(19)日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11)国際公開番号
WO2008/016118

発行日　平成21年12月24日(2009.12.24)

(43)国際公開日　平成20年2月7日(2008.2.7)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 45/00	(2006.01)	A61K 45/00		4C034
A61K 31/55	(2006.01)	A61K 31/55		4C084
A61P 43/00	(2006.01)	A61P 43/00	111	4C086
A61P 29/00	(2006.01)	A61P 29/00		
A61P 37/02	(2006.01)	A61P 29/00	101	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 41 頁）　最終頁に続く

出願番号　特願2008-527793 (P2008-527793)
(21)国際出願番号　PCT/JP2007/065197
(22)国際出願日　平成19年8月2日(2007.8.2)
(31)優先権主張番号　特願2006-211881 (P2006-211881)
(32)優先日　平成18年8月3日(2006.8.3)
(33)優先権主張国　日本国(JP)

(71)出願人　506265750
有限会社イムノ
埼玉県川越市通町１９番地６
(71)出願人　504013775
学校法人　埼玉医科大学
埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷３８
(74)代理人　100107191
弁理士　長濱　範明
(72)発明者　松下　祥
埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷３８　学校法人埼玉医科大学医学部免疫学内
(72)発明者　中野　和久
埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷３８　学校法人埼玉医科大学医学部免疫学内

Ｆターム(参考)　4C034 DQ01

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ドーパミン受容体を標的とする薬剤、およびそのスクリーニング方法

(57)【要約】

本発明は、樹状細胞を介したＴｈ１／Ｔｈ２／Ｔｈ１７分化誘導機構に関する新たな知見を得ること、並びに、前記知見を利用し、免疫関連疾患に対する有効な医薬、前記医薬のスクリーニング方法、及び、樹状細胞を介したＴｈ１／Ｔｈ２／Ｔｈ１７分化誘導機構を制御するための有効な薬剤を提供することを目的とする。本発明は、ドーパミン受容体の活性を修飾する化合物を有効成分として含有することを特徴とするＴｈインバランスに起因する疾患の治療又は予防のための医薬、及び、前記医薬のスクリーニング方法、並びに、ドーパミンＤ１様受容体アンタゴニスト又はドーパミンＤ２様受容体アンタゴニストを有効成分として含有することを特徴とする各種薬剤に関するものである。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
Ｔｈインバランスに起因する疾患の治療又は予防のための医薬であって、ドーパミン受容体の活性を修飾する化合物を有効成分として含有する医薬。
【請求項２】
Ｔｈインバランスに起因する疾患がＴｈ１７又はＴｈ２の過剰反応に起因する疾患であり、ドーパミン受容体の活性を修飾する化合物が、ドーパミンＤ１様受容体アンタゴニストである、請求項１に記載の医薬。
【請求項３】
ドーパミンＤ１様受容体アンタゴニストがＳＣＨ２３３９０である請求項２に記載の医薬。
【請求項４】
Ｔｈインバランスに起因する疾患の治療又は予防のための医薬のスクリーニング方法であって、ドーパミン受容体への結合を指標として用いるスクリーニング方法。
【請求項５】
Ｔｈインバランスに起因する疾患がＴｈ１７又はＴｈ２の過剰反応に起因する疾患であり、ドーパミン受容体がドーパミンＤ１様受容体である、請求項４に記載のスクリーニング方法。
【請求項６】
Ｔｈインバランスに起因する疾患の治療又は予防のための医薬のスクリーニング方法であって、ドーパミン受容体の活性の修飾を指標として用いるスクリーニング方法。
【請求項７】
Ｔｈインバランスに起因する疾患がＴｈ１７又はＴｈ２の過剰反応に起因する疾患であり、ドーパミン受容体の活性の修飾がドーパミンＤ１様受容体の活性阻害である、請求項６に記載のスクリーニング方法。
【請求項８】
樹状細胞におけるドーパミンの合成乃至貯蔵を阻害する薬剤であって、ドーパミンＤ１様受容体アンタゴニストを有効成分として含有する薬剤。
【請求項９】
ナイーブＴ細胞のＴｈ１７若しくはＴｈ２への分化の抑制、又はＴｈ１への分化の促進をする薬剤であって、ドーパミンＤ１様受容体アンタゴニストを有効成分として含有する薬剤。
【請求項１０】
ドーパミンＤ１様受容体アンタゴニストがＳＣＨ２３３９０である、請求項８または９に記載の薬剤。
【請求項１１】
樹状細胞におけるドーパミンの合成乃至貯蔵を促進する薬剤であって、ドーパミンＤ２様受容体アンタゴニストを有効成分として含有する薬剤。
【請求項１２】
ナイーブＴ細胞のＴｈ２への分化を促進する薬剤であって、ドーパミンＤ２様受容体アンタゴニストを有効成分として含有する薬剤。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、樹状細胞を介したＴｈ１／Ｔｈ２／Ｔｈ１７分化誘導機構に関する新たな知見を利用した、多発性硬化症等の免疫関連疾患に対する医薬、及び、前記医薬のスクリーニング方法、並びに、樹状細胞を介したＴｈ１／Ｔｈ２／Ｔｈ１７分化誘導機構を制御するための各種薬剤に関する。
【背景技術】
【０００２】

獲得免疫の中心的役割を担うヘルパーＴ細胞は、産生するサイトカインの違いなどから、細胞性免疫を促進するＴｈ１（タイプ１ヘルパーＴ細胞）と液性免疫を促進するＴｈ２（タイプ２ヘルパーＴ細胞）とに分類される。また、樹状細胞（ＤＣ）は免疫応答の初期に重要な役割を担う抗原提示細胞であるが、近年、Ｔｈ１の誘導を促進（ＤＣ１）、又はＴｈ２の誘導を促進（ＤＣ２）といった機能的差異をもったサブセットが存在することが明らかとなった。これを利用して、ナイーブＴ細胞からのＴｈ１やＴｈ２への誘導をＤＣを介して人為的に制御し、偏向したＴｈ１／Ｔｈ２バランスを是正する方法はいくつか試みられており、成功例も報告され始めている（Ｍｏｒｉｔａ Ｙ ｅｔ ａｌ．；Ｄｅｎｄｒｉｔｉｃ ｃｅｌｌｓ ｇｅｎｅｔｉｃａｌｌｙ ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ ｔｏ ｅｘｐｒｅｓｓ ＩＬ－４ ｉｎｈｉｂｉｔ ｍｕｒｉｎｅ ｃｏｌｌａｇｅｎ－ｉｎｄｕｃｅｄ ａｒｔｈｒｉｔｉｓ．Ｊ Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｅｓｔ．２００１ Ｍａｙ；１０７（１０）：１２７５－８４．）。

【０００３】

また、従来から、Ｔｈ１／Ｔｈ２バランスの異常は様々な免疫関連疾患の発症に関与すると考えられており、例えば、Ｔｈ１細胞へのバランス偏向は、慢性炎症性疾患である関節リウマチや、臓器特異的自己免疫疾患（例えば、多発性硬化症、１型糖尿病、炎症性腸疾患、糸球体腎炎、肝炎、肝障害、自己免疫性溶血性貧血、白血球減少症、血小板減少症、脱髄疾患、橋本甲状腺炎、悪性貧血、乾癬）などに関与すると考えられており、また、Ｔｈ２細胞へのバランス偏向は、アレルギー性疾患や、多くの全身性自己免疫疾患に関与すると考えられている。一方、近年、複数の論文により、新たなＴｈ亜分画であるＴｈ１７が報告された。この細胞はもっぱらＩＬ－１７を産生することにより、自己免疫性炎症の増悪に関与している。特に前述の多発性硬化症や関節リウマチはこのＴｈ１７への偏向に起因する疑いが強いと考えられている（Ｂａｔｔｅｎ，Ｍ ｅｔ ａｌ．；Ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ ２７ ｌｉｍｉｔｓ ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ ｅｎｃｅｐｈａｌｏｍｙｅｌｉｔｉｓ ｂｙ ｓｕｐｐｒｅｓｓｉｎｇ ｔｈｅ ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ｏｆ ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ １７－ｐｒｏｄｕｃｉｎｇ Ｔ ｃｅｌｌｓ．Ｎａｔ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２００６．７：９２９－９３６．）。Ｔｈ１７は、Ｔｈ１とは相互抑制的に、Ｔｈ２とは相互増強的に作用する。

【０００４】

前記したような各種免疫関連疾患を効果的に治療又は予防する方法として、異常となったＴｈ１／Ｔｈ２バランスを所望の通りに調整する方法は数多く提案されており、具体的には、例えば、ＴＣＣＲ（Ｔ細胞サイトカイン受容体）ポリペプチドアンタゴニストを投与することによるＴｈ１媒介疾患の治療方法（特表２００３－５１２８２４号公報）；多発性硬化症等の自己免疫疾患により引き起こされる過剰Ｔｈ１細胞媒介免疫応答をキサントフィルの使用により抑制する方法（特表２００３－５１０３５３号公報）；臓器特異的自己免疫疾患等を治療又は予防するための特定のベンズヒドリル誘導体を含む医薬組成物（特開２００３－３００８８１号公報）；などが提案されている。

【０００５】

しかしながら、獲得免疫システムには様々な要因が複雑に関与しており、どの免疫関連疾患に、Ｔｈ１偏向、Ｔｈ２偏向、Ｔｈ１７偏向のいずれが関与しているかは、未だ推測の域を超えない面もあると考えられる。したがって、Ｔｈ１／Ｔｈ２／Ｔｈ１７分化誘導機構、特に、樹状細胞を介したＴｈ１／Ｔｈ２／Ｔｈ１７分化誘導機構に関するより正確な知見、及び、前記知見を利用した、免疫関連疾患に対するより有効な医薬の開発が、望まれているのが現状である。

【発明の開示】

【０００６】

本発明は、前記従来における諸問題を解決し、以下の目的を達成することを課題とする。即ち、本発明は、樹状細胞を介したＴｈ１／Ｔｈ２／Ｔｈ１７分化誘導機構に関して新たな知見を得ること、並びに、前記知見を利用し、免疫関連疾患に対する有効な医薬、前記医薬のスクリーニング方法、及び、樹状細胞を介したＴｈ１／Ｔｈ２／Ｔｈ１７分化誘

導機構を制御するための有効な薬剤を提供することを目的とする。

【０００７】

前記課題を解決するため、本発明者らは鋭意検討した結果、以下のような知見を得た。即ち、第１に、樹状細胞を介したＴｈ１／Ｔｈ２／Ｔｈ１７分化誘導機構に、ドーパミン（ＤＡ）の働きが大きく関与しているという知見である。また、第２に、従来Ｔｈ１偏向が原因とされてきた疾患をも含む、種々の臓器特異的自己免疫疾患や慢性炎症性疾患を、ドーパミン受容体の活性の修飾を介した、Ｔｈ１７やＴｈ２分化の抑制あるいはＴｈ１分化の誘導により、効果的に治療又は予防し得るという知見である。

【０００８】

前記第１の知見に関して、従来から、樹状細胞（ＤＣ）がＴｈ１／Ｔｈ２／Ｔｈ１７分化を誘導する過程には様々なサイトカインが関与することが知られており、より具体的には、ＤＣからのＩＬ－１２の産生が優位となるとＴｈ１分化が促進され、ＩＬ－４やＰＧＥ$_2$の産生が優位となるとＴｈ２分化が促進され、ＩＬ－６やＴＧＦβの産生が優位となるとＴｈ１７分化が促進されることなどが知られていた。

【０００９】

しかしながら、ＤＣを介したＴｈ１／Ｔｈ２／Ｔｈ１７分化誘導機構に、ドーパミン（ＤＡ）の働きが大きく関与していることは従来全く知られておらず、本発明者らの新たな知見である。

【００１０】

また、前記第２の知見に関して、従来から、Ｔｈ１／Ｔｈ２／Ｔｈ１７バランスの異常を調整することにより免疫関連疾患を治療する試みは広く行われていた。中でも、臓器特異的自己免疫疾患の多くは、従来はＴｈ１細胞へのバランス偏向に起因する疾患であると考えられており、Ｔｈ２細胞への分化を誘導することによって、前記疾患を治療又は予防する試みが広く行われていた。

【００１１】

しかしながら、これら臓器特異的自己免疫疾患の少なくとも一部が、実際はＴｈ１７細胞又はＴｈ２細胞へのバランス偏向に起因する疾患であり、そのため、Ｔｈ１７細胞やＴｈ２細胞への分化を抑制したり、Ｔｈ１細胞への分化を誘導することにより、前記疾患を効果的に治療又は予防し得ることは従来全く知られておらず、本発明者らの新たな知見である。

【００１２】

本発明は、本発明者らによる前記知見に基づくものであり、より詳しくは、以下の発明を包含するものである。

[１]Ｔｈインバランスに起因する疾患の治療又は予防のための医薬であって、ドーパミン受容体の活性を修飾する化合物を有効成分として含有する医薬。

[２]Ｔｈインバランスに起因する疾患がＴｈ１７又はＴｈ２の過剰反応に起因する疾患であり、ドーパミン受容体の活性を修飾する化合物が、ドーパミンＤ１様受容体アンタゴニストである、[１]に記載の医薬。

[３]ドーパミンＤ１様受容体アンタゴニストがＳＣＨ２３３９０である[２]に記載の医薬。

[４]Ｔｈインバランスに起因する疾患の治療又は予防のための医薬のスクリーニング方法であって、ドーパミン受容体への結合を指標として用いるスクリーニング方法。

[５]Ｔｈインバランスに起因する疾患がＴｈ１７又はＴｈ２の過剰反応に起因する疾患であり、ドーパミン受容体がドーパミンＤ１様受容体である、[４]に記載のスクリーニング方法。

[６]Ｔｈインバランスに起因する疾患の治療又は予防のための医薬のスクリーニング方法であって、ドーパミン受容体の活性の修飾を指標として用いるスクリーニング方法。

[７]Ｔｈインバランスに起因する疾患がＴｈ１７又はＴｈ２の過剰反応に起因する疾患であり、ドーパミン受容体の活性の修飾がドーパミンＤ１様受容体の活性阻害である、[６]に記載のスクリーニング方法。

[８]樹状細胞におけるドーパミンの合成乃至貯蔵を阻害する薬剤であって、ドーパミンＤ１様受容体アンタゴニストを有効成分として含有する薬剤。
[９]ナイーブＴ細胞のＴｈ１７若しくはＴｈ２への分化の抑制、又はＴｈ１への分化の促進をする薬剤であって、ドーパミンＤ１様受容体アンタゴニストを有効成分として含有する薬剤。
[１０]ドーパミンＤ１様受容体アンタゴニストがＳＣＨ２３３９０である、[８]または[９]に記載の薬剤。
[１１]樹状細胞におけるドーパミンの合成乃至貯蔵を促進する薬剤であって、ドーパミンＤ２様受容体アンタゴニストを有効成分として含有する薬剤。
[１２]ナイーブＴ細胞のＴｈ２への分化を促進する薬剤であって、ドーパミンＤ２様受容体アンタゴニストを有効成分として含有する薬剤。

【００１３】

本発明によると、従来における諸問題を解決することができ、樹状細胞を介したＴｈ１／Ｔｈ２／Ｔｈ１７分化誘導機構に関する新たな知見を利用し、免疫関連疾患に対する有効な医薬、前記医薬のスクリーニング方法、及び、樹状細胞を介したＴｈ１／Ｔｈ２／Ｔｈ１７分化誘導機構を制御するための有効な薬剤を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【００１４】

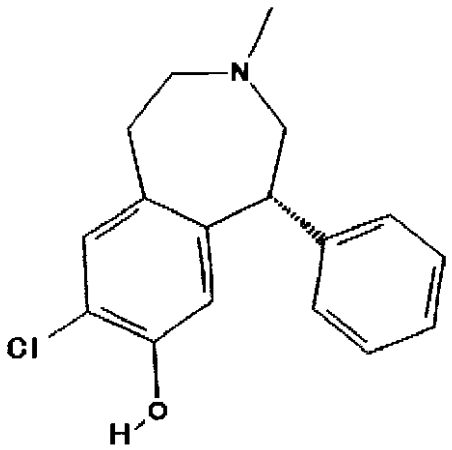
【図１Ａ】図１Ａは、樹状細胞に対する各種薬剤の添加が、Ｔ細胞のＴｈ分化偏向に及ぼす影響を示したグラフである。
【図１Ｂ】図１Ｂは、樹状細胞に対する各濃度のスルピリド添加が、Ｔ細胞のＴｈ分化偏向に及ぼす影響を示したグラフである。
【図２】図２は、樹状細胞におけるドーパミン受容体サブタイプの発現を確認したＲＴ－ＰＣＲ後電気泳動像の写真である。
【図３Ａ】図３Ａは、ドーパミンやスルピリドの添加が、樹状細胞内Ca^{2+}濃度変化に及ぼす影響を示したグラフである。
【図３Ｂ】図３Ｂは、ドーパミンやスルピリドの添加が、樹状細胞内ｃＡＭＰ濃度変化に及ぼす影響を示したグラフである。
【図４Ａ】図４Ａは、樹状細胞に対する各種薬剤の添加が、樹状細胞によるサイトカイン（ＩＬ－１２ｐ７０）の産生に及ぼす影響を示した図である。
【図４Ｂ】図４Ｂは、樹状細胞に対する各種薬剤の添加が、樹状細胞の表面抗原分子発現に及ぼす影響を示したグラフである。
【図５Ａ】図５Ａは、樹状細胞において顆粒内にドーパミンが貯蔵されることを示した共焦点顕微鏡像の写真である。
【図５Ｂ】図５Ｂは、樹状細胞に対する各種薬剤の添加が、顆粒内のドーパミン貯蔵量に及ぼす影響を示した蛍光顕微鏡像の写真である。
【図６Ａ】図６Ａは、各濃度のドーパミン刺激による、Ｔ細胞内のｃＡＭＰ濃度変化を示したグラフである。
【図６Ｂ】図６Ｂは、ドーパミン刺激に加え、ＳＣＨ２３３９０（ドーパミンＤ１様受容体阻害剤）を添加した場合のＴ細胞内のｃＡＭＰ濃度変化を示したグラフである。
【図６Ｃ】図６Ｃは、各濃度のドーパミン刺激がＴ細胞のＴｈ分化偏向に及ぼす影響を示したグラフである。
【図７Ａ】図７Ａは、樹状細胞とＴ細胞との共培養（ａｌｌｏ－ＭＬＲ）による樹状細胞の脱顆粒の様子を示した位相差顕微鏡像の写真である。
【図７Ｂ】図７Ｂは、コルヒチン処理による樹状細胞の脱顆粒の阻害が、Ｔ細胞のＴｈ分化偏向に及ぼす影響を示したグラフである。
【図７Ｃ】図７Ｃは、ドーパミン合成の過程を阻害する働きを有するＡＭＰＴ（α－ｍｅｔｈｙｌ－ｐ－ｔｙｒｏｓｉｎｅ）の添加が、Ｔ細胞のＴｈ分化偏向に及ぼす影響を示したグラフである。
【図８】図８は、実施例１～７で示唆された、樹状細胞（ＤＣ）からのドーパミン放出を

介したＴｈ分化誘導機構を示した模式図である。
【図９Ａ】図９Ａは、各種ドーパミン受容体阻害薬の予防的投与による、ＥＡＥの予防効果を示したグラフである。
【図９Ｂ】図９Ｂは、各種ドーパミン受容体阻害薬の治療的投与による、ＥＡＥの治療効果を示したグラフである。
【図９Ｃ】図９Ｃは、各種ドーパミン受容体阻害薬の予防的投与による、Ｔ細胞のＴｈ１／Ｔｈ２／Ｔｈ１７分化偏向（ＩＬ－４、ＩＮＦ－γ、ＩＬ－１７産生量）を示したグラフである。
【図９Ｄ】図９Ｄは、各種ドーパミン受容体阻害薬の治療的投与による、Ｔ細胞のＴｈ１／Ｔｈ２／Ｔｈ１７分化偏向（ＩＬ－４、ＩＮＦ－γ、ＩＬ－１７産生量）を示したグラフである。
【図１０】図１０は、各種ドーパミン受容体阻害薬の予防的投与による、ＣＩＡの予防効果を示したグラフである。
【図１１】図１１は、各種ドーパミン受容体阻害薬の予防的投与による、ＮＯＤの予防効果を示したグラフである。
【図１２Ａ】図１２Ａは、各種ドーパミン受容体阻害薬の予防的投与による、糸球体腎炎の予防効果を示すためのポジティブコントロール（ＰＣ）群の光学顕微鏡像（ヘマトキシリンエオシン染色）の写真である。
【図１２Ｂ】図１２Ｂは、各種ドーパミン受容体阻害薬の予防的投与による、糸球体腎炎の予防効果を示すためのネガティブコントロール（ＮＣ）群の光学顕微鏡像（ヘマトキシリンエオシン染色）の写真である。
【図１２Ｃ】図１２Ｃは、各種ドーパミン受容体阻害薬の予防的投与による、糸球体腎炎の予防効果を示すためのＳＣＨ２３３９０投与群の光学顕微鏡像（ヘマトキシリンエオシン染色）の写真である。
【発明を実施するための最良の形態】
【００１５】
（医薬）
本発明の医薬は、Ｔｈインバランスに起因する疾患の治療又は予防のために使用され得る医薬であり、ドーパミン受容体の活性を修飾する化合物を有効成分として含有し、更に必要に応じてその他の成分を含有してなる。Ｔｈインバランスに起因する疾患は、好ましくは、Ｔｈ１７又はＴｈ２の過剰反応に起因する疾患であり、この場合、ドーパミン受容体の活性を修飾する化合物は、好ましくは、ドーパミンＤ１様受容体アンタゴニストである。
【００１６】
＜ドーパミンＤ１様受容体アンタゴニスト＞
「ドーパミン受容体」にはＤ１～Ｄ５までの５つのサブタイプが存在し、Ｇタンパク質と共役して細胞内にシグナルを送る働きを有することが一般に知られている。前記Ｄ１及びＤ５は「ドーパミンＤ１様受容体」として、アデニルシクラーゼ活性を上昇させ、ｃＡＭＰ濃度を上昇させるＧｓタンパクと共役することが知られている。一方で、前記Ｄ２～Ｄ４は「ドーパミンＤ２様受容体」として、アデニルシクラーゼ活性を抑制するＧｉタンパクと共役することが知られている。したがって、前記「ドーパミンＤ１様受容体アンタゴニスト」としては、前記ドーパミン受容体のサブタイプＤ１及びＤ５の少なくともいずれかの作用を阻害する働きを有する物質を使用することができる。
【００１７】
即ち、前記ドーパミンＤ１様受容体アンタゴニストとしては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、公知のドーパミンＤ１様受容体アンタゴニスト（ドーパミンＤ１様受容体阻害薬）を使用してもよいし、後述する本発明のスクリーニング方法によりドーパミンＤ１様受容体に対する結合能力及び／又は活性阻害能力を有すると評価された物質を使用してもよい。
【００１８】

前記ドーパミンＤ１様受容体アンタゴニストの具体例としては、例えば、ＳＣＨ２３３９０、ＳＫＦ８３５６６、Ｌ－ステフォリジン(Ｓｔｅｐｈｏｌｉｄｉｎｅ)、ＬＥ３００などが挙げられる。また、これらの中でも、ＳＣＨ２３３９０が特に好ましい。前記各ドーパミンＤ１様受容体アンタゴニストの構造式を以下に示す。

【００１９】

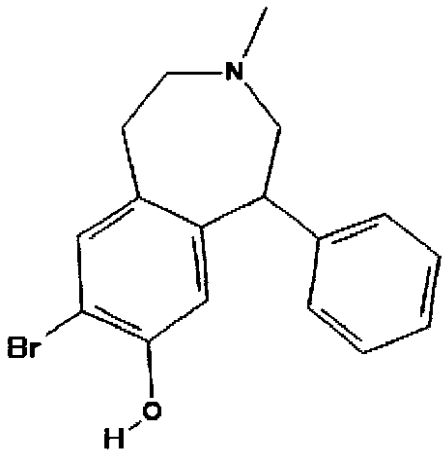
【化１】



(SCH23390)

【００２０】

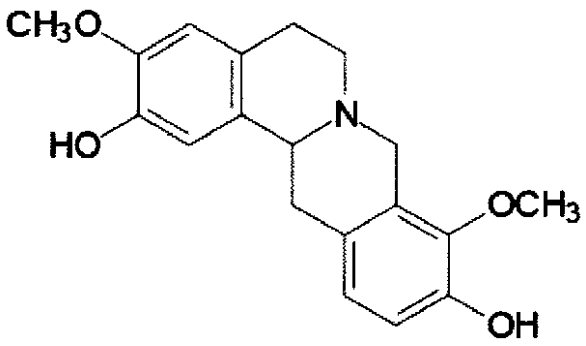
【化２】



(SKF83566)

【００２１】

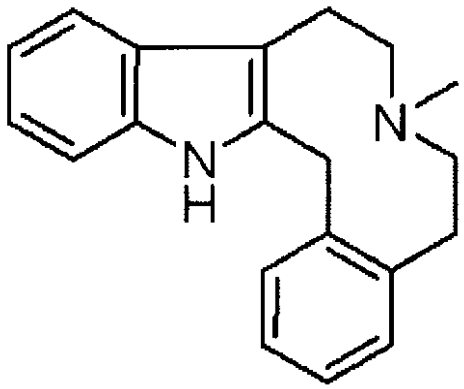
【化３】



(L－Stepholidine)

【００２２】

【化４】



(LE300)

【００２３】
前記医薬中の前記ドーパミンＤ１様受容体アンタゴニストの含有量は、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、また、前記医薬は前記ドーパミンＤ１様受容体アンタゴニストそのものであってもよい。

【００２４】
＜その他の成分＞
前記その他の成分としては、特に制限はなく、本発明の効果を損なわない範囲内で、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、医薬的に許容され得る担体などが挙げられる。前記担体としても、特に制限はなく、例えば、後述する前記医薬の剤型等に応じて適宜選択することができる。また、前記医薬中の前記その他の成分の含有量としても、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。

【００２５】
＜剤型、製造＞
前記医薬の剤型としては、特に制限はなく、例えば、所望の投与方法に応じて適宜選択することができ、例えば、経口固形剤（錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等）、経口液剤（内服液剤、シロップ剤、エリキシル剤等）、注射剤（溶液、懸濁液、用事溶解用固形剤等）、坐剤、軟膏剤、貼付剤、ゲル剤、クリーム剤、外用散剤、スプレー剤、吸入散剤などが挙げられる。

【００２６】
前記経口固形剤としては、例えば、前記ドーパミン受容体の活性を修飾する化合物に、賦形剤、更には必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味・矯臭剤等の添加剤を加え、常法により製造することができる。

【００２７】
前記賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、微結晶セルロース、珪酸などが挙げられる。前記結合剤としては、例えば、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、エチルセルロース、シェラック、リン酸カルシウム、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。前記崩壊剤としては、例えば、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、乳糖などが挙げられる。前記滑沢剤としては、例えば、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ砂、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。前記着色剤としては、例えば、酸化チタン、酸化鉄などが挙げられる。前記矯味・矯臭剤としては、例えば、白糖、橙皮、クエン酸、酒石酸などが挙げられる。

【００２８】
前記経口液剤としては、例えば、前記ドーパミン受容体の活性を修飾する化合物に、矯味・矯臭剤、緩衝剤、安定化剤等の添加剤を加え、常法により製造することができる。

【００２９】

前記矯味・矯臭剤としては、例えば、白糖、橙皮、クエン酸、酒石酸などが挙げられる。前記緩衝剤としては、例えば、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。前記安定化剤としては、例えば、トラガント、アラビアゴム、ゼラチンなどが挙げられる。

【００３０】

前記注射剤としては、例えば、前記ドーパミン受容体の活性を修飾する化合物に、ｐＨ調節剤、緩衝剤、安定化剤、等張化剤、局所麻酔剤等を添加し、常法により皮下用、筋肉内用、静脈内用等の注射剤を製造することができる。

【００３１】

前記ｐＨ調節剤及び前記緩衝剤としては、例えば、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウムなどが挙げられる。前記安定化剤としては、例えば、ピロ亜硫酸ナトリウム、ＥＤＴＡ、チオグリコール酸、チオ乳酸などが挙げられる。前記等張化剤としては、例えば、塩化ナトリウム、ブドウ糖などが挙げられる。前記局所麻酔剤としては、例えば、塩酸プロカイン、塩酸リドカインなどが挙げられる。

【００３２】

前記坐剤としては、例えば、前記ドーパミン受容体の活性を修飾する化合物に、ポリエチレングリコール、ラノリン、カカオ脂、脂肪酸トリグリセリド等の公知の坐剤製剤用担体と、必要に応じてツイーン（ＴＷＥＥＮ：登録商標）等の界面活性剤などを加えた後、常法により製造することができる。

【００３３】

前記軟膏剤としては、例えば、前記ドーパミン受容体の活性を修飾する化合物に、公知の基剤、安定剤、湿潤剤、保存剤等を配合し、常法により混合し、製造することができる。

【００３４】

前記基剤としては、例えば、流動パラフィン、白色ワセリン、サラシミツロウ、オクチルドデシルアルコール、パラフィンなどが挙げられる。前記保存剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピルなどが挙げられる。

【００３５】

前記貼付剤としては、例えば、公知の支持体に前記軟膏剤としてのクリーム剤、ゲル剤、ペースト剤等を、常法により塗布し、製造することができる。前記支持体としては、例えば、綿、スフ、化学繊維からなる織布、不織布、軟質塩化ビニル、ポリエチレン、ポリウレタン等のフィルム、発泡体シートなどが挙げられる。

【００３６】

＜対象疾患＞

前記医薬の対象疾患としては、Ｔｈインバランスに起因する疾患であれば、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、好ましくはＴｈ１７又はＴｈ２過剰反応に起因する疾患である。本発明において、従来はＴｈ１過剰反応に起因するとされていた疾患の少なくとも一部が、実際はＴｈ１７又はＴｈ２へのバランス偏向に起因する疾患であることが見出された。従って、前記Ｔｈ１７又はＴｈ２過剰反応に起因する疾患としては、従来からＴｈ１７やＴｈ２の過剰反応に起因する疾患として知られているアレルギー性疾患や多くの全身性自己免疫疾患に加え、従来はＴｈ１過剰反応に起因するとされていた疾患も含まれる。Ｔｈ１７又はＴｈ２過剰反応に起因する疾患か否かは、例えば、ドーパミンＤ１様受容体の活性を抑制することにより、その疾患に対して予防あるいは治療の効果があるか否かにより評価することが可能である。ドーパミンＤ１様受容体の活性を抑制する薬剤（アンタゴニスト）は、上記の通り、公知である。本発明における対象疾患としては、特に、慢性炎症性疾患である関節リウマチや、多発性硬化症、１型糖尿病、糸球体腎炎等の臓器特異的自己免疫疾患が好適である。

【００３７】

＜投与＞

前記医薬の投与対象としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ

、例えば、ヒト、マウス、ラット、ウシ、ブタ、サルなどが挙げられる。

【００３８】

また、前記医薬の投与方法としては、特に制限はなく、前記医薬の剤型等に応じて適宜選択することができ、例えば、経口投与、注射による投与などが挙げられる。

【００３９】

また、前記医薬の投与量としては、特に制限はなく、投与対象である患者の年齢、体重、性別、症状等に応じて適宜選択することができるが、ヒト成人１日あたり、有効成分である前記ドーパミン受容体の活性を修飾する化合物（例えば、ドーパミンＤ１様受容体アンタゴニスト）の量として、２～１００ｍｇ程度が好ましいと考えられる。また、前記医薬の投与頻度としても、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、前記１日あたりの投与量を、１日に１回で投与してもよいし、複数回に分けて投与してもよい。

【００４０】

また、前記医薬の投与時期としても、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、前記疾患の発症前に予防的に投与されてもよいし、前記疾患の発症後に治療的に投与されてもよい。

【００４１】

（スクリーニング方法）

本発明のスクリーニング方法は、本発明の前記Ｔｈインバランスに起因する疾患の治療又は予防のための医薬をスクリーニングするための方法であり、例えば、ドーパミン受容体への結合を指標とする方法（第１のスクリーニング方法）、及び、ドーパミン受容体の活性の修飾を指標とする方法（第２のスクリーニング方法）が挙げられる。

【００４２】

＜第１のスクリーニング方法（結合を指標）＞

前記第１のスクリーニング方法としては、前記ドーパミン受容体への結合を指標とする方法であれば、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、（ａ）被験物質のドーパミン受容体への結合能力を評価する工程、及び、（ｂ）前記工程（ａ）で前記ドーパミン受容体への結合能力を有すると評価された前記被験物質を選択する工程、を含む方法などが挙げられる。本方法の対象とするＴｈインバランスに起因する疾患としては、好ましくは、Ｔｈ１７又はＴｈ２の過剰反応に起因する疾患であり、この場合、ドーパミン受容体としては、好ましくは、ドーパミンＤ１様受容体である。なお、前記被験物質としては、特に制限はなく、例えば、前記医薬の候補物質の中から、目的に応じて適宜選択することができる。

【００４３】

－（ａ）評価工程－

前記評価工程における、前記被験物質の前記ドーパミン受容体への結合能力の評価方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、ドーパミン受容体タンパク質を発現させた細胞株と前記被験物質との結合アッセイによる方法などが挙げられる。

【００４４】

なお、ドーパミン受容体の発現に関してのみ相違のある２種類の細胞株への前記被験物質の結合の程度に差があるという結果が得られた場合、前記被験物質は、前記ドーパミン受容体に対して結合能力を有していると評価することができる。

【００４５】

－（ｂ）選択工程－

前記選択工程では、前記工程（ａ）で前記ドーパミン受容体への結合能力を有すると評価された前記被験物質を選択する。

【００４６】

＜第２のスクリーニング方法（活性阻害を指標）＞

前記第２のスクリーニング方法としては、前記ドーパミン受容体の活性修飾を指標とす

る方法であれば、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、（ａ’）被験物質のドーパミン受容体に対する活性修飾能力を評価する工程、及び（ｂ’）前記工程（ａ’）で前記ドーパミン受容体に対する活性修飾能力を有すると評価された前記被験物質を選択する工程、を含む方法などが挙げられる。本方法の対象とするＴｈインバランスに起因する疾患としては、好ましくは、Ｔｈ１７又はＴｈ２の過剰反応に起因する疾患であり、この場合、スクリーニングの指標となるドーパミン受容体の活性修飾としては、好ましくは、ドーパミンＤ１様受容体の活性阻害である。

【００４７】

－（ａ’）評価工程－

前記評価工程における、前記被験物質の前記ドーパミン受容体に対する活性修飾能力を評価する方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、前記被験物質存在下での、細胞内ｃＡＭＰ濃度、細胞内ドーパミン（ＤＡ）合成量、細胞内ドーパミン（ＤＡ）貯蔵量等の変化を調べる方法などが挙げられる。前記各種変化は、例えば、従来公知の手法を用いて調べることができる。

【００４８】

なお、ドーパミンＤ１様受容体を標的としてスクリーニングを行い、前記被験物質存在下では、前記被験物質非存在下と比較して、細胞内ｃＡＭＰ濃度が低下し、細胞内ＤＡ合成量が減少し、及び／又は、細胞内ＤＡ貯蔵量が減少するという結果が得られた場合、前記被験物質は、前記ドーパミンＤ１様受容体に対して活性阻害能力を有していると評価することができる。

【００４９】

－（ｂ’）選択工程－

前記選択工程では、前記工程（ａ’）で前記ドーパミン受容体に対する活性修飾能力を有すると評価された前記被験物質を選択する。

【００５０】

前記スクリーニング方法としては、前記第１のスクリーニング及び前記第２のスクリーニングのいずれかのみを行ってもよいし、両者を行ってもよいが、効率的に前記医薬を選択することができる点で、両者を行うことが好ましい。この場合、前記第１のスクリーニング及び前記第２のスクリーニングをこの順に行うことにより、より効率的に前記医薬を選択することができる。

【００５１】

（薬剤）

本発明の薬剤は、樹状細胞を介したＴｈ１／Ｔｈ２／Ｔｈ１７分化誘導機構にドーパミンの働きが関与するという、本発明における新たな知見を利用した薬剤であり、例えば、ドーパミンＤ１様受容体アンタゴニストを利用した薬剤、及び、ドーパミンＤ２様受容体アンタゴニストを利用した薬剤が挙げられる。

【００５２】

＜ドーパミンＤ１様受容体アンタゴニストを利用した薬剤＞

本発明者らの新たな知見により、ドーパミンＤ１様受容体アンタゴニストは、ナイーブＴ細胞のＴｈ１７やＴｈ２分化の抑制あるいはＴｈ１分化の誘導をする働きがあることが示される。また、ドーパミンＤ１様受容体アンタゴニストは、樹状細胞（ＤＣ）におけるドーパミンの合成乃至貯蔵を阻害する働きを有する可能性があることが示唆される。

【００５３】

したがって、前記ドーパミンＤ１様受容体アンタゴニストを利用した薬剤としては、例えば、後述する、樹状細胞におけるドーパミンの合成乃至貯蔵を阻害する本発明の薬剤（第１の薬剤）、及び、ナイーブＴ細胞のＴｈ１７やＴｈ２への分化を抑制又はＴｈ１への分化を促進する本発明の薬剤（第２の薬剤）が挙げられる。

【００５４】

－第１の薬剤、第２の薬剤－

前記第１の薬剤は、樹状細胞におけるドーパミンの合成乃至貯蔵を阻害する薬剤（ＤＣ

におけるＤＡ合成乃至貯蔵阻害剤）であり、前記第２の薬剤は、ナイーブＴ細胞のＴｈ１７やＴｈ２への分化を抑制又Ｔｈ１への分化を促進する薬剤（Ｔｈ１７やＴｈ２の分化抑制剤あるいはＴｈ１分化促進剤）である。前記第１の薬剤及び前記第２の薬剤はそれぞれ、前記ドーパミンＤ１様受容体アンタゴニストを有効成分として含有してなり、必要に応じてその他の成分を含有してなる。

【００５５】

前記第１の薬剤、前記第２の薬剤における前記ドーパミンＤ１様受容体アンタゴニストとしては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、本発明の前記医薬と同様に適宜選択することができる。

【００５６】

前記第１の薬剤、前記第２の薬剤中の前記ドーパミンＤ１様受容体アンタゴニストの含有量は、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、また、前記第１の薬剤、前記第２の薬剤は前記ドーパミンＤ１様受容体アンタゴニストそのものであってもよい。

【００５７】

また、前記第１の薬剤、前記第２の薬剤における前記その他の成分の種類、前記その他の成分の含有量、剤型、製造方法等も、特に制限はなく、例えば、本発明の前記医薬と同様に適宜選択することができる。

【００５８】

＜ドーパミンＤ２様受容体アンタゴニストを利用した薬剤＞

また、本発明者らの新たな知見により、ドーパミンＤ２様受容体アンタゴニストは、樹状細胞（ＤＣ）においてドーパミンＤ２様受容体の働きを阻害し、ＤＣ内ｃＡＭＰ濃度を上昇させ、ＤＣにおけるドーパミンの合成乃至貯蔵を促進する働きを有することが示される。また、ドーパミンＤ２様受容体アンタゴニストは、ナイーブＴ細胞のＴｈ２分化を誘導する働きを有することが示される。

【００５９】

したがって、前記ドーパミンＤ２様受容体アンタゴニストを利用した薬剤としては、例えば、後述する、樹状細胞におけるドーパミンの合成乃至貯蔵を促進する本発明の薬剤（第３の薬剤）、及び、ナイーブＴ細胞のＴｈ２への分化を促進する本発明の薬剤（第４の薬剤）が挙げられる。

【００６０】

－第３の薬剤、第４の薬剤－

前記第３の薬剤は、樹状細胞におけるドーパミンの合成乃至貯蔵を促進する薬剤（ＤＣにおけるＤＡ合成乃至貯蔵促進剤）であり、前記第４の薬剤は、ナイーブＴ細胞のＴｈ２への分化を促進する薬剤（Ｔｈ２分化促進剤）である。前記第３の薬剤及び前記第４の薬剤はそれぞれ、前記ドーパミンＤ２様受容体アンタゴニストを有効成分として含有してなり、必要に応じてその他の成分を含有してなる。

【００６１】

前記第３の薬剤、前記第４の薬剤における前記ドーパミンＤ２様受容体アンタゴニストとしては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、公知のドーパミンＤ２様受容体アンタゴニストを使用してもよいし、本発明の前記スクリーニング方法と同様なスクリーニング方法を使用することにより、ドーパミンＤ２様受容体に対する結合能力及び／又は活性阻害能力を有すると評価された物質を使用してもよい。前記ドーパミンＤ２様受容体アンタゴニストの具体例としては、例えば、スルピリド、ネモナプリドなどが挙げられる。

【００６２】

前記第３の薬剤、前記第４の薬剤中の前記ドーパミンＤ２様受容体アンタゴニストの含有量は、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、また、前記第３の薬剤、前記第４の薬剤は前記ドーパミンＤ２様受容体アンタゴニストそのものであってもよい。

【００６３】
また、前記第３の薬剤、前記第４の薬剤における前記その他の成分の種類、前記その他の成分の含有量、剤型、製造方法等も、特に制限はなく、例えば、本発明の前記医薬と同様に適宜選択することができる。
【００６４】
＜用途＞
前記第１～第４の薬剤は、例えば、樹状細胞を介したＴｈ１／Ｔｈ２／Ｔｈ１７分化誘導機構に関連する実験用の試薬として好適である。また、前記第１～第４の薬剤は、前記各種薬剤の投与により改善効果が期待される各種免疫関連疾患の治療又は予防用途に使用してもよい。例えば、前記第４の薬剤（ナイーブＴ細胞のＴｈ２への分化を促進する薬剤）は、Ｔｈ１過剰反応に起因する疾患の治療又は予防のために使用することもできる。
【実施例】
【００６５】
以下に本発明の実施例について説明するが、本発明は、これらの実施例に何ら限定されるものではない。
【００６６】
（実施例１：樹状細胞を介したＴ細胞のＴｈバランスへの各種薬剤の影響）
実施例１では、樹状細胞がＴ細胞の分化を誘導する過程において、ドーパミンＤ２様受容体阻害薬（ドーパミンＤ２様受容体アンタゴニスト）をはじめとした各種薬剤の添加がＴｈバランスに及ぼす影響を調べた。
【００６７】
ヒト末梢血より、ＣＤ１４陽性細胞とＣＤ４５ＲＡ陽性（ナイーブ）Ｔ細胞とをＭＡＣＳ（磁気細胞分離法）で分離した。得られたＣＤ１４陽性細胞をＩＬ－４及びＧＭ－ＣＳＦ存在下で培養して、樹状細胞への分化を誘導し、５日目に、図１Ａ～図１Ｂに示す各種薬剤による刺激を加え、７日目に回収した。洗浄の後、回収された樹状細胞と、ナイーブＴ細胞との共培養を開始し、８～９日目に抗ＣＤ３抗体及び抗ＣＤ２８抗体で再刺激を行い、Ｔ細胞の分化を誘導した。前記再刺激から１６時間後の培養上清を用いて、ＥＬＩＳＡにより、Ｔｈ１サイトカインの代表としてＩＦＮ－γ、Ｔｈ２サイトカインの代表としてＩＬ－５の測定を行った。ＩＦＮ－γとＩＬ－５との産生量比により、Ｔｈバランスを確認した。結果を図１Ａ～図１Ｂに示す。
【００６８】
図１Ａ～図１Ｂは、各種薬剤を添加した際のＩＬ－５／ＩＦＮ－γの値を示したグラフである。ＩＬ－５／ＩＦＮ－γの値が高い程、Ｔｈ２分化偏向を起こしていることを示し、同値が低い程、Ｔｈ１分化偏向を起こしていることを示す。なお、ネモナプリド、スルピリドは公知のドーパミンＤ２様受容体阻害薬である。また、フォルスコリン（Ｆｏｒｓｋｏｌｉｎ）はアデニルシクラーゼの活性化剤であり、細胞内ｃＡＭＰ濃度を上昇させる作用があることが知られている。また、ＬＰＳはグラム陰性菌由来のリポ多糖で、Ｔｈ１分化誘導作用があることが知られている。ビヒクル（ｖｅｈｉｃｌｅ）としては酢酸を使用した。また、図１Ａ～図１Ｂ中の「ｎｏｎｅ」は薬剤無添加区を示す（特に明記しない限り、他の図においても同様）。
【００６９】
図１Ａの結果から、ドーパミンＤ２様受容体阻害薬であるネモナプリド及びスルピリド、並びに、フォルスコリン（Ｆｏｒｓｋｏｌｉｎ）は、Ｔｈ２誘導活性を有していることが判明した。また更に、図１Ｂの結果から、ドーパミンＤ２様受容体阻害薬であるスルピリドは、濃度依存的なＴｈ２誘導活性を有していることが判明した。
【００７０】
実施例１の結果から、樹状細胞（ＤＣ）におけるドーパミンＤ２様受容体の阻害が、Ｔｈ２分化誘導能を持つＤＣ（ＤＣ２）への分化を誘導し、Ｔ細胞のＴｈ２への分化を誘導すること、更には、ＤＣ自体がドーパミンの産生・分泌能を有し、オートクラインにドーパミンＤ２様受容体に結合して、ＤＣ２への分化を抑制するメカニズムが存在することが

示唆された。

【００７１】

（実施例２：樹状細胞におけるドーパミン受容体サブタイプの解析）

実施例２では、樹状細胞におけるドーパミン受容体のサブタイプの発現をＲＴ－ＰＣＲで解析した。

【００７２】

ドーパミン受容体には、Ｄ１～Ｄ５までの５つのサブタイプが存在し、Ｇタンパク質と共役して細胞内にシグナルを送ることが知られている。Ｄ１とＤ５はドーパミンＤ１様受容体として、アデニルシクラーゼ活性を上昇させ、ｃＡＭＰ濃度を上昇させるＧｓタンパクと共役することが知られており、一方で、Ｄ２～Ｄ４はドーパミンＤ２様受容体として、アデニルシクラーゼ活性を抑制するＧｉタンパクと共役することが知られている。

【００７３】

ＣＤ１４陽性細胞をＩＬ－４及びＧＭ－ＣＳＦ存在下で５日間培養して、樹状細胞への分化を誘導し、前記樹状細胞（ＤＣ）からＲＮＡを回収し、ＲＴ－ＰＣＲを行った。また、比較対照のため、末梢血単核細胞（ＰＭＢＣ）、ナイーブＴ細胞（ｎａｉｖｅ　Ｔ）、メモリーＴ細胞（ｍｅｍｏｒｙ　Ｔ）についても同様にＲＮＡを回収し、ＲＴ－ＰＣＲを行った。ＲＴ－ＰＣＲには、Ｄ１、Ｄ２、Ｄ３、Ｄ４、Ｄ５の各種ドーパミン受容体サブタイプのプライマーを使用した。また、陽性対照として、β－アクチン（ｂｅｔａ－ａｃｔｉｎ）のプライマーを使用した。結果を図２に示す。

【００７４】

図２の結果から、ＤＣではＤ１、Ｄ４、Ｄ５受容体が発現していることが判明した。本実施例２の結果を前記実施例１の結果と照らし合わせることにより、ドーパミンＤ２様受容体阻害薬は、ＤＣにおいてはＤ４に作用し、Ｔ細胞のＴｈ２偏向をもたらす可能性が示唆された。なお、既報ではナイーブＣＤ４Ｔ細胞がＤ３を、メモリーＣＤ４Ｔ細胞がＤ２とＤ３を、ＣＤ８陽性Ｔ細胞がＤ３を発現するとされている。

【００７５】

（実施例３：樹状細胞のドーパミンに対する反応）

実施例３では、樹状細胞の、ドーパミン刺激に対する反応（細胞内Ca^{2+}濃度変化及び細胞内ｃＡＭＰ濃度変化）を調べた。

【００７６】

ＣＤ１４陽性細胞を、ＩＬ－４及びＧＭ－ＣＳＦ存在下で培養して、樹状細胞への分化を誘導した。５日目の未熟樹状細胞（ｉＤＣ）に、スルピリド（Ｓｕｌｐｉｒｉｄｅ）、又はビヒクル（ｖｅｈｉｃｌｅ；酢酸）処理を施し、更に、ドーパミン(ＤＡ)を図３Ａ～図３Ｂに示す各濃度で加えた。ドーパミン刺激後の各樹状細胞について、細胞内Ca^{2+}濃度（図３Ａ）及び細胞内ｃＡＭＰ濃度（図３Ｂ）を測定した。

【００７７】

図３Ａ及び図３Ｂの結果から、ドーパミンは樹状細胞（ＤＣ）内のCa^{2+}濃度を上昇させる一方で、ｃＡＭＰ濃度を濃度依存的に低下させること、そしてこれらはスルピリド（Ｓｕｌｐｉｒｉｄｅ）によるドーパミンＤ２様（Ｄ４）受容体の阻害により抑制されることから、ｉＤＣにおいては、ドーパミンはＤ２様（Ｄ４）受容体に優位に結合して、細胞内にシグナルを送ることが示唆された。

【００７８】

（実施例４：樹状細胞におけるサイトカイン産生や表面抗原分子発現に対する各種薬剤の影響）

実施例４では、樹状細胞におけるサイトカイン産生や表面抗原分子発現に対する各種薬剤の影響を調べた。

【００７９】

ＣＤ１４陽性細胞をＩＬ－４及びＧＭ－ＣＳＦ存在下で培養して、樹状細胞への分化を誘導し、５日目の未熟樹状細胞（ｉＤＣ）に、図４Ａ～図４Ｂに示す各種薬剤による刺激を加えた。４８時間後に、培養上清中のＩＬ－１２ｐ７０量をＥＬＩＳＡで（図４Ａ）、

ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ８３、ＨＬＡ－ＤＲの各表面抗原分子の発現をＦＡＣＳで（図４Ｂ）、それぞれ測定した。

【００８０】

図４Ａ～図４Ｂの結果から、ドーパミン(ＤＡ)や、スルピリド等のドーパミンＤ２様受容体阻害薬は、樹状細胞におけるＩＬ－１２ｐ７０サイトカイン産生、及び表面抗原分子の発現にほとんど影響を与えないことが判明した。

【００８１】

（実施例５：樹状細胞内のドーパミン貯蔵）

実施例５では、樹状細胞内におけるドーパミンの貯蔵状態、及びドーパミン貯蔵に対する各種薬剤の影響を調べた。

【００８２】

ＣＤ１４陽性細胞をＩＬ－４及びＧＭ－ＣＳＦ存在下で培養して、樹状細胞への分化を誘導し、５日目の未熟樹状細胞（ｉＤＣ）に、フォルスコリン（ｆｏｒｓｋｏｌｉｎ）１０μＭで刺激を加えて４８時間後に回収した。１０％ホルマリンで固定後、エタノール処理を行い、抗ドーパミン抗体とＦＩＴＣ標識の２次抗体で染色した。更に、Ｌａｍｐ－１抗体とＴｅｘａｓ－Ｒｅｄ標識の２次抗体を使って二重染色を行い、共焦点顕微鏡で観察した（ｏｒｇｉｎａｌ×６０）（図５Ａ）。

【００８３】

また、フォルスコリン、スルピリドの各刺激によるＤＣのドーパミン貯蔵の様子を蛍光顕微鏡で観察し、ＦＡＣＳｃａｎで測定して、各平均蛍光強度（ＭＦＩ）を求めた（図５Ｂ）。

【００８４】

図５Ａ～図５Ｂの結果から、ＤＣ内にはＬａｍｐ－１陽性顆粒内にドーパミンが蓄積すること、また、刺激の種類によりドーパミン貯蔵量に差が生じることが明らかになった。また、実施例５の結果を、実施例３の結果と照らし合わせることにより、スルピリド等のドーパミンＤ２様受容体阻害薬によるｉＤＣ内のｃＡＭＰ濃度上昇が、ドーパミン貯蔵量の増加をもたらすことが示唆された。

【００８５】

（実施例６：ナイーブＴ細胞のドーパミンに対する反応）

実施例６では、ナイーブＴ細胞の、ドーパミン刺激に対する反応（細胞内ｃＡＭＰ濃度変化）を検討した。

【００８６】

ＣＤ４陽性ナイーブＴ細胞をＩＢＭＸ（３－ｉｓｏｂｕｔｈｙｌ－１－ｍｅｔｈｙｌｘａｎｔｈｉｎｅ）１ｍＭで１０分間処理し、図６Ａに示す各濃度のドーパミン（Ｄｏｐａｍｉｎｅ）で刺激し、１０分後の細胞内ｃＡＭＰ濃度を測定したところ、ドーパミン濃度依存的な細胞内ｃＡＭＰ濃度の上昇を認めた（図６Ａ）。

【００８７】

図６Ａの結果から、ナイーブＴ細胞においては、ドーパミンは主にＤ１様受容体に優位に結合して、細胞内にシグナルを送ることが示唆された。

【００８８】

前記示唆を確認するため、ＣＤ４陽性ナイーブＴ細胞をＩＢＭＸ１ｍＭで１０分間処理し、ＳＣＨ２３３９０（ドーパミンＤ１様受容体阻害薬）１μＭ又はビヒクル（ｖｅｈｉｃｌｅ；酢酸）を添加した。１０分間培養後、ドーパミン(ＤＡ)で刺激し、１０分後の細胞内ｃＡＭＰ濃度を測定した。ドーパミン（10^{-7}Ｍ）刺激によるｃＡＭＰ濃度上昇は、ドーパミンＤ１様受容体阻害薬であるＳＣＨ２３３９０による前処理により完全に阻害された（図６Ｂ）。

【００８９】

図６Ｂの結果から、ドーパミンは、ナイーブＴ細胞に対しては、Ｄ１様受容体を介したシグナルによりｃＡＭＰ濃度上昇をもたらすことが確認された。

【００９０】

なお、ナイーブＴ細胞では、抗ＣＤ３抗体及び抗ＣＤ２８抗体刺激時にフォルスコリン（ｆｏｒｓｋｏｌｉｎ）等のｃＡＭＰ上昇薬物を作用させることでＴｈ２分化を誘導することが知られるが、ドーパミンも同様の作用を有していることが示唆された。

【００９１】

前記示唆を確認するため、分離したヒトＣＤ４５ＲＡ陽性細胞を抗ＣＤ３抗体及び抗ＣＤ２８抗体で刺激する際に、各濃度のドーパミン（Ｄｏｐａｍｉｎｅ）を添加して培養を行い、刺激後８日目に抗ＣＤ３抗体及び抗ＣＤ２８抗体で再刺激した。１６時間後にＴ細胞を回収し、ＣＣＲ４、ＣＸＣＲ３の発現をＦＡＣＳｃａｎ（図６Ｃ、上１段）で、ＩＬ－５、ＩＦＮ－γの分泌をＥＬＩＳＡ（図６Ｃ、下２段）でそれぞれ測定し、Ｔｈ１／Ｔｈ２分化を検討した。生理的濃度（10^{-9}Ｍ）とされるドーパミン濃度においては、ＩＦＮ－γの高産生、ＣＣＲ４／ＣＸＣＲ３低下などからＴｈ１分化が誘導されること、更に、高濃度のドーパミンでは、ＩＬ－５の高産生、ＣＣＲ４／ＣＸＣＲ３高値などからＴｈ２分化が誘導されることが判明した（図６Ｃ）。

【００９２】

図６Ａ～図６Ｃの結果から、樹状細胞とナイーブＴ細胞が相互作用する際に樹状細胞から放出されるドーパミンの量が、Ｔｈ分化の方向性を決定していることが示唆された。つまり、樹状細胞の放出するドーパミン量が少ないときはＴｈ１に、多いときはＴｈ２に偏向することが示唆された。

【００９３】

（実施例７：樹状細胞の脱顆粒がＴｈ分化に与える影響）

実施例７では、ａｌｌｏ－ＭＬＲ時の樹状細胞の脱顆粒の有無、また、樹状細胞から放出されるドーパミン量を変化させた際のＴ細胞のＴｈ分化の方向性を調べた。

【００９４】

ＣＤ１４陽性細胞をＩＬ－４及びＧＭ－ＣＳＦ存在下で培養して、樹状細胞への分化を誘導し、５日目の未熟樹状細胞（ｉＤＣ）にフォルスコリン（ｆｏｒｓｋｏｌｉｎ）１０μＭで刺激を加えて４８時間後に回収した。洗浄後に３５ｍｍのガラス培養皿（Ｇｌａｓｓ　Ｂａｓｅ　Ｄｉｓｈ）上に懸濁（ｓｕｓｐｅｎｄ）し、アロ（ａｌｌｏ）のヒトＣＤ４５ＲＡ陽性細胞を添加した。共培養（ａｌｌｏ－ＭＬＲ）開始直後より位相差顕微鏡で観察し、経時的に（ｔｉｍｅ－ｌａｐｓｅ）撮影を行ったところ、ＤＣの一部で、主にＴ細胞との接触後に脱顆粒する様子が確認された（図７Ａ）。

【００９５】

次に、チューブリン重合阻害作用を有するコルヒチン（０．５ｎｇ／ｍｌ）で処理したｉＤＣを用いて、前記同様にａｌｌｏ－ＭＬＲを行い、８日目に抗ＣＤ３抗体及び抗ＣＤ２８抗体で再刺激した。１６時間後に培養上清を回収し、ＩＬ－５及びＩＦＮ－γをＥＬＩＳＡで測定した。コルヒチンで処理したＤＣはＩＬ－５／ＩＦＮ－γが低下することが確認され、ＤＣの脱顆粒の阻害はＴｈ１反応を誘導することが示唆された（図７Ｂ）。

【００９６】

また、ドーパミン合成過程においては、チロシン水酸化酵素（ＴＨ）によりチロシンからＤＯＰＡが合成されること、また、このＴＨはα－ｍｅｔｈｙｌ－ｐ－ｔｙｒｏｓｉｎｅ（ＡＭＰＴ）により阻害されることが知られる。そこで、このＡＭＰＴで処理したｉＤＣを用いて、前記同様にａｌｌｏ－ＭＬＲを行った。ＡＭＰＴで処理したＤＣは、ＩＬ－５／ＩＦＮ－γがＡＭＰＴの濃度依存的に低下することが確認され、ＤＣ内で合成されるドーパミン量が少ない場合は、Ｔｈ１反応を誘導することが示唆された（図７Ｃ）。

【００９７】

図７Ａ～図７Ｃの結果から、ＤＣ－ナイーブＴ細胞の相互作用の際にＤＣから放出されるドーパミン量が、Ｔｈ分化の方向性を決定することが示唆された。

【００９８】

（樹状細胞を介したＴｈ分化誘導機構）

前記実施例１～７の結果から、図８に模式的に示すような、樹状細胞を介したＴｈ分化誘導機構が示唆された。

【００９９】
Ｔ細胞による抗原ペプチド・ＭＨＣ分子の認識には、二次シグナルとしての接着・共刺激分子が関与し、ＴＣＲ／抗原ペプチドーＭＨＣ複合体を含むレセプター／リガンドのペアからなるＳＭＡＣ（ｓｕｐｅｒｍｏｌｅｃｕｌａｒ ａｃｔｉｖａｔｉｏｎ ｃｌｕｓｔｅｒ）又は免疫シナプスと呼ばれる局所的相互作用領域が形成されることが知られている。

【０１００】
一方、神経におけるシナプスの場合は、シナプス前ニューロンからドーパミンなどのニューロトランスミッターが放出され、後ニューロンを活性化するのみならず、前ニューロンに発現する自己受容体を介してネガティブフィードバックによりドーパミン合成を調節する機能を有していることが知られている。

【０１０１】
シナプス前ニューロンの終末部においては、ドーパミンは、チロシンがチロシン水酸化酵素（ｔｙｒｏｓｉｎｅ ｈｙｄｒｏｘｙｌａｓｅ；ＴＨ）によりジヒドロキシフェニルアラニン（ｄｉｈｙｄｒｏｘｙｐｈｅｎｙｌａｌａｎｉｎｅ；ＤＯＰＡ）に酸化され、更に芳香族Ｌ－アミノ酸脱炭酸酵素（ａｒｏｍａｔｉｃ Ｌ－ａｍｉｎｏ ａｃｉｄ ｄｅｃａｒｂｏｘｙｌａｓｅ；ＡＡＤ）によって脱炭酸されて生じ、小胞内に貯蔵される。このドーパミンの産生と細胞外への開口放出過程は、主にＧタンパク質を介した刺激によるｃＡＭＰとＣａ$^{2+}$によって調節される。Ｇｓタンパクからの刺激は、アデニルシクラーゼ（ＡＣ）の活性化によりｃＡＭＰの上昇をもたらし、これがＤＯＰＡへの変換を増やしＤＡの貯蔵を増やすのに対して、Ｇｉタンパクからの刺激は細胞内Ｃａ$^{2+}$の上昇によりＤＡ貯蔵小胞の開口分泌をもたらすと同時に、ＡＣの活性を抑制することで細胞内のＤＡ貯蔵量を抑制する。このシナプス前ニューロンからのドーパミン量の調節によって、シナプス後受容ニューロンの反応に変化が生じる。

【０１０２】
前記実施例１～７の結果から、神経シナプスにおけるこのような機構が、樹状細胞(ＤＣ)とナイーブＴ細胞（ｎａｉｖｅ Ｔ ｃｅｌｌ）の相互作用の際にも存在し、Ｔｈバランスに影響を与えることが示唆された（図８）。

【０１０３】
樹状細胞とＴ細胞の間には、あたかも神経シナプスと同じように免疫シナプスが形成される。樹状細胞はシナプス前ニューロンに、Ｔ細胞はシナプス後受容ニューロンに相当するものと考えられる。前記実施例１～７の結果から、ｉＤＣにおいては、Ｇｓタンパクであるｄ１様（Ｄ１、Ｄ５）受容体を介したアデニルシクラーゼ（ＡＣ）活性が、Ｇｉタンパクであるｄ２様（Ｄ４）受容体を介して抑制されることで、ドーパミンの貯蔵量が（自己）調節されることが示唆された。また、スルピリド等のｄ２様受容体阻害薬によるｄ２様（Ｄ４）受容体の阻害は、ｉＤＣにおいてＡＣ活性優位の状態を招き、ＤＣ内のドーパミン貯蔵量の増加をもたらすことが示唆された。逆に、ＳＣＨ２３３９０等のｄ１様受容体阻害薬によるｄ１様（Ｄ１，Ｄ５）受容体の阻害は、ｉＤＣにおいてＡＣ活性を抑制し、ＤＣ内のドーパミン貯蔵量の減少をもたらすことが示唆された。

【０１０４】
このようにドーパミン（ＤＡ）を細胞内に有するＤＣが抗原特異的相互作用によってナイーブＴ細胞と接触すると、ＤＣからのドーパミンの脱顆粒が誘導され、このドーパミンを主にｄ１様受容体で受け取ったナイーブＴ細胞に、そのドーパミン量に応じて、Ｔｈ１又はＴｈ２のいずれかに偏った分化誘導及び活性化が起こると予想される。

【０１０５】
（実施例８：ＥＡＥモデルマウスにおけるドーパミン受容体阻害薬の効果）
ＳＪＬマウスを用いて、ＰＬＰ１３９－１５１＋ＣＦＡ＋ＰＴｘでＥＡＥ誘導を開始し（ｄａｙ０）、予防的投与として、ｄａｙ３～ｄａｙ１８の間、Ｌ７５０６６７（Ｄ２様（Ｄ４）受容体阻害薬）、ＳＣＨ２３３９０（Ｄ１様（Ｄ１、Ｄ５）受容体阻害薬）をそれぞれ経口で隔日投与し、ＥＡＥ臨床スコア（ＥＡＥ ｃｌｉｎｉｃａｌ ｓｃｏｒｅ）

で評価を行った。前記各薬剤は、リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）で溶解し、０．３ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙとなるような量で投与した。また、コントロール群（ｃｏｎｔｒｏｌ）には、ＰＢＳのみを投与した。各群２匹で試験を行った。

【０１０６】

結果、Ｌ７５０６６７（Ｄ２様（Ｄ４）受容体阻害薬）投与群は、ｄａｙ１４で２匹とも死亡した。一方、ＳＣＨ２３３９０（Ｄ１様（Ｄ１、Ｄ５）受容体阻害薬）投与群は２匹とも発症が全く認められなかった（図９Ａ）。

【０１０７】

また、ＰＬＰ１３９－１５１＋ＣＦＡ＋ＰＴｘでＥＡＥ誘導を開始し（ｄａｙ０）、全例発症した２日後（ｄａｙ２８）より、治療的投与として、Ｌ７５０６６７（Ｄ２様（Ｄ４）受容体阻害薬）、ＳＣＨ２３３９０（Ｄ１様（Ｄ１、Ｄ５）受容体阻害薬）をそれぞれ経口で隔日投与し、ＥＡＥ臨床スコア（ＥＡＥ　ｃｌｉｎｉｃａｌ　ｓｃｏｒｅ）で評価を行った。

【０１０８】

［ＥＡＥ臨床スコア］

１；　尾の緊張低下

２；　後肢の不全対麻痺

３；　後肢の対麻痺

４；　四肢麻痺

５；　瀕死又は死亡。

【０１０９】

前記各薬剤は、リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）で溶解し、０．３ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙとなるような量で投与した。また、コントロール群（ｃｏｎｔｒｏｌ）には、ＰＢＳのみを投与した。各群１匹で試験を行った。

【０１１０】

Ｌ７５０６６７（Ｄ２様（Ｄ４）受容体阻害薬）を投与したマウスはｄａｙ３２より著明に悪化し、ｄａｙ３４で死亡した。一方、ＳＣＨ２３３９０（Ｄ１様（Ｄ１、Ｄ５）受容体阻害薬）を投与したマウスはｄａｙ３８よりコントロール２匹に比べ症状は軽快し、ｄａｙ４４には寛解に至った（図９Ｂ）。

【０１１１】

更に、抗原特異的なヘルパーＴ細胞の反応が各ドーパミン受容体阻害薬投与によってＴｈ１、Ｔｈ２、Ｔｈ１７のいずれにシフトしているかを調べるために、前記各マウスの脾細胞を分離し、インビトロにて再びＰＬＰ１３９－１５１を添加し、４８時間後の培養上清中のＩＦＮ－γ（ＩＦＮ－ｇａｍｍａ）、２４時間後の培養上清中のＩＬ－４、４８時間後の培養上清中のＩＬ－１７をＥＬＩＳＡで測定した（図９Ｃ～図９Ｄ：図９Ｃは薬剤を予防的に投与したマウス、図９Ｄは薬剤を治療的に投与したマウス）。

【０１１２】

図９Ｃの結果、ＳＣＨ２３３９０（Ｄ１様（Ｄ１、Ｄ５）受容体阻害薬）投与群では、ＩＦＮ－γがコントロール群と比べて有意に高く、ＩＬ－４についてはコントロール群と有意な差は見られず、ＩＬ－１７がコントロール群と比べて有意に低かったことから、Ｔｈ１分化が誘導され、逆に、Ｔｈ１７分化が抑制されていることが確認された。一方、Ｌ７５０６６７（Ｄ２様（Ｄ４）受容体阻害薬）投与群では、ＩＬ－４がコントロール群と比べて有意に高く、ＩＦＮ－γはコントロール群と比べて有意に低く、ＩＬ－１７はコントロール群と有意な差は見られなかったことから、Ｔｈ２分化が誘導され、逆に、Ｔｈ１分化が抑制されていることが確認された。また、図９Ｄの結果から、ＳＣＨ２３３９０（Ｄ１様（Ｄ１、Ｄ５）受容体阻害薬）投与群ではＴｈ１分化が誘導され、Ｔｈ１７やＴｈ２分化が抑制されていることが確認された。なお、図９Ｄ中、ｉｍｍｕｎｉｚａｔｉｏｎ（＋）はＥＡＥ誘導を行ったマウス、ｉｍｍｕｎｉｚａｉｔｉｏｎ（－）はＥＡＥ誘導を行わなかったマウスを示す。

【０１１３】

図９Ａ～図９Ｄの結果から、Ｔｈ２誘導能を有するドーパミンＤ２様（Ｄ４）受容体阻害薬であるＬ７５０６６７は、ＥＡＥを悪化させた。一方、Ｔｈ１誘導能（Ｔｈ１７やＴｈ２分化の抑制能）を有するＤ１様（Ｄ１、Ｄ５）受容体阻害薬であるＳＣＨ２３３９０は、予防的投与及び治療的投与のいずれにおいても極めて高い抑制効果を示した。

【０１１４】

（実施例９：コラーゲン誘導性関節炎（ＣＩＡ）モデルマウスおけるドーパミン受容体阻害薬の効果）

ウシ由来の２型コラーゲン（２００μｇ／匹）＋ＣＦＡを用いて、７週齢の雄マウス（ＤＢＡ／１Ｊ）において、ＣＩＡ誘導を開始し（ｄａｙ０）、ｄａｙ２１に追加免疫を行った。一方、予防的投与として、ｄａｙ１８～ｄａｙ３４の間、ＳＣＨ２３３９０（Ｄ１様（Ｄ１、Ｄ５）受容体阻害薬）をそれぞれ経口で週３回投与し、ｄａｙ３６にマウスの脾臓と血清を採取した。また、比較検討のため、Ｌ７５０６６７（Ｄ２様（Ｄ４）受容体阻害薬）についても同様に検討した。ＣＩＡ臨床スコア（ＣＩＡ ｃｌｉｎｉｃａｌ ｓｃｏｒｅ）を、以下の基準で、１本の肢ごとに評価し、マウス１匹（４肢合計）につき１６点満点で評価を行った。

【０１１５】

[ＣＩＡ臨床スコア]

０； 正常
１； １ヵ所の腫れ
２； ２ヵ所以上の腫れで激しくないもの
３； ２ヵ所以上の激しい腫れのもの
４； 指先を含む２ヵ所以上の腫れで、激しいもの。

【０１１６】

前記各薬剤は、リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）で溶解し、０．０５ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙとなるような量で投与した。また、コントロール群（ｃｏｎｔｒｏｌ）には、ＰＢＳのみを投与した。各群８匹で試験を行った。

【０１１７】

結果、Ｌ７５０６６７（Ｄ２様（Ｄ４）受容体阻害薬）投与群では、ＣＩＡの発症は抑制されなかったが、ＳＣＨ２３３９０（Ｄ１様（Ｄ１、Ｄ５）受容体阻害薬）投与群では、ＣＩＡの発症が抑制された（図１０）。

【０１１８】

（実施例１０：１型糖尿病の自然発症モデルマウスおけるドーパミン受容体阻害薬の効果）

１型糖尿病の自然発症モデルであるＮＯＤマウスに対し、予防的投与として、生後４週齢より週に２回、ＳＣＨ２３３９０の経口投与を行った。また、比較検討のため、Ｌ７５０６６７（Ｄ２様（Ｄ４）受容体阻害薬）についても同様に検討した。前記薬剤はリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）で溶解し、０．３ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙとなるような量で投与した。その後、１４週齢より尿糖をモニターし、各群（ｎ＝１６）の糖尿病発症率を比較した。結果、ＳＣＨ２３３９０投与群では、糖尿病の発症が抑制された（図１１）。

【０１１９】

（実施例１１：糸球体腎炎モデルマウスおけるドーパミン受容体阻害薬の効果）

前免疫として、5〜6週齢のＳＪＬ雄マウス（１２匹）に、ＣＦＡ懸濁液として、ヒツジＩｇＧ０．５ｍｇ／２０ｇ体重を皮下注射した。予防的投与として、前免疫の日を初日として、週３回、ＳＣＨ２３３９０（Ｄ１様（Ｄ１、Ｄ５）受容体阻害薬）を経口投与した。薬剤は、リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）で溶解し、０．３ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙとなるような量で投与した。ポジティブコントロール（ＰＣ）群およびネガティブコントロール（ＮＣ）群には、ＰＢＳのみを投与した。各群４匹で試験を行った。

【０１２０】

次いで、ＳＣＨ２３３９０投与群およびＰＣ群に対し、抗基底膜抗体投与を行った。前免疫後５日目を第１病日として、抗マウス腎糸球体基底膜抗血清（ヒツジ）１５μｌ/２

０ｇ体重を、連日３日間、尾静脈より静注した。ＮＣ群のマウスには、ＰＢＳを静注した。その後、第１４病日に断頭し、血液、脾臓、腎臓を採取した。

【０１２１】

結果、ＰＣ群では、８０％の糸球体に全周性の細胞性半月体が形成され、糸球体毛細血管の広範な壊死や糸球体周囲間質への細胞浸潤等の高度な炎症性変化が認められた（図１２Ａ）。これらの炎症性変化は、ＮＣ群ではまったく認められなかった（図１２Ｂ）。ＳＣＨ２３３９０投与群では、２０％の糸球体に毛細血管壊死や半月体形成を認めたが、いずれも軽微であり、糸球体全体を占める瀰漫性変化や周囲間質への細胞浸潤等の高度な炎症所見は、認められなかった（図１２Ｃ）。

【０１２２】

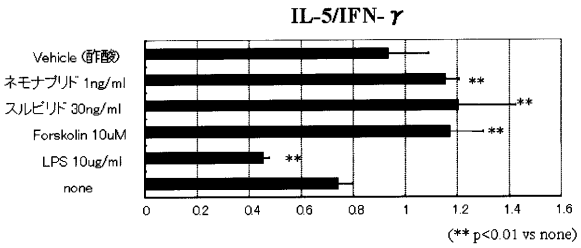
以上、実施例８から１１の結果は、従来、Ｔｈ１過剰反応に起因する疾患であると考えられてきた疾患も含め、多発性硬化症や糸球体腎炎等の臓器特異的自己免疫疾患や慢性炎症性疾患である関節リウマチが、Ｔｈ１７やＴｈ２の過剰反応に起因しており、Ｄ１様（Ｄ１、Ｄ５）受容体阻害薬を投与するなどしてＴｈ１を積極的に誘導する（あるいはＴｈ１７やＴｈ２分化を抑制する）ことにより、効果的に治療又は予防し得る疾患であることを示すものである。なお、本実施例において、ＳＣＨ２３３９０（Ｄ１様（Ｄ１、Ｄ５）受容体阻害薬）が極めて高い効果を示したメカニズムの詳細は不明であるが、ＩＬ－１７の低下やＩＦＮ－γの上昇が病態に防御的に作用した可能性が高いものと考えられる。

【産業上の利用可能性】

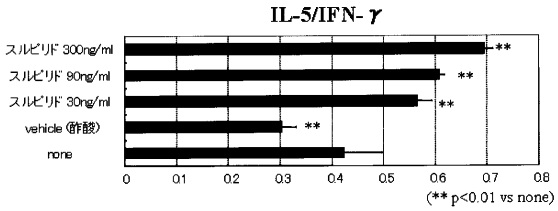
【０１２３】

本発明の医薬は、Ｔｈ１７やＴｈ２過剰反応に起因する疾患の治療又は予防剤として有用であり、また、本発明のスクリーニング方法は、前記医薬をスクリーニングする方法として有用である。また、本発明の各種薬剤は、樹状細胞を介したＴｈ１／Ｔｈ２／Ｔｈ１７分化誘導機構に関連する実験用の試薬として有用であり、また、前記各種薬剤の投与により改善効果が期待される各種疾患の治療又は予防剤としても有用である。

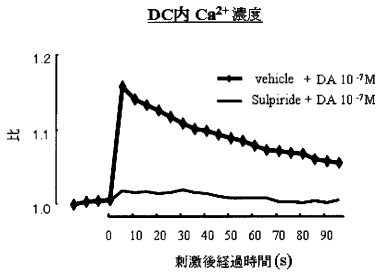
【図１Ａ】



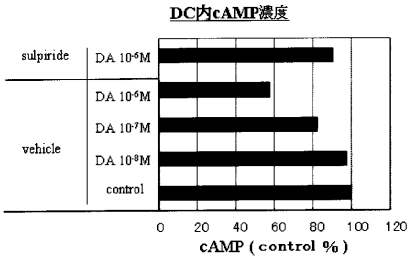
【図１Ｂ】



【図３Ａ】



【図３Ｂ】

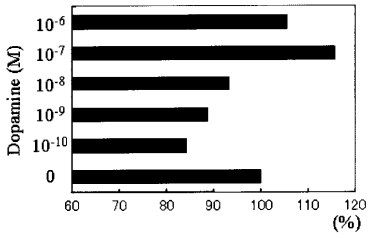


【図４Ａ】

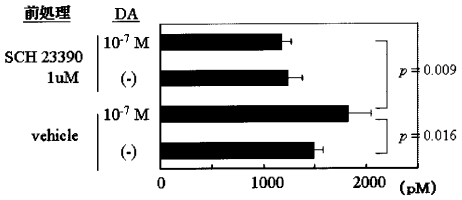
DCによるサイトカイン産生

刺激	IL-12p70 (pg/ml)
none	86±4
LPS 10ug/ml	978±54
forskolin 10uM	81 ± 1
DA 10^{-7}M	82 ± 0
DA 10^{-6}M	74 ± 4
スルピリド 1uM	88 ± 2
vehicle (酢酸)	77 ± 1

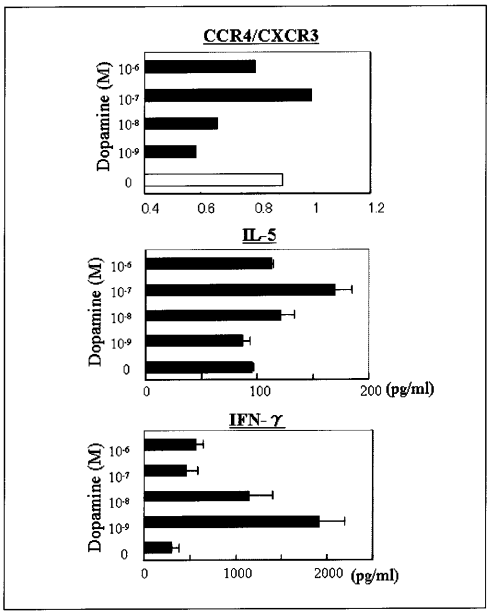
【図６Ａ】



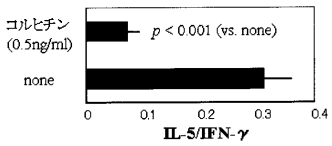
【図６Ｂ】



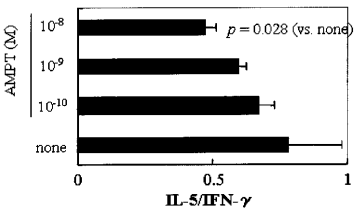
【図６Ｃ】



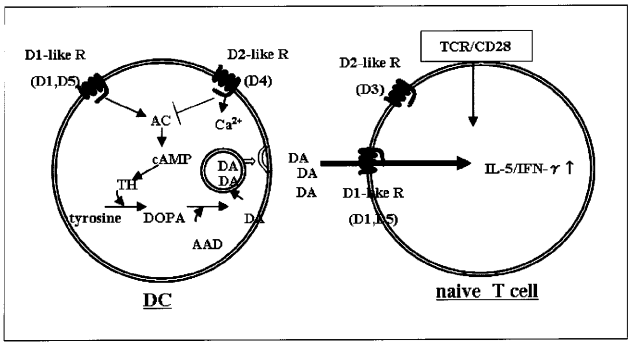
【図７Ｂ】



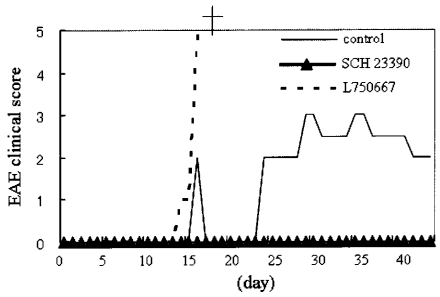
【図７Ｃ】



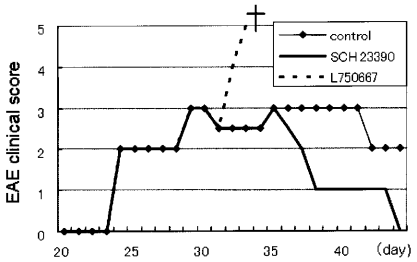
【図８】



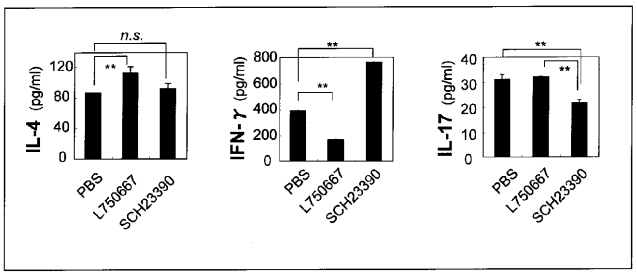
【図９Ａ】



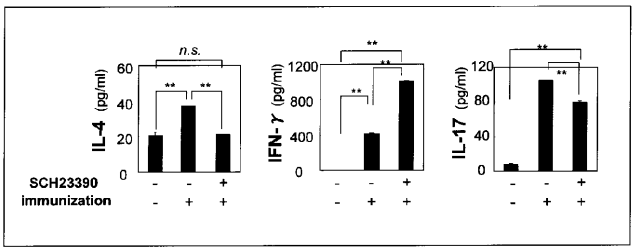
【図９Ｂ】



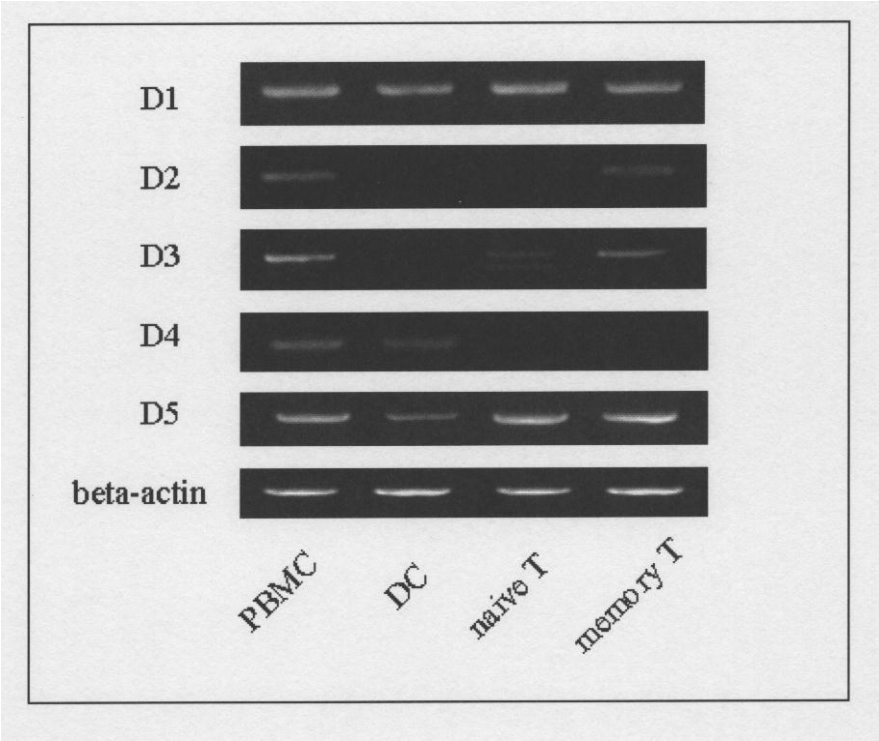
【図９Ｃ】


n.s.
**
IL-4 (pg/ml)
120
80
40
0
PBS
L750667
SCH23390
IFN-γ (pg/ml)
800
600
400
200
0
IL-17 (pg/ml)
40
30
20
10
0

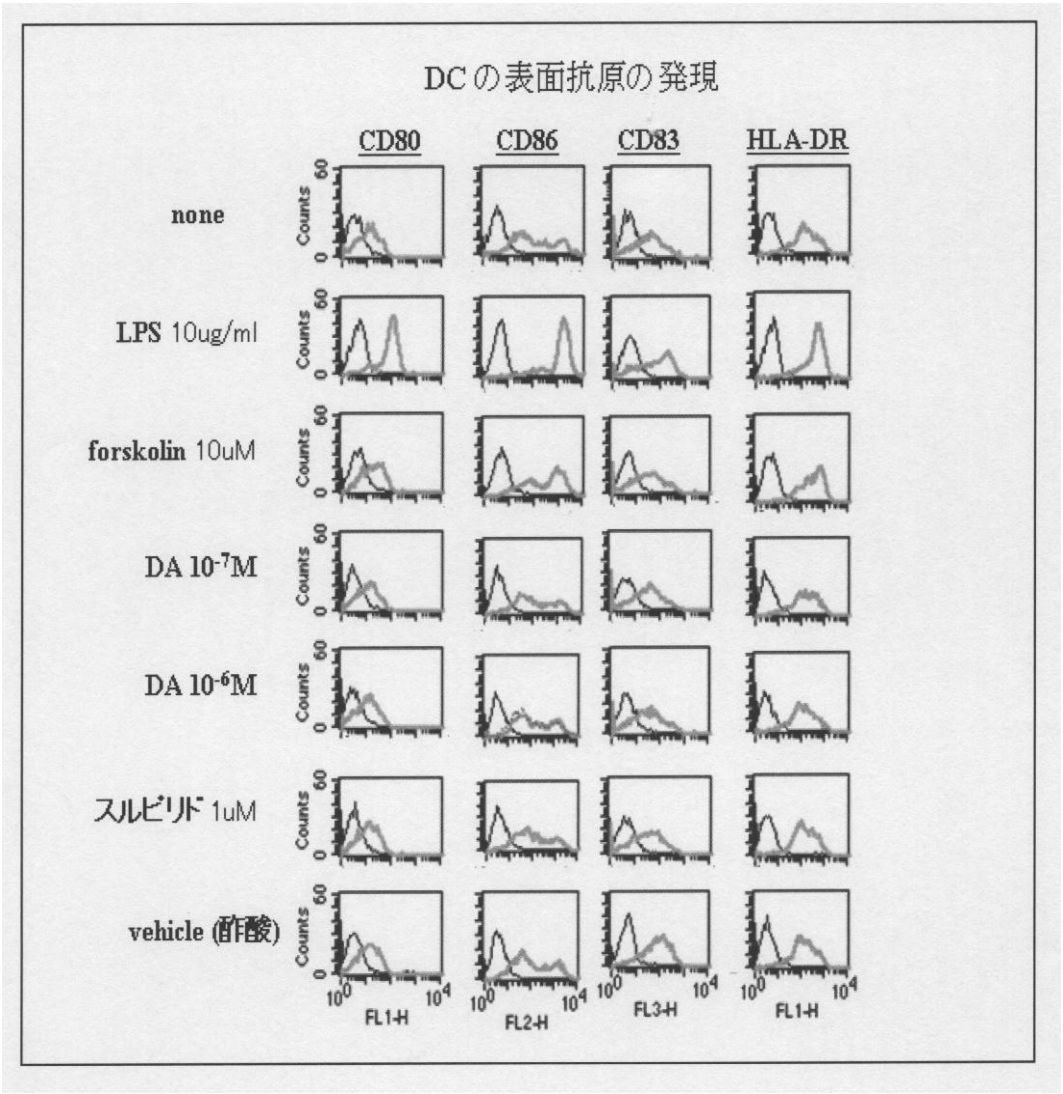
【図９Ｄ】


n.s.
**
IL-4 (pg/ml)
60
40
20
0
IFN-γ (pg/ml)
1200
800
400
0
IL-17 (pg/ml)
120
80
40
0
SCH23390
immunization
-
+

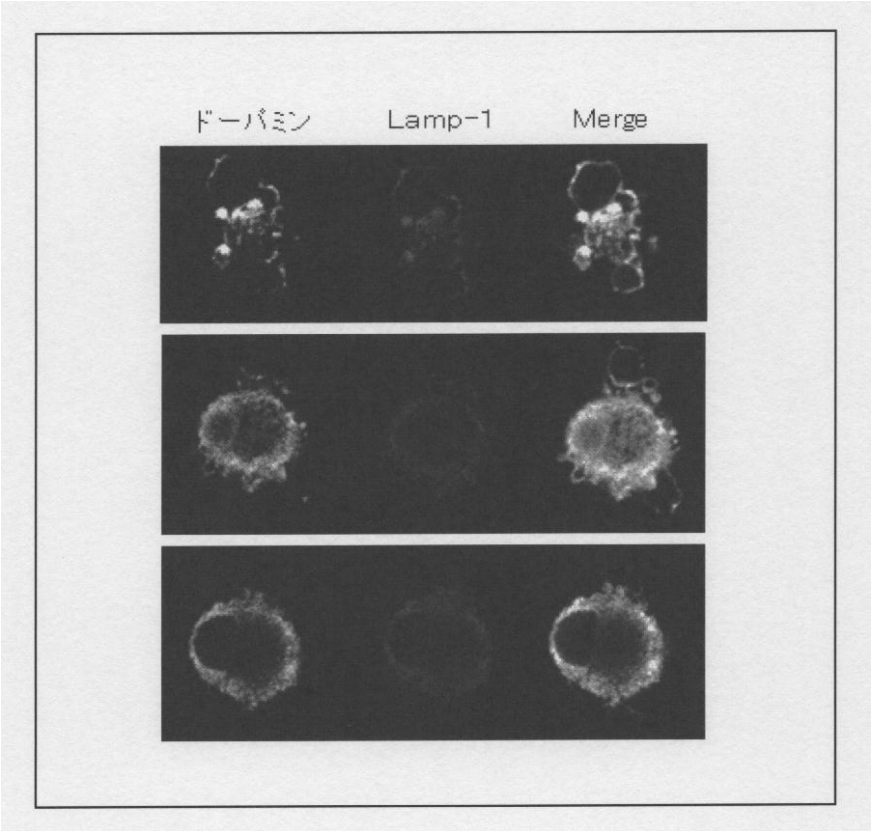
【図２】


D1
D2
D3
D4
D5
beta-actin
PBMC
DC
naive T
memory T

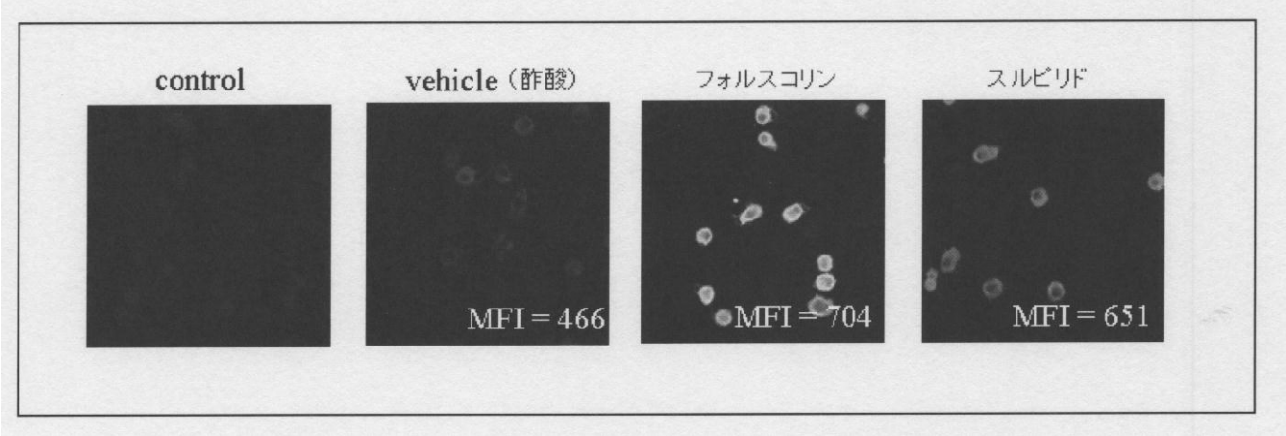
【図４Ｂ】


DCの表面抗原の発現
CD80
CD86
CD83
HLA-DR
none
LPS 10ug/ml
forskolin 10uM
DA 10-7M
DA 10-6M
スルピリド 1uM
vehicle (酢酸)
Counts
0
60
10^0
10^4
FL1-H
FL2-H
FL3-H
FL1-H

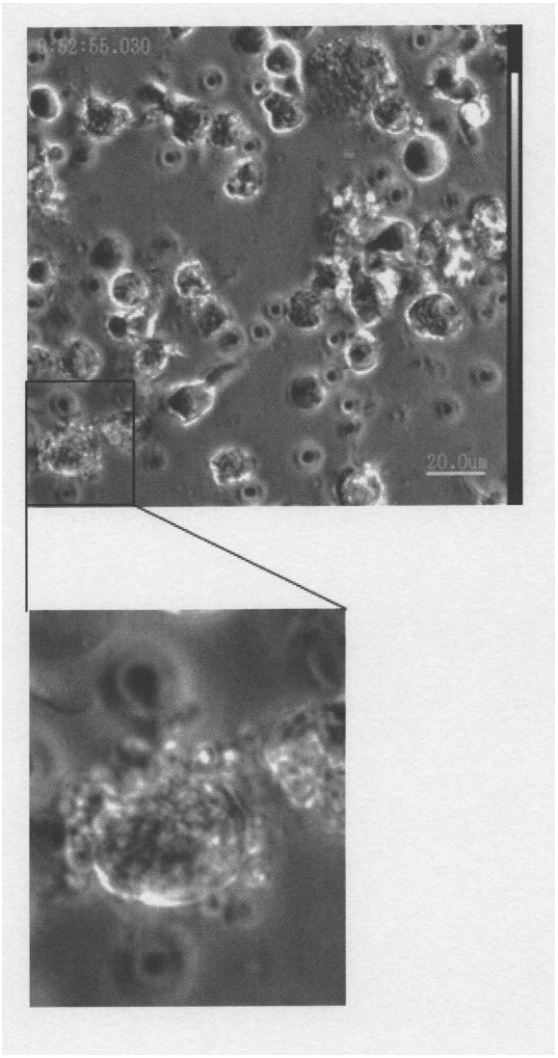
【図５Ａ】


ドーパミン
Lamp-1
Merge

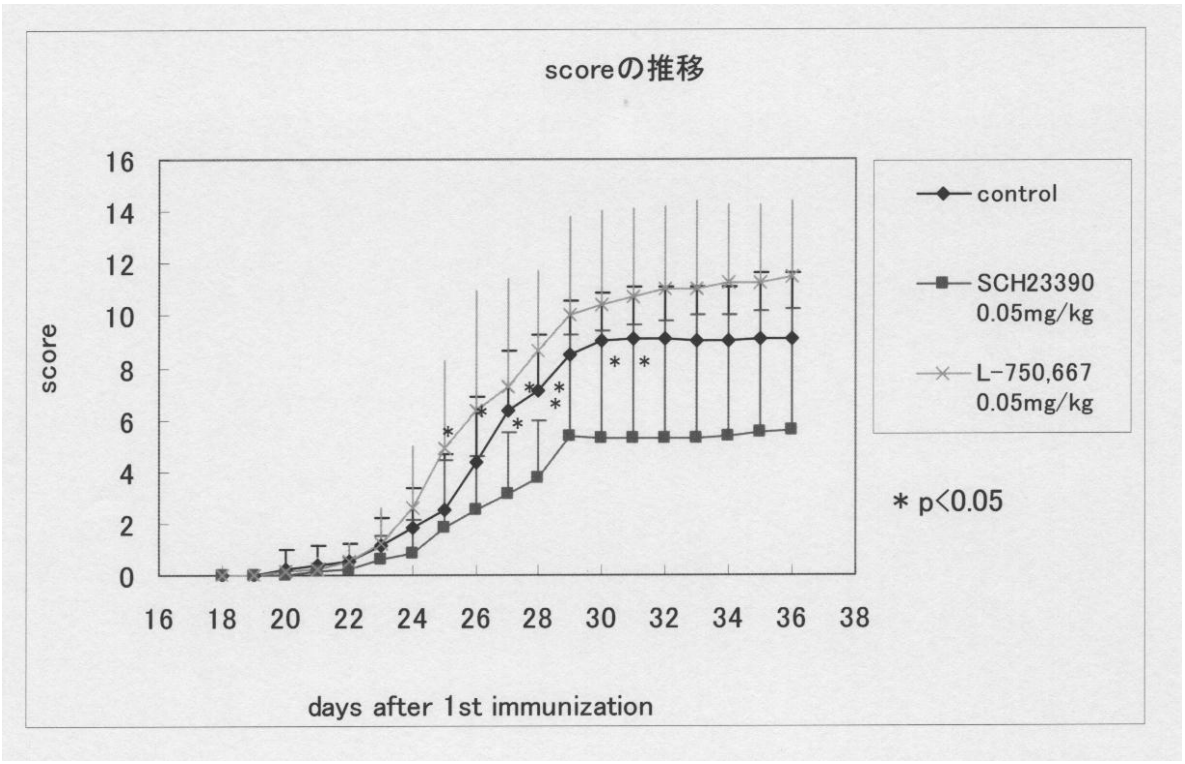
【図５Ｂ】


control
vehicle（酢酸）
フォルスコリン
スルピリド
MFI＝466
MFI＝704
MFI＝651

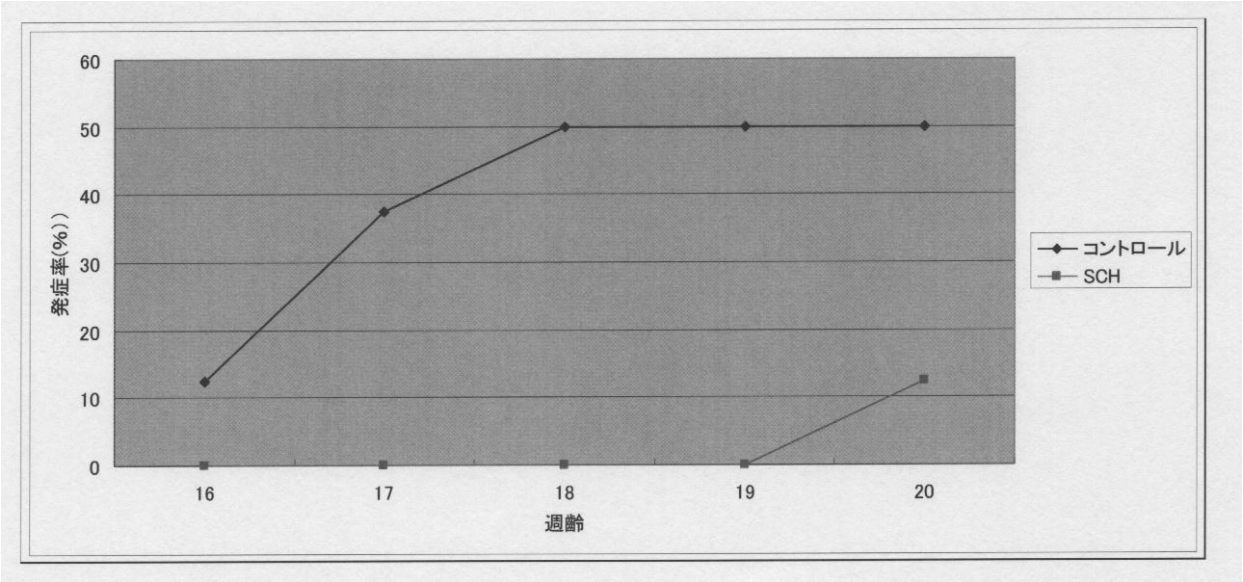
【図７Ａ】


0:02:55.030
20.0um

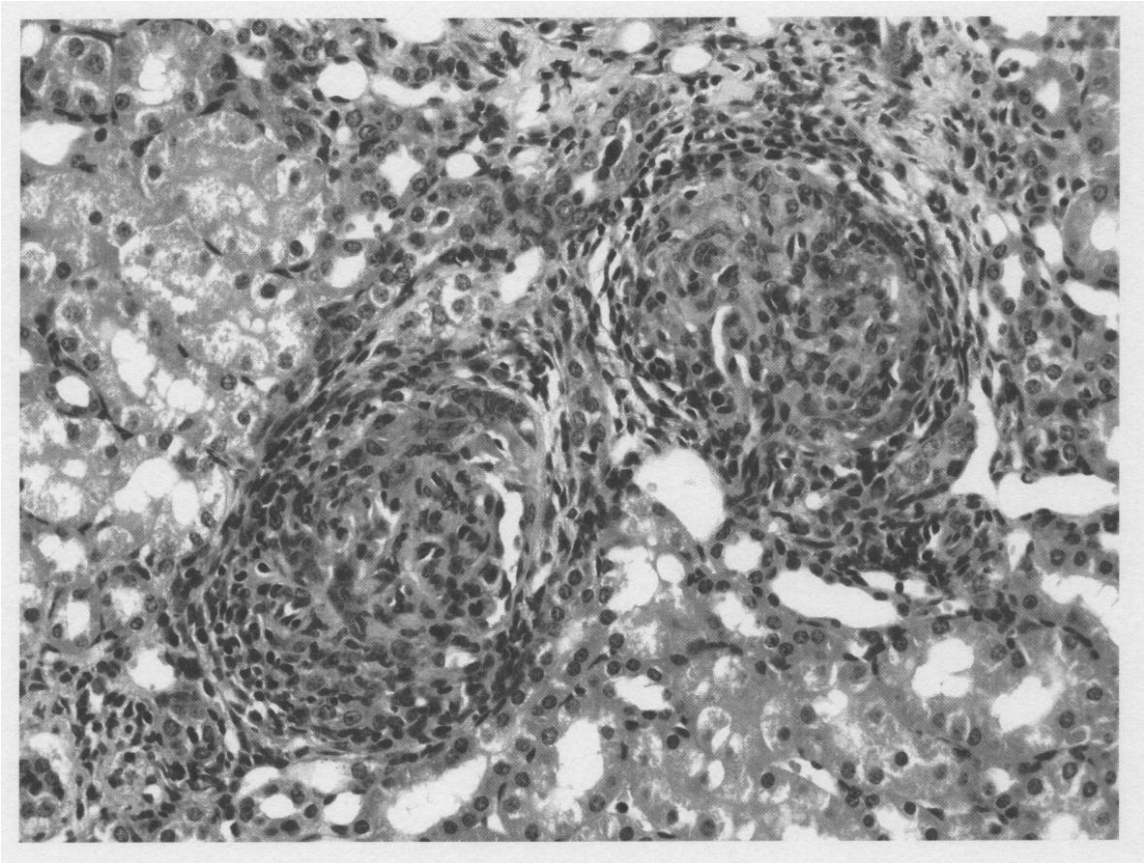
【図１０】


scoreの推移
score
16
14
12
10
8
6
4
2
0
16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38
days after 1st immunization
control
SCH23390
0.05mg/kg
L-750,667
0.05mg/kg
＊ p<0.05

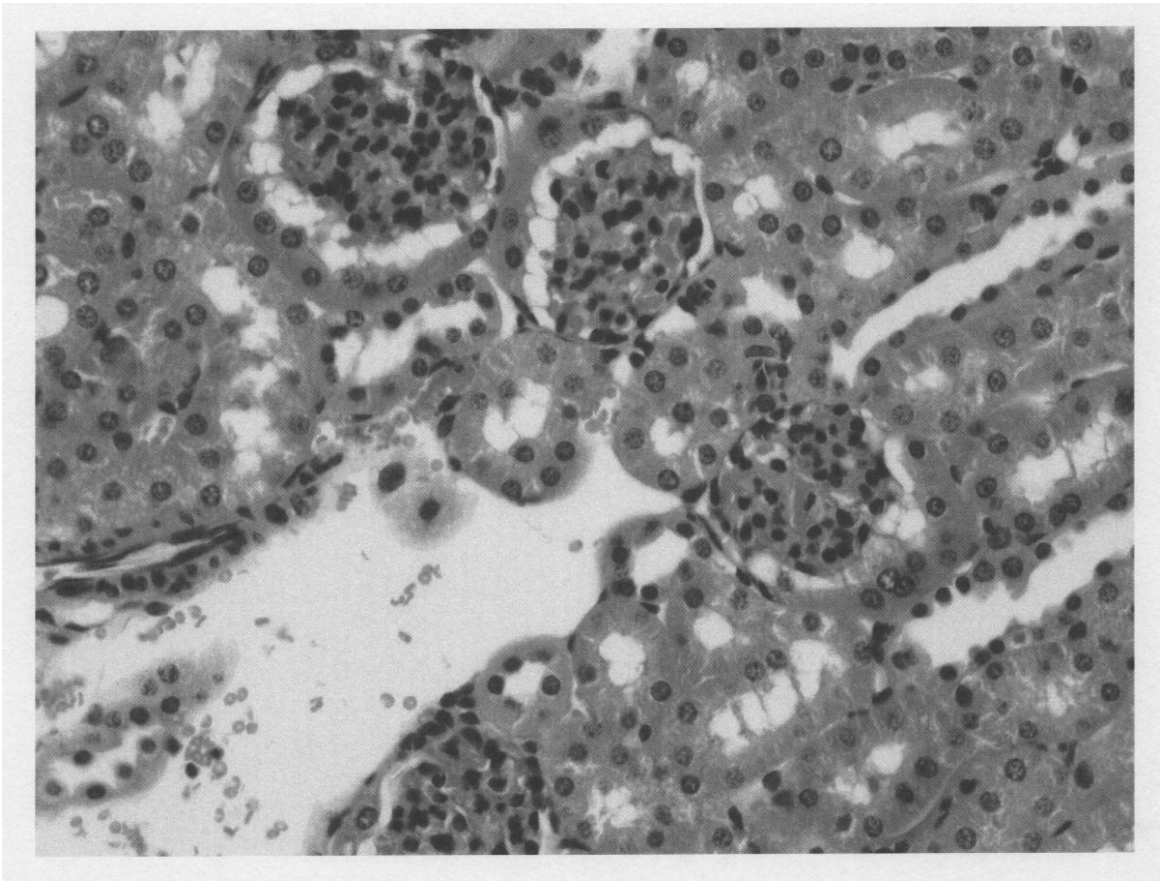
【図１１】



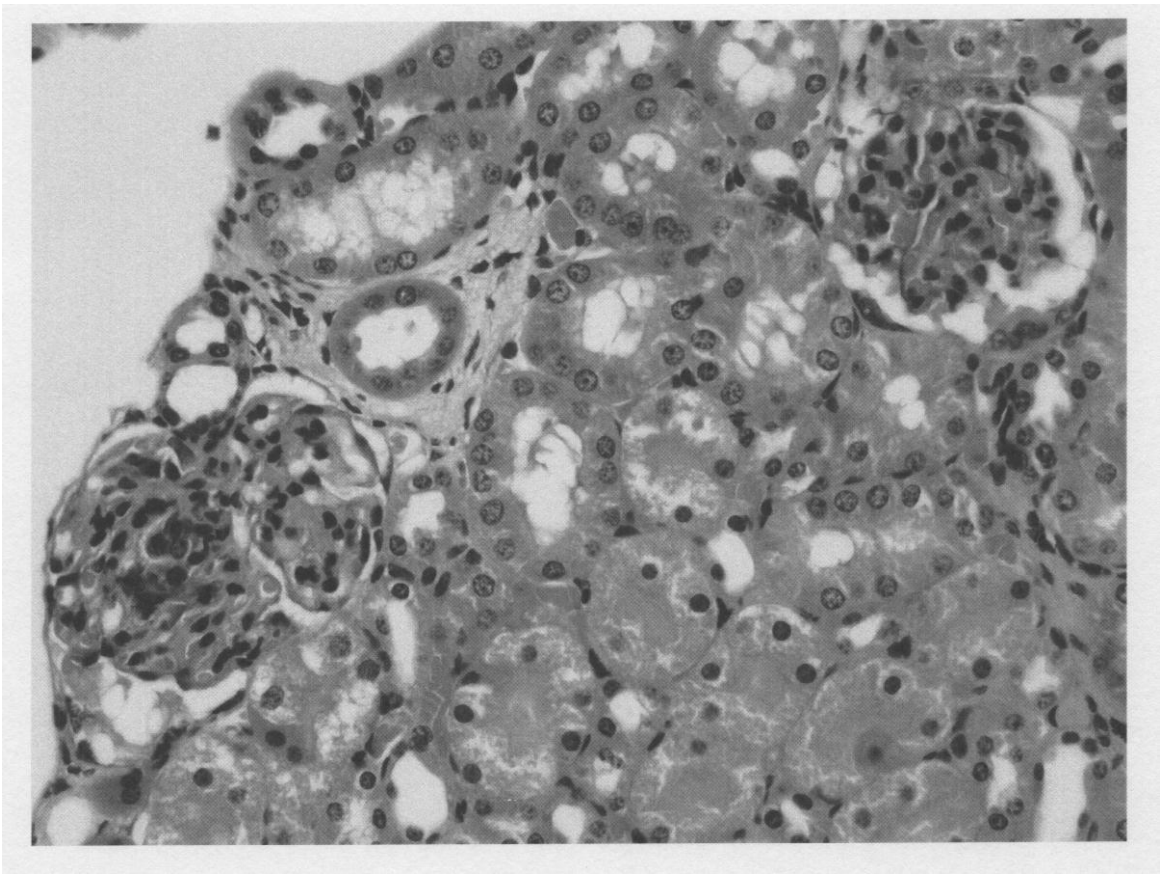
【図１２Ａ】



【図１２Ｂ】



【図１２Ｃ】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/065197

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K45/00(2006.01)i, *A61K31/55*(2006.01)i, *A61P1/04*(2006.01)i, *A61P1/16*(2006.01)i, *A61P3/10*(2006.01)i, *A61P5/14*(2006.01)i, *A61P7/00*(2006.01)i, *A61P7/04*(2006.01)i, *A61P7/06*(2006.01)i, *A61P13/12*(2006.01)i,
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K45/00, A61K31/55, A61P1/04, A61P1/16, A61P3/10, A61P5/14, A61P7/00, A61P7/04, A61P7/06, A61P13/12, A61P17/06, A61P19/02, A61P25/00, A61P29/00, A61P37/06, A61P37/08, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
BIOSIS/CAplus/EMBASE/MEDLINE/REGISTRY(STN), JMEDPlus/JST7580/JSTPlus (JDream2), Igaku·Yakugaku Yokoshu Zenbun Database, Ichushi WEB

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	McCarty, M.F. et al., Upregulation of lymphocyte apoptosis as a strategy for preventing and treating autoimmune disorders: a role for whole-food vegan diets, fish oil and dopamine agonists, Medical Hypotheses, 2001, Vol.57, No.2, pp.258-275 Summary, page 260, right column, 11th line from the bottom to page 261, left column, line 11	1,4,6 2,3,5,7
X A	Leykin, I. et al., Short and long-term immunosuppressive effects of clozapine and haloperidol, Immunopharmacology, 1997, Vol.37, No.1, pp.75-86 Abstract, Discussion	1,4,6 2,3,5,7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
25 September, 2007 (25.09.07)	09 October, 2007 (09.10.07)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/065197

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	Fiserova, A. et al., Effects of D2-dopamine and alpha-adrenoceptor antagonists in stress induced changes on immune responsiveness of mice, Journal of Neuroimmunology, 2002, vol.130, No.1-2, pp.55-65 Abstract, Fig.5	1,4,6 2,3,5,7,9, 10,12
A	Ghosh, M.C. et al., Dopamine inhibits cytokine release and expression of tyrosine kinases, Lck and Fyn in activated T cells, International Immunopharmacology, 2003, Vol.3, No.7, pp.1019-1026	1-7,9,10,12
A	Hitoshi SUZUKI et al., "Sulpiride no Sui Naibunpitsu-kei ni Oyobosu Eikyo", Folia endocrinologica Japonica, 1981, Vol.57, pages 1707 to 1715	1-7
A	Ferrari, M. et al., Dopaminergic D_1-like receptor-dependent inhibition of tyrosine hydroxylase mRNA expression and catecholamine production in human lymphocytes, Biochemical Pharmacology, 2004, Vol.67, No.5, pp.865-873	8,10,11
P,X	Kazuhisa NAKANO et al., "Dopamine ni yoru Men'eki Chosetsu Sayo", Japanese Journal of Allergology, July 2007, Vol.56, No.7, pages 679 to 684, full text	1-12
P,X	Kazuhisa NAKANO et al., "Jujo Saibo wa Dopamine Hoshutsu ni yotte Th1/Th2 Bunka o Chosetsu suru", Japanese Journal of Allergology, September 2006, Vol.55, No.8/9, page 1107, upper right column, 'MS6-5'	8-12

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/065197

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61P17/06(2006.01)i, *A61P19/02*(2006.01)i, *A61P25/00*(2006.01)i,
A61P29/00(2006.01)i, *A61P37/06*(2006.01)i, *A61P37/08*(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/065197

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

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

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See extra sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

the

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/065197

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

In claims 1-12 of this international application, those related to the inventions mentioned in the following α to γ are considered to be described.

α: Claims 1-7
A pharmaceutical for treating or preventing a disease caused by the imbalance of Th, containing a compound that modifies the activity of dopamine receptor, and a screening method for the pharmaceutical using the binding to dopamine receptor as an indicator.

β: Claims 8, 11, and part referring to claim 8 in claim 10
An agent for regulating synthesis to storage of dopamine in dendritic cells, containing a dopamine-like receptor antagonist.

γ: Claims 9, 12, and part referring to claim 9 in claim 10
An agent for regulating differentiation of naive T cells into Th1 or Th2, containing a dopamine-like receptor antagonist.

Here, an agent containing a compound that modifies the activity of dopamine receptor, which is a common matter of the inventions α to γ (see e.g., McCarty, M.F. et al., Medical Hypotheses, 2001, vol. 57, No. 2, pp. 258-275, Ferrari, M. et al., Biochemical Pharmacology, 2004, vol. 67, No. 5, pp. 865-873). Therefore, the agent containing a dopamine receptor antagonist falls within the range of prior art, thus, the common matter, i.e., the agent containing a compound that modifies the activity of dopamine receptor is not a special technical matter within the meaning of PCT Rule 13.2, second sentence.
Accordingly, the inventions α to γ are not a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept, and do not have unity of invention.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/065197

<Regarding the subject of search>

The invention according to claims 1-3 includes use of a compound that modifies activities of various dopamine receptors for treating or preventing any disease caused by the imbalance of Th. However, it is only disclosed in the specification as Example that a D1-like receptor inhibitor, SCH23390 shows an action of treating an autoimmune disease such as EAE or collagen-induced arthritis.
Meanwhile, a clue for understanding what compound having to what extent an action of modifying the activity of dopamine receptor other than SCH23390 can actually treat or prevent a disease caused by the imbalance of Th and for what disease to what extent caused by the imbalance of Th the compound having an action of modifying the activity of dopamine receptor is actually effective is not described at all in the description of the specification of this international application.

The invention according to claims 4-7 includes use of the binding to dopamine receptor or the like as an indicator for a screening method for a pharmaceutical for treating or preventing any disease caused by the imbalance of Th. However, a clue for understanding for what disease to what extent caused by the imbalance of Th the binding to dopamine receptor or the like is useful as an indicator for screening for a pharmaceutical is not described at all in the description of the specification of this international application.

The invention according to claims 8 and 11 includes the matter that various dopamine receptor antagonists regulate synthesis to storage of dopamine in dendritic cells. However, it is only disclosed in the specification as Example that a dopamine D2-like receptor antagonist, sulpiride has an action of increasing dopamine storage in dendritic cells.
Meanwhile, a clue for understanding what compound having to what extent a dopamine receptor antagonism other than sulpiride can actually inhibit or promote the synthesis to storage of dopamine in dendritic cells is not described at all in the description of the specification of this international application.

The invention according to claims 9 and 12 includes the matter that various dopamine receptor antagonists have an action of regulating differentiation of naive T cells into Th2. However, it is only disclosed in the specification that nemonapride or sulpiride has a Th2-inducing activity, SCH23390 has a Th1-inducing activity, and when dopamine is added, the differentiation of naive T cells inclines toward Th1 or Th2 depending on the added amount thereof.
Meanwhile, a clue for understanding what compound having to what extent a dopamine receptor antagonism other than the above specific compounds can actually inhibit or promote the differentiation of naive T cells into Th1 or Th2 is not described at all in the description of the specification of this international application.

Thus, the inventions of claims 1-9, 11 and 12 lack the disclosure within the meaning of PCT Article 5 and also lack the support by the disclosure of the description within the meaning of PCT Article 6. Further, even if the technical knowledge at the time of filing is considered, they lack the requirement of clarity under PCT Article 6.

(Continued to the extra sheet.)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/065197

Because the inventions of claims 1-9, 11 and 12 are not sufficiently disclosed as described above, when the international search report was created, the results of the prior art search performed for the relationship between the following (a) and (b) are shown. Further, a full search was made on the invention of claim 10.

(a) Dopamine receptor antagonists such as SCH23390 specified in [0016] of the description of this international application and thereafter, and Examples, dopamine, and its receptor
(b) Diseases listed in [0036], T cells such as Th1 and Th2, dendritic cells

国際調査報告

国際出願番号 ＰＣＴ／ＪＰ２００７／０６５１９７

Ａ． 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl. 特別ページ参照

Ｂ． 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl. A61K45/00, A61K31/55, A61P1/04, A61P1/16, A61P3/10, A61P5/14, A61P7/00, A61P7/04, A61P7/06, A61P13/12, A61P17/06, A61P19/02, A61P25/00, A61P29/00, A61P37/06, A61P37/08, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００７年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００７年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００７年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

BIOSIS/CAplus/EMBASE/MEDLINE/REGISTRY(STN), JMEDPlus/JST7580/JSTPlus(JDream2), 医学・薬学予稿集全文データベース, 医中誌 WEB

Ｃ． 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
X	McCarty, M.F. et al., Upregulation of lymphocyte apoptosis as a strategy for preventing and treating autoimmune disorders: a	1,4,6
A	role for whole-food vegan diets, fish oil and dopamine agonists, Medical Hypotheses, 2001, Vol.57, No.2, pp.258-275 Summary, 第260頁右欄下から第11行～第261頁左欄11行目	2,3,5,7

☑ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊ 引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
２５．０９．２００７	０９．１０．２００７

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）	４Ｃ	３４３７
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	今村 玲英子 電話番号 ０３－３５８１－１１０１ 内線 ３４５２		

様式ＰＣＴ／ＩＳＡ／２１０（第２ページ）（２００５年４月）

国際調査報告 | 国際出願番号 PCT／JP2007／065197

C（続き）. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
X A	Leykin, I. et al., Short and long-term immunosuppressive effects of clozapine and haloperidol, Immunopharmacology, 1997, Vol.37, No.1, pp.75-86 Abstract, Discussion	1,4,6 2,3,5,7
X A	Fiserova, A. et al., Effects of D2-dopamine and alpha-adrenoceptor antagonists in stress induced changes on immune responsiveness of mice, Journal of Neuroimmunology, 2002, vol.130, No.1-2, pp.55-65 Abstract, Fig.5	1,4,6 2,3,5,7,9,10,12
A	Ghosh, M.C. et al., Dopamine inhibits cytokine release and expression of tyrosine kinases, Lck and Fyn in activated T cells, International Immunopharmacology, 2003, Vol.3, No.7, pp.1019-1026	1-7,9,10,12
A	鈴木 仁 他, Sulpiride の膵内分泌系に及ぼす影響, 日本内分泌学会雑誌, 1981, Vol.57, pp.1707-1715	1-7
A	Ferrari, M. et al., Dopaminergic D_1-like receptor-dependent inhibition of tyrosine hydroxylase mRNA expression and catecholamine production in human lymphocytes, Biochemical Pharmacology, 2004, Vol.67, No.5, pp.865-873	8,10,11
P,X	中野 和久 他, ドパミンによる免疫調節作用, アレルギー, July 2007, Vol.56, No.7, pp.679-684 全文	1-12
P,X	中野 和久 他, 樹状細胞はドパミン放出によってTh1/Th2分化を調節する, アレルギー, September 2006, Vol.55, No.8/9, p.1107 右上欄「MS6-5」	8-12

国際調査報告

国際出願番号 ＰＣＴ／ＪＰ２００７／０６５１９７

発明の属する分野の分類
A61K45/00(2006.01)i, A61K31/55(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P5/14(2006.01)i, A61P7/00(2006.01)i, A61P7/04(2006.01)i, A61P7/06(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P17/06(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

国際調査報告 | 国際出願番号 ＰＣＴ／ＪＰ２００７／０６５１９７

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第8条第3項（ＰＣＴ17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、

2．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。
特別ページ参照。

1．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2．☑ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

国際調査報告 | 国際出願番号 ＰＣＴ／ＪＰ２００７／０６５１９７

＜第Ⅲ欄について＞
本国際出願の請求の範囲 1-12 には、以下のα～γに掲げる発明に関するものが記載されているものと認められる。

α．請求の範囲 1-7
Th インバランスに起因する疾患の治療又は予防のための医薬であって、ドーパミン受容体の活性を修飾する化合物を含有する医薬、及び、該医薬のスクリーニング方法であって、ドーパミン受容体への結合を指標として用いるスクリーニング方法。

β．請求の範囲 8,11 及び請求の範囲 10 のうち請求の範囲 8 を引用する部分
樹状細胞におけるドーパミンの合成乃至貯蔵を調節する薬剤であって、ドーパミン様受容体アンタゴニストを含有する薬剤。

γ．請求の範囲 9,12 及び請求の範囲 10 のうち請求の範囲 9 を引用する部分
ナイーブ T 細胞の Th1 や Th2 への分化を調節する薬剤であって、ドーパミン様受容体アンタゴニストを含有する薬剤。

ここで、発明α～γに共通する事項であるドーパミン受容体の活性を修飾する化合物を含有する薬剤は公知である（例えば、McCarty, M.F. et al., Medical Hypotheses, 2001, Vol.57, No.2, pp.258-275, Ferrari, M. et al., Biochemical Pharmacology, 2004, Vol.67, No.5, pp.865-873 を参照のこと。）。結果として、ドーパミン受容体アンタゴニストを含有する薬剤は先行技術の域を出ないから、PCT 規則 13.2 の第 2 文の意味において、この共通事項であるドーパミン受容体の活性を修飾する化合物を含有する薬剤は特別な技術的事項ではない。
したがって、発明α～γは単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明とは認められず、発明の単一性を有しないものとなっている。

国際調査報告 国際出願番号 ＰＣＴ／ＪＰ２００７／０６５１９７

＜調査の対象について＞

請求の範囲 1-3 に係る発明は、さまざまなドーパミン受容体活性を修飾する化合物を、Th インバランスに起因するあらゆる疾患の治療又は予防のために用いることを包含するものであるが、明細書には実施例として D1 様受容体阻害薬である SCH23390 が EAE やコラーゲン誘発性関節炎等の自己免疫疾患の治療作用を示すことが明らかにされているにとどまる。

一方、本国際出願明細書の記載をみても、SCH23390 以外にどの程度のドーパミン受容体活性修飾作用を有する化合物であれば Th インバランスに起因する疾患を実際に治療・予防し得るのか、及び、Th インバランスにどの程度起因する疾患であればドーパミン受容体活性修飾作用を有する化合物が実際に有効であるのかを知るための手がかりは一切記載されていない。

請求の範囲 4-7 に係る発明は Th インバランスに起因するあらゆる疾患の治療又は予防用医薬のスクリーニング方法のために、ドーパミン受容体への結合等を指標とするものであるが、本国際出願明細書の記載をみても、Th インバランスにどの程度起因する疾患であればドーパミン受容体への結合等が医薬スクリーニングの指標として有用であるのかを知るための手がかりは一切記載されていない。

請求の範囲 8, 11 に係る発明は、さまざまなドーパミン受容体アンタゴニストが樹状細胞におけるドーパミンの合成乃至貯蔵を調節することを包含するものであるが、明細書には実施例として、ドーパミン D2 様受容体アンタゴニストであるスルピリドが樹状細胞においてドーパミン貯蔵増加作用を有することが明らかにされているにとどまる。

一方、本国際出願明細書の記載をみても、スルピリド以外にどの程度のドーパミン受容体アンタゴニスト作用を有する化合物であれば実際に樹状細胞におけるドーパミンの合成乃至貯蔵の阻害又は促進するものであるのかを知るための手がかりは一切記載されていない。

請求の範囲 9, 12 に係る発明は、さまざまなドーパミン受容体アンタゴニストがナイーブ T 細胞の Th2 への分化の調節作用を有することを包含するものであるが、明細書にはネモナプリドやスルピリドが Th2 誘導活性を有すること、SCH23390 が Th1 誘導活性を有すること、及び、ドーパミンを添加した場合に、その量に応じてナイーブ T 細胞の分化が Th1 又は Th2 に偏向することが示されるにとどまる。

一方、本国際出願明細書の記載をみても、上記特定の化合物以外にどの程度のドーパミン受容体アンタゴニスト作用を有する化合物であれば実際にナイーブ T 細胞の Th1 や Th2 への分化を阻害又は促進するものであるのかを知るための手がかりは一切記載されていない。

したがって、請求の範囲 1-9, 11, 12 に係る発明は、PCT 第 5 条の意味での開示を欠き、また、PCT 第 6 条の意味での明細書の開示よる裏付けを欠いている。さらに、出願時の技術常識を勘案しても PCT 第 6 条における明確性の要件を欠いている。

そして、請求の範囲 1-9, 11, 12 に係る発明はこのように発明が十分に開示されたものではないため、国際調査報告の作成にあたっては、以下の (a) 及び (b) との関係について行った先行技術調査の結果が示してある。また、請求の範囲 10 に係る発明については完全な調査を行った。

(a) 本国際出願明細書[0016]以降や実施例に特定される SCH23390 等のドーパミン受容体アンタゴニスト、ドーパミン、その受容体

(b) [0036]に列挙される疾患、Th1 や Th2 等の T 細胞、樹状細胞

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*25/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/02	
Ａ６１Ｐ	*3/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ａ６１Ｐ	*1/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/10	
Ａ６１Ｐ	*13/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/04	
Ａ６１Ｐ	*1/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12	
Ａ６１Ｐ	*7/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/16	
Ａ６１Ｐ	*7/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/06	
Ａ６１Ｐ	*7/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/00	
Ａ６１Ｐ	*5/14*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/04	
Ａ６１Ｐ	*17/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	5/14	
Ａ６１Ｐ	*37/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/06	
Ａ６１Ｐ	*19/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/08	
Ｃ０７Ｄ	*223/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02	
			Ｃ０７Ｄ	223/16	Ｚ

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

Ｆターム(参考) 4C084 AA17 NA14 ZA012 ZA512 ZA532 ZA552 ZA682 ZA752 ZA812 ZA892
ZA962 ZB072 ZB112 ZB132 ZB152 ZC022 ZC062 ZC352
4C086 AA01 AA02 BC32 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA51 ZA53 ZA55
ZA68 ZA75 ZA81 ZA89 ZA96 ZB07 ZB11 ZB13 ZB15 ZC02
ZC06 ZC35

（注）この公表は、国際事務局（ＷＩＰＯ）により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願（日本語実用新案登録出願）の国際公開の効果は、特許法第１８４条の１０第１項(実用新案法第４８条の１３第２項）により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。