

【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30年9月20日(2018.9.20)

【公表番号】特表2017-525364(P2017-525364A)

【公表日】平成29年9月7日(2017.9.7)

【年通号数】公開・登録公報2017-034

【出願番号】特願2017-509626(P2017-509626)

【国際特許分類】

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 N 5/0775 (2010.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/28 (2015.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/17 (2015.01)

A 6 1 K 35/15 (2015.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 35/13 (2015.01)

【F I】

C 1 2 N 5/10

C 1 2 N 15/00 A

C 1 2 N 5/0775

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 35/28

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 35/17 A

A 6 1 K 35/15 Z

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 39/00 H

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 39/395 E

A 6 1 K 35/13

【手続補正書】

【提出日】平成30年8月6日(2018.8.6)

【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】

腫瘍治療用の葉系幹細胞(MSC)であって、該MSCが1つ又は複数の外因性核酸分子を含み、該外因性核酸分子が1つ又は複数のプロモーター又はプロモーター/エンハンサーの組合せに操作可能に連結する2つ以上の免疫応答刺激性サイトカインをコードする1つ又は複数の領域を含む、遺伝子改変型間葉系幹細胞。

【請求項2】

前記サイトカインの少なくとも1つがIL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL21、IFN 及びIFN からなる群から選択される、請求項1に記載の遺伝子改変型間葉系幹細胞。

【請求項3】

前記2つ以上の免疫応答刺激性サイトカインが少なくともIL-12と、IL-2、IL-7、IL-15、及び/又はIL-21の1つ又は複数とを含む、請求項1又は2に記載の遺伝子改変型間葉系幹細胞。

【請求項4】

前記2つ以上の免疫応答刺激性サイトカインが少なくともIL-12とIL-7を含む、請求項1～3のいずれかーに記載の遺伝子改変型間葉系幹細胞。

【請求項5】

前記2つ以上の免疫応答刺激性サイトカインが少なくともIL-7及びIL-21を含む、請求項2に記載の遺伝子改変型間葉系幹細胞。

【請求項6】

前記2つ以上の免疫応答刺激性サイトカインが少なくとも1つのケモカインと、IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL21、IFN 及びIFN からなる群から選択される少なくとも1つの免疫応答刺激性サイトカインとを含む、請求項1に記載の遺伝子改変型間葉系幹細胞。

【請求項7】

前記免疫応答刺激性サイトカインが、腫瘍組織内及び/又はその近傍の、免疫細胞の活性、生存率及び/又は細胞数を、維持する又は高める、請求項1～6のいずれか一項に記載の遺伝子改変型間葉系幹細胞。

【請求項8】

前記外因性核酸分子が、
T細胞の増殖及び/又は分化を誘導する免疫刺激性分子をコードする領域を含む、又は
T細胞の増殖及び/又は分化を誘導する前記免疫刺激性分子としてCD28をコードする領域を含む、
請求項1～7のいずれかーに記載の遺伝子改変型間葉系幹細胞。

【請求項9】

前記免疫応答刺激性サイトカインが、
ケモカイン、
炎症性ケモカイン、
T細胞を惹起する走化性を有するケモカイン又は
ケモカイン(C-Cモチーフ)リガンド1、2、4、17、19、22、23(CCL1、CCL2、CCL4、CCL7、CCL19、CCL22、CCL23)若しくは間質細胞由来因子1(SDF-1)である、
請求項1～8のいずれか一項に記載の遺伝子改変型間葉系幹細胞。

【請求項10】

前記治療が、該間葉系幹細胞と抗腫瘍免疫療法との併用投与を含む、請求項1～9のいずれかーに記載の遺伝子改変型間葉系幹細胞。

【請求項11】

前記抗腫瘍免疫療法が免疫細胞の投与を含む、請求項10に記載の遺伝子改変型間葉系幹細胞。

【請求項12】

前記免疫細胞が、T細胞、マクロファージ、及び/又は単球である請求項10に記載の遺伝子改変型間葉系幹細胞。

【請求項13】

前記免疫細胞が、人工的T細胞受容体又はキメラ抗原受容体(CAR-T)を含む人工的T細胞受容体であり、該T細胞受容体が腫瘍抗原に特異的に結合する、請求項1～12のいずれか一項に記載の遺伝子改変型間葉系幹細胞。

【請求項14】

前記抗腫瘍免疫療法が1つ又は複数のチェックポイント阻害剤の投与を含む、又は
前記抗腫瘍免疫療法が1つ又は複数のチェックポイント阻害剤としてPD-L1阻害剤、PD-1

阻害剤及び／若しくはCTLA-4阻害剤の投与を含む、
請求項 10 に記載の遺伝子改変型間葉系幹細胞。

【請求項 15】

前記抗腫瘍免疫療法が腫瘍抗原の投与を含む、
前記抗腫瘍免疫療法が患者由来の腫瘍材料の投与を含む、又は
前記抗腫瘍免疫療法が腫瘍特異的抗原を標的とする抗体若しくは抗体フラグメントの投与を含む、
請求項 10 に記載の遺伝子改変型間葉系幹細胞。

【請求項 16】

腫瘍の治療における医薬用遺伝子改変型間葉系幹細胞（MSC）であって、該MSCは1つ又は複数の外因性核酸分子を含み、該外因性核酸分子はプロモーター又はプロモーター／エンハンサーの組合せに操作可能に連結する1つ又は複数の免疫応答刺激性サイトカインをコードする領域を含み、該治療は該間葉系幹細胞と抗腫瘍免疫療法との併用投与を含む、
遺伝子改変型間葉系幹細胞。

【請求項 17】

前記プロモーター又はプロモーター／エンハンサーの組合せが前記外因性核酸の構成的発現を生じる、又は
前記プロモーター又はプロモーター／エンハンサーの組合せが前記外因性核酸の構成的発現を生じ、該構成的発現を生じる前記プロモーターが、EF1 プロモーター若しくはEF1 Sプロモーター、PGKプロモーター、CMVプロモーター、SV40プロモーター、GAGプロモーター又はUBCプロモーターである、
請求項 16 に記載の遺伝子改変型間葉系幹細胞。

【請求項 18】

前記遺伝子改変型間葉系幹細胞が腫瘍組織又は腫瘍間質組織に近傍するとき、前記プロモーター又はプロモーター／エンハンサーの組合せが誘導される、又は
前記遺伝子改変型間葉系幹細胞が腫瘍組織又は腫瘍間質組織に近傍するとき、前記プロモーター又はプロモーター／エンハンサーの組合せが誘導され、該プロモーターがRANTESプロモーター、HSP70プロモーター若しくはTie2プロモーターである、
請求項 16 に記載の遺伝子改変型間葉系幹細胞。

【請求項 19】

前記免疫応答刺激性サイトカインが、腫瘍組織内及び／又はその近傍の、免疫細胞の活性、生存率及び／又は細胞数を、維持する又は高める、又は
前記免疫応答刺激性サイトカインがT細胞増殖及び／又は分化を誘導する、
請求項 16 に記載の遺伝子改変型間葉系幹細胞。

【請求項 20】

前記免疫応答刺激性サイトカインがIL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21、IFN 又はIFN である、請求項 16 に記載の遺伝子改変型間葉系幹細胞。

【請求項 21】

前記免疫応答刺激性サイトカインがケモカイン又は炎症性ケモカイン又はT細胞を惹起する走化性を有するケモカインである、請求項 16 に記載の遺伝子改変型間葉系幹細胞。

【請求項 22】

少なくとも1つの免疫応答刺激性サイトカインがケモカイン（C-Cモチーフ）リガンド1、2、4、17、19、22、23（CCL1、CCL2、CCL4、CCL17、CCL19、CCL22、CCL23）、間質細胞由来因子1（SDF-1）である、請求項 16 に記載の遺伝子改変型間葉系幹細胞。

【請求項 23】

前記抗腫瘍免疫療法が免疫細胞の投与を含む、請求項 16 に記載の遺伝子改変型間葉系幹細胞。

【請求項 24】

前記間葉系幹細胞及び免疫細胞は、医学的処置の対象に対して自己である、請求項 23 に記載の遺伝子改変型間葉系幹細胞。

【請求項 25】

前記免疫細胞がT細胞、マクロファージ及び／又は単球である、請求項 23 に記載の遺伝子改変型間葉系幹細胞。

【請求項 26】

前記免疫細胞が人工的T細胞受容体又はキメラ抗原受容体（CAR-T）を含む人工的T細胞受容体であり、該T細胞受容体が腫瘍抗原に特異的に結合する、請求項 23 に記載の遺伝子改変型間葉系幹細胞。

【請求項 27】

前記抗腫瘍免疫療法が1つ又は複数のチェックポイント阻害剤の投与を含む、又は
前記抗腫瘍免疫療法が1つ又は複数のチェックポイント阻害剤の投与を含み、該チェックポイント阻害剤がPD-L1阻害剤、PD-1阻害剤及び／又はCTLA-4阻害剤である、
請求項 16 に記載の遺伝子改変型間葉系幹細胞。

【請求項 28】

前記抗腫瘍免疫療法が腫瘍抗原の投与を含む、
前記抗腫瘍免疫療法が患者由来の腫瘍材料の投与を含む、又は
前記抗腫瘍免疫療法が腫瘍特異的抗原を標的とする抗体若しくは抗体フラグメントの投与を含む、
請求項 16 に記載の遺伝子改変型間葉系幹細胞。