

(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2017-509343

(P2017-509343A)

(43) 公表日 平成29年4月6日(2017.4.6)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 5/0786 (2010.01)	C 1 2 N 5/0786	4 B 0 6 5
A 6 1 K 35/15 (2015.01)	A 6 1 K 35/15 Z	4 C 0 8 7
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 17 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-558124 (P2016-558124)	(71) 出願人	516276007 ユニベルシテ デ ブルゴーニュ フランス国 2 1 0 7 8 ディジョン セ デックス, ビービー 2 7 8 7 7, エスブ ラナード エラスム
(86) (22) 出願日	平成27年3月13日 (2015.3.13)	(71) 出願人	516276018 セアッシュユ デ ディジョン フランス国 エフ-2 1 0 7 9 ディジョ ン セデックス, ビービー 7 7 9 0 8, 1 ボウレヴァルド ジャンヌ ダルク
(85) 翻訳文提出日	平成28年10月18日 (2016.10.18)	(74) 代理人	100091683 弁理士 ▲吉▼川 俊雄
(86) 国際出願番号	PCT/EP2015/055331	(74) 代理人	100179316 弁理士 市川 寛奈
(87) 国際公開番号	W02015/140077		
(87) 国際公開日	平成27年9月24日 (2015.9.24)		
(31) 優先権主張番号	1452286		
(32) 優先日	平成26年3月19日 (2014.3.19)		
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 炎症性および不適免疫応答の治療

(57) 【要約】

本発明は、薬物、特に炎症性および不適免疫応答を治療するための薬物に関する。本発明はまた、移植片対宿主病を治療するための薬物にも関する。すなわち、本発明は、詳細には、CD 3 3、CD 1 1 b、CD 1 4、CD 1 6 3、CD 2 0 6、HLA-DR、CD 4 4、CD 3 1、CCR 5、およびCD 1 0 5を発現する細胞に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

C D 3 3、C D 1 1 b、C D 1 4、C D 1 6 3、C D 2 0 6、H L A－D R、C D 4 4、C D 3 1、C D 1 0 5、および C C R 5 を発現することを特徴とする、細胞。

【請求項 2】

C D 1 a、C D 8 0、C D 8 6、C D 1 6、C D 5 6、C D 3、C D 1 9、C D 6 6 b、C C R 7、および P D L 1 を含む群から選択される 1 種または複数の分子を発現しないことを特徴とする、請求項 1 に記載の細胞。

【請求項 3】

C C L 2 および I L－6 を含む群から選択される 1 種または複数の分子を発現することを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の細胞。

10

【請求項 4】

医薬品として使用するための、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の細胞。

【請求項 5】

移植片対宿主病、自己炎症性疾患、巨細胞性動脈炎（ホートン病）、リウマチ様関節炎、自己免疫疾患、および移植片拒絶を治療するための、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の細胞。

【請求項 6】

C D 8 調節性 T 細胞の増加を誘導するための、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の細胞。

20

【請求項 7】

エフェクター T リンパ球の増殖の阻害を誘導するための、請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に記載の細胞。

【請求項 8】

請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の細胞、および薬学上許容されるビヒクルを含む、組成物。

【請求項 9】

請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の細胞の製造方法であって、以下からなる工程：
－（i）I L－6 および G M－C S F の存在下で単球を培養する工程
を含む、方法。

30

【請求項 10】

請求項 9 に記載の細胞の製造方法であって、以下からなる工程、
－（i）I L－6 および G M－C S F の存在下で単球を培養する工程、
－（i i）該先行工程に従って得られた該細胞を単離する工程、該細胞は C D 3 3 を発現する、
を含む、方法。

【請求項 11】

少なくとも 1 種の増血細胞に由来する前記細胞は、P B M C であることを特徴とする、請求項 9 または 10 に記載の製造方法。

【請求項 12】

C D 3 3 を発現する前記細胞を単離する前記工程は、細胞選別機を介して行われることを特徴とする、請求項 10 または 11 に記載の製造方法。

40

【請求項 13】

C D 3 3 を発現する前記細胞を単離する前記工程は、磁気ビーズを介して行われることを特徴とする、請求項 10 または 11 に記載の製造方法。

【請求項 14】

工程（i）で前記培地に存在する前記 I L－6 は、5～15 n g／m l であることを特徴とする、請求項 9～13 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

【請求項 15】

工程（i）で前記培地に存在する前記 G M－C S F は、5～15 n g／m l であること

50

を特徴とする、請求項 9～14 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

【請求項 16】

工程 (i) は、4～10 日間の期間行われることを特徴とする、請求項 9～15 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

【請求項 17】

工程 (i) は 37℃で行われることを特徴とする、請求項 9～16 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

本発明は、医薬品、特に免疫および炎症性反応を阻害または減少させるための医薬品に関する。本発明はまた、移植片対宿主病、自己免疫疾患、および自己炎症性疾患などの、患者にとって免疫または炎症性反応が有害である疾患を治療するための医薬品にも関する。

【背景技術】

【0002】

免疫系および炎症の制御は、移植片対宿主病 (GvHD) を防ぐために、また自己免疫性および自己炎症性疾患を治療するために達成すべき治療目的の 1 つである。GvHD は、同種異系間造血細胞移植により引き起こされる移植片合併症である。現在のところ、GvHD の発症と戦うための、または自己免疫性および自己炎症性疾患を治療するための主要な戦略は、免疫抑制剤 (コルチコステロイド、化学療法) を使用して患者に全身性免疫抑制を誘導することからなる。しかしながら、こうした免疫抑制剤治療では、患者は、感染の可能性および患者の血液疾患の再発にさらされる。新規戦略は、現在、研究途中であるが、注目すべきは、調節性 T 細胞 (Treg) などの抑制因子細胞の使用である。しかしながら、今のところ、この治療法の効力は、第 I / II 相臨床試験で実証できていない。頭字語 MDSC (「骨髓性抑制性細胞 (myeloid derived suppressor cell)」より) で知られるさらなる細胞型も、免疫系の負の調節に関与している。このサブタイプの細胞は、健康な対象には稀であるまたは存在しないが、病態時、特に癌の場合に検出される。これらの細胞を注射すると、動物において、移植後の移植免疫寛容を促進することが可能であったが、これらの細胞は、その希少性ゆえに臨床で使用するのは困難である。本発明は、患者の血液から単離された循環性細胞より生成される、自己免疫性および自己炎症性疾患ならびに移植片対宿主病の治療用途に適した、新規サブタイプの骨髓系抑制性細胞を提案する。本発明はまた、この免疫抑制性細胞集団を ex vivo で製造する方法にも関する。

20

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

したがって、本発明は、CD33、CD11b、CD14、CD163、CD206、HLA-DR、CD44、CD31、CD105、およびCCR5 を発現する細胞に特に関係する。

40

【0004】

本出願人らは、これらの細胞を ex vivo で生成させ、上記の分子の発現を調べることにより同一であると特性決定することができた。本出願人らはまた、治療しようとする患者の免疫系の中和が指示される特定疾患の治療の範囲内においてこれらの細胞の薬効を実証することができた。

【0005】

本発明の範囲内において、「細胞」という用語は、天然または組換えの真核生物細胞を示す。優先的には、この細胞はヒト細胞であり、さらにより優先的には、この細胞は造血幹細胞に由来する。「由来する」という用語は、この細胞が、直接または間接的に、造血幹細胞の分裂から得られることを示すものとする。本発明の範囲内で記載される様々なマ

50

ーカーは、当業者に周知のものである。好ましくは、これらのマーカーは、これらのマーカーのヒトアイソフォームのうちの任意の1種である。CDの（分化表面抗原分類のための）命名法は、特に本出願の範囲内で使用されるものは、1982年にパリで開催されたヒト白血球抗原に関する第一回国際ワークショップおよび会議により提案および確立されたものである。問題の命名法は、HC DMにより維持されており、特に協会のウェブサイトで見ることができる（www.hcdm.org）。

【0006】

本発明の範囲内において、「発現する」という用語は、本発明による細胞が、言及のタンパク質を産生することを示すものとする。より詳細には、このタンパク質が膜タンパク質である場合、「発現する」という用語は、このタンパク質がこの細胞の細胞膜で発現することを表す。このタンパク質が溶解性タンパク質である場合、「発現する」という用語は、このタンパク質がこの細胞の細胞外ドメインに向かって発現することを表す。

10

【課題を解決するための手段】

【0007】

1つの特に好適な実施形態に従って、本発明による細胞は、CD33、CD11b、CD14、CD163、CD206、HLA-DR、CD44、CD31、CD105、およびCCR5を発現する。1つの好適な実施形態に従って、本発明による細胞は、以下の分子を発現しない：CD1a、CD80、CD86、CD16、CD56、CD3、CD19、CD66b、CCR7、およびPDL1。

【0008】

20

1つの好適な実施形態に従って、本発明による細胞は、CCL2、およびIL-6を発現する。1つの好適な実施形態に従って、本発明による細胞は、以下を発現しない：IL-4、IL-5、IL-12p70、TNF- α 、IL-1 β 、CCL20、IFN γ 、グランザイムB、可溶性FasL、TGF- β 。

【0009】

本発明はまた、医薬品として使用するための、本発明による細胞にも関する。本発明による細胞の医薬品としての使用可能性は、移植片対宿主病の実験モデルで特に実証され、免疫系の一時的な中和が求められる可能性がある疾患全てに拡大適用できる可能性がある。したがって、本発明はまた、移植片対宿主病、自己炎症性疾患、例えば巨細胞性動脈炎（ホートン病）、リウマチ様関節炎、自己免疫疾患、および移植片拒絶を治療するための本発明による細胞の使用にも関する。本発明はまた、本発明による細胞および薬学上許容されるビヒクルを含む組成物にも関する。薬学上許容されるキャリアとして、生理食塩水、PBS、5%グルコース、RPMIを挙げることができる。

30

【0010】

本発明はまた、CD8調節性T細胞の増加を誘導するための、本発明による細胞にも関する。

【0011】

本発明の範囲内において、「増加する」という用語は、増殖の増加を示す。

【0012】

本発明はまた、エフェクターTリンパ球の増殖の阻害を誘導するための、本発明による細胞にも関する。

40

【0013】

本発明による組成物は、目論んでいる治療の範囲内で必要とされる任意の薬物をさらに含むことができる。優先的には、この組成物は、1回の注射あたり $1 \times 10^7 \sim 1 \times 10^8$ 個の細胞を含み、注射の回数は、許容度および反応に応じて、1～20回である。

【0014】

本発明による細胞は、当業者に既知である任意の経路により患者に注射することができる。それらの経路のうち、静脈内経路が好適である。

【0015】

本発明はまた、本発明による細胞を製造する方法にも関し、本方法は以下からなる工程

50

を含む：

- － (i) 単球を、 I L－ 6 および G M－ C S F の存在下で培養する工程。
- － (i i) 先の工程に従って得られた細胞から、 C D 3 3 を発現する細胞を単離する工程。

【 0 0 1 6 】

本発明の 1 つの代替実施形態に従って、工程 (i i) は省略することができる。

【 0 0 1 7 】

本発明の 1 つの好適な実施形態に従って、工程 (i) は、他のどのケモカイン、サイトカイン、およびヒト増殖因子も存在しない状態で行われる。

【 0 0 1 8 】

本発明の 1 つの好適な実施形態に従って、単球は、工程 (i) において、 I L－ 4 の不在下で培養される。

【 0 0 1 9 】

本発明のさらにより好適な実施形態に従って、単球は、工程 (i) において、 I L－ 1、 I L－ 3、 T N F、 S C F、 E P O、および I F N－ g の不在下で培養される。

【 0 0 2 0 】

本発明のさらにより好適な実施形態に従って、単球は、工程 (i) において、 I F N γ 、 I L－ 2、ならびに C C L 2、 C C L 3、 C C L 4、 C C L 8、および C X C L 1 0 の中から選択されるケモカインまたはケモカインの組み合わせの不在下で培養される。

【 0 0 2 1 】

本発明の 1 つの好適な実施形態に従って、本発明による方法は、追加の工程を含まない。

【 0 0 2 2 】

単球は、優先的には、治療しようとする患者の末梢血、または健常な献血者の同種異系間血液から得られる。

【 0 0 2 3 】

単球は、優先的には、 2 つの技法、 C D 1 4 発現細胞の磁気分離後に、または磁気ソーティングにより末梢血から単離し、「 C D 3 4 発現培地」の存在下で培養して増殖させ、次いで M－ C S F の存在下で培養して単球に分化させた C D 3 4 ⁺ 細胞から、のいずれかを用いて得られてもよい。

【 0 0 2 4 】

－ (i i) 7 日間培養後、先の工程に従って得られた細胞から、磁気ソーティングにより C D 3 3 発現細胞を単離する工程。

【 0 0 2 5 】

当業者なら、細胞をその表現型に従って単離する技法を周知している。こうした技法は、通常、その表現型に対する特異的な、随意に標識化された、抗体を使用し、続いてこの抗体と結合した細胞を他の細胞から分離する技法を使用する。

【 0 0 2 6 】

本発明の 1 つの好適な実施形態に従って、本発明による製造方法は、 C D 3 3 発現細胞の単離からなる工程 (i i) が、細胞選別機を介して行われることを特徴とする。

【 0 0 2 7 】

本発明の 1 つの好適な実施形態に従って、本発明による製造方法は、 C D 3 3 発現細胞の単離からなる工程 (i i) が、磁気ビーズを介して行われることを特徴とする。

【 0 0 2 8 】

単球を I L－ 6 および G M－ C S F の存在下で培養することからなる工程 (i) は、この種の細胞に通常使用される培養条件下で実行されてもよい。優先的には、細胞は、適切な培地中、 3 7 ° C および 5 % C O ₂ に維持される。優先的には、この培地は、 R P M I 1 6 4 0 である。本発明の 1 つの好適な実施形態に従って、本発明による製造方法は、工程 (i) で培地に存在する I L－ 6 が 5 ～ 1 5 n g / m l であり、特に優先的には、 8 ～ 1 2 m g / m l であることを特徴とする。本発明の 1 つの好適な実施形態に従って、本発

10

20

30

40

50

明による製造方法は、工程（i）で培地に存在すGM-CSFが5～15 ng/mlであり、特に優先的には、8～12 ng/mlであることを特徴とする。示されるGM-CSFおよびIL-6の濃度は、培地と細胞が接触する時点での培地中の初期濃度である。有利なことに、この培地は、2または3日ごとに定期的に交換される。本発明の1つの好適な実施形態に従って、本発明による製造方法は、工程（i）が4～10日間の期間、特に優先的には、7日間の期間で行われることを特徴とする。本発明の1つの好適な実施形態に従って、本発明による製造方法は、工程（i）が37℃で行われることを特徴とする。

【発明を実施するための形態】

【0029】

材料および方法

－本発明による細胞の製造

2つの技法を使用して、末梢血単核球を、健康なドナーから、または治療しようとする患者から単離した。第一の技法は、フィコール比重液で末梢血を遠心し、PBMC（末梢血単核球）を回収し、そして磁気ビーズと結合した抗CD14抗体を用いた磁気ソーティングにより単球を単離することからなる。第二の技法は、末梢血から、磁気ソーティングによりCD34発現細胞を単離し、それらの細胞の増殖を促進する培地（CD34増大培地）の存在下でそれらの細胞を培養し、そしてM-CSFの存在下でそれらを培養することによりそれらを分化させることからなる。

【0030】

次いで、単球を、10%牛胎仔血清、10 ng/mlのGM-CSF、および10 ng/mlのIL-6を補充したRPMI 1640中、 5×10^6 細胞/mlの濃度で7日間培養し、培地は3日ごとに交換した。次いで、特異的CD33マーカーで標識化してから、本発明による細胞を、細胞選別機で精製した。

【0031】

－細胞増殖試験

Tリンパ球、CD4+CD25-Tリンパ球、およびCD4+CD25+Tリンパ球を、「Cell trace Violet細胞増殖キット」（Cell Trace、Carlsbad、CA）で標識化した。標識された細胞を、抗CD3/抗CD28（Dynabeads、Invitrogen、Cergy Pontoise、France）でコーティングされたビーズの存在下、本発明による細胞とともにまたは細胞なしで、培養した。Tリンパ球の増殖は、フローサイトメトリーで検出した。

【0032】

－形態学的解析

ライト・ギムザ標識化を行ってから、本発明による細胞の形態学的解析を行った。

【0033】

－サイトカインアッセイ

培養した細胞の培養上清で、ELISA法を用いて、IFN- γ 、TNF- α 、IL-10、IL-6、およびTGF- β の濃度を求めた。

【0034】

－移植片対宿主病の動物モデル

8～12週齢の、NOD/SCID/IL2R γ c-/-マウス（Jackson Laboratory）に、本発明による細胞とともに（マウス1匹あたり 5×10^6 細胞）または細胞なしで、末梢血単核球を静脈内投与した（マウス1匹あたり 2×10^6 細胞）。細胞は、注射する直前に混合する。移植片対宿主病の兆候を3日ごとに盲検で検出した。

【0035】

－移植片対宿主病の病変の組織学的解析

処置したマウスから取り出した臓器を、ホルムアルデヒドで固定し、パラフィンに包埋した。5 μ mの切片を調製して、エオシンおよびヘマトキシリンで染色する。

【0036】

10

20

30

40

50

結果

このようにして得られた細胞は、H u M o S Cと称することにするが、これらの細胞は、以下に記載されるとおりの物性、表現型、および機能の特性を有している。

【0037】

－本発明による細胞の物性

ライト・ギムザ染色で染色すると、H u M o S C細胞は、好塩基球性細胞質を持つ大単核球の均一な集団であるように見える。

【0038】

－本発明による細胞の表現型

本発明による細胞は、 $CD33^{+}CD11b^{+}CD14^{+}CD163^{+}CD206^{+}$ H L A－D R⁺ $CD44^{+}CD31^{+}CD105^{+}$ C C R 5⁺ 表現型を有し、C C R 6を弱く発現する。 10

【0039】

本発明による細胞は、C D 1 α、C D 8 0、C D 8 6、C D 1 6、C D 5 6、C D 3、C D 1 9、およびC C R 7を発現しない。

【0040】

－Tリンパ球増殖に対する本発明による細胞の効果

刺激した自己Tリンパ球を、本発明による細胞とともに、2／1のTリンパ球／本発明による細胞の比で、共培養した。刺激して本発明による細胞と共培養したTリンパ球は、Tリンパ球単独で培養したものほど増殖しないことが観測された。Tリンパ球の個別分析から、C D 4＋Tリンパ球およびC D 8＋Tリンパ球の増殖もまた、本発明による細胞により阻害されたことが実証された。その上、本発明による細胞の抗増殖性効果も、自己Tリンパ球で、および同種異系間Tリンパ球で観測された。本発明による細胞と共培養したTリンパ球は、Tリンパ球単独で培養したものとは異なり、C D 2 5＋マーカーを発現しない。種々な試料の培養上清の分析から、本発明による細胞は、Tリンパ球による炎症性サイトカイン（I N F－γおよびT N F－α）の産生を阻害することを実証することができた。したがって、本発明による細胞は、自己性および同種異系間C D 4＋およびC D 8＋Tリンパ球の細胞活性化および細胞増殖ならびにそれらのサイトカイン分泌を阻害することを特徴とする。 20

【0041】

－本発明による細胞が持つ抑制効果はS T A T 3－依存性である 30

本発明による細胞が持つ抑制効果は、直接の細胞対細胞接触に依存するのではなく、1種または複数の可溶性因子に依存する。本発明による細胞をホスホリル化型S T A T 3の阻害剤で前処理すると、本発明による細胞の生存度には干渉することなく、抑制効果の低下、C C L 2およびI L－6分泌の減少が誘導される。

【0042】

－本発明による細胞は、移植片対宿主病の発症を防ぐ

ヒト末梢血細胞を投与されたマウスは、注射後20～30日のうちに、移植片対宿主病の臨床兆候を発現し、注射の50日後を迎える前に死亡する。それに対して、ヒト末梢血細胞を本発明による細胞と同時投与されたマウスは、移植片対宿主病の臨床兆候をほとんど示さず、この注射から生き延びる。詳細には、肝臓におけるG v H Dの組織病変が、本発明による細胞を投与された群で顕著に減少する。 40

【0043】

－調節性Tリンパ球に対する本発明による細胞の効果。

調節性Tリンパ球は、特定の同種異系抗原耐性を促進することができる抑制因子細胞の集団を表す。

【0044】

本発明による細胞を投与されたマウスは、対照マウスと比較して、より大量のC D 8＋Tリンパ球発現F o x P 3を示す。

【0045】

同じ結果が、i n v i t r o で、全 T リンパ球集団を本発明による細胞と同時培養した後に観測された。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/055331

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C12N5/0786 A61K35/14 A61K35/12
ADD.

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)

C12N A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, Sequence Search, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	A KAROLINA PALUCKA ET AL: "IL-6 switches the differentiation of monocytes from dendritic cells to macrophages", NATURE IMMUNOLOGY, vol. 1, no. 6, 1 December 2000 (2000-12-01), pages 510-514, XP55183659, United States DOI: 10.1038/82763 Retrieved from the Internet: URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11101873> ----- -/--	1-17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* 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

22 May 2015

Date of mailing of the international search report

08/06/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zuber Perez, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/055331

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HIDETSUGU MITANI ET AL: "Activity of interleukin 6 in the differentiation of monocytes to macrophages and dendritic cells", BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY, vol. 109, no. 2, 1 May 2000 (2000-05-01), pages 288-295, XP055183960, ISSN: 0007-1048, DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02020.x the whole document -----	1-17
A	EP 2 617 434 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES]; FUNDACIO PRIVADA INST DE RECERCA DE LA SIDA CAIX) 24 July 2013 (2013-07-24) the whole document en particulier abstract paragraphs [0008] - [0017], [0071] - [0082] claims 1-23; figures 1-6; examples 1-3 -----	1-17
A	WO 2013/127976 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES]; FUNDACIO PRIVADA INST DE RECERCA DE LA SIDA CAIX) 6 September 2013 (2013-09-06) the whole document en particulier abstract page 3, line 1 - line 15 page 14, line 7 - line 14 page 17, line 19 - page 22, line 3 claims 1-25; figures 1-6; examples 1-5 -----	1-17
A	WO 2010/099576 A1 (SYDNEY WEST AREA HEALTH SERVIC [AU]; SAKSENA NITIN KUMAR [AU]; WANG BI) 10 September 2010 (2010-09-10) the whole document en particulier abstract page 2, line 20 - page 7, line 27 page 26, line 3 - page 27, line 3 claims 1-39; figures 1, 2; examples 1-4 -----	1-17
A	WO 2013/010998 A2 (FUNDACIO INST D INVESTIGACIO BIOMEDICA DE BELLVITGE IDIBELL [ES]; ARAN) 24 January 2013 (2013-01-24) the whole document en particulier abstract page 3, line 9 - page 4, line 23 page 32, line 26 - page 36, line 21 claims 1-27; figures 1-20; examples 1-18 ----- -/--	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/055331

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 866 115 A (KANZ LOTHAR [DE] ET AL) 2 February 1999 (1999-02-02) the whole document en particulier abstract column 2, line 51 - column 4, line 46 claims 1-18; figure 1; examples 1-7 -----	1-17
A	US 2013/195818 A1 (SENJU SATORU [JP]) 1 August 2013 (2013-08-01) the whole document -----	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/055331

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2617434	A1	24-07-2013	EP 2617434 A1	24-07-2013
			WO 2013107854 A1	25-07-2013

WO 2013127976	A1	06-09-2013	CA 2865952 A1	06-09-2013
			CN 104244975 A	24-12-2014
			EP 2819696 A1	07-01-2015
			US 2015125489 A1	07-05-2015
			WO 2013127976 A1	06-09-2013

WO 2010099576	A1	10-09-2010	NONE	

WO 2013010998	A2	24-01-2013	AU 2012285852 A1	06-02-2014
			CA 2841994 A1	24-01-2013
			EP 2557089 A2	13-02-2013
			EP 2731963 A2	21-05-2014
			JP 2014523252 A	11-09-2014
			US 2014309158 A1	16-10-2014
			WO 2013010998 A2	24-01-2013

US 5866115	A	02-02-1999	AU 688897 B2	19-03-1998
			AU 2302495 A	10-11-1995
			CA 2187770 A1	26-10-1995
			DE 4412794 A1	14-12-1995
			EP 0755439 A1	29-01-1997
			JP H09511903 A	02-12-1997
			US 5866115 A	02-02-1999
			WO 9528479 A1	26-10-1995

US 2013195818	A1	01-08-2013	US 2013195818 A1	01-08-2013
			WO 2012043651 A1	05-04-2012

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2015/055331

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. C12N5/0786 A61K35/14 A61K35/12
ADD.

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
C12N A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, BIOSIS, Sequence Search, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	A KAROLINA PALUCKA ET AL: "IL-6 switches the differentiation of monocytes from dendritic cells to macrophages", NATURE IMMUNOLOGY, vol. 1, no. 6, 1 décembre 2000 (2000-12-01), pages 510-514, XP55183659, United States DOI: 10.1038/82763 Extrait de l'Internet: URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11101873> ----- -/--	1-17

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

22 mai 2015

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

08/06/2015

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Zuber Perez, C

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2015/055331

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	HIDETSUGU MITANI ET AL: "Activity of interleukin 6 in the differentiation of monocytes to macrophages and dendritic cells", BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY, vol. 109, no. 2, 1 mai 2000 (2000-05-01), pages 288-295, XP055183960, ISSN: 0007-1048, DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02020.x le document en entier -----	1-17
A	EP 2 617 434 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES]; FUNDACIO PRIVADA INST DE RECERCA DE LA SIDA CAIX) 24 juillet 2013 (2013-07-24) le document en entier en particulier abrégé alinéas [0008] - [0017], [0071] - [0082] revendications 1-23; figures 1-6; exemples 1-3 -----	1-17
A	WO 2013/127976 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES]; FUNDACIO PRIVADA INST DE RECERCA DE LA SIDA CAIX) 6 septembre 2013 (2013-09-06) le document en entier en particulier abrégé page 3, ligne 1 - ligne 15 page 14, ligne 7 - ligne 14 page 17, ligne 19 - page 22, ligne 3 revendications 1-25; figures 1-6; exemples 1-5 -----	1-17
A	WO 2010/099576 A1 (SYDNEY WEST AREA HEALTH SERVIC [AU]; SAKSENA NITIN KUMAR [AU]; WANG BI) 10 septembre 2010 (2010-09-10) le document en entier en particulier abrégé page 2, ligne 20 - page 7, ligne 27 page 26, ligne 3 - page 27, ligne 3 revendications 1-39; figures 1, 2; exemples 1-4 -----	1-17
A	WO 2013/010998 A2 (FUNDACIO INST D INVESTIGACIO BIOMEDICA DE BELLVITGE IDIBELL [ES]; ARAN) 24 janvier 2013 (2013-01-24) le document en entier en particulier abrégé page 3, ligne 9 - page 4, ligne 23 page 32, ligne 26 - page 36, ligne 21 revendications 1-27; figures 1-20; exemples 1-18 -----	1-17
2	----- -/--	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2015/055331

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 5 866 115 A (KANZ LOTHAR [DE] ET AL) 2 février 1999 (1999-02-02) le document en entier en particulier abrégé colonne 2, ligne 51 - colonne 4, ligne 46 revendications 1-18; figure 1; exemples 1-7	1-17
A	----- US 2013/195818 A1 (SENJU SATORU [JP]) 1 août 2013 (2013-08-01) le document en entier -----	1-17

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2015/055331

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 2617434	A1	24-07-2013	EP 2617434 A1	24-07-2013
			WO 2013107854 A1	25-07-2013
WO 2013127976	A1	06-09-2013	CA 2865952 A1	06-09-2013
			CN 104244975 A	24-12-2014
			EP 2819696 A1	07-01-2015
			US 2015125489 A1	07-05-2015
			WO 2013127976 A1	06-09-2013
WO 2010099576	A1	10-09-2010	AUCUN	
WO 2013010998	A2	24-01-2013	AU 2012285852 A1	06-02-2014
			CA 2841994 A1	24-01-2013
			EP 2557089 A2	13-02-2013
			EP 2731963 A2	21-05-2014
			JP 2014523252 A	11-09-2014
			US 2014309158 A1	16-10-2014
			WO 2013010998 A2	24-01-2013
US 5866115	A	02-02-1999	AU 688897 B2	19-03-1998
			AU 2302495 A	10-11-1995
			CA 2187770 A1	26-10-1995
			DE 4412794 A1	14-12-1995
			EP 0755439 A1	29-01-1997
			JP H09511903 A	02-12-1997
			US 5866115 A	02-02-1999
			WO 9528479 A1	26-10-1995
US 2013195818	A1	01-08-2013	US 2013195818 A1	01-08-2013
			WO 2012043651 A1	05-04-2012

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
		A 6 1 P	43/00	1 1 1

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 ボンノッテ, ベルナーウ
フランス国 エフー 2 1 0 0 0 デイジョン, 4 1 リュ ドゥ シャンマイヨ

(72)発明者 ジャニカシュヴィリ, ノナ
ジョージア国 0 1 1 7, トビリシ, 5 3 ザ ファースト アレイ オブ アンドロニカシュヴィリ

F ターム (参考) 4B065 AA94X AC20 BB34 CA44
4C087 AA01 AA02 BB64 BB65 CA04 NA14 ZA36 ZB08 ZB11 ZB15
ZC41