

【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】令和6年5月31日(2024.5.31)

【公開番号】特開2024-50597(P2024-50597A)

【公開日】令和6年4月10日(2024.4.10)

【年通号数】公開公報(特許)2024-066

【出願番号】特願2024-1947(P2024-1947)

【国際特許分類】

C 12 N 5/10(2006.01)

10

C 12 N 15/12(2006.01)

A 61 P 9/00(2006.01)

A 61 P 9/10(2006.01)

A 61 P 9/04(2006.01)

A 61 P 9/12(2006.01)

A 61 K 35/34(2015.01)

A 61 L 27/38(2006.01)

A 61 K 48/00(2006.01)

A 61 P 43/00(2006.01)

A 61 K 35/545(2015.01)

20

A 61 K 38/48(2006.01)

A 61 K 31/4545(2006.01)

A 61 K 31/522(2006.01)

A 61 K 31/513(2006.01)

【F I】

C 12 N 5/10 Z N A

C 12 N 15/12

A 61 P 9/00

A 61 P 9/10

A 61 P 9/04

30

A 61 P 9/12

A 61 P 9/10 103

A 61 P 9/10 101

A 61 K 35/34

A 61 L 27/38 300

A 61 K 48/00

A 61 P 43/00 121

A 61 P 43/00 105

A 61 K 35/545

A 61 K 38/48

40

A 61 K 31/4545

A 61 K 31/522

A 61 K 31/513

【手続補正書】

【提出日】令和6年5月22日(2024.5.22)

【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

50

【補正の内容】**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

低免疫原性グリア細胞であって、

i . 野生型グリア細胞と比較して、機能的ヒト白血球抗原クラス I (H L A - I) 複合体の表面発現を減少させる 1 つ又は複数の遺伝子変化、及び / 又は

野生型グリア細胞と比較して、機能的ヒト白血球抗原クラス I I (H L A - I I) 複合体の表面発現を減少させる 1 つ又は複数の遺伝子変化、並びに、

i i . 野生型グリア細胞と比較して、機能的 C D 4 7 タンパク質の表面発現を増加させる 1 つ又は複数の遺伝子変化、

を含む、低免疫原性グリア細胞。

【請求項 2】

機能的 H L A - I 複合体の発現を減少させる 1 つ又は複数の遺伝子変化は、野生型グリア細胞と比較して、1 つ又は複数の H L A - I 遺伝子又は H L A - I 関連遺伝子の発現を減少させる 1 つ又は複数の遺伝子変化を含む、請求項 1 に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項 3】

機能的 H L A - I 複合体の発現を減少させる前記 1 つ又は複数の遺伝子変化が、前記 1 つ又は複数の H L A - I 遺伝子又は H L A - I 関連遺伝子の発現をノックアウトする 1 つ又は複数の遺伝子変化を含む、請求項 2 に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項 4】

機能的 H L A - I 複合体の発現を減少させる 1 つ又は複数の遺伝子変化が、1 つ又は複数の H L A - I 遺伝子又は H L A - I 関連遺伝子の両方の対立遺伝子に存在する、請求項 2 又は 3 に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項 5】

1 つ又は複数の H L A - I 遺伝子は、 H L A - A 遺伝子、 H L A - B 遺伝子、 H L A - C 遺伝子、又はそれらの組み合わせを含む、及び / 又は

1 つ又は複数の H L A - I 関連遺伝子は、 2 ミクログロブリン (B 2 M) 遺伝子を含む、請求項 2 ~ 4 の何れか 1 項に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項 6】

前記 1 つ又は複数の H L A - I 遺伝子が H L A - A 遺伝子を含む、請求項 2 ~ 5 の何れか 1 項に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項 7】

前記 1 つ又は複数の H L A - I 遺伝子が H L A - B 遺伝子を含む、請求項 2 ~ 6 の何れか 1 項に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項 8】

前記 1 つ又は複数の H L A - I 遺伝子が H L A - C 遺伝子を含む、請求項 2 ~ 7 の何れか 1 項に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項 9】

前記 1 つ又は複数の H L A - I 関連遺伝子が B 2 M 遺伝子を含む、請求項 2 ~ 8 の何れか 1 項に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項 10】

機能的 H L A - I I 複合体の発現を減少させる前記 1 つ又は複数の遺伝子変化は、野生型グリア細胞と比較して、1 つ又は複数の H L A - I I 遺伝子又は H L A - I I 関連遺伝子の発現を減少させる 1 つ又は複数の遺伝子変化を含む、請求項 1 ~ 9 の何れか 1 項に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項 11】

機能的 H L A - I I 複合体の発現を減少させる前記 1 つ又は複数の遺伝子変化が、前記 1 つ又は複数の H L A - I I 遺伝子又は H L A - I I 関連遺伝子の発現をノックアウトする 1 つ又は複数の遺伝子変化を含む、請求項 1 0 に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項 12】

10

20

30

40

50

機能的 HLA II 複合体の発現を減少させる前記 1 つ又は複数の遺伝子変化が、前記 1 つ又は複数の HLA II 遺伝子又は HLA II 関連遺伝子の両方の対立遺伝子に存在する、請求項 10 又は 11 に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項 13】

前記 1 つ又は複数の HLA II 遺伝子は、HLA DP 遺伝子、HLA DR 遺伝子、HLA DQ 遺伝子、もしくはそれらの組み合わせを含み、及び / 又は 1 つ又は複数の HLA II 関連遺伝子は、CITA 遺伝子を含む、請求項 10 ~ 12 の何れか 1 項に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項 14】

前記 1 つ又は複数の HLA II 遺伝子が HLA DP 遺伝子を含む、請求項 10 ~ 13 の何れか 1 項に記載の低免疫原性グリア細胞。 10

【請求項 15】

前記 1 つ又は複数の HLA II 遺伝子が HLA DR 遺伝子を含む、請求項 10 ~ 14 の何れか 1 項に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項 16】

前記 1 つ又は複数の HLA II 遺伝子が HLA DQ 遺伝子を含む、請求項 10 ~ 15 の何れか 1 項に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項 17】

前記 1 つ又は複数の HLA II 関連遺伝子が CITA 遺伝子を含む、請求項 10 ~ 16 の何れか 1 項に記載の低免疫原性グリア細胞。 20

【請求項 18】

前記 1 つ又は複数の HLA I 遺伝子又は HLA I 関連遺伝子の発現は、1 つ又は複数の HLA I 遺伝子又は 1 つ又は複数の HLA I 関連遺伝子によってコードされる 1 つ又は複数のタンパク質の表面発現を含む、請求項 2 ~ 17 の何れか 1 項に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項 19】

前記 1 つ又は複数の HLA II 遺伝子又は HLA II 関連遺伝子の発現は、1 つ又は複数の HLA II 遺伝子又は 1 つ又は複数の HLA II 関連遺伝子によってコードされる 1 つ又は複数のタンパク質の表面発現を含む、請求項 11 ~ 18 の何れか 1 項に記載の低免疫原性グリア細胞。 30

【請求項 20】

機能的 CD47 タンパク質の発現を増加させる前記 1 つ又は複数の遺伝子変化が、内因性 CD47 遺伝子座に対する修飾又は CD47 導入遺伝子の発現を含む、請求項 1 ~ 19 の何れか 1 項に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項 21】

機能的 CD47 タンパク質の発現を増加させる前記 1 つ又は複数の遺伝子変化が、内在性プロモーターを構成的プロモーター又は誘導性プロモーターに交換することを含む、請求項 1 ~ 20 の何れか 1 項に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項 22】

CD47 タンパク質の発現を増加させる前記 1 つ又は複数の遺伝子変化が、誘導性又は構成的プロモーターの制御下で導入された CD47 導入遺伝子を含む、請求項 1 ~ 20 の何れか 1 項に記載の低免疫原性グリア細胞。 40

【請求項 23】

前記 1 つ又は複数の遺伝子変化が、ジンクフィンガースクレアーゼ (ZFN)、転写活性化因子様エフェクタースクレアーゼ (TALEN)、クラスター化された規則的配置の短回文配列リピート (CRISPR) / スクレアーゼ、レトロウイルスベクター、レンチウイルスベクター、アデノウイルスベクター、センダイウイルスベクター、又はこれらの組み合わせを使用して細胞に導入される、請求項 1 ~ 22 の何れか 1 項に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項 24】

前記低免疫原性グリア細胞がヒトである、請求項1～23の何れか1項に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項25】

前記低免疫原性グリア細胞が安全スイッチを含む、請求項1～23の何れか1項に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項26】

前記安全スイッチが自殺遺伝子を含む、請求項25に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項27】

前記自殺遺伝子が

i. 単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子(HSV-tk)、

ii. エシエリキア・コリ(Escherichia coli)シトシンデアミナーゼ遺伝子(EC-CD)、又は

iii. 誘導性カスパーゼタンパク質、

を含む、請求項26に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項28】

前記自殺遺伝子がHSV-tkである、請求項27に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項29】

前記自殺遺伝子がEC-CDである、請求項27に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項30】

前記自殺遺伝子が誘導性カスパーゼタンパク質である、請求項27に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項31】

前記低免疫原性グリア細胞が星状細胞又は乏突起膠細胞である、請求項1～30の何れか1項に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項32】

前記低免疫原性グリア細胞が多能性幹細胞から分化したものである、請求項1～31の何れか1項に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項33】

前記多能性幹細胞が、神経幹細胞である、請求項32に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項34】

低免疫原性グリア細胞を產生する方法であって、

i. 野生型グリア細胞と比較して、機能的ヒト白血球抗原クラスI(HLA-I)複合体の表面発現を減少させる1つ又は複数の遺伝子変化、及び/又は

野生型グリア細胞と比較して、機能的ヒト白血球抗原クラスII(HLA-II)複合体の表面発現を減少させる1つ又は複数の遺伝子変化、

を導入すること、並びに、

i i. 野生型グリア細胞と比較して、機能的CD47タンパク質の表面発現を増加させる1つ又は複数の遺伝子変化を導入すること、

を含む、方法。

【請求項35】

機能的HLA-I複合体の発現を減少させる前記1つ又は複数の遺伝子変化は、野生型グリア細胞と比較して、1つ又は複数のHLA-I遺伝子又はHLA-I関連遺伝子の発現を減少させる1つ又は複数の遺伝子変化を含む、請求項34に記載の方法。

【請求項36】

機能的HLA-I複合体の発現を減少させる前記1つ又は複数の遺伝子変化が、前記1つ又は複数のHLA-I遺伝子又はHLA-I関連遺伝子の発現をノックアウトする1つ又は複数の遺伝子変化を含む、請求項35に記載の方法。

【請求項37】

機能的HLA-I複合体の発現を減少させる前記1つ又は複数の遺伝子変化が、1つ又は複数のHLA-I遺伝子又はHLA-I関連遺伝子の両方の対立遺伝子に存在する、請

10

20

30

40

50

求項35又は36に記載の方法。

【請求項38】

前記1つ又は複数のHLA-I遺伝子は、HLA-A遺伝子、HLA-B遺伝子、HLA-C遺伝子、又はそれらの組み合わせを含む、及び/又は

前記1つ又は複数のHLA-I関連遺伝子は、2ミクログロブリン(B2M)遺伝子を含む、請求項35~37の何れか1項に記載の方法。

【請求項39】

前記1つ又は複数のHLA-I遺伝子がHLA-A遺伝子を含む、請求項35~38の何れか1項に記載の方法。

【請求項40】

前記1つ又は複数のHLA-I遺伝子がHLA-B遺伝子を含む、請求項35~39の何れか1項に記載の方法。

【請求項41】

前記1つ又は複数のHLA-I遺伝子がHLA-C遺伝子を含む、請求項35~40の何れか1項に記載の方法。

【請求項42】

前記1つ又は複数のHLA-I関連遺伝子がB2M遺伝子を含む、請求項35~41の何れか1項に記載の方法。

【請求項43】

機能的HLA-II複合体の発現を減少させる前記1つ又は複数の遺伝子変化は、野生型グリア細胞と比較して、1つ又は複数のHLA-II遺伝子又はHLA-II関連遺伝子の発現を減少させる1つ又は複数の遺伝子変化を含む、請求項34~42の何れか1項に記載の方法。

【請求項44】

機能的HLA-II複合体の発現を減少させる前記1つ又は複数の遺伝子変化が、前記1つ又は複数のHLA-II遺伝子又はHLA-II関連遺伝子の発現をノックアウトする1つ又は複数の遺伝子変化を含む、請求項43に記載の方法。

【請求項45】

機能的HLA-II複合体の発現を減少させる前記1つ又は複数の遺伝子変化が、前記1つ又は複数のHLA-II遺伝子又はHLA-II関連遺伝子の両方の対立遺伝子に存在する、請求項43又は44に記載の方法。

【請求項46】

前記1つ又は複数のHLA-II遺伝子は、HLA-DP遺伝子、HLA-DR遺伝子、HLA-DQ遺伝子、もしくはそれらの組み合わせを含み、及び/又は1つ又は複数のHLA-II関連遺伝子は、CIITA遺伝子を含む、請求項43~45の何れか1項に記載の方法。

【請求項47】

前記1つ又は複数のHLA-II遺伝子がHLA-DP遺伝子を含む、請求項43~46の何れか1項に記載の方法。

【請求項48】

前記1つ又は複数のHLA-II遺伝子がHLA-DR遺伝子を含む、請求項43~47の何れか1項に記載の方法。

【請求項49】

前記1つ又は複数のHLA-II遺伝子がHLA-DQ遺伝子を含む、請求項43~48の何れか1項に記載の方法。

【請求項50】

前記1つ又は複数のHLA-II関連遺伝子がCIITA遺伝子を含む、請求項43~49の何れか1項に記載の方法。

【請求項51】

前記1つ又は複数のHLA-I遺伝子又はHLA-I関連遺伝子の発現は、1つ又は複

10

20

30

40

50

数の HLA-I 遺伝子又は 1 つ又は複数の HLA-I 関連遺伝子によってコードされる 1 つ又は複数のタンパク質の表面発現を含む、請求項 35 ~ 50 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 52】

前記 1 つ又は複数の HLA-II 遺伝子又は HLA-II 関連遺伝子の発現は、1 つ又は複数の HLA-II 遺伝子又は 1 つ又は複数の HLA-II 関連遺伝子によってコードされる 1 つ又は複数のタンパク質の表面発現を含む、請求項 44 ~ 51 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 53】

機能的 CD47 タンパク質の発現を増加させる前記 1 つ又は複数の遺伝子変化が、内因性 CD47 遺伝子座に対する修飾又は CD47 導入遺伝子の発現を含む、請求項 34 ~ 52 の何れか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 54】

機能的 CD47 タンパク質の発現を増加させる前記 1 つ又は複数の遺伝子変化が、内在性プロモーターを構成的プロモーター又は誘導性プロモーターに交換することを含む、請求項 34 ~ 53 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 55】

CD47 タンパク質の発現を増加させる前記 1 つ又は複数の遺伝子変化が、誘導性又は構成的プロモーターの制御下で導入された CD47 導入遺伝子を含む、請求項 34 ~ 53 の何れか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 56】

前記 1 つ又は複数の遺伝子変化が、ジンクフィンガーヌクレアーゼ (ZFN)、転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ (TALEN)、クラスター化された規則的配置の短回文配列リピート (CRISPR) / ヌクレアーゼ、レトロウイルスベクター、レンチウイルスベクター、アデノウイルスベクター、センダイウイルスベクター、又はそれらの組み合わせを使用して細胞に導入される、請求項 34 ~ 55 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 57】

前記低免疫原性グリア細胞がヒトである、請求項 34 ~ 56 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 58】

安全スイッチを導入するステップをさらに含む、請求項 34 ~ 57 の何れか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 59】

前記安全スイッチが自殺遺伝子を含む、請求項 58 に記載の方法。

【請求項 60】

前記自殺遺伝子が

i. 単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子 (HSV-tk)、

ii. エシエリキア・コリ (Escherichia coli) シトシンデアミナーゼ遺伝子 (EC-CO)、又は

iii. 誘導性カスパーゼタンパク質、

を含む、請求項 59 に記載の方法。

40

【請求項 61】

前記自殺遺伝子が HSV-tk である、請求項 60 に記載の方法。

【請求項 62】

前記自殺遺伝子が EC-CO である、請求項 60 に記載の方法。

【請求項 63】

前記自殺遺伝子が誘導性カスパーゼタンパク質である、請求項 60 に記載の方法。

【請求項 64】

前記低免疫原性グリア細胞が星状細胞又は乏突起膠細胞である、請求項 34 ~ 63 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 65】

50

前記低免疫原性グリア細胞が多能性幹細胞から分化したものである、請求項34～64の何れか1項に記載の方法。

【請求項66】

前記多能性幹細胞が、神経幹細胞である、請求項65に記載の方法。

【請求項67】

請求項34～66の何れか1項に記載の方法によって産生される低免疫原性グリア細胞。

【請求項68】

神経変性疾患又は状態の治療に使用するための組成物であつて、治療的有効量の請求項1～33又は67の何れか1項に記載のグリア細胞を含む、組成物。

【請求項69】

前記組成物が治療的に有効な担体をさらに含む、請求項68に記載の組成物。

【請求項70】

前記低免疫原性グリア細胞が生体分解性足場上にある、請求項68又は69に記載の組成物。

【請求項71】

前記組成物が対象への移植又は注入のために処方される、請求項68～70の何れか1項に記載の組成物。

【請求項72】

前記神経変性疾患又は状態が、パーキンソン病、ハンチントン病、又は多発性硬化症である、請求項68～71の何れか1項に記載の組成物。

10

20

30

40

50