

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-528368

(P2013-528368A)

(43) 公表日 平成25年7月11日(2013.7.11)

(51) Int.Cl.

C 12 N 5/074 (2010.01)
C 40 B 40/02 (2006.01)

F 1

C 12 N 5/00 202 D
C 40 B 40/02

テーマコード(参考)

4 B 0 6 5

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 30 頁)

(21) 出願番号 特願2013-508612 (P2013-508612)
(86) (22) 出願日 平成23年5月5日 (2011.5.5)
(85) 翻訳文提出日 平成24年12月6日 (2012.12.6)
(86) 國際出願番号 PCT/IL2011/000362
(87) 國際公開番号 WO2011/138786
(87) 國際公開日 平成23年11月10日 (2011.11.10)
(31) 優先権主張番号 61/429,773
(32) 優先日 平成23年1月5日 (2011.1.5)
(33) 優先権主張国 米国(US)
(31) 優先権主張番号 61/331,842
(32) 優先日 平成22年5月6日 (2010.5.6)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 512287517
ステム セル メディスン リミテッド
イスラエル国, 74140 ネス ジオナ
, ウェイズマン サイエンス パーク, 1
6 アインシュタイン ストリート
(74) 代理人 100114775
弁理士 高岡 亮一
(74) 代理人 100121511
弁理士 小田 直
(72) 発明者 マロム, エフド
イスラエル国, 44308 クファール
サバ, 16 ハー ジン ストリート
F ターム(参考) 4B065 AA90X AB10 BA12 BA22 BA30
CA44

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 個の医療のための幹細胞バンク

(57) 【要約】

本発明は、生涯にわたって個体から採取される幹細胞を保存する幹細胞バンクに関する。本発明の幹細胞バンクは、単一個体からの複数の供給源から得られる種々の類型の幹細胞を保存する。本発明はさらに、本発明のバンクに保存された細胞を利用する個の医療の方法、及び種々の疾患の治療のための幹細胞の組成物に関する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

複数の個体に由来する幹細胞を含む幹細胞バンクであって、前記幹細胞が個体の生涯にわたって各個体から定期的に採取される複数の供与を起源とする幹細胞バンク。

【請求項 2】

複数の供与が個体の生涯にわたって個体から定期的に採取され、選別され、将来の使用のために保存される請求項 1 の幹細胞バンク。

【請求項 3】

複数の供与が、出生時の最初の供与と個体が成長し、成熟するにつれてのその後の供与を含む請求項 1 の幹細胞バンク。

【請求項 4】

供与が、20～50歳の個体から採取される請求項 1 の幹細胞バンク。

【請求項 5】

前記各個体から採取される複数の供与が異なった供給源から得られる請求項 1 の幹細胞バンク。

【請求項 6】

幹細胞の供給源が、臍帯血、臍帯マトリクス、胎盤血、骨髄、脂肪、末梢血、血液バフィコート、羊水、皮膚、腎臓、肝臓、筋肉、神経組織、歯髄、粘膜、包皮、心臓組織、骨、軟骨、毛根及び乳腺から成る群から選択される少なくとも1つの供給源を含む請求項 5 の幹細胞バンク。

【請求項 7】

前記各個体から採取される複数の供与が異なった類型の幹細胞を含む請求項 1 の幹細胞バンク。

【請求項 8】

保存された幹細胞が、造血系細胞、系列が関係付けられた造血系細胞、間葉幹細胞、間質細胞、線維芽細胞、内皮前駆細胞、神経幹細胞、脂肪由来の幹細胞、粘膜由来の幹細胞、胎盤由来の幹細胞、羊水幹細胞、臍帯由来の幹細胞、臍帯マトリクス由来の幹細胞、包皮由来の幹細胞、心臓幹細胞及び乳腺幹細胞から成る群から選択される少なくとも1類型を含む請求項 1 の幹細胞バンク。

【請求項 9】

前記各個体から採取される複数の供与が分化した体細胞を含む請求項 1 の幹細胞バンク。

。

【請求項 10】

保存された細胞が誘導型多能性幹細胞を含む請求項 1 の幹細胞バンク。

【請求項 11】

バンクに保存された幹細胞の分化の可能性が、多能性、多分化能、寡能性、及び単能性から成る群から選択される請求項 1 の幹細胞バンク。

【請求項 12】

各供与に関する情報が記録される請求項 1 の幹細胞バンク。

【請求項 13】

記録された情報が、細胞の類型、その組織起源、採取の日付、ドナーの身元及び性状分析アッセイから得られた結果から成る群から選択される少なくとも若干のデータを含む請求項 12 の幹細胞バンク。

【請求項 14】

性状分析アッセイが、H L A型の決定、特定のマーカーの存在を決定すること、特定のS N P 対立遺伝子を決定すること及び有核細胞の計数を行うことから成る群から選択される少なくとも1つのアッセイを含む請求項 13 の幹細胞バンク。

【請求項 15】

採取された細胞が少なくとも1つの基準に従って選別される請求項 2 の幹細胞バンク。

【請求項 16】

10

20

30

40

50

細胞を選別する基準が、その類型、その組織起源、採取の日付及びドナーの身元から選択される少なくとも1つのパラメータを含む請求項15の幹細胞バンク。

【請求項17】

幹細胞が適当な条件下で保存されて幹細胞を生存可能に且つ機能的に保持する請求項1の幹細胞バンク。

【請求項18】

幹細胞が冷凍保存条件下で保存される請求項17の幹細胞バンク。

【請求項19】

バンクに保存された幹細胞が自己移植使用のためのものである請求項1の幹細胞バンク。

10

【請求項20】

個体に割り当てるのに利用できる幹細胞の量がその個体によって為される供与に左右される請求項19の幹細胞バンク。

【請求項21】

バンクに保存された幹細胞が同種使用のためのものである請求項1の幹細胞バンク。

【請求項22】

バンクに保存された幹細胞が薬剤の創薬と開発に使用される請求項21の幹細胞バンク。

【請求項23】

バンクに保存された幹細胞が幹細胞単位に配置される請求項1の幹細胞バンク。

20

【請求項24】

幹細胞が、採取後のさらなる処理に供される請求項1の幹細胞バンク。

【請求項25】

治療レベルを達成するために、採取された幹細胞が処理される請求項24の幹細胞バンク。

【請求項26】

幹細胞を預け入れる方法であって、個体からその個体の生涯にわたって複数の供与を定期的に採取することを含む方法。

【請求項27】

個体から複数の供与を採取することが、1を超える供給源から幹細胞を採取することを含む請求項26の方法。

30

【請求項28】

個体から複数の供与を採取することが、1を超える類型の幹細胞を採取することを含む請求項26の方法。

【請求項29】

個体から複数の供与を採取することが、分化した体細胞を採取することを含む請求項26の方法。

【請求項30】

個の医療の方法であって、請求項1の幹細胞バンクに保存された幹細胞を提供することと、個体に幹細胞を投与することを含み、前記幹細胞が单一の前記個体を起源とする方法。

40

【請求項31】

幹細胞療法での使用のための様々な類型の幹細胞の混合物を含む組成物であって、前記幹細胞が单一の個体を起源とする組成物。

【請求項32】

幹細胞が、单一の前記個体の生涯にわたって定期的に採取される複数の供与から得られた請求項31の組成物。

【請求項33】

組成物が胚性幹細胞をさらに含む請求項31の組成物。

【請求項34】

50

組成物が 1 を超える類型の成体幹細胞を含む請求項 3 1 の組成物。

【請求項 3 5】

組成物が、異なった比率で混合された 1 を超える類型の成体幹細胞を含む請求項 3 4 の組成物。

【請求項 3 6】

組成物における成体幹細胞の類型が、造血系細胞、系列が関係付けられた造血系細胞、間葉幹細胞、間質細胞、線維芽細胞、内皮前駆細胞、神経幹細胞、脂肪由来の幹細胞、粘膜由来の幹細胞、胎盤由来の幹細胞、羊水幹細胞、臍帯由来の幹細胞、臍帯マトリクス由来の幹細胞、包皮由来の幹細胞、心臓幹細胞及び乳腺幹細胞から成る群から選択される少なくとも 1 類型を含む請求項 3 4 の組成物。

10

【請求項 3 7】

組成物が誘導型多能性幹細胞を含む請求項 3 1 の組成物。

【請求項 3 8】

組成物が、異なった比率で混合された 1 を超える類型の誘導型多能性幹細胞を含む請求項 3 7 の組成物。

【請求項 3 9】

組成物に存在する幹細胞の分化の可能性が、多能性、多分化能、寡能性、及び単能性から成る群から選択される請求項 3 1 の組成物。

【請求項 4 0】

幹細胞が自己起源である請求項 3 1 の組成物。

20

【請求項 4 1】

幹細胞が同種起源である請求項 3 1 の組成物。

【請求項 4 2】

幹細胞療法における様々な類型の幹細胞の混合物を含む組成物の使用であって、前記幹細胞が単一個体を起源とする使用。

【請求項 4 3】

個の医療における様々な類型の幹細胞の混合物を含む組成物の使用であって、前記幹細胞が単一個体を起源とする使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0 0 0 1】

本発明は、個人からの様々な種類の幹細胞を前記個人の生涯にわたって蓄積するための幹細胞バンクに関する。幹細胞バンクによって様々な種類の細胞を有する幹細胞の組み合わせによる疾患又は障害の治療が可能になる。特定の疾患及び組織の再生に様々な比率の幹細胞の組み合わせが使用され得る。

【背景技術】

【0 0 0 2】

幹細胞は多細胞生物すべてに見い出される細胞である。それらは、細胞の有糸分裂を介してそれ自体を再生し、多様な範囲の特定の細胞種に分化する能力を特徴とする。これらの独特的の特性のために、幹細胞は、細胞治療の分野にて、特に失われた又は損傷した細胞の置き換えが必要とされる場合、特に興味深いと考えられる。

40

【0 0 0 3】

哺乳類では、幹細胞の 2 つの主なカテゴリー：胚性幹細胞と成体幹細胞が特定されている。

【0 0 0 4】

胚性幹細胞（E S C）は、胚発生の非常に早い段階で生じる胚盤胞に由来する。E S C は、特定の細胞種にとって十分で且つ必要な刺激を与えられると成体における 2 0 0 を超える細胞種のそれぞれに発達することができる。E S C は培養にて大量に増殖させることができるが、その発達を制御するのは難しく、倫理的な問題が伴う。

【0 0 0 5】

50

成体幹細胞（A S C）は成体の種々の組織で見い出される。生体における各組織及び臓器は、組織を構成する種々の細胞に分化することになっている少数のA S Cを起源とする。生きている生物における成体幹細胞の主な役割は、それらが見い出される組織を維持し、修復することである。幹細胞は個体の生涯にわたって生産され続ける（加齢と共に生産が有意に減少するとしても）ので、新生児、小児又は成人からA S Cを得ることは可能である。成体幹細胞のカテゴリーの範囲内で多くの種類の細胞が知られ、それらは一般にその組織起源によって呼ばれる。たとえば、すべてではないがほとんどの血液細胞の元を形成し、免疫系を再構成する造血幹細胞（H S C）。H S Cは骨髄、循環及びそのほかの臓器にて見つけられる。追加の例は、間葉幹細胞（M S C）であり、それは、骨、軟骨、脂肪、腱、筋肉、結合組織及び骨髄基質に分化することができる。好適な条件下では、それらは、たとえば、血管、肝細胞及び神経細胞、並びにインスリン分泌ランゲルハンス細胞のような追加の組織を生じることができる。他の例には脂肪由来の幹細胞及び内皮幹細胞が挙げられる。実際、成体におけるあらゆる組織及び臓器は、成長、外傷及び疾患の間に内在する再生及び修復に関する幹細胞を含有すると思われる。

10

【0006】

成体幹細胞による治療は、骨髄移植を介して白血病及び関連する骨／血液の癌、貧血及び免疫系の機能不全を治療するのに長年の間上手く利用されている。成体幹細胞は獣医学では、ウマの腱及び韌帯の傷害を治療するのに使用される。たとえば、虚血性心疾患、神経傷害、神経変性疾患及び糖尿病のような多数の追加の疾患適応が、前臨床の研究段階にて現在検討中である。

20

【0007】

幹細胞の別のカテゴリーは、誘導型多能性幹細胞（I P S C）であり、それは、非多能性細胞から人工的に誘導された多能性幹細胞である。通常、I P S Cは遺伝子操作又は遺伝子外操作を用いて成人の体細胞から導かれる。多数の点で、たとえば、特定の幹細胞の遺伝子とタンパク質の発現、クロマチンのメチル化パターン、倍加時間、胚様体の形成、奇形腫形成、生存可能なキメラ形成、及び潜在能力及び分化可能性という点で、そのような細胞は、胚性幹細胞のような天然の多能性幹細胞と同一であると考えられている。しかしながら、天然の多能性幹細胞とのその関係の完全な範囲はまだ評価を待っている。細胞治療に対する潜在的価値を伴った試験管内の患者に特異的な前駆細胞の作出が可能になるにつれて、誘導型多能性幹細胞は再生医療への関心を生み出している。

30

【0008】

幹細胞移植は、自己でも同種でも可能である。幹細胞の自己移植は、患者が自分自身の体から幹細胞を受け取るものである。この幹細胞治療法の利点の1つは、生体が細胞を認識するので、それらを拒絶したり、攻撃したりせず、移植片対宿主病（G V H D）として知られる出来事を生じないことである。幹細胞の同種移植は、患者がドナーから幹細胞を受け取る処置である。幹細胞の同種移植で利用されるドナーは、患者の一卵性双生児、兄弟、家族又は非血縁ドナーであり得る。白血病の治療のような特定の症例で同種移植が好まれる。

40

【0009】

成体幹細胞は治療剤としての大きな潜在性を保持するとしても、その使用には若干の限定が未だ存在する。基本的な限定の1つは成人でのその十分ではない利用性である。その入手における前進にもかかわらず、多数の様々な所望の細胞種に分化することが可能であるヒト幹細胞を十分な量と集団で入手することは難題のままである。加えて、幹細胞治療の幾つかの臨床試験は統計的に有意ではあるが、ほどほどの成績を示しているので、方法の最適化に対する要求が高まっている。

【0010】

幹細胞の入手と使用における前進によって、そのような細胞を保存するための幹細胞バンクとも呼ばれる保存収容場所の必要性が導かれる。既知の成体幹細胞バンクは一般に2つのカテゴリー、個人的なバンクと公的なバンクに分類することができる。個人的なバンクは自己成体幹細胞を採取し、保存し、必要に応じてドナーに戻す供与された幹細胞の单

50

位を提供する。公的なバンクは、必要に応じてドナーとレシピエントの間での遺伝的一致に基づいて、型判定した匿名の移植単位を一般市民に提供する。現在のバンクは、成人の末梢血から及び健常な新生児の臍帯血から細胞を採取することを主として専門に扱う。現在、商業的な幹細胞バンクは限定された類型の幹細胞と限定された量の供与を提供するにすぎない。

【0011】

米国特許第5,993,387号は、胎盤及び臍帯の幹細胞の多目的バンクを開発し、維持するために、及び得られたバンクのためのコンピュータに基づく多目的臍帯血幹細胞登録システム、方法及び装置を開示している。ドナー若しくはドナー小児の実際の家族の使用の可能性のために、又は臍帯血幹細胞の型が一致する非血縁のヒトからの使用の可能性のために臍帯血幹細胞又はその分画がバンクに保存される。10

【0012】

米国特許出願公開番号2004/0091936は、好ましくはヒトの、任意で、たとえば、ホモ接合体MHC対立遺伝子細胞株で構成されるトランスジェニックであってもよい幹細胞バンクを作出する方法を開示している。これらの細胞は好ましくは、単為発生、IVF、又は同種若しくは異種間の核移植胚から、又は細胞質移植による体細胞の脱分化によって作出される。治療、特に急性の治療のために及び疾患治療のための薬剤をスクリーニングするために幹細胞又は分化した細胞を作出するのにこれらの幹細胞バンクを使用する方法も開示されている。20

【0013】

米国特許出願公開番号2005/0276792は、幹細胞バンクが患者に幹細胞の個々の移植手段を提供するのを可能にするシステム及び方法を開示している。有利なこと、そのような幹細胞移植単位は単一のドナーに由来することができる。20

【0014】

WO2007/024441は、その精製のための非常に限定された試みによって特定の組織から回収し、濃縮した成体幹細胞／前駆細胞の集団の混合物の調製方法及び使用方法を開示している。細胞集団のそのような混合物は、さらに精製したその相方細胞集団を超えて特定の疾患の治療及び組織の再生治療において治療有効性を改善している。細胞集団のそのような混合物は将来の臨床使用のために凍結保存することができる。30

【0015】

米国特許出願公開番号2008/0102521は、幹細胞バンクを作出し、購入又は使用のために幹細胞試料を提供する方法を開示している。幹細胞バンクと幹細胞バンク預け入れシステムに関する実施形態も提供されている。30

【0016】

WO2009/152485は、誘導型多能性幹細胞(iPSC)及びiPSCから分化させた細胞に基づいた、たとえば、再生医療ビジネスのような幹細胞技術ビジネスを実行することに関する方法を開示している。開示はまた、iPSC由来の細胞のデータベース及び顧客と試料を追跡するためのデータベースの使用方法、並びにビジネスを市場化し、動かす方法も提供する。40

【0017】

WO2010/033969は、細胞にて多能性を誘導する方法、多能性細胞を特定する方法及び多能性細胞を培養する方法を開示している。この発明はさらに羊水細胞に由来する多能性で自己の患者特異的な細胞バンクを作製する方法を包含する。

【0018】

WO2010/148334は、遺伝的に補正した誘導型多能性幹細胞の生成と使用のための方法及び組成物を開示している。特定の方法及び組成物を用いて、極めて効率的で迅速である過程にてOCT4、SOX2、KLF4及びc-MYCを伴ったレトロウイルス導入によって臍帯血(CB)幹細胞を多能性に再プログラムすることができることを開示している。記載された方法及び組成物が、在庫適用のためのHLAが一致したCBiPSの包括的なバンクの創製のための基礎を設定し得ることも開示されている。50

【発明の概要】**【発明が解決しようとする課題】****【0019】**

種々の類型の幹細胞の利用性及び幹細胞治療の有効性を高める、満たされていないニーズがある。治療及び研究の応用のために様々な供給源からの十分な量の利用可能な幹細胞を保証するシステムを有することは高度に有益であり、それは、多数の種類の疾患の可能な治療を提供すると共にヒトが細胞治療を必要とする場合、最適化された治療を提供し得る。

【課題を解決するための手段】**【0020】**

本発明は、その生涯にわたって個人から採取される幹細胞を保存する幹細胞バンクに関する。本発明の幹細胞バンクは単一の個人に由来する複数の供給源から得られる種々の類型の幹細胞を保存する。従って、本発明の幹細胞バンクは、利用可能な幹細胞の大きなプールを提供し、それは研究応用と同様に種々の治療応用に利用され得る。保存された幹細胞は、たとえば、健康上の理由で個人の生体の特定の細胞集団を治療するのに幹細胞技術が必要とされる将来、使用するための細胞の供給源として役立ち得る。保存された幹細胞は、たとえば、ドナーの将来の疾患を治癒させるために自己で使用するための細胞の供給源として役立ち得る。保存された幹細胞は、ドナーに承諾された際、他の個人によって臨床使用されるための細胞の供給源としても役立ち得る。一部の実施形態では、バンクは、種々の供給源からの幹細胞の定期的な自己供与を介して個人及び家族の「保険」の保存と管理を提供する。本発明はさらに本発明のバンクに保存された細胞を利用する個の医療の方法を提供する。

10

20

30

【0021】

本発明はさらに、種々の種類の疾患の治療のための幹細胞の組成物を提供する。本発明は、幹細胞治療に適用する場合、「追加刺激用量」としての胚性幹細胞と成体幹細胞の組み合わせを開示する。本発明はさらに、最大限の治療効果を達成するために様々な比率及び用量及び調合にて種々の類型の成体幹細胞の組み合わせを開示する。たとえば、成体幹細胞は当該技術で知られるように、造血系起源、胎盤、口腔粘膜、間葉供給源及び脂肪由来の幹細胞に由来し得る。幾つかの供給源に由来する幹細胞の組み合わせが既存の幹細胞組成物に比べて改善された治療効果を有することが今や開示される。

30

【0022】

一態様によれば、本発明は複数の個人に由来する幹細胞を含む幹細胞バンクを提供し、その際、幹細胞は個人の生涯にわたって各個人から定期的に採取される複数の供与を起源とする。

【0023】

一部の実施形態では、幹細胞バンクが提供され、その際、複数の供与は個人の生涯にわたって個人から定期的に採取され、将来の使用のために選別され、保存される。

40

【0024】

一部の実施形態では、前記各個人から採取される複数の供与は様々な供給源から得られる。

【0025】

一部の実施形態では、前記各個人から採取される複数の供与は様々な類型の幹細胞を含む。

【0026】

本明細書で使用されるとき、「供与」は、特定の時点で対象から採取される細胞の試料（単数）又は試料（複数）を指す。1回の供与には、単一供給源から採取される細胞の試料又は複数供給源から採取される細胞の試料が含まれてもよい。各試料には、同一類型の細胞の採取又は1以上の類型の細胞の採取が含まれてもよい。供与には、幹細胞と同様に分化した体細胞が含まれてもよい。分化した体細胞を用いて、以下に記載するように誘導型多能性幹細胞（iPS）を生成してもよい。

50

【0027】

本明細書で使用されるとき、「定期的に採取される供与」又は「定期的な供与」は、たとえば、5年毎、10年毎、15年毎などの所定の時間間隔で個人から採取される供与を指す。或いは、「定期的に採取される供与」又は「定期的な供与」は、特定の時点、たとえば、特定の年齢で個人から採取する供与を指す。

【0028】

一部の実施形態では、複数の供与は、出生時の最初の供与及び個人の成長と成熟につれてのその後の供与を含む。一部の典型的な実施形態では、供与又はその後の供与は20歳～50歳の間で採取される。

【0029】

一部の実施形態では、最初の供与は、出生時、たとえば、臍帯血及び／又は胎盤血から採取される。一部の実施形態では、最初の供与は、出生前、たとえば、羊水から採取される。

10

【0030】

一般に、幹細胞を含有するあらゆる組織及び臓器は供与のための幹細胞の供給源であってもよい。一部の実施形態では、幹細胞の供給源は、臍帯血、臍帯マトリクス、胎盤血、骨髓、脂肪、末梢血、血液バフィコート、羊水、皮膚、腎臓、肝臓、筋肉、神経組織、歯髄、粘膜（口腔、嗅覚及び胃を含むが、これらに限定されない）、包皮、心臓組織、骨、軟骨、毛根及び乳腺から成る群から選択される少なくとも1つの供給源を含む。各可能性は本発明の別々の実施形態を表す。

20

【0031】

一部の実施形態では、供与は分化した体細胞を含む。そのような細胞を用いて以下に記載されるような誘導型多能性幹細胞（iPSC）を生成してもよい。

【0032】

一部の実施形態では、バンクに保存される幹細胞の分化能は、多能性、多分化能、寡分化能及び単分化能から成る群から選択される。各可能性は本発明の別々の実施形態を表す。

【0033】

一部の実施形態では、バンクに保存される幹細胞は、造血系細胞、系列が関係付けられた造血系細胞、間葉幹細胞、間質細胞、線維芽細胞、内皮前駆細胞、神経幹細胞、脂肪由来の幹細胞、粘膜由来の幹細胞、胎盤由来の幹細胞、羊水幹細胞、臍帯由来の幹細胞、臍帯マトリクス由来の幹細胞、包皮由来の幹細胞、心臓幹細胞及び乳腺幹細胞から成る群から選択される少なくとも1類型を含む。各可能性は本発明の別々の実施形態を表す。

30

【0034】

一部の実施形態では、各供与に関する情報が記録される。一部の特定の実施形態では、記録される情報は、細胞の類型、起源の組織、その採取の日付、及びドナーの身元から成る群から選択される少なくとも幾つかのデータを含む。他の特定の実施形態では、記録される情報は種々の性状分析アッセイから得られた結果を含む。例には、HLAの型判定、特定のマーカーの存在の判定、特定のSNP対立遺伝子の判定及び／又は幹細胞単位での有核細胞の計数を実施することが挙げられる。

40

【0035】

一部の実施形態では、採取された細胞は少なくとも1つの基準に従って選別される。一部の特定の実施形態では、その類型、その起源の組織、採取の日付及びドナーの身元に従ってそれらを選別する。

【0036】

一部の実施形態では、採取された幹細胞は適当な条件下で保存され、幹細胞を生存可能に、機能的に保持する。一部の特定の実施形態では、幹細胞は凍結保存の条件下で保存される。

【0037】

一部の実施形態では、バンクに保存される幹細胞は自己使用のためのものである。一部

50

の実施形態では、保存された幹細胞は自己移植のために使用される。

【0038】

他の実施形態では、バンクに保存される幹細胞は同種使用のためのものである。一部の実施形態では、保存された幹細胞は同種移植のために使用される。他の実施形態では、保存された幹細胞は、たとえば、良好な生存性及び研究や医薬への応用のためのそのほかの望ましい特性を有する細胞株の樹立のために使用される。

【0039】

一部の実施形態では、バンクに保存される幹細胞は幹細胞単位に配置される。これらの実施形態によれば、バンクへの各供与（幹細胞の供託）は複数の幹細胞単位に分割される。一部の典型的な実施形態では、幹細胞単位は、単一の供与における単一のドナーから採取された同一類型の幹細胞の集団、又は単一の供与における単一のドナーから採取された細胞から生成された同一類型の誘導型多能性幹細胞の集団を含む。一部の例となる実施形態では、幹細胞単位には特異的なマーカー（単数）又はマーカー（複数）を発現している幹細胞が含まれる。一部の実施形態では、幹細胞単位は試料に存在する有核細胞の数によってさらに分割される。要請に応じて1以上の幹細胞単位をそれが必要な患者に割り振る。一部の実施形態では、必要としているレシピエントに幹細胞単位の分画を割り振る。一部の典型的な実施形態では、割り振られる幹細胞単位の数は、各単位における有核細胞の数と治療される医学的状態に左右される。

10

【0040】

一部の実施形態では、個人に割り当てられるのに利用可能な幹細胞の量又は幹細胞単位の数は、その個人によって作製される供与の量に左右される。

20

【0041】

一部の実施形態では、幹細胞をその採取後、さらなる処理に供することができる。一部の特定の実施形態では、採取した幹細胞を培養し、増やし及び／又は増殖させることができる。追加の特定に実施形態では、治療レベルを達成するために、採取した幹細胞を処理する。

【0042】

一部の実施形態では、特定の病的状態を治療するために、幹細胞の類型の最適な組み合わせは細胞のリザーバから選択される。

30

【0043】

別の態様によれば、本発明は、幹細胞の預け入れの方法を提供するが、該方法は、個人の生涯にわたって個人から複数の供与を定期的に採取することを含む。

【0044】

一部の実施形態では、方法は、1を越える供給源から幹細胞を採取することを含む。一部の実施形態では、方法は、1を超える類型の幹細胞を採取することを含む。一部の実施形態では、方法は体細胞を採取することを含む。

【0045】

一部の実施形態では、方法はさらに各供与を幹細胞単位に分割することを含む。

【0046】

一部の実施形態では、バンクに保存された幹細胞は個の医療の基礎として役立つ。一部の特定の実施形態では、細胞は、もはや機能しない及び／又は損傷された生体の一部を損傷されたものを置き換える新しい細胞によって治癒させ、再生させる能力に基づく個の医療のための基礎を形成する。

40

【0047】

従って、別の態様によれば、本発明は、個の医療の方法を提供し、該方法は、本発明の幹細胞バンクに保存された幹細胞を提供することを含み、その際、前記幹細胞は單一個人を起源とし、前記個体に前記幹細胞を投与することも含む。

【0048】

一部の実施形態では、幹細胞は、個人に投与される前にさらなる処理を受ける。たとえば、細胞は分化手順に供されてもよい。

50

【 0 0 4 9 】

提供される幹細胞は同一であってもよく、異なっていてもよい。一部の実施形態では、提供される幹細胞は同一類型のものである。他の実施形態では、異なった類型の幹細胞の組み合わせが使用される。

【 0 0 5 0 】

一部の実施形態では、個の医療で使用するための組成物が提供され、該組成物は本発明のバンクから再構築された幹細胞を含む。

【 0 0 5 1 】

定期的な供与と一緒にバンクに保存された種々の類型の幹細胞は、臓器の修復を必要とし、個人の生涯にわたって個人が遭遇し得る病的状態に対する保護について広い選択肢を付与する。10

【 0 0 5 2 】

別の様によれば、本発明は幹細胞療法で使用するための幹細胞混合物を含む組成物を提供する。

【 0 0 5 3 】

さらに別の様によれば、本発明は幹細胞療法における幹細胞混合物を含む組成物の使用を提供する。

【 0 0 5 4 】

一実施形態では、組成物は 1 を超える類型の成体幹細胞の混合物を含む。一部の実施形態では、幹細胞の組成物は胚性幹細胞及び成体幹細胞を含む。一部の実施形態では、組成物は異なった比率で混合される 1 を超える類型の成体幹細胞を含む。追加の実施形態では、幹細胞の組成物は、種々の類型の成体幹細胞を含み、その際、各類型は異なった用量で存在する。20

【 0 0 5 5 】

種々の特定の実施形態では、組成物における成体幹細胞は種々の類型のものあり得る。当該技術で既知の成体幹細胞のどの類型も本発明の組成物で使用することができる。一部の実施形態では、組成物における成体幹細胞の類型は、造血系細胞、系列が関係付けられた造血系細胞、間葉幹細胞、間質細胞、線維芽細胞、内皮前駆細胞、神経幹細胞、脂肪由来の幹細胞、粘膜由来の幹細胞、胎盤由来の幹細胞、羊水幹細胞、臍帯由来の幹細胞、臍帯マトリクス由来の幹細胞、包皮由来の幹細胞、心臓幹細胞及び乳腺幹細胞から成る群から選択される少なくとも 1 類型を含む。各可能性は本発明の別々の実施形態を表す。少なくとも 2 類型の幹細胞を含む任意の組成物は本発明の組成物に有用であり得る。30

【 0 0 5 6 】

一部の実施形態では、幹細胞の組成物は誘導型多能性幹細胞を含む。どんな種類の I P S C も本発明の組成物で使用することができる。

【 0 0 5 7 】

一部の実施形態では、幹細胞の組成物は異なった比率で混合される 1 を超える種類の I P S C を含む。一部の追加の実施形態では、幹細胞の組成物は各種類が異なった用量で存在する種々の種類の I P S C を含む。

【 0 0 5 8 】

一部の特定の実施形態では、必要とされる個人の病的状態に従って、混合される幹細胞の類型及びその間の比率が決定され、最適化される。組成物における異なった類型の幹細胞の比率を最適化することによって、改善された治療有効性が達成されればよいことが熟考される。

【 0 0 5 9 】

本発明の組成物は種々の投与形態で提供され得る。種々の投与形態には、たとえば、注射用の液体投与形態が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 6 0 】

一部の実施形態では、本発明の組成物に存在する幹細胞の分化能は、多能性、多分化能、寡分化能及び单分化能から成る群から選択される。

10

20

30

40

50

【0061】

一部の実施形態では、組成物における成体幹細胞は自己起源のものである。他の実施形態では、組成物における成体幹細胞は同種起源のものである。

【0062】

一部の実施形態では、組成物におけるIPS Cは自己起源のものである。他の実施形態では、組成物におけるIPS Cは同種起源のものである。

【0063】

一部の実施形態では、幹細胞は必要とされる個人の生涯にわたって採取される定期的な供与から得られた。

【0064】

本発明のこれらの及びさらなる態様及び特徴は、以下に続く詳細な説明及び特許請求の範囲から明らかになるであろう。

10

【発明を実施するための形態】**【0065】**

本発明は、個人の生涯にわたって個人から得られる幹細胞を保存する幹細胞バンクを提供する。保存された幹細胞は、健康上の理由で個人の生体の特定の細胞集団を回復するのに幹細胞技術を必要とする将来で使用するための、同様に他の個人によって臨床的に使用するための細胞の供給源として役立ち得る。保存された幹細胞は研究応用にも使用され得る。本発明はさらに種々の種類の疾患の治療のための幹細胞の組成物を提供する。

20

定義**【0066】**

「幹細胞療法」は、本明細書で使用されるとき、幹細胞について知られる又は想定される使用のすべてを指す。これらの使用には診断法、予防法及び治療法が挙げられる。

【0067】

相互交換可能に使用される「バンク」、「幹細胞バンク」は、幹細胞の保存場所を指し、その際、要請、需要及び／又は必要に応じて、保存された幹細胞を保存から戻し、特定の臨床目的で特定の個人に割り当てることができる。代わりに又はさらに、保存された幹細胞は研究応用に使用することができる。

【0068】

「体細胞」 - 生殖細胞又は生殖細胞前駆細胞以外の任意の細胞。

30

【0069】

「分化全能性細胞」 - 生殖系列細胞を含む生物の体の任意の細胞種に分化することができる幹細胞。分化全能性細胞の例には、胚性幹細胞、胚性生殖細胞、内部細胞塊（ICM）由来の細胞又は後期段階の胚盤胞の胚盤葉上層由来の培養細胞が挙げられる。分化全能性細胞は完全な生物に発生することができる。

【0070】

「多能性細胞」 - 3つの胚性胚葉（内胚葉、中胚葉、外胚葉）と細胞系列、これらの層を起源とする組織及び臓器を生み出すことができる幹細胞。

40

【0071】

「多分化能幹細胞」 - 胚性胚葉の1つを一般に起源とする複数の細胞系列を形成することができる幹細胞。

【0072】

「寡能性幹細胞」 - たとえば、リンパ系又は骨髄系の幹細胞のような2～3の細胞にしか分化できない幹細胞。

【0073】

「単能性幹細胞」 - たった1種の細胞種自体しか産出できないが、非幹細胞とは異なって自己再生の特性を有する幹細胞（たとえば、筋肉幹細胞）。

【0074】

「誘導型多能性幹細胞」 - 非多能性細胞から人工的に導出した多能性幹細胞。非多能性細胞は、完全に分化した細胞又は多能性幹細胞よりもその再生する及び分化する能力が低

50

い細胞であり得る。通常、誘導型多能性幹細胞は成人の体細胞に由来する。

幹細胞バンク

【0075】

本発明の幹細胞バンクは、多数の種類の疾患の考えられる治療のために十分な量の利用可能な幹細胞を提供することを目的としたシステムの第1の構成成分と見なすことができる。

【0076】

一部の実施形態では、本発明のバンクは種々の供給源からの成体幹細胞の定期的な自己供与によって個人及び／又は家族のための「自己保険」プログラムを提供する。

【0077】

一様によれば、本発明は幹細胞バンクを提供し、その際、個人の生涯にわたって個人から複数回の供与が定期的に採取される。

【0078】

一部の実施形態では、供与又は供託は1つの供給源から得られる細胞を含む。他の実施形態では、供与は1を超える供給源から得られる細胞を含む。

【0079】

一部の実施形態によれば、個人の生涯にわたって複数回の供与が採取される。一部の実施形態では、複数回の供与は出生時の最初の供与と個人が成長し、成熟するにつれてその後の供与を含む。一般に、新生児、小児又は成人から成体幹細胞を得ることは可能である。最適には、その後の供与は20～50歳の個人から採取される。供与はこれらの年齢の前及び後に採取されてもよいことが理解されるべきである。

【0080】

一部の実施形態では、分化した体細胞を個人から採取する。そのような細胞を誘導して多能性幹細胞を生み出し得る。

【0081】

一部の実施形態では、保存された幹細胞は自己用途のためである。これらの実施形態によれば、定期的な自己供与は個人の生涯にわたって採取される。他の実施形態では、保存された幹細胞は同種使用のためである。

【0082】

同種使用には、研究応用と同様に同種移植が含まれてもよい。試料は通常、各供与から取り出され（幹細胞のバンクへのそれぞれの供託）、保存の前に生存率及び汚染の欠如についてスクリーニングされる。これらの試料を用いて同種使用のための幹細胞のリザーバ又はストックパイルを確立してもよい。同種使用のためにドナーからの幹細胞を割り当てるためにはそのドナーの承諾が必要とされることが十分に理解されるであろう。同種使用のための幹細胞のリザーバを用いて良好な生存率とその他の望ましい性状を有する細胞から細胞株を樹立し得る。一部の実施形態では、細胞株を樹立するための最適化された細胞を単離するために選抜工程を採用する。

【0083】

毎回試料が採取される供与の数と供給源は標準のプログラムに従って決定され得る。一部の実施形態では、各個人について特定の個人的なプログラムが決定される。一部の例となる実施形態では、特定の疾患を発症するリスクにある個人（たとえば、家族の医療背景に基づいて）について個人的なプログラムが定義される。

【0084】

一部の実施形態では、定期的な間隔で供与が採取される。供与の採取のための定期的な間隔は1～5年、5～10年、10～15年に及び得る。各可能性は本発明の別々の実施形態を表す。

【0085】

一部の実施形態では、供与は所定の時点で採取される。最初の供与は、出生時、小児期の間、又は成人期にて採取されてもよい。各可能性は本発明の別々の実施形態を表す。

【0086】

10

20

30

40

50

一部の実施形態では、1人の個人から採取される供与の数は2～5、2～10、5を超える、10を超えるものに及ぶ。各可能性は本発明の別々の実施形態を表す。

【0087】

別の様によれば、本発明は幹細胞の預け入れ方法を提供し、該方法は、個人の生涯にわたる個人からの複数回の定期的な供与を提供することを含む。

【0088】

一部の実施形態では、幹細胞バンクを維持する方法が提供され、該方法は個人の生涯にわたる個人から複数回の供与を定期的に採取することを含む。

【0089】

一部の実施形態では、方法は、1を越える供給源から幹細胞を提供することを含む。一部の実施形態では、方法は1を超える類型の幹細胞を提供することを含む。一部の実施形態では、方法は体細胞を提供することを含む。

【0090】

一部の実施形態では、方法はさらに、各供与を幹細胞単位に分割することを含む。

幹細胞の採取の手順

【0091】

本発明の目的では、幹細胞を含有するあらゆる組織及び臓器は、抽出され、バンクに保存される幹細胞の可能性のある供給源であり得る。これらには、将来発見され得る新しい供給源と同様に当該技術で現在知られる供給源が挙げられる。

【0092】

供給源の非限定例には、臍帯血、胎盤血、骨髄、脂肪、末梢血、臍帯マトリクス、血液バフィコート、羊水、腹水、皮膚、腎臓、肝臓、筋肉、神経組織、歯髄、口腔粘膜、嗅覚粘膜、胃粘膜、包皮、心臓組織、骨、軟骨、毛根及び乳腺が挙げられる。

【0093】

本発明はドナーから幹細胞を取得する任意の既知の方法を包含する。

【0094】

幹細胞は抜き取りによって試料から回収することができる。多数の抜き取り方法が当該技術で既知であり、本発明のバンクに保存される幹細胞を抜き取るのに使用することができる。好適な細胞抜き取り方法には、プラズマフェレーシス、規定された時間及び重力での遠心又は密度勾配遠心、たとえば、生理的溶液又は特定の可溶性ポリマーのような若干の流体の添加後の遠心、プラスチックへの細胞の接着、及びたとえば、フィブロネクチンやコラーゲンのような試薬を含む増殖表面をコートするのに使用される試薬への接着が挙げられるが、これらに限定されない。加えて、知られているように、機械的な細胞選別法を使用することができ、酵素法を使用することができる。

【0095】

たとえば、蛍光特性又はその他の光学特性、磁気特性、密度特性、電気的特性等のような種々の物理的特性に従って、幹細胞の分離を行ってもよい。蛍光活性化細胞選別（FACS）、タンパク質結合磁気ビーズ分離、形態的基準、特定の遺伝子発現パターン（RT-PCRを用いて）又は特定の抗体染色を含む種々の手段によって細胞の類型を単離することができる。

【0096】

分離法の使用には、物理的な差異（密度勾配遠心及び向流遠心懸濁分離）に基づく技法、細胞表面（レクチン及び抗体の親和性）に基づく技法、及びウイルス染色特性（ミトコンドリア結合色素rhodamine及びDNA結合色素ヘキスト33342）に基づく技法が挙げられるが、これらに限定されない。

【0097】

種々の細胞表面抗原の発現と同様に光散乱特性に基づいて細胞を選択してもよい。精製された幹細胞は、FACS解析によって低い側方散乱特性と低い～中程度の前方散乱特性を有する。

【0098】

10

20

30

40

50

種々の技法を用いて専用の系列の細胞を先ず取り除くことによって細胞を分離する。モノクローナル抗体は特に有用である。固相支持体に抗体を結合させ、粗分離を可能にする。採用される分離法は採取される分画の生存率の保持を最大化すべきである。

【0099】

採用される分離法は採取される分画の生存率の保持を最大化すべきである。異なった有効性の種々の技法を用いて「相対的に粗な」分離を得てもよい。そのような分離は、存在するすべての細胞の30%まで、普通約5%以下、好ましくは約1%以下が、保持される細胞集団と共に残る望ましくない細胞である場合である。採用される特定の技法は、分離の効率、関連する細胞傷害性、性能の容易さと速度、及び洗練された器具及び／又は技能に左右されるであろう。

10

【0100】

分離のための手順には、磁気分離、抗体をコートした磁気ビーズを使用すること、アフィニティクロマトグラフィ、モノクローナル抗体に結合した又はモノクローナル抗体と併せて使用される細胞傷害剤、たとえば、補体及び細胞毒素、並びに固相マトリクス、たとえば、プレートに結合させた抗体による「パンニング」、又はその他の好都合な技法が挙げられ得る。

【0101】

正確な分離を提供する技法には、蛍光活性化セルソータが挙げられるが、それは、様々な程度の精巧さ、たとえば、複数の色チャンネル、低角度及び鈍角の光散乱検出チャンネル、インピーダンスチャンネル等を有すことができる。

20

【0102】

たとえば、アフィニティカラムのような陽性選抜のためのその他の技法を採用してもよく、それによって正確な分離が可能になる。

【0103】

分離に使用する抗体は、たとえば、直接分離を可能にする磁気ビーズ、支持体に結合したアビジン又はストレプトアビジンによって取り出すことができるビオチン、蛍光活性化セルソータと共に使用することができる蛍光色素などのマーカーと結合して特定の細胞型の分離を容易にできる。残っている細胞の生存率に過度に有害ではない任意の技法を採用してもよい。

30

【0104】

種々の供給源からの幹細胞の単離及び性状分析のための例となる手順は、たとえば、Lanza(編)、Handbook of stem cells, 第2巻、Gulf Professional Publishing, 2004; Fierabracci(2010)、Recent Pat Drug Deliv Formul, 4(2):105-13; Brignierら(2010)、J. Allergy Clin. Immunol., 125(2 Suppl 2):S336-44に見つけることができる。

【0105】

一部の実施形態では、單一ドナーからの單一の供与を起源とする同一類型の選別された幹細胞の集団が幹細胞単位を定義する。一部の実施形態では、幹細胞単位は単位に存在する有核細胞の数によってさらに定義される。

40

【0106】

単位に存在する有核細胞の数は、 $25 \times 10^7 \sim 50 \times 10^7$ 、 $50 \times 10^7 \sim 75 \times 10^7$ 、 $75 \times 10^7 \sim 200 \times 10^7$ 、 $150 \times 10^6 \sim 10,000 \times 10^6$ 、 $300 \times 10^6 \sim 5,000 \times 10^6$ 、 $500 \times 10^6 \sim 3,000 \times 10^6$ に及び得る。

【0107】

採取され、バンクに保存されることができる細胞類型の非限定例には、造血系細胞、系列決定済みの造血系細胞、間葉幹細胞、間質細胞、線維芽細胞、内皮前駆細胞、神経幹細胞、粘膜由来の幹細胞、胎盤由来の幹細胞、羊水幹細胞、臍帯血由来の幹細胞、脂肪が供給源の幹細胞、包皮由来の幹細胞、心筋幹細胞及び乳腺幹細胞が挙げられる。

50

【0108】

一部の実施形態では、分化した体細胞を個人から採取する。

【0109】

一部の実施形態では、得られた細胞を用いて誘導型多能性幹細胞を生成する。多能性への誘導は、分化した体細胞についてと共に低い分化能の幹細胞についても行われ得る。

【0110】

多能性の誘導のための種々の方法が当該技術で知られており、種々の細胞類型にそれを適用することができる。既知の方法の一部には、遺伝子操作、たとえば、レトロウイルスを用いた特定の幹細胞関連の遺伝子の形質移入、及び後成的操作、たとえば、再プログラムタンパク質の細胞への直接送達が挙げられる。

10

【0111】

非限定例として、たとえば、Takahashiら(2007)“Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors”, Cell, Vol. 131, pp. 1-2に記載されたように、皮膚の線維芽細胞から誘導型多能性幹細胞(IPSC)を作出してもよい。

【0112】

追加の非限定例として、たとえば、国際特許出願公開番号WO2010/141801に記載されたようにT細胞及び/又は造血系前駆細胞からIPSCを作出してもよい。

20

【0113】

特定のプログラム因子タンパク質の細胞への送達によってIPSCを誘導することについての非限定例は、国際特許出願公開番号WO2010/115052に見つけることができる。

【0114】

従って、一部の実施形態では、誘導型多能性幹細胞がバンクに保存される。

【0115】

一部の実施形態では、本発明の幹細胞バンクは種々の細胞類型に由来する誘導型多能性幹細胞の株を保存する。

30

【0116】

多数のドナーから及び種々の組織源から得られる、バンクに保存される多種多様の幹細胞及び体細胞は細胞の大きなプールを創り、そこから最良の細胞を単離することができる。一部の実施形態では、細胞株を樹立するのに最適化された細胞を単離するために選抜工程を採用する。IPSCの生成のための供給源として使用するために最適化された細胞を単離するためにも選抜工程が採用され得る。たとえば、高い安定性を持つ細胞の単離を促進する選抜工程が採用され得る。

【0117】

一般的な細胞株の選抜の手順及び/又はさらなる操作のために最適化される細胞は、当業者の知識の範囲内である。好適な選抜過程は細胞類型に従って選択されてもよく、当該技術で周知の方法によって実施されてもよい。

40

【0118】

一部の実施形態では、最適化された細胞株は、薬剤開発や試験を含むが、これらに限定されない研究応用に使用される。

【0119】

一部の実施形態では、バンクに保存された幹細胞の分化の可能性は、多能性、多分化能、寡能性、及び単能性から選抜することができる。

【0120】

一部の実施形態では、バンクに保存された幹細胞の分化の可能性は、分化全能性以外である。

【0121】

一部の実施形態では、個人の要求に従って、配偶子をその個人から採取し、バンクに保

50

存する。

【0122】

得られた幹細胞は種々の方法によって性状分析することができる。一部の特定の実施形態では、性状分析は、細胞の所望の集団に従って特定のマーカーの存在についての試験を含む。追加の特定の実施形態では、性状分析はヒトの白血球抗原（H L A）型の決定を含む。さらに追加の特定の実施形態では、性状分析は特定の S N P 対立遺伝子の決定を含む。さらに追加の特定の実施形態では、性状分析は幹細胞単位における有核細胞の計数を行うことを含む。

【0123】

得られた情報は遺伝子型又は表現型の情報を含み得る。表現型の情報は、巨視的な若しくは全身性のレベルで、又は微視的な若しくはさらに細胞若しくは分子のレベルで観察可能な又は測定可能なパラメータを含み得る。遺伝子型の情報は、特定の個々の生物の遺伝子組成を指し、たとえば、個々の生物がその個体のゲノムにおける変異すべてに至るまでの 1 以上の特定の遺伝的変異体を有するかどうか、たとえば、個人がその個人の疾患又は H L A 型に影響を及ぼす遺伝的変異のキャリアであるかどうかを指す。

【0124】

幹細胞の性状分析に関する当該技術で既知の方法は、本発明の目的に適当であり得る。

【0125】

得られた幹細胞をさらなる処理に供することができる。今日存在する様々な技法で及び将来開発され得る新しい技法で、採取された細胞を処理することができる。

【0126】

一部の実施形態では、ドナーの特定の組織から幹細胞を得た後、幹細胞増殖技法を用いてそれらを培養する。

【0127】

幹細胞増殖技法は、たとえば、米国特許第 6,326,198 号、同第 6,338,942 号及び同第 6,335,195 号にて開示されている。

【0128】

従って、一部の実施形態では、幹細胞の集団を増殖させるためにドナーから得られた幹細胞を培養する。

【0129】

当該技術で既知の追加の処理方法には、たとえば、米国特許第 6,059,968 号及び同第 5,879,318 号にて開示されたものが挙げられる。一部の実施形態では、処理によって保存又は将来の使用のための幹細胞生成物を調製する。

【0130】

任意の手順は試験管内で幹細胞を増殖させることである。しかしながら、試験管内での増殖が、再構築に治療上必要である多分化能の幹細胞を犠牲にして分化した子孫細胞の産出を生じないことを保証するように注意が払われるべきである。臍帯血又は骨髄の細胞の試験管内での増殖に関する種々のプロトコールが記載されており、そのような手順又はその改変が採用され得ることが想定される（Dexter, T.M. et al. J. Cell. Physiol. 91, 335, 1977; Witlock, C.A. and Witte, O.N. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 79, 3608-3612, 1982）。

【0131】

WO 2006/085482 は、たとえば生体外で造血系幹細胞を増幅する技法を記載している。増幅させた造血系幹細胞又は種々の組織それぞれの幹細胞を用いることによって、種々の難治性血液疾患又は種々の臓器の疾患を抱えた患者に対して移植療法及び遺伝子治療を行うことができる。

【0132】

インターロイキン - 3 (I L - 3)、顆粒球 / マクロファージ (G M) コロニー刺激因子 (C S F)、I L - 1 (ヘモポイエチン - 1)、I L - 4 (B 細胞増殖因子)、I L - 6 を含むが、これらに限定されない種々の因子を単独で又は組み合わせて、試験管内での

10

20

30

40

50

増殖の刺激に使用することについても調べることができる。

【0133】

一部の実施形態では、処理によって試料中の幹細胞を濃縮し、又は単離する。好まれる実施形態では、処理後、処理された試料は、患者での移植が上手く行くのに十分な量の幹細胞を含有する。

【0134】

一部の実施形態では、保存の前に幹細胞を処理する。その他の実施形態では、保存した後、幹細胞を処理に供する。この実施形態によれば、幹細胞は、必要とする個人を治療するのにそれを使用する必要がある際に処理され、その個人の状態を治療するのに十分なレベルに達するように処理される。移植目的で十分量の幹細胞は、幹細胞移植を必要とするヒトを上手く治療する生成物に十分な幹細胞が存在することを意味する。

保存

【0135】

得られた幹細胞を適当な条件下で保存してそれらを生存可能に及び機能的に保持することができる。一部の実施形態では、特定のドナーからの幹細胞単位及び／又は誘導型多能性幹細胞の幹細胞単位を冷条件で保存する。

【0136】

細胞の凍結は普通破壊的である。冷却の際、細胞内の水分が凍結する。次いで、細胞膜上の浸透圧効果、細胞の脱水、溶質の濃縮及び氷結晶の形成によって損傷が生じる。細胞の外側で氷が形成するにつれて、利用可能な水分が溶液から除かれ、細胞から引き出され、最終的には細胞を破壊する浸透圧脱水及び溶質の高い濃縮を引き起こす。このような損傷効果は、(a) 凍結保護剤の使用、(b) 凍結速度の制御及び(c) 分解反応を出来るだけ抑える十分に低い温度での保存によって回避することができる。

【0137】

たとえば、特に骨髄又は末梢血からの造血系幹細胞の操作、凍結保存及び長期保存のための配慮と手順は当該技術で既知である。

【0138】

一部の方法は、Gorin, N. C. in Clinics In Haematology 15, 19 - 48 1986 のよって概説されている。生存可能な細胞の凍結保存のその他の例となる方法又はその改変が利用可能であり、使用が想定されている(たとえば、冷却金属／ミラー法、米国特許第4,199,022号；同第3,753,357号；同第4,559,298号)。米国特許第6,310,195号は、特定のタンパク質の使用に基づく多能性前駆細胞並びに全能性前駆細胞の保存方法を開示している。米国特許第5,873,254号は、生体試料の多重勾配方向性冷却及び加温のための装置及び方法を開示している。この方法は、凍結保存に関する当該技術で既知の方法及び装置と同様に本発明に係る細胞と共に使用され得る。

【0139】

使用することができる凍結保護剤には、ジメチルスルホキシド(DMSO)、グリセロール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、アルブミン、デキストラン、スクロース、エチレングリコール、i-エリスリトール、D-リビトール、D-マンニトール、D-ソルビトール、i-イノシトール、D-ラクトース、塩化コリン、アミノ酸、メタノール、アセトアミド、グリセロールモノアセテート、及び無機塩類が挙げられるが、これらに限定されない。

【0140】

凍結システムには、従来の冷凍庫又はたとえば、液体窒素、トライアイス、凍結水等のような凍結媒体を保持するチャンバーが挙げられるが、これらに限定されない。

【0141】

一部の実施形態では、保存された幹細胞を低温保存してもよいが、たとえば、アミノ酸、イノシン、アデニン等を伴った細胞の保存を含む、細胞を長期間保存する任意の方法を使用してもよい。本発明で議論される治療目的で保存された生成物が生存率を保持すると

10

20

30

40

50

いう条件でどんな保存方法を本発明で使用してもよい。

【0142】

種々の実施形態によれば、凍結融解の間で細胞の生存を高める剤が細胞堆積物に加えられる。

【0143】

一部の好まれる実施形態では、幹細胞は必要に応じて後でアクセスできる低温タンクに保存される。一部の実施形態では、試料は、その類型、組織起源、採取時及び／又はドナーの身元を示す低温タンクに保存されるであろう。

【0144】

一部の典型的な実施形態では、保存された幹細胞は、要求された際の信頼でき、正確な特定及び検索のために索引が付けられる。信頼でき、正確である限り、従来の索引付けシステムは本発明の目的に好適である。たとえば、供与された各単位のための各容器に英数字のコード、バーコード又はその他の認識可能な方法又はその組み合わせで印を付ける。

【0145】

一部の実施形態では、バンクに保存された幹細胞についての情報がアクセス可能な及び読み取り可能なデータベース及び／又は索引システムに記録される。記録された情報には、幹細胞の類型、その組織起源、採取の日付、ドナーの身元及び、性状分析アッセイ、たとえば、上述されたような性状分析アッセイから得られたその他の特定情報が挙げられ得るが、これらに限定されない。

【0146】

この索引システムは当該技術で既知の方法によって、たとえば、手動で又は非手動で管理することができる。一部の実施形態では、コンピュータ及び従来のソフトウェアを使用することができる。

【0147】

一部の実施形態では、バンクに保存することができる幹細胞単位の数に上限はない。

【0148】

保存施設には、保存された生成物を体系化する及び索引化するための手段が含まれる。一部の実施形態では、保存された幹細胞の検索及び／又は操作には、自動化されたロボット方式が使用される。

【0149】

1を超える保存施設を使用して幹細胞を保存してもよい。これらの施設はそれぞれ異なった地域にあってもよい。

保存された細胞の再構築及び使用

【0150】

本発明のバンクは、個人がその生涯の間に遭遇し得る多数の考えられる病的状態に対して広い保護を提供することが理解される。多種多様な幹細胞の類型は臓器の修復を必要とする多数の病的状態に対する保護について広い選択肢を付与する。定期的な供与は使用に利用できる十分量の幹細胞を保証する。さらに、個の医療のやり方を実施することによって、最適化された、ヒトの特徴に説きられた治療が想定される。

【0151】

必要に応じて、幹細胞を再構築し、それを必要とする個人に提供することができる。凍結保存の場合、融解用の制御された条件下で慎重に融解することによって細胞を再構築し、臨床的に使用することができる。

【0152】

凍結細胞は好ましくは迅速に融解し（たとえば、37～41度で維持された水槽）、融解の際、直ちに冷却する。特に、凍結細胞を含有するバイアルを温水槽で首まで浸漬し、穏やかに回転することによって、融解し、温水から内部氷塊への熱移動が高まるように細胞浮遊液を確実に混合する。氷が完全に溶けると直ちにバイアルを氷に入れることができる。

【0153】

10

20

30

40

50

保存された幹細胞試料における有核細胞の数が、凍結／融解の手順の後、変化し得ることが言及されるべきである。その結果、幹細胞移植のデータを見直すと、試料の融解の前と後で有核細胞の数を測定したかどうかを言及することは教訓的である。たとえば、Sanzらでは、融解の間に失われた有核細胞の比率の中央値は30パーセントだった。Sanzら、2001，“Standardized, unrelated donor cord blood transplantation in adults with hematologic malignancies,” Blood, 98, p. 2332を参照のこと。

【0154】

現在知られる応用と同様に将来開発され得る新しい応用を含む、幹細胞を利用する応用に本発明のバンクに保存された幹細胞を使用することができる。10

【0155】

細胞治療における幹細胞の好適な応用の非限定例には、未分化細胞を用いた臓器及び組織の治療応用、分化した細胞培養用いた臓器及び組織の治療応用、損傷した組織における新しい血管の形成、神経障害のための細胞治療応用、骨及び／又は軟骨の損傷のための細胞治療応用、肝臓障害のための細胞治療応用、心臓障害のための細胞治療応用、脾臓の疾患又は障害を治療するための細胞治療応用、及び遺伝子治療応用が挙げられる。

【0156】

本方法によって治療することができる疾患には、組織の再生又は再構築によって、タンパク質の置き換えによって又は凝固因子によって治療することができるものが挙げられるが、これらに限定されない。そのような疾患には、たとえば、心臓虚血、骨粗鬆症、慢性創傷、糖尿病、神経変性疾患、神経傷害、骨又は軟骨の傷害、剥離骨髓、貧血、肝臓疾患、毛髪増殖、歯の成長、網膜の疾患又は損傷、耳の疾患又は損傷、筋肉の変性又は傷害、形成外科のような欠陥のある生物過程に関連する疾患が挙げられる。加えて、治療方法は、たとえば、皮膚の皺を満たすこと、臓器を支えること、外科処置を支えること、火傷を治療すること、及び創傷を治療することを含む化粧療法に適用され得る。20

【0157】

一部の実施形態では、バンクに保存された幹細胞は自己移植に使用される。他の実施形態では、バンクに保存された幹細胞は同種移植に使用される。

【0158】

一部の実施形態では、特定の保険プログラムが同種移植を正規化する。30

【0159】

一部の実施形態では、特定の病的状態を治療するために細胞のリザーバから幹細胞類型の最適な組み合わせを選択することができる。

【0160】

一部の実施形態では、バンクに保存された幹細胞は個の医療の基礎として役立つ。一部の特定の実施形態では、細胞は、もはや機能しない及び／又は損傷した生体の一部を損傷したものを置き換える新しい細胞によって治療する及び再生する能力に基づく個の医療の基礎を形成する。

登録及び配分の方式

【0161】

本発明の幹細胞バンクの基本は、ドナーの登録、それからの幹細胞供与の定期的な採取及び保存、及び必要とする個人（自己又は同種の方法にて）及び／又は研究と医薬開発の応用への供与された幹細胞の配分である。40

【0162】

一部の好まれる実施形態では、子供が生まれる前に登録が実施される。他の実施形態では、ドナーは出生後登録される。追加の実施形態では、ドナーは成人として登録される。

【0163】

一部の実施形態では、登録の際、ドナーについて記録が創られる。他の実施形態では、同様にドナーの家族について記録が創られる。記録には、ドナー及び／又はドナーの家族

についての関連する情報が含まれる。一部の実施形態では、情報には遺伝情報が含まれる。

【0164】

一部の実施形態では、登録の際、ドナーは、ドナーから採取される幹細胞が同種の使用に利用可能にするかどうかを選ぶことができる。そのような選択は申し込み情報に保存される。

【0165】

幹細胞は個体から採取され、処理され、預け入れられる。

【0166】

本発明のバンクに供託される供与はそのような処置を可能にする施設にて個体から採取することができる。一部の実施形態では、供与は病院で採取される。他の実施形態では、供与はバンク施設で直接採取される。保存施設の外で採取される供与は、採取後、バンクへ送達する及び／又は輸送することができる。

10

【0167】

個体から得られた組織からの幹細胞の抜き取りは採取施設又はバンクで実施することができる。

【0168】

得られた幹細胞の性状分析は採取施設又はバンクで実施することができる。幹細胞単位についての関連する情報はすべてデータベースに保存することができる。一部の実施形態では、コンピュータに基づいたデータベース及び／又は配分方式が提供される。

20

【0169】

種々のカテゴリーに従って通常、幹細胞を選別し、保存する。一部の実施形態では、その類型、その組織起源、その採取日付及びドナーの身元に従って幹細胞を選別する。

【0170】

一部の実施形態では、幹細胞は幹細胞単位に配置される。一部の実施形態では、幹細胞単位は単位における有核細胞の数によって規定される。幹細胞単位を規定するその他の基準の非限定例には、特定のマーカーを発現している採取された又は融解された細胞の数、及び採取された又は融解されたコロニー形成細胞の数が挙げられる。

【0171】

一部の実施形態では、バンクへの定期的な供与がドナーによって開始される。他の実施形態では、バンクへの定期的な供与がバンクによって開始される。

30

【0172】

一部の実施形態では、細胞の単離、保存及び／又は分配には手数料が課せられる。

【0173】

一部の実施形態では、幹細胞試料又は幹細胞単位を索引システムに記録した後、それは整合目的に利用できるであろう。

【0174】

一部の実施形態では、各試料と共に保存された情報は、それを必要とする個人に効率的にそれを負荷し、供給することができるように検索可能であり、試料を特定する。

40

【0175】

個人に割り当てるのに利用できる単位／試料の数は、その個人によって為された供与の量に左右される。

【0176】

同種移植の供与の場合、ドナーと必要とするレシピエントの間で整合試験が実施され得る。本発明の目的で、整合は幹細胞が特定の個人への移植に好適であることを示す。必要とするレシピエント及び／又は必要とするレシピエントの組織が、このレシピエントと特定の幹細胞又は試料との間で整合を決定するために、重要である特定の性状について分析される。たとえば、各組織に典型的である特定の細胞マーカーの存在。性状分析の後、同種移植に利用できる幹細胞からの整合する幹細胞（たとえば、他人による使用についてそのドナーによって承諾された幹細胞）を回収し、それを必要とするレシピエントを治療す

50

るために使用する。

【0177】

一部の実施形態では、検索は適当な整合アルゴリズムを使用することができる。

【0178】

整合基準及び／又は整合アッセイは、現在既知のもの又は将来開発されるであろう新しいものも本発明のバンクで行われる活動の範囲のもとにある。

【0179】

移植過程は、そのような処置を可能にする任意の施設、たとえば、病院で実施されるであろう。

幹細胞組成物

10

【0180】

本発明の態様によれば、幹細胞の組成物が提供され、該組成物は幹細胞療法で使用するための異なった類型の幹細胞の混合物を含み、その際、幹細胞は単一の個体を起源とする。一部の実施形態では、幹細胞は、単一個体の生涯にわたって採取された複数の供与から得られた。

考えられる組み合わせ

【0181】

一部の実施形態では、組成物は1を超える類型の成体幹細胞の混合物を含む。一部の実施形態では、幹細胞の組成物は胚性幹細胞と成体幹細胞を含む。一部の実施形態では、組成物は様々な比率で混合される種々の類型の成体幹細胞を含む。追加の実施形態では、幹細胞の組成物は種々の類型の成体幹細胞を含み、その際、各類型は様々な用量で存在する。

20

【0182】

種々の特定の実施形態では、組成物における成体幹細胞は種々の類型であり得る。当該技術で既知の成体幹細胞の類型を本発明の組成物で使用することができ、一部は上記で特定されている。

【0183】

成体幹細胞混合物の非限定例には、間葉幹細胞及び脂肪由来の幹細胞の混合物が挙げられる。

【0184】

30

一部の実施形態では、幹細胞の組成物は誘導型多能性幹細胞を含む。IPS Cの任意の類型を本発明の組成物で使用することができる。

【0185】

追加の実施形態では、幹細胞の組成物は、様々な比率で混合される種々の類型のIPS Cを含む。さらに追加の実施形態では、幹細胞の組成物は種々の類型のIPS Cを含み、各類型は異なった用量で存在する。

【0186】

一部の実施形態では、本発明の組成物に存在する幹細胞の分化の可能性は、多能性、多分化能、寡能性、及び单能性から選択することができる。

【0187】

40

一部の特定の実施形態では、必要とする個人の病的な状態に従って、混合される幹細胞の類型及び／又はそれらの比率が決定され、最適化される。組成物における幹細胞の異なった類型間の比率を最適化することによって改善された治療有効性が達成され得る。

【0188】

一部の実施形態では、組成物における成体幹細胞は自己起源のものである。他の実施形態では、それらは同種起源のものである。

【0189】

一部の実施形態では、組成物におけるIPS Cは自己起源のものである。他の実施形態では、それらは同種起源のものである。

【0190】

50

一部の実施形態では、組成物に存在する幹細胞はそれを必要とする個人の生涯にわたる定期的な供与から得られる。

【0191】

一部の実施形態では、幹細胞の組成物は様々な投与形態で提供される種々の類型の成体幹細胞の混合物を含む。

【0192】

本発明の幹細胞組成物は、幹細胞の適用に好適な既知の投与経路にて患者に投与することができる。これらには、局所投与と同様に全身性投与が含まれる。好まれる実施形態では、幹細胞が組成物を必要とする部位に到達し、所望の治療効果を生成するのを可能にする方法によって組成物が患者に投与される。非限定例には、特定の臓器に直接注入する及び作用部位に直接注入する静脈内注射が挙げられる。

10

【0193】

好まれる実施形態では、本発明の組成物は治療上の有効量で患者に投与される。

追加的な成分

【0194】

本発明の組成物はさらに伝導性の支持物質を含むことができる。用語「伝導性物質」は本明細書で使用されるとき、組織の欠陥部位に幹細胞を搬送するのを助ける物質を指す。伝導性物質の使用は、その生存を導く環境を提供することによって又は修復を必要とする部位にて細胞の保持を目的とすることによって幹細胞の治療効果を高めることを目的とする。そのような伝導性物質の非限定例には、ペースト（たとえば、非晶性リン酸カルシウムペースト、ヒドロキシアパタイト、硫酸カルシウムペースト及び脱灰した骨）、天然の又は合成の好適な足場（たとえば、フィブリンマトリクス）、たとえば、ヒアルロン酸のような成体ポリマーに基づく粘性環境、又はこれらの物質の組み合わせが挙げられる。好適なフィブリンマトリクスの例は、たとえば、米国特許第7,009,039号、WO 2004/067704及びWO 2006/008748に見つけられ得る。

20

【0195】

本発明の組成物は、組成物に存在する幹細胞の生体内での増殖を高める誘導性の物質も含み得る。用語「誘導性物質」は本明細書で使用されるとき、幹細胞の治療（再生）効果を高める物質を指す。誘導性物質は直接作用して組織の再生を促進し得るか、又は幹細胞の増殖を促進することによって作用し得るか又はその双方である。増殖因子の例には、たとえば、血管内皮増殖因子（VEGF）、線維芽細胞増殖因子（FGF）、上皮増殖因子（EGF）、インスリン様増殖因子（IGF1）、骨形態形成タンパク質（BMP）、及び形質転換増殖因子（TGF）が挙げられる。一実施形態では、幹細胞はEGF、好ましくはEGF2によって生体外で増殖させる。骨の欠損の種類、患者の年齢、体重、投与経路等によって広い範囲の濃度にて増殖因子が投与され得る。

30

【0196】

本発明の組成物は薬学上許容可能なキャリアをさらに含んでもよい。当該技術で既知であり、本発明に従って使用されてもよいキャリアの非限定例には以下が挙げられる：

- コラーゲン、糖タンパク質、プロテオグリカン、ヒアルロン酸フィブリンとしてのグリカンのような細胞外マトリクス成分、及びその他及びこれらの組み合わせ。キャリアのこれらの種類は、ナノメートル～センチメートルに及ぶサイズの多孔性であってもよいゲル構造又は固体構造の形態を取り得る。

40

- ヒドロキシアパタイトのような天然又は合成のアパタイト、脱タンパク化骨粒子、凍結乾燥骨粒子、脱灰凍結乾燥骨粒子、リン酸三カルシウムのようなリン酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム及び当該技術で既知のその他の天然及び合成の塩類及びこれらの組み合わせ。

- ポリ乳酸、ポリフマル酸、ポリグリコール酸のような合成の有機ポリマー及び当該技術で既知のその他又はそれらの組み合わせ。

【0197】

当該技術で知られているようなマトリクス又は足場と共に本発明の組成物を利用するこ

50

とは本発明の範囲の範囲内である。

潜在的使用

【0198】

幹細胞についての従来技術で知られた又は想定された使用の本質的にすべては本発明の幹細胞及び幹細胞の組成物によって達成することができる。これらの使用には、診断法、予防法及び治療法が挙げられる。

【0199】

加えて、保存された幹細胞を使用して、薬剤送達、薬剤試験及び薬剤開発における使用のための幹細胞株を樹立してもよい。

【0200】

治療される及び／又は修復される又は再生されることができる組織及び臓器の非限定例：骨、軟骨（ガラス質及び関節）、血管、靭帯、腱、心筋、造血系、筋組織、皮膚、心臓弁、腸管の間葉部分（たとえば、髄柱、食道、回腸、直腸）、泌尿生殖器管（尿道、尿管、膀胱）、歯周組織（たとえば、歯槽骨、歯周靭帯、セメント質、歯肉）、象牙質及びその他の間葉組織又は成人又は胎児生物の組織の間葉成分。

【0201】

それを必要とするヒト患者における組織の再構築又は再生に本発明の分化した細胞を使用することができる。意図する組織部位に移植する及び機能的に欠損する領域を再構築する又は再生するのが可能である方法で細胞を投与する。

【0202】

本発明の分化した細胞を移植療法に使用することもできる。たとえば、治療される疾患に従って（米国特許第5,968,829号）、中枢神経系の実質部位又はクモ膜下部位に神経幹細胞を直接移植することができる。神経細胞移植の有効性は、McDonaldら（Nat. Med. 5,

1410, 1999）によって記載されたように、実際に損傷した脊髄のラットモデルにて評価することができる。

【0203】

本組成物によって治療することができる疾患の非限定例には、以下に加えて、既に上記で列記した疾患すべてが挙げられる。

【0204】

幹細胞移植で治療可能な疾患、幹細胞障害、たとえば、（たとえば、再生不良性貧血、Fanconi貧血、発作性夜間ヘモグロビン尿症）、急性白血病（たとえば、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髓性白血病、急性混合型白血病、急性未分化白血病）、慢性白血病（たとえば、慢性骨髓性白血病、慢性リンパ性白血病、小児慢性骨髓性白血病、小児骨髓単球性白血病）、骨髓増殖性疾患（たとえば、急性骨髓線維症、特発性骨髓化生、真性赤血球増加症、本態性血小板血症）、骨髓異形成症候群（たとえば、難治性貧血、環状鉄芽球を伴う不応性貧血、過剰な芽球を伴う不応性貧血、形質転換した過剰な芽球を伴う不応性貧血、慢性骨髓単球性白血病）、リンパ増殖性疾患（たとえば、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、前リンパ球性白血病）、遺伝性赤血球異常症（たとえば、ベータサラセミアメジヤー、赤芽球病、鎌状細胞疾患）、リボソーム保存疾患（たとえば、ムコ多糖症、ハーラー症候群、シャイエ症候群、ハンター症候群、サンフィリップ症候群、モルキオ症候群、マロトーノラミー症候群、シリ症候群、ベータグルクロニダーゼ欠乏症、副腎白質ジストロフィイ、ムコ脂質症II、クラッペ病、ゴーシェ病、ニーマン・ピック病、ウォルマン病、異染性白質ジストロフィイ）、組織球障害（たとえば、赤血球貪食性リンパ組織球増殖症、組織球増殖症-X、血球貪食）、食細胞障害（セディアック・ヒガシ症候群、慢性肉芽腫性疾患、好中球アクチン欠乏症、細網異形成症）、先天性免疫系障害（たとえば、毛細血管拡張性運動失調症、コストマン症候群、白血球接着欠損症、ジジョージ症候群、不全リンパ球症候群、オーメン症候群、重症複合型免疫不全症（SCID）、アデノシンデアミナーゼ欠乏症を伴うSCID、T及びB細胞不在のSCID、T細胞不在のSCID、正常B細胞のSCID、分類不能型免疫不全症、ウィスコット・アルドリッヂ症候

10

20

30

40

50

群、X連鎖リンパ球増殖性疾患、遺伝性血小板異常症（たとえば、無巨核球症／先天性血小板減少症）、形質細胞障害（たとえば、多発性骨髄腫、形質細胞白血病、ウェルデンストレームマクログロブリン血症）、その他の遺伝性疾患（たとえば、レッシュ・ナイハン症候群、軟骨毛髪形成不全症、グランズマン血小板無力症、骨化石症）、及びその他の悪性腫瘍（たとえば、乳癌、ユーイング肉腫、神経芽細胞腫及び腎細胞癌）。

【0205】

幹細胞はまた、炎症を経験している個体に投与すると抗炎症効果を有することも期待される。好まれる実施形態では、幹細胞を用いて、炎症の結果生じた又は炎症に関連する疾患、状態又は障害を治療し得る。炎症は、任意の臓器又は組織、たとえば、筋肉；脳、脊髄及び末梢神経系を含む神経系；心臓組織を含む血管組織；脾臓；腸又はその他の消化管の臓器；肺；腎臓；肝臓；生殖器；内皮組織又は内胚葉組織に存在し得る。10

【0206】

幹細胞はまた、免疫関連の障害、特に炎症に関係するものを含む自己免疫性障害を治療するのに使用され得る。例には、糖尿病、筋萎縮性側索硬化症、重症筋無力症、糖尿病性神経症又はループスが挙げられる。臍帯血又は臍帯血由来の幹細胞を用いて急性又は慢性のアレルギー、たとえば、季節性アレルギー、食物アレルギー、自己抗原へのアレルギー等も治療し得る。

【0207】

特定の実施形態では、疾患及び障害には、再生不良性貧血、骨髄異形成症、心筋梗塞、発作障害、多発性硬化症、卒中、低血圧症、心停止、虚血、炎症、認知機能の加齢性喪失、放射線障害、脳性麻痺、神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、リー病、AIDS痴呆、記憶喪失、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、虚血性腎疾患、脳又は脊髄の外傷、心肺バイパス、縁内障、網膜虚血、網膜外傷、リソーム保存疾患、たとえば、タイ・サック症候群、ニーマン・ピック症候群、ファブリー症候群、ガウシャー症候群、ハンター症候群及びハーラー症候群、並びにその他のガングリオシド蓄積症、ムコ多糖症、糖原病、代謝の先天異常、副腎白質ジストロフィ、囊胞性線維症、グリコーゲン貯蔵疾患、甲状腺機能低下症、鎌状貧血、ピアソン症候群、ポンペ病、フェニルケトン尿症（PKU）、ポルフィリン症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、ムコ多糖症、慢性肉芽腫性疾患、及びチロシン血症、タイ・サック病、癌、腫瘍又はその他の病的状態若しくは腫瘍性状態を含むが、これらに限定されない本明細書で開示される疾患又は障害のいずれかが挙げられるが、これらに限定されない20

【0208】

他の実施形態では、幹細胞は、外傷、特に炎症が関与する外傷によるどんな種類の損傷の治療にも使用され得る。そのような外傷に関連する状態の例には、脳、脊髄、又は末梢神経系（PNS）までの中枢神経系（CNS）を取り囲む組織の損傷を含むCNSの損傷、又は生体のその他の部分への損傷が挙げられる。そのような外傷は、事故が原因で生じ得るし、又は外科手術若しくは血管形成術のような医療処置の正常な若しくは異常な結果であり得る。外傷はまた、たとえば、卒中又は静脈炎のような血管の破裂、不全又は閉塞の結果でもあり得る。特定の実施形態では、幹細胞は、角膜上皮欠損、軟骨修復、顔面皮膚剥離、粘膜、鼓膜、腸管内側、神経構造（たとえば、網膜、基底膜における聴覚ニューロン、嗅覚上皮における嗅覚ニューロン）、火傷の修復及び皮膚の外傷による傷の修復の治療を含むが、これらに限定されない自己移植又は異種移植の組織再生又は置き換え治療又はプロトコールにて、或いはその他の損傷した又は病んだ臓器又は組織の再構築に使用され得る。30

【0209】

追加の例には、一般の及び脊椎の安定化における骨折、特に骨粗鬆症、靭帯破裂、自己免疫起源の関節炎、外傷性関節軟骨損傷、心筋梗塞、心不全、僧帽弁又は大動脈弁の不全、冠動脈不全、糖尿病、肝不全又は機能不全、肺気腫、パーキンソン病、筋萎縮症、筋ジストロフィ、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症及びその他の脱ミエリン化疾患、重症筋無力症、多発性筋炎、脳血管疾患又は脳炎又は髄膜炎が原因で生じる脳組織の喪失、内分

10

20

30

40

50

泌腺の不全及び機能不全（たとえば、甲状腺機能低下、副甲状腺機能低下、下垂体及び副腎の機能低下）造血系の後天性又は誘導性の機能不全、歯周病、及び変性、炎症性、増殖性感染性、悪性の疾患、外傷及び加齢が原因で生じるその他の組織及び機能の喪失が挙げられる。

【0210】

一部の実施形態では、幹細胞混合物を含む組成物は、損傷した関節、慢性の潰瘍、大きな火傷、角膜損傷、神経損傷、神経変性疾患及び／又は癌の治療に使用することができる。

【0211】

一部の実施形態では、幹細胞混合物を含む組成物は、軟骨、心筋、肝臓、インスリンを分泌するランゲルハンス細胞及び／又は神経細胞から選択することができる組織の再生に使用することができる。

【0212】

本発明の組成物は単独で使用されてもよく、又は当該技術で既知であるような組織再生用の組成物及び方法と併せて使用されてもよいことが理解される。

【0213】

本発明の組成物は自己移植及び又は同種異系の方法で使用することができる。

個の医療

【0214】

個の医療には、患者の予防的及び治療的な対処を選択する又は最適化するための各個々の患者に関する情報の体系的な使用が関与する。個の医療の最近の構想では、医師に提供されるツールは、さらに正確であり、マンモグラフィ上の腫瘍や顕微鏡下の細胞のように単に明白であるだけでなく、各患者のまさに分子上の性質を探査する。

【0215】

個の医療の熱意によって、さらに正確な治療法、分子上の特性までの個々の特性に整合する治療法を患者に提供することができる。生体の一部を治療し、再生するための基礎としての自己幹細胞の使用は、再生医療に対して個の医療のやり方を提供する。特定の状況下では、同種の供与が使用について許容され得る。さらに、個の医療の意味合いは、ヒトの特徴に抑えられた最適化された治療の選択肢を提供する。

【0216】

別の態様によれば、本発明は個の医療の方法を提供するが、該方法は、本発明の幹細胞バンクに保存された幹細胞を取り出すことを含み、その際、前記幹細胞は単一の個人を起源とし、方法は前記個人に前記幹細胞を投与することを含む。

【0217】

一部の実施形態では、方法は本発明の幹細胞バンクに保存された1以上の幹細胞単位を取り出すことと、個人に前記1以上の幹細胞単位を投与することを含み、その際、前記1以上の幹細胞単位が単一の前記個人を起源とする。

【0218】

一部の実施形態では、幹細胞は、個人に投与される前にさらに処理を受ける。たとえば、細胞は分化手順に供される。

【0219】

提供される幹細胞又は幹細胞単位は同一であっても異なっていてもよい。一部の実施形態では、提供される幹細胞又は幹細胞単位は同一の類型である。他の実施形態では、異なった類型の幹細胞又は幹細胞単位の組み合わせが使用される。

【0220】

一部の実施形態では、個の医療で使用するための組成物が提供され、該組成物は本発明のバンクから再構築された幹細胞を含む。

【0221】

一部の実施形態では、幹細胞療法の適用を必要とする特定の状態の診断後、分析を行って、患者に投与される組成物に含められる幹細胞の最良の組み合わせを決定する。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/IL 11/00362
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - C12N 5/071; A01N 63/00 (2011.01) USPC - 435/366; 435/372; 424/93.71 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8): C12N 5/071; A01N 63/00 (2011.01) USPC: 435/366; 435/372; 424/93.71		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 435/325; 424/93.1; 424/93.21; 424/93.7; 702/19; 705/2 (Text Search)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WEST (PGPB,USPTO,EPAB,JPAB); Google Scholar; Google and esp@cenet. Search Terms: stem, bank, birth, adult, differentiated, somatic, cryopreserve, data, hematopoietic, mesenchymal, fibroblast, stromal, placental, amniotic, induced, pluripotent, age, collection, autologous		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	US 2004/0258673 A1 (HIROSE et al.) 23 December 2004 (23.12.2004), abstract; para [0005], [0007], [0023], [0026]-[0035], [0040], [0049], [0050], [0052]-[0065], [0072], [0087], [0088], [0089], [0090].	1-8, 11-21, 23-28 and 30 9-10, 22, 29 and 32
X — Y	US 2007/0292910 A1 (HEIDARAN et al.) 20 December 2007 (20.12.2007), abstract; para [0002], [0008], [0022], [0042], [0054], [0131].	31, 33-36 and 39-43 32 and 37-38
Y	US 2004/0091936 A1 (WEST) 13 May 2004 (13.05.2004), abstract; para [0030], [0034], [0063], [0073], [0075], [0083], [0111].	9-10, 22, 29 and 37-38
A	US 2008/0038231 A1 (RODGERTON et al.) 14 February 2008 (14.02.2008), abstract; para [0025], [0098], [0112].	15 and 16
A	US 2009/0227032 A1 (YAMANAKA et al.) 10 September 2009 (10.09.2009), abstract; para [0129], [0132].	10 and 37-38
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 02 January 2012 (02.01.2012)	Date of mailing of the international search report 09 JAN 2012	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/IL 11/00362
Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)		
<p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: 2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: 3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). 		
Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)		
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows: This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.</p> <p>Group I: Claims 1-30, drawn to a stem cell bank comprising stem cells from a plurality of individuals, wherein the stem cells originate from a plurality of donations collected periodically from each individual over the course of the individual's life; and a method of stem cell banking, the method comprising periodically collecting a plurality of donations from an individual over the course of the individual's life.</p> <p>Group II: Claims 31-43, drawn to a composition comprising mixture of different types of stem cells for use in stem cell therapy, wherein the stem cells originate from a single individual; and use of a composition comprising mixture of different types of stem cell in stem cell therapy or personalized medicine, wherein the stem cells originate from a single individual.</p> <hr style="border-top: 1px dashed black;"/> <p style="text-align: center;">----- Please see extra sheet for continuation -----</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input checked="" type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims. 2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees. 3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: 4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 		
Remark on Protest	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/IL 11/00362
<p>Continuation of Box (III) - Lack of Unity:</p> <p>The Inventions listed as Groups I-II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:</p> <p>Group I does not include the inventive concept of a composition comprising mixture of different types of stem cells for use in stem cell therapy, as required by Group II.</p> <p>Group II does not include the inventive concept of a stem cell bank, as required by Group I.</p> <p>Groups I and II share the technical feature of stem cells originated (collected) from an individual. However, this shared technical feature does not represent a contribution over the prior art, specifically, US 2004/0258673 A1 to Hirose et al. (hereinafter 'Hirose') discloses a stem cell bank comprising stem cells from a plurality of individuals, wherein the stem cells originate from a plurality of donations collected periodically from each individual, wherein said stem cells are used in stem cell therapy (para [0049], [0050]) - a donor may elect to have stem cell collection in multiple stages (28), to increase the amount of stem cells to be banked for future use. For example, he may elect to have stem cells collected at different age', [0053], [0054] - 'Collected and processed stem cells are "banked" for future use, at a stem cell bank or depository', [0059]-[0060] - 'each of the storage containers (e.g., bags or tubes) will be tagged with positive identification based on a distinctive property associated with the donor prior to storing in a stem cell bank... This approach provides positive identification of the correct banked stem cells that originated from the particular patient.', [0061]-[0062] - 'Banked stem cells are applied to treatment of a patient who was the donor of the stem cells. Conventional standard transfusion methods (e.g. intravenous infusion) may be used for infusing the stem cells to a patient', [0065]). As said shared technical feature was known at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the groups.</p> <p>Groups I-II therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.</p>	

フロントページの続き

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW