

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成19年9月13日(2007.9.13)

【公表番号】特表2007-500721(P2007-500721A)

【公表日】平成19年1月18日(2007.1.18)

【年通号数】公開・登録公報2007-002

【出願番号】特願2006-522099(P2006-522099)

【国際特許分類】

A 6 1 K	39/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/02	(2006.01)
A 6 1 P	37/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	21/04	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/30	(2006.01)
A 6 1 K	39/39	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	37/08	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	39/00	Z
A 6 1 K	39/00	H
A 6 1 K	39/02	
A 6 1 P	37/04	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	25/30	
A 6 1 K	39/39	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	37/02	

A 6 1 K 45/00

【手続補正書】

【提出日】平成19年7月27日(2007.7.27)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

抗原応答を生じさせる方法であって、抗原提示細胞に、前記抗原に対する前記抗原提示細胞の抗原応答を増大させるのに十分な量のアデノシンA<sub>1</sub>受容体活性化因子を in vitro で接觸させることを含む方法。

【請求項2】

抗原応答が免疫応答である、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

抗原応答が適応免疫応答又は先天性免疫応答である、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

免疫応答の増大が、表現型又は遺伝子型として現れる、抗原に対する反応性の増大である、請求項2又は3に記載の方法。

【請求項5】

免疫応答の増大が、抗体価の上昇、抗体親和性の増大、細胞障害性細胞の生成、又は寛容性応答の増大である、請求項2又は3に記載の方法。

【請求項6】

抗原提示細胞が、単球、マクロファージ、樹状細胞、ランゲルハンス細胞、リンパ球、造血幹細胞、末梢血幹細胞、末梢血単核細胞、B細胞、ヴェール細胞、指状嵌入細胞及び卵胞細胞、脾細胞、胸腺細胞、小膠細胞、クッパー細胞、内皮細胞、線維芽細胞、並びに好酸球からなる群から選択される、請求項1～5のいずれかに記載の方法。

【請求項7】

抗原が生きている微生物である、請求項1～6のいずれかに記載の方法。

【請求項8】

抗原が非生物の化合物又は組成物である、請求項1～6のいずれかに記載の方法。

【請求項9】

抗原が、抗体を誘導する抗原決定基である、請求項1～6のいずれかに記載の方法。

【請求項10】

抗原が、ペプチド、タンパク質、脂質、炭水化物、核酸、ムチン、プロテオグリカン、それらの組合せ、及びそれらの誘導体からなる群から選択される、請求項1～6のいずれかに記載の方法。

【請求項11】

抗原が、インターロイキン-1(IL-1)、インターロイキン-2(IL-2)、インターロイキン-3(IL-3)、インターロイキン-4(IL-4)、インターロイキン-5(IL-5)、インターロイキン-6(IL-6)、インターロイキン-7(IL-7)、インターロイキン-8(IL-8)、インターロイキン-9(IL-9)、インターロイキン-10(IL-10)、インターロイキン-11(IL-11)、インターロイキン-12(IL-12)、インターロイキン-13(IL-13)、インターロイキン-15(IL-15)、インターロイキン-16(IL-16)、インターロイキン-17(IL-17)、プロスタグランジン、トロンボキサン、ロイコトリエン、血小板活性化因子(PAF)、リピドA、ホスホリパーゼA<sub>2</sub>、エンドトキシン、ブドウ球菌エンテロトキシンB、I型インターフェロン、II型インターフェロン、腫瘍壞死因子-アル

ファ ( T N F - ) 、トランスフォーミング成長因子 - ベータ ( T G F - ) 、リンホカイン、リンホトキシン、遊走阻止因子、顆粒球 - マクロファージコロニー刺激因子 ( C S F ) 、単球 - マクロファージ C S F 、顆粒球 C S F 、血管上皮増殖因子 ( V E G F ) 、アンジオゲニン、トランスフォーミング成長因子 ( T G F - ) 、熱ショックタンパク質 ( H S P ) 、血液群の糖鎖部分、R h 因子、線維芽細胞増殖因子 ( F G F ) 、好酸球 ( E O S ) 陽イオンタンパク質、E O S 顆粒タンパク質、R A N T E S ( regulated on activation, normal T cell expressed and secreted ) 発現及び分泌される正常 T 細胞中での活性化調節 ) 、ヌクレオチド、ヌクレオシド、D N A 、R N A 、m R N A 、M A R T 、M A G E 、B A G E 、変異体 p 5 3 、チロシナーゼ、アジドチミジン ( A Z T ) 、アンギオスタチン、エンドスタチン、腫瘍、癌、ウイルス感染、細菌感染、真菌感染、非定型細菌の感染、寄生虫感染、原虫感染、自己抗原、同種抗原、移植抗原、移植片抗原、癌胎児性抗原、腫瘍関連ムチン、腫瘍由来ペプチド、腫瘍細胞の溶解物、毒素、死細胞、壊死細胞、リポ多糖類 ( L P S ) 、外毒素、エンテロトキシン、1 , 3 グルカン、ペプチドグリカン、リボタイコ酸、マンノース、フラジェリン、ピリン、糖脂質、ザイモサン、サイトカイン、ケモカイン、免疫複合体、ハプテン、アルコール、薬物、単球遊走因子 ( M C P ) 、M C P - 1 、M C P - 3 、M C P - 4 、M I F 、H M G B 1 、M I P - 1 、M I P - 1 、M I P - 3 、M I P - 5 / ヒト c c サイトカイン - 2 ( H C C 2 ) 、C D 4 0 リガンド ( C D 4 0 L ) 、T R A N C E ( TNF-related activation induced cytokine T N F 関連活性化誘導サイトカイン ) 、F l t 3 リガンド ( F L ) 、c - k i t 、C 5 a 、補体、幹細胞因子 ( S C F ) 、肝細胞増殖因子 ( H G F ) 、マクロファージ由来ケモカイン ( M D C ) 、ストロマ細胞由来因子 - 1 ( S D F - 1 ) 、プリオン、ウシ海綿状脳症タンパク質 ( B S E ) 、前立腺特異抗原 ( P S A ) 、前立腺アルカリホスファターゼ ( P A P ) 、アミロイド前駆体タンパク質 ( A P P ) 、アミロイドベータ ( A b e t a ) 、タウ、異種抗原、スーパー抗原、オボアルブミン、ブタクサ、ハウスタストマイト、植物の花粉、植物分子、昆虫毒素、化学物質、アデノシン A <sub>1</sub> 受容体、P <sub>2</sub> x プリン受容体、B 細胞受容体、T 細胞受容体、抗体、及びそれらの組合せを含む、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の方法。

#### 【請求項 1 2】

抗原提示細胞が少なくとも 1 種のアデノシン A <sub>1</sub> 受容体を発現している、請求項 1 ~ 1 のいずれかに記載の方法。

#### 【請求項 1 3】

抗原提示細胞に、前記抗原提示細胞を初回抗原刺激するのに十分な量の初回抗原刺激作用物質を接触させることにより、前記抗原提示細胞を初回抗原刺激するステップと、前記抗原提示細胞に、前記抗原提示細胞が抗原に対する免疫応答の増大を媒介するよう誘発するのに十分な量の活性化因子を接触させることにより、前記抗原提示細胞を活性化させるステップとをさらに含む、請求項 1 ~ 1 2 のいずれかに記載の方法。

#### 【請求項 1 4】

抗原応答を生じさせる方法が、免疫不全障害、C N S 障害、伝染病、自己免疫疾患、重症筋無力症、クローン病、限局性腸炎、血管炎、糖尿病、腫瘍、癌、物質乱用、多発性硬化症、喘息、接触アレルギー、移植拒絶反応、及びアテローム性動脈硬化症からなる群から選択される疾患を治療するための既知の方法と組み合わされて実施される、請求項 1 ~ 1 3 のいずれかに記載の方法。

#### 【請求項 1 5】

抗原応答を生じさせる方法であって、樹状細胞に、抗原に対する前記樹状細胞の抗原応答を増大させるのに十分な量のアデノシン A <sub>1</sub> 受容体アゴニストを *in vitro* で接触させることを含む方法。

#### 【請求項 1 6】

抗原応答を生じさせる方法であって、抗原提示細胞に、抗原に対する前記抗原提示細胞の抗原応答を増大させるのに十分な形で、アデノシン A <sub>1</sub> 受容体をコードするヌクレオチド配列をトランスフェクトし、又は電気穿孔法で導入することを含む方法。

**【請求項 17】**

ヌクレオチド配列が、ヒトアデノシンA<sub>1</sub>受容体をコードするcDNAである、請求項16に記載の方法。

**【請求項 18】**

細胞障害性細胞によって誘発される細胞障害性応答を増大させる方法であって、前記細胞障害性細胞に、前記細胞障害性細胞の細胞障害性応答を増大させるのに十分な量のアデノシンA<sub>1</sub>受容体活性化因子を*in vitro*で接触させることを含む方法。

**【請求項 19】**

活性化因子が、アデノシンA<sub>1</sub>受容体アゴニスト、シスプラチン、デキサメタゾン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ミトキサントロン、カルバマゼピン、アデノシン受容体アンタゴニスト、アデノシンA<sub>1</sub>受容体をコードするヌクレオチド配列、アロステリックエンハンサー、及びプロテインキナーゼ阻害剤からなる群から選択される、請求項1~18のいずれかに記載の方法。

**【請求項 20】**

細胞障害性応答が、細胞障害性細胞に活性化因子を接触させない場合の細胞障害性応答と比べての、殺腫瘍活性、腫瘍増殖抑制活性、食作用、溶解、及び生体応答調節物質の產生からなる群から選択される生体応答の増大によって示される、請求項18又は19に記載の方法。

**【請求項 21】**

細胞障害性細胞が、ナチュラルキラー細胞、細胞障害性リンパ球、リンホカイン活性化キラー細胞、マクロファージ、クッパー細胞、小膠細胞、樹状細胞、抗体分泌細胞、及びその他のエフェクター分子を分泌する細胞からなる群から選択される、請求項18~20のいずれかに記載の方法。

**【請求項 22】**

細胞障害性細胞が少なくとも1種のアデノシンA<sub>1</sub>受容体を発現する、請求項18~21のいずれかに記載の方法。

**【請求項 23】**

細胞障害性細胞に、前記細胞障害性細胞を初回抗原刺激するのに十分な量の初回抗原刺激作用物質を接触させることにより前記細胞障害性細胞を初回抗原刺激すること、及び前記細胞障害性細胞に、殺腫瘍活性、腫瘍増殖抑制活性、食作用、溶解、及び生体応答調節物質の產生からなる群から選択される、生体応答の増大を前記細胞障害性細胞が媒介するよう誘発するのに十分な量の活性化因子を接触させることにより、前記細胞障害性細胞を活性化させることをさらに含む、請求項18~22のいずれかに記載の方法。

**【請求項 24】**

アデノシンA<sub>1</sub>受容体応答の脱感作を妨げる方法であって、前記抗原提示細胞に、アデノシンA<sub>1</sub>受容体応答の脱感作を妨げることができるタンパク質をコードするヌクレオチド配列をトランスフェクトし、又は電気穿孔法で導入することを含む方法。

**【請求項 25】**

脱感作作用物質が、アデノシンデアミナーゼ、アロステリックエンハンサー、及びプロテインキナーゼ阻害剤からなる群から選択される、請求項24に記載の方法。

**【請求項 26】**

アデノシンA<sub>1</sub>受容体応答の脱感作を妨げることができるタンパク質をコードするヌクレオチド配列が、スピノフィリン、アルカリホスファターゼ、プロテインホスファターゼ1(PPI1)、又はプロテインホスファターゼ2A(PPI2A)の発現の増大をもたらす、請求項24又は25に記載の方法。

**【請求項 27】**

抗原提示細胞が、単球、マクロファージ、樹状細胞、ラングルハンス細胞、リンパ球、造血幹細胞、末梢血幹細胞、末梢血单核細胞、B細胞、ヴェール細胞、指状嵌入及び卵胞細胞、脾細胞、胸腺細胞、小膠細胞、クッパー細胞、内皮細胞、線維芽細胞、並びに好酸球からなる群から選択される、請求項24~26のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 28】

アデノシンA<sub>1</sub>受容体活性化因子を含む、抗原応答を増進するための組成物。

## 【請求項 29】

抗原とアデノシンA<sub>1</sub>受容体活性化因子とを含む、抗原応答を増進するための組成物。

### 【請求項 30】

免疫調節物質をさらに含む、請求項28又は29に記載の組成物。

### 【請求項 3 1】

初回抗原刺激作用物質をさらに含む、請求項28～30のいずれかに記載の組成物。

### 【請求項 3 2】

凍結乾燥される、請求項28～31のいずれかに記載の組成物。

### 【請求項 3 3】

製薬上許容される担体をさらに含む、請求項28～32のいずれかに記載の組成物。

### 【請求項 3 4】

製薬上許容される担体が、水性担体又は固体担体である、請求項28～33のいずれかに記載の組成物。

### 【請求項35】

アジュバントをさらに含む、請求項28～34のいずれかに記載の組成物。

### 【請求項 3 6】

アデノシンA<sub>1</sub>受容体活性化因子が、アデノシンA<sub>1</sub>受容体アゴニスト、シスプラチン、デキサメタゾン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ミトキサントロン、カルバマゼピン、アデノシン受容体アンタゴニスト、アデノシンA<sub>1</sub>受容体をコードするヌクレオチド配列、アロステリックエンハンサー、及びプロテインキナーゼ阻害剤からなる群から選択される、請求項28～35のいずれかに記載の組成物。

### 【請求項 37】

抗原が生きている微生物である、請求項28～36のいずれかに記載の組成物。

### 【請求項 3 8】

抗原が非生物の化合物又は組成物である、請求項 28～36のいずれかに記載の組成物。

### 【請求項 3 9】

抗原が、抗体を誘導する抗原決定基である、請求項28～36のいずれかに記載の組成物。  
【請求項40】

## 抗原がペ

これらの組合せ、及びこれらの誘導体からなる群から選択される、請求項 28～36 のいずれかに記載の組成物。

#### 【請求項 4 1】

抗原が、インターロイキン-1 (IL-1)、インターロイキン-2 (IL-2)、インターロイキン-3 (IL-3)、インターロイキン-4 (IL-4)、インターロイキン-5 (IL-5)、インターロイキン-6 (IL-6)、インターロイキン-7 (IL-7)、インターロイキン-8 (IL-8)、インターロイキン-9 (IL-9)、インターロイキン-10 (IL-10)、インターロイキン-11 (IL-11)、インターロイキン-12 (IL-12)、インターロイキン-13 (IL-13)、インターロイキン-15 (IL-15)、インターロイキン-16 (IL-16)、インターロイキン-17 (IL-17)、プロスタグランジン、トロンボキサン、ロイコトリエン、血小板活性化因子 (PAF)、リピドA、ホスホリパーゼA2、エンドトキシン、ブドウ球菌エンテロトキシンB、I型インターフェロン、II型インターフェロン、腫瘍壊死因子-アルファ (TNF-α)、トランスフォーミング成長因子-ベータ (TGF-β)、リンホカイン、リンホトキシン、遊走阻止因子、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子 (CSF)、単球-マクロファージCSF、顆粒球CSF、血管上皮増殖因子 (VEGF)、アンジオゲニン、トランスフォーミング成長因子 (TGF-γ)、熱ショックタンパク質 (HSP)

H S P )、血液群の糖鎖部分、R h 因子、線維芽細胞増殖因子 ( F G F )、好酸球 ( E O S ) 陽イオンタンパク質、E O S 顆粒タンパク質、R A N T E S ( regulated on activation, normal T cell expressed and secreted ) 発現及び分泌される正常 T 細胞中での活性化調節 )、ヌクレオチド、ヌクレオシド、D N A 、R N A 、m R N A 、M A R T 、M A G E 、B A G E 、変異体 p 5 3 、チロシナーゼ、アジドチミジン ( A Z T )、アンギオスタチン、エンドスタチン、腫瘍、癌、ウイルス感染、細菌感染、真菌感染、非定型細菌の感染、寄生虫感染、原虫感染、自己抗原、同種抗原、移植抗原、移植片抗原、癌胎児性抗原、腫瘍関連ムチン、腫瘍由来ペプチド、腫瘍細胞の溶解物、毒素、死細胞、壞死細胞、リポ多糖類 ( L P S )、外毒素、エンテロトキシン、1 , 3 グルカン、ペプチドグリカン、リポタイコ酸、マンノース、フラジエリン、ピリン、糖脂質、ザイモサン、サイトカイン、ケモカイン、免疫複合体、ハプテン、アルコール、薬物、单球遊走因子 ( M C P )、M C P - 1 、M C P - 3 、M C P - 4 、M I F 、H M G B 1 、M I P - 1 、M I P - 1 、M I P - 3 、M I P - 5 / ヒト c c サイトカイン - 2 ( H C C 2 )、C D 4 0 リガンド ( C D 4 0 L )、T R A N C E ( TNF-related activation induced cytokine T N F 関連活性化誘導サイトカイン )、F 1 t 3 リガンド ( F L )、c - k i t 、C 5 a 、補体、幹細胞因子 ( S C F )、肝細胞増殖因子 ( H G F )、マクロファージ由来ケモカイン ( M D C )、ストロマ細胞由来因子 - 1 ( S D F - 1 )、プリオン、ウシ海綿状脳症タンパク質 ( B S E )、前立腺特異抗原 ( P S A )、前立腺アルカリホスファターゼ ( P A P )、アミロイド前駆体タンパク質 ( A P P )、アミロイドベータ ( A b e t a )、タウ、異種抗原、スーパー抗原、オボアルブミン、ブタクサ、ハウスダストマイト、植物の花粉、植物分子、昆虫毒素、化学物質、アデノシン A <sub>1</sub> 受容体、P <sub>2</sub> x プリン受容体、B 細胞受容体、T 細胞受容体、抗体、及びそれらの組合せを含む、請求項 2 8 ~ 3 6 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 4 2】

免疫原性組成物である、請求項 2 8 ~ 4 1 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 4 3】

抗原提示細胞におけるアデノシン A <sub>1</sub> 受容体シグナル伝達を増強する組成物である、請求項 2 8 ~ 4 1 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 4 4】

抗原提示細胞とエフェクター細胞の間のシグナル伝達を増強する組成物である、請求項 2 8 ~ 4 1 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 4 5】

エフェクター細胞が、単球、マクロファージ、リンパ球、B 細胞、T 細胞、ナチュラルキラー細胞、肥満細胞、好塩基球、好酸球、形質細胞、小膠細胞、クッパー細胞、顆粒球、線維芽細胞、及び内皮細胞からなる群から選択される、請求項 4 4 に記載の組成物。

【請求項 4 6】

脱感作作用物質を含むアデノシン A <sub>1</sub> 受容体応答の脱感作を妨げる組成物である、請求項 2 8 ~ 4 1 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 4 7】

脱感作作用物質が、アデノシンデアミナーゼ、アロステリックエンハンサー、及びプロテインキナーゼ阻害剤からなる群から選択される、請求項 4 6 に記載の組成物。

【請求項 4 8】

脱感作作用物質が、スピノフィリン、アルカリホスファターゼ、プロテインホスファターゼ 1 ( P P 1 )、及びプロテインホスファターゼ 2 A ( P P 2 A ) からなるアデノシン A <sub>1</sub> 受容体応答の脱感作を妨げることができるタンパク質をコードするヌクレオチド配列の発現の増大をもたらす物質からなる群から選択される、請求項 4 6 に記載の組成物。

【請求項 4 9】

抗原提示細胞が、単球、マクロファージ、樹状細胞、ランゲルハンス細胞、リンパ球、造血幹細胞、末梢血幹細胞、末梢血单核細胞、B 細胞、ヴェール細胞、指状嵌入及び卵胞細胞、脾細胞、胸腺細胞、小膠細胞、クッパー細胞、内皮細胞、線維芽細胞、並びに好酸

球からなる群から選択される、請求項43～48のいずれかに記載の組成物。

【請求項50】

請求項28～49のいずれかに記載の組成物を含む薬剤組成物。

【請求項51】

免疫不全障害、CNS障害、伝染病、自己免疫疾患、重症筋無力症、クローン病、限局性腸炎、血管炎、糖尿病、腫瘍、癌、物質乱用、多発性硬化症、喘息、接触アレルギー、移植拒絶反応、及びアテローム性動脈硬化症からなる群から選択される病態を治療するために用いられる、請求項50に記載の薬剤組成物。

【請求項52】

病態が前立腺癌である、請求項51に記載の薬剤組成物。

【請求項53】

アデノシンA<sub>1</sub>受容体欠損に関連する病態の治療に対する対象の反応性を測定する方法であって、抗原提示細胞上でのアデノシンA<sub>1</sub>受容体の発現、親和性、又は機能を測定することを含む方法。

【請求項54】

対象の抗原提示細胞をin vivoでイメージングする方法であって、

(a) 対象から抗原提示細胞の試料を採取すること、及び

(b) 前記抗原提示細胞を、放射標識したアデノシンA<sub>1</sub>受容体リガンド、又はアデノシンA<sub>1</sub>受容体をコードする放射標識したヌクレオチド配列で標識すること、及び次いで

(c) 標識した前記抗原提示細胞を、放射線画像を提供するのに有効な量で前記対象に投与することを含む方法。

【請求項55】

抗原提示細胞を初回抗原刺激するのに十分な量の初回抗原刺激作用物質を接触させることにより、前記抗原提示細胞を初回抗原刺激することをさらに含む、請求項54に記載の方法。

【請求項56】

抗原提示細胞を対象においてin vivoでイメージングする方法であって、

(a) 対象から抗原提示細胞の試料を採取すること、及び

(b) 前記抗原提示細胞に、バイオセンサーが放射標識されていないという条件で、前記抗原提示細胞上の特異的標的を認識する前記バイオセンサーを接触させることを含む方法。

【請求項57】

特異的標的がアデノシンA<sub>1</sub>受容体である、請求項56に記載の方法。

【請求項58】

特異的標的がアデノシンA<sub>1</sub>受容体の細胞外ドメインである、請求項56に記載の方法。

【請求項59】

アデノシンA<sub>1</sub>受容体欠損に関連する病態の治療に対する対象の反応性を測定するための診断キットであって、前記対象の抗原提示細胞上でのアデノシンA<sub>1</sub>受容体の発現、親和性、又は機能を測定するための少なくとも1種の試薬と、アデノシンA<sub>1</sub>受容体欠損に関連する病態の治療に対する前記対象の反応性を評価するための説明書とを含み、少なくとも1種の試薬と説明書が容器に同封されている診断キット。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0007】

本発明の一態様は、抗原応答を生じさせる方法に関するものであり、この方法は、抗原提示細胞に、抗原に対する抗原提示細胞の抗原応答を増大させるのに十分な量のアデノシ

ン A<sub>1</sub> 受容体活性化因子 (activating agent) を接触させることを含む。さらに、抗原応答が免疫応答である前記方法や、抗原応答が適応免疫応答又は先天性免疫応答である前記方法や、免疫応答の増大が、表現型又は遺伝子型として現れる、抗原に対する反応性の増大である前記方法や、免疫応答の増大が、抗体価の上昇、抗体親和性の増大、細胞障害性細胞の生成、又は寛容原性応答の増大である前記方法や、抗原提示細胞が、単球、マクロファージ、樹状細胞、ランゲルハンス細胞、リンパ球、造血幹細胞、末梢血幹細胞、末梢血単核細胞、B 細胞、ヴェール細胞、指状嵌入細胞及び卵胞細胞、脾細胞、胸腺細胞、小膠細胞、クッパー細胞、内皮細胞、線維芽細胞、並びに好酸球からなる群から選択される前記方法や、抗原が生きている微生物である前記方法や、抗原が非生物の化合物又は組成物である前記方法や、抗原が、抗体を誘導する抗原決定基である前記方法や、抗原が、ペプチド、タンパク質、脂質、炭水化物、核酸、ムチン、プロテオグリカン、それらの組合せ、及びそれらの誘導体からなる群から選択される前記方法や、抗原が、インターロイキン - 1 (IL - 1)、インターロイキン - 2 (IL - 2)、インターロイキン - 3 (IL - 3)、インターロイキン - 4 (IL - 4)、インターロイキン - 5 (IL - 5)、インターロイキン - 6 (IL - 6)、インターロイキン - 7 (IL - 7)、インターロイキン - 8 (IL - 8)、インターロイキン - 9 (IL - 9)、インターロイキン - 10 (IL - 10)、インターロイキン - 11 (IL - 11)、インターロイキン - 12 (IL - 12)、インターロイキン - 13 (IL - 13)、インターロイキン - 15 (IL - 15)、インターロイキン - 16 (IL - 16)、インターロイキン - 17 (IL - 17)、プロスタグランдин、トロンボキサン、ロイコトリエン、血小板活性化因子 (PAF)、リピド A、ホスホリパーゼ A<sub>2</sub>、エンドトキシン、ブドウ球菌エンテロトキシン B、I 型インターフェロン、II 型インターフェロン、腫瘍壞死因子 - アルファ (TNF - )、トランシスフォーミング成長因子 - ベータ (TGF - )、リンホカイン、リンホトキシン、遊走阻止因子、顆粒球 - マクロファージコロニー刺激因子 (CSF)、単球 - マクロファージ CSF、顆粒球 CSF、血管上皮増殖因子 (VEGF)、アンジオゲニン、トランシスフォーミング成長因子 (TGF - )、熱ショックタンパク質 (HSP)、血液群の糖鎖部分、Rh 因子、線維芽細胞増殖因子 (FGF)、好酸球 (EOS) 陽イオンタンパク質、EOS 顆粒タンパク質、RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted) 発現及び分泌される正常 T 細胞中の活性化調節)、ヌクレオチド、ヌクレオシド、DNA、RNA、mRNA、MART、MAGE、BAGE、変異体 p53、チロシナーゼ、アジドチミジン (AZT)、アンギオスタチン、エンドスタチン、腫瘍、癌、ウイルス感染、細菌感染、真菌感染、非定型細菌の感染、寄生虫感染、原虫感染、自己抗原、同種抗原、移植抗原、移植片抗原、癌胎児性抗原、腫瘍関連ムチン、腫瘍由来ペプチド、腫瘍細胞の溶解物、毒素、死細胞、壞死細胞、リポ多糖類 (LPS)、外毒素、エンテロトキシン、1,3 グルカン、ペプチドグリカン、リポタイコ酸、マンノース、フラジエリン、ピリン、糖脂質、ザイモサン、サイトカイン、ケモカイン、免疫複合体、ハプテン、アルコール、薬物、単球遊走因子 (MCP)、MCP - 1、MCP - 3、MCP - 4、MIF、HMGB1、MIP - 1、MIP - 1、MIP - 3、MIP - 5 / ヒト c c サイトカイン - 2 (HCC2)、CD40 リガンド (CD40L)、TRANCE (TNF-related activation induced cytokine TNF 関連活性化誘導サイトカイン)、F1t3 リガンド (FL)、c-kit、C5a、補体、幹細胞因子 (SCF)、肝細胞増殖因子 (HGF)、マクロファージ由来ケモカイン (MDC)、ストロマ細胞由来因子 - 1 (SDF - 1)、プリオン、ウシ海綿状脳症タンパク質 (BSE)、前立腺特異抗原 (PSA)、前立腺アルカリホスファターゼ (PAP)、アミロイド前駆体タンパク質 (APP)、アミロイドベータ (Abeta)、タウ、異種抗原、スーパー抗原、オボアルブミン、ブタクサ、ハウスダストマイト、植物の花粉、植物分子、昆虫毒素、化学物質、アデノシン A<sub>1</sub> 受容体、P<sub>2</sub>X プリン受容体、B 細胞受容体、T 細胞受容体、抗体、及びそれらの組合せを含む前記方法や、抗原提示細胞が少なくとも 1 種のアデノシン A<sub>1</sub> 受容体を発現している前記方法や、接触させるステップを *in vitro* で実施する前記方法や、接触させるステップを *in vivo* で実施する前記方法や、抗原提示細胞に、前記抗

原提示細胞を初回抗原刺激するのに十分な量の初回抗原刺激作用物質を接觸させることにより、前記抗原提示細胞を初回抗原刺激するステップと、前記抗原提示細胞に、前記抗原提示細胞が抗原に対する免疫応答の増大を媒介するよう誘発するのに十分な量の活性化因子を接觸させることにより、前記抗原提示細胞を活性化させるステップとをさらに含む前記方法や、抗原応答を生じさせる方法が、免疫不全障害、CNS障害、伝染病、自己免疫疾患、重症筋無力症、クローニ病、限局性腸炎、血管炎、糖尿病、腫瘍、癌、物質乱用、多発性硬化症、喘息、接觸アレルギー、移植拒絶反応、及びアテローム性動脈硬化症からなる群から選択される疾患を治療するための既知の方法と組み合わされて実施される前記方法に関する。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0008】

本発明の別の態様は、抗原応答を哺乳動物対象で生じさせる方法に関するものであり、抗原に対する前記対象の抗原応答を増大させるのに十分な量の前記抗原と併用して、前記対象にアデノシンA<sub>1</sub>受容体アゴニストを投与することを含む。さらに、アデノシンA<sub>1</sub>受容体アゴニストを投与するステップが、抗原を投与するステップと同時に実施される前記方法や、アデノシンA<sub>1</sub>受容体アゴニストを投与するステップが、抗原を投与するステップと順次に実施される前記方法や、樹状細胞に、抗原に対する前記樹状細胞の抗原応答を増大させるのに十分な量のアデノシンA<sub>1</sub>受容体アゴニストを接觸させることを含む方法に関する。また本発明の別の態様は、抗原応答を生じさせる方法に関するものであり、この方法は、抗原提示細胞に、抗原に対する抗原提示細胞の抗原応答を増大させるのに十分な形で、アデノシンA<sub>1</sub>受容体をコードするヌクレオチド配列をトランスフェクトし、又は電気穿孔法で導入することを含む。さらに、ヌクレオチド配列が、ヒトアデノシンA<sub>1</sub>受容体をコードするcDNAである前記方法に関する。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0009

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0009】

本発明のさらなる態様は、細胞障害性細胞によって誘発される細胞障害性応答を増大させる方法に関するものであり、この方法は、この細胞障害性細胞に、細胞障害性細胞の細胞障害性応答を増大させるのに十分な量のアデノシンA<sub>1</sub>受容体活性化因子を接觸させることを含む。さらに、活性化因子が、アデノシンA<sub>1</sub>受容体アゴニスト、シスプラチン、デキサメタゾン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ミトキサントロン、カルバマゼピン、アデノシン受容体アンタゴニスト、アデノシンA<sub>1</sub>受容体をコードするヌクレオチド配列、アロステリックエンハンサー、及びプロテインキナーゼ阻害剤からなる群から選択される前記方法や、細胞障害性応答が、細胞障害性細胞に活性化因子を接觸させない場合の細胞障害性応答と比べての、殺腫瘍活性、腫瘍増殖抑制活性、食作用、溶解、及び生体応答調節物質の產生からなる群から選択される生体応答の増大によって示される前記方法や、細胞障害性細胞が、ナチュラルキラー細胞、細胞障害性リンパ球、リンホカイン活性化キラー細胞、マクロファージ、クッパー細胞、小膠細胞、樹状細胞、抗体分泌細胞、及びその他のエフェクター分子を分泌する細胞からなる群から選択される前記方法や、細胞障害性細胞が少なくとも1種のアデノシンA<sub>1</sub>受容体を発現する前記方法や、細胞障害性細胞に、前記細胞障害性細胞を初回抗原刺激するのに十分な量の初回抗原刺激作用物質を接觸させることにより前記細胞障害性細胞を初回抗原刺激すること、及び前記細胞障害性細胞に、殺腫瘍活性、腫瘍増殖抑制活性、食作用、溶解、及び生体応答調節物質の產生から

なる群から選択される、生体応答の増大を前記細胞障害性細胞が媒介するよう誘発するのに十分な量の活性化因子を接觸させることにより、前記細胞障害性細胞を活性化させることをさらに含む前記方法に関する。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0010】

本発明の追加の態様は、抗原提示細胞におけるアデノシンA<sub>1</sub>受容体シグナル伝達を増強する方法に関するものであり、この方法は、この抗原提示細胞に、抗原提示細胞におけるアデノシンA<sub>1</sub>受容体シグナル伝達を増強するのに十分な量の活性化因子を投与することを含む。さらに、抗原提示細胞が、単球、マクロファージ、樹状細胞、ランゲルハンス細胞、リンパ球、造血幹細胞、末梢血幹細胞、末梢血单核細胞、B細胞、ヴェール細胞、指状嵌入及び卵胞細胞、脾細胞、胸腺細胞、小膠細胞、クッパー細胞、内皮細胞、線維芽細胞、並びに好酸球からなる群から選択される前記方法や、アデノシンA<sub>1</sub>受容体シグナル伝達を増強する方法であって、抗原提示細胞におけるアデノシンA<sub>1</sub>受容体欠損を是正することを含み、前記抗原提示細胞に、抗原提示細胞の原形質膜上のアデノシンA<sub>1</sub>受容体数を増加させるのに十分な量の活性化因子を投与することをさらに含む前記方法や、活性化因子が、アデノシンA<sub>1</sub>受容体アゴニスト、シスプラチン、デキサメタゾン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ミトキサントロン、カルバマゼピン、アデノシン受容体アンタゴニスト、アデノシンA<sub>1</sub>受容体をコードするヌクレオチド配列、細胞を虚血状態にすること、アロステリックエンハンサー、及びプロテインキナーゼ阻害剤からなる群から選択される前記方法や、アデノシンA<sub>1</sub>受容体シグナル伝達を増強する方法であって、抗原提示細胞におけるアデノシンA<sub>1</sub>受容体欠損を是正することを含み、前記抗原提示細胞におけるアデノシンA<sub>1</sub>受容体の発現を遺伝的に改変することをさらに含む前記方法や、アデノシンA<sub>1</sub>受容体シグナル伝達を増強する方法であって、抗原提示細胞におけるアデノシンA<sub>1</sub>受容体欠損を是正することを含み、前記抗原提示細胞におけるアデノシンA<sub>1</sub>受容体の発現を化学的に改変することをさらに含む前記方法に関する。また、本発明の追加の態様としては、抗原提示細胞とエフェクター細胞の間のシグナル伝達を増強する方法に関するものであり、この方法は、前記抗原提示細胞と前記エフェクター細胞の間のシグナル伝達を増強するのに十分な量の活性化因子を投与することを含む。さらに、抗原提示細胞が、単球、マクロファージ、樹状細胞、ランゲルハンス細胞、リンパ球、造血幹細胞、末梢血幹細胞、末梢血单核細胞、B細胞、ヴェール細胞、指状嵌入及び卵胞細胞、脾細胞、胸腺細胞、小膠細胞、クッパー細胞、内皮細胞、線維芽細胞、並びに好酸球からなる群から選択される前記方法や、エフェクター細胞が、単球、マクロファージ、リンパ球、B細胞、T細胞、ナチュラルキラー細胞、肥満細胞、好塩基球、好酸球、形質細胞、小膠細胞、クッパー細胞、顆粒球、線維芽細胞、及び内皮細胞からなる群から選択される前記方法や、活性化因子が、アデノシンA<sub>1</sub>受容体アゴニスト、シスプラチン、デキサメタゾン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ミトキサントロン、カルバマゼピン、アデノシン受容体アンタゴニスト、アデノシンA<sub>1</sub>受容体をコードするヌクレオチド配列、アロステリックエンハンサー、及びプロテインキナーゼ阻害剤からなる群から選択される前記方法や、活性化因子が抗原の存在下で投与される前記方法や、活性化因子が抗原の非存在下で投与される前記方法に関する。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0011】

本発明のさらなる態様は、アデノシンA<sub>1</sub>受容体応答の脱感作を妨げる方法に関するものであり、この方法は、(a)抗原提示細胞に、前記抗原提示細胞におけるアデノシンA<sub>1</sub>受容体応答の脱感作を妨げるのに十分な量の脱感作作用物質を投与すること、又は(b)前記抗原提示細胞に、アデノシンA<sub>1</sub>受容体応答の脱感作を妨げることができるタンパク質をコードするヌクレオチド配列をトランスフェクトし、又は電気穿孔法で導入することを含む。さらに、脱感作作用物質が、アデノシンデアミナーゼ、アロステリックエンハンサー、及びプロテインキナーゼ阻害剤からなる群から選択される前記方法や、アデノシンA<sub>1</sub>受容体応答の脱感作を妨げることができるタンパク質をコードするヌクレオチド配列が、スピノフィリン、アルカリホスファターゼ、プロテインホスファターゼ1(PP1)、又はプロテインホスファターゼ2A(PP2A)の発現の増大をもたらす前記方法や、抗原提示細胞が、単球、マクロファージ、樹状細胞、ランゲルハンス細胞、リンパ球、造血幹細胞、末梢血幹細胞、末梢血单核細胞、B細胞、ヴェール細胞、指状嵌入及び卵胞細胞、脾細胞、胸腺細胞、小膠細胞、クッパー細胞、内皮細胞、線維芽細胞、並びに好酸球からなる群から選択される前記方法に関する。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0012

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0012】

本発明の別の態様は、(i)抗原、及び(ii)活性化因子を含む、組成物及び薬剤組成物に関する。さらに、免疫調節物質をさらに含む前記組成物や、初回抗原刺激作用物質をさらに含む前記組成物や、凍結乾燥される前記組成物や、製薬上許容される担体をさらに含む前記組成物や、製薬上許容される担体が、水性担体又は固体担体である前記組成物や、アジュvantをさらに含む前記組成物や、免疫原性組成物である前記組成物に関する。また本発明の別の態様は、上記組成物を含む薬剤組成物に関する。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0015】

本発明のさらなる態様は、本明細書に記載の病態を治療する方法に関する。具体的には、免疫不全障害、CNS障害、伝染病、自己免疫疾患、重症筋無力症、クローン病、限局性腸炎、血管炎、糖尿病、腫瘍、癌、物質乱用、多発性硬化症、喘息、接触アレルギー、移植拒絶反応、及びアテローム性動脈硬化症からなる群から選択される病態を治療するための方法であって、対象に、前記病態を治療するのに十分な量の前記組成物を対象に投与することを含む方法や病態が前立腺癌である前記方法に関する。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

本発明の別の態様は、対象の抗原提示細胞をin vivoでイメージングする方法に関するものであり、この方法は、(a)対象から抗原提示細胞の試料を採取すること、(b)前記抗原提示細胞を、放射標識したアデノシンA<sub>1</sub>受容体リガンド、又はアデノシンA<sub>1</sub>受容体をコードする放射標識したヌクレオチド配列で標識すること、及び次いで(c)前記標識した抗原提示細胞を、放射線画像を提供するのに有効な量で対象に投与することを含む。さらに、抗原提示細胞を初回抗原刺激するのに十分な量の初回抗原刺激作用物質を接

触させることにより、前記抗原提示細胞を初回抗原刺激することをさらに含む前記方法に関する。

【手続補正 10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0018

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0018】

本発明のさらなる態様は、抗原提示細胞を対象において *in vivo* でイメージングする方法に関するものであり、この方法は、(a) 対象から抗原提示細胞の試料を採取すること、(b) 抗原提示細胞に、バイオセンサーが放射標識されていないという条件で、抗原提示細胞上の特異的標的を認識するバイオセンサーを接触させることを含む。さらに、特異的標的がアデノシン A<sub>1</sub> 受容体である前記方法や、特異的標的がアデノシン A<sub>1</sub> 受容体の細胞外ドメインである前記方法に関する。