【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26年2月13日(2014.2.13)

【公表番号】特表2013-515497(P2013-515497A)
【公表日】平成25年5月9日(2013.5.9)
【年通号数】公開・登録公報2013-022
【出願番号】特願2012-546556(P2012-546556)
【国際特許分類】
Ｃ１２Ｎ　5/0783　(2010.01)
Ａ６１Ｋ　35/14　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　35/28　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　31/12　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/02　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ１２Ｎ　5/00　２０２Ｌ
Ａ６１Ｋ　35/14　Ｚ
Ａ６１Ｋ　35/28
Ａ６１Ｐ　43/00　１０５
Ａ６１Ｐ　31/12
Ａ６１Ｐ　35/02
Ａ６１Ｐ　35/00

【手続補正書】
【提出日】平成25年12月19日(2013.12.19)
【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】
ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞をエクスビボ培養する方法であって、該方法は、ＮＫ細胞を含む細胞の集団を、少なくとも１つの増殖因子、ならびに、効果的な濃度、効果的な暴露時期および効果的な暴露継続期間のニコチンアミドおよび／または他のニコチンアミド成分とともに培養することを含み、ただし、前記ＮＫ細胞を、前記少なくとも１つの増殖因子、ならびに、前記効果的な濃度、効果的な暴露時期および効果的な暴露継続期間の前記ニコチンアミドおよび／または他のニコチンアミド成分とともに培養することにより、下記の少なくとも１つがもたらされる、方法：
（ａ）他の点では同一の培養条件のもと、０．１ｍＭ未満のニコチンアミドおよび／または他のニコチンアミド成分とともに培養されたＮＫ細胞と比較して、ＣＤ６２Ｌの上昇した発現；
（ｂ）他の点では同一の培養条件のもと、０．１ｍＭ未満のニコチンアミドおよび／または他のニコチンアミド成分とともに培養されたＮＫ細胞と比較して、上昇した遊走応答；
（ｃ）他の点では同一の培養条件のもと、０．１ｍＭ未満のニコチンアミドおよび／または他のニコチンアミド成分とともに培養されたＮＫ細胞と比較して、上昇したホーミングおよびインビボ保持；

（ｄ）他の点では同一の培養条件のもと、０．１ｍＭ未満のニコチンアミドおよび／または他のニコチンアミド成分とともに培養されたＮＫ細胞と比較して、より大きい増殖；および

（ｅ）他の点では同一の培養条件のもと、０．１ｍＭ未満のニコチンアミドおよび／または他のニコチンアミド成分とともに培養されたＮＫ細胞と比較して、増大した細胞傷害活性。

【請求項２】

前記少なくとも１つの増殖因子がＩＬ－２であり、前記暴露時期が、前記ＮＫ細胞を含む細胞の集団の播種からであり、前記暴露継続期間が約２週間～約３週間であり、前記ニコチンアミドおよび／または他のニコチンアミド成分の前記濃度が５ｍＭである、請求項１に記載の方法。

【請求項３】

前記ニコチンアミドおよび／または他のニコチンアミド成分の前記効果的な濃度が、約１．０ｍＭ～約１０ｍＭである、請求項１又は２に記載の方法。

【請求項４】

前記暴露継続期間が、約２週間である、請求項１に記載の方法。

【請求項５】

前記ＮＫ細胞を含む細胞の集団が、臍帯血、骨髄および末梢血からなる群から選択される供給源から得られる、請求項１～４のいずれかに記載の方法。

【請求項６】

前記ＮＫ細胞を含む細胞の集団は、ＮＫ細胞画分およびＣＤ３＋細胞画分を含む不均一な細胞集団である、請求項１～５のいずれかに記載の方法。

【請求項７】

前記ＣＤ３＋細胞画分は前記ＮＫ細胞画分よりも大きい、請求項６に記載の方法。

【請求項８】

前記ＮＫ細胞画分は前記ＣＤ３＋細胞画分よりも大きい、請求項６に記載の方法。

【請求項９】

前記ＮＫ細胞を含む細胞の集団は、ＣＤ３＋細胞が枯渇化された単核細胞集団または総有核細胞集団である、請求項８に記載の方法。

【請求項１０】

前記ＮＫ細胞を含む細胞の集団は、ＣＤ３＋細胞およびＣＤ１９＋細胞が枯渇化された単核細胞集団または総有核細胞集団である、請求項８に記載の方法。

【請求項１１】

前記少なくとも１つの増殖因子は、ＩＬ－２，ＩＬ－１５、または、ＩＬ－２およびＩＬ－１５の両方である、請求項１に記載の方法。

【請求項１２】

下記の少なくとも１つによって特徴づけられる、請求項１～１１のいずれかに記載の方法に従って培養されたＮＫ細胞の集団：

（ａ）他の点では同一の培養条件のもと、０．１ｍＭ未満のニコチンアミドおよび／または他のニコチンアミド成分とともに培養されたＮＫ細胞の集団と比較して、ＣＤ６２Ｌの上昇した発現；

（ｂ）他の点では同一の培養条件のもと、０．１ｍＭ未満のニコチンアミドおよび／または他のニコチンアミド成分とともに培養されたＮＫ細胞の集団と比較して、上昇した遊走応答；

（ｃ）他の点では同一の培養条件のもと、０．１ｍＭ未満のニコチンアミドおよび／または他のニコチンアミド成分とともに培養されたＮＫ細胞の集団と比較して、上昇したホーミングおよびインビボ保持；

（ｄ）他の点では同一の培養条件のもと、０．１ｍＭ未満のニコチンアミドおよび／または他のニコチンアミド成分とともに培養されたＮＫ細胞の集団と比較して、より大きい増殖；

（ｅ）他の点では同一の培養条件のもと、０．１ｍＭ未満のニコチンアミドおよび／または他のニコチンアミド成分とともに培養されたＮＫ細胞の集団と比較して、増大した細胞傷害活性；
（ｆ）他の点では同一の培養条件のもと、０．１ｍＭ未満のニコチンアミドおよび／または他のニコチンアミド成分とともに培養されたＮＫ細胞の集団と比較して、ＣＤ３＋細胞対ＣＤ５６＋／ＣＤ３－細胞の低下した比率。
【請求項１３】
移植されたとき、高まったホーミング、生着および保持によって特徴づけられる培養されたＮＫ細胞の集団であって、前記ＮＫ細胞集団の少なくとも15×10^{6}個を放射線照射されたＳＣＩＤマウス宿主に注入することにより、他の点では同一の培養条件のもと、０．１ｍＭ未満のニコチンアミドおよび／または他のニコチンアミド成分とともに培養されたＮＫ細胞の集団と比較して、少なくとも１．５倍大きいドナー由来のＮＫ細胞が、免疫検出およびフローサイトメトリーによって検出されるように、注入後４日で宿主のリンパ組織においてもたらされる、培養されたＮＫ細胞の集団。
【請求項１４】
免疫検出およびフローサイトメトリーによって検出されるように、注入時において前記細胞集団の少なくとも３０％におけるＣＤ６２Ｌの発現によってさらに特徴づけられる、請求項１３に記載のＮＫ細胞の集団。
【請求項１５】
ＣＤ３＋細胞対ＣＤ５６＋／ＣＤ３－細胞の比率が注入時において１：１００以下であることによってさらに特徴づけられる、請求項１３に記載のＮＫ細胞の集団。
【請求項１６】
腫瘍成長をその必要性のある対象において阻害するための医薬を製造するための、請求項１２～１５のいずれかに記載のＮＫ細胞の集団の使用。
【請求項１７】
ウイルス感染症をその必要性のある対象において処置または防止するための医薬を製造するための、請求項１２～１５のいずれかに記載のＮＫ細胞のエクスビボ培養された集団の使用。
【請求項１８】
移植片対宿主病をその必要性のある対象において処置または防止するための医薬を製造するための、請求項１２～１５のいずれかに記載のＮＫ細胞のエクスビボ培養された集団の使用。
【請求項１９】
自己免疫性の疾患または状態をその必要性のある対象において処置または防止するための医薬を製造するための、請求項１２～１５のいずれかに記載のＮＫ細胞のエクスビボ培養された集団の使用。
【請求項２０】
白血病性の疾患または状態をその必要性のある対象において処置または防止するための医薬を製造するための、請求項１２～１５のいずれかに記載のＮＫ細胞のエクスビボ培養された集団の使用。
【請求項２１】
前記ＮＫ細胞の集団は前記対象に対して自己由来である、請求項１６～２０のいずれかに記載の使用。
【請求項２２】
前記ＮＫ細胞の集団は前記対象に対して同種由来である、請求項１６～２０のいずれかに記載の使用。
【請求項２３】
前記対象は、前記ＮＫ細胞集団を投与することに付随して造血細胞移植を受けている、請求項１６～２２のいずれかに記載の方法。
【請求項２４】

エクスビボ培養されたＮＫ細胞をエキソジーンにより形質導入する方法であって、
（ａ）ＮＫ細胞の集団を請求項１～１１のいずれかに記載の方法に従ってエクスビボ培養すること；および
（ｂ）前記ＮＫ細胞の培養された集団をエキソジーンにより形質導入すること
を含む方法。
【請求項２５】
前記ニコチンアミドおよび／または他のニコチンアミド成分はニコチンアミドである、請求項１～２４のいずれかに記載の集団、使用または方法。