

【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19年9月27日(2007.9.27)

【公表番号】特表2003-506095(P2003-506095A)
 【公表日】平成15年2月18日(2003.2.18)
 【出願番号】特願2001-515852(P2001-515852)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)
A 6 1 K 35/12 (2006.01)
A 6 1 K 35/76 (2006.01)
A 6 1 K 39/12 (2006.01)
A 6 1 K 39/21 (2006.01)
A 6 1 K 39/29 (2006.01)
A 6 1 K 48/00 (2006.01)
A 6 1 P 1/16 (2006.01)
A 6 1 P 31/12 (2006.01)
A 6 1 P 31/18 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 P 37/04 (2006.01)
C 1 2 N 5/10 (2006.01)
A 6 1 K 38/22 (2006.01)
A 6 1 K 38/00 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 A
 A 6 1 K 35/12
 A 6 1 K 35/76
 A 6 1 K 39/12
 A 6 1 K 39/21
 A 6 1 K 39/29
 A 6 1 K 48/00
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 31/12
 A 6 1 P 31/18
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 37/04
 C 1 2 N 5/00 B
 A 6 1 K 37/24
 A 6 1 K 37/02

【手続補正書】

【提出日】平成19年8月6日(2007.8.6)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 遺伝子改変樹状細胞の調製方法であって、
 (a) ヒト被験者から樹状細胞前駆体を得る段階と、

(b) 前記樹状細胞前駆体から付着樹状細胞前駆体を調製する段階と、

(c) 少なくとも1つの異種遺伝子を有する少なくとも1つの組換えアデノ随伴ウィルス(AAV)で前記付着樹状細胞前駆体を形質導入して、前記異種遺伝子を発現する遺伝子改変樹状細胞を得る段階とを含む方法。

【請求項2】 前記異種遺伝子が、前記形質導入前駆体の細胞増殖を促進して遺伝子改変樹状細胞を産生する少なくとも1種のサイトカインをコードする、請求項1に記載の方法。

【請求項3】 前記方法がさらに、培地中で前記形質導入前駆体をインキュベートする段階と、次に形質導入後に前記形質導入前駆体の分化を促進する少なくとも1種のサイトカインを加える段階とを含む、請求項2に記載の方法。

【請求項4】 前記培地が、前記形質導入前駆体の細胞増殖を促進する少なくとも1種のサイトカインを含む、請求項3に記載の方法。

【請求項5】 細胞増殖を促進する前記サイトカインがGM-CSFであり、前記前駆体の分化を促進する前記サイトカインがIL-4である、請求項4に記載の方法。

【請求項6】 遺伝子改変樹状細胞の調製方法であって、

(a) ヒト被験者から樹状細胞前駆体を得る段階と、

(b) 前記樹状細胞前駆体から付着樹状細胞前駆体を調製する段階と、

(c) 抗原をコードする遺伝子、サイトカインをコードする遺伝子およびそれらの1個または複数の遺伝子の組合せからなる群から選択される少なくとも1つの異種遺伝子を含む少なくとも1つの組換えアデノ随伴ウィルス(AAV)で前記付着樹状細胞前駆体を形質導入する段階と、

(d) 前記付着樹状細胞前駆体が、前記樹状細胞のゲノムに安定に組み込まれた前記異種遺伝子を含む樹状細胞に分化する条件下で、培地中にて前記付着樹状細胞前駆体をインキュベートして、遺伝子改変樹状細胞を得る段階とを含む方法。

【請求項7】 前記異種遺伝子が、前記形質導入前駆体の細胞増殖を促進して遺伝子改変樹状細胞を産生する少なくとも1種のサイトカインをコードする、請求項6に記載の方法。

【請求項8】 前記方法がさらに、培地中で前記形質導入前駆体をインキュベートする段階と、次に形質導入後に前記形質導入前駆体の分化を促進する少なくとも1種のサイトカインを加える段階とを含む、請求項7に記載の方法。

【請求項9】 前記培地が、前記形質導入前駆体の細胞増殖を促進する少なくとも1種のサイトカインを含む、請求項8に記載の方法。

【請求項10】 前記培地が、前記前駆体の細胞増殖を促進する少なくとも1種のサイトカインを含み、次に、前記前駆体の分化を促進するサイトカインを、形質導入後に前記培地に加える、請求項6に記載の方法。

【請求項11】 細胞増殖を促進する前記サイトカインがGM-CSFであり、前記前駆体の分化を促進する前記サイトカインがIL-4である、請求項8から10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項12】 前記遺伝子が、CSF、インターロイキン(IL)、腫瘍壊死因子(TNF)およびそれらの組合せからなる群から選択される少なくとも1種のサイトカインをコードする、請求項6から11のいずれか一項に記載の方法。

【請求項13】 前記抗原が、疾患特異的抗原、病原体特異的抗原または腫瘍特異的抗原からなる群から選択される、請求項6から12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項14】 前記抗原が、ヒト乳頭腫ウイルス抗原、肝炎抗原、HIV抗原および乳癌特異的抗原からなる群から選択される、請求項13に記載の方法。

【請求項15】 前記抗原が、ヒト乳頭腫ウイルスE6、ヒト乳頭腫ウイルスE7、ヒト乳頭腫ウイルスL1カプシド遺伝子、B型肝炎ウイルス抗原、C型肝炎ウイルス抗原、BA46、Her-2/neuおよびCD24からなる群から選択される、請求項14

に記載の方法。

【請求項 16】 請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の方法によって調製される遺伝子改変樹状細胞。

【請求項 17】 野生型 AAV ゲノム中に存在する 2 つの BsaI 部位の間の AAV 内部配列が欠失しているが、AAV ゲノムの少なくとも一部、ならびに抗原をコードする遺伝子、サイトカインをコードする遺伝子、およびそれらの 1 個または複数の遺伝子の組合せからなる群から選択される少なくとも 1 つの異種遺伝子を有する組換えアデノ随伴ウイルス (AAV)。

【請求項 18】 前記抗原が、疾患特異的抗原、病原体特異的抗原または腫瘍特異的抗原からなる群から選択される、請求項 17 に記載の組換え AAV。

【請求項 19】 前記抗原が、ヒト乳頭腫ウイルス抗原、肝炎ウイルス抗原、HIV 抗原および乳癌特異的抗原からなる群から選択される、請求項 18 に記載の組換え AAV。

【請求項 20】 前記抗原が、ヒト乳頭腫ウイルス E6、ヒト乳頭腫ウイルス E7、ヒト乳頭腫ウイルス L1 カプシド遺伝子、B 型肝炎ウイルス抗原、C 型肝炎ウイルス抗原、BA46、Her-2/neu および CD24 からなる群から選択される、請求項 19 に記載の組換え AAV。

【請求項 21】 前記遺伝子が、CSF、インターロイキン (IL)、腫瘍壊死因子 (TNF) およびそれらの組合せからなる群から選択される少なくとも 1 種のサイトカインをコードする、請求項 17 から 20 のいずれか一項に記載の組換え AAV。

【請求項 22】 樹状細胞のゲノムに安定に組み込まれた請求項 17 から 21 のいずれか一項に記載の組換え AAV を有する遺伝子改変樹状細胞。

【請求項 23】 疾患に罹患した患者の免疫系を刺激する方法において、

a) 前記疾患に関連する抗原をコードする遺伝子、サイトカインをコードする遺伝子およびそれらの 1 個または複数の遺伝子の組合せからなる群から選択される少なくとも 1 つの異種遺伝子を有する少なくとも 1 つの組換え AAV を含む、治療上有効量の遺伝子改変樹状細胞を前記患者に投与する段階、あるいは

b) 前記疾患に関連する抗原をコードする遺伝子、サイトカインをコードする遺伝子およびそれらの 1 個または複数の遺伝子の組合せからなる群から選択される少なくとも 1 つの異種遺伝子を有する少なくとも 1 つの組換え AAV を含む遺伝子改変樹状細胞によって刺激された、治療上有効量の刺激 T 細胞を前記患者に投与する段階を含み、

前記異種遺伝子を前記樹状細胞で発現させ、前記患者の免疫系を前記患者の T 細胞応答の刺激によって刺激する方法。

【請求項 24】 前記遺伝子改変樹状細胞が、

(a) 前記患者から樹状細胞前駆体を得る段階と、

(b) 前記樹状細胞前駆体から付着樹状細胞前駆体を調製する段階と、

(c) 前記疾患に関連する抗原をコードする遺伝子、サイトカインをコードする遺伝子およびそれらの 1 個または複数の遺伝子の組合せからなる群から選択される少なくとも 1 つの異種遺伝子を有する少なくとも 1 つの組換えアデノ随伴ウイルス (AAV) で前記付着樹状細胞前駆体を形質導入する段階と、

(d) 前記付着樹状細胞前駆体が、前記樹状細胞のゲノムに安定に組み込まれた前記異種遺伝子を含む樹状細胞に分化する条件下で、培地中にて前記付着樹状細胞前駆体をインキュベートして、遺伝子改変樹状細胞を得る段階と

を含む方法に従って得られる、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】 前記刺激 T 細胞が、

(a) 前記患者から樹状細胞前駆体を得る段階と、

(b) 前記樹状細胞前駆体から付着樹状細胞前駆体を調製する段階と、

(c) 前記疾患に関連する抗原をコードする遺伝子、サイトカインをコードする遺伝子およびそれらの 1 個または複数の遺伝子の組合せからなる群から選択される少なくとも 1 つの異種遺伝子を有する少なくとも 1 つの組換え AAV で前記樹状細胞前駆体を形質導入

する段階と、

(d) 前記樹状細胞前駆体が、前記樹状細胞のゲノムに安定に組み込まれた前記異種遺伝子を含む樹状細胞に分化する条件下で、培地中にて前記樹状細胞前駆体をインキュベートして、遺伝子改変樹状細胞を得る段階と、

(e) 前記遺伝子改変樹状細胞を前記患者のCD8+細胞傷害性T細胞とともにインキュベートして刺激T細胞を得る段階と

を含む方法に従って得られる、請求項23に記載の方法。

【請求項26】 前記異種遺伝子が、前記形質導入前駆体の細胞増殖を促進して遺伝子改変樹状細胞を産生する少なくとも1種のサイトカインをコードする、請求項23から25のいずれか一項に記載の方法。

【請求項27】 前記方法がさらに、培地中で前記形質導入前駆体をインキュベートする段階と、次に形質導入後に前記形質導入前駆体の分化を促進する少なくとも1種のサイトカインを加える段階とを含む、請求項26に記載の方法。

【請求項28】 前記培地が、前記形質導入前駆体の細胞増殖を促進する少なくとも1種のサイトカインを含む、請求項27に記載の方法。

【請求項29】 前記培地が、前記前駆体の細胞増殖を促進する少なくとも1種のサイトカインを含み、次に、前記前駆体の分化を促進するサイトカインを、形質導入後に前記培地に加える、請求項24または25に記載の方法。

【請求項30】 細胞増殖を促進する前記サイトカインがGM-CSFであり、前記前駆体の分化を促進する前記サイトカインがIL-4である、請求項26から29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項31】 前記遺伝子が、CSF、インターロイキン(IL)、腫瘍壊死因子(TNF)およびそれらの組合せからなる群から選択される少なくとも1種のサイトカインをコードする、請求項23から30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項32】 前記抗原が、疾患特異的抗原、病原体特異的抗原または腫瘍特異的抗原からなる群から選択される、請求項23から31のいずれか一項に記載の方法。

【請求項33】 前記抗原が、ヒト乳頭腫ウイルス抗原、肝炎抗原、HIV抗原および乳癌特異的抗原からなる群から選択される、請求項32に記載の方法。

【請求項34】 前記抗原が、ヒト乳頭腫ウイルスE6、ヒト乳頭腫ウイルスE7、ヒト乳頭腫ウイルスL1カプシド遺伝子、B型肝炎ウイルス抗原、C型肝炎ウイルス抗原、BA46、Her-2/neuおよびCD24からなる群から選択される、請求項33に記載の方法。

【請求項35】 前記患者に対して前記遺伝子改変樹状細胞を投与する前に、前記遺伝子改変樹状細胞を前記患者のCD8+細胞傷害性T細胞とともにインキュベートする段階をさらに含む、請求項23から34のいずれか一項に記載の方法。

【請求項36】 前記遺伝子改変樹状細胞を前記患者のCD4+ヘルパーT細胞とともにインキュベートして、刺激T細胞を得る段階をさらに含む、請求項23から35のいずれか一項に記載の方法。

【請求項37】 医薬的に許容される担体、ならびに

a) 抗原をコードする遺伝子、サイトカインをコードする遺伝子および前記樹状細胞のゲノムに安定に組み込まれた1個または複数の遺伝子の組合せからなる群から選択される少なくとも1つの異種遺伝子を有する組換えAAVを含む遺伝子改変樹状細胞、

b) a)の細胞によって刺激されたCD8+細胞傷害性T細胞、

c) a)の細胞によって刺激されたCD4+ヘルパーT細胞、および

d) a)、b)およびc)のうちの少なくとも2つの組合せからなる群から選択される細胞を含む医薬組成物。

【請求項38】 請求項37に記載の医薬組成物であって、前記遺伝子改変樹状細胞が

(a) ヒト被験者から樹状細胞前駆体を得る段階と、

(b) 前記樹状細胞前駆体から付着樹状細胞前駆体を調製する段階と、

(c) 少なくとも1つの異種遺伝子を含む少なくとも1種の組換えAAVで前記付着樹状細胞を形質導入して、前記異種遺伝子を発現する遺伝子改変樹状細胞を得る段階と、

(d) 前記付着樹状細胞前駆体が、前記樹状細胞のゲノムに安定に組み込まれた前記異種遺伝子を含む樹状細胞に分化する条件下で、培地中にて前記付着樹状細胞前駆体をインキュベートして、遺伝子改変樹状細胞を得る段階と

を含む方法により得られる前記医薬組成物。

【請求項39】請求項16に記載の治療上有効量の遺伝子改変樹状細胞、または請求項16に記載の遺伝子改変樹状細胞により刺激された治療上有効量の刺激T細胞の、疾患に罹患した患者の免疫応答を刺激するための使用。

【請求項40】請求項16に記載の治療上有効量の遺伝子改変樹状細胞、または請求項16に記載の遺伝子改変樹状細胞により刺激された治療上有効量の刺激T細胞の、疾患に罹患した患者の免疫応答を刺激するための医薬を製造するための使用。