(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-526944
(P2024-526944A)
(43)公表日　令和6年7月19日(2024.7.19)

| (51)国際特許分類 | | FI | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|
| *Ａ６１Ｋ* | *45/00 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 45/00 | | ４Ｃ０８４ |
| *Ａ６１Ｐ* | *1/16 (2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 1/16 | | ４Ｃ０８５ |
| *Ａ６１Ｋ* | *39/395 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 39/395 | Ｄ | ４Ｃ０８６ |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/7088 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 39/395 | Ｎ | ４Ｈ０４５ |
| *Ｃ０７Ｋ* | *16/24 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/7088 | | |

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全93頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-503869(P2024-503869)
(86)(22)出願日　令和4年7月26日(2022.7.26)
(85)翻訳文提出日　令和6年3月18日(2024.3.18)
(86)国際出願番号　PCT/EP2022/070974
(87)国際公開番号　WO2023/006765
(87)国際公開日　令和5年2月2日(2023.2.2)
(31)優先権主張番号　2110721.4
(32)優先日　令和3年7月26日(2021.7.26)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)
(31)優先権主張番号　2110862.6
(32)優先日　令和3年7月28日(2021.7.28)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　507229331
ベーリンガー・インゲルハイム・インターナショナル・ゲーエムベーハー
ドイツ連邦共和国　５５２１６　インゲルハイム　ビンガー　シュトラーセ　１７３
Ｂｉｎｇｅｒ　Ｓｔｒａｓｓｅ　１７３，５５２１６　Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍ　Ｇｅｒｍａｎｙ
(74)代理人　100118902
弁理士　山本　修
(74)代理人　100106208
弁理士　宮前　徹
(74)代理人　100196508
弁理士　松尾　淳一
(74)代理人　100196243
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　アルコール性肝疾患の処置および予防

(57)【要約】
アルコール性肝疾患を処置または予防する方法であって、対象にインターロイキン１１（ＩＬ－１１）媒介シグナル伝達を阻害することが可能な薬剤の治療的もしくは予防的に有効な量を投与するステップを含む方法が開示される。
【選択図】図１Ｂ

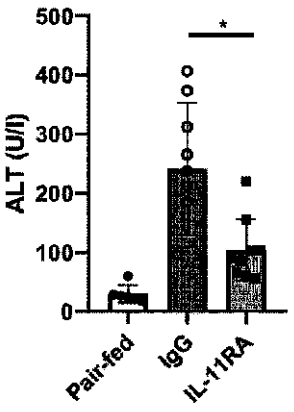



Figure 1B

【特許請求の範囲】
【請求項１】
アルコール性肝疾患を処置または予防する方法で使用するための、インターロイキン１１（ＩＬ－１１）媒介シグナル伝達を阻害することが可能な薬剤。
【請求項２】
アルコール性肝疾患を処置または予防する方法で使用するための医薬の製造における、インターロイキン１１（ＩＬ－１１）媒介シグナル伝達を阻害することが可能な薬剤の使用。
【請求項３】
アルコール性肝疾患を処置または予防する方法であって、対象にインターロイキン１１（ＩＬ－１１）媒介シグナル伝達を阻害することが可能な薬剤の治療的もしくは予防的に有効な量を投与するステップを含む方法。
【請求項４】
前記薬剤が、インターロイキン１１（ＩＬ－１１）の、インターロイキン１１の受容体（ＩＬ－１１Ｒ）への結合を阻止または低減することが可能な薬剤である、請求項１に記載の使用のための薬剤、請求項２に記載の使用、または請求項３に記載の方法。
【請求項５】
前記薬剤が、インターロイキン１１（ＩＬ－１１）またはインターロイキン１１の受容体（ＩＬ－１１Ｒ）に結合することが可能である、請求項１もしくは請求項４に記載の使用のための薬剤、請求項２もしくは請求項４に記載の使用、または請求項３もしくは請求項４に記載の方法。
【請求項６】
前記薬剤が、抗体もしくはその抗原結合断片、ポリペプチド、ペプチド、核酸、オリゴヌクレオチド、アプタマーまたは小分子：からなる群から選択される、請求項１、４もしくは５のいずれか一項に記載の使用のための薬剤、請求項２、４もしくは５のいずれか一項に記載の使用、または請求項３～５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】
前記薬剤が抗体またはその抗原結合断片である、請求項５もしくは請求項６に記載の使用のための薬剤、使用または方法。
【請求項８】
前記薬剤がＩＬ－１１媒介シグナル伝達の抗ＩＬ－１１抗体またはその抗原結合断片のアンタゴニストである、請求項７に記載の使用のための薬剤、使用または方法。
【請求項９】
前記抗体または抗原結合性断片が：
（ｉ）以下のＣＤＲを組み込む重鎖可変（ＶＨ）領域：
配列番号３４のアミノ酸配列を有するＨＣ－ＣＤＲ１
配列番号３５のアミノ酸配列を有するＨＣ－ＣＤＲ２
配列番号３６のアミノ酸配列を有するＨＣ－ＣＤＲ３および
（ｉｉ）以下のＣＤＲを組み込む軽鎖可変（ＶＬ）領域：
配列番号３７のアミノ酸配列を有するＬＣ－ＣＤＲ１
配列番号３８のアミノ酸配列を有するＬＣ－ＣＤＲ２
配列番号３９のアミノ酸配列を有するＬＣ－ＣＤＲ３
を含む、請求項７または８に記載の使用のための薬剤、使用または方法。
【請求項１０】
前記抗体または抗原結合性断片が：
（ｉ）以下のＣＤＲを組み込む重鎖可変（ＶＨ）領域：
配列番号４０のアミノ酸配列を有するＨＣ－ＣＤＲ１
配列番号４１のアミノ酸配列を有するＨＣ－ＣＤＲ２
配列番号４２のアミノ酸配列を有するＨＣ－ＣＤＲ３および
（ｉｉ）以下のＣＤＲを組み込む軽鎖可変（ＶＬ）領域：

配列番号４３のアミノ酸配列を有するＬＣ－ＣＤＲ１
配列番号４４のアミノ酸配列を有するＬＣ－ＣＤＲ２
配列番号４５のアミノ酸配列を有するＬＣ－ＣＤＲ３
を含む、請求項７または８に記載の使用のための薬剤、使用または方法。
【請求項１１】
前記薬剤が、ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の抗ＩＬ－１１Ｒα抗体アンタゴニストまたはその抗原結合断片である、請求項７に記載の使用のための薬剤、使用または方法。
【請求項１２】
前記抗体または抗原結合性断片が：
（ｉ）以下のＣＤＲを組み込む重鎖可変（ＶＨ）領域：
配列番号４６のアミノ酸配列を有するＨＣ－ＣＤＲ１
配列番号４７のアミノ酸配列を有するＨＣ－ＣＤＲ２
配列番号４８のアミノ酸配列を有するＨＣ－ＣＤＲ３および
（ｉｉ）以下のＣＤＲを組み込む軽鎖可変（ＶＬ）領域：
配列番号４９のアミノ酸配列を有するＬＣ－ＣＤＲ１
配列番号５０のアミノ酸配列を有するＬＣ－ＣＤＲ２
配列番号５１のアミノ酸配列を有するＬＣ－ＣＤＲ３
を含む、請求項７または１１に記載の使用のための薬剤、使用または方法。
【請求項１３】
前記薬剤がデコイ受容体である、請求項５または請求項６に記載の使用のための薬剤、使用または方法。
【請求項１４】
前記薬剤がＩＬ－１１に対するデコイ受容体である、請求項１３に記載の使用のための薬剤、使用または方法。
【請求項１５】
ＩＬ－１１の前記デコイ受容体が：（ｉ）ｇｐ１３０のサイトカイン結合モジュールに対応するアミノ酸配列、および（ｉｉ）ＩＬ－１１Ｒαのサイトカイン結合モジュールに対応するアミノ酸配列を含む、請求項１４に記載の使用のための薬剤、使用または方法。
【請求項１６】
前記薬剤が、ＩＬ－１１ムテインである、請求項５または請求項６に記載の使用のための薬剤、使用または方法。
【請求項１７】
前記ＩＬ－１１ムテインがＷ１４７Ａである、請求項１６に記載の使用のための薬剤、使用または方法。
【請求項１８】
前記薬剤が、インターロイキン１１（ＩＬ－１１）またはインターロイキン１１の受容体（ＩＬ－１１Ｒ）の前記発現を阻止または低減することが可能である、請求項１に記載の使用のための薬剤、請求項２に記載の使用または請求項３に記載の方法。
【請求項１９】
前記薬剤が、オリゴヌクレオチドまたは小分子である、請求項１８に記載の使用のための薬剤、使用または方法。
【請求項２０】
前記薬剤が、ＩＬ－１１の前記発現を阻止または低減することが可能であるアンチセンスオリゴヌクレオチドである、請求項１９に記載の使用のための薬剤、使用または方法。
【請求項２１】
ＩＬ－１１の前記発現を阻止または低減することが可能な前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号１２、１３、１４または１５の配列を含むＩＬ１１を標的にするｓｉＲＮＡである、請求項２０に記載の使用のための薬剤、使用または方法。
【請求項２２】
前記薬剤がＩＬ－１１Ｒαの前記発現を阻止または低減することが可能であるアンチセ

ンスオリゴヌクレオチドである、請求項１９に記載の使用のための薬剤、使用または方法。
【請求項２３】
ＩＬ－１１Ｒαの前記発現を阻止または低減することが可能な前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号１６、１７、１８または１９の配列を含むＩＬ１１ＲＡを標的にするｓｉＲＮＡである、請求項２２に記載の使用のための薬剤、使用または方法。
【請求項２４】
前記インターロイキン１１受容体がＩＬ－１１Ｒαであるかまたはそれを含む、請求項４～２３のいずれか一項に記載の使用のための薬剤、使用または方法。
【請求項２５】
前記方法がインターロイキン１１（ＩＬ－１１）またはＩＬ－１１の受容体（ＩＬ－１１Ｒ）の発現が上方制御される対象に前記薬剤を投与するステップを含む、請求項１もしくは４～２４のいずれか一項に記載の使用のための薬剤、請求項２もしくは４～２４のいずれか一項に記載の使用または請求項３～２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２６】
前記方法が、インターロイキン１１（ＩＬ－１１）またはインターロイキン１１の受容体（ＩＬ－１１Ｒ）の発現が上方制御されていると決定された対象に前記薬剤を投与するステップを含む、請求項１もしくは４～２５のいずれか一項に記載の使用のための薬剤、請求項２もしくは４～２５のいずれか一項に記載の使用または請求項３～２５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２７】
前記方法が、インターロイキン１１（ＩＬ－１１）またはＩＬ－１１の受容体（ＩＬ－１１Ｒ）の発現が前記対象において上方制御されるかどうか決定するステップと、インターロイキン１１（ＩＬ－１１）またはＩＬ－１１の受容体（ＩＬ－１１Ｒ）の発現が上方制御される対象に前記薬剤を投与するステップとを含む、請求項１もしくは４～２６のいずれか一項に記載の使用のための薬剤、請求項２もしくは４～２６のいずれか一項に記載の使用または請求項３～２６のいずれか一項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本出願は、２０２１年７月２６日に出願の英国特許第２１１０７２１．４号および２０２１年７月２８日に出願の英国特許第２１１０８６２．６号の優先権を主張し、その内容および要素は、全ての目的のために参照により本明細書に組み込まれる。
本発明は、アルコール性肝疾患の診断、処置および予防法に関する。
【背景技術】
【０００２】
アルコール性肝炎（ＡＨ）は、アルコール性肝疾患（ＡＬＤ）の急性増悪を反映しており、処置の選択肢が極めて限定されているとともに世界的な健康管理負担が増加している。
【０００３】
慢性的なアルコール消費は、物理的および精神医学的障害を引き起こし、世界的に毎年およそ３百万人の死亡の一因となっている。全体として、エタノールの濫用は、疾患の世界的な負担の５．１％に関与する［Ｌａｎｃｅｔ（２０１８年）３９２：１０１５～１０３５頁］。アルコール性肝疾患（ＡＬＤ）は、一般的な肝臓疾患であり、脂肪症、アルコール性肝炎（ＡＨ）、線維症、肝硬変および最終的に肝細胞性癌腫をもたらす複雑な炎症誘発性工程である［Ａｓｒａｎｉら、Ｊ Ｈｅｐａｔｏｌ（２０１９年）７０：１５１～１７１頁］。ＡＨは、ＡＬＤの急性増悪を特に反映しており、処置の選択肢が極めて限定されているとともに世界的な健康管理負担が増加している。
【０００４】
ＡＬＤ、特にＡＨの病因は、よく理解されておらず、そのことが、治療的選択肢の少な

さおよび患者予後に反映されている。エタノールおよびアセトアルデヒドの直接毒性に加えて、アルコールは、腸内毒素症を引き起こし、それは腸障壁機能の改変および内毒血症をその後惹起する［Ａｖｉｌａら、Ｇｕｔ（２０２０年）６９：７６４～７８０頁；Ｌａｎｇら、Ｇｕｔ　Ｍｉｃｒｏｂｅｓ（２０２０年）１２：１７８５２５１頁；Ｐａｒｌｅｓａｋら、Ｊ　Ｈｅｐａｔｏｌ（２０００年）３２：７４２～７４７頁］。この異常調節は、細胞壊死および肝損傷の一因となる様々な炎症誘発性肝臓サイトカインの過剰発現も誘導する［ＴｉｌｇおよびＤｉｅｈｌ、Ｎ　Ｅｎｇｌ　Ｊ　Ｍｅｄ（２０００年）３４３：１４６７～１４７６頁］。インターロイキン（ＩＬ）－６、腫瘍壊死因子－α（ＴＮＦ－α）およびＩＬ－１βは、実験モデルにおいてＡＬＤを駆動する［Ｌｏｐｅｔｕｓｏら、Ｌｉｖｅｒ．Ｉｎｔ　Ｊ　Ｍｏｌ　Ｓｃｉ（２０１８年）１９；Ｓｃｈｍｉｄｔ－ＡｒａｓおよびＲｏｓｅ－Ｊｏｈｎ、Ｊ　Ｈｅｐａｔｏｌ（２０１６年）６４：１４０３～１４１５頁；Ｂａｒｂｉｅｒら、Ｆｒｏｎｔ　Ｉｍｍｕｎｏｌ（２０１９年）１０：２０１４頁）。

【０００５】

ＩＬ－１１媒介シグナル伝達は、非アルコール性肝疾患の病理に結び付けられるが［Ｗｉｄｊａｊａら、Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ（２０１９年）１５７：７７７～７９２頁．ｅ７１４］、しかしながら、アルコール性肝疾患におけるＩＬ－１１媒介シグナル伝達の役割は、不明である。

【発明の概要】

【０００６】

第１の態様では、本開示は、アルコール性肝疾患を処置または予防する方法で使用するための、インターロイキン１１（ＩＬ－１１）媒介シグナル伝達を阻害することが可能な薬剤を提供する。

【０００７】

アルコール性肝疾患を処置または予防する方法で使用するための医薬の製造における、インターロイキン１１（ＩＬ－１１）媒介シグナル伝達を阻害することが可能な薬剤も提供される。

【０００８】

対象にインターロイキン１１（ＩＬ－１１）媒介シグナル伝達を阻害することが可能な薬剤の治療的もしくは予防的に有効な量を投与するステップを含む、アルコール性肝疾患を処置または予防する方法も提供される。

【０００９】

一部の実施形態では、薬剤は、インターロイキン１１（ＩＬ－１１）のインターロイキン１１の受容体（ＩＬ－１１Ｒ）への結合を阻止または低減することが可能な薬剤である。

【００１０】

一部の実施形態では、薬剤は、インターロイキン１１（ＩＬ－１１）またはインターロイキン１１の受容体（ＩＬ－１１Ｒ）に結合することが可能である。

【００１１】

一部の実施形態では、薬剤は：抗体もしくはその抗原結合性断片、ポリペプチド、ペプチド、核酸、オリゴヌクレオチド、アプタマーまたは小分子からなる群から選択される。

【００１２】

一部の実施形態では、薬剤は抗体またはその抗原結合性断片である。

【００１３】

一部の実施形態では、薬剤は、ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の抗ＩＬ－１１抗体アンタゴニスト、またはその抗原結合性断片である。

【００１４】

一部の実施形態では、抗体または抗原結合性断片は：

（ｉ）以下のＣＤＲを組み込む重鎖可変（ＶＨ）領域：

配列番号３４のアミノ酸配列を有するＨＣ－ＣＤＲ１

配列番号３５のアミノ酸配列を有するＨＣ－ＣＤＲ２
配列番号３６のアミノ酸配列を有するＨＣ－ＣＤＲ３および
（ｉｉ）以下のＣＤＲを組み込む軽鎖可変（ＶＬ）領域：
配列番号３７のアミノ酸配列を有するＬＣ－ＣＤＲ１
配列番号３８のアミノ酸配列を有するＬＣ－ＣＤＲ２
配列番号３９のアミノ酸配列を有するＬＣ－ＣＤＲ３
を含む。
一部の実施形態では、抗体または抗原結合性断片は：
（ｉ）以下のＣＤＲを組み込む重鎖可変（ＶＨ）領域：
配列番号４０のアミノ酸配列を有するＨＣ－ＣＤＲ１
配列番号４１のアミノ酸配列を有するＨＣ－ＣＤＲ２
配列番号４２のアミノ酸配列を有するＨＣ－ＣＤＲ３および
（ｉｉ）以下のＣＤＲを組み込む軽鎖可変（ＶＬ）領域：
配列番号４３のアミノ酸配列を有するＬＣ－ＣＤＲ１
配列番号４４のアミノ酸配列を有するＬＣ－ＣＤＲ２
配列番号４５のアミノ酸配列を有するＬＣ－ＣＤＲ３
を含む。
【００１５】
一部の実施形態では、薬剤は、ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の抗ＩＬ－１１Ｒα抗体アンタゴニスト、またはその抗原結合性断片である。
【００１６】
一部の実施形態では、抗体または抗原結合性断片は：
（ｉ）以下のＣＤＲを組み込む重鎖可変（ＶＨ）領域：
配列番号４６のアミノ酸配列を有するＨＣ－ＣＤＲ１
配列番号４７のアミノ酸配列を有するＨＣ－ＣＤＲ２
配列番号４８のアミノ酸配列を有するＨＣ－ＣＤＲ３および
（ｉｉ）以下のＣＤＲを組み込む軽鎖可変（ＶＬ）領域：
配列番号４９のアミノ酸配列を有するＬＣ－ＣＤＲ１
配列番号５０のアミノ酸配列を有するＬＣ－ＣＤＲ２
配列番号５１のアミノ酸配列を有するＬＣ－ＣＤＲ３
を含む。
【００１７】
一部の実施形態では、薬剤はデコイ受容体である。
【００１８】
一部の実施形態では、薬剤は、ＩＬ－１１のデコイ受容体である。
【００１９】
一部の実施形態では、ＩＬ－１１のデコイ受容体が：（ｉ）ｇｐ１３０のサイトカイン結合モジュールに対応するアミノ酸配列、および（ｉｉ）ＩＬ－１１Ｒαのサイトカイン結合モジュールに対応するアミノ酸配列を含む。
【００２０】
一部の実施形態では、薬剤はＩＬ－１１ムテインである。
【００２１】
一部の実施形態では、ＩＬ－１１ムテインは、Ｗ１４７Ａである。
【００２２】
一部の実施形態では、薬剤は、インターロイキン１１（ＩＬ－１１）またはインターロイキン１１の受容体（ＩＬ－１１Ｒ）の発現を阻止または低減することが可能である。
【００２３】
一部の実施形態では、薬剤は、オリゴヌクレオチドまたは小分子である。
【００２４】
一部の実施形態では、薬剤は、ＩＬ－１１の発現を阻止または低減することが可能であ

るアンチセンスオリゴヌクレオチドである。
【００２５】
一部の実施形態では、ＩＬ－１１の発現を阻止または低減することが可能なアンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号１２、１３、１４または１５の配列を含むＩＬ１１を標的にするｓｉＲＮＡである。
【００２６】
一部の実施形態では、薬剤は、ＩＬ－１１Ｒαの発現を阻止または低減することが可能であるアンチセンスオリゴヌクレオチドである。
【００２７】
一部の実施形態では、ＩＬ－１１Ｒαの発現を阻止または低減することが可能なアンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号１６、１７、１８または１９の配列を含むＩＬ１１ＲＡを標的にするｓｉＲＮＡである。
【００２８】
一部の実施形態では、インターロイキン１１受容体は、ＩＬ－１１Ｒαであるかまたはそれを含む。
【００２９】
一部の実施形態では、本方法は、インターロイキン１１（ＩＬ－１１）またはＩＬ－１１の受容体（ＩＬ－１１Ｒ）の発現が上方制御される対象に薬剤を投与することを含む。
【００３０】
一部の実施形態では、本方法は、インターロイキン１１（ＩＬ－１１）またはインターロイキン１１の受容体（ＩＬ－１１Ｒ）の発現が上方制御されていると決定された対象に薬剤を投与するステップを含む。
【００３１】
一部の実施形態では、本方法は、インターロイキン１１（ＩＬ－１１）またはＩＬ－１１の受容体（ＩＬ－１１Ｒ）の発現が対象において上方制御されるかどうか決定するステップと、インターロイキン１１（ＩＬ－１１）またはＩＬ－１１の受容体（ＩＬ－１１Ｒ）の発現が上方制御される対象に薬剤を投与するステップとを含む。
【発明を実施するための形態】
【００３２】
本開示では、本発明者らは、ＩＬ－１１媒介シグナル伝達をアルコール性肝疾患（ＡＬＤ）の病理の駆動体として確立する。ＩＬ－１１の発現が、ＡＬＤモデルのマウスの肝臓において上方制御されることが判明している。ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の抗体アンタゴニストによるＡＬＤを有するマウスの処置は、ＡＬＤの症状を減少させることが示されている。したがって、本開示は、ＡＬＤの治療標的としてＩＬ－１１／ＩＬ－１１受容体シグナル伝達経路を同定し、ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の拮抗作用が、ＡＬＤに対する好適な介入であることを実証する。
【００３３】
インターロイキン１１およびＩＬ－１１の受容体
脂質生成阻害因子としても知られる、インターロイキン１１（ＩＬ－１１）は、多面的なサイトカインであり、ＩＬ－６、ＩＬ－１１、ＩＬ－２７、ＩＬ－３１、オンコスタチンＭ（ＯＳＭ）、白血病阻害因子（ＬＩＦ）、カルジオトロフィン－１（ＣＴ－１）、カルジオトロフィン様サイトカイン（ＣＬＣ）、毛様体神経栄養因子（ＣＮＴＦ）およびニューロポエチン（ＮＰ－１）を含むＩＬ－６ファミリーのサイトカインのメンバーである。
【００３４】
インターロイキン１１（ＩＬ－１１）は、様々な間葉性細胞型において発現される。ＩＬ－１１のゲノム配列は、第１９染色体および第７染色体のセントロメア領域上にマッピングされており、細胞からの効率的な分泌を確保する古典的シグナルペプチドと共に転写される。ＩＬ－１１のアクチベータタンパク質複合体、そのプロモーター配列内に位置するｃＪｕｎ／ＡＰ－１は、ＩＬ－１１の基本的転写調節にとって重要である（Ｄｕおよび

Ｗｉｌｌｉａｍｓ．、Ｂｌｏｏｄ　１９９７、Ｖｏｌ　８９：３８９７～３９０８頁）。未成熟型のヒトＩＬ－１１は、１９９アミノ酸のポリペプチドであるが、成熟型のＩＬ－１１は、１７８アミノ酸残基のタンパク質をコードする（ＧａｒｂｅｒｓおよびＳｃｈｅｌｌｅｒ、Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２０１３；３９４（９）：１１４５～１１６１頁）。ヒトＩＬ－１１アミノ酸配列は、ＵｎｉＰｒｏｔ受託番号Ｐ２０８０９（Ｐ２０８０９．１ＧＩ：１２４２９４；配列番号１）の下で入手可能である。組換えヒトＩＬ－１１（オプレルベキン）も商業的に入手可能である。マウス、ラット、ブタ、ウシ、いくつかの種の硬骨魚および霊長類などの他の種に由来するＩＬ－１１も、クローニングおよび配列決定されている。

【００３５】

本明細書では、「ＩＬ－１１」とは、任意の種に由来するＩＬ－１１を指し、任意の種に由来するＩＬ－１１のアイソフォーム、断片、バリアントまたはホモログを含む。好ましい実施形態では、種はヒト（ホモ・サピエンス）である。ＩＬ－１１のアイソフォーム、断片、バリアントまたはホモログは、必要に応じて、所与の種、例えば、ヒトに由来する未成熟または成熟ＩＬ－１１のアミノ酸配列に対して少なくとも７０％、好ましくは、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％のうちの１つのアミノ酸配列同一性を有することを特徴としてもよい。ＩＬ－１１のアイソフォーム、断片、バリアントまたはホモログは、必要に応じて、ＩＬ－１１Ｒα（好ましくは、同じ種に由来する）に結合し、ＩＬ－１１Ｒαおよびｇｐ１３０を発現する細胞中でシグナル伝達を刺激する能力を特徴としてもよい（例えば、Ｃｕｒｔｉｓら、Ｂｌｏｏｄ、１９９７、９０（１１）；またはＫａｒｐｏｖｉｃｈら、Ｍｏｌ．Ｈｕｍ．Ｒｅｐｒｏｄ．２００３　９（２）：７５～８０頁に記載されたように）。ＩＬ－１１の断片は、任意の長さ（アミノ酸の数で）のものであってよいが、必要に応じて、成熟ＩＬ－１１の長さの少なくとも２５％であってもよく、成熟ＩＬ－１１の長さの５０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％のうちの１つの最大の長さを有してもよい。ＩＬ－１１の断片は、１０アミノ酸の最小の長さ、および１５、２０、２５、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、または１９５アミノ酸のうちの１つの最大の長さを有してもよい。

【００３６】

ＩＬ－１１は、遍在的に発現される糖タンパク質１３０（ｇｐ１３０；糖タンパク質１３０、ＩＬ－６ＳＴ、ＩＬ－６－ベータまたはＣＤ１３０としても知られる）のホモ二量体を介してシグナル伝達する。ｇｐ１３０は、ＩＬ－６受容体ファミリーとＩ型サイトカイン受容体の１つのサブユニットを形成する膜貫通タンパク質である。シグナル伝達に直接関与しない個々のインターロイキン１１受容体サブユニットアルファ（ＩＬ－１１Ｒα）を介して特異性が得られるが、α－受容体への初期のサイトカイン結合事象は、ｇｐ１３０との最終的な複合体形成をもたらす。

【００３７】

ヒトｇｐ１３０（２２アミノ酸シグナルペプチドを含む）は、９１８アミノ酸のタンパク質であり、成熟型は、５９７アミノ酸の細胞外ドメイン、２２アミノ酸の膜貫通ドメイン、および２７７アミノ酸の細胞内ドメインを含む８６６アミノ酸である。このタンパク質の細胞外ドメインは、ｇｐ１３０のサイトカイン結合モジュール（ＣＢＭ）を含む。ｇｐ１３０のＣＢＭは、ｇｐ１３０のＩｇ様ドメインＤ１、ならびにフィブロネクチンＩＩＩ型ドメインＤ２およびＤ３を含む。ヒトｇｐ１３０のアミノ酸配列は、ＵｎｉＰｒｏｔ受託番号Ｐ４０１８９－１（配列番号２）の下で入手可能である。

【００３８】

ヒトＩＬ－１１Ｒαは、４２２アミノ酸のポリペプチド（ＵｎｉＰｒｏｔ　Ｑ１４６２６；配列番号３）であり、マウスＩＬ－１１Ｒαとの約８５％のヌクレオチドおよびアミノ酸配列同一性を有する。細胞質ドメインが異なるＩＬ－１１Ｒαの２つのアイソフォー

ムが報告されている（ＤｕおよびＷｉｌｌｉａｍｓ、上掲）。ＩＬ－１１受容体α鎖（ＩＬ－１１Ｒα）は、ＩＬ－６受容体α鎖（ＩＬ－６Ｒα）との多くの構造的および機能的類似性を有する。細胞外ドメインは、特徴的な保存されたＴｒｐ－Ｓｅｒ－Ｘ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ（ＷＳＸＷＳ）モチーフを含む２４％のアミノ酸同一性を示す。短い細胞質ドメイン（３４アミノ酸）は、ＪＡＫ／ＳＴＡＴシグナル伝達経路の活性化に必要とされるＢｏｘ１および２領域を欠く。

【００３９】

マウスＩＬ－１１上の受容体結合部位はマッピングされており、３つの部位（部位Ｉ、ＩＩおよびＩＩＩ）が同定されている。ｇｐ１３０への結合は、部位ＩＩ領域中の置換および部位ＩＩＩ領域中の置換によって低減される。部位ＩＩＩ変異体は、検出可能なアゴニスト活性を示さず、ＩＬ－１１Ｒαアンタゴニスト活性を有する（Ｃｙｔｏｋｉｎｅ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ Ｃｈａｐｔｅｒ ８；Ｇｅｎｎａｒｏ ＣｉｌｉｂｅｒｔｏおよびＲｏｃｃｏ Ｓａｖｉｎｏ（編）、Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．２００１）。

【００４０】

本明細書では、ＩＬ－１１の受容体（ＩＬ－１１Ｒ）は、ＩＬ－１１に結合することができるポリペプチドまたはポリペプチド複合体を指す。一部の実施形態では、ＩＬ－１１受容体は、ＩＬ－１１に結合し、その受容体を発現する細胞中でシグナル伝達を誘導することができる。

【００４１】

ＩＬ－１１受容体は、任意の種に由来するものであってよく、任意の種に由来するＩＬ－１１受容体のアイソフォーム、断片、バリアントまたはホモログを含む。好ましい実施形態では、種はヒト（ホモ・サピエンス）である。

【００４２】

一部の実施形態では、ＩＬ－１１受容体は、ＩＬ－１１Ｒαであってもよい。一部の実施形態では、ＩＬ－１１の受容体は、ＩＬ－１１Ｒαを含むポリペプチド複合体であってもよい。一部の実施形態では、ＩＬ－１１受容体は、ＩＬ－１１Ｒαとｇｐ１３０とを含むポリペプチド複合体であってもよい。一部の実施形態では、ＩＬ－１１受容体は、ｇｐ１３０またはＩＬ－１１が結合するｇｐ１３０を含む複合体であってもよい。

【００４３】

ＩＬ－１１Ｒαのアイソフォーム、断片、バリアントまたはホモログは、必要に応じて、所与の種、例えば、ヒトに由来するＩＬ－１１Ｒαのアミノ酸配列に対して少なくとも７０％、好ましくは、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％のうちの１つのアミノ酸配列同一性を有することを特徴としてもよい。ＩＬ－１１Ｒαのアイソフォーム、断片、バリアントまたはホモログは、必要に応じて、ＩＬ－１１（好ましくは、同じ種に由来する）に結合し、ＩＬ－１１Ｒαおよびｇｐ１３０を発現する細胞中でシグナル伝達を刺激する能力を特徴としてもよい（例えば、Ｃｕｒｔｉｓら、Ｂｌｏｏｄ、１９９７、９０（１１）；またはＫａｒｐｏｖｉｃｈら、Ｍｏｌ．Ｈｕｍ．Ｒｅｐｒｏｄ．２００３ ９（２）：７５～８０頁に記載されたように）。ＩＬ－１１受容体の断片は、任意の長さ（アミノ酸の数で）のものであってよいが、必要に応じて、成熟ＩＬ－１１Ｒαの長さの少なくとも２５％であってよく、成熟ＩＬ－１１Ｒαの長さの５０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％のうちの１つの最大の長さを有してもよい。ＩＬ－１１受容体断片の断片は、１０アミノ酸の最小の長さ、および１５、２０、２５、３０、４０、５０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２５０、３００、４００、または４１５アミノ酸のうちの１つの最大の長さを有してもよい。

【００４４】

ＩＬ－１１シグナル伝達

ＩＬ－１１は低親和性でＩＬ－１１Ｒαに結合し（Ｋｄ約２２ｎＭ；Ｍｅｔｃａｌｆｅら、ＪＢＣ（２０２０）原稿ＲＡ１１９．０１２３５１、を参照する）、これらの結合パ

ートナー間の相互作用だけでは生物学的シグナルを伝達するには不十分である。シグナル伝達を可能にする高親和性の受容体（約４００～８００ｐｍｏｌ／ＬのＫｄ）の生成には、ＩＬ－１１Ｒαとｇｐ１３０との同時発現が必要である（Ｃｕｒｔｉｓら、Ｂｌｏｏｄ １９９７；９０（１１）：４４０３～１２頁；Ｈｉｌｔｏｎら、ＥＭＢＯ Ｊ １３：４７６５頁、１９９４；Ｎａｎｄｕｒｋａｒら、Ｏｎｃｏｇｅｎｅ １２：５８５頁、１９９６）。ＩＬ－１１の、細胞表面ＩＬ－１１Ｒαへの結合は、主に、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ（ＭＡＰＫ）カスケードおよびＪａｎｕｓキナーゼ／シグナル伝達因子および転写（Ｊａｋ／ＳＴＡＴ）経路のアクチベータを介して、ｇｐ１３０のヘテロ二量体化、チロシンリン酸化、活性化ならびに下流のシグナル伝達を誘導する（ＧａｒｂｅｒｓおよびＳｃｈｅｌｌｅｒ、上掲）。

【００４５】

原理的には、可溶型ＩＬ－１１Ｒαも、ＩＬ－１１との生物活性可溶型複合体を形成することができ（Ｐｆｌａｎｚら、１９９９、ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔ、４５０、１１７～１２２頁）、ＩＬ－６と同様、ＩＬ－１１が一部の例では、細胞表面ｇｐ１３０に結合する前に可溶型ＩＬ－１１Ｒαに結合することができる可能性を上昇させる（ＧａｒｂｅｒｓおよびＳｃｈｅｌｌｅｒ、上掲）。Ｃｕｒｔｉｓら（Ｂｌｏｏｄ １９９７ Ｄｅｃ １；９０（１１）：４４０３～１２頁）は、可溶型マウスＩＬ－１１受容体アルファ鎖（ｓＩＬ－１１Ｒ）の発現を記載し、ｇｐ１３０を発現する細胞中でのシグナル伝達を検査した。膜貫通型ＩＬ－１１Ｒではなく、ｇｐ１３０の存在下で、ｓＩＬ－１１Ｒは、膜貫通型ＩＬ－１１Ｒによるシグナル伝達と同様、Ｍ１白血病細胞のＩＬ－１１依存的分化およびＢａ／Ｆ３細胞中での増殖ならびにｇｐ１３０、ＳＴＡＴ３およびＳＨＰ２のリン酸化を含む初期の細胞内事象を媒介した。可溶型ＩＬ－１１Ｒアルファに結合したＩＬ－１１による細胞膜結合型ｇｐ１３０を介するシグナル伝達の活性化が、最近証明された（Ｌｏｋａｕら、２０１６、Ｃｅｌｌ Ｒｅｐｏｒｔｓ １４、１７６１～１７７３頁）。このいわゆるＩＬ－１１トランスシグナル伝達は疾患病因にとって重要である可能性があるが、ヒト疾患におけるその役割はまだ研究されていない。

【００４６】

本明細書で使用される場合、「ＩＬ－１１のｔｒａｎｓシグナル伝達」は、ＩＬ－１１Ｒαに結合したＩＬ－１１の、ｇｐ１３０への結合によって誘発されるシグナル伝達を指す。ＩＬ１１は、非共有複合体としてＩＬ－１１Ｒαに結合してもよい。ｇｐ１３０は、膜結合型であり、シグナル伝達がＩＬ－１１：ＩＬ－１１Ｒα複合体のｇｐ１３０への結合後に起こる細胞によって発現される。一部の実施形態では、ＩＬ－１１Ｒαは、可溶型ＩＬ－１１Ｒαであってもよい。一部の実施形態では、可溶型ＩＬ－１１Ｒαは、ＩＬ－１１Ｒαの可溶型（分泌型）アイソフォーム（例えば、膜貫通ドメインを欠く）である。一部の実施形態では、可溶型ＩＬ－１１Ｒαは、細胞膜に結合したＩＬ－１１Ｒαの細胞外ドメインのタンパク質分解的切断の遊離産物である。一部の実施形態では、ＩＬ－１１Ｒαは、細胞膜結合型であってよく、ｇｐ１３０を介するシグナル伝達は、細胞膜結合型ＩＬ－１１Ｒαに結合したＩＬ－１１の結合によって誘発され、「ＩＬ－１１のｃｉｓシグナル伝達」と呼ばれる。好ましい実施形態では、ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の阻害は、ＩＬ－１１媒介シスシグナル伝達を破壊することによって達成される。

【００４７】

ＩＬ－１１媒介シグナル伝達は、造血および血小板新生を刺激し、破骨細胞活性を刺激し、神経形成を刺激し、脂質生成を阻害し、炎症誘発性サイトカイン発現を低減し、細胞外マトリックス（ＥＣＭ）代謝をモジュレートし、胃腸上皮細胞の正常な増殖制御を媒介することが示されている（ＤｕおよびＷｉｌｌｉａｍｓ、前掲）。

【００４８】

インターロイキン１１（ＩＬ－１１）の生理的役割は、不明なままである。ＩＬ－１１は、造血細胞の活性化と、および血小板生産と最も強く関連付けられている。ＩＬ－１１は、移植片対宿主疾患、炎症性関節炎および炎症性腸疾患に対する防御を付与することも示されており、ＩＬ－１１が抗炎症サイトカインと考えられるに至っている（Ｐｕｔｏｃ

ｚｋｉおよびＥｒｎｓｔ、Ｊ Ｌｅｕｋｏｃ Ｂｉｏｌ ２０１０、８８（６）：１１０９～１１１７頁）。しかし、ＩＬ－１１は炎症誘発性であると同時に抗炎症性、血管形成促進性であり、新生物にとって重要であることが示唆されている。近年の研究は、ＩＬ－１１がマウス関節炎モデルおよびがんにおけるウイルス誘導炎症の間に容易に検出可能であることを示し、ＩＬ－１１の発現を病理学的刺激が誘導することができることを示唆している。ＩＬ－１１は、新生物性胃腸上皮における腫瘍促進標的遺伝子のＳｔａｔ３依存性活性化に関連付けられてもいる（ＰｕｔｏｃｚｋｉおよびＥｒｎｓｔ、前掲）。

【００４９】

本明細書で使用されるように、「ＩＬ－１１シグナル伝達」および「ＩＬ－１１媒介シグナル伝達」は、ＩＬ－１１または成熟ＩＬ－１１分子の機能を有するその断片の、ＩＬ－１１の受容体への結合によって媒介されるシグナル伝達を指す。「ＩＬ－１１シグナル伝達」および「ＩＬ－１１媒介シグナル伝達」は、ＩＬ－１１／その機能的断片によって、例えばＩＬ－１１の受容体への結合を通して開始されるシグナル伝達を指すことを理解される。「シグナル伝達」は、次に細胞活動を支配するシグナル伝達および他の細胞過程を指す。

【００５０】

アルコール性肝疾患

本開示は、アルコール性肝疾患（ＡＬＤ）の処置および／または予防と関係する。

【００５１】

本明細書では、「アルコール性肝疾患」（ＡＬＤ）とは、正常な（すなわち、健康で、火病的な）肝臓機能および／または形態構造に対するアルコール誘導性の摂動に関連する（例えば、原因になるまたは特徴付けられる）あらゆる疾患／状態のことを指す。ＡＬＤは、肝臓に対するアルコール誘導性損傷、肝組織に対するアルコール誘導性損傷および／または１つもしくは複数の肝細胞に対するアルコール誘導性損傷によって特徴付けることができる。

【００５２】

ＡＬＤは、アルコール性脂肪肝（ＡＦＬ；アルコール性肝脂肪症としても公知である）、アルコール性肝炎［例えばアルコール性脂肪性肝炎（ＡＳＨ）を含める］、アルコール誘導性肝臓線維症、アルコール誘導性肝硬変およびアルコール誘導性肝臓がん（肝細胞癌腫など）を包含する。したがって、本明細書に記述される態様および実施形態による一部の実施形態では、アルコール性肝疾患は：アルコール性脂肪肝（ＡＦＬ）、アルコール性肝炎、アルコール性脂肪性肝炎（ＡＳＨ）、アルコール誘導性肝臓線維症、アルコール誘導性肝硬変およびアルコール誘導性肝臓がん（例えばアルコール誘導性肝細胞癌腫）から選択される。一部の実施形態では、アルコール性肝疾患は：アルコール性脂肪肝（ＡＦＬ）、アルコール性肝炎およびアルコール性脂肪性肝炎（ＡＳＨ）から選択される。

【００５３】

ＡＬＤは、例えば、Ｓｅｉｔｚら、Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｄｉｓｅａｓｅ Ｐｒｉｍｅｒｓ（２０１８年）４：１６頁、Ｓｅｉｔｚら、Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｍｅｄ．（２０２１年）１０：８５８頁およびＯｓｎａら、Ａｌｃｏｈｏｌ Ｒｅｓ．２０１７年；３８（２）：１４７～１６１頁に概説されており、その全てが、その全体において参照により本明細書に組み込まれる。ＡＬＤは、（過剰な）アルコール消費の結果として生じ、アルコール関連肝臓疾患（ＡＲＬＤ）と称される場合もある。本開示による過剰なアルコール消費とは、男性対象の場合≧４０ｇエタノール／日の定期的な（例えば３日またはより多くの日／週）消費および女性対象の場合≧２０ｇエタノール／日の定期的な消費のことを指すことができる。

【００５４】

慢性の（過度の）アルコール消費は、肝細胞における脂肪（大部分はトリグリセリド、リン脂質およびコレステロールエステルの形態）の蓄積（すなわち、肝細胞脂肪症）をもたらし、ＡＦＬをもたらす。

【００５５】

ＡＦＬは、肝組織の傷害および肝臓炎症（すなわち、肝炎）によって特徴付けられるアルコール性脂肪性肝炎（ＡＳＨ）に進行する可能性がある。より具体的には、ＡＳＨは、肝細胞の傷害（血清トランスアミナーゼ活性の関連する増加）、肝細胞の風船化、肝細胞におけるマロリーデンク体の存在、小葉性炎症、クップファー細胞の活性化および／または肝組織への顆粒球（特に好中球）の浸潤によって特徴付けることができる。

【００５６】

ＡＳＨは、アルコール誘導性肝臓線維症、アルコール誘導性肝硬変に進行する場合があり、活性化された前線維性肝星状細胞（ＨＳＣ）による細胞外マトリックス成分の過剰な沈着によって特徴付けられる。初期段階のアルコール性肝臓線維症は、典型的には細胞周囲線維症として現れ、シヌソイドに沿ったおよび肝細胞の小さな群の周囲における細胞外マトリックスの沈着によって特徴付けられる。後期段階の線維症および肝硬変は、広範な線維症、肝脈管構造の狭窄（シヌソイドを含む）、門脈圧高進症、肝細胞死および肝臓機能の有意な機能障害（肝不全）によって特徴付けられる。アルコール誘導性線維症および肝硬変は、肝細胞癌腫（ＨＣＣ）をさらに引き起こす可能性があり；肝硬変は、実際にＨＣＣの発症に対する最も強力なリスク因子である。

【００５７】

アルコール性肝疾患を有する対象は、アルコール性肝疾患の症状／相関を１つまたは複数有することができる。一部の実施形態では、アルコール性肝疾患を有する対象は：肝細胞脂肪症、肝細胞に対する傷害、肝組織に対する傷害、肝炎、血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）の上昇、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）の上昇、肝細胞の風船化、マロリーデンク体を含む肝細胞、小葉性炎症、クップファー細胞の活性化、顆粒球（例えば好中球）の浸潤を含む肝組織、肝線維症、ＨＳＣの活性化、細胞周囲線維症、肝硬変、肝脈管構造の狭窄、門脈圧高進症、肝細胞死、肝不全および肝細胞癌腫（ＨＣＣ）のうち１つまたは複数を有することができる。

【００５８】

アルコール性肝疾患を有する対象は、アルコール性肝疾患を有すると診断されている場合がある。対象は、アルコール性肝疾患の診断の診断基準を満たす場合がある。アルコール性肝疾患の診断については、例えばＴｏｒｒｕｅｌｌａｓら、Ｗｏｒｌｄ Ｊ Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ．（２０１４年）２０（３３）：１１６８４～１１６９９頁に記載されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。ＡＬＤは、慢性肝臓疾患に関する他の病因が排除された場合、アルコール消費の有意な既往歴がある患者において臨床および検査的特徴だけに基づいて一般に診断されうる。一般に、ＡＬＤは、アルコール消費の有意な既往歴があり、異常な血清トランスアミナーゼ（特に血清ＡＳＴレベルが血清ＡＬＴレベルより高い）、肝腫大、慢性肝臓疾患の臨床的徴候、肝脂肪症の放射線像の証拠もしくは線維症／肝硬変を示す患者、または大滴性脂肪症もしくは肝硬変を示す肝生検を有した患者において疑われるべきである。

【００５９】

ＡＬＤの遺伝的リスク因子は、ゲノム規模での関連研究によって同定されており、ＰＮＰＬＡ３（例えばｒｓ７３８４０９－Ｇ、Ｍ１４８Ｉ）、ＴＭ６ＳＦ２（例えばｒｓ５８５４２９２６－Ｔ、Ｅ１６７Ｋ）、ＭＢＯＡＴ７（例えばｒｓ６４１７３８－Ｔ）、ＭＡＲＣ１（例えばｒｓ２６４２４３８－Ｃ／Ｇ／Ｔ）およびＨＮＲＮＰＵＬ１（例えばｒｓ１５０５２－Ｃ）の遺伝的バリアントを含む。一部の実施形態では、本開示によるアルコール性肝疾患を有する対象は、以下の対立遺伝子のうちの１つまたは複数の１つもしくは複数のコピーを含むことができる：ｒｓ７３８４０９－Ｇを含むＰＮＰＬＡ３、ｒｓ５８５４２９２６－Ｔを含むＴＭ６ＳＦ２、ｒｓ６４１７３８－Ｔを含むＭＢＯＡＴ７、ｒｓ２６４２４３８－Ｃ／Ｇ／Ｔを含むＭＡＲＣ１、およびｒｓ１５０５２－Ｃを含むＨＮＲＮＰＵＬ１。

【００６０】

ＩＬ－１１の作用を阻害することが可能な薬剤

本発明の態様は、ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の阻害／拮抗を含む。

【００６１】
本明細書では、「阻害」は対照条件と比較した低減、低下または減弱を指す。例えば、ＩＬ－１１媒介シグナル伝達を阻害することが可能な薬剤によるＩＬ－１１の作用の阻害は、薬剤の不在下、および／または適当な対照薬剤の存在下でのＩＬ－１１媒介シグナル伝達の範囲／程度の低減、低下または減弱を指す。
【００６２】
阻害は、本明細書では中和または拮抗と呼ぶこともできる。すなわち、ＩＬ－１１媒介シグナル伝達（例えばＩＬ－１１またはＩＬ－１１含有複合体によって媒介される相互作用、シグナル伝達または他の活性）を阻害することが可能な薬剤は、関連する機能または過程に関して「中和」または「拮抗」剤であると言うことができる。例えば、ＩＬ－１１媒介性シグナル伝達を阻害することができる薬剤は、ＩＬ－１１媒介性シグナル伝達を中和することができる薬剤と呼んでもよく、またはＩＬ－１１媒介性シグナル伝達のアンタゴニストと呼んでもよい。
【００６３】
ＩＬ－１１シグナル伝達経路は、ＩＬ－１１シグナル伝達の阻害のための複数の経路を提供する。ＩＬ－１１媒介シグナル伝達を阻害することが可能な薬剤は、例えば、ＩＬ－１１の受容体を通したシグナル伝達に関与するかまたは必要な１つまたは複数の因子の作用を阻害することを通してそうすることができる。
【００６４】
例えば、ＩＬ－１１シグナル伝達の阻害を、ＩＬ－１１（またはＩＬ－１１含有複合体、例えば、ＩＬ－１１とＩＬ－１１Ｒαとの複合体）と、ＩＬ－１１の受容体（例えば、ＩＬ－１１Ｒα、ＩＬ－１１Ｒαを含む受容体複合体、ｇｐ１３０またはＩＬ－１１Ｒαとｇｐ１３０とを含む受容体複合体）との相互作用を破壊することによって達成することができる。一部の実施形態では、ＩＬ－１１媒介性シグナル伝達の阻害は、例えば、ＩＬ－１１、ＩＬ－１１Ｒαおよびｇｐ１３０のうちの１つまたは複数の遺伝子またはタンパク質発現を阻害することによって達成される。
【００６５】
ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の阻害は、ＩＬ－１１受容体を発現する細胞による下流のシグナル伝達の活性化のために必要とされる多量体（例えば、六量体複合体）を形成するための、ＩＬ－１１：１１受容体複合体（すなわち、ＩＬ－１１およびＩＬ－１１Ｒα、またはＩＬ－１１およびｇｐ１３０、またはＩＬ－１１、ＩＬ－１１Ｒαおよびｇｐ１３０を含む複合体）の間の相互作用を破壊することによって達成することもできる。
【００６６】
実施形態では、ＩＬ－１１媒介性シグナル伝達の阻害は、ＩＬ－１１媒介性ｔｒａｎｓシグナル伝達を破壊するのではなく、ＩＬ－１１媒介性ｃｉｓシグナル伝達を破壊することによって達成され、例えば、ＩＬ－１１媒介性シグナル伝達の阻害は、膜結合型ＩＬ－１１Ｒαを含むｇｐ１３０媒介性ｃｉｓ複合体を阻害することによって達成される。実施形態では、ＩＬ－１１媒介性シグナル伝達の阻害は、ＩＬ－１１媒介性ｃｉｓシグナル伝達を破壊するのではなく、ＩＬ－１１媒介性ｔｒａｎｓシグナル伝達を破壊することによって達成され、すなわち、ＩＬ－１１媒介性シグナル伝達の阻害は、可溶型ＩＬ－１１Ｒαに結合したＩＬ－１１または可溶型ＩＬ－６Ｒに結合したＩＬ－６などのｇｐ１３０媒介性ｔｒａｎｓシグナル伝達複合体を阻害することによって達成される。実施形態では、ＩＬ－１１媒介性シグナル伝達の阻害は、ＩＬ－１１媒介性ｃｉｓシグナル伝達およびＩＬ－１１媒介性ｔｒａｎｓシグナル伝達を破壊することによって達成される。本明細書に記載される任意の薬剤を使用して、ＩＬ－１１媒介性ｃｉｓおよび／またはｔｒａｎｓシグナル伝達を阻害することができる。
【００６７】
他の例では、ＩＬ－１１シグナル伝達の阻害は、ＩＬ－１１／ＩＬ－１１Ｒα／ｇｐ１３０の下流のシグナル伝達経路を破壊することによって達成することができる。すなわち、一部の実施形態では、ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の阻害／拮抗は、ＩＬ－１１／ＩＬ

－１１受容体複合体を通したシグナル伝達の下流のシグナル伝達経路／過程／因子の阻害を含む。

【００６８】

一部の実施形態では、ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の阻害／拮抗は、ＩＬ－１１／ＩＬ－１１受容体複合体によって活性化される細胞内シグナル伝達経路を通したシグナル伝達の阻害を含む。一部の実施形態では、ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の阻害／拮抗は、その発現／活性がＩＬ－１１／ＩＬ－１１受容体複合体を通したシグナル伝達の結果として上方制御される１つまたは複数の因子の阻害を含む。

【００６９】

一部の実施形態では、本発明の方法は、ＪＡＫ／ＳＴＡＴシグナル伝達を阻害することが可能な薬剤を利用する。一部の実施形態では、ＪＡＫ／ＳＴＡＴシグナル伝達を阻害することができる薬剤は、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、ＴＹＫ２、ＳＴＡＴ１、ＳＴＡＴ２、ＳＴＡＴ３、ＳＴＡＴ４、ＳＴＡＴ５Ａ、ＳＴＡＴ５Ｂおよび／またはＳＴＡＴ６の作用を阻害することができる。例えば、薬剤は、ＪＡＫ／ＳＴＡＴタンパク質の活性化を阻害する、ＪＡＫもしくはＳＴＡＴタンパク質と、細胞表面受容体、例えば、ＩＬ－１１Ｒαもしくはｇｐ１３０との相互作用を阻害する、ＪＡＫタンパク質とＳＴＡＴタンパク質との相互作用を阻害する、ＳＴＡＴタンパク質のリン酸化を阻害する、ＳＴＡＴタンパク質の二量体化を阻害する、ＳＴＡＴタンパク質の細胞核への移行を阻害する、ＳＴＡＴタンパク質のＤＮＡへの結合を阻害する、ならびに／またはＪＡＫおよび／もしくはＳＴＡＴタンパク質の分解を促進することができてもよい。一部の実施形態では、ＪＡＫ／ＳＴＡＴ阻害剤は、ルキソリチニブ（Ｊａｋａｆｉ／Ｊａｋａｖｉ；Ｉｎｃｙｔｅ）、トファシチニブ（Ｘｅｌｊａｎｚ／Ｊａｋｖｉｎｕｓ；ＮＩＨ／Ｐｆｉｚｅｒ）、オクラシチニブ（Ａｐｏｑｕｅｌ）、バリシチニブ（Ｏｌｕｍｉａｎｔ；Ｉｎｃｙｔｅ／Ｅｌｉ Ｌｉｌｌｙ）、フィルゴチニブ（Ｇ－１４６０３４／ＧＬＰＧ－０６３４；Ｇａｌａｐａｇｏｓ ＮＶ）、ガンドチニブ（ＬＹ－２７８４５４４；Ｅｌｉ Ｌｉｌｌｙ）、レスタウルチニブ（ＣＥＰ－７０１；Ｔｅｖａ）、モメロチニブ（ＧＳ－０３８７／ＣＹＴ－３８７；Ｇｉｌｅａｄ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）、パクリチニブ（ＳＢ１５１８；ＣＴＩ）、ＰＦ－０４９６５８４２（Ｐｆｉｚｅｒ）、ウパダシチニブ（ＡＢＴ－４９４；ＡｂｂＶｉｅ）、ペフィシチニブ（ＡＳＰ０１５Ｋ／ＪＮＪ－５４７８１５３２；Ａｓｔｅｌｌａｓ）、フェドラチニブ（ＳＡＲ３０２５０３；Ｃｅｌｇｅｎｅ）、ククルビタシンＩ（ＪＳＩ－１２４）およびＣＨＺ８６８から選択される。

【００７０】

一部の実施形態では、本発明の方法は、ＭＡＰＫ／ＥＲＫシグナル伝達を阻害することが可能な薬剤を用いる。一部の実施形態では、ＭＡＰＫ／ＥＲＫシグナル伝達を阻害することができる薬剤は、ＧＲＢ２の作用を阻害する、ＲＡＦキナーゼの作用を阻害する、ＭＥＫタンパク質の作用を阻害する、ＭＡＰ３Ｋ／ＭＡＰ２Ｋ／ＭＡＰＫおよび／もしくはＭｙｃの活性化を阻害する、ならびに／またはＳＴＡＴタンパク質のリン酸化を阻害することができる。一部の実施形態では、ＥＲＫシグナル伝達を阻害することが可能な薬剤は、ＥＲＫ ｐ４２／４４を阻害することが可能である。一部の実施形態では、ＥＲＫ阻害剤は、ＳＣＨ７７２９８４、ＳＣ１、ＶＸ－１１ｅ、ＤＥＬ－２２３７９、ソラフェニブ（Ｎｅｘａｖａｒ；Ｂａｙｅｒ／Ｏｎｙｘ）、ＳＢ５９０８８５、ＰＬＸ４７２０、ＸＬ２８１、ＲＡＦ２６５（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、エンコラフェニブ（ＬＧＸ８１８／Ｂｒａｆｔｏｖｉ；Ａｒｒａｙ ＢｉｏＰｈａｒｍａ）、ダブラフェニブ（Ｔａｆｉｎｌａｒ；ＧＳＫ）、ベムラフェニブ（Ｚｅｌｂｏｒａｆ；Ｒｏｃｈｅ）、コビメチニブ（Ｃｏｔｅｌｌｉｃ；Ｒｏｃｈｅ）、ＣＩ－１０４０、ＰＤ０３２５９０１、ビニメチニブ（ＭＥＫ１６２／ＭＥＫＴＯＶＩ；Ａｒｒａｙ ＢｉｏＰｈａｒｍａ）、セルメチニブ（ＡＺＤ６２４４；Ａｒｒａｙ／ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）、およびトラメチニブ（ＧＳＫ１１２０２１２／Ｍｅｋｉｎｉｓｔ；Ｎｏｖａｒｔｉｓ）から選択される。一部の実施形態では、本発明の方法は、ｃ－Ｊｕｎ Ｎ末端キナーゼ（ＪＮＫ）シグナル伝達／活性を阻害することが可能な薬剤を用いる。一部の実施形態では、ＪＮＫシグナル伝達／活性を阻害する

ことが可能な薬剤は、ＪＮＫ（例えばＪＮＫ１、ＪＮＫ２）の作用および／またはリン酸化を阻害することが可能である。一部の実施形態では、ＪＮＫ阻害剤は、ＳＰ６００１２５、ＣＥＰ１３４７、ＴＣＳ　ＪＮＫ　６ｏ、ｃ－Ｊｕｎペプチド、ＳＵ３３２７、ＡＥＧ３４８２、ＴＣＳ　ＪＮＫ　５ａ、ＢＩ７８Ｄ３、ＩＱ３、ＳＲ３５７６、ＩＱ１Ｓ、ＪＩＰ－１（１５３－１６３）およびＣＣ４０１二塩化水素化物から選択される。

【００７１】

本実施例では、発明者はＮＯＸ４の発現および活性が、ＩＬ－１１／ＩＬ－１１Ｒα／ｇｐ１３０を通したシグナル伝達によって上方制御されることを実証する。ＮＯＸ４はＮＡＤＰＨオキシダーゼであり、反応性酸素種（ＲＯＳ）の供給源である。Ｎｏｘ４の発現は肝細胞特異的なＩｌ１１発現を有するトランスジェニックマウスで上方制御され、ＩＬ１１で刺激した一次ヒト肝細胞はＮＯＸ４発現を上方制御する。

【００７２】

一部の実施形態では、本発明は、ＮＯＸ４の発現（遺伝子またはタンパク質発現）または機能を阻害することが可能な薬剤を用いる。一部の実施形態では、本発明は、ＮＯＸ４発現／機能のＩＬ－１１媒介上方制御を阻害することが可能な薬剤を用いる。ＮＯＸ４の発現または機能を阻害することが可能な薬剤は、本明細書ではＮＯＸ４阻害剤と呼ぶことができる。例えば、ＮＯＸ４阻害剤は、ＮＯＸ４の発現（例えば遺伝子および／またはタンパク質発現）を低減すること、ＮＯＸ４をコードするＲＮＡのレベルを低減すること、ＮＯＸ４タンパク質のレベルを低減すること、および／またはＮＯＸ４活性のレベルを低減すること（例えば、ＮＯＸ４媒介ＮＡＤＰＨオキシダーゼ活性および／またはＮＯＸ４媒介ＲＯＳ生産を低減すること）が可能である。

【００７３】

ＮＯＸ４阻害剤には、ＮＯＸ４結合分子およびＮＯＸ４発現を低減することが可能な分子が含まれる。ＮＯＸ４結合阻害剤には、ペプチド／核酸アプタマー、抗体（および抗体断片）、およびＮＯＸ４機能のアンタゴニストとしてふるまうＮＯＸ４の相互作用パートナーの断片、およびＮＯＸ４の小分子阻害剤が含まれる。ＮＯＸ４発現を低減することが可能な分子には、ＮＯＸ４へのアンチセンスＲＮＡ（例えば、ｓｉＲＮＡ、ｓｈＲＮＡ）が含まれる。一部の実施形態では、ＮＯＸ４阻害剤は、Ａｌｔｅｎｈｏｆｅｒら、Ａｎｔｉｏｘｉｄ　Ｒｅｄｏｘ　Ｓｉｇｎａｌ。（２０１５）２３（５）：４０６～４２７頁またはＡｕｇｓｂｕｒｄｅｒら、Ｒｅｄｏｘ　Ｂｉｏｌ。（２０１９）２６：１０１２７２頁、に記載されるＮＯＸ４阻害剤、例えばＧＫＴ１３７８３１から選択される。

【００７４】

結合剤

一部の実施形態では、ＩＬ－１１媒介性シグナル伝達を阻害することができる薬剤は、ＩＬ－１１に結合してもよい。一部の実施形態では、ＩＬ－１１媒介性シグナル伝達を阻害することができる薬剤は、ＩＬ－１１の受容体（例えば、ＩＬ－１１Ｒα、ｇｐ１３０、またはＩＬ－１１Ｒαおよび／もしくはｇｐ１３０を含有する複合体）に結合してもよい。そのような薬剤の結合は、ＩＬ－１１がＩＬ－１１の受容体に結合する能力を低減させる／防止することによって、下流のシグナル伝達を阻害することにより、ＩＬ－１１媒介性シグナル伝達を阻害することができる。そのような薬剤の結合は、ＩＬ－１１がＩＬ－１１の受容体、例えば、ＩＬ－１１Ｒαおよび／またはｇｐ１３０に結合する能力を低減させる／防止することによって、下流のシグナル伝達を阻害することにより、ＩＬ－１１媒介性ｃｉｓおよび／またはｔｒａｎｓシグナル伝達を阻害することができる。薬剤は、ＩＬ－１１および可溶型ＩＬ－１１Ｒαなどのｔｒａｎｓシグナル伝達複合体に結合し、ｇｐ１３０媒介性シグナル伝達を阻害することができる。

【００７５】

ＩＬ－１１／ＩＬ－１１含有複合体またはＩＬ－１１の受容体に結合することができる薬剤は、任意の種類のものであってもよいが、一部の実施形態では、薬剤は、抗体、その抗原結合性断片、ポリペプチド、ペプチド、核酸、オリゴヌクレオチド、アプタマーまたは低分子であってもよい。薬剤を、単離もしくは精製された形態で提供するか、または医

薬組成物もしくは医薬として製剤化することができる。
【００７６】
抗体および抗原結合性断片
一部の実施形態では、ＩＬ－１１／ＩＬ－１１含有複合体またはＩＬ－１１の受容体に結合することが可能な薬剤は、抗体またはその抗原結合性断片である。一部の実施形態では、ＩＬ－１１／ＩＬ－１１含有複合体またはＩＬ－１１の受容体に結合することが可能な薬剤は、ポリペプチド、例えばデコイ受容体分子である。一部の実施形態では、ＩＬ－１１／ＩＬ－１１含有複合体またはＩＬ－１１の受容体に結合することが可能な薬剤は、アプタマーであってよい。
【００７７】
一部の実施形態では、ＩＬ－１１／ＩＬ－１１含有複合体またはＩＬ－１１の受容体に結合することが可能な薬剤は、抗体またはその抗原結合性断片である。「抗体」は、本明細書で最も広い意味で使用され、それらが関連する標的分子への結合を示す限り、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、単一特異性および多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、ならびに抗体断片を包含する。
【００７８】
モノクローナル抗体技術と関連する今日の技術を考慮すると、多くの抗原に対する抗体を調製することができる。抗原結合部分は、抗体の一部（例えば、Ｆａｂ断片）または合成抗体断片（例えば、一本鎖Ｆｖ断片［ＳｃＦｖ］）であってもよい。選択された抗原に対するモノクローナル抗体を、公知の技術、例えば、「Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ ｍａｎｕａｌ ｏｆ ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ」、Ｈ Ｚｏｌａ（ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ、１９８８）および「Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ｈｙｂｒｉｄｏｍａ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ」、ＪＧ Ｒ Ｈｕｒｒｅｌｌ（ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ、１９８２）に開示されたものによって調製することができる。キメラ抗体は、Ｎｅｕｂｅｒｇｅｒら（１９８８、８ｔｈ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ Ｐａｒｔ ２、７９２～７９９頁）によって考察されている。モノクローナル抗体（ｍＡｂ）は本発明の方法で特に有益であり、抗原上の単一のエピトープを特異的に標的にする抗体の均一集団である。
【００７９】
ポリクローナル抗体も、本発明の方法において有用である。単一特異性ポリクローナル抗体が好ましい。好適なポリクローナル抗体を、当業界で周知の方法を使用して調製することができる。
【００８０】
抗体および抗体断片を遺伝子操作することができるため、ＦａｂおよびＦａｂ２断片などの抗体の抗原結合性断片を使用／提供することもできる。抗体の可変重鎖（ＶＨ）および可変軽鎖（ＶＬ）ドメインは、抗原認識に関与し、初期プロテアーゼ消化実験によって初めて認識された事実である。さらなる確認は、齧歯類抗体の「ヒト化」によって見出される。得られる抗体が齧歯類親抗体の抗原特異性を保持するように、齧歯類起源の可変ドメインを、ヒト起源の定常ドメインに融合することができる（Ｍｏｒｒｉｓｏｎら（１９８４）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｄ．ＵＳＡ ８１、６８５１～６８５５頁）。
【００８１】
本開示による抗体および抗原結合性断片は、関連する標的分子（すなわち、ＩＬ－１１／ＩＬ－１１含有複合体／ＩＬ－１１の受容体）に結合することができる抗体の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む。
【００８２】
ＩＬ－１１への結合が可能な抗体には、例えば、ＢｏｃｋｈｏｒｎらＮａｔ．Ｃｏｍｍｕｎ．（２０１３年）４（０）：１３９３頁において例えば使用されているモノクローナルマウス抗ヒトＩＬ－１１抗体クローン＃２２６２６；カタログ番号ＭＡＢ２１８（Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ、ＭＮ、米国）、クローン６Ｄ９Ａ（Ａｂｂｉｏｔｅｃ）、クローン

ＫＴ８（Ａｂｂｉｏｔｅｃ）、クローンＭ３１０３Ｆ１１（ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ）、クローン１Ｆ１（Ａｂｎｏｖａ社）、クローン３Ｃ６（Ａｂｎｏｖａ社）、クローンＧＦ１（ＬｉｆｅＳｐａｎ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）、クローン１３４５５（Ｓｏｕｒｃｅ ＢｉｏＳｃｉｅｎｃｅ）、１１ｈ３／１９．６．１［Ｈｅｒｍａｎｎら、Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ Ｒｈｅｕｍ．（１９９８年）４１（８）：１３８８～９７頁］、ＡＢ－２１８－ＮＡ（Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ）、Ｘ２０３［Ｎｇら、Ｓｃｉ Ｔｒａｎｓｌ Ｍｅｄ．（２０１９年）１１（５１１）ｐｉｉ：ｅａａｗ１２３７］ならびに米国特許出願公開第２００９／０２０２５３３号Ａ１、ＷＯ９９／５９６０８号Ａ２、ＷＯ２０１８／１０９１７４号Ａ２およびＷＯ２０１９／２３８８８２号Ａ１に開示される抗ＩＬ－１１抗体がある。

【００８３】

特に、抗ＩＬ－１１抗体クローン２２６２６（ＭＡＢ２１８としても知られる）は、例えばＳｃｈａｅｆｅｒら、Ｎａｔｕｒｅ（２０１７）５５２（７６８３）：１１０～１１５頁において、ＩＬ－１１媒介シグナル伝達のアンタゴニストであることが示された。モノクローナル抗体１１ｈ３／１９．６．１は、Ｈｅｒｍａｎｎら、Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ Ｒｈｅｕｍ．（１９９８）４１（８）：１３８８～９７頁で中和抗ＩＬ－１１ ＩｇＧ１であると開示されている。例えばＭｃＣｏｙら、ＢＭＣ Ｃａｎｃｅｒ（２０１３）１３：１６で使用されるＲ＆Ｄ ＳｙｓｔｅｍｓからのＡＢ－２１８－ＮＡは、中和抗ＩＬ－１１抗体の別の例である。ＷＯ２０１８／１０９１７４Ａ２およびＷＯ２０１９／２３８８８２Ａ１は、ＩＬ－１１媒介シグナル伝達のさらなる例示的抗ＩＬ－１１抗体アンタゴニストを開示する。Ｎｇら、「ＩＬ－１１ ｉｓ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ｔａｒｇｅｔ ｉｎ ｉｄｉｏｐａｔｈｉｃ ｐｕｌｍｏｎａｒｙ ｆｉｂｒｏｓｉｓ。」ｂｉｏＲｘｉｖ ３３６５３７；ｄｏｉ：ｈｔｔｐｓ：／／ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１１０１／３３６５３７およびＷＯ２０１９／２３８８８２Ａ１で開示されるＸ２０３（Ｅｎｘ２０３とも呼ばれる）は、ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の抗ＩＬ－１１抗体アンタゴニストであり、ＷＯ２０１９／２３８８８２Ａ１の配列番号９２（本開示の配列番号２２）によるＶＨ領域、およびＷＯ２０１９／２３８８８２Ａ１の配列番号９４（本開示の配列番号２３）によるＶＬ領域を含む。Ｘ２０３のヒト化バージョンがＷＯ２０１９／２３８８８２Ａ１に記載され、例えば、ＷＯ２０１９／２３８８８２Ａ１の配列番号１１７（本開示の配列番号３０）によるＶＨ領域、およびＷＯ２０１９／２３８８８２Ａ１の配列番号１２２（本開示の配列番号３１）によるＶＬ領域を含むｈＥｎｘ２０３が含まれる。Ｅｎｘ１０８Ａは、ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の抗ＩＬ－１１抗体アンタゴニストのさらなる例であり、ＷＯ２０１９／２３８８８２Ａ１の配列番号８（本開示の配列番号２６）によるＶＨ領域、およびＷＯ２０１９／２３８８８２Ａ１の配列番号２０（本開示の配列番号２７）によるＶＬ領域を含む。

【００８４】

ＩＬ－１１Ｒαに結合することができる抗体には、例えばモノクローナル抗体クローン０２５（Ｓｉｎｏ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ）、クローンＥＰＲ５４４６（Ａｂｃａｍ）、クローン４７３１４３（Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ）、クローン８Ｅ２、８Ｄ１０および８Ｅ４、および米国特許出願公開第２０１４／０２１９９１９号に記載される８Ｅ２の親和性成熟バリアント、Ｂｌａｎｃら（Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ。２０００年７月３１日；２４１（１－２）；４３～５９頁）に記載されるモノクローナル抗体、Ｘ２０９（Ｗｉｄｊａｊａら、「ＩＬ－１１ ｎｅｕｔｒａｌｉｓｉｎｇ ｔｈｅｒａｐｉｅｓ ｔａｒｇｅｔ ｈｅｐａｔｉｃ ｓｔｅｌｌａｔｅ ｃｅｌｌ－ｉｎｄｕｃｅｄ ｌｉｖｅｒ ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ ａｎｄ ｆｉｂｒｏｓｉｓ ｉｎ ＮＡＳＨ。」ｂｉｏＲｘｉｖ ４７００６２；ｄｏｉ：ｈｔｔｐｓ：／／ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１１０１／４７００６２、としても公開されている、Ｗｉｄｊａｊａら、Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ（２０１９）１５７（３）：７７７～７９２頁）、ＷＯ２０１４１２１３２５Ａ１および米国特許出願公開第２０１３／０３０２２７７号で開示される抗体、ならびに米国特許出願公開第２００９／０２０２５３３号、ＷＯ９９／５９６０８Ａ２、ＷＯ２０

１８／１０９１７０Ａ２およびＷＯ２０１９／２３８８８４Ａ１で開示される抗ＩＬ－１１Ｒα抗体が含まれる。

【００８５】

特に、抗ＩＬ－１１Ｒα抗体クローン４７３１４３（ＭＡＢ１９７７としても知られる）は、例えばＳｃｈａｅｆｅｒら、Ｎａｔｕｒｅ（２０１７）５５２（７６８３）：１１０～１１５頁において、ＩＬ－１１媒介シグナル伝達のアンタゴニストであることが示された。米国特許出願公開第２０１４／０２１９９１９号は、抗ヒトＩＬ－１１Ｒα抗体クローン８Ｅ２、８Ｄ１０および８Ｅ４の配列を提供し、ＩＬ－１１媒介シグナル伝達に拮抗するそれらの能力を開示する－例えば米国特許出願公開第２０１４／０２１９９１９号の［０４８９］～［０４９０］を参照する。米国特許出願公開第２０１４／０２１９９１９号は、クローン８Ｅ２の追加の６２個の親和性成熟バリアントの配列情報をさらに提供し、そのうちの６１個はＩＬ－１１媒介シグナル伝達に拮抗すると開示されている－米国特許出願公開第２０１４／０２１９９１９号の表３を参照する。ＷＯ２０１８／１０９１７０Ａ２およびＷＯ２０１９／２３８８８４Ａ１は、ＩＬ－１１媒介シグナル伝達のさらなる例示的抗ＩＬ－１１Ｒα抗体アンタゴニストを開示する。Ｗｉｄｊａｊａら、「ＩＬ－１１ ｎｅｕｔｒａｌｉｓｉｎｇ ｔｈｅｒａｐｉｅｓ ｔａｒｇｅｔ ｈｅｐａｔｉｃ ｓｔｅｌｌａｔｅ ｃｅｌｌ－ｉｎｄｕｃｅｄ ｌｉｖｅｒ ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ ａｎｄ ｆｉｂｒｏｓｉｓ ｉｎ ＮＡＳＨ。」ｂｉｏＲｘｉｖ ４７００６２；ｄｏｉ：ｈｔｔｐｓ：／／ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１１０１／４７００６２およびＷＯ２０１９／２３８８８４Ａ１で開示されるＸ２０９（Ｅｎｘ２０９とも呼ばれる）は、ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の抗ＩＬ－１１Ｒα抗体アンタゴニストであり、ＷＯ２０１９／２３８８８４Ａ１の配列番号７（本開示の配列番号２４）によるＶＨ領域、およびＷＯ２０１９／２３８８８４Ａ１の配列番号１４（本開示の配列番号２５）によるＶＬ領域を含む。Ｘ２０９のヒト化バージョンがＷＯ２０１９／２３８８８４Ａ１に記載され、例えば、ＷＯ２０１９／２３８８８４Ａ１の配列番号１１（本開示の配列番号３２）によるＶＨ領域、およびＷＯ２０１９／２３８８８４Ａ１の配列番号１７（本開示の配列番号３３）によるＶＬ領域を含むｈＥｎｘ２０９が含まれる。

【００８６】

当業者は、所定の種／対象での治療使用のために好適な抗体生産技術によく通じている。例えば、ヒトでの治療使用のために好適な抗体生産手順は、ＰａｒｋおよびＳｍｏｌｅｎ、Ａｄｖａｎｃｅｓ ｉｎ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ（２００１）５６：３６９～４２１頁（ここに参照により完全に組み込まれる）に記載される。

【００８７】

所定の標的タンパク質（例えば、ＩＬ－１１またはＩＬ－１１Ｒα）に対する抗体はモデル種（例えば、齧歯動物、ウサギ）で作製し、その後所定の種／対象での治療使用のためのそれらの適性を向上させるために工学操作することができる。例えば、ヒト生殖細胞系免疫グロブリン配列により類似している抗体配列に到達するために（それによって抗体で処置したヒト対象で抗外因性抗体免疫応答の可能性を低減する）、モデル種の免疫化によって作製したモノクローナル抗体の１つまたは複数のアミノ酸を置換することができる。抗体可変ドメインでの改変は、抗体パラトープを保存するためにフレームワーク領域に焦点を合わせることができる。抗体ヒト化は抗体技術の分野におけるルーチン慣行の問題であり、例えばＡｌｍａｇｒｏおよびＦｒａｎｓｓｏｎ、Ｆｒｏｎｔｉｅｒｓ ｉｎ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ（２００８）１３：１６１９～１６３３頁、Ｓａｆｄａｒｉら、Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｇｅｎｅｔｉｃ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ Ｒｅｖｉｅｗｓ（２０１３）２９（２）：１７５～１８６頁およびＬｏら、Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌｏｇｙ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（２０１４）２（１）でレビューされており、その全てはここに参照により完全に組み込まれる。そのような動物で作製した抗体が完全にヒトであるようにヒト免疫グロブリン遺伝子を発現するトランスジェニックモデル種で所定の標的タンパク質（例えばＩＬ－１１またはＩＬ－１１Ｒα）に対する抗体を作製することによって、ヒト化のための要件を回避することができる（例えば、ここに参照により完全に組み込ま

れる、Ｂｒｕｇｇｅｍａｎｎら、Ａｒｃｈ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｔｈｅｒ Ｅｘｐ（Ｗａｒｓｚ）（２０１５）６３（２）：１０１～１０８頁に記載される）。

【００８８】

所定の標的タンパク質（例えばＩＬ－１１またはＩＬ－１１Ｒα）に対する抗体の同定のためにファージディスプレイ技術を用いることもでき、それらは当業者に周知である。例えば、ヒト標的タンパク質に対する完全ヒト抗体の同定のためのファージディスプレイの使用は、例えば、Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍ、Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．（２００５）２３、１１０５～１１１６頁およびＣｈａｎら、Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ（２０１４）２６（１２）：６４９～６５７頁でレビューされ、それらはここに参照により完全に組み込まれる。

【００８９】

抗体／断片は、ＩＬ－１１の生物活性を阻害する、または低減させるアンタゴニスト抗体／断片であってもよい。抗体／断片は、ＩＬ－１１の生物学的効果、例えば、ＩＬ－１１受容体による産生シグナル伝達を刺激するその能力を中和する、中和抗体であってもよい。中和活性を、Ｔ１１マウス形質細胞腫細胞系（Ｎｏｒｄａｎ，Ｒ．Ｐ．ら（１９８７）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１３９：８１３頁）においてＩＬ－１１誘導性増殖を中和する能力によって測定することができる。

【００９０】

ＩＬ－１１またはＩＬ－１１Ｒα結合性抗体は、例えば、米国特許出願公開第２０１４／０２１９９１９号またはＢｌａｎｃら（Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ．２０００年７月３１日；２４１（１～２）；４３～５９頁に記載されるアッセイを使用してＩＬ－１１媒介シグナル伝達に拮抗する能力のために評価することができる。簡潔には、ＩＬ－１１およびＩＬ－１１Ｒα結合性抗体は、適当な種からのＩＬ－１１による刺激に応答して、適当な種からのＩＬ－１１Ｒαおよびｇｐ１３０を発現するＢａ／Ｆ３細胞の増殖を阻害する能力のためにｉｎ ｖｉｔｒｏで評価することができる。あるいは、ＩＬ－１１およびＩＬ－１１Ｒα結合性抗体は、αＳＭＡ発現の評価によって、ＴＧＦβ１による線維芽細胞の刺激の後に線維芽細胞から筋線維芽細胞への移行を阻害する能力のためにｉｎ ｖｉｔｒｏで分析することができる（例えば、ＷＯ２０１８／１０９１７４Ａ２（実施例６）およびＷＯ２０１８／１０９１７０Ａ２（実施例６）、Ｎｇら、Ｓｃｉ Ｔｒａｎｓｌ Ｍｅｄ．（２０１９）１１（５１１）ｐｉｉ：ｅａａｗ１２３７およびＷｉｄｊａｊａら、Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ（２０１９）１５７（３）：７７７～７９２に記載されるように）。

【００９１】

抗体は一般に、６つのＣＤＲを含む；軽鎖可変領域（ＶＬ）中の３つ：ＬＣ－ＣＤＲ１、ＬＣ－ＣＤＲ２、ＬＣ－ＣＤＲ３、および重鎖可変領域（ＶＨ）中の３つ：ＨＣ－ＣＤＲ１、ＨＣ－ＣＤＲ２およびＨＣ－ＣＤＲ３を含む。６つのＣＤＲは一緒になって、標的分子に結合する抗体の部分である、抗体のパラトープを規定する。ＶＨ領域およびＶＬ領域は各ＣＤＲのいずれかの側のフレームワーク領域（ＦＲ）を含み、それはＣＤＲのために足場を提供する。Ｎ末端からＣ末端にかけて、ＶＨ領域は以下の構造を含む：Ｎ項－［ＨＣ－ＦＲ１］－［ＨＣ－ＣＤＲ１］－［ＨＣ－ＦＲ２］－［ＨＣ－ＣＤＲ２］－［ＨＣ－ＦＲ３］－［ＨＣ－ＣＤＲ３］－［ＨＣ－ＦＲ４］－Ｃ項；ＶＬ領域は、以下の構造を含む：Ｎ項－［ＬＣ－ＦＲ１］－［ＬＣ－ＣＤＲ１］－［ＬＣ－ＦＲ２］－［ＬＣ－ＣＤＲ２］－［ＬＣ－ＦＲ３］－［ＬＣ－ＣＤＲ３］－［ＬＣ－ＦＲ４］－Ｃ項。

【００９２】

Ｋａｂａｔら、Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ、第５版、Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ、Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ、Ｂｅｔｈｅｓｄａ、ＭＤ（１９９１）、Ｃｈｏｔｈｉａら、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１～９１７頁（１９８７）に記載されたもの、およびＲｅｔｔｅｒら、Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．（２００５）３３（ｓｕｐｐｌ １）：Ｄ６７１～Ｄ６７４頁に記載されたような

ＶＢＡＳＥ２などの、抗体ＣＤＲおよびＦＲを定義するためのいくつかの異なる慣例がある。本明細書に記載される抗体のＶＨ領域およびＶＬ領域のＣＤＲおよびＦＲは、カバットシステムによって規定される。

【００９３】

一部の実施形態では、本開示による抗体またはその抗原結合性断片は、ＩＬ－１１に特異的に結合する抗体に由来する（例えば、Ｅｎｘ１０８Ａ、Ｅｎｘ２０３またはｈＥｎｘ２０３）。一部の実施形態では、本開示による抗体またはその抗原結合性断片は、ＩＬ－１１Ｒαに特異的に結合する抗体に由来する（例えば、Ｅｎｘ２０９またはｈＥｎｘ２０９）。

【００９４】

本開示による抗体および抗原結合性断片は、好ましくはＩＬ－１１媒介シグナル伝達を阻害する。そのような抗体／抗原結合性断片は、ＩＬ－１１媒介シグナル伝達のアンタゴニストであると記載することができ、および／またはＩＬ－１１媒介シグナル伝達を中和する能力を有すると記載することができる。

【００９５】

一部の実施形態では、抗体／抗原結合性断片はＩＬ－１１に結合する抗体のＣＤＲを含む。一部の実施形態では、抗体／抗原結合性断片は、本明細書に記載されるＩＬ－１１結合性抗体（例えば、Ｅｎｘ１０８Ａ、Ｅｎｘ２０３またはｈＥｎｘ２０３）のＣＤＲまたはこのＣＤＲに由来するＣＤＲを含む。

【００９６】

一部の実施形態では、抗体／抗原結合性断片は、以下のＣＤＲを組み込むＶＨ領域を含む：

（１）

配列番号３４のアミノ酸配列を有するＨＣ－ＣＤＲ１

配列番号３５のアミノ酸配列を有するＨＣ－ＣＤＲ２

配列番号３６のアミノ酸配列を有するＨＣ－ＣＤＲ３、

または、ＨＣ－ＣＤＲ１、ＨＣ－ＣＤＲ２もしくはＨＣ－ＣＤＲ３のうちの１つまたは複数の中の１つもしくは２つもしくは３つのアミノ酸が別のアミノ酸で置換されるそのバリアント。

一部の実施形態では、抗体／抗原結合性断片は、以下のＣＤＲを組み込むＶＬ領域を含む：

（２）

配列番号３７のアミノ酸配列を有するＬＣ－ＣＤＲ１

配列番号３８のアミノ酸配列を有するＬＣ－ＣＤＲ２

配列番号３９のアミノ酸配列を有するＬＣ－ＣＤＲ３

または、ＬＣ－ＣＤＲ１、ＬＣ－ＣＤＲ２もしくはＬＣ－ＣＤＲ３のうちの１つまたは複数の中の１つもしくは２つもしくは３つのアミノ酸が別のアミノ酸で置換されるそのバリアント。

一部の実施形態では、抗体／抗原結合性断片は、以下のＣＤＲを組み込むＶＨ領域を含む：

（３）

配列番号４０のアミノ酸配列を有するＨＣ－ＣＤＲ１

配列番号４１のアミノ酸配列を有するＨＣ－ＣＤＲ２

配列番号４２のアミノ酸配列を有するＨＣ－ＣＤＲ３

または、ＨＣ－ＣＤＲ１、ＨＣ－ＣＤＲ２もしくはＨＣ－ＣＤＲ３のうちの１つまたは複数の中の１つもしくは２つもしくは３つのアミノ酸が別のアミノ酸で置換されるそのバリアント。

一部の実施形態では、抗体／抗原結合性断片は、以下のＣＤＲを組み込むＶＬ領域を含む：

（４）

配列番号４３のアミノ酸配列を有するＬＣ－ＣＤＲ１
配列番号４４のアミノ酸配列を有するＬＣ－ＣＤＲ２
配列番号４５のアミノ酸配列を有するＬＣ－ＣＤＲ３
または、ＬＣ－ＣＤＲ１、ＬＣ－ＣＤＲ２もしくはＬＣ－ＣＤＲ３のうちの１つまたは複数の中の１つもしくは２つもしくは３つのアミノ酸が別のアミノ酸で置換されるそのバリアント。

【００９７】

一部の実施形態では、抗体／抗原結合性断片は、（１）によるＣＤＲを組み込むＶＨ領域、および（２）によるＣＤＲを組み込むＶＬ領域を含む。一部の実施形態では、抗体／抗原結合性断片は、（３）によるＣＤＲを組み込むＶＨ領域、および（４）によるＣＤＲを組み込むＶＬ領域を含む。

【００９８】

一部の実施形態では、抗体／抗原結合性断片は、ＩＬ－１１に結合する抗体のＶＨ領域およびＶＬ領域を含む。一部の実施形態では、抗体／抗原結合性断片は、本明細書に記載されるＩＬ－１１結合性抗体（例えばＥｎｘ１０８Ａ、Ｅｎｘ２０３またはｈＥｎｘ２０３）のＶＨ領域およびＶＬ領域、またはこのＶＨ領域およびＶＬ領域に由来するＶＨ領域およびＶＬ領域を含む。

【００９９】

一部の実施形態では、抗体／抗原結合性断片は、配列番号２６のアミノ酸配列と少なくとも７０％の配列同一性、より好ましくは少なくとも７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％の配列同一性の１つを有するアミノ酸配列を含むＶＨ領域を含む。一部の実施形態では、抗体／抗原結合性断片は、配列番号２７のアミノ酸配列と少なくとも７０％の配列同一性、より好ましくは少なくとも７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％の配列同一性の１つを有するアミノ酸配列を含むＶＬ領域を含む。一部の実施形態では、抗体／抗原結合性断片は、配列番号２６のアミノ酸配列と少なくとも７０％の配列同一性、より好ましくは少なくとも７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％の配列同一性の１つを有するアミノ酸配列を含むＶＨ領域、および配列番号２７のアミノ酸配列と少なくとも７０％の配列同一性、より好ましくは少なくとも７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％の配列同一性の１つを有するアミノ酸配列を含むＶＬ領域を含む。

【０１００】

一部の実施形態では、抗体／抗原結合性断片は、配列番号２２のアミノ酸配列と少なくとも７０％の配列同一性、より好ましくは少なくとも７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％の配列同一性の１つを有するアミノ酸配列を含むＶＨ領域を含む。一部の実施形態では、抗体／抗原結合性断片は、配列番号２３のアミノ酸配列と少なくとも７０％の配列同一性、より好ましくは少なくとも７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％の配列同一性の１つを有するアミノ酸配列を含むＶＬ領域を含む。一部の実施形態では、抗体／抗原結合性断片は、配列番号２２のアミノ酸配列と少なくとも７０％の配列同一性、より好ましくは少なくとも７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％の配列同一性の１つを有するアミノ酸配列を含むＶＨ領域、および配列番号２３のアミノ酸配列と少なくとも７０％の配列同一性、より好ましくは少なくとも７５％、８０％、８５％、８６％、８

７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％の配列同一性の１つを有するアミノ酸配列を含むＶＬ領域を含む。

【０１０１】

一部の実施形態では、抗体／抗原結合性断片は、配列番号３０のアミノ酸配列と少なくとも７０％の配列同一性、より好ましくは少なくとも７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％の配列同一性の１つを有するアミノ酸配列を含むＶＨ領域を含む。一部の実施形態では、抗体／抗原結合性断片は、配列番号３１のアミノ酸配列と少なくとも７０％の配列同一性、より好ましくは少なくとも７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％の配列同一性の１つを有するアミノ酸配列を含むＶＬ領域を含む。一部の実施形態では、抗体／抗原結合性断片は、配列番号３０のアミノ酸配列と少なくとも７０％の配列同一性、より好ましくは少なくとも７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％の配列同一性の１つを有するアミノ酸配列を含むＶＨ領域、および配列番号３１のアミノ酸配列と少なくとも７０％の配列同一性、より好ましくは少なくとも７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％の配列同一性の１つを有するアミノ酸配列を含むＶＬ領域を含む。

【０１０２】

一部の実施形態では、抗体／抗原結合性断片はＩＬ－１１Ｒαに結合する抗体のＣＤＲを含む。一部の実施形態では、抗体／抗原結合性断片は、本明細書に記載されるＩＬ－１１Ｒα結合性抗体（例えば、Ｅｎｘ２０９またはｈＥｎｘ２０９）のＣＤＲまたはこのＣＤＲに由来するＣＤＲを含む。

【０１０３】

一部の実施形態では、抗体／抗原結合性断片は、以下のＣＤＲを組み込むＶＨ領域を含む：

（５）

配列番号４６のアミノ酸配列を有するＨＣ－ＣＤＲ１
配列番号４７のアミノ酸配列を有するＨＣ－ＣＤＲ２
配列番号４８のアミノ酸配列を有するＨＣ－ＣＤＲ３
または、ＨＣ－ＣＤＲ１、ＨＣ－ＣＤＲ２もしくはＨＣ－ＣＤＲ３のうちの１つまたは複数の中の１つもしくは２つもしくは３つのアミノ酸が別のアミノ酸で置換されるそのバリアント。

一部の実施形態では、抗体／抗原結合性断片は、以下のＣＤＲを組み込むＶＬ領域を含む：

（６）

配列番号４９のアミノ酸配列を有するＬＣ－ＣＤＲ１
配列番号５０のアミノ酸配列を有するＬＣ－ＣＤＲ２
配列番号５１のアミノ酸配列を有するＬＣ－ＣＤＲ３
または、ＬＣ－ＣＤＲ１、ＬＣ－ＣＤＲ２もしくはＬＣ－ＣＤＲ３のうちの１つまたは複数の中の１つもしくは２つもしくは３つのアミノ酸が別のアミノ酸で置換されるそのバリアント。

【０１０４】

一部の実施形態では、抗体／抗原結合性断片は、（５）によるＣＤＲを組み込むＶＨ領域、および（６）によるＣＤＲを組み込むＶＬ領域を含む。

【０１０５】

一部の実施形態では、抗体／抗原結合性断片は、ＩＬ－１１Ｒαに結合する抗体のＶＨ

領域およびＶＬ領域を含む。一部の実施形態では、抗体／抗原結合性断片は、本明細書に記載されるＩＬ－１１Ｒα結合性抗体（例えば、Ｅｎｘ２０９またはｈＥｎｘ２０９）のＶＨ領域およびＶＬ領域、またはこのＶＨ領域およびＶＬ領域に由来するＶＨ領域およびＶＬ領域を含む。

【０１０６】

参照アミノ酸配列（例えば、本明細書に記載されるＣＤＲ配列、ＶＨ領域配列またはＶＬ領域配列）の１つまたは複数のアミノ酸が別のアミノ酸で置換される本発明による実施形態では、置換は、例えば以下の表による保存的置換であってよい。一部の実施形態では、中央欄の同じブロック中のアミノ酸が置換される。一部の実施形態では、右端の欄の同じ行のアミノ酸が置換される：

【０１０７】

【表１】

| | | |
|---|---|---|
| 脂肪族 | 無極性 | GAP |
| | | ILV |
| | 極性-非荷電 | CSTM |
| | | NQ |
| | 極性-荷電 | DE |
| | | KR |
| 芳香族 | | HFWY |

【０１０８】

一部の実施形態では、置換（複数可）は機能的に保存的であってよい。すなわち、一部の実施形態では、置換は、同等の非置換分子と比較して置換を含む抗体／断片の１つまたは複数の機能的特性（例えば標的結合性）に影響を及ぼすことができない（または、実質的に影響を及ぼすことができない）。

【０１０９】

一部の実施形態では、参照ＶＨ領域またはＶＬ領域配列と比較した置換（複数可）は、ＶＨ領域またはＶＬ領域配列の特定の領域または複数の領域に集中させることができる。例えば、参照ＶＨ領域またはＶＬ領域配列からの変化は、フレームワーク領域（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４）の１つまたは複数に集中させることができる。

【０１１０】

本開示による抗体および抗原結合性断片を、関連する標的分子に結合することができるモノクローナル抗体（ｍＡｂ）の配列を使用して設計および調製することができる。一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、ＦａｂおよびＦａｂ２断片などの抗体の抗原結合領域を使用／提供することもできる。「抗原結合性領域」または「抗原結合性断片」は、所定の抗体が特異的である標的に結合することが可能である抗体の任意の断片である。

【０１１１】

一部の実施形態では、抗体／断片は、ＩＬ－１１、ＩＬ－１１含有複合体、またはＩＬ－１１の受容体に結合することができる抗体のＶＬおよびＶＨ領域を含む。抗体の抗原結合領域のＶＬおよびＶＨ領域は、一緒になってＦｖ領域を構成する。一部の実施形態では、抗体／断片は、ＩＬ－１１、ＩＬ－１１含有複合体、またはＩＬ－１１の受容体に結合することができる抗体のＦｖ領域を含むか、またはそれからなる。Ｆｖ領域を、一本鎖として発現させることができるが、ＶＨおよびＶＬ領域は、例えば、可撓性オリゴペプチドによって共有的に連結される。したがって、抗体／断片は、ＩＬ－１１、ＩＬ－１１含有複合体、またはＩＬ－１１の受容体に結合することができる抗体のＶＬおよびＶＨ領域を含むｓｃＦｖを含んでもよいか、またはそれからなってもよい。

【０１１２】

抗体の抗原結合領域のＶＬおよび軽鎖定常（ＣＬ）領域、ならびにＶＨ領域および重鎖定常１（ＣＨ１）領域は、一緒になってＦａｂ領域を構成する。一部の実施形態では、抗体／断片は、ＩＬ－１１、ＩＬ－１１含有複合体、またはＩＬ－１１の受容体に結合する

ことができる抗体のＦａｂ領域を含むか、またはそれからなる。
【０１１３】
一部の実施形態では、抗体／断片は、ＩＬ－１１、ＩＬ－１１含有複合体、またはＩＬ－１１の受容体に結合することができる全抗体を含むか、またはそれからなる。「全抗体」とは、免疫グロブリン（Ｉｇ）の構造と実質的に類似する構造を有する抗体を指す。様々な種類の免疫グロブリンおよびその構造が、例えば、ＳｃｈｒｏｅｄｅｒおよびＣａｖａｃｉｎｉ Ｊ Ａｌｌｅｒｇｙ Ｃｌｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌ．（２０１０）１２５（２０２）：Ｓ４１～Ｓ５２頁に記載されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。Ｇ型の免疫グロブリン（すなわち、ＩｇＧ）は、２つの重鎖と２つの軽鎖とを含む約１５０ｋＤａの糖タンパク質である。Ｎ末端からＣ末端に向かって、重鎖は、ＶＨ、次いで、３つの定常ドメイン（ＣＨ１、ＣＨ２、およびＣＨ３）を含む重鎖定常領域を含み、同様に軽鎖は、ＶＬ、次いで、ＣＬを含む。重鎖に応じて、免疫グロブリンを、ＩｇＧ（例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４）、ＩｇＡ（例えば、ＩｇＡ１、ＩｇＡ２）、ＩｇＤ、ＩｇＥ、またはＩｇＭと分類することができる。軽鎖は、カッパ（κ）またはラムダ（λ）であってもよい。
【０１１４】
一部の実施形態では、本開示の抗体／抗原結合性断片は免疫グロブリン重鎖定常配列を含む。一部の実施形態では、免疫グロブリン重鎖定常配列はヒト免疫グロブリン重鎖定常配列であってよい。一部の実施形態では、免疫グロブリン重鎖定常配列は、ＩｇＧ（例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４）、ＩｇＡ（例えば、ＩｇＡ１、ＩｇＡ２）、ＩｇＤ、ＩｇＥまたはＩｇＭ、例えばヒトＩｇＧ（例えば、ｈＩｇＧ１、ｈＩｇＧ２、ｈＩｇＧ３、ｈＩｇＧ４）、ｈＩｇＡ（例えば、ｈＩｇＡ１、ｈＩｇＡ２）、ｈＩｇＤ、ｈＩｇＥまたはｈＩｇＭの重鎖定常配列であるかまたはそれに由来する。一部では、免疫グロブリン重鎖定常配列は、ヒトＩｇＧ１アロタイプ（例えば、Ｇ１ｍ１、Ｇ１ｍ２、Ｇ１ｍ３またはＧ１ｍ１７）の重鎖定常配列であるかまたはそれに由来する。
【０１１５】
一部の実施形態では、免疫グロブリン重鎖定常配列は、ヒト免疫グロブリンＧ１定常（ＩＧＨＧ１；ＵｎｉＰｒｏｔ：Ｐ０１８５７－１、ｖ１）の定常領域配列であるかまたはそれに由来する。一部の実施形態では、免疫グロブリン重鎖定常配列は、置換Ｋ２１４Ｒ、Ｄ３５６ＥおよびＬ３５８Ｍを含む（すなわち、Ｇ１ｍ３アロタイプ）ヒト免疫グロブリンＧ１定常（ＩＧＨＧ１；ＵｎｉＰｒｏｔ：Ｐ０１８５７－１、ｖ１）の定常領域配列であるかまたはそれに由来する。一部の実施形態では、抗体／抗原結合性断片は、配列番号５２のアミノ酸配列と少なくとも７０％の配列同一性、より好ましくは少なくとも７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％の配列同一性の１つを有するアミノ酸配列を含む。
【０１１６】
一部の実施形態では、免疫グロブリン重鎖定常配列は、ヒト免疫グロブリンＧ４定常（ＩＧＨＧ４；ＵｎｉＰｒｏｔ：Ｐ０１８６１、ｖ１）の定常領域配列であるかまたはそれに由来する。一部の実施形態では、免疫グロブリン重鎖定常配列は、置換Ｓ２４１Ｐおよび／またはＬ２４８Ｅを含むヒト免疫グロブリンＧ４定常（ＩＧＨＧ４；ＵｎｉＰｒｏｔ：Ｐ０１８６１、ｖ１）の定常領域配列であるかまたはそれに由来する。Ｓ２４１Ｐ突然変異はヒンジ安定性であるが、Ｌ２４８Ｅ突然変異はＩｇＧ４の既に低いＡＤＣＣエフェクター機能をさらに低減する（ＤａｖｉｅｓおよびＳｕｔｔｏｎ、Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｒｅｖ．２０１５年１１月；２６８（１）：１３９～１５９頁；Ａｎｇａｌら、Ｍｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ．１９９３年１月；３０（１）：１０５～８頁）。一部の実施形態では、抗体／抗原結合性断片は、配列番号５３のアミノ酸配列と少なくとも７０％の配列同一性、より好ましくは少なくとも７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％の配列同一性の１つを有するアミノ酸配列を含む。

【０１１７】
一部の実施形態では、本開示の抗体／抗原結合性断片は免疫グロブリン軽鎖定常配列を含む。一部の実施形態では、免疫グロブリン軽鎖定常配列はヒト免疫グロブリン軽鎖定常配列であってよい。一部の実施形態では、免疫グロブリン軽鎖定常配列は、カッパ（κ）またはラムダ（λ）軽鎖、例えばヒト免疫グロブリンカッパ定常（ＩＧＫＣ；Ｃκ；ＵｎｉＰｒｏｔ：Ｐ０１８３４－１、ｖ２）、またはヒト免疫グロブリンラムダ定常（ＩＧＬＣ；Ｃλ）、例えばＩＧＬＣ１（ＵｎｉＰｒｏｔ：Ｐ０ＣＧ０４－１、ｖ１）、ＩＧＬＣ２（ＵｎｉＰｒｏｔ：Ｐ０ＤＯＹ２－１、ｖ１）、ＩＧＬＣ３（ＵｎｉＰｒｏｔ：Ｐ０ＤＯＹ３－１、ｖ１）、ＩＧＬＣ６（ＵｎｉＰｒｏｔ：Ｐ０ＣＦ７４－１、ｖ１）、またはＩＧＬＣ７（ＵｎｉＰｒｏｔ：Ａ０Ｍ８Ｑ６－１、ｖ３）であるかまたはそれに由来する。

【０１１８】
一部の実施形態では、抗体／抗原結合性断片は免疫グロブリン軽鎖定常配列を含む。一部の実施形態では、免疫グロブリン軽鎖定常配列は、ヒト免疫グロブリンカッパ定常（ＩＧＫＣ；Ｃκ；ＵｎｉＰｒｏｔ：Ｐ０１８３４－１、ｖ２；配列番号９０）であるかまたはそれに由来する。一部の実施形態では、免疫グロブリン軽鎖定常配列は、ヒト免疫グロブリンラムダ定常（ＩＧＬＣ；Ｃλ）、例えばＩＧＬＣ１、ＩＧＬＣ２、ＩＧＬＣ３、ＩＧＬＣ６またはＩＧＬＣ７である。一部の実施形態では、抗体／抗原結合性断片は、配列番号５４のアミノ酸配列と少なくとも７０％の配列同一性、より好ましくは少なくとも７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％の配列同一性の１つを有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、抗体／抗原結合性断片は、配列番号５５のアミノ酸配列と少なくとも７０％の配列同一性、より好ましくは少なくとも７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％の配列同一性の１つを有するアミノ酸配列を含む。

【０１１９】
一部の実施形態では、抗体／抗原結合性断片は以下を含む：（ｉ）配列番号２８のアミノ酸配列と少なくとも７０％、好ましくは７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％のアミノ酸配列同一性の１つを有するアミノ酸配列を含むかそれからなるポリペプチド、および（ｉｉ）配列番号２９のアミノ酸配列と少なくとも７０％、好ましくは７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％のアミノ酸配列同一性の１つを有するアミノ酸配列を含むかそれからなるポリペプチド。

【０１２０】
一部の実施形態では、抗体／抗原結合性断片は以下を含む：（ｉ）配列番号５６のアミノ酸配列と少なくとも７０％、好ましくは７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％のアミノ酸配列同一性の１つを有するアミノ酸配列を含むかそれからなるポリペプチド、および（ｉｉ）配列番号５７のアミノ酸配列と少なくとも７０％、好ましくは７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％のアミノ酸配列同一性の１つを有するアミノ酸配列を含むかそれからなるポリペプチド。

【０１２１】
一部の実施形態では、抗体／抗原結合性断片は以下を含む：（ｉ）配列番号５８のアミノ酸配列と少なくとも７０％、好ましくは７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％のアミノ酸配列同一性の１つを有するアミノ酸配列を含むかそれからなるポリペプチド、および（ｉｉ）配列番号５９のアミノ酸配列と少なくとも７０％、好ましくは７５％、８０％、

８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％のアミノ酸配列同一性の１つを有するアミノ酸配列を含むかそれからなるポリペプチド。

【０１２２】

Ｆａｂ、Ｆｖ、ＳｃＦｖおよびｄＡｂ抗体断片を全て、大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）中で発現させ、それから分泌させ、かくして、大量の前記断片の容易な産生を可能にすることができる。

【０１２３】

全抗体、およびＦ（ａｂ’）２断片は、「二価」である。「二価」とは、前記抗体およびＦ（ａｂ’）２断片が２つの抗原結合部位を有することを意味する。対照的に、Ｆａｂ、Ｆｖ、ＳｃＦｖおよびｄＡｂ断片は、ただ１つの抗原結合部位を有する一価である。ＩＬ－１１、ＩＬ－１１含有複合体、またはＩＬ－１１の受容体に結合することができる合成抗体を、当業界で周知のファージディスプレイ技術を使用して作製することもできる。

【０１２４】

抗体を、非改変親抗体と比較して、抗体の抗原に対する親和性が改善された、改変抗体が生成される親和性成熟のプロセスによって産生することができる。親和性成熟抗体を、当業界で公知の手順、例えば、Ｍａｒｋｓら、Ｒｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ １０：７７９～７８３頁（１９９２）；Ｂａｒｂａｓら、Ｐｒｏｃ Ｎａｔ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９１：３８０９～３８１３頁（１９９４）；Ｓｃｈｉｅｒら、Ｇｅｎｅ １６９：１４７～１５５頁（１９９５）；Ｙｅｌｔｏｎら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５５：１９９４～２００４頁（１９９５）；Ｊａｃｋｓｏｎら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５４（７）：３３１ ０－１５ ９（１９９５）；およびＨａｗｋｉｎｓら、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２６：８８９～８９６頁（１９９２）に記載の手順によって産生することができる。

抗体／断片には、例えば２種類の抗原に結合するように２つの異なる抗体の２つの異なる断片で構成される二重特異性抗体が含まれる。二重特異性抗体は、ＩＬ－１１、ＩＬ－１１含有複合体またはＩＬ－１１の受容体に結合することが可能である、本明細書に記載される抗体／断片を含む。抗体は、任意の所望の抗原であってもよい、第２の抗原に対する親和性を有する異なる断片を含有してもよい。二重特異性抗体の調製のための技術は、当業界で周知であり、例えば、Ｍｕｅｌｌｅｒ，Ｄ．ら、（２０１０ Ｂｉｏｄｒｕｇｓ ２４（２）：８９～９８頁）、Ｗｏｚｎｉａｋ－Ｋｎｏｐｐ Ｇ．ら、（２０１０ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ Ｄｅｓ ２３（４）：２８９～２９７頁）、およびＢａｅｕｅｒｌｅ，ＰＡ．ら、（２００９ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ ６９（１２）：４９４１～４９４４頁）を参照されたい。二重特異性抗体および二重特異性抗原結合性断片を、全体が参照により本明細書に組み込まれるＫｏｎｔｅｒｍａｎｎ ＭＡｂｓ ２０１２、４（２）：１８２～１９７頁に記載された形式などの任意の好適な形式で提供することができる。例えば、二重特異性抗体または二重特異性抗原結合性断片は、二重特異性抗体コンジュゲート（例えば、ＩｇＧ２、Ｆ（ａｂ’）２もしくはＣｏｖＸ－Ｂｏｄｙ）、二重特異性ＩｇＧもしくはＩｇＧ様分子（例えば、ＩｇＧ、ｓｃＦｖ４－Ｉｇ、ＩｇＧ－ｓｃＦｖ、ｓｃＦｖ－ＩｇＧ、ＤＶＤ－Ｉｇ、ＩｇＧ－ｓＶＤ、ｓＶＤ－ＩｇＧ、２ ｉｎ １－ＩｇＧ、ｍＡｂ２、もしくはＴａｎｄｅｍａｂ ｃｏｍｍｏｎ ＬＣ）、非対称性二重特異性ＩｇＧもしくはＩｇＧ様分子（例えば、ｋｉｈ ＩｇＧ、ｋｉｈ ＩｇＧ ｃｏｍｍｏｎ ＬＣ、ＣｒｏｓｓＭａｂ、ｋｉｈ ＩｇＧ－ｓｃＦａｂ、ｍＡｂ－Ｆｖ、チャージペアもしくはＳＥＥＤ－ｂｏｄｙ）、低分子二重特異性抗体（例えば、ダイアボディ（Ｄｂ）、ｄｓＤｂ、ＤＡＲＴ、ｓｃＤｂ、ｔａｎｄＡｂ、タンデムｓｃＦｖ（ｔａＦｖ）、タンデムｄＡｂ／ＶＨＨ、トリプルボディ、トリプルヘッド、Ｆａｂ－ｓｃＦｖ、もしくはＦ（ａｂ’）２－ｓｃＦｖ２）、二重特異性ＦｃおよびＣＨ３融合タンパク質（例えば、ｔａＦｖ－Ｆｃ、ジーダイアボディ、ｓｃＤｂ－ＣＨ３、ｓｃＦｖ－Ｆｃ－ｓｃＦｖ、ＨＣＡｂ－ＶＨＨ、ｓｃＦｖ－ｋｉｈ－Ｆｃ、もしくはｓｃＦｖ－ｋｉｈ－ＣＨ３）、または二重特異性融合タンパク質（例えば、ｓｃＦｖ２－アルブミン、ｓｃＤｂ－アルブミン、ｔａＦｖ－トキシン、ＤＮＬ－Ｆａｂ３、ＤＮＬ－Ｆａｂ４－ＩｇＧ、ＤＮＬ－Ｆａｂ４－Ｉ

ｇＧ－サイトカイン２）であってもよい。特に、Ｋｏｎｔｅｒｍａｎｎ ＭＡｂｓ ２０１２、４（２）：１８２～１９頁の図２を参照されたい。

【０１２５】

二重特異性抗体を産生するための方法は、例えば、ＳｅｇａｌおよびＢａｓｔ、２００１．Ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｏｆ Ｂｉｓｐｅｃｉｆｉｃ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ．Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ．１４：ＩＶ：２．１３：２．１３．１～２．１３．１６（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されたように、抗体または抗体断片を、例えば、還元性ジスルフィドまたは非還元性チオエーテル結合と化学的に架橋するステップを含む。例えば、Ｎ－スクシンイミジル－３－（－２－ピリジルジチオ）－プロピオン酸（ＳＰＤＰ）を使用して、例えば、ヒンジ領域ＳＨ－基を介してＦａｂ断片を化学的に架橋して、ジスルフィド結合した二重特異性Ｆ（ａｂ）２ヘテロ二量体を創出することができる。

【０１２６】

二重特異性抗体を産生するための他の方法は、例えば、Ｄ．Ｍ．およびＢａｓｔ，Ｂ．Ｊ．２００１．Ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｏｆ Ｂｉｓｐｅｃｉｆｉｃ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ．Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ．１４：ＩＶ：２．１３：２．１３．１～２．１３．１６に記載されたように、抗体産生ハイブリドーマを、例えば、ポリエチレングリコールと融合して、二重特異性抗体を分泌することができるクアドローマ細胞を産生するステップを含む。

【０１２７】

二重特異性抗体および二重特異性抗原結合性断片を、例えば、Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ：Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ、第２版（Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ、２０１２）、Ｃｈａｐｔｅｒ ４０：Ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｏｆ Ｂｉｓｐｅｃｉｆｉｃ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ｄｉａｂｏｄｉｅｓ ａｎｄ Ｔａｎｄｅｍ ｓｃＦｖ（Ｈｏｒｎｉｎｇ ａｎｄ Ｆａｒｂｅｒ－Ｓｃｈｗａｒｚ）、またはＦｒｅｎｃｈ、Ｈｏｗ ｔｏ ｍａｋｅ ｂｉｓｐｅｃｉｆｉｃ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ、Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍｏｌ．Ｍｅｄ．２０００；４０：３３３～３３９頁に記載されたように、例えば、抗原結合分子のためのポリペプチドをコードする核酸構築物からの発現によって、組換え産生することもできる。

【０１２８】

例えば、２つの抗原結合ドメインのための軽鎖および重鎖可変ドメイン（すなわち、ＩＬ－１１、ＩＬ－１１含有複合体、またはＩＬ－１１の受容体に結合することができる抗原結合ドメインのための軽鎖および重鎖可変ドメイン、ならびに別の標的タンパク質に結合することができる抗原結合ドメインのための軽鎖および重鎖可変ドメイン）をコードし、抗原結合ドメイン間に好適なリンカーまたは二量体化ドメインをコードする配列を含むＤＮＡ構築物を、分子クローニング技術によって調製することができる。その後、組換え二重特異性抗体を、好適な宿主細胞（例えば、哺乳動物宿主細胞）中での構築物の発現（例えば、ｉｎ ｖｉｔｒｏでの）によって産生させた後、発現された組換え二重特異性抗体を、必要に応じて精製することができる。

【０１２９】

デコイ受容体

ＩＬ－１１またはＩＬ－１１含有複合体に結合することができるペプチドまたはポリペプチドベースの薬剤は、ＩＬ－１１受容体、例えば、ＩＬ－１１受容体のＩＬ－１１結合断片に基づくものであってもよい。

【０１３０】

一部の実施形態では、結合剤は、ＩＬ－１１Ｒα鎖のＩＬ－１１結合断片を含んでもよく、好ましくは、可溶型であってよい、および／または膜貫通ドメインの１つもしくは複数、または全部を含まなくてもよい。一部の実施形態では、結合剤は、ｇｐ１３０のＩＬ－１１結合断片を含んでもよく、好ましくは、可溶型であってよい、および／または膜貫通ドメインの１つもしくは複数、または全部を含まなくてもよい。そのような分子は、デ

コイ受容体と記載することができる。そのような薬剤の結合は、ＩＬ－１１がＩＬ－１１の受容体、例えば、ＩＬ－１１Ｒαまたはｇｐ１３０に結合する能力を低減させる／防止することによって、下流のシグナル伝達を阻害することにより、ＩＬ－１１媒介性ｃｉｓおよび／またはｔｒａｎｓシグナル伝達を阻害することができる。

【０１３１】

Ｃｕｒｔｉｓら（Ｂｌｏｏｄ １９９７ Ｄｅｃ １；９０（１１）：４４０３～１２頁）は、可溶型マウスＩＬ－１１受容体アルファ鎖（ｓＩＬ－１１Ｒ）が、膜貫通型ＩＬ－１１ＲおよびＧｐ１３０を発現する細胞上で試験した場合、ＩＬ－１１の活性と拮抗することができたと報告している。彼らは、ｓＩＬ－１１Ｒによる観察されたＩＬ－１１拮抗作用が、膜貫通型ＩＬ－１１Ｒを既に発現している細胞上のｇｐ１３０分子数の限定に依存すると提唱した。

【０１３２】

シグナル伝達の阻害および治療介入のための基礎としての可溶型デコイ受容体の使用は、他のシグナル伝達分子：受容体対、例えば、ＶＥＧＦとＶＥＧＦ受容体についても報告されている（Ｄｅ－Ｃｈａｏ Ｙｕら、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｔｈｅｒａｐｙ（２０１２）；２０ ５、９３８～９４７頁；ＫｏｎｎｅｒおよびＤｕｐｏｎｔ Ｃｌｉｎ Ｃｏｌｏｒｅｃｔａｌ Ｃａｎｃｅｒ ２００４ Ｏｃｔ；４ Ｓｕｐｐｌ ２：Ｓ８１～５頁）。

【０１３３】

そのため、一部の実施形態では、結合剤は、デコイ受容体、例えば、ＩＬ－１１および／またはＩＬ－１１含有複合体の可溶型受容体であってもよい。デコイ受容体によって提供されるＩＬ－１１および／またはＩＬ－１１含有複合体の競合は、ＩＬ－１１アンタゴニスト作用をもたらすと報告されている（Ｃｕｒｔｉｓら、上掲）。デコイＩＬ－１１受容体は、ＷＯ２０１７／１０３１０８Ａ１およびＷＯ２０１８／１０９１６８Ａ１にも記載されており、それらはその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０１３４】

デコイＩＬ－１１受容体は、好ましくは、ＩＬ－１１および／またはＩＬ－１１含有複合体に結合し、それによって、これらの種が、ｇｐ１３０、ＩＬ－１１Ｒαおよび／またはｇｐ１３０：ＩＬ－１１Ｒα受容体に結合できないようにする。そのため、それらは、エタネルセプトがＴＮＦαのデコイ受容体として作用するのとほぼ同じ方法で、ＩＬ－１１およびＩＬ－１１含有複合体のための「デコイ」受容体として作用する。ＩＬ－１１媒介性シグナル伝達は、デコイ受容体の非存在下でのシグナル伝達のレベルと比較して低減する。

【０１３５】

デコイＩＬ－１１受容体は、好ましくは、１つまたは複数のサイトカイン結合モジュール（ＣＢＭ）を介してＩＬ－１１に結合する。ＣＢＭは、天然に存在するＩＬ－１１の受容体分子のＣＢＭであるか、またはそれから誘導されるか、またはそれと相同である。例えば、デコイＩＬ－１１受容体は、ｇｐ１３０および／またはＩＬ－１１ＲαのＣＢＭに由来する、それから誘導される、またはそれと相同である１つまたは複数のＣＢＭを含むか、またはそれからなってもよい。

【０１３６】

一部の実施形態では、デコイＩＬ－１１受容体は、ｇｐ１３０のサイトカイン結合モジュールに対応するアミノ酸配列を含んでもよい、またはそれからなってもよい。一部の実施形態では、デコイＩＬ－１１受容体は、ＩＬ－１１Ｒαのサイトカイン結合モジュールに対応するアミノ酸配列を含んでもよい。ここで、所与のペプチド／ポリペプチドの参照領域または配列に「対応する」アミノ酸配列は、参照領域／配列のアミノ酸配列に対して少なくとも６０％、例えば、少なくとも６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性のうちの１つを有する。

【０１３７】

一部の実施形態では、デコイ受容体は、例えば、少なくとも１００μＭ以下、必要に応

じて、１０μＭ以下、１μＭ以下、１００ｎＭ以下、または約１～１００ｎＭのうちの１つの結合親和性で、ＩＬ－１１に結合することができてもよい。一部の実施形態では、デコイ受容体は、ＩＬ－１１結合ドメインの全部または一部を含んでもよく、必要に応じて、膜貫通ドメインの全部または一部を欠いてもよい。デコイ受容体を、必要に応じて、免疫グロブリン定常領域、例えば、ＩｇＧ　Ｆｃ領域に融合することができる。

【０１３８】

阻害剤

本発明は、１つまたは複数のＩＬ－１１、複合体を含有するＩＬ－１１、ＩＬ－１１Ｒα、ｇｐ１３０、またはＩＬ－１１Ｒαおよび／もしくはｇｐ１３０を含有する複合体に結合し、ＩＬ－１１媒介シグナル伝達を阻害することが可能な阻害剤分子の使用を企図する。

【０１３９】

一部の実施形態では、薬剤は、ＩＬ－１１に基づくペプチドまたはポリペプチド系の結合薬剤、例えばＩＬ－１１の突然変異体、バリアントまたは結合断片である。好適なペプチドまたはポリペプチドに基づく薬剤は、シグナル伝達の開始へ導かないかまたは最適以下のシグナル伝達をもたらす方法で、ＩＬ－１１の受容体（例えば、ＩＬ－１１Ｒα、ｇｐ１３０またはＩＬ－１１Ｒαおよび／またはｇｐ１３０を含有する複合体）に結合することができる。この種類のＩＬ－１１突然変異体は、内因性ＩＬ－１１の競合阻害剤として作用することができる。

【０１４０】

例えば、Ｗ１４７Ａは、ＩＬ－１１のいわゆる「部位ＩＩＩ」を破壊する、アミノ酸１４７がトリプトファンからアラニンに突然変異されたＩＬ－１１アンタゴニストである。この変異体は、ＩＬ－１１Ｒαに結合することができるが、ｇｐ１３０ホモ二量体の咬合が失敗し、ＩＬ－１１シグナル伝達の効率的な遮断をもたらす（Ｕｎｄｅｒｈｉｌｌ－Ｄａｙら、２００３；Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ　２００３　Ａｕｇ；１４４（８）：３４０６～１４頁）。Ｌｅｅら（Ａｍ　Ｊ　ｒｅｓｐｉｒｅ　Ｃｅｌｌ　Ｍｏｌ　Ｂｉｏｌ．２００８　Ｄｅｃ；３９（６）：７３９～７４６頁）も、ＩＬ－１１のＩＬ－１１Ｒαへの結合を特異的に阻害することができるＩＬ－１１アンタゴニスト変異体（「変異タンパク質」）の生成を報告している。ＩＬ－１１変異タンパク質は、ＷＯ２００９／０５２５８８Ａ１にも記載されている。

【０１４１】

Ｍｅｎｋｈｏｒｓｔら（Ｂｉｏｌｏｇｙ　ｏｆ　Ｒｅｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ　Ｍａｙ１、２００９、ｖｏｌ．８０、ｎｏ．５、９２０～９２７頁）は、メスのマウスにおけるＩＬ－１１作用を阻害するのに有効である、ＰＥＧ化されたＩＬ－１１アンタゴニスト、ＰＥＧＩＬ１１Ａ（ＣＳＬ　Ｌｉｍｉｔｅｄ、Ｐａｒｋｖｉｌｌ、Ｖｉｃｔｏｒｉａ、Ａｕｓｔｒａｌｉａ）を記載している。

【０１４２】

Ｐａｓｑｕａｌｉｎｉら、Ｃａｎｃｅｒ（２０１５）１２１（１４）：２４１１～２４２１頁は、ＩＬ－１１Ｒαに結合することができる、リガンド指向性のペプチド模倣薬、骨転移標的化ペプチド模倣体－１１（ＢＭＴＰ－１１）を記載している。

【０１４３】

一部の実施形態では、ＩＬ－１１の受容体に結合することができる結合剤を、ＩＬ－１１Ｒα、ｇｐ１３０、またはＩＬ－１１Ｒαおよび／もしくはｇｐ１３０を含有する複合体のうちの１つの低分子阻害剤の形態で提供することができる。一部の実施形態では、結合剤を、ＩＬ－１１またはＩＬ－１１含有複合体の低分子阻害剤、例えば、Ｌａｙら、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｏｎｃｏｌ．（２０１２）；４１（２）：７５９～７６４頁（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されたＩＬ－１１阻害剤の形態で提供することができる。

【０１４４】

アプタマー

一部の実施形態では、ＩＬ－１１／ＩＬ－１１含有複合体またはＩＬ－１１の受容体（例えば、ＩＬ－１１Ｒα、ｇｐ１３０、またはＩＬ－１１Ｒαおよび／もしくはｇｐ１３０を含有する複合体）に結合することができる薬剤は、アプタマーである。核酸／ペプチドリガンドとも呼ばれるアプタマーは、高い特異性および高い親和性で標的分子に結合する能力を特徴とする核酸またはペプチド分子である。今まで同定されたほぼ全てのアプタマーは、天然には存在しない分子である。

【０１４５】

所与の標的（例えば、ＩＬ－１１、ＩＬ－１１含有複合体またはＩＬ－１１の受容体）に対するアプタマーを、Ｓｙｓｔｅｍａｔｉｃ Ｅｖｏｌｕｔｉｏｎ ｏｆ Ｌｉｇａｎｄｓ ｂｙ ＥＸｐｏｎｅｎｔｉａｌ ｅｎｒｉｃｈｍｅｎｔ（ＳＥＬＥＸ（商標））の方法によって、またはＳＯＭＡｍｅｒｓ（遅い解離速度の修飾アプタマー）（ＧｏｌｄＬら（２０１０）ＰＬｏＳ ＯＮＥ ５（１２）：ｅ１５００４）を開発することによって同定および／または産生することができる。アプタマーおよびＳＥＬＥＸは、ＴｕｅｒｋおよびＧｏｌｄ、Ｓｃｉｅｎｃｅ（１９９０）２４９（４９６８）：５０５～１０頁、およびＷＯ９１／１９８１３に記載されている。ＳＥＬＥＸおよびＳＯＭＡｍｅｒ技術の適用は、例えば、アプタマーの化学的多様性を拡張するためにアミノ酸側鎖を模倣する官能基を付加することを含む。結果として、標的のための高親和性アプタマーを富化し、同定することができる。

【０１４６】

アプタマーは、ＤＮＡまたはＲＮＡ分子であってもよく、一本鎖または二本鎖であってもよい。アプタマーは、例えば、糖および／またはリン酸および／または塩基が化学的に修飾された、化学的に修飾された核酸を含んでもよい。そのような修飾は、アプタマーの安定性を改善するか、またはアプタマーを、分解に対してより耐性にしてもよく、リボースの２’位に修飾を含んでもよい。

【０１４７】

アプタマーを、当業者には周知の方法によって合成することができる。例えば、アプタマーを、例えば、固相支持体上で化学的に合成することができる。固相合成は、ホスホロアミダイト化学を使用してもよい。簡単に述べると、固相支持されたヌクレオチドを脱トリチル化した後、好適に活性化されたヌクレオシドホスホロアミダイトとカップリングさせて、亜リン酸トリエステル結合を形成させる。次いで、キャッピングを行った後、酸化剤、典型的には、ヨウ素を用いた亜リン酸トリエステルの酸化を行うことができる。次いで、サイクルを繰り返して、アプタマーを集合させることができる（例えば、Ｓｉｎｈａ，Ｎ．Ｄ．；Ｂｉｅｒｎａｔ，Ｊ．；ＭｃＭａｎｕｓ，Ｊ．；Ｋｏｓｔｅｒ，Ｈ．Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１９８４、１２、４５３９頁；およびＢｅａｕｃａｇｅ，Ｓ．Ｌ．；Ｌｙｅｒ，Ｒ．Ｐ．（１９９２）．Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ ４８（１２）：２２２３頁を参照されたい）。

【０１４８】

好適な核酸アプタマーは、必要に応じて、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、または４０ヌクレオチドのうちの１つの最小の長さを有してもよい。好適な核酸アプタマーは、必要に応じて、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、または８０ヌクレオチドのうちの１つの最大の長さを有してもよい。好適な核酸アプタマーは、必要に応じて、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５

３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、または８０ヌクレオチドのうちの１つの長さを有してもよい。

【０１４９】

アプタマーは、特定の標的分子に結合するように選択および操作されたペプチドであってもよい。ペプチドアプタマーならびにその生成および同定のための方法は、Ｒｅｖｅｒｄａｔｔｏら、Ｃｕｒｒ Ｔｏｐ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ.（２０１５）１５（１２）：１０８２～１０１頁に概説されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。ペプチドアプタマーは、必要に応じて、２、３、４、５、６、７、８、９または１０アミノ酸のうちの１つの最小の長さを有してもよい。ペプチドアプタマーは、必要に応じて、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９または５０アミノ酸のうちの１つの最大の長さを有してもよい。好適なペプチドアプタマーは、必要に応じて、２～３０、２～２５、２～２０、５～３０、５～２５または５～２０アミノ酸のうちの１つの長さを有してもよい。

【０１５０】

アプタマーは、ｎＭまたはｐＭ範囲、例えば、５００ｎＭ、１００ｎＭ、５０ｎＭ、１０ｎＭ、１ｎＭ、５００ｐＭ、１００ｐＭ未満のうちの１つの$K_D$を有してもよい。

【０１５１】

ＩＬ－１１結合剤の特性

本発明によるＩＬ－１１／ＩＬ－１１含有複合体またはＩＬ－１１の受容体に結合することが可能な薬剤は、以下の特性の１つまたは複数を示すことができる：

・ＩＬ－１１／ＩＬ－１１含有複合体またはＩＬ－１１の受容体への特異的結合；

・ＩＬ－１１／ＩＬ－１１含有複合体またはＩＬ－１１の受容体への１０μＭ以下、好ましくは≦５μＭ、≦１μＭ、≦５００ｎＭ、≦１００ｎＭ、≦１０ｎＭ、≦１ｎＭまたは≦１００ｐＭのうちの１つのＫＤによる結合；

・ＩＬ－１１およびＩＬ－１１Ｒα の間の相互作用の阻害；

・ＩＬ－１１およびｇｐ１３０の間の相互作用の阻害；

・ＩＬ－１１およびＩＬ－１１Ｒα：ｇｐ１３０受容体複合体の間の相互作用の阻害；

・ＩＬ－１１：ＩＬ－１１Ｒα複合体およびｇｐ１３０の間の相互作用の阻害；ならびに

・ＩＬ－１１：ＩＬ－１１Ｒα：ｇｐ１３０複合体の間の相互作用の阻害（すなわち、そのような複合体の多量体化）。

【０１５２】

これらの特性を、関連薬剤の性能の、好適な対照薬剤との比較を含んでもよい好適なアッセイにおける前記薬剤の分析によって決定することができる。当業者であれば、所与のアッセイに関する適切な対照条件を同定することができる。

【０１５３】

例えば、試験抗体／抗原結合性断片がＩＬ－１１／ＩＬ－１１含有複合体／ＩＬ－１１の受容体に結合する能力の分析のための好適な陰性対照は、非標的タンパク質に対する抗体／抗原結合性断片（すなわち、ＩＬ－１１／ＩＬ－１１含有複合体／ＩＬ－１１の受容体に特異的ではない抗体／抗原結合性断片）であってもよい。好適な陽性対照は、既知の、検証された（例えば、市販の）ＩＬ－１１またはＩＬ－１１受容体に結合する抗体であってもよい。対照は、分析される推定ＩＬ－１１／ＩＬ－１１含有複合体／ＩＬ－１１受容体結合抗体／抗原結合性断片と同じアイソタイプのものであってよく、例えば、同じ定常領域を有してもよい。

【０１５４】

一部の実施形態では、薬剤は、ＩＬ－１１またはＩＬ－１１含有複合体、またはＩＬ－１１の受容体（例えば、ＩＬ－１１Ｒα、ｇｐ１３０、またはＩＬ－１１Ｒαおよび／も

しくはｇｐ１３０を含有する複合体）に特異的に結合することができてもよい。所与の標的分子に特異的に結合する薬剤は、好ましくは、それが他の非標的分子に結合するよりも高い親和性、および／または長い持続期間で標的に結合する。

【０１５５】

一部の実施形態では、薬剤はＩＬ－６サイトカインファミリー（例えばＩＬ－６、白血病抑制因子（ＬＩＦ）、オンコスタチンＭ（ＯＳＭ）、カルジオトロフィン－１（ＣＴ－１）、毛様体神経栄養因子（ＣＮＴＦ）およびカルジオトロフィン様サイトカイン（ＣＬＣ））の１つまたは複数の他のメンバーへの結合の親和性より大きな親和性で、ＩＬ－１１またはＩＬ－１１含有複合体に結合することができる。一部の実施形態では、薬剤は、ＩＬ－６受容体ファミリーの１つまたは複数の他のメンバーに結合する親和性よりも高い親和性でＩＬ－１１の受容体（例えば、ＩＬ－１１Ｒα、ｇｐ１３０、またはＩＬ－１１Ｒαおよび／もしくはｇｐ１３０を含有する複合体）に結合してもよい。一部の実施形態では、薬剤は、ＩＬ－６Ｒα、白血病抑制因子受容体（ＬＩＦＲ）、オンコスタチンＭ受容体（ＯＳＭＲ）、毛様体神経栄養因子受容体アルファ（ＣＮＴＦＲα）およびサイトカイン受容体様因子１（ＣＲＬＦ１）の１つまたは複数への結合の親和性より大きな親和性でＩＬ－１１Ｒαに結合することができる。

【０１５６】

一部の実施形態では、結合剤の非標的への結合の程度は、例えば、ＥＬＩＳＡ、ＳＰＲ、バイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）、マイクロスケール熱泳動法（ＭＳＴ）、またはラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）によって測定された場合、薬剤の標的への結合の約１０％未満である。あるいは、結合特異性は、結合剤が、別の非標的分子に対する$K_D$よりも少なくとも０．１桁高い（すなわち、０．１ｘ１０ｎ（式中、ｎは桁を表す整数である））$K_D$で、ＩＬ－１１、ＩＬ－１１含有複合体またはＩＬ－１１の受容体に結合する場合、結合親和性を単位として反映されてもよい。これは、必要に応じて、少なくとも０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、１．０、１．５、または２．０のうちの１つであってもよい。

【０１５７】

所与の結合剤の、その標的に対する結合親和性は、その解離定数（$K_D$）を単位として記載されることが多い。結合親和性は、ＥＬＩＳＡ、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ；例えば、Ｈｅａｒｔｙら、Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ（２０１２）９０７：４１１～４４２頁；またはＲｉｃｈら、Ａｎａｌ Ｂｉｏｃｈｅｍ．２００８ Ｆｅｂ １；３７３（１）：１１２～２０頁を参照されたい）、バイオレイヤー干渉法（例えば、Ｌａｄｓ（２０１５）Ｊ Ｂｉｏｍｏｌ Ｓｃｒｅｅｎ ２０（４）：４９８～５０７頁；もしくはＣｏｎｃｅｐｃｉｏｎｓら、Ｃｏｍｂ Ｃｈｅｍ Ｈｉｇｈ Ｔｈｒｏｕｇｈｐｕｔ Ｓｃｒｅｅｎ．２００９ Ｓｅｐ；１２（８）：７９１～８００頁を参照されたい）、マイクロスケール熱泳動（ＭＳＴ）分析（例えば、Ｊｅｒａｂｅｋ－Ｗｉｌｌｅｍｓｅｎら、Ａｓｓａｙ Ｄｒｕｇ Ｄｅｖ Ｔｅｃｈｎｏｌ．２０１１ Ａｕｇ；９（４）：３４２～３５３頁を参照されたい）、または放射標識抗原結合アッセイ（ＲＩＡ）などの、当業界で公知の方法によって測定することができる。

【０１５８】

一部の実施形態では、薬剤は、５０μＭ以下、好ましくは、１０μＭ以下、５μＭ以下、４μＭ以下、３μＭ以下、２μＭ以下、１μＭ、５００ｎＭ以下、１００ｎＭ以下、７５ｎＭ以下、５０ｎＭ以下、４０ｎＭ以下、３０ｎＭ以下、２０ｎＭ以下、１５ｎＭ以下、１２．５ｎＭ以下、１０ｎＭ以下、９ｎＭ以下、８ｎＭ以下、７ｎＭ以下、６ｎＭ以下、５ｎＭ以下、４ｎＭ以下、３ｎＭ以下、２ｎＭ以下、１ｎＭ以下、５００ｐＭ以下、４００ｐＭ以下、３００ｐＭ以下、２００ｐＭ以下、または１００ｐＭ以下のうちの１つの$K_D$でＩＬ－１１またはＩＬ－１１含有複合体、またはＩＬ－１１の受容体に結合することができる。

【０１５９】

一部の実施形態では、薬剤は、ＥＣ５０＝１０，０００ｎｇ／ｍｌ以下、好ましくは、

５，０００ｎｇ／ｍｌ以下、１０００ｎｇ／ｍｌ以下、９００ｎｇ／ｍｌ以下、８００ｎｇ／ｍｌ以下、７００ｎｇ／ｍｌ以下、６００ｎｇ／ｍｌ以下、５００ｎｇ／ｍｌ以下、４００ｎｇ／ｍｌ以下、３００ｎｇ／ｍｌ以下、２００ｎｇ／ｍｌ以下、１００ｎｇ／ｍｌ以下、９０ｎｇ／ｍｌ以下、８０ｎｇ／ｍｌ以下、７０ｎｇ／ｍｌ以下、６０ｎｇ／ｍｌ以下、５０ｎｇ／ｍｌ以下、４０ｎｇ／ｍｌ以下、３０ｎｇ／ｍｌ以下、２０ｎｇ／ｍｌ以下、１５ｎｇ／ｍｌ以下、１０ｎｇ／ｍｌ以下、７．５ｎｇ／ｍｌ以下、５ｎｇ／ｍｌ以下、２．５ｎｇ／ｍｌ以下、または１ｎｇ／ｍｌ以下のうちの１つの結合の親和性（例えば、ＥＬＩＳＡによって決定された場合）で、ＩＬ－１１、ＩＬ－１１含有複合体またはＩＬ－１１の受容体に結合する。そのようなＥＬＩＳＡを、例えば、Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ、ｖｏｌ．１（第２版）、Ｓｐｒｉｎｇｅｒ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ、Ｓｐｒｉｎｇｅｒ（２０１０）、Ｐａｒｔ　Ｖ、６５７～６６５頁に記載のように実施することができる。

【０１６０】

一部の実施形態では、薬剤は、ＩＬ－１１またはＩＬ－１１含有複合体の受容体、例えば、ｇｐ１３０またはＩＬ－１１Ｒαへの結合にとって重要である領域中でＩＬ－１１またはＩＬ－１１含有複合体に結合することによって、ＩＬ－１１もしくはＩＬ－１１含有複合体と、ＩＬ－１１の受容体との相互作用、および／または受容体を介するシグナル伝達を阻害する。一部の実施形態では、薬剤は、ＩＬ－１１またはＩＬ－１１含有複合体への結合にとって重要である領域中でＩＬ－１１の受容体に結合することによって、ＩＬ－１１もしくはＩＬ－１１含有複合体と、ＩＬ－１１の受容体との相互作用を阻害する、および／または受容体を介するシグナル伝達を阻害する。

【０１６１】

所与の結合剤（例えば、ＩＬ－１１／ＩＬ－１１含有複合体またはＩＬ－１１の受容体に結合することができる薬剤）が２つのタンパク質間の相互作用を阻害する能力を、例えば、結合剤の存在下での、または相互作用パートナーの一方もしくは両方の、結合剤とのインキュベーション後の相互作用の分析によって決定することができる。所与の結合剤が２つの相互作用パートナー間の相互作用を阻害することができるかどうかを決定するための好適なアッセイの例は、競合ＥＬＩＳＡである。

【０１６２】

所定の相互作用（例えば、ＩＬ－１１およびＩＬ－１１Ｒαの間、またはＩＬ－１１およびｇｐ１３０の間、またはＩＬ－１１およびＩＬ－１１Ｒα：ｇｐ１３０の間、またはＩＬ－１１：ＩＬ－１１Ｒαおよびｇｐ１３０の間、またはＩＬ－１１：ＩＬ－１１Ｒα：ｇｐ１３０複合体の間）を阻害することが可能である結合性薬剤は、結合性薬剤の不在下での（または適当な対照結合性薬剤の存在下での）相互作用のレベルと比較した、結合性薬剤の存在下での－またはそれとの相互作用パートナーの片方または両方のインキュベーションの後の－相互作用パートナーの間の相互作用のレベルの低減／低下の観察によって同定される。好適な分析を、例えば、組換え相互作用パートナーを使用して、または相互作用パートナーを発現する細胞を使用して、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで実施することができる。相互作用パートナーを発現する細胞は、内因的にそうするか、または細胞中に導入された核酸からそうしてもよい。そのようなアッセイのために、相互作用パートナーおよび／または結合剤の一方または両方を、相互作用レベルを検出および／または測定するために検出可能な実体で標識するか、またはそれと共に使用することができる。例えば、薬剤を、放射性原子または着色された分子または蛍光分子または任意の他の方法で容易に検出することができる分子で標識することができる。好適な検出可能分子としては、蛍光タンパク質、ルシフェラーゼ、酵素基質、および放射標識が挙げられる。結合剤を、検出可能な標識で直接標識するか、またはそれを間接的に標識することができる。例えば、結合剤は未標識であってもよく、それ自体、標識されている別の結合剤によって検出することができる。あるいは、第２の結合剤は、それにビオチンを結合されていてもよく、標識されたストレプトアビジンのビオチンへの結合を使用して、第１の結合剤を間接的に標識することができる。

【０１６３】
結合剤が２つの結合パートナー間の相互作用を阻害する能力を、そのような相互作用の下流の機能的結果、例えば、ＩＬ－１１媒介性シグナル伝達の分析によって決定することもできる。例えば、ＩＬ－１１とＩＬ－１１Ｒα：ｇｐ１３０の間またはＩＬ－１１：ＩＬ－１１Ｒαとｇｐ１３０の間、またはＩＬ－１１：ＩＬ－１１Ｒα：ｇｐ１３０複合体の間の相互作用の下流の機能的結果は、例えばＩＬ－１１によって媒介される工程、または例えばコラーゲンもしくはＩＬ－１１の遺伝子／タンパク質発現を含んでもよい。
【０１６４】
ＩＬ－１１またはＩＬ－１１含有複合体およびＩＬ－１１の受容体の間の相互作用の阻害は、３Ｈチミジン組込みおよび／またはＢａ／Ｆ３細胞増殖アッセイ、例えば、例えばＣｕｒｔｉｓら、Ｂｌｏｏｄ、１９９７、９０（１１）およびＫａｒｐｏｖｉｃｈら、Ｍｏｌ．Ｈｕｍ．Ｒｅｐｒｏｄ．２００３、９（２）：７５～８０頁に記載のものを使用して分析することができる。Ｂａ／Ｆ３細胞は、ＩＬ－１１Ｒαおよびｇｐ１３０を同時発現する。
【０１６５】
一部の実施形態では、結合性薬剤は、ＩＬ－１１およびＩＬ－１１Ｒαの間の相互作用を、結合性薬剤の不在下での（または適当な対照結合性薬剤の存在下での）ＩＬ－１１およびＩＬ－１１Ｒαの間の相互作用のレベルの１００％未満、例えば９９％以下、９５％以下、９０％以下、８５％以下、７５％以下、７０％以下、６５％以下、６０％以下、５５％以下、５０％以下、４５％以下、４０％以下、３５％以下、３０％以下、２５％以下、２０％以下、１５％以下、１０％以下、５％以下、または１％以下のうちの１つまで阻害することが可能であってよい。一部の実施形態では、結合剤は、結合剤の非存在下（または適切な対照結合剤の存在下）でのＩＬ－１１とＩＬ－１１Ｒαとの相互作用レベルの１倍未満、例えば、０．９９倍以下、０．９５倍以下、０．９倍以下、０．８５倍以下、０．８倍以下、０．７５倍以下、０．７倍以下、０．６５倍以下、０．６倍以下、０．５５倍以下、０．５倍以下、０．４５倍以下、０．４倍以下、０．３５倍以下、０．３倍以下、０．２５倍以下、０．２倍以下、０．１５倍以下、０．１倍以下のうちの１つでＩＬ－１１とＩＬ－１１Ｒαとの相互作用を阻害することができてもよい。
【０１６６】
一部の実施形態では、結合剤は、結合剤の非存在下（または適切な対照結合剤の存在下）でのＩＬ－１１とｇｐ１３０との相互作用レベルの１００％未満、例えば、９９％以下、９５％以下、９０％以下、８５％以下、７５％以下、７０％以下、６５％以下、６０％以下、５５％以下、５０％以下、４５％以下、４０％以下、３５％以下、３０％以下、２５％以下、２０％以下、１５％以下、１０％以下、５％以下、または１％以下のうちの１つでＩＬ－１１とｇｐ１３０との相互作用を阻害することができてもよい。一部の実施形態では、結合剤は、結合剤の非存在下（または適切な対照結合剤の存在下）でのＩＬ－１１とｇｐ１３０との相互作用レベルの１倍未満、例えば、０．９９倍以下、０．９５倍以下、０．９倍以下、０．８５倍以下、０．８倍以下、０．７５倍以下、０．７倍以下、０．６５倍以下、０．６倍以下、０．５５倍以下、０．５倍以下、０．４５倍以下、０．４倍以下、０．３５倍以下、０．３倍以下、０．２５倍以下、０．２倍以下、０．１５倍以下、０．１倍以下のうちの１つでＩＬ－１１とｇｐ１３０との相互作用を阻害することができてもよい。
【０１６７】
一部の実施形態では、結合剤は、結合剤の非存在下（または適切な対照結合剤の存在下）でのＩＬ－１１とＩＬ－１１Ｒα：ｇｐ１３０との相互作用レベルの１００％未満、例えば、９９％以下、９５％以下、９０％以下、８５％以下、７５％以下、７０％以下、６５％以下、６０％以下、５５％以下、５０％以下、４５％以下、４０％以下、３５％以下、３０％以下、２５％以下、２０％以下、１５％以下、１０％以下、５％以下、または１％以下のうちの１つでＩＬ－１１とＩＬ－１１Ｒα：ｇｐ１３０との相互作用を阻害することができてもよい。一部の実施形態では、結合剤は、結合剤の非存在下（または適切な

対照結合剤の存在下）でのＩＬ－１１とＩＬ－１１Ｒα：ｇｐ１３０との相互作用レベルの１倍未満、例えば、０．９９倍以下、０．９５倍以下、０．９倍以下、０．８５倍以下、０．８倍以下、０．７５倍以下、０．７倍以下、０．６５倍以下、０．６倍以下、０．５５倍以下、０．５倍以下、０．４５倍以下、０．４倍以下、０．３５倍以下、０．３倍以下、０．２５倍以下、０．２倍以下、０．１５倍以下、０．１倍以下のうちの１つでＩＬ－１１とＩＬ－１１Ｒα：ｇｐ１３０との相互作用を阻害することができてもよい。

一部の実施形態では、結合剤は、結合剤の非存在下（または適切な対照結合剤の存在下）でのＩＬ－１１：ＩＬ－１１Ｒα複合体とｇｐ１３０との相互作用レベルの１００％未満、例えば、９９％以下、９５％以下、９０％以下、８５％以下、７５％以下、７０％以下、６５％以下、６０％以下、５５％以下、５０％以下、４５％以下、４０％以下、３５％以下、３０％以下、２５％以下、２０％以下、１５％以下、１０％以下、５％以下、または１％以下のうちの１つでＩＬ－１１：ＩＬ－１１Ｒα複合体とｇｐ１３０との相互作用を阻害することができてもよい。一部の実施形態では、結合剤は、結合剤の非存在下でのＩＬ－１１：ＩＬ－１１Ｒα複合体とｇｐ１３０との相互作用レベルの１倍未満、例えば、０．９９倍以下、０．９５倍以下、０．９倍以下、０．８５倍以下、０．８倍以下、０．７５倍以下、０．７倍以下、０．６５倍以下、０．６倍以下、０．５５倍以下、０．５倍以下、０．４５倍以下、０．４倍以下、０．３５倍以下、０．３倍以下、０．２５倍以下、０．２倍以下、０．１５倍以下、０．１倍以下のうちの１つでＩＬ－１１：ＩＬ－１１Ｒα複合体とｇｐ１３０との相互作用を阻害することができてもよい。

【０１６８】

一部の実施形態では、結合性薬剤は、ＩＬ－１１：ＩＬ－１１Ｒα：ｇｐ１３０複合体（すなわち、そのような複合体の多量体化）の間の相互作用を、結合性薬剤の不在下での（または適当な対照結合性薬剤の存在下での）ＩＬ－１１：ＩＬ－１１Ｒα：ｇｐ１３０複合体の間の相互作用のレベルの１００％未満、例えば９９％以下、９５％以下、９０％以下、８５％以下、７５％以下、７０％以下、６５％以下、６０％以下、５５％以下、５０％以下、４５％以下、４０％以下、３５％以下、３０％以下、２５％以下、２０％以下、１５％以下、１０％以下、５％以下、または１％以下のうちの１つまで阻害することが可能であってよい。一部の実施形態では、結合性薬剤は、ＩＬ－１１：ＩＬ－１１Ｒα：ｇｐ１３０複合体の間の相互作用を、結合性薬剤の不在下でのＩＬ－１１：ＩＬ－１１Ｒα：ｇｐ１３０複合体の間の相互作用のレベルの１倍未満、例えば≦０．９９倍、≦０．９５倍、≦０．９倍、≦０．８５倍、≦０．８倍、≦０．７５倍、≦０．７倍、≦０．６５倍、≦０．６倍、≦０．５５倍、≦０．５倍、≦０．４５倍、≦０．４倍、≦０．３５倍、≦０．３倍、≦０．２５倍、≦０．２倍、≦０．１５倍、≦０．１倍のうちの１つまで阻害することが可能である。

【０１６９】

ＩＬ－１１またはＩＬ－１１受容体の発現を低減することが可能な薬剤

本発明の態様では、ＩＬ－１１媒介シグナル伝達を阻害することが可能な薬剤は、ＩＬ－１１、ＩＬ－１１Ｒαまたはｇｐ１３０のうちの１つまたは複数の発現を阻止または低減することが可能であってよい。

【０１７０】

発現は遺伝子またはタンパク質の発現であってよく、本明細書に記載されるように、または当業者に周知である当技術分野の方法によって決定することができる。発現は、対象の細胞／組織／臓器／臓器系によるものであってもよい。

【０１７１】

好適な薬剤は、任意の種類のものであってもよいが、一部の実施形態では、ＩＬ－１１、ＩＬ－１１Ｒαまたはｇｐ１３０のうちの１つまたは複数の発現を防止するか、または低減することができる薬剤は、低分子またはオリゴヌクレオチドであってもよい。

【０１７２】

ＩＬ－１１、ＩＬ－１１Ｒαまたはｇｐ１３０のうちの１つまたは複数の発現を防止する、または低減することができる薬剤は、例えば、ＩＬ－１１、ＩＬ－１１Ｒαもしくは

ｇｐ１３０をコードする遺伝子の転写を阻害すること、ＩＬ－１１、ＩＬ－１１Ｒαもしくはｇｐ１３０をコードするＲＮＡの転写後プロセッシングを阻害すること、ＩＬ－１１、ＩＬ－１１Ｒαもしくはｇｐ１３０をコードするＲＮＡの安定性を低減すること、ＩＬ－１１、ＩＬ－１１Ｒαもしくはｇｐ１３０をコードするＲＮＡの分解を促進すること、ＩＬ－１１、ＩＬ－１１Ｒαもしくはｇｐ１３０ポリペプチドの翻訳後プロセッシングを阻害すること、ＩＬ－１１、ＩＬ－１１Ｒαもしくはｇｐ１３０ポリペプチドの安定性を低減すること、またはＩＬ－１１、ＩＬ－１１Ｒαもしくはｇｐ１３０ポリペプチドの分解を促進することによって、そうしてもよい。

【０１７３】

Ｔａｋｉら、Ｃｌｉｎ Ｅｘｐ Ｉｍｍｕｎｏｌ（１９９８）Ａｐｒ；１１２（１）：１３３～１３８頁は、インドメタシン、デキサメタゾンまたはインターフェロン－ガンマ（ＩＦＮγ）を用いた処置時のリウマチ滑膜細胞中でのＩＬ－１１の発現の低減を報告した。

【０１７４】

本発明は、ＩＬ－１１、ＩＬ－１１Ｒαまたはｇｐ１３０の発現を阻止／低減するアンチセンス核酸の使用を企図する。一部の実施形態では、ＩＬ－１１、ＩＬ－１１Ｒαまたはｇｐ１３０の発現を阻止または低減することが可能な薬剤は、ＲＮＡ干渉（ＲＮＡｉ）によって発現の低減を引き起こすことができる。

【０１７５】

一部の実施形態では、薬剤は、限定されるものではないが、ｓｈＲＮＡまたはｓｉＲＮＡを含む、アンチセンスまたは低分子干渉ＲＮＡなどの阻害的核酸であってもよい。

【０１７６】

一部の実施形態では、阻害性核酸はベクター中で提供される。例えば、一部の実施形態では、薬剤は、ＩＬ－１１、ＩＬ－１１Ｒαまたはｇｐ１３０のうちの１つまたは複数のためのｓｈＲＮＡをコードするレンチウイルスベクターであってもよい。

【０１７７】

オリゴヌクレオチド分子、特に、ＲＮＡを用いて、遺伝子発現を調節することができる。これらのものは、オリゴヌクレオチド、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）によるｍＲＮＡの標的化された分解、転写後遺伝子サイレンシング（ＰＴＧ）、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）によるｍＲＮＡの発生調節された配列特異的翻訳抑制、および標的化された転写遺伝子サイレンシングを含む。

【０１７８】

アンチセンスオリゴヌクレオチドは、標的オリゴヌクレオチド、例えば、ｍＲＮＡを相補的配列結合によって標的化し、それに結合する、好ましくは一本鎖のオリゴヌクレオチドである。標的オリゴヌクレオチドがｍＲＮＡである場合、アンチセンスのｍＲＮＡへの結合は、ｍＲＮＡの翻訳および遺伝子産物の発現をブロックする。アンチセンスオリゴヌクレオチドを、センスゲノム核酸に結合し、標的ヌクレオチド配列の転写を阻害するように設計することができる。

【０１７９】

ＩＬ－１１、ＩＬ－１１Ｒαおよびｇｐ１３０のための既知の核酸配列（例えば、受託番号ＢＣ０１２５０６．１ ＧＩ：１５３４１７５４（ヒトＩＬ－１１）、ＢＣ１３４３５４．１ ＧＩ：１２６６３２００２（マウスＩＬ－１１）、ＡＦ３４７９３５．１ ＧＩ：１３５４９０７２（ラットＩＬ－１１）、ＮＭ＿００１１４２７８４．２ ＧＩ：３９１３５３３９４（ヒトＩＬ－１１Ｒα）、ＮＭ＿００１１６３４０１．１ ＧＩ：２５４２８１２６８（マウスＩＬ－１１Ｒα）、ＮＭ＿１３９１１６．１ ＧＩ：２０８０６１７２（ラットＩＬ－１１Ｒα）、ＮＭ＿００１１９０９８１．１ ＧＩ：３００２４４５３４（ヒトｇｐ１３０）、ＮＭ＿０１０５６０．３ ＧＩ：２２５００７６２４（マウスｇｐ１３０）、ＮＭ＿００１００８７２５．３ ＧＩ：３００２４４５７０（ラットｇｐ１３０）の下でＧｅｎＢａｎｋから入手可能な既知のｍＲＮＡ配列）を考慮して、ＩＬ－１１、ＩＬ－１１Ｒαまたはｇｐ１３０の発現を抑制するか、またはサイレンシングす

るようにオリゴヌクレオチドを設計することができる。
【０１８０】
そのようなオリゴヌクレオチドは任意の長さを有することができるが、好ましくは短く、例えば１００ヌクレオチド未満、例えば１０～４０ヌクレオチドまたは２０～５０ヌクレオチドであってよく、標的オリゴヌクレオチド、例えばＩＬ－１１、ＩＬ－１１Ｒαまたはｇｐ１３０のｍＲＮＡ中の対応する長さのヌクレオチド配列と完全なまたはそれに近い相補性（例えば、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％の相補性）を有するヌクレオチド配列を含むことができる。ヌクレオチド配列の相補領域は、任意の長さを有してもよいが、好ましくは、少なくとも５、必要に応じて、５０以下のヌクレオチド長、例えば、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、または５０ヌクレオチドのうちの１つである。
【０１８１】
ＩＬ－１１、ＩＬ－１１Ｒαまたはｇｐ１３０の発現の抑制は、好ましくは、細胞／組織／臓器／臓器系／対象によって発現されるＩＬ－１１、ＩＬ－１１Ｒαまたはｇｐ１３０の量の減少をもたらすと予想される。例えば、所与の細胞中での、好適な核酸の投与によるＩＬ－１１、ＩＬ－１１Ｒαまたはｇｐ１３０の抑制は、未処理の細胞と比較して、その細胞によって発現されるＩＬ－１１、ＩＬ－１１Ｒαまたはｇｐ１３０の量の減少をもたらすと予想される。抑制は、部分的であってもよい。好ましい抑制の程度は、少なくとも５０％、より好ましくは、少なくとも６０％、７０％、８０％、８５％または９０％のうちの１つである。９０％～１００％の抑制のレベルは、発現または機能の「サイレンシング」と考えられる。
【０１８２】
ヘテロクロマチン複合体の標的化および特定の染色体遺伝子座でのエピジェネティックな遺伝子サイレンシングにおけるＲＮＡｉ機構および低分子ＲＮＡの役割は証明されている。ＲＮＡ干渉（ＲＮＡｉ）としても知られる、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）依存的転写後サイレンシングは、ｄｓＲＮＡ複合体が短期間でサイレンシングのための特定の相同遺伝子を標的化することができる現象である。それは、配列同一性を有するｍＲＮＡの分解を促進するためのシグナルとして作用する。２０ｎｔのｓｉＲＮＡは、一般には遺伝子特異的サイレンシングを誘導するには十分に長いが、宿主応答を回避するには十分に短い。標的遺伝子産物の発現の減少は、広範囲に及んでもよく、９０％のサイレンシングが少ないｓｉＲＮＡ分子によって誘導される。ＲＮＡｉに基づく治療剤は、いくつかの適応症のための第Ｉ、ＩＩおよびＩＩＩ相臨床試験に進行している（Ｎａｔｕｒｅ　２００９　Ｊａｎ　２２；４５７（７２２８）：４２６～４３３頁）。
【０１８３】
当業界では、これらのＲＮＡ配列は、その起源に応じて、「短い、または低分子干渉ＲＮＡ」（ｓｉＲＮＡ）または「マイクロＲＮＡ」（ｍｉＲＮＡ）と呼ばれる。両方の型の配列を使用して、相補的ＲＮＡに結合し、ｍＲＮＡ除去を誘発する（ＲＮＡｉ）またはタンパク質へのｍＲＮＡ翻訳を停止させることによって、遺伝子発現を下方調節することができる。ｓｉＲＮＡは、長い二本鎖ＲＮＡのプロセッシングによって誘導され、天然に見出される場合、典型的には、外因性起源のものである。マイクロ干渉ＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）は、短いヘアピンのプロセッシングによって誘導される、内因性にコードされた低分子非コードＲＮＡである。ｓｉＲＮＡとｍｉＲＮＡは両方とも、ＲＮＡを切断することなく、部分的に相補的な標的配列を担持するｍＲＮＡの翻訳を阻害し、完全に相補的な配列を担持するｍＲＮＡを分解することができる。
【０１８４】
ｓｉＲＮＡリガンドは、典型的には、二本鎖であり、標的遺伝子の機能のＲＮＡ媒介性下方調節の有効性を最適化するためには、ｓｉＲＮＡ分子の長さは、ｍＲＮＡ標的のｓｉ

ＲＮＡによる認識を媒介するＲＩＳＣ複合体によるｓｉＲＮＡの正確な認識を確保するように選択され、したがって、ｓｉＲＮＡは宿主応答を低減させるのに十分に短いのが好ましい。

【０１８５】

ｍｉＲＮＡリガンドは、典型的には、一本鎖であり、部分的に相補的であり、リガンドがヘアピンを形成するのを可能にする領域を有する。ｍｉＲＮＡは、ＤＮＡから転写されるが、タンパク質には翻訳されないＲＮＡ遺伝子である。ｍｉＲＮＡ遺伝子をコードするＤＮＡ配列は、ｍｉＲＮＡよりも長い。このＤＮＡ配列は、ｍｉＲＮＡ配列および近似逆相補体を含む。このＤＮＡ配列が一本鎖ＲＮＡ分子に転写される場合、ｍｉＲＮＡ配列およびその逆相補体は、塩基対を形成して、部分的二本鎖ＲＮＡセグメントを形成する。マイクロＲＮＡ配列の設計は、Ｊｏｈｎら、ＰＬｏＳ　Ｂｉｏｌｏｇｙ、１１（２）、１８６２～１８７９頁、２００４に考察されている。

【０１８６】

典型的には、ｓｉＲＮＡまたはｍｉＲＮＡの効果を模倣するように意図されたＲＮＡリガンドは、１０～４０個のリボヌクレオチド（またはその合成アナログ）、より好ましくは、１７～３０個のリボヌクレオチド、より好ましくは、１９～２５個のリボヌクレオチド、最も好ましくは、２１～２３個のリボヌクレオチドを有する。二本鎖ｓｉＲＮＡを利用する本発明の一部の実施形態では、分子は、対称性３’突出部、例えば１つまたは２つの（リボ）ヌクレオチド、一般にｄＴｄＴ　３’突出部のＵＵを有することができる。本明細書に提供される開示に基づいて、当業者であれば、例えば、Ａｍｂｉｏｎ　ｓｉＲＮＡファインダーなどの資源を使用して、好適なｓｉＲＮＡおよびｍｉＲＮＡ配列を容易に設計することができる。ｓｉＲＮＡおよびｍｉＲＮＡ配列を合成的に産生し、外因的に付加して、遺伝子下方調節を引き起こすか、または発現系（例えば、ベクター）を使用して産生することができる。好ましい実施形態では、ｓｉＲＮＡは、合成される。

【０１８７】

より長い二本鎖ＲＮＡを、細胞中でプロセッシングして、ｓｉＲＮＡを産生してもよい（例えば、Ｍｙｅｒｓ（２００３）Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　２１：３２４～３２８頁を参照されたい）。より長いｄｓＲＮＡ分子は、例えば、１もしくは２個の（リボ）ヌクレオチドの、対称性３’もしくは５’突出部を有してもよいか、または平滑末端を有してもよい。より長いｄｓＲＮＡ分子は、２５ヌクレオチドまたはそれより長くてもよい。好ましくは、より長いｄｓＲＮＡ分子は、２５～３０ヌクレオチド長である。より好ましくは、より長いｄｓＲＮＡ分子は、２５～２７ヌクレオチド長である。最も好ましくは、より長いｄｓＲＮＡ分子は、２７ヌクレオチド長である。３０ヌクレオチド以上の長さのｄｓＲＮＡを、ベクターｐＤＥＣＡＰ（Ｓｈｉｎａｇａｗａら、Ｇｅｎｅｓ　ａｎｄ　Ｄｅｖ．、１７、１３４０～５頁、２００３）を使用して発現させることができる。

【０１８８】

別の選択肢は、細胞中での短いヘアピンＲＮＡ分子（ｓｈＲＮＡ）の発現である。ｓｈＲＮＡは、合成ｓｉＲＮＡよりも安定である。ｓｈＲＮＡは、小さいループ配列によって隔てられた短い逆方向反復からなる。１つの逆方向反復は、遺伝子標的と相補的である。細胞中で、ｓｈＲＮＡはＤＩＣＥＲによって、標的遺伝子のｍＲＮＡを分解し、発現を抑制するｓｉＲＮＡにプロセッシングされる。好ましい実施形態では、ｓｈＲＮＡは、ベクターからの転写によって内因的に（細胞内で）産生される。ヒトＨ１もしくは７ＳＫプロモーターなどのＲＮＡポリメラーゼＩＩＩプロモーターまたはＲＮＡポリメラーゼＩＩプロモーターの制御下で、ｓｈＲＮＡ配列をコードするベクターを細胞にトランスフェクトすることによって、ｓｈＲＮＡを細胞内で産生させることができる。あるいは、ｓｈＲＮＡを、ベクターからの転写によって外因的に（ｉｎ　ｖｉｔｒｏで）合成することができる。次いで、ｓｈＲＮＡを、細胞中に直接導入することができる。好ましくは、ｓｈＲＮＡ分子は、ＩＬ－１１、ＩＬ－１１Ｒαまたはｇｐ１３０の部分配列を含む。好ましくは、ｓｈＲＮＡ配列は、４０～１００塩基長、より好ましくは、４０～７０塩基長である。

ヘアピンのステムは、好ましくは、１９～３０塩基対の長さである。ステムは、ヘアピン構造を安定化するためのＧ－Ｕ対を含有してもよい。

【０１８９】

ｓｉＲＮＡ分子、より長いｄｓＲＮＡ分子またはｍｉＲＮＡ分子を、好ましくは、ベクター内に含有される核酸配列の転写によって組換え的に作製することができる。好ましくは、ｓｉＲＮＡ分子、より長いｄｓＲＮＡ分子またはｍｉＲＮＡ分子は、ＩＬ－１１、ＩＬ－１１Ｒαまたはｇｐ１３０の部分配列を含む。

【０１９０】

一実施形態では、ｓｉＲＮＡ、より長いｄｓＲＮＡまたはｍｉＲＮＡは、ベクターからの転写によって内因的に（細胞内で）産生される。ベクターは、当業界で公知の任意の方法で細胞中に導入してもよい。必要に応じて、ＲＮＡ配列の発現を、組織特異的（例えば、肝臓特異的）プロモーターを使用して調節することができる。さらなる実施形態では、ｓｉＲＮＡ、より長いｄｓＲＮＡまたはｍｉＲＮＡは、ベクターからの転写によって外因的（ｉｎ　ｖｉｔｒｏで）産生される。

【０１９１】

好適なベクターは、ＩＬ－１１、ＩＬ－１１Ｒαまたはｇｐ１３０抑制することができるオリゴヌクレオチド剤を発現するように構成されたオリゴヌクレオチドベクターであってもよい。そのようなベクターは、ウイルスベクターまたはプラスミドベクターであってもよい。治療的オリゴヌクレオチドを、ウイルスベクターのゲノム中に組み込み、調節配列、例えば、その発現を駆動するプロモーターに作動可能に連結することができる。用語「作動可能に連結されている」は、選択されたヌクレオチド配列および調節ヌクレオチド配列が、ヌクレオチド配列の発現を、調節配列の影響または制御下に置くような方法で共有的に連結される状況を含んでもよい。かくして、調節配列が、選択されたヌクレオチド配列の一部または全部を形成するヌクレオチド配列の転写を行うことができる場合、調節配列は選択されたヌクレオチド配列に作動可能に連結されている。

【０１９２】

プロモーターにより発現されるｓｉＲＮＡ配列をコードするウイルスベクターは、当業界で公知であり、治療的オリゴヌクレオチドの長期的発現の利益を有する。例としては、レンチウイルス（Ｎａｔｕｒｅ　２００９　Ｊａｎ　２２；４５７（７２２８）：４２６～４３３頁）、アデノウイルス（Ｓｈｅｎら、ＦＥＢＳ　Ｌｅｔｔ　２００３　Ｍａｒ　２７；５３９（１～３）１１１～４頁）およびレトロウイルス（ＢａｒｔｏｎおよびＭｅｄｚｈｉｔｏｖ、ＰＮＡＳ　Ｎｏｖｅｍｂｅｒ　１２、２００２、ｖｏｌ．９９、ｎｏ．２３、１４９４３～１４９４５頁）が挙げられる。

【０１９３】

他の実施形態では、ベクターを、ＩＬ－１１、ＩＬ－１１Ｒαまたはｇｐ１３０の発現の抑制が必要とされる部位への治療的オリゴヌクレオチドの送達を補助するように構成することができる。そのようなベクターは、典型的には、オリゴヌクレオチドを、正に荷電したベクター（例えば、カチオン性細胞透過性ペプチド、カチオン性ポリマーおよびデンドリマー、ならびにカチオン性脂質）と複合体化すること；オリゴヌクレオチドを、低分子（例えば、コレステロール、胆汁酸、および脂質）、ポリマー、抗体、およびＲＮＡとコンジュゲートすること；またはオリゴヌクレオチドを、ナノ粒子製剤中に封入すること（Ｗａｎｇら、ＡＡＰＳ　Ｊ．２０１０　Ｄｅｃ；１２（４）：４９２～５０３頁）を含む。

【０１９４】

一実施形態では、ＲＮＡとして発現された場合、センスおよびアンチセンスセクションが会合して二本鎖ＲＮＡを形成するように、ベクターは、センス配向とアンチセンス配向の両方の核酸配列を含んでもよい。

【０１９５】

あるいは、ｓｉＲＮＡ分子を、当業界で公知である標準的な固相または液相合成技術を使用して合成することができる。ヌクレオチド間の連結は、ホスホジエステル結合であっ

てもよく、またはあるいは、例えば、式Ｐ（Ｏ）Ｓ、（チオエート）；Ｐ（Ｓ）Ｓ、（ジチオエート）；Ｐ（Ｏ）ＮＲ’２；Ｐ（Ｏ）Ｒ’；Ｐ（Ｏ）ＯＲ６；ＣＯ；もしくはＣＯＮＲ’２（式中、ＲはＨ（もしくは塩）またはアルキル（１～１２Ｃ）であり、Ｒ６はアルキル（１～９Ｃ）である）の連結基が、－Ｏ－もしくは－Ｓ－を介して隣接するヌクレオチドに連結される。

【０１９６】

修飾ヌクレオチド塩基を、天然に存在する塩基に加えて使用してもよく、それらは、それらを含有するｓｉＲＮＡ分子に対して有利な特性を付与してもよい。

【０１９７】

例えば、修飾塩基は、ｓｉＲＮＡ分子の安定性を増大させることによって、サイレンシングにとって必要とされる量を低減することができる。修飾塩基の提供はまた、多かれ少なかれ、非修飾ｓｉＲＮＡよりも安定であるｓｉＲＮＡ分子を提供することもできる。

【０１９８】

用語「修飾ヌクレオチド塩基」は、共有的に修飾された塩基および／または糖を有するヌクレオチドを包含する。例えば、修飾ヌクレオチドは、３’位でヒドロキシル基以外および５’位でリン酸基以外の低分子量有機基に共有的に結合される糖を有するヌクレオチドを含む。かくして、修飾ヌクレオチドはまた、２’－Ｏ－メチル－；２’－Ｏ－アルキル；２’－Ｏ－アリル；２’－Ｓ－アルキル；２’－Ｓ－アリル；２’－フルオロ－；２’－ハロまたはアジド－リボースなどの２’置換された糖、炭素環式糖アナログ、ａ－アノマー糖；アラビノース、キシロースまたはリキソースなどのエピマー糖、ピラノース糖、フラノース糖、およびセドヘプツロースを含んでもよい。

【０１９９】

修飾ヌクレオチドは、当業界で公知であり、アルキル化プリンおよびピリミジン、アシル化プリンおよびピリミジン、ならびに他の複素環を含む。これらのクラスのピリミジンおよびプリンは、当業界で公知であり、シュードイソシトシン、Ｎ４，Ｎ４－エタノシトシン、８－ヒドロキシ－Ｎ６－メチルアデニン、４－アセチルシトシン、５－（カルボキシヒドロキシメチル）ウラシル、５フルオロウラシル、５－ブロモウラシル、５－カルボキシメチルアミノメチル－２－チオウラシル、５－カルボキシメチルアミノメチルウラシル、ジヒドロウラシル、イノシン、Ｎ６－イソペンチル－アデニン、１－メチルアデニン、１－メチルシュードウラシル、１－メチルグアニン、２，２－ジメチルグアニン、２－メチルアデニン、２－メチルグアニン、３－メチルシトシン、５－メチルシトシン、Ｎ６－メチルアデニン、７－メチルグアニン、５－メチルアミノメチルウラシル、５－メトキシアミノメチル－２－チオウラシル、Ｄ－マンノシルケオシン、５－メトキシカルボニルメチルウラシル、５－メトキシウラシル、２－メチルチオ－Ｎ６－イソペンテニルアデニン、ウラシル－５－オキシ酢酸メチルエステル、シュードウラシル、２－チオシトシン、５－メチル－２－チオウラシル、２－チオウラシル、４－チオウラシル、５メチルウラシル、Ｎ－ウラシル－５－オキシ酢酸メチルエステル、ウラシル５－オキシ酢酸、ケオシン、２－チオシトシン、５－プロピルウラシル、５－プロピルシトシン、５－エチルウラシル、５エチルシトシン、５－ブチルウラシル、５－ペンチルウラシル、５－ペンチルシトシン、および２，６ジアミノプリン、メチルシュードウラシル、１－メチルグアニン、１－メチルシトシンが挙げられる。

【０２００】

Ｃ．ｅｌｅｇａｎｓ、Ｄｒｏｓｏｐｈｉｌａ、植物、および哺乳動物において遺伝子をサイレンシングするためのＲＮＡｉの使用に関する方法は、当業界で公知である（Ｆｉｒｅ Ａ．ら、１９９８ Ｎａｔｕｒｅ ３９１：８０６～８１１頁；Ｆｉｒｅ，Ａ．Ｔｒｅｎｄｓ Ｇｅｎｅｔ．１５、３５８～３６３頁（１９９９）；Ｓｈａｒｐ，Ｐ．Ａ．ＲＮＡ ｉｎｔｅｒｆｅｒｅｎｃｅ ２００１、Ｇｅｎｅｓ Ｄｅｖ．１５、４８５～４９０頁（２００１）；Ｈａｍｍｏｎｄ，Ｓ．Ｍ．ら、Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖ．Ｇｅｎｅｔ．２、１１０～１１１９頁（２００１）；Ｔｕｓｃｈｌ，Ｔ．Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．２、２３９～２４５（２００１）；Ｈａｍｉｌｔｏｎ，Ａ．ら、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２８６

、９５０～９５２頁（１９９９）；Ｈａｍｍｏｎｄ，Ｓ．Ｍ．ら、Ｎａｔｕｒｅ　４０４、２９３～２９６（２０００）；Ｚａｍｏｒｅ，Ｐ．Ｄ．ら、Ｃｅｌｌ　１０１、２５～３３頁（２０００）；Ｂｅｒｎｓｔｅｉｎ，Ｅ．ら、Ｎａｔｕｒｅ　４０９、３６３～３６６頁（２００１）；Ｅｌｂａｓｈｉｒ，Ｓ．Ｍ．ら、Ｇｅｎｅｓ　Ｄｅｖ．１５、１８８～２００頁（２００１）；ＷＯ０１２９０５８；ＷＯ９９３２６１９、およびＥｌｂａｓｈｉｒ　Ｓ　Ｍ．ら、２００１、Ｎａｔｕｒｅ　４１１：４９４～４９８頁）。

【０２０１】

したがって、本発明は、さもなければＩＬ－１１、ＩＬ－１１Ｒαまたはｇｐ１３０を発現する哺乳動物、例えばヒトの細胞の中に適切に導入されるかまたはその中で発現されるときに、ＲＮＡｉによってＩＬ－１１、ＩＬ－１１Ｒαまたはｇｐ１３０の発現を抑制することが可能である核酸を提供する。

【０２０２】

ＩＬ－１１、ＩＬ－１１Ｒαおよびｇｐ１３０のための核酸配列（例えば、受託番号ＢＣ０１２５０６．１　ＧＩ：１５３４１７５４（ヒトＩＬ－１１）、ＢＣ１３４３５４．１　ＧＩ：１２６６３２００２（マウスＩＬ－１１）、ＡＦ３４７９３５．１　ＧＩ：１３５４９０７２（ラットＩＬ－１１）、ＮＭ＿００１１４２７８４．２　ＧＩ：３９１３５３３９４（ヒトＩＬ－１１Ｒα）、ＮＭ＿００１１６３４０１．１　ＧＩ：２５４２８１２６８（マウスＩＬ－１１Ｒα）、ＮＭ＿１３９１１６．１　ＧＩ：２０８０６１７２（ラットＩＬ－１１Ｒα）、ＮＭ＿００１１９０９８１．１　ＧＩ：３００２４４５３４（ヒトｇｐ１３０）、ＮＭ＿０１０５６０．３　ＧＩ：２２５００７６２４（マウスｇｐ１３０）、ＮＭ＿００１００８７２５．３　ＧＩ：３００２４４５７０（ラットｇｐ１３０）の下でＧｅｎＢａｎｋから入手可能な既知のｍＲＮＡ配列）のオリゴヌクレオチドを、ＩＬ－１１、ＩＬ－１１Ｒαまたはｇｐ１３０の発現を抑制するか、またはサイレンシングするように設計することができる。

【０２０３】

核酸は、例えば、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＮＭ＿０００６４１．３　ＧＩ：３９１３５３４０５（ＩＬ－１１）、ＮＭ＿００１１４２７８４．２　ＧＩ：３９１３５３３９４（ＩＬ－１１Ｒα）、ＮＭ＿００１１９０９８９１．１　ＧＩ：３００２４４５３４（ｇｐ１３０）に定義された、ＩＬ－１１、ＩＬ－１１Ｒαもしくはｇｐ１３０　ｍＲＮＡの一部または前記ｍＲＮＡに対する相補配列に対する実質的な配列同一性を有してもよい。

【０２０４】

核酸は、二本鎖ｓｉＲＮＡであってもよい（当業者であれば理解できるように、また、以下でさらに説明されるように、ｓｉＲＮＡ分子は、短い３’ＤＮＡ配列をも含んでもよい）。

【０２０５】

あるいは、核酸は、哺乳動物細胞中で転写された場合、相補部分が互いにハイブリダイズする場合にＲＮＡがヘアピンの形態を採るような、スペーサーを介して連結された２つの相補部分を有するＲＮＡをもたらす、ＤＮＡ（通常は二本鎖ＤＮＡ）であってもよい。哺乳動物細胞中では、ヘアピン構造は、ＤＩＣＥＲ酵素によって分子から切断され、２つの異なるが、ハイブリダイズしたＲＮＡ分子をもたらしてもよい。

【０２０６】

一部の好ましい実施形態では、核酸は、配列番号４～７（ＩＬ－１１）の１つまたは配列番号８～１１（ＩＬ－１１Ｒα）の１つの配列に対して全体として標的化される。

【０２０７】

ｍＲＮＡ転写物の一本鎖（すなわち、非自己ハイブリダイズ）領域のみが、ＲＮＡｉのための好適な標的であると予想される。したがって、配列番号４～７または８～１１の１つによって表される配列に、ＩＬ－１１またはＩＬ－１１Ｒα　ｍＲＮＡ転写物中の非常に近い他の配列も、ＲＮＡｉのための好適な標的でありうると提唱される。そのような標的配列は好ましくは長さが１７～２３ヌクレオチドであり、好ましくは配列番号４～７または８～１１のうちの１つが少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１

１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８または全１９ヌクレオチドと重なる（配列番号４～７または８～１１のうちの１つのいずれかの末端で）。

【０２０８】

したがって、本発明は、さもなければＩＬ－１１またはＩＬ－１１Ｒαを発現する哺乳動物細胞の中に適切に導入されるかまたはその中で発現されるときに、ＲＮＡｉによってＩＬ－１１またはＩＬ－１１Ｒαの発現を抑制することが可能である核酸を提供し、ここで核酸は一般的に配列番号４～７または８～１１のうちの１つの配列を標的にする。

【０２０９】

「全体として標的化された」核酸は、配列番号４～７または８～１１と重複する配列を標的としてもよい。特に、核酸は、配列番号４～７または８～１１の１つよりもわずかに長いか、または短いが、その他は配列番号４～７または８～１１の１つと同一である、ヒトＩＬ－１１またはＩＬ－１１ＲαのｍＲＮＡ中の配列（好ましくは、１７～２３ヌクレオチド長）を標的としてもよい。

【０２１０】

本発明の核酸および標的配列の間の完全な同一性／相補性は好ましいけれども、必須でないと予想される。したがって、本発明の核酸は、ＩＬ－１１またはＩＬ－１１ＲαのｍＲＮＡと比較して単一のミスマッチを含むことができる。しかしながら、単一のミスマッチの存在であっても、効率の低下をもたらす可能性があるため、ミスマッチは存在しないのが好ましいと予想される。存在する場合、３’突出部を、ミスマッチの数の考慮から除外してもよい。

【０２１１】

用語「相補性」は、天然に存在するリボおよび／またはデオキシリボヌクレオチドからなる核酸間の従来の塩基対形成に限定されないだけでなく、ｍＲＮＡと、非天然ヌクレオチドを含む本発明の核酸との塩基対形成も含む。

【０２１２】

一実施形態では、核酸（本明細書では二本鎖ｓｉＲＮＡと呼ばれる）は、配列番号１２～１５に示される二本鎖ＲＮＡ配列を含む。別の実施形態では、核酸（本明細書では二本鎖ｓｉＲＮＡと呼ばれる）は、配列番号１６～１９に示される二本鎖ＲＮＡ配列を含む。

【０２１３】

しかしながら、ＩＬ－１１またはＩＬ－１１Ｒα　ｍＲＮＡの同じ領域を指向するわずかにより短いか、またはより長い配列も有効であることも予想される。特に、１７～２３ｂｐの長さの二本鎖配列も有効であると予想される。

【０２１４】

二本鎖ＲＮＡを形成する鎖は、ＤＮＡまたはＲＮＡであってもよい、短い３’ジヌクレオチド突出部を有してもよい。３’ＤＮＡ突出部の使用は、３’ＲＮＡ突出部と比較してｓｉＲＮＡ活性に対する効果を有しないが、核酸鎖の化学合成の費用を低減する（Ｅｌｂａｓｈｉｒら、２００１ｃ）。この理由から、ＤＮＡジヌクレオチドが好ましい場合がある。

【０２１５】

存在する場合、ジヌクレオチド突出部は、互いに対称的であってよいが、これは必須ではない。実際、センス（上）鎖の３’突出部は、ｍＲＮＡの認識および分解には参画しないため、ＲＮＡｉ活性とは無関係である（Ｅｌｂａｓｈｉｒら、２００１ａ、２００１ｂ、２００１ｃ）。

【０２１６】

ＤｒｏｓｏｐｈｉｌａにおけるＲＮＡｉ実験は、アンチセンス３’突出部がｍＲＮＡの認識および標的化に参画しうることを示すが（Ｅｌｂａｓｈｉｒら、２００１ｃ）、３’突出部は哺乳動物細胞中でのｓｉＲＮＡのＲＮＡｉ活性にとって必要ではないと考えられる。３’突出部の不正確なアニーリングは、したがって、哺乳動物細胞においてはほとんど効果がないと考えられる（Ｅｌｂａｓｈｉｒら、２００１ｃ；Ｃｚａｕｄｅｒｎａら、２００３）。

【０２１７】
したがって、任意のジヌクレオチド突出部を、ｓｉＲＮＡのアンチセンス鎖において使用することができる。それにも拘わらず、ジヌクレオチドは、好ましくは、－ＵＵまたは－ＵＧ（または突出部がＤＮＡである場合、－ＴＴまたはＴＧ）、より好ましくは、－ＵＵ（または－ＴＴ）である。－ＵＵ（または－ＴＴ）ジヌクレオチド突出部は、最も有効であり、転写シグナル（終結シグナルはＴＴＴＴＴである）のＲＮＡポリメラーゼＩＩＩ末端と一致する（すなわち、その一部を形成することができる）。したがって、このジヌクレオチドが最も好ましい。ジヌクレオチドＡＡ、ＣＣおよびＧＧを使用してもよいが、有効性が低く、結果として、あまり好ましくはない。

【０２１８】
さらに、３’突出部を、ｓｉＲＮＡから完全に省略してもよい。

【０２１９】
本発明はまた、好ましくは、３’突出部を有するが、必要に応じて、有しない、上記二本鎖核酸の一方の成分鎖からそれぞれなる一本鎖核酸（本明細書では、一本鎖ｓｉＲＮＡと称する）も提供する。本発明はまた、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで互いにハイブリダイズして、上記二本鎖ｓｉＲＮＡを形成した後、細胞中に導入することができるそのような一本鎖核酸の対を含有するキットも提供する。

【０２２０】
本発明は、哺乳動物細胞で転写させたときに、例えば配列番号１２～１５または１６～１９からなる群から選択される配列、または前記配列のいずれか１つと単一の塩基対置換で異なる配列を含む、自己ハイブリダイズして二本鎖モチーフを生成することが可能である２つの相補的部分を有するＲＮＡ（本明細書でｓｈＲＮＡとも呼ばれる）を与えるＤＮＡも提供する。

【０２２１】
相補部分は一般に、２つの相補部分を互いにハイブリダイズさせる好適な長さおよび配列を有するスペーサーによって連結されると予想される。２つの相補（すなわち、センスおよびアンチセンス）部分を、いずれかの順序で５’－３’に連結することができる。スペーサーは、典型的には、約４～１２ヌクレオチド、好ましくは、４～９ヌクレオチド、より好ましくは、６～９ヌクレオチドの短い配列と予想される。

【０２２２】
好ましくは、スペーサーの５’末端（上流の相補部分のすぐ３’側）は、ヌクレオチド－ＵＵ－または－ＵＧ－、再び好ましくは、－ＵＵ－からなる（しかし再度、これらの特定のジヌクレオチドの使用は必須ではない）。ＯｌｉｇｏＥｎｇｉｎｅ（Ｓｅａｔｔｌｅ、Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ、ＵＳＡ）のｐＳｕｐｅｒ系における使用のために推奨される好適なスペーサーは、ＵＵＣＡＡＧＡＧＡである。このおよび他の場合では、スペーサーの末端は互いとハイブリダイズすること、例えば配列番号１２～１５または１６～１９の正確な配列を越えて二本鎖モチーフを少数（例えば１つまたは２つ）の塩基対分伸長させることができる。

【０２２３】
同様に、転写されるＲＮＡは、好ましくは、下流の相補部分に由来する３’突出部を含む。再度、これは、好ましくは、－ＵＵまたは－ＵＧ、より好ましくは、－ＵＵである。

【０２２４】
次いで、そのようなｓｈＲＮＡ分子を、ＤＩＣＥＲ酵素によって哺乳動物細胞中で切断して、ハイブリダイズしたｄｓＲＮＡの一方またはそれぞれの鎖が３’突出部を含む、上記の二本鎖ｓｉＲＮＡを得ることができる。

【０２２５】
本発明の核酸の合成のための技術は、勿論、当業界で周知である。

【０２２６】
当業者であれば、周知の技術および市販の材料を使用して、本発明のＤＮＡのための好適な転写ベクターを構築することができる。特に、ＤＮＡを、プロモーターおよび転写終

結配列を含む制御配列と結合させる。
【０２２７】
特に好適なものは、ＯｌｉｇｏＥｎｇｉｎｅ（Ｓｅａｔｔｌｅ、Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ、ＵＳＡ）の市販のｐＳｕｐｅｒおよびｐＳｕｐｅｒｉｏｒ系である。これらのものは、ポリメラーゼ－ＩＩＩプロモーター（Ｈ１）および転写物の３’末端で２個のＵ残基に寄与するＴ５転写終結配列を使用する（ＤＩＣＥＲプロセッシング後、ｓｉＲＮＡの一方の鎖の３’ＵＵ突出部を提供する）。
【０２２８】
別のポリメラーゼ－ＩＩＩプロモーター（Ｕ６）を使用する、別の好適な系は、Ｓｈｉｎら（ＲＮＡ、２００９　Ｍａｙ；１５（５）：８９８～９１０頁）に記載されている。
【０２２９】
本発明の二本鎖ｓｉＲＮＡは、ＩＬ－１１またはＩＬ－１１の受容体の発現を抑制するために、下記のように公知の技術を使用して哺乳動物細胞にｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｉｎ　ｖｉｖｏで導入することができる。
【０２３０】
同様に、本発明のＤＮＡを含有する転写ベクターは、同じくＩＬ－１１またはＩＬ－１１の受容体の発現を抑制するために、ＲＮＡの一時的または安定した発現のために、下記のように公知の技術を使用して腫瘍細胞にｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｉｎ　ｖｉｖｏで導入することができる。
【０２３１】
したがって、本発明は、哺乳動物、例えばヒトの細胞で、ＩＬ－１１またはＩＬ－１１の受容体の発現を抑制する方法であって、細胞に本発明の二本鎖ｓｉＲＮＡまたは本発明の転写ベクターを投与することを含む方法も提供する。
【０２３２】
同様に、本発明は、対象に本発明の二本鎖ｓｉＲＮＡまたは本発明の転写ベクターを投与するステップを含む、アルコール性肝疾患を処置する方法をさらに提供する。
【０２３３】
本発明は、処置の方法、好ましくはアルコール性肝疾患を処置する方法で使用するための、本発明の二本鎖ｓｉＲＮＡおよび本発明の転写ベクターをさらに提供する。
【０２３４】
本発明は、アルコール性肝疾患の処置のための医薬の調製における本発明の二本鎖ｓｉＲＮＡおよび本発明の転写ベクターの使用をさらに提供する。
【０２３５】
本発明は、本発明の二本鎖ｓｉＲＮＡまたは本発明の転写ベクターを含む組成物を、１つまたは複数の薬学的に許容される担体との混合物でさらに提供する。好適な担体は、細胞膜の透過を補助することができる、親油性担体またはベシクルを含む。
【０２３６】
本発明のｓｉＲＮＡ二重鎖およびＤＮＡベクターの投与にとって好適な材料および方法は、当業界で周知であり、ＲＮＡｉ技術の潜在能力を考慮した、改善された方法が開発中である。
【０２３７】
一般に、多くの技術が、核酸を哺乳動物細胞中に導入するために利用可能である。技術の選択は、核酸が、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで培養細胞中に、またはｉｎ　ｖｉｖｏで患者の細胞中に移入されるかどうかに依存すると予想される。ｉｎ　ｖｉｔｒｏでの核酸の哺乳動物細胞への移入にとって好適な技術としては、リポソーム、エレクトロポレーション、マイクロインジェクション、細胞融合、ＤＥＡＥ、デキストランおよびリン酸カルシウム沈降の使用が挙げられる。ｉｎ　ｖｉｖｏでの遺伝子移入技術としては、ウイルス（典型的には、レトロウイルス）ベクターおよびウイルスコートタンパク質－リポソーム媒介性トランスフェクション（Ｄｚａｕら（２００３）Ｔｒｅｎｄｓ　ｉｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　１１、２０５～２１０頁）が挙げられる。

【０２３８】
特に、ｉｎ ｖｉｔｒｏとｉｎ ｖｉｖｏの両方での本発明の核酸の細胞投与のための好適な技術は、以下の論文に開示されている：
【０２３９】
一般的概説：Ｂｏｒｋｈａｒｄｔ，Ａ．２００２．Ｂｌｏｃｋｉｎｇ ｏｎｃｏｇｅｎｅｓ ｉｎ ｍａｌｉｇｎａｎｔ ｃｅｌｌｓ ｂｙ ＲＮＡ ｉｎｔｅｒｆｅｒｅｎｃｅ－ｎｅｗ ｈｏｐｅ ｆｏｒ ａ ｈｉｇｈｌｙ ｓｐｅｃｉｆｉｃ ｃａｎｃｅｒ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ？Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｌｌ．２：１６７～８頁。Ｈａｎｎｏｎ，Ｇ．Ｊ．２００２．ＲＮＡ ｉｎｔｅｒｆｅｒｅｎｃｅ．Ｎａｔｕｒｅ．４１８：２４４～５１頁。ＭｃＭａｎｕｓ，Ｍ．Ｔ．およびＰ．Ａ．Ｓｈａｒｐ．２００２．Ｇｅｎｅ ｓｉｌｅｎｃｉｎｇ ｉｎ ｍａｍｍａｌｓ ｂｙ ｓｍａｌｌ ｉｎｔｅｒｆｅｒｉｎｇ ＲＮＡｓ．Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｇｅｎｅｔ．３：７３７～４７頁。Ｓｃｈｅｒｒ，Ｍ．、Ｍ．Ａ．Ｍｏｒｇａｎ、およびＭ．Ｅｄｅｒ．２００３ｂ．Ｇｅｎｅ ｓｉｌｅｎｃｉｎｇ ｍｅｄｉａｔｅｄ ｂｙ ｓｍａｌｌ ｉｎｔｅｒｆｅｒｉｎｇ ＲＮＡｓ ｉｎ ｍａｍｍａｌｉａｎ ｃｅｌｌｓ．Ｃｕｒｒ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ．１０：２４５～５６頁。Ｓｈｕｅｙ，Ｄ．Ｊ．、Ｄ．Ｅ．ＭｃＣａｌｌｕｓ、およびＴ．Ｇｉｏｒｄａｎｏ．２００２．ＲＮＡｉ：ｇｅｎｅ－ｓｉｌｅｎｃｉｎｇ ｉｎ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ｉｎｔｅｒｖｅｎｔｉｏｎ．Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ Ｔｏｄａｙ．７：１０４０～６頁。
【０２４０】
リポソームを使用する全身送達：Ｌｅｗｉｓ，Ｄ．Ｌ．、Ｊ．Ｅ．Ｈａｇｓｔｒｏｍ，Ａ．Ｇ．Ｌｏｏｍｉｓ，Ｊ．Ａ．Ｗｏｌｆｆ、およびＨ．Ｈｅｒｗｅｉｊｅｒ．２００２．Ｅｆｆｉｃｉｅｎｔ ｄｅｌｉｖｅｒｙ ｏｆ ｓｉＲＮＡ ｆｏｒ ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｏｆ ｇｅｎｅ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｉｎ ｐｏｓｔｎａｔａｌ ｍｉｃｅ．Ｎａｔ Ｇｅｎｅｔ．３２：１０７～８頁。Ｐａｕｌ，Ｃ．Ｐ．、Ｐ．Ｄ．Ｇｏｏｄ、Ｉ．Ｗｉｎｅｒ、およびＤ．Ｒ．Ｅｎｇｅｌｋｅ．２００２．Ｅｆｆｅｃｔｉｖｅ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｏｆ ｓｍａｌｌ ｉｎｔｅｒｆｅｒｉｎｇ ＲＮＡ ｉｎ ｈｕｍａｎ ｃｅｌｌｓ．Ｎａｔ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２０：５０５～８頁。Ｓｏｎｇ，Ｅ．、Ｓ．Ｋ．Ｌｅｅ、Ｊ．Ｗａｎｇ、Ｎ．Ｉｎｃｅ、Ｎ．Ｏｕｙａｎｇ、Ｊ．Ｍｉｎ、Ｊ．Ｃｈｅｎ、Ｐ．Ｓｈａｎｋａｒ、およびＪ．Ｌｉｅｂｅｒｍａｎ．２００３．ＲＮＡ ｉｎｔｅｒｆｅｒｅｎｃｅ ｔａｒｇｅｔｉｎｇ Ｆａｓ ｐｒｏｔｅｃｔｓ ｍｉｃｅ ｆｒｏｍ ｆｕｌｍｉｎａｎｔ ｈｅｐａｔｉｔｉｓ．Ｎａｔ Ｍｅｄ．９：３４７～５１頁。Ｓｏｒｅｎｓｅｎ，Ｄ．Ｒ．、Ｍ．Ｌｅｉｒｄａｌ、およびＭ．Ｓｉｏｕｄ．２００３．Ｇｅｎｅ ｓｉｌｅｎｃｉｎｇ ｂｙ ｓｙｓｔｅｍｉｃ ｄｅｌｉｖｅｒｙ ｏｆ ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ ｓｉＲＮＡｓ ｉｎ ａｄｕｌｔ ｍｉｃｅ．Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ．３２７：７６１～６頁。
【０２４１】
ウイルス媒介性移入：Ａｂｂａｓ－Ｔｅｒｋｉ，Ｔ．、Ｗ．Ｂｌａｎｃｏ－Ｂｏｓｅ、Ｎ．Ｄｅｇｌｏｎ、Ｗ．Ｐｒａｌｏｎｇ、およびＰ．Ａｅｂｉｓｃｈｅｒ．２００２．Ｌｅｎｔｉｖｉｒａｌ－ｍｅｄｉａｔｅｄ ＲＮＡ ｉｎｔｅｒｆｅｒｅｎｃｅ．Ｈｕｍ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ．１３：２１９７～２０１頁。Ｂａｒｔｏｎ，Ｇ．Ｍ．、およびＲ．Ｍｅｄｚｈｉｔｏｖ．２００２．Ｒｅｔｒｏｖｉｒａｌ ｄｅｌｉｖｅｒｙ ｏｆ ｓｍａｌｌ ｉｎｔｅｒｆｅｒｉｎｇ ＲＮＡ ｉｎｔｏ ｐｒｉｍａｒｙ ｃｅｌｌｓ．Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ．９９：１４９４３～５頁。Ｄｅｖｒｏｅ，Ｅ．、およびＰ．Ａ．Ｓｉｌｖｅｒ．２００２．Ｒｅｔｒｏｖｉｒｕｓ－ｄｅｌｉｖｅｒｅｄ ｓｉＲＮＡ．ＢＭＣ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２：１５頁。Ｌｏｒｉ，Ｆ．、Ｐ．Ｇｕａｌｌｉｎｉ、Ｌ．Ｇａｌｌｕｚｚｉ、およびＪ．Ｌｉｓｚｉｅｗｉｃｚ．２００２．Ｇｅｎｅ ｔｈｅｒａｐｙ ａｐｐｒｏａｃｈｅｓ ｔｏ ＨＩＶ ｉｎｆｅｃｔｉｏｎ．Ａｍ Ｊ Ｐｈａｒｍａｃｏｇｅｎｏｍｉｃｓ．２：２４５～５２頁。Ｍａｔｔａ，Ｈ．、Ｂ．Ｈｏｚａｙｅｖ，Ｒ．Ｔｏｍａｒ、Ｐ．Ｃｈｕｇｈ、およびＰ．Ｍ．Ｃｈａｕｄｈａｒｙ．２００３．Ｕｓｅ ｏｆ ｌｅｎｔｉｖｉｒａｌ ｖｅｃｔｏｒｓ ｆｏ

r delivery of small intergering RNA. Cancer Biol Ther. 2：206～10頁。Qin, X. F.、D. S. An、I. S. Chen、およびD. Baltimore. 2003. Inhibiting HIV-1 infection in human T cells by lentiviral-mediated delivery of small interfering RNA against CCR5. Proc Natl Acad Sci USA. 100：183～8頁。Scherr, M.、K. Battmer、A. Ganser、およびM. Eder. 2003a. Modulation of gene expression by lentiviral-mediated delivery of small interfering RNA. Cell Cycle. 2：251～7頁。Shen, C.、A. K. Buck、X. Liu、M. Winkler、およびS. N. Reske. 2003. Gene silencing by adenovirus-delivered siRNA. FEBS Lett. 539：111～4頁。

【0242】

ペプチド送達：Morris, M. C.、L. Chaloin、F. Heitz、およびG. Divita. 2000. Translocating peptides and proteins and their use for gene delivery. Curr Opin Biotechnol. 11：461～6頁。Simeoni, F.、M. C. Morris、F. Heitz、およびG. Divita. 2003. Insight into the mechanism of the peptide-based gene delivery system MPG：implications for delivery of siRNA into mammalian cells. Nucleic Acids Res. 31：2717～24頁。siRNAの標的細胞への送達にとって好適でありうる他の技術は、米国特許第6，649，192B号および第5，843，509B号に記載されたものなどのナノ粒子またはナノカプセルに基づく。

【0243】

ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の阻害

本発明の実施形態では、ＩＬ－１１の作用を阻害することが可能な薬剤は、以下の機能的特性のうちの１つまたは複数を有することができる：

・ＩＬ－１１によって媒介されるシグナル伝達の阻害；

・ＩＬ－１１のＩＬ－１１Ｒα：ｇｐ１３０受容体複合体への結合によって媒介されるシグナル伝達の阻害；

・ＩＬ－１１：ＩＬ－１１Ｒα複合体のｇｐ１３０への結合によって媒介されるシグナル伝達（すなわち、ＩＬ－１１トランスシグナル伝達）の阻害；

・ＩＬ－１１：ＩＬ－１１Ｒα：ｇｐ１３０複合体の多量体化によって媒介されるシグナル伝達の阻害；

・ＩＬ－１１によって媒介される過程の阻害；

・ＩＬ－１１および／またはＩＬ－１１Ｒαの遺伝子／タンパク質の発現の阻害。

【0244】

これらの特性を、関連薬剤の性能の、好適な対照薬剤との比較を含んでもよい好適なアッセイにおける前記薬剤の分析によって決定することができる。当業者であれば、所与のアッセイに関する適切な対照条件を同定することができる。

【0245】

ＩＬ－１１媒介性シグナル伝達および／またはＩＬ－１１によって媒介されるプロセスは、ＩＬ－１１の断片およびＩＬ－１１またはその断片を含むポリペプチド複合体によって媒介されるシグナル伝達を含む。ＩＬ－１１媒介性シグナル伝達は、ヒトＩＬ－１１および／またはマウスＩＬ－１１によって媒介されるシグナル伝達であってもよい。ＩＬ－１１によって媒介されるシグナル伝達は、ＩＬ－１１またはＩＬ－１１含有複合体の、Ｉ

Ｌ－１１または前記複合体が結合する受容体への結合後に起こってもよい。
【０２４６】
一部の実施形態では、薬剤は、ＩＬ－１１またはＩＬ－１１含有複合体の生物活性を阻害することができてもよい。
【０２４７】
一部の実施形態では、薬剤は、ＩＬ－１１Ｒαおよび／またはｇｐ１３０を含む受容体、例えば、ＩＬ－１１Ｒα：ｇｐ１３０を介するシグナル伝達によって活性化される１つまたは複数のシグナル伝達経路のアンタゴニストである。一部の実施形態では、薬剤は、ＩＬ－１１Ｒαおよび／またはｇｐ１３０を含む１つまたは複数の免疫受容体複合体、例えば、ＩＬ－１１Ｒα：ｇｐ１３０を介するシグナル伝達を阻害することができる。本発明の様々な態様では、本明細書で提供される薬剤は、ＩＬ－１１媒介のシスおよび／またはトランスシグナル伝達を阻害することが可能である。本発明の様々な態様による一部の実施形態では、本明細書で提供される薬剤はＩＬ－１１媒介のシスシグナル伝達を阻害することが可能である。
【０２４８】
一部の実施形態では、薬剤は、薬剤の非存在下（または適切な対照薬剤の存在下）でのシグナル伝達のレベルの１００％未満、例えば、９９％以下、９５％以下、９０％以下、８５％以下、８０％以下、７５％以下、７０％以下、６５％以下、６０％以下、５５％以下、５０％以下、４５％以下、４０％以下、３５％以下、３０％以下、２５％以下、２０％以下、１５％以下、１０％以下、５％以下、または１％以下のうちの１つでＩＬ－１１媒介性シグナル伝達を阻害することができてもよい。一部の実施形態では、薬剤は、薬剤の非存在下（または適切な対照薬剤の存在下）でのシグナル伝達のレベルの１倍未満、例えば、０．９９倍以下、０．９５倍以下、０．９倍以下、０．８５倍以下、０．８倍以下、０．７５倍以下、０．７倍以下、０．６５倍以下、０．６倍以下、０．５５倍以下、０．５倍以下、０．４５倍以下、０．４倍以下、０．３５倍以下、０．３倍以下、０．２５倍以下、０．２倍以下、０．１５倍以下、０．１倍以下のうちの１つでＩＬ－１１媒介性シグナル伝達を低減させることができる。
【０２４９】
一部の実施形態では、ＩＬ－１１媒介性シグナル伝達は、ＩＬ－１１のＩＬ－１１Ｒα：ｇｐ１３０受容体への結合によって媒介されるシグナル伝達であってもよい。そのようなシグナル伝達を、例えば、ＩＬ－１１Ｒαおよびｇｐ１３０を発現する細胞をＩＬ－１１で処理することによって、またはＩＬ－１１Ｒαおよびｇｐ１３０を発現する細胞中でＩＬ－１１産生を刺激することによって分析することができる。
【０２５０】
ＩＬ－１１媒介性シグナル伝達の阻害のための薬剤の$IC_{50}$を、例えば、ヒトＩＬ－１１および薬剤の存在下でＩＬ－１１Ｒαおよびｇｐ１３０を発現するＢａ／Ｆ３細胞を培養すること、ならびにＤＮＡ中への３Ｈチミジンの取込みを測定することによって決定することができる。一部の実施形態では、薬剤は、そのようなアッセイにおいて、１０μｇ／ｍｌ以下、好ましくは、５μｇ／ｍｌ以下、４μｇ／ｍｌ以下、３．５μｇ／ｍｌ以下、３μｇ／ｍｌ以下、２μｇ／ｍｌ以下、１μｇ／ｍｌ以下、０．９μｇ／ｍｌ以下、０．８μｇ／ｍｌ以下、０．７μｇ／ｍｌ以下、０．６μｇ／ｍｌ以下、または０．５μｇ／ｍｌ以下のうちの１つの$IC_{50}$を示してもよい。
【０２５１】
一部の実施形態では、ＩＬ－１１媒介性シグナル伝達は、ＩＬ－１１：ＩＬ－１１Ｒα複合体のｇｐ１３０への結合によって媒介されるシグナル伝達であってもよい。一部の実施形態では、ＩＬ－１１：ＩＬ－１１Ｒα複合体は、可溶型の、例えば、ＩＬ－１１ＲαとＩＬ－１１の細胞外ドメインの複合体、または可溶型ＩＬ－１１Ｒαアイソフォーム／断片と、ＩＬ－１１との複合体であってもよい。一部の実施形態では、可溶型ＩＬ－１１Ｒαは、ＩＬ－１１Ｒαの可溶型（分泌型）アイソフォームであるか、または細胞膜に結合したＩＬ－１１Ｒαの細胞外ドメインのタンパク質分解的切断の遊離産物である。

【０２５２】
一部の実施形態では、ＩＬ－１１：ＩＬ－１１Ｒα複合体は、細胞に結合した、例えば、細胞膜に結合したＩＬ－１１ＲαとＩＬ－１１との複合体であってもよい。ＩＬ－１１：ＩＬ－１１Ｒα複合体のｇｐ１３０への結合によって媒介されるシグナル伝達は、ｇｐ１３０を発現する細胞をＩＬ－１１：ＩＬ－１１Ｒα複合体、例えば、ペプチドリンカーによってＩＬ－１１Ｒαの細胞外ドメイン、例えばハイパーＩＬ－１１に連結されるＩＬ－１１を含む組換え融合タンパク質で処理することによって分析することができる。ハイパーＩＬ－１１は、ＩＬ－１１Ｒα（ドメイン１～３からなるアミノ酸残基１～３１７；ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ：Ｑ１４６２６）およびＩＬ－１１（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ：Ｐ２０８０９のアミノ酸残基２２～１９９）の断片を２０アミノ酸長のリンカー（配列番号２０）と使用して構築された。ハイパーＩＬ－１１のアミノ酸配列は、配列番号２１に示される。

【０２５３】
一部の実施形態では、薬剤は、ＩＬ－１１：ＩＬ－１１Ｒα複合体のｇｐ１３０への結合によって媒介されるシグナル伝達を阻害することができてもよく、また、ＩＬ－１１のＩＬ－１１Ｒα：ｇｐ１３０受容体への結合によって媒介されるシグナル伝達を阻害することもできる。

【０２５４】
一部の実施形態では、薬剤はＩＬ－１１によって媒介される過程を阻害することが可能であってよい。

【０２５５】
一部の実施形態では、薬剤はＩＬ－１１および／またはＩＬ－１１Ｒαの遺伝子／タンパク質の発現を阻害することが可能であってよい。遺伝子および／またはタンパク質の発現は本明細書に記載される通りに、または当業者に周知となる当技術分野の方法によって測定することができる。

【０２５６】
一部の実施形態では、薬剤は、ＩＬ－１１および／またはＩＬ－１１Ｒαの遺伝子／タンパク質発現を、薬剤の不在下での（または適当な対照薬剤の存在下での）発現のレベルの１００％未満、例えば９９％以下、９５％以下、９０％以下、８５％以下、８０％以下、７５％以下、７０％以下、６５％以下、６０％以下、５５％以下、５０％以下、４５％以下、４０％以下、３５％以下、３０％以下、２５％以下、２０％以下、１５％以下、１０％以下、５％以下、または１％以下のうちの１つまで阻害することが可能であってよい。一部の実施形態では、薬剤はＩＬ－１１および／またはＩＬ－１１Ｒαの遺伝子／タンパク質の発現を、薬剤の不在下での（または適当な対照薬剤の存在下での）発現のレベルの１倍未満まで、例えば≦０．９９倍、≦０．９５倍、≦０．９倍、≦０．８５倍、≦０．８倍、≦０．７５倍、≦０．７倍、≦０．６５倍、≦０．６倍、≦０．５５倍、≦０．５倍、≦０．４５倍、≦０．４倍、≦０．３５倍、≦０．３倍、≦０．２５倍、≦０．２倍、≦０．１５倍、≦０．１倍のうちの１つまで阻害することが可能である。

【０２５７】
アルコール性肝疾患の処置／予防

本発明は、アルコール性肝疾患の処置および／または予防のための方法ならびに物品（薬剤および組成物）を提供する。

【０２５８】
処置は、ＩＬ－１１を媒介するシグナル伝達の阻害（すなわち、ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の拮抗作用）によって達成される。すなわち、本発明は、例えば細胞、組織／器官／器官系／対象におけるＩＬ－１１媒介シグナル伝達の阻害によるアルコール性肝疾患の処置／予防を提供する。一部の実施形態では、本開示によるＩＬ－１１媒介シグナル伝達の阻害は、肝臓、肝臓組織および／またはその細胞におけるＩＬ－１１媒介シグナル伝達の阻害を含む。一部の実施形態では、本開示によるＩＬ－１１媒介シグナル伝達の阻害は、肝星状細胞および／または肝細胞におけるＩＬ－１１媒介シグナル伝達の阻害を含む。

【０２５９】
したがって、本発明は、アルコール性肝疾患を処置または予防する方法で使用するための、インターロイキン１１（ＩＬ－１１）媒介シグナル伝達を阻害することが可能な薬剤を提供する。
【０２６０】
アルコール性肝疾患を処置または予防する方法で使用するための医薬の製造に使用するための、インターロイキン１１（ＩＬ－１１）媒介シグナル伝達を阻害することが可能な薬剤の使用も提供される。
【０２６１】
アルコール性肝疾患を処置または予防する方法であって、処置を必要とする対象にインターロイキン１１（ＩＬ－１１）媒介シグナル伝達を阻害することが可能な薬剤の治療的に有効な量を投与するステップを含む方法がさらに提供される。
【０２６２】
本発明は、アルコール性肝疾患によって引き起こされるまたは悪化する疾患／状態の処置／予防も提供する。一部の実施形態では、本発明は、アルコール性肝疾患が予後不良をもたらす対象における疾患／状態の処置／予防を提供する。
【０２６３】
一部の実施形態では、アルコール性肝疾患は、例えば、関連する器官／組織／細胞における正常な発現レベル（すなわち、疾患／状態がない場合）と比較して肝臓／肝組織／肝臓細胞におけるＩＬ－１１および／またはＩＬ－１１Ｒαの発現（すなわち、遺伝子および／またはタンパク質の発現）の増加によって特徴付けることができる。
【０２６４】
本開示によるアルコール性肝疾患は、例えば肝細胞（例えば肝星状細胞および／または肝細胞）もしくは肝組織におけるＩＬ－１１遺伝子および／もしくはタンパク質発現の上方制御、または細胞外ＩＬ－１１もしくはＩＬ－１１Ｒαの上方制御に関連しうる。
【０２６５】
本明細書に開示される様々な態様によると、一部の実施形態では、アルコール性肝疾患は、以下のうち１つまたは複数によって（健康な、非病的な状態と比較して）特徴付けられる：血清ＡＬＴレベルの増加；肝臓対体重比の増加；体重の減少；肝臓トリグリセリドレベルの増加；血清ＩＬ－１１レベルの増加；肝臓におけるＩＬ－１１の遺伝子および／またはタンパク質の発現の増加；肝臓における１つもしくは複数の炎症誘発性因子（例えばＴＮＦα、ＴＩＭＰ１、ＩＬ－１０、ＣＸＣＬ１、ＩＬ－１ｂおよびＭＩＰ２から選択される）の遺伝子および／またはタンパク質の発現の増加；肝臓におけるＥＲＫの活性化の増加（すなわち、肝組織におけるｐＥＲＫレベルの増加）；肝組織の脂肪症の増加；肝組織への好中球（例えばＭＰＯ＋好中球）の浸潤の増加；ならびに／または肝組織へのマクロファージ（例えばＦ４／８０＋マクロファージ）の浸潤の増加。
【０２６６】
本明細書に開示される様々な態様によると、一部の実施形態では、アルコール性肝疾患は、疾患がない場合の機能と比較して減少した／悪化した肝臓機能によって特徴付けられる。
【０２６７】
処置は、アルコール性肝疾患の発症または進行を減少／遅延／予防するのに有効でありうる。処置は、アルコール性肝疾患の１つまたは複数の症状の悪化を低減／遅延／阻止させるのに有効であってよい。処置は、アルコール性肝疾患の１つまたは複数の症状を向上させるのに有効であってよい。処置は、アルコール性肝疾患の１つまたは複数の症状の重症度を低減するのに、および／またはそれを後退させるのに有効であってよい。処置は、アルコール性肝疾患の作用を後退させるのに有効であってよい。
【０２６８】
予防は、アルコール性肝疾患の発達の予防、および／またはアルコール性肝疾患の悪化の予防、例えば、アルコール性肝疾患の、例えば後の／慢性ステージ（例えば線維症およ

び／または肝硬変）への進行の予防を指すことができる。

【０２６９】

一部の実施形態では、介入は、アルコール性肝疾患に関連する肝臓機能の機能障害の減速、停止および／または好転を意図してもよい。

【０２７０】

本発明の様々な態様によると、本開示によるアルコール性肝疾患を処置および／または予防する方法は、アルコール性肝疾患を有する対象の生存を増加させるステップを含んでもよい。

【０２７１】

本開示の様々な態様によると、（例えばアルコール性肝疾患の処置／予防の文脈において）以下のうちの１つもしくは複数のため、または以下を含む方法が提供される：血清ＡＬＴレベルの減少；肝臓対体重比の減少；体重の増加／維持；肝臓トリグリセリドレベルの減少；血清ＩＬ－１１レベルの減少；肝臓におけるＩＬ－１１の遺伝子および／またはタンパク質の発現の減少；肝臓における１つもしくは複数の炎症誘発性因子（例えばＴＮＦα、ＴＩＭＰ１、ＩＬ－１０、ＣＸＣＬ１、ＩＬ－１ｂおよびＭＩＰ２から選択される）の遺伝子および／またはタンパク質の発現の減少；肝臓におけるＥＲＫの活性化の減少（すなわち、肝組織におけるｐＥＲＫレベルの減少）；肝組織の脂肪症の減少；肝組織への好中球（例えばＭＰＯ＋好中球）の浸潤の減少；ならびに／または肝組織へのマクロファージ（例えばＦ４／８０＋マクロファージ）の浸潤の減少。

【０２７２】

そのような方法に使用するための本開示による薬剤、およびそのような方法で使用するための組成物（例えば医薬）の製造における本開示による薬剤も提供される。本方法が、ＩＬ－１１媒介シグナル伝達を阻害することが可能な薬剤を対象に投与するステップを含むことが理解される。

【０２７３】

同様に、本開示による治療または予防的介入後に（例えば、介入前のレベルと比較して）対象において以下のうち１つまたは複数が観察されうる：血清ＡＬＴレベルの減少；肝臓対体重比の減少；体重の増加／維持；肝臓トリグリセリドレベルの減少；血清ＩＬ－１１レベルの減少；肝臓におけるＩＬ－１１の遺伝子および／またはタンパク質の発現の減少；肝臓における１つもしくは複数の炎症誘発性因子（例えばＴＮＦα、ＴＩＭＰ１、ＩＬ－１０、ＣＸＣＬ１、ＩＬ－１ｂおよびＭＩＰ２から選択される）の遺伝子および／またはタンパク質の発現の減少；肝臓におけるＥＲＫの活性化の減少（すなわち、肝組織におけるｐＥＲＫレベルの減少）；肝組織の脂肪症の減少；肝組織への好中球（例えばＭＰＯ＋好中球）の浸潤の減少；ならびに／または肝組織へのマクロファージ（例えばＦ４／８０＋マクロファージ）の浸潤の減少。

【０２７４】

一部の実施形態では、本開示による治療的／予防的介入は、先行するパラグラフに記載される効果の１つまたは複数「に関連する」と記載されてもよい。当業者は、当業者に日常的に実施される技術を使用してそのような特性を評価することが容易にできる。

【０２７５】

一部の実施形態では、本開示による処置は、アルコール性肝疾患の症状の１つまたは複数を好転させるのに有効でありうる。そのような処置は、確立され、進行したまたは重篤な疾患／病理（例えば線維症および／または肝硬変）の場合でさえ、症状を好転させるのに有効でありうる。

【０２７６】

投与

ＩＬ－１１媒介シグナル伝達を阻害することが可能な薬剤の投与は、好ましくは「治療的に有効である」かまたは「予防的に有効である」量であり、これは対象への利益を示すのに十分である。

【０２７７】

投与される実際の量、ならびに投与の速度および時間経過は、疾患の性質および重症度ならびに薬剤の性質に依存すると予想される。処置の処方、例えば、用量に関する決定などは、一般開業医および他の医師の責任の範囲内にあり、典型的には、処置しようとする疾患／状態、個々の対象の状態、送達部位、投与方法および医師にとって公知の他の因子を考慮に入れる。上記の技術およびプロトコールの例は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、第２０版、２０００、ｐｕｂ．Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓに見出すことができる。

【０２７８】

薬剤の複数の用量を提供することができる。用量の１つまたは複数、または各々は、別の治療剤の同時または連続的投与が付随してもよい。

【０２７９】

複数の用量は所定時間間隔によって分離されてもよく、それは１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０または３１日間、または１、２、３、４、５もしくは６カ月のうちの１つから選択することができる。例として、用量は７、１４、２１または２８日（プラスマイナス３、２または１日）ごとに１回与えることができる。

【０２８０】

治療適用では、ＩＬ－１１媒介シグナル伝達を阻害することが可能な薬剤は、好ましくは、薬学的に許容される担体、アジュバント、賦形剤、希釈剤、フィラー、バッファー、保存剤、抗酸化剤、滑沢剤、安定剤、可溶化剤、界面活性剤（例えば、湿潤剤）、マスキング剤、着色剤、着香剤および甘味剤を限定されずに含む、当業者に周知である１つまたは複数の他の薬学的に許容される成分と一緒に医薬または医薬品として製剤化される。

【０２８１】

本明細書で使用される用語「薬学的に許容される」は、正当な医学的判断の範囲内で、合理的な利益／危険比に見合う、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症なしに、問題の対象（例えば、ヒト）の組織との接触における使用にとって好適である、化合物、成分、材料、組成物、剤形などに関する。それぞれの担体、アジュバント、賦形剤などはまた、製剤の他の成分と適合する意味で「許容される」ものでなければならない。

【０２８２】

好適な担体、アジュバント、賦形剤などは、標準的な薬学の教科書、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、第１８版、Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ、Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．、１９９０；およびＨａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ、第２版、１９９４に見出すことができる。

【０２８３】

製剤を、製薬業界における周知の任意の方法によって調製することができる。そのような方法は、活性化合物を、１つまたは複数の補助成分を構成する担体と会合させるステップを含む。一般に、製剤は、活性化合物を、担体（例えば、液体担体、微細に分割された固体担体など）と均一かつ密接に会合させること、次いで、必要に応じて、生成物を形状化することによって調製される。

【０２８４】

製剤は、処置する疾患／状態により好適な投与、例えば、非経口、全身、静脈内、動脈内、筋肉内、クモ膜下、局所、眼内、結膜内、皮下、経口または注射を含むことができる経皮投与経路のために調製することができる。注射用製剤は、選択された薬剤を無菌または等張性の媒体中に含むことができる。製剤および投与様式は、薬剤および処置する疾患により選択することができる。

【０２８５】

一部の実施形態では、本開示によるＩＬ－１１媒介シグナル伝達を阻害することが可能

な薬剤は、肝臓、肝組織および／もしくは肝臓細胞（例えば肝星状細胞および／または肝細胞）への送達および／もしくはそれによる取込みを容易にするように処方ならびに／または修飾されてもよい。

【０２８６】

ＩＬ－１１およびＩＬ－１１の受容体の検出

本発明の一部の態様および実施形態は、対象から得た試料中のＩＬ－１１またはＩＬ－１１の受容体（例えば、ＩＬ－１１Ｒα、ｇｐ１３０またはＩＬ－１１Ｒαおよび／もしくはｇｐ１３０を含有する複合体）の発現の検出に関する。

【０２８７】

一部の態様および実施形態では、本発明は、ＩＬ－１１またはＩＬ－１１の受容体（ＩＬ－１１またはＩＬ－１１の受容体のそれぞれをコードするタンパク質またはオリゴヌクレオチドとして）の発現の上方制御（過剰発現）、およびＩＬ－１１の作用を阻害することが可能な薬剤による、またはＩＬ－１１もしくはＩＬ－１１の受容体の発現を阻止もしくは低減することが可能な薬剤による処置への適合性の指標としてのそのような上方制御の検出に関する。

【０２８８】

上方制御される発現は、所定のタイプの細胞または組織で通常予想されるだろうものより大きいレベルでの発現を含む。上方制御は、細胞または組織中の関連する因子の発現レベルを測定することによって決定することができる。対象からの細胞または組織試料中の発現レベル、および関連因子の発現の参照レベル、例えば同じかまたは対応する細胞または組織タイプのための関連因子の発現の正常レベルを表す値または値の範囲の間で比較することができる。一部の実施形態では、参照レベルは、対照試料で、例えば健康対象からのまたは同じ対象の健康組織からの対応する細胞または組織で、ＩＬ－１１またはＩＬ－１１の受容体の発現を検出することによって決定することができる。一部の実施形態では、参照レベルは標準曲線またはデータセットから得ることができる。発現レベルは絶対比較のために定量化することができるか、または相対比較を行うことができる。

【０２８９】

一部の実施形態では、ＩＬ－１１またはＩＬ－１１の受容体（例えば、ＩＬ－１１Ｒα、ｇｐ１３０またはＩＬ－１１Ｒαおよび／またはｇｐ１３０を含有する複合体）の上方制御は、試験試料中の発現レベルが参照レベルの少なくとも１．１倍であるとき、存在すると考えることができる。より好ましくは、発現レベルは、参照レベルのそれの少なくとも１．２、少なくとも１．３、少なくとも１．４、少なくとも１．５、少なくとも１．６、少なくとも１．７、少なくとも１．８、少なくとも１．９、少なくとも２．０、少なくとも２．１、少なくとも２．２、少なくとも２．３、少なくとも２．４少なくとも２．５、少なくとも２．６、少なくとも２．７、少なくとも２．８、少なくとも２．９、少なくとも３．０、少なくとも３．５、少なくとも４．０、少なくとも５．０、少なくとも６．０、少なくとも７．０、少なくとも８．０、少なくとも９．０または少なくとも１０．０倍のうちの１つから選択することができる。

【０２９０】

発現レベルは、いくつかの公知のｉｎ　ｖｉｔｒｏアッセイ技術の１つ、例えばＰＣＲをベースとしたアッセイ、ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーションアッセイ、フローサイトメトリーアッセイ、免疫学的または免疫組織化学的アッセイによって決定することができる。

【０２９１】

例として、好適な技術は、試料をＩＬ－１１またはＩＬ－１１の受容体に結合することが可能な薬剤と接触させ、薬剤およびＩＬ－１１またはＩＬ－１１の受容体の複合体の形成を検出することによって試料中のＩＬ－１１またはＩＬ－１１の受容体のレベルを検出する方法を含む。薬剤は任意の好適な結合性分子、例えば抗体、ポリペプチド、ペプチド、オリゴヌクレオチド、アプタマーまたは小分子であってよく、形成される複合体の検出、例えば可視化を許すために場合により標識されてもよい。それらの検出のための好適な

標識および手段は当業者に周知であり、蛍光標識（例えばフルオレセイン、ローダミン、エオシンおよびＮＤＢ、緑色蛍光タンパク質（ＧＦＰ）、ユウロピウム（Ｅｕ）、テルビウム（Ｔｂ）およびサマリウム（Ｓｍ）などの希土類のキレート、テトラメチルローダミン、テキサスレッド、４－メチルウンベリフェロン、７－アミノ－４－メチルクマリン、Ｃｙ３、Ｃｙ５）、同位体マーカー、放射性同位体（例えば３２Ｐ、３３Ｐ、３５Ｓ）、化学発光標識（例えばアクリジニウムエステル、ルミノール、イソルミノール）、酵素（例えばペルオキシダーゼ、アルカリ性ホスファターゼ、グルコースオキシダーゼ、β－ガラクトシダーゼ、ルシフェラーゼ）、抗体、リガンドおよび受容体が含まれる。検出技術は当業者に周知であり、標識剤に対応するように選択することができる。好適な技術には、オリゴヌクレオチドタグのＰＣＲ増幅、質量分析、例えばレポータータンパク質による基質の酵素変換後の蛍光もしくは色の検出、または放射能検出が含まれる。

【０２９２】

アッセイは、試料中のＩＬ－１１またはＩＬ－１１の受容体の量を定量化するように構成することができる。試験試料からのＩＬ－１１またはＩＬ－１１の受容体の定量化された量は参照値と比較することができ、この比較は、選択された程度の統計的有意性まで参照値のそれより高いかまたはより低いＩＬ－１１またはＩＬ－１１の受容体の量を試験試料が含有するかどうか決定するために使用することができる。

【０２９３】

検出されたＩＬ－１１またはＩＬ－１１の受容体の定量化は、ＩＬ－１１またはＩＬ－１１の受容体をコードする遺伝子の上方もしくは下方制御または増幅を決定するために使用することができる。試験試料が線維性細胞を含有する場合、そのような上方制御、下方制御または増幅は、何らかの統計的有意差が存在するかどうか決定するために、参照値と比較することができる。

【０２９４】

対象から得られる試料は、いかなる種類のものであってよい。生体試料は、任意の組織または体液、例えば血液試料、血液由来の試料、血清試料、リンパ試料、精液試料、唾液試料、滑液試料からとることができる。血液由来の試料は、患者血液の選択された分画、例えば選択された細胞含有分画または血漿もしくは血清分画であってよい。試料は、組織試料または生検；または対象から単離された細胞を含むことができる。試料は、公知の技術、例えば生検または針吸引によって収集することができる。試料は、ＩＬ－１１発現レベルの以降の決定のために保存および／または処理することができる。

【０２９５】

試料は、試料がとられた対象におけるＩＬ－１１またはＩＬ－１１の受容体の上方制御を決定するために使用することができる。

【０２９６】

一部の好ましい実施形態では、試料は、肝臓／肝組織から採取された組織試料、例えば生検でもよい。試料は、肝臓から得られてもよい。試料は、肝組織または肝臓細胞を含んでもよい。

【０２９７】

対象は、ＩＬ－１１またはＩＬ－１１の受容体（例えば、ＩＬ－１１Ｒα、ｇｐ１３０またはＩＬ－１１Ｒαおよび／またはｇｐ１３０を含有する複合体）の発現の上方制御されたレベルを対象が有するとの決定に基づいて、本発明による療法／予防法のために選択することができる。ＩＬ－１１またはＩＬ－１１の受容体の発現の上方制御は、ＩＬ－１１媒介シグナル伝達を阻害することが可能な薬剤による処置に好適なアルコール性肝疾患のマーカーとして機能しうる。

【０２９８】

上方制御は、所与の器官（例えば肝臓）、組織（例えば肝組織）または所与の組織（例えば肝細胞、例えば肝星状細胞および／または肝細胞）から選択される細胞にありうる。ＩＬ－１１またはＩＬ－１１の受容体の発現の上方制御は、循環する流体、例えば血液中で、または血液由来の試料で決定することもできる。上方制御は、細胞外ＩＬ－１１また

はＩＬ－１１Ｒαのものであってよい。一部の実施形態では、発現は局所的に、または全身的に上方制御されてもよい。

【０２９９】

選択の後、ＩＬ－１１媒介シグナル伝達を阻害することが可能な薬剤を対象に投与することができる。

【０３００】

診断および予後診断

ＩＬ－１１またはＩＬ－１１の受容体（例えば、ＩＬ－１１Ｒα、ｇｐ１３０またはＩＬ－１１Ｒαおよび／またはｇｐ１３０を含有する複合体）の発現の上方制御の検出は、アルコール性肝疾患を診断し、アルコール性肝疾患を起こす危険がある対象を同定する方法で、およびＩＬ－１１媒介シグナル伝達を阻害することが可能な薬剤による処置への対象の応答を予後診断または予測する方法で使用することもできる。

【０３０１】

「発達する」、「発達」および「発達する」の他の形は、障害／疾患の開始、または障害／疾患の継続もしくは進行を指すことができる。

【０３０２】

一部の実施形態では、対象は、例えば、対象の体または対象の体の選択される細胞／組織（例えば肝臓／肝組織／肝臓細胞）におけるアルコール性肝疾患の指標となる他の症状の存在に基づいて、アルコール性肝疾患を有するまたは患っていると疑われうる。一部の実施形態では、対象は、例えば、遺伝的素因のため、アルコール性肝疾患を発症するリスクがあると見なされうる；例えば、対象は以下の対立遺伝子のうちの１つまたは複数の１つもしくは複数のコピーを含むことができる：ｒｓ７３８４０９－Ｇを含むＰＮＰＬＡ３、ｒｓ５８５４２９２６－Ｔを含むＴＭ６ＳＦ２、ｒｓ６４１７３８－Ｔを含むＭＢＯＡＴ７、ｒｓ２６４２４３８－Ｃ／Ｇ／Ｔを含むＭＡＲＣ１、およびｒｓ１５０５２－Ｃを含むＨＮＲＮＰＵＬ１。一部の実施形態では、対象は、アルコール性肝疾患のリスク因子であることが公知の条件、例えば過剰なアルコール消費（例えば、男性の場合≧４０ｇエタノール／日、女性の場合≧２０ｇエタノール／日の定期的な消費）への曝露のため、アルコール性肝疾患を発症するリスクがあると見なされうる。

【０３０３】

ＩＬ－１１またはＩＬ－１１の受容体の発現の上方制御の決定は、診断または疑われる診断を確定することができるか、または対象がアルコール性肝疾患を起こす危険があることを確認することができる。この決定は、アルコール性肝疾患または素因を、ＩＬ－１１媒介シグナル伝達を阻害することが可能な薬剤による処置に好適なものであると診断することもできる。

【０３０４】

このように、アルコール性肝疾患を有するかまたは有することが疑われる対象のために予後診断を提供する方法であって、対象から得られた試料中でＩＬ－１１またはＩＬ－１１の受容体の発現が上方制御されるかどうか決定すること、および、この決定に基づいてＩＬ－１１媒介シグナル伝達を阻害することが可能な薬剤による対象の処置のための予後診断を提供することを含む方法を提供することができる。

【０３０５】

一部の態様では、ＩＬ－１１媒介シグナル伝達を阻害することが可能な薬剤による処置への対象の応答の診断方法またはそれを予後診断もしくは予測する方法は、ＩＬ－１１またはＩＬ－１１の受容体の発現の決定を必要としないが、発現または活性の上方制御を予測する対象中の遺伝因子の決定に基づくことができる。そのような遺伝因子は、ＩＬ－１１、ＩＬ－１１Ｒαおよび／またはｇｐ１３０における、遺伝子突然変異、一塩基多型（ＳＮＰ）または遺伝子増幅の決定を含むことができ、それらは発現もしくは活性および／またはＩＬ－１１媒介シグナル伝達の上方制御と相関し、および／またはそれを予測する。疾患状態への素因または処置への応答を予測する遺伝因子の使用は当技術分野で公知であり、例えば、Ｐｅｔｅｒ　Ｓｔａｒｋｅｌ、Ｇｕｔ　２００８；５７：４４０～４４２

頁；Ｗｒｉｇｈｔら、Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．２０１０年３月、第３０巻６号１４１１～１４２０頁、を参照する。

【０３０６】

遺伝因子は、ＰＣＲをベースとしたアッセイ、例えば定量的ＰＣＲ、競合的ＰＣＲを含む当業者に公知である方法によって分析することができる。例えば対象から得られる試料で遺伝因子の存在を決定することによって、診断を確定することができ、および／または本明細書に記載される疾患／状態を起こす危険があると対象を分類することができ、および／またはＩＬ－１１媒介シグナル伝達を阻害することが可能な薬剤による処置に好適であると対象を特定することができる。

【０３０７】

一部の方法は、ＩＬ－１１の分泌またはアルコール性肝疾患の発達への感受性に関連した１つまたは複数のＳＮＰの存在の決定を含むことができる。ＳＮＰは通常二対立遺伝子であり、したがって、当業者に公知であるいくつかの従来のアッセイの１つを使用して容易に決定することができる（例えばＡｎｔｈｏｎｙ Ｊ．Ｂｒｏｏｋｅｓ．Ｔｈｅ ｅｓｓｅｎｃｅ ｏｆ ＳＮＰｓ．Ｇｅｎｅ 第２３４巻、２号、１９９９年７月８日、１７７～１８６頁；Ｆａｎら、Ｈｉｇｈｌｙ Ｐａｒａｌｌｅｌ ＳＮＰ Ｇｅｎｏｔｙｐｉｎｇ．Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂ Ｓｙｍｐ Ｑｕａｎｔ Ｂｉｏｌ ２００３．６８：６９～７８頁；Ｍａｔｓｕｚａｋｉら、Ｐａｒａｌｌｅｌ Ｇｅｎｏｔｙｐｉｎｇ ｏｆ Ｏｖｅｒ １０，０００ ＳＮＰｓ ｕｓｉｎｇ ｏｎｅ－ｐｒｉｍｅｒ ａｓｓａｙ ｏｎ ｈｉｇｈ－ｄｅｎｓｉｔｙ ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ ａｒｒａｙ．Ｇｅｎｏｍｅ Ｒｅｓ．２００４．１４：４１４～４２５頁を参照する）。

【０３０８】

本方法は、どのＳＮＰ対立遺伝子が対象から得られた試料中に存在するか決定することを含むことができる。一部の実施形態では、劣性対立遺伝子の存在の決定は、増加したＩＬ－１１分泌またはアルコール性肝疾患の発達への感受性に関連していてもよい。

【０３０９】

したがって、本発明の一態様では、対象をスクリーニングする方法であって、以下を含む方法が提供される：

対象から核酸試料を得ること；

試料中のＷＯ２０１７／１０３１０８Ａ１（本明細書に参照により組み込まれる）の図３３、図３４または図３５に掲載されるＳＮＰの１つまたは複数、または掲載されるＳＮＰの１つと$r^2 \geqq 0.8$で連鎖不均衡にあるＳＮＰの多形性ヌクレオチド位置にどの対立遺伝子が存在するか決定すること。

【０３１０】

決定するステップは、劣性対立遺伝子が試料中の選択された多形性ヌクレオチド位置に存在するかどうかについて決定することを含むことができる。それは、０、１または２つの劣性対立遺伝子が存在するかについて決定することを含むことができる。

【０３１１】

スクリーニング方法は、アルコール性肝疾患の発達への対象の感受性を決定するための方法、または本明細書に記載される診断もしくは予後診断の方法であってよいかもしくはその一部を形成することができる。

【０３１２】

本方法は、例えば対象が多形性ヌクレオチド位置で劣性対立遺伝子を有すると決定される場合、アルコール性肝疾患を起こすことへの感受性またはその危険の増加を有すると対象を特定するステップをさらに含むことができる。本方法は、ＩＬ－１１媒介シグナル伝達を阻害することが可能な薬剤による処置のために対象を選択するステップ、および／または、対象においてアルコール性肝疾患のための処置を提供するために、または対象においてアルコール性肝疾患の発達もしくは進行を阻止するために、ＩＬ－１１媒介シグナル伝達を阻害することが可能な薬剤を対象に投与するステップをさらに含むことができる。

【０３１３】

一部の実施形態では、アルコール性肝疾患を診断し、アルコール性肝疾患を起こす危険がある対象を同定する方法、およびＩＬ－１１媒介シグナル伝達を阻害することが可能な薬剤による処置への対象の応答を予後診断または予測する方法は、ＩＬ－１１またはＩＬ－１１の受容体の発現の上方制御の検出でも遺伝因子の検出でもない指標を用いる。

【０３１４】

一部の実施形態では、アルコール性肝疾患を診断し、アルコール性肝疾患を発症するリスクがある対象を同定する方法、およびＩＬ－１１媒介シグナル伝達を阻害することが可能な薬剤による処置に対する対象の応答を予想または予測する方法は、肝機能および／もしくは肝組織／細胞への損傷の指標の１つもしくは複数を検出、測定ならびに／または同定する工程に基づく。

【０３１５】

診断または予後診断の方法は、対象から得られる試料でｉｎ　ｖｉｔｒｏで、または対象から得られる試料のプロセシングに続いて実行することができる。試料が収集されると、診断または予後診断のｉｎ　ｖｉｔｒｏ方法を実行するために患者の存在は必要でなく、したがって、この方法はヒトの体でも動物の体でも実践されないものであってよい。本明細書で前記のように、対象から得られる試料はいかなる種類のものであってよい。

【０３１６】

診断もしくは予後診断の精度を増強するために、またはここで記載される試験を使用して得られる結果を確認するために、他の診断または予後診断試験を本明細書で記載されるものと併用することができる。

【０３１７】

対象

対象は、動物またはヒトであってもよい。対象は、好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒトである。対象は、非ヒト哺乳動物であってよいが、より好ましくは、ヒトである。対象は、雄性または雌性であってもよい。対象は、患者であってもよい。

【０３１８】

患者は、本明細書に記載のアルコール性肝疾患を有してもよい。対象は、アルコール性肝疾患と診断されていてもよく、アルコール性肝疾患を有する疑いがあってもよく、またはアルコール性肝疾患を発症するリスクがあってもよい。

【０３１９】

本発明による実施形態では、対象は好ましくはヒト対象である。本発明による実施形態では、アルコール性肝疾患のある特定のマーカーのための特徴付けに基づいて、本方法による処置のために対象を選択することができる。

【０３２０】

配列同一性

２つ以上のアミノ酸または核酸配列間の同一性パーセントを決定するためのペアワイズおよびマルチ配列アラインメントを、例えば、ＣｌｕｓｔａｌＯｍｅｇａ（Ｓｏｄｉｎｇ，Ｊ．２００５、Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ　２１、９５１～９６０頁）、Ｔ－ｃｏｆｆｅｅ（Ｎｏｔｒｅｄａｍｅら、２０００、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．（２０００）３０２、２０５～２１７頁）、Ｋａｌｉｇｎ（ＬａｓｓｍａｎｎおよびＳｏｎｎｈａｍｍｅｒ、２００５、ＢＭＣ　Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ、６（２９８））およびＭＡＦＦＴ（ＫａｔｏｈおよびＳｔａｎｄｌｅｙ、２０１３、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ　ａｎｄ　Ｅｖｏｌｕｔｉｏｎ、３０（４）、７７２～７８０頁）ソフトウェアなどの公共的に利用可能なコンピュータソフトウェアを使用して、当業者には公知の様々な方法で達成することができる。そのようなソフトウェアを使用する場合、好ましくは、例えば、ギャップペナルティおよび伸長ペナルティに関するデフォルトパラメータが使用される。

【０３２１】

配列

【０３２２】

【表２－１】

| 配列番号 | 説明 | 配列 |
|---|---|---|
| 1 | ヒト IL-11 (UniProt P20809) | MNCVCRLVLVVLSLWPDTAVAPGPPPGPPRVSPDPRAELDSTVLLTRSLLADTRQLA AQLRDKFPADGDHNLDSLPTLAMSAGALGALQLPGVLTRLRADLLSYLRHVQWLRR AGGSSLKTLEPELGTLQARLDRLLRRLQLLMSRLALPQPPPDPPAPPLAPPSSAWG GIRAAHAILGGLHLTLDWAVRGLLLLKTRL |
| 2 | ヒト gp130 (UniProt P40189-1) | MLTLQTWLVQALFIFLTTESTGELLDPCGYISPESPVVQLHSNFTAVCVLKEKCMDYF HVNANYIVWKTNHFTIPKEQYTIINRTASSVTFTDIASLNIQLTCNILTFGQLEQNVYGIT IISGLPPEKPKNLSCIVNEGKKMRCEWDGGRETHLETNFTLKSEWATHKFADCKAKR DTPTSCTVDYSTVYFVNIEVWVEAENALGKVTSDHINFDPVYKVKPNPPHNLSVINSE ELSSILKLTWTNPSIKSVIILKYNIQYRTKDASTWSQIPPEDTASTRSSFTVQDLKPFTE YVFRIRCMKEDGKGYWSDWSEEASGITYEDRPSKAPSFWYKIDPSHTQGYRTVQLV WKTLPPFEANGKILDYEVTLTRWKSHLQNYTVNATKLTVNLTNDRYLATLTVRNLVG KSDAAVLTIPACDFQATHPVMDLKAFPKDNMLWVEWTTPRESVKKYILEWCVLSDK APCITDWQQEDGTVHRTYLRGNLAESKCYLITVTPVYADGPGSPESIKAYLKQAPPS KGPTVRTKKVGKNEAVLEWDQLPVDVQNGFIRNYTIFYRTIIGNETAVNVDSSHTEYT LSSLTSDTLYMVRMAAYTDEGGKDGPEFTFTTPKFAQGEIEAIVVPVCLAFLLTTLLG VLFCFNKRDLIKKHIWPNVPDPSKSHIAQWSPHTPPRHNFNSKDQMYSDGNFTDVS VVEIEANDKKPFPEDLKSLDLFKKEKINTEGHSSGIGGSSCMSSSRPSISSSDENESS QNTSSTVQYSTVVHSGYRHQVPSVQVFSRSESTQPLLDSEERPEDLQLVDHVDGG DGILPRQQYFKQNCSQHESSPDISHFERSKQVSSVNEEDFVRLKQQISDHISQSCGS GQMKMFQEVSAADAFGPGTEGQVERFETVGMEAATDEGMPKSYLPQTVRQGGYM PQ |
| 3 | ヒト IL11RA (UniProt Q14626) | MSSSCSGLSRVLVAVATALVSASSPCPQAWGPPGVQYGQPGRSVKLCCPGVTAGD PVSWFRDGEPKLLQGPDSGLGHELVLAQADSTDEGTYICQTLDGALGGTVTLQLGY PPARPVVSCQAADYENFSCTWSPSQISGLPTRYLTSYRKKTVLGADSQRRSPSTGP WPCPQDPLGAARCVVHGAEFWSQYRINVTEVNPLGASTRLLDVSLQSILRPDPPQG LRVESVPGYPRRLRASWTYPASWPCQPHFLLKFRLQYRPAQHPAWSTVEPAGLEE VITDAVAGLPHAVRVSARDFLDAGTWSTWSPEAWGTPSTGTIPKEIPAWGQLHTQP EVEPQVDSPAPPRPSLQPHPRLLDHRDSVEQVAVLASLGILSFLGLVAGALALGLWL RLRRGGKDGSPKPGFLASVIPVDRRPGAPNL |
| 4 | siRNA 標的 IL-11 | CCTTCCAAAGCCAGATCTT |
| 5 | siRNA 標的 IL-11 | GCCTGGGCAGGAACATATA |
| 6 | siRNA 標的 IL-11 | CCTGGGCAGGAACATATAT |
| 7 | siRNA 標的 IL-11 | GGTTCATTATGGCTGTGTT |
| 8 | siRNA 標的 IL-11Rα | GGACCATACCAAAGGAGAT |
| 9 | siRNA 標的 IL-11Rα | GCGTCTTTGGGAATCCTTT |
| 10 | siRNA 標的 IL-11Rα | GCAGGACAGTAGATCCCT |
| 11 | siRNA 標的 IL-11Rα | GCTCAAGGAACGTGTGTAA |
| 12 | IL-11へのsiRNA (NM_000641.3) | CCUUCCAAAGCCAGAUCUUdTdT-AAGAUCUGGCUUUGGAAGGdTdT |
| 13 | IL-11へのsiRNA (NM_000641.3) | GCCUGGGCAGGAACAUAUAdTdT-UAUAUGUUCCUGCCCAGGCdTdT |
| 14 | IL-11へのsiRNA (NM_000641.3) | CCUGGGCAGGAACAUAUAUdTdT-AUAUAUGUUCCUGCCCAGGdTdT |
| 15 | IL-11へのsiRNA (NM_000641.3) | GGUUCAUUAUGGCUGUGUUdTdT-AACACAGCCAUAAUGAACCdTdT |
| 16 | IL-11RαへのsiRNA (U32324.1) | GGACCAUACCAAAGGAGAUdTdT-AUCUCCUUUGGUAUGGUCCdTdT |
| 17 | IL-11RαへのsiRNA (U32324.1) | GCGUCUUUGGGAAUCCUUUdTdT-AAAGGAUUCCCAAAGACGCdTdT |
| 18 | IL-11RαへのsiRNA (U32324.1) | GCAGGACAGUAGAUCCCUAdTdT-UAGGGAUCUACUGUCCUGCdTdT |
| 19 | IL-11RαへのsiRNA (U32324.1) | GCUCAAGGAACGUGUGUAAdTdT-UUACACACGUUCCUUGAGCdTdT |
| 20 | 20 アミノ酸リンカー | GPAGQSGGGGGSGGGSGGGSV |
| 21 | ﾊｲﾊﾞｰ IL-11 (IL-11RA:IL-11 融合) | MSSSCSGLSRVLVAVATALVSASSPCPQAWGPPGVQYGQPGRSVKLCCPGVTAGD PVSWFRDGEPKLLQGPDSGLGHELVLAQADSTDEGTYICQTLDGALGGTVTLQLGY PPARPVVSCQAADYENFSCTWSPSQISGLPTRYLTSYRKKTVLGADSQRRSPSTGP WPCPQDPLGAARCVVHGAEFWSQYRINVTEVNPLGASTRLLDVSLQSILRPDPPQG LRVESVPGYPRRLRASWTYPASWPCQPHFLLKFRLQYRPAQHPAWSTVEPAGLEE VITDAVAGLPHAVRVSARDFLDAGTWSTWSPEAWGTPSTGPAGQSGGGGGSGGG SGGGSVPGPPPGPPRVSPDPRAELDSTVLLTRSLLADTRQLAAQLRDKFPADGDHN LDSLPTLAMSAGALGALQLPGVLTRLRADLLSYLRHVQWLRRAGGSSLKTLEPELGT LQARLDRLLRRLQLLMSRLALPQPPPDPPAPPLAPPSSAWGGIRAAHAILGGLHLTLD WAVRGLLLLKTRL |
| 22 | Enx203 VH | EVQLQQSGPELVKPGASVKIPCKASGYTFTDYNMDWVKQSHGKSLEWIGDINPHNG GPIYNQKFTGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDTAVYYCARGELGHWYFDVWGTG TTVTVSS |

【０３２３】

【表２－２】

| | | |
|---|---|---|
| 23 | Enx203 VL | DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSGYSYIHWYQQKPGQPPKLLIYLASNL DSGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSRDLPPTFGGGTKLEIK |
| 24 | Enx209 VH | QVQLQQPGAELVRPGSSVKLSCKASGYTFTNYWMHWLKQRPVQGLEWIGNIGPSD SKTHYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARGDYVLFTYWGQGT LVTVSA |
| 25 | Enx209 VL | DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISNNLHWYQQKSHEAPRLLIKYASQSISGIP ARFSGSGSGTDFTLSFSSLETEDFAVYFCQQSYSWPLTFGQGTKLEIK |
| 26 | Enx108A VH | QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYD GSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQ GTLVTVSS |
| 27 | Enx108A VL | QSALTQPRSVSGSPGQSVTLSCTGTSSDVGGYNYVSWYQHYPGKAPKLMIFDVNE RSSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCASYAGRYTWMFGGGTKVTVL G |
| 28 | Enx108A hIgG4 (L248E, S241P) HC | QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYD GSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPC PPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK |
| 29 | Enx108A ラムダ LC | QSALTQPRSVSGSPGQSVTLSCTGTSSDVGGYNYVSWYQHYPGKAPKLMIFDVNE RSSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCASYAGRYTWMFGGGTKVTVL GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS |
| 30 | hEnx203 VH | EVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNMDWVKQAPGQRLEWIGDINPHNG GPIYNQKFTGRATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGELGHWYFDVWGQ GTTVTVSS |
| 31 | hEnx203 VL | DIVLTQSPASLALSPGERATLSCRASKSVSTSGYSYIHWYQQKPGQAPRLLIYLASNL DSGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEEEDFATYYCQHSRDLPPTFGQGTKLEIK |
| 32 | hEnx209 VH | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMHWLRQRPGQGLEWIGNIGPSD SKTHYNQKFKDRVTMTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGDYVLFTYWGQG TLVTVSS |
| 33 | hEnx209 VL | DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISNNLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSISGI PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSYSWPLTFGQGTKLEIK |
| 34 | Enx108A VH CDR1 | SYGMH |
| 35 | Enx108A VH CDR2 | VISYDGSNKYYADSVKG |
| 36 | Enx108A VH CDR3 | IGATDPLDY |
| 37 | Enx108A VL CDR1 | TGTSSDVGGYNYVS |
| 38 | Enx108A VL CDR2 | DVNERSS |
| 39 | Enx108A VL CDR3 | ASYAGRYTWM |
| 40 | Enx203, hEnx203 VH CDR1 | DYNMD |
| 41 | Enx203, hEnx203 VH CDR2 | DINPHNGGPIYNQKFTG |
| 42 | Enx203, hEnx203 VH CDR3 | GELGHWYFDV |
| 43 | Enx203, hEnx203 VL CDR1 | RASKSVSTSGYSYIH |
| 44 | Enx203, hEnx203 VL CDR2 | LASNLDS |
| 45 | Enx203, hEnx203 VL CDR3 | QHSRDLPPT |
| 46 | Enx209, hEnx209 VH CDR1 | NYWMH |
| 47 | Enx209, hEnx209 VH CDR2 | NIGPSDSKTHYNQKFKD |
| 48 | Enx209, hEnx209 VH CDR3 | GDYVLFTY |
| 49 | Enx209, hEnx209 VL CDR1 | RASQSISNNLH |
| 50 | Enx209, hEnx209 VL CDR2 | YASQSIS |
| 51 | Enx209, hEnx209 VL CDR3 | QQSYSWPLT |
| 52 | ヒト IGHG1 定常 (K214R, | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA |

【０３２４】

【表２－３】

| | | |
|---|---|---|
| | D356E, L358M) | PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA<br>KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR<br>EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS<br>DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 53 | ヒト IGHG4 定常 (L248E, S241P) | ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL<br>QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE<br>FEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT<br>KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP<br>QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG<br>SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK |
| 54 | ヒト IGKC 定常 | RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV<br>TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 55 | ヒト IGLC2 定常 | GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTT<br>PSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS |
| 56 | hEnx203 hIgG1 HC | EVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNMDWVKQAPGQRLEWIGDINPHNG<br>GPIYNQKFTGRATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGELGHWYFDVWGQ<br>GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS<br>GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK<br>THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV<br>DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI<br>SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK<br>TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 57 | hEnx203 カッパ LC | DIVLTQSPASLALSPGERATLSCRASKSVSTSGYSYIHWYQQKPGQAPRLLIYLASNL<br>DSGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEEEDFATYYCQHSRDLPPTFGQGTKLEIKRTVA<br>APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD<br>SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 58 | hEnx209 hIgG4 (L248E, S241P) HC | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMHWLRQRPGQGLEWIGNIGPSD<br>SKTHYNQKFKDRVTMTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGDYVLFTYWGQG<br>TLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV<br>HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP<br>PCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE<br>VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK<br>GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP<br>VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK |
| 59 | hEnx209 カッパ LC | DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISNNLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSISGI<br>PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSYSWPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSV<br>FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS<br>TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 60 | IL-11 qPCR F プライマー | TGTTCTCCTAACCCGATCCCT |
| 61 | IL-11 qPCR R プライマー | CAGGAAGCTGCAAAGATCCCA |
| 62 | IL-1b qPCR F プライマー | GCAACTGTTCCTGAACTCAAC |
| 63 | IL-1b qPCR R プライマー | ATCTTTTGGGGTCCGTCAACT |
| 64 | IL-10 qPCR F プライマー | GCTCTTACTGACTGGCATGAG |
| 65 | IL-10 qPCR R プライマー | CGCAGCTCTAGGAGCATGTG |
| 66 | TIMP-1 qPCR F プライマー | GGCATCCTCTTGTTGCTATCACT |
| 67 | TIMP-1 qPCR R プライマー | CTTATGACCAGGTCCGAGTTGC |
| 68 | CXCL1 qPCR F プライマー | CTGGGATTCACCTCAAGAACATC |
| 69 | CXCL1 qPCR R プライマー | CAGGGTCAAGGCAAGCCTC |
| 70 | MIP2 qPCR F プライマー | CCAACCACCAGGCTACAGG |
| 71 | MIP2 qPCR R プライマー | GCGTCACACTCAAGCTCCG |
| 72 | Col1a1 qPCR F プライマー | GTGGTGACAAGGGTGAGACA |
| 73 | Col1a1 qPCR R プライマー | GAGAACCAGGAGAACCAGGA |
| 74 | Col1a2 qPCR F プライマー | GTAAACACCCCAGCGAAGAACT |
| 75 | Col1a2 qPCR R プライマー | TCAAACTGGCTGCCACCA |
| 76 | Col3a1 qPCR F プライマー | TACACCTGCTCCTGTGCTTC |
| 77 | Col3a1 qPCR R プライマー | CATTCCTCCCACTCCAGACT |

【０３２５】

【表２－４】

| | | |
|---|---|---|
| 78 | CCL5 qPCR F プライマー | AGATCTCTGCAGCTGCCCTCA |
| 79 | CCL5 qPCR R プライマー | GGAGCACTTGCTGCTGGTGTAG |
| 80 | MCP-1 qPCR F プライマー | GTGGTGACAAGGGTGAGACA |
| 81 | MCP-1 qPCR R プライマー | GAGAACCAGGAGAACCAGGA |
| 82 | PPARα qPCR F プライマー | CTGTCATCACAGACACCCTCTC |
| 83 | PPARα qPCR R プライマー | TATTCGACACTCGATGTTCAGG |
| 84 | PPARγ qPCR F プライマー | GTCTCACAATGCCATCAGGTT |
| 85 | PPARγ qPCR R プライマー | GTTCAGCTGGTCGATATCACTG |

【０３２６】
本発明は、そのような組合せが、明らかに許容されないまたは明示的に回避される場合を除き、記載される態様と好ましい特徴との組合せを含む。
【０３２７】
前述の記載、または以下の請求項、または添付図において開示され、それらの特異的形で、または開示される機能を実行するための手段、または開示される結果を得るための方法もしくはプロセスで適宜表される特徴は、別々に、またはそのような特徴の任意の組合せで、本発明をその多様な形で実現するために利用することができる。
【０３２８】
いかなる疑いも避けるために、本明細書で提供される任意の理論的な説明は、読者の理解を向上させるために提供される。発明者は、これらの理論的説明のいずれによっても縛られることを望まない。
【０３２９】
本明細書で使用されるいずれのセクション見出しも構成上の目的のためだけであり、記載される対象発明を限定するものと解釈されるべきでない。
【０３３０】
後続の請求項を含むこの明細書全体で、文脈が別途要求しない限り、単語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」ならびに「含む（ｉｎｃｌｕｄｅ）」、ならびに「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」、「含んでいる（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」および「含んでいる（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」などの変異形は、明示される整数もしくはステップ、または整数もしくはステップの群が含まれるが、いかなる他の整数もしくはステップも整数もしくはステップの群も排除されないことを意味するものと理解される。
【０３３１】
本明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「ａ」、「ａｎ」および「ｔｈｅ」は、本文が別途明確に記述しない限り、複数の指示対象を含むことに留意する必要がある。範囲は、本明細書では、「約」１つの特定の値から、および／または「約」別の特定の値までと表すことができる。そのような範囲が表される場合、別の実施形態は、一方の特定の値から、および／または他方の特定の値までを含む。同様に、値が近似値として表される場合、先行詞「約」の使用により、特定の値は別の実施形態を形成することが理解されると予想される。数値に関する用語「約」は任意選択であり、例えば＋／－１０％を意味する。
【０３３２】
本明細書に開示される方法はｉｎ　ｖｉｔｒｏ、ｅｘ　ｖｉｖｏまたはｉｎ　ｖｉｖｏで実行すること、または生成物が存在することができる。用語「ｉｎ　ｖｉｔｒｏ」は、検査室条件または培養での材料、生体物質、細胞および／または組織による実験を包含す

るものであるが、用語「ｉｎ　ｖｉｖｏ」は、インタクトな多細胞生物体による実験および手順を包含するものである。一部の実施形態では、ｉｎ　ｖｉｖｏで実行される方法は、非ヒト動物で実行することができる。「Ｅｘ　ｖｉｖｏ」は生物体の外、例えばヒトまたは動物体の外に存在するか生じ、生物体からとられる組織（例えば器官全体）または細胞の上にあってもよい事物を指す。

【０３３３】

核酸配列が本明細書で開示される場合、その逆相補体も明白に企図される。

【０３３４】

標準の分子生物学技術については、Ｓａｍｂｒｏｏｋ、Ｊ．、Ｒｕｓｓｅｌ、Ｄ．Ｗ．Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｃｌｏｎｉｎｇ、Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ．第３版２００１、Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ、Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ：Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｐｒｅｓｓを参照する。

【０３３５】

本発明の態様および実施形態は、添付図に関してこれから議論される。さらなる態様および実施形態が、当業者に明らかになる。このテキストで指摘される全ての文書は、参照により本明細書に完全に組み込まれる。本発明は下記の例示的な実施形態と共に記載されているが、この開示を考慮して、多くの同等の修正変更が当業者に明らかになる。したがって、上で示される本発明の例示的な実施形態は、例示的であって限定するものでないと見なされる。本発明の精神および範囲から逸脱することなく、記載される実施形態に様々な変更を加えることができる。

【０３３６】

本発明の原理を例示する実施形態および実験は、添付図に関してこれから議論される。

【図面の簡単な説明】

【０３３７】

【図１Ａ】アルコール性肝疾患のマウスモデルにおいて抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体の治療的投与が肝損傷を改善することを示す、模式図、バーチャートおよびグラフである。（１Ａ）手順のタイムラインの模式図。Ｃ５７ＢＬ／６Ｊ雌マウスを、１５日間同時飼育した（「ペアフィード」）またはＥｔＯＨを給餌した。ＥｔＯＨ群は、抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体（「ＩＬ－１１ＲＡ」）またはＩｇＧ対照（「ＩｇＧ」）のいずれかを腹膜内に受けた。（１Ｂ）ＥｔＯＨフィードマウスへの抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体の投与は、ＩｇＧ対照への処置と比較して有意に低いレベルのＡＬＴをもたらした。（１Ｃ、１Ｄ、１Ｅ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照で処置したＥｔＯＨフィードマウスと比較して（１Ｃ）肝臓対身体比の減少、（１Ｄ）体重減少の低下および（１Ｅ）肝トリグリセリド蓄積の減少を見せた。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１；ｎ≧５／群。ＩＬ－１１ＲＡ＝抗インターロイキン１１受容体α抗体、ＥｔＯＨ＝エタノール、ＩｇＧ＝ＩｇＧアイソタイプ適合性対照、ＡＬＴ＝アラニントランスフェラーゼ、ＩＬ－１１＝インターロイキン１１。

【図１Ｂ】アルコール性肝疾患のマウスモデルにおいて抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体の治療的投与が肝損傷を改善することを示す、模式図、バーチャートおよびグラフである。（１Ａ）手順のタイムラインの模式図。Ｃ５７ＢＬ／６Ｊ雌マウスを、１５日間同時飼育した（「ペアフィード」）またはＥｔＯＨを給餌した。ＥｔＯＨ群は、抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体（「ＩＬ－１１ＲＡ」）またはＩｇＧ対照（「ＩｇＧ」）のいずれかを腹膜内に受けた。（１Ｂ）ＥｔＯＨフィードマウスへの抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体の投与は、ＩｇＧ対照への処置と比較して有意に低いレベルのＡＬＴをもたらした。（１Ｃ、１Ｄ、１Ｅ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照で処置したＥｔＯＨフィードマウスと比較して（１Ｃ）肝臓対身体比の減少、（１Ｄ）体重減少の低下および（１Ｅ）肝トリグリセリド蓄積の減少を見せた。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１；ｎ≧５／群。ＩＬ－１１ＲＡ＝抗インターロイキン１１受容体α抗体、ＥｔＯＨ＝エタノール、ＩｇＧ＝ＩｇＧアイソタイプ適合性対照、ＡＬＴ＝アラニントランスフェラーゼ、ＩＬ－１１＝インターロイキン１１。

【図１Ｃ】アルコール性肝疾患のマウスモデルにおいて抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体の治療的投与が肝損傷を改善することを示す、模式図、バーチャートおよびグラフである。（１Ａ）手順のタイムラインの模式図。Ｃ５７ＢＬ／６Ｊ雌マウスを、１５日間同時飼育した（「ペアフィード」）またはＥｔＯＨを給餌した。ＥｔＯＨ群は、抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体（「ＩＬ－１１ＲＡ」）またはＩｇＧ対照（「ＩｇＧ」）のいずれかを腹膜内に受けた。（１Ｂ）ＥｔＯＨフィードマウスへの抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体の投与は、ＩｇＧ対照への処置と比較して有意に低いレベルのＡＬＴをもたらした。（１Ｃ、１Ｄ、１Ｅ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照で処置したＥｔＯＨフィードマウスと比較して（１Ｃ）肝臓対身体比の減少、（１Ｄ）体重減少の低下および（１Ｅ）肝トリグリセリド蓄積の減少を見せた。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１；ｎ≧５／群。ＩＬ－１１ＲＡ＝抗インターロイキン１１受容体α抗体、ＥｔＯＨ＝エタノール、ＩｇＧ＝ＩｇＧアイソタイプ適合性対照、ＡＬＴ＝アラニントランスフェラーゼ、ＩＬ－１１＝インターロイキン１１。

【図１Ｄ】アルコール性肝疾患のマウスモデルにおいて抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体の治療的投与が肝損傷を改善することを示す、模式図、バーチャートおよびグラフである。（１Ａ）手順のタイムラインの模式図。Ｃ５７ＢＬ／６Ｊ雌マウスを、１５日間同時飼育した（「ペアフィード」）またはＥｔＯＨを給餌した。ＥｔＯＨ群は、抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体（「ＩＬ－１１ＲＡ」）またはＩｇＧ対照（「ＩｇＧ」）のいずれかを腹膜内に受けた。（１Ｂ）ＥｔＯＨフィードマウスへの抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体の投与は、ＩｇＧ対照への処置と比較して有意に低いレベルのＡＬＴをもたらした。（１Ｃ、１Ｄ、１Ｅ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照で処置したＥｔＯＨフィードマウスと比較して（１Ｃ）肝臓対身体比の減少、（１Ｄ）体重減少の低下および（１Ｅ）肝トリグリセリド蓄積の減少を見せた。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１；ｎ≧５／群。ＩＬ－１１ＲＡ＝抗インターロイキン１１受容体α抗体、ＥｔＯＨ＝エタノール、ＩｇＧ＝ＩｇＧアイソタイプ適合性対照、ＡＬＴ＝アラニントランスフェラーゼ、ＩＬ－１１＝インターロイキン１１。

【図１Ｅ】アルコール性肝疾患のマウスモデルにおいて抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体の治療的投与が肝損傷を改善することを示す、模式図、バーチャートおよびグラフである。（１Ａ）手順のタイムラインの模式図。Ｃ５７ＢＬ／６Ｊ雌マウスを、１５日間同時飼育した（「ペアフィード」）またはＥｔＯＨを給餌した。ＥｔＯＨ群は、抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体（「ＩＬ－１１ＲＡ」）またはＩｇＧ対照（「ＩｇＧ」）のいずれかを腹膜内に受けた。（１Ｂ）ＥｔＯＨフィードマウスへの抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体の投与は、ＩｇＧ対照への処置と比較して有意に低いレベルのＡＬＴをもたらした。（１Ｃ、１Ｄ、１Ｅ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照で処置したＥｔＯＨフィードマウスと比較して（１Ｃ）肝臓対身体比の減少、（１Ｄ）体重減少の低下および（１Ｅ）肝トリグリセリド蓄積の減少を見せた。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１；ｎ≧５／群。ＩＬ－１１ＲＡ＝抗インターロイキン１１受容体α抗体、ＥｔＯＨ＝エタノール、ＩｇＧ＝ＩｇＧアイソタイプ適合性対照、ＡＬＴ＝アラニントランスフェラーゼ、ＩＬ－１１＝インターロイキン１１。

【図２Ａ】ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の拮抗作用が、肝臓においてＩＬ－１１タンパク質のレベルを減少させ、アルコール性肝疾患において肝炎症および線維症を改善することを示す画像ならびにバーチャートである。（２Ａ）表示した処置群のマウスから採取し、ＩＬ－１１に対して染色した肝組織切片の代表的な画像である。（２Ｂ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体の投与は、ＩｇＧ対照で処置したＥｔＯＨフィードマウスと比較してＥｔＯＨフィードマウスの肝臓組織においてＩＬ－１１のレベルを減少させた。（２Ｃ～２Ｈ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体を投与したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照を投与したＥｔＯＨフィードマウスと比較して炎症誘発性サイトカインである（２Ｃ）ＴＮＦα、（２Ｄ）ＴＩＭＰ１、（２Ｅ）ＩＬ－１０、（２Ｆ）ＣＸＣＬ１、（２Ｇ）ＩＬ－１ｂ、および（２Ｈ）ＭＩＰ２の遺伝子発現の減少を示した。（２Ｉ）異なる処置群のマウス由来肝臓組織におけるｐＥＲＫおよびＥＲＫの代表的な免疫ブロットである。（２Ｊ）抗ＩＬ－１１ＲＡ

抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスのグリコーゲンスコアは、ＩｇＧ対照を投与したＥｔＯＨフィードマウスと比較してスコアが増加する傾向があった。（２Ｋ～２Ｒ）異なる処置群のマウスの肝組織における（２Ｋ）Ｃｏｌ１Ａ２、（２Ｌ）Ｃｏｌ３Ａ１、（２Ｍ）Ｃｏｌ１Ａ１、（２Ｎ）ＣＣＬ５、（２Ｏ）ＭＣＰ１、（２Ｐ）ＰＰＡＲαおよび（２Ｑおよび２Ｒ）ＰＰＡＲγの遺伝子発現を示す。（２Ｑ）に、ｔ検定によるデータの分析の結果が示され、（２Ｒ）に、ＡＮＯＶＡによるデータの分析の結果が示される。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、ｎｓ＝有意でない；ｎ≧５／群。ＩＬ－１１ＲＡ＝抗インターロイキン１１受容体α抗体、ＥｔＯＨ＝エタノール、ＩｇＧ＝ＩｇＧアイソタイプ適合性対照抗体、ＩＬ－１１＝インターロイキン１１、ＴＩＭＰ１＝メタロプロテイナーゼ１の組織阻害物質、ＩＬ－１０＝インターロイキン１０、ＴＮＦα＝腫瘍壊死因子α、ＣＸＣＬ－１＝ケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド１、ＩＬ－１ｂ＝インターロイキン１ｂ、ＭＩＰ２＝マクロファージ炎症性タンパク質２。

【図２Ｂ】ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の拮抗作用が、肝臓においてＩＬ－１１タンパク質のレベルを減少させ、アルコール性肝疾患において肝炎症および線維症を改善することを示す画像ならびにバーチャートである。（２Ａ）表示した処置群のマウスから採取し、ＩＬ－１１に対して染色した肝組織切片の代表的な画像である。（２Ｂ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体の投与は、ＩｇＧ対照で処置したＥｔＯＨフィードマウスと比較してＥｔＯＨフィードマウスの肝臓組織においてＩＬ－１１のレベルを減少させた。（２Ｃ～２Ｈ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体を投与したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照を投与したＥｔＯＨフィードマウスと比較して炎症誘発性サイトカインである（２Ｃ）ＴＮＦα、（２Ｄ）ＴＩＭＰ１、（２Ｅ）ＩＬ－１０、（２Ｆ）ＣＸＣＬ１、（２Ｇ）ＩＬ－１ｂ、および（２Ｈ）ＭＩＰ２の遺伝子発現の減少を示した。（２Ｉ）異なる処置群のマウス由来肝臓組織におけるｐＥＲＫおよびＥＲＫの代表的な免疫ブロットである。（２Ｊ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスのグリコーゲンスコアは、ＩｇＧ対照を投与したＥｔＯＨフィードマウスと比較してスコアが増加する傾向があった。（２Ｋ～２Ｒ）異なる処置群のマウスの肝組織における（２Ｋ）Ｃｏｌ１Ａ２、（２Ｌ）Ｃｏｌ３Ａ１、（２Ｍ）Ｃｏｌ１Ａ１、（２Ｎ）ＣＣＬ５、（２Ｏ）ＭＣＰ１、（２Ｐ）ＰＰＡＲαおよび（２Ｑおよび２Ｒ）ＰＰＡＲγの遺伝子発現を示す。（２Ｑ）に、ｔ検定によるデータの分析の結果が示され、（２Ｒ）に、ＡＮＯＶＡによるデータの分析の結果が示される。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、ｎｓ＝有意でない；ｎ≧５／群。ＩＬ－１１ＲＡ＝抗インターロイキン１１受容体α抗体、ＥｔＯＨ＝エタノール、ＩｇＧ＝ＩｇＧアイソタイプ適合性対照抗体、ＩＬ－１１＝インターロイキン１１、ＴＩＭＰ１＝メタロプロテイナーゼ１の組織阻害物質、ＩＬ－１０＝インターロイキン１０、ＴＮＦα＝腫瘍壊死因子α、ＣＸＣＬ－１＝ケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド１、ＩＬ－１ｂ＝インターロイキン１ｂ、ＭＩＰ２＝マクロファージ炎症性タンパク質２。

【図２Ｃ】ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の拮抗作用が、肝臓においてＩＬ－１１タンパク質のレベルを減少させ、アルコール性肝疾患において肝炎症および線維症を改善することを示す画像ならびにバーチャートである。（２Ａ）表示した処置群のマウスから採取し、ＩＬ－１１に対して染色した肝組織切片の代表的な画像である。（２Ｂ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体の投与は、ＩｇＧ対照で処置したＥｔＯＨフィードマウスと比較してＥｔＯＨフィードマウスの肝臓組織においてＩＬ－１１のレベルを減少させた。（２Ｃ～２Ｈ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体を投与したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照を投与したＥｔＯＨフィードマウスと比較して炎症誘発性サイトカインである（２Ｃ）ＴＮＦα、（２Ｄ）ＴＩＭＰ１、（２Ｅ）ＩＬ－１０、（２Ｆ）ＣＸＣＬ１、（２Ｇ）ＩＬ－１ｂ、および（２Ｈ）ＭＩＰ２の遺伝子発現の減少を示した。（２Ｉ）異なる処置群のマウス由来肝臓組織におけるｐＥＲＫおよびＥＲＫの代表的な免疫ブロットである。（２Ｊ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスのグリコーゲンスコアは、ＩｇＧ対照を投与したＥｔＯＨフィードマウスと比較してスコアが増加する傾向があった。（２Ｋ～２Ｒ）異なる処置群のマウスの肝組織における（２Ｋ）Ｃｏｌ１Ａ２、（２Ｌ）Ｃｏｌ３Ａ１、（２Ｍ）Ｃｏｌ１Ａ１、（２Ｎ）ＣＣＬ５、（２Ｏ）ＭＣＰ１、（２Ｐ）ＰＰＡＲαおよび（

２Ｑおよび２Ｒ）ＰＰＡＲγの遺伝子発現を示す。（２Ｑ）に、ｔ検定によるデータの分析の結果が示され、（２Ｒ）に、ＡＮＯＶＡによるデータの分析の結果が示される。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、ｎｓ＝有意でない；ｎ≧５／群。ＩＬ－１１ＲＡ＝抗インターロイキン１１受容体α抗体、ＥｔＯＨ＝エタノール、ＩｇＧ＝ＩｇＧアイソタイプ適合性対照抗体、ＩＬ－１１＝インターロイキン１１、ＴＩＭＰ１＝メタロプロテイナーゼ１の組織阻害物質、ＩＬ－１０＝インターロイキン１０、ＴＮＦα＝腫瘍壊死因子α、ＣＸＣＬ－１＝ケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド１、ＩＬ－１ｂ＝インターロイキン１ｂ、ＭＩＰ２＝マクロファージ炎症性タンパク質２。

【図２Ｄ】ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の拮抗作用が、肝臓においてＩＬ－１１タンパク質のレベルを減少させ、アルコール性肝疾患において肝炎症および線維症を改善することを示す画像ならびにバーチャートである。（２Ａ）表示した処置群のマウスから採取し、ＩＬ－１１に対して染色した肝組織切片の代表的な画像である。（２Ｂ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体の投与は、ＩｇＧ対照で処置したＥｔＯＨフィードマウスと比較してＥｔＯＨフィードマウスの肝臓組織においてＩＬ－１１のレベルを減少させた。（２Ｃ～２Ｈ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体を投与したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照を投与したＥｔＯＨフィードマウスと比較して炎症誘発性サイトカインである（２Ｃ）ＴＮＦα、（２Ｄ）ＴＩＭＰ１、（２Ｅ）ＩＬ－１０、（２Ｆ）ＣＸＣＬ１、（２Ｇ）ＩＬ－１ｂ、および（２Ｈ）ＭＩＰ２の遺伝子発現の減少を示した。（２Ｉ）異なる処置群のマウス由来肝臓組織におけるｐＥＲＫおよびＥＲＫの代表的な免疫ブロットである。（２Ｊ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスのグリコーゲンスコアは、ＩｇＧ対照を投与したＥｔＯＨフィードマウスと比較してスコアが増加する傾向があった。（２Ｋ～２Ｒ）異なる処置群のマウスの肝組織における（２Ｋ）Ｃｏｌ１Ａ２、（２Ｌ）Ｃｏｌ３Ａ１、（２Ｍ）Ｃｏｌ１Ａ１、（２Ｎ）ＣＣＬ５、（２Ｏ）ＭＣＰ１、（２Ｐ）ＰＰＡＲαおよび（２Ｑおよび２Ｒ）ＰＰＡＲγの遺伝子発現を示す。（２Ｑ）に、ｔ検定によるデータの分析の結果が示され、（２Ｒ）に、ＡＮＯＶＡによるデータの分析の結果が示される。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、ｎｓ＝有意でない；ｎ≧５／群。ＩＬ－１１ＲＡ＝抗インターロイキン１１受容体α抗体、ＥｔＯＨ＝エタノール、ＩｇＧ＝ＩｇＧアイソタイプ適合性対照抗体、ＩＬ－１１＝インターロイキン１１、ＴＩＭＰ１＝メタロプロテイナーゼ１の組織阻害物質、ＩＬ－１０＝インターロイキン１０、ＴＮＦα＝腫瘍壊死因子α、ＣＸＣＬ－１＝ケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド１、ＩＬ－１ｂ＝インターロイキン１ｂ、ＭＩＰ２＝マクロファージ炎症性タンパク質２。

【図２Ｅ】ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の拮抗作用が、肝臓においてＩＬ－１１タンパク質のレベルを減少させ、アルコール性肝疾患において肝炎症および線維症を改善することを示す画像ならびにバーチャートである。（２Ａ）表示した処置群のマウスから採取し、ＩＬ－１１に対して染色した肝組織切片の代表的な画像である。（２Ｂ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体の投与は、ＩｇＧ対照で処置したＥｔＯＨフィードマウスと比較してＥｔＯＨフィードマウスの肝臓組織においてＩＬ－１１のレベルを減少させた。（２Ｃ～２Ｈ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体を投与したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照を投与したＥｔＯＨフィードマウスと比較して炎症誘発性サイトカインである（２Ｃ）ＴＮＦα、（２Ｄ）ＴＩＭＰ１、（２Ｅ）ＩＬ－１０、（２Ｆ）ＣＸＣＬ１、（２Ｇ）ＩＬ－１ｂ、および（２Ｈ）ＭＩＰ２の遺伝子発現の減少を示した。（２Ｉ）異なる処置群のマウス由来肝臓組織におけるｐＥＲＫおよびＥＲＫの代表的な免疫ブロットである。（２Ｊ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスのグリコーゲンスコアは、ＩｇＧ対照を投与したＥｔＯＨフィードマウスと比較してスコアが増加する傾向があった。（２Ｋ～２Ｒ）異なる処置群のマウスの肝組織における（２Ｋ）Ｃｏｌ１Ａ２、（２Ｌ）Ｃｏｌ３Ａ１、（２Ｍ）Ｃｏｌ１Ａ１、（２Ｎ）ＣＣＬ５、（２Ｏ）ＭＣＰ１、（２Ｐ）ＰＰＡＲαおよび（２Ｑおよび２Ｒ）ＰＰＡＲγの遺伝子発現を示す。（２Ｑ）に、ｔ検定によるデータの分析の結果が示され、（２Ｒ）に、ＡＮＯＶＡによるデータの分析の結果が示される。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、ｎｓ＝有意でない；ｎ≧５／群。ＩＬ－１１ＲＡ＝抗インターロイキン１１受容体α抗体、ＥｔＯＨ＝エタノール、Ｉｇ

Ｇ＝ＩｇＧアイソタイプ適合性対照抗体、ＩＬ－１１＝インターロイキン１１、ＴＩＭＰ１＝メタロプロテイナーゼ１の組織阻害物質、ＩＬ－１０＝インターロイキン１０、ＴＮＦα＝腫瘍壊死因子α、ＣＸＣＬ－１＝ケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド１、ＩＬ－１ｂ＝インターロイキン１ｂ、ＭＩＰ２＝マクロファージ炎症性タンパク質２。

【図２Ｆ】ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の拮抗作用が、肝臓においてＩＬ－１１タンパク質のレベルを減少させ、アルコール性肝疾患において肝炎症および線維症を改善することを示す画像ならびにバーチャートである。（２Ａ）表示した処置群のマウスから採取し、ＩＬ－１１に対して染色した肝組織切片の代表的な画像である。（２Ｂ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体の投与は、ＩｇＧ対照で処置したＥｔＯＨフィードマウスと比較してＥｔＯＨフィードマウスの肝臓組織においてＩＬ－１１のレベルを減少させた。（２Ｃ～２Ｈ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体を投与したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照を投与したＥｔＯＨフィードマウスと比較して炎症誘発性サイトカインである（２Ｃ）ＴＮＦα、（２Ｄ）ＴＩＭＰ１、（２Ｅ）ＩＬ－１０、（２Ｆ）ＣＸＣＬ１、（２Ｇ）ＩＬ－１ｂ、および（２Ｈ）ＭＩＰ２の遺伝子発現の減少を示した。（２Ｉ）異なる処置群のマウス由来肝臓組織におけるｐＥＲＫおよびＥＲＫの代表的な免疫ブロットである。（２Ｊ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスのグリコーゲンスコアは、ＩｇＧ対照を投与したＥｔＯＨフィードマウスと比較してスコアが増加する傾向があった。（２Ｋ～２Ｒ）異なる処置群のマウスの肝組織における（２Ｋ）Ｃｏｌ１Ａ２、（２Ｌ）Ｃｏｌ３Ａ１、（２Ｍ）Ｃｏｌ１Ａ１、（２Ｎ）ＣＣＬ５、（２Ｏ）ＭＣＰ１、（２Ｐ）ＰＰＡＲαおよび（２Ｑおよび２Ｒ）ＰＰＡＲγの遺伝子発現を示す。（２Ｑ）に、ｔ検定によるデータの分析の結果が示され、（２Ｒ）に、ＡＮＯＶＡによるデータの分析の結果が示される。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、ｎｓ＝有意でない；ｎ≧５／群。ＩＬ－１１ＲＡ＝抗インターロイキン１１受容体α抗体、ＥｔＯＨ＝エタノール、ＩｇＧ＝ＩｇＧアイソタイプ適合性対照抗体、ＩＬ－１１＝インターロイキン１１、ＴＩＭＰ１＝メタロプロテイナーゼ１の組織阻害物質、ＩＬ－１０＝インターロイキン１０、ＴＮＦα＝腫瘍壊死因子α、ＣＸＣＬ－１＝ケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド１、ＩＬ－１ｂ＝インターロイキン１ｂ、ＭＩＰ２＝マクロファージ炎症性タンパク質２。

【図２Ｇ】ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の拮抗作用が、肝臓においてＩＬ－１１タンパク質のレベルを減少させ、アルコール性肝疾患において肝炎症および線維症を改善することを示す画像ならびにバーチャートである。（２Ａ）表示した処置群のマウスから採取し、ＩＬ－１１に対して染色した肝組織切片の代表的な画像である。（２Ｂ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体の投与は、ＩｇＧ対照で処置したＥｔＯＨフィードマウスと比較してＥｔＯＨフィードマウスの肝臓組織においてＩＬ－１１のレベルを減少させた。（２Ｃ～２Ｈ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体を投与したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照を投与したＥｔＯＨフィードマウスと比較して炎症誘発性サイトカインである（２Ｃ）ＴＮＦα、（２Ｄ）ＴＩＭＰ１、（２Ｅ）ＩＬ－１０、（２Ｆ）ＣＸＣＬ１、（２Ｇ）ＩＬ－１ｂ、および（２Ｈ）ＭＩＰ２の遺伝子発現の減少を示した。（２Ｉ）異なる処置群のマウス由来肝臓組織におけるｐＥＲＫおよびＥＲＫの代表的な免疫ブロットである。（２Ｊ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスのグリコーゲンスコアは、ＩｇＧ対照を投与したＥｔＯＨフィードマウスと比較してスコアが増加する傾向があった。（２Ｋ～２Ｒ）異なる処置群のマウスの肝組織における（２Ｋ）Ｃｏｌ１Ａ２、（２Ｌ）Ｃｏｌ３Ａ１、（２Ｍ）Ｃｏｌ１Ａ１、（２Ｎ）ＣＣＬ５、（２Ｏ）ＭＣＰ１、（２Ｐ）ＰＰＡＲαおよび（２Ｑおよび２Ｒ）ＰＰＡＲγの遺伝子発現を示す。（２Ｑ）に、ｔ検定によるデータの分析の結果が示され、（２Ｒ）に、ＡＮＯＶＡによるデータの分析の結果が示される。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、ｎｓ＝有意でない；ｎ≧５／群。ＩＬ－１１ＲＡ＝抗インターロイキン１１受容体α抗体、ＥｔＯＨ＝エタノール、ＩｇＧ＝ＩｇＧアイソタイプ適合性対照抗体、ＩＬ－１１＝インターロイキン１１、ＴＩＭＰ１＝メタロプロテイナーゼ１の組織阻害物質、ＩＬ－１０＝インターロイキン１０、ＴＮＦα＝腫瘍壊死因子α、ＣＸＣＬ－１＝ケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド１、ＩＬ－１ｂ＝インターロイキン１ｂ、ＭＩＰ２＝マクロファージ炎症性タンパク質２。

【図２Ｈ】ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の拮抗作用が、肝臓においてＩＬ－１１タンパク質のレベルを減少させ、アルコール性肝疾患において肝炎症および線維症を改善することを示す画像ならびにバーチャートである。（２Ａ）表示した処置群のマウスから採取し、ＩＬ－１１に対して染色した肝組織切片の代表的な画像である。（２Ｂ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体の投与は、ＩｇＧ対照で処置したＥｔＯＨフィードマウスと比較してＥｔＯＨフィードマウスの肝臓組織においてＩＬ－１１のレベルを減少させた。（２Ｃ～２Ｈ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体を投与したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照を投与したＥｔＯＨフィードマウスと比較して炎症誘発性サイトカインである（２Ｃ）ＴＮＦα、（２Ｄ）ＴＩＭＰ１、（２Ｅ）ＩＬ－１０、（２Ｆ）ＣＸＣＬ１、（２Ｇ）ＩＬ－１ｂ、および（２Ｈ）ＭＩＰ２の遺伝子発現の減少を示した。（２Ｉ）異なる処置群のマウス由来肝臓組織におけるｐＥＲＫおよびＥＲＫの代表的な免疫ブロットである。（２Ｊ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスのグリコーゲンスコアは、ＩｇＧ対照を投与したＥｔＯＨフィードマウスと比較してスコアが増加する傾向があった。（２Ｋ～２Ｒ）異なる処置群のマウスの肝組織における（２Ｋ）Ｃｏｌ１Ａ２、（２Ｌ）Ｃｏｌ３Ａ１、（２Ｍ）Ｃｏｌ１Ａ１、（２Ｎ）ＣＣＬ５、（２Ｏ）ＭＣＰ１、（２Ｐ）ＰＰＡＲαおよび（２Ｑおよび２Ｒ）ＰＰＡＲγの遺伝子発現を示す。（２Ｑ）に、ｔ検定によるデータの分析の結果が示され、（２Ｒ）に、ＡＮＯＶＡによるデータの分析の結果が示される。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、ｎｓ＝有意でない；ｎ≧５／群。ＩＬ－１１ＲＡ＝抗インターロイキン１１受容体α抗体、ＥｔＯＨ＝エタノール、ＩｇＧ＝ＩｇＧアイソタイプ適合性対照抗体、ＩＬ－１１＝インターロイキン１１、ＴＩＭＰ１＝メタロプロテイナーゼ１の組織阻害物質、ＩＬ－１０＝インターロイキン１０、ＴＮＦα＝腫瘍壊死因子α、ＣＸＣＬ－１＝ケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド１、ＩＬ－１ｂ＝インターロイキン１ｂ、ＭＩＰ２＝マクロファージ炎症性タンパク質２。

【図２Ｉ】ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の拮抗作用が、肝臓においてＩＬ－１１タンパク質のレベルを減少させ、アルコール性肝疾患において肝炎症および線維症を改善することを示す画像ならびにバーチャートである。（２Ａ）表示した処置群のマウスから採取し、ＩＬ－１１に対して染色した肝組織切片の代表的な画像である。（２Ｂ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体の投与は、ＩｇＧ対照で処置したＥｔＯＨフィードマウスと比較してＥｔＯＨフィードマウスの肝臓組織においてＩＬ－１１のレベルを減少させた。（２Ｃ～２Ｈ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体を投与したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照を投与したＥｔＯＨフィードマウスと比較して炎症誘発性サイトカインである（２Ｃ）ＴＮＦα、（２Ｄ）ＴＩＭＰ１、（２Ｅ）ＩＬ－１０、（２Ｆ）ＣＸＣＬ１、（２Ｇ）ＩＬ－１ｂ、および（２Ｈ）ＭＩＰ２の遺伝子発現の減少を示した。（２Ｉ）異なる処置群のマウス由来肝臓組織におけるｐＥＲＫおよびＥＲＫの代表的な免疫ブロットである。（２Ｊ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスのグリコーゲンスコアは、ＩｇＧ対照を投与したＥｔＯＨフィードマウスと比較してスコアが増加する傾向があった。（２Ｋ～２Ｒ）異なる処置群のマウスの肝組織における（２Ｋ）Ｃｏｌ１Ａ２、（２Ｌ）Ｃｏｌ３Ａ１、（２Ｍ）Ｃｏｌ１Ａ１、（２Ｎ）ＣＣＬ５、（２Ｏ）ＭＣＰ１、（２Ｐ）ＰＰＡＲαおよび（２Ｑおよび２Ｒ）ＰＰＡＲγの遺伝子発現を示す。（２Ｑ）に、ｔ検定によるデータの分析の結果が示され、（２Ｒ）に、ＡＮＯＶＡによるデータの分析の結果が示される。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、ｎｓ＝有意でない；ｎ≧５／群。ＩＬ－１１ＲＡ＝抗インターロイキン１１受容体α抗体、ＥｔＯＨ＝エタノール、ＩｇＧ＝ＩｇＧアイソタイプ適合性対照抗体、ＩＬ－１１＝インターロイキン１１、ＴＩＭＰ１＝メタロプロテイナーゼ１の組織阻害物質、ＩＬ－１０＝インターロイキン１０、ＴＮＦα＝腫瘍壊死因子α、ＣＸＣＬ－１＝ケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド１、ＩＬ－１ｂ＝インターロイキン１ｂ、ＭＩＰ２＝マクロファージ炎症性タンパク質２。

【図２Ｊ】ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の拮抗作用が、肝臓においてＩＬ－１１タンパク質のレベルを減少させ、アルコール性肝疾患において肝炎症および線維症を改善することを示す画像ならびにバーチャートである。（２Ａ）表示した処置群のマウスから採取し、ＩＬ－１１に対して染色した肝組織切片の代表的な画像である。（２Ｂ）抗ＩＬ－１１Ｒ

Ａ抗体の投与は、ＩｇＧ対照で処置したＥｔＯＨフィードマウスと比較してＥｔＯＨフィードマウスの肝臓組織においてＩＬ－１１のレベルを減少させた。（２Ｃ～２Ｈ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体を投与したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照を投与したＥｔＯＨフィードマウスと比較して炎症誘発性サイトカインである（２Ｃ）ＴＮＦα、（２Ｄ）ＴＩＭＰ１、（２Ｅ）ＩＬ－１０、（２Ｆ）ＣＸＣＬ１、（２Ｇ）ＩＬ－１ｂ、および（２Ｈ）ＭＩＰ２の遺伝子発現の減少を示した。（２Ｉ）異なる処置群のマウス由来肝臓組織におけるｐＥＲＫおよびＥＲＫの代表的な免疫ブロットである。（２Ｊ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスのグリコーゲンスコアは、ＩｇＧ対照を投与したＥｔＯＨフィードマウスと比較してスコアが増加する傾向があった。（２Ｋ～２Ｒ）異なる処置群のマウスの肝組織における（２Ｋ）Ｃｏｌ１Ａ２、（２Ｌ）Ｃｏｌ３Ａ１、（２Ｍ）Ｃｏｌ１Ａ１、（２Ｎ）ＣＣＬ５、（２Ｏ）ＭＣＰ１、（２Ｐ）ＰＰＡＲαおよび（２Ｑおよび２Ｒ）ＰＰＡＲγの遺伝子発現を示す。（２Ｑ）に、ｔ検定によるデータの分析の結果が示され、（２Ｒ）に、ＡＮＯＶＡによるデータの分析の結果が示される。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、ｎｓ＝有意でない；ｎ≧５／群。ＩＬ－１１ＲＡ＝抗インターロイキン１１受容体α抗体、ＥｔＯＨ＝エタノール、ＩｇＧ＝ＩｇＧアイソタイプ適合性対照抗体、ＩＬ－１１＝インターロイキン１１、ＴＩＭＰ１＝メタロプロテイナーゼ１の組織阻害物質、ＩＬ－１０＝インターロイキン１０、ＴＮＦα＝腫瘍壊死因子α、ＣＸＣＬ－１＝ケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド１、ＩＬ－１ｂ＝インターロイキン１ｂ、ＭＩＰ２＝マクロファージ炎症性タンパク質２。

【図２Ｋ】ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の拮抗作用が、肝臓においてＩＬ－１１タンパク質のレベルを減少させ、アルコール性肝疾患において肝炎症および線維症を改善することを示す画像ならびにバーチャートである。（２Ａ）表示した処置群のマウスから採取し、ＩＬ－１１に対して染色した肝組織切片の代表的な画像である。（２Ｂ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体の投与は、ＩｇＧ対照で処置したＥｔＯＨフィードマウスと比較してＥｔＯＨフィードマウスの肝臓組織においてＩＬ－１１のレベルを減少させた。（２Ｃ～２Ｈ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体を投与したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照を投与したＥｔＯＨフィードマウスと比較して炎症誘発性サイトカインである（２Ｃ）ＴＮＦα、（２Ｄ）ＴＩＭＰ１、（２Ｅ）ＩＬ－１０、（２Ｆ）ＣＸＣＬ１、（２Ｇ）ＩＬ－１ｂ、および（２Ｈ）ＭＩＰ２の遺伝子発現の減少を示した。（２Ｉ）異なる処置群のマウス由来肝臓組織におけるｐＥＲＫおよびＥＲＫの代表的な免疫ブロットである。（２Ｊ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスのグリコーゲンスコアは、ＩｇＧ対照を投与したＥｔＯＨフィードマウスと比較してスコアが増加する傾向があった。（２Ｋ～２Ｒ）異なる処置群のマウスの肝組織における（２Ｋ）Ｃｏｌ１Ａ２、（２Ｌ）Ｃｏｌ３Ａ１、（２Ｍ）Ｃｏｌ１Ａ１、（２Ｎ）ＣＣＬ５、（２Ｏ）ＭＣＰ１、（２Ｐ）ＰＰＡＲαおよび（２Ｑおよび２Ｒ）ＰＰＡＲγの遺伝子発現を示す。（２Ｑ）に、ｔ検定によるデータの分析の結果が示され、（２Ｒ）に、ＡＮＯＶＡによるデータの分析の結果が示される。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、ｎｓ＝有意でない；ｎ≧５／群。ＩＬ－１１ＲＡ＝抗インターロイキン１１受容体α抗体、ＥｔＯＨ＝エタノール、ＩｇＧ＝ＩｇＧアイソタイプ適合性対照抗体、ＩＬ－１１＝インターロイキン１１、ＴＩＭＰ１＝メタロプロテイナーゼ１の組織阻害物質、ＩＬ－１０＝インターロイキン１０、ＴＮＦα＝腫瘍壊死因子α、ＣＸＣＬ－１＝ケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド１、ＩＬ－１ｂ＝インターロイキン１ｂ、ＭＩＰ２＝マクロファージ炎症性タンパク質２。

【図２Ｌ】ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の拮抗作用が、肝臓においてＩＬ－１１タンパク質のレベルを減少させ、アルコール性肝疾患において肝炎症および線維症を改善することを示す画像ならびにバーチャートである。（２Ａ）表示した処置群のマウスから採取し、ＩＬ－１１に対して染色した肝組織切片の代表的な画像である。（２Ｂ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体の投与は、ＩｇＧ対照で処置したＥｔＯＨフィードマウスと比較してＥｔＯＨフィードマウスの肝臓組織においてＩＬ－１１のレベルを減少させた。（２Ｃ～２Ｈ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体を投与したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照を投与したＥｔＯＨフィードマウスと比較して炎症誘発性サイトカインである（２Ｃ）ＴＮＦα、（２Ｄ）ＴＩ

ＭＰ１、（２Ｅ）ＩＬ－１０、（２Ｆ）ＣＸＣＬ１、（２Ｇ）ＩＬ－１ｂ、および（２Ｈ）ＭＩＰ２の遺伝子発現の減少を示した。（２Ｉ）異なる処置群のマウス由来肝臓組織におけるｐＥＲＫおよびＥＲＫの代表的な免疫ブロットである。（２Ｊ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスのグリコーゲンスコアは、ＩｇＧ対照を投与したＥｔＯＨフィードマウスと比較してスコアが増加する傾向があった。（２Ｋ～２Ｒ）異なる処置群のマウスの肝組織における（２Ｋ）Ｃｏｌ１Ａ２、（２Ｌ）Ｃｏｌ３Ａ１、（２Ｍ）Ｃｏｌ１Ａ１、（２Ｎ）ＣＣＬ５、（２Ｏ）ＭＣＰ１、（２Ｐ）ＰＰＡＲαおよび（２Ｑおよび２Ｒ）ＰＰＡＲγの遺伝子発現を示す。（２Ｑ）に、ｔ検定によるデータの分析の結果が示され、（２Ｒ）に、ＡＮＯＶＡによるデータの分析の結果が示される。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、ｎｓ＝有意でない；ｎ≧５／群。ＩＬ－１１ＲＡ＝抗インターロイキン１１受容体α抗体、ＥｔＯＨ＝エタノール、ＩｇＧ＝ＩｇＧアイソタイプ適合性対照抗体、ＩＬ－１１＝インターロイキン１１、ＴＩＭＰ１＝メタロプロテイナーゼ１の組織阻害物質、ＩＬ－１０＝インターロイキン１０、ＴＮＦα＝腫瘍壊死因子α、ＣＸＣＬ－１＝ケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド１、ＩＬ－１ｂ＝インターロイキン１ｂ、ＭＩＰ２＝マクロファージ炎症性タンパク質２。

【図２Ｍ】ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の拮抗作用が、肝臓においてＩＬ－１１タンパク質のレベルを減少させ、アルコール性肝疾患において肝炎症および線維症を改善することを示す画像ならびにバーチャートである。（２Ａ）表示した処置群のマウスから採取し、ＩＬ－１１に対して染色した肝組織切片の代表的な画像である。（２Ｂ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体の投与は、ＩｇＧ対照で処置したＥｔＯＨフィードマウスと比較してＥｔＯＨフィードマウスの肝臓組織においてＩＬ－１１のレベルを減少させた。（２Ｃ～２Ｈ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体を投与したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照を投与したＥｔＯＨフィードマウスと比較して炎症誘発性サイトカインである（２Ｃ）ＴＮＦα、（２Ｄ）ＴＩＭＰ１、（２Ｅ）ＩＬ－１０、（２Ｆ）ＣＸＣＬ１、（２Ｇ）ＩＬ－１ｂ、および（２Ｈ）ＭＩＰ２の遺伝子発現の減少を示した。（２Ｉ）異なる処置群のマウス由来肝臓組織におけるｐＥＲＫおよびＥＲＫの代表的な免疫ブロットである。（２Ｊ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスのグリコーゲンスコアは、ＩｇＧ対照を投与したＥｔＯＨフィードマウスと比較してスコアが増加する傾向があった。（２Ｋ～２Ｒ）異なる処置群のマウスの肝組織における（２Ｋ）Ｃｏｌ１Ａ２、（２Ｌ）Ｃｏｌ３Ａ１、（２Ｍ）Ｃｏｌ１Ａ１、（２Ｎ）ＣＣＬ５、（２Ｏ）ＭＣＰ１、（２Ｐ）ＰＰＡＲαおよび（２Ｑおよび２Ｒ）ＰＰＡＲγの遺伝子発現を示す。（２Ｑ）に、ｔ検定によるデータの分析の結果が示され、（２Ｒ）に、ＡＮＯＶＡによるデータの分析の結果が示される。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、ｎｓ＝有意でない；ｎ≧５／群。ＩＬ－１１ＲＡ＝抗インターロイキン１１受容体α抗体、ＥｔＯＨ＝エタノール、ＩｇＧ＝ＩｇＧアイソタイプ適合性対照抗体、ＩＬ－１１＝インターロイキン１１、ＴＩＭＰ１＝メタロプロテイナーゼ１の組織阻害物質、ＩＬ－１０＝インターロイキン１０、ＴＮＦα＝腫瘍壊死因子α、ＣＸＣＬ－１＝ケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド１、ＩＬ－１ｂ＝インターロイキン１ｂ、ＭＩＰ２＝マクロファージ炎症性タンパク質２。

【図２Ｎ】ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の拮抗作用が、肝臓においてＩＬ－１１タンパク質のレベルを減少させ、アルコール性肝疾患において肝炎症および線維症を改善することを示す画像ならびにバーチャートである。（２Ａ）表示した処置群のマウスから採取し、ＩＬ－１１に対して染色した肝組織切片の代表的な画像である。（２Ｂ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体の投与は、ＩｇＧ対照で処置したＥｔＯＨフィードマウスと比較してＥｔＯＨフィードマウスの肝臓組織においてＩＬ－１１のレベルを減少させた。（２Ｃ～２Ｈ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体を投与したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照を投与したＥｔＯＨフィードマウスと比較して炎症誘発性サイトカインである（２Ｃ）ＴＮＦα、（２Ｄ）ＴＩＭＰ１、（２Ｅ）ＩＬ－１０、（２Ｆ）ＣＸＣＬ１、（２Ｇ）ＩＬ－１ｂ、および（２Ｈ）ＭＩＰ２の遺伝子発現の減少を示した。（２Ｉ）異なる処置群のマウス由来肝臓組織におけるｐＥＲＫおよびＥＲＫの代表的な免疫ブロットである。（２Ｊ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスのグリコーゲンスコアは、ＩｇＧ対照を投与した

ＥｔＯＨフィードマウスと比較してスコアが増加する傾向があった。（２Ｋ～２Ｒ）異なる処置群のマウスの肝組織における（２Ｋ）Ｃｏｌ１Ａ２、（２Ｌ）Ｃｏｌ３Ａ１、（２Ｍ）Ｃｏｌ１Ａ１、（２Ｎ）ＣＣＬ５、（２Ｏ）ＭＣＰ１、（２Ｐ）ＰＰＡＲαおよび（２Ｑおよび２Ｒ）ＰＰＡＲγの遺伝子発現を示す。（２Ｑ）に、ｔ検定によるデータの分析の結果が示され、（２Ｒ）に、ＡＮＯＶＡによるデータの分析の結果が示される。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、ｎｓ＝有意でない；ｎ≧５／群。ＩＬ－１１ＲＡ＝抗インターロイキン１１受容体α抗体、ＥｔＯＨ＝エタノール、ＩｇＧ＝ＩｇＧアイソタイプ適合性対照抗体、ＩＬ－１１＝インターロイキン１１、ＴＩＭＰ１＝メタロプロテイナーゼ１の組織阻害物質、ＩＬ－１０＝インターロイキン１０、ＴＮＦα＝腫瘍壊死因子α、ＣＸＣＬ－１＝ケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド１、ＩＬ－１ｂ＝インターロイキン１ｂ、ＭＩＰ２＝マクロファージ炎症性タンパク質２。

【図２Ｏ】ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の拮抗作用が、肝臓においてＩＬ－１１タンパク質のレベルを減少させ、アルコール性肝疾患において肝炎症および線維症を改善することを示す画像ならびにバーチャートである。（２Ａ）表示した処置群のマウスから採取し、ＩＬ－１１に対して染色した肝組織切片の代表的な画像である。（２Ｂ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体の投与は、ＩｇＧ対照で処置したＥｔＯＨフィードマウスと比較してＥｔＯＨフィードマウスの肝臓組織においてＩＬ－１１のレベルを減少させた。（２Ｃ～２Ｈ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体を投与したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照を投与したＥｔＯＨフィードマウスと比較して炎症誘発性サイトカインである（２Ｃ）ＴＮＦα、（２Ｄ）ＴＩＭＰ１、（２Ｅ）ＩＬ－１０、（２Ｆ）ＣＸＣＬ１、（２Ｇ）ＩＬ－１ｂ、および（２Ｈ）ＭＩＰ２の遺伝子発現の減少を示した。（２Ｉ）異なる処置群のマウス由来肝臓組織におけるｐＥＲＫおよびＥＲＫの代表的な免疫ブロットである。（２Ｊ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスのグリコーゲンスコアは、ＩｇＧ対照を投与したＥｔＯＨフィードマウスと比較してスコアが増加する傾向があった。（２Ｋ～２Ｒ）異なる処置群のマウスの肝組織における（２Ｋ）Ｃｏｌ１Ａ２、（２Ｌ）Ｃｏｌ３Ａ１、（２Ｍ）Ｃｏｌ１Ａ１、（２Ｎ）ＣＣＬ５、（２Ｏ）ＭＣＰ１、（２Ｐ）ＰＰＡＲαおよび（２Ｑおよび２Ｒ）ＰＰＡＲγの遺伝子発現を示す。（２Ｑ）に、ｔ検定によるデータの分析の結果が示され、（２Ｒ）に、ＡＮＯＶＡによるデータの分析の結果が示される。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、ｎｓ＝有意でない；ｎ≧５／群。ＩＬ－１１ＲＡ＝抗インターロイキン１１受容体α抗体、ＥｔＯＨ＝エタノール、ＩｇＧ＝ＩｇＧアイソタイプ適合性対照抗体、ＩＬ－１１＝インターロイキン１１、ＴＩＭＰ１＝メタロプロテイナーゼ１の組織阻害物質、ＩＬ－１０＝インターロイキン１０、ＴＮＦα＝腫瘍壊死因子α、ＣＸＣＬ－１＝ケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド１、ＩＬ－１ｂ＝インターロイキン１ｂ、ＭＩＰ２＝マクロファージ炎症性タンパク質２。

【図２Ｐ】ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の拮抗作用が、肝臓においてＩＬ－１１タンパク質のレベルを減少させ、アルコール性肝疾患において肝炎症および線維症を改善することを示す画像ならびにバーチャートである。（２Ａ）表示した処置群のマウスから採取し、ＩＬ－１１に対して染色した肝組織切片の代表的な画像である。（２Ｂ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体の投与は、ＩｇＧ対照で処置したＥｔＯＨフィードマウスと比較してＥｔＯＨフィードマウスの肝臓組織においてＩＬ－１１のレベルを減少させた。（２Ｃ～２Ｈ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体を投与したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照を投与したＥｔＯＨフィードマウスと比較して炎症誘発性サイトカインである（２Ｃ）ＴＮＦα、（２Ｄ）ＴＩＭＰ１、（２Ｅ）ＩＬ－１０、（２Ｆ）ＣＸＣＬ１、（２Ｇ）ＩＬ－１ｂ、および（２Ｈ）ＭＩＰ２の遺伝子発現の減少を示した。（２Ｉ）異なる処置群のマウス由来肝臓組織におけるｐＥＲＫおよびＥＲＫの代表的な免疫ブロットである。（２Ｊ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスのグリコーゲンスコアは、ＩｇＧ対照を投与したＥｔＯＨフィードマウスと比較してスコアが増加する傾向があった。（２Ｋ～２Ｒ）異なる処置群のマウスの肝組織における（２Ｋ）Ｃｏｌ１Ａ２、（２Ｌ）Ｃｏｌ３Ａ１、（２Ｍ）Ｃｏｌ１Ａ１、（２Ｎ）ＣＣＬ５、（２Ｏ）ＭＣＰ１、（２Ｐ）ＰＰＡＲαおよび（２Ｑおよび２Ｒ）ＰＰＡＲγの遺伝子発現を示す。（２Ｑ）に、ｔ検定によるデータの分

析の結果が示され、（２Ｒ）に、ＡＮＯＶＡによるデータの分析の結果が示される。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、ｎｓ＝有意でない；ｎ≧５／群。ＩＬ－１１ＲＡ＝抗インターロイキン１１受容体α抗体、ＥｔＯＨ＝エタノール、ＩｇＧ＝ＩｇＧアイソタイプ適合性対照抗体、ＩＬ－１１＝インターロイキン１１、ＴＩＭＰ１＝メタロプロテイナーゼ１の組織阻害物質、ＩＬ－１０＝インターロイキン１０、ＴＮＦα＝腫瘍壊死因子α、ＣＸＣＬ－１＝ケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド１、ＩＬ－１ｂ＝インターロイキン１ｂ、ＭＩＰ２＝マクロファージ炎症性タンパク質２。

【図２Ｑ】ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の拮抗作用が、肝臓においてＩＬ－１１タンパク質のレベルを減少させ、アルコール性肝疾患において肝炎症および線維症を改善することを示す画像ならびにバーチャートである。（２Ａ）表示した処置群のマウスから採取し、ＩＬ－１１に対して染色した肝組織切片の代表的な画像である。（２Ｂ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体の投与は、ＩｇＧ対照で処置したＥｔＯＨフィードマウスと比較してＥｔＯＨフィードマウスの肝臓組織においてＩＬ－１１のレベルを減少させた。（２Ｃ～２Ｈ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体を投与したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照を投与したＥｔＯＨフィードマウスと比較して炎症誘発性サイトカインである（２Ｃ）ＴＮＦα、（２Ｄ）ＴＩＭＰ１、（２Ｅ）ＩＬ－１０、（２Ｆ）ＣＸＣＬ１、（２Ｇ）ＩＬ－１ｂ、および（２Ｈ）ＭＩＰ２の遺伝子発現の減少を示した。（２Ｉ）異なる処置群のマウス由来肝臓組織におけるｐＥＲＫおよびＥＲＫの代表的な免疫ブロットである。（２Ｊ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスのグリコーゲンスコアは、ＩｇＧ対照を投与したＥｔＯＨフィードマウスと比較してスコアが増加する傾向があった。（２Ｋ～２Ｒ）異なる処置群のマウスの肝組織における（２Ｋ）Ｃｏｌ１Ａ２、（２Ｌ）Ｃｏｌ３Ａ１、（２Ｍ）Ｃｏｌ１Ａ１、（２Ｎ）ＣＣＬ５、（２Ｏ）ＭＣＰ１、（２Ｐ）ＰＰＡＲαおよび（２Ｑおよび２Ｒ）ＰＰＡＲγの遺伝子発現を示す。（２Ｑ）に、ｔ検定によるデータの分析の結果が示され、（２Ｒ）に、ＡＮＯＶＡによるデータの分析の結果が示される。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、ｎｓ＝有意でない；ｎ≧５／群。ＩＬ－１１ＲＡ＝抗インターロイキン１１受容体α抗体、ＥｔＯＨ＝エタノール、ＩｇＧ＝ＩｇＧアイソタイプ適合性対照抗体、ＩＬ－１１＝インターロイキン１１、ＴＩＭＰ１＝メタロプロテイナーゼ１の組織阻害物質、ＩＬ－１０＝インターロイキン１０、ＴＮＦα＝腫瘍壊死因子α、ＣＸＣＬ－１＝ケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド１、ＩＬ－１ｂ＝インターロイキン１ｂ、ＭＩＰ２＝マクロファージ炎症性タンパク質２。

【図２Ｒ】ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の拮抗作用が、肝臓においてＩＬ－１１タンパク質のレベルを減少させ、アルコール性肝疾患において肝炎症および線維症を改善することを示す画像ならびにバーチャートである。（２Ａ）表示した処置群のマウスから採取し、ＩＬ－１１に対して染色した肝組織切片の代表的な画像である。（２Ｂ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体の投与は、ＩｇＧ対照で処置したＥｔＯＨフィードマウスと比較してＥｔＯＨフィードマウスの肝臓組織においてＩＬ－１１のレベルを減少させた。（２Ｃ～２Ｈ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体を投与したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照を投与したＥｔＯＨフィードマウスと比較して炎症誘発性サイトカインである（２Ｃ）ＴＮＦα、（２Ｄ）ＴＩＭＰ１、（２Ｅ）ＩＬ－１０、（２Ｆ）ＣＸＣＬ１、（２Ｇ）ＩＬ－１ｂ、および（２Ｈ）ＭＩＰ２の遺伝子発現の減少を示した。（２Ｉ）異なる処置群のマウス由来肝臓組織におけるｐＥＲＫおよびＥＲＫの代表的な免疫ブロットである。（２Ｊ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスのグリコーゲンスコアは、ＩｇＧ対照を投与したＥｔＯＨフィードマウスと比較してスコアが増加する傾向があった。（２Ｋ～２Ｒ）異なる処置群のマウスの肝組織における（２Ｋ）Ｃｏｌ１Ａ２、（２Ｌ）Ｃｏｌ３Ａ１、（２Ｍ）Ｃｏｌ１Ａ１、（２Ｎ）ＣＣＬ５、（２Ｏ）ＭＣＰ１、（２Ｐ）ＰＰＡＲαおよび（２Ｑおよび２Ｒ）ＰＰＡＲγの遺伝子発現を示す。（２Ｑ）に、ｔ検定によるデータの分析の結果が示され、（２Ｒ）に、ＡＮＯＶＡによるデータの分析の結果が示される。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、ｎｓ＝有意でない；ｎ≧５／群。ＩＬ－１１ＲＡ＝抗インターロイキン１１受容体α抗体、ＥｔＯＨ＝エタノール、ＩｇＧ＝ＩｇＧアイソタイプ適合性対照抗体、ＩＬ－１１＝インターロイキン１１、ＴＩＭＰ

１＝メタロプロテイナーゼ１の組織阻害物質、ＩＬ－１０＝インターロイキン１０、ＴＮＦα＝腫瘍壊死因子α、ＣＸＣＬ－１＝ケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド１、ＩＬ－１ｂ＝インターロイキン１ｂ、ＭＩＰ２＝マクロファージ炎症性タンパク質２。

【図３Ａ】ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の拮抗作用が、アルコール性肝疾患における組織学的炎症を改善することを示す画像およびバーチャートである。（３Ａおよび３Ｂ）表示した処置群のマウスから採取した肝組織切片のヘマトキシリンエオジン染色の代表的な（３Ａ）画像および定量化（３Ｂ）を示す図である。抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照を投与されたＥｔＯＨフィードマウスと比較して有意により低い肝臓脂肪症スコアを有した。（３Ｃおよび３Ｄ）表示した処置群のマウスから採取した肝組織切片におけるＭＰＯ＋好中球の代表的な（３Ｃ）画像および定量化（３Ｄ）を示す図である。抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照を投与されたＥｔＯＨフィードマウスと比較して有意により少ないＭＰＯ＋好中球を有した。（３Ｅおよび３Ｆ）表示した処置群のマウスから採取した肝組織切片におけるＦ４／８０＋マクロファージの代表的な（３Ｅ）画像および定量化（３Ｆ）を示す図である。抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照を投与されたＥｔＯＨフィードマウスと比較して有意により少ないＦ４／８０＋マクロファージを有した。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、ｎ≧５／群。ＩＬ－１１ＲＡ＝抗インターロイキン１１受容体α抗体、ＥｔＯＨ＝エタノール、ＩｇＧ＝ＩｇＧアイソタイプ適合性対照抗体、ＨＰＦ＝高倍率視野、ＭＰＯ＋＝ミエロペルオキシダーゼ陽性、Ｆ４／８０＋＝Ｆ４／８０陽性。

【図３Ｂ】ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の拮抗作用が、アルコール性肝疾患における組織学的炎症を改善することを示す画像およびバーチャートである。（３Ａおよび３Ｂ）表示した処置群のマウスから採取した肝組織切片のヘマトキシリンエオジン染色の代表的な（３Ａ）画像および定量化（３Ｂ）を示す図である。抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照を投与されたＥｔＯＨフィードマウスと比較して有意により低い肝臓脂肪症スコアを有した。（３Ｃおよび３Ｄ）表示した処置群のマウスから採取した肝組織切片におけるＭＰＯ＋好中球の代表的な（３Ｃ）画像および定量化（３Ｄ）を示す図である。抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照を投与されたＥｔＯＨフィードマウスと比較して有意により少ないＭＰＯ＋好中球を有した。（３Ｅおよび３Ｆ）表示した処置群のマウスから採取した肝組織切片におけるＦ４／８０＋マクロファージの代表的な（３Ｅ）画像および定量化（３Ｆ）を示す図である。抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照を投与されたＥｔＯＨフィードマウスと比較して有意により少ないＦ４／８０＋マクロファージを有した。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、ｎ≧５／群。ＩＬ－１１ＲＡ＝抗インターロイキン１１受容体α抗体、ＥｔＯＨ＝エタノール、ＩｇＧ＝ＩｇＧアイソタイプ適合性対照抗体、ＨＰＦ＝高倍率視野、ＭＰＯ＋＝ミエロペルオキシダーゼ陽性、Ｆ４／８０＋＝Ｆ４／８０陽性。

【図３Ｃ】ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の拮抗作用が、アルコール性肝疾患における組織学的炎症を改善することを示す画像およびバーチャートである。（３Ａおよび３Ｂ）表示した処置群のマウスから採取した肝組織切片のヘマトキシリンエオジン染色の代表的な（３Ａ）画像および定量化（３Ｂ）を示す図である。抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照を投与されたＥｔＯＨフィードマウスと比較して有意により低い肝臓脂肪症スコアを有した。（３Ｃおよび３Ｄ）表示した処置群のマウスから採取した肝組織切片におけるＭＰＯ＋好中球の代表的な（３Ｃ）画像および定量化（３Ｄ）を示す図である。抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照を投与されたＥｔＯＨフィードマウスと比較して有意により少ないＭＰＯ＋好中球を有した。（３Ｅおよび３Ｆ）表示した処置群のマウスから採取した肝組織切片におけるＦ４／８０＋マクロファージの代表的な（３Ｅ）画像および定量化（３Ｆ）を示す図である。抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照を投与されたＥｔＯＨフィードマウスと比較して有意により少ないＦ４／８０＋マクロファージを有し

た。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、ｎ≧５／群。ＩＬ－１１ＲＡ＝抗インターロイキン１１受容体α抗体、ＥｔＯＨ＝エタノール、ＩｇＧ＝ＩｇＧアイソタイプ適合性対照抗体、ＨＰＦ＝高倍率視野、ＭＰＯ＋＝ミエロペルオキシダーゼ陽性、Ｆ４／８０＋＝Ｆ４／８０陽性。

【図３Ｄ】ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の拮抗作用が、アルコール性肝疾患における組織学的炎症を改善することを示す画像およびバーチャートである。（３Ａおよび３Ｂ）表示した処置群のマウスから採取した肝組織切片のヘマトキシリンエオジン染色の代表的な（３Ａ）画像および定量化（３Ｂ）を示す図である。抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照を投与されたＥｔＯＨフィードマウスと比較して有意により低い肝臓脂肪症スコアを有した。（３Ｃおよび３Ｄ）表示した処置群のマウスから採取した肝組織切片におけるＭＰＯ＋好中球の代表的な（３Ｃ）画像および定量化（３Ｄ）を示す図である。抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照を投与されたＥｔＯＨフィードマウスと比較して有意により少ないＭＰＯ＋好中球を有した。（３Ｅおよび３Ｆ）表示した処置群のマウスから採取した肝組織切片におけるＦ４／８０＋マクロファージの代表的な（３Ｅ）画像および定量化（３Ｆ）を示す図である。抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照を投与されたＥｔＯＨフィードマウスと比較して有意により少ないＦ４／８０＋マクロファージを有した。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、ｎ≧５／群。ＩＬ－１１ＲＡ＝抗インターロイキン１１受容体α抗体、ＥｔＯＨ＝エタノール、ＩｇＧ＝ＩｇＧアイソタイプ適合性対照抗体、ＨＰＦ＝高倍率視野、ＭＰＯ＋＝ミエロペルオキシダーゼ陽性、Ｆ４／８０＋＝Ｆ４／８０陽性。

【図３Ｅ】ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の拮抗作用が、アルコール性肝疾患における組織学的炎症を改善することを示す画像およびバーチャートである。（３Ａおよび３Ｂ）表示した処置群のマウスから採取した肝組織切片のヘマトキシリンエオジン染色の代表的な（３Ａ）画像および定量化（３Ｂ）を示す図である。抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照を投与されたＥｔＯＨフィードマウスと比較して有意により低い肝臓脂肪症スコアを有した。（３Ｃおよび３Ｄ）表示した処置群のマウスから採取した肝組織切片におけるＭＰＯ＋好中球の代表的な（３Ｃ）画像および定量化（３Ｄ）を示す図である。抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照を投与されたＥｔＯＨフィードマウスと比較して有意により少ないＭＰＯ＋好中球を有した。（３Ｅおよび３Ｆ）表示した処置群のマウスから採取した肝組織切片におけるＦ４／８０＋マクロファージの代表的な（３Ｅ）画像および定量化（３Ｆ）を示す図である。抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照を投与されたＥｔＯＨフィードマウスと比較して有意により少ないＦ４／８０＋マクロファージを有した。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、ｎ≧５／群。ＩＬ－１１ＲＡ＝抗インターロイキン１１受容体α抗体、ＥｔＯＨ＝エタノール、ＩｇＧ＝ＩｇＧアイソタイプ適合性対照抗体、ＨＰＦ＝高倍率視野、ＭＰＯ＋＝ミエロペルオキシダーゼ陽性、Ｆ４／８０＋＝Ｆ４／８０陽性。

【図３Ｆ】ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の拮抗作用が、アルコール性肝疾患における組織学的炎症を改善することを示す画像およびバーチャートである。（３Ａおよび３Ｂ）表示した処置群のマウスから採取した肝組織切片のヘマトキシリンエオジン染色の代表的な（３Ａ）画像および定量化（３Ｂ）を示す図である。抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照を投与されたＥｔＯＨフィードマウスと比較して有意により低い肝臓脂肪症スコアを有した。（３Ｃおよび３Ｄ）表示した処置群のマウスから採取した肝組織切片におけるＭＰＯ＋好中球の代表的な（３Ｃ）画像および定量化（３Ｄ）を示す図である。抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照を投与されたＥｔＯＨフィードマウスと比較して有意により少ないＭＰＯ＋好中球を有した。（３Ｅおよび３Ｆ）表示した処置群のマウスから採取した肝組織切片におけるＦ４／８０＋マクロファージの代表的な（３Ｅ）画像および定量化（３Ｆ）を示す図である。抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照を投与された

ＥｔＯＨフィードマウスと比較して有意により少ないＦ４／８０＋マクロファージを有した。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、ｎ≧５／群。ＩＬ－１１ＲＡ＝抗インターロイキン１１受容体α抗体、ＥｔＯＨ＝エタノール、ＩｇＧ＝ＩｇＧアイソタイプ適合性対照抗体、ＨＰＦ＝高倍率視野、ＭＰＯ＋＝ミエロペルオキシダーゼ陽性、Ｆ４／８０＋＝Ｆ４／８０陽性。

【図４Ａ】処置がＥｔＯＨ傷害後に始められる場合に、アルコール性肝疾患のマウスモデルにおいて抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体の治療的投与が肝損傷を改善することを示す、模式図、バーチャートおよびグラフである。（４Ａ）手順のタイムラインの模式図。Ｃ５７ＢＬ／６Ｊ雌マウスを、１５日間同時飼育した（「ペアフィード」）またはＥｔＯＨを給餌した。７日目からＥｔＯＨ群は、抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体（「ＩＬ－１１ＲＡ」）またはＩｇＧ対照（「ＩｇＧ」または「ＩｇＧ　Ａｂ」）のいずれかを腹膜内に受けた。（４Ｂ）ＥｔＯＨフィードマウスの抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体による投与は、ＩｇＧ対照による処置と比較して有意に低いレベルのＡＬＴをもたらした。（４Ｃ、４Ｄ、４Ｅ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照で処置したＥｔＯＨフィードマウスと比較して（４Ｃ）肝臓対身体比の減少、（４Ｄ）体重減少の低下および（４Ｅ）肝トリグリセリド蓄積の減少を見せた。＊ｐ＜０．０５、ｎｓ＝有意でない；ｎ≧５／群。ＩＬ－１１ＲＡ＝抗インターロイキン１１受容体α抗体、ＥｔＯＨ＝エタノール、ＩｇＧ＝ＩｇＧアイソタイプ適合性対照、ＡＬＴ＝アラニントランスフェラーゼ、ＩＬ－１１＝インターロイキン１１。

【図４Ｂ】処置がＥｔＯＨ傷害後に始められる場合に、アルコール性肝疾患のマウスモデルにおいて抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体の治療的投与が肝損傷を改善することを示す、模式図、バーチャートおよびグラフである。（４Ａ）手順のタイムラインの模式図。Ｃ５７ＢＬ／６Ｊ雌マウスを、１５日間同時飼育した（「ペアフィード」）またはＥｔＯＨを給餌した。７日目からＥｔＯＨ群は、抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体（「ＩＬ－１１ＲＡ」）またはＩｇＧ対照（「ＩｇＧ」または「ＩｇＧ　Ａｂ」）のいずれかを腹膜内に受けた。（４Ｂ）ＥｔＯＨフィードマウスの抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体による投与は、ＩｇＧ対照による処置と比較して有意に低いレベルのＡＬＴをもたらした。（４Ｃ、４Ｄ、４Ｅ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照で処置したＥｔＯＨフィードマウスと比較して（４Ｃ）肝臓対身体比の減少、（４Ｄ）体重減少の低下および（４Ｅ）肝トリグリセリド蓄積の減少を見せた。＊ｐ＜０．０５、ｎｓ＝有意でない；ｎ≧５／群。ＩＬ－１１ＲＡ＝抗インターロイキン１１受容体α抗体、ＥｔＯＨ＝エタノール、ＩｇＧ＝ＩｇＧアイソタイプ適合性対照、ＡＬＴ＝アラニントランスフェラーゼ、ＩＬ－１１＝インターロイキン１１。

【図４Ｃ】処置がＥｔＯＨ傷害後に始められる場合に、アルコール性肝疾患のマウスモデルにおいて抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体の治療的投与が肝損傷を改善することを示す、模式図、バーチャートおよびグラフである。（４Ａ）手順のタイムラインの模式図。Ｃ５７ＢＬ／６Ｊ雌マウスを、１５日間同時飼育した（「ペアフィード」）またはＥｔＯＨを給餌した。７日目からＥｔＯＨ群は、抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体（「ＩＬ－１１ＲＡ」）またはＩｇＧ対照（「ＩｇＧ」または「ＩｇＧ　Ａｂ」）のいずれかを腹膜内に受けた。（４Ｂ）ＥｔＯＨフィードマウスの抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体による投与は、ＩｇＧ対照による処置と比較して有意に低いレベルのＡＬＴをもたらした。（４Ｃ、４Ｄ、４Ｅ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照で処置したＥｔＯＨフィードマウスと比較して（４Ｃ）肝臓対身体比の減少、（４Ｄ）体重減少の低下および（４Ｅ）肝トリグリセリド蓄積の減少を見せた。＊ｐ＜０．０５、ｎｓ＝有意でない；ｎ≧５／群。ＩＬ－１１ＲＡ＝抗インターロイキン１１受容体α抗体、ＥｔＯＨ＝エタノール、ＩｇＧ＝ＩｇＧアイソタイプ適合性対照、ＡＬＴ＝アラニントランスフェラーゼ、ＩＬ－１１＝インターロイキン１１。

【図４Ｄ】処置がＥｔＯＨ傷害後に始められる場合に、アルコール性肝疾患のマウスモデルにおいて抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体の治療的投与が肝損傷を改善することを示す、模式図、バーチャートおよびグラフである。（４Ａ）手順のタイムラインの模式図。Ｃ５７ＢＬ／

６Ｊ雌マウスを、１５日間同時飼育した（「ペアフィード」）またはＥｔＯＨを給餌した。７日目からＥｔＯＨ群は、抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体（「ＩＬ－１１ＲＡ」）またはＩｇＧ対照（「ＩｇＧ」または「ＩｇＧ　Ａｂ」）のいずれかを腹膜内に受けた。（４Ｂ）ＥｔＯＨフィードマウスの抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体による投与は、ＩｇＧ対照による処置と比較して有意に低いレベルのＡＬＴをもたらした。（４Ｃ、４Ｄ、４Ｅ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照で処置したＥｔＯＨフィードマウスと比較して（４Ｃ）肝臓対身体比の減少、（４Ｄ）体重減少の低下および（４Ｅ）肝トリグリセリド蓄積の減少を見せた。＊ｐ＜０．０５、ｎｓ＝有意でない；ｎ≧５／群。ＩＬ－１１ＲＡ＝抗インターロイキン１１受容体α抗体、ＥｔＯＨ＝エタノール、ＩｇＧ＝ＩｇＧアイソタイプ適合性対照、ＡＬＴ＝アラニントランスフェラーゼ、ＩＬ－１１＝インターロイキン１１。

【図４Ｅ】処置がＥｔＯＨ傷害後に始められる場合に、アルコール性肝疾患のマウスモデルにおいて抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体の治療的投与が肝損傷を改善することを示す、模式図、バーチャートおよびグラフである。（４Ａ）手順のタイムラインの模式図。Ｃ５７ＢＬ／６Ｊ雌マウスを、１５日間同時飼育した（「ペアフィード」）またはＥｔＯＨを給餌した。７日目からＥｔＯＨ群は、抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体（「ＩＬ－１１ＲＡ」）またはＩｇＧ対照（「ＩｇＧ」または「ＩｇＧ　Ａｂ」）のいずれかを腹膜内に受けた。（４Ｂ）ＥｔＯＨフィードマウスの抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体による投与は、ＩｇＧ対照による処置と比較して有意に低いレベルのＡＬＴをもたらした。（４Ｃ、４Ｄ、４Ｅ）抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照で処置したＥｔＯＨフィードマウスと比較して（４Ｃ）肝臓対身体比の減少、（４Ｄ）体重減少の低下および（４Ｅ）肝トリグリセリド蓄積の減少を見せた。＊ｐ＜０．０５、ｎｓ＝有意でない；ｎ≧５／群。ＩＬ－１１ＲＡ＝抗インターロイキン１１受容体α抗体、ＥｔＯＨ＝エタノール、ＩｇＧ＝ＩｇＧアイソタイプ適合性対照、ＡＬＴ＝アラニントランスフェラーゼ、ＩＬ－１１＝インターロイキン１１。

【実施例】

【０３３８】

以下の実施例において、本発明者らは、ＩＬ－１１媒介シグナル伝達がアルコール関連肝臓疾患を駆動し、ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の阻害がアルコール性肝疾患の症状を改善することを実証する。

【０３３９】

実施例１：材料および方法

動物研究

実験を開始する前にＪａｃｋｓｏｎｓ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ（Ｂａｒ　Ｈａｒｂｏｒ，ＭＥ）から購入したＣ５７ＢＬ／６マウスを、Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｉｎｎｓｂｒｕｃｋの動物施設において１週間共に飼育した。全てのマウスに、Ｌｉｅｂｅｒ　ＤｅＣａｒｌｉペアフィード食を５日間給餌して、液状食に順応させた。次いで、野生型（ｗｔ）雌マウス（７～８週齢）に１～５％（容積）で増加させたエタノール（ＥｔＯＨ）を含有するＬｉｅｂｅｒ　ＤｅＣａｒｌｉ食（ＢｉｏＳｅｒｖ，Ｆｌｅｍｉｎｇｔｏｎ，ＮＪ）を１５日間、不断に給餌した（ＥｔＯＨフィード）［Ｂｅｒｔｏｌａら、Ｎａｔ　Ｐｒｏｔｏｃ（２０１３年）８：６２７～６３７頁］。対照食は、等カロリー量のマルトースで補充された（ペアフィード）。ペアフィードマウスは、エタノールフィードマウスとカロリーを合わせた。マウスを、一日おきに秤量した。胃管栄養法の８時間後にマウスを安楽死させた。全てのマウスは、麻酔のためにキシライン５ｍｇ／ｋｇ体重（Ｉｎｔｅｒｖｅｔ，Ｖｉｅｎｎａ，オーストリア）およびケタミン１００ｍｇ／ｋｇ体重（ＡｎｉＭｅｄｉｃａ，Ｓｅｎｄｅｎ，ドイツ）を受けた。血液ならびに肝臓および腸の組織試料を、その後採取した。血清および組織試料を、－８０℃でまたはＲＮＡｌａｔｅｒ溶液（Ｑｉａｇｅｎ，Ｈｉｌｄｅｎ，ドイツ）中で、－２０℃で貯蔵した。

【０３４０】

抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体のｉｎ　ｖｉｖｏ投与

抗体処置のために、マウスに、２０ｍｇ／ｋｇ　抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体Ｘ２０９、または同一量のＩｇＧ対照［１１Ｅ１０、Ａｌｄｅｖｒｏｎ；１．１０Ｅ＋１１細胞（ＡＴＣＣ，番号ＲＬ－１９０７）から産生される］を腹膜内注射した。Ｘ２０９はマウス抗マウスＩＬ－１１ＲαＩｇＧであり、例えばＷｉｄｊａｊａら、Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ（２０１９）１５７（３）：７７７～７９２頁）に記載される。Ｘ２０９は「Ｅｎｘ２０９」とも呼ばれ、ＷＯ２０１９／２３８８８４Ａ１の配列番号７（本開示の配列番号３２）によるＶＨ領域、およびＷＯ２０１９／２３８８８４Ａ１の配列番号１４（本開示の配列番号３３）によるＶＬ領域を含む。

【０３４１】

全ての抗ＩＬ－１１ＲＡ実験は、オーストリア法（ＢＭＷＦＷ－２０２０．０．５４７．７６４）による倫理原則を厳守し、Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｉｎｎｓｂｒｕｃｋの動物施設で実施された。

【０３４２】

ＡＬＴ分析

マウス体重および肝臓重量を測定した。血清ＡＬＴレベルを、ＢＱ　Ｋｉｔｓ社（Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）の酵素アッセイキットを製造業者の取扱説明書に従って使用して分析した。

【０３４３】

トリグリセリド測定

肝臓トリグリセリドレベルを評価するために、凍結肝臓試料をＰＢＳ中でホモジナイズした。容積を、肝臓組織質量で調整した。その後、試料を６０℃で３０分間インキュベートし、その後遠心分離（１２０００ｇ、１０分間、室温）した。上清を採取し、トリグリセリドを、無脂肪ＢＳＡ（Ｓｉｇｍａ，Ｓｔ　Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）コーティングしたバイアル中に単離した。トリグリセリド濃度を、ＴＧ試薬を使用して測定した（Ｒｏｃｈｅ，Ｂａｓｅｌ，Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ）。

【０３４４】

組織からのＲＮＡ単離

組織ＲＮＡを、ＴＲＩｚｏｌ（登録商標）試薬（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ，Ｗａｌｔｈａｍ，ＭＡ）中で試料をホモジナイズして精製した。逆転写系（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ，Ｗａｌｔｈａｍ，ＭＡ）を使用して逆転写を達成した。その後、ｑＰＣＲを、ｑＰＣＲ　ＳｙｂｒＧｒｅｅｎ（Ｅｕｒｏｇｅｎｔｅｃ，Ｓｅｒａｉｎｇ，ベルギー）およびＭｘ３０００　ｑＰＣＲサイクラ（Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅ，Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）ならびに下表に示すプライマーを使用して実行した。

【０３４５】

【表３】

| 標的 | フォワードプライマー | リバースプライマー |
|---|---|---|
| IL-11 | TGTTCTCCTAACCCGATCCCT (配列番号60) | CAGGAAGCTGCAAAGATCCCA (配列番号61) |
| IL-1b | GCAACTGTTCCTGAACTCAAC (配列番号62) | ATCTTTTGGGGTCCGTCAACT (配列番号63) |
| IL-10 | GCTCTTACTGACTGGCATGAG (配列番号64) | CGCAGCTCTAGGAGCATGTG (配列番号65) |
| TIMP-1 | GGCATCCTCTTGTTGCTATCACT (配列番号66) | CTTATGACCAGGTCCGAGTTGC (配列番号67) |
| CXCL1 | CTGGGATTCACCTCAAGAACATC (配列番号68) | CAGGGTCAAGGCAAGCCTC (配列番号69) |
| MIP2 | CCAACCACCAGGCTACAGG (配列番号70) | GCGTCACACTCAAGCTCCG (配列番号71) |
| Col1a1 | GTGGTGACAAGGGTGAGACA (配列番号72) | GAGAACCAGGAGAACCAGGA (配列番号73) |
| Col1a2 | GTAAACACCCCAGCGAAGAACT (配列番号74) | TCAAACTGGCTGCCACCA (配列番号75) |
| Col3a1 | TACACCTGCTCCTGTGCTTC (配列番号76) | CATTCCTCCCACTCCAGACT (配列番号77) |
| CCL5 | AGATCTCTGCAGCTGCCCTCA (配列番号78) | GGAGCACTTGCTGCTGGTGTAG (配列番号79) |
| MCP1 | GTGGTGACAAGGGTGAGACA (配列番号80) | GAGAACCAGGAGAACCAGGA (配列番号81) |
| PPARα | CTGTCATCACAGACACCCTCTC (配列番号82) | TATTCGACACTCGATGTTCAGG (配列番号83) |
| PPARγ | GTCTCACAATGCCATCAGGTT (配列番号84) | GTTCAGCTGGTCGATATCACTG (配列番号85) |

【０３４６】

ウエスタンブロット

肝タンパク質を、ＨＡＬＴプロテイナーゼ阻害剤カクテル（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ，Ｗａｌｔｈａｍ，ＭＡ，米国）で補充したＴ－ＰＥＲ組織タンパク質抽出試薬を使用して抽出した。タンパク質濃度を、ＢＣＡ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ａｓｓａｙ（Ｐｉｅｒｃｅ，Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ，Ｗａｌｔｈａｍ，ＭＡ，米国）によって測定し、その後ＳＤＳ－ＰＡＧＥ（Ｈｅｒｃｕｌｅｓ，Ｂｉｏ　Ｒａｄ，ＣＡ，米国）によって分離し、Ｈｙｂｏｎｄ－Ｐ　ＰＶＤＦ膜（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ，Ｃｈｉｃａｇｏ，ＩＬ，米国）上へブロットした。ＳＮＡＰ　ｉ．ｄ．（登録商標）タンパク質検出システム（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ，Ｂｕｒｌｉｎｇｔｏｎ，ＭＡ，米国）を、ブロッキング、洗浄ならびにＥＲＫおよびｐＥＲＫインキュベーションに使用した。免疫反応性を、Ａｍｅｒｓｈａｍ　Ｈｙｐｅｒｆｉｌｍｓ（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ，Ｃｈｉｃａｇｏ，ＩＬ，米国）に対して化学発光を使用することによって可視化した。ＧＡＰＤＨ（グリセルアルデヒド－３－リン酸デヒドロゲナーゼ）を、参照タンパク質として用いた。ウエスタンブロットシグナルを、Ｂｉｏｒａｄ　ＣｈｅｍｉＤｏｃ　ＭＰ画像化システム（Ｈｅｒｃｕｌｅｓ，ＣＡ，米国）で定量化した。

【０３４７】

組織検査

組織学的分析のために、肝臓切片を、ヘマトキシリンエオジン（Ｈ＆Ｅ）で染色し、またはＩＬ－１１、ミエロペルオキシダーゼもしくはＦ４／８０に特異的な抗体で染色した。病理学者は、肝脂肪症、炎症、炎症細胞の浸潤ならびにＩＬ－１１、ミエロペルオキシダーゼおよびＦ４／８０陽性細胞に関してＨ＆Ｅ－ＩＬ－１１－、ミエロペルオキシダーゼおよびＦ４／８０で染色した肝臓切片を盲検化様式で分析した。肝脂肪症を、最大脂肪症スコア３００で、脂質蓄積を示す細胞のパーセンテージとして定量化した。グリコーゲンを、独立した病理学者によって肝臓組織中の相対的含有量として同様に分析した。

【０３４８】

ＩＬ－１１免疫組織化学

ホルマリン固定パラフィン包埋切片を、脱パラフィン化し、再水和した。スライドを、ペルオキシダーゼブロッキングした。一次抗体（抗ＩＬ－１１、１：２００希釈した；Ｒ＆Ｄ　ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｍｉｎｎｅａｐｏｌｉｓ，ＭＮ）を、４℃で一晩インキュベートした。二次ビオチン化抗体（Ｖｅｃｔｏｒ，ＤＡＫＯ，Ｓａｎｔａ　Ｃｌａｒａ，ＣＡ）を、室温で１時間インキュベートした。抗体インキュベーションステップを、加湿雰囲気のチャンバ内で行った。免疫反応性を、ホースラディッシュペルオキシダーゼ（ＨＲＰ）駆動３，３’－ジアミノベンジジン（ＤＡＫＯ，Ｓａｎｔａ　Ｃｌａｒａ，ＣＡ）で可視化した。染色した切片をスキャンし、専門の病理医が分析した。

【０３４９】

ミエロペルオキシダーゼ免疫組織化学

マウス肝臓切片を、キシレン中で脱パラフィン化し、エタノール勾配中で脱水した。抗原を、従来通りのスチーマー内で２％クエン酸緩衝液（ｐＨ＝６；Ｖｅｃｔｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｂｕｒｌｉｎｇａｍｅ，ＣＡ）で脱マスクした。内因性ペルオキシダーゼ活性を、ペルオキシダーゼ（Ｄａｋｏ，Ｓａｎｔａ　Ｃｌａｒａ，ＣＡ）でブロックし、タンパク質ブロッキングを、すぐに使用できるキット（ＭＰ－７４０，Ｄａｋｏ，Ｓａｎｔａ　Ｃｌａｒａ，ＣＡ）を使用して実行した。ウサギ抗ミエロペルオキシダーゼ（Ｄａｋｏ，Ｓａｎｔａ　Ｃｌａｒａ，ＣＡ）および二次抗ウサギ抗体（Ｖｅｃｔｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｂｕｒｌｉｎｇａｍｅ，ＣＡ）を、ミエロペルオキシダーゼを可視化するのに用いた。組織試料を、ＤＡＢ（Ｄａｋｏ，Ｓａｎｔａ　Ｃｌａｒａ，ＣＡ）で染色し、ヘマトキシリン（Ｄａｋｏ，Ｓａｎｔａ　Ｃｌａｒａ，ＣＡ）で対比染色した。ＭＰＯ陽性細胞を、盲検化様式で技術者によって１０個の無作為に選択した高倍率視野において計数した。

【０３５０】

Ｆ４／８０免疫組織化学

特異的抗Ｆ４／８０ウサギモノクローナル抗体（ＣｅｌｌＳｉｇｎａｌｉｎｇ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，英国）および二次抗ウサギ抗体（Ｖｅｃｔｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｂｕｒｌｉｎｇａｍｅ，ＣＡ）でＦ４／８０を染色した。免疫反応性を、ＤＡＢで可視化し、試料を、ヘマトキシリン（Ｄａｋｏ，Ｓａｎｔａ　Ｃｌａｒａ，ＣＡ）で対比染色した。Ｆ４／８０陽性細胞を、盲検化様式で技術者によって１０個の無作為に選択した高倍率視野において計数した。

【０３５１】

データを、平均±平均の標準誤差、または第１四分位数と第３四分位数の中央値として表す。定量的変数を比較するために、必要に応じて、スチューデントｔ検定またはノンパラメトリックマン－ホイットニーＵもしくはウイルコクソン符号付検定もしくはＡＮＯＶＡを使用した。分布の正規性を、コルモゴルフスミルノフ検定によって決定した。相関分析を、スピアマンのｐ係数を使用して推定した。外れ値を、ＲＯＵＴ方法またはグラブス検定を使用して同定した。ｐ値＜０．０５を、統計的に有意であると見なした。全ての統計的分析は、ＳＰＳＳ　Ｓｔａｔｉｓｔｉｃｓ　ｖ．２２（ＩＢＭ，Ｃｈｉｃａｇｏ，ＩＬ）およびＧｒａｐｈＰａｄ　ＰＲＩＳＭ　５（Ｌａ　Ｊｏｌｌａ，ＣＡ）を使用して実行された。

【０３５２】

実施例２：結果

ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の阻害は、実験的ＡＬＤから保護する

Ｃ５７ＢＬ／６Ｊ雌マウスに、５％エタノールを含有するＬｉｅｂｅｒ　ＤｅＣａｒｌｉ食または等カロリーのペア食を１５日間給餌した。この実験的な設定において、図１Ａに例示される通り、ＥｔＯＨフィードマウスは、アンタゴニスト抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体Ｘ２０９またはＩｇＧ対照を腹膜内に受けた。対照ＩｇＧ処置ＥｔＯＨフィードマウスは、抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体の投与によって好転した肝損傷の徴候を示した（図１Ｂ）。さらに、抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体の投与は、ＩｇＧ対照と比較して肝臓－身体比の減少をもたらし（図１Ｃ）、抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体は、ＥｔＯＨ誘導性体重減少も阻止した（図１Ｄ）。抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体による処置は、ＩｇＧ対照で処置したＥｔＯＨフィードマウスにおいて観察される肝トリグリセリドのＥｔＯＨ誘導性の蓄積も阻害した（図１Ｅ）。

【０３５３】

ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の阻害は、アルコール誘導性肝臓炎症から保護する

抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスは、ＩｇＧ対照を投与したＥｔＯＨフィードマウスと比較して肝組織においてＩｌ－１１タンパク質の発現が有意により低いことが判明した（図２Ａおよび図２Ｂ）。本発明者らは、ＥｔＯＨフィードマウスの肝臓におけるＩＬ－１１の発現の上方制御が、他の炎症誘発性メディエータの発現を上方制御するかどうか調査し、ＴＮＦα、メタロプロテイナーゼ１の組織阻害物質（Ｔｉｍｐ１）、Ｉｌ１０、Ｃｘｃｌ１、Ｉｌ１βおよびマクロファージ炎症性タンパク質２（Ｍｉｐ２）の肝遺伝子発現が、ＩｇＧ対照を投与したＥｔＯＨフィードマウスにおいて上方制御されることが判明した（図２Ｃ～図２Ｈ）。抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体による処置が、これら炎症誘発性メディエータのそれぞれの遺伝子発現を有意に減少させることが判明した。図２Ｊ～図２Ｒは、線維症および炎症の他のいくつかのマーカーの分析の結果を示す。

【０３５４】

抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体による処置後の肝臓保護は、マウスにおける非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）のモデルにおける知見［Ｗｉｄｊａｊａら、Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ（２０１９年）１５７：７７７～７９２頁．ｅ７１４］と一致して、ｐＥｒｋ活性化の減少と関連し（図２Ｉ）、ＩＬ－１１駆動ＥＲＫリン酸化が、肝星状細胞（ＨＳＣ）の形質転換および線維症に対して中心的に重要であることが判明した。

【０３５５】

ＩＬ－１１ＲＡ処置は、肝臓への炎症誘発性細胞の浸潤を減少させる

肝臓組織のヘマトキシリンエオジン染色後、２０個の高倍率視野（ＨＰＦ）を分析し、脂肪症スコアを算出した。ＥｔＯＨフィードマウスの脂肪症スコアは、ＩｇＧ対照処置動物と比較して抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体による処置で有意に減少した（図３Ａおよび図３Ｂ）。

【０３５６】

ミエロペルオキシダーゼ（ＭＰＯ）染色は、抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体処置が肝臓組織への好中球の浸潤を強く阻害することを実証し（図３Ｃおよび図３Ｄ）、ＩｇＧ対照で処置したマウスと比較して有意により少ないＦ４／８０陽性マクロファージが、抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体で処置したＥｔＯＨフィードマウスの肝組織において観察された（図３Ｅおよび図３Ｆ）。

【０３５７】

ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の阻害は、治療的モデルにおいて実験的ＡＬＤを減少させる

Ｃ５７ＢＬ／６Ｊ雌マウスに、５％エタノールを含有するＬｉｅｂｅｒ　ＤｅＣａｒｌｉ食または等カロリーのペア食を１５日間給餌した。この実験的な設定において、図４Ａに例示される通り７日目から、ＥｔＯＨフィードマウスは、アンタゴニスト抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体Ｘ２０９またはＩｇＧ対照を腹膜内に受けた。対照ＩｇＧ処置ＥｔＯＨフィードマウスは、抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体の投与によって好転した肝損傷の徴候を示した（図４Ｂ）。さらに、抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体の投与は、ＩｇＧ対照と比較して肝臓－身体比の減少

をもたらし（図４Ｃ）、抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体は、ＥｔＯＨ誘導性体重減少も減少させた（図４Ｄ）。抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体による処置は、ＩｇＧ対照で処置したＥｔＯＨフィードマウスにおいて観察される肝トリグリセリドのＥｔＯＨ誘導性の蓄積も阻害した（図４Ｅ）。

【０３５８】

実施例３：考察

本発明者らは、ＩＬ－１１が、間質性免疫における炎症誘発性工程において重要な役割を果たす可能性があり、ＩＬ－１１受容体に対する中和抗体を用いる処置によるＩＬ－１１媒介シグナル伝達の阻害が、アルコール性肝疾患における炎症および病理の相関に有益な効果を有する可能性があると仮定した。

【０３５９】

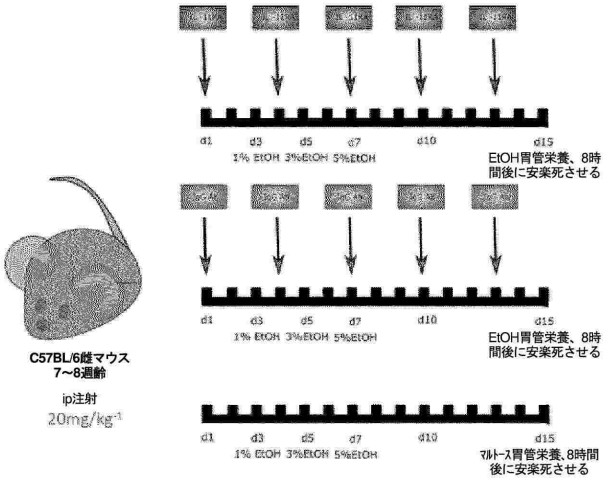
好中球およびマクロファージの実質性浸潤は、アルコール性肝疾患の顕著な特徴であり、自然免疫のエタノール媒介性活性化ならびに炎症誘発性サイトカインおよびケモカインのその後の誘導のためである可能性が高い［Ｇａｏら、Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ（２０１１年）１４１：１５７２～１５８５頁；Ｍａｎｄｒｅｋａｒら、Ｈｅｐａｔｏｌｏｇｙ（２０１６年）６４：１３４３～１３５５頁；Ｓｅｉｔｚら、Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｄｉｓ Ｐｒｉｍｅｒｓ（２０１８年）４：１６頁；Ｌｏｕｖｅｔら、Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ Ｈｅｐａｔｏｌ（２０１５年）１２）：２３１～２４２頁］。肝細胞は、ＩＬ－１１受容体を発現し、ライゲーションに応じてトランスフォーミング成長因子β（ＴＧＦβ１）などのサイトカインを分泌する。肝細胞のＩＬ－１１媒介活性化は、予想外に細胞傷害性であり、アルコール性肝疾患の本モデルにおいて肝細胞におけるＩＬ－１１活性の自己分泌および不適応なループが明らかであった。

【０３６０】

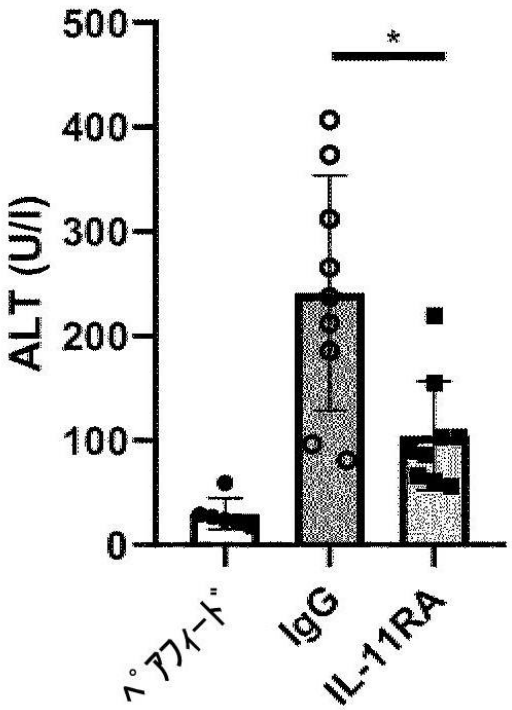
抗ＩＬ－１１ＲＡ抗体の投与が、アルコール性肝疾患において炎症を強力に減少させることが判明した。先に記述される結果は、ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の拮抗作用（例えば、ＩＬ－１１媒介シグナル伝達の抗体アンタゴニストを使用する）が、アルコール誘導性肝炎、特にアルコール性肝炎の処置／予防に有効なことを実証する。

【図面】

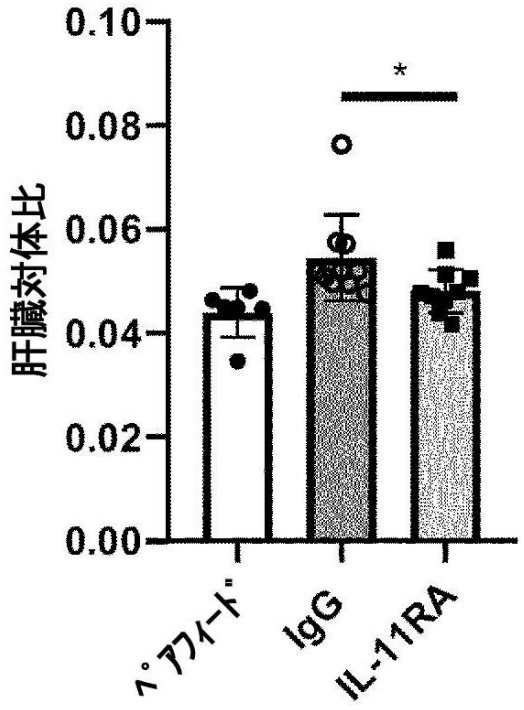
【図１Ａ】



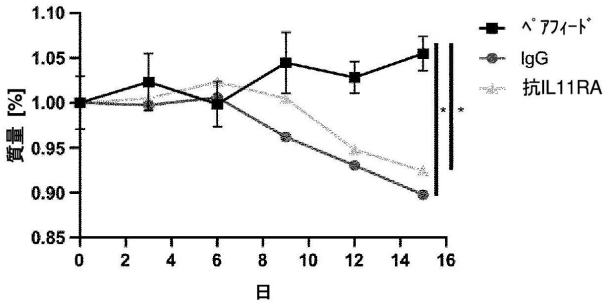

【図１Ｂ】



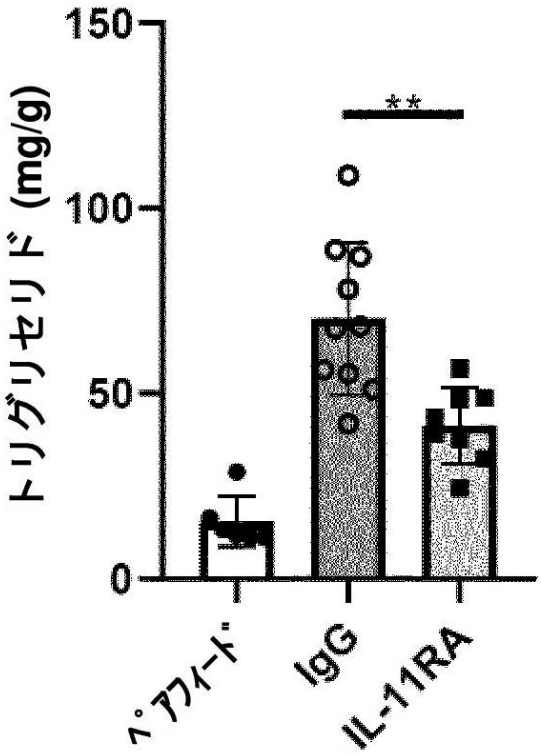
【図１Ｃ】



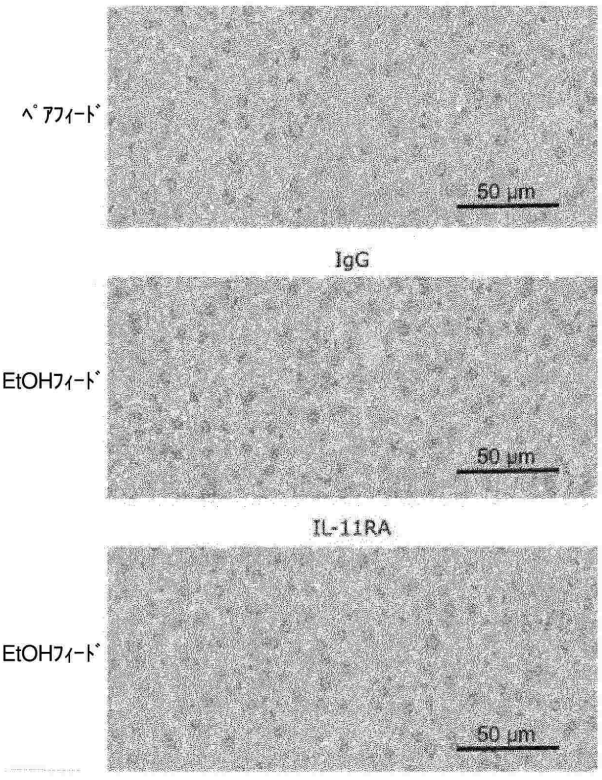

【図１Ｄ】



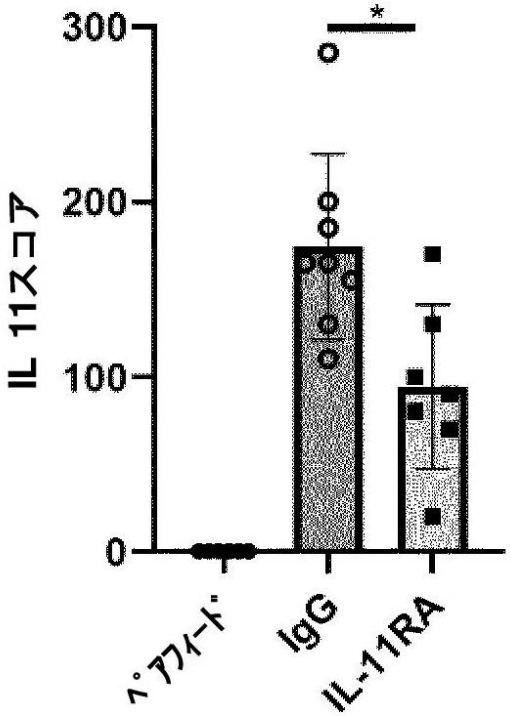

【図１Ｅ】



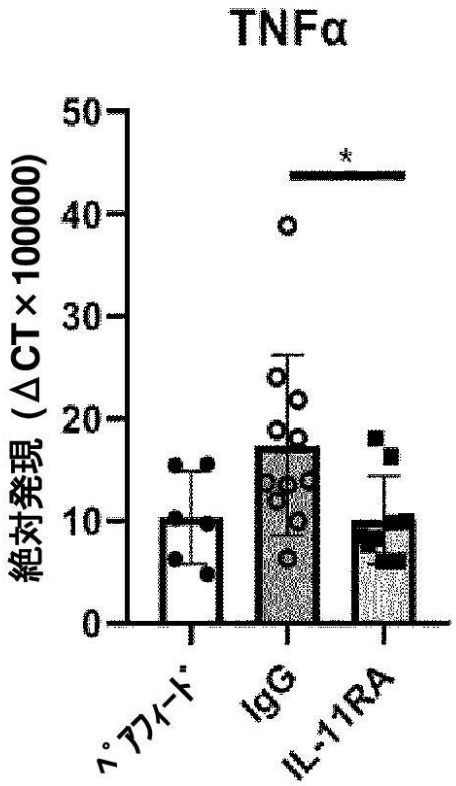

【図２Ａ】



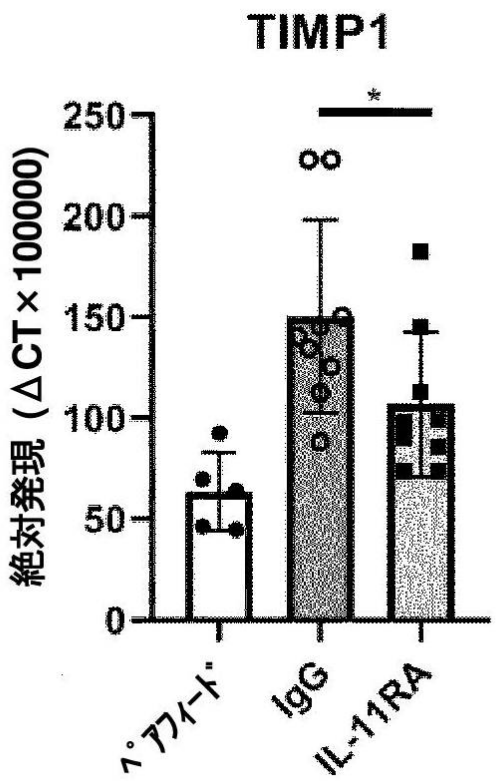
【図２Ｂ】



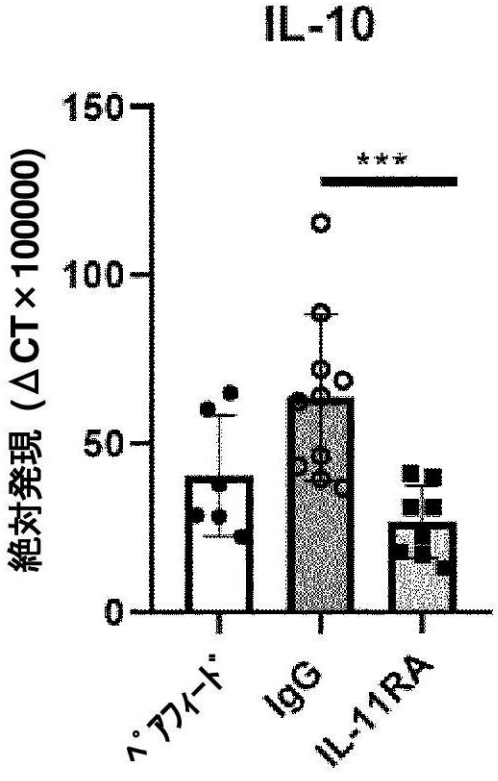

【図２Ｃ】



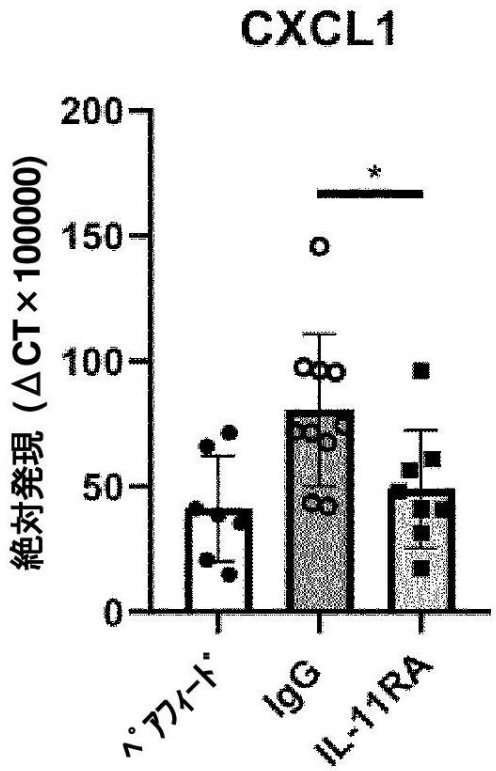

【図２Ｄ】



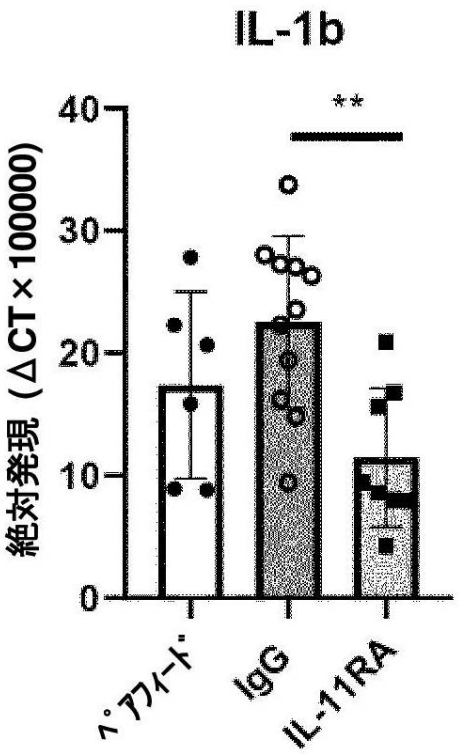

【図２Ｅ】



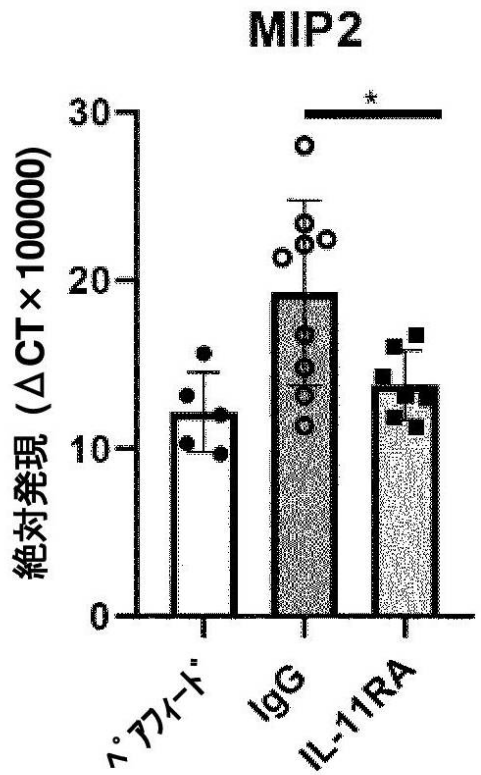
【図２Ｆ】



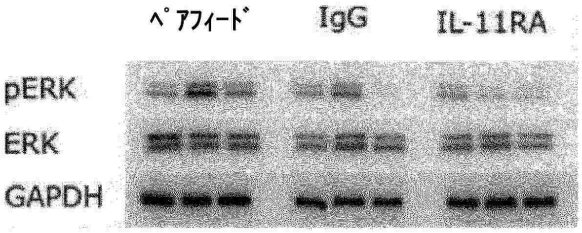

【図２Ｇ】



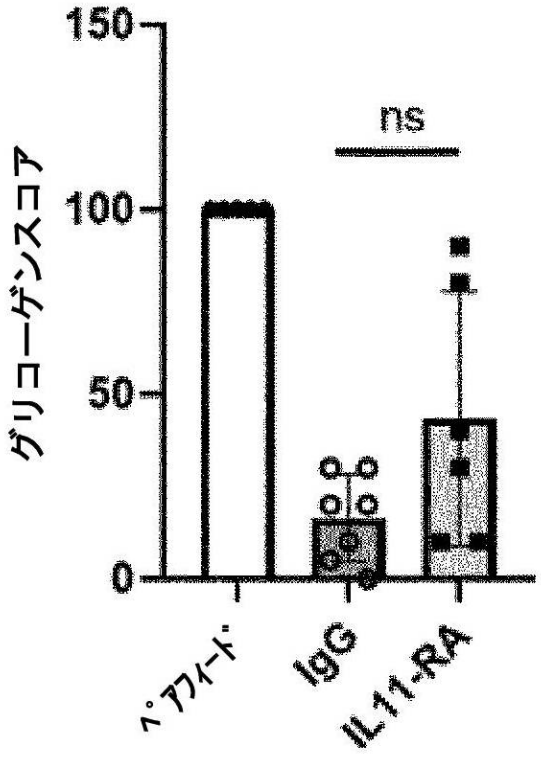

【図２Ｈ】



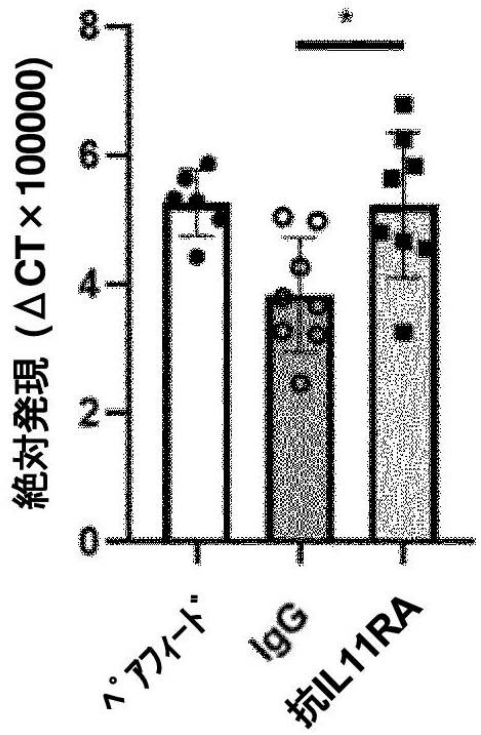

【図２Ｉ】



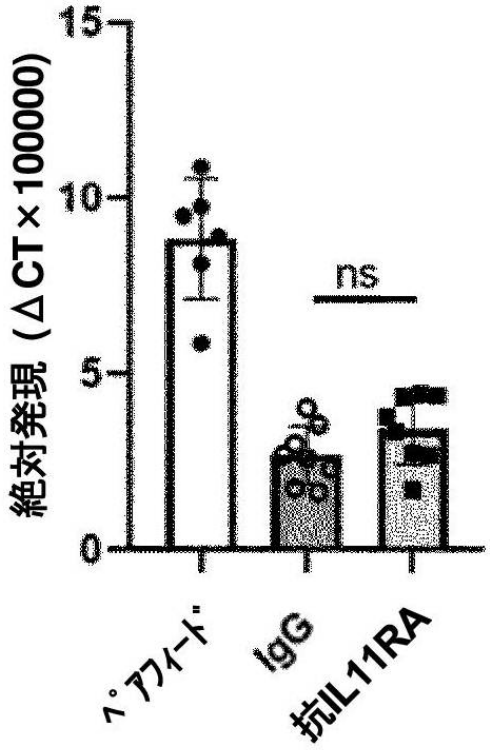
【図２Ｊ】



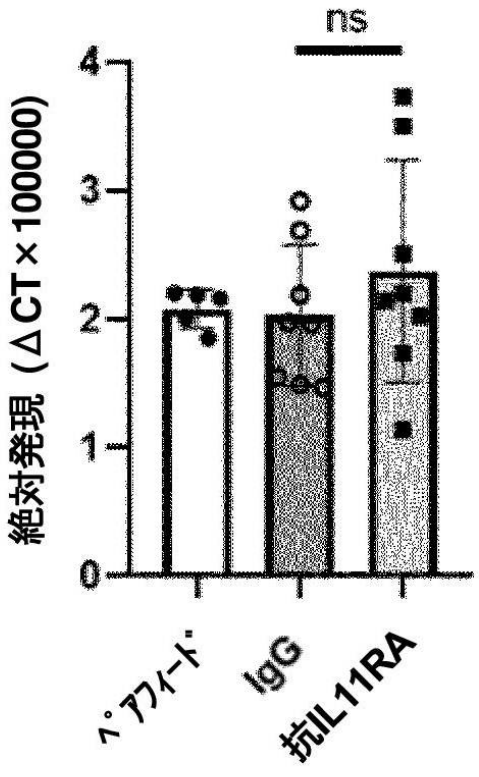

【図２Ｋ】



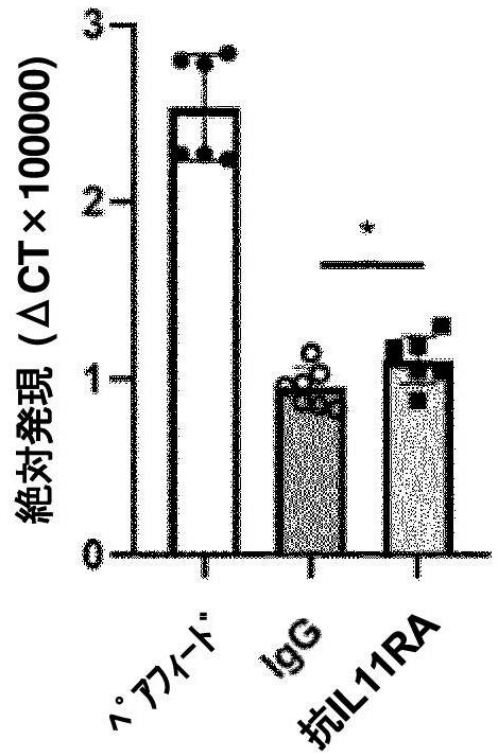

【図２Ｌ】



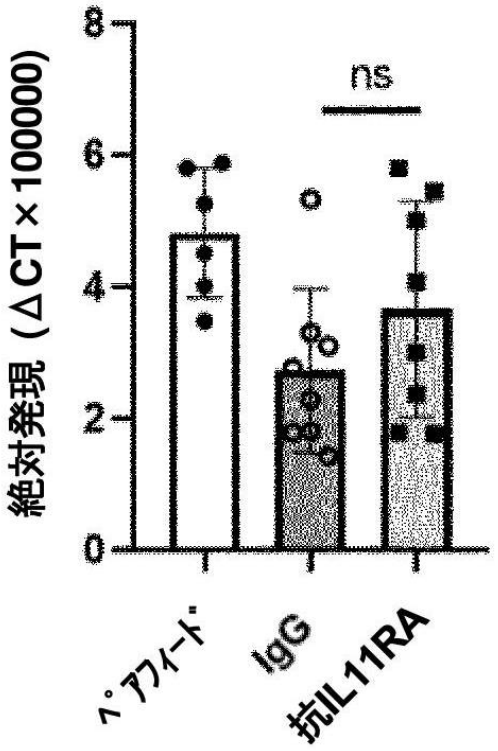

【図２Ｍ】



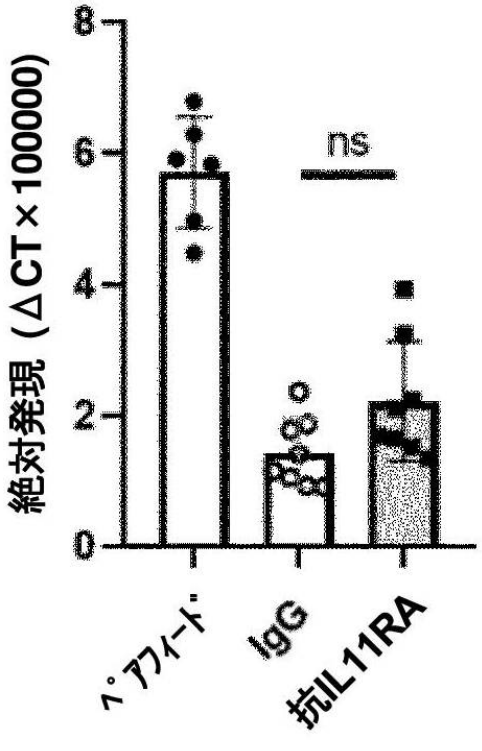
【図２Ｎ】



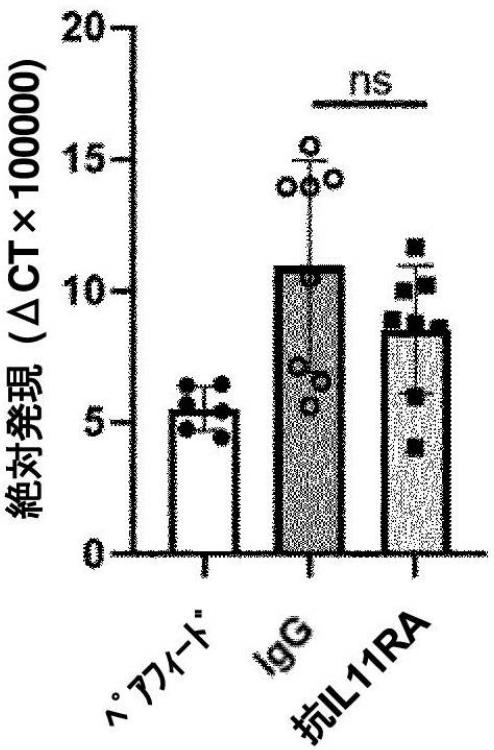

【図２Ｏ】



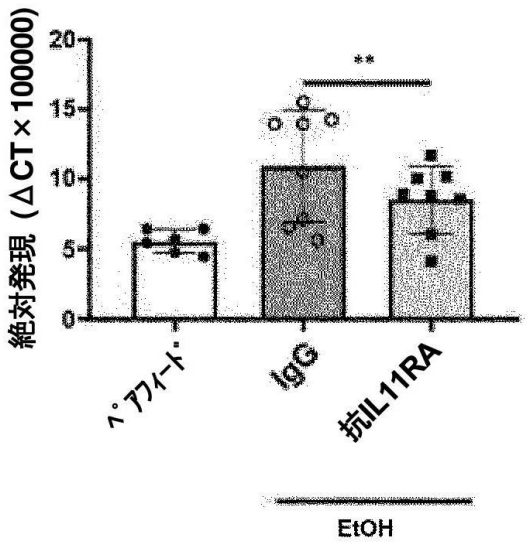

【図２Ｐ】



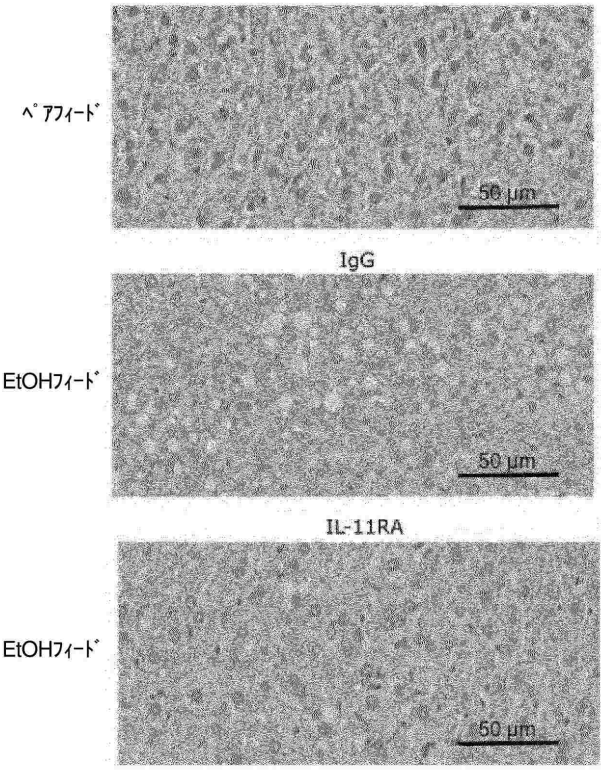

【図２Ｑ】



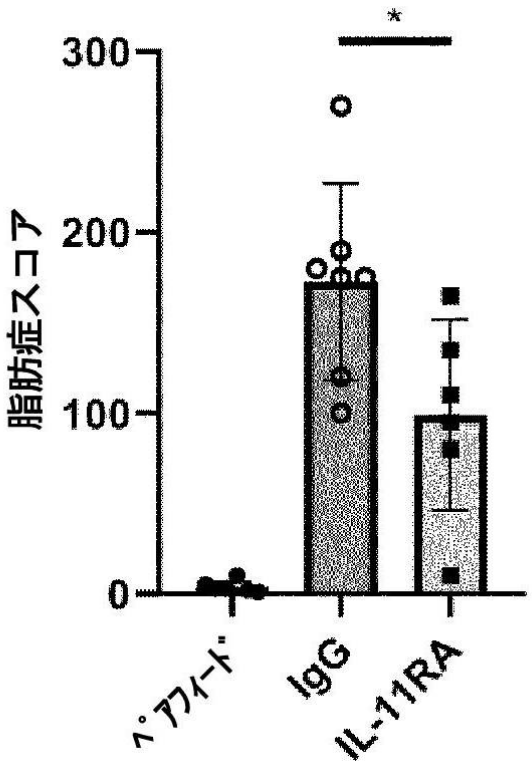
【図２Ｒ】



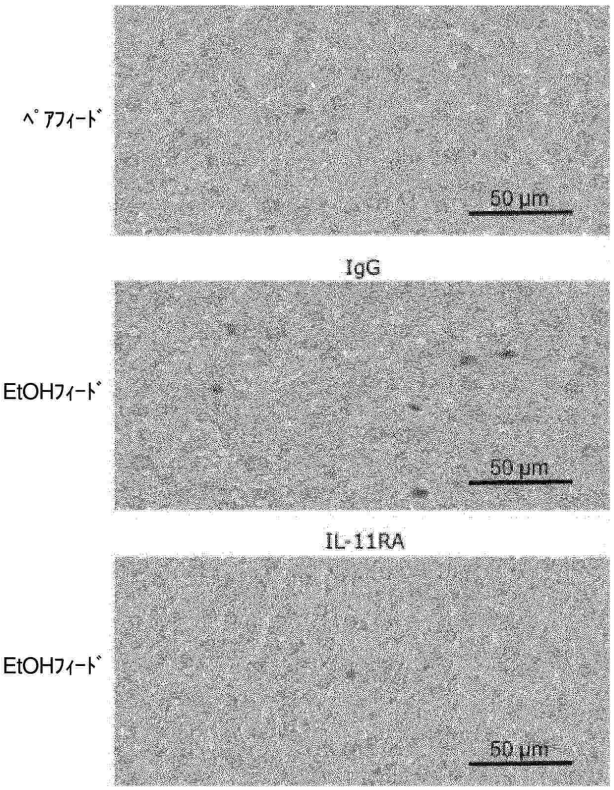

【図３Ａ】



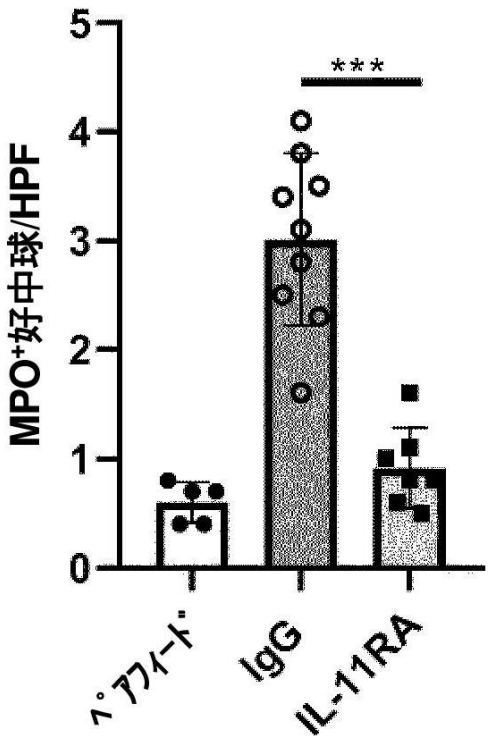

【図３Ｂ】



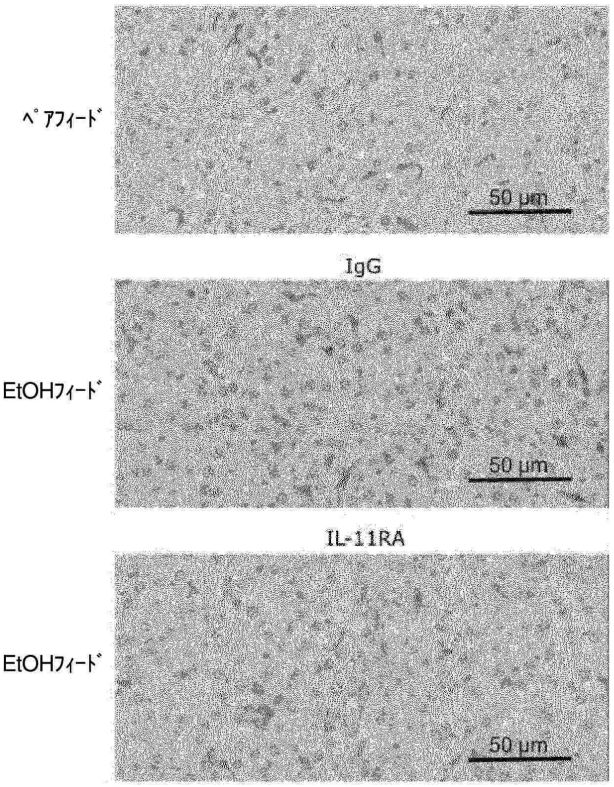

【図３Ｃ】



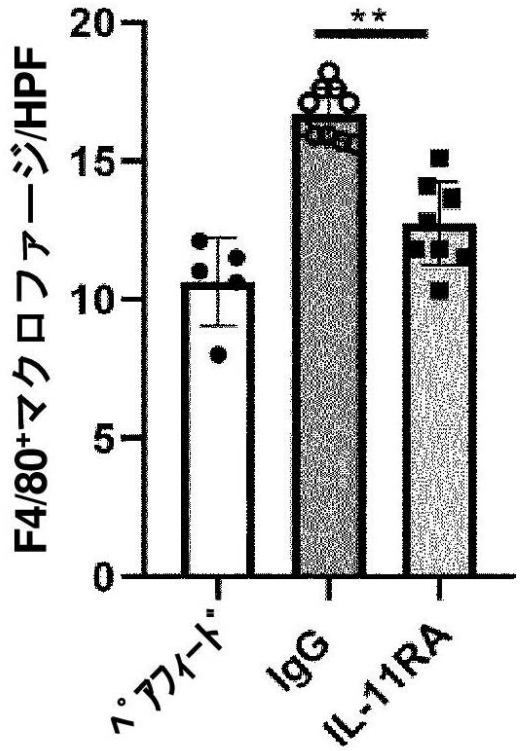
【図３Ｄ】



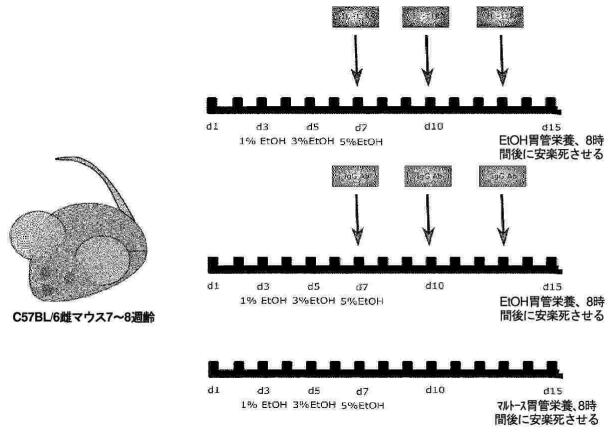

【図３Ｅ】



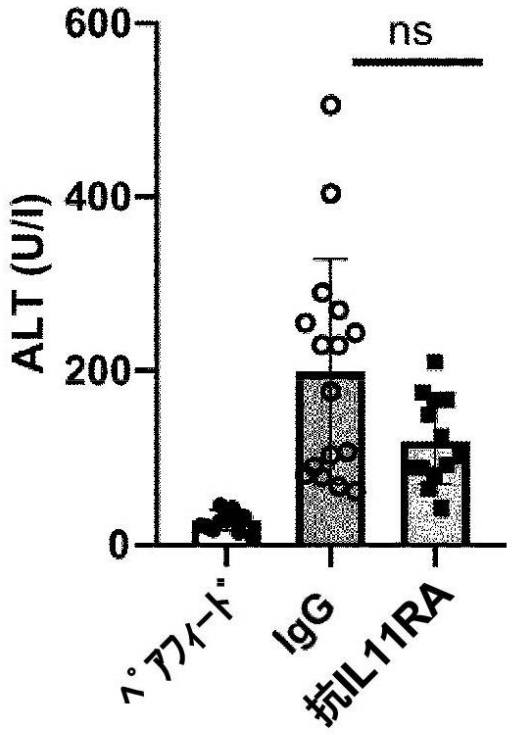

【図３Ｆ】



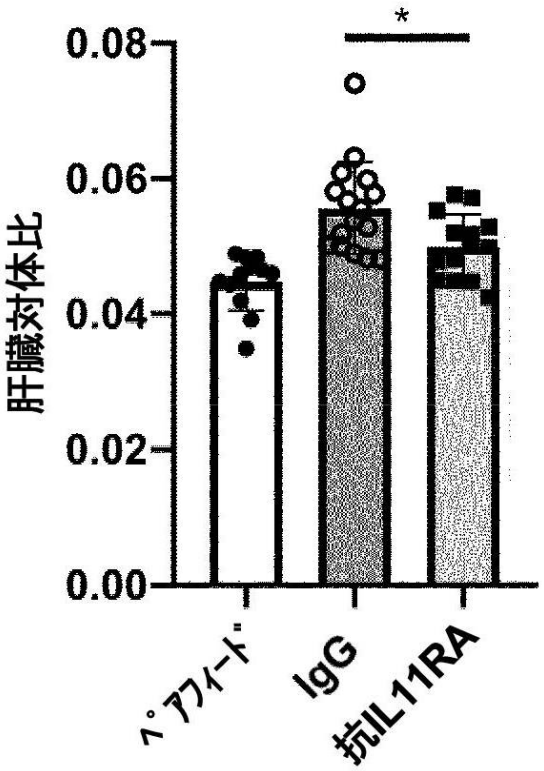

【図４Ａ】



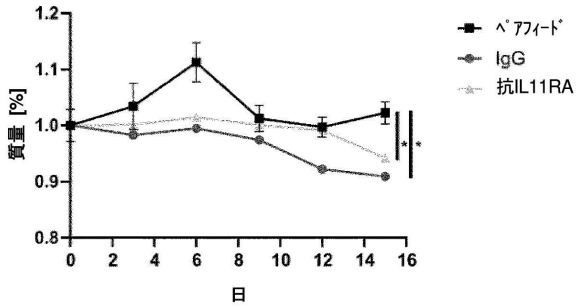
【図４Ｂ】



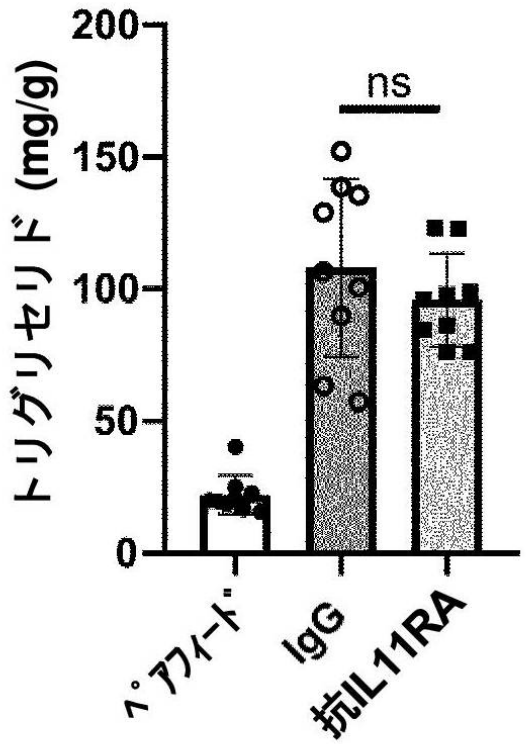

【図４Ｃ】




【図４Ｄ】




【図４Ｅ】



【配列表】
20245269440000001.xml

【国際調査報告】

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/070974

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61P1/16 C07K14/54 C07K14/715 C07K16/24
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)
A61P C07K A61K

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, Sequence Search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X<br>Y | US 2020/262910 A1 (COOK STUART ALEXANDER [SG] ET AL) 20 August 2020 (2020-08-20)<br>paragraphs [0008] - [0032], [0059], [0062] - [0118], [0270] - [0296]<br>----- | 1-8,11, 13-27<br>9,10,12 |
| Y | WO 2020/225147 A1 (SINGAPORE HEALTH SERV PTE LTD [SG]; NAT UNIV SINGAPORE [SG] ET AL.) 12 November 2020 (2020-11-12)<br>page 4 - page 33; sequences 12,13,14,15,16,17,18,19,23,24,26,27,30,33<br>-----<br>-/-- | 9,10,12 |

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] 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 | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 27 October 2022 | 07/11/2022 |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Authorized officer<br>Page, Michael |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/070974

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| A | Cook Stuart A ET AL: "Hiding in Plain Sight: Interleukin-11 Emerges as a Master Regulator of Fibrosis, Tissue Integrity, and Stromal Inflammation", Annu. Rev. Med, 1 January 2020 (2020-01-01), pages 263-76, XP055975091, DOI: 10.1146/annurev-med-041818- Retrieved from the Internet: URL:https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev-med-041818-011649 [retrieved on 2022-10-26] abstract page 268, paragraphs 2,3 ----- | 1-27 |
| A | MIYAWAKI AKIMITSU ET AL: "IL-11 prevents IFN-[gamma]-induced hepatocyte death through selective downregulation of IFN-[gamma]/STAT1 signaling and ROS scavenging", PLOS ONE, vol. 14, no. 2, 19 February 2019 (2019-02-19), page e0211123, XP055975065, DOI: 10.1371/journal.pone.0211123 Retrieved from the Internet: URL:https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0211123&type=printable> the whole document ----- | 1-27 |
| A | UNDERHILL-DAY N ET AL: "FUNCTIONAL CHARACTERIZATION OF W147A: A HIGH-AFFINITY INTERLEUKIN-11 ANTAGONIST", ENDOCRINOLOGY, THE ENDOCRINE SOCIETY, US, vol. 144, no. 8, 1 August 2003 (2003-08-01), pages 3406-3414, XP009016241, ISSN: 0013-7227, DOI: 10.1210/EN.2002-0144 the whole document ----- | 16,17 |

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2022/070974

**Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)**

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed.

   b. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. [ ] With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2022/070974

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| US 2020262910 A1 | 20-08-2020 | AU 2020211695 A1 | 02-09-2021 |
| | | CA 3126322 A1 | 30-07-2020 |
| | | CL 2021001903 A1 | 01-04-2022 |
| | | CN 113677706 A | 19-11-2021 |
| | | EP 3914621 A1 | 01-12-2021 |
| | | JP 2022518251 A | 14-03-2022 |
| | | KR 20210138579 A | 19-11-2021 |
| | | TW 202043276 A | 01-12-2020 |
| | | US 2020262910 A1 | 20-08-2020 |
| | | WO 2020152122 A1 | 30-07-2020 |
| WO 2020225147 A1 | 12-11-2020 | AU 2020268619 A1 | 16-12-2021 |
| | | CA 3146344 A1 | 12-11-2020 |
| | | CN 114364693 A | 15-04-2022 |
| | | EP 3962936 A1 | 09-03-2022 |
| | | JP 2022531591 A | 07-07-2022 |
| | | KR 20220050087 A | 22-04-2022 |
| | | TW 202108606 A | 01-03-2021 |
| | | US 2020384083 A1 | 10-12-2020 |
| | | WO 2020225147 A1 | 12-11-2020 |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

| (51)国際特許分類 | FI | テーマコード（参考） |
|---|---|---|
| | C07K 16/24 | ZNA |

,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士　運　敬太

(72)発明者　エッフェンベルガー，マリア
オーストリア国　６０２０　インスブルック，クリストフ－プロブスト－プラッツ　１，インライン５２アー，ケア・オブ・メディツィニシェ・ユニベルシアート・インスブルック

(72)発明者　ティルグ，ヘルベルト
オーストリア国　６０２０　インスブルック，クリストフ－プロブスト－プラッツ　１，インライン５２アー，ケア・オブ・メディツィニシェ・ユニベルシアート・インスブルック

Ｆターム（参考）　4C084　AA17 NA14 ZA751 ZC412
4C085　AA13 BB11 BB17 EE01
4C086　AA01 AA02 EA16 NA14 ZA75
4H045　AA11 AA20 AA30 BA10 BA41 DA76 EA20 EA28 FA72