

(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2021-500399

(P2021-500399A)

(43) 公表日 令和3年1月7日 (2021.1.7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/7105 (2006.01)	A 6 1 K 31/7105	4 C 0 7 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 8 3
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 48/00 (2006.01)	A 6 1 K 48/00	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/713 (2006.01)	A 6 1 K 31/713	
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2020-542533 (P2020-542533)	(71) 出願人	520141449
(86) (22) 出願日	平成30年10月16日 (2018.10.16)		マイクロキュアーズ, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	令和2年6月17日 (2020.6.17)		アメリカ合衆国カリフォルニア州95060・サンタクルズ・シルヴァー・ストリート105
(86) 国際出願番号	PCT/US2018/056007	(74) 代理人	110001379
(87) 国際公開番号	W02019/083771		特許業務法人 大島特許事務所
(87) 国際公開日	令和1年5月2日 (2019.5.2)	(72) 発明者	オルーク、ブライアン
(31) 優先権主張番号	62/575,600		アメリカ合衆国ニューヨーク州11570・ニューヨーク・ロックヴィル・センター・インターヴェール 9
(32) 優先日	平成29年10月23日 (2017.10.23)	Fターム (参考)	4C076 AA51 BB11 BB31 CC18 EE16 EE16A EE30 EE30A EE37 EE37A FF01
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 美容レーザーで処置された皮膚の回復を増進する方法

(57) 【要約】

ヒト F i d g e t i n 様 2 核 酸 対 する s i R N A ま た は s h R N A を 用 い て、皮 膚 へ の レーザー照射を含む皮膚処置による皮膚の健康回復を増進する方法。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

皮膚へのレーザー照射を含む皮膚処置による皮膚の健康回復を増進する方法であって、皮膚へのレーザー照射を含む皮膚処置による皮膚の健康回復を増進するのに有効なヒト F i d g e t i n 様 2 をコードする D N A または R N A に対する s i R N A または s h R N A を、上記処置を施した皮膚に直接投与するステップを含む方法。

【請求項 2】

皮膚へのレーザー照射を含む皮膚処置による皮膚の回復率を増加させる方法であって、皮膚へのレーザー照射を含む皮膚処置による皮膚の回復率を増加させるのに有効なヒト F i d g e t i n 様 2 をコードする D N A または R N A に対する s i R N A または s h R N A を、上記処置を施した皮膚に直接投与するステップを含む方法。

10

【請求項 3】

皮膚へのレーザー照射を含む皮膚処置による皮膚の若返りを増進する方法であって、皮膚へのレーザー照射を含む皮膚処置による皮膚の若返りを促進するのに有効なヒト F i d g e t i n 様 2 をコードする D N A または R N A に対する s i R N A または s h R N A を、上記処置を施した皮膚に直接投与するステップを含む方法。

【請求項 4】

請求項 3 に記載の方法であって、前記皮膚中のコラーゲン I 密度を増加させることで皮膚の若返りを促進する方法。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の方法であって、前記皮膚中のコラーゲン I 密度を増加させることで皮膚の健康回復を増進する方法。

20

【請求項 6】

請求項 3 に記載の方法であって、前記皮膚中のコラーゲン I 組織を増加させることで、または皮膚の真皮表皮接合部と平行なコラーゲン繊維の線形配向度を改善することで、皮膚の若返りを促進する方法。

【請求項 7】

請求項 1 に記載の方法であって、前記皮膚中のコラーゲン I 組織を増加させることで、皮膚の健康回復を増進する方法。

【請求項 8】

請求項 2 に記載の方法であって、前記回復率の増加が、炎症度合いの低減および / または炎症低減率の増加である方法。

30

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の方法であって、前記処置が、美容処置である方法。

【請求項 10】

請求項 9 に記載の方法であって、前記処置が、レーザースキンリサーフェシングである方法。

【請求項 11】

請求項 9 に記載の方法であって、前記処置が、レーザーアブレーションである方法。

40

【請求項 12】

請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の方法であって、前記処置が、医療処置である方法。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の方法であって、前記レーザー照射に用いるレーザーが、ノン・アブレーティブレーザーである方法。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載の方法であって、前記レーザー照射に用いるレーザーが、アブレーティブレーザーである方法。

50

【請求項 15】

請求項 1 ~ 14 のいずれかに記載の方法であって、
前記ヒト F i d g e t i n 様 2 が、配列番号 2 に記載のアミノ酸からなる方法。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の方法であって、
前記 s i R N A が投与される方法。

【請求項 17】

請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の方法であって、
前記 s h R N A が投与される方法。

【請求項 18】

10

請求項 16 に記載の方法であって、
前記ヒト F i d g e t i n 様 2 をコードする D N A または R N A に対する前記 s i R N A が、少なくとも 1 つの 2 ' - 糖修飾を有する方法。

【請求項 19】

請求項 17 に記載の方法であって、
前記ヒト F i d g e t i n 様 2 をコードする D N A または R N A に対する前記 s h R N A が、少なくとも 1 つの 2 ' - 糖修飾を有する方法。

【請求項 20】

請求項 1 ~ 19 のいずれかに記載の方法であって、
前記 s i R N A または s h R N A が、前記ヒト F i d g e t i n 様 2 をコードする m R N A を対象にする方法。

20

【請求項 21】

請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の方法であって、
前記 s i R N A または s h R N A が、前記ヒト F i d g e t i n 様 2 をコードする D N A を対象にする方法。

【請求項 22】

請求項 1 ~ 18、20、および 21 のいずれかに記載の方法であって、
前記 s i R N A が、配列番号 3、4、5、6、7、8、9 または 10 に記載の配列からなる方法。

【請求項 23】

30

美容目的で皮膚にレーザーエネルギーを照射することで、被験者の皮膚の一部を治療するステップと、

皮膚へのレーザー照射を含む皮膚処置による皮膚の回復率を増加させるのに有効なヒト F i d g e t i n 様 2 をコードする D N A または R N A に対する s i R N A または s h R N A を、処置を施した皮膚に投与するか、または、該投与を行うように被験者に指示するステップと、を含む方法。

【請求項 24】

請求項 23 に記載の方法であって、
美容目的が、皺、美容整形後の無反応皮膚、老化または日焼けによって損傷した皮膚、肝斑、母斑、いぼ、肥大した油腺、ポートワイン母斑、血管腫、および毛細血管拡張を目立たなくすること、あるいは肌の顔色を変化させることである方法。

40

【請求項 25】

請求項 24 に記載の方法であって、
前記母斑が、線状表皮母斑である方法。

【請求項 26】

請求項 1 ~ 25 のいずれかに記載の方法であって、
前記レーザーが、C O₂ レーザーである方法。

【請求項 27】

請求項 1 ~ 25 のいずれかに記載の方法であって、
前記レーザーが、エルビウムレーザーである方法。

50

【請求項 28】

請求項 1 ~ 25 のいずれかに記載の方法であって、
前記レーザーが、長パルスまたは Q スイッチを有する 1064 nm の Nd : YAG レーザー、1320 nm の Nd : YAG レーザー、または 595 nm の PDL レーザーである方法。

【請求項 29】

ヒトの皮膚上に目に見えて現れている皺を減少させるのに有効なヒト F i d g e t i n 様 2 をコードする DNA または RNA に対する s i RNA または s h RNA を皺に投与するステップを含む、ヒトの皮膚上に目に見えて現れている皺を減少させる方法。

【請求項 30】

請求項 29 に記載の方法であって、
前記ヒト F i d g e t i n 様 2 が、配列番号 2 に記載のアミノ酸からなる方法。

【請求項 31】

請求項 29 または 30 に記載の方法であって、
前記 s i RNA が投与される方法。

【請求項 32】

請求項 29 または 30 に記載の方法であって、
前記 s h RNA が投与される方法。

【請求項 33】

請求項 31 に記載の方法であって、
前記ヒト F i d g e t i n 様 2 をコードする DNA または RNA に対する前記 s i RNA が、少なくとも 1 つの 2' - 糖修飾を有する方法。

【請求項 34】

請求項 32 に記載の方法であって、
前記ヒト F i d g e t i n 様 2 をコードする DNA または RNA に対する前記 s h RNA が、少なくとも 1 つの 2' - 糖修飾を有する方法。

【請求項 35】

請求項 29 ~ 34 のいずれかに記載の方法であって、
前記 s i RNA または s h RNA が、前記ヒト F i d g e t i n 様 2 をコードする mRNA に対する方法。

【請求項 36】

請求項 29 ~ 34 のいずれか一項に記載の方法であって、
前記 s i RNA または s h RNA が、前記ヒト F i d g e t i n 様 2 をコードする DNA に対する方法。

【請求項 37】

請求項 29、30、31、33、35、および 36 のいずれかに記載の方法であって、
前記 s i RNA が、配列番号 3、4、5、6、7、8、9 または 10 に記載の配列からなる方法。

【請求項 38】

(i) 皮膚へのレーザー照射を含む皮膚処置による皮膚の回復率を増加させるのに有効なヒト F i d g e t i n 様 2 をコードする DNA に対する s i RNA または s h RNA を含有し、かつ、

(i i) マイクロニードルアレイに収容される、組成物。

【請求項 39】

請求項 38 に記載の組成物で、
前記マイクロニードルアレイが、デキストラン、ヒアルロン酸、および PVP のうちの 1 つまたは複数からなる構造を含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

20

30

40

50

(関連出願の相互参照)

本出願は、2017年10月23日出願の米国仮特許出願第62/575,600号明細書の利益を主張する。この出願の内容は、本明細書で言及することをもって本明細書の一部とする。

【背景技術】

【0002】

本出願で参照される全ての刊行物、特許、特許出願刊行物、および書籍の記載内容は、本発明が関係する技術をより完全に説明するために、その全体が参照として本出願に組み込まれる。

【0003】

レーザーアブレーション等の皮膚に対する美容処置では、しばしば、光および/または接触に対する過敏、あるいは赤みや分界点の問題のために処置後にある回復期間が必要となり、被験者が不快感を覚える。回復時間を短縮、および/または治療効果を増大する方法が望まれている。

【0004】

本発明は、この必要性に対処して創傷治癒を促進する新たな標的を特定し、それに基づく治療法および分析を提供する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、皮膚へのレーザー照射を含む皮膚処置による皮膚の健康回復を増進する方法であって、皮膚へのレーザー照射を含む皮膚処置による皮膚の健康回復を増進するのに有効なヒトFidgin様2をコードするDNAまたはRNAに対するsiRNAまたはshRNAを、上記処置を施した皮膚に直接投与する方法を提供する。

【0006】

また、本発明は、皮膚へのレーザー照射を含む皮膚処置による皮膚の回復率を増加させる方法であって、皮膚へのレーザー照射を含む皮膚処置による皮膚の回復率を増加させるのに有効なヒトFidgin様2をコードするDNAまたはRNAに対するsiRNAまたはshRNAを、上記処置を施した皮膚に直接投与する方法を提供する。

【0007】

また、本発明は、皮膚へのレーザー照射を含む皮膚処置による皮膚の若返りを増進する方法であって、皮膚へのレーザー照射を含む皮膚処置による皮膚の若返りを促進するのに有効なヒトFidgin様2をコードするDNAまたはRNAに対するsiRNAまたはshRNAを、上記処置を施した皮膚に直接投与する方法を提供する。

【0008】

また、本発明は、美容目的で皮膚にレーザーエネルギーを照射することで、被験者の皮膚の一部を治療するステップと、

皮膚へのレーザー照射を含む皮膚処置による皮膚の回復率を増加させるのに有効なヒトFidgin様2をコードするDNAまたはRNAに対するsiRNAまたはshRNAを、上記処置を施した皮膚に投与するか、あるいは被験者に投与するように指示するステップと、を含む方法を提供する。

【0009】

また、本発明は、ヒトの皮膚上に目に見えて現れている皺を減少させるのに有効なヒトFidgin様2をコードするDNAまたはRNAに対するsiRNAまたはshRNAを皺に投与することを含む、ヒトの皮膚上に目に見えて現れている皺を減少させる方法を提供する。

【0010】

また、本発明は、

(i) 皮膚へのレーザー照射を含む皮膚処置による皮膚の回復率を増加させるのに有効

10

20

30

40

50

なヒト F i d g e t i n 様 2 をコードする D N A に対する s i R N A または s h R N A を含有し、かつ、

(i i) マイクロニードルアレイに収容される、組成物を提供する。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 1 】

【図 1】 F L 2 s i R N A は、皮膚擦過モデルマウスの創傷治癒を促進する。年齢を一致させた雌の B A L B / c マウスの背側部表面を剃毛した後、 N a i r で処理して除毛した。皮膚の擦過は、 1 c m × 1 c m の領域で行った。表皮表面を傷つけた後、スクランブルした s i R N A を含む対照ナノ粒子または F L 2 s i R N A を含むナノ粒子のいずれかで、マウスを 1 回処置した。5 日後、マウスを屠殺し、 H & E 染色の比較のため皮膚の切除および切開を行った。対照ナノ粒子を処置されたマウスでは、擦過部位に著しい創傷が見られたが、 F L 2 s i R N A を処置されたマウスでは、表皮構造の修復に改善が見られた。

10

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 2 】

本発明は、皮膚へのレーザー照射を含む皮膚処置による皮膚の健康回復を増進する方法であって、皮膚へのレーザー照射を含む皮膚処置による皮膚の健康回復を増進するのに有効なヒト F i d g e t i n 様 2 をコードする D N A または R N A に対する s i R N A または s h R N A を、上記処置を施した皮膚に直接投与する方法を提供する。また、本発明は、皮膚へのレーザー照射を含む皮膚処置による皮膚の回復率を増加させる方法であって、皮膚へのレーザー照射を含む皮膚処置による皮膚の回復率を増加させるのに有効なヒト F i d g e t i n 様 2 をコードする D N A または R N A に対する s i R N A または s h R N A を、上記処置を施した皮膚に直接投与する方法を提供する。

20

【 0 0 1 3 】

また、本発明は、皮膚へのレーザー照射を含む皮膚処置による皮膚の若返りを増進する方法であって、皮膚へのレーザー照射を含む皮膚処置による皮膚の若返りを促進するのに有効なヒト F i d g e t i n 様 2 をコードする D N A または R N A に対する s i R N A または s h R N A を、上記処置を施した皮膚に直接投与する方法を提供する。

【 0 0 1 4 】

本方法の一実施形態では、本方法は、皮膚中のコラーゲン I 密度を増加させることで、皮膚の若返りを促進する。

30

【 0 0 1 5 】

本方法の一実施形態では、本方法は、皮膚中のコラーゲン I 密度を増加させることで、皮膚の健康回復を増進する。

【 0 0 1 6 】

本方法の一実施形態では、本方法は、皮膚中のコラーゲン I 組織を増加させることで、または皮膚の真皮表皮接合部と平行なコラーゲン繊維の線形配向度を改善することで、皮膚の若返りを促進する。

【 0 0 1 7 】

本方法の一実施形態では、本方法は、皮膚中のコラーゲン I 組織を増加させることで、皮膚の健康回復を増進する。

40

【 0 0 1 8 】

本方法の一実施形態では、回復率の増加とは、炎症度合いの低減および / または炎症低減率の増加のことである。

【 0 0 1 9 】

一実施形態では、本方法における処置は、美容処置である。一実施形態では、本方法における処置は、レーザースキンリサーフェシングである。一実施形態では、本方法における処置は、レーザーアブレーションである。

【 0 0 2 0 】

一実施形態では、本方法における処置は、医療処置である。

50

【0021】

本方法の一実施形態では、レーザー照射に用いられるレーザーは、ノン・アブレーティブレーザーである。本方法の一実施形態では、レーザー照射に用いられるレーザーは、アブレーティブレーザーである。

【0022】

本方法の一実施形態では、F i d g e t i n様2は、配列番号2に記載のアミノ酸からなる。

【0023】

本方法の一実施形態では、s i R N Aを投与する。本方法の一実施形態では、s h R N Aを投与する。本方法の一実施形態では、ヒトF i d g e t i n様2をコードするD N AまたはR N Aに対するs i R N Aは、少なくとも1つの2'-糖修飾を有する。

10

【0024】

本方法の一実施形態では、ヒトF i d g e t i n様2をコードするD N AまたはR N Aに対するs h R N Aは、少なくとも1つの2'-糖修飾を有する。

【0025】

本方法の一実施形態では、s i R N Aまたはs h R N Aは、ヒトF i d g e t i n様2をコードするm R N Aを対象にする。

【0026】

本方法の一実施形態では、s i R N Aまたはs h R N Aは、ヒトF i d g e t i n様2をコードするD N Aを対象にする。

20

【0027】

本方法の一実施形態では、s i R N Aは、配列番号3、4、5、6、7、8、9、または10に記載の配列からなる。

【0028】

また、本発明は、

美容目的で皮膚にレーザーエネルギーを照射することで、被験者の皮膚の一部を治療するステップと、

皮膚へのレーザー照射を含む皮膚処置による皮膚の回復率を増加させるのに有効なヒトF i d g e t i n様2をコードするD N AまたはR N Aに対するs i R N Aまたはs h R N Aを、上記処置を施した皮膚に投与するか、または被験者に投与するように指示するステップと、を含む方法を提供する。

30

【0029】

本方法の一実施形態では、美容目的とは、皺、美容整形後の無反応皮膚、老化または日焼けによって損傷した皮膚、肝斑、母斑、いぼ、肥大した油腺、ポートワイン母斑、血管腫、および毛細血管拡張を目立たなくすること、あるいは肌の顔色を変化させることである。本方法の一実施形態では、母斑は線状表皮母斑である。

【0030】

一実施形態では、本方法で用いるレーザーは、C O₂レーザーである。

【0031】

一実施形態では、本方法で用いるレーザーは、エルビウムレーザーである。

40

【0032】

一実施形態では、本方法で用いるレーザーは、長パルスもしくはQスイッチを有する1064nmのN d : Y A Gレーザー、1320nmのN d : Y A Gレーザー、および595nmのP D Lレーザーである。

【0033】

また、本発明は、ヒトの皮膚上に目に見えて現れている皺を減少させるのに有効なヒトF i d g e t i n様2をコードするD N AまたはR N Aに対するs i R N Aまたはs h R N Aを皺に投与することを含む、ヒトの皮膚上に目に見えて現れている皺を減少させる方法を提供する。

【0034】

50

一実施形態では、F i d g e t i n様2は、配列番号2に記載のアミノ酸からなる。一実施形態では、s i R N Aを投与する。一実施形態では、s h R N Aを投与する。一実施形態では、ヒトF i d g e t i n様2をコードするD N AまたはR N Aに対するs i R N Aは、少なくとも1つの2' - 糖修飾を有する。一実施形態では、ヒトF i d g e t i n様2をコードするD N AまたはR N Aに対するs h R N Aは、少なくとも1つの2' - 糖修飾を有する。一実施形態では、s i R N Aまたはs h R N AはヒトF i d g e t i n様2をコードするm R N Aを対象にする。一実施形態では、s i R N Aまたはs h R N Aは、ヒトF i d g e t i n様2をコードするD N Aを対象にする。一実施形態では、s i R N Aは配列番号3、4、5、6、7、8、9、または10に記載の配列からなる。

【0035】

一実施形態では、s i R N Aまたはs h R N Aの投与は、レーザー皮膚治療の同日から開始される。一実施形態では、その後s i R N Aまたはs h R N Aの投与を、皮膚が治癒するまで一日おきに継続する。

【0036】

一実施形態では、s i R N Aまたはs h R N Aの投与は、s i R N Aまたはs h R N Aを含むリポソームの投与によって行われる。

【0037】

一実施形態では、本方法は、

ケミカルピーリング（例えば、表面的な（superficial）、中程度の深さの（medium-de
pth）、および深さのある（deep）ピーリング）と、

可視光デバイスの照射と、

インテンス・パルス・ライト（I P L）の照射と、

アブレーティブレーザー光またはノン・アブレーティブレーザー光による若返りと、

無線周波（R F）の照射と、

注入可能な皮膚への生体刺激および／または若返り処置と、

からなる処置の後、皮膚の回復を増進するために使用される。

【0038】

一実施形態では、本方法は、動的皺（dynamic wrinkles）を防止するために使用される。一実施形態では、本方法は、静的で解剖学的な皺（static, anatomical wrinkles）を抑止するために使用される。一実施形態では、皮膚形状測定で測定された皺の深さに改善が見られる。これは、治療の前後に顔型を取り、三次元カメラでその型を読み取ることを含んでおり、例えば「Patel et al., Dermatol. Surg. (2002) 28:942-945」を参照されたい（この文献は、参照により本明細書に組み込まれる）。

【0039】

一実施形態では、本方法は、脂肪および／または体積損失処置の修復（再分配）後の皮膚の回復力を増進するために使用される。一実施形態では、本方法は、皮膚の増強（skin augmentation）および／または輪郭形成処置後の皮膚の回復力を増進するために使用される。

【0040】

一実施形態では、本方法は、皮膚の弾力性の向上、皮膚のなめらかさの向上、皮膚の小じわ量の低減、皮膚の老化の現れの抑制、肌の色むらの減少、にきびの減少、皮膚の色素沈着の減少、皮膚の変色の減少、皮膚のしみや肝斑の減少等を目的として施される処置の後、皮膚の回復力を高めるために使用される。

【0041】

一実施形態では、F i d g e t i n様2のインヒビターは、皮膚に局所投与される。一実施形態では、F i d g e t i n様2のインヒビターは、インヒビターを溶出する貯蔵場所、例えば溶出皮膚パッチ（eluting skin patch）から投与される。一実施形態では、F i d g e t i n様2のインヒビターは、マイクロニードルパッチから投与される。ここで、マイクロニードルは、皮膚上に置かれた際や皮膚に付着した際に、s i R N AのようなF i d g e t i n様2のインヒビターを皮膚内に送達する。

10

20

30

40

50

【0042】

一実施形態では、F i d g e t i n様2のインヒビターは、s i R N Aまたはs h R N Aである。一実施形態では、核酸は、F i d g e t i n様2をコードするD N AまたはF i d g e t i n様2をコードするm R N Aに対する。

【0043】

本方法の一実施形態では、F i d g e t i n様2のインヒビターは、ナノ粒子内に封入されている。一実施形態では、ナノ粒子は、リボソームナノ粒子である。

【0044】

一実施形態では、F i d g e t i n様2は、ヒトF i d g e t i n様2である。

【0045】

一実施形態では、F i d g e t i n様2は、配列番号2に記載の配列を有する連続したアミノ酸残基からなる。

【0046】

治療で投与されるインヒビターの投与量は、特定インヒビターの薬力学的特性およびその投与方法や投与経路などの因子に応じて変化する。この因子とは、レシピエントの年齢、性別、代謝率、吸収効率、健康状態および体重、症状の性質および症状の程度、併用される治療の種類、インヒビターによる治療の頻度および所望の治療効果等である。

【0047】

インヒビターの投与単位は、単一の化合物、あるいは1つまたは複数の抗感染症化合物および/または化粧品化合物を含んだ化合物の混合物を含み得る。

【0048】

一実施形態では、本明細書に記載される方法または組成物に用いられるs i R N A（低分子干渉R N A）は、F i d g e t i n様2タンパク質をコードするm R N A配列に対して相補的な部分を含む。一実施形態では、F i d g e t i n様2タンパク質は、ヒトF i d g e t i n様2タンパク質である。一実施形態では、m R N AはN C B I基準配列N M _ 1 0 1 3 6 9 0 . 4（配列番号1）に記載のD N A配列によってコードされ、s i R N AはF i d g e t i n様2タンパク質の発現を阻害するのに有効である。一実施形態では、F i d g e t i n様2タンパク質は、配列番号2に記載の配列を有する連続アミノ酸残基からなる。

【0049】

一実施形態では、s i R N Aは、二本鎖部分（デュプレックス）を含む。一実施形態では、s i R N Aの長さは、19～25ヌクレオチドである。一実施形態では、s i R N Aの長さは、20～25ヌクレオチドである。一実施形態では、s i R N Aは、19～21のコアR N Aデュプレックスを含み、1または2ヌクレオチドの3'オーバーハングが、単鎖または両鎖上に独立して存在する。s i R N Aは、5'がリン酸化されていてもされていなくてもよく、有効性および/またはヌクレアーゼ分解に対する耐性を改善するために、当該分野で公知のあらゆる修飾により修飾されてもよい。一実施形態では、s i R N Aは、1つまたは複数の細胞に導入されるように投与することができる。一実施形態では、s i R N Aは、5'がリン酸化される。一実施形態では、s i R N Aの重複していない部分の全長は、F i d g e t i n様2タンパク質をコードするm R N Aの一部と完全に相補的である。

【0050】

一実施形態では、s i R N Aの鎖の5'末端残基は、リン酸化されている。一実施形態では、s i R N Aのアンチセンス鎖の5'末端残基は、リン酸化されている。一実施形態では、本発明のs i R N Aは、二本鎖R N Aを含み、二本鎖R N Aのうち一鎖は、F i d g e t i n様2タンパク質をコードする遺伝子のR N A転写物の一部と、80%、85%、90%、95%または100%が相補的である。一実施形態では、F i d g e t i n様2タンパク質をコードする遺伝子のR N A転写物は、m R N Aである。一実施形態では、F i d g e t i n様2タンパク質は、ヒトF i d g e t i n様2タンパク質である。一実施形態では、本発明のs i R N Aは、二本鎖R N Aを含み、ここでR N Aの一鎖は、F i

10

20

30

40

50

d g e t i n様2タンパク質をコードする遺伝子のRNA転写物における、18～25個の連続したヌクレオチドの一部と同じ配列を有する部分を含む。一実施形態では、F i d g e t i n様2タンパク質は、ヒトF i d g e t i n様2タンパク質である。さらに別の実施形態では、本発明のs i RNAは、非ヌクレオチドリinkerによって両鎖が結合された二本鎖RNAを含む。あるいは、本発明のs i RNAは、ループ構造またはステムループ構造等のヌクレオチドリinkerによって両鎖が結合された二本鎖RNAを含むことができる。一実施形態では、RNAの両鎖は、ループ構造またはステムループ構造等のヌクレオチドリinkerによって結合されていない。

【0051】

一実施形態では、本発明のs i RNAの一鎖の長さは、14～50ヌクレオチドである。別の実施形態では、本発明のs i RNAの一鎖の長さは、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、または28ヌクレオチドである。さらに別の実施形態では、本発明のs i RNAの一鎖の長さは、21ヌクレオチドである。さらに別の実施形態では、本発明のs i RNAの一鎖の長さは、22ヌクレオチドである。さらに別の実施形態では、本発明のs i RNAの一鎖の長さは、23ヌクレオチドである。一実施形態において、本発明のs i RNAの長さは、28～56ヌクレオチドである。別の実施形態では、本発明のs i RNAの長さは、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、または52ヌクレオチドである。

【0052】

別の実施形態では、本発明のs i RNAは、少なくとも1つの2'-糖修飾を含む。別の実施形態では、本発明のs i RNAは、少なくとも1つの核酸塩基修飾を含む。別の実施形態では、本発明のs i RNAは、少なくとも1つのリン酸バックボーン修飾を含む。一実施形態では、本発明のs i RNAは、少なくとも1つの2'-O-メチル修飾を含む。一実施形態では、本発明のs i RNAは、少なくとも1つのホスホロジチオエート(P S 2)を含む。

【0053】

本明細書で用いられる「少なくとも1つ」は、1つまたは複数を意味する。

【0054】

一実施形態では、F i d g e t i n様2タンパク質のRNAi阻害は、ショートヘアピンRNA(「s h RNA」)によってもたらされる。s h RNAは、ベクターによる形質導入によって適切な細胞へ導入することができる。一実施形態では、ベクターは、レンチウイルスベクターである。一実施形態では、ベクターは、プロモーターを含む。一実施形態では、プロモーターは、U6またはH1プロモーターである。一実施形態では、ベクターによってコードされるs h RNAは、標的遺伝子/mRNAに相補的な、19～29ヌクレオチドの範囲を有する第1ヌクレオチド配列であり、この場合、mRNAはF i d g e t i n様2タンパク質をコードする。一実施形態では、F i d g e t i n様2タンパク質は、ヒトF i d g e t i n様2タンパク質である。また、一実施形態では、ベクターによってコードされるs h RNAは、4～15ヌクレオチドの短鎖スパーサー(ハイブリダイズしないループ)、および第1ヌクレオチド配列の逆相補物である19～29ヌクレオチド配列を含む。一実施形態では、s h RNAの細胞内プロセッシングから生じるs i RNAは、1または2ヌクレオチドのオーバーハングを有する。一実施形態では、s h RNAオーバーハングの細胞内プロセッシングから生じるs i RNAは、2つの3'オーバーハングを有する。一実施形態では、オーバーハングはUUである。

【0055】

一実施形態では、本発明のF L 2は、NCBI参照配列NM_101369.4(配列番号1)(ヒトF i d g e t i n様2をコードする核酸)によってコードされる。

【0056】

【化 1】

1 agtgagctat ggggacacta ctgcactgta gccctgggcaa cagagcaaga ccttgtctca
 61 aaaatgtata tataatgttg gcttttttc claaaacggg aactacaaca gcataatgtc
 121 gagctgatga gagtgacca gcagagaggg aaatggatca gctctgttga agatgcactg
 181 gacaccagaa cagcccagc ccctcaacca gtggccagag cagcacctgg acgtctctc
 241 caccaccccg tcgcccggcc acaagtggga gttgcccct gggggtcgcc aacgtgcc
 301 ctacgttg gcacacgacg acatctcagc cctcactgcc tccaacctcc taaagcgta
 361 tgcagagaag tactctgggg tcttggttc tccctacgag cgtccggccc tggcgggta 10
 421 cagcgagcc tcttctca acggcgccaa aggggatccc gagccctggc caggggcggg
 481 gccacctac ccctggcct cactccaga aggcctccca ggaacaaat cggcggtgg
 541 cggcggttc ggggccctgg ggggctccc agtttagcc gggaacctcc ctgaacctc
 601 ctacccggc aatgcgtgc ggggcccac ggcgcgccc gagtacggc ccggtacgg
 661 cgggggtac ctggcgccg gttactgcg gcagacggc gccgcgtgc cccgcccgc
 721 cccggccgc ctctgcagc cccaccgcc tccgggtac gggccctag cggcgctga
 781 caactatcc gcaggggct acgcagcga gccgggtat ggcgcgctc cggccccc
 841 agggccacc ccggcccct acctgaccc gggcctgcc gcgccacgc cctgcccgc 20
 901 gccggcaccg cccaccgct atggctccc cagggccgc cgggtgccg aatccgggt
 961 gtctgaag cgcaaggcg ccgacgagg gcccgaggc cgtaccgca agtacgcta
 1021 cgagccgcc aaggccccg tggctgacg agcctctac cccgcccgg acaacggca
 1081 atgtcgggc aacgggttc gggccaagc gccaggagc gcggaggag cgtcgggca
 1141 gtacggtgc ggcgtcccc tcaaggtct gggctcccc gtctacggc cgcaactga
 1201 gcccttgaa aagtccccg agcgggccc ggtcctctg ggggggttc cgtgccgc
 1261 gggggagact cccaaaggc tggacctgg ggcctggag ctggtgacg gcaagatgt
 1321 ggactgcggg ccccggtgc agtggcgga tctggcggc caggcgcgc tcaaggcgg 30
 1381 gctggaggag gagctggtg ggcctgct caggccgcc gcctaccgg gcagcctgc
 1441 cccgcccgc accgtctgc tcttgggcc gcggggcg gcgaaagcg tctggggc
 1501 ctgcctgcc acgcagctg gcgccacgt gttgcgctg cggggcgga ccttggctg
 1561 gccggcgcc gccgaggcg cgcgctct ccaggccgc ttcggggc cgcgtgcc
 1621 cccacctcc gtactctca tcagcagct agaggcgtg cccccgcc gggacgag
 1681 cggcgcgga gggggcggc tgcaggtgc gctctggc tgcctggac ggggtgcg
 1741 cggggggct gacggcgtg tgggtggg caccacctg cggcccgcg ctctggacga

40

【 0 0 5 7 】

【化 2】

1801 ggcgacccgc cggcgcttct ctctccgctt ctacgtggcg ctgcccgaca gcccggcccc
 1861 cgggcagatc ctgcagcggg cgctggccca gcagggctgc gcgctcagt agcgggaact
 1921 ggccggcgctg gtgcagggca cgcagggctt ctctgggggc gagctggggc agctgtgcca
 1981 gcagggcgcg gccggggcgg gcctcccggg gctgcagcgc cccctctct acaaggacct
 2041 ggaggcggcg ctggccaagg tgggccctag ggcctctgcc aaggaaactgg actcgttctg
 2101 ggagtgggac aaaatgtacg gctccggaca ctgacggcgc gcgggggagg ccgcgggagc
 2161 cgcagtccct ccgtccccgc cgcctccgcg tgggagggat gtcactgact aaacccggct
 2221 ggccagggct ggagtgtga atgtgggac ggggacagga ggggtctgcc ggtgatatt
 2281 ttttttctg tgggaaggaa aatgctctg ccaggcagat gccatagcg ccgtgtact
 2341 aggttttct ttttttctg ggaactggaag ctgccatct ccggccggca gaccgggagc
 2401 atccggcatg ggtgggacc cggggccta agaactcctg ctctcttgc acaacgctt
 2461 tgtctctcg ctatctgaat ggcacctcc ttctccctca ctctctccat cccattctct
 2521 gcattctct ggtttctct ccttttctg ttgtcgtga caccctgcc caccctatgc
 2581 tggccctgtt tctctctgc cctccctcc ccagctctcc atccctacc ctctgtgctt
 2641 ctgtctccat ccctggctct ccagcgtccc tggcctttg gtcctgagc ttaatgcct
 2701 ttccctgcct tctgtctta ttggactgc agtggccctt gcaggagct ctggaggccc
 2761 aggggctgag gaggagggtt acccctctac ccatctgaaa ctaggggtct agggggatca
 2821 agggaaaaaa gtccccaag aagggaatt tttgtttgt tttgagggg agatccaga
 2881 aatgtagctt gttcatatt ttgtctct ttttttga aaatgttag aatttctgt
 2941 tttttttt ctttgacaa ctcaggaaga aactgacct agaaagaatg ttgactttg
 3001 gtgtctctcc tgtgtgccc tcacacctgc cccctcccc cactccatc caggggacca
 3061 aattctcca gacctcaaa aaatgagact tacggggaag gggagaggaa gaccagagg
 3121 cctcagtga accccagcta ttctggta gaagcagaat gtattctaa ggccttctc
 3181 cccagggcgg aggcctagc atgaatgtg ggagtgggt gtgggggttg agagaaggga
 3241 ggccttatt ctctctgct gctccccacc cctgcccc ccaaccct ccgctgagt
 3301 tttctgtga agggctatcc agagttagga tgccttgc caattcttc ctgagacca
 3361 gaaggtaggg tgggagggcc caaatggga ggtgacctaa gcagaaagtc tccagaaagg
 3421 tcatgtccc tggccctgcc ttggcagagg tccccagtga cttatgctag gaggattcca
 3481 tctggtaga cagtctggcc aaaaatcag ctactggacc tcagccatct ctgtggagg
 3541 ctctgaggag gagtgagcat cctcacttg tgggggtct gtgaggaaat gtgcctccc
 3601 cattccccg gattctagg tctggagct cagggtggg agagggtgag ggagatggg
 3661 aggggtgtt tctctgacct tgggggcta gtcagctc tgcctgaact ttccactagg
 3721 cttggaacc ttcaagaac catattctc tcttccac caatttccc ttgataggc

【 0 0 5 8 】

【化 3】

3781 tttagcagtt tgctccacc accccagcc cattcacaa ctctgactt agtccaaagc
 3841 aggggacacg cccccacc accactttt ctctcicca tctcagctc ctgtcagtt
 3901 ccttgctgc cgtgcattt cctagagtct actgcctccc cctggctgg gaggggtct
 3961 gggggggatc tttaggggc cctggcacc agggcctgtg ctggcctagg agtctgacc
 4021 agaaggctgc tcttcccc cccaccccg ttgcttctg gcccctctt tggagccagc
 4081 caccacagg gcttgggtgc ctgagaagca gtgggctgcc gggtcacagc cgcaggctgc 10
 4141 aaaagacct cggagggagc atggagttag ggggtctctc tcagggtgt atgtattggg
 4201 ggggtgggggt gggtagggg tgcaggga gttgggggtg gatccagcc ttccttcaa
 4261 gaggcaggga gctctgggag gtggagtccc caccgcttc tctactaggc tctctgtt
 4321 cccaggctt ggggagctt gcacaaggag actgccccca gctagtggc acctacctca
 4381 tgggctctgg ggcaggtagg ggaaggcca gtccagctct gglaatgtg gggggaggca
 4441 taccaagaa tccaggggca gggagtggg aggtgactt ccgagctggc ctctccctt
 4501 cctctacca gactggggt gggatcctt cctccgctg taaccattt tacctattt
 4561 tgctgcgtg tgcattgga cgtatttct tctgtctga cgtgctctg cagtgtgtg 20
 4621 ctgtctacct cagaagagac tgcatttaa aagaaagtat tacacagtat taaagcgtg
 4681 acatgtggt tgcaaaaaa aaaaaaaaa a.

【0059】

一実施形態では、FL2タンパク質配列は、以下の配列からなる。

M H W T P E H A Q P L N Q W P E Q H L D V S S T T P S P A H K L E L P P G G R Q
 R C H Y A W A H D D I S A L T A S N L L K R Y A E K Y S G V L D S P Y E R P A L
 G G Y S D A S F L N G A K G D P E P W P G P E P P Y P L A S L H E G L P G T K S
 G G G G G S G A L G G S P V L A G N L P E P L Y A G N A C G G P S A A P E Y A A 30
 G Y G G G Y L A P G Y C A Q T G A A L P P P P P A A L L Q P P P P P G Y G P S A
 P L Y N Y P A G G Y A A Q P G Y G A L P P P P G P P P A P Y L T P G L P A P T P
 L P A P A P P T A Y G F P T A A P G A E S G L S L K R K A A D E G P E G R Y R K
 Y A Y E P A K A P V A D G A S Y P A A D N G E C R G N G F R A K P P G A A E E A
 S G K Y G G G V P L K V L G S P V Y G P Q L E P F E K F P E R A P A P R G G F A
 V P S G E T P K G V D P G A L E L V T S K M V D C G P P V Q W A D V A G Q G A L
 K A A L E E E L V W P L L R P P A Y P G S L R P P R T V L L F G P R G A G K A L
 L G R C L A T Q L G A T L L R L R G A T L A A P G A A E G A R L L Q A A F A A A
 R C R P P S V L L I S E L E A L L P A R D D G A A A G G A L Q V P L L A C L D G
 G C G A G A D G V L V V G T T S R P A A L D E A T R R R F S L R F Y V A L P D S 40
 P A R G Q I L Q R A L A Q Q G C A L S E R E L A A L V Q G T Q G F S G G E L G Q
 L C Q Q A A A G A G L P G L Q R P L S Y K D L E A A L A K V G P R A S A K E L D
 S F V E W D K M Y G S G H (配列番号2)

【0060】

一実施形態では、FL2は、天然に存在するバリエーションで、NCBI参照配列NM_1013690.4(配列番号1)と95%以上の同一性を有する。一実施形態では、FL2は、天然に存在するバリエーションで、NCBI参照配列：NM_1013690.4(配列番号1)と96%以上の同一性を有する。一実施形態では、FL2は、天然に存在するバリエーションで、NCBI参照配列：NM_1013690.4(配列番号1)と97%以上の同一性を有する。一実施形態では、FL2は、天然に存在するバリエーションで、NCB

I 参照配列：NM__1013690.4（配列番号1）と98%以上の同一性を有する。
 一実施形態では、FL2は、天然に存在するバリエーションで、NCBI参照配列：NM__1013690.4（配列番号1）と99%以上の同一性を有する。

【0061】

一実施形態では、siRNAは、以下のセンス/アンチセンス配列の組のうちの1つからなる。

センス：UUACACAGUAUUAAGCGAUU（配列番号3）

アンチセンス：5' UCGCUUUUAUAUCUGUGUAUU（配列番号4）

あるいは

センス：CAUCUGAAACCUAGGGUCUUU（配列番号5）

アンチセンス：5' AGACCCUAGGUUUCAGAUUU（配列番号6）

あるいは

センス：GUGACUUAUGCUAGGAGGAUU（配列番号7）

アンチセンス：5' UCCUCCUAGCAUAAGUCACUU（配列番号8）

あるいは

センス：GGUCAGAAAGCAGAAUGUAUUU（配列番号9）

アンチセンス：5' AUACAUUCUGCUUUCUGACCUU（配列番号10）

【0062】

一実施形態では、siRNAは二本鎖であり、配列番号3および4、あるいは配列番号5および6、あるいは配列番号7および8、あるいは配列番号9および10からなる。

【0063】

一実施形態では、siRNA鎖の5'末端残基は、リン酸化される。一実施形態では、siRNAのアンチセンス鎖の5'末端残基は、リン酸化される。一実施形態では、siRNA鎖の5'末端残基は、リン酸化されない。一実施形態では、siRNAのアンチセンス鎖の5'末端残基は、リン酸化されない。

【0064】

一実施形態では、Fidgetin様2のインヒビターは、Fidgetin様2のインヒビターを含有する、ポリ乳酸およびグリコール酸（PLGA）共重合体ベースのマイクロスフィアまたはマイクロカプセル系等のバルク浸食系（bulk-eroding system）で提供される。一実施形態では、PLGA：エチルセルロース系の混合物が、適当なキャリアとして使用されてもよい。本発明のこの様態に従うさらなる薬剤は、ポリマーの加水分解が迅速であるポリ（オルト）エステルおよびポリ無水物マトリックス等の浸食性マトリックス内に、Fidgetin様2のインヒビターが埋め込まれている、表面侵食系（surface-eroding system）中において製剤化されてもよい。本発明のこの様態に従う薬剤はまた、上述の拍動性送達系と、上述の凍結乾燥された注射可能な組成物のような即時放出系とを、組み合わせることで製剤化されてもよい。

【0065】

一実施形態では、FL2のインヒビターは、溶解性マイクロニードルで投与される。一実施形態では、溶解性マイクロニードルは、デキストラン、ヒアルロン酸、およびポリビニルピロリドン/PVPのうち、1つまたは複数を含む。

【0066】

一実施形態では、FL2のインヒビターは、ポリエチレンイミンとの組成物で投与される。これに限定されないが、一例ではポリエチレンイミンは25KDa PEIである。

【0067】

本インヒビターは、添加剤を含む組成物中で使用されてもよい。適当な添加剤の例としては、適当なベースを調製するためのゲル化剤としてのアルギン酸ナトリウム、グアーガムやキサンタンガム等のセルロース誘導体、水酸化アルミニウムやベントナイト（チキソトロピー性ゲル形成体と呼ばれる）等の無機ゲル化剤、Carbopol（商標登録）等のポリアクリル酸誘導体、ポリビニルピロリドン、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースが挙げられる。両親媒性の低分子量および高分子量化合物や、リン脂質もま

10

20

30

40

50

た適当である。ゲルは、例えば、低分子量または高分子量パラフィン炭化水素とワセリンとの混合物をベースとして、水性ヒドロゲルあるいは疎水性有機ゲルのいずれかとして存在できる。親水性有機ゲルは、例えば、高分子量ポリエチレングリコールをベースとして調製することができる。このゲル状態は水洗い可能である。疎水性の有機ゲルもまた、使用に適当である。疎水性添加剤としては、黄色ワセリン、ワックス、オレイルアルコール、モノステアリン酸プロピレングリコールおよび/またはモノパルミトステアリン酸プロピレングリコール等の疎水性添加剤、特にミリスチン酸イソプロピルが含まれる。一実施形態では、インヒビターは、色をマッチさせる目的で、1種または複数種の染料、例えば黄色および/または赤色酸化鉄および/または二酸化チタンを含む組成物中に存在する。組成物は、任意の適切な形態であってよく、ゲル、ローション、バーム、ペースト、スプレー、粉末、包帯、創傷包帯、エマルジョン、混合相または両親媒性エマルジョン系（油/水-水/油の混合相）のクリームおよび軟膏、リボソームおよびトランスフェソーム（transfersomes）、プラスター/バンドエイド型の被覆材等を含む。F i d g e t i n様2のインヒビターを含む組成物に使用できる乳化剤として、陰イオン性、陽イオン性、または中性の界面活性剤、例えば、アルカリ金属石鹸、金属石鹸、アミン石鹸、硫化およびスルホン化合物、逆性石鹸、脂肪族高級アルコール、例えばラネッテ型（Lanette types）のソルビタンおよびポリオキシエチレンソルビタンの部分脂肪酸エステル、ウールワックス、ラノリン、または油/水および/もしくは水/油のエマルジョンを調製するための他の合成製品等が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0068】

F i d g e t i n様2のインヒビターを含む組成物はまた、ワセリン、天然ワックスまたは合成ワックス、脂肪酸、脂肪酸エステル（例えばモノグリセリド、ジグリセリドまたはトリグリセリド）を含んでいてもよく、本明細書に記載の方法で用いられるF i d g e t i n様2のインヒビターを含む組成物の軟膏、クリームまたはエマルジョンを調製するために、パラフィン油または植物油、水素付加ヒマシ油またはココナッツ油、豚脂肪、合成脂肪（例えばカプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸またはステアリン酸をベースとしたS o f t i s a n（商標登録））、M i g l y o l（商標登録）等のトリグリセリド混合物が、脂質として、脂肪の、および/または油性の、および/またはワックス状の成分の形態で用いられてよい。

【0069】

浸透圧的に活性な酸性およびアルカリ性溶液、例えば塩酸、クエン酸、水酸化ナトリウム溶液、水酸化カリウム溶液、炭酸水素ナトリウムもまた、組成物の成分とすることができる。さらに、pH調整剤として、クエン酸、リン酸、トリス緩衝剤、トリエタノールアミン等の緩衝剤を用いることができる。また、安定性を高めるために、安息香酸メチル、安息香酸プロピル（パラベン）、もしくはソルビン酸等の保存剤を添加することもできる。

【0070】

ペースト、粉末、および溶液は、局所投与され得るF i d g e t i n様2のインヒビターを含む組成物の追加形態である。ペーストは、粘着性を付与するためのベースとしてしばしば疎水性または親水性の補助物質を含有するが、固体の割合が非常に高い疎水性の補助物質が好ましい。粉末または局所投与可能な粉末は、分散性、さらに流動性および滑り性を増大させ、また凝集を防止するために、例えば小麦澱粉または米澱粉のような澱粉種、炎分散（flame-dispersed）された二酸化ケイ素または珪藻土を含有してよく、これらは希釈剤としても働く。

【0071】

一実施形態では、組成物、皮膚への美容処置からの回復を促進するのに適当なさらなる活性成分、例えば、1種または複数種の抗生物質、消毒剤、ビタミン、麻酔剤、抗ヒスタミン剤、抗炎症剤、保湿剤、浸透促進剤および/または抗刺激剤を含む。一実施形態では、組成物は、皮膚への美容処置からの回復を促進するのに適当なさらなる活性成分、例えば、1種または複数種の抗生物質、消毒剤、ビタミン、麻酔剤、抗ヒスタミン剤、抗炎症

剤、保湿剤、浸透促進剤および／または抗刺激剤を含まない。

【0072】

本明細書に記載される方法および組成物の実施形態では、対象は哺乳類である。一実施形態では、対象はヒトである。

【0073】

一実施形態では、創傷のある皮膚箇所、すなわち皮膚組織の構造において大きな破損や非連続性を有する皮膚に対して実施される方法が、本発明から除外される。創傷の例としては、潰瘍、褥瘡、擦過傷、裂け目、切り傷、刺し傷などがある。

【0074】

インヒビターは、生体膜浸透性 (biomembrane-permeable) であるか、またはインヒビターを生体膜浸透性にする部分に接合されている、あるいは付着されていることが好ましい。

10

【0075】

本発明によれば、

(i) 本明細書に記載されているように、皮膚へのレーザー照射を含む皮膚処置による皮膚の回復率を増加させるのに有効なヒト F i d g e t i n 様 2 をコードする D N A に対する s i R N A または s h R N A を含有し、かつ、

(i i) マイクロニードルアレイに収容される、組成物が提供される。

【0076】

一実施形態では、マイクロニードルアレイは、1つ以上のデキストラン、ヒアルロン酸、および P V P からなる構造を含む。一実施形態では、組成物は、ポリエチレンイミンを含む。

20

【0077】

本明細書に記載されるさまざまな要素のあらゆる組み合わせは、本明細書中で特に明記されていない限り、または状況に明らかに矛盾していない限り、本発明の範囲内にある。

【0078】

本発明は、以下の実施例からより理解されるであろう。しかしながら、当分野に熟練した者であれば、議論された具体的な方法および結果は、後に続く特許請求の範囲で詳細に記載されているように、単に本発明の例示に過ぎないことを容易に理解するであろう。

【0079】

実験の詳細

30

【0080】

序論

【0081】

皮膚処置は、一般的に広く行われている。しかしながら、患者は処置後の回復過程について、人目が気になる、および／または不快感を覚えることがある。回復過程を増進し、また目に見える修復中の皮膚を低減させる方法が望まれる。迅速な回復時間を望む患者は、ノン・アブレーションやフラクショナル・リサーフェシングを選択することができるが、その場合、最適な結果を得るには反復治療が必要になる場合がある。本開示の方法では、治療後の回復時間が短縮され、これにより、例えば、被験者はより速やかに公の場へと戻ることが可能となる。また、本開示の方法では、より強力なノン・アブレーションを選択することが可能となる（これにより、本開示の方法を適用しない場合と比較して、所定のエンドポイントに達するために必要とされる処置の総数が減少する）。また、アブレーションは長い回復時間を必要とするため、従来は、ノン・アブレーションしか考慮されていなかったが、本開示の方法では、アブレーションを選択することが可能となる。

40

【0082】

実施例 1

【0083】

最初に、コラーゲンリモデリング（例えば、Liu et al., Lasers in Surgery and Medicine, 40:13-19 (2006) を参照されたい）の効果を判断するために、F L 2 の阻害を、イ

50

ン・ピボでKunming型モデルマウスに対しておこなう。脱毛した皮膚は、レーザー、例えば、長パルス(0.3ms)およびQスイッチ(5ns)を有する1064nmのNd:YAG(ネオジムドープイットリウムアルミニウムガーネット)レーザー、1320nmのNd:YAGレーザー(0.35ms)、595nmのPDL(パルス色素レーザー)(10ms)で処置される。その後レーザー処置された皮膚は、ある箇所ではFL2に対するsiRNAまたはshRNAを用いて処置され、別の箇所では対照を用いて処置される。次いで、レーザー処置の1時間後、1日後、1週間後、3週間後、4週間後、および8週間後に、FL2処置部位および対照処置部位で皮膚を調査する。FL2に対するsiRNAまたはshRNAで処理された皮膚では、対照と比較して皮膚の再上皮化の速度および程度の増加が見られる。また、局所投与されたsiRNAまたはshRNAは、対照と比較して皮膚のコラーゲン密度およびコラーゲン組織量を増加させるのに有効である。

10

【0084】

実施例2

【0085】

レーザーアブレーションで処置されたヒトの皮膚の一部、例えば顔の皮膚の一部に、その後、Fidgin様2を阻害するsiRNAまたはshRNAを局所投与する。局所投与されたsiRNAまたはshRNAは、対照と比較して皮膚の再上皮化の速度および程度を増加させるのに有効である。また、局所投与されたsiRNAまたはshRNAは、対照と比較して皮膚のコラーゲン密度およびコラーゲン組織量を増加させるのに有効である。さらに、局所投与されたsiRNAまたはshRNAは、対照と比較して皮膚の視覚的治癒の速度を加速させるのに有効である。視覚的治癒は、触覚の粗さ、視覚的質感、皺、しみ、肌の色むら、艶、および透明度の評価として、例えば5段階で評価できる。他の適当な方法では、例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Hillebrand et al., British Journal of Dermatology (2010) 162:647-654の、"細線および皺の外観の改善は、基準時および8週と(コホートでは)24週で撮影し、アンチエイジングリード(REAL 3.0)システムのRapid Evaluationを用いて、高解像度デジタル画像の専門的視覚グレーディングにより測定した"を参照されたい。

20

【0086】

さらに、局所投与されたsiRNAまたはshRNAは、対照と比較して皮膚の炎症を低減させるのに有効である。目に見える赤みや炎症は、このような美容処置において効果的な回復時間の主要な要因であるため、これは被験者の回復の質に改善をもたらす。この治療は、治癒時間の短縮および/または皺の減少によって測定されるように、治療効果が改善され、そうでない場合よりも早く被験者が仕事や公生活に復帰することを可能にする。

30

【0087】

実施例3

【0088】

ヒトの皮膚のうち、1本または複数本の細線および/または皺を有する部分に、Fidgin様2を阻害するsiRNAまたはshRNAを局所処置して治療する。局所処置したsiRNAまたはshRNAは、細線および/または皺の外観を改善するのに有効である(例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Hillebrand et al., British Journal of Dermatology (2010) 162:647-654において使用されている方法も参照されたい)。

40

【0089】

実施例4

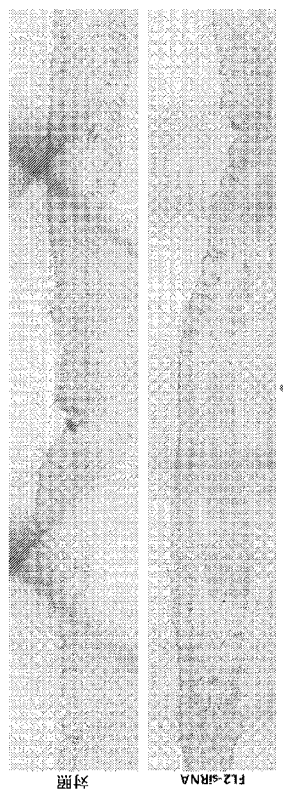
【0090】

FL2 siRNAは、皮膚擦過モデルマウスにおける傷口の治癒を改善する。年齢を一致させた雌のBALB/cマウスの背側部表面を剃毛した後、Nairで処理して除毛した。皮膚の擦過は1cm×1cmの範囲内で行った。表皮表面を傷つけた後、スクラン

50

ブルした s i R N A を含む対照ナノ粒子、または F L 2 s i R N A を含むナノ粒子のいずれかでマウスを 1 回処置した。5 日後マウスを屠殺して皮膚を切除し、H & E 染色の比較のために切片を作製した。対照ナノ粒子では擦過部位に著しい創傷が見られたが、F L 2 s i R N A を処置されたマウスでは表皮構造の修復に改善が見られた。

【 図 1 】



【配列表】

2021500399000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 18/56007

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 31/713, A61N 5/10 (2018.01)
CPC - C12N 15/1137, A61K 31/713, A61K 9/0014, A61N 5/1084, A01N 5/1045, A61N 5/1081

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)

See Search History Document

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

See Search History Document

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

See Search History Document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2016/0177315 A1 (ALBERT EINSTEIN COLLEGE OF MEDICINE INC.) 23 June 2016 (23.06.2016) Claim 1; Claim 2; Claim 5; para [0014]; para [0020-0021]; para [0037]; para [0077]; para [0084]	1-9, 12, 23
Y		10, 11, 24, 25, 29-34, 38, 39
Y	US 2006/0155266 A1 (MANSTEIN et al.) 13 July 2006 (13.07.2006) Claim 6; para [0003]; para [0006]	10, 11
Y	US 2005/0049582 A1 (DEBENEDICTIS et al.) 3 March 2005 (3.03.2005) Abstract; para [0039]	24, 25, 29-34
Y	WO 2008/130587 A2 (CORIUM INTERNATIONAL, INC.) 30 October 2008 (30.10.2008) para [0002]; para [00033]; para [00085]	38, 39

☐ 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

1 December 2018

Date of mailing of the international search report

07 JAN 2019

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT QSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 18/58007

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 13-22, 26-28, 35-37
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/00 (2006.01)		A 6 1 K 9/00		
A 6 1 K 47/32 (2006.01)		A 6 1 K 47/32		
A 6 1 K 47/36 (2006.01)		A 6 1 K 47/36		
A 6 1 Q 19/00 (2006.01)		A 6 1 Q 19/00		
A 6 1 Q 19/08 (2006.01)		A 6 1 Q 19/08		
A 6 1 K 8/60 (2006.01)		A 6 1 K 8/60		
C 1 2 N 15/113 (2010.01)		C 1 2 N 15/113	Z	

(81) 指定国・地域 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, JO, 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

F ターム (参考) 4C083 AD071 AD211 AD331 AD601 AD602 CC02 CC03 DD12 DD21 EE12
 EE13
 4C084 AA13 MA32 MA34 MA63 NA14 ZA891 ZA892 ZC411 ZC412
 4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA02 MA04 MA05 MA32 MA34 NA14
 ZA89 ZC41