(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2014-5286
(P2014-5286A)
(43)公開日　平成26年1月16日(2014.1.16)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 45/00	***(2006.01)***	A61K	45/00	ZNA	4B024
A61K 39/395	***(2006.01)***	A61K	39/395	E	4B063
A61K 31/7088	***(2006.01)***	A61K	39/395	T	4C084
A61K 31/713	***(2006.01)***	A61K	31/7088		4C085
A61K 48/00	***(2006.01)***	A61K	31/713		4C086

審査請求 有　請求項の数 1　OL　（全 49 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2013-168870 (P2013-168870)
(22)出願日　平成25年8月15日 (2013.8.15)
(62)分割の表示　特願2010-200382 (P2010-200382)の分割
原出願日　平成16年3月9日 (2004.3.9)
(31)優先権主張番号　60/453,672
(32)優先日　平成15年3月10日 (2003.3.10)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　596129215
メルク・シャープ・アンド・ドーム・コーポレーション
Ｍｅｒｃｋ　Ｓｈａｒｐ　＆　Ｄｏｈｍｅ　Ｃｏｒｐ．
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６５－０９０７　ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・１２６
１２６　Ｅａｓｔ　Ｌｉｎｃｏｌｎ　Ａｖｅｎｕｅ，Ｒａｈｗａｙ，Ｎｅｗ　Ｊｅｒｓｅｙ　０７０６５－０９０７　Ｕ．Ｓ．Ａ．
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＩＬ－２３アゴニストおよびＩＬ－２３アンタゴニスト；関連試薬の使用

(57)【要約】
【課題】ＩＬ－２３のアゴニストおよびアンタゴニストを使用する方法を提供すること。
【解決手段】腫瘍のための処置方法が提供される。特に、サイトカイン分子およびそのレセプターの活性を調節するための方法が提供される。本発明は、ＩＬ－２３のアゴニストまたはアンタゴニストが、腫瘍の増殖を調節し得るという発見に基づく。本発明は、哺乳動物のサイトカイン分子および関連試薬の使用に関する。より詳細には、本発明は、増殖性障害の処置に使用され得る哺乳動物のサイトカイン様タンパク質およびそのインヒビターの同定に関する。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
明細書に記載の発明。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（発明の分野）
本発明は、哺乳動物のサイトカイン分子および関連試薬の使用に関する。より詳細には、本発明は、増殖性障害の処置に使用され得る哺乳動物のサイトカイン様タンパク質およびそのインヒビターの同定に関する。
【背景技術】
【０００２】
（発明の背景）
癌および腫瘍は、免疫系によって制御または根絶され得る。この免疫系としては、複数の型のリンパ球ならびに骨髄細胞（例えば、単球、マクロファージ、樹状細胞（ＤＣ）、好酸球、Ｔ細胞、Ｂ細胞、および好中球）が挙げられる。これらのリンパ球ならびに骨髄細胞は、サイトカインとして知られる分泌型シグナル伝達タンパク質を産生する。このサイトカインとしては、例えば、インターロイキン－１０（ＩＬ－１０）、インターフェロン－γ（ＩＦＮγ）、ＩＬ－１２、およびＩＬ－２３が挙げられる。免疫応答としては、炎症（すなわち、全身または身体の特定の位置における免疫細胞の蓄積）が挙げられる。感染性因子または外来性の物質に対する応答において、免疫細胞は、サイトカインを分泌し、次にこのサイトカインが、免疫細胞の増殖、発生、分化、または移動を調節する。免疫応答は、病理学的の結果を生じ得る（例えば、自己免疫障害における過剰な炎症に関与する場合、免疫応答の障害は、癌を生じ得る）。免疫系による抗腫瘍応答としては、先天性免疫（例えば、マクロファージ、ＮＫ細胞、および好中球によって媒介されるような免疫）ならびに適応性免疫（例えば、抗原提示細胞（ＡＰＣ）、Ｔ細胞、およびＢ細胞によって媒介されるような免疫）が挙げられる（例えば、Ａｂｂａｓら（編）（２０００）Ｃｅｌｌｕｌａｒ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ Ｗ．Ｂ．Ｓａｕｎｄｅｒｓ Ｃｏ．，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，ＰＡ；ＯｐｐｅｎｈｅｉｍおよびＦｅｌｄｍａｎｎ（編）（２００１）Ｃｙｔｏｋｉｎｅ Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ；ｖｏｎ ＡｎｄｒｉａｎおよびＭａｃｋａｙ（２０００）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４３：１０２０－１０３４；ＤａｖｉｄｓｏｎおよびＤｉａｍｏｎｄ（２００１）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４５：３４０－３５０を参照のこと）。
【０００３】
免疫応答を調節する方法は、癌（例えば、黒色腫）の処置に用いられてきた。これらの方法としては、サイトカインまたは抗サイトカイン抗体（例えば、ＩＬ－２、ＩＬ－１２、腫瘍壊死因子－α（ＴＮＦα）、ＩＦＮγ、顆粒球マクロファージ－コロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）、およびトランスフォーミング成長因子（ＴＧＦ））を用いた処置が挙げられる。癌細胞が、自己の増殖または自己の生存を高めるサイトカインを産生し得る場合、抗サイトカイン抗体は、適切な治療剤であり得る（例えば、Ｒａｍｉｒｅｚ－Ｍｏｎｔａｇｕｔら（２００３）Ｏｎｃｏｇｅｎｅ ２２：３１８０－３１８７；Ｂｒａｕｎら（２０００）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６４：４０２５－４０３１；Ｓｈａｗら（１９９８）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６１：２８１７－２８２４；ＣｏｕｓｓｅｎｓおよびＷｅｒｂ（２００２）Ｎａｔｕｒｅ ４２０：８６０－８６７；Ｂａｘｅｖａｎｉｓら（２０００）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６４：３９０２－３９１２；Ｓｈｉｍｉｚｕら（１９９９）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６３：５２１１－５２１８；ＢｅｌａｒｄｅｌｌｉおよびＦｅｒｒａｎｔｉｎｉ（２００２）ＴＲＥＮＤＳ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２３：２０１－２０８；Ｓｅｋｉら（２００２）．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６８：３４８４－３４９２；Ｃａｓａｒｅｓら（２００３）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１７１：５９３１－５９３９；Ｏｆｔら（２００

２）Ｎａｔｕｒｅ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ．４：４８７－４９４）。
【０００４】
インターロイキン－２３（ＩＬ－２３）は、二つのサブユニット（すなわち、ｐ１９およびｐ４０）から構成されるヘテロ二量体のサイトカインである。このｐ１９サブユニットは、ＩＬ－６、顆粒球コロニー刺激因子（Ｇ－ＣＳＦ）、およびＩＬ－１２のｐ３５サブユニットに構造的に関係する。ＩＬ－２３のｐ４０サブユニットはまた、ＩＬ－１２（ｐ３５およびｐ４０を含むヘテロ二量体サイトカイン）の一部である。ＩＬ－２３は、ＩＬ－２３ＲおよびＩＬ－１２β１から構成されるヘテロ二量体レセプターに結合することによってシグナル伝達を媒介する。ＩＬ－１２β１サブユニットは、ＩＬ－１２β１およびＩＬ－１２β２から構成されるＩＬ－１２レセプターによって共有される。多数の初期研究は、ｐ４０の遺伝子欠損の生理学的な結果（ｐ４０ノックアウトマウス；ｐ４０ＫＯマウス；ｐ４０$^{-/-}$マウス）は、例えば、より重症にせよ、より重症でないにせよｐ３５ＫＯマウスで見出される生理学的な結果とは異なっていたことを示した。これらの結果の一部は、ＩＬ－２３の発見およびｐ４０ＫＯが、ＩＬ－１２およびＩＬ－２３の両方の発現を妨げるという所見によって最終的に説明された（Ｏｐｐｍａｎｎら（２０００）Ｉｍｍｕｎｉｔｙ １３：７１５－７２５；Ｗｉｅｋｏｗｓｋｉら（２００１）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６６：７５６３－７５７０；Ｐａｒｈａｍら（２００２）．Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ １６８，５６９９－７０８；Ｆｒｕｃｈｔ（２００２）Ｓｃｉ ＳＴＫＥ ２００２，Ｅｌ－Ｅ３；Ｅｌｋｉｎｓら（２００２）Ｉｎｆｅｃｔｉｏｎ Ｉｍｍｕｎｉｔｙ ７０：１９３６－１９４８；Ｃｕａら（２００３）Ｎａｔｕｒｅ ４２１：７４４－７４８）。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００５】
癌を処置するための現在の方法は、完全に有効ではなく、そしてサイトカイン（例えば、ＩＬ－１２またはＩＦＮγ）は、有毒な副作用を生じる（例えば、ＮａｙｌｏｒおよびＨａｄｄｅｎ（２００３）Ｉｎｔ．Ｉｍｍｕｎｏｐｈａｒｍａｃｏｌ．３：１２０５－１２１５；Ｆｅｒｎａｎｄｅｚら（１９９９）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６２：６０９－６１７）。本発明は、ＩＬ－２３のアゴニストおよびアンタゴニストを使用する方法を提供することによってこれらの問題に取り組む。
【課題を解決するための手段】
【０００６】
（発明の要旨）
本発明は、ＩＬ－２３のアゴニストまたはアンタゴニストが、腫瘍の増殖を調節し得るという発見に基づく。
【０００７】
本発明は、腫瘍細胞を有効量のＩＬ－２３のアゴニストまたはアンタゴニストと接触させる工程を包含する、腫瘍増殖を調節する方法を提供する。また上記の方法が提供され、ここでＩＬ－２３のアンタゴニストは、腫瘍の増殖を阻害または防止し、；同様に上記の方法において、腫瘍細胞はＩＬ－２３を発現する。別の局面において、本発明は、上記の方法を提供し、ここでＩＬ－２３のアゴニストまたはアンタゴニストは、ｐ１９（配列番号１、配列番号２、配列番号３、もしくは配列番号４）またはＩＬ－２３Ｒ（配列番号５もしくは配列番号６）のポリペプチドまたは核酸に対して特異的に結合する結合組成物を含み；あるいは上記の方法において、この結合組成物は、抗体の抗原結合部位；ＩＬ－２３Ｒ（配列番号５もしくは配列番号６）の細胞外領域；低分子；アンチセンス核酸もしくは短い干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）；または検出可能な標識を含み；そして上記の方法において、この結合組成物は、ポリクローナル抗体；モノクローナル抗体；ヒト化抗体、もしくはそのフラグメント；Ｆａｂフラグメント、Ｆｖフラグメントもしくは$F(ab')_2$フラグメント；または抗体のペプチド模倣物を含む。
【０００８】

本発明のさらに別の実施形態は、腫瘍細胞を有効量のＩＬ－２３のアゴニストまたはアンタゴニストと接触させる工程を包含する、腫瘍増殖を調節する方法を提供する；ここで上記の腫瘍細胞は、結腸癌細胞；卵巣癌細胞；乳癌細胞；または黒色腫細胞である。

【０００９】

別の局面において、本発明は、癌または腫瘍に罹患する被験体を処置する方法を提供し、この方法は、有効量のＩＬ－２３のアゴニストまたはアンタゴニストをこの被験体に投与する工程を包含する。そして上記の方法において、ＩＬ－２３のアンタゴニストは、以下を阻害する：癌または腫瘍の増殖；悪液質；食欲不振または新脈管形成。また、ＩＬ－２３のアンタゴニストが、ｐ１９（配列番号１、配列番号２、配列番号３、もしくは配列番号４）またはＩＬ－２３Ｒ（配列番号５もしくは配列番号６）のポリペプチドまたは核酸に特異的に結合する結合組成物を含む、上記の方法が提供される。本発明のさらに別の実施形態は、上記の方法を提供し、ここでこの結合組成物は、抗体の抗原結合部位；ＩＬ－２３Ｒ（配列番号５もしくは配列番号６）の細胞外領域；アンチセンス核酸もしくは短い干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）；低分子；または検出可能な標識を含み；そして上記の方法において、この結合組成物は、ポリクローナル抗体；モノクローナル抗体；ヒト化抗体、もしくはそのフラグメント；Ｆａｂフラグメント、Ｆｖフラグメントもしくは$F(ab')_2$フラグメント；または抗体のペプチド模倣物を含む。

【００１０】

別の実施形態において、本発明は、上記の方法を提供し、ここで、胃腸管；気道；生殖系；または内分泌系の癌または腫瘍であり；同様に上記の方法における癌または腫瘍は、結腸癌；卵巣癌；黒色腫；または乳癌である。

【００１１】

本発明の他の局面において、癌または腫瘍の診断方法を提供し、この方法は、被験体に由来するサンプルを上記の方法の結合組成物に接触させる工程を包含する。同様に、上記の診断方法において、この結合組成物は、配列番号１、配列番号２、もしくは配列番号５に特異的に結合またはハイブリダイズする核酸プローブもしくはプライマーを含む。

【００１２】

本発明のさらに別の実施形態は、癌または腫瘍の診断のためのキットを提供する。このキットは、上記の方法の結合組成物および区画または使用または廃棄のための指示書を含む。また、上記のキットが提供され、ここで上記結合組成物は、ｐ１９（配列番号１、配列番号２、配列番号３、もしくは配列番号４）またはＩＬ－２３Ｒ（配列番号５もしくは配列番号６）に特異的に結合する抗体を含む。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

（項目１）

腫瘍の増殖を調節する方法であって、該方法は、腫瘍細胞を有効量のＩＬ－２３のアゴニストまたはＩＬ－２３のアンタゴニストと接触させる工程を包含する、方法。

（項目２）

前記ＩＬ－２３のアンタゴニストが、腫瘍の増殖を阻害または防止する、項目１に記載の方法。

（項目３）

前記腫瘍細胞が、ＩＬ－２３を発現する、項目１に記載の方法。

（項目４）

項目１に記載の方法であって、前記ＩＬ－２３のアゴニストあるいは前記ＩＬ－２３のアンタゴニストが、以下：

ａ）ｐ１９（配列番号１、配列番号２、配列番号３、もしくは配列番号４）；または

ｂ）ＩＬ－２３Ｒ（配列番号５、もしくは配列番号６）

のポリペプチドあるいは核酸と特異的に結合する結合組成物を含む、方法。

（項目５）

項目４に記載の方法であって、前記結合組成物が、以下：

ａ）抗体の抗原結合部位；

ｂ）ＩＬ－２３Ｒ（配列番号５、もしくは配列番号６）の細胞外領域；
ｃ）低分子；
ｄ）アンチセンス核酸もしくは短い干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）；または
ｅ）検出可能な標識
を含む、方法。
（項目６）
項目４に記載の方法であって、前記結合組成物が、以下：
ａ）ポリクローナル抗体；
ｂ）モノクローナル抗体；
ｃ）ヒト化抗体、もしくはそのフラグメント；
ｄ）Ｆａｂフラグメント、Ｆｖフラグメント、もしくはＦ（ａｂ’）$_2$フラグメント；
または
ｅ）抗体のペプチド模倣物
を含む、方法。
（項目７）
項目１に記載の方法であって、前記腫瘍細胞が、以下：
ａ）結腸癌細胞；
ｂ）卵巣癌細胞；
ｃ）乳癌細胞；または
ｄ）黒色腫細胞
である、方法。
（項目８）
癌または腫瘍に罹患する被験体を処置する方法であって、該方法は、有効量のＩＬ－２３のアゴニストまたはＩＬ－２３のアンタゴニストを、該被験体に投与する工程を包含する、方法。
（項目９）
項目８に記載の方法であって、前記ＩＬ－２３のアンタゴニストが、以下：
ａ）癌または腫瘍の増殖；
ｂ）悪液質；
ｃ）食欲不振；または
ｄ）新脈管形成
を阻害する、方法。
（項目１０）
項目８に記載の方法であって、前記ＩＬ－２３のアンタゴニストが、以下：
ａ）ｐ１９（配列番号１、配列番号２、配列番号３、もしくは配列番号４）；または
ｂ）ＩＬ－２３Ｒ（配列番号５、もしくは配列番号６）
のポリペプチドあるいは核酸と特異的に結合する結合組成物を含む、方法。
（項目１１）
項目１０に記載の方法であって、前記結合組成物が、以下：
ａ）抗体の抗原結合部位；
ｂ）ＩＬ－２３Ｒ（配列番号５、もしくは配列番号６）の細胞外領域；
ｃ）アンチセンス核酸もしくは短い干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）；
ｄ）低分子；または
ｅ）検出可能な標識
を含む、方法。
（項目１２）
項目１０に記載の方法であって、前記結合組成物が、以下：
ａ）ポリクローナル抗体；
ｂ）モノクローナル抗体；
ｃ）ヒト化抗体、もしくはそのフラグメント；

ｄ）Ｆａｂフラグメント、Ｆｖフラグメント、もしくはＦ（ａｂ’）$_2$フラグメント；または
ｅ）抗体のペプチド模倣物
を含む、方法。
（項目１３）
項目８に記載の方法であって、前記癌または腫瘍が、以下：
ａ）胃腸管；
ｂ）気道；
ｃ）生殖系；または
ｄ）内分泌系
の癌または腫瘍である、方法。
（項目１４）
項目８に記載の方法であって、前記癌または腫瘍が、以下：
ａ）結腸癌；
ｂ）卵巣癌；
ｃ）黒色腫；または
ｄ）乳癌
である、方法。
（項目１５）
癌または腫瘍を診断する方法であって、該方法は、被験体に由来するサンプルを項目１０に記載の方法の結合組成物と接触させる工程を包含する、方法。
（項目１６）
項目１５に記載の方法であって、前記結合組成物が、配列番号１、配列番号２もしくは配列番号５のポリヌクレオチドに特異的に結合またはハイブリダイズする核酸プローブまたは核酸プライマーを含む、方法。
（項目１７）
癌または腫瘍の診断のためのキットであって、該キットは、項目１０に記載の方法の結合組成物、および以下：
ａ）区画；または
ｂ）使用または廃棄のための指示書
を包含する、方法。
（項目１８）
項目１７に記載のキットであって、前記結合組成物が、以下：
ａ）ｐ１９（配列番号１、配列番号２、配列番号３、もしくは配列番号４）；または
ｂ）ＩＬ－２３Ｒ（配列番号５、もしくは配列番号６）
に特異的に結合する抗体を含む、キット。
【発明を実施するための形態】
【００１３】
（詳細な説明）
添付の特許請求の範囲を含め、本明細書中で使用される場合、単語の単数形（例えば、「ひとつの（ａおよびａｎ）」ならびに「その（ｔｈｅ）」）は、文脈が別の点を明らかに区別しない限り、それらの対応する複数参照を含む。本明細書中において引用される全ての参考文献は、あたかも、各個別の刊行物、特許出願もしくは特許が、参考として援用されることを詳細かつ個別に示されているかのようであるのと同じ程度に、本明細書において参考として援用される。
【００１４】
（Ｉ．定義）
細胞またはレセプターに対して適用される場合、「活性化」、「刺激」、および「処理」は、文脈によってかもしくは明示的に別の点を示されない限り、同じ意味（例えば、リガンドによる細胞またはレセプターの活性化、刺激または処理）を有し得る。「リガンド

」は、天然および合成のリガンドを包含する（例えば、サイトカイン、サイトカイン改変体、アナログ、ムテイン、および抗体に由来する結合組成物）。「リガンド」はまた、低分子（例えば、サイトカインのペプチド模倣物および抗体のペプチド模倣物）を包含する。「活性化」は、内部機構により調節されるような細胞活性化、および外部因子または環境因子によるような細胞活性化に言及し得る。「応答」（例えば、細胞、組織、器官または生体の応答）は、生化学的挙動または生理学的挙動における変化（例えば、生物学的区画内での濃度、密度、接着もしくは移動、遺伝子発現の速度、または分化の状態）を包含する。ここで、この変化は、活性、刺激、もしくは処理に相関するか、または内部機構（例えば、遺伝的プログラミング）に相関する。

【００１５】

分子の「活性」は、その分子のリガンドもしくはレセプターへの結合；触媒活性；遺伝子発現もしくは細胞シグナル伝達、分化または移動を刺激する能力；抗原性活性；他の分子の活性の調節など、を説明し得るか、または言及し得る。分子の「活性」はまた、細胞－細胞相互作用（例えば、接着）、または細胞の構造を維持する活性（例えば、細胞膜もしくは細胞骨格）を調節または維持する活性に言及し得る。「活性」はまた、特定の活性（例えば、［触媒活性］／［タンパク質１ｍｇ］または［免疫学的活性］／［タンパク質１ｍｇ］、生物学的区画内の濃度、など）を意味し得る。「増殖活性」は、例えば、正常な細胞分裂、および癌、腫瘍、形成異常、細胞軽質転換、転移、および新脈管形成を促進するか、それらに必要であるか、またはそれらに特異的に関連する活性を包含する。

【００１６】

動物、ヒト、実験被験体、細胞、組織、器官または生物学的流体に適用される場合、「投与」および「処理（処置）（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」とは、外因性の薬学的、治療用、診断用の因子、化合物または組成物の、動物、ヒト、被験体、細胞、組織器官または生物学的流体への接触をいう。「投与」および「処理（処置）」は、例えば、治療法、プラシーボ法、薬物動態学的方法、診断方法、研究方法、および実験方法に言及し得る。「細胞の処理」は、試薬の細胞との接触、および試薬の流体（この流体は、細胞に接触している）との接触を包含する。「投与」および「処理」はまた、例えば、試薬、診断物、結合組成物によるかまたは別の細胞による、細胞のインビトロ処理およびエキソビボ処理を意味する。ヒト、獣医学、または研究用被験体に適用される場合「処置」とは、治療処置、予防（ｐｒｏｐｈｙｌａｃｔｉｃ）または予防（ｐｒｅｖｅｎｔａｔｉｖｅ）の手段、研究および診断用用途をいう。ヒト、獣医学、もしくは研究用被験体、または細胞、組織もしくは器官に適用される場合、「処理（処置）」は、ＩＬ－２３アゴニストまたはＩＬ－２３アンタゴニストの、動物被験体、細胞、組織、生理学的区画、または生物学的流体への接触を包含する。「細胞の処理」はまた、ＩＬ－２３アゴニストまたはＩＬ－２３アンタゴニストが（例えば、流体相またはコロイド相において）ＩＬ－２３レセプター（ＩＬ－２３ＲおよびＩＬ－１２Ｒβ１のヘテロ二量体）に接触する状況、ならびにこのアゴニストまたはアンタゴニストが流体に接触する状況（ここで、この流体は細胞もしくはレセプターに接触しているが、アゴニストもしくはアンタゴニストはこの細胞もしくはレセプターに接触していると実証されていない）を包含する。

【００１７】

「結合組成物」とは、標的に結合し得る、分子、低分子、高分子、抗体、そのフラグメントもしくはアナログ、または可溶性レセプターをいう。

「結合組成物」はまた、標的に結合し得る、分子の複合体（例えば、非共有結合性複合体）、イオン化分子、および共有結合性もしくは非共有結合性に改変された分子（例えば、リン酸化、アシル化、架橋、環化、または限定的切断）に言及し得る。「結合組成物」はまた、安定剤、賦形剤、塩、緩衝剤、溶媒もしくは添加剤と組み合わせた分子に言及し得る。「結合」は、結合組成物と標的との結合として定義され得、ここで、この結合は、結合組成物が溶液中に溶解もしくは懸濁され得る場合、結合組成物の正常なブラウン運動を減少させる。

【００１８】

「悪液質」は、筋肉の減少（筋肉のるいそう）および脂肪の減少を伴ったるいそう症候群であり、代謝の障害から生じる。悪液質は、種々の癌、慢性肺閉塞性障害（ＣＯＰＤ）、進行性器官不全、およびＡＩＤＳで生じる。「癌性悪液質」は、癌によって生じる悪液質である。癌性悪液質は、例えば、顕著な体重減少、食欲不振、無力症および貧血によって特徴付けられる。食欲不振は、食べることへの動機付けの欠乏（例えば、食物嫌悪）から生じる障害である（例えば、ＭａｃＤｏｎａｌｄら（２００３）Ｊ．Ａｒｎ．Ｃｏｌｌ．Ｓｕｒｇ．１９７：１４３－１６１；Ｒｕｂｉｎ（２００３）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ １００：５３８４－５３８９；Ｔｉｓｄａｌｅ（２００２）Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｃａｎｃｅｒ ２：８６２－８７１；Ａｒｇｉｌｅｓら（２００３）Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｔｏｄａｙ ８：８３８－８４４；Ｌｅｌｌｉら（２００３）Ｊ．Ｃｈｅｍｏｔｌｉｅｒ．１５：２２０－２２５；Ａｒｇｉｌｅｓら（２００３）Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｓｌ．Ｃｌｉｚｌ．Ｎｕｔｒ．Ｍｅｔａｂ．Ｃａｒｅ ６：４０１－４０６、を参照のこと）。

【００１９】

「保存的に改変された改変体」は、アミノ酸配列および核酸配列の両方に適用される。特定の核酸配列に関して、保存的に改変された改変体とは、同一または本質的に同一なアミノ酸配列をコードする核酸をいうか、または、この核酸がアミノ酸配列をコードしない場合、本質的に同一な核酸配列をいう。遺伝暗号の同義性のため、多数の機能的に同一な核酸が、任意のタンパク質をコードし得る。

【００２０】

アミノ酸配列に関して、当業者は、コードされた配列中の一アミノ酸またはアミノ酸の一部を保存アミノ酸と置き換える、核酸、ペプチド、ポリペプチドもしくはタンパク質配列に対する個別の置換が、「保存的に改変された改変体」であることを認識する。機能的に類似のアミノ酸を提供する保存的置換の表は、当該分野で周知である。保存的置換の例は、以下の群のうちの一つのアミノ酸の、同じ群の別のアミノ酸に対する交換である（Ｌｅｅらに発行された米国特許第５，７６７，０６３号；ＫｙｔｅおよびＤｏｏｌｉｔｔｌｅ（１９８２）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１５７：１０５－１３２）。

【００２１】

（１）疎水性：ノルロイシン、Ｉｌｅ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｐｈｅ、Ｃｙｓ、またはＭｅｔ；
（２）中性親水性：Ｃｙｓ、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ；
（３）酸性：Ａｓｐ、Ｇｌｕ；
（４）塩基性：Ａｓｎ、Ｇｌｎ、Ｈｉｓ、Ｌｙｓ、Ａｒｇ；
（５）鎖の配向に影響する残基：Ｇｌｙ、Ｐｒｏ；
（６）芳香族：Ｔｒｐ、Ｔｙｒ、Ｐｈｅ；
（７）低分子アミノ酸：Ｇｌｙ、Ａｌａ、Ｓｅｒ。

【００２２】

「有効量」は、病状の症状または徴候を回復または予防するのに十分な量を包含する。有効量はまた、診断を可能にするかまたは促進するのに十分な量を意味する。特定の患者または獣医学上の被験体のための有効量は、処置されるべき状態、患者の全体的な健康状態、投与の方法経路および用量、ならびに副作用の重症度のような因子に依存して変動し得る（例えば、Ｎｅｔｔｉらに発行された米国特許第５，８８８、５３０号を参照のこと）。有効量は、最大容量または顕著な副作用もしくは毒性作用を回避する投薬プロトコルであり得る。その効果は、少なくとも５％まで、通常少なくとも１０％まで、より通常には少なくとも２０％まで、最も通常には少なくとも３０％まで、好ましくは少なくとも４０％まで、より好ましくは少なくとも５０％まで、最も好ましくは少なくとも６０％まで、理想的には少なくとも７０％まで、より理想的には少なくとも８０％まで、そして最も理想的には少なくとも９０％まで、診断的測定値またはパラメータの向上をもたらす（ここで、１００％は、正常被験体によって示される診断パラメータとして定義される）（例えば、Ｍａｙｎａｒｄら（１９９６）Ａ Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ ＳＯＰｓ ｆｏｒ

Ｇｏｏｄ Ｃｌｉｚｌｉｃａｌ Ｐｒａｃｔｉｃｅ，Ｉｎｔｅｒｐｈａｒｍ Ｐｒｅｓｓ，Ｂｏｃａ Ｒａｔｏｎ，ＦＬ；Ｄｅｎｔ（２００１）Ｇｏｏｄ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ およびＧｏｏｄ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｐｒａｃｔｉｃｅ，Ｕｒｃｈ Ｐｕｂｌ．，Ｌｏｎｄｏｎ，ＵＫを参照のこと）。

【００２３】

「外因性」とは、本文脈において、生体、細胞、またはヒトの身体の外部で生成された物質をいう。「内因性」とは、本文脈において、細胞、生体、またはヒトの身体の内部で生成された物質をいう。

【００２４】

「免疫状態」または「免疫障害」は、例えば、病理学的炎症、炎症性障害、および自己免疫障害または自己免疫疾患を包含する。「免疫状態」とはまた、感染、持続感染、および増殖性状態（例えば、癌、腫瘍、および新脈管形成（免疫系による根絶（ｉｒｒａｄｉｃａｔｉｏｎ）に抵抗する感染、腫瘍、および癌を含む））をいう。「癌性状態」としては、例えば、癌、癌細胞、腫瘍、新脈管形成、および前癌性状態（例えば、形成異常）が挙げられる。

【００２５】

「炎症状態」とは、病態が、全体的または部分的に、例えば、免疫系の細胞の数の変化、移動速度の変化、活性の変化から生じる障害または病理学的状態を意味する。免疫系の細胞としては、例えば、Ｔ細胞、Ｂ細胞、単球もしくはマクロファージ、抗原提示細胞（ＡＰＣ）、樹状細胞、小膠細胞、ＮＫ細胞、ＮＫＴ細胞、好中球、好酸球、肥満細胞、または免疫に特異的に関連する他のあらゆる細胞（例えば、サイトカイン産生内皮細胞もしくはサイトカイン産生上皮細胞）が挙げられる。

【００２６】

「インヒビター」および「アンタゴニスト」、または「活性化因子」および「アゴニスト」とは、それぞれ、阻害性または活性性の分子（例えば、リガンド、レセプター、補因子、遺伝子、細胞、組織、または器官等の活性化のための分子）をいう。例えば、遺伝子、レセプター、リガンド、または細胞の調節因子は、その遺伝子、レセプター、リガンド、または細胞の活性を変化させる分子である（ここで、活性は、その調節特性を活性化され得るか、阻害され得るか、または変更され得る）。調節因子は、単独で作用し得るか、または補因子（例えば、タンパク質、金属イオン、もしくは低分子）を使用し得る。インヒビターは、例えば、タンパク質、リガンド、レセプターまたは細胞を、減少させるか、ブロックするか、防止するか、活性を遅延するか、不活性化するか、脱感作するかまたはダウンレギュレートする化合物である。活性化因子は、例えば、タンパク質、リガンド、レセプターまたは細胞を、増加させるか、活性化するか、促進するか、活性を増強するか、感作するか、またはアップレギュレートする化合物である。インヒビターはまた、構成的な活性を、減少するか、ブロックするか、または不活性化する組成物として定義され得る。「アゴニスト」は、標的と相互作用して、その標的の活性の増大を引き起こすかまたは促進する化合物である。「アンタゴニスト」は、アゴニストの作用に拮抗する化合物である。アンタゴニストは、アゴニストの活性を、防止するか、減少させるか、阻害するかまたは中和する。アンタゴニストはまた、同定されたアゴニストが存在していなくとも、標的（例えば、標的レセプター）の構成的な活性を、防止するか、阻害するか、または減少させ得る。

【００２７】

阻害の程度を調べるため、例えば、所定の、例えばタンパク質、遺伝子、細胞、または生体を含むサンプルまたはアッセイは、可能性のある活性因子またはインヒビターで処理され、そしてインヒビターを含まないコントロールサンプルと比較される。コントロールサンプル（すなわち、アンタゴニストで処理されていない）は、１００％の相対活性値を割り当てられる。阻害は、コントロールに対する活性値が以下である場合に達成される：約９０％以下、代表的に８５％以下、より代表的に８０％以下、最も代表的に７５％以下、一般的に７０％以下、より一般的に６５％以下、最も一般的に６０％以下、代表的に５

５％以下、通常５０％以下、より通常には４５％以下、最も通常には４０％以下、好ましくは３５％以下、より好ましくは３０％以下、さらにより好ましくは２５％以下、および最も好ましくは２５％未満。活性は、コントロールに対する活性値が以下である場合に達成される：約１１０％、一般的に少なくとも１２０％、より一般的に少なくとも１４０％、より一般的に少なくとも１６０％、多くの場合少なくとも１８０％、より多くの場合少なくとも２倍、最も多くの場合少なくとも２．５倍、通常少なくとも５倍、より通常には少なくとも１０倍、好ましくは少なくとも２０倍、より好ましくは少なくとも４０倍、および最も好ましくは４０倍を超えて、より高い。

【００２８】

活性または阻害の終点は、以下のようにモニタリングされ得る。（例えば、細胞、生理学的流体、組織、器官および動物もしくはヒト被験体の）活性、阻害、および処置への応答は、終点までモニタリングされ得る。終点は、所定の量およびパーセンテージの、例えば、炎症の徴候、腫瘍形成能、または細胞の脱顆粒もしくは分泌（例えば、サイトカイン、毒性酸素もしくはプロテアーゼの放出）を含み得る。終点は、例えば、所定の量の、イオン流入もしくは輸送；細胞移動；細胞接着；細胞増殖；転移の可能性；細胞分化；および表現型の変化（例えば、炎症、アポトーシス、形質転換、細胞周期もしくは転移に関する遺伝子の発現の変化）を含み得る（例えば、Ｋｎｉｇｈｔ（２０００）Ａｎｎ．Ｃｌｉｎ．Ｌａｂ．Ｓｃｉ．３０：１４５－１５８；ＨｏｏｄおよびＣｈｅｒｅｓｈ（２００２）Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖ．Ｃａｎｃｅｒ ２：９１－１００；Ｔｉｍｍｅら（２００３）Ｃｕｒｒ．Ｄｒｕｇ Ｔａｒｇｅｔｓ ４：２５１－２６１；ＲｏｂｂｉｎｓおよびＩｔｚｋｏｗｉｔｚ（２００２）Ｍｅｄ．Ｃｌｉｎ．Ｎｏｒｔｈ Ａｍ．８６：１４６７－１４９５；ＧｒａｄｙおよびＭａｒｋｏｗｉｔｚ（２００２）Ａｔｌｚｌｕ．Ｒｅｖ．Ｇｅｎｏｍｉｃｓ Ｈｕｍ．Ｇｅｎｅｔ．３：１０１－１２８；Ｂａｕｅｒら（２００１）Ｇｌｉａ ３６：２３５－２４３；ＳｔａｎｉｍｉｒｏｖｉｃおよびＳａｔｏｈ（２０００）Ｂｒａｉｎ Ｐａｔｈｏｌ．１０：１１３－１２６を参照のこと）。

【００２９】

阻害の終点は、一般的に、コントロールの７５％以下であり、好ましくは５０％コントロールの以下であり、より好ましくはコントロールの２５％以下であり、そして最も好ましくはコントロールの１０％以下である。一般的に、活性の終点は、少なくともコントロールの１５０％であり、好ましくは少なくともコントロールの２倍であり、より好ましくは少なくともコントロールの４倍であり、そして最も好ましくは少なくとも１０倍である。

【００３０】

「標識」された組成物は、分光法、光化学的方法、生化学的方法、免疫化学的方法、同位体法または化学的方法によって、直接的または間接的のいずれかで検出可能である。例えば、有用な標識としては、^{32}Ｐ、^{33}Ｐ、^{35}Ｓ、^{14}Ｃ、^{3}Ｈ、^{125}Ｉ、安定同位体、蛍光色素、高電子密度の試薬、基質、エピトープタグ、または酵素（例えば、酵素結合免疫アッセイにおいて使用されるようなもの、またはフルオレット（ｆｌｕｏｒｅｔｔｅ）（例えば、ＲｏｚｉｎｏｖおよびＮｏｌａｎ（１９９８）Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．５：７１３－７２８を参照のこと））が挙げられる。

【００３１】

「リガンド」とは、例えば、レセプターのアゴニストまたはアンタゴニストとして作用し得る低分子、ペプチド、ポリペプチド、および膜関連分子もしくは膜結合分子、またはそれらの複合体をいう。「リガンド」はまた、アゴニストまたはアンタゴニストではないが、レセプターに、その生物学的性質（例えば、シグナル伝達もしくは接着）に顕著に影響することなく結合し得る因子も包含する。さらに、「リガンド」としては、例えば化学的方法または組み換え法によって、可溶化した種類の膜結合リガンドに変化させられた膜結合リガンドが挙げられる。通例、リガンドが第一の細胞において膜結合している場合、そのレセプターは通常、第二の細胞上に存在する。第二の細胞は、第一の細胞と同じかまたは異なる同一性を有し得る。リガンドまたはレセプターは、完全に細胞内性であり得る

。すなわち、細胞質ゾル、核もしくは他のいくつかの細胞内区画の中に存在し得る。リガンドまたはレセプターは、例えば、細胞内から原形質膜の外表面の区画へと、その位置を変化させ得る。リガンドとレセプターとの複合体は、「リガンドレセプター複合体」と称される。リガンドおよびレセプターがシグナル伝達経路に関与する場合、リガンドは、そのシグナル伝達経路の上流に存在し、そしてレセプターは、そのシグナル伝達経路の下流に存在する。

【００３２】

「低分子」は、腫瘍および癌の病理および障害の処置のために提供される。「低分子」は、１０ｋＤ未満、代表的には２ｋＤ未満、および好ましくは１ｋＤ未満の分子量を有する分子として定義される。低分子としては、無機分子、有機分子、無機成分を含む有機分子、放射性の原子を含む分子、合成分子、ペプチド模倣物、および抗体模倣物が挙げられるが、これらに限定されない。治療剤として、低分子は、高分子よりも、細胞に対して透過性が高い可能性があり、分解に対してより感受性が低い可能性があり、そして免疫応答を誘発しにくい可能性がある。低分子（例えば、抗体のペプチド模倣物およびサイトカイン）、ならびに低分子毒は、記載されている（例えば、Ｃａｓｓｅｔら（２００３）Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．３０７：１９８－２０５；Ｍｕｙｌｄｅｒｍａｎｓ（２００１）Ｊ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．７４：２７７－３０２；Ｌｉ（２０００）Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１８：１２５１－１２５６；Ａｐｏｓｔｏｌｏｐｏｕｌｏｓら（２００２）Ｃｕｒｒ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．９：４１１－４２０；Ｍｏｎｆａｒｄｉｎｉら（２００２）Ｃｕｒｒ．Ｐｈａｒｍ．Ｄｅｓ．８：２１８５－２１９９；Ｄｏｍｉｎｇｕｅｓら（１９９９）Ｎａｔ．Ｓｔｒｕｃｔ．Ｂｉｏｌ．６：６５２－６５６；ＳａｔｏおよびＳｏｎｅ（２００３）Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｊ．３７１：６０３－６０８；Ｓｔｅｗａｒｔらに発行された、米国特許第６，３２６，４８２号、を参照のこと）。

【００３３】

リガンド／レセプターに言及する場合、抗体／抗原または他の結合対に「特異的に」または「選択的に」結合するとは、タンパク質および生物製剤の異種性の集団におけるタンパク質の存在を決定する結合反応を示す。したがって、指定された条件下で、特定のリガンドは、特定のレセプターに結合し、そしてサンプル中に存在する他のタンパク質とは有意な量で結合しない。検討される方法の抗体または抗体の抗原結合部位に由来する結合組成物は、任意の他の抗体またはそれらに由来する結合組成物との親和性よりも、少なくとも２倍大きい、好ましくは少なくとも１０倍大きい、より好ましくは少なくとも２０倍大きい、および最も好ましくは少なくとも１００倍大きい親和性で、その抗原またはその改変体もしくはムテインに結合する。好ましい実施形態において、抗体は、スキャッチャード分析によって決定される場合、約10^9Ｌ／ｍｏｌよりも大きい親和性を有する（Ｍｕｎｓｅｎら（１９８０），ａｎａｌｙｔ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．１０７：２２０－２３９）。

【００３４】

（ＩＩ．概要）

本発明は、ＩＬ－２３ヘテロ二量体、ｐ１９サブユニット、ｐ４０サブユニット、ＩＬ－２３レセプターヘテロ二量体、ＩＬ－２３Ｒサブユニットまたは ＩＬ－１２Ｒβ１サブユニットのポリペプチド、核酸、改変体、ムテインおよび模倣物を用いる方法を提供する。ハイパーカイン（ｈｙｐｅｒｋｉｎｅ）（すなわち、例えばｐ４０サブユニットに連結したｐ１９サブユニットを含む、融合タンパク質）およびハイパーカインをコードする核酸を用いるための方法もまた提供される（例えば、配列番号１０または配列番号１１を参照のこと）（Ｏｐｐｍａｎｎら，上述；Ｆｉｓｃｈｅｒら（１９９７）Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１５：１４２－１４５；Ｒａｋｅｍａｎｎら（１９９９）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７４：１２５７－１２６６；およびＰｅｔｅｒｓら（１９９８）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６１：３５７５－３５８１）。

【００３５】

インターロイキン－２３（ＩＬ－２３；ＩＬ－Ｂ３０としても知られる）は、ＩＬ－１

２の新規のｐ１９サブユニット（配列番号２または４）およびｐ４０サブユニット（配列番号８または９）からなるヘテロ二量体のサイトカインである（Ｏｐｐｍａｎｎら，上述）。ｐ３５と同様に、ｐ１９は、生物学的活性のためにｐ４０の共発現を必要とする（Ｗｉｅｋｏｗｓｋｉら，上述）。ＩＬ－２３レセプターは、ｐ１９に結合する新規のレセプターサブユニット（ＩＬ－２３Ｒ；配列番号６）およびｐ４０に結合するＩＬ－１２Ｒβ１（配列番号７）を含む（例えば、Ｐａｒｈａｍら（２００２）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６８：５６９９－５７０８を参照のこと）。これら２つのレセプターサブユニットは、機能的シグナル伝達複合体を形成し、そしてＣＤ４$^{+}$ＣＤ４５Ｒｂ^{lo}記憶Ｔ細胞において、およびＩＦＮγ活性化骨髄マクロファージにおいて発現される（Ｐａｒｈａｍら，上述）。

【００３６】

抗体は、種々のサイトカインタンパク質（天然に存在する（全長）形態またはその組み換え形態の両方である、個別の改変体、多型改変体、対立遺伝子改変体、株改変体、もしくは種改変体、およびそれらのフラグメントを含む）（例えば、配列番号２、４、１０または１１を参照のこと）に対して惹起され得る。さらに、抗体は、レセプタータンパク質（ネイティブ（もしくは活性）形態またはその不活性な（例えば変性した）形態の両方である）（例えば、配列番号６を参照のこと）に対して惹起され得る。抗イディオタイプ抗体もまた使用され得る。

【００３７】

ＩＬ－２３アゴニスト（すなわち、ＩＬ－２３またはＩＬ－２３ハイパーカイン）の投与は、例えば記憶Ｔ細胞、ＰＨＡ芽細胞、ＣＤ４５ＲＯＴ細胞、ＣＤ４５ＲＯＴ細胞の増殖を誘導し得；芽細胞またはＣＤ４５ＲＯＴ細胞によるインターフェロン－γ（ＩＦＮγ）の産生を増強し得る。ＩＬ－１２と対照的に、ＩＬ－２３は、主に、ヒトおよびマウスの両方において、Ｔ細胞集団に対して記憶を刺激する。ＩＬ－２３は、多くの細胞内の細胞－シグナル伝達分子（例えば、Ｊａｋ２、Ｔｙｋ２、Ｓｔａｔ１、Ｓｔａｔ２、Ｓｔａｔ３、およびＳｔａｔ４）を活性化する。ＩＬ－１２は、この同じ群の分子を活性化するが、ＩＬ－２３に対するＳｔａｔ４の応答は比較的弱く、一方ＩＬ－１２に対するＳｔａｔ４の応答は強い（Ｏｐｐｍａｎｎら，上述；Ｐａｒｈａｍら（２００２）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６８：５６９９－５７０８）。

【００３８】

ＩＬ－１２およびＩＬ－２３は、同様のシグナル伝達機構に関与する。ＩＬ－２３は、そのレセプター複合体に結合し、Ｊａｋ２、Ｔｙｋ２、ならびにＳｔａｔ－１，Ｓｔａｔ－－３，Ｓｔａｔ４、およびＳｔａｔ－５を活性化する。ＩＬ－１２も同様である。しかし、ＩＬ－２３に対するＳｔａｔ－４活性化は、ＩＬ－１２よりも非常に弱い。また、ＩＬ－１２と対照的に、ＩＬ－２３によって誘導される最も顕著なＳｔａｔは、Ｓｔａｔ－３である（例えば、Ｐａｒｈａｍら，上述を参照のこと）。

【００３９】

ＩＬ－２３のｐ１９サブユニットの投与は、例えば、成長不良、不妊、および動物の死、ならびに（例えば、胃腸管、肺、皮膚および肝臓における）炎症性浸潤、そして上皮細胞過形成、小球性貧血、好中球数増加、血清ＴＮＦαの増加；および肝臓における急性期遺伝子の発現の増加；（Ｗｉｅｋｏｗｓｋｉら，上述）をもたらす。したがって、ＩＬ－２３は、インビボにおける腫瘍可能性の初期シグナルを提供し得る。

【００４０】

他の研究は、ＩＬ－２３が、感染に対する免疫応答を調節することを示した（例えば、Ｐｉｒｈｏｎｅｎら（２００２）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６９：５６７３－５６７８；Ｂｒｏｂｅｒｇら（２００２）Ｊ．Ｉｎｔｅｒｆｅｒｏｎ Ｃｙｔｏｋｉｎｅ Ｒｅｓ．２２．６４１－６５１；Ｅｌｋｉｎｓら（２００２）Ｉｎｆｅｃｔｉｏｎ Ｉｍｍｕｎｉｔｙ ７０：１９３６－１９４８；Ｃｏｏｐｅｒら（２００２）Ｊ．Ｉｍｒｎｕｎｏｌ．１６８：１３２２－１３２７、を参照のこと）。

【００４１】

癌に関して、個体からの生検組織中における比較的大量の転写因子の存在は、疾患の発生についての素因を示すか、または実際の臨床症状の出現前に疾患を検出するための手段を提供し得る。遺伝子発現データは、疾患および病理学的状態の診断および処置における有用な手段である（例えば、ＬｉおよびＷｏｎｇ（２００１）Ｇｅｎｏｍｅ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ １２：３－１３；Ｌｏｃｋｈａｒｔら（１９９６）Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１４：１６７５－１６８０；Ｈｏｍｅｙら（２０００）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６４：３４６５－３４７０；Ｄｅｂｅｔｓら（２０００）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６５：４９５０－４９５６、を参照のこと）。

【００４２】

（ＩＩＩ．アゴニスト、アンタゴニスト、および結合組成物）

本発明は、ＩＬ－２３のアゴニストおよびアンタゴニストを用いる方法を提供する。ＩＬ－２３のアゴニストは、例えば、ＩＬ－２３、ＩＬ－２３改変体、ムテイン、ハイパーカイン、もしくはペプチド模倣物、ＩＬ－２３Ｒに対するアゴニスト抗体、およびそのアゴニストをコードする核酸を包含する。ＩＬ－２３のアンタゴニストとしては、例えば、ＩＬ－２３に対する抗体、ＩＬ－２３Ｒに対するブロッキング抗体、ＩＬ－２３Ｒのサブユニットの細胞外領域に基づく可溶性レセプター、それらのペプチド模倣物、およびそれらのアンタゴニストをコードする核酸が挙げられる。

【００４３】

本発明は、ｐ１９、ｐ１９とｐ４０との複合体、ＩＬ－２３Ｒ、およびＩＬ－２３ＲとＩＬ－１２Ｒβ１との複合体のアゴニストならびにアンタゴニスト、（ｐ１９、ｐ１９とｐ４０との複合体、ＩＬ－２３Ｒ、およびＩＬ－２３ＲとＩＬ－１２Ｒβ１との複合体のタンパク質ならびにタンパク質複合体に特異的に結合する結合組成物を含む）、を用いる方法を提供する。

【００４４】

ＩＬ－２３ハイパーカインは、例えば、ｐ１９およびｐ４０のポリペプチド配列を含有する融合タンパク質を含む。ここで、ｐ１９およびｐ４０は、一つの連続するポリペプチド鎖中に存在する。ｐ１９およびｐ４０の配列は、いずれの順序でもよい。融合タンパク質は、一つの連続するポリペプチド鎖においてｐ１９の配列とｐ４０の配列との間に存在する、リンカー配列を含有し得る。

【００４５】

抗原性が増大された領域が、抗体産生のために使用され得る。ヒトｐ１９の抗原性が増大された領域は、例えば、ＧｅｎＢａｎｋ ＡＡＱ８９４４２（ｇｉ：３７１８３２８４）のアミノ酸１６～２８；５７～８７；１１０～１１４；１３６～１５４；および１８２～１８６に存在する。ヒトＩＬ－２３Ｒの抗原性が増大された領域は、例えば、ＧｅｎＢａｎｋ ＡＡＭ４４２２９（ｇｉ：２１２３９２５２）のアミノ酸２２～３３；５７～６３；６８～７４；１０１～１１２；１１７～１３３；１６４～１７７；２４４～２６４；２９４～３０２；３１５～３２６；３４７～３５４；４４４～４７３；５１０～５３０；および５５４～５５８に存在する。分析は、ベクターＮＴＩ（登録商標）Ｓｕｉｔｅ（Ｉｎｆｏｒｍａｘ，Ｉｎｃ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ）を用いたパーカープロットによるものであった。本発明はまた、可溶性レセプターであるＩＬ－２３アンタゴニスト（すなわち、ＩＬ－２３Ｒの細胞外領域、例えば、ＧｅｎＢａｎｋ ＡＡＭ４４２２９のアミノ酸１～３５３、を含む）、またはそのフラグメントを提供する。ここで、この細胞外領域またはそのフラグメントは、ＩＬ－２３に特異的に結合する。マウスＩＬ－２３Ｒは、ＧｅｎＢａｎｋ ＮＰ６５３１３１（ｇｉ：２１３６２３５３）である。ムテインおよび改変体は、例えば、脱アミドされたＡｓｎ残基を除去または置換するための、ペグ化または突然変異を検討される。

【００４６】

モノクローナル、ポリクローナル、およびヒト化抗体が調製され得る（例えば、ＳｈｅｐｅｒｄおよびＤｅａｎ（編）（２０００）Ｍｏｎｏｅｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖ．Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ；Ｋｏｎｔｅｒｍａ

ｎｎおよびＤｕｂｅｌ（編）（２００１）Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ；ＨａｒｌｏｗおよびＬａｎｅ（１９８８）Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ，ｐｐ．１３９－２４３；Ｃａｒｐｅｎｔｅｒら（２０００）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６５：６２０５；Ｈｅら（１９９８）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６０：１０２９；Ｔａｎｇら（１９９９）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７４：２７３７１－２７３７８；Ｂａｃａら（１９９７）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７２：１０６７８－１０６８４；Ｃｈｏｔｈｉａら（１９８９）Ｎａｔｕｒｅ ３４２：８７７－８８３；ＦｏｏｔｅおよびＷｉｎｔｅｒ（１９９２）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２４：４８７－４９９；Ｖａｓｑｕｅｚらに発行された米国特許第６，３２９，５１１号、を参照のこと）。

【００４７】

抗原の精製は、抗体の産生に必要ではない。免疫化は、ＤＮＡベクター免疫化によって行われ得る（例えば、Ｗａｎｇら（１９９７）Ｖｉｒｏｌｏｇｙ ２２８：２７８－２８４を参照のこと）。あるいは、動物は、目的の抗原を産生する細胞を用いて免疫化され得る。次いで、脾細胞が、免疫化された動物から単離され得、そしてその脾細胞は、骨髄腫細胞株に融合されてハイブリドーマを産生し得る（Ｍｅｙａａｒｄら（１９９７）Ｉｍｍｕｎｉｔｙ ７：２８３－２９０；Ｗｒｉｇｈｔら（２０００）Ｉｍｍｕｎｉｔｙ １３：２３３－２４２；Ｐｒｅｓｔｏｎら（１９９７）Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２７：１９１１－１９１８）。得られたハイブリドーマは、機能的アッセイまたは生物学的アッセイ（すなわち、精製された抗原の所有に依存しないアッセイ）によって、所望の抗体の産生についてスクリーニングされ得る。細胞による免疫化が、精製された抗原による免疫化よりも抗体産生について優れていることが判明する可能性がある（Ｋａｉｔｈａｍａｎａら（１９９９）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６３：５１５７－５１６４）。

【００４８】

抗原に対する抗体の結合特性およびレセプターに対するリガンドの結合特性は、例えば、表面プラスモン共鳴によって（Ｋａｒｌｓｓｏｎら（１９９１）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ １４５：２２９－２４０；Ｎｅｒｉら（１９９７）Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１５：１２７１－１２７５；Ｊｏｎｓｓｏｎら（１９９１）Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ １１：６２０－６２７）、または競合ＥＬＩＳＡによって（Ｆｒｉｇｕｅｔら（１９８５）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ ７７：３０５－３１９；Ｈｕｂｂｌｅ（１９９７）Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｔｏｄａｙ １８：３０５－３０６）測定可能である。抗体は、アフィニティー精製のために使用されて、抗体の標的抗原および関連する結合タンパク質を単離し得る（例えば、Ｗｉｌｃｈｅｋら（１９８４）Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚｙｍｏｌ．１０４：３－５５を参照のこと）。

【００４９】

抗体は、通常、少なくとも約10^{-3}ＭのK_D、より通常には少なくとも10^{-6}ＭのK_D、代表的に少なくとも10^{-7}ＭのK_D、より代表的には少なくとも10^{-8}ＭのK_D、好ましくは少なくとも約10^{-9}ＭのK_D、およびより好ましくは少なくとも10^{-10}ＭのK_D、および最も好ましくは少なくとも10^{-11}ＭのK_Dで、結合する（例えば、Ｐｒｅｓｔａら（２００１）Ｔｈｒｏｍｂ．Ｈａｅｍｏｓｔ．８５：３７９－３８９；Ｙａｎｇら（２００１）Ｃｒｉｔ．Ｒｅｖ．Ｏｎｃｏｌ．Ｈｅｍａｔｏｌ．３８：１７－２３；Ｃａｒｎａｈａｎら（２００３）Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．（補遺）９：３９８２ｓ－３９９０ｓ、を参照のこと）。

【００５０】

ＩＬ－２３ＲまたはＩＬ－１２Ｒβ１レセプターポリペプチドの細胞外ドメインを含む可溶性レセプターが、提供される。可溶性レセプターは、標準的方法に従って調製および使用され得る（例えば、Ｊｏｎｅｓら（２００２）Ｂｉｏｃｈｉｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ａｃｔａ １５９２：２５１－２６３；Ｐｒｕｄｈｏｍｍｅら（２００１）Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ Ｂｉｏｌ．Ｔｈｅｒ．１：３５９－３７３；Ｆｅｒｎａｎｄｅｚ－Ｂｏ

ｔｒａｎ（１９９９）Ｃｒｉｔ．Ｒｅｖ．Ｃｌｉｎ．Ｌａｂ Ｓｃｉ．３６：１６５－２２４、を参照のこと）。

【００５１】

（ＩＶ．治療組成物、方法）

本発明は、例えば、増殖性状態および増殖性障害（癌、腫瘍、新脈管形成、悪液質、癌悪液質、食欲不振、および前癌性障害（例えば、形成異常）を含む）の処置に用いるためのＩＬ－２３および抗ＩＬ－２３Ｒを提供する。これらの治療用途のための核酸（例えば、ＩＬ－２３もしくはＩＬ－２３Ｒをコードする核酸、またはこれらの抗原性フラグメント、これらに対応するアンチセンス核酸、およびこれらのハイブリダイゼーション生成物）もまた、提供される。本発明はまた、ｓｉＲＮＡ干渉のための組成物（例えば、ＡｒｅｎｚおよびＳｃｈｅｐｅｒｓ（２００３）Ｎａｔｕｒｗｉｓｓｅｎｓｃｈａｆｔｅｎ ９０：３４５－３５９；ＳａｚａｎｉおよびＫｏｌｅ（２００３）Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．１１２：４８１－４８６；Ｐｉｒｏｌｌｏら，（２００３）Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ ９９：５５－７７；Ｗａｎｇら，（２００３）Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｖｅｌ．１３：１６９－１８９を参照のこと）も提供する。

【００５２】

ＩＬ－２３のアゴニストもしくはアンタゴニストを含む薬学的組成物または滅菌組成物を調製するために、サイトカインアナログもしくはムテイン、それらに対する抗体、またはこれらの核酸が、薬学的に受容可能なキャリアまたは賦形剤と混合される。例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ ａｎｄ Ｕ．Ｓ．Ｐｈａｒｍａｃｏｐｅｉａ：Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｆｏｒｍｕｌａｒｙ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡ（１９８４）を参照のこと。治療剤および診断剤の処方物は、生理学的に受容可能なキャリア、賦形剤、または安定剤と混合することによって、例えば凍結乾燥粉末、スラリー、水溶液または懸濁剤の形態に調製され得る（例えば、Ｈａｒｄｍａｎら，（２００１）Ｇｏｏｄｍａｎ ａｎｄ Ｇｉｌｍａｎ’ｓ Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ；Ｇｅｎｎａｒｏ（２０００）Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ，ａｎｄ Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ；Ａｖｉｓら，（編）（１９９３）Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｐａｒｅｎｔｅｒａｌ Ｍｅｄｉｃａｔｉｏｎｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，ＮＹ；Ｌｉｅｂｅｒｍａｎら，（編）（１９９０）Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｔａｂｌｅｔｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，ＮＹ；Ｌｉｅｂｅｒｍａｎら，（編）（１９９０）Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｄｉｓｐｅｒｓｅ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，ＮＹ；ＷｅｉｎｅｒおよびＫｏｔｋｏｓｋｉｅ（２０００）Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔ Ｔｏｘｉｃｉｔｙ ａｎｄ Ｓａｆｅｔｙ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹを参照のこと）。

【００５３】

投与の経路は、例えば、局所適用もしくは皮膚適用、皮下注射、静脈内、腹腔内、脳内、筋肉内、眼内、動脈内、脳脊髄内、病巣内による注射もしくは注入、または肺経路によるか、あるいは持続放出系または移植片による。例えば、中枢神経系のための遺伝子運搬（ｇｅｎｅ ｔｒａｎｓｆｅｒ）ベクターが、記載されている（例えば、Ｃｕａら，（２００１）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６６：６０２－６０８；Ｓｉｄｍａｎら，（１９８３）Ｂｉｏｐｏｌｙｍｅｒｓ ２２：５４７－５５６；Ｌａｎｇｅｒら，（１９８１）Ｊ．Ｂｉｏｍｅｄ．Ｍａｔｅｒ．Ｒｅｓ．１５：１６７－２７７；Ｌａｎｇｅｒ（１９８２）Ｃｈｅｍ．Ｔｅｃｈ．１２：９８－１０５；Ｅｐｓｔｅｉｎら，（１９８５）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８２：３６８８－３６９２；Ｈｗａｎｇら，（１９８０）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ７７：４０３０－４０３４；米

国特許第６，３５０４６６号および同第６，３１６，０２４号を参照のこと）。

【００５４】

治療剤のための投与レジメンを選択する工程は、幾つかの因子（実体の血清または組織の代謝率、症状のレベル、実体の免疫原性、および生物学的マトリックス中の標的細胞の接近可能性を含む）に依存する。好ましくは、投与レジメンは、受容可能なレベルの副作用と一致して患者に送達される治療剤の量を最大化する。従って、送達される生物製剤の量は、部分的には、処置される状態の特定の実体および重症度に依存する。適切な用量の抗体、サイトカインおよび低分子を選択する際の手引きが、利用可能である（例えば、Ｗａｗｒｚｙｎｃｚａｋ（１９９６）Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｔｈｅｒａｐｙ，Ｂｉｏｓ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｐｕｂ．Ｌｔｄ，Ｏｘｆｏｒｄｓｈｉｒｅ，ＵＫ；Ｋｒｅｓｉｎａ（編）（１９９１）Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，Ｃｙｔｏｋｉｎｅｓ ａｎｄ Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ；Ｂａｃｈ（編）（１９９３）Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ａｎｄ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｔｈｅｒａｐｙ ｉｎ Ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ Ｄｉｓｅａｓｅ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ；Ｂａｅｒｔら，（２００３）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４８：６０１－６０８；Ｍｉｌｇｒｏｍら，（１９９９）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４１：１９６６－１９７３；Ｓｌａｍｏｎら，（２００１）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４４：７８３－７９２；Ｂｅｎｉａｍｉｎｏｖｉｔｚら，（２０００）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４２：６１３－６１９；Ｇｈｏｓｈら，（２００３）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４８：２４－３２；Ｌｉｐｓｋｙら，（２０００）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４３：１５９４－１６０２を参照のこと）。

【００５５】

抗体、抗体フラグメントおよびサイトカインは、連続的注入によってか、または例えば、１日、１週間、もしくは週に１～７回の間隔における用量によって提供され得る。用量は、静脈内、皮下、局所、経口、経鼻、経直腸、筋肉内、脳内、脊髄内に提供され得るか、または吸入によって提供され得る。好ましい用量プロトコルは、最大用量を含むか、または顕著な所望しない副作用を避ける用量の投与間隔を含む用量プロトコルである。一週間の総用量は、一般的に少なくとも０．０５μｇ／ｋｇ体重であり、より一般的には少なくとも０．２μｇ／ｋｇ、最も一般的には少なくとも０．５μｇ／ｋｇであり、代表的には少なくとも１μｇ／ｋｇ、より代表的には少なくとも１０μｇ／ｋｇ、最も代表的には少なくとも１００μｇ／ｋｇ、好ましくは少なくとも０．２ｍｇ／ｋｇ、より好ましくは少なくとも１．０ｍｇ／ｋｇ、最も好ましくは少なくとも２．０ｍｇ／ｋｇ、最適には少なくとも１０ｍｇ／ｋｇ、より最適には少なくとも２５ｍｇ／ｋｇ、そして最も最適には少なくとも５０ｍｇ／ｋｇである（例えば、Ｙａｎｇら，（２００３）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４９：４２７－４３４；Ｈｅｒｏｌｄら，（２００２）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４６：１６９２－１６９８；Ｌｉｕら，（１９９９）Ｊ．Ｎｅｕｒｏｌ．Ｎｅｕｒｏｓｕｒｇ．Ｐｓｙｃｈ．６７：４５１－４５６；Ｐｏｒｔｉｅｌｊｉら，（２００３）Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ．５２：１３３－１４４を参照のこと）。好ましい用量の低分子治療剤（例えば、模倣ペプチド（ｐｅｐｔｉｄｅ ｍｉｍｅｔｉｃ）、天然の生成物、または有機化学物質）は、モル／ｋｇベースでは、抗体またはポリペプチドについてとほぼ同様である。

【００５６】

特定の患者についての有効量は、例えば、処置される状態、患者の全体的な健康状態、投与の方法経路および用量、ならびに副作用の重症度などの因子に依存して異なり得る（例えば、Ｍａｙｎａｒｄら，（１９９６）Ａ Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ ＳＯＰｓ ｆｏｒ Ｇｏｏｄ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｐｒａｃｔｉｃｅ，Ｉｎｔｅｒｐｈａｒｍ Ｐｒｅｓｓ，Ｂｏｃａ Ｒａｔｏｎ，ＦＬ；Ｄｅｎｔ（２００１）Ｇｏｏｄ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ ａｎｄ Ｇｏｏｄ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｐｒａｃｔｉｃｅ，Ｕｒｃｈ Ｐｕｂｌ．，Ｌｏｎｄｏｎ，ＵＫを参照のこと）。

【００５７】
代表的な獣医学的被験体、実験被験体、または研究被験体としては、サル、イヌ、ネコ、ラット、マウス、ウサギ、モルモット、ウマ、およびヒトが挙げられる。
【００５８】
適切な用量の決定は、例えば、当該分野で処置に影響するかまたは処置に影響することが予想されることが公知であるか、あるいは処置に影響するかまたは処置に影響することが予想されることが疑われるパラメータまたは因子を用いて、医者によってなされる。一般的に、その用量は、最適量に幾分満たない量で開始し、そしてその用量および最適量は、その後小量ずつの増加によって、いかなるネガティブな副作用と比較しても所望される効果または最適な効果が達成されるまで増やされる。重要な診断基準としては、例えば、炎症または炎症性サイトカインが生成されるレベルの症状の基準が挙げられる。好ましくは、使用される生物製剤は、処置の標的とされる動物と同じ種に由来し、それによって試薬に対する体液性反応を最小化する。
【００５９】
第二の治療剤（例えば、サイトカイン、ステロイド、化学療法剤、抗生物質、もしくは放射線）を使用する同時投与または処置のための方法は、当該分野で周知である（例えば、Ｈａｒｄｍａｎら，（編）（２００１）Ｇｏｏｄｍａｎ ａｎｄ Ｇｉｌｍａｎ’ｓ Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，第１０版，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ；ＰｏｏｌｅおよびＰｅｔｅｒｓｏｎ（編）（２００１）Ｐｈａｒｍａｃｏｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ ｆｏｒ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ：Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｐｈｉｌａ.，ＰＡ；ＣｈａｂｎｅｒおよびＬｏｎｇｏ（編）（２００１）Ｃａｎｃｅｒ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ ａｎｄ Ｂｉｏｔｈｅｒａｐｙ，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｐｈｉｌａ.，ＰＡを参照のこと）。有効量の治療剤は、代表的には少なくとも１０％まで；通常は少なくとも２０％まで；好ましくは少なくとも約３０％；より好ましくは少なくとも４０％、そして最も好ましくは少なくとも５０％まで症候を減少させる。
【００６０】
（Ｖ．キットおよび診断試薬）
本発明は、診断キットにおけるＩＬ－２３タンパク質、これらのフラグメント、核酸およびこれらのフラグメントを提供する。ＩＬ－２３およびＩＬ－２３レセプターの検出のための結合組成物（抗体または抗体フラグメントを含む）、ならびにこれらの代謝産物および分解生成物もまた、提供される。代表的には、このキットは、ｐ１９ポリペプチドまたはこれらの抗原性フラグメント、それに対する結合組成物、もしくは核酸（例えば、核酸プローブまたはプライマー）のいずれかを含む画分を有する。この核酸プローブまたはプライマーは、ストリジェントな条件下で、ｐ１９またはＩＬ－２３Ｒをコードする核酸に特異的にハイブリダイズする。
【００６１】
このキットは、例えば、試薬および画分、試薬および使用のための指示、または使用のための画分および指示を伴う試薬を備え得る。この試薬は、ｐ１９、ｐ１９およびｐ４０の複合体、ＩＬ－２３Ｒ、ＩＲ－２３ＲおよびＩＬ－１２Ｒβ１の複合体、もしくはこれらの抗原性フラグメント、結合組成物、または核酸を含み得る。試験化合物（例えば、生物学的サンプルからか、または化学ライブラリーから得る）の結合を決定するためのキットは、コントロール化合物、標識化合物、および結合した標識化合物から遊離した標識化合物を分離するための方法を備え得る。
【００６２】
診断アッセイは、生物学的マトリックス（例えば、生細胞、細胞抽出物、細胞溶解物、固定された細胞、細胞培養物、体液または法医学的サンプル）を用いて使用され得る。診断またはキットの目的のために有用な結合した抗体としては、色素、同位体、酵素、およ

び金属に結合する抗体が挙げられる（例えば、Ｌｅ　Ｄｏｕｓｓａｌら，（１９９１）Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．１４６：１６９－１７５；Ｇｉｂｅｌｌｉｎｉら，（１９９８）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６０：３８９１－３８９８；ＨｓｉｎｇおよびＢｉｓｈｏｐ（１９９９）Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．１６２：２８０４－２８１１；Ｅｖｅｒｔｓら，（２００２）Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．１６８：８８３－８８９を参照のこと）。種々のアッセイのフォーマット（例えば、ラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）、ＥＬＩＳＡ、およびラボ・オン・チップ（ｌａｂ　ｏｎ　ａ　ｃｈｉｐ）（米国特許第６，１７６，９６２号および同第６，５１７，２３４号）が存在する。

【００６３】

本発明は、例えば、増殖性状態、癌、腫瘍、および前癌性障害（例えば、形成異常）の診断のために、診断キットにおけるＩＬ－２３およびＩＬ－２３Ｒのポリペプチドおよび核酸、これらのフラグメントを提供する。

【００６４】

ｐ１９、ｐ１９およびｐ４０の複合体、ＩＬ－２３Ｒ、ＩＬ－２３ＲおよびＩＬ－１２Ｒβ１の複合体、ならびにこれらの代謝産物および分解生成物を検出するための結合化合物（抗体または抗体フラグメントを含む）もまた、提供される。代表的には、このキットは、ＩＬ－２３もしくはＩＬ－２３Ｒポリペプチド、またはこれらの抗原性フラグメント、それらに対する結合組成物、または核酸（例えば、核酸プローブ、プライマー、もしくは分子ビーコン（ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　ｂｅａｃｏｎ））のいずれかを含む画分を有する（例えば、Ｒａｊｅｎｄｒａｎら，（２００３）Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．３１：５７００－５７１３；Ｃｏｃｋｅｒｉｌｌ（２００３）Ａｒｃｈ．Ｐａｔｈｏｌ．Ｌａｂ．Ｍｅｄ．１２７：１１１２－１１２０；Ｚａｍｍａｔｔｅｏら，（２００２）Ｂｉｏｔｅｃｈ．Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．８：８５－１０１；Ｋｌｅｉｎ（２００２）Ｔｒｅｎｄｓ　Ｍｏｌ．Ｍｅｄ．８：２５７－２６０を参照のこと）。

【００６５】

診断の方法は、被験体（例えば、試験被験体）由来のサンプルを、ｐｌ９、ｐ１９およびｐ４０の複合体、ＩＬ－２３Ｒ、ならびにＩＬ－２３ＲおよびＩＬ－１２Ｒβ１の複合体のポリペプチドまたは核酸に特異的に結合する結合組成物と接触させる工程を包含し得る。この方法はさらに、コントロール被験体、正常被験体、または試験被験体からの正常組織もしくは流体に由来するサンプルを、結合組成物と接触させる工程を包含し得る。さらに、この方法はまた、試験被験体への組成物の特異的結合を、正常被験体、コントロール被験体、または試験被験体からの正常組織もしくは流体への組成物の特異的結合と比較する工程を包含し得る。試験サンプルもしくは試験被験体の発現または活性は、コントロールサンプルもしくはコントロール被験体からの発現または活性と比較され得る。コントロールサンプルとしては、例えば、免疫障害で苦しむ患者の非罹患組織または非炎症組織のサンプルが挙げられ得る。コントロール被験体もしくはコントロールサンプルからの発現または活性は、規定値として提供され得る（例えば、統計的に適切な群のコントロール被験体から得る）。

【００６６】

（ＶＩ．使用）

本発明は、炎症性障害および炎症性状態（例えば、腫瘍性疾患、癌、腫瘍、新脈管形成、前癌状態（例えば、形成異常、食欲不振、悪液質、および癌悪液質））の、免疫応答を調節することによる処置および診断について、ＩＬ－２３のアゴニストおよびアンタゴニストを使用するための方法を提供する。

【００６７】

本発明は、増殖性状態または増殖性障害（例えば、子宮、頚、乳房、前立腺、精巣、陰茎、胃腸管（例えば、食道、口腔咽頭部、胃、小腸もしくは大腸、結腸、または直腸）、腎臓、腎細胞、膀胱、骨、骨髄、皮膚、頭または頚、皮膚、肝臓、胆嚢、心臓、肺、膵臓、唾液腺、副腎、甲状腺、脳、神経節、中枢神経系（ＣＮＳ）および末梢神経系（ＰＮＳ）、ならびに免疫系（例えば、脾臓または胸腺）の癌）を処置するか、または診断する方

法を提供する。本発明は、例えば、免疫原性腫瘍、非免疫原性腫瘍、休眠腫瘍（ｄｏｒｍａｎｔ　ｔｕｍｏｒ）、ウイルス誘導性癌（例えば、上皮細胞癌、内皮細胞癌、扁平上皮細胞細胞癌腫、乳頭腫ウイルス、腺癌、リンパ腫、癌腫、黒色腫、白血病、骨髄腫、肉腫、奇形癌、化学誘導癌、転移、および新脈管形成）を処置する方法を提供する。本発明はまた、腫瘍細胞抗原または癌細胞抗原への耐性を、例えば、調節性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）の活性を調節することによって減少させることを検討する（例えば、Ｒａｍｉｒｅｚ－Ｍｏｎｔａｇｕｔら，（２００３）Ｏｎｃｏｇｅｎｅ　２２：３１８０－３１８７；Ｓａｗａｙａら，（２００３）Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４９：１５０１－１５０９；Ｆａｒｒａｒら，（１９９９）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６２：２８４２－２８４９；Ｌｅら，（２００１）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６７：６７６５－６７７２；ＣａｎｎｉｓｔｒａおよびＮｉｌｏｆｆ（１９９６）Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３３４：１０３０－１０３８；Ｏｓｂｏｒｎｅ（１９９８）Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３３９：１６０９－１６１８；ＬｙｎｃｈおよびＣｈａｐｅｌｌｅ（２００３）Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４８：９１９－９３２；ＥｎｚｉｎｇｅｒおよびＭａｙｅｒ（２００３）Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４９：２２４１－２２５２；Ｆｏｒａｓｔｉｅｒｅら，（２００１）Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４５：１８９０－１９００；Ｉｚｂｉｃｋｉら，（１９９７）Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３３７：１１８８－１１９４；Ｈｏｌｌａｎｄら，（編）（１９９６）Ｃａｎｃｅｒ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ　Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ　ｏｆ　Ｃａｎｃｅｒ．第４版，Ａｃａｄｅｍｉｃ　Ｐｒｅｓｓ，Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡを参照のこと）。

【００６８】

本発明は、増殖性状態、癌、腫瘍、または前癌状態（例えば、形成異常）を、少なくとも１つのさらなる治療剤または診断剤と一緒にＩＬ－２３のアゴニストまたはアンタゴニストで処置するための方法を提供する。この少なくとも１つのさらなる治療剤または診断剤は、例えば、サイトカインまたはサイトカインアンタゴニスト（例えば、ＩＬ－１２、インターフェロン－α、もしくは抗上皮増殖因子レセプター）、ドキソルビシン、エピルビシン、抗葉酸（ａｎｔｉ－ｆｏｌａｔｅ）（例えば、メトトレキサートまたはフルオロウラシル（ｆｌｕｏｒｕｒａｃｉｌ））、イリノテカン、シクロホスファミド、放射線治療、ホルモン治療または抗ホルモン治療（例えば、アンドロゲン、エストロゲン、抗エストロゲン、フルタミド、またはジエチルスチルベストロール）、手術、タモキシフェン、イホスファミド、ミトラクトール、アルキル化剤（例えば、メルファランまたはシスプラチン（ｃｉｓ－ｐｌａｔｉｎ））、エトポシド、ビノレルビン、ビンブラスチン、ビンデシン、糖質コルチコイド、ヒスタミンレセプターアンタゴニスト、新脈管形成インヒビター、放射線、放射線増感剤、アントラサイクリン、ビンカアルカロイド、タキサン（例えば、パクリタキセルおよびドセタキセル）、細胞周期インヒビター（例えば、サイクリン依存性キナーゼインヒビター）、モノクローナル抗体、モノクローナル抗体および毒素の複合体、Ｔ細胞アジュバント、骨髄移植、または抗原提示細胞（例えば、樹状細胞）治療であり得る。ワクチンは、例えば、可溶性タンパク質としてか、またはそのタンパク質をコードする核酸として提供され得る（例えば、Ｌｅら，前出；ＧｒｅｃｏおよびＺｅｌｌｅｆｓｋｙ（編）（２０００）Ｒａｄｉｏｔｈｅｒａｐｙ　ｏｆ　Ｐｒｏｓｔａｔｅ　Ｃａｎｃｅｒ，Ｈａｒｗｏｏｄ　Ａｃａｄｅｍｉｃ，Ａｍｓｔｅｒｄａｍ；ＳｈａｐｉｒｏおよびＲｅｃｈｔ（２００１）Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４４：１９９７－２００８；Ｈｏｒｔｏｂａｇｙｉ（１９９８）Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３３９：９７４－９８４；Ｃａｔａｌｏｎａ（１９９４）Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３３１：９９６－１００４；ＮａｙｌｏｒおよびＨａｄｄｅｎ（２００３）Ｉｎｔ．Ｉｍｍｕｎｏｐｈａｒｍａｃｏｌ．３：１２０５－１２１５；Ｔｈｅ　Ｉｎｔ．Ａｄｊｕｖａｎｔ　Ｌｕｎｇ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｔｒｉａｌ　Ｃｏｌｌａｂｏｒａｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐ（２００４）Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３５０：３５１－３６０；Ｓｌａｍｏｎら，（２００１）Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４４：７８３－７９２；Ｋｕｄｅｌｋａら，（１９９８）Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３３８：９９１－９９２；ｖａｎ　Ｎｅｔｔｅ

ｎら，（１９９６）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３３４：９２０－９２１を参照のこと）。

【００６９】

本発明は、食欲不振および悪液質（癌悪液質を含む）の処置および診断のための方法を提供する。悪液質は、癌（例えば、肺および上部の胃腸管の癌）を含む多くの疾患で起こるるいそう症候群である。悪液質は、すべての癌患者の約半分で起こる。悪液質の診断は、進行性疾患、および筋肉消耗（やせた体重の減少）に照らして、実質的な体重減少、食欲の喪失、および深刻な衰弱の病歴により行われる。サイトカイン（例えば、ＩＬ－６、ＩＬ－１、ＴＮＦα、およびＩＦＮγ）は、悪液質に関連している（例えば、ＭａｃＤｏｎａｌｄら，前出；Ｒｕｂｉｎ，前出；Ｔｉｓｄａｌｅ，前出；Ｌｅｌｌｉら，前出；Ａｒｇｉｌｅｓら，前出を参照のこと）。

【００７０】

髄外造血（ＥＭＨ）の癌を処置する方法もまた、提供される。ＥＭＨは、記載されている（例えば、Ｒａｏら，（２００３）Ｌｅｕｋ．Ｌｙｍｐｈｏｍａ ４４：７１５－７１８；Ｌａｎｅら，（２００２）Ｊ．Ｃｕｔａｎ．Ｐａｔｈｏｌ．２９：６０８－６１２を参照のこと）。

【００７１】

胃腸管は、例えば、唇、口、食道、胃、小腸、虫垂、大腸、結腸、肛門、および直腸を含む。気道は、例えば、気管、細気管支、気管支、肺、肺胞を含む。生殖系は、例えば、精巣、陰茎、卵巣、子宮、卵管を含む。内分泌系は、例えば、下垂体、視床下部、松果体、甲状腺、副甲状腺、膵臓内分泌部、膵島、性腺、および副腎を含む。

【００７２】

本発明の広範な範囲は、以下の実施例の参照によって最もよく理解されるが、本発明を特定の実施形態に限定することは意図されない。

【００７３】

本明細書中のすべての引用は、各独立の刊行物または特許出願が特異的かつ個別に参考として援用されることが示されるのと同じ程度に、本明細書中で参考として援用される。

【００７４】

当業者に明らかであるように、本発明の多くの改変および変更が、本発明の精神および範囲を逸脱することなくなされ得る。本明細書中に記載される特定の実施形態は、例のみとして提供され、そして本発明は、添付の特許請求の範囲の用語によって、これらの特許請求の範囲に権利が与えられる全ての範囲の等価物に従って限定されるべきである；そして、本発明は、本明細書中に例として提示される特定の実施形態によって限定されるべきではない。

【実施例】

【００７５】

（Ｉ．一般的方法）

分子生物学における標準的方法は、記載される（Ｍａｎｉａｔｉｓら，（１９８２）Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ，Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ；ＳａｍｂｒｏｏｋおよびＲｕｓｓｅｌｌ（２００１）Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ，第３版，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ；Ｗｕ（１９９３）Ｒｅｃｏｍｂｉｎａｎｔ ＤＮＡ，第２１７巻，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）。標準的方法はまた、Ａｕｓｂｅｌら、（２００１）Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ、第１巻～第４巻、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹに現れ、これらは、細菌細胞におけるクローニングおよびＤＮＡ変異誘発（第１巻）、哺乳動物細胞および酵母におけるクローニング（第２巻）、複合糖質およびタンパク質発現（第３巻）、ならびにバイオインフォマティクス（第４巻）を記載する。

【００７６】
タンパク質精製についての方法（免疫沈降、クロマトグラフィー、電気泳動、遠心分離、および結晶化を含む）は、記載される（Coliganら，（２０００）Current Protocols in Protein Science，第１巻，John Wiley and Sons，Inc.，New York）。化学的分析、化学的改変、翻訳後改変、融合タンパク質の生成、タンパク質のグリコシル化は、記載される（例えば、Coliganら，（２０００）Current Protocols in Protein Science，第２巻，John Wiley and Sons，Inc.，New York；Ausubelら，（２００１）Current Protocols in Molecular Biology，第３巻，John Wiley and Sons，Inc.，NY，NY，pp.１６.０.５－１６.２２.１７；Sigma－Aldrich，Co.（２００１）Products for Life Science Research，St.Louis，MO；pp.４５－８９；Amersham Pharmacia Biotech（２００１）BioDirectory，Piscataway，N.J.，pp.３８４－３９１を参照のこと）。ポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体の生成、精製、および断片化は、記載される（Coliganら，（２００１）Current Protcols in Immunology，第１巻，John Wiley and Sons，Inc.，New York；HarlowおよびLane（１９９９）Using Antibodies，Cold Spring Harbor Laboratory Press，Cold Spring Harbor，NY；HarlowおよびLane，前出）。リガンド／レセプター相互作用を特徴付けるための標準的技術は、利用可能である（例えば、Coliganら，（２００１）Current Protcols in Immunology，第４巻，John Wiley，Inc.，New Yorkを参照のこと）。

【００７７】
フローサイトメトリーのための方法（蛍光細胞分析分離装置（ＦＡＣＳ）を含む）は、利用可能である（例えば、Owensら，（１９９４）Flow Cytometry Principles for Clinical Laboratory Practice，John Wiley and Sons，Hoboken，NJ；Givan（２００１）Flow Cytometry，第２版；Wiley－Liss，Hoboken，NJ；Shapiro（２００３）Practical Flow Cytometry，John Wiley and Sons，Hoboken，NJを参照のこと）。例えば、診断試薬としての使用について核酸（核酸プライマーおよびプローブ、ポリペプチド、および抗体を含む）を改変するために適した蛍光試薬は、利用可能である（Molecular Probes（２００３）Catalogue，Molecular Probes，Inc.，Eugene，OR；Sigma－Aldrich（２００３）Catalogue，St.Louis，MO）。

【００７８】
免疫系の組織学の標準的方法は、記載される（例えば、Muller－Harmelink（編）（１９８６）Human Thymus：Histopathology and Pathology，Springer Verlag，New York，NY；Hiattら，（２０００）Color Atlas of Histology，Lippincott，Williams，and Wilkins，Phila，PA；Louisら，（２００２）Basic Histology：Text and Atlas，McGraw－Hill，New York，NYを参照のこと）。

【００７９】
癌の処置および診断のための方法は、記載される（例えば、Alison（編）（２００１）The Cancer Handbook，Grove’s Dictionaries，Inc.，St.Louis，MO；Oldham（編）（１９９８）Prin

ciples of Cancer Biotherapy, 第3版, Kluwer Academic Publ., Hingham, MA；Thompsonら, （編）（2001）Textbook of Melanoma, Martin Dunitz, Ltd., London, UK；Devitaら, （編）（2001）Cancer：Principles and Practice of Oncology, 第6版, Lippincott, Phila, PA；Hollandら, （編）（2000）Holland−Frei Cancer Medicine, BC Decker, Phila., PA；GarrettおよびSell（編）（1995）Cellular Cancer Markers, Humana Press, Totowa, NJ；MacKie（1996）Skin Cancer, 第2版, Mosby, St. Louis；Moertel（1994）New Engl. J. Med. 330：1136−1142；Engleman（2003）Semin. Oncol. 30（3補遺8）：23−29；Mohrら, （2003）Onkologie 26：227−233を参照のこと）。

【0080】

例えば、抗原性フラグメント、リーダー配列、タンパク質の折りたたみ、機能ドメイン、グリコシル化部位、および配列配置を決定するためのソフトウェアパッケージおよびデータベースは、利用可能である（例えば、GenBank, Vector NTI（登録商標）Suite（Informax, Inc, Bethesda, MD）；GCG Wisconsin Package（Accelrys, Inc., San Diego, CA）；DeCypher（登録商標）（TimeLogic Corp., Crystal Bay, Nevada）；Mennesら, （2000）Bioinformatics 16：741−742；Mennesら, （2000）Bioinformatics Applications Note 16：741−742；Wrenら, （2002）Comput. Methods Programs Biomed. 68：177−181；von Heijne（1983）Eur. J. Biochem. 133：17−21；von Heijne（1986）Nucleic Acids Res. 14：4683−4690を参照のこと）。

【0081】

（II. マウスおよび腫瘍誘導）

IL−23 p19欠損マウスを、Cuaら、前出に記載されるように作製した。IL−23を特異的に欠くマウス（p19KOマウス；p19ノックアウトマウス；$p19^{-/-}$マウス）、$p19^{+/-}$マウス、および$p19^{+/+}$野生型コントロールマウスは、B6／129 F2バックグラウンドを有していた。

【0082】

野生型（wt）マウスまたはIL−23欠損マウス（p19KOマウス）のどちらかにおいて、皮膚腫瘍を化学的に誘導した。50μgの7, 12−ジメチルベンズ［a］アントラセン（DMBA）を使用して腫瘍を生じさせ、1週あたりそれぞれ30μgのTPAの2つの処置からなる促進工程を続けた（例えば、Oftら, （2002）Nat. Cell. Biol. 4：487−494を参照のこと）。

【0083】

Ep2X1B1−nu／nuマウスを用いた腫瘍研究では、腫瘍は転移する一方、悪液質は起こらない。このマウスは、例えば髄外造血（EMH）により死亡する。Ep2XB1−Balb／cマウスを用いた腫瘍研究では、腫瘍転移は起こらない。これは明らかに、これらのマウスのインタクトな免疫系のためである。

【0084】

（III. p19およびIL−23Rのサブユニットの発現）

多くの癌、腫瘍、および細胞株（例えば、胃腸管、生殖管、皮膚、および乳房の癌）において、IL−23のp19サブユニットおよびIL−23レセプターのIL−23Rサブユニットの発現が上昇した（表1）。

【００８５】
【表１】

表 1. Taqman（登録商標）分析による p19 および IL-23R のサブユニットのユビキチン（１．０）に対する発現
この値は、示された疾患組織および隣接する正常組織に由来する。

ヒト p19 の発現			
正常結腸、隣接	4.8	結腸　病期Ｉ、腺癌	30.5
正常結腸、隣接	2.0	結腸　病期Ⅱ、腺癌	73.4
正常結腸、隣接	0.8	結腸　病期Ⅱ、腺癌	18.1
正常結腸、隣接	0.21	結腸　病期Ⅲ、腺癌	34.0
正常皮膚隣接	2.2	ヒト皮膚黒色腫Ⅱ	21.8
正常皮膚隣接	6.7	ヒト皮膚結節性黒色腫　Ⅱ	16.4
正常皮膚隣接	8.4	ヒト皮膚結節性黒色腫　Ⅱ	26.8
正常皮膚隣接	9.3	ヒト皮膚表在拡大型黒色腫　Ⅱ	75.1
子宮隣接	1.6	卵巣乳頭状漿液性嚢胞腺癌	55.0
卵巣隣接	1.9	卵巣乳頭状漿液性嚢胞腺癌	17.7
乳房隣接	8.2	髄様性乳癌　ⅡＢ	32.0
乳房隣接	0.6	乳癌　ⅡＡ、浸潤性管	3.1
乳房隣接	0.2	乳癌　ⅡＡ、浸潤性管	3.9
ヒト IL-23R の発現			
単球 /PBMC 休止		10.0	
白血球白血病 SR 細胞株		415.8	
白血球白血病 K562 細胞株		396.7	
白血球白血病 MOLT-4 細胞株		0.0	
白血球白血病 HL60 TB 細胞株		374.1	

組織または細胞ペレット由来のＲＮＡを、ＲＮｅａｓｙ（登録商標）カラム（Ｑｉａｇｅｎ，Ｖａｌｅｎｃｉａ，ＣＡ）を使用して抽出し、Ｄｎａｓｅ　Ｉ（Ｐｒｏｍｅｇａ，Ｍａｄｉｓｏｎ，ＷＩ）で処理した。ｃＤＮＡを調製し、定量的リアルタイムＰＣＲのためのテンプレートとして使用した。ある範囲の遺伝子の発現について、ＧｅｎｅＡｍｐ（登録商標）５７００　Ｓｅｑｕｅｎｃｅ　Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ　Ｓｙｓｔｅｍ（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ，Ｆｏｓｔｅｒ　Ｃｉｔｙ，ＣＡ）を使用して、ｃＤＮＡ（２５ｎｇ）を分析した。正常な結腸組織および卵巣組織ならびに腫瘍の結腸組織および卵巣組織に由来するｃＤＮＡサンプルの分析を、ハウスキーピング遺伝子であるユビキチンの発現に対して標準化した。

【００８６】

（ＩＶ．ｐ１９アンタゴニストは腫瘍を阻害するか、または減少させる）

ＩＬ－２３に対するアンタゴニストで処置したマウスにおいて、腫瘍細胞の注射によってか、または化学的発癌によって誘導した腫瘍を、例えば、抗ｐ１９抗体での処置によるか、もしくはｐ１９サブユニット（ｐ１９ＫＯ）の遺伝的切断によって、根絶するか、または減少させた。ｐ１９はＩＬ－２３のみのサブユニットである一方、ｐ４０はＩＬ－２３およびＩＬ－１２の両方のサブユニットである。対照的に、ＩＬ－１２での処置は、幾つかの条件下で腫瘍を悪化させた。すなわち、コントロールマウスと比較して、腫瘍体積の増加をもたらした。

【００８７】

マウスでの腫瘍は、癌、癌悪液質、髄外造血、および死をもたらした。腫瘍を有するＢａｌｂ／ｃマウスを抗ｐ１９抗体で処置すると、腫瘍体積の増加が休止した一方、抗ｐ４０抗体で処置すると、その動物の体重増加、おそらく悪液質の逆転を引き起こしたが、腫瘍容積は増加した（表２）。

【００８８】

【表２】

表 2. Ep2（別名 XTb 細胞）癌細胞（ras を形質転換したマウス乳腺細胞）を接種した Balb/c マウスにおける腫瘍増殖

抗体処置	腫瘍サイズ (mm^3)		
	1 日目	11 日目	21 日目
イソタイプ抗体 (8D5)	0 mm^3	225 mm^3	500 mm^3
抗 p19 抗体 (29A2)	0	200	250
抗 p40 抗体 (C17.8)	0	250	1150

癌での死および癌悪液質をマウスで誘導した。ここで、抗ｐ４０抗体によって、死および体重減少を阻害した。マウスに１×１０^{6}ＥｐＸＴ腫瘍細胞を注射した（皮下注射で）。腫瘍を生じたヌードマウス（Ｅｐ２ＸＢ１　ｎｕ／ｎｕ）は、致命的な肺転移によって死亡し、この死は注射の２２～４２日後に起こった。腫瘍を生じたＥｘｐ２ＸＢ１　Ｂａｌｂ／ｃマウスは、注射の約２２～４９日後において死亡し、このＢａｌｂＣ／ｃマウスは、肺転移なしに死亡した。体重減少の発生（死の前）によって、悪液質を示した。約１６日目において開始する進行性の体重減少が起こった。１日目における最初の体重は２２～２３ｇである一方、死亡時の体重は１６～１８ｇの範囲であった。

【００８９】

抗体処置は、Ｃ１７．８ラット抗ｐ４０抗体（１ｍｇ／週）を用いた。抗体処置をしたＥｐ２ＸＢ１－Ｂａｌｂ／Ｃマウス（免疫応答性マウス（ｉｍｍｕｎｏｃｏｍｐｅｔａｎｔ　ｍｉｃｅ））は、約６４日目まで生存し、その後８５日目までに死亡した。抗ｐ４０抗体処置はまた、半分のマウスにおいて体重を（約１７ｇで）維持し、残りのマウスの体重における進行的な増加は、実験の期間内で最大２２～２３ｇであった。従って、抗ｐ４０抗体は、生存期間および体重の回復によって健康状態の改善をもたらすが、一方、抗ｐ４０はまた、腫瘍サイズの増加によって示されるように健康状態の衰弱をもたらし得た（表２）。

【００９０】

１週間あたりＤＭＢＡ（５０μｇ）および２×３０μｇのテトラデカノイルホルボール－１３－アセテート（ＴＰＡ）で処置することによって、癌を化学的に誘導した（Ｇｓｃｈｗｅｎｄｔら，（１９９１）Ｔｒｅｎｄｓ　Ｂｉｏｃｈｅｍ　Ｓｃｉ．１６：１６７－１６９）。Ｂ６／１２９野生型マウスおよびｐ１９ＫＯマウスに対して、化学発癌処置を適用した。野生型マウスは直ちに腫瘍を発達させたが、ｐ１９ＫＯマウスは腫瘍を形成しなかった（表３）。

【００９１】
【表３】

表 3. p19KO 化学発癌耐性マウス

	DMBA (50μg) で開始 ; TPA (2 x 30μg / 週 13 週間) で促進		DMBA (50μg) で開始 ; TPA (2 x 30μg / 週 20 週間) で促進	
	最初の腫瘍発生 (TPA 後)	マウスあたりの腫瘍数	最初の腫瘍発生 (TPA 後)	マウスあたりの腫瘍数
B2/129 野生型 マウス	8 週目	11	8 週目	8
p19KO マウス	試験期間において見出されず	0	試験期間において見出されず	0

別個の研究が、ｐ１９ＫＯが腫瘍形成を阻害する一方、ｐ３５ＫＯは腫瘍形成を悪化させることを実証した（表４）。
【００９２】
【表４】

表 4. 化学発癌についての p19KO 対 p35KO の影響

	マウスあたりの腫瘍の平均数
C57/129 野生型	10.0
p19KO (C57/129)	0.0
C57B/6 野生型	4.5
p35KO (C57/129)	11.0

発癌処置の後、ＩＬ－２３のサブユニットおよびＩＬ－１２のサブユニットの組織発現ならびに細胞発現を決定した。ＤＭＢＡ単独、ＴＰＡ単独、およびＴＰＡと一緒のＤＭＢＡは、ＩＬ－２３のｐ１９サブユニットの発現を誘導した。これらの化学物質を、マウスの背中に適用した。例えば、ＤＭＢＡでの処置の２日後に、ｐ１９発現は、１．５（未処置）～６．３（ｔ＝２日目において）に増加した。ｐ４０の発現は増加したが、この期間間隔においては相対的に低かった（０．１（未処置）；０．４（ｔ＝２日目において））。ＴＰＡでの処置の５時間後に、ｐ１９発現は増加したが（２．５（コントロール）；１５．５（ＴＰＡ処置））、ｐ４０発現の変化は相対的に小さかった（２．０（コントロール）；３．５（ＴＰＡ処置））。ＴＰＡに加えてＤＭＢＡでの処置の５時間後に、ｐ１９発現は大きく増加した（６．０（コントロール）；３２．０（ＤＭＢＡ＋ＴＰＡ））が、ｐ４０発現のレベルは中程度であった（２．０（コントロール）；４．０（ＤＭＢＡ＋ＴＰＡ））。
【００９３】
例えば、ＤＭＢＡ、ＴＰＡ、およびリポ多糖類（ＬＰＳ）に対するヒトケラチノサイトの反応をまた、決定した（表５）。ＴＰＡは、特異的にｐ１９を誘導したが、ＩＬ－２３およびＩＬ－１２の共通のサブユニットであるｐ４０の誘導はわずかであるか、または全くなかった。ＬＰＳはｐ１９を誘導し、先天性反応のＩＬ－２３における役割を示した。ＬＰＳを結合するＴｏｌｌ様レセプターは、ケラチノサイトに生じる（例えば、Ｓｏｎｇら，（２００２）Ｊ．Ｉｎｖｅｓｔ．Ｄｅｒｍａｔｏｌ．１１９：４２４－４３２を参照

のこと）。エトポシドは、トポイソメラーゼＩＩを阻害し、アポトーシスを誘導する抗癌剤である（例えば、Ｒｏｂｅｒｔｓｏｎら，（２０００）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７５：３２４３８－３２４４３；Ｋａｒｐｉｎｉｃｈら，（２０００）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７７：１６５４７－１６５５２を参照のこと）。

【００９４】

【表５】

表 5. 種々の添加剤に対するヒトケラチノサイトの反応　　N.D. は、検出されないことを意味する

添加剤	p19	p40	p35	IL-27 の EBI3 サブユニット (p28 + EBI3)
コントロール	1.1	N.D.	0.4	0.01
DMBA	1.0	N.D.	N.D.	N.D.
TPA	1.9	N.D.	0.2	1.25
LPS	4.45	0.05	0.35	0.25
エトポシド	2.5	0.4	1.75	0.6

４Ｔ１マウス乳癌細胞モデルに対する抗ｐ１９抗体の効果について、抗ｐ１９抗体を試験した。コントロールｍＩｇＧ１（２７Ｆ１１）抗体または抗ｐ１９抗体（２９Ａ２）でマウスを処置した。１日目、３日目、４日目、５日目、６日目、７日目、８日目、９日目、１０日目、および１１日目において、腫瘍増殖をモニタリングした。２日目、５日目、８日目、および１０日目に、抗体（１ｍｇ／用量）を投与した。４日目において、コントロール抗体で処置したマウスの腫瘍サイズは、約１７５mm^3である一方、抗ｐ１９抗体で処置したマウスの腫瘍サイズは１３５mm^3であった。従って、抗ｐ１９抗体は、乳癌のモデルを処置する際に有効である。４日後、両方の群の腫瘍はほぼ同じ速度で増殖し、このことにより、この抗体は、期間の遅い時期に腫瘍によって発現されるＩＬ－２３の影響を弱めるには十分でないことが示された。

【００９５】

Ｅｐ２マウス乳癌モデルの組織学は、ＩＬ－２３ＲおよびＮＫ細胞の同時局在化を実証した。これは、ｐ１９（ＩＬ－２３Ｒに結合して存在する）に対する染色によって、そしてＣＤ４９Ｂ（ＮＫ細胞についてのマーカー）に対する染色によって決定した。この同時局在化は、腫瘍の中心部分（すなわち、壊死性領域）において生じた。Ｅｐ２マウス乳癌の組織学はまた、ｐ１９およびＴ細胞の同時局在化を実証した。Ｔ細胞の局在化を、ＣＤ３に対する染色によって決定した。この同時局在化は、腫瘍の周辺部分において生じた。

【００９６】

（Ｖ．配列識別名の列挙）

配列番号１は、ヒトＩＬ－２３　ｐ１９の核酸配列である。

【００９７】

配列番号２は、ヒトＩＬ－２３　ｐ１９のアミノ酸配列である。

【００９８】

配列番号３は、マウスＩＬ－２３　ｐ１９の核酸配列である。

【００９９】

配列番号４は、マウスＩＬ－２３　ｐ１９のアミノ酸配列である。

【０１００】

配列番号５は、ヒトＩＬ－２３レセプターの核酸配列である。

【０１０１】

配列番号６は、ヒトＩＬ－２３レセプターのアミノ酸配列である。

【０１０２】

配列番号７は、ヒトＩＬ－１２Ｒβ１のアミノ酸配列である。

【０１０３】
配列番号８は、ヒトＩＬ－１２　ｐ４０のアミノ酸配列である。
【０１０４】
配列番号９は、マウスＩＬ－１２　ｐ４０のアミノ酸配列である。
【０１０５】
配列番号１０は、マウスＩＬ－２３ハイパーカイン（ｈｙｐｅｒｋｉｎｅ）である。
【０１０６】
配列番号１１は、ヒトＩＬ－２３ハイパーカインである。
【０１０７】
本明細書中のすべての引用は、各独立の刊行物または特許出願が特異的かつ個別に参考として援用されることが示されるのと同じ程度に、本明細書中で参考として援用される。
【０１０８】
当業者に明らかであるように、本発明の多くの改変および変更が、本発明の精神および範囲を逸脱することなくなされ得る。本明細書中に記載される特定の実施形態は、例のみのために提供され、そして本発明は、添付の特許請求の範囲の用語によって、これらの特許請求の範囲に権利が与えられる全ての範囲の等価物に従って限定されるべきである；そして、本発明は、本明細書中に例として提示される特定の実施形態によって限定されるべきではない。
【０１０９】
（配列表）

【数１】

SEQUENCE LISTING

<110> MERCK SHARP & DOHME CORP.

<120> USES OF IL-23 AGONISTS AND ANTAGONISTS; RELATED REAGENTS

<130> F113X30AY0

<150> U.S. 60/453,672
<151> 2003-03-10

<160> 11

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1
<211> 570
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(567)
<223>

<220>
<221> mat_peptide
<222> (64)..(567)
<223>

<400> 1

```
atg ctg ggg agc aga gct gta atg ctg ctg ttg ctg ctg ccc tgg aca      48
Met Leu Gly Ser Arg Ala Val Met Leu Leu Leu Leu Leu Pro Trp Thr
    -20                 -15                 -10

gct cag ggc aga gct gtg cct ggg ggc agc agc cct gcc tgg act cag      96
Ala Gln Gly Arg Ala Val Pro Gly Gly Ser Ser Pro Ala Trp Thr Gln
-5              -1  1                   5                   10

tgc cag cag ctt tca cag aag ctc tgc aca ctg gcc tgg agt gca cat     144
Cys Gln Gln Leu Ser Gln Lys Leu Cys Thr Leu Ala Trp Ser Ala His
            15                  20                  25

cca cta gtg gga cac atg gat cta aga gaa gag gga gat gaa gag act     192
Pro Leu Val Gly His Met Asp Leu Arg Glu Glu Gly Asp Glu Glu Thr
        30                  35                  40

aca aat gat gtt ccc cat atc cag tgt gga gat ggc tgt gac ccc caa     240
Thr Asn Asp Val Pro His Ile Gln Cys Gly Asp Gly Cys Asp Pro Gln
    45                  50                  55

gga ctc agg gac aac agt cag ttc tgc ttg caa agg atc cac cag ggt     288
Gly Leu Arg Asp Asn Ser Gln Phe Cys Leu Gln Arg Ile His Gln Gly
60                  65                  70                  75

ctg att ttt tat gag aag ctg cta gga tcg gat att ttc aca ggg gag     336
Leu Ile Phe Tyr Glu Lys Leu Leu Gly Ser Asp Ile Phe Thr Gly Glu
                80                  85                  90

cct tct ctg ctc cct gat agc cct gtg gcg cag ctt cat gcc tcc cta     384
Pro Ser Leu Leu Pro Asp Ser Pro Val Ala Gln Leu His Ala Ser Leu
```

【数２】

```
            95                  100                 105

ctg ggc ctc agc caa ctc ctg cag cct gag ggt cac cac tgg gag act      432
Leu Gly Leu Ser Gln Leu Leu Gln Pro Glu Gly His His Trp Glu Thr
        110                 115                 120

cag cag att cca agc ctc agt ccc agc cag cca tgg cag cgt ctc ctt      480
Gln Gln Ile Pro Ser Leu Ser Pro Ser Gln Pro Trp Gln Arg Leu Leu
    125                 130                 135

ctc cgc ttc aaa atc ctt cgc agc ctc cag gcc ttt gtg gct gta gcc      528
Leu Arg Phe Lys Ile Leu Arg Ser Leu Gln Ala Phe Val Ala Val Ala
140                 145                 150                 155

gcc cgg gtc ttt gcc cat gga gca gca acc ctg agt ccc taa              570
Ala Arg Val Phe Ala His Gly Ala Ala Thr Leu Ser Pro
                160                 165


<210>  2
<211>  189
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  2

Met Leu Gly Ser Arg Ala Val Met Leu Leu Leu Leu Pro Trp Thr
    -20                 -15                 -10


Ala Gln Gly Arg Ala Val Pro Gly Gly Ser Ser Pro Ala Trp Thr Gln
-5              -1  1               5                   10


Cys Gln Gln Leu Ser Gln Lys Leu Cys Thr Leu Ala Trp Ser Ala His
            15                  20                  25


Pro Leu Val Gly His Met Asp Leu Arg Glu Glu Gly Asp Glu Glu Thr
        30                  35                  40


Thr Asn Asp Val Pro His Ile Gln Cys Gly Asp Gly Cys Asp Pro Gln
    45                  50                  55


Gly Leu Arg Asp Asn Ser Gln Phe Cys Leu Gln Arg Ile His Gln Gly
60                  65                  70                  75


Leu Ile Phe Tyr Glu Lys Leu Leu Gly Ser Asp Ile Phe Thr Gly Glu
                80                  85                  90


Pro Ser Leu Leu Pro Asp Ser Pro Val Ala Gln Leu His Ala Ser Leu
            95                  100                 105


Leu Gly Leu Ser Gln Leu Leu Gln Pro Glu Gly His His Trp Glu Thr
        110                 115                 120


Gln Gln Ile Pro Ser Leu Ser Pro Ser Gln Pro Trp Gln Arg Leu Leu
    125                 130                 135
```

【数３】

```
Leu Arg Phe Lys Ile Leu Arg Ser Leu Gln Ala Phe Val Ala Val Ala
140                 145                 150                 155

Ala Arg Val Phe Ala His Gly Ala Ala Thr Leu Ser Pro
                160                 165
```

<210> 3
<211> 1203
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> CDS
<222> (113)..(700)
<223>

<220>
<221> mat_peptide
<222> (176)..(700)
<223>

<400> 3

```
cgcttagaag tcggactaca gagttagact cagaaccaaa ggaggtggat agggggtcca     60

caggcctggt gcagatcaca gagccagcca gatctgagaa gcagggaaca ag atg ctg    118
                                                          Met Leu
                                                             -20

gat tgc aga gca gta ata atg cta tgg ctg ttg ccc tgg gtc act cag      166
Asp Cys Arg Ala Val Ile Met Leu Trp Leu Leu Pro Trp Val Thr Gln
               -15                 -10                 -5

ggc ctg gct gtg cct agg agt agc agt cct gac tgg gct cag tgc cag      214
Gly Leu Ala Val Pro Arg Ser Ser Ser Pro Asp Trp Ala Gln Cys Gln
        -1  1                5                  10

cag ctc tct cgg aat ctc tgc atg cta gcc tgg aac gca cat gca cca      262
Gln Leu Ser Arg Asn Leu Cys Met Leu Ala Trp Asn Ala His Ala Pro
    15                  20                  25

gcg gga cat atg aat cta cta aga gaa gaa gag gat gaa gag act aaa      310
Ala Gly His Met Asn Leu Leu Arg Glu Glu Glu Asp Glu Glu Thr Lys
30                  35                  40                  45

aat aat gtg ccc cgt atc cag tgt gaa gat ggt tgt gac cca caa gga      358
Asn Asn Val Pro Arg Ile Gln Cys Glu Asp Gly Cys Asp Pro Gln Gly
                50                  55                  60

ctc aag gac aac agc cag ttc tgc ttg caa agg atc cgc caa ggt ctg      406
Leu Lys Asp Asn Ser Gln Phe Cys Leu Gln Arg Ile Arg Gln Gly Leu
            65                  70                  75

gct ttt tat aag cac ctg ctt gac tct gac atc ttc aaa ggg gag cct      454
Ala Phe Tyr Lys His Leu Leu Asp Ser Asp Ile Phe Lys Gly Glu Pro
        80                  85                  90

gct cta ctc cct gat agc ccc atg gag caa ctt cac acc tcc cta cta      502
Ala Leu Leu Pro Asp Ser Pro Met Glu Gln Leu His Thr Ser Leu Leu
    95                  100                 105
```

【数４】

```
gga ctc agc caa ctc ctc cag cca gag gat cac ccc cgg gag acc caa      550
Gly Leu Ser Gln Leu Leu Gln Pro Glu Asp His Pro Arg Glu Thr Gln
110                 115                 120                 125

cag atg ccc agc ctg agt tct agt cag cag tgg cag cgc ccc ctt ctc      598
Gln Met Pro Ser Leu Ser Ser Ser Gln Gln Trp Gln Arg Pro Leu Leu
                130                 135                 140

cgt tcc aag atc ctt cga agc ctc cag gcc ttt ttg gcc ata gct gcc      646
Arg Ser Lys Ile Leu Arg Ser Leu Gln Ala Phe Leu Ala Ile Ala Ala
            145                 150                 155

cgg gtc ttt gcc cac gga gca gca act ctg act gag ccc tta gtg cca      694
Arg Val Phe Ala His Gly Ala Ala Thr Leu Thr Glu Pro Leu Val Pro
        160                 165                 170

aca gct taaggatgcc caggttccca tggctaccat gataagacta atctatcagc       750
Thr Ala
    175

ccagacatct accagttaat taacccatta ggacttgtgc tgttcttgtt tcgtttgttt    810

tgcgtgaagg gcaaggacac cattattaaa gagaaaagaa acaaacccca gagcaggcag    870

ctggctagag aaaggagctg gagaagaaga ataaagtctc gagcccttgg ccttggaagc    930

gggcaagcag ctgcgtggcc tgaggggaag ggggcggtgg catcgagaaa ctgtgagaaa    990

acccagagca tcagaaaaag tgagcccagg ctttggccat tatctgtaag aaaaacaaga   1050

aaaggggaac attatacttt cctgggtggc tcagggaaat gtgcagatgc acagtactcc   1110

agacagcagc tctgtacctg cctgctctgt ccctcagttc taacagaatc tagtcactaa   1170

gaactaacag gactaccaat acgaactgac aaa                                1203
```

<210> 4
<211> 196
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 4

```
Met Leu Asp Cys Arg Ala Val Ile Met Leu Trp Leu Leu Pro Trp Val
    -20                 -15                 -10

Thr Gln Gly Leu Ala Val Pro Arg Ser Ser Ser Pro Asp Trp Ala Gln
-5              -1  1               5                   10

Cys Gln Gln Leu Ser Arg Asn Leu Cys Met Leu Ala Trp Asn Ala His
            15                  20                  25

Ala Pro Ala Gly His Met Asn Leu Leu Arg Glu Glu Glu Asp Glu Glu
        30                  35                  40

Thr Lys Asn Asn Val Pro Arg Ile Gln Cys Glu Asp Gly Cys Asp Pro
    45                  50                  55

Gln Gly Leu Lys Asp Asn Ser Gln Phe Cys Leu Gln Arg Ile Arg Gln
```

【数５】

```
60                  65                  70                  75

Gly Leu Ala Phe Tyr Lys His Leu Leu Asp Ser Asp Ile Phe Lys Gly
                80                  85                  90

Glu Pro Ala Leu Leu Pro Asp Ser Pro Met Glu Gln Leu His Thr Ser
            95                  100                 105

Leu Leu Gly Leu Ser Gln Leu Leu Gln Pro Glu Asp His Pro Arg Glu
        110                 115                 120

Thr Gln Gln Met Pro Ser Leu Ser Ser Ser Gln Gln Trp Gln Arg Pro
    125                 130                 135

Leu Leu Arg Ser Lys Ile Leu Arg Ser Leu Gln Ala Phe Leu Ala Ile
140                 145                 150                 155

Ala Ala Arg Val Phe Ala His Gly Ala Ala Thr Leu Thr Glu Pro Leu
                160                 165                 170

Val Pro Thr Ala
            175
```

<210> 5
<211> 2859
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (119)..(2005)
<223>

<220>
<221> mat_peptide
<222> (188)..(2005)
<223>

<400> 5

```
gtggtacggg aattccattg tgttgggcag ccaacaaggg tggcagcctg gctctgaagt      60

ggaattatgt gcttcaaaca ggttgaaaga gggaaacagt ctttttcctgc ttccagac      118

atg aat cak gtc act att caa tgg gat gca gta ata gcc ctt tac ata      166
Met Asn Xaa Val Thr Ile Gln Trp Asp Ala Val Ile Ala Leu Tyr Ile
            -20                 -15                 -10

ctc ttc agc tgg tgt cat gga gga att aca aat ata aac tgc tct ggc      214
Leu Phe Ser Trp Cys His Gly Gly Ile Thr Asn Ile Asn Cys Ser Gly
        -5              -1  1               5

cac atc tgg gta gaa cca gcc aca att ttt aag atg ggt atg aat atc      262
His Ile Trp Val Glu Pro Ala Thr Ile Phe Lys Met Gly Met Asn Ile
10                  15                  20                  25
```

【数６】

```
tct ata tat tgc caa gca gca att aag aac tgc caa cca agg aaa ctt      310
Ser Ile Tyr Cys Gln Ala Ala Ile Lys Asn Cys Gln Pro Arg Lys Leu
                30                  35                  40

cat ttt tat aaa aat ggc atc aaa gaa aga ttt caa atc aca agg att      358
His Phe Tyr Lys Asn Gly Ile Lys Glu Arg Phe Gln Ile Thr Arg Ile
            45                  50                  55

aat aaa aca aca gct cgg ctt tgg tat aaa aac ttt ctg gaa cca cat      406
Asn Lys Thr Thr Ala Arg Leu Trp Tyr Lys Asn Phe Leu Glu Pro His
        60                  65                  70

gct tct atg tac tgc act gct gaa tgt ccc aaa cat ttt caa gag aca      454
Ala Ser Met Tyr Cys Thr Ala Glu Cys Pro Lys His Phe Gln Glu Thr
    75                  80                  85

ctg ata tgt gga aaa gac att tct tct gga tat ccg cca gat att cct      502
Leu Ile Cys Gly Lys Asp Ile Ser Ser Gly Tyr Pro Pro Asp Ile Pro
90                  95                  100                 105

gat gaa gta acc tgt gtc att tat gaa tat tca ggc aac atg act tgc      550
Asp Glu Val Thr Cys Val Ile Tyr Glu Tyr Ser Gly Asn Met Thr Cys
                110                 115                 120

acc tgg aat gct rgg aag ctc acc tac ata gac aca aaa tac gtg gta      598
Thr Trp Asn Ala Xaa Lys Leu Thr Tyr Ile Asp Thr Lys Tyr Val Val
            125                 130                 135

cat gtg aag agt tta gag aca gaa gaa gag caa cag tat ctc acc tca      646
His Val Lys Ser Leu Glu Thr Glu Glu Glu Gln Gln Tyr Leu Thr Ser
        140                 145                 150

agc tat att aac atc tcc act gat tca tta caa ggt ggc aag aag tac      694
Ser Tyr Ile Asn Ile Ser Thr Asp Ser Leu Gln Gly Gly Lys Lys Tyr
    155                 160                 165

ttg gtt tgg gtc caa gca gca aac gca cta ggc atg gaa gag tca aaa      742
Leu Val Trp Val Gln Ala Ala Asn Ala Leu Gly Met Glu Glu Ser Lys
170                 175                 180                 185

caa ctg caa att cac ctg gat gat ata gtg ata cct tct gca gcc gtc      790
Gln Leu Gln Ile His Leu Asp Asp Ile Val Ile Pro Ser Ala Ala Val
                190                 195                 200

att tcc agg gct gag act ata aat gct aca gtg ccc aag acc ata att      838
Ile Ser Arg Ala Glu Thr Ile Asn Ala Thr Val Pro Lys Thr Ile Ile
            205                 210                 215

tat tgg gat agt caa aca aca att gaa aag gtt tcc tgt gaa atg aga      886
Tyr Trp Asp Ser Gln Thr Thr Ile Glu Lys Val Ser Cys Glu Met Arg
        220                 225                 230

tac aag gct aca aca aac caa act tgg aat gtt aaa gaa ttt gac acc      934
Tyr Lys Ala Thr Thr Asn Gln Thr Trp Asn Val Lys Glu Phe Asp Thr
    235                 240                 245

aat ttt aca tat gtg caa cag tca gaa ttc tac ttg gag cca aac att      982
Asn Phe Thr Tyr Val Gln Gln Ser Glu Phe Tyr Leu Glu Pro Asn Ile
250                 255                 260                 265

aag tac gta ttt caa gtg aga tgt caa gaa aca ggc aaa agg tac tgg     1030
Lys Tyr Val Phe Gln Val Arg Cys Gln Glu Thr Gly Lys Arg Tyr Trp
                270                 275                 280

cag cct tgg agt tca ccg ttt ttt cat aaa aca cct gaa aca gtt ccc     1078
```

【数７】

```
Gln Pro Trp Ser Ser Pro Phe Phe His Lys Thr Pro Glu Thr Val Pro
            285                 290                 295

cag gtc aca tca aaa gca ttc caa cat gac aca tgg aat tct ggg cta     1126
Gln Val Thr Ser Lys Ala Phe Gln His Asp Thr Trp Asn Ser Gly Leu
        300                 305                 310

aca gtt gct tcc atc tct aca ggg cac ctt act tct gac aac aga gga     1174
Thr Val Ala Ser Ile Ser Thr Gly His Leu Thr Ser Asp Asn Arg Gly
    315                 320                 325

gac att gga ctt tta ttg gga atg atc gtc ttt gct gtt atg ttg tca     1222
Asp Ile Gly Leu Leu Leu Gly Met Ile Val Phe Ala Val Met Leu Ser
330                 335                 340                 345

att ctt tct ttg att ggg ata ttt aac aga tca ttc cga act ggg att     1270
Ile Leu Ser Leu Ile Gly Ile Phe Asn Arg Ser Phe Arg Thr Gly Ile
                350                 355                 360

aaa aga agg atc tta ttg tta ata cca aag tgg ctt tat gaa gat att     1318
Lys Arg Arg Ile Leu Leu Leu Ile Pro Lys Trp Leu Tyr Glu Asp Ile
            365                 370                 375

cct aat atg aaa aac agc aat gtt gtg aaa atg cta cag gaa aat agt     1366
Pro Asn Met Lys Asn Ser Asn Val Val Lys Met Leu Gln Glu Asn Ser
        380                 385                 390

gaa ctt atg aat aat aat tcc agt gag cag gtc cta tat gtt gat ccc     1414
Glu Leu Met Asn Asn Asn Ser Ser Glu Gln Val Leu Tyr Val Asp Pro
    395                 400                 405

atg att aca gag ata aaa gaa atc ttc atc cca gaa cac aag cct aca     1462
Met Ile Thr Glu Ile Lys Glu Ile Phe Ile Pro Glu His Lys Pro Thr
410                 415                 420                 425

gac tac aag aag gag aat aca gga ccc ctg gag aca aga gac tac ccg     1510
Asp Tyr Lys Lys Glu Asn Thr Gly Pro Leu Glu Thr Arg Asp Tyr Pro
                430                 435                 440

caa aac tcg cta ttc gac aat act aca gtt gta tat att cct gat ctc     1558
Gln Asn Ser Leu Phe Asp Asn Thr Thr Val Val Tyr Ile Pro Asp Leu
            445                 450                 455

aac act gga tat aaa ccc caa att tca aat ttt ctg cct gag gga agc     1606
Asn Thr Gly Tyr Lys Pro Gln Ile Ser Asn Phe Leu Pro Glu Gly Ser
        460                 465                 470

cat ctc agc aat aat aat gaa att act tcc tta aca ctt aaa cca cca     1654
His Leu Ser Asn Asn Asn Glu Ile Thr Ser Leu Thr Leu Lys Pro Pro
    475                 480                 485

gtt gat tcc tta gac tca gga aat aat ccc agg tta caa aag cat cct     1702
Val Asp Ser Leu Asp Ser Gly Asn Asn Pro Arg Leu Gln Lys His Pro
490                 495                 500                 505

aat ttt gct ttt tct gtt tca agt gtg aat tca cta agc aac aca ata     1750
Asn Phe Ala Phe Ser Val Ser Ser Val Asn Ser Leu Ser Asn Thr Ile
                510                 515                 520

ttt ctt gga gaa tta agc ctc ata tta aat caa gga gaa tgc agt tct     1798
Phe Leu Gly Glu Leu Ser Leu Ile Leu Asn Gln Gly Glu Cys Ser Ser
            525                 530                 535

cct gac ata caa aac tca gta gag gag gaa acc acc atg ctt ttg gaa     1846
Pro Asp Ile Gln Asn Ser Val Glu Glu Glu Thr Thr Met Leu Leu Glu
```

【数８】

```
        540                 545                 550

aat gat tca ccc agt gaa act att cca gaa cag acc ctg ctt cct gat     1894
Asn Asp Ser Pro Ser Glu Thr Ile Pro Glu Gln Thr Leu Leu Pro Asp
    555                 560                 565

gaa ttt gtc tcc tgt ttg ggg atc gtg aat gag gag ttg cca tct att     1942
Glu Phe Val Ser Cys Leu Gly Ile Val Asn Glu Glu Leu Pro Ser Ile
570                 575                 580                 585

aat act tat ttt cca caa aat att ttg gaa agc cac ttc aat agg att     1990
Asn Thr Tyr Phe Pro Gln Asn Ile Leu Glu Ser His Phe Asn Arg Ile
                590                 595                 600

tca ctc ttg gaa aag tagagctgtg tggtcaaaat caatatgaga aagctgcctt     2045
Ser Leu Leu Glu Lys
            605

gcaatctgaa cttgggtttt ccctgcaata gaaattgaat tctgcctctt tttgaaaaaa   2105

atgtattcac atacaaatct tcacatggac acatgttttc atttcccttg gataaatacc   2165

taggtagggg attgctgggc catatgataa gcatatgttt cagttctacc aatcttgttt   2225

ccagagtagt gacatttctg tgctcctacc atcaccatgt aagaattccc gggagctcca   2285

tgccttttta attttagcca ttcttctgcc tmatttctta aaattagaga attaaggtcc   2345

cgaaggtgga acatgcttca tggtcacaca tacaggcaca aaaacagcat tatgtggacg   2405

cctcatgtat tttttataga gtcaactatt tcctctttat tttccctcat tgaaagatgc   2465

aaaacagctc tctattgtgt acagaaaggg taaataatgc aaaatacctg gtagtaaaat   2525

aaatgctgaa aattttcctt taaaatagaa tcattaggcc aggcgtggtg gctcatgctt   2585

gtaatcccag cactttggta ggctgaggtr ggtggatcac ctgaggtcag gagttcgagt   2645

ccagcctggc caatatgctg aaaccctgtc tctactaaaa ttacaaaaat tagccggcca   2705

tggtggcagg tgcttgtaat cccagctact tgggaggctg aggcaggaga atcacttgaa   2765

ccaggaaggc agaggttgca ctgagctgag attgtgccac tgcactccag cctgggcaac   2825

aagagcaaaa ctctgtctgg aaaaaaaaaa aaaa                               2859


<210>  6
<211>  629
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<220>
<221>  misc_feature
<222>  (-21)..(-21)
<223>  The 'Xaa' at location -21 stands for Gln, or His.

<220>
<221>  misc_feature
<222>  (126)..(126)
<223>  The 'Xaa' at location 126 stands for Gly, or Arg.

<400>  6

Met Asn Xaa Val Thr Ile Gln Trp Asp Ala Val Ile Ala Leu Tyr Ile
```

【数９】

```
            -20                 -15                 -10

Leu Phe Ser Trp Cys His Gly Gly Ile Thr Asn Ile Asn Cys Ser Gly
        -5              -1  1               5

His Ile Trp Val Glu Pro Ala Thr Ile Phe Lys Met Gly Met Asn Ile
10                  15                  20                  25

Ser Ile Tyr Cys Gln Ala Ala Ile Lys Asn Cys Gln Pro Arg Lys Leu
                30                  35                  40

His Phe Tyr Lys Asn Gly Ile Lys Glu Arg Phe Gln Ile Thr Arg Ile
            45                  50                  55

Asn Lys Thr Thr Ala Arg Leu Trp Tyr Lys Asn Phe Leu Glu Pro His
        60                  65                  70

Ala Ser Met Tyr Cys Thr Ala Glu Cys Pro Lys His Phe Gln Glu Thr
    75                  80                  85

Leu Ile Cys Gly Lys Asp Ile Ser Ser Gly Tyr Pro Pro Asp Ile Pro
90                  95                  100                 105

Asp Glu Val Thr Cys Val Ile Tyr Glu Tyr Ser Gly Asn Met Thr Cys
                110                 115                 120

Thr Trp Asn Ala Xaa Lys Leu Thr Tyr Ile Asp Thr Lys Tyr Val Val
            125                 130                 135

His Val Lys Ser Leu Glu Thr Glu Glu Glu Gln Gln Tyr Leu Thr Ser
        140                 145                 150

Ser Tyr Ile Asn Ile Ser Thr Asp Ser Leu Gln Gly Gly Lys Lys Tyr
    155                 160                 165

Leu Val Trp Val Gln Ala Ala Asn Ala Leu Gly Met Glu Glu Ser Lys
170                 175                 180                 185

Gln Leu Gln Ile His Leu Asp Asp Ile Val Ile Pro Ser Ala Ala Val
                190                 195                 200

Ile Ser Arg Ala Glu Thr Ile Asn Ala Thr Val Pro Lys Thr Ile Ile
            205                 210                 215

Tyr Trp Asp Ser Gln Thr Thr Ile Glu Lys Val Ser Cys Glu Met Arg
        220                 225                 230

Tyr Lys Ala Thr Thr Asn Gln Thr Trp Asn Val Lys Glu Phe Asp Thr
    235                 240                 245
```

【数１０】

```
Asn Phe Thr Tyr Val Gln Gln Ser Glu Phe Tyr Leu Glu Pro Asn Ile
250                 255                 260                 265

Lys Tyr Val Phe Gln Val Arg Cys Gln Glu Thr Gly Lys Arg Tyr Trp
                270                 275                 280

Gln Pro Trp Ser Ser Pro Phe Phe His Lys Thr Pro Glu Thr Val Pro
            285                 290                 295

Gln Val Thr Ser Lys Ala Phe Gln His Asp Thr Trp Asn Ser Gly Leu
        300                 305                 310

Thr Val Ala Ser Ile Ser Thr Gly His Leu Thr Ser Asp Asn Arg Gly
    315                 320                 325

Asp Ile Gly Leu Leu Leu Gly Met Ile Val Phe Ala Val Met Leu Ser
330                 335                 340                 345

Ile Leu Ser Leu Ile Gly Ile Phe Asn Arg Ser Phe Arg Thr Gly Ile
                350                 355                 360

Lys Arg Arg Ile Leu Leu Leu Ile Pro Lys Trp Leu Tyr Glu Asp Ile
            365                 370                 375

Pro Asn Met Lys Asn Ser Asn Val Val Lys Met Leu Gln Glu Asn Ser
        380                 385                 390

Glu Leu Met Asn Asn Asn Ser Ser Glu Gln Val Leu Tyr Val Asp Pro
    395                 400                 405

Met Ile Thr Glu Ile Lys Glu Ile Phe Ile Pro Glu His Lys Pro Thr
410                 415                 420                 425

Asp Tyr Lys Lys Glu Asn Thr Gly Pro Leu Glu Thr Arg Asp Tyr Pro
                430                 435                 440

Gln Asn Ser Leu Phe Asp Asn Thr Thr Val Val Tyr Ile Pro Asp Leu
            445                 450                 455

Asn Thr Gly Tyr Lys Pro Gln Ile Ser Asn Phe Leu Pro Glu Gly Ser
        460                 465                 470

His Leu Ser Asn Asn Asn Glu Ile Thr Ser Leu Thr Leu Lys Pro Pro
    475                 480                 485

Val Asp Ser Leu Asp Ser Gly Asn Asn Pro Arg Leu Gln Lys His Pro
490                 495                 500                 505
```

【数１１】

```
Asn Phe Ala Phe Ser Val Ser Ser Val Asn Ser Leu Ser Asn Thr Ile
                510                 515                 520

Phe Leu Gly Glu Leu Ser Leu Ile Leu Asn Gln Gly Glu Cys Ser Ser
            525                 530                 535

Pro Asp Ile Gln Asn Ser Val Glu Glu Glu Thr Thr Met Leu Leu Glu
        540                 545                 550

Asn Asp Ser Pro Ser Glu Thr Ile Pro Glu Gln Thr Leu Leu Pro Asp
    555                 560                 565

Glu Phe Val Ser Cys Leu Gly Ile Val Asn Glu Glu Leu Pro Ser Ile
570                 575                 580                 585

Asn Thr Tyr Phe Pro Gln Asn Ile Leu Glu Ser His Phe Asn Arg Ile
                590                 595                 600

Ser Leu Leu Glu Lys
            605
```

<210> 7
<211> 862
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 7

```
Met Ala His Thr Phe Arg Gly Cys Ser Leu Ala Phe Met Phe Ile Ile
1               5                   10                  15

Thr Trp Leu Leu Ile Lys Ala Lys Ile Asp Ala Cys Lys Arg Gly Asp
            20                  25                  30

Val Thr Val Lys Pro Ser His Val Ile Leu Leu Gly Ser Thr Val Asn
        35                  40                  45

Ile Thr Cys Ser Leu Lys Pro Arg Gln Gly Cys Phe His Tyr Ser Arg
    50                  55                  60

Arg Asn Lys Leu Ile Leu Tyr Lys Phe Asp Arg Arg Ile Asn Phe His
65                  70                  75                  80

His Gly His Ser Leu Asn Ser Gln Val Thr Gly Leu Pro Leu Gly Thr
                85                  90                  95

Thr Leu Phe Val Cys Lys Leu Ala Cys Ile Asn Ser Asp Glu Ile Gln
            100                 105                 110

Ile Cys Gly Ala Glu Ile Phe Val Gly Val Ala Pro Glu Gln Pro Gln
```

【数１２】

```
        115                 120                 125

Asn Leu Ser Cys Ile Gln Lys Gly Glu Gln Gly Thr Val Ala Cys Thr
    130                 135                 140

Trp Glu Arg Gly Arg Asp Thr His Leu Tyr Thr Glu Tyr Thr Leu Gln
145                 150                 155                 160

Leu Ser Gly Pro Lys Asn Leu Thr Trp Gln Lys Gln Cys Lys Asp Ile
                165                 170                 175

Tyr Cys Asp Tyr Leu Asp Phe Gly Ile Asn Leu Thr Pro Glu Ser Pro
            180                 185                 190

Glu Ser Asn Phe Thr Ala Lys Val Thr Ala Val Asn Ser Leu Gly Ser
        195                 200                 205

Ser Ser Ser Leu Pro Ser Thr Phe Thr Phe Leu Asp Ile Val Arg Pro
    210                 215                 220

Leu Pro Pro Trp Asp Ile Arg Ile Lys Phe Gln Lys Ala Ser Val Ser
225                 230                 235                 240

Arg Cys Thr Leu Tyr Trp Arg Asp Glu Gly Leu Val Leu Leu Asn Arg
                245                 250                 255

Leu Arg Tyr Arg Pro Ser Asn Ser Arg Leu Trp Asn Met Val Asn Val
            260                 265                 270

Thr Lys Ala Lys Gly Arg His Asp Leu Leu Asp Leu Lys Pro Phe Thr
        275                 280                 285

Glu Tyr Glu Phe Gln Ile Ser Ser Lys Leu His Leu Tyr Lys Gly Ser
    290                 295                 300

Trp Ser Asp Trp Ser Glu Ser Leu Arg Ala Gln Thr Pro Glu Glu Glu
305                 310                 315                 320

Pro Thr Gly Met Leu Asp Val Trp Tyr Met Lys Arg His Ile Asp Tyr
                325                 330                 335

Ser Arg Gln Gln Ile Ser Leu Phe Trp Lys Asn Leu Ser Val Ser Glu
            340                 345                 350

Ala Arg Gly Lys Ile Leu His Tyr Gln Val Thr Leu Gln Glu Leu Thr
        355                 360                 365

Gly Gly Lys Ala Met Thr Gln Asn Ile Thr Gly His Thr Ser Trp Thr
    370                 375                 380
```

【数１３】

```
Thr Val Ile Pro Arg Thr Gly Asn Trp Ala Val Ala Val Ser Ala Ala
385                 390                 395                 400

Asn Ser Lys Gly Ser Ser Leu Pro Thr Arg Ile Asn Ile Met Asn Leu
                405                 410                 415

Cys Glu Ala Gly Leu Leu Ala Pro Arg Gln Val Ser Ala Asn Ser Glu
            420                 425                 430

Gly Met Asp Asn Ile Leu Val Thr Trp Gln Pro Pro Arg Lys Asp Pro
        435                 440                 445

Ser Ala Val Gln Glu Tyr Val Val Glu Trp Arg Glu Leu His Pro Gly
    450                 455                 460

Gly Asp Thr Gln Val Pro Leu Asn Trp Leu Arg Ser Arg Pro Tyr Asn
465                 470                 475                 480

Val Ser Ala Leu Ile Ser Glu Asn Ile Lys Ser Tyr Ile Cys Tyr Glu
                485                 490                 495

Ile Arg Val Tyr Ala Leu Ser Gly Asp Gln Gly Gly Cys Ser Ser Ile
            500                 505                 510

Leu Gly Asn Ser Lys His Lys Ala Pro Leu Ser Gly Pro His Ile Asn
        515                 520                 525

Ala Ile Thr Glu Glu Lys Gly Ser Ile Leu Ile Ser Trp Asn Ser Ile
    530                 535                 540

Pro Val Gln Glu Gln Met Gly Cys Leu Leu His Tyr Arg Ile Tyr Trp
545                 550                 555                 560

Lys Glu Arg Asp Ser Asn Ser Gln Pro Gln Leu Cys Glu Ile Pro Tyr
                565                 570                 575

Arg Val Ser Gln Asn Ser His Pro Ile Asn Ser Leu Gln Pro Arg Val
            580                 585                 590

Thr Tyr Val Leu Trp Met Thr Ala Leu Thr Ala Ala Gly Glu Ser Ser
        595                 600                 605

His Gly Asn Glu Arg Glu Phe Cys Leu Gln Gly Lys Ala Asn Trp Met
    610                 615                 620

Ala Phe Val Ala Pro Ser Ile Cys Ile Ala Ile Ile Met Val Gly Ile
625                 630                 635                 640
```

【数１４】

```
Phe Ser Thr His Tyr Phe Gln Gln Lys Val Phe Val Leu Leu Ala Ala
                645                 650                 655

Leu Arg Pro Gln Trp Cys Ser Arg Glu Ile Pro Asp Pro Ala Asn Ser
            660                 665                 670

Thr Cys Ala Lys Lys Tyr Pro Ile Ala Glu Glu Lys Thr Gln Leu Pro
        675                 680                 685

Leu Asp Arg Leu Leu Ile Asp Trp Pro Thr Pro Glu Asp Pro Glu Pro
    690                 695                 700

Leu Val Ile Ser Glu Val Leu His Gln Val Thr Pro Val Phe Arg His
705                 710                 715                 720

Pro Pro Cys Ser Asn Trp Pro Gln Arg Glu Lys Gly Ile Gln Gly His
                725                 730                 735

Gln Ala Ser Glu Lys Asp Met Met His Ser Ala Ser Ser Pro Pro Pro
            740                 745                 750

Pro Arg Ala Leu Gln Ala Glu Ser Arg Gln Leu Val Asp Leu Tyr Lys
        755                 760                 765

Val Leu Glu Ser Arg Gly Ser Asp Pro Lys Pro Glu Asn Pro Ala Cys
    770                 775                 780

Pro Trp Thr Val Leu Pro Ala Gly Asp Leu Pro Thr His Asp Gly Tyr
785                 790                 795                 800

Leu Pro Ser Asn Ile Asp Asp Leu Pro Ser His Glu Ala Pro Leu Ala
                805                 810                 815

Asp Ser Leu Glu Glu Leu Glu Pro Gln His Ile Ser Leu Ser Val Phe
            820                 825                 830

Pro Ser Ser Ser Leu His Pro Leu Thr Phe Ser Cys Gly Asp Lys Leu
        835                 840                 845

Thr Leu Asp Gln Leu Lys Met Arg Cys Asp Ser Leu Met Leu
    850                 855                 860
```

<210> 8
<211> 328
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 8

```
Met Cys His Gln Gln Leu Val Ile Ser Trp Phe Ser Leu Val Phe Leu
```

【数１５】

```
1               5                   10                  15

Ala Ser Pro Leu Val Ala Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val
            20                  25                  30

Val Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu
        35                  40                  45

Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln
    50                  55                  60

Ser Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys
65                  70                  75                  80

Glu Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val
                85                  90                  95

Leu Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp
            100                 105                 110

Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe
        115                 120                 125

Leu Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp
    130                 135                 140

Leu Thr Thr Ile Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg
145                 150                 155                 160

Gly Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser
                165                 170                 175

Ala Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu
            180                 185                 190

Cys Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile
        195                 200                 205

Glu Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr
    210                 215                 220

Ser Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn
225                 230                 235                 240

Leu Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp
                245                 250                 255

Glu Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr
            260                 265                 270
```

【数１６】

```
Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg
        275                 280                 285

Val Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala
    290                 295                 300

Ser Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser
305                 310                 315                 320

Glu Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser
                325
```

<210> 9
<211> 335
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 9

```
Met Cys Pro Gln Lys Leu Thr Ile Ser Trp Phe Ala Ile Val Leu Leu
1               5                   10                  15

Val Ser Pro Leu Met Ala Met Trp Glu Leu Glu Lys Asp Val Tyr Val
            20                  25                  30

Val Glu Val Asp Trp Thr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Thr Val Asn Leu
        35                  40                  45

Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Asp Ile Thr Trp Thr Ser Asp Gln
    50                  55                  60

Arg His Gly Val Ile Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Thr Val Lys
65                  70                  75                  80

Glu Phe Leu Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Thr
                85                  90                  95

Leu Ser His Ser His Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asn Gly Ile Trp
            100                 105                 110

Ser Thr Glu Ile Leu Lys Asn Phe Lys Asn Lys Thr Phe Leu Lys Cys
        115                 120                 125

Glu Ala Pro Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Ser Trp Leu Val Gln
    130                 135                 140

Arg Asn Met Asp Leu Lys Phe Asn Ile Lys Ser Ser Ser Ser Ser Pro
145                 150                 155                 160
```

【数１７】

```
Asp Ser Arg Ala Val Thr Cys Gly Met Ala Ser Leu Ser Ala Glu Lys
                165                 170                 175

Val Thr Leu Asp Gln Arg Asp Tyr Glu Lys Tyr Ser Val Ser Cys Gln
            180                 185                 190

Glu Asp Val Thr Cys Pro Thr Ala Glu Glu Thr Leu Pro Ile Glu Leu
        195                 200                 205

Ala Leu Glu Ala Arg Gln Gln Asn Lys Tyr Glu Asn Tyr Ser Thr Ser
    210                 215                 220

Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln
225                 230                 235                 240

Met Lys Pro Leu Lys Asn Ser Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro
                245                 250                 255

Asp Ser Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Lys Phe Phe Val
            260                 265                 270

Arg Ile Gln Arg Lys Lys Glu Lys Met Lys Glu Thr Glu Glu Gly Cys
        275                 280                 285

Asn Gln Lys Gly Ala Phe Leu Val Glu Lys Thr Ser Thr Glu Val Gln
    290                 295                 300

Cys Lys Gly Gly Asn Val Cys Val Gln Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Asn
305                 310                 315                 320

Ser Ser Cys Ser Lys Trp Ala Cys Val Pro Cys Arg Val Arg Ser
                325                 330                 335
```

<210> 10
<211> 531
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 10

```
Met Ser Ala Leu Leu Ile Leu Ala Leu Val Gly Ala Ala Val Ala Asp
1               5                   10                  15

Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Leu Met Trp Glu Leu Glu Lys Asp Val
            20                  25                  30

Tyr Val Val Glu Val Asp Trp Thr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Thr Val
        35                  40                  45

Asn Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Asp Ile Thr Trp Thr Ser
    50                  55                  60
```

【数１８】

```
Asp Gln Arg His Gly Val Ile Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Thr
65                  70                  75                  80

Val Lys Glu Phe Leu Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly
                85                  90                  95

Glu Thr Leu Ser His Ser His Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asn Gly
            100                 105                 110

Ile Trp Ser Thr Glu Ile Leu Lys Asn Phe Lys Asn Lys Thr Phe Leu
        115                 120                 125

Lys Cys Glu Ala Pro Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Ser Trp Leu
    130                 135                 140

Val Gln Arg Asn Met Asp Leu Lys Phe Asn Ile Lys Ser Ser Ser Ser
145                 150                 155                 160

Ser Pro Asp Ser Arg Ala Val Thr Cys Gly Met Ala Ser Leu Ser Ala
                165                 170                 175

Glu Lys Val Thr Leu Asp Gln Arg Asp Tyr Glu Lys Tyr Ser Val Ser
            180                 185                 190

Cys Gln Glu Asp Val Thr Cys Pro Thr Ala Glu Glu Thr Leu Pro Ile
        195                 200                 205

Glu Leu Ala Leu Glu Ala Arg Gln Gln Asn Lys Tyr Glu Asn Tyr Ser
    210                 215                 220

Thr Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn
225                 230                 235                 240

Leu Gln Met Lys Pro Leu Lys Asn Ser Gln Val Glu Val Ser Trp Glu
                245                 250                 255

Tyr Pro Asp Ser Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Lys Phe
            260                 265                 270

Phe Val Arg Ile Gln Arg Lys Lys Glu Lys Met Lys Glu Thr Glu Glu
        275                 280                 285

Gly Cys Asn Gln Lys Gly Ala Phe Leu Val Glu Lys Thr Ser Thr Glu
    290                 295                 300

Val Gln Cys Lys Gly Gly Asn Val Cys Val Gln Ala Gln Asp Arg Tyr
305                 310                 315                 320
```

【数１９】

```
Tyr Asn Ser Ser Cys Ser Lys Trp Ala Cys Val Pro Cys Arg Val Arg
                325                 330                 335

Ser Ser Arg Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
            340                 345                 350

Lys Leu Leu Ala Val Pro Arg Ser Ser Ser Pro Asp Trp Ala Gln Cys
        355                 360                 365

Gln Gln Leu Ser Arg Asn Leu Cys Met Leu Ala Trp Asn Ala His Ala
    370                 375                 380

Pro Ala Gly His Met Asn Leu Leu Arg Glu Glu Glu Asp Glu Glu Thr
385                 390                 395                 400

Lys Asn Asn Val Pro Arg Ile Gln Cys Glu Asp Gly Cys Asp Pro Gln
                405                 410                 415

Gly Leu Lys Asp Asn Ser Gln Phe Cys Leu Gln Arg Ile Arg Gln Gly
            420                 425                 430

Leu Val Phe Tyr Lys His Leu Leu Asp Ser Asp Ile Phe Lys Gly Glu
        435                 440                 445

Pro Ala Leu Leu Pro Asp Ser Pro Met Glu Gln Leu His Thr Ser Leu
    450                 455                 460

Leu Gly Leu Ser Gln Leu Leu Gln Pro Glu Asp His Pro Arg Glu Thr
465                 470                 475                 480

Gln Gln Met Pro Ser Leu Ser Ser Ser Gln Gln Trp Gln Arg Pro Leu
                485                 490                 495

Leu Arg Ser Lys Ile Leu Arg Ser Leu Gln Ala Phe Leu Ala Ile Ala
            500                 505                 510

Ala Arg Val Phe Ala His Gly Ala Ala Thr Leu Thr Glu Pro Leu Val
        515                 520                 525

Pro Thr Ala
    530
```

<210> 11
<211> 521
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 11

```
Met Ser Ala Leu Leu Ile Leu Ala Leu Val Gly Ala Ala Val Ala Asp
```

【数２０】

```
1               5                   10                  15

Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Leu Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val
            20                  25                  30

Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val
        35                  40                  45

Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu
    50                  55                  60

Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln
65                  70                  75                  80

Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly
                85                  90                  95

Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly
            100                 105                 110

Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys
        115                 120                 125

Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys
    130                 135                 140

Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser
145                 150                 155                 160

Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr
                165                 170                 175

Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser
            180                 185                 190

Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu
        195                 200                 205

Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn
    210                 215                 220

Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro
225                 230                 235                 240

Asn Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val
                245                 250                 255

Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser
            260                 265                 270
```

【数２１】

```
Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys
        275                 280                 285

Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys
    290                 295                 300

Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser
305                 310                 315                 320

Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser Gly Ser Gly Ser Ser Arg
                325                 330                 335

Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Lys Leu Arg
            340                 345                 350

Ala Val Pro Gly Gly Ser Ser Pro Ala Trp Thr Gln Cys Gln Gln Leu
        355                 360                 365

Ser Gln Lys Leu Cys Thr Leu Ala Trp Ser Ala His Pro Leu Val Gly
    370                 375                 380

His Met Asp Leu Arg Glu Glu Gly Asp Glu Glu Thr Thr Asn Asp Val
385                 390                 395                 400

Pro His Ile Gln Cys Gly Asp Gly Cys Asp Pro Gln Gly Leu Arg Asp
                405                 410                 415

Asn Ser Gln Phe Cys Leu Gln Arg Ile His Gln Gly Leu Ile Phe Tyr
            420                 425                 430

Glu Lys Leu Leu Gly Ser Asp Ile Phe Thr Gly Glu Pro Ser Leu Leu
        435                 440                 445

Pro Asp Ser Pro Val Ala Gln Leu His Ala Ser Leu Leu Gly Leu Ser
    450                 455                 460

Gln Leu Leu Gln Pro Glu Gly His His Trp Glu Thr Gln Gln Ile Pro
465                 470                 475                 480

Ser Leu Ser Pro Ser Gln Pro Trp Gln Arg Leu Leu Leu Arg Phe Lys
                485                 490                 495

Ile Leu Arg Ser Leu Gln Ala Phe Val Ala Val Ala Ala Arg Val Phe
            500                 505                 510

Ala His Gly Ala Ala Thr Leu Ser Pro
        515                 520
```

【配列表】

2014005286000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
A61P	***35/00***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	48/00		４Ｈ０４５
A61P	***43/00***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	35/00		
C12Q	***1/68***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
G01N	***33/53***	***(2006.01)***	Ｃ１２Ｑ	1/68	Ａ	
G01N	***33/574***	***(2006.01)***	Ｇ０１Ｎ	33/53	Ｍ	
C12N	*15/09*	*(2006.01)*	Ｇ０１Ｎ	33/574	Ａ	
C07K	*14/54*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/00	Ａ	
C07K	*14/715*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	14/54		
C12N	*15/113*	*(2010.01)*	Ｃ０７Ｋ	14/715		
			Ｃ１２Ｎ	15/00	Ｇ	

(74)代理人 100113413
弁理士 森下 夏樹
(72)発明者 マーティン オフト
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４１２２, サン フランシスコ, ３９ティーエイチ アベニュー １３５４
(72)発明者 テリル ケー. マククラナハン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８７, サニーベール, ウェストチェスター ドライブ １０８１

Ｆターム(参考) 4B024 AA01 AA11 BA26 BA63 CA02 CA04 CA09 CA11 CA20 HA01
4B063 QA01 QA19 QQ02 QQ03 QQ08 QQ42 QQ52 QR32 QR35 QR55
QR62 QS25 QS33 QS34 QX02
4C084 AA13 AA17 NA14 ZB262
4C085 AA13 AA14 BB01 EE01
4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 NA14 ZB26
4H045 AA30 CA40 DA02 DA51 EA20 EA50