

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成23年4月14日(2011.4.14)

【公表番号】特表2007-521336(P2007-521336A)

【公表日】平成19年8月2日(2007.8.2)

【年通号数】公開・登録公報2007-029

【出願番号】特願2006-547283(P2006-547283)

【国際特許分類】

A 6 1 K	38/00	(2006.01)
C 1 2 Q	1/02	(2006.01)
A 6 1 P	37/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
G 0 1 N	33/50	(2006.01)
G 0 1 N	33/15	(2006.01)
C 0 7 K	7/06	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	37/02	Z N A
C 1 2 Q	1/02	
A 6 1 P	37/00	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
G 0 1 N	33/50	Z
G 0 1 N	33/15	Z
C 0 7 K	7/06	

【誤訳訂正書】

【提出日】平成23年2月23日(2011.2.23)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

反応性化学物質、生物学的物質、もしくは毒素に対する、被験体の組織による免疫学的応答を、処置、防止、阻害、もしくは抑制するための組成物であって、該組成物は被験体に対する投与のために応答阻害剤を含み、該応答阻害剤はチモシン4又はこれらのアイソフォームを含む、組成物。

【請求項2】

前記免疫学的応答が、発赤、硬化、腫れ、痒み、発疹、水疱、炎症、紅斑、もしくはこれらの組み合わせを含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

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

【請求項4】

前記応答阻害剤が、チモシン4(T4)である、請求項1に記載の組成物。

**【請求項 5】**

前記応答阻害剤が、T 4 アイソフォームである、請求項 1 に記載の組成物。

**【請求項 6】**

前記応答阻害剤が、アミノ酸配列 L K K T E T、アミノ酸配列 K L K K T E T又はアミノ酸配列 L K K T E T Qを含む、請求項 1 に記載の組成物。

**【請求項 7】**

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

**【請求項 8】**

前記組成物が、前記被験体に、1 ~ 25 マイクログラムの範囲内の用量の応答阻害剤が投与されるように処方される、請求項 1 に記載の組成物。

**【請求項 9】**

前記組成物が、前記組織中への直接の注入により、あるいは前記被験体への静脈内、腹腔内、筋肉内、皮下、吸入、経皮、もしくは経口投与により投与されるように処方される、請求項 1 に記載の組成物。

**【請求項 10】**

前記組成物が全身投与されるように処方される、請求項 1 に記載の組成物。

**【請求項 11】**

前記組成物が局所投与されるように処方される、請求項 1 に記載の組成物。

**【請求項 12】**

前記組成物が、ゲル、クリーム、ペースト、ローション、スプレー、懸濁、分散、軟膏、水ゲル、もしくは外用薬製剤の形である、請求項 1 に記載の組成物。

**【請求項 13】**

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

**【請求項 14】**

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

**【請求項 15】**

免疫学的応答阻害剤を求めてスクリーニングする方法であって：

免疫学的応答を呈する組織を、候補化合物と接触させ；

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

**【請求項 16】**

免疫学的応答阻害剤を求めてスクリーニングする方法であって：

組織を、候補化合物と接触させ；

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

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

**【請求項 17】**

組織における免疫学的応答阻害剤の產生を刺激できる刺激剤を求めてスクリーニングする方法であって：

免疫学的応答を呈する組織を、候補化合物と接触させ；

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

ことを含む、方法。

【請求項 18】

前記応答阻害剤が LKKTE T ペプチドである、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記 LKKTE T ペプチドがチモシン 4 である、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

組織における免疫学的応答阻害剤の産生を刺激できる刺激剤を求めてスクリーニングする方法であつて：

組織を、候補化合物と接触させ；

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

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

ことを含む、方法。

【請求項 21】

前記応答阻害剤が LKKTE T ペプチドである、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記 LKKTE T ペプチドがチモシン 4 である、請求項 21 に記載の方法。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【発明の詳細な説明】

【発明の名称】反応性化学物質、生物学的物質、もしくは毒素に対する免疫学的応答を、処置もしくは防止するための組成物

【技術分野】

【0001】

関連出願との相互参照

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

【0002】

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

【背景技術】

【0003】

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

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

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

【課題を解決するための手段】

【0005】

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

【発明を実施するための最良の形態】

【0006】

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

皮膚もしくは粘膜のような表面組織の生物学的もしくは免疫学的応答

アレルギー反応による皮膚および他の疾患

化学物質および毒素に対する反応

接触皮膚炎

有毒薦、有毒オーカ、および有毒漆を包含するがこれらに限定されない植物に対する反応

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

爬虫類、特に有毒爬虫類、両生類、および他の動物に咬まれること

毒蛙のような、毒を有する種々の動物との、その皮膚上の接触

呼吸器系および消化器系のアレルギー反応。

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

【0007】

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

【0008】

1 実施形態によれば、本発明は、被験体の組織による、反応性化学物質、生物学的物質、もしくは毒素に対する生物学的もしくは免疫学的応答を、処置、予防、阻害、もしくは抑制するための処置方法であり、このような処置を必要としている被験体へと、アミノ酸配列 L K K T E T、または、生物学的もしくは免疫学的応答阻害活性を有するこれが保存された変異体、好ましくは、K L K K T E T、L K K T E T Q、酸化された T 4、T 4 スルホキシド、T 4 の N 末端変異体、T 4 の C 末端変異体、および T 4 アンタゴニストを包含する、チモシン 4 および / または T 4 アイソフォーム、アナログもしくは誘導体を含むポリペプチドあり得る、生物学的もしくは免疫学的応答阻害剤を含む有効量の組成物を、投与することを含む。

【0009】

本発明により使用されてもよい組成物は、チモシン 4 (T 4) および / または T 4 アイソフォーム、アナログもしくは誘導体のような物質を包含し、酸化された T 4 (酸化型)、T 4 スルホキシド、T 4 の N 末端変異体、T 4 の C 末端変異体、および T 4 アンタゴニスト、アミノ酸配列 L K K T E T、または生物学的もしくは免疫学的応

答阻害活性を有するこれが保存された変異体を含んでいるか、もしくはこれらから本質的になるポリペプチドもしくはペプチドの断片を包含する。国際出願PCT/US99/17282は、本明細書において援用されるが、T4アイソフォームを開示し、アミノ酸配列LKKTEET、または生物学的もしくは免疫学的応答阻害活性を有するこれが保存された変異体同様、本発明により有用であることがあり、本発明と共に利用されることがある。国際出願PCT/GB99/00833(WO99/49883)は、本明細書において援用されるが、酸化型チモシン4を開示し、本発明により利用されることがある。本発明は以下、T4およびT4アイソフォームに関して主に記載されるが、以下の記載は、アミノ酸配列LKKTEET、LKKTEETを含むかもしくはこれらから本質的になるペプチドおよび断片、生物学的もしくは免疫学的応答阻害活性を有するこれが保存された変異体および/またはT4アイソフォーム、酸化型T4、T4スルホキシド、T4のN末端変異体、T4のC末端変異体、およびT4アンタゴニストを包含するアナログもしくは誘導体に同様に適用可能であると意図されることが、理解される。

## 【0010】

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

## 【0011】

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

## 【0012】

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

## 【0013】

多くのT4アイソフォームが同定されており、T4の既知のアミノ酸配列に対して、約70%、もしくは約75%、もしくは約80%、もしくはこれ以上の相同性を有する。このようなアイソフォームは例えば、T4<sup>a1a</sup>、T9、T10、T11、T12、T13、T14、およびT15を包含する。T4同様、T10およびT15アイソフォームは、アクチンを隔離することが示されている。T4、T10、およびT15は、これら他のアイソフォーム同様、アミノ酸配列LKKTEETを共有し、これは、アクチンの隔離もしくは結合を媒介することに関わっていると見られる。如何なる特定の理論にも拘束されるつもりはないが、T4アイソフォームの活性は一部、アクチンを重合させる能力によるのかも知れない。例えば、T4は、皮膚におけるアクチンの重合化を調節し得る。例えば、チモシンは、遊離のGアクチンを隔離させることにより、Fアクチンを脱重合させると見られる。アクチンの重合を調節できるT4の能力はこれゆえ、全てもしくは一部、LKKTEET配列を介して、アクチンを結合させるもしくは隔離させるその能力によるのかも知れない。これゆえ、T4と同様に、アミノ酸配列LKKTEETを有するT4アイソフォームを包含する、アクチンに結合したりもしく

は隔離させる、またはアクチンの重合を調節する他の蛋白は、単独でももしくはT 4との組み合わせでも、本明細書において説明されるように、有効であることが多い。

【0014】

これゆえ、T 4<sup>a1a</sup>、T 9、T 10、T 11、T 12、T 13、T 14、およびT 15のような既知のT 4アイソフォームが、まだ同定されていないT 4アイソフォーム同様、本発明の方法において有用であることが、特に見込まれる。このように、T 4アイソフォームは、被験体において実施される方法を包含する本発明の方法において有用である。本発明はこれゆえ更に、T 4同様、T 4アイソフォームたるT 4<sup>a1a</sup>、T 9、T 10、T 11、T 12、T 13、T 14、およびT 15、ならびに医薬的に許容可能な担体を含む医薬組成物を提供する。

【0015】

加えて、適切な隔離アッセイ、結合アッセイ、移動アッセイ、もしくは重合化アッセイにおいて実証されるような、または例えば、LKKTEETのような、アクチンの結合を媒介するアミノ酸配列の存在により同定されるような、アクチン隔離もしくは結合能を有するか、またはアクチンを可動化もしくはアクチンの重合を調節できる他の応答阻害剤もしくは蛋白は同様に、本発明の方法において用いられ得る。このような蛋白は、例えば、ゲルゾリン、ビタミンD結合蛋白(DBP)、プロフィリン、コフィリン、デパクチン、Dnase1、ビリン、フラグミン、セベリン、キャップ蛋白、-アクチニン、およびアクメンチンを包含する。このような方法は被験体において実施されるものも包含するので、本発明は更に、医薬組成物を提供し、本明細書において説明したような、ゲルゾリン、ビタミンD結合蛋白(DBP)、プロフィリン、コフィリン、デパクチン、Dnase1、ビリン、フラグミン、セベリン、キャップ蛋白、-アクチニン、およびアクメンチンを含む。これゆえ、本発明は、アミノ酸配列LKKTEETおよびこれが保存された変異体を含むEB阻害ポリペプチドの使用を包含する。

【0016】

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

【0017】

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

【0018】

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

【0019】

加えて、反応性化学物質、生物学的物質、もしくは毒素に対する生物学的もしくは免疫学的応答の抑制を補助する他の物質が、本明細書において記載されるような応答阻害剤と

共に、本組成物へと加えられてもよい。このような他の物質は、血管新生剤、成長因子、細胞分化を目指す物質、細胞移動を促進する物質、および組織において細胞外マトリックス材料の準備を刺激する物質を包含する。例えば、限定ではなく、本明細書において記載されるような応答阻害剤は単独でももしくは組み合わせでも、以下の物質のいずれか1種以上と組み合わせて加えられ得る：

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

#### 【 0 0 2 0 】

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

#### 【 0 0 2 1 】

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

#### 【 0 0 2 2 】

適切な製剤は、本明細書において記載されるような応答阻害剤を、約 0 . 0 0 1 ~ 5 0 重量%の範囲内の、より好ましくは約 0 . 0 1 ~ 0 . 1 重量%の範囲内の、最も好ましくは約 0 . 0 5 重量%の濃度で包含してもよい。

#### 【 0 0 2 3 】

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

#### 【 0 0 2 4 】

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

#### 【 0 0 2 5 】

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

されてもよい。本明細書において記載されるような応答阻害剤の遺伝子発現を調節する該刺激剤は、低分子干渉RNA(siRNA)であってもよい。

#### 【0026】

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

#### 【0027】

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

#### 【0028】

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

#### 【0029】

本発明は尚更に、組織における、本明細書において記載されるような応答阻害剤の産生を刺激できる、本明細書において記載されるような刺激剤を求めてスクリーニングする方法に關し、これは、本明細書において記載されるような生物学的もしくは免疫学的応答を呈する組織を、候補化合物と接触させ；該組織における、本明細書において記載されるようなT4もしくはもう1つ別の応答阻害剤の活性を測定し、ここで、該組織における、本明細書において記載されるようなT4もしくはもう1つ別の応答阻害剤の活性の上昇が、該候補化合物を欠いている対応する組織におけるこのような応答阻害剤の活性のレベルと比較され、これが、該化合物が該刺激剤を誘導できることを指し示すことを含む。

#### 【0030】

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

#### 【実施例】

#### 【0031】

有毒薦への被曝による、目に見える発赤、硬化、腫れ、および紅斑を有する皮膚表面の1領域が、2重量%T4を含有する医薬品の局所適用により処置された一方、同じ皮膚表面上の、有毒薦への被曝による、目に見える発赤、硬化、腫れ、および紅斑を有するもう1つ別の領域が、処置されないままにされた。1日後、処置領域中の硬化および紅斑が有意に、未処置領域に比較すると抑制され、該処置領域の痒みは有意に、該未処置領域よりも軽かった。