【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3年6月10日(2021.6.10)

【公表番号】特表2020-517615(P2020-517615A)
【公表日】令和2年6月18日(2020.6.18)
【年通号数】公開・登録公報2020-024
【出願番号】特願2019-556626(P2019-556626)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　48/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　17/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　35/33　(2015.01)
Ａ６１Ｋ　35/761　(2015.01)
Ａ６１Ｋ　35/76　(2015.01)
Ａ６１Ｋ　31/166　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/864　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　5/10　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　38/46　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/12　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/57　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/861　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/867　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　48/00
Ａ６１Ｐ　17/00
Ａ６１Ｐ　43/00　１２１
Ａ６１Ｐ　43/00　１１１
Ａ６１Ｋ　35/33
Ａ６１Ｋ　35/761
Ａ６１Ｋ　35/76
Ａ６１Ｋ　31/166
Ｃ１２Ｎ　15/864　１００Ｚ
Ｃ１２Ｎ　5/10
Ａ６１Ｋ　38/46
Ｃ１２Ｎ　15/12　ＺＮＡ
Ｃ１２Ｎ　15/57
Ｃ１２Ｎ　15/861　Ｚ
Ｃ１２Ｎ　15/867　Ｚ

【手続補正書】
【提出日】令和3年4月20日(2021.4.20)
【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】
硬化性の症状を処置するための、発現ベクター又は発現ベクターを含む細胞を含有する

医薬組成物であって、前記ベクター又は前記細胞は、非マトリックス金属タンパク質分解酵素（非－ＭＭＰ）シグナルペプチド、及びマトリックス金属タンパク質分解酵素（ＭＭＰ）ポリペプチド、又はその、酵素的に活性なコラーゲン分解フラグメントを含む融合タンパク質をコードするポリヌクレオチドを含む、医薬組成物。
【請求項２】
前記細胞は、硬皮症を患っている患者から単離された線維芽細胞であり、かつ、単離された前記細胞は、エキソビボで培養される、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項３】
ＭＭＰ又はそのコラーゲン分解フラグメントをコードする前記ポリヌクレオチドはさらに、遺伝子スイッチ発現系に作動可能に連結され、かつ、
前記遺伝子発現スイッチ系は、活性化リガンドの存在下で活性化されてＭＭＰを発現し、前記活性化リガンドの不在下で不活化されてＭＭＰの発現を引き下げる、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項４】
ＭＭＰは、ヒトマトリックス金属タンパク質分解酵素１（ＭＭＰ－１）である、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項５】
前記発現ベクターは、ウイルスベクターであり、かつ、
前記ウイルスベクターは、レンチウイルス、アデノウイルス、及びアデノ随伴ウイルスから選択されるウイルスに由来する、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項６】
前記活性化リガンドは、ｖｅｌｅｄｉｍｅｘである、請求項３に記載の医薬組成物。
【請求項７】
前記ベクター又は前記細胞が、皮内注射により投与される、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項８】
ｖｅｌｅｄｉｍｅｘは、形質移入された前記細胞の注射に続いて、前記患者に投与される、請求項６に記載の医薬組成物。
【請求項９】
前記硬化性の症状は、硬皮症である、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項１０】
遺伝子スイッチ系に作動可能に連結された、非マトリックス金属タンパク質分解酵素（非－ＭＭＰ）シグナルペプチド、及びマトリックス金属タンパク質分解酵素（ＭＭＰ）ポリペプチド、又はその、酵素的に活性なコラーゲン分解フラグメントを含む融合タンパク質をコードするポリヌクレオチドを含むレンチウイルスベクターであって、
前記遺伝子スイッチ系は、リガンド誘導転写因子に作動可能に連結された誘導プロモータを含み、かつ
前記遺伝子スイッチ系は、活性化リガンドの存在下で活性化され、前記活性化リガンドの不在下で不活化される、レンチウイルスベクター。
【請求項１１】
配列番号１の配列を含む、請求項１０に記載のレンチウイルスベクター。
【請求項１２】
配列番号１の配列を含むベクターで形質導入又は形質移入された、硬皮症を患っている患者から得られた線維芽細胞を含む医薬組成物。
【請求項１３】
請求項１１に記載のベクターでインビトロ又はエクスビボ形質導入された細胞。
【請求項１４】
遺伝子スイッチ系に作動可能に連結された、非マトリックス金属タンパク質分解酵素（非－ＭＭＰ）シグナルペプチド、及びマトリックス金属タンパク質分解酵素（ＭＭＰ）ポリペプチド、又はその、酵素的に活性なコラーゲン分解フラグメントを含む融合タンパク

質をコードするポリヌクレオチドを含む、単離された遺伝子改変細胞又は遺伝子改変細胞の集団。
【請求項１５】
前記ポリヌクレオチドは、細胞あたり１コピー超且つ６コピー未満の平均コピー数にて、前記細胞若しくは前記細胞の集団中に存在し、又は細胞ゲノム若しくは細胞ゲノムの集団中に統合されている、請求項１４に記載の遺伝子改変細胞又は遺伝子改変細胞の集団。

【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１４８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１４８】
参考文献
Asano, et al., “Involvement of alphavbeta5 integrin in the establishment of autocrine TGF−beta signaling in dermal fibroblasts derived from localized scleroderma,” J Invest Dermatol, vol. 126, no. 8, pp. 1761−9, 2006.
Bedair, et al., “Matrix metalloproteinase−1 therapy improves muscle healing,” J Appl Physiol, vol. 102, no. 6, pp. 2338−45, 2007.
Carver, et al., “Regulation of Tissue Fibrosis by the Biomechanical Environment,” BioMed Research International, vol. 2013, pp. 1−10, 2013.
Christen−Zaech, et al., “Pediatric morphea (localized scleroderma): review of 136 patients,” J Am Acad Dermatol, vol. 59, no. 3, pp. 385−96, 2008.
El−Mofty, et al., “Suggested mechanisms of action of UVA phototherapy in morphea: a molecular study,” Photodermatol Photoimmunol Photomed, vol. 20, no. 2, pp. 93−100, 2004.
Fett, et al., “Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis,” J Am Acad Dermatol, vol. 64, no. 2, pp. 217−28, 2011.
G. A. R. D. I. C. (GARD), “Localized Scleroderma,” 2012. [Online].
Giannandrea, et al., “Diverse functions of matrix metalloproteinases during fibrosis.”, Dis Model Mech. 2014 Feb; 7 (2): 193−203.
Grabbe, et al., “High−dose ultraviolet A1 (UVA1), but not UVA/UVB therapy, decreases IgE−binding cells in lesional skin of patients with atopic eczema,” J Invest Derm

atol, vol. 107, no. 3, pp. 419-22, 1996.
Grundmann-Kollmann, et al., "PUVA-cream photochemotherapy for the treatment of localized scleroderma," J Am Acad Dermatol, vol. 43, no. 4, pp. 675-8, 2000.
Gruss, et al., "Induction of interstitial collagenase (MMP-1) by UVA-1 phototherapy in morphea fibroblasts," Lancet, vol. 350, no. 9087, pp. 1295-6, 1997.
Iimuro, et al., "Delivery of matrix metalloproteinase-1 attenuates established liver fibrosis in the rat," Gastroenterology, vol. 124, no. 2, pp. 445-58, 2003.
Kaar, et al., "Matrix metalloproteinase-1 treatment of muscle fibrosis," Acta Biomater, vol. 4, no. 5, pp. 1411-20, 2008.
Kelsey, et al., "The Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool: responsiveness to change in a pediatric clinical population," J Am Acad Dermatol, vol. 69, no. 2, pp. 214-20, 2013.
Kerscher, et al., "Treatment of localized scleroderma by UVA1 phototherapy," The Lancet, vol. 346, no. 1166, pp. 91843-4, 1995.
Kroft, et al., "Period of remission after treatment with UVA-1 in sclerodermic skin diseases," J Eur Acad Dermatol Venereol, vol. 22, no. 7, pp. 839-44, 2008.
Kumar, et al., "A single point mutation in ecdysone receptor leads to increased ligand specificity: Implications for gene switch applications," Proc Natl Acad Sci U S A, p. 14710-14715, 2002.
Kumar, et al., "Highly flexible ligand binding pocket of ecdysone receptor: a single amino acid change leads to discrimination between two groups of nonsteroidal ecdysone agonists," J Biol Chem, vol. 279(26), pp. 27211-8, 2004.
Lapenna, et al., "Ecdysteroid ligand-receptor selectivity--exploring trends to design orthogonal gene switches," FEBS J, pp. 5785-809, 2008.
Laxer, et al., "Localized Sclerodmera," Curr Opin Rheumatol, vol. 18, no. 6, pp. 606-13, 2006.
Lipsker, et al., "Prospective evaluation of frequency of signs of systemic sclerosis in 76 patients with morphea," Clin Exp Rheumatol, vol. 33, no. 4 Suppl 91, pp. S23-

5, 2015.
Morita, et al., “Ultraviolet A1 (340−400 nm) phototherapy for scleroderma in systemic sclerosis,” J Am Acad Dermatol, vol. 43, no. 4, pp. 670−4, 2000.
Page−McCaw, et al., “Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling.” Nat Rev Mol Cell Biol. 2007 Mar;8(3):221−33.
Palli, et al., “Improved ecdysone receptor−based inducible gene regulation system.,” European journal of biochemistry, pp. 1308−15, 2003.
Pardo, et al., “MMP−1: the elder of the family,” Int J Biochem Cell Biol, vol. 37, no. 2, pp. 283−8, 2005.
Pascual−Le, et al., “Effects of simulated solar radiation on type I and type III collagens, collagenase (MMP−1) and stromelysin (MMP−3) gene expression in human dermal fibroblasts cultured in collagen gels,” J Photochem Photobiol B, vol. 42, no. 3, pp. 226−32, 1998.
Peterson, et al., “The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960−1993,” J Rheumatol, pp. 73−80, 1997.
Piram, et al., “Short− and long−term outcome of linear morphoea in children,” Br J Dermatol, vol. 169, no. 6, pp. 1265−71, 2013.
Shea, et al., “Controlled expression of functional miR−122 with a ligand inducible expression system,” BMC biotechnology, vol. 10, p. 76, 2010.
Stege, et al., “High−dose UVA1 radiation therapy for localized scleroderma,” J Am Acad Dermatol, vol. 36, no. 6, pp. 938−44, 1997.
T. S. Foundation, “Localized Scleroderma,” 2015. [Online].
Takeda, et al., “Decreased collagenase expression in cultured systemic sclerosis fibroblasts,” J Invest Dermatol, vol. 103, no. 3, pp. 359−63, 1994.
Weiss, et al., “Inducible mutant huntingtin expression in HN10 cells reproduces Huntington’s disease−like neuronal dysfunction. Molecular neurodegeneration,” Mol Neurodegener, pp. 1−12, 2009.
Yamamoto, “The bleomycin−induced scleroderma model: what have we learned for scler

oderma pathogenesis?" Arch Dermatol Res. 2006 Feb;297(8):333-44. Epub 2006 Jan 10.
Yamamoto, et al., "Animal model of sclerotic skin. I: Local injections of bleomycin induce sclerotic skin mimicking scleroderma." J Invest Dermatol. 1999 Apr;112(4):456-62.
Yamamoto, et al., "Animal model of sclerotic skin. IV: induction of dermal sclerosis by bleomycin is T cell independent." J Invest Dermatol. 2001 Oct;117(4):999-1001.
Yamamoto, et al., "Animal model of systemic sclerosis." J Dermatol. 2010 Jan;37(1):26-41.
Zheng, et al., "UVA-induced ultrastructural changes in hairless mouse skin: a comparison to UVB-induced damage," J Invest Dermatol, vol. 100, no. 2, pp. 194-9, 1993.

本発明は以下の態様を含み得る。

［1］

硬化性の症状を処置する方法であって、発現ベクター、又は発現ベクターを含む細胞の投与を含み、前記ベクター又は前記細胞は、非マトリックス金属タンパク質分解酵素（非－ＭＭＰ）シグナルペプチド、及びマトリックス金属タンパク質分解酵素（ＭＭＰ）ポリペプチド、又はその、酵素的に活性なコラーゲン分解フラグメントを含む融合タンパク質をコードするポリヌクレオチドを含む、方法。

［2］

前記細胞は最初に、硬皮症を患っている患者から単離される、請求項１に記載の方法。

［3］

単離された前記細胞は、エキソビボで培養される、請求項２に記載の方法。

［4］

前記細胞は、線維芽細胞である、請求項３に記載の方法。

［5］

ＭＭＰ又はそのコラーゲン分解フラグメントをコードする前記ポリヌクレオチドはさらに、遺伝子スイッチ発現系に作動可能に連結される、請求項１に記載の方法。

［6］

前記遺伝子発現スイッチ系は、活性化リガンドの存在下で活性化されてＭＭＰを発現し、前記活性化リガンドの不在下で不活化されてＭＭＰの発現を引き下げる、請求項５に記載の方法。

［7］

ＭＭＰは、マトリックス金属タンパク質分解酵素１（ＭＭＰ－１）である、請求項１に記載の方法。

［8］

ＭＭＰ－１は、ヒトＭＭＰ－１である、請求項７に記載の方法。

［9］

前記発現ベクターは、ウイルスベクターである、請求項１に記載の方法。

［１０］

前記ウイルスベクターは、レンチウイルス、アデノウイルス、及びアデノ随伴ウイルスから選択されるウイルスに由来する、請求項８に記載の方法。

［１１］
前記ウイルスベクターは、レンチウイルスベクターである、請求項９に記載の方法。
［１２］
前記活性化リガンドは、ｖｅｌｅｄｉｍｅｘである、請求項６に記載の方法。
［１３］
投与は、皮内注射による、請求項１に記載の方法。
［１４］
ｖｅｌｅｄｉｍｅｘは、形質移入された前記細胞の注射に従って、前記患者に投与される、請求項１に記載の方法。
［１５］
細胞の投与の後、前記ｖｅｌｅｄｉｍｅｘは、少なくとも５日間送達される、請求項１４に記載の方法。
［１６］
前記硬化性の症状は、硬皮症である、請求項１に記載の方法。
［１７］
前記硬皮症は、線状硬皮症、限局性強皮症、全身性限局性強皮症、汎硬化性限局性強皮症、及び混合限局性強皮症から選択される、請求項１６に記載の方法。
［１８］
遺伝子スイッチ系に作動可能に連結された、非マトリックス金属タンパク質分解酵素（非－ＭＭＰ）シグナルペプチド、及びマトリックス金属タンパク質分解酵素（ＭＭＰ）ポリペプチド、又はその、酵素的に活性なコラーゲン分解フラグメントを含む融合タンパク質をコードするポリヌクレオチドを含むレンチウイルスベクター。
［１９］
前記遺伝子スイッチ系は、リガンド誘導転写因子に作動可能に連結された誘導プロモータを含む、請求項１８に記載のレンチウイルスベクター。
［２０］
前記遺伝子スイッチ系は、活性化リガンドの存在下で活性化され、前記活性化リガンドの不在下で不活化される、請求項１９に記載のレンチウイルスベクター。
［２１］
配列番号１の配列を含む、請求項１８に記載のレンチウイルスベクター。
［２２］
配列番号１の配列を含むレンチウイルスベクター。
［２３］
配列番号１の配列を含むベクターで形質導入又は形質移入された、硬皮症を患っている患者から得られた線維芽細胞を含む医薬組成物。
［２４］
請求項２２に記載のベクターでインビトロ又はエクスビボ形質導入された細胞。
［２５］
遺伝子スイッチ系に作動可能に連結された、非マトリックス金属タンパク質分解酵素（非－ＭＭＰ）シグナルペプチド、及びマトリックス金属タンパク質分解酵素（ＭＭＰ）ポリペプチド、又はその、酵素的に活性なコラーゲン分解フラグメントを含む融合タンパク質をコードするポリヌクレオチドを含む、単離された遺伝子改変細胞又は遺伝子改変細胞の集団。
［２６］
前記ポリヌクレオチドは、細胞あたり１コピー超且つ６コピー未満の平均コピー数にて、前記細胞若しくは前記細胞の集団中に存在し、又は細胞ゲノム若しくは細胞ゲノムの集団中に統合されている、請求項２５に記載の遺伝子改変細胞又は遺伝子改変細胞の集団。