

(19)日本国特許庁 ( J P )

(12) 公表特許公報 ( A ) (11)特許出願公表番号

特表2003 - 527117

(P2003 - 527117A)

(43)公表日 平成15年9月16日(2003.9.16)

(51) Int.Cl <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マコード ( 参考 )
C 1 2 N 15/09	ZNA	A 0 1 K 67/027	2 G 0 4 5
A 0 1 K 67/027		A 6 1 K 31/7088	4 B 0 2 4
A 6 1 K 31/7088		45/00	4 B 0 6 3
38/00		48/00	4 B 0 6 4
45/00		A 6 1 P 29/00	4 B 0 6 5
審査請求 未請求 予備審査請求 ( 全227数 ) 最終頁に続く			

(21)出願番号 特願2001 - 567795(P2001 - 567795)

(86)(22)出願日 平成13年3月16日(2001.3.16)

(85)翻訳文提出日 平成14年9月12日(2002.9.12)

(86)国際出願番号 PCT/US01/08688

(87)国際公開番号 W001/068705

(87)国際公開日 平成13年9月20日(2001.9.20)

(31)優先権主張番号 60/189,923

(32)優先日 平成12年3月16日(2000.3.16)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 60/204,208

(32)優先日 平成12年5月12日(2000.5.12)

(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 アムジェン インコーポレイテッド  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 91320,  
サウザンド オークス, ワン アムジェ  
ン センター ドライブ

(72)発明者 ジング, シュキアン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 91362,  
サウザンド オークス, ボーデロ レー  
ン 3254

(72)発明者 メドロック, ユージーン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 91302,  
ウエストレイク ビレッジ, オーク ホ  
ロウ サークル 3974

(74)代理人 弁理士 大塩 竹志

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 I L - 1 7 レセプター様分子およびその使用

(57)【要約】

本発明の目的は、診断的利益または治療的利益を有する新規ポリペプチドおよびこれをコードする核酸分子を同定することである。本発明は、新規 I L - 1 7 レセプター様ポリペプチドおよびこれをコードする核酸分子を提供する。本発明はまた、I L - 1 7 レセプター様ポリペプチドを産生するための、ベクター、宿主細胞、アゴニストおよびアンタゴニスト ( 選択的結合因子を含む ) ならびに方法を提供する。本発明はさらに、I L - 1 7 レセプター様ポリペプチドを用いた、疾患の処置、診断、改善、または予防のための方法を提供する。

**【特許請求の範囲】**

【請求項1】 単離された核酸分子であって、以下：

(a) 配列番号1、配列番号4、および配列番号6の少なくとも1つに示されるヌクレオチド配列；

(b) 配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つに示されるポリペプチドをコードするヌクレオチド配列；

(c) (a)または(b)の相補体に、中程度または高度にストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列であって、ここで、該ヌクレオチド配列によってコードされた該ポリペプチドは、配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つに示されるポリペプチドの活性を有する、ヌクレオチド配列；ならびに

(d) (a)～(c)のいずれかに相補的なヌクレオチド配列、からなる群より選択されるヌクレオチド配列を含む、単離された核酸分子。

【請求項2】 単離された核酸分子であって、以下：

(a) 配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つに示されるポリペプチドに少なくとも約70%同一であるポリペプチドをコードするヌクレオチド配列であって、ここで、該ポリペプチドは、配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つに示されるポリペプチドの活性を有する、ヌクレオチド配列；

(b) 配列番号1、配列番号4、および配列番号6の少なくとも1つに示されるヌクレオチド配列の対立遺伝子改変体またはスプライス改変体をコードするヌクレオチド配列であって、ここで、該コードされたポリペプチドは、配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つに示されるポリペプチドの活性を有する、ヌクレオチド配列；

(c) 少なくとも約25アミノ酸残基のポリペプチドフラグメントをコードする、配列番号1、配列番号4、および配列番号6；(a)；または(b)の少なくとも1つのヌクレオチド配列であって、ここで、該ポリペプチドは、配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つに示されるポリペプチドの活性を有する、ヌクレオチド配列；

(d) 少なくとも約16ヌクレオチドのフラグメントを含む、配列番号1、配列番号4、および配列番号6の少なくとも1つのヌクレオチド配列、または(a)~(c)のヌクレオチド配列；

(e) 中程度または高度にストリンジェントな条件下で、(a)~(d)のいずれかの相補体にハイブリダイズする、ヌクレオチド配列であって、ここで、該ヌクレオチド配列にコードされたポリペプチドは、配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つに示されるポリペプチドの活性を有する、ヌクレオチド配列；ならびに

(f) (a)~(c)のいずれかに相補的なヌクレオチド配列、からなる群より選択されるヌクレオチド配列を含む、単離された核酸分子。

【請求項3】 単離された核酸分子であって、以下；

(a) 少なくとも1つの保存的アミノ酸置換を有する配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つに示されるポリペプチドをコードするヌクレオチド配列であって、ここで、該ポリペプチドは、配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つに示されるポリペプチドの活性を有する、ヌクレオチド配列；

(b) 少なくとも1つのアミノ酸挿入を有する配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つに示されるポリペプチドをコードするヌクレオチド配列であって、ここで、該ポリペプチドは、配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つに示されるポリペプチドの活性を有する、ヌクレオチド配列；

(c) 少なくとも1つのアミノ酸欠失を有する配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つに示されるポリペプチドをコードするヌクレオチド配列であって、ここで、該ポリペプチドは、配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つに示されるポリペプチドの活性を有する、ヌクレオチド配列；

(d) C末端短縮および/またはN末端短縮を有する配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つに示されるポリペプチドをコードするヌクレオチド配列であって、ここで、該ポリペプチドは、配列番号2、配列番号5、

および配列番号7の少なくとも1つに示されるポリペプチドの活性を有する、ヌクレオチド配列；

(e) アミノ酸置換、アミノ酸挿入、アミノ酸欠失、C末端短縮、およびN末端短縮からなる群より選択される少なくとも1つの改変を有する配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つに示されるポリペプチドをコードするヌクレオチド配列であって、ここで、該ポリペプチドは、配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つに示されるポリペプチドの活性を有する、ヌクレオチド配列；

(f) 少なくとも約16ヌクレオチドのフラグメントを含む(a)～(e)のヌクレオチド配列；

(g) 中程度または高度にストリンジェントな条件下で、(a)～(f)のいずれかの相補体にハイブリダイズする、ヌクレオチド配列であって、ここで、該ヌクレオチド配列によってコードされる該ポリペプチドは、配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つに示されるポリペプチドの活性を有する、ヌクレオチド配列；ならびに

(h) (a)～(e)のいずれかに相補的なヌクレオチド配列、からなる群より選択されるヌクレオチド配列を含む、単離された核酸分子。

【請求項4】 請求項1、請求項2または請求項3に記載の核酸分子を含む、ベクター。

【請求項5】 請求項1、請求項2または請求項3に記載の核酸分子を含む、宿主細胞。

【請求項6】 ネイティブなIL-17レセプター様ポリペプチドに対するプロモーター以外の調節配列に作動可能に連結された、請求項1、請求項2または請求項3のいずれかに記載の核酸分子を含む、宿主細胞。

【請求項7】 調節核酸を用いて形質転換またはトランスフェクトすることによって改変された宿主細胞であって、ここで該調節核酸が、配列番号1、4、もしくは6の配列またはこれらの対立遺伝子改変体もしくはフラグメントを含む核酸の転写または翻訳を促進する、宿主細胞。

【請求項8】 前記調節核酸配列がプロモーターである、請求項7に記載の

宿主細胞。

【請求項9】 前記調節核酸配列が転写因子である、請求項7に記載の宿主細胞。

【請求項10】 真核生物細胞である、請求項5に記載の宿主細胞。

【請求項11】 原核生物細胞である、請求項5に記載の宿主細胞。

【請求項12】 IL-17レセプター様ポリペプチドを産生するためのプロセスであって、該ポリペプチドを発現するために適切な条件下で請求項5、請求項6、または請求項7に記載の宿主細胞を培養する工程、および必要に応じて、該培養物から該ポリペプチドを単離する工程を包含する、プロセス。

【請求項13】 請求項12に記載のプロセスによって産生される、ポリペプチド。

【請求項14】 請求項12に記載のプロセスであって、ここで、前記核酸分子が、IL-17レセプター様ポリペプチドをコードするDNAに作動可能に連結された、ネイティブなIL-17レセプター様ポリペプチドに対するプロモーターDNA以外のプロモーターDNAを含む、プロセス。

【請求項15】 請求項2に記載の単離された核酸分子であって、ここで、同一性パーセントは、GAP、BLASTP、BLASTN、FASTA、BLASTA、BLASTX、BestFit、およびSmith-Watermanアルゴリズムからなる群より選択されるコンピュータープログラムを用いて決定される、単離された核酸分子。

【請求項16】 IL-17レセプター様ポリペプチド活性またはIL-17レセプター様ポリペプチド産生の候補インヒビターを検出するためのプロセスであって、請求項5、請求項6、請求項7、請求項10または請求項11に記載の細胞を、該候補インヒビターに曝露する工程、該細胞中でのIL-17レセプター様ポリペプチド活性またはIL-17レセプター様ポリペプチド産生を検出する工程、および該候補インヒビターに曝露された細胞におけるIL-17レセプター様ポリペプチドの活性を、該候補インヒビターに曝露されていない細胞における活性と比較する工程を包含する、プロセス。

【請求項17】 IL-17レセプター様ポリペプチド活性またはIL-1

7レセプター様ポリペプチド産生の候補刺激因子を検出するためのプロセスであって、請求項5、請求項6、請求項7、請求項10または請求項11に記載の細胞を、該候補刺激因子に曝露する工程、該細胞中でのIL-17レセプター様ポリペプチド活性またはIL-17レセプター様ポリペプチド産生を検出する工程、および該候補刺激因子に曝露された細胞におけるIL-17レセプター様ポリペプチドの活性を、該候補刺激因子に曝露されていない細胞における活性と比較する工程を包含する、プロセス。

【請求項18】 配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つに示される成熟アミノ酸配列を含む、単離されたポリペプチド。

【請求項19】 単離されたポリペプチドであって、以下：

(a) 配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つに記載されている成熟アミノ酸配列であって、該アミノ酸配列が、残基1に成熟アミノ末端を有し、必要に応じてアミノ末端メチオニンをさらに含む、成熟アミノ酸配列；

(b) 配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つのオルソログに対するアミノ酸配列であって、ここで該コードされるポリペプチドが、配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つに示されるポリペプチド活性を有する、アミノ酸配列；

(c) 配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つのアミノ酸配列に少なくとも約70%同一であるアミノ酸配列であって、ここで、該ポリペプチドは、配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つに示されるポリペプチド活性を有する、アミノ酸配列；

(d) 少なくとも約25アミノ酸残基を含む配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つに示されるアミノ酸配列のフラグメントであって、ここで、該ポリペプチドは、配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つに示されるポリペプチドの活性を有する、フラグメント；ならびに

(e) 配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つに示されるアミノ酸配列または(a)~(b)の少なくとも1つのいずれかの対立遺伝子改変体またはスプライス改変体のアミノ酸配列であって、ここで該ポリペプチド

が、配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つに示されるポリペプチドの活性を有する、アミノ酸配列、  
からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、単離されたポリペプチド。

【請求項20】 単離されたポリペプチドであって、以下：

(a) 少なくとも1つの保存的アミノ酸置換を有する配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つに示されるアミノ酸配列であって、ここで、該ポリペプチドは、配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つに示されるポリペプチドの活性を有する、アミノ酸配列；

(b) 少なくとも1つのアミノ酸挿入を有する配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つに示されるアミノ酸配列であって、ここで、該ポリペプチドは、配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つに示されるポリペプチドの活性を有する、アミノ酸配列；

(c) 少なくとも1つのアミノ酸欠失を有する配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つに示されるアミノ酸配列であって、ここで、該ポリペプチドは、配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つに示されるポリペプチドの活性を有する、アミノ酸配列；

(d) C末端短縮および/またはN末端短縮を有する配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つに示されるアミノ酸配列であって、ここで、該ポリペプチドは、配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つに示されるポリペプチドの活性を有する、アミノ酸配列；ならびに

(e) アミノ酸置換、アミノ酸挿入、アミノ酸欠失、C末端短縮、およびN末端短縮からなる群より選択される少なくとも1つの改変を有する配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つに示されるアミノ酸配列であって、ここで、該ポリペプチドは、配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つに示されるポリペプチドの活性を有する、アミノ酸配列、  
からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、単離されたポリペプチド。

【請求項21】 請求項1、請求項2、または請求項3に記載の核酸分子によってコードされる、単離されたポリペプチド。

【請求項22】 請求項19または請求項20に記載のポリペプチドであっ

て、ここで配列番号2の167位のアミノ酸、配列番号5の225位のアミノ酸、または配列番号7の50位のアミノ酸が、ロイシン、イソロイシン、バリン、メチオニン、またはフェニルアラニンである、ポリペプチド。

【請求項23】 請求項19または請求項20に記載のポリペプチドであって、ここで配列番号2の261位のアミノ酸、配列番号5の319位のアミノ酸、または配列番号7の144位のアミノ酸が、システイン、セリン、またはアラニンである、ポリペプチド。

【請求項24】 請求項19または請求項20に記載のポリペプチドであって、ここで配列番号2の299位のアミノ酸、配列番号5の357位のアミノ酸、または配列番号7の212位のアミノ酸が、ロイシン、ノルロイシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニン、または1,4-ジアミノ酪酸である、ポリペプチド。

【請求項25】 請求項19または請求項20に記載のポリペプチドであって、ここで配列番号2の313位のアミノ酸、配列番号5の371位のアミノ酸、または配列番号7の196位のアミノ酸が、チロシン、フェニルアラニン、またはトリプトファンである、ポリペプチド。

【請求項26】 請求項19または請求項20に記載のポリペプチドであって、ここで配列番号2の413位のアミノ酸、配列番号5の471位のアミノ酸、または配列番号7の296位のアミノ酸が、グリシン、プロリン、またはアラニンである、ポリペプチド。

【請求項27】 請求項19または請求項20に記載のポリペプチドであって、ここで配列番号2の433位のアミノ酸、配列番号5の491位のアミノ酸、または配列番号7の313位のアミノ酸が、アスパラギン酸、またはグルタミン酸である、ポリペプチド。

【請求項28】 請求項19に記載の単離されたポリペプチドであって、ここで、同一性パーセントは、GAP、BLASTP、BLASTN、FASTA、BLASTA、BLASTX、BestFit、およびSmith-Watermanアルゴリズムからなる群より選択されるコンピュータープログラムを用いて決定される、単離されたポリペプチド。

【請求項29】 配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つのアミノ酸配列を含むペプチドで動物を免疫することによって産生される、抗体。

【請求項30】 請求項18、19、20または21に記載のポリペプチドを特異的に結合する、抗体またはそのフラグメント。

【請求項31】 モノクローナル抗体である、請求項30に記載の抗体。

【請求項32】 配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つのアミノ酸配列を含むペプチドに結合するモノクローナル抗体を産生する、ハイブリドーマ。

【請求項33】 請求項29、請求項30、または請求項31の抗IL-17レセプター様抗体またはフラグメントを用いて、IL-17レセプター様ポリペプチドの量を検出または定量する方法。

【請求項34】 少なくとも1つのポリペプチドと特異的に結合する選択的結合因子またはそのフラグメントであって、該ポリペプチドが、以下：

(a) 配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つに示すアミノ酸配列；

(b) 配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つに示すアミノ酸配列のフラグメント；ならびに

(c) (a)または(b)の天然に存在する改変体、  
からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、選択的結合因子またはそのフラグメント。

【請求項35】 抗体またはそのフラグメントである、請求項34に記載の選択的結合因子。

【請求項36】 ヒト化抗体である、請求項34に記載の選択的結合因子。

【請求項37】 ヒト化抗体またはそのフラグメントである、請求項34に記載の選択的結合因子。

【請求項38】 ポリクローナル抗体またはそのフラグメントである、請求項34に記載の選択的結合因子。

【請求項39】 モノクローナル抗体またはそのフラグメントである、請求

項34に記載の選択的結合因子。

【請求項40】 キメラ抗体またはそのフラグメントである、請求項34に記載の選択的結合因子。

【請求項41】 CDR移植抗体またはそのフラグメントである、請求項34に記載の選択的結合因子。

【請求項42】 抗イディオタイプ抗体またはそのフラグメントである、請求項34に記載の選択的結合因子。

【請求項43】 可変領域フラグメントである、請求項34に記載の選択的結合因子。

【請求項44】 FabフラグメントまたはFab'フラグメントである、請求項43に記載の可変領域フラグメント。

【請求項45】 配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つのアミノ酸配列を有するポリペプチドに特異性を有する少なくとも1つの相補性決定領域を含む、選択的結合因子またはそのフラグメント。

【請求項46】 検出可能標識に結合される、請求項34に記載の選択的結合因子。

【請求項47】 IL-17レセプター様ポリペプチドの生物学的活性を拮抗する、請求項34に記載の選択的結合因子。

【請求項48】 IL-17レセプター様ポリペプチドのIL-17Eリガンドに対する結合を阻害する、請求項34に記載の選択的結合因子。

【請求項49】 疾患、状態、または障害を、処置、予防、または改善するための方法であって、請求項34、請求項47、または請求項48に記載の有効量の選択的結合因子を患者に投与する工程を包含する、方法。

【請求項50】 配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つのアミノ酸配列を含むポリペプチドで動物を免疫することによって産生される、選択的結合因子。

【請求項51】 請求項1、請求項2、または請求項3に記載のポリペプチドと結合し得る選択的結合因子を産生する、ハイブリドーマ。

【請求項52】 請求項34、請求項47、または請求項48の選択的結合

因子および薬学的に受容可能な処方剤を含む、組成物。

【請求項53】 請求項18、請求項19、または請求項20のポリペプチドおよび薬学的に受容可能な処方剤を含む、組成物。

【請求項54】 前記薬学的に受容可能な処方剤が、キャリア、アジュバント、溶解剤、安定剤、または抗酸化剤である、請求項53に記載の組成物。

【請求項55】 前記ポリペプチドが、配列番号2、配列番号5、および配列番号7の少なくとも1つのアミノ酸配列を含むポリペプチドである、請求項53に記載の組成物。

【請求項56】 請求項18、請求項19、または請求項20のポリペプチドの誘導体を含むポリペプチド。

【請求項57】 水溶性ポリマーを用いて共有結合的に改変された、請求項56に記載のポリペプチド。

【請求項58】 請求項56に記載のポリペプチドであって、ここで、前記水溶性ポリマーが、ポリエチレングリコール、モノメトキシポリエチレングリコール、デキストラン、セルロース、ポリ-(N-ビニルピロリドン)ポリエチレングリコール、プロピレングリコールホモポリマー、ポリプロピレンオキシド/エチレンオキシドコポリマー、ポリオキシエチル化ポリオール、およびポリビニルアルコールからなる群より選択される、ポリペプチド。

【請求項59】 請求項1、請求項2または請求項3に記載の核酸分子および薬学的に受容可能な処方剤を含む、組成物。

【請求項60】 前記核酸分子が、ウイルスベクター中に含まれる、請求項59に記載の組成物。

【請求項61】 請求項1、請求項2または請求項3に記載の核酸分子を含む、ウイルスベクター。

【請求項62】 異種アミノ酸配列に融合された、請求項18、請求項19、請求項20、または請求項21に記載のポリペプチドを含む、融合ポリペプチド。

【請求項63】 前記異種アミノ酸配列が、免疫グロブリン定常ドメインまたはそのフラグメントまたはその改変体である、請求項62に記載の融合ポリペ

プチド。

【請求項64】 哺乳動物において、IL-17レセプター様ポリペプチドのレベルまたは活性が減少することから生ずる病的状態を、処置、予防、または改善するための方法であって、請求項18、請求項19、もしくは請求項20に記載のポリペプチド、または請求項1、請求項2、もしくは請求項3に記載の核酸によってコードされるポリペプチドを患者に投与する工程を包含する、方法。

【請求項65】 哺乳動物において、IL-17レセプター様ポリペプチドのレベルまたは活性が減少することから生ずる病的状態を、処置、予防、または改善するための方法であって、請求項1、請求項2、もしくは請求項3に記載の核酸または請求項1、請求項2、もしくは請求項3に記載の核酸の転写または翻訳を促進する核酸のある量を患者に投与する工程を包含する、方法。

【請求項66】 哺乳動物において、IL-17レセプター様ポリペプチドのレベルまたは活性が増大することから生ずる病的状態を、処置、予防、または改善するための方法であって、請求項34に記載の選択的結合因子を患者に投与する工程を包含する、方法。

【請求項67】 哺乳動物において、IL-17レセプター様ポリペプチドのレベルまたは活性が増大することから生ずる病的状態を、処置、予防、または改善するための方法であって、請求項1、請求項2、もしくは請求項3に記載の核酸の転写または翻訳を阻害するアンチセンスオリゴヌクレオチドを投与する工程を包含する、方法。

【請求項68】 被験体においてIL-17レセプター様ポリペプチドの異常なレベルによって起こるかまたはこれから生じる病的状態または病的状態に対する感受性を診断する方法であって、以下：

(a) サンプル中の、請求項18、請求項19、もしくは請求項20に記載のポリペプチド、または請求項1、請求項2、もしくは請求項3に記載の核酸分子によってコードされるポリペプチドの、発現の存在または発現量を決定する工程；および

(b) 正常被験体またはより早い時期の該被験体由来の生物学的サンプル、組織サンプルまたは細胞サンプル中のIL-17レセプター様ポリペプチドのレベ

ルを比較する工程であって、病理学的状態に対する感受性が、該ポリペプチドの発現の存在または量に基づいて診断される、工程、を包含する、方法。

【請求項69】 デバイスであって、以下：

(a) 移植に適した膜；および

(b) 該膜内にカプセル化された細胞であって、該細胞は、請求項18、請求項19、もしくは請求項20に記載のタンパク質を分泌し；そして、ここで該膜は、該タンパク質に対して透過性であり、そして該細胞に有害な物質に対して不透過性である、細胞を備える、デバイス。

【請求項70】 デバイスであって、以下：

(a) 移植に適切な膜；および

(b) 該膜内にカプセル化されたIL-17レセプター様ポリペプチドであって、ここで該膜は、該ポリペプチドに対して透過性であり、そして該ポリペプチドに有害な物質に対して不透過性である、IL-17レセプター様ポリペプチドを備える、デバイス。

【請求項71】 ポリペプチドに結合する化合物を同定する方法であって、以下：

(a) 請求項18、請求項19、請求項20、もしくは請求項21に記載のポリペプチドを、化合物と接触させる工程；および

(b) 該化合物に対する該ポリペプチドの結合の程度を決定する工程、を包含する、方法。

【請求項72】 動物においてポリペプチドのレベルを調節する方法であって、請求項1、請求項2、または請求項3に記載の核酸分子を該動物に投与する工程を包含する、方法。

【請求項73】 請求項1、請求項2、または請求項3に記載の核酸分子を含む、トランスジェニック非ヒト哺乳動物。

【請求項74】 診断試薬であって、配列番号2、配列番号5、または配列番号7の少なくとも1つに示すアミノ酸配列、またはその対立遺伝子改変体およ

びスプライス改変体を含む、そのフラグメント、改変体もしくはホモログをコードする、検出可能に標識されたポリヌクレオチドを含む、診断試薬。

【請求項75】 前記標識されたポリヌクレオチドが、1本鎖cDNAである、請求項74に記載の診断試薬。

【請求項76】 生物学的サンプル中のIL-17レセプター様核酸の存在を決定するための方法であって、以下の工程：

(a) IL-17レセプター様核酸を含む疑いのある生物学的サンプルを提供する工程；

(b) 該生物学的サンプルを、請求項75に記載の診断試薬と、該診断試薬が該生物学的サンプル中に含まれる核酸にハイブリダイズする条件下で接触させる工程；

(c) 該生物学的サンプルにおけるIL-17レセプター様核酸と該診断試薬との間のハイブリダイゼーションを検出する工程；および

(d) 該生物学的サンプルと診断試薬との間のハイブリダイゼーションのレベルを、既知濃度のIL-17レセプター様核酸と該診断試薬との間のハイブリダイゼーションのレベルと比較する工程、  
を包含する、方法。

【請求項77】 組織サンプルまたは細胞サンプルにおけるIL-17レセプター様核酸の存在を検出するための方法であって、以下の工程：

(a) IL-17レセプター様核酸を含む疑いのある組織サンプルまたは細胞サンプルを提供する工程；

(b) 該組織サンプルまたは細胞サンプルを、請求項75に記載の診断試薬と、該診断試薬が該IL-17レセプター様核酸とハイブリダイズする条件下で接触させる工程；

(c) 該組織サンプルまたは細胞サンプルにおけるIL-17レセプター様核酸と該診断試薬との間のハイブリダイゼーションを検出する工程；および

(d) 該組織サンプルまたは細胞サンプルと診断試薬との間のハイブリダイゼーションのレベルを、既知濃度のIL-17レセプター様核酸と該診断試薬との間のハイブリダイゼーションのレベルと比較する工程、

を包含する、方法。

【請求項78】 前記ポリヌクレオチド分子が、DNAである、請求項76または請求項77に記載の方法。

【請求項79】 前記ポリヌクレオチド分子が、RNAである、請求項76または請求項77に記載の方法。

【請求項80】 IL-17レセプター様ポリペプチドとIL-17Eリガンドとの相互作用の候補インヒビターを同定するための方法であって、試験化合物の存在下および非存在下での該IL-17レセプター様ポリペプチドの該IL-17Eリガンドへの結合を検出する工程、および該結合が該試験化合物の存在下で減少する場合に、候補インヒビターとして該試験化合物を同定する工程、を包含する、方法。

【請求項81】 前記IL-17Eリガンドが配列番号23の成熟タンパク質アミノ酸配列を含む、請求項80に記載の方法。

【請求項82】 前記IL-17レセプター様ポリペプチドが配列番号2、配列番号5、または配列番号7の成熟タンパク質アミノ酸配列を含む、請求項80に記載の方法。

【請求項83】 IL-17Eリガンドによって媒介される病的状態を、処置、予防、または改善する方法であって、治療有効量の分子を投与する工程を含み、ここで該分子が、IL-17EリガンドまたはIL-17レセプター様ポリペプチドに特異的に結合する、方法。

【請求項84】 IL-17レセプター様ポリペプチドのIL-17Eリガンドとの望ましくない相互作用を阻害する方法であって、IL-17レセプター様ポリペプチドまたはIL-17Eリガンドに結合し得る、治療有効量の分子を投与する工程を包含する、方法。

【請求項85】 前記分子が請求項80に記載の方法によって同定される候補インヒビターである、請求項83または請求項84に記載の方法。

【請求項86】 前記分子が請求項34の選択的結合因子である、請求項83または請求項84に記載の方法。

【請求項87】 前記分子が、IL-17Eリガンドに結合する請求項18

、請求項19、請求項20または請求項21のポリペプチドである、請求項83または請求項84に記載の方法。

【請求項88】 前記病的状態が免疫系の機能障害、炎症、または感染に関連する、請求項83に記載の方法。

【請求項89】 IL-17レセプター様ポリペプチドの活性を拮抗する方法であって、請求項18、請求項19、請求項20、請求項21、請求項62、もしくは請求項63のポリペプチド、またはIL-17レセプター様ポリペプチド選択的結合因子、低分子、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ペプチド、またはIL-17レセプター様ポリペプチドに対する特異性を有するこれらの誘導体の有効量を投与する工程を包含する、方法。

**【発明の詳細な説明】****【0001】****(関連出願)**

本出願は、2000年3月16日に出願された米国特許仮出願番号60/189,923(代理人事件番号A-666-P)および、2000年5月12日に出願された米国仮出願番号60/204,208(代理人事件番号A-666A-P)からの優先権を主張する、2000年11月27日に出願された米国特許出願番号09/723,232(代理人事件番号01017/36917)からの優先権を主張する。この出願はまた、2000年6月22日に出願された米国仮出願番号60/213,125(代理人事件番号A-707-P)の利益を主張する、2001年2月2日に出願された米国仮出願番号60/266,159(代理人事件番号01017/37128)からの優先権を主張する。上記で同定された出願の全ては、本明細書中でその全体において参考として援用される。

**【0002】****(発明の分野)**

本発明は、新規IL-17レセプター様ポリペプチドおよびこれをコードする核酸分子に関する。本発明はまた、ベクター、宿主細胞、薬学的組成物、選択的結合因子、およびIL-17レセプター様ポリペプチドを生成するための方法に関する。また、IL-17レセプター様ポリペプチドに関連する疾患の診断、処置、改善、および/または予防のための方法を提供する。

**【0003】****(発明の背景)**

核酸分子の同定、クローニング、発現および操作における技術的進歩は、ヒトゲノムの解読に基づく新規治療法の発見を非常に加速した。迅速な核酸配列決定技術は現在、前例のない速度で配列情報を生成し得、そしてコンピューターを利用した分析と組み合わせて、部分的小および全体的ゲノムへの重複する配列の構築、ならびにポリペプチドコード領域の同定を可能にする。既知のアミノ酸配列のデータベース編集物に対する推定アミノ酸配列の比較によって、以前に同定された配列および/または構造的目印に対する相同性の程度を決定し得る。核酸分子

のポリペプチドコード領域のクローニングおよび発現は、構造的分析および機能的分析のためのポリペプチド産物を提供する。その改変体および誘導体を生成するための核酸分子およびコードされたポリペプチドの操作は、治療として使用するための産物に対して有利な特性を与え得る。

#### 【0004】

過去10年にわたる、ゲノム研究における有意な技術的進歩にもかかわらず、ヒトゲノムに基づく新規治療法の開発についての可能性は、いまだ大部分は実現されていない。治療的分子のための「標的」として作用し得る、潜在的に有利なポリペプチド治療剤をコードする多くの遺伝子、またはこのコードポリペプチドは、いまだ同定されていない。さらに、多くの遺伝子由来のポリペプチド産物の構造的分析および機能的分析は、着手されていない。

#### 【0005】

従って、本発明の目的は、診断的利益または治療的利益を有する新規ポリペプチドおよびこれをコードする核酸分子を同定することである。

#### 【0006】

(発明の要旨)

本発明は、新規IL-17レセプター様核酸分子およびコードされたポリペプチドに関する。

#### 【0007】

本発明は、以下からなる群より選択されるヌクレオチド配列を含む、単離された核酸分子を提供する：

(a) 配列番号1、配列番号4または配列番号6 (これらの組み合わせを含む) のいずれかに示されるヌクレオチド配列；

(b) 配列番号2、配列番号5または配列番号7 (これらの組み合わせを含む) のいずれかに示されるポリペプチドをコードするヌクレオチド配列；

(c) (a) または (b) の相補体に対して、中程度にかまたは高度にストリントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列、ここで、このヌクレオチド配列によってコードされるポリペプチドは、配列番号2、配列番号5または配列番号7 (これらの組み合わせを含む) のいずれかに示されるポリペプチド

ドの活性を有する；および

(d) (a) ~ (c) のいずれかに相補的なヌクレオチド配列。

【0008】

本発明はまた、以下からなる群より選択されるヌクレオチド配列を含む、単離された核酸分子を提供する：

(a) 配列番号2、配列番号5または配列番号7（これらの組み合わせを含む）のいずれかに示されるポリペプチドに対して、少なくとも約70、75、80、85、90、95、96、97、98または99パーセント同一なポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、ここで、このポリペプチドは、配列番号2、配列番号5または配列番号7（これらの組み合わせを含む）のいずれかに示されるポリペプチドの活性を有する；

(b) 配列番号1、配列番号4または配列番号6（これらの組み合わせを含む）のいずれかに示されるヌクレオチド配列の対立遺伝子改変体またはスプライス改変体をコードするヌクレオチド配列、ここで、このコードされたポリペプチドは、配列番号2、配列番号5または配列番号7（これらの組み合わせを含む）のいずれかに示されるポリペプチドの活性を有する；

(c) 配列番号1、配列番号4または配列番号6（これらの組み合わせを含む）のいずれかのヌクレオチド配列；少なくとも約25アミノ酸残基のポリペプチドフラグメントをコードする(a)、または(b)、ここで、このポリペプチドは、配列番号2、配列番号5または配列番号7（これらの組み合わせを含む）のいずれかに示されるポリペプチドの活性を有する；

(d) 配列番号1、配列番号4または配列番号6（これらの組み合わせを含む）のいずれかのヌクレオチド配列；あるいは少なくとも約16ヌクレオチドのフラグメントを含む(a) ~ (d)；

(e) (a) ~ (d) のいずれかの相補体に対して、中程度にかまたは高度にストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列、ここで、このヌクレオチド配列によってコードされるポリペプチドは、配列番号2、配列番号5または配列番号7（これらの組み合わせを含む）のいずれかに示されるポリペプチドの活性を有する；ならびに

(f) (a) ~ (e) のいずれかに相補的なヌクレオチド配列。

【0009】

本発明はさらに、以下からなる群より選択されるヌクレオチド配列を含む、単離された核酸分子を提供する：

(a) 少なくとも1つの保存的アミノ酸置換を有する、配列番号2、配列番号5または配列番号7（これらの組み合わせを含む）のいずれかに示されるポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、ここで、このポリペプチドは、配列番号2、配列番号5または配列番号7（これらの組み合わせを含む）のいずれかに示されるポリペプチドの活性を有する；

(b) 少なくとも1つのアミノ酸挿入を有する、配列番号2、配列番号5または配列番号7（これらの組み合わせを含む）のいずれかに示されるポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、ここで、このポリペプチドは、配列番号2、配列番号5または配列番号7（これらの組み合わせを含む）のいずれかに示されるポリペプチドの活性を有する；

(c) 少なくとも1つのアミノ酸欠失を有する、配列番号2、配列番号5または配列番号7（これらの組み合わせを含む）のいずれかに示されるポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、ここで、このポリペプチドは、配列番号2、配列番号5または配列番号7（これらの組み合わせを含む）のいずれかに示されるポリペプチドの活性を有する；

(d) C末端および/またはN末端の短縮を有する、配列番号2、配列番号5または配列番号7（これらの組み合わせを含む）のいずれかに示されるポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、ここで、このポリペプチドは、配列番号2、配列番号5または配列番号7（これらの組み合わせを含む）のいずれかに示されるポリペプチドの活性を有する；

(e) アミノ酸置換、アミノ酸挿入、アミノ酸欠失、C末端短縮およびN末端短縮からなる群より選択される少なくとも1つの改変を有する、配列番号2、配列番号5または配列番号7（これらの組み合わせを含む）のいずれかに示されるポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、ここで、このポリペプチドは、配列番号2、配列番号5または配列番号7（これらの組み合わせを含む）のいずれ

かに示されるポリペプチドの活性を有する；

(f) 少なくとも約16ヌクレオチドのフラグメントを含む、(a)~(e)のヌクレオチド配列；

(g) (a)~(f)のいずれかの相補体に対して、中程度にかまたは高度にストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列、ここで、このヌクレオチド配列によってコードされるポリペプチドは、配列番号2、配列番号5または配列番号7(これらの組み合わせを含む)のいずれかに示されるポリペプチドの活性を有する；ならびに

(h) (a)~(e)のいずれかに対して相補的なヌクレオチド配列。

**【0010】**

本発明はまた、以下からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、単離されたポリペプチドを提供する：

(a) 配列番号2、配列番号5または配列番号7(これらの組み合わせを含む)のいずれかのオルソログについてのアミノ酸配列、ここで、コードされたポリペプチドは、配列番号2、配列番号5または配列番号7(これらの組み合わせを含む)のいずれかに示されるポリペプチドの活性を有する；

(b) 配列番号2、配列番号5または配列番号7(これらの組み合わせを含む)のいずれかのアミノ酸配列に対して、少なくとも約70、80、85、90、95、96、97、98または99パーセント同一なアミノ酸配列、ここで、このポリペプチドは、配列番号2、配列番号5または配列番号7(これらの組み合わせを含む)のいずれかに示されるポリペプチドの活性を有する；

(c) 少なくとも約25アミノ酸残基を含む、配列番号2、配列番号5または配列番号7(これらの組み合わせを含む)のいずれかに示されるアミノ酸配列のフラグメント、ここで、このポリペプチドは、配列番号2、配列番号5または配列番号7(これらの組み合わせを含む)のいずれかに示されるポリペプチドの活性を有する；

(d) 配列番号2、配列番号5または配列番号7(これらの組み合わせを含む)に示されるアミノ酸配列、あるいは(a)~(b)の少なくとも1つのいずれかの対立遺伝子改変体またはスプライス改変体についてのアミノ酸配列、ここで

、このポリペプチドは、配列番号2、配列番号5または配列番号7（これらの組み合わせを含む）のいずれかに示されるポリペプチドの活性を有する。

【0011】

本発明はさらに、以下からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、単離されたポリペプチドを提供する：

（a）少なくとも1つの保存的アミノ酸置換を有する、配列番号2、配列番号5または配列番号7（これらの組み合わせを含む）のいずれかに示されるアミノ酸配列、ここで、このポリペプチドは、配列番号2、配列番号5または配列番号7（これらの組み合わせを含む）のいずれかに示されるポリペプチドの活性を有する；

（b）少なくとも1つのアミノ酸挿入を有する、配列番号2、配列番号5または配列番号7（これらの組み合わせを含む）のいずれかに示されるアミノ酸配列、ここで、このポリペプチドは、配列番号2、配列番号5または配列番号7（これらの組み合わせを含む）のいずれかに示されるポリペプチドの活性を有する；

（c）少なくとも1つのアミノ酸欠失を有する、配列番号2、配列番号5または配列番号7（これらの組み合わせを含む）のいずれかに示されるアミノ酸配列、ここで、このポリペプチドは、配列番号2、配列番号5または配列番号7（これらの組み合わせを含む）のいずれかに示されるポリペプチドの活性を有する；

（d）C末端短縮および/またはN末端短縮を有する、配列番号2、配列番号5または配列番号7（これらの組み合わせを含む）のいずれかに示されるアミノ酸配列、ここで、このポリペプチドは、配列番号2、配列番号5または配列番号7（これらの組み合わせを含む）のいずれかに示されるポリペプチドの活性を有する；ならびに

（e）アミノ酸置換、アミノ酸挿入、アミノ酸欠失、C末端短縮およびN末端短縮からなる群より選択される少なくとも1つの改変を有する、配列番号2、配列番号5または配列番号7（これらの組み合わせを含む）のいずれかに示されるアミノ酸配列、ここで、このポリペプチドは、配列番号2、配列番号5または配列番号7（これらの組み合わせを含む）のいずれかに示されるポリペプチドの活性を有する。

## 【0012】

上記(a)～(e)のアミノ酸配列を含む融合ポリペプチドがまた提供される。

。

## 【0013】

本発明はまた、本明細書中に示される単離された核酸分子を含む発現ベクター、本明細書中に示される組換え核酸分子を含む組換え宿主細胞、ならびにこの宿主細胞を培養する工程および必要に応じてこのように生成されたポリペプチドを単離する工程を包含する、IL-17レセプター様ポリペプチドを生成する方法を提供する。これらの発現ベクターとしては、発現のために昆虫細胞を利用するバキュロウイルス発現ベクターが挙げられる。

## 【0014】

本発明の宿主細胞としてはまた、天然のIL-17レセプター様ポリペプチドのプロモーター以外の調節配列に作動可能に連結された、IL-17レセプター核酸分子を含む宿主細胞が挙げられる。これらの宿主細胞としてはまた、配列番号1、4もしくは6の配列、またはこれらの対立遺伝子改変体もしくはフラグメントを含む核酸の転写または翻訳を促進する、異種の核酸(プロモーターおよび転写因子を含む)での形質転換またはトランスフェクションによって改変された宿主細胞が挙げられる。

## 【0015】

配列番号1、4および6(それぞれ、HIL-17RB-1、HIL-17RB-2およびHIL-17RB-3として示される)に対応するcDNA挿入物を含むベクターは、それぞれ、登録番号\_\_\_\_、\_\_\_\_および\_\_\_\_のもとに、2001年3月14日にAmerican Type Culture Collection、10801 University Blvd.、Manassas、VA 20110、U.S.A.に寄託された。本発明に含まれるものは、それぞれのcDNA挿入物のタンパク質コード領域または成熟タンパク質コード領域を含む、単離されたポリヌクレオチド、ならびに成熟タンパク質または適切な宿主細胞においてcDNAを発現することによって獲得可能なその細胞外ドメインである。

## 【0016】

IL-17レセプター様ポリペプチドをコードする核酸分子を含むトランスジェニック非ヒト動物はまた、本発明によって含まれる。このIL-17レセプター様核酸分子は、IL-17レセプター様ポリペプチドの発現および増大したレベルを可能にする様式（増大した循環レベルを含み得る）で、この動物中に導入される。このトランスジェニック非ヒト動物は、好ましくは、哺乳動物である。IL-17レセプター様ポリペプチドをコードする核酸分子における破壊を含む、トランスジェニック非ヒト動物がまた提供され、これはIL-17レセプター様ポリペプチドの発現をロックアウトするかまたは有意に減少させる。

## 【0017】

本発明のIL-17レセプター様ポリペプチドの誘導体がまた、提供される。

## 【0018】

IL-17レセプター様ポリペプチドのアナログは、本発明において提供され、このアナログは、配列番号2、5または7のIL-17レセプター様ポリペプチドの保存的および/または非保存的アミノ酸置換から生じる。このようなアナログとしては、IL-17レセプター様ポリペプチドが挙げられ、ここで、例えば、配列番号2の167位、配列番号5の225位または配列番号7の50位でのアミノ酸が、メチオニン、ロイシン、イソロイシンまたはフェニルアラニンであり；配列番号2の261位、配列番号5の319位または配列番号7の144位でのアミノ酸が、システイン、セリンまたはアラニンであり；配列番号2の299位、配列番号5の357位または配列番号7の212位でのアミノ酸が、ロイシン、ノルロイシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニン ( arganine )、または1,4,ジアミノ酪酸であり；配列番号2の313位、配列番号5の371位または配列番号7の193位でのアミノ酸が、トリプトファン、チロシンまたはフェニルアラニンであり；配列番号2の413位、配列番号5の471位または配列番号7の296位でのアミノ酸が、グリシン、プロリンまたはアラニンであり；あるいは、配列番号2の433位、配列番号5の491位または配列番号7の313位でのアミノ酸が、アスパラギン酸またはグルタミン酸である。

## 【0019】

本発明のIL-17レセプター様ポリペプチドを選択的に結合し得る、抗体およびペプチドのような選択的結合因子が、さらに提供される。このような抗体、ポリペプチドおよび低分子は、反発的または拮抗的であり得る。拮抗的な選択的結合因子としては、IL-17Eリガンドに対するIL-17レセプター様ポリペプチドの結合を阻害する因子（例えば、配列番号23の成熟タンパク質のアミノ酸配列）が挙げられる。

## 【0020】

本発明のヌクレオチド、ポリペプチドまたは選択的結合因子、および1つ以上の薬学的に受容可能な処方剤を含む薬学的組成物がまた、本発明に含まれる。この薬学的組成物は、治療有効量の本発明のヌクレオチドまたはポリペプチドを提供するために使用される。本発明はまた、このポリペプチド、核酸分子および選択的結合因子を使用する方法に関する。

## 【0021】

本発明のIL-17レセプター様ポリペプチドおよび核酸分子は、疾患および障害（本明細書中で列挙されるものを含む）を処置、予防、改善、診断および/または検出するために使用され得る。生物学的サンプル、細胞サンプルまたは組織サンプルにおける発現の分析は、IL-17レセプター様ポリペプチドが、本明細書に記載の病理学的状態の診断および/または処置において役割を果たし得ることを示唆する。この発現は、IL-17レセプター様ポリヌクレオチドのような診断因子で検出され得る。

## 【0022】

本発明は、IL-17レセプター様ポリペプチドの異常な（すなわち、増大したかまたは減少した）レベルによって引き起こされるかまたはこれらから生じる被験体における病理学的状態または病理学的状態に対する感受性の診断を含み、これは、サンプル中のIL-17レセプター様ポリペプチドの発現の存在または量（そして正常な被験体または早期の被験体のいずれか由来の生物学的サンプル、組織サンプルまたは細胞サンプルにおけるこのポリペプチドのレベルを含む）を決定する工程を包含し、ここで、病理学的状態に対する感受性は、このポリペ

プチドの発現の存在または量に基づく。

【0023】

本発明はまた、IL-17レセプター様ポリペプチドに結合する試験分子を同定するための、試験分子のアッセイ方法を提供する。この方法は、IL-17レセプター様ポリペプチドを試験分子に接触させる工程、およびこのポリペプチドに対する試験分子の結合の程度を決定する工程を包含する。この方法はさらに、このような試験分子が、IL-17レセプター様ポリペプチドのアゴニストまたはアンタゴニスト（候補インヒビターおよび刺激因子）であるか否かを決定する工程を包含する。本発明はさらに、IL-17レセプター様ポリペプチドの発現またはIL-17レセプター様ポリペプチドの活性に対する分子の影響を試験する方法を提供する。

【0024】

本発明は、IL-17レセプター様の生物学的活性のアンタゴニストまたはアゴニストを同定する方法を提供し、この方法は、低分子化合物をIL-17レセプター様ポリペプチドと接触させる工程、およびこれらの低分子の存在下および非存在下でのIL-17レセプター様の生物学的活性を測定する工程を包含する。これらの低分子は、天然に存在する医薬化合物であるか、またはコンビナトリアル化学ライブラリー由来であり得る。特定の実施形態において、IL-17レセプター様ポリペプチドのアゴニストまたはアンタゴニストは、IL-17レセプター様ポリペプチドと相互作用してその活性を調節するかまたはリガンド結合を阻害するタンパク質、ペプチド、炭水化物、脂質、または低分子であり得る。

【0025】

このIL-17レセプター様ポリペプチドは、そのリガンドを同定するために使用され得る。「発現クローニング」の種々の形態は、レセプターについてリガンドをクローニングするために使用されてきた。例えば、Davisら、Cell、87:1161-1169(1996)を参照のこと。これらおよび他のIL-17レセプター様リガンドのクローニング実験は、本明細書中で非常に詳細に記載される。IL-17レセプター様リガンドの単離は、IL-17レセプター様シグナル伝達経路の新規アゴニストおよび/またはアンタゴニストの同定ま

たは開発を可能にする。

【0026】

1つのリガンド(本明細書中ではIL-17Eとして示される)が、本明細書中で実施例8において同定された。そのヌクレオチド配列およびアミノ酸配列は、それぞれ、配列番号22および23に示される。このcDNAは、16アミノ酸の推定シグナルペプチドおよび145アミノ酸の推定成熟タンパク質を有する、161アミノ酸のオープンリーディングフレームをコードする。組織発現データ、他のIL-17リガンドに対する相同性およびIL-17Eを過剰発現するトランスジェニックマウスの表現型は、このIL-17Eリガンド(したがってIL-17Eに結合する本発明のIL-17レセプター様ポリペプチド)は、自己免疫疾患を含む炎症において、ならびに骨髄造血、特に好酸球およびリンパ球(特にBリンパ球)の発生、刺激および/または漸増において役割を果たすことを示唆する。本明細書中でその全体において参考として援用される、米国仮特許出願番号60/266,159(代理人事件番号01017/37128)を参照のこと。ここで、IL-17Eポリペプチドは、本発明のIL-17レセプター様ポリペプチドであるIL-17RB-2およびIL-17RB-3(配列番号2および5)についてのリガンドであることが同定された。

【0027】

本発明の1つの実施形態は、IL-17EリガンドとのIL-17レセプターポリペプチドの相互作用のインヒビターを同定する方法を提供する。これらの方法は、試験化合物の存在下および非存在下で、IL-17Eリガンド(例えば、配列番号23の成熟タンパク質配列、あるいはレセプター結合活性を保持するこれらのフラグメント、アナログまたは改変体を含むポリペプチド)に対するIL-17レセプター様ポリペプチド(例えば、配列番号2、5または7に示される成熟タンパク質配列、あるいはリガンド結合活性を保持するこれらのフラグメント、アナログまたは改変体を含むポリペプチド)の結合を検出する工程、およびこの化合物の存在下で結合が減少される場合に、この試験化合物を候補インヒビターとして同定する工程を包含する。適切な試験化合物としては、そのライブラリーが公知の高速スクリーニング手順を使用してスクリーニングされ得る、核酸

分子、タンパク質、ペプチド、炭水化物、脂質、有機化合物および無機化合物が挙げられる。

#### 【0028】

本発明はさらに、IL-17Eによって媒介される病理学的状態を処置、予防または改善する方法を提供し、この方法は、本発明のIL-17EリガンドまたはIL-17レセプター様ポリペプチドのいずれかに特異的に結合する分子の治療有効量を投与する工程を包含する。本発明はまた、IL-17EリガンドとのIL-17レセプター様ポリペプチドの所望でない相互作用を阻害する方法を提供し、この方法は、IL-17レセプター様ポリペプチドもしくはIL-17Eリガンドに結合し得る分子、またはIL-17レセプター様ポリペプチドとIL-17Eリガンドとの間の相互作用を阻害し得る他の分子の治療有効量を投与する工程を包含する。候補インヒビターとしては、IL-17EリガンドまたはIL-17レセプター様ポリペプチドのいずれかに特異的である選択的結合因子（抗体またはその誘導体を含む）；本発明のIL-17レセプター様ポリペプチドのアナログ、フラグメントまたは改変体（例えば、レセプターのリガンド結合部位を保持するもの）およびこれらの融合タンパク質；IL-17Eリガンドのアナログ、フラグメントもしくは改変体（例えば、シグナルを伝達することなくレセプターに結合する能力を保持するもの）およびこれらの融合タンパク質が挙げられる。

#### 【0029】

例示的なIL-17E媒介性の病理学的状態としては、免疫系機能不全、炎症（急性または慢性の炎症を含む）、および癌の進行に関する状態が挙げられるが、これらに限定されない。IL-17Eポリペプチドおよびポリヌクレオチドは、リンパ腫の状態において役割を果たし得、そしてIL-17Eポリペプチドまたはポリヌクレオチドの増加した発現は、前リンパ腫（prelymphoma）状態を示し得る。IL-17Eに関する他の状態としては、感染が挙げられる。

#### 【0030】

本発明はまた、IL-17レセプター様ポリペプチドまたはIL-17Eリガ

ンドを結合し得る分子の治療有効量を投与する工程を包含する、IL-17EリガンドとのIL-17レセプター様ポリペプチドの所望でない相互作用を阻害する方法を提供する。

#### 【0031】

IL-17レセプター様ポリペプチドの発現を調節し、そしてレベルまたは活性を調節する（すなわち、増大させるかまたは減少させる）方法もまた、本発明に含まれる。1つの方法は、IL-17レセプター様ポリペプチドをコードする核酸分子を動物に投与する工程を包含する。別の方法において、IL-17レセプター様ポリペプチドの発現を制御または調節するエレメントを含む核酸分子が、投与され得る。逆に、選択的結合因子またはアンチセンスオリゴヌクレオチドは、IL-17レセプター様ポリペプチドの増加したレベルまたは活性に関する病理学的状態を処置、予防または改善するために投与され得る。これらの方法の例としては、本明細書中でさらに記載されるような遺伝子治療、細胞治療およびアンチセンス治療が挙げられる。

#### 【0032】

酵母2ハイブリッドスクリーニングは、タンパク質リガンドに対するレセプターを同定およびクローニングするために広く使用されている。（Chienら、Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 88:9578-9583、1991）。IL-17レセプター様ポリペプチド結合パートナーの単離は、IL-17レセプター様ポリペプチド活性の新規のアゴニストおよびアンタゴニストを同定または開発するのに有用である。このようなアゴニストおよびアンタゴニストとしては以下が挙げられるがこれらに限定されない：可溶性抗IL-17レセプター様ポリペプチド（例えば、リガンド結合活性を保持する細胞外領域の膜貫通領域および/または細胞質領域の全てまたは一部を欠損するフラグメント、アナログ、またはそれらの変異体および循環において半減期を延長する能力を保持するそれらの免疫グロブリンまたはフラグメントまたは変異体の定常ドメインのような非相同的ポリペプチドとのそれらの融合体）、IL-17レセプター様選択的結合薬剤（例えば、IL-17レセプター様ポリペプチドまたはそのリガンド結合部位に特異的に結合するキメラ、ヒト化またはヒト抗体また

はそれらのフラグメントを含む抗体およびそれらの誘導体)、IL-17レセプター様ポリペプチドまたはそのリガンド結合部位またはアンチセンスオリゴヌクレオチド(例えば、IL-17レセプター様コードDNAまたはRNAまたは調節配列に特異的に結合し、そしてIL-17様レセプター様ポリペプチドの発現を阻害する)を結合し得る低分子、ペプチドまたはそれらの誘導体、本明細書中に引用される疾患または障害を含む、開示される1つ以上の疾患または障害を潜在的に処置するために使用され得るこれらのいずれか。

#### 【0033】

本発明は、生物学的、組織また細胞サンプルにおけるIL-17レセプター様核酸の存在を決定するための方法をさらに含む。これらの方法は、以下の工程を含む: IL-17レセプター様核酸を含むことが疑われる生物学的サンプルを提供する工程; 診断試薬が、生物学的サンプルに含まれるIL-17レセプター様核酸とハイブリダイズする、条件下で本発明の診断試薬と生物学的サンプルとを接触させる工程; 生物学的サンプルにおける核酸と診断試薬との間のハイブリダイゼーションを検出する工程; およびIL-17レセプター様核酸の既知の濃度と診断試薬の既知の濃度との間のハイブリダイゼーションのレベルと、生物学的サンプルと診断試薬との間のハイブリダイゼーションのレベルを比較する工程。これらの方法において検出されたポリヌクレオチドは、IL-17レセプター様DNAまたは/およびIL-17レセプター様RNAであり得る。

#### 【0034】

本発明はまた、患者に移植するのに適した膜を備える装置; およびその膜内にカプセル化された細胞を提供する。ここでこの細胞は、本発明のIL-17レセプター様ポリペプチドを分泌し、ここでこの膜は、タンパク質産生物に透過性であり、この細胞にとって有害な物質に非透過性である。本発明は、移植に適切な膜を備える装置およびIL-17レセプター様ポリペプチドに透過性である膜にカプセル化されたIL-17レセプター様ポリペプチドをさらに提供する。

#### 【0035】

本発明はまた、診断試薬(配列番号2、配列番号5、または配列番号7のアミノ酸配列をコードする検出可能に標識化されたポリヌクレオチド、フラグメント

、改変体、それらのホモログを含む)を含む。さらに、本発明は、以下の工程によって生物学的サンプル、細胞サンプルおよび組織サンプルにおけるIL-17レセプター様核酸(DNAおよびRNAを含む)の存在を決定する方法を提供する:このサンプル中に含まれるIL-17レセプター様核酸とハイブリダイズする本明細書中に記載されるような診断試薬とサンプルを接触させる工程、このハイブリダイゼーションを検出する工程およびIL-17レセプター様核酸の既知の濃度と診断試薬の既知の濃度との間のハイブリダイゼーションのレベルとサンプルと診断試薬との間のハイブリダイゼーションのレベルを比較する工程。

#### 【0036】

(発明の詳細な説明)

本明細書中で使用される節の表題は、組織的な目的のみのためであり、そして記載される内容を限定するようには解釈されるべきではない。本願において列挙される全ての参考文献は、明確に本明細書中に参考として援用される。

#### 【0037】

(定義)

用語「IL-17レセプター様遺伝子」または「IL-17レセプター様核酸分子」あるいは「IL-17レセプター様ポリヌクレオチド」とは、配列番号1、配列番号4、または配列番号6のいずれかに示されるヌクレオチド配列(それらの組み合わせを含む);配列番号2、配列番号5、または配列番号7のいずれかに示されるポリペプチドをコードするヌクレオチド配列(それらの組み合わせを含む)(例えば、本明細書中に記載される融合タンパク質が挙げられるがこれらに限定されない);Amgen受託番号A-666A-P(hIL-17r1.1、hIL-17r1.2およびhIL-17r1.3)におけるDNAインサートのヌクレオチド配列;および本明細書中で定義される核酸分子を含むか、またはこれらからなる核酸分子をいう。

#### 【0038】

用語「IL-17レセプター様ポリペプチド」は、配列番号2、配列番号5または配列番号7のいずれかのアミノ酸配列(それらの組み合わせ、および関連ポリペプチドを含む)を含むポリペプチドを言う。関連ポリペプチドは、以下を含

む：IL-17レセプター様ポリペプチド対立遺伝子改変体、IL-17レセプター様ポリペプチドオルソログ、IL-17レセプター様ポリペプチドスプライス変異体、IL-17レセプター様ポリペプチド変異体およびIL-17レセプター様ポリペプチド誘導体。IL-17レセプター様ポリペプチドは、本明細書中に記載される成熟ポリペプチドであり得、そしてこれらが調製される方法に依存する、アミノ末端メチオニン残基を有しなくてもよいし、有してもよい。

【0039】

用語「IL-17レセプター様ポリペプチド対立遺伝子改変体」とは、生物体または生物体の集団の染色体の所定の遺伝子座を占める遺伝子の、天然に存在する可能ないくつかの交替形態のうちの1つをいう。

【0040】

用語「IL-17レセプター様ポリペプチド誘導体」は、配列番号2、配列番号5、または配列番号7（これらの組み合わせを含む）のいずれかに示されるポリペプチド、本明細書中で定義されるIL-17レセプター様ポリペプチド対立遺伝子改変体、IL-17レセプター様ポリペプチドオルソログ、IL-17レセプター様ポリペプチドスプライス改変体またはIL-17レセプター様ポリペプチド改変体によってコードされるポリペプチドをいい、これは化学的に改変されている。

【0041】

用語「IL-17レセプター様ポリペプチドフラグメント」とは、配列番号2、配列番号5、または配列番号7（これらの組み合わせを含む）のいずれかに示されるポリペプチド、配列番号2、配列番号5、または配列番号7（これらの組み合わせを含む）のいずれかに示されるIL-17レセプター様ポリペプチドアミノ酸配列と比較して、1つ以上のアミノ酸の付加、または置換または内部欠失（ここで、得られたポリペプチドは、少なくとも6アミノ酸長以上である）を有するIL-17レセプター様ポリペプチド対立遺伝子改変体、IL-17レセプター様ポリペプチドオルソログ、IL-17レセプター様ポリペプチドスプライス改変体および/またはIL-17レセプター様ポリペプチド改変体の、アミノ末端（リーダー配列を有するかまたは有さない）での短縮化および/またはカルボキ

シ末端での短縮化を含むポリペプチドをいう。IL-17レセプター様ポリペプチドフラグメントは、選択的RNAスプライシングまたインビボプロテアーゼ活性から生じ得る。IL-17レセプター様ポリペプチド膜貫通または膜結合形態に関して、好ましいフラグメントとしては、膜貫通ドメインまたは膜結合ドメインを欠損したフラグメントのような可溶性形態が挙げられる。例えば、IL-17レセプター様ポリペプチドの可溶性フラグメントは、アミノ酸293～アミノ酸313を欠損する配列番号2からなるポリペプチドまたはヌクレオチド351～ヌクレオチド371を欠損する配列番号5を含むポリペプチドである。好ましいIL-17レセプター様ポリペプチドフラグメントは、配列番号23のIL-17EのようなIL-17レセプター様ポリペプチドリガンドに結合する能力を保持する。好ましい実施形態において、短縮化は、約10アミノ酸、または約20アミノ酸、または約50アミノ酸、または約75アミノ酸、または約100アミノ酸、または約100以上のアミノ酸を含む。このように産生されるポリペプチドフラグメントは、約25連続アミノ酸、または約50連続アミノ酸、または約75連続アミノ酸、または約100連続アミノ酸、または約150連続アミノ酸、または約200連続アミノ酸を含む。このようなIL-17レセプター様ポリペプチドフラグメントは、必要に応じて、アミノ末端メチオニン残基を含み得る。このようなフラグメントは、例えば、IL-17レセプター様ポリペプチドに対する抗体を生成するために使用され得ることが理解される。

#### 【0042】

用語「IL-17レセプター様融合ポリペプチド」は、配列番号2、配列番号5、配列番号7（これらの組み合わせを含む）のいずれかに示されるIL-17レセプター様ポリペプチドアミノ酸配列と比較されるような、1つ以上のアミノ酸の付加、または置換または内部欠失を有するIL-17レセプター様ポリペプチド対立遺伝子改変体、IL-17レセプター様ポリペプチドオルソログ、IL-17レセプター様ポリペプチドスプライス改変体、またはIL-17レセプター様ポリペプチド改変体の、アミノ末端および/またはカルボキシ末端をいう。融合タンパク質は、配列番号2、配列番号5または配列番号7にいずれかに示されるようなポリペプチドアミノ酸配列の組み合わせが挙げられることは明かである。

。

#### 【0043】

用語「IL-17レセプター様ポリペプチドオルソログ」は、配列番号2、配列番号5または配列番号7（それらの組み合わせを含む）のいずれかに示されるIL-17レセプター様ポリペプチドアミノ酸配列に対応する別の種由来のポリペプチドをいう。例えば、マウスおよびヒトIL-17レセプター様ポリペプチドは、互いのオルソログと考えられる。

#### 【0044】

用語「IL-17レセプター様ポリペプチドスプライス改変体」とは、配列番号2、配列番号5、配列番号7（それらの組み合わせを含む）のいずれかに示されるIL-17レセプター様ポリペプチドアミノ酸配列のRNA転写物中のイントロン配列の代替プロセッシングによって生成される、核酸分子（通常はRNA）をいう。

#### 【0045】

用語「IL-17レセプター様ポリペプチド改変体」は、配列番号2、配列番号5、配列番号7（これらの組み合わせを含む）（リーダー配列を有するかまたは有さない）のいずれかに示されるIL-17レセプター様ポリペプチドアミノ酸配列と比較して、1つ以上のアミノ酸配列の置換、欠失（例えば、内部欠失および/またはIL-17レセプター様ポリペプチドフラグメント）、および/または付加（例えば、内部付加および/またはIL-17レセプター様融合ポリペプチド）を有するアミノ酸配列を含むIL-17レセプター様ポリペプチドをいう。改変体は、天然に存在し得る（例えば、IL-17レセプター様ポリペプチド対立遺伝子改変体、IL-17レセプター様ポリペプチドオルソログ、およびIL-17レセプター様ポリペプチドスプライス改変体）か、または、人工的に構築され得る。このようなIL-17レセプター様ポリペプチド改変体は、配列番号1、配列番号4または配列番号6（これらの組み合わせを含む）のいずれかに示されるDNA配列から変化するDNA配列を有する、対応する核酸分子から調製され得る。好ましい実施形態において、この改変体は、1～3、または1～5、または1～10、または1～15、または1～20、または1～25、また

は1～50、または1～75、または1～100、または100より多くのアミノ酸の置換、挿入、付加、および/または欠失を有し、ここで、この置換は、保存的、または非保存的、あるいはその任意の組み合わせであり得る。

【0046】

用語「抗原」とは、選択的結合因子（例えば、抗体）により結合され得、そしてさらに動物において使用されて、その抗原のエピトープに結合し得る抗体を産生し得る分子または分子の一部をいう。抗原は、1つ以上のエピトープを有し得る。

【0047】

用語、上でいわれる特異的結合反応は、抗原が、非常に選択的な様式で、対応する抗体と反応し、そして他の抗原によって惹起され得る多数の他の抗体とは反応しないことを示すことを意味する。

【0048】

用語「生物学的に活性なIL-17レセプター様ポリペプチド」とは、配列番号2、配列番号5または配列番号7（これらの組み合わせを含む）のいずれかのアミノ酸配列を含むポリペプチドの、少なくとも1つの活性特徴を有するIL-17レセプター様ポリペプチドをいう。

【0049】

用語「有効量」および「治療的有效量」は、各々、本明細書中に示されるIL-17レセプター様ポリペプチドの1つ以上の生物学的活性の観察可能なレベルを支持するために使用されるIL-17レセプター様ポリペプチドまたはIL-17レセプター様核酸分子の量をいう。

【0050】

用語「発現ベクター」は、宿主細胞の形質転換に適切であり、そして挿入された異種核酸配列の発現を、指向および/または制御する核酸配列を含むベクターをいう。発現は、転写、翻訳、およびRNAスプライシング（イントロンが存在する場合）のようなプロセスを含むがこれらに限定されない。

【0051】

用語「宿主細胞」は、核酸配列で形質転換されたか、または形質転換され得、

次いで目的の選択された遺伝子を発現し得る細胞をいうために使用される。この用語は、選択された遺伝子が存在する限り、子孫が形態学または遺伝子構造において本来の親と同一であろうとなかろうと、親細胞の子孫を含む。

#### 【0052】

用語「同一性」とは、当該分野で公知のように、配列の比較によって決定される、2つ以上のポリペプチド分子または2つ以上の核酸分子の配列間の関係をいう。当該分野において、「同一性」はまた、場合に応じて、2つ以上のヌクレオチドまたは2つ以上のアミノ酸配列間の一致によって決定されるように、核酸分子またはポリペプチド間の配列関連性の程度を意味する。「同一性」は、2つ以上の配列のうちより小さなものと、特定の数理的モデルまたはコンピュータプログラム（すなわち、「アルゴリズム」）によって焦点をあてられたギャップ整列（存在する場合）との間の一致の同一パーセントを評価する。

#### 【0053】

用語「相同性」は、概念に関するが、「同一性」とは対照的に、「相同性」は、同一的一致および保存的置換の一致の両方を含む関連性の基準をいう。2つのポリペプチド配列が、例えば10/20個同一のアミノ酸を有し、そして残りが全て非保存的置換である場合、パーセント同一性および相同性は、どちらも50%である。同じ例において、保存的置換であるさらに5つの位置が存在する場合、パーセント同一性は50%のままであるが、パーセント相同性は75%（15/20）である。従って、保存的置換が存在する場合、2つのポリペプチド間のパーセント相同性は、これらの2つのポリペプチド間のパーセント同一性よりも高い。

#### 【0054】

用語「単離された核酸分子」とは、（1）総核酸が供給源細胞から単離される場合に、これが天然で一緒に見出されるタンパク質、脂質、炭水化物、または他の物質のうち少なくとも約50パーセントから分離された本発明の核酸分子、（2）「単離された核酸分子」が天然で連結しているポリヌクレオチドの全てまたは一部に連結していない本発明の核酸分子、（3）天然では連結しないポリヌクレオチドに作動可能に連結した本発明の核酸分子、または（4）より大きなポリ

ヌクレオチド配列の一部として天然には存在しない、本発明の核酸分子をいう。好ましくは、本発明の核酸分子は、天然に関連する少なくとも1つの混入核酸分子を実質的に含まない。好ましくは、本発明の単離された核酸分子は、任意の他の混入核酸分子、または天然の環境において見出される他の混入物（これらは、ポリペプチド産生におけるその使用、またはその治療的使用、診断的使用、予防的使用、または研究的使用に干渉する）を実質的に含まない。

#### 【0055】

用語「単離されたポリペプチド」とは、（1）供給源細胞から単離される場合に、天然で一緒に見出されるポリヌクレオチド、脂質、炭水化物、または他の物質の少なくとも約50%から分離された本発明のポリペプチド、（2）「単離されたポリペプチド」が天然で連結するポリペプチドの全てまたは一部に連結しない（共有結合的または非共有結合的相互作用によって）、本発明のポリペプチド、（3）天然には連結しないポリペプチドに作動可能に連結（共有結合的または非共有結合的相互作用によって）する、本発明のポリペプチド、あるいは（4）天然には存在しない本発明のポリペプチドをいう。好ましくは、この単離されたポリペプチドは、任意の他の混入ポリペプチドまたは天然の環境において見出される他の混入物（これは、その治療的使用、診断的使用、予防的使用、または研究的使用に干渉する）を実質的に含まない。

#### 【0056】

用語「成熟IL-17レセプター様ポリペプチド」は、リーダー配列を欠失したIL-17レセプター様ポリペプチドをいう。成熟IL-17レセプター様ポリペプチドはまた、他の改変（例えば、アミノ末端（リーダー配列を有するかまたは有さない）および/またはカルボキシ末端のタンパク質分解性プロセッシング、より大きな前駆体からのより小さなポリペプチドの切断、N連結および/またはO連結グリコシル化など）を含み得る。

#### 【0057】

用語「核酸配列」または「核酸分子」とは、DNA配列またはRNA配列をいう。この用語は、DNAおよびRNAの任意の公知の塩基アナログから形成された分子を含み、例えば、以下を含むが、これらに限定されない：4-アセチルシ

トシン、8 - ヒドロキシ - N6 - メチルアデノシン、アジリジニル - シトシン、シュードイソシトシン、5 - (カルボキシヒドロキシルメチル)ウラシル、5 - フルオロウラシル、5 - ブロモウラシル、5 - カルボキシメチルアミノメチル - 2 - チオウラシル、5 - カルボキシ - メチルアミノメチルウラシル、ジヒドロウラシル、イノシン、N6 - イソ - ペンテニルアデニン、1 - メチルアデニン、1 - メチルシュードウラシル、1 - メチルグアニン、1 - メチルイノシン、2, 2 - ジメチル - グアニン、2 - メチルアデニン、2 - メチルグアニン、3 - メチルシトシン、5 - メチルシトシン、N6 - メチルアデニン、7 - メチルグアニン、5 - メチルアミノメチルウラシル、5 - メトキシアミノメチル - 2 - チオウラシル、 $\beta$  - D - マンノシルキューオシン、5' - メトキシカルボニル - メチルウラシル、5 - メトキシウラシル、2 - メチルチオ - N6 - イソペンテニルアデニン、ウラシル - 5 - オキシ酢酸メチルエステル、ウラシル - 5 - オキシ酢酸、オキシブトキソシン (oxybutoxosine)、シュードウラシル、キューオシン、2 - チオシトシン、5 - メチル - 2 - チオウラシル、2 - チオウラシル、4 - チオウラシル、5 - メチルウラシル、N - ウラシル - 5 - オキシ酢酸メチルエステル、ウラシル - 5 - オキシ酢酸、シュードウラシル、キューオシン、2 - チオシトシン、および 2, 6 - ジアミノプリン。

【0058】

用語「天然に存在する」または「ネイティブ」は、核酸分子、ポリペプチド、宿主細胞などのような生物学的材料に関して使用される場合、天然に見出されかつ人によって操作されていない材料をいう。同様に、「天然に存在しない」または「非ネイティブ」は、本明細書中において使用される場合、天然には見出されないか、または人によって構造的に変更されたかもしくは合成された材料をいう。

【0059】

用語「天然に存在する」または「ネイティブ」は、核酸分子、ポリペプチド、宿主細胞などのような生物学的材料に関して使用される場合、天然に見出されかつ人によって操作されていない材料をいう。同様に、「天然に存在しない」または「非ネイティブ」は、本明細書中において使用される場合、天然には見出され

ないか、または人によって構造的に変更されたかもしくは合成された材料をいう。

#### 【0060】

用語「作動可能に連結された」は、隣接配列の配置方法をいうために本明細書中に使用される。ここで、このように記載される隣接配列は、その有用な機能を実行するように構成されるかまたは組立てられる。従って、コード配列に作動可能に連結された隣接配列は、コード配列の複製、転写および/または翻訳をもたらし得る。例えば、プロモーターがそのコード配列の転写を指向し得る場合、このコード配列は、このプロモーターに作動可能に連結される。隣接配列は、正確に機能する限り、コード配列と連続している必要はない。従って、例えば、翻訳されないが転写される介在配列は、プロモーター配列とコード配列との間に存在し得、そして、このプロモーター配列はなお、このコード配列に「作動可能に連結された」とみなされ得る。

#### 【0061】

本明細書中に使用される場合、用語「薬学的に受容可能なキャリア」または「生理学的に受容可能なキャリア」は、薬学的組成物としてIL-17レセプター様ポリペプチド、IL-17レセプター様核酸分子、またはIL-17レセプター様選択的結合因子の送達を、達成するかまたは増強するために適切な1つ以上の処方材料をいう。

#### 【0062】

用語「選択的結合因子」は、IL-17レセプター様ポリペプチドに対して特異性を有する分子をいう。選択的結合因子としては、抗体（例えば、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体(mAb)、キメラ抗体、CDRグラフトイング抗体、可溶性形態もしくは結合形態で標識され得る抗体に対する抗イディオタイプ(抗Id)抗体)、ならびに公知の技術(酵素学的切断、ペプチド合成、または組換え技術を含むが、これらに限定されない)によって提供されるそのフラグメント、領域、または誘導体が挙げられる。

#### 【0063】

IL-17レセプター様ポリペプチド、フラグメント、改変体および誘導体は

、当該分野で公知の方法を用いて、IL-17レセプター様選択的結合因子を調製するために使用され得る。従って、IL-17レセプター様ポリペプチドと結合する抗体および抗体フラグメントは、本発明の範囲内である。抗体フラグメントとしては、IL-17レセプター様ポリペプチド上のエピトープに結合する抗体のこれらの一部が挙げられる。このようなフラグメントの例としては、全長抗体の酵素学的切断によって産生されたFabおよびF(ab')フラグメントが挙げられる。他の結合フラグメントとしては、組換えDNA技術（例えば、抗体可変領域をコードする核酸配列を含む、組換えプラスミドの発現）によって産生されたフラグメントが挙げられる。例えば、これらの抗体は、ポリクローナル抗体、単一特異的(monospecific)ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、組換え抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、単鎖抗体および/または二重特異的(bispecific)抗体であり得る。

#### 【0064】

本明細書中に使用される場合、用語「特異的」および「特異性」は、ヒトIL-17レセプター様ポリペプチドに結合するがヒト非IL-17レセプター様ポリペプチドに結合しない、選択的結合因子の能力をいう。しかし、選択的結合因子が、配列番号2、配列番号5または配列番号7のいずれか（それらの組み合わせを含む）に示されるようなポリペプチドのオルソログ（すなわち、それらの種間のバージョン（例えば、マウスポリペプチドおよびラットポリペプチド））もまた結合し得ることが、理解される。

#### 【0065】

用語「形質導入」は、1つの細菌から別のものへの（通常、ファージによる）遺伝子の移入をいうために使用される。「形質導入」はまた、レトロウイルスによる真核生物細胞配列の獲得および移入をいう。

#### 【0066】

用語「トランスフェクション」は、細胞による外来DNAまたは異種DNAの取り込みをいうために使用される。そして、細胞は、異種DNAが細胞膜の内側に導入された場合、「トランスフェクト」されている。多数のトランスフェクション技術は、当該分野で周知であり、そして、本明細書中に開示される。例えば

、Grahamら、Virology, 52:456, 1973; Sambrookら、Molecular Cloning, a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratories, New York, 1989; Davisら、Basic Methods in Molecular Biology, Elsevier, 1986; およびChuら、Gene, 13:197, 1981を参照のこと。このような技術は、1つ以上の異種DNA部分を適切な宿主細胞に導入するために使用され得る。

#### 【0067】

用語「形質転換」は、本明細書中に使用される場合、細胞の遺伝特徴における変化をいい、そして細胞は、変更されて新規DNAを含む場合、形質転換されている。例えば、細胞は、そのネイティブな状態から遺伝的に変更された場合、形質転換されている。トランスフェクションおよび形質導入に続いて、形質転換DNAは、細胞の染色体へ物理的に介入することによって、細胞のDNAと再び合わされ得、これは、複製されることなくエピソームエレメントとして一過性に維持され得るか、またはプラスミドとして独立して複製され得る。細胞は、DNAが細胞の分裂と共に複製される場合、安定に形質転換されているとみなされる。

#### 【0068】

用語「ベクター」は、コード情報を宿主細胞へ移入させるために使用される、任意の分子（例えば、核酸、プラスミド、またはウイルス）をいうために使用される。

#### 【0069】

(核酸分子および/またはポリペプチドの関連性)

関連する核酸分子が、配列番号1、配列番号4もしくは配列番号6のいずれか(それらの組み合わせを含む)の核酸分子の対立遺伝子またはスプライス改変体を含み、そして上記のヌクレオチド配列のいずれかに相補的である配列を含むことが、理解される。関連する核酸分子はまた、配列番号2、配列番号5もしくは配列番号7のいずれか(それらの組み合わせを含む)のポリペプチドと比較して、1つ以上のアミノ酸残基の置換、変更、付加、および/または欠失を含むか、

またはこれらから本質的になるポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む。

#### 【0070】

フラグメントは、配列番号2、配列番号5もしくは配列番号7のいずれか（それらの組み合わせを含む）のポリペプチドのアミノ酸残基の、少なくとも約25アミノ酸残基、または約50、または約75、または約100、または約100より多いポリペプチドをコードする分子を含む。

#### 【0071】

さらに、関連するIL-17レセプター様核酸分子としては、本明細書中に規定されるような中程度にストリンジेंटな条件または高度にストリンジेंटな条件下で、配列番号1、配列番号4もしくは配列番号6のいずれか（それらの組み合わせを含む）の核酸分子の完全な相補配列とか、または配列番号2、配列番号5もしくは配列番号7のいずれか（それらの組み合わせを含む）に示されるようなアミノ酸配列を含むポリペプチドをコードする分子の完全な相補配列とか、または本明細書中に規定されるような核酸フラグメントの完全な相補配列とか、または本明細書中に規定されるようなポリペプチドをコードする核酸フラグメントの完全な相補配列とハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む分子が挙げられる。ハイブリダイゼーションプローブは、本明細書中に提供されるIL-17レセプター様配列を用いて調製されて、関連する配列に関して、cDNAライブラリー、ゲノムライブラリー、または合成DNAライブラリーをスクリーニングし得る。既知の配列と有意な同一性を示すIL-17レセプター様ポリペプチドのDNA配列および/またはアミノ酸配列の領域は、本明細書中に記載されるような配列アラインメントアルゴリズムを用いて容易に決定され、そしてこのような領域は、スクリーニングのためのプローブを設計するために使用され得る。

#### 【0072】

用語「高度にストリンジेंटな条件」は、配列が高度に相補的であるDNA鎖のハイブリダイゼーションを可能にし、そして有意に不一致な(mismatched)DNAのハイブリダイゼーションを除外するように設計される条件をいう。ハイブリダイゼーションのストリンジエンシーは、主に、温度、イオン強

度、およびホルムアミドのような変性剤の条件によって決定される。ハイブリダイゼーションおよび洗浄に関する「高度にストリンジेंटな条件」の例は、0.015M 塩化ナトリウム、0.0015M クエン酸ナトリウム、65~68、または0.015M 塩化ナトリウム、0.0015M クエン酸ナトリウム、および50% ホルムアミド、42 である。Sambrook, Fritsch & Maniatis, Molecular Cloning: A Laboratory Manual、第2版、Cold Spring Harbor Laboratory (Cold Spring Harbor, N, Y. 1989); Andersonら、Nucleic Acid Hybridisation: a practical approach、第4章、IRL Press Limited (Oxford, England) を参照のこと。

#### 【0073】

よりストリンジेंटな条件（例えば、より高い温度、より低いイオン強度、より高いホルムアミド、または他の変性剤）もまた、使用され得る；しかし、ハイブリダイゼーションの速度は、影響される。他の薬剤が、非特異的なハイブリダイゼーションおよび/またはバックグラウンドのハイブリダイゼーションを減少する目的で、ハイブリダイゼーション緩衝液および洗浄緩衝液に含まれ得る。例としては、0.1%ウシ血清アルブミン、0.1%ポリビニル-ピロリドン、0.1%ピロリン酸ナトリウム、0.1%ドデシル硫酸ナトリウム (NaDodSO<sub>4</sub> または SDS)、フィコール、デンハルト溶液、超音波処理されたサケ精子DNA（または別の非相補的DNA）、および硫酸デキストランであるが、他の適切な薬剤もまた、使用され得る。これらの添加物の濃度および型は、ハイブリダイゼーション条件のストリンジエンシーに実質的に影響を与えることなく変更され得る。ハイブリダイゼーション実験は、通常、pH 6.8~7.4で実施されるが、代表的なイオン強度条件において、ハイブリダイゼーションの速度は、ほとんどpH独立である。Andersonら、Nucleic Acid Hybridisation: a Practical Approach、第4章、IRL Press Limited (Oxford, England)

を参照のこと。

【0074】

DNA二重鎖の安定性に影響を与える因子としては、塩基の組成、長さおよび塩基対不一致の程度が挙げられる。ハイブリダイゼーション条件は、当業者によって調整されて、これらの変数を適用させ、そして異なる配列関連性のDNAがハイブリッドを形成するのを可能にし得る。完全に一致したDNA二重鎖の融解温度は、以下の式によって概算され得る：

$$T_m ( ) = 81.5 + 16.6 ( \log [ Na^+ ] ) + 0.41 ( \% G + C ) - 600 / N - 0.72 ( \% \text{ホルムアミド} )$$

ここで、Nは、形成される二重鎖の長さであり、[Na<sup>+</sup>]は、ハイブリダイゼーション溶液または洗浄溶液中のナトリウムイオンのモル濃度であり、%G+Cは、ハイブリッド中の(グアニン+シトシン)塩基のパーセンテージである。不完全に一致したハイブリッドに関して、融解温度は、各1%不一致に対して約1 ずつ減少する。

【0075】

用語「中程度にストリンジェントな条件」は、「高度にストリンジェントな条件」下で生じ得るよりもより大きい程度の塩基対不一致を有するDNA二重鎖が、形成し得る条件をいう。代表的な「中程度にストリンジェントな条件」の例は、0.015M 塩化ナトリウム、0.0015M クエン酸ナトリウム、50~65、または0.015M 塩化ナトリウム、0.0015M クエン酸ナトリウム、および20%ホルムアミド、37~50 である。例として、0.015M ナトリウムイオン中、50 の「中程度にストリンジェントな」条件は、約21%の不一致を許容する。

【0076】

「高度」にストリンジェントな条件と「中程度」にストリンジェントな条件との間に完全な区別は存在しないことが、当業者によって理解される。例えば、0.015M ナトリウムイオン(ホルムアミドなし)において、完全に一致した長いDNAの融解温度は、約71 である。65 (同じイオン強度)での洗浄において、これは、約6%不一致を許容する。より離れた関連する配列を捕獲す

るために、当業者は、単に温度を低下させ得るか、またはイオン強度を上昇し得る。

【0077】

約20ntまでのオリゴヌクレオチドプローブについて、1M NaCl\*における融解温度の適切な概算は、以下：

$T_m = 1\text{つのA-T塩基対につき}2 + 1\text{つのG-C塩基対につき}4$   
によって提供される。

【0078】

\*6×クエン酸ナトリウム塩(SSC)におけるナトリウムイオン濃度は、1Mである。Suggsら、Developmental Biology Using Purified Genes、683頁、BrownおよびFox(編)(1981)を参照のこと。

【0079】

オリゴヌクレオチドに対して高度にストリンジェンシーな洗浄条件は、通常、6×SSC、0.1%SDSにおいて、このオリゴヌクレオチドの $T_m$ の0~5下の温度である。

【0080】

別の実施形態において、関連する核酸分子は、配列番号1、配列番号4もしくは配列番号6のいずれか(それらの組み合わせを含む)に示されるようなヌクレオチド配列に約70%同一であるヌクレオチド配列を含むかまたはこれからなるか、あるいは配列番号2、配列番号5もしくは配列番号7のいずれか(それらの組み合わせを含む)に示されるようなポリペプチドに約70%同一であるポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むかまたはこれから本質的になる。好ましい実施形態において、このヌクレオチド配列は、配列番号1、配列番号4もしくは配列番号6のいずれか(それらの組み合わせを含む)に示されるようなヌクレオチド配列に、約75%、または約80%、または約85%、または約90%、または約95、96、97、98または99%同一であるか、あるいは、このヌクレオチド配列は、配列番号2、配列番号5もしくは配列番号7のいずれか(それらの組み合わせを含む)に示されるようなポリペプチド配列に、約75%

、または約80%、または約85%、または約90%、または約95、96、97、98、または99%同一であるポリペプチドをコードする。

【0081】

核酸配列における差異は、配列番号2、配列番号5もしくは配列番号7のいずれか（それらの組み合わせを含む）のアミノ酸配列と比較して、保存的および/または非保存的変更のアミノ酸配列を生じ得る。

【0082】

配列番号2、配列番号5もしくは配列番号7のいずれか（それらの組み合わせを含む）のアミノ酸配列に対して保存的な変更（およびコードするヌクレオチドに対する対応する変更）は、天然に存在するIL-17レセプター様ポリペプチドに類似した機能特徴および化学特徴を有するIL-17レセプター様ポリペプチドを生成する。対照的に、IL-17レセプター様ポリペプチドの機能特徴および/または化学特徴における実質的な変更は、配列番号2、配列番号5もしくは配列番号7のいずれか（それらの組み合わせを含む）のアミノ酸配列において置換を選択することによって達成され得、これは、（a）置換領域における分子骨格の構造（例えば、シートコンフォメーションまたはらせんコンフォメーション）、（b）標的部位における分子の電荷または疎水性、あるいは（c）大部分の側鎖、の維持に対するその影響がかなり異なる。

【0083】

例えば、「保存的アミノ酸置換」は、その位置におけるアミノ酸残基の極性または電荷にほとんど影響がないか、またはこれらの影響がないような、ネイティブなアミノ酸残基の非ネイティブな残基での置換を含み得る。さらに、ポリペプチド中の任意のネイティブな残基はまた、「アラニン走査変異誘発」に関して以前に記載されたように、アラニンで置換され得る。

【0084】

保存的アミノ酸置換はまた、生物学的系における合成ではなく、化学的ペプチド合成によって代表的に取り込まれる、天然に存在しないアミノ酸残基を包含する。これらとしては、ペプチド模倣物、および他の逆形態（reversed form）または逆転した形態（inverted form）のアミノ酸部分

が挙げられる。本明細書中に記載される核酸およびポリペプチド部分が、化学的に合成され得、そして組換え手法によって産生され得ることは、当業者によって理解される。

【0085】

天然に存在する残基は、共通の側鎖の特性に基づいてクラスに分けられ得る：

- 1) 疎水性：ノルロイシン、Met、Ala、Val、Leu、Ile；
- 2) 中性の親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；
- 3) 酸性：Asp、Glu；
- 4) 塩基性：His、Lys、Arg；
- 5) 鎖の方向に影響を与える残基：Gly、Pro；および
- 6) 芳香族：Trp、Tyr、Phe。

【0086】

例えば、非保存的置換は、これらのクラスのうちの1つのメンバーの、別のクラス由来のメンバーへの交換を含み得る。このような置換された残基は、非ヒトIL-17レセプター様ポリペプチドオルソログと相同性であるヒトIL-17レセプター様ポリペプチドの領域、またはこの分子の非相同性領域に導入され得る。

【0087】

このような変更を作製する場合、アミノ酸の疎水性親水性指標 (hydropathic index) が、考慮され得る。各アミノ酸は、その疎水性特徴および荷電特徴に基づいて疎水性親水性指標が割り当てられる。これらは、イソロイシン (+4.5)；バリン (+4.2)；ロイシン (+3.8)；フェニルアラニン (+2.8)；システイン/シスチン (+2.5)；メチオニン (+1.9)；アラニン (+1.8)；グリシン (-0.4)；スレオニン (-0.7)；セリン (-0.8)；トリプトファン (-0.9)；チロシン (-1.3)；プロリン (-1.6)；ヒスチジン (-3.2)；グルタミン酸 (-3.5)；グルタミン (-3.5)；アスパラギン酸 (-3.5)；アスパラギン (-3.5)；リジン (-3.9) およびアルギニン (-4.5) である。

【0088】

タンパク質に相互作用的な生物学的機能を与える疎水性親水性アミノ酸指標の重要性は、当該分野で理解される。Kyteら、J. Mol. Biol., 157: 105 - 132 (1982)。特定のアミノ酸が、類似した疎水性親水性の指標またはスコアを有する他のアミノ酸に置換され得、そしてなお、類似した生物学的活性を保持するということは公知である。疎水性親水性指標に基づいて変更を作製する際、疎水性親水性指標が $\pm 2$ 内であるアミノ酸の置換が好ましく、疎水性親水性指標が $\pm 1$ 内であるアミノ酸の置換が特に好ましく、そして疎水性親水性指標が $\pm 0.5$ 内であるアミノ酸置換がなおより特に好ましい。

#### 【0089】

このようなアミノ酸の置換が親水性に基づいて効果的になされ得ること、特に、それによって作製される生物学的に機能的に等価なタンパク質またはペプチドが本発明における場合と同様に免疫学的な実施形態において使用されることが意図される場合になされることもまた、当該分野で理解される。タンパク質の最も大きな局所平均親水性は、その隣接アミノ酸の親水性によって支配される場合、その免疫原性および抗原性（すなわち、そのタンパク質の生物学的特性）と関連する。

#### 【0090】

以下の親水性値が、これらのアミノ酸残基に対して割りあてられる：アルギニン（+3.0）；リジン（+3.0）；アスパラギン酸（+3.0 $\pm$ 1）；グルタミン酸（+3.0 $\pm$ 1）；セリン（+0.3）；アスパラギン（+0.2）；グルタミン（+0.2）；グリシン（0）；スレオニン（-0.4）；プロリン（-0.5 $\pm$ 1）；アラニン（-0.5）；ヒスチジン（-0.5）；システイン（-1.0）；メチオニン（-1.3）；バリン（-1.5）；ロイシン（-1.8）；イソロイシン（-1.8）；チロシン（-2.3）；フェニルアラニン（-2.5）；トリプトファン（-3.4）。類似した親水性値に基づいて変更を作製する際、親水性値が $\pm 2$ 内であるアミノ酸の置換が好ましく、親水性値が $\pm 1$ 内であるアミノ酸の置換が特に好ましく、そして親水性値が $\pm 0.5$ 内であるアミノ酸置換がなおより特に好ましい。当業者はまた、親水性に基づいて、一次アミノ酸配列からエピトープを同定し得る。これらの領域はまた、「エピト

ーブコア領域」ともいわれる。

【0091】

所望のアミノ酸置換（保存的または非保存的にかかわらず）は、そのような置換が所望されるときに当業者によって決定され得る。例えば、アミノ酸置換は、IL-17レセプター様ポリペプチドの重要な残基を同定するために使用され得るか、または本明細書中に記載されるIL-17レセプター様ポリペプチドの親和性を増加もしくは減少させるために使用され得る。

【0092】

例示的なアミノ酸置換を、表Iに示す。

【0093】

【表1】

アミノ酸置換

本来の残基	例示的な置換	好ましい置換
Ala	Val, Leu, Ile	Val
Arg	Lys, Gln, Asn	Lys
Asn	Gln	Gln
Asp	Glu	Glu
Cys	Ser, Ala	Ser
Gln	Asn	Asn
Glu	Asp	Asp
Gly	Pro, Ala	Ala
His	Asn, Gln, Lys, Arg	Arg
Ile	Leu, Val, Met, Ala, Phe, ノルロイシン	Leu
Leu	ノルロイシン, Ile, Val, Met, Ala, Phe	Ile
Lys	Arg, 1,4 ジアミノ酸, Gln, Asn	Arg
Met	Leu, Phe, Ile	Leu
Phe	Leu, Val, Ile, Ala, Tyr	Leu
Pro	Ala	Gly
Ser	Thr, Ala, Cys	Thr
Thr	Ser	Ser
Trp	Tyr, Phe	Tyr
Tyr	Trp, Phe, Thr, Ser	Phe
Val	Ile, Met, Leu, Phe, Ala, ノルロイシン	Leu

当業者は、配列番号2、配列番号5、または配列番号7のいずれか（それらの

組み合わせを含む)に記載のポリペプチドの適切な改変体を、周知の技術を使用して、決定し得る。活性を破壊することなく変化され得る分子の適切な領域を同定するために、当業者は、活性のために重要であるとは考えられない領域を標的化し得る。例えば、同じ種由来かまたは他の種由来の、類似の活性を有する類似のポリペプチドが既知である場合には、当業者は、IL-17レセプター様ポリペプチドのアミノ酸配列を、このような類似のポリペプチドと比較し得る。このような比較を用いて、類似のポリペプチド間で保存される分子の残基および部分を同定し得る。このような類似のポリペプチドに対して、保存されていないIL-17レセプター様ポリペプチドの領域における変化は、IL-17レセプター様ポリペプチドの生物学的活性および/または構造にさほど不利に影響を与えるようではないことが、理解される。当業者にはまた、比較的保存された領域においてさえ、化学的に類似のアミノ酸を、活性を維持ながら天然に存在する残基と置換し得ることが公知である(保存的アミノ酸残基置換)。従って、生物学的活性または構造のために重要であり得る領域でさえ、生物学的活性を破壊することなく、またはポリペプチド構造に不利に影響を与えることなく、保存的アミノ酸置換に供され得る。

#### 【0094】

活性を破壊することなく変化され得る分子の適切な領域を予測するために、当業者は、活性のために重要であるとは考えられない領域を標的化し得る。例えば、同じ種由来かまたは他の種由来の、類似の活性を有する類似のポリペプチドが既知である場合には、当業者は、IL-17レセプター様ポリペプチドのアミノ酸配列を、このような類似のポリペプチドと比較し得る。このような比較を行った後、当業者は、類似のポリペプチド間で保存される分子の残基および部分を決定し得る。当業者は、保存されていないIL-17レセプター様分子の領域における変化が、IL-17レセプター様ポリペプチドの生物学的活性および/または構造にさほど不利に影響を与えるようではないことを理解する。当業者にはまた、比較的保存された領域においてさえ、化学的に類似のアミノ酸を、活性を維持ながら天然に存在する残基と置換し得ることが公知である(保存的アミノ酸残基置換)。

## 【0095】

さらに、当業者は、活性または構造に重要な類似のポリペプチドの残基を同定する構造 - 機能研究をレビューし得る。このような比較の観点において、類似のポリペプチドの活性または機能に重要なアミノ酸残基に対応するIL-17レセプター様ポリペプチドのアミノ酸残基の重要性を予測し得る。当業者は、このように予測されたIL-17レセプター様ポリペプチドの重要なアミノ酸残基に対する化学的に類似のアミノ酸置換を選択し得る。

## 【0096】

当業者はまた、類似のポリペプチドの構造に関連する三次元構造およびアミノ酸配列を分析し得る。この情報の観点において、当業者は、IL-17レセプター様ポリペプチドの三次元構造に関連してIL-17レセプター様ポリペプチドのアミノ酸残基のアラインメントを予測し得る。当業者は、タンパク質の表面に存在することが予測されるアミノ酸残基を極端に変化させないように選択し得る。なぜなら、このような残基は、他の分子との重要な相互反応に関連し得るからである。さらに、当業者は、各々所望のアミノ酸残基で1つのアミノ酸置換を含む試験改変体を作製し得る。この改変体は、次いで、当業者に公知の活性アッセイを使用してスクリーニングされ得る。このような改変体を使用して、適切な改変体についての情報を収集し得た。例えば、特定のアミノ酸残基への変化が破壊されるか、好ましくなく減少するか、または適切でない活性を生じたことを発見した場合、このような変化を有する改変体は回避される。言い換えると、このような慣用的な実験から収集された情報に基づいて、当業者は、さらなる置換が、単独でまたは他の変異体と組合せてのいずれかで回避されるべきであるアミノ酸を容易に決定し得る。

## 【0097】

多くの科学的刊行物が、二次構造の予測に向けられ、そしてアミノ酸配列の解析からエピトープの同定に向けられてきた。Chouら、*Biochemistry*、13(2):222~245(1974); Chouら、*Biochemistry*、113(2):211~222(1974); Chouら、*Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.*、47:45

~148 (1978); Chouら、Ann. Rev. Biochem., 47: 251~276およびChouら、Biophys. J., 26: 367~384 (1979)を参照のこと。さらに、抗原部分およびタンパク質のエピトープコア領域を予測することを支援するためのコンピュータプログラムが現在利用可能である。例としては、以下が挙げられる: Jameson-Wolf解析 (Jamesonら、Comput. Appl. Biosci., 4(1): 181~186 (1998)およびWolfら、Comput. Appl. Biosci., 4(1): 187~191 (1988))、プログラムPepPlot (登録商標) (Brutlagら、CABS, 6: 237~245 (1990))、およびWeinbergerら、Science, 228: 740~742 (1985))に基づくプログラム、ならびにタンパク質の三次元構造の予測のための他の新しいプログラム (Ferrowら、Biotechnology, 11: 479~483 (1993))。

#### 【0098】

さらに、二次構造を予測することを支援するためのコンピュータプログラムが現在利用可能である。二次構造を予測する1つの方法は、相同性モデリングに基づいている。例えば、30%を超える配列の同一性、または、40%を超える類似性を有する2つのポリペプチドまたはタンパク質は、しばしば、類似の構造的トポロジーを有する。タンパク質構造データベース (PDB) の最近の成長は、二次構造 (ポリペプチドまたはタンパク質構造内の可能性のある折り畳みの数を含む) の増強した予測可能性を提供した。Holmら、Nucl. Acid. Res., 27(1): 244~247 (1999)を参照のこと。所定のポリペプチドまたはタンパク質中には制限された数の折り畳みが存在し、一旦、構造の臨界の数が解析されると、構造の予測は、非常に正確に、より正確に得られるようになることが示唆された (Brennerら、Curr. Op. Struct. Biol., 7(3): 369~376 (1997))。

#### 【0099】

二次構造を予測するさらなる方法としては、「スレッディング (threading)」 (Jones, D., Curr. Opin. Struct. Biol

., 7 (3) : 377 ~ 87 (1997) ; Sipplら、Structure  
、 4 (1) : 15 ~ 9 (1996) )、 「プロファイル分析」 (Bowieら、  
Science、 253 : 164 ~ 170 (1991) ; Gribskovら、  
Meth. Enzym.、 183 : 146 ~ 159 (1990) ; Gribsk  
ovら、 Proc. Nat. Acad. Sci.、 84 (13) : 4355 ~ 1  
358 (1987) )、 および 「進化的連鎖」 (Home、 前出、 および Bre  
nner、 前出を参照のこと) が挙げられる。

#### 【0100】

本発明のIL-17レセプター様ポリペプチドのアナログは、IL-17レセ  
プター様ポリペプチドのアミノ酸配列と関連するファミリーメンバーを比較する  
ことによって決定され得る。例示的なIL-17レセプター様ポリペプチド関連  
ファミリーメンバーは、配列番号3に示されるヒトIL-17レセプターポリペ  
プチドである。この比較は、Pileupアラインメント (Wisconsin  
GCG Program Package) または保存的領域および非保存的  
領域内の複数のファミリーメンバーとの等価 (オーバーラッピング) 比較を使用  
することにより達成され得る。

#### 【0101】

図2、4、6に示されるように、ヒトIL-17レセプター様ポリペプチド (配  
列番号2、5および7) の推定アミノ酸配列は、それぞれ、既知のヒトIL-  
17レセプターファミリーメンバー (配列番号3) と整列される。他のIL-1  
7レセプター様ポリペプチドアナログは、当業者に公知のこれらの方法または他  
の方法を使用して決定され得る。これらのオーバーラッピング配列は、さらなる  
IL-17レセプター様アナログを生じる保存的アミノ酸置換および非保存的ア  
ミノ酸置換についてのガイダンスを提供する。これらのアミノ酸置換が、天然に  
存在するアミノ酸または天然に存在しないアミノ酸から構成され得ることが理解  
される。例えば、潜在的なIL-17レセプター様アナログは、配列番号2の1  
67位、配列番号5の225位、または配列番号7の50位でMet (Leu、  
Ile、またはPhe残基で置換される) ; 配列番号2の261位、配列番号5  
の319位または配列番号7の144位でCys残基 (SerまたはAla残基

で置換される) ; および / または配列番号2の299位、配列番号5の357位または配列番号7の212位でLeu残基(ノルロイシン、Gln、Asn、Arg、1, 4, またはジアミノ酪酸で置換される) を有し得る。さらに、潜在的なIL-17レセプター様アナログは、配列番号2の313位、配列番号5の371位、配列番号7の196位でTrp残基(TyrまたはPhe残基で置換される) ; 配列番号2の413位、配列番号5の471位、または配列番号7の296位でGly残基(ProまたはAla残基で置換される) ; および / または配列番号2の433位、配列番号5の491位、配列番号7の313位でAsp残基(Glu残基で置換される) を有し得る。

#### 【0102】

好ましいIL-17レセプター様ポリペプチド改変体として、グリコシル化部位の数および / または型が、配列番号2、配列番号5、または配列番号7のいずれかに示すアミノ酸配列(これらの組合せを含む)と比較された場合に变化しているグリコシル化改変体が挙げられる。1つの実施形態において、IL-17レセプター様ポリペプチドの改変体は、配列番号2、配列番号5、または配列番号7のいずれかに示すアミノ酸配列(これらの組合せを含む)よりも多くの数のN結合したグリコシル化部位を含むか、またはより少ないN結合したグリコシル化部位を含む。N結合したグリコシル化部位は、以下の配列によって特徴付けされる : Asn-X-SerまたはAsn-X-Thr、ここでXとして示されたアミノ酸残基は、プロリンを除く任意のアミノ酸残基であり得る。この配列を作製するためのアミノ酸残基の置換は、さらなるN結合した糖鎖のための潜在的に新規の部位を提供する。あるいは、この配列を排除する置換は、既存のN結合した糖鎖を除去する。1以上のN結合したグリコシル化部位(代表的には、天然に存在するN結合したグリコシル化部位)が排除され、そして1以上の新規のN結合した部位が作製される、N結合した糖鎖の再配列もまた提供される。さらに好ましいIL-17レセプター様改変体として、1以上のシステイン残基が、配列番号2、配列番号5、または配列番号7のいずれかに示すアミノ酸配列(またはこれらの組合せを含む)と比較した場合に、欠損されているか、または別のアミノ酸(例えば、セリン)で置換されている、システイン改変体が挙げられる。システイ

ン改変体は、不溶性の封入体の単離後のような生物学的に活性なコンフォメーションにIL-17レセプター様ポリペプチドが再度折り畳まれなければならない場合に有用である。システイン改変体は、一般的にネイティブなタンパク質よりも少ないシステイン残基を有し、そして代表的には、対ではないシステインから生じる相互作用を最小にするために偶数個のシステインを有する。

#### 【0103】

さらに、配列番号2、配列番号5、もしくは配列番号7のいずれかに示すアミノ酸配列（またはこれらの組合せを含む）を含むポリペプチド、またはIL-17レセプター様ポリペプチド改変体（フラグメントおよび/または誘導体を含む）は、相同なポリペプチドに融合されてホモ二量体を、異種ポリペプチドに融合されてヘテロ二量体を形成し得る。異種ペプチドおよびポリペプチドとして以下が挙げられるが、これらに限定されない：IL-17レセプター様融合ポリペプチドの検出および/または単離を可能にするエピトープ；膜貫通レセプタータンパク質またはその一部（例えば、細胞外ドメイン、または膜貫通ドメインおよび細胞内ドメイン）；膜貫通レセプタータンパク質に結合するリガンドまたはその一部；触媒活性な酵素またはその一部；オリゴマー化を促進するポリペプチドまたはペプチド（例えば、ロイシンジッパードメイン）；安定性を増加するポリペプチドまたはペプチド（例えば、免疫グロブリン定常領域）；ならびに配列番号2、配列番号5、もしくは配列番号7のいずれかに示すアミノ酸配列（これらの組合せを含む）を含むポリペプチド、またはIL-17レセプター様ポリペプチド改変体とは異なる治療活性を有するポリペプチド。

#### 【0104】

融合体は、配列番号2、配列番号5、もしくは配列番号7のいずれかに示すアミノ酸配列（これらの組合せを含む）を含むポリペプチドまたはIL-17レセプター様ポリペプチド改変体のアミノ末端またはカルボキシ末端のいずれかで作製され得る。融合は、リンカー分子またはアダプター分子を用いない直接的なものであるか、またはリンカー分子またはアダプター分子を使用する間接的なものである。リンカー分子またはアダプター分子は、1以上のアミノ酸残基であり得、代表的には、約20～約50までのアミノ酸残基であり得る。リンカー分子また

はアダプター分子はまた、DNA制限エンドヌクレアーゼについて、または融合部分の分離を可能にするプロテアーゼについての切断部位で設計され得る。一旦構築されると、この融合ポリペプチドは、本明細書中で記載される方法に従って誘導体化され得ることが明らかである。

【0105】

本発明のさらなる実施形態において、配列番号2、配列番号5、もしくは配列番号7のいずれかに示すアミノ酸配列（これらの組合せを含む）を含むポリペプチドまたはIL-17レセプター様ポリペプチド改変体は、ヒトIgGのFc領域の1以上のドメインに融合される。抗体は、2つの機能的に独立した部分である「Fab」として公知の変域ドメイン（抗原と結合する）、および「Fc」として公知の定常ドメイン（補体活性および食細胞による攻撃のようなエフェクター機能に関連する）を含む。Fcは、長い血清半減期を有するが、Fabは短命である。Caponら、Nature、337:525~31(1989)。治療的なタンパク質と一緒に構築された場合、Fcドメインは、より長い半減期を与え得るか、またはFcレセプター結合、プロテインA結合、補体固定およびおそらくさらに胎盤輸送のような機能を組み込み得る。表IIは当該分野で公知の特定のFc融合物の使用（融合IL-17レセプター様ポリペプチドの生成に適用可能な材料および方法を含む）を要約する。

【0106】

【表2】

表Ⅱ  
治療的タンパク質とのFcの融合

Fcの形態	融合に用いた	治療との関連	参考文献
IgG1	CD30-Lの N-末端	木嶋病; 未分化リンパ腫; T細胞白血病	米国特許第 5,480,981号
マウス Fcγ2a	IL-10	抗炎症; 移植拒絶	Zheng ら (1995), J. Immunol., 154: 5590-5600
IgG1	TNF レセプター	敗血症性ショック	Fisher ら (1996), N. Engl. J. Med., 334: 1697-1702; Van Zee ら (1996), J. Immunol., 156: 2221-2230
IgG, IgA, IgM, あるいは IgE (最初のものである 除く)	TNF レセプター	炎症, 自己免疫障害	米国特許第 5,808,029号 (1998年9月15日 出願)
IgG1	CD4 レセプター	AIDS	Capon ら (1989), Nature 337: 525-531
IgG1, IgG3	IL-2の N末端	抗がん, 抗ウイルス	Harvillig (1995), Immunotech., 1: 95-105
IgG1	OPGの C末端	変形性関節症	WO 97/23614, (1997年7月30日公開)
IgG1	シグナルの C末端	抗肥満症; 骨密度	PCT/US 97/23183, (1997年12月11日出願)
ヒト Ig G1	CTLA-4	自己免疫障害	Linsley (1991), J. Exp. Med.; 174:561-569

1つの例において、ヒトIgGヒンジ、CH2およびCH3領域の全てまたは一部は、当業者に公知の方法を使用して、IL-17レセプター様ポリペプチドのN末端またはC末端のいずれかで融合され得る。別の例では、ヒンジ領域ならびにCH2およびCH3領域の一部が融合され得る。生じたIL-17レセプター様ポリペプチド-Fc融合ポリペプチドは、プロテインAアフィニティーカラムの使用によって精製され得る。Fc領域に融合したペプチドおよびタンパク質は、融合していない対応物よりもインビトロで実質的により長い半減期を示すことが見出されている。また、Fc領域への融合は、融合ポリペプチドの二量体化/多量体化を可能にする。Fc領域は、天然に存在するFc領域であり得るか、または特定の性質(例えば、治療の質、循環時間、凝集を減少するなど)を改善

するために変化され得る。

【0107】

関連する核酸分子およびポリペプチドの同一性および類似性は、公知の方法によって容易に計算され得る。このような方法として、Computational Molecular Biology、Lesk、A.M. (編)、Oxford University Press、New York、1988; Biocomputing: Informatics and Genome Projects、Smith、D.W. (編)、Academic Press、New York、1993; Computer Analysis of Sequence Data、第1部、Griffin、A.M.、およびGriffin、H.G. (編)、Humana Press、New Jersey、1994; Sequence Analysis in Molecular Biology、von Heinge、G.、Academic Press、1987; Sequence Analysis Preimer、Gribbskov、M. およびDevereux、J. (編)、M. Stockton Press、New York、1991; ならびにCarilloら、SIAM J. Applied Math.、48:1073 (1988)に記載される方法が挙げられるが、これらに限定されない。

【0108】

同一性および/または類似性を決定するための好ましい方法は、試験される配列間に最も大きな一致を与えるように設計される。同一性および類似性を決定するための方法は、公的に利用可能なコンピュータープログラムに記載される。2つの配列間の同一性および類似性を決定するための好ましいコンピュータープログラム方法としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない: GCGプログラムパッケージ (GAP (Devereuxら、Nucl. Acid. Res.、12:387、1984; Genetics Computer Group、University of Wisconsin、Madison、WI)を含む)、BLASTP、BLASTN、およびFASTA (Altschulら、J. Mol. Biol.、215:403-10、1990)。BLAST

Xプログラムは、National Center for Biotechnology Information (NCBI) および他の供給源 (BLAST Manual, Altschulら、NCB/NLM/NIH Bethesda, MD 20894; Altschulら, 上記) から公的に入手可能である。周知のSmith Watermanアルゴリズムもまた同一性を決定するために使用され得る。

【0109】

2つのアミノ酸配列を整列させるための特定の整列スキームは、2つの配列の短い領域のみの一致を生じ得、この小さな整列された領域は、2つの全長配列間に有意な関係がないとしても非常に高い配列同一性を有し得る。従って、好ましい実施形態においては、選択された整列方法 (GAPプログラム) は、標的ポリペプチドの少なくとも50個の連続するアミノ酸にわたる整列を生じる。

【0110】

例えば、コンピューターアルゴリズムGAP (Genetics Computer Group, University of Wisconsin, Madison, WI) を使用して、配列同一性の割合が決定される2つのポリペプチドは、それらのそれぞれのアミノ酸の最適の一致 (アルゴリズムによって決定される「一致したスパン (matched span) 」) について整列される。ギャップオープニングペナルティー (gap opening penalty) (これは、平均ダイアゴナルの3倍として計算され; 「平均ダイアゴナル」は、使用される比較マトリクスのダイアゴナルの平均であり; 「ダイアゴナル」は、特定の比較マトリクスによってそれぞれの完全なアミノ酸一致に割り当てられるスコアまたは数である) およびギャップエクステンションペナルティー (gap extension penalty) (これは、通常ギャップオープニングペナルティーの1/10倍である)、ならびにPAM250またはBLOSUM62のような比較マトリクスがアルゴリズムとともに使用される。標準比較マトリクス (PAM250比較マトリクスについてDayhoffら、Atlas of Protein Sequence and Structure、第5巻、supp. 3)、1978; BLOSUM62比較マトリクスについて

Henikoffら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、89 : 10915 - 10919、1992) もまたアルゴリズムによって使用される。

【0111】

ポリペプチド配列の比較に好ましいパラメーターとしては、以下が挙げられる :

アルゴリズム (Algorithm) : Needlemanら、J. Mol. Biol. 48 : 443 ~ 453 (1970)、

比較マトリクス (Comparison matrix) : Henikoff からの BLOSUM 62 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA、89 : 10915 ~ 10919 (1992))

ギャップペナルティー (Gap Penalty) : 12

ギャップレングスペナルティー (Gap Length Penalty) : 4

類似性の閾値 : 0。

【0112】

GAPプログラムは、上記パラメーターを用いて有用である。上記パラメーターは、GAPアルゴリズムを使用してポリペプチド比較についてのデフォルトパラメーター (末端ギャップについてペナルティーなしで) である。

【0113】

核酸分子配列比較についての好ましいパラメーターとしては、以下が挙げられる :

アルゴリズム : Needlemanら、J. Mol Biol.、48 : 443 ~ 453 (1970) ;

比較マトリクス : 一致 = +10、不一致 = 0

ギャップペナルティー : 50

ギャップレングスペナルティー : 3。

【0114】

GAPプログラムはまた、上記パラメーターを用いて有用である。上記パラメーターは、核酸分子比較に付いてのデフォルトパラメーターである。

## 【0115】

他の例示的なアルゴリズム、ギャップオープニングペナルティー、ギャップエクステンションペナルティー、比較マトリクス、同一性の閾値などが使用され得、これには、Program Manual, Wisconsin Package, Version 9, September, 1997に記載されるものを含む。なされる特定の選択は、当業者に明らかであり、なされる特定の比較（例えば、DNA - DNA間、タンパク質 - タンパク質間、タンパク質 - DNA間）；さらに、比較が所定の配列対の間である（この場合、GAPまたはBest Fitが一般的に好ましい）か、一つの配列と大きな配列データベースとの間（この場合、FASTAまたはBLASTAが好ましい）であるかに依存する。

## 【0116】

（合成）

本明細書中で記載される核酸分子およびポリペプチド分子が組換え手段および他の手段によって生成され得ることが当業者に明らかである。

## 【0117】

（核酸分子）

核酸分子は、IL - 17レセプター様ポリペプチドのアミノ酸配列を含むポリペプチドをコードし、種々の方法（化学合成、cDNAまたはゲノムライブラリースクリーニング、発現ライブラリースクリーニングおよび/またはcDNAのPCR増幅を含むがこれらに限定されない）で容易に得られ得る。

## 【0118】

本明細書中で使用される組換えDNA方法は、一般的に、Sambrookら（Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press）、Cold Spring Harbor, NY（1989）および/またはAusubelら編（Current Protocols in Molecular Biology, Green Publishers Inc. and Wiley and Sons, NY（1994））に記載される方法である。本発明は、本明細書中に記載される核酸分子およびこのような分子

を得るための方法を提供する。

【0119】

IL-17レセプター様ポリペプチドまたはそのフラグメントをコードする遺伝子またはcDNAは、ゲノムもしくはcDNAライブラリーのハイブリダイゼーションスクリーニングによってか、またはPCR増幅によって得られ得る。IL-17レセプター様ポリペプチドのアミノ酸配列をコードする遺伝子が、1つの種から同定された場合、この遺伝子の全てもしくは一部を他の種(オルソログ)由来の対応する遺伝子、または同一種由来の関連する遺伝子を同定するためのプローブとして使用し得る。これらのプローブまたはプライマーを使用して、IL-17レセプター様ポリペプチドを発現していると考えられる種々の組織供給源由来のcDNAライブラリーをスクリーニングし得る。さらに、配列番号1、配列番号4、または配列番号6のいずれかに示される配列(それらの組合せを含む)を有する核酸分子の一部または全部を使用してIL-17レセプター様ポリペプチドのアミノ酸配列をコードする遺伝子を同定および単離するゲノムライブラリーをスクリーニングし得る。代表的には、中程度のストリンジェンシーまたは高いストリンジェンシーの条件をスクリーニングのために使用して、このスクリーニングから得られる偽陽性の数を最小にする。

【0120】

IL-17レセプター様ポリペプチドのアミノ酸配列をコードする核酸分子はまた、発現クローニング(これは、発現されたタンパク質の性質に基づく陽性クローンの検出を使用する)によって同定され得る。代表的には、核酸ライブラリーは、宿主細胞表面において発現されそして示されるクローン化タンパク質への抗体または他の結合パートナー(例えば、レセプターまたはリガンド)の結合によってスクリーニングされる。抗体または結合パートナーは、検出可能な標識を用いて修飾されて所望のクローンを発現するそれらの細胞を同定する。

【0121】

以下に記載される説明に従って行われる組換え発現技術は、これらのポリヌクレオチドを作製し、そしてコードされるポリペプチドを発現するために従われ得る。例えば、IL-17レセプター様ポリペプチドのアミノ酸配列をコードする

核酸配列を適切なベクターに挿入することによって、当業者は、大量の所望のヌクレオチド配列を容易に作製し得る。次いで、この配列を使用して検出プローブまたは増幅プライマーを作製し得る。あるいは、IL-17レセプター様ポリペプチドのアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを発現ベクターに挿入し得る。発現ベクターを適切な宿主に導入することによって、コードされるIL-17レセプター様ポリペプチドは、大量に作製され得る。

#### 【0122】

適切な核酸配列を得るための別の方法は、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)である。この方法において、cDNAは、酵素逆転写酵素を使用して、poly(A)+RNAまたは全RNAから調製される。次いで、2つのプライマー(代表的には、IL-17レセプター様ポリペプチドのアミノ酸配列をコードするcDNA(オリゴヌクレオチド)の2つの別個の領域に対して相補的である)が、TaqポリメラーゼのようなポリメラーゼとともにこのcDNAに付加され、そしてこのポリメラーゼが、これら2つのプライマー間のこのcDNAの領域を増幅する。

#### 【0123】

IL-17レセプター様ポリペプチド(フラグメントまたは改変体を含む)のアミノ酸配列をコードする核酸分子を調製する別の手段は、Engelsら、*Angew. Chem. Intl. Ed.* 28:716-34(1989)によって記載されるもののような、当業者に周知の方法を使用する、化学合成である。これらの方法としては、とりわけ、核酸合成のためのリン酸トリエステル、ホスホルアミダイト、およびH-ホスホネート方法が挙げられる。このような化学合成のために好ましい方法は、標準的なホスホルアミダイト化学を使用する、ポリマーにより支持される合成である。代表的に、IL-17レセプター様ポリペプチドのアミノ酸配列をコードするDNAは、数百ヌクレオチド長である。約100ヌクレオチドより長い核酸は、これらの方法を使用して、いくつかのフラグメントとして合成され得る。次いで、これらのフラグメントが一緒に連結されて、IL-17レセプター様ポリペプチドの全長ヌクレオチド配列を形成し得る。通常、このポリペプチドのアミノ末端をコードするDNAフラグメントは、ATG

を有し、これは、メチオニン残基をコードする。このメチオニンは、宿主細胞において産生されたポリペプチドがその細胞から分泌されるよう設計されるか否かに依存して、IL-17レセプター様ポリペプチドの成熟形態で存在してもそうでなくてもよい。当業者に公知の他の方法が、同様に使用され得る。

#### 【0124】

いくつかの場合において、IL-17レセプター様ポリペプチド改変体をコードする核酸分子を調製することが望まれ得る。改変体をコードする核酸分子は、プライマーが所望の点変異を有する部位特異的変異誘発、PCR増幅、または他の適切な方法を使用して生成され得る（変異誘発技術の記載に関しては、Sambrookら（前出）、およびAusubelら（前出）を参照のこと）。Engelsら（前出）によって記載される方法を使用する化学合成もまた、このような改変体を調製するために使用され得る。当業者に公知の他の方法が、同様に使用され得る。

#### 【0125】

特定の実施形態において、核酸改変体は、所定の宿主細胞におけるIL-17レセプター様ポリペプチドの最適な発現のために変更されたコドンを含む。特定のコドンの変更は、発現のために選択されるIL-17レセプター様ポリペプチドおよび宿主細胞に依存する。このような「コドンの最適化」は、種々の方法により、例えば、所定の宿主細胞中で高発現される遺伝子における使用に好ましいコドンを選択することにより、実行され得る。高発現される細菌遺伝子のコドン選択のための「Ecohigh.cod」のようなコドン頻度テーブルを組み込んだコンピューターアルゴリズムが使用され得、そしてこれは、University of Wisconsinパッケージバージョン9.0、Genetics Computer Group、Madison、WIにより提供される。他の有用なコドン頻度テーブルとして、「Celegans\_high.cod」、「Celegans\_low.cod」、「Drosophila\_high.cod」、「Human\_high.cod」、「Maize\_high.cod」、および「Yeast\_high.cod」が挙げられる。

#### 【0126】

他の実施形態において、核酸分子は、本明細書中に記載されるような保存的アミノ酸置換を有するIL-17レセプター様改変体、1つ以上のN結合またはC結合グリコシル化部位の付加および/または欠失を含むIL-17レセプター様改変体、1つ以上のシステイン残基の欠失および/または置換を有するIL-17レセプター様改変体、または本明細書中に記載されるIL-17レセプター様ポリペプチドフラグメントをコードする。さらに、核酸分子は、本明細書中に記載されるIL-17レセプター様改変体、フラグメント、および融合ポリペプチドの任意の組合せをコードし得る。

#### 【0127】

(ベクターおよび宿主細胞)

IL-17レセプター様ポリペプチドのアミノ酸配列をコードする核酸分子を、標準的な連結技術を使用して適切な発現ベクターに挿入し得る。このベクターは、代表的に、使用される特定の宿主細胞において機能的であるように選択される(すなわち、ベクターは、遺伝子の増幅および/または遺伝子の発現が生じるように、宿主細胞機構と適合性である)。IL-17レセプター様ポリペプチドのアミノ酸配列をコードする核酸分子は、原核生物宿主細胞、酵母宿主細胞、昆虫宿主細胞(バキュロウイルス系)および/または真核生物宿主細胞において増幅/発現され得る。宿主細胞の選択は、IL-17レセプター様ポリペプチドが翻訳後修飾(例えば、グリコシル化および/またはリン酸化)されるか否かに一部依存する。そうである場合、酵母宿主細胞、昆虫宿主細胞、または哺乳動物宿主細胞が好ましい。発現ベクターの総説について、Meth. Enz., v. 185 D. V. Goeddel, ed., Academic Press Inc., 1990, San Diego, CAを参照のこと。

#### 【0128】

代表的に、宿主細胞のいずれかで使用される発現ベクターは、プラスミド維持のためならびに外来性ヌクレオチド配列のクローニングおよび発現のために配列を含む。このような配列(集合的に、「隣接配列」と呼ばれる)は、特定の実施形態において、代表的に、以下のヌクレオチド配列の1つ以上を含む: プロモーター、1つ以上のエンハンサー配列、複製起点、転写終結配列、ドナーおよびア

クセプターズプライス部位を含む完全なイントロン配列、ポリペプチド分泌のためのリーダー配列をコードする配列、リボソーム結合部位、ポリアデニル化配列、発現されるポリペプチドをコードする核酸を挿入するためのポリリンカー領域、ならびに選択マーカークロノメーター。これらの配列のそれぞれが、以下に議論される。

#### 【0129】

必要に応じて、ベクターは、「タグ」コード配列（すなわち、IL-17レセプター様ポリペプチドコード配列の5'末端または3'末端に配置されるオリゴヌクレオチド分子）を含み得；オリゴヌクレオチド配列は、ポリHis（例えば、ヘキサHis）、または別の「タグ」（例えば、FLAG、HA（赤血球凝集素インフルエンザウイルス））もしくは市販の抗体が存在するmycをコードする。このタグは、代表的には、ポリペプチドの発現の際にポリペプチドに融合され、宿主細胞からの、IL-17レセプター様ポリペプチドのアフィニティー精製のための手段として役立つ。アフィニティー精製は、例えば、アフィニティーマトリクスとしてタグに対して抗体を使用するカラムクロマトグラフィーによって達成され得る。必要に応じて、タグは、続いて、切断のために特定のペプチダーゼを使用するような種々の手段によって、精製されたIL-17レセプター様ポリペプチドから除去され得る。

#### 【0130】

隣接配列は、同種（すなわち、宿主細胞と同じ種および/または系統由来）であり得るか、異種（すなわち、宿主細胞種または系統以外の種由来）であり得るか、ハイブリッド（すなわち、1つより多くの供給源由来の隣接配列の組み合わせ）であり得るか、または合成であり得るか、あるいは隣接配列は、IL-17レセプター様ポリペプチド発現を調節するために正常に機能するネイティブな配列であり得る。このように、隣接配列の供給源は、任意の原核生物または真核生物、任意の脊椎生物または無脊椎生物、あるいは任意の植物であり得、但し、隣接配列は、宿主細胞の機構において機能的であり、そして宿主細胞の機構によって活性化され得る。

#### 【0131】

本発明のベクターにおいて有用な隣接配列は、当該分野において周知であるいくつかの方法のいずれかによって得られ得る。代表的には、IL-17レセプター様遺伝子隣接配列以外の、本明細書中で有用な隣接配列は、マッピングおよび/または制限エンドヌクレアーゼ消化によって以前に同定されており、従って、適切な制限エンドヌクレアーゼを使用して、適切な組織供給源から単離され得る。いくつかの場合において、隣接配列の全長ヌクレオチド配列は公知であり得る。ここで、隣接配列は、核酸合成またはクローニングのために本明細書中で記載される方法を使用して合成され得る。

#### 【0132】

隣接配列の全てまたは一部のみが公知である場合、PCRを使用して、そして/あるいは適切なオリゴヌクレオチドおよび/または同じもしくは別の種由来の隣接配列フラグメントを用いてゲノムライブラリーをスクリーニングすることによって得られ得る。隣接配列が公知でない場合、隣接配列を含むDNAのフラグメントは、例えば、コード配列または別の遺伝子を含み得る大きな断片のDNAから単離され得る。単離は、適切なDNAフラグメントを生成するための制限エンドヌクレアーゼ消化、続くアガロースゲル精製を使用する単離、Qiagen（登録商標）カラムクロマトグラフィー（Chatsworth, CA）、または当業者に公知の他の方法によって達成され得る。この目的を達成するための適切な酵素の選択は、当業者に容易に明かである。

#### 【0133】

複製起点は、代表的に、これらの市販の購入された原核生物発現ベクターの一部であり、この起点は、宿主細胞においてベクターの増幅に役立つ。特定のコピー数に対するベクターの増幅は、いくつかの場合において、IL-17レセプター様ポリペプチドの最適な発現に重要であり得る。選択されたベクターが複製起点部位を含まない場合、公知の配列に基づいて化学的に合成され得、そしてベクターに連結され得る。例えば、プラスミドpBR322（製品番号：303-3s、New England Biolabs, Beverly, MA）由来の複製起点は、大部分のグラム陰性細菌に適切であり、そして種々の起点（例えば、SV40、ポリオーマ、アデノウイルス、水疱性口内炎ウイルス（VSV）、

もしくはHPVまたはBPVのようなパピローマウイルス)は、哺乳動物細胞におけるベクターのクローニングのために有用である。一般的に、複製起点の成分は、哺乳動物発現ベクターのために必要とされない(例えば、SV40起点は、それが初期プロモーターを含むという理由のみで、しばしば使用される)。

#### 【0134】

転写終結配列は、代表的にポリペプチドコード領域の末端の3'側に配置され、そして転写を終結させるのに役立つ。通常、原核生物細胞における転写終結配列は、G-Cリッチフラグメント、それに続くポリT配列である。この配列はライブラリーから容易にクローン化され得るか、またはベクターの一部として購入され(市販)、これはまた、本明細書中に記載されるような核酸合成のための方法を使用して容易に合成され得る。

#### 【0135】

選択マーカー遺伝子エレメントは、選択培養培地において増殖される宿主細胞の生存および増殖に必要なタンパク質をコードする。代表的な選択マーカー遺伝子は、(a)原核生物細胞に対して、抗生物質または他の毒素(例えば、アンピシリン、テトラサイクリン、またはカナマイシン)に対する耐性を与えるか；(b)細胞の栄養要求性の欠損を補うか；あるいは(c)複合培地から入手可能でない重要な栄養素を供給するタンパク質をコードする。好ましい選択マーカーは、カナマイシン耐性遺伝子、アンピシリン耐性遺伝子、およびテトラサイクリン耐性遺伝子である。ネオマイシン耐性遺伝子もまた、原核生物宿主細胞および真核生物宿主細胞における選択のために使用され得る。

#### 【0136】

他の選択遺伝子は、発現される遺伝子を増幅するために使用され得る。増幅は、増殖に重要なタンパク質の産生により大きく要求される遺伝子が、組換え細胞の連続的な世代の染色体内でタンデムに反復されるプロセスである。哺乳動物細胞についての適切な選択マーカーの例としては、ジヒドロ葉酸レダクターゼ(DHFR)およびチミジンキナーゼが挙げられる。哺乳動物細胞形質転換体は、選択圧下に置かれ、ここで、形質転換体のみが、ベクターに存在する選択遺伝子によって生存するように独特に適合される。選択圧は、培地中の選択因子の濃度が

連続的に変化し、それによって選択遺伝子とIL-17レセプター様ポリペプチドをコードするDNAとの両方の増幅を導く条件下で、形質転換された細胞を培養することによって課される。結果として、増加した量のIL-17レセプター様ポリペプチドが、増幅されたDNAから合成される。

#### 【0137】

リボソーム結合部位は、通常、mRNAの翻訳開始に必要であり、そしてShine-Dalgarno配列（原核性物）またはKozak配列（真核生物）によって特徴付けられる。このエレメントは、代表的に、発現されるIL-17レセプター様ポリペプチドのプロモーターの3'側およびコード配列の5'側に配置される。Shine-Dalgarno配列は、可変であるが、代表的には、ポリプリン（すなわち、高いA-G含有量を有する）である。多くのShine-Dalgarno配列は、同定されており、それぞれが、本明細書中に記載の方法を使用して、原核生物ベクターを使用して容易に合成され得る。

#### 【0138】

リーダー配列、またはシグナル配列は、宿主細胞の外へIL-17レセプター様ポリペプチドを指向させるために使用され得る。代表的には、シグナル配列をコードするヌクレオチド配列は、IL-17様レセプター核酸分子のコード領域に位置するか、または直接IL-17レセプター様ポリペプチドコード領域の5'側に位置する。多くのシグナル配列が同定されており、選択された宿主細胞において機能性であるシグナル配列のいずれかが、IL-17レセプター様核酸分子と組み合わせて使用され得る。従って、シグナル配列は、IL-17様レセプター遺伝子またはcDNAに対して同種（配列番号2および配列番号5のアミノ酸1~14として天然に存在する）または異種であり得る。さらに、シグナル配列は、本明細書中に記載される方法を使用して化学的に合成され得る。大部分において、シグナルペプチドの存在を通じた宿主細胞からのIL-17レセプター様ポリペプチドの分泌は、分泌されたIL-17レセプター様ポリペプチドからのシグナルペプチドの除去を生じる。シグナル配列は、ベクターの成分であり得るか、またはベクターに挿入されたIL-17レセプター様核酸分子の一部であり得る。

## 【0139】

IL-17レセプター様ポリペプチドコード領域に結合されたネイティブなIL-17レセプター様ポリペプチドシグナル配列をコードするヌクレオチド配列またはIL-17レセプター様ポリペプチドコード領域に結合された異種シグナル配列をコードするヌクレオチド配列のいずれかの使用は、本発明の範囲内である。選択された異種シグナル配列は、宿主細胞によって認識され、プロセスされる（すなわち、シグナルペプチダーゼによって切断される）配列であるべきである。ネイティブなIL-17レセプター様ポリペプチドシグナル配列を認識せず、プロセスしない原核生物宿主細胞について、シグナル配列は、例えば、アルカリホスファターゼ、ペニシリナーゼ、または熱安定エンテロトキシンIIリーダーの群から選択される原核生物シグナル配列によって置換される。酵母分泌について、ネイティブなIL-17レセプター様ポリペプチドシグナル配列は、酵母インベルターゼ、因子、または酸ホスファターゼリーダーによって置換され得る。哺乳動物細胞発現において、ネイティブなシグナル配列が良好であるが、他の哺乳動物シグナル配列が適切であり得る。

## 【0140】

グリコシル化が真核生物宿主細胞発現系において望ましい、いくつかの場合において、グリコシル化または収量を改善するために種々のシグナルペプチド（*presequence*）を操作し得る。例えば、特定のシグナルペプチドのペプチダーゼ切断部位を変更し得るかまたはシグナルペプチドを加え得、これはまた、グリコシル化に影響し得る。最後のタンパク質産物は、-1位に（成熟タンパク質の最初のアミノ酸に対する位置）、発現に付随する1つ以上のさらなるアミノ酸を有し得、これは、完全に除去されないかもしれない。例えば、最終のタンパク質産物は、N末端に結合される、ペプチダーゼ切断部位において見出される1つまたは2つのアミノ酸残基を有し得る。あるいは、いくつかの酵素切断部位の使用は、酵素が成熟ポリペプチド内のこのような領域で切断する場合、所望のIL-17レセプター様ポリペプチドの少し短縮した形態を生じ得る。

## 【0141】

多くの場合において、核酸分子の転写は、ベクター内の1つ以上のイントロン

の存在によって増加する；これは、ポリペプチドが真核生物宿主細胞（特に、哺乳動物宿主細胞）において産生される場合、特に当てはまる。使用されるイントロンは、特に使用される遺伝子が全長ゲノム配列またはそのフラグメントである場合、IL-17レセプター様遺伝子内に天然に存在し得る。イントロンが遺伝子内に天然に存在しない（大部分のcDNAについて）場合、イントロンは、別の供給源から得られ得る。隣接配列およびIL-17レセプター様遺伝子に関してイントロンの位置は、イントロンが効果的に転写されなければならないので、一般的に重要である。従って、IL-17レセプター様cDNA分子が転写される場合、イントロンの好ましい位置は、転写開始部位の3'側であり、そしてポリA転写終止配列の5'側である。好ましくは、イントロンは、コード配列を妨害しないように、cDNAの1つの側面または他の側面（すなわち、5'側または3'側）に配置される。任意の供給源（任意のウイルス、原核生物および真核生物（植物または動物）を含む）由来のイントロンを使用して本発明を実行し得るが、但し、このイントロンは、挿入される宿主細胞に適合性である。合成イントロンもまた本明細書中に含まれる。必要に応じて、1つより多くのイントロンがベクター内で使用され得る。

#### 【0142】

本発明の発現ベクターおよびクローニングベクターはそれぞれ、代表的には、宿主生物によって認識され、IL-17レセプター様ポリペプチドをコードする分子に作動可能に連結されたプロモーターを含む。プロモーターは、構造遺伝子の転写を制御する構造遺伝子（一般的に、約100～1000bp以内）の開始コドンに対して上流（5'）に配置される非転写配列である。プロモーターは、通常、2つのクラス（誘導プロモーターおよび構成プロモーター）の1つにグループ化される。誘導プロモーターは、培養条件におけるいくつかの変化（例えば、栄養の存在または非存在、あるいは温度の変化）に応答してそれらの制御下で、DNAからの転写の増加したレベルを開始する。他方、構成プロモーターは、連続的な遺伝子産物の産生を開始する；すなわち、遺伝子発現に対して遺伝子をほとんど制御しないかまたは制御しない。多数のプロモーター（種々の潜在的な宿主細胞によって認識される）が周知である。適切なプロモーターは、供給源の

DNAからプロモーターを制限酵素消化によって取り出し、そして所望のプロモーター配列をベクターに挿入することによって、IL-17レセプター様ポリペプチドをコードするDNAに作動可能に連結される。ネイティブなIL-17レセプター様遺伝子のプロモーター配列は、IL-17レセプター様核酸分子の増幅および/または発現に指向させるために使用され得る。しかし、ネイティブなプロモーターと比較して大きい転写および発現タンパク質のより高い収量が可能であり、そして使用のために選択された宿主細胞系と適合性である場合、異種プロモーターが好ましい。

#### 【0143】

原核生物宿主との使用に適切なプロモーターとしては、 $\beta$ -ラクタマーゼおよびラクトースプロモーター系；アルカリホスファターゼ；トリプトファン（trp）プロモーター系；およびハイブリッドプロモーター（例えば、tacプロモーター）が挙げられる。他の公知の細菌プロモーターもまた、適切である。これらの配列は、公開されており、その結果、当業者は、任意の有用な制限部位を供給するのに必要とされるリンカーまたはアダプターを使用して、所望のDNAにそれらの配列を連結し得る。

#### 【0144】

酵母宿主との使用に適切なプロモーターはまた、当該分野において周知である。酵母エンハンサーは、酵母プロモーターとの使用に有利に使用される。哺乳動物宿主細胞との使用に適切なプロモーターは周知であり、限定しないが、ポリオマウイルス、鶏痘ウイルス、アデノウイルス（例えば、Adenovirus 2）、ウシパピローマウイルス、鳥類肉腫ウイルス、サイトメガロウイルス、レトロウイルス、B型肝炎ウイルスおよび最も好ましいシミアンウイルス40（SV40）のようなウイルスのゲノムから得られるプロモーターが挙げられる。他の適切な哺乳動物プロモーターとしては、異種哺乳動物プロモーター（例えば、熱ショックプロモーターおよびアクチンプロモーター）が挙げられる。

#### 【0145】

IL-17レセプター様遺伝子転写を制御する際に有益であり得るさらなるプロモーターとしては、限定しないが、以下が挙げられる：SV40初期プロモ-

タ領域 (Bernois t and Chambon, Nature 290 : 304 - 10, 1981) ; CMVプロモーター ; ラウス肉腫ウイルスの3'側の長末端反復に含まれるプロモーター (Yamamoto, et al., Cell 22 : 787 - 797, 1980) ; ヘルペスチミジンキナーゼプロモーター (Wagner et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 78 : 144 - 1445, 1981) ; メタロチオネイン遺伝子の調節配列 (Brinster et al., Nature 296 : 39 - 42, 1982) ;  $\beta$ -ラクタマーゼプロモーターのような原核生物発現ベクター (Villa-Kamaroff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 75 : 3727 - 31, 1978) ; またはtacプロモーター (DeBoer et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 80 : 21 - 25, 1983)。組織特異性を示し、そしてトランスジェニック動物において利用されている以下の動物転写制御領域もまた有益である : 膵臓腺房細胞において活性なエラスターゼI遺伝子制御領域 (Swift et al., Cell 38 : 639 - 646, 1984 ; Ornitz et al., Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 50 : 399 - 409 (1986) ; MacDonal d, Hepatology 7 : 425 - 515, 1987) ; 膵臓細胞において活性なインシュリン遺伝子制御領域 (Hanahan, Nature 315 : 115 - 122, 1985) ; リンパ球細胞において活性な免疫グロブリン遺伝子制御領域 (Grosschedl et al., Cell 38 : 647 - 658 (1984) ; Adames et al., Nature 318 : 533 - 38, 1985 ; Alexander et al., Mol. Cell. Biol., 7 : 1436 - 1444, 1987) ; 精巢、乳房、リンパ球、および肥満細胞において活性なマウス乳腺癌ウイルス制御領域 (Leder et al., Cell 45 : 485 - 495, 1986) ; 肝臓において活性なアルブミン遺伝子制御領域 (Pinkert et al., Gene s and Devel., 1 : 268 - 276, 1987) ; 肝臓において活性な  $\alpha$ -フェトプロテイン遺伝子制御領域 (Krumlauf et al.,

Mol. Cell. Biol., 5: 1639 - 1648, 1985; Hammer et al., Science 235: 53 - 58, 1987); 肝臓において活性な  $\alpha$ 1 - 抗トリプシン遺伝子制御領域 (Kelsey et al., Genes and Devel. 1: 161 - 171, 1987); 骨髄性細胞において活性な  $\beta$  - グロビン遺伝子制御領域 (Mogram et al., Nature 315: 338 - 40, 1985; Kollias et al., Cell 46: 89 - 94, 1986); 脳の稀突起神経膠細胞において活性なミエリン塩基性のタンパク質遺伝子制御領域 (Readhead et al., Cell 48: 703 - 712, 1987); 骨格筋において活性なミオシン軽鎖 - 2 遺伝子制御領域 (Sani, Nature 314: 283 - 86, 1985); ならびに視床下部において活性なゴナドトロピン放出ホルモン遺伝子制御領域 (Mason et al., Science 234: 1372 - 1378, 1986)。

#### 【0146】

エンハンサー配列は、高等真核生物によって本発明のIL-17レセプター様ポリペプチドをコードするDNAの転写を増加するように、ベクターに挿入され得る。エンハンサーは、転写を増加させるためにプロモーターに作用する、通常約10~300bpの長さのDNAのシス作用性エレメントである。エンハンサーは、相対的に方向および位置に非依存的である。これらは、転写ユニットに対して5'側および3'側に見出された。哺乳動物遺伝子(例えば、グロビン、エラスターゼ、アルブミン、 $\alpha$  - フェトプロテインおよびインシュリン)から入手可能ないくつかのエンハンサー配列が公知である。しかし、代表的には、ウイルス由来のエンハンサーが、使用される。SV40エンハンサー、サイトメガロウイルス初期プロモーターエンハンサー、ポリオーマエンハンサー、およびアデノウイルスエンハンサーは、真核生物プロモーターの活性化についての例示的な増強エレメントである。エンハンサーは、IL-17レセプター様核酸分子に対して5'側または3'側の位置でベクターにスプライシングされ得るが、代表的には、プロモーターから5'側の部位に配置される。

#### 【0147】

本発明の発現ベクターは、市販のベクターのような開始ベクターから構築され得る。このようなベクターは、全ての所望な隣接配列を含んでも良いし、含まなくても良い。所望の隣接配列の1つ以上がすでにベクター内にない場合、これらは、個々に得られ得、ベクターに連結され得る。隣接配列のそれぞれを得るために使用される方法は、当業者に周知である。

【0148】

本発明を実行するために好ましいベクターは、細菌宿主細胞、昆虫宿主細胞、および哺乳動物宿主細胞と適合性のベクターである。このようなベクターとしては、特に、pCRII、pCR3、およびpcDNA3.1 (Invitrogen Company, Carlsbad, CA)、pBSII (Stratagene Company, La Jolla, CA)、pET15 (Novagen, Madison, WI)、pGEX (Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ)、pEGFP-N2 (Clontech, Palo Alto, CA)、pETL (BlueBacII, Invitrogen)、pDSR-alpha (PCT公開番号WO 90/14363) ならびにpFastBacDual (Gibco/BRL, Grand Island, NY) が挙げられる。

【0149】

さらなる適切なベクターとしては、限定しないが、コスミド、プラスミド、または改変ウイルスが挙げられるが、これらのベクター系は、選択された宿主細胞と適合性でなければならないことが理解される。このようなベクターとしては、限定しないが、Bluescript (登録商標) プラスミド誘導体 (高コピー数ColE1-ベースのファージミド、Stratagene Cloning Systems Inc., La Jolla CA)、Taq増幅PCR産物をクローニングするために設計されたPCRクローニングプラスミド (例えば、TOPO™ TA Cloning (登録商標) キット、PCR2.1 (登録商標) プラスミド誘導体、Invitrogen, Carlsbad, CA)、ならびにバキュロウイルス発現系のような哺乳動物ベクター、酵母ベクターまたはウイルスベクター (pBacPAKプラスミド誘導体、Clontech、

P a l o A l t o、C A ) が挙げられる。これらの組換え分子は、形質転換、トランスフェクション、感染、または他の公知の技術を通じて宿主細胞に導入され得る。

#### 【0150】

ベクターが構築され、そしてIL - 17レセプター様ポリペプチドをコードする核酸分子がベクターの適切な部位に挿入された後に、完全なベクターが増幅および/またはポリペプチド発現に適切な宿主細胞に挿入され得る。IL - 17レセプター様ポリペプチドに対する発現ベクターの選択された宿主細胞への形質転換は、トランスフェクション、感染、塩化カルシウム、エレクトロポレーション、マイクロインジェクション、リポフェクチン、DEAE - デキストラン法、または他の公知の技術のような方法を含む周知の方法によって達成され得る。選択される方法は、部分的に使用される宿主細胞の型の機能である。これらの方法および他の適切な方法は、当業者に周知であり、例えば、S a m b r o o k ら ( 前出 ) に記載される。

#### 【0151】

宿主細胞は、原核生物宿主細胞 ( 例えば、E . c o l i ) または真核生物宿主細胞 ( 例えば、酵母細胞、昆虫細胞、または脊椎動物細胞 ) であり得る。宿主細胞は、適切な条件下で培養される場合、IL - 17レセプター様ポリペプチドを合成し、これは、続いて、培養培地から ( 宿主細胞がそのポリペプチドを培地に分泌する場合 ) 収集され得るか、直接そのポリペプチドを産生する宿主細胞から収集される ( そのポリペプチドが分泌されない場合 ) 。適切な宿主細胞の選択は、所望の発現レベル、活性 ( 例えば、グリコシル化またはリン酸化 ) に望ましいかまたは必要なポリペプチド修飾、および生物学的に活性な分子に折り畳まれる容易さなどの種々の因子に依存する。

#### 【0152】

多くの適切な宿主細胞が当該分野において公知であり、多くが、A m e r i c a n T y p e C u l t u r e C o l l e c t i o n ( A T C C ) , 1 0 8 0 1 U n i v e r s i t y B o u l e v a r d , M a n a s s a s , V A 2 0 1 1 0 - 2 2 0 9 から入手可能である。例としては、限定しないが、チャイ

ニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) (ATCC No. CCL61)、CHO DHFR細胞 (Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 97: 4216-4220 (1980))、ヒト胚性腎臓 (HEK) 293または293T細胞 (ATCC No. CRL1573)、あるいは3T3細胞 (ATCC No. CCL92)のような哺乳動物細胞が挙げられる。適切な哺乳動物宿主細胞の選択および形質転換、培養、増幅、スクリーニング、生成物産生、および精製のための方法が当該分野において公知である。他の適切な哺乳動物細胞株は、サルCOS-1 (ATCC No. CRL1650) およびCOS-7細胞株 (ATCC No. CRL1651)、およびCV-1細胞株 (ATCC No. CCL70)である。さらなる例示的な哺乳動物宿主細胞としては、霊長動物細胞株およびげっ歯類細胞株 (形質転換細胞株を含む) が挙げられる。正常な二倍体細胞、初代組織のインビトロ培養物から誘導される細胞菌株、ならびに初代外植片もまた適切である。候補細胞は、選択遺伝子を遺伝子型的に欠失し得るか、または優先的に作用する選択遺伝子を含み得る。他の適切な哺乳動物細胞株としては、限定しないが、マウス神経芽細胞腫N2A細胞、HeLa、マウスL-929細胞、Swissに由来する3T3株、Balb-cまたはNIHマウス、BHKまたはHakハムスター細胞株が挙げられ、これらはATCCから入手可能である。これらの細胞株のそれぞれは、タンパク質発現の当業者によって公知であり入手可能である。

#### 【0153】

同様に、細菌細胞が、本発明に適切な宿主細胞として有用である。例えば、E. coliの種々の菌株 (例えば、HB101、(ATCC番号33694) DH5、DH10、およびMC1061 (ATCC番号53338)) は、生物工学の分野において宿主細胞として周知である。B. subtilis、Pseudomonas spp., 他のBacillus spp., Streptomyces spp.などの種々の菌株がまた本方法において使用され得る。

#### 【0154】

当業者に公知の酵母細胞の多くの菌株はまた、本発明のポリペプチドの発現のため宿主細胞として入手可能である。好ましい酵母細胞としては、例えば、Sa

*ccharomyces cerivisiae*および*Pichia pastoris*が挙げられる。

【0155】

さらに、望ましい場合、昆虫細胞系が、本発明の方法において利用され得る。このような系は、例えば、Kitts et al., *Biotechniques*, 14: 810 - 817 (1993); Lucklow, *Curr. Opin. Biotechnol.* 4: 564 - 572 (1993); および Lucklow et al., *J. Virol.*, 67: 4566 - 4579 (1993) に記載される。好ましい昆虫細胞は、Sf-9 および Hi5 (Invitrogen, Carlsbad, CA) である。

【0156】

グリコシル化 IL-17 レセプター様ポリペプチドを発現するためにトランスジェニック動物もまた使用し得る。例えば、トランスジェニック乳産動物（例えば、雌ウシまたはヤギ）を使用し、本発明のグリコシル化ポリペプチドを動物の乳に得ることができる。IL-17 レセプター様ポリペプチドを産生するために植物もまた使用し得るが、しかし、一般的に、植物において生じるグリコシル化は、哺乳動物細胞において産生されるものとは異なり、ヒト治療に適切ではないグリコシル化産物を生じ得る。

【0157】

(ポリペプチド産生)

IL-17 レセプター様ポリペプチド発現ベクターを含む宿主細胞は、当業者に周知の標準的な培地を使用して培養され得る。この培地は、通常、細胞の増殖および生存に必要な全ての栄養分を含む。E. coli 細胞を培養するための適切な培地としては、例えば、Luria Broth (LB) および/または Terrific Broth (TB) が挙げられる。真核生物細胞を培養するための適切な培地としては、Roswell Park Memorial Institute medium 1640 (RPMI 1640)、Minimal Essential Medium (MEM) および/または Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) が挙げ

られ、これらの全ては、培養される特定の細胞株に必要な血清および/または増殖因子を補充され得る。昆虫細胞についての適切な培地は、必要に応じて、イーストレート (yeastolate)、ラクトアルブミン加水分解産物、および/または胎仔ウシ血清を補充したグレース培地である。

【0158】

代表的に、トランスフェクトされた細胞の選択的な増殖に有用な抗生物質または他の化合物が、培地に補充物質として加えられる。使用される化合物は、宿主細胞が形質転換されるプラスミドに存在する選択マーカースメントによって検出可能である。例えば、選択マーカースメントがカナマイシン耐性である場合、培養培地に加えられる化合物は、カナマイシンである。選択的増殖のための他の化合物としては、アンピシリン、テトラサイクリン、およびネオマイシンが挙げられる。

【0159】

宿主細胞によって産生されるIL-17レセプター様ポリペプチドの量は、当該分野において公知の標準的な方法を使用して評価され得る。このような方法としては、限定しないが、ウェスタンブロット分析、SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動、非変性ゲル電気泳動、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 分離、免疫沈降、および/またはDNA結合ゲル移動アッセイのような活性アッセイが挙げられる。

【0160】

IL-17レセプター様ポリペプチドが宿主細胞から分泌されるように設計される場合、ポリペプチドの大部分は、細胞培養培地中に見出され得る。しかし、IL-17レセプター様ポリペプチドが宿主細胞から分泌されない場合、細胞質および/または核 (真核宿主細胞について) に、あるいは、細胞質ゾル (細菌宿主細胞について) に存在する。宿主細胞は、代表的に、機械的または界面活性剤を用いて破壊され得、緩衝液中に細胞内含有物を放出する。次いで、IL-17レセプター様ポリペプチドは、溶液から単離され得る。

【0161】

宿主細胞細胞質および/または核 (真核生物宿主細胞について) に位置するか

または細胞質ゾル（細菌宿主細胞について）に位置するIL-17レセプター様ポリペプチドについて、細胞内物質（グラム陰性細菌についての封入体を含む）は、当業者に公知の任意の標準的な技術を使用して宿主細胞から抽出され得る。例えば、宿主細胞は、フレンチプレス、均質化、および/または超音波処理、続く遠心分離によって、ペリプラズム/細胞質の含有量を放出するように溶解され得る。

#### 【0162】

IL-17レセプター様ポリペプチドが細胞質ゾル内に封入体を形成した場合、この封入体は、しばしば、内部および/または外部細胞膜に結合され得、従って、主に、遠心分離後にペレット材料において見出される。次いで、ペレット材料は、pH極限值で処理され得るか、あるいはジチオトレイトールのような還元剤の存在下アルカリ性のpHで、またはトリスカルボキシエチルホスフィンの存在下酸性のpHで、界面活性剤、グアニジン、グアニジン誘導体、尿素、または尿素誘導体のようなカオトロピック剤で処理して、封入体を放出させ、分断させ、そして溶解させ得る。次いで、溶解された形態のIL-17レセプター様ポリペプチドは、ゲル電気泳動、免疫沈降などを使用して分析され得る。IL-17レセプター様ポリペプチドを単離することが望ましい場合、単離は、本明細書中およびMarston et al., Meth. Enz., 182:264-275 (1990)に記載される方法のような標準的な方法を使用して達成され得る。

#### 【0163】

いくつかの場合、IL-17レセプター様ポリペプチドは、単離の際、生物学的に活性でなくても良い。「再折り畳みする」、つまり、ポリペプチドをその三次構造に変換し、ジスルフィド連結を生成するための種々の方法を使用して、生物学的活性を回復し得る。このような方法は、溶解されたポリペプチドをあるpH（通常7より上）および特定の濃度のカオトロピック剤（chaotrope）の存在に曝露する工程を包含する。カオトロピック剤の選択は、封入体溶解に使用される選択肢に非常に類似するが、通常、カオトロピック剤は低い濃度で使用され、溶解に使用されるカオトロピック剤と必ずしも同一ではない。多くの場

合、再折り畳み/酸化溶液はまた、還元剤、または特定の比の還元剤およびその酸化形態を含んで、特定の酸化還元電位を生成し、タンパク質のシステイン架橋の形成を生じるジスルフィドシャフリングを可能にする。通常使用される酸化還元対のいくつかとしては、システイン/シスタミン、グルタチオン(GSH)/ジチオビスGSH、塩化銅(II)、ジチオトレイトール(DTT)/ジチアンDTT、および2,2-メルカプトエタノール(ME)/ジチオ-(ME)が挙げられる。共溶媒が、再折り畳みの効率を増加するのに使用され得、そしてこの目的のために使用されるより一般的な試薬としては、グリセロール、種々の分子量のポリエチレングリコール、アルギニンなどが挙げられる。

#### 【0164】

封入体がIL-17レセプター様ポリペプチドの発現において有意な程度まで形成されない場合、ポリペプチドは、主に、細胞ホモジネートの遠心分離後に上清中に見出される。ポリペプチドは、さらに、本明細書中に記載されるような方法を使用して上清から単離され得る。

#### 【0165】

溶液からのIL-17レセプター様ポリペプチドの精製は、種々の技術を使用して達成され得る。ポリペプチドが、ヘキサヒスチジン(IL-17レセプター様ポリペプチド/hexaHis)のようなタグまたは他の小さなペプチド(例えば、FLAG(Eastman Kodak Co., New Haven, CT)またはmyc(Invitrogen, Carlsbad, CA))をそのカルボキシN末端またはアミノ末端のいずれかにおいて含むように合成された場合、カラムマトリクスがタグについて高い親和性を有するアフィニティーカラムに溶液を通すことによって一工程で本質的に精製され得る。

#### 【0166】

例えば、ポリヒスチジンは、ニッケルに対して大きな親和性および特異性を有して結合する。従って、ニッケルのアフィニティーカラム(例えば、Qiagen(登録商標)ニッケルカラム)は、IL-17レセプター様ポリペプチド/polyHisの精製のために使用され得る。例えば、Ausubel et al., eds., Current Protocols in Molecul

ar Biology Section 10.11.8, John Wiley & Sons, New York (1993) を参照のこと。

【0167】

さらに、IL-17レセプター様ポリペプチドは、IL-17レセプター様ポリペプチドを特異的に認識し得、そして結合し得るモノクローナル抗体の使用によって精製され得る。

【0168】

精製のための他の適切な手段としては、限定しないが、アフィニティークロマトグラフィー、免疫親和性クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、モレキュラーシーブクロマトグラフィー、液体高速クロマトグラフィー (HPLC)、電気泳動 (ネイティブな電気泳動を含む)、続くゲル溶出、および分取用等電集束法 (「Isoprime」machine/technique, Hoefer Scientific, San Francisco, CA) が挙げられる。いくつかの場合において、2つ以上の精製技術を、増加した純度を達成するために組み合わせられ得る。

【0169】

IL-17レセプター様ポリペプチド (そのフラグメント、改変体および/または誘導体) はまた、Merrifield et al., J. Am. Chem. Soc. 85:2149 (1963); Houghten et al., Proc Natl Acad. Sci. USA 82:5132 (1985); および Stewart and Young, Solid Phase Peptide Synthesis (Pierce Chemical Co., Rockford, IL (1984)) に記載されるような当該分野で公知の技術を使用する、化学合成法 (例えば、固相ペプチド合成) によって調製され得る。このようなポリペプチドは、アミノ末端にメチオニンを有するかまたは有さないで合成され得る。化学的に合成されたIL-17レセプター様ポリペプチドは、これらの文献に記載される方法を使用して酸化され得て、ジスルフィド結合を形成し得る。化学的に合成されたIL-17レセプター様ポリペプチドは、組換え的に産生されるかまたは天然の供給源から精製される対応するIL-17レセ

プター様ポリペプチドに匹敵する生物学的活性を有すると期待され、従って、組換えまたは天然のIL-17レセプター様ポリペプチドと相互交換可能に使用され得る。

#### 【0170】

IL-17レセプター様ポリペプチドを得る別の手段は、IL-17レセプター様ポリペプチドが天然に見出される供給源の組織および/または流体のような生物学的サンプルからの精製による。このような精製は、本明細書中に記載されるようなタンパク質精製のための方法を使用して行われ得る。精製の間、IL-17レセプター様ポリペプチドの存在が、例えば、組換え的に産生されたIL-17レセプター様ポリペプチドまたはそのペプチドフラグメントに対して調製される抗体を使用してモニターされ得る。

#### 【0171】

核酸およびポリペプチドを産生するための多くのさらなる方法は、当該分野において公知であり、この方法は、IL-17レセプター様ポリペプチドに対して特異性を有するポリペプチドを産生するために使用され得る。例えば、Roberts, R. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 94: 12297-12303 (1997)を参照のこと。これは、mRNAとそのコードされるペプチドとの間の融合タンパク質の産生を記載する。Roberts, R., Curr. Opin. Chem. Biol., 3: 268-273 (1999)もまた参照のこと。さらに、米国特許第5,824,469号は、特定の生物学的機能を実行し得るオリゴヌクレオチドを得るための方法を記載する。この手順は、異種プールのオリゴヌクレオチドを生成する工程を包含し、それぞれが、5'無作為化配列、中心予備選択配列、および3'ランダム化配列を有する。得られる異種プールは、所望の生物学的活性を示さない細胞の集団に導入される。次いで、細胞の亜集団を、所定の生物学的機能を示すものについてスクリーニングする。その亜集団から、所望の生物学的機能を実行し得るオリゴヌクレオチドが単離される。

#### 【0172】

米国特許第5,763,192号;同第5,814,476号;同第5,72

3, 323号; および同第5, 817, 483号は、ペプチドまたはポリペプチドを産生するためのプロセスを記載する。これは、確率論的遺伝子またはそのフラグメントを産生し、次いで、確率論的遺伝子によってコードされた1以上のタンパク質を産生する宿主細胞にこれらの遺伝子を導入することによって達成される。次いで、この宿主は、所望の活性を有するペプチドまたはポリペプチドを産生する、これらのクローンを同定するためにスクリーニングされる。

#### 【0173】

ペプチドまたはポリペプチドの産生するための別の方法は、Athersys, Inc. によって出願されたPCT/US98/20094 (WO99/15650) (「Random Activation of Gene Expression for Gene Discovery」(RAGE-GD)として知られている)に記載されており、このプロセスは、インサイチュ組換え方法によって、内因性遺伝子の発現または遺伝子の過剰発現の活性化を含む。例えば、内因性遺伝子の発現は、非相同性組換えまたは異常な組換えによって、遺伝子の発現を活性化し得る標的細胞中に、調節配列を組み込むことによって、活性化または増加される。この標的DNAは、まず、放射線に供せられ、そして遺伝子プロモーターに挿入される。このプロモーターは、遺伝子の前方に最終的に配置され、遺伝子の転写を開始する。これは、所望のペプチドまたはポリペプチドの発現より生じる。

#### 【0174】

これらの方法は、包括的なIL-17レセプター様ポリペプチド発現ライブラリーを作製するために使用され得、これは、続いて、種々のアッセイ(例えば、生化学的アッセイ、細胞アッセイおよび全生物アッセイ(例えば、植物、マウスなど))において、ハイスループット表現型スクリーニングのために使用され得ることが理解される。

#### 【0175】

(化学的誘導体)

IL-17レセプター様ポリペプチドの化学的に改変された誘導体は、この開示が、本明細書中に記載された場合、当業者によって調製され得る。IL-17

レセプター様ポリペプチド誘導体は、このポリペプチドに天然で結合した分子の型または位置のいずれかで、異なる様式で改変される。誘導体は、1以上の天然で結合した化学的な基の除去によって形成される分子を含み得る。配列番号2、配列番号5、もしくは配列番号7（その組み合わせを含む）、またはIL-17レセプター様ポリペプチド改変体のいずれかのアミノ酸配列を含むポリペプチドは、1以上のポリマーの共有結合によって改変され得る。例えば、選択されたポリマーは、代表的に水溶性であり、その結果、結合するタンパク質は、水環境（例えば、生理学的な環境）下で沈殿しない。ポリマーの混合物が、適切なポリマーの範囲内に含まれる。好ましくは、目的産物の調製の治療学的使用のために、このポリマーは、薬学的に受容可能である。

#### 【0176】

このポリマーの各々は、任意の分子量を有し得、そして分枝または非分枝であり得る。このポリマーの各々は、代表的に、約2kDaと約100kDaとの間の平均分子量を有する（この用語「約（およそ）」は、水溶性ポリマーの調製の際に、上記の分子量より多い、いくらか少ない重量を有することを示す）。各ポリマーの平均分子量は、好ましくは、約5kDaと約50kDaの間、より好ましくは、約12kDaと約40kDaとの間、そして最も好ましくは、約20kDaと約35kDaとの間である。

#### 【0177】

適切な水溶性ポリマーまたはその混合物としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：N-連結またはO-連結炭水化物、糖、リン酸、ポリエチレン、グリコール（PEG）（これは、モノ-（ $C_1 - C_{10}$ ））、アルコキシ-、またはアリアルオキシ-ポリエチレングリコールを含む、タンパク質を誘導するために使用されたPEGの形態を含む）、モノメトキシ-ポリエチレングリコール、デキストラン（例えば、低分子量（例えば、約6kDのデキストラン））、セルロース、または他の炭水化物ベースのポリマー、ポリ-（N-ビニルピロリジン）ポリエチレングリコール、プロピレングリコールホモポリマー、ポリプロピレンオキシ/エチレンオキシドコポリマー、ポリオキシエチル化ポリオール（例えば、グリセロール）、およびビニルアルコール。配列番号2、配列番号5、

または配列番号7のいずれか(その組み合わせを含む)のアミノ酸配列を含むポリペプチド、またはIL-17レセプター様ポリペプチド改変体の共有結合したマルチマーを調製するために使用され得る、二官能性架橋分子もまた、本発明に含まれる。

#### 【0178】

一般に、化学的誘導は、活性化したポリマー分子とタンパク質を反応させるために使用される任意の適切な条件下で、実施され得る。ポリペプチドの化学的誘導体を調製するための方法は、以下の工程を一般に包含する：(a)配列番号2、配列番号5、もしくは配列番号7(その組み合わせを含む)のいずれかのアミノ酸配列を含むポリペプチド、または他のIL-17レセプター様ポリペプチド改変体が、1以上のポリマー分子に結合する条件下で、活性化したポリマー分子(例えば、ポリマー分子の反応性エステルまたはアルデヒド誘導体)とポリペプチドを反応させる工程、ならびに(b)反応生成物を得る工程。最適の反応条件は、既知のパラメータおよび所望の結果に基づいて決定される。例えば、ポリマー分子のタンパク質に対する比が大きくなるほど、結合したポリマー分子の割合も大きくなる。1実施形態において、IL-17レセプター様ポリペプチド誘導体は、アミノ末端の単一ポリマー分子部分を有する。例えば、米国特許第5,234,784号を参照のこと。

#### 【0179】

ポリペプチドのペギル化(pegylation)は、当該分野で公知の任意のペギル化反応によって特異的に実施され得る。このような反応は、例えば、以下の参考文献に記載されている：Francisら、Focus on Growth Factors 3:4-10(1992)；欧州特許第0154316号および0401384号；ならびに米国特許第4,179,337号。例えば、ペギル化は、本明細書中に記載されるように、反応性ポリエチレングリコール分子(または、類似の反応性水溶性ポリマー)とのアシル化反応またはアルキル化反応を介して実施され得る。アシル化反応のために、選択されたポリマーは、単一の反応性エステル基を有する。還元的アルキル化について、選択されたポリマーは、単一の反応性アルデヒド基を有する。例えば、反応性アルデヒド、ポ

リエチレングリコールプロピオンアルデヒドであり、これは、水溶性、またはモノC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシもしくはそのアリアルオキシ誘導体である（米国特許第5,252,714号を参照のこと）。

#### 【0180】

別の実施形態において、IL-17レセプター様ポリペプチドは、ビオチンに化学的に連結され得る。次いで、結合体化したビオチン/IL-17レセプター様ポリペプチド分子は、アビジンに結合され得、その結果、4価のアビジン/ビオチン/IL-17レセプター様ポリペプチド分子が得られる。IL-17レセプター様ポリペプチドはまた、ジニトロフェノール(DNP)またはチリニトロフェノール(TNP)に共有結合され得、そして得られた結合体は、抗-DNPまたは抗-TNP-IgMと共に沈殿し、10価の十量体の結合体を形成する。

#### 【0181】

一般に、本発明のIL-17レセプター様ポリペプチド誘導体の投与によって、緩和または調節され得る条件は、IL-17レセプター様ポリペプチドについて本明細書中に記載されたものを含む。しかし、本明細書中に開示されるIL-17レセプター様ポリペプチド誘導体は、非誘導体化分子と比較した場合、さらなる活性、増強または減少した生物学的活性、または他の特性（例えば、増加または減少した半減期）を有し得る。

#### 【0182】

（遺伝子操作した非ヒト動物）

マウス、ラット、もしくは他のげっ歯類、ウサギ、ヤギ、ヒツジ、または他の家畜のような非ヒト動物が、さらに本発明の範囲内に含まれ、ここで、天然のIL-17レセプター様ポリペプチドをコードする遺伝子は破壊（すなわち「ノックアウト」）され、IL-17レセプター様ポリペプチドの発現レベルは、有意に減少するか、または完全に破壊される。このような動物は、米国特許第5,557,032号に記載されるような技術および方法を使用して調製され得る。

#### 【0183】

本発明は、マウス、ラット、もしくは他のげっ歯類、ウサギ、ヤギ、ヒツジ、または他の家畜のような非ヒト動物をさらに含み、この動物のIL-17レセプ

ター様遺伝子の天然の形態または非相同性IL-17レセプター様遺伝子のいずれかが、動物によって過剰発現され、これによって、「トランスジェニック」動物を作製する。このようなトランスジェニック動物は、米国特許第5,489,743号およびPCT公開番号WO94/28122号に記載されるような周知の方法を使用して調製され得る。

#### 【0184】

本発明は、非ヒト動物をさらに含み、ここで、本発明の1以上のIL-17レセプター様ポリペプチドのプロモーターは、(例えば、相同的な組換え方法を使用することによって)活性化されるか、または活性化されず、1以上の天然のIL-17レセプター様ポリペプチドの発現のレベルを改変する。

#### 【0185】

これらの非ヒト動物は、薬物候補物スクリーニングのために使用され得る。このようなスクリーニングにおいて、動物での薬物候補物の影響が測定され得る。例えば、薬物候補物は、IL-17レセプター様遺伝子の発現を減少または増加させ得る。特定の実施形態において、産生されるIL-17レセプター様ポリペプチドの量は、動物を薬物候補物に曝露した後に測定され得る。さらに、特定の実施形態において、動物での薬物候補物の実際の影響を検出し得る。例えば、特定の遺伝子の過剰発現により、疾患状態または病理学的状態を生じるか、または関連する。このような場合において、遺伝子の発現を減少させるための薬物候補物の能力または病理学的状態を防止または阻害するための能力を試験し得る。別の例において、ポリペプチドのフラグメントのような、特定の代謝産物の産生により、疾患状態または病理学的状態を生じるか、または関連する。このような場合において、このような代謝産物の産生を減少させるための薬物候補物の能力または病理学的状態を防止または阻害するための能力を試験し得る。

#### 【0186】

(マイクロアレイ)

DNAマイクロアレイ技術は、本発明に従って利用され得ることが理解される。DNAマイクロアレイは、固体支持体(例えば、ガラス)上に配置された核酸の小型高密度アレイである。このアレイ内の各細胞またはエレメントは、その同

族のmRNAとハイブリダイゼーションするための標識として作用する、単一のDNA種の複数のコピーを含む。DNAマイクロアレイ技術を使用する発現プロフィールにおいて、mRNAは、細胞または組織サンプルから抽出され、次いで、酵素標識されたcDNAを蛍光標識されたcDNAに変換される。この材料は、マイクロアレイにハイブリダイズされ、そして未結合のcDNAは、洗浄により除去される。次いで、このアレイ上に示された個々の遺伝子の発現は、各々核酸分子を標的するために特異的に結合される、標識されたcDNAの量を定量することによって視覚化される。この方法において、数千の遺伝子の発現が、生物学的材料の単一サンプルから、ハイスループットの並行様式で定量され得る。

【0187】

このハイスループット発現プロフィールは、本発明のIL-17レセプター様分子に関連して広範の適用を有し、これには、以下が挙げられるが、これに限定されない：治療のための標的として、IL-17レセプター様疾患関連遺伝子の同定および確認；関連するIL-17レセプター様分子およびそのインヒビターの分子毒性；臨床試験のための代替標識の集団および産生の階層化；およびハイスループットスクリーニング(HTS)において、選択化合物の同定を援助することによって、IL-17レセプター様ポリペプチド小分子薬物発見を増強すること。

【0188】

(選択的結合剤)

本明細書中で使用される場合、用語「選択的結合因子」は、1つ以上のIL-17レセプター様ポリペプチドについて特異性を有する分子をいう。適切な選択的結合因子としては、抗体およびその誘導体、ポリペプチド、ならびに低分子が挙げられるが、これらに限定されない。適切な選択的結合因子は、当該分野で公知の方法を使用して調製され得る。本発明の例示的なIL-17レセプター様ポリペプチド選択的結合因子は、IL-17レセプター様ポリペプチドの特定の部分に結合し得、それにより、配列番号23のIL17EのようなリガンドのIL-17レセプター様ポリペプチドレセプターへの結合を阻害する。

【0189】

IL-17レセプター様ポリペプチドを結合する選択的結合因子(例えば、抗体および抗体フラグメント)は、本発明の範囲内にある。抗体は、ポリクローナル(単一特異的なポリクローナルを含む)抗体、モノクローナル抗体(MAb)、組換え抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体(例えば、CDR移植抗体)、ヒト抗体、単鎖抗体および/または二特異性抗体、ならびにそれらのフラグメント、改変体または誘導体であり得る。抗体フラグメントは、IL-17レセプター様ポリペプチドのエピトープに結合する抗体の部分を含む。このようなフラグメントの例としては、全長抗体の酵素的切断によって生成される、FabフラグメントおよびF(ab')フラグメントが挙げられる。他の結合フラグメントとしては、組換えDNA技術(例えば、抗体可変領域をコードする核酸配列を含む組換えプラスミドの発現)によって生成されるフラグメントが挙げられる。

#### 【0190】

IL-17レセプター様ポリペプチドに対するポリクローナル抗体は、一般に、IL-17レセプター様ポリペプチドおよびアジュバントの複数回の皮下注射または腹腔内注射によって、動物(例えば、ウサギまたはマウス)において産生される。IL-17レセプター様ポリペプチドを、キャリアタンパク質に結合体化することが有用であり得、このキャリアタンパク質は、免疫される種において免疫原性である(例えば、キーホールリンペットヘモシアニン、血清、アルブミン、ウシチログロブリンまたはダイズトリプシンインヒビター)。また、凝集因子(例えば、ミョウバン)も、免疫応答を増強するために使用される。免疫後、動物を採血し、そして血清を、抗IL-17レセプター様ポリペプチド抗体力価についてアッセイする。

#### 【0191】

IL-17レセプター様ポリペプチドに対するモノクローナル抗体は、培養物中の継代細胞株による抗体分子の産生を提供する、任意の方法を使用して産生される。モノクローナル抗体を調製するための適切な方法の例としては、Kohlerら、1975、Nature 256:495-497のハイブリドーマ法、およびヒトB細胞ハイブリドーマ法(Kozbor、1984、J. Immunol. 133:3001; Brodeurら、Monoclonal Ant

ibody Production Techniques and Applications、51~63頁(Marcel Dekker, Inc., New York, 1987))が挙げられる。IL-17レセプター様ポリペプチドと反応性のモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマ細胞株もまた、本発明によって提供される。

#### 【0192】

本発明のモノクローナル抗体は、治療剤としての使用のために改変され得る。1つの実施形態は、「キメラ」抗体であり、ここで、重鎖および/または軽鎖の一部が、特定の種に由来するかまたは特定の抗体のクラスもしくはサブクラスに属する抗体における対応する配列と、同一であるかまたは相同であり、鎖の残りの部分は、別の種に由来するかまたは別の抗体のクラスもしくはサブクラスに属する抗体における対応する配列と、同一であるかまたは相同である。このような抗体のフラグメントもまた、それらが、所望の生物学的活性を示す限り、含まれる。米国特許第4,816,567号; Morrisonら、1985、Proc. Natl. Acad. Sci. 81:6851-6855を参照のこと。

#### 【0193】

別の実施形態において、本発明のモノクローナル抗体は、「ヒト化」抗体である。非ヒト抗体をヒト化するための方法は、当該分野で周知である。米国特許第5,585,089号および同第5,693,762号を参照のこと。一般に、ヒト化抗体は、非ヒト供給源からそのヒト化抗体に導入された1以上のアミノ酸残基を有する。ヒト化は、例えば、当該分野で記載される方法を用いて実施され得る。(米国特許第5,585,089号および同第5,693,762号を参照のこと)。一般的に、ヒト化抗体は、非ヒトである供給源からそのヒト化抗体に導入された1つ以上のアミノ酸残基を有する。ヒト化は、例えば、齧歯目の相補性決定領域(CDR)の少なくとも一部を、ヒト抗体の対応する領域の代わりに置換することによる、当該分野で公知の方法(Jonesら、1986、Nature 321:522-525; Riechmannら、1988、Nature 332:323-327; Verhoeyenら、1988、Science 239:1534-1536)によって、行われ得る。

## 【0194】

IL-17レセプター様ポリペプチドを結合するヒト抗体もまた、本発明に含まれる。内因性免疫グロブリン産生の非存在下でヒト抗体のレパートリーを産生し得るトランスジェニック動物（例えば、マウス）を使用して、このような抗体は、必要に応じてキャリアに結合体化されたIL-17レセプター様抗原（すなわち、少なくとも6個連続するアミノ酸を有する）で免疫することによって産生される。例えば、Jakobovitsら、1993、Proc. Natl. Acad. Sci. 90:2551-2555; Jakobovitsら、1993、Nature 362:255-258; Bruggermannら、1993、Year in Immuno. 7:33を参照のこと。1つの方法において、このようなトランスジェニック動物は、その動物において免疫グロブリンの重鎖および軽鎖をコードする内因性遺伝子座を不活化し、ヒト重鎖および軽鎖タンパク質をコードする遺伝子座を、そのゲノム内に挿入することによって産生される。次いで、部分的に改変された動物（完全ではない補体改変を有する）を交雑育種して、所望の免疫系の改変の全てを有する動物を得る。免疫原を投与した場合、これらのトランスジェニック動物は、これらの抗原に免疫特異的なヒトのものを含む可変領域を含む、（例えば、マウスではなく）ヒトのアミノ酸配列を含むヒト可変領域を有する抗体を産生する。PCT出願番号PCT/US96/05928およびPCT/US93/06926を参照のこと。さらなる方法は、米国特許第5,545,807号、PCT出願番号PCT/US91/245およびPCT/GB89/01207、ならびにEP546073B1およびEP546073A1に記載される。ヒト抗体はまた、本明細書中に記載されるような、宿主細胞における組換えDNAの発現またはハイブリドーマ細胞における発現によって産生され得る。

## 【0195】

代替的な実施形態において、ヒト抗体は、ファージディスプレイライブラリーから生成され得る（Hoogenboomら、1991、J. Mol. Biol. 227:381; Marksら、1991、J. Mol. Biol. 222:581）。これらのプロセスは、糸状バクテリオファージの表面上での抗体レバ

ートリーの提示、引き続いて、選択された抗原に対するそれらの結合によるファージの選択によって免疫選択を模倣する。1つのこのような技術は、PCT出願番号PCT/US98/17364（これは、このようなアプローチを用いたMPL-レセプターおよびmsk-レセプターに対する高親和性かつ機能的なアゴニスト抗体の単離を記載する）に記載される。

#### 【0196】

キメラ抗体、CDR移植抗体、およびヒト化抗体は、代表的には、組換え方法により産生される。これらの抗体をコードする核酸は、宿主細胞に導入され、そして本明細書中に記載される材料および方法を用いて発現される。好ましい実施形態において、抗体は、哺乳動物宿主細胞（例えば、CHO細胞）において産生される。モノクローナル（例えば、ヒト）抗体は、本明細書中に記載されるような宿主細胞における組換えDNAの発現によるか、またはハイブリドーマ細胞における発現により産生され得る。

#### 【0197】

本発明の抗IL-17レセプター様抗体は、IL-17レセプター様ポリペプチドの検出および定量について、任意の公知のアッセイ方法（例えば、競合結合アッセイ、直接的サンドイッチアッセイおよび間接的サンドイッチアッセイ、ならびに免疫沈降アッセイ（Sola, Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques, 147-158 (CRC Press, Inc., 1987)）において用いられ得る。抗体は、使用されるアッセイ方法に適切な親和性でIL-17レセプター様ポリペプチドを結合する。

#### 【0198】

診断適用に関しては、特定の実施形態において、抗IL-17レセプター様抗体は、検出可能な部分で標識され得る。この検出可能な部分は、直接的または間接的のいずれかで検出可能なシグナルを生じ得る任意の部分であり得る。例えば、検出可能な部分は、放射性同位体（例えば、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、または $^{125}\text{I}$ ）、蛍光化合物もしくは化学発光化合物（例えば、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミンもしくはルシフェリン）；または酵素（例え

ば、アルカリホスファターゼ、 $\alpha$ -ガラクトシダーゼまたは西洋ワサビペルオキシダーゼ) (Bayerら, 1990, Meth. Enz. 184: 138-163) であり得る。

#### 【0199】

競合結合アッセイは、限定された量の抗IL-17レセプター様抗体との結合について試験サンプル分析物(IL-17レセプター様ポリペプチド)と競合する標識された標準物質(例えば、IL-17レセプター様ポリペプチドまたはその免疫学的に反応性の部分)の能力に依存する。試験サンプル中のIL-17レセプター様ポリペプチドの量は、この抗体に結合した標準物質の量に反比例する。結合した標準物質の量の測定を容易にするために、抗体は、代表的には、競合の前または後に不溶化され、その結果、この抗体に結合した標準物質および分析物は、結合しないままの標準物質および分析物から都合よく分離され得る。

#### 【0200】

サンドイッチアッセイは、代表的には、2つの抗体(各々、検出されそして/または定量されるタンパク質の異なる免疫原性部分(すなわち、エピトープ)に結合し得る)の使用を含む。サンドイッチアッセイにおいて、この試験サンプル分析物は、代表的には、固体支持体に固定化された第1の抗体に結合され、その後、第2の抗体が分析物に結合し、このようにして不溶性の3部分で構成される複合体を形成する。例えば、米国特許第4,376,110号を参照のこと。第2の抗体は、それ自体検出可能な部分で標識され得るか(直接サンドイッチアッセイ)、または検出可能な部分で標識された抗免疫グロブリン抗体を用いて測定され得る(間接サンドイッチアッセイ)。例えば、サンドイッチアッセイの1つの型は、酵素結合イムノソルベントアッセイ(ELISA)であり、この場合、この検出可能な部分は酵素である。

#### 【0201】

抗IL-17レセプター様抗体を含む、選択的結合因子はまた、インビボ画像化のために有用である。検出可能な部分で標識した抗体は、動物に、好ましくは、血流に投与され得、そしてこの宿主においてこの標識した抗体の存在および位置がアッセイされる。この抗体は、核磁気共鳴、放射線医学、または当該分野で

公知の他の検出手段のいずれかによって動物中で検出可能である任意の部分で標識され得る。

#### 【0202】

本発明はまた、IL-17レセプター様選択的結合因子（例えば、抗体）および生物学的サンプル中でIL-17レセプター様ポリペプチドレベルを検出するのに有用である他の試薬を含むキットに関する。このような試薬としては、第2活性剤（secondary activity）、検出可能な標識、血清ブロック剤（blocking serum）、ポジティブコントロールサンプルおよびネガティブコントロールサンプル、ならびに検出試薬が挙げられ得る。

#### 【0203】

抗体を含む、本発明の選択的結合因子は、治療剤として使用され得る。これらの治療剤は、一般に、IL-17レセプター様ポリペプチドの少なくとも1つの生物学的活性を、それぞれ増強または減少させるかのいずれかであるという点で、アゴニストまたはアンタゴニストである。1つの実施形態において、本発明のアンタゴニスト抗体は、IL-17レセプター様ポリペプチドに特異的に結合し得、そしてインビボまたはインビトロでIL-17レセプター様ポリペプチドの機能活性を阻害または排除し得る、抗体またはその結合フラグメントである。好ましい実施形態において、選択的結合因子（例えば、アンタゴニスト抗体）は、IL-17レセプター様ポリペプチドの機能活性を、少なくとも約50%、および好ましくは、少なくとも約80%阻害する。別の実施形態において、選択的結合因子は、IL-17レセプター様結合パートナー（リガンドまたはレセプター）と相互作用し得、これにより、インビトロまたはインビボにおいてIL-17レセプター様活性を阻害または排除し得る、抗IL-17レセプター様ポリペプチド抗体であり得る。アゴニストおよびアンタゴニストの抗IL-17レセプター様抗体を含む、選択的結合因子は、当該分野で周知であるスクリーニングアッセイによって同定される。

#### 【0204】

本発明はまた、IL-17レセプター様選択的結合因子（例えば、抗体）および生物学的サンプル中でIL-17レセプター様ポリペプチドレベルを検出する

のに有用である他の試薬を含むキットに関する。このような試薬としては、検出可能な標識、血清ブロック剤、ポジティブコントロールサンプルおよびネガティブコントロールサンプル、ならびに検出試薬が挙げられ得る。

#### 【0205】

IL-17レセプター様ポリペプチドは、「発現クローニング」戦略を用いてIL-17レセプター様リガンドをクローン化するために使用され得る。放射性標識 ( $^{125}$ -ヨウ素) IL-17レセプター様ポリペプチドまたは「親和性/活性-タグ化」IL-17レセプター様ポリペプチド(例えば、Fc融合体またはアルカリホスファターゼ融合体)を結合アッセイに使用して、IL-17レセプター様リガンドを発現する細胞型または細胞株または組織を同定し得る。次いで、このような細胞または組織から単離されたRNAは、cDNAに変換され、哺乳動物発現ベクターにクローン化され、そして哺乳動物細胞(例えば、COS細胞、または293細胞)にトランスフェクトされて、発現ライブラリーを作製し得る。次いで、放射性標識またはタグ化IL-17レセプター様ポリペプチドは、親和性試薬として使用されて、IL-17レセプター様リガンドを発現するこのライブラリーにおいて細胞のサブセットを同定および単離し得る。次いで、DNAがこれらの細胞から単離され、哺乳動物細胞にトランスフェクトされて第2の発現ライブラリーを作製する。この第2の発現ライブラリーにおいて、IL-17レセプター様リガンドを発現する細胞の画分は、元のライブラリーにおいてよりも何倍も高い。この富化するプロセスは、IL-17レセプター様リガンドを含む単一組換えクローンが単離されるまで、繰り返し反復され得る。IL-17レセプター様リガンドの単離は、IL-17レセプター様シグナル伝達経路の新規アゴニストおよびアンタゴニストを同定または開発するために有用である。このようなアゴニストおよびアンタゴニストとしては、IL-17レセプター様リガンド、抗IL-17レセプター様リガンド抗体、小分子、またはアンチセンスオリゴヌクレオチドが挙げられる。

#### 【0206】

(IL-17レセプター様ポリペプチド活性の他の調節因子についてのアッセイ)

いくつかの状況において、IL-17レセプター様ポリペプチドの活性の調節因子である分子（すなわち、アゴニストまたはアンタゴニスト）を同定することが所望され得る。IL-17レセプター様ポリペプチドを調節する天然または合成分子は、本明細書中に記載されるように、1以上のスクリーニングアッセイを使用して同定され得る。このような分子は、エキソビボ様式またはインビボ様式のいずれかで、注射、または経口送達、移植デバイスなどによって投与され得る。

#### 【0207】

「試験分子」とは、IL-17レセプター様ポリペプチドの活性を調節する（すなわち、増加または減少させる）ための能力について評価される分子を言う。最も一般的に、試験分子は、IL-17レセプター様ポリペプチドと直接的に相互作用する。しかし、試験分子はまた、例えば、IL-17レセプター様遺伝子発現に影響を与えることによって、またはIL-17レセプター様結合パートナー（例えば、レセプターまたはリガンド）に結合することによって、IL-17レセプター様ポリペプチド活性を間接的に調節し得ることがまた、意図される。1つの実施形態において、試験分子は、少なくとも約 $10^{-6}$ M、好ましくは、約 $10^{-8}$ M、より好ましくは、約 $10^{-9}$ M、そしてさらにより好ましくは約 $10^{-10}$ Mの親和性定数（*affinity constant*）でIL-17レセプター様ポリペプチドと結合する。

#### 【0208】

IL-17レセプター様ポリペプチドと相互作用する化合物を同定するための方法は、本発明によって包含される。特定の実施形態において、IL-17レセプター様ポリペプチドは、試験分子とIL-17レセプター様ポリペプチドとの相互作用が可能な条件下で、試験分子と共にインキュベートされ、そして相互作用の程度が測定される。試験分子は、実質的に精製された形態または粗製の混合物中でスクリーニングされ得る。試験分子は、核酸分子、タンパク質、ペプチド、炭水化物、脂質、有機化合物および無機化合物であり得る。

#### 【0209】

特定の実施形態において、IL-17レセプター様ポリペプチドアゴニストま

たはアンタゴニストは、タンパク質、ペプチド、炭水化物、脂質、または低分子量の分子であり得、これらは、IL-17レセプター様ポリペプチドまたはそのリガンドと相互作用して、その活性を調節する。IL-17レセプター様ポリペプチドの発現を調節する分子は、IL-17レセプター様ポリペプチドをコードする核酸と相補的であるかあるいはIL-17レセプター様ポリペプチドの発現を指向または制御する核酸配列に対して相補的である核酸、および発現のアンチセンス調節因子として作用する核酸を含む。

#### 【0210】

一旦、IL-17レセプター様ポリペプチドと相互作用するような試験化合物のセットが、同定されると、これらの分子は、IL-17レセプター様ポリペプチド活性を増加または減少させるそれらの能力についてさらに評価され得る。試験分子とIL-17レセプター様ポリペプチドとの相互作用の測定は、いくつかの形式で実施され得、これには、細胞ベースの結合アッセイ、膜結合アッセイ、液相アッセイ、および免疫アッセイが挙げられる。一般に、試験分子は、特定の期間、IL-17レセプター様ポリペプチドと共にインキュベートされ、そしてIL-17レセプター様ポリペプチド活性が、生物学的活性を測定するための1以上のアッセイによって決定される。

#### 【0211】

試験分子とIL-17レセプター様ポリペプチドとの相互作用はまた、免疫アッセイにおいて、ポリクローナルまたはモノクローナル抗体を使用して直接的にアッセイされ得る。あるいは、本明細書中に記載されるようなエピトープタグを含むIL-17レセプター様ポリペプチドの改変形態が、免疫アッセイ中で使用され得る。

#### 【0212】

特定の実施形態において、IL-17レセプター様ポリペプチドのアゴニストまたはアンタゴニストは、IL-17レセプター様ポリペプチドと相互作用してその活性を調節する、タンパク質、ペプチド、炭水化物、脂質、または低分子量の分子であり得る。IL-17レセプター様ポリペプチドの潜在的なタンパク質アゴニストとしては、このポリペプチドの活性領域と相互作用する抗体、および

IL-17レセプター様分子の少なくとも1つの活性を阻害または排除する抗体が挙げられる。IL-17レセプター様ポリペプチド発現を調節する分子としては、IL-17レセプター様ポリペプチドをコードする核酸に相補的である核酸、またはIL-17レセプター様ポリペプチドの発現を指向もしくは制御する核酸配列に相補的である核酸、ならびに発現のアンチセンス調節因子として作用する核酸が挙げられる。

#### 【0213】

IL-17レセプター様ポリペプチドが、結合パートナー（例えば、レセプターまたはリガンド）との相互作用を介して、生物学的活性を示す場合において、種々のインビトロアッセイが、対応する結合パートナー（例えば、選択的結合因子、レセプター、またはリガンド）へのIL-17レセプター様ポリペプチドの結合を測定するために使用され得る。これらのアッセイは、試験分子を、結合パートナーに対するIL-17レセプター様ポリペプチドの結合の速度および/または程度を増加または減少させるその能力に関して、スクリーニングするために使用され得る。1アッセイにおいて、IL-17レセプター様ポリペプチドは、マイクロタイタープレートのウェル中に固定される。次いで、放射性標識したIL-17レセプター様結合パートナー（例えば、ヨウ素化したIL-17レセプター様結合パートナー）および試験分子は、このウェルに、一時に一方を（いずれかの順序で）または同時に添加されるかのいずれかであり得る。インキュベーション後に、このウェルを洗浄し、そしてシンチレーション計数器を使用して、放射能を計数し、結合パートナーがIL-17レセプター様ポリペプチドに結合する程度を決定し得る。代表的に、分子は、ある程度の濃度にわたって試験され、そして試験アッセイの1以上の要素を欠く一連のコントロールウェルは、結果の評価の正確性のために使用され得る。この方法の代わりは、タンパク質の「位置」を逆にする工程（すなわち、マイクロタイタープレートウェルに対してIL-17レセプター様結合パートナーを固定し、試験分子および放射性標識したIL-17レセプター様ポリペプチドをインキュベートし、そしてIL-17レセプター様ポリペプチド結合の程度を決定する工程）を包含する。例えば、Current Protocols in Molecular Biology、

第18章 (Ausubelら編、John Wiley & Sons, New York, NY, 1995) を参照のこと。

【0214】

放射性標識に対する代替として、IL-17レセプター様ポリペプチドまたはその結合パートナーは、ビオチンと結合体化され得、そしてビオチン化されたタンパク質の存在が、次いで、酵素(例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼ(HRP)またはアルカリホスファターゼ(AP)) (これらは、比色定量的に検出される) に結合したストレプトアビジンを使用して検出され得るか、またはストレプトアビジンの蛍光タグ化によって検出され得る。IL-17レセプター様ポリペプチドまたはIL-17レセプター様結合パートナー(これらは、ビオチンに結合されている) に対する抗体がまた使用されて、APまたはHRPに連結した酵素連結ストレプトアビジンとのインキュベーション後に、検出され得る。

【0215】

IL-17レセプター様ポリペプチドまたはIL-17レセプター様結合パートナーはまた、アガロースビーズ、アクリルビーズ、または他の型のこのような不活性な固体基材への付着によって固定化され得る。基材-タンパク質複合体は、相補タンパク質および試験化合物を含む溶液内に配置され得る。インキュベーション後、これらのビーズは、遠心分離によって沈澱され得、そしてIL-17レセプター様ポリペプチドとその結合パートナーとの間の結合の量が、本明細書中に記載の方法を使用して評価され得る。あるいは、基材-タンパク質複合体は、カラム内に固定され得、そして試験分子および相補タンパク質が、カラムを通される。IL-17レセプター様ポリペプチドとその結合パートナーとの間の複合体の形成が、次いで、本明細書中に記載の技術(すなわち、放射性標識または抗体結合など) のいずれかを使用して評価され得る。

【0216】

IL-17レセプター様結合タンパク質とIL-17レセプター様結合パートナーとの間の複合体の形成を増加または減少させる試験分子を同定するために有用な別のインビトロアッセイは、表面プラズモン共鳴検出器システム(例えば、BIAcoreアッセイシステム(Pharmacia, Piscataway

(, N J ) ) である。B I A c o r e システムは、製造業者らのプロトコールを使用して実行される。このアッセイは、本質的に、I L - 17 レセプター様ポリペプチドまたは I L - 17 レセプター様結合パートナーのいずれかの、デキストランでコートされたセンサーチップ（これは、検出器に存在する）への共有結合を含む。次いで、この試験化合物および他の相補タンパク質が、同時にかまたは連続的にかのいずれかで、センサーチップを含むチャンバーに注入され得る。結合する相補タンパク質の量は、センサーチップのデキストランコート側に物理的に関係する分子量の変化に基づいて評価され得、この分子量の変化は、検出器システムによって測定され得る。

#### 【0217】

いくつかの場合において、2つ以上の試験化合物と一緒に、I L - 17 レセプター様ポリペプチドと I L - 17 レセプター様結合パートナーとの間の複合体の形成を増加または減少させるそれらの能力について評価することが所望され得る。これらの場合において、本明細書中に記載のアッセイは、第一の試験化合物と同時に、またはそれに続いてのいずれかで、このようなさらなる試験化合物を添加することによって容易に改変され得る。このアッセイにおける工程の残りは、本明細書中に記載される。

#### 【0218】

インビトロアッセイ（例えば、本明細書中に記載されるもの）は、I L - 17 レセプター様ポリペプチドと I L - 17 レセプター様結合パートナーによる複合体の形成に対する効果について、多数の化合物をスクリーニングするために、有利に使用され得る。これらのアッセイは、ファージディスプレイ、合成ペプチド、および化学合成ライブラリーにおいて生成された化合物をスクリーニングするために、自動化され得る。

#### 【0219】

I L - 17 レセプター様ポリペプチドと I L - 17 レセプター様結合パートナーとの間の複合体の形成を増加または減少される化合物はまた、I L - 17 レセプター様ポリペプチドまたは I L - 17 レセプター様結合パートナーのいずれかを発現する細胞および細胞株を使用して、細胞培養物においてスクリーニングさ

れ得る。細胞および細胞株は、任意の哺乳動物から得られ得るが、好ましくは、ヒト、または他の霊長類、イヌ類またはげっ歯類の供給源由来である。IL-17レセプター様ポリペプチドの、IL-17レセプター様結合パートナーを発現する細胞への、その表面での結合は、試験化合物の存在または非存在下で評価され、そして結合の程度が、例えば、IL-17レセプター様ポリペプチド結合パートナーに対するビオチン化抗体を使用するフローサイトメトリーによって決定され得る。細胞培養アッセイは、本明細書中に記載されるタンパク質結合アッセイにおいて、陽性であるとスコア付けされる化合物をさらに評価するために有利に使用され得る。

#### 【0220】

細胞培養物はまた、薬物候補の影響をスクリーニングするために使用され得る。例えば、薬物候補は、IL-17レセプター様遺伝子の発現を減少または増加させ得る。特定の実施形態において、生成されるIL-17レセプター様ポリペプチドの量は、細胞培養物の薬物候補への曝露の後に測定され得る。特定の実施形態において、細胞培養物への薬物候補の実際の影響が検出され得る。例えば、特定の遺伝子の過剰発現は、細胞培養物への特定の影響を有し得る。このような場合に、遺伝子の発現を増加または減少させる薬物候補の能力、または細胞培養物に対する特定の影響を予防または阻害するその能力が試験され得る。他の例において、特定の代謝産物（例えば、ポリペプチドのフラグメントなど）の生成が、疾患または病的状態を生じ得るか、またはそれらと関連し得る。このような場合、細胞培養物におけるこのような代謝産物の生成を減少する薬物候補の能力が試験され得る。

#### 【0221】

酵母2ハイブリッド系（Chienら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、88:9578-9583, 1991）は、IL-17レセプター様ポリペプチドに結合する新規ポリペプチド、またはIL-17レセプター様ポリペプチドと相互作用する新規ポリペプチドを同定するために使用され得る。例のように、酵母ツーハイブリッドベイト構築物は、ベクター（例えば、ClontechからのpAS2-1のような）中に作製され得る。このベクターは、C

d k 1 1 ポリヌクレオチドに融合された酵母 GAL 4 - DNA 結合ドメインをコードする。このベイト構築物は、ヒト c DNA ライブラリーをスクリーニングするために使用され得、ここで、この c DNA ライブラリー配列は、GAL 4 活性化ドメインに融合される。ポジティブ相互作用は、 $\beta$ -Gal のようなレポーター遺伝子の活性化を生じる。このスクリーニングから出現するポジティブクローンは、相互作用タンパク質を同定するためにさらに特徴付けられ得る。

### 【0222】

(内部移行 (internalize) タンパク質)

t a t タンパク質配列 (HIV 由来) は、細胞にタンパク質を内部移行するために使用され得る。例えば、Falwell ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、91:664-668 (1994) を参照のこと。例えば、HIV t a t タンパク質の 11 アミノ酸配列 (YGRKKRRQRRR; 配列番号 18) (「タンパク質伝達ドメイン」、または TAT PDT と呼ばれる) は、細胞の細胞膜および核膜を横切る送達を媒介するとして記載されている。Schwarze ら、Science、285:1569-1572 (1999); および Nagahara ら、Nature Medicine、4:1449-1452 (1998) を参照のこと。これらの手順において、蛍光活性化細胞ソーティング (FACS) 分析によって観察されるような細胞に結合する FITC - 構築物 (FITC - GGGGYGRKKRRQRRR; 配列番号 19) は、調製され、そしてこれらの構築物は、静脈投与後に組織を貫く。次に、t a t - b g a l 融合タンパク質が構築される。この構築物で処理された細胞は、 $\beta$ -gal 活性を示した。注入に続いて、多くの組織 (肝臓、腎臓、肺、心臓、および脳組織を含む) は、これらの手順を使用して発現を示すことが見出された。これらの構築物は、細胞への侵入のためにある程度のアンフォールディングを受け; このため、細胞への侵入後にリフォールディングが必要とされ得ることが信じられている。

### 【0223】

従って、t a t タンパク質配列が所望のタンパク質またはポリペプチドの細胞内へ内部移行するために使用され得ることは明白である。例えば、t a t タンパ

ク質配列を使用して、IL-17レセプター様アンタゴニスト（例えば、抗IL-17レセプター様選択結合因子、低分子、可溶性レセプター、またはアンチセンスオリゴヌクレオチド）は、細胞内へ投与されてIL-17レセプター様分子の活性を阻害し得る。本明細書中で使用される場合、用語「IL-17レセプター様分子」は、本明細書中で規定されるようなIL-17レセプター様核酸分子およびIL-17レセプター様ポリペプチドの両方をいう。所望の場合、IL-17レセプター様タンパク質自身はまた、これらの手順を使用して細胞内部に投与され得る。Strauss, E., 「Introducing Proteins Into the Body's Cells」、Science, 285: 1466-1467 (1999) をまた参照のこと。

#### 【0224】

（IL-17レセプター様ポリペプチドを使用する細胞供給源同定）

本発明の特定の実施形態に従って、IL-17レセプター様ポリペプチドと関係する特定の細胞型の供給源を決定し得ることは有用であり得る。例えば、適切な治療を選択における補助として疾患または病理学的状態の起源を決定することは、有用であり得る。

#### 【0225】

（治療的使用）

本発明のIL-17レセプター様核酸、ポリペプチド、ならびにアゴニストおよびアンタゴニストを用いて、処置、診断、軽減、または予防され得る急性または慢性疾患の非排除的なリストは、以下を含む：

免疫系不全に関係する疾患の診断および/または処置。このような疾患の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：リウマチ様動脈炎、乾癬性関節炎、炎症性関節炎、変形性関節症、炎症性関節疾患、自己免疫疾患（自己免疫脈管炎を含む）、多発性硬化症、狼瘡、糖尿病（例えば、インスリン糖尿病）、炎症性腸疾患、移植拒絶、移植片対宿主疾患、および骨折、捻挫、軟骨損傷、外傷、整形手術、感染または他の疾患プロセスから生じる炎症状態。免疫系の不全によって影響を受ける他の疾患は、本発明の範囲内に包含され、アレルギーを含むがこれに限定されない。本発明のIL-17レセプター様核酸、ポリペプ

チド、ならびにアゴニストおよびアンタゴニストはまた、T細胞増殖を阻害するために、T細胞活性化を阻害するために、そして/またはB細胞増殖および/または免疫グロブリン分泌を阻害するために使用され得る。

【0226】

感染に関係する疾患の診断および/または処置。このような疾患の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：らい病、ウイルス感染（例えば、肝炎またはHIV）、細菌感染（例えば、clostridium関連疾患、clostridium関連下痢を含む）、肺結核、細菌またはウイルスに由来する急性熱性疾患、熱、肝臓の急性期反応、敗血症または敗血症ショック。感染を含む他の疾患は、本発明の範囲内に包含される。

【0227】

体重障害に関係する疾患の診断および/または処置。このような疾患の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：肥満、食欲不振、悪液質（AIDS誘発性悪液質を含む）、筋障害（例えば、敗血症における筋肉タンパク質代謝）、および低血糖症。体重障害を含む他の疾患は、本発明の範囲内に包含される。

【0228】

神経機能不全に関係する疾患の診断および/または処置。このような疾患の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：アルツハイマー病、パーキンソン病、神経毒性（例えば、HIVによって誘発されるような）、ALS、脳損傷、ストレス、うつ病、痛覚および他の疼痛（癌関連疼痛を含む）、痛覚過敏、癲癇、学習障害および記憶障害、睡眠障害、ならびに末梢神経障害および中枢神経障害。他の神経学的障害は、本発明の範囲内に包含される。

【0229】

肺に関係する疾患の診断および/または処置。このような疾患の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：急性もしくは慢性肺損傷（間質性肺疾患を含む）、急性呼吸疾患症候群、肺高血圧症、気腫、嚢胞性線維症、肺性線維症、および喘息。肺の他の疾患は、本発明の範囲内に包含される。

【0230】

皮膚に係る疾患の診断および/または処置。このような疾患の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：乾癬、湿疹および創傷治癒。他の皮膚の疾患は、本発明の範囲内に包含される。

【0231】

腎臓に係る疾患の診断および/または処置。このような疾患の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：急性および慢性糸球体腎炎。他の腎臓の疾患は、本発明の範囲内に包含される。

【0232】

骨に係る疾患の診断および/または処置。このような疾患の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：骨粗鬆症、変形性関節症、骨形成不全症、パジェット病、歯周疾患、一時性顎関節疾患、および高カルシウム血症。他の骨の疾患は、本発明の範囲内に包含される。

【0233】

血管系に係る疾患の診断および/または処置。このような疾患の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：出血または発作、出血性ショック、虚血（心臓虚血および大脳虚血、例えば、外傷、癲癇、出血または発作の結果としての脳損傷（これらの各々は、神経変性を生じる）を含む）、アテローム性動脈硬化症、うっ血性心不全、再狭窄、再灌流障害、および新脈管形成。他の血管系の疾患は、本発明の範囲内に包含される。

【0234】

腫瘍細胞の診断および/または処置。このような疾患の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：リンパ腫、骨肉腫、慢性および急性骨髄性白血病（AMLおよびCML）、骨髄単球性白血病、ならびに他の白血病、多発性骨髄腫、肺癌、乳癌、腫瘍転移、および放射線治療の副作用。他の腫瘍細胞を含む疾患は、本発明の範囲内に包含される。

【0235】

生殖器系に係る疾患の診断および/または処置。このような疾患の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：不妊症、流産、早期分娩および早期産、ならびに子宮内膜症。他の生殖器系を含む疾患は、本発明の範囲内

に包含される。

【0236】

眼の障害の診断および/または処置。このような疾患の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：炎症性眼疾患（例えば、角膜移植に関連し得る）、網膜変性、失明、黄斑変性、緑内障、ブドウ膜炎、および網膜ニューロパシー。他の眼の疾患は、本発明の範囲内に包含される。

【0237】

炎症に関係する疾患の診断および/または処置。このような疾患の例としては、本明細書中に記載される疾患が挙げられるがこれらに限定されない。

【0238】

本発明の範囲内の薬剤を使用して処置可能な疾患としては、急性膵炎、慢性疲労症候群、線維素血症、および川崎病（MLNS）が挙げられる。

【0239】

IL-1、IL-1ra、本発明のIL-17レセプター様ポリペプチドのリガンド、および/またはIL-17レセプター様ポリペプチド自体のうちの1つ以上の所望でないレベルと関係する他の疾患は、本発明の範囲内に含まれる。望ましくないレベルとしては、本明細書中に記載される、IL-1、IL-1ra、本発明のIL-17レセプター様ポリペプチドのリガンド、および/またはIL-17レセプター様ポリペプチドの過剰および/または通常以下のレベルが挙げられる。

【0240】

本発明によって意図されるように、IL-17レセプター様ポリペプチドのアゴニストまたはアンタゴニスト（抗IL-17レセプター様選択的結合因子（例えば、抗体）。IL-17レセプター様レセプターに対するリガンド、可溶性IL-17レセプター様ポリペプチド、低分子、およびアンチセンスオリゴヌクレオチド、またはIL-17レセプター様ポリペプチド自体が挙げられるが、これらに限定されない）は、他の療法に対する補助剤として、そしてまた処置される徴候に適切な他の薬学的組成物と共に投与され得る。IL-17レセプター様ポリペプチドのアゴニストまたはアンタゴニスト、および/またはIL-17レセ

プター様ポリペプチド自体、ならびに1つ以上のさらなる療法または薬学的処方物は、別個に、連続的に、または同時に投与され得る。

#### 【0241】

特定の実施形態において、本発明は、本明細書中に記載される疾患および障害の処置または予防のための1つ以上のIL-17インヒビターのいずれかと組合わせた（前処置、処置後、または同時処置）、IL-17レセプター様ポリペプチドのアゴニストまたはアンタゴニスト、および/またはIL-17レセプター様ポリペプチド自体の使用に関する。

#### 【0242】

IL-1インヒビターは、IL-1に対する細胞性レセプターの活性化を特異的に防止し得る任意のタンパク質を含み、これは、任意の数の機構から生じ得る。このような機構は、IL-1産生のダウンレギュレーション、遊離IL-1の結合、IL-1のそのレセプターへの結合の妨害、IL-1レセプター複合体（すなわち、IL-1レセプター付属タンパク質とのIL-1レセプターの結合）の形成の妨害、およびIL-1のそのレセプターへの結合後のシグナル伝達の妨害を含む。インターロイキン-1インヒビターとしては、以下が挙げられる：

本明細書中に記載されるような、IL-1raのようなインターロイキン-1レセプターアンタゴニスト；

抗IL-1レセプターモノクローナル抗体（例えば、EP 623674）；

可溶性IL-1レセプターのようなIL-1結合タンパク質（例えば、米国特許第5,492,888号、同第5,488,032号、および同第5,464,937号、同第5,319,071号、および同第5,180,812）；

抗IL-1モノクローナル抗体（例えば、WO95/01997、WO94/02627、WO90/06371；米国特許第4,935,343号；欧州特許第364778号、同第267611号および同第220063号）；

IL-1レセプター付属タンパク質およびそれらに対する抗体（例えば、WO96/23067）；

インターロイキン-1変換酵素（ICE）またはカスパーゼIのインヒビター（これを使用して、IL-1産生および分泌を阻害し得る）

インターロイキン - 1 プロテアーゼインヒビター；

IL - 1のインビボ合成または細胞外放出を遮断する他の化合物およびタンパク質。

【0243】

例示的なIL - 1インヒビターは、以下の参照文献に開示される：

米国特許第5747444号；同第5359032号；同第5608035号；同第5843905号；同第5359032号；同第5866576号；同第5869660号；同第5869315号；同第5872095号；同第5955480号；

国際(WO)特許出願98/21957、96/09323、91/17184、96/40907、98/32733、98/42325、98/44940、98/47892、98/56377、99/03837、99/06426、99/06042、91/17249、98/32733、98/17661、97/08174、95/34326、99/36426、および99/36415；

欧州(EP)特許出願534978および894795；ならびに

仏国特許出願FR 2762514；

インターロイキン - 1レセプターアンタゴニスト(IL - 1ra)は、インターロイキン - 1の天然のインヒビターとして作用するヒトタンパク質である。好ましいインターロイキン - 1レセプターアンタゴニスト、ならびにそれらの作製方法および使用方法は、米国特許第5,075,222号；WO 91/08285；WO 91/17184；AU 9173636；WO 92/16221；WO 93/21946；WO 94/06457；WO 94/21275；FR 2706772；WO 94/21235；DE 4219626；WO 94/20517；WO 96/22793；WO 97/28828；およびWO 99/36541に記載される。このタンパク質は、グリコシル化および非グリコシル化IL - 1レセプターアンタゴニストを包含する。

【0244】

当業者は、欠失、挿入および置換の多くの組合せ(本明細書中では個々にまた

は集約的に「改変体（単数または複数）」が、IL-1raのアミノ酸配列内で成され得、但し、得られる分子は、生物学的に活性である（例えば、本明細書中に記載されるような疾患および障害の1つ以上に影響を及ぼす能力を有する）ことを、当業者は認識する。

【0245】

特定の実施形態において、本発明は、本明細書中に記載される疾患および障害の処置または予防のための1つ以上のTNFインヒビターのいずれかと組合わせた（前処置、処置後、または同時処置）、IL-17レセプター様ポリペプチドのアゴニストまたはアンタゴニスト、および/またはIL-17レセプター様ポリペプチド自体の使用に関する。

【0246】

このようなTNFインヒビターとしては、TNFのインビボ合成または細胞外放出を遮断する化合物およびタンパク質が挙げられる。特定の実施形態において、本発明は、以下のTNFインヒビターの1つ以上のいずれかと組合わせた（前処置、処置後、または同時処置）、IL-17レセプター様ポリペプチドのアゴニストまたはアンタゴニスト、および/またはIL-17レセプター様ポリペプチド自体の使用に関する：TNF結合タンパク質（本明細書中で定義されるような、可溶性TNFレセプターI型および可溶性TNFレセプターII型（「sTNF」）、抗TNF抗体、顆粒球コロニー刺激因子、サリドマイド、BN 50730、tenidap、E 5531、tiapafant PCA 4248、nimesulide、panavir、rolipram、RP 73401、ペプチドT、MDL 201,449A、(1R,3S)-シス-1-[9-(2,6-ジアミノプリニル)]-3-ヒドロキシ-4-シクロペンタン塩酸塩、(1R,3R)-トランス-1-(9-(2,6-ジアミノ)プリン]-3-アセトキシシクロペンタン塩酸塩、(1R,3R)-トランス-1-[9-アデニル]-3-アジドシクロペンタン塩酸および(1R,3R)-トランス-1-(6-ヒドロキシ-プリン-9-イル)-3-アジドシクロ-ペンタン。TNF結合タンパク質は、当該分野で開示される（欧州特許第308 378号、欧州特許第422 339号、英国特許第2 218 101号、欧州特許第3

93 438号、WO 90/13575、欧州特許第398 327号、欧州特許第412 486号、WO 91/03553、欧州特許第418 014号、日本国特許第127,800/1991、欧州特許第433 900号、米国特許第5,136,021号、英国特許第2 246 569号、欧州特許第464 533、WO 92/01002、WO 92/13095、WO 92/16221、欧州特許第512 528号、欧州特許第526 905号、WO 93/07863、欧州特許第568 928、WO 93/21946、WO 93/19777、欧州特許第417 563、WO 94/06476、およびPCT国際出願番号PCT/US97/12244)。

【0247】

例えば、欧州特許第393438号および同第422339号は、可溶性TNFレセプターI型(「sTNFR-I」または「30kD TNFインヒビター」としても公知)および可溶性TNFレセプターII型(「sTNFR-II」または「40kD TNFインヒビター」としても公知)(集約的に「sTNFR」と称する)ならびにその成熟形態(例えば、フラグメント、機能的誘導体、および改変体)のアミノ酸配列および核酸配列を教示する。欧州特許第393438号および同第422339号はまた、インヒビターのコードの原因である遺伝子を単離するための方法、適切なベクターおよび細胞型でこの遺伝子をクローニングするための方法、およびこの遺伝子を発現させてインヒビターを産生するための方法を開示する。さらに、sTNFR-IおよびsTNFR-IIの多原子価形態(すなわち、1つ以上の活性部部を含む分子)もまた開示された。1つの実施形態において、多原子価形態は、少なくとも1つのTNFインヒビターおよび別の部分を、任意の臨床的に受容可能なリンカー(例えば、ポリエチレングリコール)と化学的にカップリングすることにより(PCT公開WO92/16221およびWO95/34326)、ペプチドリンカーにより(Neveら、1996、Cytokine、8:365-70)、ビオチンへの化学的カップリングおよび次いでアビジンへの結合(PCT公開WO91/03553)により、そして最後に、キメラ抗体分を組み合わせることにより(米国特許第5,116,964号;PCT公開WO89/09622およびWO91/16437

;ならびに欧州特許第315062号)構築され得る。

【0248】

抗TNF抗体としては、以下が挙げられる: MAK 195F Fab抗体 (Hollerら、(1993)、1st International Symposium on Cytokines in Bone Marrow Transplantation 147)、CDP 571抗-TNFモノクローナル抗体 (Rankinら、(1995)、British Journal of Rheumatology、34:334-342)、BAY X 1351マウス抗腫瘍壊死因子モノクローナル抗体 (Kieftら、(1995)、7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 9); CenTNF cA2 (REMICADE)抗TNFモノクローナル抗体 (Elliottら、1994、Lancet、344:1125-1127; Elliottら、1994、Lancet、344:1105-1110)。

【0249】

IL-17レセプター様ポリペプチドは、処置される徴候に対して適切である1つ以上のサイトカイン、増殖因子、抗生物質、抗炎症剤および/または化学療法剤と組み合わせて、(同時にまたは連続的に)使用され得ることが理解される。

【0250】

特定の実施形態において、本発明は、分泌または可溶性のヒトfas抗原またはその組換えバージョン (PCT公開WO96/20206; Mountzら、1995、J. Immunology、155:4829-4837;および欧州特許第510691号)と組合わせた(前処置、処置後、または同時処置)、IL-17レセプター様ポリペプチドのアゴニストまたはアンタゴニスト、および/またはIL-17レセプター様ポリペプチド自体の使用に関する。PCT公開WO96/20206は、分泌ヒトfas抗原(ネイティブおよび組換え、Ig融合タンパク質を含む)、可溶性組換えヒトfas抗原のコードの原因であ

る遺伝子を単離するための方法、適切なベクターおよび細胞型でこの遺伝子をクローン化するための方法、およびこの遺伝子を発現させてインヒビターを産生するための方法を開示する。欧州特許第510691号は、ヒトfas抗原をコードするDNAを開示し、可溶性fas抗原、上記のDNAを発現するためのベクター、およびこのベクターでトランスフェクトされた形質転換体を含む。非経口的に投与される場合、分泌または可溶性のfas抗原融合タンパク質の用量は、それぞれ一般的に、約1 $\mu$ g/kg~約100 $\mu$ g/kgである。

#### 【0251】

本明細書中に列挙される疾患および障害の処置は、疼痛および炎症の制御のための第1の系統の薬物の使用を包含し得る。これらの薬物は、非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)として分類される。二次的な処置は、コルチコステロイド(遅い作用性の抗リウマチ薬(SAARD)、または疾患改善(DM)薬を含む。以下の化合物に関する情報は、The Merck Manual of Diagnosis and Therapy(第16版、Merck, Sharp & Dohme Research Laboratories, Merck & Co., Rahway, NJ(1992)およびPharmaprojects(PJB Publications Ltd)に見出され得る。

#### 【0252】

特定の実施形態において、本発明は、本明細書中に列挙される疾患および障害(リウマチ性疾患のような急性および慢性の炎症および移植片対宿主病を含む)の処置のためのIL-17レセプター様ポリペプチドのアゴニストまたはアンタゴニスト、および/またはIL-17レセプター様ポリペプチド自体の使用に関する。NSAIDは、少なくとも部分的に、プロスタグランジン合成の阻害に対して、その抗炎症性作用を担う(GoodmanおよびGilman、「The Pharmacological Basis of Therapeutics」、MacMillan、第7版(1985))。NSAIDは、以下の少なくとも9つのグループに特徴付けられ得る：(1)サリチル酸誘導体、(2)プロピオン酸誘導体、(3)酢酸誘導体、(4)フェナム酸誘導体、(5)カル

ボン酸誘導体、(6)酪酸誘導体、(7)オキシカム類、(8)ピラゾール類、および(9)ピラゾロン類。

【0253】

別の特定の実施形態において、本発明は、1つ以上のサリチル酸誘導体、そのプロドラッグエステル、または薬学的に受容可能な塩のいずれかと組合わせた(前処置、処置後、または同時処置)、IL-17レセプター様ポリペプチドのアゴニストまたはアンタゴニスト、および/またはIL-17レセプター様ポリペプチド自体の使用に関する。このようなサリチル酸誘導体、そのプロドラッグエステル、および薬学的に受容可能な塩は、以下を含む：アセトアミノサロール(acetaminosalol)、アロキシプリン(aloxiprin)、アスピリン、ベノリレート(benorylate)、プロモサリゲニン、アセチルサリチル酸カルシウム、コリンマグネシウムトリサリチレート、サリチル酸マグネシウム、コリンサリチレート、ジフルシナル(diffusinal)、エテルサレート(etersalate)、フェンドサル(fendosal)、ゲンチシン酸、サリチル酸グリコール、イミダゾールサリチレート、リシンアセチルサリチレート、メサラミン、モルホリンサリチレート、1-ナフチルサリチレート、オルサラジン、パーサルミド(parsalimide)、アセチルサリチル酸フェニル、サリチル酸フェニル、サルアセタミド(salacetamide)、サリチルアミド O-酢酸、サルサレート、サリチル酸ナトリウムおよびスルファサラジン。同様の鎮痛特性および抗炎症特性を有する構造的に関連したサリチル酸誘導体はまた、このグループに含まれることが意図される。

【0254】

さらなる特定の実施形態において、本発明は、1つ以上のプロピオン酸誘導体、プロドラッグエステル、またはその薬学的に受容可能な塩のいずれかと組み合わせた(処置前、処置後、または処置と同時)、IL-17レセプター様ポリペプチドのアゴニストまたはアンタゴニスト、および/またはIL-17レセプター様ポリペプチド自体の使用に関する。プロピオン酸誘導体、プロドラッグエステル、およびその薬学的に受容可能な塩は、以下を含む：アルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、ブクロクス酸、カルプロフェン、デキシンドプロフェン(

dexindoprofen)、フェノプロフェン、フルノキサプロフェン、フルプロフェン、フルルビプロフェン、フルクロプロフェン、イブプロフェン、イブプロフェンアルミニウム、イブプロキサム、インドプロフェン、イソプロフェン、ケトプロフェン、ロキソプロフェン(loxoprofen)、ミロプロフェン、ナプロキセン、ナプロキセンナトリウム、オキサプロジン、ピケトプロフェン、ピメプロフェン、ピルプロフェン、プラノプロフェン、プロチジン酸、ピリドキシプロフェン(pyridoxiprofen)、スプロフェン、チアプロフェン酸およびチオキサプロフェン。類似した鎮痛性特性および抗炎症性特性を有する構造的に関連したプロピオン酸誘導体はまた、この群に含まれることが意図される。

#### 【0255】

なお別の特定の実施形態において、本発明は、1つ以上の酢酸誘導体、プロドラッグエステル、またはその薬学的に受容可能な塩のいずれかと組み合わせた(処置前、処置後、または処置と同時)、IL-17レセプター様ポリペプチドのアゴニストまたはアンタゴニスト、および/またはIL-17レセプター様ポリペプチド自体の使用に関する。酢酸誘導体、プロドラッグエステル、およびその薬学的に受容可能な塩は、以下を含む: アセメタシン、アルクロフェナック、アンフェナク、ブフェキサマック、シンメタシン、クロピラク、デルメタシン(delmetacin)、ジクロフェナクカリウム、ジクロフェナクナトリウム、エトドラク、フェルビナク、フェンクロフェナク、フェンクロラク、フェンクロジン酸、フェンチアザク、フロフェナク、グルカメタシン、イブフェナック、インドメタシン、イソフェゾラク、イソキセパック、ロナゾラク、メチアジン酸(metiazinic acid)、オキサメタシン、オキシピナック(oxipinac)、ピメタシン、プログルメタシン、スリンダク、タルメタシン、チアラミド、チオピナク、トルメチン、トルメチンナトリウム、ジドメタシンおよびゾメピラク。類似した鎮痛性特性および抗炎症性特性を有する構造的に関連した酢酸誘導体はまた、この群に含まれることが意図される。

#### 【0256】

別の特定の実施形態において、本発明は、IL-17レセプター様ポリペプチ

ドのアゴニストもしくはアンタゴニスト、および/またはIL-17レセプター様ポリペプチド自体の、任意の1つ以上のフェナム酸 (fenamic acid) 誘導体、プロドラッグエステルまたはそれらの薬学的に受容可能な塩と組み合わせた(前処置、後処置または同時処置) 使用に関する。このフェナム酸誘導体、プロドラッグエステルおよびその薬学的に上可能な塩は、以下を含む: エンフェナム酸、エトフェナメート、フルフェナム酸、イソニキシン、メクロフェナム酸、イソニキシン、メクロフェナム酸、メクロフェナム酸ナトリウム、メドフェナム酸、メフェナム酸、ニフルム酸、タルニフルマート、テロフェナマート、トルフェナム酸、およびウフェナマート。類似の鎮痛特性および抗炎症特性を有する構造的に関連したフェナム酸誘導体もまた、この群に含まれることが意図される。

#### 【0257】

さらなる特定の実施形態において、本発明は、IL-17レセプター様ポリペプチドのアゴニストもしくはアンタゴニスト、および/またはIL-17レセプター様ポリペプチド自体の、任意の1つ以上のカルボン酸誘導体、プロドラッグエステルまたはそれらの薬学的に受容可能な塩と組み合わせた(前処置、後処置または同時処置) 使用に関する。使用され得るカルボン酸誘導体、プロドラッグエステルおよびそれらの薬学的に受容可能な塩は以下を含む: クリダナク、ジフルニサル、フルフェニサル、イノリジン (inoridine)、ケトロラク、およびチノリジン。類似の鎮痛特性および抗炎症特性を有する構造的に関連したカルボン酸誘導体もまた、この群に含まれることが意図される。

#### 【0258】

さらに別の特定の実施形態において、本発明は、IL-17レセプター様ポリペプチドのアゴニストもしくはアンタゴニスト、および/またはIL-17レセプター様ポリペプチド自体の、任意の1つ以上の酪酸誘導体、プロドラッグエステルまたはそれらの薬学的に受容可能な塩と組み合わせた(前処置、後処置または同時処置) 使用に関する。酪酸誘導体、プロドラッグエステルおよびそれらの薬学的に受容可能な塩は以下を含む: ブマジゾン、ブチブフェン、フェンブフェンおよびキセンブシン。類似の鎮痛特性および抗炎症特性を有する構造的に関連

した酪酸誘導体もまた、この群に包含されることが意図される。

【0259】

別の特定の実施形態において、本発明は、IL-17レセプター様ポリペプチドのアゴニストもしくはアンタゴニスト、および/またはIL-17レセプター様ポリペプチド自体の、任意の1つ以上のオキシカム(oxycam)、プロドラッグエステルまたはそれらの薬学的に受容可能な塩と組み合わせた(前処置、後処置または同時処置)使用に関する。オキシカム、プロドラッグエステルおよびそれらの薬学的に受容可能な塩は以下を含む:ドロキシカム、エノリカム、イソキシカム、ピロキシカム、スドキシカム、テノキシカムおよび4-ヒドロキシル-1,2-ベンゾチアジン-1,1-ジオキシド-4-(N-フェニル)-カルボキサミド。類似の鎮痛特性および抗炎症特性を有する構造的に関連したオキシカムもまた、この群に包含されることが意図される。

【0260】

さらに別の特定の実施形態において、本発明は、IL-17レセプター様ポリペプチドのアゴニストもしくはアンタゴニスト、および/またはIL-17レセプター様ポリペプチド自体の、任意の1つ以上のピラゾール、プロドラッグエステルまたはそれらの薬学的に受容可能な塩と組み合わせた(前処置、後処置または同時処置)使用に関する。使用され得るピラゾール、プロドラッグエステルおよびそれらの薬学的に受容可能な塩は以下を含む:ジフェナミゾールおよびエピリゾール。類似の鎮痛特性および抗炎症特性を有する構造的に関連したピラゾールもまた、この群に包含されることが意図される。

【0261】

さらなる特定の実施形態において、本発明は、IL-17レセプター様ポリペプチドのアゴニストもしくはアンタゴニスト、および/またはIL-17レセプター様ポリペプチド自体の、任意の1つ以上のピラゾロン、プロドラッグエステルまたはそれらの薬学的に受容可能な塩と組み合わせた(前処置、後処置または同時処置)使用に関する。使用され得るピラゾロン、プロドラッグエステルおよびそれらの薬学的に受容可能な塩は以下を含む:アパゾン、アザプロパゾン、ベンズピペリロン、フェプラゾン、モフェブタゾン、モラゾン、オキシフェンブタ

ゾン、フェニルブタゾン、ピペブゾン、プロピルフェナゾン、ラミフェナゾン、スキシブゾン、およびチアゾリノブタゾン。類似の鎮痛特性および抗炎症特性を有する構造的に関連したピラゾロンもまた、この群に包含されることが意図される。

#### 【0262】

別の特定の実施形態において、本発明は、IL-17レセプター様ポリペプチドのアゴニストもしくはアンタゴニスト、および/またはIL-17レセプター様ポリペプチド自体の、以下の任意の1つ以上の以下のNSAIDと組み合わせた(前処置、後処置または同時処置)使用に関する： - アセトアミドカプロン酸、S-アデノシルメチオニン、3-アミノ-4-ヒドロキシ酪酸、アミキセトリン、アニトラザフェン、アントラフェニン、ベンダザック、ベンダザックリシネート、ベンジダミン、ベプロジン、プロペラモール、ブコローム、ブフェゾラク、シプロカゾン、クロキシマート、ダジダミン、デボキサメト、デトミジン、ジフェンピラミド(difenpiramide)、ジフェンピラミド(difenpyramide)、ジフィサラミン、ジタゾール、エモルファゾン、ファネチゾールメシラート、フェンフルミゾール、フロクタフェニン、フルミゾール、フルニキシム、フルプロカゾン、フォピルトリン、フォスフォサル、グアイメサル、グアイアゾレン、イソニキシム(isonixirn)、レフェタミンHCl、レフルノミド、ロフェミゾール、ロチファゾール、リシクロニキシナート、メセクラゾン、ナブメトン、ニクチンドール、ニメスリド、オルゴテイン、オルパノキシム、オキサセプロルム、オキサパドール、パラニリン、ペリソキサール、ペリソキサールクエン酸塩、ピフォキシム、ピプロキセン、ピラゾラク、ピルフェニドン、プロカゾン、プロキサゾール、チエラビンB,チフラミゾール、チメガジン、トレクチン、トルパドール、トリプトアミド、ならびに会社コード番号で称されるNSAID(例えば、480156S、AA861、AD1590、AFP802、AFP860、AI77B、AP504、AU8001、BPPC、BW540C、CHINOIN127、CN100、EB382、EL508、F1044、FK-506、GV3658、ITF182、KCNTEI6090、KME4、LA2851、MR714、MR897、MY30

9、ONO3144、PR823、PV102、PV108、R830、RS2131、SCR152、SH440、SIR133、SPAS510、SQ27239、ST281、SY6001、TA60、TAI-901(4-ベンゾイル-1-インダンカルボン酸)、TVX2706、U60257、UR2301、およびWY41770。NSAIDと類似の鎮痛特性および抗炎症特性を有する構造的に関連したNSAIDもまた、この群に包含されることが意図される。

### 【0263】

さらに別の特定の実施形態において、本発明は、IL-17レセプター様ポリペプチドのアゴニストもしくはアンタゴニスト、および/またはIL-17レセプター様ポリペプチド自体の、本明細書中に記載される疾患および障害(リウマチ病、対宿主性移植片病および多発性硬化症のような急性および慢性炎症を含む)の処置のための任意の1つ以上のコルチコステロイド、プロドラッグエステルまたはそれらの薬学的に受容可能な塩と組み合わせた(前処置、後処置または同時処置)使用に関する。コルチコステロイド、プロドラッグエステルおよびそれらの薬学的に受容可能な塩としては以下が挙げられる: ヒドロコルチゾンおよびヒドロコルチゾンから誘導される化合物、例えば、21-アセトキシプレゲメロン、アルクロメラゾン、アルゲストン、アムシノニド、ベクロメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ブデソニド、クロロプレドニゾン、クロベタゾール、プロピオン酸クロベタゾール、クロベタゾン、酪酸クロベタゾン、クロコルトロン、クロプレドノール、コルチコステロン、コルチゾン、コルチバゾル、デフラザコン(deflazacort)、デソニド、デソキシメラゾン、デキサメタゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルプレドナート、エノキサロン、フルアザコルト、フルクロロニド(fluclosonide)、フルメタゾン、フルメタゾンピバレート、フルシノロンアセトニド、フルニソリド、フルオシノニド、フルオロシノロンアセトニド、フルオコルチンブチル、フルオコルトロン、ヘキサノン酸フルオコルトロン、吉草酸ジフルオロコルトロン、フルオロメトロン、酢酸フルペロロン、酢酸フルプレドニデン、フルプレドニゾロン、フルランデノリド(flurandrenolide)、フォルモコルタール、ハルシノニド、ハロメタゾン、酢酸ハロプレドン、ヒドロコルタメート、ヒドロコルチゾン、酢酸

ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾン、コハク酸 21ナトリウムヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンテブテート、マジプレドン、メドリゾン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、モメタゾンフロエート、パラメタゾン、プレドニカルバート、プレドニゾロン、21-ジエドリアミノ酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、21-m-スルホ安息香酸プレドニゾロンナトリウム、21-ステアログリコレートプレドニゾロンナトリウム、テプト酸プレドニゾロン、21-トリメチル酢酸プレドニゾロン、プレドニゾン、プレドニバル、プレドニリデン、21-ジエチルアミノ酢酸プレドニリデン、チキソコルトール、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンベネトニド、およびトリアムシノロンヘキサセトニド。類似の鎮痛および抗炎症特性を有する、構造的に関連するコルチコステロイドもまた、この群に包含されることが意図される。

#### 【0264】

別の特定の実施形態において、本発明は、IL-17レセプター様ポリペプチドのアゴニストもしくはアンタゴニスト、および/またはIL-17レセプター様ポリペプチド自体の、本明細書中に記載される疾患および障害（リウマチ病、対宿主性移植片病および多発性硬化症のような急性および慢性炎症を含む）の処置のための任意の1つ以上の遅効性の抗リウマチ薬物（SAARD）または疾患改変性抗リウマチ薬物（DMARD）、プロドラッグエステルまたはそれらの薬学的に受容可能な塩と組み合わせた（前処置、後処置または同時処置）使用に関する。SAARDまたはDMARDS、プロドラッグエステルおよびそれらの薬学的に受容可能な塩は以下を含む：アロクプレイドナトリウム、オーラノフィン、金チオグルコース、金チオグリカニド、アザチオプリン、ブレキナルナトリウム、プシラミン、3-金チオ-2-プロパノール-1-スルホン酸カルシウム、クロラムブシル、クロロキン、クロブザリト、クプロキシリン、シクロホスファミド、シクロスポリン、ダプソン、15-デオキシスペルグアリン、ジアセレイン、グルコサミン、金塩（例えば、シクロキン金塩、金チオリンゴ酸ナトリウム、金チオ硫酸ナトリウム）、ヒドロキシクロロキン、硫酸ヒドロキシクロロキン

、ヒドロキシ尿素、ケブゾン、レバミゾール、ロベンザリト、メリチン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、ミゾリビン、ミコフェノール酸モフェチル、ミロラール、ナイトロジェンマスタード、D-ペニシラミン、ピリジノールイミダゾール(例えば、SKNF86002およびSB203580)、ラパマイシン、チオール類、チモポイエチン、およびビンクリスチン。類似の鎮痛および抗炎症特性を有する、構造的に関連するSAARDまたはDMARDもまた、この群に包含されることが意図される。

#### 【0265】

別の特定の実施形態において、本発明は、IL-17レセプター様ポリペプチドのアゴニストもしくはアンタゴニスト、および/またはIL-17レセプター様ポリペプチド自体の、本明細書中に記載される疾患および障害(急性および慢性炎症を含む)の処置のための任意の1つ以上のCOX2インヒビター、プロドラッグエステルまたはそれらの薬学的に受容可能な塩と組み合わせた(前処置、後処置または同時処置)使用に関する。COX2インヒビター、プロドラッグエステルおよびそれらの薬学的に受容可能なそれらの塩には、例えば、セレコキシブが挙げられる。類似の鎮痛および抗炎症特性を有する、構造的に関連するCOX2インヒビターもまた、この群に包含されることが意図される。

#### 【0266】

さらに別の実施形態において、本発明は、IL-17レセプター様ポリペプチドのアゴニストもしくはアンタゴニスト、および/またはIL-17レセプター様ポリペプチド自体の、本明細書中に記載される疾患および障害(急性および慢性炎症を含む)の処置のための任意の1つ以上の抗菌剤、プロドラッグエステルまたはそれらの薬学的に受容可能な塩と組み合わせた(前処置、後処置または同時処置)使用に関する。抗菌剤としては、以下が挙げられる: 広範なクラスのペニシリン、セファロスポリンおよび他のβ-ラクタム、アミノ配糖体、アゾール、キノロン類、マクロライド、リファマイシン、テトラサイクリン、スルホンアミド、リンコサミド(lincosamide)およびポリミキシンが挙げられる。ペニシリンとしては、以下が挙げられるがこれらに限定されない: ペニシリンG、ペニシリンV、メチシリン、ナフシリン、オキサシリン、クロキサシリン

、ジクロキサシリン、フロキサシリン、アンピシリン、アンピシリン/スルバクタム、アモキシシリン、アモキシシリン/クラブラネート、ヘタシリン、シクラシリン(cyclacillin)、バカンピシリン、カルベニシリン、カルベニシリンインダニル(carbenicillin indanyl)、チカルシリン、チカルシリン/クラブラネート、アズロシリン、メズロシリン、ピペラシリン(peperacillin)、およびメシリナム。セファロスポリンおよび他のβ-ラクタムとしては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：セファロチン、セファピリン、セファレキシン、セフラジン、セファゾリン、セファドロキシル、セファクロル、セファマンドール、セフォテタン、セフォキシチン、セルロキシム(ceruroxime)、セフォニシド、セフォラジン(ceforadine)、セフィキシム、セフォタキシム、モキサラクタム、セフチゾキシム、セトリアキソン(cetriaxone)、セフォペラゾン(cephoperazone)、セフトジジム、イミペネムおよびアズトレオナム。アミノ配糖体としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：ストレプトマイシン、ゲンタマイシン、トブラマイシン、アミカシン、ネチルマイシン、カナマイシンおよびネオマイシン。アゾールとしては、フルコナゾールが挙げられるがこれに限定されない。キノロン類としては、ナリジクス酸、ノルフロキサシン、エノキサシン、シプロフロキサシン、オフロキサシン、スパルフロキサシンおよびテマフロキサシンが挙げられるがこれらに限定されない。マクロライドとしては、エリスロマイシン(erythromycin)、スピラマイシンおよびアジスロマイシンが挙げられるがこれらに限定されない。リファマイシンとしては、リファンピンが挙げられるがこれに限定されない。テトラサイクリンとしては、スピサイクリン(spicycline)、クロルテトラサイクリン、クロモサイクリン、デメクロサイクリン、デオキシサイクリン(deoxycycline)、グアメサイクリン(guamecycline)、リメサイクリン、メクロサイクリン、メタサイクリン、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリン、ペニメピサイクリン、ピパサイクリン、ロリテトラサイクリン、サンサイクリン、セノサイクリン(senocyclin)およびテトラサイクリンが挙げられるがこれらに限定されない。スルホンアミドとしては、スルファニルアミド、

スルファメトキサゾール、スルファセタミド、スルファジアジン、スルフィソキサゾールおよびコトリモキサゾール(トリメトプリム/スルファメトキサゾール)が挙げられるがこれらに限定されない。リンコサミドとしては、クリンダマイシンおよびリンコマイシンが挙げられるがこれらに限定されない。ポリミキシン(ポリペプチド)としては、ポリミキシンBおよびコリスチンが挙げられるがこれらに限定されない。

#### 【0267】

(IL-17レセプター様組成物および投与)

治療組成物は、本発明の範囲内である。このようなIL-17レセプター様薬学的組成物は、治療的有効量のIL-17レセプター様ポリペプチドまたはIL-17レセプター様核酸分子を、投与の様式との適合性について選択された薬学的または生理学的に受容可能な処方剤との混合物の形態で含み得る。他の薬学的組成物は、治療的有効量の1つ以上のIL-17レセプター様選択結合剤を、投与の様式との適合性について選択された薬学的または生理学的に受容可能な処方剤との混合物の形態で含み得る。

#### 【0268】

受容可能な処方物材料は、好ましくは、用いられる投薬量および濃度でレシピエントに対して非毒性である。

#### 【0269】

薬学的組成物は、例えば、pH、浸透圧、粘度、清澄性、色、等張性、におい、無菌性、安定性、解離または放出の速度、吸着、または組成物の浸透を改変、維持または保存するための処方物材料を含み得る。適切な処方物材料としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：アミノ酸(例えば、グリシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニン、またはリジン)、抗菌剤、抗酸化剤(例えば、アスコルビン酸、亜硫酸ナトリウム、または亜硫酸水素ナトリウム(sodium hydrogen-sulfite))、緩衝液(例えば、ホウ酸塩、炭酸水素塩、Tris-HCl、クエン酸塩、リン酸塩、または他の有機酸)、バルキング剤(例えば、マンニトールまたはグリシン)、キレート化剤(エチレンジアミン四酢酸(EDTA))、複合体化剤(例えば、カフェイン、ポリビ

ニルピロリドン、 $\beta$ -シクロデキストリン、またはヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリン)、フィラー、単糖類、二糖類、および他の炭水化物(例えば、グルコース、マンノースまたはデキストリン)、タンパク質(例えば、血清アルブミン、ゼラチン、または免疫グロブリン)、着色剤、味付け剤および希釈剤、乳化剤、親水性ポリマー(例えば、ポリビニルピロリドン)、低分子量ポリペプチド、塩形成対イオン(例えば、ナトリウム)、保存剤(例えば、塩化ベンザルコニウム、安息香酸、サリチル酸、チメロサル、フェネチルアルコール、メチルパラベン、プロピルパラベン、クロルヘキシジン、ソルビン酸、または過酸化水素)、溶媒(例えば、グリセリン、プロピレングリコール、またはポリエチレングリコール)、糖アルコール(例えば、マンニトールまたはソルビトール)、懸濁剤、表面活性剤または湿潤剤(例えば、プルオニック(pluronic); PEG; ソルビタンエステル; ポリソルビテート(例えば、polysorbate 20またはpolysorbate 80); トリトン; トロメタミン; レシチン; コレステロールまたはチロキサポール(tyloxapal))、安定性増強剤(例えば、スクロースまたはソルビトール)、張度増強剤(例えば、ハロゲン化アルカリ金属(好ましくは塩化ナトリウムまたは塩化カリウム)、またはマンニトール、ソルビトール)、送達ビヒクル、希釈剤、賦形剤および/または薬学的なアジュバント。Remington's Pharmaceutical Sciences(第18版, A. R. Gennaro, 編, Mack Publishing Company 1990を参照のこと。

#### 【0270】

最適な薬学的組成物は、当業者によって、例えば、意図される投与経路、送達形式、および所望の投薬量に依存して決定される。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 前出を参照のこと。このような組成物は、IL-17レセプター様分子の、物理的な状態、安定性、インビボ放出の速度、およびインビボクリアランスの速度に影響し得る。

#### 【0271】

薬学的組成物における主要なビヒクルまたはキャリアは、本来水性または非水性のいずれかであり得る。例えば、注入のための適切なビヒクルまたはキャリア

は、水、生理学的な生理食塩水溶液、または人工脳脊髄液であり、おそらく非経口投与のための組成物において一般的なタンパク質の材料で補充されている。中性の緩衝化生理食塩水または血清アルブミンと混合された生理食塩水は、さらなる例示的なビヒクルである。他の例示的な薬学的組成物は、約pH7.0 - 8.5のTris緩衝液または約pH4.0 - 5.5の酢酸塩緩衝液を含み、これはさらに、ソルビトールまたは適切な置換物を含み得る。本発明の1つの実施形態において、IL-17レセプター様ポリペプチド組成物は、所望の程度の純度を有する選択された組成物を、任意の処方薬剤(Remington's Pharmaceutical Sciences, 前出)と混合することによって、凍結乾燥ケーキまたは水溶液の形態で、保存のために調製され得る。さらに、IL-17レセプター様ポリペプチド産物は、スクロースのような適切な賦形剤を使用して凍結乾燥物として処方され得る。

#### 【0272】

このIL-17レセプター様薬学的組成物は、非経口送達のために選択され得る。あるいは、これらの組成物は、吸入または消化管を介する送達(例えば、経口的に)のために、選択され得る。このような薬学的に受容可能な組成物の調製は、当該分野の技術内にある。

#### 【0273】

処方成分が、投与の部位に受容可能な濃度で存在する。例えば、緩衝液は、生理学的pHまたは多少より低いpH(典型的に、約5~約8のpH範囲内)にこの組成物を維持するために使用される。

#### 【0274】

非経口投与が意図される場合、本発明における使用のための治療組成物は、薬学的に受容可能なビヒクルに所望のIL-17レセプター様分子を含む発熱物質を含まない非経口的に受容可能な水溶液の形態であり得る。非経口注入のために特に適切なビヒクルは、滅菌蒸留水であり、ここで、IL-17レセプター様分子が、滅菌で、等張溶液として処方され、適切に保存される。なお別の調製は、所望の分子と、薬剤(例えば、注入可能なマイクロスフィア、生体侵食(bio-erodible)粒子、ポリマー化合物(ポリ乳酸またはポリグリコール酸))

、ビーズまたはリポソーム)との処方物に関係し、これは、次いで蓄積注射を介して送達され得る産物の制御されたまたは持続された放出を提供する。ヒアルロン酸がまた、使用され得、そしてこれは、循環において、維持された持続時間を促進する効果を有し得る。所望の分子の導入のための他の適切な手段は、移植可能な薬物送達デバイスを含む。

#### 【0275】

有効投与形態(例えば、(1)徐放(slow-release)処方物、(2)吸入ミスト(inhalant mist)または(3)経口活性な処方物)もまた、想定される。IL-17レセプター様分子の薬学的組成物は、一般に、非経口投与のために処方され得る。このような非経口投与される治療的組成物は代表的に、薬学的に受容可能なビヒクル中に所望のIL-17レセプター様分子を含む、発熱物質を含まない、非経口的に受容可能な水溶液の形態である。IL-17レセプター様分子の薬学的組成物はまた、ポリマー性化合物(例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸など)の粒状調製物またはリポソームへのIL-17レセプターの導入を含み得る。ヒアルロン酸もまた用いられ得、そしてこれは、循環中の持続期間を助長する効果を有し得る。

#### 【0276】

一実施形態において、薬学的組成物は、吸入のために処方され得る。例えば、IL-17レセプター様ポリペプチドは、吸入のための乾燥粉末として処方され得る。IL-17レセプター様ポリペプチドまたはIL-17レセプター様核酸分子の吸入溶液はまた、エアゾール送達のための液化したプロペラントを用いて処方され得る。なお別の実施形態では、溶液が噴霧化され得る。肺投与はさらに、PCT出願第PCT/US94/001875号に記載される。PCT出願第PCT/US94/001875号は、化学的に改変されたタンパク質の肺性送達を記載する。

#### 【0277】

特定の処方物が経口投与され得ることもまた意図される。本発明の1つの実施形態では、この様式で投与されるIL-17レセプター様ポリペプチドは、固体投薬形態の混合物(例えば、錠剤およびカプセル剤)において習慣的に用いられ

るキャリアを伴ってまたは伴わずに処方され得る。例えば、カプセル剤は、胃腸管にある時点で（このとき、バイオアベイラビリティが最大にされ、そして全身以前（pre-systemic）の分解が最少にされる）処方物の活性な部分を放出するために設計され得る。さらなる薬剤は、IL-17レセプター様分子の吸収を促進するために含まれ得る。希釈剤、矯味矯臭剤、低融点ろう、植物油、滑沢剤、懸濁剤、錠剤崩壊剤および結合剤もまた用いられ得る。

#### 【0278】

別の薬学的組成物は、錠剤の製造に適切である非毒性賦形剤を伴う混合物中で有効量のIL-17レセプター様ポリペプチドを含み得る。滅菌水または他の適切なビヒクル中に錠剤を溶解することによって、溶液は、単位用量形態で調製され得る。適切な賦形剤としては、不活性希釈剤（例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウムもしくは炭酸水素ナトリウム、ラクトースまたはリン酸カルシウム）；または結合剤（例えば、デンプン、ゼラチンまたはアカシア）；または滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸または滑石）が挙げられるがこれらに限定されない。

#### 【0279】

さらなるIL-17レセプター様薬学的組成物は、持続送達処方物または制御送達処方物においてIL-17レセプター様ポリペプチドを含む処方物を含めて、当業者には明らかである。種々の他の持続送達手段または制御送達手段を処方するための技術（例えば、リポソームキャリア、生体侵食性微粒子または多孔質ビーズおよび蓄積注射）もまた、当業者に公知である。例えば、薬学的組成物の送達のための制御放出多孔性ポリマー性微粒子を記載する、PCT出願第PCT/US93/00829号を参照のこと。さらなる持続性放出調製のための例としては、成形品（例えば、フィルムまたはマイクロスフェア）の形態の半透性ポリマーマトリックスが挙げられる。持続放出マトリックスとしては、ポリエステル、ヒドロゲル、ポリラクチド（米国特許第3,773,919号、EP 58,481）、L-グルタミン酸と -エチル-L-グルタメートとのコポリマー（Sidmanら, Biopolymers, 22:547-556, 1983）、ポリ(2-ヒドロキシエチル-メタクリレート)（Langerら, J. Bi

omed. Mater. Res., 15:167-277, 1981およびLanger, Chem. Tech., 12:98-105, 1982)、エチレンビニル酢酸(Langerら, 前出)またはポリ-D(-)-3-ヒドロキシ酪酸(EP 133, 988)が挙げられる。持続放出組成物はまた、リポソームを含み得る。リポソームは、当該分野で公知のいくつかの方法のいずれかによって調製され得る(例えば、Eppsteinら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82:3688-3692, 1985; EP 36, 676; EP 88, 046; EP 143, 949)。

#### 【0280】

インビボの投与のために使用されるIL-17レセプター様薬学的組成物は、代表的には、滅菌されていなければならない。これは、滅菌濾過膜を通した濾過により達成される。この組成物が凍結乾燥されている場合、これらの方法を用いた滅菌は、凍結乾燥および再構成の前または後のいずれかに行われ得る。非経口投与のための組成物は、凍結乾燥された形態でまたは溶液で保存される。さらに、非経口組成物は、一般に、滅菌アクセスポートを有する容器(例えば、皮下注射針により突き刺し可能なストッパーを有する静脈注射溶液バッグまたはバイアル)に入れられる。

#### 【0281】

一旦、薬学的組成物が処方されると、それは、滅菌バイアル中に溶液、懸濁液、ゲル、エマルジョン、固体、または脱水和粉末または凍結乾燥粉末として保存され得る。このような処方物は、すぐに使用できる形態または投与の前に再構成を必要とする形態(凍結乾燥された形態)のいずれかで保存され得る。

#### 【0282】

特定の実施形態において、本発明は、単一用量投与単位を生成するためのキットに関する。このキットは、各々、乾燥タンパク質を有する第一の容器および水性処方物を有する第二の容器の両方を含み得る。また、本発明の範囲内には、単一および多チャンバーの予め充填されたシリンジ(例えば、液体シリンジおよび分散シリンジ(lyosyringe))を含むキットが含まれる。

#### 【0283】

治療的に使用されるIL-17レセプター様薬学的組成物の有効量は、例えば、治療の内容および目的に依存する。当業者は、処置のための適切な投薬レベルが、従って、送達される分子、IL-17レセプター様分子が使用されている指標、投与の経路、および患者のサイズ（体重、体表面、または器官の大きさ）および状態（年齢および一般的な健康）に、部分的に依存して変化することを理解する。従って、臨床家は、最適な治療効果を得るために、投薬量を力価決定し（*titer*）、投与経路を改変し得る。代表的な投薬量は、上記の因子に依存して、約 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $100 \text{mg}/\text{kg}$ 以上までの範囲であり得る。他の実施形態において、投薬量は、 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $100 \text{mg}/\text{kg}$ まで；または $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $100 \text{mg}/\text{kg}$ まで；または $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $100 \text{mg}/\text{kg}$ までの範囲であり得る。

#### 【0284】

投薬の頻度は、使用される処方物中でのIL-17レセプター様分子の薬物動態学のパラメーターに依存する。典型的に、臨床家は、所望の効果を達成する投薬量に達するまで組成物を投与する。従って、組成物は、単一用量として、経時的に2以上の用量（これは、同量の所望の分子を含んでも、含まなくてもよい）として、あるいは移植デバイスまたはカテーテルを介する連続的な注入として、投与され得る。適切な投薬量のさらなる改良は、当業者によって慣用的になされ、そしてそれらによって慣用的に実施される課題の範囲内である。適切な投薬量は、適切な用量-応答データの使用を介して確認され得る。

#### 【0285】

薬学的組成物の投与の経路は、例えば、以下のような公知の方法と一致する：経口、吸入；静脈内、腹腔内、脳内（実質内の）、脳室内、筋肉内、眼内、動脈内、門脈内、または病巣内の経路；徐放性系；または移植デバイスによる注射または注入。所望される場合、これらの組成物は、連続的な注射によるか、ポーラス注射によるか、または注入によるか、または移植デバイスによって投与され得る。

#### 【0286】

あるいはまたはさらに、組成物は、膜、スポンジ、または他の適切な材料の疾

患領域への移植を介して局所的に投与され、それらの上で所望の分子が吸収されるかまたはカプセル化される。移植デバイスが使用される場合、このデバイスは、任意の適切な組織または器官にこのデバイスを介して直接的に移植されたデバイスにより直接的であり得、そして所望の分子の送達は、拡散、時限放出ポラスまたは連続的な投与、あるいはカテーテルの連続的な注入を介してであり得るか、またはカテーテルの連続的な注入を介してであり得る。

【0287】

IL-17レセプター様ポリペプチド（フラグメント、改変体、および誘導体を含む）は、単独で、他のポリペプチドおよび薬学的組成物と共にまたは組み合わせて使用され得ることが、さらに理解される。例えば、IL-17レセプター様ポリペプチドは、処置されるべき徴候に適切であるように、サイトカイン、増殖因子、抗生物質、抗炎症剤、および/または化学療法剤と組み合わせて使用され得る。

【0288】

いくつかの場合において、エキソビボ様式において、IL-17レセプター様薬学的組成物を使用することが所望され得る。このような例において、患者から除去された細胞、組織、および/または器官は、IL-17レセプター様薬学的組成物に曝露された後、これらの細胞、組織、および/または器官が引き続いて患者に移植して戻される。

【0289】

他の場合において、IL-17レセプター様ポリペプチドは、このポリペプチドを発現および分泌するために、本明細書中に記載される方法を使用して、遺伝的に操作し、特定の細胞を移植することによって送達され得る。このような細胞は、動物またはヒト細胞であり得、そして自己、異種、または外因性であり得る。必要に応じて、細胞は、不死化され得る。免疫学的応答の機会を減少するために、細胞は、周囲の組織の浸潤を回避するために、カプセル化され得る。カプセル化材料は、典型的に、生体適合性の半透過性ポリマー封入物または膜であり、これらは、タンパク質産物の放出を可能にするが、患者の免疫系によるかまたは周囲の組織からの他の有害な因子による細胞の破壊を防止する。

## 【0290】

本発明のさらなる実施形態は、治療ポリペプチドのインビトロ産生と、遺伝子治療または細胞治療による治療ポリペプチドの産生および送達との両方のための、細胞および方法（例えば、相同組換えおよび/または他の組換え産生方法）に関する。相同組換えおよび他の組換えの方法を使用して、通常は転写に対してサイレントなIL-17レセプター様遺伝子（すなわち、過少発現される遺伝子）を含む細胞を改変し得、これによって、治療有効量のIL-17レセプター様ポリペプチドを発現する細胞を産生し得る。

## 【0291】

IL-17レセプター様ポリペプチドが、相同組換えによってインビトロもしくはインビボでか、またはIL-17レセプター様ポリペプチドをコードするDNAを既に含む細胞に導入されたコントロールエレメントを利用する組換え産生方法を用いて、産生され得ることが、さらに想定される。例えば、相同組換えは、もともとは、遺伝子を標的化して転写活性な遺伝子における変異を誘導するか、または修正するために開発された技術である（Kucherlapati, *Prog. in Nucl. Acid Res. & Mol. Biol.* 36:301, 1989）。基本的な技術が、特定の変異を哺乳動物ゲノムの特定の領域に導入するため（Thomasら、*Cell* 44:419-428, 1986；ThomasおよびCapecchi、*Cell* 51:503-512, 1987；Doetschmanら、*Proc. Natl. Acad. Sci.* 85:8583-8587, 1988）、または欠失遺伝子における特定の変異を修正するため（Doetschmanら、*Nature* 330:576-578, 1987）の方法として、開発された。例示的な相同組換え技術は、米国特許第5,272,071号、EP9193051号、EP公開第505500号；PCT/US90/07642、ならびに国際公開番号WO 91/09955）に記載されている。

## 【0292】

相同組換えによって、ゲノムに挿入されるべきDNA配列は、このDNA配列に標的化DNAを結合することによって、目的の遺伝子の特定の領域に指向され

得る。この標的化DNAは、ゲノムDNAの領域に相補的（相同）であるヌクレオチド配列である。ゲノムの特定の領域に対して相補的な標的化DNAの小さな断片は、DNA複製プロセスの間に親鎖と接触される。これは、細胞に挿入されて、共有される相同領域を介して内因性DNAの他の断片とハイブリダイズし、そして従って、その内因性DNAの他の断片と組み換わる、DNAの一般的特性である。この相補鎖に、変異または異なる配列あるいはさらなるヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチドが結合される場合には、このオリゴヌクレオチドもまた、この組換えの結果としてその新たに合成された鎖に組み込まれる。ブルーリーディング機能の結果として、DNAのこの新たな配列がテンプレートとして働くことが可能である。従って、この移入されたDNAは、ゲノムに組み込まれる。

#### 【0293】

IL-17レセプター様ポリペプチドと相互作用し得るかまたはその発現を制御し得るDNAの領域（例えば、隣接配列）に、標的化DNAのこれらの断片を結合する。例えば、プロモーター/エンハンサーエレメント、サプレッサ、または外因性転写調節エレメントが、意図される宿主細胞のゲノムにおいて、所望のIL-17レセプター様ポリペプチドをコードするDNAの転写に影響を与えるに十分な近さおよび方向で、挿入される。制御エレメントは、この宿主細胞ゲノムに存在するDNAの一部を制御する。従って、所望のIL-17レセプター様ポリペプチドの発現は、IL-17レセプター様遺伝子自体をコードするDNAのトランスフェクションによってではなく、むしろ、IL-17レセプター様ポリペプチドの転写のための認識可能なシグナルを有する内因性遺伝子配列を提供するDNA調節セグメントと結合した標的化DNA（目的の内因性遺伝子と相同の領域を含む）の使用によって、達成され得る。

#### 【0294】

例示的な方法において、細胞における所望の標的遺伝子（すなわち、所望の内因性細胞遺伝子）の発現は、予め選択された部位における細胞ゲノムへの相同組換えを介して、少なくとも調節配列、エキソン、およびスプライドナー部位を含むDNAの導入によって、変更される。これらの構成成分は、これが、新たな

転写単位の産生を実際に生じるような様式で、染色体（ゲノム）DNAに導入される（ここで、このDNA構築物に存在する調節配列、エキソン、およびスプライドナー部位は、内因性遺伝子に作動可能に連結される）。染色体DNAへのこれらの構成成分の導入の結果として、所望の内因性遺伝子の発現が変化する。

【0295】

本明細書中で記載されるように、変化された遺伝子発現は、得られたままの細胞において通常にはサイレントな（発現されていない）遺伝子を活性化すること（または発現させること）、ならびに得られたままの細胞において生理学的に有意なレベルでは発現されない遺伝子の発現を増加させることを包含する。この実施形態はさらに、得られたままの細胞において生じる調節または誘導のパターンとは異なるように、調節または誘導のパターンを変化させる工程、およびその得られたままの細胞において発現される遺伝子の発現を減少（排除を含む）させる工程を包含する。

【0296】

細胞の内在性IL-17レセプター様遺伝子からのIL-17レセプター様ポリペプチドの産生を増加するかまたはこれを引き起こすために相同組換えが使用され得る1つの方法は、最初に、相同組換えを使用して、部位特異的組換え系由来の組換え配列（例えば、Cre/loxP、FLP/FRT）（Sauer, Current Opinion In Biotechnol, 5:521-527, 1994; Sauer, Methods In Enzymology, 225:890-900, 1993）を、その細胞の内在性ゲノムIL-17レセプター様ポリペプチドコード領域の上流（すなわち、5'側）に配置する工程を包含する。ゲノムIL-17レセプター様ポリペプチドコード領域のすぐ上流に配置されたこの部位に対して相同性の組換え部位を含むプラスミドは、適切なリコンビナーゼ酵素と共に、その改変された細胞株に導入される。このリコンビナーゼは、このプラスミドを、このプラスミドの組換え部位を介して、この細胞株のゲノムIL-17レセプター様ポリペプチドコード領域のすぐ上流に位置する組換え部位に組み込む（BaubonisおよびSauer, Nucleic Acids Res. 21, 1993:2025-2029; O'Gorma

nら, *Science* 251:1351-1355, 1991)。転写を増加させることが知られている任意の隣接配列(例えば、エンハンサー/プロモーター、イントロン、翻訳エンハンサー)は、このプラスミド中に適切に配置される場合、細胞の内在性IL-17レセプター様遺伝子からの新たなまたは増加したIL-17レセプター様ポリペプチド産生を生じる、新たなまたは改変された転写単位を作製するような様式で組み込む。

#### 【0297】

部位特異的組換え配列が細胞の内在性ゲノムIL-17レセプター様ポリペプチドコード領域のすぐ上流に配置された細胞株を使用するさらなる方法は、相同組換えを使用して細胞株のゲノムの他の位置に第2の組換え部位を導入することである。次いで、適切なりコンビナーゼ酵素が、この二組換え部位細胞株に導入され、組換え事象(欠失、反転、および転移)を生じ(*Sauer, Current Opinion In Biotechnology*, 前出, 1994; *Sauer, Methods In Enzymology*, 前出, 1993)、これは、その細胞の内在性IL-17レセプター様遺伝子からの新規なまたは増加したIL-17レセプター様ポリペプチド産生を生じる、新しいかまたは改変された転写単位を作製する。

#### 【0298】

細胞の内在性IL-17レセプター様遺伝子からのIL-17レセプター様ポリペプチドの発現を増加するため、または引き起こすためのさらなるアプローチは、細胞の内在性IL-17レセプター様遺伝子からの新たなまたは増加したIL-17レセプター様ポリペプチド産生を生じる様式で、遺伝子(単数または複数)(例えば、転写因子)の発現を増加するかまたは引き下ろす工程、および/または遺伝子(単数または複数)(例えば、転写リプレッサー)の発現を減少する工程を包含する。この方法は、天然に存在しないポリペプチド(例えば、転写因子ドメインに融合した部位特異的DNA結合ドメインを含むポリペプチド)を、その細胞の内在性IL-17レセプター様遺伝子からの新たなまたは増加したIL-17レセプター様ポリペプチドの産生が起こるように、細胞に導入する工程を包含する。

## 【0299】

本発明はさらに、標的遺伝子の発現を変化させる方法において有用なDNA構築物に関する。特定の実施形態において、例示的なDNA構築物は、以下を含む：(a) 1つ以上の標的化配列、(b) 調節配列、(c) エキソン、および(d) 不対スプライドナー部位。DNA構築物中の標的化配列は、細胞中の標的遺伝子へのエレメント(a)～(d)の組込みを指向し、その結果、これらのエレメント(b)～(d)が、その内在性標的遺伝子の配列に作動可能に連結される。別の実施形態において、DNA構築物は、以下を含む：(a) 1つ以上の標的化配列、(b) 調節配列、(c) エキソン、(d) スプライドナー部位、(e) イントロン、および(f) スプライスアクセプター部位。ここで、標的化配列は、エレメント(a)～(f)の組込みを指向し、その結果、(b)～(f)のエレメントが、その内在性遺伝子に作動可能に連結される。この標的化配列は、相同組換えが生じる細胞染色体DNAの予め選択された部位に対して相同性である。この構築物において、エキソンは、一般的に、調節配列の3'側であり、そしてスプライドナー部位は、このエキソンの3'側である。

## 【0300】

特定の遺伝子の配列(例えば、本明細書中で記載されるIL-17レセプター様ポリペプチドをコードする核酸配列)が公知である場合、遺伝子の選択された領域に対して相補的なDNAの部分は、合成され得るか、またはそうでなければ、例えば、目的の領域に結合している特定の認識部位におけるネイティブのDNAの適切な制限等によって得られ得る。この部分は、細胞に挿入された際に、標的配列として働き、そしてそのゲノム内の相同性領域にハイブリダイズする。このハイブリダイゼーションが、DNA複製の間に生じる場合、このDNAの部分、およびそれに結合した任意のさらなる配列は、Okazakiフラグメントとして作用し、そしてDNAの新たに合成された娘鎖に組み込まれる。従って、本発明は、IL-17レセプター様ポリペプチドをコードするヌクレオチドを含み、このヌクレオチドは、標的配列として使用され得る。

## 【0301】

IL-17レセプター様ポリペプチド細胞治療(例えば、IL-17レセプタ

一様ポリペプチドを産生する細胞の移植)もまた企図される。この実施形態は、生物学的に活性な形態のIL-17レセプター様ポリペプチドを合成および分泌し得る細胞を移植する工程を包含する。このようなIL-17レセプター様ポリペプチド産生細胞は、IL-17レセプター様ポリペプチドの天然産生物である細胞であり得るか、または組換え細胞であって、そのIL-17レセプター様ポリペプチドを産生する能力が、所望のIL-17レセプター様ポリペプチドをコードする遺伝子またはIL-17レセプター様ポリペプチドの発現を増大する遺伝子で形質転換することによって増大された、組換え細胞であり得る。このような改変は、遺伝子を送達し、その発現および分泌を促進するために適切なベクターによって達成され得る。IL-17レセプター様ポリペプチドを投与されている患者における潜在的な免疫学的反応を最少にするために、異種のポリペプチドの投与と共に生じる場合、IL-17レセプター様ポリペプチドを産生する天然の細胞が、ヒト起源であり、そしてヒトIL-17レセプター様ポリペプチドを産生することが好ましい。同様に、IL-17レセプター様ポリペプチドを産生する組換え細胞が、ヒトIL-17レセプター様ポリペプチドをコードする遺伝子を含む発現ベクターで形質転換されることが好ましい。

#### 【0302】

移植された細胞は、周辺組織の浸潤を回避するようにカプセル化され得る。ヒトまたは非ヒト動物細胞は、生体適合性の半透性ポリマー封入物または膜(これは、IL-17レセプター様ポリペプチドの放出を可能にするが、患者の免疫系または周辺組織からの他の有害な因子による細胞の崩壊を防止する)の形態で患者に移植され得る。あるいは、IL-17レセプター様ポリペプチドをエキソビボで産生するように形質転換された患者自身の細胞が、このようなカプセル化なしで、患者に直接移植され得る。

#### 【0303】

生きた細胞をカプセル化するための技術は当該分野で公知であり、そしてカプセル化された細胞の調製およびそれらの患者への移植は、慣用的に達成され得る。例えば、Baetgeら(WO95/05452; PCT/US94/09299)は、生物学的に活性な分子の効果的な送達のために遺伝子操作された細胞

を含む膜カプセルを記載する。このカプセルは、生体適合性であり、そして容易に回収可能である。このカプセルは、哺乳動物宿主に移植された際に、インビボで下方制御に供されないプロモーターに作動可能に連結された生物学的に活性な分子をコードするDNA配列を含む組換えDNA分子でトランスフェクトされた細胞をカプセル化する。このデバイスは、生きた細胞由来の分子のレシピエント内の特定の部位への送達を提供する。さらに、米国特許第4,892,538号；同第5,011,472号；および同第5,106,627号を参照のこと。生きた細胞をカプセル化するためのシステムは、AebischerらのPCT出願番号PCT/US91/00157に記載される。AebischerらのPCT公開番号PCT/US91/00155；Winnら、Exper.Neurol.113:322-329(1991)；Aebischerら、Exper.Neurol.111:269-75(1991)；およびTrescoら、ASAIO 38:17-23(1992)もまた参照のこと。

#### 【0304】

IL-17レセプター様ポリペプチドのインビボおよびインビトロの遺伝子治療送達もまた想定される。遺伝子治療技術の一例は、構成的または誘発性プロモーターに作動可能に連結され得るIL-17レセプター様ポリペプチドをコードするIL-17レセプター様遺伝子(ゲノムDNA、cDNAおよび/または合成DNAのいずれか)を使用して、「遺伝子治療DNA構築物」を形成することである。このプロモーターは、内在性IL-17レセプター様遺伝子に対してホモ接合性またはヘテロ接合性であり得る。ただし、これは、構築物が挿入される細胞型または組織型において活性である。遺伝子治療DNA構築物の他の成分は、必要に応じて、部位特異的組込みのために設計されたDNA分子(例えば、相同組換えのために有用な内在性配列)、組織特異的プロモーター、エンハンサーまたはサイレンサー、親細胞に対する選択優位性を提供し得るDNA分子、形質転換された細胞を同定するための標識として有用なDNA分子、ネガティブ選択系、細胞特異的結合因子(例えば、細胞標的化のため)、細胞特異的内部移行因子、ベクターからの発現を増強させる転写因子、およびベクターの産生を可能にする因子を含み得る。

## 【0305】

遺伝子治療DNA構築物は、次いで、ウイルスベクターまたは非ウイルスベクターを使用して細胞に導入され得る（エキソビボまたはインビボのいずれか）。遺伝子治療DNA構築物を導入するための1つの手段は、本明細書中に記載されるようなウイルスベクターの使用による。特定のベクター（例えば、レトロウイルスベクター）は、DNA構築物を細胞の染色体DNAに送達し、そしてこの遺伝子は、染色体DNAに組み込まれ得る。他のベクターは、エピソームとして機能し、そして遺伝子治療DNA構築物は、細胞質に残る。

## 【0306】

さらに他の実施形態において、調節エレメントが、標的細胞におけるIL-17レセプター様遺伝子の制御された発現のために含められ得る。このようなエレメントは、適切なエフェクターに応答して作動状態にされる。このようにして、治療的ポリペプチドは、所望の場合に発現され得る。1つの従来制御手段は、低分子結合ドメインおよび生物学的プロセスを開始し得るドメインを含むキメラタンパク質（例えば、DNA結合タンパク質または転写活性化タンパク質）を二量化するために使用される低分子二量化剤またはラパログ（rapalog）の使用を包含する（WO96/41865（PCT/US96/099486）、WO97/31898（PCT/US97/03137）およびWO97/31899（PCT/US95/03157）に記載される）。タンパク質の二量化は、導入遺伝子の転写を開始するために使用され得る。

## 【0307】

代替の調節技術は、目的の遺伝子から発現されたタンパク質を、凝集体またはクラスターとして細胞の内側に貯蔵する方法を使用する。目的の遺伝子は、小胞体における凝集タンパク質の残留を生じる、条件的凝集ドメインを含む融合タンパク質として発現される。貯蔵されたタンパク質は安定であり、そして細胞の内側で不活性である。しかし、このタンパク質は、条件的凝集ドメインを除去し、それによって凝集体またはクラスターを特異的に破壊し、その結果、このタンパク質が細胞から分泌され得る、薬物（例えば、低分子リガンド）を投与することによって放出され得る。Aridorら、Science 287:816-8

17、およびScience 826-830(2000)を参照のこと。

【0308】

他の適切な制御手段または遺伝子スイッチとしては、本明細書中で記載される系が挙げられるが、これらに限定されない。Mifepristone(RU486)は、プロゲステロンアンタゴニストとして使用される。改変されたプロゲステロンレセプターリガンド結合ドメインのプロゲステロンアンタゴニストへの結合は、2つの転写因子のダイマーを形成することによって、転写を活性化し、次いで、核に至り、DNAに結合する。このリガンド結合ドメインは、レセプターが天然のリガンドに結合する能力を排除するように改変される。改変されたステロイドホルモンレセプター系はさらに、米国特許第5,364,791号;WO9640911;およびWO97/10337に記載される。

【0309】

さらに別の制御系は、エクジソンレセプター(細胞質レセプター)に結合し、そしてこれを活性化するエクジソン(ショウジョウバエステロイドホルモン)を使用する。次いで、このレセプターは核にトランスロケーションし、特異的なDNA応答エレメント(エクジソン応答性遺伝子由来のプロモーター)に結合する。エクジソンレセプターは、転写を開始するための、トランス活性化ドメイン/DNA結合ドメイン/リガンド結合ドメインを含む。エクジソン系はさらに、米国特許第5,514,578;WO97/38117;WO96/37609;およびWO93/03162に記載される。

【0310】

別の制御手段は、陽性テトラサイクリン制御可能トランス活性化因子を使用する。この系は、転写を活性化するポリペプチドに連結された変異したtetリプレッサータンパク質DNA結合ドメイン(逆テトラサイクリン調節性トランス活性化因子タンパク質を生じた変異したtetR-4アミノ酸の変化、すなわち、これは、テトラサイクリンの存在下でtetオペレーターに結合する)を含む。このような系は、米国特許第5,464,758号、同第5,650,298号、および同第5,654,168号に記載される。

【0311】

さらなる発現制御系および核酸構築物は、米国特許第5,741,679号および同第5,834,186号(Innovir Laboratories Inc.)に記載される。

#### 【0312】

インビボ遺伝子治療は、IL-17レセプター様ポリペプチドをコードする遺伝子を、IL-17レセプター様核酸分子の局所注射によって、または他の適切なウイルス性もしくは非ウイルス性の送達ベクターによって、細胞に導入することにより達成され得る。Hef ti, Neurobiology 25:1418-1435(1994)。例えば、IL-17レセプター様ポリペプチドをコードする核酸分子は、標的細胞への送達のためのアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターに含まれ得る(例えば、Johnson, 国際公開番号WO95/34670; 国際出願番号PCT/US95/07178)。組換えAAVゲノムは、典型的に、機能的プロモーターに作動可能に連結したIL-17レセプター様ポリペプチドをコードするDNA配列およびポリアデニル化配列に隣接するAAV逆方向末端反復を含む。

#### 【0313】

代替の適切なウイルスベクターとしては、レトロウイルス、アデノウイルス、単純疱疹ウイルス、レンチウイルス、肝炎ウイルス、パルボウイルス、パポバウイルス、ポックスウイルス、アルファウイルス、コロナウイルス、ラブドウイルス、パラミクソウイルス、およびパピローマウイルスベクターが挙げられるがこれらに限定されない。米国特許第5,672,344号は、組換え神経栄養性HSV-1ベクターを含むインビボウイルス媒介遺伝子移入系を記載する。米国特許第5,399,346号は、治療タンパク質をコードするDNAセグメントを挿入するために、インビトロで処理されたヒト細胞の送達によって治療タンパク質を患者に提供するためのプロセスの例を提供する。遺伝子治療技術の実施のためのさらなる方法および材料は、米国特許第5,631,236号(アデノウイルスベクターを含む)、同第5,672,510号(レトロウイルスベクターを含む)、同第5,635,399号(サイトカインを発現するレトロウイルスベクターを含む)に記載される。

## 【0314】

非ウイルス性送達方法としては、リポソーム媒介移入、裸のDNA送達（直接注射）、レセプター媒介移入（リガンド-DNA複合体）、エレクトロポレーション、リン酸カルシウム沈澱、および微粒子ボンバードメント（例えば、遺伝子銃）が挙げられるが、これらに限定されない。遺伝子治療材料および方法はまた、誘導性プロモーター、組織特異的エンハンサー-プロモーター、部位特異的組み込みのために設計されるDNA配列、親細胞に対する選択的優位性を提供し得るDNA配列、形質転換された細胞を同定するための標識、ネガティブな選択系および発現制御系（安全性の指標）、細胞特異的結合因子（細胞標的化のため）、細胞特異的内部移行因子およびベクターによる発現を増強させる転写因子の使用ならびにベクター製造の方法を含み得る。遺伝子治療技術の実施のためのこのようなさらなる方法および材料は、米国特許第4,970,154号（エレクトロポレーション技術を含む）、WO96/40958（核リガンドを含む）、米国特許第5,679,559号（遺伝子送達のためのリポタンパク質含有系を記載する）、同第5,676,954号（リポソームキャリアを含む）、同第5,593,875号（リン酸カルシウムトランスフェクションのための方法を記載する）、および同第4,945,050号（生物学的に活性な粒子がある速度で細胞に噴霧され、それによりこの粒子がこの細胞の表面を貫通し、そしてこの細胞の内側に組み込まれる）に記載される。

## 【0315】

IL-17レセプター様遺伝子治療または細胞治療がさらに、同じか異なる細胞（単数または複数）における1つ以上のさらなるポリペプチド（単数または複数）の送達を含み得ることもまた企図される。このような細胞は、患者に別々に導入され得るか、あるいはこの細胞は、単一の移植可能デバイス（例えば、上記のカプセル化膜）に含められ得るか、あるいはこの細胞は、ウイルスベクターによって別々に改変され得る。

## 【0316】

遺伝子治療によって細胞における内在性IL-17レセプター様ポリペプチドの発現を増加させる手段は、IL-17レセプター様ポリペプチドプロモーター

に1つ以上のエンハンサーエレメントを挿入することであり、ここでこのエンハンサーエレメントは、IL-17レセプター様遺伝子の転写活性を増加させるように働き得る。使用されるエンハンサーエレメントは、遺伝子を活性化することを所望する組織に基づいて選択される；その組織でプロモーター活性化を与えることが公知のエンハンサーエレメントが選択される。例えば、IL-17レセプター様ポリペプチドをコードする遺伝子がT細胞において「作動状態になる（turned on）」場合、lckプロモーターエンハンサーエレメントが使用され得る。ここで、付加される転写エレメントの機能的部分は、標準的なクローニング技術を使用して、IL-17レセプター様ポリペプチドプロモーターを含むDNAフラグメントに挿入され得る（そして必要に応じて、ベクターならびに/または5' および/もしくは3' 隣接配列などに挿入され得る）。「相同組換え構築物」として公知のこの構築物は、次いで、エキソビボまたはインビボのいずれかで、所望の細胞に導入され得る。

#### 【0317】

遺伝子治療はまた、内在性プロモーターのヌクレオチド配列を改変することによって、IL-17レセプター様ポリペプチド発現を減少させるために使用され得る。このような改変は、典型的に、相同組換え方法によって達成される。例えば、不活性化のために選択されたIL-17レセプター様遺伝子のプロモーターの全てまたは一部を含むDNA分子は、転写を調節するプロモーターの断片を除去および/または置換するように操作され得る。例えば、プロモーターの転写活性化因子のTATAボックスおよび/または結合部位は、標準的な分子生物学的技術を使用して欠失され得；このような欠失は、プロモーター活性を阻害し得、それにより対応するIL-17レセプター様遺伝子の転写を抑制し得る。プロモーターにおけるTATAボックスまたは転写活性化因子結合部位の欠失は、IL-17レセプター様ポリペプチドプロモーター（調節されるIL-17レセプター様遺伝子と同じかまたは関連の種由来）のすべてまたは関連の部分を含むDNA構築物を生成することによって達成され得、ここで、1つ以上のTATAボックスおよび/または転写活性化因子結合部位のヌクレオチドは、1つ以上のヌクレオチドの置換、欠失、および/または挿入によって変異される。結果として、

TATAボックスおよび/または活性化因子結合部位は、減少した活性を有するか、または完全に不活性にされる。この構築物は、典型的に、改変されたプロモーターセグメントに隣接したネイティブの（内在性）5'および3' DNA配列に対応する少なくとも約500塩基のDNAを含む。この構築物は、直接にかまたは本明細書中に記載されるようなウイルスベクターを介してかのいずれかで、適切な細胞に（エキソビボまたはインビボのいずれかで）導入され得る。典型的に、細胞のゲノムDNAへのこの構築物の組込みは、相同組換えによってであり、ここで、このプロモーター構築物の5'および3' DNA配列は、内在性染色体DNAへのハイブリダイゼーションによって、改変プロモーター領域を組み込むのを助けるのに役立ち得る。

#### 【0318】

（IL-17レセプター様核酸およびIL-17レセプター様ポリペプチドのさらなる使用）

本発明の核酸分子（それ自体は生物学的に活性なポリペプチドをコードしない核酸分子を含む）を使用して、IL-17レセプター様遺伝子および関連遺伝子の染色体上の位置をマッピングし得る。マッピングは、当該分野で公知の技術（例えば、PCR増幅およびインサイチュハイブリダイゼーション）により行われ得る。

#### 【0319】

IL-17レセプター様核酸分子（それ自体は生物学的に活性なポリペプチドをコードしない核酸分子を含む）は、哺乳動物組織または体液サンプル中のIL-17レセプター様DNAまたは対応するRNAの存在について、定性的にかまたは定量的にかのいずれかで試験するための、診断アッセイにおけるハイブリダイゼーションプローブとして有用であり得る。

#### 【0320】

他の方法はまた、1つ以上のIL-17レセプター様ポリペプチドの活性を阻害することが所望される場合に使用され得る。このような阻害は、発現制御配列（三重らせん形成）またはIL-17レセプター様mRNAに対して、相補的かつハイブリダイズする核酸分子によりもたらされ得る。例えば、アンチセンスD

NAまたはRNA分子（これらは、選択されたIL-17レセプター様遺伝子の少なくとも一部に相補的である配列を有する）は、細胞中に導入され得る。アンチセンスプローブは、本明細書中に開示されるIL-17レセプター様ポリペプチドの配列を使用して、利用可能な技術により設計され得る。代表的には、このようなアンチセンス分子の各々は、選択された各IL-17レセプター様遺伝子の開始部位（5'末端）に相補的である。次いで、このアンチセンス分子が対応するIL-17レセプター様mRNAにハイブリダイズする場合、このmRNAの翻訳は、防止されるかまたは低減される。アンチセンスインヒビターは、細胞または生物におけるIL-17レセプター様ポリペプチドの減少または不在に関連する情報を提供する。

#### 【0321】

あるいは、遺伝子治療を使用して、1つ以上のIL-17レセプター様ポリペプチドのドミナントネガティブなインヒビターを作製し得る。この状況において、選択された各IL-17レセプター様ポリペプチドの変異体ポリペプチドをコードするDNAは、調製され得、そして本明細書中に記載されるウイルス性または非ウイルス性の方法のいずれかを使用して患者の細胞中に導入され得る。このような変異体の各々は、代表的にはその生物学的役割において内在性ポリペプチドと競合するように設計される。

#### 【0322】

さらに、IL-17レセプター様ポリペプチド（生物学的に活性でも活性でなくても）は、免疫原として使用され得、すなわち、このポリペプチドは、抗体が惹起され得る少なくとも1つのエピトープを含有する。IL-17レセプター様ポリペプチドに結合する選択的結合因子（本明細書中に記載されるような）は、インビボおよびインビトロでの診断目的のために使用され得、これらの目的としては、体液サンプルまたは細胞サンプル中のIL-17レセプター様ポリペプチドの存在を検出するための標識された形態での使用が挙げられるが、これに限定されない。これらの抗体をまた使用して、本明細書中に列挙される疾患および障害を含む多数の疾患および障害を、予防、処置、または診断し得る。これらの抗体は、IL-17レセプター様ポリペプチドに特徴的な少なくとも1つの活性を

低減するかまたは遮断するように、IL-17レセプター様ポリペプチドに結合し得るか、またはポリペプチドに結合してIL-17レセプター様ポリペプチドに特徴的な少なくとも1つの活性を増加し得る(IL-17レセプター様ポリペプチドの薬物動態を増加させることによるものを含む)。

### 【0323】

(実施例1)

(第1のIL-17レセプター様ポリペプチドのクローニング)

477塩基対のEST配列(「zhgb-aa287951」と命名された)を、Amgenesisデータベースから同定した。次いで、zhgb-aa287951の1392bpの全長ヌクレオチド配列を決定した。複数のヒトcDNAライブラリーをスクリーニングするためにPCRを実行した。このヒトcDNAライブラリーは、以下のとおり作製した。種々のヒト組織から、標準的なRNA抽出手順を用いて、総RNAを抽出し、そしてポリA<sup>+</sup> RNAを、この総RNAから、当業者に公知の標準的な手順を用いて選択した。ランダムプライムしたかまたはオリゴ(dT)プライムしたcDNAを、このポリA<sup>+</sup> RNAから、Superscript Plasmid System for cDNA Synthesis and Plasmid Cloning kit(Gibco-BRL, Inc., Rockville, MD)のマニュアルにおける手順を用いるかまたは当業者に公知の他の適切な手順を用いて合成した。得られたcDNAを、適切な制限酵素で消化して粘着末端を作製して、クローニングベクターへの連結を補助した。この消化したcDNAを、適切な制限酵素を用いて予備消化した、pSPORT-1クローニングベクター中または当業者に公知の別の適切なクローニングベクター中に連結した。この連結産物を、当該分野において標準的な技術を用いてE. coli中に形質転換し、そして形質転換体を、使用される特異的なクローニングベクターに依存してアンピシリン、テトラサイクリン、カナマイシンまたはクロラムフェニコールのいずれかを含む細菌培地プレート上で選択した。cDNAライブラリーは、これらの形質転換体のすべてまたはサブセットからなった。

### 【0324】

5'末端RACEと3'末端RACEとの両方を、以下のようなタッチダウンプロトコルを使用して、テンプレートとして陽性ライブラリーから調製されたプラスミドDNAを使用して実行した。手短に述べると、PCR条件は、以下の通りであった：94℃、30秒間；94℃、5秒間および72℃、2分間で5サイクル；94℃、5秒間および70℃、2分間で5サイクル；94℃、5秒間および68℃、2分30秒間で25サイクル；続いて72℃7分間の最終伸長および4℃の保持。この反応は、50μl最終容量中の、50ngの各cDNAライブラリー、10pmolの各プライマー、200μM dNTP（最終濃度）、および1×濃度のClontechのAdvantage-HF2 cDNA Polymerase Mix（Cat#K1914-1）を使用した。ネステッド（nested）PCR反応を一次RACE産物上で行った。次いで、最終PCR産物をサブクローニングし、そしてそれらのヌクレオチド配列を決定した。PCR由来のDNAフラグメントを、cDNAライブラリーをスクリーニングするため、およびこの遺伝子についてのcDNAをクローニングするためのプローブとして使用した。PCRを、タッチダウンプロトコルを使用して7つの陽性ライブラリー上で5'RACE反応と3'RACE反応との両方のために使用した。5'RACEプライマーは、遺伝子特異的プライマー2429~59（5'-GCAGACACTGAGAGCATTGTAATC-3'；配列番号8）およびライブラリーベクター（pCMV-SPORT）プライマー1916~83（5'-GGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCG-3'；配列番号9）を使用した。3'RACEプライマーは、遺伝子特異的プライマー2429~56（5'-AGGATCAA AACTTTCTTTTCTAC-3'；配列番号10）およびライブラリーベクタープライマー1918~80（5'-TGCAAGGCGATTAAGTTGGGTAACGCCAG-3'；配列番号11）を使用した。

#### 【0325】

PCR条件は、上記と同様であった。ネステッドPCR反応を、最初の回のPCR5'RACE産物および3'RACE産物の1：50希釈物の5μl、10pmolの各ネステッド遺伝子特異的プライマーおよびネステッドベクタープラ

イマーを使用して上記サンプルで行った。5'ネステイドRACEについて、この遺伝子特異的プライマーおよびベクタープライマーは、それぞれ、5'-GC CGACGGGGACGTGGATGAAC-3' (配列番号12)および5'-CATGATTACGCCAAGCTCTAATACGACTC-3' (配列番号13)であった。3'-ネステイドRACEについて、これらのプライマーは、それぞれ、5'-CTTCGCCGAGTGCCTGTGCAG-3' (配列番号14)および5'-TCACGACGTTGTAAAACGACGGCCAGTG-3' (配列番号15)であった。残りの試薬およびPCR反応プロトコルは、一次プライマーRACE反応に使用されたプロトコルと同一であった。

#### 【0326】

10 $\mu$ lのネステイドRACE由来の最終産物を、5V/cmで1%TBEアガロースゲル上で電気泳動した。十分に規定された単一のバンドをゲルから単離し、そしてQiagenゲル抽出キット (Cat # 28704) を使用して精製し、そして配列決定に供した。

#### 【0327】

(実施例2)

(第2および第3のIL-17レセプター様アイソフォームのクローニング)

IL-17レセプター様分子の第2および第3のアイソフォームのクローニングのために、2つの新規な遺伝子特異的プライマーを、陽性ライブラリー上でのさらなるPCR反応のために使用した。これらのプライマーは、以下の通りであった：2469~54 (5'-GCGATGTCGCTCGTGCTGCTAAG-3' ; 配列番号16) および2469~54 (5'-GCAGCCTGGTGAGGTGAAATTCAC-3' ; 配列番号17)。これらの反応において使用されるPCR条件は、以下の通りであった：94 $^{\circ}$ C、2分間；94 $^{\circ}$ C、30秒間、66 $^{\circ}$ C、30秒間および72 $^{\circ}$ C、45秒間で35サイクル、続いて72 $^{\circ}$ C、7分間の最終伸長および4 $^{\circ}$ Cの保持。この反応は、50 $\mu$ l最終容量中の、50ngの各cDNAライブラリー、10pmolの各プライマー、200 $\mu$ M dNTP (最終濃度)、および1 $\times$ 濃度のClontechのAdvantage-HF2 cDNA Polymerase Mix (Cat # K1914-

1) を使用した。

【0328】

10  $\mu$ l の産物を、5 V / cm で 1 % T B E アガロースゲル上で電気泳動した。十分に規定された単一のバンドをゲルから単離し、そして Q i a g e n ゲル抽出キット ( C a t # 2 8 7 0 4 ) を使用して精製し、そして配列決定に供した。

【0329】

(実施例3)

(異なる組織における mRNA の存在および分布)

P C R を使用して、2 . 5 p m o l の各プライマー 2 4 2 9 ~ 5 6 および 2 4 2 9 ~ 5 9 ならびに 5 0 n g のライブラリー CDNA ( R e a d y - t o - g o P C R B e a d s A m e r s h a m P h a r m a c i a B i o t e c h C a t # 2 7 - 9 5 5 3 ) を使用することによって調製した 7 7 のヒト組織ライブラリーのパネルをスクリーニングした。P C R 条件は、9 4 、 2 分間 ; 続いて、9 4 、 3 0 秒間、6 6 、 3 0 秒間、および 7 2 、 4 5 秒間で 3 5 サイクル ; 7 2 、 7 分間の最終伸長および 4 の保持。4 4 0 b p のバンドは、種々のシグナル強度で 4 0 の供給源において同定された。この結果は、以下の通りであった :

【0330】

【表3】

組織供給源	発現レベル
胎児膵臓	+++
胎児頭皮	+++
胎児胆嚢	+++
小脳	+++
橋/髄質	+++
(中脳)LNVブロック10	+++
リンパ腫細胞株	+++
前立腺腫瘍T1175	+++
前立腺腫瘍T1940	+++
結腸腫瘍T24	+++
卵巣腫瘍T22	+++
結腸腫瘍T25	+++
胎児胃	++
胎児膀胱	++
胎児腎臓	++
胎児肝臓	++
胎児卵巣	++
胎児大腿骨	++
胎児頭蓋冠(calveria)	++
胎児腸間膜	++
胎児脾臓	++
胎児肺	++
胎児心臓	++
前脳	++
精巣	++
気管	++
骨(四肢)	++
脊柱	++
視床	++
(中脳)LNVブロック10	++
乳房腫瘍T1485	++
乳房腫瘍T1543	++
卵巣腫瘍T23	++
肺腫瘍T27	++
成人T細胞	++
細胞質乳癌細胞株	++
胎児胸腺	+
胎盤	+
子宮	+
正常化胎児組織	+

(実施例4)

(IL-17レセプター様ポリペプチドの生成)

(A. 細菌発現)

PCRを用いて、IL-17レセプター様ポリペプチドをコードする鋳型DN

A配列を増幅する。このPCRには、この配列の5'末端および3'末端に相当するプライマーを用いる。増幅したDNA産物は、発現ベクターへの挿入を可能にする制限酵素部位を含むように改変され得る。標準的な組み換えDNA技術を用いて、PCR産物をゲル精製して発現ベクター中に挿入する。例示的なベクター（例えば、pAMG21（ATCC番号98113）（luxプロモーターおよびカナマイシン耐性をコードする遺伝子を含む）を、挿入されたDNAの方向性クローニングのために、BamHIおよびNdeIで消化する。連結した混合物をエレクトロポレーションによってE. coli宿主株に形質転換して、形質転換体をカナマイシン耐性について選択する。選択したコロニー由来のプラスミドDNAを単離して、DNA配列決定に供し、インサート（挿入物）の存在を確認する。

#### 【0331】

形質転換した宿主細胞を、誘導前に、30 g/mlのカナマイシンを含有する2xYT培地中で30℃でインキュベートする。最終濃度30 ng/mlまでN-(3-オキソヘキサノイル)-DL-ホモセリンラク톤を添加し、続いて、6時間30℃または37℃でインキュベートすることによって、遺伝子発現を誘導する。IL-17レセプター様ポリペプチドの発現を、培養物の遠心分離、再懸濁、および細菌ペレットの溶解、そしてSDSポリアクリルアミドゲル電気泳動による宿主細胞タンパク質の分析によって評価する。

#### 【0332】

封入体（IL-17レセプター様ポリペプチドを含む）を、以下の通り精製する。細菌細胞を遠心分離によってペレットにし、そして水中に再懸濁する。この細胞懸濁液を超音波処理によって溶解し、そして195,000×gで、5~10分間の遠心分離によってペレット化する。上清を廃棄し、そしてペレットを洗浄して、ホモジナイザーに移す。このペレットを5mlのPercoll溶液（75%液体Percoll、0.15M NaCl）中で均一に懸濁されるまでホモジナイズし、次いで希釈して21,600×gで30分間遠心分離する。封入体を含有する勾配画分を回収してプールする。単離された封入体をSDS-PAGEによって分析する。

## 【0333】

E. coliの生成したIL-17レセプター様ポリペプチドに相当するSDSポリアクリルアミドゲル上の単一のバンドをゲルから切り出し、そしてN末端アミノ酸配列を、本質的にMatsudairaら., J. Biol. Chem., 262:10~35(1987)に記載のように決定する。

## 【0334】

(B. 哺乳動物細胞生成)

PCRを用いて、IL-17レセプター様ポリペプチドをコードする鋳型DNA配列を増幅する。このPCRには、この配列の5'末端および3'末端に相当するプライマーを用いる。この配列の5'末端および3'末端に相当するプライマーは上記してある。増幅したDNA産物は、発現ベクターへの挿入を可能にする制限酵素部位を含むように改変され得る。標準的な組み換えDNA技術を用いて、PCR産物をゲル精製して発現ベクター中に挿入する。例示的な発現ベクターであるpCEP4(Invitrogen, Carlsbad, CA)(これは、エプスタイン-バーウイルスの複製起点を含む)が、293-EBNA-1(Epstein-Barrウイルス核抗原)細胞におけるIL-17レセプター様の発現のために用いられ得る。増幅しゲル精製したPCR産物をpCEP4ベクターに連結して293EBNA細胞中にリポフェクションする。形質転換した細胞を、100g/mlハイグロマイシン中で選択し、そして得られた薬物耐性培養物をコンフルエンスになるまで増殖させる。次いで、この細胞を無血清培地中で72時間培養する。馴化培地を取り出し、そしてIL-17レセプター様ポリペプチド発現をSDS-PAGEによって分析する。

## 【0335】

IL-17レセプター様ポリペプチド発現は銀染色で検出され得る。あるいは、IL-17レセプター様ポリペプチドを、IgG定常ドメインまたはFLAGエピトープのようなエピトープタグを有する融合タンパク質として生成する。この融合タンパク質は、このタグペプチドに対する抗体を用いてウエスタンブロット分析によって検出され得る。

## 【0336】

IL-17レセプター様ポリペプチドは、SDS-ポリアクリルアミドゲルから切り出され得るか、またはIL-17レセプター様融合タンパク質は、エピトープタグに対するアフィニティークロマトグラフィーによって精製され、そして本明細書に記載されるN末端アミノ酸配列に供される。

#### 【0337】

(実施例5)

(抗IL-17レセプター様ポリペプチド抗体の産生)

IL-17レセプター様ポリペプチドに対する抗体は、生物学的または化学的合成によって生成された、精製タンパク質またはIL-17レセプター様ペプチドを用いた免疫によって得られ得る。抗体を生成するための適切な手順は、HudsonおよびHay、*Practical Immunology*, 第2版、Blackwell Scientific Publications (1980)に記載の手順を含む。

#### 【0338】

抗体の産生のための1つの手順において、動物(代表的にはマウスまたはウサギ)に、IL-17レセプター様抗原(例えば、IL-17レセプター様ポリペプチド)を注射し、そして(ELISAで決定した場合)十分な血清力価レベルを有する動物を、ハイブリドーマ産生のために選択する。免疫した動物の脾臓を回収して、単一細胞懸濁物として調製し、これから脾細胞を回収する。この脾細胞をマウスミエローマ細胞(例えば、Sp2/0-Ag14細胞; ATCC番号CRL-1581)に融合させ、200U/mlペニシリン、200g/ml硫酸ストレプトマイシン、および4mMグルタミンを含有するDMEM中でインキュベートさせ、次いでHAT選択培地(Hypoxanthine; Aminopterin; Thymidine)中でインキュベートした。選択後、ハイブリドーマを含有する各ウェルから組織培養上清を取り、ELISAによって、抗IL-17レセプター様抗体産生について試験する。

#### 【0339】

抗IL-17レセプター様抗体を得るための別の手順はまた、ヒト抗体の産生のためのヒトIg遺伝子座を保有するトランスジェニックマウスの免疫、および

合成抗体ライブラリー（例えば、抗体可変ドメインの突然変異誘発によって生じるもの）のスクリーニングなどに用いられ得る。

【0340】

（実施例6）

（組み換えヒトIL-17レセプター様Fc融合タンパク質）

IL-17レセプター様Fc融合タンパク質を調製するため、ヒトIL-17レセプター様ポリペプチドの細胞外ドメイン（IL-17RB-2のアミノ酸番号1～292、IL-17RB-3のアミノ酸番号1～350、それぞれ配列番号2および5）を、ヒトIgG1重鎖定常領域（Fc）に融合した。ヒトFc（配列番号21に記載されるアミノ酸配列）をコードするDNAフラグメント（5'末端にNotI制限部位を有し、そして3'末端にXhoI制限部位を有する）を、NotI部位およびXhoI部位を用いてpCEP4ベクターに方向性に連結した。pCEP4中にFcコード配列を含む得られたベクターを、pCEP4-Fcベクターと呼ぶ。ヒトIL-17RB-2またはIL-17RB-3の細胞外ドメインをコードするDNAフラグメント（それぞれ、配列番号2および配列番号5）（5'末端にHindIII制限部位およびコザック配列（CCACC）を、そして3'部位にNotI制限部位を有する）を、PCRによって生成した。これらのDNAフラグメントを、HindIII部位およびNotI制限部位を用いてpCEP4-Fc発現ベクターに方向性に連結し、そしてpCEP4-huIL-17RB-2様-FcまたはpCEP4-huIL-17RB-3様-Fcと命名した。このDNAおよびこの接続部位の完全性を、当該分野で公知の標準的な方法を用いるDNA配列決定によって確認した。

【0341】

pCEP4-huIL-17RB-2様FcプラスミドまたはpCEP4-huIL-17RB-3様-Fcプラスミド（また、それぞれ、HIL-17RB-2-FcおよびHIL-17RB-3-Fcと名づけ、そしてそれぞれ、アメリカ合衆国バージニア州20110, マナサス・ユニバーシティ・ブルーバード10801、アメリカンタイプカルチャーコレクションに2001年3月14日に、登録番号\_\_\_\_\_および\_\_\_\_\_として寄託された）を、製造業者の指

示に従って、Superfect (Qiagen) を用いて、ヒト293/EBNA細胞中に一過性にトランスフェクトした。無血清の馴化培地を、トランスフェクションの72時間後、細胞から回収した。組み換えヒトIL-17RB様Fc融合タンパク質(成熟タンパク質のアミノ末端に位置されるアミノ酸配列APSを有することが推定される)を、HiTrapタンパク質Gカラム(Amersham Pharmacia)を用いたアフィニティークロマトグラフィーによって単離した。得られた融合タンパク質のアミノ酸配列を図22(IL-17RB-2-Fc融合タンパク質; 配列番号24)および図23(IL-17RB-3-Fc融合タンパク質; 配列番号25)に示す。

#### 【0342】

組み換えヒトIL-17RB様Fc融合タンパク質を、Spectra/Pore Membrane MWCO 10,000 (Spectrum Laboratories) を用いて、4 で72時間PBS緩衝液に対して透析した。その後、組み換えヒトIL-17RB様Fc融合タンパク質を10%アクリルアミドゲル(Novex)上で電気泳動して、クマーシーブルーで染色した。染色したゲルをデンストメーターでスキャンし、目的のタンパク質バンドの提示パーセントを決定した。改変したLowry Protein Assay Reagent (Pierce) を用いて、製造業者の指示に従って総タンパク質濃度を決定した。次いで、IL-17RB様Fc融合タンパク質のパーセンテージを総タンパク質濃度と掛けることによって、ヒトIL-17レセプター様Fc融合タンパク質の量を算出した。

#### 【0343】

IL-17RB融合タンパク質はまた、上記のようにネイティブの細胞外ドメインに融合する代わりに、推定の成熟タンパク質中にインフレームで融合されたEpogenシグナルペプチド(MGVHECPAWLWLLSLLSLPLGLPVLG(配列番号20))を用いて生成し得る。

#### 【0344】

(実施例7)

(組み換えヒトIL-17E-Fc融合タンパク質)

「IL-17様分子およびその使用 (IL-17 like Molecules and Uses Thereof)」(代理人番号01017/37128A)と題された、共有の、同時出願した、米国特許出願第\_\_\_\_\_号(本明細書においてその全体が参考として援用される)の実施例1に記載のように、IL-17Eをクローニングした。IgG1重鎖定常領域(Fc)にインフレームで融合した、ヒトIL-17E(配列番号23)の推定成熟タンパク質にインフレームで融合したEpoシグナルペプチド(EpoSP)を、以下のとおり操作して、組み換え成熟ヒトIL-17E-Fc融合タンパク質を作成した。アミノ酸配列MGVHECPAWLWLLLSLLSLPLGLPVLG(配列番号20)をコードするEpoSP DNAを、5'末端のコンセンサスコザック配列(CCACCC)と3'末端のAscI部位との間のpCEP4発現ベクター(Invitrogen)中に挿入した。さらに、配列番号12に示されたアミノ酸配列およびこの配列の5'末端のNotI制限部位をコードするFc DNAフラグメントを、EpoSP(配列番号20)の3'末端に挿入した。チミジンを、NotI制限部位の直後に挿入して、コーディングフレームを同じに保った。pCEP4中にEpoSPおよびFcを含有する得られたベクターを、pCEP4-EpoSP-Fcベクターと呼ぶ。

#### 【0345】

5'末端にAscI制限部位を有し、そして3'末端にNotI制限部位を有するDNAフラグメント(終止コドンはなしに、成熟ヒトIL-17Eタンパク質(配列番号23)をコードする)を、PCRによって生成した。成熟ヒトIL-17Eタンパク質は、開始メチオニンをアミノ酸数1として、アミノ酸数17(aa17)で開始する。チミジンを含むAscI部位を、aa17を含むコドンの直前に挿入して、コーディングフレームを同じに保持する。AscIおよびNotI制限部位を用いてpCEP4-EpoSP-Fc発現ベクター中にヒトIL-17Eフラグメントを、方向性に連結して、これをpCEP4-EpoSP-huIL-17E-Fcと名付けた。このDNAおよび接続部位の完全性を、当該分野で公知の標準的技術を用いるDNA配列決定によって確認した。

#### 【0346】

製造業者の指示に従って、Superfect (Qiagen) を用いて、p CEP4 - EpoSP - IL - 17E - Fc プラスミドをヒト293 / EBNA 細胞中に一過性にトランスフェクトした。無血清馴化培地を、トランスフェクションの72時間後細胞から収集した。組み換えヒトIL - 17E - Fc融合タンパク質 (成熟タンパク質のアミノ末端に配置されたアミノ酸配列APSを有すると予期される) を、HiTrap ProteinGカラム (Amersham Pharmacia) を用いたアフィニティークロマトグラフィーによって単離した。次いで、組み換えヒトIL - 17E - Fc融合タンパク質を、Spectra/Pore Membrane MWCO 10,000 (Spectrum Laboratories) を用いて、PBS緩衝液に対して4 で72時間透析した。その後、組み換えヒトIL - 17E - Fc融合タンパク質を10%アクリルアミドゲル (Novex) 上で電気泳動して、クマーシーブルーで染色した。染色したゲルをデンストメーターでスキャンし、目的のタンパク質バンドの提示パーセントを決定した。改変したLowry Protein Assay Reagent (Pierce) を用いて、製造業者の指示に従って総タンパク質濃度を決定した。次いで、IL - 17E - Fc融合タンパク質のパーセンテージを総タンパク質濃度と掛けることによって、ヒトIL - 17E - Fc融合タンパク質の量を算出した。

#### 【0347】

(実施例8)

(IL - 17Eポリペプチドは、IL - 17レセプター様ポリペプチドに結合する)

IL - 17Eポリペプチド (配列番号23) が、IL - 17レセプター様ポリペプチド (それぞれ、配列番号2および/または配列番号5 ; IL - 17RB - 2および/またはIL - 17RB - 3) についてのリガンドであるか否かを決定するため、ヒトB細胞リンパ芽球腫細胞株GM3104A (ノーザンプロットおよびRT - PCR分析によって、IL - 17レセプター様ポリペプチドを発現することが示されている) を用いて、競合的結合アッセイを実施した。上記実施例7に記載のように調製した、IL - 17E - Fc融合タンパク質 (配列番号23

)を発現するように形質転換された293E細胞由来の馴化培地を、回収して、濃縮し、そして結合アッセイに用いた。リガンド結合の特異性を、可溶性ブロッキングレセプター(IL-17RB-2-Fc融合タンパク質またはIL-17RB-3-Fc融合タンパク質のいずれか(それぞれ、配列番号22または23))での競合によって決定した。IL-17R-Fc融合タンパク質(配列番号3の細胞外ドメインからなる)を、形質転換された293E細胞から回収した馴化培地から精製して、コントロールとして用いた。上記実施例6に記載のように、IL-17RB-2-FcまたはIL-17-RB-3-Fcで形質転換した293E細胞(それぞれ、2001年3月14日に、受託番号\_\_\_\_\_および\_\_\_\_\_として、ATCCに寄託された)由来の馴化培地を、Amicon 3Kd カットオフCentracon(#4203)を用いて濃縮(5x)し、ブロッキングに用いた。

#### 【0348】

結合アッセイの前に、0.5mlのIL-17E-Fc融合タンパク質((1x)馴化培地を含む)を、バイアル(各々が、RPMI 1640中に、0.5ml 5x馴化培地のIL17RB-2-Fc、IL-17RB-3-Fc、または0.5mlの5µg/ml IL-17R-Fcタンパク質を含有する)に添加した。各バイアルを氷上で2時間インキュベートした。

#### 【0349】

続いて、GM3104A細胞(1サンプルあたり、 $1 \times 10^6$ 細胞)を、1mlの8% FBS/PBSを用いて、4 で1時間インキュベートした。次いで、この細胞を0.5% BSA/PBSで洗浄し、そして1mlのトランスフェクトされていない293E細胞の馴化培地、IL-17E-Fcを含有する馴化培地、またはIL-17E-Fcを含有する馴化培地(ブロッキングレセプター(IL-17RB-2またはIL-17RB-3)とともに、4 で穏やかに振盪しながら2時間プレインキュベートした)とともにインキュベートした。インキュベーション後、細胞を1mlの氷冷0.5% BSA/PBSで3回洗浄した。

#### 【0350】

各細胞サンプルを、0.5% BSA / PBS 中に希釈した、 $2 \mu\text{g} / 100 \mu\text{l}$  のヤギ抗ヒト IgG - Fc - FITC (Chemicon, AP113F) で染色した。この細胞を氷上で1時間インキュベートし、そして1mlの氷冷0.5% BSA / PBS で3回洗浄した。続いて、リガンド結合を、FACSscan (Becton Dickinson) を用いて、蛍光発色セルソーター (蛍光標示式細胞分取器) 分析で検出した。この分析は、IL-17E - FC 融合タンパク質が、GM3104A細胞に結合することを示した。この結合は、IL-17RB - 2 および IL-17RB - 3 (本発明のアイソフォーム) によって阻害されたが、IL-17R によっては阻害されなかった。

#### 【0351】

(実施例10)

(IL-17E ポリペプチドは、炎症促進性 (proinflammatory) サイトカインの発現を誘導する)

IL-17E ポリペプチドは、本発明のIL-17レセプター (配列番号2 および配列番号5) に結合することが示されているので、炎症促進性 (proinflammatory) サイトカインの発現に対するIL-17E ポリペプチドの効果は、本発明のIL-17レセプターの活性化に関連し得る。

#### 【0352】

IL-17E - Fc 融合タンパク質、IL-17B - Fc、IL-17C - Fc または IL-17D - Fc のいずれかを発現する293E細胞由来の馴化培地を回収して、このアッセイにおいてリガンドとして用いた。次いで、3Kdカットオフ Centracon (Amicon, #4032) を用いて、IL-17B - Fc、IL-17C - Fc、IL-17D - Fc および IL-17E - Fc を含有する馴化培地を濃縮 (15x) し、そして新鮮20% FBS / 1640培地を添加することによって1x培地に再構成した。

#### 【0353】

ヒトBリンパ芽球細胞 (GM3104A、 $1 \times 10^6$ 細胞/サンプル) を、各IL-17リガンド (IL-17E - Fc ポリペプチド、IL-17B - Fc、IL-17C - Fc、IL-17D - Fc およびヒトFc) を含んだ、再構成し

た濃縮馴化培地中で培養した。37℃で5%CO<sub>2</sub>での18時間のインキュベーション後、この培地を、回収して、この培地中に放出されたIL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IFN- $\gamma$ 、G-CSF、およびTNF- $\alpha$ の量を、製造業者の指示に従って、適切なQuantikine Immunoassay kit (R&D System)で測定した。この結果を表IIIにまとめる。IL-17E-Fc融合タンパク質は、試験した他のIL-17リガンドよりもかなり大きい程度までTNF- $\alpha$ 、IL-1 $\alpha$ 、およびIL-6の放出を誘導した。IL-1 $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、およびG-CSFの誘導は、いずれのリガンドについても検出されなかった。

【0354】

【表4】

リガンド	TNF- $\alpha$ (pg/ml)	IL-1 $\alpha$ (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)
モック (ニセ)CM	190	6	157.6
ヒトFc	210	8	199
IL-17B	180	11	138
IL-17C	170	8	152
IL-17D	180	2.2	155
IL-17様	460	25	362

(実施例9)

(IL-17E過剰発現トランスジェニックマウス)

実施例7に記載のように、IL-17Eポリペプチドは、本発明のIL-17様レセプターのリガンドである。以下の実施例は、IL-17Eポリペプチドを過剰発現するトランスジェニックマウスについて記載している。これらのマウスからの情報は、本発明のIL-17レセプターの活性化および/または過剰発現の生物学的効果を決定するのに有用である。

【0355】

(A. 導入遺伝子調製)

開始ATGのすぐ上流に、変化したコザック配列(CCACCC)を有する、ヒ

トIL-17E cDNAのコード領域(配列番号22)を、肝臓特異的発現ベクターに連結した。この発現ベクターは、第19染色体上のヒトアポリポタンパク質(apo)C-I/C-I'遺伝子間領域由来の肝細胞制御領域(HCR)を含有する774bpのDNAフラグメントからなる(Simonetら, J. Biol. Chem., 268:8221~8229, 1993)。このベクターはまた、1450bpの連続する切片を含んだ。この切片は、ヒトアポE遺伝子5'隣接配列、第一エキソン、第一イントロンおよびアポE遺伝子の第二エキソンの一部から構成される(Simonetら, J. Clin. Invest., 94:1310~1319, 1994)。SV40ポリアデニル化シグナルをcDNA挿入部位の下流に配置した。cDNAの完全性を、当該分野で公知の標準的方法を用いて配列決定することによって確認した。

#### 【0356】

(B. IL-17E 過剰発現トランスジェニックマウスの調製および分析)

得られたプラスミド(本明細書においてApoE-hIL-17と名づけた)を精製し、そして微量注入用に導入遺伝子挿入物を単離した。BDF1×BDF1-交配マウス由来の単細胞胚を、本質的にBrinsterらに記載のように注射した(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82:4438~4442, 1985)。37℃で5%CO<sub>2</sub>のインキュベータ中で胚を一晩培養した。引き続き、15~20の2細胞胚を、13の偽妊娠CD1雌性マウスの卵管に移植した。トランスジェニック子孫を、Simonetら(J. Clin. Invest., 94:1310~1319, 1994)に記載のように、耳生検から調製したDNA由来のヒトapoE第一イントロンの368bpのフラグメントを増幅するプライマーを用いたPCRスクリーニングによって同定した(J. Clin. Invest., 94:1310~1319, 1994)。

#### 【0357】

(実施例11)

(IL-17E 過剰発現トランスジェニックマウスの剖検分析)

8~10週齢で、10匹のIL-17E 過剰発現トランスジェニックマウスおよび5匹の非トランスジェニック同腹仔を剖検した。マウス由来の肝臓サンプル

を、剖検の時点で液体窒素中で新鮮凍結した。製造業者の指示に従って、Perfect RNA Kit (Eppendorf) を用いて各サンプルからRNAを単離し、そしてノーザンブロット分析によって分析した。

#### 【0358】

1%ホルムアルデヒドアガロースゲル上の1×RNA Loading Dye (Sigma) 中に希釈した10 µgのRNAを泳動することによって、ノーザンブロットを行った。このゲルを50 mM NaOHならびに150および55 mM NaCl中で変性させた。引き続き、このゲルを0.1 M Tris-HCl (pH 7.0) および150 mM NaCl中で中和し、そして製造業者 (Stratagene) の指示に従って、Duralonメンブレン上にブロットさせた。このノーザンブロットを、Rediprime System (Amersham) によって生成した<sup>32</sup>P-標識ヒトIL-17E cDNAでプローブした。Express Hyb Solution中でハイブリダイゼーションを実行し、次いで製造業者の指示に従って洗浄した。このハイブリダイズしたブロットを-80 °Cで72時間X線フィルム (Kodak) に曝露し、次いで現像した。

#### 【0359】

このノーザンブロット分析は、トランスジェニック創始マウスが、非トランスジェニック同腹仔と比べて、IL-17E RNAの発現が増大していたことを示した。試験した10匹のマウスのうち、29番、52番、55番、61番および66番と示されたマウスが、最高レベルのIL-17E RNA発現を有した (図8を参照のこと)。

#### 【0360】

(B. 残りの創始動物での発現分析)

コントロールマウスとともに残りのトランスジェニック創始マウス由来の肝臓を部分的肝切除術によって得た。このマウスをイソフルランで麻酔し、胸骨上の剣状突起下の小横切開を作成して、肝臓を露出させた。付着ポイントでの切開のために選択した肝葉の周りに縫合糸を配置した。肝葉を結紮し、そして結紮糸下の切断および液体窒素下での新鮮凍結によって除去した。次いでマウスの出血を

チェックし、そして皮膚切開を1～2のオートクリップ(皮膚ステーブル)で閉鎖した。RNAを肝臓から単離し、そしてノーザンブロット分析を上記のように実行した。ハイブリダイズしたブロットを-80℃で24時間X線フィルム(Kodak)に曝露し、次いで現像させた。

#### 【0361】

残りの創始動物でのノーザンブロット分析は、これらのマウスが、非トランスジェニック同腹仔と比べて、肝臓中においてIL-17E RNAをさらに高レベル発現したことを示した。

#### 【0362】

11番、30番、33番、46番および68番と示されたマウスが、最高レベルのIL-17E RNA発現を有した(図9を参照のこと)。

#### 【0363】

(実施例12)

(IL-17E過剰発現トランスジェニックマウスの病理学的分析)

(A. 剖検)

本研究では、7匹の6～8週齢のIL-17E過剰発現マウスおよび5匹の6～8週齢の非トランスジェニック同腹仔(オス2匹およびメス3匹)を、可能性のあるIL-17E表現型のために病理学的に分析した。マウス番号29、52、61および66は、IL-17E mRNAの肝臓発現に関して強力に陽性であったが、マウス番号1、16、および55は、弱い陽性であった。5匹の非トランスジェニックコントロールマウス(番号、2、17、28、53および65)は陰性であった。剖検で、マウスを秤量し、血液学および血清化学のために血液を採取し、そして肝臓、脾臓、腎臓、心臓、および胸腺を秤量した。肝臓、脾臓、肺、脳、心臓、腎臓、副腎、胃、小腸、膵臓、盲腸、結腸、腸間膜リンパ節、皮膚、乳腺、気管、食道、胸腺、副甲状腺、唾液腺、膀胱、卵巣または精巣、子宮または精嚢、骨格筋、骨、および骨髄の切片を、組織学的分析用に収集した。

#### 【0364】

(B. 組織学)

IL - 17Eトランスジェニックマウスおよび非トランスジェニックマウス由来の肝臓、脾臓、肺、脳、心臓、腎臓、副腎、胃、小腸、膵臓、盲腸、結腸、腸間膜リンパ節、皮膚、乳腺、気管、食道、胸腺、副甲状腺、唾液腺、膀胱、卵巣または精巣、子宮または精嚢、骨格筋、骨、および骨髄の切片を、慣用的な組織学的試験のために、10%中性緩衝化亜鉛ホルマリン (Anatech, Battle Creek, Michigan) 中で一晩固定し、パラフィン包埋し、3 μmに切片化し、そしてヘマトキシリンおよびエオシン (H&E) で染色した。

#### 【0365】

##### (C. 免疫組織化学)

自動化DPC Mark 5 Histochemical Staining System (Diagnostic Products Corp, Randolph, NJ) を用いて、4 μm厚さのパラフィン包埋切片で、免疫組織化学染色を実施した。脱パラフィンした組織切片をCAS BLOCK (Zymed Laboratories, San Francisco, CA) でブロックし、マクロファージに対するラット抗マウスモノクローナル抗体 (F4/80, Serotec Inc., Raleigh, NC)、または全ての型のB細胞に対するラット抗マウスCD45R/B220モノクローナル抗体 (PharMingen, San Diego, CA) とインキュベートした。ビオチニル化ウサギ抗ラット免疫グロブリン二次抗体 (Vector Laboratories, Burlingame, CA) を用いて、一次抗体を検出した。次いで、切片を3%過酸化水素でクエンチし、そしてアビジン - ビオチン三次複合体 (Vector Laboratories) と反応させた。染色反応を、ジアミノベンジジン (DAB, Dako Carpinteria, CA) で可視化し、そして切片をヘマトキシリンで対比染色した。

#### 【0366】

##### (D. 全体の病理の知見)

4匹の高度に発現するIL - 17Eトランスジェニックマウス (番号29, 52, 61および66) ならびに低発現マウスのうち1匹 (番号55) 由来の腸間

膜リンパ節のサイズを、顕著に増加させた。同様に、これらの5匹のIL-17Eトランスジェニックマウス由来の脾臓を増大し、そしてこの脾臓は、重量における有意な増加を示した。(体重 $1.08 \pm 0.27$ SD% 対 非トランスジェニックコントロールマウスにおける体重 $0.37 \pm 0.12$ SD%、 $p = 0.0007$ )。他の2匹の低発現トランスジェニックマウス(番号1および16)由来の腸間膜リンパ節および脾臓は、正常であるようであった。未処理の器官重量データを表IVに示し、そして有意な差異を表VIに要約する。

## 【0367】

表IV 非トランスジェニックマウスに対するIL-17Eトランスジェニックマウスの未処理の器官重量

## 【0368】

## 【表5】

79-79	性別	TBW	脾臓 %BW	腸臓 %BW	心臓 %BW	腎臓 %BW	胸腺 %BW					
非トランスジェニック												
2	F	21.8	0.923	4.23	0.070	0.32	0.121	0.56	0.351	1.61	0.061	0.28
17	F	20.5	0.912	4.45	0.089	0.43	0.112	0.55	0.273	1.33	0.048	0.23
28	F	22.5	1.125	5	0.123	0.55	0.127	0.56	0.398	1.77	0.058	0.26
53	M	25.8	1.315	5.1	0.076	0.29	0.140	0.54	0.423	1.64	0.031	0.12
65	M	29	1.45	5	0.082	0.28	0.169	0.58	0.523	1.8	0.055	0.15
平均				4.76		0.37		0.56		1.63		0.22
標準偏差				0.39		0.12		0.01		0.19		0.06
IL-17Eトランスジェニック												
1	F	31.9	1.406	4.41	0.118	0.37	0.151	0.47	0.433	1.36	0.071	0.22
16	F	22.5	1.121	4.98	0.085	0.38	0.115	0.51	0.350	1.56	0.061	0.27
29	F	24.4	1.439	5.90	0.333	1.36	0.123	0.5	0.861	3.53	0.061	0.25
52	M	25.6	1.583	6.18	0.223	0.87	0.129	0.5	0.356	1.39	0.074	0.25
55	F	19.1	1.181	6.18	0.196	1.03	0.122	0.64	0.388	2.03	0.04	0.21
61	F	24.5	1.401	5.72	0.190	0.78	0.118	0.48	0.372	1.52	0.059	0.24
66	M	25	1.47	5.88	0.338	1.35	0.162	0.65	0.433	1.73	0.026	0.1
平均				5.61		0.88		0.54		1.87		0.23
標準偏差				0.67		0.41		0.08		0.76		0.06

(E. 血液学的知見)

拡大した腸間膜リンパ節および脾臓を有する5匹のIL-17Eトランスジェ

ニックマウスのうち4匹(マウス番号29, 52, 55, 61および66由来の血液は凝固し、そして評価され得なかった)は、合計の白血球、好中球、リンパ球、好酸球、および大きな非染色細胞(おそらく、大きな顆粒状リンパ球)において、中程度~顕著な増加を有した。これらの4匹のIL-17Eトランスジェニックマウスについての平均の総白血球数は、 $11.93 \times 10^3$  ( $\pm 4.47 \times 10^3$  SD)であるが、非トランスジェニックコントロールマウスは、 $3.09 \times 10^3$  ( $\pm 0.79 \times 10^3$  SD,  $p = 0.003$ )の平均総白血球数を有した。非トランスジェニックコントロールマウス、 $p = 0.032$ における $0.92 \times 10^3$  ( $\pm 0.53 \times 10^3$  SD)に対して、これらの4匹のIL-17Eトランスジェニックマウスにおける平均好中球数は、 $2.29 \times 10^3$  ( $\pm 0.67 \times 10^3$  SD)であった。これらの4匹のIL-17Eトランスジェニックマウスは、非トランスジェニックコントロールマウス、 $p = 0.0025$ における $1.99 \times 10^3$  ( $\pm 0.38 \times 10^3$  SD)に対して、 $6.76 \times 10^3$  ( $\pm 2.32 \times 10^3$ )の平均リンパ球数を有し、そして非トランスジェニックコントロールマウス、 $p = 0.017$ における $0.03 \times 10^3$  ( $\pm 0.01 \times 10^3$  SD)に対して、 $1.35 \times 10^3$  ( $\pm 0.96 \times 10^3$  SD)の平均好酸球数を有し、そして非トランスジェニックコントロールマウス、 $p = 0.031$ における $0.10 \times 10^3$  ( $\pm 0.05 \times 10^3$  SD)に対して、 $1.41 \times 10^3$  ( $\pm 1.11 \times 10^3$  SD)の平均の大きな未染色細胞数を有した。IL-17Eトランスジェニックマウスのうち2匹(番号55および66)はまた、赤血球数、ヘモグロビン、およびヘマトクリットにおけるわずかな減少、ならびにわずかに上昇した血小板数によって特徴づけられる軽い貧血を有した。未処理の血液学的データを表2に示し、そして有意な差異を表3に要約する。

【0369】

表V 非トランスジェニックマウスに対するIL-17Eトランスジェニックマウスの未処理の血液学データ

【0370】

【表6】

グループ	WBC	RBC	HGB	HCT	PLT	MPV	Neut	Lymph	Mono	Eos	Baso	LUC
非 トランス ジェニック												
2	2.52	9.39	13.94	8.91	1179	5.0	0.69	1.64	0.02	0.03	0.01	0.13
17	3.48	10.12	15.15	0.9	938	5.1	0.72	2.63	0.02	0.04	0.01	0.06
28	2.45	9.51	14.84	9.5	1013	5.7	0.37	2.00	0.02	0.01	0.01	0.05
53	2.70	10.67	16.15	5.9	1353	5.0	0.61	1.88	0.04	0.04	0.01	0.11
65	4.30	11.55	17.86	1.4	1362	4.5	2.20	1.81	0.11	0.02	0.01	0.16
平均	3.09	10.25	15.55	3.3	1169	5.1	0.92	1.99	0.04	0.03	0.01	0.10
標準 偏差	0.79	0.89	1.5	5.3	193	0.4	0.73	0.38	0.04	0.01	0.00	0.05
IL-17E トランス ジェニック												
1	2.80	10.80	16.35	6.8	1113	5.2	0.69	1.91	0.03	0.02	0.01	0.14
16	3.49	10.29	15.85	4.7	1134	4.8	1.30	2.01	0.05	0.04	0.01	0.07
29	サンアレルなし											
52	13.32	8.81	12.54	5.8	977	6.3	3.25	6.61	0.17	2.12	0.04	1.13
55	16.89	7.89	12.03	6.6	2758	5.4	1.84	9.80	0.09	2.14	0.04	2.99
61	11.32	9.18	14.15	0.0	1102	5.2	2.66	6.47	0.08	0.96	0.03	1.12
66	6.19	6.24	7.8	31.7	2195	4.4	1.42	4.16	0.05	0.16	0.01	0.40
平均	9.00	8.87	13.14	5.9	1547	5.2	1.86	5.16	0.08	0.91	0.02	0.98
標準 偏差	5.71	1.66	3.1	10.0	744	0.6	0.94	3.06	0.05	1.01	0.02	1.09

表VI IL-17Eトランスジェニックマウスと非トランスジェニックマウスとの間の、器官重量およびCBC値における有意な差異の要約データ

【0371】

【表7】

	HEAGP トランスジェニックマウス ( $n=4$ または $5$ )	非トランスジェニック マウス ( $n=5$ )	p値 (t試験)
%体重としての 脾臓の重量	$1.08 \pm 0.27$ SD*	$0.37 \pm 0.12$ SD	0.0007
全白血球 (WBC)	$11.93 \times 10^3$ $\pm 4.47 \times 10^3$ SD	$3.09 \times 10^3 \pm$ $0.79 \times 10^3$ SD	0.003
好中球	$2.29 \times 10^3 \pm$ $0.67 \times 10^3$ SD	$0.92 \times 10^3 \pm$ $0.53 \times 10^3$ SD	0.032
リンパ球	$6.76 \times 10^3 \pm$ $2.32 \times 10^3$ vs SD	$1.99 \times 10^3 \pm$ $0.38 \times 10^3$ SD	0.0025
好酸球	$1.99 \times 10^3 \pm$ $0.38 \times 10^3$ SD	$0.03 \times 10^3 \pm$ $0.01 \times 10^3$ SD	0.017
大きな非染色細胞 (LUC-おそれく 大きな顆粒状 リンパ球)	$1.41 \times 10^3 \pm$ $1.11 \times 10^3$ SD	$0.10 \times 10^3 \pm$ $0.05 \times 10^3$ SD	0.031

## (F. 組織病理学的知見)

7匹のIL-17Eトランスジェニックマウスおよび5匹の非トランスジェニックコントロール同腹仔由来の肝臓、脾臓、肺、脳、心臓、腎臓、副腎、胃、小腸、膵臓、盲腸、結腸、腸間膜リンパ節、皮膚、乳腺、気管、食道、甲状腺、上皮小体、唾液腺、膀胱、卵巣または精巣、子宮または精嚢、骨格筋、骨および骨髄の、ヘマトキシリンおよびエオシン染色した切片を、試験した。全てのマウス由来のリンパ節および脾臓のB220(全てのB細胞に特異的)およびF4/8

0 (マクロファージに特異的)の免疫染色切片もまた、試験した。IL-17Eトランスジェニックマウスのうちの5匹(番号29、52、55、61および66)は、同様の組織学的知見を有し、この知見は以下によって特徴付けられる: 顕著な腸間膜リンパ節症、脾リンパ球系過形成および赤脾髄好酸性骨髄過形成、ならびに骨髄好酸性過形成。最も著しい組織学的知見は、腸間膜リンパ節症であり、これは、正常な結節性構造の損失を伴う大きな(massive)結節性拡大、ならびに多数の好酸球、反応性B細胞(B220で染色される)および血漿細胞、マクロファージ(F4/80で染色される)ならびに多核性の炎症性巨細胞を含む炎症性細胞の混合集団による髄質膨張によって特徴付けられる(図10を参照のこと)。これらの5匹のIL-17Eトランスジェニックマウスはまた、顕著な骨髄好酸性骨髄過形成(図11B)、ならびに中程度~顕著な脾性B細胞リンパ球系過形成および赤脾髄好酸性骨髄過形成(図11F)を示した。さらに、IL-17Eトランスジェニックマウスのうちの1匹(番号29)はまた、顕著な慢性好酸性かつ化膿性の腎盂腎炎を示し、1つの腎臓に腎盤拡張および他方の腎臓に中程度の慢性好酸性かつ化膿性の腎盂炎を有したが(図11J)、別のIL-17Eトランスジェニックマウス(番号55)は、重篤な慢性好酸性かつ化膿性の膀胱炎を示し、軽い両側性の慢性好酸性かつ化膿性腎盂炎を有した。最後に、IL-17Eトランスジェニックマウスのうち4匹(番号29、55、61および66)は、最小~軽い好酸性かつリンパ形質細胞性(lymphoplasmacytic)大腸炎および/または回腸炎を示した。

#### 【0372】

(G. ヒトIL-17Eポリペプチドを過剰発現するトランスジェニックマウスにおける、表現型の知見の要約)

IL-17E過剰発現トランスジェニックマウスのうち5匹(番号29、52、55、61および66)は、同様の表現型を有し、これは以下によって特徴付けられる: 好酸球、リンパ球、および大きな未染色細胞(これは、大きな顆粒状リンパ球であり得る)における顕著な上昇を伴う白血球増加、顕著な好酸性成分を有する顕著なリンパ節症、骨髄好酸性脊髄過形成、ならびに脾性B細胞リンパ球系過形成および好酸性脊髄球過形成。IL-17Eトランスジェニックマウ

スのうちの2匹(番号55および66)はまた、軽い貧血および血小板増加症を示した。さらに、IL-17Eトランスジェニックマウス、番号55および29は、その腎臓および/または膀胱の好酸性かつ最上の炎症を示した。最後に、IL-17E過剰発現(overexpressing)トランスジェニックマウスのうち4匹(番号29、55、61および66)は、最小~軽い好酸性かつリンパ形質細胞性大腸炎および/または回腸炎を示した。これらの知見の全ては、このIL-17Eポリペプチドが、炎症および骨髄造血(特に、好酸球およびBリンパ球の発達、刺激、および/または漸増において)において役割を果たすこと、そして本発明のIL-17レセプター様ポリペプチド(これは、IL-17Eに結合する)が、この炎症および骨髄造血を媒介することを示唆する。

#### 【0373】

(実施例13)

(IL-17E過剰発現マウスのトランスジェニック表現型)

表現型分析を、10匹のトランスジェニックマウスおよび5匹の非トランスジェニック同腹仔について行った。大腿、末梢血(心臓穿刺によって得た)および脾臓の長軸方向半切片を、各トランスジェニックマウスおよびその同腹仔コントロールから得た。分析したトランスジェニック(transgenic)マウスの5匹(番号29、52、55、61および66)は、表現型の変化を示した。

#### 【0374】

トランスジェニックマウスの表現型を分析するために、活性化T細胞を含む主要造血集団を定量化した。さらに、本発明のIL-17レセプター様ポリペプチド(IL-17RB)の組織および系統特異的な発現を、Antonysonyら(J. Immunol., 162: 577-584, 1999)において記載されるように、そして本明細書中実施例7にもまた記載されるように定量化した。

#### 【0375】

蛍光活性化細胞選別(FACS)を用いて上記に同定した測定を行うために、以下の抗体パネルを設計した。ヘルパーT細胞を、抗体CD4-PEを用いて検出し、そして抗体CD69-FITCによって検出される早期活性化マーカーと

比較した。抗体CD3 - FITCを用いて検出した汎T細胞マーカーを、抗体CD8 - PEを用いて検出したキラーT細胞と比較した。抗体CD14 - FITCを用いて検出した単球系統細胞を、抗体CD19 - PEを用いて検出したB系統細胞（表面性免疫グロブリン陽性B細胞を成熟するためのpreB）マーカーと比較した。抗体GR - 1 - FITCを用いて検出した顆粒球を、抗体NK1.1 - PEを用いて検出したナチュラルキラー細胞と比較した。組換えIL - 17E - Fc融合タンパク質の結合によって検出したIL - 17レセプター様ポリペプチド（IL17RB）の発現パターンを、抗体CD45R - PEを用いて検出したB細胞、抗体CD4 - PEを用いて検出したヘルパーT細胞、および抗体CD11C - PEを用いて検出した樹状細胞と比較した。

#### 【0376】

このトランスジェニックマウスおよび非トランスジェニック同腹仔を屠殺し、そして大腿および脾臓を解剖した。大腿骨髄および脾臓由来の細胞懸濁液を作製し、2回洗浄し、そしてPBS / 0.5% BSA中に再懸濁した。各細胞懸濁液の細胞数を、100 μmの開口および4 μmのより低い閾値設定を用いてCoulter Z1 Coulter Counterを使用して定量化した。各細胞懸濁液の10 μlのアリコートをし、3滴のZapoglobin（赤血球を溶解するため）を含むIsoton緩衝液10 mlに添加し、そして計数した。この細胞懸濁液を、Fc - ブロック（CD 16 / 32）と共に15分間4℃でインキュベートした。引き続き、 $1 \times 10^6$ 細胞（PBS / 0.5% BSA中に懸濁）を、96ウェルプレートの抗体含有ウェルの各々に添加した。

#### 【0377】

さらに、トランスジェニックマウスおよび非トランスジェニック同腹仔由来の末梢血サンプルを、心臓穿刺によって得、そしてCBC分析を行った。続いて、残りの血液を、96ウェルプレート上の抗体を含む8つのウェルに等しく分割した。

#### 【0378】

この細胞懸濁液および血液サンプルを、この抗体の存在下で30分間室温でインキュベートした。続いて、この細胞を2回洗浄し、そして赤血球を排除するた

めに、FACS溶解緩衝液(200 $\mu$ l/ウェル; Becton Dickinson)を用いて室温で15分間溶解した。溶解後、この細胞を洗浄し、そして400 $\mu$ lのFACS緩衝液に再懸濁し、そしてフローサイトメトリーによって分析した。

#### 【0379】

表現型を示す5匹のトランスジェニックマウス(番号29、52、55、61および66)において、末梢血におけるCD19+細胞(B細胞)の著しい増加が存在した。図12に示されるように、CD19+細胞の絶対数は、コントロールと比較して5倍まで増加した。さらに、図13に示されるように、脾臓におけるCD19+細胞の絶対数において2~4倍の増加が存在した。大腿骨髄において、CD19+細胞におけるわずかな減少が存在した(図14)。CD45rについての染色は、同様の傾向を伴った。トランスジェニックマウスから単離された末梢血および脾臓はまた、ヘルパーT細胞(CD4+ Tリンパ球)の絶対数において2~3倍の増加を示した(それぞれ図15および16を参照のこと)。

#### 【0380】

トランスジェニックマウスは、好酸球と同様の光散乱特性を有する細胞の大きな集団(例えば、33%の顆粒球)の、一致した外見を有した(図17および18)。さらに、この細胞は、顆粒球マーカーを発現しない。血液および骨髄においてIL-17レセプター様ポリペプチドを発現する顆粒球様細胞(例えば、顆粒球の8~17%)の、より小さい異なる集団の、一致した外見がまた存在した(図19および20を参照のこと)。散乱プロットとの関連性に基づいて、このトランスジェニックマウスは、CD4+、CD45R+、CD11c+の多重系統表現型を有するようであり、そしてこれらは大きくかつ顆粒状である。

#### 【0381】

この分析は、トランスジェニックマウスにおいて、大腿骨髄および末梢血における好酸球様集団の明らかな出現が存在することを示した。図21に示されるように、これらの細胞の散乱プロフィールは、好酸球の順方向散乱 対 側方向散乱(サイズ 対 粒度)特性の「教科書」例によく似ている。

循環する脾性CD19<sup>+</sup> B細胞の絶対数（および区画の割合）における重要な増加がまた存在した。CD19<sup>+</sup> リンパ球は活性化マーカーCD69<sup>+</sup>に対して陽性ではないが、末梢におけるその絶対数の増加および骨髄におけるわずかな減少は、増殖が生じる末梢組織への移動を示唆する。

#### 【0382】

血液および骨髄における多重系統表現型の出現は、リンパ腫様表現型を示唆する。さらに、IL-17レセプター様ポリペプチド（配列番号2および5）がこれらの細胞上で上方制御されるようであるため、この集団がIL-17様タンパク質の偏在と反応性であり得ることを示唆する。これらのマウスにおける明らかな好酸性の存在という事実と一緒に、この多重系統表現型は、急性骨髄単球性白血病（M4 AML）の記載とぴったり一致する（Campena & Behm, J. Immunol. Meth. 234, : 59-75, 2000）。

#### 【0383】

（実施例14）

（IL-17レセプター様RNAのノーザンプロット分析）

どの細胞株がIL-17レセプター様RNAを発現したかを決定するために、ノーザンプロット分析を行った。総RNAを、RNeasy Mini Kit（カタログ番号74104, Qiagen, Valencia, CA）を使用して、17の細胞株から単離した。このプローブを、以下のプライマーを使用するPCRによって生成した（プライマー2445-34: CATTTTCCTACATCGGCTTCCCTG; 配列番号26; およびプライマー2429-61 TGAATCTGGCTTCTTTCACTGC; 配列番号27）。このプローブを、Rediprime II Kit（カタログ番号RPN 1633; Amersham Pharmacia Biotech）を使用して、<sup>32</sup>P-dCTP（カタログ番号AA0005; Amersham Pharmacia Biotech）で標識した。このノーザンプロット分析を、Northern Max-Gly Kit（カタログ番号1946, Ambion）を用いて行った。

#### 【0384】

以下のヒト、マウスおよびウサギの細胞株を試験し、そしてIL-17レセプター様RNAの発現レベルを示す。

**【0385】**

ヒト細胞株：	発現レベル
GM3104A (Bリンパ芽球細胞)	+++
CCRF-SB (Bリンパ芽球細胞)	+++
CESS (リンパ腫)	+
THP-1 (急性単球性白血病)	+ / -
DAMI (巨核球)	+ / -
H-9 (T細胞リンパ腫)	-
CCRF-CEM (Tリンパ芽球細胞)	-
MOLT-4 (T細胞リンパ球)	-
Hs-67 (胸腺、正常)	-
Jurkat E6-1 (T細胞白血病)	-
J-45.01 (T細胞白血病)	-
BW5147.3 (T細胞リンパ腫)	-
CCRF-HSB2 (Tリンパ芽球細胞)	-
AML-193(s) (急性単球性白血病)	-
動物細胞株：	
HIG-82 (ウサギ滑膜細胞)	-
C-1498 (マウスリンパ腫)	-
A-20 (マウスB細胞リンパ腫)	-

**【図面の簡単な説明】**

**【図1】**

図1は、第1のヒトIL-17レセプター様ポリペプチドの核酸配列（配列番号1）とアミノ酸配列（配列番号2）を示す。

**【図2】**

図2は、第1のヒトIL-17レセプター様ポリペプチドアミノ酸配列（配列番号2）と既知のIL-17レセプターファミリーメンバー（配列番号3）との

相同性を示す。

【図3】

図3は、第2のヒトIL-17レセプター様ポリペプチドの核酸配列（配列番号4）およびアミノ酸配列（配列番号5）を示す。

【図4】

図4は、第2のヒトIL-17レセプター様ポリペプチドアミノ酸配列（配列番号5）と既知のIL-17レセプターファミリーメンバー（配列番号3）との相同性を示す。

【図5】

図5は、第3のヒトIL-17レセプター様ポリペプチドの核酸配列（配列番号6）およびアミノ酸配列（配列番号7）を示す。

【図6】

図6は、第3のヒトIL-17レセプター様ポリペプチドアミノ酸配列（配列番号7）と既知のIL-17レセプターファミリーメンバー（配列番号3）との相同性を示す。

【図7】

図7は、第1のヒトIL-17レセプター様ポリペプチド（配列番号2；IL-17RB-2）、第2のヒトIL-17レセプター様ポリペプチド（配列番号5；IL-17RB-2）および第3のヒトIL-17レセプター様ポリペプチド（配列番号7）のアミノ酸配列の重複を示す。下線を引いた配列は、配列番号2の残基293から残基313、配列番号5の残基351から残基371および配列番号7の残基176から残基196にわたる推定膜貫通ドメインである。これらの推定シグナルペプチドは、配列番号2および5の残基14にわたる太文字である。従って、推定細胞外配列は、配列番号2のアミノ酸14からアミノ酸292および配列番号5のアミノ酸14からアミノ酸350にわたる。

【図8】

図8は、検死を行なったトランスジェニック創始マウス（1、16、27、29、55、61、20、52および66番）におけるIL-17様過剰発現トランスジーンの発現を検出したノーザンブロッティングを示す。コントロールマウ

ス(2、17、53および65番)は、非トランスジェニック同腹仔である。レーンに印された「b1」は、ブランクレーンであり、陽性コントロール(+)は、IL-17様cDNAであった。0.54kbのバンドの存在は、トランスジェニックの発現を示す。

#### 【図9】

図9は、肝切除したトランスジェニック創始マウス(10、11、30、31、33、37、46、67および68番)においてIL-17様過剰発現トランスジェニックの発現を検出したノーザンブロッティングを示す。コントロールマウス(32、35、36および45番)は、非トランスジェニック同腹仔である。レーンに印された「MI」は、陽性コントロールとしてロードしたマイクロインジェクションフラグメントを示す。0.54kbのバンドの存在は、トランスジェニックの発現を示す。

#### 【図10】

図10は、ヘマトキシリンおよびエオシン(A、B、G~J)を示す。B220(C、D)およびF4/80(E、F)は、IL-17様トランスジェニックマウス(B、D、F、H)または非トランスジェニックコントロールマウス(A、C、E、G)由来のリンパ節(A~H)または骨髄(I、J)の切片を染色した。パネルA~Fは、IL-17様トランスジェニックリンパ節が、顕著な細胞の浸潤に起因し、この正常な構造が破壊されて、顕著に拡大されることを例示し(パネルBのアスタリスク)、これらは、多量のB220陽性Bリンパ球細胞(パネルD)およびいくつかのF4/80染色化マクロファージを含む。パネルHは、この細胞の浸潤がまた、多くの好酸球(矢じり)および多核化炎症性巨細胞(矢印)を含むことを例示する。

#### 【図11】

図11は、ヘマトキシリンおよびエオシン(A、B; E~I)ならびにB220(C、D)染色をしたIL-17様トランスジェニックマウス(B、D、F、H、J)または非トランスジェニックコントロールマウス(A、C、E、G、I)由来のリンパ骨髄(A、B)、脾臓(C~F)および腎臓(G~J)の切片を示す。パネルAは、顕著な好酸球性骨髄過形成を例示する。パネルDは、IL-

17様トランスジェニックマウスの脾臓におけるB220陽性B細胞(矢印)の優性でのリンパ球過形成を例示するが、パネルFは、非トランスジェニック脾臓の赤脾髄(E)と比較してIL-17様トランスジェニック脾臓の赤脾髄における好酸球性骨髄過形成を例示する。パネルHおよびパネルJは、腎盂における顕著な好酸球炎症性浸潤を伴う(腎盂腎炎、パネルJ)、腎盂拡張を例示する(Hにおける矢印)。

【図12】

図12は、非トランスジェニック同腹仔コントロールと比較して9匹のうち4匹のIL-17様トランスジェニックマウスのうち4匹の末梢血におけるCD19<sup>+</sup>Bリンパ球の絶対数の有意な増大を示す棒グラフヒストグラムを示す。

【図13】

図13は、非トランスジェニック同腹仔コントロールと比較して10匹のIL-17様トランスジェニックマウスのうち5匹の脾臓におけるCD19<sup>+</sup>Bリンパ球の絶対数の有意な増大を示す棒グラフヒストグラムを示す。

【図14】

図14は、非トランスジェニック同腹仔コントロールと比較してIL-17様トランスジェニックマウスの骨髄におけるCD19<sup>+</sup>Bリンパ球の絶対数のわずかな減少を示す棒グラフヒストグラムを示す。

【図15】

図15は、非トランスジェニック同腹仔コントロールと比較して9匹のうち4匹のIL-17様トランスジェニックマウスの末梢血におけるCD4<sup>+</sup>Tリンパ球の絶対数のわずかな増大を示す棒グラフヒストグラムを示す。

【図16】

図16は、非トランスジェニック同腹仔コントロールと比較してIL-17様トランスジェニックマウスの脾臓におけるCD4<sup>+</sup>Tリンパ球の絶対数に有意な増大を示す棒グラフヒストグラムを示す。

【図17】

図17は、IL-17様トランスジェニックマウス对这些らの非トランスジェニック同腹仔コントロールに存在する変化の代表的な散乱プロットを示す。「A

」と標識される2つの上部のプロットは、2色フローサイトメトリドットプロットである。ここでCD45R<sup>+</sup>およびIL-17様Fc標識は、それぞれの軸において示される。コントロールプロット「A」は、領域R1におけるCD45R<sup>+</sup>/IL-17様Fc<sup>+</sup>細胞の非存在を示すが、トランスジェニックプロット「A」において、この集団は、領域R1において存在し、そして全顆粒球集団の8%を示す。対応する順方向散乱プロット対側方向散乱プロット（「B」および「C」）において、これらの細胞は、淡紅色ドットとして示される。この集団は、コントロールプロット「B」に存在しなかった。

【図18】

図18は、IL-17様トランスジェニックマウス対それらの非トランスジェニック同腹仔コントロールに存在する変化の代表的な散乱プロットを示す。「A」と標識される2つの上部のプロットは、2色フローサイトメトリドットプロットである。ここでCD4およびIL-17様Fc標識は、それぞれの軸において示される。コントロールプロット「A」は、領域R1におけるCD4<sup>+</sup>/IL-17様Fc<sup>+</sup>細胞の非存在を示すが、トランスジェニックプロット「A」において、この集団は、領域R1において存在し、そして全顆粒球集団の14%を示した。対応する順方向散乱プロット対側方向散乱プロット（サイズ対粒度）において、IL-17様トランスジェニックマウス（B）について、これらの細胞は、顆粒球が、典型的に見られる（赤色ドット）領域の直ぐ上に位置づけられる。これらの細胞は、コントロールプロット「B」に存在しない。さらに、トランスジェニックマウス（A）について、CD4<sup>+</sup>でもなくIL-17様Fc<sup>+</sup>（領域R2）でもないが、順方向散乱プロット対側方向散乱プロット「B」（緑色ドット）における顆粒球の左に局在する、好酸球の散乱特性を有する細胞の集団が存在する。この集団は、コントロールプロット「B」に存在しなかった。

【図19】

図19は、非トランスジェニック同腹仔コントロールと比較して10匹のIL-17様トランスジェニックマウスのうち5匹の骨髄におけるrhIL-17様Fc<sup>+</sup>/CD45R<sup>+</sup>顆粒球様細胞の絶対数の増大を示す棒グラフヒストグラムを示す。

**【図20】**

図20は、非トランスジェニック同腹仔コントロールと比較してIL-17様トランスジェニックマウスの骨髄におけるrhIL-17様Fc+/CD4+顆粒球様細胞の絶対数の増大を示す棒グラフヒストグラムを示す。

**【図21】**

図21は、典型的な順方向散乱プロット対側方向散乱プロット(サイズ対粒度)の例を示す。ゲートにおける細胞を分類して、精製した集団を得ることができる。

**【図22】**

図22は、IL-17-RB-2の細胞外ドメイン(配列番号2)およびFc融合ペプチド(配列番号21)を含むIL-17RB-2融合タンパク質(配列番号24)の配列を示す。このアミノ酸配列のFc融合部分に、下線を引き、そしてIL-1RB-2の天然のシグナルペプチドは、太文字である。

**【図23】**

図23は、IL-17-RB-3の細胞外ドメイン(配列番号5)およびFc融合ペプチド(配列番号21)を含むIL-17RB-3融合タンパク質(配列番号25)の配列を示す。このアミノ酸配列のFc融合部分に、下線を引き、そしてIL-17RB-3の天然のシグナルペプチドは、太文字である。

**【配列表】**

## SEQUENCE LISTING

<110> Amgen Inc.

<120> IL-17 Receptor Like Molecules and Uses Thereof

<130> 01017/36917A

<140>

<141>

<150> US 60/266,159

<151> 2001-02-02

<150> US 09/723,232

<151> 2000-11-27

<150> US 60/204,208

<151> 2000-05-12

<150> US 60/189,923

<151> 2000-03-08

<160> 27

<170> PatentIn Ver. 2.0

<210> 1

<211> 1841

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (50)..(1555)

<400> 1

ataaaagcgc agcgtgcggg tggcctggat cccgcgcagt ggcccggcg atg tcg ctc 58  
Met Ser Leu  
1

gtg ctg cta agc ctg gcc gcg ctg tgc agg agc gcc gta ccc cga gag 106  
Val Leu Leu Ser Leu Ala Ala Leu Cys Arg Ser Ala Val Pro Arg Glu  
5 10 15

ccg acc gtt caa tgt ggc tct gaa act ggg cca tct cca gag tgg atg 154  
Pro Thr Val Gln Cys Gly Ser Glu Thr Gly Pro Ser Pro Glu Trp Met  
20 25 30 35

cta caa cat gat cta atc ccc gga gac ttg agg gac ctc cga gta gaa 202  
Leu Gln His Asp Leu Ile Pro Gly Asp Leu Arg Asp Leu Arg Val Glu  
40 45 50

cct gtt aca act agt gtt gca aca ggg gac tat tca att ttg atg aat 250  
Pro Val Thr Thr Ser Val Ala Thr Gly Asp Tyr Ser Ile Leu Met Asn  
55 60 65

gta agc tgg gta ctc cgg gca gat gcc agc atc cgc ttg ttg aag gcc 298  
Val Ser Trp Val Leu Arg Ala Asp Ala Ser Ile Arg Leu Leu Lys Ala  
70 75 80

acc aag att tgt gtg acg ggc aaa agc aac ttc cag tcc tac agc tgt	346
Thr Lys Ile Cys Val Thr Gly Lys Ser Asn Phe Gln Ser Tyr Ser Cys	
85 90 95	
gtg agg tgc aat tac aca gag gcc ttc cag act cag acc aga ccc tct	394
Val Arg Cys Asn Tyr Thr Glu Ala Phe Gln Thr Gln Thr Arg Pro Ser	
100 105 110 115	
ggg ggt aaa tgg aca ttt tcc tac atc ggc ttc cct gta gag ctg aac	442
Gly Gly Lys Trp Thr Phe Ser Tyr Ile Gly Phe Pro Val Glu Leu Asn	
120 125 130	
aca gtc tat ttc att ggg gcc cat aat att cct aat gca aat atg aat	490
Thr Val Tyr Phe Ile Gly Ala His Asn Ile Pro Asn Ala Asn Met Asn	
135 140 145	
gaa gat ggc cct tcc atg tct gtg aat ttc acc tca cca ggc tgc cta	538
Glu Asp Gly Pro Ser Met Ser Val Asn Phe Thr Ser Pro Gly Cys Leu	
150 155 160	
gac cac ata atg aaa tat aaa aaa aag tgt gtc aag gcc gga agc ctg	586
Asp His Ile Met Lys Tyr Lys Lys Lys Cys Val Lys Ala Gly Ser Leu	
165 170 175	
tgg gat ccg aac atc act gct tgt aag aag aat gag gag aca gta gaa	634
Trp Asp Pro Asn Ile Thr Ala Cys Lys Lys Asn Glu Glu Thr Val Glu	
180 185 190 195	
gtg aac ttc aca acc act ccc ctg gga aac aga tac atg gct ctt atc	682
Val Asn Phe Thr Thr Thr Pro Leu Gly Asn Arg Tyr Met Ala Leu Ile	
200 205 210	
caa cac agc act atc atc ggg ttt tct cag gtg ttt gag cca cac cag	730
Gln His Ser Thr Ile Ile Gly Phe Ser Gln Val Phe Glu Pro His Gln	
215 220 225	
aag aaa caa acg cga gct tca gtg gtg att cca gtg act ggg gat agt	778
Lys Lys Gln Thr Arg Ala Ser Val Val Ile Pro Val Thr Gly Asp Ser	
230 235 240	
gaa ggt gct acg gtg cag ctg act cca tat ttt cct act tgt ggc agc	826
Glu Gly Ala Thr Val Gln Leu Thr Pro Tyr Phe Pro Thr Cys Gly Ser	
245 250 255	
gac tgc atc cga cat aaa gga aca gtt gtg ctc tgc cca caa aca ggc	874
Asp Cys Ile Arg His Lys Gly Thr Val Val Leu Cys Pro Gln Thr Gly	
260 265 270 275	
gtc cct ttc cct ctg gat aac aac aaa agc aag ccg gga ggc tgg ctg	922
Val Pro Phe Pro Leu Asp Asn Asn Lys Ser Lys Pro Gly Gly Trp Leu	
280 285 290	
cct ctc etc ctg ctg tct ctg ctg gtg gcc aca tgg gtg ctg gtg gca	970
Pro Leu Leu Leu Leu Ser Leu Leu Val Ala Thr Trp Val Leu Val Ala	
295 300 305	
ggg atc tat cta atg tgg agg cac gaa agg atc aag aag act tcc ttt	1018
Gly Ile Tyr Leu Met Trp Arg His Glu Arg Ile Lys Lys Thr Ser Phe	
310 315 320	
tct acc acc aca cta ctg ccc ccc att aag gtt ctt gtg gtt tac cca	1066
Ser Thr Thr Thr Leu Leu Pro Pro Ile Lys Val Leu Val Val Tyr Pro	
325 330 335	

tct gaa ata tgt ttc cat cac aca att tgt tac ttc act gaa ttt ctt 1114  
 Ser Glu Ile Cys Phe His His Thr Ile Cys Tyr Phe Thr Glu Phe Leu  
 340 345 350 355

caa aac cat tgc aga agt gag gtc atc ctc gaa aag tgg cag aaa aag 1162  
 Gln Asn His Cys Arg Ser Glu Val Ile Leu Glu Lys Trp Gln Lys Lys  
 360 365 370

aaa ata gca gag atg ggt cca gtg cag tgg ctt gcc act caa aag aag 1210  
 Lys Ile Ala Glu Met Gly Pro Val Gln Trp Leu Ala Thr Gln Lys Lys  
 375 380 385

gca gca gac aaa gtc gtc ttc ctt ctt tcc aat gac gtc aac agt gtg 1258  
 Ala Ala Asp Lys Val Val Phe Leu Leu Ser Asn Asp Val Asn Ser Val  
 390 395 400

tgc gat ggt acc tgt ggc aag agc gag ggc agt ccc agt gag aac tct 1306  
 Cys Asp Gly Thr Cys Gly Lys Ser Glu Gly Ser Pro Ser Glu Asn Ser  
 405 410 415

caa gac ctc ttc ccc ctt gcc ttt aac ctt ttc tgc agt gat cta aga 1354  
 Gln Asp Leu Phe Pro Leu Ala Phe Asn Leu Phe Cys Ser Asp Leu Arg  
 420 425 430 435

agc cag att cat ctg cac aaa tac gtg gtg gtc tac ttt aga gag att 1402  
 Ser Gln Ile His Leu His Lys Tyr Val Val Val Tyr Phe Arg Glu Ile  
 440 445 450

gat aca aaa gac gat tac aat gct ctc agt gtc tgc ccc aag tac cac 1450  
 Asp Thr Lys Asp Asp Tyr Asn Ala Leu Ser Val Cys Pro Lys Tyr His  
 455 460 465

ctc atg aag gat gcc act gct ttc tgt gca gaa ctt ctc cat gtc aag 1498  
 Leu Met Lys Asp Ala Thr Ala Phe Cys Ala Glu Leu Leu His Val Lys  
 470 475 480

cag cag gtg tca gca gga aaa aga tca caa gcc tgc cac gat ggc tgc 1546  
 Gln Gln Val Ser Ala Gly Lys Arg Ser Gln Ala Cys His Asp Gly Cys  
 485 490 495

tgc tcc ttg tagccccccc atgagaagca agagacctta aaggcttcc 1595  
 Cys Ser Leu  
 500

atccccaccaa ttacagggaa aaaactgtgtg atgatcctga agcttactat gcagcctaca 1655

aacagcctta gtaattaa cttttatac caataaaatt ttcaaatatt gctaactaat 1715

gtgacattaa ctaacgattg gaaactacat ttacaacttc aaagctgttt tatacataga 1775

aatcaattac agctttaatt gaaaactgta accattttga taatgcaaca ataaagcatc 1835

ttcagc 1841

<210> 2  
 <211> 502  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 2  
 Met Ser Leu Val Leu Leu Ser Leu Ala Ala Leu Cys Arg Ser Ala Val  
 1 5 10 15

Pro Arg Glu Pro Thr Val Gln Cys Gly Ser Glu Thr Gly Pro Ser Pro  
 20 25 30  
 Glu Trp Met Leu Gln His Asp Leu Ile Pro Gly Asp Leu Arg Asp Leu  
 35 40 45  
 Arg Val Glu Pro Val Thr Thr Ser Val Ala Thr Gly Asp Tyr Ser Ile  
 50 55 60  
 Leu Met Asn Val Ser Trp Val Leu Arg Ala Asp Ala Ser Ile Arg Leu  
 65 70 75 80  
 Leu Lys Ala Thr Lys Ile Cys Val Thr Gly Lys Ser Asn Phe Gln Ser  
 85 90 95  
 Tyr Ser Cys Val Arg Cys Asn Tyr Thr Glu Ala Phe Gln Thr Gln Thr  
 100 105 110  
 Arg Pro Ser Gly Gly Lys Trp Thr Phe Ser Tyr Ile Gly Phe Pro Val  
 115 120 125  
 Glu Leu Asn Thr Val Tyr Phe Ile Gly Ala His Asn Ile Pro Asn Ala  
 130 135 140  
 Asn Met Asn Glu Asp Gly Pro Ser Met Ser Val Asn Phe Thr Ser Pro  
 145 150 155 160  
 Gly Cys Leu Asp His Ile Met Lys Tyr Lys Lys Lys Cys Val Lys Ala  
 165 170 175  
 Gly Ser Leu Trp Asp Pro Asn Ile Thr Ala Cys Lys Lys Asn Glu Glu  
 180 185 190  
 Thr Val Glu Val Asn Phe Thr Thr Thr Pro Leu Gly Asn Arg Tyr Met  
 195 200 205  
 Ala Leu Ile Gln His Ser Thr Ile Ile Gly Phe Ser Gln Val Phe Glu  
 210 215 220  
 Pro His Gln Lys Lys Gln Thr Arg Ala Ser Val Val Ile Pro Val Thr  
 225 230 235 240  
 Gly Asp Ser Glu Gly Ala Thr Val Gln Leu Thr Pro Tyr Phe Pro Thr  
 245 250 255  
 Cys Gly Ser Asp Cys Ile Arg His Lys Gly Thr Val Val Leu Cys Pro  
 260 265 270  
 Gln Thr Gly Val Pro Phe Pro Leu Asp Asn Asn Lys Ser Lys Pro Gly  
 275 280 285  
 Gly Trp Leu Pro Leu Leu Leu Leu Ser Leu Leu Val Ala Thr Trp Val  
 290 295 300  
 Leu Val Ala Gly Ile Tyr Leu Met Trp Arg His Glu Arg Ile Lys Lys  
 305 310 315 320  
 Thr Ser Phe Ser Thr Thr Thr Leu Leu Pro Pro Ile Lys Val Leu Val  
 325 330 335  
 Val Tyr Pro Ser Glu Ile Cys Phe His His Thr Ile Cys Tyr Phe Thr  
 340 345 350

Glu Phe Leu Gln Asn His Cys Arg Ser Glu Val Ile Leu Glu Lys Trp  
                   355                                  360                                  365  
 Gln Lys Lys Lys Ile Ala Glu Met Gly Pro Val Gln Trp Leu Ala Thr  
           370                                  375                                  380  
 Gln Lys Lys Ala Ala Asp Lys Val Val Phe Leu Leu Ser Asn Asp Val  
 385                                  390                                  395                                  400  
 Asn Ser Val Cys Asp Gly Thr Cys Gly Lys Ser Glu Gly Ser Pro Ser  
                   405                                  410                                  415  
 Glu Asn Ser Gln Asp Leu Phe Pro Leu Ala Phe Asn Leu Phe Cys Ser  
                   420                                  425                                  430  
 Asp Leu Arg Ser Gln Ile His Leu His Lys Tyr Val Val Val Tyr Phe  
           435                                  440                                  445  
 Arg Glu Ile Asp Thr Lys Asp Asp Tyr Asn Ala Leu Ser Val Cys Pro  
           450                                  455                                  460  
 Lys Tyr His Leu Met Lys Asp Ala Thr Ala Phe Cys Ala Glu Leu Leu  
 465                                  470                                  475                                  480  
 His Val Lys Gln Gln Val Ser Ala Gly Lys Arg Ser Gln Ala Cys His  
                   485                                  490                                  495  
 Asp Gly Cys Cys Ser Leu  
                   500

<210> 3  
 <211> 539  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 3  
 Met Gly Ala Ala Arg Ser Pro Pro Ser Ala Val Pro Gly Pro Leu Leu  
   1                  5                                  10                                  15  
 Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Val Leu Ala Pro Gly Gly Ala Ser  
           20                                  25                                  30  
 Leu Arg Leu Leu Asp His Arg Ala Leu Val Cys Ser Gln Pro Gly Leu  
           35                                  40                                  45  
 Asn Cys Thr Val Lys Asn Ser Thr Cys Leu Asp Asp Ser Trp Ile His  
           50                                  55                                  60  
 Pro Arg Asn Leu Thr Pro Ser Ser Pro Lys Asp Leu Gln Ile Gln Leu  
           65                                  70                                  75                                  80  
 His Phe Ala His Thr Gln Gln Gly Asp Leu Phe Pro Val Ala His Ile  
                   85                                  90                                  95  
 Glu Trp Thr Leu Gln Thr Asp Ala Ser Ile Leu Tyr Leu Glu Gly Ala  
           100                                  105                                  110  
 Glu Leu Ser Val Leu Gln Leu Asn Thr Asn Glu Arg Leu Cys Val Arg  
           115                                  120                                  125  
 Phe Glu Phe Leu Ser Lys Leu Arg His His His Arg Arg Trp Arg Thr  
           130                                  135                                  140

Pro Cys Met Ser Ser Gly Ser Leu Trp Asp Pro Asn Ile Thr Val Glu  
 145 150 155 160  
 Thr Leu Glu Ala His Gln Leu Arg Val Ser Phe Thr Leu Trp Asn Glu  
 165 170 175  
 Ser Thr His Tyr Gln Ile Leu Leu Thr Ser Phe Pro His Met Glu Asn  
 180 185 190  
 His Ser Cys Phe Glu His Met His His Ile Pro Ala Pro Arg Pro Glu  
 195 200 205  
 Glu Phe His Gln Arg Ser Asn Val Thr Leu Thr Leu Arg Asn Leu Lys  
 210 215 220  
 Gly Cys Cys Arg His Gln Val Gln Ile Gln Pro Phe Phe Ser Ser Cys  
 225 230 235 240  
 Leu Asn Asp Cys Leu Arg His Ser Ala Thr Val Ser Cys Pro Glu Met  
 245 250 255  
 Pro Asp Thr Pro Glu Pro Ile Pro Asp Tyr Met Pro Leu Trp Val Tyr  
 260 265 270  
 Trp Phe Ile Thr Gly Ile Ser Ile Leu Leu Val Gly Ser Val Ile Leu  
 275 280 285  
 Leu Ile Val Cys Met Thr Trp Arg Leu Ala Gly Pro Gly Ser Glu Lys  
 290 295 300  
 Tyr Ser Asp Asp Thr Lys Tyr Thr Asp Gly Leu Pro Ala Ala Asp Leu  
 305 310 315 320  
 Ile Pro Pro Pro Leu Lys Pro Arg Lys Val Trp Ile Ile Tyr Ser Ala  
 325 330 335  
 Asp His Pro Leu Tyr Val Asp Val Val Leu Lys Phe Ala Gln Phe Leu  
 340 345 350  
 Leu Thr Ala Cys Gly Thr Glu Val Ala Leu Asp Leu Leu Glu Glu Gln  
 355 360 365  
 Ala Ile Ser Glu Ala Gly Val Met Thr Trp Val Gly Arg Gln Lys Gln  
 370 375 380  
 Glu Met Val Glu Ser Asn Ser Lys Ile Ile Val Leu Cys Ser Arg Gly  
 385 390 395 400  
 Thr Arg Ala Lys Trp Gln Ala Leu Leu Gly Arg Gly Ala Pro Val Arg  
 405 410 415  
 Leu Arg Cys Asp His Gly Lys Pro Val Gly Asp Leu Phe Thr Ala Ala  
 420 425 430  
 Met Asn Met Ile Leu Pro Asp Phe Lys Arg Pro Ala Cys Phe Gly Thr  
 435 440 445  
 Tyr Val Val Cys Tyr Phe Ser Glu Val Ser Cys Asp Gly Asp Val Pro  
 450 455 460  
 Asp Leu Phe Gly Ala Ala Pro Arg Tyr Pro Leu Met Asp Arg Phe Glu  
 465 470 475 480

Glu Val Tyr Phe Arg Ile Gln Asp Leu Glu Met Phe Gln Pro Gly Arg  
 485 490 495

Met His Arg Val Gly Glu Leu Ser Gly Asp Asn Tyr Leu Arg Ser Pro  
 500 505 510

Gly Gly Arg Gln Leu Arg Ala Ala Leu Asp Arg Phe Arg Asp Trp Gln  
 515 520 525

Val Arg Cys Pro Asp Trp Phe Glu Cys Glu Asn  
 530 535

<210> 4  
 <211> 2015  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (50)..(1729)

<400> 4

ataaaaagcgc agcgtgcggg tggcctggat cccgcgcagt ggcccggcg atg tcg ctc 58  
 Met Ser Leu  
 1

gtg ctg cta agc ctg gcc gcg ctg tgc agg agc gcc gta ccc cga gag 106  
 Val Leu Leu Ser Leu Ala Ala Leu Cys Arg Ser Ala Val Pro Arg Glu  
 5 10 15

ccg acc gtt caa tgt ggc tct gaa act ggg cca tct cca gag tgg atg 154  
 Pro Thr Val Gln Cys Gly Ser Glu Thr Gly Pro Ser Pro Glu Trp Met  
 20 25 30 35

cta caa cat gat cta atc ccc gga gac ttg agg gac ctc cga gta gaa 202  
 Leu Gln His Asp Leu Ile Pro Gly Asp Leu Arg Asp Leu Arg Val Glu  
 40 45 50

cct gtt aca act agt gtt gca aca ggg gac tat tca att ttg atg aat 250  
 Pro Val Thr Thr Ser Val Ala Thr Gly Asp Tyr Ser Ile Leu Met Asn  
 55 60 65

gta agc tgg gta ctc cgg gca gat gcc agc atc cgc ttg ttg aag gcc 298  
 Val Ser Trp Val Leu Arg Ala Asp Ala Ser Ile Arg Leu Leu Lys Ala  
 70 75 80

acc aag att tgt gtg acg ggc aaa agc aac ttc cag tcc tac agc tgt 346  
 Thr Lys Ile Cys Val Thr Gly Lys Ser Asn Phe Gln Ser Tyr Ser Cys  
 85 90 95

gtg agg ctg gag tgc agt ggt gcg atc atg gct cgc tgc gac ctc aat 394  
 Val Arg Leu Glu Cys Ser Gly Ala Ile Met Ala Arg Cys Asp Leu Asn  
 100 105 110 115

ctt ctg ggc tca agc gat cgt tct gct tca gcc tcc cga gcg gct ggg 442  
 Leu Leu Gly Ser Ser Asp Arg Ser Ala Ser Ala Ser Arg Ala Ala Gly  
 120 125 130

act gca ggc gtg ggc cac cag acc tgg cta att ttt gta gtt ttt gta 490  
 Thr Ala Gly Val Gly His Gln Thr Trp Leu Ile Phe Val Val Phe Val  
 135 140 145

gag Glu	ggg Gly	ggt Gly	ttc Phe	acc Thr	gtg Val	ttg Leu	ctg Leu	gtc Val	ttg Leu	aat Asn	tcc Ser	agt Ser	gct Ala	cag Gln	gcg Ala	538
		150				155						160				
atc Ile	tgc Cys	ctg Leu	cct Pro	cgg Arg	ctt Leu	ccc Pro	aaa Lys	gtg Val	ctg Leu	gga Gly	tta Leu	cag Gln	tgg Trp	aca Thr	ttt Phe	586
	165					170					175					
tcc Ser	tac Tyr	atc Ile	ggc Gly	ttc Phe	cct Pro	gta Val	gag Glu	ctg Leu	aac Asn	aca Thr	gtc Val	tat Tyr	ttc Phe	att Ile	ggg Gly	634
180					185					190					195	
gcc Ala	cat His	aat Asn	att Ile	cct Pro	aat Asn	gca Ala	aat Asn	atg Met	aat Asn	gaa Glu	gat Asp	ggc Gly	cct Pro	tcc Ser	atg Met	682
				200				205					210			
tct Ser	gtg Val	aat Asn	ttc Phe	acc Thr	tca Ser	cca Pro	ggc Gly	tgc Cys	cta Leu	gac Asp	cac His	ata Ile	atg Met	aaa Lys	tat Tyr	730
			215					220					225			
aaa Lys	aaa Lys	aag Lys	tgt Cys	gtc Val	aag Lys	gcc Ala	gga Gly	agc Ser	ctg Leu	tgg Trp	gat Asp	ccg Pro	aac Asn	atc Ile	act Thr	778
		230					235					240				
gct Ala	tgt Cys	aag Lys	aag Lys	aat Asn	gag Glu	gag Glu	aca Thr	gta Val	gaa Glu	gtg Val	aac Asn	ttc Phe	aca Thr	acc Thr	act Thr	826
	245					250					255					
ccc Pro	ctg Leu	gga Gly	aac Asn	aga Arg	tac Tyr	atg Met	gct Ala	ctt Leu	atc Ile	caa Gln	cac His	agc Ser	act Thr	atc Ile	atc Ile	874
260					265					270					275	
ggg Gly	ttt Phe	tct Ser	cag Gln	gtg Val	ttt Phe	gag Glu	cca Pro	cac His	cag Gln	aag Lys	aaa Lys	caa Gln	acg Thr	cga Arg	gct Ala	922
				280					285					290		
tca Ser	gtg Val	gtg Val	att Ile	cca Pro	gtg Val	act Thr	ggg Gly	gat Asp	agt Ser	gaa Glu	ggt Gly	gct Ala	acg Thr	gtg Val	cag Gln	970
			295					300					305			
ctg Leu	act Thr	cca Pro	tat Tyr	ttt Phe	cct Pro	act Thr	tgt Cys	ggc Gly	agc Ser	gac Asp	tgc Cys	atc Ile	cga Arg	cat His	aaa Lys	1018
			310				315					320				
gga Gly	aca Thr	gtt Val	gtg Val	ctc Leu	tgc Cys	cca Pro	caa Gln	aca Thr	ggc Gly	gtc Val	cct Pro	ttc Phe	cct Pro	ctg Leu	gat Asp	1066
		325				330					335					
aac Asn	aac Asn	aaa Lys	agc Ser	aag Lys	ccg Pro	gga Gly	ggc Gly	tgg Trp	ctg Leu	cct Pro	ctc Leu	ctc Leu	ctg Leu	ctg Leu	tct Ser	1114
340					345					350					355	
ctg Leu	ctg Leu	gtg Val	gcc Ala	aca Thr	tgg Trp	gtg Val	ctg Leu	gtg Val	gca Ala	ggg Gly	atc Ile	tat Tyr	cta Leu	atg Met	tgg Trp	1162
				360					365					370		
agg Arg	cac His	gaa Glu	agg Arg	atc Ile	aag Lys	aag Lys	act Thr	tcc Ser	ttt Phe	tct Ser	acc Thr	acc Thr	aca Thr	cta Leu	ctg Leu	1210
			375					380					385			

ccc ccc att aag gtt ctt gtg gtt tac cca tct gaa ata tgt ttc cat 1258  
Pro Pro Ile Lys Val Leu Val Tyr Pro Ser Glu Ile Cys Phe His  
390 395 400  
cac aca att tgt tac ttc act gaa ttt ctt caa aac cat tgc aga agt 1306  
His Thr Ile Cys Tyr Phe Thr Glu Phe Leu Gln Asn His Cys Arg Ser  
405 410 415  
gag gtc atc ctc gaa aag tgg cag aaa aag aaa ata gca gag atg ggt 1354  
Glu Val Ile Leu Glu Lys Trp Gln Lys Lys Lys Ile Ala Glu Met Gly  
420 425 430 435  
cca gtg cag tgg ctt gcc act caa aag aag gca gca gac aaa gtc gtc 1402  
Pro Val Gln Trp Leu Ala Thr Gln Lys Lys Ala Ala Asp Lys Val Val  
440 445 450  
ttc ctt ctt tcc aat gac gtc aac agt gtg tgc gat ggt acc tgt ggc 1450  
Phe Leu Leu Ser Asn Asp Val Asn Ser Val Cys Asp Gly Thr Cys Gly  
455 460 465  
aag agc gag ggc agt ccc agt gag aac tct caa gac ctc ttc ccc ctt 1498  
Lys Ser Glu Gly Ser Pro Ser Glu Asn Ser Gln Asp Leu Phe Pro Leu  
470 475 480  
gcc ttt aac ctt ttc tgc agt gat cta aga agc cag att cat ctg cac 1546  
Ala Phe Asn Leu Phe Cys Ser Asp Leu Arg Ser Gln Ile His Leu His  
485 490 495  
aaa tac gtg gtg gtc tac ttt aga gag att gat aca aaa gac gat tac 1594  
Lys Tyr Val Val Val Tyr Phe Arg Glu Ile Asp Thr Lys Asp Asp Tyr  
500 505 510 515  
aat gct ctc agt gtc tgc ccc aag tac cac ctc atg aag gat gcc act 1642  
Asn Ala Leu Ser Val Cys Pro Lys Tyr His Leu Met Lys Asp Ala Thr  
520 525 530  
gct ttc tgt gca gaa ctt ctc cat gtc aag cag cag gtg tca gca gga 1690  
Ala Phe Cys Ala Glu Leu Leu His Val Lys Gln Gln Val Ser Ala Gly  
535 540 545  
aaa aga tca caa gcc tgc cac gat ggc tgc tgc tcc ttg tagccccccc 1739  
Lys Arg Ser Gln Ala Cys His Asp Gly Cys Cys Ser Leu  
550 555 560  
atgagaagca agagacctta aaggcttcct atcccaccaa ttacagggaa aaaacgtgtg 1799  
atgatcctga agcttactat gcagcctaca aacagcctta gtaattaa ctttttatac 1859  
caataaaatt ttcaaatatt gctaactaat gtagcattaa ctaacgattg gaaactacat 1919  
ttacaacttc aaagctgttt tatacataga aatcaattac agctttaatt gaaaactgta 1979  
accattttga taatgcaaca ataaagcadc ttcagc 2015

<210> 5  
<211> 560  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 5  
Met Ser Leu Val Leu Leu Ser Leu Ala Ala Leu Cys Arg Ser Ala Val  
1 5 10 15

Pro Arg Glu Pro Thr Val Gln Cys Gly Ser Glu Thr Gly Pro Ser Pro  
 20 25 30  
 Glu Trp Met Leu Gln His Asp Leu Ile Pro Gly Asp Leu Arg Asp Leu  
 35 40 45  
 Arg Val Glu Pro Val Thr Thr Ser Val Ala Thr Gly Asp Tyr Ser Ile  
 50 55 60  
 Leu Met Asn Val Ser Trp Val Leu Arg Ala Asp Ala Ser Ile Arg Leu  
 65 70 75 80  
 Leu Lys Ala Thr Lys Ile Cys Val Thr Gly Lys Ser Asn Phe Gln Ser  
 85 90 95  
 Tyr Ser Cys Val Arg Leu Glu Cys Ser Gly Ala Ile Met Ala Arg Cys  
 100 105 110  
 Asp Leu Asn Leu Leu Gly Ser Ser Asp Arg Ser Ala Ser Ala Ser Arg  
 115 120 125  
 Ala Ala Gly Thr Ala Gly Val Gly His Gln Thr Trp Leu Ile Phe Val  
 130 135 140  
 Val Phe Val Glu Gly Gly Phe Thr Val Leu Leu Val Leu Asn Ser Ser  
 145 150 155 160  
 Ala Gln Ala Ile Cys Leu Pro Arg Leu Pro Lys Val Leu Gly Leu Gln  
 165 170 175  
 Trp Thr Phe Ser Tyr Ile Gly Phe Pro Val Glu Leu Asn Thr Val Tyr  
 180 185 190  
 Phe Ile Gly Ala His Asn Ile Pro Asn Ala Asn Met Asn Glu Asp Gly  
 195 200 205  
 Pro Ser Met Ser Val Asn Phe Thr Ser Pro Gly Cys Leu Asp His Ile  
 210 215 220  
 Met Lys Tyr Lys Lys Lys Cys Val Lys Ala Gly Ser Leu Trp Asp Pro  
 225 230 235 240  
 Asn Ile Thr Ala Cys Lys Lys Asn Glu Glu Thr Val Glu Val Asn Phe  
 245 250 255  
 Thr Thr Thr Pro Leu Gly Asn Arg Tyr Met Ala Leu Ile Gln His Ser  
 260 265 270  
 Thr Ile Ile Gly Phe Ser Gln Val Phe Glu Pro His Gln Lys Lys Gln  
 275 280 285  
 Thr Arg Ala Ser Val Val Ile Pro Val Thr Gly Asp Ser Glu Gly Ala  
 290 295 300  
 Thr Val Gln Leu Thr Pro Tyr Phe Pro Thr Cys Gly Ser Asp Cys Ile  
 305 310 315 320  
 Arg His Lys Gly Thr Val Val Leu Cys Pro Gln Thr Gly Val Pro Phe  
 325 330 335  
 Pro Leu Asp Asn Asn Lys Ser Lys Pro Gly Gly Trp Leu Pro Leu Leu  
 340 345 350

Leu Leu Ser Leu Leu Val Ala Thr Trp Val Leu Val Ala Gly Ile Tyr  
 355 360 365  
 Leu Met Trp Arg His Glu Arg Ile Lys Lys Thr Ser Phe Ser Thr Thr  
 370 375 380  
 Thr Leu Leu Pro Pro Ile Lys Val Leu Val Val Tyr Pro Ser Glu Ile  
 385 390 395 400  
 Cys Phe His His Thr Ile Cys Tyr Phe Thr Glu Phe Leu Gln Asn His  
 405 410 415  
 Cys Arg Ser Glu Val Ile Leu Glu Lys Trp Gln Lys Lys Lys Ile Ala  
 420 425 430  
 Glu Met Gly Pro Val Gln Trp Leu Ala Thr Gln Lys Lys Ala Ala Asp  
 435 440 445  
 Lys Val Val Phe Leu Leu Ser Asn Asp Val Asn Ser Val Cys Asp Gly  
 450 455 460  
 Thr Cys Gly Lys Ser Glu Gly Ser Pro Ser Glu Asn Ser Gln Asp Leu  
 465 470 475 480  
 Phe Pro Leu Ala Phe Asn Leu Phe Cys Ser Asp Leu Arg Ser Gln Ile  
 485 490 495  
 His Leu His Lys Tyr Val Val Val Tyr Phe Arg Glu Ile Asp Thr Lys  
 500 505 510  
 Asp Asp Tyr Asn Ala Leu Ser Val Cys Pro Lys Tyr His Leu Met Lys  
 515 520 525  
 Asp Ala Thr Ala Phe Cys Ala Glu Leu Leu His Val Lys Gln Gln Val  
 530 535 540  
 Ser Ala Gly Lys Arg Ser Gln Ala Cys His Asp Gly Cys Cys Ser Leu  
 545 550 555 560

<210> 6  
 <211> 1713  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (273)..(1427)

<400> 6  
 ataaaagcgc agcgtgcggg tggcctggat cccgcgcagt ggcccggcga tgctgctcgt 60  
 gctgctaagc ctggccgcgc tgtgcaggag cgccgtacct cgagagccga ccgttcaatg 120  
 tggctctgaa actgggccaat ctccagagtg gatgctacaa catgatctaa tcccgggaga 180  
 cttgagggac ctccgagtag aacctgttac aactagtgtt gcaacagggg actattcaat 240  
 tttgatgaat gtaagctggg tactccgggc ag atg tgg aca ttt tcc tac atc 293  
 Met Trp Thr Phe Ser Tyr Ile  
 1 5

ggc ttc cct gta gag ctg aac aca gtc tat ttc att ggg gcc cat aat	341
Gly Phe Pro Val Glu Leu Asn Thr Val Tyr Phe Ile Gly Ala His Asn	
10 15 20	
att cct aat gca aat atg aat gaa gat ggc cct tcc atg tct gtg aat	389
Ile Pro Asn Ala Asn Met Asn Glu Asp Gly Pro Ser Met Ser Val Asn	
25 30 35	
ttc acc tca cca ggc tgc cta gac cac ata atg aaa tat aaa aaa aag	437
Phe Thr Ser Pro Gly Cys Leu Asp His Ile Met Lys Tyr Lys Lys Lys	
40 45 50 55	
tgt gtc aag gcc gga agc ctg tgg gat ccg aac atc act gct tgt aag	485
Cys Val Lys Ala Gly Ser Leu Trp Asp Pro Asn Ile Thr Ala Cys Lys	
60 65 70	
aag aat gag gag aca gta gaa gtg aac ttc aca acc act ccc ctg gga	533
Lys Asn Glu Glu Thr Val Glu Val Asn Phe Thr Thr Thr Pro Leu Gly	
75 80 85	
aac aga tac atg gct ctt atc caa cac agc act atc atc ggg ttt tct	581
Asn Arg Tyr Met Ala Leu Ile Gln His Ser Thr Ile Ile Gly Phe Ser	
90 95 100	
cag gtg ttt gag cca cac cag aag aaa caa acg cga gct tca gtg gtg	629
Gln Val Phe Glu Pro His Gln Lys Lys Gln Thr Arg Ala Ser Val Val	
105 110 115	
att cca gtg act ggg gat agt gaa ggt gct acg gtg cag ctg act cca	677
Ile Pro Val Thr Gly Asp Ser Glu Gly Ala Thr Val Gln Leu Thr Pro	
120 125 130 135	
tat ttt cct act tgt ggc agc gac tgc atc cga cat aaa gga aca gtt	725
Tyr Phe Pro Thr Cys Gly Ser Asp Cys Ile Arg His Lys Gly Thr Val	
140 145 150	
gtg ctc tgc cca caa aca ggc gtc cct ttc cct ctg gat aac aac aaa	773
Val Leu Cys Pro Gln Thr Gly Val Pro Phe Pro Leu Asp Asn Asn Lys	
155 160 165	
agc aag ccg gga ggc tgg ctg cct ctc ctc ctg ctg tct ctg ctg gtg	821
Ser Lys Pro Gly Gly Trp Leu Pro Leu Leu Leu Leu Ser Leu Leu Val	
170 175 180	
gcc aca tgg gtg ctg gtg gca ggg atc tat cta atg tgg agg cac gaa	869
Ala Thr Trp Val Leu Val Ala Gly Ile Tyr Leu Met Trp Arg His Glu	
185 190 195	
agg atc aag aag act tcc ttt tct acc acc aca cta ctg ccc ccc att	917
Arg Ile Lys Lys Thr Ser Phe Ser Thr Thr Thr Leu Leu Pro Pro Ile	
200 205 210 215	
aag gtt ctt gtg gtt tac cca tct gaa ata tgt ttc cat cac aca att	965
Lys Val Leu Val Val Tyr Pro Ser Glu Ile Cys Phe His His Thr Ile	
220 225 230	
tgt tac ttc act gaa ttt ctt caa aac cat tgc aga agt gag gtc atc	1013
Cys Tyr Phe Thr Glu Phe Leu Gln Asn His Cys Arg Ser Glu Val Ile	
235 240 245	
ctc gaa aag tgg cag aaa aag aaa ata gca gag atg ggt cca gtg cag	1061
Leu Glu Lys Trp Gln Lys Lys Lys Ile Ala Glu Met Gly Pro Val Gln	
250 255 260	

tgg ctt gcc act caa aag aag gca gca gac aaa gtc gtc ttc ctt ctt 1109  
 Trp Leu Ala Thr Gln Lys Lys Ala Ala Asp Lys Val Val Phe Leu Leu  
 265 270 275

tcc aat gac gtc aac agt gtg tgc gat ggt acc tgt ggc aag agc gag 1157  
 Ser Asn Asp Val Asn Ser Val Cys Asp Gly Thr Cys Gly Lys Ser Glu  
 280 285 290 295

ggc agt ccc agt gag aac tct caa gac ctc ttc ccc ctt gcc ttt aac 1205  
 Gly Ser Pro Ser Glu Asn Ser Gln Asp Leu Phe Pro Leu Ala Phe Asn  
 300 305 310

ctt ttc tgc agt gat cta aga agc cag att cat ctg cac aaa tac gtg 1253  
 Leu Phe Cys Ser Asp Leu Arg Ser Gln Ile His Leu His Lys Tyr Val  
 315 320 325

gtg gtc tac ttt aga gag att gat aca aaa gac gat tac aat gct ctc 1301  
 Val Val Tyr Phe Arg Glu Ile Asp Thr Lys Asp Asp Tyr Asn Ala Leu  
 330 335 340

agt gtc tgc ccc aag tac cac ctc atg aag gat gcc act gct ttc tgt 1349  
 Ser Val Cys Pro Lys Tyr His Leu Met Lys Asp Ala Thr Ala Phe Cys  
 345 350 355

gca gaa ctt ctc cat gtc aag cag cag gtg tca gca gga aaa aga tca 1397  
 Ala Glu Leu Leu His Val Lys Gln Gln Val Ser Ala Gly Lys Arg Ser  
 360 365 370 375

caa gcc tgc cac gat ggc tgc tgc tcc ttg tagccccacc atgagaagca 1447  
 Gln Ala Cys His Asp Gly Cys Cys Ser Leu  
 380 385

agagacctta aaggcttcct atccccaccaa ttacagggaa aaaacgtgtg atgatcctga 1507

agcttactat gcagcctaca aacagcctta gtaattaa cttttatatac caataaaatt 1567

ttcaaatatt gctaactaat gtagcattaa ctaacgattg gaaactacat ttacaacttc 1627

aaagctgttt tatacataga aatcaattac agctttaatt gaaaactgta accattttga 1687

taatgcaaca ataaagcatc ttcagc 1713

<210> 7  
 <211> 385  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 7  
 Met Trp Thr Phe Ser Tyr Ile Gly Phe Pro Val Glu Leu Asn Thr Val  
 1 5 10 15  
 Tyr Phe Ile Gly Ala His Asn Ile Pro Asn Ala Asn Met Asn Glu Asp  
 20 25 30  
 Gly Pro Ser Met Ser Val Asn Phe Thr Ser Pro Gly Cys Leu Asp His  
 35 40 45  
 Ile Met Lys Tyr Lys Lys Lys Cys Val Lys Ala Gly Ser Leu Trp Asp  
 50 55 60  
 Pro Asn Ile Thr Ala Cys Lys Lys Asn Glu Glu Thr Val Glu Val Asn  
 65 70 75 80



<211> 25  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: PCR Primer  
 2429-59  
  
 <400> 8  
 gcagacactg agagcattgt aatcg 25

<210> 9  
 <211> 27  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: PCR Primer  
 1916-83  
  
 <400> 9  
 ggctcgtatg ttgtgtggaa ttgtgag 27

<210> 10  
 <211> 23  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: PCR Primer  
 2429-56  
  
 <400> 10  
 atcaagaaga cttccttttc tac 23

<210> 11  
 <211> 29  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Primer 1916-80  
  
 <400> 11  
 tgcaaggcga ttaagttggg taacgccag 29

<210> 12  
 <211> 22  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Nested PCR  
 Primer  
  
 <400> 12  
 gccgacgggg acgtggatga ac 22

<210> 13  
 <211> 29  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Nested PCR  
         Primer  
  
 <400> 13  
 catgattacg ccaagctcta atacgactc 29

<210> 14  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Nested PCR  
         Primer  
  
 <400> 14  
 cttcgccgag tgcctgtgca g 21

<210> 15  
 <211> 28  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Nest PCR  
         Primer  
  
 <400> 15  
 tcacgacggt gtaaaacgac ggccagtg 28

<210> 16  
 <211> 23  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: PCR Primer  
         2469-50  
  
 <400> 16  
 gcgatgtcgc tcgtgctgct aag 23

<210> 17  
 <211> 24  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: PCR Primer  
         2469-54  
  
 <400> 17  
 gcagcctggt gagtgaaat tcac 24







Asn Ser Glu Leu Leu Tyr His Asn Gln Thr Val Phe Tyr Arg Arg Pro  
115 120 125

Cys His Gly Glu Lys Gly Thr His Lys Gly Tyr Cys Leu Glu Arg Arg  
130 135 140

Leu Tyr Arg Val Ser Leu Ala Cys Val Cys Val Arg Pro Arg Val Met  
145 150 155 160

Gly

<210> 24

<211> 521

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

Met Ser Leu Val Leu Leu Ser Leu Ala Ala Leu Cys Arg Ser Ala Val  
1 5 10 15

Pro Arg Glu Pro Thr Val Gln Cys Gly Ser Glu Thr Gly Pro Ser Pro  
20 25 30

Glu Trp Met Leu Gln His Asp Leu Ile Pro Gly Asp Leu Arg Asp Leu  
35 40 45

Arg Val Glu Pro Val Thr Thr Ser Val Ala Thr Gly Asp Tyr Ser Ile  
50 55 60

Leu Met Asn Val Ser Trp Val Leu Arg Ala Asp Ala Ser Ile Arg Leu  
65 70 75 80

Leu Lys Ala Thr Lys Ile Cys Val Thr Gly Lys Ser Asn Phe Gln Ser  
85 90 95

Tyr Ser Cys Val Arg Cys Asn Tyr Thr Glu Ala Phe Gln Thr Gln Ser  
100 105 110

Gly Gly Lys Trp Thr Phe Ser Tyr Ile Gly Phe Pro Val Glu Leu Asn  
115 120 125

Thr Val Tyr Phe Ile Gly Ala His Asn Ile Pro Asn Ala Asn Met Asn  
130 135 140

Glu Asp Gly Pro Ser Met Ser Val Asn Phe Thr Ser Pro Gly Cys Leu  
145 150 155 160

Asp His Ile Met Lys Tyr Lys Lys Lys Cys Val Lys Ala Gly Ser Leu  
165 170 175

Trp Asp Pro Asn Ile Thr Ala Cys Lys Lys Asn Glu Glu Thr Val Glu  
180 185 190

Val Asn Phe Thr Thr Thr Pro Leu Gly Asn Arg Tyr Met Ala Leu Ile  
195 200 205

Gln His Ser Thr Ile Ile Gly Phe Ser Gln Val Phe Glu Pro His Gln  
210 215 220

Lys Lys Gln Thr Arg Ala Ser Val Val Ile Pro Val Thr Gly Asp Ser  
225 230 235 240

Glu Gly Ala Thr Val Gln Leu Thr Pro Tyr Phe Pro Thr Cys Gly Ser  
 245 250 255  
 Asp Cys Ile Arg His Lys Gly Thr Val Val Leu Cys Pro Gln Thr Gly  
 260 265 270  
 Val Pro Phe Pro Leu Asp Asn Asn Lys Ser Lys Pro Gly Gly Trp Leu  
 275 280 285  
 Pro Ala Ala Ala Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro  
 290 295 300  
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
 305 310 315 320  
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
 325 330 335  
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe  
 340 345 350  
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
 355 360 365  
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
 370 375 380  
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
 385 390 395 400  
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala  
 405 410 415  
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg  
 420 425 430  
 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
 435 440 445  
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
 450 455 460  
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
 465 470 475 480  
 Phe Phe Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 485 490 495  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 500 505 510  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 515 520  
  
 <210> 25  
 <211> 585  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 24  
 Met Ser Leu Val Leu Leu Ser Leu Ala Ala Leu Cys Arg Ser Ala Val  
 1 5 10 15

Pro Arg Glu Pro Thr Val Gln Cys Gly Ser Glu Thr Gly Pro Ser Pro  
 20 25 30  
 Glu Trp Met Leu Gln His Asp Leu Ile Pro Gly Asp Leu Arg Asp Leu  
 35 40 45  
 Arg Val Glu Pro Val Thr Thr Ser Val Ala Thr Gly Asp Tyr Ser Ile  
 50 55 60  
 Leu Met Asn Val Ser Trp Val Leu Arg Ala Asp Ala Ser Ile Arg Leu  
 65 70 75 80  
 Leu Lys Ala Thr Lys Ile Cys Val Thr Gly Lys Ser Asn Phe Gln Ser  
 85 90 95  
 Tyr Ser Cys Val Arg Leu Glu Cys Ser Gly Ala Ile Met Ala Arg Cys  
 100 105 110  
 Asp Leu Asn Leu Leu Gly Ser Ser Asp Arg Ser Ala Ser Ala Ser Arg  
 115 120 125  
 Ala Ala Gly Thr Ala Gly Val Gly His Gln Thr Trp Leu Ile Phe Val  
 130 135 140  
 Val Phe Val Glu Gly Gly Phe Thr Val Leu Leu Val Leu Asn Ser Ser  
 145 150 155 160  
 Ala Gln Ala Ile Cys Leu Pro Arg Leu Pro Lys Val Leu Gly Leu Gln  
 165 170 175  
 Trp Thr Phe Ser Tyr Ile Gly Phe Pro Val Glu Leu Asn Thr Val Tyr  
 180 185 190  
 Phe Ile Gly Ala His Asn Ile Pro Asn Ala Asn Met Asn Glu Asp Gly  
 195 200 205  
 Pro Ser Met Ser Val Asn Phe Thr Ser Pro Gly Cys Leu Asp His Ile  
 210 215 220  
 Met Lys Tyr Lys Lys Lys Cys Val Lys Ala Gly Ser Leu Trp Asp Pro  
 225 230 235 240  
 Asn Ile Thr Ala Cys Lys Lys Asn Glu Glu Thr Val Glu Val Asn Phe  
 245 250 255  
 Thr Thr Thr Pro Leu Gly Asn Arg Tyr Met Ala Leu Ile Gln His Ser  
 260 265 270  
 Thr Ile Ile Gly Phe Ser Gln Val Phe Glu Pro His Gln Lys Lys Gln  
 275 280 285  
 Thr Arg Ala Ser Val Val Ile Pro Val Thr Gly Asp Ser Glu Gly Ala  
 290 295 300  
 Thr Val Gln Leu Thr Pro Tyr Phe Pro Thr Cys Gly Ser Asp Cys Ile  
 305 310 315 320  
 Arg His Lys Gly Thr Val Val Leu Cys Pro Gln Thr Gly Val Pro Phe  
 325 330 335  
 Pro Leu Asp Asn Asn Lys Ser Lys Pro Gly Gly Trp Leu Pro Ala Ala  
 340 345 350

Ala Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro  
 355 360 365

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 370 375 380

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 385 390 395 400

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 405 410 415

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 420 425 430

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 435 440 445

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 450 455 460

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 465 470 475 480

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 485 490 495

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 500 505 510

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 515 520 525

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 530 535 540

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 545 550 555 560

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 565 570 575

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 580 585

<210> 26  
 <211> 24  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: PCR Primer

<400> 26  
 cattttccta catcggcttc cctg

24

<210> 27  
 <211> 22  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: PCR Primer

<400> 27  
 tgaatctggc ttctttcact gc

22

【図1】

FIGURE 1

第1のIL-17レセプター様CDNA(配列番号1)および  
その変異配列(配列番号2)のマッピング

1 ATAAAAGCGCAGCGTGCAGGCTGCGGCTGCGATCCCCGCGCAGTGGCCCCGCGGATGTCGCTCGT 60  
M S L V -

61 GCTGCTAAGCCTGGCCGCGCTGTGCAGGAGCGCCGTACCCCGAGAGCCGACCGTTCAATG 120  
L L S L A A L C R S A V P R E P T V Q C -

121 TGGCTCTGAAACTGGGCCATCTCCAGAGTGGATGCTACACATGATCTAATCCCCGGAGA 180  
G S E T G P S P E W M L Q H D L I P G D -

181 CTTGAGGGAACCTCCGAGTAGACCTGTACAACTAGTGTGCAACAGGGGACTATTCAAT 240  
L R D L R V E P V T T S V A T G D Y S I -

241 TTGATGAATGTAAGCTGGGTACTCCGGGCAGATGCCAGCATCCGCTTGTGAGGGCCAC 300  
L M N V S W V L R A D A S I R L L K A T -

301 CAGATTTGTGTGACGGGCAAAAGCAACTTCCAGTCCACAGCTGTGTGAGGTGCAATTA 360  
K I C V T G K S N F Q S Y S C V R C N Y -

361 CACAGAGGCCCTCCAGACTCAGACCAGACCCTCTGGTGGTAAATGGACATTTTCCCTACAT 420  
T H A F Q T Q T E P S G G K W T F S Y I -

421 CGGCTCCCTGTAGAGCTGAACAACAGTCTATTTTCATTGGGGCCCAATATATCCCAATGC 480  
G F P V E L N T V Y F I G A H N I P N A -

481 AAATATGAATGAAGATGGCCCTCCATGTCTGTGAATTTCCCTCACCAGGCTGCGCTAGA 540  
N M N E D G P S M S V N F T S P G C L D -

541 CCACATATGAAATATAAAAAAAGTGTGTCAGGCCCGAAGCCCTGTGGGATCCGAACAT 600  
H I M K Y K K K C V K A G S L W D P N I -

601 CACTGCTTGTAAAGAAATGAGGAGACAGTACAGACTGAACCTTCACAACCACTCCCCCTGG 660  
T A C K K N E E T V E V N F T T T P L G -

661 AAACAGATACATGCTCTTATCCAAACACAGCACTATCATGGGTTTCTCAGGTGTTGA 720  
N R Y M A L I Q H S T I I G F S Q V F E -

721 GCCACACCAGAGAAACAAACCGGAGCTTCAGTGGTGAATCCAGTCACTGGGGATAGTGA 780  
P H Q K K Q T R A S V V I P V T G D S E -

781 AGGTGCTACGGTGCAGCTGACTCCATATTTCCCTACTGTGTGGCAGGACTGCATCCGACA 840  
G A T V Q L T P Y F P T C G S D C I R H -

841 TAAAGAACAGTTGTGCTCTGCCCACAAACAGGGCTCCCTTCCCTCTGGATAACRACA 900  
K G T V V L C P Q T G V F P P L D N N K -

901 AAGCAAGCCGGGAGGCTGGCTGCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT 960  
S K P G G W L P L L L L S L L V A T W V -

961 GCTGGTGGCAGGATCTATCTAATGTGGAGGCACGAAAGGATCAAGAAGACTTCCCTTTTC 1020  
L V A G I Y L M W R H E R I K K T S F S -

1021 TACCACCACACTACTGCCCCCATTAAGGTCTCTGTGGTTACCCCATCIGAAATATGTTT 1080  
T T T L L P P I K V L V V Y P S E I C P -

1081 CCCTCACACAATTTGTACTTCACTGAATTTCTTCAAACCATTCAGAAAGTGAAGTGCAT 1140  
H H T I C Y F T E F L Q N H C R S E V I -

1141 CCTCGAAAAGTGGCAGAAAAGAAAATAGCAGAGATGGGTCCAGTGCAGTGGCTTGGCCAC 1200  
L E K W Q K K K I A E M G P V Q W L A T -

## 【図1-1】

Figure 1 ( 続き )

1201 TCAAAGAAGGCAGCAGACAAAGTCGTCTTCCTTCTTTCCAATGACGTCAACAGTGTGTG 1260  
 Q K K A A D K V V F L L S N D V N S V C -  
 1261 CGATGGTACCTGTGGCAAGAGCGAGGGCAGTCCCAGTGAGAACCCTCAAGACCTCTTCCC 1320  
 D G T C G K S E G S P S E N S Q D L F P -  
 1321 CCTGGCCTTTAACCTTTCTGCGTGTATCTAAGAAGCCAGATTTCATCTGCACAAATACGT 1440  
 L A F N L F C S D L R S Q I H L H K Y V -  
 1441 GGTGGTCTACTTTAGAGAGATTGATACAAAGACGATTACAATGCTCTCAGTGTCTGCCC 1500  
 V V Y F R E I D T K D D Y N A L S V C P -  
 1501 CAAGTACCACCTCATGAAGGATGCCACTGCTTTCTGTGCAGAACTTCTCCATGTCAAGCA 1560  
 K Y H L M K D A T A F C A E L L H V K Q -  
 1561 GCAGGTGTCAGCAGGAAAAGATCACAGCCTGCCACGATGGCTGCTGCTCCTTTGTAGCC 1620  
 Q V S A G K R S Q A C H D G C C S L \*  
 1621 CACCCATGAGAAGCAAGSACCTTAAGGGCTTCCTATCCCAATTAACAGGAAAAAAC 1680  
 1681 GTGGATGATCCTGAAGCTTACTATGCAGCCTACAACAGCCTTAGTAATTAAAACATTT 1740  
 1741 TATACCAATAAAATTTTCAAATATTGCTAACTAATGTAGCATTAACTAACGATTGGAAC 1800  
 1801 TACNTTACAACCTTCAAAGCTGTTTATACATAGAAATCAATTACAGCTTTAATTGAAAA 1860  
 1861 CTGTAACCAATTTTGATATGCAACAATAAGCATCTTCAGC 1901



【図3】

FIGURE 3

第2のヒトIL-17レセプター様cDNA(配列番号4)がコードするアミノ酸  
(配列番号5)配列のマッピング

1 ATAAAAGCGCAGCGTGGGGTGGCCTGGATCCCGCGCAGTGGCCCGCGATGTGCTCGT 60  
M S L V -

61 GCTGCTAAGCCTGGCCGCGCTGTGCAGGAGCGCCGTACCCCGAGAGCCGACCGTTCAATG 120  
L L S L A A L C R S A V P R E P T V Q C -

121 TGGCTCTGAAACTGGGCCATCTCCAGAGTGGATGCTACAACATGATCTAATCCCGGAGA 180  
G S E T G P S P E W M L Q H D L I P G D -

181 CTTGAGGGACCTCCGAGTAGAACCTGTTACAACCTAGTGTTCACACAGGGGACTATTCAAT 240  
L R D L R V E P V T T S V A T G D Y S I -

241 TTTGATGAATGTAAGCTGGGTACTCCGGGCGAGATGCCAGCATCCGCTTGTGTAAGGCCAC 300  
L M N V S W V L R A D A S I R L L K A T -

301 CAAGATTTGTGTGACGGGCAAAGCAACTTCCAGTCCCTACAGCTGTGTGAGGCTGGAGTG 360  
K I C V T G K S N F Q S Y S C V R L E C -

361 CAGTGGTGCAGATCATGGCTCGCTGCGACCTCAATCTTCTGGGCTCAAGCGATCGTTCTGC 420  
S G A I M A R C D L N L L G S S D R S A -

421 TTCAGCCTCCCGAGCGGCTGGGACTGCGAGCGTGGGCCACCAGACCTGGCTAAATTTTGT 480  
S A S R A A G T A G V G H Q T W L I F V -

481 AGTTTTTGTAGAGGGGGTTTCACCGTGTGCTGGTCTTGAATTCAGTGTCTCAGGCGAT 540  
V F V E G G P T V L L V L N S S A Q A I -

541 CTGCCTGCCTCGGCTTCCCAAAGTGTCTGGGATTAAGTGGACATTTTCTACATCGGCTT 600  
C L P R L P K V L G L Q W T F S Y I G F -

601 CCCTGTAGAGCTGAACACAGTCTATTTTCATTTGGGGCCATAATATTCCTAATGCAAAAT 660  
P V E L N T V Y F I G A H N I P N A N M -

661 GAATGAAGATGGCCCTTCCATGTCTGTGAATTTACCTCACCAGGCTGCCTAGACCACAT 720  
N E D G P S M S V N F T S P G C L D H I -

721 AATGAAATATAAAAAAAGTGTGTCAAGGCCCGAAGCCTGTGGGATCCGAACATCACTGC 780  
M K Y K K K C V K A G S L W D P N I T A -

781 TTGTAGAAGAATGAGGAGACAGTAGAAGTGAACCTCACAACCACTCCCTGGGAACAG 840  
C K K N E E T V E V N F T T T P L G N R -

841 ATACATGGCTCTTATCCAACACAGCACTATCATCGGGTTTTCTCAGGTGTTGAGCCACA 900  
Y M A L I Q H S T I I G F S Q V F E P H -

901 CCAGAAGAAACAACCGAGCTTCAAGTGGTGAATCCAGTGAAGTGGGATAGTGAAGGTGC 960  
Q K K Q T R A S V V I P V T G D S E G A -

961 TACGGTGCAGCTGACTCCATATTTTCTACTTGTGGCAGCGACTGCATCCGACATAAAGG 1020  
T V Q L T P Y F P T C G S D C I R H K G -

## 【図3-1】

Figure 3 ( 続き )

1021 AACAGTTGTGCTCTGCCACAAACAGGCGTCCCTTTCCCTCTGGATAACAACAAAAGCAA 1080  
 T V V L C P Q T G V P F P L D N N K S K -  
 1081 GCCGGGAGGCTGGCTGCCTCTCCTCCTGCTGTCTCTGCTGGTGGCCACATGGGTGCTGGT 1140  
 P G G W L P L L L L S L L V A T W V L V -  
 1141 GGCAGGGATCTATCTAATGTGGAGGCACGAAAGGATCAAGAAGACTTCCITTTCTACCAC 1200  
 A G I Y L M W R H E R I K K T S F S T T -  
 1201 CACACTACTGCCCCCATTAAGGTTCTGTGGTTTACCCATCTGAAATATGTTTCCATCA 1260  
 T L L P P I K V L V V Y P S E I C F H H -  
 1261 CACAATTTGTTACTTCACTGAATTTCTTCAAACCATTGCAGAAGTGAGGTCACTCCTCGA 1320  
 T I C Y F T E F L Q N H C R S E V I L E -  
 1321 AAAGTGGCAGAAAAGAAAATAGCAGAGATGGGTCCAGTGCAGTGGCTTGCCACTCAAAA 1380  
 K W Q K K K I A E M G P V Q W L A T Q K -  
 1381 GAAGGCAGCAGACAAAGTCGTCTTCCCTTCTTCCCAATGACGTCAACAGTGTGTGCGATGG 1440  
 K A A D K V V F L L S N D V N S V C D G -  
 1441 TACCTGTGGCAAGAGCGAGGGCAGTCCCAAGTGAAGACTCTCAAGACCTCTTCCCCCTTGC 1500  
 T C G K S E G S P S E N S Q D L F P L A -  
 1501 CTTTAACTTTTCTGCAGTGATCTAAGAAGCCAGATTCACTCTGCACAAATACGTGGTGGT 1560  
 F N L F C S D L R S Q I H L H K Y V V V -  
 1561 CTACTTTAGAGAGATTGATACAAAAGACGATTACAATGCTCTCAGTGTCTGCCCCAAAGTA 1620  
 Y F R E I D T K D D Y N A L S V C P K Y -  
 1621 CCACCTCATGAAGGATGCCACTGCTTTCTGTGCAGAACTTCTCCATGTCAAGCAGCAGGT 1680  
 H L M K D A T A F C A E L L H V K Q Q V -  
 1681 GTCAGCAGGAAAAGATCACAAAGCCTGCCACGATGGCTGCTGCTCCTTGTAGCCCAACCA 1740  
 S A G K R S Q A C H D G C C S L \*  
 1741 TGAGAAGCAAGAGACCTTAAAGGCTTCTATCCCACCAATTACAGGGAAAAACGTGTGA 1800  
 1801 TGATCCTGAAGCTTACTATGCAGCCTACAACAGCCTTAGTAATTAACATTTTATACC 1860  
 1861 AATAAAATTTCAAATATTGCTAACTAATGTAGCATTAACTAACGATTGGAAACTACATT 1920  
 1921 TACAACTTCAAAGCTGTTTTATACATAGAATCAATTACAGCTTTAATTGAAAACGTAA 1980  
 1981 CCATTTTGATAATGCAACAATAAAGCATCTTCAGC 2015



【図5】

FIGURE 5

第3のZL-17レセプター様cDNA(配列番号6)とその  
P2)重複(配列番号7)配列のマッチ

1 ATAAAAGCGCAGCGTGGGGTGGCTGGATCCCGCGCAGTGGCCCGCGGATGTGGCTGGT 60  
61 GCTGCTAAGCCTGGCCGCGCTGTGCAGGAGCGCCGTACCCCGAGAGCCGACCGTTCAATG 120  
121 TGGCTCTGAAACTGGGCCATCTCCAGAGTGGATGCTACAACATGATCTAATCCCGGGAGA 180  
181 CTTGAGGGACCTCCGAGTAGAACCTGTTACACTAGTGTTCACAACRGGGGACTATTCAAT 240  
241 TTGATGAATGTAAGCTGGGTACTCCGGGCAGATGTGGACATTTTCCTACATCGGCTTCC 300  
M W T F S Y I G F P -  
301 CTGTAGAGCTGAACACAGTCTAATTCATTGGGGCCCAATAATATTCCTAATGCAAATATGA 360  
V E L N T V Y F I G A H N I P N A N N N -  
361 ATGAGATGGCCCTTCCATGTCGTGAATTTACCTCACCAGGCTGCGCTAGACCACATAA 420  
E D G P S M S V N F T S P G C L D E I M -  
421 TGAATATAAAAAAAGTGTGTCAAGGCCGGAAGCCTGTGGGATCCGAACATCACTGCTT 480  
K Y K K K C V K A G S L W D P N I T A C -  
481 GTAAGAAGAATGAGGAGACAGTAGAAGTGAACCTCACACCACTCCCTGGGAACAGAT 540  
K K N E E T V E V N F T T T P L G N R Y -  
541 ACATGGCTCTTATCCAACACAGCACTATCATCGGCTTTTCTCAGGTGTTGAGCCACACC 600  
M A L I Q H S T I I G F S Q V F E P H Q -  
601 AGAAGAACAACCGCAGCTTCAGTGGTGAATTCAGTGACTGGGGATAGTGAAGGTGCTA 660  
K K Q T R A S V V I P V T G D S E G A T -  
661 CGGTGCAGCTGACTCCATATTTCCCTACTGTGGCAGCGACTGCATCCGACATAAGGAA 720  
V Q L T P Y F P T C G S D C I R H K G T -  
721 CAGTTGTGCTCTGCCCAACACAGCGGTCCCTTCCCTCTGGATAACACAAGCAAGCAAGC 780  
V V L C P Q T G V P P P L D N N K S K P -  
781 CGGGAGGCTGGCTGCCCTCTCCTCCTGCTGCTCTCTCTGGTGGCCACATGGGTGCTGGTGG 840  
G G W L P L L L L S L L V A T W V L V A -  
841 CAGGGATCTATCTAATGTGGAGCCAGAAAGGATCAAGAAGACTTCCTTTTCTACCACCA 900  
G I Y L M W R H E R I K K T S F S T T -  
901 CACTACTGCCCCCAATTAAGTTCCTGTGGTTPAACCCATCTGAATATGTTTCCATCACA 960  
L L P P I K V L V V Y P S E I C F H H T -  
961 CAATTGTACTTCACTGAATTTCTTCAAACCCATTGCGAGAAGTGAAGTTCATCTCCGAAA 1020  
I C Y F T E F L Q N H C R S E V I L E K -  
1021 AGTGGCAGAAAAAGAAATAGCAGAGATGGGTCCAGTGCAGTGGCTGCGCACTCAAAGA 1080  
W Q K K K I A E M G P V Q W L A T Q K K -  
1081 AGGCAGCAGACAAAGTCGTCTTCCCTTCTTCCAAATGACCTCAACAGTGTGGCGATGGTA 1140  
A A D K V V F L L S N D V N S V C D G T -  
1141 CCTGTGGCAAGAGCGAGGCGAGTCCCGAGTGAAGACTCTCAAGACCTTCCCCCTTGCCT 1200  
C G K S E G S P S E N S Q D L F P L A F -  
1201 TTACCTTTTCTGCACTGATCTAAGAAGCCAGATTTCATCTGCACAATACTGGTGGTCT 1260  
N L F C S D L R S Q I H L H K Y V V V Y -  
1261 ACTTTAGAGAGATTGATACAAAAGACEATTACAATGCTCTCAGTGTCTGCCCCAAGTACC 1320  
P R E I D T K D D Y N A L S V C P K Y H -

【図5-1】

Figure 5 ( 続き )

```

1321 ACCTCATGAAGGATGCCACTGCTTTCTGTGCAGAACTTCTCCATGTCAGCAGCAGGTGT 1380
      L M K D A T A F C A E L L H V K Q Q V S -
1381 CAGCAGGAAAAAGATCACAAAGCCTGCCACGATGGCTGCTGCTCCTTGTAGCCCACCCATG 1440
      A G K R S Q A C H D G C C S L *
1441 AGAAGCAAGAGACCTTAAAGGCTTCTATCCCACCAATTACAGGGAAAAAACGTGTGATG 1500
1501 ATCTTGAAGCTTACTATGCAGCCTACAACAGCCTTAGTAATTAAACATTTTATACCAA 1560
1561 TAAAATTTTCAATATTGCTAACTAATGTAGCATTAACTAACGATTGGAAACTACATTTA 1620
1621 CAACTTCAAAGCTGTTTTATACATAGAAATCAATTACAGCTTTAATTGAAAACGTAAACC 1680
1681 ATTTTGATAATGCAACAATAAAGCATCTTCAGC 1713

```

【図6】

FIGURE 6

第3のヒトIL-17様ホリノ709ドA2) 酸配列 (配列番号7)  
 又は公知のヒトIL-17レセプターファミリーメンバー (配列番号7)  
 の相同性

```

1 .....MWTFSYIGFP 10
101 QTDASILYLEGAELSVLQLNTNERLCVRFEEFLSKLRHHRRWRFTFSHFV 150
      | | : |
11 VELNTVYFIGAHNIPNANMNEDGPSMSVNFSPGCLDEIMKYKKKCVKAG 60
      | : | : | : | : | : | : | : | : | : | : | : | : | : | : | : |
151 VDPDQEYEVTVVHLPKPIPDGPNHQSKNFLVPDCEHARMKVITPCMSSG 200
      | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
61 SLWDPNITACKKNEETVEVNFITPLGNRYMALI .....QHSTIIIGFS 103
      | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
201 SLWDPNITVETLEAQLRVSTLWNESTHYQILLTSFPHMENHSCFEHMH 250
104 QVFEPHQKQKQTRASVVIPTVGDSEGA...TVQLTPYFPTCGSDCIRHKGT 150
      | | : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
251 HIPAPRFEPHQRSNVITLRLNLKGCRRHQVQIQPFSSCLNDCLRHSAT 300
151 VVLCPO.TGVPPLDNNKSKPGGWLPLLLLSLLVATWVLVAGIYLMWRRE 199
      | : | : | : | : | : | : | : | : | : | : | : | : | : | : |
301 .VSCPEMDTPEPIPDYMLWVYWF.ITGISILLVGSVILLIVCMTWRLA 348
200 RIKKTSFSTTT .....LLP...PIKVLVVYPSE.ICFHETICYF 234
      | : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
349 GPGSEKYSDDTKYTDGLPADLIPPLKPRKVWIIYSADHPLYVDVVLKF 398
235 TEFLQNHCRSEVILEKWQKKIAEMGVPVQLATQK...KAADKVVFLLS 280
      | : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
399 AQFLLTACGTEVALDILLEQAISEAGVMTWVGRQKQEMVESNSKIIVLCS 448
281 NDVNSVCDGTGKSEGSP .....SENSQDLFPLAFNLFCSDLRSQIHL 323
      | : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
449 RGTRAKWQALLGR..GAPVRLRCDHGKPVGDLETAAMNMILPDFKRPACF 496
324 HKYVVVYFREIDTKDDY.NALSVCPKYHLMK..DATAFCAELLHVKQQVS 370
      | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
497 GTTVVVCYFSEVSCDGDVPLFGAAPRYPLMDRFREVVYFRIQDLEMFPQGR 546
371 AGKRSQACHDGCCSL* ..... 386
      | : |
547 MEEVGEISGDNYLRSPPGGRQLRAALDRFRDQVRCPDWFECENLYSADDQ 596

```

【図7】

FIGURE 7

第1αヒトIL-17レセプター様ホリホチドのアミノ酸配列(配列番号2)  
 第2αヒトIL-17レセプター様ホリホチドのアミノ酸配列(配列番号5)  
 第3αヒトIL-17レセプター様ホリホチドのアミノ酸配列(配列番号7)の重複

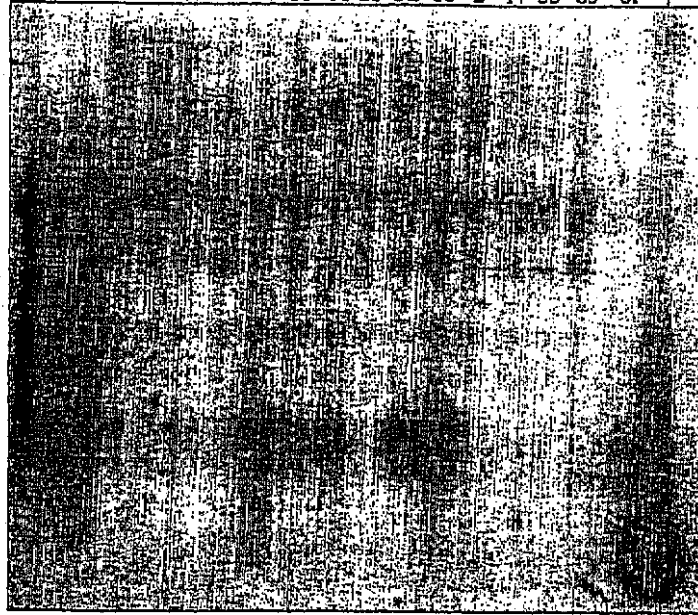
1	MSLVLLSLAA	LCRSAVPREP	TVQCGSETGP	SPEWMLQHDL	IPGDLRDLRV
1	MSLVLLSLAA	LCRSAVPREP	TVQCGSETGP	SPEWMLQHDL	IPGDLRDLRV
51	EPVTTSVATG	DYSILMNVS	WLRADASIRL	LKATKICVTG	KSNFQSYSCV
51	EPVTTSVATG	DYSILMNVS	WLRADASIRL	LKATKICVTG	KSNFQSYSCV
101	RCNYTEAFQT	QTRPSGGK--	-----	-----	-----
101	RLECSGAIMA	RCDLNLGGSS	DRSASASRAA	GTAGVGHQNW	LIFVVFVEGG
119	-----	-----	-----WTF	YIGFFVELNT	VYFIGAHNIP
151	FTVLLVNLSS	AQAICLPLRP	KVLGLQWTF	YIGFFVELNT	VYFIGAHNIP
1			MWTF	YIGFFVELNT	VYFIGAHNIP
143	NANMNEDGPS	MSVNFTSPGC	LDHIMKYKKK	CVKAGSLWDP	NITACKKNEE
201	NANMNEDGPS	MSVNFTSPGC	LDHIMKYKKK	CVKAGSLWDP	NITACKKNEE
26	NANMNEDGPS	MSVNFTSPGC	LDHIMKYKKK	CVKAGSLWDP	NITACKKNEE
193	TVEVNFTHP	LGNRYMALIQ	HSTIIGFSQV	FEPHQKQTR	ASVVIPTGD
251	TVEVNFTHP	LGNRYMALIQ	HSTIIGFSQV	FEPHQKQTR	ASVVIPTGD
76	TVEVNFTHP	LGNRYMALIQ	HSTIIGFSQV	FEPHQKQTR	ASVVIPTGD
243	SEGATVQLTP	YFPTCGSDCI	RHKGTVVLCP	QTGVPPFLDN	NKSKPGGWLP
301	SEGATVQLTP	YFPTCGSDCI	RHKGTVVLCP	QTGVPPFLDN	NKSKPGGWLP
126	SEGATVQLTP	YFPTCGSDCI	RHKGTVVLCP	QTGVPPFLDN	NKSKPGGWLP
293	<u>LLLLSLLVAT</u>	<u>WVLVAGIYLM</u>	<u>WRHERIKKTS</u>	<u>FSTTTLLPPI</u>	<u>KVLVVYPSEI</u>
351	<u>LLLLSLLVAT</u>	<u>WVLVAGIYLM</u>	<u>WRHERIKKTS</u>	<u>FSTTTLLPPI</u>	<u>KVLVVYPSEI</u>
176	<u>LLLLSLLVAT</u>	<u>WVLVAGIYLM</u>	<u>WRHERIKKTS</u>	<u>FSTTTLLPPI</u>	<u>KVLVVYPSEI</u>
343	CFHETICYFT	EFLQNHCRSE	VILEKWQKKK	IAEMGPVQWL	ATQKKAADKV
401	CFHETICYFT	EFLQNHCRSE	VILEKWQKKK	IAEMGPVQWL	ATQKKAADKV
226	CFHETICYFT	EFLQNHCRSE	VILEKWQKKK	IAEMGPVQWL	ATQKKAADKV
393	VFLLSNDVNS	VCDGTCGKSE	GSPSENSQDL	FPLAFNLFCS	DLRSQIHLHK
451	VFLLSNDVNS	VCDGTCGKSE	GSPSENSQDL	FPLAFNLFCS	DLRSQIHLHK
276	VFLLSNDVNS	VCDGTCGKSE	GSPSENSQDL	FPLAFNLFCS	DLRSQIHLHK
443	YVVVYFREID	TKDDYNALSV	CPKYHLMKDA	TAFCAELLHV	KQQVSAGKRS
501	YVVVYFREID	TKDDYNALSV	CPKYHLMKDA	TAFCAELLHV	KQQVSAGKRS
326	YVVVYFREID	TKDDYNALSV	CPKYHLMKDA	TAFCAELLHV	KQQVSAGKRS
493	QACHDGCCSL	*			
551	QACHDGCCSL	*			
376	QACHDGCCSL	*			

【図8】

Figure 8

TH00-018 核死化トランスジェニック創始のノザン  
プロト発現分析

トランスジェニック          コントロール  
M 1    16 27 29 55 61 20 52 66 2 17 53 65 bl +



0.54 kb →

【図9】

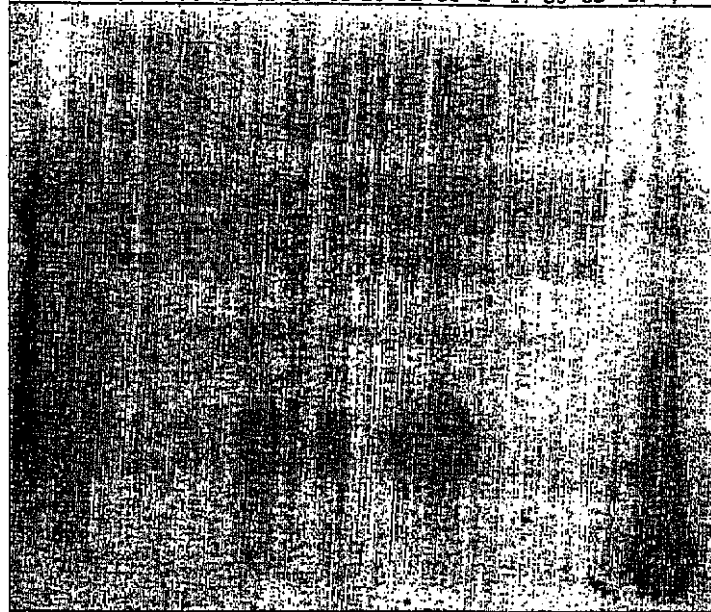
Figure 9

TH00-018 核死化トランスジェニック創始トサンプル  
発現分析

トランスジェニック

コントロール

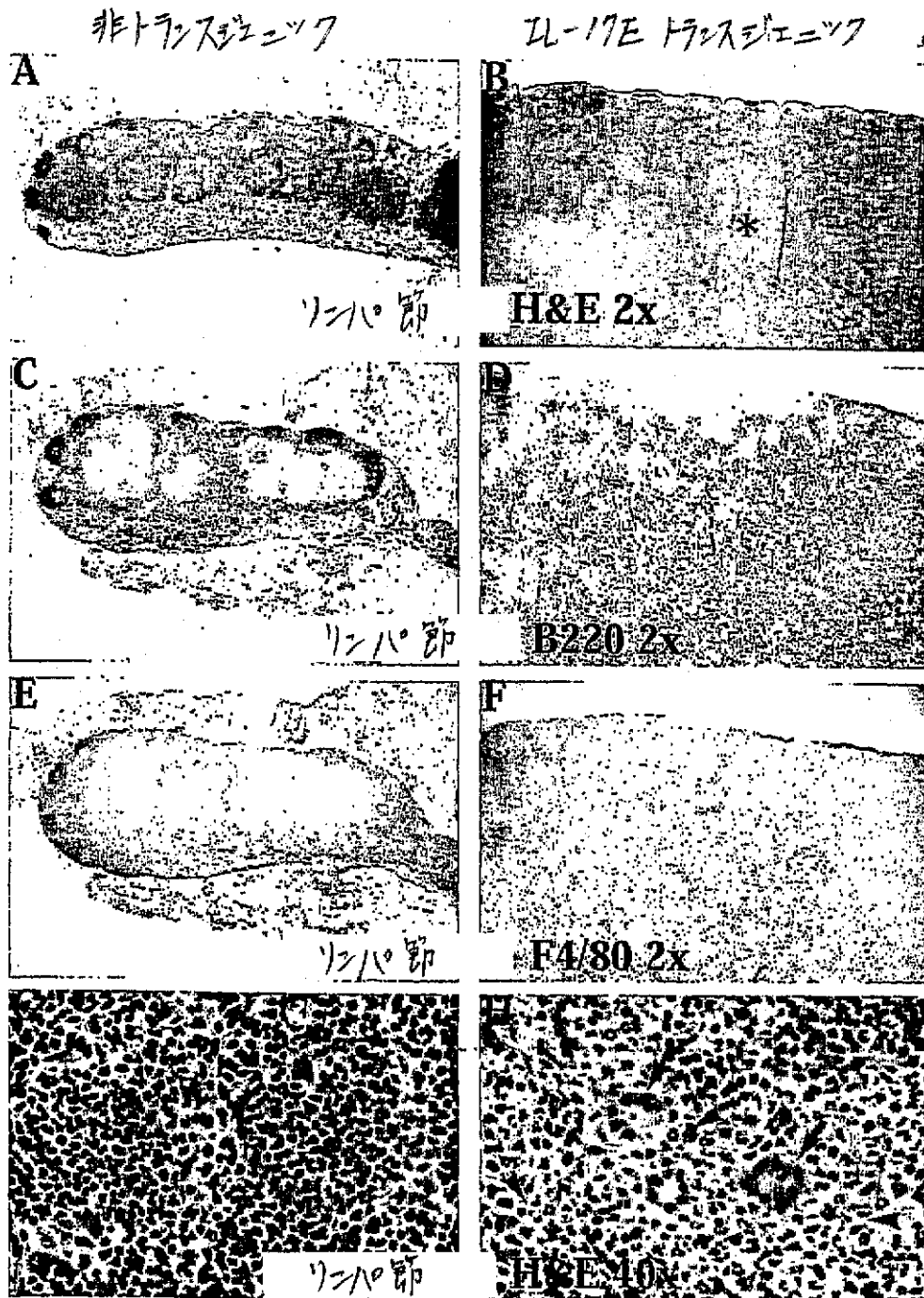
M 1 16 27 29 55 61 20 52 66 2 17 53 65 bl +



0.54 kb →

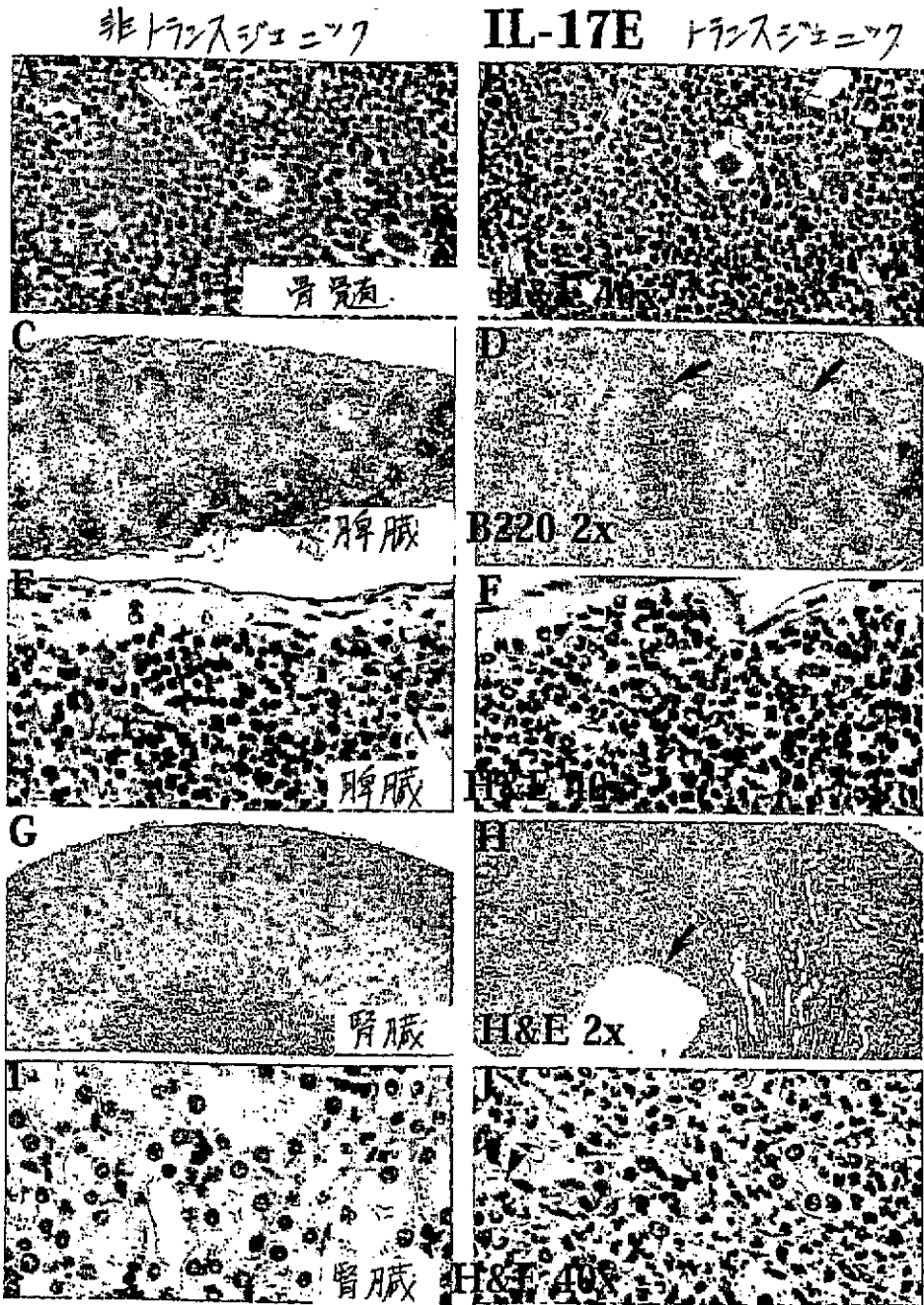
【図10】

Figure 10



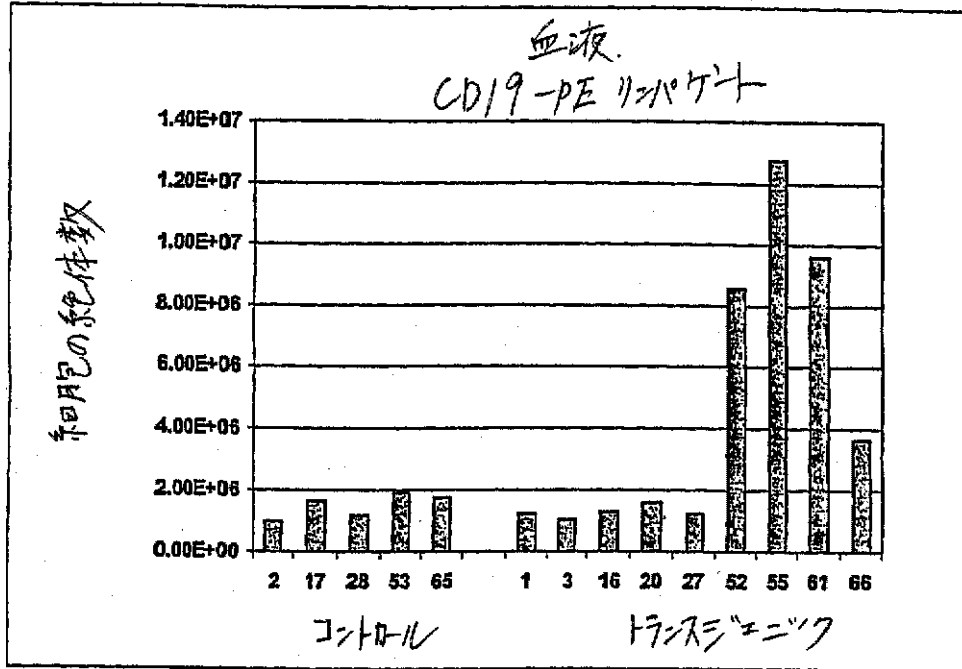
【図11】

Figure 11



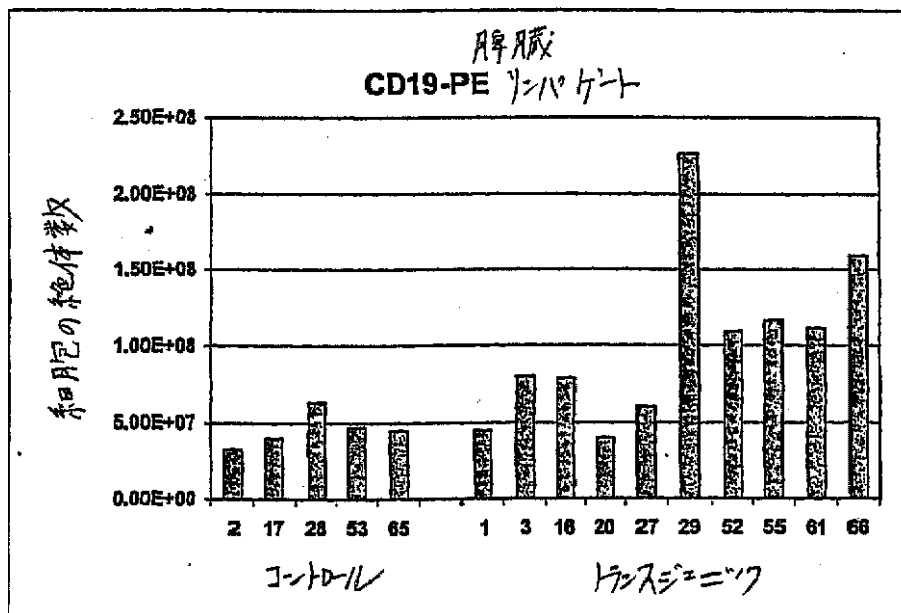
【図12】

Figure 12



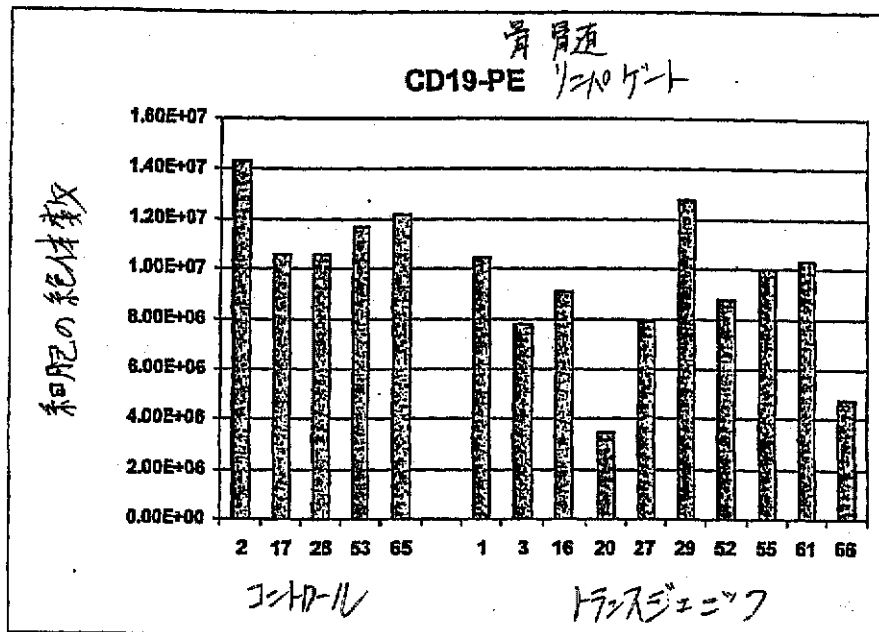
【図13】

Figure 13



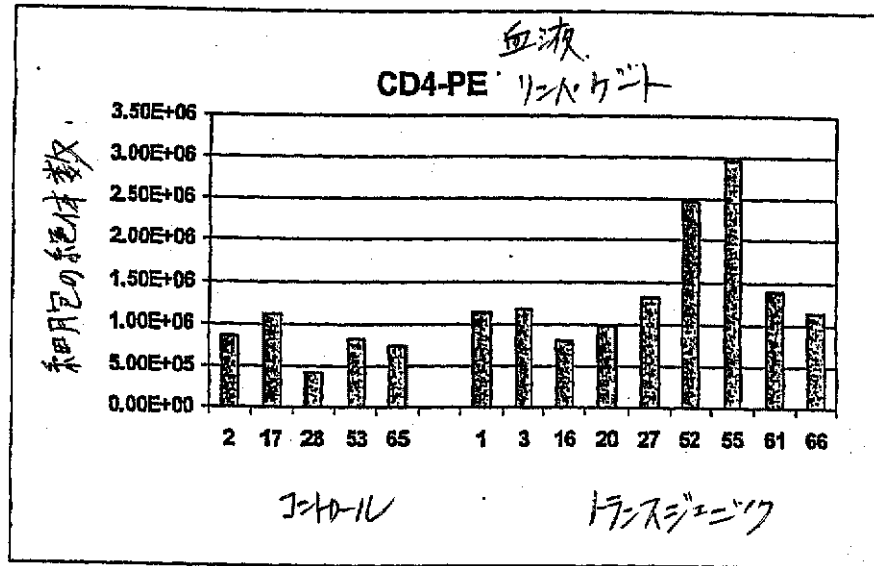
【図14】

Figure 14



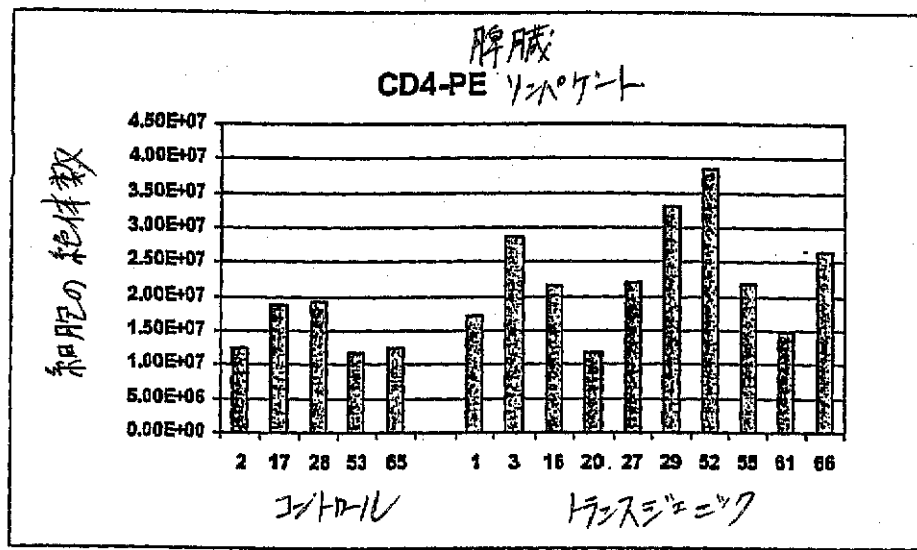
【図15】

Figure 15



【図16】

Figure 16

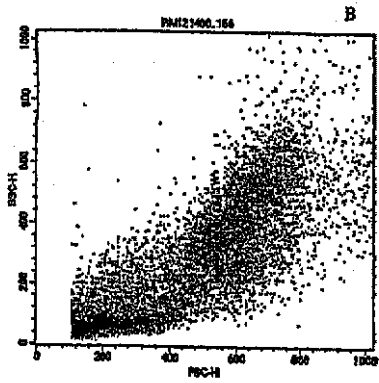
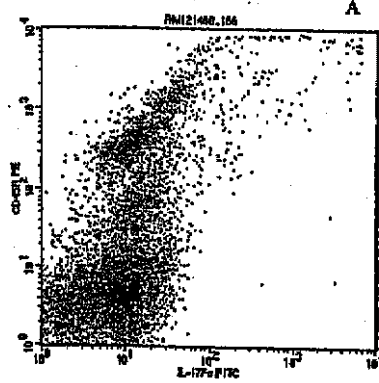


【図17】

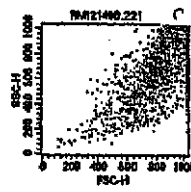
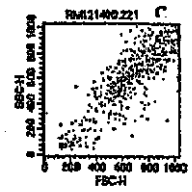
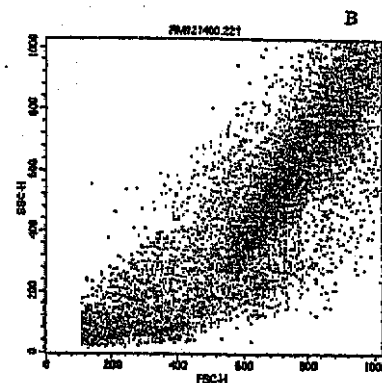
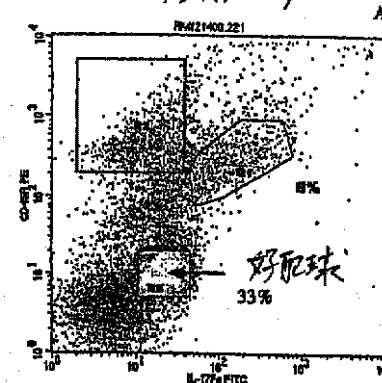
Figure 17

トランスジェニック骨髄における  
CD45R+赤血球発現IL17Dr

コントロール



トランスジェニック



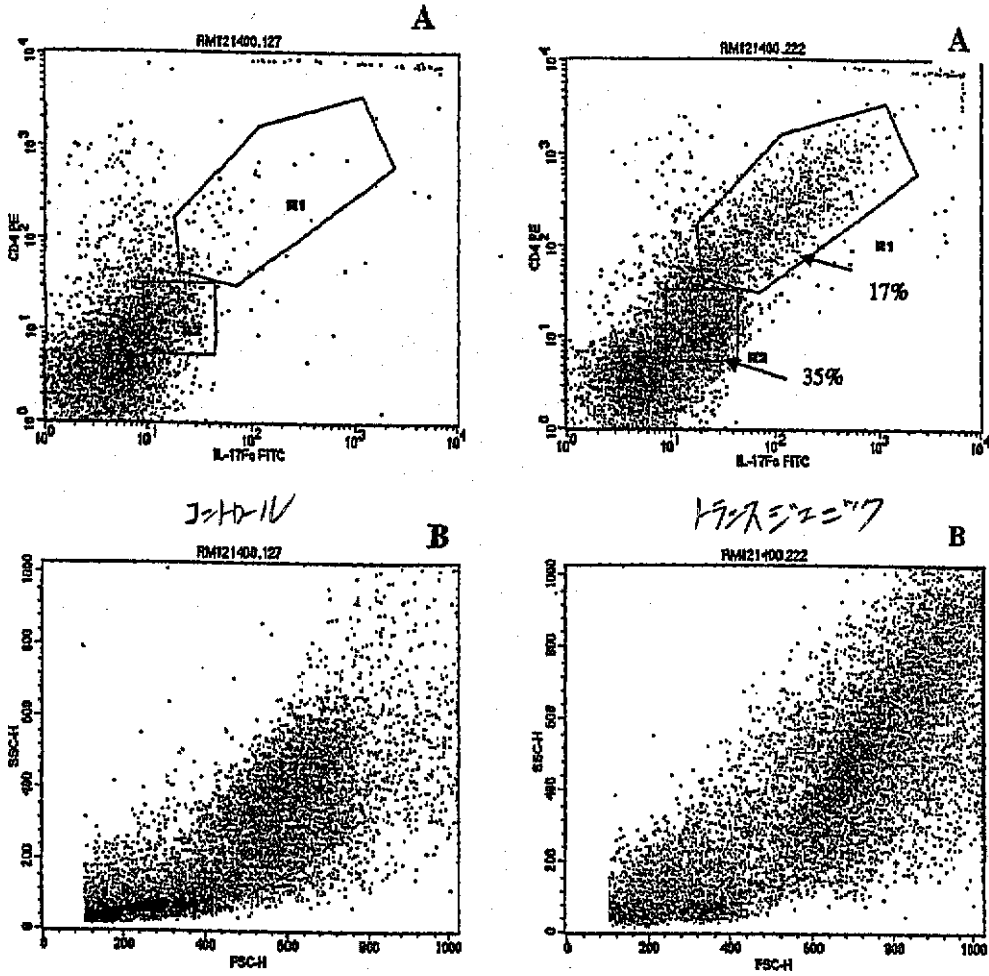
顆粒球細胞

好酸球  
細胞

【図18】

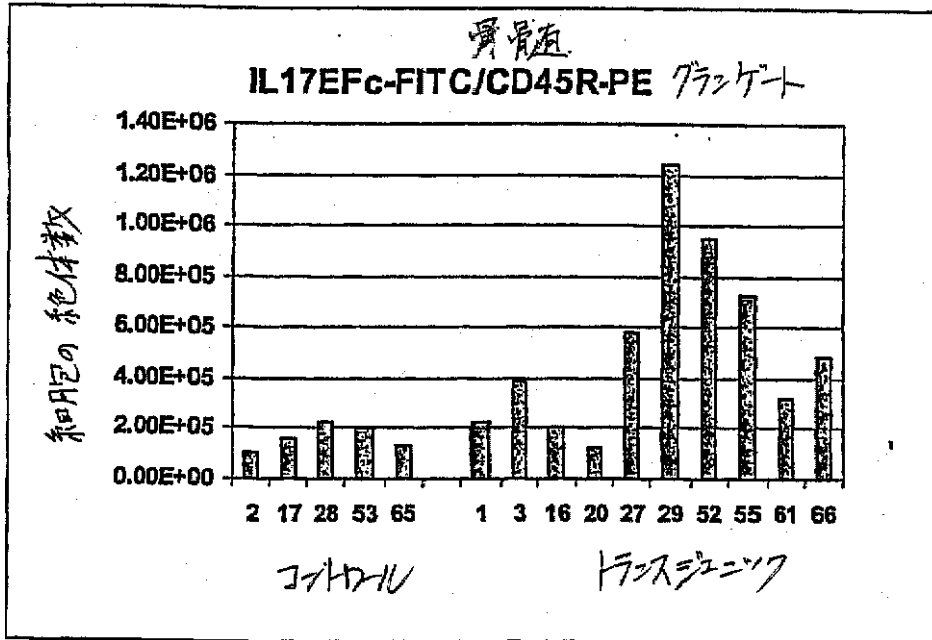
Figure 18

トランスジェニック骨髄造血  
CD4+細胞発現IL17B



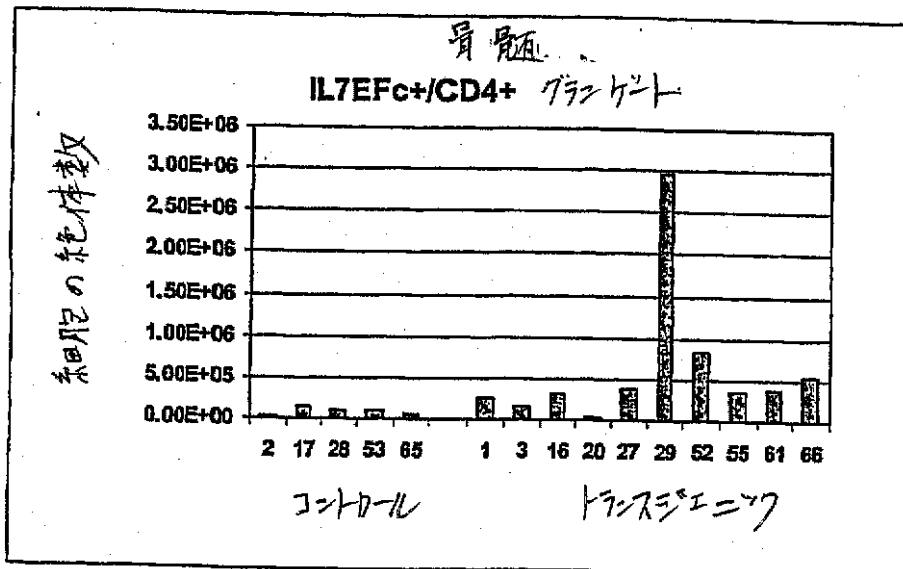
【図19】

Figure 19



【図20】

Figure 20



【図21】

Figure 21

典型的な好酸球 側方向散乱プロット対側方向散乱プロット  
(中対粒数)の例、ゲートにおける細胞を分類して精製する集団を得る  
ことが出来る



【図22】

Figure 22

IL-17RB-2 融合遺伝子 (配列番号 24)

```

1   MSLVLLSLAA LCRSAVPREP TVQCGSETGP SPEWMLQHDL IPGDRLRLRV
51  EPVTTSVATG DYSILMNVSW VLRADASIRL LKATKICVTG KSNFQSYSCV
101 RCNYTEAFQT QTRPSGGKWT PSYIGFPVEL NTVYFIGAHN IPNANMNEDG
151 PSMSVNFTSP GCLDHIMKYK KKCVKAGSLW DPNITACKKN EETVEVNFTT
201 TPLGNRYMAL IQHSTIIGPS QVFEPHQKQO TRASVVIPTV GDSEGATVQL
251 TPYFPTCGSD CIRHKGTVVL CPQTGVPPFL DNNKSKPGGW LPAAAEPKSC
301 DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVDVSHED
351 PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK
401 CKVSNKALPA PIEKTIISKAK GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK
451 GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG
501 NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK*

```

【図23】

Figure 23

IL-17RB-3 融合遺伝子 (配列番号 25)

```

1   MSLVLLSLAA LCRSAVPREP TVQCGSETGP SPEWMLQHDL IPGDRLRLRV
51  EPVTTSVATG DYSILMNVSW VLRADASIRL LKATKICVTG KSNFQSYSCV
101 RLECSGAIMA RCDLNLGSS DRASASRAA GTAGVGHQTV LIPVVFVEGG
151 FTVLLVNLSS AQAI CLRPL KVLGLQWTF YIGFPVELNT VYFIGAHNIP
201 NANMNEDGPS MSVNFTSPGC LDHIMCKYK CVKAGSLWDP NITACKKNEE
251 TVEVNFTTTP LGNRYMALIQ HSTIIGFSQV FEPHQKQTR ASVVIPTVGD
301 SEGATVQLTP YFPTCGSDCI RHKGTVVLCP QTGVPPFLDN NKSPPGGWLP
351 AAAEPKSCDK THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV
401 VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVENAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD
451 WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTL PPSRDELTKNQ
501 VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV
551 DKSRWQQGNV FSCSVMEAL HNHYTQKSLS LSPGK*

```

## 【國際調查報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International Application No. PCT/US 01/08688
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07K14/715  According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07K C12N  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) BIOSIS, EPO-Internal, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
T	TIAN ERMING ET AL: "Evi27 encodes a novel membrane protein with homology to the IL17 receptor," ONCOGENE, vol. 19, no. 17, 20 April 2000 (2000-04-20), pages 2098-2109, XP008000240 ISSN: 0950-9232 the whole document ---	1-48,50, 52-62, 71,73, 74,76-79
X,P	WO 00 60080 A (INCYTE PHARMA INC ;AZIMZAI YALDA (US); YUE HENRY (US); BAUGHN MARI) 12 October 2000 (2000-10-12)  abstract page 86 -page 87 claim 1 --- -/--	1-48,50, 52-62, 71,73, 74, 76-79,89
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents:		
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents; such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search  4 February 2002		Date of mailing of the international search report  14/02/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Panzica, G

1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/US 01/08688

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 00 55204 A (HUMAN GENOME SCIENCES INC ;RUBEN STEVEN M (US); SHI YANGGU (US)) 21 September 2000 (2000-09-21)  abstract page 3, line 10 -page 9, line 23 page 240 -page 241 ---	1-48,50, 52-62, 71,73, 74, 76-79,89
X	WO 99 14240 A (HUMAN GENOME SCIENCES INC ;RUBEN STEVEN M (US); SHI YANGGU (US)) 25 March 1999 (1999-03-25)  abstract examples figure 1 claim 20 ---	1-48,50, 52-62, 71,73, 74, 76-79,89
X	WO 99 35263 A (IMMUNEX CORP ;SPRIGGS MELANIE (US)) 15 July 1999 (1999-07-15) abstract examples figure 2 claim 1 ---	1-79
A	YAO Z ET AL: "MOLECULAR CHARACTERIZATION OF THE HUMAN INTERLEUKIN (IL)-17 RECEPTOR" CYTOKINE, ACADEMIC PRESS LTD, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 9, no. 11, November 1997 (1997-11), pages 794-800, XP000867704 ISSN: 1043-4666 the whole document ---	1-79
E	WO 01 57202 A (TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF) 9 August 2001 (2001-08-09)  abstract; figures 4,6,7 examples claims ---	1-48,50, 52-62, 71,73, 76-79,89
E	WO 01 59120 A (AMGEN INC ;BASS MICHAEL B (US); JING SHUQIAN (US)) 16 August 2001 (2001-08-16)  abstract examples figure 6 claim 10 ---	1-48,50, 52-62, 71,73, 76-89

1

Form PCT45A/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/US 01/08688

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0060080 A	12-10-2000	AU 4201000 A	23-10-2000
		EP 1165788 A2	02-01-2002
		WO 0060080 A2	12-10-2000
WO 0055204 A	21-09-2000	AU 3725300 A	04-10-2000
		AU 6496699 A	03-04-2000
		EP 1114142 A1	11-07-2001
		WO 0055204 A1	21-09-2000
		WO 0015759 A1	23-03-2000
WO 9914240 A	25-03-1999	AU 9482498 A	05-04-1999
		EP 1015488 A1	05-07-2000
		WO 9914240 A1	25-03-1999
WO 9935263 A	15-07-1999	AU 2315099 A	26-07-1999
		EP 1045905 A2	25-10-2000
		WO 9935263 A2	15-07-1999
WO 0157202 A	09-08-2001	AU 3663801 A	14-08-2001
		WO 0157202 A2	09-08-2001
WO 0159120 A	16-08-2001	AU 3672501 A	20-08-2001
		WO 0159120 A2	16-08-2001

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マ-コ-ト' (参考)
A 6 1 K	48/00	A 6 1 P 31/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P	29/00		4 C 0 8 6
	31/00	C 0 7 K 14/705	4 H 0 4 5
	37/00		
C 0 7 K	14/705		
	16/28		
	19/00	C 1 2 N 1/15	
C 1 2 N	1/15		
	1/19		
	1/21	C 1 2 P 21/02	
	5/10	C 1 2 Q 1/02	
C 1 2 P	21/02		A
C 1 2 Q	1/02	G 0 1 N 33/15	Z
	1/68		Z
G 0 1 N	33/15		D
	33/50		M
	33/53		
			B
	33/566	C 1 2 P 21/08	
	33/577	C 1 2 N 15/00	Z N A A
// C 1 2 P	21/08		A
			B
		A 6 1 K 37/02	

(31)優先権主張番号 0 9 / 7 2 3 , 2 3 2  
(32)優先日 平成12年11月27日(2000 . 11 . 27)  
(33)優先権主張国 米国 ( U S )  
(31)優先権主張番号 6 0 / 2 6 6 , 1 5 9  
(32)優先日 平成13年2月2日(2001 . 2 . 2)  
(33)優先権主張国 米国 ( U S )  
(81)指定国 E P ( A T , B E , C H , C Y ,  
D E , D K , E S , F I , F R , G B , G R , I E , I  
T , L U , M C , N L , P T , S E , T R ) , O A ( B F  
, B J , C F , C G , C I , C M , G A , G N , G W ,  
M L , M R , N E , S N , T D , T G ) , A P ( G H , G  
M , K E , L S , M W , M Z , S D , S L , S Z , T Z  
, U G , Z W ) , E A ( A M , A Z , B Y , K G , K Z ,  
M D , R U , T J , T M ) , A E , A G , A L , A M ,  
A T , A U , A Z , B A , B B , B G , B R , B Y , B  
Z , C A , C H , C N , C O , C R , C U , C Z , D E  
, D K , D M , D Z , E E , E S , F I , G B , G D ,  
G E , G H , G M , H R , H U , I D , I L , I N , I  
S , J P , K E , K G , K P , K R , K Z , L C , L K  
, L R , L S , L T , L U , L V , M A , M D , M G ,  
M K , M N , M W , M X , M Z , N O , N Z , P L , P  
T , R O , R U , S D , S E , S G , S I , S K , S L  
, T J , T M , T R , T T , T Z , U A , U G , U S ,  
U Z , V N , Y U , Z A , Z W

- (72)発明者 イエ, リチャード  
 アメリカ合衆国 ニューヨーク 14850,  
 イサカ, ピー1シー, ノース トリ  
 ップハンマー ロード 2250
- (72)発明者 シルビガー, スコット エム.  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 91367,  
 ウッドランド ヒルズ, バーバンク  
 ブールバード 21520 ナンバー301
- (72)発明者 エリオット, ギャリー エス.  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 91361,  
 サウザンド オークス, グリーンムー  
 ア プレイス 324
- (72)発明者 ニューエン, ハング キュー.  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 91360,  
 サウザンド オークス, セイント チ  
 ャールズ ドライブ 881, アパートメ  
 ント 10

F ターム(参考) 2G045 AA25 AA29 AA40 BA13 BB03  
 BB20 CB01 CB17 CB21 DA12  
 DA13 DA14 DA36 DA77 FB02  
 FB03 FB04 FB07  
 4B024 AA01 AA11 AA12 BA26 BA44  
 BA63 CA04 CA07 DA02 DA06  
 EA02 FA02 GA03 GA11 HA12  
 HA15 HA17  
 4B063 QA18 QA19 QQ42 QQ52 QQ79  
 QR55 QR59 QR62 QR77 QR80  
 QR82 QS24 QS25 QS28 QS34  
 QS39  
 4B064 AG20 AG27 CA10 CA19 CC24  
 DA01 DA05 DA13 DA14  
 4B065 AA90X AA91X AA92X AA93Y  
 AB01 AB05 AC14 BA02 BA08  
 CA24 CA25 CA44 CA46  
 4C084 AA02 AA07 AA13 AA17 BA01  
 BA08 BA22 BA23 BA44 CA18  
 CA53 DA46 NA14 ZB012  
 ZB112 ZB312 ZC612  
 4C086 AA02 AA03 EA16 MA01 MA04  
 NA14 ZB01 ZB11 ZC61  
 4H045 AA10 AA11 AA20 AA30 BA10  
 BA41 BA56 BA57 CA40 DA50  
 DA76 EA22 EA28 EA50 EA51  
 FA72 FA74

专利名称(译)	IL-17受体样分子及其用途		
公开(公告)号	<a href="#">JP2003527117A</a>	公开(公告)日	2003-09-16
申请号	JP2001567795	申请日	2001-03-16
[标]申请(专利权)人(译)	安姆根有限公司		
申请(专利权)人(译)	安进公司		
[标]发明人	ジングシュキアン メドロックユージーン イエリチャード シルビガースcottエム エリオットギャリーエス ニューエンハングキュー		
发明人	ジング, シュキアン メドロック, ユージーン イエ, リチャード シルビガー, スcott エム. エリオット, ギャリー エス. ニューエン, ハング キュー.		
IPC分类号	A01K67/027 A61K31/7088 A61K38/00 A61K45/00 A61K48/00 A61P29/00 A61P31/00 A61P37/00 C07K14/705 C07K14/715 C07K16/28 C07K19/00 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12N15 /09 C12P21/02 C12P21/08 C12Q1/02 C12Q1/68 G01N33/15 G01N33/50 G01N33/53 G01N33/566 G01N33/577		
CPC分类号	A61K38/00 A61P29/00 A61P31/00 A61P37/00 C07K14/7155		
FI分类号	A01K67/027 A61K31/7088 A61K45/00 A61K48/00 A61P29/00 A61P31/00 A61P37/00 C07K14/705 C07K16/28 C07K19/00 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12P21/02 C12Q1/02 C12Q1/68.A G01N33/15. Z G01N33/50.Z G01N33/53.D G01N33/53.M G01N33/566 G01N33/577.B C12P21/08 C12N15/00.ZNA. A C12N5/00.A C12N5/00.B A61K37/02		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/AA29 2G045/AA40 2G045/BA13 2G045/BB03 2G045/BB20 2G045/CB01 2G045 /CB17 2G045/CB21 2G045/DA12 2G045/DA13 2G045/DA14 2G045/DA36 2G045/DA77 2G045/FB02 2G045/FB03 2G045/FB04 2G045/FB07 4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/AA12 4B024/BA26 4B024 /BA44 4B024/BA63 4B024/CA04 4B024/CA07 4B024/DA02 4B024/DA06 4B024/EA02 4B024/FA02 4B024/GA03 4B024/GA11 4B024/HA12 4B024/HA15 4B024/HA17 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063 /QQ42 4B063/QQ52 4B063/QQ79 4B063/QR55 4B063/QR59 4B063/QR62 4B063/QR77 4B063/QR80 4B063/QR82 4B063/QS24 4B063/QS25 4B063/QS28 4B063/QS34 4B063/QS39 4B064/AG20 4B064 /AG27 4B064/CA10 4B064/CA19 4B064/CC24 4B064/DA01 4B064/DA05 4B064/DA13 4B064/DA14 4B065/AA90X 4B065/AA91X 4B065/AA92X 4B065/AA93Y 4B065/AB01 4B065/AB05 4B065/AC14 4B065/BA02 4B065/BA08 4B065/CA24 4B065/CA25 4B065/CA44 4B065/CA46 4C084/AA02 4C084 /AA07 4C084/AA13 4C084/AA17 4C084/BA01 4C084/BA08 4C084/BA22 4C084/BA23 4C084/BA44 4C084/CA18 4C084/CA53 4C084/DA46 4C084/NA14 4C084/ZB012 4C084/ZB112 4C084/ZB312 4C084/ZC612 4C086/AA02 4C086/AA03 4C086/EA16 4C086/MA01 4C086/MA04 4C086/NA14 4C086 /ZB01 4C086/ZB11 4C086/ZC61 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/BA41 4H045/BA56 4H045/BA57 4H045/CA40 4H045/DA50 4H045/DA76 4H045/EA22 4H045 /EA28 4H045/EA50 4H045/EA51 4H045/FA72 4H045/FA74		
优先权	60/189923 2000-03-16 US 60/204208 2000-05-12 US 09/723232 2000-11-27 US		

其他公开文献

JP2003527117A5

外部链接

[Espacenet](#)

## 摘要(译)

本发明的目的是鉴定具有诊断或治疗益处的新型多肽和编码它们的核酸分子。本发明提供了新颖的IL-17受体样多肽和编码该多肽的核酸分子。本发明还提供载体，宿主细胞，激动剂和拮抗剂（包括选择性结合剂）和产生IL-17受体样多肽的方法。本发明进一步提供了使用IL-17受体样多肽治疗，诊断，改善或预防疾病的方法。

本来の残基	例示的互置残基	女子ましい互置残基
Ala	Val, Leu, Ile	Val
Arg	Lys, Gln, Asn	Lys
Asn	Gln	Gln
Asp	Glu	Glu
Cys	Ser, Ala	Ser
Gln	Asn	Asn
Glu	Asp	Asp
Gly	Pro, Ala	Ala
His	Asn, Gln, Lys, Arg	Arg
Ile	Leu, Val, Met, Ala, Phe, ノルロイシン	Leu
Leu	ノルロイシン, Ile, Val, Met, Ala, Phe	Ile
Lys	Arg, 1,4 ジチロノ酸, Asn, Gln	Arg
Met	Leu, Phe, Ile	Leu
Phe	Leu, Val, Ile, Ala, Tyr	Leu
Pro	Ala	Gly
Ser	Thr, Ala, Cys	Thr
Thr	Ser	Ser
Tyr	Tyr, Phe	Tyr
Tyr	Trp, Phe, Thr, Ser	Phe
Val	Ile, Met, Leu, Phe, Ala, ノルロイシン	Leu