(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2021-504391
(P2021-504391A)
(43)公表日　令和3年2月15日(2021.2.15)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 48/00	***(2006.01)***	A61K	48/00	4C076
A61P 17/14	***(2006.01)***	A61P	17/14	4C083
A61K 31/713	***(2006.01)***	A61K	31/713	4C084
A61K 9/51	***(2006.01)***	A61K	9/51	4C086
A61K 47/10	***(2006.01)***	A61K	47/10	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 20 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2020-529250 (P2020-529250)
(86)(22)出願日　平成30年10月23日 (2018.10.23)
(85)翻訳文提出日　令和2年7月15日 (2020.7.15)
(86)国際出願番号　PCT/US2018/056972
(87)国際公開番号　WO2019/108321
(87)国際公開日　令和1年6月6日 (2019.6.6)
(31)優先権主張番号　62/592,566
(32)優先日　平成29年11月30日 (2017.11.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

(71)出願人　520141449
マイクロキュアーズ,　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国カリフォルニア州９５０６０・サンタ　クルズ・シルヴァー　ストリート　１０５
(74)代理人　110001379
特許業務法人　大島特許事務所
(72)発明者　オルーク、ブライアン
アメリカ合衆国ニューヨーク州１１５７０・ロックヴィル　センター・インターヴェール　９

Fターム(参考)　4C076 AA65　AA71　BB31　CC18　EE16
EE23　EE37　EE38

最終頁に続く

(54)【発明の名称】毛包および発毛を修復する方法

(57)【要約】
本開示は、ヒトＦｉｄｇｅｔｉｎ様２核酸に対するｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡを用いて、発毛と毛包修復を増進する方法を提供する。具体的には、本開示は、ヒトＦｉｄｇｅｔｉｎ様２核酸に対するｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡを含む組成物、およびその組成物の使用方法を提供する。さらに、ヒトＦｉｄｇｅｔｉｎ様２核酸に対するｓｉＲＮＡの配列、および上記組成物の製剤化を開示する。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
皮膚の毛包の成長を増進する方法であって、
皮膚の毛包の成長増進に有効なヒトＦｉｄｇｅｔｉｎ様２をコードするＤＮＡまたはＲＮＡに対するｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡを、皮膚に直接投与する方法。
【請求項２】
皮膚の発毛を促進する方法であって、
皮膚の発毛促進に有効なヒトＦｉｄｇｅｔｉｎ様２をコードするＤＮＡまたはＲＮＡに対するｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡを、皮膚に直接投与する方法。
【請求項３】
皮膚内のサイトケラチン１４の発現を増加させる方法であって、
皮膚内のサイトケラチン１４の発現増加に有効なヒトＦｉｄｇｅｔｉｎ様２をコードするＤＮＡまたはＲＮＡに対するｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡを、皮膚に直接投与する方法。
【請求項４】
請求項１～３のいずれかに記載の方法であって、
前記ヒトＦｉｄｇｅｔｉｎ様２が、配列番号２に記載のアミノ酸からなる方法。
【請求項５】
請求項１～４のいずれかに記載の方法であって、
前記ｓｉＲＮＡが投与される方法。
【請求項６】
請求項１～４のいずれかに記載の方法であって、
前記ｓｈＲＮＡが投与される方法。
【請求項７】
請求項５に記載の方法であって、
前記ヒトＦｉｄｇｅｔｉｎ様２をコードするＤＮＡまたはＲＮＡに対する前記ｓｉＲＮＡが、少なくとも１つの２´－糖修飾を有する方法。
【請求項８】
請求項６に記載の方法であって、
前記ヒトＦｉｄｇｅｔｉｎ様２をコードするＤＮＡまたはＲＮＡに対する前記ｓｈＲＮＡが、少なくとも１つの２´－糖修飾を有する方法。
【請求項９】
請求項１～８のいずれかに記載の方法であって、
前記ｓｉＲＮＡまたは前記ｓｈＲＮＡが、前記ヒトＦｉｄｇｅｔｉｎ様２をコードするｍＲＮＡを対象にする方法。
【請求項１０】
請求項１～９のいずれかに記載の方法であって、
前記ｓｉＲＮＡまたは前記ｓｈＲＮＡが、前記ヒトＦｉｄｇｅｔｉｎ様２をコードするＤＮＡを対象にする方法。
【請求項１１】
請求項１、２、３、４、５、７、９、または１０のいずれかに記載の方法であって、
前記ｓｉＲＮＡが、配列番号３、４、５、６、７、８、９、または１０に記載の配列からなる方法。
【請求項１２】
請求項１、２、３、４、５、７、９、１０、または１１のいずれかに記載の方法であって、
前記ｓｉＲＮＡが、ナノ粒子でカプセル化されている方法。
【請求項１３】
請求項１、２、３、４、５、７、９、１０、１１、または１２のいずれかに記載の方法であって、

前記ｓｉＲＮＡが、ポロキサマーナノ粒子でカプセル化されている方法。
【請求項１４】
（ｉ）皮膚の毛包の成長増進に有効なヒトＦｉｄｇｅｔｉｎ様２をコードするＤＮＡまたはＲＮＡに対するｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡと、
（ｉｉ）界面活性剤と、を含むシャンプー組成物。
【請求項１５】
請求項１４に記載のシャンプー組成物であって、
ラウリル硫酸ナトリウム、ラウレス硫酸ナトリウム、およびコカミドプロピルベタインのうちの、１つまたは複数を含むシャンプー組成物。
【請求項１６】
（ｉ）皮膚の毛包の成長増進に有効なヒトＦｉｄｇｅｔｉｎ様２をコードするＤＮＡに対するｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡを含有し、かつ、
（ｉｉ）マイクロニードルアレイに収容される、組成物。
【請求項１７】
請求項１６に記載の組成物であって、
前記マイクロニードルアレイが、デキストラン、ヒアルロン酸、およびＰＶＰのうちの、１つまたは複数からなる構造を含む組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（関連出願の相互参照）
本出願は、２０１７年１１月３０日出願の米国仮特許出願第６２／５９２，５６６号明細書の利益を主張する。この出願の内容は、本明細書で言及することをもって本明細書の一部とする。
【背景技術】
【０００２】
本出願で参照される全ての刊行物、特許、特許出願刊行物、および書籍の記載内容は、本発明が関係する技術をより完全に説明するために、その全体が参照として本出願に組み込まれる。
【０００３】
抜け毛は、男女両方にとって、審美的および美容的に重大な関心事である。毛包を修復するための、および／または発毛を増進するための、より良い方法が望まれている。
【０００４】
本発明は、このような必要性に対処するものである。
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００５】
本発明は、皮膚の毛包の成長を増進する方法であって、皮膚の毛包の成長増進に有効なヒトＦｉｄｇｅｔｉｎ様２をコードするＤＮＡまたはＲＮＡに対するｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡを、上記皮膚に直接投与する方法を提供する。
【０００６】
また、本発明は、皮膚の発毛を促進する方法であって、皮膚の発毛促進に有効なヒトＦｉｄｇｅｔｉｎ様２をコードするＤＮＡまたはＲＮＡに対するｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡを、上記皮膚に直接投与する方法を提供する。
【０００７】
また、本発明は、皮膚でのサイトケラチン１４の発現を増加させる方法であって、皮膚でのサイトケラチン１４の発現増加に有効なヒトＦｉｄｇｅｔｉｎ様２をコードするＤＮＡまたはＲＮＡに対するｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡを、上記皮膚に直接投与する方法を提供する。
【０００８】

本発明は、（ｉ）皮膚の毛包の成長増進に有効なヒトＦｉｄｇｅｔｉｎ様２をコードするＤＮＡまたはＲＮＡに対するｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡと、（ｉｉ）界面活性剤と、を含むシャンプー組成物を提供する。

【図面の簡単な説明】

【０００９】

【図１】毛包が除去されたマウスの皮膚部分に、ポロキサマーＦＬ２－ｓｉＲＮＡを処置した。８日後に撮影された、対照－ｓｉＲＮＡ群およびＦＬ２－ｓｉＲＮＡ群の二分皮膚切片の、代表的なＨ＆Ｅ染色の結果を示す。対照－ｓｉＲＮＡ群のマウスでは、表皮に上皮の過形成が現れているのに対し、ＦＬ２－ｓｉＲＮＡを処置されたマウスでは、毛包が除去された部位内に、サイトケラチン１４陽性の毛包が認められる。両端矢印は、初めに毛包除去処置が施された範囲で、識別可能であった範囲を示している。

【図２】２光子共焦点顕微鏡イメージングにより、ＦＬ２－ｓｉＲＮＡがカプセル化されたナノ粒子が、過去に毛包除去処置が施された皮膚で毛包の形成を増進することが示されている。

【図３】ＦＬ２－ｓｉＲＮＡは、熱傷部位の毛包の修復を促進する。ブタの皮膚に麻酔下でＩＩＩ度の熱傷を与え、次いでＦＬ２－ｓｉＲＮＡを局所処置した。５６日目に死亡した後、創傷部を切除し、Ｈ＆Ｅで染色して付帯構造を調査した。ＦＬ２－ｓｉＲＮＡを処置した条件では、創傷部に毛包（黒矢印で示されている）が認められたが、対照では認められなかった。

【発明を実施するための形態】

【００１０】

本開示は、皮膚の毛包の成長を増進する方法であって、皮膚の毛包の成長増進に有効なヒトＦｉｄｇｅｔｉｎ様２をコードするＤＮＡまたはＲＮＡに対するｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡを、上記皮膚に直接投与する方法を提供する。

【００１１】

また、本開示は、皮膚の発毛を促進する方法であって、皮膚の発毛促進に有効なヒトＦｉｄｇｅｔｉｎ様２をコードするＤＮＡまたはＲＮＡに対するｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡを、上記皮膚に直接投与する方法を提供する。

【００１２】

また、本開示は、皮膚でのサイトケラチン１４の発現を増加させる方法であって、皮膚でのサイトケラチン１４の発現増加に有効なヒトＦｉｄｇｅｔｉｎ様２をコードするＤＮＡまたはＲＮＡに対するｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡを、上記皮膚に直接投与する方法を提供する。

【００１３】

本方法の一実施形態では、Ｆｉｄｇｅｔｉｎ様２は、配列番号２に記載のアミノ酸からなる。

【００１４】

一実施形態では、ｓｉＲＮＡを投与する。

【００１５】

一実施形態では、ｓｈＲＮＡを投与する。

【００１６】

本方法の一実施形態では、ヒトＦｉｄｇｅｔｉｎ様２をコードするＤＮＡまたはＲＮＡに対するｓｉＲＮＡは、少なくとも１つの２´－糖修飾を有する。

【００１７】

本方法の一実施形態では、ヒトＦｉｄｇｅｔｉｎ様２をコードするＤＮＡまたはＲＮＡに対するｓｈＲＮＡは、少なくとも１つの２´－糖修飾を有する。

【００１８】

本方法の一実施形態では、ｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡは、ヒトＦｉｄｇｅｔｉｎ様２をコードするｍＲＮＡを対象にする。

【００１９】

本方法の一実施形態では、ｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡは、ヒトＦｉｄｇｅｔｉｎ様２をコードするＤＮＡを対象にする。

【００２０】

一実施形態では、ｓｉＲＮＡは、配列番号３、４、５、６、７、８、９、または１０に記載の配列からなる。

【００２１】

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

【００２２】

一実施形態では、Ｆｉｄｇｅｔｉｎ様２は、配列番号２に記載のアミノ酸からなる。一実施形態では、ｓｉＲＮＡを投与する。一実施形態では、ｓｈＲＮＡを投与する。一実施形態では、ヒトＦｉｄｇｅｔｉｎ様２をコードするＤＮＡまたはＲＮＡに対するｓｉＲＮＡは、少なくとも１つの２´－糖修飾を有する。一実施形態では、ヒトＦｉｄｇｅｔｉｎ様２をコードするＤＮＡまたはＲＮＡに対するｓｈＲＮＡは、少なくとも１つの２´－糖修飾を有する。一実施形態では、ｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡはヒトＦｉｄｇｅｔｉｎ様２をコードするｍＲＮＡを対象にする。一実施形態では、ｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡは、ヒトＦｉｄｇｅｔｉｎ様２をコードするＤＮＡを対象にする。一実施形態では、ｓｉＲＮＡは配列番号３、４、５、６、７、８、９、または１０に記載の配列からなる。

【００２３】

一実施形態では、ｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡの投与は、ｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡを含むリポソームを投与することで行われる。一実施形態では、ｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡの投与は、ｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡがカプセル化されたナノ粒子を投与することで行われる。一実施形態では、ｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡの投与は、ポロキサマーを含んだ、ｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡがカプセル化されたナノ粒子を投与することで行われる。

【００２４】

一実施形態では、Ｆｉｄｇｅｔｉｎ様２のインヒビターは、ヒトＦｉｄｇｅｔｉｎ様２をコードするＤＮＡまたはＲＮＡに対するｓｉＲＮＡである。一実施形態では、Ｆｉｄｇｅｔｉｎ様２のインヒビターは、ヒトＦｉｄｇｅｔｉｎ様２をコードするＤＮＡまたはＲＮＡに対するｓｈＲＮＡである。

【００２５】

一実施形態では、Ｆｉｄｇｅｔｉｎ様２のインヒビターは、皮膚に局所投与される。一実施形態では、Ｆｉｄｇｅｔｉｎ様２のインヒビターは、インヒビターを溶出するリザーバ（reservoir）、例えば溶出皮膚パッチ（eluting skin patch）により投与される。一実施形態では、Ｆｉｄｇｅｔｉｎ様２のインヒビターは、マイクロニードルパッチにより投与され、マイクロニードルパッチは、皮膚と接したときや皮膚に接着されたとき、ｓｉＲＮＡ等のＦｉｄｇｅｔｉｎ様２のインヒビターを皮膚中に送り込む。

【００２６】

一実施形態では、Ｆｉｄｇｅｔｉｎ様２は、ヒトＦｉｄｇｅｔｉｎ様２である。

【００２７】

処置で投与されるインヒビターの投与量は、因子に応じて変化する。因子としては、例えば、特定インヒビターの薬力学的特性、投与方法、および投与経路と、レシピエントの年齢、性別、代謝速度、吸収効率、健康状態、および体重と、症状の性質および程度と、併用される投与処置の種類と、インヒビターを用いた処置の頻度および所望の治療効果等とが挙げられる。

【００２８】

インヒビターの投与単位は、単一の化合物から構成されてもよいし、例えば、１つまたは複数の発毛促進化合物との混合物から構成されてもよい。

【００２９】

一実施形態では、本明細書に記載される方法または組成物に用いられるｓｉＲＮＡ（低

分子干渉ＲＮＡ）は、Ｆｉｄｇｅｔｉｎ様２タンパク質をコードするｍＲＮＡ配列に対して相補的な部分を含む。一実施形態では、Ｆｉｄｇｅｔｉｎ様２タンパク質は、ヒトＦｉｄｇｅｔｉｎ様２タンパク質である。一実施形態では、ｍＲＮＡはＮＣＢＩ基準配列ＮＭ＿１０１３６９０．４（配列番号１）に記載のＤＮＡ配列によってコードされ、ｓｉＲＮＡはＦｉｄｇｅｔｉｎ様２タンパク質の発現を阻害するのに有効である。一実施形態では、Ｆｉｄｇｅｔｉｎ様２タンパク質は、配列番号２に記載の配列を有する連続アミノ酸残基を含む。

【００３０】

一実施形態では、ｓｉＲＮＡは、二本鎖部分（デュプレックス）を含む。一実施形態では、ｓｉＲＮＡの長さは、１９～２５ヌクレオチドである。一実施形態では、ｓｉＲＮＡの長さは、２０～２５ヌクレオチドである。一実施形態では、ｓｉＲＮＡは、１９～２１のコアＲＮＡデュプレックスを含み、１または２ヌクレオチドの３′オーバーハングが、単鎖または両鎖上に独立して存在する。ｓｉＲＮＡは、５′がリン酸化されていてもされていなくてもよく、有効性および／またはヌクレアーゼ分解に対する耐性を改善するために、当分野で公知の任意の修飾によって修飾されてもよい。一実施形態では、ｓｉＲＮＡは、１つまたは複数の細胞に導入されるように投与されてもよい。一実施形態では、ｓｉＲＮＡは、５′がリン酸化されている。一実施形態では、ｓｉＲＮＡの重複していない部分の全長は、Ｆｉｄｇｅｔｉｎ様２タンパク質をコードするｍＲＮＡの一部分と完全に相補的である。

【００３１】

一実施形態では、ｓｉＲＮＡの鎖の５′末端残基は、リン酸化されている。一実施形態では、ｓｉＲＮＡのアンチセンス鎖の５′末端残基は、リン酸化されている。一実施形態では、本発明のｓｉＲＮＡは、二本鎖ＲＮＡを含み、二本鎖ＲＮＡのうちの一鎖は、Ｆｉｄｇｅｔｉｎ様２タンパク質をコードする遺伝子のＲＮＡ転写物の一部分と、８０％、８５％、９０％、９５％、または１００％相補的である。一実施形態では、Ｆｉｄｇｅｔｉｎ様２タンパク質をコードする遺伝子のＲＮＡ転写物は、ｍＲＮＡである。一実施形態では、Ｆｉｄｇｅｔｉｎ様２タンパク質は、ヒトＦｉｄｇｅｔｉｎ様２タンパク質である。一実施形態では、本発明のｓｉＲＮＡは、ＲＮＡの一鎖が、Ｆｉｄｇｅｔｉｎ様２タンパク質をコードする遺伝子のＲＮＡ転写物における１８～２５個の連続したヌクレオチドの一部分と、同じ配列を有する部分を含んだ、二本鎖ＲＮＡを含む。一実施形態では、Ｆｉｄｇｅｔｉｎ様２タンパク質は、ヒトＦｉｄｇｅｔｉｎ様２タンパク質である。さらに別の実施形態では、本発明のｓｉＲＮＡは、非ヌクレオチドリンカーによって両鎖が結合された二本鎖ＲＮＡを含む。あるいは、本発明のｓｉＲＮＡは、ループ構造またはステムループ構造等のヌクレオチドリンカーによって両鎖が結合された二本鎖ＲＮＡを含み得る。一実施形態では、ＲＮＡの両鎖は、ループ構造またはステムループ構造等のヌクレオチドリンカーによって結合されていない。

【００３２】

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

【００３３】

別の実施形態では、本発明のｓｉＲＮＡは、少なくとも１つの２′－糖修飾を含む。別の実施形態では、本発明のｓｉＲＮＡは、少なくとも１つの核酸塩基修飾を含む。別の実施形態では、本発明のｓｉＲＮＡは、少なくとも１つのリン酸バックボーン修飾を含む。

一実施形態では、本発明のｓｉＲＮＡ、は少なくとも１つの２´－Ｏ－メチル修飾を含む。一実施形態では、本発明のｓｉＲＮＡ、は少なくとも１つのホスホロジチオエート（ＰＳ２）を含む。

【００３４】

本明細書で用いられる「少なくとも１つ」は、１つまたは複数を意味する。

【００３５】

一実施形態では、Ｆｉｄｇｅｔｉｎ様２タンパク質のＲＮＡｉ阻害は、ショートヘアピンＲＮＡ（「ｓｈＲＮＡ」）によってもたらされる。ｓｈＲＮＡは、ベクターを用いた形質導入によって、適切な細胞に導入することができる。一実施形態では、ベクターは、レンチウイルスベクターである。一実施形態では、ベクターは、プロモーターを含む。一実施形態では、プロモーターは、Ｕ６またはＨ１プロモーターである。一実施形態では、ベクターによってコードされるｓｈＲＮＡは、標的遺伝子／ｍＲＮＡに相補的な、１９～２９ヌクレオチドの範囲を有する第１ヌクレオチド配列であり、この場合、ｍＲＮＡはＦｉｄｇｅｔｉｎ様２タンパク質をコードする。一実施形態では、Ｆｉｄｇｅｔｉｎ様２タンパク質は、ヒトＦｉｄｇｅｔｉｎ様２タンパク質である。また、一実施形態では、ベクターによってコードされるｓｈＲＮＡは、４～１５ヌクレオチドの短鎖スペーサー（ハイブリダイズしないループ）および第１ヌクレオチド配列の逆相補物である１９～２９ヌクレオチド配列を含む。一実施形態では、ｓｈＲＮＡの細胞内プロセシングから生じるｓｉＲＮＡは、１または２ヌクレオチドのオーバーハングを有する。一実施形態では、ｓｈＲＮＡオーバーハングの細胞内プロセシングから生じるｓｉＲＮＡは、２つの３´オーバーハングを有する。一実施形態では、オーバーハングはＵＵである。

【００３６】

一実施形態では、本発明のＦＬ２は、以下のＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿１０１３６９０．４（配列番号１）（ヒトＦｉｄｇｅｔｉｎ様２をコードする核酸）によってコードされる。

【００３７】

【化１】

1 agtgagctat ggggacacta ctgcactgta gcctgggcaa cagagcaaga ccttgtctca
61 aaaatgtata tatattttgg gctttttttc ctaaaacggg aactacaaca gcatatttgc
121 gagctgatga gagtgaccca gcagagaggg aaatggatca gctctgttga agatgcactg
181 gacaccagaa cacgcccagc ccctcaacca gtggccagag cagcacctgg acgtctcctc
241 caccaccccg tcgccggccc acaagttgga gttgcccccc gggggtcgcc aacgctgcca
301 ctacgcttgg gcacacgacg acatctcagc cctcactgcc tccaacctcc taaagcgcta
361 tgcagagaag tactctgggg tcttggattc tccctacgag cgtccggccc tgggcgggta
421 cagcgacgcc tccttcctca acggcgccaa aggggatccc gagccctggc cagggccgga
481 gccaccctac cccttggcct cactccacga aggcctccca ggaaccaaat cgggcggtgg
541 cggcggttcc ggggccctgg ggggctcccc agttttagcc gggaacctcc ctgaaccccc
601 ctacgccggc aatgcgtgcg ggggcccatc ggcggcgccc gagtacgcgg ccggctacgg
661 cgggggggtac ctggcgccgg gttactgcgc gcagacgggc gccgcgctgc ccccgccgcc
721 cccggccgcg ctcctgcagc ccccaccgcc tccggggtac gggccctcag cgccgctgta
781 caactatccc gcaggggggct acgcagcgca gcccggctat ggcgcgctcc cgccgccccc
841 aggcccaccc ccggcccccct acctgacccc gggcctgccc gcgcccacgc ccctgcccgc
901 gccggcaccg cccaccgcct atggcttccc cacggccgcg ccgggtgccg aatccgggct
961 gtcgctgaag cgcaaggccg ccgacgaggg gcccgagggc cgctaccgca agtacgcgta
1021 cgagcccgcc aaggcccccg tggctgacgg agcctcctac cccgccgcgg acaacggcga
1081 atgtcggggc aacgggttcc gggccaagcc gccaggagcc gcggaggagg cgtcgggcaa
1141 gtacggtggc ggcgtccccc tcaaggtcct gggctccccc gtctacggcc cgcaactgga
1201 gcccttgaa aagttcccgg agcgggcccc ggctcctcgt gggggggttcg ccgtgccgtc
1261 gggggagact cccaaaggcg tggaccctgg ggccctggag ctggtgacga gcaagatggt
1321 ggactgcggg cccccggtgc agtgggcgga tgtggcgggc cagggcgcgc tcaaggcggc
1381 gctggaggag gagctggtgt ggcccctgct caggccgccc gcctacccgg gcagcctgcg
1441 cccgccgcgg accgtcctgc tctttgggcc gcgggggcgcg ggcaaagcgc tgctgggccg
1501 ctgcctcgcc acgcagctgg gcgccacgct gttgcgcctg cgcggcgcga ccctggctgc
1561 gcccggcgcc gccgagggcg cgcgcctcct ccaggccgcc ttcgcggccg cgcgctgccg
1621 cccaccctcc gtactcctca tcagcgagct agaggcgctg ctccccgccc gggacgacgg
1681 cgcggcggca gggggcgcgc tgcaggtgcc gctcctggcc tgcctggacg ggggctgcgg
1741 cgcgggggct gacggcgtgc tggttgtggg caccacctcg cggcccgcgg ctctggacga

【００３８】

【化２】

1801 ggcgacccgc cggcgcttct ctctccgctt ctacgtggcg ctgcccgaca gcccggcccg
1861 cgggcagatc ctgcagcggg cgctggccca gcagggctgc gcgctcagtg agcgggaact
1921 ggcggcgctg gtgcagggca cgcagggctt ctctgggggc gagctggggc agctgtgcca
1981 gcaggcggcg gccggggcgg gcctcccggg gctgcagcgc ccctctcct acaaggacct
2041 ggaggcggcg ctggccaagg tgggccctag ggcctctgcc aaggaactgg actcgttcgt
2101 ggagtgggac aaaatgtacg gctccggaca ctgacggcgc gcgggggagg ccgcgggagc
2161 cgcagtccct ccgtccccgc cgcctccgcg tgggagggat gtcactgact aaacccggct
2221 ggcaggggct ggagtggtga atgtgggatc ggggacagga ggggtctgcc ggtggatatt
2281 tttttttcg tgggaaggaa aatgcttctg ccaggcagat gccatatgcg ccgtgtactc
2341 aggtttttcc tatttattgt ggactggaag ctcgccatct ccgccccggca gaccgggcag
2401 atccggcatg ggctggcacc cggggcctta agaactcctg ctctcttgcc acaacgcttt
2461 tgtctcctcg ctatctgaat ggcaccctcc ttctccctca ctctctccat cccattctct
2521 gcattctctt ggttttctct ccctttgct ttgtcgctga cacccctgcc cacccatgc
2581 tggccctgtt tctctcctgc ccctccctcc ccagctctcc atccctcacc ctctgtgctt
2641 ctgtctccat ccctggctct ccagcgtccc tggccttttg gtccctgagc tttaatgcct
2701 ttccctgcct tctgttctta tttggactgc agtggccctt tgcaggagct ctggaggccc
2761 aggggctgag gaggagggtt acccctctac ccatctgaaa cctagggtct agggggatca
2821 aggaaaaaaa gtccccaaag aaggggaatt ttttgtttgt ttttgagggg agatcccaga
2881 aatgtagctt gtttcatatt ttagtcttct tatttttgta aaatgtgtag aatttgctgt
2941 ttttcttttt cttttgacaa ctcaggaaga aactgacctc agaaagaatg ttagactttg
3001 gctgctctcc tgtgtgcccc tcacacctgc cccctccccc ccactccatc caggggacca
3061 aattctccca gacactcaaa aaatgagact tacggggaag gggagaggaa gacccagagg
3121 cctcagtgaa accccagcta ttcctggtca gaagcagaat gtattcctaa gggcttcctc
3181 cccagggccg aggcctaggc atgaatgtgg ggagtgggct gtggggtttg agagaaggga
3241 ggccttattc ctctcctgct gctccccacc ccctgcccca cccaaccccc ccgctgagtg
3301 ttttctgtga agggctatcc agagttagga tgcccttgcc caattccttc ctgagaccca
3361 gaaggtaggg tgggagggcc caaatgggaa ggtgacctaa gcagaaagtc tccagaaagg
3421 tcatgtcccc tggccctgcc ttggcagagg tccccagtga cttatgctag gaggattcca
3481 tctgggtaga cagtctggcc acaaaatcag ctactggacc tcagccatct ctgctggagg
3541 ctctgaggag gagtgagcat ccctcacttg tgggggctct gtgaggaaat gtgccttccc
3601 cattcccccg gagtcctagg tctggagctc cagggctggg agagggtgag ggagatgggc
3661 aggggtgttt tctctgacct tgggggcttа gtctcagtcc tgcctgaact ttccactagg
3721 cttggaaccc ttccaagaac catatttctc tccttcccac caattttccc ttgatgaggc

【００３９】

【化３】

3781 tttagcagtt tgctcccacc acccccagcc catttcacaa ctctgatctt agtccaaagc
3841 aggggacacg ccccccccacc accacttttt ctctctccca tctcagcctc ctgtgcagtt
3901 ccttgcctgc ccgtgcattt cctagagtct actgcctccc ccctggctgg gagggtgtct
3961 ggggggggatc tttcaggggc cctggcaccc agggcctgtg ctggcctagg agtgctgacc
4021 agaaggctgc tctgttcccc cccacccccg ttgctttctg gccccctctt tggagccagc
4081 cacccacagg gctttggtgc ctcagaagca gtgggctgcc gggtcacagc cgcaggctgc
4141 aaaagaccct cggagggagc atggagtgag gggttctctc tcaggtgtgt atgtattggg
4201 gggtgggggt gggtggaggg tgtcagggaa gttggggtgg gatcccagcc ttcccttcaa
4261 gaggcaggga gctctgggag gtggagtccc caccgctttc tctactaggc tcctcctgtt
4321 ccccaggctt ggggagcttt gcacaaggag actgccccca gcctagtggc acctacctca
4381 tgggctctgg ggcaggtagg ggaagggcca gtccagctct ggtaatgctg gggggaggca
4441 taccaaagaa tccaggggca gggagtgggg agggtgactt ccgagctggc ctctcccctt
4501 cctctaccca gactggggct gggatcctct cctcccgctg taaccatttc tacctcattt
4561 tgctgcgtgt tgtacatgga cgtatttatc tcctgtctga cgatgctctg cagttgtggt
4621 ctgtctacct cagaagagac tgtattttaa aagaaagtat tacacagtat taaagcgatg
4681 acatgtggtt tgcaaaaaaa aaaaaaaaaa a.

【００４０】

一実施形態では、ＦＬ２タンパク質配列は、以下の配列からなる。

ＭＨＷＴＰＥＨＡＱＰＬＮＱＷＰＥＱＨＬＤＶＳＳＴＴＰＳＰＡＨＫＬＥＬＰＰＧＧＲＱ
ＲＣＨＹＡＷＡＨＤＤＩＳＡＬＴＡＳＮＬＬＫＲＹＡＥＫＹＳＧＶＬＤＳＰＹＥＲＰＡＬ
ＧＧＹＳＤＡＳＦＬＮＧＡＫＧＤＰＥＰＷＰＧＰＥＰＰＹＰＬＡＳＬＨＥＧＬＰＧＴＫＳ
ＧＧＧＧＧＳＧＡＬＧＧＳＰＶＬＡＧＮＬＰＥＰＬＹＡＧＮＡＣＧＧＰＳＡＡＰＥＹＡＡ
ＧＹＧＧＧＹＬＡＰＧＹＣＡＱＴＧＡＡＬＰＰＰＰＰＡＡＬＬＱＰＰＰＰＰＧＹＧＰＳＡ
ＰＬＹＮＹＰＡＧＧＹＡＡＱＰＧＹＧＡＬＰＰＰＰＧＰＰＰＡＰＹＬＴＰＧＬＰＡＰＴＰ
ＬＰＡＰＡＰＰＴＡＹＧＦＰＴＡＡＰＧＡＥＳＧＬＳＬＫＲＫＡＡＤＥＧＰＥＧＲＹＲＫ
ＹＡＹＥＰＡＫＡＰＶＡＤＧＡＳＹＰＡＡＤＮＧＥＣＲＧＮＧＦＲＡＫＰＰＧＡＡＥＥＡ
ＳＧＫＹＧＧＧＶＰＬＫＶＬＧＳＰＶＹＧＰＱＬＥＰＦＥＫＦＰＥＲＡＰＡＰＲＧＧＦＡ
ＶＰＳＧＥＴＰＫＧＶＤＰＧＡＬＥＬＶＴＳＫＭＶＤＣＧＰＰＶＱＷＡＤＶＡＧＱＧＡＬ
ＫＡＡＬＥＥＥＬＶＷＰＬＬＲＰＰＡＹＰＧＳＬＲＰＰＲＴＶＬＬＦＧＰＲＧＡＧＫＡＬ
ＬＧＲＣＬＡＴＱＬＧＡＴＬＬＲＬＲＧＡＴＬＡＡＰＧＡＡＥＧＡＲＬＬＱＡＡＦＡＡＡ
ＲＣＲＰＰＳＶＬＬＩＳＥＬＥＡＬＬＰＡＲＤＤＧＡＡＡＧＧＡＬＱＶＰＬＬＡＣＬＤＧ
ＧＣＧＡＧＡＤＧＶＬＶＶＧＴＴＳＲＰＡＡＬＤＥＡＴＲＲＲＦＳＬＲＦＹＶＡＬＰＤＳ
ＰＡＲＧＱＩＬＱＲＡＬＡＱＱＧＣＡＬＳＥＲＥＬＡＡＬＶＱＧＴＱＧＦＳＧＧＥＬＧＱ
ＬＣＱＱＡＡＡＧＡＧＬＰＧＬＱＲＰＬＳＹＫＤＬＥＡＡＬＡＫＶＧＰＲＡＳＡＫＥＬＤ
ＳＦＶＥＷＤＫＭＹＧＳＧＨ（配列番号２）

【００４１】

一実施形態では、ＦＬ２は、天然に存在するバリアントで、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿１０１３６９０．４（配列番号１）と９５％以上の同一性を有する。一実施形態では、ＦＬ２は、天然に存在するバリアントで、ＮＣＢＩ参照配列：ＮＭ＿１０１３６９０．４（配列番号１）と９６％以上の同一性を有する。一実施形態では、ＦＬ２は、天然に存在するバリアントで、ＮＣＢＩ参照配列：ＮＭ＿１０１３６９０．４（配列番号１）と９７％以上の同一性を有する。一実施形態では、ＦＬ２は、天然に存在するバリアントで、ＮＣＢ

Ｉ参照配列：ＮＭ＿１０１３６９０．４（配列番号１）と９８％以上の同一性を有する。一実施形態では、ＦＬ２は、天然に存在するバリアントで、ＮＣＢＩ参照配列：ＮＭ＿１０１３６９０．４（配列番号１）と９９％以上の同一性を有する。

【００４２】

一実施形態では、ｓｉＲＮＡは、以下のセンス／アンチセンス配列の組のうちの、いずれか１つを含む。

センス：ＵＵＡＣＡＣＡＧＵＡＵＵＡＡＡＧＣＧＡＵＵ（配列番号３）

アンチセンス：５′　ＵＣＧＣＵＵＵＡＡＵＡＣＵＧＵＧＵＡＡＵＵ（配列番号４）

あるいは、

センス：ＣＡＵＣＵＧＡＡＡＣＣＵＡＧＧＧＵＣＵＵＵ（配列番号５）

アンチセンス：５′　ＡＧＡＣＣＣＵＡＧＧＵＵＵＣＡＧＡＵＧＵＵ（配列番号６）

あるいは、

センス：ＧＵＧＡＣＵＵＡＵＧＣＵＡＧＧＡＧＧＡＵＵ（配列番号７）

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

あるいは、

センス：ＧＧＵＣＡＧＡＡＧＣＡＧＡＡＵＧＵＡＵＵＵ（配列番号９）

アンチセンス：５′　ＡＵＡＣＡＵＵＣＵＧＣＵＵＣＵＧＡＣＣＵＵ（配列番号１０）

【００４３】

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

【００４４】

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

【００４５】

一実施形態では、Ｆｉｄｇｅｔｉｎ様２のインヒビターは、皮膚への処置に適したビヒクルで提供される。一実施形態では、Ｆｉｄｇｅｔｉｎ様２のインヒビターは、皮膚科学的に許容可能なキャリアによって提供される。

【００４６】

一実施形態では、Ｆｉｄｇｅｔｉｎ様２のインヒビターは、Ｆｉｄｇｅｔｉｎ様２のインヒビターを含有する、ポリ乳酸およびグリコール酸（ＰＬＧＡ）のコポリマーがベースである微小球体系または微小カプセル系等の、バルク溶出系（bulk-eroding system）で提供される。一実施形態では、ＰＬＧＡ：エチルセルロース系を、適切なキャリアとして用いてもよい。本発明のこの様態による更なる医薬品は、ポリマーの加水分解が速いポリ（オルト）エステルマトリックスおよびポリ無水物マトリックス等の溶出可能なマトリックス内にＦｉｄｇｅｔｉｎ様２のインヒビターが埋め込まれた、表面溶出系（surface-eroding system）で製剤化してもよい。本発明のこの様態による医薬品は、上記のパルス送達系と、上記の凍結乾燥注射用組成物などの、即時放出系とを組み合わせてで製剤化してもよい。

【００４７】

本発明のインヒビターは、添加剤を含む組成物中で使用してもよい。適切な添加剤の例としては、適切なベースを調製するためのゲル化剤として用いられるアルギン酸ナトリウムと、グアーガムやキサンタンガム等のセルロース誘導体と、水酸化アルミニウムやベントナイト（チキソトロピー性ゲル形成体と呼ばれる）等の無機ゲル化剤と、Ｃａｒｂｏｐｏｌ（商標登録）等のポリアクリル酸誘導体と、ポリビニルピロリドンと、微結晶性セルロースと、カルボキシメチルセルロースとが挙げられる。両親媒性の低分子量および高分子量化合物や、リン脂質もまた適している。ゲルは、例えば、低分子量または高分子量のパラフィン系炭化水素とワセリンの混合物をベースとして、水性ヒドロゲルあるいは疎水性オルガノゲルのいずれかで存在し得る。親水性オルガノゲルは、例えば、高分子量のポ

リエチレングリコールをベースとして調製することができる。これらのゲル状種は、水洗い可能である。疎水性のオルガノゲルもまた、適している。疎水性添加剤は、黄色ワセリン、ワックス、オレイルアルコール、モノステアリン酸プロピレングリコールおよび／またはモノパルミトステアリン酸プロピレングリコール、特にミリスチン酸イソプロピル等を含んでもよい。一実施形態では、インヒビターは、色合いをマッチさせる目的で、１種または複数種の染料、例えば、黄色酸化鉄および／または赤色酸化鉄および／または二酸化チタンを含む組成物中に存在する。組成物は、ゲル、ローション、バーム、ペースト、スプレー、粉末、包帯、創傷包帯、エマルジョン、混合相または両親媒性エマルジョン系（油／水－水／油の混合相）のクリームおよび軟膏、リポソームおよびトランスフェソーム（transfersomes）またはプラスター／バンドエイド型の被覆材等を含む、任意の適切な形態であってよい。Ｆｉｄｇｅｔｉｎ様２のインヒビターを含む組成物に使用できる乳化剤には、陰イオン性、陽イオン性、または中性の界面活性剤、例えば、アルカリ金属石鹸と、金属石鹸と、アミン石鹸と、硫化化合物およびスルホン化化合物と、逆性石鹸と、脂肪族高級アルコールと、例えばラネッテ型（Lanette types）の、ソルビタンおよびポリオキシエチレンソルビタンの部分脂肪酸エステルと、ウールワックスと、ラノリンと、油／水および／または水／油のエマルジョンを調製するためのその他の合成製品等とが含まれる。

【００４８】

Ｆｉｄｇｅｔｉｎ様２のインヒビターを含む組成物はまた、ワセリンと、天然または合成ワックスと、脂肪酸と、脂肪族アルコールと、脂肪酸エステル（例えば、モノグリセリド、ジグリセリド、またはトリグリセリド）とを含んでいてもよい。また、パラフィン油または植物油と、水添ヒマシ油またはココナッツ油と、ブタ脂肪と、合成脂肪（例えば、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、またはステアリン酸をベースとしたＳｏｆｔｉｓａｎ（商標登録））と、Ｍｉｇｌｙｏｌ（商標登録）等のトリグリセリド混合物とが、本明細書に記載の方法で用いられるＦｉｄｇｅｔｉｎ様２のインヒビターを含む組成物の軟膏、クリーム、またはエマルジョンを調製するために、脂質として、脂肪および／または油性および／またはワックス状の成分の形態で用いられてもよい。

【００４９】

浸透圧的に活性な酸性およびアルカリ性溶液、例えば、塩酸、クエン酸、水酸化ナトリウム溶液、水酸化カリウム溶液、炭酸水素ナトリウムもまた、組成物の成分であってよい。また、ｐＨ調整剤として、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、トリス緩衝液、またはトリエタノールアミン等の緩衝液系を用いてもよい。また、安定性を高めるために、安息香酸メチル、安息香酸プロピル（パラベン）、またはソルビン酸等の保存剤を添加してもよい。

【００５０】

ペースト、粉末、および溶液は、局所処置され得るＦｉｄｇｅｔｉｎ様２のインヒビターを含む組成物の更なる形態である。ペーストは、粘着性を付与するためのベースとして、しばしば疎水性または親水性の補助物質を含有するが、固体が非常に高い割合で含まれる疎水性の補助物質が好ましい。粉末または局所処置可能な粉末は、分散性、さらに流動性および滑り性の向上、また凝集防止のために、例えば小麦デンプンまたは米デンプン等のデンプン種、火炎分散された（flame-dispersed）二酸化ケイ素またはケイ質土を含有してもよい（これらは、希釈剤としての役割も果たす）。

【００５１】

一実施形態では、本発明の組成物は、毛髪の成長促進に適切な更なる活性成分を含む。一実施形態では、本発明の組成物は、毛髪の成長促進に適切な更なる活性成分を含まない。

【００５２】

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

【００５３】

一実施形態では、例えば皮膚の組織構造に非連続性や大きな破損を有するなど、処置箇所に創傷がある皮膚に対して実施される方法が、本発明から除外される。創傷の例としては、潰瘍、褥瘡、擦過傷、裂傷、切傷、刺傷等がある。いくつかの実施形態では、美容レーザー処置を受けた皮膚に対して実施される方法が、本発明から除外される。

【００５４】

一実施形態では、サイトケラチン１４、はヒトサイトケラチン１４である。一実施形態では、サイトケラチン１４は、以下の配列を有する。

ＭＴＴＣＳＲＱＦＴＳＳＳＳＭＫＧＳＣＧＩＧＧＧＩＧＧＧＳＳＲＩＳＳＶＬＡＧＧＳＣ
ＲＡＰＳＴＹＧＧＧＬＳＶＳＳＳＲＦＳＳＧＧＡＣＧＬＧＧＧＹＧＧＧＦＳＳＳＳＳＳＦ
ＧＳＧＦＧＧＧＹＧＧＧＬＧＡＧＬＧＧＧＦＧＧＧＦＡＧＧＤＧＬＬＶＧＳＥＫＶＴＭＱ
ＮＬＮＤＲＬＡＳＹＬＤＫＶＲＡＬＥＥＡＮＡＤＬＥＶＫＩＲＤＷＹＱＲＱＲＰＡＥＩＫ
ＤＹＳＰＹＦＫＴＩＥＤＬＲＮＫＩＬＴＡＴＶＤＮＡＮＶＬＬＱＩＤＮＡＲＬＡＡＤＤＦ
ＲＴＫＹＥＴＥＬＮＬＲＭＳＶＥＡＤＩＮＧＬＲＲＶＬＤＥＬＴＬＡＲＡＤＬＥＭＱＩＥ
ＳＬＫＥＥＬＡＹＬＫＫＮＨＥＥＥＭＮＡＬＲＧＱＶＧＧＤＶＮＶＥＭＤＡＡＰＧＶＤＬ
ＳＲＩＬＮＥＭＲＤＱＹＥＫＭＡＥＫＮＲＫＤＡＥＥＷＦＦＴＫＴＥＥＬＮＲＥＶＡＴＮ
ＳＥＬＶＱＳＧＫＳＥＩＳＥＬＲＲＴＭＱＮＬＥＩＥＬＱＳＱＬＳＭＫＡＳＬＥＮＳＬＥ
ＥＴＫＧＲＹＣＭＱＬＡＱＩＱＥＭＩＧＳＶＥＥＱＬＡＱＬＲＣＥＭＥＱＱＮＱＥＹＫＩ
ＬＬＤＶＫＴＲＬＥＱＥＩＡＴＹＲＲＬＬＥＧＥＤＡＨＬＳＳＳＱＦＳＳＧＳＱＳＳＲＤ
ＶＴＳＳＳＲＱＩＲＴＫＶＭＤＶＨＤＧＫＶＶＳＴＨＥＱＶＬＲＴＫＮ（配列番号１１）

【００５５】

一実施形態では、被験者は、アンドロゲン性脱毛症に起因する脱毛を患っている。一実施形態では、被験者は、円形脱毛症に起因する脱毛を患っている。一実施形態では、被験者は、毛包炎に起因する脱毛を患っている。一実施形態では、被験者は、白癬に起因する脱毛を患っている。一実施形態では、被験者は、瘢痕性脱毛症に起因する脱毛を患っている。一実施形態では、被験者は瘢痕性脱毛症を患っていない。一実施形態では、被験者は、美容用品の過剰使用に起因する脱毛を患っている。一実施形態では、被験者は、化粧品の過剰使用に起因する脱毛を患っていない。

【００５６】

本発明では、（ｉ）皮膚の毛包の成長増進に有効な、本明細書に記載のヒトＦｉｄｇｅｔｉｎ様２をコードするＤＮＡまたはＲＮＡに対するｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡと、（ｉｉ）界面活性剤と、を含むシャンプー組成物が提供される。

【００５７】

一実施形態では、シャンプー組成物は、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウレス硫酸ナトリウム、およびコカミドプロピルベタインのうちの、１つまたは複数を含む。

【００５８】

また、本発明は、（ｉ）皮膚の毛包の成長増進に有効なヒトＦｉｄｇｅｔｉｎ様２をコードするＤＮＡに対するｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡを含有し、かつ、（ｉｉ）マイクロニードルアレイに収容される、組成物を提供する。

【００５９】

一実施形態では、マイクロニードルアレイは、デキストラン、ヒアルロン酸、およびＰＶＰのうちの、１つまたは複数からなる構造を含む組成物。

【００６０】

本明細書に記載されている様々な要素の任意の組み合わせは、本明細書中で特に明記されていない限り、または状況に明らかに矛盾していない限り、本発明の範囲内にある。

【００６１】

本発明は、以下に記載される実験の詳細から、さらに良く理解されるであろう。しかしながら、当分野に熟練した者であれば、議論されている具体的な方法および結果は、後の特許請求の範囲でより詳細に記載されているように、単に本発明の例示に過ぎないことを容易に理解するであろう。

【００６２】

実験の詳細

【００６３】

実施例１

【００６４】

まず、毛包が除去された、または毛包を効果的に除去するための処置が施されたモデルマウスの皮膚部位に対し、ＦＬ２の阻害を行う。続いて、ある箇所ではＦＬ２に対するｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡを用いて、また別の箇所では対照を用いて、皮膚を処置する。次いで、処置から８日経過後または１４日経過後に、ＦＬ２処置部位および対照処置部位の皮膚を調査する。

【００６５】

ナノ粒子でカプセル化された形態（例えばポロキサマーナノ粒子）のＦＬ２－ｓｉＲＮＡで処理された皮膚では、対照と比較して、毛包の数と成長（およびサイトケラチン１４の染色）に増加が見られた（図１および図２を参照）。

【００６６】

実施例２

【００６７】

目に見える毛が生えていないヒトの皮膚の一部分で、このヒトの生涯のある時点においてかつては毛を有していた部分に、Ｆｉｄｇｅｔｉｎ様を阻害するｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡの局所処置を施す。局所処置されたｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡは、対照と比較して皮膚の毛包の成長速度および成長程度の増加に効果的であり、そしてその後、毛が生えてくる。

【００６８】

実施例３

【００６９】

目に見える毛が生えていないヒトの皮膚の一部分で、このヒトの生涯のある時点においてかつては毛を有していた部分に、Ｆｉｄｇｅｔｉｎ様２を阻害するｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡの局所処置を施す。局所処置されたｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡは、処置が施された皮膚部位内でのサイトケラチン１４の発現増加に効果的である。

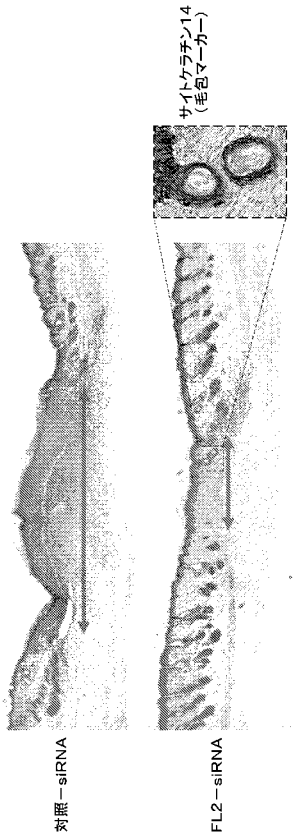
【００７０】

実施例４

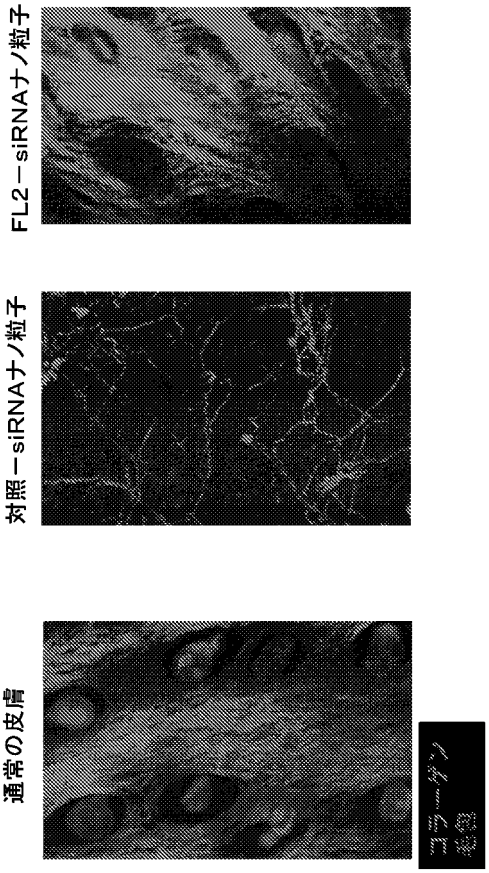
【００７１】

ＦＬ２－ｓｉＲＮＡは、熱傷部位の毛包修復を促進する。ブタに麻酔を投与してＩＩＩ度の熱傷を与え、次いでＦＬ２－ｓｉＲＮＡを局所処置した。５６日目に死亡した後、創傷部を切除し、Ｈ＆Ｅで染色して付帯構造を調査した。ＦＬ２－ｓｉＲＮＡを投与した条件では、創傷部内に毛包（図３の黒矢印で示されている）が認められたが、対照を投与した条件では、認められなかった。ＦＬ２－ｓｉＲＮＡは、毛包の成長に影響を与えた。

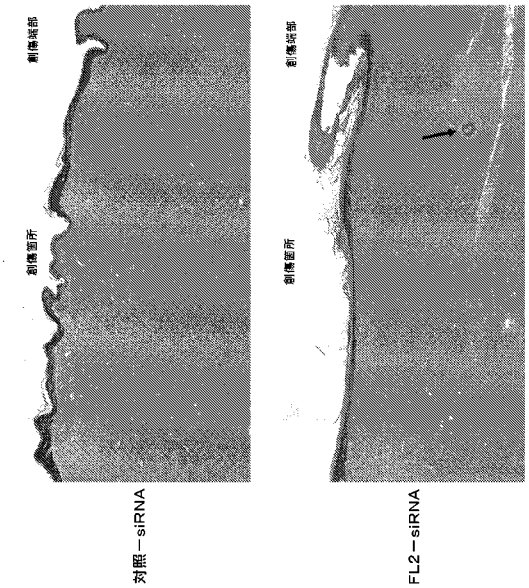
【図１】


サイトケラチン14
（毛包マーカー）
対照－siRNA
FL2－siRNA

【図２】


FL2－siRNAナノ粒子
対照－siRNAナノ粒子
通常の皮膚

【図３】


創傷端部
創傷面所
対照－siRNA
創傷端部
創傷面所
FL2－siRNA

【配列表】
2021504391000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 18/56972

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 9/14; A61K 48/00; C12N 15/11; C12N 15/00; C07H 21/04; A61K 38/00 (2018.01)
CPC - A61K 47/48853; A61K 48/00; C12N 15/113; C12N 15/00; C12N 15/86; C12N 15/867; A61Q 7/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History Document

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2015/0105447 A1 (ALBERT EINSTEIN COLLEGE OF MEDICINE OF YESHIVA UNIVERSITY) 16 April 2015 (16.04.2015), Abstract, para [0026], [0028], [0035], [0056], [0061], [0086], claim 45, and SEQ ID NO: 2	1-4
Y	CHARAFEDDINE et al., Fidgetin-like 2: a microtubule-based regulator of wound healing. J Invest Dermatol. 2015, Vol. 135(9), p. 2309-2318. PDF File: pg 1-18. Abstract; pg 5, para 1; pg 6, top para; and ; pg 18, Fig 5a	1-4
Y	US 2013/0296251 A1 (DAL FARRA et al.) 07 November 2013 (07.11.2013), para [0005], [0101], [0135], and [0140]	3, 4/(3)
A	COULSON-THOMAS et al., Heparan Sulfate Regulates Hair Follicle and Sebaceous Gland Morphogenesis and Homeostasis. J Biol Chem. 2014, Vol. 289(36), p. 25211-26. Abstract	1-4

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 December 2018	12 FEB 2019
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer; Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 18/56972

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 5-13
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I, claims 1-4, directed to a method of enhancing hair follicle growth in skin.

Group II, claims 14-17, directed to a shampoo composition, or a composition.

The inventions listed as Groups I-II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

**********Continued in the extra sheet**********

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-4

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 18/56972

Continuation of:
Box No III (unity of invention is lacking)

Special Technical Feature
Groups I-II are related as a product (Group II) and a method of potentially using the product (Group I).

Group I includes the special technical feature of administering to the skin an amount of a siRNA or shRNA (which is shared with Group II), not required by Group II.

Group II includes the special technical feature of a shampoo composition comprising (ii) a surfactant (claims 14-15), or a composition comprising (ii) a microneedle array (claims 16-17), not required by Group I.

Common Technical Features
The inventions of Groups I-II share the technical features of a siRNA or shRNA directed against a DNA or RNA encoding a human Fidgetin like-2 effective to enhance hair follicle growth in skin (part of claim 14 or 16).

However, these shared technical features do not represent a contribution over prior art as being anticipated by US 2015/0105447 A1 to ALBERT EINSTEIN COLLEGE OF MEDICINE OF YESHIVA UNIVERSITY (hereinafter 'ALBERT') as follows:

ALBERT discloses a siRNA or shRNA directed against a DNA or RNA encoding a human Fidgetin like-2 (para [0086] - 'the inhibitor of Fidgetin is an siRNA or shRNA. ...the Fidgetin is human Fidgetin'; para [0028] - 'the inhibitor of Fidgetin-like 2 is an siRNA or shRNA. ...the nucleic acid is directed against a DNA encoding Fidgetin-like 2 or against an mRNA encoding Fidgetin-like 2'; para [0061] - 'RNAi inhibition of Fidgetin-like 2 protein is effected by a short hairpin RNA ("shRNA"). ...to the target gene/mRNA,... the mRNA encodes Fidgetin-like 2 protein. ... the Fidgetin-like 2 protein is a human Fidgetin-like 2 protein)
– effective to treat wound in skin (para [0086] - 'treating wound in a subject comprising administering to the subject an amount of an inhibitor of Fidgetin effective to treat the wound. ... the inhibitor of Fidgetin is an siRNA or shRNA. ...the Fidgetin is human Fidgetin'; para [0028]; para [0061]).

Although ALBERT does not specifically teach wherein the siRNA or shRNA directed against a DNA or RNA encoding a human Fidgetin like-2 'effective to treat wound in skin' is 'effective to enhance hair follicle growth in skin', this limitation is determined by the inherent property of 'the siRNA or shRNA directed against a DNA or RNA encoding a human Fidgetin like-2 effective to treat wound in skin', as evident by an article entitled 'Fidgetin-like 2: a microtubule-based regulator of wound healing' by CHARAFEDDINE et al. (hereinafter 'Charafeddine'; J Invest Dermatol. 2015, Vol. 135(9), p. 2309-2318. PDF File: pg 1-18), because Charafeddine discloses a study shows that an enhanced hair follicle growth has been seen in a method of using a siRNA against Fidgetin like-2 for treating wound (pg 6, top para - 'histopathology seen in FL2 NPsi-treated wounds was indicative of a well-healed, organized scar. By day 10, further restoration of normal tissue architecture, including higher order structures such as hair follicles, is clearly visible in the FL2 NPsi treated wound but remain absent in controls (Figure 5a)', wherein 'FL2 NPsi' is 'a siRNA directed against a DNA or RNA encoding a human Fidgetin like-2', based on the combination of Charafeddine and ALBERT, and wherein 'FL2 NPsi-treated wounds was indicative of a well -healed...By day 10, further restoration of normal tissue architecture, including higher order structures such as hair follicles' is the indication of 'a siRNA directed against a DNA or RNA encoding a human Fidgetin like-2 effective to enhance hair follicle growth in skin', see the quotations that follow; Abstract - 'Fidgetin-like 2 (FL2), as a fundamental regulator of cell migration that can be targeted in vivo using nanoparticle-encapsulated siRNA to promote wound closure and regeneration'; pg 5, para 1 - 'encapsulated FL2 siRNA (NPsi) to locally and effectively deliver intact siRNA to the wound site'; pg 18, Fig 5a).

Therefore, the disclosure of ALBERT encompasses 'a siRNA or shRNA directed against a DNA or RNA encoding a human Fidgetin like-2 effective to enhance hair follicle growth in skin'.

Without a shared special technical feature, the inventions lack unity with one another.

Groups I-II therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

Continuation of item 4: Claims 5-13 are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4 (a). These claims are improper multiple dependent claims.

Note:

I) Claim 17 contains the first appeared abbreviation "PVP" with no full name introduced.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｑ	*5/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｑ	5/02		
Ａ６１Ｋ	*8/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	8/02		
Ａ６１Ｋ	*8/46*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	8/46		
Ａ６１Ｋ	*8/44*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	8/44		
Ａ６１Ｋ	*9/70*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/70	４０１	
Ａ６１Ｋ	*47/36*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/36		
Ａ６１Ｋ	*47/32*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/32		
Ｃ１２Ｎ	*15/113*	*(2010.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/113	ＺＮＡＺ	

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

Ｆターム(参考)　4C083 AC711 AC781 AD601 BB01 BB53 CC38 EE22 FF01
4C084 AA13 MA16 MA63 NA14 ZA92
4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 MA16 MA37
MA63 NA14 ZA92