

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6607784号
(P6607784)

(45) 発行日 令和1年11月20日(2019.11.20)

(24) 登録日 令和1年11月1日(2019.11.1)

(51) Int.Cl.	F 1
C07K 19/00	(2006.01)
A61K 38/00	(2006.01)
A61K 35/76	(2015.01)
A61P 1/02	(2006.01)
A61P 1/04	(2006.01)

請求項の数 21 (全 61 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-545885 (P2015-545885)
(86) (22) 出願日	平成25年12月6日 (2013.12.6)
(65) 公表番号	特表2016-508121 (P2016-508121A)
(43) 公表日	平成28年3月17日 (2016.3.17)
(86) 國際出願番号	PCT/US2013/073658
(87) 國際公開番号	W02014/089480
(87) 國際公開日	平成26年6月12日 (2014.6.12)
審査請求日	平成28年12月5日 (2016.12.5)
(31) 優先権主張番号	61/734,135
(32) 優先日	平成24年12月6日 (2012.12.6)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)
(31) 優先権主張番号	61/881,266
(32) 優先日	平成25年9月23日 (2013.9.23)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

(73) 特許権者	515153037 ピーアイエヌ ファーマ インコーポレイ テッド アメリカ合衆国 10006 ニューヨー ク州 ニューヨーク スイート317 ボ ンドコレクティブ ブロードウェイ55
(74) 代理人	100095407 弁理士 木村 滉
(74) 代理人	100132883 弁理士 森川 泰司
(74) 代理人	100148633 弁理士 桜田 圭
(74) 代理人	100147924 弁理士 美恵 英樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】免疫抑制性T a t 誘導体ポリペプチドを用いた炎症、自己免疫及び神経変性疾患の治療

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

配列番号9に示されるアミノ酸配列を含み、
免疫抑制活性を有する、
 免疫抑制性転写トランスクレベーター(T a t)誘導体ポリペプチド。

【請求項2】

レンチウイルスT a tタンパク質由来のアルギニンリッチドメインをさらに含む、請求項1に記載の免疫抑制性T a t誘導体ポリペプチド。

【請求項3】

配列番号9に対して、100%の配列同一性を有する、請求項1に記載の免疫抑制性T a t誘導体ポリペプチド。

【請求項4】

請求項1に記載の1種以上の免疫抑制性T a t誘導体ポリペプチド及び薬学上許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項5】

治療を必要とする対象における異常免疫反応によって特徴付けられる疾患の治療のための薬剤の製造における1種以上の免疫抑制性T a t誘導体ポリペプチドの使用であって、前記1種以上の免疫抑制性T a t誘導体ポリペプチドは、請求項1に記載の免疫抑制性T a t誘導体ポリペプチドを含み、前記免疫抑制性T a t誘導体ポリペプチドの投与により対象における免疫システムを抑制することによって疾患を治療すること。

10

20

【請求項 6】

対象において、抗原提示細胞制御性マクロファージ (A R e g s) における F a s リガンド (F a s L) の発現を促進する薬剤の製造における 1 種以上の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドの使用であって、

前記 1 種以上の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、請求項 1 に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドを含み、前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドの投与により A R e g s における F a s L の発現を促進する、使用。

【請求項 7】

対象における炎症の軽減のための薬剤の製造における 1 種以上の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドの使用であって、

10

前記 1 種以上の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、請求項 1 に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドを含み、前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドの投与により対象における炎症を軽減する、使用。

【請求項 8】

治療は、抗原提示細胞制御性マクロファージ (A R e g s) における F a s リガンドの発現を促進する、請求項 5 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 9】

前記 A R e g s は、C D 1 4 + マクロファージである、請求項 6 又は 8 に記載の使用。

【請求項 10】

前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、配列番号 9 に対して 1 0 0 % の配列同一性を有する、請求項 5 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の使用。

20

【請求項 11】

前記対象は免疫疾患を持たない、請求項 5 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 12】

前記投与の結果、前記対象の免疫システムは損傷しない、請求項 5 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 13】

前記投与の結果、A R e g s によるサイトカインの分泌は減少する、請求項 5 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 14】

30

疾患は、自己免疫、神経変性、又は炎症関連疾患である、請求項 5 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 15】

前記自己免疫疾患は、急性散在性脳脊髄炎 (A D E M) 、アジソン病、アレルギー、アレルギー性鼻炎、アルツハイマー型認知症、抗リン脂質抗体症候群 (A P S) 、関節炎、ぜんそく、自己免疫不全症候群、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患、水疱性類天疱瘡、セリアック病、シャーガス病、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D) 、1型糖尿病 (I D D M) 、湿疹、子宮内膜症、消化器疾患、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギラン - バレー症候群 (G B S) 、橋本甲状腺炎、汎腺膿瘍、突発性血小板減少性紫斑病、炎症性大腸炎、炎症性皮膚疾患、間質性膀胱炎、尋常性狼瘡、限局性強皮症、多発性硬化症 (M S) 、重症筋無力症、ミオパシー、ナルコレプシー、ニューロミオトニア、尋常性天痘瘡、悪性貧血、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、再発性播種性脳脊髄炎、リウマチ熱、統合失調症、強皮症、シェーグレン症候群、皮膚疾患、腱滑膜炎、ブドウ膜炎、血管炎、又は白斑である、請求項 1 4 に記載の使用。

40

【請求項 16】

前記炎症関連疾患は、にきび、酸の逆流 / 胸焼け、アレルギー、アレルギー性鼻炎、アルツハイマー型認知症、虫垂炎、動脈炎、関節炎、ぜんそく、アテローム性動脈硬化、自己免疫疾患、亀頭炎、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、滑液包炎、癌、心臓炎、セリアック病、蜂巣炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆囊炎、絨毛羊膜炎、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D) 、肝硬変、大腸炎、結膜炎、膀胱炎、一般的な風邪、涙腺炎、認知症、皮膚炎、皮膚筋

50

炎、湿疹、肺気腫、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、全腸炎、上頸炎、精巣上体炎、筋膜炎、結合組織炎、胃炎、胃腸炎、歯肉炎、糸球体腎炎、舌炎、心疾患、肝炎、汗腺膿瘍、高血圧、回腸炎、インスリン抵抗性、間質性膀胱炎、虹彩炎、虚血性心疾患、角膜炎、角結膜炎、喉頭炎、尋常性狼瘡、乳腺炎、乳様突起炎、髄膜炎、代謝症候群（エックス症候群）、偏頭痛、多発性硬化症、骨髓炎、心筋炎、ミオパシー、筋炎、腎炎、神経障害、肥満、臍炎、卵巣炎、精巣炎、骨軟骨炎、骨減少症、骨粗鬆症、骨炎、耳炎、瞼炎、パーキンソン病、耳下腺炎、骨盤炎症性疾患、心膜炎、腹膜炎、喉頭炎、静脈炎、胸膜炎、肺炎、直腸炎、前立腺炎、乾癬、歯髓炎、腎盂腎炎、門脈炎、リウマチ熱、鼻炎、卵管炎、唾液腺炎、副鼻腔炎、痙攣性結腸、口内炎、滑膜炎、腱炎、腱症、腱滑膜炎、血栓性静脈炎、へんとう炎、三角炎、腫瘍、尿道炎、ブドウ膜炎、瞼炎、血管炎、又は外陰炎である、請求項1 4に記載の使用。

10

【請求項 17】

前記神経変性疾患は、アレキサンダー病、アルパーズ病、アルツハイマー型認知症、アミロイド症、筋萎縮性側索硬化症、不安神経症、毛細血管拡張性運動失調、注意欠陥障害、カナバン病、中枢神経系損傷、シャルコーマリートウース病、コケーン症候群、大脳皮質基底核変性症、クロイツフェルトヤコブ病、鬱病、脳炎（例えば、細菌性、寄生性、菌性又はウイルス性）、フリードライヒ運動失調症、前頭側頭型認知症、遺伝性痙性対麻痺、ギランバレー症候群（及びその異型である急性運動軸索型ニューロパチー、急性炎症性脱髓性多発ニューロパチー及びフィッシュナー症候群）、HIV/AIDSによる認知症、ハンチントン病、神経系への虚血性障害、ケネディ病、クラッベ病、レビー小体型認知症、マシャドジョセフ病、髄膜炎（例えば、細菌性、寄生性、菌性又はウイルス性）、多発性硬化症、多系統萎縮症、神経系の外傷（例えば、衝撃による脳障害、脊髄損傷、神経系の外傷性損傷）、神経障害（例えば、化学療法により誘導された神経障害、糖尿病に関連する神経障害及び末梢の神経障害）、パーキンソン病、ペリツェウスマルツバッハ病、ピック病、原発性側索硬化症、プリオント病、進行性核上性麻痺、レフスム病、サンドホフ病、統合失調症、シルダー病、脊髄小脳萎縮症、スティール・リチャードソン・オルゼウスキー病、脳卒中、脊髄癆、又は血管性認知症である、請求項1 4に記載の使用。

20

【請求項 18】

前記免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドは、さらに、自己免疫疾患、神経変性疾患又は炎症関連疾患に関連する少なくとも1つの症状を低減するものであり、当該症状は、炎症、疲労、めまい、不快感、熱及び体温の上昇、手及び足の冷えに対する過敏症、筋肉及び関節の衰弱及びこり、体重変化、消化器又は胃腸の問題、低又は高血圧、易刺激性、不安神経症又は鬱病、不妊症又は性的欲求の減少（性欲低下）、血糖変化、及び自己免疫疾患の種類によっては臓器又は組織サイズの増大、又は臓器又は組織の崩壊である、請求項5～17のいずれか1項に記載の使用。

30

【請求項 19】

前記免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドは、複数回投与される、請求項5～18のいずれか1項に記載の使用。

【請求項 20】

前記免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドは、1日1回、週1回、2週間に1回、1ヶ月に1回又は2ヶ月に1回投与される、請求項5～19のいずれか1項に記載の使用。

40

【請求項 21】

前記投与ステップは、反復投与サイクルを含み、各サイクルは、休薬期間が後に続く定められた期間中に、免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドを複数回投与することを含み、前記サイクルは複数回繰り返される、請求項5～20のいずれか1項に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、例えば神経変性及び自己免疫疾患並びに炎症関連疾患といった異常免疫反応によって特徴付けられる疾患の治療のための免疫抑制性ヒト免疫不全ウイルス（HIV）

50

転写トランスアクチベーター (Tat) 誘導体ポリペプチドに関する。

【背景技術】

【0002】

ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 転写トランスアクチベーター (Tat) は、少なくとも 2 つの独立した活性、細胞表面でのレセプターに媒介されて開始するイベント及び抗原提示細胞 (APC) 分化を制御する細胞内のトランス活性化活性を媒介する。Tat に媒介されるレセプターを介して開始するイベントは APC に特異的であり、それらを活性化させ、さらに高度に免疫抑制性の抗原提示細胞制御性マクロファージ (Mreg) 又は特異的な細胞毒性 T リンパ球を刺激する樹状細胞 (DC) への分化に関与する。

【0003】

10

抗原提示細胞、マクロファージ及び樹状細胞は、単球を、種々の疾患、障害及び望ましくない免疫反応の発症又は反応において重要である。Tat は、単球の、提示された抗原への免疫反応を特異的に抑制する分子を発現する抗原提示マクロファージへの分化を引き起こす。自己免疫疾患では、身体自身の内因性の特定の分子が誤って外来と認識されることにより、広範囲の炎症及び組織の損傷が発生する。一例では、I Ig 型コラーゲンの免疫原性ペプチドへの分解は、動物における関節リウマチ (RA) を誘発し得、ヒトの RA と関連している。膨大な研究が、これらタンパク質への免疫反応の低減に重点をおいてきた。Tat に起因する抗原特異的マクロファージ誘導抑制は、炎症及び神経変性に関連する外来性及び内因性分子に対する望ましくない免疫反応の低減に応用され得る。

【0004】

20

炎症及び自己免疫疾患治療の試みは、限られた成功しか収めていない。これは、部分的には、炎症及び自己免疫疾患の病因が、一部は冗長な過程を通じて炎症を引き起こすように見える種々の炎症誘導分子及び多数の炎症媒介及び感作分子に基づく複雑な反応であるという事実による。そのため、炎症、神経変性疾患又は自己免疫疾患を治療し得る化合物、組成物及び方法が、非常に望まれている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

本明細書では、例えば神経変性又は自己免疫疾患又は炎症関連疾患といった異常免疫反応に関連する疾患を患う個体を治療するための化合物、組成物及び方法を開示する。これは、治療上有効な量の免疫抑制性 Tat 誘導体ポリペプチド又はこのようなポリペプチドを含む組成物をこの疾患を患う個体に対して投与することにより達成される。ここで開示されるように、開示された免疫抑制性 Tat 誘導体ポリペプチドは、免疫抑制活性を示した。

30

【0006】

ここでは、免疫抑制性転写トランスアクチベーター (Tat) 誘導体ポリペプチドであって、以下のドメイン、免疫抑制性ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 、SIV Tat タンパク質、無毛又は人工免疫抑制性配列由来の配列を含む転写因子 (TF) ドメイン、レンチウイルス Tat 又はデフェンシン分子由来のシステインリッチ領域、及び、レンチウイルス Tat タンパク質由来の C - 末端領域、を示される順序で含むアミノ酸配列を含む、免疫抑制性転写トランスアクチベーター (Tat) 誘導体ポリペプチドが開示される。

40

【0007】

別の態様では、免疫抑制性 Tat 誘導体ポリペプチドは、レンチウイルス Tat タンパク質由来のアルギニンリッチドメインをさらに含む。別の態様では、TF ドメインは、N - 末端に (P V D P R L E P W K H P G S Q P)_n (n = 2 ~ 10) を含む反復配列をさらに含む。別の態様では、TF ドメインの少なくとも 1 つのアミノ酸が保存的アミノ酸置換で修飾されている。

【0008】

免疫抑制性 Tat 誘導体ポリペプチドの別の態様では、HIV は HIV - 1 又は HIV

50

- 2 である。別の態様では、レンチウイルス T a t は H I V - 1、H I V - 2、S I V、F I V、B I V 又は E I A V に由来である。

【 0 0 0 9 】

免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドの別の態様では、T F ドメインは、配列番号 3 6、3 9、4 4、4 8、5 0、5 4、5 9、6 0 又は 6 1 のうちの 1 つのアミノ酸配列を含む。別の態様では、システインリッチドメインは、配列番号 3 7、4 0、4 1、4 3、4 5、4 7、4 9、5 1、5 3、5 5、5 7、5 8、6 2、6 3、6 4 又は 7 0 のうちの 1 つのアミノ酸配列を含む。別の態様では、C - 末端ドメインは、配列番号 3 8、4 2、4 6、4 7、4 9、5 2、5 3、6 8 又は 7 1 のうちの 1 つのアミノ酸配列を含む。さらに別の態様では、システインリッチ領域及び C - 末端領域はいずれも同じ源由来であり、組み合わされたシステインリッチ及び C - 末端領域のアミノ酸配列は配列番号 4 7、4 9 又は 5 3 のうちの 1 つである。別の態様では、免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、配列番号 9 ~ 1 1、1 3 ~ 3 5 又は 6 9 のうちの 1 つに対して、8 5 % 超の配列同一性、9 0 % 超の配列同一性、又は 9 5 % 超の配列同一性を有する。

【 0 0 1 0 】

同様に、ここでは、1 種以上の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド及び薬学上許容される賦形剤を含む医薬組成物が開示される。別の態様では、免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、配列番号 9 ~ 1 1、1 3 ~ 3 5 又は 6 9 のうちの 1 つ以上に対して 8 5 % 超の配列同一性を有する。

【 0 0 1 1 】

さらに、ここでは、異常免疫反応により特徴付けられる疾患の治療方法であって、治療上有効な量の 1 種以上の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドを必要とする対象に投与することによって、免疫システムを抑制し疾患を治療することを含む方法が開示されている。

【 0 0 1 2 】

さらに、ここでは、抗原提示細胞制御性マクロファージ (A R e g s) における F a s リガンド (F a s L) の発現を促進する方法であって、1 種以上の治療上有効な量の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドを対象に投与することによって、A R e g s における F a s L の発現を促進することを含む方法が開示されている。

【 0 0 1 3 】

さらに、ここでは、炎症を低減する方法であって、治療上有効な量の 1 種以上の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドを必要とする対象に投与することによって、対象における炎症の低減を促進することを含む、方法が開示されている。

【 0 0 1 4 】

ここに開示される方法の一態様では、免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、配列番号 9 ~ 1 1、1 3 ~ 3 5 又は 6 9 のうちの 1 つと 8 5 % 超の配列同一性を有する。

【 0 0 1 5 】

方法の別の態様では、本治療は、抗原提示細胞制御性マクロファージ (A R e g s) における F a s リガンドの発現を促進する。さらに別の態様では、A R e g s は C D 1 4 + マクロファージである。

【 0 0 1 6 】

方法の別の態様では、本疾患は自己免疫、神経変性又は炎症関連疾患である。一態様では、自己免疫疾患は、急性散在性脳脊髄炎 (A D E M)、アジソン病、アレルギー、アレルギー性鼻炎、アルツハイマー型認知症、抗リン脂質抗体症候群 (A P S)、関節炎、ぜんそく、自己免疫不全症候群、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患、水疱性類天疱瘡、セリアック病、シャーガス病、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、1 型糖尿病 (I D D M)、湿疹、子宮内膜症、消化器疾患、グッドパスチャーリー症候群、グレーブス病、ギラン - バレー症候群 (G B S)、橋本甲状腺炎、汗腺膿瘍、突発性血小板減少性紫斑病、炎症性大腸炎、炎症性皮膚疾患、間質性膀胱炎、尋常性狼瘡、限局性強皮症、多発性硬化症 (M S)、重症筋無力症、ミオパシー、ナルコレプシー、ニューロミオ

10

20

30

40

50

トニア、尋常性天痘瘡、悪性貧血、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、再発性播種性脳脊髄炎、リウマチ熱、統合失調症、強皮症、シェーグレン症候群、皮膚疾患、腱滑膜炎、ブドウ膜炎、血管炎、又は白斑である。別の態様では、炎症関連疾患は、にきび、酸の逆流／胸焼け、アレルギー、アレルギー性鼻炎、アルツハイマー型認知症、虫垂炎、動脈炎、関節炎、ぜんそく、アテローム性動脈硬化、自己免疫疾患、亀頭炎、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、滑液包炎、癌、心臓炎、セリアック病、蜂巣炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆嚢炎、絨毛羊膜炎、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肝硬変、大腸炎、結膜炎、膀胱炎、一般的な風邪、涙腺炎、認知症、皮膚炎、皮膚筋炎、湿疹、肺気腫、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、全腸炎、上顆炎、精巣上体炎、筋膜炎、結合組織炎、胃炎、胃腸炎、歯肉炎、糸球体腎炎、舌炎、心疾患、肝炎、汗腺膿瘍、高血圧、回腸炎、インスリン抵抗性、間質性膀胱炎、虹彩炎、虚血性心疾患、角膜炎、角結膜炎、喉頭炎、尋常性狼瘡、乳腺炎、乳様突起炎、髄膜炎、代謝症候群（エックス症候群）、偏頭痛、多発性硬化症、骨髄炎、心筋炎、ミオパシー、筋炎、腎炎、神経障害、肥満、臍炎、卵巣炎、精巣炎、骨軟骨炎、骨減少症、骨粗鬆症、骨炎、耳炎、脾炎、パーキンソン病、耳下腺炎、骨盤炎症性疾患、心膜炎、腹膜炎、喉頭炎、静脈炎、胸膜炎、肺炎、直腸炎、前立腺炎、乾癬、歯髄炎、腎盂腎炎、門脈炎、リウマチ熱、鼻炎、卵管炎、唾液腺炎、副鼻腔炎、痙攣性結腸、口内炎、滑膜炎、腱炎、腱症、腱滑膜炎、血栓性静脈炎、へんとう炎、三角炎、腫瘍、尿道炎、ブドウ膜炎、膣炎、血管炎、外陰炎である。別の態様では、神経変性疾患は、アレキサンダー病、アルバーズ病、アルツハイマー型認知症、アミロイド症、筋萎縮性側索硬化症、不安神経症、毛細血管拡張性運動失調、注意欠陥障害、カナバン病、中枢神経系損傷、シャルコーマリートウース病、コケーン症候群、大脳皮質基底核変性症、クロイツフェルトヤコブ病、鬱病、脳炎（例えば、細菌性、寄生性、菌性又はウイルス性）、フリードライヒ運動失調症、前頭側頭型認知症、遺伝性痙性対麻痺、ギランバレー症候群（及びその異型である急性運動軸索型ニューロパチー、急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー及びフィッシャー症候群）、HIV/AIDSによる認知症、ハンチントン病、神経系への虚血性障害、ケネディ病、クラッペ病、レビー小体型認知症、マシャドジョセフ病、髄膜炎（例えば、細菌性、寄生性、菌性又はウイルス性）、多発性硬化症、多系統萎縮症、神経系の外傷（例えば、衝撃による脳障害、脊髄損傷、神経系の外傷性損傷）、神経障害（例えば、化学療法により誘導された神経障害、糖尿病に関連する神経障害及び末梢の神経障害）、パーキンソン病、ペリツェウスマエルツバッハーパー病、ピック病、原発性側索硬化症、プリオント病、進行性核上性麻痺、レフスム病、サンドホフ病、統合失調症、シルダーパー病、脊髄小脳萎縮症、スティール・リチャードソン・オルゼウスキー病、脳卒中、脊髄癆、又は血管性認知症である。

【0017】

さらに方法の別の態様では、前記投与は、さらに自己免疫疾患、神経変性疾患又は炎症関連疾患に関連する少なくとも1つの症状を低減するものであり、当該症状は、炎症、疲労、めまい、不快感、熱及び体温の上昇、手及び足の冷えに対する過敏症、筋肉及び関節の衰弱及びこり、体重変化、消化器又は胃腸の問題、低又は高血圧、易刺激性、不安神経症又は鬱病、不妊症又は性的欲求の減少（性欲低下）、血糖変化、及び自己免疫の種類によっては臓器又は組織サイズの増大、又は臓器又は組織の崩壊である。

【0018】

方法の別の態様では、対象は免疫疾患を持たない。別の態様では、投与の結果、対象の免疫システムは損傷しない。さらに別の態様では、投与の結果、A Regsによるサイトカインの分泌は減少する。

【0019】

方法の別の態様では、免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドは、複数回投与される。別の実施形態では、免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドは、1日1回、週1回、2週間に1回、1ヶ月に1回又は2ヶ月に1回投与される。さらに別の態様では、投与ステップは、反復投与サイクルを含み、各サイクルは、休薬期間が後に続く定められた期間中に、免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドを複数回投与することを含み、前記サイクルは複数回

10

20

30

40

50

繰り返される。

【0020】

同様に、ここでは、必要とする対象における異常免疫反応によって特徴付けられる疾患の治療のための薬剤の製造における1種以上の免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドの使用であって、1種以上の免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドは、請求項1の免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドと少なくとも85%同一であり、免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドの投与により対象における免疫システムを抑制することによって疾患を治療する、使用が開示されている。

【0021】

さらに、ここでは、対象において、抗原提示細胞制御性マクロファージ(Regs)におけるFasリガンド(FasL)の発現を促進する薬剤の製造における1種以上の免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドの使用であって、1種以上の免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドは、請求項1の免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドと少なくとも85%同一であり、免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドの投与により、RegsにおけるFasLの発現を促進する、使用が開示されている。

10

【0022】

さらに、本開示では、対象の炎症を低減する薬剤の製造における1種以上の免疫抑制性Tat誘導体ペプチドの使用であって、1種以上の免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドは、請求項1の免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドと少なくとも85%の同一性を有し、免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドの投与により、対象における炎症を低減する。

20

【0023】

使用の別の態様では、治療は抗原提示細胞制御性マクロファージ(Regs)のFasリガンドにおける発現を促進する。別の態様では、RegsはCD14+マクロファージである。別の態様では、Regsによるサイトカインの分泌は、減少する。さらに別の態様では、対象は免疫疾患を持たない。さらに別の態様では、投与の結果、対象の免疫システムは損傷しない。

【0024】

使用のさらに別の態様では、免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドは、配列番号9~11、13~35又は69のうちの1つと85%超の配列同一性を有する。

【0025】

30

使用の別の形態では、疾患は自己免疫、神経変性又は炎症関連疾患である。別の形態では、自己免疫疾患は、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、アジソン病、アレルギー、アレルギー性鼻炎、アルツハイマー型認知症、抗リン脂質抗体症候群(APS)、関節炎、ぜんそく、自己免疫不全症候群、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患、水疱性類天疱瘡、セリアック病、シャーガス病、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、1型糖尿病(IDDM)、湿疹、子宮内膜症、消化器疾患、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギラン-バレー症候群(GBS)、橋本甲状腺炎、汗腺膿瘍、突発性血小板減少性紫斑病、炎症性大腸炎、炎症性皮膚疾患、間質性膀胱炎、尋常性狼瘡、限局性強皮症、多発性硬化症(MS)、重症筋無力症、ミオパシー、ナルコレプシー、ニューロミオトニア、尋常性天痘瘡、悪性貧血、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、再発性播種性脳脊髄炎、リウマチ熱、統合失調症、強皮症、シェーグレン症候群、皮膚疾患、腱滑膜炎、ブドウ膜炎、血管炎、又は白斑である。別の態様では、炎症関連疾患は、にきび、酸の逆流/胸焼け、アレルギー、アレルギー性鼻炎、アルツハイマー型認知症、虫垂炎、動脈炎、関節炎、ぜんそく、アテローム性動脈硬化、自己免疫疾患、亀頭炎、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、滑液包炎、癌、心臓炎、セリアック病、蜂巣炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆嚢炎、絨毛膜炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、肝硬変、大腸炎、結膜炎、膀胱炎、一般的な風邪、涙腺炎、認知症、皮膚炎、皮膚筋炎、湿疹、肺気腫、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、全腸炎、上顆炎、精巣上体炎、筋膜炎、結合組織炎、胃炎、胃腸炎、歯肉炎、糸球体腎炎、舌炎、心疾患、肝炎、汗腺膿瘍、高血圧、回腸炎、インスリン抵抗性、間質性膀胱炎、虹彩炎、虚血性心疾患、角膜炎、角結膜炎、喉頭炎、尋常性狼瘡、乳腺炎、乳様

40

50

突起炎、髄膜炎、代謝症候群（エックス症候群）、偏頭痛、多発性硬化症、骨髓炎、心筋炎、ミオパシー、筋炎、腎炎、神経障害、肥満、臍炎、卵巣炎、精巣炎、骨軟骨炎、骨減少症、骨粗鬆症、骨炎、耳炎、瞼炎、パーキンソン病、耳下腺炎、骨盤炎症性疾患、心膜炎、腹膜炎、喉頭炎、静脈炎、胸膜炎、肺炎、直腸炎、前立腺炎、乾癬、歯髓炎、腎盂腎炎、門脈炎、リウマチ熱、鼻炎、卵管炎、唾液腺炎、副鼻腔炎、痙攣性結腸、口内炎、滑膜炎、腱炎、腱症、腱滑膜炎、血栓性静脈炎、へんとう炎、三角炎、腫瘍、尿道炎、ブドウ膜炎、瞼炎、血管炎、外陰炎である。別の態様では、神経変性疾患は、アレキサンダー病、アルパーズ病、アルツハイマー型認知症、アミロイド症、筋萎縮性側索硬化症、不安神経症、毛細血管拡張性運動失調、注意欠陥障害、カナバン病、中枢神経系損傷、シャルコーマリートウース病、コケーン症候群、大脳皮質基底核変性症、クロイツフェルトヤコブ病、鬱病、脳炎（例えば、細菌性、寄生性、菌性又はウイルス性）、フリードライヒ運動失調症、前頭側頭型認知症、遺伝性痙性対麻痺、ギランバレー症候群（及びその異型である急性運動軸索型ニューロパチー、急性炎症性脱髓性多発ニューロパチー及びフィッシャー症候群）、HIV/AIDSによる認知症、ハンチントン病、神経系への虚血性障害、ケネディ病、クラッベ病、レビー小体型認知症、マシャドジョセフ病、髄膜炎（例えば、細菌性、寄生性、菌性又はウイルス性）、多発性硬化症、多系統萎縮症、神経系の外傷（例えば、衝撃による脳障害、脊髄損傷、神経系の外傷性損傷）、神経障害（例えば、化学療法により誘導された神経障害、糖尿病に関連する神経障害及び末梢の神経障害）、パーキンソン病、ペリツェウスマエルツバッハ病、ピック病、原発性側索硬化症、プリオント病、進行性核上性麻痺、レフスム病、サンドホフ病、統合失調症、シルダー病、脊髄小脳萎縮症、スティール・リチャードソン・オルゼウスキー病、脳卒中、脊髄癆、又は血管性認知症である。

【0026】

使用の別の態様では、免疫抑制性 T cell 誘導体ポリペプチドは、さらに自己免疫疾患、神経変性疾患又は炎症関連疾患に関連する少なくとも 1 つの症状を低減するものであり、当該症状は、炎症、疲労、めまい、不快感、熱及び体温の上昇、手及び足の冷えに対する過敏症、筋肉及び関節の衰弱及びこり、体重変化、消化器又は胃腸の問題、低又は高血圧、易刺激性、不安神経症又は鬱病、不妊症又は性的欲求の減少（性欲低下）、血糖変化、及び自己免疫の種類によっては臓器又は組織サイズの増大、又は臓器又は組織の崩壊である。

【0027】

使用の別の態様では、免疫抑制性 T cell 誘導体ポリペプチドは、複数回投与される。別の態様では、免疫抑制性 T cell 誘導体ポリペプチドは、1 日 1 回、週 1 回、2 週間に 1 回、1 ヶ月に 1 回又は 2 ヶ月に 1 回投与される。さらに別の態様では、投与ステップは、反復投与サイクルを含み、各サイクルは、休薬期間が後に続く定められた期間中に、免疫抑制性 T cell 誘導体ポリペプチドを複数回投与することを含み、前記サイクルは複数回繰り返される。

【図面の簡単な説明】

【0028】

【図 1】 単球の T cell 活性化で得られた蛍光活性化細胞選別（FACS）解析を示す。ヒト末梢血単球は、GM-CSF 及び IL-4 における 5 日間の培養を通じて、樹状細胞（DC）への分化に関与した。関与された DC を、培地単独（コントロール）、リポ多糖類（LPS）又は T cell のいずれかで一晩培養した後、抗 CD86 抗体で染色し、FACS can で CD86、DC 活性特異的マーカー、誘導（左パネル）又は全身の活性（右パネル、ボックス R2 に拡大し、T cell 刺激細胞として表示）を解析した。

【図 2】 T cell * 抗原（Ag）複合体により細胞毒性 T リンパ球（CTL）の抗原特異的活性が亢進されたことを示す。CTL 活性は、ELISPOT アッセイを用いて、インターフェロン分泌スポット形成コロニー（SFC）/10⁶ の個数として定量した。

【図 3】 刺激なし（0）、腫瘍壞死因子アルファ（TNF-α）LPS、C-T cell の濃度減少（HIV 由来の従来の天然免疫抑制性 T cell）、又は酸化 C-T cell（酸化-C-

10

20

30

40

50

Tat) のいずれかにて 6 日間培養し、抗 Fas リガンド (FasL) モノクローナル抗体 (Mab)、続いて蛍光標識されたヤギ抗マウスポリクローナル抗体にて染色した単球の蛍光の中央値を示す。

【図 4】免疫抑制性 Tat (PT) 又は非免疫抑制性酸化 Tat* (Ag) の存在下における 2 週間後 (A) 又は 6 週間後 (B) の免疫原生抗原に対する抗体力値を示す。

【図 5】in vivo でのチオグリコレート刺激 (刺激 + アジュvant) 又は in vivo 刺激なし (休薬) 後に単離されたマウス腹膜マクロファージの FACS 解析を示す。マウス腹膜マクロファージは、5 日間、追加の刺激なし (C)、LPS 又は Tat のいずれかにて培養した。活性は、大きくなった細胞の割合で定量した (M1 フラクション)。

10

【図 6】免疫抑制性 Tat にて免疫を付与後 2 週間にわたる Tat - Ag 複合体による抗原刺激リンパ球の安定的な抑制を示す。

【図 7】Tat 抑制の抗原特異性を示す。マウスに、第 0 日に免疫をつけ、第 7 日に Tat (Ag + Tat) 又はコントロールとして Ag 単独のいずれかを含むアジュvant エマルジョンにて免疫を高めた。第 14 日には、流入リンパ節細胞を採取し、特異的又は非特異的抗原のいずれかで刺激し、4 日間の培養後、³H チミジンの取り込み (CPM) により増殖を測定した。

【図 8】コントロール培地 (コントロール)、又は Tat 又は LPS を含む培地にて 4 日間培養したヒト抹消血単球の FACS 解析を示す。採取した細胞は、蛍光標識された抗 FasL Mab (FasL - FITC) と抗 CD14 ローダミン標識された Mab にて二重に染色した。細胞について、活性 (前方散乱)、CD14 発現 (%マクロファージ、R2) 及び FasL の誘導 (MFI) を FACS can で解析した。T 細胞群は、R1 標識した。

20

【図 9 A】Tat 活性化マクロファージの制御性及び免疫抑制性特性を示す。(A) 1 個体 (PBMCs #3) 由来のヒト抹消血単球細胞 (PBMC) を 5 日間、破傷風抗原 (Ag)、Tat をさらに追加した抗原 (Ag + Tat) 又は Tat 及び組み換え sFas タンパク質とともに Ag (Ag + Tat + sFas) の入った培地にて培養した。結果は、刺激指標 (刺激した細胞の平均 cpm / 培地コントロールの平均 cpm) でグラフ化した。

【図 9 B】Tat 活性化マクロファージの制御性及び免疫抑制性特性を示す。(B) 破傷風又はカンジダ抗原単独 (Ag) のいずれかで 6 日間培養した PBMC の増殖を、Tat (Ag + Tat) 又は Tat 及び拮抗性の抗 Fas 抗体、ZB4 を追加 (Ag + Tat + Fas) した培養物と比較した。

30

【図 10】Tat 誘導体によるヒト単球の刺激を示す。

【図 11】Tat 誘導体によるヒト単球の刺激の投与量 - 反応曲線を示す。

【図 12】ジャーカット細胞をヘキスト社の NucBlue 及び Alexa488 で標識した Tat 誘導体の配列番号 9 (A)、Alexa488 で標識した Tat 誘導体の配列番号 11 (B)、又はコントロール (Tat 誘導でない、(C)) を示す。左列はヘキスト社の NucBlue で染色した細胞核、中央列は Alexa488 染色を表し、右列は左及び中央の図の拡大図を示す。

40

【図 13】U937 細胞をヘキスト社の NucBlue 及び Alexa488 で標識した Tat 誘導体の配列番号 9 (図 13 A)、Alexa488 で標識した Tat 誘導体の配列番号 11 (図 13 B)、又はコントロール (Tat 誘導でない、図 13 C) を示す。左列はヘキスト社の NucBlue で染色した細胞核、中央列は Alexa488 染色を表し、右列は左及び中央の図の拡大図を示す。

【図 14 A】刺激なしについて、FasL 発現により測定したヒト抹消血単球細胞 (PBMC) の活性を示す。

【図 14 B】LPS について、FasL 発現により測定したヒト抹消血単球細胞 (PBMC) の活性を示す。

【図 14 C】Tat 誘導体の配列番号 9 について、FasL 発現により測定したヒト抹消

50

血単球細胞 (PBM C) の活性を示す。

【図15】刺激なし、LPS、又はTat誘導体の配列番号9について、細胞表面CD14発現により測定したヒトCD14+PBM Cの増殖を示す。

【図16】LPS、Tat誘導体の配列番号9、又は刺激なしにて処理し3日間培養したPBM CにおけるCD14+細胞の割合を示す図である。

【図17A】5日間培養した後、刺激なしにて処理した後のFasL及びCD14の両方におけるPBM C発現を示す。

【図17B】5日間培養した後、TNF-アルファ(図17B)にて処理した後のFasL及びCD14の両方におけるPBM C発現を示す。

【図17C】5日間培養した後、LPS(図17C)にて処理した後のFasL及びCD14の両方におけるPBM C発現を示す。 10

【図17D】5日間培養した後、Tat誘導体の配列番号9にて処理した後のFasL及びCD14の両方におけるPBM C発現を示す。

【図17E】図27A~Dのデータをグラフ形式で示す。

【発明を実施するための形態】

【0029】

本明細書は、例えば、神経変性疾患、又は炎症関連疾患を含む自己免疫疾患といった異常免疫反応に関連する疾患に罹患する個体を治療する化合物、組成物及び方法に関する。これは、治療上有効な量の免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチド又はこのようなポリペプチドを含む組成物をこの疾患を患う個体に対して投与することにより達成される。ここで開示されるように、開示された免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドは、抗炎症活性を持つ。本開示の範囲に含まれる免疫抑制性誘導ペプチドは、免疫抑制性である。 20

【0030】

本開示で使用される語句「異常免疫反応」とは、促進された、望ましくない、過度の、又は不適切な免疫反応を示し、例えば自己抗原のように、抗原に対する免疫反応が促進されることで、炎症及び/又は自己免疫疾患又は神経変性疾患が見られる。本開示で使用される異常免疫反応は、免疫カスケードにより特徴づけられ、身体の組織の破壊につながる。典型的には、異常免疫反応は、感染に対する通常の反応では見られないが、感染によって引き起こされ得る。

【0031】

HIV-Tatタンパク質は、長さ86~110のアミノ酸の可変RNA結合ペプチドであり、HIVゲノムの2つの分離したエクソンにコードされる。分子解析に基づくと、Tatタンパク質(配列番号2)は、別個にコードされ、ペプチドの活性に関連する。ここでは、ポリペプチドの免疫療法の可能性を向上させる態様にて、少なくとも第一の又はアミノ末端部分の標準的なHIV-1 Tat構造から誘導されたポリペプチド組成物を開示する。Tatのアミノ末端部分は、典型的には、両側にプロリン残基を有する核転写因子(TF)由来の短いペプチド領域を含む。この領域は、少なくとも部分的には、Tatポリペプチドが、免疫システムの細胞、特に、例えば樹状細胞(DC)及びマクロファージ(抗原提示細胞又はAPC)といった先天性の免疫細胞に対して、どの程度促進性又はどの程度抑制性であるか決定する。その結果、疾患の治療においては、TF領域が修飾されることで、ポリペプチドがより活性化され得ると予測される。 40

【0032】

これまでの研究では、HIV-Tatは、ヒトHIV株の大部分において免疫抑制的であると定義されてきた。しかし、T4細胞が有意に減少しておらず、後天的免疫不全症候群(AIDS)に進行していない、ウイルス負荷の高いHIV感染個体の集団である感染長期未発症者(LTNP)では、HIV-Tatタンパク質は免疫促進的である。このLTNPにて見られるTatタンパク質は、ウイルスRNAをトランス活性化することができるが、LTNP-Tat(本開示において、免疫刺激性Tatに対する'IS-Tat'として後述される)は、T4細胞又はマクロファージにおけるアポトーシスを誘導せず、免疫抑制的でない。さらに、ex vivoで、LTNP(このような細胞株はデザイ 50

ンされた「Tat-TcL」である)から単離されたHIVにex vivoで感染させたT4細胞は、IS-Tatタンパク質を過度に発現し、しばしば他のウイルスタンパク質を排除し、プロアポトーシスよりもむしろ強く増殖が促進される。これらのTat-TcLからクローニングされたTat遺伝子は、2つのTat領域、アミノ末端及び第二エクソンの第一部分内に配列変異を示す。

【0033】

分子解析に基づくと、HIV-Tatタンパク質(配列番号2)は、3つの異なる対象領域を含む。第一対象領域は、Tatのアミノ末端(3~19アミノ酸)の形質導入ドメインである。第二対象領域は、7つの保存されたシステインを含むシステインリッチリガンド結合ドメイン(22~37アミノ酸)である。第三対象領域は47~57アミノ酸を含む膜輸送配列(MTS)である。

10

【0034】

形質導入ドメイン内のHIV-1及びHIV-2Tatのアミノ末端近傍のプロリンリッチストレッチ(3~19アミノ酸)は、マウス無毛(hr)遺伝子(配列番号72)のSH3結合ドメインと有意な相同性を有するSH3結合ドメインである。SH3結合ドメインは、自己免疫といった望ましくない細胞過程の診断、予防及び治療への可能性を持つ薬剤開発のための重要な標的を提示する。

【0035】

意外にも、hr遺伝子変異を発現したマウスは、貧弱なCTL機能、制御性細胞媒介免疫(TH1)から制御性抗体媒介免疫(TH2)へのヘルパーTリンパ球における移行、及び化学物質及び紫外線で誘発される皮膚がんへの感受性の上昇によって特徴づけられるAIDS様症候群を発症する。さらに、Tatの変異は、免疫不全を発症せず伝染病に感染しないレトロウイルスに感染したサルにみられる。しかし、これら変異Tatは、SH3結合ドメインを持たず、代わりに異なる配列であって当該配列の端部のいずれかがプロリンによってセットオフ(set off)されている配列を置換して形質導入ドメインにする。そのため、SH3結合ドメインは、Tatの免疫抑制性活性の中心をなす。遺伝子データは、SH3結合ドメインが単球の抗原提示細胞制御性マクロファージ(ARegs)への分化を制御することを示している。Tatタンパク質において、このSH3ドメインが含まれていないか、又はこのドメインが突然変異していると、単球はCTL反応を刺激するDCに直接分化する。

20

【0036】

HIV-1遺伝子を含むが、これに限定されない遺伝子の発現をトランス活性化するMTS領域は、レセプター結合後の、Tatのエンドソーム膜を通じた細胞質への自由な輸送を許可する。MTSは、Tatの細胞への侵入を促進すると誤って推定されてきたが、それはin vivoでは達成不可能な高濃度でのみ実現可能である。

30

【0037】

現在の免疫抑制的治療とは違い、開示に係るTatベースの組成物、免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドは、患者の免疫システムを損傷することなく抗原特異的免疫反応を抑制する可能性を持つ。それらは、ウイルスの非存在下で従来のHIV-Tatの免疫抑制性活性を保存するため、免疫抑制性Tat誘導体は、身体の自然防御の重要な要素である免疫反応の特異性を調整する。これは、例えば自己免疫、神経変性又は炎症関連疾患のように、慢性の免疫抑制的治療が必要である場合に特に重要である。

40

【0038】

Tatの免疫抑制効果はマクロファージにより媒介される。天然HIV-1感染又はTat取り込みのいずれかにより、Tatによって刺激された場合、マクロファージはFasリガンド(FasL)を誘導し、次に抗原と反応したFas発現ヘルパーT細胞のプログラム細胞死(アポトーシス)を誘導する(図3)。Tatは、マクロファージがin vivoで初めて活性化されたものである限り、事前の活性化なく比較的高濃度のTatで刺激された場合と比較して、培養されたマウスマクロファージの生存率を向上させる。比較すると、LPSは、in vivo刺激とは無関係に、ヒトマクロファージに有効な

50

濃度と等しい濃度にて、マウスマクロファージの生存率を向上させる。本開示に係る特定の T a t がベースの組成物は、マウスリンパ球の増殖の安定的な抑制を生じさせ、様々な抗原に対する抗原特異的免疫反応を抑制する機能も同様に果たし得る。

【 0 0 3 9 】

これらの反応の原因となるマクロファージは、抗原提示細胞制御マクロファージ (A R e g s) として同定されてきた。 A R e g s は、「代替的に活性化された」マクロファージとしても公知である。 A R e g s は、 F a s L を発現し、サイトカイン I L - 1 0 及び I L - 6 を分泌する安定したマクロファージである。 A R e g s は、安定しており、これら 2 つのサイトカインにオートクリン及びパラクリン様式で反応し、同様に、 I L - 4 にパラクリン様式で反応する。これらサイトカインは、蓄積し免疫反応を T H 1 (ヘルパー T リンパ球に基づく) から T H 2 (抑制性 T リンパ球に基づく) に変更させる。これらサイトカインは、確立されるに従って免疫反応を圧倒し抑制する。これは、免疫反応が通常、抗原特異的様式で自己限定向のことの説明になる。

【 0 0 4 0 】

C D 4 + T 細胞の直接のアポトーシスを開始するのに必要な濃度 (約 5 0 0 n M) と比較して、 1 , 0 0 0 倍低い濃度の T a t (5 0 0 p M) が、この効果をマクロファージにて誘発したことは、予期しない観察結果である。このため、全身投与される免疫調整剤として T a t が到達可能な濃度では、マクロファージの効果が T 細胞の効果を上回り優先的に発生するであろう。

【 0 0 4 1 】

T a t 媒介抗原特異的抑制は、 C D 4 + F a s L + マクロファージのトランス (細胞内) 活性化を通じて媒介される。 T a t 活性マクロファージは免疫抑制性 A R e g s である。低濃度の T a t (5 0 n M) では、 T a t 誘導免疫抑制性は、溶解性 F a s を追加したことにより完全に反転されただけでなく、これらの条件下では、 T a t は実際にわずかに刺激性となった (抗原のみでの処理と比較して) 。 F a s L に対する抗体は破傷風反応の T a t 免疫抑制性を反転させ、カンジダ反応を T a t 処理単独の場合よりも亢進させた。抑制は、さらに抗 I L - 1 0 及び抗 I L - 6 抗体 (いずれもこれらの培養条件の下のマクロファージ由来のサイトカイン) を培地に追加することで完全に反転され得る (コントロールに対して > 9 5 %) 。特に T a t が高濃度である場合には、他の T a t 誘導因子は、 T 細胞増殖性反応の抑制に関与し得るが、 T a t 誘導免疫抑制の一部は、 F a s L の誘導によるものである。

【 0 0 4 2 】

以下に、 T a t 遺伝子のエクソン 1 及び 2 によってコードされる H I V - 1 T a t の完全なアミノ酸配列を以下に示す。

【 0 0 4 3 】

【化1】

ATG GAG CCC GTG GAC CCT CGC CTG GAG CCC TGG AAG CAC CCG GGC AGC				
Met Glu <u>Pro Val Asp Pro Arg Leu Glu Pro Trp Lys His Pro Gly Ser</u>				
1	5	10/30	15	
CAG CCC AAG ACC GCC TGC ACC ACA TGT TACT GC AAG AAG TGC TGC TTC				
<u>Gln Pro Lys Thr Ala Cys Thr Cys Tyr Cys Lys Lys Cys Cys Phe</u>				
20/60	25	30/90		
CAC TGC CAG GTG TGC TTC ACC AAG AAG GCC TTG GGC ATC AGC TAC GGC				
His Cys Gln Val Cys Phe Thr Lys Lys Ala Leu Gly Ile Ser Tyr Gly				
35	40/120	45		10
CGC AAG AAG CGC CGG CAG CGC CGC CGG GCC CCT GAG GAC AGC CAG ACC				
Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Ala Pro Glu Asp Ser Gln Thr				
50/150	55	60/180		
CAC CAG GTG AGC CCT CCC AAG CAG CCC GCT CCA CAG TTC CGC GGC GAC				
His Gln Val Ser Pro Pro Lys Gln Pro Ala Pro Gln Phe Arg Gly Asp				
65	70/210	75	80/240	
CCT ACC GGT CCC AAG GAG AGC AAG AAG AAG GTG GAG CGC GAG ACC GAG				
Pro Thr Gly Pro Lys Glu Ser Lys Lys Val Glu Arg Glu Thr Glu				
85	90/270	95		
ACC CAT CCC GTC GAC 配列番号1				20
Thr His Pro Val Asp 配列番号2				
100/300				

【0044】

Tatは、アミノ末端近傍にプロリン(P)リッチなセグメントを有する(3~19アミノ酸、上述した下線部)。HIV-1 Tatが高度に保存されたこの領域は、本開示にて核転写因子(TF)ドメインとしても示される標準的なSH3結合ドメインである。マウス無毛(hr)遺伝子も同様に、SH3結合モチーフ(TF、hrの176~196アミノ酸、配列番号72)を持つ。ヒトTat SH3結合ドメイン(配列番号4)とマウスhr遺伝子のSH3結合ドメインには、相同意が存在する。

【0045】

30

【化2】

ヒト	3 Pro Val Arg Pro Asn Leu Glu Pro Trp Lys His Pro Gly Ser Gln Pro	
18		
マウス	180 Pro Leu Thr Pro Asn ----- Pro Trp Val Tyr Ser Gly Ser Gln Pro	
193		

【0046】

免疫不全の原因とならず、SH3結合ドメインを持たない代わりに両側に以下のプロリンを有する配列を有するTatの変異体は、サルのレトロウイルスに見られる。

【0047】

40

【化3】

Pro Leu Arg Glu Gln Glu Asn Ser Leu Glu Ser Ser Asn Glu Arg Ser Ser Cys Ile Leu Glu Ala Asp Ala Thr Thr Pro (配列番号3)

【0048】

上記サルの配列(配列番号3)に相当するヒトの配列。

【0049】

【化4】

Ser Asn Glu Arg Ser Ser Cys Glu Leu Glu Val (配列番号4)

【0050】

他の対象領域は、リガンドの結合が予想されるシステインリッチドメイン（22～37アミノ酸）であって、該ドメインは7つのシステインを含む。

【0051】

【化5】

Cys Thr Thr Cys Tyr Cys Lys Lys Cys Cys Phe His Cys Gln Val Cys (配列番号5)

10

【0052】

S H 3 結合ドメインによって定義されるシグナル形質導入モチーフの調整を通じて生成されるT a t の誘導体は、主に樹状細胞又は免疫抑制性A R e gへの分化を促進する。また、A R e g は、胃がん、膵臓がん、及び湿潤性乳管がん、同様に臓器移植における耐性の成分の浸潤に対して重要な貢献をする。S H 3 ドメインの両側の第3及び18の位置にある2つの外側のプロリンは、S H 3 結合の適切な構造を促進するために維持されている。さらに、h r 配列は、抑制を促進すると予測されるが、非免疫抑制性ヒト変異T a t 由来の形質導入ドメイン、又はh r 突然変異由来のドメインは、T a t の3～19アミノ酸を置換し得る。さらに、刺激性のT a t のサルの形態（配列番号3）、又はそれに相当するヒトの配列（配列番号4）は、このドメインにて置換され得る。酸化T a t（米国特許第2006/0160183号明細書に開示される化学的に酸化されたT a t、参照によりその内容の全てはT a t 誘導体に関連して本開示に含まれる）といったさらなる化学的修飾は、樹状/C T L 反応の刺激に使用し得る。

20

【0053】

本開示に係る一形態では、免疫抑制性T a t 誘導体は、3～19アミノ酸が改変されたT a t ペプチドを含む。これら改変には、各アミノ酸と代替のアミノ酸との置換又は3～19アミノ酸全てと他の配列との置換が含まれる。開示に係る免疫抑制性T a t 誘導体を構成するのに適切に使用されるT a t ペプチドには、H I V - 1 変異体、H I V - 2 変異体、及びS I V 変異体由来のT a t が含まれる。S I V 変異体は、表4に挙げられたS I V に感染した靈長類の任意の種由来のものでよい。同様に有用な非靈長類種由来の免疫抑制性レンチウイルスT a t 配列は、ネコ科（ネコ免疫不全ウイルス由来のT a t、F I V）、ウシ科（ウシ免疫不全ウイルス由来のT a t、B I V）又はウマ科（ウマ伝染性貧血ウイルス由来のT a t、E I A V）を含むが、これらに限定されない。本例示の目的のため、語句「変異体」は、示されるウイルスの異なる株（天然又は変異）の配列に対応するペプチドを示す。

30

【0054】

S H 結合タンパク質は、核転写因子（T F ）の機能に必要な一連の内部プロリンを含む。特定の形態では、内部プロリンは、それぞれアラニンにより置換され、S H 3 結合部位を不活性とする。

40

【0055】

本開示の範囲に入る免疫抑制性T a t 誘導体の例を表1に例示する。一般に、炎症、自己免疫疾患及び神経変性の治療のための免疫抑制性T a t 誘導体ポリペプチドは、3つの領域を含む。第一の領域は誘導化T F 、第二の領域はシステインリッチ領域、第三の領域はC - 末端T a t 領域である。

【0056】

T F 領域、システインリッチ領域及びC - 末端領域は、この順序でT a t ポリペプチド誘導体に配置されている。T F 領域は、これらに限定されないが、H I V - 1 T a t 、H I V - 2 T a t 、S I V T a t 、無毛遺伝子又は人工免疫抑制性配列を含む源に由来し得る。システインリッチ領域は、レンチウイルスT a t 又はシステインリッチデフェンシン分子由来であり得る。C - 末端領域は、レンチウイルスT a t 由来であり得る。さ

50

らに、Tat誘導体C-末端領域は、HIV-1 Tat、HIV-2 Tat、又はSIV Tat（膜輸送配列とも称される）由来のアルギニンリッチ領域を含み得る。

【0057】

本開示で使用される語句「デフェンシン分子」は、脊椎動物及び非脊椎動物の両方に見られる小さいシステインリッチなカチオンタンパク質を示す。デフェンシンは、6から8個の保存システイン残基を含む18～45アミノ酸を含む。デフェンシンは、-デフェンシン、-デフェンシン及び-デフェンシンの3つの群に分類される。

【0058】

別の態様では、TF領域は、N末端に(PVDPRLEPWKHPGSP)_n (n=2～10) (配列番号12)を含む反復配列をさらに含むがこれに限定されない。さらに、反復配列は、スペーサーとして機能する1以上のアミノ酸により、免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドのN末端から分離されてもよい。

10

【0059】

別の態様では、TF領域のアミノ酸配列は、配列番号36、39、44、48、50、54、59、60又は61のうちの1つを含む。別の態様では、システインリッチ領域のアミノ酸配列は、配列番号37、40、41、43、45、47、49、51、53、55、57、58、62、63、64又は70のうちの1つを含む。別の態様では、C-末端領域のアミノ酸配列は、配列番号38、42、46、47、49、52、53、68又は71のうちの1つを含む。さらに別の態様では、システインリッチ領域とC-末端領域はいずれも同じ源由来であり、システインリッチ/C-末端領域のアミノ酸配列は配列番号47、49又は53である。

20

【0060】

別の態様では、TFドメインにおける、プロリンを含むがこれに限定されない1以上のアミノ酸は、保存アミノ酸置換で欠失又は置換される。

【0061】

付加的な態様では、免疫抑制性Tat誘導体の保存的に修飾された変異体の使用が提供される。ここで開示される変異体は、親又は源の分子の生物学的活性を維持する。

【0062】

【表1-1】

配列番号	アミノ酸配列	ソース† (配列番号)		
		TF領域	システィン-リッヂ領域	C末端領域
6 (Nani-P1)	MEPV DANLE AWK HAGS QPRK TACTT CYCK KCCF HCQV CFTRK GL GISY GRKK RRRP QDSQ THQAS LSK QPAS QSRG DPTGP TES KKKVER ETE TDPFD	HIV-1 配列番号59	HIV-1 配列番号62	HIV-1 配列番号42
7 (Nani-P2)	MDPK GEED QDV SHQDL IKQY RKP RTACNN CYCK KCCF HCQV ACFL RKGL GITY HAF RTRR KKIAS ADRIP VPV PQQSIS IRG RDS QTT QES QK KVEEQ AKA NL RIS RKN LGD ETR GP VGAGN	SIVagm ^a 配列番号60	HIV-1 配列番号63	SIVagm 配列番号68
8 (Nani-P3)	METPLKE QENS LSCRE HSS SIEV DVPTPV SCLR KGG R CWNRCI GNTR QIGSCGV PFLK CCKR KPFTR KGLG ISY GRKK RRRP Q DSQ THQAS LSK QPAS QSRG DPTGP TES KKVER ETE TDPFD	SIVsmm ^b 配列番号61	ムリンβ-テフエンシン-3 配列番号64	HIV-1 配列番号42
9	MDPIDP DLE PWKHP GSQ PETACNN CF CKKCS YH GLV CF QK KGLG ISY GRKK RRRP QDSQ THQAS LSK QPAS QSRG DPTGP TES KK KVEK TE TDPFD	SIVcpz ^c 配列番号39	HIV-1 配列番号49	HIV-1 配列番号49
10	MEPL PHPW VYSGG QPKV PTTAC SKCY CKIC CWH CQL CLK KGLG ISY GRKK RRRP QDSQ THQAS LSK QPAS QSRG DPTGP TES KK KVEK TE TDPFD	ヒトκ遺伝子 配列番号48	HIV-1 配列番号66	HIV-1 配列番号42
11	MAGPH PIVIT GPHEE PRK TACTT CYCK KCCF HCQV CFTRK GLG IS YGRKK RRRP QDSQ THQAS LSK QPAS QSRG DPTGP TES KK KVEK TE TDPFD	VIVIT ^d 配列番号50	HIV-1 配列番号67	HIV-1 配列番号42
13	MDPTDPEL PPW QQP GSQ PPT PRK TACTT CYCK KCCF HCQV CFL QK GLGITY A RPR KRAARS ISE DDA S PTE P YPG PEG PR QTR RRR QWR Q QWR QRR T QRL YL QQR IFE A IF GSRT A LE DLS LQL QISD	SIVgor ^e 配列番号36	HIV-1 配列番号37	SIVsyk ^f 配列番号38
14	MDPIDP DLE PWKHP GSQ PETACNN CF CKKCS YH GLV CF QK KGLG I TYAR PRK RAARS ISE DDA S PTE P YPG PEG PR QTR RRR QWR Q RRT QRL YL QQR IFE A IF GSRT A LE DLS LQL QISD	SIVcpz 配列番号39	HIV-1 配列番号40	SIVsyk 配列番号38
15	MDPIDP DLE PWKHP GSQ PACY CRI PACIA GERRY GTI YQ GRL WA FCCF HCQV CFTRK GLG ISY GRKK RRRP QDSQ THQAS LSK Q PAS QSRG DPTGP TES KKVER ETE TDPFD	SIVcpz 配列番号39	ヒトα-テフエンシン-1 配列番号41	HIV-1 配列番号42
16	MDPIDP DLE PWKHP GSQ PGP GIDP V T CLK SGA ICHP VFC PRRY KQI GTCGLPGT KCC KKP FHC QV CFTRK GLG ISY GRKK RRRP QD SQ THQAS LSK QPAS QSRG DPTGP TES KKVER ETE TDPFD	SIVcpz 配列番号39	ヒトβ-テフエンシン-2 配列番号43	HIV-1 配列番号42
17	MEPV D P R L E PWKHP GSQ PKTACNN CHCK VCCY HC VYC FT KKL GISY GRKK RRRP ARTAD K D QDN QDP VSK QSL A GTR SQQE	HIV-1 配列番号44	SIVcpz 配列番号45	SIVgor 配列番号46

10

20

30

【表1-2】

配列番号	アミノ酸配列	ソース† (配列番号)		
		TF領域	システイン-リッヂ領域	C末端領域
18	MDPIDPDLEPWKHPGSQPTTACSKCYCKICCWHCQLCLKGLGISYGRKKRKHRRGTPQSSKDHQNPipeQPLPIIRGNPTDPKESKVEASKAETDPFD	SIVcpz 配列番号39	HIV-1 配列番号47	
19	MEPLTPHPWVYSGGQPKV/PE TACNNCFCKKCSYHCLVCFQKKGLGISHGRKKRQRQRSAPPSSEDHQNLISKQPIPR TQGDQTGSEESKKKVESKTETDPFD	ヒトケ遺伝子 配列番号48	HIV-1 配列番号49	
20	MAGPHPVIVITGPHEEPTTACSKCYCKICCWHCQLCLKGLGISYGRKKRKHRRGTPQSSKDHQNPipeQPLPIIRGNPTDPKESKVEASKAETDPFD	VIVIT 配列番号50	HIV-1 配列番号47	
21	MAGPHPVIVITGPHEEPE TACNNCFCKKCSYHCLVCFQKKGLGISHGRKKRKHRRGTPQSSKDHQNLISKQPIPR TQGDQTGSEESKKKVESKTETDPFD	VIVIT 配列番号50	HIV-1 配列番号49	
22	MEPLTPHPWVYSGGQPKVPR TCHCRSRCLRRESNSGSCNINGRISLCCFLKKGLGISYEKSHRRRRTPKKAKANTSSASNEPIP NRIRLCQPKKAKKETVEAAVATAPGLGR	ヒトケ遺伝子 配列番号48	骨髓 α - テ'フェンシ-9 ⁹ 配列番号51	SIVmac ¹⁰ 配列番号52
23	MAGPHPVIVITGPHEEPR TCHCRSRCLRRESNSGSCNINGRISLCFLKKGLGISYEKSHRRRRTPKKAKANTSSASNEPIP NRIRLCQPKKAKKETVEAAVATAPGLGR	VIVIT 配列番号50	骨髓 α - テ'フェンシ-9 配列番号51	SIVmac 配列番号52
24	MDPIDPDLEPWKHPGSQPR TCHCRSRCLRRESNSGSCNINGRISLCCFLKKGLGISYEKSHRRRRTPKKAKANTSSASNEPIP NRIRLCQPKKAKKETVEAAVATAPGLGR	SIVcpz 配列番号39	骨髓 α - テ'フェンシ-9 配列番号51	SIVmac 配列番号52
25	MEPLTPHPWVYSGGQPKV/PLEACYNKCYCKRCCYHCQHCFLKKGLGICYEQQRRTPKKT KANTSSASDKSLSRARNCQPKKEKKEVVEAEVATDLGLGR	ヒトケ遺伝子 配列番号48	SIVsmm 配列番号53	
26	MAGPHPVIVITGPHEEPEACYNKCYCKRCCYHCQHCFLKKGLGICYEQQRRTPKKT KANTSSASDKSLSRARNCQPKKEKKEVVEAEVATDLGLGR	VIVIT 配列番号50	SIVsmm 配列番号53	
27	MDPIDPDLEPWKHPGSQPLEACYNKCYCKRCCYHCQHCFLKKGLGICYEQQRRTPKKT KANTSSASDKSLSRARNCQPKKEKKEVVEAEVATDLGLGR	SIVcpz 配列番号39	SIVsmm 配列番号53	
28	MMEPVDPDLPKEQHPPATPRCESCKLGRGRCRKECLENEKPDGRCRLNFLCCFHQCVCFRKGLGISYGRKKRQRRA P QDSQTHQASLSKQPASQSRGDPTGPTESKKVERETETDPFD	SIVmon ¹¹ 配列番号54	β -テ'フェンシ-105 ¹² 配列番号55	HIV-1 配列番号42

10

20

30

【表1-3】

配列番号	アミノ酸配列	ソース† (配列番号)			
		TF領域	システィン-リッヂ領域	C末端領域	
29	MEPLTPHPWVYSGGQPKVPCESCKLGRGRCRKECLENEKPDGR CRLNFLCCFHQCQVCFTRKGLGISYGRKKRRQRRRAPQDSQTHQA SLSKQPASQSRGDPTGPTESKKVERETETDPFD	ヒトh遺伝子 配列番号48	β-テ'フェンシン-105 配列番号55	HIV-1 配列番号42	10
30	MDPIDPDLEPKHPGSQPCESCKLGRGRCRKECLENEKPDGRC RLNFLCCFHQCQVCFTRKGLGISYGRKKRRQRRRAPQDSQTHQAS LSKQPASQSRGDPTGPTESKKVERETETDPFD	SI Vcpz 配列番号	β-テ'フェンシン-105 配列番号55	HIV-1 配列番号42	
31	MAGPHPVIVITGPHEEPCESCKLGRGRCRKECLENEKPDGRCRLN FLCCFHQCQVCFTRKGLGISYGRKKRRQRRRAPQDSQTHQASLSK QPASQSRGDPTGPTESKKVERETETDPFD	VIVIT 配列番号50	β-テ'フェンシン-105 配列番号55	HIV-1 配列番号42	
32	MEPVDPRLPKHPGSQPPPEVDPRLPKHPGSQPKTACNNC HCKVCCYHCVYCFHCQVCFTRKGLGISYGRKKRRQRRRAPQDS QTHQASLSKQPASQSRGDPTGPTESKKVERETETDPFD	HIV-1 配列番号56	SI Vcpz 配列番号57	HIV-1 配列番号42	
33	MEPLTPHPWVYSGGQPKVPLRCICRRGICRLLQRRYGSACPGR LYRICFLKKGLGICYEQQRRRTPKTKANTSSASDKSLSRARN CQPKKEKKETVEAEVATDGLGLR	ヒトh遺伝子 配列番号48	Θ-テ'フェンシン [‡] 配列番号58	SI Vsmm 配列番号52	20
34	MAGPHPVIVITGPHEEPLRCICRRGICRLLQRRYGSACPGRLYRI CCFLKKGLGICYEQQRRRTPKTKANTSSASDKSLSRARNQPK KEKKETVEAEVATDGLGLR	VIVIT 配列番号50	Θ-テ'フェンシン 配列番号58	SI Vsmm 配列番号52	
35	MDPIDPDLEPKHPGSQPLRCICRRGICRLLQRRYGSACPGRLY RICCFLKKGLGICYEQQRRRTPKTKANTSSASDKSLSRARNQPK PKKEKKETVEAEVATDGLGLR	SI Vcpz 配列番号39	Θ-テ'フェンシン 配列番号58	SI Vsmm 配列番号52	
69	MEPLTPHPWVYSGGQPKVPLEACYNKCYCKRCCYHCQHCFSKK GLGISYERKGRRRTPRKTKTPSPSAPDKSISTRGDSQPTKEQK KTSEATWTTGGLQ	ヒトh遺伝子 配列番号48	SI Vsmm 配列番号70	HIV-2 配列番号71	30

^aagm=アフリカミドリザル、^bsmm=スティーマンガベイザル、^csCPZ=チンパンジー、^dVIVIT=人工TF配列、^egor=ゴリラ、^fsyk=サイクスモンキー、^gアカゲザル由来、^hmac=マカク、ⁱmon=モナモンキー、^jサバンナモンキー由来、^kスマトラオランウータン由来

【0063】

本開示で使用される語句「保存的に修飾された変異体」とは、もとのペプチドと同じ又はよく似た生物学的活性を有する変異ペプチドを示す。例えば、タンパク質又はペプチドの主要な配列は改変されてもその機能は改変されないように、保存的なアミノ酸を変化させてもよい。保存的な置換は、少なくとも1個のアミノ酸が他のアミノ酸又は典型的なリファレンスペプチド由来のもとのアミノ酸に似た少なくとも1つの特性を持つアミノ酸類似体によって置換されている。特性の例としては、類似した大きさ、トポグラフィー、電荷、疎水性、親水性、親油性、共有結合能、水素結合能、物理化学特性等又はそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。保存的置換は、例えば、置換されたアミノ酸の物理的特性(表2)、又はもとのアミノ酸がどれだけ置換への耐性を備えるか(表3)といった様々な因子によって評価され得る。本開示に係るペプチドにおいて、いずれのアミノ酸を選択すれば他のアミノ酸に置換し得るかということは、本技術分野の当業者には公知である。保存的変異は、典型的な参照ペプチドと実質的に同じ形式で機能し得、本明細書のいずれの態様においても典型的な参照ペプチドと置き換えられ得る。

【0064】

【表2】

アミノ酸特性

特性	アミノ酸
脂肪族	G, A, I, L, M, P, V
芳香族	F, H, W, Y
Cベータ分岐	I, V, T
疎水性	C, F, I, L, M, V, W
小さい、極性がある	D, N, P
小さい、極性がない	A, C, G, S, T
大きい、極性がある	E, H, K, Q, R, W, Y
大きい、極性がない	F, I, L, M, V
荷電している	D, E, H, K, R
荷電していない	C, S, T
ネガティブ	D, E
ポジティブ	H, K, R
酸性	D, E
塩基性	K, R
アミド	N, Q

10

20

30

【0065】

【表3】

アミノ酸置換

アミノ酸	好ましい置換	天然の置換	好ましくない置換
A	G, S, T	C, E, I, K, M, L, P, Q, R, V	D, F, H, N, Y, W
C	F, S, Y, W	A, H, I, M, L, T, V	D, E, G, K, N, P, Q, R
D	E, N	G, H, K, P, Q, R, S, T	A, C, I, L,
E	D, K, Q	A, H, N, P, R, S, T	C, F, G, I, L, M, V, W, Y
F	M, L, W, Y	C, I, V	A, D, E, G, H, K, N, P, Q, R, S, T
G	A, S	D, K, N, P, Q, R	C, E, F, H, I, L, M, T, V, W, Y
H	N, Y	C, D, E, K, Q, R, S, T, W	A, F, G, I, L, M, P, V
I	V, L, M	A, C, T, F, Y	D, E, G, H, K, N, P, Q, R, S, W
K	Q, E, R	A, D, G, H, M, N, P, S, T	C, F, I, L, V, W, Y
L	F, I, M, V	A, C, W, Y	D, E, G, H, K, N, P, Q, R, S, T
M	F, I, L, V	A, C, R, Q, K, T, W, Y	D, E, G, H, N, P, S
N	D, H, S	E, G, K, Q, R, T	A, C, F, I, L, M, P, V, W, Y
P	—	A, D, E, G, K, Q, R, S, T	C, F, H, I, L, M, N, V, W, Y
Q	E, K, R	A, D, G, H, M, N, P, S, T	C, F, I, L, V, W, Y
R	K, Q	A, D, E, G, H, M, N, P, S, T	C, F, I, L, V, W, Y
S	A, N, T	C, D, E, G, H, K, P, Q, R, T	F, I, L, M, V, W, Y
T	S	A, C, D, E, H, I, K, M, N, P, Q, R, V	F, G, L, W, Y
V	I, L, M	A, C, F, T, Y	D, E, G, H, K, N, P, Q, R, S, W
W	F, Y	H, L, M	A, C, D, E, G, I, K, N, P, Q, R, S, T, V
Y	F, H, W	C, I, L, M, V	A, D, E, G, K, N, P, Q, R, S, T

Matthew J. Betts 及び Robert, B. Russell、アミノ酸特性及び置換の結果、p289～316、In Bioinformatics for Geneticists, (eds Michael R. Barnes, Ian C. Gray, Wiley, 2003)。

【0066】

【表4】

Tat誘導体ペプチドに用いられるSIV株の略称

SIV宿主の名称	SIV宿主の種	ラテン語の名称
SIVagmVer	(アフリカミドリザル) ベルベット	<i>Chlorocebus pygerythrus</i>
SIVagmGri	(アフリカミドリザル) グリベット	<i>Chlorocebus aethiops</i>
SIVagmTan	(アフリカミドリザル) タンタルス	<i>Chlorocebus tantalus</i>
SIVagmSab	(アフリカミドリザル) サベウス	<i>Chlorocebus sabaeus</i>
SIVrcm	シロエリマンガベイ	<i>Cercopithecus torquatus torquatus</i>
SIVsyk	サイクスモンキー	<i>Cercopithecus albogularis</i>
SIVagi	アジルマンガベイ	<i>Cercopithecus agilis</i>
SIVsun	サンテールモンキー	<i>Cercopithecus solatus</i>
SIVlho	ロエストグエノン	<i>Cercopithecus lhoesti</i>
SIVstm	ベニガオザル	<i>Macaca arctoides</i>
SIVmac	マカク	<i>Macaca mulatta</i>
SIVsmm	スティーマンガベイザル	<i>Cercopithecus atys atys</i>
SIVmnd	ドリル	<i>Mandrillus sphinx</i>
SIVdrl	ドリルモンキー	<i>Mandrillus leucophaeus</i>
SIVtal	コビトグエノン	<i>Miopithecus talapoin</i>
SIVmus	口髭猿	<i>Cercopithecus cebus</i>
SIVdeb	ブラッザモンキー	<i>Cercopithecus neglectus</i>
SIVden	デントモンキー	<i>Cercopithecus denti</i>
SIVmon	モナモンキー	<i>Cercopithecus mona</i>
SIVgor	ゴリラ	<i>Gorilla gorilla</i>
SIVwrc	ウェスタンアカロブス	<i>Procolobus verus</i>
SIVcpzPtt	ナミチンパンジー	<i>Pan troglodytes troglodytes</i>
SIVcpzPts	ケナガチンパンジー	<i>Pan troglodytes schweinfurthii</i>
SIVmne	ブタオザル	<i>Macaca nemestrina</i>
SIVasc	レッドテールグエノン	<i>Cercopithecus ascanius schmidti</i>
SIVbab	キイロヒビ	<i>Papio spp.</i>
SIVblc	ビオコブラックコロブスマンキー	<i>Cercopithecus satanas satanas</i>
SIVbkm	ブラックモンキー	<i>Lophocebus aterrimus</i>
SIVblu	ブルーモンキー	<i>Cercopithecus mitis</i>
SIVcol	コロブスマンキー	<i>Colobus guereza</i>
SIVolc	オリーブコロブスマンキー	<i>procolobus verus</i>
SIVgsn	オオハナジログエノン	<i>Cercopithecus nictitans</i>
SIVkrc	キバレレッドコロブスマンキー	<i>Procolobus [Piliocolobus] rufomitratus tephrosceles</i>
SIVpat	パタスモンキー	<i>Erythrocebus patas</i>
SIVpre	プレウスマンキー	<i>Cercopithecus preussi</i>
SIVreg	アカミミグエノン	<i>Cercopithecus erythrotis erythrotis</i>
SIVtrc	チュアパレッドコロブス	<i>Piliocolobus tholloni</i>
SIVwcm	シロカンムリマンガベイ	<i>Cercopithecus torquatus lunulatus</i>
SIVwol	ウォルフモンキー	<i>Cercopithecus wolffii</i>

【0067】

一態様における免疫抑制性 Tat 誘導体ポリペプチドは、表1に開示されたペプチドである。免疫抑制性 Tat 誘導体ポリペプチドは、Tat 誘導体ポリペプチドに対する保存的変異体も構成し得る。一態様では、免疫抑制性 Tat 誘導体ポリペプチドの保存的変異体は、本開示に係る免疫抑制性 Tat 誘導体ポリペプチドの保存的変異体である。本実施の態様では、免疫抑制性 Tat 誘導体ポリペプチドの保存的変異体は、免疫抑制性 Tat 誘導体ポリペプチドに対して、例えば、少なくとも 50%、55%、60%、65%、70%

10

20

30

40

50

0 %、75 %、少なくとも80 %、少なくとも85 %、少なくとも90 %、少なくとも95 %、少なくとも97 %、又は少なくとも98 %、又は少なくとも99 %のアミノ酸配列同一性を持つアミノ酸配列であり得る。本実施の別の態様では、免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドの保存的変異体は、免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドに対して、例えば、最大50 %、55 %、60 %、65 %、70 %、75 %、最大80 %、最大85 %、最大90 %、最大95 %、最大97 %、又は最大98 %、又は最大99 %のアミノ酸配列同一性を持つアミノ酸配列であり得る。

【0068】

本実施の別の態様では、免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドの保存的変異体は、免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドのアミノ酸配列に対して、例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、20個、25個、30個又はそれ以上の保存的置換を有する免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドであり得る。本実施の別の一態様では、免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドの保存的変異体は、免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドのアミノ酸配列に対して、例えば、少なくとも1個、少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも20個又は少なくとも25個の保存的置換を有するアミノ酸配列であり得る。さらに別の本実施の態様では、免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドの保存的変異体は、免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドのアミノ酸配列に対して、例えば、最大1個、最大2個、最大3個、最大4個、最大5個、最大6個、最大7個、最大8個、最大9個、最大10個、最大11個、最大12個、最大13個、最大14個、最大15個、最大20個、又は最大25個、又は最大30個の保存的置換を有するアミノ酸配列であり得る。

【0069】

修飾（通常、主要な配列は改変しない）は、例えば、アセチル化、又はカルボキシル化といったin vivo又はin vitroにおける、ポリペプチドの化学的誘導体化を含む。同様に、例えば、合成及びプロセッシングの間又はさらなるプロセッシングのステップにおけるポリペプチドのグリコシル化パターンの修飾によるもの；例えばポリペプチドをグリコシル化に影響する酵素に曝露することによる、例えば哺乳類のグリコシル化又は脱グリコシル化酵素による、グリコシル化の修飾も含む。また、例えば、ホスホチロシン、ホスホセリン、又はホスホトレオニンといったリン酸化アミノ残基を有する配列も含まれる。

【0070】

また同様に、タンパク質分解に対する耐性の改善、又は溶解特性の最適化を目的として通常の分子生物学上の技術を使用して修飾された免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドも含まれる。このようなポリペプチドの類似体には、例えばD-アミノ酸といった自然発生のL-アミノ酸又は非自然発生である合成アミノ酸以外の残基を含有するものが含まれる。本開示に係るペプチドは、ここにリスト化された特定の典型的な任意のプロセスによる製品に限定されない。

【0071】

本開示では、実質的に完全長のポリペプチドに加えて、免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドの生物学的活性フラグメントも提供する。

【0072】

本開示で使用されるように、実質的に同じであるアミノ酸配列は、典型的には、95 %超のアミノ酸同一性を共有する。しかし、スプライス変異体として生じた上述のレベル未満の同一性を含むタンパク質（及びこのようなタンパク質をコードするDNA又はmRNA）、又は保存的アミノ酸置換（又は縮重コドンの置換）によって修飾されたものは、本開示の範囲に含まれると予期されることが認識される。本技術分野における当業者により容易に理解されるように、例えば、Henikoff and Henikoff in

10

20

30

40

50

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 10915 (1992) に記載される Blosum62スコアリングマトリックスといった、対象物の配列を調節するための様々な方法が考案されてきた。この目的のため、便利に採用されるアルゴリズムは、広く入手可能である（例えば、Needleman and Wunsch, J. Mol. Biol. 48: 443 (1970) を参照）。

【0073】

このため、本明細書で開示されるのは、表1に開示した免疫抑制性Tat誘導体に対して、85%、90%、95%、98%、99%、又は100%同一であるアミノ酸配列である。

【0074】

免疫抑制性Tat誘導体は、改変されたTatペプチドを含む。本実施の一態様では、免疫抑制性Tat誘導体は、3~19アミノ酸が改変されたTatペプチドを含む。本実施の別の一態様では、免疫抑制性Tat誘導体は、配列番号6~11、13~35、又は69の3~19アミノ酸が改変されたTatペプチドを含む。

【0075】

本実施の別の一態様では、免疫抑制性Tat誘導体は、配列番号6~11、13~35、又は69に対して、例えば、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも93%、少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%のアミノ酸同一性を有する。さらに本実施の別の一態様では、免疫抑制性Tat誘導体は、配列番号6~11、13~35、又は69に対して、例えば、最大70%、最大75%、最大80%、最大85%、最大90%、最大93%、最大95%、最大97%、最大99%のアミノ酸同一性を有する。

【0076】

本実施の別の一態様では、免疫抑制性Tat誘導体は、配列番号6~11、13~35、又は69に対して、例えば、少なくとも1個、少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個又は少なくとも10個の連続アミノ酸置換、欠失及び/又は付加を有する。さらに本実施の別の一態様では、免疫抑制性Tat誘導体は、配列番号6~11、13~35、又は69に対して、例えば、最大1個、最大2個、最大3個、最大4個、最大5個、最大6個、最大7個、最大8個、最大9個又は最大10個の連続アミノ酸置換、欠失及び/又は付加を有する。

【0077】

本実施の別の一態様では、免疫抑制性Tat誘導体は、配列番号6~11、13~35、又は69に対して、例えば、少なくとも1個、少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個又は少なくとも10個の連続しないアミノ酸置換、欠失及び/又は付加を有する。さらに本実施の別の一態様では、免疫抑制性Tat誘導体は、配列番号6~11、13~35、又は69に対して、例えば、最大1個、最大2個、最大3個、最大4個、最大5個、最大6個、最大7個、最大8個、最大9個又は最大10個の連続しないアミノ酸置換、欠失及び/又は付加を有する。

【0078】

さらに、本開示に係るペプチドは、一量体での形態の存在に加えて、これらに限定されないが、二量体、三量体及び四量体を含む多量体に自己会合し得る。ペプチドの多量体化は、自然発生的に発生し得るか、又は多量体化につながる条件にペプチドをさらすことで促進され得る。これらの条件は、ペプチド化学における当業者に公知である。本開示に係る組成物は、一量体又は多量体のペプチド、又は一量体と多量体の混合物であり得る。

【0079】

以下の発現システムが、開示に係る免疫抑制性Tat誘導体の発現における使用に適している：例えば、これらに限定されないが、昆虫細胞発現システム（例えば、これらに限定されないが、Bac-t-o-Bac発現システム、バキュロウイルス発現システム、及

10

20

30

40

50

びD E S 発現システム)といった哺乳類細胞発現システム、及びこれらに限定されないが、p E T、p S U M O、及びG S T 発現システムを含む大腸菌発現システムが挙げられる。別の態様では、T a t 誘導体は、ポリペプチドの単離に有用なヒスチジンタグとともに発現される。ヒスチジンタグの精製システムは、本技術分野の当業者に公知である。さらに、免疫抑制性T a t 誘導体は、本技術分野の当業者に公知である従来の化学合成技術によって合成され得る。

【0080】

本開示で使用される語句「治療すること」又は「治療」は、障害を示すために使用される場合、少なくとも1つの状態の症状を予防すること、すなわち、疾患に晒される、又は感染しやすくなる可能性があるが、未だその疾患の症状を経験又は発症していない対象において、臨床的症状を有意に進展させないこと、疾患の抑制、すなわちその疾患又はその症状の進展を留める又は軽減すること、又は疾患を緩和、すなわち疾患又はその症状を退行させることを含む。本開示において使用される、状態の治療、予防及び改善には、例えば、炎症、自己免疫疾患、又は神経変性疾患に関連する有害な又は害を及ぼす状態の低減又は根絶が含まれ得る。

【0081】

「治療上有効な量」は、治療効果を達成するために必要である量の限定を意図する。

【0082】

本開示は、同様に、上述した免疫抑制性T a t 誘導体ポリペプチドを含有する医薬組成物も対象とする。開示に係る医薬組成物の投与量及び望ましい薬物濃度は、想定される特定の使用に応じて異なり得る。適切な投与量又は投薬経路についての判断は、通常の医師の技術の範囲内に十分に入る。動物実験は、ヒトの治療のための有効な投与量の判断に対して信頼性のある指針を提供する。有効な投与量の種間のスケーリングは、M a r d e n t i , J and C h a p p e l l , W. 著「T h e u s e o f i n t e r s p e c i e s N e w D r u g D e v e l o p m e n t , Y a c o b i e t a l , E d s . , P e r g a m o n P r e s s , N e w Y o r k 1 9 8 9 , p p . 2 2 - 9 6 」により規定の原理に従ってなされる。一態様では、疾患は現存している。他の態様では、細胞又は個人の寿命は、本開示に係る方法に起因して延長される。

【0083】

従って、経口、経鼻、舌、舌下、口腔、頬内、静脈内、皮下、筋肉内、及び経肺投与のためにデザインされた組成物は、例えば、不活性希釈剤、又は薬学上許容されるキャリアを用いた本技術分野においてよく知られた方法による過度な実験を行うことなく調整される。治療上の投与を目的とし、医薬組成物は、賦形剤と組み合わされてもよく、錠剤、トローチ、カプセル、エリキシル剤、懸濁液、溶液、シロップ等の形態で使用されてもよい。「薬学上許容されるキャリア」は、任意の標準的な薬学的キャリアを意味する。適切なキャリアの例は、本技術分野において公知であり、これらに限定されないが、リン酸緩衝生理食塩水、ポリソルブ80を含むリン酸緩衝生理食塩水、水、油／水エマルジョンといったエマルジョン、及び様々な種類の湿潤剤のような任意の標準的な薬学的キャリアを含み得る。また、他のキャリアは、滅菌溶液、錠剤、コート錠、及びカプセルを含み得る。典型的にはこのようなキャリアは、澱粉、乳、砂糖、特定の種類の粘土、ゼラチン、ステアリン酸又はその塩、ステアリン酸マグネシウム又はステアリン酸カルシウム、タルク、植物油脂又は油、ガム、グリコール、又は他の公知の添加剤のような添加剤を含み得る。このようなキャリアを含む組成物は、従来の公知の方法で製剤され得る。

【0084】

免役抑制性T a t 誘導体ポリペプチド組成物は、例えば静脈内、筋肉内、髄腔内、又は皮下注射によって、容易に、非経口的に投与され得る。非経口投与は、溶液又は懸濁液に化合物を組み込むことで達成され得る。このような溶液又は懸濁液は、同様に、例えば注射用水といった滅菌希釈剤、生理食塩水、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、又は他の合成溶媒を含んでもよい。非経口製剤は、同様に、例えばベンジルアルコール又はメチルパラベンといった抗菌剤、例えばアスコルビン酸又は

10

20

30

40

50

亜硫酸水素ナトリウムといった抗酸化剤、E D T A といったキレート剤も含み得る。例えば、酢酸塩、クエン酸塩、又はリン酸塩といった緩衝液、塩化ナトリウム又はデキストロースといった等張化調節のための薬剤も同様に加えられ得る。非経口製剤は、ガラス又はプラスチック製のアンプル、ディスポーザブルシリンジ、又は複数回投与用バイアルに封入され得る。

【 0 0 8 5 】

経皮投与は、皮膚を通じて組成物を経皮吸収することを含む。経皮製剤は、パッチ、イオントフォレーゼ装置、軟膏、クリーム、ジェル、膏薬等を含む。

【 0 0 8 6 】

組成物は、固体又は液体の投与量単位の物理形態を変更する様々な材料を含み得る。例えば、組成物は、活性成分の周囲に被覆殻を形成する材料を含み得る。被覆殻を形成する材料は、例えば、砂糖、セラック、及び他の腸溶性コーティング剤から選択され得、典型的には不活性である。代替的に、活性成分は、ゼラチンカプセル又はカシェーに包まれ得る。

【 0 0 8 7 】

本開示に係る免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド組成物は、適切な投与レジメンに従い、治療上有効な量で投与され得る。当業者により理解されるように、必要とされる正確な量は、対象により異なり、対象の種、年齢、及び全身状態、疾患の重症度、特定の薬剤、及び投与の様式に左右される。いくつかの態様では、望ましい治療効果を得るため、対象の体重に基づき約 0 . 0 0 0 1 m g / k g から約 5 0 m g / k g の組成物が 1 日に 1 回以上投与される。別の態様では、望ましい治療効果を得るため、対象の体重に基づき、約 0 . 0 0 1 m g / k g から約 5 0 m g / k g 、約 0 . 0 1 m g / k g から約 5 0 m g / k g 、約 0 . 1 m g / k g から約 5 0 m g / k g 、約 1 m g / k g から約 5 0 m g / k g 、約 1 0 m g / k g から約 5 0 m g / k g 、約 0 . 0 0 0 1 m g / k g から約 2 5 m g / k g 、約 0 . 0 0 0 1 m g / k g から約 1 0 m g / k g 、約 0 . 0 0 0 1 m g / k g から約 5 m g / k g 、約 0 . 0 0 0 1 m g / k g から約 1 m g / k g 、約 1 m g / k g から約 4 5 m g / k g 、約 1 m g / k g から約 4 0 m g / k g 、約 1 m g / k g から約 3 5 m g / k g 、約 1 m g / k g から約 3 0 m g / k g 、約 1 m g / k g から約 2 5 m g / k g 、約 1 m g / k g から約 2 0 m g / k g 、約 1 m g / k g から約 1 5 m g / k g 、約 1 m g / k g から約 1 0 m g / k g 、約 1 m g / k g から約 5 m g / k g の組成物が 1 日に 1 回以上投与される。

【 0 0 8 8 】

組成物の 1 日の全投与量は、専門医により、正当な医学的判断の範囲内で判断され得る。任意の特定の患者又は対象に対する特定の治療上有効な投与量は、治療されている障害及びその障害の重症度、採用される特定の化合物の活性、採用される特定の組成物、患者又は対象の年齢、体重、総合的な健康状態、性別及び食習慣、投与時間、投与経路、採用される特定の化合物の排泄速度、治療の持続時間、採用される特定の化合物と組み合わせる又は同時服用する薬剤、及び医学の分野においてよく公知である他の因子を含む様々な因子に左右されるであろう。

【 0 0 8 9 】

開示に係る組成物はまた、併用療法に採用され得る。すなわち、本開示に係る組成物は、1種以上の他の望ましい組成物、治療学、治療、又は医学的処理と同時に、前又は後に、投与され得る。行われる治療の特定の組み合わせは、専門医により判断されるであろう、また、治療の適合性及び達成される望ましい治療効果が考慮に入れるであろう。組み合わせにて利用される治療上の活性剤は、単一の組成物、治療又は処置において組み合わせて投与され得ること、又は代替的に別個に投与され得るということが理解されるであろう。適切な治療剤は、これらに限定されないが、免疫抑制剤、抗炎症剤、化学療法剤、免疫調整剤、生物学的薬剤、及び小分子を含む。

【 0 0 9 0 】

他の態様では、開示に係る免疫抑制性 T a t 誘導体の反復又は頻回投与が想定される。

10

20

30

40

50

頻回投与は、例えば薬剤に対する免疫耐性を促進し得るアレルギー治療において使用されている一手法である。

【0091】

免疫抑制性 T a t 誘導体の反復投与の回数は、医療専門家が投薬に対する患者の反応に基づいて規定し得る。一態様では、免疫抑制性 T a t 誘導体は、10日の期間において、3日おきに1回、計3回投与される。この投与スキームは、その後、複数のサイクル繰り返される。本開示では、免疫抑制性 T a t 誘導体が選択された時間フレーム内にて複数回投与されるような様々な異なる投与スキームを想定しており、その上、この投与スキームは複数サイクル繰り返される。別の態様では、免疫抑制性 T a t 誘導体の投与は、1種以上の他の治療薬の投与と交互に行われ得る。

10

【0092】

本明細書の一態様では、部分的には、免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドを含む組成物が提供される。免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、本開示に係る化合物を含む。本開示に係る組成物は、任意の数及び本開示に係る化合物の組み合わせを含んでもよいし、あるいは含まなくてよい。例えば、組成物は、本開示に係る2種以上の化合物、又は本開示に係る3種以上の化合物を含み得る。

【0093】

本開示に係る化合物、又はこのような化合物を含有する組成物は、一般に、医薬組成物として個体に投与される。医薬組成物は、従来の許容される医療用賦形剤と、活性成分としてここで開示される少なくとも1つの化合物を治療上有効な量で組み合わせることで調剤され得、また、治療上の使用に適切な単位投与形態にて調剤され得る。本開示で使用される語句「医薬組成物」は、治療上有効な濃度の活性化合物（例えば、本開示に係る任意の化合物）を示す。好ましくは、医薬組成物は、個体に投与された場合に、有害な、アレルギー性の、又は他の予期しない又は望ましくない反応を引き起こさない。本開示に係る医薬組成物は医学的及び獣医学的に有用である。医薬組成物は、個体に対して、単独、又は他の補助的な活性化合物、薬剤、薬物又はホルモンと併用して投与され得る。医薬組成物は、これらに限定されないが、従来の混合、溶解、造粒、ドラジエ調整、微粒子化（levigating）、乳化、カプセル化、封入及び凍結乾燥を含む任意の様々な工程を使用して製造され得る。医薬組成物は、これらに限定されないが、滅菌溶液、懸濁液、エマルジョン、凍結乾燥物、粉末、シロップ、エリキシル剤、又は投与に適した他のあらゆる投与形態を含む様々な形態をとることができる。

20

【0094】

非経口注射に適した液体投与形態は、生理学上許容される無菌の水性又は非水性溶液、分散液、懸濁液又はエマルジョン及び無菌の注射可能溶液又は分散液に再構成するための無菌の粉末を含み得る。適切な水性及び非水性キャリア、希釈剤、溶剤又はビーグルの例には、水、エタノール、ポリオール類（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール（PEG）、グリセロール等）、これらの適切な混合物、植物油（例えばオリーブ油）、及び例えばオレイン酸エチルといった注射可能な有機エステルが含まれる。適切な流動度は、例えば、レシチンといったコーティングを使用することで、分散液の場合は必要な粒径を維持することで、及び界面活性剤を使用することで、維持され得る。液体製剤では、本開示に係る化合物の治療上有効な量は、約0.0001%（w/v）から約50%（w/v）、は約0.001%（w/v）から約10.0%（w/v）、又は約0.01%（w/v）から約1.0%（w/v）である。

30

【0095】

本開示に係る医薬組成物は、活性化合物を薬学上許容される組成物にする処理を促進する薬学上許容されるキャリアを任意選択で含み得る。本開示で使用される語句「薬学上許容される」とは、健全な医学的判断の範囲内で、妥当な利益/リスク比率に見合っており、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題になる合併症のない人間及び動物の組織との接觸に適した化合物、物質、組成物、及び/又は投薬形態を示す。本開示で使用される語句「薬学上許容されるキャリア」は、「薬理学的キャリア」と同義であり、投与

40

50

された場合に長期間又は永続する有害な影響を実質的に持たない任意のキャリアを示し、例えば、「薬学上許容されるビークル、安定剤、希釈剤、添加剤、補助剤、又は賦形剤」といった語句を含む。このようなキャリアは、一般に、活性化合物と混合され、又は活性化合物を希釈又は封入することが可能であり、固形、半固形、又は液体剤であり得る。活性化合物は、望ましいキャリア又は希釈液中に溶解し得る、又は懸濁液として提供され得ることは理解される。薬学上許容され、使用され得る任意の様々なキャリアには、これに限定されないが、例えば、水性媒体、例えば、水、生理食塩水、グリシン、ヒアルロン酸等；固体キャリア、例えば、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、サツカリンナトリウム、タルク、セルロース、グルコース、ショ糖、ラクトース、トレハロース、炭酸マグネシウム等；溶剤；分散媒体；コーティング；抗菌剤及び抗真菌剤；等張性及び吸収遅延剤；又は任意の他の不活性成分が含まれる。薬学上許容されるキャリアの選択は、投与形態に左右され得る。任意の薬学上許容されるキャリアが活性化合物と不適合である場合を除き、薬学上許容される組成物中でのその使用が意図されている。このような医薬品キャリアの具体的使用の非制限的な例は、Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Howard C. Ansel et al., eds Lippincott Williams & Wilkins Publishers 7th ed. 1999)；Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Alfonso R. Gennaro ed., Lippincott, Williams & Wilkins, 20th ed. 2000)；Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Joel G. Hardman et al., eds., McGraw-Hill Professional, 10th ed. 2001)、及びHandbook of Pharmaceutical Excipients (Raymond C. Rowe et al., Apha Publications, 4th edition 2003)、に見出される。これらのプロトコルは、慣用的であり、本技術分野の当業者の範囲内及び本開示の教示から、あらゆる変更は十分になされ得る。

【0096】

本開示に係る医薬組成物は、これらに限定されないが、緩衝剤、防腐剤、張性調整剤、塩、抗酸化剤、浸透圧調整剤、生理的物質、薬理学的物質、充填剤、乳化剤、湿潤剤、スイートニング又は香料等を含む他の薬学上許容される成分（又は薬剤成分）を任意選択で含み得る。結果として生じる調整物が薬学上許容されるものである限り、様々な緩衝剤及びpH調整のための方法が本開示に係る医薬組成物を調整するために使用され得る。このような緩衝剤には、これらに限定されないが、酢酸塩緩衝液、ホウ酸塩緩衝液、クエン酸塩緩衝液、リン酸塩緩衝液、中性緩衝生理食塩水、及びリン酸緩衝生理食塩水が含まれる。必要に応じて、組成物のpH調整のため、酸又は塩基が使用され得ることは理解される。薬学上許容される抗酸化剤には、これらに限定されないが、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アセチルシステイン、ブチル化ヒドロキシアニソール、及びブチル化ヒドロキシトルエンが含まれる。有用な防腐剤には、これらに限定されないが、塩化ベンズアルコニウム、クロロブタノール、チメロサール、酢酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀、安定化オキシクロロ組成物、例えば、亜塩素酸ナトリウム並びにキレート剤、例えば、DTPA又はDTPA-ビスマミド、カルシウムDTPA、及びCaNaDTPA-ビスマミドが含まれる。医薬組成物において有用な張性調整剤には、これらに限定されないが、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウムといった塩、マンニトール、又はグリセリン及び他の薬学上許容される張性調整剤が含まれる。

【0097】

本開示にかかる化合物、又はこのような化合物を含む組成物は、経時的な化合物放出プロファイルの制御を実現するため薬物送達プラットフォームに組み込まれ得る。このような薬剤送達プラットフォームは、ポリマー基質中、典型的には、生分解性、生体内分解性、及び/又は生体吸収性ポリマー基質中に分散された本開示に係る化合物を含む。本開示

10

20

30

40

50

にて使用される語句「ポリマー」は、合成ホモ又は共重合体、天然発生ホモ又は共重合体、同様に、直鎖、分岐鎖又はスター構造を有するその合成修飾物又は誘導体を示す。共重合体は、例えば、ランダム、ブロック、分割、テーパーブロック、グラフト、又はトリブロックといった任意の形態にて調整可能である。ポリマーは、通常、縮合ポリマーである。ポリマーは、架橋剤の導入又は側方残基の疎水性の変化によって機械的又は分解特性を亢進するため、さらなる修飾を受け得る。架橋の場合、ポリマーは、5%未満架橋され、通常、1%未満架橋される。

【0098】

適切なポリマーには、これらに限定されないが、アルギン酸塩、脂肪族ポリエステル、
10 シュウ酸ポリアルキレン、ポリアミド、ポリアミドエステル、ポリ無水物、ポリカーボネート、
ポリエステル、ポリエチレングリコール、ポリヒドロキシ脂肪族カルボン酸、ポリオルトエステル、
ポリオキサエステル、ポリペプチド、ポリホスファゼン、多糖類、及びポリウレタンが含まれる。
ポリマーは、通常、少なくとも約10% (w/v)、少なくとも約20% (w/v)、少なくとも約30% (w/v)、
少なくとも約40% (w/v)、少なくとも約50% (w/v)、少なくとも約60% (w/v)、少なくとも約70%
(w/v)、少なくとも約80% (w/v)、又は少なくとも90% (w/v)の薬剤送達プラットフォームを含む。
生分解性、生体内分解性、及び/又は生体吸収性ポリマー及び薬剤送達プラットフォーム作成に有用な方法の例は、米国特許第4、756、911号明細書、米国特許第5、378、475号明細書、米国特許第7、048、946号明細書、米国特許公開第2005/0181017号、米国特許公開第2005/0244464号、米国特許公開第2011/0008437号に記載されており、それぞれの内容は、参照によってその全体が本明細書に組み込まれる。

【0099】

本実施の一態様では、基質を構成するポリマーは、例えば、シルクフィブロイン、ケラチン、又はコラーゲンといったポリペプチドである。本実施の別の態様では、基質を構成するポリマーは、例えば、セルロース、アガロース、エラスチン、キトサン、キチン、又はグリコサミノグリカン様コンドロイチン硫酸塩、デルマタン硫酸、ケラタン硫酸塩、又はヒアルロン酸といった多糖類である。本実施のさらに別の態様では、基質を構成するポリマーは、例えば、D-乳酸、L-乳酸、ラセミ体乳酸、グリコール酸、カプロラクトン、及びこれらの組み合わせといったポリエステルである。

【0100】

本技術分野の当業者は、開示に係る適切な薬剤送達プラットフォームを形成するための適切なポリマーの選択は、いくつかの因子に左右されることを理解できる。適切なポリマーの選択により関連する因子には、これらに限定されないが、薬剤とポリマーの適合性、望ましい薬剤の放出動力学、移植部位でのプラットフォームの望ましい生分解性の動力学、移植部位でのプラットフォームの望ましい生体吸収性の動力学、プラットフォームのin vivoでの力学性能、処理温度、プラットフォームの生体適合性、及び患者の耐性が含まれる。in vivo intra及びin vivoでのポリマーの振る舞いにある程度影響する別の関連因子には、化学的組成、成分の空間分布、ポリマーの分子量及び結晶化の度合いが含まれる。

【0101】

薬剤送達プラットフォームは、持続的放出薬剤送達プラットフォーム及び徐放的薬剤送達プラットフォームの両方を含む。本開示にて使用される語句「持続的放出」は、本開示に係る化合物を約7日間以上の期間に渡って放出することを示す。本開示にて使用される語句「除放的放出」は、本開示に係る化合物の約7日間未満の期間に渡って放出することを示す。

【0102】

本実施の一態様では、持続的放出薬剤送達プラットフォームは本開示に係る化合物を、例えば、投与後約7日間、投与後約15日間、投与後約30日間、投与後約45日間、投与後約60日間、投与後約75日間、又は投与後約90日間の期間に渡って、実質的に一

10

20

30

40

50

次放出速度で放出する。本実施の別の態様では、持続的薬剤送達プラットフォームは、本開示に係る化合物を、例えば、最大で投与後約7日間、最大で投与後約15日間、最大で投与後約30日間、最大で投与後約45日間、最大で投与後約60日間、最大で投与後約75日間、又は最大で投与後約90日間に渡って、実質的に一次放出速度で放出する。

【0103】

本実施の一態様では、薬剤送達プラットフォームは、本開示に係る化合物を、例えば、投与後約1日間、投与後約2日間、投与後約3日間、投与後約4日間、投与後約5日間、又は投与後約6日間の期間に渡って、実質的に一次放出速度で放出する。本実施の形態の別の態様では、薬剤送達プラットフォームは、本開示に係る化合物を、例えば、最大で投与後約1日間、最大で投与後約2日間、最大で投与後約3日間、最大で投与後約4日間、最大で投与後約5日間、又は最大で投与後約6日間の期間に渡って、実質的に一次放出速度で放出する

10

【0104】

本開示の一態様では、部分的に、自己免疫疾患について開示する。自己免疫疾患は、身体に通常存在する物質及び組織に対する身体の過活性免疫反応により生じ、その結果、自己抗原に対する耐性が崩壊する。換言すると、免疫システムが身体の一部を病原体と誤認し、攻撃するため、身体が実際に自己の細胞を攻撃する。対象臓器又は組織に侵入する病原性T細胞集団の発達によって特徴付けられる自己免疫疾患は、特定の臓器に拘束されるか又は異なる場所にある特定の細胞に関与し得る。

【0105】

本開示の一形態は、部分的に、炎症を開示する。炎症とは、有害刺激に対する実際の組織の反応（浮腫、紅斑等）を示す。神経性炎症とは、この組織の反応が、末梢感覚神経末端からの炎症性メディエーターの放出を通じて開始及び/又は維持されるという事実を示す（すなわち、これら神経における正常の脊髄への求心性シグナルとは対照的に、遠心性機能）。神経性炎症は、最終的に、感覚ニューロンからの炎症性メディエーター及び感作化合物の局所的な放出という結果をもたらす複雑な生物学的プロセスによって媒介される一連の血管及び非血管の炎症性の反応を含む。例えば、病原体、細胞の損傷、又は刺激物といった有害な刺激により傷害を受けると、例えば、ヒスタミン、プロスタグランジン、ロイコトリエン、セロトニン、中性プロテアーゼ、サイトカイン、プラジキニン及び一酸化窒素といった炎症媒介及び感作分子が、例えば、肥満細胞、免疫細胞、血管内皮細胞、及び血管平滑筋細胞といった炎症媒介細胞から放出される。参考によってその全体の内容が本明細書に含まれるJennelle Durnett Richardson and Michael R. Vasko, Cellular Mechanisms of Neurogenic Inflammation, 302(3) J. Pharmacol. Exp. Ther. 839~845 (2002)を参照されたい。これら炎症媒介及び感作分子は感覚ニューロンに作用し、例えば、サブスタンスP(Sp)及びカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)のような神経ペプチド、プロスタグランジン、及びグルタミン酸塩のようなアミノ酸といった炎症誘導分子の末梢神経終末からの放出を刺激する。これら炎症誘導分子は、放出時に、典型的には、浮腫（血漿の浸出に対する二次的な膨潤）、過敏症（特定の感覚ニューロンの興奮性が交代することに対して二次的）、及び刺激の部位を超えて広がる（炎症反応）紅斑（血管拡張に対して二次的な発赤及び温感）によって特徴付けられる炎症反応の誘発の原因となる。前掲。根本的な炎症症状が、一次感覚ニューロンの活性化及びその後の炎症誘導分子の放出により引き起こされるため、反応は神経性炎症と称される。

20

30

40

【0106】

炎症は、急性炎症及び慢性炎症の両方を含む。本開示にて使用される語句「急性炎症」は、治療されている根本的な症状のうちの少なくとも1つが、例えば抗菌性反応といった有害刺激要因に起因する病態生理学上の効果を有する炎症反応を意味する。本開示で使用される語句「慢性炎症」は、治療されている根本的な症状うちの少なくとも1つが、例えば、炎症誘導分子の放出といった、侵害感覚神経に基づく要因に起因する病態生理上の効

50

果を有する炎症反応を意味する。慢性炎症は、一次神経性炎症及び二次神経性炎症の両方を含む。本開示で使用される語句「一次」神経性炎症とは、一次感覚神経末端（例えば、C 及び A - デルタ線維等）からの物質の放出によって開始される、又は起因する、組織炎症（炎症性症状）を示す。本開示にて使用される語句「二次」神経性炎症とは、例えば、ペプチド又はサイトカインといった感覚神経末端の刺激及び神経からの炎症性メディエーターの放出の原因となる炎症性メディエーターの非神経性の源（例えば、血管床からの管外遊出、又は例えば肥満細胞又は免疫細胞からの組織間質由来）によって開始される組織炎症を示す。これら神経由来の炎症性メディエーターは、次に、感覚神経を刺激するだけでなく非神経性の標的（例えば、肥満細胞）に作用し得る。神経性炎症の両方の形態（一次及び二次）の正味の効果は、末梢感覚神経線維の感作によって維持される炎症状態を有することである。結果として生じる神経性炎症の生理学上の結果は、例えば、皮膚疼痛（異痛症、痛覚過敏）、関節炎、内臓痛及び機能不全、肺機能不全（喘息、COPD）、及び膀胱機能不全（疼痛、過敏性膀胱）が生じるように、問題となる組織により異なる。

10

【0107】

炎症及び／又は自己免疫疾患症候群は、これらに限定されないが、浮腫、充血、紅斑、挫傷、圧痛、こわばり、腫れ、発熱、悪寒、鼻、並びに気管を含む気道のうっ血、副鼻腔うっ血、呼吸障害、体液鬱滞、凝血、食欲不振、心拍数増加、肉芽腫の形成、線維素性、膿又は非粘性漿液、潰瘍の形成、又は疼痛を含む。ここで開示する炎症及び自己免疫疾患に関連する実際の症状は公知であり、本技術分野の当業者によって、これらに限定されないが、炎症又は自己免疫疾患の部位、炎症又は自己免疫疾患の原因、炎症又は自己免疫疾患の重症度、炎症又は自己免疫疾患による影響を受けた組織又は臓器、及び炎症に関連する障害を含む要因を考慮することによって、判断され得る。

20

【0108】

通常、炎症は、有害な刺激を除去するだけでなく損傷した細胞の回復過程を開始するための臓器による防御機構としての機能を有する。この急性神経変性炎症は、組織の完全性を維持し細胞の修復に寄与することによって防御の第一線を形成する。実際、急性の神経性炎症がない場合、外傷及び感染は決して治癒せず、組織が進行的に破壊されて臓器の生存が危うくなる可能性がある。しかしながら、重度の又は長期間の有害な刺激は、修復を行うよりもむしろ損傷をもたらす慢性炎症性反応をもたらす。この炎症は、幅広い様々なヒトの疾患の根本的な幅広い様々な無関係である障害の病体生理学に関与してきた。

30

【0109】

慢性炎症及びそれに関連する症状は、幅広い様々なヒトの疾患の根本的な幅広い関係のない群の疾患と関連し得る。症状として炎症を呈する障害の非限定的な例は、これらに限定されないが、にきび、酸逆流／胸焼け、アルツハイマー型認知症、虫垂炎、動脈炎、関節炎、ぜんそく、アレルギー、アレルギー性鼻炎、アテローム性動脈硬化症、自己免疫疾患、亀頭炎、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、滑液包炎、癌、心臓炎、セリアック病、蜂巣炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆囊炎、絨毛羊膜炎、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肝硬変、大腸炎、結膜炎、膀胱炎、一般的な風邪、涙腺炎、認知症、皮膚炎、皮膚筋炎、湿疹、肺気腫、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、全腸炎、上顆炎、精巣上体炎、筋膜炎、結合組織炎、胃炎、胃腸炎、歯肉炎、糸球体腎炎、舌炎、心疾患、肝炎、汗腺膿瘍、高血圧、回腸炎、炎症性皮膚疾患、炎症性神経障害、インスリン抵抗性、間質性膀胱炎、虹彩炎、虚血性心疾患、角膜炎、角結膜炎、喉頭炎、乳腺炎、乳様突起炎、髄膜炎、代謝症候群（エックス症候群）、偏頭痛、骨髄炎、心筋炎、筋炎、腎炎、肥満、臍炎、卵巣炎、精巣炎、骨軟骨炎、骨減少症、骨粗鬆症、骨炎、耳炎、瞼炎、パーキンソン病、耳下腺炎、骨盤炎症性疾患、心膜炎、腹膜炎、喉頭炎、静脈炎、胸膜炎、胸膜炎、直腸炎、前立腺炎、乾癬、歯髄炎、腎盂腎炎、門脈炎、リウマチ熱、鼻炎、卵管炎、唾液腺炎、副鼻腔炎、痙攣性結腸、口内炎、滑膜炎、腱炎、腱症、腱滑膜炎、血栓性静脈炎、扁桃炎、三角炎、腫瘍、尿道炎、ブドウ膜炎、瞼炎、血管炎、及び外陰炎を含む。

40

【0110】

炎症の症状を呈する障害の1つの種類は、関節炎である。関節炎は、関節滑膜の炎症が

50

原因となる体の関節の損傷が関係する症状の群を含み、これらに限定されないが、変性性関節症、関節リウマチ、若年性突発性関節炎、強直性脊椎炎のような脊椎関節症、反応性関節炎（ライター症候群）、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患と関連付けられる腸疾患性関節炎、ウイップル病及びベーチェット病、敗血症性関節炎、痛風（痛風性関節炎、結晶性滑膜炎、代謝性関節炎としても知られる）、偽性痛風（ピロリン酸カルシウム結晶沈着性疾患）、並びにスティル病を含む。関節炎は、1つの関節（単関節炎）、2から4個の関節（少関節炎）又は5個以上の関節（多関節炎）に影響し得、自己免疫疾患又は非自己免疫疾患のいずれかであり得る。

【0111】

本開示の一態様は、部分的に、自己免疫疾患である。自己免疫疾患も同様に炎症の症状を呈する。自己免疫疾患は、各疾患の主な臨床病理学的な特徴に応じて、大きくは、全身性及び臓器特異的な自己免疫疾患に分けられ得る。全身性自己免疫疾患には、これらに限定されないが、全身性紅斑性狼瘡（SLE）、シェーグレン症候群、硬皮症、関節リウマチ、及び多発性筋炎が含まれる。局所的自己免疫疾患には、内分泌学的（1型糖尿病、橋本甲状腺炎、アジソン病等）、皮膚病学的（尋常性天疱瘡）、血液学的（自己免疫性溶血性貧血）、神経性（多発性硬化症）であり得、又は実質的に身体組織の任意の限局的な集団を含み得る。自己免疫疾患の種類には、これらに限定されないが、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）、アジソン病、アレルギー、アレルギー性鼻炎、アルツハイマー型認知症、抗リン脂質抗体症候群（APS）、関節炎、ぜんそく、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患、水疱性天疱瘡、セリアック病、シャーガス病、慢性閉塞性肺疾患（SCOPD）、1型糖尿病（IDDm）、湿疹、子宮内膜症、線維筋痛、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギランバレー症候群（GBS）、橋本甲状腺炎、汎腺膿瘍、突発性血小板減少性紫斑病、炎症性大腸炎、炎症性皮膚疾患、間質性膀胱炎、尋常性狼瘡（円盤状エリテマトーデス、薬剤誘発性狼瘡エリテマトーデス、狼瘡腎炎、新生児狼瘡、亜急性皮膚狼瘡エリテマトーデス、及び全身性紅斑性狼瘡を含む）、限局性強皮症、多発性硬化症（MS）重症筋無力症、ミオパシー、ナルコレプシー、ニューロミオトニア、尋常性天痘瘡、悪性貧血、乾癬、原発性胆汁性肝硬変、再発性播種性脳脊髄炎（多相性散在性脳脊髄炎）、リウマチ熱、統合失調症、強皮症、シェーグレン症候群、腱滑膜炎、血管炎、及び白斑が含まれる。

【0112】

炎症の症状を呈する別の種類の疾患は炎症性ミオパシーである。炎症性ミオパシーは、筋肉の成分を攻撃する免疫システムに関する問題が原因となり、筋肉における炎症のサインを引き起こす。

【0113】

炎症の症状を呈する別の種類の障害は血管炎である。血管炎は、白血球遊走及びその結果の損傷が原因であるリンパ管及び静脈のような血管（静脈炎）、動脈（動脈炎）及び毛細血管といった血管を含む血管壁の炎症を特徴とする様々な群の障害である。この炎症は、体の任意の部位における任意の大きさの血管に影響を与える。これは動脈及び/又は静脈のいずれかに影響し得る。この炎症は、血管内の単一の部位に影響を及ぼすことを意味する限局的であり得、又は炎症の領域が特定の臓器又は組織の全体にわたって散乱する、又は体内の2以上の臓器システムに影響を及ぼすことさえあるように広範囲に広がり得る。血管炎は、これらに限定されないが、バージャー病（閉塞性血栓性血管炎）、脳血管炎（中央神経系血管炎）、チャーグ - ストラウス動脈炎、クリオグロブリン血症、本態性クリオグロブリン血症性血管炎、巨細胞（側頭）動脈炎、ゴルファー血管炎、ヘノッホ - シェーンライン紫斑病、過敏性血管炎（アレルギー性血管炎）、川崎病、顕微鏡的多発動脈炎/多発性血管炎、結節性多発動脈炎、リウマチ性多発筋痛（PMR）、リウマチ様血管炎、高安動脈炎、ヴェグナー肉芽腫症、及び全身性紅斑性狼瘡（SLE）のような結合性の組織障害に続発する血管炎、関節リウマチ（RA）、再発性多発軟骨炎、ベーチェット病、又は他の結合性の組織障害、ウイルス感染に続発する血管炎を含む。

【0114】

10

20

30

40

50

炎症の症状を呈する別の種類の障害は、皮膚障害である。皮膚障害は、これらに限定されないが、慢性光線性皮膚炎、アトピー性湿疹、接触湿疹、乾燥性湿疹、脂漏性皮膚炎、発汗異常、円板状湿疹、静脈湿疹、ヘルペス状皮膚炎、神経皮膚炎、及び自家感作性皮膚炎のような湿疹、及びうっ滯性皮膚炎、汗腺膿瘍、ブラーク乾癬、爪乾癬、滴状乾癬、頭皮乾癬、逆乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症を含む乾癬、酒さ、及び限局性強皮症を含む硬皮症を含む。

【0115】

炎症の症状を呈する別の種類の障害は、胃腸障害である。胃腸障害は、これらに限定されないが、過敏腸性疾患、クローン病を含む炎症性腸疾患、及び潰瘍性直腸炎、左側大腸炎、全大腸炎、及び劇症大腸炎のような潰瘍性大腸炎を含む。

10

【0116】

本開示の一態様は、部分的には、神経変性疾患である。神経変性疾患は、神経の死亡を含む神経の構造又は機能の進行性の消失によりもたれされる。神経変性疾患の非限定的な例には、これらに限定されないが、アレキサンダー病、アルパーズ病、アルツハイマー型認知症、アミロイド症、筋萎縮性側索硬化症、不安神経症、毛細血管拡張性運動失調、注意欠陥障害、カナバン病、中枢神経系損傷、シャルコーマリートウース病、コケーン症候群、大脳皮質基底核変性症、クロイツフェルトヤコブ病、鬱病、脳炎（例えば、細菌性、寄生性、菌性又はウイルス性）、フリードライヒ運動失調症、前頭側頭型認知症、遺伝性痙性対麻痺、ギランバレー症候群（及びその異型である急性運動軸索型ニューロパチー、急性炎症性脱髓性多発ニューロパチー及びフィッシャー症候群）、H I V / A I D S による認知症、ハンチントン病、神経系への虚血性障害、ケネディ病、クラッペ病、レビー小体型認知症、マシャドジョセフ病、髄膜炎（例えば、細菌性、寄生性、菌性又はウイルス性）、多発性硬化症、多系統萎縮症、神経系の外傷（例えば、衝撃による脳障害、脊髄損傷、神経系の外傷性損傷）、神経障害（例えば、化学療法により誘導された神経障害、糖尿病に関連する神経障害及び末梢の神経障害）、パーキンソン病、ペリツェウスマルツバッハ病、ピック病、原発性側索硬化症、プリオント病、進行性核上性麻痺、レフスム病、サンドホフ病、統合失調症、シルダー病、脊髄小脳萎縮症、スティール - リチャードソン - オルゼウスキー病、脳卒中、脊髄癆、又は血管性認知症が挙げられる。神経変性は、自己 - 免疫疾患又は非 - 自己免疫疾患に関連し得、神経変性は、全身性疾患又は臓器特異的疾であり得る。本開示に係る神経変性疾患を治療する方法によって低減される症状の非限定的な例には、不安神経症、失語症、認知、精神錯乱、鬱病、疼痛、麻痺、痙攣、チック、及び震えが含まれる。

20

【0117】

本開示の一態様は、部分的には、自己免疫疾患又は神経変性疾患に関連する症状の軽減である。本実施の一態様では、軽減される症状は、炎症、疲労、めまい、不快感、熱及び体温の上昇、手及び足の冷えに対する過敏症、筋肉及び関節の衰弱及びこり、体重変化、消化器又は胃腸の問題、低又は高血圧、易刺激性、不安神経症又は鬱病、不妊症又は性的欲求の減少（性欲低下）、血糖変化、及び自己免疫の種類によっては臓器又は組織サイズの増大、又は臓器又は組織の崩壊である。

30

【0118】

一態様では、免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドに晒された抗原提示細胞制御性マクロファージ（A R e g s ）において F a s リガンド（F a s L ）発現を促進する活性を備える。本形態の一態様では、免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、細胞における F a s L 発現を、同じ免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドに晒されていない細胞と比較して、少なくとも 1 0 %、少なくとも 2 0 %、少なくとも 3 0 %、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 %、少なくとも 1 0 0 %、少なくとも 2 0 0 %、少なくとも 3 0 0 %、少なくとも 4 0 0 %、少なくとも 5 0 0 % 促進する。本実施の別の態様では、免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、細胞における F a s L 発現を、同じ免疫抑制性 T a t 誘導体に晒されていない細胞と比較して、約 1 0 % から約 2 5 %、約 40

40

50

10 %から約50%、約10%から約75%、約10%から約100%、約10%から約200%、約10%から約300%、約10%から約400%、約10%から約500%、約25%から約50%、約25%から約75%、約25%から約100%、約25%から約200%、約25%から約300%、約25%から約400%、約50%から約100%、約50%から約200%、約50%から約300%、約50%から約400%、約50%から約500%促進する。特定の態様では、A Regs は CD 14+マクロファージである。

【0119】

開示に係る自己免疫、神経変性及び炎症関連疾患は、減少させることが望ましいT細胞媒介性炎症の促進により特徴づけられる免疫媒介性疾患である。A Regs におけるFasL、又は樹状細胞の発現を促進、又は誘導する治療薬は、T細胞媒介性炎症を低減させ、その結果自己免疫、神経変性、又は炎症関連疾患を低減する。このため、一態様では、本開示は、自己免疫、神経変性、又は炎症関連疾患のある対象に、1種以上の開示に係る免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドを投与することで、T細胞媒介性炎症を低減し、その結果、自己免疫、神経変性、又は炎症関連疾患を治療する方法を提供する。別の態様では、本開示は、自己免疫、神経変性、又は炎症関連疾患のある対象に、1種以上の開示に係る免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドを投与することで、A Regs におけるFasLの発現を誘導し、その結果、自己免疫、神経変性、又は炎症関連疾患を治療する方法を提供する。

【0120】

本開示の一態様では、部分的に、炎症に関連する症状の軽減を追加的に提供する。本実施の一態様では、軽減される症状は、浮腫、充血、紅斑、挫傷、圧痛、こわばり、膨れ、発熱、悪寒、鼻並びに気管を含む気道のうっ血、副鼻腔うっ血、呼吸障害、体液鬱滞、凝血、食欲不振、心拍数増加、肉芽種の形成、線維素性、膿、又は非粘性漿液、潰瘍の形成、又は疼痛である。

【0121】

本開示の一態様は、部分的には、哺乳類に関する。哺乳類には、ヒトが含まれ、ヒトは患者であってもよい。本開示の別の態様では、部分的には、個体に関する。個体には、哺乳類及びヒトが含まれ、ヒトは患者であり得る。別の態様では、哺乳類には、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ヒツジ、ヤギ及び靈長類といった、飼育される動物が含まれる。

【0122】

本開示の一態様は、部分的に、開示に係る化合物又は組成物の投与に関する。本開示にて使用される語句「投与」は、臨床的、治療的、又は実験的に有益な結果を生ずる可能性のある個体に対して、本開示に係る化合物又は組成物の投与を提供する任意の送達機序を意味する。

【0123】

本開示に係る化合物又は組成物の投与は、様々な腸内又は非経口の方法を含み、これらに限定されないが、例えば、錠剤、液体、カプセル、粉末等といった許容される任意の形態による経口投与、例えば、ドロップ、スプレー、クリーム、ゲル又は軟膏といった許容される任意の形態による局所投与、許容される任意の形態による頬、鼻、及び/又は吸入投与、許容される任意の形態による直腸投与、許容される任意の形態による膣内投与、例えば、静脈内ボーラス注射、静脈内注射、動脈内ボーラス注射、動脈内注入及び脈管構造内へのカテーテル点滴注入といった許容される任意の形態による血管内投与、例えば、腹腔内注射、筋肉内注射、皮下注射、皮下点滴、眼内注射、網膜注射、又は網膜下注射、又は硬膜外注射といった許容される任意の形態による組織周囲及び組織内投与、例えば、カテーテル点滴注入といった許容される任意の形態による小胞内投与、及び、例えば、インプラント、ステント、パッチ、ペレット、カテーテル、浸透圧ポンプ、座薬、生体内分解性の送達システム、非生体内分解性の送達システム、又は別のインプラント持続型もしくは緩徐型放出システムといった留置装置を含む。生体内分解性ポリマーの代表的なリスト及び使用方法は、例えば、Hand book of Biodegradable Po

10

20

30

40

50

lymers (Abraham J. Domb et al, eds, Overseas Publishers Association, 1997) に開示されている。

【0124】

本開示に係る化合物又は組成物は、哺乳類に様々な経路を使用して投与され得る。本開示に係る炎症、自己免疫疾患、又は神経変性疾患の治療に適した投与経路は、局所及び全身投与の両方を含む。局所投与は、哺乳類の全身投与の場合と比較すると、組成物を特定の部位に著しくより多く輸送することとなるのに対して、全身投与は、本質的に、組成物を個体の全身に輸送することとなる。適切な投与の経路には、また中枢及び末梢投与の両方が含まれる。中枢投与は、本質的に個体の中枢神経系に化合物又は組成物を輸送することとなるものであり、例えば、髄腔内投与、硬膜外投与及び頭蓋注射又はインプラントが含まれる。末梢投与は、本質的に個体の中枢神経系外の任意の領域に化合物又は組成物を輸送することとなり、脊髄又は脳への直接投与以外の任意の投与経路を含む。本開示に係る化合物又は組成物の実際の投与経路は、これらに限定されないが、炎症又は自己免疫又は神経変性疾患の種類、部位、原因、及び重症度、望ましい軽減の治療の持続期間、望ましい軽減の度合い、望ましい軽減の持続期間、具体的に使用される化合物又は組成物、使用される化合物又は組成物の排出速度、使用される化合物又は組成物の薬力学、組成物に含まれる他の化合物の性質、具体的な投与経路、個体の具体的な特性、病歴及びリスクファクター（例えば、年齢、体重、総合的な健康状態等）、治療に対する個体の反応、又はこれらの任意の組み合わせといった因子を考慮して、本技術分野の当業者により判断され得る。このため、本開示に係る化合物又は組成物の有効な投与量は、本技術分野の当業者が全ての基準を考慮し、個体の利益について最良の判断を利用することで容易に判断され得る。

10

【0125】

一態様では、本開示に係る化合物又は組成物は、哺乳類に全身投与される。別の態様では、本開示に係る化合物又は哺乳類に局所投与される。別の態様では、本開示に係る化合物又は組成物は哺乳類の炎症、神経変性、又は自己免疫疾患の部位に投与される。本実施の一態様では、本開示に係る化合物又は組成物は、哺乳類の炎症、神経変性、又は自己免疫疾患の周辺の領域に投与される。

20

【0126】

本明細書の一態様では、部分的には、本開示に係る化合物又は組成物の治療上有効な量での投与が提供される。本開示にて使用される語句「治療上有効な量」は、「治療上有効な投与量」と同義であり、炎症、神経変性、又は自己免疫疾患の治療を示して使用される場合は、望ましい治療効果を達成するのに必要な本開示に係る化合物又は組成物の最小投与量を意味し、炎症、神経変性、又は自己免疫疾患に関連する症状の低減に十分な投与量を含む。本実施の一態様では、治療上有効な量の本開示に係る化合物又は組成物は、炎症、神経変性、又は自己免疫疾患に関連する症状を、例えば、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%。少なくとも80%、少なくとも90%、又は少なくとも100%軽減する。本実施の一態様では、治療上有効な量の本開示に係る化合物又は組成物は、炎症、神経変性、又は自己免疫疾患に関連する症状を、例えば、最大10%、最大20%、最大30%、最大40%、最大50%、最大60%、最大70%。最大80%、最大90%、又は最大100%低減する。本実施の別の態様では、治療上有効な量の本開示に係る化合物又は組成物は、炎症、神経変性、又は自己免疫疾患に関連する症状を、例えば、約10%～約100%、約10%～約90%、約10%～約80%、約10%～約70%、約10%～約60%、約10%～約50%、約10%～約40%、約20%～約100%、約20%～約90%、約20%～約80%、約20%～約70%、約20%～約60%、約20%～約50%、約20%～約40%、約30%～約100%、約30%～約90%、約30%～約80%、約30%～約70%、約30%～約60%、約30%～約50%低減する。本実施に係るさらに別の態様では、本開示に係る化合物又は組成物の治療上有効な投与量は、炎症、神経変性、又は自己免疫疾患に関連する症状を、例えば、少な

30

40

50

くとも 1 週間、少なくとも 1 ヶ月間、少なくとも 2 ヶ月間、少なくとも 3 ヶ月間、少なくとも 4 ヶ月間、少なくとも 5 ヶ月間、少なくとも 6 ヶ月間、少なくとも 7 ヶ月間、少なくとも 8 ヶ月間、少なくとも 9 ヶ月間、少なくとも 10 ヶ月間、少なくとも 11 ヶ月間、少なくとも 12 ヶ月間低減するのに充分な量である。

【 0 1 2 7 】

炎症、神経変性、又は自己免疫疾患を治療するための本開示に係る化合物又は組成物の有効成分の量は、適切な投与量が得られるように変更され得る。哺乳類に投与される本開示に係る化合物又は組成物の実際の治療上有効な量は、これらに限定されないが、炎症、神経変性、又は自己免疫疾患の種類、部位、原因又は重症度、望ましい治療の持続期間、望ましい軽減の度合い、望ましい持続期間、具体的に使用される化合物又は組成物、使用される化合物又は組成物の排出速度、使用される化合物又は組成物の薬力学、組成物に含まれる他の化合物の性質、具体的な投与経路、個体の具体的な特性、病歴及びリスクファクター（例えば、年齢、体重、総合的な健康状態等）、治療に対する個体の反応、及びこれらの任意の組み合わせといった要因を考慮して、本技術分野の当業者により判断され得る。このため、本開示に係る化合物又は組成物の有効な投与量は、本技術分野の当業者が全ての判断基準を考慮し、個体の利益について最良の判断を利用することで、容易に判断され得る。

【 0 1 2 8 】

追加的に、本開示に係る化合物又は組成物の反復投与では、本開示に係る化合物又は組成物の実際に有効な量は、これらに限定されないが、投与の頻度、本開示に係る化合物又は組成物の半減期、又はこれらの任意の組み合わせを含む要因にさらに左右されるであろう。本開示に係る化合物又は組成物の有効な量は、*in vitro* アッセイ及びヒトへの投与前の動物モデルを使った *in vivo* 投与試験から推定され得ることは当業者に公知である。様々な投与経路の効率の違いを考慮すると、必要な有効な量は大きく変動すると予測される。例えば、経口投与は、一般に、静脈又は硝子体への注射による投与より、高い投与量が必要となることが予測されるであろう。これら投与量の変動は、本技術分野の当業者に公知である、最適化に関する標準的な経験上のルーチンを使って調節可能である。正確な治療上有効な投与量及びパターンは、専門医により、上述した要因を考慮して判断されることが好ましい。

【 0 1 2 9 】

投与は、単回又は累積的（連続投与）投与であってもよく、本技術分野の当業者により容易に判断され得る。例えば、炎症、神経変性、又は自己免疫疾患の治療は、本開示に係る化合物又は組成物を有効な投与量で 1 回投与することを含み得る。非限定的な例として、本開示に係る化合物又は組成物は有効な投与量で、例えば、炎症、神経変性、又は自己免疫疾患の症状を呈する部位、又はその近傍への単回注射又は沈着として、又は化合物又は組成物の単回の経口投与として、哺乳類に 1 回投与され得る。代替的に、炎症、神経変性、又は自己免疫疾患の治療は、本開示に係る化合物又は組成物を有効な投与量で、例えば、1 日 1 回、数日に 1 回、週 1 回、月 1 回、又は 1 年に 1 回といった期間周期の範囲で行われる、複数回の投与を含み得る。非限定的な例として、本開示に係る化合物又は組成物は、哺乳類に週 1 回又は 2 回投与され得る。投与のタイミングは、哺乳類の種類によって異なり得、哺乳類の症状の重症度といった要因に左右される。例えば、有効な投与量の本開示に係る化合物又は組成物は、定められていない期間、又は、その哺乳類がそれ以上治療を必要としなくなるまで、月 1 回、哺乳類に投与され得る。本技術分野の当業者は、哺乳類の症状は治療のコースの始めから終わりまで監視され得ること、及び投与される本開示に係る化合物又は組成物の有効な量は、それに従って調整され得ることを理解するであろう。

【 0 1 3 0 】

本開示に係る化合物又は組成物は、また、治療の全体的な治療効果を高めるため、他の治療化合物と組み合わせて哺乳類に投与され得る。自己免疫、神経変性、及び炎症関連疾患を治療する複数の化合物の使用は、本開示の範囲内である。さらに、本開示には、自己

10

20

30

40

50

免疫、神経変性、及び炎症関連疾患を治療するための開示に係るペプチドの使用、及び自己免疫、神経変性、及び炎症関連疾患を治療するための治療薬の製造における開示に係るペプチドの使用が含まれる。

【実施例】

【0131】

以下の非限定的な実施例は、現在意図されている代表的な形態のより完全な理解を促進するために、説明の目的のためにのみ提供されている。これらの実施例は、ここで開示されたTat誘導体を使用した自己免疫疾患、炎症、又は神経変性疾患の治療方法に関するものも含め、本明細書に開示された全ての形態を制限するものと解釈されるべきではない。

10

【0132】

実施例1

樹状細胞系統 (l i n k a g e) におけるTatの影響

Tatは、樹状細胞 (DC) 系統に関与する単球を拡大し活性化されたCD86+ DC APCに誘導する (図1)。パーコール密度勾配分離によりPBMCから増殖し、抗CD14で被覆された磁気ビーズ (ダイナルバイオテック、ダイナビーズM-450) に付着したヒト単球は、GM-CSF (100ng/mL) 及びIL-4 (100ng/mL) 中での5日間の培養により、DCへの分化に関与した。関与されたDCは、培地のみ (コントロール)、LPS (100ng/mL)、又はTat (50nM) のいずれかで1晩培養し、その後、抗CD-86抗体 (BDファーミングン) にて染色し、FACSスキャンにてCD86誘導 (左パネル) 又は一般化した活性 (右パネル、ボックスR2に拡大図、Tat刺激細胞を表示) について解析した。CD86発現のMF1は、9 (コントロール)、30 (LPS)、及び187 (Tat) であり、CD86はDC活性に特異的な判断因子である。

20

【0133】

誘導体化Tatは、AREg分化を低減させ、CTLの抗原特異的活性を強く高める (図2)。Tatは、単球APC前駆体からAREgを誘導しないよう酸化によって化学的に誘導体化する (Tat*又は酸化Tat) (図3)。10マイクログラムのTat/p24 Tat* - Agコンジュゲート (Ag-Tat*) が、アジュバントにおいて第0日及び第7日に、Balb/Cマウスの両脇腹に投与された。実験群では、比較として、アジュバントにおいて片側に5μgのp24、他の側に5μgの誘導体化Tat (Ag及びTat*)、又はアジュバント (Ag) において10μgのp24が接種された。コントロールマウスは、アジュバントの注射を2回受けた。マウス4匹は、各群で治療を受けた。第14日目には、各動物から流入リンパ節細胞を採取し、放射線照射されたAp24 (抗原p24を発現するよう安定的に形質転換されたH-2d細胞) 細胞又はコントロールの非形質転換細胞の培養物において1晩再刺激した。CTL活性は、ELISPOTアッセイを使用して、プレート上の細胞のインターフェロン分泌スポット形成コロニー (SFC) / 10⁶の数として定量した。全例で<10SFC / 10⁶であった、非形質転換の再刺激剤によるバックグラウンドを、各ポイントから差し引いた。結果は3つの同様の実験を示す。

30

【0134】

実施例2

マクロファージのTat活性化及び免疫反応の抑制

上述したように (Li、C.J.他 (1995)、サイエンス268:429~31ページ)、組み換えTatタンパク質を緩やかな変性条件下で調整し、0.1mM DTTの存在下で復元した。

40

【0135】

単球のTat活性は、投与量依存性であり可飽和性である (図3)。ヒト単球を、6日間、組み換えTatの濃度を増加させて培養した。その間、それらについては、抗Fasリガンドモノクローナル抗体 (BDファーミングンのNok-1) による染色の度合いを

50

定量するため（平均蛍光強度（MFI）、フローサイトメトリー（ベクトンディッキンソンのFACScan）を用いて、Fasリガンド（FasL）誘導体を活性の測定としてアッセイした。高濃度のTatでは、MFIは上昇しなかった（図示せず）、また、T細胞は、APCのプラトー（Plateau）刺激濃度である50nM Tatでは活性化され得なかった（図示せず）。

【0136】

Tatは、HIV-p24に対する抗原特異的体液免疫反応を抑制する（図4）。第0週では、マウス（各グループ4匹）が、組み換えp24タンパク質（カリフォルニア、エメリービルのキロン）5μg及び、組み換えTatタンパク質（PT）5μg又は組み換え酸化Tat*タンパク質（Ag）5μgのいずれかが完全フロイントアジュvant 100μLに混合され、脇腹に皮下投与されることで免疫された。免疫した後、10週間にわたって1週間おきに血清を採取し、市販のELISA（イリノイ、アボットパークのアボットラボラトリーズ）によってp24に対する特異的抗体反応をアッセイした。2週目のp24抗体力値（図4A）は、酸化Tat*コントロール（Ag）と比較すると、Tatタンパク質（PT）により完全に抑制されていた。この反応は、少なくとも6週間維持された。免疫反応の成熟により、6週目の抗体力値は、2週目の約10倍以上高かった。

【0137】

マクロファージがin vivoで初めて活性化されたものである限り、事前の活性化なく比較的高濃度のTatで刺激された場合と比較して、Tatは、培養されたマウスマクロファージの生存率を向上させる（図5）。4日前に2.9%チオグリコレート（アジュvantとして）又は0.85%生理食塩水（休薬）のいずれかを腹腔内に注射されたマウスから腹腔洗浄によってAPCが単離された。採取されたウォッシュアウト細胞は、5日間、培地のみ（コントロール、C）、リボ多糖類（LPS、100ng/mL）、又は大腸菌において組み換えタンパク質として生成されたTat（Tat、500ng/mL）内で、10⁶細胞/mLにて培養した。活性化は、大きくなった細胞の%（M1フラクション）として定量した。

【0138】

免疫抑制性Tatは、マウスのリンパ球増殖の安定した免疫抑制を提供する（図6）。マウスは、Tat/p24（組み換えHIV-1 gagタンパク質p24）寛容原（GRP2）5μg又はコントロールとしてアビジン-p24（GRP1）5μgのいずれかを含むフロイントアジュvantエマルジョンで4群に免疫された。2週目に、残りの流入リンパ節細胞が採取され、各グループでプールされ、10⁵細胞/マイクロタイターウェルで4日間、段階的な濃度の組み換えp24タンパク質（p24、μg/mL）の存在下で培養された。液体シンチレーションカウンターにおいて一晩の³Hチミジン取り込み（CPM）を定量することで、回復（recovery）T細胞反応の判断因子として、増殖がアッセイされた。この反応は、最大6週間維持された。

【0139】

さらに、免疫抑制性Tatは、抗原特異的免疫抑制を生じる（図7）。4群のマウスは、第0日に免疫され、第7日に、Tat/p24寛容原（Ag+To1）5μg又はコントロールとしてアビジン-p24（Ag単独）5μgのいずれかを含むアジュvantエマルジョンによって免疫を高められた。第14日目には、流入（draining）リンパ節細胞が採取され、抗原（特異的、組み換えp24、1μg/mL）又は抗T細胞レセプターモノクローナル抗体（非特異的、2C11、10μg/mL）のいずれかが加えられ、10⁵細胞/マイクロタイターウェルで十分に刺激された。トリチウム化したチミジン取り込み（CPM）は、培養第4日目に液体シンチレーションによって定量した。特異的Ag+To1反応は、Ag単独と比較して98%抑制され、刺激剤なしで培養した細胞と見分けがつかなかった。

【0140】

実施例3

Tat抑制はA Regsに媒介される

10

20

30

40

50

Tat媒介抗原特異的抑制は、CD14+ FasL+マクロファージのトランス（細胞内）活性を通じて媒介される（図8）。マウスでは、Tatは、T細胞レベルで耐性化し、図6に示される条件下での最初の処置後、少なくとも6週間維持された。単球のためにPerco11遠心分離によって濃縮したヒト抹消血単核細胞（PBMC）集団は、5%ウシ胎子血清（FCS、コントロール）、Tat（50nM）、又はLPS（100ng/mL）のいずれかを含む培地で4日間培養された。採取された細胞は、蛍光（抗f11）抗FasLモノクローナル抗体（Mab）、（BDファーミングのFasL-FITC、Nok1）及び抗CD14ローダミン標識Mab（BDバイオサイエンスのCD14f12、CD14は、マクロファージ（M）に特異的な判断因子）にて二重染色された。細胞は、活性（前方の散布）、CD14発現（R2、パーセントM）及びFasLの誘導（MF1）をFACScan（ベクトンディッキンソン）にて解析した。T細胞集団（R1）は、CD14-であり、FasLを発現しなかった。2、3、5又は6日培養した後に採取した細胞からは、第4日に採取したPBMCと、同様の結果が得られる。

【0141】

ヒト細胞において、Tat活性マクロファージは、制御性及び免疫抑制性APCマクロファージ制御因子（ARegs）である（図9）。マクロファージにおけるFasL誘導を通じて、ヘルパーT細胞回復反応の喪失をもたらすTat免疫抑制の経路を特定するため、T細胞増殖アッセイが、回復抗原、tat及びFasLアンタゴニストとともに使用された。図9Aでは、1個体由来のヒトPBMCが5日間、培地（図示せず）、破傷風抗原（Ag、0.3Lf/mL）、さらに50nM Tatを追加した抗原（Ag+Tat）又は50nMのTat及びマクロファージにおける表面FasL発現をブロックする組み換えSFasタンパク質（25μg/mL）とAg（Ag+Tat+SFas）をさらに追加した抗原のいずれかにおいて、三群に培養された。トリチウム化したチミジンが最後に18時間にわたって追加され、結果を刺激インデックスとしてグラフ化した（刺激培地の平均cpm/コントロール培地の平均cpm）。結果は、3つの同様の実験を表す。低濃度Tat（50nM）、Tat誘導免疫抑制は、可溶性Fasの追加によって完全に回復したのみならず、これらの条件下では、Tatは実際に刺激性（抗原治療のみの場合と比較して141%）となった。図9Bには、破傷風又はカンジダ抗原のみ（Ag）のいずれかで6日間培養されたBPPBMCの増殖を、Tat（Ag+Tat、125nM）、又はTat（125nM）及びアンタゴニスト性抗Fas抗体、ZB4（250μg/mL、アップステートバイオテクノロジー社）も同様に追加された（Ag+Tat+ Fas）培地と比較して示す。結果は、3つの同様の実験を示す。

【0142】

実施例4

単球の分化に関するIn Vitroバイオアッセイ

in vitroにおける高感度単球Tatバイオアッセイが、本開示に係るTatタンパク質の免疫抑制性又は免疫促進性活性の評価に使用された。本アッセイは、標準密度勾配富化工程又は当該技術分野で公知の他の細胞単離プロトコルを用いて実質的にヒト末梢血から精製した新鮮な単球を利用する。実質的に精製された単球は、洗浄され、そして10%のFBSが添加されたRPMI-1640で、37で培養された。

【0143】

in vitro高感度単球Tatバイオアッセイは、ポジティブコントロールFasL、誘導化合物）及びネガティブコントロール（非活性化合物が追加された培地）を使用して行われた。追加の適切なポジティブコントロールは、これらに限定されないが、リボ多糖類（LPS）、及び又は腫瘍壞死因子（TNF-）をそれぞれ最終濃度100ng/mL及び50ng/mLで含む。試験サンプル（Tat調整）は、Tat、酸化Tat、及び他のTat誘導体及び突然変異体を含む最終濃度50pMから50nMに調整された。

【0144】

実質的に精製された単球と個々に混合された試験サンプル及びコントロールは、10⁶ 50

細胞 / mL の密度で、RPMI - 1640 と 10% FBS (本開示では集合的にアッセイ用培養物と呼ぶ) を含む丸底チューブに播種された。アッセイ用培養物は、その後、適切な期間、好ましくは 5 から 6 日間、37 度、5% CO₂ 環境で培養された。

【0145】

培養期間の終わりに、細胞は、各アッセイ用培養物から取り除かれ、任意の誘導化 FasL 発現 (ARegsへの分化の測定のため) 又は CD86 発現 (樹状細胞における分化のため) の存在が抗 FasL 又は抗 CD86 抗体及び適切な蛍光検出剤によって染色することで検出された。培養物が染色された後、蛍光活性化細胞選別器 (FACS) を用いて蛍光が検出された。コントロール染色は、蛍光検出システムのみを使用して実施され、アッセイ用培養物に見られる特異的抗 FasL 又は抗 CD86 染色から差し引かれた。所与のアッセイ用培養物における FasL ポジティブ細胞の割合が高いほど、アッセイ用培養物における試験サンプルの免疫抑制物は多かった。反対に、アッセイ用培養物に CD86 ポジティブ細胞が圧倒的に多いと、試験サンプルは免疫刺激性であると識別された。ネガティブコントロールは、常に抗体に対して非反応性であり、ポジティブコントロールは所定の範囲内であった。 10

【0146】

実施例 5

Tat 誘導体の合成

合成ペプチドは、標準 Fmoc 化学により、CS336X 自動合成器 (カリフォルニア、メンローパークのコスマバイオ社) を使用して作成された。このペプチドは、7 つのシステインの存在と適合するトリフルオロ酢酸開裂 / 脱保護混合物を使用して、樹脂から解離された。精製は、逆相 HPLC を使用して行われた。最終生成物は、H₂O / アセトニトリルで凍結乾燥された。各合成物の一部を Alexa-488 にて標識された。全ての合成 Tat 誘導体の純度は 95% を超えた。合成ペプチドは、使用前に、0.1 mM ジチオスレイトールの存在下でリン酸緩衝液に戻された。 20

【0147】

実施例 6

Tat 誘導体の in vitro 活性

ヒト単球が 24 ~ 28 時間 Tat 誘導体 (配列番号 7、Nani - P2) (図 10) 又はリポ多糖類 (LPS) (図 11) とともに培養され、その後細胞が洗浄され、蛍光標識 CD86 で染色された。Tat 誘導体は、CD86 の方が ISS (TLR) 又は LPS より多くの発現が刺激された。 30

【0148】

実施例 7

T リンパ球及び単球細胞株における Tat 誘導体の生きた細胞の造影

ジャーカット細胞株 (アメリカンタイプカルチャーコレクションのクローン E6-1) が RPMI - 1640 (GIBCO)、10% 熱不活性化 FBS (GIBCO)、50 U ペニシリン / 50 μg / mL ストレプトマイシン (GIBCO)、及び 2 mM L-グルタミン (GIBCO) において、37 度、5% CO₂ にて維持された。U937 細胞 (アメリカンタイプカルチャーコレクション) は、RPMI - 1640 (GIBCO)、10% 熱不活性化 FBS、50 U ペニシリン、50 μg / mL ストレプトマイシン、及び 2 mM L-グルタミン (GIBCO)、10 mM の HEPES (GIBCO)、及び 0.005% メルカプトエタノール (シグマアルドリッヂ) において、37 度、5% CO₂ にて維持された。 40

【0149】

100 万個の生きたジャーカット又は U937 が完全培養培地にて 60 ~ 120 分間、37 度、5% CO₂ にて、5 μM の Alexa 488 で標識した合成 Tat 誘導体を添加し又は追加しないで培養された。細胞は、0.1% の熱不活性化 FBS、1 mM の EDTA を含む PBS にて洗浄され、HOECHST - NucBlue Live Cell Stain (分子プローブ) を 2 滴 / mL 細胞懸濁液に追加することで染色された。細胞 50

は、生きた細胞の造影が完了するまで氷上で保持された。

【0150】

細胞がガラス底皿（マトテク社）に置かれ、Plan-Neofluor (100×/1.3対物レンズ) を用いたZeiss Axio Observer Z1顕微鏡（カールツァイス）で撮像された。365 nm及び470 nmのLED（カールツァイスのコリブリ）を使用してHOESCHT染色DNA及びAlexa488標識タンパク質を活性化した。発光は、標準DAPI及びFITC蛍光フィルターにて収集された。蛍光及び位相差画像は、Orcal ER冷却CCDカメラ（浜松ホトニクス）にて収集された。

【0151】

図12及び13に描画された結果は、in vitroでの合成Tat誘導体のTリンパ球及び単球細胞株への侵入能力を示す。Alexa488標識Tat誘導体にて処理されたジャーカットT細胞（図12）及びU937単球（図13）は、細胞取り込み及び蛍光標識タンパク質の細胞核局在を示し、細胞核内及び周辺に局在する能力を備える細胞浸透ペプチドとしてのこれらの分子の応用を強調している。

【0152】

実施例8

Tat誘導体処理細胞の蛍光活性化細胞選別

ヒト末梢血単核細胞（PBMC）は、ACCUSPIN（商標）遠心分離管（シグマアルドリッヂ）を使用し、ヒストパック分離溶媒を用いた密度勾配遠心分離により全血から単離された。PBMC培養は、細胞密度 1×10^6 細胞/mLで、12ウエル組織培養プレートにて、RPMI-1640、10%の熱不活性化ウシ胎子血清、50Uペニシリン/50μg/mLストレプトマイシン、及び2mM Lグルタミンにてなされた。PBMCは、刺激なし、1μg/mL LPS（シグマアルドリッヂ）、100ng/mL TNF-（ペプロテック）、又は1μg/mL合成Tat誘導体（配列番号9）のいずれかの存在下で、37、5%CO₂にて、培養された。3~5日後、細胞が採取され、洗浄され、及びマウス抗ヒトCD-14アロフィコシアニン（APC）コンジュゲートモノクローナル抗体（BDバイオサイエンスのクローニM5E2）、又はマウス抗ヒトFasリガンド蛍光（FITC）コンジュゲートモノクローナル抗体（クローニSB93a、サザンバイオテック）にて染色された。BD LSR IIフローサイトメーター（BDバイオサイエンス）にて蛍光活性化細胞選別（FACS）を行う前に、生存率を評価するためヨウ化プロピジウムを添加した。

【0153】

ヒトPBMCのin vitroにおける細胞表面CD14及びFasLを刺激及び促進するTat誘導体の能力を示す結果を、FACSによる非刺激コントロールと比較して、図14~17に示す。この結果は、存在するAReg細胞が、T細胞免疫反応を抑制することができることを示す。

【0154】

最後に、本明細書の態様を具体的な実施の形態を示して強調しているが、当業者であれば、これらの開示の形態は、開示した対象の原理の説明であるにすぎないことは、容易に理解するであろう。このため、開示対象は、開示した特定の方法、プロトコル、及び/又は試薬等に限定されないことは理解されるべきである。従って、本明細書の精神と乖離することなく、開示の教示に従って開示対象の構成に対する様々な修正又は変更又は代替を行うことができる。最後に、本開示の用語は、特定の形態の説明のみを目的とするものであり、請求項だけにより定義される本発明の範囲を制限することは意図しない。従って、本発明は、開示又は記載されたままに正確に限定されない。

【0155】

本発明の特定の態様は、開示され、本発明を実行する発明者が既知であるベストモードを含む。もちろん、これら開示された形態の変更は、前述の記載を読む当業者には明白なものとなるであろう。発明者は、当業者がこのような変更を適切に採用することを期待し、発明者は具体的な開示とは異なる方法で実施されることを意図している。従って、本発

10

20

30

40

50

明は、適用される法律により許可されたものとして添付された請求項に列挙された対象の全ての修正、及び等価物を含む。さらに、本開示にて特段の示唆がなく又は文脈により明確な矛盾がない場合、全ての可能な変更における上述した形態の任意の組み合わせは、本発明に含まれる。

【 0 1 5 6 】

本発明の代替的な形態、要素、又はステップのグループ分けは、限定として解釈されない。各グループのメンバーは、個別に又は本開示に係る他のグループのメンバーとの任意の組み合わせで参照及びクレームされ得る。1つの又は複数のグループのメンバーは便宜及び／又は特許性の理由で、グループに包含又は削除されることが予測される。このようないずれかの包含又は削除が発生する場合、明細書は、修正され、そして添付した請求項にて使用される全マーカッシュ群の文書による説明に記載されるグループを含むとみなされる。

10

【 0 1 5 7 】

特段の指示がない場合、本明細書及び請求項にて使用される特性、項目、量、パラメータ、特性、期間等を表現する全てのメンバーは、全ての場合において、語句「約」によって修飾されていると理解される。本開示の語句「約」は、その特性、項目、量、パラメータ、特性、又は期間が、記述された特性、項目、量、パラメータ、特性、又は期間の上下±10パーセントの値を含むことを意味する。従って、反対の示唆がない限り、本明細書及び添付した請求項にて述べられた数値パラメータは、変化する可能性のある近似値である。最低限でも、請求項の範囲に等価物の原理の適用を限定する意図はなく、各数値は、少なくとも報告された有効数字の数を考慮し、また通常の丸め技術を適用することにより解釈されるべきである。本発明の広い範囲を記述している数値範囲及び値は、可能な限り正確に報告されている。しかし、任意の範囲又は値は、本質的にそれぞれの測定試験にて見られる標準偏差に起因する特定の誤差を必ず含む。本開示に係る値の数値範囲の列挙は、範囲に入る別個の数値個々に参照する簡易的な方法として提供する意図があるにすぎない。本開示にて別段の示唆がない場合は、数値範囲の個別の値は、本開示にそれが引用されているかのように本明細書に組み込まれる。

20

【 0 1 5 8 】

本発明の記事の文身約にて使用される語句「a」、「a n」、「t h e」及び類似する参照は（特に以下の請求項の文脈において）、本開示にて別段の示唆がない、又は明らかに文脈に矛盾していない場合は、単数形及び複数形の両方を含むと解釈されるべきである。本開示に係る全ての方法は、本開示にて別段の示唆がなく、又は明らかに文脈に矛盾していない場合は、任意の適切な順序で実施され得る。本開示にて提供されるいずれか及び全ての例、又は代表的な言語（例えば、「例えば」）は、本発明の理解をよりよくする意図に過ぎず、又別段にて請求された本発明の範囲の制限を提起するものではない。本明細書のいづれの言葉も、本発明の実施に必要な非請求要素を示唆するものとして解釈されるべきでない。

30

【 0 1 5 9 】

本開示に係る特定の態様は、言語からなる又は本質的に言語からなる請求項にてさらに限定され得る。請求項にて使用される場合、補正ごとに提出又は追加されるとても、推移する語句「からなる」は、請求項にて特定されていない要素、ステップ、又は成文を排除する。推移する語句「本質的に～からなる」は、特定のマテリアル又はステップ及び基本的並びに新規な特性に実質的に影響を与えないものに、請求の範囲を限定する。請求項に係る本発明の態様は、本開示に本質的に又は明確に記述されており、また実行可能なものにされている。

40

【 0 1 6 0 】

本明細書にて引用及び特定された全ての特許、特許公報、及び他の出版物は、本発明と関連して使用され得る可能性がある、そのような出版物中に記載されている組成物及び方法を記載及び開示する目的で、個別に及び明示的に参照によりその全体が本開示に組み込まれる。これらの出版物は、単に、その開示が本発明の出願日前であるため提供されてい

50

る。この点に関しては、発明者が、先行発明の長所又はその他の理由により、これらの開示に先行する権利を有さないことをみとめるものとして解釈されるべきではない。全ての日付に関する記載又はこれらの文書の内容に関する表現は、出願人が入手可能な情報に基づいたものであり、日付又はこれらの文書の正確性についていかなる承認も構成しない。

【0161】

本出願は、2012年12月6日に出願された米国仮特許出願第61/734,135号及び2013年9月23日に出願された第61/881,266号の利益を主張するものであり、両出願の内容は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【付記1】

免疫抑制性ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、SIV 免疫抑制性転写トランスクチベーター(Tat)タンパク質、無毛又は人工免疫抑制性配列由来の配列を含む転写因子(TF)ドメイン、

レンチウイルスTat又はデフェンシン分子由来のシステインリッチ領域であるドメイン、及び、

レンチウイルスTatタンパク質由来のC-末端領域であるドメイン、
を示される順序で含むアミノ酸配列を含む、免疫抑制性転写トランスクチベーター(Tat)誘導体ポリペプチド。

【付記2】

前記HIVは、HIV-1又はHIV-2である、付記1に記載の免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチド。

10

20

【付記3】

レンチウイルスTatタンパク質由来のアルギニンリッチドメインをさらに含む、付記1に記載の免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチド。

【付記4】

前記TFドメインの少なくとも1つの前記アミノ酸が保存的アミノ酸置換で修飾されている、付記1に記載の免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチド。

【付記5】

前記レンチウイルスTatは、HIV-1、HIV-2、SIV、FIV、又はEIAV由来である、付記1に記載の免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチド。

30

【付記6】

前記TFドメインは、N-末端に(PVDPRLEPWKHPGSQP)_n(n=2~10)を含む反復配列をさらに含む、付記1に記載の免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチド。

【付記7】

前記TFドメインは、配列番号36、39、44、48、50、54、59、60又は61のうちの1つのアミノ酸配列を含む、付記1に記載の免疫抑制性Tat誘導体ペプチド。

【付記8】

前記システインリッチドメインは、配列番号37、40、41、43、45、47、49、51、53、55、57、58、62、63、64又は70のうちの1つのアミノ酸配列を含む、付記1に記載の免疫抑制性Tat誘導体ペプチド。

40

【付記9】

前記C-末端ドメインは、配列番号38、42、46、47、49、52、53、68又は71のうちの1つのアミノ酸配列を含む、付記1に記載の免疫抑制性Tat誘導体ペプチド。

【付記10】

前記システインリッチ領域及び前記C-末端領域はいずれも同じ源由来であり、組み合わされたシステインリッチ及びC-末端領域の前記アミノ酸配列は配列番号47、49又は53のうちの1つである、付記1に記載の免疫抑制性Tat誘導体ペプチド。

【付記11】

50

前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、配列番号 9 ~ 1 1、1 3 ~ 3 5 又は 6 9 のうちの 1 つに対して、8 5 % 超の配列同一性を有する、付記 1 に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド。

[付記 1 2]

前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、配列番号 9 ~ 1 1、1 3 ~ 3 5 又は 6 9 のうちの 1 つに対して、9 0 % 超の配列同一性を有する、付記 1 に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド。

[付記 1 3]

前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、配列番号 9 ~ 1 1、1 3 ~ 3 5 又は 6 9 のうちの 1 つに対して、9 5 % 超の配列同一性を有する、付記 1 に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド。

10

[付記 1 4]

付記 1 に記載の 1 種以上の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチド及び薬学上許容される賦形剤を含む医薬組成物。

[付記 1 5]

前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、配列番号 9 ~ 1 1、1 3 ~ 3 5 又は 6 9 のうちの 1 つ以上に対して 8 5 % 超の配列同一性を有する、付記 1 4 に記載の医薬組成物。

[付記 1 6]

異常免疫反応により特徴付けられる疾患の治療方法であって、付記 1 に記載の 1 種以上の治療上有効な量の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドを、それを必要とする対象に投与することを含み、それによって、免疫システムを抑制し疾患を治療する、方法。

20

[付記 1 7]

前記治療は、抗原提示細胞制御性マクロファージ (A R e g s) における F a s リガンドの発現を促進する、付記 1 6 に記載の方法。

[付記 1 8]

前記 A R e g s は C D 1 4 + マクロファージである、付記 1 7 に記載の方法。

[付記 1 9]

前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、配列番号 9 ~ 1 1、1 3 ~ 3 5 又は 6 9 のうちの 1 つと 8 5 % 超の配列同一性を有する、付記 1 6 に記載の方法。

30

[付記 2 0]

前記疾患は、自己免疫、神経変性又は炎症関連疾患である、付記 1 6 に記載の方法。

[付記 2 1]

前記自己免疫疾患は、急性散在性脳脊髄炎 (A D E M)、アジソン病、アレルギー、アレルギー性鼻炎、アルツハイマー型認知症、抗リン脂質抗体症候群 (A P S)、関節炎、ぜんそく、自己免疫不全症候群、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患、水疱性類天疱瘡、セリアック病、シャーガス病、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、1 型糖尿病 (I D D M)、湿疹、子宮内膜症、消化器疾患、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギラン - バレー症候群 (G B S)、橋本甲状腺炎、汗腺膿瘍、突発性血小板減少性紫斑病、炎症性大腸炎、炎症性皮膚疾患、間質性膀胱炎、尋常性狼瘡、限局性強皮症、多発性硬化症 (M S)、重症筋無力症、ミオパシー、ナルコレプシー、ニューロミオトニア、尋常性天痘瘡、悪性貧血、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、再発性播種性脳脊髄炎、リウマチ熱、統合失調症、強皮症、シェーグレン症候群、皮膚疾患、腱滑膜炎、ブドウ膜炎、血管炎、又は白斑である、付記 2 0 に記載の方法。

40

[付記 2 2]

前記炎症に関連する疾患は、にきび、酸の逆流 / 胸焼け、アレルギー、アレルギー性鼻炎、アルツハイマー型認知症、虫垂炎、動脈炎、関節炎、ぜんそく、アテローム性動脈硬化、自己免疫疾患、亀頭炎、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、滑液包炎、癌、心臓炎、セリアック病、蜂巣炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆囊炎、絨毛羊膜炎、慢性閉塞性肺疾患 (C

50

O P D) 、肝硬変、大腸炎、結膜炎、膀胱炎、一般的な風邪、涙腺炎、認知症、皮膚炎、皮膚筋炎、湿疹、肺気腫、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、全腸炎、上顆炎、精巣上体炎、筋膜炎、結合組織炎、胃炎、胃腸炎、歯肉炎、糸球体腎炎、舌炎、心疾患、肝炎、汗腺膿瘍、高血圧、回腸炎、インスリン抵抗性、間質性膀胱炎、虹彩炎、虚血性心疾患、角膜炎、角結膜炎、喉頭炎、尋常性狼瘡、乳腺炎、乳様突起炎、髄膜炎、代謝症候群（エツクス症候群）、偏頭痛、多発性硬化症、骨髄炎、心筋炎、ミオパシー、筋炎、腎炎、神経障害、肥満、臍炎、卵巣炎、精巣炎、骨軟骨炎、骨減少症、骨粗鬆症、骨炎、耳炎、膜炎、パーキンソン病、耳下腺炎、骨盤炎症性疾患、心膜炎、腹膜炎、喉頭炎、静脈炎、胸膜炎、肺炎、直腸炎、前立腺炎、乾癬、歯髄炎、腎孟腎炎、門脈炎、リウマチ熱、鼻炎、卵管炎、唾液腺炎、副鼻腔炎、痙攣性結腸、口内炎、滑膜炎、腱炎、腱症、腱滑膜炎、血栓性静脈炎、へんとう炎、三角炎、腫瘍、尿道炎、ブドウ膜炎、膜炎、血管炎、又は外陰炎である、付記 20 に記載の方法。

[付記 23]

前記神経変性疾患は、アレキサンダー病、アルバーズ病、アルツハイマー型認知症、アミロイド症、筋萎縮性側索硬化症、不安神経症、毛細血管拡張性運動失調、注意欠陥障害、カナバン病、中枢神経系損傷、シャルコーマリートウース病、コケーン症候群、大脳皮質基底核変性症、クロイツフェルトヤコブ病、鬱病、脳炎（例えば、細菌性、寄生性、菌性又はウイルス性）、フリードライヒ運動失調症、前頭側頭型認知症、遺伝性痙攣性対麻痺、ギランバレー症候群（及びその異型である急性運動軸索型ニューロパチー、急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー及びフィッシュナー症候群）、HIV/AIDS による認知症、ハンチントン病、神経系への虚血性障害、ケネディ病、クラッベ病、レビー小体型認知症、マシャドジョセフ病、髄膜炎（例えば、細菌性、寄生性、菌性又はウイルス性）、多発性硬化症、多系統萎縮症、神経系の外傷（例えば、衝撃による脳障害、脊髄損傷、神経系の外傷性損傷）、神経障害（例えば、化学療法により誘導された神経障害、糖尿病に関連する神経障害及び末梢の神経障害）、パーキンソン病、ペリツェウスマルツバッハ病、ピック病、原発性側索硬化症、ブリオン病、進行性核上性麻痺、レフスム病、サンドホフ病、統合失調症、シルダー病、脊髄小脳萎縮症、スティール - リチャードソン - オルゼウスキー病、脳卒中、脊髄瘻、又は血管性認知症である、付記 20 に記載の方法。

[付記 24]

前記方法は、さらに、自己免疫疾患、神経変性疾患又は炎症関連疾患に関連する少なくとも 1 つの症状を低減するものであり、当該症状は、炎症、疲労、めまい、不快感、熱及び体温の上昇、手及び足の冷えに対する過敏症、筋肉及び関節の衰弱及びこり、体重変化、消化器又は胃腸の問題、低又は高血圧、易刺激性、不安神経症又は鬱病、不妊症又は性的欲求の減少（性欲低下）、血糖変化、及び自己免疫疾患の種類によっては臓器又は組織サイズの増大、又は臓器又は組織の崩壊である、付記 16 に記載の方法。

[付記 25]

前記対象は免疫疾患を持たない、付記 16 に記載の方法。

[付記 26]

前記投与の結果、前記対象の免疫システムは損傷しない、付記 16 に記載の方法。

[付記 27]

前記投与の結果、A Regs によるサイトカインの分泌は減少する、付記 16 に記載の方法。

[付記 28]

前記免疫抑制性 T cell 誘導体ポリペプチドは、複数回投与される、付記 16 に記載の方法。

[付記 29]

前記免疫抑制性 T cell 誘導体ポリペプチドは、1 日 1 回、週 1 回、2 週間に 1 回、1 ヶ月に 1 回又は 2 ヶ月に 1 回投与される、付記 28 に記載の方法。

[付記 30]

前記投与ステップは、反復投与サイクルを含み、各サイクルは、休薬期間が後に続く定

10

20

30

40

50

められた期間中に、前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドを複数回投与することを含み、前記サイクルは複数回繰り返される、付記 1 6 に記載の方法。

[付記 3 1]

抗原提示細胞制御性マクロファージ (A R e g s) における F a s リガンド (F a s L) の発現を促進する方法であって、

付記 1 に記載の 1 種以上の治療上有効な量の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドを対象に投与することを含み、それによって、A R e g s における F a s L の発現を促進する方法。

[付記 3 2]

前記 A R e g s は C D 1 4 + マクロファージである、付記 3 1 に記載の方法。

10

[付記 3 3]

前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、配列番号 9 ~ 1 1 、 1 3 ~ 3 5 又は 6 9 のうちの 1 つと 8 5 % 超の配列同一性を有する、付記 3 1 に記載の方法。

[付記 3 4]

前記疾患は自己免疫、神経変性又は炎症関連疾患である、付記 3 1 に記載の方法。

[付記 3 5]

前記対象は免疫疾患を持たない、付記 3 1 に記載の方法。

[付記 3 6]

前記投与の結果、前記対象の免疫システムは損傷しない、付記 3 1 に記載の方法。

[付記 3 7]

前記投与の結果、A R e g s によるサイトカインの分泌は減少する、付記 3 1 に記載の方法。

20

[付記 3 8]

炎症を低減する方法であって、

付記 1 に記載の 1 種以上の治療上有効な量の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドを、それを必要とする対象に投与することを含み、それによって、前記対象における炎症の低減を促進する、方法。

[付記 3 9]

前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、配列番号 9 ~ 1 1 、 1 3 ~ 3 5 又は 6 9 のうちの 1 つと 8 5 % 超の配列同一性を有する、付記 3 8 に記載の方法。

30

[付記 4 0]

前記炎症は自己免疫、神経変性又は炎症関連疾患と関連する、付記 3 8 に記載の方法。

[付記 4 1]

前記対象は免疫疾患を持たない、付記 3 8 に記載の方法。

[付記 4 2]

前記投与の結果、前記対象の免疫システムは損傷しない、付記 3 8 に記載の方法。

[付記 4 3]

治療を必要とする対象における異常免疫反応によって特徴付けられる疾患の治療のための薬剤の製造における 1 種以上の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドの使用であって、

前記 1 種以上の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、付記 1 に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドと少なくとも 8 5 % の同一性を有し、前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドの投与により対象における免疫システムを抑制することによって疾患を治療する、使用。

40

[付記 4 4]

前記治療は、抗原提示細胞制御性マクロファージ (A R e g s) における F a s リガンド (F a s L) の発現を促進する、付記 4 3 に記載の使用。

[付記 4 5]

前記 A R e g s は C D 1 4 + マクロファージである、付記 4 3 に記載の使用。

[付記 4 6]

前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、配列番号 9 ~ 1 1 、 1 3 ~ 3 5 又は 6 9

50

のうちの1つと85%超の配列同一性を有する、付記43に記載の使用。

[付記47]

前記対象は免疫疾患を持たない、付記43に記載の使用。

[付記48]

前記投与の結果、前記対象の免疫システムは損傷しない、付記43に記載の使用。

[付記49]

前記投与の結果、A Regsによるサイトカインの分泌は減少する、付記43に記載の使用。

[付記50]

前記疾患は、自己免疫、神経変性、又は炎症関連疾患である、付記43に記載の使用。

10

[付記51]

前記自己免疫疾患は、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）、アジソン病、アレルギー、アレルギー性鼻炎、アルツハイマー型認知症、抗リン脂質抗体症候群（APS）、関節炎、ぜんそく、自己免疫不全症候群、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患、水疱性類天疱瘡、セリアック病、シャーガス病、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、1型糖尿病（IDDm）、湿疹、子宮内膜症、消化器疾患、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギラン-バレー症候群（GBS）、橋本甲状腺炎、汎腺膿瘍、突発性血小板減少性紫斑病、炎症性大腸炎、炎症性皮膚疾患、間質性膀胱炎、尋常性狼瘡、限局性強皮症、多発性硬化症（MS）、重症筋無力症、ミオパシー、ナルコレプシー、ニューロミオトニア、尋常性天痘瘡、悪性貧血、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、再発性播種性脳脊髄炎、リウマチ熱、統合失調症、強皮症、シェーグレン症候群、皮膚疾患、腱滑膜炎、ブドウ膜炎、血管炎、又は白斑である、付記50に記載の使用。

20

[付記52]

前記炎症関連疾患は、にきび、酸の逆流／胸焼け、アレルギー、アレルギー性鼻炎、アルツハイマー型認知症、虫垂炎、動脈炎、関節炎、ぜんそく、アテローム性動脈硬化、自己免疫疾患、亀頭炎、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、滑液包炎、癌、心臓炎、セリアック病、蜂巣炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆嚢炎、絨毛羊膜炎、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肝硬変、大腸炎、結膜炎、膀胱炎、一般的な風邪、涙腺炎、認知症、皮膚炎、皮膚筋炎、湿疹、肺気腫、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、全腸炎、上顆炎、精巣上体炎、筋膜炎、結合組織炎、胃炎、胃腸炎、歯肉炎、糸球体腎炎、舌炎、心疾患、肝炎、汎腺膿瘍、高血圧、回腸炎、インスリン抵抗性、間質性膀胱炎、虹彩炎、虚血性心疾患、角膜炎、角結膜炎、喉頭炎、尋常性狼瘡、乳腺炎、乳様突起炎、髄膜炎、代謝症候群（エックス症候群）、偏頭痛、多発性硬化症、骨髄炎、心筋炎、ミオパシー、筋炎、腎炎、神経障害、肥満、臍炎、卵巣炎、精巣炎、骨軟骨炎、骨減少症、骨粗鬆症、骨炎、耳炎、臍炎、パーキンソン病、耳下腺炎、骨盤炎症性疾患、心膜炎、腹膜炎、喉頭炎、静脈炎、胸膜炎、肺炎、直腸炎、前立腺炎、乾癬、歯髄炎、腎孟腎炎、門脈炎、リウマチ熱、鼻炎、卵管炎、唾液腺炎、副鼻腔炎、痙攣性結腸、口内炎、滑膜炎、腱炎、腱症、腱滑膜炎、血栓性静脈炎、へんとう炎、三角炎、腫瘍、尿道炎、ブドウ膜炎、膿炎、血管炎、又は外陰炎である、付記50に記載の使用。

30

[付記53]

前記神経変性疾患は、アレキサンダー病、アルパーズ病、アルツハイマー型認知症、アミロイド症、筋萎縮性側索硬化症、不安神経症、毛細血管拡張性運動失調、注意欠陥障害、カナバン病、中枢神経系損傷、シャルコマリートウース病、コケーン症候群、大脳皮質基底核変性症、クロイツフェルトヤコブ病、鬱病、脳炎（例えば、細菌性、寄生性、菌性又はウイルス性）、フリードライヒ運動失調症、前頭側頭型認知症、遺伝性痙性対麻痺、ギランバレー症候群（及びその異型である急性運動軸索型ニューロパチー、急性炎症性脱髓性多発ニューロパチー及びフィッシュラー症候群）、HIV/AIDSによる認知症、ハンチントン病、神経系への虚血性障害、ケネディ病、クラッベ病、レビー小体型認知症、マシャドジョセフ病、髄膜炎（例えば、細菌性、寄生性、菌性又はウイルス性）、多発性硬化症、多系統萎縮症、神経系の外傷（例えば、衝撃による脳障害、脊髄損傷、神経系

40

50

の外傷性損傷)、神経障害(例えば、化学療法により誘導された神経障害、糖尿病に関連する神経障害及び末梢の神経障害)、パーキンソン病、ペリツェウスメルツバッハーパー病、ピック病、原発性側索硬化症、プリオントン病、進行性核上性麻痺、レフスム病、サンドホフ病、統合失調症、シルダーパー病、脊髄小脳萎縮症、スティール-リチャードソン-オルゼウスキー病、脳卒中、脊髄瘻、又は血管性認知症である、付記50に記載の使用。

[付記54]

前記免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドは、さらに、自己免疫疾患、神経変性疾患又は炎症関連疾患に関連する少なくとも1つの症状を低減するものであり、当該症状は、炎症、疲労、めまい、不快感、熱及び体温の上昇、手及び足の冷えに対する過敏症、筋肉及び関節の衰弱及びこり、体重変化、消化器又は胃腸の問題、低又は高血圧、易刺激性、不安神経症又は鬱病、不妊症又は性的欲求の減少(性欲低下)、血糖変化、及び自己免疫の種類によっては臓器又は組織サイズの増大、又は臓器又は組織の崩壊である、付記43に記載の使用。

10

[付記55]

前記免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドは、複数回投与される、付記43に記載の使用。

[付記56]

前記免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドは、1日1回、週1回、2週間に1回、1ヶ月に1回又は2ヶ月に1回投与される、付記55に記載の使用。

20

[付記57]

対象において、抗原提示細胞制御性マクロファージ(Regs)におけるFasリガンド(FasL)の発現を促進する薬剤の製造における1種以上の免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドの使用であって、

前記1種以上の免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドは、付記1に記載の免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドと少なくとも85%の同一性を有し、前記免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドの投与によりRegsにおけるFasLの発現を促進する、使用。

[付記58]

前記免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドは、配列番号9~11、13~35又は69のうちの1つと85%超の配列同一性を有する、付記57に記載の使用。

30

[付記59]

前記RegsはCD14+マクロファージである、付記57に記載の使用。

[付記60]

前記疾患は自己免疫、神経変性又は炎症関連疾患である、付記57に記載の使用。

[付記61]

前記対象は免疫疾患を持たない、付記57に記載の使用。

[付記62]

前記投与の結果、前記対象の免疫システムは損傷しない、付記57に記載の使用。

40

[付記63]

前記投与の結果、Regsによるサイトカインの分泌は減少する、付記57に記載の使用。

[付記64]

対象における炎症の軽減のための薬剤の製造における1種以上の免疫抑制性Tat誘導体ペプチドの使用であって、

前記1種以上の免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドは、付記1に記載の免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドと少なくとも85%の同一性を有し、前記免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドの投与により対象における炎症を軽減する、使用。

[付記65]

前記免疫抑制性Tat誘導体ポリペプチドは、配列番号9~11、13~35又は69のうちの1つと85%超の配列同一性を有する、付記64に記載の使用。

[付記66]

50

前記炎症は自己免疫、神経変性又は炎症関連疾患に関連する、付記 6 4 に記載の使用。

[付記 6 7]

前記対象は免疫疾患を持たない、付記 6 4 に記載の使用。

[付記 6 8]

前記投与の結果、前記対象の免疫システムは損傷しない、付記 6 4 に記載の使用。

[付記 6 9]

免疫抑制性ヒト免疫不全ウイルス (HIV)、SIV 免疫抑制性転写トランスクチベーター (Tat) タンパク質、無毛又は人工免疫抑制性配列由来の配列を含む転写因子 (TF) ドメイン、

レンチウイルス Tat 又はデフェンシン分子由来のシステインリッチ領域であるドメイン、及び、 10

レンチウイルス Tat タンパク質由来の C - 末端領域であるドメイン、

を示される順序で含むアミノ酸配列を含む、免疫抑制性転写トランスクチベーター (Tat) 誘導体ポリペプチド。

[付記 7 0]

前記 HIV は、HIV - 1 又は HIV - 2 である、付記 6 9 に記載の免疫抑制性 Tat 誘導体ポリペプチド。

[付記 7 1]

レンチウイルス Tat タンパク質由来のアルギニンリッチドメインをさらに含む、付記 6 9 又は 7 0 に記載の免疫抑制性 Tat 誘導体ポリペプチド。 20

[付記 7 2]

前記 TF ドメインの前記アミノ酸の少なくとも 1 つが保存的アミノ酸置換で修飾されている、付記 6 9 ~ 7 1 のいずれか 1 つに記載の免疫抑制性 Tat 誘導体ポリペプチド。

[付記 7 3]

前記レンチウイルス Tat は、HIV - 1、HIV - 2、SIV、FIV、又は EIA V 由来である、付記 6 9 ~ 7 2 のいずれか 1 つに記載の免疫抑制性 Tat 誘導体ポリペプチド。

[付記 7 4]

前記 TF ドメインは、N - 末端に (P V D P R L E P W K H P G S Q P) n (n = 2 ~ 10) を含む反復配列をさらに含む、付記 6 9 ~ 7 3 のいずれか 1 つに記載の免疫抑制性 Tat 誘導体ポリペプチド。 30

[付記 7 5]

前記 TF ドメインは、配列番号 36、39、44、48、50、54、59、60 又は 61 のうちの 1 つのアミノ酸配列を含む、付記 6 9 ~ 7 4 のいずれか 1 つに記載の免疫抑制性 Tat 誘導体ペプチド。

[付記 7 6]

前記システインリッチドメインは、配列番号 37、40、41、43、45、47、49、51、53、55、57、58、62、63、64 又は 70 のうちの 1 つのアミノ酸配列を含む、付記 6 9 ~ 7 5 のいずれか 1 つに記載の免疫抑制性 Tat 誘導体ペプチド。

[付記 7 7]

前記 C - 末端ドメインは、配列番号 38、42、46、47、49、52、53、68 又は 71 のうちの 1 つのアミノ酸配列を含む、付記 6 9 ~ 7 6 のいずれか 1 つに記載の免疫抑制性 Tat 誘導体ペプチド。 40

[付記 7 8]

前記システインリッチ領域及び前記 C - 末端領域はいずれも同じ源由来であり、組み合わされたシステインリッチ及び C - 末端領域の前記アミノ酸配列は配列番号 47、49 又は 53 のうちの 1 つである、付記 6 9 ~ 7 7 のいずれか 1 つに記載の免疫抑制性 Tat 誘導体ペプチド。

[付記 7 9]

前記免疫抑制性 Tat 誘導体ポリペプチドは、配列番号 9 ~ 11、13 ~ 35 又は 69 50

のうちの 1 つに対して、85%超の配列同一性を有する、付記 69～78 のいずれか 1 つに記載の免疫抑制性 T_{at} 誘導体ポリペプチド。

[付記 80]

前記免疫抑制性 T_{at} 誘導体ポリペプチドは、配列番号 9～11、13～35 又は 69 のうちの 1 つに対して、90%超の配列同一性を有する、付記 69～79 のいずれか 1 つに記載の免疫抑制性 T_{at} 誘導体ポリペプチド。

[付記 81]

前記免疫抑制性 T_{at} 誘導体ポリペプチドは、配列番号 9～11、13～35 又は 69 のうちの 1 つに対して、95%超の配列同一性を有する、付記 69～80 に記載の免疫抑制性 T_{at} 誘導体ポリペプチド。

10

[付記 82]

異常免疫反応により特徴付けられる疾患の治療方法であって、

付記 1 に記載の 1 種以上の治療上有効な量の免疫抑制性 T_{at} 誘導体ポリペプチドを、それを必要とする対象に投与することを含み、それによって、免疫システムを抑制し疾患を治療する、方法。

[付記 83]

抗原提示細胞制御性マクロファージ (A Regs) における Fas リガンド (FasL) の発現を促進する方法であって、

付記 1 に記載の 1 種以上の治療上有効な量の免疫抑制性 T_{at} 誘導体ポリペプチドを対象に投与することを含み、それによって、A Regs における FasL の発現を促進する、方法。

20

[付記 84]

炎症を低減する方法であって、

付記 1 に記載の 1 種以上の治療上有効な量の免疫抑制性 T_{at} 誘導体ポリペプチドを、それを必要とする対象に投与することを含み、それによって、前記対象における炎症の低減を促進する、方法。

[付記 85]

前記治療は、抗原提示細胞制御性マクロファージ (A Regs) における Fas リガンドの発現を促進する、付記 82～84 のいずれか 1 つに記載の方法。

30

[付記 86]

前記 A Regs は CD14 + マクロファージである、付記 82～85 のいずれか 1 つに記載の方法。

[付記 87]

前記免疫抑制性 T_{at} 誘導体ポリペプチドは、配列番号 9～11、13～35 又は 69 のうちの 1 つと 85%超の配列同一性を有する、付記 82～86 のいずれか 1 つに記載の方法。

[付記 88]

前記疾患は自己免疫、神経変性又は炎症関連疾患である、付記 82～87 のいずれか 1 つに記載の方法。

[付記 89]

前記自己免疫疾患は、急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)、アジソン病、アレルギー、アレルギー性鼻炎、アルツハイマー型認知症、抗リン脂質抗体症候群 (APS)、関節炎、ぜんそく、自己免疫不全症候群、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患、水疱性類天疱瘡、セリアック病、シャーガス病、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、1型糖尿病、(IDDM) 湿疹、子宮内膜症、消化器疾患、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギラン・バレー症候群 (GBS)、橋本甲状腺炎、汗腺膿瘍、突発性血小板減少性紫斑病、炎症性大腸炎、炎症性皮膚疾患、間質性膀胱炎、尋常性狼瘡、限局性強皮症、多発性硬化症 (MS)、重症筋無力症、ミオパシー、ナルコレプシー、ニューロミオトニア、尋常性天痘瘡、悪性貧血、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、再発性播種性脳脊髄炎、リウマチ熱、統合失調症、強皮症、シェーグレン症候群、皮膚疾患、腱滑膜炎、ブドウ

40

50

膜炎、血管炎、又は白斑である、付記 8 8 に記載の方法。

[付記 9 0]

前記炎症関連疾患は、にきび、酸の逆流 / 胸焼け、アレルギー、アレルギー性鼻炎、アルツハイマー型認知症、虫垂炎、動脈炎、関節炎、ぜんそく、アテローム性動脈硬化、自己免疫疾患、亀頭炎、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、滑液包炎、癌、心臓炎、セリアック病、蜂巣炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆嚢炎、絨毛羊膜炎、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) ）、肝硬変、大腸炎、結膜炎、膀胱炎、一般的な風邪、涙腺炎、認知症、皮膚炎、皮膚筋炎、湿疹、肺気腫、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、全腸炎、上顆炎、精巣上体炎、筋膜炎、結合組織炎、胃炎、胃腸炎、歯肉炎、糸球体腎炎、舌炎、心疾患、肝炎、汗腺膿瘍、高血圧、回腸炎、インスリン抵抗性、間質性膀胱炎、虹彩炎、虚血性心疾患、角膜炎、角結膜炎、喉頭炎、尋常性狼瘡、乳腺炎、乳様突起炎、髄膜炎、代謝症候群 (エックス症候群) ）、偏頭痛、多発性硬化症、骨髄炎、心筋炎、ミオパシー、筋炎、腎炎、神経障害、肥満、臍炎、卵巣炎、精巣炎、骨軟骨炎、骨減少症、骨粗鬆症、骨炎、耳炎、臍炎、パーキンソン病、耳下腺炎、骨盤炎症性疾患、心膜炎、腹膜炎、喉頭炎、静脈炎、胸膜炎、肺炎、直腸炎、前立腺炎、乾癬、歯髄炎、腎孟腎炎、門脈炎、リウマチ熱、鼻炎、卵管炎、唾液腺炎、副鼻腔炎、痙攣性結腸、口内炎、滑膜炎、腱炎、腱症、腱滑膜炎、血栓性静脈炎、へんとう炎、三角炎、腫瘍、尿道炎、ブドウ膜炎、膿炎、血管炎、又は外陰炎である、付記 8 8 に記載の方法。

10

[付記 9 1]

前記神経変性疾患は、アレキサンダー病、アルパーズ病、アルツハイマー型認知症、アミロイド症、筋萎縮性側索硬化症、不安神経症、毛細血管拡張性運動失調、注意欠陥障害、カナバン病、中枢神経系損傷、シャルコーマリートウース病、コケーン症候群、大脳皮質基底核変性症、クロイツフェルトヤコブ病、鬱病、脳炎（例えば、細菌性、寄生性、菌性又はウイルス性）、フリードライヒ運動失調症、前頭側頭型認知症、遺伝性痙性対麻痺、ギランバレー症候群（及びその異型である急性運動軸索型ニューロパチー、急性炎症性脱髓性多発ニューロパチー及びフィッシャー症候群）、HIV / AIDS による認知症、ハンチントン病、神経系への虚血性障害、ケネディ病、クラッベ病、レビー小体型認知症、マシャドジョセフ病、髄膜炎（例えば、細菌性、寄生性、菌性又はウイルス性）、多発性硬化症、多系統萎縮症、神経系の外傷（例えば、衝撃による脳障害、脊髄損傷、神経系の外傷性損傷）、神経障害（例えば、化学療法により誘導された神経障害、糖尿病に関連する神経障害及び末梢の神経障害）、パーキンソン病、ペリツェウスマルツバッハ病、ピック病、原発性側索硬化症、プリオン病、進行性核上性麻痺、レフスム病、サンドホフ病、統合失調症、シルダー病、脊髄小脳萎縮症、スティール - リチャードソン - オルゼウスキ - 病、脳卒中、脊髄癆、又は血管性認知症である、付記 8 8 に記載の方法。

20

[付記 9 2]

前記方法は、さらに、自己免疫疾患、神経変性疾患又は炎症関連疾患に関連する少なくとも 1 つの症状を低減するものであり、当該症状は、炎症、疲労、めまい、不快感、熱及び体温の上昇、手及び足の冷えに対する過敏症、筋肉及び関節の衰弱及びこり、体重変化、消化器又は胃腸の問題、低又は高血圧、易刺激性、不安神経症又は鬱病、不妊症又は性的欲求の減少（性欲低下）、血糖変化、及び自己免疫疾患の種類によっては臓器又は組織サイズの増大、又は臓器又は組織の崩壊である、付記 8 2 ~ 9 1 のいずれか 1 つに記載の方法。

30

[付記 9 3]

前記対象は免疫疾患を持たない、付記 8 2 ~ 9 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

40

[付記 9 4]

前記投与の結果、前記対象の免疫システムは損傷しない、付記 8 2 ~ 9 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

[付記 9 5]

前記投与の結果、A Regs によるサイトカインの分泌は減少する、付記 8 2 ~ 9 4 のいずれか 1 つに記載の方法。

50

[付記 9 6]

前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、複数回投与される、付記 8 2 ~ 9 5 のいずれか 1 つに記載の方法。

[付記 9 7]

前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、1 日 1 回、週 1 回、2 週間に 1 回、1 ヶ月に 1 回又は 2 ヶ月に 1 回投与される、付記 8 2 ~ 9 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

[付記 9 8]

前記投与ステップは、反復投与サイクルを含み、各サイクルは、休薬期間が後に続く定められた期間中に、前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドを複数回投与することを含み、前記サイクルは複数回繰り返される、付記 8 2 ~ 9 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

10

[付記 9 9]

治療を必要とする対象における異常免疫反応によって特徴付けられる疾患の治療のための薬剤の製造における 1 種以上の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドの使用であって、

前記 1 種以上の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、付記 1 に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドと少なくとも 8 5 % の同一性を有し、前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドの投与により対象における免疫システムを抑制することによって疾患を治療する、使用。

[付記 1 0 0]

対象において、抗原提示細胞制御性マクロファージ (A R e g s) における F a s リガンド (F a s L) の発現を促進する薬剤の製造における 1 種以上の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドの使用であって、

20

前記 1 種以上の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、付記 1 に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドと少なくとも 8 5 % の同一性を有し、前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドの投与により A R e g s における F a s L の発現を促進する、使用。

[付記 1 0 1]

対象における炎症の軽減のための薬剤の製造における 1 種以上の免疫抑制性 T a t 誘導体ペプチドの使用であって、

前記 1 種以上の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、付記 1 に記載の免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドと少なくとも 8 5 % の同一性を有し、前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドの投与により対象における炎症を軽減する、使用。

30

[付記 1 0 2]

前記治療は、抗原提示細胞制御性マクロファージ (A R e g s) における F a s リガンドの発現を促進する、付記 9 9 ~ 1 0 1 のいずれか 1 つに記載の使用。

[付記 1 0 3]

前記 A R e g s は、C D 1 4 + マクロファージである、付記 9 9 ~ 1 0 2 のいずれか 1 つに記載の使用。

[付記 1 0 4]

前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、配列番号 9 ~ 1 1 、 1 3 ~ 3 5 又は 6 9 のうちの 1 つと 8 5 % 超の配列同一性を有する、付記 9 9 ~ 1 0 3 のいずれか 1 つに記載の使用。

40

[付記 1 0 5]

前記対象は免疫疾患を持たない、付記 9 9 ~ 1 0 4 のいずれか 1 つに記載の使用。

[付記 1 0 6]

前記投との結果、前記対象の免疫システムは損傷しない、付記 9 9 ~ 1 0 5 のいずれか 1 つに記載の使用。

[付記 1 0 7]

前記投との結果、A R e g s によるサイトカインの分泌は減少する、付記 9 9 ~ 1 0 6 のいずれか 1 つに記載の使用。

[付記 1 0 8]

前記疾患は、自己免疫、神経変性、又は炎症関連疾患である、付記 9 9 ~ 1 0 7 のいず

50

れか 1 つに記載の使用。

[付記 109]

前記自己免疫疾患は、急性散在性脳脊髄炎（A D E M）、アジソン病、アレルギー、アレルギー性鼻炎、アルツハイマー型認知症、抗リン脂質抗体症候群（A P S）、関節炎、ぜんそく、自己免疫不全症候群、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患、水疱性類天疱瘡、セリアック病、シャーガス病、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、1型糖尿病（I D D M）、湿疹、子宮内膜症、消化器疾患、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギラン・バレー症候群（G B S）、橋本甲状腺炎、汎腺膿瘍、突発性血小板減少性紫斑病、炎症性大腸炎、炎症性皮膚疾患、間質性膀胱炎、尋常性狼瘡、限局性強皮症、多発性硬化症（M S）、重症筋無力症、ミオパシー、ナルコレプシー、ニューロミオトニア、尋常性天痘瘡、悪性貧血、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、再発性播種性脳脊髄炎、リウマチ熱、統合失調症、強皮症、シェーグレン症候群、皮膚疾患、腱滑膜炎、ブドウ膜炎、血管炎、又は白斑である、付記 108 に記載の使用。

10

[付記 110]

前記炎症関連疾患は、にきび、酸の逆流／胸焼け、アレルギー、アレルギー性鼻炎、アルツハイマー型認知症、虫垂炎、動脈炎、関節炎、ぜんそく、アテローム性動脈硬化、自己免疫疾患、亀頭炎、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、滑液包炎、癌、心臓炎、セリアック病、蜂巣炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆嚢炎、絨毛羊膜炎、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、肝硬変、大腸炎、結膜炎、膀胱炎、一般的な風邪、涙腺炎、認知症、皮膚炎、皮膚筋炎、湿疹、肺気腫、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、全腸炎、上顎炎、精巣上体炎、筋膜炎、結合組織炎、胃炎、胃腸炎、歯肉炎、糸球体腎炎、舌炎、心疾患、肝炎、汎腺膿瘍、高血圧、回腸炎、インスリン抵抗性、間質性膀胱炎、虹彩炎、虚血性心疾患、角膜炎、角結膜炎、喉頭炎、尋常性狼瘡、乳腺炎、乳様突起炎、髄膜炎、代謝症候群（エックス症候群）、偏頭痛、多発性硬化症、骨髄炎、心筋炎、ミオパシー、筋炎、腎炎、神経障害、肥満、臍炎、卵巣炎、精巣炎、骨軟骨炎、骨減少症、骨粗鬆症、骨炎、耳炎、臍炎、パーキンソン病、耳下腺炎、骨盤炎症性疾患、心膜炎、腹膜炎、喉頭炎、静脈炎、胸膜炎、肺炎、直腸炎、前立腺炎、乾癬、歯髄炎、腎孟腎炎、門脈炎、リウマチ熱、鼻炎、卵管炎、唾液腺炎、副鼻腔炎、痙攣性結腸、口内炎、滑膜炎、腱炎、腱症、腱滑膜炎、血栓性静脈炎、へんとう炎、三角炎、腫瘍、尿道炎、ブドウ膜炎、臍炎、血管炎、又は外陰炎である、付記 108 に記載の使用。

20

[付記 111]

前記神経変性疾患は、アレキサンダー病、アルパーズ病、アルツハイマー型認知症、アミロイド症、筋萎縮性側索硬化症、不安神経症、毛細血管拡張性運動失調、注意欠陥障害、カナバン病、中枢神経系損傷、シャルコーマリートウース病、コケーン症候群、大脳皮質基底核変性症、クロイツフェルトヤコブ病、鬱病、脳炎（例えば、細菌性、寄生性、菌性又はウイルス性）、フリードライヒ運動失調症、前頭側頭型認知症、遺伝性痙性対麻痺、ギランバレー症候群（及びその異型である急性運動軸索型ニューロパチー、急性炎症性脱髓性多発ニューロパチー及びフィッシュラー症候群）、H I V / A I D S による認知症、ハンチントン病、神経系への虚血性障害、ケネディ病、クラッベ病、レビー小体型認知症、マシャドジョセフ病、髄膜炎（例えば、細菌性、寄生性、菌性又はウイルス性）、多発性硬化症、多系統萎縮症、神経系の外傷（例えば、衝撃による脳障害、脊髄損傷、神経系の外傷性損傷）、神経障害（例えば、化学療法により誘導された神経障害、糖尿病に関連する神経障害及び末梢の神経障害）、パーキンソン病、ペリツェウスマルツバッハ病、ピック病、原発性側索硬化症、ブリオン病、進行性核上性麻痺、レフスム病、サンドホフ病、統合失調症、シルダー病、脊髄小脳萎縮症、スティール・リチャードソン・オルゼウスキーパー病、脳卒中、脊髄瘻、又は血管性認知症である、付記 108 に記載の使用。

40

[付記 112]

前記免疫抑制性 T a t 誘導体ポリペプチドは、さらに、自己免疫疾患、神経変性疾患又は炎症関連疾患に関連する少なくとも 1 つの症状を低減するものであり、当該症状は、炎症、疲労、めまい、不快感、熱及び体温の上昇、手及び足の冷えに対する過敏症、筋肉及

50

び関節の衰弱及びこり、体重変化、消化器又は胃腸の問題、低又は高血圧、易刺激性、不安神経症又は鬱病、不妊症又は性的欲求の減少（性欲低下）、血糖変化、及び自己免疫疾患の種類によっては臓器又は組織サイズの増大、又は臓器又は組織の崩壊である、付記 9 9 ~ 1 1 1 のいずれか 1 つに記載の使用。

【付記 1 1 3】

前記免疫抑制性 Tat 誘導体ポリペプチドは、複数回投与される、付記 9 9 ~ 1 1 2 のいずれか 1 つに記載の使用。

【付記 1 1 4】

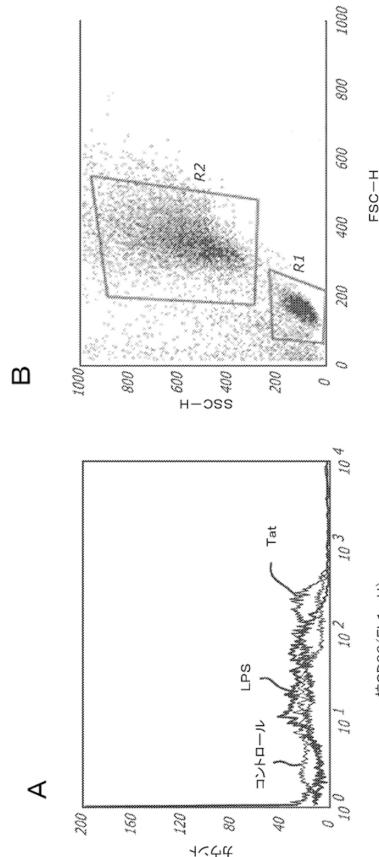
前記免疫抑制性 Tat 誘導体ポリペプチドは、1日1回、週1回、2週間に1回、1ヶ月に1回又は2ヶ月に1回投与される、付記 9 9 ~ 1 1 3 のいずれか 1 つに記載の使用。

10

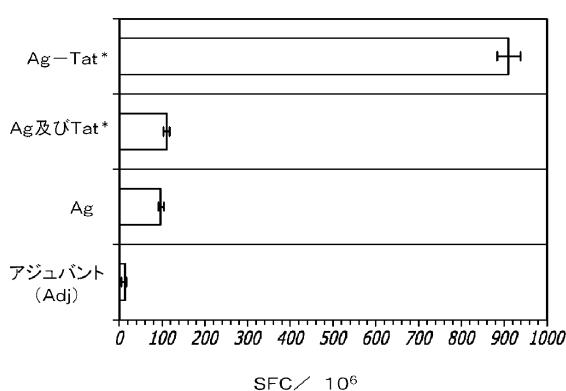
【付記 1 1 5】

前記投与ステップは、反復投与サイクルを含み、各サイクルは、休薬期間が後に続く定められた期間中に、免疫抑制性 Tat 誘導体ポリペプチドを複数回投与することを含み、前記サイクルは複数回繰り返される、付記 9 9 ~ 1 1 4 のいずれか 1 つに記載の使用。

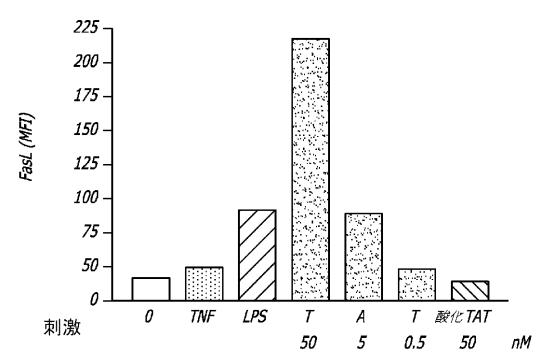
【図 1】



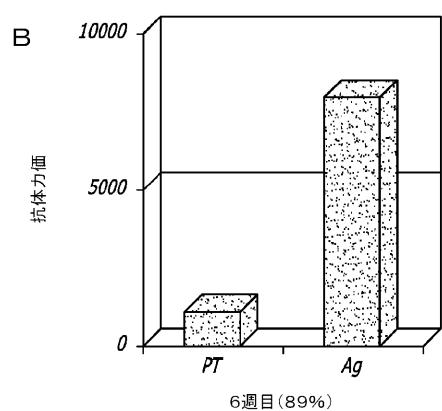
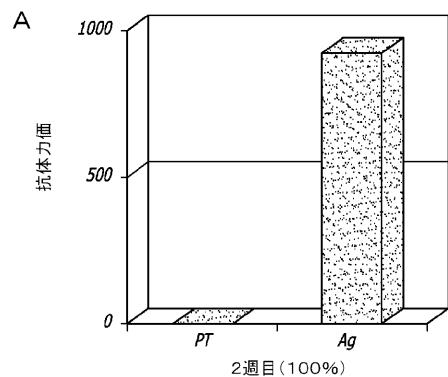
【図 2】



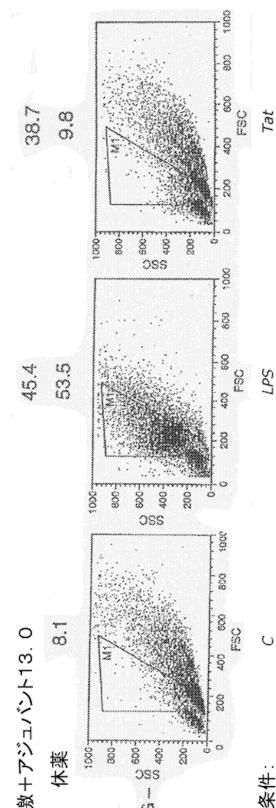
【図 3】



【図4】

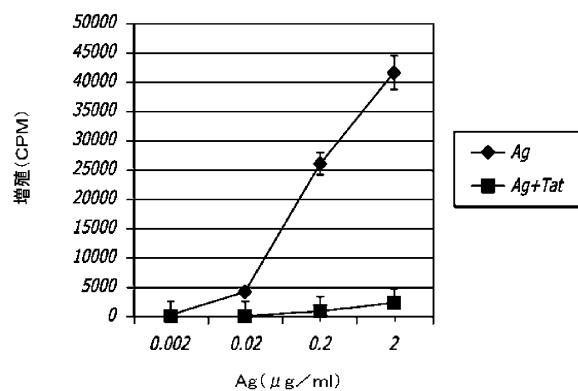


【図5】

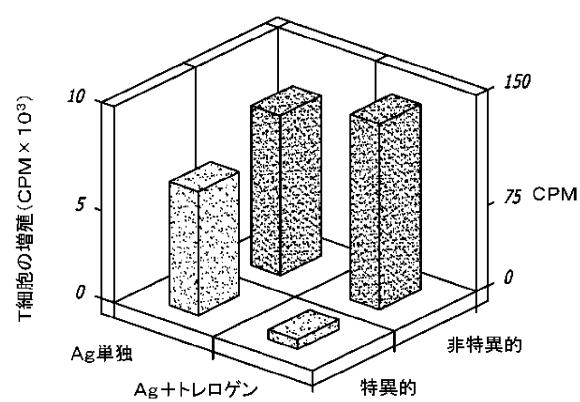


条件:

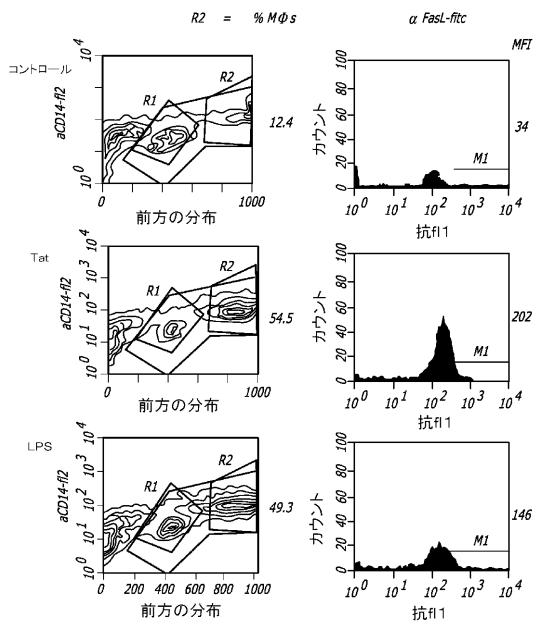
【図6】



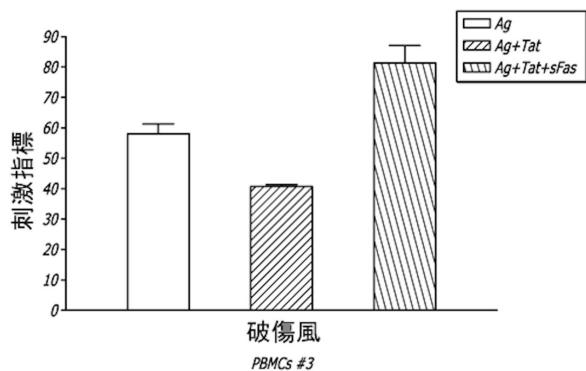
【図7】



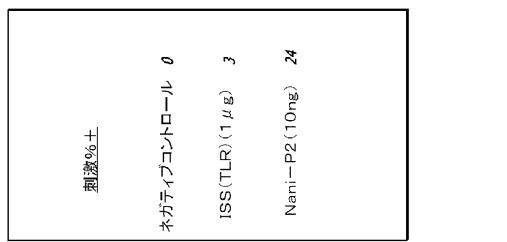
【図8】



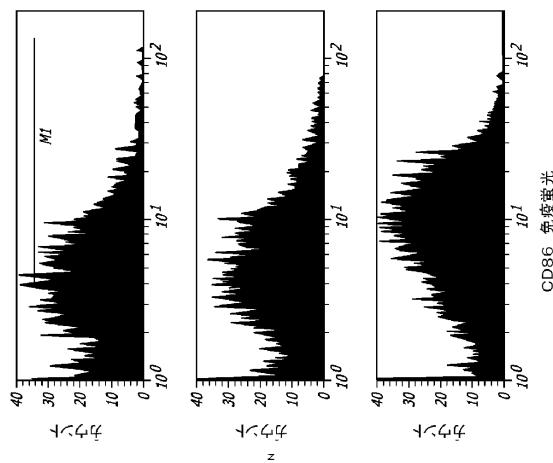
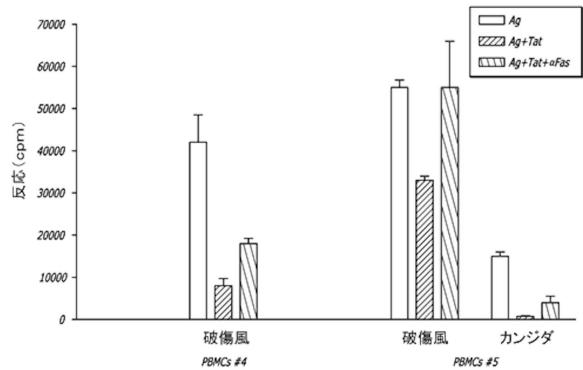
【図 9 A】



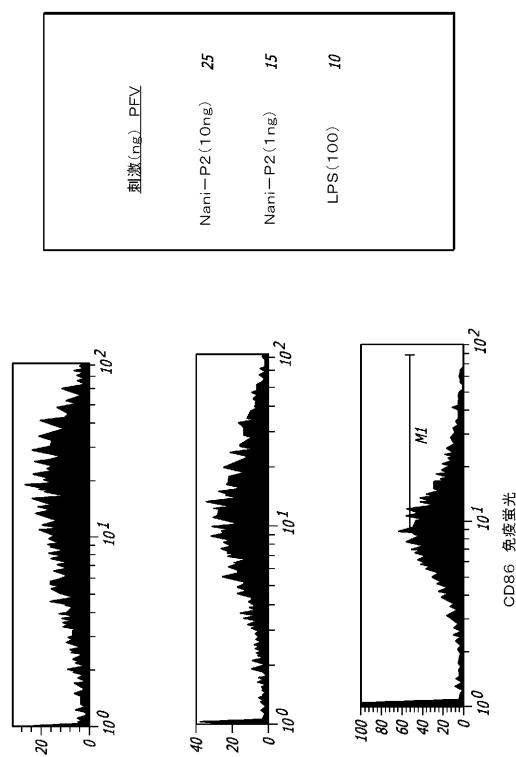
【図 10】



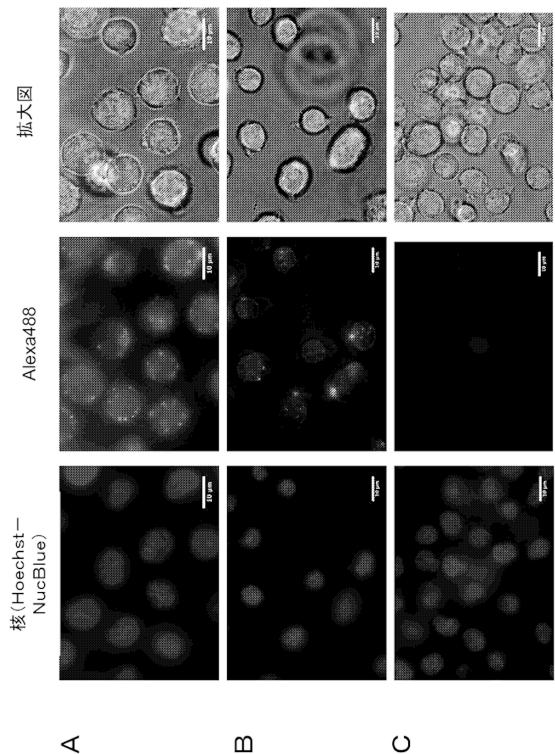
【図 9 B】



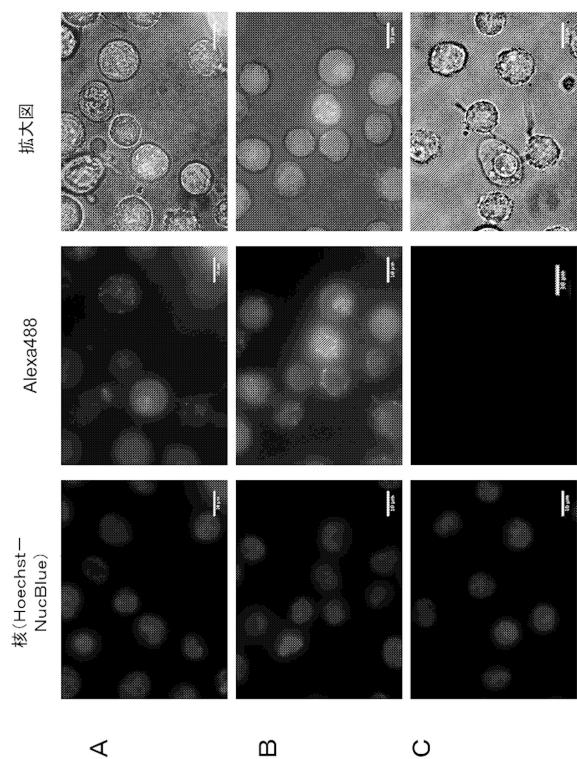
【図 11】



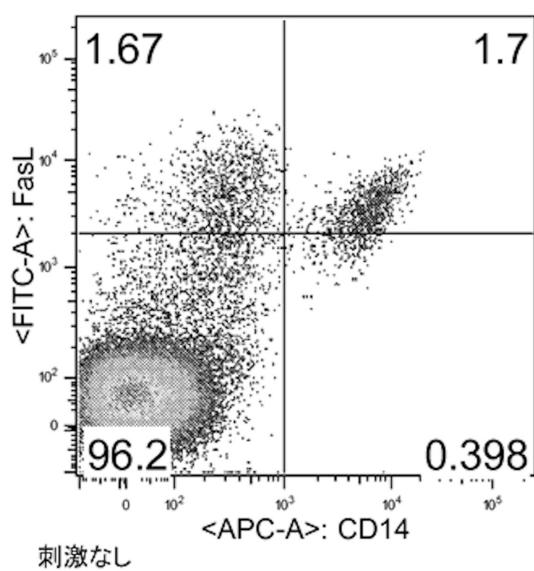
【図 12】



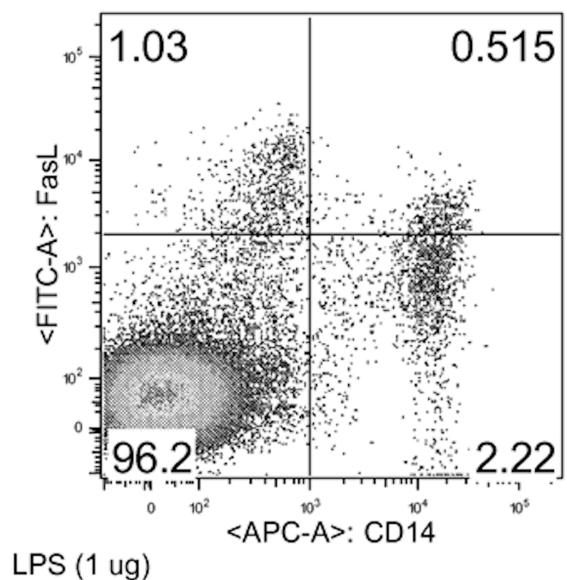
【図13】



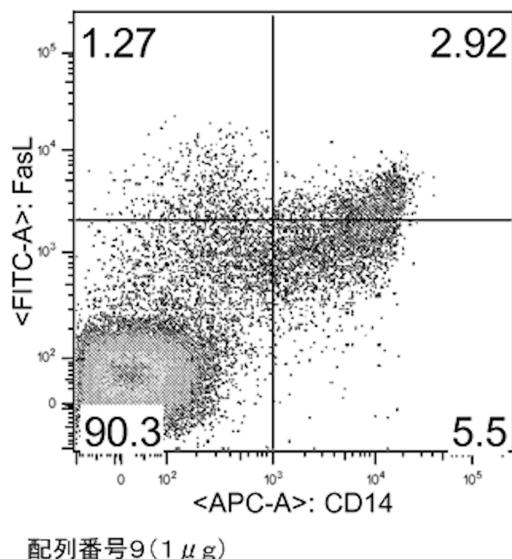
【図14 A】



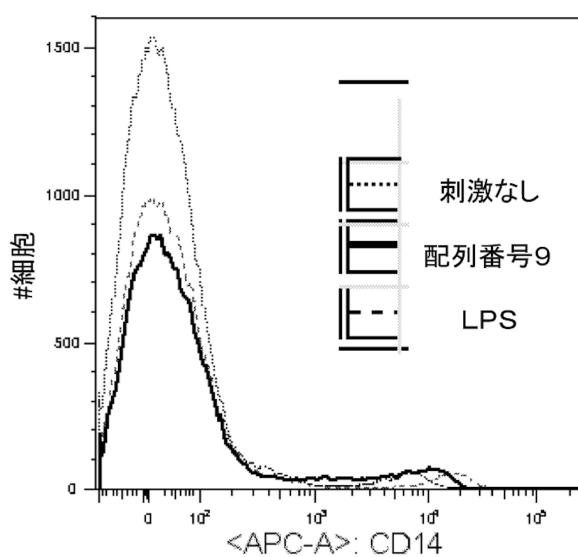
【図14 B】



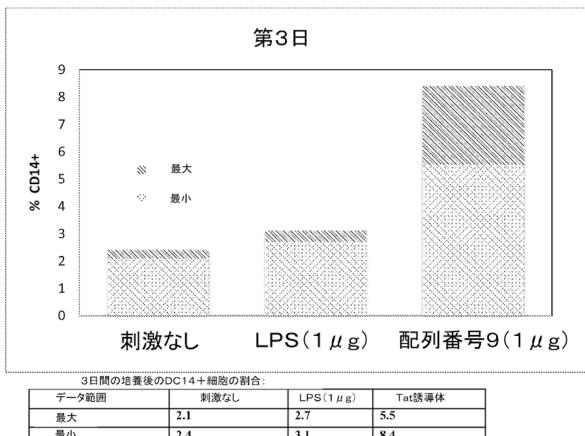
【図14 C】



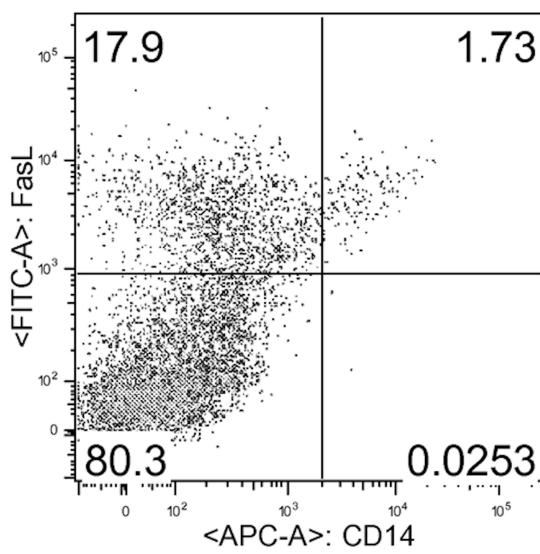
【図15】



【図16】

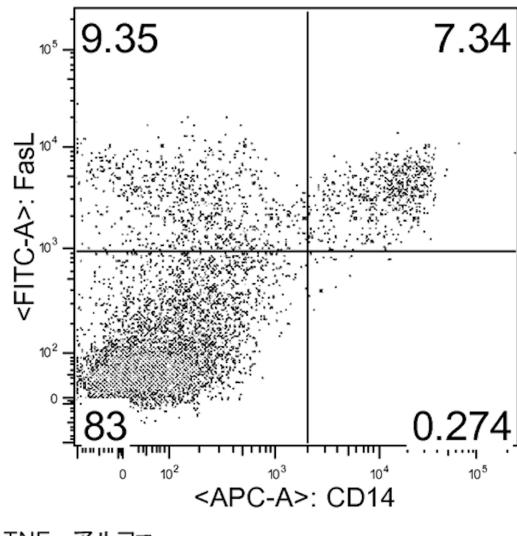


【図17A】

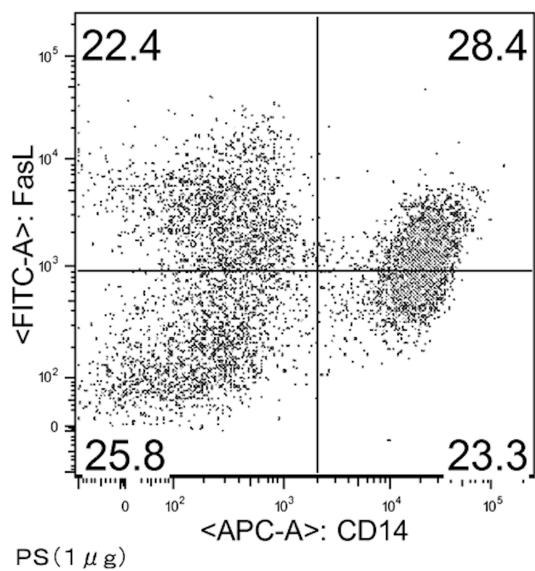


刺激なし

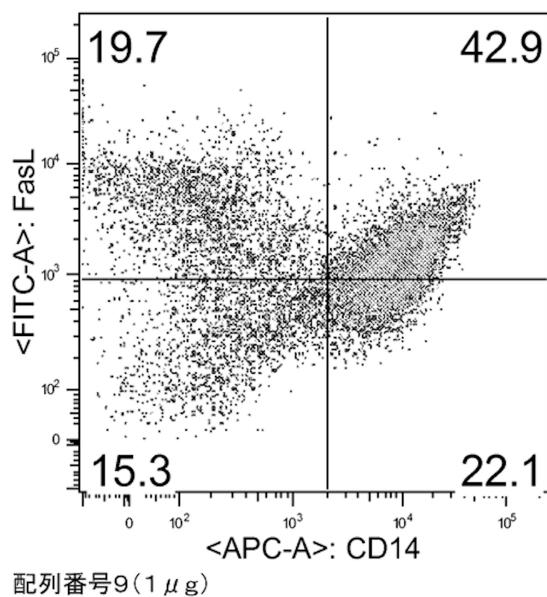
【図17B】



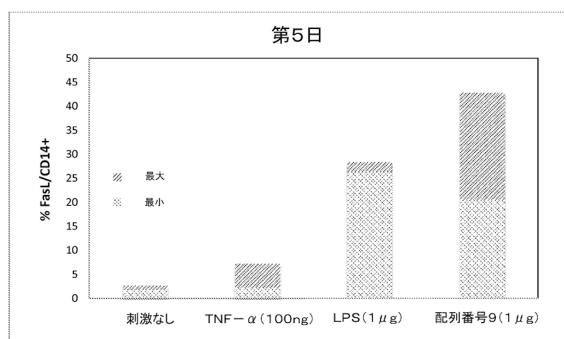
【図 1 7 C】



【図 1 7 D】



【図 1 7 E】



【配列表】

0006607784000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	7/06	(2006.01)	A 6 1 P 7/06
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/02
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P	11/04	(2006.01)	A 6 1 P 11/04
A 6 1 P	13/10	(2006.01)	A 6 1 P 13/10
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P 13/08
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/00
A 6 1 P	13/00	(2006.01)	A 6 1 P 13/00
A 6 1 P	19/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/00
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00
A 6 1 P	21/04	(2006.01)	A 6 1 P 21/04
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P	27/16	(2006.01)	A 6 1 P 27/16
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00 101
A 6 1 P	37/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/00
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/02
C 0 7 K	14/155	(2006.01)	A 6 1 P 37/08
C 0 7 K	14/47	(2006.01)	C 0 7 K 14/155
C 1 2 N	15/33	(2006.01)	C 0 7 K 14/47
			C 1 2 N 15/33

前置審査

- (72)発明者 ゴールドバーグ、ジョシュア
アメリカ合衆国 10032 ニューヨーク州 ニューヨーク スイート206 ブロードウェイ
3960 オーデュボンテクノロジーアンドビジネスセンター
- (72)発明者 ピア、コリン
アメリカ合衆国 10032 ニューヨーク州 ニューヨーク スイート206 ブロードウェイ
3960 オーデュボンテクノロジーアンドビジネスセンター
- (72)発明者 ホット - ビホフシツ、クリストフ
アメリカ合衆国 10032 ニューヨーク州 ニューヨーク スイート206 ブロードウェイ
3960 オーデュボンテクノロジーアンドビジネスセンター

(72)発明者 ハンスコム、ソフィー

アメリカ合衆国 10032 ニューヨーク州 ニューヨーク スイート206 ブロードウェイ
3960 オーデュボンテクノロジーアンドビジネスセンター

審査官 濱田 光浩

(56)参考文献 特表2012-521986 (JP, A)

Biomed. & Pharmacother. , 1998年, Vol. 52, p. 421-430

The International Journal of Biochemistry & Cell Biology , 1999年, Vol. 31, p. 645-651

SIDDAPPA, N. B. et al , tat protein [Human Immunodeficiency virus 1] , GenBank , ACCESSIO N: ACN63364, VERSION: ACN63364.1 , [on line] 検索日2019/07/29 , <https://www.ncbi.nlm.gov/protein/AC63364.1>

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C07K 19/00

C07K 14/155

C07K 14/47

C12N 15/09

JST Plus / JMED Plus / JST7580 (JDreamIII)

Caplus / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)

GenBank / EMBL / DDBJ / GeneSeq

UniProt / GeneSeq

SwissProt / GeneSeq

WPIDS (STN)