【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】令和2年3月19日(2020.3.19)

【公開番号】特開2020-18315(P2020-18315A)
【公開日】令和2年2月6日(2020.2.6)
【年通号数】公開・登録公報2020-005
【出願番号】特願2019-182703(P2019-182703)
【国際特許分類】
Ｃ１２Ｎ　5/0784　(2010.01)
Ａ６１Ｐ　37/06　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　29/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　19/02　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　17/06　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　3/10　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　35/15　(2015.01)
Ｃ１２Ｍ　1/00　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ１２Ｎ　5/0784　ＺＮＡ
Ａ６１Ｐ　37/06
Ａ６１Ｐ　29/00　１０１
Ａ６１Ｐ　19/02
Ａ６１Ｐ　17/06
Ａ６１Ｐ　25/00
Ａ６１Ｐ　3/10
Ａ６１Ｋ　35/15　Ｚ
Ｃ１２Ｍ　1/00　Ａ

【手続補正書】
【提出日】令和2年1月9日(2020.1.9)
【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】
哺乳動物対象から得られた体外量の血液試料に含有される単球の免疫抑制同種抗原提示細胞への分化を誘導するためのインビトロでの方法であって、
ａ）前記単球が活性化され、免疫抑制同種抗原提示細胞に分化するように誘導されるように、流速の固定または調節可能な調整を可能にするデバイスのフローチャンバ内で、哺乳動物対象から得られた前記体外量の血液試料を物理的な力に供すること、
ｂ）前記単球をＧＩＬＺ（グルココルチコイド誘導ロイシンジッパー）の発現の増加をもたらすために８－ＭＯＰ（８－メトキシソラレン）の存在下でＵＶ光に曝露すること、
ｃ）サイトカイン及び／又はケモカインを含む分子カクテルの添加を必要とせずに該方法を実施すること、
ｄ）前記血液試料から免疫抑制同種抗原提示細胞への単球の活性化および分化が、マーカーＧＩＬＺによって同定され、かつ
ｅ）前記免疫抑制同種抗原提示細胞が、ＬＰＳ（リポ多糖）刺激の後に完全な成熟に抵抗

性である、方法。
【請求項２】
前記免疫抑制同種抗原提示細胞が、ＩＤＯ、ＫＭＯ、および／またはＩＬ－１０の発現の増加によって同定可能である免疫抑制樹状細胞である、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記免疫抑制同種抗原提示または樹状細胞が、増加したＩＬ－１０対ＩＬ－１２ｐ７０比によって同定可能である、請求項１または２に記載の方法。
【請求項４】
前記免疫抑制同種抗原提示または樹状細胞が免疫賦活抗原提示または樹状細胞の指標である少なくとも１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１５個、２０個、２５個、３０個、３５個、４０個、４５個、５０個、５５個または６０個の分子マーカーの発現を決定するステップによって同定可能である、請求項１から３のいずれかに記載の方法。
【請求項５】
下記表１から選択可能である前記少なくとも１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１５個、２０個、２５個、３０個、３５個、４０個、４５個、５０個、５５個または６０個の分子マーカーが発現の増加を示さない、請求項１から４のいずれかに記載の方法。

【表１】

表１

番号	マーカー	NCBI 遺伝子番号	mRNA REF	配列番号
1	ABCA1	19	NM_005502.3	1
2	ACVR1B	91	NM_004302.4	2
3	ANPEP	290	NM_001150.2	3
4	AQP9	366	NM_020980.3	4
5	ATP6V0B	533	NM_001039457.1	5
6	BASP1	10409	NM_001271606.1	6
7	BEST1	7439	NM_001139443.1	7
8	CD63	967	NM_001257389.1	8
9	CD68	968	NM_001040059.1	9
10	CDCP1	64866	NM_022842.3	10
11	CPM	1368	NM_001005502.2	11
12	CRK	1398	NM_005206.4	12
13	CSF2RA	1438	NM_001161529.1	13
14	CTNND1	1500	NM_001085458.1	14
15	CTSB	1508	NM_001908.3	15
16	CXCL16	58191	NM_001100812.1	16
17	EMP1	2012	NM_001423.2	17
18	ENG	2022	NM_000118.2	18
19	EPB41L3	23136	NM_012307.2	19
20	FLOT1	10211	NM_005803.2	20
21	GNA15	2769	NM_002068.2	21
22	GPNMB	93695	NM_053110.4	22
23	GPR137B	83924	NM_031999.2	23
24	GPR157	269604	NM_177366.3	24
25	HEXB	3074	NM_000521.3	25
26	HOMER3	9454	NM_001145721.1	26
27	ICAM1	3383	NM_000201.2	27
28	IL1R1	3554	NM_000877.2	28
29	IRAK1	3654	NM_001025242.1	29
30	ITGA5	3678	NM_002205.2	30
31	ITGB8	3696	NM_002214.2	31
32	KCTD11	147040	NM_001002914.2	32
33	LAMP2	3920	NM_001122606.1	33
34	LEPROT	54741	NM_001198681.1	34
35	LGALS3	3958	NM_001177388.1	35
36	LILRB4	11006	NM_001081438.1	36
37	MARCKSL1	65108	NM_023009.6	37
38	MCOLN1	57192	NM_020533.2	38
39	MFAP3	4238	NM_001135037.1	39
40	MGAT4B	11282	NM_014275.4	40
41	MR1	3140	NM_001194999.1	41
42	MRAS	22808	NM_001085049.2	42
43	MSR1	4481	NM_002445.3	43
44	NEU1	4758	NM_000434.3	44
45	NPC1	4864	NM_000271.4	45
46	OLR1 (LOX1)	4973	NM_001172632.1	46
47	OMG	4974	NM_002544.4	47
48	P2RX4	5025	NM_001256796.1	48
49	PI4K2A	55361	NM_018425.2	49
50	PLAUR	5329	NM_001005376.2	50
51	PMP22	5376	NM_000304.2	51
52	PPAP2B	8613	NM_003713.4	52
53	PSEN1	5663	NM_000021.3	53
54	PVRL2	5819	NM_001042724.1	54
55	RAB13	5872	NM_002870.2	55
56	RAB8B	51762	NM_016530.2	56
57	RAB9A	9367	NM_001195328.1	57

58	RALA	5898	NM_005402.3	58
59	RHEB	6009	NM_005614.3	59
60	RNASE1	6035	NM_002933.4	60
61	SC5DL	6309	NM_001024956.2	61
62	SDC2	6383	NM_002998.3	62
63	SEMA6B	10501	NM_032108.3	63
64	SIRPA	140885	NM_001040022.1	64
65	SLC17A5	26503	NM_012434.4	65
66	SLC1A4	6509	NM_001193493.1	66
67	SLC22A4	6583	NM_003059.2	67
68	SLC31A1	1317	NM_001859.3	68
69	SLC35E3	55508	NM_018656.2	69
70	SLC39A6	25800	NM_001099406.1	70
71	SLC6A6	6533	NM_001134367.1	71
72	SLC6A8	6535	NM_001142805.1	72
73	SLC7A11	23657	NM_014331.3	73
74	STX3	6809	NM_001178040.1	74
75	STX6	10228	NM_005819.4	75
76	TM9SF1	10548	NM_001014842.1	76
77	TMBIM1	64114	NM_022152.4	77
78	TMEM33	55161	NM_018126.2	78
79	TNFRSF10B	8795	NM_003842.4	79
80	TNFRSF11A	8792	NM_001270949.1	80
81	TNFRSF1A	7132	NM_001065.3	81
82	TNFRSF1B	7133	NM_001066.2	82
83	TNFSF14	8740	NM_003807.3	83
84	TNFSF9	8744	NM_003811.3	84
85	TRIP10	9322	NM_004240.2	85
86	TRIP6	7205	NM_003302.2	86
87	YKT6	10652	NM_006555.3	87
88	DC-LAMP (LAMP3)	27074	NM_014398.3	88
89	CLEC5A	23601	NM_013252.2	89
90	SPC2 (PCSK2)	5126	NM_002594.3	90
91	THBS1	7057	NM_003246.2	91
92	CD14	929	NM_000591.3	92
93	CD40	958	NM_001250.4	93
94	CD80	941	NM_005191.3	94
95	CCR7	1236	NM_001838.3	95
96	CD83	9308	NM_001251901.1	96
97	ADAM デシシン	27299	NM_014479.3	97
98	FPRL2 (FPR3)	2359	NM_002030.3	98
99	CD86	942	NM_006889.4	99

【請求項６】

前記少なくとも１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１５個、２０個、２５個、３０個、３５個、４０個、４５個、５０個、５５個または６０個の分子マーカーがＰＬＡＵＲ、ＮＥＵ１、ＣＴＳＢ、ＣＸＣＬ１６、ＩＣＡＭ１、ＭＳＲ１、ＯＬＲ１、ＳＩＲＰＡ、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ、ＴＮＦＳＦ１４、ＴＮＦＳＦ９、ＰＭＢ２２、ＣＤ４０、ＬＡＭＰ３、ＣＤ８０、ＣＣＲ７、ＬＯＸ１、ＣＤ８３、ＡＤＡＭデシシン、ＦＰＲＬ２、ＧＰＮＭＢおよび／またはＣＤ８６を含む、請求項５に記載の方法。

【請求項７】

前記哺乳動物対象から得られた体外量の血液試料が、前記哺乳動物対象から得られた血液試料内に含有される前記単球に剪断力が適用されるようにデバイスのフローチャンバーを通る前記哺乳動物対象から得られた体外量の血液試料の流速の調整を可能にする前記デバイスの前記フローチャンバーに、前記哺乳動物対象から得られた体外量の血液試料を通

すことによって物理的な力に供され、
前記デバイスが温度および露光を含む群から選択される少なくとも１つのパラメーターの調整を追加的に可能にする、請求項１から６のいずれかに記載の方法。
【請求項８】
前記単球が、活性化血小板および／または血漿構成成分との相互作用を通じて活性化され、免疫抑制同種抗原提示または樹状細胞に分化するように誘導される、請求項１から７のいずれかに記載の方法。
【請求項９】
前記単球の活性化および免疫抑制同種抗原提示または樹状細胞への分化が、フローチャンバーの設計および寸法、単球がフローチャンバーを通る流速、ＤＮＡ架橋剤の存在または非存在下で単球が曝露される光、単球、血小板、血小板由来因子および／もしくは血漿構成成分がフローチャンバーを通る温度、単球、血小板、血小板由来因子および／もしくは血漿構成成分がフローチャンバーを通る順序、血漿構成成分がフローチャンバーの表面にコートされる密度、血小板および／もしくは血小板由来因子がフローチャンバーの表面およびもしくは血漿構成成分に接着する密度、ならびに／または単球が血小板および／もしくは血小板由来因子に接着する、およびもしくは血漿構成成分がフローチャンバーの表面に接着する密度によって影響を受け得る、請求項１から８のいずれかに記載の方法。
【請求項１０】
ａ）少なくとも単球を含む前記哺乳動物対象から得られた体外量の血液試料を、前記哺乳動物対象から得られた体外量の血液試料が通ることができるフローチャンバーを提供するように構成されているデバイスに適用するステップ、
ｂ）前記哺乳動物対象から得られた体外量の血液試料内に含まれ得る、または少なくとも単球を含む前記哺乳動物対象から得られた血液試料から分離されて提供され得る血小板を活性化するステップ、
ｃ）前記単球がステップｂ）において得られた前記活性化血小板に結合することによって活性化され、免疫抑制同種抗原提示または樹状細胞に分化するように誘導されるように前記哺乳動物対象から得られた体外量の血液試料内に含有される単球に物理的な力を適用することによって、少なくとも単球を含む前記哺乳動物対象から得られた体外量の血液試料を前記デバイス中で処置するステップ
を少なくとも含む、請求項１から９のいずれかに記載の方法。
【請求項１１】
ａ）少なくとも単球を含む前記哺乳動物対象から得られた体外量の血液試料を、前記哺乳動物対象から得られた体外量の血液試料が通ることができるフローチャンバーを提供するように構成されているデバイスに適用するステップ、
ｂ）前記哺乳動物対象から得られた体外量の血液試料内に含まれ得る、または前記哺乳動物対象から得られた血液試料から分離されて提供され得る血漿構成成分を通すステップ、
ｃ）前記単球がステップｂ）において得られた前記血漿構成成分に結合することによって活性化され、免疫抑制同種抗原提示または樹状細胞に分化するように誘導されるように前記哺乳動物対象から得られた体外量の血液試料内に含有される単球に物理的な力を適用することによって、少なくとも単球を含む前記哺乳動物対象から得られた体外量の血液試料を前記デバイス中で処置するステップ
を少なくとも含む、請求項１から９のいずれかに記載の方法。
【請求項１２】
ａ）少なくとも単球を含む前記哺乳動物対象から得られた体外量の血液試料を、前記哺乳動物対象から得られた体外量の血液試料が通ることができるフローチャンバーを提供するように構成されているデバイスに適用するステップ、
ｂ）前記哺乳動物対象から得られた体外量の血液試料内に含まれ得る、または前記哺乳動物対象から得られた血液試料から分離されて提供され得る血漿構成成分を通すステップ、
ｃ）前記哺乳動物対象から得られた体外量の血液試料内に含まれ得る、または少なくとも単球を含む前記哺乳動物対象から得られた血液試料から分離されて提供され得る血小板を

活性化するステップ、
ｄ）前記単球がステップｂ）およびｃ）において得られた前記活性化血小板および／または前記血漿構成成分に結合することによって活性化され、免疫抑制同種抗原提示または樹状細胞に分化するように誘導されるように前記哺乳動物対象から得られた体外量の血液試料内に含有される単球に物理的な力を適用することによって、少なくとも単球を含む前記哺乳動物対象から得られた体外量の血液試料を前記デバイス中で処置するステップ
を少なくとも含む、請求項１から９のいずれかに記載の方法。
【請求項１３】
前記哺乳動物対象から得られた体外量の血液試料が前記哺乳動物対象の体外全血の１０ｍｌから５００ｍｌの間である、請求項１０から１２のいずれかに記載の方法。
【請求項１４】
前記哺乳動物対象から得られた体外量の血液試料が前記哺乳動物対象から得られた体外全血の１０ｍｌから５００ｍｌから白血球を単離することによって得られる、請求項１２または１３に記載の方法。
【請求項１５】
前記哺乳動物対象から得られた体外量の血液試料が前記哺乳動物対象から得られた体外全血の１０ｍｌから５００ｍｌからバフィーコートを単離することによって得られる、請求項１２から１４のいずれかに記載の方法。
【請求項１６】
前記哺乳動物対象から得られた体外量の血液試料が血漿構成成分を含まない、請求項１２から１５のいずれかに記載の方法。
【請求項１７】
前記哺乳動物対象から得られた体外量の血液試料が血小板を含まない、請求項１２から１６のいずれかに記載の方法。
【請求項１８】
前記血小板が、前記哺乳動物対象から得られた体外量の血液試料が前記デバイスに適用される前に前記哺乳動物対象から得られた体外量の血液試料から分離されている、請求項１７に記載の方法。
【請求項１９】
前記哺乳動物対象から得られた体外量の血液試料が血漿構成成分を含まない、請求項１０から１２のいずれかに記載の方法。
【請求項２０】
前記哺乳動物対象から得られた体外量の血液試料が血小板を含まない、請求項１０から１２のいずれかに記載の方法。
【請求項２１】
前記血小板が、前記哺乳動物対象から得られた体外量の血液試料が前記デバイスに適用される前に前記哺乳動物対象から得られた体外量の血液試料から分離されている、請求項２０に記載の方法。
【請求項２２】
前記フローチャンバーの材料がプラスチックではない、請求項１から２１のいずれかに記載の方法。
【請求項２３】
前記非プラスチック材料がガラスからなる群から選択される、請求項２２に記載の方法。
【請求項２４】
前記フローチャンバーの材料がプラスチックである、請求項１から２１のいずれかに記載の方法。
【請求項２５】
前記プラスチック材料がアクリル、ポリカーボネート、ポリエーテルイミド、ポリスルホン、ポリフェニルスルホン、スチレン、ポリウレタン、ポリエチレン、テフロンまたは

任意の他の適切な医療グレードプラスチックからなる群から選択される、請求項２４に記載の方法。
【請求項２６】
前記フローチャンバーが光の透過を可能にするように構成されている、請求項１から２５のいずれかに記載の方法。
【請求項２７】
前記フローチャンバーがＵＶ光の透過を可能にするように構成されている、請求項２６に記載の方法。
【請求項２８】
前記血小板の活性化が、前記哺乳動物対象から得られた体外量の血液試料内に含まれる血漿構成成分を、前記血小板の少なくとも一部が前記血漿構成成分と相互作用でき、前記フローチャンバーの表面に固定化されるように前記フローチャンバーの表面に配置することによって達成される、請求項１から２７のいずれかに記載の方法。
【請求項２９】
前記血小板の活性化が、フィブリノーゲン、フィブロネクチンおよびフィブリノーゲンのガンマ構成成分を含む群から選択されるタンパク質を、前記血小板の少なくとも一部が前記タンパク質と相互作用でき、前記フローチャンバーの表面に固定化されるように前記フローチャンバーの表面に配置することによって達成される、請求項１から２８のいずれかに記載の方法。
【請求項３０】
前記血小板の活性化が、フィブロネクチンを、前記血小板の少なくとも一部が前記フィブロネクチンと相互作用でき、前記フローチャンバーの表面に固定化されるように前記フローチャンバーの表面に配置することによって達成される、請求項２９に記載の方法。
【請求項３１】
前記血小板が、前記フローチャンバーを０．１から１０．０ｄｙｎ／ｃｍ^{2}の範囲の剪断力下で通される、請求項１から３０のいずれかに記載の方法。
【請求項３２】
血小板の活性化がＰ－セレクチンおよび／またはαＩＩｂ－β３インテグリンの発現によってモニターできる、請求項８から３１のいずれかに記載の方法。
【請求項３３】
前記単球が、前記活性化血小板に結合できるように前記フローチャンバーを０．１から１０．０ｄｙｎ／ｃｍ^{2}の剪断力下で通ることによって活性化され、免疫抑制同種抗原提示または樹状細胞に分化するように誘導される、請求項１から３２のいずれかに記載の方法。
【請求項３４】
免疫抑制樹状細胞の形成を可能にするために活性化単球をインキュベートするステップをさらに含む、請求項１から３３のいずれかに記載の方法。
【請求項３５】
個体特異的な機能的成熟的に同期化された免疫抑制同種抗原提示または樹状細胞を得るための、請求項１から３４のいずれかに記載の方法。
【請求項３６】
請求項１から３５のいずれかに記載の方法によって得られた免疫抑制同種樹状細胞を含む、自己免疫疾患の処置のための医薬組成物。
【請求項３７】
自己免疫疾患が、関節リウマチ、乾癬、多発性硬化症、１型糖尿病および全身性エリテマトーデスを含む群から選択される、請求項３６に記載の医薬組成物。
【請求項３８】
請求項１から３５のいずれかに記載の方法によって得られた免疫抑制同種樹状細胞を含む、過敏性疾患の処置のための医薬組成物。
【請求項３９】

請求項１から３５のいずれかに記載の方法によって得られた免疫抑制同種樹状細胞を含む、固形臓器移植における拒絶および／または移植片対宿主病の処置のための医薬組成物。