

【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】平成23年11月24日(2011.11.24)

【公表番号】特表2010-540662(P2010-540662A)

【公表日】平成22年12月24日(2010.12.24)

【年通号数】公開・登録公報2010-051

【出願番号】特願2010-528176(P2010-528176)

【国際特許分類】

A 6 1 K 35/44 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 K 9/48 (2006.01)

C 1 2 N 5/073 (2010.01)

C 1 2 N 5/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 35/44

A 6 1 P 13/12

A 6 1 K 9/48

C 1 2 N 5/00 2 0 2 B

C 1 2 N 5/00 Z N A

【手続補正書】

【提出日】平成23年10月7日(2011.10.7)

【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】

少なくとも 1 つの腎臓の疾患または少なくとも 1 つの腎臓に対する損傷を有する患者を治療するための医薬用組成物において、

医薬用に許容可能なキャリアと、

前記疾患または傷害を治療するのに有効な量の、ヒト臍帯組織から得られた細胞と、を含み、

前記臍帯組織が、実質的に血液を含まず、

前記細胞が、

培養において自己再生および増殖が可能であり、分化する能力を有し、

成長のために L - パリンを要求し、

少なくとも約 5 % の酸素中で成長することができ、

CD117またはHLA-DRを産生せず、

alpha smooth muscle actinを発現し、

ヒト線維芽細胞、間葉系幹細胞、または腸骨稜骨髓細胞と比べて、増加したレベルの interleukin 8、またはreticulon 1を発現する、医薬用組成物。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の医薬用組成物において、

前記腎臓に対する損傷が、年齢、外傷、毒物曝露、薬物曝露、放射線曝露、酸化、免疫複合体沈着、または移植片拒絶により引き起こされる、医薬用組成物。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の医薬用組成物において、

少なくとも１つの他の細胞型をさらに含む、医薬用組成物。

【請求項４】

請求項１に記載の医薬用組成物において、
少なくとも１つの薬剤をさらに含む、医薬用組成物。

【請求項５】

請求項１に記載の医薬用組成物において、
注射または注入による投与用に処方される、医薬用組成物。

【請求項６】

請求項１に記載の医薬用組成物において、
前記細胞が、植え込み可能な装置内にカプセル化される、医薬用組成物。

【請求項７】

請求項１に記載の医薬用組成物において、
前記細胞が、マトリクス上に蒔かれる、医薬用組成物。

【請求項８】

少なくとも１つの腎臓の疾患または少なくとも１つの腎臓に対する損傷を有する患者を
治療するためのキットにおいて、

医薬用に許容可能なキャリアと、

前記疾患または傷害を治療するのに有効な量の、ヒト臍帯組織から得られた細胞であっ
て、

前記臍帯組織が、実質的に血液を含まず、

前記細胞が、

培養において自己再生および増殖が可能であり、分化する能力を有し、

成長のためにＬ－パリンを要求し、

少なくとも約５％の酸素中で成長することができ、

CD117またはHLA-DRを産生せず、

alpha smooth muscle actinを発現し、

ヒト線維芽細胞、間葉系幹細胞、または腸骨稜骨髓細胞と比べて、増加したレベル
のinterleukin 8、またはreticulon 1を発現する、細胞と、

少なくとも１つの腎臓の疾患または少なくとも１つの腎臓に対する損傷を有する患者を
治療するための方法で前記キットを使用するための、使用説明書と、

を含む、キット。

【請求項９】

請求項８に記載のキットにおいて、

前記細胞を培養するための、少なくとも１つの試薬および使用説明書をさらに含む、キ
ット。

【請求項１０】

請求項８に記載のキットにおいて、

少なくとも１つの他の細胞型の集団をさらに含む、キット。

【請求項１１】

請求項８に記載のキットにおいて、

少なくとも１つの薬剤をさらに含む、キット。

【請求項１２】

少なくとも１つの腎臓の疾患または少なくとも１つの腎臓に対する損傷を有する患者を
治療するための医薬用組成物において、

医薬用に許容可能なキャリアと、

ヒト臍帯組織から得られた細胞から準備された可溶化液、細胞外マトリクス、または馴
化培地と、

を含み、

前記臍帯組織が、実質的に血液を含まず、

前記細胞が、

培養において自己再生および増殖が可能であり、分化する能力を有し、成長のために L - パリンを要求し、少なくとも約 5 % の酸素中で成長することができ、CD117 または HLA-DR を産生せず、alpha smooth muscle actin を発現し、

ヒト線維芽細胞、間葉系幹細胞、または腸骨稜骨髓細胞と比べて、増加したレベルの interleukin 8、または reticulon 1 を発現する、医薬用組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0012

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0012】

〔発明の概要〕

1つの態様によると、本発明は、少なくとも1つの腎臓の疾患または少なくとも1つの腎臓に対する損傷を有する患者を治療するための方法を提供する。たとえば、腎臓に対する疾患は、年齢、外傷、毒物曝露、薬物曝露、放射線曝露、酸化、免疫複合体沈着、または移植片拒絶により引き起こされてもよい。本方法は、疾患または損傷を治療するのに有効な量で、臍帯組織由来細胞を患者に投与することを含む。好ましくは、細胞が得られた臍帯組織は、実質的に血液を含まない。好ましくは、臍帯組織由来細胞は、培養において自己再生および増殖が可能であり、たとえば腎臓表現型へと、分化する能力を有し、成長のために L - パリンを要求し、少なくとも約 5 % の酸素中で成長することができ、CD117 または HLA-DR を産生せず、alpha smooth muscle actin を発現し、ヒト線維芽細胞、間葉系幹細胞、または腸骨稜骨髓細胞と比べて、増加したレベルの interleukin 8、または reticulon 1 を発現する。ある実施態様では、臍帯組織由来細胞は、oxidized low density lipoprotein receptor 1、reticulon、chemokine receptor ligand 3、および / または granulocyte chemotactic protein 2 を発現する。好ましい態様では、臍帯組織由来細胞は、CD10、CD13、CD44、CD73、および CD90 を発現する。ある実施態様では、臍帯組織由来細胞は、患者に投与する前に、in vitro で腎系統細胞へと分化するよう誘導される。臍帯組織由来細胞は、腎臓組織の修復および / または再建を促進するような遺伝子産物を発現するように、遺伝子操作されてもよい。本発明のある実施態様では、臍帯組織由来細胞は、少なくとも1つの他の細胞型とともに投与される。その細胞型は、たとえば、近位尿細管上皮細胞、ヘンレ係蹄上皮細胞、遠位尿細管細胞、集合細管細胞、糸球体壁細胞、糸球体足細胞、メサングウム細胞、血管内皮細胞、間質細胞、または、他の分化多能性幹細胞もしくは分化万能性幹細胞 (multipotent or pluripotent stem cell) であるが、これらに限定されない。少なくとも1つの他の細胞型は、臍帯組織由来細胞と同時に、その前に、またはその後に投与されてもよい。本発明のある態様では、臍帯組織由来細胞は、少なくとも1つの薬剤とともに投与される。薬剤は、臍帯組織由来細胞と同時に、その前に、またはその後に投与されてもよい。本発明のある好ましい態様では、臍帯組織由来細胞は、患者の腎臓に対して栄養効果を発揮する。本発明のある態様によると、細胞は、注射または注入により投与されてもよい。ある実施態様では、細胞は、植え込み可能な装置内にカプセル化されて投与される。本発明のある実施態様では、細胞は、細胞を含む装置を植え込むことにより投与される。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0013】

別の態様によると、本発明は、少なくとも1つの腎臓の疾患または少なくとも1つの腎

臓に対する損傷を有する患者を治療するための方法であって、臍帯組織由来細胞から準備された可溶性細胞分画、可溶化液、細胞外マトリクス、または馴化培地を含む組成物を、患者に投与することによる、方法を提供する。ここで、臍帯組織は、実質的に血液を含まないものであり、細胞は、培養において自己再生および増殖が可能であり、分化する能力を有し、成長のために L - パリンを要求し、少なくとも約 5 % の酸素中で成長することができ、CD117またはHLA-DRを産生せず、alpha smooth muscle actinを発現し、ヒト線維芽細胞、間葉系幹細胞、または腸骨稜骨髓細胞と比べて、増加したレベルのinterleukin 8、またはreticulon 1を発現するものである。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

別の態様によると、本発明は、少なくとも 1 つの腎臓の疾患または少なくとも 1 つの腎臓に対する損傷を有する患者を治療するための医薬用組成物であって、医薬用に許容可能なキャリアと、疾患または傷害を治療するのに有効な量の臍帯組織由来細胞とを含む、医薬組成物を提供する。ここで、臍帯組織は、実質的に血液を含まないものであり、細胞は、培養において自己再生および増殖が可能であり、分化する能力を有し、成長のために L - パリンを要求し、少なくとも約 5 % の酸素中で成長することができ、CD117またはHLA-DRを産生せず、alpha smooth muscle actinを発現し、ヒト線維芽細胞、間葉系幹細胞、または腸骨稜骨髓細胞と比べて、増加したレベルのinterleukin 8、またはreticulon 1を発現するものである。ある実施態様では、腎臓に対する損傷は、年齢、外傷、毒物曝露、薬物曝露、放射線曝露、酸化、免疫複合体沈着、または移植片拒絶により引き起こされてもよい。ある実施態様では、臍帯組織由来細胞は、組成物の処方の前に、in vitroで腎系統細胞へと分化するよう誘導される。ある実施態様では、臍帯組織由来細胞は、腎臓組織の修復、および/または再建を促進するような遺伝子産物を発現するように遺伝子操作される。ある実施態様では、本医薬組成物には、少なくとも 1 つの他の細胞型が含まれる。少なくとも 1 つの他の細胞型は、近位尿細管上皮細胞、ヘンレ係蹄上皮細胞、遠位尿細管細胞、集合細管細胞、糸球体壁細胞、糸球体足細胞、メサングウム細胞、血管内皮細胞、間質細胞、または、他の分化多能性幹細胞もしくは分化万能性幹細胞であってもよいが、これらに限定されない。ある好ましい実施態様では、本医薬用組成物には、少なくとも 1 つの薬剤がさらに含まれる。ある好ましい実施態様では、本医薬用組成物は、注射または注入により投与されるよう処方される。本発明の医薬用組成物のある好ましい実施態様では、臍帯組織由来細胞は、植え込み可能な装置内にカプセル化される。本発明の医薬用組成物のある実施態様では、細胞はマトリクス上に蒔かれる。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0015】

別の態様によると、本発明は、少なくとも 1 つの腎臓の疾患または少なくとも 1 つの腎臓に対する損傷を有する患者を治療するための医薬用組成物であって、医薬用に許容可能なキャリアと、臍帯組織由来細胞から準備された可溶化液、細胞外マトリクス、または馴化培地とを含む、医薬用組成物を提供する。ここで、臍帯組織は、実質的に血液を含まないものであり、細胞は、培養において自己再生および増殖が可能であり、分化する能力を有し、成長のために L - パリンを要求し、少なくとも約 5 % の酸素中で成長することができ、CD117またはHLA-DRを産生せず、alpha smooth muscle actinを発現し、ヒト線維芽細胞、間葉系幹細胞、または腸骨稜骨髓細胞と比べて、増加したレベルのinterleukin 8、

またはreticulon 1を発現するものである。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

別の実施態様によると、本発明は、少なくとも1つの腎臓の疾患または少なくとも1つの腎臓に対する損傷を有する患者を治療するためのキットであって、医薬用に許容可能なキャリアと、疾患または傷害を治療するために有効な量の臍帯組織由来細胞と、少なくとも1つの腎臓の疾患または少なくとも1つの腎臓に対する損傷を有する患者を治療するための方法でキットを使用するための使用説明書とを含む、キットを提供する。ここで、臍帯組織は、実質的に血液を含まないものであり、細胞は、培養において自己再生および増殖が可能であり、分化する能力を有し、成長のためにL-バリンを要求し、少なくとも約5%の酸素中で成長することができ、CD117またはHLA-DRを産生せず、alpha smooth muscle actinを発現し、ヒト線維芽細胞、間葉系幹細胞、または腸骨稜骨髓細胞と比べて、増加したレベルのinterleukin 8、またはreticulon 1を発現するものである。ある実施態様では、キットには、細胞を培養するための少なくとも1つの試薬と、そのための使用説明書とが含まれる。ある実施態様では、キットには、少なくとも1つの他の細胞型の集団が含まれる。ある実施態様では、キットには、少なくとも1つの薬剤が含まれる。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

また、本発明により、少なくとも1つの腎臓の疾患または少なくとも1つの腎臓に対する損傷を有する患者を治療するためのキットであって、医薬用に許容可能なキャリアと、ヒト臍帯組織から得られた臍帯組織由来細胞から準備された可溶化液、細胞外マトリクス、または馴化培地と、少なくとも1つの腎臓の疾患または少なくとも1つの腎臓に対する損傷を有する患者を治療するための方法でキットの構成要素を用いるための使用説明書とを含む、キットも提供される。ここで、臍帯組織は、実質的に血液を含まないものであり、細胞は、培養において自己再生および増殖が可能であり、分化する能力を有し、成長のためにL-バリンを要求し、少なくとも約5%の酸素中で成長することができ、CD117またはHLA-DRを産生せず、alpha smooth muscle actinを発現し、ヒト線維芽細胞、間葉系幹細胞、または腸骨稜骨髓細胞と比べて、増加したレベルのinterleukin 8、またはreticulon 1を発現するものである。

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0048

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0048】

他の実施態様では、細胞は、interleukin 8、reticulon 1、chemokine (C-X-C motif) ligand 1 (melanoma growth stimulating activity, alpha)、chemokine (C-X-C motif) ligand 6 (granulocyte chemotactic protein 2)、chemokine (C-X-C motif) ligand 3、tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3のうちの少なくとも1つをコードする遺伝子について、線維芽細胞、間葉系幹細胞、または腸骨稜骨髓細胞のようなヒト細胞と比べて、増加した発現を有する。

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0050

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0050】

ある実施態様では、細胞は、MCP-1、IL-6、IL-8、GCP-2、HGF、KGF、FGF、HB-EGF、BDNF、TPO、MIP1b、I309、MDC、RANTES、およびTIMP1のうちの少なくとも1つの分泌により特徴付けることができる。ある実施態様では、細胞は、TGF-beta2、ANG2、PDGFbb、MIP1a、およびVEGFのうちの少なくとも1つの分泌がないことにより特徴付けることができ、そのことはELISAにより検出される。

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0053

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0053】

非常に好ましい態様では、本方法は、少なくとも1つの疾患または損傷のある腎臓を治療することが必要とされる患者に対して、ヒト臍帯組織から得られた、または、単離された細胞を投与することを含み、その細胞は、培養において自己再生および増殖が可能であり、成長のためにL-バリンを要求し、少なくとも約5%の酸素中で成長することができ、CD117またはHLA-DRを産生せず、alpha smooth muscle actinを発現し、ヒト線維芽細胞、間葉系幹細胞、または腸骨稜骨髓細胞と比べて、増加したレベルのinterleukin 8、またはreticulon 1を発現する。ヒト臍帯組織から単離された細胞を、投与の前に培養で増殖してもよい。ある実施態様では、ヒト臍帯組織由来細胞から入手された細胞は、少なくとも腎臓表現型の細胞に分化する能力を有する。臍帯組織由来細胞の腎臓表現型または腎細胞系統への分化を同定するために、Pax-2、腎上皮前駆細胞により発現される転写因子の発現を用いてもよい。また、臍帯組織由来細胞の腎細胞分化は、尿細管形成、および、三次元コラーゲンゲルにおける枝分かれした形態形成によっても示される。