

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-540361

(P2008-540361A)

(43) 公表日 平成20年11月20日(2008.11.20)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07K 14/705 (2006.01)</b>	C07K 14/705	2G045
<b>C12Q 1/02 (2006.01)</b>	C12Q 1/02	4B063
<b>C12Q 1/68 (2006.01)</b>	C12Q 1/68 A	4H045
<b>G01N 33/53 (2006.01)</b>	G01N 33/53 D	
<b>G01N 33/15 (2006.01)</b>	G01N 33/15 Z	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全16頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2008-509370 (P2008-509370)  
 (86) (22) 出願日 平成18年5月2日 (2006.5.2)  
 (85) 翻訳文提出日 平成19年10月26日 (2007.10.26)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2006/004096  
 (87) 国際公開番号 W02006/117194  
 (87) 国際公開日 平成18年11月9日 (2006.11.9)  
 (31) 優先権主張番号 0508988.3  
 (32) 優先日 平成17年5月3日 (2005.5.3)  
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(71) 出願人 597011463  
 ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト  
 スイス国、4056 バーゼル、リヒトシ  
 ユトラーセ 35  
 (74) 代理人 100081422  
 弁理士 田中 光雄  
 (74) 代理人 100101454  
 弁理士 山田 卓二  
 (74) 代理人 100067035  
 弁理士 岩崎 光隆  
 (74) 代理人 100062144  
 弁理士 青山 稜

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 Th1 仲介免疫応答のバイオマーカーとしてのGPR18

(57) 【要約】

本発明は、Th1細胞活性化が仲介する疾患または障害におけるGPR18の使用を提供する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

T h 1 仲介免疫応答の阻害用の標的として使用するための G P R 1 8。

## 【請求項 2】

T h 1 細胞活性化の阻害用の標的として使用するための G P R 1 8。

## 【請求項 3】

T h 1 細胞活性化が仲介する障害を診断するための G P R 1 8。

## 【請求項 4】

T h 1 細胞活性化により仲介される免疫障害を診断するための G P R 1 8。

## 【請求項 5】

T h 1 細胞活性化が仲介する自己免疫障害を診断するための G P R 1 8。

## 【請求項 6】

T h 1 細胞活性化が仲介する免疫障害と関連する炎症障害を診断するための G P R 1 8

10

## 【請求項 7】

T h 1 細胞活性化が仲介する乾癬を診断するための G P R 1 8。

## 【請求項 8】

炎症を起こしている皮膚における T h 1 細胞の浸潤をモニタリングするための G P R 1 8。

## 【請求項 9】

請求項 1 から 8 のいずれかに記載の使用のためのバイオマーカーとしての G P R 1 8。

20

## 【請求項 10】

T h 1 細胞活性化が仲介する障害または疾患の診断法であって、

- a) 個体のサンプルを提供し、
- b) 該サンプルにおける G P R 1 8 のレベルを測定し、
- c) 工程 b) で測定した G P R 1 8 のレベルと、健常対照個体のサンプルからの参照レベルを比較し、そして
- d) 工程 b) において測定した G P R 1 8 のレベルが該参照レベルと異なるか否かの決定により、T h 1 細胞活性化が仲介する障害または疾患を診断することを含む、方法。

30

## 【請求項 11】

T h 1 細胞活性化が仲介する障害または疾患の軽減または治癒に対する効果を有することが予測される物質での、個体の治療における治療効果のモニタリング法であって、該個体のサンプルにおける G P R 1 8 のレベルを測定し、該物質投与前の G P R 1 8 のレベルと比較することを含む、方法。

## 【請求項 12】

T h 1 細胞活性化が仲介する障害または疾患用の薬剤をスクリーニングするためのキットであって、

- a) 所望により標識された形態の、G P R 1 8 を認識する分子、
- b) 使用指示書、
- c) 所望により検出手段、および
- d) 所望により固相

40

を含む、キット。

## 【請求項 13】

個体のサンプルにおける h 1 細胞活性化が仲介する障害または疾患を診断するためのキットであって、

- a) 所望により標識された形態の、G P R 1 8 を認識する分子、
- b) 使用指示書、
- c) 所望により検出手段、および
- d) 所望により固相

50

を含む、キット。

【請求項14】

Th1細胞活性化を調節する薬剤を同定するためのアッセイ法であって、

- a) GPR18のレベルを調節することが予測される候補化合物の非存在下および存在下、GPR18特異的試験系中でGPR18のレベルを測定し、
- b) 工程a)において測定したGPR18のレベルを調節する候補化合物を、例えば薬剤として同定し、そして
- c) このような薬剤をTh1細胞活性化が仲介する障害または疾患の処置における医薬として使用する

ことを含む、アッセイ法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、例えばGタンパク質共役受容体GPR18の使用のような受容体に関する。

【背景技術】

【0002】

Gタンパク質共役受容体(GPR)は、細胞内のシグナル伝達を担うタンパク質の主要なクラスを構成し、そしてヒトゲノムにおいて350を超える報告されている遺伝子があるタンパク質の最大のファミリーの一つである。

【0003】

GPRは3個の構造ドメイン：アミノ末端細胞外ドメイン、7個の膜貫通セグメント、3個の細胞外ループおよび3個の細胞内ループを含む膜貫通ドメインならびにカルボキシ末端細胞内ドメインを有する。リガンドのGPRの細胞外部分への結合により、シグナルが細胞内で伝達され、それが該細胞の生物学的または生理学的特性の変化をもたらす。GPRは、Gタンパク質ならびに例えばGタンパク質により調節される細胞内酵素およびチャネルのようなエフェクターと共に、細胞内二次メッセンジャーの状態を細胞外インプットと接続するモジュラー・シグナル伝達系の要素である。

【0004】

故に、GPRは薬剤作用および開発の主要な標的である。従って、以前まで知られていなかったGPRを同定し、特徴付けすることは、医薬開発の分野で価値がある。新規GPRとして、Gタンパク質共役受容体GPR18が同定された(例えばGantz I. et al., Genomics 1997, 42:462-466参照)。GPR18の機能についてはほとんど知られておらず、その上証拠がなく、そのリガンドも未知である。

【0005】

驚くべきことに、我々は、ヒトT細胞におけるGPR18発現とTh1表現型の強い相関、そしてその結果、GPR18とTh1誘発自己免疫障害の強い相関を発見した。我々はまた、GPR18が、Th1細胞よりも遙かに低くTh2細胞で発現されていることも発見した。GPR18は、故に、Th1仲介、例えばTh1関連、免疫応答の特異的阻害の標的として、例えば炎症を起こしている皮膚におけるTh1細胞の浸潤を特異的にモニタリングするためのバイオマーカーとして、使用し得る。

【0006】

例えば乾癬は、激化したTh1応答が仲介する炎症性皮膚疾患である。故に、Th1細胞活性化およびサイトカイン産生の特異的阻害は、乾癬性表現型の軽減をもたらす。しかしながら、T細胞応答の全般的阻害は、患者を全ての種類の感染因子に対して無防備とする。従って、Th1仲介疾患に対する有効で、安全(save)な薬剤は、むしろ増強されたTh1応答を特異的に阻害すべきである。

【0007】

T-bet誘発Th1細胞分化は、この分子およびその下流経路標的を、乾癬および自己免疫性疾患の治療的介入のための優れた候補の標的とする。この目的のため、Th1細胞の重要な転写因子(例えばSzabo et al., Cell. 2000 Mar 17;100(6):655-69参照)であ

10

20

30

40

50

る T - b e t を、 T - b e t を発現しない皮膚由来 T h 2 細胞に異所的に発現させる。 T - b e t により直接的または間接的 ( I L - 1 2 に対する応答の変化を介して) に誘発される転写の変化を、その後マイクロアレイ分析 ( U133 A および B Affymetrix マイクロアレイ) により、 T - b e t トランスフェクト T h 2 細胞と対照トランスフェクト細胞の遺伝子の m R N A レベルで比較する ( Lametschwandtner et al., J Allergy Clin. Immunol. 2004, 113(5):987-94)。

【 0 0 0 8 】

驚くべきことに、我々は、 G タンパク質共役受容体 G P R 1 8 をコードする遺伝子が T - b e t および T C R 刺激により誘発されることを発見した。

【 0 0 0 9 】

T h 1 極性化皮膚由来 T 細胞における G P R 1 8 の特異的誘発を実時間 P C R により確認する。結果は図 1 および下記表 1 に示す。さらに、 G P R 1 8 は未処置前駆体から産生された T ヘルパー細胞において T h 1 極性化条件により特異的に誘発され得る。

【 0 0 1 0 】

故に、我々は、ヒト T 細胞における G P R 1 8 発現と T h 1 表現型および T h 1 誘発自己免疫性疾患乾癬の強い相関を発見した。故に、 G P R 1 8 は、炎症を起こしている皮膚における T h 1 細胞の浸潤を特異的にモニタリングするためのバイオマーカーとして、および一般的に特異的 T h 1 仲介免疫応答の障害のための標的であることが判明した。

【 0 0 1 1 】

いくつかの局面において、本発明は

1. 以下に使用するための G P R 1 8、例えば、または以下のための G P R 1 8 の使用

1.1 例えば特異的、 T h 1 仲介免疫応答の障害の標的として；

1.2 T h 1 細胞活性化の、例えば特異的、障害の標的として；

1.3 例えば、激化した、 T h 1 細胞活性化により仲介される、例えば関連する、例えば誘発される障害の診断のため；

1.4 例えば、激化した、 T h 1 細胞活性化により仲介される、例えば関連する、例えば誘発される免疫障害の診断のため；

1.5 例えば、激化した、 T h 1 細胞活性化により仲介される、例えば関連する、例えば誘発される自己免疫障害の診断のため；

1.6 例えば、激化した、 T h 1 細胞活性化により仲介される、例えば関連する、例えば誘発される免疫、例えば自己免疫障害と関連する炎症の診断のため；

1.7 例えば、激化した、 T h 1 細胞活性化により仲介される、例えば関連する、例えば誘発される乾癬の診断のため；

1.8 炎症を起こしている皮膚における T h 1 細胞の浸潤のモニタリングのため。

【 0 0 1 2 】

いくつかの他の局面において、本発明は、

2. 上記 1.1 から 1.8 のいずれかに示す使用のための、バイオマーカーとしての、例えば個体のサンプル中の、

例えば個体の体液サンプルまたは組織サンプル中の、

例えば個体の生検サンプル中の、

例えば個体の皮膚生検サンプル中の、

G P R 1 8、または例えば G P R 1 8 の使用を提供する。

【 0 0 1 3 】

上記 1. または 2. のいずれかの下に示す G P R 1 8 は、全ての形態、例えば下記の形態の G P R 1 8 を含む：

- 例えば G P R 1 8 の誘導体をコードする核酸を含む、 G P R 1 8 をコードする核酸、

- 例えば G P R 1 8 誘導体であるタンパク質を含む G P R 1 8 タンパク質、または

- G P R 1 8 分泌細胞、例えばまたは G P R 1 8 分泌細胞の派生物。

【 0 0 1 4 】

本発明に従う、例えば分泌細胞におけるGPR18核酸またはタンパク質の“誘導体”は、GPR18の生物学的機能を、例えば本質的に保持する、例えば、Th1介在免疫応答のメディエーターとしてのGPR18の生物学的機能を、例えば本質的に保持する、GPR18タンパク質のまたはGPR18をコードする核酸のフラグメント、突然変異体、変異体、相同体または一時変異(modification)を含む。

例えばGPR18産生細胞を含むGPR18分泌細胞は、樹状細胞(DC)のような抗原提示細胞(APC)を含む。

#### 【0015】

故に、本発明により提供される通りの使用のためのGPR18は、一次転写産物の別のスプライシングにより産生されたmRNAによりコードされるスプライス変異体、アミノ酸突然変異体、グリコシル化およびリン酸化変異体のような翻訳後一時変異、およびGPR18の共有結合的誘導体である一時変異を含み、それらは樹状細胞におけるGPR18の生物学的機能を保持する。GPR18誘導体の例は、GPR18タンパク質が、GPR18タンパク質内の部分により置換、例えば適当な手段、例えば化学的または酵素的手段に由来する置換により、共有結合的に修飾されている、一時変異を含む。このような部分は、例えば1個以上のアミノ酸、例えば天然に存在するアミノ酸および天然に存在する以外のアミノ酸、および/または検出可能な部分を含む。検出可能な部分は酵素、放射性同位体、タグ、毒素ならびに癌遺伝子および腫瘍抑制遺伝子のような遺伝子を含む。GPR18誘導体は、さらに、例えば特定の種内で提供されるような、GPR18の天然に存在する変異体を含む。このような変異体は同じ遺伝子ファミリーの関連遺伝子により、特定の遺伝子のアレル変異体によりコードされ得るか、またはGPR18遺伝子の別のスプライシング変異体を意味する。

10

20

#### 【0016】

ここで使用するGPR18誘導体はまたGPR18をコードする核酸の、またはGPR18タンパク質のフラグメントも含み、そして個々のGPR18ドメインおよびGPR18ドメインに由来するより小さなポリペプチドを含む。好ましくは、本発明に従うGPR18に由来するより小さなポリペプチドは、GPR18の特徴である一つの機能的活性を規定する。フラグメントは、それがGPR18の生物学的特徴を保持する限り、理論的にはほとんど全てのサイズのものであり得る。好ましくは、フラグメントは各々12乃至210核酸長または4乃至70アミノ酸長である。より長いフラグメントは完全長GPR18の短縮形(truncation)と見なされる。

30

#### 【0017】

ここで使用するGPR18の誘導体はまたGPR18の生物学的機能の保持の要求に従っている、アミノ酸欠失、付加または置換を含み得るその突然変異体も含む。保存的アミノ酸置換を、例えば5'または3'末端からの切断により、GPR18の性質を変えることなく成し得る。欠失および置換もまた、GPR18のフラグメントにおける欠失および置換を含む。GPR18突然変異体は、例えばGPR18における1個以上のアミノ酸の付加、交換および/または欠損をもたらす、インビトロ突然変異誘発に付されているGPR18をコードするDNAから製造できる。例えば、GPR18の置換、欠損または挿入変異体を、組み換え法により調製し、未変性形態のGPR18との機能的類似性に関してスクリーニングできる。

40

#### 【0018】

ここで使用するGPR18の誘導体はまたGPR18相同体、好ましくはGPR18と実質的な相同性を保持するGPR18相同体も含む。ここで使用する“相同性”は、GPR18とGPR18相同体が、樹状細胞におけるGPR18の生物学的機能を保持するために十分な特徴を共有することを意味する。好ましくは、相同性は配列同一性を言及するために使用する。故に、GPR18の誘導体は、好ましくはGantz I. et al., Genomics 42, 462-466, 1997示す核酸配列またはその翻訳されたタンパク質配列と実質的な配列同一性を保持する。

#### 【0019】

50

相同性が配列同一性を意味するときの“実施的な相同性”は、50%を超える配列同一性、好ましくは75%を超える配列同一性およびさらに好ましくは80%またはそれを超える、例えば90%以上、例えば90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性を意味する。

好ましくはGPR18は哺乳動物の樹状細胞に由来する。

【0020】

GPR18をコードする核酸は、好ましくはGantz I. et al., Genomics 42, 462-466, 1997およびGenBank Accession No. L42324に記載の核酸配列を有する。GPR18タンパク質は、好ましくは上記の核酸の翻訳されたタンパク質配列に対応する。

【0021】

ここで使用するバイオマーカーは、個体のサンプルにおけるGPR18分子の測定(=検出および/または定量)が、それ自体障害または疾患の指標であり、および/または、例えば乾癬を含む、例えば炎症性皮膚疾患のような、Th1仲介免疫応答、例えば自己免疫応答、例えば炎症と関連する免疫応答と関連する障害または疾患の状態のモニタリングに有用であることを意味する。

【0022】

本発明の他の局面において、本発明は、例えば激化した、Th1細胞活性化が仲介する、例えば関連する、例えば誘発する障害または疾患の診断法であって、

- a) 個体のサンプルを提供し、
- b) 該サンプルにおけるGPR18のレベルを測定し、
- c) 工程b)で測定したGPR18のレベルと、健常対照個体のサンプルからの参照レベルを比較し、そして
- d) 工程b)において測定したGPR18のレベルが該参照レベルと、例えば、有意に異なるか否かの決定により、例えば激化した、Th1細胞活性化が仲介する、例えば関連する、例えば誘発する障害または疾患を診断することを、方法を提供する。

【0023】

本発明の他の局面において、本発明は、例えば激化した、Th1細胞活性化が仲介する、例えば関連する、例えば誘発する障害または疾患の軽減または治癒に対する効果を有することが予測される物質での、個体の治療における治療効果のモニタリング法であって、該個体のサンプルにおけるGPR18のレベルを測定し、該物質投与前のGPR18のレベルと比較することを含む、方法を提供する。

【0024】

本発明の使用または方法に従う個体のサンプルは、体液または組織サンプルのサンプルを含む。体液は、例えば単離された単核細胞を含む、例えば血液に、または、例えば血漿または血清、好ましくは血清を含む血液分画に由来し得る。組織サンプルは、例えば皮膚生検サンプルのような生検サンプルであり得る。

【0025】

他の局面において、本発明は、サンプルが個体の体液または組織サンプルである、例えば体液が血液に、例えば単離された樹状細胞に、または血液分画に、例えば血漿または血清、例えば血清に由来する；例えば組織サンプルが、例えば皮膚生検サンプルのような生検サンプルであり得る、本発明の使用または方法を提供する。

【0026】

GPR18のレベルを測定するための検出手段は、慣用の、例えば免疫診断法、酵素結合免疫測定法(ELISA)のような免疫アッセイ；解離促進ラントニドフルオロ免疫アッセイ(DELFLIA)のような蛍光に基づくアッセイ、放射測定アッセイまたはGPR18特異的ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)の実施による手段を含み；特異的検出手段はGPR18を特異的に認識する、例えば直接的または間接的に検出可能な分子、好ましくは抗体誘導体またはそれらのフラグメントを含む抗体、例えばGPR18を認識する抗体、例えば標識を担持するGPR18認識抗体を含む分子を含む。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 2 7 】

このような標識は慣用の標識、例えばビオチンまたは、アルカリホスファターゼ (A P)、ホースラディッシュペルオキシダーゼ (H R P) もしくはペルオキシダーゼ (P O D) のような酵素、または蛍光分子、例えば例えばフルオレッセインイソチオシアネートのような蛍光染料であり得る。好ましくは本標識はビオチンである。標識担持分子、例えば標識担持抗体は慣用法により、例えば蛍光測定または酵素検出法を介して検出できる。

## 【 0 0 2 8 】

抗体フラグメントまたは抗体誘導体は、G P R 1 8 をまだ認識できる、抗体の、例えば化学的にまたは酵素的に修飾されたフラグメントまたは誘導体を含む。

## 【 0 0 2 9 】

個体の体液のサンプル、例えば血中の G P R 1 8 分泌細胞は慣用の方法により、例えば下記の方法により、測定できる：

樹状細胞を、サンプル、例えば血液から、精製し、例えば、密度勾配遠心により単離し、得られた精製細胞を染色する。抗 G P R 1 8 抗体、例えば蛍光標識した抗 G P R 1 8 抗体を、所望により細胞を例えばインターロイキン - 4 で刺激した後、染色細胞調製物に添加し、G P R 1 8 分泌細胞のレベルを測定する。

## 【 0 0 3 0 】

所望により、サンプルに含まれる G P R 1 8 または検出手段に含まれる G P R 1 8 を認識する、例えば検出可能な分子を、固相に固定する。適当な固相は、例えば固定化に使用される慣用の固相、例えばポリスチレンまたはポリビニルプレートのようなプラスチックプレート、とりわけマイクロタイプレートを含む。またマイクロビーズ、例えば被覆されたマイクロビーズも、固相として使用できる。本固相は、コーティング材により被覆でき、その性質は、例えば検出手段に含まれる標識に依存する。コーティング材は標識と結合できなければならず、例えば標識がビオチンであるとき、コーティング材は、例えば固相に共有結合的に結合したストレプトアビジンを含む。

## 【 0 0 3 1 】

好ましくは樹状細胞における G P R 1 8 の測定は、G P R 1 8 を特異的に認識する分子、例えば抗 G P R 1 8 抗体、例えば市販の G P R 1 8 特異的抗体のような抗体、抗体誘導体、または抗体フラグメントを使用して行う。G P R 1 8 - 抗体形成の検出は、好ましくは免疫診断アッセイ法により行う。

## 【 0 0 3 2 】

本発明の他の局面において、本発明は、G P R 1 8 のレベルを G P R 1 8 特異的抗体の使用により測定する、本発明に従う例えば激化した、T h 1 細胞活性化が仲介する、例えば関連する、例えば誘発する障害または疾患の診断法を提供する。

## 【 0 0 3 3 】

G R P R 1 8 を使用できる、例えば、G R P R 1 8 を上記 1 . 1 から 1 . 8 の下に記載の通りに使用できる、例えば激化した T h 1 細胞活性化により仲介される、例えば関連する、例えば誘発される障害および疾患は、免疫系の障害および疾患、例えば自己免疫障害および疾患、例えば T h 1 細胞活性化が仲介する炎症と関連する障害および疾患、例えば炎症性皮膚疾患、乾癬、リウマチ性関節炎、炎症性腸疾患、例えばクローン病、多発性硬化症、糖尿病、狼瘡、例えば全身性エリテマトーデス、例えば例えば心臓、肺、複合心臓 - 肺、肝臓、腎臓、膵臓、皮膚、角膜移植片のレシピエントの処置のための、例えば移植片拒絶危機および移植の後の他の障害を含む移植と関連する障害、例えば臓器または組織移植片拒絶反応、骨髄移植後のような移植片対宿主疾患；および癌およびそれに関連する疾患、例えば T h 1 細胞活性化と関連する癌を含む。

## 【 0 0 3 4 】

本発明に従い G R P R 1 8 を使用し得る障害および疾患は、特に乾癬および乾癬を有する患者で起こる状態、例えば乾癬性関節炎を含む。

## 【 0 0 3 5 】

乾癬は、T h 1 細胞活性化と関連し、そして、皮膚細胞が非常に速い速度で増幅する炎

10

20

30

40

50

症性皮膚疾患と関連する自己免疫性障害である。新しい皮膚細胞が正常よりも約 8 倍速く - 1 ヶ月のかわりに数日間で - 産生されるが、古い細胞が剥がれる速度は変わらないままである。これは、皮膚表面上での細胞の増殖をもたらし、薄片状の、帯銀色 - 白色の皮膚死細胞(鱗)で覆われた、赤い癬痕(red scores)(病巣)の厚いパッチ、またはプラークを形成する。

【 0 0 3 6 】

生命を脅かすことは稀であり、最も軽度では、乾癬は痒く、ひりひりし得る。最も重度では、痛く、外見を損ない、消耗させる。乾癬を有するヒトの約 2 / 3 がこの疾患の軽い形である。約 1 / 3 が中程度から重度の乾癬を有する。乾癬は全ての年齢の人々に影響し得るが、最も頻繁に 1 5 歳から 3 5 歳の人々を襲う。

10

【 0 0 3 7 】

5 つの形態の乾癬がある。プラーク乾癬は最も一般的である - 乾癬を有する人々の 5 名中 4 名に影響する。プラーク乾癬は小さな赤い(reed)隆起物から始まり、大きい病巣へと進行する。

【 0 0 3 8 】

乾癬のプラークは最も頻繁には肘、膝、脚の他の部位、頭皮、背中、顔、掌および足裏に発生する。乾癬はまた手の爪および足の爪にも影響し得、爪の周囲の組織の穴、脱色または隆起の原因となる。

【 0 0 3 9 】

National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseasesによると、乾癬を有するヒトの約 1 5 % がまた乾癬性関節炎を発症し、これは処置しないと進行性に身体障害となる。

20

【 0 0 4 0 】

T リンパ球(T細胞)は乾癬において重要な役割を有すると考えられており、Th 1 細胞活性化が主要な役割を有することが発見された。乾癬はまた遺伝要素である：感染症例の約 1 / 3 において、該疾患の家族歴がある。

【 0 0 4 1 】

T 細胞は体中を循環し、細菌またはウイルスのような外来異物に対する免疫系の応答を組織化する。乾癬のヒトでは、欠損した T 細胞が過剰活動し、創傷を治癒するまたは感染を撃退するかのよう皮膚に移動する。この過程は皮膚細胞の急速な増殖をもたらし、炎症および病巣の発症の引き金を引く。

30

【 0 0 4 2 】

現在まで、乾癬を診断するための単独の試験は存在しないが、皮膚科医は、皮膚の見かけならびに個人および家族の病歴の考察(locking at)から通常決定できる。

【 0 0 4 3 】

皮膚科医は、皮膚の見かけならびに個々人および家族の病歴の考察から通常乾癬を決定できるが、現在まで乾癬を診断するための単独の試験は存在しない。

【 0 0 4 4 】

本発明の他の局面において、本発明は、個体のサンプルにおける例えば激化した、Th 1 細胞活性化が仲介する、例えば関連する、例えば誘発する障害または疾患、例えば乾癬の処置用薬剤をスクリーニングするためのキットであって、

40

- a) 所望により標識された形態の、GPR 1 8 を認識する分子、
- b) 使用指示書、
- c) 所望により検出手段、および
- d) 所望により固相

を含むキットを提供する。

【 0 0 4 5 】

本発明の他の局面において、本発明は、個体のサンプルにおける例えば激化した、Th 1 細胞活性化が仲介する、例えば関連する、例えば誘発する障害または疾患を診断するためのキットであって、

50

- a) 所望により標識された形態の、G P R 1 8 を認識する分子、
  - b) 使用指示書、
  - c) 所望により検出手段、
  - d) 所望により固相
- を含む、キットを提供する。

**【 0 0 4 6 】**

このようなキットは、例えば試験すべきサンプルの適当な環境、および、例えば試験すべきサンプル中の G P R 1 8 を測定するための適当な手段を含む、実質的な要素をさらに含み得る。

**【 0 0 4 7 】**

さらなる局面において、本発明は T h 1 細胞活性化を調節する薬剤を同定するためのアッセイ法であって、

- a) G P R 1 8 のレベルを調節することが予測される候補化合物の非存在下および存在下、G P R 1 8 特異的試験系中で G P R 1 8 のレベルを測定し、
- b) 工程 a) において測定した G P R 1 8 のレベルを調節する候補化合物を、例えば薬剤として同定し、そして

このような薬剤を例えば激化した、T h 1 細胞活性化が仲介する、例えば関連する、例えば誘発する障害または疾患の処置における医薬として使用することを、アッセイ法を提供する。

**【 0 0 4 8 】**

G P R 1 8 特異的試験系は、G P R 1 8 分泌細胞を含んでよく、またはそれは特異的 G P R 1 8 活性を有する系であってよい。

G P R 1 8 のレベルは、適当に、例えばここに記載の通り、測定する。

**【 0 0 4 9 】**

ここで記載する候補化合物は、G P R 1 8 のレベル、または G P R 1 8 活性または G P R 1 8 分泌細胞を調節することが予測され得る化合物であり、G P R 1 8 に対するその影響を測定できる、化合物(ライブラリー)を含む。化合物(ライブラリー)は、例えばオリゴペプチド、ポリペプチド、タンパク質、抗体、模倣体、小分子、例えば低分子量化合物(L M W ' s)を含む。

**【 0 0 5 0 】**

薬剤は、例えば患者のサンプル、例えば血清のような血液サンプル、または皮膚生検サンプルにおける G P R 1 8 阻害を介して、T h 1 活性化のレベルを著乗悦する、例えば減少させる、候補化合物である。薬剤は、オリゴペプチド、ポリペプチド、タンパク質、抗体、模倣体、小分子、例えば低分子量化合物(L M W ' s)を含む。

**【 0 0 5 1 】**

他の局面において、本発明は本発明のアッセイ法また方法により同定された薬剤を提供する。

**【 0 0 5 2 】**

本発明の薬剤は薬理学的活性を示し得て、故に、医薬として有用である。本発明の薬剤は、例えば例えば激化した、T h 1 細胞活性化が仲介する、例えば関連する、例えば誘発する障害または疾患において、治療活性を示し得る。

**【 0 0 5 3 】**

本発明の他の局面において、本発明は、例えば激化した、T h 1 細胞活性化が仲介する、例えば関連する、例えば誘発する障害における医薬としての本発明の薬剤の使用を提供する。

**【 0 0 5 4 】**

医薬的使用のために、処置のための本発明薬剤は、1 個以上の、好ましくは 1 個の本発明の薬剤を含み、例えば、2 個の以上の本発明の薬剤の組み合わせを含む。

**【 0 0 5 5 】**

本発明の他の局面において、本発明は、例えば激化した、T h 1 細胞活性化が仲介する

10

20

30

40

50

、例えば関連する、例えば誘発する障害または疾患の処置用薬剤の製造のための、本発明の薬剤の使用を提供する。

【0056】

他の局面において、本発明は、本発明の薬剤と、それ以外に少なくとも1種の医薬賦形剤、例えば増量剤、結合剤、崩壊剤、流動調節剤、滑剤、糖および甘味剤、香料、防腐剤、安定化剤、湿潤剤および/または乳化剤、可溶化剤、浸透圧調整用塩および/または緩衝剤を含む、例えば適当な担体および/または希釈剤を含む、医薬組成物を提供する。

【0057】

本発明の他の局面において、本発明は、例えば激化した、Th1細胞活性化が仲介する、例えば関連する、例えば誘発する障害または疾患の処置法であって、有効量の本発明の薬剤をそのような処置を必要とする対象に投与することを含む、方法を提供する。

10

【0058】

このような処置のために、適当な投与量は、もちろん、例えば、用いる本発明の化合物の化学的性質および薬物動力学データ、個々の宿主、投与形態ならびに処置する状態の性質および重症度に依存して変化する。しかしながら、一般に、大型哺乳動物、例えばヒトにおいて、満足行く結果のために、指示される1日量は、

- 約0.001gから約1.5g、例えば0.001gから1.5g；
- 約0.01mg/体重kgから約20mg/体重kg、例えば0.01mg/体重kgから20mg/体重kg、

の範囲であり、例えば1日4回までの分割量で投与する。

20

【0059】

本発明の薬剤は任意の慣用の経路で、例えば経鼻、口腔、直腸、経口投与を含む、例えば経腸投与で；例えば、静脈内、筋肉内、皮下を含む非経腸投与で；または例えば皮膚上、鼻腔内、気管内を含む局所投与で；局所送達のための医療デバイス、例えばステントを介して、

例えばコーティングまたは非コーティング錠剤、カプセル、(注射可能)溶液、固溶体、懸濁液、分散剤、固体分散剤の形で；例えばアンプル、バイアルの形で、クリーム、ゲル、ペースト、吸入粉末、泡状物、チンキ、リップスティック、液滴、スプレーの形で、または坐薬の形で投与できる。

【0060】

例えば眼への投与を含む局所使用について、0.5 - 10%、例えば1 - 3%濃度の活性物質の1日数回、例えば1日2から5回の局所投与により、満足行く結果を得ることができる。

30

【0061】

本発明の薬剤は薬学的に許容される塩、例えば酸付加塩または金属塩の形で；または遊離形で；所望により溶媒和物の形で使用できる。塩の形の本発明の薬剤は遊離形の；所望により溶媒和物の形の本発明の薬剤と同程度の活性を有する。

【0062】

本発明の薬剤は、本発明に従う医薬処置のために単独で、または1種以上の他の薬学的活性剤と組み合わせて使用できる。

40

【0063】

組み合わせは、2種以上の薬学的活性剤が同じ製剤中に存在する固定された組み合わせ剤；別々の製剤中の薬学的活性剤が、例えば併用投与の指示書と共に同じ包装内で販売されるキット；および複数の薬学的活性剤が別々に包装されているが、同時のまたは連続的な投与のための指示が与えられる、自由な組み合わせを含む。

【0064】

図面の説明

図1

図1において、刺激していないTh1細胞、刺激したTh1細胞、刺激していないTh2細胞および刺激したTh2細胞におけるGRP18の発現が示される。

50

## 【実施例】

## 【0065】

## 実施例1

## 実時間PCR

CD4 T細胞を刺激しないままにするか、記載の通り(Lametschwandtner et al., J Allergy Clin Immunol 2004: 113 (5), p987-994)刺激する。全細胞性RNAを、Qiagen RNeasy Mini-kitを使用して調製する。定量的実時間PCRを、Gene Amp 9600 Thermocycler (Perkin Elmer)上で、PrimerExpress Software (Applied Biosystems)を用いて設計した遺伝子特異的プライマーおよびプローブを使用して行う。増幅を下記の設定を使用して行う：50 で2分、60 で30分および95 で5分、その後94 で20秒および62 で1分の40サイクル。GPR18 RNAレベルをdeltaCt法(Sequence detector 3.1, Applied biosystems)を使用して計算し、ハウスキーピング遺伝子HPRTに対する割合として示す。

10

## 【0066】

結果は下記表1および図1に示す。

## 【表1】

表1

GPR18	Th1__un	Th1__stim	Th2__un	Th2__stim
0	41.90	41.90	32.36	32.36
1	33.45	177.15	18.56	51.23
2	36.86	212.14	28.72	51.94
4	37.50	139.47	23.73	12.63
6	29.32	141.91	22.53	10.29
8	42.04	97.94	24.32	10.33
24	50.00	34.99	34.03	12.07

20

## 【0067】

表1から、刺激していないTh1細胞、ならびに刺激していないおよび刺激したTh2細胞におけるGPR18は事実上発現していないが、GPR18は刺激したTh1細胞で非常に発現されていることが直ちに明白となる。これらの結果はまた図1に示す。

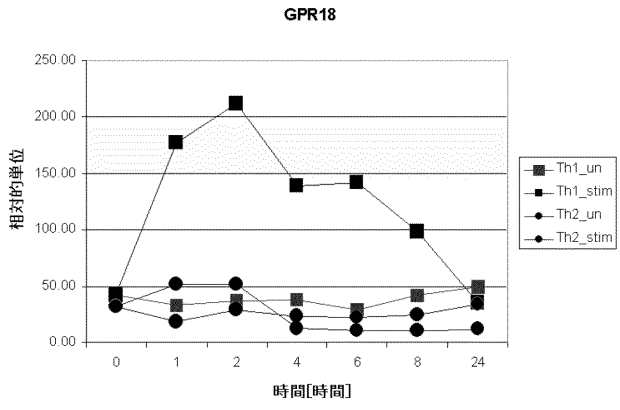
30

## 【図面の簡単な説明】

## 【0068】

【図1】図1において、刺激していないTh1細胞、刺激したTh1細胞、刺激していないTh2細胞および刺激したTh2細胞におけるGPR18の発現が示される。

【 図 1 】





## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2006/004096

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/088808 A (GENENTECH, INC) 30 October 2003 (2003-10-30) page 7, lines 21-28 sequence 18 figure 18 page 38, lines 13-26 page 40, lines 26-35 page 45, lines 10-13 page 65, line 13 - page 67, line 22 page 97, lines 3-31 page 101, line 32 - page 102, line 24	1-9, 12, 13
X	EP 1 121 431 B (ARENA PHARMACEUTICALS, INC) 8 August 2001 (2001-08-08) abstract paragraph [0078] paragraph [0133]	1-9
A	LAMETSCHWANDTNER GUNTHER ET AL: "Sustained T-bet expression confers polarized human TH2 cells with TH1-like cytokine production and migratory capacities" JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, vol. 113, no. 5, May 2004 (2004-05), pages 987-994, XP002400419 ISSN: 0091-6749 the whole document	1-14
A	WELL T N C ET AL: "CHEMOKINE RECEPTORS AND THEIR ANTAGONISTS IN ALLERGIC LUNG DISEASE" INFLAMMATION RESEARCH, BIRKHAUSER VERLAG, BASEL, CH, vol. 48, no. 7, 1999, pages 353-362, XP000882070 ISSN: 1023-3830 abstract page 357, column 2, paragraph 2	1-14
A	KENNEDY KEVIN J ET AL: "Role of chemokines in the regulation of Th1/Th2 and autoimmune encephalomyelitis" JOURNAL OF CLINICAL IMMUNOLOGY, vol. 19, no. 5, September 1999 (1999-09), pages 273-279, XP002400420 ISSN: 0271-9142 the whole document	1-14

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/004096

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004018522	A1	29-01-2004	AU 2003228936 A1 11-11-2003
			WO 03095618 A2 20-11-2003
WO 03088808	A	30-10-2003	AU 2003230874 A1 03-11-2003
			CA 2481507 A1 30-10-2003
			EP 1571968 A2 14-09-2005
			JP 2005536190 T 02-12-2005
			MX PA04010092 A 13-12-2004
EP 1121431	B	22-02-2006	AT 318311 T 15-03-2006
			AU 769987 B2 12-02-2004
			AU 6430799 A 01-05-2000
			CA 2342314 A1 20-04-2000
			CN 1398298 A 19-02-2003
			DE 1121431 T1 23-05-2002
			DK 1121431 T3 26-06-2006
			EP 1121431 A1 08-08-2001
			ES 2163384 T1 01-02-2002
			JP 2002527727 T 27-08-2002
			JP 2003531565 T 28-10-2003
			NZ 510331 A 30-07-2004
			WO 0021987 A2 20-04-2000
			WO 0022129 A1 20-04-2000

## フロントページの続き

(51) Int. Cl. F I テーマコード ( 参考 )  
**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

(72) 発明者 ホセ・エム・カルバリド・エレラ  
 オーストリア、アー - 1 2 3 5 ヴィエンナ、ブルンナー・シュトラッセ 5 9 番、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング・ウント・コムパニー・コマンディットゲゼルシャフト

(72) 発明者 クラウディア・ギュンター  
 オーストリア、アー - 1 2 3 5 ヴィエンナ、ブルンナー・シュトラッセ 5 9 番、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング・ウント・コムパニー・コマンディットゲゼルシャフト

(72) 発明者 ギュンター・ラメチュヴァントナー  
 オーストリア、アー - 1 2 3 5 ヴィエンナ、ブルンナー・シュトラッセ 5 9 番、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング・ウント・コムパニー・コマンディットゲゼルシャフト

(72) 発明者 グドルン・ヴェルナー  
 オーストリア、アー - 1 2 3 5 ヴィエンナ、ブルンナー・シュトラッセ 5 9 番、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング・ウント・コムパニー・コマンディットゲゼルシャフト

F ターム ( 参考 ) 2G045 AA25 AA40 BB20 CA18 DA36 DA77 FB03 FB07  
 4B063 QA01 QA05 QA19 QQ02 QQ08 QQ53 QQ79 QQ91 QR08 QR32  
 QR35 QR40 QR42 QR48 QR51 QR55 QR56 QR62 QR72 QR77  
 QS25 QS33 QS34 QS36 QX02  
 4H045 AA10 AA30 BA10 CA40 DA50 EA20 EA50

专利名称(译)	GPR18作为Th1介导的免疫应答的生物标志物		
公开(公告)号	<a href="#">JP2008540361A</a>	公开(公告)日	2008-11-20
申请号	JP2008509370	申请日	2006-05-02
[标]申请(专利权)人(译)	瑞士商诺华公司		
申请(专利权)人(译)	诺华股份公司		
[标]发明人	ホセエムカルバリドエレラ クラウディアギユンター ギユンターラメチュヴァントナー グドルンヴェルナー		
发明人	ホセ・エム・カルバリド・エレラ クラウディア・ギユンター ギユンター・ラメチュヴァントナー グドルン・ヴェルナー		
IPC分类号	C07K14/705 C12Q1/02 C12Q1/68 G01N33/53 G01N33/15 G01N33/50 G01N33/564 G01N33/566		
CPC分类号	G01N33/566 G01N33/505 G01N33/564 G01N2333/726		
FI分类号	C07K14/705 C12Q1/02 C12Q1/68.A G01N33/53.D G01N33/15.Z G01N33/50.Z		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/AA40 2G045/BB20 2G045/CA18 2G045/DA36 2G045/DA77 2G045/FB03 2G045/FB07 4B063/QA01 4B063/QA05 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063/QQ08 4B063/QQ53 4B063/QQ79 4B063/QQ91 4B063/QR08 4B063/QR32 4B063/QR35 4B063/QR40 4B063/QR42 4B063/QR48 4B063/QR51 4B063/QR55 4B063/QR56 4B063/QR62 4B063/QR72 4B063/QR77 4B063/QS25 4B063/QS33 4B063/QS34 4B063/QS36 4B063/QX02 4H045/AA10 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/CA40 4H045/DA50 4H045/EA20 4H045/EA50		
代理人(译)	田中，三夫 山田卓司		
优先权	2005008988 2005-05-03 GB		
其他公开文献	JP2008540361A5		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

本发明提供GPR18在由Th1细胞活化介导的疾病或病症中的用途。

