

【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31年3月7日(2019.3.7)

【公表番号】特表2018-504122(P2018-504122A)

【公表日】平成30年2月15日(2018.2.15)

【年通号数】公開・登録公報2018-006

【出願番号】特願2017-539018(P2017-539018)

【国際特許分類】

|         |        |           |
|---------|--------|-----------|
| C 1 2 N | 5/0789 | (2010.01) |
| A 6 1 K | 35/28  | (2015.01) |
| A 6 1 K | 35/51  | (2015.01) |
| A 6 1 K | 35/14  | (2015.01) |
| A 6 1 K | 35/545 | (2015.01) |
| A 6 1 P | 37/02  | (2006.01) |
| A 6 1 K | 9/08   | (2006.01) |
| A 6 1 K | 45/00  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 43/00  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 9/00   | (2006.01) |
| A 6 1 P | 3/10   | (2006.01) |
| A 6 1 P | 9/10   | (2006.01) |
| A 6 1 P | 25/00  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 29/00  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 1/04   | (2006.01) |
| A 6 1 P | 19/02  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 17/00  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 17/02  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 17/06  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 21/04  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 1/16   | (2006.01) |
| A 6 1 P | 37/06  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 11/00  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 17/08  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 1/02   | (2006.01) |
| A 6 1 P | 11/02  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 15/00  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 5/38   | (2006.01) |
| A 6 1 P | 13/12  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 25/28  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 25/16  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 31/18  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 21/00  | (2006.01) |
| C 1 2 N | 1/00   | (2006.01) |
| C 1 2 N | 5/078  | (2010.01) |
| C 1 2 N | 15/09  | (2006.01) |
| C 0 7 K | 14/565 | (2006.01) |
| C 0 7 K | 14/57  | (2006.01) |
| C 0 7 K | 14/56  | (2006.01) |
| C 0 7 K | 14/555 | (2006.01) |

【F I】

|         |        |       |
|---------|--------|-------|
| C 1 2 N | 5/0789 |       |
| A 6 1 K | 35/28  |       |
| A 6 1 K | 35/51  |       |
| A 6 1 K | 35/14  | Z     |
| A 6 1 K | 35/545 |       |
| A 6 1 P | 37/02  |       |
| A 6 1 K | 9/08   |       |
| A 6 1 K | 45/00  |       |
| A 6 1 P | 43/00  | 1 2 1 |
| A 6 1 P | 9/00   |       |
| A 6 1 P | 3/10   |       |
| A 6 1 P | 9/10   |       |
| A 6 1 P | 25/00  |       |
| A 6 1 P | 29/00  |       |
| A 6 1 P | 1/04   |       |
| A 6 1 P | 19/02  |       |
| A 6 1 P | 17/00  |       |
| A 6 1 P | 17/02  |       |
| A 6 1 P | 17/06  |       |
| A 6 1 P | 21/04  |       |
| A 6 1 P | 1/16   |       |
| A 6 1 P | 37/06  |       |
| A 6 1 P | 11/00  |       |
| A 6 1 P | 17/08  |       |
| A 6 1 P | 1/02   |       |
| A 6 1 P | 11/02  |       |
| A 6 1 P | 15/00  |       |
| A 6 1 P | 5/38   |       |
| A 6 1 P | 13/12  |       |
| A 6 1 P | 25/28  |       |
| A 6 1 P | 25/16  |       |
| A 6 1 P | 31/18  |       |
| A 6 1 P | 21/00  |       |
| C 1 2 N | 1/00   | G     |
| C 1 2 N | 5/078  |       |
| C 1 2 N | 15/00  | A     |
| C 0 7 K | 14/565 |       |
| C 0 7 K | 14/57  |       |
| C 0 7 K | 14/56  |       |
| C 0 7 K | 14/555 |       |

**【手続補正書】**

【提出日】平成31年1月28日(2019.1.28)

**【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】**

P D - L 1 および / または I D O - 1 発現を増加させることができ可能な 1 種または複数種の外因性薬剤の存在下で、造血幹細胞および / または前駆細胞 ( H S P C ) を含む細胞の集団を e x v i v o でインキュベートして、P D - L 1 および / または I D O - 1 の発現が増加した細胞の集団を得るステップを含む、細胞の前記集団をモジュレートするための方法であって、前記 1 種または複数種の外因性薬剤が、インターフェロン受容体アゴニスト、ポリヌクレオチド、抗新生物薬、ドーパミン受容体アゴニスト、ムチン酸イソメテプテン、硫酸ジヒドロストレプトマイシン、プロトリップチリン、テレンゼピン、シクロベンザブリン、4 - アミノサリチル酸およびそれらの組合せからなる群から選択される、方法。

#### 【請求項 2】

前記モジュレートされた細胞における P D - L 1 および / または I D O - 1 発現の前記増加が、前記外因性薬剤と共にインキュベートされていない細胞と比較して、約 3 倍 ~ 約 80 倍である、請求項 1 に記載の方法。

#### 【請求項 3】

前記 1 種または複数種の外因性薬剤が、インターフェロン受容体アゴニスト、ポリヌクレオチドまたはそれらの組合せである、請求項 1 または 2 に記載の方法。

#### 【請求項 4】

( i ) 前記インターフェロン受容体アゴニストが、I F N - 、 I F N - 、 I F N - 、 I F N - および I F N - ならびにそれらの組合せから選択されるか、

( i i ) 前記ポリヌクレオチドが、ポリ ( I : C ) 、 P D - L 1 をコードするポリヌクレオチドおよび I D O - 1 をコードするポリヌクレオチドならびにそれらの組合せから選択されるか、または

( i i i ) 前記それらの組合せが、I F N - 、 I F N - 、 I F N - 、 I F N - および I F N - ならびにそれらの組合せから選択される前記インターフェロン受容体アゴニスト、ならびにポリ ( I : C ) 、 P D - L 1 をコードするポリヌクレオチドおよび I D O - 1 をコードするポリヌクレオチドならびにそれらの組合せから選択される前記ポリヌクレオチドを含む、

請求項 3 に記載の方法。

#### 【請求項 5】

前記インターフェロン受容体アゴニストが I F N - または I F N - であり、前記ポリヌクレオチドがポリ ( I : C ) である、請求項 4 に記載の方法。

#### 【請求項 6】

前記 1 種または複数種の外因性薬剤が、I F N - 、 I F N - およびポリ ( I : C ) を含む、請求項 5 に記載の方法。

#### 【請求項 7】

細胞の前記集団が、

( i ) 少なくとも約 50 % 、少なくとも約 60 % 、少なくとも約 70 % 、少なくとも約 80 % 、少なくとも約 85 % 、少なくとも約 90 % 、少なくとも約 95 % 、少なくとも約 98 % もしくは少なくとも約 99 % の H S P C を含むか、または

( i i ) 前記 1 種または複数種の外因性薬剤との接触の前に、C D 3 4 + H P S C について富化される、

請求項 1 に記載の方法。

#### 【請求項 8】

P D - L 1 および / または I D O - 1 発現を増加させることができ可能な 1 種または複数種の外因性薬剤の存在下で、H S P C の集団を e x v i v o でインキュベートすることにより得られる、P D - L 1 および / または I D O - 1 の増加した発現を有する細胞の集団の治療有効量を含む、患者において免疫学的または炎症性障害を処置するための組成物であって、前記 1 種または複数種の外因性薬剤が、インターフェロン受容体アゴニスト、ポリヌクレオチド、抗新生物薬、ドーパミン受容体アゴニスト、ムチン酸イソメテプテン、硫酸ジヒドロストレプトマイシン、プロトリップチリン、テレンゼピン、シクロベンザブリン

ン、4-アミノサリチル酸およびそれらの組合せからなる群から選択される、組成物。

【請求項9】

前記1種または複数種の外因性薬剤が、インターフェロン受容体アゴニスト、ポリヌクレオチまたはそれらの組合せである、請求項8に記載の組成物。

【請求項10】

(i) 前記インターフェロン受容体アゴニストが、IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、IFN- $\delta$ およびIFN- $\epsilon$ ならびにそれらの組合せから選択されるか、

(ii) 前記ポリヌクレオチドが、ポリ(I:C)、PD-L1をコードするポリヌクレオチドおよびIDO-1をコードするポリヌクレオチドならびにそれらの組合せから選択されるか、または

(iii) 前記それらの組合せが、IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、IFN- $\delta$ およびIFN- $\epsilon$ ならびにそれらの組合せから選択される前記インターフェロン受容体アゴニスト、ならびにポリ(I:C)、PD-L1をコードするポリヌクレオチドおよびIDO-1をコードするポリヌクレオチドならびにそれらの組合せから選択される前記ポリヌクレオチドを含む、

請求項9に記載の組成物。

【請求項11】

前記インターフェロン受容体アゴニストがIFN- $\alpha$ またはIFN- $\beta$ であり、前記ポリヌクレオチドがポリ(I:C)である、請求項10に記載の組成物。

【請求項12】

前記1種または複数種の外因性薬剤が、IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ およびポリ(I:C)を含む、請求項11に記載の組成物。

【請求項13】

細胞の前記集団が、

(i) 前記患者と同種異系であるか、

(ii) 前記患者とHLAが一致している、もしくは部分的にHLAが一致しているか、

(iii) ハプロタイプHSPCを含むか、または

(iv) 約 $2 \times 10^6$ ～約 $2 \times 10^{10}$ のCD34+HSPCを含む、

請求項8に記載の組成物。

【請求項14】

前記患者が、前記組成物の1回よりも多い投与で投与されることを特徴とし、任意選択で、

(i) 投与の頻度が毎週2回～6ヶ月毎に1回の範囲であるか、

(ii) 投与の頻度が約隔週～約6ヶ月毎の範囲であるか、または

(iii) 初回投与が、引き続く投与よりも多い細胞数である、

請求項8に記載の組成物。

【請求項15】

前記投与が局所投与である、請求項14に記載の組成物。

【請求項16】

前記患者は、高用量前処置、強度減弱前処置または骨髓非破壊的前処置を受けていない、請求項8に記載の組成物。

【請求項17】

(i) 前記免疫学的障害が、(a)急性心筋梗塞、虚血性脳卒中、1型糖尿病、真性糖尿病、多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎、炎症性脱髓疾患、ループス、クローン病、変形性関節症、関節リウマチ、乾癬性関節炎、潰瘍性大腸炎、皮膚炎、過敏性腸症候群、白斑、グレーブス病、橋本病、アジソン病、多発性筋炎、皮膚筋炎、重症筋無力症、自己免疫性肝炎、シェーグレン症候群、自己免疫性胃炎、硬化症、乾癬、喘息、ウェグナー肉芽腫症から選択される自己免疫性障害または(b)移植片対宿主病もしくは移植拒絶であるか、または

(ii) 前記炎症性障害が、肺、関節、結合組織、眼、鼻、腸、腎臓、肝臓、皮膚、中

枢神経系、内分泌系、心血管系および心臓の炎症から選択される、  
請求項 8 に記載の組成物。

**【請求項 18】**

( i ) 前記肺の前記炎症が、喘息、成人呼吸促迫症候群、気管支炎、肺炎症、肺線維症  
および囊胞性線維症から選択されるか、

( i i ) 前記関節の前記炎症が、関節リウマチ、リウマチ性脊椎炎、若年性関節リウマチ、  
変形性関節症、痛風性関節炎および他の関節炎状態から選択されるか、

( i i i ) 前記眼の前記炎症が、ブドウ膜炎、結膜炎、強膜炎、乾性角結膜炎、および  
網膜疾患から選択されるか、

( i v ) 前記腸の前記炎症が、クローン病、潰瘍性大腸炎および遠位直腸炎から選択さ  
れるか、

( v ) 前記皮膚の前記炎症が、乾癬、湿疹および皮膚炎、強皮症、外傷、熱傷、水疱性  
障害または皮膚もしくは粘膜の虚血から生じる潰瘍およびびらん、いくつかの形態の魚鱗  
癬、表皮水疱症、肥厚性瘢痕、ケロイド、自然老化の皮膚変化、光老化、皮膚の機械的剪  
断によって引き起こされる摩擦水疱形成、コルチコステロイドの外用使用から生じる皮膚  
萎縮、口唇炎、唇のひび割れ、鼻刺激、粘膜炎ならびに外陰腔炎から選択されるか、

( v i ) 前記内分泌系の前記炎症が、自己免疫性甲状腺炎（橋本病）、I型糖尿病、I  
I型糖尿病、ならびに副腎皮質の急性および慢性の炎症から選択されるか、

( v i i ) 前記心血管系の前記炎症が、冠状動脈梗塞損傷、末梢血管疾患、心筋炎、血  
管炎、狭窄の血管再生、アテローム動脈硬化症、およびI型糖尿病と関連する血管疾患  
から選択されるか、

( v i i i ) 前記腎臓の前記炎症が、糸球体腎炎、間質性腎炎、ループス腎炎、ウェグ  
ナー病に対して二次的な腎炎、急性腎炎に対して二次的な急性腎不全、グッドパスチャー  
症候群、閉塞後症候群および尿細管虚血から選択されるか、

( i x ) 前記肝臓の前記炎症が、肝炎、胆道閉鎖症、原発性胆汁性肝硬変および原発性  
硬化性胆管炎から選択されるか、または

( x ) 前記中枢神経系の前記炎症が、多発性硬化症、およびアルツハイマー病、パー  
キンソン病、またはHIV感染と関連する認知症などの神経変性疾患から選択される、

請求項 17 に記載の組成物。

**【請求項 19】**

請求項 8 から 18 のいずれか一項に記載の組成物と、組合せ治療における使用のための第 2 の活性薬剤とを含むキット。

**【請求項 20】**

請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載のモジュレートされた細胞の集団の治療有効量を含む、患者を処置するための組成物。

**【手続補正 2】**

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0264

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0264】

上記種々の実施形態は、さらなる実施形態を提供するために組み合わされ得る。本明細書で言及されるおよび / または出願データシート中に列挙される米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国特許、外国特許出願および非特許刊行物は全て、それらの全体が参照によって本明細書に組み込まれる。なおさらなる実施形態を提供するために、種々の特許、出願および刊行物の概念を使用することが必要な場合、これらの実施形態の態様は改変され得る。

これらおよび他の変更が、上に詳述した記載に照らして、これらの実施形態に対してなされ得る。一般に、以下の特許請求の範囲において、使用される用語は、特許請求の範囲

を、明細書および特許請求の範囲に開示された具体的実施形態に限定すると解釈すべきではなく、むしろそのような特許請求の範囲が権利付与される均等物の全範囲と共に、全ての可能な実施形態を含むと解釈すべきである。したがって、特許請求の範囲は、本開示によって限定されない。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

P D - L 1 および / または I D O - 1 発現を増加させることができ 1 種または複数種の外因性薬剤の存在下で細胞の集団をインキュベートして、P D - L 1 および / または I D O - 1 の発現が増加した細胞の集団を得るステップを含む、細胞の集団をモジュレートするための方法。

(項目 2)

前記インキュベーションが e x v i v o である、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

前記インキュベーションが、約 5 分間 ~ 約 7 2 時間の間である、項目 1 または項目 2 に記載の方法。

(項目 4)

前記インキュベーションが、約 4 時間 ~ 約 4 8 時間の間である、項目 1 から 3 のいずれかに記載の方法。

(項目 5)

前記インキュベーションが、約 4 ~ 約 3 7 の間の温度で実施される、項目 1 から 4 のいずれかに記載の方法。

(項目 6)

前記インキュベーションが、約 3 7 の温度で実施される、項目 1 から 5 のいずれかに記載の方法。

(項目 7)

前記モジュレートされた細胞における P D - L 1 および / または I D O - 1 発現の前記増加が、前記外因性薬剤と共にインキュベートされていない細胞と比較して、約 3 倍 ~ 約 8 0 倍である、項目 1 から 6 のいずれかに記載の方法。

(項目 8)

前記外因性薬剤 (複数可) が、ポリヌクレオチド、ポリペプチドおよび小分子から選択される、項目 1 から 7 のいずれかに記載の方法。

(項目 9)

前記小分子が、グルココルチコイド、プロスタグラニン経路アゴニスト 抗新生物薬、ドーパミン受容体アゴニスト、ムチン酸イソメテブテン、硫酸ジヒドロストレプトマイシン、プロトリップチリン、テレンゼビン、シクロベンザプリンおよび 4 - アミノサリチル酸を含む、項目 8 のいずれかに記載の方法。

(項目 10)

前記ポリペプチドが、I F N - 、I F N - 、またはそれらの組合せから選択されるインターフェロン受容体アゴニストである、項目 8 に記載の方法。

(項目 11)

細胞の前記集団が、I F N - および I F N - でモジュレートされる、項目 1 から 1 0 のいずれかに記載の方法。

(項目 12)

前記ポリヌクレオチドが、ポリ ( I : C ) 、P D - L 1 をコードするポリヌクレオチドおよび / または I D O - 1 をコードするポリヌクレオチドから選択される、項目 8 に記載の方法。

(項目 13)

前記プロスタグラニン経路アゴニストが、P G E <sub>2</sub> 、d m P G E <sub>2</sub> 、1 5 ( S ) - 1 5 - メチル P G E <sub>2</sub> 、2 0 - エチル P G E <sub>2</sub> 、8 - イソ - 1 6 - シクロヘキシル - テトラ

ノルPGE<sub>2</sub>、16,16-ジメチルPGE<sub>2</sub>（「dmpGE2」）、p-(p-アセトアミドベンズアミド)フェニルエステル、11-デオキシ-16,16-ジメチルPGE<sub>2</sub>、9-デオキシ-9-メチレンPGE<sub>2</sub>、9-ケトフルプロステノール、5-トランスPGE<sub>2</sub>、17-フェニル-オメガ-トリノルPGE<sub>2</sub>、PGE<sub>2</sub>セリノールアミド、PGE<sub>2</sub>メチルエステル、16-フェニルテトラノルPGE<sub>2</sub>、15(S)-15-メチルPGE<sub>2</sub>、15(R)-15-メチルPGE<sub>2</sub>、8-イソ-15-ケトPGE<sub>2</sub>、8-イソPGE<sub>2</sub>イソプロピルエステル、8-イソ-16-シクロヘキシル-テトラノルPGE<sub>2</sub>、20-ヒドロキシPGE<sub>2</sub>、20-エチルPGE<sub>2</sub>、11-デオキシPGE<sub>1</sub>、ノクロプロスト、スルプロストン、ブタプロスト、15-ケトPGE<sub>2</sub>および19(R)ヒドロキシPGE<sub>2</sub>から選択される、項目9に記載の方法。

(項目14)

前記グルココルチコイドが、メドリゾン、アルクロメタゾン、ジプロピオン酸アルクロメタゾン、アムシノニド、ベクロメタゾン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ベタメタゾン、安息香酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、クロベタゾール、酪酸クロベタゾール、プロピオン酸クロベタゾール、クロベタゾン、クロコルトロン、クロブレドノール、コルチゾール、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコート、デソニド、デスオキシメタゾン(desoximetasone)、デスオキシコルトン、デスオキシメタゾン(desoxymethasone)、デキサメタゾン、ジフルラゾン、二酢酸ジフルラゾン、ジフルコルトロン、吉草酸ジフルコルトロン、ジフルオロコルトロン、ジフルブレドナート、フルクロロロン、フルクロロロンアセトニド、フルドロキシコルチド、フルメタゾン(flumetasone)、フルメタゾン(flumethasone)、ビバル酸フルメタゾン、フルニソリド、フルニソリド半水和物、フルオシノロン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチン、フルオコルチンブチル、フルオコルトロン、フルオロコルチゾン、フルオロメトロン、フルペロロン、フルブレドニデン、酢酸フルブレドニデン、フルブレドニゾロン、フルチカゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ホルモコータル、ハルシノニド、ハロメタゾン、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、アセボン酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンブテブレート、酪酸ヒドロコルチゾン、ロテブレドノール、メブレドニゾン、6a-メチルブレドニゾロン、メチルブレドニゾロン、酢酸メチルブレドニゾロン、アセボン酸メチルブレドニゾロン、モメタゾン、フロ酸モメタゾン、フロ酸モメタゾン-水和物、パラメタゾン、ブレドニカルベート、ブレドニゾロン、ブレドニゾン、ブレドニリデン、リメキソロン、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およびウロベタゾール、ならびにそれらの組合せから選択される、項目9に記載の方法。

(項目15)

前記グルココルチコイドが、ベタメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール、フルメタゾン、フルオシノロンアセトニド、メドリゾン、ヒドロコルチゾン、トリアムシノロン、アルクロメタゾンおよびデキサメタゾンから選択される、項目14に記載の方法。

(項目16)

前記抗新生物薬が、ゲムシタビン、レトロゾールおよびフルダラビンから選択され、前記ドーパミン受容体アンタゴニストがフルフェナジンである、項目9に記載の方法。

(項目17)

細胞の前記集団が、造血細胞を含む、項目1から16のいずれかに記載の方法。

(項目18)

細胞の前記集団が単離されている、項目1から17のいずれかに記載の方法。

(項目19)

造血細胞の前記集団が、臍帯血、末梢血、骨髄または人工多能性幹細胞(iPSC)に由来する、項目1から18のいずれかに記載の方法。

(項目20)

造血細胞の前記集団が、iPSCから得られる、項目1から19のいずれかに記載の方

法。

(項目21)

細胞の前記集団が、造血幹／前駆細胞（HSPC）を含む、項目1から20のいずれかに記載の方法。

(項目22)

細胞の前記集団が、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約98%または少なくとも約99%のHSPCを含む、項目1から21のいずれかに記載の方法。

(項目23)

細胞の前記集団が、HSPCの実質的に純粋な集団を含む、項目22に記載の方法。

(項目24)

細胞の前記集団が、前記外因性薬剤との接触の前に、CD34+HSPCについて富化される、項目1から23のいずれかに記載の方法。

(項目25)

項目1から24のいずれかに記載の方法によって得られた、PD-L1および／またはIDO-1発現が増加した細胞の集団。

(項目26)

項目25に記載の細胞の集団の治療有効量を、それを必要とする患者に投与するステップを含む、免疫学的障害を処置する方法。

(項目27)

細胞の前記集団が、造血細胞を含む、項目26に記載の方法。

(項目28)

造血細胞の前記集団が、臍帯血、末梢血、骨髄またはiPSCに由来する、項目26または項目27に記載の方法。

(項目29)

細胞の前記集団が、HSPCを含む、項目26から28のいずれかに記載の方法。

(項目30)

細胞の前記集団が、少なくとも約50%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約98%または少なくとも約99%のHSPCを含む、項目26から29のいずれかに記載の方法。

(項目31)

細胞の前記集団が、HSPCの実質的に純粋な集団を含む、項目30に記載の方法。

(項目32)

細胞の前記集団が、前記外因性薬剤との接触の前に、CD34+HSPCについて富化される、項目26から31のいずれかに記載の方法。

(項目33)

細胞の前記集団が、前記患者と同種異系である、項目26から32のいずれかに記載の方法。

(項目34)

細胞の前記集団が、前記患者とHLAが一致している、項目26から33のいずれかに記載の方法。

(項目35)

細胞の前記集団が、ハプロタイプ決定済増強HSPCを含む、項目26から34のいずれかに記載の方法。

(項目36)

細胞の前記集団が、前記患者と部分的にHLAが一致しているまたは一致していない、項目26から35のいずれかに記載の方法。

(項目37)

細胞の前記集団の前記治療有効量が、約  $2 \times 10^6$  ~ 約  $2 \times 10^{10}$  の C D 3 4 + 造血細胞を含む、項目 2 6 から 3 6 のいずれかに記載の方法。

(項目 3 8 )

治療有効量の細胞の、1回よりも多い投与を含む、項目 2 6 から 3 7 のいずれかに記載の方法。

(項目 3 9 )

投与の頻度が、約隔週 ~ 約 6 ヶ月毎の範囲である、項目 2 6 から 3 8 のいずれかに記載の方法。

(項目 4 0 )

初回投与が、引き続く投与よりも多い細胞数である、項目 2 6 から 3 9 のいずれかに記載の方法。

(項目 4 1 )

前記免疫学的障害が、急性心筋梗塞、虚血性脳卒中、1型糖尿病、真性糖尿病、多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎、炎症性脱髓疾患、ループス、クローン病、変形性関節症、関節リウマチ、乾癬性関節炎、潰瘍性大腸炎、皮膚炎、過敏性腸症候群、白斑、グレーブス病、橋本病、アジソン病、多発性筋炎、皮膚筋炎、重症筋無力症、自己免疫性肝炎、シエーグレン症候群、自己免疫性胃炎、硬化症、乾癬、喘息またはウェゲナー肉芽腫症から選択される自己免疫性障害である、項目 2 6 から 4 0 のいずれかに記載の方法。

(項目 4 2 )

前記免疫学的障害が、移植片対宿主病または移植拒絶である、項目 2 6 から 4 1 のいずれかに記載の方法。

(項目 4 3 )

前記移植拒絶が、骨髄移植、実質臓器移植または細胞治療（例えば、単離された幹細胞を含む任意の組成物）から生じたものである、項目 4 2 に記載の方法。

(項目 4 4 )

前記患者が前処置を受けていない、項目 2 6 から 4 3 のいずれかに記載の方法。

(項目 4 5 )

前記患者が、高用量前処置、強度減弱前処置または骨髄非破壊的前処置のうちの少なくとも1つを受けていない、項目 2 6 から 4 3 のいずれかに記載の方法。

(項目 4 6 )

前記患者が、高用量前処置、強度減弱前処置または骨髄非破壊的前処置のうちの少なくとも1つを受けている、項目 2 6 から 4 3 のいずれかに記載の方法。

(項目 4 7 )

前記患者が、細胞移植の候補ではないか、または移植を受けていない、項目 2 6 から 4 6 のいずれかに記載の方法。

(項目 4 8 )

項目 2 5 に記載の細胞の集団を含む組成物の治療有効量を、それを必要とする患者に投与するステップを含む、患者において炎症を処置する方法。

(項目 4 9 )

細胞の前記集団が、造血細胞を含む、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 0 )

造血細胞の前記集団が、臍帯血、末梢血、骨髄または i P S C に由来する、項目 4 8 または項目 4 9 に記載の方法。

(項目 5 1 )

細胞の前記集団が、H S P C を含む、項目 4 8 から 5 0 のいずれかに記載の方法。

(項目 5 2 )

細胞の前記集団が、少なくとも約 50% の H P S C 、少なくとも約 50% 、少なくとも約 60% 、少なくとも約 70% 、少なくとも約 80% 、少なくとも約 85% 、少なくとも約 90% 、少なくとも約 95% 、少なくとも約 98% または少なくとも約 99% の H S P C を含む、項目 4 8 から 5 1 のいずれかに記載の方法。

(項目53)

細胞の前記集団が、HSPCの実質的に純粋な集団を含む、項目52に記載の方法。

(項目54)

細胞の前記集団が、前記外因性薬剤との接觸の前に、CD34+HSPCについて富化される、項目48から53のいずれかに記載の方法。

(項目55)

細胞の前記集団が、前記患者と同種異系である、項目48から54のいずれかに記載の方法。

(項目56)

細胞の前記集団が、前記患者とHLAが一致している、項目48から55のいずれかに記載の方法。

(項目57)

細胞の前記集団が、ハプロタイプ決定済増強HSPCを含む、項目48から56のいずれかに記載の方法。

(項目58)

細胞の前記集団が、前記患者と部分的にHLAが一致しているまたは一致していない、項目48から57のいずれかに記載の方法。

(項目59)

細胞の前記集団の前記治療有効量が、約 $2 \times 10^6$ 細胞～約 $2 \times 10^{10}$ のCD34+造血細胞を含む、項目48から58のいずれかに記載の方法。

(項目60)

治療有効量の細胞の、1回よりも多い投与を含む、項目48から59のいずれかに記載の方法。

(項目61)

投与の頻度が、約隔週～約6カ月毎の範囲である、項目48から60のいずれかに記載の方法。

(項目62)

初回投与が、引き続く投与よりも多い細胞数である、項目48から61のいずれかに記載の方法。

(項目63)

炎症性障害が、肺、関節、結合組織、眼、鼻、腸、腎臓、肝臓、皮膚、中枢神経系、内分泌系、心血管系および心臓の炎症から選択される、項目48から62のいずれかに記載の方法。

(項目64)

前記肺の前記炎症が、喘息、成人呼吸促迫症候群、気管支炎、肺炎症、肺線維症および囊胞性線維症から選択される、項目63に記載の方法。

(項目65)

前記関節の前記炎症が、関節リウマチ、リウマチ性脊椎炎、若年性関節リウマチ、変形性関節症、痛風性関節炎および他の関節炎状態から選択される、項目63に記載の方法。

(項目66)

前記眼の前記炎症が、ブドウ膜炎（虹彩炎を含む）、結膜炎、強膜炎、乾性角結膜炎、ならびに糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、網膜色素変性症ならびに萎縮型および滲出型の加齢黄斑変性を含むがこれらに限定されない網膜疾患から選択される、項目63に記載の方法。

(項目67)

前記腸の前記炎症が、クローン病、潰瘍性大腸炎および遠位直腸炎から選択される、項目63に記載の方法。

(項目68)

前記皮膚の前記炎症が、乾癬、湿疹および皮膚炎（例えば、湿疹性皮膚炎、アトピー性皮膚炎および脂漏性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎または刺激性接触皮膚炎、亀裂性湿疹、

光アレルギー性皮膚炎、光毒性皮膚炎、植物性光線皮膚炎、放射線皮膚炎およびうっ滯性皮膚炎)、強皮症、外傷、熱傷、水疱性障害または皮膚もしくは粘膜の虚血から生じる潰瘍およびびらん、いくつかの形態の魚鱗癬、表皮水疱症、肥厚性瘢痕、ケロイド、自然老化の皮膚変化、光老化、皮膚の機械的剪断によって引き起こされる摩擦水疱形成、コルチコステロイドの外用使用から生じる皮膚萎縮、口唇炎、唇のひび割れ、鼻刺激、粘膜炎ならびに外陰腔炎から選択される、項目63に記載の方法。

(項目69)

前記内分泌系の前記炎症が、自己免疫性甲状腺炎(橋本病)、I型糖尿病、II型糖尿病、ならびに副腎皮質の急性および慢性の炎症から選択される、項目63に記載の方法。

(項目70)

前記心血管系の前記炎症が、冠状動脈梗塞損傷、末梢血管疾患、心筋炎、血管炎、狭窄の血管再生、アテローム動脈硬化症、およびII型糖尿病と関連する血管疾患から選択される、項目63に記載の方法。

(項目71)

前記腎臓の前記炎症が、糸球体腎炎、間質性腎炎、ループス腎炎、ウェゲナー病に対して二次的な腎炎、急性腎炎に対して二次的な急性腎不全、グッドパスチャー症候群、閉塞後症候群および尿細管虚血から選択される、項目63に記載の方法。

(項目72)

前記肝臓の前記炎症が、肝炎(ウイルス感染、自己免疫性応答、薬物処置、毒素、環境因子から生じる、または原発性障害の二次的帰結として生じる)、胆道閉鎖症、原発性胆汁性肝硬変および原発性硬化性胆管炎から選択される、項目63に記載の方法。

(項目73)

前記中枢神経系の前記炎症が、多発性硬化症、およびアルツハイマー病、パーキンソン病、またはHIV感染と関連する認知症などの神経変性疾患から選択される、項目63に記載の方法。

(項目74)

前記投与が全身投与である、項目48から73のいずれかに記載の方法。

(項目75)

前記投与が局所投与である、項目48から73のいずれかに記載の方法。

(項目76)

前記投与が、静脈内、動脈内、筋内、髄腔内、囊内、眼窩内、心臓内、真皮内、腹腔内、経気管、皮下(真皮下)、表皮下、関節内、囊下、くも膜下、脊髄内、胸骨内注射である、または注入による、項目48から75のいずれかに記載の方法。

(項目77)

組合せ治療の一部である、項目48から76のいずれかに記載の方法。

(項目78)

モジュレートされていない造血細胞の集団におけるPD-L1および/またはIDO-1発現のレベルと比較して約3倍~約80倍であるPD-L1および/またはIDO-1発現の増加したレベルを発現するモジュレートされた造血細胞の集団を含む医薬組成物。

(項目79)

薬学的に許容されるキャリアをさらに含む、項目78に記載の医薬組成物。

(項目80)

造血細胞の前記集団が、臍帯血、末梢血、骨髄またはiPSCに由来する、項目78または項目79に記載の医薬組成物。

(項目81)

造血細胞の前記集団が、分化したiPSCに由来する、項目78から80のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目82)

造血細胞の前記集団が、HSPCを含む、項目78から81のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目83)

造血細胞の前記集団が、少なくとも約50%のHPS C、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約98%または少なくとも約99%のHSP Cを含む、項目78から82のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目84)

造血細胞の前記集団が、HSP Cの実質的に純粋な集団を含む、項目83に記載の方法。

(項目85)

造血細胞の前記集団が、CD34+HPS Cについて富化されている、項目78から84のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目86)

静脈内投与、動脈内投与、筋内投与、髄腔内投与、囊内投与、眼窩内投与、心臓内投与、真皮内投与、腹腔内投与、経気管投与、皮下(真皮下)投与、表皮下投与、関節内投与、囊下投与、くも膜下投与、脊髄内投与、胸骨内投与および注入のために製剤化されている、項目78から85のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目87)

局所投与または非静脈内投与のために製剤化されている、項目78から86のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目88)

造血細胞の前記集団が、約 $2 \times 10^6$ ～約 $2 \times 10^{10}$ のCD34+造血細胞を含む、項目78から87のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目89)

項目78から89のいずれかに記載の医薬組成物と、組合せ治療における使用のための第2の活性薬剤とを含むキット。