

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第3部門第2区分
 【発行日】令和4年12月26日(2022.12.26)

【国際公開番号】WO2020/150310
 【公表番号】特表2022-523460(P2022-523460A)
 【公表日】令和4年4月25日(2022.4.25)
 【年通号数】公開公報(特許)2022-074
 【出願番号】特願2021-541025(P2021-541025)

【国際特許分類】

10

A 6 1 K 35/28(2015.01)
 A 6 1 K 35/51(2015.01)
 A 6 1 P 15/00(2006.01)
 A 6 1 P 43/00(2006.01)
 C 1 2 N 5/0775(2010.01)
 C 1 2 Q 1/02(2006.01)
 C 0 7 K 14/78(2006.01)
 C 0 7 K 14/435(2006.01)
 C 0 7 K 14/54(2006.01)
 C 0 7 K 14/52(2006.01)

20

【F I】

A 6 1 K 35/28
 A 6 1 K 35/51
 A 6 1 P 15/00
 A 6 1 P 43/00 1 0 5
 C 1 2 N 5/0775
 C 1 2 Q 1/02
 C 0 7 K 14/78
 C 0 7 K 14/435
 C 0 7 K 14/54
 C 0 7 K 14/52

30

【手続補正書】

【提出日】令和4年12月16日(2022.12.16)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

40

【請求項1】

それを必要とする対象の子宮において線維性組織の形成を低減するための間葉系幹細胞(MSC)シートを含む調製物であって、前記MSCシートは凝集したコンフルエントな間葉系幹細胞(MSC)の1つ以上の層を含み、前記子宮に前記MSCシートを適用することにより、前記MSCシートが適用されない子宮と比較して前記子宮における線維性組織の形成が低減される調製物。

【請求項2】

それを必要とする対象の子宮において子宮筋層再生を増加させるための間葉系幹細胞(MSC)シートを含む調製物であって、前記MSCシートは凝集したコンフルエントな間葉系幹細胞(MSC)の1つ以上の層を含み、前記子宮に前記MSCシートを適用することにより

50

、前記MSCシートが適用されない子宮と比較して子宮筋層再生が増加する調製物。

【請求項3】

前記MSCシートが前記子宮の切開部位に適用される、請求項1又は2に記載の調製物。

【請求項4】

前記子宮に前記MSCシートを適用することにより、前記MSCシートが適用されない子宮と比較して前記子宮の線維性表面積が少なくとも20%低減する、請求項1に記載の調製物。

【請求項5】

前記MSCシートがMSCから本質的になる、請求項1又は2に記載の調製物。

【請求項6】

前記MSCがヒト臍帯組織の上皮下層から単離される、請求項1から5のいずれか一項に記載の調製物。

【請求項7】

前記MSCが、肝細胞増殖因子(HGF)、血管内皮増殖因子(VEGF)及びインターロイキン-10(IL-10)からなる群から選択されるサイトカインを発現する、請求項1から6のいずれか一項に記載の調製物。

【請求項8】

前記細胞シートでの前記サイトカインの発現が、同等の数の細胞を含有するMSC懸濁物と比較して増加する、請求項7に記載の調製物。

【請求項9】

前記細胞シートが、宿主生物体の組織への移植の後の少なくとも10日間前記サイトカインを発現する、請求項8に記載の調製物。

【請求項10】

前記細胞シートが、宿主生物体の組織への移植の後の少なくとも10日間細胞外マトリックスタンパク質及び細胞接合タンパク質を発現する、請求項1から9のいずれか一項に記載の調製物。

【請求項11】

前記細胞シートを調製するために使用される細胞培養支持体中の前記MSCの初期細胞密度が $0.5 \times 10^4 / \text{cm}^2$ から $9 \times 10^5 / \text{cm}^2$ である、請求項1から10のいずれか一項に記載の調製物。

【請求項12】

前記細胞シート中の前記MSCが前記対象に対して同種異系である、請求項1から11のいずれか一項に記載の調製物。

【請求項13】

前記対象がヒトである、請求項1から12のいずれか一項に記載の調製物。

【請求項14】

それを必要とする対象で子宮切開の断裂を予防又は低減するための間葉系幹細胞(MSC)シートを含む調製物であって、前記MSCシートは凝集したコンフルエントな間葉系幹細胞(MSC)の1つ以上の層を含み、前記子宮に前記MSCシートを適用することにより、前記MSCシートが適用されない子宮の切開と比較して前記子宮切開の断裂が予防又は低減される調製物。

【請求項15】

前記MSCがヒト臍帯間葉系幹細胞(hUC-MSC)である、請求項1から14のいずれか一項に記載の調製物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0126

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0126】

10

20

30

40

50

結論

これらの結果は、hUC-MSCシート移植のない対照と比較して、ラット子宮の修復された子宮切開へのhUC-MSCシート移植の後の線維性組織の形成の減少及び子宮筋層再生の増加を実証する。したがって、本明細書に記載されるhUC-MSCシートは子宮瘢痕の治療を向上させ、異常な子宮瘢痕形成に関係した罹患率を低下させる潜在能力を有する。

本発明は、例えば以下の実施形態を包含する：

〔実施形態1〕それを必要とする対象の子宮において線維性組織の形成を低減する方法であって、前記対象の前記子宮に間葉系幹細胞(MSC)シートを適用するステップを含み、前記MSCシートは凝集したコンフルエントな間葉系幹細胞(MSC)の1つ以上の層を含み、前記子宮に前記MSCシートを適用することにより、前記MSCシートが適用されない子宮と比較して前記子宮における線維性組織の形成が低減される方法。

10

〔実施形態2〕それを必要とする対象の子宮において子宮筋層再生を増加させる方法であって、前記対象の前記子宮に間葉系幹細胞(MSC)シートを適用するステップを含み、前記MSCシートは凝集したコンフルエントな間葉系幹細胞(MSC)の1つ以上の層を含み、前記子宮に前記MSCシートを適用することにより、前記MSCシートが適用されない子宮と比較して子宮筋層再生が増加する方法。

〔実施形態3〕前記MSCシートが前記子宮の切開部位に適用される、実施形態1又は2に記載の方法。

〔実施形態4〕前記子宮に前記MSCシートを適用することにより、前記MSCシートが適用されない子宮と比較して前記子宮の線維性表面積が少なくとも20%低減する、実施形態1に記載の方法。

20

〔実施形態5〕前記MSCシートがMSCから本質的になる、実施形態1又は2に記載の方法。

〔実施形態6〕前記細胞シートが細胞外マトリックスを含む、実施形態1又は2に記載の方法。

〔実施形態7〕前記細胞外マトリックスがフィブロネクチン、ラミニン及びコラーゲンからなる群から選択される1つ以上のタンパク質を含む、実施形態6に記載の方法。

〔実施形態8〕前記細胞シートが細胞接着タンパク質及び細胞接合タンパク質を含む、実施形態1又は2に記載の方法。

〔実施形態9〕前記細胞接合タンパク質がピンキュリン、インテグリン- 1、コネキシン43、 -カテニン、インテグリン連結キナーゼ及びN-カドヘリンからなる群から選択される、実施形態8に記載の方法。

30

〔実施形態10〕前記MSCがヒト臍帯組織の上皮下層から単離される、実施形態1から9のいずれかに記載の方法。

〔実施形態11〕前記MSCがCD44及びCD90から選択されるタンパク質を発現する、実施形態1から10のいずれかに記載の方法。

〔実施形態12〕前記MSCが、肝細胞増殖因子(HGF)、血管内皮増殖因子(VEGF)及びインターロイキン-10(IL-10)からなる群から選択されるサイトカインを発現する、実施形態1から11のいずれかに記載の方法。

〔実施形態13〕前記細胞シートでの前記サイトカインの発現が、同等の数の細胞を含有するMSC懸濁物と比較して増加する、実施形態12に記載の方法。

40

〔実施形態14〕前記細胞シートが、宿主生物体の組織への移植の後の少なくとも10日間前記サイトカインを発現する、実施形態13に記載の方法。

〔実施形態15〕前記細胞シートが、宿主生物体の組織への移植の後の少なくとも10日間細胞外マトリックスタンパク質及び細胞接合タンパク質を発現する、実施形態1から14のいずれかに記載の方法。

〔実施形態16〕前記細胞外マトリックスタンパク質がフィブロネクチン、ラミニン及びコラーゲンからなる群から選択される、実施形態15に記載の方法。

〔実施形態17〕前記細胞接合タンパク質がピンキュリン、インテグリン- 1、コネキシン43、 -カテニン、インテグリン連結キナーゼ及びN-カドヘリンからなる群から選

50

扱われる、実施形態15に記載の方法。

〔実施形態18〕前記細胞シートを調製するために使用される細胞培養支持体中の前記MSCの初期細胞密度が $0.5 \times 10^4/cm^2$ から $9 \times 10^5/cm^2$ である、実施形態1から17のいずれかに記載の方法。

〔実施形態19〕前記MSCが、ヒト白血球抗原-DRアイソタイプ(HLA-DR)、ヒト白血球抗原-DPアイソタイプ(HLA-DP)、又はヒト白血球抗原-DQアイソタイプ(HLA-DQ)を発現しない、実施形態1から18のいずれかに記載の方法。

〔実施形態20〕前記MSCが微小絨毛及び糸状仮足を含む、実施形態1から19のいずれかに記載の方法。

〔実施形態21〕前記細胞シートが、前記組織への移植の後の少なくとも10日間宿主生物体の組織に付着したままである、実施形態1から20のいずれかに記載の方法。

10

〔実施形態22〕前記細胞シート中の前記MSCが前記対象に対して同種異系である、実施形態1から21のいずれかに記載の方法。

〔実施形態23〕前記対象がヒトである、実施形態1から22のいずれかに記載の方法。

〔実施形態24〕前記対象が少なくとも1回の帝王切開分娩をしている、実施形態1から23のいずれかに記載の方法。

〔実施形態25〕前記対象が少なくとも2回の帝王切開分娩をしている、実施形態1から23のいずれかに記載の方法。

〔実施形態26〕前記対象が少なくとも1回の子宮手術をしている、実施形態1から25のいずれかに記載の方法。

20

〔実施形態27〕それを必要とする対象で子宮切開の断裂を予防又は低減する方法であって、前記対象の前記子宮に間葉系幹細胞(MSC)シートを適用するステップを含み、前記MSCシートは凝集したコンフルエントな間葉系幹細胞(MSC)の1つ以上の層を含み、前記子宮に前記MSCシートを適用することにより、前記MSCシートが適用されない子宮の切開と比較して前記子宮切開の断裂が予防又は低減される方法。

〔実施形態28〕前記MSCがヒト臍帯間葉系幹細胞(hUC-MSC)である、実施形態1から27のいずれかに記載の方法。

30

40

50