【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１部門第１区分
【発行日】平成18年11月9日(2006.11.9)

【公表番号】特表2006-509497(P2006-509497A)
【公表日】平成18年3月23日(2006.3.23)
【年通号数】公開・登録公報2006-012
【出願番号】特願2004-539370(P2004-539370)
【国際特許分類】
Ｃ１２Ｎ　5/06　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/7105　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　35/30　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　35/54　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　48/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/16　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　5/10　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　38/00　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/09　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ１２Ｎ　5/00　ＺＮＡＥ
Ａ６１Ｋ　31/7105
Ａ６１Ｋ　35/30
Ａ６１Ｋ　35/54
Ａ６１Ｋ　48/00
Ａ６１Ｐ　25/00
Ａ６１Ｐ　25/16
Ａ６１Ｐ　43/00　１０７
Ｃ１２Ｎ　5/00　Ｂ
Ａ６１Ｋ　37/02
Ｃ１２Ｎ　15/00　Ａ

【手続補正書】
【提出日】平成18年9月15日(2006.9.15)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
神経幹細胞、始原細胞もしくは前駆細胞、または他の幹細胞もしくは神経細胞において増殖、自己再生、ドーパミン作動性の誘導、生存、分化および/もしくは成熟を増強させることによってドーパミン作動性ニューロンの発生を誘導させるまたは促進する方法であって、
in vitroで前記細胞内でNurr1サブファミリーの核内受容体を基底レベルより高く発現させ、
in vitroで前記細胞をWntリガンドで処理することによって、
増殖、自己再生、生存および/もしくはドーパミン作動性の誘導、分化、生存またはニュ

ーロンのドーパミン作動性の表現型の獲得を起こさせるかあるいは増強させることを含む方法。
【請求項２】
前記核内受容体がNurr1である、請求項1に記載の方法。
【請求項３】
前記核内受容体がNor1またはNGFI-Bである、請求項1に記載の方法。
【請求項４】
細胞をNurr1のDNAで形質転換させることまたは前記細胞内にNurr1のRNAを導入することによってNurr1を基底レベルより高く発現させることを含む、請求項1～3のいずれか1項に記載の方法。
【請求項５】
前記細胞内にNurr1タンパク質を導入することによってNurr1を基底レベルより高く発現させることを含む、請求項1～3のいずれか1項に記載の方法。
【請求項６】
前記細胞内でNurr1タンパク質が失われないようにすることによってNurr1を基底レベルより高く発現させることを含む、請求項1～3のいずれか1項に記載の方法。
【請求項７】
前記Wntリガンドが、Wnt1リガンド、Wnt5aリガンド、Wnt3a、Wnt-2、Wnt-4、Wnt-7aおよびWnt-7bからなる群より選択されるものである、請求項1～6のいずれか1項に記載の方法。
【請求項８】
前記神経幹細胞、始原細胞もしくは前駆細胞または他の幹細胞もしくはニューロン細胞をWnt-1またはWnt-5a以外のWntリガンドまたは追加のWntリガンドで処理する、請求項1～７のいずれか1項に記載の方法。
【請求項９】
前記神経幹細胞、始原細胞もしくは前駆細胞または他の幹細胞もしくは神経細胞が、前記Wntリガンドで処理した場合に、有糸分裂性であり、かつ/または自己再生する能力を有する、請求項1～８のいずれか1項に記載の方法。
【請求項１０】
前記神経幹細胞、始原細胞もしくは前駆細胞または他の幹細胞もしくは神経細胞をさらにFGF成長因子ファミリーのメンバーと接触させる、請求項1～９のいずれか1項に記載の方法。
【請求項１１】
前記神経幹細胞、始原細胞もしくは前駆細胞または他の幹細胞もしくは神経細胞をレチノイドもしくはレチノイド誘導体、レチノイドX受容体(RXR)の活性化因子、レチノイン酸受容体(RAR)のリプレッサー、9-シスレチナール、DHA、SR11237、またはLG849と接触させる、請求項1～10のいずれか1項に記載の方法。
【請求項１２】
前記神経幹細胞、始原細胞もしくは前駆細胞または他の幹細胞もしくは神経細胞をWntリガンドで処理する前にあるいはそれと同時に、前記細胞をbFGFおよび/またはEGFおよび/またはFGF-8および/またはLIFおよび/またはShhで処理する、請求項1～11のいずれか1項に記載の方法。
【請求項１３】
前記神経幹細胞、始原細胞もしくは前駆細胞または他の幹細胞もしくは神経細胞を抗酸化剤、アスコルビン酸、低酸素圧または低酸素誘導因子の存在下で増殖させる、請求項1～12のいずれか1項に記載の方法。
【請求項１４】
前記神経幹細胞、始原細胞もしくは前駆細胞または他の幹細胞もしくは神経細胞が腹側中脳のアストロサイトまたは初期グリア細胞の存在下で増殖および/または分化する、請求項1～13のいずれか1項に記載の方法。

【請求項１５】
前記Wntリガンドを前記細胞を含むin vitro培養物に加える、請求項1～14のいずれか1項に記載の方法。
【請求項１６】
Wntリガンドが前記神経幹細胞、始原細胞もしくは前駆細胞、または他の幹細胞もしくは神経細胞と同時培養した細胞からの発現によって産生され、その同時培養した細胞は1型アストロサイトもしくは初期グリア細胞以外の細胞であるか、または前記Wntリガンドをコードしている核酸で形質転換された宿主細胞もしくは導入したWntタンパク質を含む細胞である、請求項15に記載の方法。
【請求項１７】
前記同時培養した、1型アストロサイトもしくは初期グリア細胞以外の細胞または宿主細胞が別の幹細胞、神経幹細胞、始原細胞、前駆細胞または神経細胞である、請求項16に記載の方法。
【請求項１８】
前記神経幹細胞、始原細胞もしくは前駆細胞、または他の幹細胞もしくは神経細胞が、前記Wntリガンドをそれをコードしている核酸から発現するように遺伝子操作されている、請求項15に記載の方法。
【請求項１９】
Wntリガンドタンパク質を前記細胞内に導入する、請求項15に記載の方法。
【請求項２０】
前記神経幹細胞、始原細胞もしくは前駆細胞、または他の幹細胞もしくは神経細胞を、初期グリア細胞、または場合によっては腹側中脳由来の1型アストロサイトとさらに同時培養することを含む、請求項1～19のいずれか1項に記載の方法。
【請求項２１】
前記1型アストロサイトが不死化されているか、または前記腹側中脳以外の領域のアストロサイト細胞系由来である、請求項20に記載の方法。
【請求項２２】
前記神経幹細胞、始原細胞もしくは前駆細胞、または他の幹細胞もしくは神経細胞を非ドーパミン作動性ニューロンに対して選択する陰性選択剤とさらに接触させることを含む、請求項1～21のいずれか1項に記載の方法。
【請求項２３】
ニューロンを1つまたは複数の追加の成分を含む組成物に配合することをさらに含む、請求項1～22のいずれか1項に記載の方法。
【請求項２４】
前記組成物が製薬上許容される賦形剤を含む、請求項23に記載の方法。
【請求項２５】
個体を治療するための医薬の製造において前記方法に従って産生させたニューロンの使用をさらに含む、請求項1～24のいずれか1項に記載の方法。
【請求項２６】
前記医薬が個体の脳内へ移植するためのものである、請求項25に記載の方法。
【請求項２７】
前記個体がパーキンソン病、パーキンソン症候群、ニューロンの消失または神経変性疾患に罹患している、請求項26に記載の方法。
【請求項２８】
請求項1～22のいずれか1項の記載に従って産生させたドーパミン作動性ニューロン。
【請求項２９】
神経変性疾患の治療に使用するための物質のスクリーニング方法における、請求項28に記載のドーパミン作動性ニューロンの使用。
【請求項３０】
(i)ドーパミン作動性ニューロンを前記ドーパミン作動性ニューロンの毒素で処理する

こと;
(ii)前記ドーパミン作動性ニューロンを前記毒素から分離すること;
(iii)前記処理したドーパミン作動性ニューロンを1つまたは複数の試験物質と接触させること;
(iv)前記ドーパミン作動性ニューロンが前記毒素から回復する能力を測定すること;
(v)前記ドーパミン作動性ニューロンが前記毒素から回復する前記能力を、前記1つまたは複数の試験物質と接触させない場合にドーパミン作動性ニューロンが前記毒素から回復する能力と比較すること、
をさらに含む、請求項1～22のいずれか1項に記載の方法。
【請求項３１】
(i)1つまたは複数の試験物質の存在下でドーパミン作動性ニューロンを前記ドーパミン作動性ニューロンの毒素で処理すること;
(ii)前記ドーパミン作動性ニューロンが前記毒素に耐性を示す能力を測定すること;
(iii)前記ドーパミン作動性ニューロンが前記毒素に耐性を示す前記能力を、前記1つまたは複数の試験物質と接触させない場合にドーパミン作動性ニューロンが前記毒素に耐性を示す能力と比較すること、
をさらに含む、請求項1～22のいずれか1項に記載の方法。
【請求項３２】
ドーパミン作動性ニューロンが前記毒素から回復するまたはそれに耐性を示す能力を向上させる物質を、1つまたは複数の追加の成分を含む組成物に配合することをさらに含む、請求項30または請求項31に記載の方法。
【請求項３３】
前記組成物が製薬上許容される賦形剤を含む、請求項32に記載の方法。
【請求項３４】
単独でまたは組み合わせて、Nurr1を基底レベルより高く発現する神経幹細胞、始原細胞もしくは前駆細胞、または他の幹細胞もしくは神経細胞において増殖、自己再生、生存および/またはドーパミン作動性の発生、誘導、分化、もしくは成熟を増強させる因子もしくは複数の因子を得る方法であって、
(a)1つまたは複数の試験物質の存在下でまたは不在下で、Nurr1を基底レベルより高く発現する神経幹細胞、始原細胞もしくは前駆細胞、または他の幹細胞もしくは神経細胞をWntリガンドで処理すること;ならびに
(b)前記細胞の増殖、自己再生、生存および/またはドーパミン作動性の発生、誘導、分化、もしくは成熟を判別し、前記1つまたは複数の試験物質が存在した場合または不在の場合の前記増殖、自己再生、生存および/またはドーパミン作動性の発生、誘導、分化もしくは成熟の程度を比較することによって、前記因子または複数の因子を得ること、
を含む方法。
【請求項３５】
前記Wntリガンドを前記細胞を含むin vitro培養物に加えることによって前記細胞を前記Wntリガンドで処理する、請求項34に記載の方法。
【請求項３６】
前記Wntリガンドをコードしている核酸を前記細胞内に導入することによって前記細胞を前記Wntリガンドで処理する、請求項34に記載の方法。
【請求項３７】
Wntリガンドタンパク質を前記細胞内に導入することによって前記細胞を前記Wntリガンドで処理する、請求項34に記載の方法。
【請求項３８】
1型アストロサイトもしくは初期グリア細胞以外の細胞、または前記Wntリガンドをコードしている核酸で形質転換させた宿主細胞もしくは導入したWntタンパク質を含む細胞と同時培養することによって前記神経幹細胞、始原細胞もしくは前駆細胞、または他の幹細胞もしくは神経細胞を前記Wntリガンドで処理する、請求項35に記載の方法。

【請求項３９】
前記神経幹細胞、始原細胞もしくは前駆細胞、または他の幹細胞もしくは神経細胞を初期グリア細胞または場合によっては腹側中脳由来の1型アストロサイトと同時培養することをさらに含む、請求項34～38のいずれか1項に記載の方法。
【請求項４０】
Nurr1を基底レベルより高く発現する神経幹細胞、始原細胞もしくは前駆細胞、または他の幹細胞もしくは神経細胞において増殖、自己再生、生存および/またはドーパミン作動性の発生、誘導、分化もしくは成熟を増強させる能力を有する因子もしくは複数の因子が、単離かつ/または精製された形態で提供される、請求項34～39のいずれか1項に記載の方法。
【請求項４１】
Nurr1を基底レベルより高く発現する神経幹細胞、始原細胞もしくは前駆細胞、または他の幹細胞もしくは神経細胞において増殖、自己再生、生存および/またはドーパミン作動性の発生、誘導、分化もしくは成熟を増強させる能力を有する因子もしくは複数の因子を、1つまたは複数の追加の成分を含む組成物に配合する、請求項38～40のいずれか1項に記載の方法。
【請求項４２】
前記組成物がNurr1を基底レベルより高く発現する神経幹細胞、始原細胞もしくは前駆細胞、または他の幹細胞もしくは神経細胞を含む、請求項41に記載の方法。
【請求項４３】
前記組成物がWntリガンドを含む、請求項42に記載の方法。
【請求項４４】
前記WntリガンドがWnt1リガンドまたはWnt5aリガンドである、請求項43に記載の方法。
【請求項４５】
前記組成物が製薬上許容される賦形剤を含む、請求項41～44のいずれか1項に記載の方法。