

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-507270

(P2006-507270A)

(43) 公表日 平成18年3月2日(2006.3.2)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07K 7/04 (2006.01)	C O 7 K 7/04 Z N A	4 C O 8 4
A61P 1/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/02	4 H O 4 5
A61P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A61P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/00	
A61P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 10 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-545186 (P2004-545186)	(71) 出願人	503334769
(86) (22) 出願日	平成15年2月6日 (2003.2.6)		リジェナークス・バイオフィーマスーティ
(85) 翻訳文提出日	平成16年8月5日 (2004.8.5)		カルズ・インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/003455		アメリカ合衆国、20814 メリーラン
(87) 国際公開番号	W02004/035008		ド州、ベセズダ、ベセズダ・メトロ・セン
(87) 国際公開日	平成16年4月29日 (2004.4.29)		ター、3、スイート・630
(31) 優先権主張番号	60/354,250	(74) 代理人	100064746
(32) 優先日	平成14年2月6日 (2002.2.6)		弁理士 深見 久郎
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100085132
(31) 優先権主張番号	60/421,038		弁理士 森田 俊雄
(32) 優先日	平成14年10月25日 (2002.10.25)	(74) 代理人	100083703
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 仲村 義平
		(74) 代理人	100096781
			弁理士 堀井 豊
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 感染症および他の疾患の治療

(57) 【要約】

炭疽菌感染症を含む微生物感染症、および胃腸疾患が、サイモシン 4、サイモシン 4のアイソフォーム、酸化サイモシン 4、またはT 4スルホキシドといったアミノ酸配列 L K K T E T を含むアクチン重合抑制ペプチドの投与によって、治療または予防される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

微生物感染症の治療の方法であって、そのような治療を必要とする被験者に、微生物感染抑制作用を有するアミノ酸配列 L K K T E T またはその保存的変異型を含む微生物感染抑制ポリペプチドを含む有効量の組成物を投与するステップを含む、方法。

【請求項 2】

前記ポリペプチドは、サイモシン 4 (T 4)、T 4 の N 末端変異型、T 4 の C 末端変異型、T 4 のアイソフォーム、酸化 T 4、または T 4 スルホキシドを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記組成物は全身投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記組成物は局所投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記組成物は経腸投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記微生物感染症は細菌感染症である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記微生物感染症は炭疽菌感染症である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記微生物感染症は胃腸感染症である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

胃腸疾患の治療の方法であって、そのような治療を必要とする被験者に、胃腸疾患抑制作用を有するアミノ酸配列 L K K T E T またはその保存的変異型を含む胃腸疾患抑制ポリペプチドを含む有効量の組成物を投与するステップを含む、方法。

【請求項 10】

前記胃腸疾患は、感染、擦傷、炎症、アレルギー、免疫疾患、または遺伝的異常に関連する、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記胃腸疾患はクローン病である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 12】

前記胃腸疾患は潰瘍性大腸炎である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 13】

前記胃腸疾患は再発性アクタ性口内炎である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 14】

微生物感染抑制作用を有するアミノ酸配列 L K K T E T またはその保存的変異型を含む、微生物感染症の治療用薬剤の製造に使用される物質。

【請求項 15】

胃腸疾患抑制作用を有するアミノ酸配列 L K K T E T またはその保存的変異型を含む、胃腸疾患の治療用薬剤の製造に使用される物質。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の背景

関連出願との相互参照

本願は、2002年10月25日提出の米国仮出願連続番号第60/421,038号、および2002年2月6日提出の米国仮出願連続番号第60/354,250号の恩典を主張する。

【0002】

1. 発明の分野

10

20

30

40

50

この発明は、微生物感染症および他の胃腸疾患の治療の分野に関する。

【背景技術】

【0003】

2. 背景技術の説明

細菌性、ウイルス性および真菌性の微生物感染症の治療は、従来の方法では困難な場合がある。これらの感染症は、胃腸感染症（大腸菌、ヘリコバクター・ピロリ、VREなど）、腹部感染症（腹膜炎、膵炎、胆嚢感染症など）、外科感染症、および骨髄炎（骨感染症）を含み得る。

【0004】

微生物感染症の別の例は炭疽である。炭疽菌は、グラム陽性菌であるバシラス・アンシラスによって生じる病原菌である。それは本来、草食動物の疾病である。炭疽は、ヒトを含む多くの異なる脊椎動物に影響を与え得る。炭疽の症状は、感染経路によって大きく異なる。この疾病の3つの形態が一般におこり、皮膚形態、胃腸形態、および肺（吸入）形態が含まれる。この疾病の肺形態は通常、炭疽菌孢子の吸入によって生じる。症状が全身性の炭疽は、炭疽で見られる主な病状、罹患率および死亡率の原因である毒性因子（菌体内毒素）の投与によって、多くの動物モデルで模倣可能である。大量の炭疽毒素が体内で細菌により一旦生成されると、抗生物質の投与は通常、効果がない。炭疽菌に誘発される病状は、多臓器不全、浮腫、およびARDSといった他のグラム陽性およびグラム陰性細菌感染症に見られる敗血性ショックおよび突然死にそっくりである。動物およびヒトの双方において、炭疽菌に誘発される病状は、TNF、IL-1、PAFおよび多数の他の炎症性サイトカインの著しい上昇も含む。炭疽菌に誘発された敗血性ショックに同様に見られるのは、活性酸素中間体の過剰生成、および、PGE、トロンボキサン₂などのアラキドン酸代謝物質の増加とアクチン細胞骨格の破壊である。

【0005】

炭疽菌への曝露を遅らせる、予防する、および/または治療するために、数々のアプローチが報告されてきた。この発明の分野では、ヒトワクチンが利用可能であるが、このワクチンの有効性は不明である。現在利用可能な最良の治療は、シプロフロキサシンまたはドキシサイクリンといった特定の抗生物質を用いた治療である。抗生物質は、感染の非常に初期の段階で投与されれば有効であり、細菌が急速に倍增して猛毒の炭疽毒素を致死量生成する機会を一旦得てしまうと、基本的に効力がない。炭疽の3つの形態のうち、最も命にかかわる形態は肺（吸入）炭疽であり、その死亡率は（適切な抗生物質治療を施しても）75%を上回る。炭疽菌は、感染後に宿主細胞の表面に結合する多成分毒素を生成する。炭疽毒素の致死作用は、宿主細胞の細胞質において起る。炭疽毒素は、ヒトに深刻な病気をもたらす多くのマルチサブユニット毒素のうちのほんの1つである。微生物感染症を抗生物質で治療する際の主な懸念は、ますます多くの抗生物質耐性菌の出現である。加えて、炭疽菌が大量の外毒素を一旦生成してしまうと、抗生物質は基本的に効力がない。

【0006】

何百万人もの米国人は、大腸炎、回腸炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、疝痛、歯肉炎、限局性腸炎、潰瘍、回腸嚢炎、硬化症、胆管炎、瘻といった他の胃腸（GI）疾患を患っている。これらの疾病の多くの原因は不明である。しかしながら、それらは、遺伝的な根源を有するか、または、ある種の化学物質、病原体、免疫機能障害、もしくは一生涯中の食物への曝露に起因するものかもしれない。GI疾患は男性と女性の両方に起り、急性または慢性、衰弱性、および命にかかわる可能性があり、口、喉、食道、胃、小腸と大腸、結腸、および肛門を含むがそれらに限定されないGI管内のどこでも起るかもしれない。GI疾患を患う人々の生活の質は非常に低くなるかもしれない、早死にするおそれがある。

【0007】

胃腸疾患および疾病について、GI病状の部位および性質に依存して、処置に対する多数の治療的アプローチが報告されてきた。これらの治療は、外科的介入から、食事調整、

10

20

30

40

50

さまざまな薬品および生物薬剤の使用まで、さまざまである。これらの薬剤は、抗生物質、抗ウイルス薬、抗炎症薬、グルココルチコイド、免疫抑制薬、モノクローナル抗体、制酸薬、抗分泌薬、鎮痙薬、および多数の他の薬剤を含む。

【0008】

微生物感染症および胃腸疾患によって生じる障害を治療するために、数々の医薬品処方、栄養補助食品処方、または美容食品処方が提案されてきた。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

当該技術分野では、微生物感染症および胃腸疾患によって生じる障害を治す、または予防するための改良された方法および組成物に対する要望が残っている。

【課題を解決するための手段】

【0010】

発明の概要

この発明によれば、感染症および胃腸（GI）疾患の治療は、そのような治療を必要とする被験者に、アミノ酸配列 L K K T E T またはその保存的変異型を含む有効量の組成物を投与するステップを含む。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

発明の詳細な説明

この発明は、アミノ酸配列 L K K T E T またはその保存的変異型を含む、サイモシン 4（T 4）などのアクチン重合抑制ペプチド、および他のアクチン重合抑制ペプチドまたはペプチドフラグメントが、微生物感染症および胃腸疾患の治療を促進するという発見に基づいている。どの特定の理論にも束縛されることなく、これらのペプチドは、ターミナルデオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼ（鋳型非依存性 DNA ポリメラーゼ）を誘発し、1つ以上の炎症性サイトカインまたはケモカインのレベルを低減させ、内皮細胞に対する走化性因子および/または血管新生促進因子として作用する能力を有することによって、回復、治癒、および予防を促進し、これにより、微生物感染症および胃腸疾患によって生じる障害を治療する能力を有するかもしれない。

【0012】

サイモシン 4 は最初、インビトロでの内皮細胞の遊走および分化中にアップレギュレートされるタンパク質として識別された。サイモシン 4 は元々、胸腺から単離されたものであり、さまざまな組織において識別される、43 アミノ酸、4.9 kDa の偏在的なポリペプチドである。いくつかの役割がこのタンパク質に基づくものとされており、内皮細胞の分化および遊走、T 細胞の分化、アクチン重合抑制、および血管新生における役割が含まれる。

【0013】

一実施例によれば、この発明は、微生物感染症に関連する障害の治療の方法であって、そのような治療を必要とする被験者に、好ましくはサイモシン 4、サイモシン 4 のアイソフォーム、酸化サイモシン 4、サイモシン 4 スルホキシド、またはサイモシン 4 のアンタゴニストである、微生物感染抑制作用を有する L K K T E T またはその保存的変異型を含む微生物感染抑制ポリペプチドを含む組成物を、有効量投与するステップを含む。

【0014】

この発明に従って使用されてもよい組成物は、微生物感染抑制作用を有するアミノ酸配列 L K K T E T またはその保存的変異型を含む、もしくは本質的にそれからなる、サイモシン 4（T 4）、T 4 アイソフォーム、酸化 T 4、サイモシン 4 スルホキシド、アクチン結合ドメインを有するポリペプチドまたは任意の他のアクチン重合抑制タンパク質もしくは束化タンパク質、またはペプチドフラグメントを含む。ここに引用により援用される国際出願連続番号 PCT/US 99/17282 は、この発明で利用され得る、

10

20

30

40

50

微生物感染抑制作用を有するアミノ酸配列 L K K T E T およびその保存的変異型と同様に、この発明に従って有用となり得る T 4 のアイソフォームを開示している。ここに引用により援用される国際出願連続番号 P C T / G B 9 9 / 0 0 8 3 3 (W O 9 9 / 4 9 8 8 3) は、この発明に従って利用され得る酸化サイモシン 4 を開示している。この発明は以下において主に T 4 および T 4 アイソフォームに関して説明されているが、以下の説明は、アミノ酸配列 L K K T E T、微生物感染抑制作用を有する L K K T E T、その保存的変異型を含む、または本質的にそれからなるペプチドおよびフラグメント、ならびに酸化サイモシン 4 に等しく適用可能であるよう意図されていることが、理解されるべきである。

【 0 0 1 5 】

一実施例では、この発明は、微生物感染症によって被験者に生じる障害を、T 4 または T 4 アイソフォームを含む有効量の微生物感染抑制組成物を治療部位に接触させることによって治すための方法を提供する。この接触は、局所的であっても、全身的であっても、または経腸的であってもよい。局所投与の例は、たとえば、T 4 を単独で、または、治療部位への T 4 の浸透を高めるか、T 4 ペプチドの放出を遅らせる、もしくはは緩慢にする少なくとも 1 つの物質との組合せで含むローション、軟膏、ゲル、クリーム、泥膏、スプレー、懸濁液、分散液、ヒドロゲル、軟膏剤、または油剤を、皮膚に接触させることを含む。全身投与は、たとえば、T 4 または T 4 アイソフォームを含む組成物の静脈内注射、腹腔内注射、筋肉注射、または皮下注射、もしくは、吸入、経皮投与、または経口投与などを含む。経腸投与は、経口または直腸投与を含んでいてもよい。被験者は哺乳類、好ましくはヒトであってもよい。

【 0 0 1 6 】

T 4、またはその類似体、アイソフォームもしくは誘導体は、任意の有効量投与されてもよい。たとえば、T 4 は、T 4 の投与量が約 0 . 1 ~ 5 0 マイクログラムの範囲内で、より好ましくは約 1 ~ 2 5 マイクログラムの量で投与されてもよい。この発明に従った組成物は、毎日、一日おきなどに、1 投与日につき 1 回投与、または 1 投与日につき 2、3、4 回以上の適用といった多数回投与で投与可能である。

【 0 0 1 7 】

T 4 アイソフォームは既に識別されており、T 4 の公知のアミノ酸配列に対して約 7 0 %、または約 7 5 %、もしくはは約 8 0 % 以上の相同性を有する。そのようなアイソフォームは、たとえば、T 4 ^{a l a}、T 9、T 1 0、T 1 1、T 1 2、T 1 3、T 1 4、および T 1 5 を含む。T 4 と同様、T 1 0 および T 1 5 のアイソフォームは、アクチンを重合抑制することが証明されている。T 4、T 1 0 および T 1 5、ならびにこれらの他のアイソフォームは、アクチン重合抑制または結合の媒介に関与していると思われるアミノ酸配列 L K K T E T を共有している。どの特定の理論にも束縛されたくはないが、T 4 アイソフォームの活性は、1 つには、アクチンの重合を調整する能力によるものである。たとえば、T 4 は皮膚でのアクチン重合を調整できる(たとえば、F - サイモシンは、遊離 G - アクチンを重合抑制することによって F - アクチンを脱重合させるようである)。したがって、アクチン重合を調整する T 4 の能力は、すべて、または 1 つには、L K K T E T 配列を介してアクチンに結合する、またはアクチンを重合抑制するその能力によるものである。このため、T 4 に関しては、アミノ酸配列 L K K T E T を有する T 4 アイソフォームを含む、アクチンを結合する、または重合抑制する、もしくはアクチン重合を調整する他のタンパク質は、単独で、または以下に述べるように T 4 との組合せで、微生物感染を低減させるようである。

【 0 0 1 8 】

このため、T 4 ^{a l a}、T 9、T 1 0、T 1 1、T 1 2、T 1 3、T 1 4、および T 1 5 などの公知の T 4 アイソフォーム、ならびにまだ識別されていない T 4 アイソフォームが、この発明の方法において有用である、ということが特に考えられる。そういうものとして、T 4 アイソフォームは、被験者に実践される方法を含むこの発明の方法において有用である。この発明はしたがって、T 4 および T 4 アイソフォ

10

20

30

40

50

ーム T₄^{ala}、T₉、T₁₀、T₁₁、T₁₂、T₁₃、T₁₄、T₁₅ と薬学的に受容可能な担体とを含む医薬組成物を、さらに提供する。

【0019】

加えて、アクチン重合抑制または結合能力を有する他のタンパク質、または、適切な重合抑制、結合、可動化もしくは重合検定で実証されるように、またはアクチン結合を媒介する、たとえば L K K T E T などのアミノ酸配列の存在によって識別されるように、アクチンを可動化させるかアクチン重合を媒介することができる他のタンパク質が、この発明の方法と同様に採用可能である。そのようなタンパク質は、ゲルゾリン、ビタミン D 結合タンパク質 (DBP)、プロフィリン、コフィリン、アドセベルチン、プロボミオシン、フィンシリ、デパクチン、DNアーゼ I、ピリン、フラグミン、セベリン、キャッピンググタンパク質、
- アクチニンおよびアクメンチンを例として含む。そのような方法は被験者に実践されるものを含むため、この発明は、ここに述べられたようなゲルゾリン、ビタミン D 結合タンパク質 (DBP)、プロフィリン、コフィリン、デパクチン、DNアーゼ I、ピリン、フラグミン、セベリン、キャッピンググタンパク質、
- アクチニンおよびアクメンチンを含む医薬品組成物をさらに提供する。このため、この発明は、(その一次アミノ酸配列内にあるかもしれない)アミノ酸配列 L K K T E T およびその保存的変異型を含む微生物感染抑制ポリペプチドの使用を含む。

【0020】

ここに用いられているように、「保存的変異型」という用語、またはその文法的変形は、アミノ酸残基を別の生物学的に同様の残基と置換することを意味する。保存的変異型の例は、イソロイシン、バリン、ロイシンまたはメチオニンなどの疎水性残基を別のものに置換すること、アルギニンをリジンに、グルタミン酸をアスパラギン酸に、またはグルタミンをアスパラギンに置換するなど極性残基を別のものに置換すること、などを含む。

【0021】

T₄ は多数の組織および細胞の種類に局在しており、このため、組織および/または細胞からの T₄ の生成をもたらすために、T₄ の生成を刺激する薬剤が組成物に添加され得るか、または組成物を構成可能である。そのような薬剤は、インスリン様成長因子 (IGF - 1)、血小板由来成長因子 (PDGF)、上皮成長因子 (EGF)、
型トランスフォーミング成長因子 (TGF -
)、基本的な線維芽細胞成長因子 (bFGF)、サイモシン 1 (T₁)、および血管内皮成長因子 (VEGF) といった成長因子のファミリーのメンバーを含む。より好ましくは、この薬剤は、
型トランスフォーミング成長因子 (TGF -
)、または、TGF -
スーパーファミリーの他のメンバーである。この発明の T₄ 組成物は、皮膚の細胞外基質沈着、細胞遊走および血管新生を通して結合組織の成長を達成することによって、微生物感染の影響を低減させるかもしれない。

【0022】

加えて、T₄ または T₄ アイソフォームとともに、他の薬剤が組成物に添加されてもよい。そのような薬剤は、脈管形成剤、成長因子、細胞の分化を指示する薬剤、細胞の遊走を促進する薬剤、および、皮膚の細胞外基質材料の供給を刺激する薬剤を含む。限定のためではなく例として、単独もしくは組合せでの T₄ または T₄ アイソフォームを、有効量の VEGF、KGF、FGF、PDGF、TGF、
、IGF - 1、IGF - 2、IL - 1、プロサイモシン、およびサイモシン 1 のうちの任意の 1 つ以上と組合せて添加することができる。

【0023】

微生物感染に関連する障害を治す実際の投与量または試薬、処方もしくは組成物は、被験者の大きさおよび健康状態を含む多くの要因に依存し得る。しかしながら、当業者であれば、前出の PCT / US 99 / 17282 およびそこに引用された参考文献に開示されているような臨床投与量を決定するための方法および手法を説明している教示を用いて、使用すべき適切な投与量を決定できる。

【0024】

好適な処方、T₄ または T₄ アイソフォームを、約 0.001 ~ 10 重量% の範

10

20

30

40

50

囲内の濃度で、より好ましくは約 0.01 ~ 0.1 重量% の範囲内の濃度で、最も好ましくは約 0.05 重量% の濃度で含む。

【0025】

ここに説明された治療的アプローチは、この発明の T 4 または他の化合物を含む試薬もしくは組成物を被験者へ投与または送達する、任意の従来の投与手法（たとえば局所投与、局注、吸入、全身投与または経腸投与を含むがこれらに限定されない）を含むさまざまな経路を伴う。この発明の T 4 または他の化合物を使用するかもしくは含む方法および組成物は、薬学的に許容可能な無毒の賦形剤または担体との混和によって、医薬組成物へと処方されてもよい。

【0026】

この発明は、T 4 ペプチドまたはその機能的フラグメントと相互作用する抗体の使用を含む。異なるエピトープ特異性を備える、プールされたモノクローナル抗体を含む抗体、および独特のモノクローナル抗体製剤が提供される。モノクローナル抗体は、前出の PCT/US99/17282 に開示されているような当業者には周知の方法によって、タンパク質のフラグメントを含む抗原から作られる。この発明で使用されるような抗体という用語は、モノクローナル抗体およびポリクローナル抗体を含むよう意図されている。

【0027】

一実施例では、この発明は、細菌感染症を治療するための方法を提供しており、そのような治療を必要とする被験者に、細菌感染抑制作用を有するアミノ酸配列 LKKTE T またはその保存的変異型を含む細菌感染抑制ポリペプチドを含む有効量の組成物を投与するステップを含む。

【0028】

別の実施例では、この発明は、胃腸感染症を治療するための方法を提供する。一般的な胃腸感染症は、ヘリコバクター・ピロリ (H.pylori)、エシェリキア・コリ (E.coli.)、バンコマイシン耐性エンテロコッカス・フェカリス (VRE)、およびメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) を含むがそれらに限定されない。この組成物は、注射、経口、経鼻、座薬または浣腸、経皮、もしくは任意の他の好適な手段によって、全身に送達されてもよい。

【0029】

別の実施例では、この発明は、炭疽菌感染症を治療するための方法を提供する。炭疽菌感染症により起こされる障害は、敗血性ショック、突然死、多機能不全、浮腫、ARDS、および炎症性障害、変性障害、免疫障害を含む。この組成物は、単独で、またはシプロフロキサシン、ドキシサイクリンもしくはペニシリンなどの抗生物質との組合せで適用され得る。治療的に有効量の組成物が、治療の過程で周期的に部位に、または全身に適用されて、炭疽菌などの生物学的薬剤への曝露がおよぼす死亡率および罹患率の影響を低減させ、またはそのような影響を防止する。この組成物はまた、肺炭疽または胃腸炭疽の毒性を低減させるために、注射、経口、経鼻、または任意の他の手段によって全身に送達されてもよい。

【0030】

この発明の別の局面は、他の胃腸疾患の治療である。一実施例によれば、この発明は、胃腸疾患に関連する障害の治療の方法であって、そのような治療を必要とする被験者に、胃腸疾患抑制作用を有する LKKTE T またはその保存的変異型を含む胃腸疾患抑制ポリペプチドを含む有効量の組成物を投与するステップを含む。この発明は、胃腸管（口から肛門まで）に対する炎症性、潰瘍性、変性、免疫性、および他の損傷ならびに疾患に適用可能である。これらの疾患は、遺伝的異常、食物過敏症、化学物質への曝露、加齢、および微生物感染症によって起る。

【0031】

この発明が適用可能な胃腸疾患は、細菌性、ウイルス性および真菌性感染症を含む胃腸感染症、環境性または医原性擦傷に関連する疾患、炎症および他の炎症性疾患、免疫疾患、食物アレルギーを含むアレルギー、クローン病、潰瘍性大腸炎、再発性アフタ性口内炎

10

20

30

40

50

(再発性口内糜爛)、回腸炎、疝痛、歯肉炎、限局性腸炎、潰瘍、回腸囊炎、硬化症、胆管炎、瘻、および遺伝的異常を含むがそれらに限定されない。それらは、ある種の化学物質、病原体、免疫機能障害、または一生涯中の食物への曝露に起因するものかもしれず、もしくは人体の正常な加齢に起因するものかもしれない。

【0032】

一実施例では、この発明は、胃腸疾患によって被験者に生じる障害を、T 4またはT 4アイソフォームを含む胃腸疾患に有効な量の組成物を皮膚に接触させることによって治すための方法を提供する。この接触は、局所的であっても、全身的であっても、または経腸的であってもよい。局所投与の例は、たとえば、T 4を単独で、または、治療部位へのT 4の浸透を高めるか、T 4ペプチドの放出を遅らせる、もしくは緩慢にする少なくとも1つの物質との組合せで含むローション、軟膏、ゲル、クリーム、泥膏、スプレー、懸濁液、分散液、ヒドロゲル、軟膏剤、または油剤を、皮膚に接触させることを含む。全身投与は、たとえば、T 4またはT 4アイソフォームを含む組成物の静脈内、腹腔内、筋肉または皮下注射、もしくは、吸入(経口または経鼻)、経皮、座薬、浣腸または経口投与などを含む。被験者は哺乳類、好ましくはヒトであってもよい。

10

【0033】

この発明は、アミノ酸配列LKKTE Tまたはその保存的変異型を含む、炭疽を含む微生物感染症および胃腸疾患の治療用薬剤の製造に使用される物質にも向けられている。

【実施例1】

【0034】

20

実施例

T 4は、5 - 20 nモル/mlの濃度で、黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus)および大腸菌(Escherichia coli)に対して抗菌作用を示し、50 - 200 nモル/mlの濃度で、これらの微生物に対してますます容量依存的な作用を示した。

【配列表】

[2006507270000001.app](#)

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/03455									
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : C07K 14/00 US CL : 514/17, 2; 530/300, 329 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC											
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/17, 2; 530/300, 329 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) West and STN											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>US 5,578,570 A (GOLDSTEIN et al.) 26 November 1996 (26.11.1996), column 1, column 11</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 4,297,276 A (GOLDSTEIN et al.) 27 October 1981 (27.10.1981), column 2, column 14</td> <td>1-15</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	US 5,578,570 A (GOLDSTEIN et al.) 26 November 1996 (26.11.1996), column 1, column 11	1-15	Y	US 4,297,276 A (GOLDSTEIN et al.) 27 October 1981 (27.10.1981), column 2, column 14	1-15
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
Y	US 5,578,570 A (GOLDSTEIN et al.) 26 November 1996 (26.11.1996), column 1, column 11	1-15									
Y	US 4,297,276 A (GOLDSTEIN et al.) 27 October 1981 (27.10.1981), column 2, column 14	1-15									
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.											
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family											
Date of the actual completion of the international search 23 July 2004 (23.07.2004)		Date of mailing of the international search report 31 AUG 2004									
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer Roy Teller Telephone No. (703)308-0196									

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 37/02

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN, GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC, EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,M X,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100098316

弁理士 野田 久登

(74)代理人 100109162

弁理士 酒井 將行

(72)発明者 ゴールドスタイン, アラン・エル

アメリカ合衆国、20037 ワシントン・ディ・シィ、エヌ・ダブリュ、トゥウェンティフィフ
ス・ストリート、800、アパートメント・1005

(72)発明者 フィンケルスタイン, ジャック, ジュニア

アメリカ合衆国、20815 メリーランド州、チェビー・チェイス、テイラー・ストリート、3
703

Fターム(参考) 4C084 AA02 BA01 BA08 BA17 BA23 CA62 DA42 NA14 ZA662 ZB321

ZB322 ZB351 ZB352

4H045 AA10 AA30 BA14 CA40 EA29 FA41 FA74