

【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3部門第2区分
【発行日】令和5年10月20日(2023.10.20)

【公開番号】特開2020-152698(P2020-152698A)
【公開日】令和2年9月24日(2020.9.24)
【年通号数】公開・登録公報2020-039
【出願番号】特願2019-54780(P2019-54780)
【国際特許分類】

A 6 1 K 35/28(2015.01)
A 6 1 K 35/35(2015.01)
A 6 1 K 35/50(2015.01)
A 6 1 K 35/51(2015.01)
A 6 1 P 19/02(2006.01)
A 6 1 P 19/08(2006.01)
A 6 1 P 29/00(2006.01)
A 6 1 P 43/00(2006.01)

10

【F I】

A 6 1 K 35/28
A 6 1 K 35/35
A 6 1 K 35/50
A 6 1 K 35/51
A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 19/08
A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 43/00 1 0 5

20

【誤訳訂正書】
【提出日】令和5年10月4日(2023.10.4)
【誤訳訂正1】
【訂正対象書類名】特許請求の範囲
【訂正対象項目名】請求項1
【訂正方法】変更
【訂正の内容】

30

【請求項1】

関節疾患を予防または治療する医薬組成物を調製するための、間葉系幹細胞のエキソソームの使用であって、

前記間葉系幹細胞は、分化誘導されておらず、

前記間葉系幹細胞は、臍帯間葉系幹細胞、臍帯血間葉性幹細胞、胎盤間葉性幹細胞または羊水間葉系幹細胞であり、

40

前記関節疾患は、老化以外の要素による関節軟骨欠損、骨関節炎、慢性関節リウマチ、変形関節症、肩関節周囲炎または前十字靱帯損傷である、

間葉系幹細胞のエキソソームの使用。

【誤訳訂正2】
【訂正対象書類名】特許請求の範囲
【訂正対象項目名】請求項14
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【請求項14】

上記の関節疾患は、骨関節炎である、請求項1に記載の使用。

50

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0002

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0002】

骨関節炎 (osteoarthritis、OA) は、退行性関節疾患とも呼ばれ、関節軟骨の退化および損傷、例えば、軟骨下骨の変化および骨棘の形成を特徴とし、よく見られる慢性変性関節疾患であり、主に高齢者の膝やお尻のような荷重の係る関節に影響を及ぼす。統計によると、10%を超えるアメリカ成人が臨床的に骨関節炎と診断されており、これは入院のよくある原因の4位であり、総膝関節置換術および股関節置換術の最も一般的な原因でもある (Murphy, L. & Helmick, C. G., The American Journal of Nursing, 112, S13-19 (2012))。骨関節炎に罹りやすい全身的要因は、年齢、性別、民族、骨密度、エストロゲン補給、遺伝および栄養が含まれ、局所的な生体力学的要因は、肥満、関節損傷、関節変形、運動および筋力低下が含まれ、これらは骨関節炎の悪化を引き起こす (Felson, D. T. et al., Annals of Internal Medicine, 133, 635-646 (2000))。

10

【誤訳訂正 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0003

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0003】

また、骨関節炎は単純な退行性疾患だけではない。最近の研究では、低い炎症作用は、疾患の症状を悪化させるだけでなく、疾患の進行をも加速させることを発見した。例えば、活性化したマクロファージおよび他の先天性免疫細胞は、軟骨損傷を促進させる炎症性サイトカインを放出することができる (Liu-Bryan, R. & Terkeltau b, R., Nat. Rev. Rheumatol., 11, 35-44, (2015))。また、骨関節炎患者から得られた滑膜組織では、TNF- α 、IL1 β 、IL6、IL8およびIL22などを含む炎症誘発性サイトカインの発現に関連する免疫細胞の数の増加が見られる。一方、MMP1、3、13は、細胞外マトリックスのリモデリングに直接関与する。

20

30

【誤訳訂正 5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0004

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0004】

現在、骨関節炎に対する治療および処置は、薬物治療、非薬物治療および外科的処理が含まれている。

40

【誤訳訂正 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0005

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0005】

骨関節炎を緩和する薬物治療としては、アセトアミノフェン、非ステロイド系抗炎症薬、オピオイド薬、局所鎮痛薬、コルチコステロイド注射剤およびヒアルロン酸注射剤が含まれ (Sinusas, K., Am. Fam. Physician., 2012 Jan. 1

50

；85（1）：49－56）、グルコサミンおよび硫酸コンドロイチンは一定の保護作用がある（Lee, Y. H., Woo, J. H., Choi, S. J., Ji, J. D. & Song, G. G., *Rheumatology International*, 30, 357－363（2010））。また、薬物治療と非薬物治療との併用は、疼痛の制御においてはより有効であることを見出した。さらに、運動は、有効な介入治療だけでなく、骨関節炎を予防する方法でもあり、他の物理学療法としては、装具および足用の補助器具が含まれる。

【誤訳訂正7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0006

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0006】

それにもかかわらず、膝関節、股関節および肩甲上腕関節の総関節置換術は、依然として最も有効な治療方法であり、関節機能をほぼ正常に回復させることができる。しかしながら、通常、骨関節炎の軟骨欠損は大きすぎるので、骨軟骨（osteochondral）移植、自己軟骨膜、骨膜移植および軟骨細胞の移植がいずれも適用できない可能性がある（Gilbert, J. E., *The American Journal of Knee Surgery*, 11, 42－46（1998）, Versier, G., Dubrana, F. & French *Arthroscopy, S., Orthopaedics & Traumatology, Surgery & Research: OTSR97*, S140－15（2011））。最近の研究では、新たに発見されたカルトゲニン（kartogenin、KGN）は、軟骨組織における間葉系幹細胞（mesenchymal stem cells、MSCs）を刺激して軟骨細胞に分化させることができ、骨関節炎の初期段階において、KGNの局所投与により、損傷関節を改善できることが示されている（Johnson, K. et al., *A stem cell-based approach to cartilage repair, Science* 336, 717－721（2012））。

【誤訳訂正8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0007

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0007】

また、組織工学および幹細胞療法も、骨関節炎の研究に適用されている（Matsumoto, T. et al., *Arthritis and Rheumatism*, 60, 1390－1405（2009）; Toghraie, F. S. et al., *The Knee*, 18, 71－75（2011））。幹細胞療法は、永久的な生物学的治療を提供することができるが、胚性幹細胞（embryonic stem cells、ESCs）、人工多能性幹細胞（induced pluripotent stem cells、iPSCs）、胎児幹細胞および成人幹細胞などの様々な起源の幹細胞はいずれもある程度の分化能があり、骨関節炎を治療するための幹細胞療法は幹細胞の軟骨に分化する能力に依存するので、移植した幹細胞が罹患関節において生存することが必要となり、幹細胞の自己複製能と分化能が再生医療にとって非常に重要となる。

【誤訳訂正9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0010

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0010】

さらに、骨関節炎の関節に存在するインターロイキン-1 α やTNF- α などの異化因子は、幹細胞の軟骨細胞分化を阻害することによって軟骨生成を減少させるので、患者の関節の修復に対しては、軟骨細胞の導入に加えて、炎症性サイトカインの減少も同様に重要である。

【誤訳訂正10】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0011

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0011】

10

したがって、骨関節炎の治療法は、依然として打破する必要があり、安全で有効な治療法のさらなる開発が必要となる。

【誤訳訂正11】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0015

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0015】

一つの具体的な実施形態において、前記対象はヒトである。別の具体的な実施形態において、前記関節疾患は、関節軟骨欠損、骨関節炎、慢性関節リウマチ、変形性関節症、肩関節周囲炎、軟骨退化または前十字靱帯損傷である。さらに別の実施形態において、前記関節疾患は骨関節炎である。一つの具体的な実施形態において、前記医薬組成物は、必要とする対象に注射で投与される。

20

【誤訳訂正12】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0023

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0023】

【図5A-F】エキソソームで修復されていないOA群（図5A、図5C、図5E）およびエキソソームで修復されたOA+EXO群（図5B、図5D、図5F）の関節の異なる拡大倍率でのアグリカン（aggrecan）の免疫組織化学的分析の結果を示す図である。図5Cおよび図5Dにおけるスケールバー=1000 μ m、図5Eおよび図5Fにおけるスケールバー=100 μ m、矢印は骨関節炎が発生した軟骨の内側を示す。

30

【誤訳訂正13】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0025

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0025】

40

間葉系幹細胞（mesenchymal stem cells、MSCs）は、異なる起源に由来する様々な種類、例えば、骨髄間葉系幹細胞（bone marrow-mesenchymal stem cells、BM-MSCs）、臍帯血間葉系幹細胞（umbilical cord blood-mesenchymal stem cells、UCB-MSCs）、ヒト臍帯間葉系幹細胞（human umbilical cord mesenchymal stem cells、HUCMSCs）、脂肪組織間葉系幹細胞（adipose tissue-derived stem cells、ADSCs）、筋肉幹細胞（muscle-derived stem cells、MDSCs）および歯髄幹細胞（dental pulp stem cells、DPSCs）などを含み、これらは幹細胞療法における軟骨細胞の再生に使用されてい

50

る。これらの間葉系幹細胞において、骨髄間葉系幹細胞、脂肪組織間葉系幹細胞および筋肉幹細胞は、数が豊富であり、骨関節炎のリスクがある成人から単離できるため、骨関節炎の幹細胞療法に使用される潜在力を有する。

【誤訳訂正 1 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 2 6

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 2 6】

軟骨細胞への直接分化により損傷した骨関節炎の関節を修復することに加えて、間葉系幹細胞のパラクリン (p a r a c r i n e) 作用は、免疫細胞に対して重要な抗炎症作用および免疫抑制作用を有する。間葉系幹細胞は、T 細胞と相互作用し、初代 T リンパ球の増殖を阻害し、T h 1 または T h 1 7 表現型に分化する。環境からの可溶性および接触依存性のシグナルはいずれも間葉系幹細胞の治療効果を引き起こすことができるので、間葉系幹細胞によって細胞外環境に分泌される様々なインターロイキンおよび細胞外小胞 (e x t r a c e l l u l a r v e s i c l e s、E V s) は、骨関節炎の治療において重要な役割を果たす。

【誤訳訂正 1 5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 2 8

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 2 8】

間葉系幹細胞の細胞外小胞 (M S C - E V) は、本来の機能を失うことなく保存することができ、また安全性を有するので、間葉系幹細胞の直接移植に代わる代替的な無細胞療法となり得る。間葉系幹細胞の細胞外小胞は、心血管疾患、急性腎臓または肝臓の損傷、肺損傷および皮膚創傷治癒の様々な動物モデルにおいて研究されている (R a n i, S . e t . a l ., M o l . T h e r ., 2 3, 8 1 2 - 8 2 3, (2 0 1 5)) が、これまで、骨関節炎モデルにおける間葉系幹細胞の細胞外小胞に関する研究がなかった。

【誤訳訂正 1 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 2 9

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 2 9】

骨関節炎の病原性メカニズムを代表できる動物モデルは、新しい治療法の開発にとっては非常に重要であり、患者の関節に関連する臨床的および病理学的変化を模倣しなければならない。本開示は、前十字靭帯切断術 (a n t e r i o r c r u c i a t e l i g a m e n t t r a n s e c t i o n、A C L T) の骨関節炎のウサギモデルを使用し、このモデルは、骨関節炎の病因を究明するために使用されたことがあり、また、幹細胞治療を含む骨関節炎治療法のためにも使用されたこともある。これまで、この動物モデルは、エキソソーム治療法に関する研究がなされていなかった。

【誤訳訂正 1 7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 3 2

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 3 2】

この実施例では、1 2 匹の 1 4 ヶ月齢ニュージーランド白ウサギ (N e w Z e a l a n d W h i t e、N Z W) を使用した。ウサギの膝関節を、(1) O A 群：骨関節炎を

10

20

30

40

50

誘発し、未治療、 $n = 6$ 、および（２）実験群（ $O A + E X O$ ）：骨関節炎を誘発し、エキソソームによる治療を施し、 $n = 6$ という２つの群に分けた。

10

20

30

40

50