(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-532810
(P2024-532810A)
(43)公表日　令和6年9月10日(2024.9.10)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）	
C07C 271/22 (2006.01)		C07C	271/22	CSP	4C076
A61K 31/198 (2006.01)		A61K	31/198		4C084
A61K 31/27 (2006.01)		A61K	31/27		4C085
A61K 9/127 (2006.01)		A61K	9/127		4C086
A61K 47/24 (2006.01)		A61K	47/24		4C087

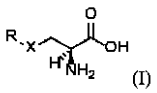
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全66頁）　最終頁に続く

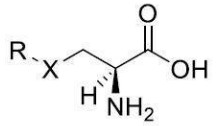
(21)出願番号　特願2024-508786(P2024-508786)
(86)(22)出願日　令和4年8月12日(2022.8.12)
(85)翻訳文提出日　令和6年3月7日(2024.3.7)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/074903
(87)国際公開番号　WO2023/019242
(87)国際公開日　令和5年2月16日(2023.2.16)
(31)優先権主張番号　63/233,163
(32)優先日　令和3年8月13日(2021.8.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　524055469
ラピックス セラピューティクス， インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１１１， ボストン， ニーランド ストリート ７５， １４ティーエイチ フロア
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔
(74)代理人　230113332
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　免疫不寛容を軽減し、自己免疫障害を治療するための組成物及び方法

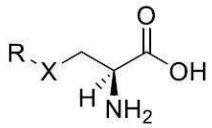
(57)【要約】
本明細書において、対象における免疫不寛容を軽減し、例えば、自己免疫障害を治療し、または抗原療法、例えば、タンパク質療法もしくは遺伝子治療と組み合わせて、抗原療法の有効性を改善するために使用することができる、化合物及びその薬学的に許容される塩、そのような化合物またはその薬学的に許容される塩を含む脂質粒子、ならびに前述の組成物を提供する。この化合物は、以下の構造式を有し：


(I)


（I）、

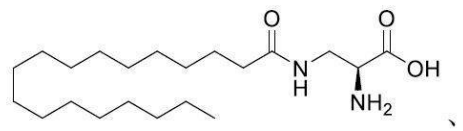
式中、変数（例えば、X、R）の値は、本明細書に記載のとおりである。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下の構造式の化合物：
【化８】



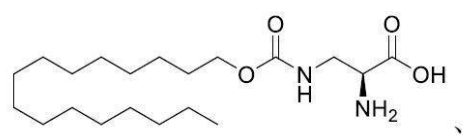
（Ｉ）、

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、
Ｘが、－Ｎ（Ｒ^{1}）Ｃ（Ｏ）－＊または－Ｎ（Ｒ^{1}）Ｃ（Ｏ）Ｏ－＊であり、式中、＊が、ＲへのＸの結合点を示し、
Ｒが、１つ以上のフルオロで任意置換された（Ｃ$_{5}$－Ｃ$_{30}$）アルキルまたは（Ｃ$_{5}$－Ｃ$_{30}$）アルケニルであり、
Ｒ^{1}が、Ｈまたは（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$）アルキルであり、
ただし、前記化合物が、（Ｓ）－２－アミノ－３－（（２Ｅ，４Ｅ）－ヘキサ－２，４－ジアミド）プロパン酸、（Ｓ）－２－アミノ－３－ヘキサンアミドプロパン酸、（Ｓ）－２－アミノ－３－ヘプタンアミドプロパン酸、（Ｓ）－２－アミノ－３－オクタンアミドプロパン酸、もしくは（Ｓ）－２－アミノ－３－パルミタミドプロパン酸、または前述のいずれかの塩ではない、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２】
式中、Ｘが－Ｎ（Ｒ^{1}）Ｃ（Ｏ）－＊である、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
式中、Ｘが－Ｎ（Ｒ^{1}）Ｃ（Ｏ）Ｏ－＊である、請求項１に記載の化合物。
【請求項４】
式中、Ｒが、１つ以上のフルオロで任意置換された（Ｃ$_{5}$－Ｃ$_{30}$）アルキルである、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項５】
式中、Ｒが、１つ以上のフルオロで任意置換された（Ｃ$_{15}$－Ｃ$_{20}$）アルキルまたは（Ｃ$_{15}$－Ｃ$_{20}$）アルケニルである、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項６】
式中、Ｒ^{1}がＨである、請求項１～５のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項７】
以下の構造式の請求項１に記載の化合物：
【化９】



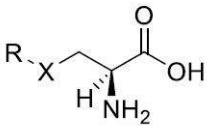
、

またはその薬学的に許容される塩。
【請求項８】
以下の構造式の請求項１に記載の化合物：
【化１０】



、

またはその薬学的に許容される塩。
【請求項９】
１つ以上の脂質、またはその薬学的に許容される塩、及び（ｉ）請求項１～８のいずれか１項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または（ｉｉ）以下の構造式の化合物：
【化１１】



（Ｉ）、

もしくはその薬学的に許容される塩を含む脂質粒子であって、式中、
Ｘが、－Ｎ（Ｒ^{1}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ^{1}）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{1}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{2}）－、－Ｎ（Ｒ^{1}）－、－Ｎ（Ｒ^{1}）ＳＯ$_{2}$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、または－ＯＰ（Ｏ）$_{2}$Ｏ－であり、
Ｒが、１つ以上のフルオロで任意置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{30}$）アルキルまたは（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{30}$）アルケニルであり、
Ｒ^{1}が、Ｈまたは（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$）アルキルであり、
Ｒ^{2}が、Ｈまたは（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$）アルキルである、前記脂質粒子。
【請求項１０】
リポソームの形態である、請求項９に記載の脂質粒子。
【請求項１１】
前記１つ以上の脂質が、リン脂質、またはその薬学的に許容される塩を含む、請求項９または１０に記載の脂質粒子。
【請求項１２】
前記リン脂質が、飽和リン脂質、またはその薬学的に許容される塩である、請求項１１に記載の脂質粒子。
【請求項１３】
前記リン脂質が、ジミリストイルホスファチジルコリン（ＤＭＰＣ）または１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン１８：０（ＤＳＰＣ）である、請求項１２に記載の脂質粒子。
【請求項１４】
前記脂質粒子中の前記構造式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩のモル百分率が約１％～約５０％である、請求項９～１３のいずれか１項に記載の脂質粒子。
【請求項１５】
前記脂質粒子中の前記１種以上の脂質、またはその薬学的に許容される塩のモル百分率が約５０％～約９９％である、請求項９～１４のいずれか１項に記載の脂質粒子。
【請求項１６】
抗原をさらに含む、請求項９～１５のいずれか１項に記載の脂質粒子。
【請求項１７】
前記抗原が、前記脂質粒子内に封入される、請求項１６に記載の脂質粒子。
【請求項１８】
請求項１６または１７に記載の複数の脂質粒子を含む組成物。
【請求項１９】
請求項９～１５のいずれか１項に記載の複数の脂質粒子を含む組成物。
【請求項２０】
抗原をさらに含む、請求項１９に記載の組成物。
【請求項２１】
薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項１８～２０のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項２２】
抗原に対する免疫寛容化を必要とする対象の免疫寛容化方法であって、前記対象に、
（ｉ）前記抗原、もしくはその免疫原性断片、及び治療有効量の請求項１９もしくは２１に記載の組成物、または
（ｉｉ）治療有効量の請求項１８、２０、もしくは２１に記載の組成物を投与することを含み、
前記組成物中の前記抗原が、それに対して前記対象が免疫寛容化されようとしている前記抗原であるか、もしくはそれに対して前記対象が免疫寛容化されようとしている前記抗原の免疫原性断片である、前記免疫寛容化方法。
【請求項２３】
治療有効量の請求項１８～２１のいずれか１項に記載の組成物を対象に投与することを含む、前記対象における制御性Ｔ細胞集団の誘導方法。
【請求項２４】
抗原に応答した対象における制御性Ｔ細胞集団の誘導方法であって、前記対象に治療有効量の請求項１８、２０、または２１に記載の組成物を投与することを含み、前記組成物中の前記抗原が、それに応答して前記制御性Ｔ細胞集団が誘導されようとしている前記抗原、またはそれに応答して前記制御性Ｔ細胞集団が誘導されようとしている前記抗原の免疫原性断片である、前記誘導方法。
【請求項２５】
対象における抗原特異的抗体力価の阻害方法または低減方法であって、前記対象に、
（ｉ）前記抗原、及び治療有効量の請求項１９もしくは２１に記載の組成物、または
（ｉｉ）治療有効量の請求項１８、２０、もしくは２１に記載の組成物を投与することを含み、
前記組成物中の前記抗原が、それに対する前記抗体力価が阻害もしくは低減されようとしている前記抗原であるか、またはそれに対する前記抗体力価が阻害もしくは低減されようとしている前記抗原の免疫原性断片である、前記阻害方法または低減方法。
【請求項２６】
治療有効量の請求項１８～２１のいずれか１項に記載の組成物を対象に投与することを含む、前記対象における寛容原性Ｔ細胞の活性またはレベルの増加方法。
【請求項２７】
治療有効量の請求項１８～２１のいずれか１項に記載の組成物を対象に投与することを含む、前記対象における制御性Ｂ細胞集団の誘導方法。
【請求項２８】
前記抗原、または前記その免疫原性断片、及び前記組成物を共投与する、請求項２２、２４、または２５に記載の方法。
【請求項２９】
前記抗原が外来抗原である、請求項１６もしくは１７に記載の脂質粒子、請求項１８、２０、もしくは２１に記載の組成物、または請求項２２、２４、２５、及び２８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３０】
前記外来抗原が抗原療法である、請求項２９に記載の脂質粒子、組成物、または方法。
【請求項３１】
前記外来抗原が治療用タンパク質である、請求項２９または３０に記載の脂質粒子、組成物、または方法。
【請求項３２】
前記外来抗原が酵素補充療法である、請求項２９～３１のいずれか１項に記載の脂質粒子、組成物、または方法。
【請求項３３】
前記外来抗原が遺伝子治療である、請求項２９または３０に記載の脂質粒子、組成物、または方法。

【請求項３４】
治療を必要とする対象における、抗原療法による疾患、障害、または病態の治療方法であって、前記対象に、
（ｉ）治療有効量の前記抗原療法、及び前記抗原療法に対して前記対象を免疫寛容化するのに十分な量の、請求項１９もしくは２１に記載の組成物、または
（ｉｉ）治療有効量の請求項１８、２０もしくは２１に記載の組成物を投与することを含み、
前記組成物中の前記抗原が前記抗原療法である、前記治療方法。
【請求項３５】
前記抗原療法と前記組成物を同時投与する、請求項３４に記載の方法。
【請求項３６】
前記組成物の非存在下で、前記対象に治療有効量の前記抗原療法を投与することをさらに含む、請求項３４または３５に記載の方法。
【請求項３７】
前記抗原療法が酵素補充療法である、請求項３４～３６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３８】
前記抗原療法が遺伝子治療である、請求項３４～３６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３９】
前記遺伝子治療が、ＤＮＡ、ＲＮＡ、またはＤＮＡ及びＲＮＡ、ならびにウイルスベクターを含む、請求項３３に記載の脂質粒子、組成物、もしくは方法、または請求項３８に記載の方法。
【請求項４０】
前記ウイルスベクターがアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）である、請求項３９に記載の脂質粒子、組成物、または方法。
【請求項４１】
前記ＡＡＶがＡＡＶ９である、請求項４０に記載の脂質粒子、組成物、または方法。
【請求項４２】
治療を必要とする対象における自己免疫障害の治療方法であって、前記対象に、
（ｉ）治療有効量の請求項１９もしくは２１に記載の組成物、または
（ｉｉ）治療有効量の請求項１８、２０、もしくは２１に記載の組成物を投与することを含み、
前記組成物中の前記抗原が、前記自己免疫障害に関連する自己抗原、またはその免疫原性断片である、前記治療方法。
【請求項４３】
前記対象に、さらなる治療剤を投与することをさらに含む、請求項２２～４２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４４】
前記組成物を経口投与する、請求項２２～４３のいずれか１項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本出願は、２０２１年８月１３日に提出された米国仮出願第６３／２３３，１６３号の利益を主張する。本出願の教示全体は、参照により本明細書に援用される。
【背景技術】
【０００２】
酵素及びタンパク質の補充療法は、内在性タンパク質が変異しているか、欠損しているか、または異常である先天性障害を治療するための成功した治療戦略である。しかしながら、外来の酵素またはタンパク質の臨床投与は、その酵素またはタンパク質に対する望ましくない免疫応答の発生と関連している。望ましくない免疫応答は、酵素／タンパク質の

中和、またはその薬物動態の変化を引き起こし得る。多くの状況において患者には代替治療の選択肢がなく、治療に対する望ましくない免疫応答は、酵素及びタンパク質補充療法を受けるレシピエントが直面する主要な課題となっている。

【０００３】

同様に、遺伝子治療は、多くの先天性障害及び他の疾患を治療するための有望なアプローチを提供する。担体及び／またはその中に担持される遺伝物質の免疫原性は、遺伝子治療の臨床応用にとって主要な課題である。抗担体抗体の存在は、いくつかの承認された遺伝子治療による治療に対する禁忌となる。さらに、新生の抗担体抗体が、遺伝子治療の初回投与を受ける対象において、反復投与を妨げ得る。

【０００４】

自己免疫障害は、身体が自己抗原に対する寛容性を欠いているか、または失っている一連の障害である。その結果、身体の免疫系が健康な細胞を攻撃し、衰弱させ、壊滅的な影響を及ぼし得る。自己免疫障害を治療する現在のアプローチは、体液性、細胞性及び／または補体レベルでの一般的な免疫抑制に依存しており、免疫抑制によって患者は免疫不全となり、日和見感染症にかかりやすくなる。

【０００５】

したがって、例えば、酵素及びタンパク質補充療法及び／または遺伝子治療の免疫原性を緩和すること、または自己抗原に対する自己寛容を増加させることによって、外来性抗原（例えば、酵素補充療法、遺伝子治療）または内在性抗原（例えば、自己免疫障害を引き起こす自己抗原）に対する免疫不寛容を軽減することできる組成物が必要とされている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

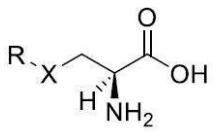
【０００６】

本明細書に記載される技術は、外来性抗原（例えば、抗原特異的及び／または抗原排他的寛容性導入）または自己抗原に対する寛容性導入に関する。この技術は、受容体のＴ細胞免疫グロブリンムチンタンパク質（ＴＩＭ）ファミリーに関与し、調節する（例えば、活性化する）ことに基づく。

【０００７】

本明細書において、以下の構造式の化合物：

【化１】



（Ｉ）、

またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、変数（例えば、Ｒ、Ｘ）の値は、本明細書に記載のとおりである。

【０００８】

また、本明細書において、１つ以上の脂質、またはその薬学的に許容される塩、及び本開示の化合物を含む脂質粒子も提供する。

【０００９】

また、本明細書において、本開示の化合物を含む組成物（例えば、医薬組成物）も提供する。

【００１０】

また、本明細書において、本明細書に記載の複数の脂質粒子を含む組成物（例えば、医薬組成物）も提供する。

【００１１】

また、本明細書において、免疫寛容化を必要とする対象を免疫寛容化する方法も提供す

る。この方法は、治療有効量の本明細書に記載の組成物を対象に投与することを含む。
【００１２】
また、本明細書において、免疫寛容化を必要とする対象を抗原に対して免疫寛容化し、対象における抗原特異的抗体の力価を阻害または低下させる方法も提供する。この方法は、抗原及び治療有効量の本明細書に記載の組成物を対象に投与すること、または抗原もしくは抗原の免疫原性断片を含む本明細書に記載の組成物を対象に投与することを含む。
【００１３】
また、本明細書において、対象において制御性Ｔ細胞の集団を誘導し（例えば、抗原に応答して）、対象において寛容原性Ｔ細胞の活性またはレベルを増加させる方法も提供する。この方法は、治療有効量の本明細書に記載の組成物（例えば、抗原もしくは抗原の免疫原性断片を含む本明細書に記載の組成物）を対象に投与することを含む。
【００１４】
また、本明細書において、対象において制御性Ｂ細胞の集団を誘導する（例えば、抗原に応答して）方法も提供する。この方法は、治療有効量の本明細書に記載の組成物（例えば、抗原もしくは抗原の免疫原性断片を含む本明細書に記載の組成物）を対象に投与することを含む。
【００１５】
また、本明細書において、治療有効量の本明細書に記載の組成物（例えば、自己免疫障害に関連する自己抗原を含む本明細書に記載の組成物）を対象に投与することを含む、治療を必要とする対象における自己免疫障害の治療方法を提供する。
【００１６】
また、本明細書において、抗原療法（例えば、治療有効量の抗原療法）及び抗原療法に対して対象を免疫寛容化するのに十分な量の本明細書に記載の組成物、または抗原療法を含む治療有効量の本明細書に記載の組成物を対象に投与することを含む、抗原療法による治療を必要とする対象における疾患、障害、または病態の治療方法を提供する。
【００１７】
また、本明細書において、本明細書に記載の使用（例えば、自己免疫障害の治療、抗原療法で治療可能な疾患、障害、または病態の治療）のための組成物（例えば、医薬組成物）を提供し、組成物は、本明細書に記載される組成物である。また、本明細書において、本明細書に記載の使用（例えば、自己免疫障害の治療、抗原療法で治療可能な疾患、障害、または病態の治療）のための医薬の製造のための、本明細書に記載の組成物の使用を提供する。
【００１８】
本特許または出願書類は、カラーで作成された少なくとも１つの図面を含む。カラー図面を含む本特許または特許出願公開の複写は、要請かつ必要な料金の支払により特許庁より提供される。
【００１９】
上記のことは、以下の例示的な実施形態のより具体的な説明から明らかになるであろう。
【図面の簡単な説明】
【００２０】
【図１】実施例２に記載の活性成分の決定木を示す。
【００２１】
【図２Ａ】リンパ節内のＢ細胞クラスタリングの代表画像を示す。矢印は、リンパ節の皮質を示す。
【００２２】
【図２Ｂ】経口胃管栄養から６０分後のＤｉｌＣ$_{18}$（５）リンパ管取り込み及びＢ細胞共局在を示す。
【００２３】
【図２Ｃ】経口胃管栄養から６０分後のＤＭＰＣリンパ管取り込み及びＢ細胞共局在を示

す。
【００２４】
【図２Ｄ】経口胃管栄養から６０分後のＤＯＰＣリンパ管取り込み及びＢ細胞共局在を示す。
【００２５】
【図２Ｅ】経口胃管栄養から６０分後のＤＳＰＣリンパ管取り込み及びＢ細胞共局在を示す。
【００２６】
【図２Ｆ】経口胃管栄養から６０分後のＰＯＰＣリンパ管取り込み及びＢ細胞共局在を示す。
【００２７】
【図２Ｇ】脂質型によるＢ細胞／リポソーム共局在の割合を示す。
【００２８】
【図２Ｈ】リンパ節内のＴ細胞クラスタリングの代表画像を示す。
【００２９】
【図２Ｉ】経口胃管栄養から６０分後のＤｉｌＣ１８（５）リンパ管取り込み及びＴ細胞共局在を示す。
【００３０】
【図２Ｊ】経口胃管栄養から６０分後のＤＭＰＣリンパ管取り込み及びＴ細胞共局在を示す。
【００３１】
【図２Ｋ】経口胃管栄養から６０分後のＤＯＰＣリンパ管取り込み及びＴ細胞共局在を示す。
【００３２】
【図２Ｌ】経口胃管栄養から６０分後のＤＳＰＣリンパ管取り込み及びＴ細胞共局在を示す。
【００３３】
【図２Ｍ】経口胃管栄養から６０分後のＰＯＰＣリンパ管取り込み及びＴ細胞共局在を示す。
【００３４】
【図２Ｎ】脂質型によるＴ細胞／リポソーム共局在の割合を示す。
【００３５】
【図３】化合物１または化合物２に応答したＦｏｘＰ３$^{+}$／ＴＩＭ３$^{+}$ＣＤ４　Ｔ細胞の割合の変化を示す。
【００３６】
【図４Ａ】マウスにおける、化合物２の薬力学（ＰＤ）効果を評価する概略図である。
【００３７】
【図４Ｂ】用量－ＰＤモデルフィッティング及びモデル予測された用量－ＰＤの平均周囲の関連する信頼区間を含む、ｉｎ　ｖｉｖｏでの化合物２の用量とＰＤとの関係性を示す。ED_{50}及びED_{90}の値を示す。
【００３８】
【図５Ａ】ＥＡＥ多発性硬化症（ＭＳ）モデルにおけるリポソーム化合物２の治療的使用を決定するための試験の概略図である。
【００３９】
【図５Ｂ】ＥＡＥ　ＭＳモデルにおける疾患発症までの時間を示す。
【００４０】
【図５Ｃ】予防的ＥＡＥ　ＭＳモデルにおける処置群及び対照群の臨床スコアを示す。
【００４１】
【図５Ｄ】治療的ＥＡＥ　ＭＳモデルにおける処置群及び対照群の臨床スコアを示す。
【００４２】

【図５Ｅ】ＥＡＥ　ＭＳモデルにおける処置群及び対照群の全生存期間を示す。
【００４３】
【図６】ＤＭＰＣ：ＧＬ６７：化合物２（８５：５：１０）リポソームに封入されたＡＡＶ９－ＣＭＶ^{Chry}の代表的な透過電子顕微鏡画像を示し、図中、赤色の矢印及び円形は、封入されたＡＡＶ９－ＣＭＶ^{Chry}を示す。
【発明を実施するための形態】
【００４４】
例示的な実施形態について以下に記載する。
【００４５】
定義
【００４６】
本明細書に記載の化合物は、一般的に記載される化合物を含み、本明細書に開示されるクラス、サブクラス、及び種によってさらに例示される。本明細書中で使用される場合、特に明記しない限り、以下の定義を適用するものとする。本発明の目的のために、化学元素は、元素周期表、ＣＡＳバージョン、Ｈａｎｄｂｏｏｋ　ｏｆ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　ａｎｄ　Ｐｈｙｓｉｃｓ，７５th　Ｅｄに従って識別される。さらに、有機化学の一般原理は、“Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”，Ｔｈｏｍａｓ　Ｓｏｒｒｅｌｌ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　Ｂｏｏｋｓ，Ｓａｕｓａｌｉｔｏ：１９９９、及び“Ｍａｒｃｈ’ｓ　Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”，th　Ｅｄ．，Ｅｄ．：Ｓｍｉｔｈ，Ｍ．Ｂ．ａｎｄ　Ｍａｒｃｈ，Ｊ．，Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ：２００１に記載されており、その関連する内容は、参照により本明細書に援用される。
【００４７】
本明細書内で別段の指定がない限り、本明細書で使用される命名法は一般に、Ｎｏｍｅｎｃｌａｔｕｒｅ　ｏｆ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｓｅｃｔｉｏｎｓ　Ａ，Ｂ，Ｃ，Ｄ，Ｅ，Ｆ，ａｎｄ　Ｈ，Ｐｅｒｇａｍｏｎ　Ｐｒｅｓｓ，Ｏｘｆｏｒｄ，１９７９に記載されている実施例及び規則に従い、その化学構造名及び化学構造の命名規則は、参照により本明細書に援用される。任意選択で、化合物の名称は、化学命名プログラム（例えば、ＣＨＥＭＤＲＡＷ（登録商標）、バージョン１７．０．０．２０６、ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ　Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ，Ｉｎｃ．）を使用して生成してもよい。
【００４８】
本明細書で開示される要素を導入する場合、冠詞「ａ」、「ａｎ」、「ｔｈｅ」、及び「前記」は、１つ以上の要素が存在することを意味することを意図している。さらに、１つ以上の要素は、同じであっても異なっていてもよい。
【００４９】
「約」とは、当業者によって決定される、特定の値の許容誤差範囲内を意味する。通常、特定の値の許容誤差範囲は、その値がどのように測定または決定されるか、例えば測定系の制限に少なくとも部分的に依存する。例えば、「約」は、当技術分野における慣例に従い、許容可能な標準偏差を意味し得る。あるいは、「約」は、所与の値の±２０％、例えば、±１０％、±５％、または±１％の範囲を意味し得る。用語「約」は、例示で使用される特定の値を除き、本明細書で特定される任意の特定の値の前に置かれ得ることが理解されるべきである。
【００５０】
「アルキル」とは、特定の数の炭素原子を有する分枝鎖または直鎖の一価の炭化水素ラジカルを指す。したがって、「（C_1－C_8）アルキル」とは、分岐鎖または直鎖状の配置で１～８個の炭素原子を有するラジカルを指す。いくつかの態様では、アルキルは、（C_1－C_{30}）アルキル、例えば、（C_5－C_{30}）アルキル、（C_1－C_{25}）アルキル、（C_5－C_{25}）アルキル、（C_{10}－C_{25}）アルキル、（C_{15}－C_{25}）アルキル、（C_{10}－C_{20}）アルキル、（C_{15}－C_{20}）アルキル、（C_1－C_{15}）アルキル、（C_1－C_{10}）アルキル、（C_1－C_6）アルキル、または（C_1－C_5）アルキル

である。アルキル基の例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、２－メチルペンチル、ｎ－ヘキシルなどが挙げられる。いくつかの態様では、アルキルは、任意選択で、例えば、本明細書に記載される１つ以上の置換基で置換される。

【００５１】

「アルケニル」とは、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合及び特定の数の炭素原子を有する分枝鎖または直鎖の一価の炭化水素ラジカルを指す。したがって、「（Ｃ$_2$－Ｃ$_8$）アルケニル」とは、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合及び分岐鎖または直鎖状の配置で２～８個の炭素原子を有するラジカルを指す。いくつかの態様では、アルケニルは、（Ｃ$_1$－Ｃ$_{30}$）アルケニル、例えば、（Ｃ$_5$－Ｃ$_{30}$）アルケニル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_{25}$）アルケニル、（Ｃ$_5$－Ｃ$_{25}$）アルケニル、（Ｃ$_{10}$－Ｃ$_{25}$）アルケニル、（Ｃ$_{15}$－Ｃ$_{25}$）アルケニル、（Ｃ$_{10}$－Ｃ$_{20}$）アルケニル、（Ｃ$_{15}$－Ｃ$_{20}$）アルケニル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_{15}$）アルケニル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$）アルケニル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルケニル、または（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$）アルケニルである。アルケニル基の例としては、エテニル、２－プロペニル、１－プロペニル、２－メチル－１－プロペニル、１－ブテニル、２－ブテニル、１－ペンテニル、２－ペンテニル、３－ペンテニル、アリル、１，３－ブタジエニル、１，３－ジペンテニル、１，４－ジペンテニル、１－ヘキセニル、１，３－ヘキセニル、１，４－ヘキセニル、１，３，５－トリヘキセニル、２，４－ジヘキセニルなどが挙げられる。いくつかの態様では、アルケニルは、任意選択で、例えば、本明細書に記載される１つ以上の置換基で置換される。

【００５２】

「アリール」とは、特定の数の環原子を有し、縮合環の１つが芳香族炭化水素である限り、非芳香族環に縮合した芳香族環を含む、単環または多環（例えば、二環、三環）の芳香族炭化水素環系を指す。したがって、「（Ｃ$_6$－Ｃ$_{15}$）アリール」とは、６～１５個の環原子を有する環系を指す。アリールの例としては、フェニル、ナフチル、及びフルオレニルが挙げられる。いくつかの態様では、アリールは、任意選択で、例えば、本明細書に記載される１つ以上の置換基で置換される。

【００５３】

「ヘテロアリール」とは、特定の数の環原子を有する単環式または多環式（例えば、二環式、三環式）の芳香族炭化水素環系を指し、その場合、環系内の少なくとも１個の炭素原子は、窒素、硫黄、及び酸素から選択されるヘテロ原子で置換される。したがって、「（Ｃ$_5$－Ｃ$_{15}$）ヘテロアリール」とは、炭素、窒素、硫黄、及び酸素からなる５～１５個の環原子を有する複素芳香環系を指す。「ヘテロアリール」は、縮合環の一つが複素芳香族炭化水素である限り、非芳香族環に縮合した複素芳香族環を含む。ヘテロアリールは、独立して、窒素、硫黄、及び酸素から選択される１、２、３、または４個（例えば、１、２、または３個）のヘテロ原子を含み得る。通常、ヘテロアリールは、（Ｃ$_5$－Ｃ$_{20}$）ヘテロアリール、例えば、（Ｃ$_5$－Ｃ$_{15}$）ヘテロアリール、（Ｃ$_5$－Ｃ$_{12}$）ヘテロアリール、Ｃ$_5$ヘテロアリール、またはＣ$_6$ヘテロアリールである。単環式ヘテロアリールとしては、フラン、オキサゾール、チオフェン、トリアゾール、トリアゼン、チアジアゾール、オキサジアゾール、イミダゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピロール、テトラゾール、及びチアゾールが挙げられるが、これらに限定されない。二環式ヘテロアリールとしては、インドリジン、インドール、イソインドール、インダゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラン、ベンゾチアゾール、プリン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、ナフチリジン、及びプテリジンが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの態様では、ヘテロアリールは、任意選択で、例えば、本明細書に記載される１つ以上の置換基で置換される。

【００５４】

「アルコキシ」とは、酸素結合原子を介して結合したアルキルラジカルを指し、アルキ

ルは、本明細書に記載されているとおりである。アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【００５５】

「ハロゲン」及び「ハロ」は、本明細書では同じ意味で使用され、それぞれ、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を指す。いくつかの態様では、ハロは、フルオロ、クロロ、またはブロモである。いくつかの態様では、ハロはフルオロである。

【００５６】

「ハロアルキル」には、モノ、ポリ、及びパーハロアルキル基が含まれ、各ハロゲンは、独立して、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素（例えば、フッ素、塩素、及び臭素）から選択され、アルキルは、本明細書に記載のとおりである。一態様では、ハロアルキルは、パーハロアルキル（例えば、パーフルオロアルキル）である。ハロアルキルの例としては、トリフルオロメチル及びペンタフルオロエチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００５７】

「ハロアルコキシ」とは、酸素結合原子を介して結合したハロアルキルラジカルを指し、ハロアルキルは、本明細書に記載されているとおりである。ハロアルコキシの例としては、トリフルオロメトキシが挙げられるが、これに限定されない。

【００５８】

用語「置換された」とは、水素原子を好適な置換基で置換することを指す。通常、炭素原子に結合した水素原子を好適な置換基に置き換えるが、窒素、酸素、または硫黄原子などのヘテロ原子に結合した水素を置換基に置き換えてもよい。「置換」または「置換された」には、そのような置換が、置換された原子の許容される原子価に従うという暗黙の条件が含まれることが理解されるであろう。置換基及び置換により、例えば転位、環化、脱離などによる自発的変換を受けない安定な化合物が生じることも好ましい。本明細書での使用に好適な置換基には、有機化合物の非環式及び環式、分枝及び非分枝、炭素環式及び複素環式、芳香族及び非芳香族の置換基が含まれる。例えば、好適な置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、もしくはアシルなど）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、もしくはチオホルメートなど）、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシルオキシ、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、サルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール、またはヘテロアリールが挙げられ得る。当業者であれば、適切な場合、置換基自体が置換され得ることを理解するであろう。したがって、置換基には、例えばアセトアミドがさらに含まれ得る。

【００５９】

許容される置換基は、適切な有機化合物に対して１つ以上であってもよく、また同じまたは異なってもよい。したがって、「任意置換の」基は、いくつかの態様では、独立して、ハロ、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ハロアルコキシ、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルもしくは（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ハロアルキル、または任意置換の（Ｃ$_6$－Ｃ$_{15}$）アリールもしくは（Ｃ$_5$－Ｃ$_{15}$）ヘテロアリールから選択される０～５（例えば、０～３、０、１、２、３、４、５）個の置換基で置換される。いくつかの態様では、「任意置換の」アリールまたはヘテロアリールは、独立して、ハロ、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ハロアルコキシ、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルまたは（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ハロアルキルから選択される０～５（例えば、０～３、０、１、２、３、４、５）個の置換基で置換される。いくつかの態様では、「任意置換の」アリールまたはヘテロアリールは、独立して、ハロ、（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）アルコキシ、（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）ハロアルコキシ、（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）アルキルまたは（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）ハロアルキルから選択される０～５（例えば、０～３、０、１、２、３、４、５）個の置換基で置換される。いくつかの態様では、任意置換のアルキルまたはアルケニルは、独立して、ハロ（例えば、フルオロ）、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ

、（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルコキシ（例えば、（Ｃ１－Ｃ６）フルオロアルコキシ）、（Ｃ６－Ｃ１５）アリールまたは（Ｃ５－Ｃ１５）ヘテロアリールから選択される０～５（例えば、０～３、０、１、２、３、４、５）個の置換基で置換される。

【００６０】

本明細書で使用される場合、用語「任意置換の」とは、置換が任意選択であり、したがって、「任意置換の」と指定された原子または部分は、非置換または置換である可能性があることを意味する。いくつかの態様では、任意置換の基は非置換である。いくつかの態様では、任意置換の基は置換される。例えば、用語「置換された」または「任意置換の」によって別途示されない限り、本明細書で指定される基は非置換である。

【００６１】

本明細書で使用される場合、用語「本開示の化合物」とは、本明細書に示される構造式のいずれかの化合物（例えば、構造式Ｉの化合物、例示的化合物）、ならびに立体異性体（ジアステレオ異性体、鏡像異性体、及びラセミ体を含む）及びその互変異性体、その同位体標識されたバリアント（重水素置換を有するものを含む）、ならびにそれらの本質的に形成された部分（例えば、多形体及び／または水和物などの溶媒和物）などの異性体を指す。塩を形成可能な部分が存在する場合、塩、特にその薬学的に許容される塩も同様に含まれる。

【００６２】

本開示の化合物は、特に明記されていない限り、不斉中心、キラル軸、及びキラル面を有していてもよく（例えば、Ｅ．Ｌ．Ｅｌｉｅｌ ａｎｄ Ｓ．Ｈ．Ｗｉｌｅｎ，Ｓｔｅｒｅｏ－ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｃａｒｂｏｎ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９４，ｐａｇｅｓ １１１９－１１９０に記載されているように）、すべての可能な異性体及びそれらの混合物と共に、ラセミ混合物、個々の異性体（例えば、ジアステレオマー、エナンチオマー、幾何異性体（シス及びトランス二重結合異性体を含む）、立体配座異性体（回転異性体及びアトロプ異性体を含む）、互変異性体）及び中間体の混合物として存在する。

【００６３】

開示される化合物が立体化学を示さずに構造によって示されており、その化合物が１つ以上のキラル中心を有する場合、その構造には、対応する光学異性体（複数可）、化合物のラセミ混合物、及び１つのエナンチオマーまたはジアステレオマーがその対応する光学異性体（複数可）に対して豊富に存在する混合物から分離された、または実質的に分離された、化合物の１つのエナンチオマーまたはジアステレオマーが包含されると理解されるべきである。開示される化合物が立体化学を示す構造によって示され、化合物が１つ以上のキラル中心を有する場合、立体化学は１つ以上のキラル中心の周囲の置換基の絶対配置を示す。「Ｒ」及び「Ｓ」も同様に、または代替的に、１つ以上のキラル炭素原子の周囲の置換基の絶対配置を示すために使用することができる。Ｄ－及びＬ－も同様に、または代替的に、立体化学を指定するために使用することができる。

【００６４】

「エナンチオマー」は、互いに重ね合わせることができない鏡像である立体異性体のペアであり、最も一般的な理由としては、それらが、キラル中心として機能する不斉置換炭素原子を含有するためである。

【００６５】

「ジアステレオマー」は、鏡像関係にない立体異性体であり、最も一般的な理由としては、それらが、不斉置換炭素原子を２つ以上含有するためである。

【００６６】

本明細書で使用される「ラセミ体」または「ラセミ混合物」とは、化合物の等モル量の２つのエナンチオマーを含む混合物を指す。そのような混合物は光学活性を示さない（すなわち、偏光面を回転させない）。

【００６７】

エナンチオマー過剰率（ｅｅ）は、各エナンチオマーのモル分率間の絶対差に１００％

を乗じたものとして定義され、以下の式：
【数１】

$$ee = \left|\frac{R-S}{R+S}\right| \times 100\%$$

で表すことができ、式中、ＲとＳは、混合物中の各エナンチオマーのそれぞれの分率を表し、Ｒ＋Ｓ＝１である。エナンチオマーは、少なくとも５０％または約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約９０％、約９５％、約９８％、約９９％、または約９９．９％のｅｅで存在し得る。

【００６８】
ジアステレオマー過剰率（ｄｅ）は、各ジアステレオマーのモル分率間の絶対差に１００％を乗じたものとして定義され、以下の式：
【数２】

$$de = \left|\frac{D1-(D2+D3+D4\ldots)}{D1+(D2+D3+D4\ldots)}\right| \times 100\%$$

で表すことができ、式中、Ｄ１及び（Ｄ２＋Ｄ３＋Ｄ４…）は、混合物中の各ジアステレオマーのそれぞれの分率を表し、Ｄ１＋（Ｄ２＋Ｄ３＋Ｄ４…）＝１である。ジアステレオマーは、少なくとも５０％または約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約９０％、約９５％、約９８％、約９９％、または約９９．９％のｄｅで存在し得る。

【００６９】
特に明記しない限り、本開示の化合物には、１つ以上の同位体濃縮原子の存在においてのみ異なる化合物が含まれる。例えば、水素を重水素または三重水素で置換することによって、または炭素を^{13}Ｃまたは^{14}Ｃ濃縮炭素で置換することによって生成される化合物は、本発明の範囲内である。提供されるすべての構造において、任意の水素原子は、独立して、重水素（^{2}Ｈ）、三重水素（^{3}Ｈ）及び／またはフッ素（^{18}Ｆ）から選択され得る。そのような化合物は、例えば、分析ツールとして、生物学的アッセイにおけるプローブとして、または本発明による治療薬として有用である。

【００７０】
語句「薬学的に許容される」とは、その語句が修飾する物質または組成物が、妥当な医学的判断の正常な範囲内で、過度の毒性、刺激性、アレルギー応答などを起こさずに、ヒト及び下等動物の組織と接触させて使用するのに適すると共に、合理的なベネフィット／リスク比と釣り合うことを指す。

【００７１】
本明細書で使用する場合、用語「薬学的に許容される塩」とは、妥当な医学的判断の正常な範囲内で、過度の毒性、刺激性、アレルギー応答などを起こさずに、哺乳類の組織と接触させて使用するのに適すると共に、合理的なベネフィット／リスク比と釣り合う塩を指す。薬学的に許容される塩は、当技術分野で周知である。例えば、Ｓ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅらは、Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１９７７，６６，１－１９において薬学的に許容される塩を詳細に記載しており、その関連する教示は、その全体が参照により本明細書に援用される。本明細書に記載の化合物の薬学的に許容される塩には、好適な無機酸及び有機酸、ならびに好適な無機塩基及び有機塩基から誘導される塩が含まれる。

【００７２】
好適な酸から誘導される塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及び過塩素酸などの無機酸、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、もしくはマロン酸などの有機酸と形成されるか、またはイオン交換などの当技術分野で使用される他の方法を使用することによって形成されるアミノ基の塩が挙げられる。好適な

酸に由来する他の薬学的に許容される塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、桂皮酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、グルタル酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、２－ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、２－フェノキシ安息香酸塩、フェニル酢酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、ピルビン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。

【００７３】

一酸、二酸、または三酸の塩が形成され得、そのような塩は、水和、溶媒和、または実質的に無水の形態のいずれかで存在し得る。

【００７４】

適切な塩基に由来する塩としては、アルカリ金属塩基、アルカリ土類金属塩基、及びアンモニウム塩基などの無機塩基に由来する塩、メチルアミン、トリメチルアミン、ピコリンなどの脂肪族、脂環族、芳香族有機アミンに由来する塩、またはN^+（（C_1－C_4）アルキル）$_4$塩が挙げられる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、バリウムなどが挙げられる。さらなる薬学的に許容される塩としては、適切な場合、ハロゲン化物、水酸化物、カルボキシル、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩、及びアリールスルホン酸塩などの対イオンを使用して形成される、非毒性のアンモニウム、第四級アンモニウム、及びアミンカチオンが挙げられる。

【００７５】

本明細書に記載される化合物は、「溶媒和物」または「水和物」として存在し得る。「水和物」は、１つ以上の水分子を含む組成物中に存在する化合物である。水和物は、一水和物または二水和物などの化学量論量の水を含み得るか、またはランダムな量の水を含み得る。「溶媒和物」は、水を、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテルなどの水以外の溶媒で置き換えることを除いて、水和物と同様である。そのような溶媒和物または水和物の混合物を調製することもできる。そのような溶媒和物または水和物の源は、結晶化の溶媒に由来し得るか、調製もしくは結晶化の溶媒に内在し得るか、またはそのような溶媒に偶発的であり得る。

【００７６】

「薬学的に許容される担体」とは、それが配合される薬剤の薬理学的活性を破壊せず、治療量の薬剤を送達するのに十分な用量で投与した場合に非毒性である、非毒性の担体または賦形剤を指す。本明細書に記載の組成物に使用してもよい薬学的に許容される担体としては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩などの緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、硫酸プロタミンなどの飽和植物脂肪酸、水、塩または電解質の部分グリセリド混合物、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン－ポリオキシプロピレン－ブロックポリマー、ポリエチレングリコール、及び羊毛脂が挙げられるが、これらに限定されない。

【００７７】

本明細書で使用される場合、「抗原」とは、免疫系によって認識され得る任意の物質を

指す。「抗原」は、酵素などのタンパク質、ポリペプチドなどのペプチド、多糖類などの炭水化物、ハプテン、核酸、及びグラフトを広く包含する。抗原は、自己抗原、正常な条件下もしくは障害の一部として身体によって産生される抗原、または外来抗原、非自己抗原であり得る。自己抗原の例には、本明細書に記載の自己抗原のいずれかを含む、自己免疫障害に関連する自己抗原が含まれる。外来抗原の例には、抗原療法（例えば、治療用タンパク質、遺伝子治療、細胞療法）、アレルゲン、及び同種異系抗原が含まれる。

【００７８】

本明細書で使用される場合、「治療する」とは、治療を必要とする哺乳類などの対象に治療を送達する（例えば、哺乳類に１つ以上の治療薬を投与することによって）ためのステップを踏むことを指す。「治療する」には、疾患または病態を阻害すること（例えば、その進行を遅延させるかもしくは停止すること、または疾患もしくは病態の退行を引き起こすことによって）、及び疾患または病態に起因する症状を軽減することが含まれる。

【００７９】

「治療有効量」とは、必要な用量で、及び期間にわたって、所望の治療結果（例えば、免疫寛容の導入、生理学的応答または病態の治療、治癒、抑制、または寛解など）を達成するために有効な量である。完全な治療効果は、１用量の投与によって必ずしも生じるとは限らず、一連の用量の投与後にのみ生じる場合もある。したがって、治療有効量は、１回以上の投与で投与してもよい。治療有効量は、哺乳類の疾患状態、年齢、性別、及び体重、投与様式、ならびに個体において所望の応答を引き出すための治療薬または治療薬の組み合わせの能力などの要因に応じて変動し得る。

【００８０】

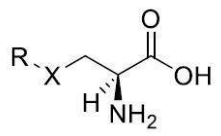
本明細書で使用される場合、「対象」には、ヒト、飼育動物、例えば、実験動物（例えば、イヌ、サル、ブタ、ラット、マウスなど）、家庭用ペット（例えば、ネコ、イヌ、ウサギなど）、及び家畜（ブタ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマなど）、ならびに飼育動物以外の動物が含まれる。いくつかの態様では、対象はヒトである。

【００８１】

化合物

第１の実施形態は、以下の構造式の化合物：

【化２】



（Ｉ）、

またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

Ｘは、－Ｎ（Ｒ^{1}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ^{1}）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{1}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{2}）－、－Ｎ（Ｒ^{1}）－、－Ｎ（Ｒ^{1}）ＳＯ$_{2}$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、または－ＯＰ（Ｏ）$_{2}$Ｏ－であり、

Ｒは、１つ以上のフルオロで任意置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{30}$）アルキルまたは（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{30}$）アルケニルであり、

Ｒ^{1}は、Ｈまたは（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$）アルキルであり、

Ｒ^{2}は、Ｈまたは（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$）アルキルである。

【００８２】

第１の実施形態の第１の態様では、Ｘは、－Ｎ（Ｒ^{1}）Ｃ（Ｏ）－または－Ｎ（Ｒ^{1}）Ｃ（Ｏ）Ｏ－である。残りの変数の値は、第１の実施形態で説明したとおりである。

【００８３】

第１の実施形態の第２の態様では、Ｘは、－Ｎ（Ｒ^{1}）Ｃ（Ｏ）－＊または－Ｎ（Ｒ^{1}）Ｃ（Ｏ）Ｏ－＊であり、＊は、ＲへのＸの結合点を示す。残りの変数は、第１の実施形態またはその第１の態様で説明したとおりである。

【００８４】

第１の実施形態の第３の態様では、Ｘは－Ｎ（Ｒ^{1}）Ｃ（Ｏ）－＊である。残りの変数の値は、第１の実施形態、またはその第１もしくは第２の態様で説明したとおりである。

【００８５】

第１の実施形態の第４の態様では、Ｘは－Ｎ（Ｒ^{1}）Ｃ（Ｏ）Ｏ－＊である。残りの変数の値は、第１の実施形態、またはその第１～第３の態様で説明したとおりである。

【００８６】

第１の実施形態の第５の態様では、Ｒは、１つ以上のフルオロで任意置換された（Ｃ$_{5}$－Ｃ$_{30}$）アルキルまたは（Ｃ$_{5}$－Ｃ$_{30}$）アルケニルである。残りの変数の値は、第１の実施形態、またはその第１～第４の態様で説明したとおりである。

【００８７】

第１の実施形態の第６の態様では、Ｒは、１つ以上のフルオロで任意置換された（Ｃ$_{5}$－Ｃ$_{30}$）アルキルである。残りの変数の値は、第１の実施形態、またはその第１～第５の態様で説明したとおりである。

【００８８】

第１の実施形態の第７の態様では、Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、それぞれＨである。残りの変数の値は、第１の実施形態、またはその第１～第６の態様で説明したとおりである。

【００８９】

第１の実施形態の第８の態様では、Ｘは、－Ｎ（Ｒ^{1}）Ｃ（Ｏ）－＊、－Ｎ（Ｒ^{1}）Ｃ（Ｏ）Ｏ－＊、－Ｎ（Ｒ^{1}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{2}）－＊、－Ｎ（Ｒ^{1}）－、－Ｎ（Ｒ^{1}）ＳＯ$_{2}$－＊、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、または－ＯＰ（Ｏ）$_{2}$Ｏ－であり、式中、＊は、ＸとＲの結合点を示す。残りの変数の値は、第１の実施形態、またはその第１～第７の態様で説明したとおりである。

【００９０】

第１の実施形態の第９の態様では、Ｒは、１つ以上のフルオロで任意置換された（Ｃ$_{10}$－Ｃ$_{25}$）アルキルまたは（Ｃ$_{10}$－Ｃ$_{25}$）アルケニルである。残りの変数の値は、第１の実施形態、またはその第１～第８の態様で説明したとおりである。

【００９１】

第１の実施形態の第１０の態様では、Ｒは、１つ以上のフルオロで任意置換された（Ｃ$_{10}$－Ｃ$_{20}$）アルキルまたは（Ｃ$_{10}$－Ｃ$_{20}$）アルケニルである。残りの変数の値は、第１の実施形態、またはその第１～第９の態様で説明したとおりである。

【００９２】

第１の実施形態の第１１の態様では、Ｒは、１つ以上のフルオロで任意置換された（Ｃ$_{15}$－Ｃ$_{25}$）アルキルまたは（Ｃ$_{15}$－Ｃ$_{25}$）アルケニルである。残りの変数の値は、第１の実施形態、またはその第１～第１０の態様で説明したとおりである。

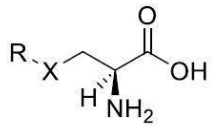
【００９３】

第１の実施形態の第１２の態様では、Ｒは、１つ以上のフルオロで任意置換された（Ｃ$_{15}$－Ｃ$_{20}$）アルキルまたは（Ｃ$_{15}$－Ｃ$_{20}$）アルケニルである。残りの変数の値は、第１の実施形態、またはその第１～第１１の態様で説明したとおりである。

【００９４】

第２の実施形態は、以下の構造式の化合物：

【化３】



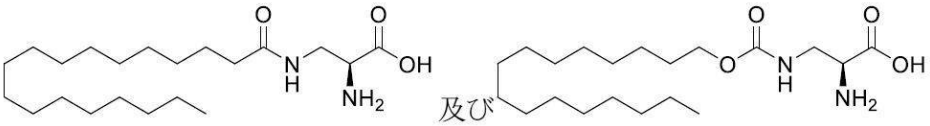
（Ｉ）、

またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

Ｘは、－Ｎ（Ｒ^{1}）Ｃ（Ｏ）－＊または－Ｎ（Ｒ^{1}）Ｃ（Ｏ）Ｏ－＊であり、式中、＊は、Ｒへの Ｘの結合点を示し、

Ｒは、１つ以上のフルオロで任意置換された（Ｃ$_{5}$－Ｃ$_{30}$）アルキルまたは（Ｃ$_{5}$－

Ｃ３０）アルケニルであり、
Ｒ１は、Ｈまたは（Ｃ１－Ｃ５）アルキルであり、
ただし、化合物は、（Ｓ）－２－アミノ－３－（（２Ｅ，４Ｅ）－ヘキサ－２，４－ジアミド）プロパン酸、（Ｓ）－２－アミノ－３－ヘキサンアミドプロパン酸、（Ｓ）－２－アミノ－３－ヘプタンアミドプロパン酸、（Ｓ）－２－アミノ－３－オクタンアミドプロパン酸、もしくは（Ｓ）－２－アミノ－３－パルミタミドプロパン酸、または前述のいずれかの塩ではない。
変数の代替値は、第１の実施形態、またはその任意の態様で説明したとおりである。
【００９５】
第２の実施形態の第１の態様では、Ｒ１はＨである。残りの変数の値は、第１の実施形態、もしくはその任意の態様、または第２の実施形態で説明したとおりである。
【００９６】
構造式Ｉの化合物の例としては、以下が挙げられる：
【化４】



または前述の薬学的に許容される塩。
【００９７】
構造式Ｉの化合物の製造方法は、本明細書中の例示に記載されている。
【００９８】
組成物及びキット
通常、対象への投与のために、本開示の化合物を、１つ以上の薬学的に許容される担体と共に製剤化する。本開示は、医薬組成物を含むそのような組成物を提供する。したがって、一実施形態は、本開示の化合物及び薬学的に許容される担体を含む組成物（例えば、医薬組成物）である。例えば本開示の化合物を供給するために、本明細書に記載の組成物を本明細書に記載の方法において使用することができる。
【００９９】
本明細書に記載の化合物及び組成物は、リポソーム製剤などの脂質粒子の製剤の形態であり得る。したがって、一実施形態は、１つ以上の脂質及び本開示の化合物を含む脂質粒子（例えば、リポソーム）である。
【０１００】
本明細書ではまた、少なくとも１つのリン脂質（例えば、ジミリストイルホスファチジルコリン（ＤＭＰＣ）のような飽和Ｃ４－Ｃ３０アシル鎖などのＣ４－Ｃ３０アシル鎖を含有するリン脂質）と、脂質粒子の脂質二重層に埋め込むことができる治療薬（例えば、本開示の化合物）とを含む固形脂質粒子（例えば、リポソーム）も提供する。そのような固形脂質粒子の経口投与を使用して、例えば、免疫細胞及び／またはリンパ節（複数可）に脂質粒子を（及びそれによって治療薬を）標的化し、その結果、脂質粒子と免疫細胞の共局在（例えば、リンパ節における）を増強し、及び／またはリンパ節への脂質粒子の取り込みを増強することができることが見出されている。
【０１０１】
本明細書で使用される場合、「脂質粒子」は、少なくとも１つの脂質、例えば、リゾリン脂質などのリン脂質を含む粒子を指す。脂質粒子の例には、リポソーム、ミセル、及び脂質ナノ粒子が含まれる。リポソームなどの脂質粒子は、単層または多層であり得る。リポソームなどの脂質粒子は、流体脂質膜、またはゲル状もしくは固形脂質膜、例えば、ヒトの通常の体温、すなわち約３７℃を上回る温度で融解する脂質膜を有し得る。いくつかの態様では、脂質粒子はリポソームである。いくつかの態様では、脂質粒子は脂質ナノ粒子である。いくつかの態様では、脂質粒子は固形である。いくつかの態様では、脂質粒子

は、約３７℃超、例えば、約４０℃超、約４５℃超、約５０℃超、約５５℃超、または約５５℃の融解温度を有する。

【０１０２】

リン脂質の例としては、ジミリストイルホスファチジルコリン（ＤＭＰＣ）、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン　１８：１　Δ９－Ｃｉｓ　ＰＣ（ＤＯＰＣ）、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン　１８：０（ＤＳＰＣ）、１－パルミトイル－２－オレオイル－グリセロ－３－ホスホコリン　１６：０～１８：１（ＰＯＰＣ）、ホスファチジルセリン（ＰＳ）、ホスファチジルコリン（ＰＣ）、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、ビスホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルアルコール、及びホスファチジルグリセロールが挙げられる。リン脂質は、飽和でも不飽和でもよく、すなわち、１つ以上の不飽和単位を含み、様々な長さのアシル鎖を含み得る。いくつかの態様では、リン脂質は、C_4－C_{30}アシル鎖、例えば、C_8－C_{26}、C_{12}－C_{22}、C_{10}－C_{25}、C_{14}－C_{18}、またはC_{16}－C_{26}アシル鎖を含有する。リン脂質は、天然及び合成の様々な供給源から入手することができる。例えば、ＰＳは、ブタ脳ＰＳまたは植物ベースのダイズ（ダイズマメ）ＰＳから取得することができる。卵ＰＣ、ＰＳ、及び合成ＰＣは市販されている。いくつかの態様では、リン脂質は、ＰＳまたはその塩（例えば、その薬学的に許容される塩）ではない。

【０１０３】

本明細書に記載の脂質粒子に含めるのに好適な他の脂質としては、N^4－コレステリル－スペルミン、またはその塩、例えば、N^4－コレステリル－スペルミンＨＣｌ塩が挙げられる。N^4－コレステリル－スペルミンＨＣｌ塩は、Ｇｅｎｚｙｍｅ　Ｌｉｐｉｄ　６７（ＧＬ６７）としても知られ、スペルミンで誘導体化されてカチオン性脂質のＨＣｌ塩を生成するコレステロールである。

【０１０４】

通常、治療薬を含む脂質粒子（例えば、リポソーム）中の治療薬（例えば、本開示の化合物）のモル百分率は、約１％～約５０％、例えば、約１％～約３５％、約１％～約２５％、約１％～約１５％、約３％～約１０％、約５％～約５０％、約５％～約４５％、約１５％～約４０％、約２５％～約３５％、約１％、約２％、約３％、約４％、約５％、約６％、約７％、約８％、約９％、約１０％、約１５％、約２５％、約３０％、または約３５％である。いくつかの態様では、治療薬を含む脂質粒子（例えば、リポソーム）中の治療薬（例えば、本開示の化合物）のモル百分率は、３５％未満、例えば、３０％未満、１５％未満、または約１％～約１０％である。

【０１０５】

通常、本明細書に記載される脂質粒子（例えば、リポソーム）中の脂質のモル百分率（個別にまたは集合的に取得される）は、約５０％～約９９％、例えば、約５０％～約７５％、約８５％～約９９％、約７０％、約７５％、約８５％、約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、または９９％である。本明細書に記載されている脂質粒子（例えば、リポソーム）中の各脂質のモル百分率は、約１％～約９９％、例えば、約１％～約５０％、約１％～約３５％、約１％～約２５％、約１％～約１５％、約３％～約１０％、約５％～約５０％、約５％～約４５％、約１５％～約４０％、約２５％～約３５％、約１％、約２％、約３％、約４％、約５％、約６％、約７％、約８％、約９％、約１０％、約１５％、約２５％、約３０％、または約３５％であり得る。

【０１０６】

本開示の化合物を、本明細書に記載されるリポソームなどの脂質粒子内に封入するか、脂質頭部の基に（共有結合または非共有結合で）結合させるか、または好ましくは、全体もしくは一部を共有結合もしくは非共有結合で脂質二重層（例えば、リポソーム）内に埋め込むことができる。いかなる特定の理論にも拘束されることを望まないが、本開示の化合物は、本開示の化合物のアミノ酸残基がリポソームの外側に露出されたままとなるよう

にリポソームの脂質二重層に埋め込まれ、それによって自然な表面提示、例えば、ＰＳを模倣し得ると考えられる。

【０１０７】

いくつかの態様では、１つ以上の脂質は、リン脂質またはその薬学的に許容される塩、例えば、１，２－ジミリストイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＭＰＣ）またはその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの態様では、リン脂質は、飽和リン脂質、例えばC_4－C_{30}アシル鎖を含有する飽和リン脂質である。いくつかの態様では、リン脂質は、不飽和、例えば、C_4－C_{30}アシル鎖を含有する不飽和リン脂質である。いくつかの態様では、リン脂質は、ＤＭＰＣ、ＤＳＰＣ、ＤＯＰＣ、もしくはＰＯＰＣ、またはその薬学的に許容される塩から選択される。いくつかの態様では、リン脂質は、ＤＭＰＣもしくはＤＳＰＣ、またはその薬学的に許容される塩である。

【０１０８】

いくつかの態様では、脂質粒子（例えば、リポソーム）は、抗原、例えば、本明細書に記載される抗原のいずれかをさらに含む。したがって、いくつかの態様では、脂質粒子は、遺伝子治療をさらに含む。いくつかのさらなる態様では、遺伝子治療は、ＤＮＡ及び／またはＲＮＡならびにウイルスベクターを含む。いくつかの態様では、ウイルスベクターは、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）、例えば組換えＡＡＶに由来する。いくつかの態様では、ＡＡＶはＡＡＶ９である。本開示に関する使用に好適なウイルスベクターの他の例としては、レトロウイルス、ヘルペスウイルス、アデノウイルス、レンチウイルス、狂犬病ウイルス、レンチウイルス、ＶＳＶ、ポックスウイルス（例えば、ワクシニアウイルス、痘瘡ウイルス、カナリア痘）、レオウイルス、セムリキ森林ウイルス、黄熱病ウイルス、シンドビスウイルス、トガウイルス、バキュロウイルス、バクテリオファージ、アルファウイルス、及びフラバウイルスに由来するウイルスベクターが挙げられる。いくつかの態様では、抗原、例えば、ＤＮＡ及び／またはＲＮＡならびにウイルスベクターを含む遺伝子治療薬を、脂質粒子内に封入する。

【０１０９】

抗原をさらに含む脂質粒子、及びそのような脂質粒子を含む製剤は、対象への遺伝子治療薬（例えば、ＤＮＡ及び／またはＲＮＡを含む遺伝子治療薬）の送達を伴う用途に特に有用であると考えられる。脂質粒子は、免疫系に対する遺伝子治療と本開示の化合物の共提示を促進すると期待される。そのような粒子は、経口及び／または非経口（例えば、皮下、筋肉内、静脈内、皮内）投与、例えば、注射用に製剤化することができる。

【０１１０】

別の実施形態は、複数の脂質粒子（例えば、本開示の化合物を含む複数の脂質粒子）を含む組成物（例えば、医薬組成物）である。いくつかの態様では、組成物は、薬学的に許容される担体をさらに含む。

【０１１１】

本明細書に記載の組成物、したがって本開示の化合物は、経口、非経口（皮下、筋肉内、静脈内、及び皮内を含む）、吸入スプレーによって、局所、直腸、鼻腔、頬側、膣内、または埋め込みリザーバーを介して投与してもよい。本明細書で使用される場合、用語「非経口」及び「非経口で」には、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、眼内、硝子体内、関節内、動脈内、滑膜内、胸骨内、髄腔内、病変内、肝臓内、腹腔内、病巣内、及び頭蓋内注射または注入技術が含まれる。いくつかの態様では、本明細書に記載の組成物は、静脈内及び／または腹腔内に投与可能である。いくつかの態様では、本明細書に記載の組成物は、経口で投与可能である。いくつかの態様では、本明細書に記載の組成物は、皮下に投与可能である。好ましくは、本明細書に記載の組成物を、経口、皮下、腹腔内、または静脈内に投与する。

【０１１２】

本明細書で提供される組成物は、カプセル剤、錠剤、水性懸濁剤、分散剤、及び液剤を含むがこれらに限定されない、経口的に許容される任意の剤形で経口投与することができる。経口使用のための錠剤の場合、一般的に使用される担体としては、ラクトース及びコ

ーンスターチが挙げられる。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤も、一般的には添加される。カプセル形態での経口投与については、有用な希釈剤は、ラクトース及び乾燥コーンスターチを含む。水性懸濁剤及び／または乳剤が経口使用に必要とされる場合、活性成分を、油相中に懸濁または溶解し、乳化剤及び／または懸濁化剤と混合することができる。所望の場合、特定の甘味剤、香味剤、または着色剤もまた、添加してよい。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、経口製剤を、即時放出または持続／遅延放出用に製剤化する。

【０１１４】

経口投与のための固体剤形は、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、及び顆粒剤を含む。そのような固形剤形において、活性化合物を、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムなどの少なくとも１つの不活性な薬学的に許容される賦形剤または担体、及び／または（ａ）デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及びケイ酸などの充填剤または増量剤、（ｂ）カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、及びアカシアなどの結合剤、（ｃ）グリセロールなどの湿潤剤、（ｄ）寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプンなどの崩壊剤、（ｅ）パラフィンなどの溶解遅延剤、（ｆ）第四級アンモニウム塩などの吸収促進剤、（ｇ）アセチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、（ｈ）カオリン及びベントナイト粘土などの吸収剤、ならびに（ｉ）タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びこれらの混合物などの滑沢剤と混合する。カプセル剤、錠剤、及び丸剤の場合、剤形は、緩衝剤も含んでよい。

【０１１５】

経口投与用の液体剤形には、薬学的に許容される乳剤、マイクロエマルジョン、液剤、懸濁剤、シロップ剤、及びエリキシル剤が含まれる。本開示の化合物に加えて、液体剤形は、水または他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤、例えばエチルアルコール（エタノール）、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、油（具体的には、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステル、またはこれらの混合物などの当技術分野で一般に使用される不活性希釈剤を含有し得る。不活性希釈剤に加えて、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味剤、着香剤、着色剤、芳香剤、ならびに防腐剤などのアジュバントを含むこともできる。

【０１１６】

頬側または舌下投与に好適な組成物としては、錠剤、ロゼンジ剤、及びトローチ剤が挙げられ、その場合、活性成分を、担体、例えば、糖及びアカシア、トラガカント、またはゼラチン及びグリセリンなどと共に製剤化する。

【０１１７】

同様のタイプの固形組成物もまた、ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量のポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用して、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として使用してよい。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、及び顆粒剤の固形剤形は、腸溶性コーティング及び医薬製剤分野で周知の他のコーティングなどのコーティング及びシェルを用いて調製することができる。それらの剤形は、任意選択で不透明化剤を含有してもよく、活性成分（複数可）のみを、またはそれらを優先的に、腸管の特定の部分で、任意選択で遅延方式にて放出する組成物の剤形であり得る。使用可能な埋封組成物の例には、ポリマー物質及びワックスが含まれる。

【０１１８】

本開示の化合物はまた、上述の１つ以上の賦形剤を有するマイクロカプセル化形態であり得る。そのような固形剤形において、化合物を、スクロース、ラクトース、またはデン

プンなどの少なくとも１つの不活性希釈剤と混合することができる。常法に従って、そのような剤形はまた、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば、錠剤化滑沢剤及び他の錠剤化補助剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム及び微結晶性セルロースを含み得る。

【０１１９】

経口投与用の組成物を、例えば、錠剤またはカプセル剤上の製剤の外側コーティングによって、活性成分が消化管を通過する際の分解から活性成分を保護するように設計してもよい。

【０１２０】

別の態様では、本開示の化合物を、長期（または「遅延」もしくは「持続」）放出組成物として提供することができる。この遅延放出組成物は、本開示の化合物及び遅延放出成分を含む。そのような組成物は、例えば、下部消化管、例えば、小腸、大腸、結腸、及び／または直腸への化合物の標的放出を可能にする。特定の態様では、遅延放出組成物は、酢酸フタル酸セルロース及び他のフタレート（例えば、ポリ酢酸ビニルフタレート、メタクリレート（Ｅｕｄｒａｇｉｔｓ））などの腸溶性またはｐＨ依存性コーティングをさらに含む。あるいは、遅延放出組成物は、ｐＨ感受性メタクリレートコーティング、ｐＨ感受性ポリマーミクロスフェア、または加水分解によって分解を受けるポリマーを提供することによって、小腸及び／または結腸への制御放出を提供することができる。遅延放出組成物は、疎水性またはゲル化性の賦形剤またはコーティングと共に製剤化することができる。結腸送達はさらに、アミロースまたはペクチンなどの細菌酵素によって消化されるコーティングによって、ｐＨ依存性ポリマーによって、時間と共に膨張するヒドロゲルプラグ（Ｐｕｌｓｉｎｃａｐ）によって、時間依存性ヒドロゲルコーティングによって、及び／またはアゾ芳香族結合コーティングに連結したアクリル酸によって提供され得る。

【０１２１】

本明細書に記載の組成物はまた、例えば滅菌注射用製剤の形態で、例えば滅菌注射用の水性または油性懸濁液として、皮下、腹腔内、または静脈内に投与することができる。この懸濁液は、好適な分散剤または湿潤剤（例えば、Ｔｗｅｅｎ（登録商標）８０など）及び懸濁化剤を使用して、当技術分野で公知の技術に従って製剤化することができる。無菌注射可能な調製物はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中、例えば、１，３－ブタンジオール中の溶液として、無菌注射可能な溶液または懸濁液であり得る。使用可能な許容されるビヒクル及び溶媒には、マンニトール、デキストロース、水、リンゲル液、乳酸リンゲル液、及び等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、無菌の固定油が、溶媒または懸濁媒として慣習的に用いられる。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む、任意の無刺激の固定油を使用することができる。オレイン酸及びそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、注射可能物の調製に有用であり、同様に、オリーブ油またはヒマシ油などの天然の薬学的に許容される油は、特にそれらのポリオキシエチル化バージョンにおいて、有用である。これらの油性溶液または懸濁液はまた、長鎖アルコール希釈剤もしくは分散剤、または乳剤及びまたは懸濁剤などの薬学的に許容される剤形の製剤化において一般的に使用されるカルボキシメチルセルロースもしくは類似の分散剤を含有し得る。Ｔｗｅｅｎ（登録商標）もしくはＳｐａｎ（登録商標）などの一般的に使用される他の界面活性剤及び／または薬学的に許容される固体、液体もしくは他の剤形の製造にて一般的に使用される他の類似の乳化剤もしくはバイオアベイラビリティ向上剤もまた、製剤化の目的で使用することができる。

【０１２２】

本明細書に記載の組成物はまた、直腸投与用の坐剤の形態で投与することもできる。これらは、本開示の化合物を、室温では固体であるが、直腸温度では液体であり、それにより直腸内で溶けて薬物を放出する好適な非刺激性賦形剤と混合することにより調製され得る。そのような物質には、ココアバター、みつろう、及びポリエチレングリコールが含まれる。

【０１２３】

本明細書に記載の組成物はまた、特に治療の標的が、目、皮膚、または下部腸管の疾病

など、局所塗布により容易に到達可能な領域または器官を含む場合、局所的に投与され得る。好適な局所製剤は、これらの領域または器官のそれぞれのために容易に調製される。

【０１２４】

下部腸管のための局所塗布は、直腸坐薬製剤（上記を参照されたい）または好適な浣腸製剤で達成することができる。局所的経皮パッチも使用することができる。

【０１２５】

局所塗布の場合、組成物を、１つ以上の担体に懸濁または溶解された活性成分を含有する好適な軟膏に製剤化することができる。本明細書に記載の化合物の局所投与のための担体としては、鉱油、液体ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス、及び水、ならびに浸透促進剤が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、組成物を、１つ以上の薬学的に許容される担体に懸濁または溶解された活性化合物を含有する好適なローションまたはクリームに製剤化することができる。あるいは、組成物を、好適な乳化剤で担体中に懸濁または溶解させた活性化合物を含有する好適なローションまたはクリームで製剤化することができる。好適な担体としては、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート６０、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、２－オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、及び水が挙げられるが、これらに限定されない。好適な担体としてはまた、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート６０、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、２－オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、及び水、ならびに浸透促進剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１２６】

眼用の場合、組成物は、等張のｐＨ調節された無菌食塩水中の微粉化懸濁液として、または好ましくは、等張のｐＨ調節された無菌食塩水中の溶液として、塩化ベンジルアルコニウムなどの防腐剤の存在下または非存在下のいずれかで製剤化され得る。あるいは、眼用の場合、組成物を、ワセリンなどの軟膏に製剤化することができる。

【０１２７】

組成物を、経鼻エアロゾルまたは吸入によって投与することもできる。そのような組成物は、医薬製剤の分野で周知の技術に従って調製され、ベンジルアルコールもしくは他の好適な防腐剤、バイオアベイラビリティを高めるための吸収促進剤、フッ化炭素、及び／または他の従来の可溶化剤もしくは分散剤を用いて、生理食塩水中の溶液として調製され得る。いかなる特定の理論にも拘束されるものではないが、例えば経鼻エアロゾルまたは吸入によって達成できるような、本明細書に記載の組成物の局所送達は、組成物の全身的影響、例えば赤血球に関する影響のリスクを軽減することができると考えられる。

【０１２８】

本明細書に記載の組成物に使用することができる他の薬学的に許容される担体としては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ｄ－α－トコフェロールポリエチレングリコール１０００コハク酸塩などの自己乳化薬物送達系（ＳＥＤＤＳ）、医薬剤形に使用されるＴｗｅｅｎ（登録商標）などの界面活性剤、または他の類似のポリマー送達マトリックス、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウムなどの緩衝物質、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン－ポリオキシプロピレン－ブロックポリマー、ポリエチレングリコール、及び羊毛脂が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、本明細書に記載の薬剤の送達を増強するために、シクロデキストリン、例えば、α－、β－、及びγ－シクロデキストリン、もしくはその化学修飾誘導体、例えば、ヒドロキシルプロピル－β－シクロデキストリンを含むヒドロキシアルキルシクロデキストリン、例えば、２－及び／または３－ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン、または他の可溶化誘導体も、本明細書に記載の組成物中の薬学的に許容さ

れる担体として効果的に使用することができる。

【０１２９】

一実施形態は、本開示の化合物（例えば、本開示の化合物を含む複数の脂質粒子、例えば、本明細書に記載される脂質粒子のいずれか）及びシクロデキストリンまたはその化学修飾誘導体を含む組成物である。いくつかの態様では、シクロデキストリンまたはその化学修飾誘導体は、ヒドロキシアルキルシクロデキストリン、例えばヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリンを含む。いくつかの態様では、本開示の化合物及びシクロデキストリン（例えば、ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリンなどのヒドロキシアルキルシクロデキストリン）は、約１～約５０重量／重量（ｗ／ｗ）～約１～約２５０ｗ／ｗ、例えば、約１～約５０ｗ／ｗ～約１～約１００ｗ／ｗ、約１～約８０ｗ／ｗ、または約１～約１６６ｗ／ｗの比で存在する。いくつかの態様では、組成物は、水などの希釈剤をさらに含む。いくつかの態様では、組成物は、甘味剤及び／または着香剤をさらに含む。

【０１３０】

いくつかの態様では、組成物は液体剤形であり、さらなる態様では、組成物は、経口投与用の液体剤形である。

【０１３１】

いくつかの態様では、本明細書に記載の組成物は、例えば本開示の化合物と組み合わせて使用するための、１つ以上の追加の治療薬をさらに含む。

【０１３２】

いくつかの実施形態は、本開示の化合物（例えば、本開示の化合物を含む本明細書に記載の組成物）と１つ以上の追加の治療薬（例えば、１つ以上の追加の治療薬を含む１つ以上の組成物）とを含む組み合わせ（例えば、薬剤併用）を提供する。そのような組み合わせは、例えば、本開示の化合物と１つ以上の追加の治療薬を別々に投与する場合に特に有用である。本明細書で提供される組み合わせでは、本開示の化合物及び１つ以上の追加の治療薬は、同じ投与経路によって、または異なる投与経路によって投与可能であり得る。

【０１３３】

一実施形態は、本開示の化合物（例えば、本開示の化合物を含む本明細書に記載の組成物）及び抗原（例えば、抗原療法などの本明細書に記載の抗原のいずれか）を含むキットである。一態様では、キットは、治療有効量の本開示の化合物（例えば、投与しようとする抗原にとって対象を免疫寛容化するのに十分な量；本明細書に記載の疾患、障害、または病態を治療するための治療有効量の化合物）を含む。いくつかの態様では、抗原が抗原療法である場合、キットは、疾患、障害、または病態を治療するための治療有効量の抗原療法を含む。いくつかの態様では、キットは、追加の治療薬（複数可）（例えば、追加の治療薬（複数可）を含む組成物）をさらに含む。いくつかの態様では、キットは、本明細書に記載の疾患、障害、または病態を治療するための、本開示の化合物及び／または抗原及び／または追加の薬剤（複数可）を対象に投与するための書面による説明書をさらに含む。

【０１３４】

好適な追加の治療薬には、併用療法に関して本明細書に記載される薬剤が含まれる。

【０１３５】

本明細書に記載の組成物は、単位剤形で提供することができる。単位剤形を作製するために担体と組み合わせることができる活性成分の量は、例えば、治療される対象及び特定の投与様式に応じて変化する。通常、単位剤形は、約１～約１，０００ｍｇの活性成分（複数可）、例えば、約１～約５００ｍｇ、約１～約２５０ｍｇ、約１～約１５０ｍｇ、約０．５～約１００ｍｇ、または約１～約５０ｍｇの活性成分（複数可）を含有する。いくつかの態様では、単位剤形は、約０．０１ｍｇ～約１００ｍｇの活性成分（複数可）、例えば、約０．１ｍｇ～約５０ｍｇ、約０．１ｍｇ～約１０ｍｇ、約０．５ｍｇ～約５０ｍｇの活性成分（複数可）を含有する。いくつかの態様では、単位剤形は、約１ｍｇ～約５，０００ｍｇの活性成分（複数可）、例えば、約１０ｍｇ～約２，５００ｍｇ、約１５ｍｇ～約１，０００ｍｇ、または約１００ｍｇ～約１，０００ｍｇの活性成分（複数可）を

含有する。いくつかの態様では、単位剤形は、約１５ｍｇ、約３０ｍｇ、約５０ｍｇ、約１００ｍｇ、約１２５ｍｇ、または約１５０ｍｇの活性成分（複数可）を含む。

【０１３６】

いくつかの態様では、医薬組成物中に提供される１つ以上の治療薬の濃度は、１００％、９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、１９％、１８％、１７％、１６％、１５％，１４％、１３％、１２％、１１％、１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、１％、０．５％、０．４％、０．３％、０．２％、０．１％、０．０９％、０．０８％、０．０７％、０．０６％、０．０５％、０．０４％、０．０３％、０．０２％、０．０１％、０．００９％、０．００８％、０．００７％、０．００６％、０．００５％、０．００４％、０．００３％、０．００２％、０．００１％、０．０００９％、０．０００８％、０．０００７％、０．０００６％、０．０００５％、０．０００４％、０．０００３％、０．０００２％、または０．０００１％ｗ／ｗ、ｗ／ｖ、またはｖ／ｖ超である。

【０１３７】

いくつかの態様では、医薬組成物中に提供される１つ以上の治療薬の濃度は、約０．０００１％～約５０％、約０．００１％～約４０％、約０．０１％～約３０％、約０．０２％～約２９％、約０．０３％～約２８％、約０．０４％～約２７％、約０．０５％～約２６％、約０．０６％～約２５％、約０．０７％～約２４％、約０．０８％～約２３％、約０．０９％～約２２％、約０．１％～約２１％、約０．２％～約２０％、約０．３％～約１９％、約０．４％～約１８％、約０．５％～約１７％、約０．６％～約１６％、約０．７％～約１５％、約０．８％～約１４％、約０．９％～約１２％、約１％～約１０％ｗ／ｗ、ｗ／ｖ、またはｖ／ｖの範囲である。いくつかの実施形態では、医薬組成物中に提供される１つ以上の治療薬の濃度は、約０．００１％～約１０％、約０．０１％～約５％、約０．０２％～約４．５％、約０．０３％～約４％、約０．０４％～約３．５％、約０．０５％～約３％、約０．０６％～約２．５％、約０．０７％～約２％、約０．０８％～約１．５％、約０．０９％～約１％、約０．１％～約０．９％ｗ／ｗ、ｗ／ｖ、またはｖ／ｖの範囲である。

【０１３８】

使用方法

本開示の様々な化合物及び本明細書に記載の組成物は、例えば、その天然リガンドであるホスファチジルセリン（ＰＳ）よりも高い親和性でＴＩＭに結合し、免疫応答を減少させることができることが現在判明している。

【０１３９】
一実施形態は、細胞（例えば、免疫細胞などのＴＩＭ受容体を発現する細胞）を本開示の化合物（例えば、治療有効量の本開示の化合物）と接触させることを含む、Ｔ細胞免疫グロブリン及びムチンドメイン（ＴＩＭ）受容体の発現または活性の調節方法である。ＴＩＭ受容体は、１型細胞表面糖タンパク質であり、ヒトで発現するＴＩＭ受容体であるＴＩＭ１、ＴＩＭ３、及びＴＩＭ４が、ホスファチジルセリン受容体として同定されている。ＴＩＭ１は、ヘルパーＴ２細胞上で優先的に発現し、Ｔ細胞活性化のための強力な共刺激分子として機能する。ＴＩＭ３は、ヘルパーＴ１細胞、１型Ｔ細胞、及び樹状細胞で優先的に発現し、ヘルパーＴ１細胞と１型Ｔ細胞のアポトーシスを引き起こす抑制シグナルを生成する。ＴＩＭ４は、抗原提示細胞上で発現し、アポトーシス細胞の食作用を媒介して寛容性を促進する。いくつかの態様では、ＴＩＭ受容体はＴＩＭ３受容体である。いくつかの態様では、ＴＩＭ受容体はＴＩＭ４受容体である。いくつかの態様では、ＴＩＭ受容体はＴＩＭ１受容体である。「ＴＩＭ」は、文献では、例えば「Ｔｉｍ」とも称される。

【０１４０】
ＴＩＭ受容体のアゴニストは、細菌によって提示されるパターンを主に認識するＴＬＲ２及び４の活性を実質的に阻害することなく、少なくともｔｏｌｌ様受容体（ＴＬＲ）３及びＴＬＲ７の活性を阻害することも今回判明した。ｔｏｌｌ様受容体（ＴＬＲ）は、自然免疫細胞上で発現するパターン認識受容体のファミリーを形成し、微生物に対する免疫系の防御の第一線を構成する。現在までに、１０種類のヒトＴＬＲ亜型が同定されている。ＴＬＲ１、２、４、５、６、及び１０は、細胞表面に発現し、ＴＬＲ３、７、８、及び９は、小胞体、エンドソーム、及びリソソームに局在する。ＴＬＲ１、２、及び６は、細菌のリポタンパク質と糖脂質を認識して結合する。ＴＬＲ３、７、８、及び９は、ウイルスｄｓＲＮＡ（ＴＬＲ３）、ｓｓＲＮＡ（ＴＬＲ７、ＴＬＲ８）、及び非メチル化ＣｐＧＤＮＡ（ＴＬＲ９）などの核酸を認識し、結合する。ＴＬＲ４は、フィブロネクチン及びＬＰＳを認識して結合する。ＴＬＲ５は、細菌のフラジェリンを認識して結合する。いかなる特定の理論にも拘束されるものではないが、本開示の化合物は、一般的な免疫抑制をもたらさないが、より選択的かつ特異的な様式でその効果を発揮し得ると考えられる。

【０１４１】
別の実施形態は、細胞（例えば、ＴＬＲ３、ＴＬＲ７、ＴＬＲ８、及び／またはＴＬＲ９を発現する細胞；免疫細胞）を、本開示の化合物（例えば、治療有効量の本開示の化合物）と接触させることを含む、ＴＬＲ３、ＴＬＲ７、ＴＬＲ８、及び／またはＴＬＲ９の活性の調節（例えば、阻害）方法である。いくつかの態様では、本開示の化合物は、ＴＬＲ３、ＴＬＲ７、ＴＬＲ８、及び／またはＴＬＲ９の活性を選択的に調節（例えば、阻害）、例えば、ＴＬＲ３、ＴＬＲ７、ＴＬＲ８、及び／またはＴＬＲ９の活性を、ＴＬＲ１、２、４、５、６、及び／または１０の活性を調節する程度よりも大きく調節する（例えば、阻害する）。例えば、本開示の化合物によるＴＬＲ３、ＴＬＲ７、ＴＬＲ８及び／またはＴＬＲ９の活性の調節（例えば、阻害）は、化合物によるＴＬＲ１、２、４、５、６、及び／または１０の活性の調節（例えば、阻害）に比べて、２倍超、例えば、５倍超、１０倍超、２５倍超、または１００倍超であり得る。いくつかの態様では、化合物は、ＴＬＲ１、２、４、５、６、及び／または１０の活性を測定可能な程度まで調節しない（例えば、阻害しない）。

【０１４２】
本明細書に記載の方法のいくつかの態様では、細胞は、免疫細胞、例えば制御性Ｔ細胞などのＴ細胞、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、マクロファージ、好中球、骨髄由来サプレッサー細胞、または樹状細胞である。いくつかの態様では、免疫細胞は、ＦｏｘＰ３＋及び／またはＣＤ４＋、例えば、ＦｏｘＰ３＋及び／またはＣＤ４＋Ｔ細胞である。いくつかの態様では、免疫細胞は、制御性Ｂ細胞などのＢ細胞である。いくつかの態様では、免疫細胞（例えば、制御性Ｂ細胞）は、ＣＤ１９＋、ＣＤ７１＋、ＩｇＭ＋、ＣＤ２４＋、ＣＤ３８＋、及び／またはＣＤ２７＋である。

【０１４３】
本明細書に記載の方法のいくつかの態様では、この方法をｉｎ　ｖｉｔｒｏで行う。本明細書に記載の方法の他の態様では、この方法をｉｎ　ｖｉｖｏで行う。したがって、いくつかの態様では、細胞（例えば、免疫細胞）は、対象（例えば、本明細書に記載の疾患、障害、または病態を有する対象）内にある。
【０１４４】
別の実施形態は、対象に治療有効量の本開示の化合物を、例えば、本明細書に記載の組成物の形態で投与することを含む、免疫寛容化を必要とする対象（例えば、本明細書に記載の自己免疫障害などの自己免疫障害を有する対象）の免疫寛容化方法である。
【０１４５】
別の実施形態は、治療有効量の本開示の化合物を、例えば本明細書に記載の組成物の形態で対象に投与することを含む、抗原に対する免疫寛容化を必要とする対象の免疫寛容化方法（例えば、抗原療法）である。いくつかの態様は、抗原またはその免疫原性断片、及び治療有効量の本開示の化合物を、例えば本明細書に記載の組成物の形態で対象に投与することを含む。いくつかの態様は、本開示の化合物及び抗原、またはその免疫原性断片を含む本明細書に記載の組成物、例えば、複数の脂質粒子を含む組成物を対象に投与することを含み、各脂質粒子は、本開示の化合物及び抗原、またはその免疫原性断片を含む。いくつかの態様では、抗原、またはその免疫原性断片、及び本開示の化合物を、別個の製剤で対象に投与する。
【０１４６】
本明細書で使用される場合、「免疫寛容化」とは、例えば抗原に対する免疫応答を減少させ、及び／または排除することを指す。免疫応答は、例えば、免疫学的活動亢進、炎症性サイトカイン放出、及び／またはマクロファージ、好中球、好酸球、Ｔ細胞、及びＢ細胞などの免疫細胞の活性化によって証明され得る。本明細書で使用される場合、「免疫寛容化」は、例えば、免疫学的活動亢進を減少させ、炎症性サイトカイン放出を阻害し、及び／または活性化を阻害し、及び／またはマクロファージ、好中球、好酸球、Ｔ細胞、及びＢ細胞などの免疫細胞を中和することを意図している。臨床現場では、免疫寛容化は、例えば、自己免疫疾患の重症度の低下、及び／または投与する抗原療法の活性の向上によって証明され得る。
【０１４７】
したがって、免疫寛容化のプロセスは、免疫学的活動亢進から免疫学的活動低下、そして例えば抗原に対する免疫学的無反応に至る連続性に沿って見ることができる。「免疫寛容化」とは、免疫学的非応答性へのこの連続性に沿った漸進的な向上、ならびに免疫学的活性低下または免疫学的非応答性の誘発を企図している。言い換えれば、免疫寛容化には、免疫不寛容のレベルを低下させることと、免疫寛容を誘導することが含まれる。本明細書に記載の特定の好ましい実施形態では、この方法は、免疫寛容を誘導する。
【０１４８】
いくつかの態様では、免疫不寛容を示す対象または免疫不耐症の対象は、例えば抗原に対する測定可能な免疫応答、例えば抗原に応答した測定可能な抗体産生を有する。いくつかの態様では、免疫寛容を示す対象または免疫寛容の対象は、例えば抗原に対する測定可能な免疫応答、例えば抗原に応答した測定可能な抗体産生を有さない。本明細書に記載のものを含むＥＬＩＳＡ及び／または活性アッセイは当技術分野で公知であり、免疫不寛容を示す抗体産生を測定するために使用することができる。
【０１４９】
いくつかの自己免疫疾患では、抗体は、常に存在するとは限らない。そのような場合の免疫不寛容は、自己免疫疾患の臨床症状、及び／または自己反応性Ｔ細胞またはＢ細胞の存在、及び／または好中球、好酸球などの他の炎症性免疫細胞の増加によって証明され得る。いくつかの態様では、免疫不寛容を示す対象または免疫不耐症の対象（例えば、本明細書に記載の自己免疫疾患などの自己免疫疾患を有する対象）は、測定可能なサイトカイン応答を有する。例えば、関節リウマチに罹患している対象は、測定可能なＴＮＦ－α応

答を示し得る。いくつかの態様では、免疫寛容を示す対象または免疫寛容の対象（例えば、本明細書に記載の自己免疫疾患などの自己免疫疾患を有する対象）は、測定可能なサイトカイン応答を有さない。

【０１５０】

免疫寛容化は、一般的または抗原特異的様式で達成することができ、例えば、それぞれ一般的または抗原特異的免疫寛容（例えば、一般的または特異的、獲得的または適応的免疫寛容）をもたらす。一般的な免疫寛容化の指標としては、例えば：（ａ）免疫学的活動亢進及び／または抗炎症性サイトカイン放出の欠如及び／または減少、（ｂ）マクロファージ、好中球、好酸球、Ｔ細胞、及びＢ細胞などの免疫細胞の中和、（ｃ）制御性Ｔ細胞の数の増加及び／または免疫寛容原性Ｔ細胞の活性もしくはレベルの増加（例えば、ＦｏｘＰ３＋／ＣＤ４＋Ｔ細胞、ＣＤ４＋／ＣＤ２５^{hi}／Ｆｏｘｐ３＋／ＣＴＬＡ４＋／Ｔｉｍ３＋／ＮＲＰ１＋／ＩＣＯＳ－Ｔ細胞；ＣＤ４＋／ＣＤ２５^{hi}／Ｆｏｘｐ３＋／ＣＴＬＡ４＋／Ｔｉｍ３＋Ｔ細胞；及び／またはＣＤ４＋／ＣＤ２５^{hi}／Ｆｏｘｐ３＋／ＣＴＬＡ４＋／ＮＲＰ１＋／ＩＣＯＳ－Ｔ細胞）；及び／または（ｄ）制御性Ｂ細胞（例えば、ＣＤ１９＋／ＣＤ７１＋／ＩｇＭ＋／ＣＤ２４＋／ＣＤ３８＋／ＣＤ２７＋Ｂ細胞；及び／またはＣＤ１９＋／ＣＤ７１＋／ＩｇＭ＋Ｂ細胞）の数の増加が挙げられる。抗原特異的免疫寛容化の指標としては、例えば：（ａ）抗原特異的制御性Ｔ細胞（例えば、ＣＤ＄＋／ＦｏｘＰ３＋Ｔ細胞；ＣＤ４＋／ＣＤ２５^{hi}／Ｆｏｘｐ３＋／ＣＴＬＡ４＋／Ｔｉｍ３＋／ＮＲＰ１＋／ＩＣＯＳ－Ｔ細胞；ＣＤ４＋／ＣＤ２５^{hi}／Ｆｏｘｐ３＋／ＣＴＬＡ４＋／Ｔｉｍ３＋Ｔ細胞；及び／またはＣＤ４＋／ＣＤ２５^{hi}／Ｆｏｘｐ３＋／ＣＴＬＡ４＋／ＮＲＰ１＋／ＩＣＯＳ－Ｔ細胞）、（ｂ）抗原特異的抗体力価及び／または抗原特異的メモリーＢ細胞を含むＢ細胞数の減少、（ｃ）ＩＬ－６及び／またはＩＬ－１７の減少、（ｄ）ＴＧＦ－β、ＩＬ－１０、ＩＬ－３５、ＣＤ４０、ＣＤ８０、及び／またはＣＤ８６の増加、（ｅ）抗原による再チャレンジ後の応答性の低下、及び／または（ｆ）抗原特異的制御性Ｂ細胞（例えば、ＣＤ１９＋／ＣＤ７１＋／ＩｇＭ＋／ＣＤ２４＋／ＣＤ３８＋／ＣＤ２７＋Ｂ細胞、及び／またはＣＤ１９＋／ＣＤ７１＋／ＩｇＭ＋Ｂ細胞）の数の増加が挙げられる。これらの指標を評価するための技術は当技術分野で公知であり、本明細書に記載されている。例えば、前述の指標の一部を、培養条件を使用して評価することができる。

【０１５１】

自己免疫疾患では、本開示の化合物による処置により、天然の制御性Ｔ細胞の増殖が生じる。そのような処置は、病原体からの危険なシグナルに応答する自然免疫細胞によって引き起こされるような自然免疫応答を妨げず、全身的な適応免疫寛容を生じさせる。したがって、免疫寛容化は、本明細書では全身的な自然免疫抑制を伴わずに達成することができ、その結果、例えば、対象は、抗原（例えば、病原体）に対する自然免疫応答を依然として開始することができる。いくつかの態様では、免疫寛容化は、全身的な適応免疫寛容化である。いくつかの態様では、免疫寛容化は、抗原特異的であり、例えば、特定の抗原（複数可）に対する免疫不寛容の低下、または特定の抗原（複数可）に対する免疫寛容をもたらす。

【０１５２】

いくつかの態様では、免疫寛容化は、全身的であり、例えば、全身の免疫不寛容を低下させるか、または全身の免疫寛容をもたらす。

【０１５３】

抗原特異的免疫寛容化は、本明細書に記載の方法に従って、特定の抗原及び治療有効量の本開示の化合物もしくは本明細書に記載の組成物を対象に投与することによって、ならびにそれに加えて、またはその代わりに、特定の抗原の免疫原性断片及び治療有効量の本開示の化合物もしくは本明細書に記載の組成物を対象に投与することによって達成することができることが理解される。

【０１５４】

本明細書で使用される場合、抗原の「免疫原性断片」とは、抗原に対する免疫応答を誘

導する抗原の断片を指す。抗原の免疫原性断片は、対象において、抗原自体によって誘導される免疫応答と同程度の免疫応答を誘導してもよいが、本明細書に記載の方法に従って投与する場合、この断片が免疫寛容化効果を有する限り、抗原自体と同程度の免疫応答を誘導する必要はない。

【０１５５】

別の実施形態は、抗原、またはその免疫原性断片、及び治療有効量の本開示の化合物を、例えば本明細書に記載の組成物の形態で対象に投与することを含む、対象における抗原特異的抗体力価の阻害方法または低下方法である。いくつかの態様は、本開示の化合物及び抗原、またはその免疫原性断片を含む本明細書に記載の組成物、例えば、複数の脂質粒子を含む組成物を対象に投与することを含み、各脂質粒子は、本開示の化合物及び抗原、またはその免疫原性断片を含む。いくつかの態様では、抗原、またはその免疫原性断片、及び本開示の化合物を、別個の製剤で対象に投与する。

【０１５６】

本明細書に記載の方法のいくつかの態様では、抗原は、食物アレルゲンまたはラテックスアレルゲンなどのアレルゲンである。食物アレルゲンの例としては、Ａｒａ　ｈＩまたはＡｒａ　ｈＩＩなどのピーナッツアレルゲン、Ｊｕｇ　ｒＩなどのクルミアレルゲン、アルブミンなどのブラジルナッツアレルゲン、Ｐｅｎ　ａＩなどのエビアレルゲン、オボムコイドなどの卵アレルゲン、ウシβ－ラクトグロビンなどの乳アレルゲン、グリアジンなどのコムギグルテン抗原、及びパルブアルブミンなどの魚アレルゲンが挙げられる。ラテックスアレルゲンの例は、Ｈｅｙ　ｂ７である。他のアレルゲンとしては、抗原Ｅ、またはＡｍｂ　ａＩ（ブタクサ花粉）、Ｌｏｌ　ｐ１（草）などの草由来のタンパク質抗原、Ｄｅｒ　ｐＩ及びＤｅｒ　ＰＩＩ（イエダニ）などのイエダニアレルゲン、Ｆｅｌ　ｄＩ（イエネコ）、Ｂｅｔ　ｖ１（シラカバ）、ならびにＣｒｙ　ｊ１及びＣｒｙ　ｊ２（スギ）などの樹木花粉由来のタンパク質抗原が挙げられる。各アレルゲンに続く括弧内に記載されたアレルゲンの供給源は、示されたアレルゲンが通常関連する供給源を示す。

【０１５７】

別の実施形態は、治療有効量の本開示の化合物を、例えば本明細書に記載の組成物の形態で対象に投与することを含む、対象における制御性Ｔ細胞の集団の誘導方法である。いくつかの態様は、抗原、またはその免疫原性断片を対象に投与し、それに応答して制御性Ｔ細胞の集団が誘導されることをさらに含む。いくつかの態様は、本開示の化合物及び抗原、またはその免疫原性断片を含む本明細書に記載の組成物、例えば、複数の脂質粒子を含む組成物を対象に投与することを含み、各脂質粒子は、本開示の化合物及び抗原、またはその免疫原性断片を含む。いくつかの態様では、抗原、またはその免疫原性断片、及び本開示の化合物を、別個の製剤で対象に投与する。

【０１５８】

いかなる特定の理論にも拘束されることを望まないが、本開示の化合物は、主に天然の制御性Ｔ細胞（ｎＴｒｅｇｓ、例えばＦｏｘＰ３＋／ＮＲＰ１＋である制御性Ｔ細胞）の集団を増殖させることによって制御性Ｔ細胞の集団を誘導すると考えられる。本開示の化合物はまた、誘導性の制御性Ｔ細胞（ｉＴｒｅｇｓ、例えば、ＦｏｘＰ３＋Ｔ細胞、ＦｏｘＰ３＋／ＴＩＭ３＋Ｔ細胞）を誘導または上方制御する。したがって、いくつかの態様では、制御性Ｔ細胞集団の誘導方法は、例えば、誘導性の制御性Ｔ細胞を実質的に誘導することなく、天然の制御性Ｔ細胞（例えば、ＦｏｘＰ３＋／ＮＲＰ１＋である制御性Ｔ細胞）の集団を増殖させる方法である。本明細書に記載されるように、例えば、ニューロピリン－１（Ｎｒｐ１）発現を使用して、天然の制御性Ｔ細胞と誘導性の制御性Ｔ細胞とを区別することができる。したがって、いくつかの態様では、制御性Ｔ細胞集団の誘導方法は、例えば、天然の制御性Ｔ細胞の集団を増殖させることによって、Ｎｒｐ１を発現する制御性Ｔ細胞（例えば、ＦｏｘＰ３＋／ＮＲＰ１＋Ｔ細胞）の集団を誘導する方法である。いかなる特定の理論にも拘束されることを望まないが、例えば、誘導性の制御性Ｔ細胞を実質的に誘導することなく、天然の制御性Ｔ細胞（例えば、ＦｏｘＰ３＋／ＮＲＰ１＋である制御性Ｔ細胞）の集団を増殖させる能力は、一般的な免疫抑制に影響を与えること

なく、自己免疫疾患を治療する上で有用であると考えられる。

【０１５９】

いくつかの態様では、制御性Ｔ細胞は、ＦｏｘＰ３＋、例えば、ＦｏｘＰ３＋／ＴＩＭ３＋、ＦｏｘＰ３＋／ＮＲＰ１＋である。制御性Ｔ細胞が前述のマーカーのいずれかに対して陽性（＋）であるか陰性（－）であるかを、例えばフローサイトメトリー分析によって判定することができる。

【０１６０】

別の実施形態は、治療有効量の本開示の化合物を、例えば本明細書に記載の組成物の形態で対象に投与することを含む、対象における寛容原性Ｔ細胞の活性またはレベルの増加方法である。

【０１６１】

別の実施形態は、治療有効量の本開示の化合物を、例えば本明細書に記載の組成物の形態で対象に投与することを含む、対象における制御性Ｂ細胞の集団の誘導方法である。いくつかの態様は、抗原、またはその免疫原性断片を対象に投与し、それに応答して制御性Ｂ細胞の集団が誘導されることをさらに含む。いくつかの態様は、本開示の化合物及び抗原、またはその免疫原性断片を含む本明細書に記載の組成物、例えば、複数の脂質粒子を含む組成物を対象に投与することを含み、各脂質粒子は、本開示の化合物及び抗原、またはその免疫原性断片を含む。いくつかの態様では、抗原、またはその免疫原性断片、及び本開示の化合物を、別個の製剤で対象に投与する。

【０１６２】

本開示の化合物は、ＣＤ１９、ＣＤ７１、及びＩｇＭなどのＢ細胞上の特定の調節マーカーの発現を増加させ、それによってＣＤ１９＋／ＣＤ７１＋／ＩｇＭ＋Ｂ細胞の集団を誘導することがわかっている。いくつかの態様では、制御性Ｂ細胞は、ＣＤ１９＋、ＣＤ７１＋、ＩｇＭ＋、ＣＤ２４＋、ＣＤ３８＋、及び／またはＣＤ２７＋、例えば、ＣＤ１９＋／ＣＤ７１＋／ＩｇＭ＋である。制御性Ｂ細胞が前述のマーカーのいずれかに対して陽性（＋）であるか陰性（－）であるかを、例えばフローサイトメトリー分析によって判定することができる。

【０１６３】

別の実施形態は、治療有効量の本開示の化合物を、例えば本明細書に記載の組成物の形態で対象に投与することを含む、対象における自己免疫障害の治療方法である。自己免疫障害においては、例えば制御性Ｔ細胞の集団を誘導することによって一般的な適応免疫寛容化（例えば、免疫寛容）を、または、例えば自己免疫障害に関連する自己抗原もしくはその免疫原性断片に対して対象を免疫寛容化することによって特異的な免疫寛容化（例えば、免疫寛容）を誘導することが望ましい場合があることが理解される。したがって、自己免疫障害を治療する方法のいくつかの態様では、方法は、自己免疫障害に関連する自己抗原またはその免疫原性断片を対象に投与する（例えば、共投与する）ことをさらに含む。いくつかの態様は、本開示の化合物及び自己抗原、またはその免疫原性断片を含む本明細書に記載の組成物、例えば、複数の脂質粒子を含む組成物を対象に投与することを含み、各脂質粒子は、本開示の化合物及び自己抗原、またはその免疫原性断片を含む。いくつかの態様では、自己抗原、またはその免疫原性断片、及び本開示の化合物を、別個の製剤で対象に投与する。

【０１６４】

本明細書に記載の方法に従って治療可能な自己免疫障害の具体例としては、アカラシア、アジソン病、成人スチル病、無ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、アミロイドーシス、強直性脊椎炎、抗ＧＢＭ／抗ＴＢＭ腎炎、抗リン脂質症候群、自己免疫性血管浮腫、自己免疫性自律神経失調症、自己免疫性脳脊髄炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患（ＡＩＥＤ）、自己免疫性心筋炎、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性精巣炎、自己免疫性膵炎、自己免疫性網膜症、自己免疫性蕁麻疹、軸索神経障害（ＡＭＡＮ）、バロー病、ベーチェット病、良性粘膜類天疱瘡、水疱性類天疱瘡、キャッスルマン病（ＣＤ）、セリアック病、シャーガス病、慢性炎症性脱髄性多発神経障害（ＣＩＤＰ）、慢性再発性多巣性骨髄

炎（ＣＲＭＯ）、チャーグ・ストラウス症候群（ＣＳＳ）または好酸球性肉芽腫症（ＥＧＰＡ）、瘢痕性類天疱瘡、コーガン症候群、寒冷凝集素症、先天性心ブロック、コクサッキー心筋炎、ＣＲＥＳＴ症候群、クローン病、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、デビック病（視神経脊髄炎）、円板状ループス、ドレスラー症候群、子宮内膜症、好酸球性食道炎（ＥｏＥ）、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、本態性混合型クリオグロブリン血症、エバンス症候群、線維筋痛症、線維化性肺胞炎、巨細胞性動脈炎（側頭動脈炎）、巨細胞性心筋炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、多発性血管炎を伴う肉芽腫症、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホ症候群紫斑病（ＨＳＰ）、妊娠性疱疹または妊娠類天疱瘡（ＰＧ）、化膿性汗腺炎（ＨＳ）（反対型座瘡）、低ガンマグロブリン血症、ＩｇＡ腎症、ＩｇＧ４関連硬化性疾患、免疫性血小板減少性紫斑病（ＩＴＰ）、封入体筋炎（ＩＢＭ）、間質性膀胱炎（ＩＣ）、若年性関節炎、若年性糖尿病（１型糖尿病）、若年性筋炎（ＪＭ）、川崎病、ランバート・イートン症候群、白血球破砕性血管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、木質性結膜炎、線状ＩｇＡ病（ＬＡＤ）、狼瘡、慢性ライム病、メニエール病、顕微鏡的多発血管炎（ＭＰＡ）、混合性結合組織病（ＭＣＴＤ）、モーレン潰瘍、ムッハ・ハーベルマン病、多巣性運動神経障害（ＭＭＮ）またはＭＭＮＣＢ、多発性硬化症、重症筋無力症、筋炎、ナルコレプシー、新生児狼瘡、視神経脊髄炎、好中球減少症、眼部瘢痕性類天疱瘡、視神経炎、回帰性リウマチ（ＰＲ）、ＰＡＮＤＡＳ、腫瘍随伴性小脳変性症（ＰＣＤ）、発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）、パリー・ロンバーグ症候群、毛様体扁平部炎（周辺部ブドウ膜炎）、パーソネージ・ターナー症候群、天疱瘡、末梢神経障害、静脈周囲脳脊髄炎、悪性貧血（ＰＡ）、ＰＯＥＭＳ症候群、結節性多発動脈炎、多腺症候群Ｉ型、ＩＩ型、及びＩＩＩ型、リウマチ性多発筋痛、多発性筋炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、プロゲステロン皮膚炎、乾癬、乾癬性関節炎、赤芽球癆（ＰＲＣＡ）、壊疽性膿皮症、レイノー現象、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、再発性多発性軟骨炎、下肢静止不能症候群（ＲＬＳ）、後腹膜線維症、リウマチ熱、関節リウマチ、サルコイドーシス、シュミット症候群、強膜炎、強皮症、シェーグレン症候群、精子及び精巣の自己免疫、全身硬直症候群（ＳＰＳ）、亜急性細菌性心内膜炎（ＳＢＥ）、スザック症候群、交感性眼炎（ＳＯ）、高安動脈炎、側頭動脈炎／巨細胞性動脈炎、血小板減少性紫斑病（ＴＴＰ）、甲状腺眼疾患（ＴＥＤ）、トロサ・ハント症候群（ＴＨＳ）、横断性脊髄炎、１型糖尿病、潰瘍性大腸炎（ＵＣ）、未分化結合組織病（ＵＣＴＤ）、ブドウ膜炎、血管炎、白斑、ならびにフォークト・小柳・原田症候群が挙げられる。

【０１６５】

いくつかの態様では、自己免疫障害は、神経学的自己免疫障害である。神経学的自己免疫障害の例としては、多発性硬化症、視神経脊髄炎、重症筋無力症、抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質抗体疾患（ＭＯＧ）、ＭＯＧ抗体関連障害（ＭＯＧＡＤ、例えば、ＭＯＧ関連小児脱髄疾患）、自己免疫性脳炎、急性播種性脳脊髄炎（ＡＤＥＭ）、慢性髄膜炎、中枢神経系血管炎、ギラン・バレー症候群、橋本甲状腺炎、自己免疫性甲状腺炎を伴うステロイド応答性脳症（ＳＲＥＡＴ）、神経サルコイドーシス、視神経炎、及び横断性脊髄炎が挙げられる。

【０１６６】

いくつかの態様では、自己免疫障害は、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、多発性硬化症、１型糖尿病、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経障害、乾癬、グレーブス病、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、または血管炎である。いくつかの態様では、自己免疫障害は全身性エリテマトーデスである。いくつかの態様では、自己免疫障害はＩＢＤである。

【０１６７】

いくつかの態様では、自己免疫障害は、多発性硬化症、視神経脊髄炎、ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質抗体関連疾患（ＭＯＧＡＤ）、関節リウマチ、または重症筋無力症である。いくつかの態様では、自己免疫障害は多発性硬化症である。いくつかの態様では、自己免疫障害は視神経脊髄炎である。いくつかの態様では、自己免疫障害はＭＯ

ＧＡＤである。いくつかの態様では、自己免疫障害は関節リウマチである。いくつかの態様では、自己免疫障害は重症筋無力症である。

【０１６８】

多発性硬化症の臨床管理は通常、エスカレーションパラダイムまたは導入／維持パラダイムの２つのパラダイムのいずれかに従う。エスカレーションパラダイムでは、より効能及び有効性が低い疾患修飾治療（ＤＭＴ）による治療が失敗した後に、より有効性及び効能が高い（そして重篤な有害事象のリスクがより高い）ＤＭＴを投与する。通常、エスカレーションパラダイムにおける標準治療には、酢酸グラチラマー、インターフェロンβ、及び／またはテリフルニムドによる治療が含まれ、治療が失敗した際に、フィンゴリモド及び／またはフマル酸ジメチルにエスカレートし、治療が失敗した際に、さらにナタリズマブ及び／または抗Ｂ細胞にさらにエスカレートし、治療が失敗した際に、なおさらにアレムツズマブ及び／またはミトキサントロンにエスカレートする。

【０１６９】

多発性硬化症の臨床管理のための導入／維持治療パラダイムは、導入期とそれに続く維持期を含む。導入期では、疾患制御を誘導するために高い効能のＤＭＴで患者を治療し、続いて維持期では、維持療法としてより安全で低い効能のＤＭＴに切り替える。

【０１７０】

多発性硬化症の治療に使用される疾患修飾治療（ＤＭＴ）としては、インターフェロンβ－１ａ（例えば、ＡＶＯＮＥＸ（登録商標）、ＲＥＢＩＦ（登録商標））、インターフェロンβ－１ｂ（例えば、ＢＥＴＡＳＥＲＯＮ（登録商標）、ＥＸＴＡＶＩＡ（登録商標））、酢酸グラチラマー（例えば、ＣＯＰＡＸＯＮＥ（登録商標）、ＧＬＡＴＯＰＡ（登録商標））、オファツムマブ（例えば、ＫＥＳＩＭＰＴＡ（登録商標））、ペグインターフェロンβ－１ａ（例えば、ＰＬＥＧＲＩＤＹ（登録商標））、テリフルノミド（例えば、ＡＵＢＡＧＩＯ（登録商標））、フマル酸モノメチル（例えば、ＢＡＦＩＥＲＴＡＭ（商標））、フマル酸ジメチル（例えば、ＴＥＣＦＩＤＥＲＡ（登録商標））、フィンゴリモド（例えば、ＧＩＬＥＮＹＡ（登録商標））、クラドリビン（例えば、ＭＡＶＥＮＣＬＡＤ（登録商標））、シポニモド（例えば、ＭＡＹＺＥＮＴ（登録商標））、ポネシモブ（例えば、ＰＯＮＶＯＲＹ（登録商標））、フマル酸ジロキシメル（例えば、ＶＵＭＥＲＩＴＹ（登録商標））、オザニモブ（例えば、ＺＥＰＯＳＩＡ（登録商標））、アレムツズマブ（例えば、ＬＥＭＴＲＡＤＡ（登録商標））、ミトキサントロン（例えば、ＮＯＶＡＮＴＲＯＮＥ（登録商標））、オクレリズマブ（例えば、ＯＣＲＥＶＵＳ（登録商標））及びナタリズマブ（例えば、ＴＹＳＡＢＲＩ（登録商標））が挙げられる。高い効能のＤＭＴの例としては、ナタリズマブ、アレムツズマブ、抗Ｂ細胞、及びミトキサントロンが挙げられるが、これらに限定されない。より低い効能のＤＭＴの例としては、酢酸グラチラマー、インターフェロンβ、テリフルニミド、ＤＭＦ、及びフィンゴリモブが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１７１】

ナタリズマブは、マウス骨髄腫細胞で産生される組換えヒト化ＩｇＧ４κモノクローナル抗体である。ナタリズマブは、好中球を除くすべての白血球の表面に発現するα４β１及びα４β７インテグリンのα４サブユニットに結合し、白血球がそのカウンターレセプター（複数可）へα４媒介接着することを阻害する。ナタリズマブ注射は、成人において、ｃｌｉｎｉｃａｌｌｙ ｉｓｏｌａｔｅｄ ｓｙｎｄｒｏｍｅ、再発寛解型疾患、及び活動性二次性進行型疾患を含む、再発型多発性硬化症を治療するための単剤療法として、必要が示される。酢酸グラチラマー注射は、成人において、ｃｌｉｎｉｃａｌｌｙ ｉｓｏｌａｔｅｄ ｓｙｎｄｒｏｍｅ、再発寛解型疾患、及び活動性二次性進行型疾患を含む、再発型多発性硬化症の治療のために、必要が示される。経口で使用するためのフマル酸ジメチルは、再発性多発性硬化症の治療のために、必要が示される。

【０１７２】

いくつかの態様では、多発性硬化症は、以前に治療されていない。代替の態様では、多発性硬化症は、例えば、ナタリズマブ（ＴＹＳＡＢＲＩ（登録商標））、酢酸グラチラマ

ー及び／またはフマル酸ジメチル、またはＤＭＴなどの標準治療法で以前に治療されている。

【０１７３】

いくつかの態様では、多発性硬化症は、原発性進行性多発性硬化症（ＰＰＭＳ）である。いくつかの態様では、多発性硬化症は、再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）である。いくつかの態様では、多発性硬化症は、ｃｌｉｎｉｃａｌｌｙ ｉｓｏｌａｔｅｄ ｓｙｎｄｒｏｍｅ（ＣＩＳ）である。いくつかの態様では、多発性硬化症は、二次進行性多発性硬化症（ＳＰＭＳ）である。

【０１７４】

いくつかの態様（例えば、自己免疫疾患が多発性硬化症である場合）では、本方法は、例えば医薬組成物の形態で、本開示の化合物を含む治療有効量の導入療法を対象に投与することを含む。いくつかの態様（例えば、自己免疫疾患が多発性硬化症である場合）では、本方法は、例えば医薬組成物の形態で、本開示の化合物を含む治療有効量の維持療法を対象に投与することを含む。いくつかの態様（例えば、自己免疫疾患が多発性硬化症である場合）では、本方法は、本開示の化合物を含む治療有効量の導入療法を、例えば医薬組成物の形態で、及び（例えば、続いて）本開示の化合物を含む治療有効量の維持療法を、例えば医薬組成物の形態で、対象に投与することを含む。

【０１７５】

いくつかの態様（例えば、自己免疫疾患が多発性硬化症である場合）では、本開示の化合物は、ナタリズマブ及び／または酢酸グラチラマー及び／またはフマル酸ジメチルなどのＤＭＴと組み合わせて投与し、いくつかのさらなる態様では、本方法は、ナタリズマブ及び／または酢酸グラチラマー及び／またはフマル酸ジメチルなどのＤＭＴを対象に投与するステップをさらに含む。

【０１７６】

いくつかの態様では、自己免疫障害は、以前に治療されていない。代替の態様では、自己免疫障害は、例えばナタリズマブ（ＴＹＳＡＢＲＩ（登録商標））または多発性硬化症に対する酢酸グラチラマーなどの標準治療法で以前に治療されている。

【０１７７】

自己免疫障害に関連する自己抗原の例としては、甲状腺の甲状腺刺激ホルモン受容体（グレーブス病）、甲状腺ペルオキシダーゼなどの甲状腺抗原（橋本甲状腺炎）、グルタミン酸デカルボキシラーゼ及びインスリンなどのβ細胞抗原（Ｉ型糖尿病）、シトクロムＰ４５０抗原（アジソン病）、ミエリン塩基性タンパク質などのミエリンタンパク質（多発性硬化症）、ブドウ膜抗原（ブドウ膜炎）、H^+／ＡＴＰａｓｅ及び内在性因子（悪性貧血）などの胃壁細胞抗原、トランスグルタミナーゼ（グルテン腸症）、ミオシンなどの心筋細胞タンパク質（心筋炎、リウマチ性心疾患）、ＧＰ ＩＩｂ／ＩＩＩａ（特発性血小板減少性紫斑病）などの血小板抗原、赤血球膜タンパク質（自己免疫性溶血性貧血）、好中球膜タンパク質（自己免疫性好中球減少症）、ＩＶ型コラーゲンα３鎖などの基底膜抗原（グッドパスチャー病）、２－オキソ酸デヒドロゲナーゼ複合体などの肝内胆管／ミトコンドリア抗原（原発性胆汁性肝硬変）、シトクロムＰ４５０及び２０６（自己免疫性肝炎）などの肝細胞抗原、アセチルコリン受容体（重症筋無力症）、デスモグレイン（天疱瘡及び他の水疱性疾患）が挙げられる。各自己抗原の隣の括弧内に列挙された障害は、示された自己抗原が通常関連する自己免疫障害を示す。

【０１７８】

本開示の化合物及び本明細書に記載の組成物は、例えば、抗原療法に対する望ましくない免疫応答を阻害することによって、及び／または抗原療法の投与及び／または反復投与を可能にすることによって、抗原療法、例えば遺伝子治療に関して有用な補助的療法となることが期待される。別の実施形態は、本開示の化合物を、例えば本明細書に記載の組成物の形態で対象に投与することを含む、治療を必要とする対象における疾患、障害、または病態の、抗原療法による治療方法である。いくつかの態様では、抗原療法に対して対象を免疫寛容化するのに十分な量で本開示の化合物を投与する。いくつかの態様では、この

方法は、抗原療法（例えば、治療有効量の抗原療法）を、例えば、本開示の化合物と同時にまたは逐次的に対象に投与する（例えば、共投与する）ことをさらに含む。いくつかの態様は、本開示の化合物及び抗原療法を含む本明細書に記載の組成物、例えば、複数の脂質粒子を含む組成物を対象に投与することを含み、各脂質粒子は、本開示の化合物及び抗原療法を含む。いくつかの態様では、抗原療法及び本開示の化合物を、別個の製剤で対象に投与する。

【０１７９】

いくつかの態様では、抗原療法は、キメラ抗体療法、ヒト化抗体療法、及び完全ヒト抗体療法を含む抗体療法（例えば、モノクローナル抗体療法）である。抗体療法の具体例としては、抗腫瘍壊死因子（抗ＴＮＦ）療法、例えば、アダリムマブ（Ｈｕｍｉｒａ（登録商標）；関節リウマチ、若年性特発性関節炎、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、尋常性乾癬、化膿性汗腺炎、ブドウ膜炎用）及びインフリキシマブ（Ｒｅｍｉｃａｄｅ（登録商標）、クローン病、小児クローン病、潰瘍性大腸炎、小児潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、尋常性乾癬用）、ゴリムマブ（Ｓｉｍｐｏｎｉ（登録商標）、関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、多関節型若年性特発性関節炎用）、エタネルセプト（Ｅｎｂｒｅｌ（登録商標）、関節リウマチ、多関節型若年性特発性関節炎、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、尋常性乾癬用）、ならびにセルトリズマブペゴル（Ｃｉｍｚｉａ（登録商標）、クローン病、関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、Ｘ線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、尋常性乾癬用）が挙げられる。

【０１８０】

いくつかの態様では、抗原療法は、タンパク質補充療法、例えば酵素補充療法である。タンパク質補充療法の例としては、血友病Ａ及びＢに対する第ＶＩＩＩ因子及び第ＩＸ因子などの凝固障害に対する補充療法、ポンペ病に対するアルグルコシダーゼα（Ｍｙｏｚｙｍｅ（登録商標）及びＬｕｍｉｚｙｍｅ（登録商標））などのリソソーム蓄積症に対する酵素補充療法、ハーラー症候群に対するα－Ｌ－イズロニダーゼ、ならびに成人型アデノシンデアミナーゼ欠損症に対するアデノシンデアミナーゼが挙げられる。

【０１８１】

いくつかの態様では、抗原療法は遺伝子治療である。遺伝子治療は通常、以下の３つのメカニズムのうちの１つによって作用する：（１）対象に病因遺伝子の健康なコピーを供給することにより（例えば、ｖｏｒｅｔｉｇｅｎｅ　ｎｅｐａｒｖｏｖｅｃ－ｒｚｙｌ（Ｌｕｘｔｕｒｎａ（登録商標））が行うように）、（２）病因遺伝子を不活性化することにより（例えば、ＡＳＯ及びｓｉＲＮＡ）、または（３）疾患の治療を助けるために遺伝子を体内に導入することにより。遺伝子治療には、ＤＮＡ（例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチド（ＡＳＯ））及び／またはＲＮＡ（例えば、ｓｉＲＮＡ）が含まれ、これらは様々な製品を介してｉｎ　ｖｉｖｏまたはｅｘ　ｖｉｖｏで対象に送達することができる。ｉｎ　ｖｉｖｏ遺伝子送達産物には、プラスミドＤＮＡ、ウイルスベクター（ＡＡＶ９などのＡＡＶ）、及び細菌ベクターまたは脂質ナノ粒子などの非ウイルスベクターが含まれる。ｉｎ　ｖｉｖｏ遺伝子送達に好適な非ウイルスベクターの他の例としては、エキソソーム、ポリマー粒子、無機粒子、及び脂質ポリマーハイブリッド粒子が挙げられる。ｅｘ　ｖｉｖｏ遺伝子送達製品には、対象由来の細胞遺伝子治療製品が含まれる。遺伝子治療には、ＣＲＩＳＰＲなどの遺伝子編集技術も含まれる。本明細書に記載のｉｎ　ｖｉｖｏ遺伝子送達用の製品のいずれかを介して、ＣＲＩＳＰＲなどの遺伝子編集技術を簡便に対象に送達することができる。遺伝子治療の具体例としては、ｖｏｒｅｔｉｇｅｎｅ　ｎｅｐａｒｖｏｖｅｃ－ｒｚｙｌ（Ｌｕｘｔｕｒｎａ（登録商標）、網膜ジストロフィー用）、及びｏｎａｓｅｍｎｏｇｅｎｅ　ａｂｅｐａｒｖｏｖｅｃ－ｘｉｏｉ（Ｚｏｌｇｅｎｓｍａ（登録商標）、小児脊髄性筋萎縮症用）が挙げられる。

【０１８２】

いくつかの態様では、遺伝子治療は、ＤＮＡ及び／またはＲＮＡならびにウイルスベクターを含む。いくつかの態様では、ウイルスベクターは、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）

、例えば組換えＡＡＶに由来する。いくつかの態様では、ＡＡＶはＡＡＶ９である。本開示に関する使用に好適なウイルスベクターの他の例としては、レトロウイルス、ヘルペスウイルス、アデノウイルス、レンチウイルス、狂犬病ウイルス、レンチウイルス、ＶＳＶ、ポックスウイルス（例えば、ワクシニアウイルス、痘瘡ウイルス、カナリア痘）、レオウイルス、セムリキ森林ウイルス、黄熱病ウイルス、シンドビスウイルス、トガウイルス、バキュロウイルス、バクテリオファージ、アルファウイルス、及びフラバウイルスに由来するウイルスベクターが挙げられる。

【０１８３】

いくつかの態様では、抗原療法は細胞療法である。細胞療法の一例は、ａｘｉｃａｂｔａｇｅｎｅ　ｃｉｌｏｌｅｕｃｅｌ（Ｙｅｓｃａｒｔａ（登録商標）、再発または難治性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫用）である。細胞療法の別の例は、ＣＡＲ－Ｔ細胞である。

【０１８４】

同種抗原は、１つの種のすべての個体ではなく一部の個体に存在し、それを有さない個体によって異物として認識される抗原であり、多くの場合、移植片拒絶反応の基礎となる。したがって、別の実施形態は、治療有効量の本開示の化合物または本明細書に記載の組成物を対象に投与することを含む、治療を必要とする対象における移植片対宿主病の治療方法である。

【０１８５】

同種抗原の例としては、主要組織適合性複合体（ＭＨＣ）クラスＩ及びクラスＩＩ抗原、マイナー組織適合性抗原、血液型抗原などの内皮糖タンパク質、及び炭水化物決定基が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１８６】

別の実施形態は、治療有効量の本開示の化合物を、例えば本明細書に記載の組成物の形態で対象に投与することを含む、治療を必要とする対象における創傷治癒の促進方法である。

【０１８７】

本明細書に記載されるいずれかの方法のいくつかの態様では、この方法は、抗原またはその免疫原性断片を対象に投与することをさらに含む。いくつかのさらなる態様では、抗原またはその免疫原性断片と本開示の化合物を共投与する。例えば、抗原特異的免疫寛容を誘導することが時として望ましい場合がある（例えば、抗原療法に対して対象を免疫寛容化するために本開示の化合物を投与している場合）。抗原特異的免疫寛容が望ましい場合、抗原またはその免疫原性断片と、例えば本明細書に記載の組成物の形態の本開示の化合物とを、好ましくは共投与する。

【０１８８】

本明細書で使用される場合、「共投与する」、「共投与」などは、対象の身体上の同じまたはほぼ同じ部位での同じ投与経路を介した２つ以上の薬剤（例えば、本開示の化合物及び抗原）の同時またはほぼ同時であるが逐次的な投与を指す。

【０１８９】

共投与が同時（例えば、同時進行で）である場合、第１の薬剤（例えば、本開示の化合物）及び第２の薬剤（例えば、追加の治療薬、抗原、またはその免疫原性断片）は、別個の製剤または同じ製剤中に存在させることができる。あるいは、第１及び第２の薬剤を、別個の組成物として連続的に投与することができる。共投与が連続的である場合、後続の組成物（複数可）の投与を、第１の組成物の投与から２４時間以内、好ましくは１２時間以内、例えば、第１の組成物の投与から１０時間、５時間、４時間、３時間、２時間、６０分、３０分、１５分、１０分または５分以内に行う。通常、共投与が逐次的である場合、組成物を投与する臨床医または対象が、次の組成物（複数可）を投与するために準備するために行う必要があり得る操作を考慮して、第１の組成物の投与の完了直後に次の組成物（複数可）の投与が続く。

【０１９０】

共投与が経口である場合、投与部位は口であり、共投与する２つ以上の薬剤を単一の製

剤で投与するか別個の製剤で投与するかに関わらず、それらを同じ部位に経口投与する。しかしながら、同時投与が２つ以上の組成物の注射による場合、より一般的には、投与部位はほぼ同じである。そのような状況では、投与の解剖学的部位は、一般的には、互いに２インチ未満離れており、例えば、互いに約０．５インチ未満、約１インチ未満、または約１．５インチ未満である。

【０１９１】

いくつかの態様では、本開示の抗原またはその免疫原性断片、及び化合物を、経口で共投与する。さらなる態様では、抗原またはその免疫原性断片の投与を、本開示の化合物の投与に先行して行う。代替のさらなる態様では、本開示の化合物の投与を、抗原またはその免疫原性断片の投与に先行して行う。さらに別のさらなる態様では、本開示の化合物と抗原またはその免疫原性断片の投与は、同時である。

【０１９２】

共投与は、本明細書に記載の任意の投与経路によって行うことができる。いくつかの態様では、本開示の化合物と抗原またはその免疫原性断片を、経口で共投与する。いくつかの態様では、本開示の化合物と抗原またはその免疫原性断片を、皮下に共投与する。

【０１９３】

いかなる特定の理論にも拘束されることを望まないが、対象の免疫系が抗原及び本開示の化合物に一緒に遭遇すること、または抗原及び本開示の化合物が対象の免疫系に「共に提示される」ことが望ましい場合があると考えられる。本開示の化合物を抗原と共投与し、かつ、例えばタンパク質補充療法など、その抗原がタンパク質である場合、例えば、抗原と本開示の化合物を別個の製剤で注射することによる共投与は、対象の免疫系に対する本開示の化合物と抗原の効果的な共提示を提供すると期待される。そのような用途では、本開示の化合物を、脂質粒子に組み込んでもよいが、必ずしも組み込む必要はない。そのような用途の好ましい態様では、共投与は、例えば注射による皮下投与である。遺伝子治療（例えば、ＤＮＡ及び／またはＲＮＡを含む遺伝子治療）の送達を伴う用途においては、対象の免疫系に対する遺伝子治療と本開示の化合物の効果的な共提示を促進するために、遺伝子治療及び本開示の化合物を、遺伝子治療及び本開示の化合物を含む脂質粒子に製剤化することが望ましい場合がある。好ましい態様では、そのような粒子を、経口及び／または非経口（例えば、皮下、筋肉内、静脈内、皮内）投与、例えば、注射用に製剤化する。

【０１９４】

また、いかなる特定の理論にも拘束されることを望まないが、本明細書で同定される本開示の特定の化合物は、リポソームに埋め込まれると考えられる。例えば、本明細書に開示される方法によるそのような化合物の使用は、対象の免疫系に対する本開示の化合物及び抗原の効果的な共提示が、本開示の化合物及び抗原を、本開示の化合物及び抗原を含む脂質粒子へ組み込むことによって促進される態様において有利であり得る。

【０１９５】

本開示の化合物を、１つ以上の非抗原療法と組み合わせて投与して、疾患、障害、または病態を治療することもできる。そのような非抗原性療法と「組み合わせて」投与する場合、本開示の化合物を、他の療法（複数可）（例えば、追加の治療薬（複数可））の前、後、または同時に投与することができる。同時に（例えば、同時進行で）投与する場合、本開示の化合物と別の療法は、別個の製剤であっても、同じ製剤であってもよい。あるいは、本開示の化合物と別の療法は、別個の組成物として、ほぼ同時にまたは異なる時間に連続的に投与することができる。本開示の化合物及び他の療法（例えば、治療薬）を別個の製剤または組成物として投与する場合、本開示の化合物及び他の療法を、同じ投与経路によって、または異なる投与経路によって投与することができる。熟練した臨床医は、組み合わせて使用する各療法を投与するための適切なタイミング（例えば、療法の薬学的効果の重複を可能にするのに十分なタイミング）を決定することができる。通常、併用療法は、本明細書に記載の疾患、病態、または障害の治療において薬物併用の有益な効果を提供する。

【０１９６】
いくつかの態様では、本明細書に記載の方法は、例えば、本開示の化合物または本明細書に記載の組成物と併用して、追加の非抗原性療法（複数可）（例えば、治療有効量の）を対象に投与することをさらに含む。いくつかの態様では、本明細書に記載の開示の化合物または組成物を、追加の療法（複数可）の前に投与する。いくつかの態様では、本明細書に記載の開示の化合物または組成物を、追加の療法（複数可）の後に投与する。いくつかの態様では、本明細書に記載の開示の化合物または組成物を、追加の療法（複数可）と同時に投与する。
【０１９７】
投与する薬剤の治療有効量は、本明細書で提供するガイダンス及び当技術分野で公知の他の方法を使用して、当業者の臨床医によって決定され得る。例えば、好適な用量は、１回の治療あたり約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１ｍｇ／ｋｇ体重であり得る。特定の薬剤、対象、及び疾患に対する用量の決定は、十分に当業者の能力の範囲内である。好ましくは、用量は有害な副作用を引き起こさないか、または最小限の副作用を生じさせる。
【０１９８】
本開示の化合物、本明細書に記載の組成物、抗原、または他の治療薬は、それぞれ、化合物、抗原及び／または治療薬、ならびに治療しようとする特定の疾患に応じて、例えば、経口、摂食、局所、経皮、直腸、非経口（例えば、動脈内、静脈内、筋肉内、皮下注射、皮内注射）、静脈内注入、及び吸入（例えば、気管支内、鼻腔内または経口吸入、鼻腔内点滴）の投与経路を含む様々な投与経路を介して投与することができる。投与は、局所性または全身性であり得る。好ましい投与様式は、特定の化合物または薬剤に応じて様々に異なり得る。
【０１９９】
いくつかの態様では、投与（例えば、本開示の化合物または本明細書に記載の組成物及び／または抗原の）は経口である。いくつかの態様では、投与（例えば、本開示の化合物または本明細書に記載の組成物及び／または抗原の）は静脈内である。いくつかの態様では、投与（例えば、本開示の化合物または本明細書に記載の組成物及び／または抗原の）は皮下である。
【０２００】
本明細書に記載の開示の化合物または組成物は、抗原療法に対する免疫不寛容が知られていない対象に本明細書に記載の開示の化合物または組成物を抗原療法と共投与する場合と同様に、本明細書に開示の方法に従って予防的に投与することができる。本明細書に記載の本開示の化合物または組成物は、同様にまたは代替的に、対象が抗原に対する免疫不寛容（例えば、アレルギー反応、移植片拒絶）を示した場合のように、本明細書に開示の方法に従って治療的に投与することができる。したがって、いくつかの態様では、例えば対象は抗原に対してナイーブであるため、対象は抗原に対する既知の免疫不寛容を有していない。いくつかの態様では、対象は、抗原が投与した後、及び／または抗原に曝露した後、抗原に対する既知の免疫不寛容を有していない。いくつかの態様では、対象は、抗原に対して免疫不寛容である、例えば、抗原の投与及び／または曝露後に免疫不寛容を生じるか、または抗原に対して本質的に免疫不寛容である。
【０２０１】
本開示の化合物または本明細書に記載の組成物を抗原療法の第１の用量と共に投与する場合と同様に、抗原への第１の曝露時に、本開示の化合物または本明細書に記載の組成物を本明細書に開示の方法に従って投与（例えば、同時投与）することができる。さらに、または代替として、本開示の化合物または本明細書に記載の組成物を抗原療法の第２の、またはさらなる追加の用量（例えば、反復用量）と共に投与する場合と同様に、抗原への第２の、またはさらなる曝露時に、本開示の化合物または本明細書に記載の組成物を本明細書に開示の方法に従って投与（例えば、同時投与）することができる。

【０２０２】
本明細書に記載の方法は、対象の生涯にわたって、長期間、例えば、本明細書に記載の抗原療法で疾患、障害、または病態を治療するのに必要な期間、抗原に対する免疫不寛容を軽減することを目的とする。したがって、本明細書に記載の方法のいくつかの態様では、方法は、抗原またはその免疫原性断片（例えば、治療有効量の抗原療法などの抗原療法）を、本開示の化合物または本明細書に記載の組成物の非存在下で対象に投与することをさらに含む。
【０２０３】
しかしながら、対象の免疫不寛容は、本明細書に記載の方法の後、例えばその後の抗原への曝露（複数可）の後、時間の経過と共に増加する可能性がある。そのような場合、本明細書に記載の方法を、例えば、「ブースター」ワクチンが繰り返されるのと同じように繰り返して、対象を抗原に対して再免疫寛容化することができる。
【０２０４】
本開示の化合物、または本明細書に記載の他の治療薬は、化合物、及び治療しようとする特定の疾患に応じて、例えば、経口、摂食、局所、経皮、直腸、非経口（例えば、動脈内、静脈内、筋肉内、皮下注射、皮内注射）、静脈内注入、及び吸入（例えば、気管支内、鼻腔内または経口吸入、鼻腔内点滴）の投与経路を含む様々な投与経路を介して投与することができる。投与は、局所性または全身性であり得る。いくつかの実施形態では、投与（例えば、本開示の化合物の）は経口である。いくつかの実施形態では、投与（例えば、本開示の化合物の）は静脈内である。好ましい投与様式は、特定の化合物または薬剤に応じて様々に異なり得る。通常、本開示の化合物または他の治療薬を、注入（例えば、持続注入）として、同様にまたは代替的に、１日あたり約１～約６回（例えば、１、２、３、４、５、または６回）投与する。いくつかの態様では、投与（例えば、本開示の化合物の）は、ＱＤまたはＢＩＤ（例えば、ＱＤ）である。いくつかの態様では、投与（例えば、本開示の化合物の）は毎日である。
【０２０５】
本明細書に記載されるような経口投与されたリポソームは、リンパ節に到達し、リンパ節においてＢ細胞及びＴ細胞を含む免疫細胞と共局在することができることが本明細書で示される。したがって、本明細書ではまた、複数の脂質粒子（例えば、固形脂質粒子）を含有する治療有効量の組成物を対象に経口投与することを含む、治療薬（例えば、本開示の化合物）を、対象のリンパ節へ送達する方法を提供し、その場合、各脂質粒子は、少なくとも１つのリン脂質（例えば、ジミリストイルホスファチジルコリン（ＤＭＰＣ）中にC_4－C_{30}アシル鎖、例えば、飽和C_4－C_{30}アシル鎖を含有するリン脂質）、及び脂質粒子の脂質二重層に埋め込むことができる治療薬（例えば、本開示の化合物）を含む。
【０２０６】
本開示の化合物または他の治療薬は、約０．００１ｍｇ／ｋｇ体重～約１００ｍｇ／ｋｇ体重の範囲の用量で、あるいは、約１ｍｇ／用量～約５，０００ｍｇ／用量の範囲の用量で４～１２０時間ごとに、または特定の薬剤の要件に従って投与することができる。例えば、好適な用量は、１回の治療あたり約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１ｍｇ／ｋｇ体重であり得る。いくつかの態様では、好適な用量（例えば、１日の用量）は、治療あたり約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、例えば、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～２．５ｍｇ／ｋｇ、または約０．２ｍｇ／ｋｇ～約２．４ｍｇ／ｋｇ体重である。好適な用量は、約０．００１ｍｇ／回～約１００ｍｇ／用量、約０．０１ｍｇ／用量～約１００ｍｇ／用量、約０．１ｍｇ／用量～約５０ｍｇ／用量、約０．１ｍｇ／用量～約１０ｍｇ／用量、約０．５ｍｇ／用量～約５０ｍｇ／用量、約１ｍｇ／用量～約１０，０００ｍｇ／用量、約１ｍｇ／用量～約７，５００ｍｇ／用量、約１ｍｇ／用量～約５，０００ｍｇ／用量、約１０ｍｇ／用量～約２，５００ｍｇ／用量、または約１００ｍｇ／用量～約１，０００ｍｇ／用量

であり得る。いくつかの態様では、好適な用量（例えば、１日の用量）は、約１０ｍｇ／用量～約１，０００ｍｇ／用量、例えば、約１５ｍｇ／用量～約１，０００ｍｇ／用量、約１０ｍｇ／用量～約５００ｍｇ／用量、約１０ｍｇ／用量～約２５０ｍｇ／用量、または約１５ｍｇ／用量～約１５０ｍｇ／用量である。

【０２０７】

上記の用量よりも低いまたは高い用量が必要な場合がある。任意の特定の患者に対する具体的な投与量及び治療レジメンは、例えば、使用する具体的な薬剤の活性、年齢、体重、全体的な健康状態、性別、食事、投与時間、排泄速度、薬物の組み合わせ、疾患、病態または症状の重症度及び経過、疾患、病態または症状に対する対象の素因、ならびに治療を行う医師の判断を含む、様々な因子に依存する。特定の薬剤、対象、及び疾患、障害、または病態に対する用量の決定は、当業者の能力の範囲内である。

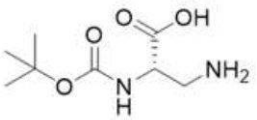
【実施例】

【０２０８】

実施例１．化合物１及び化合物２の合成

化合物１及び化合物２の合成は、共通の出発物質として以下のＢｏｃ－Ｄａｐ－ＯＨ（Ｂｏｃ－Ｄａｐ－ＯＨ）を用いた：

【化５】

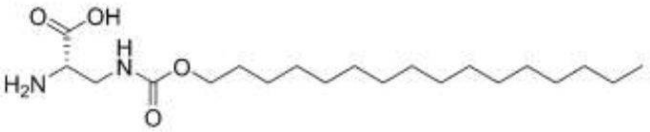


（Ｂｏｃ－Ｄａｐ－ＯＨ）。

【０２０９】

化合物１：（Ｓ）－２－アミノ－３－（（（ヘキサデシルオキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸

【化６】



【０２１０】

Ｂｏｃ－Ｄａｐ－ＯＨ（０．５００ｇ）を０℃で１０％炭酸ナトリウム溶液（７ｍＬ）に溶解し、ジオキサン（７ｍＬ）中のクロロギ酸セチル（０．８６６ｇ）の溶液を０℃で滴下した。反応混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで室温（ＲＴ）で１．５時間撹拌した。次いで、反応物を６０ｍＬの水でクエンチした。不均一な混合物をエーテルで抽出した。固体を水層とエーテル層の間に懸濁した。水層を分離し、固体を濾過し、過剰のエーテルで洗浄した。固体を水に懸濁し、ｐＨ１に酸性化し、ＥｔＯＡｃ（２×３５ｍＬ）で直ちに抽出した。分離した有機層を水（３×２０ｍＬ）及びブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して、（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（（（ヘキサデシルオキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸を得た。

【０２１１】

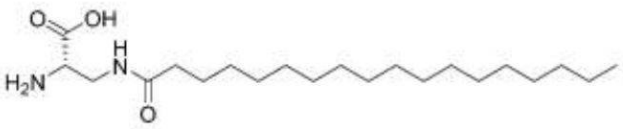
（Ｓ）－２－アミノ－３－（（（ヘキサデシルオキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸ＨＣｌ塩を生成するために、４Ｎ　ＨＣｌ／ジオキサン（７ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（（（ヘキサデシルオキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸（０．４２３ｇ）の溶液を０℃で２．５時間撹拌した。続いて、溶媒を減圧下で除去して、（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（（（ヘキサデシルオキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸を得た。７０℃、真空

下にて５時間、微量の溶媒をさらに除去した。

【０２１２】

化合物２：（Ｓ）－２－アミノ－３－ステアラミドプロパン酸

【化７】



【０２１３】

Ｂｏｃ－Ｄａｐ－ＯＨ（０．５００ｇ）を０℃で１０％炭酸ナトリウム溶液（７ｍＬ）に溶解し、ジオキサン（７ｍＬ）中の塩化ステアロイル（０．８６ｇ）の溶液を０℃で滴下した。白色の沈殿物で濃くなった反応混合物を、０℃で１０分間撹拌し、次いで室温で２時間撹拌した。反応物を６０ｍＬの水でクエンチした。エーテルを添加し、溶液を乳化した。さらにエーテルを添加した。エマルジョンをエーテル（３×２５ｍＬ）で洗浄した。エマルジョンをｐＨ１に酸性化すると、エーテル層が分離し、水層が濁質となった。エーテル層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して、（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ステアラミド）プロパン酸を得た。

【０２１４】

（Ｓ）－２－アミノ－３－ステアアミドプロパン酸ＨＣｌ塩を生成するために、４ＮＨＣｌ／ジオキサン（９ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ステアラミド）プロパン酸（０．５０２ｇ）の溶液を０℃で２．５時間撹拌した。エーテルを添加した。沈殿した化合物を濾過し、過剰のエーテルで洗浄した。高真空下で微量の溶媒を一晩除去した。

【０２１５】

実施例２．リポソーム合成

リポソーム調製の前日に、図１に示す決定木に基づいて合成経路を決定した。オプションＡ及びＢでは、活性成分を適切な溶媒（例えば、クロロホルム（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ，＃６５０４９８－１Ｌ，Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ））に溶解し、琥珀色のガラスバイアルに入れて－８０℃で保存した。オプションＣでは、原液をリポソーム調製の日まで作製しなかった。

【０２１６】

リポソーム調製の日に、ベース脂質及び活性成分の量を計算した。オプションＡでは、被験物質をクロロホルムに溶解した場合、被験物質の所望のモル濃度を得るために必要な被験物質の体積を計算した。また、残りのモル比を構成するのに必要なベース脂質の量も計算した。例えば、被験物質：ベース脂質のモル比が３０：７０の場合、ベース脂質の量は、被験物質の量に７０を乗じ、３０で割ったものである。適切な量の被験物質及びベース脂質を、５ｍｌまたは１５ｍｌの丸底フラスコに等分し、１～２ｍｌのクロロホルムを添加した。

【０２１７】

オプションＢでは、被験物質及びベース脂質を非混和性溶媒に溶解した場合、または２つの溶媒が異なる温度及び真空設定（例えば、ＤＭＳＯ及びクロロホルム）を必要とする場合、所望のモル濃度を得るために必要な被験物質の量とベース担体脂質の量を、オプションＡと同様に計算した。より低い温度及び真空を必要とする溶媒に物質を添加する前に、より高温及び高真空を必要とする溶媒でエバポレーションを開始した。温度及び真空は、それに応じて調整した。

【０２１８】

オプションＣでは、被験物質が水溶性であった場合、リポソームは１００％ベース脂質で構成された。ベース脂質の量は、完全に合成されたリポソームに充填する被験物質の量

に基づいて決定した。例えば、被験物質：ベース脂質のモル比が３０：７０の場合、被験物質の量に１００を乗じ、３０で割って、ベース脂質の量を求めた。適切な量のベース脂質を、５ｍｌまたは１５ｍｌの丸底フラスコに等分し、１～２ｍｌのクロロホルムを添加した。

【０２１９】

丸底フラスコを回転蒸発装置（Ｖ１００及びＩ１００真空ポンプ及びインターフェースを備えたＲ１００回転蒸発装置，ＢＵＣＨＩ　Ｌａｂｏｒｔｅｃｈｎｉｋ　ＡＧ，Ｆｌａｗｉｌ，Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ）に取り付け、調節可能なアームを下降させることによってフラスコの一部を水浴に浸漬した。真空ポンプをオンにした。丸底フラスコを回転させるために、回転シャフトをオンにし、速度を「３」に設定した。フラスコ中の溶媒の泡立ち／沸騰を回避するために、真空を必要に応じて減少させた。均一な乾燥膜が形成されたら、回転シャフトをオフにした。オプションＢでは、第２の物質を含有する第２の溶媒を添加し、上記のステップを繰り返した。

【０２２０】

再水和のために、適切な水性緩衝液（例えば、ＰＢＳ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ（Ｇｉｂｃｏ），＃１００１００４９，Ｗａｌｔｈａｍ，ＭＡ））を添加した（オプションＡまたはＢでは１ｍｌ、オプションＣでは０．５ｍｌ、必要に応じてｐＨを調整した）。丸底フラスコを、溶液が乳濁状／濁質になるまでボルテックスした。フラスコを回転蒸発装置に取り付け直し、フラスコの底が水浴に浸漬されるようにアームを下降させた。回転シャフトをオンにし、「３」に設定したが、ポンプはオンにしなかった。１５分後、脂質膜を完全に水和し、リポソームを形成し、サイジングの準備を整えた。

【０２２１】

押出し及びサイジングのために、手動押出機（Ａｖａｎｔｉ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ，Ａｌｅｘａｎｄｒｉａ，ＶＡ、ＡＶＡＮＴＩ手動押出機；６１００２３－１ＥＡ，ＰＣ膜０．８μｍ：６１０００９－１ＥＡ）を組み立てた。手動押出機により供給された２つのシリンジの一方に、全容量（１ｍｌ以下）を吸引させた。リポソーム調製物を２０回押し出した。最終的な押出リポソーム製剤を移し、被験物質の最終的な所望のモル濃度を得るために、必要に応じて体積を組成した。

【０２２２】

実施例３．リポソームを含有する経口投与された化合物２のリンパ取り込み及び免疫細胞共局在に対するアシル鎖長及び飽和の効果

経口経路は、患者に優しい投与経路である。また、腸間膜リンパ節を介して免疫系を標的化するユニークな機会を提供し、これにより、免疫調節療法を投与する際に有用であることが証明され得る。リポソーム膜の脂質二重層に広がるように設計された新規両親媒性分子である化合物２は、ＴＩＭアゴニストであると考えられる。化合物２を用いた予備スクリーニングは、薬理学的に活性であり、実際にｉｎ　ｖｉｔｒｏ及びｉｎ　ｖｉｖｏで寛容原性免疫応答を誘発し得ることを示した。化合物２は、ｉｎ　ｖｉｖｏでＦｏｘＰ３$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞を増加させることができ（実施例５）、ｉｎ　ｖｉｔｒｏではＦｏｘＰ３$^{+}$／ＴＩＭ３$^{+}$ＣＤ４　Ｔ細胞を増加させることができる（実施例４）。

【０２２３】

Ｂ細胞結合のための皮質の濾胞及びＴ細胞結合のための傍皮質の濾胞の両方を標的とし得るリポソーム製剤を最適化することが目標であった。ホスファチジルコリン（ＰＣ）頭部基を有する天然リン脂質をベース脂質として選択した。これは、部分的に、ＰＣの中性電荷によるものであった。リポソームの経口投与後のリンパ取り込み及び免疫細胞共局在に対する異なるアシル鎖長及び飽和レベルの効果をｉｎ　ｖｉｖｏで評価した。

【０２２４】

表１に、本実験で使用した材料及び試薬を示す。

【表１】

表1

マウス BC57BL6	The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME
1,1'-ジオクタデシル-3,3,3',3'-テトラメチルインドジカルボシアニン過塩素酸(DilC$_{18}$(5))遠赤色蛍光色素	Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA
1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン 14:0 (DMPC)	AVANTI Polar Lipids Inc., Birmingham, AL
1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン 18:1 Δ9-シス PC (DOPC)	
1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン 18:0 (DSPC)	
1-パルミトイル-2-オレオイル-グリセロ-3-ホスホコリン 16:0～18:1 (POPC)	
蛍光色素結合(FITC)-CD45R	Thermo Fisher Scientific (Invitrogen), Waltham, MA
蛍光色素結合(FITC)-TCR-β	
DAPI 封入培地	Vector Laboratories, Burlingame, CA

【０２２５】

脂質：ＤｉｌＣ１８（５）－ＤＳ蛍光色素比をｉｎ ｖｉｔｒｏ最適化するために、ＤＭＰＣリポソーム（ＡＶＡＮＴＩ Ｐｏｌａｒ Ｌｉｐｉｄｓ Ｉｎｃ．，Ｂｉｒｍｉｎｇｈａｍ，ＡＬ）を実施例２に記載のように調製した。脂質膜を、様々な濃度のＤｉｌＣ１８（５）－ＤＳ蛍光色素（１００ｎＭ～２μＭ）を含有するＰＢＳで水和した。９６ウェルプレートにおいてＥｘ／Ｅｍ ６５０ｎｍ／６７０ｎｍで蛍光強度を測定して、信頼性の高い蛍光測定値を得るために必要とされるＤｉｌＣ１８（５）の最低濃度を同定した。

【０２２６】

被験物質を以下のように調製した。化合物２をＤＭＳＯに溶解した。実施例２に記載の化合物２：脂質のモル比３０：７０で、４つの異なる製剤（表１の各脂質に対して１つ）を調製した。１００ｎＭのＤｉｌＣ$_{18}$（５）色素を含有するＰＢＳを使用して、脂質膜を水和した。各調製物について、９６ウェルプレート中でＥｘ／Ｅｍ ６５０ｎｍ／６７０ｎｍで蛍光強度を測定した。

【０２２７】

動物（１群あたりｎ＝３）に、１６０μＭの各蛍光リポソーム２００μｌを経口胃管栄養法により投与した。全ての動物に、蛍光強度に関係なく、同じ用量の脂質を投与した。対照群には、１００ｎＭのＤｉｌＣ$_{18}$（５）を含有するＰＢＳ２００μｌを経口胃管栄養法により投与した。各リポソーム製剤のリンパ管取り込み及び免疫細胞共局在を定量するために、経口胃管栄養後６０分で動物を殺処分した。腸間膜リンパ節を抽出し、切片化、標識、及び画像化のためのｏｐｔｉｍａｌ ｃｕｔｔｉｎｇ ｔｅｍｐｅｒａｔｕｒｅ（ＯＣＴ）コンパウンド中に保存した。

【０２２８】

Ｔ細胞及びＢ細胞を染色するために、腸間膜リンパ節を経口胃管栄養の６０分後に切除

し、ＯＣＴコンパウンド中でスナップ凍結した。１０マイクロメートルの切片を－２０℃で切断し、２％パラホルムアルデヒド（ＰＦＡ）中で室温にて１５分間、凍結切片を固定した。切片を１×ＰＢＳ中で洗浄し、続いて、１×ＰＢＳ中のＣＤ４５ＲまたはＴＣＲ－βのいずれかの希釈率１：１００での蛍光色素結合（ＦＩＴＣ）一次抗体と共に４℃で一晩インキュベーションした。翌日、スライドを１×ＰＢＳ中で３回洗浄し、ＤＡＰＩ含有封入培地で封入した。

【０２２９】

蛍光イメージングのために、腸間膜リンパ節の染色された切片を落射蛍光顕微鏡（Ｎｉｋｏｎ　Ｅ－８００；Ｎｉｋｏｎ　Ｉｎｃ．，Ｍｅｌｖｉｌｌｅ，ＮＹ）の下で可視化した。ＤｉｌＣ－１８（５）－ＤＳ蛍光色素（赤）についてはチャネルＣｙ５（Ｅｘ／Ｅｍ　６５０ｎｍ／６７０ｎｍ）を、ＣＤ４５ＲまたはＴＣＲ－β（緑）についてはチャネルＦＩＴＣ（Ｅｘ／Ｅｍ　４９４ｎｍ／５１８ｎｍ）を、及び核（青）についてはチャネルＤＡＰＩ（Ｅｘ／Ｅｍ　３５８ｎｍ／４６１ｎｍ）を用いて、画像化を行った。

【０２３０】

免疫蛍光の目視検査により、リンパ節切片内のリポソームの配置、ならびにＢ細胞及びＴ細胞との共局在レベルの非常に良好な定性的検出が得られた。しかしながら、目視検査では、表２に認められるような、各リポソームの蛍光強度の差は説明されなかった。さらに、目視検査では、リポソーム製剤間の客観的差別化は不可能であった。客観的評価のために、共局在分析を行い、共局在の割合を求めた。

【０２３１】

リポソームとＢ細胞及びＴ細胞との共局在をＩｍａｇｅＪで測定した。各チャネルの画像（ＦＩＴＣ、Ｃｙ５、及びＤＡＰＩ）をマージした。マージされた画像を、黄色スペクトル（緑色（免疫細胞）と赤色（リポソーム）が共局在していた領域を表す）を閾値処理することによって、共局在の面積百分率を計算した。画像解析から定量化した結果を、対照群から得られたバックグラウンドを差し引くことによって正規化した（遊離ＤｉｌＣ－１８（５）－ＤＳ色素のみで処理した）。各リポソームの異なる蛍光強度に対する補正を、以前に記載したように各リポソームの蛍光強度（ＦＩ）に対する画像の閾値処理の結果を正規化することによって実施して、各切片について補正された平均ＦＩを得た。

【０２３２】

組織の切片が均質でなかったため、免疫蛍光染色では１つの切片から別の切片への高いばらつきが生じると予想された。リポソーム／免疫細胞相互作用の有効性を判定するために、共局在領域の平均ＦＩを、以下の式を用いて免疫細胞の平均ＦＩに対して正規化した：

【数３】

$$\text{共局在} = \frac{\text{各切片についての補正平均}FI}{\text{各切片における免疫細胞の平均}FI}$$

【０２３３】

遊離色素／免疫細胞共局在がそれらの切片では観察されなかったため、遊離色素対照群を除く全ての群の全ての切片について共局在の分析を行った。

【０２３４】

１００ｎＭ～２μＭの範囲の濃度でのＰＢＳ中のＤｉｌＣ$_{18}$（５）の蛍光強度測定により、水性媒体中での色素の蛍光が、リポソームに一旦取り込まれた場合の蛍光と比較して不十分であることが確認された（表２）。遊離色素の相対蛍光強度（ＲＦＩ）は、１００ｎＭ～１μＭの濃度範囲で低いままであった。２μＭでは、ＤｉｌＣ$_{18}$（５）の蛍光はＰＢＳ中で増加したが、リポソームＤｉｌＣ$_{18}$（５）よりも低いままであった。リポソーム製剤中のＤｉｌＣ$_{18}$（５）のＲＦＩは、ＰＢＳ中の色素のＲＦＩと比較して、１００～５００ｎＭの範囲で＞２０００％増加した。これは、１μＭ色素を含むリポソーム

製剤ではさらに大きかった。ＲＦＩは、２μＭリポソーム製剤中で減少していたが、これは、色素の自己消光またはそのような高濃度でのリポソームへの取り込みが不十分であることの結果であり得る（表２）。このスクリーニングの結果は、１００ｎＭのＤｉｌＣ$_{18}$（５）がリポソームの蛍光を検出するのに十分であること、さらに、その濃度でのＰＢＳ中の色素の不十分なＲＦＩは、遊離色素を除去するための精製ステップが必要でないことを示唆している。

【表２】

表２．　色素濃度の関数としての相対蛍光強度（ＲＦＩ）

	RFI	
色素濃度	遊離(PBS)	リポソーム(DMPC)
100nM	0.19	5.37
200nM	0.12	7.05
500nM	0.02	5.39
1μM	0.39	40.08
2μM	6.83	12.75

【０２３５】

各リポソーム製剤の蛍光強度測定により、それらの間の差異が明らかとなった。不飽和ＤＯＰＣ及びＰＯＰＣで作製したリポソーム（それぞれ、７３．２及び６１．８）は、飽和ＤＭＰＣ及びＤＳＰＣで作製したリポソーム（それぞれ、３５．８及び２０．４）よりも高いＲＦＩを有していた（表３）。

【表３】

表３．　リポソームによる相対蛍光強度（ＲＦＩ）

製剤	DMPC	DOPC	DSPC	POPC
RFI	35.2	72.8	20.6	60.2
	36.6	73.4	20.6	60.3
	35.7	73.3	20.0	64.9
平均	35.8	73.2	20.4	61.8
SD	0.7	0.3	0.4	2.7

【０２３６】

切片化及び免疫蛍光染色は、遊離色素対照群由来の１つの試料を除く全ての試料について成功した。染色すると、この試料は、腸間膜リンパ節ではなく、腸間膜脂肪に関する試料であったことが明らかとなった。他の全ての切片は、画像分析に対して染色することに成功した。

【０２３７】

免疫蛍光染色を行って、Ｂ細胞とリポソームの共局在を評価した。ＦＩＴＣ結合抗ＣＤ４５Ｒは全ての試料で観察されたが、これはＢ細胞が存在することを示していた。成熟（明）及び未成熟（暗）Ｂ細胞の両方が、すべての処理群由来のすべての切片で認められた。一部の切片では、Ｂ細胞は、おそらくリンパ節の皮質（図２Ａの矢印）において、Ｂ細胞のリンパ節空隙の領域（例えば、傍皮質または髄質）を表す暗中心の周りにクラスター化された。

【０２３８】

１００ｎＭのＤｉｌＣ１８（５）を含有する２００μｌのＰＢＳの経口投与６０分後のリンパ節取り込み及びＢ細胞共局在を評価した。ＤＡＰＩ染色は、リンパ節切片の一般的な構造を示す。ＣＤ４５Ｒ－ＦＩＴＣは、Ｂ細胞の局在を示す。ＤｉｌＣ１８（５）蛍光を検出するＣｙ５チャネルは、１つの試料においてシグナルを示し、主に切片の外周に集

中していた（図２Ｂ、Ｍ２、ＤｉｌＣ１８（５）パネルを参照のこと）。しかしながら、共局在は観察されなかった（図２Ｂ、Ｍ２、ＣＤ４５Ｒ－ＦＩＴＣ／ＤｉｌＣ１８（５）パネル）。ＤｉｌＣ１８（５）は、他の試料由来のリンパ節では検出されなかった（図２Ｂ、Ｍ３）。

【０２３９】

１６０μＭの化合物２／ＤＭＰＣ　ＤｉｌＣ１８（５）－ＤＳ標識リポソーム２００μｌの経口投与６０分後のリンパ節取り込み及びＢ細胞共局在を評価した。ＤＡＰＩ染色は、リンパ節切片の一般的な構造を示す。ＣＤ４５Ｒ－ＦＩＴＣは、Ｂ細胞の局在を示す。ＤｉｌＣ１８（５）蛍光を検出するＣｙ５チャネルは、リンパ節へのＤＭＰＣリポソーム浸透を示した。ＦＩＴＣチャネルとＣｙ５チャネルのマージは、Ｂ細胞とＤＭＰＣリポソームの共局在を示した（図２Ｃの矢印、ＣＤ４５Ｒ－ＦＩＴＣ／ＤｉｌＣ１８（５）パネルを参照のこと）。ＤＭＰＣ共局在は、主に明るい蛍光領域で生じていたが、これは成熟Ｂ細胞との共局在を示唆するものであった。

【０２４０】

１６０μＭの化合物２／ＤＯＰＣ　ＤｉｌＣ$_{18}$（５）－ＤＳ標識リポソーム２００μｌの経口投与６０分後のリンパ節取り込み及びＢ細胞共局在を評価した。リンパ節切片の一般的な構造を示すために、ＤＡＰＩ染色を使用した。Ｂ細胞の局在を示すために、ＣＤ４５Ｒ－ＦＩＴＣを使用した。リンパ節へのＤＭＰＣリポソーム浸透を示すために、ＤｉｌＣ$_{18}$（５）蛍光を検出するＣｙ５チャネルを使用した。ＦＩＴＣチャネルとＣｙ５チャネルのマージは、Ｂ細胞とＤＯＰＣリポソームの共局在を示した。ＤＭＰＣとは異なり、ＤＯＰＣは、リンパ節の中へより深く浸透したようであった。共局在は、明るい蛍光領域及び暗い蛍光領域の両方で認められ、これは、成熟Ｂ細胞及び未成熟Ｂ細胞の両方での共局在を示唆するものであった（図２Ｄの矢印、ＣＤ４５Ｒ－ＦＩＴＣ／ＤｉｌＣ$_{18}$（５）パネルを参照のこと）。

【０２４１】

１６０μＭの化合物２／ＤＳＰＣ　ＤｉｌＣ$_{18}$（５）－ＤＳ標識リポソーム２００μｌの経口投与６０分後のリンパ節取り込み及びＢ細胞共局在を評価した。ＤＡＰＩ染色は、リンパ節切片の一般的な構造を示す。ＣＤ４５Ｒ－ＦＩＴＣは、Ｂ細胞の局在を示す。ＤｉｌＣ$_{18}$（５）蛍光を検出するＣｙ５チャネルは、リンパ節へのＤＳＰＣリポソーム浸透を示した。ＦＩＴＣとＣｙ５のマージは、Ｂ細胞とＤＳＰＣリポソームの共局在を示した。ＤＯＰＣと同様に、ＤＳＰＣはリンパ節の深くまで浸透したようであった。共局在は、明るい蛍光領域及び暗い蛍光領域の両方で認めることができたが、これは、成熟Ｂ細胞及び未成熟Ｂ細胞の両方での共局在を示唆するものであった（図２Ｅの矢印、ＣＤ４５Ｒ－ＦＩＴＣ／ＤｉｌＣ$_{18}$（５）パネルを参照のこと）。

【０２４２】

１６０μＭの化合物２／ＰＯＰＣ　ＤｉｌＣ$_{18}$（５）－ＤＳ標識リポソーム２００μｌの経口投与６０分後のリンパ節取り込み及びＢ細胞共局在を評価した。リンパ節切片の一般的な構造を示すために、ＤＡＰＩ染色を使用した。Ｂ細胞の局在を示すために、ＣＤ４５Ｒ－ＦＩＴＣを使用した。ＤｉｌＣ$_{18}$（５）蛍光を検出するＣｙ５チャネルは、リンパ節へのＰＯＰＣリポソーム浸透を示した。ＦＩＴＣチャネルとＣｙ５チャネルのマージは、Ｂ細胞とＰＯＰＣリポソームの共局在を示した。ＤＯＰＣ及びＤＳＰＣと同様に、ＰＯＰＣはリンパ節の深くまで浸透したようであった。共局在は、明るい蛍光領域及び暗い蛍光領域の両方で認められ、これは、成熟Ｂ細胞及び未成熟Ｂ細胞の両方での共局在を示唆するものであった（図２Ｆ、ＣＤ４５Ｒ－ＦＩＴＣ／ＤｉｌＣ$_{18}$（５）パネルの矢印を参照のこと）。

【０２４３】

Ｂ細胞の共局在を分析した。分析した切片におけるＢ細胞の平均化された平均蛍光強度（ＦＩ）は、全ての群で同様であった：ＤＭＰＣについては１７．８（５．９）（平均（ＳＤ））、ＤＯＰＣについては１６．３（８．７）、ＤＳＰＣについては１８．３（７．８）、ＰＯＰＣについては２５．４（８．８）。全ての製剤について、未補正及び補正さ

れた平均ＦＩ面積の両方が高いばらつきを示した。しかしながら、局在の割合は、各切片におけるＢ細胞の数に関して補正したことから、より少ないばらつきを示した（表４）。飽和脂質（ＤＳＰＣまたはＤＭＰＣ）で製剤化したリポソームは、不飽和脂質（ＤＯＰＣまたはＰＯＰＣ）で製剤化したリポソームよりも良好なＢ細胞共局在を有していた。共局在の割合（平均（ＳＤ））は、ＤＳＰＣでは２０．２％（３．９％）であり、ＤＭＰＣでは１０．３％（０．８％）であった一方で、共局在の割合は、ＤＯＰＣでは６．８％（２．５％）であり、ＰＯＰＣでは５．０％（１．６％）であった。統計解析により、ＤＳＰＣリポソームが他の３つの製剤よりも統計的に良好であることが示された（図２Ｇ）。

【表４】

表4.　脂質型によるB細胞／リポソーム共局在の割合

	B細胞平均FI	各製剤のRFI	共局在領域の平均FI	共局在領域の補正平均FI	共局在(%)	平均	SD
DMPC	15.8 24.4 13.2	35.8	56.5 98.5 45.7	1.6 2.8 1.3	10.0 11.3 9.7	10.3	0.8
DOPC	22.4 20.3 6.4	73.2	76.5 89.5 44.6	1.0 1.2 0.6	4.7 6.0 9.6	6.8	2.5
DSPC	24.8 20.6 9.6	20.4	80.4 98.0 42.0	3.9 4.8 2.1	15.9 23.3 21.5	20.2	3.9
POPC	27.2 33.2 15.8	61.8	55.6 131.0 50.8	0.9 2.1 0.8	3.3 6.4 5.2	5.0	1.6

【０２４４】

ＦＩＴＣ結合抗ＴＣＲβは全ての試料で観察されたが、これはＴ細胞が存在することを示していた。大部分の切片において、Ｔ細胞は、全体に均一に分布していることが分かった。Ｔ細胞は、リンパ節の傍皮質に局在すると予想された。しかしながら、局在構造は、一部の切片で観察されたが、全ての切片で観察されたわけではなかった（図２Ｈ）。

【０２４５】

１００ｎＭのＤｉｌＣ$_{18}$（５）を含有する２００μｌのＰＢＳの経口投与６０分後のリンパ節取り込み及びＴ細胞共局在を評価した。ＤＡＰＩ染色は、リンパ節切片の一般的な構造を示す。ＴＣＲβ－ＦＩＴＣはＴ細胞の局在を示す。ＤｉｌＣ$_{18}$（５）蛍光を検出するＣｙ５チャネルは、シグナルを示さず、これは、リンパ節への色素取り込みを示さないことを示した（図２Ｉ）。

【０２４６】

１６０μＭの化合物２／ＤＭＰＣ　ＤｉｌＣ$_{18}$（５）－ＤＳ標識リポソーム２００μｌの経口投与６０分後のリンパ節取り込み及びＴ細胞共局在を評価した。リンパ節切片の一般的な構造を示すために、ＤＡＰＩ染色を使用した。Ｔ細胞の局在を示すために、ＴＣＲβ－ＦＩＴＣを使用した。ＤｉｌＣ$_{18}$（５）蛍光を検出するＣｙ５チャネルは、リンパ節へのＤＭＰＣリポソーム浸透を示した。赤色の蛍光は、暗点を取り囲むクラスター内に見ることができる。ＦＩＴＣチャネルとＣｙ５チャネルのマージは、Ｔ細胞とＤＭＰＣリポソームの共局在を示した（図２Ｊ、ＴＣＲβ－ＦＩＴＣ／ＤｉｌＣ$_{18}$（５）パネルの矢印を参照のこと）。

【０２４７】

１６０μＭの化合物２／ＤＯＰＣ　ＤｉｌＣ$_{18}$（５）－ＤＳ標識リポソーム２００μｌの経口投与６０分後のリンパ節取り込み及びＴ細胞共局在を評価した。リンパ節切片の

一般的な構造を示すために、ＤＡＰＩ染色を使用した。Ｔ細胞の局在を示すために、ＴＣＲβ－ＦＩＴＣを使用した。ＤｉｌＣ$_{18}$（５）蛍光を検出するＣｙ５チャネルは、リンパ節へのＤＯＰＣリポソーム浸透を示した。ＤＭＰＣ処置群と同様に、赤色の蛍光は、暗点を取り囲むクラスター内で観察された。ＦＩＴＣチャネルとＣｙ５チャネルのマージは、Ｔ細胞とＤＯＰＣリポソームの共局在を示した（図２Ｋ、ＴＣＲβ－ＦＩＴＣ／ＤｉｌＣ$_{18}$（５）パネルの矢印を参照のこと）。

【０２４８】

１６０μＭの化合物２／ＤＳＰＣ　ＤｉｌＣ$_{18}$（５）－ＤＳ標識リポソーム２００μｌの経口投与６０分後のリンパ節取り込み及びＴ細胞共局在を評価した。リンパ節切片の一般的な構造を示すために、ＤＡＰＩ染色を使用した。Ｔ細胞の局在を示すために、ＴＣＲβ－ＦＩＴＣを使用した。ＤｉｌＣ$_{18}$（５）蛍光を検出するＣｙ５チャネルは、リンパ節へのＤＳＰＣリポソーム浸透を示した。ＤＯＰＣ及びＤＭＰＣ処置群と同様に、赤色の蛍光が円形クラスター内に検出された。しかしながら、赤色の蛍光は、リンパ節切片全体にわたってより全般的に分布していた。ＦＩＴＣチャネルとＣｙ５チャネルのマージは、Ｔ細胞とＤＳＰＣリポソームの共局在を示した（図２Ｌ、ＴＣＲβ－ＦＩＴＣ／ＤｉｌＣ$_{18}$（５）パネルの矢印を参照のこと）。

【０２４９】

１６０μＭの化合物２／ＰＯＰＣ　ＤｉｌＣ$_{18}$（５）－ＤＳ標識リポソーム２００μｌの経口投与６０分後のリンパ節取り込み及びＴ細胞共局在を評価した。リンパ節切片の一般的な構造を示すために、ＤＡＰＩ染色を使用した。Ｔ細胞の局在を示すために、ＴＣＲβ－ＦＩＴＣを使用した。ＤｉｌＣ$_{18}$（５）蛍光を検出するＣｙ５チャネルは、リンパ節へのＰＯＰＣリポソーム浸透を示した。ＤＳＰＣ処置群と同様に、赤色の蛍光が円形クラスター内に認められ、さらにリンパ節切片全体にわたってより全般的に分布していた。ＦＩＴＣチャネルとＣｙ５チャネルのマージは、Ｔ細胞とＤＳＰＣリポソームの共局在を示した（図２Ｍ、ＴＣＲβ－ＦＩＴＣ／ＤｉｌＣ$_{18}$（５）パネルの矢印を参照のこと）。

【０２５０】

Ｔ細胞の共局在を分析した。分析した切片におけるＴ細胞の平均化された平均蛍光強度（ＦＩ）は、全ての群の間で同様であり、ＤＭＰＣについては１３．７（７．７）、ＤＯＰＣについては１１．８（３．８）、ＤＳＰＣについては８．１（３．０）、ＰＯＰＣについては１１．９（３．３）（平均（ＳＤ））であった。未補正及び補正された平均ＦＩ面積の両方が、製剤に関係なくＢ細胞共局在を評価するために使用した切片において観察されたばらつきよりも大きいばらつきを示した。しかしながら、局在の割合は、ＤＭＰＣを除く全ての製剤について実質的により小さいばらつきを示した（表５）。異なる群の統計解析により、群間に差異がないことが示された。これは、主にＤＭＰＣ群のばらつきによって駆動される（図２Ｎで報告されるｇｌｏｂａｌ　ＡＮＯＶＡ）しかしながら、対比較により、ＤＳＰＣがＤＯＰＣ及びＰＯＰＣよりも統計的に良好であることが示された（図２Ｎ）。

【表５】

表5.　脂質型によるT細胞／リポソーム共局在の割合

	T細胞 平均FI	RFI	共局在領域の 平均FI	共局在領域の 補正平均FI	共局在 (%)	平均	SD
DMPC	5.1		104.0	2.9	57.1		
	19.8	35.8	81.6	2.3	11.5	26.9	26.2
	16.4		70.1	2.0	12.0		
DOPC	8.4		27.0	0.4	4.4		
	15.8	73.2	129.0	1.8	11.2	6.5	4.1
	11.2		30.9	0.4	3.8		
DSPC	8.0		44.0	2.2	27.1		
	5.2	20.4	21.0	1.0	19.8	23.6	3.7
	11.2		54.9	2.7	24.0		
POPC	8.8		51.6	0.8	9.5		
	11.6	61.8	54.0	0.9	7.5	7.6	1.8
	15.3		55.4	0.9	5.9		

【０２５１】

アシル鎖長及び飽和レベルは、リポソームの物理特性に影響を及ぼす。高い不飽和またはより短い鎖を有する脂質は、より低い融解温度を有する傾向があり、流体脂質膜を生成し得る。対照的に、飽和脂質及びより長いアシル鎖を有する脂質は、より高い融解温度を有する傾向があり、ゲル様脂質膜を有する固体リポソームを生成し得る。

【０２５２】

経口投与後、リポソームは腸内の吸収部位に完全に到達し、吸収され、輸入リンパ節に排出され、そこで免疫サンプリングを受けると予想される。データは、経口投与されたリポソームが腸間膜リンパ節に到達可能であるという考えを裏付けている。さらに、リンパ節内の免疫細胞への曝露は、アシル鎖長及び飽和レベルを変化させることによって向上した。

【０２５３】

ＤＭＰＣ及びＤＳＰＣは、いずれも飽和アシル鎖を有しており、いずれもＤＯＰＣ及びＰＯＰＣよりも性能が優れていた。さらに、その１８－炭素アシル鎖を有するＤＳＰＣは、１４－炭素アシル鎖を有するＤＭＰＣよりも性能が優れていた。ＤＳＰＣは、試験した全ての脂質の中で最も高い融解温度（T_m＝５５．６℃）を有する。ＤＳＰＣを用いて合成されたリポソームは、体温で固体であると予想される。化合物２を組み込んだ場合でも、ＤＳＰＣリポソームは、本試験で試験した他の全てのリポソームの中で最高の融解温度を有することが予想される。

【０２５４】

固体リポソームを有することの負の側面は、そのペイロードを充填する際の困難である。これは、同量のＤｉＬC_{18}（５）を含有する同じ緩衝液で再水和されているにもかかわらず、ＤＭＰＣ及びＤＳＰＣリポソームがいずれも、ＤＯＰＣ及びＰＯＰＣと比較して、蛍光が低いことから見ることができた。これは化合物２の充填に影響を与えるとは考えられない。化合物２はリゾリン脂質を模倣した１６個の炭素の尾部を有し、脂質として機能するように設計されており、水和ステップの前にリポソームの膜に組み込まれる。

【０２５５】

これらのデータは、経口投与されたリポソームによってリンパ系を標的化することが可能であることを示している。データはさらに、脂質担体に対して適切なアシル鎖を選択することが、リンパ節内の免疫細胞などの特定の構造を標的化するのに役立ち得ることを示

唆している。

【０２５６】

ＤＳＰＣリポソームは、ＤＭＰＣ、ＤＯＰＣ、及びＰＯＰＣよりも良好なＢ細胞共局在を有していた。Ｔ細胞共局在に関して、ＤＳＰＣは、ＤＯＰＣ及びＰＯＰＣよりも良好に機能したが、ＤＭＰＣとは統計的に差異がなかった。

【０２５７】

実施例４．マウスＴ細胞における化合物１及び化合物２のｉｎ ｖｉｔｒｏ用量反応分析

化合物１及び化合物２を、それぞれ、薬物対脂質のモル比３０：７０でジミリストイルホスファチジルコリン（ＤＭＰＣ）と共に製剤化した。リポソームを実施例２に従ってＰＢＳ中で合成した。

【０２５８】

ナイーブＣ５７ＢＬ／６マウス由来の脾細胞をＣＦＳＥで染色し、調製し、培養し、投与した。細胞を２×１０^{5}細胞／ウェルで播種した。ｌｏｇ２希釈スキームで４８μＭ～１．５μＭの各化合物を細胞に投与した。ＦｏｘＰ３$^{+}$／ＴＩＭ３$^{+}$ＣＤ４　Ｔ細胞の表現型分析を行う前に、細胞を７２時間インキュベートした。フローサイトメーター分析を実施して、化合物及び用量の関数としてのＦｏｘＰ３$^{+}$／ＴＩＭ３$^{+}$ＣＤ４　Ｔ細胞の割合の変化を評価した。濃度に対する応答を、（「Ｒ」の「ｄｒｃ」パッケージを使用して）４または５パラメータ対数ロジスティックモデルにフィッティングさせた。モデルフィッティングにより、ＥＣ$_{50}$とＥＣ$_{90}$値を取得した。

【０２５９】

インキュベーション期間の終わりに、細胞を顕微鏡で観察した。４８μＭの化合物１を投与した細胞は、健常には見えず、さらなる分析から除外した。他のすべての細胞は健常で、フローサイトメトリー分析に適しているように見えた。

【０２６０】

ＦｏｘＰ３$^{+}$／ＴＩＭ３$^{+}$二重陽性ＣＤ４　Ｔ細胞では、平均値が、低用量の化合物１及び化合物２の場合のそれぞれ３．６５％（ＳＤ＝０．２）及び３．２１％（ＳＤ＝１．４７）から、高用量の化合物１及び化合物２の場合のそれぞれ８．２６％（ＳＤ＝１．２）及び７．３６％（ＳＤ＝１．９）まで増加した。モデルのフィッティングを視覚的に検査すると、４パラメータの用量反応モデルが化合物２からのデータを取得するのに十分であることが示唆される。しかしながら、化合物１のプラトーの欠如に起因して、モデルは、Ｅｍａｘ及びＥＣ$_{50}$の信頼性のある推定値を与えることができなかった。モデルフィッティングを向上させるために、Ｅｍａｘを、化合物１及び化合物２の平均応答である７．９％に、それぞれ１０μＭ、ならびに１０及び３０μＭで、固定した。図３Ａは、データを４パラメータ用量反応モデルにフィッティングした結果のモデルを示す。表６は、モデルフィッティングにより得られたＥＣ$_{50}$とＥＣ$_{90}$の値をまとめたものである。

【表６】

表６．処置ごとに取得したモデルのＥＣ$_{50}$及びＥＣ$_{90}$値の概要：

処置	EC_{50}平均(SE)	EC_{90}平均(SE)
化合物１	13.4 (22)	15.0 (51)
化合物２	14.6 (5.8)	17.8 (13)

【０２６１】

化合物１及び化合物２はいずれも、ＦｏｘＰ３$^{+}$／ＴＩＭ３$^{+}$ＣＤ４　Ｔ細胞の用量依存的増加をもたらした。１０μＭの化合物１での処置では、低用量の化合物１よりもＦｏｘＰ３$^{+}$／ＴＩＭ３$^{+}$ＣＤ４　Ｔ細胞が１２６％増加した。同様に、３０μＭの化合物２での処置では、低用量の化合物２よりもＦｏｘＰ３$^{+}$／ＴＩＭ３$^{+}$ＣＤ４　Ｔ細胞が１２９％増加した。

【０２６２】
化合物１に存在するエステル結合が化合物２では置換されているため、化合物２は化合物１よりも安定性が高いと予想される。さらに、化合物２では、３０μＭの用量で化合物１と比較してｉｎ　ｖｉｔｒｏでの毒性が低いことが示された。化合物１及び化合物２はいずれも、さらなる開発のための魅力的な候補であるが、化合物２は、安定性及び製剤化の観点からいくつかの利点を有し得る。
【０２６３】
実施例５．マウスにおける化合物２によるＦｏｘＰ３$^{+}$ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞の増加
理論に束縛されるものではないが、化合物２と受容体のＴＩＭファミリーとの結合は、寛容原性免疫応答を誘導し、例えば、寛容原性ＦｏｘＰ３$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞（Ｔ－ｒｅｇ）を増加させると仮定されている。本実施例では、マウスにおける化合物２の単回経口投与の薬力学（ＰＤ）効果を、５日間の投与後に評価した。
【０２６４】
すべての動物試験は、ＩＡＣＵＣ番号Ｂ２０２０－９１に基づいて、Ｔｕｆｔｓ　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ／Ｔｕｆｔｓ　Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｃｅｎｔｅｒ　＆　Ｈｕｍａｎ　Ｎｕｔｒｉｔｉｏｎ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｃｅｎｔｅｒ　ｏｎ　Ａｇｉｎｇに準拠して実施した。動物（Ｔｈｅ　Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ，Ｂａｒ　Ｈａｒｂｏｒ，ＭＥ，Ｂ５７ＢＬ６）を、ケージ当たり４匹収容し、食物及び水を自由に摂取させた。
【０２６５】
実施例２に記載されるように、化合物２をＤＭＳＯに溶解し、１，２－ジミリストイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＭＰＣ）と共に化合物２：ＤＭＰＣのモル比１０：９０で製剤化した。表７に従って動物に投与した。用量は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでの最大有効用量として４２μＭを示唆する予備データに基づいて選択した。
【表７】

表７．　投与群

	用量μM/マウス	容量μl	n
化合物２	4.2 (PO)	100	3
	14 (PO)	100	3
	42 (PO)	100	3
	140 (PO)	100	3

【０２６６】
マウスにおける化合物２の単回用量のＰＤ効果を評価するために、動物に、群の割り当てに従って単回経口胃管栄養法により投与した（表７）。経口投与の５日後に動物を殺処分し、Ｔ細胞表現型検査のために脾臓を摘出した。試験は、ｅｘ　ｖｉｖｏ分析と、それに続く用量反応分析を含んでいた（図４Ａ）。脾細胞分析のために回収した脾臓を、フローサイトメトリーによる細胞表現型解析（ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ，Ｉｎｃ．，Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）のために単一細胞懸濁液に調製した。細胞を染色し、ＣＤ４用にゲートを設定した。ＦｏｘＰ３$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞の割合を、フローサイトメトリーを使用して評価した。用量反応曲線を、（「Ｒ」の「ｄｒｃ」パッケージを使用して）４または５パラメータ対数ロジスティックモデルにフィッティングさせた。モデルフィッティングにより、ＥＣ$_{50}$とＥＣ$_{90}$値を取得した。
【０２６７】
ＦｏｘＰ３$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞の割合は、低用量群の平均値３．８７％（ＳＤ＝０．３７）から高用量群の１１．５３％（ＳＤ＝１．４７）まで、用量依存的に増加した。データを、４パラメータの用量反応モデルにフィッティングさせた。表８は、モデル推定薬力学パラメータ及び関連する標準誤差を示す。この分析に基づいて、化合物２の単回経口投与後、ＥＤ$_{50}$は４３．１μＭで推定され、ＥＤ$_{90}$は２１８μＭで推定される（図４Ｂ）。

【表８】

表８：モデル推定薬力学パラメータ

パラメータ	平均	SD
E_0	3.3	1.1
E_{max}	12.1	1.2
ED_{50} μM	43.1	13.4
ED_{90} μM	281.0	262.0

【０２６８】

本試験データは、化合物２の経口投与が用量依存的に寛容原性免疫応答を誘導することができるという仮説を裏付けている。低用量群と比較して、高用量群においてＦｏｘＰ３＋／ＣＤ４＋Ｔ細胞（Ｔ－ｒｅｇ）の２１９％の増加が観察された。１００％を超える増加（例えば、ＦｏｘＰ３＋／ＣＤ４＋Ｔ細胞の倍加）は、通常、標的抗原に対する寛容性をもたらす。したがって、ED_{50}での反復投与は寛容性導入には十分であると考えられる。

【０２６９】

実施例６．MOG_{35-55}誘発マウスＥＡＥモデルにおける化合物２の予防効果及び治療効果

多発性硬化症は、ヒトの中枢神経系（ＣＮＳ）の慢性の、多くの場合、身体障害を引き起こす疾患である。髄鞘に対する寛容性が失われると、免疫系が髄鞘を攻撃し、その結果、疾患の臨床症状が現れる。これは、主要組織適合性複合体（ＭＨＣ）分子と複合体を形成した自己抗原ペプチドを認識する病原性自己反応性Ｔ細胞によって媒介される。ＭＳの既知の治療法は存在しないが、自己反応性Ｔ細胞がＣＮＳに侵入する能力を遮断することが、ＭＳの症状を改善する効果的な治療選択肢であることが証明されている。Ｔｙｓａｂｒｉなどの抗α４ｍＡｂは、ＭＳの管理のために承認されている。他の治療選択肢は、ステロイドなどの全身性免疫抑制剤に依存する。

【０２７０】

自己反応性Ｔ細胞の存在に対処し、より高度な寛容原性Ｔ細胞への移行を誘導することにより、ＭＳに対する治癒療法が得られる可能性がある。化合物２は、寛容原性Ｔ細胞を誘導することができるＴ細胞免疫グロブリンムチンタンパク質ファミリー受容体（ＴＩＭ）アゴニストとして提案されている。ＴＩＭは、適応免疫応答及び自然免疫応答において重要な役割を果たしており、自己免疫及びがんの制御と関連している。リン脂質ホスファチジルセリン（ＰＳ）を含むいくつかのリガンドがＴＩＭに結合することが知られている。

【０２７１】

ＴＩＭファミリーの異なるメンバーに対するＰＳの親和性は実質的に異なり、ＴＩＭ３はＴＩＭ４よりもＰＳに対する親和性が低い。しかしながら、ｉｎ ｖｉｖｏ及びｉｎ ｖｉｔｒｏで何らかの機能的有効性を示したすべての抗ＴＩＭ３抗体は、ＰＳへのＴＩＭ３結合を妨害することから、たとえ親和性が低くてもＰＳ－ＴＩＭ３相互作用がＴＩＭ３機能の鍵であることが示唆される。

【０２７２】

ＰＳの寛容原性の能力は、腫瘍によって利用されてきた。例えば、ヒト卵巣腫瘍微小環境におけるＰＳは、Ｔ細胞シグナル伝達停止を誘導し得る。さらに、ＰＳを介したＴ細胞停止は、抗ＰＳ抗体によって遮断された。まとめると、ＴＩＭと免疫寛容におけるその役割に関する公開データは、ＴＩＭが自己免疫障害の治療の潜在的な標的であることを示唆している。

【０２７３】

本試験では、実験的自己免疫性（アレルギー性）脳脊髄炎（ＥＡＥ）におけるマウスの

疾患発症、疾患進行、及び全生存期間に対する化合物２（ＴＩＭアゴニスト）の効果を評価する。ＥＡＥは、多発性硬化症（ＭＳ）の最良のモデルであると考えられる。

【０２７４】

すべての動物試験は、ＩＡＣＵＣ番号Ｂ２０２０－９１に基づいて、Ｔｕｆｔｓ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ／Ｔｕｆｔｓ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｃｅｎｔｅｒ ＆ Ｈｕｍａｎ Ｎｕｔｒｉｔｉｏｎ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｃｅｎｔｅｒ ｏｎ Ａｇｉｎｇに準拠して実施する。Ｔｕｆｔｓ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ－Ｔｕｆｔｓ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｃｅｎｔｅｒ ＆ Ｈｕｍａｎ Ｎｕｔｒｉｔｉｏｎ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｃｅｎｔｅｒ ｏｎ Ａｇｉｎｇ内の指定施設に動物を収容する。動物をケージ内に４匹ずつ収容し、食物と水を自由に摂取させる。

【０２７５】

材料及び試薬を表９に示す。

【表９】

表9.　材料及び試薬

マウス B57BL6	CRL
MOG_{35-55}	R&D
完全フロイントアジュバント (CFA)	Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA
百日咳毒素 (PT)	

【０２７６】

化合物２を、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＳＰＣ）と共に、化合物２：ＤＳＰＣのモル比３．７５：９６．２５で製剤化した。２つの被験物質を製剤化し、試験した。化合物２／ＭＯＧ$_{35-55}$と称されるＭＯＧ$_{35-55}$を含む化合物２：ＤＳＰＣを用いて、第１の製剤を作製した。ＭＯＧ$_{33-55}$を含まない別の製剤を作製し、これを化合物２と称する。ＤＳＰＣは、経口投与後の上腸間膜リンパ節標的化及び優れた免疫細胞の共局在に基づいて選択した。ＤＳＰＣに対する化合物２の比は、ｉｎ ｖｉｔｒｏ用量反応試験に基づいて選択した。リポソームを実施例２に記載のようにＰＢＳ中で調製し、１００ミクロンフィルターを通して押し出した。動物に、マウスあたり１００μｌの４２μＭ化合物２または１００μｌの４２μＭ／１μｇの化合物２／ＭＯＧ$_{35-55}$を１日１回経口投与した。この用量は、ｉｎ ｖｉｔｒｏ用量反応分析に基づいて選択した。

【０２７７】

実験的自己免疫（アレルギー性）脳脊髄炎（ＥＡＥ）は、多発性硬化症（ＭＳ）の最良の非臨床モデルと考えられている。ＥＡＥは、ＣＮＳ組織に対する免疫応答を特徴とし、動物をＣＮＳのタンパク質に対して免疫することによって誘発することができる。

【０２７８】

活動性ＥＡＥモデルでは、完全フロイントアジュバント（ＣＦＡ）で乳化したＭＯＧ$_{35-55}$ペプチドを、麻酔下で尻尾の付け根に皮下注射（乳濁液０．１ｍＬ／マウス）することによってマウスを免疫する。注射当日（０日目）及び２日後、マウスに、ＰＢＳ中の百日咳毒素（ＰＴ）を６００ｎｇ／マウス／用量（０．１ｍＬ）で腹腔内注射する。

【０２７９】

通常、免疫化（０日目）の９～１４日後にマウスで症状が発症する。マウスの毎日の観察とスコアリングを９日目に開始し、試験終了まで継続する。表１０は、予想される臨床症状と本試験で使用する採点基準の詳細である。

【表１０－１】

表１０．　マウスＥＡＥの臨床症状及び採点基準

スコア	臨床所見
0.0	非免疫マウスと比較して、運動機能に明らかな変化はない: 尻尾の付け根を掴むと、尻尾は張りがあり、直立する。後脚は通常、広げられる。マウスの歩行時、歩行運動や頭部の傾きはない。
0.5	尻尾の先端を引きずる: 尻尾の付け根を掴むと、尻尾の先端以外は張りがある。尻尾が動き続けている間、筋肉の緊張が尾に感じられる。
1.0	尻尾の引きずり: 尻尾の付け根を掴むと、直立するのではなく、尻尾全体が指の上に垂れ下がる。後脚は通常、広げられる。尻尾が動く兆候は観察されない。
1.5	尻尾の引きずり及び後脚の抑制: 尻尾の付け根を掴むと、尻尾全体が指の上に垂れ下がる。マウスをワイヤーラックに落とすと、少なくとも１本の後脚が終始抜け落ちる。歩行が非常にわずかにふらつく。
2.0	尻尾を引きずり、後脚が衰弱している: a) 尻尾の付け根を掴むと、脚は広がらず、ぴったりとくっついている。マウスの歩行を観察すると、明らかにふらふらしている。片足がつま先を引きずっている可能性があるが、もう片方の脚には明らかな動きの抑制がない。または、b) マウスは、スコア 0.0 であるように見えるが、歩行を観察すると明らかな頭部の傾きの兆候がある。バランスが悪い。
2.5	尻尾を引きずり、後脚を引きずる: a) 両方の後脚はいくらか動くが、両方とも足元を引きずっている(マウスが後足でつまずく)。または b) 片脚が動かない/片脚を完全に引きずるが、もう一方の脚が動く。または c) 掴んだ際には EAE の重症度は軽度に見えるが(スコア 0.0～1.5)、マウスが時折転倒する原因となる強い頭部の傾きがある。
3.0	a) 尻尾を引きずり、後脚が完全に麻痺している(最も一般的)。または b) 尻尾を引きずり、後脚がほぼ完全に麻痺している。片方または両方の後脚が漕ぐことができるが、どちらの後脚も臀部より前に移動することができない。または c) 尻尾を引きずり、前脚の一方と後脚の一方が麻痺する。または d) すべての重度の首の傾き。 ・　ケージの端に沿ってのみ歩行し、 ・　ケージの壁を押し進み、 ・　尻尾の付け根を掴むと回転する。
3.5	尻尾を引きずり、後脚が完全に麻痺している。さらに: マウスはケージ内を動き回っているが、横倒しに置かれると立ち直ることができない。後脚は両方とも体の片側に寄せられる。または b) マウスはケージ内を動き回っているが、後肢はパンケーキのように平らで、マウスの前肢がこぶのように見える。

【表１０－２】

4.0	尻尾を引きずり、後脚は完全に麻痺し、前脚が部分的に麻痺している;マウスはケージ内をほとんど動かないが、警戒し、餌を食べているように見える。 マウスのスコアが2日間4.0の場合は、多くの場合、安楽死が推奨される。ただし、毎日の流体皮下投与により、ほとんどのC57BL/6マウスが3.5または3.0まで回復し得、一方、SJLマウスは疾患ピーク時にスコアが4.0に達した場合でも完全に回復し得る。重度の麻痺によりマウスを安楽死させた場合、残りの実験ではそのマウスに5.0のスコアを付ける。
4.5	完全な後脚の麻痺と部分的な前脚の麻痺、ケージ周辺での動きはない。マウスは警戒していない。 マウスは、前脚の動きが最小限である。マウスは、接触に対してほとんど反応しない。 安楽死が推奨される。重度の麻痺によりマウスを安楽死させた場合、残りの実験ではそのマウスに5.0のスコアを付ける。
5.0	マウスはケージ内で自然に回転する(安楽死が推奨される)。

【０２８０】
本試験は、ＥＡＥマウスモデルにおける化合物２の予防効果及び治療効果を評価すること、及び化合物２と抗原との共製剤化の効果を評価することを目的として設計された。自己免疫疾患の状況では、抗原は内在的に発現しており、疾患により自己反応性Ｔ細胞が豊富に存在しているため、抗原の共製剤化／共提示は必要ないと仮定される。図５Ａは試験の概要を示す。

【０２８１】
図５Ａに示すように、マウスをMOG_{35-55}で免疫した４日後に、予防群における処置を開始した。マウスに、４２μＭの化合物２　１００μｌまたは１μｇのMOG_{35-55}と共製剤化した４２μＭの化合物２（化合物２／MOG_{35-55}）１００μｌを、試験期間中、１日１回経口投与した。

【０２８２】
化合物２の治療効果を評価するために、最初の臨床症状が観察された後に処置を開始した。表１１に従って１の臨床スコアをマウスが有していた場合、そのマウスを処置群または対照群に割り当てた。処置群には、試験の残りの期間、１００μＬの４２μＭ化合物２を１日１回経口投与した。すべての群のマウスをモニタリングし、臨床症状について毎日スコアを付けた。表１１に従って５のスコアにマウスが達するか、またはケージ内での死亡が明らかとなった場合、生存率分析におけるイベントとしてマークした。

【０２８３】
試験の最後に、脾細胞分析のために各群のマウスの代表的な試料から脾臓を摘出した。フローサイトメトリーによる細胞表現型解析のために、単一細胞懸濁液を調製した。細胞を染色し、$CD4^+$Ｔ細胞用にゲートを設定した。$FoxP3^+$／$CD4^+$Ｔ細胞の割合をフローサイトメトリーによって評価した。

【０２８４】
ＥＡＥモデルにおける化合物２及び化合物２／MOG_{35-55}の予防効果を評価するために、疾患の発症を評価した。疾患の発症は、対照群と比較して、化合物２及び化合物２／MOG_{35-55}処置群の両方で遅延した。対照群における疾患の発症は、免疫化後９日目に開始され、一方、両処置群では１２日目に開始された。処置群の全ての動物は、１３日目までに症状を示したが、一方、対照群では１１日目であった。生存時間解析により、これが統計的に有意な遅延であったことが示されている。化合物２と化合物２／ＭＯ

Ｇ３５－５５との間に差はなかった（図５Ｂ）。

【０２８５】

疾患発症後、臨床スコアは、全ての群で予想されるように進行した。しかしながら、化合物２及び化合物２／ＭＯＧ３５－５５で処置した動物は、対照群と比較して重篤な症状が少なかった。対照群におけるピーク症状は１７日目に観察され、平均スコアは４．７７（ＳＤ＝０．６７）であったが、それに対して化合物２及び化合物２／ＭＯＧ３５－５５処置群では、それぞれ２．６（ＳＤ＝０．２３）及び２．９（ＳＤ＝０．４１）であった。対照群の大部分の動物が疾患で死亡したため、対照群では回復期は観察されなかった（図５Ｃ）。しかしながら、化合物２及び化合物２／ＭＯＧ３５－５５処置群の両方において、症状は低下し始め、試験の終わりまでに、平均スコアは、化合物２及び化合物２／ＭＯＧ３５－５５について、それぞれ２．１（ＳＤ＝０．２３）及び２．４（ＳＤ＝０．２３）であった（図５Ｃ）。

【０２８６】

疾患の発症後、化合物２で処置した動物は、未処置動物と比較して、試験の残り期間全体を通して、疾患進行が１日遅延し、その後の症状はより軽度であった（図５Ｄ）。対照群のピーク症状は、疾患発症後７日目に観察され、平均スコアは４．７７（ＳＤ＝０．６７）であったのに対し、処置群では症状の発症後６日目に２．８（ＳＤ＝０．４３）であった。処置群の症状は、症状の発症後１０日目までに平均２．３３（ＳＤ＝０．２９）のピーク到達後に低下した。未処置群における高い死亡率のために、対照群では寛解は観察されなかった。

【０２８７】

任意のマウスのスコア５または自発的死亡を、生存率分析のイベントとして定義した。未処置群における死亡率は、本試験において高く、最初のマウスは疾患発症の３日後に死亡した。全体として、９匹の動物のうち８匹は、表１１に従って自発的に死亡するか、または安楽死させることになったが、これに対して、化合物２処置群では９匹のうち０匹であった（図５Ｅ）。ＥＡＥマウスモデルにおける通常の死亡率が３０％未満と報告されていることから、これは異常に悪性度の高いモデルであった。

【０２８８】

対照群の最後まで生存していたマウス及び各処置群から無作為に選択したマウスから単離した脾細胞のフローサイトメトリー分析により、対照と比較して、すべての処置マウスにおいてＦｏｘｐ３$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞が増加していたことが示された。予防群において、Ｆｏｘｐ３$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞の割合は、化合物２及び化合物２／ＭＯＧ３５－５５処置マウスについてそれぞれ１０．４％及び７．０２％であったのに対し、対照マウスでは３．２０％であったが、これは、対照と比較してそれぞれ２２５％及び１１９％増加したことを表している。同様に、症状の発症後に化合物２で処置したマウスにおけるＦｏｘｐ３$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞の割合は２６．１％であったが、これは、未処置群における生存マウスに対して７１５％の増加であった。

【０２８９】

本試験では、マウスにおいてＥＡＥモデルの高悪性度形態が誘導された。これは、９匹の動物のうち８匹が５のスコアに到達するという未処置群における高い臨床スコア及び死亡率から明らかである。対照的に、ＥＡＥの文献の試料から得た対照／未処置動物における平均臨床スコアは、３～４の範囲である。ＥＡＥの高悪性度形態にもかかわらず、経口による化合物２及び化合物２／ＭＯＧ３５－５５による予防的処置は、疾患発症を少なくとも３日間遅延させたが、これは、Ｋｅｎｔらによって報告されたＥＡＥモデルにおける抗α４抗体処置を用いて行われた観察と同等である。化合物２と化合物２／ＭＯＧ３５－５５との間に差異はなかったが、これは、抗原の共投与／共提示が自己免疫モデルにおいて必要とされないことを示唆している。

【０２９０】

症状の発症後に化合物２で処置した動物は、未処置群よりも良好な生存率及び低い臨床スコアを有していた。試験の終わりまでに、化合物２で処置した動物は、未処置群におけ

る平均臨床スコアよりも５４％低い平均臨床スコアを有していた。これと比較して、Ｋｅｎｔらは、未処置マウスにおける平均臨床スコアと比較して、抗α４処置マウスにおいて応答のピーク（試験の１５日目）での平均臨床スコアが６６％減少することを報告した。

【０２９１】

各群由来の代表的な動物から単離された脾細胞のｅｘ　ｖｉｖｏ分析の結果は、化合物２の提案された作用機序を支持するものであり、未処置動物と比較して、全ての処置群において寛容原性Ｔ細胞の増加が観察された。

【０２９２】

実施例７．化合物２とＤＭＰＣ、ＧＬ６７とのリポソーム製剤

ＤＭＰＣ及びＧＬ６７（Ｎ４－コレステリル－スペルミンＨＣｌ塩）中の化合物２の溶解を試験するために、化合物２：ＤＭＰＣ：ＧＬ６７のモル比１０：８５：５で、化合物２（３ｍｇ）をＤＭＰＣ（４２．４７ｍｇ）及びＧＬ６７（２．６６９ｍｇ）中で室温（ＲＴ）にて３ｍｌのクロロホルム溶液中でインキュベートした。具体的には、３．０ｍｇの化合物２を秤量し、メスフラスコ中で３ｍｌのクロロホルムと混合した。フラスコを５分間超音波処理し、次いで短くボルテックスし、室温で一晩培養した。一晩のインキュベーション後、フラスコを５分間超音波処理し、次いで短くボルテックスにかけた。４２．４７ｍｇのＤＭＰＣをフラスコに加えた。白濁のない透明な溶液が観察された。２．６６９ｍｇのＧＬ６７をフラスコに加え、フラスコを１～３分間超音波処理した。超音波処理後に透明な溶液が観察された。

【０２９３】

透明な溶液を５ｍｌ丸底フラスコに移し、それを回転蒸発装置に装填した。回転蒸発装置を最初に８００ｍｂａｒの真空圧及び５の速度で室温にて運転し、次いで水浴の温度を３７℃まで上昇させた。次いで、真空圧を６００ｍｂａｒまで１５分間低下させ、次いでさらに４００ｍｂａｒまで３０分間低下させた。回転蒸発装置上でおよそ１時間後、有機溶媒を完全に蒸発させ、丸底フラスコ上に薄膜を形成させた。

【０２９４】

次に、薄膜の再水和のために水和緩衝液を調製した。具体的には、８８０ｍｇのヒドロキシプロピルβシクロデキストリン（ＨＰＢＣＤ）を秤量し、５０ｍｌのコニカルチューブ中の生理食塩水（適量～１１ｍｌ）に溶解した。次いで、ＡＡＶ９－ＣＭＶ^{Chry}（３×１０^{6}，Ｖｉｇｅｎｅ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ　ｃｏｍｐａｎｙ）を水和緩衝液に添加した。

【０２９５】

次いで、水和緩衝液を用いて膜を再水和した。これは、丸底フラスコに緩衝液を添加し、真空下で丸底フラスコを回転蒸発装置に取り付けることにより行った。回転蒸発装置の穏やかな回転により、薄膜の再水和が生じ、リポソームが形成された。薄膜がリポソームに再水和されるにつれて、ＡＡＶ９粒子は、新たに形成されたリポソームの水性中心に捕捉された。

【０２９６】

得られたリポソームを、再水和後、透過型電子顕微鏡（ＴＥＭ）を用いて画像化した。図６は、ＤＭＰＣ：ＧＬ６７：化合物２（８５：５：１０）リポソームに封入されたＡＡＶ９－ＣＭＶ^{Chry}の代表的なＴＥＭ画像を示し、図中、赤色の矢印及び円形は、封入されたＡＡＶ９－ＣＭＶ^{Chry}を示す。

【０２９７】

実施例８．マウスにおける化合物２によるＦｏｘＰ３$^{+}$ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞の増加

ＡＡＶ９－ＧＦＰを封入する単一経口用量のＤＭＰＣ：ＧＬ６７：化合物２（８５：５：１０）リポソームのＰＤ効果を、５日間の投与後にマウスにおいて評価した。ＡＡＶ９－ＣＭＶ^{Chry}をＡＡＶ９－ＧＦＰ（Ｖｉｇｅｎｅ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ製，ａ　Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ　ｃｏｍｐａｎｙ）に置き換えること以外は、実施例７に記載の手順に従って、リポソームを合成した。表１１に記載の投与群を用いて、実施例５に記載のように実験を行った。

【表１１】

表１１．　投与群

	リポソーム	n
ナイーブ	–	3
10^6 AAV9-GFP製剤	100μg	3

【０２９８】

ナイーブ群では、フローサイトメトリーにより測定したＦｏｘＰ３$^+$／ＣＤ４$^+$Ｔ細胞の割合は、４．６５、３．９１、及び５．０１であった。１０^{6}個のＡＡＶ９－ＧＦＰを封入したＤＭＰＣ：ＧＬ６７：化合物２（８５：５：１０）リポソームの製剤で処置した群では、フローサイトメトリーで測定したＦｏｘＰ３$^+$／ＣＤ４$^+$Ｔ細胞の割合は、７．９４、９．３７、及び８．１５であった。したがって、ＤＭＰＣ：ＧＬ７６：化合物２（８５：５：１０）リポソームに封入された１０^{6}個のＡＡＶ９－ＧＦＰの１００μｇ／マウスの単回用量の経口投与により、投与の５日後にＴ$_{reg}$発現が増強された。

参考文献

１．Ｗｏｌｆ，Ｙ．，Ａｎｄｅｒｓｏｎ，Ａ．Ｃ．＆Ｋｕｃｈｒｏｏ，Ｖ．Ｋ．ＴＩＭ３ ｃｏｍｅｓ ｏｆ ａｇｅ ａｓ ａｎ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｙ ｒｅｃｅｐｔｏｒ．Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｉｍｍｕｎｏｌ ２０，１７３－１８５（２０２０）．ｈｔｔｐｓ：／／ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１０３８／ｓ４１５７７－０１９－０２２４－６

２．Ｆｒｅｅｍａｎ ＧＪ，Ｃａｓａｓｎｏｖａｓ ＪＭ，Ｕｍｅｔｓｕ ＤＴ，ＤｅＫｒｕｙｆｆ ＲＨ．ＴＩＭ ｇｅｎｅｓ：ａ ｆａｍｉｌｙ ｏｆ ｃｅｌｌ ｓｕｒｆａｃｅ ｐｈｏｓｐｈａｔｉｄｙｌｓｅｒｉｎｅ ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ ｔｈａｔ ｒｅｇｕｌａｔｅ ｉｎｎａｔｅ ａｎｄ ａｄａｐｔｉｖｅ ｉｍｍｕｎｉｔｙ．Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｒｅｖ．２０１０；２３５（１）：１７２－１８９．ｄｏｉ：１０．１１１１／ｊ．０１０５－２８９６．２０１０．００９０３．ｘ．

３．Ａｌｂａｃｋｅｒ ＬＡ，Ｋａｒｉｓｏｌａ Ｐ，Ｃｈａｎｇ ＹＪ，ｅｔ ａｌ．ＴＩＭ－４，ａ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｆｏｒ ｐｈｏｓｐｈａｔｉｄｙｌｓｅｒｉｎｅ，ｃｏｎｔｒｏｌｓ ａｄａｐｔｉｖｅ ｉｍｍｕｎｉｔｙ ｂｙ ｒｅｇｕｌａｔｉｎｇ ｔｈｅ ｒｅｍｏｖａｌ ｏｆ ａｎｔｉｇｅｎ－ｓｐｅｃｉｆｉｃ Ｔ ｃｅｌｌｓ．Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０１０；１８５（１１）：６８３９－６８４９．ｄｏｉ：１０．４０４９／ｊｉｍｍｕｎｏｌ．１００１３６０

４．Ｓａｎｔｉａｇｏ Ｃ，Ｂａｌｌｅｓｔｅｒｏｓ Ａ，Ｍａｒｔｉｎｅｚ－Ｍｕｎｏｚ Ｌ，ｅｔ ａｌ．Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅｓ ｏｆ Ｔ ｃｅｌｌ ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎ ｍｕｃｉｎ ｐｒｏｔｅｉｎ ４ ｓｈｏｗ ａ ｍｅｔａｌ－Ｉｏｎ－ｄｅｐｅｎｄｅｎｔ ｌｉｇａｎｄ ｂｉｎｄｉｎｇ ｓｉｔｅ ｗｈｅｒｅ ｐｈｏｓｐｈａｔｉｄｙｌｓｅｒｉｎｅ ｂｉｎｄｓ．Ｉｍｍｕｎｉｔｙ．２００７；２７（６）：９４１－９５１．ｄｏｉ：１０．１０１６／ｊ．ｉｍｍｕｎｉ．２００７．１１．００８

５．Ｓａｂａｔｏｓ－Ｐｅｙｔｏｎ，Ｃ．Ａ．ｅｔ ａｌ．Ｂｌｏｃｋａｄｅ ｏｆ Ｔｉｍ－３ ｂｉｎｄｉｎｇ ｔｏ ｐｈｏｓｐｈａｔｉｄｙｌｓｅｒｉｎｅ ａｎｄ ＣＥＡＣＡＭ１ ｉｓ ａ ｓｈａｒｅｄ ｆｅａｔｕｒｅ ｏｆ ａｎｔｉ－Ｔｉｍ－３ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ｔｈａｔ ｈａｖｅ ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ ｅｆｆｉｃａｃｙ．Ｏｎｃｏｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ７，ｅ１３８５６９０（２０１８）．

６．Ｋｅｌｌｅｈｅｒ ＲＪ Ｊｒ，Ｂａｌｕ－Ｉｙｅｒ Ｓ，Ｌｏｙａｌｌ Ｊ，ｅｔ ａｌ．Ｅｘｔｒａｃｅｌｌｕｌａｒ Ｖｅｓｉｃｌｅｓ Ｐｒｅｓｅｎｔ ｉｎ Ｈｕｍａｎ Ｏｖａｒｉａｎ Ｔｕｍｏｒ Ｍｉｃｒｏｅｎｖｉｒｏｎｍｅｎｔｓ Ｉｎｄｕｃｅ ａ Ｐｈｏｓｐｈａｔｉｄｙｌｓｅｒｉｎｅ－Ｄｅｐｅｎｄｅｎｔ Ａｒｒｅｓｔ ｉｎ ｔｈｅ Ｔ－ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｃａｓｃａｄｅ．Ｃａｎｃｅｒ

Immunol Res. 2015;3(11):1269-1278. doi:10.1158/2326-6066.CIR-15-0086.
7. Ramadan A, Lucca LE, Carrie N, Desbois S, Axisa PP, Hayder M, Bauer J, Liblau RS, Mars LT. In situ expansion of T cells that recognize distinct self-antigens sustains autoimmunity in the CNS. Brain. 2016 May;139(Pt 5):1433-46. doi:10.1093/brain/aww032. Epub 2016 Mar 21. PMID:27000832.
8. Kent, S. J., Karlik, S. J., Cannon, C., Hines, D. K., Yednock, T. A., Fritz, L. C., & Horner, H. C. (1995). A monoclonal antibody to α4 integrin suppresses and reverses active experimental allergic encephalomyelitis. Journal of neuroimmunology, 58(1), 1-10.
9. Serre L, Girard M, Ramadan A, Menut P, Rouquie N, Lucca LE, Mahiddine K, Leobon B, Mars LT, Guerder S. Thymic-Specific Serine Protease Limits Central Tolerance and Exacerbates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. J Immunol. 2017 Dec 1;199(11):3748-3756. doi:10.4049/jimmunol.1700667. Epub 2017 Oct 23. PMID:29061767.

【0299】

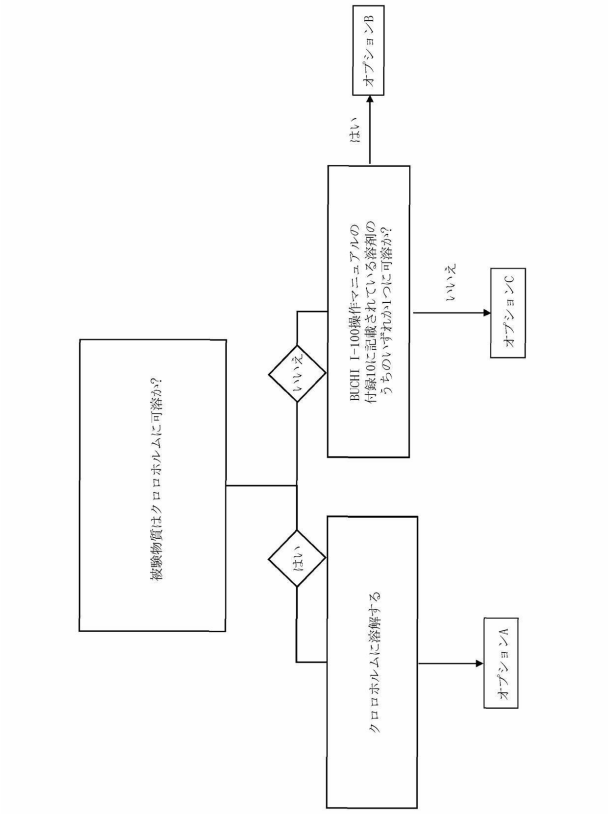
本明細書で引用されるすべての特許、公開出願、及び参考文献の教示は、その全体が参照により援用される。

【0300】

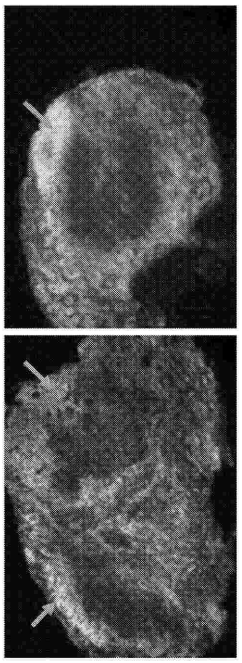
例示的な実施形態を特に図示し説明してきたが、添付の特許請求の範囲に包含される実施形態の範囲から逸脱することなく、形態及び詳細に様々な変更を加えてもよいことが当業者には理解されよう。

【図面】

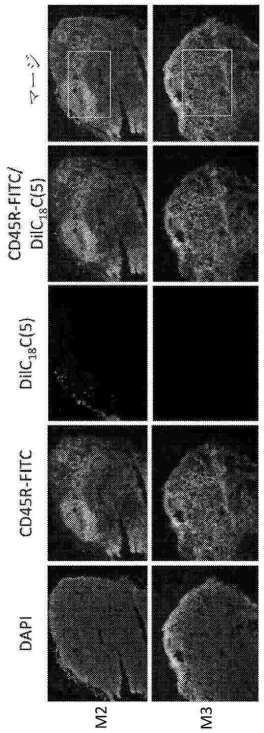
【図１】



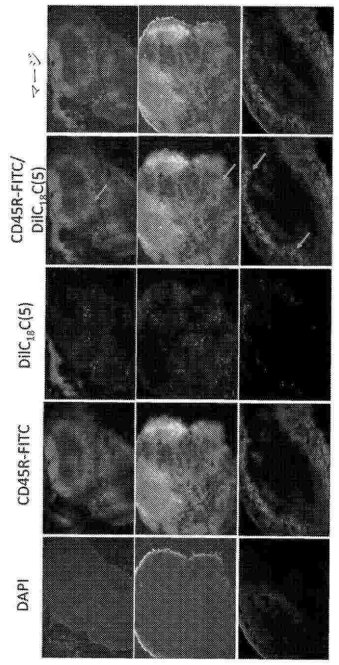
【図２Ａ】



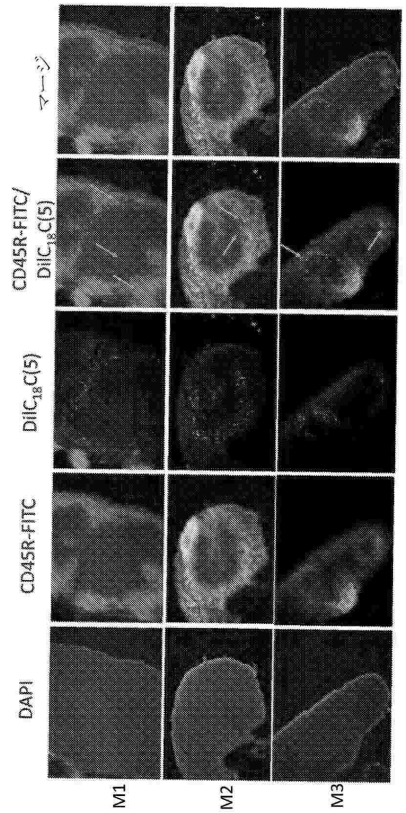
【図２Ｂ】



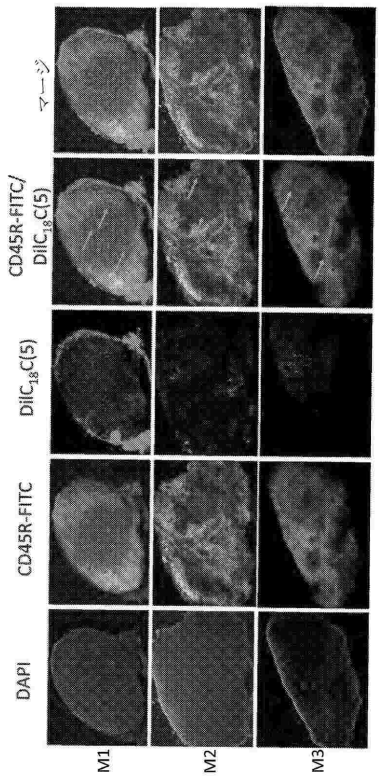
【図２Ｃ】



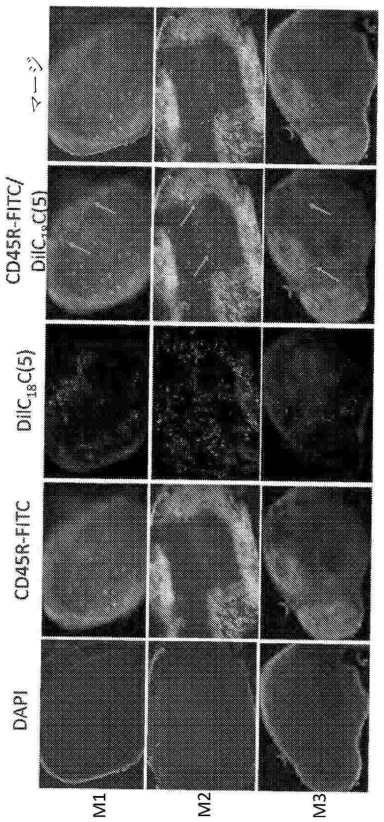
【図２Ｄ】



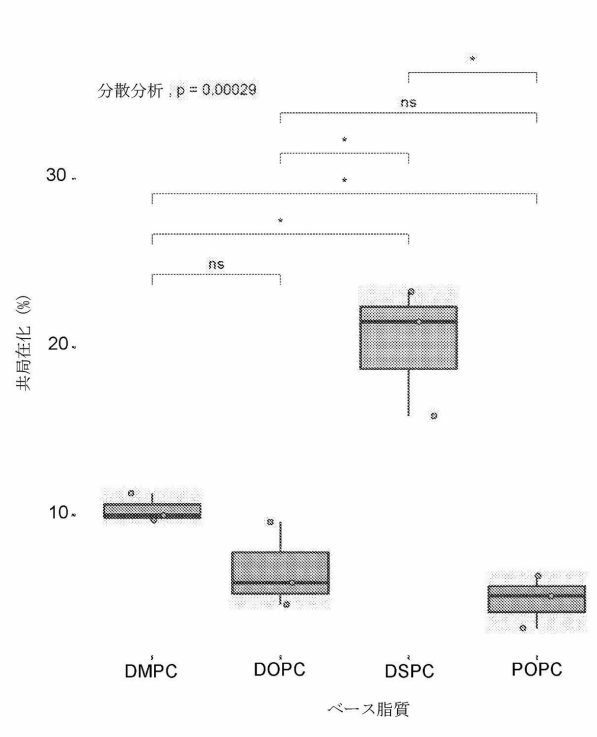
【図２Ｅ】



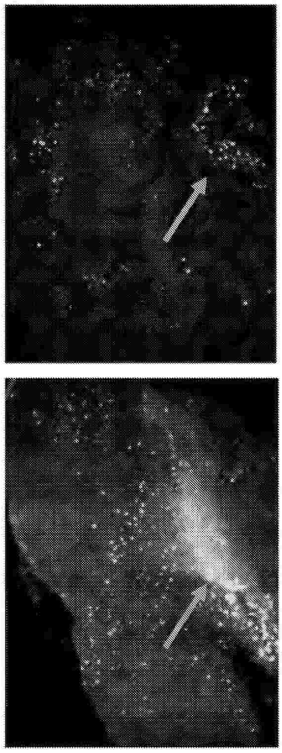
【図２Ｆ】



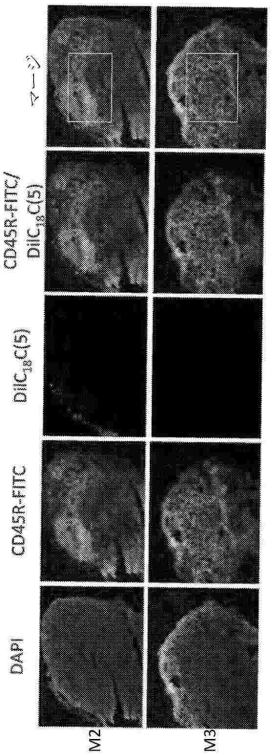
【図２Ｇ】



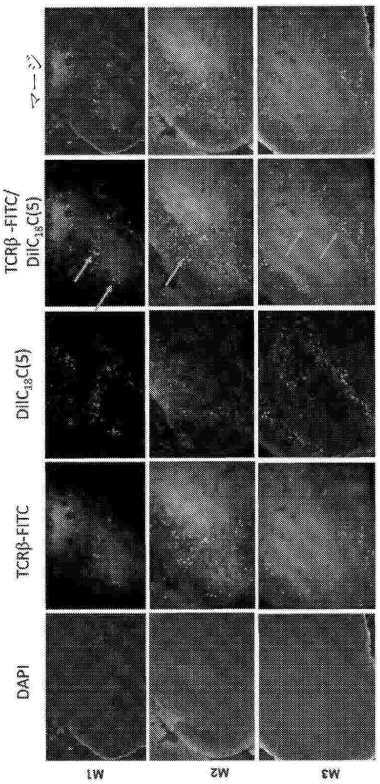
【図２Ｈ】



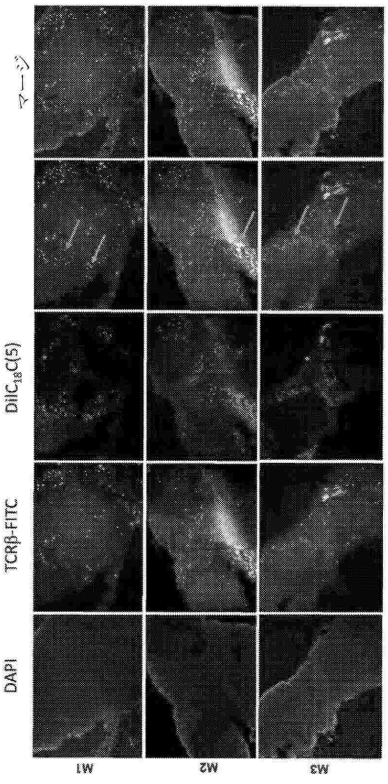
【図２Ｉ】



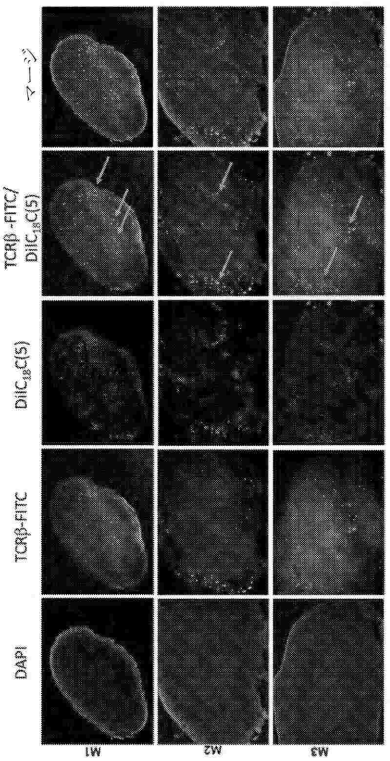
【図２Ｊ】



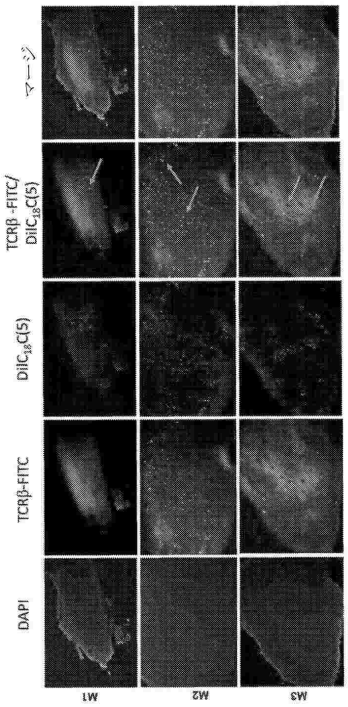
【図２Ｋ】



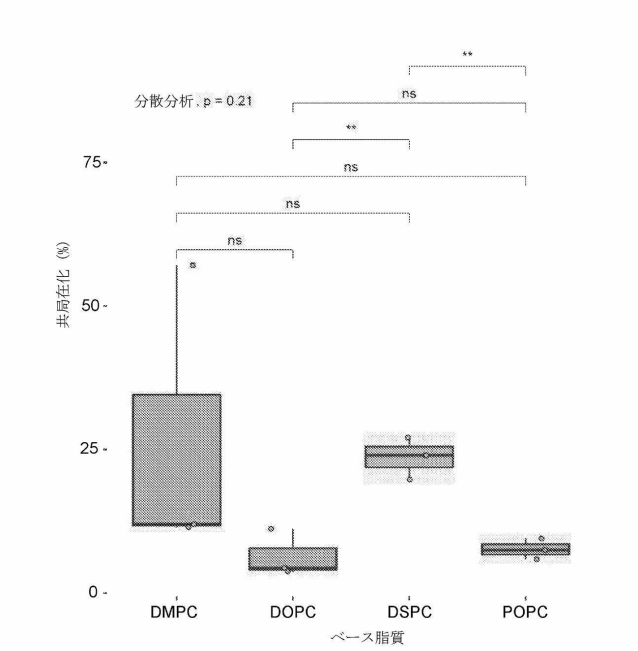
【図２Ｌ】



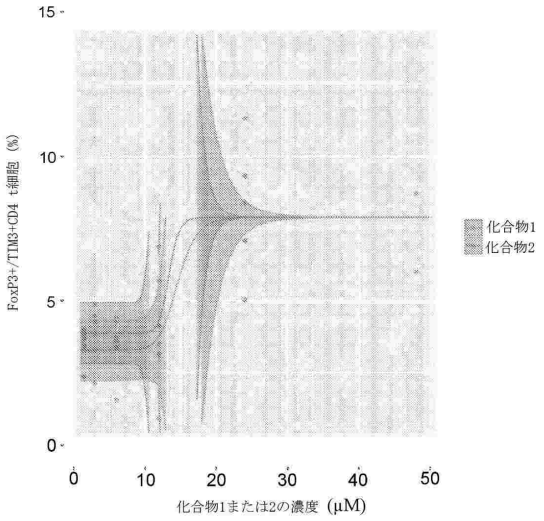
【図２Ｍ】



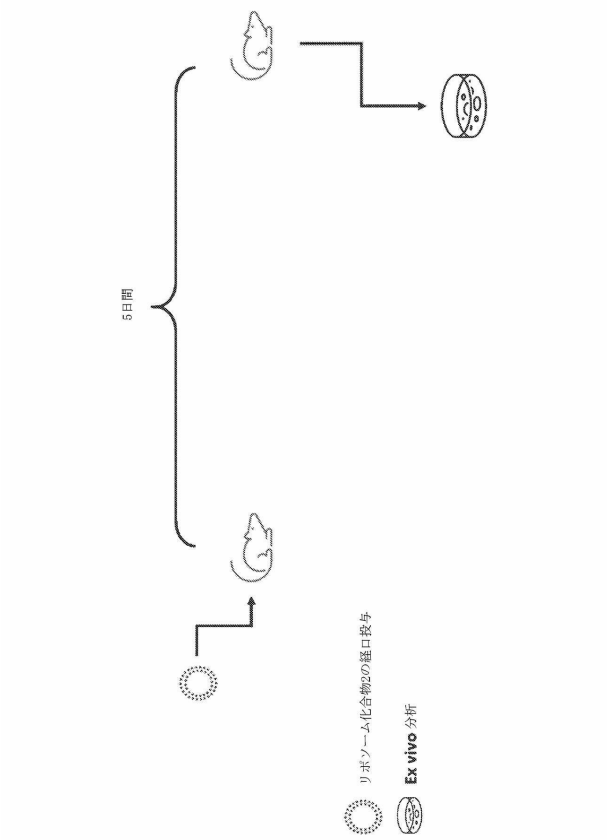
【図２Ｎ】



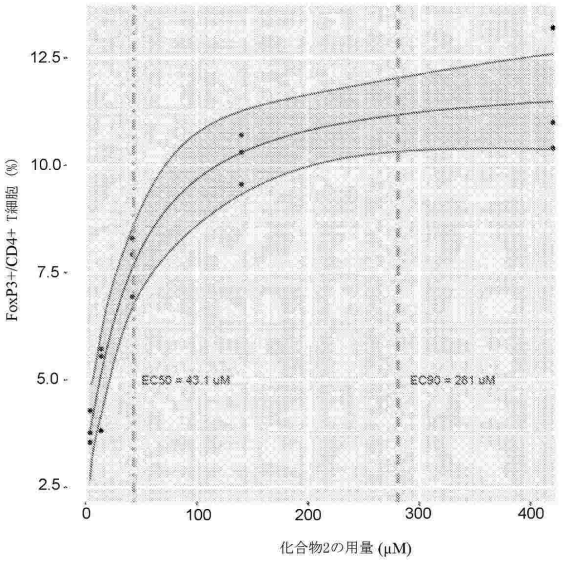
【図３】



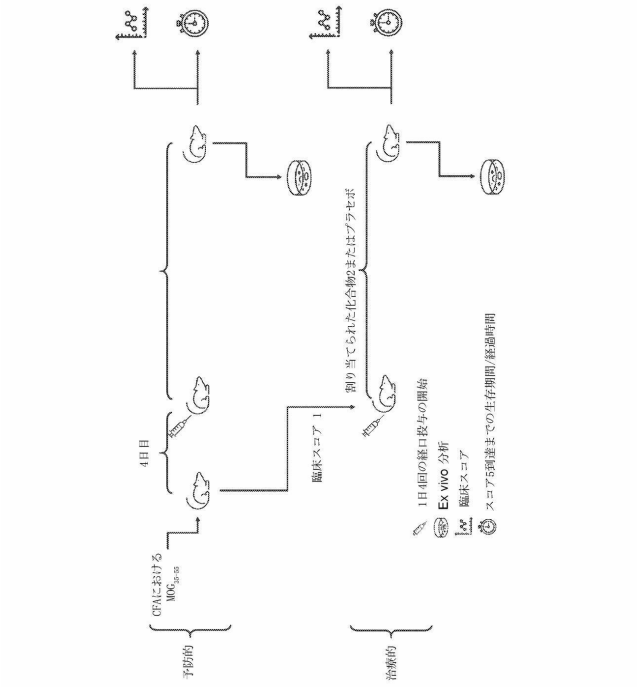
【図４Ａ】



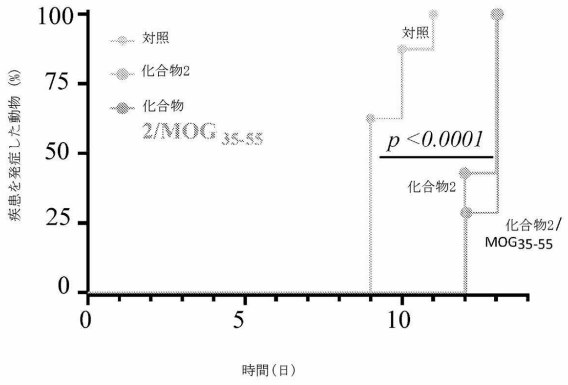
【図４Ｂ】



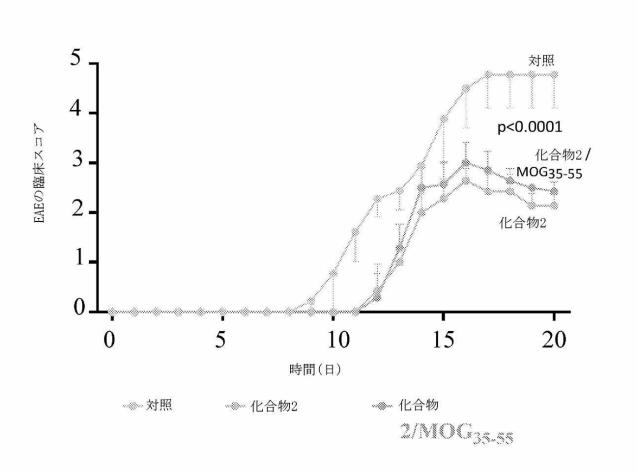
【図５Ａ】



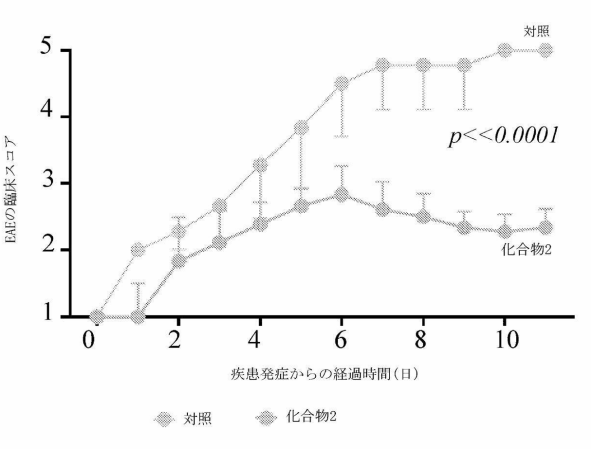
【図５Ｂ】



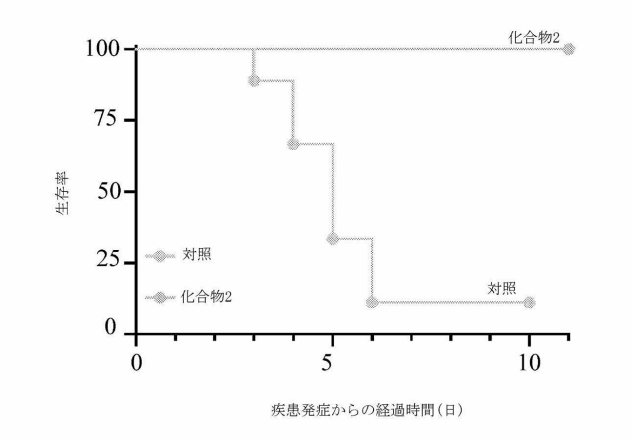
【図５Ｃ】



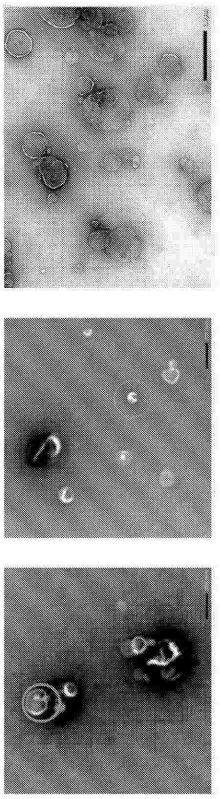
【図５Ｄ】



【図５Ｅ】



【図６】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/074903

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07C233/47 C07C271/22 A61K39/00 A61K39/39
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07C A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2016/243220 A1 (RESEARCH FOUNDATION FOR THE STATE UNIVERSITY OF NEW YORK) 25 August 2016 (2016-08-25)	1-6,9-44
A	paragraph [0058]; claim 1	7,8
A	US 2019/151426 A1 (RESEARCH FOUNDATION FOR THE STATE UNIVERSITY OF NEW YORK) 23 May 2019 (2019-05-23) paragraph [0004]	1-44
E	WO 2022/192899 A1 (LAPIX THERAPEUTICS) 15 September 2022 (2022-09-15) the whole document	1-44

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

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 November 2022	30/11/2022

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	English, Russell

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/074903

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2016243220 A1	25-08-2016	CN 105992591 A	05-10-2016
		EP 3049103 A1	03-08-2016
		ES 2807550 T3	23-02-2021
		JP 6783652 B2	11-11-2020
		JP 2016531853 A	13-10-2016
		US 2016243220 A1	25-08-2016
		WO 2015048145 A1	02-04-2015
US 2019151426 A1	23-05-2019	EP 3439636 A1	13-02-2019
		US 2019151426 A1	23-05-2019
		US 2021353726 A1	18-11-2021
		WO 2017176916 A1	12-10-2017
WO 2022192899 A1	15-09-2022	NONE	

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

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　39/00　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	39/00	Ａ	４Ｃ２０６
Ａ６１Ｋ　48/00　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	48/00		４Ｈ００６
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
Ａ６１Ｐ　37/06　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	45/00		
Ａ６１Ｋ　31/7088(2006.01)		Ａ６１Ｐ	37/06		
Ａ６１Ｋ　35/76　(2015.01)		Ａ６１Ｋ	31/7088		
Ｃ０７Ｃ　233/47　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	35/76		
		Ｃ０７Ｃ	233/47		

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

弁護士　山本 健策

(72)発明者　ファタラー， アナス エム．
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１１１， ボストン， ニーランド ストリート ７５， １４ティーエイチ フロア

(72)発明者　ラーセン， スコット ディー．
アメリカ合衆国 ミシガン ４９０５５， ゴブルズ， ３２エヌディー ストリート １７４３９， ユニット ３０６

(72)発明者　ラマダン， アブドゥルラウフ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１１１， ボストン， ニーランド ストリート ７５， １４ティーエイチ フロア

Ｆターム（参考）　4C076　AA19 BB01 CC07 DD63 FF31 FF68
4C084　AA13 AA19 MA02 MA52 NA05 ZB081 ZC751
4C085　AA02 CC22 EE03 GG08
4C086　AA01 AA02 EA16 MA02 MA04 MA05 MA52 NA05 NA14 ZB08 ZC75
4C087　AA01 AA02 BC83 MA02 MA52 NA05 ZB08 ZC75
4C206　AA01 AA02 AA03 GA03 GA30 HA22 MA01 MA02 MA04 MA05 MA72 NA05 NA14 ZB08 ZC75
4H006　BS10 BU32 BV22 RA06 RA48