

【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1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2001-515713(P2001-515713A)
 【公表日】平成13年9月25日(2001.9.25)
 【出願番号】特願2000-510843(P2000-510843)
 【国際特許分類】

C 1 2 N 5/06 (2006.01)
A 6 1 K 35/14 (2006.01)
A 6 1 K 48/00 (2006.01)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)
A 6 1 P 11/00 (2006.01)
A 6 1 P 19/02 (2006.01)
A 6 1 P 19/08 (2006.01)
A 6 1 P 21/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/02 (2006.01)
A 6 1 K 38/00 (2006.01)
C 1 2 N 5/10 (2006.01)
C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 5/00 E
 A 6 1 K 35/14
 A 6 1 K 48/00
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 19/08
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 25/02
 A 6 1 K 37/02
 C 1 2 N 5/00 B
 C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】
 【提出日】平成17年8月31日(2005.8.31)
 【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】 組織内若しくは身体の、損傷部位若しくは病変の複数部位で顕在化されるか、又は、アクセス困難な身体部位内の組織若しくは細胞の損傷部位若しくは病変部位で顕在化されるかどうかの、病状の処置若しくは診断方法(ここで、該部位若しくは該部位に隣接する領域は、自発的な、あるいは、適切な刺激に応じた、内在性マクロファージの走化性因子の放出源である)であって、該処置を適切な量の外来性単球由来細胞の体への投与によって実施し、該単球由来細胞には、処置の場合、処置すべき病変についての

矯正物質を装備し、かつ、該単球由来細胞は、上記放出された走化性因子の源に対する動員特性を有し、そして該放出された走化性因子の近くにある細胞を標的とし、また該単球由来細胞は、診断の場合には、損傷又は病変部位の検出を可能にするマーカーを装備する方法。

【請求項2】 請求項1記載の方法であって、該矯正物質を用いる処置が、病変の原因であるか若しくは病変の結果となるような欠損要素を提供することであるか、又は、病変の原因であるか若しくは病変の結果として生じる異常に刺激された細胞を阻害するか若しくは殺すことができる要素を提供することである方法。

【請求項3】 請求項1又は2記載の方法であって、矯正物質が、ポリペプチド、増殖因子、核酸、遺伝子若しくは遺伝子産物のような化学的又は生物学的産物である方法。

【請求項4】 請求項1～3のいずれか1項記載の方法であって、ここで単球由来細胞を、血液単球を培養することによって、単球由来貨物細胞、特に成熟食細胞を得、そしてその能力（膜に結合したシグナル、産物若しくは情報の担体、食作用と分泌）を亢進し、あるいはノ及び、該食細胞に適切な化学的若しくは生物学的物質を装備させ、又は適切な遺伝子を含む含有するウイルス若しくは適切な遺伝子である核酸が適切な遺伝子を含む核酸を用いてそれらに形質移入することによって、生体外で調製する方法。

【請求項5】 請求項1～4のいずれか1項記載の方法であって、走化性因子が、病変の結果として生ずる損傷部位若しくは病変部位によって自然に放出されるか、処置すべき部位に対する化学的若しくは物理的刺激に続いて放出される、のいずれかである方法。

【請求項6】 請求項1～5のいずれか1項記載の方法であって、多数の発現部位が、汎発性ガン又は炎症性疾患の結果として生じる方法。

【請求項7】 請求項1～5のいずれか1項記載の方法であって、アクセス困難な損傷又は病変部位が、中枢神経系、末梢神経系及び筋肉組織と骨である方法。

【請求項8】 請求項1～5のいずれか1項記載の方法であって、本発明の方法によって処置される病変が下記を含むがこれに限定されない方法、

- 中枢神経系

* 遺伝病、例えば、

- ・ 副腎白質ジストロフィー
- ・ 脊髄筋萎縮症
- ・ ゴーシェ病
- ・ ハンチントン病

* 散在性疾患、例えば

- ・ アルツハイマー病
- ・ パーキンソン病
- ・ 筋萎縮性側索硬化症
- ・ 多発性硬化症
- ・ 脳卒中
- ・ グリア芽細胞腫
- ・ 大脳転移
- ・ 中枢神経系の感染

- 末梢神経系及び筋系

* 遺伝病、例えば

- ・ デュシェンヌ病、ベッカー病
- ・ 筋ジストロフィー

* 非遺伝病、例えば：

- ・ 種々の原因（外傷を含む）からの神経障害及び筋肉壊死

- リウマチ様関節炎

- アテローム変性

- 骨外傷又は骨感染若しくは骨変性

- 肺繊維症。

【請求項 9】 血液単核球を培養して、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質及び核酸のような装備された化学物質若しくは生物学的物質又は、細胞に形質移入されたウイルス若しくは核酸又はシグナルを発するものが膜上に外的に装備されたこれらの細胞に対応する、一定の病変に対する治療剤を含む単球由来貨物細胞を得ることによって得られる単球由来細胞であって、

該細胞が、下記特性、すなわち、

- それらの調製品は、走化性受容体の膜発現レベルの増加を特異的に誘導する
 - それらは、コール部位又は被害細胞部位によって放出された走化性因子に対して、特に生体内で感受性である
 - それらは、それらが中枢神経系のような、アクセスする困難な損傷部位に侵入することができるように柔軟性のある膜を有する
 - それらは、全身注射の後、2時間～3日後、特に、2～3日後直ちに、コール部位に迅速に到達することができる
 - それらは、損傷したコール部位内に蓄積することができる
 - それらは、損傷又は病変部位付近で、数ヶ月間、特に、少なくとも約4ヶ月まで生存する
 - それらの形態は、損傷又は病変部位中に正常に存在する細胞と類似した形態になり、そしてそれらは、損傷又は病変部位の組織細胞と一体化する
 - それらは、該矯正物質の分泌の誘導によって、構成的に又は要求に応じてのいずれかで、コール部位に、含有する矯正物質を放出することができる、
- 特性を1種以上有する単球由来細胞。

【請求項 10】 食作用、飲作用又は電氣的パルス付与のような物理的方法のいずれかによって導入した、化学的又は生物学的物質を装備した請求項 9 記載の単球由来細胞。

【請求項 11】 アデノウイルス、単純ヘルペスウイルス及びレンチウイルスのような種々の欠陥ウイルスベクターを用いて形質導入され、それによって該単球由来細胞への形質導入を可能にし、Pzのような特異的プロモーターの制御下にある分泌性治療ペプチド、ポリペプチド又はタンパク質をコードする核酸配列を包含するカセットを細胞に効果的に導入した、請求項 9 記載の単球由来細胞。

【請求項 12】 治療的利益のあるペプチド、ポリペプチド又はタンパク質をコードする遺伝子を含有するマウス白血病プロウイルス (MuLV)、及び、損傷部位においてその動員とウイルス構築物の放出を可能にするヘルパーゲノムをコードする配列、の両者からなるウイルス構築物の導入によって形質移入した、請求項 9 記載の単球由来細胞。

【請求項 13】 - a) 請求項 12 記載のプロウイルス全体をコードする配列 (治療遺伝子を有する) を有し、分裂終了細胞に形質導入することができる欠陥ウイルスベクター (マトリックスベクター)、
b) 上記該プロウイルスの複製を可能にするトランス相補性の欠陥 MuLV gap-pol-env ゲノムを有し、分裂終了細胞に形質導入することができる欠陥ウイルスベクター (アセンブリングベクター)

を用いて、順次形質導入するか、又は

- 上記該プロウイルスの複製や産生を可能にするシス相補性の、請求項 12 記載のプロウイルスの全体をコードする配列 (内在的プロモーター Py の制御下にある治療遺伝子を有する)、及び、内在的 Pz プロモーターの制御下にある欠陥 MuLV gap-pol-env ゲノムの両者を有し、分裂終了細胞を形質導入することができる、単独の欠陥ウイルスベクター (マスターベクター) を用いて形質導入する、
- のいずれかを用いて形質導入された請求項 12 記載の単球由来細胞。

【請求項 14】 請求項 9～13 のいずれか 1 項記載の単球由来細胞の調製のためのキットであって、

- 単球の食細胞、特にマクロファージへの成熟のための培養手段 (バッグ及び手段)
- 上記食細胞に導入すべき治療剤、及び、それらを導入して単球由来細胞を得るための手

段を含むキット。

【請求項15】 1個以上の下記構成要素：

- 欠陥ウイルスベクターによって該食細胞をウイルス形質導入して単球由来細胞を得るための手段、
 - 時間予定表をはじめとする、要すれば、局所シグナルを誘導するための、物理的（レーザー、穿孔、照射...）及び化学的手段の説明
 - ウイルス形質導入及び該単球由来細胞の品質管理のための試薬
 - 特に下記工程の、標準操作手順及び追試可能性のためのソフトウェア：食細胞の培養、矯正物質の導入、ウイルス形質導入及び上記単球由来細胞の回収、
- を含む請求項14記載のキット。

【請求項16】 活性物質として、薬学的に許容される媒体と共に請求項9～13のいずれか1項記載の単球由来細胞を含む薬学的組成物。