

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4083794号
(P4083794)

(45) 発行日 平成20年4月30日(2008.4.30)

(24) 登録日 平成20年2月22日(2008.2.22)

(51) Int. Cl.		F I	
A 6 1 K	39/395	(2006.01)	A 6 1 K 39/395
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02
C 0 7 K	16/22	(2006.01)	C 0 7 K 16/22

請求項の数 4 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願平7-525050	(73) 特許権者	500588178
(86) (22) 出願日	平成7年3月29日(1995.3.29)		レノボ・リミテッド
(65) 公表番号	特表平9-510967		RENOVO LTD.
(43) 公表日	平成9年11月4日(1997.11.4)		イギリス、エム13・9エックスエックス
(86) 国際出願番号	PCT/GB1995/000704		、マンチェスター、グラフトン・ストリート
(87) 国際公開番号	W01995/026203		48番、マンチェスター・インキュベーター・ビルディング
(87) 国際公開日	平成7年10月5日(1995.10.5)	(74) 代理人	100062144
審査請求日	平成14年1月29日(2002.1.29)		弁理士 青山 稜
(31) 優先権主張番号	9406154.6	(74) 代理人	100068526
(32) 優先日	平成6年3月29日(1994.3.29)		弁理士 田村 恭生
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100087114
(31) 優先権主張番号	9424898.6		弁理士 齋藤 みのり
(32) 優先日	平成6年12月9日(1994.12.9)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 創傷の治癒

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ある系において T G F - ₁ または T G F - ₂ 上の単なる単一のエピトープに特異的であり、T G F - ₁ または T G F - ₂ の活性において中和効果を有することを特徴とする、イソ体特異的 T G F - ₁ 中和抗体およびイソ体特異的 T G F - ₂ 中和抗体、および薬剤として許容される担体、希釈剤または賦形剤を含む創傷または線維症性疾患の治癒を促進するための組成物。

【請求項 2】

潜伏性 T G F - ₁ または潜伏性 T G F - ₂ の潜伏性関連ペプチド成分に特異的な抗体および薬剤として許容される担体を含む皮膚創傷の治癒を促進するための組成物。

【請求項 3】

癒痕化を減少させながら創傷の治癒を促進するための医薬の製造における請求項 1 または 2 に記載の組成物の使用。

【請求項 4】

線維症を阻止するための医薬の製造における請求項 1 または 2 に記載の組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

本発明は、創傷または線維症性疾患の治癒を促進するための組成物（配合物）に関する。創傷や線維症性疾患を治療するための組成物は現在不足している。

「創傷または線維症性疾患」とは、癒痕組織の形成を招来するようないずれかの状態を意味する。特に、この発明は、皮膚創傷の治癒、腱障害の治療、圧挫損傷の治癒、中枢神経

系（CNS）損傷の治療を含み、これらは、CNS中の癒痕組織の形成、発作に由来する癒痕組織形成、および、例えば損傷や手術（例えば、腱治療および腹部の狭窄や癒着に適用される）に起因する組織癒着をもたらす状態である。線維症性疾患の例としては、肺線維症、糸球体腎炎および肝臓の硬変が挙げられ、これらにおいてはTGF- α_1 が関係しており、また、TGF- α_2 が関係している増殖性硝子体網膜症が挙げられる。

特に、癒痕化を減少させながら創傷や線維症性疾患の治療を促進するための組成物は不足している。癒痕組織形成は、治癒された創傷に対して物理的な強度を付与するものではあるが、見苦しくなり、また、組織の機能を損なうことがある。

このことは、CNS中での癒痕組織形成をもたらす創傷の場合に特に該当し、癒痕組織は、切断された又は再成長中の神経末端の再結合を妨げ、その機能に著しい影響を与える。また、慢性の創傷、例えば、静脈潰瘍、糖尿病性潰瘍および床ずれ（褥瘡潰瘍）とりわけ、老人や車椅子使用患者におけるそれらを治療するための組成物も不足している。そのような組成物は、創傷治癒が遅いか、あるいは創傷治癒が開始されていない患者に極めて有用であろう。そのような組成物は、創傷治癒を「キックスタート」するのに用いられることができ、さらに、癒痕化を減少させながら創傷や線維症性疾患の治療を促進する組成物（例えば、PCT/GB93/00586のもの）と組み合わせて用いることができる。かくして、慢性の創傷を治癒することができるのみならず、癒痕化を減少させる治癒が可能となる。

WO92/17206は、治癒中の癒痕組織形成を抑制するための創傷治療に用いられる組成物であって、線維症性生長因子に対してのみ特異的な単数または複数の生長因子中和剤の有効活性-抑制量を、薬剂的に許容できる担体（キャリア）とともに用いることから成る組成物を開示している。

WO93/19769は、少なくとも1つの非線維症性生長因子を薬剤として許容できる担体と組み合わせて含有する治癒組成物を開示している。

これらの公報は、TGF- α_1 、TGF- α_2 およびPDGFに対する抗体；TGF- α_1 、TGF- α_2 およびPDGFがそれらのレセプターに結合するのを妨げてタンパク質またはそれらのレセプターに結合する結合タンパク質；生長因子レセプターまたはレセプターの生長因子結合性ドメインの可溶形態；および、線維症性生長因子mRNAの翻訳を妨げるように働くアンチセンスオリゴヌクレオチドまたはリボザイムの使用を開示している。

このたび本発明者により、生長因子（growth factor）に特異的な抗体およびそれに結合したタンパク質を用いることにより驚くべき結果が得られた。

本発明に従えば、創傷または線維症性疾患の治療を促進するための組成物であって、ある系において生長因子またはそれに結合しているタンパク質に特異的であり、該系中の活性生長因子の量に影響を与える少なくとも1つの作用剤を、薬剤として許容される担体、稀釈剤または賦形剤と組み合わせて成る組成物が提供される。

「作用剤（agent）」とは、ある系において活性生長因子の量に影響を与えることのできる任意の化合物または分子を意味する。このような作用剤は、生長因子を中和、活性化または不活性化してその半減期に影響を与えたり、あるいはその産生量を変化させるように作用する。

「系（system）」とは、当該組成物が使用される組織を意味し、創傷または線維症性疾患の特徴および組成物の使用法の両方によって定義されるものである。例えば、ある組成物が表皮創傷に局所的に適用される場合には、「系」とは表皮創傷を意味し、また、血液内に組成物を注入することによって治療されるCNS疾患においては、「系」とは身体全体を意味するが、CNSに組成物を局所的に注入する場合は、「系」とはCNS、特に注入物が局在化している領域を意味する。

「活性生長因子」および「生長因子の活性量」とは、その標的細胞中において応答を行うことのできる生長因子を意味する。

少なくとも1つの作用剤は、生長因子またはそれに結合したタンパク質に結合する抗体またはそのフラグメントもしくは誘導体とすることができる。

10

20

30

40

50

そのような抗体は、モノクローナル抗体、ファージ抗体、ポリクローナル抗体および遺伝子工学によって得られる抗体から成る群より選択することができる。少なくとも1つの作用剤は、活性結合部位のみを有する抗体フラグメントとすることができる。

少なくとも1つの作用剤は、単一のエピトープに特異的であるようにすることができる。少なくとも1つの作用剤を非線維症性生長因子に特異的であるようにすることができる；この場合、そのような生長因子は、例えばFGF-1、FGF-2、FGF-7、EGF、TGF、IL-10、IL-12、IL-17、TGF-₃およびIFN から成る群より選択されることができる。

少なくとも1つの作用剤を線維症性生長因子に特異的であるようにすることもできる；この場合、そのような生長因子は、例えば、TGF-₁、TGF-₂、PDGFAA、PDGFB B、PDGFAB、CTGFファミリーの一員、IL-1、IL-2、IL-8 およびTFN から成る群より選択されることができる。

本発明に従う組成物は、慢性創傷の治癒を促進することができ、また、瘢痕化を減少させながら創傷の治癒を促進することができる。

少なくとも1つの作用剤は、活性生長因子の量を増強するように作用する。かくして、このように増強された活性化内生生長因子が増加することにより創傷の治癒を促進するように作用する。

本発明に従うこのような組成物は、慢性創傷の治癒を促進することができ、そして、線維症性生長因子を増強する少なくとも1つの作用剤を含むようにすることができる。該組成物は、TGF-₁およびTGF-₂から成る群のいずれか一方から選択された生長因子上の単一のエピトープに特異的な抗体を含むようにすることができる。

本発明者が見出したところによれば、驚くべきことに、TGF-₁およびTGF-₂の単一エピトープに特異的な抗体は、生長因子に何らの影響を与えないか、あるいは、該生長因子によっては増強効果をもたらすことができる。

明らかなことであるが、生長因子に特異的な抗体の全てが該因子を増強するように作用するわけではない。多くのものが、生長因子を中和したり、またはその活性を抑制するように作用し、さらには、何らの顕著な効果を奏しない場合すらあるからである。しかしながら、標準的な実験手法を用いて、抗体を産生、試験し、生長因子を増強するように作用するものを単離することができる。

生長因子をそのように増強することは予想されないことであった。もっとも、いろいろの系における増強効果はこれまでも観察されてはいた。Heremans他 (Eur. J. Immunol, 1992, 22: 2395~2401) およびMartens他 (Eur. J. Immunol., 1993, 23: 2026~2029) は、予めエンドトキシンが注入されたマウスにIL-6に特異的なモノクローナル抗体を注入して全身性化シユワルツマン反応(エンドトキシンショック)を誘起することにより、サイトカインIL-6の増強について示した。

増強の正確な機構は未だ不明のままである。しかしながら、上記のような研究チームにより結果を説明するのに提示された仮定が、本発明者自身により見出された事実にも適用できるかも知れない。例えば、彼らの提示したところによれば、サイトカインに対するレセプターの親和性が抗体のそれよりも高いと、該サイトカインは、抗体へ結合するにも拘わらず、依然として活性であり得るとされる。

別の考え方として、抗体投与後にサイトカインのレベルが増加するのは、排出が遅延したり、または産生が増加することに因るのかも知れない。内生的なサイトカインの排出遅延は、サイトカインと抗体のコンプレックス形成によってもたらされるのかも知れない。そのような抗体は、サイトカインのキャリアとして作用し、循環系、尿などからの排出を妨げるのであろう。別の考え方として、または上記の考え方に加えて、サイトカインが、体内のそれ自身の合成および/または放出に対する負のコントロールとして作用していることも考えられる。かくして、組織レベルにおけるサイトカインの部分的な中和または隔離により放出が抑制され、産生量が高くなるのかも知れない(図1参照)。最後に、生長因子の活性部位に対する低親和性の抗体(所謂「中和抗体」)が、該活性部位の減成を防止して、増強性コンプレックス化剤として最も効果的となっていることも考えられる。

10

20

30

40

50

本発明に従う組成物は、少なくとも2つの作用剤を含むようにしてもよく、ここで、作用剤のそれぞれは、生長因子上の異なる単一エピトープに特異的であり、その結果、それらの作用剤は、単独では、生長因子の活性量に影響を与えないか、または、増強するように作用するのいずれかであるが、組み合わせることにより、生長因子の活性量を減少するように作用し、活性生長因子の量が減少することにより、創傷の治癒を促進するように作用するようになっている。

そのような組成物は、2種類の抗体を含むようにすることができる。

そのような組成物は、 $TGF-\alpha$ および $TGF-\beta$ から成る群の1つから選択される生長因子に特異的であるようにして、瘢痕化を減少させながら創傷の治癒を促進するように作用する。

10

したがって、本発明に従う組成物は、少なくとも2種類の抗体を含むようにし、ここで、該抗体は、 $TGF-\alpha$ 上の異なる単一エピトープに特異的であり、その結果、それらの作用剤は、単独では、 $TGF-\alpha$ の活性量に影響を与えないか、または、増強するように作用するのいずれかであるが、組み合わせることにより、 $TGF-\alpha$ の活性量を減少するように作用し、活性生長因子の量が減少することにより創傷の治癒を促進するように作用する。

この中和の正確な機構も判らない。しかしながら、おそらく、2種またはそれ以上の中和抗体またはそのフラグメントにより2つまたはそれ以上のエピトープが認識されることにより、充分に大きい抗体/生長因子コンプレックスが形成されて体内のシステム（肝臓のクッセル細胞）による迅速な検知と清浄化、したがって中和が起こるものと考えられる。これに対して、単一の抗体またはそのフラグメントにより単一のエピトープが検知される場合には、小さいコンプレックスしか生ぜず、検知も容易でなく、生長因子に影響を与えないか、あるいは生長因子を増強しないのであろう。さらに、図2および図3にまとめられているように、抗体の親和性（増強に関して低親和性、中和に関して高親和性）および生長因子に対する抗体の比率（中和に関して高く、増強に関して低い）なども、最終的な結果に影響を与えるものと推測される。これらのことから、同一の抗体が、状況に応じて、また、別のエピトープを認識する他の中和抗体に結合されるか否かに応じて、中和または増強のいずれかの作用をするのかも知れない。さらに、遺伝子工学的手法によって得られる抗体もしくは結合抗体またはそれらのフラグメント、例えば、1つ以上のエピトープまたは大きいコンプレックスに結合するなどの能力を有するダイアボディも中和に用いられているのかも知れない。

20

30

本発明に従う組成物は、少なくとも2つの生長因子に特異的な少なくとも2つの作用剤を含むようにしてもよく、この結果、それらの作用剤は、単独では、それぞれの生長因子の活性量に影響を与えないかまたは僅かな中和効果を与えるが、組み合わせることにより、それぞれの生長因子の活性量に有意の大きな効果を与えるようにする。

そのような組成物は、2種類の抗体を含むようにすることができる。

そのような組成物は、2種類の抗体を含み、その一方は、 $TGF-\alpha$ 上の単一エピトープに特異的であり、且つ $TGF-\alpha$ の活性量に僅かな中和効果を与えるものであり、もう一方は、 $TGF-\beta$ 上のエピトープに特異的であり、且つ $TGF-\beta$ に影響を与えないものであるが、組み合わせることにより、 $TGF-\alpha$ および $TGF-\beta$ の活性量を減少させるように作用することにより、瘢痕化を減少させながら創傷の治癒を促進するようにすることができる。

40

本発明者が見出したところによれば、驚くべきことに、2つの抗体を含み、その一方が $TGF-\alpha$ に特異的な抗体であり、他方が $TGF-\beta$ に特異的な抗体であるがそれに影響を与えないようにした組成物は、事実、所期の結果を与えるものであった。 $TGF-\alpha$ には僅かに中和効果を与え $TGF-\beta$ には効果を与えない組成物とは異なり、 $TGF-\alpha$ と $TGF-\beta$ に対して有意に中和効果を増加させ、2つの抗体は、異なるタンパク質に特異的でありながら明らかに相乗的に作用したことが見出された。

$TGF-\alpha$ および $TGF-\beta$ に対する中和抗体の阻害および増強特性は図2および図3にまとめられている。

50

別の態様として、本発明に従う組成物は、生長因子に結合したタンパク質に特異的であり、該生長因子の活性量を減少させる作用剤を含むようにすることができる。

そのような組成物は、瘢痕化を減少させながら創傷の治癒を促進するように作用し、そして、例えば、潜伏性 TGF- β_1 コンプレックスまたは潜伏性 TGF- β_2 コンプレックスに結合した潜伏性関連ペプチド (LAP: Latency Associated Peptide) に特異的な作用剤を含むようにする。

本発明者が見出したところによれば、驚くべきことに、潜伏性 TGF- β コンプレックスの一部を形成する潜伏性関連ペプチドは活性 TGF- β_1 の量を減少させるように作用する。

このように TGF- β_1 の活性量が減少する正確な機構は未だ判らないが、平滑筋細胞への巨大潜伏性 (Large Latent) TGF- β の結合は抗 LAP 抗体により阻害される (Sato 他, 1993, J. of Cell Biol., 123: 1249~1245)。

本発明に従う組成物は、創傷治癒を促進する他の組成物と併用することができる。

そのような創傷治癒促進組成物は、瘢痕化を減少させながら創傷の治癒を促進することができる。

瘢痕化を減少させながら創傷治癒を促進するそのような組成物は、少なくとも1つの非線維症性生長因子を含むようにすることができる。ここで、少なくとも1つの非線維症性生長因子は、例えば、FGF-1、FGF-2、FGF-7、EGF、TGF- β 、IL-10、IL-12、IL-17、TGF- β_3 およびIFN- γ から成る群より選択される。

このようにして、本発明の組成物は、瘢痕化を減少させながら創傷治癒を促進する既知の組成物と組み合わせて使用することができる。特に、本発明に従い慢性創傷の治癒を促進する組成物の使用方法として、当初、創傷治癒を「キックスタート」するための組成物を投与し、次いで、瘢痕化を減少させながら創傷治癒を促進する別の組成物を用いることができる。このようにして、慢性の創傷は、単に治癒されるだけでなく、瘢痕化を減少されて治癒される。

本発明に従う組成物は、ヒトまたは動物の身体の治療法および診断法に用いることができる。

さらに、本発明は、本発明に従う組成物を使用するヒトまたは動物の身体の治療方法を提供するものである。

本発明は、添付図面を参照しながら行う以下の説明から更に明らかになるであろう。図面の説明は以下のとおりである。

図1は、サイトカインレベルに対する抗体の可能な影響を示す。

図2および図3は、生長因子活性に対する抗体の親和性および抗体対生長因子の比率の影響を示す。

図4は、増強/中和実験に用いたラット実験モデルを示す。

図5は、潜伏性関連ペプチド実験に用いたラット実験モデルを示す。

実験方法

TGF- β_1 およびTGF- β_2 の増強/中和

体重 225 ~ 250 g のオスの成熟 SD (Sprague-Dawley) ラット (英国 Kent の Charles River UK 社より入手) をハロタン、亜酸化窒素および酸素吸入により麻酔した。表毛の一部を切除した後、4ヶ所に十分に深く肉層まで到達する長さ 1 cm の線状の切創をラットの背側皮膚上につけた。これらの切創は、四肢に隣接して中線から等距離にあるようにした (図4参照)。

各ラットにおいて、切創の1つは未処理のままとし (コントロール)、1つには PBS / 0.1% BSA / 4 mM HCl [TGF- β イソ体 (isoforms) を調製するのに用いた担体 (キャリア)] を注入し (偽性コントロール)、1つには TGF- β_1 、TGF- β_2 または TGF- β_3 を注入し、さらに、他の1つには、TGF- β_1 に対する中和抗体のみ、TGF- β_2 に対する中和抗体のみ、または TGF- β_1 に対する抗体と TGF- β_2 に対する抗体を組み合わせたものを注入した (表1参照)。実際に各処理を行う部位は、4ヶ所の傷の間で交代させ、げっ歯動物の創傷治癒に際して前方と後方の相違を見ることに

10

20

30

40

50

した。注入は、各100 μ lとし、切創縁部を局所浸潤することにより投与した(図4参照)。切創付与後、0日、1日、および2日目に切創を治療した。ラットを個別ケージに収容して回復に委せ、通常のラット用餌と水を任意に与えた。切創付与後の日をいろいろ変えてクロロホルム過剰投与によりラットを殺し、切創をハーベストした。

TGF- β_1 およびTGF- β_2 に対するイソ体特異性中和抗体の最適投与量を決定するため、投与量応答実験を行った。ラットを2つのグループに分けた；グループIにおいては、切創の1つをTGF- β_1 に対する中和抗体で治療し、また、切創の別の1つをTGF- β_1 で治療し；グループIIにおいては、切創の1つをTGF- β_2 に対する中和抗体で治療し、また、切創の別の1つをTGF- β_2 で治療した。

これらの実験で用いたイソ体特異性中和抗体およびTGF- β イソ体は、Dr.A.B.Roberts (米国BethesdaのNIHのLab. of Chemoprevention所属)から供与されたものである。これらの抗体は、十分に特性解析され、特異性が確立されたものである(Roberts, A. B. 他, 1990, Growth Factors, 3: 277~286; Danielpour他, In Growth Factors, 2: 61, 1989)。

各グループ毎に16匹のラットについて実験を行い、各実験セットにおいて、切創付与後、7日目および14日目に切創の分析を行った。

表1: TGF- β イソ体およびそれらに対する中和抗体の投与量

実験 セット	グループ I		グループ II		グループ III	
	抗TGF- β_1 μ l 注入	TGF- β_1 μ l 注入	抗TGF- β_2 μ l 注入	TGF- β_2 μ l 注入	抗TGF- β_1 + 抗TGF- β_3 μ l 注入	TGF- β_3 μ l 注入
A	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1
B	0.1	1	0.1	1	0.1	1.0
C	1	10	1	10	1.0	10.0
D	5	50	5	50	5.0	50.0

(インビトロでは1 μ lの抗TGF- β_1 が約4ngのTGF- β_1 を中和し；インビトロでは1 μ lの抗TGF- β_2 が約6ngのTGF- β_2 を中和する。TGF- β_1 およびTGF- β_2 は豚の血小板から抽出されたものであり；TGF- β_3 はNIH3T3細胞内で発現された組換えTGF- β_3 である。)

ハーベスト後、切創を二つに分け、その半分を凍結して免疫化学的検査用に処理し、また、残りの半分は4%パラフォルムアルデヒド中に固定してパラフィン包埋用に処理した。

結果

この実験の結果から、成熟したげっ歯動物の皮膚切創に、TGF- β_1 に対する中和抗体に加えてTGF- β_2 に対する中和抗体を外来添加すると癒痕化が減少することが示された。すなわち、TGF- β_1 に対する中和抗体にTGF- β_2 に対する中和抗体を加えたものは、創傷治癒の初期段階で単球およびマクロファージプロフィル、血管新生、フィブロネクチン、コラーゲンIIIおよびコラーゲンIの沈着を減少させ、且つ新生皮膚の構造を改良し、これにより癒痕化を減少させた。TGF- β_1 に対する中和抗体の外来添加は、縁部の癒痕のみを減少させた。これとは対照的に、切創にTGF- β_2 に対する中和抗体の外来添加しても癒痕化を変化させなかった。遅延治癒を示す創傷はなかった。

これらの実験の詳細な結果は、Mamta ShahのPhD論文、「皮膚癒痕化 (Cutaneous Scarring) : 転換性生長因子ベータとその拮抗剤による調節 (Modulation by Transforming Growth Factor-Beta and its Antagonists) Manchester大学、1993, 第5章」に発表されている。

潜伏性関連ペプチド

2匹のオスの成熟SDラットを麻酔した。この2匹のオスの成熟SDラットの表毛の一部を切除し、背側皮膚上の4ヶ所に十分に深い長さ1cmの線状の切創をつけた。これらの切創は、肉層まで到達するようにし、四肢に隣接して中線から等距離にあるように位置させた。

各ラットにおいて、切創の1つにコントロール用抗体を注入し、1つにはリン酸緩衝塩溶液 (抗体の担体)、1つは未処理のままとし、さらに別の1つには大きいTGF- β_1 コンプレックスに結合した潜在性関連ペプチド (LAP) に対する中和抗体を注入した。注入は各100 μ lとし、切創縁部を局所皮膚浸潤することにより投与した。ラットを個別ケージに収容して回復に任せ、通常のラット用餌と水を任意に与えた。切創付与後の日をいろいろ変えてクロロホルム過剰投与によりラットを殺し、切創をハーベストした。

第1のラットは、1つの切創当たり50 μ gの抗体を投与することによって治療し、切創付与時に単一回の注入を行った。このラットを切創付与後7日目に殺して切創を取り除き、組織学的検査に供した。

第2のラットは、1つの切創当たり100 μ gの中和抗体を投与することによって治療した。このラットを切創付与後40日目に殺した。切創を取り除いて組織学的検査に供した。組織学的検査は、切創部内のコラーゲン、配向および器質化を目立たせるための結合組織染色剤 (例えば、マロリー) を用いる染色を含んだ。

結果

切創付与後7日目における第1のラットの組織学的検査では、中和抗体により治療された切創とコントロール用切創には非常に僅かの相違しか認められなかった。しかしながら、中和抗体で治療した切創には、僅かであるがコラーゲンが減少していることが示された。第2のラットの組織学的検査によれば、100 μ gの中和抗体で治療された切創において切創付与後40日目の切創の質 (癒痕化) に顕著な好転が認められた。染色によれば、切創内のコラーゲン繊維は太く「籠織り (basketweave)」様に器質化しており、通常の皮膚に近いものであることが示された。事実、切創の1つは皮膚の乳頭層において通常の皮膚と識別するのが極めて難しく、皮膚の網状層と切開された肉層にのみ軽い組織崩壊が認められた。

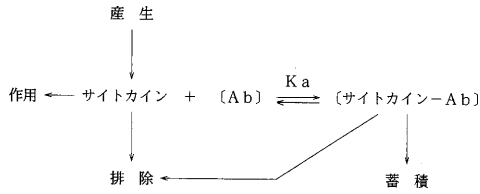
以上のように、線維症性生長因子に結合されたタンパク質に特異的な抗体、特に巨大潜伏性TGF- β_1 コンプレックスに結合した潜伏性関連ペプチド (LAP) は、癒痕化組織形成を減少させながら創傷の治癒を促進する能力を有する。

10

20

30

【図1】



【図2】

作用	産生能	親和性	ターゲット / 分析感度	清浄化速度	平衡到達の $V_{on/off}$
阻害	低い	高い	低い	高い	速い
増強	高い	低い	高い	低い	遅い

【図3】

TGF- $\beta_{1,2}$ に対する中和抗体

1) 抗癒痕化

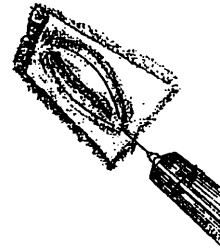
- 初期に高Ab / TGF- β 比で適用
- 高親和性
- 多重エピトープ認識

2) 創傷治癒を促進する等のためのTGF- β 活性の増強

- シャフェロン レザバー
- 後期に低Ab / TGF- β 比で適用
- 低親和性
- 単一エピトープ認識

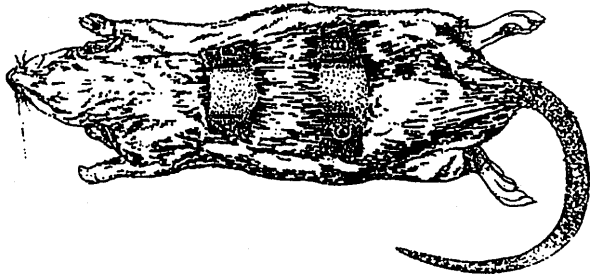
【図4】

充分に深く肉層筋肉まで到達する長さ1cmの標準的な線状切傷



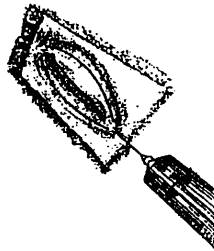
実験モデル

- A: コントロール用切創 (未処理)
- B: 偽性コントロール (PBS)
- C: 実験切創 1 (コントロール用抗体)
- D: 実験切創 2 (中和抗体)



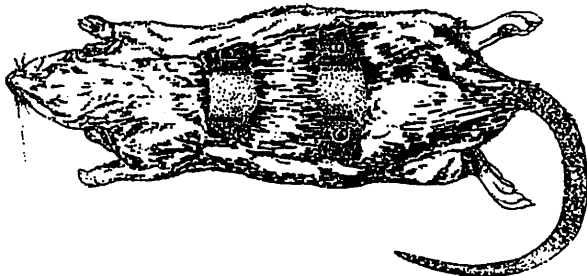
【図5】

充分に深く肉層筋肉まで到達する長さ1cmの標準的な線状切傷



実験モデル

- A: コントロール用切創 (未処理)
- B: 偽性コントロール (PBS/4mM HCl/0.1%BSA)
- C: 実験切創 1 (抗TGF- β_1 または 抗TGF- β_2 または 抗TGF- β_1 +抗TGF- β_2)
- D: 実験切創 2 (TGF- β_1 または TGF- β_2)



フロントページの続き

- (72)発明者 ファーガソン マーク ウィリアム ジェイムズ
イギリス国 マンチェスター エム13 9ピーティアー ケープランド サード ビルディング
(番地なし) デパートメント オブ セル アンド ストラクチュラル バイオロジー ユニヴ
ァーシティ オブ マンチェスター内
- (72)発明者 シャ マンタ
イギリス国 マンチェスター エム20 9エヌエックス ウィジントン ラソム ロード 1
2

審査官 佐久 敬

- (56)参考文献 国際公開第93/019769 (WO, A1)
国際公開第92/017206 (WO, A1)
国際公開第93/010808 (WO, A1)
国際公開第93/019783 (WO, A1)
SHAH M, Control of scarring in adult wounds by neutralising antibody to transforming g
rowth factor , Lancet, 1992年, Vol.339, p.213-214
SATO Y., The mechanism for the activation of latent TGF-beta during co-culture of endo
thelial cells and smooth muscle cells: cell-type specific targeting of latent TGF- t
o smooth muscle cells , The Journal of Cell Biology, 1993年, Vol.123, No.5, p.1249
-1254
TAIPALE J., Latent transforming growth factor- 1 associates to fibroblast extracellu
lar matrix via latent TGF- binding protein, The Journal of Cell Biology, 1994年
1月, Vol,124, No.1-2, p.171-181
ROBERTS,A.B. et al., Mesoderm induction in Xenopus laevis distinguishes between the va
rious TGF- isoforms, Growth Factors, 1990年, Vol.3, No.4, p.277-286
DANIELPOUR,D. et al., Sandwich enzyme-linked immunosorbent assays (SELISAs) quantitate
and distinguish two forms of transforming growth factor-beta (TGF- 1 and TGF- 2) in
complex biological fluids, Growth Factors, 1989年, Vol.2, No.1, p.61-71

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

A61K 39/395
A61P 17/02
C07K 16/22
JMEDIus(JDream2)
JST7580(JDream2)
JSTPlus(JDream2)