

【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5月23日 (2013.5.23)

【公表番号】特表2012-523243(P2012-523243A)

【公表日】平成24年10月4日 (2012.10.4)

【年通号数】公開・登録公報2012-040

【出願番号】特願2012-505149(P2012-505149)

【国際特許分類】

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/28 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 5/00 1 0 2

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 35/28

A 6 1 P 35/04

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成25年4月5日 (2013.4.5)

【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】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

( i ) 細胞傷害性タンパク質コード領域を含む外因性核酸を含む遺伝子修飾された間葉系幹細胞であって、前記 ( i ) 細胞傷害性タンパク質コード領域は、( i i ) プロモーター又はプロモーター／エンハンサーの組み合わせに作動可能に連結されており、前記プロモーターが R A N T E S プロモーターである遺伝子修飾された間葉系幹細胞。

【請求項 2】

ヒト幹細胞及び／又は C D 3 4 - 幹細胞である、請求項 1 に記載の幹細胞。

【請求項 3】

( i i i ) 選択マーカー遺伝子をさらに含む幹細胞であって、前記 ( i i i ) 選択マーカー遺伝子は、( i v ) 構成的プロモーター又はプロモーター／エンハンサーの組み合わせに作動可能に連結されており、以下の ( a ) 及び ( b ) の場合を包含する請求項 1 又は 2 に記載の幹細胞。

( a ) 前記選択マーカー遺伝子が抗生物質耐性遺伝子又は表面マーカータンパク質をコードする遺伝子を含む場合

( b ) 前記幹細胞が、( v ) 前記細胞傷害性タンパク質コード領域と前記表面マーカー遺伝子との間に位置するインシュレーター配列をさらに含む場合

【請求項 4】

前記プロモーター又はプロモーター／エンハンサーの組み合わせに作動可能に連結された前記細胞傷害性タンパク質コード領域が、前記幹細胞ゲノムに組み込まれるものであり、及び／又は、前記構成的プロモーター又はプロモーター／エンハンサーの組み合わせに作動可能に連結された前記選択マーカー遺伝子が、前記幹細胞ゲノムに組み込まれるもの

である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の幹細胞。

【請求項 5】

前記幹細胞ゲノムに組み込まれたプロウイルス配列をさらに含み、

前記プロモーター又はプロモーター／エンハンサーの組み合わせに作動可能に連結された前記細胞傷害性タンパク質コード領域、及び前記構成的プロモーター又はプロモーター／エンハンサーの組み合わせに作動可能に連結された前記選択マーカー遺伝子が、前記プロウイルス配列の一部であり、

前記プロウイルス配列が、レンチウイルス配列、 $\gamma$ -レトロウイルス配列又は $\beta$ -レトロウイルス配列である場合を包含する、請求項 4 に記載の幹細胞。

【請求項 6】

前記細胞傷害性タンパク質が、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ又はシトシンデアミナーゼである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の幹細胞。

【請求項 7】

腫瘍に罹患した対象を治療するための請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の遺伝子修飾された間葉系幹細胞の使用であって、治療上有効な数の前記遺伝子修飾された間葉系幹細胞が前記対象の血流中に導入される使用。

【請求項 8】

前記対象がヒトである、請求項 7 に記載の使用。

【請求項 9】

前記腫瘍が転移性である、及び／又は、前記腫瘍が血管新生しているかあるいは血管新生していないものであり、特には前記腫瘍が血管新生していないものである、請求項 7 又は 8 に記載の使用。

【請求項 10】

前記遺伝子修飾された間葉系幹細胞が、前記対象に対して同種異系であるか、あるいは、前記対象に対して自家性である、請求項 7 ~ 9 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 11】

前記腫瘍の間質組織が線維芽細胞様細胞を含む、請求項 7 ~ 10 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 12】

前記遺伝子修飾された間葉系幹細胞の前記導入が、その前、それと同時又はその後に骨髄破壊を伴わない、請求項 7 ~ 11 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 13】

前記腫瘍が、前立腺腫瘍、乳房腫瘍、膵腫瘍、扁平上皮癌、乳房腫瘍、メラノーマ、基底細胞癌、肝細胞癌、精巣癌、神経芽細胞腫、神経膠腫又は多形性膠芽腫 (glioblastoma multiforme) などの悪性星細胞系腫瘍、結腸直腸腫瘍、子宮内膜癌、肺癌、卵巣腫瘍、頸部腫瘍、骨肉腫、横紋筋肉腫／平滑筋肉腫、滑膜肉腫、血管肉腫、ユーイング肉腫／PNET及び悪性リンパ腫からなる群から選択されるものであり、特には前記腫瘍が膵腫瘍である、請求項 7 ~ 12 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 14】

前記細胞傷害性タンパク質が単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼであり、及び前記対象が、前記単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼによってガンシクロビルが細胞傷害性になることが可能な方法で前記ガンシクロビルにより治療される、請求項 7 ~ 13 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 15】

前記遺伝子修飾された間葉系幹細胞の治療上有効な数が、約  $1 \times 10^5$  ~ 約  $1 \times 10^9$  細胞 / kg 体重である請求項 7 ~ 14 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 16】

(i) 細胞傷害性タンパク質コード領域を含み、前記 (i) 細胞傷害性タンパク質コード領域は、(ii) プロモーター又はプロモーター／エンハンサーの組み合わせに作動可能に連結されており、前記プロモーターが RANTES プロモーターである、レトロウイ

ルスベクターと、

C D 3 4 - 間葉系幹細胞に対する向性を提供するウイルス表面タンパク質をコードする遺伝子と、

を含むレトロウイルスパッケージング細胞。