

【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2年2月13日(2020.2.13)

【公表番号】特表2019-506153(P2019-506153A)

【公表日】平成31年3月7日(2019.3.7)

【年通号数】公開・登録公報2019-009

【出願番号】特願2018-535116(P2018-535116)

【国際特許分類】

C 1 2 N 5/071 (2010.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/4375 (2006.01)

A 6 1 K 31/42 (2006.01)

A 6 1 K 31/7068 (2006.01)

A 6 1 K 35/38 (2015.01)

A 6 1 K 35/545 (2015.01)

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 38/16 (2006.01)

A 6 1 K 38/05 (2006.01)

A 6 1 K 31/16 (2006.01)

A 6 1 K 38/18 (2006.01)

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

A 6 1 K 31/13 (2006.01)

A 6 1 K 35/36 (2015.01)

A 6 1 K 35/28 (2015.01)

A 6 1 K 35/48 (2015.01)

A 6 1 K 35/44 (2015.01)

A 6 1 K 35/30 (2015.01)

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

C 1 2 Q 1/6897 (2018.01)

C 1 2 Q 1/686 (2018.01)

C 1 2 Q 1/6851 (2018.01)

【 F I 】

C 1 2 N 5/071

C 1 2 N 5/10

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 K	31/4375	
A 6 1 K	31/42	
A 6 1 K	31/7068	
A 6 1 K	35/38	
A 6 1 K	35/545	
A 6 1 K	31/444	
A 6 1 K	38/16	
A 6 1 K	38/05	
A 6 1 K	31/16	
A 6 1 K	38/18	
A 6 1 K	31/437	
A 6 1 K	31/13	
A 6 1 K	35/36	
A 6 1 K	35/28	
A 6 1 K	35/48	
A 6 1 K	35/44	
A 6 1 K	35/30	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	45/06	
G 0 1 N	33/53	Y
G 0 1 N	33/53	M
C 1 2 Q	1/6897	Z
C 1 2 Q	1/686	Z
C 1 2 Q	1/6851	Z

【手続補正書】

【提出日】令和1年12月27日(2019.12.27)

【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】

哺乳動物ロイシンリッチリピート含有Gタンパク質共役受容体(LGR5)陽性上皮幹細胞から腸内分泌細胞(EEC)の集団を得るための方法であって、該方法が、

a)哺乳動物LGR5陽性上皮幹細胞とNotch阻害剤およびWnt活性化剤を接触させ、第1の得られた細胞集団を形成する工程；ならびに

b)該第1の得られた細胞集団とNotch阻害剤を接触させ、Wnt活性化剤とは接触させないことにより、EECの集団を形成する工程を含む、方法。

【請求項2】

b)が、該第1の得られた細胞集団とEGFR阻害剤およびMEK/ERK阻害剤の少なくとも1つを接触させる工程をさらに含む、請求項1記載の方法。

【請求項3】

該Wnt活性化剤が、R-Spondin1であり、該Notch阻害剤が、N-[N-(3,5-ジフルオロフェナセチル)-L-アラニル]-S-フェニルグリシン-t-ブチルエステル(DAPT)またはその薬学的に許容され得る塩である、請求項1または2記載の方法。

【請求項 4】

該MEK/ERK阻害剤が、N-[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシル]-3,4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]-ベンズアミドまたはその薬学的に許容され得る塩である、請求項 2 記載の方法。

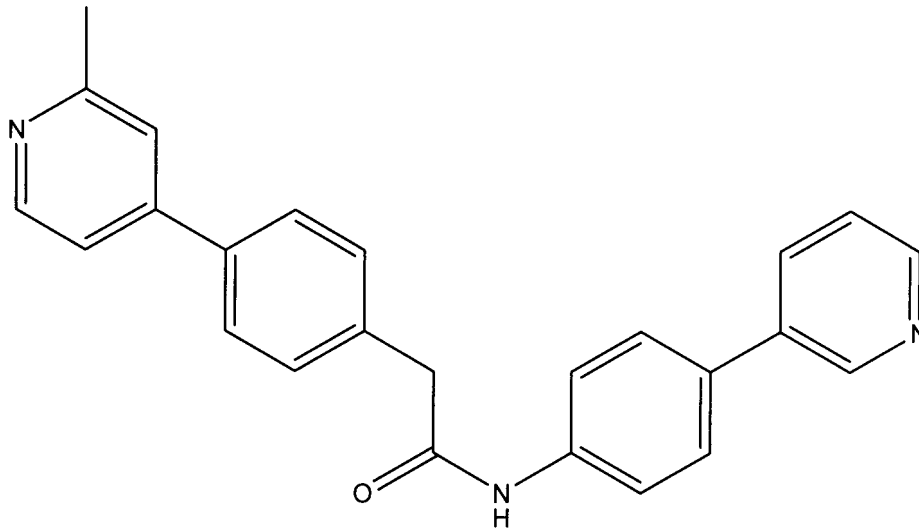
【請求項 5】

b) が、該第 1 の得られた細胞集団とWnt阻害剤を接触させる工程をさらに含む、請求項 1 または 2 記載の方法。

【請求項 6】

該Wnt阻害剤が、以下の構造：

【化 1】



を有する化合物を含む、請求項 5 記載の方法。

【請求項 7】

a) が、該LGR5陽性上皮幹細胞と上皮成長因子(EGF)およびNogginの少なくとも1つを接触させる工程をさらに含む、および/または

b) が、該第 1 の得られた細胞集団とEGFもしくはNogginの少なくとも1つを接触させる工程をさらに含む、

請求項 1 または 2 記載の方法。

【請求項 8】

a) が、該LGR5陽性上皮幹細胞とヒストンデアセチラーゼ(HDAC)阻害剤、ヒストンメチル化阻害剤、およびCa²⁺/NeuroD1活性化剤の少なくとも1つ、またはその薬学的に許容され得る塩を接触させる工程をさらに含む、請求項 1 または 2 記載の方法。

【請求項 9】

a) が、該LGR5陽性上皮幹細胞とツバスタチンA、トラニルシプロミンおよびN-シクロプロピル-5-(2-チエニル)-3-イソオキサゾールカルボキサミドの少なくとも1つ、またはその薬学的に許容され得る塩を接触させる工程をさらに含む、請求項 8 記載の方法。

【請求項 10】

a) が、該LGR5陽性上皮幹細胞とTGF- 阻害剤もしくはその薬学的に許容され得る塩を接触させる工程をさらに含む、および/または

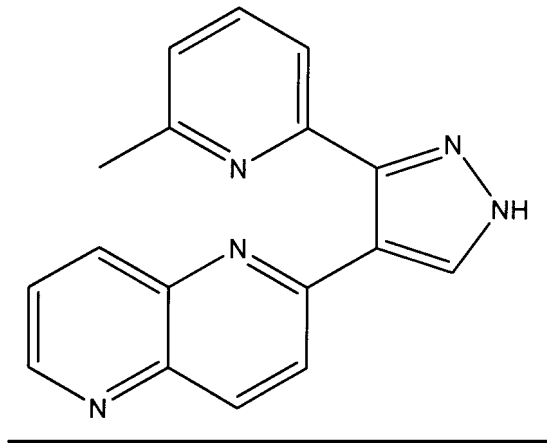
b) が、該第 1 の得られた細胞集団とTGF- 阻害剤もしくはその薬学的に許容され得る塩を接触させる工程をさらに含む、

請求項 1 または 2 記載の方法。

【請求項 11】

b) が、該第 1 の得られた細胞集団と以下の構造：

【化2】



を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩を接触させる工程をさらに含む、請求項10記載の方法。

【請求項12】

b)が、該第1の得られた細胞集団とヒストンメチル化阻害剤またはその薬学的に許容され得る塩を接触させる工程をさらに含む、請求項1または2記載の方法。

【請求項13】

b)が、該第1の得られた細胞集団とトラニルシプロミンまたはその薬学的に許容され得る塩を接触させる工程をさらに含む、請求項12記載の方法。

【請求項14】

該第1の得られた細胞集団が、該LGR5陽性上皮幹細胞に比べて上昇したニューロゲニン-3発現を示し、該EECの集団が、該第1の得られた細胞集団に比べて減少したニューロゲニン-3発現を示す、請求項1または2記載の方法。

【請求項15】

該哺乳動物LGR5陽性上皮幹細胞が、胃幹細胞、腸幹細胞、造血幹細胞、乳房幹細胞、間葉幹細胞、内皮幹細胞および神経幹細胞の少なくとも1つを含む、請求項1または2記載の方法。

【請求項16】

該哺乳動物LGR5陽性上皮幹細胞が腸幹細胞である、請求項15記載の方法。

【請求項17】

哺乳動物LGR5陽性上皮幹細胞または腸内分泌細胞からインスリンを産生する細胞の集団を得るための方法であって、該方法が、

a)哺乳動物LGR5陽性上皮幹細胞または腸内分泌細胞とNotch阻害剤、Wnt活性化剤およびDNAメチル化阻害剤を接触させ、第1の得られた細胞集団を形成する工程；

b)該第1の得られた細胞集団とNotch阻害剤、Wnt阻害剤、TGF-阻害剤、およびNeuroD1活性化剤を接触させ、第2の得られた細胞集団を形成する工程；ならびに

c)該第2の得られた細胞集団とNotch阻害剤、Wnt阻害剤、MEK/ERK阻害剤およびTGF-阻害剤を接触させ、それにより、インスリンを産生する細胞の集団を形成する工程を含む、方法。

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2019506153A5	公开(公告)日	2020-02-13
申请号	JP2018535116	申请日	2017-01-06
[标]申请(专利权)人(译)	麻省理工学院 布赖汉姆妇女医院		
申请(专利权)人(译)	麻省理工学院 布里格姆和有限元医院，公司		
当前申请(专利权)人(译)	麻省理工学院 布里格姆和有限元医院，公司		
[标]发明人	カープジェフリーマイケル ランガーロバートサミュエル インシアオレイ		
发明人	カープ,ジェフリー,マイケル ランガー,ロバート,サミュエル イン,シアオレイ		
IPC分类号	C12N5/071 C12N5/10 A61P3/10 A61P43/00 A61K45/00 A61P3/04 A61P1/04 A61P1/00 A61P31/00 A61P29/00 A61K31/4375 A61K31/42 A61K31/7068 A61K35/38 A61K35/545 A61K31/444 A61K38/16 A61K38/05 A61K31/16 A61K38/18 A61K31/437 A61K31/13 A61K35/36 A61K35/28 A61K35/48 A61K35/ /44 A61K35/30 A61K45/06 G01N33/53 C12Q1/6897 C12Q1/686 C12Q1/6851		
CPC分类号	A61P1/00 A61P1/04 A61P3/04 A61P29/00 A61P31/00 C12N5/0613 C12N5/0679 C12N2500/38 C12N2500/62 C12N2501/01 C12N2501/065 C12N2501/11 C12N2501/119 C12N2501/15 C12N2501/ /155 C12N2501/335 C12N2501/395 C12N2501/415 C12N2501/42 C12N2501/71 C12N2501/72 C12N2501/727 C12N2501/999 C12N2502/23 C12N2533/90 C12N5/0678 C12N2501/13 G01N33/5008		
FI分类号	C12N5/071 C12N5/10 A61P3/10 A61P43/00.105 A61K45/00 A61P3/04 A61P1/04 A61P1/00 A61P31 /00 A61P29/00 A61K31/4375 A61K31/42 A61K31/7068 A61K35/38 A61K35/545 A61K31/444 A61K38 /16 A61K38/05 A61K31/16 A61K38/18 A61K31/437 A61K31/13 A61K35/36 A61K35/28 A61K35/48 A61K35/44 A61K35/30 A61P43/00.121 A61K45/06 G01N33/53.Y G01N33/53.M C12Q1/6897.Z C12Q1 /686.Z C12Q1/6851.Z		
F-TERM分类号	4B063/QA01 4B063/QA13 4B063/QA18 4B063/QQ02 4B063/QQ08 4B063/QQ13 4B063/QQ42 4B063 /QQ49 4B063/QR32 4B063/QR41 4B063/QR48 4B063/QR55 4B063/QR62 4B063/QR72 4B063/QR77 4B063/QS25 4B063/QS34 4B063/QS36 4B063/QX02 4B065/AA90X 4B065/AA90Y 4B065/AC20 4B065 /BB04 4B065/BB19 4B065/BC50 4B065/CA24 4B065/CA44 4B065/CA46 4C084/AA02 4C084/AA17 4C084/AA19 4C084/AA20 4C084/BA01 4C084/BA08 4C084/BA14 4C084/BA22 4C084/BA23 4C084 /DB52 4C084/DB53 4C084/MA02 4C084/MA16 4C084/MA27 4C084/MA31 4C084/MA32 4C084/MA34 4C084/MA52 4C084/MA63 4C084/MA66 4C084/MA67 4C084/NA05 4C084/NA14 4C084/ZA661 4C084 /ZA681 4C084/ZA701 4C084/ZB111 4C084/ZB321 4C084/ZC202 4C084/ZC351 4C084/ZC412 4C084 /ZC751 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/BC17 4C086/BC67 4C086/CB05 4C086/CB09 4C086/EA17 4C086/GA04 4C086/GA09 4C086/MA01 4C086/MA02 4C086/MA04 4C086/NA05 4C086/NA14 4C086 /ZA66 4C086/ZA68 4C086/ZA70 4C086/ZB11 4C086/ZB32 4C086/ZC20 4C086/ZC35 4C086/ZC41 4C086/ZC75 4C087/AA01 4C087/AA02 4C087/AA03 4C087/BB44 4C087/BB45 4C087/BB48 4C087 /BB50 4C087/BB57 4C087/BB63 4C087/BB64 4C087/MA02 4C087/NA05 4C087/NA14 4C087/ZA66 4C087/ZA68 4C087/ZA70 4C087/ZB11 4C087/ZB32 4C087/ZC20 4C087/ZC35 4C087/ZC41 4C087 /ZC75 4C206/AA01 4C206/AA02 4C206/FA29 4C206/HA16 4C206/KA01 4C206/MA01 4C206/MA02 4C206/MA04 4C206/NA05 4C206/NA14 4C206/ZA66 4C206/ZA68 4C206/ZA70 4C206/ZB11 4C206 /ZB32 4C206/ZC20 4C206/ZC35 4C206/ZC41 4C206/ZC75		

摘要(译)

哺乳动物产后细胞群（例如包含产后干细胞的那些）会上调ChgA，并通过用多种促进产后干细胞分化形成肠内分泌细胞的小分子进行处理，从该人群获得肠内分泌细胞（EEC）的人群。ChgA上调使得通过ChgA免疫染色测定法测得所得细胞群中表达CGA的细胞比例至少约为1.5%。

可用于将产后细胞分化为肠内分泌细胞的小分子包括Wnt激活剂，Notch抑制剂，Wnt抑制剂，MEK / ERK抑制剂，生长因子，HDAC抑制剂，组蛋白甲基化。可以提及抑制剂，Tgf-β抑制剂和NeuroD1激活剂中的至少一种。而且，通过用增加胰岛素表达的多个小分子处理该群体，来增加哺乳动物细胞群体中的胰岛素表达。

