

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5959589号
(P5959589)

(45) 発行日 平成28年8月2日(2016.8.2)

(24) 登録日 平成28年7月1日(2016.7.1)

(51) Int.Cl.	F I
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53 S
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00

請求項の数 47 外国語出願 (全 59 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-197894 (P2014-197894)	(73) 特許権者	510287153
(22) 出願日	平成26年9月29日 (2014.9.29)		イミュンエクサイト インコーポレイテッド
(62) 分割の表示	特願2011-507615 (P2011-507615) の分割		ImmuneXcite, Inc.
原出願日	平成21年4月29日 (2009.4.29)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O 2472 ウォータータウン グローヴ ストリート 64
(65) 公開番号	特開2015-4690 (P2015-4690A)	(74) 代理人	100078282
(43) 公開日	平成27年1月8日 (2015.1.8)		弁理士 山本 秀策
審査請求日	平成26年9月29日 (2014.9.29)	(74) 代理人	100113413
(31) 優先権主張番号	61/071, 437		弁理士 森下 夏樹
(32) 優先日	平成20年4月29日 (2008.4.29)	(74) 代理人	100181674
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 飯田 貴敏
		(74) 代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 免疫調節組成物およびその使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

- 1, 6 - グルカンを含むワクチン、アジュバントまたは組成物に対する対象の反応性の指標として免疫グロブリンG (IgG) を使用する方法であって、該方法は、

- 1, 6 - グルカンに対する相対的な免疫グロブリンG (IgG) アイソタイプタイターを評価する工程；および

IgG 4 と比較して、より高いタイターのIgG 1 またはIgG 2 またはIgG 3 あるいはそれらの組み合わせの存在を、 - 1, 6 - グルカンを含む前記ワクチン、アジュバントまたは組成物に対する反応性と関連付ける工程；

を含み、 - 1, 6 - グルカンを含む前記ワクチン、アジュバントまたは組成物が、IgG 4 に対して、より高いタイターのIgG 1 またはIgG 2 またはIgG 3 あるいはそれらの組み合わせの存在に基づいて前記対象に投与されることで特徴付けられる、方法。

【請求項 2】

前記関連付ける工程が、IgG 4 に対して、より高いタイターのIgG 2 の存在を、 - 1, 6 - グルカンを含む前記ワクチン、アジュバントまたは組成物に対する反応性と関連付ける工程を含み、

- 1, 6 - グルカンを含む前記ワクチン、アジュバントまたは組成物が、IgG 4 に対して、より高いタイターのIgG 2 の存在に基づいて前記対象に投与されることで特徴付けられる、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

10

20

前記評価する工程が、前記対象から単離された生物学的サンプルに対して実施される、請求項 1 記載の方法。

【請求項 4】

前記生物学的サンプルが、血清または血漿である、請求項 3 記載の方法。

【請求項 5】

前記相対的な免疫グロブリン G (IgG) アイソタイプタイターが、抗 IgG サブクラス特異的抗体を使用して評価される、請求項 1 記載の方法。

【請求項 6】

前記抗 IgG サブクラス特異的抗体が、検出可能マーカーで標識される、請求項 5 記載の方法。

10

【請求項 7】

前記検出可能マーカーが、放射性ラベル、蛍光ラベル、化学発光ラベル、発色ラベル、リガンド、フルオレセイン、ラジオアイソトープ、ホスファターゼ、ビオチン、ビオチン関連化合物、アビジン、アビジン関連化合物、およびペルオキシダーゼからなる群から選択される、請求項 6 記載の方法。

【請求項 8】

前記ワクチン、アジュバントまたは組成物が、抗体に連結された - 1, 6 - グルカンを含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 9】

前記抗体が、モノクローナル抗体である、請求項 8 記載の方法。

20

【請求項 10】

前記抗体が、ヒト抗体である、請求項 8 記載の方法。

【請求項 11】

前記抗体が、ヒト化抗体である、請求項 8 記載の方法。

【請求項 12】

前記抗体が、抗体断片である、請求項 8 記載の方法。

【請求項 13】

前記抗体断片が、F a b 断片、F a b ' 断片、(F a b ')₂ 断片、F v 断片、単鎖抗体または単一の相補性決定領域をコードするペプチドである、請求項 12 記載の方法。

【請求項 14】

前記抗体が、アレムツズマブ、ベバシズマブ、セツキシマブ、ゲムツズマブ、イブリツモマブ、パニツムマブ、リツキシマブ、トシツモマブ、トラスツズマブおよびパリビズマブからなる群から選択される、請求項 8 記載の方法。

30

【請求項 15】

前記抗体が、新生細胞あるいは新生物発生前細胞を標的とする、請求項 8 記載の方法。

【請求項 16】

- 1, 6 - グルカンを含む前記ワクチン、アジュバントまたは組成物が、宿主抗癌反応を促進する、請求項 15 記載の方法。

【請求項 17】

- 1, 6 - グルカンを含む前記ワクチン、アジュバントまたは組成物が、腫瘍細胞溶解を促進する、請求項 15 記載の方法。

40

【請求項 18】

- 1, 6 - グルカンを含む前記ワクチン、アジュバントまたは組成物が、宿主抗癌反応を増強する、請求項 15 記載の方法。

【請求項 19】

前記抗体が、癌細胞上で特異的に発現される抗原を標的とする、請求項 8 記載の方法。

【請求項 20】

- 1, 6 - グルカンを含む前記ワクチン、アジュバントまたは組成物が、前記癌細胞の補体媒介溶解を増強する、請求項 19 記載の方法。

【請求項 21】

50

IgG 4 に対して、相対的により多い量のIgG 1 またはIgG 2 またはIgG 3 あるいはそれらの組み合わせを生じるように抗体産生を偏らせる薬剤が前記対象に投与され、前記薬剤が、
- 1, 6 - グルカンを含む前記ワクチン、アジュバントまたは組成物の前に投与される
ことでさらに特徴付けられる、請求項 1 記載の方法。

【請求項 2 2】

前記薬剤が、サイトカイン、ケモカイン、補体成分、免疫システムアクセサリおよび接着分子およびこれらのいずれかのレセプターからなる群から選択される、請求項 2 1 記載の方法。

【請求項 2 3】

前記薬剤が、インターロイキン 2、インターロイキン 1 2、インターフェロンガンマおよびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 2 2 記載の方法。

10

【請求項 2 4】

前記薬剤が、IgG 4 に対して、より低いタイターのIgG 1 またはIgG 2 またはIgG 3 あるいはそれらの組み合わせの存在に基づいて投与される、請求項 2 1 記載の方法。

【請求項 2 5】

前記薬剤が、IgG 4 に対して、より低いタイターのIgG 2 の存在に基づいて投与される、請求項 2 1 記載の方法。

【請求項 2 6】

前記組成物が、薬剤組成物である、請求項 2 記載の方法。

【請求項 2 7】

- 1, 6 - グルカンに対する前記免疫グロブリンG (IgG) アイソタイプタイターが、周囲の - 1, 6 - グルカンへの曝露の結果として生じる、請求項 1 記載の方法。

20

【請求項 2 8】

前記方法が、
- 1, 6 - グルカンに対する前記対象の相対的なIgG 2 およびIgG 4 アイソタイプタイターを評価する工程；および
IgG 4 に対して、より高いタイターのIgG 2 の存在を、 - 1, 6 - グルカンを含む前記ワクチン、アジュバントまたは組成物に対する反応性と関連付ける工程；
を含み、 - 1, 6 - グルカンを含む前記ワクチン、アジュバントまたは組成物が、IgG 4 に対して、より高いタイターのIgG 2 の存在に基づいて前記対象に投与されることで特
徴付けられる、請求項 1 記載の方法。

30

【請求項 2 9】

前記ワクチン、アジュバントまたは組成物が、抗体に連結された - 1, 6 - グルカンを含む、請求項 2 8 記載の方法。

【請求項 3 0】

- 1, 6 - グルカンを含むワクチン、アジュバントまたは組成物に対する対象の反応性の指標として免疫グロブリンG (IgG) 2 アイソタイプを使用する方法であって、該方法は、

- 1, 6 - グルカンに対する免疫グロブリンG (IgG) 2 アイソタイプタイターのレベルを評価する工程；および

40

閾値を超えたIgG 2 のレベルを、 - 1, 6 - グルカンを含む前記ワクチン、アジュバントまたは組成物に対する反応性と関連付ける工程；
を含み、 - 1, 6 - グルカンを含む前記ワクチン、アジュバントまたは組成物が、前記閾値を超えたIgG 2 のレベルの存在に基づいて前記対象に投与されることで特徴付けられる、方法。

【請求項 3 1】

前記グルカンに基づくワクチン、アジュバントまたは組成物が、抗体に連結された - 1, 6 - グルカンを含む、請求項 3 0 記載の方法。

【請求項 3 2】

前記組成物が、薬剤組成物である、請求項 3 1 記載の方法。

50

【請求項 3 3】

- 1, 6 - グルカンを含む前記ワクチン、アジュバントまたは組成物が、アプタマーに連結される、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3 4】

- 1, 6 - グルカンを含む前記ワクチン、アジュバントまたは組成物が、ペプチドに連結される、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3 5】

- 1, 6 - グルカンを含む前記ワクチン、アジュバントまたは組成物が、アプタマーに連結される、請求項 2 8 記載の方法。

【請求項 3 6】

- 1, 6 - グルカンを含む前記ワクチン、アジュバントまたは組成物が、ペプチドに連結される、請求項 2 8 記載の方法。

【請求項 3 7】

- 1, 6 - グルカンを含む前記ワクチン、アジュバントまたは組成物が、アプタマーに連結される、請求項 3 0 記載の方法。

【請求項 3 8】

- 1, 6 - グルカンを含む前記ワクチン、アジュバントまたは組成物が、ペプチドに連結される、請求項 3 0 記載の方法。

【請求項 3 9】

IgG 1、IgG 2、IgG 3 および IgG 4 レベルを測定し、それによって周囲のグルカンにさらされた対象の - 1, 6 - グルカンを含む薬剤組成物に対する反応性を決定するための診断キットであって、

(i) 反応性を決定する前記薬剤組成物中の前記グルカンに対応するか、または前記グルカンの断片であるか、あるいは前記グルカンに高度に相同である - 1, 6 - グルカンを含む組成物；および

(ii) 血液サンプル中で項目 (i) の - 1, 6 - グルカンに結合した IgG 1、IgG 2、IgG 3 および IgG 4 抗体を検出するための試薬、を含む、キット。

【請求項 4 0】

前記 - 1, 6 - グルカンが、溶液中であるまたは凍結乾燥されている、請求項 3 9 記載のキット。

【請求項 4 1】

前記 - 1, 6 - グルカンが、基材上に固定されている、請求項 3 9 記載のキット。

【請求項 4 2】

前記基材が、プラスチック、ガラス、ゲル、セルロイド、紙、磁性樹脂、フッ化ビニリデン樹脂、ナイロン、ニトロセルロース、アガロース、ラテックスおよびポリスチレンからなる群より選択される材料を含む、請求項 4 1 記載のキット。

【請求項 4 3】

前記基材が、ELISAプレート、計深棒、マイクロタイタープレート、ラジオイムノアッセイプレート、ビーズ、アガロースビーズ、プラスチックビーズ、ラテックスビーズ、免疫プロット膜、および免疫プロット紙を含む、請求項 4 1 記載のキット。

【請求項 4 4】

前記試薬が、検出可能マーカースに結合されている、請求項 3 9 ~ 4 3 いずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 4 5】

前記検出可能なマーカースが、放射性ラベル、蛍光ラベル、化学発光ラベル、発色ラベル、リガンド、フルオレセイン、ラジオアイソトープ、ホスファターゼ、ピオチン、ピオチン関連化合物、アビジン、アビジン関連化合物、およびペルオキシダーゼからなる群より選択される、請求項 4 4 記載のキット。

【請求項 4 6】

10

20

30

40

50

- 1, 6 - グルカンに対する対象の反応の強さを確立するための、請求項 39 ~ 45 いずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 47】

グルカンに基づくワクチンまたはアジュバントに対する対象の反応性を予測するための、請求項 39 ~ 45 いずれか 1 項に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願)

本出願は、ここに参照することにより完全に引用される、2008年4月29日に出願された米国仮特許出願第61/071,437号に優先権を主張する。 10

(政府による関与の報告)

【0002】

本発明は、全部または一部が、アメリカ国立衛生研究所により支払われた許可番号GM035010-22の下で政府の援助により行われた。政府は本発明に一定の権利を有する。

【背景技術】

【0003】

真菌の細胞壁は、強力な免疫刺激応答を起こし、潜在的な抗感染および抗腫瘍薬としての使用が考えられてきた。真菌細胞はまた、樹状細胞および主要クラスII拘束性抗原特異的T細胞反応を活性化できる。病原(*Candida albicans*)および非病原(*Saccharomyces cerevisiae*)の細胞壁の大部分(50-60%)は、様々な細胞表面マンノタンパクに共有結合した - グルカン(- 1, 3 - および - 1, 6 - グルカン)の内側層から成る[非特許文献1]。 20

【0004】

マクロファージによる - グルカンの認識は、TLR2を含むTLRとの協働により主にデクチン - 1を介して行われる[非特許文献2]。デクチン - 1活性は、 - 1, 3 - グルカンおよび - 1, 6 - グルカンにより抑制され、 - 1, 3 - グルカンラミナリンが最も高い効果を有する。しかしながら、オリゴ糖マイクロアレイ結果は、デクチン - 1が - 1, 3 - グルカンに特異的に結合することを示す。好中球は専門のキラーであり、食作用や細菌および真菌の死滅における役割がよく特徴付けられている。個々の好中球は、細菌および真菌感染をずっと受けやすく、感染の消散において重要な役割を果たしながら正常な数に戻る。好中球は、マクロファージと異なり、最適の食作用および死滅のために血清を必要とする。主要なオプソニンレセプターは、補体レセプターCR3および免疫グロブリン結合レセプターFcRである。CR3は、 - 1, 3 - グルカンおよび - 1, 6 - グルカン(PGG - グルカン)の混合物への増加した好中球運動性を媒介するレクチン領域[非特許文献3]を有する[非特許文献4]。 30

【0005】

- 1, 6 - グルカンは、強力な抗真菌活性を提供し、特にアジュバント活性を有し補体を活性化することが知られている。 40

【0006】

ヒトおよび他の哺乳類の補体(C)システムは、補体活性を生じる規則正しい順番の反応に関与する20以上の成分を含む。C成分の活性化に由来する産物は、非自己認識分子C3b、C4bおよびC5b、並びに様々な細胞免疫応答に影響を与えるアナフィラトキシンC3a、C4aおよびC5aを含む(非特許文献5;非特許文献6;非特許文献7;非特許文献8;非特許文献9)。補体活性化は、主に「古典的」経路または「副」経路により起こる。抗体への結合に関係する小成分である、C1qを介して免疫複合体に第1の補体成分(C1)が結合することにより古典的経路が開始される。c1複合体は、C1qおよび2つのセリンプロテアーゼ、C1rおよびC1s(1:2:2モル比)から成る。免疫複合体への結合後、C1qは構造変化を受け、C1rおよびC1sはそれらの活性化 50

形態に変換される。活性化 C 1 s は、C 4 および C 2 を開裂し、それらの断片 C 4 b C 2 a の複合体を生じ、次に C 3 を C 3 a および C 3 b に開裂する。C 3 b は免疫複合体に結合する。

【 0 0 0 7 】

副経路は、抗体の関与なく活性化される。2つのセリンプロテアーゼ、因子 B および D との C 3 の相互作用により C 3 から生じる C 3 b 分子は、C 3 の活性化が増幅される細菌表面に堆積される。いずれかの経路の活性化により生じる C 3 b は、細菌を溶解できる膜侵襲複合体のその後の形成における中心分子としておよびまたオプソニンとして作用する。

【 先行技術文献 】

10

【 非特許文献 】

【 0 0 0 8 】

【 非特許文献 1 】 Klis, F. M. et al. *Med Mycol* 39 Suppl 1, 1-8. 2001; Klis, F. M. et al., *FEMS Microbiol Rev* 26, 239-56, 2002

【 非特許文献 2 】 Brown, G. D. et al. *Nature* 413, 36-7, 2001

【 非特許文献 3 】 Brown, G. D. et al. *Immunity* 19, 311-5, 2003

【 非特許文献 4 】 Waksull, E. et al. *Immunopharmacology* 41, 89-107, 1999

【 非特許文献 5 】 Hugli et al (1982) 15th International Leucocyte Culture Conference, Asilomar, CA (Abstract)

【 非特許文献 6 】 Fujii et al. (1993) *Protein Science* 2:1301-1312

20

【 非特許文献 7 】 Morgan et al. (1982) *J.Exp.Med.* 155:1412-1426

【 非特許文献 8 】 Morgan (1993) *Complement Today* 1:56-75

【 非特許文献 9 】 Morgan et al. (1983) *J.Immunol.* 130:1257-1261

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 9 】

- 1, 6 - グルカンが全ての対象において強い免疫応答を生じるか、およびそのような応答がどのようなメカニズムにより生じるかは知られていない。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 0 】

30

本発明は、ある実施の形態において、グルカンに基づくワクチンまたはアジュバントに対する対象の反応性を特定する診断方法を提供し、この方法は、

グルカンにさらされた対象において関連する免疫グロブリン G (I g G) 1、2、3 および 4 のアイソタイプタイターを評価する工程；および

抗 I g G 1 または I g G 2 または I g G 3、あるいはそれらの組合せ、対 I g G 4 の存在を、グルカンに基づくワクチンまたはアジュバントへの反応性と関連付ける工程；を含む。

【 0 0 1 1 】

ある実施の形態において、本発明の方法はさらに、関連する I g G アイソタイプタイターを評価する前に対象中の細胞をグルカンに基づくワクチンまたはアジュバントに接触させる工程を含み、これはある実施の形態において O - アセチル化グルカンを含み、別の実施の形態において地衣類または真菌から単離されるまたは由来するグルカンを含み、真菌は必要に応じて酵母菌を含み、これはある実施の形態において Umbilicariaceae から単離されるまたは由来する。別の実施の形態において、グルカンに基づくワクチンまたはアジュバントは、化学的に合成されたまたはアセチル化されたグルカンを含み、別の実施の形態において、グルカンに基づくワクチンまたはアジュバントは、粒子に結合されたグルカンを含む。

40

【 0 0 1 2 】

ある実施の形態において、本発明の方法はさらに、サイトカインを対象に投与する工程を含み、これはある実施の形態においてインターロイキン 2、インターロイキン 12、イ

50

インターフェロン - 、またはそれらの組合せを含む。

【 0 0 1 3 】

別の実施の形態において、本発明の方法は、グルカンに基づくワクチンまたはアジュバントに対する対象の反応性を特定する診断キットを提供し、このキットは、

このワクチンまたはアジュバント中のグルカンに対応するまたは相同であるグルカン；
対象サンプルにおいて関連する免疫グロブリン G (I g G) 1、2、3 および 4 アイソタイプタイターを検出するための試薬；および

必要に応じて、グルカンに基づくワクチンまたはアジュバントに対する陽性および陰性レスポンスに由来する一連の基準；
を含む。

10

【 0 0 1 4 】

本発明のこの態様によれば、およびある実施の形態において、グルカンは担体に結合され、これはある実施の形態においてマイクロタイタープレートであり、別の実施の形態においてビーズである。ある実施の形態において、試薬は、検出を半定量的にする検出可能マーカを含む。

【 0 0 1 5 】

ある実施の形態において、本発明は、対象において免疫応答を刺激する方法を提供し、この方法は、精製された - 1 - 6 - グルカン、および免疫グロブリン G (I g G) 4 に対して相対的に大きい量の免疫グロブリン G (I g G) 1、2 または 3 を生じるように抗体産生を偏らせる試薬を対象に投与する工程を含む。

20

【 0 0 1 6 】

本発明のこの態様によれば、およびある実施の形態において、対象は、精製された - 1 - 6 - グルカンおよび試薬を同時に投与され、あるいは別の実施の形態において、対象は、精製された - 1 - 6 - グルカンおよび試薬を順次に投与される。別の実施の形態において、対象は、精製された - 1 - 6 - グルカンおよびサイトカインをそれぞれ少なくとも 2 度投与される。

【 0 0 1 7 】

ある実施の形態において、試薬はサイトカインであり、ある実施の形態においてはインターロイキン 2、インターロイキン 12 またはインターフェロン - 、またはそれらの組合せである。別の実施の形態において、試薬は、インターロイキン - 4 またはインターロイキン - 10 を下方調節する、あるいはインターロイキン - 4 またはインターロイキン - 10 活性を抑制する。

30

【 0 0 1 8 】

ある実施の形態において、対象はさらに免疫応答の標的に関連する抗原にさらされ、これはある実施の形態において腫瘍関連抗原である。本発明のこの態様によれば、およびある実施の形態において、対象は増殖性または新生物発生前障害を有し、別の実施の形態において、本発明の方法は、対象中の癌を治療し、進行を遅らせ、鎮静化を延ばし、あるいは発生または重症度を低減する。別の実施の形態において、対象は癌を有する。別の実施の形態において、対象は癌を有すると診断されていない。別の実施の形態において、対象は腫瘍を有すると診断されていない。

40

【 0 0 1 9 】

別の実施の形態において、抗原は病原体に由来し、これはある実施の形態において真菌である。ある実施の形態において本発明の方法は、対象中の感染を治療し、進行を遅らせ、鎮静化を延ばし、あるいは発生または重症度を低減する。

【 0 0 2 0 】

ある実施の形態において、本発明は、グルカンに基づくワクチンまたはアジュバント、あるいは 1 - 6 グルカンを含む粒子を有するグルカンの使用を提供する。ある実施の形態において、粒子は、乾燥重量で 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % の 1 - 6 グルカンで構成される。ある実施の形態において、粒子は 1 - 6 グルカンから実質的に構成

50

される。必要に応じて、ある実施の形態において、1-6 グルカンは、O-アセチル化基を多く含む。本発明はさらに、任意の上記の粒子、または任意の上記の粒子を含有する組成物を使用してもよい、ここに記載される方法およびキットを提供する。

【0021】

ある実施の形態において、1-6 グルカンは、O-アセチル化基を多く含み、ある実施の形態において重量で少なくとも25%のO-アセチル化グルカンを含む。

【0022】

別の実施の形態において、本発明による使用のためのグルカンに基づくワクチンまたはアジュバント、あるいはグルカンは、1,6 グルカン分枝(1,3/1,6 グルカンまたは1,6-分枝1,3-グルカンとも称される)を有する1,3 グルカンを含み、1,6 グルカン分枝の少なくともいくつかはO-アセチル化基を多く含む。別の実施の形態において、本発明は、(i) O-アセチル化基を多く含む1-6 グルカン；および(ii) 1,6-分枝1,3-グルカンを含む組成物を使用する。

【0023】

本発明の任意の実施の形態において、「接触させる」なる用語またはその文法的な形に関して、接触させることは対象の体外または体内のいずれで起こってもよい。ある実施の形態において、いくつかの実施の形態において好中球である細胞は、対象から除去され、既述の試薬または成分または組成物と接触され、次にその後のある時点で対象に投与される。細胞は(ある実施の形態において好中球であり、別の実施の形態において、マクロファージまたは樹状細胞、単球、NK細胞、B細胞または他のような他の専門抗原提示細胞のような他の免疫系細胞)、体の外で、本発明の試薬/成分または組成物と接触され、その後別の試薬が対象に投与される点で対象に戻される、あるいは、別の細胞集団が、体の外で、本発明の試薬/成分または組成物と接触され、その後対象に戻される。適切な時期は、例えば治療が与えられ所望の結果が得られない後、または例えば、より大きい効果が所望である、例えば免疫グロブリンG4(IgG4)産生が高過ぎる場合でもよく、続いてサイトカインが反復投与され、その後のグルカンへさらされ、より多くのIgG1、2または3が産生される。

【0024】

いくつかの実施の形態において、本発明は、グルカンを含む担体を有するキットを提供する。ある実施の形態において、担体は、微粒子、ナノ粒子、マイクロタイタープレート、またはそのような診断アッセイ、例えば自動化アッセイに適切な任意の物質の一部、またはそれらの形態である。

【0025】

本発明のある態様は、1,6-グルカンに反応して分泌された免疫グロブリンG(IgG)抗体の量を検出する方法に関し、この方法は、以下の工程を含む：

- 1,6-グルカンによる誘発前に、対象から第1の血液サンプルを獲得し；

- 1,6-グルカンによる誘発後に、対象から第2の血液サンプルを獲得し；

溶液中で読み取り可能なシグナルを生じるのに十分な時間を与え、IgG抗体の存在を定量化するまたは測定するアッセイ中のIgG抗体結合の溶液中のシグナルを検出し；

第1および第2の血液サンプルからIgG抗体結合のシグナルを計算してIgG抗体分泌の量を特定し、ここでシグナル間の差異は1,6-グルカンに反応して産生されたIgG抗体の量を示し；および

差異をポジティブおよびネガティブコントロールと比較する；ここで差異が閾値を超える場合は1,6-グルカンへの対象の反応性を特定する。

【0026】

ある実施の形態において、抗体は免疫グロブリンG全体またはその断片を含む。

【0027】

ある実施の形態において、抗体は、IgG1、IgG2、IgG3およびIgG4から

なる群より選択されるアイソタイプを含んでもよい。

【0028】

ある実施の形態において、抗体はIgG2である。

【0029】

ある実施の形態において、対象はヒトでもよい。

【0030】

ある実施の形態において、-1,6-グルカンは、地衣類、真菌または酵母菌から単離される。

【0031】

ある実施の形態において、-1,6-グルカンは、Umbilicariaceaeから単離される。 10

【0032】

ある実施の形態において、-1,6-グルカンは、O-アセチル化された-1,6-グルカンを含む。

ある実施の形態において、-1,6-グルカンは、化学的に合成された、遺伝子操作された、またはO-アセチル化された-1,6-グルカンを含む。

【0033】

ある実施の形態において、IgG抗体の量は、酵素結合免疫アッセイ、ラジオイムノアッセイ、免疫沈降、蛍光免疫アッセイ、化学発光免疫アッセイ、免疫プロットアッセイ、ラテラルフローアッセイ、凝集アッセイ、または粒子に基づく(particulate-based)アッセイにより特定される。 20

【0034】

ある実施の形態において、薬剤組成物はさらに、標的化成分に結合する-1,6-グルカンを含む。

【0035】

本発明の別の態様は、IgGレベルを測定するための診断キットに関し、以下を含む：

- (i) -1,6-グルカンを含む薬剤組成物；
- (ii) 血液サンプル中で薬剤組成物に結合したIgG抗体を検出するための試薬；
- (iii) 必要に応じて、薬剤組成物に対する陽性および陰性レスポンスに由来する一連の基準；および

(iv) 血液サンプル中のIgG量を検出するための薬剤組成物の使用説明書。 30

【0036】

ある実施の形態において、-1,6-グルカンは溶液中に存在するかまたは凍結乾燥されている。

【0037】

ある実施の形態において、-1,6-グルカンは基材上に固定される。

【0038】

ある実施の形態において、基材は、プラスチック、ガラス、ゲル、セルロイド、紙、磁性樹脂、ポリフッ化ビニリデン、ナイロン、ニトロセルロース、アガロース、ラテックスおよびポリスチレンからなる群より選択される材料を含む。 40

【0039】

ある実施の形態において、基材は、ELISAプレート、計深棒、マイクロタイタープレート、ラジオイムノアッセイプレート、ビーズ、アガロースビーズ、プラスチックビーズ、ラテックスビーズ、免疫プロット膜、および免疫プロット紙を含む。

【0040】

ある実施の形態において、試薬は検出可能なマーカーに結合される。

【0041】

ある実施の形態において、検出可能なマーカーは、放射性ラベル、蛍光ラベル、化学発光ラベル、発色ラベル、リガンド、フルオレセイン、ラジオアイソトープ、ホスファター 50

ぜ、ビオチン、ビオチン関連化合物、アビジン、アビジン関連化合物、およびペルオキシダーゼからなる群より選択される。

【0042】

本発明の別の態様は、標的化成分に結合した - 1, 6 - グルカンを含む組成物に関する。

【0043】

ある実施の形態において、グルカンは O - アセチル化される。

【0044】

ある実施の形態において、グルカンは、少なくとも 25 重量%の O - アセチル化グルカンを含む。

10

【0045】

ある実施の形態において、グルカンは、地衣類、酵母菌、真菌から単離され、化学的に合成され、または遺伝子操作される。

【0046】

ある実施の形態において、グルカンは *Umbilicariaceae* から単離される。

【0047】

ある実施の形態において、標的化成分は、抗体、抗原、レセプターリガンド、エピトープ、多糖、ペプチド、およびそれらの任意の組合せからなる群より選択される。

【0048】

ある実施の形態において、標的化成分は、抗原である；抗原は、糖タンパク質、ムコタンパク質、核酸、炭水化物、プロテオグリカン、脂質、ムチン分子、腫瘍関連抗原、およびそれらの任意の組合せからなる群より選択される。

20

【0049】

ある実施の形態において、抗原は腫瘍関連抗原である。

【0050】

ある実施の形態において、腫瘍関連抗原は、卵巣癌、黒色腫、膀胱癌、結腸直腸癌、パーキット白血病、B細胞リンパ腫、肺癌、白血病、乳癌、骨髄腫、大腸腺癌、胃癌、胚性癌腫、前立腺癌、および子宮内膜癌からなる群より選択される癌上に存在する。

【0051】

ある実施の形態において、癌細胞は、卵巣癌である；および腫瘍関連抗原は、CA125またはCD46である。

30

【0052】

ある実施の形態において、癌細胞は黒色腫細胞である；および腫瘍関連抗原は、p97、gp75、HMW-MAA、ガングリオシドGD2、ガングリオシドGD3、MAGE、BAGE、Mart-1R24、ガングリオシドGM2、およびガングリオシドGM3からなる群より選択される。

【0053】

ある実施の形態において、癌細胞は、膀胱癌である；および腫瘍関連抗原はADMRまたはCRLR上に存在する。

40

【0054】

ある実施の形態において、癌細胞は、癌胎児性癌腫である；および腫瘍関連抗原はCEAである。

【0055】

ある実施の形態において、癌細胞は、結腸直腸癌である；および腫瘍関連抗原は、TAG-72、CO17-1A、G1CA19-9、CTA-1、LEA、VEP8、VEP9、My1、VIM-D5、D156-22、C4BP、およびDAFからなる群より選択される。

【0056】

ある実施の形態において、癌細胞は、パーキットリンパ腫である；および腫瘍関連抗原

50

は、抗原 - 38 . 13 または CD 19 である。

【 0057 】

ある実施の形態において、癌細胞は、ヒト B - リンパ腫である ; および腫瘍関連抗原は、CD 20 または CD 33 である。

【 0058 】

ある実施の形態において、癌細胞は、ヒト肺癌である ; および腫瘍関連抗原は、L 6、L 20、F 3 または CD 117 である。

【 0059 】

ある実施の形態において、癌細胞は、ヒト白血病 T 細胞である ; および腫瘍関連抗原は、gp 37、ネオ糖タンパク質、スフィンゴ脂質、または APO - 1 である。

10

【 0060 】

ある実施の形態において、癌細胞は、乳癌細胞である ; および腫瘍関連抗原は、EGFR、HER / neu、CR 1、M 18 または M 39 である。

【 0061 】

ある実施の形態において、癌細胞は、骨髄腫である ; および腫瘍関連抗原は、T 5 A 7 または SSEA - 1 である。

【 0062 】

ある実施の形態において、癌細胞は、大腸腺癌細胞である ; および腫瘍関連抗原は、C 14、CO - 514、または NS - 10 である。

【 0063 】

ある実施の形態において、癌細胞は、胃癌細胞である ; および腫瘍関連抗原は、ムチン、AH 6、または FHL - 1 である。

20

【 0064 】

ある実施の形態において、癌細胞は、胚性癌腫細胞である ; および腫瘍関連抗原は、Y ハプテン、Ley、FC 10 . 2、4 . 2、GD 3、D 1 . 1、OFA - 1、GM 2、OFA - 2、GD 2、および M 1 : 22 : 25 : 8 からなる群から選択される。

【 0065 】

ある実施の形態において、癌細胞は、前立腺癌である ; および腫瘍関連抗原は、CD 55 または MCP である。

【 0066 】

ある実施の形態において、癌細胞は、子宮内膜癌である ; および腫瘍関連抗原は、CD 35 である。

30

【 0067 】

ある実施の形態において、標的化成分は、エピトープである ; およびエピトープは、T ヘルパー細胞エピトープ (TH)、ケモカインエピトープ、好中球エピトープ、MHC クラス II 分子、および食細胞エピトープからなる群より選択される。

【 0068 】

ある実施の形態において、エピトープは、好中球エピトープである ; および好中球エピトープは、L - セレクチン、2 - インテグリン、補体レセプター 1 (CR - 1)、崩壊促進因子 (DAF) C 5 a レセプター、細胞接着分子 - 1 (ICAM - 1)、および ICAM - 3 からなる群より選択される。

40

【 0069 】

ある実施の形態において、エピトープは、食細胞エピトープである ; および食細胞エピトープは、Fc レセプターである。

【 0070 】

ある実施の形態において、エピトープは、ケモカインエピトープである ; およびケモカインエピトープは、CD 40、CD 80、または CD 86 である。

【 0071 】

ある実施の形態において、エピトープは、MHC クラス II 分子である ; および MHC クラス II 分子は、CD 69、ADAM 8、CD 14、CD 163、CD 33、CD 63

50

、CD68、CD74、CHIT1、CHST10、CSF1R、DPP4、FABP4、FCGR1A、ICAM2、IL1R2、ITGA1、ITGA2、S100A8、およびTNFRSF8からなる群より選択される。

【0072】

ある実施の形態において、THエピトープは、抗原提示細胞（APC）により取り上げられる（take up）ことができ、これはAPCにより処理可能であり、それによりAPCはMHCクラスII分子に結合した表面上でTHエピトープを示す。

【0073】

ある実施の形態において、標的化成分は抗体である；および抗体は、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、二重特異性抗体（bisppecific antibody）、二重特異性抗体（diabody）、三重特異性抗体、四重特異性抗体、および小型抗体（minibody）からなる群より選択される。

10

【0074】

ある実施の形態において、抗体はモノクローナル抗体である。

【0075】

ある実施の形態において、モノクローナル抗体は、アレムツズマブ（キャンパス）、ベバシズマブ（アバスチン）、セツキシマブ（エルビタックス）、ゲムツズマブ（マイロターゲット）、イブリツモマブ（ゼヴァリン）、パニツムマブ（ベクチビックス）、リツキシマブ（リツキサン）、トシツモマブ（ベキサール）、トラスツズマブ（ハーセプチン）、呼吸器多核体ウイルス中のAおよびFタンパク質におけるパリビズマブ（シナジス）、および免疫グロブリンG2からなる群より選択される。

20

【0076】

ある実施の形態において、モノクローナル抗体は、アレムツズマブ（キャンパス）である；およびアレムツズマブ（キャンパス）は、膀胱癌細胞上に存在するCD52を標的にする。

【0077】

ある実施の形態において、モノクローナル抗体は、ベバシズマブ（アバスチン）である；およびベバシズマブ（アバスチン）は、結腸直腸癌中に存在するVEGFを標的にする。

【0078】

ある実施の形態において、モノクローナル抗体は、セツキシマブ（エルビタックス）である；およびセツキシマブ（エルビタックス）は、頭頸部扁平上皮癌または乳癌上に存在するEGFRを標的にする。

30

【0079】

ある実施の形態において、モノクローナル抗体は、ゲムツズマブ（マイロターゲット）である；およびゲムツズマブ（マイロターゲット）は、骨髄性白血病に存在するCD33を標的にする。

【0080】

ある実施の形態において、モノクローナル抗体は、イブリツモマブ（ゼヴァリン）、パニツムマブ（ベクチビックス）、リツキシマブ（リツキサン）、またはトシツモマブ（ベキサール）である；およびイブリツモマブ（ゼヴァリン）、パニツムマブ（ベクチビックス）、リツキシマブ（リツキサン）、またはトシツモマブ（ベキサール）は、B細胞リンパ腫上に存在するCD20を標的にする。

40

【0081】

ある実施の形態において、モノクローナル抗体は、トラスツズマブ（ハーセプチン）である；およびトラスツズマブ（ハーセプチン）は、乳癌上に存在するHER/neuを標的にする。

【0082】

ある実施の形態において、モノクローナル抗体は、パリビズマブ（シナジス）である；およびパリビズマブ（シナジス）は、呼吸器多核体ウイルス上に存在するAおよびFタン

50

パク質を標的にする。

【 0 0 8 3 】

ある実施の形態において、モノクローナル抗体は、免疫グロブリン G である；および免疫グロブリン G は、真菌または細菌病原体上に存在する - 1 , 6 - グルカン を 標 的 に す る。

【 0 0 8 4 】

ある実施の形態において、抗体は、ポリクローナル抗体である；およびポリクローナルは、任意の上記の抗原またはエピトープに結合する。

【 0 0 8 5 】

ある実施の形態において、抗体は、I g G 2 に結合する抗原結合部位を少なくとも 1 つ有する。

10

【 0 0 8 6 】

ある実施の形態において、抗体は、任意の上記の抗原およびエピトープへの、第 2、第 3 または第 4 の抗原結合部位を有する。

【 0 0 8 7 】

ある実施の形態において、組成物はさらに、アジュバント、抗原、免疫調節化合物、またはそれらの組合せを同時にまたは順次に投与することを含む。

【 0 0 8 8 】

本発明の別の態様は、標的化成分に結合した - 1 , 6 - グルカンの任意の上記の組成物；および薬学的に許容できるキャリア、希釈剤、または賦形剤を含む、薬剤に関する。

20

【 0 0 8 9 】

本発明の別の態様は、対象中で免疫応答を調節する方法に関し、この方法は、投与を必要とする対象に、標的化成分に結合した - 1 , 6 - グルカンの任意の上記の組成物を治療効果のある量で投与する工程を含む。

【 0 0 9 0 】

ある実施の形態において、標的癌細胞、感染因子、病原体、または感染部位への免疫応答が刺激される。

【 0 0 9 1 】

ある実施の形態において、免疫応答は熱ショックタンパク質発現を刺激または増強する。

30

【 0 0 9 2 】

ある実施の形態において、免疫応答は活性酸素種 (R O S) の産生を誘発する。

【 0 0 9 3 】

ある実施の形態において、免疫応答は好中球食作用または細胞障害性溶解を増強または刺激する。

【 0 0 9 4 】

ある実施の形態において、免疫応答は補体媒介溶解を増強または刺激する。

【 0 0 9 5 】

ある実施の形態において、本発明の方法はさらに、アジュバント、抗原、ペプチド、免疫刺激化合物、治療剤、またはそれらの組合せを同時にまたは順次に投与する工程を含む。

40

【 0 0 9 6 】

ある実施の形態において、治療剤は、抗炎症薬、抗ウイルス薬、抗生物質、抗感染薬、グルカン合成阻害剤、抗原虫薬、抗ヒスタミン、鬱血除去薬、抗精神病薬、有糸分裂阻害剤、およびそれらの組合せからなる群より選択される。

【 0 0 9 7 】

ある実施の形態において、治療剤は、抗ウイルス薬である；および抗ウイルス薬は、アシクロビル、ネルフィナビル、またはピラゾール (v i r a z o l e) である。

【 0 0 9 8 】

50

ある実施の形態において、治療剤は、抗生物質である；および抗生物質は、アンピリシン、ペニシリンG、ペニシリン、セファロsporin、アミノグリコシド、マクロライド、カルバペネム、ペネム、単環性ベータ-ラクタム、ベータ-ラクタマーゼの阻害剤、テトラサイクリン、ポリペプチド抗生物質、クロラムフェニコール、フシジン酸、リンコマイシン、ノボビオシン (novobiocine)、スペクチノマイシン、ポリ-エセリック (etheric) イオノフォア、およびキノロンからなる群より選択される。

【0099】

ある実施の形態において、治療剤は、抗感染薬である；および抗感染薬は、塩化ベンザルコニウム、クロルヘキシジン、ダブソン、クロラムフェニコール、ネオマイシン、セファクロール、セファドロキシル、セファレキシン、セフラジン、エリスロマイシン、クリンダマイシン、リンコマイシン、アモキシシリン、アンピシリン、バカンピシリン、カルベニシリン、ジクロキサシリン、シクラシリン、ジクロキサシリン (picloxacillin)、ヘタシリン、メチシリン、ナフシリン、オキサシリン、ペニシリン、チカルシリン、リファンピン、テトラシリン、ジフルニサル、イブプロフェン、インドメタシン、メクロフェナム酸、メフェナム酸、ナプロキセン、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、スリンダク、トルメチン、アスピリン、サリチル酸、およびアンホテリシンBからなる群より選択される。

【0100】

ある実施の形態において、治療剤は、グルカン合成阻害剤である；およびグルカン合成阻害剤は、カスポファンギン、ミカファンギン、アニデュラファンギン (LY303366)、エコナゾール、テルコナゾール、フルコナゾール、ポリコナゾール、およびグリセオフルビンからなる群より選択される。

【0101】

ある実施の形態において、治療剤は、抗原虫薬である；および抗原虫薬は、メトロニダゾール、ツブラゾール (tubulazole)、チアベンダゾール、またはオキシフェンダゾールである。

【0102】

ある実施の形態において、治療剤は、抗ヒスタミンである；および抗ヒスタミンは、アステミゾール、レボカバスチン、セチリジン、またはシンナリジンである。

【0103】

ある実施の形態において、治療剤は、鬱血除去薬である；および鬱血除去薬は、プロソイドエフェドリンである。

【0104】

ある実施の形態において、治療剤は、抗精神病薬である；および抗精神病薬は、フルスピリレン、ペンフルリドール、リスペリドン、またはジプラシドンである。

【0105】

ある実施の形態において、治療剤は有糸分裂阻害剤である；および有糸分裂阻害剤は、エトポシド、コルヒチン、またはビンカアルカロイドである。

【0106】

ある実施の形態において、免疫応答は下方調節または抑制される。

【0107】

ある実施の形態において、免疫応答は、インターフェロン、インターロイキン、腫瘍壊死因子、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF)、マクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF)、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)、好中球活性化タンパク質 (NAP)、マクロファージ化学誘引物質および活性化因子 (MCAF)、RANTES、またはマクロファージ炎症性ペプチドの活性化を下方調節または抑制する。

【0108】

ある実施の形態において、本発明の方法はさらに、免疫抑制剤を同時にまたは順次に投与する工程を含む。

【0109】

10

20

30

40

50

本発明の別の態様は、対象中の癌を治療し、進行を遅らせ、鎮静化を延ばし、あるいは発生または重症度を低減する方法に関し、この方法は、投与を必要とする対象に、標的化成分に結合した - 1 , 6 - グルカンの任意の上記の組成物を治療効果のある量で投与する工程を含む。

【 0 1 1 0 】

ある実施の形態において、標的癌細胞、過形成病変、または新生物発生前病変への免疫応答が刺激される。

【 0 1 1 1 】

ある実施の形態において、免疫応答は、好中球食作用を増強し、細胞障害性溶解を刺激し、ROSの産生を誘発し、熱ショックタンパク質の発現を誘発し、または補体媒介溶解を増強する。

10

【 0 1 1 2 】

ある実施の形態において、本発明の方法はさらに、化学療法剤、細胞障害性薬物、抗悪性腫瘍薬、またはそれらの組合せを同時にまたは順次に投与する工程を含む。

【 0 1 1 3 】

ある実施の形態において、上記の細胞障害性薬物は、ErbBレセプター阻害剤、VEGFレセプター阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、プロテインキナーゼA阻害剤、抗血管新生薬、抗ホルモン薬、およびサイトカインからなる群より選択される。

【 0 1 1 4 】

ある実施の形態において、上記の化学療法剤は、シスプラチン、ドキシソルピシン、ゲムシタピン、ドセタキセル、パクリタキセル、およびブレオマイシンからなる群より選択される。

20

【 0 1 1 5 】

ある実施の形態において、上記の抗悪性腫瘍薬は、スピロプラチン (spiriplatin)、シスプラチン、カルボプラチン、メトトレキサート、フルオロウラシル、アドリアマイシン、マイトマイシン、アンサミトシン (ansamitocin)、ブレオマイシン、シトシンアラビノシド、アラビノシルアデニン、メルカプトポリリシン、ピンクリスチン、ブルスファン、クロラムブシル、メルファラン、PAM、L-PAM、フェニルアラニンマスタード、メルカプトプリン、ミトタン、塩酸プロカルバジンアクチノマイシンD、塩酸ダウノルピシン、塩酸ドキシソルピシン、パクリタキセルおよび他のタキサン、ラパマイシン、マニユマイシンA、TNP-470、プリカマイシン、ミトラマイシン、アミノグルテチミド、リン酸エストラムスチンナトリウム、フルタミド、酢酸ロイプロリド、酢酸メゲストロール、クエン酸タモキシフェン、テストラクトン、トリロスタン、アムサクリン (m-AMSA)、アスパラギナーゼ (L-アスパラギナーゼ) Erwiniaアスパラギナーゼ、インターフェロン - 2a、インターフェロン - 2b、テニポシド (VM-26)、硫酸ピンブラスチン (VLB)、硫酸ピンクリスチン、硫酸ブレオマイシン、ヒドロキシウレア、プロカルバジン、およびダカルバジンからなる群より選択される。

30

【 0 1 1 6 】

ある実施の形態において、本発明の方法はさらに、アジュバント、抗原、免疫調節化合物、またはそれらの組合せを同時にまたは順次に投与する工程を含む。

40

【 0 1 1 7 】

本発明の別の態様は、対象中の感染を治療し、進行を遅らせ、あるいは発生または重症度を低減する方法に関し、この方法は、投与を必要とする対象に、標的化成分に結合した - 1 , 6 - グルカンの任意の上記の組成物を治療効果のある量で投与する工程を含む。

【 0 1 1 8 】

ある実施の形態において、標的寄生生物、ウイルス、真菌、病原体、細菌、または感染因子への免疫応答が刺激される。

【 0 1 1 9 】

ある実施の形態において、上記の免疫応答は、好中球食作用を増強し、細胞障害性溶解

50

を刺激し、ROSの産生を誘発し、熱ショックタンパク質の発現を誘発し、または補体媒介溶解を増強する。

【0120】

ある実施の形態において、本発明の方法はさらに、抗生物質、抗ウイルス薬、抗感染薬、抗原虫薬、アジュバント、抗原、免疫調節化合物、またはそれらの組合せを同時にまたは順次に投与する工程を含む。

【0121】

本発明の別の態様は、対象中の炎症を治療し、進行を遅らせ、発生または重症度を低減する方法に関し、この方法は、投与を必要とする対象に、標的成分に結合した - 1, 6 - グルカンの任意の上記の組成物を治療効果のある量で投与する工程を含む。

10

【0122】

ある実施の形態において、炎症は、下方調節または抑制される標的炎症性病巣においてである。

【0123】

ある実施の形態において、本発明の方法はさらに、アジュバント、抗原、ペプチド、免疫調節化合物、抗炎症薬、またはそれらの組合せを同時にまたは順次に投与する工程を含む。

【0124】

ある実施の形態において、抗炎症薬は、ベタメタゾン、プレドニゾロン、ピロキシカム、アスピリン、フルルピプロフェン、および (+) - N - { 4 - [3 - (4 - フルオロフェノキシ)フェノキシ] - 2 - シクロペンテン - 1 - yl } - N - ヒドロキシウレアからなる群より選択される。

20

【0125】

本発明の別の態様は、対象中の自己免疫応答を治療し、進行を遅らせ、あるいは発生または重症度を低減する方法に関し、この方法は、投与を必要とする対象に、標的成分に結合した - 1, 6 - グルカンの任意の上記の組成物を治療効果のある量で投与する工程を含む。

【0126】

ある実施の形態において、標的移植組織、移植細胞、自己抗原、またはHIV感染に対する自己免疫応答は、下方調節または抑制される。

30

【0127】

ある実施の形態において、自己免疫応答は、インターロイキン、腫瘍壊死因子、またはインターフェロンの活性化を下方調節する。

【0128】

ある実施の形態において、本発明の方法はさらに、免疫抑制剤を同時にまたは順次に投与する工程を含む。

【0129】

本発明の別の態様は、標的成分に結合した精製された - 1, 6 - グルカンを含む組成物に関し、この組成物は、薬剤組成物、食物または食品、栄養補助食品、または化粧組成物である。

40

【0130】

ある実施の形態において、組成物は、非処理の - 1, 6 - グルカンに関して免疫応答を調節する能力が増加するよう処理された標的化成分に結合した - 1, 6 - グルカンを含む。

【0131】

ある実施の形態において、組成物に含まれるグルカンの少なくとも95%が、標的化成分に結合した - 1, 6 - グルカンである。

【0132】

本発明の別の態様は、標的化成分に結合した - 1, 6 - グルカンを含むミセルに関し、 - 1, 6 - グルカンは必要に応じてO - アセチル化される。

50

【 0 1 3 3 】

本発明の別の態様は、標的化成分および生分解性ポリマーに結合した - 1 , 6 - グルカンを含む組成物に関し、生分解性ポリマーは、分解して生物学的に活性のサリチル酸またはアルファ - ヒドロキシ酸成分を形成し、 - 1 , 6 - グルカンは必要に応じてアセチル化される。

【 0 1 3 4 】

本発明の別の態様は、標的化成分および生分解性ポリマーに結合した - 1 , 6 - グルカンの任意の上記の組成物に結合したマイクロスフェアを含む粒子に関する。

【 0 1 3 5 】

本発明の別の態様は、標的化成分および生分解性ポリマーに結合した - 1 , 6 - グルカンの任意の上記の組成物を含む医療装置に関する。

10

【 0 1 3 6 】

ある実施の形態において、表面の少なくとも一部は、標的化成分に結合された - 1 , 6 - グルカンを含む組成物で被覆される。

【 0 1 3 7 】

ある実施の形態において、装置は、カテーテル、ステント、弁、ペースメーカー、中心線、ベッサリー、管、シャント、栄養管、ドレーン、および整形外科ハードウェア装置からなる群より選択される。

【 0 1 3 8 】

ある実施の形態において、組成物は、標的化成分に結合したポリマーおよび - 1 , 6 - グルカンを含む被覆層を含む。

20

【 0 1 3 9 】

ある実施の形態において、組成物は、標的化成分に結合したポリマーおよび - 1 , 6 - グルカンを含む被覆層を含み、ポリマーは生分解性である。

【 0 1 4 0 】

本発明の別の態様は、任意の上記の医療装置を、それを必要とする対象の体内に移植または導入する工程を含む対象を治療する方法に関する。

【 0 1 4 1 】

本発明の別の態様は、以下を含む被覆された材料に関する：(a) 基材；および(b) 基材の表面の少なくとも一部と物理的に結合する標的化成分に結合した - 1 , 6 - グルカンを含む組成物であって、組成物は必要に応じてゲルまたは膜の形態である。

30

【 0 1 4 2 】

ある実施の形態において、組成物はポリマーである。

【 0 1 4 3 】

ある実施の形態において、組成物は生分解性ポリマーを含む。

【 0 1 4 4 】

ある実施の形態において、基材は少なくとも部分的に、金属、セラミック、またはポリマーから成る。

【 0 1 4 5 】

本発明の別の態様は、必要とする対象の身体を、上記の被覆された材料の任意の被覆された材料に接触させる工程を含む治療方法に関する。

40

【 0 1 4 6 】

ここに言及される全ての刊行物、特許および特許出願は、それぞれ個々の刊行物および特許が具体的におよび個々に特定により引用されると示されるかのように、ここに全体が特定により引用される。本明細書と引用文献との間に不一致がある場合、明細書が支配する。本明細書に数値範囲がある場合、端点は範囲内に含まれる。さらに、他に示されていなければまたは当該分野における通常の知識の内容および理解から他に明らかでなければ、範囲として示された数値は、記載された範囲内の任意の特定値または部分的な範囲を想定し、本発明の異なる実施の形態において、前後関係が明らかに他を決定するのでなければ、範囲の下限の単位の十分の一まで、必要に応じて端点のいずれかまたは両方を含むま

50

たは除外することが理解されるべきである。自然数である単位を元来有する数値に関してパーセンテージが記載される場合、任意の生じる端数は直近の自然数に切り上げられてもよい。

例えば、本願発明は以下の項目を提供する。

(項目1)

- 1, 6 - グルカンに応答して分泌された免疫グロブリン G (I g G) 抗体の量を検出する方法であって、前記方法は、以下の工程：

- 1, 6 - グルカンによる誘発前に、対象から第1の血液サンプルを獲得する工程；

- 1, 6 - グルカンによる誘発後に、対象から第2の血液サンプルを獲得する工程；

溶液中で読み取り可能なシグナルを生じるのに十分な時間を与え、前記 I g G 抗体の存在を定量化するまたは測定するアッセイにおいて I g G 抗体結合の溶液中のシグナルを検出する工程；

前記第1および第2の血液サンプルから I g G 抗体結合の前記シグナルを計算して I g G 抗体分泌の量を特定する工程であって、ここで前記シグナル間の差異は - 1, 6 - グルカンに
応答して産生された I g G 抗体の量を示す、工程；および

前記差異をポジティブおよびネガティブコントロールと比較する工程；

を含み、ここで閾値を超える前記差異は - 1, 6 - グルカンへの対象の応答性を特定する、方法。

(項目2)

前記抗体は免疫グロブリン G 全体またはその断片を含む、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記抗体は、I g G 1、I g G 2、I g G 3 および I g G 4 からなる群より選択されるアイソタイプを含む、項目1に記載の方法。

(項目4)

前記抗体は I g G 2 である、項目1に記載の方法。

(項目5)

前記対象はヒトである、項目1に記載の方法。

(項目6)

前記 - 1, 6 - グルカンは、地衣類、真菌または酵母菌から単離される、項目1に記載の方法。

(項目7)

前記 - 1, 6 - グルカンは、Umbilicariaceae から単離される、項目6に記載の方法。

(項目8)

前記 - 1, 6 - グルカンは、O - アセチル化された - 1, 6 - グルカンを含む、項目1に記載の方法。

(項目9)

前記 - 1, 6 - グルカンは、化学的に合成された、遺伝子操作された、または O - アセチル化された - 1, 6 - グルカンを含む、項目1に記載の方法。

(項目10)

前記 I g G 抗体の量は、酵素結合イムノアッセイ、ラジオイムノアッセイ、免疫沈降、蛍光イムノアッセイ、化学発光イムノアッセイ、免疫プロットアッセイ、ラテラルフローアッセイ、凝集アッセイ、または粒子に基づく (p a r t i c u l a t e - b a s e d)
アッセイにより特定される、項目1に記載の方法。

(項目11)

前記薬剤組成物はさらに、標的化成分に結合する - 1, 6 - グルカンを含む、項目1に記載の方法。

(項目12)

I g G レベルを測定するための診断キットであって、以下：

(i) - 1, 6 - グルカンを含む薬剤組成物；

(i i) 血液サンプル中で前記薬剤組成物に結合した I g G 抗体を検出するための試薬 ;

(i i i) 必要に応じて、前記薬剤組成物に対する陽性および陰性レスポナーに由来する一連の基準 ; および

(i v) 血液サンプル中の I g G 量を検出するための前記薬剤組成物の使用説明書を含む、キット。

(項目 1 3)

前記 - 1 , 6 - グルカンは溶液中に存在するかまたは凍結乾燥されている、項目 1 2 に記載のキット。

(項目 1 4)

前記 - 1 , 6 - グルカンは基材上に固定される、項目 1 2 に記載のキット。

(項目 1 5)

前記基材は、プラスチック、ガラス、ゲル、セルロイド、紙、磁性樹脂、ポリフッ化ビニリデン、ナイロン、ニトロセルロース、アガロース、ラテックスおよびポリスチレンからなる群より選択される材料を含む、項目 1 4 に記載のキット。

(項目 1 6)

前記基材は、E L I Z A プレート、計深棒、マイクロタイタープレート、ラジオイムノアッセイプレート、ビーズ、アガロースビーズ、プラスチックビーズ、ラテックスビーズ、免疫プロット膜、および免疫プロット紙を含む、項目 1 4 に記載のキット。

(項目 1 7)

前記試薬は検出可能なマーカーに結合体化される、項目 1 4 に記載のキット。

(項目 1 8)

前記検出可能なマーカーは、放射性ラベル、蛍光ラベル、化学発光ラベル、発色ラベル、リガンド、フルオレセイン、ラジオアイソトープ、ホスファターゼ、ビオチン、ビオチン関連化合物、アビジン、アビジン関連化合物、およびペルオキシダーゼからなる群より選択される、項目 1 7 に記載のキット。

(項目 1 9)

標的化成分に結合した - 1 , 6 - グルカンを含む組成物。

(項目 2 0)

前記グルカンは O - アセチル化される、項目 1 9 に記載の組成物。

(項目 2 1)

前記グルカンは、少なくとも 2 5 重量 % の O - アセチル化グルカンを含む、項目 2 0 に記載の組成物。

(項目 2 2)

前記グルカンは、地衣類、酵母菌、真菌から単離され、化学的に合成され、または遺伝子操作される、項目 1 9 に記載の組成物。

(項目 2 3)

前記グルカンは U m b i l i c a r i a c e a e から単離される、項目 2 2 に記載の組成物。

(項目 2 4)

前記標的化成分は、抗体、抗原、レセプターリガンド、エピトープ、多糖、ペプチド、およびそれらの任意の組合せからなる群より選択される、項目 1 9 に記載の組成物。

(項目 2 5)

前記標的化成分は、抗原であり ; 前記抗原は、糖タンパク質、ムコタンパク質、核酸、炭水化物、プロテオグリカン、脂質、ムチン分子、腫瘍関連抗原、およびそれらの任意の組合せからなる群より選択される、項目 2 4 に記載の組成物。

(項目 2 6)

前記抗原は腫瘍関連抗原である、項目 2 5 に記載の組成物。

(項目 2 7)

前記腫瘍関連抗原は、卵巣癌、黒色腫、膵癌、結腸直腸癌、パーキット白血病、B 細胞

10

20

30

40

50

リンパ腫、肺癌、白血病、乳癌、骨髄腫、大腸腺癌、胃癌、胚性癌腫、前立腺癌、および子宮内膜癌からなる群より選択される癌上に存在する、項目 26 に記載の組成物。

(項目 28)

前記癌細胞は、卵巣癌であり；そして前記腫瘍関連抗原は、CA125 または CD46 である、項目 27 に記載の組成物。

(項目 29)

前記癌細胞は黒色腫細胞であり；そして前記腫瘍関連抗原は、p97、gp75、HMW-MAA、ガングリオシドGD2、ガングリオシドGD3、MAGE、BAGE、Mart-1R24、ガングリオシドGM2、およびガングリオシドGM3 からなる群より選択される、項目 27 に記載の組成物。

10

(項目 30)

前記癌細胞は、膀胱癌であり；そして存在する前記腫瘍関連抗原はADMR または CRLR である、項目 27 に記載の組成物。

(項目 31)

前記癌細胞は、癌胎児性癌腫であり；そして前記腫瘍関連抗原はCEA である、項目 27 に記載の組成物。

(項目 32)

前記癌細胞は、結腸直腸癌であり；そして前記腫瘍関連抗原は、TAG-72、CO17-1A、G1CA19-9、CTA-1、LEA、VEP8、VEP9、My1、VIM-D5、D156-22、C4BP、およびDAF からなる群より選択される、項目 27 に記載の組成物。

20

(項目 33)

前記癌細胞は、パーキットリンパ腫であり；そして前記腫瘍関連抗原は、抗原-38.13 または CD19 である、項目 27 に記載の組成物。

(項目 34)

前記癌細胞は、ヒトB-リンパ腫であり；そして前記腫瘍関連抗原は、CD20 または CD33 である、項目 27 に記載の組成物。

(項目 35)

前記癌細胞は、ヒト肺癌であり；そして前記腫瘍関連抗原は、L6、L20、F3 または CD117 である、項目 27 に記載の組成物。

30

(項目 36)

前記癌細胞は、ヒト白血病T細胞であり；そして前記腫瘍関連抗原は、gp37、ネオ糖タンパク質、スフィンゴ脂質、またはAPO-1 である、項目 27 に記載の組成物。

(項目 37)

前記癌細胞は、乳癌細胞であり；そして前記腫瘍関連抗原は、EGFR、HER/neu、CR1、M18 または M39 である、項目 27 に記載の組成物。

(項目 38)

前記癌細胞は、骨髄腫であり；そして前記腫瘍関連抗原は、T5A7 または SSEA-1 である、項目 27 に記載の組成物。

(項目 39)

前記癌細胞は、大腸腺癌細胞であり；そして前記腫瘍関連抗原は、C14、CO-514、または NS-10 である、項目 27 に記載の組成物。

40

(項目 40)

前記癌細胞は、胃癌細胞であり；そして前記腫瘍関連抗原は、ムチン、AH6、または FHL-1 である、項目 27 に記載の組成物。

(項目 41)

前記癌細胞は、胚性癌腫細胞であり；そして前記腫瘍関連抗原は、Yハプテン、Ley、FC10.2、4.2、GD3、D1.1、OFA-1、GM2、OFA-2、GD2、および M1:22:25:8 からなる群から選択される、項目 27 に記載の組成物。

(項目 42)

50

前記癌細胞は、前立腺癌であり；そして前記腫瘍関連抗原は、CD55またはMCPである、項目27に記載の組成物。

(項目43)

前記癌細胞は、子宮内膜癌であり；そして前記腫瘍関連抗原は、CD35である、項目27に記載の組成物。

(項目44)

前記標的化成分は、エピトープであり；そして前記エピトープは、Tヘルパー細胞エピトープ(TH)、ケモカインエピトープ、好中球エピトープ、MHCクラスII分子、および食細胞エピトープからなる群より選択される、項目24に記載の組成物。

(項目45)

前記エピトープは、好中球エピトープであり；そして前記好中球エピトープは、L-セレクチン、2-インテグリン、補体レセプター1(CR-1)、崩壊促進因子(DAF)、C5aレセプター、細胞接着分子-1(ICAM-1)、およびICAM-3からなる群より選択される、項目44に記載の組成物。

(項目46)

前記エピトープは、食細胞エピトープであり；そして前記食細胞エピトープは、Fcレセプターである、項目44に記載の組成物。

(項目47)

前記エピトープは、ケモカインエピトープであり；そして前記ケモカインエピトープは、CD40、CD80、またはCD86である、項目44に記載の組成物。

(項目48)

前記エピトープは、MHCクラスII分子であり；そして前記MHCクラスII分子は、CD69、ADAM8、CD14、CD163、CD33、CD63、CD68、CD74、CHIT1、CHST10、CSF1R、DPP4、FABP4、FCGR1A、ICAM2、IL1R2、ITGA1、ITGA2、S100A8、およびTNFRSF8からなる群より選択される、項目44に記載の組成物。

(項目49)

前記THエピトープは、抗原提示細胞(APC)により取り上げられることができる、項目44に記載の組成物。

(項目50)

前記APCにより処理可能であり、それにより前記APCはMHCクラスII分子に結合した表面上でTHエピトープを示す、項目49に記載の組成物。

(項目51)

前記標的化成分は抗体であり；そして前記抗体は、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、二重特異性抗体(bispecific antibody)、二重特異性抗体(diabody)、三重特異性抗体、四重特異性抗体、および小型抗体(minibody)からなる群より選択される、項目24に記載の組成物。

(項目52)

前記抗体はモノクローナル抗体である、項目51に記載の組成物。

(項目53)

前記モノクローナル抗体は、アレムツズマブ(キャンパス)、ベバシズマブ(アバステン)、セツキシマブ(エルピタックス)、ゲムツズマブ(マイロターゲット)、イブリツモマブ(ゼヴァリン)、パニツムマブ(ベクチビックス)、リツキシマブ(リツキサン)、トシツモマブ(ベキサール)、トラスツズマブ(ハーセプチン)、呼吸器多核体ウイルス中のAおよびFタンパク質におけるパリビズマブ(シナジス)、および免疫グロブリンG2からなる群より選択される、項目52に記載の組成物。

(項目54)

前記モノクローナル抗体は、アレムツズマブ(キャンパス)であり；そして前記アレムツズマブ(キャンパス)は、膀胱癌細胞上に存在するCD52を標的にする、項目52に記載の組成物。

10

20

30

40

50

(項目55)

前記モノクローナル抗体は、ペバシズマブ(アバステン)であり；そして前記ペバシズマブ(アバステン)は、結腸直腸癌中に存在するVEGFを標的にする、項目52に記載の組成物。

(項目56)

前記モノクローナル抗体は、セツキシマブ(エルビタックス)であり；そして前記セツキシマブ(エルビタックス)は、頭頸部扁平上皮癌または乳癌上に存在するEGFRを標的にする、項目52に記載の組成物。

(項目57)

前記モノクローナル抗体は、ゲムツズマブ(マイロタグ)であり；そして前記ゲムツズマブ(マイロタグ)は、骨髄性白血病に存在するCD33を標的にする、項目52に記載の組成物。

10

(項目58)

前記モノクローナル抗体は、イブリツモマブ(ゼヴァリン)、パニツムマブ(ベクチピックス)、リツキシマブ(リツキサン)、またはトシツモマブ(ベキサール)であり；そして前記イブリツモマブ(ゼヴァリン)、パニツムマブ(ベクチピックス)、リツキシマブ(リツキサン)、またはトシツモマブ(ベキサール)は、B細胞リンパ腫上に存在するCD20を標的にする、項目52に記載の組成物。

(項目59)

前記モノクローナル抗体は、トラスツズマブ(ハーセプチン)であり；そして前記トラスツズマブ(ハーセプチン)は、乳癌上に存在するHER/neuを標的にする、項目52に記載の組成物。

20

(項目60)

前記モノクローナル抗体は、パリビズマブ(シナジス)であり；そして前記パリビズマブ(シナジス)は、呼吸器多核体ウイルス上に存在するAおよびFタンパク質を標的にする、項目52に記載の組成物。

(項目61)

前記モノクローナル抗体は、免疫グロブリンGであり；そして前記免疫グロブリンGは、真菌または細菌病原体上に存在する - 1, 6 - グルカン

30

(項目62)

前記抗体は、ポリクローナル抗体であり；そして前記ポリクローナルは、項目25~50のいずれか一項に記載の抗原またはエピトープに結合する、項目24に記載の組成物。

(項目63)

前記抗体は、IgG2に結合する抗原結合部位を少なくとも1つ有する、項目51に記載の組成物。

(項目64)

前記抗体は、項目25~50のいずれか一項に記載の抗原およびエピトープへの、第2、第3または第4の抗原結合部位を含む、項目63に記載の組成物。

(項目65)

アジュバント、抗原、免疫調節化合物、またはそれらの組合せを同時にまたは順次に投与することをさらに含む、項目19に記載の組成物。

40

(項目66)

項目19に記載の組成物；および
薬学的に許容できるキャリア、希釈剤、または賦形剤を含む、薬剤。

(項目67)

対象中で免疫応答を調節する方法であって、前記方法は、前記調節を必要とする対象に、項目19~65のいずれか一項に記載の組成物を治療効果のある量で投与する工程を含む、方法。

50

- (項目68)
標的癌細胞、感染因子、病原体、または感染部位への免疫応答が刺激される、項目67に記載の方法。
- (項目69)
前記免疫応答は熱ショックタンパク質発現を刺激または増強する、項目68に記載の方法。
- (項目70)
前記免疫応答は活性酸素種(ROS)の産生を誘発する、項目68に記載の方法。
- (項目71)
前記免疫応答は好中球食作用または細胞障害性溶解を増強または刺激する、項目68に記載の方法。 10
- (項目72)
前記免疫応答は補体媒介溶解を増強または刺激する、項目68に記載の方法。
- (項目73)
アジュバント、抗原、ペプチド、免疫刺激化合物、治療剤、またはそれらの組合せを同時にまたは順次に投与する工程をさらに含む、項目67に記載の方法。
- (項目74)
前記治療剤は、抗炎症薬、抗ウイルス薬、抗生物質、抗感染薬、グルカン合成阻害剤、抗原虫薬、抗ヒスタミン薬、鬱血除去薬、抗精神病薬、有糸分裂阻害剤、およびそれらの組合せからなる群より選択される、項目73に記載の方法。 20
- (項目75)
前記治療剤は、抗ウイルス薬であり；そして前記抗ウイルス薬は、アシクロビル、ネルフィナビル、またはピラゾール(virazole)である、項目74に記載の方法。
- (項目76)
前記治療剤は、抗生物質であり；そして前記抗生物質は、アンピリシン、ペニシリンG、ペニシリン、セファロスポリン、アミノグリコシド、マクロライド、カルバペネム、ペネム、単環性ベータ-ラクタム、ベータ-ラクタマーゼの阻害剤、テトラサイクリン、ポリペプチド抗生物質、クロラムフェニコール、フシジン酸、リンコマイシン、ノボビオシン(novobiocine)、スペクチノマイシン、ポリ-エセリック(etheric)イオノフォア、およびキノロンからなる群より選択される、項目74に記載の方法。 30
- (項目77)
前記治療剤は、抗感染薬であり；そして前記抗感染薬は、塩化ベンザルコニウム、クロルヘキシジン、ダブソン、クロラムフェニコール、ネオマイシン、セファクロール、セファドロキシル、セファレキシン、セフラジン、エリスロマイシン、クリンダマイシン、リンコマイシン、アモキシシリン、アンピシリン、バカンピシリン、カルベニシリン、ジクロキサシリン、シクラシリン、ジクロキサシリン(picloxacin)、ヘタシリン、メチシリン、ナフシリン、オキサシリン、ペニシリン、チカルシリン、リファンピン、テトラシリン、ジフルニサル、イブプロフェン、インドメタシン、メクロフェナメート、メフェナム酸、ナプロキセン、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、スリダク、トルメチン、アスピリン、サリチレート、およびアンホテリシンBからなる群より選択される、項目74に記載の方法。 40
- (項目78)
前記治療剤は、グルカン合成阻害剤であり；そして前記グルカン合成阻害剤は、カスポファンギン、ミカファンギン、アニデュラファンギン(LY303366)、エコナゾール、テルコナゾール、フルコナゾール、ポリコナゾール、およびグリセオフルビンからなる群より選択される、項目74に記載の方法。
- (項目79)
前記治療剤は、抗原虫薬であり；そして前記抗原虫薬は、メトロニダゾール、ツブラゾール(tubulazole)、チアベンダゾール、またはオキシフェンダゾールである、項目74に記載の方法。 50

(項目 8 0)

前記治療剤は、抗ヒスタミン薬であり；そして前記抗ヒスタミン薬は、アステミゾール、レボカバスタチン、セチリジン、またはシンナリジンである、項目 7 4 に記載の方法。

(項目 8 1)

前記治療剤は、鬱血除去薬であり；そして前記鬱血除去薬はブソイドエフェドリンである、項目 7 4 に記載の方法。

(項目 8 2)

前記治療剤は、抗精神病薬であり；そして前記抗精神病薬は、フルスピリレン、ペンフルリドール、リスペリドン、またはジプラシドンである、項目 7 4 に記載の方法。

(項目 8 3)

前記治療剤は、前記有糸分裂阻害剤であり；そして前記有糸分裂阻害剤は、エトポシド、コルヒチン、またはビンカアルカロイドである、項目 7 4 に記載の方法。

(項目 8 4)

前記免疫応答は下方調節または抑制される、項目 6 7 に記載の方法。

(項目 8 5)

前記免疫応答は、インターフェロン、インターロイキン、腫瘍壊死因子、顆粒球 - マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF)、マクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF)、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)、好中球活性化タンパク質 (NAP)、マクロファージ化学誘引物質および活性化因子 (MCAF)、RANTES、またはマクロファージ炎症性ペプチドの活性化を下方調節または抑制する、項目 8 4 に記載の方法

(項目 8 6)

免疫抑制剤を同時にまたは順次に投与する工程をさらに含む、項目 8 4 に記載の方法。

(項目 8 7)

対象中の癌を治療し、進行を遅らせ、鎮静化を延ばし、あるいは発生または重症度を低減する方法であって、癌を治療し、進行を遅らせ、鎮静化を延ばし、あるいは発生または重症度を低減する必要のある対象に、項目 1 9 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の組成物を治療効果のある量で投与する工程を含む、方法。

(項目 8 8)

標的癌細胞、過形成病変、または新生物発生前病変への免疫応答が刺激される、項目 8 7 に記載の方法。

(項目 8 9)

前記免疫応答は、好中球食作用を増強し、細胞障害性溶解を刺激し、ROSの産生を誘発し、熱ショックタンパク質の発現を誘発し、または補体媒介溶解を増強する、項目 8 8 に記載の方法。

(項目 9 0)

化学療法剤、細胞障害性薬物、抗悪性腫瘍薬、またはそれらの組合せを同時にまたは順次に投与する工程をさらに含む、項目 8 7 に記載の方法。

(項目 9 1)

前記細胞障害性薬物は、ErbBレセプター阻害剤、VEGFレセプター阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、プロテインキナーゼA阻害剤、抗血管新生薬、抗ホルモン薬、およびサイトカインからなる群より選択される、項目 9 0 に記載の方法。

(項目 9 2)

前記上記の化学療法剤は、シスプラチン、ドキシソルピシン、ゲムシタピン、ドセタキセル、パクリタキセル、およびブレオマイシンからなる群より選択される、項目 9 0 に記載の方法。

(項目 9 3)

前記抗悪性腫瘍薬は、スピロプラチン (spiriplatin)、シスプラチン、カルボプラチン、メトトレキサート、フルオロウラシル、アドリアマイシン、マイトマイシン、アンサミトシン (ansamitocin)、ブレオマイシン、シトシンアラビノシ

10

20

30

40

50

ド、アラビノシルアデニン、メルカプトポリリシン、ピンクリスチン、ブルスファン、クロラムブシル、メルファラン、PAM、L-PAM、フェニルアラニンマスタード、メルカプトプリン、ミトタン、塩酸プロカルバジン、アクチノマイシンD、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキシソルピシン、パクリタキセルおよび他のタキサン、ラパマイシン、マニユマイシンA、TNP-470、プリカマイシン、ミトラマイシン、アミノグルテチミド、リン酸エストラムスチンナトリウム、フルタミド、酢酸ロイプロリド、酢酸メゲストロール、クエン酸タモキシフェン、テストラクトン、トリロスタン、アムサクリン(m-AMSA)、アスパラギナーゼ(L-アスパラギナーゼ)Erwiniaアスパラギナーゼ、インターフェロン-2a、インターフェロン-2b、テニポシド(VM-26)、硫酸ビンブラスチン(VLB)、硫酸ピンクリスチン、硫酸プレオマイシン、ヒドロキシウレア、プロカルバジン、およびダカルバジンからなる群より選択される、項目90に記載の方法。

10

(項目94)

アジュバント、抗原、免疫調節化合物、またはそれらの組合せを同時にまたは順次に投与する工程をさらに含む、項目87に記載の方法。

(項目95)

対象中の感染を治療し、進行を遅らせ、あるいは発生または重症度を低減する方法であって、感染を治療し、進行を遅らせ、あるいは発生または重症度を低減する必要のある対象に、項目19~65のいずれか一項に記載の組成物を治療効果のある量で投与する工程を含む、方法。

20

(項目96)

標的寄生物、ウイルス、真菌、病原体、細菌、または感染因子への免疫応答が刺激される、項目95に記載の方法。

(項目97)

前記免疫応答は、好中球食作用を増強し、細胞障害性溶解を刺激し、ROSの産生を誘発し、熱ショックタンパク質の発現を誘発し、または補体媒介溶解を増強する、項目96に記載の方法。

(項目98)

抗生物質、抗ウイルス薬、抗感染薬、抗原虫薬、アジュバント、抗原、免疫調節化合物、またはそれらの組合せを同時にまたは順次に投与する工程をさらに含む、項目95に記載の方法。

30

(項目99)

対象中の炎症を治療し、進行を遅らせ、発生または重症度を低減する方法であって、炎症を治療し、進行を遅らせ、発生または重症度を低減する必要のある対象に、項目19~65のいずれか一項に記載の組成物を治療効果のある量で投与する工程を含む、方法。

(項目100)

前記炎症は、標的炎症性病巣において下方調節または抑制される、項目99に記載の方法。

(項目101)

アジュバント、抗原、ペプチド、免疫調節化合物、抗炎症薬、またはそれらの組合せを同時にまたは順次に投与する工程を含む、項目99に記載の方法。

40

(項目102)

前記抗炎症薬は、ベタメタゾン、プレドニゾロン、ピロキシカム、アスピリン、フルルビプロフェン、および(+)-N-{4-[3-(4-フルオロフェノキシ)フェノキシ]-2-シクロペンテン-1-イル}-N-ヒドロキシウレアからなる群より選択される、項目101に記載の方法。

(項目103)

対象中の自己免疫応答を治療し、進行を遅らせ、あるいは発生または重症度を低減する方法であって、自己免疫応答を治療し、進行を遅らせ、あるいは発生または重症度を低減する必要のある対象に、項目27~72のいずれか一項に記載の組成物を治療効果のある

50

量で投与する工程を含む、方法。

(項目104)

標的移植組織、移植細胞、自己抗原、またはHIV感染に対する前記自己免疫応答は、
下方調節または抑制される、項目103に記載の方法。

(項目105)

前記自己免疫応答は、インターロイキン、腫瘍壊死因子、またはインターフェロンの活
性化を下方調節する、項目104に記載の方法。

(項目106)

免疫抑制剤を同時にまたは順次に投与する工程をさらに含む、項目103に記載の方法
。

(項目107)

標的成分に結合した精製された - 1, 6 - グルカンを含む組成物であって、前記組成
物は、薬剤組成物、食物または食品、栄養補助食品、または化粧組成物である、組成物。

(項目108)

前記組成物は、未処理の - 1, 6 - グルカンに対して免疫応答を調節する能力が増加
するよう処理された標的化成分に結合した - 1, 6 - グルカンを含む、項目107に記
載の組成物。

(項目109)

前記組成物に含まれるグルカンの少なくとも95%が、標的化成分に結合した - 1,
6 - グルカンである、項目107に記載の組成物。

(項目110)

標的化成分に結合した - 1, 6 - グルカンを含むミセルであって、前記 - 1, 6 -
グルカンは必要に応じてO - アセチル化される、ミセル。

(項目111)

標的化成分および生分解性ポリマーに結合した - 1, 6 - グルカンを含む組成物であ
って、前記生分解性ポリマーは、分解して生物学的に活性のサリチレートまたはアルファ
- ヒドロキシ酸成分を形成し、前記 - 1, 6 - グルカンは必要に応じてアセチル化され
る、組成物。

(項目112)

項目111に記載の組成物に結合したミクロスフェアを含む、粒子。

(項目113)

項目111に記載の組成物を含む、医療装置。

(項目114)

前記表面の少なくとも一部は、標的化成分に結合された - 1, 6 - グルカンを含む組
成物で被覆される、項目113に記載の医療装置。

(項目115)

前記装置は、カテーテル、ステント、弁、ペースメーカー、中心線、ペッサリー、管、
シャント、栄養管、ドレーン、および整形外科ハードウェア装置からなる群より選択され
る、項目113に記載の医療装置。

(項目116)

前記組成物は、標的化成分に結合したポリマーおよび - 1, 6 - グルカンを含む被覆
層を含む、項目113に記載の医療装置。

(項目117)

前記組成物は、標的化成分に結合したポリマーおよび - 1, 6 - グルカンを含む被覆
層を含み、前記ポリマーは生分解性である、項目113に記載の医療装置。

(項目118)

対象を治療する方法であって、項目113に記載の医療装置を、前記治療を必要とする
対象の体内に移植または導入する工程を含む、方法。

(項目119)

以下：

10

20

30

40

50

(a) 基材 ; および

(b) 前記基材の表面の少なくとも一部と物理的に結合する標的化成分に結合した - 1 , 6 - グルカンを含む組成物であって、前記組成物は必要に応じてゲルまたは膜の形態である、組成物を含む、被覆された材料。

(項目 1 2 0)

前記組成物はポリマーである、項目 1 1 9 に記載の被覆された材料。

(項目 1 2 1)

前記組成物は生分解性ポリマーを含む、項目 1 1 9 に記載の被覆された材料。

(項目 1 2 2)

前記基材は少なくとも部分的に、金属、セラミック、またはポリマーから構成される、項目 1 1 9 に記載の被覆された材料。

(項目 1 2 3)

対象を治療する方法であって、前記治療を必要とする対象の身体を、項目 1 1 9 に記載の被覆された材料に接触させる工程を含む、方法。

【 0 1 4 7 】

説明の容易さおよび明瞭さのために、図面に示される要素は必ずしも一定の比率で記載されていないことが分かるであろう。例えば、要素のいくつかの寸法は明瞭さのために他の要素に関連して大きさに記載されているかもしれない。さらに、適切であると考えられる場合、対応するまたは類似の要素を示すために図面を通して参照番号は繰り返されてもよい。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 1 4 8 】

【 図 1 】 - 1 , 6 - グルカン被覆されたビーズ (A) の貪食および ROS 産物 (B) が補体 (C) の存在に関係なく抗体依存性であることを示す図

【 図 2 】 - 1 , 6 - グルカン抗体が正常な成人血清で蔓延していることを示す図

【 図 3 】 選択 I g G アイソタイプが - グルカンへの応答性に影響を与えることを示す図

【 図 4 】 - 1 , 6 - グルカン - ハーセプチン接合体が機能的であることを示す図

【 図 5 】 - 1 , 6 - グルカン - ハーセプチン接合体が、補体および好中球による癌細胞の死滅を媒介することを示す図

【 発明を実施するための形態 】

【 0 1 4 9 】

以下の詳細な説明において、本発明の完全な理解を提供するために多くの具体的詳細が示される。しかしながら、当業者であれば、これらの具体的詳細なしで本発明を実施し得ることが理解されるであろう。他の例において、本発明があいまいにならないように、既知の方法、手段、および成分は詳細に記載されていない。

【 0 1 5 0 】

グルカンは、今日まで全ての研究された種類の地衣化真菌で見られる多糖である。部分的な O - アセチル化 *pustulans* は、Umbilicariaceae の代表例であり、U. *pustulata* および U. *hirsute*、U. *sngulata*、U. *caroliniana*、および U. *polyphylla* のような Umbilicaria のいくつかの種類について記載されてきた。

【 0 1 5 1 】

- 1 , 6 - グルカンへの反応性は、本発明者により、抗体依存性であることが発見され、この反応の強さは、特定の免疫グロブリン G (I g G) アイソタイプ発現を有する対象と関連することが発見された。そのような発現は、したがって、グルカンに基づくワクチンまたはアジュバントへの対象の反応性の予測に有用であり、そのような活性は免疫応答の調節に有用かもしれない。

【 0 1 5 2 】

ある実施の形態において、本発明は、グルカンに基づくワクチンまたはアジュバントへの対象の反応性を特定する診断方法を提供し、この方法は、以下を含む：

10

20

30

40

50

グルカンにさらされた対象中の相対的な免疫グロブリン G (I g G) 1、2、3 および 4 アイソタイプタイターを評価する工程；および

高 I g G 1 または I g G 2 または I g G 3、あるいはそれらの組合せ、対 I g G 4 の存在をグルカンに基づくワクチンまたはアジュバントへの反応性と関連付ける工程。

【 0 1 5 3 】

いくつかの実施の形態において、そのような方法は、対象の任意の生物液体または対象から単離されるサンプルで行ってもよい。いくつかの実施の形態において、そのような方法は、対象から単離される血清または血漿で行われる。

【 0 1 5 4 】

I g G アイソタイプタイターを評価するために当該技術で既知の多くの方法があることが評価されるべきであり、例えば、修正された E L I Z A アッセイを行って、グルカンまたはその断片を担体に吸収させ、その後対象からの液体またはサンプルと共にインキュベートし、グルカンに誘発される抗体アイソタイプを、酵素ラベルした抗 I g G サブクラス特異的二次抗体でプローブすることにより特定してもよい。市販の、オクタロニー（二重拡散）アッセイのような他のアッセイ、または他のシングル・ステップ同定法を使用してもよい。

【 0 1 5 5 】

ある実施の形態において、本発明の方法は、所定のサンプル中の I g G アイソタイプ発現の相対差を明確に評価し、I g G 4 に対する I g G 1、I g G 2 または I g G 3 の相対的な増加がグルカンに基づくワクチンまたはアジュバントへの反応性の指標として作用する。

【 0 1 5 6 】

ある実施の形態において、本発明の方法は、相対的な I g G アイソタイプタイターを評価する前に、対象中の細胞をグルカンに基づくワクチンまたはアジュバントと接触させる工程を含み、ある実施の形態においては O - アセチル化グルカンが含まれ、別の実施の形態においては地衣類または真菌から単離または由来するグルカンが含まれ、真菌は必要に応じて酵母であり、ある実施の形態においては Umbilicariaceae から単離または由来する。

【 0 1 5 7 】

いくつかの実施の形態において、本発明の方法は、精製された 1 - 6 - グルカンを含む組成物を使用し、この組成物は、本発明の様々な実施の形態において、薬剤組成物、食物または食品、栄養補助食品、または化粧組成物である。この組成物は、いくつかの実施の形態において、pustulan または真菌細胞壁の調製品のような組成物と区別される。本発明のある実施の形態において、重量で組成物中に含まれるグルカンの少なくとも 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、98 %、または 99 % が 1 - 6 グルカンである。ある実施の形態において、組成物に含まれるグルカンの 20 % から 50 % までが 1 - 6 グルカンである。ある実施の形態において、組成物に含まれるグルカンの 50 % から 100 % までが 1 - 6 グルカンである。本発明の任意の組成物または方法のある実施の形態において、グルカンは、重量で約 15 % から約 30 % までの 1 - 6 グルカンを含む。本発明の任意の組成物または方法の別の実施の形態において、グルカンは、重量で約 10 % から約 35 % までの 1 - 6 グルカンを含み、あるいは別の実施の形態において、重量で約 20 % から約 50 % までの 1 - 6 グルカンを含み、あるいは別の実施の形態において、重量で約 25 % から約 60 % までの 1 - 6 グルカンを含み、あるいは別の実施の形態において、重量で約 35 % から約 80 % までの 1 - 6 グルカンを含み、あるいは別の実施の形態において、重量で約 18 % から約 35 % までの 1 - 6 グルカンを含み、あるいは別の実施の形態において、重量で約 15 % から約 75 % までの 1 - 6 グルカンを含む。ある実施の形態において、グルカンは、オリゴマーまたはポリマーの混合物であり、1 - 6 - グルカンは、それらのオリゴマーまたはポリマーの重量で約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、98 %、または 99 % よりも多い。本発明のある実施の形態に

10

20

30

40

50

において、「重量」は「乾燥重量」を称する。他の実施の形態において、「重量」は総重量を称する。本発明のある実施の形態において、1-6グルカンが処理される。そのような処理は、例えば、脱アセチル化、1-6グルカン以外のグルカンを消化する酵素による処理、1-6グルカンを消化する酵素による制限消化、特定の分子量範囲の選択等を含んでもよい。ある実施の形態において、処理は、他のグルカン、例えば1-3グルカン、1-3グルカン等からの分離を含む。ある実施の形態において、処理は、1-3グルカンから1-6グルカン側鎖を除去する工程、および1-6グルカン側鎖を必要に応じて分離する工程を含む。ある実施の形態において、組成物は処理された1-6グルカンを含み、処理された1-6グルカンは、未処理グルカンに関してまたは未処理1-6グルカンに関して免疫応答を所望に調節する能力が増強されたことを示す。

10

【0158】

本発明は、ある実施の形態において、O-アセチル化基を多く含む1-6グルカンを使用する。ある実施の形態において、本発明の方法による使用のための任意の製剤において、グルカンは重量で少なくとも25%のO-アセチル化グルカンを含む。ある実施の形態において、本発明の方法による使用のための任意の製剤において、グルカンは重量で約15%から約30%までのO-アセチル化グルカンを含む。別の実施の形態において、本発明の方法による使用のための任意の製剤において、グルカンは重量で約10%から約35%までのO-アセチル化グルカンを含み、または別の実施の形態において、グルカンは重量で約20%から約50%までのO-アセチル化グルカンを含み、または別の実施の形態において、グルカンは重量で約25%から約60%までのO-アセチル化グルカンを含み、または別の実施の形態において、グルカンは重量で約35%から約80%までのO-アセチル化グルカンを含み、または別の実施の形態において、グルカンは重量で約18%から約35%までのO-アセチル化グルカンを含み、または別の実施の形態において、グルカンは重量で約15%から約75%までのO-アセチル化グルカンを含む。他の実施の形態において、グルカンは、重量で約75%から100%までのO-アセチル化グルカン、例えば重量で75%から90%まで、または90%から100%までのO-アセチル化グルカンを含む。ある実施の形態において、本発明の方法による使用のための任意の製剤において、グルカンは、O-アセチル化グルコース単位の上記のパーセンテージ（本発明の様々な実施の形態における重量または数による）を概ね含み、これは、1-6グルカンの重量で少なくとも90%を5以下のグルコース単位を含むオリゴ糖に消化するのに十分な時間1-6エンドグルカナーゼで天然発生1-6グルカン（例えばここに記載されるpustulanまたは任意の他の1-6グルカン）を消化すること、およびその後、(i)組成物から5以下のグルコース残基を含むオリゴ糖を除去する、または(ii)5kDより大きい、またはいくつかの実施の形態において10、20、30、50または100kDaより大きい分子量を有する生じた組成物の一部を単離する、ことにより生じる。

20

30

【0159】

いくつかの実施の形態において、「O-アセチル化残基を多く含む」という用語は、天然発生のグルカン分子と比較して、グルカン分子内の個々のグルコース単位中でO-アセチル化部位の増強された%、グルカン分子内のO-アセチル化グルコース単位の増強された%、またはそれらの組合せを称する。ある実施の形態において、O-アセチル化グルカンについて特定の重量パーセントだけ多く含んでいるグルカン製剤への言及は、グルカン分子と比較して、グルカン分子内の個々のグルコース単位中のO-アセチル化部位の増強された%、グルカン分子内のO-アセチル化グルコース単位の増強された%、またはそれらの組合せを称する。

40

【0160】

異なる供給源から由来するグルカンは、個々のグルコース単位、グルカン分子内のO-アセチル化グルコース単位、またはそれらの組合せ中のO-アセチル化部位に関して様々な量のO-アセチル化を含んでもよい。本発明のこの態様によれば、「O-アセチル化グルカンを多く含む」という用語は、いくつかの実施の形態において、グルカンが由来する参照供給源との間で、ここに記載されるように増強されたO-アセチル化を称し、任意の

50

グルカン供給源と比較して全体的な増強を示さないかもしれない。

【0161】

ある実施の形態において、「O - アセチル化グルカンを多く含む」という用語は、少なくとも1つのグルコース単位でO - アセチル化されたグルカン鎖の重量で少なくとも25%含むこと、または組成物中のグルカンに存在するグルコース単位の少なくとも25%がO - アセチル化されること、またはそれらの組合せを称する。いくつかの実施の形態において、ベータグルカン鎖の少なくとも1%、または別の実施の形態において少なくとも5%においてグルコース単位の少なくとも25%が、O - アセチル化される。他の実施の形態において、ベータグルカン鎖の少なくとも5%においてグルコース単位の25%から35%、25%から50%、25%から75%、15%から45%、20%から60%、35%から80%、またはその他がO - アセチル化等される。他の実施の形態において、ベータグルカン鎖の少なくとも10%において、または別の実施の形態において、ベータグルカン鎖の少なくとも15%において、または別の実施の形態において、ベータグルカン鎖の少なくとも20%において、グルコース単位の25%から35%、25%から50%、25%から75%、15%から45%、20%から60%、35%から80%またはその他がO - アセチル化される。

10

【0162】

ある実施の形態において、グルカンは地衣類から、ある実施の形態においてUmbilicariaceae属から単離されるまたは由来する。ある実施の形態において、グルカンは真菌から単離される。ある実施の形態において、グルカンは酵母から単離され、または別の実施の形態において、グルカンは化学的に合成またはアセチル化される。別の実施の形態において、グルカンは固体担体に結合される。

20

【0163】

グルカンは、特に真菌細胞壁で見られるグルコース含有多糖である。 - グルカンは、グルコースサブユニット間に1つ以上の - 結合を含み、 - グルカンは、グルコースサブユニット間に1つ以上の - 結合を含む。

【0164】

- 1, 6 - グルカンは、真菌中にしばしば発生するが、どちらかと言えば真菌の外側である。本発明により使用されるグルカンは、 - 1, 6 - グルカンを含む。いくつかの実施の形態において、 - グルカンは、U. pustulataおよびU. hirsute、U. sngulata、U. caroliniana、およびU. polyphyllaのようなUmbilicariaに由来する。

30

【0165】

いくつかの実施の形態において、 - グルカンは、C. albicansのようなCandidaに由来する。 - グルカンが使用されてもよい他の生物は、Coccidioides immitis、Trichopyton verrucosum、Blastomyces dermatidis、Cryptococcus neoformans、Histoplasma capsulatum、Saccharomyces cerevisiae、Paracoccidioides brasiliensis、およびPythium insidiosumを含む。いくつかの実施の形態において、 - グルカンは、当該技術において知られるように化学的にまたは酵素的に合成され、または他の実施の形態において、 - グルカンは、同じものを生成し、例えば分子のO - アセチル化を増加するように化学的にまたは酵素的に変化された任意の種類に由来する。

40

【0166】

いくつかの実施の形態において、 - グルカンは、真菌グルカンである。「真菌」グルカンは、通常は真菌から得られるが、特定のグルカン構造が真菌および非真菌（例えば細菌、下等植物または藻）に見られる場合には非真菌生物を代替りの供給源として使用してもよい。

【0167】

全長天然 - グルカンは不溶性であり、メガダルトン範囲の分子量を有する。いくつかの実施の形態において、本発明は、可溶性 - 1, 6 - グルカンを提供する。いくつかの実施の形態において、本発明は、可溶性O - アセチル化 - 1, 6 - グルカンを提供する。可溶化は、いくつかの実施の形態において、長い不溶性グルカンを断片化することによ

50

り達成してもよい。これは、例えば、加水分解により、またはいくつかの実施の形態においてグルカナーゼによる消化により（例えば - 1, 3 グルカナーゼによるまたは - 1, 3 グルカナーゼによる制限消化により）行ってもよい。他の実施の形態において、グルカンは化学的に、例えばいくつかの実施の形態において、単糖構築ブロックを結合することにより、調製できる。そのようなグルカンの O - アセチル化は、当該技術において知られる方法により容易に行うことができる。そのような方法は、当該技術において知られるような化学的および/または酵素的アセチル化を含んでもよい。

【0168】

真菌 - グルカンの様々の供給源が存在する。例えば、純粋な - グルカンが市販されており、例えば pustulan (Calbiochem) は Umbilicaria papullosa から精製される - 1, 6 - グルカンである。 - グルカンは、例えば Tokunaka et al. [(1999) Carbohydr Res 316:161-172] に記載されるように、様々の方法で真菌細胞壁から精製でき、その産物は、当該技術において知られる方法により、 - 1, 6 - グルカン成分、または O - アセチル化 - 1, 6 - グルカン成分を多く含んでもよい。

【0169】

当業者は、 - 1, 6 - グルカン成分および/または O - アセチル化 - 1, 6 - グルカンを多く含むように適切な方法を同定または選択できるであろう。ある実施の形態において、ベータ - グルカンの O - アセチル化は、化学的に行われる。例えば、多糖が SpeedVac 遠心分離で乾燥され、1.5 mL の無水酢酸 (Mallinckrodt) 中に再懸濁される。再懸濁の後、4 - ジメチルアミノピリジン (Avocado Research Chemist, Ltd) の少数の結晶を、触媒として加える。5、20 または 120 分間室温で反応を起こさせ、2 倍量の水で停止する。その後、サンプルを水に対して一晩透析する。この処理は、当業者に明らかないように、変化またはスケールアップできることが理解されるであろう。他の実施の形態において、O - アセチル化 - 1, 6 - グルカンを分離する方法は、様々の順番で行うことのできる以下の工程の 1 つ以上を含む：(a) 任意の疎水性マトリクスへの結合のような、高次疎水性に基づく分離；(b) O - アセチル化 - 1, 6 - グルカンが消化に耐性である、適切なエンド - またはエキソ - グルカナーゼによる消化に基づく分離；(c) - 1, 6 - グルカンまたはその上の O - アセチル基に結合する抗体または他の成分を使用する親和性分離；(d) 分子量に基づく分離。ある実施の形態において、 - 1, 6 - グルカンは、アセチル化されていないおよび/または軽くアセチル化された - 1, 6 - グルカンを消化する酵素により消化される。生じた物質は、サイズまたは分子量に基づいて分離され、強くアセチル化されたグルカンを含むタンパク質が単離される。いくつかの実施の形態において、 - 1, 6 - グルカン製剤が得られ、消化され、O - アセチル化オリゴ糖が分離される、または別の実施の形態において、単離され、新しい組成物の調製に使用される。そのような組成物は、本発明の O - アセチル化残基を多く含む - 1, 6 - グルカン製剤の実施の形態を示す。

【0170】

O - アセチル化 - 1, 6 - グルカンを多く含む製剤を調製する任意の方法の産物は、本発明の方法およびキットでの使用に適切であると考えられることが理解される。

【0171】

いくつかの実施の形態において、本発明のキットで使用するためのおよび/または本発明の方法によるグルカンは、天然のグルカン製剤に存在しない構造変異を含んでもよい。そのような変異は、ここに記載されるように O - アセチル化を含んでもよい。他の実施の形態において、そのような変異は、当業者に知られるように、メチル化、アルキル化、アルコキシ化、硫酸化、リン酸化、脂質結合または他の変異を含んでもよい。いくつかの実施の形態において、変異は、蟻酸、琥珀酸、クエン酸、または当該技術において知られる他の酸による変異（例えばエステル化）を含む。

【0172】

いくつかの実施の形態において、任意のまたは全ての遊離ヒドロキシル基への脂質結合は、例えば以下に記載されるように、当該技術において知られる多くの手段により達成し

10

20

30

40

50

てもよい : Drouillat B, et al., Pharm Sci. 1998 Jan;87(1):25-30, B. N. A. Mbadugh a, et al., Org.Lett., 5(22), 4041-4044, 2003.

【 0 1 7 3 】

いくつかの実施の形態において、メチル化は、例えば以下に記載されるように、当該技術において知られる多くの手段により達成および確認してもよい : Mischnick et al. 1994 Carbohydr.Res., 264, 293-304; Bowie et al. 1984, Carbohydr. Ref., 125, 301-307; Sherman and Gray 1992, Carbohydr. Res., 231, 221-235; Stankowski and Zeller 1992, Carbohydr.Res., 234, 337-341; Harris, P.J., et al. (1984) Carbohydr. Res. 127, 59-73; Carpita, N.C. & Shea, E.M. (1989) Linkage structure of carbohydrates by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) of partially methylated alditol acetates; In Analysis of Carbohydrates by GLC and MS (Biermann, C.J. & McGinnis, G.D., eds), pp. 157-216. CRC Press, Boca Raton, FL.

10

【 0 1 7 4 】

いくつかの実施の形態において、メチル化は、さらに生成される TMS エーテル、アセテートまたは他のエステル、結合した MS、または単糖への消化、脱 O - メチル化および例えば以下に記載される誘導体化および GLC / MS による分析によって確かめることができる : Pazur 1986, Carbohydrate Analysis - A Practical Approach, IRL Press, Oxford, pp. 55-96; Montreuil et al. 1986, Glycoproteins. In M.F. Chaplin and J.F. Kennedy, (eds.), Carbohydrate Analysis - a Practical Approach, IRL Press, Oxford, pp. 143-204; Sellers et al. 1990, Carbohydr. Res., 207, C1-C5; O'Neill et al. 1990, Pectic polysaccharides of primary cell walls. In P.M. Dey (ed.), Methods in Plant Biochemistry, Volume 2, Carbohydrates, Academic Press, London, pp. 415-441; Stephen et al. 1990, Methods in Plant Biochemistry, Volume 2, Carbohydrates, Academic Press, London, pp. 483-522; or Churms 1991, CRC Handbook of Chromatography. Carbohydrates, Volume II, CRC Press, Boca Raton, Florida, USA).

20

【 0 1 7 5 】

いくつかの実施の形態において、必要に応じて他の変異の導入を含む、リン酸化、および得られた産物の確認は、当該技術において当業者によく知られる手段により行ってもよく、例えば以下を参照のこと : Brown, D.H., Biochem Biophys. Acta, 7, 487 (1951); Roseman, S., and Daffner, I., Anal. Chem., 28, 1743 (1956); Kornberg, A., and Horrocker, B. L., in Methods in enzymology, Vol. 1, Academic Press, New York, 1955, p. 323; United States Patent Number 4,818,752.

30

【 0 1 7 6 】

いくつかの実施の形態において、グルカンの硫酸化および得られた産物の確認は、例えば以下に記載されるように、当該技術においてよく知られる任意の手段により行ってもよい : Alban, S., and Franz, G. (2001), Biomacromolecules 2, 354-361; Alban, et al. (1992) Arzneimittelforschung 42, 1005-1008; or Alban, S., et al. (2001). Carbohydr. Polym. 47, 267-276.

【 0 1 7 7 】

本発明により、 α -1, 6 - グルカンを含むミセルの使用も提供される。ある実施の形態において、ミセルは、脂質コロイド中に分散し得る、 α -1, 6 - グルカンを含む界面活性剤分子から成る複合体を含む。ある実施の形態において、界面活性剤分子は両親媒性である、すなわち、疎水基 (「尾部」) および親水基 (「頭部」) の両方を含む。ある実施の形態において、親水成分は、必要に応じてここに記載される任意の 1 つ以上の方法により変異された、 α -1, 6 - グルカンを含む。ある実施の形態において、水溶液中のミセルは、周囲の溶媒と接触する親水性「頭部」領域により凝集体を形成し、ミセルの中心に疎水性尾部領域を隔離する。ミセルは、球形およびおおよそ丸い形状でもよいが、ある実施の形態において、ミセルは楕円、円柱、または二重層である。いくつかの実施の形態において、ミセルは、例えば米国出願公開第 2002/0035217 号に記載されるような高分子ミセルである。いくつかの実施の形態において、ミセルは、例えば疎水性分子の

40

50

ような活性剤を被包する。例示的な活性剤は、抗菌、抗ウイルス、抗真菌、抗寄生虫薬；癌の治療のための化学療法剤；サイトカイン、抗原等のような抗感染薬を含む。

【0178】

本発明はさらに、脂質を結合することにより変異された α -1, 6-グルカンを提供し、いくつかの実施の形態において変異により脂質が結合した α -1, 6-グルカンを含むミセルが生じる。脂質は直鎖または分枝の、必要に応じて置換された、炭化水素でもよい。いくつかの実施の形態において、脂質は脂肪酸を含む。いくつかの実施の形態において、脂質、例えば脂肪酸は、4から26まで、または4から40までの炭素原子を含む。

【0179】

また、本発明により、酵母グルカンを含むまたはそれから実質的に成る粒子に共有または非共有結合した α -1, 6-グルカンを含む粒子の使用またはそれを含むキットが提供される。また、酵母グルカンの官能基と反応して共有結合を形成できる反応成分を含む α -1, 6-グルカンが提供される。酵母グルカンは、 α -1, 6-グルカン、 α -1, 3-グルカン、他のグルカン、またはそれらの組合せを含んでもよい。

【0180】

別の実施の形態において、本発明は、グルカンに基づくワクチンまたはアジュバントへの対象の反応性を特定する診断キットを提供し、このキットは以下を含む：

ワクチンまたはアジュバント中のグルカンに対応または相同するグルカン；

対象サンプル中の相対的な免疫グロブリンG (IgG) 1、2、3および4アイソタイプタイターを特定する試薬；および

必要に応じて、グルカンに基づくワクチンまたはアジュバントへの陽性または陰性レスポンスに由来する一連の標準。

【0181】

本発明のこの態様によれば、およびある実施の形態において、グルカンは担体に結合され、ある実施の形態において担体はマイクロタイタープレートであり、別の実施の形態においてビーズである。ある実施の形態において、試薬は検出を半定量的にする検出可能なマーカを含む。

【0182】

いくつかの実施の形態において、対象は周囲のグルカンにさらされ、診断は特定のグルカンに基づくワクチンへの対象の反応性を特定するためである。この態様によれば、キットは、反応性が特定されるワクチン中のグルカンに対応するまたはその断片である、あるいは高度に類似するグルカンを含むであろう。

【0183】

この態様によれば、およびある実施の形態において、「相同」なる用語は、ここに記載されるようにグルカンに関する場合、対応するグルカン参照分子と比較して候補分子中の構造的同一性または組成または含有量に関する同一性のパーセンテージを示す。

【0184】

ある実施の形態において、「相同」、「相同物」または「相同の」なる用語は、どの場合も、言及される分子が、参照分子と少なくとも70%の一致を示すことを意味する。別の実施の形態において、グルカン分子は、参照分子と少なくとも72%の一致を示す。別の実施の形態において、グルカン分子は、参照分子と少なくとも75%の一致を示す。別の実施の形態において、グルカン分子は、参照分子と少なくとも77%の一致を示す。別の実施の形態において、グルカン分子は、参照分子と少なくとも80%の一致を示す。別の実施の形態において、グルカン分子は、参照分子と少なくとも82%の一致を示す。別の実施の形態において、グルカン分子は、参照分子と少なくとも85%の一致を示す。別の実施の形態において、グルカン分子は、参照分子と少なくとも87%の一致を示す。別の実施の形態において、グルカン分子は、参照分子と少なくとも90%の一致を示す。別の実施の形態において、グルカン分子は、参照分子と少なくとも92%の一致を示す。別の実施の形態において、グルカン分子は、参照分子と少なくとも95%の一致を示す。別の実施の形態において、グルカン分子は、参照分子と少なくとも95-100%の一致を

10

20

30

40

50

示す。

【0185】

参照分子への一致に関し、そのような一致は、構造的同一性または化学含有量に関する組成的同一性を称してもよい。いくつかの実施の形態において、同様に調製されたグルカンが本発明のキットで使用され、これらはグルカンに基づくアジュバントまたはワクチンで使用されるものと比較できるが、キット中で使用されるグルカンは、グルカンに基づくワクチンまたはアジュバントのための調製処理を含む全ての処理工程を受けていないかもしれない。

【0186】

ある実施の形態において、相同性は、免疫プロット分析を含む当該技術においてよく記載される方法により、または既成の方法により入手できる多くのソフトウェアパッケージを使用するコンピュータアルゴリズム分析により、特定してもよい。

10

【0187】

また、本発明により、 $-1, 6$ -グルカンおよび生分解性ポリマーを含む組成物を含むキットおよびそのような組成物使用が提供される。いくつかの実施の形態において、生分解性ポリマーは、生物活性サブユニットを含む。「生分解性」なる用語は、いくつかの実施の形態において、それが見られる細胞または対象の生物環境において、分解される、すなわちより小さい断片に破壊される物質を称する。ある実施の形態において、生分解は、例えば酵素的または非酵素的加水分解、消化等による、ポリマーの成分サブユニットへの分解を含む。ある実施の形態において、生分解は、ポリマー骨格中の結合（共有またはその他）の開裂を含んでもよい。別の実施の形態において、生分解は、側鎖の内部の結合（共有またはその他）または側鎖をポリマー骨格に連結する結合の開裂を含んでもよい。いくつかの実施の形態において、分解産物は、対象により代謝可能である。いくつかの実施の形態において、分解産物は、より大きい生体分子の合成のために対象により利用可能である。いくつかの実施の形態において、分解産物は、対象により排泄されるまたはそうでなければ排除される。いくつかの実施の形態において、ポリマーおよび/またはその消化産物は、実質的に無毒性であり、本発明に合わせた量で対象の体内に投与または他の方法で導入される場合に許容できない炎症または免疫応答を生じないという点で、生物適合性である。

20

【0188】

「生物活性薬」という用語は、いくつかの実施の形態において、有効量で動物（例えばヒトのような哺乳類）に投与されると治療的に所望の効果を提供する治療薬を含み、全ての対象がこの薬から恩恵を受けるものではないことが理解される。いくつかの実施の形態において、ポリマーはポリ無水物であり、必要に応じて生物活性サリチル酸およびアルファ-ヒドロキシ酸を含む。ポリマーの分解は、生物活性サリチル酸および/またはアルファ-ヒドロキシ酸を遊離する。いくつかの実施の形態において、 $-1, 6$ -グルカンは、生分解性ポリマーに共有または非共有結合する。それらを生成するための適切なポリマーおよび方法は、例えば、米国特許公開第2003/0035787号および同第2005/0053577号の各明細書に記載される。ある実施の形態において、ポリマーは、10から1000まで、または50から500まで、または約100のモノマーを含む。ある実施の形態において、ポリマーはポリアスピリン（登録商標）である。内部で $-1, 6$ -グルカンがポリマーに共有結合する化合物を形成する方法は、当業者に明らかであろう。 $-1, 6$ -グルカンは、重合の前にモノマーに共有結合できる、または重合の後にポリマーの官能基に結合できる。いくつかの実施の形態において、 $-1, 6$ -グルカンは、結合基により共有結合される。例示的な結合基は、米国特許出願公開第2005/0053577号明細書に記載され、他は当業者に明らかであろう。

30

40

【0189】

いくつかの実施の形態において、本発明のキットは、 $-1, 6$ -グルカンおよび生分解性ポリマーを含む粒子を含み、本発明の方法はこの粒子を使用する。いくつかの実施の形態において、粒子は、 $-1, 6$ -グルカンで被覆されるまたは含浸される。いくつか

50

の実施の形態において、 α -1,6-グルカン、ポリマーに共有結合される。いくつかの実施の形態において、組成物は、移植またはここに他で記載される他の医療または手術装置を被覆する。

【0190】

さらに、 α -1,6-グルカンおよび生物活性サリチル酸またはアルファ-ヒドロキシ酸を対象に投与する方法が提供され、この方法は、 α -1,6-グルカン、および生物活性サリチル酸および/またはアルファ-ヒドロキシ酸を含む生分解性ポリマーを含む組成物を、対象に投与する工程、または、ポリマーおよび生物活性サリチル酸および/またはアルファ-ヒドロキシ酸を含む装置を、対象中に移植または導入する工程を含む。

【0191】

いくつかの実施の形態において、本発明は、100kDa未満（例えば、80、70、60、50、40、30、25、20または15kDa未満）の分子量を有する、低分子量グルカンを含むキットおよびそれを使用する方法を提供する。いくつかの実施の形態において、本発明は、例えば85以下（例えば85、84、83、82、81、80、79、78、77、76、75、74、73、72、71、70、69、68、67、66、65、64、63、62、61、60、59、58、57、56、55、54、53、52、51、50、49、48、47、46、45、44、43、42、41、40、39、38、37、36、35、34、33、32、31、30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4）グルコース単糖単位を含む多糖を提供する。

【0192】

いくつかの実施の形態において、本発明のキットまたは方法で使用される α -1,6-グルカンは、低分子量グルカンを含むまたはそれから実質的に成る。 α -1,6-グルカンを使用する本発明の任意の方法のいくつかの実施の形態において、 α -1,6-グルカンは、低分子量グルカンを含むまたはそれから実質的に成る。必要に応じて、本発明の任意の実施の形態における低分子量 α -1,6-グルカンは、O-アセチル化基を多く含む。

【0193】

グルカン中の結合タイプおよび構造を特定する一般的な技術は、炭素-13核磁気共鳴分光法（ ^{13}C -NMR）である。所定のスペクトルにおける ^{13}C シグナルの数および相対強度を使用して、グルカンポリマー中の結合構造および位置を特定できる。例えば、グリコシド結合に關与する炭素原子の化学シフト（シグナル）は、対応する未結合炭素と比較して強く低磁場シフトする（9ppmまで）。

【0194】

本発明は、いくつかの実施の形態において、 α -1,6-グルカンを含む組成物のキットおよび使用を提供し、グルカンは固体担体に結合する。ある実施の形態において、固体担体はビーズまたは粒子である。

【0195】

ある実施の形態において、グルカンが結合するビーズまたは粒子または担体は、変性タンパク質（例えば、ヒト血清アルブミン（Benacerraf et al., 1957 Brit. J. Exp. Path., 38:35））、不溶性物質（例えば、カーボンブラック、シリカ、二酸化ケイ素、ポリスチレン、ラテックス）、金属酸化物（例えば、酸化チタン、酸化鉄）、およびインドインク（India ink）（すなわち、コロイドカーボン粒子の懸濁）（Reichard and Filkins, 1984, The Reticuloendothelial System; A Comprehensive Treatise, pp. 73-101 (Plenum Press) およびここにおける参考文献に記載される）、ヒドロゲル（例えば、米国特許出願公開第2005/0191361号）、セファロースまたはアガロースビーズまたは微粒子を含む。いくつかの実施の形態において、ビーズまたは微粒子は、生分解性で非毒性である物質（例えば、ポリ（ラクチド-コ-グリコシド）のようなポリ（ α -ヒドロキシ酸）、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリ無水物、ポリカプロラクトン等）から形成される。本発明のビーズまたは粒子は、「ゴースト」RBCとして知

10

20

30

40

50

られる細胞質を除去された赤血球 (R B C)、細菌 (R E S により明らかにされる細胞 ; 例えば、Benacerraf and Miescher, 1960, Ann NY Acad Sci, 88:184-195参照)、細胞断片、リポソーム、バクテリオファージ、バクテリオファージ断片、およびウイルス核酸を欠くウイルスキャプシド (例えば肝炎 B ウイルス表面抗原粒子) 等を含んでもよい。

【 0 1 9 6 】

ある実施の形態において、固体担体への結合は、本発明のグルカンへの固体の化学的架橋結合によってもよい。架橋結合の化学は、当該技術においてよく知られる。グルカンおよび固体 (例えばビーズまたは粒子) を結合するのに使用される架橋結合剤の性質は、当該技術において知られる任意の適切な試薬でもよい。グルカンの活性が維持されることに注意して任意の適切な架橋結合剤を使用してもよいことが理解されるべきである。

10

【 0 1 9 7 】

粒子は、バクテリオファージまたは細菌の断片でもよい。

【 0 1 9 8 】

ある実施の形態において、粒子のサイズは、マクロファージ、好中球、または両方による消化に適切である。粒子は、ここに記載される任意の組成を有してもよい。ある実施の形態において、本発明は、粒子の集団を提供し、粒子の少なくとも 50 % が、マクロファージ、好中球、または両方による消化に適切なサイズを有する。本発明は、粒子の少なくとも 50 %、75 %、または 90 % が所望のサイズ範囲内となる粒子の集団を提供する。ある実施の形態において、所望のサイズは所定の値の $\pm 10\%$ 、 $\pm 20\%$ 、 $\pm 30\%$ 、 $\pm 40\%$ 、または $\pm 50\%$ の範囲内である。値は、例えば 20 nm、100 nm、500 nm、1、5、10、20、50 マイクロメートル等でもよい。任意のこれらの実施の形態における粒子は、ここに記載される任意の組成物を有してもよい。集団は、任意の割合で、異なる組成を有する粒子を含んでもよい。粒子の集団は、ここに記載される任意の目的に使用してもよく、そのような使用のための方法は本発明のある態様である。

20

【 0 1 9 9 】

使用できる架橋結合剤は、以下を含むがこれに限定されない：p-アジドベンゾイルヒドラジド、N-(4-[p-アジドサリチルアミド]-ブチル)-3'-(2'-ピリジルジチオ)-プロピオンアミド、Bis(ベータ-[4-アジドサリチルアミド]-エチル)ジスルフィド、1,4-ビスマレイミジル-2,3-ジヒドロキシブタン、1,6-ビスマレイミドヘキサン、1,5-ジフルオロ-2,4-ジニトロベンゼン、ジメチルアジピミデート-2HCl、ジメチルスベリミデート-2HCl、ジメチルアジボジミデート-2HCl、ジメチルピメリミデート-2HCl、ジサクシンイミジルグルタレート、ジスクサンイミジルタルトレート、1-エチル-3-[3-ジメチルアノノプロピル]カルボジイミドヒドロクロライド、(N-ヒドロキシスクシンイミジル)-4-アジドサリチル酸、スルホスクシンイミジル2-[7-アジド-4-メチル-クマリン-3-アセトアミドメチル-1,3-アミノプロピオネート、N-スクシニミジル-4-ヨードアセチルアミノベンゾエート、N-スクシンイミジル-3-[2-ピリジルチオ]プロピオネート、およびスクシンイミジル6-[3-(2-ピリジルアチオ)-プロピオンアミド]ヘキサノエート(Pierce Chemical Co., Rockford, Ill)。ある実施の形態において、グルカンは、Nature Methods vol 2 No. 11, p., 845, 2005に記載されるように、または同様の方法で誘導体化される。ある実施の形態において、グルカンは、2,6-ジアミノピリジン (D A P) のような試薬を使用して、遊離、反応性一次アミンを提供する成分で誘導体化される。シッフ塩基アゾメチンを、例えばナトリウムシアノ水素化ホウ素により安定な二次アミンに還元してもよい。ある実施の形態において、誘導体化されたグルカンを、NHS-ビオチンのようなN-ヒドロキシスクシンイミド (NHS) と反応させる。

30

40

【 0 2 0 0 】

他の架橋結合剤は、アルデヒド、イミド、シアノ、ハロゲン、カルボキシル、活性化カルボキシル、無水物およびマレイミド官能基を含む。いくつかの実施の形態において、架橋結合剤は、A B H、M 2 C 2 H、M P B H および P D P H のようなヘテロ二官能性架橋結合剤を含んでもよい (Pierce Chemical Co., Rockford, Ill)。例えば、Hermanson, G. T. (1996)参照。架橋結合方法および反応約のさらなる議論について、例えばBioconjugate

50

te Techniques, Academic Press, Inc. 参照。

【0201】

別の実施の形態において、ビーズまたは粒子へのグルカンの結合は、例えば Brumeanu et al. (Genetic Engineering News, Oct. 1, 1995, p.16) により開示されるような方法に従って結合できる官能基を含むビーズの使用によってもよい。

【0202】

非共有手段により、ビーズ/粒子/固体担体をグルカンに結合することも可能である。非共有結合を行うためのある使いやすい方法は、粒子、ビーズ等に共有または非共有結合するグルカンへの抗体の使用を含む。別の実施の形態において、非共有結合は、ピオチン-アビジンを使用して行う（「アビジン」はアビジンの任意の形態を称することが理解されるべきである）。例えば、アビジンで被覆されたまたは結合されたビーズを、ピオチン成分で誘導体化されたグルカンと接触させてもよい。

10

【0203】

いくつかの実施の形態において、結合したグルカンの調製は、未結合の試薬を実質的に含まない最終結合の生成を含んでもよい。精製は、結合のいずれかの成分の特性に基づく、親和力、ゲル濾過、疎水性クロマトグラフィ、タンゲンシャル限外濾過、ダイアフィルトレーションまたはイオン交換クロマトグラフィにより行ってもよい。例えば、精製により、1つ以上の未結合反応物質（例えばグルカンまたは固体担体）の量を、当初存在していた未結合反応物質の量の10%以下、または5%以下、または1%以下まで減少させてもよい。

20

【0204】

いくつかの実施の形態において、本発明は、いくつかの実施の形態においてO-アセチル化基を多く含む1-6グルカンを含む粒子を提供する。いくつかの実施の形態において、粒子は、重量で少なくとも50%の1-6グルカンを含む。いくつかの実施の形態において、1-6グルカンは、粒子中に均一的に分布する。本発明の1-6グルカンを含む粒子は、ここに記載されるように、適切な任意の実施の形態を含んでもよいことが理解されるべきである。

【0205】

ある実施の形態において、結合したグルカンは、O-アセチル化基を多く含み、ある実施の形態において、重量で少なくとも25%のO-アセチル化グルカン、またはここに記載される任意の関連する実施の形態を含む。ある実施の形態において、グルカンは、ある実施の形態において約1-100マイクロメートルの直径を有するミクロスフェアに結合される。ある実施の形態において、ミクロスフェアは、約10-50マイクロメートルの範囲の直径を有する。別の実施の形態において、ミクロスフェアは、約5-40マイクロメートルの範囲の直径を有する。別の実施の形態において、直径は0.1から5マイクロメートルの範囲である。別の実施の形態において、直径は0.5から1マイクロメートルの範囲である。別の実施の形態において、粒子またはビーズは、ナノメートル範囲、例えば100から500nmである。

30

【0206】

ある実施の形態において、「ビーズ」または「粒子」または「固体担体」なる用語は、球形の物質を称する。別の実施の形態において、「ビーズ」または「粒子」または「固体担体」なる用語は、非球形の物質を称する。ある実施の形態において、非球形のビーズまたは粒子は、任意の上記の範囲内で表面上の任意の2点間の最長軸または最長寸法を有する。ある実施の形態において、粒子の寸法（例えば直径）は、好中球のような食細胞、マクロファージまたは樹状細胞による粒子の食作用を促進するよう選択される。

40

【0207】

ある実施の形態において、「ビーズ」または「粒子」または「固体担体」なる用語は、グルカンが結合し得る、食細胞により取り込まれ得るサイズおよび組成の任意の固体またはゲル化、またはゾルゲルベースの物質を称する。

【0208】

50

ある実施の形態において、例えばグルカンの異なる寸法および/または表面密度を有する粒子と比較して、抗原提示細胞により有効に食菌されるグルカンの寸法および表面密度を有するビーズまたは粒子（例えば、必要に応じてO - アセチル化基を多く含む 1 - 6 - グルカン）を、本発明のキット/組成物は含む、または本発明の方法が使用する。

【0209】

ある実施の形態において、固体担体への結合は、反応性官能基を含む固体担体との反応による直接結合によって行ってもよい。

【0210】

リンカー基による結合は、既知の方法、例えば米国特許第6,642,363号；同第4,882,317号；または同第4,695,624号の各明細書に記載される方法を使用して行ってもよい。結合の有用なタイプは、アジピン酸リンカーであり、アミノ化グルカン上の遊離 - NH₂基をアジピン酸と結合し（例えばジミド活性化を使用して）、その後生じた糖類 - アジピン酸中間体にタンパク質を結合することにより形成してもよい。別のタイプの結合は、カルボニルリンカーであり、変異グルカンの遊離ヒドロキシル基のCDIとの反応およびその後のカルバメート結合を形成するためのタンパク質との反応により形成してもよい。他のリンカーは、B - プロピオンアミド、ニトロフェニル - エチルアミン、ハロアシルハライド、グリコシド結合、6 - アミノカプロン酸、ADH、C4からC12成分等を含む。

【0211】

別の実施の形態において、本発明は、1 - 6グルカンを含む粒子を提供する。ある実施の形態において、粒子は、乾燥重量で、少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、または99% 1 - 6グルカンから成る。ある実施の形態において、粒子は 1 - 6グルカンから実質的に成る。ある実施の形態において、粒子は、水のような任意の溶媒成分を除いて 1 - 6グルカンから実質的に成る。ある実施の形態において、1 - 6グルカンは、O - アセチル化基を多く含む。ある実施の形態において、粒子は、乾燥重量で、50%、40%、30%、20%、10%または5%未満の 1 - 3グルカンを含む。本発明はさらに、1 - 6グルカンを含むまたはそれから実質的に成り、必要に応じてO - アセチル化基を多く含む、任意の上記の粒子を含む組成物を提供する。組成物はさらに、薬学的に許容できるキャリアまたはアジュバントを含んでもよい。本発明はさらに、任意の上記の粒子、または任意の上記の粒子を含む組成物を、対象に投与する工程を含む、哺乳類の対象の免疫応答を調節する方法を提供する。粒子は、当該技術において知られる任意の方法を使用して調製できる。粒子は、所望のサイズを達成するために、製粉するまたは篩にかけてもよい。ある実施の形態において、1 - 6グルカンは、粒子中に一様にまたは均一に分布する。ある実施の形態において、「一様に分布する」とは、1 - 6グルカンが異なる物質内に被包されないが、異なる物質から成る粒子の表面を単純に被覆しない、あるいは異なる物質から成る粒子の表面に共有または非共有結合しないことを意味する。代わりに、ある実施の形態において、必要に応じて別の物質と混合される 1 - 6グルカンは、粒子に形成されて、1 - 6グルカンは粒子の実質的に全容積に亘って位置する。1 - 6グルカンの密度は、変化し得るが、通常は急激にはなく粒子に亘って徐々におよび連続的に変化することが理解されるであろう。

【0212】

別の実施の形態において、本発明は、固体担体に結合される 1 - 6グルカンを提供し、固体担体は、その上または内部でアッセイを行うのが有効な担体である。例えば、いくつかの実施の形態において、本発明のキット/方法は、1 - 6グルカンが結合されるマイクロタイタープレート、または96ウェルプレートを使用し、アッセイはこのウェル/プレート中で行われる。そのような担体は、例えば、溶媒に耐性の、担体中のサンプル上で分光側光を行えるように透明である、任意の適切な物質を含んでもよい。

【0213】

いくつかの実施の形態において、本発明の方法で使用するための 1 - 6グルカンは、

10

20

30

40

50

さらに標的化成分を含んでもよい。いくつかの実施の形態において、標的化成分は特定の細胞タイプについてであり、またはいくつかの実施の形態において、例えば感染細胞、または新生細胞あるいは新生物発生前細胞のような病気の細胞についてである。いくつかの実施の形態において、例えば、ウイルス感染細胞の標的化は、ウイルス性コレセプターとのグルカンの結合により行ってもよい。いくつかの実施の形態において、標的化成分は、インテグリンまたはMHCのクラスII分子を含んでもよく、専門抗原提示細胞のような感染細胞上で上方調節されてもよい。

【0214】

いくつかの実施の形態において、感染細胞の標的化により、対象中の感染への治療的応答が増強される。例えば、およびいくつかの実施の形態において、感染細胞の標的化は、病原への食作用および/または細胞障害性応答を増強し、またはいくつかの実施の形態において、病原の補体媒介溶解を増強する。いくつかの実施の形態において、感染細胞の標的化は、病原への免疫応答を増強する。

10

【0215】

いくつかの実施の形態において、標的化成分は、ここに記載され、任意の実施の形態を含む、新生または新生物発生前細胞と特異的に相互作用する。いくつかの実施の形態において、新生または新生物発生前細胞を標的化する標的化細胞に結合した1-6グルカンの使用により、宿主抗癌反応が促進される。いくつかの実施の形態において、そのような標的化は、腫瘍細胞溶解を促進し、またはいくつかの実施の形態において、宿主抗腫瘍反応を増強する。

20

【0216】

いくつかの実施の形態において、および制限なく、本発明の標的化成分に結合する1-6グルカンおよび/または組成物は、癌細胞上に特異的に発現する抗原へ多糖を標的化し、それにより細胞の補体媒介溶解を増強する。

【0217】

ある実施の形態において、本発明は、対象中の免疫応答を刺激する方法を提供し、この方法は、対象に精製した1-6-グルカン、および免疫グロブリンG(IgG)4に対して比較的大きい量の免疫グロブリンG(IgG)1、2または3を生じるように抗体産生を偏らせる薬剤を投与する工程を含む。

【0218】

本発明のこの態様によれば、およびある実施の形態において、対象は、精製された1-6-グルカンおよび薬剤を同時に投与され、または別の実施の形態において、対象は、精製された1-6-グルカンおよび薬剤を別々に投与される。別の実施の形態において、対象は、精製された1-6-グルカンおよび薬剤をそれぞれ少なくとも2回投与される。

30

【0219】

ある実施の形態において、薬剤はサイトカインであり、ある実施の形態において、インターロイキン-2、インターロイキン-12またはインターフェロン- γ またはそれらの組合せである。別の実施の形態において、薬剤は、インターロイキン-4またはインターロイキン-10産生を下方調節し、あるいはインターロイキン-4またはインターロイキン-10活性を妨げる。

40

【0220】

ある実施の形態において、対象はさらに、免疫応答の標的と関連する抗原、ある実施の形態において腫瘍関連抗原、にさらされる。本発明のこの態様によれば、およびある実施の形態において、対象は増殖性または新生物発生前病変を有し、別の実施の形態において、本発明の方法は、対象中の癌を治療し、進行を遅らせ、鎮静化を延ばし、あるいは発生または重症度を低減する。別の実施の形態において、対象は癌を有する。別の実施の形態において、対象は癌を有すると診断されていない。別の実施の形態において、対象は腫瘍を有すると診断されていない。

【0221】

50

別の実施の形態において、抗原は病原体に由来し、これはある実施の形態において真菌である。ある実施の形態において、本発明の方法は、対象中の感染を治療し、進行を遅らせ、鎮静化を延ばし、あるいは発生または重症度を低減する。

【0222】

いくつかの実施の形態において、本発明の方法は、 グルカンおよび必要に応じてサイトカインを、新生または新生物発生前細胞または組織、腫瘍に標的化する工程を含み、これは、ここに記載されるように腫瘍抗原の標的化により達成できる。いくつかの実施の形態において、そのような細胞は、ここに記載されるように、アドレノメデュリンレセプター（ADMR）、カルシトニンレセプター様レセプター（CRLR）、CD117または腫瘍関連抗原の任意の組合せを発現してもよい。

10

【0223】

この態様によれば、およびある実施の形態において、アドレノメデュリンレセプターを発現する細胞を本発明の結合したグルカンにより標的化することによって、肺、脾臓、卵巣、および他の関連する癌が治療されるかもしれない。いくつかの実施の形態において、CRLRおよび/またはCD117を発現する細胞を本発明の結合したグルカンにより標的化することによって、血管腫瘍、神経膠腫および/または他の関連する癌が治療されるかもしれない。

【0224】

いくつかの実施の形態において、ここでの標的化成分への言及は、ここに記載されるように抗体またはその断片、参照されるレセプターへの天然発生ペプチドリガンドまたはその変異形態、例えばトランケーション産物を含むことが理解されるべきである。いくつかの実施の形態において、ここでの標的化成分への言及は、人工ペプチド、小分子等を含むことが理解されるべきである。

20

【0225】

いくつかの実施の形態において、本発明は、治療法への新生または新生物発生前細胞あるいは組織の反応性を特定する手段として、グルカン、本発明の標的化成分および/または組成物に結合した 1 - 6 グルカン（ここに記載されるように任意の実施の形態を含む）の使用を提供する。いくつかの実施の形態において、そのような方法は、新生または新生物発生前細胞を含む対象または生検物質から腫瘍サンプルを獲得し、インビトロ溶解への細胞の感応度または耐性を評価し、および/または内在性補体コントロールタンパク質の発現および/または分泌のレベルを特定する工程を含む。

30

【0226】

いくつかの実施の形態において、腫瘍細胞は、補体レセプター1（CR1またはCD35）、崩壊促進因子（DAFまたはCD55）、補体調節タンパク質（MCPまたはCD46）、補体因子H（fH）（またはFHL-1）および/またはC4b結合タンパク質（C4BP）のような内在性補体コントロールタンパク質を発現または過発現する（例えば、細胞の期限の細胞タイプまたは組織の正常細胞に関して）。

【0227】

いくつかの実施の形態において、本発明は、グルカン、例えば、アテローム硬化性脈管構造のような病変脈管構造を標的化する、またはいくつかの実施の形態において、そのような脈管構造の除去を増強する目的で腫瘍関連新脈管構造のような新脈管構造を標的化する手段として本発明の（ここに記載されるように任意の実施の形態を含む）標的化成分および/または組成物に結合した 1 - 6 グルカンの使用を提供する。

40

【0228】

本発明のこの態様によれば、およびいくつかの実施の形態において、標的化成分は、特に、そのような脈管構造の成分と特異的に相互作用する抗体または抗体断片またはリガンド、例えば、VEGFと特異的に相互作用する物質、組織因子、凝固因子、血管細胞接着分子、インテグリン、セレクチン、または内皮細胞の表面の上または表面において発現される任意の他のマーカーを含む。

【0229】

50

ある実施の形態において、標的化成分は、ペプチド、抗体、抗体断片、レセプター、プロテインA、プロテインG、ビオチン、アビジン、ストレプトアビジン、金属イオンキレート、酵素補因子、核酸またはリガンドである。

【0230】

いくつかの実施の形態において、そのような標的化成分は、抗体または抗体断片を含んでもよい。いくつかの実施の形態において、そのような抗体または抗体断片は、ここに記載されるように、所望の標的と特異的に相互作用し、グルカンの抗体または断片の結合は、そのような相互作用を抑制しない。

【0231】

いくつかの実施の形態において、「抗体」なる用語は、無処置の分子並びにその機能的断片、例えば、ここに記載されるように、所望の標的と特異的に相互作用できる Fab 、 $F(ab')_2$ および Fv を称する。いくつかの実施の形態において、抗体断片は、以下を含む：

(1) Fab 、無処置の軽鎖および1つの重鎖の一部を生じるように酵素パパインによる全抗体の消化によって生じ得る、抗体分子の一価抗原結合断片を含む断片；

(2) Fab' 、ペプシンによる全抗体の処理、その後の無処置の軽鎖および重鎖の一部を生じるための還元により得られる抗体分子の断片；2つの Fab' 断片は、抗体分子毎に得られる；

(3) $F(ab')_2$ 、その後の還元なしで、全抗体を酵素ペプシンで処理することにより得られる抗体の断片； $F(ab')_2$ は2つのジスルフィド結合により一緒に保持される2つの Fab' 断片の二量体である；

(4) Fv 、2つの鎖として発現される、軽鎖の可変領域および重鎖の可変領域を含む遺伝子組み換え断片；および

(5) 一本鎖抗体（「SCA」）、遺伝的に融合された一本鎖分子として適切なポリペプチドリンカーにより結合された、軽鎖の可変領域および重鎖の可変領域を含む遺伝子組み換え分子。

【0232】

これらの断片を生成する方法は、当該技術において知られている。（例えば、ここに特定により引用される Harlow and Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, New York, 1988 参照）。

【0233】

いくつかの実施の形態において、抗体断片は、抗体のタンパク質分解加水分解により、または断片をコードするDNAの大腸菌または哺乳類細胞（例えばチャイニーズハムスター卵巣細胞培養または他のタンパク質発現システム）中での発現により調製されてもよい。

【0234】

抗体断片は、いくつかの実施の形態において、従来の方法による全抗体のペプシンまたはパパイン消化により得られる。例えば、抗体断片は、 $F(ab')_2$ で示される5S断片を提供するためのペプシンによる抗体の酵素開裂により生じてもよい。この断片は、さらに、チオール還元剤、および必要に応じてジスルフィド結合の開裂から生じるスルフヒドリル基についての保護基を使用して開裂し、3・5S Fab' 一価断片を生じてもよい。あるいは、ペプシンを使用する酵素開裂により、2つの一価 Fab' 断片およびFc断片を直接生じる。これらの方法は、例えば、ここに特定により完全に引用される、Goldenbergの米国特許第4,036,945号および同第4,331,647号の各明細書に記載される。Porter, R.R., *Biochem. J.*, 73:119-126, 1959も参照。抗体を開裂する他の方法、例えば重鎖の分離による一価軽-重鎖断片の形成は、断片が無処置の抗体により認識される抗原に結合する限り、さらなる断片の開裂、または他の酵素的、化学的、または遺伝的技術を使用してもよい。

【0235】

Fv 断片は、 VH および VL 鎖の対合を含む。この対合は、Inaba et al., *Proc. Nat*

10

20

30

40

50

’ I Acad. Sci. USA 69:2659-62, 1972に記載されるように、非共有でもよい。あるいは、可変鎖は、グルタルアルデヒドのような化学物質により分子間ジスルフィド結合または架橋により結合されてもよい。好ましくは、Fv断片は、ペプチドリンカーにより連結されるVHおよびVL鎖を含む。これらの一本鎖抗原結合タンパク質(sFv)は、オリゴヌクレオチドにより連結されるVHおよびVL領域をコード化するDNA配列を含む構造遺伝子を構成することにより調製される。構造遺伝子は、発現ベクター中に挿入され、これはその後大腸菌のような宿主細胞中に導入される。組換え宿主細胞は、2つのV領域を架橋するリンカーペプチドにより一本鎖ポリペプチド鎖を合成する。sFvsを生じる方法は、例えば、ここに特定により完全に引用される、Whitlow and Filipula, *Methods*, 2:97-105, 1991; Birdet al., *Science* 242:423-426, 1988; Pack et al., *Bio/Technology* 11:1271-77, 1993; およびLadner et al., 米国特許第4,946,778号明細書に記載される。

10

【0236】

抗体断片の別の形態は、単一の相補性決定領域(CDR)をコードするペプチドである。CDRペプチド(「最小認識単位」)は、関心のある抗体のCDRをコード化する遺伝子を構築することにより得られる。そのような遺伝子は、例えば、ポリメラーゼ鎖反応を使用して抗体産生細胞のRNSから可変領域を合成することにより調製される。例えば、Larrick and Fry, *Methods*, 2:106-10, 1991参照。

【0237】

いくつかの実施の形態において、ここに記載されるように抗体または断片は、抗体の「ヒト化形態」を含んでもよい。いくつかの実施の形態において、「抗体のヒト化形態」なる用語は、非ヒト化免疫グロブリンに由来する最小配列を含有する免疫グロブリンの分子、免疫グロブリン鎖またはその断片(例えば、Fv、Fab、Fab’、F(ab’)sub.2または抗体の他の抗原結合配列)のキメラ分子である、非ヒト化(例えばネズミ)抗体を称する。ヒト化抗体は、受容者の相補性決定領域(CDR)からの残基が、所望の特異性、親和性および能力を有するマウス、ラットまたはウサギのような非ヒト生物(ドナー抗体)のCDRからの残基により置換される、ヒト免疫グロブリン(受容者抗体)を含む。いくつかの実施の形態において、ヒト免疫グロブリンのFvフレームワーク残基は、対応する非ヒト残基により置換される。ヒト化抗体はまた、受容者抗体および移入されたCDRまたはフレームワーク配列に見られない残基を含んでもよい。通常、ヒト化抗体は、CDR領域の全てまたは実質的に全てが非ヒト免疫グロブリンのCDR領域に対応し、FR領域の全てまたは実質的に全てがヒト免疫グロブリンの共通配列のFR領域である、少なくとも1つおよび通常2つの可変領域の実質的に全てを含む。ヒト化抗体は好ましくは、通常は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)の少なくとも一部を含む[Jones et al., *Nature*, 321:522-525 (1986); Riechmann et al., *Nature*, 332:323-329 (1988); およびPresta, *Curr. Op. Struct. Biol.*, 2:593-596 (1992)]。

20

30

【0238】

非ヒト抗体をヒト化させる方法は、当該技術においてよく知られる。通常、ヒト化抗体は、非ヒトである供給源から導入される1つ以上のアミノ酸残基を有する。これらの非ヒトアミノ酸残基は、しばしば移入残基と称され、通常は移入可変領域から得られる。ヒト化は、Winterおよび協力者の方法[Jones et al., *Nature*, 321:522-525 (1986); Riechmann et al., *Nature* 332:323-327 (1988); Verhoeyen et al., *Science*, 239:1534-1536 (1988)]に従って、げっ歯類CDR配列をヒト抗体の対応する配列に置換することにより、実質的に行われる。したがって、そのようなヒト化抗体は、キメラ抗体であり(米国特許第4,816,567号)、実質的に無処置のヒト可変領域未満が非ヒト生物からの対応する配列により置換される。実際には、ヒト化抗体は、通常はヒト抗体であり、いくつかのCDR残基およびおそらくいくつかのFR残基がげっ歯類抗体の類似部位からの残基により置換される。

40

【0239】

50

ヒト抗体はまた、ファージディスプレイライブラリを含む、当該技術において知られる様々の技術を使用して産生できる[Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol., 227:381 (1991); Marks et al., J. Mol. Biol., 222:581 (1991)]. Cole et al.およびBoerner et al.の技術は、ヒトモノクローナル抗体の調製にも有用である(Cole et al., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, p. 77 (1985)およびBoerner et al., J. Immunol., 147(1):86-95 (1991)). 同様に、ヒト化は、ヒト免疫グロブリン遺伝子座を、例えば内在性免疫グロブリン遺伝子が部分的にまたは完全に不活化された遺伝子導入動物に導入することにより行ってもよい。誘発により、遺伝子再構成、アセンブリ、および抗体レパトリーを含む全ての点でヒト中に見られるものに非常に類似するヒト抗体産物が観察される。この方法は、例えば、米国特許第5,545,807号;同第5,545,806号;同第5,569,825号;同第5,625,126号;同第5,633,425号;同第5,661,016号の各明細書、および以下の学術刊行物に記載される:Markset al., Bio/Technology 10, 779-783 (1992); Lonberg et al., Nature 368 856-859(1994); Morrison, Nature 368 812-13 (1994); Fishwild et al., Nature Biotechnology 14,845-51 (1996); Neuberger, Nature Biotechnology 14, 826 (1996); Lonberg andHuszar, Intern. Rev. Immunol. 13 65-93 (1995)。

【0240】

ある実施の形態において、標的化成分は、例えば好中球を特異的に認識する抗体またはその断片、および、L-セレクチン、 α 2-インテグリン、補体レセプター1(CR-1)、崩壊促進因子(DAF)、C5aレセプター、細胞接着分子-1(ICAM-1)、ICAM-3および当業者により理解されるであろうその他を特異的に認識する抗体である。

【0241】

いくつかの実施の形態において、食細胞は、Fcレセプター、ケモカインレセプター、CD40、CD80、CD86、MHCクラスII分子、CD69、ADAM8、CD14、CD163、CD33、CD63、CD68、CD74、CHIT1、CHST10、CSF1R、DPP4、FABP4、FCGR1A、ICAM2、IL1R2、ITGA1、ITGA2、S100A8、TNFRSF8、および当業者により理解されるであろうその他と相互作用する分子により標的化される。

【0242】

別の実施の形態において、標的化成分は、任意の適切な成分でよく、例えば、アプタマー、天然発生または人工リガンド、または操作結合タンパク質は、ここに記載されるような標的化成分を含んでよく、ここに記載されるようなグルカンとのそれらの物理的結合は、例えば、以下に記載される方法、またはその変化を含む、選択された標的化成分の特性に適する、当該技術において知られる任意の数の手段により容易に達成できる。

【0243】

ある実施の形態において、標的化成分は、細胞への接着を増強し、別の実施の形態において、細胞へのホーミングを増強する。ある実施の形態において、標的化成分は、エネルギー供給源の供給後の接着を増強する。ある実施の形態において、標的化成分は、化学架橋基を介してグルカンに化学的に結合し、または別の実施の形態において、グルカンと安定な結合を形成し、または別の実施の形態において、例えば塩濃度またはpHのような環境条件における変化を受けて解離する、グルカンとの結合を形成する。

【0244】

ある実施の形態において、標的化成分は、タンパク質または核酸のような関心のある分子を特異的に認識する抗体でもよい。別の実施の形態において、抗体は、関心のある分子に結合したレポーター分子を特異的に認識してもよい。別の実施の形態において、標的化成分は、抗体断片、プロテインA、プロテインG、ピオチン、アビジン、ストレプトアビジン、金属イオンキレート、酵素補因子、または核酸でもよい。別の実施の形態において、標的化成分は、関心のある同族リガンドに結合するレセプターでもよく、関心のある細胞または分子と結合してもよく、または別の実施の形態において、標的化成分は同族レセ

10

20

30

40

50

プターとの相互作用を介して細胞に結合するように使用されるリガンドでもよい。

【0245】

本発明のグルカンへの標的化成分の結合は、当該技術において知られる任意の手段、例えば実施例7にさらに記載されるように、または米国特許第5,965,714号または米国特許出願公開第2007/0141084号の各明細書、またはSchnectson et al., Proc Natl Acad Sci USA. 2003 Jul 22;100(15):8945-50, Lees et al., Vaccine. 1996 Feb;14(3):190-8に記載されるように、あるいはここに記載されるような架橋結合剤または当業者により理解されるであろう他の方法により、行ってもよい。

【0246】

いくつかの実施の形態において、グリコシル化抗体を使用し、 α -1,6-グルカンを抗体のグリコシル化残基に結合し、または別の実施の形態において、当業者により理解されるように、結合は複数でもよく、抗体または標的化成分上の複数の部位を含んでもよい。

10

【0247】

いくつかの実施の形態において、標的化成分へのグルカンの結合は、標的化細胞または有機体の食作用および/または死滅を増強する。いくつかの実施の形態において、そのような溶解は、例えば、好中球、マクロファージ、樹状細胞、ナチュラルキラー細胞、細胞毒性Tリンパ球、およびその他のような、任意の専門抗原提示細胞またはキラー細胞により媒介されてもよい。

【0248】

いくつかの実施の形態において、任意のO-アセチル化グルカンは、標的化成分と物理的に結合してもよく、ある実施の形態を示す本発明のグルカンまたは組成物を含んでもよい。免疫応答の調節、癌または前癌病変の治療、感染の消散の促進のための、そのようなO-アセチル化グルカン、例えばO-アセチル化された α -1,3-グルカンの使用、またはここに記載される任意の方法は、本発明の一部と考えられるべきである。

20

【0249】

いくつかの実施の形態において、本発明のキットのまたは本発明の方法で使用するための任意のグルカン製剤は、グルカンの検出が容易に行われるようにラベリング剤に結合されてもよい。ある実施の形態において、「ラベリング剤」なる用語は、ラベリング剤と接触するものを容易に検出可能にする分子を称する。ある実施の形態において、ラベリング剤はマーカーポリペプチドである。マーカーポリペプチドは、例えば、緑色蛍光タンパク質(GFP)、DS-Red(赤色蛍光タンパク質)、分泌アルカリ性ホスファターゼ(SEAP)、ベータ-ガラクトシダーゼ、ルシフェラーゼ、または当業者に知られる任意の数の他のレポータータンパク質を含んでもよい。別の実施の形態において、ラベリング剤は、ラベルされる標的についてより大きい特異性を提供する別の分子に結合されてもよい。例えば、およびある実施の形態において、ラベリング剤は、所定の標的分子に特異的に結合する、または別の実施の形態において、当業者により容易に理解されるように、標的分子に結合した別の抗体に特異的に結合する、抗体に結合された蛍光色素である。いくつかの実施の形態において、抗体に結合したグルカンは、当業者により理解されるように、抗体中に蛍光色素を取り入れる。

30

40

【0250】

ある実施の形態において、本発明は、 α -グルカンおよびアジュバントの組み合わせた使用、またはそれらを含む組成物を提供し、または α -グルカンに基づくアジュバントが使用される場合、第2のアジュバントが α -グルカンと共に投与される。いくつかの実施の形態において、アジュバントは、以下を含んでよいがそれに限定されない：(A)アルミニウム化合物(例えば、水酸化アルミニウム、リン酸アルミニウム、アルミニウムヒドロキシホスフェート、オキシヒドロキシド、オルトホスフェート、サルフェート等[例えば、ref.96のchapter8および9参照])、または任意の適切な形態を取る(例えば、ゲル、結晶、アモルファス等)化合物および好ましい吸着との異なるアルミニウム化合物の混合物；(B)MF59(マイクロフリーダイザを使用してサブマイクロメートル粒子に形

50

成された、5%スクアレン、0.5%ツイーン80、および0.5%スパン(Span)；(C)リポソーム；(D)追加の界面活性剤を欠いてもよいISCOM；(E)サブマイクロメートルエマルジョン中に流動化されたまたはより大きい粒子サイズのエマルジョンを生成するようボルテックスされた、10%スクアレン、0.4%ツイーン80、5%プルロニック-ブロックポリマーL121、およびthr-MDP；(F)2%スクアレン、0.2%ツイーン80、および、モノホスホリルリピドA(MPL)、トレハロースジミコレート(TDM)、および細胞壁骨格(CWS)、好ましくはMPL+CWS(Detox(登録商標))から成る群からの1つ以上の細菌細胞壁成分を含む、Ribi(登録商標)アジュバントシステム(RAS)；(G)Stimulon(登録商標)としても知られる、QuilAまたはQS21のようなサポニンアジュバント；(H)キトサン；(I)完全なフロイトアジュバント(CFA)および不完全なフロイトアジュバント(IFA)；(J)インターロイキン(例えばIL-1、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-12等)、インターフェロン(例えばインターフェロン)、マクロファージコロニー刺激因子、腫瘍壊死因子等のようなサイトカイン；(K)モノホスホリルリピドA(MPL)または3-O-脱アシル化MPL(3dMPL)；(L)例えばQS21および/または水中油エマルジョンとの3dMPLの組合せ；(M)必要に応じてシトシンに代えて5-メチルシトシンが使用される、CpGモチーフを含む、すなわち、少なくとも1つのCGジヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド；(N)ポリオキシエチレンエーテルまたはポリオキシエチレンエステル；(O)オクトキシノールと組み合わせたポリオキシエチレンソルビタンエステル界面活性剤、あるいはオクトキシノールのような少なくとも1つの追加の非イオン性界面活性剤と組み合わせたポリオキシエチレンアルキルエーテルまたはエステル界面活性剤；(P)免疫賦活性オリゴヌクレオチド(例えばCpGオリゴヌクレオチド)およびサポニン；(Q)免疫賦活剤および金属塩の粒子；(R)サポニンおよび水中油エマルジョン；(S)サポニン(例えば、QS21)+3dMPL+IL12(必要に応じて+ステロール)；(T)大腸菌熱不安定性(「LT」)、またはその解毒突然変異体、例えばK63またはR72突然変異体；(U)コレラ毒素(「CT」)、またはジフテリア毒素(「DT」)またはいずれかの解毒突然変異体；(V)ダブルスタンダードRNA；(W)アミノアルキルグルコサミニド(glucosaminide)ホスフェート誘導体、例えばRC-529のような、モノホスホリルリピドA模倣物(mimic)；(X)ポリホスファゼン(PCPP)；または(Y)エステル型ヒアルロン酸ミクロスフェア、またはポリ(アクリル酸)、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン(pyrollidone)、多糖およびカルボキシメチルセルロースのようなムコ接着剤。

【0251】

ムラミルペプチドは、N-アセチル-ムラミル-L-スレオニル-D-イソグルタミン(thr-MDP)、N-アセチル-ノルムラミル-L-アラニル-D-イソグルタミン(nor-MDP)、N-アセチルムラミル-L-アラニル-D-イソグルタミン-L-アラニン-2-(1'-2'-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ヒドロキシホスホリルオキシ)エチルアミンMTP-PE)等を含む。

【0252】

別の実施の形態において、本発明は、 α -グルカン、免疫グロブリンG(IgG)4に対して比較的大きい量の免疫グロブリンG(IgG)1、2または3を生じるように抗体産生を偏らせる物質、および抗原の組み合わせた使用を提供する。

【0253】

様々の形態において、抗原は、外来性として対象の免疫システムにより認識される任意の分子でもよい。例えば、抗原は、任意の外来性分子、例えば、タンパク質(糖タンパク質、ムコタンパク質等のような修飾タンパク質を含む)、核酸、炭水化物、プロテオグリカン、脂質、ムチン分子、または他の同様の分子、およびこれらの任意の組合せでもよい。抗原は、別の実施の形態において、細胞またはその一部、例えば細胞表面分子でもよい。別の実施の形態において、抗原は、感染性のウイルス、細菌、真菌、または他の有機体(

10

20

30

40

50

例えば原生生物)、またはそれらの一部に由来してもよい。これらの感染性有機体は、ある実施の形態において活性でもよく、または別の実施の形態において不活性でもよく、これは、例えば、熱への暴露または有機体の複製に必要な少なくとも1つのタンパク質または遺伝子の除去により行ってもよい。ある実施の形態において、抗原性タンパク質またはペプチドは、単離され、または別の実施の形態において合成される。

【0254】

ある実施の形態において、「抗原」なる用語は、その後の抗原への暴露または抗原との接触により免疫応答を刺激または増強するタンパク質、ペプチド、または任意の断片のような物質を称する。ある実施の形態において、抗原は、シグナルの結果として免疫応答を開始または増強することに関して、対象の免疫システムにより解釈される「危険な」シグナルである。別の実施の形態において、抗原は、「非自己」である分子の存在を識別する宿主の能力を提示する。

10

【0255】

ある実施の形態において、抗原は、病原体、感染細胞、新生細胞または新生物発生前細胞に由来する。別の実施の形態において、抗原は、自己抗原、または自己抗原反応を開始または増強する分子である。

【0256】

ある実施の形態において、抗原は、ライフサイクルの少なくとも数段階中に細胞内に存在する寄生物質に由来する。考えられる細胞内寄生は、例えば、原生動物を含む。細胞を感染させる原生動物は、以下を含む: Plasmodium属(例えば、Plasmodium falciparum、P. Vivax、P. ovaleおよびP. malariae)、Trypanosoma、Toxoplasma、Leishmania、Schistosoma、およびCryptosporidium。別の実施の形態において、寄生物質は、ライフサイクルの少なくとも一部において細胞外に存在する。例には、線虫、吸虫(吸虫類)および多節条虫類が含まれる。いくつかの実施の形態において、抗原は、記載される原生動物、例えば、Schistosomaの卵抗原、Toxoplasmaシストから独自に発現される抗原、および当業者により明らかなその他、による感染の副生成物に由来する。

20

【0257】

ある実施の形態において、抗原は、病気のおよび/または異常な細胞に由来する。考えられる病気または異常な細胞は、以下を含む: 感染細胞、新生細胞、新生物発生前細胞、炎症部位、良性腫瘍またはポリープ、カフェオレ斑、白板症、他の皮膚黒子、Tおよび/またはNK細胞を含む自己反応性細胞等。

30

【0258】

ある実施の形態において、抗原は、特に以下を含む感染性ウイルスに由来する: レトロウイルス科(例えば、HIV-1(HTLV-III、KAVまたはHTLV-III/LAVとも称される)、またはHIV-IIIのようなヒト免疫不全ウイルス); HIV-LPのような他の単離体; ピコルナウイルス科(例えばポリオウイルス、A型肝炎ウイルス、エンテロウイルス、ヒトコクサッキーウイルス、ライノウイルス、エコーウイルス); カリシウイルス科(例えば胃腸炎を起こす菌株); トガウイルス科(例えばウマ脳炎ウイルス、風疹ウイルス); フラビウイルス科(例えばデング熱ウイルス、脳炎ウイルス、黄熱ウイルス); コロナウイルス科(例えばコロナウイルス); ラブドウイルス科(例えば水疱性口内炎ウイルス、狂犬病ウイルス); フィロウイルス科(例えばコレラウイルス); パラミクロウイルス科(例えばパラインフルエンザウイルス、ムンプスウイルス、麻疹ウイルス、RSウイルス); オルトミクソウイルス科(例えばインフルエンザウイルス); プニヤウイルス科(例えばハンタンウイルス、プニヤウイルス、フレボウイルスおよびナイロウイルス); アレナウイルス科(出血熱ウイルス); レオウイルス科(例えばレオウイルス、オルビウイルスおよびロタウイルス); ビルナウイルス科; ヘパドナウイルス科(B型肝炎ウイルス); パルボウイルス科(パルボウイルス); パポバウイルス科(パピロウイルス、ポリオーマウイルス); アデノウイルス科(多くのアデノウイルス); ヘルペスウイルス科(ヘルペス単純ウイルス(HSV)1および2、水痘帯状疱疹ウイルス(CMV)、サイトメガロウイルス); ボックスウイルス科(痘瘡ウイルス、ワク

40

50

チニアウイルス、ポックスウイルス) ; およびイリドウイルス科 (例えばアフリカブタ熱ウイルス) ; および未分類のウイルス (例えば海綿状脳症の病原学的物質、デルタ肝炎の物質 (B型肝炎ウイルスの欠陥サテライトと考えられる)、非A、非B肝炎の物質 (クラス1 = 内部に感染した ; クラス2 = 非経口で感染した (すなわちC肝炎) ; ノーウォーク および関連ウイルス、およびアストロウイルス)。

【0259】

ある実施の形態において、抗原は、特に以下を含む細菌に由来する : *Helicobacter pylori*、*Borellia burgdorferi*、*Legionella pneumophila*、*Mycobacteria* sps (例えば *M. tuberculosis*、*M. avium*、*M. intracellulare*、*M. kansasii*、*M. goodii*)、*Staphylococcus aureus*、*Neisseria gonorrhoeae*、*Neisseria meningitidis*、*Listeria monocytogenes*、*Streptococcus pyogenes* (Group A *Streptococcus*)、*Streptococcus agalactiae* (Group B *Streptococcus*)、*Streptococcus (viridians group)*、*Streptococcus faecalis*、*Streptococcus bovis*、*Streptococcus (anaerobic sps)*、*Streptococcus pneumoniae*、pathogenic *Campylobacter* sp、*Enterococcus* sp、*Chlamydia* sp、*Haemophilus influenzae*、*Bacillus anthracis*、*Corynebacterium diphtheriae*、*Corynebacterium* sp、*Erysipelothrix rhusiopathiae*、*Clostridium perfringens*、*Clostridium tetani*、*Enterobacter aerogenes*、*Klebsiella pneumoniae*、*Pasteurella multocida*、*Bacteroides* sp、*Fusobacterium nucleatum*、*Streptobacillus moniliformis*、*Treponema pallidum*、*Treponema pertenuis*、*Leptospira*、*Actinomyces israelii* および *Francisella tularensis*。

【0260】

ある実施の形態において、抗原は、特に以下を含む真菌に由来する : *Absidia corymbifera* のような *Absidia*、*Ajellomyces capsulatus*、*Ajellomyces dermatitidis* のような *Ajellomyces*、*Arthroderma benhamiae*、*Arthroderma fulvum*、*Arthroderma gypseum*、*Arthroderma incurvatum*、*Arthroderma otae*、*Arthroderma vanbreuseghemii* のような *Arthroderma*、*Aspergillus flavus*、*Aspergillus fumigatus*、*Aspergillus niger* のような *Aspergillus*、*Blastomyces dermatitidis* のような *Blastomyces*、*Candida albicans*、*Candida glabrata*、*Candida guilliermondii*、*Candida krusei*、*Candida parapsilosis*、*Candida tropicalis*、*Candida pelliculosa* のような *Candida*、*Cladophialophora carrionii* のような *Cladophialophora*、*Coccidioides immitis* のような *Coccidioides*、*Cryptococcus neoformans* のような *Cryptococcus*、*Cunninghamella*、*Epidermophyton floccosum* のような *Epidermophyton*、*Exophiala dermatitidis* のような *Exophiala*、*Filobasidiella neoformans* のような *Filobasidiella*、*Fonsecaea pedrosoi* のような *Fonsecaea*、*Fusarium solani* のような *Fusarium*、*Geotrichum candidum* のような *Geotrichum*、*Histoplasma capsulatum* のような *Histoplasma*、*Hortaea werneckii* のような *Hortaea*、*Issatschenkia orientalis* のような *Issatschenkia*、*Madurella grisea* のような *Madurella*、*Malassezia furfur*、*Malassezia globosa*、*Malassezia obtuse*、*Malassezia pachydermatis*、*Malassezia restricta*、*Malassezia slooffiae*、*Malassezia sympodialis*、の ような *Malassezia*、*Microsporum canis*、*Microsporum fulvum*、*Microsporum gypseum* の ような *Microsporum*、*Mucor circinelloides* のような *Mucor*、*Nectria haematococca* の ような *Nectria*、*Paecilomyces variotii* のような *Paecilomyces*、*Paracoccidioides brasiliensis* のような *Paracoccidioides*、*Penicillium marneffei* のような *Penicillium*、*Pichia anomala*、*Pichia guilliermondii* のような *Pichia*、*Pneumocystis carinii* のような *Pneumocystis*、*Pseudallescheria boydii* のような *Pseudallescheria*、*Rhizopus oryzae* の ような *Rhizopus*、*Rhodotorula rubra* のような *Rhodotorula*、*Scedosporium apiospermum* の ような *Scedosporium*、*Schizophyllum commune* のような *Schizophyllum*、*Sporothrix schenckii* の ような *Sporothrix*、*Trichophyton mentagrophytes*、*Trichophyton rubrum*、*Trichophyton verrucosum*、*Trichophyton violaceum* の ような *Trichophyton*、*Trichosporon asahii*、*Trichosporon cutanum*、*Trichosporon inkin*、*Trichosporon mucoides* の ような *Trichosporon*、またはその他。

【 0 2 6 1 】

ある実施の形態において、病原性真菌はヒト宿主を感染させる。ある実施の形態において病原性真菌は非ヒト動物を感染させる。

【 0 2 6 2 】

いくつかの実施の形態において、本発明の組成物および方法は、同じ供給源からの複数の抗原、同じ種類の有機体からの複数の抗原、異なる種類の有機体からの複数の抗原、またはそれらの任意の組合せの、組み合わせた使用を可能にする。

【 0 2 6 3 】

別の実施の形態において、本発明は、対象中の感染を治療し、進行を遅らせ、鎮静化を延ばし、あるいは発生または重症度を低減する方法を提供し、この方法は、対象に精製された 1 - 6 グルカンを含む組成物を投与する工程を含む。本発明のある実施の形態において、感染は病原性真菌によるものである。本発明のある実施の形態において、感染は病原性細菌、ウイルス、または寄生動物によるものである。本発明のある実施の形態において、対象は、本発明の組成物に加えて、対象が危険を受け罹患する感染を治療または予防するのに有用であることが当該技術において知られる任意の物質を受ける。したがって、ある実施の形態において、本発明の方法は、(i) 1 - 6 グルカンを含む本発明の組成物；および(i i) 既知の抗真菌、抗ウイルスまたは抗寄生虫薬を対象に投与する工程を含む。本発明の組成物および抗真菌薬は、単一の組成物でまたは別々に投与されてもよい。いくつかの実施の形態において、そのような分離投与は、最大で 2 4 時間までまたは 4 8 時間まで離れてもよく、いくつかの実施の形態において、1 時間未満離れてもよい。本発明の組成物は、ヒトにおいて、獣医用途で、または両方に適切でもよい。

【 0 2 6 4 】

いくつかの実施の形態において、 グルカンおよび必要に応じて、免疫グロブリン G (I g G) 4 に対して比較的大きい量の免疫グロブリン G (I g G) 1、2 または 3 を生じるよう抗体産生を偏らせる薬剤の使用は、補体結合を刺激、増強または促進する。いくつかの実施の形態において、この効果は抗体媒介である。

【 0 2 6 5 】

この態様によれば、およびいくつかの実施の形態において、 グルカンおよび必要に応じて、免疫グロブリン G (I g G) 4 に対して比較的大きい量の免疫グロブリン G (I g G) 1、2 または 3 を生じるよう抗体産生を偏らせる薬剤の使用は、補体結合に関連する免疫応答を刺激、増強または促進し、対象における治療効果が生じる。いくつかの実施の形態において、そのような使用は、対象中の敗血症の治療に向けられてもよい。いくつかの実施の形態において、そのような使用は、対象中のシャーガス病の治療、肺性病原体、または寄生虫または蠕虫に向けられてもよい。いくつかの実施の形態において、そのような使用は、H S V のようなウイルス感染の治療に向けられてもよい。

【 0 2 6 6 】

いくつかの実施の形態において、本発明のこの態様による方法は、さらに、補体カスケードの生成を促進する薬剤の投与を含んでもよい。いくつかの実施の形態において、本発明のこの態様によれば、この方法はさらに、対象が感染される病原性物質を特異的に認識する抗体の投与を含んでもよい。

【 0 2 6 7 】

別の実施の形態において、本発明の免疫応答を刺激する方法は、抗癌反応を刺激するようにされてもよい。ある実施の形態において、この方法はさらに、腫瘍関連抗原である抗原に対象をさらす工程を含む。ある実施の形態において、対象は、増殖性または新生物発生前病変を有する。別の実施の形態において、対象は癌を有する。

【 0 2 6 8 】

ある実施の形態において、以下の癌抗原に関連する癌を、本発明の方法および組成物により治療または予防してもよい。KS 1/4 pan-癌抗原(Perez and Walker, 1990, J. Immunol. 142:32-37; Burnal, 1988, Hybridoma 7(4):407-415)、卵巣癌抗原(CA125)(Yu et al., 1991, Cancer Res. 51(2):48-475)、前立腺酸性フォスファターゼ

10

20

30

40

50

(Tailor et al., 1990, Nucl. Acids Res. 18(1):4928)、前立腺特異抗原(Henttu and Vihko, 1989, Biochem. Biophys. Res. Comm. 10(2):903-910; Israeli et al., 1993, Cancer Res. 53:227-230)、黒色腫関連抗原p97(Estin et al., 1989, J. Natl. Cancer Instit. 81(6):445-44)、黒色腫抗原gp75(Vijayasardahl et al., 1990, J. Exp. Med. 171(4):1375-1380)、高分子量黒色腫抗原(HMW-MAA)(Natali et al., 1987, Cancer 59:55-3; Mittelman et al., 1990, J. Clin. Invest. 86:2136-2144)、前立腺特異的膜抗原、癌胎児性抗原(CEA)(Foon et al., 1994, Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 13:294)、多形性上皮ムチン抗原、ヒト乳脂肪小球抗原、以下のような結腸直腸腫瘍関連抗原:CEA、TAG-72(Yokota et al., 1992, Cancer Res. 52:3402-3408)、CO17-1A(Ragnhammar et al., 1993, Int. J. Cancer 53:751-758); GICA 19-9(Herlyn et al., 1982, J. Clin. Immunol. 2:135)、CTA-1およびLEA; パーキットリンパ腫抗原 - 38.13、CD19(Ghetie et al., 1994, Blood 83:1329-1336)、ヒトBリンパ腫抗原 - CD20(Reffet al., 1994, Blood 83:435-445)、CD33(Sgouros et al., 1993, J. Nucl. Med. 34:422-430)、以下のような黒色腫特異抗原: ガングリオシドGD2(Saleh et al., 1993, J. Immunol., 151, 3390-3398)、ガングリオシドGD3(Shitara et al., 1993, Cancer Immunol. Immunother. 36:373-380)、ガングリオシドGM2(Livingston et al., 1994, J. Clin. Oncol. 12:1036-1044)、ガングリオシドGM3(Hoon et al., 1993, Cancer Res. 53:5244-5250); 以下のような腫瘍特異移植タイプの細胞表面抗原(TSTA); T-抗原DNA腫瘍ウイルスを含むウイルス性に誘発される腫瘍抗原およびRNA腫瘍ウイルスのエンベロープ抗原; 結腸、膀胱腫瘍胎児抗原のCEA(Hellstrom et al., 1985, Cancer. Res. 45:2210-2188)のような腫瘍胎児抗原 - アルファ - フェトプロテイン、ヒト肺癌抗原L6、L20(Hellstrom et al., 1986, Cancer Res. 46:3917-3923)、繊維肉腫の抗原、ヒト白血病T細胞抗原 - Gp37(Bhattacharya-Chatterjee et al., 1988, J. of Immun. 141:1398-1403)、ネオ糖タンパク質、EGFR(上皮増殖因子レセプター)のような乳癌抗原、HER2抗原(p185HER2)、多形性上皮ムチン(PEM)(Hilkens et al., 1992, Trends in Bio. Chem. Sci. 17:359)、悪性ヒトリンパ球抗原 - APO - 1(Benhard et al., 1989, Science 245:301-304)、以下のような分化抗原(Feizi, 1985, Nature 314:53-57): 胎児赤血球および一次内胚葉に見られるI抗原、胃腺癌に見られるI(Ma)、胸部上皮に見られるM18およびM39、骨髄性細胞に見られるSSEA-1、結腸直腸癌に見られるVEP8、VEP9、My1、VIM-D5およびD156-22、TRA - 1 - 85(血液型H)、結腸腺癌に見られるC14、肺腺癌に見られるF3、胃癌に見られるAH6、Yハプテン、胎児癌細胞に見られるLey、TL5(血液型A)、A431細胞に見られるEGFレセプター、膀胱癌に見られるE1シリーズ(血液型B)、胎児癌細胞に見られるFC10.2、胃腺癌、腺癌に見られるCO-514(血液型Lea)、腺癌に見られるNS-10、CO-43(血液型Lcb)、G49、結腸腺癌に見られるEGFレセプター(血液型ALeb/Ley)、結腸癌に見られる19.9、胃癌ムチン、骨髄性細胞に見られるT5A7、黒色腫に見られるR24、4.2、GD3、D1.1、OFA-1、GM2、OFA-2、GD2、胎児癌細胞に見られるM1:22:25:8および4-8細胞段階胚に見られるSSEA-3、SSEA-4。別の実施の形態において、抗原は、皮膚T細胞リンパ球からのT細胞レセプター由来ペプチドである(Edelson, 1998, The Cancer Journal 4:62参照)。

【 0 2 6 9 】

別の実施の形態において、抗原は、これらの抗原を発現する、乳、卵巣、膵臓、結腸、前立腺および肺の癌の抑制/阻害のためのHER2/neuまたは絨毛胚抗原(CEA)に由来する。同様に、MUC-1のようなムチンタイプ抗原を様々な悪性腫瘍に対して使用できる; MAGE、BAGE、およびMart-1抗原を黒色腫に対して使用してもよい。ある実施の形態において、本発明の方法は、抗原性ペプチドまたはタンパク質の選択が、患者の癌細胞中で発現する抗原に依存するように、特定の癌患者に合わせてもよく、他の実施の形態において外科生検または血液サンプルおよびその後の免疫組織化学により予め定められてもよい、

別の実施の形態において、本発明は、 グルカンおよび、免疫グロブリンG(IgG)4に対して比較的大きい量の免疫グロブリンG(IgG)1、2または3を生じるよう抗

10

20

30

40

50

体産生を偏らせる薬剤、および必要に応じて追加の免疫調節化合物の組み合わせた使用を提供する。

【0270】

有用な薬剤の例は、サイトカイン、ケモカイン、補体成分、免疫システムアクセサリおよび接着分子およびそれらのヒトまたは非ヒト動物特異性のレセプターを含む。有用な例は、以下を含むがそれに限定されない：GM-CSF、IL-2、IL-12、OX40、OX40L(gp34)、リンホタクチン、CD40およびCD40L。さらに有用な例は、以下を含むがそれに限定されない：例えばインターロイキン1-15までのインターロイキン、インターフェロンアルファ、ベータまたはガンマ、腫瘍壊死因子、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、マクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、好中球活性化タンパク質(NAP)のようなケモカイン、マクロファージ化学誘引物質および活性化因子(MCAF)、RANTES、マクロファージ炎症性ペプチドMIP-1aおよびMIP-1b、補体成分およびそれらのレセプター、またはB7.1、B7.2、TRAP、ICAM-1、2または3のようなアクセサリ分子およびサイトカインレセプター。OX40およびOX40-リガンド(gp34)は、免疫調節タンパク質のさらに有用な例である。バイアスに関する工程へのおよびその中の免疫応答を刺激し、または所定の免疫応答においてここに記載されるグルカンと協力してバイアスされた応答の活性化を容易にする任意の薬剤は、本発明の方法に従って使用してもよいことが理解されるべきであり、その実施の形態が考慮されるべきである。

10

【0271】

ある実施の形態において、本発明による使用は、以下を含んでもよい追加の治療の投与を含んでもよい：ベタメタゾン、プレドニゾロン、ピロキシカム、アスピリン、フルルビプロフェン、および(+)-N-{4-[3-(4-フルオロフェノキシ)フェノキシ]-2-シクロペンテン-1-yl}-N-ヒドロキシウレアのような抗炎症薬；アシクロビル、ネルフィナビル、またはピラゾールのような抗ウイルス；アンピリシンおよびペニシリンGのようなまたはペニシリンファミリーに属するような抗生物質、セファロsporin、アミノグリコシド、マクロライド、カルバペネムおよびベネム、単環性ベータ-ラクタム、ベータ-ラクタムの阻害剤、テトラサイクリン、ポリペプチド抗生物質、クロラムフェニコールおよび誘導体、フシジン酸、リンコマイシン、ノボピオシン、スペクチノマイシン、ポリ-エセリックイオノフォア、キノロン；塩化ベンザルコニウムまたはクロルヘキシジン、ダブソン、クロラムフェニコール、ネオマイシン、セファクロール、セファドロキシル、セファレキシン、セフラジン、エリスロマイシン、クリンダマイシン、リンコマイシン、アモキシシリン、アンピシリン、バカンピシリン、カルベニシリン、ジクロキサシリン、シクラシリン、ジクロキサシリン(picloxacillin)、ヘタシリン、メチシリン、ナフシリン、オキサシリン、ペニシリンGおよびペニシリンVを含むペニシリン、チカルシリン、リファンピン、およびテトラサイクリンのような抗感染薬；ジフルニサル、イブプロフェン、インドメタシン、メクロフェナム酸、メフェナム酸、ナプロキセン、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、スリダク、トルメチン、アスピリンおよびサリチル酸のような抗炎症薬；アンホテリシンBのような抗菌薬；カスポファンギン、ミカファンギン、またはアニデュラファンギン(LY303366)、エコナゾール、テルコナゾール、フルコナゾール、ポリコナゾール、またはグリセオフルビンのようなグルカン合成阻害剤；メトロニダゾールのような抗原虫薬；ツブラゾールのようなイミダゾールタイプの抗腫瘍薬；チアベンダゾールまたはオキシフェンダゾールのような駆虫薬；アステミゾール、レボカバステチン、セチリジン、またはシンナリジンのような抗ヒスタミン；ブソイドエフェドリンのような鬱血除去薬；フルスピリレン、ペンフルリドール、リスベリドン、またはジブラシドンのような抗精神病薬；白金化合物(例えばスピロプラチン、シスプラチン、およびカルボプラチン)、メトトレキサート、フルオロウラシル、アドリアマイシン、ミトマイシン、アンサミトシン、プレオマイシン、シトシンアラビノシド、アラビノシルアデニン、メルカプトポリリシン、ピンクリスチン、ブルスファン、クロラムブチル、メルファラン(例えば、PAM、L-PAM、またはフェニルアラニンマスタード)、メルカプトプリン、ミトタン、塩酸プロカルバジンダ

20

30

40

50

クチノマイシン（アクチノマイシンD）、塩酸ダウノルピシン、塩酸ドキシソルピシン、パクリタキセルおよび他のタキサン、ラパマイシン、マニユマイシンA、TNP-470、プリカマイシン（ミトラマイシン）、アミノグルテチミド、リン酸エストラムスチンナトリウム、フルタミド、酢酸リュープロリド、酢酸メゲストロール、クエン酸タモキシフェン、テストラクトン、トリロスタン、アムサクリン（m-AMSA）、アスパラギナーゼ（L-アスパラギナーゼ）Erwinaアスパラギナーゼ、インターフェロン-2a、インターフェロン-2b、テニボシド（VM-26）、硫酸ビンブラスチン（VLB）、硫酸ピンクリスチン、硫酸プレオマイシン、ヒドロキシウレア、プロカルバジン、およびダカルバジンのような抗悪性腫瘍薬；エトボシド、コルヒチン、またはピンカアルカロイドのような有糸分裂阻害剤；放射性ヨードおよび亜リン酸産物のような放射性医薬品；またはそれらの任意の組合せ。

10

【0272】

いくつかの実施の形態において、本発明の方法は、緊急手術、怪我、病気、放射線または化学療法、または免疫システムに有害な影響を与える他の状態による感染のリスクが高い動物またはヒトを治療的にまたは予防的に処理するために使用される。いくつかの実施の形態において、本発明の方法は、HIV感染（AIDS）のような、正常免疫応答を減少または機能低下させる病気または疾患を有する、あるいは免疫抑制療法を受ける（例えば、移植候補者であるまたは移植を受けたことがある個体、自己免疫疾患を罹患する個体等）患者を治療するために使用される。いくつかの実施の形態において、本発明の方法は、化学療法または放射線治療を受けている、あるいは、感染への体の正常な反応を動員する能力が減少する病気、疾患または治療のために二次感染または術後合併症を患う危険が高い患者において免疫応答を予め開始するために使用される。

20

【0273】

ある実施の形態において、免疫応答の刺激は、抗原特異的反応の刺激を含む。

【0274】

いくつかの実施の形態において、ここに記載されるグルカンの使用、およびここに記載される方法は、対象中の補体媒介溶解を増強する作用をしてもよい。いくつかの実施の形態において、そのような増強は、食細胞反応を含んでもよく、例えば、好中球またはマクロファージ、または他の専門抗原提示細胞食作用および細胞障害性反応を増強する。いくつかの実施の形態において、そのような増強は、例えば膜侵襲複合体の形成および/または活性を増強することにより、食細胞の関与と独立でもよい。

30

【0275】

本発明の方法は、免疫応答を刺激することにより、今度は病気を防ぎ、および/または病気を改善し、および/または病気の進行を変化させることは、本発明の一部であると考えられることが理解されるべきである。

【0276】

いくつかの実施の形態において、「接触させる」または「投与する」なる用語は、示された物質への直接および間接の暴露を称する。

【0277】

いくつかの実施の形態において、本発明の方法は、個体への投与に適切な薬学的キャリアのような、細胞、組織または有機体への記載される薬剤の投与のための、非滅菌または滅菌キャリアを使用する。そのようなキャリアは、生理食塩水、緩衝生理食塩水、デキストロース、水、グリセロール、およびそれらの組合せを含むが、それに限定されない。剤形は投与のモードに適しなければならない。

40

【0278】

薬剤は、例えば、血管内(i.v.)、筋肉内(i.m.)、鼻腔内(i.n.)、皮下(s.c.)、経口、直腸、腔内供給による投与、またはグルカン/組成物が組織に供給できる任意の手段（例えば針またはカテーテル）を含む、任意の有効な、便宜の態様で投与されてもよい。あるいは、上皮細胞への挿入には局所投与が所望かもしれない。投与の別の方法は、吸引またはエアロゾル製剤によるものである。いくつかの実施の形態において、本発明の方法は、対

50

象の体内、例えば被覆層の成分としてグルカンを含む移植または他の医療または手術装置への移植または導入による、記載される薬剤/グルカンの投与を含む。

【0279】

ある実施の形態において、本発明は、ここに記載される 1 - 6 グルカンおよび/または他の薬剤を含む栄養補助食品を提供する。

【0280】

いくつかの実施の形態において、食物または食品は、有機体により代謝されてエネルギーを与え組織を構築することができる実質的に無毒の任意の物資である。いくつかの実施の形態において、食物または食品は、栄養価を有する、動物による、例えばヒトによる消化を意図された産物を示す。いくつかの実施の形態において、食物または食品は、米国食品医薬品局 (FDA) により食物または食品として規定された産物を示す。いくつかの実施の形態において、食物または食品は、その産物が食物または食品であることを示すラベルを有する容器中に包装された産物である。いくつかの実施の形態において、食物または食品は、カロリー、脂肪、またはタンパク質含有量、または1つ以上のビタミンまたはミネラルの含有量のような、産物に関する栄養情報を提供するラベルを有する容器中に包装された産物である。いくつかの実施の形態において、栄養補助食品(「健康補助食品」とも称される)は、食物または食品に加えられる任意の物質である。いくつかの実施の形態において、栄養補助食品は、本発明のグルカンに加えて、ビタミン、ミネラル、およびタンパク質のような1つ以上の必須栄養素を含む。いくつかの実施の形態において、栄養補助食品は、食事への補助としての消化を意図された任意の産物であり、本発明のグルカンに加えて、1つ以上のビタミン、ミネラル、ハーブ、植物、および他の植物由来の物質; アミノ酸; およびこれらの物質の濃縮物、代謝体、成分および抽出物を含んでもよい。いくつかの実施の形態において、食物、食品、栄養補助食品、または化粧組成物は、病気を診断、治療、緩和、治療、または予防することを意図しない。いくつかの実施の形態において、栄養補助食品は、例えば現在の米国法および/またはFDAガイドラインに従って、内容物が食物または栄養補助食品であることを示すようラベルされた、容器または他の包装物質中で提供される。いくつかの実施の形態において、栄養補助食品または食品は、約0.01から30 w/w %のグルカンを含み、ビタミン、オリゴ糖、食事成分、タンパク質、またはそれらの組合せをさらに含んでもよい。

【0281】

いくつかの実施の形態において、成分の割合は固定されておらず、または他の実施の形態において、そのような割合は、100 w/w %ごとに約0.01から30 w/w %までの範囲でもよい。本発明の上記のグルカンを含む食物の例は、様々な食物、飲料、ガム、ビタミン複合体、健康改善食物等である。

【0282】

本発明の組成物は、さらに、以下の1つ以上を含んでもよい: クエン酸、フマル酸、アジピン酸、乳酸、リンゴ酸のような有機酸; ホスフェート、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、ピロリン酸、ポリリン酸のようなホスフェート; ポリフェノール、カテキン、アルファ-トコフェノール、ローズマリー抽出物、ビタミンC、甘草抽出物、キトサン、タンニン酸、フィチン酸のような天然酸化防止剤等。

【0283】

いくつかの実施の形態において、本発明の一部として投与される薬剤/グルカンは、一定の量、例えば、0.0001から50% w/w、例えば0.075から20% w/w (0.1% w/wの区切りに0.1%から20%までの範囲、例えば0.6% w/w、0.7% w/w等の活性成分を含む)で、活性成分を含有する、局所軟膏、ローション、ゲル、またはクリームとして形成される。いくつかの実施の形態において、軟膏に形成される場合、活性成分は、パラフィン系または水混和性軟膏ベースで使用してもよい。いくつかの実施の形態において、活性成分は、水中油クリームベースでクリームに形成されてもよい。

【0284】

いくつかの実施の形態において、クリームベースの水相は、例えば、少なくとも30% w

10

20

30

40

50

/

wの多価アルコール、すなわち、プロピレングリコール、ブタン1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロールおよびポリエチレングリコール(PEG 400を含む)およびそれらの混合物のような、2つ以上のヒドロキシル基を有するアルコールを含んでもよい。いくつかの実施の形態において、局所製剤は、皮膚または他の病気に冒された領域を通して活性成分の吸収または浸透を増強する化合物を含んでもよい。そのような皮膚浸透増強剤は、ジメチルスルホキシド(sulphoxide)および関連類似物を含む。

【0285】

いくつかの実施の形態において、本発明の方法の一部として投与される薬剤/グルカンは、目薬として使用するために形成され、活性成分は、適切な賦形剤、例えば、約pH6-8のような中性に近いpH値で1つ以上の電荷を含む活性成分のための水性溶媒中に、溶解または懸濁される。いくつかの実施の形態において、活性成分は、約0.5-20% w/w、通常は約1-10% w/w、しばしば約2-5% w/wの濃度でそのような製剤中に存在する。

10

【0286】

いくつかの実施の形態において、本発明の方法の一部として投与される薬剤/グルカンは、口で局所投与されるように形成され、以下を含んでもよい：スクロースおよびアカシアまたはトラガカントを含んでもよい、味の付いたベース中に活性成分を含む錠剤；ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシア、またはその他のような不活性ベース中に活性成分を含む錠剤；または適切な液体受容体中に活性成分を含む洗口剤、または当業者により明らかなその他。

20

【0287】

直腸投与のための製剤は、例えばココアバターまたはサリチラートを含む適切なベースを有する座薬として存在してもよい。

【0288】

肺内または鼻腔内投与に適切な製剤は、例えば0.01から500マイクロメートルの範囲(0.1マイクロメートルまたは他の区切りで0.01から500マイクロメートルの範囲の平均粒子サイズを含む、例えば、0.05、0.1、0.5、1、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、6、7、8、9、10、20、25、30、35、50、75、100等のマイクロメートル)の粒子サイズを有し、肺胞嚢に達するように、鼻腔を通る急速吸入により、または口を通る吸入により投与される。適切な微粉にされた製剤は、活性成分の水性または油性溶液または懸濁液を含む。エアロゾル、乾燥粉末または錠剤投与に適切な製剤は、従来により調製されてもよく、ここに記載されるウイルス性または他の感染の治療または予防において従来使用される化合物のような他の治療薬と共に供給されてもよい。そのような製剤は、経口で、非経口で(i.v.、i.m.、s.c.)、局所的にまたは口腔内経路により投与されてもよい。

30

【0289】

腔内投与に適切な製剤は、活性成分に加えて当該技術において適切であると知られる賦形剤を含む、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、泡またはスプレー製剤として存在してもよい。

【0290】

非経口投与に適切な製剤は、製剤を意図された受容体の血液と等張にする、酸化防止剤、バッファ、静菌剤および溶質を含んでもよい、水性および非水性滅菌注射液；および懸濁剤および濃化剤を含んでもよい水性および非水性滅菌懸濁液を含む。

40

【0291】

製剤は、単位投与量または複数投与量容器、例えば密封アンプルおよびバイアルで存在してもよく、使用の直前に滅菌水性賦形剤、例えば注射のための水を加えることのみを必要とするフリーズドライ(凍結乾燥)された状態で保存されてもよい。即時注射液および懸濁液は、上記の種類の滅菌粉末、顆粒および錠剤から調製される。単位投与量製剤は、ここに記載されるように、活性成分の一日量または単位一日サブ投与量、またはその適切な画分を含むものである。

【0292】

50

上記に特に記載された成分に加えて、本発明の製剤は、問題の製剤のタイプに関する当該技術における従来の他の薬剤または賦形剤を含んでもよく、例えば経口投与に適切なものは味の付いた薬剤を含んでもよいことが理解されるべきである。

【0293】

本発明の原理または範囲から逸脱せずに本発明の組成物、使用および調製において様々の修正および変更を行えることが当業者に明らかであろう。

【0294】

哺乳類、特にヒトへの投与のために、薬剤の場合、医者または他の適格な医療介護提供者は、個人に最も適切であり、特定の個人の年齢、体重および反応によって変化し得る、実際の投与量および治療の所要時間を決定してもよい。非処方（例えば「処方箋なしの」）薬剤、食物、食品、栄養補助食品、化粧およびパーソナルケア組成物の場合、必要に応じてラベリングからまたは適切な医療介護提供者または他のアドバイザーからのガイダンスにより、ユーザの自己判断で決定されてもよい。

10

【実施例】

【0295】

材料および方法

IgG - 枯渴血清の調製

未処理セファロースビーズのプロテインG - セファロースビーズ（コントロール）を、PBSで3回洗浄した。血清をPBS中で2倍に希釈し、ビーズに加えた。ビーズを30分間、終端間(end-to-end)ミキサー上で室温でインキュベートした。ビーズを遠心分離により除去した。

20

【0296】

10の未免疫の正常な健康ドナーからの血清をプールした。

【0297】

SRBCアッセイ

SRBC (Accurate chemical and scientific corp.) を、ゼラチンペロナルバッファ (Sigma) で洗浄し、30分間室温で抗SRBC抗体 (Accurate chemical and scientific corp.) によりオプソニン化した。IgG - 枯渴血清 (プロテインG - セファロースビーズから) またはIgG - 含有血清 (未処理セファロースビーズから) をSRBCに加え、37 °Cで1時間インキュベートした。水をポジティブコントロールとして加え (完全溶解)、バッファをネガティブコントロールとして加えた (非溶解)。溶解を、直接の顕微鏡視覚化により (図1C a)、または溶解SRBCから排出されるヘムを検出するO.D. 414 nmにより検出した。

30

【0298】

- 1, 6 - グルカン被覆ビーズの調製およびFACS分析 (食作用およびROS産生) これらの方法は、Rubin-Bejerano, I., et al., Phagocytosis by human neutrophils is stimulated by a unique fungal cell wall component. Cell Host Microbe, 2007. 2(1): p.55-67に記載されるように行われた。

【0299】

細胞培養 SK-BR-3細胞 (ATCC) を、10% FBSを加えたMcCoy's 5A Medium (Gibco) 中で培養した。

40

【0300】

接合

ハーセプチン (Genentech, Inc.) またはIgG1アイソタイプコントロール (Sigma) を - 1, 6 - グルカンに接合し、その後、過ヨウ素酸メタ (meta) ナトリウムで酸化した。

【0301】

好中球

新鮮なヒト血液および血清を、Research Blood Components (Brighton, MA) により提供した。Histopaque 1077およびHistopaque 1119 (Sigma) を使用することにより、M

50

IT Committee on Use of Humans as Experimental Subjectsにより認可されるプロトコルに従って、新鮮なヒト血液から好中球を単離した。

【0302】

オプソニン化

乳癌細胞を、15分間37℃で、塩化カルシウムを含まず塩化マグネシウムを含まないリン酸緩衝生理食塩水（PBS）（Gibco）中の40%血清中でオプソニン化した。次に、0.04mg/mlのプロテアーゼ抑制剤AEBSF（Sigma）を加えた冷たいPBSで、細胞を3回洗浄した。

【0303】

抗体結合およびC3堆積

蛍光標識細胞分取（FACS）分析を使用して、乳癌細胞へ結合するハーセプチンおよび（Sigmaの抗ヒトIgG1抗体を使用することにより）およびC3堆積（Accurate Chemの抗ヒトC3抗体を使用することにより）を検出した。

10

【0304】

細胞障害性

- 1, 6 - グルカン - 接合または未接合ハーセプチンおよび血清とのインキュベート後の乳癌細胞への細胞障害性を、溶解した細胞から放出される乳酸脱水素酵素を検出するCytoTox 96（登録商標）Non-Radioactive Cytotoxicity Assay（Promega）により特定し

た。好中球依存性の死滅について、上記の細胞を37℃で好中球と共に培養し、その後細胞障害性を測定した。

20

【0305】

実施例 1

- 1, 6 - グルカン刺激補体活性化は抗体依存性である

抗体が - 1, 6 - グルカンによる補体活性化に関与するか否かをテストするために、補体活性化アッセイにおいて使用した血清から、プロテインGセファロースビーズを使用して抗体を枯渇させた。このIgG - 枯渇した血清を使用した、 - 1, 6 - グルカン - 被覆されたビーズをオプソニン化した。次に、ヒト好中球を使用して行った食作用アッセイでビーズをテストした。食作用およびROS産生は、 - 1, 6 - グルカン被覆されたビーズをIgG - 枯渇した血清でオプソニン化した場合に減少し（図1AおよびB）、これは古典経路が - 1, 6 - グルカンによる補体活性化において主要な役割を果たすことを示す。

30

【0306】

IgG - 枯渇した血清は、機能的補体因子を含んだ。ヒツジ赤血球（SRBC）アッセイにおいて、抗SRBC抗体でオプソニン化されたSRBCは、IgG - 枯渇した血清を使用した場合に溶解した（図1C）。

【0307】

実施例 2

- 1, 6 - グルカンへの抗体は正常な成人において蔓延する

10のヒトドナーからのプールされた血清は、IgG結合 - 1, 3 - グルカンの低いレベルと対照的に、高レベルのIgG抗体結合 - 1, 6 - グルカンを有した。異なるドナー中の抗 - 1, 6 - グルカン抗体がどのように蔓延するかをテストするために、12の個体から血清を採取した。血清を使用して - 1, 6 - グルカン - または - 1, 3 - グルカン - 被覆されたビーズをオプソニン化し、ビーズをヒト好中球と共にインキュベートした。12の血清のうち11は、プールが、媒介された有効な貪食およびROS産生を行った、高反応を有した（図2 Aa、高レスポンスの代表的な血清）。1つの血清は、より効果の少ない貪食およびROS産生を媒介した（図2 Ab、低レスポンス）。

40

【0308】

実施例 3

- 1, 6 - グルカンは好中球による有効な食作用および活性酸素種の産生を媒介するIgGのどのアイソタイプが - 1, 6 - グルカン認識を媒介するかを評価するために、IgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4に特異的な抗体を使用して、オプソニン化 - 1, 6 - グル

50

カン - 被覆されたビーズへの暴露に続き、 α - 1, 6 - グルカンへの高いまたは低い反応を有するドナー血清中のIgGアイソタイプ使用を特定した。高レスポンドーは、低レスポンドーと比較して、より多くのIgG1、IgG2およびIgG3を産生したがIgG4ではそうではなかった(図3)。特に、IgG2のレベルは、おそらく多糖はIgG2アイソタイプの産生を誘発する傾向があるために、高レスポンドーにおいて著しく高かった。

【0309】

異なるアイソタイプは、補体活性特性において異なる。IgG3は、最も高い補体活性特性を有し、次にIgG1、IgG2が続き、IgG4は補体を活性化できない。IgG2は、古典経路の低活性化因子であるが、別の経路を通して補体を活性化でき、好中球による食作用のための良好な担体である。

【0310】

実施例4

ハーセプチンモノクローナル抗体に結合した α - 1, 6 - グルカンは乳癌細胞への補体および好中球の動員を媒介する

標的化成分に結合した α - 1, 6 - グルカンが、標的化成分により結合された標的細胞を溶解および殺すための補体および好中球の動員を媒介できるかを評価するために、ハーセプチンモノクローナル抗体(mAb)に結合した α - 1, 6 - グルカンを乳癌細胞の系(SK-BR-3)でテストした。ハーセプチンmAbはSK-BR-3細胞上で過発現されたHer-2/neuタンパク質に対して配向された。ハーセプチンへの α - 1, 6 - グルカンの結合は、乳癌細胞への結合に影響を与えなかった(図4Aa)。さらに、接合体は高C3堆積を媒介し(図4Aa)、これは α - 1, 6 - グルカンが機能的なままであったことを示す。 α - 1, 6 - グルカンに結合した非特異的アイソタイプコントロール抗体は、乳癌細胞を結合せず(図4Ba)、したがって、これらの細胞において補体活性化およびC3堆積を媒介しなかった(図4Bb)。化学的結合なしでの α - 1, 6 - グルカンのmAbとの混合は、乳癌細胞上でのC3堆積を媒介しなかった(図4C、緑を青と比較)。したがって、標的化成分への α - 1, 6 - グルカンの結合は、補体およびしたがって好中球を、標的細胞へ配向するために必要であることが結論付けられた。C3堆積は、 α - 1, 3 - グルカンではなく α - 1, 6 - グルカンに接合したハーセプチンで処理された乳癌細胞上で検出されたが(図4D、青を緑に比較)、これは補体の誘因において α - 1, 6 - グルカンが α - 1, 3 - グルカンよりも有効であったことを示す。

【0311】

実施例5

ハーセプチンモノクローナル抗体に結合した α - 1, 6 - グルカンは補体および好中球による乳癌細胞の殺傷を媒介する

乳癌細胞上の補体タンパク質C3の堆積は、これらの癌細胞の溶解を引き起こした。ハーセプチン - α - 1, 6 - グルカン接合体は、乳癌細胞上で投与量依存性の細胞障害性効果を示すのに対し、未接合のハーセプチンは、いずれの効果も欠けていた(図5A)。さらに、ハーセプチン - α - 1, 6 - グルカン接合体は、癌細胞の好中球殺傷の増加を示した(図5B)。

【0312】

VIII. 均等物および範囲

形式および詳細における様々の変化を、添付の特許請求の範囲に記載される本発明の原理および範囲から逸脱せずに行ってもよいことが当業者により理解されるであろう。当業者は、機械的に過ぎない実験を使用して、ここに記載される本発明の特定の実施の形態への多くの均等物を認識し評価できるであろう。そのような均等物は、特許請求の範囲に含まれることが意図される。

【0313】

特許請求の範囲において、「ある」および「その」のような冠詞は、そうでない場合を示しているまたは前後関係から明らかでない限り、1つ以上を意味する。ある群のメンバー間で「または」あるいは「および/または」を含む特許請求の範囲または明細書は、そ

10

20

30

40

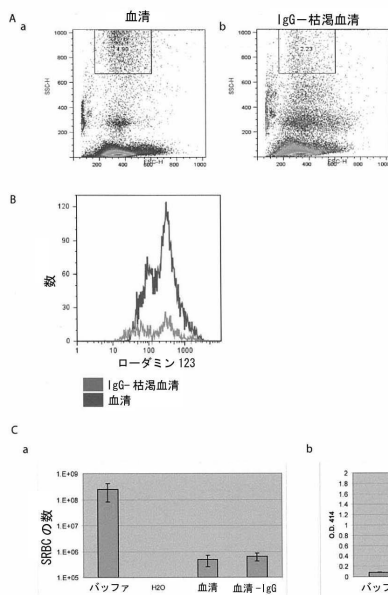
50

うでない場合を示しているまたは前後関係から明らかでない限り、1つ、1つ以上、または全ての群のメンバーが存在する、使用されている、または所定の産物または方法に関する場合に充足される。本発明は、群の正確に1つのメンバーが存在する、使用されている、または所定の産物または方法に関連する実施の形態を含む。本発明はまた、群の1つ以上または全てのメンバーが存在する、使用されている、または所定の産物または方法に関連する実施の形態を含む。さらに、本発明は、様々の実施の形態において、他に示されているあるいは矛盾または不整合が生じることが当業者に明らかでない限り、1つ以上の列挙される請求項からの1つ以上の限定、要素、条項、記述用語等が同じベースの請求項に依存する別の請求項に導入される、全ての変化、組合せ、および置換を提供することが理解されるべきである。例えばマーカッシュグループ形式等のように要素が列挙として存在する場合、要素の各サブグループも開示されており、任意の要素をグループから除去できることが理解されるべきである。概して、本発明または本発明の態様が、特定の要素、特徴等を含むと称される場合、本発明または本発明の態様の特定の実施の形態は、そのような要素、特徴等から成るまたは実質的に成ることが理解されるべきである。簡便のために、これらの実施の形態は、全ての場合においてここに言葉で特に記載されていない。特定の請求項は便宜のために従属形式で存在するが、出願人は、そのような請求項が依存する独立請求項および任意の他の請求項の要素または制限を含むように、任意の従属項を独立形式に書き直す権利を保持し、そのような書き直された請求項は、独立形式に書き直される前のどのような形態であれ（補正されたまたは未補正の）従属項に全ての点で均等であると考えられる。

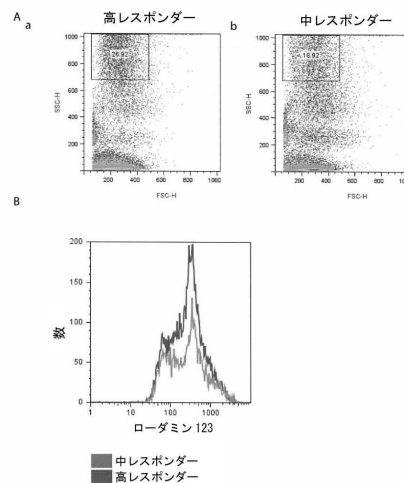
10

20

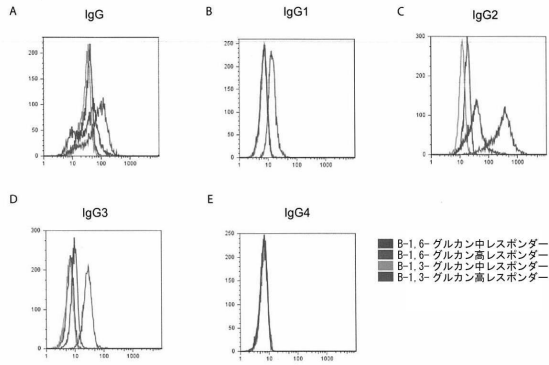
【図1】



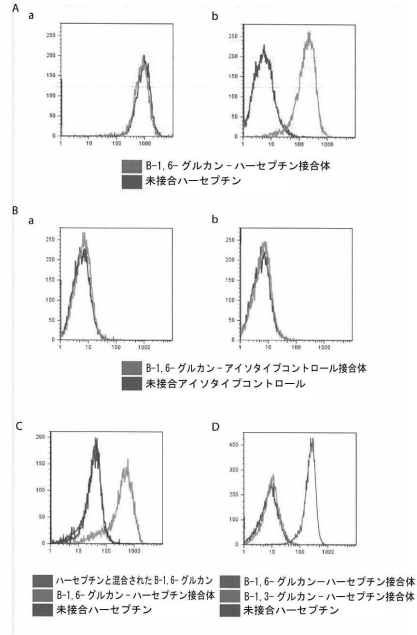
【図2】



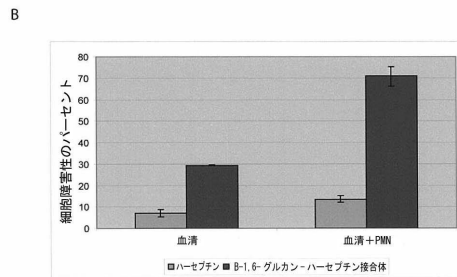
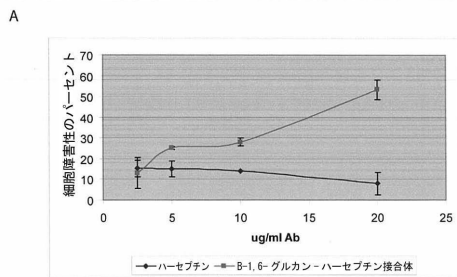
【 図 3 】



【 図 4 】



【 図 5 】



フロントページの続き

(51) Int.Cl.			F I		
A 6 1 K	8/73	(2006.01)	A 6 1 K	8/73	
A 6 1 K	31/716	(2006.01)	A 6 1 K	31/716	
A 6 1 P	37/04	(2006.01)	A 6 1 P	37/04	
A 6 1 P	31/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	31/10	(2006.01)	A 6 1 P	31/10	
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	33/00	(2006.01)	A 6 1 P	33/00	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 K	9/16	(2006.01)	A 6 1 K	9/16	
A 6 1 L	29/00	(2006.01)	A 6 1 L	29/00	Z
A 6 1 L	31/00	(2006.01)	A 6 1 L	31/00	Z
G 0 1 N	33/543	(2006.01)	G 0 1 N	33/53	N
G 0 1 N	33/574	(2006.01)	G 0 1 N	33/543	5 0 1 A
A 2 3 L	33/10	(2016.01)	G 0 1 N	33/574	E
C 1 2 M	1/34	(2006.01)	A 2 3 L	33/10	
C 0 7 K	14/47	(2006.01)	C 1 2 M	1/34	F
C 0 7 K	16/18	(2006.01)	C 0 7 K	14/47	
C 1 2 N	15/02	(2006.01)	C 0 7 K	16/18	
C 1 2 P	21/08	(2006.01)	C 1 2 N	15/00	C
			C 1 2 P	21/08	

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 イファト ルピン - バイエラノ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 7 8 ベルモント ベンジャミン ロード 5 1

(72)発明者 ジェラルド アール フィンク

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 6 7 チェスナット ヒル アストン ロード 4
0

審査官 草川 貴史

(56)参考文献 特表2005-535298(JP,A)

国際公開第2007/123850(WO,A2)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G 0 1 N 3 3 / 4 8 - 3 3 / 9 8

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

专利名称(译)	免疫调节组合物及其使用方法		
公开(公告)号	JP5959589B2	公开(公告)日	2016-08-02
申请号	JP2014197894	申请日	2014-09-29
[标]申请(专利权)人(译)	免疫刺激公司		
申请(专利权)人(译)	李μ下来艾克斯网站，公司		
当前申请(专利权)人(译)	李μ下来艾克斯网站，公司		
[标]发明人	イファトルビンバイエラノ ジェラルドアールフィンク		
发明人	イファト ルビン-バイエラノ ジェラルド アール フィンク		
IPC分类号	G01N33/53 A61P37/02 A61P43/00 A61K45/00 A61P29/00 A61K8/73 A61K31/716 A61P37/04 A61P31/00 A61P31/12 A61P31/10 A61P31/04 A61P33/00 A61P37/06 A61K9/16 A61L29/00 A61L31/00 G01N33/543 G01N33/574 A23L33/10 C12M1/34 C07K14/47 C07K16/18 C12N15/02 C12P21/08		
CPC分类号	A61K47/61 A61P29/00 A61P31/00 A61P31/04 A61P31/10 A61P31/12 A61P33/00 A61K47/6849 C07K16/44 G01N33/6854 G01N2333/415 G01N2400/02 A61K39/39 A61K45/06 A61K2039/55583		
FI分类号	G01N33/53.S A61P37/02 A61P43/00.121 A61K45/00 A61P29/00 A61K8/73 A61K31/716 A61P37/04 A61P31/00 A61P31/12 A61P31/10 A61P31/04 A61P33/00 A61P37/06 A61K9/16 A61L29/00.Z A61L31/00.Z G01N33/53.N G01N33/543.501.A G01N33/574.E A23L33/10 C12M1/34.F C07K14/47 C07K16/18 C12N15/00.C C12P21/08 A23L1/30.Z A61L29/00 A61L29/08.100 A61L29/12 A61L29/14.500 A61L29/16 A61L31/00 A61L31/10 A61L31/12 A61L31/14.500 A61L31/16 C12N15/13 C12N15/52.Z C12N15/63.Z		
F-TERM分类号	4B018/ME08 4B018/ME14 4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/BA45 4B024/HA15 4B029/AA07 4B029/BB15 4B029/BB17 4B029/CC03 4B029/CC08 4B029/FA12 4B064/AG27 4B064/DA01 4B064/DA05 4B064/DA13 4C076/AA31 4C076/BB32 4C076/CC06 4C076/CC07 4C076/CC27 4C076/CC29 4C076/CC31 4C076/CC32 4C076/CC34 4C076/CC35 4C076/EE59 4C076/FF31 4C081/AC06 4C081/AC08 4C081/BA16 4C081/DA03 4C081/DC03 4C083/AD211 4C083/CC01 4C083/EE12 4C083/EE13 4C084/AA19 4C084/AA27 4C084/MA02 4C084/NA05 4C084/ZA182 4C084/ZA362 4C084/ZB071 4C084/ZB072 4C084/ZB081 4C084/ZB082 4C084/ZB091 4C084/ZB111 4C084/ZB112 4C084/ZB261 4C084/ZB262 4C084/ZB321 4C084/ZB322 4C084/ZB331 4C084/ZB332 4C084/ZB351 4C084/ZB371 4C084/ZB382 4C084/ZC022 4C084/ZC132 4C084/ZC202 4C084/ZC751 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/EA20 4C086/MA01 4C086/MA04 4C086/NA14 4C086/ZB07 4C086/ZB08 4C086/ZB09 4C086/ZB11 4C086/ZB26 4C086/ZB32 4C086/ZB33 4C086/ZB35 4C086/ZB37 4C086/ZC75 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/CA40 4H045/CA41 4H045/CA45 4H045/DA76 4H045/DA86 4H045/EA20 4H045/EA50 4H045/FA71		
代理人(译)	夏木森下 饭田TakashiSatoshi 石川大介 山本健作		
优先权	61/071437 2008-04-29 US		
其他公开文献	JP2015004690A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

要解决的问题：提供免疫调节组合物及其使用方法。本发明涉及， β -1,6-葡聚糖，所述组合物，诊断试剂盒，以及含有该免疫应答的相同，以及调制，和治疗癌症，感染，炎症和自身免疫性病症的设备，延缓进展，延长镇静，或降低其发病率或严重程度。本发明的某些实施方案的 β -1,6-葡聚糖，O-乙酰基，包括了许多，和/或耦合到一个单独的载体或偶联到靶向组分。本发明某些实施方案的 β -1,6-葡聚糖募集免疫球蛋白G抗体以介导补体和中性粒细胞杀伤。本发明的 β -1,6-葡聚糖结合的具体实施方案中被靶向细胞，通过激活补体 - 介导的裂解和嗜中性粒细胞的募集，以刺激所述目标位置的免疫应答。系统技术领域

【图2】

