

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

WO2006/051987

発行日 平成20年5月29日(2008.5.29)

(43) 国際公開日 平成18年5月18日(2006.5.18)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/357 (2006.01)	A 6 1 K 31/357	2 G 0 4 5
A 6 1 K 36/28 (2006.01)	A 6 1 K 35/78 T	4 C 0 8 6
A 6 1 P 37/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/00	4 C 0 8 8
A 6 1 P 5/30 (2006.01)	A 6 1 P 5/30	
A 6 1 P 15/06 (2006.01)	A 6 1 P 15/06	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 31 頁) 最終頁に続く

出願番号	特願2006-545068 (P2006-545068)	(71) 出願人	504401709 株式会社ピリオドック 東京都港区南青山5-12-2
(21) 国際出願番号	PCT/JP2005/020958	(74) 代理人	100115255 弁理士 辻丸 光一郎
(22) 国際出願日	平成17年11月15日(2005.11.15)	(74) 代理人	100129137 弁理士 中山 ゆみ
(31) 優先権主張番号	特願2004-331230 (P2004-331230)	(72) 発明者	小杉 好紀 東京都世田谷区羽根木1-3-2
(32) 優先日	平成16年11月15日(2004.11.15)	(72) 発明者	黒田 雅彦 東京都三鷹市下連雀5-9-8
(33) 優先権主張国	日本国(JP)	Fターム(参考)	2G045 AA40 DA12 DA13 DA14 FB01 FB02

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 エストロゲン依存性疾患、プロスタグランジンD (PGD) 依存性婦人疾患、免疫疾患、癌及び血管新生抑制のための新規医薬品

(57) 【要約】

エストロゲン依存性疾患、プロスタグランジンD (PGD) 依存性婦人疾患、免疫疾患、癌及び血管新生抑制のための医薬品を提供する。本発明の医薬品は、エストロゲン依存性疾患、PGD依存性婦人疾患、免疫疾患、癌及び血管新生抑制からなる群から選択される少なくとも一つのための医薬品であって、ヒスタミン放出因子(HRF)活性抑制成分を含むことを特徴とする。HRF活性を抑制することにより、例えば、IL-1 β 受容体及び17 β 水酸化ステロイド脱水素酵素(HSD)等の遺伝子の発現が抑制されるため、これによりエストロゲン活性が抑制され、エストロゲン依存性疾患を予防、治療又は改善できる。前記HRF活性抑制成分として、アルテミシニンを使用することが好ましい。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

エストロゲン依存性疾患、プロスタグランジンD (PGD) 依存性婦人疾患、免疫疾患、癌及び血管新生抑制からなる群から選択される少なくとも一つのための医薬品であって、ヒスタミン放出因子 (HRF) 活性抑制成分を含む医薬品。

【請求項 2】

前記 HRF 活性抑制成分が、アルテミシニン及びその誘導体又は合成物からなる群から選択される請求の範囲 1 記載の医薬品。

【請求項 3】

前記 HRF 活性抑制成分が、青蒿である請求の範囲 1 記載の医薬品。

10

【請求項 4】

前記エストロゲン依存性疾患が、月経困難症、不妊症、流産、子宮内膜症、子宮腺筋症、子宮筋腫、卵巣チョコレート嚢胞、卵巣癌、乳癌、子宮体癌、子宮頸癌、月経前症候群 (PMS)、冠動脈心疾患、脂質代謝異常及び甲状腺機能異常からなる群から選択される請求の範囲 1 記載の医薬品。

【請求項 5】

前記 PGD 依存性婦人疾患が、不妊症、着床障害及び流産からなる群から選択される請求の範囲 1 記載の医薬品。

【請求項 6】

前記免疫疾患が、食物アレルギー、薬物アレルギー、花粉アレルギー、虫によるアレルギー、喘息、鼻炎、痰麻疹、アナフィラキシー、アレルギー性気管支拡張症、花粉症、寒冷じん麻疹及びアトピー性皮膚炎からなる群から選択される請求の範囲 1 記載の医薬品。

20

【請求項 7】

HRF 活性抑制成分又は HRF 活性増強成分をスクリーニングする方法であって、 17β 水酸化ステロイド脱水素酵素 (HSD) 遺伝子、 $IL-1\beta$ 遺伝子、 $IL-1\beta$ 受容体遺伝子、Wnt 遺伝子、SMAD 遺伝子、リポカリン型 PGD 合成酵素遺伝子、Ras 遺伝子、MEK 遺伝子、ホスホリパーゼ C (PLC) 遺伝子、高親和性 IgE 受容体 (FcεRI) 遺伝子、KDR 遺伝子及びトランスフォーミング成長因子 β (TGF- β) 遺伝子からなる群から選択される遺伝子の発現量を測定して HRF 活性抑制成分又は HRF 活性増強成分を選択する工程を含むスクリーニング方法。

30

【請求項 8】

エストロゲン依存性疾患、PGD 依存性婦人疾患、免疫疾患、癌及び血管新生抑制からなる群から選択される少なくとも一つのための医薬品、特定保健用食品、栄養機能食品又は一般食品のスクリーニングに使用する請求の範囲 7 記載のスクリーニング方法。

【請求項 9】

請求の範囲 8 記載のスクリーニング方法に使用するマイクロアレイであって、 17β HSD 遺伝子、 $IL-1\beta$ 遺伝子、 $IL-1\beta$ 受容体遺伝子、Wnt 遺伝子、SMAD 遺伝子、リポカリン型 PGD 合成酵素遺伝子、Ras 遺伝子、MEK 遺伝子、PLC 遺伝子、FcεRI 遺伝子、KDR 遺伝子及び TGF- β 遺伝子からなる群から選択される遺伝子の発現を検出するためのプローブとして使用可能なポリヌクレオチドのスポットが配置されたマイクロアレイ。

40

【請求項 10】

請求の範囲 8 記載のスクリーニング方法に使用するスクリーニングキットであって、前記請求の範囲 9 記載のマイクロアレイを含むキット。

【請求項 11】

エストロゲン依存性疾患、PGD 依存性婦人疾患、免疫疾患、癌及び血管新生抑制からなる群から選択される少なくとも一つのための医薬品、特定保健用食品、栄養機能食品又は一般食品の製造方法であって、請求の範囲 7 記載のスクリーニング方法により HRF 活性抑制成分を選択する工程を含む製造方法。

【請求項 12】

50

エストロゲン依存性疾患、P G D依存性婦人疾患、免疫疾患及び癌からなる群から選択される疾患の易罹患性を判定する方法であって、被験者の生体試料における17βHSD遺伝子、IL-1β遺伝子、IL-1β受容体遺伝子、W n t遺伝子、SMAD遺伝子、リポカリン型P G D合成酵素遺伝子、R a s遺伝子、MEK遺伝子、PLC遺伝子、F c ε R I遺伝子及びT G F - β遺伝子からなる群から選択される遺伝子の発現量を測定する測定工程、前記測定値と正常生体試料のそれとを比較し、これによりH R F依存度を判断する判断工程、及び、前記H R F依存度により前記疾患の易罹患性を判定する判定工程を含む判定方法。

【請求項13】

請求の範囲12記載の判定方法に使用するマイクロアレイであって、17βHSD遺伝子、IL-1β遺伝子、IL-1β受容体遺伝子、W n t遺伝子、SMAD遺伝子、リポカリン型P G D合成酵素遺伝子、R a s遺伝子、MEK遺伝子、PLC遺伝子、F c ε R I遺伝子及びT G F - β遺伝子からなる群から選択される遺伝子の発現を検出するためのプローブとして使用可能なポリヌクレオチドのスポットが配置されたマイクロアレイ。 10

【請求項14】

請求の範囲12記載の判定方法に使用するキットであって、前記請求の範囲13記載のマイクロアレイを含むキット。

【請求項15】

血管新生の判定方法であって、生体試料におけるH R F活性を測定し、前記測定値と正常生体試料のそれとを比較することにより血管新生の有無を判断することを含む判定方法。 20

【請求項16】

エストロゲン依存性疾患、P G D依存性婦人疾患、免疫疾患及び癌からなる群から選択される疾患の治療、予防又は改善、又は、血管新生の抑制方法であって、H R F活性を抑制することを含む方法。

【請求項17】

H R F活性を抑制するために、アルテミシニン及びその誘導体又は合成物からなる群から選択される少なくとも一つを投与することを含む請求の範囲16記載の方法。

【請求項18】

H R F活性を抑制するために、青蒿を投与することを含む請求の範囲16記載の方法。 30

【請求項19】

前記疾患が、エストロゲン依存性疾患であって、IL-1β遺伝子、IL-1β受容体遺伝子、17βHSD遺伝子、W n t遺伝子、SMAD遺伝子、T G F - β遺伝子、R a s遺伝子、MEK遺伝子及びK D R遺伝子からなる群から選択される遺伝子の発現量及び/又はアロマターゼ活性を測定することにより、前記測定結果に応じて治療方法を選択することを含む請求の範囲16記載の方法。

【請求項20】

さらに、下記(a)から(d)の少なくとも一つを阻害することを含む請求の範囲19記載の方法。

(a) IL-1β遺伝子、IL-1β受容体遺伝子及び17βHSD遺伝子からなる群から選択される遺伝子の発現。 40

(b) W n t遺伝子の発現抑制。

(c) SMAD遺伝子及びT G F - β遺伝子の少なくとも一方の発現。

(d) アロマターゼ活性。

【請求項21】

前記(a)が、IL-1β遺伝子及びIL-1β受容体遺伝子の少なくとも一方の発現ならびに17βHSD遺伝子の発現である請求の範囲20記載の方法。

【請求項22】

前記(c)が、SMAD遺伝子及びT G F - β遺伝子の双方である請求の範囲20記載の方法。

【請求項 2 3】

前記疾患が、P G D 依存性婦人疾患であって、リポカリン型 P G D 合成酵素遺伝子の発現量を測定し、前記発現量に応じて治療方法を選択することを含む請求の範囲 1 6 記載の方法。

【請求項 2 4】

さらに、プロスタグランジン製剤を投与することを含む請求の範囲 2 3 記載の方法。

【請求項 2 5】

さらに、P G D 活性を促進させることを含む請求の範囲 2 3 記載の方法。

【請求項 2 6】

前記疾患が、免疫疾患であって、F c ε R I 遺伝子、R a s 遺伝子、M E K 遺伝子及び P L C 遺伝子からなる群から選択される遺伝子の発現量を測定し、前記発現量に応じて治療方法を選択することを含む請求の範囲 1 6 記載の方法。

【請求項 2 7】

さらに、R a s 遺伝子、M E K 遺伝子及び F c ε R I 遺伝子からなる群から選択される遺伝子の発現を抑制することを含む請求の範囲 2 6 記載の方法。

【請求項 2 8】

血管新生を抑制する方法であって、さらに、K D R 遺伝子、I L - 1 β 遺伝子及び T G F - β 遺伝子からなる群から選択される遺伝子の発現を抑制することを含む請求の範囲 1 6 記載の方法。

【請求項 2 9】

エストロゲン依存性疾患、P G D 依存性婦人疾患、免疫疾患、癌及び血管新生抑制からなる群から選択される少なくとも一つのための医薬品製造のためのアルテミシニン及びその誘導体又は合成物からなる群から選択される少なくとも一つの使用。

【請求項 3 0】

前記アルテミシニンが、青蒿由来である請求の範囲 2 9 記載の使用。

【請求項 3 1】

エストロゲン依存性疾患、P G D 依存性婦人疾患、免疫疾患、癌及び血管新生抑制からなる群から選択される少なくとも一つのためのアルテミシニン及びその誘導体又は合成物の使用。

【請求項 3 2】

前記アルテミシニンが、青蒿由来である請求の範囲 3 1 記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、エストロゲン依存性疾患、プロスタグランジン D (P G D) 依存性婦人疾患、免疫疾患、癌及び血管新生抑制のための新規医薬品に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

1 9 8 0 年代から開始されたヒトゲノム解読プロジェクトによって、ヒトの遺伝子解読が進み、それに伴い、疾患と遺伝子との関連が明らかになりつつある。これを受け、医学の分野では、疾患の分子メカニズムの解明と、それに基づいた予防法及び治療法の確立が急速に進展している。生体内において、ある分子メカニズム (分子カスケード) が明らかになると、そのカスケードを阻害若しくは増強させることにより、疾患の予防と治療が可能になる。

【0 0 0 3】

一方、子宮内膜症をはじめとするエストロゲン依存性疾患、不妊症、免疫疾患及び癌は、様々な遺伝子が関与する複合症であると考えられている。したがって、これらの疾患の分子カスケードが明らかになれば、その予防及び治療のための医薬品の開発が可能となる。また、血管新生は、様々な疾患に関係し、その抑制技術や増強技術の開発が求められている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

そこで、本発明は、エストロゲン依存性疾患、プロスタグランジンD (PGD) 依存性婦人疾患、免疫疾患、癌及び血管新生抑制のための医薬品の提供を、その目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0005】

前記目的を達成するために、本発明の医薬品は、エストロゲン依存性疾患、PGD依存性婦人疾患、免疫疾患、癌及び血管新生抑制からなる群から選択される少なくとも一つのための医薬品であって、ヒスタミン放出因子 (HRF: IgE-dependent histamine-releasing factor、別名TCTP: Translationally controlled tumor protein) 活性抑制成分を含むことを特徴とする。

【発明の効果】

【0006】

本発明者等は、下記(A)～(I)といったHRFを起点とする分子カスケードを解明した。このカスケードによると、エストロゲン依存性疾患、PGD依存性婦人疾患、免疫疾患およびある種の癌などの悪性腫瘍は、HRFを起点として生じることが分かり、このカスケードにおいて、いずれかの段階で、関連する分子の発現を増強若しくは抑制すれば、前述の疾患の予防、改善および治療が可能となる。

(A) HRFの活性増強によりインターロイキン-1 β 受容体 (IL-1 β 受容体、IL-1 β R) 及び17 β 水酸化ステロイド脱水素酵素 (17 β HSD) の少なくとも一方の遺伝子の発現が増強し、これによりエストロゲン活性が増強するカスケード。

(B) HRFの活性増強によりWnt遺伝子の発現が抑制され、これによりアロマトラーゼ活性が増強し、エストロゲン活性が増強するカスケード。

(C) HRFの活性増強により、SMAD遺伝子又はトランスフォーミング成長因子 β (TGF- β) 遺伝子の発現が増強するカスケード。

(D) HRFの活性増強によりリポカリン型PGD合成酵素遺伝子の発現が抑制するカスケード。

(E) HRFの活性増強によりRas遺伝子の発現が増強するカスケード。

(F) HRFの活性増強によりMEK (MAPキナーゼ・キナーゼ) 遺伝子の発現が増強するカスケード。

(G) HRFの活性増強によりPLC (ホスホリパーゼC) 遺伝子の発現が増強するカスケード。

(H) HRFの活性増強により高親和性IgE受容体 (Fc ϵ R1) 遺伝子の発現が抑制するカスケード。

(I) HRFの活性増強によりKDR (kinase insert domain receptor) 遺伝子の発現が増強するカスケード。

【0007】

すなわち、本発明の医薬品は、HRF活性抑制成分を含むため、これにより前記遺伝子の発現が抑制又は増強され、前述の疾患の予防、改善及び治療等が可能となる。また、前記HRF活性抑制成分により、例えば、KDR、TGF- β 及びIL-1 β 等の血管新生に関する遺伝子の発現等が抑制又は増強されるため、血管新生を抑制することができる。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】 図1は、HRFを起点とする分子カスケードの説明図である。

【図2】 図2は、本発明の実施例において使用したアルテミシニン製剤のLC-MSでの総イオンクロマトグラムである

【図3】 図3は、前記アルテミシニン製剤の相対保持時間3.42分のMSパターンである。

【図4】 図4は、本発明の実施例において作成した検量線のグラフである。

【図5】 図5は、本発明の実施例におけるアルテミシニンを投与することによりHRFの活性が抑制されたことを示すグラフである。

【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

前記HRFを起点とする分子カスケードを、図1に示す。図示のように、ダイオキシン(TCDD)が、HRFを標的にすることは知られていたが、その下流において、エストロゲン依存性疾患、PGD依存性婦人疾患、免疫疾患及び血管新生に関与していることを明らかにしたのは、本発明者等が初めてである。

【0010】

図示のように、HRF活性を促進させると、IL-1 β R遺伝子及び17 β HSD遺伝子の発現が促進され、これに伴いエストロゲン活性が向上する。HRF活性の促進により、Wnt遺伝子の発現が抑制され、これに伴いアロマターゼ活性が向上し、エストロゲン活性が向上する。このエストロゲン活性の向上により、エストロゲン依存性疾患が発症する。HRF活性の促進により、SMAD遺伝子又はTGF- β 遺伝子の発現が促進する。さらに、HRF活性を促進させると、リポカリン型PGD合成酵素遺伝子の発現が抑制(減弱)され、その結果、不妊症、着床障害及び流産等のPGD依存性婦人疾患が生じる。また一方で、HRF活性の促進は、Fc ϵ RI遺伝子の発現の抑制や、PLC遺伝子、Ras遺伝子及びMEK遺伝子の発現の促進により、免疫疾患を発生させる。

【0011】

また、HRFが、エストロゲン依存性疾患の発症に関連するという結果も別途得られている。すなわち、月経血中のHRF濃度に基づきエストロゲン依存性疾患の罹患を判断したところ、陽性(HRF濃度0.10 μ g/mL以上)と判断した15名全てがエストロゲン依存性疾患に罹患しており、陰性(HRF濃度0.10 μ g/mL未満)と判断した3名のうち、2名がエストロゲン依存性疾患に罹患していなかった。

【0012】

本発明について以下に詳細に説明する。

【0013】

本発明の医薬品は、前述のように、HRF抑制成分を含むため、このHRF抑制成分によりHRF活性を抑制してIL-1 β 遺伝子の発現を抑制し、エストロゲン活性を抑制できるため、例えば、子宮内膜症等のエストロゲン依存性疾患を予防、治療又は改善できる。なお、IL-1 β が子宮内膜症等のエストロゲン依存性疾患の関連因子であることは、例えば、J Clin Endocrinol Metab. 2002 Dec; 87(12): 5785-92.、及び、Ann N Y Acad Sci. 2002 Jun; 966: 166-86. Review.に記載されている。本発明の医薬品は、同様に、前記HRF抑制成分によりHRF活性を抑制して17 β HSD遺伝子の発現を抑制し、エストロゲン活性を抑制できるため、例えば、子宮内膜症等のエストロゲン依存性疾患を予防、治療又は改善できる。17 β HSDが子宮内膜症等のエストロゲン依存性疾患の関連因子であることは、例えば、J Clin Endocrinol Metab. 2000 Sep; 85(9): 3292-6.、及び、J Clin Endocrinol Metab. 1998 Dec; 83(12): 4474-80.に記載されている。本発明の医薬品は、前記HRF抑制成分によりHRF活性を抑制してWnt遺伝子の発現を促進し、これによりアロマターゼ活性を抑制し、エストロゲン活性を抑制できるため、例えば、子宮内膜症等のエストロゲン依存性疾患を予防、治療又は改善できる。Wntがアロマターゼの発現を阻害することは、例えば、J Clin Endocrinol Metab. 2002 Sep; 87(9): 4369-77.に記載されている。本発明の医薬品は、前記HRF抑制成分によりHRF活性を抑制してSMAD遺伝子又はTGF- β 遺伝子の発現を抑制し、エストロゲン活性を抑制できるため、例えば、子宮内膜症等のエストロゲン依存性疾患を予防、治療又は改善できる。SMAD及びTGF- β が子宮内膜症等のエストロゲン依存性疾患の関連因子であることは、例えば、J Cli

10

20

30

40

50

n *Endocrinol Metab.* 2003 Oct; 88 (10) : 4967-76. に記載されている。

【0014】

また、本発明の医薬品は、前記HRF抑制成分によりHRF活性を抑制してKDR遺伝子の発現を抑制できるため、例えば、子宮内膜症等を予防、治療若しくは改善でき、又は、血管新生を抑制できる。KDRが、子宮内膜症等の疾患の関連因子であることは、例えば、*Ann N Y Acad Sci.* 2002 Mar; 955: 60-74; *discussion* 86-8, 396-406. に記載されている。本発明の医薬品は、前記HRF抑制成分によりHRF活性を抑制してリポカリン型PGD合成酵素遺伝子の発現を促進できるため、これによりPGD依存性疾患を予防、治療又は改善できる。本発明の医薬品は、前記HRF抑制成分によりHRF活性を抑制してRas遺伝子の発現を抑制し、これにより、子宮内膜症及び卵巣癌等の疾患を予防、治療又は改善できる。Rasが、子宮内膜症及び卵巣癌等の疾患の関連因子であることは、例えば、*Mol Hum Reprod.* 2004 Oct; 10 (10) : 719-28. に記載されている。本発明の医薬品は、前記HRF抑制成分によりHRF活性を抑制してMEK遺伝子の発現を抑制してMAPK遺伝子の発現を抑制し、これにより、子宮内膜症等の疾患を予防、治療又は改善できる。

10

【0015】

さらには、本発明の医薬品は、前記HRF抑制成分により、HRF活性を抑制してRas遺伝子及びMEK遺伝子の発現を抑制し、また、PLC遺伝子及びFceRI遺伝子の発現を促進できることから、これらの遺伝子に伴う前記カスケードを阻害し、これにより、免疫疾患を予防、治療又は改善できる。

20

【0016】

本発明において、「HRF活性抑制」は、HRFを不活化することを意味するだけでなく、その他に、例えば、HRF遺伝子の発現阻害又は抑制、HRFの合成又は分泌抑制等を意味する。

【0017】

また、本発明において、「疾患のための医薬品」とは、疾患を治療、予防又は改善するための医薬品を意味する。

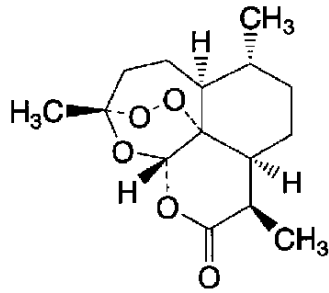
【0018】

本発明の医薬品において、前記HRF活性抑制成分としては、例えば、アルテミシニン及びその誘導体又は合成物、青蒿（せいこう、チンハオ、*Artemisia annua* Hance）等の生薬等があげられる。アルテミシニンは、直接又は間接的にHRFに作用し、HRFを不活化するからである。前記アルテミシニン誘導体としては、例えば、アルテスネート、ジヒドロアルテミシニン、アルテメター等があげられる。アルテミシニンの化学式を、下記化学式（1）に示す。前記アルテミシニンの合成物としては、例えば、下記の化学式（2）で示すRBx11160等が挙げられる。前記アルテミシニン等は、例えば、後述する生薬等から単離精製したものを使用してもよいし、市販品を使用してもよい。なお、アルテミシニン等は、マラリアの治療薬として従来から使用されており、その安全性は実証済みである。

30

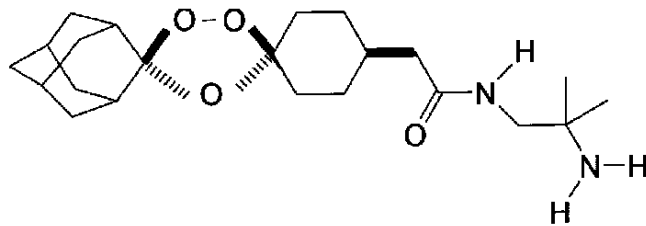
40

【化1】



(1)

10



(2)

20

【0019】

また、本発明の医薬品は、前記HRF活性抑制成分に加えて、例えば、 17β HSD遺伝子、 $IL-1\beta$ 遺伝子、 $IL-1\beta$ 受容体遺伝子、SMAD遺伝子、Ras遺伝子、MEK遺伝子、MAPK遺伝子、PLC遺伝子、KDR遺伝子及びTGF- β 遺伝子等の発現を抑制する成分及び阻害剤、Wnt遺伝子、リポカリン型PGD合成酵素遺伝子、PLC遺伝子及びFc ϵ R1遺伝子等の発現を促進させる成分や、各種添加剤を含んでいてもよい。具体的には、例えば、メトトレキサート (PubMed ID: 8292668)、NO放出性非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NO-NSAIDs、PubMed ID: 11046058)、カスパーゼ治療薬 (PubMed ID: 8630372) 及びヒアルロン酸 (PubMed ID: 12213700) 等の $IL-1\beta$ 抑制剤や、 $16-ketoestron$ e (PubMed ID: 6572146) 等の 17β HSD抑制剤等があげられる。なお、前記ヒアルロン酸は、その濃度により $IL-1\beta$ 等のサイトカインを促進又は抑制できる。

30

【0020】

本発明の医薬品において、前記エストロゲン依存性疾患は、例えば、月経困難症、不妊症、流産、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮腺筋症、卵巣チョコレート嚢胞、卵巣癌、乳癌、子宮体癌、子宮頸癌、月経前症候群 (PMS: 月経周期に伴い、心身に変調をきたす症候群)、冠動脈心疾患、脂質代謝異常及び甲状腺機能異常等を含む。前記PGD依存性婦人疾患は、例えば、不妊症、着床障害及び流産等を含む。前記免疫疾患は、例えば、食物アレルギー、薬物アレルギー、花粉アレルギー、虫によるアレルギー、喘息、鼻炎、痰麻疹、アナフィラキシー、アレルギー性気管支拡張症、花粉症、寒冷じん麻疹及びアトピー性皮膚炎等を含む。

40

【0021】

次に、本発明の疾患の治療、予防又は改善又は抑制方法 (以下、本発明の治療方法という) は、エストロゲン依存性疾患、PGD依存性婦人疾患、免疫疾患及び癌からなる群から選択される疾患の治療、予防又は改善、又は、血管新生の抑制方法であって、HRF活性を抑制することを含む方法である。

【0022】

本発明の治療方法において、HRF活性を抑制するために、例えば、アルテミシニン及

50

びその誘導体又は合成物、青蒿等の生薬等を投与することを含むことが好ましい。また、HRF活性を抑制するために、前記本発明の医薬品を投与してもよい。前記誘導体及び合成物は、前記本発明の医薬品と同様である。また、前記アルテミシニン等は、市販のアルテミシニン製剤といった市販品を使用してもよいし、公知の方法により生成してもよい。

【0023】

本発明の治療方法において、前記疾患が、エストロゲン依存性疾患であって、例えば、IL-1 β 遺伝子、IL-1 β 受容体遺伝子、17 β HSD遺伝子、Wnt遺伝子、SMAD遺伝子、TGF- β 遺伝子、Ras遺伝子、MEK遺伝子及びKDR遺伝子等の発現量及び/又はアロマターゼ活性を測定することにより、前記測定結果に応じて治療方法を選択することを含むことが好ましい。前記測定結果は、いずれか一つの遺伝子の発現量であっててもよいし、複数の遺伝子の発現量であっててもよい。多面的に判断できることから、複数の遺伝子の発現量に基づくことがより好ましく、前記遺伝子の中でも、IL-1 β 遺伝子、IL-1 β 受容体遺伝子、17 β HSD遺伝子及びWnt遺伝子の発現量を利用することがさらに好ましい。前記治療方法の選択としては、例えば、アルテミシニンや本発明の医薬品等の投与量、投与間隔及び投与方法等を変更することがあげられる。前記遺伝子の発現量は、例えば、マイクロアレイを用いて測定することができ、前記アロマターゼ活性の測定方法は、例えば、動物細胞や酵母を用いたインビトロでの測定方法、トリチウム水遊離アッセイ法、蛍光法、液体クロマトグラフィー法及びmRNAによる測定方法等があげられる。

10

【0024】

本発明の治療方法において、さらに、下記(a)から(d)の少なくとも一つを阻害することを含むことが好ましい。

20

(a) IL-1 β 遺伝子、IL-1 β 受容体遺伝子及び17 β HSD遺伝子からなる群から選択される遺伝子の発現。

(b) Wnt遺伝子の発現抑制。

(c) SMAD遺伝子及びTGF- β 遺伝子の少なくとも一方の発現。

(d) アロマターゼ活性。

【0025】

本発明の治療方法において、前記(a)が、IL-1 β 遺伝子及びIL-1 β 受容体遺伝子の少なくとも一方の発現ならびに17 β HSD遺伝子の発現であることが好ましい。

30

【0026】

本発明の治療方法において、前記(c)が、SMAD遺伝子及びTGF- β 遺伝子の双方であることが好ましい。

【0027】

本発明の治療方法において、前記疾患が、PGD依存性婦人疾患であって、リポカリン型PGD合成酵素遺伝子の発現量を測定し、前記発現量に応じて治療方法を選択することを含むことが好ましく、さらに、プロスタグランジン製剤を投与することや、PGD活性を促進させることを含むことがより好ましい。前記PGD活性の促進としては、例えば、リポカリン型PGD合成酵素遺伝子の発現の促進、PGDの活性化、PGDの合成又は分泌を促進させること等があげられる。前記治療方法の選択は、前記エストロゲン依存性疾患の場合と同様にして行うことができる。

40

【0028】

本発明の治療方法において、前記疾患が、免疫疾患であって、例えば、FceRI遺伝子、Ras遺伝子、MEK遺伝子及びPLC遺伝子等の遺伝子の発現量を測定し、前記発現量に応じて治療方法を選択することを含むことが好ましく、さらに、例えば、Ras遺伝子、MEK遺伝子及びFceRI遺伝子等の発現を抑制することを含むことがより好ましい。前記測定結果は、いずれか一つの遺伝子の発現量であっててもよいし、複数の遺伝子の発現量であっててもよい。多面的に判断できることから、複数の遺伝子の発現量に基づくことがより好ましい。前記治療方法の選択は、前記エストロゲン依存性疾患の場合と同様にして行うことができる。

50

【0029】

本発明の治療方法において、血管新生を抑制する方法である場合、さらに、例えば、KDR遺伝子、IL-1 β 遺伝子及びTGF- β 遺伝子等の血管新生に関連する遺伝子の発現を抑制することを好ましい。また、例えば、KDR遺伝子、IL-1 β 遺伝子及びTGF- β 遺伝子等の遺伝子の発現量を測定し、前記測定結果に基づき治療方法を選択してもよい。前記測定結果は、いずれか一つの遺伝子の発現量であってもよいし、複数の遺伝子の発現量であってもよい。多面的に判断できることから、複数の遺伝子の発現量に基づくことがより好ましい。前記治療方法の選択は、前記エストロゲン依存性疾患の場合と同様にして行うことができる。

【0030】

10

次に、本発明のスクリーニング方法は、HRF活性抑制成分又はHRF活性増強成分をスクリーニングする方法であって、17 β HSD遺伝子、IL-1 β 遺伝子、IL-1 β 受容体遺伝子、Wnt遺伝子、SMAD遺伝子、リポカリン型PGD合成酵素遺伝子、Ras遺伝子、MEK遺伝子、PLC遺伝子、F ϵ RI遺伝子、KDR遺伝子及びTGF- β 遺伝子からなる群から選択される遺伝子の発現量を測定してHRF活性抑制成分又はHRF活性増強成分を選択する工程を含む。前記遺伝子の発現量の測定方法としては、特に制限されず、従来公知の方法が使用でき、例えば、マイクロアレイを用いる方法及びリアルタイムPCR法等のPCRを利用する方法等の迅速な測定が可能な方法があげられる。

【0031】

20

前記マイクロアレイを用いる方法としては、前記マーカー転写産物に対応するプローブが配置されたマイクロアレイを準備し、このマイクロアレイに、試料中のRNAを鋳型として調製した標識化ターゲットをハイブリダイズさせ、前記プローブに結合した前記ターゲットの標識シグナルを測定して前記RNA鎖を定量する方法が挙げられる。ハイブリダイゼーションの方法及び条件は、特に制限されず、従来公知の方法で行うことができ、当業者であれば、プローブ、ターゲット、ポリヌクレオチドの種類などによって、適宜調節できる。前記プローブとハイブリダイゼーションした前記ターゲットの標識シグナルをそれぞれ検出し測定する方法は、特に制限されず、標識の種類に応じて、従来公知の方法又は装置により測定できる。

【0032】

30

本発明のスクリーニング方法は、例えば、エストロゲン依存性疾患、PGD依存性婦人疾患、免疫疾患、癌及び血管新生抑制からなる群から選択される少なくとも一つのための医薬品、特定保健用食品、栄養機能食品又は一般食品のスクリーニングに使用することができる。前記一般食品としては、例えば、自然食品、健康機能成分を添加した健康食品及びサプリメント等を含む。

【0033】

次に、本発明のマイクロアレイは、前記本発明のスクリーニング方法に使用するマイクロアレイであって、17 β HSD遺伝子、IL-1 β 遺伝子、IL-1 β 受容体遺伝子、Wnt遺伝子、SMAD遺伝子、リポカリン型PGD合成酵素遺伝子、Ras遺伝子、MEK遺伝子、PLC遺伝子、F ϵ RI遺伝子、KDR遺伝子及びTGF- β 遺伝子からなる群から選択される遺伝子の発現を検出するためのプローブとして使用可能なポリヌクレオチドのスポットが配置されている。

40

【0034】

前記マイクロアレイの製造方法は、特に制限されず、例えば、基板表面で直接プローブのポリヌクレオチドを合成する方法（オンチップ法）や、予め調製したプローブを基板表面に固定する方法等の従来公知の方法が挙げられる。前記オンチップ法としては、光照射で選択的に除去される保護基の使用と、半導体製造に利用されるフォトリソグラフィ技術及び固相合成技術とを組合せて、微小なマトリックスの所定の領域で選択的合成を行う方法が挙げられる。また、前記予め調製したプローブを用いる方法としては、プローブ溶解液をインクジェット法により基材に微小滴下して、化学的又は物理的に固定する方法が

50

挙げられる。前記基材としては、特に制限されず、例えば、ガラス、金属、プラスチック等が挙げられる。

【0035】

次に、本発明のスクリーニングキットは、前記本発明のスクリーニング方法に使用するスクリーニングキットであって、前記本発明のマイクロアレイを含むものである。前記キットには、さらに、例えば、試料からトータルRNAを調製するプライマーや試薬、ターゲットを調製するための標識化された本発明のプライマーや試薬等を含んでもよい。前記試薬としては、従来公知の試薬が利用でき、例えば、ポリメラーゼ、ヌクレオチド、標識化合物、バッファー等があげられる。

【0036】

次に、本発明の製造方法は、エストロゲン依存性疾患、PGD依存性婦人疾患、免疫疾患、癌及び血管新生抑制からなる群から選択される少なくとも一つのための医薬品、特定保健用食品、栄養機能食品又は一般食品の製造方法であって、前記本発明のスクリーニング方法によりHRF活性抑制成分を選択する工程を含む。前記一般食品は、前述のとおりである。

【0037】

次に、本発明の判定方法は、エストロゲン依存性疾患、PGD依存性婦人疾患、免疫疾患及び癌からなる群から選択される疾患の易罹患性を判定する方法であって、被験者の生体試料における 17β HSD遺伝子、IL-1 β 遺伝子、IL-1 β 受容体遺伝子、Wnt遺伝子、SMAD遺伝子、リポカリン型PGD合成酵素遺伝子、Ras遺伝子、MEK遺伝子、PLC遺伝子、FceRI遺伝子及びTGF- β 遺伝子からなる群から選択される遺伝子の発現量を測定する測定工程、前記測定値と正常生体試料のそれとを比較し、これによりHRF依存度を判断する判断工程、及び、前記HRF依存度により前記疾患の易罹患性を判定する判定工程を含む。前記判定とは、例えば、被験者が前記疾患に罹患しているか否かの判定、将来的に前記疾患に罹患する危険性が存在するか否かの判定、治療後に前記疾患を再発する危険性が存在するか否かの判定、及び、前記疾患の罹患やその危険性がどの程度であるかの判定等を含む。

【0038】

次に、本発明の第2のマイクロアレイは、前記本発明の判定方法に使用するマイクロアレイであって、 17β HSD遺伝子、IL-1 β 遺伝子、IL-1 β 受容体遺伝子、Wnt遺伝子、SMAD遺伝子、リポカリン型PGD合成酵素遺伝子、Ras遺伝子、MEK遺伝子、PLC遺伝子、FceRI遺伝子及びTGF- β 遺伝子からなる群から選択される遺伝子の発現を検出するためのプローブとして使用可能なポリヌクレオチドのスポットが配置されている。マイクロアレイの製造方法は、前記第1のマイクロアレイと同様である。

【0039】

次に、本発明の第2のキットは、本発明の判定方法に使用するキットであって、前記本発明の第2のマイクロアレイを含み、その他に、前記本発明の第1のキットと同様のものを含むことができる。

【0040】

次に、本発明の血管新生の判定方法は、生体試料におけるHRF活性を測定し、前記測定値と正常生体試料のそれとを比較することにより血管新生の有無を判断することを含む。HRF活性は、例えば、固相酵素免疫検定法(ELISA)やサンドウィッチELISA等のエンザイムイムノアッセイ(EIA)やラジオイムノアッセイ(RIA)等により測定できる。また、本発明の血管新生の判定方法は、例えば、KDR遺伝子、TGF- β 遺伝子及びIL-1 β 遺伝子等の発現量を測定する測定工程を含んでもよく、前記測定工程により、HRF活性を判断することもできる。

【0041】

次に、本発明の使用は、エストロゲン依存性疾患、PGD依存性婦人疾患、免疫疾患、癌及び血管新生抑制からなる群から選択される少なくとも一つのための医薬品製造のため

10

20

30

40

50

のアルテミシニン及びその誘導体又は合成物からなる群から選択される少なくとも一つの使用である。また、本発明の使用のその他の態様は、エストロゲン依存性疾患、PGD依存性婦人疾患、免疫疾患、癌及び血管新生抑制からなる群から選択される少なくとも一つのためのアルテミシニン及びその誘導体又は合成物の使用である。本発明の使用において、前記アルテミシニンが、例えば、青蒿等の生薬由来であることが好ましい。前記誘導体及び合成物は、前記本発明の医薬品と同様である。

【0042】

また、本発明は、その他の態様として、HRF活性抑制成分を含む特定保健用食品、栄養機能食品又は一般食品等を含む。前記一般食品及び前記HRF活性抑制成分は、前記本発明の医薬品と同様である。

10

【0043】

さらに、前述のように、HRF活性を促進させることにより、血管新生が促進されることから、本発明は、さらにその他の態様として、HRF活性増強成分を含む血管新生促進剤、HRF活性を促進させることによる血管新生の促進方法等を含む。このような血管新生促進剤は、例えば、循環器系疾患等に有用である。

【0044】

本発明は、さらにその他の態様として、特発性ネフローゼ症候群のための医薬品であってHRF活性抑制成分を含む医薬品、HRF活性抑制成分を投与するか又はHRF活性を抑制することにより特発性ネフローゼ症候群を治療する方法、HRF活性を測定する工程を含む突発性ネフローゼ症候群のための医薬品、特定保健用食品、栄養機能食品又は一般食品のスクリーニング方法、及び、HRF活性を測定する工程を含む突発性ネフローゼ症候群の診断方法等を含む。HRFは、小児の特発性ネフローゼ症候群における疾患特異的遺伝子とされ、コンカナバリンAで活性化した末梢血の単核球において、ネフローゼの状態でのみ、mRNAだけでなく、蛋白質レベルでも特異的に発現が亢進し、同細胞におけるHRFの分泌も高まっていることから、HRFがネフローゼ症候群の病因に関係していると考えられているからである (Toyabe, S., et al. Clin Exp Immunol. 2005 Oct; 142 (1): 162-6.)。

20

【0045】

本発明は、さらにその他の態様として、アルツハイマー病又はダウン症のための医薬品であってHRF活性増強成分を含む医薬品、HRFを活性化することによりアルツハイマー病又はダウン症を治療する方法、HRF活性を測定する工程を含むアルツハイマー病又はダウン症のための医薬品、特定保健用食品、栄養機能食品又は一般食品のスクリーニング方法、及び、HRFをマーカーとしたアルツハイマー病又はダウン症の診断方法等を含む。HRFは、ダウン症の患者において、例えば、側頭皮質、視床及び尾上核等において顕著に減少し、一方、アルツハイマー病の患者において、例えば、側頭皮質において減少していることから、神経変性における認識機能の低下原因が、HRFの活性低下であると考えられているため (Kim, S.H., et al. Neurosci Lett. 2001 Mar 2; 300 (1): 41-4.)、HRFを活性化することにより、アルツハイマー病又はダウン症を治療することが可能と考えられる。前記HRFを活性化する方法は、特に制限されず、例えば、HRF自体を投与する方法があげられ、その他には、レトロウイルス等の適当な発現ベクターに、機能するに十分な部分をカバーする範囲のcDNAを挿入したDNAを、例えば、側頭皮質等といったアルツハイマー病及びダウン症を発症することによりHRFが減少する領域に投与し、当該領域の細胞を形質転換させること等があげられる。

30

40

【0046】

以下、本発明について、実施例及び比較例に基づきより詳細に説明する。ただし、本発明は下記の実施例により制限されない。

【実施例1】

【0047】

マイクロアレイを用い、HRFを添加して種々遺伝子の発現を増強もしくは抑制した。

50

その結果を、下記の表1、表2及び表3に示す。なお、マイクロアレイによる遺伝子発現の評価は、常法により行った。

【0048】

前記マイクロアレイによる遺伝子発現の評価は、具体的には、以下のようにして行った。つまり、まず、HL-60細胞及び、培地として10%FBS-RPMI1640を準備した。次に、HRFを10 μ g/mLの濃度で前記培地中に加え、24時間、37℃で前記HL-60細胞を培養し、細胞をPBSで洗浄した後、商品名ISOGEN（ニッポンジーン製）を加えRNAを抽出した。抽出したRNAを2 μ g使用し、商品名Code Link Human Whole Genome Bioarray（Amersham Bioscience製）を用いてマイクロアレイを行った。そして、商品名Agilent 10
G2565 microarray scanner（Agilent Technologies製）を使用してスキャンし、得られたシグナル（画像）を、商品名CodeLink Expression2（Amersham Bioscience製）にて数値化し、GeneSpring^(R)（Silicon Genetics製）により解析した。

【0049】

【表 1】

(表 1)

GeneBank ID	Fold change	Description	備考
		-TCDDがaryl hydrocarbon receptorを介して誘導することが知られている遺伝子の変動	
NIM_000499	0.486273387	synonyms: AHRR, P450DX; aryl hydrocarbon hydroxylase; cytochrome P450, subfamily 1 (aromatic compound-inducible), polypeptide 1; cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 1 (CYP1A1), mRNA.	
NIM_000765	0.299858373	synonyms: aryl hydrocarbon hydroxylase; cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 7 (CYP3A7), mRNA.	
		-MEK partner 1 遺伝子の変動	
NIM_021970	199.9990508	synonym:MEK partner 1; MEK binding partner 1; mitogen-activated protein kinase kinase 1 interacting protein 1 (MAP2K1IP1), mRNA.	
		-Fc-ε R1 遺伝子の変動	
NIM_002001	0.426724282	synonyms: Fcε R1; Fc-ε R1α; Fc fragment of IgE, high affinity 1, receptor for; α polypeptide (Fcε R1A), mRNA.	
		-脂質代謝およびステロイドホルモン、特に女性ホルモン(estrogen)の合成代謝(含むアロマターゼ活性)に関連する遺伝子の変動	
NIM_002153	112.4238278	synonyms: HSD17, EDH17B2; hydroxysteroid (17-β) dehydrogenase 2 (HSD17B2), mRNA.	
AF054830	74.61357283	type 1 IL-1R isoform; interleukin-1 type 1 receptor mRNA.	
NIM_018076	50.58469563	synonyms: armadillo repeat containing 4 (ARMC4), mRNA.	
NIM_003202	2.491177902	synonyms: TCF-1, MGC47735,	ARMC4はAPCを介してWntシグナルに関与 Wnt receptor signaling pathway; immune response; regulation of transcription from Pol II promoter; regulation of transcription, DNA-dependent
NM_003391	3.254133317	synonyms: wingless-type MMTV integration site family member 2 (WNT2), mRNA.	
NM_003202	2.491177902	synonyms:T-cell specific; transcription factor 7 (T-cell specific, HMG-box) (TCF7), transcript variant 1, mRNA.	Wnt receptor signaling pathway; immune response; regulation of transcription from Pol II promoter; regulation of transcription, DNA-dependent
NM_003468	0.290859089	synonym:Wnt receptor; frizzled homolog 5 (Drosophila) (FZD5), mRNA.	
NM_006226	2.59280241	synonyms: PLCE, PLCL, PLC-L, PLDL1; phospholipase C, ε ; phospholipase C-like 1 (PLCL1)	intracellular signaling cascade; lipid metabolism
NM_013381	0.009844017	synonym: sterol depletion response, sterol regulatory element binding-protein cleavage, thyrotropin-releasing hormone degrading ectoenzyme (TRHDE), mRNA.	

【 0 0 5 0 】

【表2】

GeneBank ID	Fold change	Description	備考
*SMAD→TGF-βに關係する遺伝子の變動			
NM_005905	9.768033094	synonyms: MADH6, MADH9, SMAD8A, SMAD8B, SMAD, mothers against DPP homolog 9 (Drosophila) (SMAD9).	
AF130419	2.649682025	alternatively spliced; isolated with antibody against cathepsin G; serine protease-like protein isoform (NSP), alternatively spliced, complete cds.	SMAD protein heteromerization; SMAD protein nuclear translocation; endocytosis; transforming growth factor β receptor complex assembly
NM_000627	3.031786768	TGF-β 1-BP, transforming growth factor β binding protein 1 (LTBP1), transcript variant 2, mRNA.	
NM_024969	2.373002376	synonym: TGF-β induced apoptosis protein 2 (TAIP-2), mRNA.	apoptosis
NM_005259	2.207261735	synonym: MSTN; myostatin; plasma glycoprotein: TGF β receptor signaling pathway, growth differentiation factor 8 (GDF8).	
NM_004740	2.059603415	synonym: TGF-β -1-induced antiapoptotic factor 1; TGF β 1-induced anti-apoptotic factor 1 (TIAF1).	I-κ B kinase/NF-κ B cascade; anti-apoptosis
*RAS/MAPK/MEKカスケードに關係する遺伝子の變動			
NM_016341	50.86918953	synonyms: phospholipase C, ε 1 (PLC ε 1).	RAS protein signal transduction; activation of MAPK; calcium-mediated signaling; regulation of RAS protein signal transduction; regulation of cell growth; regulation of protein kinase activity; regulation of smooth muscle contraction; small GTPase mediated signal transduction
NM_152643	31.37593936	synonyms: RASGEF2, RasGEF domain family, member 2; kinase non-catalytic C-lobe domain (KIND) containing 1 (KNDC1), transcript variant 1, mRNA.	
NM_004637	2.097573319	synonyms: Ras-associated protein RAB7; RAB7, member RAS oncogene family (RAB7), mRNA.	
NM_021970	199.9990508	synonym: MEK partner 1; MEK binding partner 1; mitogen-activated protein kinase kinase 1 interacting protein 1 (MAP2K1IP1), mRNA.	
NM_005922	2.049922685	synonyms: MTK1, MEKK4, MAPKKK4, KIAA0213; mitogen-activated protein kinase kinase 4 (MAP3K4), transcript variant 1, mRNA.	JNK cascade; activation of MAPK; protein amino acid phosphorylation; response to stress
NM_004740	2.059603415	synonym: TGF-β -1-induced antiapoptotic factor 1; TGF β 1-induced anti-apoptotic factor 1 (TIAF1).	I-κ B kinase/NF-κ B cascade; anti-apoptosis

【0051】

(表1) 続き

【表 3】

GeneBank ID	Fold change	Description	備考
・血管新生に関する遺伝子の変動			
NM_002253	12.37616772	synonyms: FLK1, VEGFR, VEGFR2; kinase insert domain receptor (a type III receptor tyrosine kinase) (KDR), mRNA.	
・不妊症に関する遺伝子の変動			
NM_000039	199.9436542	apolipoprotein A-I (APOA1), mRNA.	
NM_178536	0.009820242	synonym: lipocalin 12 (LCN12), prostaglandin-D synthase activity.	
NM_000596	3.728071865	synonyms: IBP1, IGF-BP25; insulin-like growth factor binding protein 1 (IGFBP1)	
・免疫疾患に関連する遺伝子の変動			
NM_002077	199.9943778	synonyms: golgi autoantigen, golgin subfamily a, 1 (GOLGA1)	
NM_018933	25.70460039	synonym: protocadherin β 13 (PCDHB13), mRNA.	
NM_002447	8.855419027	synonyms: RON, CDw136; macrophage stimulating 1 receptor (c-met-related tyrosine kinase) (MST1R), mRNA.	cell motility; defense response; fertilization (sensu Animalia); positive regulation of cell proliferation; protein amino acid phosphorylation; signal transduction
NM_016509	8.190128688	integral to plasma membrane, C-type lectin-like receptor-2 (CLEC2), mRNA.	
R85267	6.565362522	yo39f05.s1 Soares adult brain N2b4HB55Y Homo sapiens cDNA clone IMAGE:180321.3, mRNA sequence.	
BC047494	6.546706271	Homo sapiens, clone IMAGE:5271191, mRNA.	
AW972698	6.540672791	EST384789 MAGE resequences, MAGL Homo sapiens cDNA, mRNA sequence.	
AB096244	6.498977547	Homo sapiens LOH11CR1E gene, loss of heterozygosity, 11, chromosomal region 1, gene E, product.	
NM_172140	5.123188572	synonyms: IFNL1, IL-29; interferon, λ 1; interleukin 29 (interferon, λ 1) (IL29), mRNA.	
NM_012464	2.666353656	synonym: TLL; tollid-like 1 (TLL1), mRNA.	
NM_030877	2.060555419	synonyms: NAP, P14L, C20orf33, FLJ21108, NYD-SP19; catenin, β ilke 1 (CTNBL1), mRNA.	
NM_002836	2.046901375	synonyms: Leukocyte common antigen-related peptide; tyrosine phosphatase α ; PTPCA-related phosphatase; tyrosine phosphatase, receptor type, A (PTPRA), transcript variant 1, mRNA.	protein amino acid dephosphorylation
NM_005649	2.017213199	synonyms: TCF17; transcription factor 17; zinc finger protein 354A (ZNF354A), mRNA.	
NM_000932	0.26551673	phospholipase C, β 3 (phosphatidylinositol-specific) (PLCB3), mRNA.	

10

20

30

40

【0052】

前記表1~3に示すように、様々な遺伝子の発現量が変動し、中でも、MEK、17 β HSD及びIL-1受容体等の発現量の増加が大きかった。

【実施例2】

【0053】

50

本実施例は、アルテミシニンを投与することにより、HRFが不活性化し、かつ、エストロゲン依存性疾患の症状が改善することを示す例である。

【0054】

(1) アルテミシニン製剤中のアルテミシニンの分析

まず、アルテミシニン製剤82gを1.5mLの精製水に懸濁し、ヘキサン：エーテル(2：1)混合液4mLで2回抽出した後、10分間振とうし、遠心分離し、溶媒を留去した。次に、アセトニトリルを2mL添加し、冷蔵保存して不純物を析出させた後、遠心分離し、その上清を留去し、展開溶液100 μ Lに溶解して以下の条件でLC-MSにより分析を行った。その結果を図2及び3に示す。

【0055】

(液体クロマトグラフィーの条件)

カラム： 商品名X Terra MS C₁₈ (3.5 μ m、内径2.1mm×長さ100mm、Waters製)

溶出液： アセトニトリル：2.5mM酢酸アンモニア水溶液(60：40)

流量： 0.2mL/分

注入量： 10 μ L

10

【0056】

なお、アルテミシニン分子関連イオン及びジヒドロアルテミシニン分子関連イオンの質量は、以下の通りである。

・アルテミシニン分子関連イオン

分子イオン(M)：282

水素付加イオン：283

アンモニア付加イオン：300

Na付加イオン：305

3分子Na付加イオン：351

・ジヒドロアルテミシニン分子関連イオン

分子イオン(M)：284

水素付加イオン：285

アンモニア付加イオン：302

Na付加イオン：307

20

30

【0057】

図2は、本発明の実施例において使用したアルテミシニン製剤のLC-MSでの総イオンクロマトグラムであり、図3は、前記アルテミシニン製剤の相対保持時間3.42分のMSパターンである。これらの結果から、前記アルテミシニン製剤は、アルテミシニンと微量のジヒドロアルテミシニンとで構成されていた。

【0058】

(2) 検量線の作成

まず、HRFに特異的に反応するHRF産生細胞を樹立し、この産生細胞をマウス腹腔内に投与した。得られたマウス腹水をプロテインGカラムで精製し、高純度のモノクローナルIgG抗体を得た。このHRFに対して特異的に認識するモノクローナル抗体を、予め10 μ l/mlの濃度となるように炭酸水素ナトリウム緩衝液(0.1M、pH9.5)に溶解させ、これをELISA用96穴イムプレートに100 μ Lずつ添加し、4 $^{\circ}$ Cで一晩放置して前記抗体をプレート上に結合させた。

40

【0059】

次に、前記プレートから溶液を捨て、各ウエルを0.05%Tween20(商品名)を含むPBS(リン酸緩衝生理食塩水)で3回洗浄した後、2%動物血清を含むTris-HCl緩衝液200 μ Lを加え、室温で1~2時間静置し、抗体の結合していない部位を動物血清でブロックした。前記プレートを0.05%Tween20(商品名)含有PBSで3回洗浄した後、所定の濃度に調整したHRF標準抗原(バキュロウイルス由来リコンビナント抗原：2000、1000、500、250、125、63、32、16、

50

8、4、2、1、0 ng/mL) を1穴あたり100 μLずつ加えて室温で2時間放置し、0.05% Tween 20 (商品名) 含有PBSで3回洗浄した。そして、抗原認識部位の異なる抗ウサギHRF抗体 (HRF抗原活性部位を有する合成ペプチド抗原 (15アミノ酸残基) をウサギ皮下に4回免疫して得られたポリクローナル抗体) を、1穴あたり100 μLずつ加えて室温で1時間放置し、0.05% Tween 20 (商品名) 含有PBSで3回洗浄した。西洋ワサビペルオキシダーゼ標識ヤギ抗ウサギIgG抗体 (バイオラッド社) を、1穴あたり100 μLずつ加えて室温で1時間放置し、0.05% Tween 20 (商品名) 含有PBSで3回洗浄した。そして、酵素基質液 (TMB: 3-3-5-5' テトラメチルベンチジン) を1穴あたり100 μLずつ加え、室温30分間放置し発色させ、1Mリン酸を1穴あたり100 μLずつ加えて反応を停止した。イムノリーダー (BIO-RAD、Model 680) を用いて波長490 nm、副波長680 nmで吸光度を測定し、検量線を作成した。得られた検量線を図4に示す。

10

【0060】

(3) 月経困難症の判定

月経困難症の程度は、自覚症状及び鎮痛剤の使用に基づき、以下の表4に示すスコア表を用いて判断した。このスコア表は、Anderschの方法を、Bilerogluの方法などを参考にして改変したものである。

【0061】

【表4】

20

	程度	スコア
	なし	0
自覚 症状	仕事 (学校及び家業を含む、以下同じ) に若干の支障有り。	1
	横になって休憩したくなるほど、仕事への支障をきたす。	2
	1日以上寝込み、仕事ができない。	3
	なし	0
鎮痛剤 の使用	直前 (あるいは現在) の月経期間中に、1日使用した。	1
	直前 (あるいは現在) の月経期間中に、2日使用した。	2
	直前 (あるいは現在) の月経期間中に、3日使用した。	3

30

【0062】

(4) アルテミシニンの投与

前記スコアを用いて月経困難症 (子宮内膜症を含む) の患者の程度を評価した。評価の結果から、症状が重いと考えられる2名を投与群とし、これらの患者に、1日あたり100 mg量で、前記アルテミシニン製剤を5ヶ月に渡って投与した。一方、前記投与群と比較して症状が軽い2名を非投与群とし、これらの患者にはアルテミシニン製剤を投与しなかった。前記患者について、1ヶ月ごとにHRF活性を測定し、かつ、症状を確認した。HRF活性の測定結果を図5に示し、スコアの変化を下記表5に示す。なお、前記HRF活性の測定は、HRF標準抗原に代えて、被験者からの血清又は月経血を使用した以外は、前記(1) 検量線の作成と同様にして行い、前記検量線を用いて抗体に結合したHRFの量を決定し、これをHRF活性とした。

40

【0063】

【表 5】

	投与群		非投与群	
	(A)	(B)	(A)	(B)
投与前	6	6	5	4
1ヵ月後	5	6	5	4
2ヵ月後	5	6	4	3
3ヵ月後	2	3	5	4
4ヵ月後	1	2	4	4
5ヵ月後	1	1	4	3

【0064】

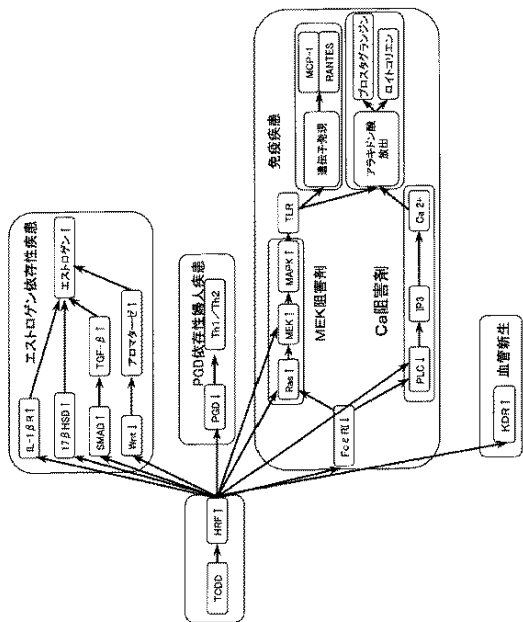
図5及び表5に示すように、アルテミシニンを投与することにより、HRFが不活化し、それにともない、月経困難症の症状も改善された。したがって、HRFの活性を抑制することによりエストロゲン依存性疾患を改善できるといえる。

【産業上の利用可能性】

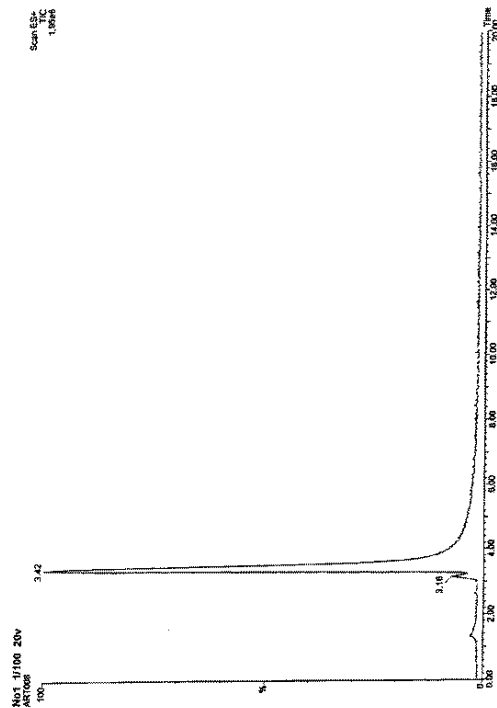
【0065】

本発明の医薬品は、エストロゲン依存性疾患、不妊症及び免疫疾患の予防、治療又は改善のための医薬品並びに血管新生を抑制するための医薬品として有用である。

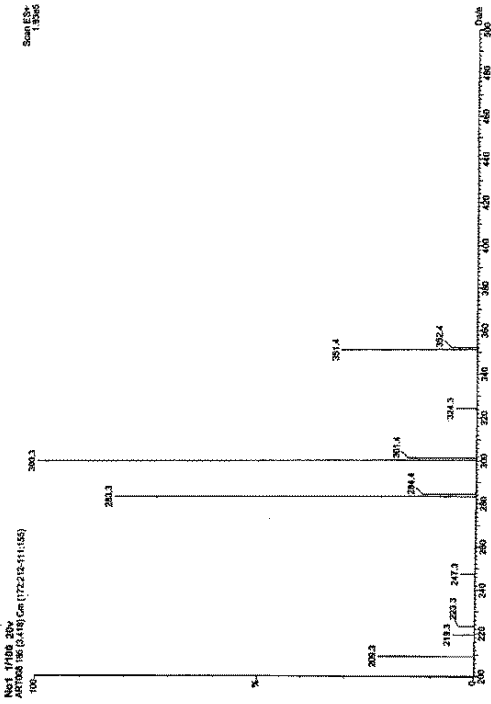
【図 1】



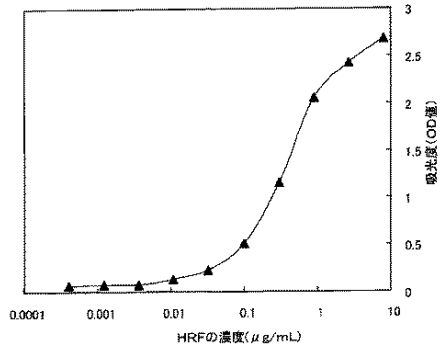
【図 2】



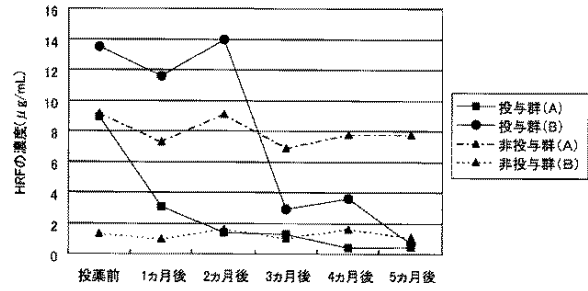
【図3】



【図4】



【図5】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/020958

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K45/00 (2006.01), A61K31/366 (2006.01), A61P5/32 (2006.01), A61P9/00 (2006.01), A61P15/00 (2006.01), A61P35/00 (2006.01), A61P37/02 (2006.01), G01N37/00 (2006.01), G01N33/53 (2006.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K45/00 (2006.01), A61K31/366 (2006.01), A61P5/32 (2006.01), A61P9/00 (2006.01), A61P15/00 (2006.01), A61P35/00 (2006.01), A61P37/02 (2006.01), G01N37/00 (2006.01), G01N33/53 (2006.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) BIOSIS (STN), Caplus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN), JMEDPlus (JOIS)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	OIKAWA, K. et al, Increased expression of IgE-dependent histamine-releasing factor in endometriotic implants, J.Pathol., 2003, Vol.199, No.3, p.318-23. Abstract, page 319, left column, lines 9 to 18	1,4 7-15 2,3,29,30
X Y A	WO 2004/041280 A1 (LEE, Kyung-Lim), 21 May, 2004 (21.05.04), Abstract; Claims & KR 2004039163 A & AU 2003277689 A1	1,6 7-15 2-5,29,30
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "Y" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 January, 2006 (25.01.06)		Date of mailing of the international search report 07 February, 2006 (07.02.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/020958

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	EP 1167526 A1 (KYUNGLIM LEE), 02 January, 2002 (02.01.02), Claims & CA 2347276 A1 & KR 2001109481 A & US 2002/095023 A1 & JP 2002-330772 A & US 6710165 B2 & KR 457350 B & DE 60110683 E	1, 6 7-15 2-5, 29, 30
X Y A	WO 2003/097835 A2 (MOLECULAR ENGINES LABORATORIES), 27 November, 2003 (27.11.03), Claims & US 2004/087531 A1	1 7-15 2-6, 29, 30
X Y A	NOORI, S. et al, Immunosuppressive activity of a molecule isolated from Artemisia annua on DTH responses compared with cyclosporin A, Int.Immunopharmacol., October, 2004, Vol.4, No.10-11, p.1301-6 Abstract	2, 29 3, 30 1, 4-15
X Y A	WO 2000/04026 A1 (THE HONG KONG UNIVERSITY OF SCIENCE & TECHNOLOGY), 27 January, 2000 (27.01.00), Abstract; Claims & AU 9949224 A & EP 1095043 A1 & US 6649647 B1	2, 29 3, 30 1, 4-15
X Y A	JUNG, M. et al, Recent advances in artemisinin and its derivatives as antimalarial and antitumor agents, Curr Med.Chem., 2004, Vol.11, No.10, p.1265-84, Abstract	2, 29 3, 30 1, 4-15
Y	Chem. abstr., 2003, Vol.140 (Columbus, OH, USA), the abstract No.58544&CN 1392252 A (INSTITUTE OF CHEMICAL METALLURGY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES, PEOP. REP. CHINA) 22 January, 2003 (22.01.03)	3, 30
Y	Chem. abstr., 2000, Vol. 133 (Columbus, OH, USA), the abstract No. 117574 & CN 1241569 A (SANQI PHARMACEUTICAL CO., LTD., SICHUAN PROV., PEOP. REP. CHINA) 19 January, 2000 (19.01.00)	3, 30
Y	KANG, H.S. et al, Molecular identification of IgE-dependent histamine-releasing factor as a B cell growth factor, J.Immunol., 2001, Vol.166, No.11, pages 6545-54 Abstract	7-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/020958

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	AKOUM, A. et al, Estradiol and interleukin-1 β exert a synergistic stimulatory effect on the expression of the chemokine regulated upon activation, normal T cell expressed, and secreted in endometriotic cells, J.Clin. Endocrinol.Metab., 2002, Vol.87, No.12, p.5785-92, Abstract	7-15
Y	HERRMANN, M. et al, Influence of cytokines and growth factors on distinct steroidogenic enzymes in vitro: a short tabular data collection, Ann N Y Acad.Sci., 2002, Vol.966, p.166-86 Abstract	7-15
Y	KITAWAKI, J. et al, Progesterone induction of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 during the secretory phase occurs in the endometrium of estrogen-dependent benign diseases but not in normal endometrium, J.Clin.Endocrinol.Metab., 2000, Vol.85, No.9, p.3292-6, Abstract	7-15
Y	ZEITOUN, K. et al, Deficient 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17beta-estradiol, J.Clin.Endocrinol.Metab., 1998, Vol.83, No.12, p.4474-80. Abstract	7-15
Y	LUO, X. et al, The expression of Smads in human endometrium and regulation and induction in endometrial epithelial and stromal cells by transforming growth factor- β , J.Clin.Endocrinol. Metab., 2003, Vol.88, No.10, p.4967-76. Abstract	7-15
Y	BRENNER, R.M. et al, Premenstrual and menstrual changes in the macaque and human endometrium: relevance to endometriosis, Ann N Y Acad.Sci., 2002, Vol.955, pages 60-74, Abstract	7-15
Y	MATSUZAKI, S. et al, DNA microarray analysis of gene expression profiles in deep endometriosis using laser capture microdissection, Mol.Hum.Reprod, Oct. 2004, Vol.10, No.10, p.719-28, Abstract	7-15
Y	TURNER, H. et al, Distinct Ras effector pathways are involved in Fc ϵ R1 regulation of the transcriptional activity of Elk-1 and NFAT in mast cells, J.Exp.Med., 1997, Vol.185, No.1, pages 43-53, Abstract	7-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/020958

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KUNA, P. et al, Relationship of histamine-releasing factors and histamine-releasing inhibitory factors to chemokine group of cytokine, Allergy Asthma Proc, 1996, Vol.17, No.1, pages 5-11	1-3, 5, 7-15, 29, 30
A	BHISUTTHIBHAN, J. et al, The Plasmodium falciparum translationally controlled tumor protein homolog and its reaction with the antimalarial drug artemisinin, J.Biol.Chem., 1998, Vol.273, No.26, pages 16192-8	1-15, 29, 30
P,A	WO 2005/005983 A1 (Japan Science and Technology Agency), 20 January, 2005 (20.01.05), (Family: none)	1-15, 29, 30
P,A	WO 2005/005984 A1 (Yoshiki KOSUGI), 20 January, 2005 (20.01.05), & JP 2005-049343 A	1-15, 29, 30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/020958

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 16-28, 31, 32
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 16 to 28, 31, and 32 pertain to [methods for treatment of the human body by therapy] and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of the PCT Rule 39.1(iv), to search.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The technical matter common to claims 1 to 32 resides in being a cascade starting with HRF. However, they relate to four cascades differing from each other in pathway and the endpoint, i.e., a cascade relating to estrogen-dependent diseases, a cascade relating to PGD-dependent gynecological diseases, a cascade relating to immunological diseases and a cascade relating to cancer and angiogenesis. Thus, these inventions cannot be considered as being so linked as to form a single general inventive concept. Such being the case, claims 1 to 32 have four invention groups.

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 0 5 / 0 2 0 9 5 8										
<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. A61K45/00 (2006.01), A61K31/366 (2006.01), A61P5/32 (2006.01), A61P9/00 (2006.01), A61P15/00 (2006.01), A61P35/00 (2006.01), A61P37/02 (2006.01), G01N37/00 (2006.01), G01N33/53 (2006.01)</p>												
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. A61K45/00 (2006.01), A61K31/366 (2006.01), A61P5/32 (2006.01), A61P9/00 (2006.01), A61P15/00 (2006.01), A61P35/00 (2006.01), A61P37/02 (2006.01), G01N37/00 (2006.01), G01N33/53 (2006.01)</p>												
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2005年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2005年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2005年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2005年	日本国実用新案登録公報	1996-2005年	日本国登録実用新案公報	1994-2005年		
日本国実用新案公報	1922-1996年											
日本国公開実用新案公報	1971-2005年											
日本国実用新案登録公報	1996-2005年											
日本国登録実用新案公報	1994-2005年											
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>BIOSIS (STN), Cplus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN), JMEDPlus (JOIS)</p>												
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X Y A</td> <td>OIKAWA, K. et al, Increased expression of IgE-dependent histamine-releasing factor in endometriotic implants, J Pathol, 2003, Vol.199, No.3, p.318-23. Abstract, 第319ページ左欄第9-18行</td> <td>1, 4 7-15 2, 3, 29, 30</td> </tr> <tr> <td>X Y A</td> <td>WO 2004/041280 A1 (LEE, Kyung-Lim) 2004.05.21, Abstract, Claims & KR 2004039163 A & AU 2003277689 A1</td> <td>1, 6 7-15 2-5, 29, 30</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	X Y A	OIKAWA, K. et al, Increased expression of IgE-dependent histamine-releasing factor in endometriotic implants, J Pathol, 2003, Vol.199, No.3, p.318-23. Abstract, 第319ページ左欄第9-18行	1, 4 7-15 2, 3, 29, 30	X Y A	WO 2004/041280 A1 (LEE, Kyung-Lim) 2004.05.21, Abstract, Claims & KR 2004039163 A & AU 2003277689 A1	1, 6 7-15 2-5, 29, 30	
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号										
X Y A	OIKAWA, K. et al, Increased expression of IgE-dependent histamine-releasing factor in endometriotic implants, J Pathol, 2003, Vol.199, No.3, p.318-23. Abstract, 第319ページ左欄第9-18行	1, 4 7-15 2, 3, 29, 30										
X Y A	WO 2004/041280 A1 (LEE, Kyung-Lim) 2004.05.21, Abstract, Claims & KR 2004039163 A & AU 2003277689 A1	1, 6 7-15 2-5, 29, 30										
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>												
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <table border="0"> <tr> <td>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</td> <td>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</td> </tr> <tr> <td>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</td> <td>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</td> <td>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td>「&」 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</td> <td></td> </tr> </table>			「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献	「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	
「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの											
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの											
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの											
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献											
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願												
<p>国際調査を完了した日</p> <p style="text-align: center;">25.01.2006</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p style="text-align: center;">07.02.2006</p>											
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/J P)</p> <p>郵便番号100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p style="text-align: center;">瀬下 浩一</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3451</p>	<p>4C 9284</p>										

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2005/020958

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y A	EP 1167526 A1 (KYUNGLIM LEE) 2002.01.02, Claims & CA 2347276 A1 & KR 2001109481 A & US 2002/095023 A1 & JP 2002-330772 A & US 6710165 B2 & KR 457350 B & DE 60110683 E	1, 6 7-15 2-5, 29, 30
X Y A	WO 2003/097835 A2 (MOLECULAR ENGINES LABORATORIES) 2003.11.27, Claims & US 2004/087531 A1	1 7-15 2-6, 29, 30
X Y A	NOORI,S. et al, Immunosuppressive activity of a molecule isolated from Artemisia annua on DTH responses compared with cyclosporin A, Int Immunopharmacol, Oct.2004, Vol.4, No.10-11, p.1301-6 Abstract	2, 29 3, 30 1, 4-15
X Y A	WO 2000/04026 A1 (THE HONG KONG UNIVERSITY OF SCIENCE & TECHNOLOGY) 2000.01.27, Abstract, CLAIMS & AU 9949224 A & EP 1095043 A1 & US 6649647 B1	2, 29 3, 30 1, 4-15
X Y A	JUNG,M. et al, Recent advances in artemisinin and its derivatives as antimalarial and antitumor agents, Curr Med Chem, 2004, Vol.11, No.10, p.1265-84 Abstract	2, 29 3, 30 1, 4-15
Y	Chem. abstr., 2003, Vol.140(Columbus, OH, USA), the abstract No.58544 & CN 1392252 A(INSTITUTE OF CHEMICAL METALLURGY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES, PEOP. REP. CHINA) 2003.01.22	3, 30
Y	Chem. abstr., 2000, Vol. 133(Columbus, OH, USA), the abstract No. 117574 & CN 1241569 A(SANQI PHARMACEUTICAL CO., LTD., SICHUAN PROV., PEOP. REP. CHINA)2000.01.19	3, 30

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2005/020958

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	KANG,H.S. et al, Molecular identification of IgE-dependent histamine-releasing factor as a B cell growth factor, J Immunol, 2001, Vol.166, No.11, p.6545-54 Abstract	7-15
Y	AKOUM,A. et al, Estradiol and interleukin-1 β exert a synergistic stimulatory effect on the expression of the chemokine regulated upon activation, normal T cell expressed, and secreted in endometriotic cells, J Clin Endocrinol Metab, 2002, Vol.87, No.12, p.5785-92 Abstract	7-15
Y	HERRMANN,M. et al, Influence of cytokines and growth factors on distinct steroidogenic enzymes in vitro: a short tabular data collection, Ann N Y Acad Sci, 2002, Vol.966, p.166-86 Abstract	7-15
Y	KITAWAKI,J. et al, Progesterone induction of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 during the secretory phase occurs in the endometrium of estrogen-dependent benign diseases but not in normal endometrium, J Clin Endocrinol Metab, 2000, Vol.85, No.9, p.3292-6 Abstract	7-15
Y	ZEITOUN,K. et al, Deficient 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17beta-estradiol, J Clin Endocrinol Metab, 1998, Vol.83, No.12, p.4474-80. Abstract	7-15
Y	LUO,X. et al, The expression of Smads in human endometrium and regulation and induction in endometrial epithelial and stromal cells by transforming growth factor β , J Clin Endocrinol Metab, 2003, Vol.88, No.10, p.4967-76. Abstract	7-15

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2005/020958
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	BRENNER,R.M. et al, Premenstrual and menstrual changes in the macaque and human endometrium: relevance to endometriosis, Ann N Y Acad Sci, 2002, Vol.955, p.60-74 Abstract	7-15
Y	MATSUZAKI,S. et al, DNA microarray analysis of gene expression profiles in deep endometriosis using laser capture microdissection, Mol Hum Reprod, Oct. 2004, Vol.10, No.10, p.719-28 Abstract	7-15
Y	TURNER,H. et al, Distinct Ras effector pathways are involved in Fc ϵ R1 regulation of the transcriptional activity of Elk-1 and NFAT in mast cells, J Exp Med, 1997, Vol.185, No.1, p.43-53 Abstract	7-15
A	KUNA,P. et al, Relationship of histamine-releasing factors and histamine-releasing inhibitory factors to chemokine group of cytokine, Allergy Asthma Proc, 1996, Vol.17, No.1, p.5-11	1-3, 5, 7-15, 29, 30
A	BHISUTTHIBHAN,J. et al, The Plasmodium falciparum translationally controlled tumor protein homolog and its reaction with the antimalarial drug artemisinin, J Biol Chem, 1998, Vol.273, No.26, p.16192-8	1-15, 29, 30
P A	WO 2005/005983 A1 (独立行政法人科学技術振興機構) 2005.01.20, (ファミリーなし)	1-15, 29, 30
P A	WO 2005/005984 A1 (小杉 好紀) 2005.01.20, & JP 2005-049343 A	1-15, 29, 30

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2005/020958

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 16-28, 31, 32 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 16-28, 31, 32 は [治療による人体の処置方法に関するもの] であって、PCT規則39.1(iv)の規定により、国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査を行うことができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲 1-32 は、共通する技術としてHRFを起点とするカスケードという点を有しているが、エストロゲン依存性疾患に関連するカスケード、PGD依存性婦人疾患に関連するカスケード、免疫疾患に関連するカスケード、癌及び血管新生抑制に関連するカスケードという、互いに経路及び終点の異なる4つのカスケードに関するものであるから、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているとはいえない。よって、請求の範囲 1-32 は4つの発明からなる。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I			テーマコード(参考)
A 6 1 P 35/00	(2006.01)		A 6 1 P 35/00			
A 6 1 P 15/00	(2006.01)		A 6 1 P 15/00			
A 6 1 P 9/10	(2006.01)		A 6 1 P 9/10			
A 6 1 P 3/06	(2006.01)		A 6 1 P 3/06			
A 6 1 P 5/14	(2006.01)		A 6 1 P 5/14			
A 6 1 P 37/08	(2006.01)		A 6 1 P 37/08			
A 6 1 P 15/18	(2006.01)		A 6 1 P 15/18			
A 6 1 P 11/06	(2006.01)		A 6 1 P 11/06			
G 0 1 N 37/00	(2006.01)		G 0 1 N 37/00	1 0 2		
G 0 1 N 33/53	(2006.01)		G 0 1 N 33/53	M		
G 0 1 N 33/15	(2006.01)		G 0 1 N 33/15	Z		
G 0 1 N 33/50	(2006.01)		G 0 1 N 33/50	Z		

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 CA01 MA01 MA04 NA14 ZA59 ZA81 ZA89 ZB13
ZB26
4C088 AB29 NA14 ZA59 ZA81 ZA89 ZB13 ZB26

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。

专利名称(译)	雌激素依赖性疾病，前列腺素D (PGD) 依赖的女性疾病，免疫疾病的新型药物，癌症和血管生成抑制		
公开(公告)号	JPWO2006051987A1	公开(公告)日	2008-05-29
申请号	JP2006545068	申请日	2005-11-15
[标]申请(专利权)人(译)	Piriiodokku		
申请(专利权)人(译)	株式会社ピリオドック		
[标]发明人	小杉好紀 黒田雅彦		
发明人	小杉 好紀 黒田 雅彦		
IPC分类号	A61K31/357 A61K36/28 A61P37/00 A61P5/30 A61P15/06 A61P35/00 A61P15/00 A61P9/10 A61P3/06 A61P5/14 A61P37/08 A61P15/18 A61P11/06 G01N37/00 G01N33/53 G01N33/15 G01N33/50		
CPC分类号	A61K31/366 A61P3/06 A61P5/14 A61P5/30 A61P5/32 A61P9/00 A61P9/10 A61P11/06 A61P15/00 A61P15/06 A61P15/18 A61P35/00 A61P37/00 A61P37/02 A61P37/08		
FI分类号	A61K31/357 A61K35/78.T A61P37/00 A61P5/30 A61P15/06 A61P35/00 A61P15/00 A61P9/10 A61P3/06 A61P5/14 A61P37/08 A61P15/18 A61P11/06 G01N37/00.102 G01N33/53.M G01N33/15.Z G01N33/50.Z		
F-TERM分类号	2G045/AA40 2G045/DA12 2G045/DA13 2G045/DA14 2G045/FB01 2G045/FB02 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/CA01 4C086/MA01 4C086/MA04 4C086/NA14 4C086/ZA59 4C086/ZA81 4C086/ZA89 4C086/ZB13 4C086/ZB26 4C088/AB29 4C088/NA14 4C088/ZA59 4C088/ZA81 4C088/ZA89 4C088/ZB13 4C088/ZB26		
代理人(译)	Tsuji maru 一郎		
优先权	2004331230 2004-11-15 JP		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

提供了一种抑制雌激素依赖性疾病，前列腺素D (PGD) 依赖性妇科疾病，免疫疾病，癌症和血管生成的药物。本发明的药物是用于选自雌激素依赖性疾病，PGD依赖性妇女疾病，免疫疾病，癌症和血管生成抑制中的至少一种的药物，并且抑制组胺释放因子 (HRF) 活性。它的特征在于包含组件。通过抑制HRF活性，例如，抑制了诸如IL-1β受体和17β-羟基化类固醇脱氢酶 (HSD) 的基因的表达，因此抑制了雌激素活性，并且抑制了雌激素依赖性疾病。可以预防，治疗或改善它。优选使用青蒿素作为HRF活性抑制成分。

