

【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3部門第2区分
 【発行日】平成21年9月24日(2009.9.24)

【公表番号】特表2005-514406(P2005-514406A)
 【公表日】平成17年5月19日(2005.5.19)
 【年通号数】公開・登録公報2005-019
 【出願番号】特願2003-557275(P2003-557275)
 【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/519 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/04 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/14 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 C 0 7 D 487/04 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00
 A 6 1 K 31/519
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 9/04
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 25/14
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 C 0 7 D 487/04 1 4 2

【誤訳訂正書】

【提出日】平成21年8月4日(2009.8.4)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

神経発生を促進するための薬学的処方物であって、

神経発生の促進が必要な患者に投与するために処方された、治療量の一酸化窒素ドナー化合物、および幹細胞を含有する、薬学的処方物。

【請求項2】

請求項1に記載の薬学的処方物であって、前記一酸化窒素ドナーが、組織における一酸化窒素を増加させる、薬学的処方物。

【請求項3】

ニューロンの生成を増加させるための薬学的処方物であって、

増強の必要な部位に投与するために処方された、有効量の一酸化窒素ドナー、および幹細胞を含有する、薬学的処方物。

【請求項4】

神経機能を増加させるための薬学的処方物であって、

患者に投与するために処方された、有効量の一酸化窒素ドナー、および幹細胞を含有する、薬学的処方物。

【請求項5】

認識機能および神経機能を増加させるための薬学的処方物であって、

患者に投与するために処方された、有効量の一酸化窒素ドナー化合物、および幹細胞を含有する、薬学的処方物。

【請求項6】

請求項1～5のうちのいずれか1項に記載の薬学的処方物であって、前記幹細胞は間葉幹細胞である、薬学的処方物。

【請求項7】

請求項1～6のうちのいずれか1項に記載の薬学的処方物であって、前記幹細胞は治療量未満で存在する、薬学的処方物。

【請求項8】

請求項1～7のうちのいずれか1項に記載の薬学的処方物であって、前記一酸化窒素ドナーはNONOである、薬学的処方物。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0127

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0127】

【表5】

表5. 梗塞体積

群	梗塞体積, %
シルデナフィル 2 mg/kg, 2 時間	35.2±3.3
シルデナフィル 5 mg/kg, 2 時間	37.7±4.3
シルデナフィル 2 mg/kg, 24 時間	35.5±0.9
コントロール	38.3±1.7

梗塞体積は、体側半球と比較して、病変のパーセントの平均±SEMとして表す。

(実施例3)

オスWistarラット(n=32)を、中大脳動脈閉塞(MCAo)に供し、4つの処置群へと8匹のラットを無作為化し、脳卒中後1日で処置を開始した。群は以下のものを含んだ: 1)リン酸緩衝液生理食塩水(PBS); 2)治療量未満(subtherapeutic)の、0.4 mg/kgの用量のDETA-NONOate(NN)(IP); 3)治療量未満(subtherapeutic)のhMSC(1×10^6 細胞-iv); ならびに4)治療量未満(subtherapeutic)のNNおよびhMSCの組み合わせ。神経学的重症度スケール(18点スケール)(NSS)および接着除去テストからなる機能性転帰の測定を、脳卒中前、処置前ただちに、そして処置後7日目および14日目に行った。データは、処置前に群間でよくバランスをとった(p値>0.30)。NONOによるhMSCの相互作用は、14日で観察された(p値=0.86)。しかし、全体のhMSCのNSSに対する効果は14日目に存在した。hMSC+NONOで処置したラットは、コントロール群のラットと比較して、14日でNSSに対して有意な改善を有した(p値=0.01)。それに対して、低用量hMSCのラットは、コントロールのラットと比較して、14日でNSSに対する境界線の改善を有した(p値=0.05)。コントロールとNONO処置群との間で、14日でNSSの有意な差は検出されなかった(p=0.64)。そしてhMSC処置群とhMSC+NONO処置群との間でも14日でNSSの有意な差は検出されなかった(p=0.48)。同じ処置効果は、14日の接着除去テストのスコアでも観察された; hMSC+NONOで処置したラットは、コントロール群のラットと比較して、14日目で有意な改善を示した(p値=0.01)

)。低用量(すなわち、治療量未満(subtherapeutic))のhMSCのみで処置したラットにおいて、境界線の改善は14日にあった。そして、治療量未満(subtherapeutic)のNONOのみで処置したラットでは、コントロールのラットと比較して有意な改善はなかった。それぞれp値は0.06および0.64であった。7日では、神経学的機能的改善は、コントロール群のラットと比較して、hMSCおよびNONOの組み合わせで処置したラットについて、NSSでのみ観察された(p値=0.03)。これらのデータは、治療量未満(subtherapeutic)のhMSCおよびNONOドナーの治療様式の組み合わせ(DETA-NONOate)が、コントロールのPBS処置した動物と比較して、機能的転帰を顕著に改善することを示唆している。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0134

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0134】

(VEGF)

血管形成および神経発生の誘導と関連したメカニズムへの洞察を得るために、組み合わせ治療が脳における神経向性因子および成長因子の発現を誘導するという事実をテストした。データは、MSC、DETA-NONOate、組み合わせ(MSC+NONO)治療処理後、およびMCAoを受けたPBS処理動物であるコントロールの脳における血管内皮成長因子(VEGF)の量として示す。図13はMCAoコントロール群と比較して、NONOate処理群のhMSCにおいて、内生細胞(ラットVEGF)からのVEGF分泌が顕著に増加したことをサンドイッチELISA法(Sandwich ELISA method)を用いて示している。ラットVEGF分泌は、hMSCのみで処理した群における増加した境界線であった。NONOateのみの単回投与処理は、MCAoコントロール群と比較して、VEGFの顕著な増加を示さなかった。これらのデータは、治療量未満(subtherapeutic)のMSC+NONOの組み合わせ治療が、個々の治療と比較して、VEGF分泌を顕著に増強することを示唆している。