

(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2019-512018

(P2019-512018A)

(43) 公表日 令和1年5月9日(2019.5.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/7088 (2006.01)	A 6 1 K 31/7088 Z N A	2 G 0 4 5
A 6 1 K 48/00 (2006.01)	A 6 1 K 48/00	4 B 0 6 3
A 6 1 K 31/713 (2006.01)	A 6 1 K 31/713	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/712 (2006.01)	A 6 1 K 31/712	4 C 0 8 6
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-560436 (P2018-560436)	(71) 出願人	518161684 ジュー ジェンレン アメリカ合衆国 02459 マサチュー セッツ ニュートン メイプルウッド ア ベニュー 48
(86) (22) 出願日	平成29年1月31日 (2017.1.31)	(71) 出願人	518277516 ガオ ホン アメリカ合衆国 19335 ペンシルベ ニア ダウニングタウン ウィリアムスバ ーグ ブールヴァード 886
(85) 翻訳文提出日	平成30年9月26日 (2018.9.26)	(74) 代理人	110000796 特許業務法人三枝国際特許事務所
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/015775		
(87) 国際公開番号	W02017/136322		
(87) 国際公開日	平成29年8月10日 (2017.8.10)		
(31) 優先権主張番号	62/291, 271		
(32) 優先日	平成28年2月4日 (2016.2.4)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 炎症性障害の治療及び診断

(57) 【要約】

H o m - 1 の発現を阻害する核酸分子を被験体に投与することを含む、被験体において炎症性障害を治療する方法。特に、核酸分子は、R N A i 剤又はアンチセンスモルホリノオリゴヌクレオチドである。被験体から得られる炎症組織サンプルにおいてH o m - 1 の発現レベルを検出することを含む、被験体において炎症性障害の治療剤を選択するか、又は被験体において炎症性障害の治療剤の有効性をモニタリングする方法を更に開示する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

被験体において炎症性障害を治療する方法であって、H o m - 1 の発現を阻害する核酸分子を被験体に投与することを含む、方法。

【請求項 2】

前記核酸分子が R N A i 剤又はアンチセンスオリゴヌクレオチドである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記核酸分子がモルホリノオリゴヌクレオチドである、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記モルホリノオリゴヌクレオチドが配列番号 3、4、5 又は 6 の配列を有する、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記核酸分子を局所的に、経口で、直腸に、経鼻的に、静脈内に、関節内に、結膜に、頭蓋内に、腹腔内に、胸膜内に、筋肉内に、髄腔内に又は皮下に投与する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記核酸分子をそのまま投与する、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記被験体から得られる炎症組織サンプルが、対照レベルと比較してより高レベルの H o m - 1 を発現する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

投与工程の前に、前記被験体から得られる炎症組織サンプルにおいて対照レベルと比較してより高い H o m - 1 の発現レベルを検出することを更に含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

投与工程の後に、前記被験体から得られる炎症組織サンプルにおいて H o m - 1 又は炎症性サイトカインの発現レベルを検出することを更に含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記対照レベルが非炎症組織サンプルにおける H o m - 1 の発現レベルに相当する、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

炎症性障害を治療するための組成物であって、H o m - 1 の発現を阻害する核酸分子と薬学的に許容可能な担体とを含む、組成物。

【請求項 12】

前記核酸分子が配列番号 3、4、5 又は 6 の配列を有するモルホリノオリゴヌクレオチドである、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

局所、経口、直腸、経鼻、静脈内、関節内、結膜、頭蓋内、腹腔内、胸膜内、筋肉内、髄腔内又は皮下投与経路用に配合される、請求項 11 又は 12 に記載の組成物。

【請求項 14】

炎症性障害の治療剤を同定する方法であって、
炎症組織サンプルと試験治療剤とを接触させることと、
前記組織サンプルにおいて H o m - 1 の発現レベルを検出することと、
を含み、前記発現レベルが対照レベル以下である場合に、前記試験治療剤を前記炎症性障害の候補治療剤とする、方法。

【請求項 15】

被験体において炎症性障害の治療剤を選択する方法であって、
前記被験体から得られる炎症組織サンプルと治療剤とを接触させることと、
前記組織サンプルにおいて対照レベルと比較してより低いか又は同じ H o m - 1 の発現

10

20

30

40

50

レベルを検出することと、

前記治療剤を前記被験体に投与することと、
を含む、方法。

【請求項 16】

被験体において炎症性障害の治療剤の有効性をモニタリングする方法であって、
前記被験体に前記治療剤を投与した後に該被験体から得られる炎症組織サンプルにおいて H o m - 1 の発現レベルを検出することと、
検出レベルと対照レベルとを比較することと、
前記比較に基づいて治療決定を行うことと、
を含み、前記検出レベルが前記対照レベルよりも高い場合に、前記被験体への前記治療剤
又は異なる治療剤の投与を継続する、方法。

10

【請求項 17】

前記治療剤がステロイド性、非ステロイド性の抗炎症薬、免疫抑制剤である、請求項 1
5 又は 16 に記載の方法。

【請求項 18】

前記治療剤が H o m - 1 阻害剤である、請求項 15 ~ 17 のいずれか一項に記載の方法
。

【請求項 19】

前記治療剤がタンパク質、ペプチド、ペプチド模倣薬、ペプトイド、細胞、抗体若しくは
そのフラグメント、小分子化合物、核酸分子、又は植物抽出物である、請求項 15 ~ 1
8 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 20】

前記対照レベルが、非炎症組織サンプル又は治療剤と接触させる前の前記炎症組織サン
プルにおける H o m - 1 の発現レベルに相当する、請求項 15 ~ 19 のいずれか一項に記載
の方法。

【請求項 21】

被験体において炎症性障害を治療する方法であって、

H o m - 1 阻害剤で処理した、又は H o m - 1 阻害剤を発現する発現構築物を含有する
改変マクロファージ、単球又は樹状細胞を準備することであって、該改変マクロファージ
、単球又は樹状細胞が対照レベルと比較してより低レベルの H o m - 1 を発現することと

30

、
前記改変マクロファージ、単球又は樹状細胞を前記被験体に有効量投与することと、
を含む、方法。

【請求項 22】

前記 H o m - 1 阻害剤が H o m - 1 の発現を阻害する、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記 H o m - 1 阻害剤が R N A i 剤又はアンチセンスオリゴヌクレオチドである、請求
項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

準備工程の前に、前記被験体から得られる炎症組織サンプルにおいて対照レベルよりも
高い H o m - 1 の発現を検出することを更に含む、請求項 21 ~ 23 のいずれか一項に記載
の方法。

40

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

組織マクロファージが、病原体侵入に対する宿主防御及び免疫恒常性において重要な役
割を果たす。可塑性がマクロファージの特徴である。マクロファージは、宿主細胞及び微
生物からのシグナルに満ちた微小環境中に存在することで、炎症誘発性 (M 1) 表現型又
は抗炎症性 (M 2) 表現型を示すように活性化され得る。マクロファージの異常な分化及
び活性化が、炎症の発生機序において重要な役割を果たす。例えば I B D 患者では、 M 1

50

炎症誘発性表現型を示す粘膜CD14+マクロファージの増加が見られる。先天免疫及び適応免疫の両方の中心的な実行者としてのその役割から、マクロファージが自己免疫性障害及び炎症性障害の制御に理想的な標的とみなされている。しかしながら、マクロファージの可塑性がどのように調節されるかは、依然として完全には理解されておらず、マクロファージ機能を調整するために操作することができる細胞内因子は、殆ど不明のままである。

【発明の概要】

【0002】

一態様では、被験体において炎症性障害を治療する方法であって、Hom-1の発現を阻害する核酸分子を、それを必要とする被験体に投与することを含む、方法が記載される。

10

【0003】

一実施の形態では、上記核酸分子はRNAi剤又はアンチセンスオリゴヌクレオチドである。上記核酸分子を局所的に、経口で、直腸に、経鼻的に、静脈内に、関節内に、結膜に、頭蓋内に、腹腔内に、胸膜内に、筋肉内に、髄腔内に又は皮下に投与することができる。一実施の形態では、上記核酸分子をそのまま投与する。

【0004】

別の態様では、炎症性障害を治療するための組成物であって、Hom-1の発現を阻害する核酸分子と薬学的に許容可能な担体とを含む、組成物が本明細書に記載される。一実施の形態では、上記核酸分子は配列番号3、4、5又は6の配列を有するモルホリノオリゴヌクレオチドである。上記組成物は局所、経口、直腸、経鼻、静脈内、関節内、結膜、頭蓋内、腹腔内、胸膜内、筋肉内、髄腔内又は皮下投与経路用に配合することができる。一実施の形態では、核酸分子(例えば、配列番号3、4、5又は6の配列を有するモルホリノオリゴヌクレオチド)は、そのままの核酸分子である。

20

【0005】

更に別の態様では、炎症性障害の治療剤を同定する方法が記載される。該方法は、炎症組織サンプルと試験治療剤とを接触させることと、上記組織サンプルにおいてHom-1の発現レベルを検出することとを含む。上記発現レベルが対照レベル以下である場合に、上記試験治療剤を上記炎症性障害の候補治療剤とする。

【0006】

一態様では、炎症性障害の治療剤を、それを必要とする被験体において選択する方法であって、上記被験体から得られる炎症組織サンプルと治療剤とを接触させることと、上記組織サンプルにおいて対照レベルと比較してより低いか又は同じHom-1の発現レベルを検出することと、上記治療剤を上記被験体に投与することとを含む、方法が記載される。

30

【0007】

別の態様では、炎症性障害の治療剤の有効性を、それを必要とする被験体においてモニタリングする方法が記載される。該方法は、上記被験体に上記治療剤を投与した後に該被験体から得られる炎症組織サンプルにおいてHom-1の発現レベルを検出することと、検出レベルと対照レベルとを比較することと、上記比較に基づいて治療決定を行うこととを含む、上記検出レベルが上記対照レベルよりも高い場合に、上記被験体への上記治療剤又は異なる治療剤の投与を継続する。

40

【0008】

別の態様では、炎症性障害の治療を必要とする被験体において炎症性障害を治療する方法が記載される。該方法は、Hom-1阻害剤で処理した、又はHom-1阻害剤を発現する発現構築物を含む改変マクロファージ、単球又は樹状細胞を準備することであって、該改変マクロファージ、単球又は樹状細胞が対照レベルと比較してより低レベルのHom-1を発現することと、上記改変マクロファージ、単球又は樹状細胞を上記被験体に有効量投与することとを含む。一実施の形態では、該方法は、準備工程の前に、上記被験体から得られる炎症組織サンプルにおいて対照レベルよりも高いHom-1の発現を検出

50

することを含む。

【発明を実施するための形態】

【0009】

1つ以上の実施形態の詳細を、以下の詳細な説明に示す。本実施形態のその他の特徴、課題及び利点は、詳細な説明及び特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【0010】

予期せぬことに、組織マクロファージにおけるH o m - 1発現のノックダウンにより、組織炎症が軽減され、粘膜上皮細胞の生存能力が保護され得ることが発見された。

【0011】

ヒトホメオボックス転写因子であるH o m - 1は、標準W n tシグナル伝達のアンタゴニストである。H o m - 1の核酸配列（配列番号1）及びH o m - 1がコードするアミノ酸配列（配列番号2）を以下に示す：

acctggccgc catgcgctc tctcctccc cacctcgtgg cccgcagcag ctctccagct ttggctccgt gga
ctggctc tccagagca gctgctcagg gccgaccac acccccaggc ctgccgactt ctccctgggg agcctc
cctg gccagggcca gacatccggc gcccgggagc cccctcaggc cgtcagcatic aaggaggccg ccgggtct
c aaatctgcct gcgccggaga ggacatggc cgggttgagt aaggagccaa ataccttgcg ggccccccgt g
tccgcacag ccttaccat ggagcaggtc cgcaccttgg agggcgtctt ccagcaccac cagtacctga gcc
tctgga gcggaagagg ctggccaggg agatgcagct ctacagaggtc cagataaaaa cctgggtttca gaatcgc
cgc atgaaacaca aacggcaaat gcaggacccc cagctgcaca gcccttctc ggggtctctc catgcgcccc
cagctttcta ctcaactct tctggccttg ccaatggcct gcagctgctg tgcccttggg caccctgtc cg
ggccccag gctctgatgc tgccccctgg ctcttctgg ggtctctgcc aagtggcaca agaggccctg gcatc
tgccg gagcttctg ctgcgggcag cctctggcgt cccaccccc taccacaggc cggccttccg tgggacca
gc cctgtccacg gggccccggg gctgtgtgc taigccacag acgggggatg catittgagg aggcacctct
gactcccaca ctgcgggtct tgctgatcgc acctggctcc tacctggagg actcagttgt tctgtttaca tcc
tgggtgc acctctcacc ctgaccacaa caaaggctct ggagattact ggagaatata tataaatata tatatg
tacg tatatatgta aatacacata tacgtatata taaatatata tatacatatg tgtgtgtata tatatatat
a tttttttttt tttttttttt tttagacgg agtgttgcct tgcacccag gctggagtg aatgacgcaa t
ctcggctca ctgcaacctc cgctccttgg gtcaagcga tctcaccagc tcagcctccc gagtagctgg gatt
acagac acccgccacc acgcccggct aattttttct atttttagta gaaatggggg ttcaccatgt tagccag
gct ggtctcaaac tctgaccct gtgatccgcc cgctcggcc tccaaagtg ctgggattac aggcattgagc
cactgcacc gccctgaga atatatattat taaagccacc tcttactga aagttaccga aagagtcgggt tt
aggaagga aacgaagggt cagtgaacag agtcaaatgc agaagtgggc ttgtcatggg tagggctttc ggct
acgat aaaaggatca ttgtttttt aaaaggggtt ggaaaaactg gttttccagt tggaaacagt aaaggttg
ta agctttgtgt gtacaaaaga aacagggaa tgcaggtgtg ttatagcgt tgtggttcaa gtccctctta
acaagaactc caaagctgga aagcaggagg gaacaaagg gaacatgaag gcgaggatgc tggggccctg cag
tgctc taggctgtgc gtgagccggg actgtaccca cagcttgcct agggctgctc ttcttggggc agggaa
agca gggcagccg gacctgcggc tgtgcttga ctgaagctgt cccgcaggtc cccacccctc aacacgtgc
t cacctgtccc cctcctcga gcagcctcgg gacaaaacaa tgactcaagg acagcacttc tgcgagaagg t
ctggaagtg ccagaatgg gaggcacgga agccccctccc ggggaggact cccgcgttga tggaccgttc ttgg
tgcaga ctctgactg cgtgcatgaa acctgagaca agtgcaattc ctccatgtc gcccagagt gcccagg
agg caggcagtg ggggtgccc ggcagacggg ttcagcctgc agaactggag gcgacctgtg aaaccaccc
gggacccca acaggaacag aagcgtggtc ctgcggctgc gtccccagcg agtttactt tccccttgcg cg
tttctccc ttgttgaag tgtttacaac tggcatgtgc ttttaaacgt caggtaaagag gggaacagct gctgt
acatc gtctggcga gtgacaatgt gacagaagcc tgggcgaggc cctcggaggg cagcagctgg acaggggc
ta ctgggtttgg cctggacagc actgatttgt ggatgtggat gggggcacgt tgtccgtgat aaaagtacaa
gtgccccca caaaaaaaaa aaaaaaaaa (配列番号1、下線：コーディング配列)
mrlsspprg pqlssfgsv dwlsqsscsg pthtprpadf slgslppgq tsgareppqa vsikeaagss nlp
apertma glskepntlr aprvrtaftm eqvrtlegvf qhhqylsple rkrlaremql sevqiktwfq nrrmkh
krqm qdpqlhspfs gslhappafy stssglangl qlhcpwapls gpqalmppg sfwglcqvaa ealasagas
c cgqplashpp tprpslga lstgprglca mpqtgdaf (配列番号2、下線：アミノ酸91～1

10

20

30

40

50

5 1 / ホメオドメイン)

【 0 0 1 2 】

被験体に H o m - 1 阻害剤、例えば H o m - 1 の発現を阻害する核酸分子を投与することによって、炎症性障害の治療を必要とする被験体において炎症性障害を治療する方法が本明細書に記載される。

【 0 0 1 3 】

核酸分子は、RNA i 剤又はアンチセンスオリゴヌクレオチドとすることができる。一実施形態では、核酸分子はモルホリノオリゴヌクレオチドである。モルホリノオリゴヌクレオチドは、標準DNA塩基(A、C、G、T)を有するが、塩基はモルホリン環に結合し、ホスホロジアミデート基を介して連結している。抗H o m - 1モルホリノオリゴヌクレオチドは、

5' - TACTCAACCCTGACATAGAGGGTAA - 3' (配列番号3)、

5' - GAGCCCGGTTTTGCATACACGGCTAA - 3' (配列番号4)、

5' - GCCCAGATAAGCAGCGCCTAATTGC - 3' (配列番号5)、及び、

5' - CTGTAGGAAAAGCAAGATCAGAAACA - 3' (配列番号6) から選択される配列を有し得る。

【 0 0 1 4 】

「RNA i 剤」という用語は、RNA干渉を指向するために標的RNAに対して十分な配列相補性を有するRNA(又はその類似体)を指す。概して、干渉RNA(「iRNA」)は、特定のmRNAの触媒分解をもたらす二本鎖低分子干渉RNA(siRNA)又は小ヘアピンRNA(shRNA)である。アンチセンスオリゴヌクレオチドは通例、標的核酸分子に結合することができる配列を有する一本鎖DNA、RNA又はその類似体である。

【 0 0 1 5 】

抗H o m - 1核酸分子は任意の投与経路、例えば局所、経口、直腸、経鼻、静脈内、関節内、結膜、頭蓋内、腹腔内、胸膜内、筋肉内、髄腔内又は皮下投与経路により被験体に投与することができる。経路は、炎症部位に基づいて選択することができる。抗H o m - 1核酸分子を含有する医薬組成物は、任意の投与経路用に、例えば注射液、丸薬、カプセル、点眼剤、噴霧剤、吸入剤、局所クリーム若しくはゲル、又はエアロゾルとして配合することができる。

【 0 0 1 6 】

一実施形態では、抗H o m - 1核酸分子は、そのまま投与される。言い換えると、リボソーム又はウイルスベクター等の送達ビヒクルが核酸分子と共に使用されない。

【 0 0 1 7 】

任意のH o m - 1阻害剤を被験体に投与する前に、被験体を試験することで、対照レベルと比較してH o m - 1の発現レベルの上昇及び/又は炎症性サイトカインの発現レベルの上昇を有するかを決定することができる。一実施形態では、被験体から得られる炎症組織サンプルにおいて発現レベルを検出する。H o m - 1の発現レベルが増大した被験体を、H o m - 1阻害剤で治療することができる。対照レベルは非炎症組織、若しくは炎症性障害を有しない被験体におけるH o m - 1発現レベルの代表的なレベル、又は治療対象の被験体の非炎症組織において見られるレベルとすることができる。

【 0 0 1 8 】

「被験体」は、ヒト及び非ヒト動物を指す。「治療する」又は「治療」は障害、障害の症状、障害に伴う病状又は障害に対する素因を治癒する、軽減する、緩和する、矯正する、発症を遅らせる又は改善する目的での障害を有する被験体への化合物又は作用物質の投与を指す。「有効量」は、治療された被験体において医学的に望ましい結果を生じることが可能な化合物の量を指す。治療方法は単独で、又は他の薬物若しくは療法と併せて行うことができる。

【 0 0 1 9 】

炎症性障害の治療剤を同定するスクリーニング方法も本明細書に記載される。該方法は

10

20

30

40

50

、炎症組織サンプルと試験治療剤とを接触させることと、組織サンプルにおいてH o m - 1の発現レベルを検出することとを含む。発現レベルが対照レベル以下である場合、試験治療剤が炎症性障害の候補治療剤となる。

【 0 0 2 0 】

炎症性障害の治療剤を、それを必要とする被験体において選択する方法も記載する。該方法は、被験体から得られる炎症組織サンプルと治療剤とを接触させることと、組織サンプルにおいて対照レベルと比較してより低いか又は同じH o m - 1の発現レベルを検出することと、治療剤を被験体に投与することとを含む。

【 0 0 2 1 】

炎症性障害の治療剤の有効性を、それを必要とする被験体においてモニタリングする方法が更に記載される。該方法は、治療剤を被験体に投与した後に被験体から得られる炎症組織サンプルにおいてH o m - 1の発現レベルを検出することと、検出レベルと対照レベルとを比較することと、比較に基づいて治療決定を行うこととを含む。検出レベルが対照レベルより低い場合、治療剤が被験体における炎症の治療に効果的であることが示される。検出レベルが対照レベル以上である場合、同じ治療剤を与え続けるか、又は異なる治療剤を試みるという決定を下すことができる。

10

【 0 0 2 2 】

治療剤又は試験治療剤はタンパク質、ペプチド、ペプチド模倣薬、ペプトイド、細胞、抗体若しくはそのフラグメント、小分子化合物、核酸分子又は植物抽出物とすることができる。一実施形態では、治療剤又は試験治療剤はステロイド性、非ステロイド性の抗炎症薬又は免疫抑制剤であり得る。

20

【 0 0 2 3 】

上記のスクリーニング、選択又はモニタリングの方法では、対照レベルは、非炎症組織におけるH o m - 1の発現レベルの代表的なレベルとすることができる。対照レベルは、治療剤又は試験治療剤と接触させる前の炎症組織サンプルにおけるH o m - 1の発現レベルとすることもできる。当業者であれば好適な対照レベルを決定することが可能である。

【 0 0 2 4 】

一態様では、改変マクロファージ、単球又は樹状細胞を用いて炎症性障害を治療する方法が記載される。該方法は、H o m - 1阻害剤で処理した、又はH o m - 1阻害剤を発現する発現構築物を含む改変マクロファージ、単球又は樹状細胞を準備することを含む。改変マクロファージ、単球又は樹状細胞は、対照レベルと比較してより低レベルのH o m - 1を発現する。有効量の改変マクロファージ、単球又は樹状細胞を、炎症性障害を有する被験体に投与する。

30

【 0 0 2 5 】

H o m - 1阻害剤はタンパク質、ペプチド、ペプチド模倣薬、ペプトイド、細胞、抗体若しくはそのフラグメント、小分子化合物、核酸分子又は植物抽出物とすることができる。一実施形態では、阻害剤は、R N A i 剤又はアンチセンスオリゴヌクレオチド（例えば、モルホリノオリゴヌクレオチド）である。

【 0 0 2 6 】

改変細胞を被験体に投与する前に、被験体から得られるサンプル（例えば、炎症組織サンプル）におけるH o m - 1の発現レベルを決定することができる。発現レベルが対照レベルよりも高い場合、被験体が治療に好適であるとみなされる。対照レベルは、非炎症組織におけるレベルの代表的なレベル又は治療対象の被験体から得られる非炎症組織サンプルにおいて検出されるレベルとすることができる。この場合も、当業者であれば好適な対照レベルを決定することが可能である。

40

【 0 0 2 7 】

H o m - 1発現レベルは、m R N A レベル又はタンパク質レベルのいずれかで決定することができる。m R N A レベル及びタンパク質レベルを測定する方法は、当該技術分野で既知である。

【 0 0 2 8 】

50

本明細書に記載される方法のいずれにおいても、炎症（例えば、炎症の存在又は程度）の指標としてH o m - 1の発現レベルを検出することに加えて又は代替的に、炎症誘発性サイトカインの発現及び/又は分泌、抗炎症性サイトカインの発現及び/又は分泌、M 1又はM 2マクロファージのマーカーの発現、D C分化及び活性化のマーカーの発現の検出を用いて炎症を測定することもできる。

【0029】

炎症性障害は、局所又は全身の急性又は慢性炎症によって特徴付けられる。炎症性障害としては、炎症性皮膚疾患（例えば皮膚炎、乾癬、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、蕁麻疹、壊死性血管炎、皮膚血管炎、過敏性血管炎、好酸球性筋炎、多発性筋炎、皮膚筋炎又は好酸球性筋膜炎）、炎症性腸疾患（例えば、クローン病及び潰瘍性大腸炎）、急性呼吸促迫症候群、劇症肝炎、膵炎、過敏性肺疾患（例えば過敏性肺炎、好酸球性肺炎、遅延型過敏症、間質性肺疾患又はI L D、特発性肺線維症、及び関節リウマチと関連するI L D）、喘息、C O P D、アレルギー性鼻炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、若年発症性糖尿病、糸球体腎炎、自己免疫性甲状腺炎、強直性脊椎炎、全身性硬化症、多発性硬化症、原発性側索硬化症、筋萎縮性側索硬化症、アナフィラキシー、全身性アナフィラキシー、過敏性心筋炎、全身炎症状態、薬物アレルギー、昆虫刺傷アレルギー、同種移植片拒絶反応、移植片対宿主病、シェーグレン症候群、ヒト免疫不全、ウイルス感染、アテローム性動脈硬化症、高血圧、糖尿病、並びに慢性腎疾患、眼炎症性疾患、ブドウ膜炎及び結膜炎、神経炎が挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

【0030】

当業者であれば、個体が炎症性障害を有するかを決定することが可能である。炎症性障害を有することが疑われる被験体から得られるサンプル（例えば組織、細胞又は体液サンプル）におけるH o m - 1の発現レベルを、診断ツールとしても用いることができる。

【0031】

以下の特定の実施例は単なる例示と解釈され、それ以外の開示を何ら限定するものではない。更に詳述しなくても、当業者であれば本明細書における説明に基づき、最大限に本開示を使用することができると思われる。

【実施例】

【0032】

マクロファージは、先天免疫及び適応免疫の両方の主要調節因子である。マクロファージの可塑性が細胞内因子によってどのように調節されるかは、完全には理解されていない。下記のデータから、ヒトホメオボックス転写因子H o m - 1が、M 1表現型へのマクロファージ極性化の指向において極めて重要な役割を果たすことが実証される。H o m - 1発現は、I B D患者の炎症粘膜から単離された組織マクロファージにおいて異常に上昇している。e n b l o c培養モデルを用いることで、モルホリノオリゴヌクレオチドによる組織マクロファージにおけるH o m - 1発現のノックダウンにより組織炎症が軽減され、粘膜上皮細胞の生存能力が保護され得ることが示された。まとめると、本発明者らのデータから、H o m - 1を炎症性障害の管理のための新規の標的とすることができると示唆される。

30

40

【0033】

H o m - 1発現は、炎症胃腸粘膜から単離されたマクロファージにおいて上方調節される *i n v i t r o*単球由来マクロファージモデルを用いることで、H o m - 1が単球からマクロファージへの分化及び炎症誘発性活性化を制御することが示された。組織マクロファージの分化及び活性化におけるH o m - 1の潜在的役割を検証するために、I B D患者の粘膜から単離された粘膜マクロファージにおけるH o m - 1発現を検査した。H o m - 1発現が、炎症粘膜から単離されたマクロファージにおいて、同じ患者の正常粘膜から単離された対照マクロファージと比較して顕著に上昇していることが見出された。F A C A S及びE L I S A分析を用いることで、H o m - 1の発現の上昇と同時にC D 4 0、C D 8 0及びC D 8 6等のM 1表面マーカーの発現、並びにM 1炎症誘発性サイトカインの

50

発現及び分泌が、炎症粘膜から単離されたマクロファージにおいて上昇していることが見出された。加えて、炎症粘膜から単離されたマクロファージにおいて活性酸素種 (ROS) 及び一酸化窒素 (NO) の発現も上昇していることが見出された。

【0034】

Hom-1は、粘膜マクロファージの可塑性を調節し、粘膜マクロファージをM1表現型へと極性化する

可塑性がマクロファージの特徴である。環境信号にตอบสนองして、マクロファージは、古典的炎症誘発性M1表現型から顕著な特徴を有する様々なM2表現型に及び幅広い表現型を示す。コルチコステロイドは、炎症性障害を管理するために広く使用されており、マクロファージのM2表現型を誘導することが示されている。Hom-1が粘膜マクロファージの可塑性の調節において役割を果たすかを決定するために、Hom-1の発現に対するコルチコステロイドの影響を検査した。粘膜CD14マクロファージとプレドニゾン (prednisolone) とのインキュベーションにより、Hom-1発現レベルの顕著な低減及びM1サイトカインIL12分泌の特徴的な低減がもたらされたが、M2サイトカインIL10の分泌は増大した。マクロファージ可塑性の調節におけるHom-1の潜在的役割と一致して、GFP-Hom-1をトランスフェクトした粘膜マクロファージではなく、GFPをトランスフェクトした粘膜マクロファージの形態を、PDにより特徴的なラウンドアップ (roundup) 表現型を示すように誘導することができることを見出された。GFP又はGFP-Hom-1を発現するマクロファージの培養培地におけるCD80の細胞表面発現のFACS分析及びIL12分泌のELISA分析から、Hom-1がマクロファージをPDにより誘導されるCD80の低減及びIL12の分泌に抵抗性を示すようにすることが示された。Hom-1がマクロファージの極性を調節するかを更に検証するために、M2からM1へのスイッチの誘導時のHom-1発現を、前述のin vitroマクロファージ分化モデルを用いて検査した。Hom-1発現がM2からM1への極性の誘導時に上昇することが見出された。マクロファージの極性化におけるHom-1の主要な調節的役割を明確にするために、LPSにより誘導されるM2からM1への表現型スイッチにおけるHom-1のノックダウンの影響を検査した。Hom-1の下方調節により、マクロファージがLPSにより誘導されるM1極性化に抵抗性を示すようになることを見出され、その過程におけるHom-1の主要な調節的役割が示唆される。マクロファージ極性化におけるHom-1の機能を更に明確にするために、M2マクロファージにおけるHom-1の異所性発現の影響を検証したが、Hom-1の過剰発現によりM1マーカーCD80の表面発現の顕著な増大、並びにM1サイトカインIL1b、IL12及びTNFaの分泌の上昇がもたらされることが見出された。まとめると、データから、Hom-1がマクロファージの可塑性の調節において重要な役割を果たし、マクロファージをM1表現型へと極性化することが示唆された。

【0035】

Hom-1は、M1遺伝子及びM2遺伝子の発現を差次的に調節する

Hom-1により調節されるマクロファージの極性化の潜在的機構を検証するために、M1遺伝子及びM2遺伝子の特徴的発現に対するHom-1の異所性発現の影響を検査した。Hom-1発現がIL1、IL12及びTNFa等のM1遺伝子の発現を促進するが、IL10及びTGFb等のM2遺伝子の発現を抑制することが見出された。Hom-1発現が試験したM2遺伝子の発現ではなく、M1遺伝子の発現に必要とされるという本発明者らの以前の所見と合わせると、本発明者らのデータにより、Hom-1がM1遺伝子及びM2遺伝子の発現を極性化することによってマクロファージの可塑性を調節することが示唆された。

【0036】

組織炎症の発生機序におけるHom-1により調節されるマクロファージ可塑性の標的化

Hom-1により調節されるマクロファージを標的化し、組織炎症を軽減することができるかを更に決定するために、潰瘍性大腸炎 (UC) 患者の炎症又は正常粘膜から得られる組織のen bloc培養物を使用した。臨床所見と一致して、TNFa、IL1及

10

20

30

40

50

び硝酸塩等の炎症性サイトカインの分泌が炎症組織の培養物中で顕著に上昇していることが見出された。次いで、抗Hom-1モルホリノオリゴヌクレオチド(MO)を組織培養物に添加し、それが粘膜マクロファージにおけるHom-1の発現を下方調節することができるかを検査した。Hom-1 MOがen bloc組織培養物中でマクロファージにおけるHom-1発現を効率的に阻害することが見出された。組織炎症に対するHom-1 MOの影響を更に検証するために、en bloc組織とHom-1とのインキュベーション時のTNF α の濃度を、ELISAアッセイを用いて検査した。Hom-1 MOにより培養物中のTNF α の量が用量依存的に低減することが見出された。他の炎症誘発性サイトカインの分泌に対するHom-1 MOの影響を更に検証するために、IL-1及び硝酸塩の分泌に対するHom-1 MOの影響を検査したが、TNF α と同様に、Hom-1 MOがen bloc培養系においてこれらの炎症誘発性サイトカインの強い阻害をもたらすことが見出された。ex vivoでのen bloc培養物がin vivoでの組織微小環境を反映し得るため、本発明者らのデータから、組織炎症を軽減するためにHom-1 MOにより組織マクロファージを標的化することができることが示唆された。

10

【0037】

Hom-1 MOは、炎症組織の炎症における上皮細胞の生存能力を奪回する

粘膜潰瘍を引き起こす上皮細胞のアポトーシスがIBDの特徴である。組織炎症は、粘膜上皮細胞のアポトーシスの大きな要因であると考えられていた。en bloc組織培養物を用いることで、炎症粘膜から単離された組織において、正常対照組織の上皮細胞のアポトーシス率と比較して、より高い粘膜上皮細胞のアポトーシス率が見られることが見出された。Hom-1 MOをen bloc組織培養物に添加した場合、対照MOではなくHom-1 MOが組織培養物中の上皮細胞のアポトーシスに対して強い阻害効果を及ぼすことが見出された。Hom-1 MOが組織炎症を軽減し得るという本発明者らの所見と合わせると、データから、Hom-1 MOが炎症を管理する作用物質として機能し得ることが示唆された。

20

【0038】

単球の単離及び培養

ボストン小児病院での健常な成人ドナーに由来する末梢血単核細胞(PBMC)を、フィコール密度勾配遠心分離によって単離した。ヒト物質を用いた実験は、ブリガムアンドウィメンズ病院の施設内審査委員会により認可されたガイドラインに従って行った。CD14⁺単球を、抗CD14コーティングマイクロビーズ(Miltenyi Biotec)を用いてPBMCから精製した。新たに単離したCD14⁺単球の純度は、フローサイトメトリーにより分析したところ95%超であった。単球を、10%ウシ胎仔血清(FBS)を含有するRPMI 1640培地を用いて12ウェルプレートにおいて 1×10^6 細胞/mlで培養した。M-CSF、GM-CSF及びIL3はPeproTechから購入し、最終濃度100 ng/mlで使用した。サイトカインを、2日又は3日に1回培養物に添加した。

30

【0039】

RNA干渉

ヒト初代単球を、Human Monocyte Nucleofector Kit (Lonza)を用い、製造業者の取扱説明書に従ってトランスフェクトした。簡潔に述べると、 5×10^6 個の単球を、Hom-1 siRNA(フォワード: 5' - UUCAGAAUCGCCGCAUGAAACACAAACGG - 3' (配列番号7); リバース: 5' - CCGUUUGUGUUUCAUGCGCGCAUUCUGAA - 3' (配列番号8))又は非有効GFP siRNA(フォワード: 5' - UGACCA CCCUGACCUACGGCGUGCAGUGC - 3' (配列番号9); 5' - リバース: GCACUGCACGCCGUAGGUCAGGGUGGUCA - 3' (配列番号10))のいずれか0.5 nmolを含む100 μ lのnucleofector溶液に再懸濁した後、nucleofector II Device (Lonza)でエレクトロポレーションした。次いで、細胞を装置から即座に取り出し、2 mMグルタミン及び10% FBSを含有する1 mlの予め温めたHuman Monocyte Nucleofector Mediumと共に一晩インキュベートした。

40

50

次いで、細胞を完全RPMI培地に再懸濁し、適切なサイトカインで処理して、マクロファージへの分化を誘導した。同様に、単球に由来するマクロファージを、Human Macrophage Nucleofector Kit (Lonza)を用い、製造業者の取扱説明書に従ってトランスフェクトした。

【0040】

FACS分析

単球/マクロファージの表現型分析を、蛍光染料コンジュゲート抗体による細胞の免疫標識後にフローサイトメトリーを用いて行った。以下の抗体を使用した：PEコンジュゲート抗CD71、CD11b、CD11c、CD16、CD64、CD80、CD86、HLA-DR、CD14、TLR4、IL1- 及びTNF- 、並びにFITCコンジュゲート抗CD40、CD36 (eBioscience) ; FITCコンジュゲート抗マンノース受容体(MR)、並びに非コンジュゲートマウス抗MCSFR (R&D Systems)。同位体対照標識を並行して行った。抗体は、供給業者によって推奨されるように希釈した。PEコンジュゲートウサギ抗マウス(rabbit against mouse) IgG抗体を、二次M-CSFR染色に使用した。標識細胞を、FACScanフローサイトメーター(BD Bioscience)でCellQuestソフトウェアを用いて分析した。結果は陽性細胞のパーセンテージ、及び/又はアイソタイプ対照抗体を用いて得られたMFIを減算した平均蛍光強度(MFI)値として表す。

10

【0041】

RT-PCR

全RNAをTRIzol試薬によって単離し、等量のRNAをSuperScript III First-Strand Synthesis System (Invitrogen)による第一鎖cDNA合成に、製造業者のプロトコルに従って使用した。Hom-1 cDNAを従来のPCRにより増幅するために、AccuPrime (商標) Taq DNAポリメラーゼ系 (Invitrogen)を製造業者の取扱説明書に従って使用した。PCR産物を2%アガロースゲル上で分離し、エチジウムブロマイドで染色した。GAPDHを内部対照として使用した。SYBR Greenを用いたHom-1及びサイトカインcDNAの定量的測定を、LightCycler (商標) (480 Real-Time PCR System; Roche)で行った。

20

【0042】

サイトカイン測定

大腸菌(E. coli)のLPS (Sigma)及びIFN- (PeproTech)で処理したマクロファージ又はLPSで処理したU937細胞の上清中のIL-1 及びTNF- 及びIL12p70のレベルを、eBiosciencesから入手したELISAキットを用いて定量化した。分析は製造業者の取扱説明書に従って行った。

30

【0043】

活性酸素種(ROS)及び一酸化窒素(NO)の検出

活性化マクロファージにおけるROSレベルを、Image-iT (商標) LIVE Green Reactive Oxygen Species Detection Kit (Invitrogen)を用い、結果を蛍光顕微鏡及びフローサイトメトリーの両方で分析した以外は、基本的に製造業者の取扱説明書に従って検出した。NOレベルを、Griess Reagent Kit for Nitrite Determination (Invitrogen)により、製造業者によって提示されるプロトコルに従って決定した。

40

【0044】

細胞染色(Cytostaining)

ライトギムザ染色のために、Sigma製の染色キットを製造業者の取扱説明書に従って使用した。

【0045】

統計分析

データを、対応のあるスチューデントのt検定(両側)及びウィルコクソンの順位和検

50

定を用いて分析した。p 値が 0 . 0 5 未満の差を統計的に有意であるとみなした。

【 0 0 4 6 】

その他の実施形態

本明細書に開示される全ての特徴は、あらゆる組み合わせで組み合わせられてよい。本明細書に開示される各々の特徴は、同じ目的、同等の目的又は同様の目的にかなう代替となる特徴によって置き換えられてよい。このように、特に明示的に述べられない限り、開示される各々の特徴は、包括的な一連の同等の特徴又は同様の特徴のうちの単なる一例である。

【 0 0 4 7 】

上記詳細な説明から、当業者であれば、記載される実施形態の本質的な特性を容易に特定することができ、その趣旨及び範囲から逸脱することなく、様々な使用法及び条件に適合するために上記実施形態の様々な変更及び修正を行うことができる。このように、その他の実施形態も特許請求の範囲内である。

【 配列表 】

2019512018000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 17/15775

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - C12N 15/11; A61K 48/00; C12Q 1/68; G01N 33/566; C07H 21/04 (2017.01) CPC - C12N 15/113; A61K 48/00; C12Q 1/688; G01N 33/533; C12Q 2533/101		
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) See Search History Document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History Document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History Document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	US 2012/0183553 A1 (ZHU et al.) 19 July 2012 (19.07.2012), para [0004], [0006], [0010], [0011], [0028], [0032], [0050], [0063], [0078], and [0084]	1-2, 5/(1-2) 3-4, 5/(3-4)
Y	US 2014/0369967 A1 (GAO et al.) 18 December 2014 (18.12.2014), para [0006], [0007], [0012], [0013], [0015], [0017], [0019], [0081], and SEQ ID NO: 68	3-4, 5/(3-4)
A	GENBANK_AF288039, Homo sapiens hemopoietic progenitor homeobox protein VENTX2 (VENTX2) gene, complete cds, GenBank Accession Number: AF288039. 12 September 2001. [online]. [Retrieved on 2016.09.19]. Retrieved from the Internet: <URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/AF288039 > Definition; and Origin: the region between nucleotides: 7156-7132.	1-5
A	COREY et al., Morpholino antisense oligonucleotides: tools for investigating vertebrate development. Genome Biol. 2001, Vol. 2(5):REVIEWS1015. PDF File: pg 1-3. Entire documentation, especially Abstract; pg 1, col 1, lower para, col 2, and Fig 1; and pg 2, col 1, para 1	1-5
<input 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		"T" 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 17 March 2017	Date of mailing of the international search report 09 JUN 2017	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 17/15775

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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.: 6-10, 18-20
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:
This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Groups I+, Claims 1-5, directed to a method of treating an inflammatory disorder in a subject, comprising administering to a subject in need thereof a nucleic acid molecule for inhibiting the expression of Hom-1. The nucleic acid molecule for inhibiting the expression of Hom-1 will be searched to the extent that the nucleic acid molecule encompasses SEQ ID NO: 3. It is believed that claims 1-3, 4(in part), 5(1-3, 4(in part)) encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass the nucleic acid molecule for inhibiting the expression of Hom-1 encompasses SEQ ID NO: 3. Additional nucleic acid molecule for inhibiting the expression of Hom-1 will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected nucleic acid molecule for inhibiting the expression of Hom-1.

*****Continued in the extra sheet*****

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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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.: 1-3, 4(in part), 5(1-3, 4(in part)), limited to SEQ ID NO: 3

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 17/15775

Continuation of:
Box No III (unity of invention is lacking)

(Continuation of Groups I+) Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. An exemplary election would be the nucleic acid molecule for inhibiting the expression of Hom-1 encompasses SEQ ID NO: 4 [claims (1-3), 4(in part), 5/((1-3), 4(in part))].

Group II, claims 11-13, directed to a composition for treating an inflammatory disorder.

Group III, claims 14-15, 16-17, directed to a method of identifying or selecting a therapeutic for an inflammatory disorder; or a method of monitoring the efficacy of a therapeutic for an inflammatory disorder.

Group IV, claims 21-24, directed to a method of treating an inflammatory disorder in a subject in need thereof, comprising: providing a modified macrophage, monocyte, or dendritic cell that has been treated with a Hom-1 inhibitor; and administering an effective amount of the modified macrophage, monocyte, or dendritic cell to the subject.

The inventions listed as Groups I+ and II-IV do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Feature

Groups I+ and II are related as a product (Group II) and methods of potentially using the product (Groups I+).

Groups I+ include the special technical feature of administering to a subject in need thereof a nucleic acid molecule, not required by Groups II-IV.

Group II includes the special technical feature of a composition comprising a nucleic acid molecule for inhibiting the expression of Hom-1 and a pharmaceutically acceptable carrier, not required by Groups III-IV.

Group III includes the special technical feature of detecting the expression level of Hom-1 in an Inflamed tissue sample obtained from a subject, not required by Groups I+, II, IV; and claims 14-15 of Group III further include the specific technical feature of contacting an inflamed tissue sample with a test therapeutic, not required by Groups I+, II, IV.

Group IV includes the special technical feature of providing a modified macrophage, monocyte, or dendritic cell that has been treated with a Hom-1 inhibitor; and administering an effective amount of the modified macrophage, monocyte, or dendritic cell to a subject, not required by Groups I+, II-III.

Among Groups I+, each SEQ ID NO represents a structurally different nucleotide sequence.

Common Technical Features

The inventions of Groups I+, II-IV share the technical feature of a therapeutic for an inflammatory disorder associated with Hom-1 expression;

- the inventions of Groups I+, III (in part: claims 15-17), and IV further share the technical feature of administering a therapeutic to a subject having an inflammatory disorder;
- the inventions of Groups I+, II, III(non-expressively), and IV further share the technical feature of Hom-1 inhibitor;
- the inventions of Groups I+ and II further share the technical feature of a nucleic acid molecule for inhibiting the expressions of Hom-1 (Hom-1 inhibitor) (part of claim 11);
- the inventions of Groups I+ and IV further share the technical feature of treating an inflammatory disorder in a subject, comprising administering to a subject in need thereof a therapeutic;
- the inventions of Groups I+ further share the technical feature of a method of treating an inflammatory disorder in a subject, comprising administering to a subject in need thereof a nucleic acid molecule for inhibiting the expression of Hom-1 (claim 1); and
- the inventions of Groups III and IV further share the technical feature of an expression level of Hom-1 in a sample (Group III: in an inflamed tissue sample obtained from a subject; Group IV: from the modified macrophage, monocyte, or dendritic cell) is compared with a control.

However, these shared technical features do not represent a contribution over prior art as being anticipated by US 2012/0183553 A1 to ZHU et al. (hereinafter 'Zhu') as follows:

Zhu discloses a method of treating an inflammatory disorder in a subject (para [0006] - 'treating a human subject having... an immune disorder, such as an inflammation disorder'; para [0010] - 'treating a human subject having... an immune disorder...The immune disorder can be an inflammatory or autoimmune disorder'),
-comprising administering to a subject in need thereof a nucleic acid molecule for inhibiting the expression of Hom-1 (para [0006] - 'composition can be used for treating a human subject having... an immune disorder, such as an inflammation disorder ...administer to a subject in need thereof an effective amount of the RNAi agent'; para [0010] - 'treating a human subject having, ... an immune disorder. ...administering to a subject in need thereof an effective amount of an inhibitor ...The immune disorder can be an inflammatory or autoimmune disorder'; para [0011] - 'the inhibitor include ... an antisense nucleic acid, and an RNAi agent, as well as other macro molecule or small molecule compounds and naturally occurring compounds, which target Hom-1'; para [0028] - 'a nucleic acid sequence encoding an inhibitor of Hom-1 can be used to treat an inflammation-related disorder...The nucleic acid sequence can encode a small interference RNA (e.g., an RNAi agent) that targets Hom-1 and inhibits its expression').

*****Continued in the next extra sheet*****

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 17/15775

Continuation of:

The previous extra sheet - Box No III (unity of invention is lacking)

Zhu further discloses an expression level of Hom-1 in a sample is compared with a control (para [0095] - 'the expression of Hom-1 was down-regulated in Nalm16 cells using a shRNA technique... down-regulating Hom-1 expression were determined by RT-PCR ... Expression of Hom-1 in control and Hom-1 shRNA transfected cells was further determined by immunoblot using Hom-1-specific antibody'; para [0016] - 'the expression level of Hom-1 is lower than a predetermined value, Hom-1 can serve as a marker to direct the choice of effective treatment strategy').

Without a shared special technical feature, the inventions lack unity with one another.

Groups I+, II-IV therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

Continuation of item 4: Claims 6-10, 18-20 are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4 (a). These claims are improper multiple dependent claims.

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 33/53 (2006.01)			G 0 1 N 33/53			P
G 0 1 N 33/68 (2006.01)			G 0 1 N 33/68			
C 1 2 Q 1/686 (2018.01)			C 1 2 Q 1/686			Z
C 1 2 Q 1/6851 (2018.01)			C 1 2 Q 1/6851			Z

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

(72) 発明者 ジュー ジェンルン
 アメリカ合衆国 0 2 4 5 9 マサチューセッツ ニュートン メイプルウッド アベニュー 4
 8

(72) 発明者 ガオ ホン
 アメリカ合衆国 1 9 3 3 5 ペンシルベニア ダウニングタウン ウィリアムスバーグ ブール
 ヴァード 8 8 6

F ターム(参考) 2G045 AA25 DA13 DA36 FB02
 4B063 QA01 QA19 QQ08 QQ53 QR06 QR08 QR32 QR56 QR62 QS25
 QS34 QX02
 4C084 AA13 MA52 MA56 MA60 MA65 MA66 NA14 ZB11
 4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 MA52 MA56 MA60 MA65 MA66
 NA14 ZB11

专利名称(译)	治疗和诊断炎症性疾病		
公开(公告)号	JP2019512018A	公开(公告)日	2019-05-09
申请号	JP2018560436	申请日	2017-01-31
发明人	ジュー ジェンルン ガオ ホン		
IPC分类号	A61K31/7088 A61K48/00 A61K31/713 A61K31/712 A61P29/00 G01N33/53 G01N33/68 C12Q1/686 C12Q1/6851		
CPC分类号	A61K31/7115 A61P29/00 C12N15/113 C12N2310/11 C12N2310/14 C12N2310/3233 C12Q1/6883 C12Q2600/158 C12Q1/68 G01N33/5023 G01N33/6875 G01N2333/4703 G01N2800/52 G01N2800/7095 A61K31/7088 A61K48/00 A61K35/17 C12N5/0645 C12N15/1137		
FI分类号	A61K31/7088.ZNA A61K48/00 A61K31/713 A61K31/712 A61P29/00 G01N33/53.P G01N33/68 C12Q1/686.Z C12Q1/6851.Z		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/DA13 2G045/DA36 2G045/FB02 4B063/QA01 4B063/QA19 4B063/QQ08 4B063/QQ53 4B063/QR06 4B063/QR08 4B063/QR32 4B063/QR56 4B063/QR62 4B063/QS25 4B063/QS34 4B063/QX02 4C084/AA13 4C084/MA52 4C084/MA56 4C084/MA60 4C084/MA65 4C084/MA66 4C084/NA14 4C084/ZB11 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/EA16 4C086/MA01 4C086/MA04 4C086/MA52 4C086/MA56 4C086/MA60 4C086/MA65 4C086/MA66 4C086/NA14 4C086/ZB11		
优先权	62/291271 2016-02-04 US		
其他公开文献	JP2019512018A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)
 一种在受试者中治疗炎性疾病的方法，其包括向所述受试者施用抑制Hom-1表达的核酸分子。特别地，核酸分子是RNAi剂或反义吗啉代寡核苷酸。选择用于受试者的炎性疾病的治疗剂，包括检测从受试者获得的发炎组织样品中Hom-1的表达水平，或确定用于受试者的炎性疾病的治疗剂的功效。进一步公开了一种监视方法。[选择图]无

(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2019-512018 (2019-512018A) (43) 公表日 令和1年5月9日(2019.5.9)
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード(参考)
A61K 31/7088 (2006.01)	A61K 31/7088 ZNA	2G045
A61K 48/00 (2006.01)	A61K 48/00	4B063
A61K 31/713 (2006.01)	A61K 31/713	4C084
A61K 31/712 (2006.01)	A61K 31/712	4C086
A61P 29/00 (2006.01)	A61P 29/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全17頁) 最終頁に続く		
(21) 出願番号 (86) (22) 出願日 (85) 翻訳文提出日 (86) 国際出願番号 (87) 国際公開番号 (87) 国際公開日 (31) 優先権主張番号 (32) 優先日 (33) 優先権主張国	特願2018-560436(P2018-560436) 平成29年1月31日(2017.1.31) 平成30年9月26日(2018.9.26) PCT/US2017/015775 W02017/136322 平成29年8月10日(2017.8.10) 62/291,271 平成28年2月4日(2016.2.4) 米国(US)	(71) 出願人 518161684 ジュー ジェンルン アメリカ合衆国 02459 マサチュー セツ ニュートン メイブルック ア バニュー 48 (71) 出願人 518277516 ガオ ホン アメリカ合衆国 19335 ペンシルベ ニア タウニングタウン ウィリアムスバ ーグ プールヴァード 886 (74) 代理人 110000796 特許業務法人三枝国際特許事務所
最終頁に続く		
(54) 【発明の名称】 炎症性障害の治療及び診断		