

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-518724

(P2019-518724A)

(43) 公表日 令和1年7月4日(2019.7.4)

| | | |
|-------------------------------------|---------------------|-------------|
| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
| A 6 1 K 45/00 (2006.01) | A 6 1 K 45/00 | 2 G 0 4 5 |
| A 6 1 P 11/00 (2006.01) | A 6 1 P 11/00 | 4 C 0 8 4 |
| A 6 1 P 31/00 (2006.01) | A 6 1 P 31/00 | 4 C 0 8 5 |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 1 1 1 | |
| A 6 1 P 11/06 (2006.01) | A 6 1 P 11/06 | |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁) 最終頁に続く | | |

(21) 出願番号 特願2018-555889 (P2018-555889)
 (86) (22) 出願日 平成29年4月21日 (2017.4.21)
 (85) 翻訳文提出日 平成30年12月25日 (2018.12.25)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/028806
 (87) 国際公開番号 W02017/189353
 (87) 国際公開日 平成29年11月2日 (2017.11.2)
 (31) 優先権主張番号 62/327, 718
 (32) 優先日 平成28年4月26日 (2016.4.26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 511025307
 ファイブ プライム セラピューティック
 ス インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 94080 カリフォル
 ニア州 サウス サンフランシスコ オイ
 スター ポイント ブールバード 111

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インターロイキン4誘導1 (I L 4 I 1) の標的化による呼吸器疾患の治療

(57) 【要約】

本明細書では、インターロイキン4誘導1 (I L 4 I 1) 活性を低減または阻害することにより慢性閉塞性肺疾患 (C O P D) などの呼吸器疾患を治療または予防するための方法が提供される。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

哺乳動物において呼吸器疾患または呼吸器感染を治療または予防する方法であって、哺乳動物においてインターロイキン 4 誘導 1 (I L 4 I 1) 活性を低減または阻害することを含んでなる、方法。

【請求項 2】

呼吸器疾患の治療または予防のための薬剤の製造における、 I L 4 I 1 活性を低減または阻害するアンタゴニストの使用。

【請求項 3】

呼吸器疾患の治療または予防において使用するための、 I L 4 I 1 活性を低減または阻害するアンタゴニスト。

10

【請求項 4】

I L 4 I 1 活性を低減または阻害する 1 以上のアンタゴニストを少なくとも 1 つの医薬担体、希釈剤または賦形剤とともに含んでなる、呼吸器疾患の治療または予防のための医薬組成物。

【請求項 5】

哺乳動物に治療上有効な量の、 I L 4 I 1 活性を低減または阻害する 1 以上のアンタゴニストを投与することを含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

I L 4 I 1 がヒト I L 4 I 1 である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 7】

呼吸器疾患が慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、C O P D 増悪、喘息、気管支炎、気腫、嚢胞性線維症、急性呼吸窮迫症候群および気管支拡張症のうち 1 以上である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

C O P D 増悪が呼吸器感染に起因する、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

呼吸器感染が細菌感染である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

細菌感染がモラクセラ・カタラーリス、インフルエンザ菌、肺炎連鎖球菌、および / または、結核菌などのマイコバクテリアのうち 1 以上による感染である、請求項 9 に記載の方法。

30

【請求項 11】

呼吸器感染がウイルス感染である、請求項 1 または 8 に記載の方法。

【請求項 12】

ウイルス感染が H R V または R S V による感染である、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

呼吸器感染が二次的細菌感染である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 14】

I L 4 I 1 活性が 1 以上の I L 4 I 1 タンパク質のアンタゴニストにより阻害される、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 15】

1 以上の I L 4 I 1 タンパク質のアンタゴニストが、1 以上の I L 4 I 1 タンパク質に特異的である、抗体、抗体フラグメント、抗体コンジュゲート、アプタマー、小分子、治療タンパク質、ドメイン抗体または d A b (商標)、またはそれらの組合せを含んでなる、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

哺乳動物がヒトである、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

哺乳動物に、呼吸器疾患を治療または予防するための 1 以上の付加的治療アンタゴニス

50

トを投与することをさらに含んでなる、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

呼吸器疾患を治療または予防するための I L 4 I 1 活性のアンタゴニストのスクリーニング方法であって、そのアンタゴニストが I L 4 I 1 経路を阻害するかどうかを決定する工程を含んでなる、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、引用することにより本明細書の一部とされる 2016 年 4 月 26 日に出願された米国仮出願第 62 / 327 , 718 号の優先権を主張するものである。 10

【0002】

分野

本願は、インターロイキン 4 誘導 1 (interleukin 4 induced 1) (I L 4 I 1) 活性を低減または阻害することにより、例えば、I L 4 I 1 タンパク質または、その下流産物もしくはは標的に特異的なアンタゴニストの使用によって、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D) などの呼吸器疾患を治療または予防する方法に関する。

【0003】

共同研究契約の当事者

F i v e P r i m e T h e r a p e u t i c s , I n c . および G l a x o S m i t h K l i n e が本明細書に開示される発明を管理する共同研究契約の当事者である。 20

【0004】

背景

インターロイキン 4 誘導 1 (I L 4 I 1) は、F I G 1 としても知られ、当初は I L 4 で処理した後の B 細胞で確認された。I L 4 I 1 は、リソソームタンパク質であり、樹状細胞によっても発現および分泌され得る。I L 4 I 1 は、L - アミノ酸オキシダーゼとの類似性を有し、基質であるフェニルアラニンに高い特異性を有する。この遺伝子の 2 つの選択的にスプライシングされる転写変異体は 2 つの明瞭に異なるアイソフォームをコードすることが報告されている。

【0005】

報告されている I L 4 I 1 タンパク質の活性には、リソソーム抗原プロセッシングおよび提示、T h 1、T h 2 および T h 17 応答の抑制、ならびに M 2 マクロファージ表現型の増強が含まれる。 30

【0006】

概要

本明細書のデータは、C O P D などの呼吸器疾患における I L 4 I 1 の役割を実証する。これらの所見に基づき、対象に治療上有効な量の、I L 4 I 1 活性を低減または阻害する 1 以上のアンタゴニスト (例えば、I L 4 I 1 タンパク質または、その下流産物もしくはは標的に特異的なアンタゴニスト)、例えば、I L 4 I 1 のシグナル伝達、発現、もしくは活性を変更するアンタゴニスト (例えば、I L 4 I 1 に特異的な阻害分子)、または I L 4 I 1 の少なくとも 1 つの下流標的のシグナル伝達、発現、もしくは活性を変更するアンタゴニストを投与することを含む、対象において呼吸器疾患を治療または予防する方法が提供される。よって、呼吸器疾患の治療または予防のための薬剤の製造における、I L 4 I 1 活性を低減または阻害する 1 以上のアンタゴニストの使用も提供される。また、呼吸器疾患を治療または予防するための、I L 4 I 1 活性を低減または阻害するアンタゴニストも提供される。また、呼吸器疾患を治療または予防するための医薬組成物も提供され、その組成物は、I L 4 I 1 活性を低減または阻害する 1 以上のアンタゴニストを少なくとも 1 つの医薬担体、希釈剤または賦形剤とともに含む。 40

【0007】

開示される方法および組成物で治療または予防することができる例示的呼吸器疾患とし 50

ては、限定されるものではないが、COPD、増悪COPD、喘息、気管支炎、気腫、嚢胞性線維症、急性呼吸窮迫症候群、気管支拡張症、またはそれらの組合せが含まれる。いくつかの例では、COPD増悪は、細菌感染 (bacterial infection) (例えば、モラクセラ・カタラーリス(*Moraxella catarrhalis*)、インフルエンザ菌(*Haemophilus influenzae*)、肺炎連鎖球菌(*Streptococcus pneumoniae*)および/または、結核菌(*Mycobacterium tuberculosis*)などのマイコバクテリア、のうち1以上による感染)またはウイルス感染(例えば、ヒトライノウイルス(HRV)もしくは呼吸器合胞体ウイルス(RSV)による感染)などの呼吸器感染(a respiratory infection)に起因する。幾つかの例では、呼吸器感染は、二次的細菌感染である。よって、対象は、COPD、増悪COPD、喘息、気管支炎、気腫、嚢胞性線維症、急性呼吸窮迫症候群、気管支拡張症、またはそれらの組合せを有し得る。いくつかの例では、対象は、細菌感染(例えば、モラクセラ・カタラーリス、インフルエンザ菌、肺炎連鎖球菌および/または、結核菌などのマイコバクテリア、のうち1以上による感染)またはウイルス感染(例えば、HRVもしくはRSVによる感染)によるなどの呼吸器感染を有する。

10

【0008】

一つの実施態様では、IL4I1活性は、IL4I1タンパク質および/または核酸分子の1以上のアンタゴニストにより低減または阻害される。別の実施態様では、IL4I1核酸分子のアンタゴニストは、IL4I1核酸分子に特異的なアンチセンス核酸分子、低分子干渉RNA(sRNA)、短鎖ヘアピンRNA(shRNA)、マイクロRNA(miRNA)、リボザイム、またはそれらの組合せなどの阻害核酸分子を含んでなる。一例では、IL4I1タンパク質のアンタゴニストは、IL4I1タンパク質に特異的な抗体、抗体フラグメント、抗体コンジュゲート、ドメイン抗体またはdAb(商標)、小有機分子、小無機分子、またはそれらの組合せを含んでなる。いくつかの例では、IL4I1活性は、IL4I1の下流標的の1以上のアンタゴニストにより低減または阻害される。

20

【0009】

また、呼吸器疾患の治療または予防に使用するための、IL4I1活性のアンタゴニストのスクリーニング方法も提供される。

【0010】

本開示の以上およびその他の目的および特徴は、添付の図面を参照しつつ進行する以下の詳細な説明からより明らかとなる。

30

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】図1は、健常気管支上皮細胞(BEC)に比べて、COPDのBECとともに共培養した後に健常単球由来DC(moDC)に誘導された、差次的に発現される遺伝子(CXCL5、PTGES、S100A8、SERPINB2、およびTHBS1)のの選択を示す一連のチャートを含む。

【図2】図2は、COPD患者由来の上皮細胞との共培養においてmoDCをIL4I1で処理すると、CXCL5、PTGES、S100A8、SERPINB2、およびTHBS1などの樹状細胞遺伝子のmRNA発現が増加することを示す、一連のチャートを含む。

40

【発明の具体的説明】

【0012】

以下の用語および方法の説明は、本開示をより良く説明するため、また、本開示の実施において当業者に指針を与えるために提供される。単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」および「その(the)」は、内容がそうではないことを明示しない限り、1または複数を指す。例えば、用語「細胞を含んでなる」は、単数または複数の細胞を含み、「少なくとも1つの細胞を含んでなる」という句と等価と見なされる。用語「または」は、内容がそうではないことを明示しない限り、記載された選択的要素のうち単一の要素または2以上の要素の組合せを指す。本明細書で使用される場合、「含んでなる」は、「含む」を意味

50

する。よって、「AまたはBを含んでなる」は、付加的要素を排除することなく、「A、B、またはAとBを含む」ことを意味する。

【0013】

そうではないことが説明されない限り、本明細書で使用する総ての技術用語および科学用語は、本開示が属する技術分野の熟練者に一般に理解されているものと同じ意味を有する。本明細書に記載されているものと類似または等価な方法および材料は本開示の実施または試験において使用可能であるが、好適な方法および材料が以下に記載される。材料、方法、および例は、例示に過ぎず、限定を意図するものではない。

【0014】

本開示の種々の実施態様の再検証を助けるために、以下に特定の用語の説明を示す。

投与：対象に、IL4I1活性を低減または阻害する1以上のアンタゴニスト（例えば、1以上のIL4I1核酸分子もしくはタンパク質または、その下流産物もしくは標的に特異的なアンタゴニスト）などのアンタゴニストを効果的な経路で提供するまたは与えること。例示的投与経路としては、限定されるものではないが、経口、注射（例えば、皮下、筋肉内、皮内、腹腔内、静脈内、および腫瘍内）、舌下、直腸の、経皮的な、鼻腔内、膈および吸入経路が含まれる。

【0015】

抗体：IL4I1などの抗原、またはそのフラグメントのエピトープを特異的に認識して結合する少なくとも軽鎖または重鎖免疫グロブリン可変領域を含むポリペプチド。抗体は重鎖および軽鎖から構成され、それらはそれぞれ、重鎖可変（ V_H ）領域および軽鎖可変（ V_L ）領域と呼ばれる可変領域を有する。 V_H 領域および V_L 領域は一緒に、抗体により認識される抗原の結合を担う。本開示の抗体は、IL4I1に特異的なものを含み、いくつかの例では、IL4I1タンパク質の生物活性の低減または阻害もする。

【0016】

抗体という用語には、完全な免疫グロブリン、ならびにその変異体および一部、例えば、Fab'フラグメント、 $F(ab)'_2$ フラグメント、一本鎖Fvタンパク質（「scFv」）、およびジスルフィド安定化Fvタンパク質（「dsFv」）が含まれる。scFvタンパク質は、免疫グロブリンの軽鎖可変領域と免疫グロブリンの重鎖可変領域がリンカーにより結合された融合タンパク質であるが、dsFvでは、それらの鎖が、鎖の会合を安定化させるためにジスルフィド結合を導入するように変異されている。この用語にはまた、キメラ抗体（例えば、ヒト化マウス抗体）、ヘテロコンジュゲート抗体（例えば、二重特異性抗体）などの遺伝的に操作された形態も含まれる。また、Pierce Catalog and Handbook, 1994-1995 (Pierce Chemical Co., Rockford, IL); Kuby, J., Immunology, 第3版, W.H. Freeman & Co., New York, 1997も参照。

【0017】

一般に、天然免疫グロブリンは、ジスルフィド結合により相互接続された重（H）鎖および軽（L）鎖を有する。軽鎖にはガンマ（ γ ）とカッパ（ κ ）の2種類が存在する。5つの主要な重鎖クラス（またはアイソタイプ）が存在し、それらは抗体分子の機能活性を決定する：IgM、IgD、IgG、IgAおよびIgE。

【0018】

各重鎖および軽鎖は、定常領域と可変領域を含む（これらの領域は「ドメイン」としても知られる）。組合せにおいて、重鎖および軽鎖可変領域は抗原と特異的に結合する。軽鎖および重鎖可変領域は、「相補性決定領域」または「CDR」とも呼ばれる3つの超可変領域が挿入された「フレームワーク」領域を含む。フレームワーク領域およびCDRの範囲は定義されている（Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Department of Health and Human Services, 1991参照）。Kabatデータベースは現在オンラインで維持管理されている。異なる軽鎖または重鎖のフレームワーク領域の配列は比較的種内で保存されている。抗体のフレームワーク領域、すなわち、構成要素である軽鎖と重鎖のフレームワーク領域を合わせたものは、三次元空間でCDRの位置を定め、配列する働きをする。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 9 】

C D Rは主として抗原のエピトープへの結合を担う。各鎖のC D Rは一般に、N末端から始めて順に番号を付け、C D R 1、C D R 2、およびC D R 3と呼ばれ、一般に特定のC D Rが位置している鎖によって特定されもする。よって、V_H C D R 3は、それが見出される抗体の重鎖の可変ドメインに位置し、V_L C D R 1は、それが見出される抗体の軽鎖の可変ドメインに由来するC D R 1である。標的タンパク質と結合する抗体は、特定のV_H領域およびV_L領域配列、よって、特異的C D R配列を有する。特異性の異なる抗体（例えば、異なる抗原に対する異なる結合部位）は異なるC D Rを有する。それは抗体ごとに違ったC D Rであるが、C D R内の限られた数のアミノ酸だけが抗原結合に直接関わる。C D R内のこれらの位置は特異性決定残基（S D R）と呼ばれる。

10

【 0 0 2 0 】

「V_H」または「VH」という場合には、免疫グロブリン重鎖の可変領域を指し、Fv、scFv、dsFvまたはFabの可変領域を含む。「V_L」または「VL」という場合には、免疫グロブリン軽鎖の可変領域を指し、Fv、scFv、dsFvまたはFabの可変領域を含む。

【 0 0 2 1 】

「モノクローナル抗体」は、Bリンパ球の単一のクローンにより、または単一の抗体の軽鎖および重鎖遺伝子がトランスフェクトされた細胞により生産される抗体である。モノクローナル抗体は、当業者に公知の方法によって、例えば、骨髓腫細胞と免疫脾細胞の融合からハイブリッド抗体形成細胞を作出することによって生産される。モノクローナル抗体としては、ヒト化モノクローナル抗体を含む。

20

【 0 0 2 2 】

「ポリクローナル抗体」は、異なるB細胞系統に由来する抗体である。ポリクローナル抗体は、それぞれが異なるエピトープを認識する、特定の抗原に対して分泌された免疫グロブリン分子の混合物である。これらの抗体は、当業者に公知の方法によって、例えば、抗原に特異的なIgG免疫グロブリンを生産するようにBリンパ球を誘導する、好適な哺乳動物（例えば、マウス、ウサギまたはヤギ）への抗原の注射によって生産され、次にその哺乳動物の血清から精製される。

【 0 0 2 3 】

「キメラ抗体」は、ある種、例えばヒトに由来するフレームワーク残基と別の種に由来するC D R（一般に抗原結合を付与する）とを有し、例えば、IL4I1と特異的に結合するマウス抗体である。

30

【 0 0 2 4 】

「ヒト化」免疫グロブリンは、ヒトフレームワーク領域と非ヒト（例えば、マウス、ラット、または合成）免疫グロブリン由来の1以上のC D Rを含む免疫グロブリンである。C D Rを提供する非ヒト免疫グロブリンは「ドナー」と呼ばれ、フレームワークを提供するヒト免疫グロブリンは「アクセプター」と呼ばれる。一例では、ヒト化免疫グロブリンにおいて、総てのC D Rがドナー免疫グロブリンに由来する。定常領域は存在する必要はないが、存在する場合、それらはヒト免疫グロブリン定常領域と実質的に同一であり、例えば、少なくとも約85～90%、例えば、約95%以上同一である。ゆえに、ヒト化免疫グロブリンの、存在し得るC D Rを除く総ての部分が、天然ヒト免疫グロブリン配列の相当する部分と実質的に同一である。ヒト化免疫グロブリンは、遺伝子工学の手段によって構築することができる（例えば、米国特許第5,585,089号参照）。

40

【 0 0 2 5 】

単一可変ドメイン：用語「単一可変ドメイン」は、抗体可変ドメインに特徴的な配列を含んでなる折り畳まれたポリペプチドドメインを指す。よって、それには、VH、VHHおよびVLなどの完全な抗体可変ドメイン、ならびに例えば1以上のループが抗体可変ドメインには特徴的でない配列に置き換えられた修飾抗体可変ドメイン、または末端切断された、もしくはN末端もしくはC末端延長を含んでなる抗体可変ドメイン、ならびに全長ドメインの少なくとも結合活性と特異性を保持する可変ドメインの折り畳まれたフラグメ

50

ントが含まれる。単一可変ドメインは、可変領域またはドメインの違いによらず抗原またはエピトープと結合することができる。「ドメイン抗体」または「dAb（商標）」は、「単一可変ドメイン」と同じと見なせる。単一可変ドメインは、ヒト単一可変ドメインであり得るが、齧歯類またはラクダ科動物VHH dAb（商標）などの他種由来の単一可変ドメインも含む。ラクダ科動物VHHは、天然に軽鎖を欠いた重鎖抗体を生産するラクダ、ラマ、アルパカ、ヒトコブラクダ、およびグアナコを含む種に由来する免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチドである。このようなVHHドメインは、当技術分野で利用可能な標準的技術に従ってヒト化可能であり、このようなドメインは「単一可変ドメイン」と見なされる。本明細書で使用される場合、VHは、ラクダ科動物VHHドメインを含む。

10

【0026】

結合：2つの物質または分子間の会合、例えば、ある核酸分子と別の核酸分子（またはそれ自体）のハイブリダイゼーション、抗体もしくは機能的核酸（例えば、アプタマー）とタンパク質もしくは小有機分子の会合、またはあるタンパク質と別のタンパク質もしくは核酸分子の会合。結合は、限定されるものではないが、ウエスタンブロット、免疫ブロット、酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）、ラジオイムノアッセイ（RIA）、免疫沈降、表面プラズモン共鳴、化学発光、蛍光偏光、燐光、免疫組織化学分析法、マトリックス支援レーザー脱離イオン化タイム・オブ・フライト型質量分析、マイクロサイトメトリー、マイクロアレイ、顕微鏡、蛍光活性化細胞選別（FACS）、およびフローサイトメトリーを含む、当業者に公知のいずれかの手順によって検出することができる。

20

【0027】

ある分子は、特定のアンタゴニスト（「特異的結合アンタゴニスト」）が特定の標的と特異的に反応し得るが無関連の分子とは結合しない場合に、別の分子と「特異的に結合する」、例えば、標的と特異的に免疫反応する、標的と特異的にハイブリダイズする、または標的と特異的に結合すると言われる。例えば、IL4I1特異的結合アンタゴニストは、*in vitro*または*in vivo*でIL4I1タンパク質とのみ実質的に結合する。この結合は、例えば、特異的結合アンタゴニスト（例えば、抗体またはその機能的フラグメント、タンパク質、核酸分子または機能的核酸分子）と標的（例えば、細胞、タンパク質、DNAまたはRNA）の間の、無作為でない結合反応である。結合特異性は、特異的結合アンタゴニストの、標的および無関連分子に差次的に結合する能力、従って、2つの異なる分子間を識別する能力の基準点から決定することができる。例えば、オリゴヌクレオチド分子は、結合の検出を可能とするのに十分な量オリゴヌクレオチド分子が塩基対を形成するか、またはその標的核酸分子とハイブリダイズされる場合に、標的核酸分子と結合する、または安定に結合する。

30

【0028】

いくつかの例では、分子（例えば、抗体）は、標的（例えば、タンパク質）と、サンプルまたは対象中の他の分子に対する結合定数よりも少なくとも 10^3 M^{-1} 大きい、 10^4 M^{-1} 大きいまたは 10^5 M^{-1} 大きい結合定数で特異的に結合する。特定の例では、2つの化合物は、成分間の複合体形成に関する結合定数が少なくとも 10^4 L/mol 、例えば、少なくとも 10^6 L/mol 、少なくとも 10^8 L/mol 、または少なくとも 10^{10} L/mol である場合に、特異的に結合すると言われる。2成分の結合定数は、当技術分野で周知の方法を用いて決定することができる。

40

【0029】

アプタマー：アプタマーは、古典的ワトソン・クリックの塩基対形成以外の相互作用を介した分子との特異的結合親和性を有する核酸分子である。ファージディスプレイまたはモノクローナル抗体（MAb）により作製されたペプチドなどのアプタマーは、選択された標的と特異的に結合し、結合を介してそれらの標的の機能する能力を遮断することができる。ランダム配列オリゴヌクレオチドのプールから*in vitro*選択プロセスにより作り出された場合、アプタマーは、増殖因子、転写因子、酵素、免疫グロブリン、および受容体を含む100を超えるタンパク質に対して生成したものである。典型的なアプタ

50

マーは、10～15 kDa (30～45ヌクレオチド)のサイズであり、その標的とサブノモルの親和性で結合し、密接に関連のある標的を識別する(例えば、一般に、同じ遺伝子ファミリー由来の他のタンパク質とは結合しない)。一連の構造研究では、アプタマーは、抗体-抗原複合体において親和性および特異性をもたらす同じタイプの結合相互作用(水素結合、静電相補性、疎水性接触、立体障害など)を使用できることが示されている。

【0030】

アプタマーは、高い特異性および親和性、生物学的有効性、ならびに優れた薬物動態特性を含む、治療薬として使用するために望ましいいくつかの特徴を有する。加えて、それらは、例えば、以下のように、抗体およびその他のタンパク質生物製剤に優る特定の競合的利点を与える。

1) 速度および制御。アプタマーは、完全に *in vitro* 工程によって生産され、最初の治療リードの迅速な作製を可能とする。*in vitro* 選択は、アプタマーの特異性および親和性を厳格に制御することを可能とし、毒性および非免疫原性の両標的に対するリードの作製を可能とする。

2) 毒性および免疫原性。1つのクラスとしてのアプタマーは、毒性または免疫原性をほとんどまたは全く示さなかった。ラットまたはウッドチャックの高レベルアプタマー(1日10 mg/kgで90日間)による長期投与では、いずれの臨床、細胞、または生化学的指標によっても毒性は見られない。多くのモノクローナル抗体の有効性は抗体それ自体に対する免疫応答により著しく制限を受け得るが、アプタマーに対して抗体を誘導することは極めて難しい(アプタマーはMHCを介してT細胞により提示できず、免疫応答は一般に核酸フラグメントを認識しないように訓練されているためである可能性が最も高い)。

3) 投与。現在承認されている抗体治療薬は総て静注(一般に、2～4時間にわたる)により投与されるが、アプタマーは皮下注射により投与できる。この違いは、主として、比較的低い溶解度のためであり、従って、ほとんどの治療用MAbには大容量が必要である。良好な溶解度(>150 mg/ml)および比較的低い分子量(アプタマー:10～50 kDa; 抗体:150 kDa)を有するので、週間用量のアプタマーが0.5 mlより少ない容量での注射によって送達可能である。加えて、小型のアプタマーは、抗体または抗体フラグメントには浸透できない立体配座の狭窄領域にも浸透を可能とし、アプタマーに基づく治療薬または予防薬のさらに別の利点を提供する。

4) スケーラビリティおよびコスト。治療用アプタマーは化学的に合成され、結果として、製造需要を満たすために、要すれば容易に規模を拡大することができる。拡大製造の難しさは現在、いくつかの生物製剤の利用可能性を限定しており、また、大規模タンパク質製造プラントの資本コストは莫大であるが、一つの大規模合成装置で年間100 kgを超えるオリゴヌクレオチドを生産でき、比較的軽い初期投資ですむ。キログラムスケールでのアプタマー合成の物資の現在のコストは、高度に最適化された抗体のコストに匹敵する\$500/gと見積もられる。プロセス開発の絶え間ない改良は、物資のコストを5年で\$100/gを下回るまでに引き下げられると思われる。

5) 安定性。治療用アプタマーは、化学的にロバストである。治療用アプタマーは、熱、変性剤などに曝された後に活性を保持するように本質的に適合されており、凍結乾燥粉末として室温で長期間(>1年)保存することができる。これに対し、抗体は冷蔵保存しなければならない。

【0031】

慢性閉塞性肺疾患(COPD): 一般に経時的に増悪する、慢性的な空気流の不足を特徴とする閉塞性肺疾患の一種。例示的症状としては、息切れ、咳、および痰生成が含まれる。慢性気管支炎を有する一部の人はCOPDを有する。COPDの原因としては、喫煙、大気汚染、および遺伝学を含み得る。COPDの増悪、すなわち、ベースラインCOPD症状の突発的悪化または再燃は、COPDを有する人での息切れ(呼吸困難)の増加、痰生成の増加、透明から緑もしくは黄色への痰の色の变化、および/または咳の増加を証

10

20

30

40

50

抛とすることができる。これは、頻呼吸、速い心拍数、発汗、首の筋肉の活発な使用、皮膚の蒼白、および極めて重篤な増悪では錯乱または好戦的な振る舞いなどの呼吸仕事量の増大を呈し得る。また、C聴診器による検査では肺にラ音が聞こえることがある。場合によっては、急性増悪は、感染（例えば、細菌、ウイルス、または両方）、環境汚染物質、または投薬の不適切な使用によって引き起こされる。

【0032】

IL4I1：IL4I1発現は、IL4処理の後に特異的細胞種（例えば、Tリンパ球でも肥満細胞でもなく、B細胞）に誘導され得る。IL4I1は、基質結合および触媒作用に重要ないくつかの残基を含む。IL4I1は、N末端シグナルペプチド、非哺乳動物L-アミノ酸オキシダーゼと相同性を有する中央領域、およびFAD結合に関与し得る3つの保存されたドメインを含む。IL4I1は、芳香族アミノ酸基質、特に、フェニルアラニンに選好性を有する。IL4I1は、胚中心マクロファージおよび炎症性骨髓様細胞に存在する分泌型のN-グリコシル化酵素である。IL4I1は、リソソーム色素と共局在し、pHでより高い酵素活性を示し、リソソーム抗原プロセッシングおよび提示において潜在的役割を示す。また、IL4I1はTh1、Th2およびTh17応答の抑制に関連し、M2マクロファージ表現型を増強するという証拠もある。

10

【0033】

IL4I1活性：用語「IL4I1活性」は、IL4I1のアンタゴニストの使用によって、例えば、IL4I1の触媒活性を低減すること、ならびに/またはIL4I1および/もしくは下流標的からのシグナル伝達を妨げることによって、低減または阻害され得る生物活性を指す。

20

【0034】

単離された：「単離された」生物学的成分（例えば、IL4I1タンパク質、抗体、または核酸分子）は、その成分が存在する生物の細胞内の他の生物学的成分、例えば、他の染色体および染色体外DNAおよびRNA、ならびにタンパク質から実質的に分離された、別に生産されたか、または精製されたものである。従って、「単離された」核酸分子およびタンパク質には、標準的精製法によって精製された核酸およびタンパク質が含まれる。この用語はまた、宿主細胞での組換え発現により作製された核酸分子およびタンパク質、ならびに化学的に合成された核酸も包含する。精製または単離された細胞、抗体、タンパク質、または核酸分子は、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%の純度であり得る。

30

【0035】

哺乳動物：この用語にはヒトおよび非ヒト両方の哺乳動物が含まれる。同様に、用語「対象」には、ヒトおよび獣医学的の両対象（例えば、ネコ、イヌ、ウマ、ウシ、およびブタ）ならびに齧歯類（例えば、マウスおよびラット）が含まれる。

【0036】

薬学的に許容可能な担体：本発明において有用な薬学的に許容可能な担体は従来ものである。Remington's Pharmaceutical Sciences, by E. W. Martin, Mack Publishing Co., Easton, PA, 第15版 (1975)には、IL4I1活性を低減または阻害する1以上のアンタゴニスト（例えば、IL4I1核酸分子もしくはタンパク質またはその下流産物もしくは標的に特異的なアンタゴニスト）などの本明細書で提供されるアンタゴニストの医薬送達に好適な組成物および処方物が記載されている。

40

【0037】

一般に、担体の性質は、使用される特定の投与様式によって決まる。例えば、非経口製剤は通常、水、生理食塩水、平衡塩溶液、デキストロース水溶液、またはグリセロールなどの薬学的および生理学的に許容可能な液体をビヒクルとして含む注射液を含んでなる。固体組成物（例えば、散剤、丸剤、錠剤、またはカプセル剤形）の場合、従来の非毒性固体担体は、例えば、製薬等級のマニトール、ラクトース、デンプン、またはステアリン酸マグネシウムを含み得る。生物学的に中立な担体に加え、投与される医薬組成物は、湿

50

潤または乳化拮抗剤、保存剤、およびpH緩衝剤など、例えば、酢酸ナトリウムまたはモノラウリン酸ソルビタンなどの、微量の非毒性補助物質を含むことができる。

【0038】

精製された：精製されたという用語は、絶対的な純度を必要とせず、むしろ相対的な用語として意図される。よって、例えば、精製されたペプチドまたは抗体調製物は、ペプチドまたはタンパク質が、そのペプチドまたはタンパク質が細胞内でのその天然環境にあるよりも濃縮されているものである。一つの実施態様では、調製物は、そのタンパク質または抗体がその調製物の総抗体またはタンパク質含量の少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%を占めるように精製される。

10

【0039】

呼吸器疾患：上気道、気管支、細気管支、肺胞、胸膜、および/または胸腔の病状に関連する疾患。いくつかの例では、呼吸器疾患は、好中球総数の上昇を特徴とするもの（例えば、喘息、気腫、COPD、嚢胞性線維症、および急性呼吸窮迫症候群）などの炎症性肺疾患である。いくつかの例では、呼吸器疾患は感染により引き起こされ、例えば、上気道または下気道感染、例えば、ウイルスまたは細菌感染によるものである。一例では、呼吸器疾患は肺の癌または腫瘍によるものではない。開示される方法によって治療または予防可能な呼吸器疾患の例としては、COPD、増悪COPD、喘息、気管支炎、気腫、嚢胞性線維症、急性呼吸窮迫症候群、および気管支拡張症などのうち1以上が含まれる。

【0040】

小分子：一般に、約1000ダルトン未満、またはいくつかの実施態様では、約500ダルトン未満の分子量を有する分子、この分子は、IL4I1などの標的分子の活性を、ある測定可能な程度まで調節することができる。

20

【0041】

特異的結合アンタゴニスト：標的タンパク質または核酸分子などの定義された標的とのみ実質的にまたは優先的に結合するアンタゴニスト。一例では、「特異的結合アンタゴニスト」は、IL4I1と結合し得る。他の例では、特異的結合アンタゴニストは、IL4I1の下流標的またはIL4I1により調節される因子と結合し得る。タンパク質特異的結合アンタゴニストは、標的タンパク質、またはタンパク質内の特異的領域とのみ実質的に結合する。例えば、「特異的結合アンタゴニスト」には、抗体、抗体フラグメント、および特定のポリペプチドと実質的に結合する他のアンタゴニスト、例えば、小分子、アプタマーまたは他の機能的核酸分子が含まれる。特定のアンタゴニストが特異的ポリペプチドとのみ実質的に結合するという判定は、常法を使用するまたは適合させることによって容易に行うことができる。in vitroアッセイに好適なものでは、ウエスタンブロット法を使用する（Harlow and Lane, Using Antibodies: A Laboratory Manual, CSHL, New York, 1999を含む多くの標準的教本に記載されている）。

30

【0042】

治療上有効な量：IL4I1活性を低減または阻害する1以上のアンタゴニスト（例えば、IL4I1核酸分子もしくはタンパク質またはその下流産物もしくは標的に特異的な）アンタゴニストの、単独でまたは付加的治療アンタゴニストとともに、障害もしくは疾患のいずれかの症状および/または基礎にある原因を回避、治療（予防を含む）、軽減および/または改善するのに十分な量。一つの実施態様では、「有効量」は、呼吸器疾患（例えば、COPDまたは増悪COPD）などの疾患の症状を、例えば、好中球総数の低減、痰生産の低減、息切れの軽減、咳の軽減、肺機能の改善、またはそれらの組合せによって軽減または除去するのに十分なものである。

40

【0043】

IL4I1活性を低減または阻害する1以上のアンタゴニスト（例えば、IL4I1核酸分子もしくはタンパク質またはその下流産物もしくは標的に特異的なアンタゴニスト）の治療上有効な量は、例えば、治療コース中に毎日、単回用量、または複数回用量で投与することができる。しかしながら、治療上有効な量は、治療される対象、治療される病態

50

の重篤度およびタイプ、投与様式および投与される治療用アンタゴニストのタイプによって異なり得る。

【0044】

組織：複数の機能的に関連する細胞。組織は、懸濁液、半固体、または固体であり得る。組織は、肺などの対象から採取された細胞を含む。

【0045】

疾患の治療：「治療」は、発症し始めた後の疾患または病態の徴候または症状、例えば、呼吸器疾患（例えば、COPDまたは増悪COPD）の徴候または症状を改善する治療的介入を指す。治療はまた呼吸器疾患などの病態の寛解または治癒も誘導し得る。疾患の予防は、病状が発症するリスクを低減することを目的とした、疾患の徴候を示していないまたは初期徴候のみを示す対象に対する治療的介入を指し、従って、療法は、呼吸器疾患（例えば、COPDまたは増悪COPD）の発症の予防など、疾患の完全な発症を阻害するかまたは遅延させる。疾患の治療および予防は、疾患の完全な不在を必要としない。例えば、少なくとも20%または少なくとも50%の軽減で十分であり得る。有益な効果は、例えば、感受性対象における疾患の臨床症状の発症の遅延、疾患のいくつかもしくは総ての臨床症状の重篤度の軽減、疾患進行の緩徐化、対象の全般的健康もしくは安寧の改善、または特定の疾患に特異的な当技術分野で周知の他のパラメーターを証拠とし得る。

【0046】

十分な条件下：所望の活性を可能とするいずれの環境も表すために使用される句。一例では、細胞または対象に所望の活性を可能とするのに十分な治療用アンタゴニストを投与することを含む。特定の例では、所望の活性とは、IL4I1の活性を表す。

【0047】

呼吸器疾患を治療または予防する方法

対象において呼吸器疾患を治療または予防する方法が提供される。このような方法は、対象に治療上有効な量の、IL4I1活性を低減または阻害する1以上のアンタゴニスト（例えば、L4I1核酸分子もしくはタンパク質またはその下流産物もしくは標的に特異的なアンタゴニスト）、例えば、IL4I1の発現もしくは活性を変更するアンタゴニスト（例えば、IL4I1に特異的な阻害分子）またはIL4I1の少なくとも1つの下流標的の発現もしくは活性を変更するアンタゴニストを投与することを含み得る。よって、また、呼吸器疾患の治療または予防のための薬剤の製造における、IL4I1活性を低減または阻害する1以上のアンタゴニストの使用も提供される。また、呼吸器疾患を治療または予防するための、IL4I1活性を低減または阻害するアンタゴニストも提供される。また、呼吸器疾患を治療または予防するための医薬組成物も提供され、その組成物は、IL4I1活性を低減または阻害する1以上のアンタゴニストを少なくとも1つの医薬担体、希釈剤または賦形剤とともに含む。

【0048】

いくつかの例では、このような方法および組成物は、IL4I1活性を、対照（例えば、IL4I1のアンタゴニストによる処置の不在下のまたはIL4I1のアンタゴニストによる処置前のIL4I1活性の量）に比べて、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%低減する（例えば、40%～90%、40%～80%または50%～95%の低減）。いくつかの実施態様では、開示される方法は、IL4I1の活性を測定すること、例えば、特定の切断産物のレベルを測定することによってIL4I1の酵素活性をモニタリングすることを含む。別の実施態様では、開示される方法は、遺伝子発現変化、タンパク質発現または機能的応答により免疫細胞応答に対するIL4I1の効果をモニタリングすることによってIL4I1の活性を測定することを含む。

【0049】

いくつかの例では、このような方法および組成物は、IL4I1の発現（例えば、IL

10

20

30

40

50

4 I 1 核酸またはタンパク質の発現)を、対照(例えば、I L 4 I 1 のアンタゴニストによる処置の不在下のまたはI L 4 I 1 のアンタゴニストによる処置前の発現量)に比べて、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%低減する(例えば、40%~90%、40%~80%または50%~95%の低減)。いくつかの実施態様では、開示される方法は、I L 4 I 1 の核酸またはタンパク質発現を測定することを含む。

【0050】

一例では、I L 4 I 1 の発現および/または活性は、開示される組成物および方法を使用することによって低減される。開示される阻害剤/アンタゴニストは、I L 4 I 1 遺伝子配列、コード配列、およびタンパク質配列に特異的であり得る。開示される方法および組成物で標的化可能な例示的配列は既知である(例えば、核酸およびタンパク質配列のGenBank(登録商標)データベース、その例は本明細書に示されている)。加えて、当業者ならば、I L 4 I 1 活性を保持する変異体配列が標的化可能であることを認識するであろう。例えば、このような変異体としては、1以上の欠失、置換、または付加(またはそれらの組合せ)、例えば1~50のこのような変化(例えば、1~40、1~30、1~20、または1~10のこのような変化)を有するタンパク質をコードするものを含み得る。特定の例では、開示される方法または組成物によって標的化されるI L 4 I 1 核酸配列またはタンパク質配列は、既知のI L 4 I 1 配列と少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも98%または少なくとも99%の配列同一性を有する。

【0051】

開示される方法および組成物で治療または予防可能な例示的呼吸器疾患としては、限定されるものではないが、COPD、増悪COPD、喘息、気管支炎、気腫、嚢胞性線維症、急性呼吸窮迫症候群、気管支拡張症、またはそれらの組合せが含まれる。いくつかの例では、COPD増悪は、細菌感染(例えば、モラクセラ・カタラーリス、インフルエンザ菌、肺炎連鎖球菌、および/または、結核菌などのマイコバクテリアのうち1以上による感染)またはウイルス感染(例えば、HRVもしくはRSVによる感染)などの呼吸器感染に起因する。いくつかの例では、呼吸器感染は、二次的細菌感染である。よって、対象は、COPD、増悪COPD、喘息、気管支炎、気腫、嚢胞性線維症、急性呼吸窮迫症候群、気管支拡張症、またはそれらの組合せを有し得る。いくつかの例では、対象は、細菌感染(例えば、M.カタラーリス、インフルエンザ菌、肺炎連鎖球菌、および/または、結核菌などのマイコバクテリアのうち1以上による感染)またはウイルス感染(例えば、HRVもしくはRSVによる感染)などの呼吸器感染を有する。

【0052】

I L 4 I 1 活性と拮抗するまたは阻害することによる(例えば、I L 4 I 1 の発現または活性を低減することによる)COPDまたは増悪COPDなどの呼吸器疾患の治療は、対象において呼吸器疾患の発症を遅延させること(例えば、増悪COPDの発症を予防すること)を含み得る。呼吸器疾患の治療はまた、呼吸器疾患に関連する徴候または症状を軽減すること(例えば、好中球総数の低減、痰生産の低減、息切れの軽減、咳の軽減、肺機能の改善、またはそれらの組合せによる)も含む。いくつかの例では、好中球総数、痰生産、息切れ、咳のうち1以上の少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも50%、少なくとも75%、少なくとも90%、または少なくとも95%の低減が開示される組成物および方法により達成される。いくつかの例では、肺機能は、開示される組成物および方法により少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも50%、少なくとも75%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも100%、少なくとも200%または少なくとも500%改善される。

【0053】

対象は、ヒト対象、非ヒト霊長類、実験哺乳動物、および獣医学的对象、例えば、ウマ

10

20

30

40

50

、ネコおよびイヌを含むいずれの哺乳動物対象であってもよい。対象は小児または成人であり得る。いくつかの例では、対象は喫煙者である。いくつかの例では、本方法は、呼吸器疾患、例えば、COPD、増悪COPD、喘息、気管支炎、気腫、嚢胞性線維症、急性呼吸窮迫症候群、気管支拡張症、またはそれらの組合せを有する対象を選択することを含む。これらの対象は、例えば、IL4I1遺伝子発現、タンパク質発現、および/または生物活性を低減することによってIL4I1活性を低減する1以上のアンタゴニストによる治療のために選択され得る。

【0054】

開示される方法は、IL4I1活性を阻害する1以上のアンタゴニストの使用を含む。このようなアンタゴニストは、所望の応答（例えば、呼吸器疾患の治療または予防）を誘導する治療上有効な量で対象に投与される。いくつかの実施態様では、IL4I1のアンタゴニストは、特異的結合アンタゴニスト、例えば、抗体またはそのフラグメント、機能的核酸（例えば、アプタマー）、アンチセンス分子（または他の阻害核酸分子、例えば、siRNA、miRNA、shRNAおよびリボザイム）、阻害タンパク質、ペプチド模倣剤、阻害リガンド、または小分子阻害剤などである。このようなアンタゴニストは、対象分子（例えば、IL4I1）に対して、他の分子よりも高い親和性で結合することができる。一例では、アンタゴニストはIL4I1を阻害し、本明細書で提供される方法を用いて同定されるものである。

10

【0055】

一例では、IL4I1のアンタゴニストは、IL4I1の発現を低減する。いくつかの例では、IL4I1アンタゴニストの組合せが使用される。このようなアンタゴニストは、核酸配列（例えば、DNA、cDNA、もしくはmRNA）および/またはタンパク質の発現を変更することができる。いくつかの例では、IL4I1に特異的な阻害核酸分子、例えば、アンチセンス核酸分子、低分子干渉RNA（siRNA）、短鎖ヘアピンRNA（shRNA）、マイクロRNA（miRNA）、リボザイム、またはそれらの組合せが使用される。

20

【0056】

他の例では、IL4I1のアンタゴニストは、IL4I1の生物活性を低減する。いくつかの例では、IL4I1アンタゴニストの組合せが使用される。いくつかの例では、IL4I1に特異的な抗体、抗体フラグメント、抗体コンジュゲート、小有機分子、小無機分子、機能的核酸分子（例えば、アプタマー）、それらの組合せが使用される。

30

【0057】

IL4I1を阻害する1以上のアンタゴニストが、経口、静脈内、筋肉内、腹膜内、鼻腔内、皮内、くも膜下腔内、皮下、吸入または坐剤を含む任意の手段によってヒトまたは他の哺乳動物（例えば、獣医学的哺乳動物、例えば、マウス、ラット、チンパンジー、無尾猿、ならびにイヌおよびネコなどのペット）に投与され得る。一つの限定されない例では、本組成物は注射により投与される。いくつかの例では、本組成物の部位特異的投与は、例えば、IL4I1と拮抗するまたは阻害する1以上のアンタゴニストを肺組織に投与することにより（例えば、吸入器を使用することによる）使用することができる。

【0058】

アンタゴニストによるIL4I1生物活性の低減

一例では、IL4I1生物活性は、IL4I1のアンタゴニストの使用によって低減または阻害される。例えば、アンタゴニストは、例えば、IL4I1の触媒活性を低減すること、ならびに/またはIL4I1および/もしくは下流標的からのシグナル伝達を妨げることによって、IL4I1の活性を低減または阻害するために使用することができる。このような低減は、タンパク質のアップレギュレーション（またはタンパク質活性の増強）が疾患を引き起こすまたは生じる場合に望ましい。

40

【0059】

IL4I1の生物活性および/または発現を低減または阻害するために使用可能なアンタゴニストの例としては、限定されるものではないが、IL4I1の活性および/または

50

発現を例えば、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも75%、または少なくとも90%低減または阻害する、IL4I1に対して特異性を有する抗体（例えば、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、キメラ抗体、ラクダ科動物抗体、またはヒト化抗体）、抗体フラグメント、アプタマー、治療タンパク質、ドメイン抗体またはdAb（商標）、または他のいずれかの特異的結合アンタゴニストが含まれる。アンタゴニストはIL4I1活性を100%阻害する必要はない。いくつかの例では、アンタゴニストは、IL4I1の生物活性を、例えば、アンタゴニストの不在下でのこのような活性に比べて少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、または少なくとも99%低減する。

10

【0060】

一例では、アンタゴニストは、IL4I1活性を低減または除去するために使用することができる。いくつかの例では、このような方法は、IL4I1活性を、対照（例えば、処置前の量）に比べて、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%低減する（例えば、40%～90%、40%～80%または50%～95%の低減）。例示的IL4I1アンタゴニストは、GenBank（登録商標）受託番号CAI54291.1、CAI54292.1、AI54293.1、AAZ32711.1、AAI06601.1、AAM15530.2、NM_152899.1、NM_172374.2、NM_001258017.1、NM_001258018.1、NR_047577.1、DQ079589.1、AJ880386.1、またはNM_010215.3に示されるIL4I1配列（またはこのような配列と少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも92%、少なくとも95%、少なくとも98%、または少なくとも99%の配列同一性を有する配列）を標的とする。IL4I1活性を低減するために使用可能なアンタゴニストの例としては、限定されるものではないが、IL4I1タンパク質と特異的に結合してその活性を低減する、抗体、抗体フラグメント、アプタマー、小分子、または他のいずれかの特異的結合アンタゴニストが含まれる。

20

【0061】

30

例示的治療応答

本明細書に開示される調製物は、治療上有効な量で投与される。「有効量」は、呼吸器疾患（例えば、COPDまたは増悪COPD）の症状を、例えば、好中球総数の低減、痰生産の低減、息切れの軽減、咳の軽減、肺機能の改善、またはそれらの組合せによって軽減または除去するのに1以上のアンタゴニストの量である。よって、いくつかの例では、開示される方法は、好中球総数、痰生産、息切れ、咳、肺機能、またはそれらの組合せを、例えば、一定の期間にわたって（例えば、治療用アンタゴニストの投与の前後）測定することを含む。特定の例では、好中球総数、痰生産、息切れ、咳、または肺機能の変化は、より早期の時点での（例えば、処置前の）対象の好中球総数、痰生産、息切れ、咳、または肺機能と比較して決定される。

40

【0062】

一例では、本明細書に提供される方法および組成物は、呼吸器疾患の進行、例えば、このような進行の速度を、例えば、IL4I1活性を低減または阻害する1以上のアンタゴニストの無投与または投与前に比べて低下させる（例えば、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも20%、または少なくとも50%の低下）。

【0063】

以下の実施例はある特定の特徴および/または実施態様を例示するために示す。これらの実施例は、記載されている特定の特徴または実施態様に本開示を限定すると解釈されるべきではない。

【実施例】

50

【0064】

実施例 1

COPD 気管支上皮細胞 (BEC) による健常 m o D C のコンディショニングは遺伝子発現プロファイルの変更を誘導する

in vitro で気道上皮を分化させるために、健常喫煙者由来の気管支上皮細胞 (Lonza ロット # 7 F 3 8 3 3, 4 8 9, 2 3 7 4 4 0, 8 9 9; E p i t h e l i x ロット # 1 3 0 8 6) および COPD 患者由来気管支上皮細胞 (Lonza ロット # 3 3 1 3, 4 9 8, 3 2 0 7, 3 3 7 9; E p i t h e l i x ロット # A B 6 3, 4 7 2) を、以下の改変を施した Lonza プロトコルに従って拡大培養した: 細胞に、Widdicombe et al. (BioTechniques 39:249-255, August 2005) に報告されているように添加を行った Lonza BEBM 培地で 2 回の継代培養を行った。細胞を、コラーゲンをコーティングした 0.4 μ m 96 トランスウェルプレートに、上記培地 75 μ l 当たり 15,000 細胞で播種し、235 μ l の同じ培地をバソラテラルレシーバープレートに加えた。3 日後 (同じ容量の上層培地を 1 回交換)、上層の培地をエアリフト内で完全に除去した。次に、分化を誘導するために、細胞を P n e u m a C u l t - A L I 培地 (Stem Cell Technologies、# 0 5 0 0 1) で 18 日間培養した。

【0065】

DC は以下のように作製した。単球は、13 名の健常ボランティア血液ドナー由来のパフィーコートから、AutoMACS Pro での PBMC に対する CD 14 陽性選択 (Miltenyi # 1 3 0 - 0 5 0 - 2 0 1) を用いて単離し、30 ng/ml GM-CSF および 20 ng/ml IL-4 (両方とも R&D systems) を含む DC 培地 (RPMI 1640、10% 熱失活 FBS、55 μ M ME、非必須アミノ酸) に、フラスコ中に 10^6 細胞/ml で再懸濁させ、その後、37 で 6 日間インキュベートした。単球および DC 純度および表現型は、表面マーカーフローサイトメトリーで確認した。DC の単独培養および共培養は、DC を 96 ウェルプレートに 50,000 細胞/ウェルで播種して以下のように行った。共培養を始めるために、気管支上皮細胞 (BEC) を含有するトランスウェル部分を、DC を播種したレシーバープレートに移した。48 時間の細胞培養の後、DC を溶解させ、mRNA レベルをマイクロアレイにより測定した。サンプルを GeneChip (登録商標) Human Genome U133 Plus 2.0 アレイにハイブリダイズさせ、Array Studio v7.1 で分析を行った。選択された遺伝子 (CXCL5、PTGES、S100A8、SERPINB2、THBS1) の DC 発現に及ぼす、健常 BEC と比べた場合の COPD BEC の疾患効果は、値が 0.05 を超え、変化倍率が 1.5 を超えた場合に統計的に有意であると見なし、個々のデータ点は独立した健常 m o D C ドナーを表す。

【0066】

実施例 2

COPD 患者由来の気管支上皮細胞との共培養において m o D C を IL 4 I 1 で処理すると樹状細胞遺伝子の mRNA 発現が増加する

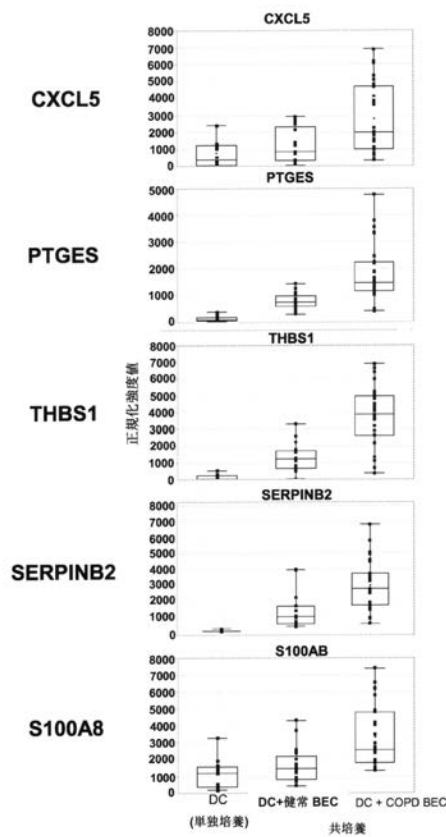
共培養は上記のように開始した。ヒト IL 4 I 1 (R&D Systems # 5684-AO) を気道上皮培養物のバソラテラル培地 (1:1 比で DMEM と混合した BEBM 235 μ l) 中に連続希釈した。24 時間のインキュベーションの後、BEC (COPD ドナー # A B 6 3) を含有するトランスウェル部分を、50,000 DC/ウェルを播種し、一致した IL 4 I 1 用量および培地条件のレシーバープレートに移した。24 時間の共培養の後、DC を溶解させ、FlexMap 3D 装置にて Affymetrix Quantigene マルチプレックスパネルを用いて mRNA レベルを測定した。各遺伝子について、相対発光をハウスキーパー遺伝子 GAPDH に対して正規化した。

【0067】

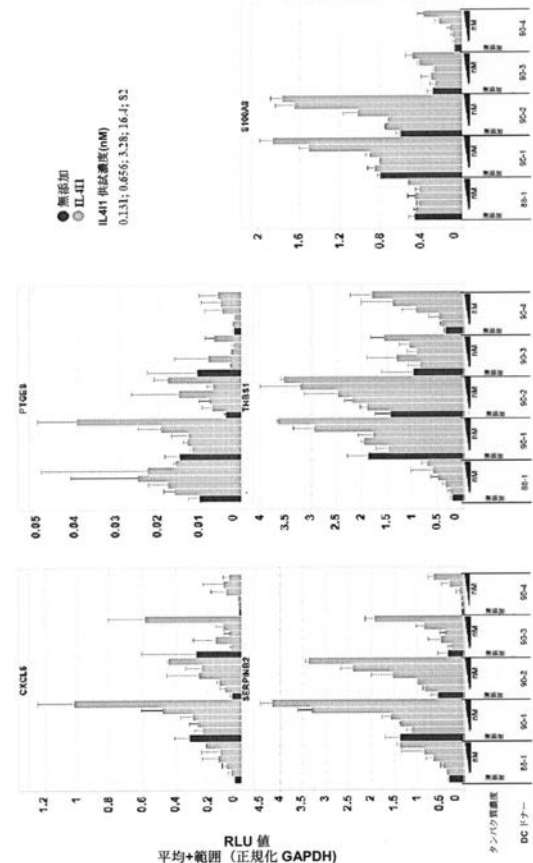
上皮細胞の DC との相互作用は、DC 成熟および続いて自然免疫応答および適応免疫応答に影響を及ぼす。COPD では、上皮細胞からのシグナルは、T 細胞応答および炎症誘発性カスケードの変化を誘導するように DC をプライムし得る。図 2 に示されるように、

COPD患者由来の上皮細胞との共培養においてmDCをIL4I1で処理すると、好中球動員、病原体認識、免疫寛容、およびT細胞応答を含む一定範囲の機能に関連するCXCL5、PTGES、S100A8、SERPINB2、THBS1などのDC遺伝子の発現が増加する。本開示の原理が適用可能な多くの可能性のある実施態様を考えれば、例示されている実施態様は単に本開示の例であると認識されるべきであり、本発明の範囲を限定するものと見なされるべきでない。むしろ、本開示の範囲は以下の特許請求の範囲によって定義される。よって、本発明者らは、これらの特許請求の範囲のおよび趣旨内に入る総てを本発明者らの発明として特許請求する。

【図1】



【図2】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2017/028806

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K38/17 A61K39/395 A61P11/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X | WO 2010/120511 A2 (ALTAIR THERAPEUTICS INC [US]; ISIS PHARMACEUTICALS INC [US]; GREGORY S) 21 October 2010 (2010-10-21) paragraphs [0016] - [0018] paragraphs [0230] - [0231] paragraphs [0198] - [0199] ----- | 1-10,13, 16,17 |
| X | US 2006/063236 A1 (BOISVERT DAVID C [US] ET AL) 23 March 2006 (2006-03-23) claims 37-41 ----- -/-- | 1-7,15, 16 |

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

* Special categories of cited documents :

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

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

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 June 2017

Date of mailing of the international search report

05/07/2017

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Escolar Blasco, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2017/028806

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | RICHARD D. MAY ET AL: "Strategies targeting the IL-4/IL-13 axes in disease", CYTOKINE, vol. 75, no. 1, 1 September 2015 (2015-09-01), pages 89-116, XP055384426, US ISSN: 1043-4666, DOI: 10.1016/j.cyto.2015.05.018 page 92 - page 98, left-hand column page 102 page 104, right-hand column, last paragraph - page 106, left-hand column, paragraph 1 ----- | 1-8,11, 12,16,17 |
| X | DONG JIE ET AL: "In vivo activation of a T helper 2-driven innate immune response in lung fibrosis induced by multi-walled carbon nanotubes", ARCHIVES OF TOXICOLOGY, SPRINGER, DE, vol. 90, no. 9, 22 April 2016 (2016-04-22), pages 2231-2248, XP036029183, ISSN: 0340-5761, DOI: 10.1007/S00204-016-1711-1 [retrieved on 2016-04-22] page 2240, right-hand column - page 2241, left-hand column; figure 9 page 2245 - page 2246 ----- | 1-18 |
| X | YINPU YUE ET AL: "IL4I1 Is a Novel Regulator of M2 Macrophage Polarization That Can Inhibit T Cell Activation via L-Tryptophan and Arginine Depletion and IL-10 Production", PLOS ONE, vol. 10, no. 11, 24 November 2015 (2015-11-24), page e0142979, XP055383585, DOI: 10.1371/journal.pone.0142979 abstract pages 8,9,11,1 ----- | 1-18 |
| X | CLARA-MARIA SCARLATA ET AL: "Differential expression of the immunosuppressive enzyme IL4I1 in human induced Aiolos + , but not natural Helios + , FOXP3 + Treg cells : Immunomodulation", EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 45, no. 2, 16 January 2015 (2015-01-16), pages 474-479, XP055384207, ISSN: 0014-2980, DOI: 10.1002/eji.201444897 page 477 ----- -/-- | 1-6, 14-16 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2017/028806

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| T | MARIE-LINE PUIFFE ET AL: "Antibacterial Properties of the Mammalian L-Amino Acid Oxidase IL4I1", PLOS ONE, vol. 8, no. 1, 23 January 2013 (2013-01-23), page e54589, XP055384626, DOI: 10.1371/journal.pone.0054589 ----- | 9,10 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2017/028806

| Patent document cited in search report | | Publication date | | Patent family member(s) | | Publication date |
|---|--|---------------------|----|----------------------------|--|---------------------|
| WO 2010120511 A2 | | 21-10-2010 | EP | 2414520 A2 | | 08-02-2012 |
| | | | US | 2012088814 A1 | | 12-04-2012 |
| | | | WO | 2010120511 A2 | | 21-10-2010 |
| | | | WO | 2010120524 A2 | | 21-10-2010 |
| ----- | | | | | | |
| US 2006063236 A1 | | 23-03-2006 | AU | 2005289639 A1 | | 06-04-2006 |
| | | | BR | PI0516776 A | | 23-09-2008 |
| | | | CA | 2581469 A1 | | 06-04-2006 |
| | | | EP | 1805198 A2 | | 11-07-2007 |
| | | | IL | 181898 A | | 28-04-2011 |
| | | | JP | 2008513518 A | | 01-05-2008 |
| | | | KR | 20070068396 A | | 29-06-2007 |
| | | | NZ | 553897 A | | 28-01-2011 |
| | | | RU | 2007114958 A | | 27-10-2008 |
| | | | US | 2006063236 A1 | | 23-03-2006 |
| | | | US | 2010099618 A1 | | 22-04-2010 |
| | | | WO | 2006036878 A2 | | 06-04-2006 |
| ----- | | | | | | |

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|---------------------------------|----------------|---------------|
| A 6 1 P 29/00 (2006.01) | A 6 1 P 29/00 | |
| A 6 1 P 31/12 (2006.01) | A 6 1 P 31/12 | |
| A 6 1 P 31/14 (2006.01) | A 6 1 P 31/14 | |
| A 6 1 K 39/395 (2006.01) | A 6 1 K 39/395 | D |
| A 6 1 K 38/16 (2006.01) | A 6 1 K 39/395 | N |
| G 0 1 N 33/53 (2006.01) | A 6 1 K 38/16 | |
| G 0 1 N 33/50 (2006.01) | G 0 1 N 33/53 | D |
| G 0 1 N 33/15 (2006.01) | G 0 1 N 33/50 | Z |
| | G 0 1 N 33/15 | Z |

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ

(71)出願人 513032275

グラクソスミスクライン、インテレクチュアル、プロパティー、ディベロップメント、リミテッド
GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED
イギリス国ミドルセックス、ブレントフォード、グレート、ウエスト、ロード、980

(74)代理人 100091982

弁理士 永井 浩之

(74)代理人 100091487

弁理士 中村 行孝

(74)代理人 100082991

弁理士 佐藤 泰和

(74)代理人 100105153

弁理士 朝倉 悟

(74)代理人 100143971

弁理士 藤井 宏行

(74)代理人 100188651

弁理士 遠藤 広介

(72)発明者 キャスリーン、エム・サリバン

アメリカ合衆国カリフォルニア州、サウス、サンフランシスコ、トゥー、コーポレート、ドライブ

(72)発明者 キャサリン、クリロ

アメリカ合衆国カリフォルニア州、サウス、サンフランシスコ、トゥー、コーポレート、ドライブ

(72)発明者 ボール、レッドフォード

イギリス国ハートフォードシャー、スティーブネッジ、ガネルズ、ウッド、ロード

(72)発明者 ソーレン、バインケ

イギリス国ハートフォードシャー、スティーブネッジ、ガネルズ、ウッド、ロード

(72)発明者 デイビッド、ミハロビッチ

イギリス国ハートフォードシャー、スティーブネッジ、ガネルズ、ウッド、ロード

(72)発明者 カレン、ディー・シンプソン

イギリス国ハートフォードシャー、スティーブネッジ、ガネルズ、ウッド、ロード

(72)発明者 エディス、エム・ヘッセル

イギリス国ハートフォードシャー、スティーブネッジ、ガネルズ、ウッド、ロード

Fターム(参考) 2G045 AA25 CA26 CB01 DA36

4C084 AA17 BA03 MA52 MA66 NA14 ZA59 ZA61 ZB32 ZB33 ZB35

ZC42

4C085 AA11 AA13 AA14 BB31 CC22 CC23 DD61 EE01 GG01