさは、タンパク質の拡散にとって十分であるが、装置

の内部または外部に細胞が遊走するほど大きくない。

【0039】

装置は、局所、結膜下、または強膜外隙、皮下、または管内投与される。具体的に、装置は、眼組織の表面上にまたは表面のすぐ下に置かれる。または、装置は涙管または涙腺内部に配置される。ポリマーの内部または上に組み入れられた組成物は、装置から放出または拡散される。

【0040】

本発明は、可変の物理的および化学的な組成物を含むが、組成物は局所投与されて、眼に直接接触する。組成物は、固体、パスタ剤、軟膏、ゲル、液剤、エアロゾル、ミスト、ポリマー、薄膜、乳剤、または懸濁剤として投与される。さらに、組成物は、コンタクト
10 レンズまたは薬物送達装置の中に組み入れられるかまたはそれらの上にコーティングされて、そこから1つまたは複数の分子がレンズもしくは装置から拡散するか、または時間依存的に放出される。本態様において、たとえばレンズが視力矯正のために必要である場合にはコンタクトレンズ組成物は眼表面に留まり、あるいはコンタクトレンズは、隣接する組織に組成物を同時に放出しながら、時間と共に溶解する。同様に、薬物送達装置は様々な態様において、任意で生体分解性または持続性である。

【0041】

1つの好ましい態様において、本発明は、IL-17の転写、転写物安定性、翻訳、修飾、局在化、分泌、または受容体結合を阻害する手段を有する組成物を含む。1つの好ましい態様において、組成物は、IL-17 mRNA転写物またはIL-17ポリペプチドの1つまたは複数の領
20 域に結合することができる。または、組成物は、IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E、およびIL-17Fからなる群より選択されるIL-17 mRNA転写物またはIL-17ポリペプチドの1つまたは複数の領域に結合することができる。もう1つの好ましい態様において、組成物は、IL-17A mRNA転写物またはIL-17Fポリペプチドの1つまたは複数の領域に結合することができる。

【0042】

組成物は、IL-17の受容体のアンタゴニストまたは逆アゴニストを含む。IL-17受容体は、IL-17RA、IL-17RB、IL-17RC、IL-17RD、およびIL-17REを含む。好ましくは、IL-17RAおよびIL-17RCは、アンタゴニストまたは逆アゴニストによって標的化される。この態様において、アンタゴニストは、受容体に対するその結合を遮断することによって、アゴニストであるIL-17の機能を阻害するIL-17Rの結合パートナーもしくはリガンド、または逆ア
30 ゴニストとして定義される。逆アゴニストとは、アゴニストと同じ、例えばIL-17と同じIL-17R結合部位に結合するが反対の薬理学的効果を発揮する分子として定義される。組成物は、IL-17R mRNAまたはポリペプチドの領域に結合するポリヌクレオチド、ポリペプチド、抗体、化合物、または低分子を含有する。

【0043】

もう1つの好ましい態様において、組成物は、ヒト組み換え型IL-17Rアンタゴニストを純粋な型でまたは混合物の成分として含む。ヒト組み換え型IL-17Rアンタゴニストは、組成物を眼表面に接触させる前に、緩衝生理食塩液、カルボキシメチルセルロース(CMC)、もしくはヒアルロン酸(HA)、または他のビヒクルと混和される。これらの混合物にお
40 いて、ヒト組み換え型IL-17Rアンタゴニストは、投与される全体積の少なくとも0.1%、2.0%、2.5%、5%、10%または多くて50%を含む。精製されたとは、無関係なポリヌクレオチド、ポリペプチド、細胞オルガネラ、または脂質が存在しないアンタゴニストとして定義される。精製されたとは、ヒト対象に投与するために安全な、たとえば感染性または毒性物質のない程度の滅菌性を定義する。

【0044】

本発明は、炎症性インターロイキン-17サイトカインの活性を阻害する組成物を対象に投与する段階、調節性T細胞媒介性免疫抑制を回復または増強する段階を含む、IL-17媒介性眼疾患を有する対象における調節性T細胞媒介性免疫抑制を回復または増強する方法を提供する。代替的にまたは追加的に、本発明はまた、炎症性インターロイキン-17サイト
50

カインの活性を阻害する組成物を対象に投与して、それによって調節性T細胞媒介性免疫抑制を回復または増強する段階を含む、ドライアイを有する対象における調節性T細胞媒介性免疫抑制を回復または増強する方法も提供する。または対象は眼障害を有する。

【0045】

さらに、本発明は、炎症性インターロイキン-17サイトカインの活性を阻害する組成物を対象に投与する段階を含む、それを必要とする対象の眼組織、付属器組織、またはリンパ組織におけるTh17細胞量を低減させる方法を提供する。たとえば、ドライアイを有する対象の眼組織または付属器組織におけるリンパ脈管新生特異的増殖因子の分泌を減少または阻害する方法は、炎症性インターロイキン-17サイトカインの活性を阻害する組成物を対象に投与して、それによってリンパ脈管新生を阻害することによって行われる。本発明の一定の態様において、リンパ脈管新生特異的増殖因子は、VEGF-C、VEGF-D、VEGF受容体、またはその組み合わせである。さらに本発明は、炎症性インターロイキン-17サイトカインの活性を阻害する組成物を対象に投与して、それによってリンパ脈管新生を阻害する段階を含む、IL-17媒介性眼疾患を有する対象の眼組織または付属器組織におけるリンパ脈管新生特異的増殖因子の分泌を減少または阻害する方法を提供する。

10

【0046】

さらに、本発明は、炎症性インターロイキン-17サイトカインの活性を阻害する組成物を対象に投与する段階を含む、それを必要とする対象の眼組織、付属器組織、またはリンパ組織におけるマクロファージおよび単球細胞の量または濃度を低下させる方法を提供する。

20

【0047】

それを必要とする対象の眼組織、付属器組織、またはリンパ組織における病原性免疫細胞の量を低減させる方法は、炎症性インターロイキン-17サイトカインの活性を阻害する組成物を対象に投与する段階を含む。本明細書において用いられるように、「病原性免疫細胞」という用語は、眼疾患の徴候または症状を悪化させる、誘導する、発症までの時間を低減する、またはその出現を延長する任意の免疫細胞を説明することを意味する。この状況における病原性免疫細胞は、本発明の組成物のIL-17阻害活性に拮抗するかまたは阻害活性を減少させる。

【0048】

対象の眼組織または付属器組織における病原性リンパ管の増殖は、炎症性インターロイキン-17サイトカインの活性を阻害する組成物を対象に投与することによって阻害または低減される。病原性リンパ管の増殖は、眼疾患の徴候または症状を悪化させる、誘導する、発症までの時間を低減する、出現を延長するリンパ管の増殖を包含する。さらに、病原性リンパ管の増殖は、本発明の組成物のIL-17阻害活性に拮抗するかまたは阻害活性を減少させる。代替的にまたは追加的に、病原性リンパ管の増殖は、IL-17媒介性眼疾患の症状発現前、症状発現と同時、または症状発現後に起こる。病原性リンパ管の増殖とは、リンパ管が角膜組織の内部で拡大できるもしくは内部に侵入できることを含むか、あるいは、角膜組織内部もしくは非角膜組織（隣接する辺縁などの）から角膜組織へのいずれかでのリンパ管の潜在的および/または実際の増殖、拡大、産生、分裂、またはリモデリングを説明するものである。代替的にまたは追加的に、病原性リンパ管の増殖は、免疫細胞の輸送を容認または誘導するが、輸送とは、角膜組織と、非角膜組織、好ましくはリンパ節またはリンパ系区画における他の部位とのあいだの免疫細胞の単方向性または双方向性の運動または沈着を包含する。例示的な免疫細胞には、T細胞、B細胞、樹状細胞、マクロファージ、単球、およびナチュラルキラー（NK）細胞が含まれるがこれらに限定されるわけではない。

30

40

【0049】

本発明はまた、以下の段階を含む、それを必要とする対象における角膜神経損傷を低減させるための方法を提供する：（a）角膜神経損傷を有する対象を同定する段階、および（b）炎症性インターロイキン-17サイトカインの活性を阻害する組成物を対象の角膜に局所投与して、それによって、角膜神経再生を向上させ、神経形態異常の発生を低減させ、

50

かつ角膜神経損傷を低減させる段階。

【0050】

上記の方法の一定の態様において、対象は、先天性の欠損、疾患、外傷、医学的または外科的技法に起因する角膜神経損傷または喪失を有すると同定される。代替的にまたは追加的に、対象は、神経栄養性角膜炎、単純ヘルペス、帯状ヘルペス角膜炎、真性糖尿病、三叉神経損傷、眼窩または頭部手術、頭部外傷、動脈瘤、頭蓋内神経疾患、角膜屈折矯正技法、光学的角膜屈折矯正手術（PRK）、レーザー角膜内切形成術（laser in situ keratomileusis；LASIK）、先天性欠損、眼表面疾患、ドライアイ症候群、非眼障害、非眼科的技法、末梢神経障害、または糖尿病性神経障害に起因する角膜神経損傷または喪失を有すると同定される。

10

【0051】

本発明は、以下の段階を含む、それを必要とする対象における角膜神経損傷を予防するための方法を提供する：（a）角膜神経損傷を受けるリスクを有する対象を同定する段階；および（b）角膜神経損傷を受ける前に炎症性インターロイキン-17サイトカインの活性を阻害する組成物を対象の角膜に局所投与して、それによって神経変性を減少させ、神経形態異常の発生を低減させ、かつ角膜神経損傷を予防する段階。

【0052】

たとえば、対象は、疾患、外傷、または医学的技法に起因しうる角膜損傷または喪失を受けるリスクを有すると同定される。代替的にまたは追加的に、対象は、神経栄養性角膜炎、単純ヘルペス、帯状ヘルペス角膜炎、真性糖尿病、三叉神経損傷、眼窩または頭部手術、頭部外傷、動脈瘤、頭蓋内神経疾患、角膜屈折矯正技法、光学的角膜屈折矯正手術（PRK）、レーザー角膜内切形成術（LASIK）、眼表面疾患、ドライアイ症候群、非眼障害、非眼科的技法、末梢神経障害、または糖尿病性神経障害に起因しうる角膜神経損傷または喪失を受けるリスクを有すると同定される。

20

【0053】

上記の方法はさらに、角膜神経損傷または喪失の徴候または症状を有する対象を同定する段階を含む。たとえば、角膜神経損傷または喪失の徴候は、角膜神経支配もしくは知覚の低下、角膜を神経支配する神経線維もしくは神経束の数の低下、角膜を支配するニューロンの死、神経伝達物質放出の減少もしくは喪失、神経成長因子放出の減少もしくは喪失、異常な流涙反射（tearing reflex）、異常な瞬目反射、異常な神経形態、異常な神経発芽の出現、異常な蛇行性、ビーズ様神経形成の増加、神経線維束の薄化、または神経線維束の肥厚化である。たとえば、角膜神経損傷または喪失の徴候は、異常な涙液産生または涙液乾燥、異常な瞬き、および焦点を合わせることが難しいもしくはできないこと、視力の減少もしくは喪失、または角膜感受性の減少もしくは喪失である。

30

【0054】

角膜損傷または異常な神経形態の徴候または症状は、中心角膜のインビボ共焦点顕微鏡（IVCM）または角膜神経損傷を検出することができる他の撮像もしくは診断装置を用いて検出、分析、検査、および評価される。IVCMに関する例示的な装置には、Heidelberg Retina Tomograph 3 with the Rostock Cornea Module（HRT3/RCM）（Heidelberg Engineering GmbH）およびConfoscan 4 Confocal Microscope（Nidek, Inc.）が含まれるがこれらに限定されるわけではない。上記の方法の一定の態様において、IVCMは様々な角膜層における神経線維の型および数を検出、分析、検査、および評価するためのみならず、平行に走る、二又する、分岐する、および相互接続する神経線維束を識別するために用いられる。代替的にまたは追加的に、IVCMは、神経の総数、神経の長さの変化、神経密度、異常な神経発芽の有無、異常な神経線維蛇行の有無、ビーズ様神経形成の数または形態の変化、および神経線維束の肥厚化に対する薄化を検出、分析、検査、および評価するために用いられる。本発明の方法の1つの局面において、IVCMは神経再生を検出、分析、検査、および評価するために用いられる。代替的にまたは追加的に、IVCMは神経変性を検出、分析、検査、および評価するために用いられる。例として、IVCMは、健康な個体における基底領域内の画像あたりの代表値6～8個の角膜神経束を示すために、および光受容器角膜切除

40

50

の結果として神経損傷を経験した患者における神経再生を示すために用いられている。

【0055】

一定の好ましい態様において、上記の方法は、角膜組織について行われる。

【0056】

刊行物、米国特許および出願、Genbank/NCBIアクセッション番号、および本明細書において引用された他の全ての参考文献は、参照により本明細書に組み入れられる。

[本発明1001]

炎症性インターロイキン-17サイトカインの活性を阻害する組成物を対象の眼に局所投与する段階を含む、IL-17媒介性眼表面炎症性障害の重症度を低下させるための方法。

[本発明1002]

IL-17媒介性眼表面炎症性障害が、全層角膜移植、角膜移植、層状または部分層移植、選択的内皮移植、角膜新生血管形成、人工角膜移植手術、角膜の眼表面炎症状態、結膜瘢痕障害、自己免疫状態、類天疱瘡症候群、スティーヴンズ・ジョンソン症候群、アレルギー、重度アレルギー性（アトピー性）眼疾患、結膜炎、および微生物性角膜炎からなる群より選択される、本発明1001の方法。

[本発明1003]

炎症性インターロイキン-17サイトカインの活性を阻害する組成物を対象の眼に局所投与する段階を含む、ドライアイ症候群の重症度を低下させるための方法。

[本発明1004]

上記活性が、IL-17受容体に対する炎症性IL-17サイトカインの結合を含む、本発明1001または1003の方法。

[本発明1005]

ドライアイ症候群に罹っているとして特徴付けられる対象を同定する段階をさらに含む、本発明1001または1003の方法。

[本発明1006]

上記同定段階が、眼の乾燥、引掻くような痛み（scratching）、刺すような痛み（stinging）、痒み、焼けるような痛み（burning）、刺激、痛み、発赤、炎症、分泌物、および過剰な流涙からなる群より選択される徴候または症状の検出を含み、かつ上記方法が、少なくとも1つの該徴候または症状の重症度を抑えるまたは低下させる、本発明1005の方法。

[本発明1007]

ドライアイ症候群が、乾性角結膜炎（KCS）、シェーグレン症候群（SS）、シェーグレン症候群に関連する乾性角結膜炎、非シェーグレン症候群に関連する乾性角結膜炎、乾性角膜炎、乾燥症候群、眼球乾燥症、涙液膜障害、涙液産生減少、水性涙液（aqueous tear）欠乏症（ATD）、マイボーム腺機能障害、および蒸発による喪失を含む、本発明1001または1003の方法。

[本発明1008]

炎症性IL-17サイトカインのIL-17受容体に対する結合を阻害する組成物と第二の組成物とを連続的に投与することまたは同時に投与することを含む、本発明1001または1003の方法。

[本発明1009]

上記組成物の形態が、固体、軟膏、ゲル、液剤、エアロゾル、ミスト、ポリマー、コンタクトレンズ、薄膜、乳剤、または懸濁剤である、本発明1001または1003の方法。

[本発明1010]

上記組成物が局所投与される、本発明1001または1003の方法。

[本発明1011]

全身投与も非眼組織への実質的な拡散も含まない、本発明1001または1003の方法。

[本発明1012]

上記組成物が、生理学的に許容される塩、カープール（carpool）を有するポールアックス（poleaxe）類似体、カープール/HPMC、カープール-メチルセルロース、粘液溶解剤

10

20

30

40

50

、カルボキシメチルセルロース（CMC）、ヒアルロン酸、シクロデキストリン、および鉱油からなる群より選択される化合物をさらに含む、本発明1001または1003の方法。

[本発明1013]

炎症性インターロイキン-17サイトカインの活性を阻害する組成物を含む組成物であって、固体、パスタ剤、液剤、軟膏、ゲル、エアロゾル、ミスト、ポリマー、コンタクトレンズ、薄膜、乳剤、または懸濁剤の形態であり、かつ0.01～50%（重量/体積）の濃度で存在する、組成物。

[本発明1014]

炎症性インターロイキン-17サイトカインの活性を阻害する組成物を含むコンタクトレンズであって、該組成物がレンズ内に組み入れられるか、またはレンズ上にコーティングされている、コンタクトレンズ。

10

[本発明1015]

炎症性インターロイキン-17サイトカインまたはIL-17受容体をコードするポリヌクレオチドまたはポリペプチドの、転写、転写物安定性、翻訳、修飾、局在化、分泌、または機能を阻害または改変する組成物を、対象の眼に局所投与する段階を含む、眼表面の炎症性疾患の重症度を低下させるための方法。

[本発明1016]

炎症性インターロイキン-17サイトカインまたはIL-17受容体をコードするポリヌクレオチドまたはポリペプチドの、転写、転写物安定性、翻訳、修飾、局在化、分泌、または機能を阻害または改変する組成物を、対象の眼に局所投与する段階を含む、ドライアイ症候群の重症度を低下させるための方法。

20

[本発明1017]

ドライアイ症候群が、乾性角結膜炎（KCS）、シェーグレン症候群（SS）、シェーグレン症候群に関連する乾性角結膜炎、非シェーグレン症候群に関連する乾性角結膜炎、乾性角膜炎、乾燥症候群、眼球乾燥症、涙液膜障害、涙液産生減少、水性涙液欠乏症（ATD）、液体産生の欠乏、および蒸発による喪失を含む、本発明1016の方法。

[本発明1018]

上記組成物が、ポリヌクレオチド、ポリペプチド、抗体、化合物、または低分子を含む、本発明1016の方法。

[本発明1019]

上記組成物が局所投与される、本発明1016の方法。

30

[本発明1020]

ポリマーと、該ポリマーの内部または表面に組み入れられた生理活性組成物とを備えた装置であって、該生理活性組成物が炎症性インターロイキン-17サイトカインの活性を阻害し、かつ該装置が眼組織の内部または表面に組み入れられる、装置。

[本発明1021]

ポリマーと、該ポリマーの内部または表面に組み入れられた生理活性組成物とを備えた装置であって、該生理活性組成物が炎症性インターロイキン-17サイトカインの活性を阻害し、かつ該装置が眼組織内または液体腔（fluid cavity）に埋め込まれるまたは注入される、装置。

40

[本発明1022]

IL-17受容体に対する炎症性IL-17サイトカインの結合を阻害する組成物と、1種または複数種の炎症性アンタゴニストを含む第二の組成物との双方の投与を含む、本発明1001の方法。

[本発明1023]

上記組成物が以下を含む、本発明1001、1003、1013、1014、1015、1016、1020、または1021のいずれかの方法：

（a）モノクローナルもしくはポリクローナル抗体；

（b）細胞内もしくは細胞外IL-17サイトカインまたはIL-17受容体を標的とする抗体；

（c）IL-17サイトカインもしくはIL-17受容体の、少なくとも1つの細胞内配列もしくは細胞

50

胞外配列に結合する抗体；

(d) 一本鎖抗体；

(e) ヒト化抗体、組み換え抗体、もしくはキメラ抗体；または

(f) IL-17サイトカインもしくはIL-17受容体の活性を阻害もしくは改変する化合物が、
直接もしくは間接的に結合した抗体。

[本発明1024]

上記組成物が、IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E、およびIL-17Fからなる群より
選択される炎症性サイトカインの活性を阻害する、本発明1001、1003、1013、1014、10
15、1016、1020、または1021のいずれかの方法。

[本発明1025]

上記組成物が、IL-17RA、IL-17RB、IL-17RC、IL-17RD、およびIL-17REからなる群より
選択される炎症性サイトカイン受容体の活性を阻害する、本発明1001、1003、1013、1014
、1015、1016、1020、または1021のいずれかの方法。

[本発明1026]

炎症性インターロイキン-17サイトカインの活性を阻害する組成物を対象に投与して、
それによって調節性T細胞媒介性免疫抑制を増強する段階を含む、眼の障害を有する対象
における調節性T細胞媒介性免疫抑制を増強する方法。

[本発明1027]

炎症性インターロイキン-17サイトカインの活性を阻害する組成物を対象に投与する段
階を含む、それを必要とする対象の眼組織、付属器組織、またはリンパ組織におけるTh17
細胞量を低減させる方法。

[本発明1028]

炎症性インターロイキン-17サイトカインの活性を阻害する組成物を対象に投与して、
それによってリンパ脈管新生を阻害する段階を含む、ドライアイを有する対象の眼組織ま
たは付属器組織におけるリンパ脈管新生特異的増殖因子の分泌を減少させる方法。

[本発明1029]

リンパ脈管新生特異的増殖因子がVEGF-C、VEGF-D、VEGF受容体、またはそれらの組み合
わせである、本発明1028の方法。

[本発明1030]

炎症性インターロイキン-17サイトカインの活性を阻害する組成物を対象に投与する段
階を含む、それを必要とする対象の眼組織、付属器組織、またはリンパ組織におけるマク
ロファージおよび単球細胞の量を低減させる方法。

[本発明1031]

炎症性インターロイキン-17サイトカインの活性を阻害する組成物を対象に投与する段
階を含む、それを必要とする対象の眼組織、付属器組織、またはリンパ組織における病原
性免疫細胞の量を低減させる方法。

[本発明1032]

炎症性インターロイキン-17サイトカインの活性を阻害する組成物を対象に投与する段
階を含む、それを必要とする対象の眼組織または付属器組織における病原性リンパ管の増
殖を低減させる方法。

[本発明1033]

以下の段階を含む、それを必要とする対象における角膜神経損傷を低減させるための方
法：

(a) 角膜神経損傷を有する対象を同定する段階；および

(b) 炎症性インターロイキン-17サイトカインの活性を阻害する組成物を前記対象の角膜
に局所投与して、それによって角膜神経再生を向上させて角膜神経損傷を低減させる段階
。

[本発明1034]

以下の段階を含む、それを必要とする対象における角膜神経損傷を防止するための方法
：

10

20

30

40

50

(a) 角膜神経損傷を受けるリスクを有する対象を同定する段階；および
(b) 角膜神経損傷を受ける前に炎症性インターロイキン-17サイトカインの活性を阻害する組成物を前記対象の角膜に局所投与して、それによって神経変性を減少させて、角膜神経損傷を防止する段階。

[本発明1035]

対象が先天性欠損、疾患、外傷、医学的または外科的技法に起因する角膜神経損傷または喪失を有していると同定される、本発明1033の方法。

[本発明1036]

対象が、神経栄養性角膜炎、単純ヘルペス、帯状ヘルペス角膜炎、真性糖尿病、三叉神経損傷、眼窩または頭部手術、頭部外傷、動脈瘤、頭蓋内神経疾患、角膜屈折矯正技法、光学的角膜屈折矯正手術（PRK）、レーザー角膜内切削形成術（laser in situ keratomileusis；LASIK）、先天性欠損、眼表面疾患、ドライアイ症候群、非眼障害、非眼科的技法、末梢神経障害、または糖尿病性神経障害に起因する角膜神経損傷または喪失を有すると同定される、本発明1033の方法。

10

[本発明1037]

対象が、疾患、外傷、または医学的技法に起因しうる角膜神経損傷または喪失を受けるリスクを有すると同定される、本発明1034の方法。

[本発明1038]

対象が、神経栄養性角膜炎、単純ヘルペス、帯状ヘルペス角膜炎、真性糖尿病、三叉神経損傷、眼窩または頭部手術、頭部外傷、動脈瘤、頭蓋内神経疾患、角膜屈折矯正技法、光学的角膜屈折矯正手術（PRK）、レーザー角膜内切削形成術（LASIK）、眼表面疾患、ドライアイ症候群、非眼障害、非眼科的技法、末梢神経障害、または糖尿病性神経障害に起因しうる角膜神経損傷または喪失を受けるリスクを有すると同定される、本発明1034の方法。

20

[本発明1039]

角膜神経損傷または喪失の徴候または症状を有する対象を同定する段階をさらに含む、本発明1033または1034の方法。

[本発明1040]

角膜神経損傷または喪失の徴候が、角膜神経支配もしくは知覚の低下、角膜を神経支配する神経線維もしくは神経束の数の低下、角膜を神経支配するニューロンの死、神経伝達物質放出の減少もしくは喪失、神経成長因子放出の減少もしくは喪失、異常な流涙反射（tearing reflex）、異常な瞬目反射、異常な神経形態、異常な神経発芽の出現、異常な蛇行、増加したビーズ様神経形成、神経線維束の薄化、または神経線維束の肥厚化である、本発明1039の方法。

30

[本発明1041]

角膜神経損傷または喪失の症状が、異常な涙液産生もしくは涙液乾燥、異常な瞬き、および、焦点を合わせることが難しいもしくはできないこと、視力の低下もしくは喪失、または角膜感受性の減少もしくは喪失である、本発明1039の方法。

[本発明1042]

角膜組織において行われる、本発明1026、1027、1028、1030、1031、または1032のいずれかの方法。

40

[本発明1043]

粘液溶解剤がN-アセチルシステインである、本発明1012の方法。

[本発明1044]

対象がドライアイを有する、本発明1026の方法。

【図面の簡単な説明】

【0057】

（表1）本発明に含まれるmRNA、そのヒト標的遺伝子、アミノ酸配列、およびその配列番号の要約である。

【図1】正常なマウスと比較したDESを有するマウスの流入領域リンパ節におけるIL-17産

50

生CD4+ T細胞の頻度の増加を証明するフローサイトメトリードットを描写する一連のグラフである ($p=0.03$)。

【図2】正常対DESマウスにおけるIL-17発現の変化倍率を示すグラフである。DESを有するマウスの結膜は、正常マウスの結膜と比較しておよそ2.5~3倍のIL-17 mRNA量増加を示す。

【図3】図3A~BはIL-17RAが正常マウスのみならずDESマウスの双方の(A)角膜および(B)結膜の上皮において構成的に発現されることを示す、1対の免疫蛍光写真である。

【図4A】図4B、4Cおよび4Dの実験設計の概略図である。

【図4B】対照またはIL-17 Ab処置角膜の1~5日目でのCFSスコアを示すグラフである。対照抗体で処置したマウスと比較して抗IL-17抗体によって処置したマウスにおいて、疾患の誘導相のみならず進行相の際に、DES-臨床スコアにおいて50%を上回る低下が観察された。

【図4C】対照抗体処置群の流入領域リンパ節と比較して抗IL-17抗体処置群の流入領域リンパ節において、IL-17+ CD4+ T細胞の頻度の減少が観察されたことを証明するフローサイトメトリードットを描写する一連のグラフである。

【図4D】正常対IL-17または対照Ab処置群の結膜におけるIL-17 mRNA発現の変化倍率のグラフである。抗IL-17抗体によって処置したマウスの結膜は、対照抗体によって処置したマウスの結膜より少ないIL-17 mRNA発現を示した。

【図5】角膜および結膜の染色を等級付けするためのOxford schemaである(実施例4を参照されたい)。

【図6】眼表面疾患指数(OSDI)の12項目の質問票である。

【図7】CD3刺激プライミングT細胞(ドライアイマウスのLNから単離された)およびTreg(抗IL-17またはアイソタイプ抗体によって処置したマウスのLNから単離された)を用いるインビトロ調節性T細胞(Treg)抑制アッセイの結果を示すグラフである。データは、アイソタイプ抗体処置群から単離されたTregと比較して抗IL-17抗体(i.p.)によって処置したマウスに限ってTregのサプレッサー能が有意に回復することを示している($p=0.029$)。異なる群から単離されたTregのサプレッサー能を、100%と設定した正常マウスのTregの抑制能に関連して算出する。データは、抗IL-17治療によって調節性T細胞(Treg)サプレッサー機能が逆転することを示唆している。

【図8A】臨床徴候に対する抗IL-17抗体またはアイソタイプ抗体の局所適用を用いるインビボIL-17遮断の効果を試験するための実験設計の概略図である。

【図8B】4日(ベースライン)から10日の抗IL-17抗体処置、アイソタイプ抗体処置、および無処置群におけるドライアイの主な臨床徴候の読み出しである角膜フルオレセイン染色(CFS)スコアを示すグラフである。

【図8C】異なる群におけるベースラインCFSスコア(4日目)からの10日目でのCFSスコアの変化百分率を示すグラフである。CFSスコアは、アイソタイプ抗体処置および無処置群と比較して抗IL-17抗体処置マウスにおいて有意に低い。

【図9】抗IL-17抗体の局所適用が、結膜(Conj)(左)および流入領域リンパ節(LN)(右)の双方において病原性Th17細胞の頻度を低下させることを示す1対のグラフである。結膜および流入領域リンパ節を、抗IL-17抗体およびアイソタイプ抗体処置マウスから10日目に採収した(図8に示される)。IL-17(Th17細胞)およびFoxp3(Treg細胞)のmRNA発現量を分析するために、リアルタイムPCRを行った。破線は正常な対照におけるmRNA量を表す。

【図10A】抗IL-17抗体の局所適用が、ドライアイ角膜におけるリンパ脈管新生特異的増殖因子、特にVEGF-Cおよび-Dの分泌低下によってドライアイ誘導性角膜リンパ管を阻害することを示す、一連の顕微鏡写真である。ドライアイ角膜における新しいリンパ管の誘導は、常在性の角膜抗原提示細胞の流入領域リンパ節への遊走を容易にして、これが次に、眼表面に対する適応免疫の発生を誘導する。異なる群におけるリンパ管(LV)および血管(BV)を示す角膜全体標本の代表的な顕微鏡写真。

【図10B】抗IL-17抗体の局所適用が、ドライアイ角膜におけるリンパ脈管新生特異的

10

20

30

40

50

増殖因子、特にVEGF-Cおよび-Dの分泌低下によってドライアイ誘導性角膜リンパ管を阻害することを示すグラフである。ドライアイ角膜における新規リンパ管の誘導は、常在性の角膜抗原提示細胞の流入領域リンパ節への遊走を容易にして、これが次に眼表面に対する適応免疫の発生を誘導する。インターロイキン-1 (IL1) β 、IL1- α 、およびリンパ管特異的増殖因子VEGF-CおよびVEGF-D、ならびにその同源の受容体VEGFR-3のmRNA量を示す角膜全体のリアルタイムPCR分析。破線は、正常な対照の角膜におけるmRNA量を表す。

【図11】抗IL-17抗体の局所適用が、角膜におけるCD11b+細胞の正常な表現型を維持することを示す一連の顕微鏡写真および関連する記号表である。異なる群の角膜におけるCD11b染色を示す代表的な顕微鏡写真。抗IL-17抗体処置群の角膜は、正常角膜と同様に、CD11b+細胞の大部分が常在樹状細胞の表現型を有することを示している。しかし、アイソタイプ抗体処置群の角膜は、CD11b+細胞の大部分の表現型が浸潤性の病原性マクロファージ/単球と類似であることを示している。

10

【図12】抗IL-17抗体の局所適用が角膜神経変性を予防することを示す一連の顕微鏡写真である。異なる群における上皮および上皮神経(チューブリン-III、赤色)を示す角膜全体の標本の代表的な顕微鏡写真。抗IL17抗体処置群の角膜における神経のパターンは、正常角膜のパターンと類似性を示すが、アイソタイプ抗体処置群の角膜は上皮神経の喪失を示す。

【図13】神経損傷に対する上皮疾患の悪循環の概略の説明である。IL-17は角膜上皮細胞および神経の損傷を媒介する。神経の損傷は次に、上皮細胞の健康にとって必要な栄養因子の提供をより低減させることによって上皮疾患を悪化させる。これによる炎症レベルの増加およびIL-17過剰発現によって、角膜へのリンパ管浸潤または増殖および免疫細胞の活性化も起こり、それによって免疫細胞が角膜からリンパ系区画に容易にアクセスすることができ、そこで自己免疫が生じて慢性疾患が持続する。

20

【図14A】図14Bのデータを作製するために行われる実験の概略図である。

【図14B】ヒト-r-IL-17 (5 ng/ml) で処置したヒト角膜上皮細胞におけるVEGF-A、VEGF-C、およびVEGF-Dなどのリンパ脈管新生増殖因子のmRNA量の変化倍率のグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0058】

詳細な説明

眼表面の炎症性障害

30

DESは、主要な眼表面の炎症性障害であるが、他の障害が企図される。例として企図される眼表面の炎症性障害には、全層角膜移植(角膜移植)、角膜新生血管形成、アレルギー、結膜炎、および微生物性結膜炎が含まれるがこれらに限定されるわけではない。企図される障害は、自己免疫機序、骨髄移植、手術(一般的な眼の手術、角膜移植、屈折矯正手術、LASIK)、アレルギー、感染症、外傷、損傷、薬物の使用、涙液膜の異常、コンタクトレンズの使用、新生血管形成、腫瘍の形成または増殖、空中浮遊刺激物質または液体刺激物質に対する曝露、ホルモンの変動、必須脂肪酸の枯渇、および遺伝的素因によって引き起こされうる。

【0059】

ドライアイ症候群(DES)

40

DESおよび関連疾患は、自己免疫および環境条件のみならず、瞬き回数を減少させる何らかの活動によって引き起こされうる。または、DESおよび関連疾患は、それによって眼の不適切な潤滑が起こる涙液産生の減少または涙液組成の変化によって引き起こされる。コンタクトレンズの使用、眼の手術、および眼の損傷はDESを引き起こしうる。最後に、DESは、加齢およびホルモンの変化の結果として起こることが多い。

【0060】

ドライアイは、不快感、視覚障害、および涙液膜の不安定性の症状を生じる涙液および眼表面の多因性疾患であり、それによって眼表面に損傷が起こる可能性がある。これは涙液膜の浸透圧の増加および眼表面の炎症を伴う(ドライアイにおける臨床試験に関するemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop, CLAO J 1995;21:221

50

-2)。より詳細な定義に関しては、参照により本明細書に組み入れられる、The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop. Ocular Surface. 2007 Apr;5(2):75-92を参照されたい。治療法は、少なくとも1つの上記徴候または症状の重症度を抑えるまたは低下させるものである。

【0061】

DESの同義語および関連疾患には、乾性角結膜炎（KCS）、シェーグレン症候群（SS）、シェーグレン症候群に関連する乾性角結膜炎、非シェーグレン症候群に関連する乾性角結膜炎、乾性角膜炎、乾燥症候群、眼球乾燥症、涙液膜障害、涙液産生減少、水性涙液欠乏（ATD）、マイボーム腺機能障害、および蒸発による喪失が含まれるがこれらに限定されるわけではない。対象は、眼の乾燥、引掻くような痛み、刺すような痛み、痒み、焼けるような痛み、刺激、痛み、発赤、炎症、分泌物、および過剰な流涙からなる群より選択される徴候または症状を検出することによって、DESまたは関連障害に罹っているとして同定される。または、対象は、その涙液組成が眼組織の正しい潤滑にとって不十分である場合にDESまたは関連障害に罹っていると同定される。治療法は、少なくとも1つの上記徴候または症状の重症度を抑えるまたは低下させるものである。

10

【0062】

Th17細胞

Tリンパ球は細胞性免疫において中心的な役割を果たす、循環中の小さな白血球である。エフェクターT細胞としても知られるTヘルパー細胞（Th）は、Tリンパ球の1つのサブグループである。Th17細胞は、インターロイキン-17（IL-17）を産生し、自己免疫状態に関与することが示されている、最近同定されたTヘルパー細胞集団である。重要なことに、これらの細胞はこれまで、DESに関係するとみなされていなかった。

20

【0063】

IL-17媒介性眼表面炎症の判定

眼表面の炎症の発生および重症度を判定するために用いられる例示的な試験には、以下が含まれるがこれらに限定されるわけではない。

【0064】

眼表面疾患指数（OSDI）

眼表面疾患指数（OSDI）は、DESを含む眼表面の炎症性障害に一致する眼の刺激の症状および視覚関連機能に及ぼすその影響の迅速な査定を提供する12項目の質問票である（図6）。OSDI質問票の12項目は、0から4までの尺度で等級付けされ、0は全くない；1はときどきある；2は多少ある；3はほとんど常にある；および4は常にあることを示す。次に全OSDIスコアを以下の式に基づいて算出する： $OSDI = [(回答があった全ての質問に関するスコアの合計) \times 100] / [(質問回答総数) \times 4]$ 。このように、OSDIは0から100までの尺度で採点され、スコアが高くなるほど、より大きな障害を表す。ベースラインからの負の変化は、視覚関連機能および本明細書において記述される眼の炎症性障害の改善を示している。本明細書において記述される治療法に関して、処置は、OSDIのベースラインからの平均変化（減少）が対照と比較して>10単位で示される場合、対照（ビヒクル）より有効であると見なされる。

30

40

【0065】

治療的処置は、眼表面疾患指数（OSDI）に関する代表値スコア（0～100）のベースラインからの平均変化がビヒクルより>10単位良好であると示される場合に、ビヒクルより有効であると見なされる。

【0066】

角膜および結膜の染色

角膜染色は、中でもDESなどの眼表面の炎症性障害の場合に典型的に認められる上皮疾患の評価基準であるか、または眼表面の上皮障壁の破壊の評価基準である。重要なことに、後部眼瞼炎などの有意な眼瞼疾患が存在する場合、角膜染色は臨床的に明白なドライアイがなくても存在しうる。角膜染色は、全てではないが多くの患者において眼の不快感に

50

高度に相関しており；一般的に角膜染色は、先に記述したようにOSDIの高いスコアに関連している。角膜フルオレセイン染色のために、生理食塩液で湿らせたフルオレセイン小片または1%フルオレセインナトリウム溶液を用いて涙液膜を染色する。次に角膜全体を、黄色の障壁フィルター（#12 Wratten）とコバルトブルーの照射による細隙灯評価を用いて検査する（染色は、黄色のフィルターを用いて認められた場合に、より強度である）。染色をOxford Schema（図5）に従って等級付けする。

【0067】

結膜染色は、中でもDESなどの眼表面の炎症性障害の場合に典型的に認められる、上皮疾患または眼表面の上皮障壁の破壊の評価基準である。重要なことに、結膜染色は、角膜染色と同様に、後部眼瞼炎などの有意な眼瞼疾患が存在する場合、臨床的に明確なドライアイがなくても存在しうる。結膜染色はまた、先に記述された眼の刺激感の症状および高いOSDIスコアと相関しうる。結膜染色は、リサミンググリーンを用いて細隙灯下で行う。生理食塩液に湿らせた小片または1%リサミンググリーン溶液を用いて涙液膜を染色して、瞼板間結膜染色を、30秒間後を超えるが2分後未満に、評価する。中等度の強度の白色光を用いて、鼻側および側頭側の結膜染色の瞼板間領域のみをOxford Schema（図5）を用いて等級付けする。本明細書において記述した処置は、ビヒクル単独を用いて観察されたスコアを超えた眼の染色スコアの減少をもたらす。

【0068】

治療的処置は、角膜および結膜の染色に関する代表値スコア（0～5の尺度）のベースラインからの平均変化が、たとえばOxford Schemaを用いて検出した場合にビヒクルより>1単位良好であることによって示される場合に、ビヒクルより有効であると見なされる。

【0069】

シルマー試験

シルマー試験は、細い濾紙片（Whatman #41濾紙の5×35 mm片）を下結膜嚢に置くことによって麻酔の存在下および非存在下で行われる。この試験は、かすかな光の部屋で行われる。患者は軽く眼を閉じて、5分が経過すると小片を取り出す。眼から取り出した後も涙液の先端は数ミリメートル進行し続けることから、正確に5分で涙液の先端にボールペンで印をつける。水性涙液産生を、小片が5分間のあいだに湿った長さ（ミリメートル）によって測定する。非麻酔下でのシルマー試験に関しては10 mmまたはそれ未満、および麻酔下でのシルマー試験に関しては5 mmまたはそれ未満という結果が、異常であると見なされる。ベースラインからの正の変化は、本明細書に記載された眼の炎症性障害の1つまたは複数の症状の改善を示している。

【0070】

結膜充血

眼球結膜充血は以下のように等級付けされる：

- なし（0）：なし
- 軽度（1）：軽度の充血の局在
- 中等度（2）：ピンク色、瞼板または眼球結膜に限定
- 重度（3）：瞼板および/または眼球結膜の赤み
- 非常に重度（4）：瞼板および/または眼球結膜の顕著な暗色の赤み

瞼板の乳頭状肥大の有無も記入する。

【0071】

インプレッションサイトロジー

濾紙または他の収集装置を用いて、IL-17サイトカイン、IL-17受容体、および/またはTh17細胞の存在および/または量に関して試験される眼表面、涙管、またはマイボーム腺から細胞および液体試料を採取する。IL-17サイトカインまたはIL-17受容体に関連するRNA、DNA、またはタンパク質の存在および/または量を、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、逆転写酵素PCR（RT-PCR）、ゲル電気泳動、プローブハイブリダイゼーション、抗体検出、インサイチュハイブリダイゼーション、ウェスタンブロット、ノザンブロット、サザンブロット、蛍光顕微鏡、フローサイトメトリー、酵素免疫測定法（ELISA）、免疫沈降、

10

20

30

40

50

遺伝子チップ分析、タンパク質チップ分析、細胞培養法、および細胞ソーティングが含まれるがこれらに限定されるわけではない標準的な方法によって決定する（参照により本明細書に組み入れられる、Gulati A, Sacchetti M, Bonini S, Dana R. Chemokine Receptor CCR5 Expression in Conjunctival Epithelium of Patients with Dry Eye Syndrome. Arch Ophthalmol 2006;124:710-716; Argueso P, Balaram M, Spurr-Michaud S, Keutmann HT, Dana MR, Gipson IK. Decreased levels of goblet cell mucin MUC5AC in tears of Sjogren's syndrome patients. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002;43:1004-1011. Sambrook, J., Fritsch, E.F., and Maniatis, T., Molecular Cloning: A Laboratory Manual. Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY, Vol. 1, 2, 3 (1989)を参照されたい）。

10

【0072】

角膜構造

角膜は、虹彩、瞳孔、および前眼房を覆う眼の透明な前面部分である。水晶体と共に、角膜が光を屈折して、その結果、眼が焦点を合わせるのを支援し、これは眼の全体的な屈折力のおよそ3分の2を説明するものである。角膜は、接触、温度、および化学物質に感受性の無髄神経終末を有し；角膜に触れると眼瞼を閉じるように不随意反射を引き起こす。透明性が最も重要であることから、角膜は血管を有さず；角膜は、外部での涙液および内部での房水の拡散によって、かつまた角膜を神経支配する神経線維により供給される神経栄養の拡散によって、栄養を受けとる。ヒトにおいて、角膜は直径約11.5 mmならびに中心部で0.5~0.6 mmおよび辺縁部で0.6~0.8 mmの厚さを有する。

20

【0073】

透明性、無血管性、非常に未成熟な常在免疫細胞の存在、および免疫学的特権により、角膜は独自の組織となっている。免疫上の特権とは、炎症性免疫応答を誘発することなく抗原の導入を認容することができる、体内の特定部位を説明するものである。角膜は血液供給を有しないが、むしろ角膜は空気およびそれが浴する涙液を通して酸素を直接得る。ヒトの角膜は、他の霊長類の角膜と同様に、5層を有する。前方から後方に、それらは角膜上皮、ボーマン層、角膜間質、デスメー膜、および角膜内皮である。角膜上皮は、涙液によって湿った状態で維持される連続的に再生する細胞の層状の鱗状上皮である、薄い上皮多細胞組織層である。角膜上皮の不規則性または浮腫によって、眼の全屈折力の最も重要な構成要素である空気-涙液膜界面のなめらかさが破壊され、それによって視力が低下する。前境界膜としても知られるボーマン層は、厚さが約8~14ミクロンの、角膜間質を保護する不規則に並んだコラーゲンの濃縮層である。固有層としても知られる角膜間質は、ケラチノサイトがまばらに存在する規則的に整列したコラーゲン線維からなる厚い透明な中間層である。角膜間質は、およそ200層のI型コラーゲン細線維からなる。角膜の厚さの90%は間質からなる。後境界膜としても知られるデスメー膜は、角膜内皮の改変基底膜として役立つ薄い無細胞層である。角膜内皮は、水層と角膜間質区画のあいだの液体および溶質の輸送の調節を担う、ミトコンドリアに富む細胞の単純な鱗状のまたは低い立方体様の単層である。角膜内皮は、血液でもリンパ液でもなく房水に浴されて、血管内皮とは非常に異なる起源、機能、および外観を有する。角膜上皮とは異なり、内皮の細胞は再生しない。代わりに、角膜内皮細胞は拡大または伸展して死細胞を代償するが、このことは内皮の全体的な細胞密度を低下させて、液体調節に影響を及ぼす。

30

40

【0074】

角膜は、体の最も感受性が高い組織の1つであり、これは70~80個の長短の毛様体神経のために三叉神経眼分岐による知覚神経線維によって密に神経支配されている。神経は、強膜、上強膜、および結膜という3つのレベルを介して角膜に入る。神経束のほとんどはさらに分裂して、間質のネットワークを形成し、そこから線維は角膜の異なる領域を供給する。例示的な3つのネットワークは、間質中央、上皮下/ボーマン層、および上皮である。上皮下層の角膜神経は、角膜の頂部付近で集束して終止する。

【0075】

角膜神経支配

50

角膜は、体における最も密度の高い神経支配組織の1つであり、異なるタイプの神経線維が豊富に供給されている。ウサギの試験から、角膜上皮の神経密度は、皮膚の神経密度の約300～600倍および歯髄の神経密度の20～40倍であることが判明した。ヒト角膜上皮にはおよそ7000個/mm²の知覚受容体が存在すると推定され、これにより、痛みの認識を生じするためには個々の上皮細胞に対する損傷でも適当でありうるということが暗示される (Exp Eye Res 2003;76:521-42)。

【0076】

大部分の角膜神経線維は知覚神経起源であり、三叉神経眼分岐に由来する。神経束は末梢の間質中央の角膜に、角膜表面に対して平行に放射状に入る。角膜内に入った直後に、主要な間質神経束は繰り返しかつ二叉に分岐してより小さな束となり、間質の連続的により表層性となる層へと上る。最終的に間質神経線維は急に90°曲がり、ボーマン層を貫通して、角膜表面に向かって進行する。ボーマン層を貫通した後、神経束は分裂して、ボーマン層と基底上皮のあいだの角膜表面に平行に走り、基底下神経叢を形成する。基底下上皮神経叢における神経の密度および数は、残りの角膜層における神経の密度および数より有意に大きい。基底下線維はその後分岐を形成して、これは上向きに曲がって基底細胞のあいだの角膜上皮に入って、翼状細胞に達し、ここで終止する (Invest Ophthalmol Vis Sci 1996;37:476-88)。

【0077】

角膜神経線維は、知覚を媒介するのみならず、角膜上皮において重要な栄養的影響を発揮して、健康な眼表面の保存に対して極めて重要な役割を果たす。角膜の知覚は、瞬目反射および流涙反射を通して損傷を予防するための重要な機序である。上皮細胞増殖の増強は、角膜神経終末から放出された神経伝達物質および神経成長因子によって媒介される (Acta Ophthalmol Suppl 1989;192:115-34)。角膜神経支配の機能障害は神経栄養性角膜炎として知られる変性状態を生じ、したがってこれにより角膜表面が顕性損傷に対して易損性となり、確立された角膜上皮損傷の治癒が遅れる。神経栄養性角膜炎のほとんどの臨床症例は、単純ヘルペスまたは帯状ヘルペス角膜炎、真性糖尿病によって引き起こされるか、または眼窩もしくは頭部手術、頭部外傷、動脈瘤、もしくは頭蓋内神経疾患に関連する三叉神経損傷によって引き起こされる。角膜知覚の非存在または低下は先天性起源であってもよい。光学的角膜屈折矯正手術 (PRK) またはレーザー角膜内切削形成術 (LASIK) などの角膜屈折矯正技法は、間質および基底下角膜神経叢を切断して、一過性の軽度から重度の神経栄養性ドライアイを生じうる。

【0078】

無傷の角膜の神経支配はまた、流涙反射にとっても必須である。正常な生理的条件下では、角膜における知覚神経により、求心性刺激シグナルが脳幹へと伝達され、次に、一連の介在ニューロンの後、遠心性シグナルが、涙腺を支配しかつ涙液産生および分泌を駆動する副交感神経および交感神経を介して、涙腺へと伝達される (Ocul Surf 2004;2:76-91)。この神経回路に対する損傷は、涙腺分泌の正常な調節を中断して、ドライアイ疾患を引き起こす。角膜からの神経動因 (neural drive) の低減は、2つの様式、すなわち第一に、反射誘導涙液分泌を減少させること、および、瞬目回数を低下させ、その結果蒸発による喪失を増加させることによって；第二に、上皮層に対する栄養因子を減少させることによって、ドライアイ関連性眼表面疾患の発症を助ける。屈折矯正手術および通常に加齢の結果としての眼表面、特に角膜の知覚神経に対する損傷は、涙腺に対する正常な反射弓を妨害し、それによって涙液分泌の減少およびドライアイ症候群が起こりうる。この機序に関する証拠は、角膜屈折矯正手術後にドライアイ症候群がしばしば起こるという臨床での知見に由来する。臨床試験によって、涙液産生および分泌がLASIK手術後に低減することが確認された (Ophthalmology 2001;108:1230-5)。ドライアイにおける涙液の分泌過少によって、角膜神経の病的変化および角膜感受性の低下が起こる可能性があり、これはその後のドライアイ状態を持続させる (Cornea 1996; 15:235-9)。

【0079】

角膜の病理学

10

20

30

40

50

ドライアイ、露出性角膜症、および他の眼表面の疾患などの角膜上皮に影響を及ぼす眼疾患は、角膜神経変性を引き起こす。一方、正常な神経動因は、角膜上皮が治癒してその恒常性を維持するための本質的な必要条件である。ゆえに、主な理由としての（屈折矯正手術）、または単に乾燥および他の角膜上皮もしくは眼表面の疾患の転帰としての角膜神経の変化は、角膜上皮の恒常性に対して重大な効果を有し、したがって上皮疾患と神経損傷という悪循環の増加に巧妙に関与する。

【0080】

角膜上皮疾患と角膜神経損傷の関係

ドライアイ、露出性角膜症、および他の眼表面の疾患などの角膜上皮に影響を及ぼす眼疾患は、角膜神経変性を引き起こす。一方、正常な神経動因および機能は、角膜上皮が治癒してその恒常性を維持するための本質的な必要条件である。ゆえに、主な理由としての（屈折矯正手術、ヘルペス性眼疾患、糖尿病、または三叉神経損傷、たとえば第5脳神経損傷によって負った）、または乾燥および他の角膜上皮もしくは眼表面の疾患の二次転帰としての角膜神経損傷は、角膜上皮に対してさらなる損傷を引き起こし、したがって上皮疾患と神経損傷という悪循環の増加に巧妙に関与する。加えて、IL-1および角膜上皮疾患は、角膜においてリンパ管形成を誘導する。これらのリンパ管は、常在性および浸潤性の抗原提示細胞、ならびに他の免疫細胞の遊走、流入領域リンパ節が含まれるリンパ系区画への角膜抗原のドレナージ、ならびに眼表面の適応免疫の誘導にとって非常に重要であり、最終的に持続的で慢性的な眼表面の疾患が起こる（図13を参照されたい）。

【0081】

角膜リンパ管と炎症の関係

正常なヒト角膜はリンパ管を有しない。しかし、角膜上皮疾患などの病的条件下では、IL-17は角膜においてリンパ管形成を誘導する。これらのリンパ管は、常在性および浸潤性の抗原提示細胞、ならびに他の免疫細胞の遊走、流入領域リンパ節が含まれるリンパ系区画への角膜抗原のドレナージ、ならびに眼表面の適応免疫の誘導にとって非常に重要であり、最終的に持続的で慢性的な眼表面の疾患をもたらす（図13を参照されたい）。加えて、角膜リンパ管は、移植における角膜移植片に対する同種異系免疫応答の誘導において重要な役割を果たす。角膜リンパ管が存在することにより、移植の拒絶率が増大する。したがって、角膜リンパ管の治療的阻害は、高リスクおよび低リスクレシピエントの双方において角膜移植物の生存を向上させる可能性がある。

【0082】

インターロイキン-17 (IL-17)

インターロイキン-17 (IL-17) は、新しいCD4⁺ T細胞 (Th17) 系列によって産生される強力な前炎症性サイトカインである。IL-17はIL-17RAおよびIL-17RCで構成されるヘテロマー受容体複合体を通してシグナルを伝達する。IL-17はいくつかの免疫および非免疫細胞に対して多面発現的效果を有し、T細胞活性化と炎症応答のあいだの関連性を提供する。さらに、IL-17は、TNF α 、IL1 β 、またはIL6などの他の前炎症性サイトカインと相加的または相乗的に協調作用して、炎症プロセスの増幅をもたらす。IL-17Aとしても知られるIL-17はまた、IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E、およびIL-17Fと呼ばれる6個のサイトカインを含むより大きいファミリーの一部である。このファミリーのメンバーは全て共通のタンパク質構造を共有する。これらのファミリーメンバーの中でも、IL-17AおよびIL-17Fは免疫細胞において最も頻繁に発現される。本発明の代替的態様において、これらのファミリーメンバーの1つまたは複数が、その活性を阻害または改変するために、アンタゴニストによって標的化される。

【0083】

本発明は、このタンパク質のIL-17受容体に対する結合能として定義される、ヒトIL-17の活性を阻害または改変する手段を有する組成物を含む。ヒトIL-17機能の阻害剤を含む組成物は、IL-17受容体の活性に拮抗する。組成物は、ヒトIL-17をコードするポリヌクレオチドまたはポリペプチドの転写、転写物安定性、翻訳、修飾、局在化、分泌、または機能を阻害または改変する手段を有する、ポリヌクレオチド、ポリペプチド、抗体、化合物

10

20

30

40

50

、低分子、またはその断片を含む。好ましい態様において、阻害性組成物は、SEQ ID NO: 1およびSEQ ID NO:2によって含まれるIL-17の1つまたは複数の領域/断片に結合する。

【0084】

これらの配列および本明細書において提供される他の全ての配列における断片は、全体より小さな全体の一部であるとして定義される。さらに、断片の大きさは、ポリヌクレオチドまたはポリペプチド配列内での1ヌクレオチドまたは1アミノ酸から、ポリヌクレオチドまたはポリペプチド配列全体より1ヌクレオチドまたは1アミノ酸少ない配列までの範囲である。最後に、断片は、先に定義された極値のあいだの間である、完全なポリヌクレオチドまたはポリペプチド配列の任意の一部として定義される。

【0085】

ヒトIL-17は、以下のmRNA配列（NCBIアクセッション番号NM_002190、またはIL-17AおよびSEQ ID NO:1と呼ばれる）によってコードされる：（本出願に組み入れられる全てのmRNA転写物に関して、コード領域の開始を描写するために、コドン「atg」によってコードされる開始メチオニンを太字および大文字で示す）。

```

1 gcaggcacaa actcatccat cccagttga ttggaagaaa caacgATGac tcctgggaag
61 acctcattgg tgtcactgct actgctgctg agcctggagg ccatagtga ggcaggaatc
121 acaatccac gaaatccagg atgccaaat tctgaggaca agaacttccc ccggactgtg
181 atggtcaacc tgaacatcca taaccggaat accaatacca atcccaaaag gtcctcagat
241 tactacaacc gatccacctc accttggaat ctccaccgca atgaggaccc tgagagatat
301 ccctctgtga tctgggaggc aaagtgcgc cacttgggct gcatcaacgc tgatgggaac
361 gtggactacc acatgaactc tgtcccatc cagcaagaga tcctggtcct gcgcaggag
421 cctccacact gccccaactc cttccggctg gagaagatac tgggtgtccg gggctgcacc
481 tgtgtcacc cgattgtcca ccatgtggcc taagagctct ggggagccca cactcccaa
541 agcagttaga ctatggagag ccgaccagc ccctcaggaa ccctcatcct tcaaagacag
601 cctcatttct gactaaactc attagagttc ttaaggcagt ttgtccaatt aaagcttcag
661 aggtaacact tggccaagat atgagatctg aattacctt ccctcttcc aagaaggag
721 gtttgactga gtaccaattt gcttcttgtt tacttttta agggcttta gttatttatg
781 tatttaatat gccctgagat aactttggg tataagattc cattttaatg aattacctac
841 tttattttgt ttgtctttt aaagaagata agattctggg cttgggaatt ttattattta
901 aaaggtaaaa cctgtattta tttagctat ttaaggatct atttatgttt aagtatttag
961 aaaaagggtga aaaagcacta ttatcagttc tgcctaggta aatgtaagat agaattaaat
1021 ggcagtgcaa aattttctgag tctttacaac atacggatat agtatttctt cctctttgtt
1081 tttaaaagtt ataactggc tgaagaagaa gattaaacct actttcatat gtattaat
1141 aaattttgca atttgttgag gttttacaag agatacagca agtctaactc tctgttccat
1201 taaaccttta taataaaatc cttctgtaat aataaagttt caaaagaaa tgtttatttg
1261 ttctcattaa atgtatttta gcaaactcag ctcttcctta ttgggaagag ttatgcaaat
1321 tctcctataa gcaaaaacaa gcatgtcttt gagtaacaat gacctggaaa tacccaaaat
1381 tccaagttct cgattttcaca tgccttcaag actgaacacc gactaagggt ttcatatctat
1441 tagccaatgc tgtagacaga agcattttga taggaataga gcaaataaga taatggcctt
1501 gaggaatggc atgtcattat taaagatcat atggggaaaa tgaaacctc cccaaaatac
1561 aagaagttct gggaggagac attgtcttca gactacaatg tccagtttct cccctagact
1621 caggcttctt ttggagatta aggccctcga gagatcaaca gaccaacatt tttctcttcc
1681 tcaagcaaca ctcttagggc ctggcttctg tctgatcaag gcaccacaca accagaaaag
1741 gagctgatgg ggcagaacga actttaagta tgagaaaagt tcagccaag taaaataaaa
1801 actcaatcac attcaattcc agagtagttt caagtttcac atcgtaacca ttttcgccc

```

【0086】

ヒトIL-17は、以下のアミノ酸配列によってコードされる（NCBIアクセッション番号NM_002190、またはIL-17AおよびSEQ ID NO: 2と呼ばれる）。

MTPGKTSLSLLLLLSLEAIVKAGITIPRNP GCPNSEDKNFPRTVMVNLNIHNRNTNTNPKRSSDYNNRS
TSPWNLHRNEDPERYP SVIWEAKCRHLGCINADGNVDYHMNSVPIQEQILVLRREPPHCPNSFRLEKIL
VSVGCTCVTPIVHHVA

【0087】

ヒトIL-17Bは以下のmRNA配列によってコードされる（NCBIアクセッション番号NM_014443およびSEQ ID NO:3）。

```

1  tgggggttcca ggcgggcagc agctgcaggc tgaccttgca gcttggcgga ATGgactggc
61  ctcacaacct gctgtttctt cttaccattt ccatcttcct ggggctgggc cagcccagga
121 gccccaaaag caagaggaag gggcaagggc ggcctgggcc cctggcccct ggccctcacc
181 aggtgccact ggacctggtg tcacggatga aaccgtatgc ccgcatggag gagtatgaga
241 ggaacatcga ggagatggtg gcccagctga ggaacagctc agagctggcc cagagaaagt
301 gtgaggtcaa cttgcagctg tggatgtcca acaagaggag cctgtctccc tggggctaca
361 gcatcaacca cgaccccagc cgtatccccg tggacctgcc ggaggcacgg tgccgtgtgc
421 tgggctgtgt gaaccccttc accatgcagg aggaccgcag catggtgagc gtgccggtgt
481 tcagccaggt tectgtgcgc cgccgctct gcccgcacc gcccgcaca gggccttgcc
541 gccagcgcgc agtcatggag accatcgctg tgggctgcac ctgcatcttc tgaatcacct
601 ggcccagaag ccaggccagc agcccagac catctctctt gcacctttgt gccaaagaag
661 gcctatgaaa agtaaact gacttttgaa agcaaaaaaa aaaaaaaaaa a

```

10

【 0 0 8 8 】

ヒトIL-17Bは以下のアミノ酸配列によってコードされる（NCBIアクセッション番号NM_014443およびSEQ ID NO:4）。

```

MDWPHNLLFLLTISIFLGLGQPRSPKSKRKQGGRPGPLAPGPHQVPLDLVSRMKPYARMEEYERNIEEM
VAQLRNSSELAQRKCEVNLQLWMSNKRSLSPWGYSINHDPSRIPVDLPEARCLCLGCVNPFTMQEDRS
MVSVPVFSQVPVRRRLCPPPPRTGPCRQRAVMETIAVGCTCIF

```

【 0 0 8 9 】

ヒトIL-17Cは、以下のmRNA配列によってコードされる（NCBIアクセッション番号NM_013278およびSEQ ID NO:5）。

```

1  gccaggtgtg caggccgctc caagcccagc ctgcccgcgt gccgccacca tgacgtctct
61  ccccgccctc ctgtttctga cctggctgca cacatgcctg gcccaccatg accctctcct
121 cagggggcac ccccacagtc acggtacccc acactgctac tcggtgagg aactgcccct
181 cggccaggcc ccccccacacc tgctggctcg aggtgccaaag tgggggcagg ctttgccgtg
241 agccctggtg tccagcctgg aggcagcaag ccacaggggg aggcacgaga ggcctcagc
301 tacgacccag tgcccgggtg tgccggccga ggaggtgttg gaggcagaca ccaccagcg
361 ctccatctca ccctggagat accgtgtgga cacggatgag gaccgctatc cacagaagct
421 ggccttcgcc gagtgcctgt gcagaggctg tatcgatgca cggacgggcc gcgagacagc
481 tgcgctcaac tccgtgcggc tgctccagag cctgctggtg ctgcgcccgc ggccctgtc
541 ccgcgacggc tcggggctcc ccacacctgg ggcctttgcc ttccacaccg agttcatcca
601 cgtcccgcgc ggctgcacct gcgtgctgcc ccgttcagtg tgaccgccga ggcctgggg
661 cccctagact ggacacgtgt gctcccaga gggcacccc tatttatgtg tatttattgt
721 tatttatatg cctcccccaa cactaccctt ggggtctggg cattccccgt gtctggagga
781 cagcccccca ctgttctcct catctccagc ctcagtagtt gggggtagaa ggagctcagc
841 acctcttcca gcccttaaag ctgcagaaaa ggtgtcacac ggctgcctgt accttggtc
901 cctgtcctgc tcccggcttc ccttacccta tcaactggct caggcccccg caggctgcct
961 cttcccaacc tccttgggaag taccctgtt tcttaacaa ttatttaagt gtacgtgtat
1021 tattaaactg atgaacacat ccccaaaa

```

20

30

【 0 0 9 0 】

ヒトIL-17Cは、以下のアミノ酸配列によってコードされる（NCBIアクセッション番号NM_013278およびSEQ ID NO:6）。

```

MTLLPGLLFLTWLHTCLAHHDPSLRGHPHSHGTPHCYSAEELPLGQAPPHLLARGAKWQALPVALVS
SLEAASHRGRHERPSATTQCPVLRPEEVLEADTHQRSISPWRYRVDTDEDYRYPQKLAFAECLCRGCIDA
RTGRETAALNSVRLQLSLLVLRRLRRCRDSGLPTPGAFAFHTEFIHVPVGCTCVLPRSV

```

【 0 0 9 1 】

40

ヒトIL-17Dは以下のmRNA配列によってコードされる（NCBIアクセッション番号NM_138284およびSEQ ID NO:7）。

```

1  aaaatgtttt  cagctcctgg  aggcgaaagg  tgcagagtcg  ctctgtgtcc  gtgaggccgg
61  gcggcgacct  cgctcagtcg  gcttctcggg  ccgagtcctc  ggggtctggAT  Gctggtagcc
121 ggcttcctgc  tggcgctgcc  gccgagctgg  gccgcggggc  ccccgagggc  gggcaggcgc
181 cccgcgcggc  cgcggggctg  cgcggaccgg  ccggaggagc  tactggagca  gctgtacggg
241 cgcctggcgg  ccggcgtgct  cagtgccttc  caccacacgc  tgcagctggg  gccgcgtgag
301 caggcgcgca  acgcgagctg  cccggcaggg  ggaggcccg  ccgaccgccg  cttccggccg
361 cccaccaacc  tgcgcagcgt  gtcgccctgg  gcctacagaa  tctcctacga  cccggcgagg
421 taccctcagg  acctgcctga  agcctactgc  ctgtgccggg  gctgcctgac  cgggctgttc
481 ggcgaggagg  acgtgcgctt  ccgcagcgcc  cctgtctaca  tgcccaccgt  cgtcctgcgc
541 cgcacccccg  cctgcgcggg  cggccgttcc  gtctacaccg  aggcctacgt  caccatcccc
601 gtgggctgca  cctgcgtccc  cgagccggag  aaggacgcag  acagcatcaa  ctccagcatc
661 gacaaacagg  gcgccaagct  cctgctgggc  cccaacgacg  cgcccgtggg  cccctgaggc
721 cggtcctgcc  ccgggagggt  tccccggccc  gcatcccgag  gcgcccgaag  tggagccgcc
781 tggagggtc  ggtcggcgac  ctctgaagag  agtgcaccga  gcaaaccaag  tgccggagca
841 ccagcgccgc  ctttccatgg  agactcgtaa  gcagcttcat  ctgacacggg  catccctggc
901 ttgcttttag  ctacaagcaa  gcagcgtggc  tggaagctga  tgggaaacga  cccggcacgg
961 gcatcctgtg  tgcggcccg  atggagggtt  tggaaaagtt  cacggagggt  ccctgaggag
1021 cctctcagat  cggctgctgc  ggggtgcagg  cgtgactcac  cgctgggtgc  ttgccaaaga
1081 gatagggacg  catatgcttt  ttaaagcaat  ctaaaaataa  taataagtat  agcgactata
1141 tacctacttt  taaaatcaac  tgttttgaat  agaggcagag  ctattttata  ttatcaaata
1201 agagctactc  tgttacattt  cttaacatat  aaacatcggt  ttttacttct  tctggtagaa
1261 ttttttaaag  cataattgga  atccttggat  aaattttgta  gctggtacac  tctggcctgg
1321 gtctctgaat  tcagcctgtc  accgatggct  gactgatgaa  atggacacgt  ctcatctgac
1381 ccactcttcc  ttccactgaa  ggtcttcacg  ggcctccagg  tggaccaaag  ggatgcacag
1441 gcggctcgca  tgccccaggg  ccagctaaga  gttccaaaga  tctcagattt  ggttttagtc
1501 atgaatacat  aaacagtctc  aaactcgcac  aattttttcc  cccttttgaa  agccactggg
1561 gccaatattg  ggttaagagg  tggtagagata  agaagtggaa  cgtgacatct  ttgccagttg
1621 tcagaagaat  ccaagcaggt  attggcttag  ttgtaagggc  tttaggatca  ggctgaatat
1681 gaggacaaag  tgggccacgt  tagcatctgc  agagatcaat  ctggaggctt  ctgtttctgc
1741 attctgccac  gagagctagg  tccttgatct  tttctttaga  ttgaaagtct  gtctctgaac
1801 acaattattt  gtaaaagtta  gtagttcttt  tttaaatcat  taaaagaggc  ttgctgaagg
1861 aaaaaaaaaa  aaa
【 0 0 9 2 】

```

10

20

ヒトIL-17Dは以下のアミノ酸配列によってコードされる（NCBIアクセッション番号NM_138284およびSEQ ID NO:8）。

```

MLVAGFLLALPPSWAAGAPRAGRPRGADRPEELLEQLYGRLLAAGVLSAFHHTLQLGPREQAR
NASCPAGGRPADRRFRPPTNLRVSPWAYRISYDPARYPRYLPEAYCLCRGCLTGLFGCEEDVRFRSAPV
YMPTVVLRRTPACAGGRSVYTEAYVTIPVGCTCVPEPEKDAIDSINSSIDKQGAQLLLGPNDAPAGP

```

30

【 0 0 9 3 】

ヒトIL-17Eは、以下のmRNA配列によってコードされる（NCBIアクセッション番号AF305200およびSEQ ID NO:9）。

```

1 ggcttgctga aaataaaatc aggactccta acctgctcca gtcagcctgc ttccacgagg
61 cctgtcagtc agtgcccgac ttgtgactga gtgtgcagtg cccagcatgt accagggtcag
121 tgcagagggc tgcctgaggg ctgtgctgag agggagagga gcagagatgc tgctgaggggt
181 ggagggaggc caagctgcca ggtttggggc tgggggcca gtggagttag aaactgggat
241 cccaggggga ggggtgcagat gagggagcga cccagattag gtgaggacag ttctctcatt
301 agccttttcc tacagggtgtg tgcattcttg gcaatggtca tgggaacca cacctacagc
361 cactggccca gctgctgccc cagcaaaggg caggacacct ctgaggagct gctgagggtg
421 agcactgtgc ctgtgcctcc cctagagcct gctaggccca accgccaccc agagtctgt
481 agggccagtg aagatggacc cctcaacagc agggccatct cccctggag atatgagttg
541 gacagagact tgaaccggct ccccaggac ctgtaccacg cccgttgct gtgccgcac
601 tgcgtcagcc tacagacagg ctcccacatg gacccccggg gcaactcgga gctgctctac
661 cacaaccaga ctgtcttcta caggcgccca tgccatggcg agaagggcac ccacaaggcg
721 tactgcctgg agcgagcgt gtaccgtgtt tccttagctt gtgtgtgtgt gcggccccgt
781 gtgatgggct agccggacct gctggaggct ggtccctttt tgggaaacct ggagccaggt
841 gtacaaccac ttgccatgaa gggccaggat gccagatgc ttggccctgt tgaagtgtg
901 tctggagcag caggatcccg ggacaggatg gggggctttg gggaaaacct gcacttctgc
961 acattttgaa aagagcagct gctgcttagg gccgcggaa gctggtgtcc tgtcattttc
1021 tctcaggaaa ggttttcaaa gttctgccc tttctggagg ccaccactcc tgtctcttcc
1081 tcttttccca tcccctgcta ccctggccca gcacaggcac tttctagata tttccccctt
1141 gctggagaag aaagagcccc tggttttatt tggttgttta ctcatcactc agtgagcatc
1201 tactttgggt gcattctagt gtagttacta gtcttttgac atggatgatt ctgaggagga
1261 agctgttatt gaatgtatag agatttatcc aaataaatat ctttatttaa aaatgaaaaa
1321 aaaaaaaaaa aaaaa

```

【 0 0 9 4 】

ヒトIL-17Eは、以下のアミノ酸配列によってコードされる（NCBIアクセッション番号AF 305200およびSEQ ID NO:10）。

MRERPRLGEDSSLISLFLQVVAFLAMVMGHTYSHWPSCCPSKGQDTSEELLRWSTVPVPPLEPARPNR
HPESCRASEDGPLNSRAISPWRYELDRDLNRLPQDLYHARCLCPHCVSLQTGSHMDPRGNSELLYHNQ
TVFYRRPCHGEKGTHKGYCLERRLYRVSLACVCVRPRVMG

【 0 0 9 5 】

ヒトIL-17Fは、以下のmRNA配列によってコードされる（NCBIアクセッション番号NM_052872およびSEQ ID NO:11）。

```

1 gaacacaggc atacacagga agatacatc acagaaagag cttcctgcac aaagtaagcc
61 accagcgcaa cATGacagtg aagaccctgc atggcccagc catggtcaag tacttgctgc
121 tgtcgatatt ggggcttgcc tttctgagtg agggcgagc tcggaaaatc cccaaagtag
181 gacatacttt tttccaaaag cctgagagtt gccgcctgt gccaggaggt agtatgaagc
241 ttgacatttg catcatcaat gaaaaccagc gcgtttccat gtcacgtaac atcgagagcc
301 gctccacctc cccctggaat tacactgtca cttgggacct caaccggtac ccctcggaag
361 ttgtacaggc ccagtgtagg aacttgggct gcatcaatgc tcaaggaaag gaagacatct
421 ccatgaattc cgttcccatc cagcaagaga ccctggctgt ccggaggaag caccaaggct
481 gctctgtttc tttccagttg gagaagggtg tgggtgactgt tggctgcacc tgcgtcacc
541 ctgtcatcca ccatgtgcag taagagggtg atatccactc agctgaagaa gctgtagaaa
601 tgccactcct taccagtgct tctgcaacaa gtcctgtctg accccaatt ccctccactt
661 cacaggactc ttaataagac ctgcacggat ggaaacagaa aatattcaca atgtatgtgt
721 gtatgtacta cactttatat ttgatattta aaatgtagg agaaaaatta atatattcag
781 tgctaataata ataaagtatt aataattt

```

【 0 0 9 6 】

ヒトIL-17Fは、以下のアミノ酸配列によってコードされる（NCBIアクセッション番号NM_052872およびSEQ ID NO:12）。

MTVKTLHGPMVKYLLLSILGLAFLSEAAARKIPKVGHTFFQKPESCPPVPGGSMKLDIGIINENQRVS
MSRNIESRSTSPWNYTVTWDPNRYPSEVVQAQCRNLGCINAQGEDISMNSVPIQQUETLVVRRKHQGC
SVSFQLEKVLTVGCTCVTPVIHHVQ

【 0 0 9 7 】

インターロイキン-17受容体：

本発明の組成物は、IL-17受容体をコードするポリヌクレオチドまたはポリペプチドの転写、転写物安定性、翻訳、修飾、局在化、分泌、または機能を阻害または改変する手段を有する、ポリヌクレオチド、ポリペプチド、抗体、化合物、低分子、またはその断片を含む。1つの企図されるIL-17ヘテロマー受容体複合体は、IL-17RAおよびIL-17RCを含む。本発明の組成物は、この受容体複合体のエLEMENT、IL-17RAまたはIL-17RCのいずれかに

10

20

30

40

50

標的化される化合物を含む。IL-17RCは、転写物1～3からなる3つの異なる型で存在する。しかし、追加のIL-17受容体が企図される。代わりの態様において、IL-17RB、IL-17RD、およびIL-17REは、IL-17機能のアンタゴニストによって単独でまたは併用して標的化される。本発明は、IL-17受容体IL-17RA、IL-17RB、IL-17RC、IL-17RD、およびIL-17REの1つまたは複数のアンタゴニストを含む。

【 0 0 9 8 】

IL-17RAは以下のmRNA配列によってコードされる（NCBIアクセッション番号NM_014339およびSEQ ID NO:13）。

1	ctgggccccg	gctggaagcc	ggaagcgagc	aaagtggagc	cgactcgaac	tccaccgcgg	
61	aaaagaaagc	ctcagaacgt	tcgttcgctg	cgccccagc	cggggcccag	ccctccgcga	
121	cgccagccgg	gccATGgggg	ccgcacgcag	cccgcgctcc	gctgtcccgg	ggccccctgt	
181	ggggctgctc	ctgctgctcc	tgggcgtgct	ggccccgggt	ggcgccctcc	tgcgactcct	
241	ggaccaccgg	gcgctggtct	gctcccagcc	ggggctaaac	tgcacggtca	agaatagtac	
301	ctgcctggat	gacagctgga	ttcacccctc	aaacctgacc	ccctcctccc	caaaggacct	
361	gcagatccag	ctgcactttg	cccacaccca	acaaggagac	ctgttccccg	tggctcacat	
421	cgaatggaca	ctgcagacag	acgccagcat	cctgtacctc	gaggggtgcag	agttatctgt	
481	cctgcagctg	aacaccaatg	aacgtttgtg	cgtcagggtt	gagtttctgt	ccaaactgag	
541	gcatcaccac	aggcggtggc	gttttacctt	cagccacttt	gtgggtgacc	ctgaccagga	
601	atatgaggtg	accgttcacc	acctgcccac	gccccatcc	gatggggacc	caaaccacca	
661	gtccaagaat	ttccttgtgc	ctgactgtga	gcacgccagg	atgaaggtaa	ccacgccatg	10
721	catgagctca	ggcagccctg	gggaccccc	catcacctg	gagaccctgg	aggccccacca	
781	gctgcgtgtg	agcttcaccc	tgtggaacga	atctacccat	taccagatcc	tgtgaccag	
841	ttttccgcac	atggagaacc	acagttgctt	tgagcacatg	caccacatac	ctgcgccag	
901	accagaagag	ttccaccagc	gatccaacgt	cacactcact	ctacgcaacc	ttaaagggtg	
961	ctgtcgccac	caagtgcaga	tccagccctt	cttcagcagc	tgcctcaatg	actgcctcag	
1021	acactccgcg	actgtttcct	gcccagaaat	gcccagacac	ccagaaccaa	ttccggacta	
1081	catgcccctg	tgggtgtact	ggttcatcac	gggcatctcc	atcctgtctg	tgggtccgt	
1141	catcctgctc	atcgtctgca	tgacctggag	gctagctggg	cctggaagtg	aaaaatacac	
1201	tgatgacacc	aaatacaccc	atggcctgcc	tgccgctgac	ctgatcccc	caccgctgaa	
1261	gcccaggaag	gtctggatca	tctactcagc	cgaccacccc	ctctacgtgg	acgtggtcct	
1321	gaaattcgcc	cagttcctgc	tcaccgcctg	cggcacggaa	gtggccctgg	acctgctgga	
1381	agagcaggcc	atctcggagg	caggagtcac	gacctgggtg	ggccgtcaga	agcaggagat	
1441	ggtggagagc	aactcctaaga	tcatcgtcct	gtgctccgcg	ggcacgcgcg	ccaagtggca	20
1501	ggcgtcctcg	ggccgggggg	cgctgtgctg	gctgcgtgct	gaccacggaa	agcccgtggg	
1561	ggacctgttc	actgcagcca	tgaacatgat	cctcccggac	ttcaagaggc	cagcctgctt	
1621	cggcacctac	gtagtctgct	acttcagcga	ggtcagctgt	gacggcgacg	tccccgacct	
1681	gttcggcgcg	gcgcgcgcgt	accgcctcat	ggacagggtt	gaggaggtgt	acttccgcat	
1741	ccaggacctg	gagatgttcc	agccggggcg	catgcaccgc	gtagggggag	tgtcggggga	
1801	caactacctg	cggagccccg	gcggcaggca	gctccgcgcc	gcccctggaca	ggttccggga	
1861	ctggcaggtc	cgctgtcccg	actggttcga	atgtgagaac	ctctactcag	cagatgacca	
1921	ggatgccccg	tccctggacg	aagagggtgt	tgaggagcca	ctgctgcctc	cgggaaccgg	
1981	catcgtgaag	cgggcgcccc	tgggtgcgcga	gcttggtctc	caggcctgcc	tggccataga	
2041	cccgtggttc	ggggaggaag	gaggagcagc	agtggcaaa	ctggaacctc	acctgcagcc	
2101	ccgggggtgc	ccagcgccgc	agccccctca	caccctgggt	ctcgccgcag	aggagggggc	
2161	cctggtggcc	gcggtggagc	ctgggcccc	ggctgacggt	gccgcagctc	ggctggcact	
2221	ggcgggggag	ggcgaggcct	gccccgtgct	gggcagcccc	ggcgctgggg	gaaatagcgt	30
2281	cctcttcttc	cccggtggacc	ccgaggactc	gccccctggc	agcagcacc	ccatggcgct	
2341	tcctgacctc	cttccagagg	acgtgaggga	gcacctcgaa	ggcttgatgc	tctcgctctt	
2401	cgagcagagt	ctgagctgcc	aggcccaggg	gggctgcagt	agaccgcgca	tggctcctcac	
2461	agaccacac	acgcctacg	aggaggagca	gcggcagtc	gtgcagtctg	accagggcta	
2521	catctccagg	agctccccgc	agccccccga	gggactcacg	gaaatggagg	aagaggagga	
2581	agaggagcag	gaccagggga	agccggccct	gccactctct	cccaggagacc	tggagagcct	
2641	gaggagcctc	cagcggcagc	tgcttttccg	ccagctgcag	aagaactcgg	gctgggacac	
2701	gatgggggtca	gagtcagagg	ggcccagtg	atgaggggcg	ctccccagg	accgcccaga	
2761	tcccagcttt	gagagaggag	tgtgtgtgca	cgtattcatc	tgtgtgtaca	tgtctgcatg	
2821	tgtatatgtt	cgtgtgtgaa	atgtaggctt	taaaatgtaa	atgtctggat	tttaatccca	
2881	ggcatccctc	ctaacttttc	tttgtgcagc	ggtctgggtt	tcgtctatcc	ccagggggaat	
2941	ccacacagcc	cgctcccagg	agctaattgt	agagcgtcct	tgaggctcca	ttattcgctc	40
3001	attcagcatt	tattgtgcac	ctactatgtg	gcgggcattt	gggataccaa	gataaattgc	
3061	atgcggcatg	gccccagcca	tgaaggaaact	taaccgctag	tgccgaggac	acgttaaacc	
3121	aacaggatgg	gccggggcac	gtggctcacg	cctgtaatcc	cagcacactg	ggaggccgag	
3181	gcagggtgat	cactctgagg	tcaggagctt	gagccagcct	ggccaacccc	gtgaaacccc	
3241	atctccacta	aaaatagaaa	aattagccgg	gcatggtgac	acatgcctgt	agtcctagct	
3301	acttgggagg	ctgaggcagg	agaattgctt	gaatctggga	ggcagagggt	gcagtgagcc	
3361	gagattgtgc	cattgcactg	cagcctggat	gacagagcga	gactctatct	caaaaaaaaa	
3421	aaaaaaaa						

【 0 0 9 9 】

IL-17RAは、以下のアミノ酸配列によってコードされる（NCBIアクセッション番号NM_14339およびSEQ ID NO:14）。

MGAARSPPSAVPGPLLGLLLLLLVGLAPGGASLRLLDHRALVCSQPGLNCTVKNSTCLDDSWIHPRNL
 TPSSPKDLQIQLHFAHTQQGDLFPVAHIEWTLQTDASILYLEGAELSVLQLNTNERLCVRFEFLSKLRHH
 HRRWRFTFSHFVVDPDQEYEVTVHHLPKPIPDGDPNHQSKNFLVPDCEHARMKVTTPCMSSGSLWDP
 NITVETLEAHQLRVSFLLWNETHYQILLTSFPHMENHSCFEHMHIPAPRPEEFHQRSNVTLTLRNLKG
 CCRHQVQIQPFSSCLNDCLRHSATVSCPEMPDTPEPIPDYMWVYWFITGISILLVGSVILLIVCMTWR
 LAGPGSEKYSDDTKYTDGLPAADLIPPLKPRKVWIIYSADHPLYVDVVLKFAQFLLTACGTEVALDLL
 EEQAISEAGVMTWVGRQKQEMVESNSKIIVLCSRGTRAKWQALLGRGAPVRLRCDHGKPVGDLFTAA
 MNMILPDFKRPAFCGTYYVVCYFSEVSCDGDVDFGAAPRYPLMDRFEEVYFRIQDLEMFQGRMHR
 VGELSGDNYLRSPGGRQLRAALDRFRDQVRCDFECENLYSADDQDAPSLDEEVFEEPLPPGTGI
 VKRAPLVREPGSQACLAIDPLVGEEGAAGAAVAKLEPHLQPRGQAPQPLHTLVLAEEGALVAAVEPGP
 LADGAAVRLALAGEGEACPLLGSFGAGRNSVFLPVDPEDSPLGSSTPMASPDLLPEDVREHLEGLMLS
 LFEQSLSCQAQGGCSRPMVLTDPHTPYEEEQRSQVSQDQGYISRSSPQPPEGLTEMEEEEEEEQDPGK
 PALPLSPEDLESRLRQLLFRQLQKNSGWDTMGSESEGPSA
 【 0 1 0 0 】

10

IL-17RBは以下のmRNA配列によってコードされる（NCBIアクセッション番号NM_018725およびSEQ ID NO:15）。

1	agcgtg	cggg	tggcct	ggat	cccgcgc	cagt	ggcccc	ggcgA	TGtcgc	tcgt	gctgcta	aagc
61	ctggcc	gcgc	tgtgc	caggag	cgccgt	accc	cgagag	ccga	ccgttc	aatg	tggctct	gaa
121	actggg	ccat	ctccag	agtg	gatgct	acaa	catgat	ctaa	tccccg	gaga	cttgagg	gac
181	ctccgag	tag	aacctg	ttac	aactagt	gtt	gcaacag	ggg	actatt	caat	tttgat	gaat
241	gtaagct	ggg	tactcc	gggc	agatgc	cagc	atccgc	ctgt	tgaagg	ccac	caagatt	ttgt
301	gtgacg	ggca	aaagca	actt	ccagtc	cctac	agctgt	gtga	ggtgca	atta	cacagag	ggc
361	ttccag	actc	agaccag	acc	ctctgg	tgt	aaatgg	acat	tttctac	at	cgttcc	ct
421	gtagag	ctga	acacagt	cta	tttcatt	ggg	gcccata	ata	ttccta	atgc	aaatat	gaat
481	gaagat	ggcc	cttccat	gtc	tgtgaat	ttc	acctcac	cag	gctgc	ctaga	ccacata	atg
541	aaatata	aaaa	agtgt	gt	caaggcc	gga	agcctg	tggg	atccga	acat	cactgct	ttgt
601	aagaaga	atg	aggagac	agt	agaagt	gaac	ttcaca	acca	ctcccc	tggg	aaacag	atac
661	atggct	ctta	tccaac	acag	cactat	catc	gggttt	tctc	aggtgt	ttga	gccacac	cag
721	aagaaac	aaa	cgcgag	cttc	agtgg	tgt	ccagtga	ctg	gggatag	tga	aggtgt	ctacg
781	gtgcag	ctga	ctccat	at	tcctact	ttgt	ggcagc	gact	gcatcc	gaca	taaagga	aca
841	gttgtg	ctct	gcccaca	aac	aggcgt	ccct	ttccct	ctgg	ataaca	acaa	aagcaag	ccg
901	ggaggc	tggc	tgcctc	tcct	cctgct	gtct	ctgctg	gtgg	ccacat	gggt	gctgg	tgga
961	gggatc	tatac	taatgt	ggag	gcacga	aaag	atcaaga	aga	cttcct	tttc	taccacc	aca
1021	ctactg	cccc	ccatta	aagg	tcttgt	gggt	tacccat	ctg	aaatat	gttt	ccatcac	aca
1081	at	ttgttact	tactga	att	tcttca	aaaac	cattgc	agaa	gtgagg	tc	ccttgaaa	aag
1141	tggcag	aaaa	agaaaa	tagc	agagat	gggt	ccagtgc	cagt	ggcttg	ccac	tcaaaa	agaag
1201	gcagcag	aca	aagtcg	tctt	ccttct	tttc	aatgac	gtca	acagtgt	gtg	cgatgg	tacc
1261	tgtggc	aaaga	gcgagg	gcag	tcccag	tgcag	aaactc	caag	acctct	cccc	ccttgc	cttt
1321	aacctt	ttct	gcagtga	tct	aagaag	ccag	attcat	ctgc	acaaat	acgt	gggtgt	ctac
1381	tttaga	gaga	ttgata	caaa	agacga	ttac	aatgct	ctca	gtgtct	gccc	caagta	ccac
1441	ctcatg	aagg	atgcc	actgc	tttctg	tgc	gaactt	ctcc	atgtca	agca	gcagg	gtca
1501	gcagg	aaaaa	gatcaca	agc	ctgcc	acgat	ggctgt	ctgt	ccttgt	tagcc	cacccat	gag
1561	aagcaag	aga	ccttaa	aaggc	ttcctat	ccc	accaatt	taca	gggaaaa	aac	gtgtgat	gat
1621	cctgaag	ctt	actatg	cagc	ctacaa	acag	ccttag	taat	taaaac	attt	tatacca	aata
1681	aaat	tttcaa	atattg	ctaa	ctaagt	tagc	attaact	aac	gattgg	aaac	tacatt	taca
1741	acttca	aaagc	tgtttt	tatac	atagaa	atca	attacag	ttt	taattg	aaaa	ctataa	ccat
1801	tttgata	atg	caacaata	aaa	gcattct	tcag	ccaaac	atct	agtcct	ccat	agaccat	gca
1861	ttgcagt	gta	cccaga	actg	tttagc	taat	attctat	gtt	taatta	atga	atacta	actc
1921	taagaac	cccc	tactgat	tc	actcaat	agc	atctta	agtg	aaaaac	ccttc	tattacat	gc
1981	aaaaaa	atcat	tgtttt	ttaag	ataacaa	aaag	taggga	ataa	acaagc	tga	cccact	ttta
2041	aaaaaaaa	aaaaa	aaaaaaaa	aaaaa	aaaaa	aaaaa	aa					

20

30

40

【 0 1 0 1 】

IL-17RBは、以下のアミノ酸配列によってコードされる（NCBIアクセッション番号NM_018725およびSEQ ID NO:16）。

MSLVLLSLAALCRSAVPREPTVQCGSETGPSPEWMLQHDLPGLRDLRVEPVTTTSVATGDYSILMNVS
 WVLRADASIRLLKATKICVTGKSNFQSYSCVRCNYTEAFQTQTRPSGGKWTFSYIGFPVELNTVYFIGA
 HNIPNANMNEDGPSMSVNFTSPGCLDHIMKYKKKCVKAGSLWDPNITACKKNEETVEVNFTTTPLGN
 RYMALIQHSTIIIGFSQVFEPHQKKQTRASVVIPVTGDSEGATVQLTPYFPTCGSDCIRHKGTVVLCPOQTG
 VPFLDNNKSKPGGWLPLLLLSLLVATWVLVAGIYLMWRHERIKKTSFSTTTLLPIKVLVVYPSEICFH
 HTICYFTEFLQNHCRSEVILEKWQKKKIAEMGPVQWLATQKKAADKVVFLLSNDVNSVCDGTGCKSE
 GSPSENSQDLFLAFNLFCSDLRSQIHLHKYVVVYFREIDTKDDYNALSVC PKYHLMKDATAFCAELLH
 VKQQVSAGKRSQACHDGCCSL

【 0 1 0 2 】

IL-17RCの転写物変種1は、以下のmRNA配列によってコードされる（NCBIアクセッション
 番号NM_153461およびSEQ ID NO:17）。

```

1  aaaacgaaag  cactccgtgc  tggaaagtagg  aggagagtca  ggactcccag  gacagagagt
61  gcacaaacta  cccagcacag  cccctccgc   cccctctgga  ggctgaagag  ggattccagc
121 ccctgccacc  cacagacacg  ggctgactgg  ggtgtctgcc  ccccttgggg  gggggcagca
181 cagggcctca  ggcctgggtg  ccacttgga   cctagaagAT  Gcctgtgccc  tggttcttgc
241 tgtccttggc  actgggcccga  agcccagtgg  tcctttctct  ggagaggctt  gtggggcctc
301 aggacgtac  ccactgctct  ccggtgagtc  tggaaacctg  gggagacgag  gaaaggctca
361 gggttcagtt  tttggctcag  caaagcctta  gcctggctcc  tgtactgct  gccactgcca
421 gaactgccct  gtctggtctg  tctggtgctg  atggtagaag  agaagaacgg  ggaaggggca
481 agagctgggt  ctgtctttct  ctgggagggg  ctgggaatac  ggagccccag  aaaaagggcc
541 tctcctgccg  cctctgggac  agtgacatac  tctgcctgcc  tggggacatc  gtgcctgctc
601 cgggccccgt  gctggcgctc  acgcacctgc  agacagagct  ggtgctgagg  tgccagaagg
661 agaccgactg  tgacctctgt  ctgcgtgtgg  ctgtccactt  ggccgtgcat  gggcactggg
721 aagagcctga  agatgaggaa  aagtttgagg  gacagctga   ctcaggggtg  gaggagccta
781 ggaatgcctc  tctccaggcc  caagtcgtgc  tctccttcca  ggccctacct  actgcccgct
841 gcgtcctgct  ggaggtgcaa  gtgcctgctg  cccttgtgca  gtttggtcag  tctgtgggct
901 ctgtggtata  tgactgcttc  gaggtgccc  tagggagtga  ggtacgaatc  tggctcctata
961 ctcagcccag  gtacgagaag  gaactcaacc  acacacagca  gctgcctgac  tgcagggggc
1021 tcgaagtctg  gaacagcatc  ccgagctgct  gggccctgcc  ctggctcaac  gtgtcagcag
1081 atggtgacaa  cgtgcatctg  gttctgaatg  tctctgagga  gcagcacttc  ggctctccc
1141 tgtactggaa  tcaggtccag  ggcccccaa  aaccccggtg  gcacaaaaac  ctgactggac
1201 cgcagatcat  taccttgaac  cacacagacc  tggttccctg  cctctgtatt  caggtgtggc
1261 ctctggaacc  tgactccggt  aggacgaaca  tctgcccctt  cagggaggac  cccgcgcac
1321 accagaacct  ctggcaagcc  gccgactgc  gactgctgac  cctgcagagc  tggctgctgg
1381 acgcaccgtg  ctgcctgccc  gcagaagcgg  cactgtgctg  gcgggctccg  ggtggggacc
1441 cctgccagcc  actggtccca  ccgctttcct  gggagaacgt  cactgtggac  aaggttctcg
1501 agttcccatt  gctgaaaggc  caccctaacc  tctgtgttca  ggtgaacagc  tcggagaagc
1561 tgcagctgca  ggagtgcttg  tgggctgact  ccctggggcc  tctcaaagac  gatgtgctac
1621 tgttgagagc  acgaggcccc  caggacaaca  gatccctctg  tgcttggaa  cccagtggct
1681 gtacttcact  acccagcaaa  gcctccacga  gggcagctcg  ccttgagag  tacttactac
1741 aagacctgca  gtcaggccag  tgtctcagc  tatgggacga  tgacttggga  gcgctatggg
1801 cctgccccat  ggacaaatac  atccacaagc  gatgggccct  cgtgtggctg  gcctgcctac
1861 tctttgcgc  tgcgctttcc  ctcacctcc  ttctcaaaaa  ggatcacgcg  aaaggtggc
1921 tgaggctctt  gaaacaggac  gtccgctcgg  gggcgccgc  caggggccc  gcggctctgc
1981 tcctctactc  agccgatgac  tcgggtttcg  agcgccctgt  gggcgccctg  gcgtcgccc
2041 tgtgccagct  gccgctgcgc  gtggccgtag  acctgtggag  ccgtcgtgaa  ctgagcgcgc
2101 aggggcccgt  ggcttgggtt  cacgcgcagc  ggcgcagac  cctgcaggag  ggcggcgtgg
2161 tggctcttgc  cttctctccc  ggtgcggtgg  cgctgtgcag  cgagtggcta  caggatgggg
2221 tgtccggggc  cggggcgcac  ggccgcacg  acgccttccg  cgctcgtctc  agctgcgtgc
2281 tgcccgaact  cttgcagggc  cgggcgccc  gcagctacgt  gggggcctgc  ttcgacaggc
2341 tgcctcacc  ggacgccgta  cccgccctt  tccgcaccgt  gcccgctctc  acactgcctt
2401 cccaactgcc  agacttcttg  ggggccctgc  agcagcctcg  cgcccccgct  tccgggcggc
2461 tccaagagag  agcggagcaa  gtgtcccggg  cccttcagcc  agccctggat  agctacttcc
2521 atcccccggg  gactcccgcg  ccgggacgcg  ggggtgggacc  aggggcggga  cctggggcgg
2581 gggacgggac  ttaaataaag  gcagacgctg  tttttctacc  catgtggccc  aaaaaaaaaa
2641 aaaaaaaaaa  aaaaaaaaaa  aaaaaaaaaa  aaaaaaaaaa  aaaaaaaaaa  a

```

【 0 1 0 3 】

IL-17RCの転写物変種1は、以下のアミノ酸配列によってコードされる（NCBIアクセシ
 ョン番号NM_153461およびSEQ ID NO:18）。

MPVPWFLLSLALGRSPVVLRLVGPQDATHCSPVSLEPWGDEERLRVQFLAQQLSLAPVTAATAR
 TALSGLSGADGRREERGRKSWVCLSLGSGNTEPQKKGLSCLWDSILCLPGDIVPAPGPVLAPTHL
 QTELVLRCQKETDCDLCLRVAVHLAVHGHWEPEDEEKFGGAADSGVEEPRNASLQAQVVLFSQAYP
 TARCVLLEVQVPAALVQFGQSVGSVYDCFEAALGSEVRIWSYTQPRYEKELNHTQQLPDCRGLEVW
 NSIPSCWALPWLNVADGDNVHLVLNVSEEQHFGLSLYWNQVQGPCKPRWHKNLTGPGIITLNHTDL
 VPCLCIQVWPLEPDSVRTNICPFREDPRAHQNLWQAARLRLTLQSWLLDAPCSLPAEAALCWRAPGG
 DPCQPLVPPLSWENVTVDKVLEFPLLKGHPNLCVQVNSSEKLQEQECLWADSLGPKLDDVLLLETRGP
 QDNRLCALEPSGCTSLPSKASTRAARLGEYLLQDLQSGQCLQLWDDDLGALWACPMKYIHKRWAL
 VWLACLLFAAALSILLKKDHAKGWLRLKQDVRSGAAARGRAALLYSADDSGFERLVGALASAL
 CQLPLRVAVDLWSRRELSAQGPVAFWHAQRRLTLQEGGVVLLFSPGAVALCSEWLQDGVSGPGAH
 GPHDAFRASLSCVLPDFLQGRAPGSYVGACFDRLLHPDAVPALFRTVPVFTLPSQLPDFLGALQQPRAP
 RSGRLQERAEQVSRAALQPALDSYFHPPGTPAPGRGVGPGAGPGAGDGT

10

【 0 1 0 4 】

IL-17RCの転写物変種2は以下のmRNA配列によってコードされる (NCBIアクセッション番号NM_153460およびSEQ ID NO:19)。

1	aaaacgaaag	cactccgtgc	tggaaagtagg	aggagagtgca	ggactcccag	gacagagagt
61	gcacaaacta	cccagcacag	ccccctccgc	cccctctgga	ggctgaagag	ggattccagc
121	ccctgccacc	cacagacacg	ggctgactgg	ggtgtctgcc	ccccttgggg	gggggcagca
181	cagggcctca	ggcctgggtg	ccactggga	cctagaagAT	Gcctgtgccc	tggttcttgc
241	tgtccttggc	actgggcccga	agcccagtgg	tcctttctct	ggagaggctt	gtggggcctc
301	aggacgctac	ccactgctct	ccgggcctct	cctgccgcct	ctgggacagt	gacatactct
361	gcctgcctgg	ggacatcgtg	cctgctccgg	gcccgtgct	ggcgcctacg	cacctgcaga
421	cagagctggt	gctgaggtgc	cagaaggaga	ccgactgtga	cctctgtctg	cgtgtggctg
481	tccacttggc	cgtgcatggg	cactgggaag	agcctgaaga	tgaggaaaag	tttgaggag
541	cagctgactc	aggggtggag	gagcctagga	atgcctctct	ccaggcccaa	gtcgtgctct
601	ccttccaggc	ctaccctact	gcccgtgcg	tcctgctgga	ggtgcaagtg	cctgctgccc
661	ttgtgcagtt	tggtcagtct	gtgggctctg	tggtatatga	ctgcttcgag	gctgccctag
721	ggagttaggt	acgaatctgg	tcctatactc	agcccaggta	cgagaaggaa	ctcaaccaca
781	cacagcagct	gcctgactgc	agggggctcg	aagtctggaa	cagcatcccg	agctgctggg
841	ccctgccctg	gctcaacgtg	tcagcagatg	gtgacaacgt	gcatctggtt	ctgaatgtct
901	ctgaggagca	gcacttcggc	ctctccctgt	actggaatca	ggtccagggc	ccccaaaac
961	cccggtggca	caaaaacctg	actggaccgc	agatcattac	cttgaaccac	acagacctgg
1021	ttccctgcct	ctgtattcag	gtgtggcctc	tggaacctga	ctccgttagg	acgaacatct
1081	gcccccttcag	ggaggacccc	cgcgcacacc	agaacctctg	gcaagccgcc	cgactgcgac
1141	tgctgacctt	gcagagctgg	ctgctggacg	caccgtgctc	gctgcccga	gaagcggcac
1201	tgtgctggcg	ggctccgggt	ggggacccct	gccagccact	ggtcccaccg	cttctctggg
1261	agaacgtcac	tgtggacaag	gttctcgagt	tccattgtct	gaaaggccac	cctaacctct
1321	gtgttcaggt	gaacagctcg	gagaagctcg	actgcagga	gtgcttgtgg	gtgactccc
1381	tggggcctct	caaagacgat	gtgctactgt	tggagacacg	aggccccacg	gacaacagat
1441	ccctctgtgc	cttggaaccc	agtggctgta	cttactacc	cagcaaagcc	tccacgaggg
1501	cagctcgctt	tggagagtac	ttactacaag	acctgcagtc	aggccagtgt	ctgcagctat
1561	gggacgatga	cttgggagcg	ctatgggcct	gccccatgga	caaatacatc	cacaagcgct
1621	gggcccctcg	gtggctggcc	tgcctactct	ttgccgctgc	gctttccctc	atcctccttc
1681	tcaaaaagga	tcacgcgaaa	gggtggctga	ggctcttgaa	acaggacgtc	cgctcggggg
1741	cggccgcag	gggcccgcgc	gctctgctcc	tctactcagc	cgatgactcg	ggtttcgagc
1801	gcctggtggg	cgccctggcg	tcggccctgt	gccagctgcc	gctgcgcgtg	gccgtagacc
1861	tgtggagccg	tcgtgaactg	agcgcgcagg	ggcccgtggc	ttggtttcac	gcgcagcggc
1921	gccagaccct	gcaggagggc	ggcgtgggtg	tcttgcctct	ctctcccggg	gcggtggcgc
1981	tgtgcagcga	gtggctacag	gatgggggtg	ccggggcccg	ggcgcacggc	ccgcacgacg
2041	ccttccgcgc	ctcgctcagc	tgcgtgctgc	ccgacttctt	gcagggcccg	gcgcccggca
2101	gctacgtggg	ggcctgcttc	gacaggctgc	tcaccccga	cgccgtaccc	gcccttttcc
2161	gcaccgtgcc	cgtcttcaca	ctgccctccc	aactgccaga	cttcttgggg	gccctgcagc
2221	agcctcgcgc	cccgcgttcc	gggcggtctc	aagagagagc	ggagcaagtg	tcccggggcc
2281	ttcagccagc	cctggatagc	tacttccatc	ccccggggac	tcccgcgcgc	ggacgcgggg
2341	tgggaccagg	ggcgggaccc	ggggcggggg	acgggactta	aataaaggca	gacgctgttt
2401	ttctacccat	gtggcccaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa
2461	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa				

20

30

40

【 0 1 0 5 】

IL-17RCの転写物変種2は、以下のアミノ酸配列によってコードされる (NCBIアクセッション番号NM_153460およびSEQ ID NO:20)。

MPVPWFLLSLALGRSPVVLRLVGPQDATHCSPGLSCLWSDILCLPGDIVPAPGPVLAPTHLQTEL
 VLRCQKETDCDLCLRVAVHLAVHGHWEPEDEEKFGGAADSGVEEPRNASLQAQVVSFQAYPTARC
 VLLEVQVPAALVQFGQSVGSVVYDCFEAALGSEVRIWSYTQPRYEKELNHTQQLPDCRGLEVWNSIPS
 CWALPWLNVSDGDNVHLVLNVSEEQHFGLSLYWNQVQGPVKPRWHKNTLGPQIITLNTDLVPCLC
 IQVWPLEPDSVRTNICPFREDPRAHQNLWQAARLRLTLQSWLLDAPCSLPAEAALCWRAPGGDPCQP
 LVPPLSWENVTVDKVLEFLLKGHPNLCVQVNSSEKLQLQECLWADSLGPLKDDVLLLETRGPQDNRS
 LCALEPSGCTSLPSKASTRAARLGEYLLQDLQSGQCLQLWDDDLGALWACPMCKYIHKRWALVWLA
 CLLFAAALSILLKLDHAKGWLRLKQDVRSGAAARGRAALLYSADDSGFERLVGALASALCQLPL
 RVAVDLWSRRELSAQGPVAFWHAQRRQTLQEGGVVVLFFSPGAVALCSEWLQDGVSGPGAHPHDA
 FRASLSCVLPDFLQGRAPGSYVGACFDRLLHPDAVPALFRTVPVFTLPSQLPDFLGALQQPRAPRSGL
 QERAQVSRALQPALDSYFHPGTPAPGRGVGPGAGPGAGDGT

【 0 1 0 6 】

10

IL-17RCの転写物変種3は、以下のmRNA配列によってコードされる（NCBIアクセッション
 番号NM_032732およびSEQ ID NO:21）。

1	aaaacgaaag	cactccgtgc	tggaagtagg	aggagagtc	ggactcccag	gacagagagt	
61	gcacaaacta	cccagcacag	ccccctccgc	ccccctctgga	ggctgaagag	ggattccagc	
121	ccctgccacc	cacagacacg	ggctgactgg	ggtgtctgcc	ccccctgggg	gggggcagca	
181	cagggcctca	ggcctgggtg	ccacctggca	cctagaagAT	Gcctgtgccc	tggttcttgc	
241	tgtccttggc	actgggccga	agcccagtg	tcctttctct	ggagaggctt	gtggggcctc	
301	aggacgtac	ccactgctct	ccgggcctct	cctgcccgtc	ctgggacagt	gacatactct	
361	gcctgcctgg	ggacatcgtg	cctgtctcgg	gccccgtgct	ggcgccctacg	cacctgcaga	
421	cagagctggt	gctgaggtgc	cagaaggaga	ccgactgtga	cctctgtctg	cgtgtggctg	
481	tccacttggc	cgtgcatggg	cactgggaag	agcctgaaga	tgaggaaaag	tttggaggag	
541	cagctgactc	aggggtggag	gagcctagga	atgcctctct	ccaggcccaa	gtcgtgctct	20
601	ccttcagggc	ctaccctact	gcccgtgctg	tcctgtctgga	ggtgcaagtg	cctgtgccc	
661	ttgtgcagtt	tggtcagtct	gtgggctctg	tggatatatga	ctgcttcgag	gctgccctag	
721	ggagtgaagt	acgaatctgg	tcctatactc	agcccaggta	cgagaaggaa	ctcaaccaca	
781	cacagcagct	gcctgccctg	ccctggctca	acgtgtcagc	agatgggtgac	aacgtgcctc	
841	tggttctgaa	tgtctctgag	gagcagcact	tcggcctctc	cctgtactgg	aatcagggtcc	
901	agggccccc	aaaaccccgg	tggcacaaaa	acctgactgg	accgcagatc	attaccttga	
961	accacacaga	cctggttccc	tgcctctgta	ttcagggtgtg	gcctctggaa	cctgactccg	
1021	ttaggacgaa	catctgcccc	ttcaggaggag	acccccgcgc	acaccagaac	ctctggcaag	
1081	ccgcccagct	gcgactgctg	accctgcaga	gctggctgct	ggacgcaccg	tgctcgctgc	
1141	ccgcagaagc	ggcactgtgc	tggcgggctc	cggggtggga	cccctgccag	ccactgggtcc	
1201	caccgctttc	ctgggagaaac	gtcactgtgg	acaagggtct	cgagttccca	ttgctgaaag	
1261	gccaccctaa	cctctgtggt	cagggtgaaca	gctcggagaa	gctgcagctg	caggagtgtc	
1321	tgtgggctga	ctccctgggg	cctctcaaag	acgatgtgct	actgttggag	acacgaggcc	30
1381	cccaggacaa	cagatccctc	tgtgccttgg	aaccagtggt	ctgtacttca	ctaccagca	
1441	aagcctccac	gagggcagct	cgccttggag	agtacttact	acaagacctg	cagtcaggcc	
1501	agtgtctgca	gctatgggac	gatgacttgg	gagcgctatg	ggcctgcccc	atggacaaat	
1561	acatccacaa	gcgctggggc	ctcgtgtggc	tggcctgcct	actctttgcc	gctgcgcttt	
1621	ccctcatcct	ccttctcaaa	aaggatcacg	cgaaagggtg	gctgaggctc	ttgaaacagg	
1681	acgtccgctc	gggggcggcc	gccagggggc	gcgcggctct	gctcctctac	tcagccgatg	
1741	actcgggttt	cgagcgcttg	gtgggcggcc	tggcgtcggc	cctgtgcccag	ctgccgctgc	
1801	gcgtggccgt	agacctgtgg	agccgtcgtg	aactgagcgc	gcagggggcc	gtggcttgg	
1861	ttcacgcgca	gcggcgccag	accctgcagg	agggcgccgt	ggtggtcttg	ctcttctctc	
1921	ccgggtgcgt	ggcgctgtgc	agcgagtggc	tacaggatgg	ggtgtccggg	ccggggcgcc	
1981	acggcccgc	cgacgccttc	cgcgcctcgc	tcagctgcgt	gctgcccgc	ttcttgcagg	
2041	gccggggcgc	cggcagctac	gtgggggctc	gcttcgacag	gctgctccac	ccggacgcgc	
2101	taccgcgcct	tttccgcacc	gtgccgctct	tcacactgcc	ctcccaactg	ccagacttcc	40
2161	tgggggccc	gcagcagcct	cgcgcggcgc	gttccgggcg	gctccaagag	agagcggagc	
2221	aagtgtccc	ggcccttcag	ccagccctgg	atagctactt	ccatcccccg	gggactccc	
2281	cgccgggacg	cggggtggga	ccaggggcgg	gacctggggc	gggggacggg	acttaataa	
2341	aggcagacgc	tgtttttcta	cccattgtgg	ccaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	
2401	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaa			

【 0 1 0 7 】

IL-17RCの転写物変種3は、以下のアミノ酸配列によってコードされる（NCBIアクセシ
 ョン番号NM_032732およびSEQ ID NO:22）。

MPVPWFLLSLALGRSPVVLRLVGPQDATHCSPGLSCLWSDILCLPGDIVPAPGPVLAPTHLQTEL
 VLRCQKETDCDLCLRVAVHLAVHGHWEPEDEEKFGGAADSGVEEPRNASLQAQVVLVSFQAYPTARC
 VLLEVQVPAALVQFGQSVGSVYDCFEAALGSEVRIWSYTPRYEKELNHTQQLPALPWLNV SADGD
 NVHLVLNVSEEQHFGLSLYWNQVQGPCKPRWHKNLTGPQIITLNTDLVPCLCIQVWPLEPDSVRTNIC
 PFREDPRAHQNLWQAARLRLTLQSWLLDAPCSLPAEAALCWAPGGDPQCPLVPPLSWENVTVDKV
 LEFPLLKGHPNLCVQVNSSEKLQLQECLWADSLGPLKDDVLLLETRGPQDNRSLEPSGCTSLPSKA
 STRAARLGEYLLQDLQSGQCLQLWDDDLGALWACPMCKYIHKRWALVWLACLLFAAALSILLLKK
 DHAKGWLRLKQDVRSGAAARGRAALLYSADDSGFERLVGALASALCQLPLRVAVDLWSRRELSA
 QGPVAFWHAQRRQTLQEGGVVLLFSPGAVALCSEWLQDGVSGPGAHPHDAFRASLSCVLPDFLQG
 RAPGSYVGACFDRLLHPDAVPAIFRTVPVFTLPSQLPDFLGALQQPRAPRSGRLQERAEQVSRALQPAL
 DSYFHPPGTPAPGRGVGPGAGPGAGDGT

【 0 1 0 8 】

10

IL-17RDの転写物1は、以下のmRNA配列によってコードされる（NCBIアクセッション番号
 NM_001080973およびSEQ ID NO:23）。

1	gcggccgcgcg	cggccaccgc	ccactcgggg	ctggccagcg	gcgggcggcc	ggggcgcaga
61	gaacggcctg	gctgggcgag	cgcacggccA	TGgccccgtg	gctgcagctc	tgctccgtct
121	tctttacggt	caacgcctgc	ctcaacggct	cgcagctggc	tgtggccgct	ggcgggtccg
181	gccgcgcgcg	ggcgcccgac	acctgtggct	ggaggggagt	ggggccagcc	agcagaacaa
241	gtgggctgta	caacatcacc	ttcaaatatg	acaattgtac	cacctacttg	aatccagtgg
301	ggaagcatgt	gattgctgac	gcccagaata	tcaccatcag	ccagtatgct	tgccatgacc
361	aagtggcagt	caccattctt	tggtccccag	gggccctcgg	catcgaattc	ctgaaaggat
421	ttcgggtaat	actggaggag	ctgaagtcgg	aggggaagaca	gtgccaacaa	ctgattctaa
481	aggatccgaa	gcagctcaac	agtagcttca	aaagaactgg	aatggaatct	caacctttcc
541	tgaatatgaa	atttgaaacg	gattatttcg	ttaaaggttg	cccttttcct	tccattaaaa
601	acgaaagcaa	ttaccaccct	ttcttcttta	gaacccgagc	ctgtgacctg	ttgttacagc
661	cggacaatct	agcttgtaaa	cccttctgga	agcctcggaa	cctgaacatc	agccagcatg
721	gctcggacat	gcaggtgtcc	ttcgaccatg	caccgcacaa	cttcggcttc	cgtttcttct
781	atcttcaacta	caagctcaag	cacgaaggac	ctttcaagcg	aaagacctgt	aagcaggagc
841	aaactacaga	gacgaccagc	tgcttccttc	aaaatgtttc	tccaggggat	tatataattg
901	agctggtgga	tgacactaac	acaacaagaa	aagtgatgca	ttatgcctta	aagccagtgc
961	actccccgtg	ggccggggccc	atcagagccg	tgcccatcac	agtgccactg	gtagtcatat
1021	cggcattcgc	gacgctcttc	actgtgatgt	gccgcaagaa	gcaacaagaa	aatatatatt
1081	cacatttaga	tgaagagagc	tctgagtctt	ccacatacac	tgcagcactc	ccaagagaga
1141	ggctccggcc	gcggccgaag	gtctttctct	gctattccag	taaagatggc	cagaatcaca
1201	tgaatgtcgt	ccagtgtttc	gcctacttcc	tccaggactt	ctgtggctgt	gaggtggctc
1261	tggacctgtg	ggaagacttc	agcctctgta	gagaagggca	gagagaatgg	gtcatccaga
1321	agatccacga	gtcccagttc	atcattgtgg	tttgttccaa	aggtatgaag	tactttgtgg
1381	acaagaagaa	ctacaaacac	aaaggagggtg	gccgaggctc	ggggaaagga	gagctcttcc
1441	tggtggcggt	gtcagccatt	gccgaaaagc	tccgccaggc	caagcagagt	tcgtccgcgg
1501	cgctcagcaa	gtttatcgcc	gtctactttg	attattcctg	cgagggagac	gtccccggtg
1561	tcctagacct	gagtaccaag	tacagactca	tggacaatct	tcctcagctc	tggtccctact
1621	tgcactcccg	agaccacggc	ctccaggagc	cggggcagca	cacgcgacag	ggcagcagaa
1681	ggaactactt	ccggagcaag	tcaggccggt	ccctatacgt	cgccatttgc	aacatgcacc
1741	agttttattga	cgaggagccc	gactgggttcg	aaaagcagtt	cgttcccttc	catcctcctc
1801	cactgcgcta	ccgggagcca	gtcttgagga	aatttgattc	gggcttggtt	ttaaatgatg
1861	tcatgtgcaa	accagggcct	gagagtgact	tctgcctaaa	ggtagaggcg	gctgttcttg
1921	gggcaaccgg	accagccgac	tcccagcacg	agagtcagca	tgggggcctg	gaccaagacg
1981	gggaggcccg	gcctgccctt	gacggtagcg	ccgccctgca	acccctgctg	cacacggtga
2041	aagccggcag	cccctcggac	atgcccgggg	actcaggcat	ctatgactcg	tctgtgccct
2101	catccgagct	gtctctgcca	ctgatggaag	gactctcgac	ggaccagaca	gaaacgtctt

20

30

40

2161 ccctgacgga gagcgtgtcc tcctcttcag gcctgggtga ggaggaacct cctgcccttc
 2221 cttccaagct cctctcttct gggtcattgca aagcagatct tgggtgccgc agctacactg
 2281 atgaactcca cgcgggtcgcc cctttgtaac aaaacgaaag agtctaagca ttgccacttt
 2341 agctgctgcc tccctctgat tccccagctc atctccctgg ttgcatggcc cacttgaggc
 2401 tgaggtctca tacaaggata tttggagtga aatgctggcc agtacttggt ctcccttgcc
 2461 ccaacctttt accggatatc ttgacaaact ctccaatttt ctaaaatgat atggagctct
 2521 gaaaggcatg tccataaggt ctgacaacag cttgccaaat ttggttagtc cttggatcag
 2581 agcctgttgt gggaggtagg gaggaatat gttaaagaaa acaggaagat acctgcacta
 2641 atcattcaga cttcattgag ctctgcaaac tttgacctgt tgctattggc taccttgatt
 2701 tgaaatgctt tgtgaaaaaa ggcactttta acatcatagc cacagaaatc aagtgccagt
 2761 ctactctgga tccatgttgt attgcagata atgttctcat ttatttttga tgtagaattt
 2821 acattgccat ggggtgttaaa taagctttga gtcaaaagtc aagaaagtga ctgaatatat
 2881 agtcaccttt tatgaaatga gtctctgtgt tactgggtgg catgactgat tgaggtgaag
 2941 ctcacggggc caggctgacc gtcttgaccg ttccacttga gatagggttg tcatcgtgca
 3001 gaaggcccca ggacctcagc acacacagcc tcctcttggt ctgagtaggc atcatgtggg
 3061 ggccagatct gcctgctggt tccatgggtt acatttactg tgctgtatct cagatgttgg
 3121 tgtctggaag tttattctta agagactgct acccagctgg tctgtattat tggaaagtgc
 3181 agttcgtgct ttggttggtc ttctgggtcta aagctgtgtc ctgaatatta gggatcacia
 3241 ttcactgaaa tacagcagtg tgtggaggtg atggccagtt aatctgctga actggttttg
 3301 actaatgaca aacctctttt taagatggta gaatggaggt gatagtcaca aaagtaaagt
 3361 ttccattttt atgaatgact ttctacagag tttctatttc taaagaaaaa acaattgttc
 3421 acatcccatc tgatgattag catgtgtgta atgaatgctg tcttggtctc ccctgtggaa
 3481 acccttctcc ctgtgcctta gagcaggtgt gtacatctct cactaccttt ctcatgggtg
 3541 ctgttagatt ttggcaccgg ttttctcagc attcagccca gggaatgtgg ttttacttc
 3601 ttgctcagat aagaccaaca tgaaggggta tgttgagaaa catcctgagg caaggtggga
 3661 ggtgggatgg ggcaggactt tcctttccaa gcacatgcat ggcaggtggg gaaagggggg
 3721 cttgcacccc tgctggaaag aaaaggtttg tgtatatttc tgatgcaaat gtcatactca
 3781 ctgctctgta aaggcagctg gcagcttttt gggaaaagaa cgtgctcgtc tgttctctgg
 3841 catcaagttt cttgcagctg ctctgagggg gagacagtga gctgcaagac gctctcccca
 3901 taacaacagg caactcagag aagagtcatt ttatgttgtt cctatggaaat ctggaatgag
 3961 tgcagagctc ctaccacacac atgactgccc cgccatttca tcctaggcat tctgtgaagg
 4021 agattgggta gtccaaactt gctaacatac gaaaattcac ttggaacatg atgagagatt
 4081 tcttattgag gccaaagagat gtttctctgt ccagaggaac cattaggagt cgcttttagg
 4141 gtattcagct ttgttcatga aataaggcat ctctgagaaa gtggccccag ggagagaatg
 4201 gaggactggg aggagaagca ttaactgagc tccaagggtg tgtgggcaga gagcttgcta
 4261 tgtgaactca ctcttaaga aaatggaaga gaaaaagaga gtgctagtta aaaaatcggg
 4321 atgttttagt ttggatttag ggttttgata cttatgttga aataactaat tttctgatca
 4381 ataaaatcaa actcttaata taccgagtaa tgaaccata gtgtgattgc ctccagaataa
 4441 attgagaagt ccaacttcct agttttgttt aattagtttc acttttttcta ctctccccag
 4501 tatgctagaa atgggaatcg ttgccctgca gattacggca aaacatctgt ttaagcaaa
 4561 gctgcatttt ttgactcaga aattgtccca gacggtggat ataagatgaa attcagaaaa
 4621 acgttctgcc aagtacacagg ctttttagata ttatggaaac aagaaatgga aaacaggatg
 4681 atctccatga gaggccttga tcctgagagt aaaaggcttg ttagataggg ttagacaacg
 4741 tcctctagaa aagagaccag ggataagtc cagggtttccag gaaaaccaag aagcctgcgg
 4801 gtagctgaag gtagagtgtc agttgttcat cttaacttac caatgagcta cagaaaggac
 4861 ttagcatctg atgtcatcag ctttgccagg agagtgatca aggaggttaa agctcaggta
 4921 aaggtagtgc ttctcagaga ttggctacaa gcaacagaga ccacctcaac agagaccacc
 4981 tcaacagact cagcccagcc atacaagggtg ccaaagctcc tcagaggggc tgtcttgggc
 5041 ctttgaggca attgatctcc agaaagagtc agaagtcatt ccagtcaggg ccagggtatt
 5101 cagatgggtga cccagccaga taatagtatc ttgagcaaat aatagtatct tgagtgcaaa
 5161 taagcaggaa gactgtcctt caaaaaatgt ggggttacat gattttcaga gccttttttt
 5221 cagagttgag catcttttct tttaaaagaa ataaggggca agaggacca ttttattcct
 5281 tgaggaaaaa tgacacaccc ttctcccaaa agaaagaaaa ctctctggcc ccccaacttc
 5341 aacactaatt tggctccctg aagaagagag aaaatattat ttctgtcttt attgaagaga
 5401 aatgggcaat gccaatgtga aggttactag tcttttttat tttctattgg tgaagactac
 5461 tactgctctt atttagcaga tcttatacct tcagtggtca ccagtatagc aggtgaggta
 5521 taaggaaaac agcagtgtga tgataaatgg taattaatat actttgtctg tgtcagcaat
 5581 agggaatggt ggggactgtg gcaaactgaa gcgcccctgt tccaccacca gtgggtaatt
 5641 ttccagtcga ctgtggccat gaagtacttc ctgatcttcc catttttcaa gaaaagctga
 5701 caatctggat ttttatatga aaaattctga ttttaaaaaa tattggcaac taagttaaaa
 5761 ttcaagtga ttttagacca gcagaagaca tggatggacc tgatttggtc cactgactac
 5821 cagtttggtta acctgtgctt tataagattt gaaggaaagg cattcatggt aattacagac

10

20

30

40

5881 ggtgccacca gaaaatgctc ttgctaaatg cagccagtag ttagattgct tctttctcca
 5941 gtctcccccg caaagaaatt tgacgtgatt ctgaatgcac tggacatgct ttgattgcgt
 6001 ctttacatatt cacagtgtct taaaagaaag gcaagccagt tgttaatttc agaatcagat
 6061 ttatgctctc tcaatttaaa aaatgctggg aacaatttca tttttttttt tttgagatgg
 6121 agtcttgctc tgttgcccag gctggagtgc agtggcgtga tctcggctca ctgcaagctc
 6181 cacctcccg gttcacgcca ttctcctgcc tcagcctcct gagtagctgg gactacaggc
 6241 gcccaccacc acgcctggct aatttttttg tatttttagt agagacgggg tttcactgtg
 6301 ttagccagga tgatctcgat ctcttgacct ggtgatccgc ttgcctcggc ctcccaaagt
 6361 gctgggatta caggcgtgag ccactgcgcc cggcctaaca atttcattta aactccacaa
 6421 cctaaagggc tttgtttata gtttttagctc ttggcataat ttttttcagg tgggtgtgaa
 6481 ttctgagcat aggccaagac atgattagga aagcaggcag ttgtagagag taaggcaagg
 6541 aacctcctag cgtccattag agccaggat ttgcattatc ttccgtttta agtggctctgt
 6601 gaattgactg tgttttgagg gtgtgaaaca gtatacagag aaaagctttt cctgatactg
 6661 agatatcagt taggagtcca aatgggggtgt tgggtcatcc ttgccatata acctcctttc
 6721 caggctcaga gtgaaaatag acaaaaggaa atctgactgc aagccagtgg ctttgattcc
 6781 agtttcagag tttagggact aggagagagt ttagattatc tagcatattc tccccctggg
 6841 gtcagacagg gctgtgcctg aattattcca gacatatggc tgtagatggg attctttatt
 6901 ttataagaag gagattctgt aacctacctt gctgatcaga tagttctttg tatgtcttag
 6961 agaaattcaa gccagcttcc ttttggttcgg ctgtgtagtg agaaagaaca gctggtcacc
 7021 ttccatgtat tcaaaaacca cagtgaagtc atccccctgg tgtttttatt tcagtataa
 7081 ataattccac ccacttaaac cattcttcat ggctcttgtt ttccaggggc ctaataattt
 7141 tcaactgctg aatgtttctc agcttcacac ttagtttagt tgcccaaaca atgttggtgc
 7201 cttactcaca ttggtgcctt gtgaagacga ggctcaggat ggggattatg gggaaattct
 7261 tgcacaccca gctcctctta ccacttaaaa atataatggc actttcacia aatgatattg
 7321 cacctatatt cattgagaat tatttgactg ccacattttt cccctgatga tagtcatcta
 7381 tcataacttg tgtttgtttt cctcctgaga tcaaacactt ggtgcttatt cctgatgtat
 7441 actctgagac cagctcttac ctcttgagtg gcagctaccc ctccctccca atttttagatc
 7501 ctattttttac acatctctat agatatcacc ttattttcat gactcacaat attaaatggg
 7561 acagacttca gtttaaccac tgggtgtgga acagcagtag ttgctaagta ccaccttccc
 7621 attgctgttt gagggctaatt ttgcaaagac atttgaatct cccagtgaag atgtctgggg
 7681 aattttggcc agttgtcttc cctcttgccc tttgttctt taaaattcag ctttgaccat
 7741 agacacctcc aggatcttgt ttatgttctg ctctcaattg accaagcact gcgttttgca
 7801 caatcagaag tctcacaaaa gcaaacagtt atgactgcat atctgatgtt tatatcctat
 7861 aaaatttcag gaagattcag agtcaatctt ctatttgtac atgatgtaga caaaattagc
 7921 tgctccaatt gttagacaaa aaattgccat tggattacac taatgtgctc atctgttgtt
 7981 ttaaaagtgt ggtatcaggc ggggcacggg ggctcacgcc tgtaatccca gcattttggg
 8041 aggccaaggt gggcgatca cctgaggtcc agagttcaag accagcctga ccaacatggg
 8101 gaaacctgt ctctactaaa aatacaaaat taatcaggcg tggttgtgtg tgctgtaat
 8161 cccagctact cgagaggctg aggcaggaga atcgcttgaa tccgggaggc agaggttgca
 8221 gtgagctgag atcacgccat tgcactctag cctgggcaac aagagcgaaa ctccgtctca
 8281 acaacaacaa caaaaagtgt ggtatgtttc tctcaagaaa aaagcatggg gagtccagac
 8341 agcagcaaaa gcttttgtga aaaccaattg tgttcatcta gatagtaagt aactcctatt
 8401 tttactgtta attttttaaa agagaatttt tccctgtgga aactccctgt tagtacgtcc
 8461 taggggagaa agcctgtgga atatggtggg tattgatggc gttgcctttg tttcatcttt
 8521 gagtttgccc tttgtgggat ctagtgggat aatgagcact gacagaactc ttaacagcgt
 8581 gctgtatttt tgacattgaa aatgttaatg acttgatttg tacataactc tgtaactagg
 8641 tgaaagtga tcacagctga catttcaaaa atgtttttgt acctagaat cttgaccat
 8701 aataaaatgt tttgttttaa

10

20

30

【 0 1 0 9 】

IL-17RDの転写物1は、以下のアミノ酸配列によってコードされる（NCBIアクセッション
 番号NM_001080973およびSEQ ID NO:24）。
 MAPWLQLCSVFFTVNACLNGSQLAVAAGGSGRARGADTCGWRGVGPASRNSGLYNITFKYDNCCTTY
 LNPVGKHVIADAQNITISQYACHDQVAVTILWSPGALGIEFLKGFVRVILEELKSEGRQCQQLILKDPKQL
 NSSFKRTGMESQPFNLNMFETDYFVKVVPFSPKSNESNYHPFFFRTRACDLLLPDNLACKPFWKPRNL
 NISQHGSDMQVSFDHAPHNFGFRFFYLHYKLKHEGPFKRKTCKQEQTETTSCLLQNVSPGDYIIELV
 DTNTRKVMHYALKPVHSPWAGPIRAVAITVPLVVISAFATLFTVMCRKKQENIYSHLDEESSESSTY
 TAALPRERLRPRKPVFLCYSSKDGQNMNVVQCFAFLQDFCGCEVALDLWEDFSLCREGQREWVIQ
 KIHESQFIIVVCSKGMKYFVDKKNYKHKGGRGSGKGLFLVAVSAIAEKLQAKQSSSAALSKFIAVY
 FDYSCEGDVPGILDSTKYRLMDNLPLCLSHLHSDHGLQEPGQHQTRQGSRRNYFRSKSGRSLYVAIC
 NMHQFIDEEDWFEKQFVPHPPPLRYREPVLEKFDSSGLVLNDVMCKPGPESDFCLKVEAAVLGATGP
 ADSQHESQHGGLDQDGEARPALDGSAAALQPLLHTVKAGSPSDMPRDSGIYDSSVPSSLSLPLMEGLST
 DQTETSSLTESVSSSSGLGEEPPALPSKLLSSGCKADLGRSYTDELHAVAPL

40

50

【 0 1 1 0 】

IL-17RDの転写物2は、以下のmRNA配列によってコードされる（NCBIアクセッション番号 NM_017563およびSEQ ID NO:25、この配列はヌクレオチド208～210位からの代わりの開始コドンを含むことに注意されたい）。

```

1  atccgctctt cttttctctcc gggaaaagaa acgggaagtg gccgtgggcc ggtgaattcc
61  gtgtagtgcc caagctttgt tccaaagagg gggagggtgt gacagtctct tgcccactga
121 agcgtgccag acagagtgtc aggcattggg gcagagggtg atcagatgac agccacctct
181 caccacgagg agtggctgaa agtgtgaCTG gactacaggc aatcctggcc ttggcaggga
241 gtggggccag ccagcagaaa cagtgggctg tacaacatca cttcaaata tgacaattgt
301 accacctact tgaatccagt ggggaagcat gtgattgctg acgcccagaa tatcaccatc
361 agccagtatg cttgccatga ccaagtggca gtcaccattc tttgggtccc agggggccctc
421 ggcatcgaat tcttgaaagg atttcgggta atactggagg agctgaagtc ggagggaaga
481 cagtgccaac aactgattct aaaggatccg aagcagctca acagttagctt caaaagaact
541 ggaatggaat ctcaaccttt cctgaatatg aaatttgaaa cggattattt cgtaaagggtt
601 gtcccttttc cttccattaa aaacgaaagc aattaccacc ctttcttctt tagaaccgga
661 gcctgtgacc tgttggttaca gccggacaat ctagcttgta aaccttctct gaagcctcgg
721 aacctgaaca tcagccagca tggctcggac atgcagggtg ccttcgacca tgcaccgcac
781 aacttcggct tccgtttctt ctatcttcac tacaagctca agcacgaagg acctttcaag
841 cgaaagacct gtaagcagga gcaaactaca gagacgacca gctgcctcct tcaaaatggt
901 tctccagggg attatataat tgagctgggt gatgacacta acacaacaag aaaagtgatg
961 cattatgcct taaagccagt gcactccccg tgggcccggc ccatcagagc cgtggccatc
1021 acagtgccac tggtagtcat atcggcattc gcgacgctct tactgtgat gtgccgcaag
1081 aagcaacaag aaaatatata ttcacattta gatgaagaga gctctgagtc ttccacatac
1141 actgcagcac tccaagaga gaggtccgg ccgcccggca aggtctttct ctgctattcc
1201 agtaaagatg gccagaatca catgaatgtc gtccagtgtt tcgcctactt cctccaggac
1261 ttctgtggct gtgagggtgg tctggacctg tgggaagact tcagcctctg tagagaaggg
1321 cagagagaat gggtcatcca gaagatccac gagtcccagt tcatcattgt ggtttgttcc
1381 aaaggatatga agtactttgt ggacaagaag aactacaaac acaaaggagg tggccgaggc
1441 tcggggaaag gagagctctt cctggtggcg gtgtcagcca ttgccgaaaa gctccgccag
1501 gccaagcaga gttcgtccgc ggcgctcagc aagtttatcg ccgtctactt tgattattcc
1561 tgcgagggag acgtccccgg tatcctagac ctgagtacca agtacagact cagtggacaat
1621 ctccctcagc tctgttccca cttgcactcc cgagaccacg gcctccagga gccggggcag
1681 cacacgcgac agggcagcag aaggaaactac ttccggagca agtcaggccg gtccctatac
1741 gtcgccattt gcaacatgca ccagtttatt gacgaggagc ccgactgggt cgaaaagcag
1801 ttcgttccct tccatcctcc tccactgcgc taccgggagc cagtcttgga gaaatttgat
1861 tcgggcttgg ttttaaatga tgtcatgtgc aaaccagggc ctgagagtga cttctgccta
1921 aaggtagagg cggctgttct tggggcaacc ggaccagccg actcccagca cgagagtcag
1981 catgggggcc tggaccaaga cggggaggcc cggcctgccc ttgacggtag cgccgccttg
2041 caaccctgc tgcacacggt gaaagccggc agcccctcgg acatgccgcg ggactcaggc
2101 atctatgact cgtctgtgcc ctcatccgag ctgtctctgc cactgatgga aggactctcg
2161 acggaccaga cagaaacgtc ttccctgacg gagagcgtgt cctcctcttc aggcctgggt
2221 gaggaggaac ctctgcctt tccttccaag ctccctctct ctgggtcatg caaagcagat
2281 cttggttgcc gcagctacac tgatgaactc cacgcggtcg cccctttgta acaaaacgaa
2341 agagtctaag cattgccact ttagctgtct cctccctctg attccccagc tcatctccct
2401 ggttgcatgg cccacttgga gctgagggtc catacaagga tatttgaggt gaaatgctgg
2461 ccagtacttg ttctcccttg ccccaacctt ttaccggata tcttgacaaa ctctccaatt
2521 ttctaaaatg atatggagct ctgaaaggca tgtccataag gtctgacaa acgttgccaa
2581 atttggttag tccttgatc agagcctggt gtgggaggta gggaggaaat atgtaaagaa
2641 aaacaggaag atacctgcac taatcattca gacttcattg agctctgcaa actttgctg
2701 tttgctattg gctaccttga tttgaaatgc tttgtgaaaa aaggcacttt taacatcata
2761 gccacagaaa tcaagtgcc gtctatctgg aatccatggt gtattgcaga taatgttctc
2821 atttattttt gatgtagaat ttacattgcc atgggtgtta aataagcttt gagtcaaaag
2881 tcaagaaagt gactgaatat acagtcacct tttatgaaat gagtctctgt gttactgggt
2941 ggcagtactg attgagggtg agctcacggg gccaggctga ccgtcttgac cgttccactt
3001 gagatagggt ggtcatcgtg cagaaggccc caggacctca gcacacacag cctcctcttg
3061 gtctgagtag gcatcatgtg ggggccagat ctgcctgctg ttcccatggg ttacattttac

```

10

20

30

40

```

3121 tgtgctgtat ctcagatggt ggtgtctgga agtttattct taagagactg ctaccagct
3181 ggtctgtatt attggaagtt gcagttcgtg ctttggttg cttcttggtc taaagctgtg
3241 tcctgaatat tagggatcac aattcactga aatacagcag tgtgtggagg tgatggccag
3301 ttaatctgct gaactggttt tgactaatga caaacctctt ttttaagatgg tagaatggag
3361 gtgatagtca caaaagtaaa tgttccattt ttatgaatga ctttctacag agtttctatt
3421 tctaaagaaa aaacaattgt tcacatccca tctgatgatt agcatgtgtg taatgaatgc
3481 tgtcttggtc tcccctgtgg aaaccttct cctgtgcct tagagcaggt gtgtacatct
3541 ctcactacct ttctcatggg tgetgttaga ttttggcacc cgttttctca gcattcagcc
3601 cagggaatgt ggttttctact tcttcgtcag ataagaccaa catgaagggg tatgttgaga
3661 aacatcctga ggcaaggtgg gaggtgggat ggggcaggac ttcccttcc aagcacatgc
3721 atggcaggtg gggaaagggg ggcttgcacc cctgtggaa agaaaaggtt tgtgtatatt
3781 tctgatgcaa atgtcatact cactgctctg taaaggcagc tggcagcttt ttgggaaaag
3841 aacgtgctcg tctgttctct ggcacaaagt ttcttgcagc tgctctgagg gagagacagt
3901 gagctgcaag actgcctccc cataacaaca ggcaactcag agaagagtca ttttatgttg
3961 ttcctatgga atctggaatg agtgcagagc tcctaccac acatgactgc cccgccattt
4021 catcctaggc attctgtgaa ggagattggt tagtccaaac ttgctaacat acgaaaattc
4081 acttggaaac tgatgagaga tttcttattg aggccaagag atgtttcctg tcccagagga
4141 accattagga gtcgctttta gggatttcag ctttgttcat gaaataaggc atctctgaga
4201 aagtggcccc agggagagaa tggaggactg ggaggagaag cattaactga gctccaaggg
4261 tgtgtgggca gagagcttgc tatgtgaact cactccttaa gaaaatggaa gagaaaaaga
4321 gagtgctagt taaaaaatcg ggatgtttta gtttggattt agggttttga tacttatgtt
4381 gaaatactaa tgtttctgat caataaaatc aaactcttaa tataccgagt aatgaaacca
4441 tagtgtgatt gcctcagaat aaattgagaa gtccaacttc ctagttttgt ttaattagtt
4501 tcactttttc tactctcccc agtatgctag aaatgggaat cgttgccctg cagattacgg
4561 caaaacatct gttttaagca aagctgcatt ttttgactca gaaattgtcc cagacgggtg
4621 atataagatg aaattcagaa aaacgttctg ccaagtcaca ggcttttaga tattatggaa
4681 acaagaaatg gaaaacagga tgatctccat gagaggcctt gatcctgaga gtaaaaggct
4741 tgtgtagata ggtagacaa cgtcctctag aaaagagacc agggataagt ccaggtttcc
4801 aggaaaacca agaagcctgc gggtagctga aggtagagtg ctagttgttc atcttaactt
4861 accaatgagc tacagaaagg acttagcatc tgatgtcatc agctttgcca ggagagtgat
4921 caaggaggtt aaagctcagg taaaggtgtg cttctcaga gattggctac aagcaacaga
4981 gaccacctca acagagacca cctcaacaga ctcagcccag ccatacaagg tcgcaagct
5041 cctccagagg gctgtcttgg gcctttgagg caattgatct ccagaaagag tcgaaagtca
5101 ttccagteca ggcccaggta ttcagatggt gaccagcca gataatagta tcttgagcaa
5161 ataatagtat cttgagtga aataagcagg aagactgtcc ttcaaaaaat gtggggttac
5221 atgatttttca gagccttttt ttcagagttg agcatctttt cttttaaaag aaataagggg
5281 caagaggacc aattttatct cttgaggaaa aatgacacac cttctccca aaagaaagaa
5341 aactctctgg cccccaact tcaacactaa tttggctccc tgaagaagag agaaaatatt
5401 atttctgtct ttattgaaga gaaatgggca atgccaatgt gaaggttact agtctttttt
5461 attttctatt ggtgaagact actactgctc ttatttagca gatcttatac cttcagtggt
5521 caccagtata gcaggtgagg tataaggaaa acagcagtgt gatgataaat ggtaattaat
5581 atactttgtc tgtgtcagca atagggaaat gtggggactg tggcaaactg aagcgcctct
5641 gttccacca cagtgggtaa ttttccagtc gactgtggcc atgaagtact tcctgatctt
5701 cccattttttc aagaaaagct gacaatctgg atttttatat gaaaaattct gattttaaaa
5761 aatattggca actaagttta aattcaagtg aatttagacc cagcagaaga catggatgga
5821 cctgatttgg tccactgact accagtttgt taacctgtgc ttataagat ttgaaggaaa
5881 ggcatcattg gtaattacag acggtgccac cagaaaatgc tcttgctaaa tgcagccagt
5941 agttagattg cttctttctc cagtctcccc cgaaaagaaa tttgacgtga ttctgaatgc
6001 actggacatg tcttgattgc gtctttacat ttcacagtgt cttaaaagaa aggcaagcca
6061 gttgttaatt tcagaatcag atttatgctc tctcaattta aaaaatgctg ggaacaattt
6121 catttttttt tttttgagat ggagtcttgc tctgttgccc aggctggagt gcagtggcgt
6181 gatcteggct cactgcaagc tccacctccc gggttcacgc cattctcctg cctcagcctc
6241 ctgagtagct gggactacag gcgcccacca ccacgcctgg ctaatttttt tgatattttt
6301 gtagagacgg ggtttcactg tgtagccag gatgatctcg atctcctgac ctggtgatcc
6361 gcttgectcg gcctcccaa gtgtgtggat tacaggcgtg agccactgag cccggcctaa
6421 caatttcatt taaactccac aacctaaagg gctttgttta tagtttttag tcttggcata
6481 atttttttca ggtggtgtgc aattctgagc ataggccaag acatgattag gaaagcaggc
6541 agttgtagag agtaaggcaa ggaacctcct agcgtccatt agagccaggt atttgcatta
6601 tcttccgttt taagtgtct gtgaattgac tgtgttttgg aggtgtgaaa cagtatacag
6661 agaaaagctt ttcctgatac tgagatatca gttaggagtc caaatggggg gttgggtcat
6721 ccttgccata tcacctcct tccaggctca gagtgaaaat agacaaaagg aaatctgact
6781 gcaagccagt ggctttgatt ccagtttcag agtttaggga ctaggagaga gtttagatta

```

10

20

30

40

```

6841 tctagcatat tctccccctg gtgtcagaca gggctgtgcc tgaattattc cagacatatg
6901 gctgtagatg gtattcttta ttttataaga aggagattct gtaacctacc ctgctgatca
6961 gatagttctt tgtatgtctt agagaaattc aagccagctt ccttttggtc ggctttagat
7021 ggagaaagaa cagctgggtca ccttccatgt attcaaaaac cacagtgaag tcatccccct
7081 ggtgttttta tttcagtgat aaataattcc acccacttaa accattcttc atggctcttg
7141 ttttccaggg gcctaataat tttcactgct gtaatgttcc tcagcttcac acttagttta
7201 gttgccccaa caatgtttgt gccttactca cattgggtgcc ttgtgaagac gaggtcagg
7261 atggggatta tggggaaatt cttgcacacc cagctcctct taccacttaa aaatataatg
7321 gcactttcac aaaatgatat gtcacctata ttcattgaga attatttgac tgccacattt
7381 ttccccctgat gatagtcatt tatcataact tgtgtttgtt ttctctctga gatcaaacac
7441 ttggtgctta ttctctgatgt atactctgag accagctctt accttctgag tggcagctac
7501 cctccctccc caatttttaga tcctattttt acacatctct atagatatca cttttatttc
7561 atgactcaca atattaaatg gtacagactt cagtttaacc actgggtgtg taacagcagt
7621 agttgctaag taccaccttc ccattgctgt ttgagggtca atttgcaaag acatttgaat
7681 ctcccagtgga agatgtcttg ggaatttttg ccagttgtct tccctcttgc ctttttggtc
7741 tttaaaattc agcttggacc atagacacct ccaggatctt gtttatgttc tgctctcaat
7801 tgaccaagca ctgcgttttg cacaatcaga agtctcacia aagcaaacag ttatgactgc
7861 atatctgatg tttatatcct ataaaatttc aggaagattc agagtcaatc ttctatttgt
7921 acatgatgta gacaaaatta gctgtctcaa ttgttagaca aaaaattgcc attggattac
7981 actaatgtgc tcatctgttg ttttaaaagt ttggtatcag gcggggcagc gtgggtcacg
8041 cctgtaatcc cagcattttg ggaggccaag gtgggcggat cacctgaggt ccagagttca
8101 agaccagcct gaccaacatg gtgaaaccct gtctctacta aaaatacaaa attaatcagg
8161 cgtgggtgtg tgtgcctgta atcccagcta ctcgagaggc tgaggcagga gaatcgcttg
8221 aatccgggag gcagaggttg cagtgaactg agatcacgcc attgcactct agcctgggca
8281 acaagagcga aactccgtct caacaacaac aacaaaaagt ttggtatgtt tctctcaaga
8341 aaaaagcatg gtgagtcacg acagcagcaa aagcttttgt gaaaaccaat tgtgttcac
8401 tagatagtaa gtaactccta tttttactgt taatttttta aaagagaatt tttccctgtg
8461 gaaactccct gtttagtacg cctaggggag aaagcctgtg gaatatggtg gttattgatg
8521 gcgttgccct tgtttcatct ttgagtttgc cttttgtggg atctagtggg ataattgagc
8581 ctgacagaa ctttaacagc gtgctgtatt tttgacattg aaaatgttaa tgacttgatt
8641 tgtacataac tctgtaacta ggtgaaagta gatcacagct gacatttaca aaatgttttt
8701 gtaccttaga atttctgcat taaataaaat gttttgtttt aa

```

10

20

【 0 1 1 1 】

IL-17RDの転写物2は、以下のアミノ酸配列によってコードされる（NCBIアクセッション番号NM_017563、およびSEQ ID NO:26）。

```

MDYRQSWPWQGVGPASRNSGLYNITFKYDNCTTYLNPVKGHVIADAQNITISQYACHDQVAVTILWS
PGALGIEFLKGRVILEELKSEGRQCQQLILKDPKQLNSSFKRTGMESQPFLNMKFETDYFVKVVPFPSI
KNESNYHPFFFRTRACDLLQPDNLACKPFWKPRNLNISQHGSDMQVSFDHAPHNFGFRFFYLHYKLK
HEGPFKRKTKCKEQTTETTSCLLQNVSPGDYIIELVDDTNTTRKVMHYALKPVHSPWAGPIRAVAITVP
LVVISAFATLFTVMCRKKQQENIYSHLDEESSESSTYTAALPRERLRPRPKVFLCYSSKDQGNHNMNVVQ
CFAYFLQDFCGCEVALDLWEDFSLCREGQREWVIQKIHESQFIIVVCSKGMKYFVDKKNYKHKGGGR
GSGKGELFLVAVSAIAEKLQAKQSSAALSFKFVYFDYSCEGDVPGILDSTKYRLMDNLPQLCSHL
HSRDHGLQEPGQHTRQGSRRNYFRSKSGRSLYVAICNMHQFIDEEDWFEKQFVFPFPPPLRYREPVL
KFDSGLVLNDVMCKPGPESDFCLKVEAAVLGATGPADSQHSQHGGLDQDGEARPALDGSAAALQPLL
HTVKAGSPSDMPRDSGIYDSSVPSSLSLPLMEGLSTDQTETSSLTESVSSSSGLGEEPPALPSKLLSSGS
CKADLGRSYTDELHAVAPL

```

30

【 0 1 1 2 】

IL-17REの転写物変種1は、以下のmRNA配列によってコードされる（NCBIアクセッション番号NM_153480およびSEQ ID NO:27）。

40

```

1 cgagggctcc tgetggtact gtgttcgctg ctgcacagca aggccttgc acccaccttc
61 agggcatgca gccatgttcc gggagcccta attgcacaga agcccATGgg gagctccaga
121 ctggcagccc tgetcctgcc tctcctcctc atagtcacgc acctctctga ctctgctggg
181 attggctttc gccacctgcc ccactggaac acccgctgtc ctctggcctc ccacacggat
241 gacagtttca ctggaagtcc tgcctatatc ccttgccgca cctgggtgggc cctcttctcc
301 acaaagcctt ggtgtgtgcg agtctggcac tgttcccgcg gtttgtgcca gcatctgctg
361 tcaggtggct caggtcttca acggggcctc ttccacctcc tgggtgcagaa atccaaaaag
421 tcttccacat tcaagtctta taggagacac aagatgccag cacctgctca gaggaagctg
481 ctgcctcgtc gtcacctgtc tgagaagagc catcacattt ccatccctc cccagacatc
541 tcccacaagg gacttcgctc taaaaggacc caaccttcgg atccagagac atgggaaagt
601 cttcccagat tggactcaca aaggcatgga ggacccgagt tctcctttga tttgctgcct
661 gagggccggg ctattcgggt gaccatatct tcaggccctg aggtcagcgt gcgtctttgt
721 caccagtggg cactggagtg tgaagagctg agcagtcctt atgatgtcca gaaaattgtg
781 tctggggggc acactgtaga gctgccttat gaattccttc tgccctgtct gtgcatagag
841 gcatcctacc tgcaagagga cactgtgagg cgaaaaaat gtcccttcca gagctggcca
901 gaagcctatg gctcggactt ctggaagtca gtgcacttca ctgactacag ccagcacact
961 cagatgggtc tggccctgac actccgctgc ccactgaagc tgggaagctgc cctctgccag
1021 aggcacgact ggcataccct ttgcaaagac ctcccgaatg ccacagctcg agagtccagat
1081 ggggtggtatg ttttggagaa ggtggacctg cacccccagc tctgcttcaa gttctctttt
1141 ggaacagca gccatgttga atgccccac cagactgggt ctctcacatc ctggaatgta
1201 agcatggata cccaagccca gcagctgatt cttcacttct cctcaagaat gcatgccacc
1261 ttcagtgtcg cctggagcct cccaggcttg gggcaggaca ctttgggtgc ccccggtgac
1321 actgtcagcc agggccgggg ctcaagccca gtgtcactag acctcatcat tcccttctctg
1381 agggcagggt gctgtgtcct ggtgtggcgg tcagatgtcc agtttgctg gaagcacctc
1441 ttgtgtccgg atgtctctta cagacacctg gggctcttga tccctggcact gctggccctc
1501 ctcaccctac tgggtgttgt tctggccctc acctgccggc gccacagtc agggccggggc
1561 ccagcgcggc cagtgtcctc cctgcacgcg gcggactcgg aggcgcagcg gcgcctggtg
1621 ggagcgtggt ctgaactgct acgggcagcg ctgggcggcg gggcgcagct gatcgtggac
1681 ctgtgggagg ggaggcacgt ggcgcgctg ggcccgtgc cgtggctctg ggcgcgcgcg
1741 acgcgcgtag cgcgggagca gggcactgtg ctgctgctgt ggagcggcg cgaccttcgc
1801 ccggtcagcg gcccgcacc ccgcgcgcg cccctgctcg cctgctcca cgctgccccg
1861 cgcccgtgc tgetgctcgc ttacttcagt cgctctgcg ccaagggcga catccccccg
1921 ccgctgcgcg cctgcccgcg ctaccgcctg ctgcgcgacc tgccgcgtct gctgcggcg
1981 ctggacgcgc ggcctttcgc agaggccacc agctggggcc gccttggggc gcgagcgcg
2041 aggcagagcc gctagagct gtgcagcgg ctgcaacgag aggcgcggcg acttgagac
2101 ctaggttgag cagagctcca ccgcagctcc ggggtgtctg ggccgcaacg caacggacac
2161 tggctggaac cccggaatga gccttcgacc ctgaaatcct tggggtgcct cgaggacgac
2221 tggccgaaaa gcgcattcc ctgcctcaca ggccggaagt cccagcccag tccccgcgcg
2281 cgtccctctt cctcctcata ctttcccttg actgagagct cctctaacc ctgttctgat
2341 gggggagggg ggtcttccca cttcctctcc agaactccag aaagagcagt gtgcttatgc
2401 ttcagtccag gctggagagg ttggggccgg ggtagggagg caggagccat gtcagttctg
2461 aaggagggtg aggcgggtgg ggattgcagg gggcggtga gagaaaacct ccttggggggc
2521 cagggattcc ctttcccact ctgaggctct ggccagaggg agagaggact ctggacctag
2581 gaaaagaggg ttttggctcc aggtggctag gacagtgggg gttgggggtg ggggtgggtg
2641 gtgctggcgg tggggaccaa gatccgaaa gatgaataaa gacaaacatg acaactaag
2701 aaaaaaaaa aaaaaaa

```

10

20

30

【 0 1 1 3 】

IL-17REの転写物変種1は、以下のアミノ酸配列によってコードされる（NCBIアクセッション番号NM_153480およびSEQ ID NO:28）。

40

```

MGSSRLAALLPLLLIVIDLSDSAGIGFRHLPHWNTRCPLASHTDSDFTGSSAYIPCRTWWALFSTKPWCVRVWH
CSRCLCQHLLSGGSLQRGLFHLLVQKSKSSTFKFYRRHKMPAPAQRKLLPRRHLSEKSHHISIPSPDISHKGL
RSKRTQPSDPETWESLPRLDQRHGGPEFSFDLLPEARAIRVTISSGPEVSVRLCHQWALECEELSSPYDVQKIV
SGGHTVELPYEFLPLCLCIEASYLQEDTVRRKKCPFQSWPEAYGSDFWKSVHFTDYSQHTQMVMALTLRCPLKLE
AALCQRHDWHTLCKDLPNATARESGWVLEKVDLHPQLCFKFSFGNSSHVECPHQTSLSWNVSMDTQAQQLI
LHFSSRMHATFSAAWSLPGLGQDTLVPPVYTVSQARGSSPVSLDLIIPFLRPGCCVLVWRSDVQFAWKHLLCPDV
SYRHLGLLLILALLALLTLLGVVLALTCRRPQSGPGPARPVLLLHAADSEAQRRLVGALAEELLRAALGGGRDVID
LWEGRHVARVGPLPWLWAARTRVAREQGTVLLWVGADLRPSGPDRAAPLLALLHAAPRPLLLLAYFSRLCAKG
DIPPLRALPRYRLRLDLPRLLRALDARPF AEATSWGRLGARQRRQSRLELC SRLEREAA RLADLG

```

【 0 1 1 4 】

IL-17REの転写物変種2は、以下のmRNA配列によってコードされる（NCBIアクセッション番号NM_153481およびSEQ ID NO:29）。

50

1 cgagggctcc tgctggtact gtgttcgctg ctgcacagca aggccctgcc acccaccttc
 61 aggccatgca gccatgttcc gggagcccta attgcacaga agcccatggg gagctccaga
 121 ctggcagccc tgctcctgcc tctcctcctc atagtcatcg acctctctga ctctgctggg
 181 attggctttc gccacctgcc ccaactggaac acccgctgtc ctctggcctc ccacacggtc
 241 ttcaacgggg cctcttccac ctctggtgac agaaatccaa aaagtcttcc acattcaagt
 301 tctataggag acacaagATG ccagcacctg ctgagaggaa gctgctgcct cgtcgtcacc
 361 tgtctgagaa gagccatcac atttccatcc cctccccaga catctccac aagggaacttc
 421 gctctaaaag gacccaacct tcggatccag agacatggga aagtcttccc agattggact
 481 cacaaaggca tggaggaccc gagttctcct ttgatttgct gcctgaggcc cgggctattc
 541 gggtgaccat atcttcaggc cctgaggtca gcgtgctgtc ttgtcaccag tgggactggg
 601 agtgtgaaga gctgagcagt ccctatgatg tccagaaaat tgtgtctggg ggccacactg
 661 tagagctgcc ttatgaattc cttctgccct gtctgtgcat agaggcatcc tacctgcaag
 721 aggacactgt gaggcgcaaa aaatgtccct tccagagctg gccagaagcc tatggctcgg
 781 acttctggaa gtcagtgcac ttcactgact acagccagca cactcagatg gtcattggccc
 841 tgacactccg ctgcccactg aagctggaag ctgccctctg ccagaggcac gactggcata
 901 ccctttgcaa agacctccc aatgccacag ctcgagagtc agatgggtgg tatgttttgg
 961 agaagggtga cctgcacccc cagctctgct tcaagttctc ttttggaac agcagccatg
 1021 ttgaatgccc ccaccagact gggctctctca catcctggaa tgtaagcatg gatacccaag
 1081 ccagcagct gattcttcac ttctcctcaa gaatgcatgc caccttcagt gctgcttga
 1141 gcctcccagg cttggggcag gacactttgg tgccccccgt gtacactgtc agccaggccc
 1201 ggggctcaag ccagtggtca ctagacctca tcattccctt cctgaggcca ggggtgctgtg
 1261 tcctgggtgtg gcggtcagat gtccagtttg cctggaagca cctcttgtgt cggatgtct
 1321 cttacagaca cctggggctc ttgatactgg cactgctggc cctcctcacc ctactgggtg
 1381 ttgttctggc cctcacctgc cggcgccac agtcaggccc gggcccagcg cggccagtgc
 1441 tcctcctgca cgcggcggac tcggaggcgc agcggcgctt ggtgggagcg ctggctgaac
 1501 tgctacgggc agcgtgggc ggcgggcgc acgtgatcgt ggacctgtgg gaggggaggc
 1561 acgtggcgcg cgtgggccc ctgccgtggc tctgggcggc gcggacgcgc gtagcgcggg
 1621 agcagggcac tgtgtgctg ctgtggagcg gcgccgacct tcgcccggtc agcggccccg
 1681 acccccgcgc cgcgcccctg ctgcgccctg tccacgctgc cccgcgcccg ctgctgctgc
 1741 tcgcttactt cagtcgcctc tgcgccaaag gcgacatccc cccgcgctg cgcgcccctg
 1801 cgcgctaccg cctgctgcgc gacctgccgc gtctgctgcg ggcgctggac gcgcggcctt
 1861 tcgcagaggc caccagctgg ggcgcgctt gggcgcgga gcgcaggcag agccgcctag
 1921 agctgtgcag ccggctcgaa cgagaggccg cccgacttgc agacctaggt tgagcagagc
 1981 tccaccgcag tcccgggtgt ctgcccgcgc aacgcaacgg aactggctg gaaccccgga
 2041 atgagccttc gacctgaaa tccttggggg gcctcgagga cgactggccc aaaagccgca
 2101 ttccctgcct cacaggccgg aagtcccaga ccagtccccg cgcgcgtccc tcttctcct
 2161 catactttcc cttgactgag agctcctcta accctgttc tgatggggga ggcggtcctt
 2221 ccacttcct ctccagaact ccagaaagag cagtgtgctt atgcttcagt ccaggctgga
 2281 gaggttgggg ccggggtagg gaggcaggag ccatgtcagt tctgaaggag ggtgaggcgg
 2341 tgggggattg cagggggcgg ctgagagaaa acctccttgg gggccaggga ttccttttcc
 2401 cactctgagg ctctggccag agggagagag gactctggac ctaggaaaag aggccttttg
 2461 ctccaggtgg tcaggacagt ggggggttgg ggtgggttgg gtgggtgctg gcggtgggga
 2521 ccaagatccg gaaagatgaa taaagacaaa catgacaaac taagaaaaaa aaaaaaaaaa
 2581 a

【 0 1 1 5 】

IL-17REの転写物変種2は、以下のアミノ酸配列によってコードされる（NCBIアクセシ
ョン番号NM_153481およびSEQ ID NO:30）。

MPAPAQRKLLPRRHLSEKSHHISIPSPDISHKGLRSKRTQPSDPETWESLPRLDSQRHGGPEFSFDLLPEA
 RAIRVTISSGPEVSVRLCHQWALECEELSSPYDVQKIVSGGHTVELPYEFLLPCLCIEASYLQEDTVRRK
 KCPFQSWPEAYGSDFWKSVHFTDYSQHTQMVMALTLRCLKLEAALCQRHDWHTLCKDLPNATARE
 SDGWYVLEKVDLHPQLCFKFSFGNSSHVECPHQGTSLTSWNVSMDTQAQQLILHFSSRMHATFSAAW
 SLPGLGQDTLPPVYTVSQARGSSPVSLDIIPFLRPGCCVLVWRSDVQFAWKHLLCPDVSYRHLGLLIL
 ALLALLTLLGVVLALTCRRPQSGPGPARPVLLLHAADSEAQRRLVGALAELLRAALGGGRDVIVDLWE
 GRHVARVGPLPWLWAARTRVAREQGTVLLLWSGADLRPVSGPDPRAPLLALLHAAPRPLLLAYFS
 RLCAKGDIPPLRALPRYRLRLDLPRLLRALDARPF AEATSWGRLGARQRRQSRLELC SRLEREAARLA
 DLG

【 0 1 1 6 】

IL-17REの転写物変種5は、以下のmRNA配列によってコードされる（NCBIアクセシ
ョン番号NM_153483およびSEQ ID NO:31）。

```

1 ggtgcggtccc ccaacctgat gctagcccct ttctgtttac ttctcaccca cagcaggagc
61 cccttggtctt tcaggccatg cagccatggt cggggagccc taattgcaca gaagcccATG
121 gggagctcca gactggcagc cctgctcctg cctctcctcc tcatagtcac cgacctctct
181 gactctgctg ggattggctt tcgccacctg cccactgga acaccgctg tcctctggcc
241 tcccacacgg atgacagttt cactggaagt tctgcctata tcccttgccg cacttggtgg
301 gccctcttct ccacaaagcc ttggtgtgtg cgagtctggc actgttcccg ctgtttgtgc
361 cagcatctgc tgtcaggtgg ctcaggtctt caacggggcc tcttccacct cctggtgcag
421 aaatccaaaa agtcttccac attcaagttc tataggagac acaagatgcc agcacctgct
481 cagaggaagc tgctgcctcg tcgtcacctg tctgagaaga gccatcacat ttccatcccc
541 tccccagaca tctcccacaa gggacttcgc tctaaaagga cccaaccttc ggatccagag
601 acatgggaaa gtcttccag attggactca caaaggcatg gaggaccga gttctccttt
661 gatttgctgc ctgaggcccg ggtatttcgg gtgaccatat cttcaggccc tgaggtcagc
721 gtgcgtcttt gtcaccagtg ggcactggag tgtgaagagc tgagcagtc ctatgatgtc
781 cagaaaattg tgtctggggg ccacactgta gagctgcctt atgaattcct tctgccctgt
841 ctgtgcatag aggcaccta cctgcaagag gacactgtga ggcgcaaaaa atgtcccttc
901 cagagctggc cagaagccta tggctcggac ttctggaagt cagtgcactt cactgactac
961 agccagcaca ctcagatggt catggccctg acactccgct gccactgaa gctggaagct
1021 gccctctgcc agaggcacga cttggcatacc ctttgcaaa acctccgaa tgccacagct
1081 cgagagtcag atgggtggta tgttttgag aagtgaggac tgcacccca gctctgcttc
1141 aagttctctt ttggaaacag cagccatggt gaatgcccc accagactgg gtctctcaca
1201 tcctggaatg taagcatgga taccacagcc cagcagctga ttcttcaact ctcctcaaga
1261 atgcatgcca cttcagtg ctcctggagc ctcccaggct tggggcagga cactttggtg
1321 cccccgtgt acactgtcag ccaggcccg ggctcaagcc cagtgtcact agacctcatc
1381 attcccttcc tgaggccagg gtgctgtgtc ctggtgtggc ggtcagatgt ccagtttgcc
1441 tggaagcacc tcttgtgtcc ggtgtgtctt tacagacacc tggggctctt gatcctggca
1501 ctgctggccc tctcacctc actgggtgtt gttctggccc tcacctgccg gcgcccacag
1561 tcaggcccg gcccagcgcg gccagtgtc ctcctgcacg cggcgagtc ggaggcgag
1621 cggcgctgg tgggagcgct ggtgaactg ctacgggcag cgctgggcgg cgggcgcgac
1681 gtgatcgtg acctgtggga ggggaggcac gtggcgcgcg tggggccgct gccgtggctc
1741 tgggcggcg ggacgcgct agcgcgggag cagggcactg tgctgtgtgt gtggagcggc
1801 gccgaccttc gcccggtcag cgcccccgac ccccgcgccg cgccctgct cgcctgtctc
1861 cacgtgccc cgcgcccgt gctgtgtct gcttacttca gtgcctctg cgccaagggc
1921 gacatcccc cgccgtgct cgccctgccc cgctaccgcc tgctgcgcga cctgccgctg
1981 ctgctgcgg cgctggacgc gggcccttcc gcagaggcca ccagctgggg ccgccttggg
2041 gcgcggcagc gcaggcagag ccgcctagag ctgtgcagcc ggctcgaaag agaggccgac
2101 cgacttgca acctaggttg agcagagct caccgcagtc ccgggtgtct gcgcccgcaa
2161 cgcaacggac actggctgga acccggaat gagccttca ccctgaaatc cttggggtgc
2221 ctcgaggacg actggccgaa aagccgcat cctgcctca caggccggaa gtcccagccc
2281 agtccccg cgctccctc ttctcctca tacttccct tgactgagag ctcctctaac
2341 ccctgttctg atgggggagg gcggtcttcc cacttctct ccagaactcc agaaagagca
2401 gtgtgcttat gcttcagtc aggtggaga ggttggggc ggggtagga ggcaggagcc
2461 atgtcagttc tgaaggagg tgaggcggtg ggggattgca gggggcggt gagagaaaac
2521 ctcttgggg gccagggatt ccctttccca ctctgaggct ctggccagag ggagagagga
2581 ctctggacct aggaaaagag gcttttggt ccaggtggtc aggacagtgg ggggtggggg
2641 tgggggtggg ggggtgctgg ggtggggacc aagatccgga aagatgaata aagacaaaca
2701 tgacaaacta agaaaaaaaa aaaaaaaaaa

```

10

20

30

【 0 1 1 7 】

IL-17REの転写物変種5は、以下のアミノ酸配列によってコードされる（NCBIアクセシ
ョン番号NM_153483およびSEQ ID NO:32）。

40

```

MGSSRLAALLPLLLIVIDLSDSAGIGFRHLPHWNTRCPLASHTDDSFTGSSAYIPCRTWWALFSTKPWC
VRVWHCSRCLCQHLLSGGSLQRGLFHLLVQSKKSSSTFKFYRRHKMPAPAQRKLLPRRHLSEKSHHI
SIPSPDISHKGLRSKRTQPSDPETWESLPRLDQSRHGGPEFSFDLLPEARAIRVTISSGPEVSVRLCHQWA
LECEELSSPYDMVQKIVSGGHTVELPYEFLPLCLCIEASYLQEDTVRRKKCPFQSWPEAYGSDFWKSVHF
TDYSQHTQMDVMALTRCPLKLEAALCQRHDWHTLCKDLNPATARES DGWYVLEKVDLHPQLCFKFS
FGNSSHVECPHQTGSLTSWNVSMDTQAQQLILHSSRMHATFSAAWSLPGLGQDTLVPPVYTVSQARG
SSPVSLDLIIFLRPGCCVLVWRSDVQFAWKHLCPDVSYRHLGLLILALLALLTLLGVVLALTCRRPQS
GPGPARPVLLLHAADSEAQRRLVGALAELLRAALGGGRDVIVDLWEGRHVARVGPLPWLWAARTRV
AREQGTVLLWSGADLRPVSGPDPRAPLLALLHAAPRPLLLAYFSRLCAKGDIPPLRALPRYLLR
DLPRLLRALDARPF AEATSWGRLGARQRRQSRLELC SRLERE AARLADLG

```

【 0 1 1 8 】

マイクロRNAによる発現の沈黙化

50

本発明は、マイクロRNA (miRNA) 分子を適切な薬学的担体と共に眼組織または付属器組織に送達することによって、IL-17またはIL-17Rの活性を阻害する手段を有する組成物を含む。IL-17またはIL-17Rのいずれかに標的化されるmiRNAを含む組成物は、IL-17R機能に拮抗する。組成物は、IL-17またはIL-17Rの1つまたは複数の領域に結合する1つまたは複数のmiRNAを含む。以下の表は、ヒトIL-17またはIL-17Rの発現を部分的または完全に沈黙化することが示されている例示的なmiRNAを含有する。

【0119】

(表1) miRNA、そのヒト標的遺伝子、ヌクレオチド配列、およびその配列番号の要約

標的遺伝子	miRNA	ポリヌクレオチド配列 (5'→3')	SEQ ID NO:
IL-17R	miR-24	UGGCUCAGUUCGGAACAG	33
IL-17R	miR-378	CUCCUGACUCCAGGUCCUGUGU	34
IL-17R	Let-7g	UGAGGUAGUAGUUUGUACAGU	35

【0120】

薬学的に適切な担体

眼組織または付属器組織への局所組成物の経皮送達を容易にしかつ促進するために組み入れられる例示的な化合物には、アルコール（エタノール、プロパノール、およびノナノール）、脂肪アルコール（ラウリルアルコール）、脂肪酸（吉草酸、カプロン酸、およびカプリン酸）、脂肪酸エステル（イソプロピルミリスレートおよびイソプロピルn-ヘキサノエート）、アルキルエステル（酢酸エチルおよび酢酸ブチル）、ポリオール（プロピレングリコール、プロパンジオン、およびヘキサントリオール）、スルホキシド（ジメチルスルホキシドおよびデシルメチルスルホキシド）、アミド（ウレア、ジメチルアセトアミド、およびピロリドン誘導体）、界面活性剤（ラウリル硫酸ナトリウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、ポロキサマー、span、tween、胆汁酸塩およびレシチン）、テルペン（d-リモネン、 α -テルペノール、1,8-シネオール、およびメントン）、およびアルカノン（N-ヘプタンおよびN-ノナン）が含まれるがこれらに限定されるわけではない。さらに、局所投与される組成物は、カドヘリンアンタゴニスト、セレクトインアンタゴニスト、およびインテグリンアンタゴニストが含まれるがこれらに限定されるわけではない表面接着分子改変物質を含む。

【0121】

任意で、組成物はさらに、生理学的に許容される塩、カーボポールを有するポロキサマー類似体、カーボポール/ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、カーボポール-メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース（CMC）、ヒアルロン酸、シクロデキストリン、および鉱油からなる群より選択される化合物を含有する。

【0122】

コンタクトレンズによる薬物送達

本発明は、コンタクトレンズおよび炎症性のインターロイキン-1サイトカインの活性を阻害する組成物を含む。たとえば組成物は、レンズ内に組み入れられるか、またはレンズ上にコーティングされる。組成物は、コンタクトレンズポリマーに化学的に結合するか、または物理的に捕捉される。または、着色添加剤の強度の変化によってポリマー内に結合または捕捉されたままである治療薬組成物の量または用量の変化が示されるように、治療薬組成物と同じ速度で放出される着色添加剤を、ポリマー組成物に化学的に結合させるかまたは物理的に捕捉させる。代替的にまたは追加的に、紫外線（UV）吸収剤をコンタクトレンズポリマーに化学的に結合させるか、または物理的に捕捉させる。コンタクトレンズは疎水性または親水性のいずれかである。

【0123】

本発明の組成物を送達する手段を有する疎水性レンズを加工するために用いられる例示的な材料には、アメフォコンA、アムシルフォコンA、アキラフォコンA、アルフォコンA、カブフォコンA、カブフォコンB、カルボシルフォコンA、クリルフォコンA、クリルフォコンB、ジメフォコンA、エンフルフォコンA、エンフロフォコンB、エリフォコンA、フルロ

10

20

30

40

50

フォコンA、フルシルフォコンA、フルシルフォコンB、フルシルフォコンC、フルシルフォコンD、フルシルフォコンE、ヘキサフォコンA、ホフォコンA、ヒブフォコンA、イタピスフルオロフォコンA、イタフルオロフォコンA、イタフォコンA、イタフォコンB、コルフォコンA、コルフォコンB、コルフォコンC、コルフォコンD、ロチフォコンA、ロチフォコンB、ロチフォコンC、メラフォコンA、ミガフォコンA、ネフォコンA、ネフォコンB、ネフォコンC、オンシフォコンA、オブリフォコンA、オキシフルフロコンA、パフルフォコンB、パフルフォコンC、パフルフォコンD、パフルフォコンE、パフルフォコンF、パシフォコンA、パシフォコンB、パシフォコンC、パシフォコンD、パシフォコンE、ペムフォコンA、ポロフォコンA、ポロフォコンB、ロフルフォコンA、ロフルフォコンB、ロフルフォコンC、ロフルフォコンD、ロフルフォコンE、ロシルフォコンA、サタフォコンA、シフルフォコンA、シラフォコンA、ステラフォコンA、スルフォコンA、スルフォコンB、テラフォコンA、チシルフォコンA、トロフォコンA、トリフォコンA、ユニフォコンA、ピナフォコンA、およびウィロフォコンAが含まれるがこれらに限定されるわけではない。

10

【0124】

本発明の組成物を送達する手段を有する親水性レンズを加工するために用いられる例示的な材料には、アバフィルコンA、アコフィルコンA、アコフィルコンB、アクアフィルコンA、アロフィルコンA、アルファフィルコンA、アムフィルコンA、アスチフィルコンA、アトラフィルコンA、バラフィルコンA、ビスフィルコンA、ブフィルコンA、コムフィルコンA、クロフィルコンA、シクロフィルコンA、ダルフィルコンA、デルタフィルコンA、デルタフィルコンB、ジメフィルコンA、ドロクスフィルコンA、エラストフィルコンA、イブシルフィルコンA、エステリフィルコンA、エタフィルコンA、フォコフィルコンA、ガリフィルコンA、ゲンフィルコンA、ゴバフィルコンA、ヘフィルコンA、ヘフィルコンB、ヘフィルコンC、ヒラフィルコンA、ヒラフィルコンB、ヒオキシフィルコンA、ヒオキシフィルコンB、ヒオキシフィルコンC、ヒドロフィルコンA、レネフィルコンA、リクリフィルコンA、リクリフィルコンB、リドフィルコンA、リドフィルコンB、ロトラフィルコンA、ロトラフィルコンB、マフィルコンA、メサフィルコンA、メタフィルコンB、ミパフィルコンA、ネルフィルコンA、ネトラフィルコンA、オクフィルコンA、オクフィルコンB、C、オクフィルコンD、オクフィルコンE、オフィルコンA、オマフィルコンA、オキシフィルコンA、ペンタフィルコンA、ベルフィルコンA、ベバフィルコンA、フェムフィルコンA、ポリマコン、セノフィルコンA、シラフィルコンA、シロキシフィルコンA、スルフィルコンA、テフィルコンA、テトラフィルコンA、トリフィルコンA、ビフィルコンA、ビフィルコンB、およびキシロフィルコンAが含まれるがこれらに限定されるわけではない。

20

30

【0125】

抗体組成物

特許請求される本発明の組成物は、少なくとも1つの抗体を含む。この抗体はモノクローナル抗体またはポリクローナル抗体である。特許請求される抗体は、細胞内または細胞外のIL-17サイトカインまたはIL-17受容体、好ましくはIL-17AもしくはFサイトカインまたはIL-17RAもしくはIL-17RC受容体を標的とする。この抗体は、IL-17サイトカインまたはIL-17受容体の少なくとも1つの細胞内もしくは細胞外の配列またはエピトープに結合する。一定の態様において、特許請求される抗体は、一本鎖抗体である。または、抗体はヒト化抗体、組み換え抗体、またはキメラ抗体である。この抗体は任意で、インビトロまたはインビボ使用のために設計された市販の抗体に由来する。特許請求される抗体は、IL-17サイトカインまたはIL-17受容体の活性を阻害または改変する1つまたは複数の化合物に直接または間接的に結合する。または特許請求される抗体は、細胞内抗体またはイントラボディである。

40

【0126】

特許請求される抗体は、IL-17サイトカインの1つまたは複数の領域に結合する。特許請求される抗体が結合する例示的な領域には、細胞内ドメイン、細胞外ドメイン、触媒ドメイン、タンパク質結合ドメイン、リガンド結合ドメイン、足場ドメイン、シグナルペプチド、未成熟サイトカインのドメイン、前駆体ドメイン、フィブロネクチンドメイン、リン

50

カー領域、調節ドメイン、オリゴマー形成ドメイン、またはシグナル伝達ドメインが含まれるがこれらに限定されるわけではない。

【実施例】

【0127】

実施例1: DESのマウスモデルにおけるCD4⁺ IL-17⁺ T細胞の量

スコポリミンを皮下注射しかつ制御環境のチャンバーに入れることにより、マウスにおいてドライアイ症候群 (DES) を誘導した。DESの誘導および潜伏期間の後、流入領域リンパ節におけるCD4⁺ IL-17⁺ T細胞の量をフローサイトメトリーを用いて測定した。実施例1~4に関して、用いたモノクローナル抗マウスIL-17抗体は、R&D Systems, Inc. (クローン: 50104、カタログ番号MAB421) から得た。図1は、DESを有するマウスの流入領域リンパ節におけるIL-17産生CD4⁺ T細胞の量が健康な対照の量と比較して増加していることを示している。

10

【0128】

実施例2: DESマウスの結膜におけるIL-17 mRNA発現

DES対正常マウスの結膜において発現されたIL-17 mRNA転写物を、リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) を用いて定量した。結膜は、眼の外部表面を覆う薄く透明な組織である。この構造は角膜の外端で始まり、強膜の可視部分を覆い、眼瞼の内部を裏打ちする。DESマウスは、図2において示されるように、健康な対照と比較して、この構造におけるIL-17 mRNA転写物の量が3倍増加したことを実証した。

【0129】

20

実施例3: 眼表面におけるIL-17RA発現

眼表面上のIL-17受容体発現を、免疫蛍光顕微鏡を用いて分析した。DESマウスの結膜におけるIL-17mRNAの劇的なアップレギュレーションとは対照的に、図3は、IL-17RAタンパク質が、DESおよび対照群の双方の角膜のみならず結膜上皮においても構成的に発現されたことを示している。

【0130】

実施例4: DESマウスにおけるIL-17のインビボ遮断

抗IL-17中和抗体を健常およびDESマウスの腹腔内に注射し、IL-17活性の遮断がDESの誘導および進行の双方に及ぼす効果を判定した。結果は、対照抗体処置群と比較した抗IL-17抗体処置群において、疾患の誘導期のみならず進行期の際もDESの臨床徴候の強度 (角膜フルオレセイン染色 (CFS) 等級付けによって測定) の有意な低下を示した (図4、パネルaおよびbにおいて示される)。さらに、抗IL-17抗体処置群のリンパ節および結膜はそれぞれ、対照抗体処置群と比較してTh17細胞量およびIL-17 mRNAの発現の低下を示した (図4、パネルcおよびdにおいて示される)。

30

【0131】

図5は、本実施例において臨床重症度を採点するために用いられる角膜および結膜の染色を等級付けするためのOxford schemaを示す。

【0132】

実施例5: 抗IL-17治療による調節性T細胞 (Treg) サプレッサー機能の回復

CD3刺激プライミングT細胞 (ドライアイマウスのLNから単離) およびTreg (抗IL-17またはアイソタイプ抗体によって処置したマウスのLNから単離) を用いるインビトロTreg抑制アッセイは、アイソタイプ抗体処置群から単離された細胞と比較して、抗IL-17抗体 (i.p.) によって処置したマウスに限ってTregのサプレッサー能が有意に回復することを示す (p=0.029)。異なる群から単離されたTregのサプレッサー能は、100%として見なされる正常マウスのTregの抑制能に対して算出される (図7)。

40

【0133】

ドライアイ疾患では、Treg抑制の約50%が有意に機能的に失われている。抗IL-17抗体処置は、Treg機能を促進して、Treg媒介性免疫抑制を回復および/または増強する。

【0134】

実施例6: ドライアイ疾患を改善する、抗IL-17抗体の局所適用

50

図8Aは、抗IL-17抗体またはアイソタイプ抗体の局所適用を用いたインビボIL-17遮断が臨床徴候に及ぼす効果を試験するための実験設計の概略図を示す。CFSは、アイソタイプ抗体処置および無処置群と比較して、抗IL-17抗体処置マウスにおいて有意に低い（図8Bおよび8C）。

【0135】

実施例7：結膜および流入領域リンパ節の双方における病原性Th17細胞の頻度を低下させる、抗IL-17抗体の局所適用

結膜および流入領域リンパ節を、抗IL-17抗体処置マウスおよびアイソタイプ抗体処置マウスから10日目に採取した（図8に示す）。リアルタイムPCRを行ってIL-17（Th17細胞）およびFoxp3（Treg細胞）のmRNA発現量を分析した。図9Aおよび9Bは、抗IL-17抗体による処置が結膜およびリンパ節のTh17細胞におけるIL-17の発現を特異的に減少させることを示す。

10

【0136】

実施例8：ドライアイ角膜におけるリンパ脈管新生特異的増殖因子、特にVEGF-CおよびDの分泌低下によってドライアイ誘導性角膜リンパ管を阻害する、抗IL-17抗体の局所適用

ドライアイ角膜における新しいリンパ管の誘導により、流入領域リンパ節への常在性の角膜抗原提示細胞の遊走が促進され、これが次に、眼表面への適応免疫の発生を誘導する。無処置および対照Ab処置のドライアイ群は、正常角膜と比較して、角膜へのリンパ管の浸潤を示す（図10A）。抗IL-17抗体による処置により、角膜へのリンパ管の浸潤は減少する（図10A）。抗IL-17抗体処置は、VEGF-C、VEGF-D、およびVEGFR-3などの公知の脈管新生分子のmRNA発現を減少させる（図10B）。

20

【0137】

実施例9：角膜におけるCD11b+細胞の正常な表現型を維持する、抗IL-17抗体の局所適用

抗IL-17抗体処置群の角膜は、正常角膜と同様に、CD11b+細胞の大部分が常在樹状細胞の表現型を有することを示している。しかし、アイソタイプ抗体処置群の角膜は、CD11b+細胞の大部分の表現型が浸潤性の病原性マクロファージ/単球と類似であることを示している（図11）。

【0138】

実施例10：角膜神経変性を防止する、抗IL-17抗体の局所適用

図12は、異なる群における上皮および上皮神経（チューブリン-III、赤色）を描写する角膜全体の標本の代表的な顕微鏡写真を示す。抗IL-17抗体処置群の角膜における神経パターンは、正常角膜における神経パターンと類似性を示すが、アイソタイプ抗体処置群の角膜は上皮神経の喪失を示す。

30

【0139】

実施例11：リンパ脈管新生特異的増殖因子の分泌の増加によりIL-17サイトカインに応答する、ヒト角膜上皮細胞

ドライアイマウス（図4において示す）の角膜におけるIL-17媒介性リンパ脈管新生の機序を詳細に説明するために、およびIL-17がヒト角膜に対して類似の効果を有することを確実にするために、初代培養ヒト角膜上皮細胞をIL-17の存在下で24時間培養して、異なるVEGF種の遺伝子発現量を正常な無処置細胞と比較した（図14A）。リアルタイムPCR分析は、IL-17処置ヒト角膜上皮細胞が、無処置細胞よりも多い量でリンパ脈管新生特異的増殖因子、特にVEGF-D（4倍）およびVEGF-C（1.8倍）を発現することを示している（図14B）。

40

【0140】

実施例12：角膜神経再生を向上させる、抗IL-17抗体の局所適用

抗IL-17抗体処置を、実施例10のアイソタイプ抗体処置群または無処置群のマウスに適用する。角膜を実施例10に関して先に記述したように処置する。抗IL-17抗体処置は神経再生を向上させ、その結果、損傷を受けた角膜に関連する神経線維の量は、無処置またはアイソタイプ処置角膜と比較して増加する。

【0141】

50

他の態様

本発明は、その詳細な説明に関連して記述してきたが、前述の説明は、添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲を説明することを意図しており、制限を意図するものではない。他の局面、長所、および改変は添付の特許請求の範囲に含まれる。

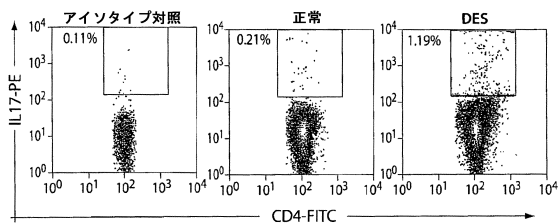
【0142】

本明細書において参照された特許および科学文献は、当業者に利用可能な知識を確立する。本明細書において引用された全ての米国特許および公表または非公表の米国特許出願は、参照により本明細書に組み入れられる。本明細書において引用された公表された外国の特許および特許出願は、参照により本明細書に組み入れられる。本明細書において引用されたアクセッション番号によって示されるGenbankおよびNCBI提出物は、参照により本明細書に組み入れられる。本明細書において引用された他の全ての公表された参考文献、文書、原稿、および科学論文は、参照により本明細書に組み入れられる。

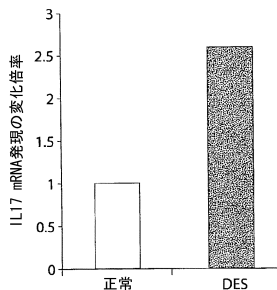
【0143】

本発明は、その好ましい態様を参照して詳細に示し、記述してきたが、型および詳細において様々な改変を生じてよく、それらも添付の特許請求の範囲によって包含される本発明の範囲に含まれることは、当業者によって理解されるであろう。

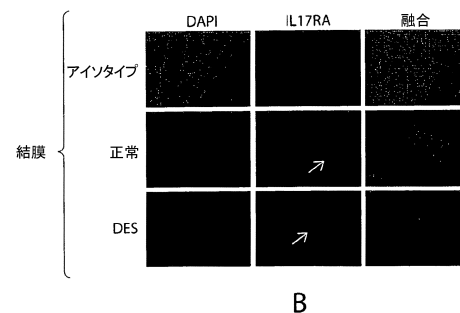
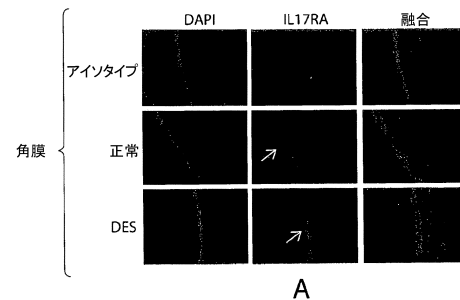
【図1】



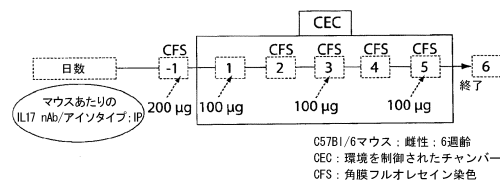
【図2】



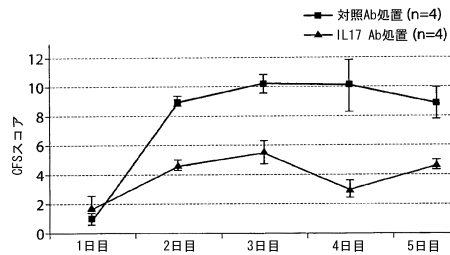
【図3】



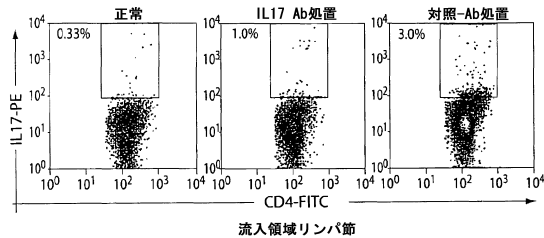
【図4A】



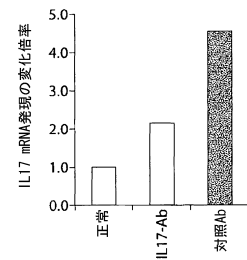
【図4B】



【図4C】



【図4D】



結膜

【図6】

眼表面疾患指数 (OSDI)

それぞれの回答を最もよく表している枠内の数字に丸をつけてください。

先週の間に、以下を経験しましたか：

	常にある	ほとんど常にある	多少ある	ときどきある	全くない
1. 光をまぶしく感じましたか？	4	3	2	1	0
2. 眼がゴロゴロしましたか？	4	3	2	1	0
3. 眼が痛いまたはヒリヒリしましたか？	4	3	2	1	0
4. 視界がぼやけましたか？	4	3	2	1	0
5. 視力が低下しましたか？	4	3	2	1	0

先週の間に、眼の問題のために以下が制限されましたか：

	常にある	ほとんど常にある	多少ある	ときどきある	全くない	
6. 読書	4	3	2	1	0	N/A
7. 夜間の運転	4	3	2	1	0	N/A
8. コンピューターまたは銀行の機械 (ATM) の操作	4	3	2	1	0	N/A
9. TV視聴	4	3	2	1	0	N/A

先週の間に、以下の状況で眼に不快感を感じましたか：

	常にある	ほとんど常にある	多少ある	ときどきある	全くない	
10. 強風の状況	4	3	2	1	0	N/A
11. 湿度の低い (非常に乾燥した) 場所または区域	4	3	2	1	0	N/A
12. エアコンの効いた区域	4	3	2	1	0	N/A

回答1~12の総スコア _____

質問回答総数 _____

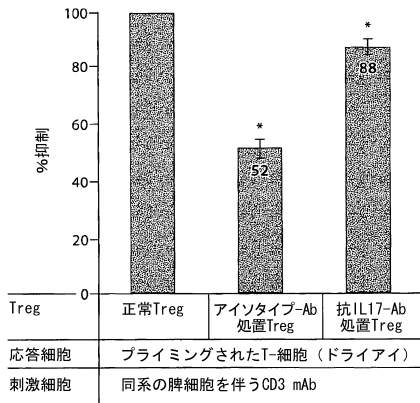
(N/Aと回答した質問を含まない)

OSDI = (スコアの合計) / (質問回答数) _____

【図5】

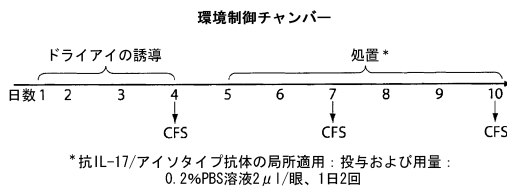
パネル	等級	基準
A	0	パネルAと同等かより少ない
B	I	パネルAより多くBと同等かより少ない
C	II	パネルBより多くCと同等かより少ない
D	III	パネルCより多くDと同等かより少ない
E	IV	パネルDより多くEと同等かより少ない
>E	V	パネルEより多い

【図7】

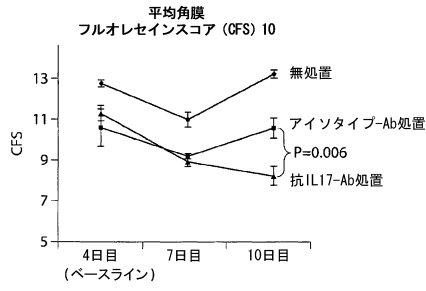


応答細胞	プライミングされたT-細胞 (ドライアイ)
刺激細胞	同系の脾細胞を伴うCD3 mAb

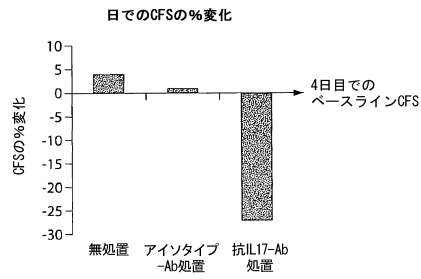
【図8A】



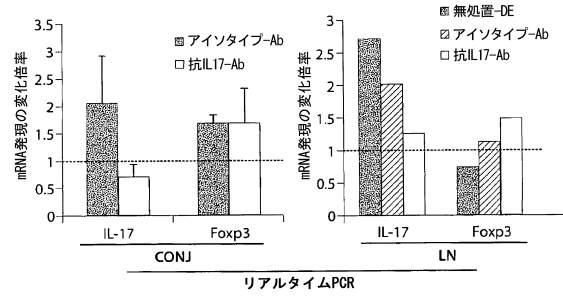
【図 8 B】



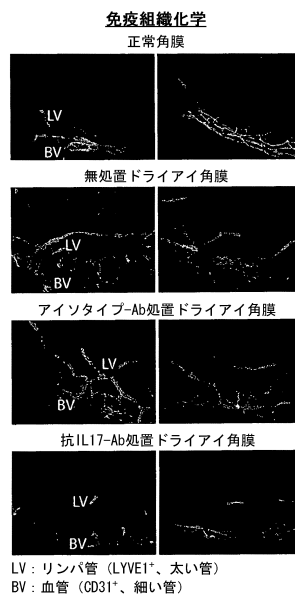
【図 8 C】



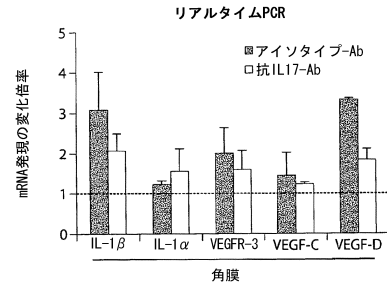
【図 9】



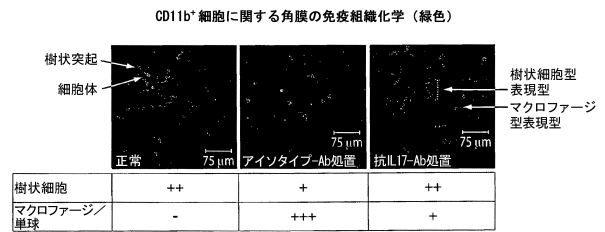
【図 10 A】



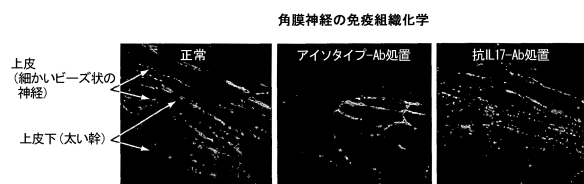
【図 10 B】



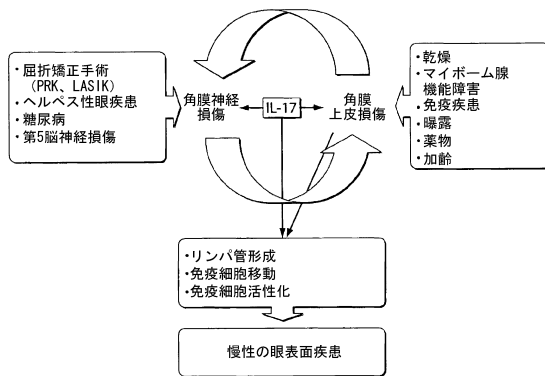
【図 11】



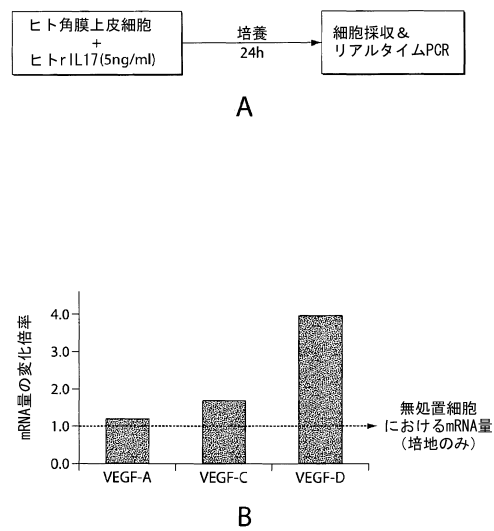
【図 12】



【図 13】



【図 14】



【配列表】

0005886523000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/40	(2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/44	(2006.01)	A 6 1 K 47/40	
A 6 1 L 27/00	(2006.01)	A 6 1 K 47/44	
		A 6 1 L 27/00	D

(74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ダナ レーザ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ケンブリッジ プレザント ストリート 165

(72)発明者 ショーハン スニル
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ソマービル マウント バーノン ストリート 85 ア
パートメント #4

審査官 伊藤 基章

(56)参考文献 国際公開第2007/027761(WO,A1)
国際公開第2005/123778(WO,A1)
特表2005-524393(JP,A)
特表2002-514194(JP,A)
特表2006-504433(JP,A)
国際公開第2007/064752(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)
A 6 1 K 39/00
A 6 1 K 45/00
A 6 1 L 27/00
C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)