

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)公開番号

特開2023-90751
(P2023-90751A)

(43)公開日 令和5年6月29日(2023.6.29)

(51)国際特許分類	F I			
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	D		
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00			
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1		
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N		
C 1 2 N 5/0786(2010.01)	C 0 7 K 16/28	Z N A		
審査請求 有 請求項の数 1 O L 外国語出願 (全50頁) 最終頁に続く				

(21)出願番号	特願2023-65903(P2023-65903)	(71)出願人	519375480
(22)出願日	令和5年4月13日(2023.4.13)		インプリシット バイオサイエンス リミ テッド
(62)分割の表示	特願2020-507722(P2020-507722)の分割		オーストラリア国, クイーンズランド 4 1 0 2, ウールルーンガーバ, ローガ ン ロード 3 2
原出願日	平成30年4月20日(2018.4.20)		
(31)優先権主張番号	2017901462	(74)代理人	100099759
(32)優先日	平成29年4月21日(2017.4.21)		弁理士 青木 篤
(33)優先権主張国・地域又は機関	オーストラリア(AU)	(74)代理人	100123582
(31)優先権主張番号	2018900762		弁理士 三橋 真二
(32)優先日	平成30年3月8日(2018.3.8)	(74)代理人	100117019
(33)優先権主張国・地域又は機関	オーストラリア(AU)		弁理士 渡辺 陽一
		(74)代理人	100141977
			弁理士 中島 勝
		(74)代理人	100150810
最終頁に続く			

(54)【発明の名称】 神経変性疾患を治療するためのC D 1 4 アンタゴニスト抗体

(57)【要約】

【課題】本発明は、一般に、神経変性疾患の発症または進行を治療するための剤および方法に関する。

【解決手段】本発明は、運動ニューロン疾患(MND)および認知症疾患または関連する症状などの神経変性疾患の発症または進行の治療において使用するためのC D 1 4 アンタゴニストに関する。本発明はさらに、そのような剤を含む組成物を提供する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

神経変性疾患を有する対象の末梢において哺乳動物細胞からの炎症促進性メディエーターの産生を阻害または減少させる方法であって、膜結合型 CD 1 4 (m C D 1 4) または可溶性 CD 1 4 (s C D 1 4) を、末梢細胞からの炎症促進性メディエーターの産生を阻害または減少させるために十分な量の CD 1 4 アンタゴニスト抗体と接触させることを含む、からなるまたはから本質的になる、方法。

【請求項 2】

対象において神経変性疾患の発症もしくは進行またはその症状を治療する方法であって、有効量の CD 1 4 アンタゴニスト抗体を前記対象に全身投与することを含む、からなるまたはから本質的になる、方法。 10

【請求項 3】

神経変性疾患の発症または進行を治療するための CD 1 4 アンタゴニスト抗体の使用であって、前記 CD 1 4 アンタゴニスト抗体が全身投与される、使用。

【請求項 4】

前記 CD 1 4 アンタゴニスト抗体が、前記適用のための医薬として製造されたものである、請求項 3 に記載の使用。

【請求項 5】

前記 CD 1 4 アンタゴニスト抗体が、前記対象において末梢細胞による 1 つまたは複数の炎症促進性メディエーターの産生を阻害または減少させる、請求項 2 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法または使用。 20

【請求項 6】

前記 CD 1 4 アンタゴニスト抗体が m C D 1 4 および s C D 1 4 の両方に結合する、請求項 5 に記載の方法または使用。

【請求項 7】

前記末梢細胞が免疫細胞である、請求項 1、請求項 5 または請求項 6 に記載の方法または使用。

【請求項 8】

前記免疫細胞が、単球、マクロファージ、樹状細胞または T 細胞から選択される、請求項 7 に記載の方法または使用。 30

【請求項 9】

前記炎症促進性メディエーターが、腫瘍壊死因子 - (T N F -)、インターロイキン - 1 (I L - 1) - 、 I L - 6、 I F N - 、 I F N - 、 I L - 1 、 I L - 8、 I L - 1 7 および I L - 1 8 のうちの 1 つまたは複数から選択されるサイトカインである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法または使用。

【請求項 10】

好適には前記 CD 1 4 アンタゴニスト抗体の投与の前に、前記対象が神経変性疾患を有するかまたは神経変性疾患を発症するリスクがあることを同定することをさらに含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法または使用。

【請求項 11】

前記神経変性疾患または障害が、 M N D または認知症から選択される、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の方法または使用。 40

【請求項 12】

前記 M N D が、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、原発性側索硬化症 (P L S)、進行性筋萎縮症 (P M A)、進行性球麻痺 (P B P)、仮性球麻痺からなる群から選択される、請求項 1 1 に記載の方法または使用。

【請求項 13】

前記 M N D が A L S である、請求項 1 2 に記載の方法または使用。

【請求項 14】

前記認知症が、アルツハイマー病、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症 (F T D) 50

および血管性認知症からなる群から選択される、請求項 11 に記載の方法または使用。

【請求項 15】

前記 CD14 アンタゴニスト抗体が、

(1) 配列：

Q S P A S L A V S L G Q R A T I S C R A S E S V D S F G N S F M H W Y Q Q K A G
Q P P K S S I Y R A A N L E S G I P A R F S G S G S R T D F T L T I N P V E A D
D V A T Y F C Q Q S Y E D P W T F G G G T K L G N Q [配列番号 1]

を含む、からなるまたはから本質的になる VL ドメイン (3C10 VL) ; および
配列：

L V K P G G S L K L S C V A S G F T F S S Y A M S W V R Q T P E K R L E W V A S 10
I S S G G T T Y Y P D N V K G R F T I S R D N A R N I L Y L Q M S S L R S E D T
A M Y Y C A R G Y Y D Y H Y W G Q G T T L T V S S [配列番号 2]

を含む、からなるまたはから本質的になる VH ドメイン (3C10 VH)

を含む、抗体；

(2) 配列：

Q S P A S L A V S L G Q R A T I S C R A S E S V D S Y V N S F L H W Y Q Q K P G
Q P P K L L I Y R A S N L Q S G I P A R F S G S G S R T D F T L T I N P V E A
D D V A T Y C C Q Q S N E D P T T F G G G T K L E I K [配列番号 3]

を含む、からなるまたはから本質的になる VL ドメイン (28C5 VL) ; および
配列：

L Q Q S G P G L V K P S Q S L S L T C T V T G Y S I T S D S A W N W I R Q F P G
N R L E W M G Y I S Y S G S T S Y N P S L K S R I S I T R D T S K N Q F F L Q L
N S V T T E D T A T Y Y C V R G L R F A Y W G Q G T L V T V S A [配列番号 4]

を含む、からなるまたはから本質的になる VH ドメイン (28C5 VH)

を含む、抗体；ならびに

(3) 配列：

Q T P S S L S A S L G D R V T I S C R A S Q D I K N Y L N W Y Q Q P G G T V K V
L I Y Y T S R L H S G V P S R F S G S G S G T D Y S L T I S N L E Q E D F A T Y
F C Q R G D T L P W T F G G G T K L E I K [配列番号 5]

を含む、からなるまたはから本質的になる VL ドメイン (18E12 VL) ; および 30

配列：

L E S G P G L V A P S Q S L S I T C T V S G F S L T N Y D I S W I R Q P P G K G
L E W L G V I W T S G G T N Y N S A F M S R L S I T K D N S E S Q V F L K M N G
L Q T D D T G I Y Y C V R G D G N F Y L Y N F D Y W G Q G T T L T V S S [配列番
号 6]

を含む、からなるまたはから本質的になる VH ドメイン (18E12 VH)

を含む、抗体

から選択される、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の方法または使用。

【請求項 16】

前記 CD14 アンタゴニスト抗体が、請求項 13 に定義される上記の抗体の VL および 40
VH CDR 配列を含む、からなるまたはから本質的になる、請求項 15 に記載の方法ま
たは使用。

【請求項 17】

前記 CD14 アンタゴニスト抗体が、

(1) a) L - CDR1、L - CDR2 および L - CDR3 を含み、L - CDR1 が配列
R A S E S V D S F G N S F M H [配列番号 7] (3C10 L - CDR1) を含み；L
- CDR2 が配列 R A A N L E S [配列番号 8] (3C10 L - CDR2) を含み；か
つ、L - CDR3 が配列 Q Q S Y E D P W T [配列番号 9] (3C10 L - CDR3)

を含む、抗体 VL ドメイン、またはその抗原結合断片；および b) H - CDR1、H - C
DR2 および H - CDR3 を含み、H - CDR1 が配列 S Y A M S [配列番号 10] (3 50

C 1 0 H - C D R 1) を含み ; H - C D R 2 が配列 S I S S G G T T Y Y P D N V K G [配列番号 1 1] (3 C 1 0 H - C D R 2) を含み ; かつ、H - C D R 3 が配列 G Y Y D Y H Y [配列番号 1 2] (3 C 1 0 H - C D R 3) を含む、抗体 V H ドメイン、またはその抗原結合断片を含む、抗体 ;

(2) a) L - C D R 1、L - C D R 2 および L - C D R 3 を含み、L - C D R 1 が配列 R A S E S V D S Y V N S F L H [配列番号 1 3] (2 8 C 5 L - C D R 1) を含み ; L - C D R 2 が配列 R A S N L Q S [配列番号 1 4] (2 8 C 5 L - C D R 2) を含み ; かつ、L - C D R 3 が配列 Q Q S N E D P T T [配列番号 1 5] (2 8 C 5 L - C D R 3) を含む、抗体 V L ドメイン、またはその抗原結合断片 ; および b) H - C D R 1、H - C D R 2 および H - C D R 3 を含み、H - C D R 1 が配列 S D S A W N [配列番号 1 6] (2 8 C 5 H - C D R 1) を含み ; H - C D R 2 が配列 Y I S Y S G S T S Y N P S L K S [配列番号 1 7] (2 8 C 5 H - C D R 2) を含み ; かつ、H - C D R 3 が配列 G L R F A Y [配列番号 1 8] (2 8 C 5 H - C D R 3) を含む、抗体 V H ドメイン、またはその抗原結合断片を含む、抗体 ; ならびに

(3) a) L - C D R 1、L - C D R 2 および L - C D R 3 を含み、L - C D R 1 が配列 R A S Q D I K N Y L N [配列番号 1 9] (1 8 E 1 2 L - C D R 1) を含み ; L - C D R 2 が配列 Y T S R L H S [配列番号 2 0] (1 8 E 1 2 L - C D R 2) を含み ; かつ、L - C D R 3 が配列 Q R G D T L P W T [配列番号 2 1] (1 8 E 1 2 L - C D R 3) を含む、抗体 V L ドメイン、またはその抗原結合断片 ; および b) H - C D R 1、H - C D R 2 および H - C D R 3 を含み、H - C D R 1 が配列 N Y D I S [配列番号 2 2] (1 8 E 1 2 H - C D R 1) を含み ; H - C D R 2 が配列 V I W T S G G T N Y N S A F M S [配列番号 2 3] (1 8 E 1 2 H - C D R 2) を含み ; かつ、H - C D R 3 が配列 G D G N F Y L Y N F D Y [配列番号 2 4] (1 8 E 1 2 H - C D R 3) を含む、抗体 V H ドメイン、またはその抗原結合断片を含む、抗体 から選択される、請求項 1 6 に記載の方法または使用。

【請求項 1 8】

前記 C D 1 4 アンタゴニスト抗体がヒト化されている、請求項 1 7 に記載の方法または使用。

【請求項 1 9】

前記 C D 1 4 アンタゴニスト抗体が V L ドメインおよび V H ドメインを含み、

前記 V L ドメインが、アミノ酸配列 :

M E T D T I L L W V L L L W V P G S T G D I V L T Q S P A S L A V S L G Q R A T
I S C R A S E S V D S Y V N S F L H W Y Q Q K P G Q P P K L L I Y R A S N L Q S
G I P A R F S G S G S R T D F T L T I N P V E A D D V A T Y Y C Q Q S N E D P Y
T F G G G T K L E I K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L
N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S
S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C [配
列番号 2 5]

を含み、かつ

前記 V H ドメインが、アミノ酸配列 :

M K V L S L L Y L L T A I P G I L S D V Q L Q Q S G P G L V K P S Q S L S L T C
T V T G Y S I T S D S A W N W I R Q F P G N R L E W M G Y I S Y S G S T S Y N P
S L K S R I S I T R D T S K N Q F F L Q L N S V T T E D T A T Y Y C V R G L R F
A Y W G Q G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P C S R S T S E S T A A L G C
L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S
V V T V P S S S L G T K T Y T C N V D H K P S N T K V D K R V E S K Y G P P C P
S C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S
Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T
V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q
V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P

10

20

30

40

50

E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V
M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K [配列番号 2 6]

を含む、

請求項 1 8 に記載の方法または使用。

【請求項 2 0】

前記 C D 1 4 アンタゴニスト抗体が、I C 1 4、またはその抗原結合断片である、請求項 1 9 に記載の方法または使用。

【請求項 2 1】

前記 C D 1 4 アンタゴニストが、前記神経変性疾患または前記その症状を治療する 1 つまたは複数の補助的な抗神経変性剤と組み合わせて投与される、請求項 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の方法または使用。

10

【請求項 2 2】

前記 C D 1 4 アンタゴニスト抗体および前記補助的な抗神経変性剤が、相乗的に有効な量で投与される、請求項 2 1 に記載の方法または使用。

【請求項 2 3】

前記 C D 1 4 アンタゴニスト抗体および前記補助的な抗神経変性剤が、同時にまたは逐次的に投与される、請求項 2 2 に記載の方法または使用。

【請求項 2 4】

前記補助的な抗神経変性剤が抗炎症剤である、請求項 2 3 に記載の方法または使用。

【請求項 2 5】

前記抗炎症剤が補体経路阻害剤である、請求項 2 4 に記載の方法または使用。

20

【請求項 2 6】

前記補体経路阻害剤が C 5 a 阻害剤である、請求項 2 5 に記載の方法または使用。

【請求項 2 7】

前記 C 5 a 阻害剤が P M X 2 0 5 またはエクリズマブである、請求項 2 6 に記載の方法または使用。

【請求項 2 8】

前記補助的な抗神経変性剤が、C D 4 0 と C D 4 0 リガンドとの相互作用を遮断する剤である、請求項 2 3 に記載の方法または使用。

【請求項 2 9】

前記剤が、C D 4 0 および / または C D 4 0 リガンドに特異的に結合する抗体である、請求項 2 8 に記載の方法または使用。

30

【請求項 3 0】

前記抗体が A T - 1 5 0 2 である、請求項 2 9 に記載の方法または使用。

【請求項 3 1】

前記補助的な抗神経変性剤がリルゾールまたはエダラボンである、請求項 2 0 に記載の使用法。

【請求項 3 2】

神経変性疾患の進行もしくは発症、またはその症状を治療するための医薬組成物であって、薬学的に許容される担体または希釈剤と共に C D 1 4 アンタゴニスト抗体を含み、からなりまたはから本質的になり、前記組成物が全身投与のために配合されている、組成物。

40

【請求項 3 3】

前記 C D 1 4 アンタゴニスト抗体が、s C D 1 4 および m C D 1 4 の両方に結合し、かつ、対象において末梢細胞による 1 つまたは複数の炎症促進性メディエーターの産生を阻害しまたは減少させる、請求項 3 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 4】

前記細胞が免疫細胞である、請求項 3 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 5】

前記免疫細胞が、単球、マクロファージ、樹状細胞または T 細胞から選択される、請求

50

項 3 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】

前記炎症促進性メディエーターが、腫瘍壊死因子 - (T N F -)、インターロイキン - 1 (I L - 1) - 、 I L - 6、 I F N - 、 I F N - 、 I L - 1 、 I L - 8、 I L - 1 7 および I L - 1 8 のうちの 1 つまたは複数から選択されるサイトカインである、請求項 3 2 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 7】

好適には前記 C D 1 4 アンタゴニスト抗体の投与の前に、対象が神経変性疾患を有するかまたは神経変性疾患を発症するリスクがあることを同定することをさらに含む、請求項 3 2 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 3 8】

前記神経変性疾患または障害が、 M N D または認知症から選択される、請求項 3 2 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 9】

前記 M N D が、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、原発性側索硬化症 (P L S)、進行性筋萎縮症 (P M A)、進行性球麻痺 (P B P)、仮性球麻痺からなる群から選択される、請求項 3 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 0】

前記 M N D が A L S である、請求項 3 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 1】

前記認知症が、アルツハイマー病、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症 (F T D) および血管性認知症からなる群から選択される、請求項 3 8 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 4 2】

前記 C D 1 4 アンタゴニスト抗体が、

(1) 配列：

Q S P A S L A V S L G Q R A T I S C R A S E S V D S F G N S F M H W Y Q Q K A G
Q P P K S S I Y R A A N L E S G I P A R F S G S G S R T D F T L T I N P V E A D
D V A T Y F C Q Q S Y E D P W T F G G G T K L G N Q [配列番号 1]

を含む、からなるまたはから本質的になる V L ドメイン (3 C 1 0 V L) ; および配列：

30

L V K P G G S L K L S C V A S G F T F S S Y A M S W V R Q T P E K R L E W V A S
I S S G G T T Y Y P D N V K G R F T I S R D N A R N I L Y L Q M S S L R S E D T
A M Y Y C A R G Y Y D Y H Y W G Q G T T L T V S S [配列番号 2]

を含む、からなるまたはから本質的になる V H ドメイン (3 C 1 0 V H) を含む、抗体；

(2) 配列：

Q S P A S L A V S L G Q R A T I S C R A S E S V D S Y V N S F L H W Y Q Q K P G
Q P P K L L I Y R A S N L Q S G I P A R F S G S G S R T D F T L T I N P V E A
D D V A T Y C C Q Q S N E D P T T F G G G T K L E I K [配列番号 3]

を含む、からなるまたはから本質的になる V L ドメイン (2 8 C 5 V L) ; および配列：

40

L Q Q S G P G L V K P S Q S L S L T C T V T G Y S I T S D S A W N W I R Q F P G
N R L E W M G Y I S Y S G S T S Y N P S L K S R I S I T R D T S K N Q F F L Q L
N S V T T E D T A T Y Y C V R G L R F A Y W G Q G T L V T V S A [配列番号 4]

を含む、からなるまたはから本質的になる V H ドメイン (2 8 C 5 V H) を含む、抗体；ならびに

(3) 配列：

Q T P S S L S A S L G D R V T I S C R A S Q D I K N Y L N W Y Q Q P G G T V K V
L I Y Y T S R L H S G V P S R F S G S G S G T D Y S L T I S N L E Q E D F A T Y
F C Q R G D T L P W T F G G G T K L E I K [配列番号 5]

50

を含む、からなるまたはから本質的になるV Lドメイン(18E12 VL);および配列:

LESGPGLVAPSQSLSTITCTVSGFSLTNYDISWIRQPPGKG
LEWLGVIWTSGGTNYNSAFMSRLSITKDNSESQVFLKMNG
LQTDDTGIYYCVRGDGNFYLYNFDDYWGQGTTLTVSS [配列番号6]

を含む、からなるまたはから本質的になるV Hドメイン(18E12 VH)

を含む、抗体

から選択される、請求項32~41のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項43】

前記CD14アンタゴニスト抗体が、請求項10に定義される上記の抗体のVLおよびVH CDR配列を含む、からなるまたはから本質的になる、請求項42に記載の医薬組成物。

【請求項44】

前記CD14アンタゴニスト抗体が、

(1) a) L-CDR1、L-CDR2およびL-CDR3を含み、L-CDR1が配列RASESVDSFGNSFMH [配列番号7] (3C10 L-CDR1)を含み; L-CDR2が配列RAANLES [配列番号8] (3C10 L-CDR2)を含み; かつ、L-CDR3が配列QQSYEDPWT [配列番号9] (3C10 L-CDR3)を含む、抗体VLドメイン、またはその抗原結合断片; および b) H-CDR1、H-CDR2およびH-CDR3を含み、H-CDR1が配列SYAMS [配列番号10] (3C10 H-CDR1)を含み; H-CDR2が配列SISSGGTTYYPDNVKG [配列番号11] (3C10 H-CDR2)を含み; かつ、H-CDR3が配列GYDYHY [配列番号12] (3C10 H-CDR3)を含む、抗体VHドメイン、またはその抗原結合断片を含む、抗体;

(2) a) L-CDR1、L-CDR2およびL-CDR3を含み、L-CDR1が配列RASESVDSYVNSFLH [配列番号13] (28C5 L-CDR1)を含み; L-CDR2が配列RASNLQS [配列番号14] (28C5 L-CDR2)を含み; かつ、L-CDR3が配列QQSNEDPTT [配列番号15] (28C5 L-CDR3)を含む、抗体VLドメイン、またはその抗原結合断片; および b) H-CDR1、H-CDR2およびH-CDR3を含み、H-CDR1が配列SDSAWN [配列番号16] (28C5 H-CDR1)を含み; H-CDR2が配列YISYSGSTSYNP SLKS [配列番号17] (28C5 H-CDR2)を含み; かつ、H-CDR3が配列GLRFAY [配列番号18] (28C5 H-CDR3)を含む、抗体VHドメイン、またはその抗原結合断片を含む、抗体; ならびに

(3) a) L-CDR1、L-CDR2およびL-CDR3を含み、L-CDR1が配列RASQDIKNYLN [配列番号19] (18E12 L-CDR1)を含み; L-CDR2が配列YTSRLHS [配列番号20] (18E12 L-CDR2)を含み; かつ、L-CDR3が配列QRGDTLPWT [配列番号21] (18E12 L-CDR3)を含む、抗体VLドメイン、またはその抗原結合断片; および b) H-CDR1、H-CDR2およびH-CDR3を含み、H-CDR1が配列NYDIS [配列番号22] (18E12 H-CDR1)を含み; H-CDR2が配列VIWTSGGTNYNSAFMS [配列番号23] (18E12 H-CDR2)を含み; かつ、H-CDR3が配列GDGNFYLYNFDDY [配列番号24] (18E12 H-CDR3)を含む、抗体VHドメイン、またはその抗原結合断片を含む、抗体から選択される、請求項43に記載の医薬組成物。

【請求項45】

前記CD14アンタゴニスト抗体がヒト化されている、請求項44に記載の医薬組成物。

【請求項46】

10

20

30

40

50

前記 C D 1 4 アンタゴニスト抗体が V L ドメインおよび V H ドメインを含み、

前記 V L ドメインが、アミノ酸配列：

M E T D T I L L W V L L L W V P G S T G D I V L T Q S P A S L A V S L G Q R A T
I S C R A S E S V D S Y V N S F L H W Y Q Q K P G Q P P K L L I Y R A S N L Q S
G I P A R F S G S G S R T D F T L T I N P V E A D D V A T Y Y C Q Q S N E D P Y
T F G G G T K L E I K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L
N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S
S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C [配
列番号 2 5]

を含み、かつ

10

前記 V H ドメインが、アミノ酸配列：

M K V L S L L Y L L T A I P G I L S D V Q L Q Q S G P G L V K P S Q S L S L T C
T V T G Y S I T S D S A W N W I R Q F P G N R L E W M G Y I S Y S G S T S Y N P
S L K S R I S I T R D T S K N Q F F L Q L N S V T T E D T A T Y Y C V R G L R F
A Y W G Q G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P C S R S T S E S T A A L G C
L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S
V V T V P S S S L G T K T Y T C N V D H K P S N T K V D K R V E S K Y G P P C P
S C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S
Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T
V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q
V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P
E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V
M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K [配列番号 2 6]

を含む、

20

請求項 4 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 7】

前記 C D 1 4 アンタゴニスト抗体が、I C 1 4、またはその抗原結合断片である、請求項 4 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 8】

前記医薬組成物が、補助的な抗神経変性剤をさらに含み、前記補助剤が、前記疾患またはその症状を治療する、請求項 3 1 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 4 9】

前記補助的な抗神経変性剤が抗炎症剤である、請求項 4 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 0】

前記抗炎症剤が補体阻害剤である、請求項 4 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 1】

前記補体阻害剤が C 5 a 阻害剤である、請求項 5 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 2】

前記 C 5 a 阻害剤が P M X 2 0 5 またはエクリズマブである、請求項 5 1 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 5 3】

前記補助的な抗神経変性剤が、C D 4 0 と C D 4 0 リガンドとの相互作用を遮断する剤である、請求項 4 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 4】

前記剤が、C D 4 0 および / または C D 4 0 リガンドに特異的に結合する抗体である、請求項 5 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 5】

前記抗体が A T - 1 5 0 2 である、請求項 5 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 6】

前記補助的な抗神経変性剤がリルゾールまたはエダラボンである、請求項 4 8 に記載の

50

医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2017年4月21日に出願された「Agents for treating or preventing motor neurone disease and uses therefor」というタイトルのオーストラリア仮出願第2017901462号および2018年3月8日に出願された「Agents for treating disease and uses therefor」というタイトルのオーストラリア仮出願第2018900762号への優先権を主張し、これらの仮出願の内容は、参照することによりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。 10

【0002】

本発明は、一般に、神経変性疾患の発症または進行を治療するための剤および方法に関する。特に、本発明は、運動ニューロン疾患(MND)および認知症疾患または関連する症状などの神経変性疾患の発症または進行の治療において使用するためのCD14アンタゴニストに関する。本発明はさらに、そのような剤を含む組成物を提供する。

【背景技術】

【0003】

神経変性疾患は、ニューロンの構造および機能の進行性喪失により特徴付けられる高度に衰弱性の状態であり、最終的にニューロンの死に繋がり、生活の質に対する有害な影響力を有し、最終的に早期の死に繋がる。周囲の家族のメンバーおよびコミュニティに対する大きな社会的影響力もある。集団が高齢になるにつれて、神経変性障害を患う患者のために必要とされる緩和ケアは、コミュニティに対する大きな健康上のコストとなりつつある。米国単独で、神経変性疾患患者の管理および失われる生産性は、年間数百億ドルである。マサチューセッツ州ケンブリッジのALS Therapy Development Instituteは、運動ニューロン疾患(MND)患者の数を米国において30,000人より多く、世界中で少なくとも450,000人と推定している。2010年の認知症の全世界のコストは6040億ドルと推定され、これは世界国内総生産の約1%であり、米国においてAlzheimer's Associationは、アルツハイマー病(AD)患者のケアのコストを年間2000億ドルと推定している。現在の傾向が続くと、このコストは、2050年までに年間1.1兆ドルにまで増大すると予測される。これらの衰弱性状態に対する治療を見出すための大々的な研究が進行中であるが、神経変性の効果を後退させまたは予防するための成功裡の治療が発見されるまでに数十年かかる可能性がある。 20 30

【0004】

最も一般的な神経変性疾患としては、MND、例えば、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、原発性側索硬化症(PLS)、進行性筋萎縮症(PMA)、進行性球麻痺(PBP)および仮性球麻痺、および認知症(例えば、アルツハイマー病、レビー小体型認知症、すなわちレビー小体を伴う認知症(DLB)およびパーキンソン病型認知症(PDD)、血管性認知症および前頭側頭型認知症(FTD)、パーキンソン病およびハンチントン病が挙げられる。 40

【0005】

運動ニューロン疾患(MND)は、典型的に発症の4~6年以内に死に繋がる破壊的な進行性疾患である。MNDの発生率は、年間100,000人当たり2~3症例とかなり均一であり、弧発性疾患について58~63歳、家族性疾患について47~52歳という発症のピーク年齢を有する(Kiernan M.C., et al. Lancet 377:942-955 (2011))。病理学的には、MNDは、運動皮質、脳幹および脊髄における運動ニューロンの喪失により特徴付けられる。患者は、典型的に、進行性の筋萎縮、麻痺、痙縮、および反射異常亢進を示し、これは最終的に呼吸筋の不全を通じて死に繋がる(Zhao W., et al. Glia 58:231-243 50

(2010))。MNDの治療オプションは極度に限られている。多数の療法が齧歯動物モデルにおいて有効性を実証され、小規模な第2相臨床試験において有効であったが、過去23年間にリルゾール(Rilutek(登録商標)/Teglutik(登録商標))およびエダラボン(Radicava(登録商標)/Radicut(登録商標))という2つの化合物のみが米国食品医薬品局(FDA)の承認を受けた。両者は、限られた有効性を有し、生活の質を向上させずに患者の生存を3~4ヶ月延ばす。現在第III相試験中の別の薬物はGenervonの薬物候補GM604であり、これは、ヒト神経系のインスリン受容体、IGF1受容体、およびIGF2に結合する内因性胚性期チロシンキナーゼ運動ニューロン栄養因子(mononeuronotrophic factor)調節剤である。臨床試験において筋萎縮性側索硬化症(ALS)症状(MNDの最も一般的な形態)に関していくつもの良好な効果を示しているが、企業自身の表現によれば、薬物はそれ自体では「治癒」を与えない。治癒的ALS試験の一貫した失敗およびAD試験の99.6%の失敗率は、単一/遺伝子標的還元主義の広汎かつ支配的な薬物開発パラダイムはALSならびに他の神経学的および神経変性多因子性疾患を治癒できないことの証拠である。これは、神経変性疾患およびその症状の治療の開発における改善にかなりの余地があることを意味し、満たされていない医学上の必要性を強調する。

10

【0006】

ALSは、全てのMND症例の約60~70%を占める。米国において、ALSは一般に「ルー・ゲーリック病」として知られ、100,000人当たり約7人に影響する。ALSには2つの形態があり、対象が遺伝子における遺伝性の突然変異を呈する家族性および孤発性がある。ALS(およびMNDの他の形態)に関連する突然変異を伴う遺伝子としては、ALSの最も一般的な遺伝学的原因であるC9ORF72、Cu/Znスーパーオキシドディスムターゼ(SOD1)、NEK1、TARDNA結合タンパク質43(TDP-43)、Fused in sarcoma(FUS)およびユビキリン-2(UBQLN2)が挙げられる。VCP(パロシン含有タンパク質)、ALS2(アルシン)、SETX(セナタキシン)、ANG(アンジオゲニン)、PFN1(プロフィリン-1)、MATR3(マトリン-3)、CHCHD10(コイルドコイル-ヘリックス-コイルドコイル-ヘリックスドメイン含有10)、TUBA4A(チューブリン、アルファ4A)、TBK1(TANK結合キナーゼ1)、C21orf2およびOPTN(オプチニューリン)などの遺伝子における突然変異もまた、小さいパーセンテージの患者において発見されている。

20

30

【0007】

ALSの原因となる性質は様々であり、この点で疾患はスペクトル障害と考えることができる。ALSは、急速に進行する筋萎縮、構音障害および呼吸困難により特徴付けられる。筋肉とニューロンとの脱接続は、約40ヶ月後に呼吸不全に繋がる。筋肉が機能できないことに起因して筋肉衰弱および萎縮に繋がる上位および下位運動ニューロンの変性がある。最終的に、完全な虚弱となる。一般に認知機能は残されるが、筋萎縮は患者の生活の質を大幅に低減させるのに充分である。

【0008】

近年、神経学的疾患の進行における炎症の重要性の認識が大きくなっている。神経疾患における炎症の役割は、多発性硬化症において長い間認識されており、有意な治療的影響力を有する免疫調節薬物の導入を結果としてもたらした(Ransohoff, R. M., et al. Nat. Rev. Neurol. 11, 134-142 (2015))。

40

【0009】

脳および脊髄における免疫応答は、脳の内在性免疫細胞である小膠細胞により主に媒介される。中枢神経系(CNS)における病的変化による活性化に応答することにより、例えば、損傷した組織からの損傷関連分子パターン(DAMP)のような危険シグナルの放出により、それらは第一線の防御として作用し、炎症促進性メディエーターの産生の開始

50

および神経炎症応答の持続において鍵となる役割を果たす。MND患者およびマウスMNDモデルの両方における運動ニューロンの損傷部位において小膠細胞活性化が研究により示されており、生きたMND患者の脳においてPETスキャンにより検出可能な広範な小膠細胞活性化が存在する (Turner M. R., et al. *Neurobiol. Dis.* 15:601-9 (2004); Corcia P., et al. *PLoS One* 7:6-12 (2012))。MND患者における上位運動ニューロンの徴候の重篤度と運動皮質における小膠細胞活性化のレベルとの間の相関も実証されている (Turner M. R., et al. *Neurobiol. Dis.* 15:601-9 (2004))。マウスMNDモデルもまた、疾患進行における小膠細胞の役割を支持しており、MND活性化小膠細胞が疾患発症に先立ち、末期疾患を通じて疾患進行と共に増加し (Henkel J. S., et al. *Mol. Cell. Neurosci.* 31:427-37 (2006); Alexianu M. E., et al. *Neurology* 57:1282-9 (2001))、小膠細胞活性化の強度が運動ニューロン変性に対応し、小膠細胞の活発な役割を支持することを指し示している。

【0010】

アルツハイマーの患者の脳において多数のDAMPが同定されている。これらとしては、HMGB1、S100ファミリーメンバーS100A9およびS100B、クロモグラニン、循環DNAならびに熱ショックタンパク質(HSP)が挙げられる。HSPを例外として、これらのDAMPの全ては、疾患において上昇することが示されており、Aβと物理的に会合し、進行中の神経炎症に關与する (Venegas, C. & Heneka, M. T. *J. Leukoc. Biol.* 101, 87-98 (2017))。Aβによる小膠細胞の刺激は、サイトカインおよびケモカイン産生などの多数の炎症促進性応答の開始を結果としてもたらす。

【0011】

小膠細胞活性化はまた、前頭側頭型認知症(FTD)およびレビー小体型認知症(LBD)における神経変性と関連付けられており、LBDは、2つの密接に関連する状態を含み、これらは、レビー小体を伴う認知症(DLB)および高齢者における認知症の2番目に多い原因であるパーキンソン病型認知症(PDD)である。これらの変性性脳疾患は、
- シヌクレインと呼ばれるタンパク質の異常な塊と関連付けられる。FTDは、脳の側頭葉および前頭葉の進行性の変性の結果としてもたらされる関連する状態の群であり、TDP-43の沈着により特徴付けられる。脳のこれらの区画は、決定、行動制御、情動および言語において重大な役割を果たす。
- シヌクレインおよびTDP-43の両方は、DAMPとして作用し得る。小膠細胞活性化はまた、パーキンソン病の早期におけるドーパミン作動性喪失と関連付けられている。この小膠細胞活性化はまた、認知機能と逆相関し、それが疾患病理に關係し得ることを示唆する。

【0012】

中枢神経系の疾患の診断および療法は、高度に特異的なモノクローナル抗体を薬物として応用することから利益を得る可能性がある。しかしながら、神経変性障害の治療の開発における困難の1つは、血液脳関門(BBB)を超えてCNS中の標的部に薬物を送達するという問題である。これは、脳疾患を標的とする薬物の有効性を制限し、脳の疾患のために生物学的薬剤を使用することを困難とする。小さい抗体断片(Fv、Fab)のサイズでさえも、インタクトなBBBを通じた受動拡散による送達を増加させる試みを極度に制限するので、評価される方法は、脳脊髄液または脳組織への直接的な投与により障壁を回避しようとするか、または高浸透圧溶液により一時的に障壁を破壊しようとする。両方のアプローチは侵襲的技術を必要とする。

【0013】

神経変性疾患の重篤性、および利用可能な治療オプションが限られていることに鑑みて、神経変性疾患を治療するための剤および方法の必要性が存在する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明は、部分的に、ALSを有する対象の中樞神経系(CNS)の外側でのCD14アンタゴニスト抗体の全身性投与は、対象の末梢における細胞による炎症促進性メディエーター(例えば、サイトカイン)の産生を阻害し、疾患進行の減弱および/またはCNSにおけるALSの症状の改善を結果としてもたらし、したがって、派生的な炎症エフェクターを処置するよりもむしろ炎症性プロセスの生成および持続に關与する原因シグナルに対処するという決定から生じたものである。

【0015】

CD14は、可溶性形態(sCD14)、および、例えば、マクロファージ、単球、クッパー細胞、好中球、樹状細胞およびB細胞のような免疫細胞の他に、内皮細胞および上皮細胞などの様々な細胞の表面上の細胞膜結合形態(mCD14)の両方において存在する糖タンパク質である(Jersmann, HPA, 2005. Immunol Cell Biol. 83: 462-467)。

【0016】

CD14は、パターン認識受容体(PRR)ファミリーを介した細胞活性化の媒介に關与する鍵となる分子であり、病原体(病原体関連分子パターン(PAMP))に由来するか、またはToll様受容体(TLR)による内因性組織損傷もしくはストレス(損傷関連分子パターン(DAMP))の帰結としての危険シグナルの認識、およびその後の炎症性カスケードの開始に關与する。CD14は、例示的なPAMPである、グラム陰性細菌のエンドキシンとしても公知のリポ多糖(LPS)の受容体としても公知であり、血液中のLPS結合タンパク質(LBP)からLPSを受け取って複合体を形成する。LPSはまたsCD14に結合し、結果として生じた複合体は、炎症促進性サイトカインなどの炎症促進性メディエーターのmCD14から独立した産生を誘導することができる。可溶性CD14とのヒトCD4+CD45RO+メモリーT細胞の培養もまた、レチノイン酸関連オーファン受容体 胸腺の上方調節およびIL-17の産生のために充分であることが示されている(Illarregui J.M., et al. Immunol. Cell Biol. 94: (2016))。

【0017】

グラム陰性細菌の成分であるLPSに加えて、CD14はまた、例えば、ペプチドグリカンおよびグラム陽性菌のリポタイコ酸、マイコバクテリアのリポアラビノマンナンおよびウイルスエンベロープタンパク質などの他のPAMPのための補助受容体として作用する。CD14はまた、広範な炎症性の状況と関連付けられる組織損傷および炎症の結果としてストレスを受けた、損傷したまたは死亡する細胞から放出される内因性分子である宿主由来のDAMPリガンドを認識する。DAMPは、TLRファミリーのメンバーとの相互作用を通じて活性を発揮し、CD14は、SOD1、TDP-43、熱ショックタンパク質ファミリーのメンバーの他に、HMGB1、S100Aおよび神経変性障害と関連付けられる様々なミスフォールディングしたタンパク質などの多数のこれらの活性を媒介するのに必要とされると記載されている。

【0018】

炎症促進細胞および疾患重篤度と相関するサイトカインが神経変性疾患を有する患者の循環中に存在する。炎症性単球のレベルの変化が、MND患者の循環中およびマウスMNDモデルにおいて観察されている(Butovsky O., et al. J. Clin. Invest. 122: 3063 (2012).; Murdock B. J., et al. Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflammation 3: e242 (2016))。さらには、IL-6Rに対するヒト化抗体である静脈内トシリズマブを用いるMND患者の処置を伴う小規模研究により、IV投薬が血清炎症性サイトカインレベルを減少させ、かつ患者の部分集団において疾患進行を減弱させることが実証された(Fiala M., et al. Am. J. Neurodegener. Dis. 2: 129-139 (2013))。M

N D 病理と関連付けられる炎症応答を標的化する療法が検討されてきた。しかしながら、これらは、変性および疾患を推進する一次開始因子を標的化するよりむしろ炎症のエフェクターに対処する I L - 6 受容体を標的化することに関する。炎症性カスケードの開始および炎症促進性メディエーターの産生における C D 1 4 の役割に起因して、m C D 1 4 を介して、および直接的に s C D 1 4 を介しての両方で、C D 1 4 媒介性の炎症応答の阻害または減少は、炎症の効果よりむしろ原因に対処することにより神経変性疾患と関連付けられる炎症のためのより有効な治療を提供することが本明細書において提唱される。

【 0 0 1 9 】

本明細書に記載されるように、C D 1 4 アンタゴニスト抗体を使用する神経変性疾患を有する患者の C N S の外側に位置する細胞による炎症促進性メディエーターの産生の阻害または減少は、C N S におけるものなどの疾患の発症もしくは進行またはその症状を治療することができる。

10

【 0 0 2 0 】

したがって、一態様では、本発明は、神経変性疾患を有するか、または神経変性疾患を発症するリスクがある対象の末梢中に存在する哺乳動物細胞における炎症促進性メディエーター（例えば、サイトカイン）の産生を阻害または減少させる方法を提供する。一実施形態では、これらの方法は、m C D 1 4 を含む末梢細胞を、細胞からの炎症促進性メディエーターの産生を阻害または減少させるために十分な量の抗 C D 1 4 アンタゴニスト抗体と接触させることを含む、からなるまたはから本質的になる。

【 0 0 2 1 】

別の実施形態では、方法は、末梢循環性 s C D 1 4 を、末梢細胞からの炎症促進性メディエーターの産生を阻害または減少させるために十分な量の抗 C D 1 4 アンタゴニスト抗体と接触させることを含む、からなるまたはから本質的になる。

20

【 0 0 2 2 】

好適には、末梢細胞は、免疫細胞（例えば、単球、マクロファージ、樹状細胞または T 細胞）である。

【 0 0 2 3 】

炎症促進性メディエーターは、典型的に、サイトカイン、例えば、腫瘍壊死因子 - （ T N F - ）、インターロイキン - 1 （ I L - 1 ） - 、 I L - 6 、 I F N - 、 I F N - 、 I L - 1 、 I L - 8 、 I L - 1 7 、または I L - 1 8 である。

30

【 0 0 2 4 】

関連する態様では、上記に定義される方法は、神経変性疾患媒介性の症状を治療するために使用される。これらの方法は、一般に、m C D 1 4 を含む末梢細胞、または循環性 s C D 1 4 を、C D 1 4 アンタゴニスト抗体、好適には、末梢細胞における炎症促進性メディエーターの C D 1 4 依存性の産生を阻害または減少させるために十分な量の C D 1 4 アンタゴニスト抗体と接触させ、それにより症状を治療することを含む、からなるまたはから本質的になる。特定の実施形態では、疾患は、M N D または認知症である。好適には、疾患が M N D （例えば、A L S ）である場合、症状としては、例えば、進行性筋萎縮、麻痺、痙縮、呼吸変化および反射異常亢進が挙げられる。一実施形態では、疾患は認知症であり、かつ、症状としては、例えば、記憶喪失、鬱病、コミュニケーション障害、判断力低下、見当識障害、錯乱、睡眠障害、運動症状、幻覚、神経遮断薬過敏性、挙動変化ならびに発話、嚥下および歩行困難が挙げられる。

40

【 0 0 2 5 】

本発明のさらに別の態様は、対象において神経変性疾患の発症もしくは進行またはその症状を治療する方法を提供する。これらの方法は、一般に、有効量の C D 1 4 アンタゴニスト抗体を対象に全身投与し、それにより対象において神経変性疾患の発症もしくは進行、またはその症状を治療することを含む、からなるまたはから本質的になる。一部の実施形態では、対象の末梢細胞における 1 つまたは複数の炎症促進性メディエーターの産生は、阻害されまたは減少する。好適には、炎症促進性メディエーターはサイトカインである。

50

【 0 0 2 6 】

関連する態様では、本発明は、神経変性疾患を有するか、もしくは神経変性疾患を発症するもしくは神経変性疾患が進行するリスクがある対象における末梢細胞による1つもしくは複数の炎症促進性メディエーター（例えば、サイトカイン）の産生の阻害もしくは減少のため、または神経変性疾患の発症もしくは進行を治療するためのCD14アンタゴニスト抗体の使用を提供する。一部の実施形態では、CD14アンタゴニストは、それらの応用のいずれか1つまたは複数のための医薬として製造される。

【 0 0 2 7 】

一部の実施形態では、方法は、好適にはCD14アンタゴニスト抗体の投与の前に、対象が神経変性疾患を有するかまたは神経変性疾患を発症するもしくは神経変性疾患が進行するリスクがあることを同定することをさらに含む。このタイプの実例では、方法は、好適にはCD14アンタゴニスト抗体の投与の前に、生体試料中、好適には対象から採取された生体試料中の神経変性疾患のマーカ-の存在を決定することを含み、生体試料の実例としては、血液、血清、血漿、唾液、脳脊髄液、尿、皮膚もしくは他の組織、またはこれらの小部分が挙げられる。

【 0 0 2 8 】

一実施形態では、疾患はMNDであり、かつ、マーカ-は、例えば、SOD1、TDP-43、FUS、C9ORF72、ALS2、ALS4、ALS8、NEK1、UBQLN2、VCP、SETX、ANG、PFN1、MATR3、CHCHD10、TUBA4A、TBK1、C21orf2およびOPTNまたはこれらの発現産物のうちの1つまたは複数から選択される。この実施形態では、神経変性疾患のマーカ-の存在は、好適には、生体試料におけるマーカ-遺伝子の発現産物の存在もしくは過剰発現および/またはマーカ-遺伝子（例えば、SOD1、TDP-43、FUS、C9ORF72、ALS2、ALS4、ALS8、NEK1、UBQLN2、VCP、SETX、ANG、PFN1、MATR3、CHCHD10、TUBA4A、TBK1、C21orf2およびOPTNmRNAまたはポリペプチド）における突然変異の存在を検出することにより決定される。MNDについての一部の実施形態では、TDP-43陽性封入物の細胞質沈着ならびに/またはニューロフィラメントの血清および/もしくはCSFレベルの上昇の存在もまた決定され得る。

【 0 0 2 9 】

別の実施形態では、疾患は、アルツハイマー病、FTD LBD（DLBおよびPDD）および血管性認知症などの認知症であり、かつ、マーカ-は、アミロイド前駆体タンパク質（APP）ならびにプレセニン1および2をコードする遺伝子における突然変異、アポリタンパク質E（APOE）遺伝子の4、2および3アレル（APOE-4、APOE-2、APOE-3）における突然変異、Triggering receptor expressed on myeloid cells 2（TREM2）遺伝子、タンパク質タウを作る第17染色体上のMAPT遺伝子、プログラニューリンタンパク質を作る第17染色体上の、PGRN遺伝子とも呼ばれるGRN遺伝子、分子量43kDaのトランス活性応答DNA結合タンパク質（TDP-43）を産生する第1染色体上のTARDBP遺伝子、パロシン含有タンパク質をコードする第9染色体上のVCP遺伝子および荷電性多小胞体タンパク質2B（charged multivesicular body protein 2B）（クロマチン修飾タンパク質2Bとしても公知）を発現する第3染色体上のCHMP2B遺伝子における突然変異のうちの1つまたは複数から選択される。シヌクレイン、S100A9およびS100B、クロモグラニン、循環DNA、熱ショックタンパク質およびアミロイドの血清および/またはCSFレベルの上昇もまた決定され得る。

【 0 0 3 0 】

他の実施形態では、神経変性疾患のリスクがある対象はまた、末梢血単核細胞（PBMC）における疾患と関連付けられる炎症促進性マーカ-、例えば、TNF-、インターロイキン-1（IL-1）、IL-6、IFN-、IFN-、IL-1、IL

10

20

30

40

50

- 8、IL-18、C反応性タンパク質(CRP)、IL-17、ケモカイン、CD14高発現単球および炎症性メディエーターmRNA転写物のうちの1つまたは複数のレベルの上昇の存在を決定することにより同定され得る。一実施形態では、疾患はMNDであり、かつ、検出されるサイトカインは、IL-6またはIL-17のうちの1つまたは複数から選択される。一実施形態では、疾患は認知症であり、かつ、検出されるサイトカインは、IL-1、IL-6およびTNF- から選択される。

【0031】

好ましい実施形態では、CD14アンタゴニスト抗体は、IC14、またはその抗原結合断片である。

【0032】

CD14アンタゴニスト抗体は、単独でまたは神経変性疾患もしくはその症状の発症もしくは進行を治療する1つもしくは複数の補助剤と組み合わせて投与され得る。したがって、さらに別の態様では、本発明は、好適には、神経変性疾患の発症もしくは進行またはその症状を治療するために、全身投与のために配合された医薬組成物を提供する。これらの組成物は、任意選択的に、薬学的に許容される担体または希釈剤と共に、CD14アンタゴニスト抗体を含む、からなるまたはから本質的になる。一実施形態では、組成物は、補助的な抗神経変性剤をさらに含む。

【0033】

関連する態様では、本発明は、対象において神経変性疾患の発症もしくは進行またはその症状を治療する方法を提供する。これらの方法は、一般に、有効量の全身投与されるCD14アンタゴニスト抗体および有効量の補助的な抗神経変性剤を対象に並行して投与し、それにより対象において神経変性疾患の発症もしくは進行、またはその症状を治療することを含む、からなるまたはから本質的になる。好適には、CD14アンタゴニスト抗体および補助的な抗神経変性剤は、相乗的に有効な量で投与される。

【0034】

特定の実施形態では、補助的な抗神経変性剤は抗炎症剤である。一実施形態では、疾患はMND(例えば、ALS)であり、かつ、補助的な抗神経変性剤は、リルゾール(Rilutek(登録商標)/Teglutik(登録商標))、補体経路阻害剤(例えば、PMX205またはエクリズマブ)、CD40とCD40リガンドとの相互作用を遮断する剤、例えば、CD40および/またはCD40リガンドに特異的に結合する抗体(例えば、AT-1502)、NurOwn幹細胞療法(BrainStorm Cell Therapeutics)、GM604、エダラボン(Radicava(登録商標)/Radicut(登録商標))、マシチニブ、メマンチンまたはチラセムチブから選択される。一実施形態では、疾患は、LBD、ADまたはFTDのような認知症であり、かつ、補助的な抗神経変性剤はコリンエステラーゼ阻害剤である。別の実施形態では、疾患はADであり、かつ、補助剤は、例えば、アリセプト、ラザダイン、ナメンダ、イクセロンおよびナムザリック(Namzaric)から選択される承認された治療剤である。

【0035】

別の関連する態様では、本発明は、神経変性疾患の発症もしくは進行、またはその症状を治療するための、CD14アンタゴニスト抗体および補助的な抗神経変性剤の使用を提供する。一部の実施形態では、CD14アンタゴニスト抗体および補助的な抗神経変性剤は、本出願のための全身投与用の医薬として製造される。好適には、CD14アンタゴニスト抗体および補助的な抗神経変性剤は、並行投与のために配合される。

【図面の簡単な説明】

【0036】

以下の図面を参照して、単なる非限定的な例により、本開示の実施形態を本明細書に記載する。

【図1】図1は、試験1日目に4mg/kgならびに試験2、3および4日目に2mg/kgの投与量のIC14を用いたMND患者のi.v.投与後のCSFにおけるIL-17、ニューロフィラメント軽鎖(NFL)およびIL-1のレベルを示す。

10

20

30

40

50

【図 2 A】図 2 は、初代ヒト小膠細胞の T D P - 4 3 活性化後のサイトカインまたはケモカインレベルに対する I C 1 4 の効果を評価する *in vitro* アッセイの結果を示す。初代ヒト小膠細胞を I C 1 4 または対照 I g G 4 抗体を用いて 2 時間前処理した後、細胞を (A) 突然変異体 T D P - 4 3 (m T D P 4 3) または (B) 野生型 T D P - 4 3 (w t T D P 4 3) を用いて 4 8 時間刺激した。上清をマルチプレックスサイトカイン分析のために回収した。非処理細胞には抗体も T D P - 4 3 も与えず、これはサイトカインまたはケモカイン産生の基礎レベルを反映する。発現を相対蛍光単位 (R F U) として測定し、試料当たり 3 つのウェルの平均および S E M として表す。

【図 2 B】図 2 A の説明に同じ。

【 0 0 3 7 】

10

1. 定義

別段の定義がなければ、本明細書において使用される全ての科学技術用語は、本発明が属する技術分野の当業者により一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと類似するまたは同等の任意の方法および材料を本発明の実施または試験において使用することができるが、好ましい方法および材料を記載する。本発明の目的のために、以下の用語を以下に定義する。

【 0 0 3 8 】

冠詞「 a 」および「 a n 」は、冠詞の文法的対象物の 1 つまたは 1 つより多く (すなわち、少なくとも 1 つ) を指すために本明細書において使用される。例として、「要素」 (a n e l e m e n t) は、1 つの要素または 1 つより多くの要素を意味する。

20

【 0 0 3 9 】

本明細書において使用される場合、「および/または」は、関連させて列記した項目のうちの一つまたは複数の任意のおよび全ての可能な組合せの他に、選択的 (または) に解釈された場合に組合せの欠如を指しかつ包含する。

【 0 0 4 0 】

「並行的に投与」または「並行して投与する」または「併用投与する」などの用語は、2 つもしくはそれより多くの剤を含有する単一の組成物を投与すること、または、別々の組成物としてかつ/もしくは別々の経路により送達される各剤を、同期間にもしくは同時にもしくは全てのそのような剤が単一の組成物として投与された場合に得られるものと効果上の結果が同等である短い充分な期間内に逐次的に投与することを指す。「同時に」は、剤が実質的に同じ時点で投与されることを意味し、これは望ましくは、同じ配合物中で一緒に為される。「同期間に」は、剤が近い時点において投与されることを意味し、例えば、1 つの剤は別の剤より前または後の約 1 分以内から約 1 日以内までに投与される。任意の同期間が有用である。しかしながら、多くの場合、同時に投与されない場合、剤は、約 1 分から約 8 時間以内、好適には、約 1 ~ 約 4 時間以内までに投与される。同期間に投与される場合、剤は、好適には、対象の同じ部位に投与される。「同じ部位」という用語は、正確に同じ位置を含むが、約 0 . 5 ~ 約 1 5 センチメートル以内、好ましくは、約 0 . 5 ~ 約 5 センチメートル以内であり得る。本明細書において使用される「別々に」という用語は、剤がある間隔で、例えば、おおよそ 1 日から数週または数ヶ月の間隔で、投与されることを意味する。剤はいずれの順序で投与されてもよい。本明細書において使用される「逐次的に」という用語は、剤が順次、例えば、数分、数時間、数日または数週の間隔で、投与されることを意味する。適切な場合、剤は定期的な繰返しサイクルで投与され得る。

30

40

【 0 0 4 1 】

「 A L S 」、「 M N D 」および「ルー・ゲーリック病」という用語は、同じ状態を指すために本明細書において交換可能に使用され得る。家族性 A L S および孤発性 A L S のいずれも、主題とする方法により治療することができまたはその発症もしくは進行を遅延させることができる。A L S の全ての形態が本明細書において想定される。

【 0 0 4 2 】

「アゴニスト」という用語は、それが結合する受容体を刺激するリガンドを指す。古典

50

的な定義によるアゴニストは、オルソステリックアゴニスト、アロステリックアゴニスト、インバースアゴニストまたはコアゴニストのいずれであっても、受容体に結合し、その受容体の状態を変化させかつ生物学的作用を結果としてもたらす特性を有し、生物学的作用としては、直接的なものであれ間接的なものであれ、化学的または物理的なシグナル伝達カスケードを活性化させて、細胞の挙動、物理学的または生物学的状態における定義され得る変化を結果としてもたらすことが挙げられる。結果として、アゴニズムは、生物学的作用を生じさせるアゴニストの特性として定義される。本発明の状況において、CD14アゴニストは、例えば、損傷関連分子パターン(DAMP)または病原体関連分子パターン(PAMP)分子およびLPSのような、細胞の表面上のmCD14または循環中のsCD14に結合することにより炎症促進応答を開始させる任意のアゴニストを含む。DAMPの非限定的な例としては、SOD1、TDP-43、熱ショックタンパク質ファミリーのメンバーの他に、HMG B1、S100A、S100A9、S100B、 α -シヌクレイン、クロモグラニン、循環DNAおよびRNA、アミロイドおよび突然変異の結果として生じかつ細胞の表面上のmCD14または循環中のsCD14に結合することにより炎症促進応答を開始させる任意の他のミスフォールディングしたタンパク質が挙げられる。PAMPの非限定的な例としては、LPS、他のペプチドグリカンおよびグラム陽性菌のリポタイコ酸、マイコバクテリアのリポアラビノマンナンおよびウイルスエンベロープタンパク質が挙げられる。

10

【0043】

「アンタゴニスト抗体」という用語は最も広い意味において使用され、抗体が結合する抗原(例えば、CD14)の生物学的活性を阻害しまたは減少させる抗体を含む。例えば、アンタゴニスト抗体は、受容体(例えば、CD14)とリガンド(例えば、DAMPまたはPAMP)との相互作用を部分的にもしくは完全に遮断することができ、または受容体の三次構造の変化もしくは下方調節に起因して相互作用を実質的に減少させ得る。したがって、CD14アンタゴニスト抗体は、CD14に結合しかつCD14アゴニスト活性を任意の意味のある程度で(有意にそうするものを含めて)遮断し、阻害し、無化し、アンタゴナイズし、抑制し、減少させまたは低減させる抗体を包含し、上記の作用としては、例えば、Toll様受容体(TLR)シグナル伝達経路(例えば、TLR4シグナル伝達経路)およびTIR-ドメイン含有アダプター誘導IFN- γ (TRIF)経路のような下流の経路の活性化、またはCD14リガンド(例えば、DAMPまたはPAMP)によるCD14結合への細胞応答(例えば、炎症促進性サイトカインなどの炎症促進性メディエーターの産生)の惹起が挙げられる。

20

30

【0044】

本明細書において「抗体」という用語は最も広い意味において使用され、具体的には、天然に存在する抗体、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多重特異的抗体(例えば、二重特異性抗体)、抗体断片、または、所望の免疫相互作用性を呈する限り、任意の他の抗原結合分子をカバーする。天然に存在する「抗体」は、ジスルフィド結合により相互接続された少なくとも2つの重(H)鎖および2つの軽(L)鎖を含む免疫グロブリンをその範囲内に含む。各重鎖は、重鎖可変領域(本明細書においてVHと略記される)および重鎖定常領域を含む。重鎖定常領域は、特定のCHドメイン(例えば、CH1、CH2およびCH3)を含む。各軽鎖は、軽鎖可変領域(本明細書においてVLと略記される)および軽鎖定常領域を含む。軽鎖定常領域は、1つのドメイン、CLを含む。VHおよびVL領域は、フレームワーク領域(FR)と称されるより保存された領域が挿入された、相補性決定領域(CDR)と称される超可変性の領域にさらに分割することができる。各VHおよびVLは3つのCDRおよび4つのFRから構成され、これらはアミノ末端からカルボキシ末端へと、FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4という順序で並んでいる。抗体の定常領域は、宿主組織または因子、例えば、免疫系の様々な細胞(例えば、エフェクター細胞)および古典的補体システムの第1成分(C1q)への免疫グロブリンの結合を媒介し得る。抗体は、任意のアイソタイプ(例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、IgAおよびIgY)、クラス(例えば、IgG1、Ig

40

50

G 2、I g G 3、I g G 4、I g A 1 および I g A 2)、それらのサブクラスまたは改変型(例えば、L 2 3 4 A および L 2 3 5 A 二重突然変異を有する I g G 1 アイソタイプ(I g G 1 - L A L A))であり得る。抗体は、任意の種の抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体またはヒト抗体であり得る。他の実施形態では、抗体は、ホモマー重鎖抗体(例えば、ラクダ科動物抗体)であり、これは、第1の定常領域ドメイン(CH1)を欠くが、それ以外にはインタクトな重鎖を保持し、抗原結合ドメインを通じて抗原に結合することができる。抗体-モジュラー認識ドメイン(MRD)融合物中の重鎖および軽鎖の可変領域は、目的の抗原と相互作用する機能的な結合ドメインを含有する。

【0045】

本明細書において使用される「可変ドメイン」(軽鎖の可変ドメイン(VL)、重鎖の可変ドメイン(VH))は、抗体の抗原への結合に直接的に関与する軽鎖ドメインおよび重鎖ドメインのペアのそれぞれを表す。可変軽鎖および重鎖ドメインは同じ一般構造を有し、各ドメインは、3つのCDRまたは「超可変領域」により接続された、その配列が広く保存された4つのFRを含む。FRはβ-シートコンホメーションをとり、CDRは、β-シート構造を接続するループを形成し得る。各鎖におけるCDRは、FRにより三次元構造が保持され、他の鎖からのCDRと共に抗原結合部位を形成する。

【0046】

「抗原結合部分」という用語は、本明細書において使用される場合、一般に抗原結合に関与する抗体のアミノ酸残基を指し、一般にCDRからのアミノ酸残基を含む。したがって、「CDR」または「相補性決定領域」(「超可変領域」とも称される)は、抗原結合部位の形成に寄与する三次元ループ構造を形成する抗体の軽鎖および重鎖のアミノ酸配列を指すために本明細書において交換可能に使用される。重鎖および軽鎖の各可変領域において3つのCDRがあり、これらは各可変領域について、「CDR1」、「CDR2」、および「CDR3」と称される。本明細書において使用される「CDRセット」という用語は、抗原に結合する単一の可変領域中に存在する3つのCDRの群を指す。これらのCDRの正確な境界は、異なるシステムにしたがって異なる定義が為されている。Kabata(Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987)および(1991))により記載されたシステムは、抗体の任意の可変領域に適用可能な明瞭な残基ナンバリングシステムを提供するだけでなく、3つのCDRを定義する精密な残基の境界も提供する。これらのCDRは、「Kabata CDR」と称され得る。Chothiaおよび共同研究者ら(ChothiaおよびLesk, 1987. J. Mol. Biol. 196: 901-917; Chothia et al., 1989. Nature 342: 877-883)は、Kabata CDR内のある特定の低位部分は、アミノ酸配列のレベルで大きな多様性を有するにもかかわらず、ほぼ同一のペプチド骨格コンホメーションをとることを発見した。これらの低位部分は、「L1」、「L2」、および「L3」、または「H1」、「H2」、および「H3」と称され、「L」および「H」はそれぞれ軽鎖および重鎖領域を示す。これらの領域は、「Chothia CDR」と称されることがあり、Kabata CDRと重なり合う境界を有する。Kabata CDRと重なり合うCDRを定義する他の境界がPadlan(1995. FASEB J. 9: 133-139)およびMacCallum(1996. J. Mol. Biol. 262(5): 732-745)により記載されている。また他のCDRの境界定義は、これらのシステムの1つに厳格に従わないことがあるが、それでもなおKabata CDRと重なり合い、但し、特定の残基もしくは残基の群またはさらにはCDR全体が抗原結合に有意に影響しないという予測または実験上の発見に照らして、それらはより短いまたはより長いものであり得る。

【0047】

本明細書において使用される場合、「フレームワーク領域」または「FR」という用語は、可変領域からCDRを除いた残りの配列を指す。したがって、抗体の軽鎖および重鎖

10

20

30

40

50

可変ドメインは、N末端からC末端に、ドメインFR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、およびFR4を含む。CDRおよびFRは、典型的に、Kabat, E. A., et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed., Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)の標準的な定義および/または「超可変ループ」からのそれらの残基にしたがって決定される。

【0048】

本明細書において使用される場合、「軽鎖可変領域」(「VL」)および「重鎖可変領域」(「VH」)という用語は、各抗体について異なる一次アミノ酸配列を有するそれぞれ軽鎖および重鎖のN末端部分の領域またはドメインを指す。抗体の可変領域は、典型的に、軽鎖および重鎖のアミノ末端ドメインからなり、それらはフォールディングして一緒になって、抗原のための三次元結合部位を形成する。構造的類似性に基づいて、例えばKabatデータベースに記載されるように、VHおよびVLのいくつものサブタイプが定義されている。

【0049】

「キメラ抗体」という用語は、1つの種からの重鎖および軽鎖可変領域配列ならびに別の種からの定常領域配列を含む抗体、例えば、ヒト定常領域に連結されたマウス重鎖および軽鎖可変領域を有する抗体を指す。

【0050】

「ヒト化」型の非ヒト(例えば、齧歯動物)抗体は、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小の配列を含有するキメラ抗体である。ほとんどの部分について、ヒト化抗体は、レシピエントの超可変領域の残基が、所望の特異性、親和性、および能力を有するマウス、ラット、ウサギまたは非ヒト霊長動物のような非ヒト種(ドナー抗体)の超可変領域からの残基により置き換えられたヒト免疫グロブリン(レシピエント抗体)である。一部の例では、ヒト免疫グロブリンのフレームワーク領域(FR)の残基は、対応する非ヒト残基により置き換えられる。したがって、ヒト化抗体のFRおよびCDRは、親(すなわち、ドナー)配列に精密に対応する必要はなく、例えば、ドナー抗体のCDRまたはコンセンサスフレームワークは、少なくとも1つのアミノ酸残基の置換、挿入、および/または欠失により突然変異誘発されて、その部位においてCDRまたはFRは、ドナー抗体またはコンセンサスフレームワークのいずれかに対応しないものであってもよい。しかしながら、典型的に、そのような突然変異は、大規模なものでなく、一般に、抗原への結合に關与する「鍵となる残基」を回避する。通常、少なくとも80%、好ましくは少なくとも85%、より好ましくは少なくとも90%、最も好ましくは少なくとも95%のヒト化抗体残基は、親のFRおよびCDR配列の残基に対応する。本明細書において使用される場合、「コンセンサスフレームワーク」という用語は、コンセンサス免疫グロブリン配列中のフレームワーク領域を指す。本明細書において使用される場合、「コンセンサス免疫グロブリン配列」という用語は、関連する免疫グロブリン配列のファミリーにおいて最も頻繁に存在するアミノ酸(またはヌクレオチド)から形成された配列を指す(例えば、Winnaker, From Genes to Clones (Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1987)を参照)。「コンセンサス免疫グロブリン配列」は、したがって、「コンセンサスフレームワーク領域」および/または「コンセンサスCDR」を含み得る。免疫グロブリンのファミリーにおいて、コンセンサス配列中の各位置は、該ファミリーにおけるその位置において最も頻繁に存在するアミノ酸により占められる。2つのアミノ酸が同じ頻度で存在する場合、いずれかをコンセンサス配列に含めることができる。一般に、ヒト化抗体は、少なくとも1つの、典型的に2つの、可変ドメインの実質的に全てを含み、該可変ドメインでは、超可変ループの全てまたは実質的に全てが非ヒト免疫グロブリンのものに対応しかつFRの全てまたは実質的に全てがヒト免疫グロブリン配列のものである。ヒト化抗体はまた、任意選択的に、典型的にヒト免疫グロブリンのものである、免疫グロブリン定常領域(Fc)の少なくとも一部分を含む

10

20

30

40

50

。さらなる詳細については、Jones et al. (1986, Nature 321: 522 - 525), Riechmann et al. (1988, Nature 332: 323 - 329) および Presta (1992, Curr. Op. Struct. Biol. 2: 593 - 596) を参照。ヒト化抗体は、IgM、IgG、IgD、IgA、およびIgEなどの免疫グロブリンの任意のクラス、ならびに以下に限定されないがIgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4などの任意のアイソタイプから選択され得る。ヒト化抗体は、1つより多くのクラスまたはアイソタイプからの配列を含むことができ、かつ特定の定常ドメインは、当該技術分野において周知の技術を使用して所望のエフェクター機能を最適化するように選択され得る。本明細書において使用される場合、「鍵となる残基」という用語は、抗体、特にヒト化抗体の結合特異性および/または親和性に対してより大きな影響力を有する可変領域内のある特定の残基を指す。鍵となる残基としては、以下：CDRに隣接する残基、潜在的なグリコシル化部位（N-またはO-グリコシル化部位のいずれかであり得る）、希少な残基、抗原と相互作用することができる残基、CDRと相互作用することができる残基、カノニカルな残基、重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間の接触する残基、Vernierゾーン内の残基、および可変重鎖CDR1のChothiaの定義と第1の重鎖フレームワークのKabatsの定義との間で重なり合う領域中の残基のうちの1つまたは複数が挙げられるがこれらに限定されない。

10

【0051】

本明細書において使用される場合、「Vernier」ゾーンは、FooteおよびWinter (1992, J. Mol. Biol. 224: 487 - 499) に記載されるように、CDR構造を調整して、抗原へのフィットを微調整し得るフレームワーク残基のサブセットを指す。Vernierゾーンの残基は、CDRの基礎となる層を形成し、CDRの構造および抗体の親和性に対して影響を及ぼし得る。

20

【0052】

本明細書において使用される場合、「カノニカル」な残基という用語は、Chothia et al. (1987, J. Mol. Biol. 196: 901 - 917; 1992, J. Mol. Biol. 227: 799 - 817; いずれも参照することにより本明細書に組み込まれる) により定義されるように、特定のカノニカルなCDR構造を定義するCDRまたはフレームワーク中の残基を指す。Chothiaらによれば、多くの抗体のCDRの不可欠な部分は、アミノ酸配列のレベルでの大きな多様性にもかかわらず、ほぼ同一のペプチド骨格コンフォメーション (confirmations) を有する。各カノニカルな構造は主に、ループを形成するアミノ酸残基の連続するセグメントについてペプチド骨格のねじれ角のセットを特定する。

30

【0053】

本明細書において使用される場合、「ドナー」および「ドナー抗体」という用語は、「アクセプター抗体」に1つまたは複数のCDRを提供する抗体を指す。一部の実施形態では、ドナー抗体は、FRが得られるまたはFRの由来となる抗体とは異なる種からの抗体である。ヒト化抗体の文脈において、「ドナー抗体」という用語は、1つまたは複数のCDRを提供する非ヒト抗体を指す。

40

【0054】

本明細書において使用される場合、「アクセプター」および「アクセプター抗体」という用語は、FRの1つまたは複数のアミノ酸配列の少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、または100%を提供する抗体を指す。一部の実施形態では、「アクセプター」という用語は、定常領域を提供する抗体アミノ酸配列を指す。他の実施形態では、「アクセプター」という用語は、FRおよび定常領域の1つまたは複数を提供する抗体アミノ酸配列を指す。特定の実施形態では、「アクセプター」という用語は、FRの1つまたは複数のアミノ酸配列の少なくとも80%、好ましくは、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、または100%を提供するヒト抗体アミノ酸配列を指す。この実施形態によれば

50

、アクセプターは、ヒト抗体の1つまたは複数の特定の位置に存在しない少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、最低4、少なくとも5、または少なくとも10のアミノ酸残基を含有し得る。アクセプターフレームワーク領域および/またはアクセプター定常領域は、例えば、生殖細胞系列抗体遺伝子、成熟抗体遺伝子、機能的抗体（例えば、当該技術分野において周知の抗体、開発中の抗体、または市販の抗体）に由来し得るか、またはそれから得られ得る。

【0055】

「ヒト抗体」という用語は、本明細書において使用される場合、ヒト生殖細胞系列免疫グロブリン配列に由来する可変および定常領域を有する抗体を含むことを意図する。本発明のヒト抗体は、例えばCDR中、特にCDR3中の、ヒト生殖細胞系列免疫グロブリン配列によりコードされないアミノ酸残基（例えば、*in vitro*でのランダムもしくは部位特異的突然変異生成によりまたは*in vivo*での体細胞突然変異により導入される突然変異）を含み得る。しかしながら、「ヒト抗体」という用語は、本明細書において使用される場合、マウスのような別の哺乳動物種の生殖細胞系列に由来するCDR配列がヒトフレームワーク配列にグラフトされた抗体を含むことは意図しない。

10

【0056】

「重鎖可変領域CDR1」および「H-CDR1」という用語は交換可能に使用され、「重鎖可変領域CDR2」および「H-CDR2」という用語、「重鎖可変領域CDR3」および「H-CDR3」という用語、「軽鎖可変領域CDR1」および「L-CDR1」という用語、「軽鎖可変領域CDR2」および「L-CDR2」という用語ならびに「軽鎖可変領域CDR3」および「L-CDR3」抗体断片という用語も同様である。本明細書の全体を通じて、相補性決定領域（「CDR」）は、それ以外に特定しなければKabatsの定義にしたがって定義される。Kabatsの定義は、抗体中の残基をナンバリングするための標準であり、典型的に、CDR領域を同定するために使用される（Kabats et al., (1991), 5th edition, NIH publication No. 91-3242）。

20

【0057】

抗原結合は、インタクトな抗体の「断片」または「抗原結合断片」により行われ得る。本明細書において、両方の用語は交換可能に使用される。抗体の「抗体断片」という用語に包含される結合断片の例としては、VL、VH、CLおよびCH1ドメインからなる一価断片であるFab断片；ヒンジ領域におけるジスルフィド架橋により連結された2つのFab断片を含む二価断片であるF(ab')₂断片；VHおよびCH1ドメインからなるFd断片；抗体の単一アームのVLおよびVHドメインからなるFv断片；VHドメインからなる単一ドメイン抗体（dAb）断片（Ward et al., 1989, Nature 341: 544-546）；ならびに単離された相補性決定領域（CDR）が挙げられる。

30

【0058】

「単鎖可変断片（scFv）」は、VLおよびVH領域が対形成して一価分子（単鎖Fv（scFv））として公知；例えば、Bird et al., 1988, Science 242: 423-426；およびHouston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. 85: 5879-5883を参照）を形成する単一のタンパク質鎖である。2つのドメインVLおよびVHは別々の遺伝子によりコードされるが、組換え法を使用して、それらを単一のタンパク質鎖とすることを可能とする人工的なペプチドリンカーにより、それらを連結させることができる。そのような単鎖抗体は、1つまたは複数の抗原結合部分を含む。これらの抗体断片は、当業者に公知の従来技術を使用して得られ、断片は、インタクトな抗体と同じ方法で有用性についてスクリーニングされる。

40

【0059】

「モノクローナル抗体」という用語ならびに「MAb」および「mAb」という略語は、本明細書において使用される場合、実質的に均質な抗体集団から得られた抗体を指し、

50

すなわち、集団を構成する個々の抗体は、微量で存在し得る起こり得る天然に存在する突然変異を除いて同一である。モノクローナル抗体は高度に特異的であり、単一の抗原を対象とする。さらには、異なる決定因子（エピトープ）を対象とする異なる抗体を典型的に含むポリクローナル抗体調製物とは対照的に、各 m A b は、抗原上の単一の決定因子を対象とする。「モノクローナル（の）」という修飾語は、任意の特定の方法による抗体の製造を必要とするものと解されるべきではない。モノクローナル抗体は、例えば、ハイブリドーマなどの抗体産生細胞の単一のクローンにより産生され得る。「ハイブリドーマ」という用語は、一般に、培養された新生物性リンパ球と親細胞の特定の免疫潜在能力を示すプライムされた B または T リンパ球との細胞融合の産物を指す。

【 0 0 6 0 】

目的の抗原（例えば、C D 1 4）に「結合する」抗体は、抗原を発現する細胞または組織の標的化において抗体が治療剤として有用であるような十分な親和性で抗原に結合し、かつ他のタンパク質と有意に交差反応しない抗体である。そのような実施形態では、「非標的」タンパク質への抗体の結合の程度は、例えば、蛍光活性化細胞選別（F A C S）分析、酵素結合免疫吸着アッセイ（E L I S A）、免疫沈降または放射性免疫沈降（R I A）による決定で、その特定の標的タンパク質への抗体、オリゴペプチドまたは他の有機分子の結合の約 1 0 % 未満である。したがって、それが結合する C D 1 4 をアンタゴナイズする抗体は、好適には、炎症促進性サイトカイン/ケモカインなどの炎症促進性メディエーターの産生を阻害または減少させる。標的分子への抗体の結合に関して、特定のポリペプチド標的上の特定のポリペプチドまたはエピトープへの「特異的結合」またはそれに「特異的に結合する」または「特異的」という用語は、測定できる程度に非特異的相互作用とは異なる結合を意味する。特異的結合は、例えば、一般に結合活性を有しない類似の構造の分子である対照分子の結合と比較して分子の結合を決定することにより測定することができる。例えば、特異的結合は、標的、例えば過剰量の非標識の標的への類似する対照分子との競合により決定することができる。この場合、プローブへの標識された標的の結合が過剰な非標識の標的により競合的に阻害される場合、特異的結合が指し示される。抗体が結合する抗原の特定の領域は、典型的に「エピトープ」と称される。「エピトープ」という用語は、抗体もしくは T 細胞受容体により特異的に認識されるか、またはそれ以外に分子と相互作用する抗原上の部位を広く含む。一般に、エピトープは、アミノ酸または炭水化物または糖側鎖のような分子の活性表面グルーピングのものであり、一般に、特定の三次元の構造的特徴の他に、特定の電荷的特徴を有し得る。当業者により理解されるように、抗体が特異的に結合できる実質的に全てのものがエピトープであり得る。

【 0 0 6 1 】

本明細書において使用される「細胞」という用語は、m C D 1 4 を含みかつ炎症促進性メディエーター（例えば、サイトカイン）を産生する C N S の外側に存在する任意の哺乳動物細胞を指す。非限定的な例は、免疫細胞、上皮細胞、骨芽細胞、線維芽細胞、および平滑筋細胞である。

【 0 0 6 2 】

本明細書の全体を通じて、そうでないことを文脈が必要としなければ、「含む」（c o m p r i s e）、「含む」（c o m p r i s e s）および「含む」（c o m p r i s i n g）という語は、記載したステップもしくは要素またはステップもしくは要素の群を含むが、いかなる他のステップもしくは要素またはステップもしくは要素の群を排除しないことを含意するものと理解される。したがって、「含む」（c o m p r i s i n g）などの用語の使用は、列記された要素は必要または必須であるが、他の要素は任意選択的であり、存在してもよいし、存在しなくてもよいことを指し示す。「からなる」は、「からなる」という語句に後続するもの全てを含み、かつそれに限定されることを意味する。したがって、「からなる」という語句は、列記された要素は必要または必須であり、かつ他の要素は存在し得ないことを指し示す。「から本質的になる」は、該語句の後に列記されたあらゆる要素を含み、かつ列記された要素について本開示において特定した活性または作用に干渉も寄与もしない他の要素に限定されることを意味する。したがって、「から本質的

10

20

30

40

50

になる」という語句は、列記された要素は必要または必須であるが、他の要素は任意選択的であり、かつ列記された要素の活性または作用に影響するか否かに応じて存在してもよいか、もしくは存在し得ないことを指し示す。

【0063】

本明細書において使用される「認知症」への言及は、正常な老化から予測され得るものを超えて認知機能（すなわち、思考を処理する能力）が劣化する症候群に属する任意の疾患を指す。本発明をいずれか1つの疾患に限定するものではないが、認知症の例としては、AD、レビー小体型認知症、すなわちレビー小体を伴う認知症（DLB）およびパーキンソン病型認知症、血管性認知症および全側頭型（Frontotemporal）認知症（FTD）が挙げられる。

10

【0064】

状態を治療する文脈における「有効量」は、単一の用量または一連のもの部分のいずれかとしての、そのような治療または予防を必要とする個体への、その状態の、症状を招くことの予防、そのような症状の阻止、および/または既存の症状の治療のために効果的な量の剤または組成物の投与を意味する。有効量は、治療される個体の年齢、健康および身体条件ならびに疾患の症状が見られるかどうか、治療される個体の分類群、組成物の配合、医学的状态の評価、および他の関連因子に応じて異なる。最適な投薬スケジュールは、対象の身体における薬物の蓄積の測定から算出され得る。最適な投与量は、個々の対象における相対的な効力に応じて異なることがあり、一般に、*in vitro*および*in vivo*の動物モデルにおいて効果的であることが見出されるEC50値に基づいて推定され得る。当業者は、最適な投与量、投薬方法および繰返し率を容易に決定することができる。量は、常用の試験を通じて決定され得る比較的広範な範囲に入ることが予想される。

20

【0065】

「ハイブリダイゼーション」は、相補的なヌクレオチド配列がペア形成してDNA-DNAハイブリッドまたはDNA-RNAハイブリッドを生じることを表すために本明細書において使用される。相補的塩基配列は、塩基対形成の規則により関連する配列である。DNAでは、AはTとペア形成し、CはGとペア形成する。RNAでは、UはAとペア形成し、CはGとペア形成する。これに関して、本明細書において使用される「マッチ」および「ミスマッチ」という用語は、相補的な核酸鎖中のペア形成するヌクレオチドのハイブリダイゼーション潜在能力を指す。上記した古典的なA-TおよびG-C塩基対のようなマッチしたヌクレオチドは効率的にハイブリダイズする。ミスマッチは、効率的にハイブリダイズしないヌクレオチドの他の組合せである。本発明では、ペア形成の好ましい機構は、水素結合を伴い、これは、オリゴマー化合物の鎖の相補的なヌクレオチドまたはヌクレオチド塩基（核酸塩基）間のワトソン-クリック、フーグスティーンまたは反転フーグスティーン水素結合であり得る。例えば、アデニンおよびチミンは相補的な核酸塩基であり、水素結合の形成を通じてペア形成する。ハイブリダイゼーションは、当業者に公知のように様々な状況下で起こり得る。

30

【0066】

本明細書において使用される場合、「免疫細胞」という用語は、CNSの外側に存在する免疫系に属する細胞を指す。免疫細胞としては、造血起源の細胞、例えば、以下に限定されないが、Tリンパ球（T細胞）、Bリンパ球（B細胞）、ナチュラルキラー（NK）細胞、顆粒球、好中球、マクロファージ、単球、樹状細胞、および上記のいずれかの特殊な形態、例えば、形質細胞性樹状細胞、ランゲルハンス細胞、血漿細胞、ナチュラルキラーT（NKT）細胞、Tヘルパー細胞、および細胞傷害性Tリンパ球（CTL）が挙げられる。

40

【0067】

本明細書における「免疫相互作用性」およびその文法的等価物への言及は、特に、分子の1つが免疫系の成分であるか、またはそれを模倣する場合に、分子間の任意の相互作用、反応、または他の形態の会合への言及を含む。

50

【 0 0 6 8 】

本明細書において使用される細胞による「炎症促進性メディエーターの産生」に関する「阻害する」(inhibit)、「阻害する」(inhibiting)、「減少させる」(decrease)または「減少させる」(decreasing)などの用語は、末梢細胞により産生される炎症促進性メディエーターのレベルまたは量の少なくとも小さいが測定可能な低減を指す。実施形態では、細胞による炎症促進性メディエーターの産生は、非処理の対照に対して少なくとも20%阻害されまたは減少し、さらなる実施形態では、阻害または減少は少なくとも50%であり、いっそうさらなる実施形態では、阻害または減少は少なくとも70%であり、実施形態では、阻害または減少は少なくとも80%である。炎症促進性メディエーターの産生のそのような低減は、in vivoの実施形態において炎症性メディエーターカスケードの有害な効果を低減させることができる。

【 0 0 6 9 】

好適なin vitroアッセイ(例えば、ELISA、RT-PCR)を使用して、末梢細胞による炎症促進性メディエーターの産生の阻害または減少におけるCD14アンタゴニスト抗体の有効性を評価することができる。例えば、競合的RT-PCR技術を使用して、細胞内から得られるサイトカインmRNAのレベルを測定することができ、細胞から放出された発現されたサイトカインのレベルを、例えば、特定のサイトカインに特異的に結合する1つまたは複数のモノクローナル抗体を使用するサンドイッチELISAにより測定することができる。in vivoのスクリーニングもまた、当該技術分野において周知の手順に従うことにより行うことができる。例えば、CD14アンタゴニスト抗体を動物モデル(例えば、マウス)に投与し、血液を回収して様々なサイトカインのレベルを評価する。当業者は、サイトカイン産生の測定のために利用可能な技術に十分に精通している。結果に基づいて、適切な投与量範囲および全身投与経路もまた決定され得る。

【 0 0 7 0 】

「単離された」は、その天然の状態において通常それと共にある成分を実質的にまたは本質的に含まない材料を意味する。

【 0 0 7 1 】

「リガンド」という用語は、本明細書において使用される場合、受容体に結合することができる任意の分子を指す。

【 0 0 7 2 】

本明細書において使用される「運動ニューロン疾患(MND)」という語句は、運動ニューロンを選択的に破壊する神経学的障害を指す。

【 0 0 7 3 】

「神経変性疾患」という語句は、進行性の神経系機能障害により特徴付けられる疾患を意味する。神経変性疾患は、多くの異なる病因を有する中枢または末梢神経系の疾患の雑多な群を含む。そのような状態は、限定されないが、遺伝性、毒性または代謝プロセスに二次的なものであってよく、感染の結果としてもたらされるものであってよい。神経変性状態は、年齢に関連するかまたは慢性であり得る進行性の状態である。そのような状態は、脳の比較的特定の領域またはニューロンの特定の集団の異常により特徴付けられ得る。異なる神経変性状態において影響される特定の細胞群は、典型的に、状態の臨床的表現型を決定する。特に、神経変性状態は、特定の影響された中枢または末梢神経系構造の萎縮と関連付けられ得る。

【 0 0 7 4 】

例示的な神経変性疾患または状態としては、ルー・ゲーリッグ病としても公知の筋萎縮性側索硬化症(ALS)、原発性側索硬化症(PLS)、進行性筋萎縮症(PMA)、進行性球麻痺(PBP)および仮性球麻痺などの運動ニューロン疾患(MND)が挙げられるがこれらに限定されない。他の例示的な神経変性疾患または状態としては、アルツハイマー病、パーキンソン病様症候群、レビー小体型認知症(DLBおよびPDD)、血管性認知症、前頭側頭型認知症、中脳辺縁系認知症、痙性対麻痺を伴う家族性認知症およびAIDS関連認知症のような認知症が挙げられる。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 5 】

他の例示的な神経変性疾患としては、パーキンソン病、脊髄筋萎縮、遺伝型の脊髄性筋萎縮症、シャルコー・マリー・トゥース障害、ケネディー障害およびポストポリオ症候群多発性硬化症、びまん性大脳皮質萎縮、ピック病、視床変性症、ハンチントン舞蹈病、皮質線条体脊髄変性症、皮質脳底神経節変性症、大脳小脳変性症、ポリグルコサン小体病、シャイ・ドレーガー症候群、オリブ橋小脳萎縮症、進行性核上麻痺、変形性筋ジストニア、ハラールホルデン・スパッツ病、メージ症候群、家族性振戦、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群、有棘赤血球舞蹈病、フリードライヒ運動失調症、ホームズ型家族性皮質小脳萎縮症、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病、遺伝性筋萎縮症、痙性対麻痺、腓骨筋萎縮症、肥厚性間質性多発ニューロパチー、多発神経炎型遺伝性失調症、視神経症が挙げられる。当業者は、疾患病理に寄与する基礎となる炎症性成分が本発明の方法にしたがって処置され得るこれらおよび他の軽度、中等度または重度の神経変性状態を理解する。

10

【 0 0 7 6 】

混合型認知症、すなわち、2つまたはそれより多くの疾患の組合せであって、その少なくとも1つが認知症であるものを人々は有することが一般的である。例えば、一部の人々は、アルツハイマー病および血管性認知症の両方を有し、FTDに罹患した少数の人々はまた、運動ニューロン疾患（FTD/MND）（筋萎縮性側索硬化症を伴うFTDまたはFTD/ALSと呼ばれることがある）を発症する。したがって、本明細書において使用される「神経変性疾患」への言及は、1つまたは複数の神経変性疾患を有するかまたはそれを発症するリスクがあると診断された対象への言及であることが理解されるべきである。

20

【 0 0 7 7 】

本明細書において交換可能に使用される「患者」、「対象」、または「個体」という用語は、神経変性疾患を有すると診断されたか、または神経変性疾患を発症する増加した可能性を有すると同定された任意の対象、特に脊椎動物対象、よりいっそう具体的には哺乳動物対象を指す。患者は健康であってよく、または、以下に関連しないが筋肉疲労または記憶喪失のような神経変性疾患の事前の徴候を示していてもよい。あるいは、対象は、疾患に対する遺伝的素因を有し得る。

【 0 0 7 8 】

「対象」は一般にヒト対象であるが、神経変性疾患および状態の発症または進行の治療はまた、ウマ運動ニューロン疾患についてのウマの治療、イヌ脊髄性筋萎縮症についてのイヌの治療および動物研究の試みなどにおいて重要であり得る。それゆえ、本明細書における「患者」、「対象」または「個体」への言及は、ヒトおよび非ヒト哺乳動物、例えば、以下に限定されないが、ウマ、イヌおよびネコのような伴侶動物、ならびにマウス、ラット、モルモット、ハムスター、ウサギ、ブタおよび非ヒト霊長動物のような実験動物を含む。

30

【 0 0 7 9 】

本明細書において使用される場合、「全身投与」または「全身投与される」（administered systemically）または「全身投与される」（systemically administered）という用語は、中枢神経系の外側において対象中に剤を導入することを意味する。全身投与は、脊椎または脳への直接的な投与以外の任意の投与経路を包含する。そのため、髄腔内および硬膜外投与の他に、頭蓋内注射またはインプラント挿入は、「全身投与」または「全身投与される」という用語の範囲内ではないことは明らかである。全身投与は、治療効果がCNSにおいて起こることを不可能にしないことが理解されるであろう。

40

【 0 0 8 0 】

本発明において有用な医薬組成物は、例えば、錠剤、液体、カプセル、または粉末などの任意の許容される形態で経口的に；静脈内、腹腔内、筋肉内、皮下または非経口注射により；経皮拡散または電気泳動により；およびミニポンプまたは他の埋込み型持続放出デ

50

バイスもしくは配合物により、全身投与され得る。一部の実施形態によれば、全身投与は、腹腔内、静脈内、皮下および鼻腔内投与、ならびにこれらの組合せからなる群から選択される経路により実行される。

【0081】

本明細書において使用される「末梢」への言及は、例えば、循環系（例えば、心臓血管系およびリンパ系）および末梢神経系などの、mCD14を発現する細胞、または循環性sCD14が見出される身体の任意の部分（CNSの部分ではない）を含む。

【0082】

「薬学的に許容される担体」は、生物学的にもそれ以外にも望ましくないものではない材料を含む製薬担体を意味し、すなわち、材料は、いかなるまたは実体的な有害反応を引き起こすことなく選択された活性剤と共に対象に投与され得る。担体は、賦形剤ならびに希釈剤、界面活性剤、着色剤、湿潤剤、乳化剤、pH緩衝剤、防腐剤、およびトランスフェクション剤のような他の添加物を含み得る。

10

【0083】

同様に、本明細書において提供される化合物の「薬理的に許容される」塩、エステル、アミド、プロドラッグまたは誘導体は、生物学的にもそれ以外にも望ましくないものではない塩、エステル、アミド、プロドラッグまたは誘導体である。

【0084】

「ポリヌクレオチド」、「遺伝材料」、「遺伝形態」、「核酸」および「ヌクレオチド配列」という用語は、当業者により容易に理解されるように、RNA、cDNA、ゲノムDNA、合形成態および混合ポリマー、センスおよびアンチセンス鎖の両方を含み、化学的もしくは生化学的に改変されていてもよく、または非天然もしくは誘導体ヌクレオチド塩基を含有してもよい。

20

【0085】

「炎症促進性メディエーター」という用語は、炎症に有利に働く免疫調節剤を意味する。そのような剤としては、ケモカイン、インターロイキン（IL）、リンホカイン、および腫瘍壊死因子（TNF）のようなサイトカインの他に、成長因子が挙げられる。特定の実施形態では、炎症促進性メディエーターは「炎症促進性サイトカイン」である。典型的に、炎症促進性サイトカインとしては、IL-1、IL-1、IL-6、およびTNF- α が挙げられ、これらは概ね早期応答に関与する。他の炎症促進性メディエーターとしては、LIF、IFN- γ 、IFN- β 、IFN- α 、OSM、CNTF、TGF- β 、GM-CSF、TWEAK、IL-11、IL-12、IL-15、IL-17、IL-18、IL-19、IL-20、IL-8、IL-16、IL-22、IL-23、IL-31およびIL-32が挙げられる（Tato et al., 2008, Cell 132:900; Cell 132:500, Cell 132:324）。炎症促進性メディエーターは、内因性発熱物質（IL-1、IL-6、IL-17、TNF- α ）として作用することがあり、マクロファージおよび間葉細胞（線維芽細胞、上皮細胞および内皮細胞など）の両方による二次メディエーターおよび炎症促進性サイトカインの合成を上方調節することがあり、急性期タンパク質の産生を刺激することがあり、または炎症細胞を誘引することがある。特定の実施形態では、「炎症促進性サイトカイン」という用語は、TNF- α 、IL-1、IL-6、IFN- γ 、IL-1、IL-8、IL-17およびIL-18に関する。

30

40

【0086】

「受容体」という用語は、「リガンド」と称される生物活性分子に結合する細胞付随タンパク質を表す。この相互作用は、細胞に対するリガンドの効果を媒介する。一般に、受容体へのリガンドの結合は、受容体のコンホメーション変化を結果としてもたらし、それが細胞の表面上または細胞内部において受容体と他の分子との相互作用を引き起こし、次いでそれが細胞の代謝の変化に繋がる。多くの場合に受容体-リガンド相互作用に連結される代謝事象としては、遺伝子転写、リン酸化、脱リン酸化、サイクリックAMP産生の増加、細胞内カルシウムの動員、膜脂質の動員、細胞接着、イノシトール脂質の加水分解

50

、リン脂質の加水分解および細胞経路のモジュレーション（例えば、1つまたは複数の炎症促進性メディエーターの産生の刺激または阻害）が挙げられる。

【0087】

本明細書において使用される「配列同一性」という用語は、配列が比較のウィンドウにわたってヌクレオチド毎またはアミノ酸毎に同一である程度を指す。したがって、「配列同一性のパーセンテージ」は、2つの最適にアライメントされた配列を比較のウィンドウにわたって比較すること、同一の核酸塩基（例えば、A、T、C、G、I）または同一のアミノ酸残基（例えば、Ala、Pro、Ser、Thr、Gly、Val、Leu、Ile、Phe、Tyr、Trp、Lys、Arg、His、Asp、Glu、Asn、Gln、CysおよびMet）が両方の配列において存在する位置の数を決定して、マッチした位置の数を得ること、マッチした位置の数を比較のウィンドウにおける位置の総数（すなわち、ウィンドウサイズ）で割ること、および結果に100を掛けて配列同一性のパーセンテージを得ることにより算出される。本発明の目的のために、「配列同一性」は、適切な方法により算出された「マッチパーセンテージ」を意味するものと理解される。例えば、配列同一性解析は、ソフトウェアに付随する参照マニュアルにおいて使用されるような標準的デフォルトを使用してDNASISコンピュータープログラム（window s用のバージョン2.5；Hitachi Software engineering Co., Ltd., South San Francisco, California、USAから入手可能）を使用して実行され得る。

10

【0088】

「類似性」は、同一であるか、または表1に定義されるような保存的置換を構成するアミノ酸の数のパーセンテージを指す。

20

【表1】

表1

元々の残基	例示的な置換
A l a	S e r
A r g	L y s
A s n	G l n、H i s
A s p	G l u
C y s	S e r
G l n	A s n
G l u	A s p
G l y	P r o
H i s	A s n、G l n
I l e	L e u、V a l
L e u	I l e、V a l
L y s	A r g、G l n、G l u
M e t	L e u、I l e、
P h e	M e t、L e u、T y r
S e r	T h r
T h r	S e r
T r p	T y r
T y r	T r p、P h e
V a l	I l e、L e u

30

40

【0089】

50

類似性は、GAP (Deveraux et al., 1984. Nucleic Acids Res. 12, 387-395) のような配列比較プログラムを使用して決定することができる。このようにして、本明細書に記載されるものに対して類似のまたは実質的に異なる長さの配列を、アライメントにギャップを挿入することにより比較することができ、そのようなギャップは、例えば、GAPにより使用される比較アルゴリズムにより決定される。

【0090】

2つまたはそれより多くのポリヌクレオチドまたはポリペプチドの間の配列の関係性を記載するために使用される用語としては、「参照配列」、「比較ウインドウ」、「配列同一性」、「配列同一性のパーセンテージ」および「実質的な同一性」が挙げられる。「参照配列」は、ヌクレオチドおよびアミノ酸残基を含めて、少なくとも12個であるが、頻繁に15~18個、多くの場合少なくとも25個のモノマー単位の長さである。2つのポリヌクレオチドは、(1) 2つのポリヌクレオチド間で類似の配列(すなわち、完全なポリヌクレオチド配列の一部のみ)、および(2) 2つのポリヌクレオチド間で異なる配列をそれぞれ含み得るので、2つ(または2つそれより多くの)ポリヌクレオチドの間の配列比較は、典型的に、2つのポリヌクレオチドの配列を「比較ウインドウ」にわたって比較して、配列類似度の局所領域を同定および比較することにより行われる。「比較ウインドウ」は、2つの配列が最適にアライメントされた後に同じ数の連続する位置の参照配列に対して配列が比較される少なくとも6個、通常約50~約100個、さらに通常には約100~約150個の連続する位置の概念上のセグメントを指す。比較ウインドウは、2つの配列の最適なアライメントのために参照配列(付加または欠失を含まない)と比較して約20%またはそれ未満の付加または欠失(すなわち、ギャップ)を含み得る。比較ウインドウをアライメントするための配列の最適なアライメントは、コンピューターにより実装されたアルゴリズム(Wisconsin Genetics Software Package Release 7.0, Genetic Computer Group, 575 Science Drive Madison, WI, USAに含まれるGAP, BESTFIT, FASTA, およびTFASTA)によりまたは検査および選択される様々な方法のいずれかにより生成される最良のアライメント(すなわち、比較ウインドウにわたって最も高いパーセンテージの相同性を結果としてもたらす)により実行することができる。例えば、Altschul et al., 1997. Nucleic Acids Res. 25:3389により開示されるようなBLASTファミリーのプログラムも参照することができる。配列解析の詳細な議論は、Ausubel et al., "Current Protocols in Molecular Biology," John Wiley & Sons Inc, 1994-1998, Chapter 15のUnit 19.3に見出すことができる。

【0091】

本明細書において使用される「ストリンジェンシー」は、ハイブリダイゼーションの温度およびイオン強度条件、ならびにある特定の有機溶媒の存在または非存在を指す。ストリンジェンシーが高い程、配列間に観察される相補性の程度が高くなる。本明細書において使用される「ストリンジェントな条件」は、高い割合の相補的塩基を有する、好ましくは正確な相補性を有するポリヌクレオチドのみがハイブリダイズする温度およびイオン条件を指す。必要とされるストリンジェンシーは、ヌクレオチド配列依存的であり、ハイブリダイゼーションの間に存在する様々な成分に依存し、ヌクレオチドアナログが使用される時に大きく変化する。一般に、ストリンジェントな条件は、定義されたイオン強度およびpHにおける特定の配列についての熱的融点(T_m)より約10~20低くなるように選択される。 T_m は、標的配列の50%が相補的なプローブにハイブリダイズする(定義されたイオン強度およびpHの下での)温度である。ポリヌクレオチドは、少なくとも低いストリンジェンシー条件下、好ましくは少なくとも中間的なストリンジェンシー条件下、より好ましくは高いストリンジェンシー条件下で、標的配列にハイブリダイズすることが理解されるであろう。本明細書における低いストリンジェンシー条件への言及

は、42 でのハイブリダイゼーションのために少なくとも約 1% v/v から少なくとも約 15% v/v のホルムアミドおよび少なくとも約 1 M から少なくとも約 2 M の塩、ならびに 42 での洗浄のために少なくとも約 1 M から少なくとも約 2 M の塩を含み、かつこれらを包含する。低いストリンジェンシー条件はまた、65 でのハイブリダイゼーションのために 1% のウシ血清アルブミン (BSA)、1 mM の EDTA、0.5 M の NaHPO₄ (pH 7.2)、7% の SDS、および室温での洗浄のために (i) 2 × SSC、0.1% の SDS、または (ii) 0.5% の BSA、1 mM の EDTA、40 mM の NaHPO₄ (pH 7.2)、5% の SDS を含み得る。中間的なストリンジェンシー条件は、42 でのハイブリダイゼーションのために少なくとも約 16% v/v から少なくとも約 30% v/v のホルムアミドおよび少なくとも約 0.5 M から少なくとも約 0.9 M の塩、ならびに 42 での洗浄のために少なくとも約 0.5 M から少なくとも約 0.9 M の塩を含み、かつ包含する。中間的なストリンジェンシー条件はまた、65 でのハイブリダイゼーションのために 1% のウシ血清アルブミン (BSA)、1 mM の EDTA、0.5 M の NaHPO₄ (pH 7.2)、7% の SDS、および 42 での洗浄のために (i) 2 × SSC、0.1% の SDS、または (ii) 0.5% の BSA、1 mM の EDTA、40 mM の NaHPO₄ (pH 7.2)、5% の SDS を含み得る。高いストリンジェンシー条件は、42 でのハイブリダイゼーションのために少なくとも約 31% v/v から少なくとも約 50% v/v のホルムアミドおよび少なくとも約 0.01 M から少なくとも約 0.15 M の塩、ならびに 42 での洗浄のために少なくとも約 0.01 M から少なくとも約 0.15 M の塩を含み、かつ包含する。高いストリンジェンシー条件はまた、65 でのハイブリダイゼーションのために 1% の BSA、1 mM の EDTA、0.5 M の NaHPO₄ (pH 7.2)、7% の SDS、および 65 より高い温度での洗浄のために (i) 0.2 × SSC、0.1% の SDS、または (ii) 0.5% の BSA、1 mM の EDTA、40 mM の NaHPO₄ (pH 7.2)、1% の SDS を含み得る。高いストリンジェンシー条件の一実施形態は、約 45 での 6 × SSC 中のハイブリダイズの後、65 での 0.2 × SSC、0.1% の SDS 中での 1 回または複数回の洗浄を含む。非常に高いストリンジェンシー条件の一実施形態は、65 での 0.5 M のリン酸ナトリウム、7% の SDS でのハイブリダイズの後、65 の 0.2 × SSC、1% の SDS での 1 回または複数回の洗浄を含む。他のストリンジェントな条件は当該技術分野において周知である。当業者は、様々な因子を操作して、ハイブリダイゼーションの特異性を最適化できることを認識するであろう。最終の洗浄のストリンジェンシーの最適化は、高い程度のハイブリダイゼーションを確実にするために役立ち得る。詳細な例について、CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY (上掲) の 2.10.1~2.10.16 頁および MOLECULAR CLONING. A LABORATORY MANUAL (Sambrook et al., eds.) (Cold Spring Harbor Press 1989) の 1.101~1.104 節を参照。

【0092】

本明細書において使用される場合、神経変性疾患の「症状」への言及は、疾患を指し示すとみなされる身体的または精神的特徴である。非限定的な MND 媒介性の疾患症状としては、進行性筋萎縮、麻痺、痙縮、反射異常亢進、および他の症状、例えば、嚥下困難、脚弱症、不明瞭な発語、歩行障害、顔面脱力、呼吸変化および筋痙攣が挙げられる。非限定的な認知症疾患症状としては、最近の会話、名前または事象を思い出すことの困難、無関心および鬱病 (早期症状)、コミュニケーション障害、判断力低下、見当識障害、錯乱、拳動変化ならびに発話、嚥下および歩行困難 (後期症状) が挙げられる。神経変性疾患を指し示し得るまたは神経変性疾患と関連付けられ得る他の症状の例としては、例えば、幻覚、睡眠障害、運動症状および神経遮断薬過敏性が挙げられる。典型的に、対象は、疾患および個々の対象に応じて 1 つまたはいくつもの症状を示す。いずれの症状が特定の神経変性疾患を指し示すとみなされるかの決定は、十分に当業者の技術的範囲内である。

【0093】

本明細書において使用される場合、「治療」および「治療する」などの用語は、処置を必要とする対象、すなわち、神経変性疾患を有するか、または神経変性疾患を有すると診断されるか、または神経変性疾患を発症するリスクがある対象において、所望の薬理学的および/または生理学的効果を得ることを指す。「治療」は、

- (a) 神経変性疾患の発症および/もしくは進行を遅延させること；
- (b) 神経変性疾患の症状を改善させること；
- (c) 神経変性疾患もしくはその症状を抑制すること；ならびに/または
- (d) 生活の質を向上もしくは長期化させること

を意味する。「治療」、「治療する」(treat)または「治療する」(treating)への言及は、対象を治癒させることまたは疾患進行を無期限に予防することを必ずしも意味しない。対象は最終的に神経変性疾患に屈するかもしれないが、疾患または状態の発症が遅延されるので、治療しないよりも長い期間にわたり生活の質が延長される。

【0094】

「治療」の成功の徴候としては、寛解(abatement)のような任意の客観的または主観的パラメーター；寛解(remission)；患者にとってより許容できる記憶または状態の減退；変性もしくは衰退もしくは病気の悪化の速度の緩慢化；悪化の最終時点の消耗性をより低くすること；または対象の身体的もしくは精神的健康の改善が挙げられる。症状の治療または改善は、身体検査、神経学的検査、および/または精神医学的評価の結果などの、客観的または主観的パラメーターに基づき得る。

【0095】

本明細書において使用される場合、遺伝子の名称への下線またはイタリック体の適用は、そのタンパク質産物とは対照的に遺伝子を指し示し、タンパク質産物は、いかなる下線もイタリック体も存在しない遺伝子の名称により指し示される。例えば、「CD14」は、CD14遺伝子を意味する一方、「CD14」は、「CD14」遺伝子の転写および翻訳および/または選択的スプライシングから生成されるタンパク質産物を指し示す。

【0096】

本明細書に記載される各実施形態は、そうでないことを具体的に記載しない限り、適宜変更の上で、それぞれのおよびあらゆる実施形態に適用される。

【0097】

2. 神経変性疾患の発症もしくは進行またはその症状を治療するための組成物および方法

本発明は、神経変性疾患の発症もしくは進行、またはその症状を治療するためのCD14アンタゴニスト抗体を含む方法および組成物を提供する。

【0098】

2.1 CD14アンタゴニスト抗体

本発明は、CD14(例えば、mCD14またはsCD14)に結合してCD14へのDAMPもしくはPAMPの結合を遮断する、かつ/または、CD14に結合して、炎症促進性サイトカインの産生などの炎症促進性メディエーターの産生を結果としてもたらずCD14アゴニスト媒介性の応答を阻害もしくは減少させる、任意のCD14アンタゴニスト抗体を想定する。一部の実施形態では、本発明のCD14アンタゴニスト抗体は、CD14アゴニスト、好適にはDAMPまたはPAMPのCD14への結合を阻害し、したがって、炎症促進性サイトカインの産生を阻害しまたは減少させる。このタイプの実例では、CD14アンタゴニスト抗体は、ヒトCD14のアミノ酸7からアミノ酸14までの領域の少なくとも一部分に含まれるエピトープに結合する3C10抗体(van Voorhis et al., 1983. J. Exp. Med. 158: 126-145; Juan et al., 1995. J. Biol. Chem. 270(29): 17237-17242)、CD14のアミノ酸57からアミノ酸64までの領域の少なくとも一部分に含まれるエピトープに結合するMEM-18抗体(Bazil et al., 1986. Eur. J. Immunol. 16(12): 1583-1589; Juan et al., 1995. J. Biol. C

10

20

30

40

50

hem. 270(10): 5219-5224)、4C1抗体(Adachi et al., 1999. J. Endotoxin Res. 5: 139-146; Tasaka et al., 2003. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.; 2003. 29(2): 252-258)の他に、LPSの結合を阻害して炎症促進性サイトカインの産生を抑制する28C5および23G4抗体、ならびにLPSの結合を部分的に阻害して炎症促進性サイトカインの産生を抑制する18E12抗体(Leturcq et al.の米国特許第5,820,858号明細書、同第6,444,206号明細書および同第7,326,569号明細書)から選択される。一部の実施形態では、本発明のCD14アンタゴニスト抗体は、TLR4のようなTLRへのCD14の結合を阻害し、それによりCD14アゴニスト媒介性の応答を遮断し、その実例としては、国際公開WO2002/42333号パンフレットに開示されるF1024抗体が挙げられる。CD14アンタゴニスト抗体に関する上記の参考文献のそれぞれは、参照することによりその全体が本明細書に組み込まれる。CD14アンタゴニスト抗体は、全長免疫グロブリン抗体、またはインタクトな抗体の抗原結合断片であってよく、その代表的な例としては、Fab断片、F(ab')₂断片、VHおよびCH1ドメインからなるFd断片、抗体の単一アームのVLおよびVHドメインからなるFv断片、VHドメインからなる単一ドメイン抗体(dAb)断片(Ward et al., 1989. Nature 341: 544-546)、および単離されたCDRが挙げられる。好適には、CD14アンタゴニスト抗体は、キメラ、ヒト化またはヒト抗体である。

10

20

【0099】

一部の実施形態では、CD14アンタゴニスト抗体は、米国特許第5,820,858号明細書に開示される抗体から選択される：

【0100】

(1) 配列：

QSPASLAVSLGQRATISC RASESVDSFGNSFMH WYQQK
AGQPPKSSIY RAANLES GIPARFSGSGSRTDFTLTINP
VEADDVATYFC QQSYEDPWT FGGGTKLGNQ [配列番号1]

を含む、からなるまたはから本質的になるVLドメイン(3C10 VL)；および

配列：LVKPGGSLKLSCVASGFTFS SYAMS WVRQTPEKR
LEWVA SISSGGTTYYPDNVKG RFTISRDNARNILYLQM
SSLRSEDTAMY YCAR GYYDYHY WGQGTTLTVSS [配列番号2]

30

を含む、からなるまたはから本質的になるVHドメイン(3C10 VH)

を含む、抗体；

【0101】

(2) 配列：QSPASLAVSLGQRATISC RASESVDSYVNSFL

H WYQQKPGQPPKLLIY RASNLS GIPARFSGSGSRTD
FTLTINPVEADDVATYCC QQSNEDPTT FGGGTKLEIK [配列番号3]

40

を含む、からなるまたはから本質的になるVLドメイン(28C5 VL)；および

配列：LQQSGPGLVKPSQSLSLTCTVTGYSIT SDSAWN W
IRQFPGNRLEWMG YISYSGSTSYNPSLKS RISITRDT S
KNQFFLQLNSVTTEDTATYYCVR GLRFAY WGQGTTLVTV
SA [配列番号4]

を含む、からなるまたはから本質的になるVHドメイン(28C5 VH)

を含む、抗体；ならびに

【0102】

(3) 配列：QTPSSLSASLGDRVTISC RASQDIKNYLN WY

QQPGGTVKVL IY YTSRLHS GVP SRFSGSGSGT DYS LTI

50

S N L E Q E D F A T Y F C Q R G D T L P W T F G G G T K L E I K [配列番号 5]
 を含む、からなるまたはから本質的になる V L ドメイン (1 8 E 1 2 V L) ; および
 配列 : L E S G P G L V A P S Q S L S I T C T V S G F S L T N Y D I S W I R
 Q P P G K G L E W L G V I W T S G G T N Y N S A F M S R L S I T K D N S E S
 Q V F L K M N G L Q T D D T G I Y Y C V R G D G N F Y L Y N F D Y W G Q G T
 T L T V S S [配列番号 6]

を含む、からなるまたはから本質的になる V H ドメイン (1 8 E 1 2 V H)
 を含む、抗体。

【 0 1 0 3 】

上記の抗体の V L および V H C D R 配列を含む抗体もまた想定され、その代表的な実
 施形態としては以下が挙げられる： 10

【 0 1 0 4 】

(1) a) L - C D R 1、L - C D R 2 および L - C D R 3 を含み、L - C D R 1 が配
 列 R A S E S V D S F G N S F M H [配列番号 7] (3 C 1 0 L - C D R 1) を含み；
 L - C D R 2 が配列 R A A N L E S [配列番号 8] (3 C 1 0 L - C D R 2) を含み；
 かつ、L - C D R 3 が配列 Q Q S Y E D P W T [配列番号 9] (3 C 1 0 L - C D R 3
) を含む、抗体 V L ドメイン、またはその抗原結合断片；および b) H - C D R 1、H -
 C D R 2 および H - C D R 3 を含み、H - C D R 1 が配列 S Y A M S [配列番号 1 0] (3
 C 1 0 H - C D R 1) を含み；H - C D R 2 が配列 S I S S G G T T Y Y P D N V K
 G [配列番号 1 1] (3 C 1 0 H - C D R 2) を含み；かつ、H - C D R 3 が配列 G Y
 Y D Y H Y [配列番号 1 2] (3 C 1 0 H - C D R 3) を含む、抗体 V H ドメイン、ま
 たはその抗原結合断片を含む、抗体； 20

【 0 1 0 5 】

(2) a) L - C D R 1、L - C D R 2 および L - C D R 3 を含み、L - C D R 1 が配
 列 R A S E S V D S Y V N S F L H [配列番号 1 3] (2 8 C 5 L - C D R 1) を含み
 ；L - C D R 2 が配列 R A S N L Q S [配列番号 1 4] (2 8 C 5 L - C D R 2) を含
 み；かつ、L - C D R 3 が配列 Q Q S N E D P T T [配列番号 1 5] (2 8 C 5 L - C
 D R 3) を含む、抗体 V L ドメイン、またはその抗原結合断片；および b) H - C D R 1
 、H - C D R 2 および H - C D R 3 を含み、H - C D R 1 が配列 S D S A W N [配列番号
 1 6] (2 8 C 5 H - C D R 1) を含み；H - C D R 2 が配列 Y I S Y S G S T S Y N
 P S L K S [配列番号 1 7] (2 8 C 5 H - C D R 2) を含み；かつ、H - C D R 3 が
 配列 G L R F A Y [配列番号 1 8] (2 8 C 5 H - C D R 3) を含む、抗体 V H ドメイ
 ン、またはその抗原結合断片を含む、抗体；ならびに 30

【 0 1 0 6 】

(3) a) L - C D R 1、L - C D R 2 および L - C D R 3 を含み、L - C D R 1 が配
 列 R A S Q D I K N Y L N [配列番号 1 9] (1 8 E 1 2 L - C D R 1) を含み；L -
 C D R 2 が配列 Y T S R L H S [配列番号 2 0] (1 8 E 1 2 L - C D R 2) を含み；
 かつ、L - C D R 3 が配列 Q R G D T L P W T [配列番号 2 1] (1 8 E 1 2 L - C D
 R 3) を含む、抗体 V L ドメイン、またはその抗原結合断片；および b) H - C D R 1、
 H - C D R 2 および H - C D R 3 を含み、H - C D R 1 が配列 N Y D I S [配列番号 2 2
] (1 8 E 1 2 H - C D R 1) を含み；H - C D R 2 が配列 V I W T S G G T N Y N S
 A F M S [配列番号 2 3] (1 8 E 1 2 H - C D R 2) を含み；かつ、H - C D R 3 が
 配列 G D G N F Y L Y N F D Y [配列番号 2 4] (1 8 E 1 2 H - C D R 3) を含む、
 抗体 V H ドメイン、またはその抗原結合断片を含む、抗体。 40

【 0 1 0 7 】

一部の実施形態では、C D 1 4 アンタゴニスト抗体はヒト化されている。このタイプの
 実例では、ヒト化された C D 1 4 アンタゴニスト抗体は、好適には、C D 1 4 アンタゴニ
 スト抗体 (例えば、上記される C D 1 4 アンタゴニスト抗体の 1 つ) に対応するドナー C
 D R セット、およびヒトアクセプターフレームワークを含む。ヒトアクセプターフレーム
 ワークは、以下：C D R に隣接する残基；グリコシル化部位の残基；希少な残基；カノニ 50

カルな残基；重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間の接触する残基；Vernierゾーン内の残基；およびChothiaの定義のVH CDR1とKabatsの定義の第1の重鎖フレームワークとの間で重なり合う領域中の残基からなる群から選択される鍵となる残基においてヒト生殖細胞系列アクセプターフレームワークと比べて少なくとも1つのアミノ酸置換を含み得る。ヒト化mAbを製造するための技術は、当該技術分野において周知である（例えば、Jones et al., 1986. Nature 321: 522-525; Riechmann et al., 1988. Nature 332: 323-329; Verhoeyen et al., 1988. Science 239: 1534-1536; Carter et al., 1992. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 4285-4289; Sandhu, J.S., 1992. Crit. Rev. Biotech. 12: 437-462、およびSinger et al., 1993. J. Immunol. 150: 2844-2857を参照）。キメラまたはマウスモノクローナル抗体は、マウス免疫グロブリンの重鎖および軽鎖の可変鎖からのマウスCDRをヒト抗体の対応する可変ドメインに移すことによりヒト化され得る。キメラモノクローナル抗体中のマウスフレームワーク領域（FR）もまた、ヒトFR配列により置き換えられる。マウスCDRをヒトFRに単純に移すことは、多くの場合、抗体親和性の低減またはさらには喪失を結果としてもたすので、マウス抗体の元々の親和性を復元するために追加の改変が必要とされ得る。これは、FR領域中の1つまたは複数のヒト残基をそれらのマウス対応物により置換して、そのエピトープに対して良好な結合親和性を有する抗体を得ることにより達成され得る。例えば、Tempest et al. (1991. Biotechnology 9: 266-271) およびVerhoeyen et al. (1988、上掲)を参照。一般に、マウス対応物とは異なりかつ1つまたは複数のCDRアミノ酸残基に近接してまたは接触して位置するヒトFRアミノ酸残基は、置換のための候補である。

10
20
30
40
50

【0108】

好ましい実施形態では、CD14アンタゴニスト抗体は、IC14抗体（Axteille et al., 2001. J. Endotoxin Res. 7: 310-314；および米国特許出願第2006/0121574号明細書、参照することによりこれらの全体が本明細書に組み込まれる）またはその抗原結合断片である。IC14抗体は、ヒトCD14に特異的に結合するキメラ（マウス/ヒト）モノクローナル抗体である。この抗体のマウス親抗体は、上記の28C5である（Leturcq et al.の特許第5,820,858号明細書、同第6,444,206号明細書および同第7,326,569号明細書、ならびにLeturcq et al., 1996. J. Clin. Invest. 98: 1533-1538を参照）。IC14抗体は、VLドメインおよびVHドメインを含み：

30
40
50

【0109】

VLドメインは、アミノ酸配列：

METDTILLWVLLWVPGSTGDIVLTQSPASLAVSLGQRAT
 ISCRASESVDSYVNSFLHWYQQKPGQPPKLLIYRASNLQS
 GIPARFSGSGSRTDFTLTINPVEADDVATYYCQQSNEDPY
 TFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
 NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLS
 STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC [配
 列番号25]

を含み；かつ

【0110】

VHドメインは、アミノ酸配列：

MKVLSELLYLLTAIPGILSDVQLQQSGPGLVKPSQSLSLTCT
 TVTGYSTITSDSAWNWIRQFPGNRLEWMGYISYSGSTSYNP

S L K S R I S I T R D T S K N Q F F L Q L N S V T T E D T A T Y Y C V R G L R F
 A Y W G Q G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P C S R S T S E S T A A L G C
 L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S
 V V T V P S S S L G T K T Y T C N V D H K P S N T K V D K R V E S K Y G P P C P
 S C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S
 Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T
 V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q
 V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P
 E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V
 M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K [配列番号 2 6]

を含む。

【 0 1 1 1 】

2 . 2 スクリーニング方法

本発明はまた、神経変性疾患の発症もしくは進行またはその症状の治療において使用するために好適なCD14のアンタゴニスト抗体の同定方法を提供する。これらの方法は、一般に、被験物質がCD14を直接的にアンタゴナイズすることができるかどうかを決定することを含む。例えば、方法は、被験物質がCD14の量またはアゴニスト活性を阻害しまたは減少させることができるかどうかを決定することを伴ってよく、CD14の量またはアゴニスト活性を阻害しまたは減少させる能力は、被験物質が、本明細書に記載される神経変性疾患の発症もしくは進行またはその症状の治療において使用するために好適であり得ることを指し示す。一部の実施形態では、被験物質を、CD14、またはその表面上にCD14を発現する細胞、またはCD14が発現される核酸配列と、好適には、DAMPまたはPAMPのようなCD14アゴニストの存在下で、接触させ、対照と比較した時の、アゴニストの存在下でのCD14の量またはアゴニスト活性の減少は、被験物質がCD14に結合してCD14を直接的にアンタゴナイズすることを指し示す。CD14アゴニスト活性の減少または阻害は、例えば、TLRシグナル伝達経路（例えば、TLR4シグナル伝達経路）およびTRIF経路のような下流の経路の活性化、または細胞応答（例えば、炎症促進性サイトカインなどの炎症促進性メディエーターの産生）の惹起を阻害し、または減少させることを含む。一実施形態では、対象中のmCD14を発現する末梢細胞またはsCD14へのアンタゴニスト抗体の結合は、疾患病理と関連付けられる1つまたは複数の炎症促進性サイトカインの産生を阻害しまたは減少させる。

【 0 1 1 2 】

本発明のスクリーニング方法は、in vivo、ex vivoまたはin vitroで実行され得る。特に、被験物質をCD14またはその表面上にCD14を発現する細胞（例えば、免疫細胞）と接触させるステップは、in vivo、ex vivoまたはin vitroで実行され得る。本発明のスクリーニング方法は、細胞ベースの系または無細胞系において実行され得る。例えば、本発明のスクリーニング方法は、その表面上にCD14を発現する細胞を被験物質と接触させるステップおよび被験物質との細胞の接触がCD14の量またはアゴニスト活性の減少に繋がるかどうかを決定するステップを含み得る。

【 0 1 1 3 】

そのような細胞ベースのアッセイでは、CD14および/もしくは被験物質は宿主細胞に内因性であってもよく、宿主細胞もしくは組織中に導入されてもよく、発現構築物もしくはベクターの発現を引き起こすもしくは可能とすることにより宿主細胞もしくは組織中に導入されてもよく、または細胞中の内因性遺伝子からの発現を刺激しもしくは活性化させることにより宿主細胞中に導入されてもよい。そのような細胞ベースの方法では、CD14の活性の量は、該物質が、細胞中のCD14発現の調節もしくは細胞内のCD14タンパク質の不安定化などを通じて細胞中のCD14の量を変化させるかどうか、または細胞のCD14アゴニスト活性を変化させることを決定するために、被験物質の存在下または非存在下で評価され得る。被験物質の存在下でのより低いCD14アゴニスト活性また

10

20

30

40

50

は細胞表面上のCD14の量の減少の存在は、被験物質が、神経変性疾患またはその症状を有する個体の治療において本発明にしたがって使用するために好適なCD14のアンタゴニストであり得ることを指し示す。

【0114】

一実施形態では、そのような細胞ベースのアッセイは、治療される患者に由来する細胞または組織に対して*in vitro*または*ex vivo*において実行され得る。したがって、被験物質がその対象の細胞中のCD14の活性または量を減少させることができるか否かが決定され得る。一実施形態では、細胞は幹細胞またはマクロファージである。

【0115】

好ましい実施形態では、方法は、被験物質が、別の細胞成分、好適にはCD14の結合パートナー、例えば、分泌されるか（例えば、MD2）または細胞膜上に位置する（例えば、TLR4）CD14結合パートナーへの実質的または検出可能な結合を欠いているかどうかを決定し、それにより、被験物質がCD14の特異的アンタゴニストであることを決定することをさらに含む。このタイプの非限定的な例では、DAMPまたはPAMPのようなCD14アゴニストの存在下で、被験物質を、（1）その表面上にCD14を発現する野生型細胞（例えば、マクロファージのような免疫細胞）、および（2）CD14陰性細胞（例えば、（1）と同じであるが、CD14遺伝子の機能の喪失を有する免疫細胞）と接触させる。被験物質が野生型細胞のCD14アゴニスト活性を阻害するが、CD14陰性細胞のCD14アゴニスト活性を阻害しない場合、これは、被験物質がCD14特異的アンタゴニストであることを指し示す。このタイプの細胞は、日常的手順または動物を使用して構築され得る。

【0116】

他の実施形態では、本発明のスクリーニング方法は、無細胞アッセイを使用し得る。例えば、CD14は、無細胞環境中に存在し得る。好適な無細胞アッセイは、細胞抽出物中で実行され得る。例えば、本発明の方法の接触ステップは、CD14および/または被験物質を発現し、産生またはそれ以外に含有し得る細胞から得られる抽出物中で実行され得る。CD14を含む無細胞系は、被験物質のような本発明の方法の他の成分と共にインキュベートされ得る。

【0117】

本発明の方法の接触ステップは、様々な成分のインキュベーションを含み得る。そのようなインキュベーションは、典型的に4 ~ 40 の任意の好適な温度において行われ得る。インキュベーション期間は、最適な活性のために選択され得るが、迅速なハイスループットスクリーニングを促進するためにも最適化され得る。接触および任意選択のインキュベーションステップ後に、主題とする方法は、未結合の成分を除去する洗浄ステップをさらに含んでよく、そのような洗浄ステップは、一般に、検出の間にバックグラウンドシグナルを生じさせる標識、例えば、放射性または蛍光標識された非特異的結合成分を除去するために必要とされる場合に用いられる。

【0118】

細胞ベースまたは無細胞アッセイ系におけるインキュベーションは、マイクロタイタープレート（例えば、96ウェルプレートまたは他のマイクロウェルプレート）中で行われ得る。さらに、インキュベーションは、（例えば、ハイスループットスクリーニングのために）自動化された様式で行われ得る。

【0119】

本発明のスクリーニング方法は、*in vivo*において実行され得る。例えば、スクリーニング方法は、動物モデルにおいて実行され得る。そのような*in vivo*モデルにおいて、被験物質の効果は、循環（例えば、血液）中、または肝臓、腎臓もしくは心臓のような他の臓器中で評価され得る。好適には、動物は、マウスまたはラットのような非ヒト動物である。そのようなモデルは、被験物質の*in vivo*での効果を評価するために使用され得る。例えば、そのようなモデルは、被験物質が*in vivo*においてCD14の活性または量を減少させることができるかどうかを評価するために使用され得る

10

20

30

40

50

。そのような方法において、CD14の量および/またはアゴニスト活性が評価され得る。

【0120】

被験物質が任意の望ましくない副作用を有するかどうかを決定するために *in vivo* モデルを使用することもできる。例えば、本発明の方法は、被験物質が特異的であるかどうかを決定するために、CD14に対する被験物質の効果を他の受容体または細胞成分（例えば、MD2およびTLR4のようなCD14結合パートナー）に対するその効果と比較することができる。MNDの *in vivo* 動物モデルは当業者に周知である。

【0121】

本明細書に記載される *in vivo* モデル、または本明細書に記載される細胞ベースもしくは無細胞アッセイモデルのような *in vitro* モデルにおいて、CD14に対する被験物質の効果は、MD2およびTLR4のようなCD14結合パートナーなどの細胞成分に対する同じ物質の効果と比較され得る。上記で議論したように、本明細書に記載される治療および予防方法において使用するための望ましいCD14アンタゴニスト抗体は、CD14を特異的にアンタゴナイズする抗体であり得る。本発明のスクリーニング方法は、したがって、被験物質が1つまたは複数の他のそのような細胞成分の活性または量に対して何らかの効果の有無を評価する追加のステップを含み得る。そのような方法では、被験物質は、CD14の活性または量を減少させるが、MD2およびTLR4のようなCD14結合パートナーなどの1つまたは複数の他の細胞成分の活性または量を減少させない、有意に減少させない、有意に減少させない、変化させない、または結衣

10

20

【0122】

本明細書に記載されるスクリーニング方法では、被験物質の存在下でのより低いCD14アゴニスト活性またはCD14の量の減少の存在は、被験物質が、個体において神経変性疾患の発症もしくは進行またはその症状を治療するために本発明にしたがって使用するための好適なCD14のアンタゴニスト抗体であり得ることを指し示す。

【0123】

CD14のアンタゴニストである被験物質は、被験物質の存在下で、被験物質の非存在下と比較して、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも25%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも75%、もしくは少なくとも85%またはより大きいCD14の活性またはレベルの減少を結果としてもたらし得る。CD14のアンタゴニストである被験物質は、被験物質の存在下で、CD14のアゴニスト活性またはレベルがもはや検出できないようなCD14アゴニスト活性またはレベルにおける減少を結果としてもたらし得る。そのような減少は、試験されている試料中に見られてよく、または例えば、方法が動物モデルにおいて実行される場合、特に、循環または肝臓、腎臓もしくは心臓のような他の臓器のような動物からの組織中に見られてよい。

30

【0124】

CD14のアンタゴニストである被験物質は、好ましくは、上記されるようなCD14の特異的アンタゴニストである。しかしながら、これは、CD14の特異的アンタゴニストにオフターゲットアンタゴニスト活性が完全に存在しないことを意味しない。これに関して、CD14の特異的アンタゴニストは、他の細胞成分に対するごくわずかなまたは微小な直接的な結合および効果を有してよく、それにより、非CD14細胞成分の活性、シグナル伝達または発現のアンタゴニズムは、CD14の活性、シグナル伝達または発現に対するその物質の直接的な結合および効果の15%未満、10%未満、5%未満、1%未満、または0.1%未満である。

40

【0125】

CD14のレベルまたは量は、CD14遺伝子の発現を評価することにより測定され得る。遺伝子発現は、mRNA産生もしくはレベルまたはタンパク質産生もしくはレベルを調べることにより評価され得る。mRNAおよびタンパク質のような発現産物は、当該技

50

術分野において公知の方法により同定または定量化され得る。そのような方法は、目的の mRNA を特異的に同定するためにハイブリダイゼーションを利用し得る。例えば、そのような方法は、PCR またはリアルタイム PCR アプローチを伴い得る。目的のタンパク質を同定または定量化する方法は、そのタンパク質に結合する抗体の使用を伴い得る。例えば、そのような方法は、ウエスタンブロッティングを伴い得る。CD14 遺伝子発現の調節は、被験物質の存在下および非存在下において比較され得る。したがって、被験物質の非存在下で見られるレベルと比較して CD14 遺伝子発現を減少させる被験物質が同定され得る。そのような被験物質は、本発明による CD14 の好適なアンタゴニストであり得る。

【0126】

スクリーニング方法は、CD14 のアゴニスト活性を評価し得る。例えば、そのような方法は、末梢血単核細胞を使用して実行され得る。そのような細胞は、例えば LPS を用いた刺激への応答で IL-1、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-17 および IL-8 のようなサイトカインを産生する。スクリーニング方法は、したがって、末梢血単核細胞を被験物質または担体と合わせることおよび LPS を加えることを含み得る。次いで、細胞は、サイトカインのような炎症促進性メディエーターの産生を可能とする長さの期間（例えば、24 時間）にわたりインキュベートされ得る。次いで、その期間中に細胞により産生される IL-1、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-17 および IL-8 のようなサイトカインのレベルが評価され得る。被験物質が抗 CD14 特性を有する場合、そのようなサイトカインの産生は、担体処理細胞と比較して低減されるはずである。

【0127】

被験物質が請求項の方法において使用するために好適であることを確認するためにさらなる試験を実行することもできる。例えば、上述したように、CD14 の好適なアンタゴニスト抗体は、炎症促進性メディエーター産生の有害な帰結（一般的にサイトカインストームとも称される）を低減させることができるはずである。本発明のスクリーニング方法は、したがって、炎症促進性メディエーターのそのような産生を伴う動物（例えば、ALS を有する動物）において被験物質の効果を評価することおよびその効果を被験物質の非存在下で見られる効果と比較することを伴う、上記で議論したもののようさらなるステップを組み込み得る。好適な CD14 アンタゴニストは、試験動物において神経変性疾患の効果の少なくとも一部を改善することができる。

【0128】

2.3 補助的な抗神経変性剤

指し示したように、本発明による化合物は、単独でまたは他の剤（本明細書において「補助的な抗神経変性剤」と称されることもある）と組み合わせて投与されてよく、他の剤としては、特に、本発明の他の化合物または直接的な CD14 アンタゴニストではなくかつそれ以外に神経変性疾患もしくはその症状の発症もしくは進行の治療のために有用であるとして開示される化合物が挙げられる。ルー・ゲーリック病としても公知である筋萎縮性側索硬化症（ALS）、原発性側索硬化症、進行性筋萎縮症、仮性球麻痺、進行性球麻痺および下位運動ニューロン疾患などの MND について、本明細書において想定される補助的な抗神経変性剤の非限定的な例としては、リルゾール（Miller RG et al. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 3: CD001447 に開示されている）；CD40 と CD40 リガンドとの相互作用を遮断する剤、例えば、CD40 および / または CD40 リガンドに特異的に結合する抗体（例えば、AT-1502）、および抗炎症剤、例えば、補体経路の遮断剤、例えば、C5a 受容体アゴニスト（例えば、PMX205 または エクリズマブ（J. D. et al, (2017) British Journal of Pharmacology, 174(8)）が挙げられる。MND に対する併用療法において使用され得る他の剤の非限定的な例としては、NurOwn 幹細胞療法（Brain Storm Cell Therapeutics）、GM604、ラジカバ（ラジカット

10

20

30

40

50

)、マシチニブ、メマンチンまたはチラセムチブが挙げられる。LBD、FTDまたはADのような認知症について、本明細書において想定される例示的な補助的な抗神経変性剤は、コリンエステラーゼ阻害剤（例えば、ドネベジル（アリセプト）、リバスチグミン（イクセロン）およびガランタミン（レミニールおよびラザジン）である。ADについて想定される例示的な補助的な抗神経変性剤としては、例えば、アリセプト、ラザジン、ナメンダ、イクセロンおよびナムザリックから選択される承認された治療剤が挙げられるがこれらに限定されない。本明細書に記載されるCD14アンタゴニスト抗体との併用療法において使用するための適切な補助的な抗神経変性剤の選択は、十分に当業者の技術的範囲内である。

【0129】

補助的な抗神経変性剤は、それらの追加的活性または神経変性疾患（例えば、MNDおよび認知症）の治療プロファイルのために、およびある特定の例では、本発明の化合物と組み合わせた相乗効果のために、CD14アンタゴニスト抗体と組み合わせて使用され得る。

【0130】

併用療法が所望される場合、CD14アンタゴニスト抗体は、補助剤と別々に、同時にまたは逐次的に投与される。一部の実施形態では、これは、両方のタイプの配合物を含む単一の組成物もしくは薬理的配合物を全身投与することにより、または1つの組成物がCD14アンタゴニスト抗体を含みかつ他方が補助剤を含む2つの別々の組成物もしくは配合物を同時に投与することにより達成され得る。他の実施形態では、CD14アンタゴニスト抗体を用いる治療は、数分から数日の範囲内の間隔で補助剤を用いる治療に先行または後続し得る。

【0131】

CD14アンタゴニスト抗体が補助剤とは別々に適用される実施形態では、一般に、各送達の時点の間に長い期間が過ぎないようにすることにより、CD14アンタゴニスト抗体が依然として、補助剤を用いての末梢細胞（例えば、以下に限定されないがマクロファージ、単球、樹状細胞またはT細胞のような免疫細胞）による炎症促進性メディエーターの産生の阻害または減少などの、CD14媒介性の効果の阻害に対する併用効果、特に、疾患またはその症状の発症を後退させまたは阻害する対象の能力を維持しまたは増進させるための併用効果を有利に発揮できることが確実になる。

【0132】

一部の状況では、互いに約1~12時間以内に、より好適には、互いに約2~6時間以内に、両方のモダリティーを投与することができる。一部の状況では、治療のための期間を大幅に延ばすことが望ましいことがあるが、各々の投与の間に数時間（2、3、4、5、6または7）から数日（1、2、3、4、5、6、7または8）が経過する。特定の実施形態では、補助剤は、CD14アンタゴニスト抗体の投与の前に投与される。

【0133】

補助剤がCD14アンタゴニスト抗体とは別々に投与される実施形態では、神経変性剤および治療される疾患またはその症状に応じて、補助剤をCD14アンタゴニスト抗体のために使用される投与方法とは異なる方法により投与することができ、例えば、補助剤は全身投与またはCNSに直接的に投与されてもよいことが理解されるであろう。

【0134】

CD14アンタゴニスト抗体または補助剤のいずれかの1回より多くの投与が所望されると想定することができる。以下に例示されるように、CD14アンタゴニスト抗体を「A」、補助剤を「B」として様々な組合せが用いられ得る：

【0135】

A / B / A B / A / B B / B / A A / A / B B / A / A A / B / B B / B
 / B / A B / B / A / B A / A / B / B A / B / A / B A / B / B / A B / B
 / A / A B / A / B / A B / A / A / B B / B / B / A A / A / A / B B / A
 / A / A A / B / A / A A / A / B / A A / B / B / B B / A / B / B B / B

10

20

30

40

50

/ A / B。

【0136】

2つまたはそれより多くの治療剤が「併せて」または「並行して」対象に投与される場合、それらは、単一の組成物中で同時に、または別々の組成物中で同時に、または別々の組成物中で分離した時点において投与され得る。

【0137】

主題とする方法はまた、錠剤、経口溶液、パッチもしくは静脈注射または他の非経口投与方式を介するもののような他の医療的介入を補足され得る、またはそれと組み合わせて実施され得る。例えば、ALSのような肺機能の減少に繋がった神経変性疾患において、介入は、非侵襲的換気デバイスのような機械的なものであってよく、または呼吸困難を和らげるために薬物が使用されてよい。主題とする方法はまた、理学療法、言語聴覚療法、精神療法、作業療法が挙げられるがこれらに限定されない非医学的療法と組み合わせて実施され得る。

10

【0138】

2.4 組成物

本明細書に記載されるように、CD14アンタゴニスト抗体の使用は、単独であっても補助的な抗神経変性剤との組合せであっても、mCD14を発現する細胞への結合によりまたはsCD14への結合を介して、末梢細胞からの炎症促進性サイトカインなどの炎症促進性メディエーターの産生を阻害または減少させることができ、その産生の続発症を低減させることができ、より具体的には、神経変性疾患の発症または進行およびそれらの症状を治療することができる。

20

【0139】

CD14アンタゴニスト抗体および任意選択的に補助的な抗神経変性剤は、それら単独でまたは薬学的に許容される担体と共に投与され得る。

【0140】

本明細書に記載される方法において使用するために、CD14アンタゴニスト抗体は、1つまたは複数の薬学的に許容される担体、安定化剤または賦形剤（担体）を使用して従来の方法で配合されてよく、それにより、当該技術分野、特に、タンパク質活性剤に関して当該技術分野において公知であるような医薬組成物が形成される。担体は、組成物の他の成分と適合性でありかつそのレシピエント（例えば、患者）に対して有害でないという意味で「許容される」。好適な担体は、典型的に、生理食塩水またはエタノール グリセロールもしくはプロピレングリコールのようなポリオールを含む。

30

【0141】

抗体は、中性または塩形態として配合され得る。薬学的に許容される塩としては、酸付加塩（遊離アミノ基と共に形成される）が挙げられ、これは、塩酸もしくはリン酸のような無機酸、または酢酸、シュウ酸、酒石酸およびマレイン酸のような有機酸と共に形成される。遊離カルボキシル基と共に形成された塩はまた、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、または水酸化第二鉄のような無機塩基、およびイソプロピルアミン、トリメチルアミン、2-エチルアミノエタノール、ヒスチジンおよびプロカインのような有機塩基に由来し得る。

40

【0142】

組成物は、好適には、静脈内、筋肉内、皮下、または腹腔内投与などの全身投与のために配合されてよく、好都合には、レシピエントの血液と好ましくは等張の、抗体の無菌の水溶液を含む。そのような配合物は、典型的に、塩化ナトリウム、およびグリシンなどのような生理学的に適合性の物質を含有し、かつ生理的条件と適合性の緩衝化されたpHを有する水中に固体活性成分を溶解させて水溶液を製造し、かつ前記溶液を無菌とすることにより調製される。これらは、単位または複数用量容器、例えば、密閉されたアンプルまたはバイアル中に調製され得る。

【0143】

組成物は、例えば、ポリエチレングリコール、タンパク質、サッカリド（例えば、トレ

50

ハロース)、アミノ酸、無機酸およびこれらの混合物のような安定化剤を組み込んでいてもよい。安定化剤は、適切な濃度およびpHの水溶液中で使用される。水溶液のpHは、5.0~9.0の範囲内、好ましくは6~8の範囲内に調整される。抗体の配合において、抗吸着剤が使用され得る。他の好適な賦形剤としては、典型的に、アスコルビン酸のような酸化防止剤を挙げることができる。組成物は、制御放出調製物として配合されてよく、これは、タンパク質を複合体化させるまたは吸収するポリマーの使用を通じて達成され得る。制御放出配合物のための適切なポリマーとしては、例えば、ポリエステル、ポリアミノ酸、ポリビニル、ピロリドン、エチレンビニルアセテート、およびメチルセルロースが挙げられる。制御放出のための別の可能な方法は、ポリエステル、ポリアミノ酸、ハイドロゲル、ポリ(乳酸)またはエチレンビニルアセテートコポリマーのようなポリマー材料の粒子中に抗体を組み込むことである。あるいは、ポリマー粒子中にこれらの剤を組み込む代わりに、例えば、コアセルベーション技術もしくは界面重合により調製されるマイクロカプセル中、例えば、それぞれ、ヒドロキシメチルセルロースもしくはゼラチン-マイクロカプセルおよびポリ(メチルメタシレート(methyl methacrylate))マイクロカプセル、またはコロイド薬物送達システム中、例えば、リポソーム、アルブミンマイクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子、およびナノカプセル、またはマクロエマルジョン中にこれらの材料を捕捉させることが可能である。

10

【0144】

CD14アンタゴニスト抗体および任意選択的に補助的な抗神経変性剤はまた、エアロゾルの形態で気道に直接的に投与され得る。エアロゾルとして使用するために、溶液または懸濁液中の本発明の阻害剤は、従来のアジュバントと共に、好適な噴射剤、例えば、プロパン、ブタン、またはイソブタンのような炭化水素噴射剤と共に加圧エアロゾル容器中にパッケージ化され得る。本発明の材料はまた、ネブライザーまたはアトマイザーにおけるように非加圧形態において投与され得る。

20

【0145】

当業者は、配合物は、それらの意図する用途、すなわち投与経路にしたがって慣行的に設計されることを認識するであろう。

【0146】

3. 治療方法

本発明は、神経変性疾患を有するかまたは神経変性疾患を発症するリスクがある(もしくは罹患しやすい)対象を治療する治療方法を提供する。これらの方法は、それらの範囲内に、ヒト、および動物(例えば、獣医学的応用)における神経変性疾患の発症または進行の他に、そのような疾患と関連付けられる症状の治療を含む。そのような疾患としては、例えば、ALS、PLS、PMA、進行性球麻痺(PBP)および仮性球麻痺から選択されるMNDが挙げられる。そのような疾患としてはまた、例えば、アルツハイマー病、レビー小体型認知症(DLBおよびPDD)、前頭側頭型認知症(FTD)および血管性認知症から選択される認知症が挙げられる。

30

【0147】

本発明は、対象に本発明のCD14アンタゴニスト抗体、および任意選択的に補助的な抗神経変性剤を全身投与することによる対象において神経変性疾患の発症もしくは進行またはその症状を治療する方法を想定する。CD14アンタゴニスト抗体、および任意選択的に補助的な抗神経変性剤(本明細書において「治療剤」と称されることもある)は、疾患と関連付けられる症状の軽減のような意図する目的を対象において達成するために「有効量」で投与され得る。患者に投与される治療剤の用量は、神経変性疾患と関連付けられる少なくとも1つの症状の低減のような有益な応答を対象において経時的に達成するために充分であるべきである。

40

【0148】

一実施形態では、疾患はMNDであり、かつ、進行性筋萎縮、麻痺、痙縮、反射異常亢進、呼吸機能ならびに嚥下困難、脚弱症、構音障害、不明瞭な発語、歩行障害、顔面脱力および筋痙攣のような他の症状から選択される少なくとも1つの症状が低減される。一実

50

施形態では、疾患は認知症であり、かつ、記憶喪失；鬱病、コミュニケーション障害、判断力低下、見当識障害、錯乱、挙動変化、運動症状、幻覚、神経遮断薬過敏性ならびに発話、嚥下および歩行困難から選択される少なくとも1つの症状が低減される。

【0149】

投与される治療剤の量または投与頻度は、対象の年齢、性別、体重および全般的健康状態を含めて、治療される対象に依存し得る。これに関して、投与のための治療剤の正確な量は、医師の判断に依存する。当業者は、常用の実験により、所望の治療アウトカムのために本発明の医薬組成物中に含ませるべき、本明細書に記載されるCD14アンタゴニスト抗体、および任意選択的に補助的な抗神経変性剤の効果的な非毒性の量を決定することができる。

10

【0150】

一部の実施形態では、治療剤の「有効量」は、意図する目的を達成するために効果的な量で活性成分が含有される量である。より具体的には、治療有効量は、1つまたは複数の炎症促進性メディエーターの産生を阻害しまたは減少させて、神経変性疾患（例えば、ALSまたはAD）の症状を治療して、治療されている対象の生存を長期化させるために効果的な活性成分（CD14アンタゴニスト）の量を意味する。治療有効量の決定は、特に本明細書において提供される詳細な開示に照らして、十分に当業者の能力の範囲内である。

【0151】

神経変性疾患を有するまたは神経変性疾患のリスクがある対象としては、疾患重篤度の1つもしくは複数のバイオマーカーを有するか、または神経変性疾患を発症しやすいことを指し示す患者が挙げられる。一実施形態では、疾患はMNDであり、かつ、バイオマーカーは、例えば、SOD1、TDP-43、FUS、C9ORF72、ALS2、ALS4、ALS8、NEK1、UBQLN2、VCP、SETX、ANG、PFN1、MATR3、CHCHD10、TUBA4A、TBK1、C21orf2およびOPTNまたはこれらの発現産物のうちの1つまたは複数から選択される。この実施形態では、神経変性疾患のマーカーの存在は、好適には、生体試料におけるマーカー遺伝子の発現産物の存在もしくは過剰発現および/またはマーカー遺伝子（例えば、SOD1、TDP-43、FUS、C9ORF72、ALS2、ALS4、ALS8、NEK1、UBQLN2、VCP、SETX、ANG、PFN1、MATR3、CHCHD10、TUBA4A、TBK1、C21orf2およびOPTN mRNAまたはポリペプチド）における突然変異の存在を検出することにより決定される。MNDについての一部の実施形態では、TDP-43陽性封入物の細胞質沈着の存在ならびに/またはニューロフィラメントの血清および/もしくはCSFレベルの上昇もまた決定され得る。

20

30

【0152】

別の実施形態では、疾患は、アルツハイマー病、FTD LBD（DLBおよびPDD）および血管性認知症などの認知症であり、かつ、マーカーは、アミロイド前駆体タンパク質（APP）ならびにプレセニン1および2をコードする遺伝子における突然変異、アポリタンパク質E（APOE）遺伝子の4、2および3アレル（APOE-4、APOE-2、APOE-3）における突然変異、Triggering receptor expressed on myeloid cells 2（TREM2）遺伝子、MAPT遺伝子、PGRN遺伝子とも呼ばれるGRN遺伝子、TARDBP遺伝子、VCP遺伝子およびCHMP2B遺伝子における突然変異のうちの1つまたは複数から選択される。シヌクレイン、S100A9およびS100B、クロモグラニン、循環DNA、熱ショックタンパク質およびアミロイドの血清および/またはCSFレベルの上昇もまた決定され得る。

40

【0153】

他の実施形態では、神経変性疾患のリスクがある対象はまた、末梢血単核細胞（PBMC）中の疾患と関連付けられる炎症促進性サイトカイン、例えば、TNF、IL-1、IL-6、IFN-、IL-1、IL-8、IL-18、C反応性タンパク質（C

50

R P)、I L - 1 7、ケモカイン、C D 1 4 高発現単球および炎症性メディエーター m R N A 転写物のうちの 1 つまたは複数のレベルの上昇の存在を決定することにより同定され得る。一実施形態では、疾患は M N D であり、かつ、サイトカインは、I L - 6 または I L - 1 7 のうちの 1 つまたは複数から選択される。一実施形態では、疾患は認知症であり、かつ、サイトカインは、I L - 1、I L - 6 および T N F - から選択される。

【 0 1 5 4 】

疾患を有するまたは疾患のリスクがある対象を同定するために神経変性疾患の任意の公知のバイオマーカーが使用され得ることが理解されるであろう。

【 0 1 5 5 】

予防剤の投与は、神経変性疾患に特徴的な症状の発現の前に行うことができ、それにより、疾患は阻害されまたは代替的にはその進行が遅延される。 10

【 0 1 5 6 】

本発明が容易に理解され、実施上の効果をもたらされ得るように、特定の好ましい実施形態を以下の非限定的な実施例によりこれより記載する。

【実施例】

【 0 1 5 7 】

実施例 1

モノクローナル抗体 I C 1 4 を全身投与することによる M N D を有する患者の治療および予防

実験の設計

家族性または孤発性 M N D (A w a j i - S h i m a C o n s e n s u s R e c o m m e n d a t i o n s により臨床的に可能性がある、可能性が高い、または確定的であると定義される) を有し、インフォームドコンセントの 3 年以内に M N D の最初の症状を呈しており、かつ 1 8 歳から 7 5 歳までの年齢の 1 0 人の患者を集める。 20

【 0 1 5 8 】

投薬レジメン

患者を盲検で I C 1 4 の 2 つの用量レジメンの 1 つを与えられるように割り当て、全ての用量は、2 時間の期間にわたり注入として I V 送達される：

・最初の 3 人の患者について、試験 1 日目に 2 m g / k g の投与量の後、試験 3 ~ 5 日目に 1 日 1 回 1 m g / k g の合計で 4 用量の I C 1 4 。 30

・その後の 7 人の患者について、試験 1 日目に 4 m g / k g の投与量の後、試験 2 ~ 4 日目に 1 日 1 回 2 m g / k g の合計で 4 用量の I C 1 4 。

【 0 1 5 9 】

試験への参加は、試験薬物の最後の用量の 2 8 日後まで続ける。

【 0 1 6 0 】

剤形：

3 0 m L のバイアル中に 5 m g / m L (送達される 2 5 m L 中に 1 2 5 m g) の I C 1 4 を含有する無菌のガラスバイアル。静脈内に 2 時間にわたり注入される注射用の 2 5 0 m L の無菌の通常の生理食塩水中に試験薬物を調製する。

【 0 1 6 1 】

試験のエンドポイント：

試験の第 1 のエンドポイントは、I C 1 4 の安全性、忍容性および免疫原性がないことである。I C 1 4 の安全性および忍容性は、治療に帰せられる毒性および有害事象を調べることにより決定される。安全性のパラメーターは、病歴および身体検査、バイタルサイン、有害事象、および実験室の所見 (C h e m - 2 0、C B C、血小板数、凝固試験) からの臨床徴候および症状の評価を含む。免疫原性試験では、I C 1 4 に対する抗体を測定する。

【 0 1 6 2 】

第 2 のエンドポイントは以下の通りである：

・開始用量の投与後のピーク血清 I C 1 4 濃度、治療の経過後のピーク血清および脳脊髄 50

液（CSF）濃度ならびに開始用量の投与後および治療の経過後の血清IC14濃度対時間曲線下面積（AUC）。

・Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale（ALSFRS-R）による疾患重篤度、座った状態での努力肺活量（FVC）および他のRFTパラメーターならびに鼻吸気圧（SNP）試験による呼吸機能における治療に関連する変化。

・ALS Specific Quality of Life - Revised（ALSSQOL-R）スコアによる生活の質およびEdinburgh Cognitive and Behavioural Assessment（ECAS）スコアによる認知機能における治療に関連する変化。

・CRP、IL-6、IL-17、IL-1ならびにニューロフィラメント重鎖および軽鎖を含む疾患バイオマーカープロファイルにおける治療に関連する変化。

【0163】

試料収集および患者の評価：

試料を表2に詳述されるように患者から回収する：

【表2】

表2 試料収集

手順	患者1～3	患者4～10
バイオマーカー分析のための腰椎穿刺、薬物動態	ベースライン、5、8日目	ベースライン、4、8日目
薬物動態のための血清	ベースライン、1、2、5、6、8日目	ベースライン、1、2、4、5、8日目
sCD14 / sCD14-STのための血清、CD14受容体飽和のための全血	ベースライン、1、5日目	ベースライン、1、4日目
バイオマーカー分析のための血清	ベースライン、5、33日目	ベースライン、4、32日目
抗IC14抗体力価のための血清	ベースライン、33日目	ベースライン、32日目
血液学、化学および凝固分析のための血液	スクリーニング、ベースライン、2、5、15、22、33日目	スクリーニング、ベースライン、2、4、15、22、32日目
ALSFRS-R評価、ALSSQOL-R QuestionnaireおよびECAS Questionnaireの完了	ベースライン、33日目	ベースライン、32日目
座った状態でのFVCおよび鼻吸気圧試験を含むRFT	スクリーニング、5および33日目	スクリーニング、4および32日目
細隙灯検査	スクリーニング、33日目	スクリーニング、32日目

【0164】

データ解析

トランス活性化応答エレメント（TAR）-DNA結合タンパク質（TDP）-43およびニューロフィラメントの血漿濃度などのMNDバイオマーカーを測定する。血清およびCSFニューロフィラメントを評価してもよい。

【0165】

そのうちの1つまたは複数が評価される他の可能性があるバイオマーカーとしては、CRP、SOD1、IL-1、IL-6、IL-17、ケモカイン、CD14高発現単球および末梢血単核細胞(PBMC)中の炎症性メディエーターmRNA転写物が挙げられる。血清およびCSFを炎症性遺伝子活性化を阻害する能力について*in vitro*において評価する。

【0166】

ベースラインおよび試験薬物の用量1および用量4の直後に単球上のCD14の飽和および循環性sCD14のレベルを測定することにより薬学的評価を行う。ベースライン；用量1の直後および6および22時間後；用量4の前および直後および24時間後；ならびにウォッシュアウト時に血清中のIC14の薬物動態測定を行う。ベースライン、IC14の第4の用量後およびウォッシュアウトの間にCSF中のIC14の薬物動態測定を行う。

10

【0167】

試験への参加を試験薬物の最後の用量の28日後まで続ける。試験への参加は、合計32~33日間およびスクリーニング評価のための最長4週間とする。

【0168】

最初の試験薬物投与の開始時点(試験1日目)からの連続する暦日として試験日を定義する。最初の試験薬物投与の開始時点(試験1日目)から約24時間間隔(または最初に投与される3人の患者について第1の用量と第2の用量との間の48時間の間隔)で試験薬物を投与する。

20

【0169】

MND患者の血液およびCSF中のIC14の薬力学および薬物動態に関する情報を収集し、これは以下を含む：

- ・ベースライン、開始用量の投与後のピークおよびウォッシュアウトの血清IC14濃度、ならびにベースライン、治療の経過後のピークおよびウォッシュアウトの血清および脳脊髄液(CSF)濃度。
- ・開始用量の投与後および治療の経過後の血清IC14濃度対時間曲線下面積(AUC)。
- ・循環性単球CD14受容体結合およびsCD14±sCD14-ST(プレセプシン)レベルをベースライン、ならびに用量1および用量4の後に算出する。

30

【0170】

免疫細胞、炎症性サイトカインおよびケモカインのレベルなどの末梢血およびCSF中の疾患バイオマーカープロファイルにおける治療に関連する変化ならびにニューロフィラメント(NF)重鎖および軽鎖レベルなどの他のバイオマーカーの変化に関する情報。

【0171】

化合物

試験薬物IC14はImplicit Bioscience Ltd.(Queen Island, Australia)により供給される。IC14は、ヒトCD14に対する組換えキメラ(マウス/ヒト)モノクローナル抗体である。マウス親抗体は、28C5と称される抗体である。IC14は、チャイニーズハムスター卵巣細胞からL2H2-4免疫グロブリンとして分泌される。

40

【0172】

結果

IC14の全用量、すなわち、試験1日目に4mg/kgの後、試験2~4日目に1日1回2mg/kgの合計で4用量の投薬を与えられた単一の患者について結果を得た。上記のように、ベースラインならびに試験4および8日目に腰椎穿刺を行い、CSFを回収した。IL-17およびIL-1のレベルをマルチプレックス分析により測定し、ニューロフィラメント軽鎖(NFL)のレベルをELISAにより測定した。図1に示すように、IC14を用いた治療は、8日目のCSFにおいて炎症性マーカーIL-17およびIL-1のレベルの減少、そしてまた、疾患のマーカーであるNFLの減少を結果とし

50

でもたらした。IL - 17およびIL - 1 は、ALS / MND患者およびALS / MND疾患モデルの両方において疾患と関連付けられている一方 (Rentzos et al. (2010) Acta Neurol. Scand. 122, 425 - 9 ; Fiala et al. (2010) Neuroinflammation 7, 76 ; Meissner et al. (2010) Proc. Natl. Acad. Sci. 107, 13046 - 13050 ; van der Meer & Simon. (2010) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 107, 12741 - 2 ; およびZhao et al. (2015) Exp. Neurol. 273, 24 - 35)、NFLは神経変性のマーカーとして記載されている。MNDを有する対象に全身送達された時にCSF中のこれらの分子のレベルをモジュレートするIC14の能力は、静脈内IC14治療は、ALS / MNDを推進する神経炎症プロセスの抑制において治療的有用性を有することを指し示す。 10

【0173】

実施例2

初代ヒト小膠細胞のTDP - 43推進性の活性化のIC14による阻害

脳および脊髄における免疫応答は、主に、防御の第一線として作用しかつALSなどの神経変性疾患を推進する神経炎症応答の開始および持続において鍵となる役割を果たす小膠細胞により媒介される (Salter & Stevens (2017) Nat. Med. 23, 1018 - 1027)。

【0174】

SOD1およびTDP - 43は、ALSに關与する細胞内タンパク質である。マウス小膠細胞を使用するin vitroの系により、両方のタンパク質は、損傷関連分子パターン(DAMP)として作用して、小膠細胞を活性化させ、炎症促進性サイトカインを誘導し、かつ神経毒性を促進できることが実証されている。これらの応答はTLRおよびNLRP3シグナル伝達を利用し、DAMP推進性の活性化は、TLR2、TLR4またはCD14に対する抗体を遮断することにより阻害され (Zhao et al. (2010) Glia 58, 231 - 243 ; およびZhao et al. (2015) Exp. Neurol. 273, 24 - 35)、神経炎症の阻害におけるCD14の遮断についての役割を指し示す。 20

【0175】

初代ヒト小膠細胞の増殖のための組織培養系を使用して、DAMP TDP - 43はヒト小膠細胞を活性化させるかどうかを決定し、それにより、この活性化プロセスの炎症性リードアウトを同定しかつこの活性化を阻害するIC14の能力を評価した。 30

【0176】

材料および方法

試薬

IC14はImplicit Bioscience Ltd (IC14 - 3、ロット1 - FIN - 0779)により提供され、このGMP抗体の活性および安定性を安定性試験により確認した。IC14の対照として、アイソタイプ対照ヒトIgG4抗体をAustralian Biosearch (Ultra - LEAF (商標) Purified Human IgG4 Isotype、カタログ#403402)から得た。 40

【0177】

野生型および突然変異体(Q331K)の両方の形態のE. coli中で製造された組換えTDP - 43は、Associate Professor Julie Atkins、Macquarie Universityにより提供された。

【0178】

小膠細胞の培養

初代ヒト小膠細胞の培養物は、Guillemin et al. (J. Neurosci. Res. (1997) 49, 576 - 591)により記載されるプロトコルの改変を使用して確立した。簡潔に述べれば、インフォームドコンセントを得た後 50

の治療的中絶後に回収した14～19週齢の流産胎児から胎児ヒト脳組織を回収した (Human Research Ethics Committee of Macquarie Universityにより承認された; HREC 5201600719)。1グラムのこの材料を24ウェル組織培養プレート (Corning) の24ウェルに外科的解剖により等分割し、10%の熱不活性化ウシ胎仔血清 (FCS) を含むDMEM中、37℃で5%のCO₂において5日間培養した。2分間のトリプシン処理ステップの後に、DMEM + FCSを用いて中和することにより、プレートに付着した小膠細胞を残して非小膠細胞を除去した。小膠細胞を処理の前にさらに48時間培養した。

【0179】

小膠細胞の刺激

以下の濃度のIC14または対照IgG4 mAb抗体のいずれかを用いて2時間、1週齢初代小膠細胞培養物を前処理した：非処理；1 μg / ml、100 ng / mlまたは10 ng / mlの最終濃度のIC14；1 μg / ml、100 ng / ml、または10 ng / mlの最終濃度の対照IgG4。

【0180】

次いで、野生型または突然変異体TDP - 43を500 ng / mlの最終濃度まで加えた。対照ウェルにはTDP - 43を与えなかった。

【0181】

10%の熱不活性化FCSを含むDMEM中37℃、5%のCO₂中で48時間、培養物をインキュベートした。上清をマルチプレックスサイトカイン分析のために回収し、65プレックスサイトカインおよびケモカインアレイ (Human Cytokine / Chemokine 65 - Plex Panel、Eve Technologies、Calgary、Alberta) を使用し、キヌレニン経路代謝物のプロファイリングのために3連で分析した。

【0182】

結果

サイトカイン / ケモカイン誘導

いかなる外的な刺激も存在しない状況で、初代ヒト小膠細胞は、ALSを有する患者の循環中またはCSF中に同定されている多くのものを含む広範なサイトカインおよびケモカインを産生した (図2)。これらの分子の大部分は低いレベルで発現されたが、家族性および孤発性の両方のMNDの患者において突然変異していることが示されており、かつ炎症誘発特性を有する (Zhao et al. (2015) Exp. Neurol. 273, 24 - 35) と記載されているタンパク質である野生型または突然変異体TDP - 43 (Q331K) のいずれかを用いて刺激した時に有意な上方調節を示した。Zhao et al. の観察と合致して、小膠細胞を活性化させる野生型または突然変異体TDP - 43の能力において最小の差異が検出された。産生されたサイトカインおよびケモカインとしては、炎症促進性サイトカインTNF、IL1およびIL - 12 p40の他に、炎症の部位への炎症細胞の誘引を促進する役割を果たすケモカインCXCL10、およびCCL5が挙げられる (図2 AおよびB)。したがって、TDP - 43は、小膠細胞の活性化、炎症性メディエーターの局在化された産生およびニューロン損傷の部位への炎症細胞のその後の誘引によりALSにおいて運動ニューロン損傷の開始および持続をさせ得る。

【0183】

アイソタイプ対照抗体を用いた小膠細胞培養物の前処理は、このTDP - 43推進性のサイトカイン産生に対して効果を有しなかった。IC14を含めることにより、TNF、IL - 1、IL12 p40およびCXCL10の阻害などの、野生型および突然変異体の両方のTDP - 43推進性のサイトカインおよびケモカイン産生の用量依存的な阻害が結果としてもたらされた (図2 AおよびB)。多数のこれらの被分析物についてTDP - 43刺激後の発現レベルは、標準曲線の範囲を超えて上昇し (例えば、TNF、CXCL10)、発現レベルの正確な特徴付けは不可能であった。それにもかかわらず、サイ

10

20

30

40

50

トカインまたはケモカイン産生の阻害がこれらの極端な条件下で検出され、IC14は、より生理学的なDAMP推進性の刺激性条件を利用するin vitroアッセイにおいて有効であり得ることを示唆した。

【0184】

本明細書において参照されるあらゆる特許、特許出願、および刊行物の開示は、参照することによりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【0185】

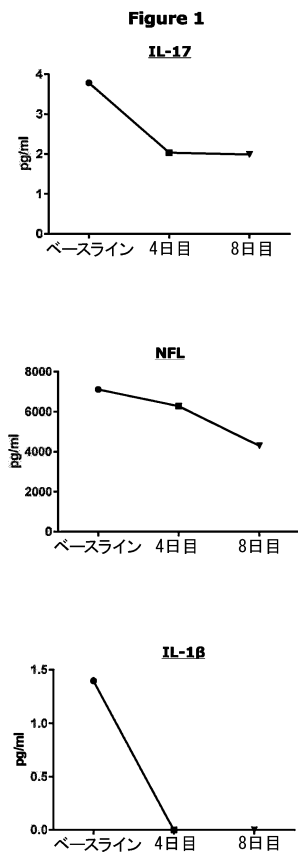
本明細書におけるあらゆる参考文献の参照は、そのような参考文献が本出願の「先行技術」として利用可能であると認めるものと解されるべきではない。

【0186】

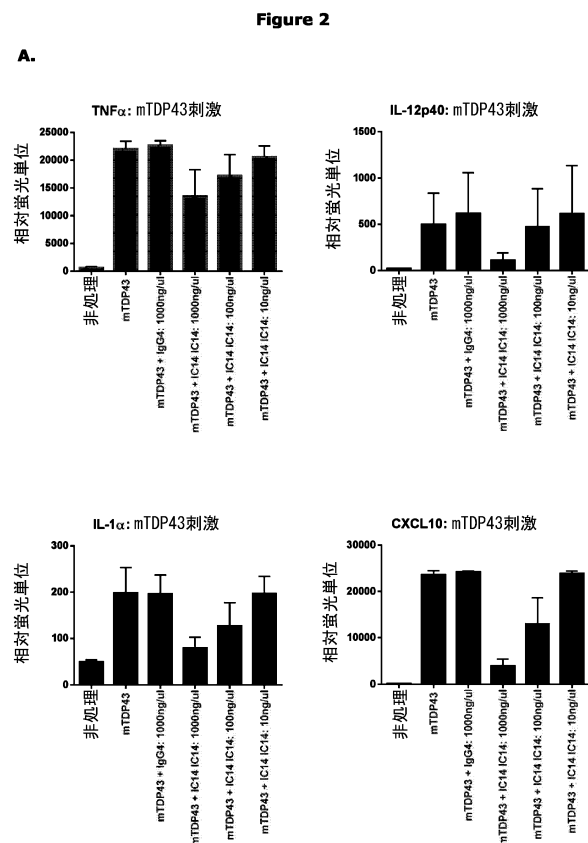
本明細書の全体を通じた目的は、任意の一実施形態または特徴の特定の集まりに本発明を限定することなく本発明の好ましい実施形態を記載することであった。当業者は、したがって、本開示に照らして、本発明の範囲から離れることなく例示された特定の実施形態において様々な改変および変更を行い得ることを理解する。全てのそのような改変および変更は、添付の特許請求の範囲に含まれることが意図される。

【図面】

【図1】



【図2A】



10

20

30

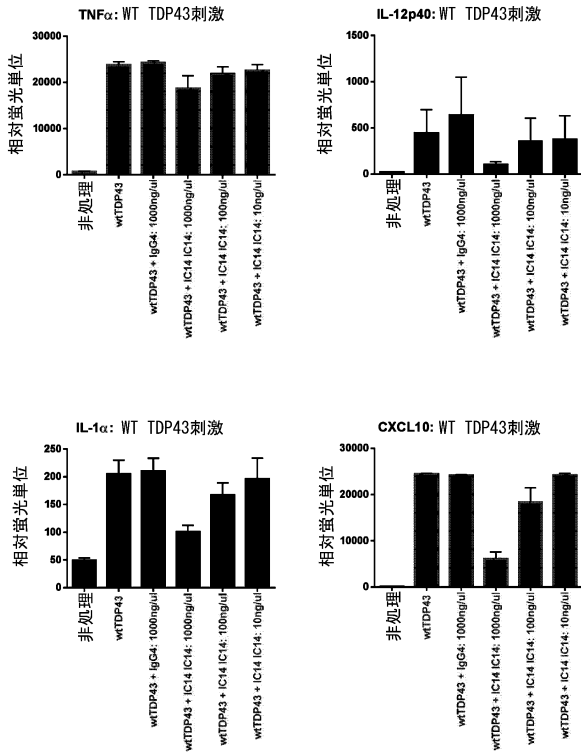
40

50

【 図 2 B 】

Figure 2 (cont.)

B.



10

20

【 配列表 】

2023090751000001.app

30

40

50

【手続補正書】

【提出日】令和5年5月15日(2023.5.15)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

神経変性疾患を有する対象の末梢において哺乳動物細胞からの炎症促進性メディエーターの産生を阻害または減少させる方法であって、膜結合型CD14(mCD14)または可溶性CD14(sCD14)を、末梢細胞からの炎症促進性メディエーターの産生を阻害または減少させるために十分な量のCD14アンタゴニスト抗体と接触させることを含む、からなるまたはから本質的になる、方法。

【外国語明細書】

[2023090751000006.pdf](#)

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I
C 1 2 N 5/0786

弁理士 武居 良太郎

(74)代理人 100138210

弁理士 池田 達則

(72)発明者 ギャリー ルウェリン レドリッチ

オーストラリア国, クイーンズランド 4 1 6 9 , イースト ブリスベン, モーブレイ テラス 9 8