

(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2015-536322

(P2015-536322A)

(43) 公表日 平成27年12月21日(2015.12.21)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 35/12 (2015.01)	A 6 1 K 35/12	4 C 0 7 7
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	4 C 0 8 7
A 6 1 M 1/36 (2006.01)	A 6 1 M 1/36 5 6 0	
A 6 1 B 19/00 (2006.01)	A 6 1 B 19/00 5 0 2	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願2015-537771 (P2015-537771)	(71) 出願人	515103618
(86) (22) 出願日	平成25年10月15日 (2013.10.15)		マーク フリングス ビッテンゲル
(85) 翻訳文提出日	平成27年6月9日 (2015.6.9)		アメリカ合衆国 メリーランド州 2 1 1
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/065033		4 6 セベルナ パーク サウスウェイ
(87) 国際公開番号	W02014/062669		1 0 8
(87) 国際公開日	平成26年4月24日 (2014.4.24)	(71) 出願人	515103629
(31) 優先権主張番号	61/713, 832		パブロ ゲラルド サンチェズ
(32) 優先日	平成24年10月15日 (2012.10.15)		アメリカ合衆国 メリーランド州 2 1 2
(33) 優先権主張国	米国 (US)		3 1 ボルチモア モイエル ストリート
			2 1 1 1
		(74) 代理人	100097456
			弁理士 石川 徹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 肺又は他の臓器の体外細胞療法用装置

(57) 【要約】

本出願は、損傷した肺、心臓、又は他の臓器又は組織の治療のための装置及び方法であって、該装置中に包含される細胞及び損傷した臓器又は組織の循環を伝達させる液体界面を使う、前記装置及び方法を記載する。該装置は、体内又は体外の臓器を治療するために使用され得る。該装置は、体の外側に位置するように設計されているが、類似の装置は埋め込み式であることが想定される。該装置は、細胞が成長する多孔質物質又は基質を含み、かつ該装置の容量は治療上有用な $0.5 \times 10^6 \sim 200 \times 10^6$ の範囲の細胞数を包含し得ることを提供する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

入口及び出口を有し、かつ細胞を含む装置であって、これらのレジデント細胞が、投入される化学物質、生化学物質、及び / 又は1つ以上のさらなる細胞タイプに应答し、該装置レジデント細胞から有用又は有益な物質を産生することができる、前記装置。

【請求項 2】

入口及び出口を有し、かつ不死化したレジデント細胞を含む装置であって、該レジデント細胞が、投入される化学物質、生化学物質、及び / 又は1つ以上のさらなる細胞タイプに应答し、該細胞から有用又は有益な物質を産生することができる、前記装置。

【請求項 3】

カテーテルを経由して生体外 (ex vivo) の肺に接続され、移植前に、有益な効果を送達する、請求項1又は2記載の装置。

【請求項 4】

カテーテルを経由して、生体内 (in vivo) の肺に接続される、請求項1又は2記載の装置。

【請求項 5】

肺の機能不全又は損傷を治療する目的として、患者の循環器系に接続し、治療効果を送達することができる、入口及び出口を有し、レジデント細胞を含む、請求項1記載の装置。

【請求項 6】

前記レジデント細胞が幹細胞である、請求項1記載の装置。

【請求項 7】

前記レジデント細胞が間葉幹細胞である、請求項1記載の装置。

【請求項 8】

前記レジデント細胞が不死化された幹細胞である、請求項2記載の装置。

【請求項 9】

前記レジデント細胞が不死化された間葉幹細胞である、請求項2記載の装置。

【請求項 10】

前記装置が、臓器の主要な血液供給のすぐ近くで接続される、請求項3記載の装置。

【請求項 11】

前記装置が、臓器の主要な血液供給のすぐ近くで接続され、かつ該臓器からすぐの抹消部の血流から部分流を受け取る、請求項3記載の装置。

【請求項 12】

請求項1又は2記載の装置を、患者の対象の臓器に接続し、生体内で有益な治療効果を送達する、方法。

【請求項 13】

請求項1又は2記載の装置を、対象の臓器に接続し、生体外で有益な効果を送達する、方法。

【請求項 14】

臓器に接続し、生体外で臓器に治療効果を送達することができる、入口及び出口を有し、レジデント細胞を含む、装置。

【請求項 15】

臓器に接続し、生体内で臓器に治療効果を送達することができる、入口及び出口を有し、レジデント細胞を含む、装置。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本出願は、損傷した肺、心臓、又は他の臓器又は組織の治療のための装置及び方法であって、該装置中に包含される細胞及び損傷した臓器又は組織の循環を伝達させる液体界面を使う、前記装置及び方法を記載する。該装置は、体内又は体外の臓器を治療するために

10

20

30

40

50

使用され得る。該装置は、体の外側に位置するように設計されているが、類似の装置は埋め込み式であることが想定される。該装置は、細胞が成長する多孔質物質又は基質を含み、かつ該装置の容量は治療上有用な $0.5 \times 10^6 \sim 200 \times 10^6$ の範囲の細胞数を包含し得ることを提供する。該細胞は、該装置に含まれており、1ミクロン孔 (micron pores) のフィルターが、細胞が臓器又は組織に輸送されるのを防いでいる。該装置は、臓器又は組織から該装置に、及び該装置から対象の臓器又は組織に流体を流すように、臓器又は組織に接続する。これは、同一の臓器 / 組織、又は異なる臓器 / 組織であってもよい。該液体の流れは、該装置から臓器 / 組織に再循環し得る。該装置に含まれる細胞は、成長因子、サイトカイン又は炎症を抑制することに有用な他の基質を産生することができ、損傷又は疾患からの組織及び臓器の回復を強化することができ、かつ新しい血管の成長を刺激し、かつ新しい組織の形成を助けることができる。該装置における該細胞は、さらなる治療用分子を発現するために改質され得る。該装置における細胞は、細胞の一貫し、連続的な源を提供する不死化細胞であり得る。それは、慎重に評価され、かつ所望の成長因子、サイトカイン、及び他の基質の信頼できる産生を提供し得る。該装置における細胞は、損傷した又は疾患の臓器、又は組織からのシグナル (分子) に応答することができ、かつサイトカイン成長因子及び他の基質の発現を変えることもできる。該装置における細胞は、これらの成長因子及びサイトカインを提供する不死化した細胞とすることができ、又は遺伝子学的に改質し、治療的価値のある付加因子を発現させることができる不死化したMSCとすることができ、

10

20

30

40

50

【背景技術】

【0002】

肺ドナーの質は、肺移植の主要なハードルであり続け、毎年行われる処置の数を妨げ；利用可能な多臓器ドナーの15~20%のみが、肺のドナーになる。さらに、ドナーの質は、移植後のレシピエントの生存の重要な決定要因となる。

【0003】

いくつかの機構は、提供された肺の質を規定し、大部分が、脳死、人口呼吸、胃吸引、外傷、及び冷虚血性貯蔵 (cold ischemic storage) によって誘発された炎症反応に関連する。これらの反応は、最終的に原発性移植片機能不全、及び急性拒絶反応を誘発し、それは慢性的拒絶反応を招いて臓器及び患者の生存の減少をもたらす。

【0004】

肺の構造は、臓器保存及びリコンディショニング (reconditioning) の点から複雑なジレンマがある。内皮及び上皮表面における細胞は、臓器の機能不全及び修復を制御する分子マーカーの産生に関係している。該内皮は、再灌流後の血流を危うくする毛細血管血栓症 (microvascular thrombosis) をもたらす酸化体、発現上昇した接着分子 (upregulated adhesion molecules)、血栓形成促進性及び抗線維素溶解性 (antifibrinolytic) 因子の主な供給源であるのは明らかである。さらに、脳死及び遷延性冷虚血 (prolonged cold ischemia) は、肺胞上皮における水含有特性 (the water-containing properties) の損失を招く。これは、肺の酸素交換及び細胞の生存率を危うくする、肺水腫の発生をもたらす。

【0005】

近年、生体外の灌流システムが開発され、長時間体外で肺を維持する能力を有する。このシステムは、血液又は血液成分の使用を必要とせず、プラズマ様浸透性及び膨張圧を伴う所有的緩衝化無細胞溶液を有し、その生理機能に悪影響を及ぼすことなしに、長期間、生体外で該肺を維持する。

【発明の概要】

【0006】

我々は、幹細胞を含む装置で、生体外肺血灌流の間に、重要な成長因子及びサイトカインを提供し得、生体外で肺の健康を維持又は改善することを提案する。この装置及び方法は、移植前の、臓器のリコンディショニングのための重要な治療上の選択肢になり得るのであり、最終的に、移植される肺の質を改善し、かつ使用可能な肺の数及び移植生存数

を増やすことになる。

【0007】

生体外細胞治療装置（XCT 装置）（The Ex vivo Cellular Therapy apparatus (XCT apparatus)）を用いて、生体外で肺を治療することができる。該装置における細胞は、肺において、組織修復を増強し得る成長因子及びサイトカインを産生する。また、XCT 装置は、感染又は特発性の肺疾患を治療するために必要とされるときに、原位置で（in situ）肺を治療するために使用することができる。前記XCT 装置における細胞は、損傷した組織からのシグナルに応答し、組織修復を増強する異なる成長因子及びサイトカインを産生することができる。関連する埋め込み式生体内細胞治療装置（ICT 装置）が構想されている。

10

【0008】

XCT 装置の1つの提唱される使用では、該装置は、生体外灌流システム（the ex vivo perfusion system）に沿って接続され、肺静脈からの体液を受け取る。該装置における細胞は、後の肺流体によって灌流される。これが該装置にもたらすのは、該装置における細胞から、該細胞がその「パラクリンセクレトーム」（paracrine secretome）、すなわち、有益な因子（成長因子及びサイトカインを含む）を伴う細胞から分泌される分子を変えるような適応性応答の引金を引く肺の炎症状態の代表的な分子サンプルである。これらの因子は、灌流液を介して肺に戻り、かつレジデント肺細胞（the resident lung cells）及び炎症細胞と相互作用し、炎症を減少（down regulate）させ、内皮／上皮安定性を招く。これにより、より良好かつより正常な肺胞の毛細血管障壁を再構築し、最終的に、臓器の機能性を改善する。

20

【0009】

MSCによって産生された、いくつかの因子は、これらの損傷した臓器の蘇生法に用いることができる。炎症を減少させること、及び内皮／上皮の機能障害を調節することができるMSCによって分泌される因子の一部は以下の通りである。

1 インターロイキン1受容体拮抗薬（IL 1ra）。インターロイキン 1の経路は、感染性炎症において、腫瘍壊死因子（TNF）の効果と同様に無菌炎症（sterile inflammation）の発生に重要な役割を担う。MSCによって分泌されたIL 1raは、炎症促進性の型（M1）から抗炎症性の表現型（M2）まで初期化（reprogramming）マクロファージによって、IL 1及び炎症を弱めるTNF の効果を鈍らせる。MSC IL 10によって分泌された他のサイトカイン、TNF 刺激遺伝子6タンパク質（TSG 6）及びPGE2は、同様の機構によって炎症を減少制御させることに寄与し、最終的に、肺細胞による炎症促進性シグナルの増幅を減少させ得る。

30

2 アンジオポエチン 1（Ang1）。Ang1は、内皮細胞を安定させる成長因子であり、内皮細胞接着分子及び細胞間結合を改質することにより、その浸透性を減少させ、白血球血管内皮（leukocyte-endothelium）相互作用を阻害する。さらに、肺胞の上皮型II細胞培養におけるタンパク質浸透性を減少させることが報告されている。

3 ケラチノサイト成長因子（KGF）。KGFは、上皮細胞の増殖を刺激する成長因子である。肺において、KGFは、細胞表面へのナトリウム輸送タンパク質の増加した輸送を通して、一部分の肺胞上皮全体にベクトル体液輸送を増やすことにより、体液バランスを正常化することがわかっている。

40

炎症を阻害するMSCによって産生される因子のリスト：TGF、HGF、PGE2、Gal 1、iNOS、IL 6、CD73、IL 1Rag、IL 10、HLA G、IDO、TSG 6

MSCから産生される成長因子のリスト：M-CSF、G-CSF、GM-CSF、LIF、SCF、Flt 3リガンド、TPO、SDF 1

【0010】

体内に治療効果のある細胞を注射することとは対照的に、下流インラインフィルターを備えた体外の装置上で細胞を有することの利点は多い。該装置上に含まれる該細胞は、体内に入らないので、生物学的危険懸念（biohazard concerns）、例えば、細胞凝縮及び血管の目詰まりによる塞栓症の危険性はごくわずかである。体内に不死化した細胞又は癌性

50

の細胞を導入する危険性は全くない。該装置における該細胞の質及び生存率は、経時的に確認することができ、必要と見なされれば、新しい装置と交換できる。もし望ましい効果がなく、かつ他の治療を始められれば、前記装置は、臓器又は患者から接続を切ることができる。

【国際調査報告】

PCT/US2013/065033 16.01.2014

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2013/065033												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 35/42 (2014.01) USPC - 424/557 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) - A61K 35/42, 49/00; C12N 5/02, 5/071, 5/0775 (2014.01) USPC - 424/93.2, 93.7, 520, 557; 435/284.1, 325, 366, 377; 600/21, 562 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched CPC - A01N 1/02; A61K 35/42; C12N 5/0688, 2533/90 (2014.01) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase, Google Patents, Google Scholar														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2010/091188 A1 (CALLE et al) 12 August 2010 (12.08.2010) entire document</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2012/047951 A2 (ANVERSA et al) 12 April 2012 (12.04.2012) entire document</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2005/276861 A1 (KIPP et al) 15 December 2005 (15.12.2005) entire document</td> <td>1-15</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 2010/091188 A1 (CALLE et al) 12 August 2010 (12.08.2010) entire document	1-15	A	WO 2012/047951 A2 (ANVERSA et al) 12 April 2012 (12.04.2012) entire document	1-15	A	US 2005/276861 A1 (KIPP et al) 15 December 2005 (15.12.2005) entire document	1-15
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X	WO 2010/091188 A1 (CALLE et al) 12 August 2010 (12.08.2010) entire document	1-15												
A	WO 2012/047951 A2 (ANVERSA et al) 12 April 2012 (12.04.2012) entire document	1-15												
A	US 2005/276861 A1 (KIPP et al) 15 December 2005 (15.12.2005) entire document	1-15												
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>														
<table border="0"> <tr> <td> * 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 </td> <td> "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 </td> </tr> </table>			* 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										
* 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 01 January 2014		Date of mailing of the international search report 16 JAN 2014												
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: Blaine R. Copenhagen PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774												

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, 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, LT, 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 マーク フリングス ピッテンゲル

アメリカ合衆国 メリーランド州 2 1 1 4 6 セベルナ パーク サウスウェイ 1 0 8

(72)発明者 パブロ ゲラルド サンチェズ

アメリカ合衆国 メリーランド州 2 1 2 3 1 ボルチモア モイエル ストリート 2 1 1 1

Fターム(参考) 4C077 AA03 EE10 FF10

4C087 AA10 BB64 DA04 ZA59