

【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 1 2 N 5/10(2006.01)

10

C 1 2 N 15/12(2006.01)

A 6 1 P 9/00(2006.01)

A 6 1 P 9/10(2006.01)

A 6 1 P 9/04(2006.01)

A 6 1 P 9/12(2006.01)

A 6 1 K 35/34(2015.01)

A 6 1 L 27/38(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 35/545(2015.01)

20

A 6 1 K 38/48(2006.01)

A 6 1 K 31/4545(2006.01)

A 6 1 K 31/522(2006.01)

A 6 1 K 31/513(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 5/10 Z N A

C 1 2 N 15/12

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/04

30

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 9/10 1 0 3

A 6 1 P 9/10 1 0 1

A 6 1 K 35/34

A 6 1 L 27/38 3 0 0

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 K 35/545

A 6 1 K 38/48

40

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/522

A 6 1 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。

10

【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。

20

【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globulin ( 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。

30

【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。

40

【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 10 に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項 12】

50

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 関連遺伝子の両方の対立遺伝子に存在する、請求項 1 0 又は 1 1 に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項 1 3】

前記 1 つ又は複数の H L A I I 遺伝子は、H L A D P 遺伝子、H L A D R 遺伝子、H L A D Q 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 H L A I I 関連遺伝子は、C I I T A 遺伝子を含む、請求項 1 0 ~ 1 2 の何れか 1 項に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項 1 4】

前記 1 つ又は複数の H L A I I 遺伝子が H L A D P 遺伝子を含む、請求項 1 0 ~ 1 3 の何れか 1 項に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項 1 5】

前記 1 つ又は複数の H L A I I 遺伝子が H L A D R 遺伝子を含む、請求項 1 0 ~ 1 4 の何れか 1 項に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項 1 6】

前記 1 つ又は複数の H L A I I 遺伝子が H L A D Q 遺伝子を含む、請求項 1 0 ~ 1 5 の何れか 1 項に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項 1 7】

前記 1 つ又は複数の H L A I I 関連遺伝子が C I I T A 遺伝子を含む、請求項 1 0 ~ 1 6 の何れか 1 項に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項 1 8】

前記 1 つ又は複数の H L A I 遺伝子又は H L A I 関連遺伝子の発現は、1 つ又は複数の H L A I 遺伝子又は 1 つ又は複数の H L A 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 ~ 1 7 の何れか 1 項に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項 1 9】

前記 1 つ又は複数の H L A I I 遺伝子又は H L A I I 関連遺伝子の発現は、1 つ又は複数の H L A I I 遺伝子又は 1 つ又は複数の H L A I 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 1 1 ~ 1 8 の何れか 1 項に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項 2 0】

機能的 C D 4 7 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 C D 4 7 遺伝子座に対する修飾又は C D 4 7 導入遺伝子の発現を含む、請求項 1 ~ 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 2 1】

機能的 C D 4 7 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 ~ 2 0 の何れか 1 項に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項 2 2】

C D 4 7 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 C D 4 7 導入遺伝子を含む、請求項 1 ~ 2 0 の何れか 1 項に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項 2 3】

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 ( Z F N )、転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ ( T A L E N )、クラスター化された規則的配置の短回文配列リピート ( C R I S P R ) / 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 1 ~ 2 2 の何れか 1 項に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項 2 4】

10

20

30

40

50

前記低免疫原性グリア細胞がヒトである、請求項 1 ~ 2 3 の何れか 1 項に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項 2 5】

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 ~ 2 3 の何れか 1 項に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項 2 6】

前記安全スイッチが自殺遺伝子を含む、請求項 2 5 に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項 2 7】

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 ( H S V - t k ) 、

i i . エシェリキア・コリ ( E s c h e r i c h i a c o l i ) シトシンデアミナーゼ遺伝子 ( E C - C D ) 、又は

i i i . 誘導性カスパーゼタンパク質、

を含む、請求項 2 6 に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項 2 8】

前記自殺遺伝子が H S V - t k である、請求項 2 7 に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項 2 9】

前記自殺遺伝子が E C C D である、請求項 2 7 に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項 3 0】

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 2 7 に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項 3 1】

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 ~ 3 0 の何れか 1 項に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項 3 2】

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 ~ 3 1 の何れか 1 項に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項 3 3】

前記多能性幹細胞が、神経幹細胞である、請求項 3 2 に記載の低免疫原性グリア細胞。

【請求項 3 4】

低免疫原性グリア細胞を産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 ( 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 II ( 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、

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 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導入すること、

を含む、方法。

【請求項 3 5】

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 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

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 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 7】

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、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

10

20

30

40

50

求項 3 5 又は 3 6 に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記 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

前記 1 つ又は複数の H L A I 関連遺伝子は、2 ミクロglobulin ( B 2 M ) 遺伝子を含む、請求項 3 5 ~ 3 7 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 9】

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 3 5 ~ 3 8 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 0】

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 3 5 ~ 3 9 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 1】

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 3 5 ~ 4 0 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 2】

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 3 5 ~ 4 1 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 3】

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 3 4 ~ 4 2 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 4】

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 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 5】

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 関連遺伝子の両方の対立遺伝子に存在する、請求項 4 3 又は 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記 1 つ又は複数の H L A I I 遺伝子は、H L A D P 遺伝子、H L A D R 遺伝子、H L A D Q 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 H L A I I 関連遺伝子は、C I I T A 遺伝子を含む、請求項 4 3 ~ 4 5 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記 1 つ又は複数の H L A I I 遺伝子が H L A D P 遺伝子を含む、請求項 4 3 ~ 4 6 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記 1 つ又は複数の H L A I I 遺伝子が H L A D R 遺伝子を含む、請求項 4 3 ~ 4 7 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記 1 つ又は複数の H L A I I 遺伝子が H L A D Q 遺伝子を含む、請求項 4 3 ~ 4 8 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 0】

前記 1 つ又は複数の H L A I I 関連遺伝子が C I I T A 遺伝子を含む、請求項 4 3 ~ 4 9 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 1】

前記 1 つ又は複数の H L A I 遺伝子又は H L A I 関連遺伝子の発現は、1 つ又は複

10

20

30

40

50

数の H L A I 遺伝子又は 1 つ又は複数の H L A 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 3 5 ~ 5 0 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 2】

前記 1 つ又は複数の H L A I I 遺伝子又は H L A I I 関連遺伝子の発現は、1 つ又は複数の H L A I I 遺伝子又は 1 つ又は複数の H L A I 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 4 4 ~ 5 1 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 3】

機能的 C D 4 7 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 C D 4 7 遺伝子座に対する修飾又は C D 4 7 導入遺伝子の発現を含む、請求項 3 4 ~ 5 2 の何れか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 5 4】

機能的 C D 4 7 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 3 4 ~ 5 3 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 5】

C D 4 7 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 C D 4 7 導入遺伝子を含む、請求項 3 4 ~ 5 3 の何れか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 5 6】

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 ( Z F N )、転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ ( T A L E N )、クラスター化された規則的配置の短回文配列リピート ( C R I S P R ) / 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 3 4 ~ 5 5 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記低免疫原性グリア細胞がヒトである、請求項 3 4 ~ 5 6 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 8】

安全スイッチを導入するステップをさらに含む、請求項 3 4 ~ 5 7 の何れか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 5 9】

前記安全スイッチが自殺遺伝子を含む、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 0】

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 ( H S V - t k )、
  - i i . エシェリキア・コリ ( E s c h e r i c h i a c o l i ) シトシンデアミナーゼ遺伝子 ( E C - C D )、又は
  - i i i . 誘導性カスパーゼタンパク質、
- を含む、請求項 5 9 に記載の方法。

40

【請求項 6 1】

前記自殺遺伝子が H S V - t k である、請求項 6 0 に記載の方法。

【請求項 6 2】

前記自殺遺伝子が E C C D である、請求項 6 0 に記載の方法。

【請求項 6 3】

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 6 0 に記載の方法。

【請求項 6 4】

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 3 4 ~ 6 3 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 6 5】

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 3 4 ~ 6 4 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 6 6】

前記多能性幹細胞が、神経幹細胞である、請求項 6 5 に記載の方法。

【請求項 6 7】

請求項 3 4 ~ 6 6 の何れか 1 項に記載の方法によって產生される低免疫原性グリア細胞。

【請求項 6 8】

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って、治療的有効量の請求項 1 ~ 3 3 又は 6 7 の何れか 1 項に記載のグリア細胞を含む、組成物。

【請求項 6 9】

前記組成物が治療的に有効な担体をさらに含む、請求項 6 8 に記載の組成物。

【請求項 7 0】

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 6 8 又は 6 9 に記載の組成物。

【請求項 7 1】

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 6 8 ~ 7 0 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7 2】

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 6 8 ~ 7 1 の何れか 1 項に記載の組成物。

10

20

30

40

50