

【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25年8月15日 (2013.8.15)

【公表番号】特表2012-531896(P2012-531896A)

【公表日】平成24年12月13日 (2012.12.13)

【年通号数】公開・登録公報2012-053

【出願番号】特願2012-517837(P2012-517837)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

A 0 1 K 67/027 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 P 21/02 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 A

A 0 1 K 67/027

C 1 2 N 5/00 1 0 2

C 1 2 P 21/02 K

A 6 1 K 39/395 N

【手続補正書】

【提出日】平成25年6月25日 (2013.6.25)

【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】

a) ヒト造血幹細胞 (HSC) および 1 つまたは複数のヒトサイトカイン類をコード化する核酸を、免疫不全非ヒト哺乳動物に導入すること；ならびに

b) 前記非ヒト哺乳動物を、前記非ヒト哺乳動物において前記核酸が発現されて前記ヒト HSC が機能的ヒト血液細胞系統に分化する条件下で、維持すること  
を含み、

それによって、前記非ヒト哺乳動物において、機能的ヒト血液細胞系統を再構成する、非ヒト哺乳動物において、機能的ヒト血液細胞系統を再構成する方法。

【請求項 2】

前記 HSC が前記非ヒト哺乳動物導入された後に、前記 1 つまたは複数のヒトサイトカイン類をコード化する前記核酸が導入される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記 1 つまたは複数のヒトサイトカイン類をコード化する前記核酸が、裸の DNA として、またはベクターで導入される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記ベクターが、プラスミド、ウイルスベクター、またはそれらの組合せである、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記ウイルスベクターが、レンチウイルスウイルスまたはアデノウイルスベクターである、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記 1 つまたは複数のヒトサイトカイン類をコード化する前記核酸が、流体力学的注入を使用してプラスミド DNA として導入される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記 1 つまたは複数のヒトサイトカイン類が、インターロイキン - 12 (IL - 12)、インターロイキン - 15 (IL - 15)、Flt3L (Fms 関連チロシンキナーゼ 3 リガンド)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM - CSF)、インターロイキン - 4 (IL - 4)、インターロイキン - 3 (IL - 3)、マクロファージコロニー刺激因子 (M - CSF)、エリスロポエチン (EPO) およびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記非ヒト哺乳動物がマウスである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記マウスが、重症複合免疫不全変異を保持する非肥満糖尿病マウス (NOD / scid マウス)；重症複合免疫不全変異を保持し、かつサイトカイン受容体鎖の遺伝子を欠く非肥満糖尿病マウス (NOD / scid IL2R<sup>-/-</sup> マウス) および Balb / c rag<sup>-/-</sup> マウスからなる群から選択される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

再構成される前記機能的ヒト血液細胞系統が、機能的ヒト骨髓性細胞、機能的ヒトリンパ系細胞またはそれらの組合せである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

前記ヒト骨髓性細胞が、ヒト単球、ヒトマクロファージ、ヒト樹状細胞、ヒト赤血球、またはそれらの組合せであり；また前記ヒトリンパ系細胞が、ヒト NK 細胞、ヒト B 細胞、ヒト T 細胞、またはそれらの組合せである、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記 1 つまたは複数のヒトサイトカイン類が、インターロイキン - 15 (IL - 15) および Fms 関連チロシンキナーゼ 3 リガンド (Flt3L) であり、前記非ヒト哺乳動物において再構成される前記機能的血液細胞系統がヒト NK 細胞である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記 1 つまたは複数のヒトサイトカイン類が、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM - CSF) およびインターロイキン 4 (IL - 4) であり、前記非ヒト哺乳動物において再構成される前記機能的血液細胞系統が、ヒト樹状細胞である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

前記 1 つまたは複数のサイトカイン類が、マクロファージコロニー刺激因子 (MCSF) であり、前記非ヒト哺乳動物において再構成される前記機能的血液細胞系統が、ヒト単球 / マクロファージである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

前記 1 つまたは複数のサイトカイン類が、エリスロポエチン (EPO) およびインターロイキン 3 (IL - 3) であり、前記非ヒト哺乳動物において再構成される前記機能的血液細胞系統が、ヒト赤血球である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

a) ヒト造血幹細胞 (HSC) および 1 つまたは複数のヒトサイトカイン類をコード化する核酸を、免疫不全非ヒト哺乳動物に導入すること、ここで前記ヒトサイトカイン類は、前記非ヒト哺乳動物において発現されるとき、前記ヒト HSC の機能的ヒト NK 細胞への分化を促進する；ならびに

b) 前記非ヒト哺乳動物を、前記非ヒト哺乳動物において前記核酸が発現されて前記ヒト HSC が前記非ヒト哺乳動物において機能的ヒト NK 細胞に分化する条件下で維持すること

を含み、

それによって、前記非ヒト哺乳動物におけるヒトNK細胞の再構成を強化する、  
非ヒト哺乳動物において機能的ヒトNK細胞を再構成する方法。

【請求項17】

a) ヒト造血幹細胞(HSC)および1つまたは複数のヒトサイトカイン類をコード化する核酸を、免疫不全非ヒト哺乳動物に導入すること、ここで前記ヒトサイトカイン類は、前記非ヒト哺乳動物において発現されるとき、前記ヒトHSCの機能的ヒト樹状細胞への分化を促進する；ならびに

b) 前記非ヒト哺乳動物を、前記非ヒト哺乳動物において前記核酸が発現されて前記ヒトHSCが前記非ヒト哺乳動物において機能的ヒト樹状細胞に分化する条件下で維持すること

を含み、

それによって、前記非ヒト哺乳動物における機能的ヒト樹状細胞の再構成を強化する、  
非ヒト哺乳動物において機能的ヒト樹状細胞を再構成する方法。

【請求項18】

a) ヒト造血幹細胞(HSC)および1つまたは複数のヒトサイトカイン類をコード化する核酸を、免疫不全非ヒト哺乳動物に導入すること、ここで前記ヒトサイトカイン類は、前記非ヒト哺乳動物において発現されるとき、前記ヒトHSCの機能的ヒト単球/マクロファージへの分化を促進する；ならびに

b) 前記非ヒト哺乳動物を、前記非ヒト哺乳動物において前記核酸が発現されて前記ヒトHSCが前記非ヒト哺乳動物において機能的ヒト単球/マクロファージに分化する条件下で維持すること

を含み、

それによって、前記非ヒト哺乳動物における機能的ヒト単球/マクロファージの再構成を強化する、  
非ヒト哺乳動物において機能的ヒト単球/マクロファージを再構成する方法。

【請求項19】

a) ヒト造血幹細胞(HSC)および1つまたは複数のヒトサイトカイン類をコード化する核酸を、免疫不全非ヒト哺乳動物に導入すること、ここで前記ヒトサイトカイン類は、前記非ヒト哺乳動物において発現されるとき、前記ヒトHSCの機能的ヒト赤血球への分化を促進する；ならびに

b) 前記非ヒト哺乳動物を、前記非ヒト哺乳動物において前記核酸が発現されて前記ヒトHSCが前記非ヒト哺乳動物において機能的ヒト赤血球に分化する条件下で維持すること

を含み、

それによって、前記非ヒト哺乳動物における機能的ヒト赤血球の再構成を強化する、  
非ヒト哺乳動物において機能的ヒト赤血球を再構成する方法。

【請求項20】

a) ヒト造血幹細胞(HSC)および1つまたは複数のヒトサイトカイン類をコード化する核酸を、免疫不全非ヒト哺乳動物に導入すること、ここで前記ヒトサイトカイン類は、前記非ヒト哺乳動物において発現されるとき、前記ヒトHSCの機能的ヒトT細胞およびヒトB細胞への分化を促進する；ならびに

b) 前記非ヒト哺乳動物を、前記非ヒト哺乳動物において前記核酸が発現されて前記ヒトHSCが前記非ヒト哺乳動物において機能的ヒトT細胞およびヒトB細胞に分化する条件下で維持すること

を含み、

それによって、前記非ヒト哺乳動物において、機能的ヒトT細胞およびヒトB細胞を再構成する、  
非ヒト哺乳動物において機能的ヒトT細胞およびヒトB細胞を再構成する方法。

【請求項21】

c) 前記非ヒト哺乳動物を免疫原で免疫すること；および

d) 前記非ヒト哺乳動物を、前記非ヒト哺乳動物が前記免疫原に対するヒト抗体を産生する条件下で維持すること；

をさらに含む、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 2】

a) ヒト造血幹細胞 (HSC) および 1 つまたは複数のヒトサイトカイン類をコード化する核酸を、免疫不全非ヒト哺乳動物に導入すること、ここで前記ヒトサイトカイン類は、前記ヒト HSC の機能的ヒト T 細胞およびヒト B 細胞への分化を促進する；

b) 前記非ヒト哺乳動物 において 前記核酸が発現されて前記 HSC が 前記非ヒト哺乳動物において 機能的ヒト T 細胞およびヒト B 細胞に分化する条件下で、前記非ヒト哺乳動物を維持すること；

c) 前記非ヒト哺乳動物を、免疫原で免疫すること；ならびに

d) 前記非ヒト哺乳動物を、前記非ヒト哺乳動物 において 前記ヒト B 細胞が前記免疫原に対するヒト抗体を産生する条件下で維持すること

を含み、

それによって、前記非ヒト哺乳動物 において、前記免疫原に対するヒト抗体を生成する、  
非ヒト哺乳動物 において 免疫原に対するヒト抗体を生成する方法。

【請求項 2 3】

前記ヒト抗体を産生するヒト B 細胞を前記非ヒト哺乳動物から単離することをさらに含み、それによって単離されたヒト B 細胞を作製する、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記単離されたヒト B 細胞を不死化細胞と接触させ、それによって組合せを作製すること；ならびに 前記ヒト B 細胞および前記不死化細胞が融合して、前記免疫原に対するモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマを形成する条件下で、前記組合せを維持することをさらに含む、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記ヒト B 細胞により発現される前記ヒト抗体の全部または機能的部分をコード化する配列をクローニングすることをさらに含む、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 6】

請求項 1 ~ 2 5 のいずれか に記載の方法で作製される非ヒト哺乳動物。

【請求項 2 7】

請求項 2 4 に記載の方法で作製されるハイブリドーマ。

【請求項 2 8】

請求項 2 7 に記載のハイブリドーマにより分泌されるモノクローナル抗体。