

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和4年4月25日(2022.4.25)

【国際公開番号】WO2019/204233

【公表番号】特表2021-521248(P2021-521248A)

【公表日】令和3年8月26日(2021.8.26)

【出願番号】特願2020-558506(P2020-558506)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00(2006.01)

10

A 6 1 P 37/02(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 P 29/00(2006.01)

A 6 1 P 25/04(2006.01)

A 6 1 P 25/06(2006.01)

A 6 1 P 1/08(2006.01)

A 6 1 P 1/12(2006.01)

A 6 1 P 1/00(2006.01)

A 6 1 P 9/02(2006.01)

A 6 1 P 19/02(2006.01)

20

A 6 1 P 3/10(2006.01)

A 6 1 P 25/00(2006.01)

A 6 1 P 21/04(2006.01)

A 6 1 P 37/06(2006.01)

A 6 1 P 37/08(2006.01)

A 6 1 P 17/04(2006.01)

A 6 1 P 17/06(2006.01)

A 6 1 P 1/04(2006.01)

A 6 1 P 27/02(2006.01)

A 6 1 P 17/00(2006.01)

30

A 6 1 P 15/02(2006.01)

A 6 1 P 1/16(2006.01)

A 6 1 P 5/50(2006.01)

A 6 1 P 15/08(2006.01)

A 6 1 P 17/14(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 35/02(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 38/16(2006.01)

A 6 1 K 38/45(2006.01)

40

A 6 1 P 31/04(2006.01)

A 6 1 P 31/12(2006.01)

A 6 1 P 31/10(2006.01)

A 6 1 K 31/11(2006.01)

C 1 2 N 15/113(2010.01)

C 1 2 N 9/22(2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 43/00 1 1 1

50

A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 25/04
 A 6 1 P 25/06
 A 6 1 P 1/08
 A 6 1 P 1/12
 A 6 1 P 1/00
 A 6 1 P 9/02
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 3/10 10
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 21/04
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 37/08
 A 6 1 P 17/04
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 15/02 20
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 5/50
 A 6 1 P 15/08
 A 6 1 P 17/14
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 K 39/395 D
 A 6 1 K 39/395 N
 A 6 1 K 38/16
 A 6 1 K 38/45 30
 A 6 1 P 31/04
 A 6 1 P 31/12
 A 6 1 P 31/10
 A 6 1 K 31/11
 C 1 2 N 15/113 1 4 0 Z
 C 1 2 N 9/22

【手続補正書】

【提出日】令和4年4月15日(2022.4.15)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

動物細胞における1つまたは複数の嗅覚受容体(OLFR)の発現または活性をモジュレートすることによって、対象における免疫応答をモジュレートするための医薬の製造における、作用剤の使用であって、ただし、前記動物細胞は動物嗅覚細胞ではない、使用。

【請求項2】

前記動物細胞がマクロファージである、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

動物細胞における 1 つまたは複数の嗅覚受容体 (O L F R) の発現または活性をモジュレートすることによって、対象における免疫応答をモジュレートするための医薬の製造における、作用剤の使用であって、ただし、前記動物細胞は動物嗅覚細胞ではなく、

前記動物細胞がマクロファージであり、

前記マクロファージが血管マクロファージである、使用。

【請求項 4】

モジュレーションが、

前記 O L F R の発現を阻害するかまたは前記 O L F R を非活性化する作用剤の有効量を前記対象に投与するステップを含む方法によって、免疫応答を阻害する、減少させる、低減する、抑制する、制限するか、または制御するステップの 1 つまたは複数を含む；

前記 O L F R の発現を阻害するかまたは前記 O L F R を非活性化する作用剤の有効量を前記対象に投与するステップを含む方法によって、望ましくないまたは異常な免疫応答、免疫障害、炎症応答、または炎症を減少させる、低減する、阻害する、抑制する、制限するか、または制御するステップの 1 つまたは複数を含む；

前記 O L F R の発現を阻害するかまたは前記 O L F R を非活性化する作用剤の有効量を対象に投与するステップを含む方法によって、前記対象における自己免疫応答、障害、または疾患を減少させる、低減する、阻害する、抑制する、制限するか、または制御するステップの 1 つまたは複数を含む；

前記対象における望ましくないもしくは異常な免疫応答、免疫障害、炎症応答、もしくは炎症の有害な症状、または自己免疫応答、障害、もしくは疾患の有害な症状を減少させる、低減する、阻害する、抑制する、制限するか、または制御するステップの 1 つまたは複数を含む；

前記 O L F R の発現を阻害するかまたは前記 O L F R を非活性化する作用剤の有効量を前記対象に投与するステップを含む方法によって、有害な心血管事象または心血管疾患を減少させる、低減する、阻害する、抑制する、制限するか、または制御するステップの 1 つまたは複数を含む；

前記 O L F R の発現を阻害するかまたは前記 O L F R を非活性化する作用剤の有効量を前記対象に投与するステップを含む方法によって、アテローム性動脈硬化症を減少させる、低減する、阻害する、抑制する、制限するか、または制御するステップの 1 つまたは複数を含む；または

前記 O L F R の発現を増加させるかまたは前記 O L F R を活性化する作用剤の有効量を前記対象に投与するステップを含む方法によって、新生物、新生物障害、腫瘍、がん、もしくは悪性腫瘍、他の部位への新生物、腫瘍、がん、もしくは悪性腫瘍の転移、または原発新生物、新生物障害、腫瘍、がん、もしくは悪性腫瘍から遠位の他の部位での転移性新生物、新生物障害、腫瘍、がん、もしくは悪性腫瘍の形成もしくは確立、またはウイルス、細菌、もしくは真菌感染症の有害な症状を減少させる、低減する、阻害する、抑制する、制限するか、または制御するステップの 1 つまたは複数を含む、

請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 5】

前記望ましくないもしくは異常な免疫応答、免疫障害、炎症応答、もしくは炎症の前記有害な症状、または前記自己免疫応答、障害、もしくは疾患の有害な症状が、腫脹、疼痛、発疹、頭痛、発熱、悪心、下痢、鼓腸、無気力、関節硬直、または組織もしくは細胞の損傷である、請求項 4 に記載の使用。

【請求項 6】

前記免疫障害、炎症応答、炎症、自己免疫応答障害または自己免疫疾患が、リウマチ性関節炎、若年性リウマチ性関節炎、変形性関節炎、乾癬性関節炎、糖尿病、多発性硬化症、脳脊髄炎、重症筋無力症、全身性エリテマトーデス (S L E)、自己免疫性甲状腺炎、アトピー性皮膚炎、湿疹性皮膚炎、乾癬、シェーグレン症候群、クローン病、アフタ性潰瘍

10

20

30

40

50

、虹彩炎、結膜炎、角結膜炎、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患（IBD）、皮膚エリテマトーデス、強皮症、膣炎、直腸炎、らい性結節性紅斑、自己免疫性ぶどう膜炎、アレルギー性脳脊髄炎、急性壊死性出血性脳症、特発性両側性進行性感音難聴、再生不良性貧血、赤芽球ろう、特発性血小板減少症、多発性軟骨炎、ウェゲナー肉芽腫症、慢性活動性肝炎、スティーブンス-ジョンソン症候群、特発性スプルー、扁平苔癬、グレーヴス病、サルコイドーシス、原発性胆汁性肝硬変、後部ぶどう膜炎、間質性肺線維症、橋本甲状腺炎、自己免疫性多腺症候群、インスリン依存性糖尿病、インスリン抵抗性糖尿病、免疫性不妊症、自己免疫性アジソン病、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、疱疹状皮膚炎、自己免疫性脱毛症、白斑、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性血小板減少性紫斑病、悪性貧血、ギラン-バレー症候群、スティフマン症候群、急性リウマチ熱、交感性眼炎、グッドパスチャー症候群、全身性壊死性血管炎、抗リン脂質症候群もしくはアレルギー、ベーチェット病、重度複合免疫不全（SCID）、リコンビナーゼ活性化遺伝子（RAG1/2）欠損、アデノシンデアミナーゼ（ADA）欠損、インターロイキン受容体共通γ鎖（c）欠損、ヤヌス関連キナーゼ3（JAK3）欠損および細網異形成症；原発性T細胞免疫不全、例えばディジョージ症候群、ヌード症候群、T細胞受容体欠損、MHCクラスII欠損、TAP-2欠損（MHCクラスI欠損）、ZAP70チロシンキナーゼ欠損およびプリンヌクレオチドホスホリラーゼ（PNP）欠損、抗体欠損症、X連鎖無ガンマグロブリン血症（ブルトン型チロシンキナーゼ欠損）、常染色体劣性無ガンマグロブリン血症、ミュー重鎖欠損、代替軽鎖（g5/14.1）欠損、高IgM症候群：X連鎖（CD40リガンド欠損）もしくは非X連鎖、Ig重鎖遺伝子欠失、IgA欠損、IgGサブクラスの欠損（IgA欠損を伴うまたは伴わない）、分類不能型免疫不全（CVID）、正常な免疫グロブリンを伴う抗体欠損；乳児の一過性の低ガンマグロブリン血症、インターフェロンγ受容体（IFNGR1、IFNGR2）欠損、インターロイキン12もしくはインターロイキン12受容体欠損、胸腺腫を伴う免疫不全、ウィスコット-アルドリッチ症候群（WASタンパク質欠損）、毛細血管拡張性運動失調症（ATM欠損）、X連鎖リンパ増殖症候群（SH2D1A/SAP欠損）、または高IgE症候群を含む、請求項4に記載の使用。

10

20

30

40

50

【請求項7】

前記有害な心血管事象または心血管疾患が、冠動脈疾患、末梢動脈疾患、脳血管疾患、腎動脈疾患、卒中、心筋梗塞（心臓発作）、虚血性心不全、一過性虚血発作、または脳外傷、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化プラーク形成、または血中コレステロールの上昇を含む、請求項4に記載の使用。

【請求項8】

前記方法は、前記OLFRの発現を増加させるかまたは前記OLFRを活性化する作用剤の有効量を対象に投与するステップを含む方法によって、前記対象におけるウイルス、細菌、または真菌感染症を低減するかまたは阻害するステップの1つまたは複数を含む、請求項1から3のいずれか一項に記載の使用。

【請求項9】

処置される前記新生物、新生物障害、腫瘍、がん、または悪性腫瘍が、癌腫、肉腫、神経芽腫、子宮頸がん、肝細胞がん、中皮腫、神経膠芽腫、骨髄腫、リンパ腫、白血病、腺腫、腺癌、神経膠腫、神経膠芽腫、網膜芽腫、星細胞種、乏突起膠細胞腫、髄膜腫、リンパ肉腫、脂肪肉腫、骨肉腫、軟骨肉腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、線維肉腫、もしくは黒色腫；または肺、甲状腺、頭部もしくは頸部、鼻咽頭、咽頭、鼻もしくは副鼻腔、脳、脊椎、乳房、副腎、下垂体、甲状腺、リンパ、消化管（口、食道、胃、十二指腸、回腸、空腸（小腸）、結腸、直腸）、泌尿生殖器管（子宮、卵巣、子宮頸部、子宮内膜、膀胱、精巣、陰茎、前立腺）、腎臓、脾臓、肝臓、骨、骨髄、リンパ、血液、筋肉、または皮膚の新生物、新生物障害、腫瘍、がん、または悪性腫瘍である、請求項4に記載の使用。

【請求項10】

前記OLFRが、

表1～9ならびに図2Aおよび2Bのいずれか1つに記載のOLFRである；

表7に記載のOLFRである；

OR10A6である；または
OLFR2、OR7C1、OR7D4、OR11H6、OR4E2、OR10H1、およびOR6A2からなる群から選択される、
 請求項1から9のいずれか一項に記載の使用。

【請求項11】

前記作用剤が、
 前記OLFRに結合するか、もしくはリガンドに対する前記OLFRの結合を遮断するリガンドもしくは低分子、または前記動物細胞による前記OLFRの発現を阻害する作用剤の群から選択される；

OLFRに結合する抗体、その断片、もしくは模倣体、またはOLFRリガンド、抗OLFR遺伝子サイレンシング剤、3-フェニルプロピルプロピオネート、オクタナール、ヘプタナール、またはそれらのプロドラッグもしくは溶媒和物の群から選択される；

細胞の形質膜への前記OLFRの輸送をモジュレートすることによって前記OLFRをモジュレートする；

受容体輸送タンパク質1(RTP1)、RTP2、受容体発現増強タンパク質1(REEP1)、アミノアシラーゼ3(Acy3)、またはグアニンヌクレオチド結合タンパク質G(olf)サブユニットアルファ(Gnal)の群から選択されるタンパク質である；

または

受容体輸送タンパク質1(RTP1)、RTP2、受容体発現増強タンパク質1(REEP1)、アミノアシラーゼ3(Acy3)、およびグアニンヌクレオチド結合タンパク質G(olf)サブユニットアルファ(Gnal)からなる群から選択されるタンパク質をコードするヌクレオチドである、

請求項4から10のいずれか一項に記載の使用。

【請求項12】

前記免疫応答が、炎症性サイトカインの発現または分泌を増加させる作用剤を投与するステップを含む方法によって刺激される、請求項8から11のいずれかに記載の使用。

【請求項13】

前記炎症性サイトカインが、腫瘍壊死因子(TNF)、C-Cモチーフケモカインリガンド2(CCL2)、CCL4、CCL5、インターロイキン6(IL-6)、IL-1B、IL-18、および酸化窒素シンターゼ2(NOS2)からなる群から選択される、請求項12に記載の使用。

【請求項14】

必要とする対象における免疫応答を抑制するための医薬の製造における、嗅覚受容体(OLFR)の発現または活性を減少させる作用剤の使用。

【請求項15】

前記OLFRが、
 表1~9のいずれか1つに記載のOLFRである；

表7に記載のOLFRである；

OR10A6である；または

OLFR2、OR7C1、OR7D4、OR11H6、OR4E2、OR10H1、およびOR6A2からなる群から選択される、

請求項14に記載の使用。

【請求項16】

前記作用剤が遺伝子サイレンシング剤である、請求項14または15に記載の使用。

【請求項17】

前記遺伝子サイレンシング剤が、RNA干渉(RNAi)分子、ジンクフィンガーヌクレアーゼ、転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ(TALEN)、およびClustered Regulatory Interspaced Short Palindromic Repeats(CRISPR)酵素からなる群から選択される、請求項16に記載の使用。

10

20

30

40

50

【請求項 18】

前記RNAi分子が、低分子干渉RNA(sirRNA)、低分子ヘアピンRNA(shRNA)、およびマイクロRNA(miRNA)からなる群から選択される、請求項17に記載の使用。

【請求項 19】

前記作用剤が、前記OLFRとそのリガンドとの結合を阻害することによって、前記OLFRの活性を減少させる、請求項14または15に記載の使用。

【請求項 20】

前記リガンドが、表8に記載のOLFRリガンドである、請求項19に記載の使用。

【請求項 21】

前記作用剤がOLFRアンタゴニストである、請求項14または15に記載の使用。

10

【請求項 22】

前記OLFRアンタゴニストが、シトラール、ウンデカナール、オキシフェニロン、phenirat、メチルシンナムアルデヒド、ヒドロシンナムアルデヒド、ブルゲオナール、エチルヘキサ酸、 α -イオノン、オクタン酸、それらの溶媒和物またはプロドラッグである、請求項21に記載の使用。

【請求項 23】

前記OLFRアンタゴニストが、表9に記載のアンタゴニストである、請求項21に記載の使用。

【請求項 24】

前記作用剤が、細胞の形質膜への前記OLFRの輸送を阻害することによって、前記OLFRの活性を減少させる、請求項14または15に記載の使用。

20

【請求項 25】

前記作用剤が、OLFRに結合する抗体、その断片、または模倣体である、請求項14または15に記載の使用。

【請求項 26】

必要とする対象における免疫応答を増加させるための医薬の製造における、細胞の形質膜への嗅覚受容体(OLFR)の輸送を増加させるかまたは促進する作用剤の使用。

【請求項 27】

必要とする対象における免疫応答を抑制するための医薬の製造における、細胞の形質膜への嗅覚受容体(OLFR)を阻害する作用剤の使用。

30

【請求項 28】

必要とする対象における自己免疫疾患を処置するための医薬の製造における、嗅覚受容体(OLFR)の発現または活性を減少させる、または細胞の形質膜への嗅覚受容体(OLFR)の輸送を阻害する作用剤の使用。

【請求項 29】

必要とする対象における心血管疾患を処置するための医薬の製造における、嗅覚受容体(OLFR)の発現または活性を減少させる、または細胞の形質膜への嗅覚受容体(OLFR)の輸送を阻害する作用剤の使用。

【請求項 30】

必要とする対象における感染症を処置するための医薬の製造における、嗅覚受容体(OLFR)の発現を増加させるかまたは嗅覚受容体(OLFR)を活性化する、または細胞の形質膜への嗅覚受容体(OLFR)の輸送を増加させるかまたは促進する作用剤の使用。

40

【請求項 31】

必要とする対象におけるがんを処置するための医薬の製造における、嗅覚受容体(OLFR)の発現を増加させるかまたは嗅覚受容体(OLFR)を活性化する、または細胞の形質膜への嗅覚受容体(OLFR)の輸送を増加させるかまたは促進する作用剤の使用。

【請求項 32】

免疫応答に係する1つまたは複数のタンパク質の発現または活性をモジュレートするための医薬の製造における、嗅覚受容体(OLFR)の発現または活性をモジュレートする

50

作用剤の使用。

【請求項 3 3】

前記作用剤が、前記 O L F R の発現を増加させるかまたは前記 O L F R を活性化する、請求項 3 2 に記載の使用。

【請求項 3 4】

前記作用剤が、前記 O L F R の発現または活性を減少させる、請求項 3 2 に記載の使用。

【請求項 3 5】

免疫応答に係する 1 つまたは複数のタンパク質の発現または活性を増加させるための医薬の製造における、嗅覚受容体 (O L F R) の発現を増加させるかまたは嗅覚受容体 (O L F R) を活性化する作用剤の使用。

10

【請求項 3 6】

免疫応答に係する 1 つまたは複数のタンパク質の発現または活性を減少させるための医薬の製造における、嗅覚受容体 (O L F R) の発現を減少させるかまたは嗅覚受容体 (O L F R) を阻害する作用剤の使用。

【請求項 3 7】

免疫応答に係する 1 つまたは複数のタンパク質の発現または活性をモジュレートするための医薬の製造における、細胞の形質膜への嗅覚受容体 (O L F R) の輸送をモジュレートする作用剤の使用。

【請求項 3 8】

作用剤が、細胞の形質膜への O L F R の輸送を増加させるかまたは促進する、請求項 3 7 に記載の使用。

20

【請求項 3 9】

前記作用剤が、細胞の形質膜への O L F R の輸送を減少させるかまたは阻害する、請求項 3 7 に記載の使用。

【請求項 4 0】

前記作用剤が、遺伝子サイレンシング剤である、請求項 2 7 から 2 9、3 2、3 4、3 6、および 3 9 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 4 1】

前記遺伝子サイレンシング剤が、RNA 干渉 (R N A i) 分子、ジンクフィンガーヌクレアーゼ、転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ (T A L E N)、および Clustered Regulatory Interspaced Short Palindromic Repeats (C R I S P R) 酵素からなる群から選択される、請求項 4 0 に記載の使用。

30

【請求項 4 2】

前記作用剤が、前記 O L F R とそのリガンドとの結合を阻害することによって、前記 O L F R の活性を減少させる、請求項 2 8、2 9、3 4、および 3 6 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 4 3】

前記リガンドが、表 8 に記載の O L F R リガンドである、請求項 4 2 に記載の使用。

【請求項 4 4】

前記作用剤が O L F R アンタゴニストである、請求項 2 7 から 2 9、3 2、3 4、3 6、および 3 9 のいずれか一項に記載の使用。

40

【請求項 4 5】

前記 O L F R アンタゴニストが、表 9 に記載のアンタゴニストである、請求項 4 4 に記載の使用。

【請求項 4 6】

前記作用剤が、細胞の形質膜への前記 O L F R の輸送を阻害することによって、前記 O L F R の活性を減少させる、請求項 2 8、2 9、3 4、および 3 6 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 4 7】

50

前記作用剤が、OLFRに結合する抗体、その断片、または模倣体である、請求項 27 から 29、32、34、36、および 39のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 48】

前記作用剤が、

OLFRアゴニストである；

表 8に記載のアゴニストである；

3-フェニルプロピルプロピオネート、オクタナール、クマリン、ヘリオナール、リリアール、b-イオン、アンドロステノン、アンドロスタジエノン、キャラメルフラノン、オイゲノール、エチルパニリン、2-エチルフェンコール、イソ吉草酸、ノナン酸、ブチリル乳酸ブチル、酪酸、イソ吉草酸、プロピオン酸、酢酸N-アミル、酢酸オイゲノール、サンダルウッド、S-()-シトロネロール、S-()-シトロネラール、(+)-カルピン、(-)カルボン、(+)カルボン、リナロール、ブルゲオナール、アセトフェノン、酪酸アミル、ノナンチオール、フェニル酢酸アリル、酢酸N-アミル、ムスコン、イソオイゲノール、オイゲノールメチルエーテル、1-ヘキサノール、1-ヘプタノール、1-オクタノール、セロリケトン、アニスアルデヒド、(+)-メントール、パニリン、グアイアコール、リラール、ヘプタン酸エチル、オクタン酸メチル、ノナノール 1-ノナノール、2-ノナノール、3-オクタノン、3-ノナノン、デシルアルデヒドからなる群から選択される；

10

3-フェニルプロピルプロピオネート、オクタナール、ヘプタナール、またはそれらのプロドラッグもしくは溶媒和物である；

20

受容体輸送タンパク質1 (RTP1)、RTP2、受容体発現増強タンパク質1 (REEP1)、アミノアシラーゼ3 (Acy3)、およびグアニンヌクレオチド結合タンパク質G(olf)サブユニットアルファ (Gnal)からなる群から選択されるタンパク質である；または

受容体輸送タンパク質1 (RTP1)、RTP2、受容体発現増強タンパク質1 (REEP1)、アミノアシラーゼ3 (Acy3)、およびグアニンヌクレオチド結合タンパク質G(olf)サブユニットアルファ (Gnal)からなる群から選択されるタンパク質をコードするヌクレオチドを含む、

請求項 26、30、33、35、37、および 38のいずれか一項に記載の使用。

30

【請求項 49】

前記OLFRが、

表 1～9および図 2A～2Bのいずれか1つに記載のOLFRである；

表 7に記載のOLFRである；

OR10A6である；または

OLFR2、OR7C1、OR7D4、OR11H6、OR4E2、OR10H1、およびOR6A2からなる群から選択される、

請求項 26から 48のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 50】

免疫応答に関係する1つまたは複数のタンパク質が、図 16および 17に示すタンパク質のいずれかである、請求項 32から 39のいずれか一項に記載の使用。

40

【請求項 51】

免疫応答に関係する1つまたは複数のタンパク質が、CCL5 (C-Cモチーフケモカインリガンド5)、Tnfrsf12a (オステオプロテゲリン)、Axin1、Nadk、Ahr (アリール炭化水素受容体)、QDPR (キノイドジヒドロプテリジンレダクターゼ)、HGF (肝細胞増殖因子)、ADAM23、またはSnap29から選択されるタンパク質である、請求項 32から 39のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 52】

投与が、局所または全身、または静脈内である、請求項 4から 31のいずれかに記載の使用。

【請求項 53】

50

前記対象が、免疫調節障害を伴う疾患または障害を有するか、またはその素因を有する、請求項 4 から 3 1、および 5 2 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 5 4】

請求項 1 から 5 3 のいずれか一項に記載の方法において使用するための、O L F R の活性をモジュレートする作用剤および使用説明書を含むキット。

【請求項 5 5】

対象における免疫応答をモジュレートするための、作用剤を含む組成物であって、前記組成物が、動物細胞における 1 つまたは複数の嗅覚受容体 (O L F R) の発現または活性をモジュレートすることを特徴とし、ただし、前記動物細胞は動物嗅覚細胞ではない、組成物。

10

【請求項 5 6】

必要とする対象における免疫応答を抑制するための、作用剤を含む組成物であって、前記組成物が、嗅覚受容体 (O L F R) の発現または活性を減少させることを特徴とする、組成物。

【請求項 5 7】

必要とする対象における免疫応答を増加させるための、作用剤を含む組成物であって、前記組成物が、細胞の形質膜への嗅覚受容体 (O L F R) の輸送を増加させるかまたは促進することを特徴とする、組成物。

【請求項 5 8】

必要とする対象における免疫応答を抑制するための、細胞の形質膜への嗅覚受容体 (O L F R) を含む組成物。

20

【請求項 5 9】

必要とする対象における自己免疫疾患を処置するための、作用剤を含む組成物であって、前記組成物が、嗅覚受容体 (O L F R) の発現または活性を減少させる、または細胞の形質膜への嗅覚受容体 (O L F R) の輸送を阻害することを特徴とする、組成物。

【請求項 6 0】

必要とする対象における心血管疾患を処置するための、作用剤を含む組成物であって、前記組成物が、嗅覚受容体 (O L F R) の発現または活性を減少させる、または細胞の形質膜への嗅覚受容体 (O L F R) の輸送を阻害することを特徴とする、組成物。

【請求項 6 1】

必要とする対象における感染症を処置するための、作用剤を含む組成物であって、前記組成物が、嗅覚受容体 (O L F R) の発現を増加させるかまたは嗅覚受容体 (O L F R) を活性化する、または細胞の形質膜への嗅覚受容体 (O L F R) の輸送を増加させるかまたは促進することを特徴とする、組成物。

30

【請求項 6 2】

必要とする対象におけるがんを処置するための、作用剤を含む組成物であって、前記組成物が、嗅覚受容体 (O L F R) の発現を増加させるかまたは嗅覚受容体 (O L F R) を活性化する、または細胞の形質膜への嗅覚受容体 (O L F R) の輸送を増加させるかまたは促進することを特徴とする、組成物。

【請求項 6 3】

免疫応答に関係する 1 つまたは複数のタンパク質の発現または活性をモジュレートするための、作用剤を含む組成物であって、前記組成物が、嗅覚受容体 (O L F R) の発現または活性をモジュレートすることを特徴とする、組成物。

40

【請求項 6 4】

免疫応答に関係する 1 つまたは複数のタンパク質の発現または活性を増加させるための、作用剤を含む組成物であって、前記組成物が、嗅覚受容体 (O L F R) の発現を増加させるかまたは嗅覚受容体 (O L F R) を活性化することを特徴とする、組成物。

【請求項 6 5】

免疫応答に関係する 1 つまたは複数のタンパク質の発現または活性を減少させるための、作用剤を含む組成物であって、前記組成物が、嗅覚受容体 (O L F R) の発現を減少さ

50

せるかまたは嗅覚受容体（O L F R）を阻害することを特徴とする、組成物。

【請求項 6 6】

免疫応答に係る 1 つまたは複数のタンパク質の発現または活性をモジュレートするための、作用剤を含む組成物であって、前記組成物が、細胞の形質膜への嗅覚受容体（O L F R）の輸送をモジュレートすることを特徴とする、組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 7 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 7 2】

本開示に記載され、相互に排他的ではない例示的な実施形態の全ての特色は、互いに組み合わせることができる。一実施形態の要素を、さらに言及することなく他の実施形態において利用することができる。本発明の他の態様および特色は、添付の図面と共に以下の具体的な実施形態の説明を参照することによって当業者に明らかとなるであろう。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

（項目 1）

対象における免疫応答をモジュレートする方法であって、1 つまたは複数の嗅覚受容体（O L F R）の発現または活性をモジュレートするステップを含む方法。

（項目 2）

前記 O L F R が、*i n v i v o* で細胞によって発現される、項目 1 に記載の方法。

（項目 3）

前記細胞が、動物細胞であり、ただし、前記細胞は嗅覚細胞ではない、項目 2 に記載の方法。

（項目 4）

前記細胞がマクロファージである、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

（項目 5）

前記マクロファージが血管マクロファージである、項目 4 に記載の方法。

（項目 6）

モジュレーションが、前記 O L F R の発現を阻害するかまたは前記 O L F R を非活性化作用剤の有効量を前記対象に投与するステップを含む方法によって、免疫応答を阻害する、減少させる、低減する、抑制する、制限するか、または制御するステップの 1 つまたは複数を含む、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

（項目 7）

モジュレーションが、前記 O L F R の発現を阻害するかまたは前記 O L F R を非活性化作用剤の有効量を前記対象に投与するステップを含む方法によって、望ましくないまたは異常な免疫応答、免疫障害、炎症応答、または炎症を減少させる、低減する、阻害する、抑制する、制限するか、または制御するステップの 1 つまたは複数を含む、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

（項目 8）

モジュレーションが、前記 O L F R の発現を阻害するかまたは前記 O L F R を非活性化作用剤の有効量を対象に投与するステップを含む方法によって、前記対象における自己免疫応答、障害、または疾患を減少させる、低減する、阻害する、抑制する、制限するか、または制御するステップの 1 つまたは複数を含む、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

（項目 9）

前記モジュレーションが、前記対象における望ましくないもしくは異常な免疫応答、免疫障害、炎症応答、もしくは炎症の有害な症状、または自己免疫応答、障害、もしくは疾患の有害な症状を減少させる、低減する、阻害する、抑制する、制限するか、または制御するステップの 1 つまたは複数を含む、項目 8 に記載の方法。

10

20

30

40

50

(項目10)

前記望ましくないもしくは異常な免疫応答、免疫障害、炎症応答、もしくは炎症の前記有害な症状、または前記自己免疫応答、障害、もしくは疾患の有害な症状が、腫脹、疼痛、発疹、頭痛、発熱、悪心、下痢、鼓腸、無気力、関節硬直、または組織もしくは細胞の損傷である、項目9に記載の方法。

(項目11)

前記望ましくないもしくは異常な免疫応答、免疫障害、炎症応答、もしくは炎症の前記有害な症状、または前記自己免疫応答、障害、もしくは疾患の前記有害な症状が、慢性または急性である、項目9または10に記載の方法。

(項目12)

前記免疫障害、炎症応答、炎症、自己免疫応答障害または自己免疫疾患が、リウマチ性関節炎、若年性リウマチ性関節炎、変形性関節炎、乾癬性関節炎、糖尿病、多発性硬化症、脳脊髄炎、重症筋無力症、全身性エリテマトーデス(SLE)、自己免疫性甲状腺炎、アトピー性皮膚炎、湿疹性皮膚炎、乾癬、シェーグレン症候群、クローン病、アフタ性潰瘍、虹彩炎、結膜炎、角結膜炎、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患(IBD)、皮膚エリテマトーデス、強皮症、膿炎、直腸炎、らい性結節性紅斑、自己免疫性ぶどう膜炎、アレルギー性脳脊髄炎、急性壊死性出血性脳症、特発性両側性進行性感音難聴、再生不良性貧血、赤芽球ろう、特発性血小板減少症、多発性軟骨炎、ウェゲナー肉芽腫症、慢性活動性肝炎、スティーブンス-ジョンソン症候群、特発性スプルー、扁平苔癬、グレーブス病、サルコイドーシス、原発性胆汁性肝硬変、後部ぶどう膜炎、間質性肺線維症、橋本甲状腺炎、自己免疫性多腺症候群、インスリン依存性糖尿病、インスリン抵抗性糖尿病、免疫性不妊症、自己免疫性アジソン病、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、疱疹状皮膚炎、自己免疫性脱毛症、白斑、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性血小板減少性紫斑病、悪性貧血、ギラン-バレー症候群、スティフマン症候群、急性リウマチ熱、交感性眼炎、グッドパスチャー症候群、全身性壊死性血管炎、抗リン脂質症候群もしくはアレルギー、ベーチェット病、重度複合免疫不全(SCID)、リコンビナーゼ活性化遺伝子(RAG1/2)欠損、アデノシンデアミナーゼ(ADA)欠損、インターロイキン受容体共通g鎖(c)欠損、ヤヌス関連キナーゼ3(JAK3)欠損および細網異形成症；原発性T細胞免疫不全、例えばディジョージ症候群、ヌード症候群、T細胞受容体欠損、MHCクラスII欠損、TAP-2欠損(MHCクラスI欠損)、ZAP70チロシンキナーゼ欠損およびプリンヌクレオチドホスホリラーゼ(PNP)欠損、抗体欠損症、X連鎖無ガンマグロブリン血症(ブルトン型チロシンキナーゼ欠損)、常染色体劣性無ガンマグロブリン血症、ミュー重鎖欠損、代替軽鎖(g5/14,1)欠損、高IgM症候群：X連鎖(CD40リガンド欠損)もしくは非X連鎖、Ig重鎖遺伝子欠失、IgA欠損、IgGサブクラスの欠損(IgA欠損を伴うまたは伴わない)、分類不能型免疫不全(CVID)、正常な免疫グロブリンを伴う抗体欠損；乳児の一過性の低ガンマグロブリン血症、インターフェロンγ受容体(IFNGR1、IFNGR2)欠損、インターロイキン12もしくはインターロイキン12受容体欠損、胸腺腫を伴う免疫不全、ウイスコット-アルドリッチ症候群(WASタンパク質欠損)、毛細血管拡張性運動失調症(ATM欠損)、X連鎖リンパ増殖症候群(SH2D1A/SAP欠損)、または高IgE症候群を含む、項目8から11のいずれか一項に記載の方法。

(項目13)

モジュレーションが、前記OLFRの発現を阻害するかまたは前記OLFRを非活性化する作用剤の有効量を前記対象に投与するステップを含む方法によって、有害な心血管事象または心血管疾患を減少させる、低減する、阻害する、抑制する、制限するか、または制御するステップの1つまたは複数を含む、項目1から5のいずれか一項に記載の方法。

(項目14)

前記有害な心血管事象または心血管疾患が、冠動脈疾患、末梢動脈疾患、脳血管疾患、腎動脈疾患、卒中、心筋梗塞(心臓発作)、虚血性心不全、一過性虚血発作、または脳外傷、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化プラーク形成、または血中コレステロールの上昇

10

20

30

40

50

を含む、項目 13 に記載の方法。

(項目 15)

モジュレーションが、前記 O L F R の発現を阻害するかまたは前記 O L F R を非活性化作用剤の有効量を前記対象に投与するステップを含む方法によって、アテローム性動脈硬化症を減少させる、低減する、阻害する、抑制する、制限するか、または制御するステップの 1 つまたは複数を含む、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 16)

前記 O L F R の発現を増加させるかまたは前記 O L F R を活性化作用剤の有効量を対象に投与するステップを含む方法によって、前記対象におけるウイルス、細菌、または真菌感染症を低減するかまたは阻害するステップの 1 つまたは複数を含む、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目 17)

モジュレーションが、前記 O L F R の発現を増加させるかまたは前記 O L F R を活性化作用剤の有効量を前記対象に投与するステップを含む方法によって、新生物、新生物障害、腫瘍、がん、もしくは悪性腫瘍、他の部位への新生物、腫瘍、がん、もしくは悪性腫瘍の転移、または原発新生物、新生物障害、腫瘍、がん、もしくは悪性腫瘍から遠位の他の部位での転移性新生物、新生物障害、腫瘍、がん、もしくは悪性腫瘍の形成もしくは確立、またはウイルス、細菌、もしくは真菌感染症の有害な症状を減少させる、低減する、阻害する、抑制する、制限するか、または制御するステップの 1 つまたは複数を含む、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目 18)

処置される前記新生物、新生物障害、腫瘍、がん、または悪性腫瘍が、癌腫、肉腫、神経芽腫、子宮頸がん、肝細胞がん、中皮腫、神経膠芽腫、骨髄腫、リンパ腫、白血病、腺腫、腺癌、神経膠腫、神経膠芽腫、網膜芽腫、星細胞種、乏突起膠細胞腫、髄膜腫、リンパ肉腫、脂肪肉腫、骨肉腫、軟骨肉腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、線維肉腫、もしくは黒色腫；または肺、甲状腺、頭部もしくは頸部、鼻咽頭、咽頭、鼻もしくは副鼻腔、脳、脊椎、乳房、副腎、下垂体、甲状腺、リンパ、消化管（口、食道、胃、十二指腸、回腸、空腸（小腸）、結腸、直腸）、泌尿生殖器管（子宮、卵巣、子宮頸部、子宮内膜、膀胱、精巣、陰茎、前立腺）、腎臓、膵臓、肝臓、骨、骨髄、リンパ、血液、筋肉、または皮膚の新生物、新生物障害、腫瘍、がん、または悪性腫瘍である、項目 17 に記載の方法。

30

(項目 19)

前記 O L F R が、表 1 ~ 9 ならびに図 2 A および 2 B のいずれか 1 つに記載の O L F R である、項目 1 から 18 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 20)

前記 O L F R が、表 7 に記載の O L F R である、項目 1 から 18 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 21)

前記 O L F R が、OR 7 C 1、OR 7 D 4、OR 10 A 6、OR 11 H 6、OR 4 E 2、OR 10 H 1、および OR 6 A 2 からなる群から選択される、項目 1 から 18 のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目 22)

前記作用剤が、前記 O L F R に結合するか、もしくはリガンドに対する前記 O L F R の結合を遮断するリガンドもしくは低分子、または前記細胞による前記 O L F R の発現を阻害する作用剤の群から選択される、項目 6 から 21 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 23)

前記作用剤が、O L F R に結合する抗体、その断片、もしくは模倣体、または O L F R リガンド、抗 O L F R 遺伝子サイレンシング剤、オクタナール、ヘプタナール、またはそれらのプロドラッグもしくは溶媒和物の群から選択される、先行する項目のいずれかに記載の方法。

(項目 24)

50

前記作用剤が、細胞の形質膜への前記 O L F R の輸送をモジュレートすることによって前記 O L F R をモジュレートする、項目 6 から 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 5)

前記作用剤が、受容体輸送タンパク質 1 (R T P 1)、R T P 2、受容体発現増強タンパク質 1 (R E E P 1)、アミノアシラーゼ 3 (A c y 3)、またはグアニンヌクレオチド結合タンパク質 G (o l f) サブユニットアルファ (G n a l) の群から選択されるタンパク質である、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 2 6)

前記作用剤が、受容体輸送タンパク質 1 (R T P 1)、R T P 2、受容体発現増強タンパク質 1 (R E E P 1)、アミノアシラーゼ 3 (A c y 3)、およびグアニンヌクレオチド結合タンパク質 G (o l f) サブユニットアルファ (G n a l) からなる群から選択されるタンパク質をコードするヌクレオチドである、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 2 7)

前記免疫応答が、炎症性サイトカインの発現または分泌を増加させる作用剤を投与するステップを含む方法によって刺激される、項目 1 6 から 2 6 のいずれかに記載の方法。

(項目 2 8)

前記炎症性サイトカインが、腫瘍壊死因子 (T N F)、C - C モチーフケモカインリガンド 2 (C C L 2)、C C L 4、C C L 5、インターロイキン 6 (I L - 6)、I L - 1 B、I L - 1 8、および酸化窒素シンターゼ 2 (N O S 2) からなる群から選択される、項目 2 8 に記載の方法。

(項目 2 9)

必要とする対象における免疫応答を抑制する方法であって、嗅覚受容体 (O L F R) の発現または活性を減少させる作用剤を前記対象に投与し、それによって前記対象における免疫応答を抑制するステップを含む方法。

(項目 3 0)

前記 O L F R が、表 1 ~ 9 のいずれか 1 つに記載の O L F R である、項目 2 9 に記載の方法。

(項目 3 1)

前記 O L F R が、表 7 に記載の O L F R である、項目 2 9 または 3 0 に記載の方法。

(項目 3 2)

前記 O L F R が、O R 7 C 1、O R 7 D 4、O R 1 0 A 6、O R 1 1 H 6、O R 4 E 2、O R 1 0 H 1、および O R 6 A 2 からなる群から選択される、項目 2 9 から 3 1 のいずれかに記載の方法。

(項目 3 3)

前記作用剤が遺伝子サイレンシング剤である、項目 2 9 から 3 2 のいずれかに記載の方法。

(項目 3 4)

前記遺伝子サイレンシング剤が、RNA 干渉 (R N A i) 分子、ジンクフィンガーヌクレアーゼ、転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ (T A L E N)、および C l u s t e r e d R e g u l a t o r y I n t e r s p a c e d S h o r t P a l i n d r o m i c R e p e a t s (C R I S P R) 酵素からなる群から選択される、項目 2 3 または 3 3 に記載の方法。

(項目 3 5)

前記 R N A i 分子が、低分子干渉 RNA (s i R N A)、低分子ヘアピン RNA (s h R N A)、およびマイクロ RNA (m i R N A) からなる群から選択される、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 3 6)

前記作用剤が、前記 O L F R とそのリガンドとの結合を阻害することによって、前記 O L F R の活性を減少させる、項目 2 9 から 3 2 のいずれかに記載の方法。

(項目 3 7)

10

20

30

40

50

前記リガンドが、表 8 に記載の O L F R リガンドである、項目 3 6 に記載の方法。

(項目 3 8)

前記作用剤が O L F R アンタゴニストである、項目 2 9 から 3 2 のいずれかに記載の方法。

(項目 3 9)

前記 O L F R アンタゴニストが、シトラール、ウンデカナール、オキシフェニロン、phenirat、メチルシンナムアルデヒド、ヒドロシンナムアルデヒド、ブルゲオナール、エチルヘキサン酸、
- イオノン、オクタン酸、それらの溶媒和物またはプロドラッグである、項目 3 8 に記載の方法。

(項目 4 0)

前記 O L F R アンタゴニストが、表 9 に記載のアンタゴニストである、項目 3 8 に記載の方法。

(項目 4 1)

前記作用剤が、細胞の形質膜への前記 O L F R の輸送を阻害することによって、前記 O L F R の活性を減少させる、項目 2 9 から 3 2 のいずれかに記載の方法。

(項目 4 2)

前記作用剤が、O L F R に結合する抗体、その断片、または模倣体である、項目 2 9 から 3 2 のいずれかに記載の方法。

(項目 4 3)

必要とする対象における免疫応答を増加させる方法であって、細胞の形質膜への嗅覚受容体 (O L F R) の輸送を増加させるかまたは促進する作用剤を前記対象に投与し、それによって前記対象における免疫応答を増加させるステップを含む方法。

(項目 4 4)

必要とする対象における免疫応答を抑制する方法であって、細胞の形質膜への嗅覚受容体 (O L F R) の輸送を阻害する作用剤を前記対象に投与し、それによって前記対象における免疫応答を抑制するステップを含む方法。

(項目 4 5)

必要とする対象における自己免疫疾患を処置する方法であって、嗅覚受容体 (O L F R) の発現または活性を減少させる作用剤を前記対象に投与するステップを含む方法。

(項目 4 6)

必要とする対象における自己免疫疾患を処置する方法であって、細胞の形質膜への嗅覚受容体 (O L F R) の輸送を阻害する作用剤を前記対象に投与するステップを含む方法。

(項目 4 7)

必要とする対象における心血管疾患を処置する方法であって、嗅覚受容体 (O L F R) の発現または活性を減少させる作用剤を前記対象に投与するステップを含む方法。

(項目 4 8)

必要とする対象における心血管疾患を処置する方法であって、細胞の形質膜への嗅覚受容体 (O L F R) の輸送を阻害する作用剤を前記対象に投与するステップを含む方法。

(項目 4 9)

必要とする対象における感染症を処置する方法であって、嗅覚受容体 (O L F R) の発現を増加させるかまたは嗅覚受容体 (O L F R) を活性化する作用剤を前記対象に投与するステップを含む方法。

(項目 5 0)

必要とする対象における感染症を処置する方法であって、細胞の形質膜への嗅覚受容体 (O L F R) の輸送を増加させるかまたは促進する作用剤を前記対象に投与するステップを含む方法。

(項目 5 1)

前記感染症が、ウイルス感染症、細菌感染症、または真菌感染症からなる群から選択される、項目 4 9 または 5 0 に記載の方法。

(項目 5 2)

10

20

30

40

50

必要とする対象におけるがんを処置する方法であって、嗅覚受容体（O L F R）の発現を増加させるかまたは嗅覚受容体（O L F R）を活性化する作用剤を前記対象に投与するステップを含む方法。

（項目 5 3）

必要とする対象におけるがんを処置する方法であって、細胞の形質膜への嗅覚受容体（O L F R）の輸送を増加させるかまたは促進する作用剤を前記対象に投与するステップを含む方法。

（項目 5 4）

免疫応答に係する 1 つまたは複数のタンパク質の発現または活性をモジュレートする方法であって、嗅覚受容体（O L F R）の発現または活性をモジュレートする作用剤を細胞に接触させるステップを含む方法。

10

（項目 5 5）

前記作用剤が、前記 O L F R の発現を増加させるかまたは前記 O L F R を活性化する、項目 5 4 に記載の方法。

（項目 5 6）

前記作用剤が、前記 O L F R の発現または活性を減少させる、項目 5 4 に記載の方法。

（項目 5 7）

免疫応答に係する 1 つまたは複数のタンパク質の発現または活性を増加させる方法であって、嗅覚受容体（O L F R）の発現を増加させるかまたは嗅覚受容体（O L F R）を活性化する作用剤を細胞に接触させるステップを含む方法。

20

（項目 5 8）

免疫応答に係する 1 つまたは複数のタンパク質の発現または活性を減少させる方法であって、嗅覚受容体（O L F R）の発現を減少させるかまたは嗅覚受容体（O L F R）を阻害する作用剤を細胞に接触させるステップを含む方法。

（項目 5 9）

免疫応答に係する 1 つまたは複数のタンパク質の発現または活性をモジュレートする方法であって、細胞の形質膜への嗅覚受容体（O L F R）の輸送をモジュレートする作用剤を前記細胞に接触させるステップを含む方法。

（項目 6 0）

作用剤が、細胞の形質膜への O L F R の輸送を増加させるかまたは促進する、項目 5 9 に記載の方法。

30

（項目 6 1）

前記作用剤が、細胞の形質膜への O L F R の輸送を減少させるかまたは阻害する、項目 5 9 に記載の方法。

（項目 6 2）

免疫応答に係する 1 つまたは複数のタンパク質の発現または活性を増加させる方法であって、細胞の形質膜への嗅覚受容体（O L F R）の輸送を増加させるかまたは促進する作用剤を前記細胞に接触させるステップを含む方法。

（項目 6 3）

免疫応答に係する 1 つまたは複数のタンパク質の発現または活性を減少させる方法であって、細胞の形質膜への嗅覚受容体（O L F R）の輸送を減少させるかまたは阻害する作用剤を細胞に接触させるステップを含む方法。

40

（項目 6 4）

前記作用剤が、遺伝子サイレンシング剤である、項目 4 4 から 4 8、5 4、5 6、5 8、5 9、6 1、および 6 3 のいずれかに記載の方法。

（項目 6 5）

前記遺伝子サイレンシング剤が、RNA 干渉（RNA i）分子、ジンクフィンガーヌクレアーゼ、転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ（TALEN）、および Clustered Regulatory Interspaced Short Palindromic Repeats（CRISPR）酵素からなる群から選択される、項目 6

50

4 に記載の方法。

(項目 6 6)

前記 RNA i 分子が、低分子干渉 RNA (siRNA)、低分子ヘアピン RNA (shRNA)、およびマイクロ RNA (miRNA) からなる群から選択される、項目 6 5 に記載の方法。

(項目 6 7)

前記作用剤が、前記 O L F R とそのリガンドとの結合を阻害することによって、前記 O L F R の活性を減少させる、項目 4 5、4 7、5 6、および 5 8 のいずれかに記載の方法

。

(項目 6 8)

前記リガンドが、表 8 に記載の O L F R リガンドである、項目 6 7 に記載の方法。

(項目 6 9)

前記作用剤が O L F R アンタゴニストである、項目 4 4 から 4 8、5 4、5 6、5 8、5 9、6 1、および 6 3 のいずれかに記載の方法。

(項目 7 0)

前記 O L F R アンタゴニストが、シトラール、ウンデカナール、オキシフェニロン、phenirat、メチルシンナムアルデヒド、ヒドロシンナムアルデヒド、ブルゲオナール、エチルヘキサノール、 α -イオノン、オクタノール、それらの溶媒和物またはプロドラッグである、項目 6 9 に記載の方法。

(項目 7 1)

前記 O L F R アンタゴニストが、表 9 に記載のアンタゴニストである、項目 6 9 に記載の方法。

(項目 7 2)

前記作用剤が、細胞の形質膜への前記 O L F R の輸送を阻害することによって、前記 O L F R の活性を減少させる、項目 4 5、4 7、5 6、および 5 8 のいずれかに記載の方法

。

(項目 7 3)

前記作用剤が、O L F R に結合する抗体、その断片、または模倣体である、項目 4 4 から 4 8、5 4、5 6、5 8、5 9、6 1、および 6 3 のいずれかに記載の方法。

(項目 7 4)

前記作用剤が O L F R アゴニストである、項目 4 3、4 9 から 5 5、5 7、5 9、および 6 0 のいずれかに記載の方法。

(項目 7 5)

前記 O L F R アゴニストが、表 8 に記載のアゴニストである、項目 7 4 に記載の方法。

(項目 7 6)

前記 O L F R アゴニストが、オクタノール、クマリン、ヘリオナール、リリアール、 β -イオノン、アンドロステノン、アンドロスタジエノン、キャラメルフラノン、3-フェニルプロピルプロピオネート、オイゲノール、エチルバニリン、2-エチルフェンコール、イソ吉草酸、ノナン酸、ブチリル乳酸ブチル、酪酸、イソ吉草酸、プロピオン酸、酢酸 N-アミル、酢酸オイゲノール、サンダルウッド、S-(α)-シトロネロール、S-(β)-シトロネロール、(+)-カルピン、(-)カルボン、(+)-カルボン、リナロール、ブルゲオナール、アセトフェノン、酪酸アミル、ノナンチオール、フェニル酢酸アリル、酢酸 N-アミル、ムスコ、イソオイゲノール、オイゲノールメチルエーテル、1-ヘキサノール、1-ヘプタノール、1-オクタノール、セロリケトン、アニスアルデヒド、(+)-メントール、バニリン、グアイアコール、リラール、ヘプタン酸エチル、オクタノールメチル、ノナノール 1-ノナノール、2-ノナノール、3-オクタノール、3-ノナノール、デシルアルデヒドからなる群から選択される、項目 7 4 に記載の方法。

(項目 7 7)

前記作用剤が、オクタノール、ヘプタノール、またはそれらのプロドラッグもしくは溶媒和物である、項目 4 3、4 9 から 5 5、5 7、5 9、および 6 0 のいずれかに記載の方

10

20

30

40

50

法。

(項目78)

前記作用剤が、受容体輸送タンパク質1 (RTP1)、RTP2、受容体発現増強タンパク質1 (REEP1)、アミノアシラーゼ3 (Acy3)、およびグアニンヌクレオチド結合タンパク質G (olf) サブユニットアルファ (Gnal) からなる群から選択されるタンパク質である、項目43、49から55、57、59、および60のいずれかに記載の方法。

(項目79)

前記作用剤が、受容体輸送タンパク質1 (RTP1)、RTP2、受容体発現増強タンパク質1 (REEP1)、アミノアシラーゼ3 (Acy3)、およびグアニンヌクレオチド結合タンパク質G (olf) サブユニットアルファ (Gnal) からなる群から選択されるタンパク質をコードするヌクレオチドを含む、項目43、49から55、57、59、および60のいずれかに記載の方法。

10

(項目80)

前記OLFRが、表1~9および図2A~2Bのいずれか1つに記載のOLFRである、項目43から79のいずれかに記載の方法。

(項目81)

前記OLFRが、表7に記載のOLFRである、項目43から80のいずれかに記載の方法。

(項目82)

前記OLFRが、OR7C1、OR7D4、OR10A6、OR11H6、OR4E2、OR10H1、およびOR6A2からなる群から選択される、項目43から81のいずれかに記載の方法。

20

(項目83)

前記OLFRが、*in vivo*で細胞によって発現される、項目43から82のいずれかに記載の方法。

(項目84)

前記細胞が、動物細胞であり、ただし、前記細胞は嗅覚細胞ではない、項目83に記載の方法。

(項目85)

前記細胞がマクロファージである、項目83または84に記載の方法。

30

(項目86)

前記マクロファージが血管マクロファージである、項目85に記載の方法。

(項目87)

免疫応答に関係する1つまたは複数のタンパク質が、図16および17に示すタンパク質のいずれかである、項目54から63のいずれか一項に記載の方法。

(項目88)

免疫応答に関係する1つまたは複数のタンパク質が、CCL5 (C-Cモチーフケモカインリガンド5)、Tnfrsf12a (オステオプロテゲリン)、Axin1、Nadk、Ahr (アリール炭化水素受容体)、QDPR (キノイドジヒドロプテリジンレダクターゼ)、HGF (肝細胞増殖因子)、ADAM23、またはSnap29から選択されるタンパク質である、項目54から63のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目89)

投与が、局所または全身である、項目6から53のいずれかに記載の方法。

(項目90)

前記投与が、静脈内投与による、項目89に記載の方法。

(項目91)

前記対象が哺乳動物である、項目6から53、89、および90のいずれか一項に記載の方法。

(項目92)

50

前記対象が、免疫調節障害を伴う疾患または障害を有するか、またはその素因を有する、項目 6 から 53、および 89 から 91 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 93)

前記対象がヒト患者である、項目 91 または 92 に記載の方法。

(項目 94)

OLFR の活性をモジュレートする作用剤および使用説明書を含むキット。

(項目 95)

前記作用剤が遺伝子サイレンシング剤である、項目 94 に記載のキット。

(項目 96)

前記遺伝子サイレンシング剤が、RNA 干渉 (RNAi) 分子、ジンクフィンガーヌクレアーゼ、転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ (TALEN)、および Clustered Regulatory Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR) 酵素からなる群から選択される、項目 95 に記載のキット。

(項目 97)

前記 RNAi 分子が、低分子干渉 RNA (siRNA)、低分子ヘアピン RNA (shRNA)、およびマイクロ RNA (miRNA) からなる群から選択される、項目 96 に記載のキット。

(項目 98)

前記作用剤が、前記 OLFR とそのリガンドとの結合を阻害することによって、前記 OLFR の活性をモジュレートする、項目 94 から 97 のいずれかに記載のキット。

(項目 99)

前記リガンドが、表 8 に記載の OLFR リガンドである、項目 98 に記載のキット。

(項目 100)

前記作用剤が OLFR アンタゴニストである、項目 94 に記載のキット。

(項目 101)

前記 OLFR アンタゴニストが、シトラール、ウンデカナール、オキシフェニロン、phenirat、メチルシンナムアルデヒド、ヒドロシンナムアルデヒド、ブルゲオナール、エチルヘキサ酸、 α -イオノン、オクタン酸、それらの溶媒和物またはプロドラッグである、項目 100 に記載のキット。

(項目 102)

前記 OLFR アンタゴニストが、表 9 に記載のアンタゴニストである、項目 100 に記載のキット。

(項目 103)

前記作用剤が、細胞の形質膜への前記 OLFR の輸送を阻害することによって、前記 OLFR の活性をモジュレートする、項目 94 に記載のキット。

(項目 104)

前記作用剤が、OLFR に結合する抗体、その断片または模倣体である、項目 94 に記載のキット。

(項目 105)

前記作用剤が OLFR アゴニストである、項目 94 に記載のキット。

(項目 106)

前記 OLFR アゴニストが、表 8 に記載のアゴニストである、項目 105 に記載のキット。

(項目 107)

前記 OLFR アゴニストが、オクタナール、クマリン、ヘリオナール、リリアール、 β -イオノン、アンドロステノン、アンドロスタジエノン、キャラメルフラノン、3-フェニルプロピルプロピオネート、オイゲノール、エチルバニリン、2-エチルフェンコール、イソ吉草酸、ノナン酸、ブチリル乳酸ブチル、酪酸、イソ吉草酸、プロピオン酸、酢酸 N-アミル、酢酸オイゲノール、サンダルウッド、S-(α -)-シトロネロール、S-(β -)

10

20

30

40

50

-) - シトロネラル、(+) - カルピン、(-) カルボン、(+) カルボン、リナロール、ブルゲオナル、アセトフェノン、酪酸アミル、ノナンチオール、フェニル酢酸アリル、酢酸 N - アミル、ムスコン、イソオイゲノール、オイゲノールメチルエーテル、1 - ヘキサノール、1 - ヘプタノール、1 - オクタノール、セロリケトン、アニスアルデヒド、(+) - メントール、バニリン、グアイアコール、リラル、ヘプタン酸エチル、オクタン酸メチル、ノナナル 1 - ノナノール、2 - ノナノール、3 - オクタノン、3 - ノナノン、デシルアルデヒドからなる群から選択される、項目 105 に記載のキット。

(項目 108)

前記作用剤が、オクタナル、ヘプタナル、またはそれらのプロドラッグもしくは溶媒和物である、項目 94 に記載のキット。

10

(項目 109)

前記作用剤が、受容体輸送タンパク質 1 (RTP 1)、RTP 2、受容体発現増強タンパク質 1 (REEP 1)、アミノアシラーゼ 3 (A c y 3)、およびグアニンヌクレオチド結合タンパク質 G (o l f) サブユニットアルファ (G n a l) からなる群から選択されるタンパク質である、項目 94 に記載のキット。

(項目 110)

前記作用剤が、受容体輸送タンパク質 1 (RTP 1)、RTP 2、受容体発現増強タンパク質 1 (REEP 1)、アミノアシラーゼ 3 (A c y 3)、およびグアニンヌクレオチド結合タンパク質 G (o l f) サブユニットアルファ (G n a l) からなる群から選択されるタンパク質をコードするヌクレオチドを含む、項目 94 に記載のキット。

20

(項目 111)

前記 O L F R が、表 1 ~ 9 および図 2 A ~ 2 B のいずれか 1 つに記載の O L F R である、項目 94 から 110 のいずれかに記載のキット。

(項目 112)

前記 O L F R が、表 7 に記載の O L F R である、項目 94 から 111 のいずれかに記載のキット。

(項目 113)

前記 O L F R が、OR 7 C 1、OR 7 D 4、OR 10 A 6、OR 11 H 6、OR 4 E 2、OR 10 H 1、および OR 6 A 2 からなる群から選択される、項目 94 から 112 のいずれかに記載のキット。

30

40

50