

【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】令和7年2月14日(2025.2.14)

【公開番号】特開2024-73654(P2024-73654A)

【公開日】令和6年5月29日(2024.5.29)

【年通号数】公開公報(特許)2024-098

【出願番号】特願2024-47652(P2024-47652)

【国際特許分類】

A 6 1 K 3 5 / 5 4 5 (2 0 1 5 . 0 1)

A 6 1 P 2 5 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 2 5 / 1 6 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 2 5 / 1 4 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 2 5 / 2 8 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 1 / 6 5 (2 0 0 6 . 0 1)

10

【 F I 】

A 6 1 K 3 5 / 5 4 5

A 6 1 P 2 5 / 0 0

A 6 1 P 2 5 / 1 6

A 6 1 P 2 5 / 1 4

A 6 1 P 2 5 / 2 8

A 6 1 K 3 1 / 6 5

20

【手続補正書】

【提出日】令和7年2月5日(2025.2.5)

【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】

30

【特許請求の範囲】

【請求項1】

複数の人工多能性幹細胞由来神経前駆細胞(iNPC)を含む、神経変性障害に罹患している個体の中枢神経系におけるグリア由来神経栄養因子(GDNF)レベルを増加させる方法において使用するための医薬であって、

前記iNPCが、ベクターからのゲノムに組み込まれた発現カセットを発現し、該発現カセットが、該ベクターに含まれる2つのトランスポゾン因子に隣接し、かつ、tet応答因子に作動可能に連結された構成的プロモーター、

該tet応答因子を含む誘導性双方向性ポリシストロニックプロモーター、および

GDNFをコードする配列

40

を含む、

前記医薬。

【請求項2】

前記神経変性障害が、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、パーキンソン病、ハンチントン病、及びアルツハイマー病から選択される、請求項1に記載の医薬。

【請求項3】

前記中枢神経系が、脳の領域を含み、

任意で、前記脳の前記領域が、黒質、及び/または運動皮質、及び/または嗅内皮質、及び/または海馬を含み、

任意で、前記個体が、ヒトである、

50

請求項 1 または 2 に記載の医薬。

【請求項 4】

前記ゲノムに組み込まれた発現カセットが、前記ゲノムに組み込まれた発現カセットを含む細胞の発がん性形質転換の確率が低減したゲノムの領域に組み込まれている、及び/または

前記ゲノムに組み込まれた発現カセットが、アデノ随伴ウイルス部位 1 (AAVS1)、ケモカイン (C-Cモチーフ) 受容体 5 (CCR5) 遺伝子、及びマウス Rosa26 遺伝子座のヒトオルソログから選択されるゲノムの領域に組み込まれている、及び/または前記ゲノムに組み込まれた発現カセットが、相同組み換えにより組み込まれている、及び/または

前記ゲノムに組み込まれた発現カセットが、単一コピーとして組み込まれている、及び、任意で、テトラサイクリンクラス抗生物質がさらに投与され、前記テトラサイクリンクラス抗生物質が、前記複数の人工多能性幹細胞由来神経前駆細胞において GDNF mRNA の転写を誘導する、

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 5】

神経変性疾患を処置する方法において使用するための、ある量の人工多能性幹細胞由来神経前駆細胞 (iNPC) を含む医薬であって、前記細胞が、前記疾患を処置することが可能な神経栄養因子を誘導可能に発現し、かつ、

前記 iNPC が、ヌクレオフェクションにより導入されたゲノムに組み込まれた発現カセットを発現し、前記発現カセットが、ベクターから発現され、かつ、該ベクターに含まれる 2 つのトランスポゾン因子に隣接し、

該発現カセットが、tet 応答因子に作動可能に連結された構成的プロモーター、

該 tet 応答因子を含む誘導性双方向性ポリシストロニックプロモーター、及びグリア由来神経栄養因子 (GDNF) をコードする配列

を含み、

任意で、テトラサイクリン、そのアナログまたは誘導体がさらに投与される、医薬。

【請求項 6】

ある量の人工多能性幹細胞由来神経前駆細胞 (iNPC) を含む、グリア由来神経栄養因子 (GDNF) の誘導可能な発現を可能にするある量の神経前駆細胞であって、

前記 iNPC が、ベクターからのゲノムに組み込まれた発現カセットを発現し、該発現カセットが、該ベクターに含まれる 2 つのトランスポゾン因子に隣接し、かつ、

tet 応答因子に作動可能に連結された構成的プロモーター、

該 tet 応答因子を含む誘導性双方向性ポリシストロニックプロモーター、および GDNF をコードする配列

を含む、

前記神経前駆細胞。

【請求項 7】

請求項 6 に記載の細胞を含む、治療における使用のための医薬。

【請求項 8】

請求項 6 に記載の細胞を含む、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) を処置する方法における使用のための医薬。

【請求項 9】

前記ゲノムに組み込まれた発現カセットを発現する iNPC が、ヌクレオフェクション、トランスフェクション、及びエレクトロポレーションのうちの一つ以上により iNPC に前記ベクターを導入することにより生成される、請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 10】

前記発現カセットが、アデノ随伴ウイルス部位 1 (AAVS1)、ケモカイン (C-Cモ

10

20

30

40

50

チーフ)受容体5(CCR5)遺伝子、およびマウスRosa26遺伝子座のヒトオルソログからなる群から選択されるゲノムの領域に組み込まれるように、前記ベクターが、該発現カセットと、アデノ随伴ウイルス部位1(AAVS1)、ケモカイン(C-Cモチーフ)受容体5(CCR5)遺伝子、マウスRosa26遺伝子座のヒトオルソログのうちの1つを標的とすることができる配列を含む少なくとも1つの相同組み換え配列と、を含む、請求項9に記載の医薬。

【請求項11】

GDNF分泌を、iNPCにおいて複数回誘導および後退させることができ、ここで、テトラサイクリン、そのアナログもしくは誘導体、またはドキシサイクリンの個体への投与に応答して複数のiNPCにおいてGDNF mRNAの転写が誘導される、請求項9に記載の医薬。

10

【請求項12】

テトラサイクリン、テトラサイクリンアナログもしくは誘導体、またはドキシサイクリンの個体への添加が、tet-Onトランスアクチベーターを、誘導性双方向性ポリシストロニックプロモーターに結合させ、該誘導性双方向性ポリシストロニックプロモーターの下流の導入遺伝子の転写を触媒する、請求項1に記載の医薬。

【請求項13】

疾患または状態の処置の方法において使用するための、ある量の細胞を含む医薬であって、該細胞が、治療用タンパク質またはペプチドを発現し、該細胞、治療用タンパク質もしくはペプチド、またはその両方が、前記疾患または状態を処置することが可能であり、任意で、

20

前記細胞が、神経系細胞であり、任意で、該神経系細胞が、神経前駆細胞であり、任意で、該神経前駆細胞が、人工多能性幹細胞(iPSC)に由来し、

前記細胞が、1つ以上のベクター由来の発現カセットを発現し、

前記発現カセットが、前記1つ以上のベクターのうちの1つに含まれる2つのトランスポゾン因子に隣接し、かつ、

tet応答因子に作動可能に連結された構成的プロモーター、

該tet応答因子を含む誘導性双方向性ポリシストロニックプロモーター、および前記治療用タンパク質またはペプチドをコードする配列

を含み、かつ

30

前記発現カセットを発現する前記細胞が、ヌクレオフェクト、トランスフェクト、またはエレクトロポレーションされている、

医薬。

【請求項14】

前記1つ以上のベクターが、piggyBacベクター、pBaseベクター、またはその両方を含み、

任意で、該piggyBacベクターが、発現カセットを含む、

請求項13に記載の医薬。

【請求項15】

前記発現カセットが、ゲノムに組み込まれており、

40

任意で、前記該発現カセットが、前記治療用タンパク質またはペプチドをコードし、および/または前記治療用タンパク質またはペプチドが、神経栄養因子を含み、および/または前記神経栄養因子が、グリア由来神経栄養因子(GDNF)を含む、

請求項13に記載の医薬。

【請求項16】

前記疾患または状態が、神経変性疾患であり、

任意で、前記神経変性疾患が、筋萎縮性側索硬化症(ALS)であり、および/またはある量の細胞が、注射により投与され、および/またはテトラサイクリン、そのアナログまたは誘導体がさらに投与される、

請求項13に記載の医薬。

50

【請求項17】

ある量の人工多能性幹細胞（iPSC）由来細胞を提供すること、及び
 前記 iPSC 由来細胞に少なくとも2つのベクターを導入すること
 を含む、方法であって、
 前記 iPSC 由来細胞が、神経前駆細胞であり、および/または
 少なくとも2つのベクターの導入が、ヌクレオフェクション、トランスフェクション及び
 エレクトロポレーションのうち1つ以上を含み、および/または
 前記少なくとも2つのベクターが、piggyBacベクター及びpBaseベクターを
 含み、
 任意で、前記piggyBacベクターが、
 tet応答因子に作動可能に連結された構成的プロモーター、
 該tet応答因子を含む誘導性双方向性ポリシストロニックプロモーター、及び
 タンパク質またはペプチドをコードする配列
 を含む発現カセットを含み、
 前記piggyBacベクターに含まれる2つのトランスポゾン因子が、前記発現カセッ
 トに隣接し、および/または
 前記タンパク質またはペプチドが、神経栄養因子を含み、任意で、前記神経栄養因子が、
 グリア由来神経栄養因子（GDNF）を含み、および/または
 前記piggyBacベクターが、相同組み換え配列を含み、および/または
 前記相同組み換え配列が、ゲノムセーフハーバーを標的とすることが可能な配列を含み、
 および/または
 前記ゲノムセーフハーバーが、アデノ随伴ウイルス部位1（AAVS1）、ケモカイン（
 C-Cモチーフ）受容体5（CCR5）遺伝子、マウスRosa26遺伝子座のヒトオル
 ソログのうち1つである、
 方法。

10

20

【請求項18】

前記 iPSC 由来細胞が、ゲノムに組み込まれた発現カセットを発現する、請求項17
 に記載の方法により作製された、ある量の細胞。

30

40

50