

【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21年11月5日(2009.11.5)

【公表番号】特表2009-512422(P2009-512422A)

【公表日】平成21年3月26日(2009.3.26)

【年通号数】公開・登録公報2009-012

【出願番号】特願2008-529347(P2008-529347)

【国際特許分類】

C 1 2 N 5/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/575 (2006.01)

A 6 1 K 31/58 (2006.01)

A 6 1 P 19/10 (2006.01)

A 6 1 K 35/12 (2006.01)

A 6 1 K 38/22 (2006.01)

A 6 1 P 19/08 (2006.01)

C 0 7 J 9/00 (2006.01)

C 0 7 J 17/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 5/00 Z N A E

A 6 1 K 31/575

A 6 1 K 31/58

A 6 1 P 19/10

A 6 1 K 35/12

A 6 1 K 37/24

A 6 1 P 19/08

C 0 7 J 9/00

C 0 7 J 17/00

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成21年9月7日(2009.9.7)

【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種の薬剤を含む、哺乳動物間葉幹細胞における骨芽細胞への分化誘導剤であって、前記薬剤が、5-コレステレン-3ベータ, 20アルファ-ジオール3-アセテート、24-ヒドロキシコレステロール、24(S), 25-エポキシコレステロール、及び26-ヒドロキシコレステロール、4ベータ-ヒドロキシステロール、22R-ヒドロキシコレステロール、20S-ヒドロキシコレステロール、及び22S-ヒドロキシコレステロール、並びに骨芽細胞分化を誘導する上で活性である、5-コレステレン-3ベータ, 20アルファ-ジオール3-アセテート、24-ヒドロキシコレステロール、24(S), 25-エポキシコレステロール、及び26-ヒドロキシコレステロール、4ベータ-ヒドロキシステロール、22R-ヒドロキシコレステロール、20S-ヒドロキシコレステロール、及び22S-ヒドロキシコレステロールのうちの任意の1種の部分を含む群が

ら選択される骨芽細胞への分化誘導剤。

【請求項 2】

薬剤が、5 - コレステレン - 3 ベータ , 20 アルファ - ジオール 3 - アセテート、24 - ヒドロキシコレステロール、24 ( S ) , 25 - エポキシコレステロール、及び 26 - ヒドロキシコレステロール、4 ベータ - ヒドロキシステロール、22 R - ヒドロキシコレステロール、20 S - ヒドロキシコレステロール、及び 22 S - ヒドロキシコレステロール、並びに骨芽細胞分化を誘導する上で活性である、5 - コレステレン - 3 ベータ , 20 アルファ - ジオール 3 - アセテート、24 - ヒドロキシコレステロール、24 ( S ) , 25 - エポキシコレステロール、及び 26 - ヒドロキシコレステロール、4 ベータ - ヒドロキシステロール、22 R - ヒドロキシコレステロール、20 S - ヒドロキシコレステロール、及び 22 S - ヒドロキシコレステロールのうちの任意の 1 種の部分を含む群から選択される、任意の少なくとも 2 種のオキシステロールの組合せである、請求項 1 に記載の分化誘導剤。

【請求項 3】

哺乳動物間葉細胞を、副甲状腺ホルモン、フッ化ナトリウム、インスリン様成長因子 I、インスリン様成長因子 II 及び形質転換成長因子ベータを含む群から選択される少なくとも 1 種の第二薬剤で処理することをさらに含む、請求項 1 又は 2 に記載の分化誘導剤。

【請求項 4】

哺乳動物間葉細胞を、チトクローム P 450 阻害剤、ホスホリパーゼ活性剤、アラキドン酸、COX 酵素活性剤、骨形成プロスタノイド及び ERK 活性剤を含む群から選択される少なくとも 1 種の第二薬剤で処理することをさらに含む、請求項 1 又は 2 に記載の分化誘導剤。

【請求項 5】

ヘッジホッグシグナル伝達阻害剤を含み、オキシステロールにより哺乳動物間葉細胞の骨芽細胞への分化を阻害する骨芽細胞分化の阻害剤。

【請求項 6】

ヘッジホッグシグナル伝達活性剤を含む、哺乳動物間葉細胞における骨芽細胞分化の誘導剤。

【請求項 7】

Wnt シグナル伝達阻害剤を含み、オキシステロールにより哺乳動物間葉細胞の骨芽細胞への分化を阻害する骨芽細胞分化の阻害剤。

【請求項 8】

Wnt シグナル伝達活性剤を含む、哺乳動物細胞における骨芽細胞分化の誘導剤。

【請求項 9】

少なくとも 1 種の薬剤を含む、哺乳動物間葉幹細胞の脂肪細胞への分化阻害剤であって、前記少なくとも 1 種の薬剤が、5 - コレステレン - 3 ベータ , 20 アルファ - ジオール 3 - アセテート、24 - ヒドロキシコレステロール、24 ( S ) , 25 - エポキシコレステロール、及び 26 - ヒドロキシコレステロール、4 ベータ - ヒドロキシステロール、22 R - ヒドロキシコレステロール、20 S - ヒドロキシコレステロール、及び 22 S - ヒドロキシコレステロール、並びに骨芽細胞分化を誘導する上で活性である、5 - コレステレン - 3 ベータ , 20 アルファ - ジオール 3 - アセテート、24 - ヒドロキシコレステロール、24 ( S ) , 25 - エポキシコレステロール、及び 26 - ヒドロキシコレステロール、4 ベータ - ヒドロキシステロール、22 R - ヒドロキシコレステロール、20 S - ヒドロキシコレステロール、及び 22 S - ヒドロキシコレステロールのうちの任意の 1 種の部分を含む群から選択される哺乳動物間葉幹細胞の脂肪細胞への分化阻害剤。

【請求項 10】

骨粗しょう症の症状を改善するために、少なくとも 1 種の薬剤を、有効な剤形における治療的有効量で含み、選択される間隔にて投与される骨粗しょう症の臨床症状を示す患者に投与される骨粗しょう症の症状改善剤であって、前記少なくとも 1 種のオキシステロールが、5 - コレステレン - 3 ベータ , 20 アルファ - ジオール 3 - アセテート、24 - ヒド

ロキシコレステロール、24(S)、25-エポキシコレステロール、及び26-ヒドロキシコレステロール、4ベータ-ヒドロキシステロール、22R-ヒドロキシコレステロール、20S-ヒドロキシコレステロール、及び22S-ヒドロキシコレステロール、並びに骨芽細胞分化を誘導する上で活性である、5-コレステレン-3ベータ、20アルファ-ジオール3-アセテート、24-ヒドロキシコレステロール、24(S)、25-エポキシコレステロール、及び26-ヒドロキシコレステロール、4ベータ-ヒドロキシステロール、22R-ヒドロキシコレステロール、20S-ヒドロキシコレステロール、及び22S-ヒドロキシコレステロールのうちの任意の1種の部分を含む群から選択される骨粗しょう症の症状改善剤。

【請求項11】

5-コレステレン-3ベータ、20アルファ-ジオール3-アセテート、24-ヒドロキシコレステロール、24(S)、25-エポキシコレステロール、及び26-ヒドロキシコレステロール、4ベータ-ヒドロキシステロール、22R-ヒドロキシコレステロール、20S-ヒドロキシコレステロール、及び22S-ヒドロキシコレステロール、並びに骨芽細胞分化を誘導する上で活性である、5-コレステレン-3ベータ、20アルファ-ジオール3-アセテート、24-ヒドロキシコレステロール、24(S)、25-エポキシコレステロール、及び26-ヒドロキシコレステロール、4ベータ-ヒドロキシステロール、22R-ヒドロキシコレステロール、20S-ヒドロキシコレステロール、及び22S-ヒドロキシコレステロールのうちの任意の1種の部分を含む群から選択される少なくとも1種の薬剤で哺乳動物間葉幹細胞を処理することにより、骨芽細胞分化の少なくとも1種の細胞マーカーを発現する分化細胞を含む、骨形成誘導剤。

【請求項12】

全身投与により患者に分化細胞が投与されることをさらに含む請求項11に記載の骨形成誘導剤。

【請求項13】

骨形成が求められる選択部位に細胞を適用して、患者に分化細胞が投与されることをさらに含む請求項11に記載の骨形成誘導剤。

【請求項14】

表面を有する基材を含む、ヒト身体に使用するインプラントであって、前記インプラントの少なくとも表面が、周囲の骨組織に骨形成を誘導させるのに十分な量で5-コレステレン-3ベータ、20アルファ-ジオール3-アセテート、24-ヒドロキシコレステロール、24(S)、25-エポキシコレステロール、及び26-ヒドロキシコレステロール、4ベータ-ヒドロキシステロール、22R-ヒドロキシコレステロール、20S-ヒドロキシコレステロール、及び22S-ヒドロキシコレステロール、並びに骨芽細胞分化を誘導する上で活性である、5-コレステレン-3ベータ、20アルファ-ジオール3-アセテート、24-ヒドロキシコレステロール、24(S)、25-エポキシコレステロール、及び26-ヒドロキシコレステロール、4ベータ-ヒドロキシステロール、22R-ヒドロキシコレステロール、20S-ヒドロキシコレステロール、及び22S-ヒドロキシコレステロールのうちの任意の1種の部分を含む群から選択される少なくとも1種の薬剤を含むインプラント。

【請求項15】

基材が、ピン、スクリュー、プレート、又は人工関節の形状に形成される請求項14に記載のインプラント。

【請求項16】

5-コレステレン-3ベータ、20アルファ-ジオール3-アセテート、24-ヒドロキシコレステロール、24(S)、25-エポキシコレステロール、及び26-ヒドロキシコレステロール、4ベータ-ヒドロキシステロール、22R-ヒドロキシコレステロール、20S-ヒドロキシコレステロール、及び22S-ヒドロキシコレステロール、並びに骨芽細胞分化を誘導する上で活性である、5-コレステレン-3ベータ、20アルファ-ジオール3-アセテート、24-ヒドロキシコレステロール、24(S)、25-エポキシ

コレステロール、及び26-ヒドロキシコレステロール、4ベータ-ヒドロキシステロール、22R-ヒドロキシコレステロール、20S-ヒドロキシコレステロール、及び22S-ヒドロキシコレステロールのうちの任意の1種の部分を含む群から選択される少なくとも1種のオキシステロールを治療的有効量で含む、骨疾患の治療に使用する薬物。

【請求項17】

BMP2、BMP7、又はBMP14からなる群から選択される少なくとも1種の骨形成タンパク質をさらに含む請求項1に記載の分化誘導剤。

【請求項18】

副甲状腺ホルモン、フッ化ナトリウム、インスリン様成長因子I、インスリン様成長因子II、形質転換成長因子ベータ、ビスホスホネート類、エストロゲン受容体モジュレーター、カルシトニン、ビタミンD及びカルシウムを含む群から選択される少なくとも1種の第二薬剤をさらに含む請求項17に記載の分化誘導剤。

【請求項19】

少なくとも1種のオキシステロール及び少なくとも1種の骨形成タンパク質を、有効な剤形における治療的有効量で含む、選択される間隔にて投与され、骨組織に存在する骨芽細胞数を増加させることを含む、骨芽細胞に骨髄間質細胞分化を増加させるための治療剤であって、前記少なくとも1種のオキシステロールが、5-コレステレン-3ベータ, 20アルファ-ジオール3-アセテート、24-ヒドロキシコレステロール、24(S), 25-エポキシコレステロール、及び26-ヒドロキシコレステロール、4ベータ-ヒドロキシステロール、22R-ヒドロキシコレステロール、20S-ヒドロキシコレステロール、及び22S-ヒドロキシコレステロール、並びに骨芽細胞分化を誘導する上で活性である、5-コレステレン-3ベータ, 20アルファ-ジオール3-アセテート、24-ヒドロキシコレステロール、24(S), 25-エポキシコレステロール、及び26-ヒドロキシコレステロール、4ベータ-ヒドロキシステロール、22R-ヒドロキシコレステロール、20S-ヒドロキシコレステロール、及び22S-ヒドロキシコレステロールのうちの任意の1種の部分を含む群から選択され、前記少なくとも1種の骨形成タンパク質が、BMP2、BMP7、及びBMP14を含む群から選択される治療剤。

【請求項20】

少なくとも1種のオキシステロール及び少なくとも1種の骨形成タンパク質を、有効な剤形における治療的有効量で含む、選択される間隔にて投与され、骨形成を増加させ、骨修復を亢進させることを含む、骨形成を誘導するための治療剤であって、前記少なくとも1種のオキシステロールが、5-コレステレン-3ベータ, 20アルファ-ジオール3-アセテート、24-ヒドロキシコレステロール、24(S), 25-エポキシコレステロール、及び26-ヒドロキシコレステロール、4ベータ-ヒドロキシステロール、22R-ヒドロキシコレステロール、20S-ヒドロキシコレステロール、及び22S-ヒドロキシコレステロール、並びに骨芽細胞分化を誘導する上で活性である、5-コレステレン-3ベータ, 20アルファ-ジオール3-アセテート、24-ヒドロキシコレステロール、24(S), 25-エポキシコレステロール、及び26-ヒドロキシコレステロール、4ベータ-ヒドロキシステロール、22R-ヒドロキシコレステロール、20S-ヒドロキシコレステロール、及び22S-ヒドロキシコレステロールのうちの任意の1種の部分を含む群から選択され、前記少なくとも1種の骨形成タンパク質が、BMP2、BMP7、及びBMP14を含む群から選択される治療剤。

【請求項21】

骨形成が、軟骨内又は膜内骨形成である請求項20に記載の治療剤。

【請求項22】

全身投与により又は骨形成が求められる選択部位に細胞を適用することにより患者に投与される分化細胞をさらに含む請求項20又は21に記載の治療剤。

【請求項23】

表面を有する基材を含む、骨形成のためにヒト身体に使用するインプラントであって、前記インプラントの少なくとも表面が、インプラントに近接する骨組織に骨形成を誘導さ

せるのに十分な量の少なくとも1種のオキシステロール及び少なくとも1種の骨形成タンパク質を含み、前記少なくとも1種のオキシステロールが、5-コレステレン-3ベータ、20アルファ-ジオール3-アセテート、24-ヒドロキシコレステロール、24(S)、25-エポキシコレステロール、及び26-ヒドロキシコレステロール、4ベータ-ヒドロキシステロール、22R-ヒドロキシコレステロール、20S-ヒドロキシコレステロール、及び22S-ヒドロキシコレステロール、並びに骨芽細胞分化を誘導する上で活性である、5-コレステレン-3ベータ、20アルファ-ジオール3-アセテート、24-ヒドロキシコレステロール、24(S)、25-エポキシコレステロール、及び26-ヒドロキシコレステロール、4ベータ-ヒドロキシステロール、22R-ヒドロキシコレステロール、20S-ヒドロキシコレステロール、及び22S-ヒドロキシコレステロールのうちの任意の1種の部分を含む群から選択されるインプラント。

【請求項24】

少なくとも1種のオキシステロールを含む、哺乳動物間葉幹細胞の脂肪細胞への分化阻害剤であって、少なくとも1種のオキシステロールが、5-コレステレン-3ベータ、20アルファ-ジオール3-アセテート、24(S)-ヒドロキシコレステロール、24(S)、25-エポキシコレステロール、及び26-ヒドロキシコレステロール、4ベータ-ヒドロキシクロエステロール、22(R)-ヒドロキシコレステロール、22(S)-ヒドロキシコレステロール、20(S)-ヒドロキシコレステロールを含む群から選択される哺乳動物間葉幹細胞の脂肪細胞への分化阻害剤。

【請求項25】

細胞を、少なくとも1種のオキシステロール又はオキシステロールの活性部分と接触させること；及び

所望の生物学的効果の指標に関して細胞を観察すること

を含み、ヘッジホッグシグナル伝達経路により調節される生物学的効果を引き起こすために少なくとも1種のオキシステロール又はオキシステロール分子の活性部分を含む、細胞のヘッジホッグシグナル伝達経路の作動剤であって、所望の生物学的効果が骨成形、骨形成、又は脂肪細胞形成の阻害である作動剤。