(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0096942
(43) 공개일자 2020년08월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/19 (2006.01) *A61K 31/395* (2020.01)
A61K 35/12 (2020.01) *A61K 35/28* (2015.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01) *A61P 7/06* (2006.01)
C12N 5/0789 (2010.01)
(52) CPC특허분류
A61K 38/19 (2013.01)
A61K 31/395 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7019222
(22) 출원일자(국제) 2018년12월06일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년07월02일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/064335
(87) 국제공개번호 WO 2019/113375
국제공개일자 2019년06월13일
(30) 우선권주장
15/834,017 2017년12월06일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
마젠타 테라퓨틱스 인코포레이티드
미국 매사추세츠 케임브리지 테크놀로지 스퀘어 100 피프스 플로어 (우: 02139)
(72) 발명자
모로우, 드와이트
미국 19380 펜실베이니아 웨스트체스터 워터포드 로드 1230
팔라히, 패트릭 씨.
미국 02144 매사추세츠 서머빌 하이랜드 애비뉴 373 #102
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 남앤남

전체 청구항 수 : 총 167 항

(54) 발명의 명칭 **조혈 줄기 및 자손 세포의 동원을 위한 투여 요법**

(57) 요 약

본 발명은 공여자 내에서 조혈 줄기 및 전구 세포의 집단을 동원하는 것뿐만 아니라 동원된 세포의 샘플이 생체 외 확장 및/또는 치료적 용도를 위한 방출에 적합한지의 여부를 결정하는 데 유용한 조성물 및 방법을 제공한다. 본원에 기재된 조성물 및 방법에 따르면, 동원된 조혈 줄기 및 전구 세포는 공여자로부터 회수되고, 특히 조혈 질병, 대사 장애, 암, 및 자가면역 질병을 포함하는 다양한 줄기 세포 장애의 치료를 위해 환자에게 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 조성물 및 방법은 면역억제 효과를 갖고, 이식편 대 숙주병의 발생률을 감소시킬 수 있는 $CD34^{dim}$ 세포의 집단의 동원을 초래한다.

(52) CPC특허분류
A61K 35/28 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/02 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)
A61P 7/06 (2018.01)
C12N 5/0647 (2013.01)
A61K 2035/124 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자
보이타노, 앤서니
미국 02468 매사추세츠 뉴턴 에벌린 로드 27
쿡, 마이클 피.
미국 02445 매사추세츠 브루클라인 유니버시티 로드 135 #1
곤칼베스, 케빈, 에이.
미국 02116 메사추세츠 보스턴 클라렌든 스트리트 135 아파트먼트 14제트

(30) 우선권주장
62/596,056 2017년12월07일 미국(US)
16/101,676 2018년08월13일 미국(US)
62/753,656 2018년10월31일 미국(US)
62/773,954 2018년11월30일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

포유동물 공여자의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법으로서, (i) 약 50 μg/kg 내지 약 300 ㎎/kg의 용량의 Gro-β, Gro-β T, 및 이의 변이체로 구성된 군으로부터 선택되는 CXCR2 효능제 및 (ii) CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, CXCR2 효능제가 Gro-β T인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, CXCR2 효능제가 약 100 μg/kg 내지 약 250 μg/kg의 용량으로 공여자에 투여되는 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, CXCR2 효능제가 약 125 μg/kg 내지 약 225 μg/kg의 용량으로 공여자에 투여되는 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, CXCR2 효능제가 약 150 μg/kg의 용량으로 공여자에 투여되는 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, CXCR2 효능제가 공여자에 정맥내 투여되는 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, CXCR4 길항제가 공여자에 피하 투여되는 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, CXCR4 길항제가 플레릭사포르(plerixafor) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 플레릭사포르 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 약 50 μg/kg 내지 약 500 μg/kg의 용량으로 공여자에 투여되는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 플레릭사포르 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 약 200 μg/kg 내지 약 300 μg/kg의 용량으로 공여자에 투여되는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 플레릭사포르 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 약 240 μg/kg의 용량으로 공여자에 투여되는 방법.

청구항 12

포유동물 공여자의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법으로서, CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후 공여자의 말초 혈액의 샘플에서 약 0.0008 내지 약 0.0021의 CD34+ 세포 대 백혈구의 비율을 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 샘플에서의 CD34+ 줄기 세포 대 백혈구의 비율이 약 0.0010 내지 약 0.0018인 방법.

청구항 14

포유동물 공여자의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법으로서, CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후의 공여자의 말초 혈액의 샘플을 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 전의 공여자의 말초 혈액의 샘플과 비교하여 평가시 공여자의 말초 혈액에서 백혈구에 비해 CD34+ 세포를 약 3.4:1 내지 약 6.9:1의 비만큼 농축시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 공여자의 말초 혈액에서 백혈구에 비해 CD34+ 세포가 약 4.0:1 내지 약 6.0:1의 비만큼 농축되는 방법.

청구항 16

포유동물 공여자의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법으로서, CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후 공여자의 말초 혈액의 샘플에서 약 0.0018 내지 약 0.0058의 CD34+ 세포 대 호중구의 비율을 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 샘플에서의 CD34+ 세포 대 호중구의 비율이 약 0.0026 내지 약 0.0046인 방법.

청구항 18

포유동물 공여자의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법으로서, CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후의 공여자의 말초 혈액의 샘플을 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 전의 공여자의 말초 혈액의 샘플과 비교하여 평가시 공여자의 말초 혈액에서 호중구에 비해 CD34+ 세포를 약 2.1:1 내지 약 8.1:1의 비만큼 농축시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 공여자의 말초 혈액에서 호중구에 비해 CD34+ 세포가 약 5.4:1 내지 약 7.4:1의 비만큼 농축되는 방법.

청구항 20

포유동물 공여자의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법으로서, CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후 공여자의 말초 혈액의 샘플에서 약 0.0021 내지 약 0.0094의 CD34+ 세포 대 림프구의 비율을 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 샘플에서의 CD34+ 세포 대 림프구의 비율이 약 0.0025 내지 약 0.0035인 방법.

청구항 22

포유동물 공여자의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법으로서, CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후의 공여자의 말초 혈액의 샘플을 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 전의 공여자의 말초 혈액의 샘플과 비교하여 평가시 공여자의 말초 혈액에서 림프구에 비해 CD34+ 세포를 약 4.8:1 내지 약 8.4의 비만큼 농축시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 공여자의 말초 혈액에서 림프구에 비해 CD34+ 세포가 약 5.0:1 내지 약 6.5:1의 비만큼 농축되는 방법.

청구항 24

포유동물 공여자의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법으로서, CXCR2 효능제의 투여 후 공여자의 말초 혈액의 샘플에서 약 0.0071 내지 약 0.0174의 CD34+ 세포 대 단핵구의 비율을 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 샘플에서의 CD34+ 세포 대 단핵구의 비율이 약 0.0100 내지 약 0.0140인 방법.

청구항 26

포유동물 공여자의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법으로서, CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후의 공여자의 말초 혈액의 샘플을 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 전의 공여자의 말초 혈액의 샘플과 비교하여 평가시 공여자의 말초 혈액에서 단핵구에 비해 CD34+ 세포를 약 1.1:1 내지 약 2.3:1의 비만큼 농축시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 공여자의 말초 혈액에서 단핵구에 비해 CD34+ 세포가 약 1.3:1 내지 약 1.9:1의 비만큼 농축되는 방법.

청구항 28

포유동물 공여자의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법으로서, CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후 공여자의 말초 혈액의 샘플에서 약 0.051% 내지 약 0.140%의 CD34+ 세포의 빈도를 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 샘플에서의 CD34+ 세포의 빈도가 약 0.080% 내지 약 0.120%인 방법.

청구항 30

포유동물 공여자의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법으로서, CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후의 공여자의 말초 혈액의 샘플을 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 전의 공여자의 말초 혈액의 샘플과 비교하여 평가시 약 3.4배 내지 약 7.1배만큼의 공여자의 말초 혈액에서의 CD34+ 세포의 빈도의 증가를 유도하기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 공여자의 말초 혈액에서의 CD34+ 세포의 빈도가 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후 약 4.0배 내지 약 6.0배만큼 증가되는 방법.

청구항 32

포유동물 공여자의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법으로서, CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후 공여자의 말초 혈액의 샘플에서 약 0.0003 내지 약 0.0016의 CD34+ CD90+ CD45RA- 세포 대 백혈구의 비율을 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 샘플에서의 CD34+ CD90+ CD45RA- 세포 대 백혈구의 비율이 약 0.0006 내지 약 0.0012인 방법.

청구항 34

포유동물 공여자의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법으로서, CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후의 공여자의 말초 혈액의 샘플을 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 전의 공여자의 말초 혈액의 샘플과 비교하여 평가시 공여자의 말초 혈액에서 백혈구에 비해 CD34+ CD90+ CD45RA- 세포를 약 5.5:1 내지 약 26.9:1의 비만큼 농축시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 공여자의 말초 혈액에서 백혈구에 비해 CD34+ CD90+ CD45RA- 세포가 약 5.5:1 내지 약 6.5:1의 비만큼 농축되는 방법.

청구항 36

포유동물 공여자의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법으로서, CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후 공여자의 말초 혈액의 샘플에서 약 0.0007 내지 약 0.0043의 CD34+ CD90+ CD45RA- 세포 대 호중구의 비율을 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 샘플에서의 CD34+ CD90+ CD45RA- 세포 대 호중구의 비율이 약 0.0014 내지 약 0.0034인 방법.

청구항 38

포유동물 공여자의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법으로서, CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후의 공여자의 말초 혈액의 샘플을 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 전의 공여자의 말초 혈액의 샘플과 비교하여 평가시 공여자의 말초 혈액에서 호중구에 비해 CD34+ CD90+ CD45RA- 세포를 약 3.5:1 내지 약 22.0:1의 비만큼 농축시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 공여자의 말초 혈액에서 호중구에 비해 CD34+ CD90+ CD45RA- 세포가 약 7.0:1 내지 약 9.0:1의 비만큼 농축되는 방법.

청구항 40

포유동물 공여자의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법으로서, CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후 공여자의 말초 혈액의 샘플에서 약 0.0008 내지 약 0.0069의 CD34+ CD90+ CD45RA- 세포 대 림프구의 비율을 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 샘플에서의 CD34+ CD90+ CD45RA- 세포 대 림프구의 비율이 약 0.0011 내지 약 0.0031인 방법.

청구항 42

포유동물 공여자의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법으로서, CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후의 공여자의 말초 혈액의 샘플을 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 전의 공여자의 말초 혈액의 샘플과 비교하여 평가시 공여자의 말초 혈액에서 림프구에 비해 CD34+ CD90+ CD45RA- 세포를 약 5.6:1 내지 약 37.0:1의 비만큼 농축시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는

것을 포함하는, 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 공여자의 말초 혈액에서 림프구에 비해 CD34+ CD90+ CD45RA- 세포가 약 8.0:1 내지 약 10.0:1의 비만큼 농축되는 방법.

청구항 44

포유동물 공여자의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법으로서, CXCR2 효능제의 투여 후 공여자의 말초 혈액의 샘플에서 약 0.0028 내지 약 0.0130의 CD34+ CD90+ CD45RA- 세포 대 단핵구의 비율을 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 샘플에서의 CD34+ CD90+ CD45RA- 세포 대 단핵구의 비율이 약 0.0063 내지 약 0.0083인 방법.

청구항 46

포유동물 공여자의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법으로서, CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후의 공여자의 말초 혈액의 샘플을 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 전의 공여자의 말초 혈액의 샘플과 비교하여 평가시 공여자의 말초 혈액에서 단핵구에 비해 CD34+ CD90+ CD45RA- 세포를 약 1.5:1 내지 약 8.5:1의 비만큼 농축시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 공여자의 말초 혈액에서 단핵구에 비해 CD34+ CD90+ CD45RA- 세포가 약 1.3:1 내지 약 2.5:1의 비만큼 농축되는 방법.

청구항 48

포유동물 공여자의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법으로서, CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후 공여자의 말초 혈액의 샘플에서 약 0.393 내지 약 0.745의 CD34+ CD90+ CD45RA- 세포 대 CD34+ 세포의 비율을 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 샘플에서의 CD34+ CD90+ CD45RA- 세포 대 CD34+ 세포의 비율이 약 0.625 내지 약 0.725인 방법.

청구항 50

포유동물 공여자의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법으로서, CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후의 공여자의 말초 혈액의 샘플을 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 전의 공여자의 말초 혈액의 샘플과 비교하여 평가시 공여자의 말초 혈액에서 CD34+ 세포에 비해 CD34+ CD90+ CD45RA- 세포를 약 1.1:1 내지 약 4.8:1의 비만큼 농축시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 공여자의 말초 혈액에서 CD34+ 세포에 비해 CD34+ CD90+ CD45RA- 세포가 약 1.1:1 내지 약 1.5:1의 비만큼 농축되는 방법.

청구항 52

포유동물 공여자의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법으로서, CXCR2 효능제 및

CXCR4 길항제의 투여 후 공여자의 말초 혈액의 샘플에서 약 0.020% 내지 약 0.110%의 CD34+ CD90+ CD45RA- 세포의 빈도를 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 샘플에서의 CD34+ CD90+ CD45RA- 세포의 빈도가 약 0.046% 내지 약 0.086%인 방법.

청구항 54

포유동물 공여자의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법으로서, CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후의 공여자의 말초 혈액의 샘플을 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 전의 공여자의 말초 혈액의 샘플과 비교하여 평가시 약 5.1배 내지 약 25.7배만큼의 공여자의 말초 혈액에서의 CD34+ CD90+ CD45RA- 세포의 빈도의 증가를 유도하기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 공여자의 말초 혈액에서의 CD34+ CD90+ CD45RA- 세포의 빈도가 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후 약 5.1배 내지 약 7.1배만큼 증가되는 방법.

청구항 56

포유동물 공여자의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법으로서, 상기 방법이,

a. 동원량의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하고;

b. 공여자의 말초 혈액의 샘플을 특성규명하는 **표 2**에 나열된 하나 이상의 파라미터 각각에 대한 입력 값을 획득하고;

c. 하나 이상의 파라미터 각각에 대한 입력 값이 하나 이상의 파라미터 각각에 대한 상응하는 참조 기준을 충족하는 경우 조혈 줄기 세포의 생체 외 확장을 위해 또는 포유동물 환자에서 하나 이상의 줄기 세포 장애의 치료에 사용하기 위해 샘플을 방출하는 것을 포함하는,

방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 하나 이상의 참조 파라미터가 **표 3-6** 중 어느 하나에 나열된 파라미터의 세트인 방법.

청구항 58

제56항 또는 제57항에 있어서, 샘플이 생체 외 확장을 위해 방출되는 경우 생체 외에서 조혈 줄기 세포를 확장시키는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 59

제56항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 샘플이 하나 이상의 줄기 세포 장애의 치료에 사용하기 위해 방출되는 경우 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손을 하나 이상의 줄기 세포 장애로 고통받는 포유동물 환자에 주입하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 60

제12항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 샘플이 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 약 3시간 내지 약 5시간 후에 공여자로부터 분리되는 방법.

청구항 61

제60항에 있어서, 샘플이 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 약 4시간 후에 공여자로부터 분리되는 방법.

청구항 62

제12항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, CXCR2 효능제가 Gro-β T 또는 이의 변이체인 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, CXCR2 효능제가 SEQ ID NO:2의 아미노산 서열과 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는 펩티드인 방법.

청구항 64

제63항에 있어서, CXCR2 효능제의 아미노산 서열이 하나 이상의 보존적 아미노산 치환에 의해서만 SEQ ID NO:2의 아미노산 서열과 상이한 방법.

청구항 65

제63항에 있어서, CXCR2 효능제가 Gro-β T인 방법.

청구항 66

제12항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, CXCR2 효능제가 Gro-β 또는 이의 변이체인 방법.

청구항 67

제66항에 있어서, CXCR2 효능제가 SEQ ID NO:1의 아미노산 서열과 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는 펩티드인 방법.

청구항 68

제67항에 있어서, CXCR2 효능제의 아미노산 서열이 하나 이상의 보존적 아미노산 치환에 의해서만 SEQ ID NO:1의 아미노산 서열과 상이한 방법.

청구항 69

제67항에 있어서, CXCR2 효능제가 Gro-β인 방법.

청구항 70

제12항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, CXCR2 효능제가 약 50 μg/kg 내지 약 1 mg/kg의 용량으로 공여자에 투여되는 방법.

청구항 71

제70항에 있어서, CXCR2 효능제가 약 50 μg/kg 내지 약 300 μg/kg의 용량으로 공여자에 투여되는 방법.

청구항 72

제71항에 있어서, CXCR2 효능제가 약 100 μg/kg 내지 약 250 μg/kg의 용량으로 공여자에 투여되는 방법.

청구항 73

제72항에 있어서, CXCR2 효능제가 약 150 μg/kg의 용량으로 공여자에 투여되는 방법.

청구항 74

제1항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, CXCR2 효능제가 공여자에 정맥내 투여되는 방법.

청구항 75

제12항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제가 공여자에 동시에 투여되는 방법.

청구항 76

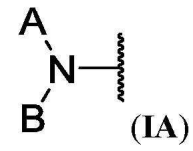
제12항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, CXCR4 길항제가 하기 화학식 (I)로 표현되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 방법:

Z - 링커 - Z' (I)

상기 식에서, Z는,

(i) 9 내지 32개의 고리 구성원을 함유하는 사이클릭 폴리아민으로서, 고리 구성원 중 2 내지 8개가 2개 이상의 탄소 원자에 의해 서로 분리된 질소 원자인, 사이클릭 폴리아민이거나;

(ii) 하기 화학식 (IA)로 표현되는 아민이고;



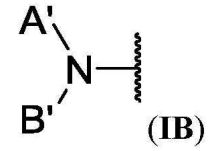
(IA)

상기 식에서, A는 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 융합 고리 시스템을 포함하고, B는 H 또는 1 내지 20개의 원자의 치환기이고;

상기 식에서, Z'은,

(i) 9 내지 32개의 고리 구성원을 함유하는 사이클릭 폴리아민으로서, 고리 구성원 중 2 내지 8개가 2개 이상의 탄소 원자에 의해 서로 분리된 질소 원자인, 사이클릭 폴리아민이거나;

(ii) 하기 화학식 (IB)로 표현되는 아민이거나;



(IB)

상기 식에서, A'은 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 융합 고리 시스템을 포함하고, B'은 H 또는 1 내지 20개의 원자의 치환기이고;

(iii) 하기 화학식 (IC)로 표현되는 치환기이고;

$-N(R)-(CR_2)_n-X$ (IC)

상기 식에서, 각각의 R은 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고, n은 1 또는 2이고, X는 아릴 또는 헤테로아릴기 또는 머캅탄이고;

상기 식에서, 링커는 결합, 선택적으로 치환되는 C_1-C_6 알킬렌, 선택적으로 치환되는 C_1-C_6 헤테로알킬렌, 선택적으로 치환되는 C_2-C_6 알케닐렌, 선택적으로 치환되는 C_2-C_6 헤테로알케닐렌, 선택적으로 치환되는 C_2-C_6 알키닐렌, 선택적으로 치환되는 C_2-C_6 헤테로알키닐렌, 선택적으로 치환되는 사이클로알킬렌, 선택적으로 치환되는 헤테로사이클로알킬렌, 선택적으로 치환되는 아릴렌, 또는 선택적으로 치환되는 헤테로아릴렌이다.

청구항 77

제76항에 있어서, Z 및 Z'이 각각 독립적으로 9 내지 32개의 고리 구성원을 함유하는 사이클릭 폴리아민이고, 상기 고리 구성원 중 2 내지 8개가 2개 이상의 탄소 원자에 의해 서로 분리된 질소 원자인 방법.

청구항 78

제76항 또는 제77항에 있어서, Z 및 Z'이 동일한 치환기인 방법.

청구항 79

제76항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 10 내지 24개의 고리 구성원을 포함하는 사이클릭 폴리아민인 방법.

청구항 80

제79항에 있어서, Z가 14개의 고리 구성원을 포함하는 사이클릭 폴리아민인 방법.

청구항 81

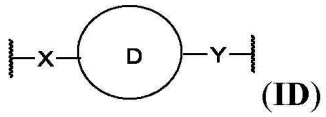
제76항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 4개의 질소 원자를 포함하는 방법.

청구항 82

제76항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 1,4,8,11-테트라아조사이클로테트라데칸인 방법.

청구항 83

제76항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 링커가 하기 화학식 (ID)로 표현되는 방법:



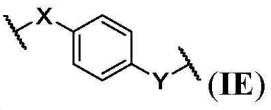
(ID)

상기 식에서, 고리 D는 선택적으로 치환되는 아릴기, 선택적으로 치환되는 헤테로아릴기, 선택적으로 치환되는 사이클로알킬기, 또는 선택적으로 치환되는 헤테로사이클로알킬기이고;

X 및 Y는 각각 독립적으로 선택적으로 치환되는 C_1-C_6 알킬렌, 선택적으로 치환되는 C_1-C_6 헤테로알킬렌, 선택적으로 치환되는 C_2-C_6 알케닐렌, 선택적으로 치환되는 C_2-C_6 헤테로알케닐렌, 선택적으로 치환되는 C_2-C_6 알키닐렌, 또는 선택적으로 치환되는 C_2-C_6 헤테로알키닐렌이다.

청구항 84

제83항에 있어서, 링커가 하기 화학식 (IE)로 표현되는 방법:



(IE)

상기 식에서, 고리 D는 선택적으로 치환되는 아릴기, 선택적으로 치환되는 헤테로아릴기, 선택적으로 치환되는 사이클로알킬기, 또는 선택적으로 치환되는 헤테로사이클로알킬기이고;

X 및 Y는 각각 독립적으로 선택적으로 치환되는 C_1-C_6 알킬렌, 선택적으로 치환되는 C_1-C_6 헤테로알킬렌, 선택적으로 치환되는 C_2-C_6 알케닐렌, 선택적으로 치환되는 C_2-C_6 헤테로알케닐렌, 선택적으로 치환되는 C_2-C_6 알키닐렌, 또는 선택적으로 치환되는 C_2-C_6 헤테로알키닐렌이다.

청구항 85

제83항 또는 제84항에 있어서, X 및 Y가 각각 독립적으로 선택적으로 치환되는 C_1-C_6 알킬렌인 방법.

청구항 86

제83항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, X 및 Y가 동일한 치환기인 방법.

청구항 87

제86항에 있어서, X 및 Y가 각각 메틸렌기인 방법.

청구항 88

제76항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, CXCR4 길항제가 플레릭사포르 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 방법.

청구항 89

제88항에 있어서, 플레릭사포르 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 공여자에 피하 투여되는 방법.

청구항 90

제88항 또는 제89항에 있어서, 플레릭사포르 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 약 50 μg/kg 내지 약 500 μg/kg의 용량으로 공여자에 투여되는 방법.

청구항 91

제90항에 있어서, 플레릭사포르 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 약 200 μg/kg 내지 약 300 μg/kg의 용량으로 공여자에 투여되는 방법.

청구항 92

제91항에 있어서, 플레릭사포르 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 약 240 μg/kg의 용량으로 공여자에 투여되는 방법.

청구항 93

포유동물 공여자로부터 분리된 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손의 집단을 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 집단에서 CD34+ 세포 대 백혈구의 비율이 약 0.0008 내지 약 0.0021인, 약학적 조성물.

청구항 94

제93항에 있어서, 집단에서의 CD34+ 세포 대 백혈구의 비율이 약 0.0010 내지 약 0.0018인 약학적 조성물.

청구항 95

포유동물 공여자로부터 분리된 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손의 집단을 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 집단에서 CD34+ 세포 대 호중구의 비율이 약 0.0018 내지 약 0.0058인, 약학적 조성물.

청구항 96

제95항에 있어서, 집단에서의 CD34+ 세포 대 호중구의 비율이 약 0.0026 내지 약 0.0046인 약학적 조성물.

청구항 97

포유동물 공여자로부터 분리된 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손의 집단을 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 집단에서 CD34+ 세포 대 림프구의 비율이 약 0.0021 내지 약 0.0094인, 약학적 조성물.

청구항 98

제97항에 있어서, 집단에서의 CD34+ 세포 대 림프구의 비율이 약 0.0025 내지 약 0.0035인 약학적 조성물.

청구항 99

포유동물 공여자로부터 분리된 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손의 집단을 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 집단에서 CD34+ 세포 대 단핵구의 비율이 약 0.0071 내지 약 0.0174인, 약학적 조성물.

청구항 100

제99항에 있어서, 집단에서의 CD34+ 세포 대 단핵구의 비율이 약 0.0100 내지 약 0.0140인 약학적 조성물.

청구항 101

포유동물 공여자로부터 분리된 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손의 집단을 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 집단에서 CD34+ 세포의 빈도가 약 0.051% 내지 약 0.140%인, 약학적 조성물.

청구항 102

제101항에 있어서, 집단에서의 CD34+ 세포의 빈도가 약 0.080% 내지 약 0.120%인 약학적 조성물.

청구항 103

포유동물 공여자로부터 분리된 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손의 집단을 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 집단에서 CD34+ 세포 대 백혈구의 비율이 약 0.0003 내지 약 0.0016인, 약학적 조성물.

청구항 104

제103항에 있어서, 집단에서의 CD34+ CD90+ CD45RA- 세포 대 백혈구의 비율이 약 0.0006 내지 약 0.0012인 약학적 조성물.

청구항 105

포유동물 공여자로부터 분리된 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손의 집단을 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 집단에서 CD34+ CD90+ CD45RA- 세포 대 호중구의 비율이 약 0.0007 내지 약 0.0043인, 약학적 조성물.

청구항 106

제105항에 있어서, 집단에서의 CD34+ CD90+ CD45RA- 세포 대 호중구의 비율이 약 0.0014 내지 약 0.0034인 약학적 조성물.

청구항 107

포유동물 공여자로부터 분리된 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손의 집단을 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 집단에서 CD34+ CD90+ CD45RA- 세포 대 림프구의 비율이 약 0.0008 내지 약 0.0069인, 약학적 조성물.

청구항 108

제107항에 있어서, 집단에서의 CD34+ CD90+ CD45RA- 세포 대 림프구의 비율이 약 0.0011 내지 약 0.0031인 약학적 조성물.

청구항 109

포유동물 공여자로부터 분리된 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손의 집단을 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 집단에서 CD34+ CD90+ CD45RA- 세포 대 단핵구의 비율이 약 0.0028 내지 약 0.0130인, 약학적 조성물.

청구항 110

제109항에 있어서, 집단에서의 CD34+ CD90+ CD45RA- 세포 대 단핵구의 비율이 약 0.0063 내지 약 0.0083인 약학적 조성물.

청구항 111

포유동물 공여자로부터 분리된 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손의 집단을 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 집단에서 CD34+ CD90+ CD45RA- 세포 대 CD34+ 세포의 비율이 약 0.393 내지 약 0.745인, 약학적 조성물.

청구항 112

제111항에 있어서, 집단에서의 CD34+ CD90+ CD45RA- 세포 대 CD34+ 세포의 비율이 약 0.625 내지 약 0.725인 약학적 조성물.

청구항 113

포유동물 공여자로부터 분리된 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손의 집단을 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 집단에서 CD34+ CD90+ CD45RA- 세포의 빈도가 약 0.020% 내지 약 0.110%인, 약학적 조성물.

청구항 114

제113항에 있어서, 집단에서의 CD34+ CD90+ CD45RA- 세포의 빈도가 약 0.046% 내지 약 0.086%인 약학적 조성물.

청구항 115

포유동물 환자에서 줄기 세포 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 방법이,

a. 제1항 내지 제92항 중 어느 한 항의 방법에 따라 포유동물 공여자에서 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하고;

b. 치료적 유효량의 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손을 환자에 주입하는 것을 포함하는,

방법.

청구항 116

포유동물 환자에서 줄기 세포 장애를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 제1항 내지 제92항 중 어느 한 항의 방법에 의해 동원된 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손을 환자에 주입하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 117

포유동물 환자에서 줄기 세포 장애를 치료하는 방법으로서, 제93항 내지 제114항 중 어느 한 항의 약학적 조성물을 환자에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 118

제115항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, 줄기 세포 장애가 혈색소병증 장애인 방법.

청구항 119

제118항에 있어서, 혈색소병증 장애가 겸상적혈구빈혈, 지중해빈혈, 판코니 빈혈, 재생불량빈혈, 및 비스코트-올드리치 증후군으로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 120

제115항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, 줄기 세포 장애가 골수형성이상 장애인 방법.

청구항 121

제115항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, 줄기 세포 장애가 면역결핍 장애인 방법.

청구항 122

제121항에 있어서, 면역결핍 장애가 선천성 면역결핍인 방법.

청구항 123

제121항에 있어서, 면역결핍 장애가 후천성 면역결핍인 방법.

청구항 124

제123항에 있어서, 후천성 면역결핍이 인간 면역결핍 바이러스 또는 후천성 면역결핍 증후군인 방법.

청구항 125

제115항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, 줄기 세포 장애가 대사 장애인 방법.

청구항 126

제125항에 있어서, 대사 장애가 글리코겐 축적병, 뮤코다당질축적증, 고셔병, 헐러병, 스핑고리피드증, 및 이염색백색질장애로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 127

제115항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, 줄기 세포 장애가 암인 방법.

청구항 128

제127항에 있어서, 암이 백혈병, 림프종, 다발골수종, 및 신경모세포종으로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 129

제123항에 있어서, 암이 혈액암인 방법.

청구항 130

제127항에 있어서, 암이 급성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 다발골수종, 광범위 큰 B-세포 림프종, 또는 비-호지킨 림프종인 방법.

청구항 131

제115항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, 줄기 세포 장애가 아데노신 데아미나제 결핍 및 중증 복합 면역 결핍, 고 면역글로불린 M 증후군, 체디악-히가시병, 유전성 림프조직구증, 골화석증, 불완전골형성, 축적병, 중증성 지중해빈혈, 전신경화증, 전신홍반루푸스, 다발경화증, 및 소아 류마티스 관절염으로 구성된 군으로부터 선택되는 장애인 방법.

청구항 132

제115항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, 줄기 세포 장애가 자가면역 장애인 방법.

청구항 133

제132항에 있어서, 자가면역 장애가 다발경화증, 인간 전신 루푸스, 류마티스 관절염, 염증성창자병, 건선 치료, 타입 1 당뇨병, 급성 파종성 뇌척수염, 애디슨병, 전신탈모증, 강직척추염, 항인지질 항체 증후군, 재생불량빈혈, 자가면역 용혈 빈혈, 자가면역 간염, 자가면역 내이 질병, 자가면역 림프세포증식 증후군, 자가면역 난소염, 발로병, 베체트병, 수포성 유사천포창, 심근병증, 샤가스병, 만성 피로 면역 기능이상 증후군, 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증, 크론병, 반흔성 유사천포창, 복강 스프루-포진피부염, 저온응집병, CREST 증후군, 디고스병, 원반모양 루푸스, 자율신경기능이상, 자궁내막증, 원발성 혼합 한냉-글로불린증, 섬유근육통-섬유근육염, 굿파스처 증후군, 그레이브스병, 길랑-바레 증후군, 하시모토 갑상샘염, 화농땀샘염, 특발성 및/또는 급성 혈소판감소성자반증, 특발성 폐섬유증, IgA 신경병증, 간질성 방광염, 소아관절염, 가와사키병, 편평태선, 라임병, 메니에르병, 혼합 결합조직병, 중증근육무력증, 신경근육긴장증, 안구간대경련 근간대경련 증후군, 시신경염, 오드 갑상선염, 보통천포창, 악성빈혈, 다발연골염, 다발근육염 및 피부근육염, 원발성 담즙성 간경변증, 결절다발동맥염, 다분비선 증후군, 류마티스성 다발성 근육통, 원발성 무감마글로불린혈증, 레이노 현상, 라이터 증후군, 류마티스열, 사코이드증, 공피증, 쇼그렌 증후군, 스티프맨 증후군, 다카야수 관절염, 관자동맥염, 궤양대장염, 포도막염, 혈관염, 백반증, 여성외음부통, 및 베게너 육아종증으로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 134

제115항 내지 제133항 중 어느 한 항에 있어서, 조혈 줄기 세포가 환자에 대해 자가 조혈 줄기 세포인 방법.

청구항 135

제115항 내지 제133항 중 어느 한 항에 있어서, 조혈 줄기 세포가 환자에 대해 동종이계 조혈 줄기 세포인 방법.

청구항 136

제135항에 있어서, 조혈 줄기 세포가 환자에 대해 HLA-매칭된 것인 방법.

청구항 137

제115항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 조혈 줄기 세포가 내인성 유전자를 파괴하도록 유전적으로 변형된 것인 방법.

청구항 138

제137항에 있어서, 내인성 유전자가 주요 조직적합성 복합체 단백질을 인코딩하는 방법.

청구항 139

제115항 내지 제138항 중 어느 한 항에 있어서, 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손이 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손의 환자로의 주입 2일 이상 후에 조혈 줄기 세포 기능적 잠재성을 유지하는 방법.

청구항 140

제115항 내지 제139항 중 어느 한 항에 있어서, 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손이 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손의 환자로의 주입 후 조혈 조직에 국소화되고/되거나 조혈을 재확립하는 방법.

청구항 141

제115항 내지 제140항 중 어느 한 항에 있어서, 환자로의 주입시, 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손이 거대핵세포, 트롬보사이트, 혈소판, 적혈구, 비만 세포, 골수모세포, 호염기구, 호중구, 호산구, 미세아교세포, 과립구, 단핵구, 파골세포, 항원-제시 세포로 구성된 군으로부터 선택되는 세포의 집단의 회복을 발생시키는 방법.

청구항 142

제1항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 포유동물 공여자가 인간 공여자인 방법.

청구항 143

제93항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 포유동물 공여자가 인간 공여자인 약학적 조성물.

청구항 144

제115항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서, 포유동물 공여자가 인간 공여자이고, 포유동물 환자가 인간 환자인 방법.

청구항 145

제1항 내지 제92항, 제115항 내지 제142항 및 제144항 중 어느 한 항에 있어서, 공여자로부터 말초 혈액을 채취함으로써 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손을 분리하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 146

제1항 내지 제92항, 제115항 내지 제142항, 제144항 및 제145항 중 어느 한 항에 있어서, 공여자로부터 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손을 수집하기 위해 성분채집술을 사용하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 147

제1항 내지 제92항, 제115항 내지 제142항 및 제144항 내지 제146항 중 어느 한 항에 있어서, Gro-β, Gro-β T, 및 이의 변이체가 이들 펩티드의 탈아미드화된 버전에 비해 적어도 약 95%의 순도를 갖는 방법.

청구항 148

조혈 줄기 세포 또는 이의 자손의 집단을 포함하는 인간 혈액 세포의 농축된 제조물로서, 상기 제조물에서 CD34+ 세포 대 백혈구의 비율이 약 0.0008 내지 약 0.0021인, 농축된 제조물.

청구항 149

조혈 줄기 세포 또는 이의 자손의 집단을 포함하는 인간 혈액 세포의 농축된 제조물로서, 상기 집단에서 CD34+ CD90+ CD45RA- 세포 대 호중구의 비율이 약 0.0007 내지 약 0.0043인, 농축된 제조물.

청구항 150

제1항 내지 제92항 중 어느 한 항의 방법을 이용하여 제조된 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손을 포함하는 인간 혈액 세포 제조물.

청구항 151

인간 공여자의 골수로부터 말초 혈액으로 $CD34^{dim}$ 세포를 동원하는 방법으로서, 상기 방법이 (i) 약 50 μg/kg 내지 약 1,000 μg/kg의 용량의 Gro-β, Gro-β T, 및 이의 변이체로 구성된 군으로부터 선택되는 CXCR2 효능제 및 (ii) CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 152

동종이계 조혈 줄기 세포 이식을 필요로 하는 환자에서 동종이계 조혈 줄기 세포 이식을 수행하는 방법으로서, 상기 방법이 치료적 유효량의 동종이계 조혈 줄기 세포를 환자에 주입하는 것을 포함하고, 상기 조혈 줄기 세포가 (i) 약 50 μg/kg 내지 약 1,000 μg/kg의 용량의 Gro-β, Gro-β T, 및 이의 변이체로 구성된 군으로부터 선택되는 CXCR2 효능제 및 (ii) CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함하는 방법에 의해 인간 공여자의 골수로부터 인간 공여자의 말초 혈액으로 동원된 것인, 방법.

청구항 153

이식 후 감염을 예방하거나, 이식 후 감염 발생의 위험을 감소시키거나, 이식 후 감염의 중증도를 감소시킬 필요가 있는 환자에서 이식 후 감염을 예방하거나, 이식 후 감염 발생의 위험을 감소시키거나, 이식 후 감염의 중증도를 감소시키는 방법으로서, 상기 방법이 치료적 유효량의 조혈 줄기 세포를 환자에 주입하는 것을 포함하고, 상기 조혈 줄기 세포가 (i) 약 50 μg/kg 내지 약 1,000 μg/kg의 용량의 Gro-β, Gro-β T, 및 이의 변이체로 구성된 군으로부터 선택되는 CXCR2 효능제 및 (ii) CXCR4 길항제를 인간 공여자에 투여하는 것을 포함하는 방법에 의해 인간 공여자의 골수로부터 인간 공여자의 말초 혈액으로 동원된 것인, 방법.

청구항 154

이식편 대 숙주병(GVHD)을 예방하거나, GVHD 발생의 위험을 감소시키거나, GVHD의 중증도를 감소시킬 필요가 있는 환자에서 GVHD를 예방하거나, GVHD 발생의 위험을 감소시키거나, GVHD의 중증도를 감소시키는 방법으로서, 상기 방법이 치료적 유효량의 조혈 줄기 세포를 환자에 주입하는 것을 포함하고, 상기 조혈 줄기 세포가 (i) 약 50 μg/kg 내지 약 1,000 μg/kg의 용량의 Gro-β, Gro-β T, 및 이의 변이체로 구성된 군으로부터 선택되는 CXCR2 효능제 및 (ii) CXCR4 길항제를 인간 공여자에 투여하는 것을 포함하는 방법에 의해 인간 공여자의 골수로부터 인간 공여자의 말초 혈액으로 동원된 것인, 방법.

청구항 155

제151항 내지 제154항 중 어느 한 항에 있어서, $CD34^{dim}$ 세포가 조혈 줄기 세포가 CXCR4 길항제 단독을 사용하여 동원된 경우보다 적어도 2배 내지 10배 더 많은 양으로 말초 혈액에 존재하는 방법.

청구항 156

제151항 내지 제155항 중 어느 한 항에 있어서, $CD34^{dim}$ 세포가 수용자에 투여되는 경우 동종반응성 T 림프구 증식을 억제할 수 있는 방법.

청구항 157

제151항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서, CXCR2 효능제가 Gro-β T인 방법.

청구항 158

제151항 내지 제157항 중 어느 한 항에 있어서, CXCR2 효능제가 약 100 μg/kg 내지 약 250 μg/kg의 용량으로 공여자에 투여되는 방법.

청구항 159

제158항에 있어서, CXCR2 효능제가 약 125 μg/kg 내지 약 225 μg/kg의 용량으로 공여자에 투여되는 방법.

청구항 160

제159항에 있어서, CXCR2 효능제가 약 150 μg/kg의 용량으로 공여자에 투여되는 방법.

청구항 161

제151항 내지 제160항 중 어느 한 항에 있어서, CXCR2 효능제가 공여자에 정맥내 투여되는 방법.

청구항 162

제151항 내지 제161항 중 어느 한 항에 있어서, CXCR4 길항제가 공여자에 피하 투여되는 방법.

청구항 163

제151항 내지 제162항 중 어느 한 항에 있어서, CXCR4 길항제가 플레릭사포르 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 방법.

청구항 164

제163항에 있어서, 플레릭사포르 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 약 50 μg/kg 내지 약 500 μg/kg의 용량으로 공여자에 투여되는 방법.

청구항 165

제164항에 있어서, 플레릭사포르 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 약 200 μg/kg 내지 약 300 μg/kg의 용량으로 공여자에 투여되는 방법.

청구항 166

제165항에 있어서, 플레릭사포르 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 약 240 μg/kg의 용량으로 공여자에 투여되는 방법.

청구항 167

제151항 내지 제165항 중 어느 한 항의 방법으로부터 유래된 $CD34^{dim}$ 세포의 집단.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원의 교차 참조**

[0002] 본 출원은 2017년 12월 6일에 출원된 미국 출원 번호 15/834,017호, 2017년 12월 7일에 출원된 미국 가특허 출원 번호 62/596,056호, 2018년 8월 13일에 출원된 미국 출원 번호 16/101,676호, 2018년 10월 31일에 출원된 미국 가특허 출원 번호 62/753,656호, 및 2018년 11월 30일에 출원된 미국 가특허 출원 번호 62/773,954호의 이익 및 이에 대한 우선권을 주장하며, 상기 출원 각각의 개시내용은 이의 전체내용이 참조로서 본원에 포함된다.

[0003] **발명의 분야**

[0004] 본 발명은 인간 공여자와 같은 공여자로부터의 조혈 줄기 및 전구 세포의 동원, 및 특히 혈액 질병, 대사 장애, 암 및 자가면역 질병과 같은 다양한 병리로 고통 받는 환자의 치료에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 의약 기술의 진보에도 불구하고, 특히, 특정 혈액 세포의 질병, 대사 장애, 암, 및 자가면역 질환과 같은 조혈계의 병리를 치료할 필요성이 남아있다. 조혈 줄기 세포는 유의한 치료 잠재성을 갖지만, 임상에서의 사용을 방해하는 한계는 공여자의 골수로부터 말초 혈액(이로부터 조혈 줄기 세포가 환자로의 주입을 위해 분리될 수 있음)으로 조혈 줄기 세포를 방출시키는 것과 관련된 어려움이었다.

[0006] 추가 제한은 동원된 말초 혈액(mPB) 동종이계 수용자의 최대 80%가 이식편 대 숙주병(GVHD)을 경험할 것이라는 점이다. 골수 이식과 비교하여 mPB 이식편에서 CD3+ T 세포의 더 높은 수준에도 불구하고, HLA-매칭된 mPB의 이식 후 관찰된 급성 GVHD의 수준은 HLA-매칭된 골수와 동등하다. 하나의 설명은 G-CSF 동원 이식편이 시험관 내에서 T 세포 증식을 억제할 수 있는 강력한 면역억제 특성을 갖는 골수-유래 억제 세포(MDSC)를 함유한다는 것

이다. MDSC의 백분율은 G-CSF로 동원된 이식편에서 가변적이며, 임상 데이터는 더 많은 수의 MDSC를 함유하는 mPB 이식편으로 이식된 환자가 급성 GVHD의 더 낮은 비율을 포함하는 더 나은 결과를 가질 수 있음을 시사한다 (Vendramin *et al.*, (2014) *BBMT* 20(12):2049-2055).

[0007] 따라서, 현재 조혈 줄기 및 전구 세포의 동원을 촉진하기 위한 조성물 및 방법, 특히 치료 용도에 적합한 동원된 세포의 집단을 확인하는 방법이 필요하다. 종래 기술 방법보다 더 많은 수의 MDSC를 일관적으로 생성하는 조혈 줄기 및 전구 세포의 동원을 촉진하기 위한 조성물 및 방법이 또한 필요하다.

발명의 내용

[0008] 본 발명은 대상체에서 조혈 줄기 및 전구 세포를 동원하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 예를 들어, 대상체는 조혈 줄기 및 전구 세포 공여자(즉, 공여자), 예를 들어, 포유동물 공여자, 특히 인간 공여자일 수 있다. 본 발명은 추가로 환자, 예를 들어, 인간 환자에서 줄기 세포 장애와 같은 장애의 치료를 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 본원에 기재된 조성물 및 방법을 이용하여, 선택적으로 C-X-C 케모카인 수용체 타입 4(CXCR4) 길항제, 예를 들어, 1,1'-[1,4-페닐렌비스(메틸렌)]-비스-1,4,8,11-테트라-아자사이클로테트라데칸 또는 이의 변이체와 조합된 본원에 기재된 바와 같은 C-X-C 케모카인 수용체 타입 2(CXCR2) 효능제, 예를 들어, Gro-β 또는 이의 변이체, 예를 들어, Gro-β의 트렁케이션된 형태(예를 들어, Gro-β T)는 조혈 줄기 및 전구 세포를 동원하기에 충분한 양으로 대상체에 투여될 수 있다. 유의하게는, 본원에 기재된 조성물 및 방법은 백혈구 세포, 호중구, 림프구 및 단핵구와 같은 조혈 계통의 다른 세포의 동원을 감소시키면서 공여자, 예를 들어, 인간 공여자 내의 줄기 세포 니치(niche)로부터 공여자의 순환 말초 혈액으로 조혈 줄기 및 전구 세포를 동원하는 데 사용될 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 조성물 및 방법은 공여자에서 조혈 줄기 및 전구 세포의 선택적 동원을 가능하게 하며, 이는 이후 치료 용도를 위해 공여자로부터 분리될 수 있다.

[0009] 일부 구현예에서, 조혈 줄기 또는 전구 세포는 공여자의 골수로부터 말초 혈액으로 동원될 수 있으며, 이로부터 조혈 줄기 또는 전구 세포가 수집되고/되거나 분리될 수 있다. 동원된 세포의 수집시, 회수된 조혈 줄기 또는 전구 세포는 이후 조혈계의 하나 이상의 병리의 치료를 위해 공여자 또는 또 다른 대상체, 예를 들어, 공여자와 HLA-매칭된 대상체일 수 있는 환자에 주입될 수 있다. 일부 구현예에서, 회수된 조혈 줄기 또는 전구 세포는 이들 세포 및/또는 이의 자손의 환자로의 주입 전에 생체 외에서 먼저 확장된다. 본원에 기재된 조성물 및 방법은 백혈구, 호중구 및 단핵구와 같은 다른 세포 유형에 비해 조혈 줄기 세포에서 농축되는 세포 집단의 생성을 가능하게 하는 중요한 임상적 이점을 제공한다. 따라서, 본원에 기재된 조성물 및 방법을 이용하여 생성된 동원된 조혈 줄기 및 전구 세포의 집단은 환자로의 주입에 이용 가능한 조혈 줄기 및 전구 세포의 양을 증가시키기 위해 생체 외 확장이 선택적으로 선행되는 조혈 줄기 세포 이식 요법에 특히 적합하다.

[0010] 또한, 본원에 기재된 방법은 공여자에서 백혈구증가증을 억제하는 장점을 제공한다. 백혈구증가증은 비장 파열, 신장 기능장애 급성 열성 비감염성 폐렴(즉, 폐 독성), 심혈관 독성(예를 들어, 과응고, 심장 마비, 호흡곤란, 협심증, 부정맥, 높은 호중구 수와 관련된 염증촉진성 작용으로 인한 죽상경화판 파열), 신경 장애(예를 들어, 흐린 시력, 두통 및 망막 출혈) 및 겸상 적혈구 위기와 같은 부작용을 발생시킬 수 있다. 예를 들어, 문헌 [D'Souza *et al.* (2008) *Transfusion Medicine Reviews* 22(4):280-290] 참조.

[0011] 본원에 기재된 바와 같이, 조혈 줄기 세포는 조혈 계통에서 다수의 세포 유형으로 분화할 수 있으며, 따라서 환자에서 결함이 있거나 결핍된 세포 유형을 채우거나 다시 채우기 위해 환자에게 투여될 수 있다. 환자는, 예를 들어, 자가면역 질병, 암, 혈색소병증 또는 다른 조혈 병리와 같은 하나 이상의 혈액 장애로 고통받고, 따라서 조혈 줄기 세포 이식을 필요로 하는 환자일 수 있다. 따라서, 본 발명은 다양한 조혈 질환, 예를 들어, 특히 겸상적혈구빈혈, 지중해빈혈, 판코니 빈혈, 비스코트-올드리치 증후군, 아데노신 데아미나제 결핍-중증 복합 면역결핍, 이염색백색질장애, 다이아몬드-블랙판 빈혈 및 슈바크만-다이아몬드 증후군, 인간 면역결핍 바이러스 감염 및 후천성 면역결핍 증후군뿐만 아니라 암 및 자가면역 질병을 치료하는 방법을 제공한다.

[0012] 제1 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후 공여자의 말초 혈액의 샘플에서 약 0.0008 내지 약 0.0021의 $CD34^+$ 세포 대 백혈구의 비율을 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 샘플에서의 $CD34^+$ 세포 대 백혈구의 비율은 약 0.00080, 0.00081, 0.00082, 0.00083, 0.00084, 0.00085, 0.00086, 0.00087, 0.00088, 0.00089, 0.00090, 0.00091, 0.00092, 0.00093, 0.00094, 0.00095, 0.00096, 0.00097, 0.00098, 0.00099, 0.00100, 0.00101, 0.00102, 0.00103, 0.00104, 0.00105, 0.00106, 0.00107, 0.00108,

0.00109, 0.00110, 0.00111, 0.00112, 0.00113, 0.00114, 0.00115, 0.00116, 0.00117, 0.00118, 0.00119, 0.00120, 0.00121, 0.00122, 0.00123, 0.00124, 0.00125, 0.00126, 0.00127, 0.00128, 0.00129, 0.00130, 0.00131, 0.00132, 0.00133, 0.00134, 0.00135, 0.00136, 0.00137, 0.00138, 0.00139, 0.00140, 0.00141, 0.00142, 0.00143, 0.00144, 0.00145, 0.00146, 0.00147, 0.00148, 0.00149, 0.00150, 0.00151, 0.00152, 0.00153, 0.00154, 0.00155, 0.00156, 0.00157, 0.00158, 0.00159, 0.00160, 0.00161, 0.00162, 0.00163, 0.00164, 0.00165, 0.00166, 0.00167, 0.00168, 0.00169, 0.00170, 0.00171, 0.00172, 0.00173, 0.00174, 0.00175, 0.00176, 0.00178, 0.00179, 0.00180, 0.00181, 0.00182, 0.00183, 0.00184, 0.00185, 0.00186, 0.00187, 0.00188, 0.00189, 0.00190, 0.00191, 0.00192, 0.00193, 0.00194, 0.00195, 0.00196, 0.00197, 0.00198, 0.00199, 0.00200, 0.00201, 0.00202, 0.00203, 0.00204, 0.00205, 0.00206, 0.00207, 0.00208, 0.00209, 0.00210, 0.00211, 0.00212, 0.00213, 0.00214, 0.00215, 0.00216, 0.00217, 0.00218, 0.00219, 0.00220, 0.00221, 0.00222, 0.00223, 0.00224, 또는 0.00225일 수 있다. 일부 구현예에서, 샘플에서의 $CD34^+$ 세포 대 백혈구의 비율은 약 0.0009 내지 약 0.002, 약 0.001 내지 약 0.0019, 약 0.0011 내지 약 0.0018, 약 0.0012 내지 약 0.0017, 약 0.0013 내지 약 0.0016, 또는 약 0.0014 내지 약 0.0015이다. 일부 구현예에서, 샘플에서의 $CD34^+$ 세포 대 백혈구의 비율은 약 0.0010 내지 약 0.0018, 예를 들어, 약 0.00100, 0.00101, 0.00102, 0.00103, 0.00104, 0.00105, 0.00106, 0.00107, 0.00108, 0.00109, 0.00110, 0.00111, 0.00112, 0.00113, 0.00114, 0.00115, 0.00116, 0.00117, 0.00118, 0.00119, 0.00120, 0.00121, 0.00122, 0.00123, 0.00124, 0.00125, 0.00126, 0.00127, 0.00128, 0.00129, 0.00130, 0.00131, 0.00132, 0.00133, 0.00134, 0.00135, 0.00136, 0.00137, 0.00138, 0.00139, 0.00140, 0.00141, 0.00142, 0.00143, 0.00144, 0.00145, 0.00146, 0.00147, 0.00148, 0.00149, 0.00150, 0.00151, 0.00152, 0.00153, 0.00154, 0.00155, 0.00156, 0.00157, 0.00158, 0.00159, 0.00160, 0.00161, 0.00162, 0.00163, 0.00164, 0.00165, 0.00166, 0.00167, 0.00168, 0.00169, 0.00170, 0.00171, 0.00172, 0.00173, 0.00174, 0.00175, 0.00176, 0.00178, 0.00179, 또는 0.00180의 샘플에서의 조혈 줄기 세포 대 백혈구의 비율이다. 일부 구현예에서, 샘플에서의 $CD34^+$ 세포 대 백혈구의 비율은 약 0.0012 내지 약 0.0016, 예를 들어, 약 0.00120, 0.00121, 0.00122, 0.00123, 0.00124, 0.00125, 0.00126, 0.00127, 0.00128, 0.00129, 0.00130, 0.00131, 0.00132, 0.00133, 0.00134, 0.00135, 0.00136, 0.00137, 0.00138, 0.00139, 0.00140, 0.00141, 0.00142, 0.00143, 0.00144, 0.00145, 0.00146, 0.00147, 0.00148, 0.00149, 0.00150, 0.00151, 0.00152, 0.00153, 0.00154, 0.00155, 0.00156, 0.00157, 0.00158, 0.00159, 또는 0.00160의 샘플에서의 $CD34^+$ 세포 대 백혈구의 비율이다. 일부 구현예에서, 샘플에서의 $CD34^+$ 세포 대 백혈구의 비율은 약 0.0014이다.

[0013] 또 다른 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후의 공여자의 말초 혈액의 샘플을 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 전의 공여자의 말초 혈액의 샘플과 비교하여 평가 시 공여자의 말초 혈액에서 백혈구에 비해 $CD34^+$ 세포를 약 3.40:1 내지 약 6.90:1의 비만큼 농축시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 공여자의 말초 혈액에서 백혈구에 비해 $CD34^+$ 세포는 약 3.40:1, 3.45:1, 3.50:1, 3.55:1, 3.60:1, 3.65:1, 3.70:1, 3.75:1, 3.80:1, 3.85:1, 3.90:1, 3.95:1, 4.00:1, 4.05:1, 4.10:1, 4.15:1, 4.20:1, 4.25:1, 4.30:1, 4.35:1, 4.40:1, 4.45:1, 4.50:1, 4.55:1, 4.60:1, 4.65:1, 4.70:1, 4.75:1, 4.80:1, 4.85:1, 4.90:1, 4.95:1, 5.00:1, 5.05:1, 5.10:1, 5.15:1, 5.20:1, 5.25:1, 5.30:1, 5.35:1, 5.40:1, 5.45:1, 5.50:1, 5.55:1, 5.60:1, 5.65:1, 5.70:1, 5.75:1, 5.80:1, 5.85:1, 5.90:1, 5.95:1, 6.00:1, 6.05:1, 6.10:1, 6.15:1, 6.20:1, 6.25:1, 6.30:1, 6.35:1, 6.40:1, 6.45:1, 6.50:1, 6.55:1, 6.60:1, 6.65:1, 6.70:1, 6.75:1, 6.80:1, 6.85:1, 또는 6.90:11의 비만큼 농축될 수 있다. 일부 구현예에서, 공여자의 말초 혈액에서 백혈구에 비해 CD34+ 세포는 약 3.5:1 내지 약 6.8:1, 약 3.6:1 내지 약 6.7:1, 약 3.8:1 내지 약 6.6:1, 약 3.9:1 내지 약 6.5:1, 약 4:1 내지 약 6.4:1, 약 4.1:1 내지 약 6.3:1, 약 4.2:1 내지 약 6.2:1, 약 4.3:1 내지 약 6.1:1, 약 4.4:1 내지 약 6:1, 약 4.5:1 내지 약 6:1, 약 4.6:1 내지 약 5.9:1, 약 4.7:1 내지 약 5.8:1, 또는 약 4.8:1 내지 약 5.7:1의 비만큼 농축된다. 일부 구현예에서, 공여자의 말초 혈액에서 백혈구에 비해 $CD34^+$ 세포는 약 4.0:1 내지 약 6.0:1의 비율, 예를 들어, 약 4.00:1, 4.05:1, 4.10:1, 4.15:1, 4.20:1, 4.25:1, 4.30:1, 4.35:1, 4.40:1, 4.45:1, 4.50:1, 4.55:1, 4.60:1, 4.65:1, 4.70:1, 4.75:1, 4.80:1, 4.85:1, 4.90:1, 4.95:1, 5.00:1, 5.05:1, 5.10:1, 5.15:1, 5.20:1, 5.25:1, 5.30:1, 5.35:1, 5.40:1, 5.45:1, 5.50:1,

5.55:1, 5.60:1, 5.65:1, 5.70:1, 5.75:1, 5.80:1, 5.85:1, 5.90:1, 5.95:1, 또는 6.00:1의 비만큼 농축된다. 일부 구현예에서, 공여자의 말초 혈액에서 백혈구에 비해 $CD34^+$ 세포는 약 4.5:1 내지 약 5.5:1의 비율, 예를 들어, 약 4.50:1, 4.55:1, 4.60:1, 4.65:1, 4.70:1, 4.75:1, 4.80:1, 4.85:1, 4.90:1, 4.95:1, 5.00:1, 5.05:1, 5.10:1, 5.15:1, 5.20:1, 5.25:1, 5.30:1, 5.35:1, 5.40:1, 5.45:1, 또는 5.50의 비만큼 농축된다. 일부 구현예에서, 공여자의 말초 혈액에서 백혈구에 비해 $CD34^+$ 세포는 약 5.1:1의 비만큼 농축된다.

[0014] 또 다른 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 적어도 약 38,000 세포/ml의 $CD34^+$ 세포의 밀도, 예를 들어, 약 38,000 세포/ml 내지 약 100,000 세포/ml, 약 40,000 세포/ml 내지 약 90,000 세포/ml, 약 50,000 세포/ml 내지 약 80,000 세포/ml, 또는 약 60,000 세포/ml 내지 약 70,000 세포/ml(예를 들어, 약 38,00 세포/ml, 39,000 세포/ml, 40,000 세포/ml, 41,000 세포/ml, 42,000 세포/ml, 43,000 세포/ml, 44,000 세포/ml, 45,000 세포/ml, 46,000 세포/ml, 47,000 세포/ml, 48,000 세포/ml, 49,000 세포/ml, 50,000 세포/ml, 51,000 세포/ml, 52,000 세포/ml, 53,000 세포/ml, 54,000 세포/ml, 55,000 세포/ml, 56,000 세포/ml, 57,000 세포/ml, 58,000 세포/ml, 59,000 세포/ml, 60,000 세포/ml, 61,000 세포/ml, 62,000 세포/ml, 63,000 세포/ml, 64,000 세포/ml, 65,000 세포/ml, 66,000 세포/ml, 67,000 세포/ml, 68,000 세포/ml, 69,000 세포/ml, 70,000 세포/ml, 71,000 세포/ml, 72,000 세포/ml, 73,000 세포/ml, 74,000 세포/ml, 75,000 세포/ml, 76,000 세포/ml, 77,000 세포/ml, 78,000 세포/ml, 79,000 세포/ml, 80,000 세포/ml, 81,000 세포/ml, 82,000 세포/ml, 83,000 세포/ml, 84,000 세포/ml, 85,000 세포/ml, 86,000 세포/ml, 87,000 세포/ml, 88,000 세포/ml, 89,000 세포/ml, 90,000 세포/ml, 91,000 세포/ml, 92,000 세포/ml, 93,000 세포/ml, 94,000 세포/ml, 95,000 세포/ml, 96,000 세포/ml, 97,000 세포/ml, 98,000 세포/ml, 99,000 세포/ml, 100,000 세포/ml 이상)의 $CD34^+$ 세포의 밀도를 갖고, 약 5.3×10^7 세포/ml 이하의 백혈구의 밀도, 예를 들어, 약 2.3×10^7 세포/ml 내지 약 5.3×10^7 세포/ml, 약 2.5×10^7 세포/ml 내지 약 5.1×10^7 세포/ml, 2.9×10^7 세포/ml 내지 약 4.5×10^7 세포/ml, 약 3×10^7 세포/ml 내지 약 4×10^7 세포/ml(예를 들어, 5.3×10^7 세포/ml, 5.2×10^7 세포/ml, 5.1×10^7 세포/ml, 5×10^7 세포/ml, 4.9×10^7 세포/ml, 4.8×10^7 세포/ml, 4.7×10^7 세포/ml, 4.6×10^7 세포/ml, 4.5×10^7 세포/ml, 4.4×10^7 세포/ml, 4.3×10^7 세포/ml 4.2×10^7 세포/ml, 4.1×10^7 세포/ml 4×10^7 세포/ml, 3.9×10^7 세포/ml, 3.8×10^7 세포/ml, 3.7×10^7 세포/ml, 3.6×10^7 세포/ml, 3.5×10^7 세포/ml, 3.4×10^7 세포/ml, 3.3×10^7 세포/ml, 3.2×10^7 세포/ml, 3.1×10^7 세포/ml, 3×10^7 세포/ml, 2.9×10^7 세포/ml, 2.8×10^7 세포/ml, 2.7×10^7 세포/ml, 2.6×10^7 세포/ml, 2.5×10^7 세포/ml, 2.4×10^7 세포/ml, 2.3×10^7 세포/ml 이하)의 백혈구의 밀도를 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 약 38,000 세포/ml 내지 약 100,000 세포/ml의 $CD34^+$ 세포의 밀도를 갖고, 약 2.3×10^7 세포/ml 내지 약 5.3×10^7 세포/ml의 백혈구의 밀도를 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 약 40,000 세포/ml 내지 약 80,000 세포/ml의 $CD34^+$ 세포의 밀도를 갖고, 약 2.5×10^7 세포/ml 내지 약 5×10^7 세포/ml의 백혈구의 밀도를 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 약 50,000 세포/ml 내지 약 90,000 세포/ml의 $CD34^+$ 세포의 밀도를 갖고, 약 3×10^7 세포/ml 내지 약 4×10^7 세포/ml의 백혈구의 밀도를 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다.

[0015] 추가 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후의 공여자의 말초 혈액의 샘플에서 약 0.0018 내지 약 0.0058의 $CD34^+$ 세포 대 호중구의 비율을 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 샘플에서의 $CD34^+$ 세포 대 호중구의 비율은 약 0.00180, 0.00181, 0.00182, 0.00183, 0.00184, 0.00185, 0.00186, 0.00187, 0.00188, 0.00189, 0.00190, 0.00191, 0.00192, 0.00193, 0.00194, 0.00195, 0.00196, 0.00197,

0.00198, 0.00199, 0.00200, 0.00201, 0.00202, 0.00203, 0.00204, 0.00205, 0.00206, 0.00207, 0.00208, 0.00209, 0.00210, 0.00211, 0.00212, 0.00213, 0.00214, 0.00215, 0.00216, 0.00217, 0.00218, 0.00219, 0.00220, 0.00221, 0.00222, 0.00223, 0.00224, 0.00225, 0.00226, 0.00227, 0.00228, 0.00229, 0.00230, 0.00231, 0.00232, 0.00233, 0.00234, 0.00235, 0.00236, 0.00237, 0.00238, 0.00239, 0.00240, 0.00241, 0.00242, 0.00243, 0.00244, 0.00245, 0.00246, 0.00247, 0.00248, 0.00249, 0.00250, 0.00251, 0.00252, 0.00253, 0.00254, 0.00255, 0.00256, 0.00257, 0.00258, 0.00259, 0.00260, 0.00261, 0.00262, 0.00263, 0.00264, 0.00265, 0.00266, 0.00267, 0.00268, 0.00269, 0.00270, 0.00271, 0.00272, 0.00273, 0.00274, 0.00275, 0.00276, 0.00277, 0.00278, 0.00279, 0.00280, 0.00281, 0.00282, 0.00283, 0.00284, 0.00285, 0.00286, 0.00287, 0.00288, 0.00289, 0.00290, 0.00291, 0.00292, 0.00293, 0.00294, 0.00295, 0.00296, 0.00297, 0.00298, 0.00299, 0.00300, 0.00300, 0.00301, 0.00302, 0.00303, 0.00304, 0.00305, 0.00306, 0.00307, 0.00308, 0.00309, 0.00310, 0.00311, 0.00312, 0.00313, 0.00314, 0.00315, 0.00316, 0.00317, 0.00318, 0.00319, 0.00320, 0.00321, 0.00322, 0.00323, 0.00324, 0.00325, 0.00326, 0.00327, 0.00328, 0.00329, 0.00330, 0.00331, 0.00332, 0.00333, 0.00334, 0.00335, 0.00336, 0.00337, 0.00338, 0.00339, 0.00340, 0.00341, 0.00342, 0.00343, 0.00344, 0.00345, 0.00346, 0.00347, 0.00348, 0.00349, 0.00350, 0.00351, 0.00352, 0.00353, 0.00354, 0.00355, 0.00356, 0.00357, 0.00358, 0.00359, 0.00360, 0.00361, 0.00362, 0.00363, 0.00364, 0.00365, 0.00366, 0.00367, 0.00368, 0.00369, 0.00370, 0.00371, 0.00372, 0.00373, 0.00374, 0.00375, 0.00376, 0.00377, 0.00378, 0.00379, 0.00380, 0.00381, 0.00382, 0.00383, 0.00384, 0.00385, 0.00386, 0.00387, 0.00388, 0.00389, 0.00390, 0.00391, 0.00392, 0.00393, 0.00394, 0.00395, 0.00396, 0.00397, 0.00398, 0.00399, 0.00400, 0.00401, 0.00402, 0.00403, 0.00404, 0.00405, 0.00406, 0.00407, 0.00408, 0.00409, 0.00410, 0.00411, 0.00412, 0.00413, 0.00414, 0.00415, 0.00416, 0.00417, 0.00418, 0.00419, 0.00420, 0.00421, 0.00422, 0.00423, 0.00424, 0.00425, 0.00426, 0.00427, 0.00428, 0.00429, 0.00430, 0.00431, 0.00432, 0.00433, 0.00434, 0.00435, 0.00436, 0.00437, 0.00438, 0.00439, 0.00440, 0.00441, 0.00442, 0.00443, 0.00444, 0.00445, 0.00446, 0.00447, 0.00448, 0.00449, 0.00450, 0.00451, 0.00452, 0.00453, 0.00454, 0.00455, 0.00456, 0.00457, 0.00458, 0.00459, 0.00460, 0.00461, 0.00462, 0.00463, 0.00464, 0.00465, 0.00466, 0.00467, 0.00468, 0.00469, 0.00470, 0.00471, 0.00472, 0.00473, 0.00474, 0.00475, 0.00476, 0.00477, 0.00478, 0.00479, 0.00480, 0.00481, 0.00482, 0.00483, 0.00484, 0.00485, 0.00486, 0.00487, 0.00488, 0.00489, 0.00490, 0.00491, 0.00492, 0.00493, 0.00494, 0.00495, 0.00496, 0.00497, 0.00498, 0.00499, 0.00500, 0.00501, 0.00502, 0.00503, 0.00504, 0.00505, 0.00506, 0.00507, 0.00508, 0.00509, 0.00510, 0.00511, 0.00512, 0.00513, 0.00514, 0.00515, 0.00516, 0.00517, 0.00518, 0.00519, 0.00520, 0.00521, 0.00522, 0.00523, 0.00524, 0.00525, 0.00526, 0.00527, 0.00528, 0.00529, 0.00530, 0.00531, 0.00532, 0.00533, 0.00534, 0.00535, 0.00536, 0.00537, 0.00538, 0.00539, 0.00540, 0.00541, 0.00542, 0.00543, 0.00544, 0.00545, 0.00546, 0.00547, 0.00548, 0.00549, 0.00550, 0.00551, 0.00552, 0.00553, 0.00554, 0.00555, 0.00556, 0.00557, 0.00558, 0.00559, 0.00560, 0.00561, 0.00562, 0.00563, 0.00564, 0.00565, 0.00566, 0.00567, 0.00568, 0.00569, 0.00570, 0.00571, 0.00572, 0.00573, 0.00574, 0.00575, 0.00576, 0.00577, 0.00578, 0.00579, 또는 0.00580일 수 있다. 일부 구현예에서, 샘플에서의 $CD34^+$ 세포 대 호중구의 비율은 약 0.002 내지 약 0.0056, 약 0.0022 내지 약 0.0054, 약 0.0024 내지 약 0.0052, 약 0.0026 내지 약 0.005, 약 0.0028 내지 약 0.0048, 또는 약 0.003 내지 약 0.0046이다. 일부 구현예에서, 샘플에서의 $CD34^+$ 세포 대 호중구의 비율은 약 0.0026 내지 약 0.0046, 예를 들어, 약 0.00260, 0.00261, 0.00262, 0.00263, 0.00264, 0.00265, 0.00266, 0.00267, 0.00268, 0.00269, 0.00270, 0.00271, 0.00272, 0.00273, 0.00274, 0.00275, 0.00276, 0.00277, 0.00278, 0.00279, 0.00280, 0.00281, 0.00282, 0.00283, 0.00284, 0.00285, 0.00286, 0.00287, 0.00288, 0.00289, 0.00290, 0.00291, 0.00292, 0.00293, 0.00294, 0.00295, 0.00296, 0.00297, 0.00298, 0.00299, 0.00300, 0.00300, 0.00301, 0.00302, 0.00303, 0.00304, 0.00305, 0.00306, 0.00307, 0.00308, 0.00309, 0.00310, 0.00311, 0.00312, 0.00313, 0.00314, 0.00315, 0.00316, 0.00317, 0.00318, 0.00319, 0.00320, 0.00321, 0.00322, 0.00323, 0.00324, 0.00325, 0.00326, 0.00327, 0.00328, 0.00329, 0.00330, 0.00331, 0.00332, 0.00333, 0.00334, 0.00335, 0.00336, 0.00337, 0.00338, 0.00339, 0.00340, 0.00341, 0.00342, 0.00343, 0.00344, 0.00345, 0.00346, 0.00347, 0.00348, 0.00349, 0.00350, 0.00351, 0.00352, 0.00353, 0.00354, 0.00355, 0.00356, 0.00357, 0.00358, 0.00359, 0.00360, 0.00361, 0.00362, 0.00363, 0.00364, 0.00365, 0.00366, 0.00367, 0.00368, 0.00369, 0.00370, 0.00371, 0.00372, 0.00373, 0.00374, 0.00375, 0.00376, 0.00377, 0.00378, 0.00379, 0.00380, 0.00381, 0.00382, 0.00383, 0.00384, 0.00385, 0.00386, 0.00387, 0.00388, 0.00389,

0.00390, 0.00391, 0.00392, 0.00393, 0.00394, 0.00395, 0.00396, 0.00397, 0.00398, 0.00399, 0.00400, 0.00401, 0.00402, 0.00403, 0.00404, 0.00405, 0.00406, 0.00407, 0.00408, 0.00409, 0.00410, 0.00411, 0.00412, 0.00413, 0.00414, 0.00415, 0.00416, 0.00417, 0.00418, 0.00419, 0.00420, 0.00421, 0.00422, 0.00423, 0.00424, 0.00425, 0.00426, 0.00427, 0.00428, 0.00429, 0.00430, 0.00431, 0.00432, 0.00433, 0.00434, 0.00435, 0.00436, 0.00437, 0.00438, 0.00439, 0.00440, 0.00441, 0.00442, 0.00443, 0.00444, 0.00445, 0.00446, 0.00447, 0.00448, 0.00449, 0.00450, 0.00451, 0.00452, 0.00453, 0.00454, 0.00455, 0.00456, 0.00457, 0.00458, 0.00459, 또는 0.00460의 샘플에서의 $CD34^+$ 세포 대 호중구의 비율이다. 일부 구현예에서, 샘플에서의 $CD34^+$ 세포 대 호중구의 비율은 약 0.0036이다.

[0016] 추가 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후의 공여자의 말초 혈액의 샘플을 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 전의 공여자의 말초 혈액의 샘플과 비교하여 평가시 공여자의 말초 혈액에서 호중구에 비해 $CD34^+$ 세포를 약 2.1:1 내지 약 8.1:1의 비만큼 농축시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 공여자의 말초 혈액에서 호중구에 비해 $CD34^+$ 세포는 약 2.10:1, 2.15:1, 2.20:1, 2.25:1, 2.30:1, 2.35:1, 2.40:1, 2.45:1, 2.50:1, 2.55:1, 2.60:1, 2.65:1, 2.70:1, 2.75:1, 2.80:1, 2.85:1, 2.90:1, 2.95:1, 3.00:1, 3.05:1, 3.10:1, 3.15:1, 3.20:1, 3.25:1, 3.30:1, 3.35:1, 3.40:1, 3.45:1, 3.50:1, 3.55:1, 3.60:1, 3.65:1, 3.70:1, 3.75:1, 3.80:1, 3.85:1, 3.90:1, 3.95:1, 4.00:1, 4.05:1, 4.10:1, 4.15:1, 4.20:1, 4.25:1, 4.30:1, 4.35:1, 4.40:1, 4.45:1, 4.50:1, 4.55:1, 4.60:1, 4.65:1, 4.70:1, 4.75:1, 4.80:1, 4.85:1, 4.90:1, 4.95:1, 5.00:1, 5.05:1, 5.10:1, 5.15:1, 5.20:1, 5.25:1, 5.30:1, 5.35:1, 5.40:1, 5.45:1, 5.50:1, 5.55:1, 5.60:1, 5.65:1, 5.70:1, 5.75:1, 5.80:1, 5.85:1, 5.90:1, 5.95:1, 6.00:1, 6.05:1, 6.10:1, 6.15:1, 6.20:1, 6.25:1, 6.30:1, 6.35:1, 6.40:1, 6.45:1, 6.50:1, 6.55:1, 6.60:1, 6.65:1, 6.70:1, 6.75:1, 6.80:1, 6.85:1, 6.90:1, 6.95:1, 7.00:1, 7.05:1, 7.10:1, 7.15:1, 7.20:1, 7.25:1, 7.30:1, 7.35:1, 7.40:1, 7.45:1, 7.50:1, 7.55:1, 7.60:1, 7.65:1, 7.70:1, 7.75:1, 7.80:1, 7.85:1, 7.90:1, 7.95:1, 또는 8.00:1의 비만큼 농축될 수 있다. 일부 구현예에서, 공여자의 말초 혈액에서 호중구에 비해 $CD34^+$ 세포는 약 2.5:1 내지 약 7:1, 약 2.6:1 내지 약 6.9:1, 약 2.7:1 내지 약 6.8:1, 약 2.8:1 내지 약 6.7:1, 약 2.9:1 내지 약 6.6:1, 약 3:1 내지 약 6.5:1, 약 3.2:1 내지 약 6.4:1, 약 3.3:1 내지 약 6.3:1, 약 3.4:1 내지 약 6.2:1, 또는 약 3.5:1 내지 약 6.1:1의 비만큼 농축된다. 일부 구현예에서, 공여자의 말초 혈액에서 호중구에 비해 $CD34^+$ 세포는 약 5.4:1 내지 약 7.4:1의 비율, 예를 들어, 약 5.40:1, 5.45:1, 5.50:1, 5.55:1, 5.60:1, 5.65:1, 5.70:1, 5.75:1, 5.80:1, 5.85:1, 5.90:1, 5.95:1, 6.00:1, 6.05:1, 6.10:1, 6.15:1, 6.20:1, 6.25:1, 6.30:1, 6.35:1, 6.40:1, 6.45:1, 6.50:1, 6.55:1, 6.60:1, 6.65:1, 6.70:1, 6.75:1, 6.80:1, 6.85:1, 6.90:1, 6.95:1, 7.00:1, 7.05:1, 7.10:1, 7.15:1, 7.20:1, 7.25:1, 7.30:1, 7.35:1, 또는 7.40:1의 비만큼 농축된다. 일부 구현예에서, 공여자의 말초 혈액에서 호중구에 비해 $CD34^+$ 세포는 약 6.4:1의 비만큼 농축된다.

[0017] 또 다른 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후 공여자의 말초 혈액의 샘플에서 약 0.0021 내지 약 0.0094의 $CD34^+$ 세포 대 림프구의 비율을 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 샘플에서의 $CD34^+$ 세포 대 림프구의 비율은 약 0.00210, 0.00211, 0.00212, 0.00213, 0.00214, 0.00215, 0.00216, 0.00217, 0.00218, 0.00219, 0.00220, 0.00221, 0.00222, 0.00223, 0.00224, 0.00225, 0.00226, 0.00227, 0.00228, 0.00229, 0.00230, 0.00231, 0.00232, 0.00233, 0.00234, 0.00235, 0.00236, 0.00237, 0.00238, 0.00239, 0.00240, 0.00241, 0.00242, 0.00243, 0.00244, 0.00245, 0.00246, 0.00247, 0.00248, 0.00249, 0.00250, 0.00251, 0.00252, 0.00253, 0.00254, 0.00255, 0.00256, 0.00257, 0.00258, 0.00259, 0.00260, 0.00261, 0.00262, 0.00263, 0.00264, 0.00265, 0.00266, 0.00267, 0.00268, 0.00269, 0.00270, 0.00271, 0.00272, 0.00273, 0.00274, 0.00275, 0.00276, 0.00277, 0.00278, 0.00279, 0.00280, 0.00281, 0.00282, 0.00283, 0.00284, 0.00285, 0.00286, 0.00287, 0.00288, 0.00289, 0.00290, 0.00291, 0.00292, 0.00293, 0.00294, 0.00295, 0.00296, 0.00297, 0.00298, 0.00299, 0.00300, 0.00300, 0.00301, 0.00302, 0.00303, 0.00304, 0.00305, 0.00306, 0.00307, 0.00308, 0.00309, 0.00310, 0.00311, 0.00312, 0.00313, 0.00314,

0.00315, 0.00316, 0.00317, 0.00318, 0.00319, 0.00320, 0.00321, 0.00322, 0.00323, 0.00324, 0.00325,
0.00326, 0.00327, 0.00328, 0.00329, 0.00330, 0.00331, 0.00332, 0.00333, 0.00334, 0.00335, 0.00336,
0.00337, 0.00338, 0.00339, 0.00340, 0.00341, 0.00342, 0.00343, 0.00344, 0.00345, 0.00346, 0.00347,
0.00348, 0.00349, 0.00350, 0.00351, 0.00352, 0.00353, 0.00354, 0.00355, 0.00356, 0.00357, 0.00358,
0.00359, 0.00360, 0.00361, 0.00362, 0.00363, 0.00364, 0.00365, 0.00366, 0.00367, 0.00368, 0.00369,
0.00370, 0.00371, 0.00372, 0.00373, 0.00374, 0.00375, 0.00376, 0.00377, 0.00378, 0.00379, 0.00380,
0.00381, 0.00382, 0.00383, 0.00384, 0.00385, 0.00386, 0.00387, 0.00388, 0.00389, 0.00390, 0.00391,
0.00392, 0.00393, 0.00394, 0.00395, 0.00396, 0.00397, 0.00398, 0.00399, 0.00400, 0.00401, 0.00402,
0.00403, 0.00404, 0.00405, 0.00406, 0.00407, 0.00408, 0.00409, 0.00410, 0.00411, 0.00412, 0.00413,
0.00414, 0.00415, 0.00416, 0.00417, 0.00418, 0.00419, 0.00420, 0.00421, 0.00422, 0.00423, 0.00424,
0.00425, 0.00426, 0.00427, 0.00428, 0.00429, 0.00430, 0.00431, 0.00432, 0.00433, 0.00434, 0.00435,
0.00436, 0.00437, 0.00438, 0.00439, 0.00440, 0.00441, 0.00442, 0.00443, 0.00444, 0.00445, 0.00446,
0.00447, 0.00448, 0.00449, 0.00450, 0.00451, 0.00452, 0.00453, 0.00454, 0.00455, 0.00456, 0.00457,
0.00458, 0.00459, 0.00460, 0.00461, 0.00462, 0.00463, 0.00464, 0.00465, 0.00466, 0.00467, 0.00468,
0.00469, 0.00470, 0.00471, 0.00472, 0.00473, 0.00474, 0.00475, 0.00476, 0.00477, 0.00478, 0.00479,
0.00480, 0.00481, 0.00482, 0.00483, 0.00484, 0.00485, 0.00486, 0.00487, 0.00488, 0.00489, 0.00490,
0.00491, 0.00492, 0.00493, 0.00494, 0.00495, 0.00496, 0.00497, 0.00498, 0.00499, 0.00500, 0.00501,
0.00502, 0.00503, 0.00504, 0.00505, 0.00506, 0.00507, 0.00508, 0.00509, 0.00510, 0.00511, 0.00512,
0.00513, 0.00514, 0.00515, 0.00516, 0.00517, 0.00518, 0.00519, 0.00520, 0.00521, 0.00522, 0.00523,
0.00524, 0.00525, 0.00526, 0.00527, 0.00528, 0.00529, 0.00530, 0.00531, 0.00532, 0.00533, 0.00534,
0.00535, 0.00536, 0.00537, 0.00538, 0.00539, 0.00540, 0.00541, 0.00542, 0.00543, 0.00544, 0.00545,
0.00546, 0.00547, 0.00548, 0.00549, 0.00550, 0.00551, 0.00552, 0.00553, 0.00554, 0.00555, 0.00556,
0.00557, 0.00558, 0.00559, 0.00560, 0.00561, 0.00562, 0.00563, 0.00564, 0.00565, 0.00566, 0.00567,
0.00568, 0.00569, 0.00570, 0.00571, 0.00572, 0.00573, 0.00574, 0.00575, 0.00576, 0.00577, 0.00578,
0.00579, 0.00580, 0.00581, 0.00582, 0.00583, 0.00584, 0.00585, 0.00586, 0.00587, 0.00588, 0.00589,
0.00590, 0.00591, 0.00592, 0.00593, 0.00594, 0.00595, 0.00596, 0.00597, 0.00598, 0.00599, 0.00600,
0.00601, 0.00602, 0.00603, 0.00604, 0.00605, 0.00606, 0.00607, 0.00608, 0.00609, 0.00610, 0.00611,
0.00612, 0.00613, 0.00614, 0.00615, 0.00616, 0.00617, 0.00618, 0.00619, 0.00620, 0.00621, 0.00622,
0.00623, 0.00624, 0.00625, 0.00626, 0.00627, 0.00628, 0.00629, 0.00630, 0.00631, 0.00632, 0.00633,
0.00634, 0.00635, 0.00636, 0.00637, 0.00638, 0.00639, 0.00640, 0.00641, 0.00642, 0.00643, 0.00644,
0.00645, 0.00646, 0.00647, 0.00648, 0.00649, 0.00650, 0.00651, 0.00652, 0.00653, 0.00654, 0.00655,
0.00656, 0.00657, 0.00658, 0.00659, 0.00660, 0.00661, 0.00662, 0.00663, 0.00664, 0.00665, 0.00666,
0.00667, 0.00668, 0.00669, 0.00670, 0.00671, 0.00672, 0.00673, 0.00674, 0.00675, 0.00676, 0.00677,
0.00678, 0.00679, 0.00680, 0.00681, 0.00682, 0.00683, 0.00684, 0.00685, 0.00686, 0.00687, 0.00688,
0.00689, 0.00690, 0.00691, 0.00692, 0.00693, 0.00694, 0.00695, 0.00696, 0.00697, 0.00698, 0.00699,
0.00700, 0.00701, 0.00702, 0.00703, 0.00704, 0.00705, 0.00706, 0.00707, 0.00708, 0.00709, 0.00710,
0.00711, 0.00712, 0.00713, 0.00714, 0.00715, 0.00716, 0.00717, 0.00718, 0.00719, 0.00720, 0.00721,
0.00722, 0.00723, 0.00724, 0.00725, 0.00726, 0.00727, 0.00728, 0.00729, 0.00730, 0.00731, 0.00732,
0.00733, 0.00734, 0.00735, 0.00736, 0.00737, 0.00738, 0.00739, 0.00740, 0.00741, 0.00742, 0.00743,
0.00744, 0.00745, 0.00746, 0.00747, 0.00748, 0.00749, 0.00750, 0.00751, 0.00752, 0.00753, 0.00754,
0.00755, 0.00756, 0.00757, 0.00758, 0.00759, 0.00760, 0.00761, 0.00762, 0.00763, 0.00764, 0.00765,
0.00766, 0.00767, 0.00768, 0.00769, 0.00770, 0.00771, 0.00772, 0.00773, 0.00774, 0.00775, 0.00776,
0.00777, 0.00778, 0.00779, 0.00780, 0.00781, 0.00782, 0.00783, 0.00784, 0.00785, 0.00786, 0.00787,
0.00788, 0.00789, 0.00790, 0.00791, 0.00792, 0.00793, 0.00794, 0.00795, 0.00796, 0.00797, 0.00798,
0.00799, 0.00800, 0.00801, 0.00802, 0.00803, 0.00804, 0.00805, 0.00806, 0.00807, 0.00808, 0.00809,
0.00810, 0.00811, 0.00812, 0.00813, 0.00814, 0.00815, 0.00816, 0.00817, 0.00818, 0.00819, 0.00820,
0.00821, 0.00822, 0.00823, 0.00824, 0.00825, 0.00826, 0.00827, 0.00828, 0.00829, 0.00830, 0.00831,
0.00832, 0.00833, 0.00834, 0.00835, 0.00836, 0.00837, 0.00838, 0.00839, 0.00840, 0.00841, 0.00842,
0.00843, 0.00844, 0.00845, 0.00846, 0.00847, 0.00848, 0.00849, 0.00850, 0.00851, 0.00852, 0.00853,
0.00854, 0.00855, 0.00856, 0.00857, 0.00858, 0.00859, 0.00860, 0.00861, 0.00862, 0.00863, 0.00864,
0.00865, 0.00866, 0.00867, 0.00868, 0.00869, 0.00870, 0.00871, 0.00872, 0.00873, 0.00874, 0.00875,

0.00876, 0.00877, 0.00878, 0.00879, 0.00880, 0.00881, 0.00882, 0.00883, 0.00884, 0.00885, 0.00886, 0.00887, 0.00888, 0.00889, 0.00890, 0.00891, 0.00892, 0.00893, 0.00894, 0.00895, 0.00896, 0.00897, 0.00898, 0.00899, 0.00900, 0.00901, 0.00902, 0.00903, 0.00904, 0.00905, 0.00906, 0.00907, 0.00908, 0.00909, 0.00910, 0.00911, 0.00912, 0.00913, 0.00914, 0.00915, 0.00916, 0.00917, 0.00918, 0.00919, 0.00920, 0.00921, 0.00922, 0.00923, 0.00924, 0.00925, 0.00926, 0.00927, 0.00928, 0.00929, 0.00930, 0.00931, 0.00932, 0.00933, 0.00934, 0.00935, 0.00936, 0.00937, 0.00938, 0.00939, 또는 0.00940일 수 있다. 일부 구현예에서, 샘플에서의 $CD34^+$ 세포 대 림프구의 비율은 약 0.0022 내지 약 0.0093, 약 0.0023 내지 약 0.0092, 약 0.0024 내지 약 0.0091, 약 0.003 내지 약 0.0085, 약 0.0035 내지 약 0.0075, 또는 약 0.0045 내지 약 0.0065이다. 일부 구현예에서, 샘플에서의 $CD34^+$ 세포 대 림프구의 비율은 약 0.0025 내지 약 0.0035, 예를 들어, 약 0.00250, 0.00251, 0.00252, 0.00253, 0.00254, 0.00255, 0.00256, 0.00257, 0.00258, 0.00259, 0.00260, 0.00261, 0.00262, 0.00263, 0.00264, 0.00265, 0.00266, 0.00267, 0.00268, 0.00269, 0.00270, 0.00271, 0.00272, 0.00273, 0.00274, 0.00275, 0.00276, 0.00277, 0.00278, 0.00279, 0.00280, 0.00281, 0.00282, 0.00283, 0.00284, 0.00285, 0.00286, 0.00287, 0.00288, 0.00289, 0.00290, 0.00291, 0.00292, 0.00293, 0.00294, 0.00295, 0.00296, 0.00297, 0.00298, 0.00299, 0.00300, 0.00300, 0.00301, 0.00302, 0.00303, 0.00304, 0.00305, 0.00306, 0.00307, 0.00308, 0.00309, 0.00310, 0.00311, 0.00312, 0.00313, 0.00314, 0.00315, 0.00316, 0.00317, 0.00318, 0.00319, 0.00320, 0.00321, 0.00322, 0.00323, 0.00324, 0.00325, 0.00326, 0.00327, 0.00328, 0.00329, 0.00330, 0.00331, 0.00332, 0.00333, 0.00334, 0.00335, 0.00336, 0.00337, 0.00338, 0.00339, 0.00340, 0.00341, 0.00342, 0.00343, 0.00344, 0.00345, 0.00346, 0.00347, 0.00348, 0.00349, 또는 0.00350의 샘플에서의 $CD34^+$ 세포 대 림프구의 비율이다. 일부 구현예에서, 샘플에서의 $CD34^+$ 세포 대 림프구의 비율은 약 0.0031이다.

[0018] 추가 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후의 공여자의 말초 혈액의 샘플을 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 전의 공여자의 말초 혈액의 샘플과 비교하여 평가시 공여자의 말초 혈액에서 림프구에 비해 $CD34^+$ 세포를 약 4.8:1 내지 약 8.4:1의 비만큼 농축시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 공여자의 말초 혈액에서 림프구에 비해 $CD34^+$ 세포는 약 4.80:1, 4.85:1, 4.90:1, 4.95:1, 5.00:1, 5.05:1, 5.10:1, 5.15:1, 5.20:1, 5.25:1, 5.30:1, 5.35:1, 5.40:1, 5.45:1, 5.50:1, 5.55:1, 5.60:1, 5.65:1, 5.70:1, 5.75:1, 5.80:1, 5.85:1, 5.90:1, 5.95:1, 6.00:1, 6.05:1, 6.10:1, 6.15:1, 6.20:1, 6.25:1, 6.30:1, 6.35:1, 6.40:1, 6.45:1, 6.50:1, 6.55:1, 6.60:1, 6.65:1, 6.70:1, 6.75:1, 6.80:1, 6.85:1, 6.90:1, 6.95:1, 7.00:1, 7.05:1, 7.10:1, 7.15:1, 7.20:1, 7.25:1, 7.30:1, 7.35:1, 7.40:1, 7.45:1, 7.50:1, 7.55:1, 7.60:1, 7.65:1, 7.70:1, 7.75:1, 7.80:1, 7.85:1, 7.90:1, 7.95:1, 8.00:1, 8.05:1, 8.10:1, 8.15:1, 8.20:1, 8.25:1, 8.30:1, 8.35:1, 또는 8.40:1의 비만큼 농축될 수 있다. 일부 구현예에서, 공여자의 말초 혈액에서 림프구에 비해 $CD34^+$ 세포는 약 5:1 내지 약 7:1, 약 5.5:1 내지 약 6.5:1, 또는 약 5.2:1 내지 약 5.7:1의 비만큼 농축된다. 일부 구현예에서, 공여자의 말초 혈액에서 림프구에 비해 $CD34^+$ 세포는 약 5.0:1 내지 약 6.5:1의 비율, 예를 들어, 약 5.00:1, 5.05:1, 5.10:1, 5.15:1, 5.20:1, 5.25:1, 5.30:1, 5.35:1, 5.40:1, 5.45:1, 5.50:1, 5.55:1, 5.60:1, 5.65:1, 5.70:1, 5.75:1, 5.80:1, 5.85:1, 5.90:1, 5.95:1, 6.00:1, 6.05:1, 6.10:1, 6.15:1, 6.20:1, 6.25:1, 6.30:1, 6.35:1, 6.40:1, 6.45:1, 또는 6.50:1의 비만큼 농축된다. 일부 구현예에서, 공여자의 말초 혈액에서 림프구에 비해 $CD34^+$ 세포는 약 5.7:1의 비만큼 농축된다.

[0019] 또 다른 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 적어도 약 38,000 세포/ml의 $CD34^+$ 세포의 밀도, 예를 들어, 약 38,000 세포/ml 내지 약 100,000 세포/ml, 약 40,000 세포/ml 내지 약 90,000 세포/ml, 약 50,000 세포/ml 내지 약 80,000 세포/ml, 또는 약 60,000 세포/ml 내지 약 70,000 세포/ml(예를 들어, 약 38,00 세포/ml, 39,000 세포/ml, 40,000 세포/ml, 41,000 세포/ml, 42,000 세포/ml, 43,000 세포/ml, 44,000 세포/ml, 45,000 세포/ml, 46,000 세포/ml, 47,000 세포/ml, 48,000 세포/ml, 49,000 세포/ml, 50,000 세포/ml, 51,000 세포/ml, 52,000 세포/ml, 53,000 세포/ml, 54,000 세포/ml, 55,000 세포/ml, 56,000 세포/ml, 57,000 세포/ml, 58,000 세포/ml, 59,000 세포/ml, 60,000 세포/ml, 61,000 세포/ml, 62,000 세포/ml, 63,000

세포/ml, 64,000 세포/ml, 65,000 세포/ml, 66,000 세포/ml, 67,000 세포/ml, 68,000 세포/ml, 69,000 세포/ml, 70,000 세포/ml, 71,000 세포/ml, 72,000 세포/ml, 73,000 세포/ml, 74,000 세포/ml, 75,000 세포/ml, 76,000 세포/ml, 77,000 세포/ml, 78,000 세포/ml, 79,000 세포/ml, 80,000 세포/ml, 81,000 세포/ml, 82,000 세포/ml, 83,000 세포/ml, 84,000 세포/ml, 85,000 세포/ml, 86,000 세포/ml, 87,000 세포/ml, 88,000 세포/ml, 89,000 세포/ml, 90,000 세포/ml, 91,000 세포/ml, 92,000 세포/ml, 93,000 세포/ml, 94,000 세포/ml, 95,000 세포/ml, 96,000 세포/ml, 97,000 세포/ml, 98,000 세포/ml, 99,000 세포/ml, 100,000 세포/ml 이상)의 $CD34^+$ 세포의 밀도를 갖고, 약 2.4×10^7 세포/ml 이하의 림프구의 밀도, 예를 들어, 약 1×10^7 세포/ml 내지 약 2.3×10^7 세포/ml, 약 1.3×10^7 세포/ml 내지 약 2.1×10^7 세포/ml, 또는 약 1.5×10^7 세포/ml 내지 약 1.9×10^7 세포/ml(예를 들어, 약 2.4×10^7 세포/ml, 2.3×10^7 세포/ml, 2.2×0^7 세포/ml, 2.1×10^7 세포/ml, 2×10^7 세포/ml, 1.9×10^7 세포/ml, 1.8×10^7 세포/ml, 1.7×10^7 세포/ml, 1.6×10^7 세포/ml, 1.5×10^7 세포/ml 1.4×10^7 세포/ml, 1.3×10^7 세포/ml, 1.2×10^7 세포/ml, 1.1×10^7 세포/ml, 1×10^7 세포/ml 이하, 0.9×10^7 세포/ml, 0.8×10^7 세포/ml 이하)의 림프구의 밀도를 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 약 38,000 세포/ml 내지 약 100,000 세포/ml의 $CD34^+$ 세포의 밀도를 갖고, 약 1×10^7 세포/ml 내지 약 2.3×10^7 세포/ml의 림프구의 밀도를 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 약 40,000 세포/ml 내지 약 80,000 세포/ml의 $CD34^+$ 세포의 밀도를 갖고, 약 1.3×10^7 세포/ml 내지 약 2.3×10^7 세포/ml의 림프구의 밀도를 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 약 50,000 세포/ml 내지 약 90,000 세포/ml의 $CD34^+$ 세포의 밀도를 갖고, 약 1.5×10^7 세포/ml 내지 약 2×10^7 세포/ml의 림프구의 밀도를 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다.

[0020] 또 다른 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 CXCR2 효능제의 투여 후의 공여자의 말초 혈액의 샘플에서 약 0.0071 내지 약 0.0174의 $CD34^+$ 세포 대 단핵구의 비율을 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 샘플에서의 $CD34^+$ 세포 대 단핵구의 비율은 약 0.00710, 0.00711, 0.00712, 0.00713, 0.00714, 0.00715, 0.00716, 0.00717, 0.00718, 0.00719, 0.00720, 0.00721, 0.00722, 0.00723, 0.00724, 0.00725, 0.00726, 0.00727, 0.00728, 0.00729, 0.00730, 0.00731, 0.00732, 0.00733, 0.00734, 0.00735, 0.00736, 0.00737, 0.00738, 0.00739, 0.00740, 0.00741, 0.00742, 0.00743, 0.00744, 0.00745, 0.00746, 0.00747, 0.00748, 0.00749, 0.00750, 0.00751, 0.00752, 0.00753, 0.00754, 0.00755, 0.00756, 0.00757, 0.00758, 0.00759, 0.00760, 0.00761, 0.00762, 0.00763, 0.00764, 0.00765, 0.00766, 0.00767, 0.00768, 0.00769, 0.00770, 0.00771, 0.00772, 0.00773, 0.00774, 0.00775, 0.00776, 0.00777, 0.00778, 0.00779, 0.00780, 0.00781, 0.00782, 0.00783, 0.00784, 0.00785, 0.00786, 0.00787, 0.00788, 0.00789, 0.00790, 0.00791, 0.00792, 0.00793, 0.00794, 0.00795, 0.00796, 0.00797, 0.00798, 0.00799, 0.00800, 0.00801, 0.00802, 0.00803, 0.00804, 0.00805, 0.00806, 0.00807, 0.00808, 0.00809, 0.00810, 0.00811, 0.00812, 0.00813, 0.00814, 0.00815, 0.00816, 0.00817, 0.00818, 0.00819, 0.00820, 0.00821, 0.00822, 0.00823, 0.00824, 0.00825, 0.00826, 0.00827, 0.00828, 0.00829, 0.00830, 0.00831, 0.00832, 0.00833, 0.00834, 0.00835, 0.00836, 0.00837, 0.00838, 0.00839, 0.00840, 0.00841, 0.00842, 0.00843, 0.00844, 0.00845, 0.00846, 0.00847, 0.00848, 0.00849, 0.00850, 0.00851, 0.00852, 0.00853, 0.00854, 0.00855, 0.00856, 0.00857, 0.00858, 0.00859, 0.00860, 0.00861, 0.00862, 0.00863, 0.00864, 0.00865, 0.00866, 0.00867, 0.00868, 0.00869, 0.00870, 0.00871, 0.00872, 0.00873, 0.00874, 0.00875, 0.00876, 0.00877, 0.00878, 0.00879, 0.00880, 0.00881, 0.00882, 0.00883, 0.00884, 0.00885, 0.00886, 0.00887, 0.00888, 0.00889, 0.00890, 0.00891, 0.00892, 0.00893, 0.00894, 0.00895, 0.00896, 0.00897, 0.00898, 0.00899, 0.00900, 0.00901, 0.00902, 0.00903, 0.00904, 0.00905, 0.00906, 0.00907, 0.00908, 0.00909, 0.00910, 0.00911, 0.00912, 0.00913, 0.00914, 0.00915, 0.00916, 0.00917, 0.00918, 0.00919, 0.00920, 0.00921, 0.00922, 0.00923, 0.00924, 0.00925, 0.00926, 0.00927, 0.00928, 0.00929, 0.00930, 0.00931, 0.00932, 0.00933, 0.00934, 0.00935, 0.00936, 0.00937,

0.00938, 0.00939, 0.00940, 0.00941, 0.00942, 0.00943, 0.00944, 0.00945, 0.00946, 0.00947, 0.00948, 0.00949, 0.00950, 0.00951, 0.00952, 0.00953, 0.00954, 0.00955, 0.00956, 0.00957, 0.00958, 0.00959, 0.00960, 0.00961, 0.00962, 0.00963, 0.00964, 0.00965, 0.00966, 0.00967, 0.00968, 0.00969, 0.00970, 0.00971, 0.00972, 0.00973, 0.00974, 0.00975, 0.00976, 0.00977, 0.00978, 0.00979, 0.00980, 0.00981, 0.00982, 0.00983, 0.00984, 0.00985, 0.00986, 0.00987, 0.00988, 0.00989, 0.00990, 0.00991, 0.00992, 0.00993, 0.00994, 0.00995, 0.00996, 0.00997, 0.00998, 0.00999, 0.0100, 0.0101, 0.0103, 0.0104, 0.0105, 0.0106, 0.0107, 0.0108, 0.0109, 0.0110, 0.0111, 0.0112, 0.0113, 0.0114, 0.0115, 0.0116, 0.0117, 0.0118, 0.0119, 0.0120, 0.0121, 0.0122, 0.0123, 0.0124, 0.0125, 0.0126, 0.0127, 0.0128, 0.0129, 0.0130, 0.0131, 0.0132, 0.0133, 0.0134, 0.0135, 0.0136, 0.0137, 0.0138, 0.0139, 0.0140, 0.0141, 0.0142, 0.0143, 0.0144, 0.0145, 0.0146, 0.0147, 0.0148, 0.0149, 0.0150, 0.0151, 0.0152, 0.0153, 0.0154, 0.0155, 0.0156, 0.0157, 0.0158, 0.0159, 0.0160, 0.0161, 0.0162, 0.0163, 0.0164, 0.0165, 0.0166, 0.0167, 0.0168, 0.0169, 0.0170, 0.0171, 0.0172, 0.0173, 또는 0.0174일 수 있다. 일부 구현예에서, 샘플에서의 $CD34^+$ 세포 대 단핵구의 비율은 0.008 내지 약 0.016, 약 0.009 내지 약 0.015, 약 0.01 내지 약 0.014, 또는 약 0.011 내지 약 0.013이다. 일부 구현예에서, 샘플에서의 $CD34^+$ 세포 대 단핵구의 비율은 약 0.0100 내지 약 0.0140, 예를 들어, 약 0.0100, 0.0101, 0.0103, 0.0104, 0.0105, 0.0106, 0.0107, 0.0108, 0.0109, 0.0110, 0.0111, 0.0112, 0.0113, 0.0114, 0.0115, 0.0116, 0.0117, 0.0118, 0.0119, 0.0120, 0.0121, 0.0122, 0.0123, 0.0124, 0.0125, 0.0126, 0.0127, 0.0128, 0.0129, 0.0130, 0.0131, 0.0132, 0.0133, 0.0134, 0.0135, 0.0136, 0.0137, 0.0138, 0.0139, 또는 0.0140의 샘플에서의 $CD34^+$ 세포 대 단핵구의 비율이다. 일부 구현예에서, 샘플에서의 $CD34^+$ 세포 대 단핵구의 비율은 약 0.0118이다.

[0021] 추가 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 적어도 약 38,000 세포/ml의 $CD34^+$ 세포의 밀도, 예를 들어, 약 38,000 세포/ml 내지 약 100,000 세포/ml, 약 40,000 세포/ml 내지 약 90,000 세포/ml, 약 50,000 세포/ml 내지 약 80,000 세포/ml, 또는 약 60,000 세포/ml 내지 약 70,000 세포/ml(예를 들어, 약 38,00 세포/ml, 39,000 세포/ml, 40,000 세포/ml, 41,000 세포/ml, 42,000 세포/ml, 43,000 세포/ml, 44,000 세포/ml, 45,000 세포/ml, 46,000 세포/ml, 47,000 세포/ml, 48,000 세포/ml, 49,000 세포/ml, 50,000 세포/ml, 51,000 세포/ml, 52,000 세포/ml, 53,000 세포/ml, 54,000 세포/ml, 55,000 세포/ml, 56,000 세포/ml, 57,000 세포/ml, 58,000 세포/ml, 59,000 세포/ml, 60,000 세포/ml, 61,000 세포/ml, 62,000 세포/ml, 63,000 세포/ml, 64,000 세포/ml, 65,000 세포/ml, 66,000 세포/ml, 67,000 세포/ml, 68,000 세포/ml, 69,000 세포/ml, 70,000 세포/ml, 71,000 세포/ml, 72,000 세포/ml, 73,000 세포/ml, 74,000 세포/ml, 75,000 세포/ml, 76,000 세포/ml, 77,000 세포/ml, 78,000 세포/ml, 79,000 세포/ml, 80,000 세포/ml, 81,000 세포/ml, 82,000 세포/ml, 83,000 세포/ml, 84,000 세포/ml, 85,000 세포/ml, 86,000 세포/ml, 87,000 세포/ml, 88,000 세포/ml, 89,000 세포/ml, 90,000 세포/ml, 91,000 세포/ml, 92,000 세포/ml, 93,000 세포/ml, 94,000 세포/ml, 95,000 세포/ml, 96,000 세포/ml, 97,000 세포/ml, 98,000 세포/ml, 99,000 세포/ml, 100,000 세포/ml 이상)의 $CD34^+$ 세포의 밀도를 갖고, 약 6×10^6 세포/ml 이하의 단핵구의 밀도, 예를 들어, 3.4×10^6 세포/ml 내지 약 5.9×10^6 세포/ml, 약 3.5×10^6 세포/ml 내지 약 5.7×10^6 세포/ml, 또는 약 4×10^6 세포/ml 내지 약 5×10^6 세포/ml(예를 들어,, 5.9×10^6 세포/ml, 5.8×10^6 세포/ml, 5.7×10^6 세포/ml, 5.6×10^6 세포/ml, 5.5×10^6 세포/ml, 5.4×10^6 세포/ml, 5.3×10^6 세포/ml, 5.2×10^6 세포/ml, 5.1×10^6 세포/ml, 5×10^6 세포/ml, 4.9×10^6 세포/ml, 4.8×10^6 세포/ml, 4.7×10^6 세포/ml, 4.6×10^6 세포/ml, 4.5×10^6 세포/ml, 4.4×10^6 세포/ml, 4.3×10^6 세포/ml, 4.2×10^6 세포/ml, 4.1×10^6 세포/ml, 4×10^6 세포/ml, 3.9×10^6 세포/ml, 3.8×10^6 세포/ml, 3.7×10^6 세포/ml, 3.6×10^6 세포/ml, 3.5×10^6 세포/ml, 3.4×10^6 세포/ml 이하)의 단핵구의 밀도를 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 약 38,000 세포/ml 내지 약 100,000 세포/ml의 $CD34^+$ 세포의 밀도를 갖고, 약 3.4×10^6 세포/ml 내지 약 6×10^6 세포/ml의 단핵구의 밀도를 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 약 40,000 세포/ml 내지 약 80,000 세포/ml의 $CD34^+$ 세포의 밀도를 갖고, 약 4×10^6 세포/ml 내지 약 5.5 x

10^6 세포/ml의 단핵구의 밀도를 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 약 50,000 세포/ml 내지 약 90,000 세포/ml의 $CD34^+$ 세포의 밀도를 갖고, 약 4 x 10^6 세포/ml 내지 약 5 x 10^6 세포/ml의 단핵구의 밀도를 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다.

[0022] 또 다른 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후의 공여자의 말초 혈액의 샘플을 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 전의 공여자의 말초 혈액의 샘플과 비교하여 평가시 공여자의 말초 혈액에서 단핵구에 비해 $CD34^+$ 세포를 약 1.1:1 내지 약 2.3:1의 비만큼 농축시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 공여자의 말초 혈액에서 단핵구에 비해 $CD34^+$ 세포는 약 1.10:1, 1.15:1, 1.20:1, 1.25:1, 1.30:1, 1.35:1, 1.40:1, 1.45:1, 1.50:1, 1.55:1, 1.60:1, 1.65:1, 1.70:1, 1.75:1, 1.80:1, 1.85:1, 1.90:1, 1.95:1, 2.00:1, 2.05:1, 2.10:1, 2.15:1, 2.20:1, 2.25:1, 또는 2.30:1의 비만큼 농축될 수 있다. 일부 구현예에서, 공여자의 말초 혈액에서 단핵구에 비해 $CD34^+$ 세포는 약 1.3:1 내지 약 1.9:1의 비율, 예를 들어, 약 1.30:1, 1.35:1, 1.40:1, 1.45:1, 1.50:1, 1.55:1, 1.60:1, 1.65:1, 1.70:1, 1.75:1, 1.80:1, 1.85:1, 또는 1.90:1의 비만큼 농축된다.

[0023] 또 다른 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후 공여자의 말초 혈액의 샘플에서 약 0.051% 내지 약 0.140%의 $CD34^+$ 세포의 빈도를 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 약 0.051%, 0.052%, 0.053%, 0.054%, 0.055%, 0.056%, 0.057%, 0.058%, 0.059%, 0.060%, 0.061%, 0.062%, 0.063%, 0.064%, 0.065%, 0.066%, 0.067%, 0.068%, 0.069%, 0.070%, 0.071%, 0.072%, 0.073%, 0.074%, 0.075%, 0.076%, 0.077%, 0.078%, 0.079%, 0.080%, 0.081%, 0.082%, 0.083%, 0.084%, 0.085%, 0.086%, 0.087%, 0.088%, 0.089%, 0.090%, 0.091%, 0.092%, 0.093%, 0.094%, 0.095%, 0.096%, 0.097%, 0.098%, 0.099%, 0.100%, 0.101%, 0.102%, 0.103%, 0.104%, 0.105%, 0.106%, 0.107%, 0.108%, 0.109%, 0.110%, 0.111%, 0.112%, 0.113%, 0.114%, 0.115%, 0.116%, 0.117%, 0.118%, 0.119%, 0.120%, 0.121%, 0.122%, 0.123%, 0.124%, 0.125%, 0.126%, 0.127%, 0.128%, 0.129%, 0.130%, 0.131%, 0.132%, 0.133%, 0.134%, 0.135%, 0.136%, 0.137%, 0.138%, 0.139%, 또는 0.140%의 $CD34^+$ 세포의 빈도를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 약 0.050% 내지 약 0.120%, 약 0.060% 내지 약 0.110%, 또는 약 0.080% 내지 약 0.100%의 $CD34^+$ 세포의 빈도를 갖는다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 약 0.080% 내지 약 0.120%의 $CD34^+$ 세포의 빈도, 예를 들어, 약 0.080%, 0.081%, 0.082%, 0.083%, 0.084%, 0.085%, 0.086%, 0.087%, 0.088%, 0.089%, 0.090%, 0.091%, 0.092%, 0.093%, 0.094%, 0.095%, 0.096%, 0.097%, 0.098%, 0.099%, 0.100%, 0.101%, 0.102%, 0.103%, 0.104%, 0.105%, 0.106%, 0.107%, 0.108%, 0.109%, 0.110%, 0.111%, 0.112%, 0.113%, 0.114%, 0.115%, 0.116%, 0.117%, 0.118%, 0.119%, 또는 0.120%의 조혈 줄기 세포의 빈도를 갖는다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 약 0.097%의 $CD34^+$ 세포의 빈도를 갖는다.

[0024] 추가 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후의 공여자의 말초 혈액의 샘플을 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 전의 공여자의 말초 혈액의 샘플과 비교하여 평가시 적어도 3배(예를 들어, 약 3.4배 내지 약 7.1배, 예를 들어, 약 3.4배, 3.5배, 3.6배, 3.7배, 3.8배, 3.9배, 4.0배, 4.1배, 4.2배, 4.3배, 4.4배, 4.5배, 4.6배, 4.7배, 4.8배, 4.9배, 5.0배, 5.1배, 5.2배, 5.3배, 5.4배, 5.5배, 5.6배, 5.7배, 5.8배, 5.9배, 6.0배, 6.1배, 6.2배, 6.3배, 6.4배, 6.5배, 6.6배, 6.7배, 6.8배, 6.9배, 7.0배, 또는 7.1배)만큼의 공여자의 말초 혈액에서의 $CD34^+$ 세포의 빈도의 증가를 유도하기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 공여자의 말초 혈액에서의 $CD34^+$ 세포의 빈도는 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후 약 4배 내지 약 7배, 약 4.5배 내지 약 6.5배, 또는 약 5배 내지 약 6배만큼 증가된다. 일부 구현예에서, 공여자의 말초 혈액에서의 $CD34^+$ 세포의 빈도는 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후 약 4.0배 내지 약 6.0배, 예를 들어, 약 4.0배, 4.1배, 4.2배, 4.3배, 4.4배, 4.5배, 4.6배, 4.7배, 4.8배, 4.9배, 5.0배, 5.1배, 5.2배, 5.3배, 5.4배, 5.5배,

5.6배, 5.7배, 5.8배, 5.9배, 또는 6.0배만큼 증가된다. 일부 구현예에서, 공여자의 말초 혈액에서의 $CD34^+$ 세포의 빈도는 약 4.8배만큼 증가된다.

[0025] 추가 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후 공여자의 말초 혈액의 샘플에서 약 0.0003 내지 약 0.0016의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 백혈구의 비율을 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 샘플에서의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 백혈구의 비율은 약 0.00030, 0.00031, 0.00032, 0.00033, 0.00034, 0.00035, 0.00036, 0.00037, 0.00038, 0.00039, 0.00040, 0.00041, 0.00042, 0.00043, 0.00044, 0.00045, 0.00046, 0.00047, 0.00048, 0.00049, 0.00050, 0.00051, 0.00052, 0.00053, 0.00054, 0.00055, 0.00056, 0.00057, 0.00058, 0.00059, 0.00060, 0.00061, 0.00062, 0.00063, 0.00064, 0.00065, 0.00066, 0.00067, 0.00068, 0.00069, 0.00070, 0.00071, 0.00072, 0.00073, 0.00074, 0.00075, 0.00076, 0.00077, 0.00078, 0.00079, 0.00080, 0.00081, 0.00082, 0.00083, 0.00084, 0.00085, 0.00086, 0.00087, 0.00088, 0.00089, 0.00090, 0.00091, 0.00092, 0.00093, 0.00094, 0.00095, 0.00096, 0.00097, 0.00098, 0.00099, 0.00100, 0.00101, 0.00102, 0.00103, 0.00104, 0.00105, 0.00106, 0.00107, 0.00108, 0.00109, 0.00110, 0.00111, 0.00112, 0.00113, 0.00114, 0.00115, 0.00116, 0.00117, 0.00118, 0.00119, 0.00120, 0.00121, 0.00122, 0.00123, 0.00124, 0.00125, 0.00126, 0.00127, 0.00128, 0.00129, 0.00130, 0.00131, 0.00132, 0.00133, 0.00134, 0.00135, 0.00136, 0.00137, 0.00138, 0.00139, 0.00140, 0.00141, 0.00142, 0.00143, 0.00144, 0.00145, 0.00146, 0.00147, 0.00148, 0.00149, 0.00150, 0.00151, 0.00152, 0.00153, 0.00154, 0.00155, 0.00156, 0.00157, 0.00158, 0.00159, 또는 0.00160일 수 있다. 일부 구현예에서, 샘플에서의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 백혈구의 비율은 약 0.0008 내지 약 0.0010이다. 일부 구현예에서, 샘플에서의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 백혈구의 비율은 약 0.0006 내지 약 0.0012, 예를 들어, 약 0.00060, 0.00061, 0.00062, 0.00063, 0.00064, 0.00065, 0.00066, 0.00067, 0.00068, 0.00069, 0.00070, 0.00071, 0.00072, 0.00073, 0.00074, 0.00075, 0.00076, 0.00077, 0.00078, 0.00079, 0.00080, 0.00081, 0.00082, 0.00083, 0.00084, 0.00085, 0.00086, 0.00087, 0.00088, 0.00089, 0.00090, 0.00091, 0.00092, 0.00093, 0.00094, 0.00095, 0.00096, 0.00097, 0.00098, 0.00099, 0.00100, 0.00101, 0.00102, 0.00103, 0.00104, 0.00105, 0.00106, 0.00107, 0.00108, 0.00109, 0.00110, 0.00111, 0.00112, 0.00113, 0.00114, 0.00115, 0.00116, 0.00117, 0.00118, 0.00119, 또는 0.00120의 샘플에서의 조혈 줄기 세포 대 백혈구의 비율이다. 일부 구현예에서, 샘플에서의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 백혈구의 비율은 약 0.0009이다.

[0026] 또 다른 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후의 공여자의 말초 혈액의 샘플을 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 전의 공여자의 말초 혈액의 샘플과 비교하여 평가 시 공여자의 말초 혈액에서 백혈구에 비해 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포를 약 5.5:1 내지 약 26.9:1의 비만큼 농축시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 공여자의 말초 혈액에서 백혈구에 비해 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포는 약 5.50:1, 5.55:1, 5.60:1, 5.65:1, 5.70:1, 5.75:1, 5.80:1, 5.85:1, 5.90:1, 5.95:1, 6.00:1, 6.05:1, 6.10:1, 6.15:1, 6.20:1, 6.25:1, 6.30:1, 6.35:1, 6.40:1, 6.45:1, 6.50:1, 6.55:1, 6.60:1, 6.65:1, 6.70:1, 6.75:1, 6.80:1, 6.85:1, 6.90:1, 6.95:1, 7.00:1, 7.05:1, 7.10:1, 7.15:1, 7.20:1, 7.25:1, 7.30:1, 7.35:1, 7.40:1, 7.45:1, 7.50:1, 7.55:1, 7.60:1, 7.65:1, 7.70:1, 7.75:1, 7.80:1, 7.85:1, 7.90:1, 7.95:1, 8.00:1, 8.05:1, 8.10:1, 8.15:1, 8.20:1, 8.25:1, 8.30:1, 8.35:1, 8.40:1, 8.45:1, 8.50:1, 8.55:1, 8.60:1, 8.65:1, 8.70:1, 8.75:1, 8.80:1, 8.85:1, 8.90:1, 8.95:1, 9.00:1, 9.05:1, 9.10:1, 9.15:1, 9.20:1, 9.25:1, 9.30:1, 9.35:1, 9.40:1, 9.45:1, 9.50:1, 9.55:1, 9.60:1, 9.65:1, 9.70:1, 9.75:1, 9.80:1, 9.85:1, 9.90:1, 9.95:1, 10.00:1, 10.05:1, 10.10:1, 10.15:1, 10.20:1, 10.25:1, 10.30:1, 10.35:1, 10.40:1, 10.45:1, 10.50:1, 10.55:1, 10.60:1, 10.65:1, 10.70:1, 10.75:1, 10.80:1, 10.85:1, 10.90:1, 10.95:1, 11.00:1, 11.05:1, 11.10:1, 11.15:1, 11.20:1, 11.25:1, 11.30:1, 11.35:1, 11.40:1, 11.45:1, 11.50:1, 11.55:1, 11.60:1, 11.65:1, 11.70:1, 11.75:1, 11.80:1, 11.85:1, 11.90:1, 11.95:1, 12.00:1, 12.05:1, 12.10:1, 12.15:1, 12.20:1, 12.25:1, 12.30:1, 12.35:1, 12.40:1, 12.45:1, 12.50:1, 12.55:1, 12.60:1, 12.65:1, 12.70:1, 12.75:1, 12.80:1, 12.85:1, 12.90:1, 12.95:1, 13.00:1, 13.05:1, 13.10:1, 13.15:1, 13.20:1,

13.25:1, 13.30:1, 13.35:1, 13.40:1, 13.45:1, 13.50:1, 13.55:1, 13.60:1, 13.65:1, 13.70:1, 13.75:1, 13.80:1, 13.85:1, 13.90:1, 13.95:1, 14.00:1, 14.05:1, 14.10:1, 14.15:1, 14.20:1, 14.25:1, 14.30:1, 14.35:1, 14.40:1, 14.45:1, 14.50:1, 14.55:1, 14.60:1, 14.65:1, 14.70:1, 14.75:1, 14.80:1, 14.85:1, 14.90:1, 14.95:1, 15.00:1, 15.05:1, 15.10:1, 15.15:1, 15.20:1, 15.25:1, 15.30:1, 15.35:1, 15.40:1, 15.45:1, 15.50:1, 15.55:1, 15.60:1, 15.65:1, 15.70:1, 15.75:1, 15.80:1, 15.85:1, 15.90:1, 15.95:1, 16.00:1, 16.05:1, 16.10:1, 16.15:1, 16.20:1, 16.25:1, 16.30:1, 16.35:1, 16.40:1, 16.45:1, 16.50:1, 16.55:1, 16.60:1, 16.65:1, 16.70:1, 16.75:1, 16.80:1, 16.85:1, 16.90:1, 16.95:1, 17.00:1, 17.05:1, 17.10:1, 17.15:1, 17.20:1, 17.25:1, 17.30:1, 17.35:1, 17.40:1, 17.45:1, 17.50:1, 17.55:1, 17.60:1, 17.65:1, 17.70:1, 17.75:1, 17.80:1, 17.85:1, 17.90:1, 17.95:1, 18.00:1, 18.05:1, 18.10:1, 18.15:1, 18.20:1, 18.25:1, 18.30:1, 18.35:1, 18.40:1, 18.45:1, 18.50:1, 18.55:1, 18.60:1, 18.65:1, 18.70:1, 18.75:1, 18.80:1, 18.85:1, 18.90:1, 18.95:1, 19.00:1, 19.05:1, 19.10:1, 19.15:1, 19.20:1, 19.25:1, 19.30:1, 19.35:1, 19.40:1, 19.45:1, 19.50:1, 19.55:1, 19.60:1, 19.65:1, 19.70:1, 19.75:1, 19.80:1, 19.85:1, 19.90:1, 19.95:1, 20.00:1, 20.05:1, 20.10:1, 20.15:1, 20.20:1, 20.25:1, 20.30:1, 20.35:1, 20.40:1, 20.45:1, 20.50:1, 20.55:1, 20.60:1, 20.65:1, 20.70:1, 20.75:1, 20.80:1, 20.85:1, 20.90:1, 20.95:1, 21.00:1, 21.05:1, 21.10:1, 21.15:1, 21.20:1, 21.25:1, 21.30:1, 21.35:1, 21.40:1, 21.45:1, 21.50:1, 21.55:1, 21.60:1, 21.65:1, 21.70:1, 21.75:1, 21.80:1, 21.85:1, 21.90:1, 21.95:1, 22.00:1, 22.05:1, 22.10:1, 22.15:1, 22.20:1, 22.25:1, 22.30:1, 22.35:1, 22.40:1, 22.45:1, 22.50:1, 22.55:1, 22.60:1, 22.65:1, 22.70:1, 22.75:1, 22.80:1, 22.85:1, 22.90:1, 22.95:1, 23.00, 23.05:1, 23.10:1, 23.15:1, 23.20:1, 23.25:1, 23.30:1, 23.35:1, 23.40:1, 23.45:1, 23.50:1, 23.55:1, 23.60:1, 23.65:1, 23.70:1, 23.75:1, 23.80:1, 23.85:1, 23.90:1, 23.95:1, 24.00:1, 24.05:1, 24.10:1, 24.15:1, 24.20:1, 24.25:1, 24.30:1, 24.35:1, 24.40:1, 24.45:1, 24.50:1, 24.55:1, 24.60:1, 24.65:1, 24.70:1, 24.75:1, 24.80:1, 24.85:1, 24.90:1, 24.95:1, 25.05:1, 25.10:1, 25.15:1, 25.20:1, 25.25:1, 25.30:1, 25.35:1, 25.40:1, 25.45:1, 25.50:1, 25.55:1, 25.60:1, 25.65:1, 25.70:1, 25.75:1, 25.80:1, 25.85:1, 25.90:1, 25.95:1, 26.00:1, 26.05:1, 26.10:1, 26.15:1, 26.20:1, 26.25:1, 26.30:1, 26.35:1, 26.40:1, 26.45:1, 26.50:1, 26.55:1, 26.60:1, 26.65:1, 26.70:1, 26.75:1, 26.80:1, 26.85:1, 26.90:1, 또는 26.95:1의 비만큼 농축될 수 있다. 일부 구현예에서, 공여자의 말초 혈액에서 백혈구에 비해 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포는 약 5.5:1 내지 약 6.5:1의 비율, 예를 들어, 약 5.50:1, 5.55:1, 5.60:1, 5.65:1, 5.70:1, 5.75:1, 5.80:1, 5.85:1, 5.90:1, 5.95:1, 6.00:1, 6.05:1, 6.10:1, 6.15:1, 6.20:1, 6.25:1, 6.30:1, 6.35:1, 6.40:1, 6.45:1, 또는 6.50:1의 비만큼 농축된다. 일부 구현예에서, 공여자의 말초 혈액에서 백혈구에 비해 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포는 약 6.0:1의 비만큼 농축된다.

[0027] 또 다른 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 적어도 약 16,000 세포/ml의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포의 밀도, 예를 들어, 약 20,000 세포/ml 내지 약 75,000 세포/ml, 약 25,000 세포/ml 내지 약 70,000 세포/ml, 약 30,000 세포/ml 내지 약 65,000 세포/ml, 약 35,000 세포/ml 내지 약 60,000 세포/ml, 약 40,000 세포/ml 내지 약 55,000 세포/ml, 또는 약 45,000 세포/ml 내지 약 50,000 세포/ml(예를 들어, 약 16,000 세포/ml, 17,000 세포/ml, 18,000 세포/ml, 19,000 세포/ml, 20,000 세포/ml, 21,000 세포/ml, 22,000 세포/ml, 23,000 세포/ml, 24,000 세포/ml, 25,000 세포/ml, 26,000 세포/ml, 27,000 세포/ml, 28,000 세포/ml, 29,000 세포/ml, 30,000 세포/ml, 31,000 세포/ml, 32,000 세포/ml, 33,000 세포/ml, 34,000 세포/ml, 35,000 세포/ml, 36,000 세포/ml, 37,000 세포/ml, 38,000 세포/ml, 39,000 세포/ml, 40,000 세포/ml, 41,000 세포/ml, 42,000 세포/ml, 43,000 세포/ml, 44,000 세포/ml, 45,000 세포/ml, 46,000 세포/ml, 47,000 세포/ml, 48,000 세포/ml, 49,000 세포/ml, 50,000 세포/ml, 51,000 세포/ml, 52,000 세포/ml, 53,000 세포/ml, 54,000 세포/ml, 55,000 세포/ml, 56,000 세포/ml, 57,000 세포/ml, 58,000 세포/ml, 59,000 세포/ml, 60,000 세포/ml, 61,000 세포/ml, 62,000 세포/ml, 63,000 세포/ml, 64,000 세포/ml, 65,000 세포/ml, 66,000 세포/ml, 67,000 세포/ml, 68,000 세포/ml, 69,000 세포/ml, 70,000 세포/ml, 71,000 세포/ml, 72,000 세포/ml, 73,000 세포/ml, 74,000 세포/ml, 75,000 세포/ml, 76,000 세포/ml, 77,000 세포/ml 이상)의 밀도를 갖고, 약 5.3×10^7 세포/ml 이하의 백혈구의 밀도, 예를 들어, 약 2.3×10^7 세포/ml 내지 약 5.3×10^7 세포/ml, 약 2.5×10^7 세포/ml 내지 약 5.1×10^7 세포/ml, 2.9×10^7 세포/ml 내지 약 4.5×10^7 세포/ml, 약 3×10^7 세포/ml 내지 약 4×10^7 세포/ml(예를 들어, 5.3×10^7 세포/ml, 5.2×10^7 세포/ml, 5.1×10^7 세포/ml, 5×10^7 세포/ml, 4.9 x

10^7 세포/ml, 4.8 x 10^7 세포/ml, 4.7 x 10^7 세포/ml, 4.6 x 10^7 세포/ml, 4.5 x 10^7 세포/ml, 4.4 x 10^7 세포/ml, 4.3 x 10^7 세포/ml 4.2 x 10^7 세포/ml, 4.1 x 10^7 세포/ml 4 x 10^7 세포/ml, 3.9 x 10^7 세포/ml, 3.8 x 10^7 세포/ml, 3.7 x 10^7 세포/ml, 3.6 x 10^7 세포/ml, 3.5 x 10^7 세포/ml, 3.4 x 10^7 세포/ml, 3.3 x 10^7 세포/ml, 3.2 x 10^7 세포/ml, 3.1 x 10^7 세포/ml, 3 x 10^7 세포/ml, 2.9 x 10^7 세포/ml, 2.8 x 10^7 세포/ml, 2.7 x 10^7 세포/ml, 2.6 x 10^7 세포/ml, 2.5 x 10^7 세포/ml, 2.4 x 10^7 세포/ml, 2.3 x 10^7 세포/ml 이하)의 백혈구의 밀도를 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 약 20,000 세포/ml 내지 약 75,000 세포/ml의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포의 밀도를 갖고, 약 2.3 x 10^7 세포/ml 내지 약 5.3 x 10^7 세포/ml의 백혈구의 밀도를 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 약 30,000 세포/ml 내지 약 60,000 세포/ml의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포의 밀도를 갖고, 약 2.5 x 10^7 세포/ml 내지 약 5 x 10^7 세포/ml의 백혈구의 밀도를 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 약 40,000 세포/ml 내지 약 50,000 세포/ml의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포의 밀도를 갖고, 약 3 x 10^7 세포/ml 내지 약 4 x 10^7 세포/ml의 백혈구의 밀도를 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다.

[0028] 추가 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후의 공여자의 말초 혈액의 샘플에서 약 0.0007 내지 약 0.0043의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 호중구의 비율을 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 샘플에서의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 호중구의 비율은 약 0.00070, 0.00071, 0.00072, 0.00073, 0.00074, 0.00075, 0.00076, 0.00077, 0.00078, 0.00079, 0.00080, 0.00081, 0.00082, 0.00083, 0.00084, 0.00085, 0.00086, 0.00087, 0.00088, 0.00089, 0.00090, 0.00091, 0.00092, 0.00093, 0.00094, 0.00095, 0.00096, 0.00097, 0.00098, 0.00099, 0.00100, 0.00101, 0.00102, 0.00103, 0.00104, 0.00105, 0.00106, 0.00107, 0.00108, 0.00109, 0.00110, 0.00111, 0.00112, 0.00113, 0.00114, 0.00115, 0.00116, 0.00117, 0.00118, 0.00119, 0.00120, 0.00121, 0.00122, 0.00123, 0.00124, 0.00125, 0.00126, 0.00127, 0.00128, 0.00129, 0.00130, 0.00131, 0.00132, 0.00133, 0.00134, 0.00135, 0.00136, 0.00137, 0.00138, 0.00139, 0.00140, 0.00141, 0.00142, 0.00143, 0.00144, 0.00145, 0.00146, 0.00147, 0.00148, 0.00149, 0.00150, 0.00151, 0.00152, 0.00153, 0.00154, 0.00155, 0.00156, 0.00157, 0.00158, 0.00159, 0.00160, 0.00161, 0.00162, 0.00163, 0.00164, 0.00165, 0.00166, 0.00167, 0.00168, 0.00169, 0.00170, 0.00171, 0.00172, 0.00173, 0.00174, 0.00175, 0.00176, 0.00177, 0.00178, 0.00179, 0.00180, 0.00181, 0.00182, 0.00183, 0.00184, 0.00185, 0.00186, 0.00187, 0.00188, 0.00189, 0.00190, 0.00191, 0.00192, 0.00193, 0.00194, 0.00195, 0.00196, 0.00197, 0.00198, 0.00199, 0.00200, 0.00201, 0.00202, 0.00203, 0.00204, 0.00205, 0.00206, 0.00207, 0.00208, 0.00209, 0.00210, 0.00211, 0.00212, 0.00213, 0.00214, 0.00215, 0.00216, 0.00217, 0.00218, 0.00219, 0.00220, 0.00221, 0.00222, 0.00223, 0.00224, 0.00225, 0.00226, 0.00227, 0.00228, 0.00229, 0.00230, 0.00231, 0.00232, 0.00233, 0.00234, 0.00235, 0.00236, 0.00237, 0.00238, 0.00239, 0.00240, 0.00241, 0.00242, 0.00243, 0.00244, 0.00245, 0.00246, 0.00247, 0.00248, 0.00249, 0.00250, 0.00251, 0.00252, 0.00253, 0.00254, 0.00255, 0.00256, 0.00257, 0.00258, 0.00259, 0.00260, 0.00261, 0.00262, 0.00263, 0.00264, 0.00265, 0.00266, 0.00267, 0.00268, 0.00269, 0.00270, 0.00271, 0.00272, 0.00273, 0.00274, 0.00275, 0.00276, 0.00277, 0.00278, 0.00279, 0.00280, 0.00281, 0.00282, 0.00283, 0.00284, 0.00285, 0.00286, 0.00287, 0.00288, 0.00289, 0.00290, 0.00291, 0.00292, 0.00293, 0.00294, 0.00295, 0.00296, 0.00297, 0.00298, 0.00299, 0.00300, 0.00300, 0.00301, 0.00302, 0.00303, 0.00304, 0.00305, 0.00306, 0.00307, 0.00308, 0.00309, 0.00310, 0.00311, 0.00312, 0.00313, 0.00314, 0.00315, 0.00316, 0.00317, 0.00318, 0.00319, 0.00320, 0.00321, 0.00322, 0.00323, 0.00324, 0.00325, 0.00326, 0.00327, 0.00328, 0.00329, 0.00330, 0.00331, 0.00332, 0.00333, 0.00334, 0.00335, 0.00336, 0.00337, 0.00338, 0.00339, 0.00340, 0.00341, 0.00342, 0.00343, 0.00344, 0.00345, 0.00346, 0.00347, 0.00348, 0.00349, 0.00350, 0.00351, 0.00352, 0.00353, 0.00354, 0.00355, 0.00356, 0.00357, 0.00358,

0.00359, 0.00360, 0.00361, 0.00362, 0.00363, 0.00364, 0.00365, 0.00366, 0.00367, 0.00368, 0.00369, 0.00370, 0.00371, 0.00372, 0.00373, 0.00374, 0.00375, 0.00376, 0.00377, 0.00378, 0.00379, 0.00380, 0.00381, 0.00382, 0.00383, 0.00384, 0.00385, 0.00386, 0.00387, 0.00388, 0.00389, 0.00390, 0.00391, 0.00392, 0.00393, 0.00394, 0.00395, 0.00396, 0.00397, 0.00398, 0.00399, 0.00400, 0.00401, 0.00402, 0.00403, 0.00404, 0.00405, 0.00406, 0.00407, 0.00408, 0.00409, 0.00410, 0.00411, 0.00412, 0.00413, 0.00414, 0.00415, 0.00416, 0.00417, 0.00418, 0.00419, 0.00420, 0.00421, 0.00422, 0.00423, 0.00424, 0.00425, 0.00426, 0.00427, 0.00428, 0.00429, 또는 0.00430일 수 있다. 일부 구현예에서, 샘플에서의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 호중구의 비율은 약 0.002 내지 약 0.003이다. 일부 구현예에서, 샘플에서의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 호중구의 비율은 약 0.0014 내지 약 0.0034, 예를 들어, 약 0.00140, 0.00141, 0.00142, 0.00143, 0.00144, 0.00145, 0.00146, 0.00147, 0.00148, 0.00149, 0.00150, 0.00151, 0.00152, 0.00153, 0.00154, 0.00155, 0.00156, 0.00157, 0.00158, 0.00159, 0.00160, 0.00161, 0.00162, 0.00163, 0.00164, 0.00165, 0.00166, 0.00167, 0.00168, 0.00169, 0.00170, 0.00171, 0.00172, 0.00173, 0.00174, 0.00175, 0.00176, 0.00177, 0.00178, 0.00179, 0.00180, 0.00181, 0.00182, 0.00183, 0.00184, 0.00185, 0.00186, 0.00187, 0.00188, 0.00189, 0.00190, 0.00191, 0.00192, 0.00193, 0.00194, 0.00195, 0.00196, 0.00197, 0.00198, 0.00199, 0.00200, 0.00201, 0.00202, 0.00203, 0.00204, 0.00205, 0.00206, 0.00207, 0.00208, 0.00209, 0.00210, 0.00211, 0.00212, 0.00213, 0.00214, 0.00215, 0.00216, 0.00217, 0.00218, 0.00219, 0.00220, 0.00221, 0.00222, 0.00223, 0.00224, 0.00225, 0.00226, 0.00227, 0.00228, 0.00229, 0.00230, 0.00231, 0.00232, 0.00233, 0.00234, 0.00235, 0.00236, 0.00237, 0.00238, 0.00239, 0.00240, 0.00241, 0.00242, 0.00243, 0.00244, 0.00245, 0.00246, 0.00247, 0.00248, 0.00249, 0.00250, 0.00251, 0.00252, 0.00253, 0.00254, 0.00255, 0.00256, 0.00257, 0.00258, 0.00259, 0.00260, 0.00261, 0.00262, 0.00263, 0.00264, 0.00265, 0.00266, 0.00267, 0.00268, 0.00269, 0.00270, 0.00271, 0.00272, 0.00273, 0.00274, 0.00275, 0.00276, 0.00277, 0.00278, 0.00279, 0.00280, 0.00281, 0.00282, 0.00283, 0.00284, 0.00285, 0.00286, 0.00287, 0.00288, 0.00289, 0.00290, 0.00291, 0.00292, 0.00293, 0.00294, 0.00295, 0.00296, 0.00297, 0.00298, 0.00299, 0.00300, 0.00300, 0.00301, 0.00302, 0.00303, 0.00304, 0.00305, 0.00306, 0.00307, 0.00308, 0.00309, 0.00310, 0.00311, 0.00312, 0.00313, 0.00314, 0.00315, 0.00316, 0.00317, 0.00318, 0.00319, 0.00320, 0.00321, 0.00322, 0.00323, 0.00324, 0.00325, 0.00326, 0.00327, 0.00328, 0.00329, 0.00330, 0.00331, 0.00332, 0.00333, 0.00334, 0.00335, 0.00336, 0.00337, 0.00338, 0.00339, 또는 0.00340의 샘플에서의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 호중구의 비율이다. 일부 구현예에서, 샘플에서의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 호중구의 비율은 약 0.0024이다.

[0029] 추가 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후의 공여자의 말초 혈액의 샘플을 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 전의 공여자의 말초 혈액의 샘플과 비교하여 평가시 공여자의 말초 혈액에서 호중구에 비해 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포를 약 3.5:1 내지 약 22.0:1의 비만큼 농축시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 공여자의 말초 혈액에서 호중구에 비해 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포는 약 3.50:1, 3.55:1, 3.60:1, 3.65:1, 3.70:1, 3.75:1, 3.80:1, 3.85:1, 3.90:1, 3.95:1, 4.00:1, 4.05:1, 4.10:1, 4.15:1, 4.20:1, 4.25:1, 4.30:1, 4.35:1, 4.40:1, 4.45:1, 4.50:1, 4.55:1, 4.60:1, 4.65:1, 4.70:1, 4.75:1, 4.80:1, 4.85:1, 4.90:1, 4.95:1, 5.00:1, 5.05:1, 5.10:1, 5.15:1, 5.20:1, 5.25:1, 5.30:1, 5.35:1, 5.40:1, 5.45:1, 5.50:1, 5.55:1, 5.60:1, 5.65:1, 5.70:1, 5.75:1, 5.80:1, 5.85:1, 5.90:1, 5.95:1, 6.00:1, 6.05:1, 6.10:1, 6.15:1, 6.20:1, 6.25:1, 6.30:1, 6.35:1, 6.40:1, 6.45:1, 6.50:1, 6.55:1, 6.60:1, 6.65:1, 6.70:1, 6.75:1, 6.80:1, 6.85:1, 6.90:1, 6.95:1, 7.00:1, 7.05:1, 7.10:1, 7.15:1, 7.20:1, 7.25:1, 7.30:1, 7.35:1, 7.40:1, 7.45:1, 7.50:1, 7.55:1, 7.60:1, 7.65:1, 7.70:1, 7.75:1, 7.80:1, 7.85:1, 7.90:1, 7.95:1, 8.00:1, 8.05:1, 8.10:1, 8.15:1, 8.20:1, 8.25:1, 8.30:1, 8.35:1, 8.40:1, 8.45:1, 8.50:1, 8.55:1, 8.60:1, 8.65:1, 8.70:1, 8.75:1, 8.80:1, 8.85:1, 8.90:1, 8.95:1, 9.00:1, 9.05:1, 9.10:1, 9.15:1, 9.20:1, 9.25:1, 9.30:1, 9.35:1, 9.40:1, 9.45:1, 9.50:1, 9.55:1, 9.60:1, 9.65:1, 9.70:1, 9.75:1, 9.80:1, 9.85:1, 9.90:1, 9.95:1, 10.00:1, 10.05:1, 10.10:1, 10.15:1, 10.20:1, 10.25:1, 10.30:1, 10.35:1, 10.40:1, 10.45:1, 10.50:1, 10.55:1, 10.60:1, 10.65:1, 10.70:1, 10.75:1, 10.80:1, 10.85:1, 10.90:1, 10.95:1, 11.00:1, 11.05:1, 11.10:1, 11.15:1, 11.20:1, 11.25:1, 11.30:1, 11.35:1, 11.40:1,

11.45:1, 11.50:1, 11.55:1, 11.60:1, 11.65:1, 11.70:1, 11.75:1, 11.80:1, 11.85:1, 11.90:1, 11.95:1, 12.00:1, 12.05:1, 12.10:1, 12.15:1, 12.20:1, 12.25:1, 12.30:1, 12.35:1, 12.40:1, 12.45:1, 12.50:1, 12.55:1, 12.60:1, 12.65:1, 12.70:1, 12.75:1, 12.80:1, 12.85:1, 12.90:1, 12.95:1, 13.00:1, 13.05:1, 13.10:1, 13.15:1, 13.20:1, 13.25:1, 13.30:1, 13.35:1, 13.40:1, 13.45:1, 13.50:1, 13.55:1, 13.60:1, 13.65:1, 13.70:1, 13.75:1, 13.80:1, 13.85:1, 13.90:1, 13.95:1, 14.00:1, 14.05:1, 14.10:1, 14.15:1, 14.20:1, 14.25:1, 14.30:1, 14.35:1, 14.40:1, 14.45:1, 14.50:1, 14.55:1, 14.60:1, 14.65:1, 14.70:1, 14.75:1, 14.80:1, 14.85:1, 14.90:1, 14.95:1, 15.00:1, 15.05:1, 15.10:1, 15.15:1, 15.20:1, 15.25:1, 15.30:1, 15.35:1, 15.40:1, 15.45:1, 15.50:1, 15.55:1, 15.60:1, 15.65:1, 15.70:1, 15.75:1, 15.80:1, 15.85:1, 15.90:1, 15.95:1, 16.00:1, 16.05:1, 16.10:1, 16.15:1, 16.20:1, 16.25:1, 16.30:1, 16.35:1, 16.40:1, 16.45:1, 16.50:1, 16.55:1, 16.60:1, 16.65:1, 16.70:1, 16.75:1, 16.80:1, 16.85:1, 16.90:1, 16.95:1, 17.00:1, 17.05:1, 17.10:1, 17.15:1, 17.20:1, 17.25:1, 17.30:1, 17.35:1, 17.40:1, 17.45:1, 17.50:1, 17.55:1, 17.60:1, 17.65:1, 17.70:1, 17.75:1, 17.80:1, 17.85:1, 17.90:1, 17.95:1, 18.00:1, 18.05:1, 18.10:1, 18.15:1, 18.20:1, 18.25:1, 18.30:1, 18.35:1, 18.40:1, 18.45:1, 18.50:1, 18.55:1, 18.60:1, 18.65:1, 18.70:1, 18.75:1, 18.80:1, 18.85:1, 18.90:1, 18.95:1, 19.00:1, 19.05:1, 19.10:1, 19.15:1, 19.20:1, 19.25:1, 19.30:1, 19.35:1, 19.40:1, 19.45:1, 19.50:1, 19.55:1, 19.60:1, 19.65:1, 19.70:1, 19.75:1, 19.80:1, 19.85:1, 19.90:1, 19.95:1, 20.00:1, 20.05:1, 20.10:1, 20.15:1, 20.20:1, 20.25:1, 20.30:1, 20.35:1, 20.40:1, 20.45:1, 20.50:1, 20.55:1, 20.60:1, 20.65:1, 20.70:1, 20.75:1, 20.80:1, 20.85:1, 20.90:1, 20.95:1, 21.00:1, 21.05:1, 21.10:1, 21.15:1, 21.20:1, 21.25:1, 21.30:1, 21.35:1, 21.40:1, 21.45:1, 21.50:1, 21.55:1, 21.60:1, 21.65:1, 21.70:1, 21.75:1, 21.80:1, 21.85:1, 21.90:1, 21.95:1, 또는 22.00:1의 비만큼 농축될 수 있다. 일부 구현예에서, 공여자의 말초 혈액에서 호중구에 비해 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포는 약 7.0:1 내지 약 10:1의 비만큼 농축된다. 일부 구현예에서, 공여자의 말초 혈액에서 호중구에 비해 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포는 약 7.00:1 내지 약 9.00:1의 비율, 예를 들어, 약 7.00:1, 7.05:1, 7.10:1, 7.15:1, 7.20:1, 7.25:1, 7.30:1, 7.35:1, 7.40:1, 7.45:1, 7.50:1, 7.55:1, 7.60:1, 7.65:1, 7.70:1, 7.75:1, 7.80:1, 7.85:1, 7.90:1, 7.95:1, 8.00:1, 8.05:1, 8.10:1, 8.15:1, 8.20:1, 8.25:1, 8.30:1, 8.35:1, 8.40:1, 8.45:1, 8.50:1, 8.55:1, 8.60:1, 8.65:1, 8.70:1, 8.75:1, 8.80:1, 8.85:1, 8.90:1, 8.95:1, 또는 9.00:1의 비만큼 농축된다. 일부 구현예에서, 공여자의 말초 혈액에서 백혈구에 비해 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포는 약 8.2:1의 비만큼 농축된다.

[0030] 또 다른 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 적어도 약 16,000 세포/ml의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포의 밀도, 예를 들어, 약 20,000 세포/ml 내지 약 75,000 세포/ml, 약 25,000 세포/ml 내지 약 70,000 세포/ml, 약 30,000 세포/ml 내지 약 65,000 세포/ml, 약 35,000 세포/ml 내지 약 60,000 세포/ml, 약 40,000 세포/ml 내지 약 55,000 세포/ml, 또는 약 45,000 세포/ml 내지 약 50,000 세포/ml(예를 들어, 약 16,000 세포/ml, 17,000 세포/ml, 18,000 세포/ml, 19,000 세포/ml, 20,000 세포/ml, 21,000 세포/ml, 22,000 세포/ml, 23,000 세포/ml, 24,000 세포/ml, 25,000 세포/ml, 26,000 세포/ml, 27,000 세포/ml, 28,000 세포/ml, 29,000 세포/ml, 30,000 세포/ml, 31,000 세포/ml, 32,000 세포/ml, 33,000 세포/ml, 34,000 세포/ml, 35,000 세포/ml, 36,000 세포/ml, 37,000 세포/ml, 38,000 세포/ml, 39,000 세포/ml, 40,000 세포/ml, 41,000 세포/ml, 42,000 세포/ml, 43,000 세포/ml, 44,000 세포/ml, 45,000 세포/ml, 46,000 세포/ml, 47,000 세포/ml, 48,000 세포/ml, 49,000 세포/ml, 50,000 세포/ml, 51,000 세포/ml, 52,000 세포/ml, 53,000 세포/ml, 54,000 세포/ml, 55,000 세포/ml, 56,000 세포/ml, 57,000 세포/ml, 58,000 세포/ml, 59,000 세포/ml, 60,000 세포/ml, 61,000 세포/ml, 62,000 세포/ml, 63,000 세포/ml, 64,000 세포/ml, 65,000 세포/ml, 66,000 세포/ml, 67,000 세포/ml, 68,000 세포/ml, 69,000 세포/ml, 70,000 세포/ml, 71,000 세포/ml, 72,000 세포/ml, 73,000 세포/ml, 74,000 세포/ml, 75,000 세포/ml, 76,000 세포/ml, 77,000 세포/ml 이상)의 밀도를 갖고, 약 2.5×10^7 세포/ml 이하의 호중구의 밀도, 예를 들어, 약 1×10^7 세포/ml 내지 약 2.5×10^7 세포/ml, 약 1.3×10^7 세포/ml 내지 약 2×10^7 세포/ml, 또는 약 1.5×10^7 세포/ml 내지 약 1.9×10^7 세포/ml(예를 들어, 약 2.5×10^7 세포/ml, 2.4×10^7 세포/ml, 2.3×10^7 세포/ml, 2.2×0^7 세포/ml, 2.1×10^7 세포/ml, 2×10^7 세포/ml, 1.9×10^7 세포/ml, 1.8×10^7 세포/ml, 1.7×10^7 세포/ml, 1.6×10^7 세포/ml, 1.5×10^7 세포/ml 1.4×10^7 세포/ml, 1.3×10^7 세포/ml, 1.2×10^7 세포/ml, 1.1×10^7 세포/ml, 1×10^7 세포/ml 이하)의 호중구의 밀도를 갖

는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 약 20,000 세포/ml 내지 약 75,000 세포/ml의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포의 밀도를 갖고, 약 1 x 10^7 세포/ml 내지 약 2.5 x 10^7 세포/ml의 호중구의 밀도를 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 약 30,000 세포/ml 내지 약 60,000 세포/ml의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포의 밀도를 갖고, 약 1.3 x 10^7 세포/ml 내지 약 2.3 x 10^7 세포/ml의 호중구의 밀도를 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 약 40,000 세포/ml 내지 약 50,000 세포/ml의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포의 밀도를 갖고, 약 1.5 x 10^7 세포/ml 내지 약 2 x 10^7 세포/ml의 호중구의 밀도를 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다.

[0031] 또 다른 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후의 공여자의 말초 혈액의 샘플에서 약 0.0008 내지 약 0.0069의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 림프구의 비율을 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 샘플에서의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 림프구의 비율은 약 0.00080, 0.00081, 0.00082, 0.00083, 0.00084, 0.00085, 0.00086, 0.00087, 0.00088, 0.00089, 0.00090, 0.00091, 0.00092, 0.00093, 0.00094, 0.00095, 0.00096, 0.00097, 0.00098, 0.00099, 0.00100, 0.00101, 0.00102, 0.00103, 0.00104, 0.00105, 0.00106, 0.00107, 0.00108, 0.00109, 0.00110, 0.00111, 0.00112, 0.00113, 0.00114, 0.00115, 0.00116, 0.00117, 0.00118, 0.00119, 0.00120, 0.00121, 0.00122, 0.00123, 0.00124, 0.00125, 0.00126, 0.00127, 0.00128, 0.00129, 0.00130, 0.00131, 0.00132, 0.00133, 0.00134, 0.00135, 0.00136, 0.00137, 0.00138, 0.00139, 0.00140, 0.00141, 0.00142, 0.00143, 0.00144, 0.00145, 0.00146, 0.00147, 0.00148, 0.00149, 0.00150, 0.00151, 0.00152, 0.00153, 0.00154, 0.00155, 0.00156, 0.00157, 0.00158, 0.00159, 0.00160, 0.00161, 0.00162, 0.00163, 0.00164, 0.00165, 0.00166, 0.00167, 0.00168, 0.00169, 0.00170, 0.00171, 0.00172, 0.00173, 0.00174, 0.00175, 0.00176, 0.00178, 0.00179, 0.00180, 0.00181, 0.00182, 0.00183, 0.00184, 0.00185, 0.00186, 0.00187, 0.00188, 0.00189, 0.00190, 0.00191, 0.00192, 0.00193, 0.00194, 0.00195, 0.00196, 0.00197, 0.00198, 0.00199, 0.00200, 0.00201, 0.00202, 0.00203, 0.00204, 0.00205, 0.00206, 0.00207, 0.00208, 0.00209, 0.00210, 0.00211, 0.00212, 0.00213, 0.00214, 0.00215, 0.00216, 0.00217, 0.00218, 0.00219, 0.00220, 0.00221, 0.00222, 0.00223, 0.00224, 0.00225, 0.00226, 0.00227, 0.00228, 0.00229, 0.00230, 0.00231, 0.00232, 0.00233, 0.00234, 0.00235, 0.00236, 0.00237, 0.00238, 0.00239, 0.00240, 0.00241, 0.00242, 0.00243, 0.00244, 0.00245, 0.00246, 0.00247, 0.00248, 0.00249, 0.00250, 0.00251, 0.00252, 0.00253, 0.00254, 0.00255, 0.00256, 0.00257, 0.00258, 0.00259, 0.00260, 0.00261, 0.00262, 0.00263, 0.00264, 0.00265, 0.00266, 0.00267, 0.00268, 0.00269, 0.00270, 0.00271, 0.00272, 0.00273, 0.00274, 0.00275, 0.00276, 0.00278, 0.00279, 0.00280, 0.00281, 0.00282, 0.00283, 0.00284, 0.00285, 0.00286, 0.00287, 0.00288, 0.00289, 0.00290, 0.00291, 0.00292, 0.00293, 0.00294, 0.00295, 0.00296, 0.00297, 0.00298, 0.00299, 0.00300, 0.00301, 0.00302, 0.00303, 0.00304, 0.00305, 0.00306, 0.00307, 0.00308, 0.00309, 0.00310, 0.00311, 0.00312, 0.00313, 0.00314, 0.00315, 0.00316, 0.00317, 0.00318, 0.00319, 0.00320, 0.00321, 0.00322, 0.00323, 0.00324, 0.00325, 0.00326, 0.00327, 0.00328, 0.00329, 0.00330, 0.00331, 0.00332, 0.00333, 0.00334, 0.00335, 0.00336, 0.00337, 0.00338, 0.00339, 0.00340, 0.00341, 0.00342, 0.00343, 0.00344, 0.00345, 0.00346, 0.00347, 0.00348, 0.00349, 0.00350, 0.00351, 0.00352, 0.00353, 0.00354, 0.00355, 0.00356, 0.00357, 0.00358, 0.00359, 0.00360, 0.00361, 0.00362, 0.00363, 0.00364, 0.00365, 0.00366, 0.00367, 0.00368, 0.00369, 0.00370, 0.00371, 0.00372, 0.00373, 0.00374, 0.00375, 0.00376, 0.00378, 0.00379, 0.00380, 0.00381, 0.00382, 0.00383, 0.00384, 0.00385, 0.00386, 0.00387, 0.00388, 0.00389, 0.00390, 0.00391, 0.00392, 0.00393, 0.00394, 0.00395, 0.00396, 0.00397, 0.00398, 0.00399, 0.00401, 0.00402, 0.00403, 0.00404, 0.00405, 0.00406, 0.00407, 0.00408, 0.00409, 0.00410, 0.00411, 0.00412, 0.00413, 0.00414, 0.00415, 0.00416, 0.00417, 0.00418, 0.00419, 0.00420, 0.00421, 0.00422, 0.00423, 0.00424, 0.00425, 0.00426, 0.00427, 0.00428, 0.00429, 0.00430, 0.00431, 0.00432, 0.00433, 0.00434, 0.00435, 0.00436, 0.00437, 0.00438, 0.00439, 0.00440, 0.00441, 0.00442, 0.00443, 0.00444, 0.00445, 0.00446, 0.00447, 0.00448, 0.00449,

0.00450, 0.00451, 0.00452, 0.00453, 0.00454, 0.00455, 0.00456, 0.00457, 0.00458, 0.00459, 0.00460, 0.00461, 0.00462, 0.00463, 0.00464, 0.00465, 0.00466, 0.00467, 0.00468, 0.00469, 0.00470, 0.00471, 0.00472, 0.00473, 0.00474, 0.00475, 0.00476, 0.00478, 0.00479, 0.00480, 0.00481, 0.00482, 0.00483, 0.00484, 0.00485, 0.00486, 0.00487, 0.00488, 0.00489, 0.00490, 0.00491, 0.00492, 0.00493, 0.00494, 0.00495, 0.00496, 0.00497, 0.00498, 0.00499, 0.00500, 0.00501, 0.00502, 0.00503, 0.00504, 0.00505, 0.00506, 0.00507, 0.00508, 0.00509, 0.00510, 0.00511, 0.00512, 0.00513, 0.00514, 0.00515, 0.00516, 0.00517, 0.00518, 0.00519, 0.00520, 0.00521, 0.00522, 0.00523, 0.00524, 0.00525, 0.00526, 0.00527, 0.00528, 0.00529, 0.00530, 0.00531, 0.00532, 0.00533, 0.00534, 0.00535, 0.00536, 0.00537, 0.00538, 0.00539, 0.00540, 0.00541, 0.00542, 0.00543, 0.00544, 0.00545, 0.00546, 0.00547, 0.00548, 0.00549, 0.00550, 0.00551, 0.00552, 0.00553, 0.00554, 0.00555, 0.00556, 0.00557, 0.00558, 0.00559, 0.00560, 0.00561, 0.00562, 0.00563, 0.00564, 0.00565, 0.00566, 0.00567, 0.00568, 0.00569, 0.00570, 0.00571, 0.00572, 0.00573, 0.00574, 0.00575, 0.00576, 0.00578, 0.00579, 0.00580, 0.00581, 0.00582, 0.00583, 0.00584, 0.00585, 0.00586, 0.00587, 0.00588, 0.00589, 0.00590, 0.00591, 0.00592, 0.00593, 0.00594, 0.00595, 0.00596, 0.00597, 0.00598, 0.00599, 0.00600, 0.00601, 0.00602, 0.00603, 0.00604, 0.00605, 0.00606, 0.00607, 0.00608, 0.00609, 0.00610, 0.00611, 0.00612, 0.00613, 0.00614, 0.00615, 0.00616, 0.00617, 0.00618, 0.00619, 0.00620, 0.00621, 0.00622, 0.00623, 0.00624, 0.00625, 0.00626, 0.00627, 0.00628, 0.00629, 0.00630, 0.00631, 0.00632, 0.00633, 0.00634, 0.00635, 0.00636, 0.00637, 0.00638, 0.00639, 0.00640, 0.00641, 0.00642, 0.00643, 0.00644, 0.00645, 0.00646, 0.00647, 0.00648, 0.00649, 0.00650, 0.00651, 0.00652, 0.00653, 0.00654, 0.00655, 0.00656, 0.00657, 0.00658, 0.00659, 0.00660, 0.00661, 0.00662, 0.00663, 0.00664, 0.00665, 0.00666, 0.00667, 0.00668, 0.00669, 0.00670, 0.00671, 0.00672, 0.00673, 0.00674, 0.00675, 0.00676, 0.00678, 0.00679, 0.00680, 0.00681, 0.00682, 0.00683, 0.00684, 0.00685, 0.00686, 0.00687, 0.00688, 0.00689, 또는 0.00690일 수 있다. 일부 구현예에서, 샘플에서의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 림프구의 비율은 약 0.0011 내지 약 0.0031, 예를 들어, 약 0.00110, 0.00111, 0.00112, 0.00113, 0.00114, 0.00115, 0.00116, 0.00117, 0.00118, 0.00119, 0.00120, 0.00121, 0.00122, 0.00123, 0.00124, 0.00125, 0.00126, 0.00127, 0.00128, 0.00129, 0.00130, 0.00131, 0.00132, 0.00133, 0.00134, 0.00135, 0.00136, 0.00137, 0.00138, 0.00139, 0.00140, 0.00141, 0.00142, 0.00143, 0.00144, 0.00145, 0.00146, 0.00147, 0.00148, 0.00149, 0.00150, 0.00151, 0.00152, 0.00153, 0.00154, 0.00155, 0.00156, 0.00157, 0.00158, 0.00159, 0.00160, 0.00161, 0.00162, 0.00163, 0.00164, 0.00165, 0.00166, 0.00167, 0.00168, 0.00169, 0.00170, 0.00171, 0.00172, 0.00173, 0.00174, 0.00175, 0.00176, 0.00178, 0.00179, 0.00180, 0.00181, 0.00182, 0.00183, 0.00184, 0.00185, 0.00186, 0.00187, 0.00188, 0.00189, 0.00190, 0.00191, 0.00192, 0.00193, 0.00194, 0.00195, 0.00196, 0.00197, 0.00198, 0.00199, 0.00200, 0.00201, 0.00202, 0.00203, 0.00204, 0.00205, 0.00206, 0.00207, 0.00208, 0.00209, 0.00210, 0.00211, 0.00212, 0.00213, 0.00214, 0.00215, 0.00216, 0.00217, 0.00218, 0.00219, 0.00220, 0.00221, 0.00222, 0.00223, 0.00224, 0.00225, 0.00226, 0.00227, 0.00228, 0.00229, 0.00230, 0.00231, 0.00232, 0.00233, 0.00234, 0.00235, 0.00236, 0.00237, 0.00238, 0.00239, 0.00240, 0.00241, 0.00242, 0.00243, 0.00244, 0.00245, 0.00246, 0.00247, 0.00248, 0.00249, 0.00250, 0.00251, 0.00252, 0.00253, 0.00254, 0.00255, 0.00256, 0.00257, 0.00258, 0.00259, 0.00260, 0.00261, 0.00262, 0.00263, 0.00264, 0.00265, 0.00266, 0.00267, 0.00268, 0.00269, 0.00270, 0.00271, 0.00272, 0.00273, 0.00274, 0.00275, 0.00276, 0.00278, 0.00279, 0.00280, 0.00281, 0.00282, 0.00283, 0.00284, 0.00285, 0.00286, 0.00287, 0.00288, 0.00289, 0.00290, 0.00291, 0.00292, 0.00293, 0.00294, 0.00295, 0.00296, 0.00297, 0.00298, 0.00299, 0.00300, 0.00301, 0.00302, 0.00303, 0.00304, 0.00305, 0.00306, 0.00307, 0.00308, 0.00309, 또는 0.00310의 샘플에서의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 림프구의 비율이다. 일부 구현예에서, 샘플에서의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 림프구의 비율은 약 0.0021이다.

[0032] 추가 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후의 공여자의 말초 혈액의 샘플을 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 전의 공여자의 말초 혈액의 샘플과 비교하여 평가시 공여자의 말초 혈액에서 림프구에 비해 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포를 약 5.6:1 내지 약 37.0:1의 비만큼 농축시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 공여자의 말초 혈액에서 림프구에 비해 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포는 약 5.60:1, 5.65:1, 5.70:1, 5.75:1, 5.80:1,

5.85:1, 5.90:1, 5.95:1, 6.00:1, 6.05:1, 6.10:1, 6.15:1, 6.20:1, 6.25:1, 6.30:1, 6.35:1, 6.40:1, 6.45:1, 6.50:1, 6.55:1, 6.60:1, 6.65:1, 6.70:1, 6.75:1, 6.80:1, 6.85:1, 6.90:1, 6.95:1, 7.00:1, 7.05:1, 7.10:1, 7.15:1, 7.20:1, 7.25:1, 7.30:1, 7.35:1, 7.40:1, 7.45:1, 7.50:1, 7.55:1, 7.60:1, 7.65:1, 7.70:1, 7.75:1, 7.80:1, 7.85:1, 7.90:1, 7.95:1, 8.00:1, 8.05:1, 8.10:1, 8.15:1, 8.20:1, 8.25:1, 8.30:1, 8.35:1, 8.40:1, 8.45:1, 8.50:1, 8.55:1, 8.60:1, 8.65:1, 8.70:1, 8.75:1, 8.80:1, 8.85:1, 8.90:1, 8.95:1, 9.00:1, 9.05:1, 9.10:1, 9.15:1, 9.20:1, 9.25:1, 9.30:1, 9.35:1, 9.40:1, 9.45:1, 9.50:1, 9.55:1, 9.60:1, 9.65:1, 9.70:1, 9.75:1, 9.80:1, 9.85:1, 9.90:1, 9.95:1, 10.00:1, 10.05:1, 10.10:1, 10.15:1, 10.20:1, 10.25:1, 10.30:1, 10.35:1, 10.40:1, 10.45:1, 10.50:1, 10.55:1, 10.60:1, 10.65:1, 10.70:1, 10.75:1, 10.80:1, 10.85:1, 10.90:1, 10.95:1, 11.00:1, 11.05:1, 11.10:1, 11.15:1, 11.20:1, 11.25:1, 11.30:1, 11.35:1, 11.40:1, 11.45:1, 11.50:1, 11.55:1, 11.60:1, 11.65:1, 11.70:1, 11.75:1, 11.80:1, 11.85:1, 11.90:1, 11.95:1, 12.00:1, 12.05:1, 12.10:1, 12.15:1, 12.20:1, 12.25:1, 12.30:1, 12.35:1, 12.40:1, 12.45:1, 12.50:1, 12.55:1, 12.60:1, 12.65:1, 12.70:1, 12.75:1, 12.80:1, 12.85:1, 12.90:1, 12.95:1, 13.00:1, 13.05:1, 13.10:1, 13.15:1, 13.20:1, 13.25:1, 13.30:1, 13.35:1, 13.40:1, 13.45:1, 13.50:1, 13.55:1, 13.60:1, 13.65:1, 13.70:1, 13.75:1, 13.80:1, 13.85:1, 13.90:1, 13.95:1, 14.00:1, 14.05:1, 14.10:1, 14.15:1, 14.20:1, 14.25:1, 14.30:1, 14.35:1, 14.40:1, 14.45:1, 14.50:1, 14.55:1, 14.60:1, 14.65:1, 14.70:1, 14.75:1, 14.80:1, 14.85:1, 14.90:1, 14.95:1, 15.00:1, 15.05:1, 15.10:1, 15.15:1, 15.20:1, 15.25:1, 15.30:1, 15.35:1, 15.40:1, 15.45:1, 15.50:1, 15.55:1, 15.60:1, 15.65:1, 15.70:1, 15.75:1, 15.80:1, 15.85:1, 15.90:1, 15.95:1, 16.00:1, 16.05:1, 16.10:1, 16.15:1, 16.20:1, 16.25:1, 16.30:1, 16.35:1, 16.40:1, 16.45:1, 16.50:1, 16.55:1, 16.60:1, 16.65:1, 16.70:1, 16.75:1, 16.80:1, 16.85:1, 16.90:1, 16.95:1, 17.00:1, 17.05:1, 17.10:1, 17.15:1, 17.20:1, 17.25:1, 17.30:1, 17.35:1, 17.40:1, 17.45:1, 17.50:1, 17.55:1, 17.60:1, 17.65:1, 17.70:1, 17.75:1, 17.80:1, 17.85:1, 17.90:1, 17.95:1, 18.00:1, 18.05:1, 18.10:1, 18.15:1, 18.20:1, 18.25:1, 18.30:1, 18.35:1, 18.40:1, 18.45:1, 18.50:1, 18.55:1, 18.60:1, 18.65:1, 18.70:1, 18.75:1, 18.80:1, 18.85:1, 18.90:1, 18.95:1, 19.00:1, 19.05:1, 19.10:1, 19.15:1, 19.20:1, 19.25:1, 19.30:1, 19.35:1, 19.40:1, 19.45:1, 19.50:1, 19.55:1, 19.60:1, 19.65:1, 19.70:1, 19.75:1, 19.80:1, 19.85:1, 19.90:1, 19.95:1, 20.00:1, 20.05:1, 20.10:1, 20.15:1, 20.20:1, 20.25:1, 20.30:1, 20.35:1, 20.40:1, 20.45:1, 20.50:1, 20.55:1, 20.60:1, 20.65:1, 20.70:1, 20.75:1, 20.80:1, 20.85:1, 20.90:1, 20.95:1, 21.00:1, 21.05:1, 21.10:1, 21.15:1, 21.20:1, 21.25:1, 21.30:1, 21.35:1, 21.40:1, 21.45:1, 21.50:1, 21.55:1, 21.60:1, 21.65:1, 21.70:1, 21.75:1, 21.80:1, 21.85:1, 21.90:1, 21.95:1, 22.00:1, 22.05:1, 22.10:1, 22.15:1, 22.20:1, 22.25:1, 22.30:1, 22.35:1, 22.40:1, 22.45:1, 22.50:1, 22.55:1, 22.60:1, 22.65:1, 22.70:1, 22.75:1, 22.80:1, 22.85:1, 22.90:1, 22.95:1, 23.00, 23.05:1, 23.10:1, 23.15:1, 23.20:1, 23.25:1, 23.30:1, 23.35:1, 23.40:1, 23.45:1, 23.50:1, 23.55:1, 23.60:1, 23.65:1, 23.70:1, 23.75:1, 23.80:1, 23.85:1, 23.90:1, 23.95:1, 24.00:1, 24.05:1, 24.10:1, 24.15:1, 24.20:1, 24.25:1, 24.30:1, 24.35:1, 24.40:1, 24.45:1, 24.50:1, 24.55:1, 24.60:1, 24.65:1, 24.70:1, 24.75:1, 24.80:1, 24.85:1, 24.90:1, 24.95:1, 25.05:1, 25.10:1, 25.15:1, 25.20:1, 25.25:1, 25.30:1, 25.35:1, 25.40:1, 25.45:1, 25.50:1, 25.55:1, 25.60:1, 25.65:1, 25.70:1, 25.75:1, 25.80:1, 25.85:1, 25.90:1, 25.95:1, 26.00:1, 26.05:1, 26.10:1, 26.15:1, 26.20:1, 26.25:1, 26.30:1, 26.35:1, 26.40:1, 26.45:1, 26.50:1, 26.55:1, 26.60:1, 26.65:1, 26.70:1, 26.75:1, 26.80:1, 26.85:1, 26.90:1, 26.95:1, 27.00:1, 27.05:1, 27.10:1, 27.15:1, 27.20:1, 27.25:1, 27.30:1, 27.35:1, 27.40:1, 27.45:1, 27.50:1, 27.55:1, 27.60:1, 27.65:1, 27.70:1, 27.75:1, 27.80:1, 27.85:1, 27.90:1, 27.95:1, 28.00:1, 28.05:1, 28.10:1, 28.15:1, 28.20:1, 28.25:1, 28.30:1, 28.35:1, 28.40:1, 28.45:1, 28.50:1, 28.55:1, 28.60:1, 28.65:1, 28.70:1, 28.75:1, 28.80:1, 28.85:1, 28.90:1, 28.95:1, 29.00:1, 29.05:1, 29.10:1, 29.15:1, 29.20:1, 29.25:1, 29.30:1, 29.35:1, 29.40:1, 29.45:1, 29.50:1, 29.55:1, 29.60:1, 29.65:1, 29.70:1, 29.75:1, 29.80:1, 29.85:1, 29.90:1, 29.95:1, 30.00:1, 30.05:1, 30.10:1, 30.15:1, 30.20:1, 30.25:1, 30.30:1, 30.35:1, 30.40:1, 30.45:1, 30.50:1, 30.55:1, 30.60:1, 30.65:1, 30.70:1, 30.75:1, 30.80:1, 30.85:1, 30.90:1, 30.95:1, 31.00:1, 31.05:1, 31.10:1, 31.15:1, 31.20:1, 31.25:1, 31.30:1, 31.35:1, 31.40:1, 31.45:1, 31.50:1, 31.55:1, 31.60:1, 31.65:1, 31.70:1, 31.75:1, 31.80:1, 31.85:1, 31.90:1, 31.95:1, 32.00:1, 32.05:1, 32.10:1, 32.15:1, 32.20:1, 32.25:1, 32.30:1, 32.35:1, 32.40:1, 32.45:1, 32.50:1, 32.55:1, 32.60:1, 32.65:1, 32.70:1, 32.75:1, 32.80:1, 32.85:1, 32.90:1, 32.95:1, 33.00:1, 33.05:1, 33.10:1, 33.15:1, 33.20:1, 33.25:1, 33.30:1, 33.35:1, 33.40:1, 33.45:1, 33.50:1, 33.55:1, 33.60:1, 33.65:1, 33.70:1, 33.75:1, 33.80:1, 33.85:1, 33.90:1, 33.95:1, 34.00:1, 34.05:1, 34.10:1, 34.15:1, 34.20:1, 34.25:1,

34.30:1, 34.35:1, 34.40:1, 34.45:1, 34.50:1, 34.55:1, 34.60:1, 34.65:1, 34.70:1, 34.75:1, 34.80:1, 34.85:1, 34.90:1, 34.95:1, 35.00:1, 35.05:1, 35.10:1, 35.15:1, 35.20:1, 35.25:1, 35.30:1, 35.35:1, 35.40:1, 35.45:1, 35.50:1, 35.55:1, 35.60:1, 35.65:1, 35.70:1, 35.75:1, 35.80:1, 35.85:1, 35.90:1, 35.95:1, 36.00:1, 36.05:1, 36.10:1, 36.15:1, 36.20:1, 36.25:1, 36.30:1, 36.35:1, 36.40:1, 36.45:1, 36.50:1, 36.55:1, 36.60:1, 36.65:1, 36.70:1, 36.75:1, 36.80:1, 36.85:1, 36.90:1, 36.95:1, 또는 37.00의 비만큼 농축될 수 있다. 일부 구현예에서, 공여자의 말초 혈액에서 림프구에 비해 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포는 약 8.0:1 내지 약 10.0:1의 비율, 예를 들어, 약 8.00:1, 8.05:1, 8.10:1, 8.15:1, 8.20:1, 8.25:1, 8.30:1, 8.35:1, 8.40:1, 8.45:1, 8.50:1, 8.55:1, 8.60:1, 8.65:1, 8.70:1, 8.75:1, 8.80:1, 8.85:1, 8.90:1, 8.95:1, 9.00:1, 9.05:1, 9.10:1, 9.15:1, 9.20:1, 9.25:1, 9.30:1, 9.35:1, 9.40:1, 9.45:1, 9.50:1, 9.55:1, 9.60:1, 9.65:1, 9.70:1, 9.75:1, 9.80:1, 9.85:1, 9.90:1, 9.95:1, 또는 10.00:1의 비만큼 농축된다. 일부 구현예에서, 공여자의 말초 혈액에서 림프구에 비해 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포는 약 9.3:1의 비만큼 농축된다.

[0033] 또 다른 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 적어도 약 16,000 세포/ml의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포의 밀도, 예를 들어, 약 20,000 세포/ml 내지 약 75,000 세포/ml, 약 25,000 세포/ml 내지 약 70,000 세포/ml, 약 30,000 세포/ml 내지 약 65,000 세포/ml, 약 35,000 세포/ml 내지 약 60,000 세포/ml, 약 40,000 세포/ml 내지 약 55,000 세포/ml, 또는 약 45,000 세포/ml 내지 약 50,000 세포/ml(예를 들어, 약 16,000 세포/ml, 17,000 세포/ml, 18,000 세포/ml, 19,000 세포/ml, 20,000 세포/ml, 21,000 세포/ml, 22,000 세포/ml, 23,000 세포/ml, 24,000 세포/ml, 25,000 세포/ml, 26,000 세포/ml, 27,000 세포/ml, 28,000 세포/ml, 29,000 세포/ml, 30,000 세포/ml, 31,000 세포/ml, 32,000 세포/ml, 33,000 세포/ml, 34,000 세포/ml, 35,000 세포/ml, 36,000 세포/ml, 37,000 세포/ml, 38,000 세포/ml, 39,000 세포/ml, 40,000 세포/ml, 41,000 세포/ml, 42,000 세포/ml, 43,000 세포/ml, 44,000 세포/ml, 45,000 세포/ml, 46,000 세포/ml, 47,000 세포/ml, 48,000 세포/ml, 49,000 세포/ml, 50,000 세포/ml, 51,000 세포/ml, 52,000 세포/ml, 53,000 세포/ml, 54,000 세포/ml, 55,000 세포/ml, 56,000 세포/ml, 57,000 세포/ml, 58,000 세포/ml, 59,000 세포/ml, 60,000 세포/ml, 61,000 세포/ml, 62,000 세포/ml, 63,000 세포/ml, 64,000 세포/ml, 65,000 세포/ml, 66,000 세포/ml, 67,000 세포/ml, 68,000 세포/ml, 69,000 세포/ml, 70,000 세포/ml, 71,000 세포/ml, 72,000 세포/ml, 73,000 세포/ml, 74,000 세포/ml, 75,000 세포/ml, 76,000 세포/ml, 77,000 세포/ml 이상)의 밀도를 갖고, 약 2.4×10^7 세포/ml 이하의 림프구의 밀도, 예를 들어, 약 1×10^7 세포/ml 내지 약 2.3×10^7 세포/ml, 약 1.3×10^7 세포/ml 내지 약 2.1×10^7 세포/ml, 또는 약 1.5×10^7 세포/ml 내지 약 1.9×10^7 세포/ml(예를 들어, 약 2.4×10^7 세포/ml, 2.3×10^7 세포/ml, 2.2×0^7 세포/ml, 2.1×10^7 세포/ml, 2×10^7 세포/ml, 1.9×10^7 세포/ml, 1.8×10^7 세포/ml, 1.7×10^7 세포/ml, 1.6×10^7 세포/ml, 1.5×10^7 세포/ml 1.4×10^7 세포/ml, 1.3×10^7 세포/ml, 1.2×10^7 세포/ml, 1.1×10^7 세포/ml, 1×10^7 세포/ml 이하, 0.9×10^7 세포/ml, 0.8×10^7 세포/ml 이하)의 림프구의 밀도를 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 약 20,000 세포/ml 내지 약 75,000 세포/ml의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포의 밀도를 갖고, 약 1×10^7 세포/ml 내지 약 2.3×10^7 세포/ml의 림프구의 밀도를 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 약 30,000 세포/ml 내지 약 60,000 세포/ml의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포의 밀도를 갖고, 약 1.3×10^7 세포/ml 내지 약 2.3×10^7 세포/ml의 림프구의 밀도를 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 약 40,000 세포/ml 내지 약 50,000 세포/ml의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포의 밀도를 갖고, 약 1.5×10^7 세포/ml 내지 약 2×10^7 세포/ml의 림프구의 밀도를 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다.

[0034] 또 다른 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 CXCR2 효능제의 투여 후의 공여자의 말초 혈액의

샘플에서 약 0.0028 내지 약 0.0130의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45R^{A-}$ 세포 대 단핵구의 비율을 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 샘플에서의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 단핵구의 비율은 약 0.00280, 0.00281, 0.00282, 0.00283, 0.00284, 0.00285, 0.00286, 0.00287, 0.00288, 0.00289, 0.00290, 0.00291, 0.00292, 0.00293, 0.00294, 0.00295, 0.00296, 0.00297, 0.00298, 0.00299, 0.00300, 0.00301, 0.00302, 0.00303, 0.00304, 0.00305, 0.00306, 0.00307, 0.00308, 0.00309, 0.00310, 0.00311, 0.00312, 0.00313, 0.00314, 0.00315, 0.00316, 0.00317, 0.00318, 0.00319, 0.00320, 0.00321, 0.00322, 0.00323, 0.00324, 0.00325, 0.00326, 0.00327, 0.00328, 0.00329, 0.00330, 0.00331, 0.00332, 0.00333, 0.00334, 0.00335, 0.00336, 0.00337, 0.00338, 0.00339, 0.00340, 0.00341, 0.00342, 0.00343, 0.00344, 0.00345, 0.00346, 0.00347, 0.00348, 0.00349, 0.00350, 0.00351, 0.00352, 0.00353, 0.00354, 0.00355, 0.00356, 0.00357, 0.00358, 0.00359, 0.00360, 0.00361, 0.00362, 0.00363, 0.00364, 0.00365, 0.00366, 0.00367, 0.00368, 0.00369, 0.00370, 0.00371, 0.00372, 0.00373, 0.00374, 0.00375, 0.00376, 0.00378, 0.00379, 0.00380, 0.00381, 0.00382, 0.00383, 0.00384, 0.00385, 0.00386, 0.00387, 0.00388, 0.00389, 0.00390, 0.00391, 0.00392, 0.00393, 0.00394, 0.00395, 0.00396, 0.00397, 0.00398, 0.00399, 0.00401, 0.00402, 0.00403, 0.00404, 0.00405, 0.00406, 0.00407, 0.00408, 0.00409, 0.00410, 0.00411, 0.00412, 0.00413, 0.00414, 0.00415, 0.00416, 0.00417, 0.00418, 0.00419, 0.00420, 0.00421, 0.00422, 0.00423, 0.00424, 0.00425, 0.00426, 0.00427, 0.00428, 0.00429, 0.00430, 0.00431, 0.00432, 0.00433, 0.00434, 0.00435, 0.00436, 0.00437, 0.00438, 0.00439, 0.00440, 0.00441, 0.00442, 0.00443, 0.00444, 0.00445, 0.00446, 0.00447, 0.00448, 0.00449, 0.00450, 0.00451, 0.00452, 0.00453, 0.00454, 0.00455, 0.00456, 0.00457, 0.00458, 0.00459, 0.00460, 0.00461, 0.00462, 0.00463, 0.00464, 0.00465, 0.00466, 0.00467, 0.00468, 0.00469, 0.00470, 0.00471, 0.00472, 0.00473, 0.00474, 0.00475, 0.00476, 0.00478, 0.00479, 0.00480, 0.00481, 0.00482, 0.00483, 0.00484, 0.00485, 0.00486, 0.00487, 0.00488, 0.00489, 0.00490, 0.00491, 0.00492, 0.00493, 0.00494, 0.00495, 0.00496, 0.00497, 0.00498, 0.00499, 0.00500, 0.00501, 0.00502, 0.00503, 0.00504, 0.00505, 0.00506, 0.00507, 0.00508, 0.00509, 0.00510, 0.00511, 0.00512, 0.00513, 0.00514, 0.00515, 0.00516, 0.00517, 0.00518, 0.00519, 0.00520, 0.00521, 0.00522, 0.00523, 0.00524, 0.00525, 0.00526, 0.00527, 0.00528, 0.00529, 0.00530, 0.00531, 0.00532, 0.00533, 0.00534, 0.00535, 0.00536, 0.00537, 0.00538, 0.00539, 0.00540, 0.00541, 0.00542, 0.00543, 0.00544, 0.00545, 0.00546, 0.00547, 0.00548, 0.00549, 0.00550, 0.00551, 0.00552, 0.00553, 0.00554, 0.00555, 0.00556, 0.00557, 0.00558, 0.00559, 0.00560, 0.00561, 0.00562, 0.00563, 0.00564, 0.00565, 0.00566, 0.00567, 0.00568, 0.00569, 0.00570, 0.00571, 0.00572, 0.00573, 0.00574, 0.00575, 0.00576, 0.00578, 0.00579, 0.00580, 0.00581, 0.00582, 0.00583, 0.00584, 0.00585, 0.00586, 0.00587, 0.00588, 0.00589, 0.00590, 0.00591, 0.00592, 0.00593, 0.00594, 0.00595, 0.00596, 0.00597, 0.00598, 0.00599, 0.00600, 0.00601, 0.00602, 0.00603, 0.00604, 0.00605, 0.00606, 0.00607, 0.00608, 0.00609, 0.00610, 0.00611, 0.00612, 0.00613, 0.00614, 0.00615, 0.00616, 0.00617, 0.00618, 0.00619, 0.00620, 0.00621, 0.00622, 0.00623, 0.00624, 0.00625, 0.00626, 0.00627, 0.00628, 0.00629, 0.00630, 0.00631, 0.00632, 0.00633, 0.00634, 0.00635, 0.00636, 0.00637, 0.00638, 0.00639, 0.00640, 0.00641, 0.00642, 0.00643, 0.00644, 0.00645, 0.00646, 0.00647, 0.00648, 0.00649, 0.00650, 0.00651, 0.00652, 0.00653, 0.00654, 0.00655, 0.00656, 0.00657, 0.00658, 0.00659, 0.00660, 0.00661, 0.00662, 0.00663, 0.00664, 0.00665, 0.00666, 0.00667, 0.00668, 0.00669, 0.00670, 0.00671, 0.00672, 0.00673, 0.00674, 0.00675, 0.00676, 0.00678, 0.00679, 0.00680, 0.00681, 0.00682, 0.00683, 0.00684, 0.00685, 0.00686, 0.00687, 0.00688, 0.00689, 0.00690, 0.00691, 0.00692, 0.00693, 0.00694, 0.00695, 0.00696, 0.00697, 0.00698, 0.00699, 0.00700, 0.00701, 0.00702, 0.00703, 0.00704, 0.00705, 0.00706, 0.00707, 0.00708, 0.00709, 0.00710, 0.00711, 0.00712, 0.00713, 0.00714, 0.00715, 0.00716, 0.00717, 0.00718, 0.00719, 0.00720, 0.00721, 0.00722, 0.00723, 0.00724, 0.00725, 0.00726, 0.00727, 0.00728, 0.00729, 0.00730, 0.00731, 0.00732, 0.00733, 0.00734, 0.00735, 0.00736, 0.00737, 0.00738, 0.00739, 0.00740, 0.00741, 0.00742, 0.00743, 0.00744, 0.00745, 0.00746, 0.00747, 0.00748, 0.00749, 0.00750, 0.00751, 0.00752, 0.00753, 0.00754, 0.00755, 0.00756, 0.00757, 0.00758, 0.00759, 0.00760, 0.00761, 0.00762, 0.00763, 0.00764, 0.00765, 0.00766, 0.00767, 0.00768, 0.00769, 0.00770, 0.00771, 0.00772, 0.00773, 0.00774, 0.00775, 0.00776, 0.00777, 0.00778, 0.00779, 0.00780, 0.00781, 0.00782, 0.00783, 0.00784, 0.00785, 0.00786, 0.00787, 0.00788, 0.00789, 0.00790, 0.00791, 0.00792, 0.00793, 0.00794, 0.00795, 0.00796, 0.00797, 0.00798, 0.00799, 0.00800, 0.00801, 0.00802, 0.00803, 0.00804, 0.00805, 0.00806,

0.00807, 0.00808, 0.00809, 0.00810, 0.00811, 0.00812, 0.00813, 0.00814, 0.00815, 0.00816, 0.00817, 0.00818, 0.00819, 0.00820, 0.00821, 0.00822, 0.00823, 0.00824, 0.00825, 0.00826, 0.00827, 0.00828, 0.00829, 0.00830, 0.00831, 0.00832, 0.00833, 0.00834, 0.00835, 0.00836, 0.00837, 0.00838, 0.00839, 0.00840, 0.00841, 0.00842, 0.00843, 0.00844, 0.00845, 0.00846, 0.00847, 0.00848, 0.00849, 0.00850, 0.00851, 0.00852, 0.00853, 0.00854, 0.00855, 0.00856, 0.00857, 0.00858, 0.00859, 0.00860, 0.00861, 0.00862, 0.00863, 0.00864, 0.00865, 0.00866, 0.00867, 0.00868, 0.00869, 0.00870, 0.00871, 0.00872, 0.00873, 0.00874, 0.00875, 0.00876, 0.00877, 0.00878, 0.00879, 0.00880, 0.00881, 0.00882, 0.00883, 0.00884, 0.00885, 0.00886, 0.00887, 0.00888, 0.00889, 0.00890, 0.00891, 0.00892, 0.00893, 0.00894, 0.00895, 0.00896, 0.00897, 0.00898, 0.00899, 0.00900, 0.00901, 0.00902, 0.00903, 0.00904, 0.00905, 0.00906, 0.00907, 0.00908, 0.00909, 0.00910, 0.00911, 0.00912, 0.00913, 0.00914, 0.00915, 0.00916, 0.00917, 0.00918, 0.00919, 0.00920, 0.00921, 0.00922, 0.00923, 0.00924, 0.00925, 0.00926, 0.00927, 0.00928, 0.00929, 0.00930, 0.00931, 0.00932, 0.00933, 0.00934, 0.00935, 0.00936, 0.00937, 0.00938, 0.00939, 0.00940, 0.00941, 0.00942, 0.00943, 0.00944, 0.00945, 0.00946, 0.00947, 0.00948, 0.00949, 0.00950, 0.00951, 0.00952, 0.00953, 0.00954, 0.00955, 0.00956, 0.00957, 0.00958, 0.00959, 0.00960, 0.00961, 0.00962, 0.00963, 0.00964, 0.00965, 0.00966, 0.00967, 0.00968, 0.00969, 0.00970, 0.00971, 0.00972, 0.00973, 0.00974, 0.00975, 0.00976, 0.00977, 0.00978, 0.00979, 0.00980, 0.00981, 0.00982, 0.00983, 0.00984, 0.00985, 0.00986, 0.00987, 0.00988, 0.00989, 0.00990, 0.00991, 0.00992, 0.00993, 0.00994, 0.00995, 0.00996, 0.00997, 0.00998, 0.00999, 0.0100, 0.0101, 0.0103, 0.0104, 0.0105, 0.0106, 0.0107, 0.0108, 0.0109, 0.0110, 0.0111, 0.0112, 0.0113, 0.0114, 0.0115, 0.0116, 0.0117, 0.0118, 0.0119, 0.0120, 0.0121, 0.0122, 0.0123, 0.0124, 0.0125, 0.0126, 0.0127, 0.0128, 0.0129, 또는 0.0130일 수 있다. 일부 구현예에서, 샘플에서의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 단핵구의 비율은 약 0.0063 내지 약 0.0083, 예를 들어, 약 0.00630, 0.00631, 0.00632, 0.00633, 0.00634, 0.00635, 0.00636, 0.00637, 0.00638, 0.00639, 0.00640, 0.00641, 0.00642, 0.00643, 0.00644, 0.00645, 0.00646, 0.00647, 0.00648, 0.00649, 0.00650, 0.00651, 0.00652, 0.00653, 0.00654, 0.00655, 0.00656, 0.00657, 0.00658, 0.00659, 0.00660, 0.00661, 0.00662, 0.00663, 0.00664, 0.00665, 0.00666, 0.00667, 0.00668, 0.00669, 0.00670, 0.00671, 0.00672, 0.00673, 0.00674, 0.00675, 0.00676, 0.00678, 0.00679, 0.00680, 0.00681, 0.00682, 0.00683, 0.00684, 0.00685, 0.00686, 0.00687, 0.00688, 0.00689, 0.00690, 0.00691, 0.00692, 0.00693, 0.00694, 0.00695, 0.00696, 0.00697, 0.00698, 0.00699, 0.00700, 0.00701, 0.00702, 0.00703, 0.00704, 0.00705, 0.00706, 0.00707, 0.00708, 0.00709, 0.00710, 0.00711, 0.00712, 0.00713, 0.00714, 0.00715, 0.00716, 0.00717, 0.00718, 0.00719, 0.00720, 0.00721, 0.00722, 0.00723, 0.00724, 0.00725, 0.00726, 0.00727, 0.00728, 0.00729, 0.00730, 0.00731, 0.00732, 0.00733, 0.00734, 0.00735, 0.00736, 0.00737, 0.00738, 0.00739, 0.00740, 0.00741, 0.00742, 0.00743, 0.00744, 0.00745, 0.00746, 0.00747, 0.00748, 0.00749, 0.00750, 0.00751, 0.00752, 0.00753, 0.00754, 0.00755, 0.00756, 0.00757, 0.00758, 0.00759, 0.00760, 0.00761, 0.00762, 0.00763, 0.00764, 0.00765, 0.00766, 0.00767, 0.00768, 0.00769, 0.00770, 0.00771, 0.00772, 0.00773, 0.00774, 0.00775, 0.00776, 0.00777, 0.00778, 0.00779, 0.00780, 0.00781, 0.00782, 0.00783, 0.00784, 0.00785, 0.00786, 0.00787, 0.00788, 0.00789, 0.00790, 0.00791, 0.00792, 0.00793, 0.00794, 0.00795, 0.00796, 0.00797, 0.00798, 0.00799, 0.00800, 0.00801, 0.00802, 0.00803, 0.00804, 0.00805, 0.00806, 0.00807, 0.00808, 0.00809, 0.00810, 0.00811, 0.00812, 0.00813, 0.00814, 0.00815, 0.00816, 0.00817, 0.00818, 0.00819, 0.00820, 0.00821, 0.00822, 0.00823, 0.00824, 0.00825, 0.00826, 0.00827, 0.00828, 0.00829, 0.00830의 샘플에서의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 단핵구의 비율이다. 일부 구현예에서, 샘플에서의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 단핵구의 비율은 약 0.0073이다.

[0035] 추가 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후의 공여자의 말초 혈액의 샘플을 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 전의 공여자의 말초 혈액의 샘플과 비교하여 평가시 공여자의 말초 혈액에서 단핵구에 비해 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포를 약 1.5:1 내지 약 8.5:1의 비만큼 농축시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 공여자의 말초 혈액에서 단핵구에 비해 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포는 약 1.50:1, 1.55:1, 1.60:1, 1.65:1, 1.70:1, 1.75:1, 1.80:1, 1.85:1, 1.90:1, 1.95:1, 2.00:1, 2.05:1, 2.10:1, 2.15:1, 2.20:1, 2.25:1, 2.30:1, 2.35:1, 2.40:1, 2.45:1, 2.50:1, 2.55:1, 2.60:1, 2.65:1, 2.70:1, 2.75:1, 2.80:1, 2.85:1, 2.90:1,

2.95:1, 3.00:1, 3.05:1, 3.10:1, 3.15:1, 3.20:1, 3.25:1, 3.30:1, 3.35:1, 3.40:1, 3.45:1, 3.50:1, 3.55:1, 3.60:1, 3.65:1, 3.70:1, 3.75:1, 3.80:1, 3.85:1, 3.90:1, 3.95:1, 4.00:1, 4.05:1, 4.10:1, 4.15:1, 4.20:1, 4.25:1, 4.30:1, 4.35:1, 4.40:1, 4.45:1, 4.50:1, 4.55:1, 4.60:1, 4.65:1, 4.70:1, 4.75:1, 4.80:1, 4.85:1, 4.90:1, 4.95:1, 5.00:1, 5.05:1, 5.10:1, 5.15:1, 5.20:1, 5.25:1, 5.30:1, 5.35:1, 5.40:1, 5.45:1, 5.50:1, 5.55:1, 5.60:1, 5.65:1, 5.70:1, 5.75:1, 5.80:1, 5.85:1, 5.90:1, 5.95:1, 6.00:1, 6.05:1, 6.10:1, 6.15:1, 6.20:1, 6.25:1, 6.30:1, 6.35:1, 6.40:1, 6.45:1, 6.50:1, 6.55:1, 6.60:1, 6.65:1, 6.70:1, 6.75:1, 6.80:1, 6.85:1, 6.90:1, 6.95:1, 7.00:1, 7.05:1, 7.10:1, 7.15:1, 7.20:1, 7.25:1, 7.30:1, 7.35:1, 7.40:1, 7.45:1, 7.50:1, 7.55:1, 7.60:1, 7.65:1, 7.70:1, 7.75:1, 7.80:1, 7.85:1, 7.90:1, 7.95:1, 8.00:1, 8.05:1, 8.10:1, 8.15:1, 8.20:1, 8.25:1, 8.30:1, 8.35:1, 8.40:1, 8.45:1, 또는 8.50:1의 비만큼 농축될 수 있다. 일부 구현예에서, 공여자의 말초 혈액에서 단핵구에 비해 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포는 약 1.9:1의 비만큼 농축된다.

[0036] 또 다른 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 적어도 약 16,000 세포/ml의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포의 밀도, 예를 들어, 약 20,000 세포/ml 내지 약 75,000 세포/ml, 약 25,000 세포/ml 내지 약 70,000 세포/ml, 약 30,000 세포/ml 내지 약 65,000 세포/ml, 약 35,000 세포/ml 내지 약 60,000 세포/ml, 약 40,000 세포/ml 내지 약 55,000 세포/ml, 또는 약 45,000 세포/ml 내지 약 50,000 세포/ml(예를 들어, 약 16,000 세포/ml, 17,000 세포/ml, 18,000 세포/ml, 19,000 세포/ml, 20,000 세포/ml, 21,000 세포/ml, 22,000 세포/ml, 23,000 세포/ml, 24,000 세포/ml, 25,000 세포/ml, 26,000 세포/ml, 27,000 세포/ml, 28,000 세포/ml, 29,000 세포/ml, 30,000 세포/ml, 31,000 세포/ml, 32,000 세포/ml, 33,000 세포/ml, 34,000 세포/ml, 35,000 세포/ml, 36,000 세포/ml, 37,000 세포/ml, 38,000 세포/ml, 39,000 세포/ml, 40,000 세포/ml, 41,000 세포/ml, 42,000 세포/ml, 43,000 세포/ml, 44,000 세포/ml, 45,000 세포/ml, 46,000 세포/ml, 47,000 세포/ml, 48,000 세포/ml, 49,000 세포/ml, 50,000 세포/ml, 51,000 세포/ml, 52,000 세포/ml, 53,000 세포/ml, 54,000 세포/ml, 55,000 세포/ml, 56,000 세포/ml, 57,000 세포/ml, 58,000 세포/ml, 59,000 세포/ml, 60,000 세포/ml, 61,000 세포/ml, 62,000 세포/ml, 63,000 세포/ml, 64,000 세포/ml, 65,000 세포/ml, 66,000 세포/ml, 67,000 세포/ml, 68,000 세포/ml, 69,000 세포/ml, 70,000 세포/ml, 71,000 세포/ml, 72,000 세포/ml, 73,000 세포/ml, 74,000 세포/ml, 75,000 세포/ml, 76,000 세포/ml, 77,000 세포/ml 이상)의 밀도를 갖고, 약 6×10^6 세포/ml 이하의 단핵구의 밀도, 예를 들어, 3.4×10^6 세포/ml 내지 약 5.9×10^6 세포/ml, 약 3.5×10^6 세포/ml 내지 약 5.7×10^6 세포/ml, 또는 약 4×10^6 세포/ml 내지 약 5×10^6 세포/ml(예를 들어, 5.9×10^6 세포/ml, 5.8×10^6 세포/ml, 5.7×10^6 세포/ml, 5.6×10^6 세포/ml, 5.5×10^6 세포/ml, 5.4×10^6 세포/ml, 5.3×10^6 세포/ml, 5.2×10^6 세포/ml, 5.1×10^6 세포/ml, 5×10^6 세포/ml, 4.9×10^6 세포/ml, 4.8×10^6 세포/ml, 4.7×10^6 세포/ml, 4.6×10^6 세포/ml, 4.5×10^6 세포/ml, 4.4×10^6 세포/ml, 4.3×10^6 세포/ml, 4.2×10^6 세포/ml, 4.1×10^6 세포/ml, 4×10^6 세포/ml, 3.9×10^6 세포/ml, 3.8×10^6 세포/ml, 3.7×10^6 세포/ml, 3.6×10^6 세포/ml, 3.5×10^6 세포/ml, 3.4×10^6 세포/ml 이하)의 단핵구의 밀도를 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 약 20,000 세포/ml 내지 약 75,000 세포/ml의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포의 밀도를 갖고, 약 3.4×10^6 세포/ml 내지 약 6×10^6 세포/ml의 단핵구의 밀도를 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 약 30,000 세포/ml 내지 약 60,000 세포/ml의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포의 밀도를 갖고, 약 4×10^6 세포/ml 내지 약 5.5×10^6 세포/ml의 단핵구의 밀도를 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 약 40,000 세포/ml 내지 약 50,000 세포/ml의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포의 밀도를 갖고, 약 4×10^6 세포/ml 내지 약 5×10^6 세포/ml의 단핵구의 밀도를 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다.

[0037] 또 다른 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 CXCR2 효능제의 투여 후의 공여자의 말초 혈액의

샘플에서 약 0.393 내지 약 0.745의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 $CD34^+$ 세포의 비율을 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 샘플에서의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 $CD34^+$ 세포의 비율은 약 0.393, 0.394, 0.395, 0.396, 0.397, 0.398, 0.399, 0.401, 0.402, 0.403, 0.404, 0.405, 0.406, 0.407, 0.408, 0.409, 0.410, 0.411, 0.412, 0.413, 0.414, 0.415, 0.416, 0.417, 0.418, 0.419, 0.420, 0.421, 0.422, 0.423, 0.424, 0.425, 0.426, 0.427, 0.428, 0.429, 0.430, 0.431, 0.432, 0.433, 0.434, 0.435, 0.436, 0.437, 0.438, 0.439, 0.440, 0.441, 0.442, 0.443, 0.444, 0.445, 0.446, 0.447, 0.448, 0.449, 0.450, 0.451, 0.452, 0.453, 0.454, 0.455, 0.456, 0.457, 0.458, 0.459, 0.460, 0.461, 0.462, 0.463, 0.464, 0.465, 0.466, 0.467, 0.468, 0.469, 0.470, 0.471, 0.472, 0.473, 0.474, 0.475, 0.476, 0.478, 0.479, 0.480, 0.481, 0.482, 0.483, 0.484, 0.485, 0.486, 0.487, 0.488, 0.489, 0.490, 0.491, 0.492, 0.493, 0.494, 0.495, 0.496, 0.497, 0.498, 0.499, 0.500, 0.501, 0.502, 0.503, 0.504, 0.505, 0.506, 0.507, 0.508, 0.509, 0.510, 0.511, 0.512, 0.513, 0.514, 0.515, 0.516, 0.517, 0.518, 0.519, 0.520, 0.521, 0.522, 0.523, 0.524, 0.525, 0.526, 0.527, 0.528, 0.529, 0.530, 0.531, 0.532, 0.533, 0.534, 0.535, 0.536, 0.537, 0.538, 0.539, 0.540, 0.541, 0.542, 0.543, 0.544, 0.545, 0.546, 0.547, 0.548, 0.549, 0.550, 0.551, 0.552, 0.553, 0.554, 0.555, 0.556, 0.557, 0.558, 0.559, 0.560, 0.561, 0.562, 0.563, 0.564, 0.565, 0.566, 0.567, 0.568, 0.569, 0.570, 0.571, 0.572, 0.573, 0.574, 0.575, 0.576, 0.578, 0.579, 0.580, 0.581, 0.582, 0.583, 0.584, 0.585, 0.586, 0.587, 0.588, 0.589, 0.590, 0.591, 0.592, 0.593, 0.594, 0.595, 0.596, 0.597, 0.598, 0.599, 0.600, 0.601, 0.602, 0.603, 0.604, 0.605, 0.606, 0.607, 0.608, 0.609, 0.610, 0.611, 0.612, 0.613, 0.614, 0.615, 0.616, 0.617, 0.618, 0.619, 0.620, 0.621, 0.622, 0.623, 0.624, 0.625, 0.626, 0.627, 0.628, 0.629, 0.630, 0.631, 0.632, 0.633, 0.634, 0.635, 0.636, 0.637, 0.638, 0.639, 0.640, 0.641, 0.642, 0.643, 0.644, 0.645, 0.646, 0.647, 0.648, 0.649, 0.650, 0.651, 0.652, 0.653, 0.654, 0.655, 0.656, 0.657, 0.658, 0.659, 0.660, 0.661, 0.662, 0.663, 0.664, 0.665, 0.666, 0.667, 0.668, 0.669, 0.670, 0.671, 0.672, 0.673, 0.674, 0.675, 0.676, 0.678, 0.679, 0.680, 0.681, 0.682, 0.683, 0.684, 0.685, 0.686, 0.687, 0.688, 0.689, 0.690, 0.691, 0.692, 0.693, 0.694, 0.695, 0.696, 0.697, 0.698, 0.699, 0.700, 0.701, 0.702, 0.703, 0.704, 0.705, 0.706, 0.707, 0.708, 0.709, 0.710, 0.711, 0.712, 0.713, 0.714, 0.715, 0.716, 0.717, 0.718, 0.719, 0.720, 0.721, 0.722, 0.723, 0.724, 0.725, 0.726, 0.727, 0.728, 0.729, 0.730, 0.731, 0.732, 0.733, 0.734, 0.735, 0.736, 0.737, 0.738, 0.739, 0.740, 0.741, 0.742, 0.743, 0.744, 또는 0.745일 수 있다. 일부 구현예에서, 샘플에서의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 $CD34^+$ 세포의 비율은 약 0.625 내지 약 0.725, 예를 들어, 약 0.625, 0.626, 0.627, 0.628, 0.629, 0.630, 0.631, 0.632, 0.633, 0.634, 0.635, 0.636, 0.637, 0.638, 0.639, 0.640, 0.641, 0.642, 0.643, 0.644, 0.645, 0.646, 0.647, 0.648, 0.649, 0.650, 0.651, 0.652, 0.653, 0.654, 0.655, 0.656, 0.657, 0.658, 0.659, 0.660, 0.661, 0.662, 0.663, 0.664, 0.665, 0.666, 0.667, 0.668, 0.669, 0.670, 0.671, 0.672, 0.673, 0.674, 0.675, 0.676, 0.678, 0.679, 0.680, 0.681, 0.682, 0.683, 0.684, 0.685, 0.686, 0.687, 0.688, 0.689, 0.690, 0.691, 0.692, 0.693, 0.694, 0.695, 0.696, 0.697, 0.698, 0.699, 0.700, 0.701, 0.702, 0.703, 0.704, 0.705, 0.706, 0.707, 0.708, 0.709, 0.710, 0.711, 0.712, 0.713, 0.714, 0.715, 0.716, 0.717, 0.718, 0.719, 0.720, 0.721, 0.722, 0.723, 0.724, 또는 0.725의 샘플에서의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 $CD34^+$ 세포의 비율이다. 일부 구현예에서, 샘플에서의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 $CD34^+$ 세포의 비율은 약 0.676이다.

[0038] 추가 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후의 공여자의 말초 혈액의 샘플을 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 전의 공여자의 말초 혈액의 샘플과 비교하여 평가시 공여자의 말초 혈액에서 $CD34^+$ 세포에 비해 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포를 약 1.1:1 내지 약 4.8:1의 비만큼 농축시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 공여자의 말초 혈액에서 단핵구에 비해 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포는 약 1.10:1, 1.15:1, 1.20:1, 1.25:1, 1.30:1, 1.35:1, 1.40:1, 1.45:1, 1.50:1, 1.55:1, 1.60:1, 1.65:1, 1.70:1, 1.75:1, 1.80:1, 1.85:1, 1.90:1, 1.95:1, 2.00:1, 2.05:1, 2.10:1, 2.15:1, 2.20:1, 2.25:1, 2.30:1, 2.35:1, 2.40:1, 2.45:1, 2.50:1, 2.55:1, 2.60:1, 2.65:1, 2.70:1, 2.75:1, 2.80:1, 2.85:1, 2.90:1, 2.95:1, 3.00:1, 3.05:1, 3.10:1,

3.15:1, 3.20:1, 3.25:1, 3.30:1, 3.35:1, 3.40:1, 3.45:1, 3.50:1, 3.55:1, 3.60:1, 3.65:1, 3.70:1, 3.75:1, 3.80:1, 3.85:1, 3.90:1, 3.95:1, 4.00:1, 4.05:1, 4.10:1, 4.15:1, 4.20:1, 4.25:1, 4.30:1, 4.35:1, 4.40:1, 4.45:1, 4.50:1, 4.55:1, 4.60:1, 4.65:1, 4.70:1, 4.75:1, 또는 4.80:1의 비만큼 농축될 수 있다. 일부 구현예에서, 공여자의 말초 혈액에서 $CD34^+$ 세포에 비해 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포는 약 1.2:1의 비만큼 농축된다.

[0039] 또 다른 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후 공여자의 말초 혈액의 샘플에서 약 0.020% 내지 약 0.110%의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포의 빈도를 갖는 세포의 집단을 생성시키기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 약 0.020%, 0.021%, 0.022%, 0.023%, 0.024%, 0.025%, 0.026%, 0.027%, 0.028%, 0.029%, 0.030%, 0.031%, 0.032%, 0.033%, 0.034%, 0.035%, 0.036%, 0.037%, 0.038%, 0.039%, 0.040%, 0.041%, 0.042%, 0.043%, 0.044%, 0.045%, 0.046%, 0.047%, 0.048%, 0.049%, 0.050%, 0.051%, 0.052%, 0.053%, 0.054%, 0.055%, 0.056%, 0.057%, 0.058%, 0.059%, 0.060%, 0.061%, 0.062%, 0.063%, 0.064%, 0.065%, 0.066%, 0.067%, 0.068%, 0.069%, 0.070%, 0.071%, 0.072%, 0.073%, 0.074%, 0.075%, 0.076%, 0.077%, 0.078%, 0.079%, 0.080%, 0.081%, 0.082%, 0.083%, 0.084%, 0.085%, 0.086%, 0.087%, 0.088%, 0.089%, 0.090%, 0.091%, 0.092%, 0.093%, 0.094%, 0.095%, 0.096%, 0.097%, 0.098%, 0.099%, 0.100%, 0.101%, 0.102%, 0.103%, 0.104%, 0.105%, 0.106%, 0.107%, 0.108%, 0.109%, 또는 0.110%의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포의 빈도를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 약 0.046% 내지 약 0.086%의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포의 빈도, 예를 들어, 약 0.046%, 0.047%, 0.048%, 0.049%, 0.050%, 0.051%, 0.052%, 0.053%, 0.054%, 0.055%, 0.056%, 0.057%, 0.058%, 0.059%, 0.060%, 0.061%, 0.062%, 0.063%, 0.064%, 0.065%, 0.066%, 0.067%, 0.068%, 0.069%, 0.070%, 0.071%, 0.072%, 0.073%, 0.074%, 0.075%, 0.076%, 0.077%, 0.078%, 0.079%, 0.080%, 0.081%, 0.082%, 0.083%, 0.084%, 0.085%, 또는 0.086%의 조혈 줄기 세포의 빈도를 갖는다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 약 0.066%의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포의 빈도를 갖는다.

[0040] 추가 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후의 공여자의 말초 혈액의 샘플을 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 전의 공여자의 말초 혈액의 샘플과 비교하여 평가시 적어도 3배(예를 들어, 약 5.1배 내지 약 25.7배, 예를 들어, 약 5.1배, 5.2배, 5.3배, 5.4배, 5.5배, 5.6배, 5.7배, 5.8배, 5.9배, 6.0배, 6.1배, 6.2배, 6.3배, 6.4배, 6.5배, 6.6배, 6.7배, 6.8배, 6.9배, 7.0배, 7.1배, 7.2배, 7.3배, 7.4배, 7.5배, 7.6배, 7.7배, 7.8배, 7.9배, 8.0배, 8.1배, 8.2배, 8.3배, 8.4배, 8.5배, 8.6배, 8.7배, 8.8배, 8.9배, 9.0배, 9.1배, 9.2배, 9.3배, 9.4배, 9.5배, 9.6배, 9.7배, 9.8배, 9.9배, 10.0배, 10.1배, 10.2배, 10.3배, 10.4배, 10.5배, 10.6배, 10.7배, 10.8배, 10.9배, 11.0배, 11.1배, 11.2배, 11.3배, 11.4배, 11.5배, 11.6배, 11.7배, 11.8배, 11.9배, 12.0배, 12.1배, 12.2배, 12.3배, 12.4배, 12.5배, 12.6배, 12.7배, 12.8배, 12.9배, 13.0배, 13.1배, 13.2배, 13.3배, 13.4배, 13.5배, 13.6배, 13.7배, 13.8배, 13.9배, 14.0배, 14.1배, 14.2배, 14.3배, 14.4배, 14.5배, 14.6배, 14.7배, 14.8배, 14.9배, 15.0배, 15.1배, 15.2배, 15.3배, 15.4배, 15.5배, 15.6배, 15.7배, 15.8배, 15.9배, 16.0배, 16.1배, 16.2배, 16.3배, 16.4배, 16.5배, 16.6배, 16.7배, 16.8배, 16.9배, 17.0배, 17.1배, 17.2배, 17.3배, 17.4배, 17.5배, 17.6배, 17.7배, 17.8배, 17.9배, 18.0배, 18.1배, 18.2배, 18.3배, 18.4배, 18.5배, 18.6배, 18.7배, 18.8배, 18.9배, 19.0배, 19.1배, 19.2배, 19.3배, 19.4배, 19.5배, 19.6배, 19.7배, 19.8배, 19.9배, 20.0배, 20.1배, 20.2배, 20.3배, 20.4배, 20.5배, 20.6배, 20.7배, 20.8배, 20.9배, 21.0배, 21.1배, 21.2배, 21.3배, 21.4배, 21.5배, 21.6배, 21.7배, 21.8배, 21.9배, 22.0배, 22.1배, 22.2배, 22.3배, 22.4배, 22.5배, 22.6배, 22.7배, 22.8배, 22.9배, 23.0배, 23.1배, 23.2배, 23.3배, 23.4배, 23.5배, 23.6배, 23.7배, 23.8배, 23.9배, 24.0배, 24.1배, 24.2배, 24.3배, 24.4배, 24.5배, 24.6배, 24.7배, 24.8배, 24.9배, 25.0배, 25.1배, 25.2배, 25.3배, 25.4배, 25.5배, 25.6배, 또는 25.7배)만큼의 공여자의 말초 혈액에서의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포의 빈도의 증가를 유도하기에 충분한 양의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 공여자의 말초 혈액에서의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포의 빈도는 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후 약 5.1배 내지 약 7.1배, 예를 들어, 약 5.1배, 5.2배, 5.3배, 5.4배, 5.5배, 5.6배, 5.7배, 5.8배, 5.9배, 6.0배, 6.1배, 6.2배, 6.3배, 6.4배, 6.5배, 6.6배, 6.7배, 6.8배, 6.9배, 7.0배, 또는 7.1배만큼 증가된다. 일부

구현예에서, 공여자의 말초 혈액에서의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포의 빈도는 약 5.8배만큼 증가된다.

[0041] 또 다른 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 동원량의 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하고; 공여자의 말초 혈액의 샘플을 특성규명하는 **표 2**의 하나 이상의 파라미터 각각에 대한 입력 값을 획득하고; 하나 이상의 파라미터 각각에 대한 입력 값이 하나 이상의 파라미터 각각에 대한 상응하는 참조 기준을 충족시키는 경우 조혈 줄기 세포의 생체 외 확장을 위해 또는 포유동물 환자에서 하나 이상의 줄기 세포 장애의 치료에 사용하기 위해 샘플을 방출하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 참조 파라미터는 본원의 **표 3-6** 중 어느 하나에 나열된 일련의 파라미터이다.

[0042] 본 발명의 상기 양태 중 임의의 양태의 일부 구현예에서, 샘플은 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후 약 3시간 내지 약 5시간(예를 들어, CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후 약 3시간, 3.1시간, 3.2시간, 3.3시간, 3.4시간, 3.5시간, 3.6시간, 3.7시간, 3.8시간, 3.9시간, 4.0시간, 4.1시간, 4.2시간, 4.3시간, 4.4시간, 4.5시간, 4.6시간, 4.7시간, 4.8시간, 4.9시간, 또는 5.0시간)에서 공여자로부터 분리된다. 일부 구현예에서, 샘플은 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 후 약 4시간에서 공여자로부터 분리된다.

[0043] 본 발명의 상기 양태 중 임의의 양태의 일부 구현예에서, CXCR2 효능제는 Gro-β T 또는 이의 변이체이다. 일부 구현예에서, CXCR2 효능제는 SEQ ID NO:2의 아미노산 서열과 적어도 약 85%(예를 들어, 적어도 약 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상)의 서열 동일성을 갖는 펩티드일 수 있다. 일부 구현예에서, CXCR2 효능제는 SEQ ID NO:2의 아미노산 서열과 약 85% 내지 100%의 서열 동일성을 갖는 펩티드, 예를 들어, SEQ ID NO:2의 아미노산 서열과 약 86% 내지 약 100%, 약 87% 내지 약 99%, 약 88% 내지 약 98%, 약 89% 내지 약 97%, 약 90% 내지 약 96%, 또는 약 91% 내지 약 95%의 서열 동일성을 갖는 펩티드이다. 일부 구현예에서, CXCR2 효능제는 하나 이상의 보존적 아미노산 치환에 의해서만(예를 들어, 1 내지 10개의 보존적 아미노산 치환, 1 내지 5개의 보존적 아미노산 치환, 또는 1 내지 3개의 보존적 아미노산 치환, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 보존적 아미노산 치환에 의해서만) SEQ ID NO:2의 것과 상이한 아미노산 서열을 갖는 펩티드이다. 일부 구현예에서, CXCR2 효능제는 Gro-β T이다. 일부 구현예에서, Gro-β T는 공유적으로 변형되지 않는다. 일부 구현예에서, Gro-β T는 폴리알킬렌 글리콜 모이어티, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 모이어티로 공유적으로 변형되지 않는다.

[0044] 본 발명의 상기 양태 중 임의의 양태의 일부 구현예에서, CXCR2 효능제는 Gro-β 또는 이의 변이체이다. 일부 구현예에서, CXCR2 효능제는 SEQ ID NO:1의 아미노산 서열과 적어도 약 85%(예를 들어, 약 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상)의 서열 동일성을 갖는 펩티드일 수 있다. 일부 구현예에서, CXCR2 효능제는 SEQ ID NO:1의 아미노산 서열과 약 85% 내지 100%의 서열 동일성을 갖는 펩티드, 예를 들어, SEQ ID NO:1의 아미노산 서열과 약 86% 내지 약 100%, 약 87% 내지 약 99%, 약 88% 내지 약 98%, 약 89% 내지 약 97%, 약 90% 내지 약 96%, 또는 약 91% 내지 약 95%의 서열 동일성을 갖는 펩티드이다. 일부 구현예에서, CXCR2 효능제는 하나 이상의 보존적 아미노산 치환에 의해서만(예를 들어, 1 내지 10개의 보존적 아미노산 치환, 1 내지 5개의 보존적 아미노산 치환, 또는 1 내지 3개의 보존적 아미노산 치환, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 보존적 아미노산 치환에 의해서만) SEQ ID NO:1의 것과 상이한 아미노산 서열을 갖는 펩티드이다. 일부 구현예에서, CXCR2 효능제는 Gro-β이다. 일부 구현예에서, Gro-β T는 공유적으로 변형되지 않는다. 일부 구현예에서, Gro-β는 폴리알킬렌 글리콜 모이어티, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 모이어티로 공유적으로 변형되지 않는다.

[0045] 일부 구현예에서, CXCR2 효능제(예를 들어, Gro-β 또는 Gro-β T, 예를 들어, 변형되지 않은 Gro-β 또는 Gro-β T)는 약 50 μg/kg 내지 약 1 mg/kg의 용량, 예를 들어, 약 50 μg/kg, 55 μg/kg, 60 μg/kg, 65 μg/kg, 70 μg/kg, 75 μg/kg, 80 μg/kg, 85 μg/kg, 90 μg/kg, 95 μg/kg, 100 μg/kg, 105 μg/kg, 110 μg/kg, 115 μg/kg, 120 μg/kg, 125 μg/kg, 130 μg/kg, 135 μg/kg, 140 μg/kg, 145 μg/kg, 150 μg/kg, 155 μg/kg, 160 μg/kg, 165 μg/kg, 170 μg/kg, 175 μg/kg, 180 μg/kg, 185 μg/kg, 190 μg/kg, 195 μg/kg, 200 μg/kg, 205 μg/kg, 210 μg/kg, 215 μg/kg, 220 μg/kg, 225 μg/kg, 230 μg/kg, 235 μg/kg, 240 μg/kg, 245 μg/kg, 250 μg/kg, 255 μg/kg, 260 μg/kg, 265 μg/kg, 270 μg/kg, 275 μg/kg, 280 μg/kg, 285 μg/kg, 290 μg/kg, 295 μg/kg, 300 μg/kg, 305 μg/kg, 310 μg/kg, 315 μg/kg, 320 μg/kg, 325 μg/kg, 330 μg/kg, 335 μg/kg, 340 μg/kg, 345 μg/kg, 350 μg/kg, 355 μg/kg, 360 μg/kg, 365 μg/kg, 370 μg/kg, 375 μg/kg, 380 μg/kg, 400 μg/kg, 405 μg/kg, 410 μg/kg, 415 μg/kg, 425 μg/kg, 430 μg/kg, 435 μg/kg, 440 μg/kg, 445 μg/kg, 450 μg/kg, 210 μg/kg, 300 μg/kg, 400 μg/kg, 405 μg/kg,

410 μg/kg, 415 μg/kg, 420 μg/kg, 425 μg/kg, 430 μg/kg, 435 μg/kg, 440 μg/kg, 445 μg/kg, 450 μg/kg, 455 μg/kg, 460 μg/kg, 465 μg/kg, 470 μg/kg, 475 μg/kg, 480 μg/kg, 485 μg/kg, 490 μg/kg, 495 μg/kg, 500 μg/kg, 505 μg/kg, 510 μg/kg, 505 μg/kg, 515 μg/kg, 520 μg/kg, 525 μg/kg, 530 μg/kg, 545 μg/kg, 550 μg/kg, 555 μg/kg, 560 μg/kg, 565 μg/kg, 570 μg/kg, 575 μg/kg, 580 μg/kg, 585 μg/kg, 590 μg/kg, 595 μg/kg, 600 μg/kg, 605 μg/kg, 610 μg/kg, 615 μg/kg, 620 μg/kg, 625 μg/kg, 630 μg/kg, 635 μg/kg, 640 μg/kg, 645 μg/kg, 650 μg/kg, 655 μg/kg, 660 μg/kg, 665 μg/kg, 670 μg/kg, 675 μg/kg, 680 μg/kg, 685 μg/kg, 690 μg/kg, 695 μg/kg, 700 μg/kg, 705 μg/kg, 710 μg/kg, 715 μg/kg, 720 μg/kg, 725 μg/kg, 730 μg/kg, 735 μg/kg, 740 μg/kg, 745 μg/kg, 750 μg/kg, 755 μg/kg, 760 μg/kg, 765 μg/kg, 770 μg/kg, 775 μg/kg, 780 μg/kg, 785 μg/kg, 790 μg/kg, 795 μg/kg, 800 μg/kg, 805 μg/kg, 810 μg/kg, 815 μg/kg, 820 μg/kg, 825 μg/kg, 830 μg/kg, 835 μg/kg, 840 μg/kg, 845 μg/kg, 850 μg/kg, 855 μg/kg, 860 μg/kg, 865 μg/kg, 870 μg/Kg, 875 μg/kg, 880 μg/kg, 885 μg/kg, 890 μg/kg, 895 μg/kg, 900 μg/kg, 905 μg/kg, 910 μg/kg, 915 μg/kg, 920 μg/kg, 925 μg/kg, 930 μg/kg, 935 μg/kg, 940 μg/kg, 945 μg/kg, 950 μg/kg, 955 μg/kg, 960 μg/kg, 965 μg/kg, 970 μg/kg, 975 μg/kg, 980 μg/kg, 985 μg/kg, 990 μg/kg, 995 μg/kg, 또는 1,000 μg/kg의 용량으로 공여자에 투여된다. 일부 구현예에서, CXCR2 효능제(예를 들어, Gro-β 또는 Gro-β T, 예를 들어, 변형되지 않은 Gro-β 또는 Gro-β T)는 약 50 μg/kg 내지 약 300 μg/kg의 용량, 예를 들어, 약 100 μg/kg 내지 약 250 μg/kg, 또는 약 125 μg/kg 내지 약 225 μg/kg의 용량으로 공여자에 투여된다. 일부 구현예에서, CXCR2 효능제(예를 들어, Gro-β 또는 Gro-β T, 예를 들어, 변형되지 않은 Gro-β 또는 Gro-β T)는 약 150 μg/kg의 용량으로 공여자에 투여된다.

[0046] 또 다른 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)의 골수로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기세포의 집단을 동원하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 약 50 μg/kg 내지 약 1 mg/kg의 용량(예를 들어, 50 μg/kg, 55 μg/kg, 60 μg/kg, 65 μg/kg, 70 μg/kg, 75 μg/kg, 80 μg/kg, 85 μg/kg, 90 μg/kg, 95 μg/kg, 100 μg/kg, 105 μg/kg, 110 μg/kg, 115 μg/kg, 120 μg/kg, 125 μg/kg, 130 μg/kg, 135 μg/kg, 140 μg/kg, 145 μg/kg, 150 μg/kg, 155 μg/kg, 160 μg/kg, 165 μg/kg, 170 μg/kg, 175 μg/kg, 180 μg/kg, 185 μg/kg, 190 μg/kg, 195 μg/kg, 200 μg/kg, 205 μg/kg, 210 μg/kg, 215 μg/kg, 220 μg/kg, 225 μg/kg, 230 μg/kg, 235 μg/kg, 240 μg/kg, 245 μg/kg, 250 μg/kg, 255 μg/kg, 260 μg/kg, 265 μg/kg, 270 μg/kg, 275 μg/kg, 280 μg/kg, 285 μg/kg, 290 μg/kg, 295 μg/kg, 300 μg/kg, 305 μg/kg, 310 μg/kg, 315 μg/kg, 320 μg/kg, 325 μg/kg, 330 μg/kg, 335 μg/kg, 340 μg/kg, 345 μg/kg, 350 μg/kg, 355 μg/kg, 360 μg/kg, 365 μg/kg, 370 μg/kg, 375 μg/kg, 380 μg/kg, 400 μg/kg, 405 μg/kg, 410 μg/kg, 415 μg/kg, 425 μg/kg, 430 μg/kg, 435 μg/kg, 440 μg/kg, 445 μg/kg, 450 μg/kg, 210 μg/kg, 300 μg/kg, 400 μg/kg, 405 μg/kg, 410 μg/kg, 415 μg/kg, 420 μg/kg, 425 μg/kg, 430 μg/kg, 435 μg/kg, 440 μg/kg, 445 μg/kg, 450 μg/kg, 455 μg/kg, 460 μg/kg, 465 μg/kg, 470 μg/kg, 475 μg/kg, 480 μg/kg, 485 μg/kg, 490 μg/kg, 495 μg/kg, 500 μg/kg, 505 μg/kg, 510 μg/kg, 505 μg/kg, 515 μg/kg, 520 μg/kg, 525 μg/kg, 530 μg/kg, 545 μg/kg, 550 μg/kg, 555 μg/kg, 560 μg/kg, 565 μg/kg, 570 μg/kg, 575 μg/kg, 580 μg/kg, 585 μg/kg, 590 μg/kg, 595 μg/kg, 600 μg/kg, 605 μg/kg, 610 μg/kg, 615 μg/kg, 620 μg/kg, 625 μg/kg, 630 μg/kg, 635 μg/kg, 640 μg/kg, 645 μg/kg, 650 μg/kg, 655 μg/kg, 660 μg/kg, 665 μg/kg, 670 μg/kg, 675 μg/kg, 680 μg/kg, 685 μg/kg, 690 μg/kg, 695 μg/kg, 700 μg/kg, 705 μg/kg, 710 μg/kg, 715 μg/kg, 720 μg/kg, 725 μg/kg, 730 μg/kg, 735 μg/kg, 740 μg/kg, 745 μg/kg, 750 μg/kg, 755 μg/kg, 760 μg/kg, 765 μg/kg, 770 μg/kg, 775 μg/kg, 780 μg/kg, 785 μg/kg, 790 μg/kg, 795 μg/kg, 800 μg/kg, 805 μg/kg, 810 μg/kg, 815 μg/kg, 820 μg/kg, 825 μg/kg, 830 μg/kg, 835 μg/kg, 840 μg/kg, 845 μg/kg, 850 μg/kg, 855 μg/kg, 860 μg/kg, 865 μg/kg, 870 μg/Kg, 875 μg/kg, 880 μg/kg, 885 μg/kg, 890 μg/kg, 895 μg/kg, 900 μg/kg, 905 μg/kg, 910 μg/kg, 915 μg/kg, 920 μg/kg, 925 μg/kg, 930 μg/kg, 935 μg/kg, 940 μg/kg, 945 μg/kg, 950 μg/kg, 955 μg/kg, 960 μg/kg, 965 μg/kg, 970 μg/kg, 975 μg/kg, 980 μg/kg, 985 μg/kg, 990 μg/kg, 995 μg/kg, 또는 1,000 μg/kg의 용량)으로 Gro-β, Gro-β T, 및 이의 변이체로 구성된 군으로부터 선택되는 CXCR2 효능제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0047] 본 발명의 상기 양태 중 임의의 양태의 일부 구현예에서, CXCR2 효능제(예를 들어, Gro-β 또는 Gro-β T, 예를 들어, 변형되지 않은 Gro-β 또는 Gro-β T)는 약 50 μg/kg 내지 약 300 μg/kg의 용량, 예를 들어, 약 50 μg/kg, 55 μg/kg, 60 μg/kg, 65 μg/kg, 70 μg/kg, 75 μg/kg, 80 μg/kg, 85 μg/kg, 90 μg/kg, 95 μ

g/kg, 100 μg/kg, 105 μg/kg, 110 μg/kg, 115 μg/kg, 120 μg/kg, 125 μg/kg, 130 μg/kg, 135 μg/kg, 140 μg/kg, 145 μg/kg, 150 μg/kg, 155 μg/kg, 160 μg/kg, 165 μg/kg, 170 μg/kg, 175 μg/kg, 180 μg/kg, 185 μg/kg, 190 μg/kg, 195 μg/kg, 200 μg/kg, 205 μg/kg, 210 μg/kg, 215 μg/kg, 220 μg/kg, 225 μg/kg, 230 μg/kg, 235 μg/kg, 240 μg/kg, 245 μg/kg, 250 μg/kg, 255 μg/kg, 260 μg/kg, 265 μg/kg, 270 μg/kg, 275 μg/kg, 280 μg/kg, 285 μg/kg, 290 μg/kg, 295 μg/kg, 또는 300 μg/kg의 용량으로 공여자에 투여된다.

[0048] 본 발명의 상기 양태 중 임의의 양태의 일부 구현예에서, CXCR2 효능제(예를 들어, Gro-β 또는 Gro-β T, 예를 들어, 변형되지 않은 Gro-β 또는 Gro-β T)는 약 100 μg/kg 내지 약 250 μg/kg의 용량, 예를 들어, 약 100 μg/kg, 105 μg/kg, 110 μg/kg, 115 μg/kg, 120 μg/kg, 125 μg/kg, 130 μg/kg, 135 μg/kg, 140 μg/kg, 145 μg/kg, 150 μg/kg, 155 μg/kg, 160 μg/kg, 165 μg/kg, 170 μg/kg, 175 μg/kg, 180 μg/kg, 185 μg/kg, 190 μg/kg, 195 μg/kg, 200 μg/kg, 205 μg/kg, 210 μg/kg, 215 μg/kg, 220 μg/kg, 225 μg/kg, 230 μg/kg, 235 μg/kg, 240 μg/kg, 245 μg/kg, 또는 250 μg/kg의 용량으로 공여자에 투여된다.

[0049] 본 발명의 상기 양태 중 임의의 양태의 일부 구현예에서, CXCR2 효능제(예를 들어, Gro-β 또는 Gro-β T, 예를 들어, 변형되지 않은 Gro-β 또는 Gro-β T)는 약 150 μg/kg의 용량으로 공여자에 투여된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, CXCR2 효능제(예를 들어, Gro-β 또는 Gro-β T, 예를 들어, 변형되지 않은 Gro-β 또는 Gro-β T)는 하루에 약 50 μg/kg 내지 하루에 약 1 mg/kg의 용량, 예를 들어, 하루에 약 50 μg/kg, 하루에 55 μg/kg, 하루에 60 μg/kgy, 하루에 65 μg/kg, 하루에 70 μg/kg, 하루에 75 μg/kg, 하루에 80 μg/kg, 하루에 85 μg/kg, 하루에 90 μg/kg, 하루에 95 μg/kg, 하루에 100 μg/kg, 하루에 105 μg/kg, 하루에 110 μg/kg, 하루에 115 μg/kg, 하루에 120 μg/kg, 하루에 125 μg/kg, 하루에 130 μg/kg, 하루에 135 μg/kg, 하루에 140 μg/kg, 하루에 145 μg/kg, 하루에 150 μg/kg, 하루에 155 μg/kg, 하루에 160 μg/kg, 하루에 165 μg/kg, 하루에 170 μg/kg, 하루에 175 μg/kg, 하루에 180 μg/kg, 하루에 185 μg/kg, 하루에 190 μg/kg, 하루에 195 μg/kg, 하루에 200 μg/kg, 하루에 205 μg/kg, 하루에 210 μg/kg, 하루에 215 μg/kg, 하루에 220 μg/kg, 하루에 225 μg/kg, 하루에 230 μg/kg, 하루에 235 μg/kg, 하루에 240 μg/kg, 하루에 245 μg/kg, 하루에 250 μg/kg, 하루에 255 μg/kg, 하루에 260 μg/kgy, 하루에 265 μg/kg, 하루에 270 μg/kg, 하루에 275 μg/kg, 하루에 280 μg/kg, 하루에 285 μg/kg, 하루에 290 μg/kg, 하루에 295 μg/kg, 하루에 300 μg/kg, 하루에 305 μg/kg, 하루에 310 μg/kg, 하루에 315 μg/kg, 하루에 320 μg/kg, 하루에 325 μg/kg, 하루에 330 μg/kg, 하루에 335 μg/kg, 하루에 340 μg/kg, 하루에 345 μg/kg, 하루에 350 μg/kg, 하루에 355 μg/kg, 하루에 360 μg/kgy, 하루에 365 μg/kg, 하루에 370 μg/kg, 하루에 375 μg/kg, 하루에 380 μg/kg, 하루에 400 μg/kg, 하루에 405 μg/kg, 하루에 410 μg/kg, 하루에 415 μg/kg, 하루에 425 μg/kg, 하루에 430 μg/kg, 하루에 435 μg/kg, 하루에 440 μg/kg, 하루에 445 μg/kg, 하루에 450 μg/kg, 하루에 210 μg/kg, 하루에 300 μg/kg, 하루에 400 μg/kg, 하루에 405 μg/kg, 하루에 410 μg/kg, 하루에 415 μg/kg, 하루에 420 μg/kg, 하루에 425 μg/kg, 하루에 430 μg/kg, 하루에 435 μg/kg, 하루에 440 μg/kg, 하루에 445 μg/kg, 하루에 450 μg/kg, 하루에 455 μg/kg, 하루에 460 μg/kgy, 하루에 465 μg/kg, 하루에 470 μg/kg, 하루에 475 μg/kg, 하루에 480 μg/kg, 하루에 485 μg/kg, 하루에 490 μg/kg, 하루에 495 μg/kg, 하루에 500 μg/kg, 하루에 505 μg/kg, 하루에 510 μg/kg, 하루에 505 μg/kg, 하루에 515 μg/kg, 하루에 520 μg/kg, 하루에 525 μg/kg, 하루에 530 μg/kg, 하루에 545 μg/kg, 하루에 550 μg/kg, 하루에 555 μg/kg, 하루에 560 μg/kgy, 하루에 565 μg/kg, 하루에 570 μg/kg, 하루에 575 μg/kg, 하루에 580 μg/kg, 하루에 585 μg/kg, 하루에 590 μg/kg, 하루에 595 μg/kg, 하루에 600 μg/kg, 하루에 605 μg/kg, 하루에 610 μg/kg, 하루에 615 μg/kg, 하루에 620 μg/kg, 하루에 625 μg/kg, 하루에 630 μg/kg, 하루에 635 μg/kg, 하루에 640 μg/kg, 하루에 645 μg/kg, 하루에 650 μg/kg, 하루에 655 μg/kg, 하루에 660 μg/kgy, 하루에 665 μg/kg, 하루에 670 μg/kg, 하루에 675 μg/kg, 하루에 680 μg/kg, 하루에 685 μg/kg, 하루에 690 μg/kg, 하루에 695 μg/kg, 하루에 700 μg/kg, 하루에 705 μg/kg, 하루에 710 μg/kg, 하루에 715 μg/kg, 하루에 720 μg/kg, 하루에 725 μg/kg, 하루에 730 μg/kg, 하루에 735 μg/kg, 하루에 740 μg/kg, 하루에 745 μg/kg, 하루에 750 μg/kg, 하루에 755 μg/kg, 하루에 760 μg/kgy, 하루에 765 μg/kg, 하루에 770 μg/kg, 하루에 775 μg/kg, 하루에 780 μg/kg, 하루에 785 μg/kg, 하루에 790 μg/kg, 하루에 795 μg/kg, 하루에 800 μg/kg, 하루에 805 μg/kg, 하루에 810 μg/kg, 하루에 815 μg/kg, 하루에 820 μg/kg, 하루에 825 μg/kg, 하루에 830 μg/kg, 하루에 835 μg/kg, 하루에 840 μg/kg, 하루에 845 μg/kg, 하루에 850 μg/kg, 하루에 855 μg/kg, 하루에 860 μg/kgy, 하루에 865 μg/kg, 하루에 870 μg/kg, 하루에 875 μg/kg, 하루에 880 μg/kg, 하루에 885 μg/kg, 하루에 890 μg/kg, 하루에 895 μg/kg, 하루에 900 μg/kg, 하루에 905 μg/kg, 하루에 910 μg/kg, 하루에 915 μg/kg, 하루에 920 μg/kg, 하루에 925 μg/kg, 하루에 930 μg/kg, 하

루에 935 μg/kg, 하루에 940 μg/kg, 하루에 945 μg/kg, 하루에 950 μg/kg, 하루에 955 μg/kg, 하루에 960 μg/kgy, 하루에 965 μg/kg, 하루에 970 μg/kg, 하루에 975 μg/kg, 하루에 980 μg/kg, 하루에 985 μg/kg, 하루에 990 μg/kg, 하루에 995 μg/kg, 또는 하루에 1,000 μg/kg의 용량으로 공여자에 투여된다. 일부 구현예에서, CXCR2 효능제(예를 들어, Gro-β 또는 Gro-β T, 예를 들어, 변형되지 않은 Gro-β 또는 Gro-β T)는 하루에 약 50 μg/kg 내지 하루에 약 300 μg/kg의 용량, 예를 들어, 하루에 약 100 μg/kg 내지 하루에 약 250 μg/kg, 또는 하루에 약 125 μg/kg 내지 하루에 약 225 μg/kg, 또는 하루에 약 125 μg/kg 내지 하루에 약 175 μg/kg의 용량으로 공여자에 투여된다. 일부 구현예에서, CXCR2 효능제(예를 들어, Gro-β 또는 Gro-β T, 예를 들어, 변형되지 않은 Gro-β 또는 Gro-β T)는 하루에 약 150 μg/kg의 용량으로 공여자에 투여된다. 일부 구현예에서, CXCR2 효능제는 단일 용량으로 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, CXCR2 효능제는 2개 이상의 용량으로 투여될 수 있다.

[0050] 일부 구현예에서, 인간 등가 용량(HED)은 전환 계수를 이용하여 동물 투여량 데이터로부터 유래될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Nair and Jacob, *J. Basic Clin. Pharma.* (2016) 7:27-31]에는 종 사이의 용량의 외삽 방법이 개시되어 있다. 예를 들어, 비제한적인 일 예에서, HED는 레서스 원숭이(rhesus monkey) 용량에 약 0.324를 곱함으로써 레서스 원숭이 용량으로부터 유도될 수 있다.

[0051] 본 발명의 상기 양태 중 임의의 양태의 일부 구현예에서, CXCR2 효능제(예를 들어, Gro-β 또는 Gro-β T, 예를 들어, 변형되지 않은 Gro-β 또는 Gro-β T)는 공여자에 정맥내 투여된다.

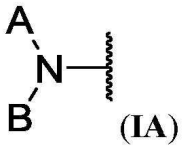
[0052] 본 발명의 상기 양태 중 임의의 양태의 일부 구현예에서, CXCR4 길항제는 하기 화학식 (I)로 표현되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

[0053] Z - 링커 - Z' (I)

[0054] 상기 식에서, Z는,

[0055] (i) 9 내지 32개의 고리 구성원을 함유하는 사이클릭 폴리아민으로서, 고리 구성원 중 2 내지 8개가 2개 이상의 탄소 원자에 의해 서로 분리된 질소 원자인, 사이클릭 폴리아민이거나;

[0056] (ii) 하기 화학식 (IA)로 표현되는 아민이고;

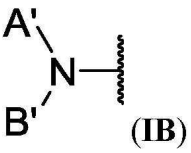
[0057] 
(IA)

[0058] 상기 식에서, A는 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 융합 고리 시스템을 포함하고, B는 H 또는 1 내지 20개의 원자의 치환기이고;

[0059] 상기 식에서, Z'은,

[0060] (i) 9 내지 32개의 고리 구성원을 함유하는 사이클릭 폴리아민으로서, 고리 구성원 중 2 내지 8개가 2개 이상의 탄소 원자에 의해 서로 분리된 질소 원자인, 사이클릭 폴리아민이거나;

[0061] (ii) 하기 화학식 (IB)로 표현되는 아민이거나;

[0062] 
(IB)

[0063] 상기 식에서, A'은 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 융합 고리 시스템을 포함하고, B'은 H 또는 1 내지 20개의 원자의 치환기이고;

[0064] (iii) 하기 화학식 (IC)로 표현되는 치환기이고;

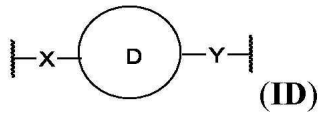
[0065] - N(R) - $(CR_2)_n$ - X (IC)

[0066] 상기 식에서, 각각의 R은 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고, n은 1 또는 2이고, X는 아릴 또는 헤테로아릴기 또는 머캅탄이고;

[0067] 상기 식에서, 링커는 결합, 선택적으로 치환되는 C_1-C_6 알킬렌, 선택적으로 치환되는 C_1-C_6 헤테로알킬렌, 선택적으로 치환되는 C_2-C_6 알케닐렌, 선택적으로 치환되는 C_2-C_6 헤테로알케닐렌, 선택적으로 치환되는 C_2-C_6 알키닐렌, 선택적으로 치환되는 C_2-C_6 헤테로알키닐렌, 선택적으로 치환되는 사이클로알킬렌, 선택적으로 치환되는 헤테로사이클로알킬렌, 선택적으로 치환되는 아릴렌, 또는 선택적으로 치환되는 헤테로아릴렌이다.

[0068] 일부 구현예에서, Z 및 Z'은 각각 독립적으로 9 내지 32개의 고리 구성원을 함유하는 사이클릭 폴리아민이고, 상기 고리 구성원 중 2 내지 8개는 2개 이상의 탄소 원자에 의해 서로 분리된 질소 원자이다. Z 및 Z'은 동일한 치환기일 수 있다. 일부 구현예에서, Z 및/또는 Z'은 10 내지 24개의 고리 구성원을 포함하는 사이클릭 폴리아민, 예를 들어, 14개의 고리 구성원을 포함하는 사이클릭 폴리아민이다. 일부 구현예에서, Z는 4개의 질소 원자를 포함한다. Z 및/또는 Z'은, 예를 들어, 1,4,8,11-테트라아조사이클로테트라데칸일 수 있다.

[0069] 일부 구현예에서, 링커는 하기 화학식 (ID)로 표현된다:

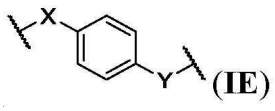
[0070] 

(ID)

[0071] 상기 식에서, 고리 D는 선택적으로 치환되는 아릴기, 선택적으로 치환되는 헤테로아릴기, 선택적으로 치환되는 사이클로알킬기, 또는 선택적으로 치환되는 헤테로사이클로알킬기이고;

[0072] X 및 Y는 각각 독립적으로 선택적으로 치환되는 C_1-C_6 알킬렌, 선택적으로 치환되는 C_1-C_6 헤테로알킬렌, 선택적으로 치환되는 C_2-C_6 알케닐렌, 선택적으로 치환되는 C_2-C_6 헤테로알케닐렌, 선택적으로 치환되는 C_2-C_6 알키닐렌, 또는 선택적으로 치환되는 C_2-C_6 헤테로알키닐렌이다.

[0073] 일부 구현예에서, 링커는 하기 화학식 (IE)로 표현된다:

[0074] 

(IE)

[0075] 상기 식에서, 고리 D는 선택적으로 치환되는 아릴기, 선택적으로 치환되는 헤테로아릴기, 선택적으로 치환되는 사이클로알킬기, 또는 선택적으로 치환되는 헤테로사이클로알킬기이고;

[0076] X 및 Y는 각각 독립적으로 선택적으로 치환되는 C_1-C_6 알킬렌, 선택적으로 치환되는 C_1-C_6 헤테로알킬렌, 선택적으로 치환되는 C_2-C_6 알케닐렌, 선택적으로 치환되는 C_2-C_6 헤테로알케닐렌, 선택적으로 치환되는 C_2-C_6 알키닐렌, 또는 선택적으로 치환되는 C_2-C_6 헤테로알키닐렌이다.

[0077] 일부 구현예에서, X 및 Y는 각각 독립적으로 선택적으로 치환되는 C_1-C_6 알킬렌이다. 일부 구현예에서, X 및 Y는 동일한 치환기, 예를 들어, 동일한 알킬렌 치환기(예를 들어, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 또는 부틸렌 치환기)이다.

[0078] 일부 구현예에서, CXCR4 길항제는 플레릭사포르(plerixafor) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 구현예에서, CXCR4 길항제(예를 들어, 플레릭사포르 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 공여자에 피하 투여된다. 일부 구현예에서, CXCR4 길항제(예를 들어, 플레릭사포르 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 약 50 μg/kg 내지 약 500 μg/kg의 용량, 예를 들어, 약 50 μg/kg, 55 μg/kg, 60 μg/kg, 65 μg/kg, 70 μg/kg, 75 μg/kg, 80 μg/kg, 85 μg/kg, 90 μg/kg, 95 μg/kg, 100 μg/kg, 105 μg/kg, 110 μg/kg, 115 μg/kg, 120 μg/kg, 125 μg/kg, 130 μg/kg, 135 μg/kg, 140 μg/kg, 145 μg/kg, 150 μg/kg, 155 μg/kg, 160 μg/kg, 165 μg/kg, 170 μg/kg, 175 μg/kg, 180 μg/kg, 185 μg/kg, 190 μg/kg, 195 μg/kg, 200 μg/kg, 205 μg/kg, 210 μg/kg, 215 μg/kg, 220 μg/kg, 225 μg/kg, 230 μg/kg, 235 μg/kg, 240 μg/kg, 245 μg/kg, 250 μg/kg, 255 μg/kg, 260 μg/kg, 265 μg/kg, 270 μg/kg, 275 μg/kg, 280 μg/kg, 285 μg/kg,

290 μg/kg, 295 μg/kg, 300 μg/kg, 305 μg/kg, 310 μg/kg, 315 μg/kg, 320 μg/kg, 325 μg/kg, 330 μg/kg, 335 μg/kg, 340 μg/kg, 345 μg/kg, 350 μg/kg, 355 μg/kg, 360 μg/kg, 365 μg/kg, 370 μg/kg, 375 μg/kg, 380 μg/kg, 385 μg/kg, 390 μg/kg, 395 μg/kg, 400 μg/kg, 405 μg/kg, 410 μg/kg, 415 μg/kg, 420 μg/kg, 425 μg/kg, 430 μg/kg, 435 μg/kg, 440 μg/kg, 445 μg/kg, 450 μg/kg, 455 μg/kg, 460 μg/kg, 465 μg/kg, 470 μg/kg, 475 μg/kg, 480 μg/kg, 485 μg/kg, 490 μg/kg, 495 μg/kg, 또는 500 μg/kg의 용량으로 공여자에 투여된다. 일부 구현예에서, CXCR4 길항제(예를 들어, 플레릭사포르 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 약 200 μg/kg 내지 약 300 μg/kg의 용량, 예를 들어, 약 240 μg/kg의 용량으로 공여자에 투여된다.

[0079] 예를 들어, 일부 구현예에서, CXCR4 길항제(예를 들어, 플레릭사포르 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 하루에 약 50 μg/kg 내지 하루에 약 500 μg/kg의 용량, 예를 들어, 하루에 약 50 μg/kg, 하루에 55 μg/kg, 하루에 60 μg/kgy, 하루에 65 μg/kg, 하루에 70 μg/kg, 하루에 75 μg/kg, 하루에 80 μg/kg, 하루에 85 μg/kg, 하루에 90 μg/kg, 하루에 95 μg/kg, 하루에 100 μg/kg, 하루에 105 μg/kg, 하루에 110 μg/kg, 하루에 115 μg/kg, 하루에 120 μg/kg, 하루에 125 μg/kg, 하루에 130 μg/kg, 하루에 135 μg/kg, 하루에 140 μg/kg, 하루에 145 μg/kg, 하루에 150 μg/kg, 하루에 155 μg/kg, 하루에 160 μg/kg, 하루에 165 μg/kg, 하루에 170 μg/kg, 하루에 175 μg/kg, 하루에 180 μg/kg, 하루에 185 μg/kg, 하루에 190 μg/kg, 하루에 195 μg/kg, 하루에 200 μg/kg, 하루에 205 μg/kg, 하루에 210 μg/kg, 하루에 215 μg/kg, 하루에 220 μg/kg, 하루에 225 μg/kg, 하루에 230 μg/kg, 하루에 235 μg/kg, 하루에 240 μg/kg, 하루에 245 μg/kg, 하루에 250 μg/kg, 하루에 255 μg/kg, 하루에 260 μg/kgy, 하루에 265 μg/kg, 하루에 270 μg/kg, 하루에 275 μg/kg, 하루에 280 μg/kg, 하루에 285 μg/kg, 하루에 290 μg/kg, 하루에 295 μg/kg, 하루에 300 μg/kg, 하루에 305 μg/kg, 하루에 310 μg/kg, 하루에 315 μg/kg, 하루에 320 μg/kg, 하루에 325 μg/kg, 하루에 330 μg/kg, 하루에 335 μg/kg, 하루에 340 μg/kg, 하루에 345 μg/kg, 하루에 350 μg/kg, 하루에 355 μg/kg, 하루에 360 μg/kgy, 하루에 365 μg/kg, 하루에 370 μg/kg, 하루에 375 μg/kg, 하루에 380 μg/kg, 하루에 385 μg/kg, 하루에 390 μg/kg, 하루에 395 μg/kg, 하루에 400 μg/kg, 하루에 405 μg/kg, 하루에 410 μg/kg, 하루에 415 μg/kg, 하루에 420 μg/kg, 하루에 425 μg/kg, 하루에 430 μg/kg, 하루에 435 μg/kg, 하루에 440 μg/kg, 하루에 445 μg/kg, 하루에 450 μg/kg, 하루에 455 μg/kg, 하루에 460 μg/kgy, 하루에 465 μg/kg, 하루에 470 μg/kg, 하루에 475 μg/kg, 하루에 480 μg/kg, 하루에 485 μg/kg, 하루에 490 μg/kg, 하루에 495 μg/kg, 또는 하루에 500 μg/kg의 용량으로 공여자에 투여된다. 일부 구현예에서, CXCR4 길항제(예를 들어, 플레릭사포르 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 하루에 약 200 μg/kg 내지 하루에 약 300 μg/kg의 용량, 예를 들어, 하루에 약 240 μg/kg의 용량으로 공여자에 투여된다. 일부 구현예에서, CXCR4 길항제는 단일 용량으로 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, CXCR4 길항제는 2개 이상의 용량으로 투여될 수 있다.

[0080] 본 발명의 상기 양태 중 임의의 양태의 일부 구현예에서, CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제는 공여자에게 동시에 투여된다. 일부 구현예에서, CXCR4 길항제는 CXCR2 효능제의 투여 전에 공여자에 투여된다. 일부 구현예에서, CXCR4 길항제는 CXCR2 효능제의 투여 약 1분 내지 180분 전, 예를 들어, 약 15분 내지 약 180분, 약 30분 내지 약 180분, 약 40분 내지 약 160분, 약 50분 내지 약 150분, 약 60분 내지 약 140분, 약 70분 내지 약 130분, 약 60분 내지 약 120분, 약 70분 내지 약 110분, 또는 약 80분 내지 약 100분 전(예를 들어, CXCR2 효능제의 투여 약 30분, 약 35분, 약 40분, 약 45분, 약 50분, 약 55분, 약 60분, 약 65분, 약 70분, 약 75분, 약 80분, 약 85분, 약 90분, 약 95분, 약 100분, 약 105분, 약 110분, 약 115분, 약 120분, 약 125분, 약 130분, 약 135분, 약 140분, 약 145분, 약 150분, 약 155분, 약 160분, 약 165분, 약 170분, 약 175분, 또는 약 180분 전)에 공여자에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, CXCR4 길항제는 CXCR2 효능제의 투여 약 30분 내지 약 60분 전(예를 들어, CXCR2 효능제의 투여 약 30분, 약 35분, 약 40분, 약 45분, 약 50분, 약 55분, 또는 약 60분 전)에 공여자에 투여된다. 일부 구현예에서, CXCR4 길항제는 CXCR2 효능제의 투여 약 45분 전에 공여자에 투여될 수 있다.

[0081] 추가 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)로부터 분리된 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손의 집단을 포함하는 약학적 조성물을 특징으로 하며, 상기 집단에서 $CD34^+$ 세포 대 백혈구의 비율은 약 0.0008 내지 약 0.0021이다. 일부 구현예에서, $CD34^+$ 세포 대 백혈구의 비율은 약 0.00080, 0.00081, 0.00082, 0.00083, 0.00084, 0.00085, 0.00086, 0.00087, 0.00088, 0.00089, 0.00090, 0.00091, 0.00092, 0.00093, 0.00094, 0.00095, 0.00096, 0.00097, 0.00098, 0.00099, 0.00100, 0.00101, 0.00102, 0.00103, 0.00104, 0.00105, 0.00106, 0.00107, 0.00108, 0.00109, 0.00110, 0.00111, 0.00112, 0.00113, 0.00114, 0.00115,

0.00116, 0.00117, 0.00118, 0.00119, 0.00120, 0.00121, 0.00122, 0.00123, 0.00124, 0.00125, 0.00126, 0.00127, 0.00128, 0.00129, 0.00130, 0.00131, 0.00132, 0.00133, 0.00134, 0.00135, 0.00136, 0.00137, 0.00138, 0.00139, 0.00140, 0.00141, 0.00142, 0.00143, 0.00144, 0.00145, 0.00146, 0.00147, 0.00148, 0.00149, 0.00150, 0.00151, 0.00152, 0.00153, 0.00154, 0.00155, 0.00156, 0.00157, 0.00158, 0.00159, 0.00160, 0.00161, 0.00162, 0.00163, 0.00164, 0.00165, 0.00166, 0.00167, 0.00168, 0.00169, 0.00170, 0.00171, 0.00172, 0.00173, 0.00174, 0.00175, 0.00176, 0.00178, 0.00179, 0.00180, 0.00181, 0.00182, 0.00183, 0.00184, 0.00185, 0.00186, 0.00187, 0.00188, 0.00189, 0.00190, 0.00191, 0.00192, 0.00193, 0.00194, 0.00195, 0.00196, 0.00197, 0.00198, 0.00199, 0.00200, 0.00201, 0.00202, 0.00203, 0.00204, 0.00205, 0.00206, 0.00207, 0.00208, 0.00209, 0.00210, 0.00211, 0.00212, 0.00213, 0.00214, 0.00215, 0.00216, 0.00217, 0.00218, 0.00219, 0.00220, 0.00221, 0.00222, 0.00223, 0.00224, 또는 0.00225일 수 있다. 일부 구현예에서, $CD34^+$ 세포 대 백혈구의 비율은 약 0.0010 내지 약 0.0018, 예를 들어, 약 0.00100, 0.00101, 0.00102, 0.00103, 0.00104, 0.00105, 0.00106, 0.00107, 0.00108, 0.00109, 0.00110, 0.00111, 0.00112, 0.00113, 0.00114, 0.00115, 0.00116, 0.00117, 0.00118, 0.00119, 0.00120, 0.00121, 0.00122, 0.00123, 0.00124, 0.00125, 0.00126, 0.00127, 0.00128, 0.00129, 0.00130, 0.00131, 0.00132, 0.00133, 0.00134, 0.00135, 0.00136, 0.00137, 0.00138, 0.00139, 0.00140, 0.00141, 0.00142, 0.00143, 0.00144, 0.00145, 0.00146, 0.00147, 0.00148, 0.00149, 0.00150, 0.00151, 0.00152, 0.00153, 0.00154, 0.00155, 0.00156, 0.00157, 0.00158, 0.00159, 0.00160, 0.00161, 0.00162, 0.00163, 0.00164, 0.00165, 0.00166, 0.00167, 0.00168, 0.00169, 0.00170, 0.00171, 0.00172, 0.00173, 0.00174, 0.00175, 0.00176, 0.00178, 0.00179, 또는 0.00180의 $CD34^+$ 세포 대 백혈구의 비율이다. 일부 구현예에서, $CD34^+$ 세포 대 백혈구의 비율은 약 0.0014이다.

[0082] 추가 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)로부터 분리된 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손의 집단을 포함하는 약학적 조성물을 특징으로 하며, 상기 집단에서 $CD34^+$ 세포 대 호중구의 비율은 약 0.0018 내지 약 0.0058이다. 일부 구현예에서, $CD34^+$ 세포 대 호중구의 비율은 약 0.00180, 0.00181, 0.00182, 0.00183, 0.00184, 0.00185, 0.00186, 0.00187, 0.00188, 0.00189, 0.00190, 0.00191, 0.00192, 0.00193, 0.00194, 0.00195, 0.00196, 0.00197, 0.00198, 0.00199, 0.00200, 0.00201, 0.00202, 0.00203, 0.00204, 0.00205, 0.00206, 0.00207, 0.00208, 0.00209, 0.00210, 0.00211, 0.00212, 0.00213, 0.00214, 0.00215, 0.00216, 0.00217, 0.00218, 0.00219, 0.00220, 0.00221, 0.00222, 0.00223, 0.00224, 0.00225, 0.00226, 0.00227, 0.00228, 0.00229, 0.00230, 0.00231, 0.00232, 0.00233, 0.00234, 0.00235, 0.00236, 0.00237, 0.00238, 0.00239, 0.00240, 0.00241, 0.00242, 0.00243, 0.00244, 0.00245, 0.00246, 0.00247, 0.00248, 0.00249, 0.00250, 0.00251, 0.00252, 0.00253, 0.00254, 0.00255, 0.00256, 0.00257, 0.00258, 0.00259, 0.00260, 0.00261, 0.00262, 0.00263, 0.00264, 0.00265, 0.00266, 0.00267, 0.00268, 0.00269, 0.00270, 0.00271, 0.00272, 0.00273, 0.00274, 0.00275, 0.00276, 0.00277, 0.00278, 0.00279, 0.00280, 0.00281, 0.00282, 0.00283, 0.00284, 0.00285, 0.00286, 0.00287, 0.00288, 0.00289, 0.00290, 0.00291, 0.00292, 0.00293, 0.00294, 0.00295, 0.00296, 0.00297, 0.00298, 0.00299, 0.00300, 0.00300, 0.00301, 0.00302, 0.00303, 0.00304, 0.00305, 0.00306, 0.00307, 0.00308, 0.00309, 0.00310, 0.00311, 0.00312, 0.00313, 0.00314, 0.00315, 0.00316, 0.00317, 0.00318, 0.00319, 0.00320, 0.00321, 0.00322, 0.00323, 0.00324, 0.00325, 0.00326, 0.00327, 0.00328, 0.00329, 0.00330, 0.00331, 0.00332, 0.00333, 0.00334, 0.00335, 0.00336, 0.00337, 0.00338, 0.00339, 0.00340, 0.00341, 0.00342, 0.00343, 0.00344, 0.00345, 0.00346, 0.00347, 0.00348, 0.00349, 0.00350, 0.00351, 0.00352, 0.00353, 0.00354, 0.00355, 0.00356, 0.00357, 0.00358, 0.00359, 0.00360, 0.00361, 0.00362, 0.00363, 0.00364, 0.00365, 0.00366, 0.00367, 0.00368, 0.00369, 0.00370, 0.00371, 0.00372, 0.00373, 0.00374, 0.00375, 0.00376, 0.00377, 0.00378, 0.00379, 0.00380, 0.00381, 0.00382, 0.00383, 0.00384, 0.00385, 0.00386, 0.00387, 0.00388, 0.00389, 0.00390, 0.00391, 0.00392, 0.00393, 0.00394, 0.00395, 0.00396, 0.00397, 0.00398, 0.00399, 0.00400, 0.00401, 0.00402, 0.00403, 0.00404, 0.00405, 0.00406, 0.00407, 0.00408, 0.00409, 0.00410, 0.00411, 0.00412, 0.00413, 0.00414, 0.00415, 0.00416, 0.00417, 0.00418, 0.00419, 0.00420, 0.00421, 0.00422, 0.00423, 0.00424, 0.00425, 0.00426, 0.00427, 0.00428, 0.00429, 0.00430, 0.00431, 0.00432, 0.00433, 0.00434, 0.00435, 0.00436, 0.00437, 0.00438, 0.00439, 0.00440, 0.00441, 0.00442, 0.00443, 0.00444, 0.00445, 0.00446, 0.00447, 0.00448, 0.00449, 0.00450, 0.00451, 0.00452, 0.00453, 0.00454, 0.00455, 0.00456, 0.00457, 0.00458, 0.00459, 0.00460, 0.00461, 0.00462, 0.00463, 0.00464, 0.00465, 0.00466, 0.00467,

0.00468, 0.00469, 0.00470, 0.00471, 0.00472, 0.00473, 0.00474, 0.00475, 0.00476, 0.00477, 0.00478, 0.00479, 0.00480, 0.00481, 0.00482, 0.00483, 0.00484, 0.00485, 0.00486, 0.00487, 0.00488, 0.00489, 0.00490, 0.00491, 0.00492, 0.00493, 0.00494, 0.00495, 0.00496, 0.00497, 0.00498, 0.00499, 0.00500, 0.00501, 0.00502, 0.00503, 0.00504, 0.00505, 0.00506, 0.00507, 0.00508, 0.00509, 0.00510, 0.00511, 0.00512, 0.00513, 0.00514, 0.00515, 0.00516, 0.00517, 0.00518, 0.00519, 0.00520, 0.00521, 0.00522, 0.00523, 0.00524, 0.00525, 0.00526, 0.00527, 0.00528, 0.00529, 0.00530, 0.00531, 0.00532, 0.00533, 0.00534, 0.00535, 0.00536, 0.00537, 0.00538, 0.00539, 0.00540, 0.00541, 0.00542, 0.00543, 0.00544, 0.00545, 0.00546, 0.00547, 0.00548, 0.00549, 0.00550, 0.00551, 0.00552, 0.00553, 0.00554, 0.00555, 0.00556, 0.00557, 0.00558, 0.00559, 0.00560, 0.00561, 0.00562, 0.00563, 0.00564, 0.00565, 0.00566, 0.00567, 0.00568, 0.00569, 0.00570, 0.00571, 0.00572, 0.00573, 0.00574, 0.00575, 0.00576, 0.00577, 0.00578, 0.00579, 또는 0.00580일 수 있다. 일부 구현예에서, $CD34^+$ 세포 대 호중구의 비율은 약 0.0026 내지 약 0.0046, 예를 들어, 약 0.00260, 0.00261, 0.00262, 0.00263, 0.00264, 0.00265, 0.00266, 0.00267, 0.00268, 0.00269, 0.00270, 0.00271, 0.00272, 0.00273, 0.00274, 0.00275, 0.00276, 0.00277, 0.00278, 0.00279, 0.00280, 0.00281, 0.00282, 0.00283, 0.00284, 0.00285, 0.00286, 0.00287, 0.00288, 0.00289, 0.00290, 0.00291, 0.00292, 0.00293, 0.00294, 0.00295, 0.00296, 0.00297, 0.00298, 0.00299, 0.00300, 0.00300, 0.00301, 0.00302, 0.00303, 0.00304, 0.00305, 0.00306, 0.00307, 0.00308, 0.00309, 0.00310, 0.00311, 0.00312, 0.00313, 0.00314, 0.00315, 0.00316, 0.00317, 0.00318, 0.00319, 0.00320, 0.00321, 0.00322, 0.00323, 0.00324, 0.00325, 0.00326, 0.00327, 0.00328, 0.00329, 0.00330, 0.00331, 0.00332, 0.00333, 0.00334, 0.00335, 0.00336, 0.00337, 0.00338, 0.00339, 0.00340, 0.00341, 0.00342, 0.00343, 0.00344, 0.00345, 0.00346, 0.00347, 0.00348, 0.00349, 0.00350, 0.00351, 0.00352, 0.00353, 0.00354, 0.00355, 0.00356, 0.00357, 0.00358, 0.00359, 0.00360, 0.00361, 0.00362, 0.00363, 0.00364, 0.00365, 0.00366, 0.00367, 0.00368, 0.00369, 0.00370, 0.00371, 0.00372, 0.00373, 0.00374, 0.00375, 0.00376, 0.00377, 0.00378, 0.00379, 0.00380, 0.00381, 0.00382, 0.00383, 0.00384, 0.00385, 0.00386, 0.00387, 0.00388, 0.00389, 0.00390, 0.00391, 0.00392, 0.00393, 0.00394, 0.00395, 0.00396, 0.00397, 0.00398, 0.00399, 0.00400, 0.00401, 0.00402, 0.00403, 0.00404, 0.00405, 0.00406, 0.00407, 0.00408, 0.00409, 0.00410, 0.00411, 0.00412, 0.00413, 0.00414, 0.00415, 0.00416, 0.00417, 0.00418, 0.00419, 0.00420, 0.00421, 0.00422, 0.00423, 0.00424, 0.00425, 0.00426, 0.00427, 0.00428, 0.00429, 0.00430, 0.00431, 0.00432, 0.00433, 0.00434, 0.00435, 0.00436, 0.00437, 0.00438, 0.00439, 0.00440, 0.00441, 0.00442, 0.00443, 0.00444, 0.00445, 0.00446, 0.00447, 0.00448, 0.00449, 0.00450, 0.00451, 0.00452, 0.00453, 0.00454, 0.00455, 0.00456, 0.00457, 0.00458, 0.00459, 또는 0.00460의 $CD34^+$ 세포 대 호중구의 비율이다. 일부 구현예에서, $CD34^+$ 세포 대 호중구의 비율은 약 0.0036이다.

[0083] 또 다른 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)로부터 분리된 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손의 집단을 포함하는 약학적 조성물을 특징으로 하며, 상기 집단에서 $CD34^+$ 세포 대 림프구의 비율은 약 0.0021 내지 약 0.0094이다. 일부 구현예에서, $CD34^+$ 세포 대 림프구의 비율은 약 0.00210, 0.00211, 0.00212, 0.00213, 0.00214, 0.00215, 0.00216, 0.00217, 0.00218, 0.00219, 0.00220, 0.00221, 0.00222, 0.00223, 0.00224, 0.00225, 0.00226, 0.00227, 0.00228, 0.00229, 0.00230, 0.00231, 0.00232, 0.00233, 0.00234, 0.00235, 0.00236, 0.00237, 0.00238, 0.00239, 0.00240, 0.00241, 0.00242, 0.00243, 0.00244, 0.00245, 0.00246, 0.00247, 0.00248, 0.00249, 0.00250, 0.00251, 0.00252, 0.00253, 0.00254, 0.00255, 0.00256, 0.00257, 0.00258, 0.00259, 0.00260, 0.00261, 0.00262, 0.00263, 0.00264, 0.00265, 0.00266, 0.00267, 0.00268, 0.00269, 0.00270, 0.00271, 0.00272, 0.00273, 0.00274, 0.00275, 0.00276, 0.00277, 0.00278, 0.00279, 0.00280, 0.00281, 0.00282, 0.00283, 0.00284, 0.00285, 0.00286, 0.00287, 0.00288, 0.00289, 0.00290, 0.00291, 0.00292, 0.00293, 0.00294, 0.00295, 0.00296, 0.00297, 0.00298, 0.00299, 0.00300, 0.00300, 0.00301, 0.00302, 0.00303, 0.00304, 0.00305, 0.00306, 0.00307, 0.00308, 0.00309, 0.00310, 0.00311, 0.00312, 0.00313, 0.00314, 0.00315, 0.00316, 0.00317, 0.00318, 0.00319, 0.00320, 0.00321, 0.00322, 0.00323, 0.00324, 0.00325, 0.00326, 0.00327, 0.00328, 0.00329, 0.00330, 0.00331, 0.00332, 0.00333, 0.00334, 0.00335, 0.00336, 0.00337, 0.00338, 0.00339, 0.00340, 0.00341, 0.00342, 0.00343, 0.00344, 0.00345, 0.00346, 0.00347, 0.00348, 0.00349, 0.00350, 0.00351, 0.00352, 0.00353, 0.00354, 0.00355, 0.00356, 0.00357, 0.00358, 0.00359, 0.00360, 0.00361, 0.00362, 0.00363, 0.00364, 0.00365, 0.00366, 0.00367, 0.00368, 0.00369, 0.00370, 0.00371, 0.00372, 0.00373, 0.00374, 0.00375, 0.00376,

0.00377, 0.00378, 0.00379, 0.00380, 0.00381, 0.00382, 0.00383, 0.00384, 0.00385, 0.00386, 0.00387,
0.00388, 0.00389, 0.00390, 0.00391, 0.00392, 0.00393, 0.00394, 0.00395, 0.00396, 0.00397, 0.00398,
0.00399, 0.00400, 0.00401, 0.00402, 0.00403, 0.00404, 0.00405, 0.00406, 0.00407, 0.00408, 0.00409,
0.00410, 0.00411, 0.00412, 0.00413, 0.00414, 0.00415, 0.00416, 0.00417, 0.00418, 0.00419, 0.00420,
0.00421, 0.00422, 0.00423, 0.00424, 0.00425, 0.00426, 0.00427, 0.00428, 0.00429, 0.00430, 0.00431,
0.00432, 0.00433, 0.00434, 0.00435, 0.00436, 0.00437, 0.00438, 0.00439, 0.00440, 0.00441, 0.00442,
0.00443, 0.00444, 0.00445, 0.00446, 0.00447, 0.00448, 0.00449, 0.00450, 0.00451, 0.00452, 0.00453,
0.00454, 0.00455, 0.00456, 0.00457, 0.00458, 0.00459, 0.00460, 0.00461, 0.00462, 0.00463, 0.00464,
0.00465, 0.00466, 0.00467, 0.00468, 0.00469, 0.00470, 0.00471, 0.00472, 0.00473, 0.00474, 0.00475,
0.00476, 0.00477, 0.00478, 0.00479, 0.00480, 0.00481, 0.00482, 0.00483, 0.00484, 0.00485, 0.00486,
0.00487, 0.00488, 0.00489, 0.00490, 0.00491, 0.00492, 0.00493, 0.00494, 0.00495, 0.00496, 0.00497,
0.00498, 0.00499, 0.00500, 0.00501, 0.00502, 0.00503, 0.00504, 0.00505, 0.00506, 0.00507, 0.00508,
0.00509, 0.00510, 0.00511, 0.00512, 0.00513, 0.00514, 0.00515, 0.00516, 0.00517, 0.00518, 0.00519,
0.00520, 0.00521, 0.00522, 0.00523, 0.00524, 0.00525, 0.00526, 0.00527, 0.00528, 0.00529, 0.00530,
0.00531, 0.00532, 0.00533, 0.00534, 0.00535, 0.00536, 0.00537, 0.00538, 0.00539, 0.00540, 0.00541,
0.00542, 0.00543, 0.00544, 0.00545, 0.00546, 0.00547, 0.00548, 0.00549, 0.00550, 0.00551, 0.00552,
0.00553, 0.00554, 0.00555, 0.00556, 0.00557, 0.00558, 0.00559, 0.00560, 0.00561, 0.00562, 0.00563,
0.00564, 0.00565, 0.00566, 0.00567, 0.00568, 0.00569, 0.00570, 0.00571, 0.00572, 0.00573, 0.00574,
0.00575, 0.00576, 0.00577, 0.00578, 0.00579, 0.00580, 0.00581, 0.00582, 0.00583, 0.00584, 0.00585,
0.00586, 0.00587, 0.00588, 0.00589, 0.00590, 0.00591, 0.00592, 0.00593, 0.00594, 0.00595, 0.00596,
0.00597, 0.00598, 0.00599, 0.00600, 0.00601, 0.00602, 0.00603, 0.00604, 0.00605, 0.00606, 0.00607,
0.00608, 0.00609, 0.00610, 0.00611, 0.00612, 0.00613, 0.00614, 0.00615, 0.00616, 0.00617, 0.00618,
0.00619, 0.00620, 0.00621, 0.00622, 0.00623, 0.00624, 0.00625, 0.00626, 0.00627, 0.00628, 0.00629,
0.00630, 0.00631, 0.00632, 0.00633, 0.00634, 0.00635, 0.00636, 0.00637, 0.00638, 0.00639, 0.00640,
0.00641, 0.00642, 0.00643, 0.00644, 0.00645, 0.00646, 0.00647, 0.00648, 0.00649, 0.00650, 0.00651,
0.00652, 0.00653, 0.00654, 0.00655, 0.00656, 0.00657, 0.00658, 0.00659, 0.00660, 0.00661, 0.00662,
0.00663, 0.00664, 0.00665, 0.00666, 0.00667, 0.00668, 0.00669, 0.00670, 0.00671, 0.00672, 0.00673,
0.00674, 0.00675, 0.00676, 0.00677, 0.00678, 0.00679, 0.00680, 0.00681, 0.00682, 0.00683, 0.00684,
0.00685, 0.00686, 0.00687, 0.00688, 0.00689, 0.00690, 0.00691, 0.00692, 0.00693, 0.00694, 0.00695,
0.00696, 0.00697, 0.00698, 0.00699, 0.00700, 0.00701, 0.00702, 0.00703, 0.00704, 0.00705, 0.00706,
0.00707, 0.00708, 0.00709, 0.00710, 0.00711, 0.00712, 0.00713, 0.00714, 0.00715, 0.00716, 0.00717,
0.00718, 0.00719, 0.00720, 0.00721, 0.00722, 0.00723, 0.00724, 0.00725, 0.00726, 0.00727, 0.00728,
0.00729, 0.00730, 0.00731, 0.00732, 0.00733, 0.00734, 0.00735, 0.00736, 0.00737, 0.00738, 0.00739,
0.00740, 0.00741, 0.00742, 0.00743, 0.00744, 0.00745, 0.00746, 0.00747, 0.00748, 0.00749, 0.00750,
0.00751, 0.00752, 0.00753, 0.00754, 0.00755, 0.00756, 0.00757, 0.00758, 0.00759, 0.00760, 0.00761,
0.00762, 0.00763, 0.00764, 0.00765, 0.00766, 0.00767, 0.00768, 0.00769, 0.00770, 0.00771, 0.00772,
0.00773, 0.00774, 0.00775, 0.00776, 0.00777, 0.00778, 0.00779, 0.00780, 0.00781, 0.00782, 0.00783,
0.00784, 0.00785, 0.00786, 0.00787, 0.00788, 0.00789, 0.00790, 0.00791, 0.00792, 0.00793, 0.00794,
0.00795, 0.00796, 0.00797, 0.00798, 0.00799, 0.00800, 0.00801, 0.00802, 0.00803, 0.00804, 0.00805,
0.00806, 0.00807, 0.00808, 0.00809, 0.00810, 0.00811, 0.00812, 0.00813, 0.00814, 0.00815, 0.00816,
0.00817, 0.00818, 0.00819, 0.00820, 0.00821, 0.00822, 0.00823, 0.00824, 0.00825, 0.00826, 0.00827,
0.00828, 0.00829, 0.00830, 0.00831, 0.00832, 0.00833, 0.00834, 0.00835, 0.00836, 0.00837, 0.00838,
0.00839, 0.00840, 0.00841, 0.00842, 0.00843, 0.00844, 0.00845, 0.00846, 0.00847, 0.00848, 0.00849,
0.00850, 0.00851, 0.00852, 0.00853, 0.00854, 0.00855, 0.00856, 0.00857, 0.00858, 0.00859, 0.00860,
0.00861, 0.00862, 0.00863, 0.00864, 0.00865, 0.00866, 0.00867, 0.00868, 0.00869, 0.00870, 0.00871,
0.00872, 0.00873, 0.00874, 0.00875, 0.00876, 0.00877, 0.00878, 0.00879, 0.00880, 0.00881, 0.00882,
0.00883, 0.00884, 0.00885, 0.00886, 0.00887, 0.00888, 0.00889, 0.00890, 0.00891, 0.00892, 0.00893,
0.00894, 0.00895, 0.00896, 0.00897, 0.00898, 0.00899, 0.00900, 0.00901, 0.00902, 0.00903, 0.00904,
0.00905, 0.00906, 0.00907, 0.00908, 0.00909, 0.00910, 0.00911, 0.00912, 0.00913, 0.00914, 0.00915,
0.00916, 0.00917, 0.00918, 0.00919, 0.00920, 0.00921, 0.00922, 0.00923, 0.00924, 0.00925, 0.00926,
0.00927, 0.00928, 0.00929, 0.00930, 0.00931, 0.00932, 0.00933, 0.00934, 0.00935, 0.00936, 0.00937,

0.00938, 0.00939, 또는 0.00940일 수 있다. 일부 구현예에서, $CD34^+$ 세포 대 림프구의 비율은 약 0.0025 내지 약 0.0035, 예를 들어, 약 0.00250, 0.00251, 0.00252, 0.00253, 0.00254, 0.00255, 0.00256, 0.00257, 0.00258, 0.00259, 0.00260, 0.00261, 0.00262, 0.00263, 0.00264, 0.00265, 0.00266, 0.00267, 0.00268, 0.00269, 0.00270, 0.00271, 0.00272, 0.00273, 0.00274, 0.00275, 0.00276, 0.00277, 0.00278, 0.00279, 0.00280, 0.00281, 0.00282, 0.00283, 0.00284, 0.00285, 0.00286, 0.00287, 0.00288, 0.00289, 0.00290, 0.00291, 0.00292, 0.00293, 0.00294, 0.00295, 0.00296, 0.00297, 0.00298, 0.00299, 0.00300, 0.00300, 0.00301, 0.00302, 0.00303, 0.00304, 0.00305, 0.00306, 0.00307, 0.00308, 0.00309, 0.00310, 0.00311, 0.00312, 0.00313, 0.00314, 0.00315, 0.00316, 0.00317, 0.00318, 0.00319, 0.00320, 0.00321, 0.00322, 0.00323, 0.00324, 0.00325, 0.00326, 0.00327, 0.00328, 0.00329, 0.00330, 0.00331, 0.00332, 0.00333, 0.00334, 0.00335, 0.00336, 0.00337, 0.00338, 0.00339, 0.00340, 0.00341, 0.00342, 0.00343, 0.00344, 0.00345, 0.00346, 0.00347, 0.00348, 0.00349, 또는 0.00350의 $CD34^+$ 세포 대 림프구의 비율이다. 일부 구현예에서, $CD34^+$ 세포 대 림프구의 비율은 약 0.0031이다.

[0084] 추가 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)로부터 분리된 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손의 집단을 포함하는 약학적 조성물을 특징으로 하며, 상기 집단에서 $CD34^+$ 세포 대 단핵구의 비율은 약 0.0071 내지 약 0.0174이다. 일부 구현예에서, $CD34^+$ 세포 대 단핵구의 비율은 약 0.00710, 0.00711, 0.00712, 0.00713, 0.00714, 0.00715, 0.00716, 0.00717, 0.00718, 0.00719, 0.00720, 0.00721, 0.00722, 0.00723, 0.00724, 0.00725, 0.00726, 0.00727, 0.00728, 0.00729, 0.00730, 0.00731, 0.00732, 0.00733, 0.00734, 0.00735, 0.00736, 0.00737, 0.00738, 0.00739, 0.00740, 0.00741, 0.00742, 0.00743, 0.00744, 0.00745, 0.00746, 0.00747, 0.00748, 0.00749, 0.00750, 0.00751, 0.00752, 0.00753, 0.00754, 0.00755, 0.00756, 0.00757, 0.00758, 0.00759, 0.00760, 0.00761, 0.00762, 0.00763, 0.00764, 0.00765, 0.00766, 0.00767, 0.00768, 0.00769, 0.00770, 0.00771, 0.00772, 0.00773, 0.00774, 0.00775, 0.00776, 0.00777, 0.00778, 0.00779, 0.00780, 0.00781, 0.00782, 0.00783, 0.00784, 0.00785, 0.00786, 0.00787, 0.00788, 0.00789, 0.00790, 0.00791, 0.00792, 0.00793, 0.00794, 0.00795, 0.00796, 0.00797, 0.00798, 0.00799, 0.00800, 0.00801, 0.00802, 0.00803, 0.00804, 0.00805, 0.00806, 0.00807, 0.00808, 0.00809, 0.00810, 0.00811, 0.00812, 0.00813, 0.00814, 0.00815, 0.00816, 0.00817, 0.00818, 0.00819, 0.00820, 0.00821, 0.00822, 0.00823, 0.00824, 0.00825, 0.00826, 0.00827, 0.00828, 0.00829, 0.00830, 0.00831, 0.00832, 0.00833, 0.00834, 0.00835, 0.00836, 0.00837, 0.00838, 0.00839, 0.00840, 0.00841, 0.00842, 0.00843, 0.00844, 0.00845, 0.00846, 0.00847, 0.00848, 0.00849, 0.00850, 0.00851, 0.00852, 0.00853, 0.00854, 0.00855, 0.00856, 0.00857, 0.00858, 0.00859, 0.00860, 0.00861, 0.00862, 0.00863, 0.00864, 0.00865, 0.00866, 0.00867, 0.00868, 0.00869, 0.00870, 0.00871, 0.00872, 0.00873, 0.00874, 0.00875, 0.00876, 0.00877, 0.00878, 0.00879, 0.00880, 0.00881, 0.00882, 0.00883, 0.00884, 0.00885, 0.00886, 0.00887, 0.00888, 0.00889, 0.00890, 0.00891, 0.00892, 0.00893, 0.00894, 0.00895, 0.00896, 0.00897, 0.00898, 0.00899, 0.00900, 0.00901, 0.00902, 0.00903, 0.00904, 0.00905, 0.00906, 0.00907, 0.00908, 0.00909, 0.00910, 0.00911, 0.00912, 0.00913, 0.00914, 0.00915, 0.00916, 0.00917, 0.00918, 0.00919, 0.00920, 0.00921, 0.00922, 0.00923, 0.00924, 0.00925, 0.00926, 0.00927, 0.00928, 0.00929, 0.00930, 0.00931, 0.00932, 0.00933, 0.00934, 0.00935, 0.00936, 0.00937, 0.00938, 0.00939, 0.00940, 0.00941, 0.00942, 0.00943, 0.00944, 0.00945, 0.00946, 0.00947, 0.00948, 0.00949, 0.00950, 0.00951, 0.00952, 0.00953, 0.00954, 0.00955, 0.00956, 0.00957, 0.00958, 0.00959, 0.00960, 0.00961, 0.00962, 0.00963, 0.00964, 0.00965, 0.00966, 0.00967, 0.00968, 0.00969, 0.00970, 0.00971, 0.00972, 0.00973, 0.00974, 0.00975, 0.00976, 0.00977, 0.00978, 0.00979, 0.00980, 0.00981, 0.00982, 0.00983, 0.00984, 0.00985, 0.00986, 0.00987, 0.00988, 0.00989, 0.00990, 0.00991, 0.00992, 0.00993, 0.00994, 0.00995, 0.00996, 0.00997, 0.00998, 0.00999, 0.0100, 0.0101, 0.0103, 0.0104, 0.0105, 0.0106, 0.0107, 0.0108, 0.0109, 0.0110, 0.0111, 0.0112, 0.0113, 0.0114, 0.0115, 0.0116, 0.0117, 0.0118, 0.0119, 0.0120, 0.0121, 0.0122, 0.0123, 0.0124, 0.0125, 0.0126, 0.0127, 0.0128, 0.0129, 0.0130, 0.0131, 0.0132, 0.0133, 0.0134, 0.0135, 0.0136, 0.0137, 0.0138, 0.0139, 0.0140, 0.0141, 0.0142, 0.0143, 0.0144, 0.0145, 0.0146, 0.0147, 0.0148, 0.0149, 0.0150, 0.0151, 0.0152, 0.0153, 0.0154, 0.0155, 0.0156, 0.0157, 0.0158, 0.0159, 0.0160, 0.0161, 0.0162, 0.0163, 0.0164, 0.0165, 0.0166, 0.0167, 0.0168, 0.0169, 0.0170, 0.0171, 0.0172, 0.0173, 또는 0.0174일 수 있다. 일부 구현예에서, $CD34^+$ 세포 대 단핵구의 비율은 약 0.0100 내지 약

0.0140, 예를 들어, 약 0.0100, 0.0101, 0.0103, 0.0104, 0.0105, 0.0106, 0.0107, 0.0108, 0.0109, 0.0110, 0.0111, 0.0112, 0.0113, 0.0114, 0.0115, 0.0116, 0.0117, 0.0118, 0.0119, 0.0120, 0.0121, 0.0122, 0.0123, 0.0124, 0.0125, 0.0126, 0.0127, 0.0128, 0.0129, 0.0130, 0.0131, 0.0132, 0.0133, 0.0134, 0.0135, 0.0136, 0.0137, 0.0138, 0.0139, 또는 0.0140의 $CD34^+$ 세포 대 단핵구의 비율이다. 일부 구현예에서, $CD34^+$ 세포 대 단핵구의 비율은 약 0.0118이다.

[0085] 추가 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)로부터 분리된 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손의 집단을 포함하는 약학적 조성물을 특징으로 하며, 상기 집단에서 $CD34^+$ 세포의 빈도는 약 0.051% 내지 약 0.140%이다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 약 0.051%, 0.052%, 0.053%, 0.054%, 0.055%, 0.056%, 0.057%, 0.058%, 0.059%, 0.060%, 0.061%, 0.062%, 0.063%, 0.064%, 0.065%, 0.066%, 0.067%, 0.068%, 0.069%, 0.070%, 0.071%, 0.072%, 0.073%, 0.074%, 0.075%, 0.076%, 0.077%, 0.078%, 0.079%, 0.080%, 0.081%, 0.082%, 0.083%, 0.084%, 0.085%, 0.086%, 0.087%, 0.088%, 0.089%, 0.090%, 0.091%, 0.092%, 0.093%, 0.094%, 0.095%, 0.096%, 0.097%, 0.098%, 0.099%, 0.100%, 0.101%, 0.102%, 0.103%, 0.104%, 0.105%, 0.106%, 0.107%, 0.108%, 0.109%, 0.110%, 0.111%, 0.112%, 0.113%, 0.114%, 0.115%, 0.116%, 0.117%, 0.118%, 0.119%, 0.120%, 0.121%, 0.122%, 0.123%, 0.124%, 0.125%, 0.126%, 0.127%, 0.128%, 0.129%, 0.130%, 0.131%, 0.132%, 0.133%, 0.134%, 0.135%, 0.136%, 0.137%, 0.138%, 0.139%, 또는 0.140%의 $CD34^+$ 세포의 빈도를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 약 0.080% 내지 약 0.120%의 $CD34^+$ 세포의 빈도, 예를 들어, 약 0.080%, 0.081%, 0.082%, 0.083%, 0.084%, 0.085%, 0.086%, 0.087%, 0.088%, 0.089%, 0.090%, 0.091%, 0.092%, 0.093%, 0.094%, 0.095%, 0.096%, 0.097%, 0.098%, 0.099%, 0.100%, 0.101%, 0.102%, 0.103%, 0.104%, 0.105%, 0.106%, 0.107%, 0.108%, 0.109%, 0.110%, 0.111%, 0.112%, 0.113%, 0.114%, 0.115%, 0.116%, 0.117%, 0.118%, 0.119%, 또는 0.120%의 $CD34^+$ 세포의 빈도를 갖는다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 약 0.097%의 $CD34^+$ 세포의 빈도를 갖는다.

[0086] 추가 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)로부터 분리된 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손의 집단을 포함하는 약학적 조성물을 특징으로 하며, 상기 집단에서 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 백혈구의 비율은 약 0.0003 내지 약 0.0016이다. 일부 구현예에서, $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 백혈구의 비율은 약 0.00030, 0.00031, 0.00032, 0.00033, 0.00034, 0.00035, 0.00036, 0.00037, 0.00038, 0.00039, 0.00040, 0.00041, 0.00042, 0.00043, 0.00044, 0.00045, 0.00046, 0.00047, 0.00048, 0.00049, 0.00050, 0.00051, 0.00052, 0.00053, 0.00054, 0.00055, 0.00056, 0.00057, 0.00058, 0.00059, 0.00060, 0.00061, 0.00062, 0.00063, 0.00064, 0.00065, 0.00066, 0.00067, 0.00068, 0.00069, 0.00070, 0.00071, 0.00072, 0.00073, 0.00074, 0.00075, 0.00076, 0.00077, 0.00078, 0.00079, 0.00080, 0.00081, 0.00082, 0.00083, 0.00084, 0.00085, 0.00086, 0.00087, 0.00088, 0.00089, 0.00090, 0.00091, 0.00092, 0.00093, 0.00094, 0.00095, 0.00096, 0.00097, 0.00098, 0.00099, 0.00100, 0.00101, 0.00102, 0.00103, 0.00104, 0.00105, 0.00106, 0.00107, 0.00108, 0.00109, 0.00110, 0.00111, 0.00112, 0.00113, 0.00114, 0.00115, 0.00116, 0.00117, 0.00118, 0.00119, 0.00120, 0.00121, 0.00122, 0.00123, 0.00124, 0.00125, 0.00126, 0.00127, 0.00128, 0.00129, 0.00130, 0.00131, 0.00132, 0.00133, 0.00134, 0.00135, 0.00136, 0.00137, 0.00138, 0.00139, 0.00140, 0.00141, 0.00142, 0.00143, 0.00144, 0.00145, 0.00146, 0.00147, 0.00148, 0.00149, 0.00150, 0.00151, 0.00152, 0.00153, 0.00154, 0.00155, 0.00156, 0.00157, 0.00158, 0.00159, 또는 0.00160일 수 있다. 일부 구현예에서, $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 백혈구의 비율은 약 0.0006 내지 약 0.0012, 예를 들어, 약 0.00060, 0.00061, 0.00062, 0.00063, 0.00064, 0.00065, 0.00066, 0.00067, 0.00068, 0.00069, 0.00070, 0.00071, 0.00072, 0.00073, 0.00074, 0.00075, 0.00076, 0.00077, 0.00078, 0.00079, 0.00080, 0.00081, 0.00082, 0.00083, 0.00084, 0.00085, 0.00086, 0.00087, 0.00088, 0.00089, 0.00090, 0.00091, 0.00092, 0.00093, 0.00094, 0.00095, 0.00096, 0.00097, 0.00098, 0.00099, 0.00100, 0.00101, 0.00102, 0.00103, 0.00104, 0.00105, 0.00106, 0.00107, 0.00108, 0.00109, 0.00110, 0.00111, 0.00112, 0.00113, 0.00114, 0.00115, 0.00116, 0.00117, 0.00118, 0.00119, 또는 0.00120의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 백혈구의 비율이다. 일부 구현예에서, $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 백혈구의 비율은 약 0.0009이다.

[0087] 추가 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)로부터 분리된 조혈 줄기 세포 또는 이의

자손의 집단을 포함하는 약학적 조성물을 특징으로 하며, 상기 집단에서 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 호중구의 비율은 약 0.0007 내지 약 0.0043이다. 일부 구현예에서, $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 호중구의 비율은 약 0.00070, 0.00071, 0.00072, 0.00073, 0.00074, 0.00075, 0.00076, 0.00077, 0.00078, 0.00079, 0.00080, 0.00081, 0.00082, 0.00083, 0.00084, 0.00085, 0.00086, 0.00087, 0.00088, 0.00089, 0.00090, 0.00091, 0.00092, 0.00093, 0.00094, 0.00095, 0.00096, 0.00097, 0.00098, 0.00099, 0.00100, 0.00101, 0.00102, 0.00103, 0.00104, 0.00105, 0.00106, 0.00107, 0.00108, 0.00109, 0.00110, 0.00111, 0.00112, 0.00113, 0.00114, 0.00115, 0.00116, 0.00117, 0.00118, 0.00119, 0.00120, 0.00121, 0.00122, 0.00123, 0.00124, 0.00125, 0.00126, 0.00127, 0.00128, 0.00129, 0.00130, 0.00131, 0.00132, 0.00133, 0.00134, 0.00135, 0.00136, 0.00137, 0.00138, 0.00139, 0.00140, 0.00141, 0.00142, 0.00143, 0.00144, 0.00145, 0.00146, 0.00147, 0.00148, 0.00149, 0.00150, 0.00151, 0.00152, 0.00153, 0.00154, 0.00155, 0.00156, 0.00157, 0.00158, 0.00159, 0.00160, 0.00161, 0.00162, 0.00163, 0.00164, 0.00165, 0.00166, 0.00167, 0.00168, 0.00169, 0.00170, 0.00171, 0.00172, 0.00173, 0.00174, 0.00175, 0.00176, 0.00177, 0.00178, 0.00179, 0.00180, 0.00181, 0.00182, 0.00183, 0.00184, 0.00185, 0.00186, 0.00187, 0.00188, 0.00189, 0.00190, 0.00191, 0.00192, 0.00193, 0.00194, 0.00195, 0.00196, 0.00197, 0.00198, 0.00199, 0.00200, 0.00201, 0.00202, 0.00203, 0.00204, 0.00205, 0.00206, 0.00207, 0.00208, 0.00209, 0.00210, 0.00211, 0.00212, 0.00213, 0.00214, 0.00215, 0.00216, 0.00217, 0.00218, 0.00219, 0.00220, 0.00221, 0.00222, 0.00223, 0.00224, 0.00225, 0.00226, 0.00227, 0.00228, 0.00229, 0.00230, 0.00231, 0.00232, 0.00233, 0.00234, 0.00235, 0.00236, 0.00237, 0.00238, 0.00239, 0.00240, 0.00241, 0.00242, 0.00243, 0.00244, 0.00245, 0.00246, 0.00247, 0.00248, 0.00249, 0.00250, 0.00251, 0.00252, 0.00253, 0.00254, 0.00255, 0.00256, 0.00257, 0.00258, 0.00259, 0.00260, 0.00261, 0.00262, 0.00263, 0.00264, 0.00265, 0.00266, 0.00267, 0.00268, 0.00269, 0.00270, 0.00271, 0.00272, 0.00273, 0.00274, 0.00275, 0.00276, 0.00277, 0.00278, 0.00279, 0.00280, 0.00281, 0.00282, 0.00283, 0.00284, 0.00285, 0.00286, 0.00287, 0.00288, 0.00289, 0.00290, 0.00291, 0.00292, 0.00293, 0.00294, 0.00295, 0.00296, 0.00297, 0.00298, 0.00299, 0.00300, 0.00300, 0.00301, 0.00302, 0.00303, 0.00304, 0.00305, 0.00306, 0.00307, 0.00308, 0.00309, 0.00310, 0.00311, 0.00312, 0.00313, 0.00314, 0.00315, 0.00316, 0.00317, 0.00318, 0.00319, 0.00320, 0.00321, 0.00322, 0.00323, 0.00324, 0.00325, 0.00326, 0.00327, 0.00328, 0.00329, 0.00330, 0.00331, 0.00332, 0.00333, 0.00334, 0.00335, 0.00336, 0.00337, 0.00338, 0.00339, 0.00340, 0.00341, 0.00342, 0.00343, 0.00344, 0.00345, 0.00346, 0.00347, 0.00348, 0.00349, 0.00350, 0.00351, 0.00352, 0.00353, 0.00354, 0.00355, 0.00356, 0.00357, 0.00358, 0.00359, 0.00360, 0.00361, 0.00362, 0.00363, 0.00364, 0.00365, 0.00366, 0.00367, 0.00368, 0.00369, 0.00370, 0.00371, 0.00372, 0.00373, 0.00374, 0.00375, 0.00376, 0.00377, 0.00378, 0.00379, 0.00380, 0.00381, 0.00382, 0.00383, 0.00384, 0.00385, 0.00386, 0.00387, 0.00388, 0.00389, 0.00390, 0.00391, 0.00392, 0.00393, 0.00394, 0.00395, 0.00396, 0.00397, 0.00398, 0.00399, 0.00400, 0.00401, 0.00402, 0.00403, 0.00404, 0.00405, 0.00406, 0.00407, 0.00408, 0.00409, 0.00410, 0.00411, 0.00412, 0.00413, 0.00414, 0.00415, 0.00416, 0.00417, 0.00418, 0.00419, 0.00420, 0.00421, 0.00422, 0.00423, 0.00424, 0.00425, 0.00426, 0.00427, 0.00428, 0.00429, 또는 0.00430일 수 있다. 일부 구현예에서, $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 호중구의 비율은 약 0.0014 내지 약 0.0034, 예를 들어, 약 0.00140, 0.00141, 0.00142, 0.00143, 0.00144, 0.00145, 0.00146, 0.00147, 0.00148, 0.00149, 0.00150, 0.00151, 0.00152, 0.00153, 0.00154, 0.00155, 0.00156, 0.00157, 0.00158, 0.00159, 0.00160, 0.00161, 0.00162, 0.00163, 0.00164, 0.00165, 0.00166, 0.00167, 0.00168, 0.00169, 0.00170, 0.00171, 0.00172, 0.00173, 0.00174, 0.00175, 0.00176, 0.00177, 0.00178, 0.00179, 0.00180, 0.00181, 0.00182, 0.00183, 0.00184, 0.00185, 0.00186, 0.00187, 0.00188, 0.00189, 0.00190, 0.00191, 0.00192, 0.00193, 0.00194, 0.00195, 0.00196, 0.00197, 0.00198, 0.00199, 0.00200, 0.00201, 0.00202, 0.00203, 0.00204, 0.00205, 0.00206, 0.00207, 0.00208, 0.00209, 0.00210, 0.00211, 0.00212, 0.00213, 0.00214, 0.00215, 0.00216, 0.00217, 0.00218, 0.00219, 0.00220, 0.00221, 0.00222, 0.00223, 0.00224, 0.00225, 0.00226, 0.00227, 0.00228, 0.00229, 0.00230, 0.00231, 0.00232, 0.00233, 0.00234, 0.00235, 0.00236, 0.00237, 0.00238, 0.00239, 0.00240, 0.00241, 0.00242, 0.00243, 0.00244, 0.00245, 0.00246, 0.00247, 0.00248, 0.00249, 0.00250, 0.00251, 0.00252, 0.00253, 0.00254, 0.00255, 0.00256, 0.00257, 0.00258, 0.00259, 0.00260, 0.00261, 0.00262, 0.00263, 0.00264, 0.00265, 0.00266, 0.00267, 0.00268, 0.00269, 0.00270, 0.00271, 0.00272, 0.00273, 0.00274, 0.00275, 0.00276, 0.00277, 0.00278, 0.00279, 0.00280, 0.00281, 0.00282, 0.00283, 0.00284, 0.00285, 0.00286, 0.00287, 0.00288, 0.00289, 0.00290, 0.00291, 0.00292, 0.00293,

0.00294, 0.00295, 0.00296, 0.00297, 0.00298, 0.00299, 0.00300, 0.00300, 0.00301, 0.00302, 0.00303, 0.00304, 0.00305, 0.00306, 0.00307, 0.00308, 0.00309, 0.00310, 0.00311, 0.00312, 0.00313, 0.00314, 0.00315, 0.00316, 0.00317, 0.00318, 0.00319, 0.00320, 0.00321, 0.00322, 0.00323, 0.00324, 0.00325, 0.00326, 0.00327, 0.00328, 0.00329, 0.00330, 0.00331, 0.00332, 0.00333, 0.00334, 0.00335, 0.00336, 0.00337, 0.00338, 0.00339, 또는 0.00340의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 호중구의 비율이다. 일부 구현예에서, $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 호중구의 비율은 약 0.0024이다.

[0088] 또 다른 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)로부터 분리된 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손의 집단을 포함하는 약학적 조성물을 특징으로 하며, 상기 집단에서 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 림프구의 비율은 약 0.0008 내지 약 0.0069이다. 일부 구현예에서, $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 림프구의 비율은 약 0.00080, 0.00081, 0.00082, 0.00083, 0.00084, 0.00085, 0.00086, 0.00087, 0.00088, 0.00089, 0.00090, 0.00091, 0.00092, 0.00093, 0.00094, 0.00095, 0.00096, 0.00097, 0.00098, 0.00099, 0.00100, 0.00101, 0.00102, 0.00103, 0.00104, 0.00105, 0.00106, 0.00107, 0.00108, 0.00109, 0.00110, 0.00111, 0.00112, 0.00113, 0.00114, 0.00115, 0.00116, 0.00117, 0.00118, 0.00119, 0.00120, 0.00121, 0.00122, 0.00123, 0.00124, 0.00125, 0.00126, 0.00127, 0.00128, 0.00129, 0.00130, 0.00131, 0.00132, 0.00133, 0.00134, 0.00135, 0.00136, 0.00137, 0.00138, 0.00139, 0.00140, 0.00141, 0.00142, 0.00143, 0.00144, 0.00145, 0.00146, 0.00147, 0.00148, 0.00149, 0.00150, 0.00151, 0.00152, 0.00153, 0.00154, 0.00155, 0.00156, 0.00157, 0.00158, 0.00159, 0.00160, 0.00161, 0.00162, 0.00163, 0.00164, 0.00165, 0.00166, 0.00167, 0.00168, 0.00169, 0.00170, 0.00171, 0.00172, 0.00173, 0.00174, 0.00175, 0.00176, 0.00178, 0.00179, 0.00180, 0.00181, 0.00182, 0.00183, 0.00184, 0.00185, 0.00186, 0.00187, 0.00188, 0.00189, 0.00190, 0.00191, 0.00192, 0.00193, 0.00194, 0.00195, 0.00196, 0.00197, 0.00198, 0.00199, 0.00200, 0.00201, 0.00202, 0.00203, 0.00204, 0.00205, 0.00206, 0.00207, 0.00208, 0.00209, 0.00210, 0.00211, 0.00212, 0.00213, 0.00214, 0.00215, 0.00216, 0.00217, 0.00218, 0.00219, 0.00220, 0.00221, 0.00222, 0.00223, 0.00224, 0.00225, 0.00226, 0.00227, 0.00228, 0.00229, 0.00230, 0.00231, 0.00232, 0.00233, 0.00234, 0.00235, 0.00236, 0.00237, 0.00238, 0.00239, 0.00240, 0.00241, 0.00242, 0.00243, 0.00244, 0.00245, 0.00246, 0.00247, 0.00248, 0.00249, 0.00250, 0.00251, 0.00252, 0.00253, 0.00254, 0.00255, 0.00256, 0.00257, 0.00258, 0.00259, 0.00260, 0.00261, 0.00262, 0.00263, 0.00264, 0.00265, 0.00266, 0.00267, 0.00268, 0.00269, 0.00270, 0.00271, 0.00272, 0.00273, 0.00274, 0.00275, 0.00276, 0.00278, 0.00279, 0.00280, 0.00281, 0.00282, 0.00283, 0.00284, 0.00285, 0.00286, 0.00287, 0.00288, 0.00289, 0.00290, 0.00291, 0.00292, 0.00293, 0.00294, 0.00295, 0.00296, 0.00297, 0.00298, 0.00299, 0.00300, 0.00301, 0.00302, 0.00303, 0.00304, 0.00305, 0.00306, 0.00307, 0.00308, 0.00309, 0.00310, 0.00311, 0.00312, 0.00313, 0.00314, 0.00315, 0.00316, 0.00317, 0.00318, 0.00319, 0.00320, 0.00321, 0.00322, 0.00323, 0.00324, 0.00325, 0.00326, 0.00327, 0.00328, 0.00329, 0.00330, 0.00331, 0.00332, 0.00333, 0.00334, 0.00335, 0.00336, 0.00337, 0.00338, 0.00339, 0.00340, 0.00341, 0.00342, 0.00343, 0.00344, 0.00345, 0.00346, 0.00347, 0.00348, 0.00349, 0.00350, 0.00351, 0.00352, 0.00353, 0.00354, 0.00355, 0.00356, 0.00357, 0.00358, 0.00359, 0.00360, 0.00361, 0.00362, 0.00363, 0.00364, 0.00365, 0.00366, 0.00367, 0.00368, 0.00369, 0.00370, 0.00371, 0.00372, 0.00373, 0.00374, 0.00375, 0.00376, 0.00378, 0.00379, 0.00380, 0.00381, 0.00382, 0.00383, 0.00384, 0.00385, 0.00386, 0.00387, 0.00388, 0.00389, 0.00390, 0.00391, 0.00392, 0.00393, 0.00394, 0.00395, 0.00396, 0.00397, 0.00398, 0.00399, 0.00401, 0.00402, 0.00403, 0.00404, 0.00405, 0.00406, 0.00407, 0.00408, 0.00409, 0.00410, 0.00411, 0.00412, 0.00413, 0.00414, 0.00415, 0.00416, 0.00417, 0.00418, 0.00419, 0.00420, 0.00421, 0.00422, 0.00423, 0.00424, 0.00425, 0.00426, 0.00427, 0.00428, 0.00429, 0.00430, 0.00431, 0.00432, 0.00433, 0.00434, 0.00435, 0.00436, 0.00437, 0.00438, 0.00439, 0.00440, 0.00441, 0.00442, 0.00443, 0.00444, 0.00445, 0.00446, 0.00447, 0.00448, 0.00449, 0.00450, 0.00451, 0.00452, 0.00453, 0.00454, 0.00455, 0.00456, 0.00457, 0.00458, 0.00459, 0.00460, 0.00461, 0.00462, 0.00463, 0.00464, 0.00465, 0.00466, 0.00467, 0.00468, 0.00469, 0.00470, 0.00471, 0.00472, 0.00473, 0.00474, 0.00475, 0.00476, 0.00478, 0.00479, 0.00480, 0.00481, 0.00482, 0.00483, 0.00484, 0.00485, 0.00486, 0.00487, 0.00488, 0.00489, 0.00490, 0.00491, 0.00492, 0.00493, 0.00494, 0.00495, 0.00496, 0.00497, 0.00498, 0.00499, 0.00500, 0.00501, 0.00502, 0.00503, 0.00504, 0.00505, 0.00506, 0.00507, 0.00508, 0.00509, 0.00510, 0.00511, 0.00512, 0.00513, 0.00514, 0.00515, 0.00516, 0.00517, 0.00518, 0.00519, 0.00520, 0.00521, 0.00522, 0.00523, 0.00524,

0.00525, 0.00526, 0.00527, 0.00528, 0.00529, 0.00530, 0.00531, 0.00532, 0.00533, 0.00534, 0.00535, 0.00536, 0.00537, 0.00538, 0.00539, 0.00540, 0.00541, 0.00542, 0.00543, 0.00544, 0.00545, 0.00546, 0.00547, 0.00548, 0.00549, 0.00550, 0.00551, 0.00552, 0.00553, 0.00554, 0.00555, 0.00556, 0.00557, 0.00558, 0.00559, 0.00560, 0.00561, 0.00562, 0.00563, 0.00564, 0.00565, 0.00566, 0.00567, 0.00568, 0.00569, 0.00570, 0.00571, 0.00572, 0.00573, 0.00574, 0.00575, 0.00576, 0.00578, 0.00579, 0.00580, 0.00581, 0.00582, 0.00583, 0.00584, 0.00585, 0.00586, 0.00587, 0.00588, 0.00589, 0.00590, 0.00591, 0.00592, 0.00593, 0.00594, 0.00595, 0.00596, 0.00597, 0.00598, 0.00599, 0.00600, 0.00601, 0.00602, 0.00603, 0.00604, 0.00605, 0.00606, 0.00607, 0.00608, 0.00609, 0.00610, 0.00611, 0.00612, 0.00613, 0.00614, 0.00615, 0.00616, 0.00617, 0.00618, 0.00619, 0.00620, 0.00621, 0.00622, 0.00623, 0.00624, 0.00625, 0.00626, 0.00627, 0.00628, 0.00629, 0.00630, 0.00631, 0.00632, 0.00633, 0.00634, 0.00635, 0.00636, 0.00637, 0.00638, 0.00639, 0.00640, 0.00641, 0.00642, 0.00643, 0.00644, 0.00645, 0.00646, 0.00647, 0.00648, 0.00649, 0.00650, 0.00651, 0.00652, 0.00653, 0.00654, 0.00655, 0.00656, 0.00657, 0.00658, 0.00659, 0.00660, 0.00661, 0.00662, 0.00663, 0.00664, 0.00665, 0.00666, 0.00667, 0.00668, 0.00669, 0.00670, 0.00671, 0.00672, 0.00673, 0.00674, 0.00675, 0.00676, 0.00678, 0.00679, 0.00680, 0.00681, 0.00682, 0.00683, 0.00684, 0.00685, 0.00686, 0.00687, 0.00688, 0.00689, 또는 0.00690일 수 있다. 일부 구현예에서, $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 림프구의 비율은 약 0.0011 내지 약 0.0031, 예를 들어, 약 0.00110, 0.00111, 0.00112, 0.00113, 0.00114, 0.00115, 0.00116, 0.00117, 0.00118, 0.00119, 0.00120, 0.00121, 0.00122, 0.00123, 0.00124, 0.00125, 0.00126, 0.00127, 0.00128, 0.00129, 0.00130, 0.00131, 0.00132, 0.00133, 0.00134, 0.00135, 0.00136, 0.00137, 0.00138, 0.00139, 0.00140, 0.00141, 0.00142, 0.00143, 0.00144, 0.00145, 0.00146, 0.00147, 0.00148, 0.00149, 0.00150, 0.00151, 0.00152, 0.00153, 0.00154, 0.00155, 0.00156, 0.00157, 0.00158, 0.00159, 0.00160, 0.00161, 0.00162, 0.00163, 0.00164, 0.00165, 0.00166, 0.00167, 0.00168, 0.00169, 0.00170, 0.00171, 0.00172, 0.00173, 0.00174, 0.00175, 0.00176, 0.00178, 0.00179, 0.00180, 0.00181, 0.00182, 0.00183, 0.00184, 0.00185, 0.00186, 0.00187, 0.00188, 0.00189, 0.00190, 0.00191, 0.00192, 0.00193, 0.00194, 0.00195, 0.00196, 0.00197, 0.00198, 0.00199, 0.00200, 0.00201, 0.00202, 0.00203, 0.00204, 0.00205, 0.00206, 0.00207, 0.00208, 0.00209, 0.00210, 0.00211, 0.00212, 0.00213, 0.00214, 0.00215, 0.00216, 0.00217, 0.00218, 0.00219, 0.00220, 0.00221, 0.00222, 0.00223, 0.00224, 0.00225, 0.00226, 0.00227, 0.00228, 0.00229, 0.00230, 0.00231, 0.00232, 0.00233, 0.00234, 0.00235, 0.00236, 0.00237, 0.00238, 0.00239, 0.00240, 0.00241, 0.00242, 0.00243, 0.00244, 0.00245, 0.00246, 0.00247, 0.00248, 0.00249, 0.00250, 0.00251, 0.00252, 0.00253, 0.00254, 0.00255, 0.00256, 0.00257, 0.00258, 0.00259, 0.00260, 0.00261, 0.00262, 0.00263, 0.00264, 0.00265, 0.00266, 0.00267, 0.00268, 0.00269, 0.00270, 0.00271, 0.00272, 0.00273, 0.00274, 0.00275, 0.00276, 0.00278, 0.00279, 0.00280, 0.00281, 0.00282, 0.00283, 0.00284, 0.00285, 0.00286, 0.00287, 0.00288, 0.00289, 0.00290, 0.00291, 0.00292, 0.00293, 0.00294, 0.00295, 0.00296, 0.00297, 0.00298, 0.00299, 0.00300, 0.00301, 0.00302, 0.00303, 0.00304, 0.00305, 0.00306, 0.00307, 0.00308, 0.00309, 또는 0.00310의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 림프구의 비율이다. 일부 구현예에서, $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$- 세포 대 림프구의 비율은 약 0.0021이다.

[0089] 추가 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)로부터 분리된 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손의 집단을 포함하는 약학적 조성물을 특징으로 하며, 상기 집단에서 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 단핵구의 비율은 약 0.0028 내지 약 0.0130이다. 일부 구현예에서, $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 단핵구의 비율은 약 0.00280, 0.00281, 0.00282, 0.00283, 0.00284, 0.00285, 0.00286, 0.00287, 0.00288, 0.00289, 0.00290, 0.00291, 0.00292, 0.00293, 0.00294, 0.00295, 0.00296, 0.00297, 0.00298, 0.00299, 0.00300, 0.00301, 0.00302, 0.00303, 0.00304, 0.00305, 0.00306, 0.00307, 0.00308, 0.00309, 0.00310, 0.00311, 0.00312, 0.00313, 0.00314, 0.00315, 0.00316, 0.00317, 0.00318, 0.00319, 0.00320, 0.00321, 0.00322, 0.00323, 0.00324, 0.00325, 0.00326, 0.00327, 0.00328, 0.00329, 0.00330, 0.00331, 0.00332, 0.00333, 0.00334, 0.00335, 0.00336, 0.00337, 0.00338, 0.00339, 0.00340, 0.00341, 0.00342, 0.00343, 0.00344, 0.00345, 0.00346, 0.00347, 0.00348, 0.00349, 0.00350, 0.00351, 0.00352, 0.00353, 0.00354, 0.00355, 0.00356, 0.00357, 0.00358, 0.00359, 0.00360, 0.00361, 0.00362, 0.00363, 0.00364, 0.00365, 0.00366, 0.00367, 0.00368, 0.00369, 0.00370, 0.00371, 0.00372, 0.00373, 0.00374, 0.00375, 0.00376, 0.00378, 0.00379, 0.00380, 0.00381, 0.00382, 0.00383, 0.00384, 0.00385, 0.00386, 0.00387, 0.00388, 0.00389, 0.00390,

0.00391, 0.00392, 0.00393, 0.00394, 0.00395, 0.00396, 0.00397, 0.00398, 0.00399, 0.00401, 0.00402,
0.00403, 0.00404, 0.00405, 0.00406, 0.00407, 0.00408, 0.00409, 0.00410, 0.00411, 0.00412, 0.00413,
0.00414, 0.00415, 0.00416, 0.00417, 0.00418, 0.00419, 0.00420, 0.00421, 0.00422, 0.00423, 0.00424,
0.00425, 0.00426, 0.00427, 0.00428, 0.00429, 0.00430, 0.00431, 0.00432, 0.00433, 0.00434, 0.00435,
0.00436, 0.00437, 0.00438, 0.00439, 0.00440, 0.00441, 0.00442, 0.00443, 0.00444, 0.00445, 0.00446,
0.00447, 0.00448, 0.00449, 0.00450, 0.00451, 0.00452, 0.00453, 0.00454, 0.00455, 0.00456, 0.00457,
0.00458, 0.00459, 0.00460, 0.00461, 0.00462, 0.00463, 0.00464, 0.00465, 0.00466, 0.00467, 0.00468,
0.00469, 0.00470, 0.00471, 0.00472, 0.00473, 0.00474, 0.00475, 0.00476, 0.00478, 0.00479, 0.00480,
0.00481, 0.00482, 0.00483, 0.00484, 0.00485, 0.00486, 0.00487, 0.00488, 0.00489, 0.00490, 0.00491,
0.00492, 0.00493, 0.00494, 0.00495, 0.00496, 0.00497, 0.00498, 0.00499, 0.00500, 0.00501, 0.00502,
0.00503, 0.00504, 0.00505, 0.00506, 0.00507, 0.00508, 0.00509, 0.00510, 0.00511, 0.00512, 0.00513,
0.00514, 0.00515, 0.00516, 0.00517, 0.00518, 0.00519, 0.00520, 0.00521, 0.00522, 0.00523, 0.00524,
0.00525, 0.00526, 0.00527, 0.00528, 0.00529, 0.00530, 0.00531, 0.00532, 0.00533, 0.00534, 0.00535,
0.00536, 0.00537, 0.00538, 0.00539, 0.00540, 0.00541, 0.00542, 0.00543, 0.00544, 0.00545, 0.00546,
0.00547, 0.00548, 0.00549, 0.00550, 0.00551, 0.00552, 0.00553, 0.00554, 0.00555, 0.00556, 0.00557,
0.00558, 0.00559, 0.00560, 0.00561, 0.00562, 0.00563, 0.00564, 0.00565, 0.00566, 0.00567, 0.00568,
0.00569, 0.00570, 0.00571, 0.00572, 0.00573, 0.00574, 0.00575, 0.00576, 0.00578, 0.00579, 0.00580,
0.00581, 0.00582, 0.00583, 0.00584, 0.00585, 0.00586, 0.00587, 0.00588, 0.00589, 0.00590, 0.00591,
0.00592, 0.00593, 0.00594, 0.00595, 0.00596, 0.00597, 0.00598, 0.00599, 0.00600, 0.00601, 0.00602,
0.00603, 0.00604, 0.00605, 0.00606, 0.00607, 0.00608, 0.00609, 0.00610, 0.00611, 0.00612, 0.00613,
0.00614, 0.00615, 0.00616, 0.00617, 0.00618, 0.00619, 0.00620, 0.00621, 0.00622, 0.00623, 0.00624,
0.00625, 0.00626, 0.00627, 0.00628, 0.00629, 0.00630, 0.00631, 0.00632, 0.00633, 0.00634, 0.00635,
0.00636, 0.00637, 0.00638, 0.00639, 0.00640, 0.00641, 0.00642, 0.00643, 0.00644, 0.00645, 0.00646,
0.00647, 0.00648, 0.00649, 0.00650, 0.00651, 0.00652, 0.00653, 0.00654, 0.00655, 0.00656, 0.00657,
0.00658, 0.00659, 0.00660, 0.00661, 0.00662, 0.00663, 0.00664, 0.00665, 0.00666, 0.00667, 0.00668,
0.00669, 0.00670, 0.00671, 0.00672, 0.00673, 0.00674, 0.00675, 0.00676, 0.00678, 0.00679, 0.00680,
0.00681, 0.00682, 0.00683, 0.00684, 0.00685, 0.00686, 0.00687, 0.00688, 0.00689, 0.00690, 0.00691,
0.00692, 0.00693, 0.00694, 0.00695, 0.00696, 0.00697, 0.00698, 0.00699, 0.00700, 0.00701, 0.00702,
0.00703, 0.00704, 0.00705, 0.00706, 0.00707, 0.00708, 0.00709, 0.00710, 0.00711, 0.00712, 0.00713,
0.00714, 0.00715, 0.00716, 0.00717, 0.00718, 0.00719, 0.00720, 0.00721, 0.00722, 0.00723, 0.00724,
0.00725, 0.00726, 0.00727, 0.00728, 0.00729, 0.00730, 0.00731, 0.00732, 0.00733, 0.00734, 0.00735,
0.00736, 0.00737, 0.00738, 0.00739, 0.00740, 0.00741, 0.00742, 0.00743, 0.00744, 0.00745, 0.00746,
0.00747, 0.00748, 0.00749, 0.00750, 0.00751, 0.00752, 0.00753, 0.00754, 0.00755, 0.00756, 0.00757,
0.00758, 0.00759, 0.00760, 0.00761, 0.00762, 0.00763, 0.00764, 0.00765, 0.00766, 0.00767, 0.00768,
0.00769, 0.00770, 0.00771, 0.00772, 0.00773, 0.00774, 0.00775, 0.00776, 0.00777, 0.00778, 0.00779,
0.00780, 0.00781, 0.00782, 0.00783, 0.00784, 0.00785, 0.00786, 0.00787, 0.00788, 0.00789, 0.00790,
0.00791, 0.00792, 0.00793, 0.00794, 0.00795, 0.00796, 0.00797, 0.00798, 0.00799, 0.00800, 0.00801,
0.00802, 0.00803, 0.00804, 0.00805, 0.00806, 0.00807, 0.00808, 0.00809, 0.00810, 0.00811, 0.00812,
0.00813, 0.00814, 0.00815, 0.00816, 0.00817, 0.00818, 0.00819, 0.00820, 0.00821, 0.00822, 0.00823,
0.00824, 0.00825, 0.00826, 0.00827, 0.00828, 0.00829, 0.00830, 0.00831, 0.00832, 0.00833, 0.00834,
0.00835, 0.00836, 0.00837, 0.00838, 0.00839, 0.00840, 0.00841, 0.00842, 0.00843, 0.00844, 0.00845,
0.00846, 0.00847, 0.00848, 0.00849, 0.00850, 0.00851, 0.00852, 0.00853, 0.00854, 0.00855, 0.00856,
0.00857, 0.00858, 0.00859, 0.00860, 0.00861, 0.00862, 0.00863, 0.00864, 0.00865, 0.00866, 0.00867,
0.00868, 0.00869, 0.00870, 0.00871, 0.00872, 0.00873, 0.00874, 0.00875, 0.00876, 0.00877, 0.00878,
0.00879, 0.00880, 0.00881, 0.00882, 0.00883, 0.00884, 0.00885, 0.00886, 0.00887, 0.00888, 0.00889,
0.00890, 0.00891, 0.00892, 0.00893, 0.00894, 0.00895, 0.00896, 0.00897, 0.00898, 0.00899, 0.00900,
0.00901, 0.00902, 0.00903, 0.00904, 0.00905, 0.00906, 0.00907, 0.00908, 0.00909, 0.00910, 0.00911,
0.00912, 0.00913, 0.00914, 0.00915, 0.00916, 0.00917, 0.00918, 0.00919, 0.00920, 0.00921, 0.00922,
0.00923, 0.00924, 0.00925, 0.00926, 0.00927, 0.00928, 0.00929, 0.00930, 0.00931, 0.00932, 0.00933,
0.00934, 0.00935, 0.00936, 0.00937, 0.00938, 0.00939, 0.00940, 0.00941, 0.00942, 0.00943, 0.00944,
0.00945, 0.00946, 0.00947, 0.00948, 0.00949, 0.00950, 0.00951, 0.00952, 0.00953, 0.00954, 0.00955,

0.00956, 0.00957, 0.00958, 0.00959, 0.00960, 0.00961, 0.00962, 0.00963, 0.00964, 0.00965, 0.00966, 0.00967, 0.00968, 0.00969, 0.00970, 0.00971, 0.00972, 0.00973, 0.00974, 0.00975, 0.00976, 0.00977, 0.00978, 0.00979, 0.00980, 0.00981, 0.00982, 0.00983, 0.00984, 0.00985, 0.00986, 0.00987, 0.00988, 0.00989, 0.00990, 0.00991, 0.00992, 0.00993, 0.00994, 0.00995, 0.00996, 0.00997, 0.00998, 0.00999, 0.0100, 0.0101, 0.0103, 0.0104, 0.0105, 0.0106, 0.0107, 0.0108, 0.0109, 0.0110, 0.0111, 0.0112, 0.0113, 0.0114, 0.0115, 0.0116, 0.0117, 0.0118, 0.0119, 0.0120, 0.0121, 0.0122, 0.0123, 0.0124, 0.0125, 0.0126, 0.0127, 0.0128, 0.0129, 또는 0.0130일 수 있다. 일부 구현예에서, $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 단핵구의 비율은 약 0.0063 내지 약 0.0083, 예를 들어, 약 0.00630, 0.00631, 0.00632, 0.00633, 0.00634, 0.00635, 0.00636, 0.00637, 0.00638, 0.00639, 0.00640, 0.00641, 0.00642, 0.00643, 0.00644, 0.00645, 0.00646, 0.00647, 0.00648, 0.00649, 0.00650, 0.00651, 0.00652, 0.00653, 0.00654, 0.00655, 0.00656, 0.00657, 0.00658, 0.00659, 0.00660, 0.00661, 0.00662, 0.00663, 0.00664, 0.00665, 0.00666, 0.00667, 0.00668, 0.00669, 0.00670, 0.00671, 0.00672, 0.00673, 0.00674, 0.00675, 0.00676, 0.00678, 0.00679, 0.00680, 0.00681, 0.00682, 0.00683, 0.00684, 0.00685, 0.00686, 0.00687, 0.00688, 0.00689, 0.00690, 0.00691, 0.00692, 0.00693, 0.00694, 0.00695, 0.00696, 0.00697, 0.00698, 0.00699, 0.00700, 0.00701, 0.00702, 0.00703, 0.00704, 0.00705, 0.00706, 0.00707, 0.00708, 0.00709, 0.00710, 0.00711, 0.00712, 0.00713, 0.00714, 0.00715, 0.00716, 0.00717, 0.00718, 0.00719, 0.00720, 0.00721, 0.00722, 0.00723, 0.00724, 0.00725, 0.00726, 0.00727, 0.00728, 0.00729, 0.00730, 0.00731, 0.00732, 0.00733, 0.00734, 0.00735, 0.00736, 0.00737, 0.00738, 0.00739, 0.00740, 0.00741, 0.00742, 0.00743, 0.00744, 0.00745, 0.00746, 0.00747, 0.00748, 0.00749, 0.00750, 0.00751, 0.00752, 0.00753, 0.00754, 0.00755, 0.00756, 0.00757, 0.00758, 0.00759, 0.00760, 0.00761, 0.00762, 0.00763, 0.00764, 0.00765, 0.00766, 0.00767, 0.00768, 0.00769, 0.00770, 0.00771, 0.00772, 0.00773, 0.00774, 0.00775, 0.00776, 0.00777, 0.00778, 0.00779, 0.00780, 0.00781, 0.00782, 0.00783, 0.00784, 0.00785, 0.00786, 0.00787, 0.00788, 0.00789, 0.00790, 0.00791, 0.00792, 0.00793, 0.00794, 0.00795, 0.00796, 0.00797, 0.00798, 0.00799, 0.00800, 0.00801, 0.00802, 0.00803, 0.00804, 0.00805, 0.00806, 0.00807, 0.00808, 0.00809, 0.00810, 0.00811, 0.00812, 0.00813, 0.00814, 0.00815, 0.00816, 0.00817, 0.00818, 0.00819, 0.00820, 0.00821, 0.00822, 0.00823, 0.00824, 0.00825, 0.00826, 0.00827, 0.00828, 0.00829, 또는 0.00830의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 단핵구의 비율이다. 일부 구현예에서, $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 단핵구의 비율은 약 0.0073이다.

[0090] 추가 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)로부터 분리된 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손의 집단을 포함하는 약학적 조성물을 특징으로 하며, 상기 집단에서 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 $CD34^+$ 세포의 비율은 약 0.393 내지 약 0.745이다. 일부 구현예에서, $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 $CD34^+$ 세포의 비율은 약 0.393, 0.394, 0.395, 0.396, 0.397, 0.398, 0.399, 0.401, 0.402, 0.403, 0.404, 0.405, 0.406, 0.407, 0.408, 0.409, 0.410, 0.411, 0.412, 0.413, 0.414, 0.415, 0.416, 0.417, 0.418, 0.419, 0.420, 0.421, 0.422, 0.423, 0.424, 0.425, 0.426, 0.427, 0.428, 0.429, 0.430, 0.431, 0.432, 0.433, 0.434, 0.435, 0.436, 0.437, 0.438, 0.439, 0.440, 0.441, 0.442, 0.443, 0.444, 0.445, 0.446, 0.447, 0.448, 0.449, 0.450, 0.451, 0.452, 0.453, 0.454, 0.455, 0.456, 0.457, 0.458, 0.459, 0.460, 0.461, 0.462, 0.463, 0.464, 0.465, 0.466, 0.467, 0.468, 0.469, 0.470, 0.471, 0.472, 0.473, 0.474, 0.475, 0.476, 0.478, 0.479, 0.480, 0.481, 0.482, 0.483, 0.484, 0.485, 0.486, 0.487, 0.488, 0.489, 0.490, 0.491, 0.492, 0.493, 0.494, 0.495, 0.496, 0.497, 0.498, 0.499, 0.500, 0.501, 0.502, 0.503, 0.504, 0.505, 0.506, 0.507, 0.508, 0.509, 0.510, 0.511, 0.512, 0.513, 0.514, 0.515, 0.516, 0.517, 0.518, 0.519, 0.520, 0.521, 0.522, 0.523, 0.524, 0.525, 0.526, 0.527, 0.528, 0.529, 0.530, 0.531, 0.532, 0.533, 0.534, 0.535, 0.536, 0.537, 0.538, 0.539, 0.540, 0.541, 0.542, 0.543, 0.544, 0.545, 0.546, 0.547, 0.548, 0.549, 0.550, 0.551, 0.552, 0.553, 0.554, 0.555, 0.556, 0.557, 0.558, 0.559, 0.560, 0.561, 0.562, 0.563, 0.564, 0.565, 0.566, 0.567, 0.568, 0.569, 0.570, 0.571, 0.572, 0.573, 0.574, 0.575, 0.576, 0.578, 0.579, 0.580, 0.581, 0.582, 0.583, 0.584, 0.585, 0.586, 0.587, 0.588, 0.589, 0.590, 0.591, 0.592, 0.593, 0.594, 0.595, 0.596, 0.597, 0.598, 0.599, 0.600, 0.601, 0.602, 0.603, 0.604, 0.605, 0.606, 0.607, 0.608, 0.609, 0.610, 0.611, 0.612, 0.613, 0.614, 0.615, 0.616, 0.617, 0.618, 0.619, 0.620, 0.621, 0.622, 0.623, 0.624, 0.625, 0.626, 0.627, 0.628, 0.629, 0.630, 0.631, 0.632, 0.633, 0.634, 0.635, 0.636, 0.637, 0.638, 0.639, 0.640, 0.641, 0.642, 0.643, 0.644, 0.645, 0.646, 0.647, 0.648, 0.649, 0.650, 0.651, 0.652, 0.653, 0.654, 0.655, 0.656, 0.657, 0.658, 0.659, 0.660, 0.661,

0.662, 0.663, 0.664, 0.665, 0.666, 0.667, 0.668, 0.669, 0.670, 0.671, 0.672, 0.673, 0.674, 0.675, 0.676, 0.678, 0.679, 0.680, 0.681, 0.682, 0.683, 0.684, 0.685, 0.686, 0.687, 0.688, 0.689, 0.690, 0.691, 0.692, 0.693, 0.694, 0.695, 0.696, 0.697, 0.698, 0.699, 0.700, 0.701, 0.702, 0.703, 0.704, 0.705, 0.706, 0.707, 0.708, 0.709, 0.710, 0.711, 0.712, 0.713, 0.714, 0.715, 0.716, 0.717, 0.718, 0.719, 0.720, 0.721, 0.722, 0.723, 0.724, 0.725, 0.726, 0.727, 0.728, 0.729, 0.730, 0.731, 0.732, 0.733, 0.734, 0.735, 0.736, 0.737, 0.738, 0.739, 0.740, 0.741, 0.742, 0.743, 0.744, 또는 0.745일 수 있다. 일부 구현예에서, $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 $CD34^+$ 세포의 비율은 약 0.625 내지 약 0.725, 예를 들어, 약 0.625, 0.626, 0.627, 0.628, 0.629, 0.630, 0.631, 0.632, 0.633, 0.634, 0.635, 0.636, 0.637, 0.638, 0.639, 0.640, 0.641, 0.642, 0.643, 0.644, 0.645, 0.646, 0.647, 0.648, 0.649, 0.650, 0.651, 0.652, 0.653, 0.654, 0.655, 0.656, 0.657, 0.658, 0.659, 0.660, 0.661, 0.662, 0.663, 0.664, 0.665, 0.666, 0.667, 0.668, 0.669, 0.670, 0.671, 0.672, 0.673, 0.674, 0.675, 0.676, 0.678, 0.679, 0.680, 0.681, 0.682, 0.683, 0.684, 0.685, 0.686, 0.687, 0.688, 0.689, 0.690, 0.691, 0.692, 0.693, 0.694, 0.695, 0.696, 0.697, 0.698, 0.699, 0.700, 0.701, 0.702, 0.703, 0.704, 0.705, 0.706, 0.707, 0.708, 0.709, 0.710, 0.711, 0.712, 0.713, 0.714, 0.715, 0.716, 0.717, 0.718, 0.719, 0.720, 0.721, 0.722, 0.723, 0.724, 또는 0.725의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 $CD34^+$ 세포의 비율이다. 일부 구현예에서, $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 $CD34^+$ 세포의 비율은 약 0.676이다.

[0091] 추가 양태에서, 본 발명은 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)로부터 분리된 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손의 집단을 포함하는 약학적 조성물을 특징으로 하며, 상기 집단에서 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포의 빈도는 약 0.020% 내지 약 0.110%이다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 약 0.020%, 0.021%, 0.022%, 0.023%, 0.024%, 0.025%, 0.026%, 0.027%, 0.028%, 0.029%, 0.030%, 0.031%, 0.032%, 0.033%, 0.034%, 0.035%, 0.036%, 0.037%, 0.038%, 0.039%, 0.040%, 0.041%, 0.042%, 0.043%, 0.044%, 0.045%, 0.046%, 0.047%, 0.048%, 0.049%, 0.050%, 0.051%, 0.052%, 0.053%, 0.054%, 0.055%, 0.056%, 0.057%, 0.058%, 0.059%, 0.060%, 0.061%, 0.062%, 0.063%, 0.064%, 0.065%, 0.066%, 0.067%, 0.068%, 0.069%, 0.070%, 0.071%, 0.072%, 0.073%, 0.074%, 0.075%, 0.076%, 0.077%, 0.078%, 0.079%, 0.080%, 0.081%, 0.082%, 0.083%, 0.084%, 0.085%, 0.086%, 0.087%, 0.088%, 0.089%, 0.090%, 0.091%, 0.092%, 0.093%, 0.094%, 0.095%, 0.096%, 0.097%, 0.098%, 0.099%, 0.100%, 0.101%, 0.102%, 0.103%, 0.104%, 0.105%, 0.106%, 0.107%, 0.108%, 0.109%, 또는 0.110%의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포의 빈도를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 약 0.046% 내지 약 0.086%의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$- 세포의 빈도, 예를 들어, 약 0.046%, 0.047%, 0.048%, 0.049%, 0.050%, 0.051%, 0.052%, 0.053%, 0.054%, 0.055%, 0.056%, 0.057%, 0.058%, 0.059%, 0.060%, 0.061%, 0.062%, 0.063%, 0.064%, 0.065%, 0.066%, 0.067%, 0.068%, 0.069%, 0.070%, 0.071%, 0.072%, 0.073%, 0.074%, 0.075%, 0.076%, 0.077%, 0.078%, 0.079%, 0.080%, 0.081%, 0.082%, 0.083%, 0.084%, 0.085%, 또는 0.086%의 조혈 줄기 세포의 빈도를 갖는다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 약 0.066%의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포의 빈도를 갖는다.

[0092] 또 다른 양태에서, 본 발명은 포유동물 환자(예를 들어, 인간 환자)에서 줄기 세포 장애를 치료하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 상기 기재된 방법 중 임의의 방법에 따라 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)에서 조혈 줄기 세포의 집단을 동원하고, 치료적 유효량의 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손을 환자에 주입하는 것을 포함한다.

[0093] 추가 양태에서, 본 발명은 포유동물 환자(예를 들어, 인간 환자)에서 줄기 세포 장애를 치료하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 치료적 유효량의 상기 기재된 방법 중 임의의 방법에 의해 동원된 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손을 환자에 주입하는 것을 포함한다.

[0094] 또 다른 양태에서, 본 발명은 포유동물 환자(예를 들어, 인간 환자)에서 줄기 세포 장애를 치료하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 상기 기재된 약학적 조성물 중 어느 하나 이상을 환자에 투여하는 것을 포함한다.

[0095] 3개의 선행 양태 중 임의의 양태의 일부 구현예에서, 줄기 세포 장애는 혈색소병증 장애, 예를 들어, 겸상적혈구빈혈, 지중해빈혈, 판코니 빈혈, 재생불량빈혈, 및 비스코트-올드리치 증후군이다. 일부 구현예에서, 줄기 세포 장애는 골수형성이상 장애이다. 줄기 세포 장애는 면역결핍 장애, 예를 들어, 선천성 면역결핍 또는 후천성 면역결핍, 예를 들어, 인간 면역결핍 바이러스 또는 후천성 면역결핍 증후군일 수 있다. 일부 구현예에서, 줄기

세포 장애는 대사 장애, 예를 들어, 글리코겐 축적병, 뮤코다당질축적증, 고셔병, 헐러병, 스핑고리피드증, 및 이염색백색질장애로부터 선택되는 대사 장애이다.

[0096] 일부 구현예에서, 줄기 세포 장애는 암이다. 암은, 예를 들어, 백혈병, 림프종, 다발골수종, 및 신경모세포종일 수 있다. 일부 구현예에서, 암은 혈액암이다. 일부 구현예에서, 암은 급성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 다발골수종, 광범위 큰 B-세포 림프종, 또는 비-호지킨 림프종이다.

[0097] 일부 구현예에서, 줄기 세포 장애는 아데노신 데아미나제 결핍 및 중증 복합 면역결핍, 고 면역글로불린 M 증후군, 체디악-히가시병, 유전성 림프조직구증, 골화석증, 불완전골형성, 축적병, 중증성 지중해빈혈, 전신경화증, 전신홍반루푸스, 다발경화증, 및 소아 류마티스 관절염으로 구성된 군으로부터 선택되는 장애이다.

[0098] 일부 구현예에서, 줄기 세포 장애는 자가면역 장애, 예를 들어, 다발경화증, 인간 전신 루푸스, 류마티스 관절염, 염증성창자병, 건선 치료, 타입 1 당뇨병, 급성 파종성 뇌척수염, 애디슨병, 전신탈모증, 강직척추염, 항인지질 항체 증후군, 재생불량빈혈, 자가면역 용혈 빈혈, 자가면역 간염, 자가면역 내이 질병, 자가면역 림프세포증식 증후군, 자가면역 난소염, 발로병, 베체트병, 수포성 유사천포창, 심근병증, 샤가스병, 만성 피로 면역 기능이상 증후군, 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증, 크론병, 반흔성 유사천포창, 복강 스프루-포진피부염, 저온응집병, CREST 증후군, 디고스병, 원반모양 루푸스, 자율신경기능이상, 자궁내막증, 원발성 혼합 한냉-글로불린증, 섬유근육통-섬유근육염, 굿파스쳐 증후군, 그레이브스병, 길랑-바레 증후군, 하시모토 갑상샘염, 화농땀샘염, 특발성 및/또는 급성 혈소판감소성자반증, 특발성 폐섬유증, IgA 신경병증, 간질성 방광염, 소아관절염, 가와사키병, 편평태선, 라임병, 메니에르병, 혼합 결합조직병, 중증근육무력증, 신경근육긴장증, 안구간대경련 근간대경련 증후군, 시신경염, 오드 갑상선염, 보통천포창, 악성빈혈, 다발연골염, 다발근육염 및 피부근육염, 원발성 담즙성 간경변증, 결절다발동맥염, 다분비선 증후군, 류마티스성 다발성 근육통, 원발성 무감마글로불린혈증, 레이노 현상, 라이터 증후군, 류마티스열, 사코이드증, 공피증, 쇠그렌 증후군, 스티프맨 증후군, 다카야수 관절염, 관자동맥염, 궤양대장염, 포도막염, 혈관염, 백반증, 여성외음부통, 및 베게너 육아종증으로부터 선택되는 자가면역 장애이다.

[0099] 일부 구현예에서, 조혈 줄기 세포는 환자에 대해 자가 조혈 줄기 세포이다. 일부 구현예에서, 조혈 줄기 세포는 환자에 대해 동종이계 조혈 줄기 세포이고, 예를 들어, 환자에 대해 HLA-매칭될 수 있다.

[0100] 일부 구현예에서, 조혈 줄기 세포는 내인성 유전자, 예를 들어, 주요 조직적합성 복합체 단백질을 인코딩하는 유전자를 파괴하도록 유전적으로 변형되었다. 조혈 줄기 세포는, 예를 들어, CRISPR-관련 단백질, 예를 들어, 카스파제 9, 또는 본원에 기재된 또 다른 뉴클레아제, 예를 들어, 전사 활성제-유사 효과기 뉴클레아제, 메가뉴클레아제, 또는 아연 핑거 뉴클레아제에 의해 내인성을 파괴하도록 유전적으로 변형될 수 있다.

[0101] 일부 구현예에서, 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손은 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손의 환자로의 주입 후 2일 이상 후에 조혈 줄기 세포 기능적 잠재성을 유지한다. 일부 구현예에서, 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손은 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손의 환자로의 주입 후 조혈 조직에 국소화되고/되거나 조혈을 재확립시킨다. 일부 구현예에서, 환자로의 주입시, 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손은 거대핵세포, 트롬보사이트, 혈소판, 적혈구, 비만세포, 골수모세포, 호염기구, 호중구, 호산구, 미세아교세포, 과립구, 단핵구, 파골세포, 항원-제시 세포로 구성된 군으로부터 선택되는 세포의 집단의 회복을 발생시킨다.

[0102] 또 다른 양태에서, 본 발명의 개시는 인간 공여자의 골수로부터 말초 혈액으로 $CD34^{dim}$ 세포를 동원하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 (i) 약 50 μg/kg 내지 약 1,000 μg/kg의 용량의 Gro-β, Gro-β T, 및 이의 변이체로 구성된 군으로부터 선택되는 CXCR2 효능제 및 (ii) CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다.

[0103] 또 다른 양태에서, 본 발명의 개시는 동종이계 조혈 줄기 세포 이식을 필요로 하는 환자에서 동종이계 조혈 줄기 세포 이식을 수행하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 치료적 유효량의 동종이계 조혈 줄기 세포를 환자에 주입하는 것을 포함하고, 상기 조혈 줄기 세포는 (i) 약 50 μg/kg 내지 약 1,000 μg/kg의 용량의 Gro-β, Gro-β T, 및 이의 변이체로 구성된 군으로부터 선택되는 CXCR2 효능제 및 (ii) CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함하는 방법에 의해 인간 공여자의 골수로부터 인간 공여자의 말초 혈액으로 동원된 것이다.

[0104] 또 다른 양태에서, 본 발명의 개시는 이식 후 감염을 예방하거나, 이식 후 감염이 발생할 위험을 감소시키거나, 이식 후 감염의 중증도를 감소시킬 필요가 있는 환자에서 이식 후 감염을 예방하거나, 이식 후 감염이 발생할 위험을 감소시키거나, 이식 후 감염의 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 치료적 유효량의 조혈 줄기 세포를 환자에게 주입하는 것을 포함하고, 상기 조혈 줄기 세포는 (i) 약 50 μg/kg 내지 약 1,000 μg/kg의 용량의 Gro-β, Gro-β T, 및 이의 변이체로 구성된 군으로부터 선택되는 CXCR2 효능제 및 (ii) CXCR4

길항제를 인간 공여자에 투여하는 것을 포함하는 방법에 의해 인간 공여자의 골수로부터 인간 공여자의 말초 혈액으로 동원된 것이다.

[0105] 또 다른 양태에서, 본 발명의 개시는 이식편 대 숙주병(GVHD)을 예방하거나, GVHD가 발생할 위험을 감소시키거나, GVHD의 중증도를 감소시킬 필요가 있는 환자에서 GVHD를 예방하거나, GVHD가 발생할 위험을 감소시키거나, GVHD의 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 치료적 유효량의 조혈 줄기 세포를 환자에게 주입하는 것을 포함하고, 상기 조혈 줄기 세포는 (i) 약 50 μg/kg 내지 약 1,000 μg/kg의 용량의 Gro-β, Gro-β T, 및 이의 변이체로 구성된 군으로부터 선택되는 CXCR2 효능제 및 (ii) CXCR4 길항제를 인간 공여자에 투여하는 것을 포함하는 방법에 의해 인간 공여자의 골수로부터 인간 공여자의 말초 혈액으로 동원된 것이다.

[0106] 특정 구현예에서, $CD34^{dim}$ 세포는 조혈 줄기 세포가 CXCR4 길항제 단독을 사용하여 동원된 경우보다 말초 혈액에 더 많은 양으로 존재한다. 특정 구현예에서, $CD34^{dim}$ 세포는 수용자에게 투여되는 경우 동종반응성 T 림프구 증식을 억제할 수 있다.

[0107] 특정 구현예에서, CXCR2 효능제는 Gro-β T이다. 특정 구현예에서, CXCR2 효능제는 약 100 μg/kg 내지 약 250 μg/kg의 용량으로 공여자에 투여된다. 특정 구현예에서, CXCR2 효능제는 약 125 μg/kg 내지 약 225 μg/kg의 용량으로 공여자에 투여된다. 특정 구현예에서, CXCR2 효능제는 약 150 μg/kg의 용량으로 공여자에 투여된다. 특정 구현예에서, CXCR2 효능제는 공여자에 정맥내 투여된다.

[0108] 특정 구현예에서, CXCR4 길항제는 공여자에 피하 투여된다. 특정 구현예에서, CXCR4 길항제는 플레릭사포르 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 특정 구현예에서, 플레릭사포르 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 50 μg/kg 내지 약 500 μg/kg의 용량으로 공여자에 투여된다. 특정 구현예에서, 플레릭사포르 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 200 μg/kg 내지 약 300 μg/kg의 용량으로 공여자에 투여된다. 특정 구현예에서, 플레릭사포르 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 240 μg/kg의 용량으로 공여자에 투여된다.

[0109] 특정 구현예에서, 상기 방법은 $CD34^{dim}$ 세포의 존재에 대해 말초 혈액의 샘플을 시험하고, $CD34^{dim}$ 세포의 생체외 확장을 위해 샘플을 방출하는 것을 추가로 포함한다.

[0110] 특정 구현예에서, 본 발명의 개시는 상기 방법 중 임의의 방법으로부터 유래된 $CD34^{dim}$ 세포의 집단 또는 이를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0111] **도 1a**는 Gro-β T가 마우스에서 플레릭사포르(AMD3100)와 함께 투여되는 경우 동원 결과의 상승작용적 증가, 및 이식편이 매우 이식성이 있고 장기적인 조혈 줄기 세포(LT-HSC = Lin- $c\text{-}kit^{+}$ $Sca\text{-}1^{+}$ $CD150^{+}$ $CD48^{+}$)가 풍부함을 제시하는 그래프를 제공한다. **도 1b**는 Gro-β T 및 플레릭사포르에 의해 동원된 세포를 함유하는 이식편이 G-CSF 단독에 의해 동원된 세포를 함유하는 이식편이 그랬던 것보다 16주에서 경쟁적 재집단화 단위(CRU)의 더 높은 상대 수를 초래한 것을 제시하는 그래프를 제공한다.

도 2a는 레서스 원숭이에 정맥내 투여되는 경우 다양한 투여량의 Gro-β T의 약동학 프로파일을 나타내는 그래프이다. **도 2b**는 레서스 원숭이에게 피하 투여되는 경우 다양한 투여량의 Gro-β T의 약동학 프로파일을 나타내는 그래프이다. 모든 실험에서, Gro-β T는 플레릭사포르와 동시에 대상체에 투여되었다.

도 3a는 레서스 원숭이에게 정맥내 투여시 Gro-β T의 다양한 투여량에 대한 백혈구(백혈구 세포, "WBC")의 동원 반응을 나타내는 일련의 그래프를 제시한다. 백혈구 반응은 동원된 세포의 양(상단) 및 투여 전의 기준선 백혈구 밀도에 대한 백혈구 밀도의 배수 변화(하단) 둘 모두에 의해 제시된다. **도 3b**는 레서스 원숭이로의 피하 투여시 다양한 투여량의 Gro-β T에 대한 백혈구(백혈구 세포, "WBC")의 동원 반응을 나타내는 일련의 그래프를 제시한다. 백혈구 반응은 동원된 세포의 양(상단) 및 투여 전의 기준선 백혈구 밀도에 대한 백혈구 밀도의 배수 변화(하단) 둘 모두에 의해 제시된다. 모든 실험에서, Gro-β T는 플레릭사포르와 동시에 대상체에 투여되었다.

도 4a는 레서스 원숭이로의 정맥내 투여시 다양한 투여량의 Gro-β T에 대한 호중구의 동원 반응을 나타내는 일련의 그래프를 제시한다. 호중구 반응은 동원된 세포의 양(상단) 및 투여 전의 기준선 호중구 밀도에 대한 호중구 밀도의 배수 변화(하단) 둘 모두에 의해 제시된다. **도 4b**는 레서스 원숭이로의 피하 투여시 다양한 투여량의 Gro-β T에 대한 호중구의 동원 반응을 나타내는 일련의 그래프를 제시한다. 호중구 반응은 동원된 세포의 양(상단) 및 투여 전의 기준선 호중구 밀도에 대한 호중구 밀도의 배수 변화(하단) 둘 모두에 의해 제시된다. 모

든 실험에서, Gro-β T는 플레릭사포르와 동시에 대상체에 투여되었다.

도 5a는 레서스 원숭이에게 정맥내 투여시 Gro-β T의 다양한 투여량에 대한 림프구의 동원 반응을 나타내는 일련의 그래프를 제시한다. 림프구 반응은 동원된 세포의 양(상단) 및 투여 전의 기준선 림프구 밀도에 대한 림프구 밀도의 배수 변화(하단) 둘 모두에 의해 제시된다. **도 5b**는 레서스 원숭이로의 피하 투여시 다양한 투여량의 Gro-β T에 대한 림프구의 동원 반응을 나타내는 일련의 그래프를 제시한다. 림프구 반응은 동원된 세포의 양(상단) 및 투여 전의 기준선 림프구 밀도에 대한 림프구 밀도의 배수 변화(하단) 둘 모두에 의해 제시된다. 모든 실험에서, Gro-β T는 플레릭사포르와 동시에 대상체에 투여되었다.

도 6a는 레서스 원숭이에게 정맥내 투여시 Gro-β T의 다양한 투여량에 대한 단핵구의 동원 반응을 나타내는 일련의 그래프를 제시한다. 단핵구 반응은 동원된 세포의 양(상단) 및 투여 전의 기준선 단핵구 밀도에 대한 단핵구 밀도의 배수 변화(하단) 둘 모두에 의해 제시된다. **도 6b**는 레서스 원숭이로의 피하 투여시 다양한 투여량의 Gro-β T에 대한 단핵구의 동원 반응을 나타내는 일련의 그래프를 제시한다. 단핵구 반응은 동원된 세포의 양(상단) 및 투여 전의 기준선 단핵구 밀도에 대한 단핵구 밀도의 배수 변화(하단) 둘 모두에 의해 제시된다. 모든 실험에서, Gro-β T는 플레릭사포르와 동시에 대상체에 투여되었다.

도 7a는 레서스 원숭이에게 정맥내 투여시 Gro-β T의 다양한 투여량에 대한 $CD34^+$ 세포의 동원 반응을 나타내는 일련의 그래프를 제시한다. $CD34^+$ 세포 반응은 대상체의 말초 혈액으로부터 획득된 샘플 내의 $CD34^+$ 세포의 빈도(상단) 및 투여 전의 기준선 $CD34^+$ 세포 빈도에 대한 $CD34^+$ 세포 빈도의 배수 변화(하단) 둘 모두에 의해 제시된다. **도 7b**는 레서스 원숭이로의 피하 투여시 다양한 투여량의 Gro-β T에 대한 $CD34^+$ 세포의 동원 반응을 나타내는 일련의 그래프를 제시한다. $CD34^+$ 세포 반응은 대상체의 말초 혈액으로부터 획득된 샘플 내의 $CD34^+$ 세포의 빈도(상단) 및 투여 전의 기준선 $CD34^+$ 세포 빈도에 대한 $CD34^+$ 세포 빈도의 배수 변화(하단) 둘 모두에 의해 제시된다. 모든 실험에서, Gro-β T는 플레릭사포르와 동시에 대상체에 투여되었다.

도 8a는 레서스 원숭이에게 정맥내 투여시 Gro-β T의 다양한 투여량에 대한 $CD34^+$ 세포의 동원 반응을 나타내는 일련의 그래프를 제시한다. $CD34^+$ 세포 반응은 동원된 세포의 양(상단) 및 투여 전의 기준선 $CD34^+$ 세포 밀도에 대한 $CD34^+$ 세포 밀도의 배수 변화(하단) 둘 모두에 의해 제시된다. **도 8b**는 레서스 원숭이로의 피하 투여시 다양한 투여량의 Gro-β T에 대한 $CD34^+$ 세포의 동원 반응을 나타내는 일련의 그래프를 제시한다. $CD34^+$ 세포 반응은 동원된 세포의 양(상단) 및 투여 전의 기준선 $CD34^+$ 세포 밀도에 대한 $CD34^+$ 세포 밀도의 배수 변화(하단) 둘 모두에 의해 제시된다. 모든 실험에서, Gro-β T는 플레릭사포르와 동시에 대상체에 투여되었다.

도 9a는 레서스 원숭이에게 정맥내 투여시 Gro-β T의 다양한 투여량에 대한 조혈 줄기 세포($CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포)의 동원 반응을 나타내는 일련의 그래프를 제시한다. $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 반응은 대상체의 말초 혈액으로부터 획득된 샘플 내의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포의 빈도(상단) 및 투여 전의 기준선 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 빈도에 대한 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 빈도의 배수 변화(하단) 둘 모두에 의해 제시된다. **도 9b**는 레서스 원숭이로의 피하 투여시 다양한 투여량의 Gro-β T에 대한 조혈 줄기 세포($CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포)의 동원 반응을 나타내는 일련의 그래프를 제시한다. $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 반응은 대상체의 말초 혈액으로부터 획득된 샘플 내의 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포의 빈도(상단) 및 투여 전의 기준선 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 빈도에 대한 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 빈도의 배수 변화(하단) 둘 모두에 의해 제시된다. 모든 실험에서, Gro-β T는 플레릭사포르와 동시에 대상체에 투여되었다.

도 10a는 레서스 원숭이에게 정맥내 투여시 Gro-β T의 다양한 투여량에 대한 조혈 줄기 세포($CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포)의 동원 반응을 나타내는 일련의 그래프를 제시한다. $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 반응은 동원된 세포의 양(상단) 및 투여 전의 기준선 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 밀도에 대한 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 밀도의 배수 변화(하단) 둘 모두에 의해 제시된다. **도 10b**는 레서스 원숭이에게 피하 투여시 Gro-β T의 다양한 투여량에 대한 조혈 줄기 세포($CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포)의 동원 반응을 나타내는 일련의 그래프를 제시한다. $CD34^+$ 세포

반응은 동원된 세포의 양(상단) 및 투여 전의 기준선 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 밀도에 대한 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 밀도의 배수 변화(하단) 둘 모두에 의해 제시된다. 모든 실험에서, Gro-β T는 플레릭사포르와 동시에 대상체에 투여되었다.

도 11은 다양한 투여량의 Gro-β T의 레서스 원숭이로의 정맥내 투여에 의해 달성된 조혈 줄기 세포의 콜로니 형성 단위(CFU)의 양의 증가를 나타내는 일련의 그래프를 제시한다. CFR 반응은 CFU의 농도(상단) 및 투여 전의 기준선 CFU 농도에 대한 CFU 농도에서의 배수 변화(하단) 둘 모두에 의해 제시된다. 모든 실험에서, Gro-β T는 플레릭사포르와 동시에 대상체에 투여되었다.

도 12a는 레서스 원숭이에게 정맥내 투여시 Gro-β T의 다양한 투여량에 대한 혈장 기질 금속단백분해효소 9(MMP9)의 반응을 나타내는 일련의 그래프를 제시한다. 혈장 MMP9 반응은 절대 농도(상단) 및 투여 전의 기준선 MMP9 농도에 대한 혈장 MMP9 농도의 배수 변화(하단) 둘 모두에 의해 제시된다. **도 12b**는 레서스 원숭이에게 피하 투여시 Gro-β T의 다양한 투여량에 대한 혈장 MMP9의 반응을 나타내는 일련의 그래프를 제시한다. 혈장 MMP9 반응은 절대 농도(상단) 및 투여 전의 기준선 MMP9 농도에 대한 혈장 MMP9 농도의 배수 변화(하단) 둘 모두에 의해 제시된다. 모든 실험에서, Gro-β T는 플레릭사포르와 동시에 대상체에 투여되었다.

도 13a는 레서스 원숭이에게 정맥내 투여시 Gro-β T의 다양한 투여량에 대한 혈장 기질 금속단백분해효소 1의 조직 억제제(TIMP-1)의 반응을 나타내는 일련의 그래프를 제시한다. 혈장 TIMP-1 반응은 절대 농도(상단) 및 투여 전의 기준선 TIMP-1 농도에 대한 혈장 TIMP-1 농도의 배수 변화(하단) 둘 모두에 의해 제시된다. **도 13b**는 레서스 원숭이에게 피하 투여시 Gro-β T의 다양한 투여량에 대한 혈장 TIMP-1의 반응을 나타내는 일련의 그래프를 제시한다. 혈장 TIMP-1 반응은 절대 농도(상단) 및 투여 전의 기준선 TIMP-1 농도에 대한 혈장 TIMP-1 농도의 배수 변화(하단) 둘 모두에 의해 제시된다. 모든 실험에서, Gro-β T는 플레릭사포르와 동시에 대상체에 투여되었다.

도 14a는 레서스 원숭이에게 정맥내 투여시 Gro-β T의 다양한 투여량에 대한 혈장 MMP9 대 혈장 TIMP-1의 몰비의 반응을 제시하는 그래프이다. **도 14b**는 레서스 원숭이에게 피하 투여시 Gro-β T의 다양한 투여량에 대한 혈장 MMP9 대 혈장 TIMP-1의 몰비의 반응을 제시하는 그래프이다. 모든 실험에서, Gro-β T는 플레릭사포르와 동시에 대상체에 투여되었다.

도 15는 레서스 원숭이로부터 동원 4시간 후에 채취된 혈액 샘플로부터의 대표적 흐름 도표를 제공한다. 450 μg/kg Gro-β T의 정맥내 투여 및 1 mg/kg 플레릭사포르(AMD3100)의 피하 투여는 $CD34^{dim}$ 세포 집단의 동원을 초래한다.

도 16은 레서스 원숭이로부터 동원 4시간 후에 비해 기준선에서 채취된 혈액 샘플로부터의 대표적 흐름 도표를 제공한다. 동원은 (1) 450 μg/kg Gro-β T의 정맥내 투여 및 1 mg/kg 플레릭사포르(AMD3100)의 피하 투여 또는 (2) 1 mg/kg 플레릭사포르(AMD3100)의 피하 투여에 의해 유도되었다. Gro-β T와 플레릭사포르의 조합(플레릭사포르 단독에 비함)은 $CD34^{dim}$ 세포의 향상된 동원을 초래한다.

도 17은 미처리된 레서스 원숭이("동원되지 않음"), 450 μg/kg Gro-β T의 정맥내 투여 및 1 mg/kg 플레릭사포르의 피하 투여로 처리된 레서스 원숭이("Gro-β T + 플레릭사포르"), 1 mg/kg 플레릭사포르의 피하 투여로 처리된 레서스 원숭이("플레릭사포르") 및 50 μg/kg(q.d. x 5) G-CSF의 피하 투여로 처리된 레서스 원숭이("G-CSF")로부터의 말초 혈액에서의 $CD34^{dim}$ 세포의 농도를 정량하는 그래프이다. $CD34^{dim}$ 세포는 Gro-β T + 플레릭사포르를 사용하여 동원된 혈액에서 유의하게 더 높은 농도로 존재하였다.

도 18은 동원되지 않은 세포 및 G-CSF, Gro-β T 및 AMD3100 및 AMD3100 단독에 의해 동원된 이식편의 조성을 도시하는 그래프이다. 제시된 바와 같이, Gro-β T 및 AMD3100을 사용하여 동원된 이식편은 G-CSF를 사용하여 동원된 이식편에 비해 $CD34^{dim}$ 세포에서 3배 증가 및 T-세포에서 3배 증가를 나타낸다.

도 19는 Gro-β T 및 AMD3100 동원 $CD34^{dim}$ 세포가 배양 4일 후 카르복시플루오레세인 숙신이미딜 에스테르(CFSE) 염색에 의해 측정시 T-세포 증식을 억제한 것을 제시하는 그래프를 제공한다. "비드"는 항-CD2/CD3/CD28 코팅된 마이크로비드를 사용한 T-세포의 자극을 나타낸다.

도 20은 24일까지 AMD3100 동원 말초 혈액으로 이식된 5/16 마우스가 사망하고, G-CSF 동원 PBMC로 이식된 3/16 마우스가 사망하고, Gro-β T 및 AMD3100 동원 PBMC로 이식된 마우스에서는 사망이 발생하지 않은 것에 비해 동

원되지 않은 PBMC로 이식된 모든 마우스(13/13)가 aGVHD로 사망한 것을 제시하는 생존 곡선을 제공한다. 이식 60일 후에, Gro-β T 및 AMD3100로 이식된 15/16 마우스가 살아 남은 반면, AMD3100 동원 PBMC로 이식된 10/16 마우스 및 G-CSF 동원 PBMC로 이식된 11/16 마우스만이 살아 남았다. $p<0.0001$(Gro-β T 및 AMD3100 대 동원되지 않음을 비교함) 및 $p<0.05$(Gro-β T 및 AMD3100 대 AMD3100 단독을 비교함).

도 21a는 동원되지 않은 PBMC, Gro-β T 및 플레릭사포르(즉, AMD3100)로 동원된 PBMC, 플레릭사포르 단독으로 동원된 PBMC, 및 G-CSF 단독으로 동원된 PBMC를 이용한 이식 14일 후에 마우스에서의 레서스 CD45+CD3+ T-세포 수를 제시한다. **도 21b**는 동원되지 않은 PBMC, Gro-β T 및 플레릭사포르(즉, AMD3100) 동원 PBMC, 및 CD34dim 세포가 고갈된 Gro-β T 및 플레릭사포르 동원 PBMC를 이용한 이식 14일 후에 마우스에서의 T-세포 수를 제시한다. **도 21c**는 동원되지 않은 PBMC, Gro-β T 및 AMD3100 동원 PBMC, 및 CD34dim 세포가 고갈된 Gro-β T 및 AMD3100 동원 PBMC로 이식된 마우스의 생존 곡선을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0112] 본 발명은 대상체에서 조혈 줄기 및 전구 세포를 동원하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 예를 들어, 대상체는 조혈 줄기 및 전구 세포 공여자(즉, 공여자), 예를 들어, 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)일 수 있다. 본원에 기재된 조성물 및 방법은 추가로 환자, 예를 들어, 인간 환자에서 하나 이상의 줄기 세포 장애의 치료를 위해 사용될 수 있다. 본원에 기재된 조성물 및 방법을 이용하여, 선택적으로 C-X-C 케모카인 수용체 타입 4(CXCR4) 길항제, 예를 들어, 1,1'-[1,4-페닐렌비스(메틸렌)]-비스-1,4,8,11-테트라-아자사이클로테트라데칸 또는 이의 변이체와 조합된 본원에 기재된 바와 같은 C-X-C 케모카인 수용체 타입 2(CXCR2) 효능제, 예를 들어, Gro-β 또는 이의 변이체, 예를 들어, Gro-β의 트렁케이션된 형태(예를 들어, Gro-β T)가 조혈 줄기 및 전구 세포를 동원하는데 충분한 양으로 본원에 기재된 바와 같이 공여자에 투여될 수 있다. 본원에 기재된 조성물 및 방법은 백혈구, 호중구, 림프구 및 단핵구와 같은 조혈 계통의 다른 세포의 동원을 감소시키면서 공여자 내의 줄기 세포 니치로부터 순환 말초 혈액으로 조혈 줄기 및 전구 세포를 동원할 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 조성물 및 방법은 공여자에서 조혈 줄기 및 전구 세포의 선택적 동원을 가능하게 하며, 이는 이후 치료 용도를 위해 공여자로부터 분리될 수 있다.

[0113] 본 발명은 부분적으로 특정 용량의 선택적으로 CXCR4 길항제, 예를 들어, 플레릭사포르 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 조합된 CXCR2 효능제, 예를 들어, Gro-β, Gro-β T 또는 이의 변이체의 투여가 백혈구, 호중구 및 단핵구와 같은 다른 세포 유형에 비해 조혈 줄기 세포가 풍부한 세포의 집단을 동원하는 중요한 임상적 이점을 제공할 수 있다는 발견을 기초로 한다. 이러한 능력은 이들 다른 세포 유형이 조혈 줄기 세포 이식 요법을 받는 인간 환자에게 투여하기에 바람직하지 않을 수 있으므로 유리하다. 따라서, 본원에 기재된 조성물 및 방법을 이용하여 생성된 동원된 조혈 줄기 및 전구 세포의 집단은 조혈 줄기 세포 이식 요법에 특히 적합하다.

[0114] 동원 후, 조혈 줄기 또는 전구 세포는 생체 외 확장 및/또는 치료 용도를 위해 분리될 수 있다. 일부 구현예에서, 동원된 조혈 줄기 및/또는 전구 세포의 수집시, 회수된 세포는 조혈계의 하나 이상의 병리의 치료를 위해 환자, 예를 들어, 공여자 또는 또 다른 대상체(예를 들어, 공여자와 HLA-매칭된 대상체)에 주입될 수 있다. 추가로 또는 대안적으로, 동원된 세포는 회수되고, 이후 이식을 위한 충분한 양의 세포를 갖는 조혈 줄기 세포 집단을 생성시키기 위해, 예를 들어, 아릴 탄화수소 수용체 길항제와 상기 세포를 접촉시킴으로써 생체 외에서 확장될 수 있다.

[0115] 본원에 기재된 바와 같이, 조혈 줄기 세포는 조혈 계통에서 다수의 세포 유형으로 분화될 수 있으며, 따라서 환자에서 결함이 있거나 결핍된 세포 유형을 채우거나 다시 채우기 위해 환자에 투여될 수 있다. 환자는, 예를 들어, 자가면역 질병, 암, 혈색소병증 또는 다른 조혈 병리와 같은 하나 이상의 혈액 장애로 고통받고, 따라서 조혈 줄기 세포 이식을 필요로 하는 환자일 수 있다. 따라서, 본 발명은 특히 겸상적혈구빈혈, 지중해빈혈, 판코니 빈혈, 비스코트-올드리치 증후군, 아데노신 데아미나제 결핍-중증 복합 면역결핍, 이염색백색질장애, 다이아몬드-블랙판 빈혈 및 슈바크만-다이아몬드 증후군, 인간 면역결핍 바이러스 감염, 및 후천성 면역결핍 증후군과 같은 다양한 조혈 질환뿐만 아니라 암 및 자가면역 질병을 치료하는 방법을 제공한다.

[0116] 후속되는 섹션은 줄기 세포 니치로부터 말초 혈액으로 조혈 줄기 또는 전구 세포의 집단의 동원을 유도하기 위해 공여자에 투여될 수 있는 CXCR4 길항제 및 CXCR2 효능제의 기재를 제공하며, 예를 들어, 하나 이상의 줄기 세포 장애, 예를 들어, 암, 자가면역 질병, 본원에 기재된 대사 장애의 치료를 위해 상기 말초 혈액으로부터 세포가 이후에 분리되고, 환자에 주입될 수 있다. 하기 섹션은 CXCR2 효능제 및/또는 CXCR 길항제로 동원된 세포 집단이 생체 외 확장 및/또는 치료 적용을 위한 방출에 적합한지의 여부를 결정하는 방법을 추가로 기재한다.

[0117] **정의**

[0118] 본원에서 사용되는 용어 "약"은 기재된 값의 위 또는 아래의 10% 이내의 값을 나타낸다. 예를 들어, 용어 "약 5 nM"은 4.5 nM 내지 5.5 nM의 범위를 나타낸다.

[0119] 본원에서 사용되는 용어 "획득하다" 및 "획득하는"은 물리적 실체의 소유 또는 값, 예를 들어, 숫자 값을 획득하고, 물리적 실체 또는 값을 직접적으로 획득하거나 간접적으로 획득하는 의미한다. "직접적으로 획득하는"은 물리적 실체 또는 값을 획득하기 위해 과정을 수행(예를 들어, 샘플에 대해 검정 또는 시험을 수행하거나, 샘플을 검정함)하는 것을 의미한다. "간접적으로 획득하는"은 또 다른 파티 또는 출처(예를 들어, 물리적 실체 또는 값을 직접 획득한 제3의 파티의 실험실)로부터 물리적 실체 또는 값을 받는 것을 나타낸다. 물리적 실체를 직접 획득하는 것은, 예를 들어, 본원에 기재된 조혈 줄기 세포 동원 요법을 받았거나 받고 있는 공여자로부터 분리된 조혈 세포의 샘플과 같은 샘플을 분석하는 과정을 수행하는 것을 포함한다. 값을 직접 획득하는 것은, 예를 들어, 샘플 내의 조혈 줄기 세포의 양, 조혈 계통 내에서의 조혈 줄기 세포 대 또 다른 유형의 세포의 비율, 또는 샘플 내의 세포의 전체량 중 조혈 줄기 세포의 빈도를 결정하는 것을 포함하는 분석 과정을 수행하는 것과 같은 샘플 또는 또 다른 물질에 대해 검정과 같은 과정을 수행하는 것을 포함한다.

[0120] 본원에서 사용되는 용어 "친화성"은 2개 이상의 분자, 예를 들어, 2개 이상의 단백질(예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 금속단백분해효소 및 이의 내인성 억제제) 사이의 비-공유적 상호작용의 강도를 나타낸다. 친화성은 정량적으로, 예를 들어, 평형 해리 상수(K_d) 또는 결합 파트너 중 하나가 효소인 경우 억제 상수(K_i)로서 표현될 수 있다. 결합 친화성은 특히 효소 결합 면역흡착 검정(ELISA), 표면 플라즈몬 공명 검정 및 등온 적정 열량측정 검정과 같은 표준 기술을 이용하여 결정될 수 있다.

[0121] 본원에서 사용되는 용어 "항체"는 특정 항원에 특이적으로 결합하거나 이와 면역학적으로 반응성인 면역글로불린 분자를 나타내며, 이는 폴리클로날, 모노클로날, 유전 공학처리된 항체, 및 키메라 항체, 인간화 항체, 헤테로컨쥬게이트 항체(예를 들어, 이중, 삼중 및 사중 특이적 항체, 디아바디(diabodies), 트리아바디(triabodies) 및 테트라바디(tetrabodies))를 포함하나 이에 제한되지는 않는 항체의 달리 변형된 형태, 및, 예를 들어, Fab', $F(ab')_2$, Fab, Fv, rIgG 및 scFv 단편을 포함하는 항체의 항원 결합 단편을 포함한다. 달리 나타내지 않는 한, 용어 "모노클로날 항체"(mAb)는 온전한 분자뿐만 아니라 표적 단백질에 특이적으로 결합할 수 있는 항체 단편(예를 들어, Fab 및 $F(ab')_2$ 단편을 포함함) 둘 모두를 포함하는 것을 의미한다. 본원에서 사용되는 Fab 및 $F(ab')_2$ 단편은 온전한 항체의 Fc 단편이 결여된 항체 단편을 나타낸다. 이들 항체 단편의 예는 본원에 기재된다.

[0122] 본원에서 사용되는 용어 "항원 결합 단편"은 표적 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체의 하나 이상의 단편을 나타낸다. 항체의 항원 결합 기능은 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있다. 항체 단편은, 예를 들어, Fab, $F(ab')_2$, scFv, 디아바디, 트리아바디, 어피바디(affibody), 나노바디(nanobody), 앱타머(aptamer), 또는 도메인 항체일 수 있다. 용어 항체의 "항원 결합 단편"에 포함되는 결합 단편의 예는 (i) V_L, V_H, C_L 및 C_H1 도메인으로 구성된 1가 단편인 Fab 단편; (ii) 힌지 영역에서 디설파이드 브릿지에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 함유하는 2가 단편인 $F(ab')_2$ 단편; (iii) V_H 및 C_H1 도메인으로 구성된 Fd 단편; (iv) 항체의 단일 아암의 V_L 및 V_H 도메인으로 구성된 Fv 단편, (v) V_H 및 V_L 도메인을 포함하는 dAb; (vi) V_H 도메인으로 구성된 dAb 단편(예를 들어, 문헌[Ward *et al.* (1989) *Nature* 341:544-546] 참조); (vii) V_H 또는 V_L 도메인으로 구성되는 dAb; (viii) 분리된 상보성 결정 영역(CDR); 및 (ix) 합성 링커에 의해 선택적으로 연결될 수 있는 2개 이상(예를 들어, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개)의 분리된 CDR의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 또한, Fv 단편의 2개의 도메인인 V_L 및 V_H가 별도의 유전자에 의해 코딩되지만, 이들은 V_L 및 V_H 영역이 쌍을 이루어 1가 분자를 형성하는 단일 단백질로서 이들이 제조되는 것을 가능하게 하는 링커에 의해 재조합 방법을 이용하여 연결될 수 있다(단일쇄 Fv(scFv)로 공지됨; 예를 들어, 문헌[Bird *et al.* (1988) *Science* 242:423-426 및 Huston *et al.* (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA 85:5879-5883] 참조). 이들 항체 단편은 당업자에게 공지된 통상적인 기술을 이용하여 획득될 수 있으며, 단편은 온전한 항체와 동일한 방식으로 유용성에 대해 스크리닝될 수 있다. 항원 결합 단편은 재조합 DNA 기술, 온전한 면역글로불린의 효소적 또는 화학적 절단, 또는 특정 경우에, 당 분야에 공지된 화학적 펩티드 합성 절차에 의해 생성될 수 있다.

[0123] 본원에서 사용되는 용어 "이중특이적 항체"는, 예를 들어, 적어도 2개의 상이한 항원에 결합할 수 있는 모노클

로날, 종종 인간 또는 인간화 항체를 나타낸다.

[0124] 본원에서 사용되는 용어 "$CD34^{dim}$ 세포"는 세포의 집단을 나타내며, 이러한 집단의 적어도 일부는 마커 CD34, CD11b 및 CD45를 발현하고, 마커 CD3, CD8 또는 CD20을 실질적으로 발현하지 않으며, 여기서 CD34 및 CD45는 상대적으로 낮은 수준으로 발현된다. 이러한 세포 집단은 단핵구의 특징, 예를 들어, 동종반응성 T 림프구 증식을 억제하는 능력을 나타낸다(D'Aveni *et al.* (2015) *Science Translational Medicine* 7(281):1-12). 일부 구현예에서, $CD34^{dim}$ 세포의 집단은 CD14+일 수 있다.

[0125] 당업자는 흐름세포측정법 플롯을 관찰하는 경우 $CD34^{+}$이지만, 검사되는 세포 집단에서의 형광의 기본 수준(예를 들어, 자가형광)과 $CD34^{+}$ 밝기 세포(예를 들어, 조혈 줄기 세포 및/또는 $CD34^{+}$ $CD90^{+}$ 세포) 집단의 밝기 사이의 밝기를 갖는 세포의 집단으로서 $CD34^{dim}$ 세포 집단을 용이하게 인지할 것이다. 예를 들어, 특정 구현예에서, $CD34^{dim}$ 세포 집단은 $CD34^{+}$ 밝기 세포(예를 들어, 조혈 줄기 세포) 집단의 밝기의 5% 내지 95%를 나타내지만, $CD34^{-}$ 세포 집단보다는 더 밝다.

[0126] 특정 구현예에서, $CD34^{dim}$ 세포는 $CD34^{+}$ 밝기 세포(예를 들어, 조혈 줄기 세포)의 밝기의 10% 내지 90%, 10% 내지 80%, 10% 내지 70%, 10% 내지 60%, 10% 내지 50%, 10% 내지 40%, 10% 내지 30%, 10% 내지 20%, 20% 내지 90%, 20% 내지 80%, 20% 내지 70%, 20% 내지 60%, 20% 내지 50%, 20% 내지 40%, 20% 내지 30%, 30% 내지 90%, 30% 내지 80%, 30% 내지 70%, 30% 내지 60%, 30% 내지 50%, 30% 내지 40%, 40% 내지 90%, 40% 내지 80%, 40% 내지 70%, 40% 내지 60%, 40% 내지 50%, 50% 내지 90%, 50% 내지 80%, 50% 내지 70%, 50% 내지 60%, 60% 내지 90%, 60% 내지 80%, 60% 내지 70%, 70% 내지 90%, 70% 내지 80%, 또는 80% 내지 90%를 나타내지만, $CD34^{-}$ 세포보다는 더 밝다. 특정 구현예에서, $CD34^{dim}$ 세포는 $CD34^{-}$ 세포보다 적어도 5% 더 밝거나, 적어도 10% 더 밝거나, 적어도 20% 더 밝거나, 적어도 30% 더 밝지만, $CD34^{+}$ 밝기 세포(예를 들어, 조혈 줄기 세포)보다는 덜 밝다.

[0127] 특정 구현예에서, $CD34^{dim}$ 세포는 형광 대신 자기 비드를 이용한 흐름세포측정법을 이용하여 세포 샘플에서 확인된다. 자기 비드는 $CD34^{+}$ 밝기 세포를 선택적으로 풀 다운(pull down)시키고, 세포 샘플에 $CD34^{dim}$ 세포를 남긴다.

[0128] 특정 구현예에서, $CD34^{dim}$ 세포는 세포에 의해 발현된 CD34의 카피수를 측정함으로써 확인된다. 예를 들어, $CD34^{dim}$ 세포는 $CD34^{+}$ 밝기 세포(예를 들어, 조혈 줄기 세포)와 비교하여 CD34의 카피 수의 5% 내지 95%, 또는 $CD34^{+}$ 밝기 세포(예를 들어, 조혈 줄기 세포)와 비교하여 CD34의 카피 수의 10% 내지 90%, 10% 내지 80%, 10% 내지 70%, 10% 내지 60%, 10% 내지 50%, 10% 내지 40%, 10% 내지 30%, 10% 내지 20%, 20% 내지 90%, 20% 내지 80%, 20% 내지 70%, 20% 내지 60%, 20% 내지 50%, 20% 내지 40%, 20% 내지 30%, 30% 내지 90%, 30% 내지 80%, 30% 내지 70%, 30% 내지 60%, 30% 내지 50%, 30% 내지 40%, 40% 내지 90%, 40% 내지 80%, 40% 내지 70%, 40% 내지 60%, 40% 내지 50%, 50% 내지 90%, 50% 내지 80%, 50% 내지 70%, 50% 내지 60%, 60% 내지 90%, 60% 내지 80%, 60% 내지 70%, 70% 내지 90%, 70% 내지 80%, 또는 80% 내지 90%를 나타낼 수 있다.

[0129] 본원에서 사용되는 용어 "상보성 결정 영역"(CDR)은 항체의 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 둘 모두에서 발견되는 과가변 영역을 지칭한다. 가변 도메인의 보다 고도로 보존된 부분은 프레임워크 영역(FR)으로 지칭한다. 항체의 과가변 영역을 나타내는 아미노산 위치는 당 분야에 공지된 다양한 정의 및 상황에 따라 달라질 수 있다. 가변 도메인 내의 일부 위치는 이러한 위치가 하나의 기준 세트 하에서 과가변 영역 내에 있는 것으로 간주될 수 있고 다른 기준 세트 하에서는 과가변 영역 외부에 있는 것으로 간주될 수 있다는 점에서 하이브리드 과가변 위치로 볼 수 있다. 이러한 위치 중 하나 이상은 또한 확장된 과가변 영역에서 발견될 수 있다. 본원에 기재된 항체는 이러한 하이브리드 과가변 위치에 변형을 함유할 수 있다. 천연 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인은 3개의 CDR에 의해 연결된 β-시트 구성을 주로 채택하는 4개의 프레임워크 영역을 각각 함유하고, 이는 β-시트 구조를 연결하는 루프를 형성하고, 일부 경우에 β-시트 구조의 부분을 형성한다. 각 사슬의 CDR은 FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4의 순서로 프레임워크 영역에 의해 근접하여 함께 유지되며, 다른 항체 사슬로부터의 CDR과 함께 항체의 표적 결합 부위의 형성에 기여한다(Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institute of Health, Bethesda, MD., 1987 참조). 본원에 사용된 바와 같이, 면역글로불린 아미노산

잔기의 넘버링은 달리 지시되지 않는 한, 케이뱃(Kabat) 등의 면역글로불린 아미노산 잔기 넘버링 시스템에 따라 수행된다.

[0130] 대상체로의 하나 이상의 제제의 투여의 문맥에서, 본원에서 사용되는 용어 "투여 완료"는 하나 이상의 제제가 이의 전체가 대상체에 투여된 시점을 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 제제, 예를 들어, CXCR4 길항제(예를 들어, 플레릭사포르 또는 이의 변이체) 및/또는 CXCR2 효능제(예를 들어, Gro-β 또는 이의 변이체 또는 트렁케이션, 예를 들어, Gro-β T)는, 예를 들어, 정맥내 또는 피하 주사에 의해 일정 기간에 걸쳐 대상체에 투여될 수 있다. 처방된 투여량의 제제가 이의 전체가 대상체에 투여되면 제제는 "투여가 완료"된 것으로 간주된다. CXCR4 길항제(예를 들어, 플레릭사포르 또는 이의 변이체) 및 CXCR2 효능제(예를 들어, Gro-β 또는 이의 변이체 또는 트렁케이션, 예를 들어, Gro-β T) 둘 모두와 같은 다수의 제제의 대상체로의 투여의 경우, 특정 요법에서의 모든 제제의 처방된 투여량이 전체가 대상체에 투여시 제제는 "투여 완료"된 것으로 간주된다.

[0131] 본원에서 사용되는 용어 "보존적 돌연변이", "보존적 치환" 또는 "보존적 아미노산 치환"은 극성, 정전기 전하 및 입체 부피와 같은 유사한 물리화학적 특성을 나타내는 하나 이상의 상이한 아미노산에 대한 하나 이상의 아미노산의 치환을 나타낸다. 이들 특성은 하기 **표 1**에서 20개의 자연 발생 아미노산 각각에 대해 요약되어 있다.

[0132] **표 1**. 자연 발생 아미노산의 대표적 물리화학적 특성

아미노산	3 문자 코드	1 문자 코드	측쇄 극성	생리적 pH (7.4)에서의 정전기적 특성	입체 부피†
알라닌	Ala	A	비극성	중성	작음
아르기닌	Arg	R	극성	양이온성	큼
아스파라긴	Asn	N	극성	중성	중간
아스파르트산	Asp	D	극성	음이온성	중간
시스테인	Cys	C	비극성	중성	중간
글루탐산	Glu	E	극성	음이온성	중간
글루타민	Gln	Q	극성	중성	중간
글리신	Gly	G	비극성	중성	작음
히스티딘	His	H	극성	PH 7.4 에서 평형시 중성 및 양이온성 형태 둘 모두	큼
이소류신	Ile	I	비극성	중성	큼
류신	Leu	L	비극성	중성	큼
리신	Lys	K	극성	양이온성	큼
메티오닌	Met	M	비극성	중성	큼
페닐알라닌	Phe	F	비극성	중성	큼
프롤린	Pro	P	비극성	중성	중간
세린	Ser	S	극성	중성	작음
트레오닌	Thr	T	극성	중성	중간
트립토판	Trp	W	비극성	중성	부피가 큼
티로신	Tyr	Y	극성	중성	큼
발린	Val	V	비극성	중성	중간

† A3 에서의 부피 기준: 50-100 은 작고, 100-150 은 중간이고, 150-200 은 크고, >200 은 부피가 크다

[0133]

[0134] 상기 표로부터, 보존적 아미노산 패밀리는, 예를 들어, (i) G, A, V, L, I, P 및 M; (ii) D 및 E; (iii) C, S 및 T; (iv) H, K 및 R; (v) N 및 Q; 및 (vi) F, Y 및 W를 포함하는 것이 인지된다. 따라서, 보존적 돌연변이 또는 치환은 하나의 아미노산을 동일한 아미노산 패밀리의 구성원으로 치환하는 것이다(예를 들어, Thr에 대한

Ser 또는 Arg에 대한 Lys의 치환).

[0135] 본원에서 사용되는 "CRU(경쟁적 재집단화 단위)"은 생체내 이식 후 검출될 수 있는 장기간 생착 줄기 세포의 측정 단위를 지칭한다.

[0136] 본원에서 사용되는 용어 "공여자"는 세포 또는 이의 자손이 수용자에게 투여되기 전에 하나 이상의 세포가 분리되는 대상체, 예를 들어, 포유동물 대상체(예를 들어, 인간 대상체)를 지칭한다. 하나 이상의 세포는, 예를 들어, 조혈 줄기 또는 이의 자손의 집단일 수 있다.

[0137] 본원에서 사용되는 용어 "디아바디"는 2개의 폴리펩티드 사슬을 함유하는 이가 항체를 지칭하며, 여기서 각각의 폴리펩티드 사슬은 동일한 펩티드 사슬 상의 V_H 및 V_L 도메인의 분자내 회합을 허용하기에 너무 짧은 링커(예를 들어, 5개의 아미노산으로 구성된 링커)에 의해 연결된 V_H 및 V_L 도메인을 포함한다. 이러한 구성은 각 도메인이 다른 폴리펩티드 사슬 상의 상보적인 도메인과 쌍을 이루어 동종이량체 구조를 형성하게 한다. 따라서, 용어 "트리아바디"는 3개의 펩티드 사슬을 함유하는 삼가 항체를 지칭하며, 이들 각각은 동일한 펩티드 사슬 내에서 V_H 및 V_L 도메인의 분자내 회합을 허용하기 위해 극도로 짧은 링커(예를 들어, 1-2개의 아미노산으로 구성된 링커)에 의해 연결된 하나의 V_H 도메인 및 하나의 V_L 도메인을 함유한다. 이들의 고유 구조로 접히기 위해, 이러한 방식으로 구성된 펩티드는 통상적으로 이웃 펩티드 사슬의 V_H 및 V_L 도메인을 서로 공간적으로 인접하게 정위하도록 삼량체화된다(예를 들어, Holliger *et al.* (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-48 참조).

[0138] 유전자와 관련하여 본원에서 사용되는 용어 "파괴시키다"는 기능성 유전자 생성물의 형성을 방지하는 것을 나타낸다. 유전자 생성물은 정상적인(야생형) 기능을 수행하는 경우에만 기능한다. 유전자의 파괴는 유전자에 의해 인코딩된 기능성 인자의 발현을 방지하고, 동물에서 유전자의 발현에 필요한 유전자 및/또는 프로모터 및/또는 작동유전자에 의해 인코딩되는 서열에서 하나 이상의 염기의 삽입, 결실 또는 치환을 포함한다. 파괴된 유전자는, 예를 들어, 동물의 유전체로부터의 유전자의 적어도 일부의 제거, 유전자에 의해 인코딩된 기능성 인자의 발현을 방지하는 유전자의 변경, 간섭 RNA, 또는 외인성 유전자에 의한 우세 음성 인자의 발현에 의해 파괴될 수 있다. 조혈 줄기/전구 세포를 유전적으로 변형시키는 물질 및 방법은 US 8,518,701호; US 2010/0251395호; 및 US 2012/0222143호에 상술되어 있으며, 상기 특허 각각의 개시내용은 그 전체내용이 참조로서 본원에 포함된다(상충하는 경우, 본 명세서가 우세하다).

[0139] 유전자를 비활성화시켜 넉아웃 동물을 제조하고/하거나 핵산 작제물을 동물에 도입하여 시조(founder) 동물을 생성시키고 동물 계통을 제조하기 위해 당 분야에 공지된 다양한 기술이 이용될 수 있으며, 여기서 넉아웃 또는 핵산 작제물은 유전체에 통합된다. 상기 기술은 전핵 미세주입(pronuclear microinjection)(미국 특허 번호 4,873,191호), 생식선으로의 레트로바이러스 매개 유전자 전달(Van der Putten *et al.* (1985) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82:6148-6152), 배아 줄기 세포로의 유전자 표적화(Thompson *et al.* (1989) *Cell*, 56:313-321), 배아의 전기천공(Lo (1983) *Mol. Cell. Biol.*, 3:1803-1814), 정자-매개 유전자 전달(Lavitrano *et al.* (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99:14230-14235; Lavitrano *et al.* (2006) *Reprod. Fert. Develop.*, 18:19-23), 및 체세포, 예를 들어, 난구 세포 또는 유전 세포, 또는 성체, 태아 또는 배아 줄기 세포의 시험관내 형질전환 및 이후 핵 이식(Wilmut *et al.* (1997) *Nature*, 385:810-813; 및 Wakayama *et al.* (1998) *Nature*, 394:369-374)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 전핵 미세주입, 정자 매개 유전자 전달 및 체세포 핵 전달이 특히 유용한 기술이다. 유전체적으로 변형된 동물은 이의 생식선 세포를 포함하여 이의 모든 세포가 유전적으로 변형된 동물이다. 유전적 변형에서 모자이크인 동물을 생성시키는 방법이 사용되는 경우, 동물은 근교배될 수 있고, 유전체적으로 변형된 자손이 선택될 수 있다. 예를 들어, 세포가 주머니배 상태에서 변형되거나, 단일 세포가 변형되는 경우 유전체 변형이 발생할 수 있는 경우에 모자이크 동물을 제조하기 위해 클로닝이 이용될 수 있다. 성적으로 성숙하지 않도록 변형된 동물은 이용되는 특정 접근법에 따라 변형에 대해 동형접합 또는 이형접합일 수 있다. 특정 유전자가 넉아웃 변형에 의해 비활성화되는 경우, 일반적으로 동형접합성이 요구될 것이다. 특정 유전자가 RNA 간섭 또는 우세 음성 전략에 의해 비활성화되는 경우, 종종 이형접합성이 적절하다.

[0140] 본원에서 사용되는 "이중 가변 도메인 면역글로불린"("DVD-Ig")은 링커를 통해 2개의 모노클로날 항체의 표적 결합 가변 도메인을 조합하여 4가의 이중 표적화 단일 제제를 생성시키는 항체를 나타낸다(예를 들어, 문헌[Gu *et al.* (2012) *Meth. Enzymol.*, 502:25-41] 참조).

[0141] 본원에서 사용되는 용어 "내인성"은 특정 유기체, 예를 들어, 인간 환자에서 자연적으로 발견되는 물질, 예를 들어, 분자, 세포, 조직, 또는 기관(예를 들어, 조혈 줄기 세포 또는 조혈 계통의 세포, 예를 들어,

거대핵세포, 트롬보사이트, 혈소판, 적혈구, 비만 세포, 골수모세포, 호염기구, 호중구, 호산구, 미세아교세포, 과립구, 단핵구, 파골세포, 항원-제시 세포, 대식세포, 수지상 세포, 자연 살해 세포, T-림프구, 또는 B-림프구)을 기재한다.

[0142] 본원에서 사용되는 용어 "생착 가능성"은 세포가 자연적으로 순환하거나 이식에 의해 제공되든지 간에, 조혈 줄기 및 전구 세포가 조직을 다시 채울 수 있는 능력을 지칭하는데 사용된다. 이러한 용어는 세포의 조직 귀환 및 관심 조직 내에서 세포의 집락화와 같은 생착을 둘러싼 또는 생착에 이르게 하는 모든 사건을 포함한다. 생착 효율 또는 생착률은 당업자에게 공지된 바와 같은 임의의 임상적으로 허용되는 파라미터를 사용하여 평가되거나 정량화될 수 있으며, 예를 들어, 경쟁적 재집단화 단위(CRU)의 평가; 줄기 세포가 귀환되거나 집락화되거나 생착되는 조직(들)에 마커의 도입 또는 발현; 또는 질병 진행, 조혈 줄기 및 전구 세포의 생존, 또는 수용자의 생존을 통한 대상체의 진행의 평가에 의한 것을 포함할 수 있다. 생착은 또한 이식 후 기간 동안 말초 혈액에서 백혈구 수를 측정함으로써 결정될 수 있다. 생착은 또한 골수 흡인물 샘플에서 공여자 세포에 의한 골수 세포의 회복을 측정함으로써 평가될 수 있다.

[0143] 본원에서 사용되는 용어 "외인성"은 특정 유기체, 예를 들어, 인간 환자에서 자연적으로 발견되지 않는 물질, 예를 들어, 분자, 세포, 조직 또는 기관(예를 들어, 조혈 줄기 세포 또는 조혈 계통의 세포, 예를 들어, 거대핵세포, 트롬보사이트, 혈소판, 적혈구, 비만 세포, 골수모세포, 호염기구, 호중구, 호산구, 미세아교세포, 과립구, 단핵구, 파골세포, 항원-제시 세포, 대식세포, 수지상 세포, 자연 살해 세포, T-림프구 또는 B-림프구)를 기재한다. 외인성 물질은 외부 공급원으로부터 유기체로 또는 이로부터 추출된 배양된 물질에 제공되는 물질을 포함한다.

[0144] 본원에서 사용되는 용어 "프레임워크 영역" 또는 "FW 영역"은 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 CDR에 인접한 아미노산 잔기를 포함한다. FW 영역 잔기는, 예를 들어, 특히, 인간 항체, 인간화 항체, 모노클로날 항체, 항체 단편, Fab 단편, 단일쇄 항체 단편, scFv 단편, 항체 도메인, 및 이중특이적 항체에 존재할 수 있다.

[0145] 본원에서 사용되는 용어 "조혈 전구 세포"는 특히 과립구, 단핵구, 적혈구, 거대핵세포, B-세포 및 T-세포를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 조혈계의 여러 세포 유형으로 분화할 수 있는 다능성 세포를 포함한다. 조혈 전구 세포는 조혈 세포 계통에 전념되며, 일반적으로 자가 재생되지 않는다. 조혈 전구 세포는, 예를 들어, 세포 표면 항원의 발현 패턴에 의해 확인될 수 있으며, Lin^- KLS^+ $Flk2^-$ $CD34^+$의 면역표현형을 갖는 세포를 포함한다. 조혈 전구 세포는 단기 조혈 줄기 세포, 다능성 전구 세포, 공통 골수성 전구 세포, 과립구-단핵구 전구 세포, 및 거대핵세포-적혈구 전구 세포를 포함한다. 조혈 전구 세포의 존재는, 예를 들어, 완전한 메틸셀룰로스 검정에서 콜로니 형성 단위 세포를 검출함으로써 기능적으로, 또는 본원에 기재되고 당 분야에 공지된 흐름세포측정법 및 세포 분류 검정을 이용하여 세포 표면 마커의 검출을 통해 표현형적으로 결정될 수 있다.

[0146] 본원에서 사용되는 용어 "조혈 줄기 세포"("HSC")는 자가 재생하고, 과립구(예를 들어, 전골수세포, 호중구, 호산구, 호염기구), 적혈구(예를 들어, 그물적혈구, 적혈구), 트롬보사이트(예를 들어, 거대핵모세포, 혈소판 생성 거대핵세포, 혈소판), 단핵구(예를 들어, 단핵구, 대식세포), 수지상 세포, 미세아교세포, 파골세포 및 림프구(예를 들어, NK 세포, B-세포 및 T-세포)를 포함하나 이에 제한되지는 않는 다양한 계통을 함유하는 성숙 혈액 세포로 분화하는 능력을 갖는 미성숙 혈액 세포를 나타낸다. 상기 세포는 $CD34^+$ 세포를 포함할 수 있다. $CD34^+$ 세포는 CD34 세포 표면 마커를 발현하는 미성숙 세포이다. 인간에서, $CD34^+$ 세포는 상기 정의된 줄기 세포 특성을 갖는 세포의 하위집단을 포함하는 것으로 생각되는 반면, 마우스에서 HSC는 CD34-이다. 또한, HSC는 또한 장기의 다시 채우는 HSC(LT-HSC) 및 단기의 다시 채우는 HSC(ST-HSC)를 나타낸다. LT-HSC 및 ST-HSC는 기능적 잠재성 및 세포 표면 마커 발현에 기초하여 분화된다. 예를 들어, 인간 HSC는 $CD34^+$, $CD38^-$, $CD45RA^-$, $CD90^+$, $CD49F^+$, 및 lin^-이다(CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD10, CD11B, CD19, CD20, CD56, CD235A를 포함하는 성숙 계통 마커에 대해 음성). 마우스에서, 골수 LT-HSC는 CD34-, SCA-1+, C-kit+, CD135-, Slamf1/CD150+, CD48-, 및 lin-(Ter119, CD11b, Gr1, CD3, CD4, CD8, B220, IL7ra를 포함하는 성숙 계통 마커에 대해 음성)인 반면, ST-HSC는 $CD34^+$, $SCA\text{-}1^+$, $C\text{-}kit^+$, $CD135^-$, $Slamf1/CD150^+$, 및 lin^-(Ter119, CD11b, Gr1, CD3, CD4, CD8, B220, IL7ra를 포함하는 성숙 계통 마커에 대해 음성)이다. 또한, ST-HSC는 항상성 조건하에서 LT-HSC보다 덜 정지성이고, 더 증식성이다. 그러나, LT-HSC는 더 큰 자가 재생 잠재성(즉, 이들은 성인기 전체에 걸쳐 생존하고, 연속적 수용자를 통해 연속적으로 이식될 수 있음)을 갖는 반면, ST-HSC는 제한된 자가 재생을 갖는다(즉, 이들은 제한된 기간 동안만 생존하고, 연속 이식 잠재성을 갖지 않음). 이들 HSC 중 임의의 것이 본원에 기재된 방법에서 사용될 수 있다. ST-HSC는 이들이 고도로 증식성이고, 따라서 분화된 자손을 보다 신속하게 발생시킬 수 있

으므로 특히 유용하다.

[0147] 본원에서 사용되는 용어 "조혈 줄기 세포 기능 잠재력"은 1) 다능성(과립구(예를 들어, 전골수구, 호중구, 호산구, 호염기구), 적혈구(예를 들어, 그물적혈구, 적혈구), 트롬보사이트(예를 들어, 거대핵모세포, 혈소판 생산 거대핵세포, 혈소판), 단핵구(예를 들어, 단핵구, 대식세포), 수지상 세포, 미세아교세포, 파골세포, 및 림프구(예를 들어, NK 세포, B-세포 및 T-세포)를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다수의 상이한 혈액 계통으로 분화하는 능력을 지칭함), 2) 자기-재생(모 세포와 동등한 잠재력을 갖는 딸 세포를 생성시키는 조혈 줄기 세포의 능력을 지칭하며, 또한, 이러한 능력은 고갈 없이 개체의 수명 내내 반복적으로 발생할 수 있음), 및 3) 이식 수용자에게 재도입되고 그 결과 조혈 줄기 세포 니치에 귀환하여 생산적이고 지속적인 조혈을 재확립하는 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손의 능력을 포함하는 조혈 줄기 세포의 기능적 특성을 지칭한다.

[0148] 본원에서 사용되는 용어 "주요 조직적합성 복합체 항원"("MHC", 또한 인간의 맥락에서 "인간 백혈구 항원"("HLA")으로도 지칭됨)은 세포에 독특한 항원 주체성을 부여하는 세포 표면 상에 발현된 단백질을 지칭한다. MHC/HLA 항원은 면역 효과기 세포와 동일한 공급원의 조혈 줄기 세포로부터 유래되거나("자기") 다른 공급원의 조혈 재구성 세포로부터 유래되는("비-자기") T 세포 및 NK 세포에 의해 인지되는 표적 분자이다. HLA 항원의 두 주요 부류가 인식된다: HLA 클래스 I 및 HLA 클래스 II. HLA 클래스 I 항원(인간에서 A, B 및 C)은 각 세포를 "자기"로 인지할 수 있는 반면, HLA 클래스 II 항원(인간에서 DR, DP 및 DQ)은 림프구와 항원 제시 세포 사이의 반응에 관여한다. 둘 모두는 이식된 장기의 거부와 관련되었다. HLA 유전자 시스템의 중요한 양태는 이의 다형성이다. 각각의 유전자, MHC 클래스 I(A, B 및 C) 및 MHC 클래스 II(DP, DQ 및 DR)는 상이한 대립유전자에 존재한다. 예를 들어, 관련이 없는 두 개체는 각각 클래스 I HLA-B, 유전자 B5, 및 Bw41을 보유할 수 있다. 대립유전자 유전자 생성물은 α 및/또는 β 도메인(들)에서 하나 이상의 아미노산이 상이하다. 클래스 I 및 클래스 II 분자를 발현하는 백혈구를 사용하여, 특정 항체 또는 핵산 시약의 큰 패널을 사용하여 개체의 HLA 일배체형을 유형화한다. HLA 유형화에 일반적으로 사용되는 유전자는 6개의 MHC 클래스 I 및 클래스 II 단백질, 각각의 HLA-A에 대한 2개의 대립유전자; HLA-B 및 HLA-DR이다. HLA 유전자는 염색체 위치 6p21에 존재하는 "슈퍼-유전자좌"에 클러스터링되는데, 이는 6개의 고전 이식 HLA 유전자 및 면역 시스템 뿐만 아니라 일부 다른 기본 분자 및 세포 과정의 조절에 중요한 역할을 하는 적어도 132개의 단백질 코딩 유전자를 인코딩한다. 완전한 유전자좌는 적어도 224개의 유전자좌를 갖는 대략 3.6 Mb를 측정한다. 이러한 클러스터링의 한 가지 효과는 한 부모로부터 물려받은 단일 염색체에 존재하는 "일배체형", 즉, 대립유전자의 세트가 그룹으로 물려받는 경향이 있다는 것이다. 각각의 부모로부터 물려받은 대립유전자의 세트는 일부 대립유전자가 서로 회합되는 경향이 있는 일배체형을 형성한다. 일부 대립유전자 및 일배체형은 다른 것보다 더 일반적이고 이들은 상이한 인종 및 민족에 따라 다른 빈도로 분포되기 때문에, 환자의 일배체형을 식별하는 것은 매칭되는 공여자를 찾을 확률을 예측하고 검색 전략을 개발하는데 도움이 될 수 있다.

[0149] 본원에서 사용되는 용어 "HLA-매칭된"은, 예를 들어, 공여자가 조혈 줄기 세포 이식 요법을 필요로 하는 수용자에게 조혈 줄기 세포 이식편을 제공할 때, 공여자와 수용자 사이에 일치하지 않는 HLA 항원이 없는 공여자-수용자 쌍을 지칭한다. HLA-매칭된(즉, 6개의 대립유전자 모두가 일치하는) 공여자-수용자 쌍은 내인성 T 세포 및 NK 세포가 들어오는 이식편을 외래로 인식할 가능성이 적고, 따라서 이식에 대한 면역 반응을 일으킬 가능성이 낮으므로 감소된 이식편 거부 위험을 갖는다.

[0150] 본원에서 사용되는 용어 "HLA-미스매칭된"은, 예를 들어, 공여자가 조혈 줄기 세포 이식 요법을 필요로 하는 수용자에게 조혈 줄기 세포 이식편을 제공할 때, 특히 HLA-A, HLA-B 및 HLA-DR과 관련하여 적어도 하나의 HLA 항원이 공여자와 수용자 사이에서 일치하지 않는 공여자-수용자 쌍을 지칭한다. 일부 구체예에서, 하나의 일배체형은 매칭되고 다른 일배체형은 미스매칭된다. HLA-미스매칭된 공여자-수용자 쌍은, 내인성 T 세포 및 NK 세포가 HLA-미스매칭된 공여자-수용자 쌍의 경우에 들어오는 이식편을 외래로 인식할 가능성이 더 높기 때문에 HLA-매칭된 공여자-수용자 쌍에 비해 증가된 이식편 거부 위험을 갖고, 이러한 T 세포 및 NK 세포는 이식에 대한 면역 반응을 일으킬 가능성이 더 높다.

[0151] 본원에서 사용되는 용어 "인간 항체"는 실질적으로 단백질의 모든 부분(예를 들어, 모든 CDR, 프레임워크 영역, C_L, C_H 도메인(예를 들어, C_H1, C_H2, C_H3), 힌지, 및 V_L 및 V_H 도메인)이 인간에서 실질적으로 비-면역원성이고, 단지 약간의 서열 변화 또는 변경을 갖는 항체를 나타낸다. 인간 항체는 인간 세포에서 생성될 수 있거나(예를 들어, 재조합 발현에 의함), 기능적으로 재배열된 인간 면역글로불린(예를 들어, 중쇄 및/또는 경쇄) 유전자를 발현할 수 있는 비-인간 동물 또는 원핵생물 또는 진핵생물 세포에 의해 생성될 수 있다. 인간 항체가 단일쇄 항체인 경우, 고유 인간 항체에서 발견되지 않는 링커 펩티드를 포함할 수 있다. 예를 들어, Fv는 중쇄의 가변

영역과 경쇄의 가변 영역을 연결하는 2 내지 약 8개의 글리신 또는 다른 아미노산 잔기와 같은 링커 펩티드를 함유할 수 있다. 상기 링커 펩티드는 인간 기원인 것으로 간주된다. 인간 항체는 인간 면역글로불린 서열로부터 유래된 항체 라이브러리를 사용한 파지 디스플레이 방법을 포함하는 당 분야에 공지된 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 인간 항체는 또한 기능성 내인성 면역글로불린을 발현할 수 없지만, 인간 면역글로불린 유전자를 발현할 수 있는 트랜스제닉 마우스를 사용하여 생성될 수 있다(예를 들어, PCT 공개 번호 WO 1998/24893호; WO 1992/01047호; WO 1996/34096호; WO 1996/33735호; 미국 특허 번호 5,413,923호; 5,625,126호; 5,633,425호; 5,569,825호; 5,661,016호; 5,545,806호; 5,814,318호; 5,885,793호; 5,916,771호; 및 5,939,598호 참조).

[0152] 본원에서 사용되는 용어 "인간화된" 항체는 비-인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유하는 비-인간 항체를 나타낸다. 일반적으로, 인간화된 항체는 실질적으로 모든 적어도 하나 및 전형적으로 2개의 가변 도메인을 함유하며, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 CDR 영역은 비-인간 면역글로불린의 것들에 해당한다. 모든 또는 실질적으로 모든 FW 영역은 또한 인간 면역글로불린 서열의 것일 수 있다. 인간화된 항체는 또한 면역글로불린 불변 영역(Fc)의 적어도 일부, 전형적으로 인간 면역글로불린 컨센서스 서열의 것을 함유할 수 있다. 항체 인간화 방법은 당 분야에 공지되어 있고, 예를 들어, 문헌[Riechmann *et al.* (1988) *Nature* 332:323-7]; 미국 특허 번호 5,530,101호; 5,585,089호; 5,693,761호; 5,693,762호; 및 6,180,370호에 기재되어 있다.

[0153] 본원에서 사용되는 조혈 줄기 세포 이식을 "필요로 하는" 환자는 하나 이상의 혈액 세포 유형에서 결함 또는 결핍을 나타내는 환자뿐만 아니라 줄기 세포 장애, 자가면역 질병, 암 또는 본원에 기재된 다른 병리를 갖는 환자를 포함한다. 조혈 줄기 세포는 일반적으로 1) 다능성을 나타내고, 따라서 과립구(예를 들어, 전골수세포, 호중구, 호산구, 호염기구), 적혈구(예를 들어, 그물적혈구, 적혈구), 트롬보사이트(예를 들어, 거대핵모세포, 혈소판 생성 거대핵세포, 혈소판), 단핵구(예를 들어, 단핵구, 대식세포), 수지상 세포, 미세아교세포, 파골세포, 및 림프구(예를 들어, NK 세포, B-세포 및 T-세포)를 포함하나 이에 제한되지는 않는 다수의 상이한 혈액 계통으로 분화할 수 있고, 2) 자가-재생을 나타내고, 따라서 모세포와 동등한 잠재성을 갖는 딸 세포를 발생시킬 수 있고, 3) 이식 수용자에게 재도입되어 이들이 조혈 줄기 세포 니치로 귀환하고, 생산적이고 지속적인 조혈을 재확립하는 능력을 나타낸다. 따라서, 조혈 줄기 세포는 생체 내에서 결함이 있거나 결핍된 세포 집단을 재구성하기 위해 하나 이상의 세포 유형의 조혈 계통에서 결함이 있거나 결핍된 환자에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 환자는 암으로 고통받을 수 있고, 결핍은 선택적으로 또는 비특이적으로 암성 세포 집단을 고갈시키는 화학요법제 또는 다른 약제의 투여에 의해 야기될 수 있다. 추가로 또는 대안적으로, 환자는 겸상적혈구빈혈, 지중해빈혈, 판코니 빈혈, 재생불량빈혈, 및 비스코트-올드리치 증후군과 같은 혈색소병증(예를 들어, 비-악성 혈색소병증)으로 고통받을 수 있다. 대상체는 아데노신 데아미나제 중증 복합 면역결핍(ADA SCID), HIV/AIDS, 이염색백색질장애, 다이아몬드-블랙판 빈혈, 및 슈바크만-다이아몬드 증후군으로 고통받는 대상체일 수 있다. 대상체는 유전적 혈액 장애(예를 들어, 겸상적혈구빈혈) 또는 자가면역 장애를 갖거나 이의 영향을 받을 수 있다. 추가로 또는 대안적으로, 대상체는 신경모세포종 또는 혈액암과 같은 악성종양을 갖거나 이의 영향을 받을 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 백혈병, 림프종, 또는 골수종을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 급성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 다발골수종, 광범위 큰 B-세포 림프종, 또는 비-호지킨 림프종을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 골수형성이상 증후군을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 자가면역 질병, 예를 들어, 공피증, 다발경화증, 궤양대장염, 크론병, 타입 1 당뇨병, 또는 본원에 기재된 또 다른 자가면역 병리를 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 키메라 항원 수용체 T-세포(CART) 요법이 필요하다. 일부 구현예에서, 대상체는 대사 저장 장애를 갖거나 이에 의해 달리 영향을 받는다. 대상체는 글리코겐 축적병, 뮤코다당질축적증, 고셔병, 헐러병, 스핑고리피드증, 이염색백색질장애로 구성된 군으로부터 선택되는 대사 장애, 또는 본원에 개시된 치료 및 요법으로 이익을 얻을 수 있고, 중증 복합 면역결핍, 비스코트-올드리치 증후군, 고 면역글로불린 M (IgM) 증후군, 체디악-히가시병, 유전성 림프조직구증, 골화석증, 불완전골형성, 축적병, 중증성 지중해빈혈, 겸상 적혈구 질병, 전신경화증, 전신홍반루푸스, 다발경화증, 소아 류마티스 관절염을 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 다른 질병 또는 장애, 및 문헌["Bone Marrow Transplantation for Non-Malignant Disease," ASH Education Book, 1:319-338 (2000)]에 기재된 질병 또는 장애로 고통받거나 이에 의해 달리 영향을 받을 수 있으며, 상기 문헌의 개시내용은 조혈 줄기 세포 이식 요법의 투여에 의해 치료될 수 있는 병리에 관한 것이므로 이의 전체내용이 참조로서 본원에 포함된다. 추가로 또는 대안적으로, 조혈 줄기 세포 이식을 "필요로 하는" 환자는 상기 병리 중 하나로 고통받거나 고통받지 않지만, 그럼에도 불구하고 거대핵세포, 트롬보사이트, 혈소판, 적혈구, 비만 세포, 골수모세포, 호염기구, 호중구, 호산구, 미세아교세포, 과립구, 단핵구, 파골세포, 항원-제시 세포, 대식세포, 수지상 세포, 자연 살해 세포, T-림프구, 및 B-림프구와 같은 조혈 계통 내의 하나 이상의 내인성 세포 유형의 감소된 수준(예를 들어, 달리 건강한 대상체의 것에 비함)을 나타내는 환자일 수 있다. 당업자는, 예를 들어, 당 분야에 공지된 다른 절차 중에

서 흐름세포측정법 및 형광 활성화 세포 분류(FACS) 방법에 의해 상기 세포 유형 또는 다른 혈액 세포 유형 중 하나 이상의 수준이 달리 건강한 대상체에 대해 감소되는지의 여부를 용이하게 결정할 수 있다.

[0154] 본원에서 사용되는 용어 "백혈구"는 유핵 혈액 세포 유형의 이종성 그룹을 나타내며, 적혈구 및 혈소판을 제외한다. 백혈구는 호중구, 호산구 및 호염기구를 포함하는 다형핵세포(polymorphonucleocyte), 및 림프구 및 단핵구를 포함하는 단일핵세포(mononucleocyte)의 2개의 일반적인 그룹으로 나뉠 수 있다. 다형핵세포는 많은 세포질 과립 및 다엽 핵을 함유하며, 다음을 포함한다: 일반적으로 모양에 있어서 아메바 모양이고, 식균성이고, 염기성 및 산성 염료 둘 모두로 염색되는 호중구, 및 산성 염료 및 염기성 염료 각각으로 염색되는 세포질 과립을 함유하는 호산구 및 호염기구.

[0155] 본원에서 사용되는 용어 "림프구"는 면역 반응의 마운팅과 관련된 단핵 백혈구를 나타낸다. 일반적으로, 림프구는 B 림프구, T 림프구 및 NK 세포를 포함한다.

[0156] 본원에서 사용되는 용어 "동원하다" 및 "동원"은 조혈 줄기 또는 전구 세포의 집단이 대상체의 골수와 같은 줄기 세포 니치로부터 말초 혈액 내 순환으로 방출되는 과정을 나타낸다. 조혈 줄기 및 전구 세포의 동원은, 예를 들어, 대상체로부터 분리된 말초 혈액 샘플에서 조혈 줄기 또는 전구 세포의 양 또는 농도를 평가함으로써 모니터링될 수 있다. 예를 들어, 말초 혈액 샘플은 대상체로부터 회수될 수 있고, 이후 말초 혈액 샘플 내의 조혈 줄기 또는 전구 세포의 양 또는 농도가 대상체에 조혈 줄기 또는 전구 세포 동원 요법의 투여 후에 평가될 수 있다. 동원 요법은, 예를 들어, 본원에 기재된 CXCR4 길항제와 같은 CXCR4 길항제(예를 들어, 플레릭사포르 또는 이의 변이체), 및 본원에 기재된 CXCR2 효능제와 같은 CXCR2 효능제(예를 들어, Gro-β 또는 이의 변이체, 예를 들어, Gro-β의 트렁케이션, 예를 들어, Gro-β T)를 포함할 수 있다. 동원 요법의 투여 후 대상체로부터 분리된 말초 혈액 샘플에서의 조혈 줄기 또는 전구 세포의 양 또는 농도는 동원 요법의 투여 전에 대상체로부터 분리된 말초 혈액 샘플에서의 조혈 줄기 또는 전구 세포의 양 또는 농도와 비교될 수 있다. 조혈 줄기 또는 전구 세포의 양 또는 농도가 동원 요법의 투여 후 대상체의 말초 혈액에서 증가한다는 관찰은 대상체가 동원 요법에 반응하고, 조혈 줄기 및 전구 세포가 골수와 같은 하나 이상의 줄기 세포 니치로부터 말초 혈액 순환으로 방출된 것을 나타낸다. 일부 구현예에서, 동원 요법의 투여 후 조혈 줄기 또는 전구 세포의 양 또는 농도가 대상체의 말초 혈액에서 1%, 100%, 1,000% 이상(예를 들어, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 1,000% 이상)만큼 증가한다는 관찰은 대상체가 동원 요법에 반응하고, 조혈 줄기 및 전구 세포가 골수와 같은 하나 이상의 줄기 세포 니치로부터 말초 혈액 순환으로 방출된 것을 나타낸다. 조혈 줄기 또는 전구 세포의 양 또는 농도를 측정하기 위한 방법은 본원에 기재되고 당 분야에 공지되어 있으며, 예를 들어, 본원에 기재된 상기 세포의 항원 발현 프로파일의 기초로 하여 조혈 줄기 또는 전구 세포를 정량하는 흐름세포측정법 기술을 포함한다. 예를 들어, 인간 HSC는 $CD34^+$, $CD38^-$, $CD45RA^-$, $CD90^+$, $CD49F^+$, 및 lin-(CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD10, CD11B, CD19, CD20, CD56, CD235A를 포함하는 성숙 계통 마커에 대해 음성)이다. 대상체로부터 분리된 말초 혈액 샘플에서 조혈 줄기 또는 전구 세포의 양 또는 농도를 결정하기 위한 추가 방법은 적절한 배양 배지와 함께 인큐베이션시 조혈 줄기 또는 전구 세포의 개별 집단을 발생시키는 생존 가능한 조혈 줄기 또는 전구 세포의 양의 척도인 샘플에서의 콜로니 형성 단위(CFU)의 수를 정량하는 검정을 포함한다.

[0157] 본원에서 사용되는 용어 "동원량"은 포유동물 대상체(예를 들어, 인간 대상체)와 같은 대상체로 투여시 조혈 줄기 또는 전구 세포의 집단을 동원하는 본원에 기재된 CXCR4 길항제 및/또는 CXCR2 효능제의 양(일부 구현예에서, 플레릭사포르 또는 이의 변이체, 및/또는 Gro-β 또는 이의 변이체, 예를 들어, Gro-β 트렁케이션, 예를 들어, Gro-β T의 양)과 같은 하나 이상의 제제의 양을 나타낸다. 이들 제제의 예시적 동원량은, 예를 들어, 약 20 내지 약 40 $CD34^+$ 세포/μL의 말초 혈액, 예를 들어, 약 21 내지 약 39 $CD34^+$ 세포/μL의 말초 혈액, 약 22 내지 약 38 $CD34^+$ 세포/μL의 말초 혈액, 약 23 내지 약 37 $CD34^+$ 세포/μL의 말초 혈액, 약 24 내지 약 36 $CD34^+$ 세포/μL의 말초 혈액, 약 25 내지 약 35 $CD34^+$ 세포/μL의 말초 혈액, 약 26 내지 약 34 $CD34^+$ 세포/μL의 말초 혈액, 약 27 내지 약 33 $CD34^+$ 세포/μL의 말초 혈액, 약 28 내지 약 32 $CD34^+$ 세포/μL의 말초 혈액, 또는 약 29 내지 약 31 $CD34^+$ 세포/μL의 말초 혈액(예를 들어, 약 20 $CD34^+$ 세포/μL의 말초 혈액, 21 $CD34^+$ 세포/μL의 말초 혈액, 22 $CD34^+$ 세포/μL의 말초 혈액, 23 $CD34^+$ 세포/μL의 말초 혈액, 24, $CD34^+$ 세포/μL의 말초 혈액, 25 $CD34^+$ 세포/μL의 말초 혈액, 26 $CD34^+$ 세포/μL의 말초 혈액, 27 $CD34^+$ 세포/

μL의 말초 혈액, 28 $CD34^+$ 세포/μL의 말초 혈액, 29 $CD34^+$ 세포/μL의 말초 혈액, 30 $CD34^+$ 세포/μL의 말초 혈액, 31 $CD34^+$ 세포/μL의 말초 혈액, 32 $CD34^+$ 세포/μL의 말초 혈액 33 $CD34^+$ 세포/μL의 말초 혈액, 34 $CD34^+$ 세포/μL의 말초 혈액, 35 $CD34^+$ 세포/μL의 말초 혈액, 36 $CD34^+$ 세포/μL의 말초 혈액, 37 $CD34^+$ 세포/μL의 말초 혈액, 38 $CD34^+$ 세포/μL의 말초 혈액, 39 $CD34^+$ 세포/μL의 말초 혈액, 40 $CD34^+$ 세포/μL의 말초 혈액 이상의 집단의 방출을 실현시키기에 충분한 양을 포함한다. 예를 들어, Gro-β T와 같은 CXCR2 효능제의 동원량은 약 50 μg/수용자 kg 내지 약 1 mg/수용자 kg, 예를 들어, 약 50 μg/kg 내지 약 300 μg/kg, 100 μg/kg 내지 약 250 μg/kg, 또는 약 150 μg/kg을 포함한다. 플레릭사포르 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 같은 CXCR4 길항제의 동원량은 약 50 μg/수용자 kg 내지 약 500 μg/수용자 kg, 예를 들어, 약 200 μg/kg 내지 약 300 μg/kg, 또는 약 240 μg/kg을 포함한다.

[0158] 본원에서 사용되는 용어 "모노클로날 항체"는 임의의 진핵생물, 원핵생물 또는 파지 클론을 포함하는 단일 클론으로부터 유래된 항체를 나타내며, 이것이 생성되는 방법은 아니다.

[0159] 본원에서 사용되는 용어 "단핵구"는 $CD14^+$ 및 CD34- 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 나타내며, 이는 일반적으로 미생물 생성물과 같은 하나 이상의 외래 물질에 의한 활성화시 대식세포 및/또는 수지상 세포로 분화될 수 있다. 특히, 단핵구는 상승된 수준의 CD14 표면 항원 마커를 발현할 수 있고, CD64, CD93, CD180, CD328(시알산-결합 Ig-유사 렉틴 7 또는 Siglec7로도 공지됨), 및 CD329(시알산-결합 Ig-유사 렉틴 9 또는 Siglec9) 뿐만 아니라 땅콩 응집소 단백질(PNA)로부터 선택되는 적어도 하나의 바이오마커를 발현할 수 있다.

[0160] 본원에서 사용되는 "펩티드"는 아미드 결합에 의해 연속적으로 결합된 자연 발생 및/또는 비-자연 아미노산 잔기와 같은 복수의 아미노산 잔기를 함유하는 단일쇄 폴리아미드를 나타낸다. 펩티드의 예는 전장 자연 발생 단백질과 같은 전장 단백질의 더 짧은 단편을 포함한다.

[0161] 본원에서 사용되는 용어 "수용자"는 조혈 줄기 세포의 집단을 함유하는 이식조직과 같은 이식조직을 받는 환자를 나타낸다. 수용자에게 투여된 이식된 세포는, 예를 들어, 자가, 동계 또는 동종이계 세포일 수 있다.

[0162] 본원에서 사용되는 용어 "샘플"은 대상체로부터 채취된 검체(예를 들어, 혈액, 혈액 성분(예를 들어, 혈청 또는 혈장), 소변, 타액, 양수, 뇌척수액, 조직(예를 들어, 태반 또는 피부), 췌장액, 융모막 융모 샘플, 및 세포)를 나타낸다. 샘플은, 예를 들어, 본원에 기재된 조혈 줄기 또는 전구 세포 동원 요법을 받고 있거나 받은 공여자로부터 회수된 말초 혈액일 수 있다.

[0163] 본원에서 사용되는 용어 "scFv"는 항체로부터의 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인이 연결되어 하나의 사슬을 형성한 단일쇄 Fv 항체를 나타낸다. scFv 단편은 링커에 의해 분리된 항체 경쇄(V_L)의 가변 영역(예를 들어, CDR-L1, CDR-L2, 및/또는 CDR-L3) 및 항체 중쇄(V_H)의 가변 영역(예를 들어, CDR-H1, CDR-H2, 및/또는 CDR-H3)을 포함하는 단일 폴리펩티드 사슬을 함유한다. scFv 단편의 V_L 및 V_H 영역을 연결하는 링커는 단백질생성성 아미노산으로 구성된 펩티드 링커일 수 있다. 단백질분해성 분해에 대한 scFv 단편의 내성을 증가시키거나(예를 들어, D-아미노산을 함유하는 링커), scFv 단편의 용해도를 향상시키거나(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 함유 링커와 같은 친수성 링커 또는 반복 글리신 및 세린 잔기를 함유하는 폴리펩티드), 분자의 생물리학적 안정성을 개선시키거나(예를 들어, 분자내 또는 분자간 디설파이드 결합을 형성하는 시스테인 잔기 함유 링커), scFv 단편의 면역원성을 약화시키기 위해(예를 들어, 당화 부위를 함유하는 링커) 대안적 링커가 사용될 수 있다. 또한, 본원에 기재된 scFv 분자의 가변 영역이 이들이 유래된 항체 분자로부터의 아미노산 서열이 변하도록 변형될 수 있음이 당업자에 의해 이해될 것이다. 예를 들어, 상응하는 항체에 의해 인지되는 항원에 결합하는 scFv의 능력을 보존시키거나 향상시키기 위해 아미노산 잔기에서 보존적 치환 또는 변화를 발생시키는 뉴클레오티드 또는 아미노산 치환이 이루어질 수 있다(예를 들어, CDR 및/또는 프레임워크 잔기 내).

[0164] 본원에서 사용되는 어구 "줄기 세포 장애"는 광범위하게 환자 내의 표적 조직에서 조혈 줄기 또는 전구 세포의 집단을 주입하거나 이식함으로써 치료되거나 치유될 수 있는 임의의 질병, 장애 또는 질환을 나타낸다. 예를 들어, 타입 I 당뇨병은 다양한 다른 장애와 함께 조혈 줄기 세포 이식에 의해 치료되는 것으로 나타났다. 환자로의 조혈 줄기 또는 전구 세포의 주입에 의해 치료될 수 있는 예시적 질병은 겸상적혈구빈혈, 지중해빈혈, 판코니 빈혈, 재생불량빈혈, 비스코트-올드리치 증후군, ADA SCID, HIV/AIDS, 이염색백색질장애, 다이아몬드-블랙판 빈혈, 및 슈바크만-다이아몬드 증후군이다. 본원에 기재된 바와 같은 조혈 줄기 및 전구 세포의 이식에 의해 치료될 수 있는 추가 질병은 혈액 장애(예를 들어, 겸상적혈구빈혈) 및 자가면역 장애, 예를 들어, 공피증, 다발

경화증, 궤양대장염, 및 크론병을 포함한다. 조혈 줄기 및 전구 세포 이식 요법을 사용하여 치료될 수 있는 추가 질병은 암, 예를 들어, 본원에 기재된 암을 포함한다. 예시적 줄기 세포 장애는 악성종양, 예를 들어, 신경모세포종 또는 혈액암, 예를 들어, 백혈병, 림프종 및 골수종이다. 일부 구현예에서, 암은 급성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 다발골수종, 광범위 큰 B-세포 림프종, 또는 비-호지킨 림프종일 수 있다. 조혈 줄기 또는 전구 세포 이식 요법을 이용하여 치료될 수 있는 추가 질병은 골수형성이상 증후군을 포함한다. 일부 구현예에서, 환자는 대사 저장 장애를 갖거나 이에 의해 달리 영향을 받는다. 예를 들어, 환자는 글리코겐 축적병, 뮤코다당질축적증, 고셔병, 헐러병, 스핑고리피드증, 이염색백색질장애로 구성된 군으로부터 선택되는 대사 장애, 또는 본원에 개시된 치료 및 요법으로 이익을 얻을 수 있고, 중증 복합 면역결핍, 비스코트-올드리치 증후군, 고 면역글로불린 M (IgM) 증후군, 체디악-히가시병, 유전성 림프조직구증, 골화석증, 불완전골형성, 축적병, 중증성 지중해빈혈, 겸상 적혈구 질병, 전신경화증, 전신홍반루푸스, 다발경화증, 소아 류마티스 관절염을 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 다른 질병 또는 장애 및 문헌["Bone Marrow Transplantation for Non-Malignant Disease," ASH Education Book, 1:319-338 (2000)]에 기재된 질병 또는 장애로 고통을 받거나, 이에 의해 달리 영향을 받을 수 있으며, 상기 문헌의 개시내용은 조혈 줄기 또는 전구 세포 이식 요법의 투여에 의해 치료될 수 있는 병리에 관한 것이므로 이의 전체내용이 참조로서 본원에 포함된다.

[0165] 조혈 줄기 세포 동원의 상황에서 본원에서 사용되는 용어 "줄기 세포 니치"는 내인성 조혈 줄기 또는 전구 세포가 존재하는 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)와 같은 공여자 내의 미세환경을 나타낸다. 예시적 줄기 세포 니치는 골수 조직이다.

[0166] 본원에서 사용되는 용어 "대상체" 및 "환자"는 본원에 기재된 바와 같은 특정 질병 또는 질환에 대한 치료를 받는 인간과 같은 유기체를 나타낸다. 일부 구현예에서, 조혈 줄기 세포 이식을 필요로 하는 인간 환자와 같은 환자는 본원에 기재된 줄기 세포 장애, 예를 들어, 암, 자가면역 질병, 또는 대사 장애를 치료하기 위해 조혈 줄기 세포의 집단을 포함하는 치료를 받을 수 있다. 환자에게 이식되는 조혈 줄기 세포는, 예를 들어, 본원에 기재된 조성물 및 방법에 따라 공여자로부터 동원되고 회수된 조혈 줄기 세포의 집단일 수 있다. 일부 구현예에서, 환자에게 이식되는 조혈 줄기 세포는 CXCR4 길항제 및/또는 CXCR2 효능제의 공여자로의 투여에 의해 공여자 내에서 동원될 수 있다.

[0167] 본원에서 사용되는 용어 "형질감염"은 전기천공, 리포펙션, 칼슘-포스페이트 침전, DEAE-덱스트란 형질감염 등과 같은 원핵생물 또는 진핵생물 숙주 세포 내로 외인성 DNA의 도입에 일반적으로 사용되는 매우 다양한 기술 중 임의의 기술을 나타낸다.

[0168] 본원에서 사용되는 용어 "치료하다" 또는 "치료"는 치료적 치료를 나타내며, 여기서 목적은 바람직하지 않은 생리학적 변화 또는 장애를 예방하거나 늦추거나(줄이거나), 치료되는 환자에서 이로운 표현형을 촉진하는 것이다. 이롭거나 바람직한 임상 결과는 조혈 줄기 또는 전구 세포 이식 요법 후 환자에서 외인성 조혈 세포의 생착을 촉진하는 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특정 구현예에서, 이점은 이식된 세포, 예를 들어, 호중구 및 혈소판의 더욱 신속한 생착을 포함한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 본원에 기재된 방법을 이용하여, 호중구 회복은 이식 후 약 5-20일, 이식 후 약 5-15일, 이식 후 약 5-10일, 이식 후 약 7-12일, 이식 후 약 8-12일, 이식 후 약 9-15일, 이식 후 약 10-15일, 또는 이식 후 약 10일 내에 발생한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 방법을 이용하여, 혈소판 회복은 이식 후 약 10-20일, 이식 후 약 10-15일, 이식 후 약 15-20일, 이식 후 약 12-18일, 이식 후 약 12-17일, 이식 후 약 13-18일, 이식 후 약 12-17일, 또는 이식 후 약 15일 내에 발생한다. 추가의 유리한 결과는 외인성 조혈 줄기 또는 전구 세포 이식편의 환자로의 투여 후 조혈 줄기 또는 전구 세포 이식이 필요한 환자에서 조혈 줄기 세포의 세포 수 또는 상대 농도의 증가를 포함한다. 본원에 기재된 요법의 이로운 결과는 또한 후속 조혈 줄기 세포 이식 요법 후 거대핵세포, 트롬보사이트, 혈소판, 적혈구, 비만 세포, 골수모세포, 호염기구, 호중구, 호산구, 미세아교세포, 과립구, 단핵구, 파골세포, 항원-제시 세포, 대식세포, 수지상 세포, 자연 살해 세포, T-림프구, 또는 B-림프구와 같은 조혈 계통의 하나 이상의 세포의 세포 수 또는 상대 농도에서의 증가를 포함할 수 있다. 추가의 유리한 결과는 암 세포 또는 자가면역 세포의 집단과 같은 질병 유발 세포 집단의 양의 감소를 포함할 수 있다.

[0169] 본원에서 사용되는 용어 "변이체" 및 "유도체"는 상호교환적으로 사용되며 본원에 기재된 화합물, 펩티드, 단백질, 또는 다른 물질의 자연 발생, 합성, 및 반합성 유사체를 지칭한다. 본원에 기재된 화합물, 펩티드, 단백질, 또는 다른 물질의 변이체 또는 유도체는 원래 물질의 생물학적 활성을 유지하거나 개선시킬 수 있다.

[0170] 본원에서 사용되는 용어 "벡터"는 핵산 벡터, 예를 들어, 플라스미드, DNA 벡터, 플라스미드, RNA 벡터, 바이러

스, 또는 다른 적합한 레플리콘을 포함한다. 본원에 기재된 발현 벡터는 폴리뉴클레오티드 서열 뿐만 아니라, 예를 들어, 단백질의 발현 및/또는 이러한 폴리뉴클레오티드 서열의 포유동물 세포의 유전체로의 통합에 사용되는 추가적인 서열 요소를 함유할 수 있다. 본원에 기재된 것과 같은 펩티드 및 단백질의 발현에 사용될 수 있는 특정 벡터는 유전자 전사를 지시하는 조절 서열, 예를 들어, 프로모터 및 인핸서 영역을 함유하는 플라스미드를 포함한다. 본원에 기재된 펩티드 및 단백질의 발현을 위한 다른 유용한 벡터는 이러한 유전자의 번역 속도를 향상시키거나 유전자 전사로부터 초래되는 mRNA의 안정성 또는 핵 배출을 개선시키는 폴리뉴클레오티드 서열을 함유한다. 이들 서열 요소는, 예를 들어, 발현 벡터 상에 운반되는 유전자의 효율적인 전사를 지시하기 위해 5' 및 3' 비번역 영역 및 폴리아데닐화 신호 부위를 포함할 수 있다. 본원에 기재된 발현 벡터는 또한 이러한 벡터를 함유하는 세포의 선택을 위한 마커를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 함유할 수 있다. 적합한 마커의 예는 암피실린, 클로람페니콜, 카나마이신, 및 노르세오트리신(nourseothricin)과 같은 항생제에 대한 내성을 인코딩하는 유전자를 포함한다.

[0171] 본원에서 사용되는 용어 "알킬"은, 예를 들어, 사슬에 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기를 지칭한다. 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 2차-부틸, 3차-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 3차-펜틸, 헥실, 이소헥실 등을 포함한다.

[0172] 본원에서 사용되는 용어 "알킬렌"은 직쇄 또는 분지쇄 이가 알킬 기를 지칭한다. 이가 위치는 알킬 사슬 내에서 동일하거나 상이한 원자 상에 있을 수 있다. 알킬렌의 예는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 이소프로필렌 등을 포함한다.

[0173] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로알킬"은, 예를 들어, 사슬 내에 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖고 하나 이상의 헤테로원자(예를 들어, 특히, 산소, 질소 또는 황)를 사슬에 추가로 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기를 지칭한다.

[0174] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로알킬렌"은 직쇄 또는 분지쇄 이가 헤테로알킬 기를 지칭한다. 이가 위치는 헤테로알킬 사슬 내에서 동일하거나 상이한 원자 상에 있을 수 있다. 이가 위치는 하나 이상의 헤테로원자일 수 있다.

[0175] 본원에서 사용되는 용어 "알케닐"은, 예를 들어, 사슬에 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알케닐 기를 지칭한다. 알케닐 기의 예는 비닐, 프로페닐, 이소프로페닐, 부테닐, 3차-부틸레닐, 헥세닐 등을 포함한다.

[0176] 본원에서 사용되는 용어 "알케닐렌"은 직쇄 또는 분지쇄 이가 알케닐 기를 지칭한다. 이가 위치는 알케닐 사슬 내에서 동일하거나 상이한 원자 상에 있을 수 있다. 알케닐렌의 예는 에테닐렌, 프로페닐렌, 이소프로페닐렌, 부테닐렌 등을 포함한다.

[0177] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로알케닐"은, 예를 들어, 사슬 내에 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖고 하나 이상의 헤테로원자(예를 들어, 특히, 산소, 질소 또는 황)를 사슬에 추가로 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알케닐 기를 지칭한다.

[0178] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로알케닐렌"은 직쇄 또는 분지쇄 이가 헤테로알케닐 기를 지칭한다. 이가 위치는 헤테로알케닐 사슬 내에서 동일하거나 상이한 원자 상에 있을 수 있다. 이가 위치는 하나 이상의 헤테로원자일 수 있다.

[0179] 본원에서 사용되는 용어 "알키닐"은, 예를 들어, 사슬에 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알키닐 기를 지칭한다. 알키닐 기의 예는 프로파길, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐 등을 포함한다.

[0180] 본원에서 사용되는 용어 "알키닐렌"은 직쇄 또는 분지쇄 이가 알키닐 기를 지칭한다. 이가 위치는 알키닐 사슬 내에서 동일하거나 상이한 원자 상에 있을 수 있다.

[0181] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로알키닐"은, 예를 들어, 사슬 내에 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖고 하나 이상의 헤테로원자(예를 들어, 특히, 산소, 질소 또는 황)를 사슬에 추가로 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알키닐 기를 지칭한다.

[0182] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로알키닐렌"은 직쇄 또는 분지쇄 이가 헤테로알키닐 기를 지칭한다. 이가 위치는 헤테로알키닐 사슬 내에서 동일하거나 상이한 원자 상에 있을 수 있다. 이가 위치는 하나 이상의 헤테로원자일 수 있다.

[0183] 본원에서 사용되는 용어 "사이클로알킬"은, 예를 들어, 3 내지 12개의 탄소 고리 원자를 갖는 포화된 모노사이클릭, 또는 융합된, 브릿징된, 또는 스피로 폴리사이클릭 고리 구조를 지칭한다. 사이클로알킬 기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 바이사이클로[3.1.0]헥산 등을 포함한다.

[0184] 본원에서 사용되는 용어 "사이클로알킬렌"은 이가 사이클로알킬 기를 지칭한다. 이가 위치는 고리 구조 내에서 동일하거나 상이한 원자 상에 있을 수 있다. 사이클로알킬렌의 예는 사이클로프로필렌, 사이클로부틸렌, 사이클로펜틸렌, 사이클로헥실렌 등을 포함한다.

[0185] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로사이클로알킬"은, 예를 들어, 고리 구조 당 탄소 원자 및, 특히, 예를 들어, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 헤테로원자로부터 선택되는 3 내지 12개의 고리 원자를 갖는 포화된 모노사이클릭, 또는 융합된, 브릿징된, 또는 스피로 폴리사이클릭 고리 구조를 지칭한다. 고리 구조는, 예를 들어, 탄소, 질소, 또는 황 고리 구성원 상에 하나 이상의 옥소 기를 함유할 수 있다.

[0186] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로사이클로알킬렌"은 이가 헤테로사이클로알킬 기를 지칭한다. 이가 위치는 고리 구조 내에서 동일하거나 상이한 원자 상에 있을 수 있다.

[0187] 본원에서 사용되는 용어 "아릴"은, 예를 들어, 6 내지 19개의 탄소 원자를 함유하는 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 방향족 고리 시스템을 지칭한다. 아릴 기는 페닐, 플루오레닐, 나프틸 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이가 위치는 하나 이상의 헤테로원자일 수 있다.

[0188] 본원에서 사용되는 용어 "아릴렌"은 이가 아릴 기를 지칭한다. 이가 위치는 동일하거나 상이한 원자 상에 있을 수 있다.

[0189] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로아릴"은 모노사이클릭 헤테로방향족, 또는 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 융합 고리 헤테로방향족 기를 지칭한다. 헤테로아릴 기는 피리딜, 피롤릴, 푸릴, 티에닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-트리아지닐, 1,2,3-트리아지닐, 벤조푸릴, [2,3-디하이드로]벤조푸릴, 이소벤조푸릴, 벤조티에닐, 벤조트리아졸릴, 이소벤조티에닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 이미다조[1,2-a]피리딜, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 퀴놀리지닐, 퀴나졸리닐, 프탈라지닐, 퀴녹살리닐, 신놀리닐, 나프티리디닐, 피리도[3,4-b]피리딜, 피리도[3,2-b]피리딜, 피리도[4,3-b]피리딜, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 테트라졸릴, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀릴, 5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀릴, 퓨리닐, 프테리디닐, 카르바졸릴, 크산테닐, 벤조퀴놀릴 등을 포함한다.

[0190] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로아릴렌"은 이가 헤테로아릴 기를 지칭한다. 이가 위치는 동일하거나 상이한 원자 상에 있을 수 있다. 이가 위치는 하나 이상의 헤테로원자일 수 있다.

[0191] 개별 치환기의 정에 의해 달리 제한되지 않는 한, 상기 화학 모이어티, 예를 들어, "알킬", "알킬렌", "헤테로알킬", "헤테로알킬렌", "알케닐", "알케닐렌", "헤테로알케닐", "헤테로알케닐렌", "알키닐", "알키닐렌", "헤테로알키닐", "헤테로알키닐렌", "사이클로알킬", "사이클로알킬렌", "헤테로사이클로알킬", 헤테로사이클로알킬렌", "아릴," "아릴렌", "헤테로아릴" 및 "헤테로아릴렌" 기는 선택적으로 치환될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "선택적으로 치환되는"은 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬 아릴, 알킬 헤테로아릴, 알킬 사이클로알킬, 알킬 헤테로사이클로알킬, 아미노, 암모늄, 아실, 아실옥시, 아실아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐, 우레이도, 카르바메이트, 아릴, 헤테로아릴, 설피닐, 설포닐, 알콕시, 설파닐, 할로겐, 카르복시, 트리할로메틸, 시아노, 하이드록시, 머캅토, 니트로 등으로 구성된 군으로부터 선택되는 치환기와 같은 화합물 또는 모이어티 또는 이의 부위의 원자가에 의해 허용되는 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상)의 치환기를 함유하는 화합물 또는 모이어티를 나타낸다. 치환은, 예를 들어, 보호기를 제공하기 위해 고리 폐쇄에 의해 형성된, 예를 들어, 락탐, 락톤, 사이클릭 무수물, 아세탈, 헤미아세탈, 티오아세탈, 아미날, 및 헤미아미날을 형성시키기 위해 이웃하는 치환기가 인접한 기능적 치환기의 고리 폐쇄와 같은 고리 폐쇄를 겪는 상황을 포함할 수 있다.

[0192] **조혈 줄기 및 전구 세포를 동원하고, 확장 및 치료적 용도를 위해 세포를 방출시키는 방법**

[0193] 본 발명은 부분적으로 백혈구, 호중구, 림프구 및 단핵구와 같은 다른 세포 유형의 동원을 감소시키면서 CXCR4 길항제와 선택적으로 조합된 Gro-β, Gro-β T, 또는 이의 변이체와 같은 CXCR2 효능제의 특정 용량을 포유동물 공여자(예를 들어, 인간 공여자)에 투여함으로써 조혈 줄기 및 전구 세포가 동원될 수 있다는 발견을 기초로 한

다. 본원에 기재된 조성물 및 방법을 이용하여 공여자로부터 동원되고 분리된 조혈 줄기 세포가 줄기 세포 장애로 고통받는 인간 환자로의 투여에 바람직하지 않은 세포 유형의 감소된 양을 가지므로 상기 특성은 조혈 줄기 세포 이식 요법의 상황에서 특히 유리하다.

[0194] 특히, 약 50 μg/kg 내지 약 1 mg/kg, 바람직하게는 약 100 μg/kg 내지 약 250 μg/kg의 용량, 더욱 더 바람직하게는 약 150 μg/kg의 용량으로 정맥내 투여되는 경우 Gro-β, Gro-β T, 또는 이의 변이체와 같은 CXCR2 효능제는 조혈 줄기 세포 이식 요법을 받는 환자(예를 들어, 포유동물 환자, 예를 들어, 인간 환자)로의 주입에 바람직하지 않을 수 있는 조혈 계통의 다른 세포의 동원을 감소시키면서 공여자(예를 들어, 포유동물 공여자, 예를 들어, 인간 공여자)에서 조혈 줄기 및 전구 세포를 신속하게 동원하는 능력을 나타내는 것이 발견되었다. 공여자에 상기 용량으로 투여되는 경우 Gro-β, Gro-β T, 또는 이의 변이체와 같은 CXCR2 효능제는 하기 실시예 1에 상세히 기재된 바와 같이 조혈 줄기 세포를 선택적으로 동원하는 능력을 나타낸다.

[0195] Gro-β, Gro-β T, 또는 이의 변이체와 같은 CXCR2 효능제, 및 선택적으로 플레릭사포르 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 같은 CXCR4 길항제의 투여에 의해 공여자에서 동원된 조혈 줄기 세포가 생체 외 확장을 위한 방출 및/또는 치료적 용도에 적합한지의 여부를 결정하는 경우, 공여자의 말초 혈액의 샘플을 특성규명하는 **표 2**에 기재된 하나 이상의 파라미터 각각에 대한 입력 값을 획득할 수 있다. 하나 이상의 파라미터는 각각의 파라미터에 대한 상응하는 참조 기준과 비교될 수 있고, 참조 기준이 충분한 조혈 줄기 세포에 의해 만족되는 경우, 공여자로부터 분리된 세포는 생체 외 확장 및/또는 치료 용도(예를 들어, 본원에 기재된 하나 이상의 줄기 세포 장애의 치료)를 위해 환자로의 주입을 위해 방출될 수 있다.

[0196] 본원에 기재된 조성물 및 방법과 함께 유용한 예시적인 조혈 줄기 세포 파라미터 및 상응하는 참조 기준은 하기 **표 2**에 기재된다.

[0197] **표 2**. 조혈 줄기 세포 집단 파라미터 및 상응하는 참조 기준

파라미터 부류	파라미터 번호	파라미터	참조 기준
포유동물 공여자로부터 분리된 말초 혈액 샘플 내에서의 $CD34^+$ 세포(예를 들어, $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포) 대 조혈 계통의 다른 세포의 비	1	$CD34^+$ 세포 대 백혈구의 비	적어도 0.0006
	2	$CD34^+$ 세포 대 백혈구의 비	적어도 0.0009
	3	$CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 백혈구의 비	적어도 0.0002
	4	$CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 백혈구의 비	적어도 0.0003
	5	$CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 백혈구의 비	적어도 0.0004
	6	$CD34^+$ 세포 대 호중구의 비	적어도 0.0011
	7	$CD34^+$ 세포 대 호중구의 비	적어도 0.0004
	8	$CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 호중구의 비	적어도 0.0006
	9	$CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 호중구의 비	적어도 0.0007
	10	$CD34^+$ 세포 대 림프구의 비	적어도 0.0020
	11	$CD34^+$ 세포 대 림프구의 비	적어도 0.0025
	12	$CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 림프구의 비	적어도 0.0005
	13	$CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 림프구의 비	적어도 0.0011
	14	$CD34^+$ 세포 대 단핵구의 비	적어도 0.0047
	15	$CD34^+$ 세포 대 단핵구의 비	적어도 0.0111
	16	$CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 단핵구의 비	적어도 0.0020
	17	$CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 단핵구의 비	적어도 0.0039
공여자로부터 분리된 말초 혈액 샘플에서의 $CD34^+$ 세포(예를 들어, $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포)의 비율	18	공여자로부터 분리된 샘플에서 세포의 전체량에 비한 $CD34^+$ 세포의 빈도	적어도 0.051%
	19	공여자로부터 분리된 샘플에서 세포의 전체량에 비한 $CD34^+$ 세포의 빈도	적어도 0.097%
	20	공여자로부터 분리된 샘플에서 세포의 전체량에 비한 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포의 빈도	적어도 0.020%
	21	공여자로부터 분리된 샘플에서 세포의 전체량에 비한 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포의 빈도	적어도 0.066%

[0198]

[0199] 공여자(예를 들어, 포유동물 공여자, 예를 들어, 인간 공여자)로부터 획득된 조혈 줄기 세포의 집단이 생체 외 확장 또는 치료적 용도를 위한 방출에 적합한지의 여부를 결정하기 위한 파라미터를 선택함에 있어서, **표 2**에 나열된 하나 이상의 입력 파라미터를 선택할 수 있다. 일부 구현예에서, 파라미터 번호 1-21로부터 개별적 파라미터를 선택할 수 있다. 대안적으로, $CD34^+$ 세포 비율 파라미터(예를 들어, **표 2**의 파라미터 번호 1-17 중 하나 이상) 및 빈도 파라미터(예를 들어, **표 2**에 나열된 파라미터 번호 18-21 중 하나 이상)와 같은 파라미터의 조합을 선택할 수 있다. 일부 구현예에서, 공여자(예를 들어, 포유동물 공여자, 예를 들어, 인간 공여자)로부터 획득된 조혈 줄기 세포의 집단이 생체 외 확장 또는 치료 용도를 위한 방출에 적합한지의 여부를 결정하는 데 사용되는 파라미터는 하기 **표 3-6** 중 어느 하나에 기재된 바와 같은 파라미터의 조합이다.

[0200] **표 3**. 평가를 위한 조혈 줄기 세포 집단 파라미터의 2-원 조합

[0201]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호
1	6
1	7
1	8
1	9
2	6
2	7
2	8
2	9
3	6
3	7
3	8
3	9
4	6
4	7
4	8
4	9
5	6
5	7
5	8
5	9
1	10
1	11
1	12
1	13
2	10
2	11
2	12
2	13
3	10
3	11
3	12
3	13
4	10
4	11
4	12
4	13
5	10
5	11
5	12
5	13
1	14
1	15
1	16

[0202]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호
1	17
2	14
2	15
2	16
2	17
3	14
3	15
3	16
3	17
4	14
4	15
4	16
4	17
5	14
5	15
5	16
5	17
1	18
1	19
1	20
1	21
2	18
2	19
2	20
2	21
3	18
3	19
3	20
3	21
4	18
4	19
4	20
4	21
5	18
5	19
5	20
5	21
6	10
6	11
6	12
6	13
7	10
7	11
7	12
7	13
8	10

[0203]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호
8	11
8	12
8	13
9	10
9	11
9	12
9	13
6	14
6	15
6	16
6	17
7	14
7	15
7	16
7	17
8	14
8	15
8	16
8	17
9	14
9	15
9	16
9	17
6	18
6	19
6	20
6	21
7	18
7	19
7	20
7	21
8	18
8	19
8	20
8	21
9	18
9	19
9	20
9	21
10	14
10	15
10	16
10	17
11	14
11	15
11	16

[0204]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호
11	17
12	14
12	15
12	16
12	17
13	14
13	15
13	16
13	17
10	18
10	19
10	20
10	21
11	18
11	19
11	20
11	21
12	18
12	19
12	20
12	21
13	18
13	19
13	20
13	21
14	18
14	19
14	20
14	21
15	18
15	19
15	20
15	21
16	18
16	19
16	20
16	21
17	18
17	19
17	20
17	21

[0205] **표 4**. 평가를 위한 조혈 줄기 세포 집단 파라미터의 3-원 조합

[0206]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호
1	6	10
1	7	10
1	8	10
1	9	10
2	6	10
2	7	10
2	8	10
2	9	10
3	6	10
3	7	10
3	8	10
3	9	10
4	6	10
4	7	10
4	8	10
4	9	10
5	6	10
5	7	10
5	8	10
5	9	10
1	6	11
1	7	11
1	8	11
1	9	11
2	6	11
2	7	11
2	8	11
2	9	11
3	6	11
3	7	11
3	8	11
3	9	11
4	6	11
4	7	11
4	8	11
4	9	11
5	6	11
5	7	11
5	8	11
5	9	11
1	6	12
1	7	12
1	8	12

[0207]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호
1	9	12
2	6	12
2	7	12
2	8	12
2	9	12
3	6	12
3	7	12
3	8	12
3	9	12
4	6	12
4	7	12
4	8	12
4	9	12
5	6	12
5	7	12
5	8	12
5	9	12
1	6	13
1	7	13
1	8	13
1	9	13
2	6	13
2	7	13
2	8	13
2	9	13
3	6	13
3	7	13
3	8	13
3	9	13
4	6	13
4	7	13
4	8	13
4	9	13
5	6	13
5	7	13
5	8	13
5	9	13
1	6	14
1	7	14
1	8	14
1	9	14
2	6	14
2	7	14
2	8	14
2	9	14
3	6	14

[0208]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호
3	7	14
3	8	14
3	9	14
4	6	14
4	7	14
4	8	14
4	9	14
5	6	14
5	7	14
5	8	14
5	9	14
1	6	15
1	7	15
1	8	15
1	9	15
2	6	15
2	7	15
2	8	15
2	9	15
3	6	15
3	7	15
3	8	15
3	9	15
4	6	15
4	7	15
4	8	15
4	9	15
5	6	15
5	7	15
5	8	15
5	9	15
1	6	16
1	7	16
1	8	16
1	9	16
2	6	16
2	7	16
2	8	16
2	9	16
3	6	16
3	7	16
3	8	16
3	9	16
4	6	16
4	7	16
4	8	16

[0209]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호
4	9	16
5	6	16
5	7	16
5	8	16
5	9	16
1	6	17
1	7	17
1	8	17
1	9	17
2	6	17
2	7	17
2	8	17
2	9	17
3	6	17
3	7	17
3	8	17
3	9	17
4	6	17
4	7	17
4	8	17
4	9	17
5	6	17
5	7	17
5	8	17
5	9	17
1	6	18
1	7	18
1	8	18
1	9	18
2	6	18
2	7	18
2	8	18
2	9	18
3	6	18
3	7	18
3	8	18
3	9	18
4	6	18
4	7	18
4	8	18
4	9	18
5	6	18
5	7	18
5	8	18
5	9	18
1	6	19

[0210]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호
1	7	19
1	8	19
1	9	19
2	6	19
2	7	19
2	8	19
2	9	19
3	6	19
3	7	19
3	8	19
3	9	19
4	6	19
4	7	19
4	8	19
4	9	19
5	6	19
5	7	19
5	8	19
5	9	19
1	6	20
1	7	20
1	8	20
1	9	20
2	6	20
2	7	20
2	8	20
2	9	20
3	6	20
3	7	20
3	8	20
3	9	20
4	6	20
4	7	20
4	8	20
4	9	20
5	6	20
5	7	20
5	8	20
5	9	20
1	6	21
1	7	21
1	8	21
1	9	21
2	6	21
2	7	21
2	8	21

[0211]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호
2	9	21
3	6	21
3	7	21
3	8	21
3	9	21
4	6	21
4	7	21
4	8	21
4	9	21
5	6	21
5	7	21
5	8	21
5	9	21
1	10	14
1	11	14
1	12	14
1	13	14
2	10	14
2	11	14
2	12	14
2	13	14
3	10	14
3	11	14
3	12	14
3	13	14
4	10	14
4	11	14
4	12	14
4	13	14
5	10	14
5	11	14
5	12	14
5	13	14
1	10	15
1	11	15
1	12	15
1	13	15
2	10	15
2	11	15
2	12	15
2	13	15
3	10	15
3	11	15
3	12	15
3	13	15
4	10	15

[0212]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호
4	11	15
4	12	15
4	13	15
5	10	15
5	11	15
5	12	15
5	13	15
1	10	16
1	11	16
1	12	16
1	13	16
2	10	16
2	11	16
2	12	16
2	13	16
3	10	16
3	11	16
3	12	16
3	13	16
4	10	16
4	11	16
4	12	16
4	13	16
5	10	16
5	11	16
5	12	16
5	13	16
1	10	17
1	11	17
1	12	17
1	13	17
2	10	17
2	11	17
2	12	17
2	13	17
3	10	17
3	11	17
3	12	17
3	13	17
4	10	17
4	11	17
4	12	17
4	13	17
5	10	17
5	11	17
5	12	17

[0213]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호
5	13	17
1	10	18
1	11	18
1	12	18
1	13	18
2	10	18
2	11	18
2	12	18
2	13	18
3	10	18
3	11	18
3	12	18
3	13	18
4	10	18
4	11	18
4	12	18
4	13	18
5	10	18
5	11	18
5	12	18
5	13	18
1	10	19
1	11	19
1	12	19
1	13	19
2	10	19
2	11	19
2	12	19
2	13	19
3	10	19
3	11	19
3	12	19
3	13	19
4	10	19
4	11	19
4	12	19
4	13	19
5	10	19
5	11	19
5	12	19
5	13	19
1	10	20
1	11	20
1	12	20
1	13	20
2	10	20

[0214]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호
2	11	20
2	12	20
2	13	20
3	10	20
3	11	20
3	12	20
3	13	20
4	10	20
4	11	20
4	12	20
4	13	20
5	10	20
5	11	20
5	12	20
5	13	20
1	10	21
1	11	21
1	12	21
1	13	21
2	10	21
2	11	21
2	12	21
2	13	21
3	10	21
3	11	21
3	12	21
3	13	21
4	10	21
4	11	21
4	12	21
4	13	21
5	10	21
5	11	21
5	12	21
5	13	21
1	14	18
1	15	18
1	16	18
1	17	18
2	14	18
2	15	18
2	16	18
2	17	18
3	14	18
3	15	18
3	16	18

[0215]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호
3	17	18
4	14	18
4	15	18
4	16	18
4	17	18
5	14	18
5	15	18
5	16	18
5	17	18
1	14	19
1	15	19
1	16	19
1	17	19
2	14	19
2	15	19
2	16	19
2	17	19
3	14	19
3	15	19
3	16	19
3	17	19
4	14	19
4	15	19
4	16	19
4	17	19
5	14	19
5	15	19
5	16	19
5	17	19
1	14	20
1	15	20
1	16	20
1	17	20
2	14	20
2	15	20
2	16	20
2	17	20
3	14	20
3	15	20
3	16	20
3	17	20
4	14	20
4	15	20
4	16	20
4	17	20
5	14	20

[0216]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호
5	15	20
5	16	20
5	17	20
1	14	21
1	15	21
1	16	21
1	17	21
2	14	21
2	15	21
2	16	21
2	17	21
3	14	21
3	15	21
3	16	21
3	17	21
4	14	21
4	15	21
4	16	21
4	17	21
5	14	21
5	15	21
5	16	21
5	17	21
6	10	14
6	11	14
6	12	14
6	13	14
7	10	14
7	11	14
7	12	14
7	13	14
8	10	14
8	11	14
8	12	14
8	13	14
9	10	14
9	11	14
9	12	14
9	13	14
6	10	15
6	11	15
6	12	15
6	13	15
7	10	15
7	11	15
7	12	15

[0217]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호
7	13	15
8	10	15
8	11	15
8	12	15
8	13	15
9	10	15
9	11	15
9	12	15
9	13	15
6	10	16
6	11	16
6	12	16
6	13	16
7	10	16
7	11	16
7	12	16
7	13	16
8	10	16
8	11	16
8	12	16
8	13	16
9	10	16
9	11	16
9	12	16
9	13	16
6	10	17
6	11	17
6	12	17
6	13	17
7	10	17
7	11	17
7	12	17
7	13	17
8	10	17
8	11	17
8	12	17
8	13	17
9	10	17
9	11	17
9	12	17
9	13	17
6	10	18
6	11	18
6	12	18
6	13	18
7	10	18

[0218]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호
7	11	18
7	12	18
7	13	18
8	10	18
8	11	18
8	12	18
8	13	18
9	10	18
9	11	18
9	12	18
9	13	18
6	10	19
6	11	19
6	12	19
6	13	19
7	10	19
7	11	19
7	12	19
7	13	19
8	10	19
8	11	19
8	12	19
8	13	19
9	10	19
9	11	19
9	12	19
9	13	19
6	10	20
6	11	20
6	12	20
6	13	20
7	10	20
7	11	20
7	12	20
7	13	20
8	10	20
8	11	20
8	12	20
8	13	20
9	10	20
9	11	20
9	12	20
9	13	20
6	10	21
6	11	21
6	12	21

[0219]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호
6	13	21
7	10	21
7	11	21
7	12	21
7	13	21
8	10	21
8	11	21
8	12	21
8	13	21
9	10	21
9	11	21
9	12	21
9	13	21
6	14	18
6	15	18
6	16	18
6	17	18
7	14	18
7	15	18
7	16	18
7	17	18
8	14	18
8	15	18
8	16	18
8	17	18
9	14	18
9	15	18
9	16	18
9	17	18
6	14	19
6	15	19
6	16	19
6	17	19
7	14	19
7	15	19
7	16	19
7	17	19
8	14	19
8	15	19
8	16	19
8	17	19
9	14	19
9	15	19
9	16	19
9	17	19
6	14	20

[0220]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호
6	15	20
6	16	20
6	17	20
7	14	20
7	15	20
7	16	20
7	17	20
8	14	20
8	15	20
8	16	20
8	17	20
9	14	20
9	15	20
9	16	20
9	17	20
6	14	21
6	15	21
6	16	21
6	17	21
7	14	21
7	15	21
7	16	21
7	17	21
8	14	21
8	15	21
8	16	21
8	17	21
9	14	21
9	15	21
9	16	21
9	17	21
10	14	18
10	15	18
10	16	18
10	17	18
11	14	18
11	15	18
11	16	18
11	17	18
12	14	18
12	15	18
12	16	18
12	17	18
13	14	18
13	15	18
13	16	18

[0221]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호
13	17	18
10	14	19
10	15	19
10	16	19
10	17	19
11	14	19
11	15	19
11	16	19
11	17	19
12	14	19
12	15	19
12	16	19
12	17	19
13	14	19
13	15	19
13	16	19
13	17	19
10	14	20
10	15	20
10	16	20
10	17	20
11	14	20
11	15	20
11	16	20
11	17	20
12	14	20
12	15	20
12	16	20
12	17	20
13	14	20
13	15	20
13	16	20
13	17	20
10	14	21
10	15	21
10	16	21
10	17	21
11	14	21
11	15	21
11	16	21
11	17	21
12	14	21
12	15	21
12	16	21
12	17	21
13	14	21

[0222]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호
13	15	21
13	16	21
13	17	21

[0223] **표 5**. 평가를 위한 조혈 줄기 세포 집단 파라미터의 4-원 조합

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호
1	6	10	14
1	7	10	14
1	8	10	14
1	9	10	14
2	6	10	14
2	7	10	14
2	8	10	14
2	9	10	14
3	6	10	14
3	7	10	14
3	8	10	14
3	9	10	14
4	6	10	14
4	7	10	14
4	8	10	14
4	9	10	14
5	6	10	14
5	7	10	14
5	8	10	14
5	9	10	14
1	6	11	14
1	7	11	14
1	8	11	14
1	9	11	14
2	6	11	14
2	7	11	14
2	8	11	14
2	9	11	14
3	6	11	14
3	7	11	14
3	8	11	14
3	9	11	14
4	6	11	14
4	7	11	14
4	8	11	14
4	9	11	14
5	6	11	14
5	7	11	14
5	8	11	14
5	9	11	14
1	6	12	14
1	7	12	14
1	8	12	14

[0224]

[0225]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호
1	9	12	14
2	6	12	14
2	7	12	14
2	8	12	14
2	9	12	14
3	6	12	14
3	7	12	14
3	8	12	14
3	9	12	14
4	6	12	14
4	7	12	14
4	8	12	14
4	9	12	14
5	6	12	14
5	7	12	14
5	8	12	14
5	9	12	14
1	6	13	14
1	7	13	14
1	8	13	14
1	9	13	14
2	6	13	14
2	7	13	14
2	8	13	14
2	9	13	14
3	6	13	14
3	7	13	14
3	8	13	14
3	9	13	14
4	6	13	14
4	7	13	14
4	8	13	14
4	9	13	14
5	6	13	14
5	7	13	14
5	8	13	14
5	9	13	14
1	6	10	15
1	7	10	15
1	8	10	15
1	9	10	15
2	6	10	15
2	7	10	15
2	8	10	15
2	9	10	15
3	6	10	15

[0226]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호
3	7	10	15
3	8	10	15
3	9	10	15
4	6	10	15
4	7	10	15
4	8	10	15
4	9	10	15
5	6	10	15
5	7	10	15
5	8	10	15
5	9	10	15
1	6	11	15
1	7	11	15
1	8	11	15
1	9	11	15
2	6	11	15
2	7	11	15
2	8	11	15
2	9	11	15
3	6	11	15
3	7	11	15
3	8	11	15
3	9	11	15
4	6	11	15
4	7	11	15
4	8	11	15
4	9	11	15
5	6	11	15
5	7	11	15
5	8	11	15
5	9	11	15
1	6	12	15
1	7	12	15
1	8	12	15
1	9	12	15
2	6	12	15
2	7	12	15
2	8	12	15
2	9	12	15
3	6	12	15
3	7	12	15
3	8	12	15
3	9	12	15
4	6	12	15
4	7	12	15
4	8	12	15

[0227]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호
4	9	12	15
5	6	12	15
5	7	12	15
5	8	12	15
5	9	12	15
1	6	13	15
1	7	13	15
1	8	13	15
1	9	13	15
2	6	13	15
2	7	13	15
2	8	13	15
2	9	13	15
3	6	13	15
3	7	13	15
3	8	13	15
3	9	13	15
4	6	13	15
4	7	13	15
4	8	13	15
4	9	13	15
5	6	13	15
5	7	13	15
5	8	13	15
5	9	13	15
1	6	10	16
1	7	10	16
1	8	10	16
1	9	10	16
2	6	10	16
2	7	10	16
2	8	10	16
2	9	10	16
3	6	10	16
3	7	10	16
3	8	10	16
3	9	10	16
4	6	10	16
4	7	10	16
4	8	10	16
4	9	10	16
5	6	10	16
5	7	10	16
5	8	10	16
5	9	10	16
1	6	11	16

[0228]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호
1	7	11	16
1	8	11	16
1	9	11	16
2	6	11	16
2	7	11	16
2	8	11	16
2	9	11	16
3	6	11	16
3	7	11	16
3	8	11	16
3	9	11	16
4	6	11	16
4	7	11	16
4	8	11	16
4	9	11	16
5	6	11	16
5	7	11	16
5	8	11	16
5	9	11	16
1	6	12	16
1	7	12	16
1	8	12	16
1	9	12	16
2	6	12	16
2	7	12	16
2	8	12	16
2	9	12	16
3	6	12	16
3	7	12	16
3	8	12	16
3	9	12	16
4	6	12	16
4	7	12	16
4	8	12	16
4	9	12	16
5	6	12	16
5	7	12	16
5	8	12	16
5	9	12	16
1	6	13	16
1	7	13	16
1	8	13	16
1	9	13	16
2	6	13	16
2	7	13	16
2	8	13	16

[0229]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호
2	9	13	16
3	6	13	16
3	7	13	16
3	8	13	16
3	9	13	16
4	6	13	16
4	7	13	16
4	8	13	16
4	9	13	16
5	6	13	16
5	7	13	16
5	8	13	16
5	9	13	16
1	6	10	17
1	7	10	17
1	8	10	17
1	9	10	17
2	6	10	17
2	7	10	17
2	8	10	17
2	9	10	17
3	6	10	17
3	7	10	17
3	8	10	17
3	9	10	17
4	6	10	17
4	7	10	17
4	8	10	17
4	9	10	17
5	6	10	17
5	7	10	17
5	8	10	17
5	9	10	17
1	6	11	17
1	7	11	17
1	8	11	17
1	9	11	17
2	6	11	17
2	7	11	17
2	8	11	17
2	9	11	17
3	6	11	17
3	7	11	17
3	8	11	17
3	9	11	17
4	6	11	17

[0230]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호
4	7	11	17
4	8	11	17
4	9	11	17
5	6	11	17
5	7	11	17
5	8	11	17
5	9	11	17
1	6	12	17
1	7	12	17
1	8	12	17
1	9	12	17
2	6	12	17
2	7	12	17
2	8	12	17
2	9	12	17
3	6	12	17
3	7	12	17
3	8	12	17
3	9	12	17
4	6	12	17
4	7	12	17
4	8	12	17
4	9	12	17
5	6	12	17
5	7	12	17
5	8	12	17
5	9	12	17
1	6	13	17
1	7	13	17
1	8	13	17
1	9	13	17
2	6	13	17
2	7	13	17
2	8	13	17
2	9	13	17
3	6	13	17
3	7	13	17
3	8	13	17
3	9	13	17
4	6	13	17
4	7	13	17
4	8	13	17
4	9	13	17
5	6	13	17
5	7	13	17
5	8	13	17

[0231]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호
5	9	13	17
1	6	10	18
1	7	10	18
1	8	10	18
1	9	10	18
2	6	10	18
2	7	10	18
2	8	10	18
2	9	10	18
3	6	10	18
3	7	10	18
3	8	10	18
3	9	10	18
4	6	10	18
4	7	10	18
4	8	10	18
4	9	10	18
5	6	10	18
5	7	10	18
5	8	10	18
5	9	10	18
1	6	11	18
1	7	11	18
1	8	11	18
1	9	11	18
2	6	11	18
2	7	11	18
2	8	11	18
2	9	11	18
3	6	11	18
3	7	11	18
3	8	11	18
3	9	11	18
4	6	11	18
4	7	11	18
4	8	11	18
4	9	11	18
5	6	11	18
5	7	11	18
5	8	11	18
5	9	11	18
1	6	12	18
1	7	12	18
1	8	12	18
1	9	12	18
2	6	12	18

[0232]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호
2	7	12	18
2	8	12	18
2	9	12	18
3	6	12	18
3	7	12	18
3	8	12	18
3	9	12	18
4	6	12	18
4	7	12	18
4	8	12	18
4	9	12	18
5	6	12	18
5	7	12	18
5	8	12	18
5	9	12	18
1	6	13	18
1	7	13	18
1	8	13	18
1	9	13	18
2	6	13	18
2	7	13	18
2	8	13	18
2	9	13	18
3	6	13	18
3	7	13	18
3	8	13	18
3	9	13	18
4	6	13	18
4	7	13	18
4	8	13	18
4	9	13	18
5	6	13	18
5	7	13	18
5	8	13	18
5	9	13	18
1	6	10	19
1	7	10	19
1	8	10	19
1	9	10	19
2	6	10	19
2	7	10	19
2	8	10	19
2	9	10	19
3	6	10	19
3	7	10	19
3	8	10	19

[0233]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호
3	9	10	19
4	6	10	19
4	7	10	19
4	8	10	19
4	9	10	19
5	6	10	19
5	7	10	19
5	8	10	19
5	9	10	19
1	6	11	19
1	7	11	19
1	8	11	19
1	9	11	19
2	6	11	19
2	7	11	19
2	8	11	19
2	9	11	19
3	6	11	19
3	7	11	19
3	8	11	19
3	9	11	19
4	6	11	19
4	7	11	19
4	8	11	19
4	9	11	19
5	6	11	19
5	7	11	19
5	8	11	19
5	9	11	19
1	6	12	19
1	7	12	19
1	8	12	19
1	9	12	19
2	6	12	19
2	7	12	19
2	8	12	19
2	9	12	19
3	6	12	19
3	7	12	19
3	8	12	19
3	9	12	19
4	6	12	19
4	7	12	19
4	8	12	19
4	9	12	19
5	6	12	19

[0234]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호
5	7	12	19
5	8	12	19
5	9	12	19
1	6	13	19
1	7	13	19
1	8	13	19
1	9	13	19
2	6	13	19
2	7	13	19
2	8	13	19
2	9	13	19
3	6	13	19
3	7	13	19
3	8	13	19
3	9	13	19
4	6	13	19
4	7	13	19
4	8	13	19
4	9	13	19
5	6	13	19
5	7	13	19
5	8	13	19
5	9	13	19
1	6	10	20
1	7	10	20
1	8	10	20
1	9	10	20
2	6	10	20
2	7	10	20
2	8	10	20
2	9	10	20
3	6	10	20
3	7	10	20
3	8	10	20
3	9	10	20
4	6	10	20
4	7	10	20
4	8	10	20
4	9	10	20
5	6	10	20
5	7	10	20
5	8	10	20
5	9	10	20
1	6	11	20
1	7	11	20
1	8	11	20

[0235]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호
1	9	11	20
2	6	11	20
2	7	11	20
2	8	11	20
2	9	11	20
3	6	11	20
3	7	11	20
3	8	11	20
3	9	11	20
4	6	11	20
4	7	11	20
4	8	11	20
4	9	11	20
5	6	11	20
5	7	11	20
5	8	11	20
5	9	11	20
1	6	12	20
1	7	12	20
1	8	12	20
1	9	12	20
2	6	12	20
2	7	12	20
2	8	12	20
2	9	12	20
3	6	12	20
3	7	12	20
3	8	12	20
3	9	12	20
4	6	12	20
4	7	12	20
4	8	12	20
4	9	12	20
5	6	12	20
5	7	12	20
5	8	12	20
5	9	12	20
1	6	13	20
1	7	13	20
1	8	13	20
1	9	13	20
2	6	13	20
2	7	13	20
2	8	13	20
2	9	13	20
3	6	13	20

[0236]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호
3	7	13	20
3	8	13	20
3	9	13	20
4	6	13	20
4	7	13	20
4	8	13	20
4	9	13	20
5	6	13	20
5	7	13	20
5	8	13	20
5	9	13	20
1	6	10	21
1	7	10	21
1	8	10	21
1	9	10	21
2	6	10	21
2	7	10	21
2	8	10	21
2	9	10	21
3	6	10	21
3	7	10	21
3	8	10	21
3	9	10	21
4	6	10	21
4	7	10	21
4	8	10	21
4	9	10	21
5	6	10	21
5	7	10	21
5	8	10	21
5	9	10	21
1	6	11	21
1	7	11	21
1	8	11	21
1	9	11	21
2	6	11	21
2	7	11	21
2	8	11	21
2	9	11	21
3	6	11	21
3	7	11	21
3	8	11	21
3	9	11	21
4	6	11	21
4	7	11	21
4	8	11	21

[0237]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호
4	9	11	21
5	6	11	21
5	7	11	21
5	8	11	21
5	9	11	21
1	6	12	21
1	7	12	21
1	8	12	21
1	9	12	21
2	6	12	21
2	7	12	21
2	8	12	21
2	9	12	21
3	6	12	21
3	7	12	21
3	8	12	21
3	9	12	21
4	6	12	21
4	7	12	21
4	8	12	21
4	9	12	21
5	6	12	21
5	7	12	21
5	8	12	21
5	9	12	21
1	6	13	21
1	7	13	21
1	8	13	21
1	9	13	21
2	6	13	21
2	7	13	21
2	8	13	21
2	9	13	21
3	6	13	21
3	7	13	21
3	8	13	21
3	9	13	21
4	6	13	21
4	7	13	21
4	8	13	21
4	9	13	21
5	6	13	21
5	7	13	21
5	8	13	21
5	9	13	21
1	6	14	18

[0238]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호
1	7	14	18
1	8	14	18
1	9	14	18
2	6	14	18
2	7	14	18
2	8	14	18
2	9	14	18
3	6	14	18
3	7	14	18
3	8	14	18
3	9	14	18
4	6	14	18
4	7	14	18
4	8	14	18
4	9	14	18
5	6	14	18
5	7	14	18
5	8	14	18
5	9	14	18
1	6	15	18
1	7	15	18
1	8	15	18
1	9	15	18
2	6	15	18
2	7	15	18
2	8	15	18
2	9	15	18
3	6	15	18
3	7	15	18
3	8	15	18
3	9	15	18
4	6	15	18
4	7	15	18
4	8	15	18
4	9	15	18
5	6	15	18
5	7	15	18
5	8	15	18
5	9	15	18
1	6	16	18
1	7	16	18
1	8	16	18
1	9	16	18
2	6	16	18
2	7	16	18
2	8	16	18

[0239]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호
2	9	16	18
3	6	16	18
3	7	16	18
3	8	16	18
3	9	16	18
4	6	16	18
4	7	16	18
4	8	16	18
4	9	16	18
5	6	16	18
5	7	16	18
5	8	16	18
5	9	16	18
1	6	17	18
1	7	17	18
1	8	17	18
1	9	17	18
2	6	17	18
2	7	17	18
2	8	17	18
2	9	17	18
3	6	17	18
3	7	17	18
3	8	17	18
3	9	17	18
4	6	17	18
4	7	17	18
4	8	17	18
4	9	17	18
5	6	17	18
5	7	17	18
5	8	17	18
5	9	17	18
1	6	14	19
1	7	14	19
1	8	14	19
1	9	14	19
2	6	14	19
2	7	14	19
2	8	14	19
2	9	14	19
3	6	14	19
3	7	14	19
3	8	14	19
3	9	14	19
4	6	14	19

[0240]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호
4	7	14	19
4	8	14	19
4	9	14	19
5	6	14	19
5	7	14	19
5	8	14	19
5	9	14	19
1	6	15	19
1	7	15	19
1	8	15	19
1	9	15	19
2	6	15	19
2	7	15	19
2	8	15	19
2	9	15	19
3	6	15	19
3	7	15	19
3	8	15	19
3	9	15	19
4	6	15	19
4	7	15	19
4	8	15	19
4	9	15	19
5	6	15	19
5	7	15	19
5	8	15	19
5	9	15	19
1	6	16	19
1	7	16	19
1	8	16	19
1	9	16	19
2	6	16	19
2	7	16	19
2	8	16	19
2	9	16	19
3	6	16	19
3	7	16	19
3	8	16	19
3	9	16	19
4	6	16	19
4	7	16	19
4	8	16	19
4	9	16	19
5	6	16	19
5	7	16	19
5	8	16	19

[0241]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호
5	9	16	19
1	6	17	19
1	7	17	19
1	8	17	19
1	9	17	19
2	6	17	19
2	7	17	19
2	8	17	19
2	9	17	19
3	6	17	19
3	7	17	19
3	8	17	19
3	9	17	19
4	6	17	19
4	7	17	19
4	8	17	19
4	9	17	19
5	6	17	19
5	7	17	19
5	8	17	19
5	9	17	19
1	6	14	20
1	7	14	20
1	8	14	20
1	9	14	20
2	6	14	20
2	7	14	20
2	8	14	20
2	9	14	20
3	6	14	20
3	7	14	20
3	8	14	20
3	9	14	20
4	6	14	20
4	7	14	20
4	8	14	20
4	9	14	20
5	6	14	20
5	7	14	20
5	8	14	20
5	9	14	20
1	6	15	20
1	7	15	20
1	8	15	20
1	9	15	20
2	6	15	20

[0242]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호
2	7	15	20
2	8	15	20
2	9	15	20
3	6	15	20
3	7	15	20
3	8	15	20
3	9	15	20
4	6	15	20
4	7	15	20
4	8	15	20
4	9	15	20
5	6	15	20
5	7	15	20
5	8	15	20
5	9	15	20
1	6	16	20
1	7	16	20
1	8	16	20
1	9	16	20
2	6	16	20
2	7	16	20
2	8	16	20
2	9	16	20
3	6	16	20
3	7	16	20
3	8	16	20
3	9	16	20
4	6	16	20
4	7	16	20
4	8	16	20
4	9	16	20
5	6	16	20
5	7	16	20
5	8	16	20
5	9	16	20
1	6	17	20
1	7	17	20
1	8	17	20
1	9	17	20
2	6	17	20
2	7	17	20
2	8	17	20
2	9	17	20
3	6	17	20
3	7	17	20
3	8	17	20

[0243]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호
3	9	17	20
4	6	17	20
4	7	17	20
4	8	17	20
4	9	17	20
5	6	17	20
5	7	17	20
5	8	17	20
5	9	17	20
1	6	14	21
1	7	14	21
1	8	14	21
1	9	14	21
2	6	14	21
2	7	14	21
2	8	14	21
2	9	14	21
3	6	14	21
3	7	14	21
3	8	14	21
3	9	14	21
4	6	14	21
4	7	14	21
4	8	14	21
4	9	14	21
5	6	14	21
5	7	14	21
5	8	14	21
5	9	14	21
1	6	15	21
1	7	15	21
1	8	15	21
1	9	15	21
2	6	15	21
2	7	15	21
2	8	15	21
2	9	15	21
3	6	15	21
3	7	15	21
3	8	15	21
3	9	15	21
4	6	15	21
4	7	15	21
4	8	15	21
4	9	15	21
5	6	15	21

[0244]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호
5	7	15	21
5	8	15	21
5	9	15	21
1	6	16	21
1	7	16	21
1	8	16	21
1	9	16	21
2	6	16	21
2	7	16	21
2	8	16	21
2	9	16	21
3	6	16	21
3	7	16	21
3	8	16	21
3	9	16	21
4	6	16	21
4	7	16	21
4	8	16	21
4	9	16	21
5	6	16	21
5	7	16	21
5	8	16	21
5	9	16	21
1	6	17	21
1	7	17	21
1	8	17	21
1	9	17	21
2	6	17	21
2	7	17	21
2	8	17	21
2	9	17	21
3	6	17	21
3	7	17	21
3	8	17	21
3	9	17	21
4	6	17	21
4	7	17	21
4	8	17	21
4	9	17	21
5	6	17	21
5	7	17	21
5	8	17	21
5	9	17	21
1	10	14	18
1	11	14	18
1	12	14	18

[0245]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호
1	13	14	18
2	10	14	18
2	11	14	18
2	12	14	18
2	13	14	18
3	10	14	18
3	11	14	18
3	12	14	18
3	13	14	18
4	10	14	18
4	11	14	18
4	12	14	18
4	13	14	18
5	10	14	18
5	11	14	18
5	12	14	18
5	13	14	18
1	10	15	18
1	11	15	18
1	12	15	18
1	13	15	18
2	10	15	18
2	11	15	18
2	12	15	18
2	13	15	18
3	10	15	18
3	11	15	18
3	12	15	18
3	13	15	18
4	10	15	18
4	11	15	18
4	12	15	18
4	13	15	18
5	10	15	18
5	11	15	18
5	12	15	18
5	13	15	18
1	10	16	18
1	11	16	18
1	12	16	18
1	13	16	18
2	10	16	18
2	11	16	18
2	12	16	18
2	13	16	18
3	10	16	18

[0246]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호
3	11	16	18
3	12	16	18
3	13	16	18
4	10	16	18
4	11	16	18
4	12	16	18
4	13	16	18
5	10	16	18
5	11	16	18
5	12	16	18
5	13	16	18
1	10	17	18
1	11	17	18
1	12	17	18
1	13	17	18
2	10	17	18
2	11	17	18
2	12	17	18
2	13	17	18
3	10	17	18
3	11	17	18
3	12	17	18
3	13	17	18
4	10	17	18
4	11	17	18
4	12	17	18
4	13	17	18
5	10	17	18
5	11	17	18
5	12	17	18
5	13	17	18
1	10	14	19
1	11	14	19
1	12	14	19
1	13	14	19
2	10	14	19
2	11	14	19
2	12	14	19
2	13	14	19
3	10	14	19
3	11	14	19
3	12	14	19
3	13	14	19
4	10	14	19
4	11	14	19
4	12	14	19

[0247]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호
4	13	14	19
5	10	14	19
5	11	14	19
5	12	14	19
5	13	14	19
1	10	15	19
1	11	15	19
1	12	15	19
1	13	15	19
2	10	15	19
2	11	15	19
2	12	15	19
2	13	15	19
3	10	15	19
3	11	15	19
3	12	15	19
3	13	15	19
4	10	15	19
4	11	15	19
4	12	15	19
4	13	15	19
5	10	15	19
5	11	15	19
5	12	15	19
5	13	15	19
1	10	16	19
1	11	16	19
1	12	16	19
1	13	16	19
2	10	16	19
2	11	16	19
2	12	16	19
2	13	16	19
3	10	16	19
3	11	16	19
3	12	16	19
3	13	16	19
4	10	16	19
4	11	16	19
4	12	16	19
4	13	16	19
5	10	16	19
5	11	16	19
5	12	16	19
5	13	16	19
1	10	17	19

[0248]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호
1	11	17	19
1	12	17	19
1	13	17	19
2	10	17	19
2	11	17	19
2	12	17	19
2	13	17	19
3	10	17	19
3	11	17	19
3	12	17	19
3	13	17	19
4	10	17	19
4	11	17	19
4	12	17	19
4	13	17	19
5	10	17	19
5	11	17	19
5	12	17	19
5	13	17	19
1	10	14	20
1	11	14	20
1	12	14	20
1	13	14	20
2	10	14	20
2	11	14	20
2	12	14	20
2	13	14	20
3	10	14	20
3	11	14	20
3	12	14	20
3	13	14	20
4	10	14	20
4	11	14	20
4	12	14	20
4	13	14	20
5	10	14	20
5	11	14	20
5	12	14	20
5	13	14	20
1	10	15	20
1	11	15	20
1	12	15	20
1	13	15	20
2	10	15	20
2	11	15	20
2	12	15	20

[0249]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호
2	13	15	20
3	10	15	20
3	11	15	20
3	12	15	20
3	13	15	20
4	10	15	20
4	11	15	20
4	12	15	20
4	13	15	20
5	10	15	20
5	11	15	20
5	12	15	20
5	13	15	20
1	10	16	20
1	11	16	20
1	12	16	20
1	13	16	20
2	10	16	20
2	11	16	20
2	12	16	20
2	13	16	20
3	10	16	20
3	11	16	20
3	12	16	20
3	13	16	20
4	10	16	20
4	11	16	20
4	12	16	20
4	13	16	20
5	10	16	20
5	11	16	20
5	12	16	20
5	13	16	20
1	10	17	20
1	11	17	20
1	12	17	20
1	13	17	20
2	10	17	20
2	11	17	20
2	12	17	20
2	13	17	20
3	10	17	20
3	11	17	20
3	12	17	20
3	13	17	20
4	10	17	20

[0250]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호
4	11	17	20
4	12	17	20
4	13	17	20
5	10	17	20
5	11	17	20
5	12	17	20
5	13	17	20
1	10	14	21
1	11	14	21
1	12	14	21
1	13	14	21
2	10	14	21
2	11	14	21
2	12	14	21
2	13	14	21
3	10	14	21
3	11	14	21
3	12	14	21
3	13	14	21
4	10	14	21
4	11	14	21
4	12	14	21
4	13	14	21
5	10	14	21
5	11	14	21
5	12	14	21
5	13	14	21
1	10	15	21
1	11	15	21
1	12	15	21
1	13	15	21
2	10	15	21
2	11	15	21
2	12	15	21
2	13	15	21
3	10	15	21
3	11	15	21
3	12	15	21
3	13	15	21
4	10	15	21
4	11	15	21
4	12	15	21
4	13	15	21
5	10	15	21
5	11	15	21
5	12	15	21

[0251]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호
5	13	15	21
1	10	16	21
1	11	16	21
1	12	16	21
1	13	16	21
2	10	16	21
2	11	16	21
2	12	16	21
2	13	16	21
3	10	16	21
3	11	16	21
3	12	16	21
3	13	16	21
4	10	16	21
4	11	16	21
4	12	16	21
4	13	16	21
5	10	16	21
5	11	16	21
5	12	16	21
5	13	16	21
1	10	17	21
1	11	17	21
1	12	17	21
1	13	17	21
2	10	17	21
2	11	17	21
2	12	17	21
2	13	17	21
3	10	17	21
3	11	17	21
3	12	17	21
3	13	17	21
4	10	17	21
4	11	17	21
4	12	17	21
4	13	17	21
5	10	17	21
5	11	17	21
5	12	17	21
5	13	17	21
6	10	14	18
6	11	14	18
6	12	14	18
6	13	14	18
7	10	14	18

[0252]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호
7	11	14	18
7	12	14	18
7	13	14	18
8	10	14	18
8	11	14	18
8	12	14	18
8	13	14	18
9	10	14	18
9	11	14	18
9	12	14	18
9	13	14	18
6	10	15	18
6	11	15	18
6	12	15	18
6	13	15	18
7	10	15	18
7	11	15	18
7	12	15	18
7	13	15	18
8	10	15	18
8	11	15	18
8	12	15	18
8	13	15	18
9	10	15	18
9	11	15	18
9	12	15	18
9	13	15	18
6	10	16	18
6	11	16	18
6	12	16	18
6	13	16	18
7	10	16	18
7	11	16	18
7	12	16	18
7	13	16	18
8	10	16	18
8	11	16	18
8	12	16	18
8	13	16	18
9	10	16	18
9	11	16	18
9	12	16	18
9	13	16	18
6	10	17	18
6	11	17	18
6	12	17	18

[0253]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호
6	13	17	18
7	10	17	18
7	11	17	18
7	12	17	18
7	13	17	18
8	10	17	18
8	11	17	18
8	12	17	18
8	13	17	18
9	10	17	18
9	11	17	18
9	12	17	18
9	13	17	18
6	10	14	19
6	11	14	19
6	12	14	19
6	13	14	19
7	10	14	19
7	11	14	19
7	12	14	19
7	13	14	19
8	10	14	19
8	11	14	19
8	12	14	19
8	13	14	19
9	10	14	19
9	11	14	19
9	12	14	19
9	13	14	19
6	10	15	19
6	11	15	19
6	12	15	19
6	13	15	19
7	10	15	19
7	11	15	19
7	12	15	19
7	13	15	19
8	10	15	19
8	11	15	19
8	12	15	19
8	13	15	19
9	10	15	19
9	11	15	19
9	12	15	19
9	13	15	19
6	10	16	19

[0254]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호
6	11	16	19
6	12	16	19
6	13	16	19
7	10	16	19
7	11	16	19
7	12	16	19
7	13	16	19
8	10	16	19
8	11	16	19
8	12	16	19
8	13	16	19
9	10	16	19
9	11	16	19
9	12	16	19
9	13	16	19
6	10	17	19
6	11	17	19
6	12	17	19
6	13	17	19
7	10	17	19
7	11	17	19
7	12	17	19
7	13	17	19
8	10	17	19
8	11	17	19
8	12	17	19
8	13	17	19
9	10	17	19
9	11	17	19
9	12	17	19
9	13	17	19
6	10	14	20
6	11	14	20
6	12	14	20
6	13	14	20
7	10	14	20
7	11	14	20
7	12	14	20
7	13	14	20
8	10	14	20
8	11	14	20
8	12	14	20
8	13	14	20
9	10	14	20
9	11	14	20
9	12	14	20

[0255]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호
9	13	14	20
6	10	15	20
6	11	15	20
6	12	15	20
6	13	15	20
7	10	15	20
7	11	15	20
7	12	15	20
7	13	15	20
8	10	15	20
8	11	15	20
8	12	15	20
8	13	15	20
9	10	15	20
9	11	15	20
9	12	15	20
9	13	15	20
6	10	16	20
6	11	16	20
6	12	16	20
6	13	16	20
7	10	16	20
7	11	16	20
7	12	16	20
7	13	16	20
8	10	16	20
8	11	16	20
8	12	16	20
8	13	16	20
9	10	16	20
9	11	16	20
9	12	16	20
9	13	16	20
6	10	17	20
6	11	17	20
6	12	17	20
6	13	17	20
7	10	17	20
7	11	17	20
7	12	17	20
7	13	17	20
8	10	17	20
8	11	17	20
8	12	17	20
8	13	17	20
9	10	17	20

[0256]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호
9	11	17	20
9	12	17	20
9	13	17	20
6	10	14	21
6	11	14	21
6	12	14	21
6	13	14	21
7	10	14	21
7	11	14	21
7	12	14	21
7	13	14	21
8	10	14	21
8	11	14	21
8	12	14	21
8	13	14	21
9	10	14	21
9	11	14	21
9	12	14	21
9	13	14	21
6	10	15	21
6	11	15	21
6	12	15	21
6	13	15	21
7	10	15	21
7	11	15	21
7	12	15	21
7	13	15	21
8	10	15	21
8	11	15	21
8	12	15	21
8	13	15	21
9	10	15	21
9	11	15	21
9	12	15	21
9	13	15	21
6	10	16	21
6	11	16	21
6	12	16	21
6	13	16	21
7	10	16	21
7	11	16	21
7	12	16	21
7	13	16	21
8	10	16	21
8	11	16	21
8	12	16	21

[0257]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호
8	13	16	21
9	10	16	21
9	11	16	21
9	12	16	21
9	13	16	21
6	10	17	21
6	11	17	21
6	12	17	21
6	13	17	21
7	10	17	21
7	11	17	21
7	12	17	21
7	13	17	21
8	10	17	21
8	11	17	21
8	12	17	21
8	13	17	21
9	10	17	21
9	11	17	21
9	12	17	21
9	13	17	21

[0258] **표 6**. 평가를 위한 조혈 줄기 세포 집단 파라미터의 5-원 조합

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호	제 5 파라미터 번호
1	6	10	14	18
1	7	10	14	18
1	8	10	14	18
1	9	10	14	18
2	6	10	14	18
2	7	10	14	18
2	8	10	14	18
2	9	10	14	18
3	6	10	14	18
3	7	10	14	18
3	8	10	14	18
3	9	10	14	18
4	6	10	14	18
4	7	10	14	18
4	8	10	14	18
4	9	10	14	18
5	6	10	14	18
5	7	10	14	18
5	8	10	14	18
5	9	10	14	18
1	6	11	14	18
1	7	11	14	18
1	8	11	14	18
1	9	11	14	18
2	6	11	14	18
2	7	11	14	18
2	8	11	14	18
2	9	11	14	18
3	6	11	14	18
3	7	11	14	18
3	8	11	14	18
3	9	11	14	18
4	6	11	14	18
4	7	11	14	18
4	8	11	14	18
4	9	11	14	18
5	6	11	14	18
5	7	11	14	18
5	8	11	14	18
5	9	11	14	18
1	6	12	14	18
1	7	12	14	18
1	8	12	14	18

[0259]

[0260]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호	제 5 파라미터 번호
1	9	12	14	18
2	6	12	14	18
2	7	12	14	18
2	8	12	14	18
2	9	12	14	18
3	6	12	14	18
3	7	12	14	18
3	8	12	14	18
3	9	12	14	18
4	6	12	14	18
4	7	12	14	18
4	8	12	14	18
4	9	12	14	18
5	6	12	14	18
5	7	12	14	18
5	8	12	14	18
5	9	12	14	18
1	6	13	14	18
1	7	13	14	18
1	8	13	14	18
1	9	13	14	18
2	6	13	14	18
2	7	13	14	18
2	8	13	14	18
2	9	13	14	18
3	6	13	14	18
3	7	13	14	18
3	8	13	14	18
3	9	13	14	18
4	6	13	14	18
4	7	13	14	18
4	8	13	14	18
4	9	13	14	18
5	6	13	14	18
5	7	13	14	18
5	8	13	14	18
5	9	13	14	18
1	6	10	15	18
1	7	10	15	18
1	8	10	15	18
1	9	10	15	18
2	6	10	15	18
2	7	10	15	18
2	8	10	15	18
2	9	10	15	18
3	6	10	15	18

[0261]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호	제 5 파라미터 번호
3	7	10	15	18
3	8	10	15	18
3	9	10	15	18
4	6	10	15	18
4	7	10	15	18
4	8	10	15	18
4	9	10	15	18
5	6	10	15	18
5	7	10	15	18
5	8	10	15	18
5	9	10	15	18
1	6	11	15	18
1	7	11	15	18
1	8	11	15	18
1	9	11	15	18
2	6	11	15	18
2	7	11	15	18
2	8	11	15	18
2	9	11	15	18
3	6	11	15	18
3	7	11	15	18
3	8	11	15	18
3	9	11	15	18
4	6	11	15	18
4	7	11	15	18
4	8	11	15	18
4	9	11	15	18
5	6	11	15	18
5	7	11	15	18
5	8	11	15	18
5	9	11	15	18
1	6	12	15	18
1	7	12	15	18
1	8	12	15	18
1	9	12	15	18
2	6	12	15	18
2	7	12	15	18
2	8	12	15	18
2	9	12	15	18
3	6	12	15	18
3	7	12	15	18
3	8	12	15	18
3	9	12	15	18
4	6	12	15	18
4	7	12	15	18
4	8	12	15	18

[0262]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호	제 5 파라미터 번호
4	9	12	15	18
5	6	12	15	18
5	7	12	15	18
5	8	12	15	18
5	9	12	15	18
1	6	13	15	18
1	7	13	15	18
1	8	13	15	18
1	9	13	15	18
2	6	13	15	18
2	7	13	15	18
2	8	13	15	18
2	9	13	15	18
3	6	13	15	18
3	7	13	15	18
3	8	13	15	18
3	9	13	15	18
4	6	13	15	18
4	7	13	15	18
4	8	13	15	18
4	9	13	15	18
5	6	13	15	18
5	7	13	15	18
5	8	13	15	18
5	9	13	15	18
1	6	10	16	18
1	7	10	16	18
1	8	10	16	18
1	9	10	16	18
2	6	10	16	18
2	7	10	16	18
2	8	10	16	18
2	9	10	16	18
3	6	10	16	18
3	7	10	16	18
3	8	10	16	18
3	9	10	16	18
4	6	10	16	18
4	7	10	16	18
4	8	10	16	18
4	9	10	16	18
5	6	10	16	18
5	7	10	16	18
5	8	10	16	18
5	9	10	16	18
1	6	11	16	18

[0263]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호	제 5 파라미터 번호
1	7	11	16	18
1	8	11	16	18
1	9	11	16	18
2	6	11	16	18
2	7	11	16	18
2	8	11	16	18
2	9	11	16	18
3	6	11	16	18
3	7	11	16	18
3	8	11	16	18
3	9	11	16	18
4	6	11	16	18
4	7	11	16	18
4	8	11	16	18
4	9	11	16	18
5	6	11	16	18
5	7	11	16	18
5	8	11	16	18
5	9	11	16	18
1	6	12	16	18
1	7	12	16	18
1	8	12	16	18
1	9	12	16	18
2	6	12	16	18
2	7	12	16	18
2	8	12	16	18
2	9	12	16	18
3	6	12	16	18
3	7	12	16	18
3	8	12	16	18
3	9	12	16	18
4	6	12	16	18
4	7	12	16	18
4	8	12	16	18
4	9	12	16	18
5	6	12	16	18
5	7	12	16	18
5	8	12	16	18
5	9	12	16	18
1	6	13	16	18
1	7	13	16	18
1	8	13	16	18
1	9	13	16	18
2	6	13	16	18
2	7	13	16	18
2	8	13	16	18

[0264]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호	제 5 파라미터 번호
2	9	13	16	18
3	6	13	16	18
3	7	13	16	18
3	8	13	16	18
3	9	13	16	18
4	6	13	16	18
4	7	13	16	18
4	8	13	16	18
4	9	13	16	18
5	6	13	16	18
5	7	13	16	18
5	8	13	16	18
5	9	13	16	18
1	6	10	17	18
1	7	10	17	18
1	8	10	17	18
1	9	10	17	18
2	6	10	17	18
2	7	10	17	18
2	8	10	17	18
2	9	10	17	18
3	6	10	17	18
3	7	10	17	18
3	8	10	17	18
3	9	10	17	18
4	6	10	17	18
4	7	10	17	18
4	8	10	17	18
4	9	10	17	18
5	6	10	17	18
5	7	10	17	18
5	8	10	17	18
5	9	10	17	18
1	6	11	17	18
1	7	11	17	18
1	8	11	17	18
1	9	11	17	18
2	6	11	17	18
2	7	11	17	18
2	8	11	17	18
2	9	11	17	18
3	6	11	17	18
3	7	11	17	18
3	8	11	17	18
3	9	11	17	18
4	6	11	17	18

[0265]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호	제 5 파라미터 번호
4	7	11	17	18
4	8	11	17	18
4	9	11	17	18
5	6	11	17	18
5	7	11	17	18
5	8	11	17	18
5	9	11	17	18
1	6	12	17	18
1	7	12	17	18
1	8	12	17	18
1	9	12	17	18
2	6	12	17	18
2	7	12	17	18
2	8	12	17	18
2	9	12	17	18
3	6	12	17	18
3	7	12	17	18
3	8	12	17	18
3	9	12	17	18
4	6	12	17	18
4	7	12	17	18
4	8	12	17	18
4	9	12	17	18
5	6	12	17	18
5	7	12	17	18
5	8	12	17	18
5	9	12	17	18
1	6	13	17	18
1	7	13	17	18
1	8	13	17	18
1	9	13	17	18
2	6	13	17	18
2	7	13	17	18
2	8	13	17	18
2	9	13	17	18
3	6	13	17	18
3	7	13	17	18
3	8	13	17	18
3	9	13	17	18
4	6	13	17	18
4	7	13	17	18
4	8	13	17	18
4	9	13	17	18
5	6	13	17	18
5	7	13	17	18
5	8	13	17	18

[0266]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호	제 5 파라미터 번호
5	9	13	17	18
1	6	10	14	19
1	7	10	14	19
1	8	10	14	19
1	9	10	14	19
2	6	10	14	19
2	7	10	14	19
2	8	10	14	19
2	9	10	14	19
3	6	10	14	19
3	7	10	14	19
3	8	10	14	19
3	9	10	14	19
4	6	10	14	19
4	7	10	14	19
4	8	10	14	19
4	9	10	14	19
5	6	10	14	19
5	7	10	14	19
5	8	10	14	19
5	9	10	14	19
1	6	11	14	19
1	7	11	14	19
1	8	11	14	19
1	9	11	14	19
2	6	11	14	19
2	7	11	14	19
2	8	11	14	19
2	9	11	14	19
3	6	11	14	19
3	7	11	14	19
3	8	11	14	19
3	9	11	14	19
4	6	11	14	19
4	7	11	14	19
4	8	11	14	19
4	9	11	14	19
5	6	11	14	19
5	7	11	14	19
5	8	11	14	19
5	9	11	14	19
1	6	12	14	19
1	7	12	14	19
1	8	12	14	19
1	9	12	14	19
2	6	12	14	19

[0267]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호	제 5 파라미터 번호
2	7	12	14	19
2	8	12	14	19
2	9	12	14	19
3	6	12	14	19
3	7	12	14	19
3	8	12	14	19
3	9	12	14	19
4	6	12	14	19
4	7	12	14	19
4	8	12	14	19
4	9	12	14	19
5	6	12	14	19
5	7	12	14	19
5	8	12	14	19
5	9	12	14	19
1	6	13	14	19
1	7	13	14	19
1	8	13	14	19
1	9	13	14	19
2	6	13	14	19
2	7	13	14	19
2	8	13	14	19
2	9	13	14	19
3	6	13	14	19
3	7	13	14	19
3	8	13	14	19
3	9	13	14	19
4	6	13	14	19
4	7	13	14	19
4	8	13	14	19
4	9	13	14	19
5	6	13	14	19
5	7	13	14	19
5	8	13	14	19
5	9	13	14	19
1	6	10	15	19
1	7	10	15	19
1	8	10	15	19
1	9	10	15	19
2	6	10	15	19
2	7	10	15	19
2	8	10	15	19
2	9	10	15	19
3	6	10	15	19
3	7	10	15	19
3	8	10	15	19

[0268]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호	제 5 파라미터 번호
3	9	10	15	19
4	6	10	15	19
4	7	10	15	19
4	8	10	15	19
4	9	10	15	19
5	6	10	15	19
5	7	10	15	19
5	8	10	15	19
5	9	10	15	19
1	6	11	15	19
1	7	11	15	19
1	8	11	15	19
1	9	11	15	19
2	6	11	15	19
2	7	11	15	19
2	8	11	15	19
2	9	11	15	19
3	6	11	15	19
3	7	11	15	19
3	8	11	15	19
3	9	11	15	19
4	6	11	15	19
4	7	11	15	19
4	8	11	15	19
4	9	11	15	19
5	6	11	15	19
5	7	11	15	19
5	8	11	15	19
5	9	11	15	19
1	6	12	15	19
1	7	12	15	19
1	8	12	15	19
1	9	12	15	19
2	6	12	15	19
2	7	12	15	19
2	8	12	15	19
2	9	12	15	19
3	6	12	15	19
3	7	12	15	19
3	8	12	15	19
3	9	12	15	19
4	6	12	15	19
4	7	12	15	19
4	8	12	15	19
4	9	12	15	19
5	6	12	15	19

[0269]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호	제 5 파라미터 번호
5	7	12	15	19
5	8	12	15	19
5	9	12	15	19
1	6	13	15	19
1	7	13	15	19
1	8	13	15	19
1	9	13	15	19
2	6	13	15	19
2	7	13	15	19
2	8	13	15	19
2	9	13	15	19
3	6	13	15	19
3	7	13	15	19
3	8	13	15	19
3	9	13	15	19
4	6	13	15	19
4	7	13	15	19
4	8	13	15	19
4	9	13	15	19
5	6	13	15	19
5	7	13	15	19
5	8	13	15	19
5	9	13	15	19
1	6	10	16	19
1	7	10	16	19
1	8	10	16	19
1	9	10	16	19
2	6	10	16	19
2	7	10	16	19
2	8	10	16	19
2	9	10	16	19
3	6	10	16	19
3	7	10	16	19
3	8	10	16	19
3	9	10	16	19
4	6	10	16	19
4	7	10	16	19
4	8	10	16	19
4	9	10	16	19
5	6	10	16	19
5	7	10	16	19
5	8	10	16	19
5	9	10	16	19
1	6	11	16	19
1	7	11	16	19
1	8	11	16	19

[0270]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호	제 5 파라미터 번호
1	9	11	16	19
2	6	11	16	19
2	7	11	16	19
2	8	11	16	19
2	9	11	16	19
3	6	11	16	19
3	7	11	16	19
3	8	11	16	19
3	9	11	16	19
4	6	11	16	19
4	7	11	16	19
4	8	11	16	19
4	9	11	16	19
5	6	11	16	19
5	7	11	16	19
5	8	11	16	19
5	9	11	16	19
1	6	12	16	19
1	7	12	16	19
1	8	12	16	19
1	9	12	16	19
2	6	12	16	19
2	7	12	16	19
2	8	12	16	19
2	9	12	16	19
3	6	12	16	19
3	7	12	16	19
3	8	12	16	19
3	9	12	16	19
4	6	12	16	19
4	7	12	16	19
4	8	12	16	19
4	9	12	16	19
5	6	12	16	19
5	7	12	16	19
5	8	12	16	19
5	9	12	16	19
1	6	13	16	19
1	7	13	16	19
1	8	13	16	19
1	9	13	16	19
2	6	13	16	19
2	7	13	16	19
2	8	13	16	19
2	9	13	16	19
3	6	13	16	19

[0271]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호	제 5 파라미터 번호
3	7	13	16	19
3	8	13	16	19
3	9	13	16	19
4	6	13	16	19
4	7	13	16	19
4	8	13	16	19
4	9	13	16	19
5	6	13	16	19
5	7	13	16	19
5	8	13	16	19
5	9	13	16	19
1	6	10	17	19
1	7	10	17	19
1	8	10	17	19
1	9	10	17	19
2	6	10	17	19
2	7	10	17	19
2	8	10	17	19
2	9	10	17	19
3	6	10	17	19
3	7	10	17	19
3	8	10	17	19
3	9	10	17	19
4	6	10	17	19
4	7	10	17	19
4	8	10	17	19
4	9	10	17	19
5	6	10	17	19
5	7	10	17	19
5	8	10	17	19
5	9	10	17	19
1	6	11	17	19
1	7	11	17	19
1	8	11	17	19
1	9	11	17	19
2	6	11	17	19
2	7	11	17	19
2	8	11	17	19
2	9	11	17	19
3	6	11	17	19
3	7	11	17	19
3	8	11	17	19
3	9	11	17	19
4	6	11	17	19
4	7	11	17	19
4	8	11	17	19

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호	제 5 파라미터 번호
4	9	11	17	19
5	6	11	17	19
5	7	11	17	19
5	8	11	17	19
5	9	11	17	19
1	6	12	17	19
1	7	12	17	19
1	8	12	17	19
1	9	12	17	19
2	6	12	17	19
2	7	12	17	19
2	8	12	17	19
2	9	12	17	19
3	6	12	17	19
3	7	12	17	19
3	8	12	17	19
3	9	12	17	19
4	6	12	17	19
4	7	12	17	19
4	8	12	17	19
4	9	12	17	19
5	6	12	17	19
5	7	12	17	19
5	8	12	17	19
5	9	12	17	19
1	6	13	17	19
1	7	13	17	19
1	8	13	17	19
1	9	13	17	19
2	6	13	17	19
2	7	13	17	19
2	8	13	17	19
2	9	13	17	19
3	6	13	17	19
3	7	13	17	19
3	8	13	17	19
3	9	13	17	19
4	6	13	17	19
4	7	13	17	19
4	8	13	17	19
4	9	13	17	19
5	6	13	17	19
5	7	13	17	19
5	8	13	17	19
5	9	13	17	19
1	6	10	14	20

[0272]

[0273]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호	제 5 파라미터 번호
1	7	10	14	20
1	8	10	14	20
1	9	10	14	20
2	6	10	14	20
2	7	10	14	20
2	8	10	14	20
2	9	10	14	20
3	6	10	14	20
3	7	10	14	20
3	8	10	14	20
3	9	10	14	20
4	6	10	14	20
4	7	10	14	20
4	8	10	14	20
4	9	10	14	20
5	6	10	14	20
5	7	10	14	20
5	8	10	14	20
5	9	10	14	20
1	6	11	14	20
1	7	11	14	20
1	8	11	14	20
1	9	11	14	20
2	6	11	14	20
2	7	11	14	20
2	8	11	14	20
2	9	11	14	20
3	6	11	14	20
3	7	11	14	20
3	8	11	14	20
3	9	11	14	20
4	6	11	14	20
4	7	11	14	20
4	8	11	14	20
4	9	11	14	20
5	6	11	14	20
5	7	11	14	20
5	8	11	14	20
5	9	11	14	20
1	6	12	14	20
1	7	12	14	20
1	8	12	14	20
1	9	12	14	20
2	6	12	14	20
2	7	12	14	20
2	8	12	14	20

[0274]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호	제 5 파라미터 번호
2	9	12	14	20
3	6	12	14	20
3	7	12	14	20
3	8	12	14	20
3	9	12	14	20
4	6	12	14	20
4	7	12	14	20
4	8	12	14	20
4	9	12	14	20
5	6	12	14	20
5	7	12	14	20
5	8	12	14	20
5	9	12	14	20
1	6	13	14	20
1	7	13	14	20
1	8	13	14	20
1	9	13	14	20
2	6	13	14	20
2	7	13	14	20
2	8	13	14	20
2	9	13	14	20
3	6	13	14	20
3	7	13	14	20
3	8	13	14	20
3	9	13	14	20
4	6	13	14	20
4	7	13	14	20
4	8	13	14	20
4	9	13	14	20
5	6	13	14	20
5	7	13	14	20
5	8	13	14	20
5	9	13	14	20
1	6	10	15	20
1	7	10	15	20
1	8	10	15	20
1	9	10	15	20
2	6	10	15	20
2	7	10	15	20
2	8	10	15	20
2	9	10	15	20
3	6	10	15	20
3	7	10	15	20
3	8	10	15	20
3	9	10	15	20
4	6	10	15	20

[0275]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호	제 5 파라미터 번호
4	7	10	15	20
4	8	10	15	20
4	9	10	15	20
5	6	10	15	20
5	7	10	15	20
5	8	10	15	20
5	9	10	15	20
1	6	11	15	20
1	7	11	15	20
1	8	11	15	20
1	9	11	15	20
2	6	11	15	20
2	7	11	15	20
2	8	11	15	20
2	9	11	15	20
3	6	11	15	20
3	7	11	15	20
3	8	11	15	20
3	9	11	15	20
4	6	11	15	20
4	7	11	15	20
4	8	11	15	20
4	9	11	15	20
5	6	11	15	20
5	7	11	15	20
5	8	11	15	20
5	9	11	15	20
1	6	12	15	20
1	7	12	15	20
1	8	12	15	20
1	9	12	15	20
2	6	12	15	20
2	7	12	15	20
2	8	12	15	20
2	9	12	15	20
3	6	12	15	20
3	7	12	15	20
3	8	12	15	20
3	9	12	15	20
4	6	12	15	20
4	7	12	15	20
4	8	12	15	20
4	9	12	15	20
5	6	12	15	20
5	7	12	15	20
5	8	12	15	20

[0276]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호	제 5 파라미터 번호
5	9	12	15	20
1	6	13	15	20
1	7	13	15	20
1	8	13	15	20
1	9	13	15	20
2	6	13	15	20
2	7	13	15	20
2	8	13	15	20
2	9	13	15	20
3	6	13	15	20
3	7	13	15	20
3	8	13	15	20
3	9	13	15	20
4	6	13	15	20
4	7	13	15	20
4	8	13	15	20
4	9	13	15	20
5	6	13	15	20
5	7	13	15	20
5	8	13	15	20
5	9	13	15	20
1	6	10	16	20
1	7	10	16	20
1	8	10	16	20
1	9	10	16	20
2	6	10	16	20
2	7	10	16	20
2	8	10	16	20
2	9	10	16	20
3	6	10	16	20
3	7	10	16	20
3	8	10	16	20
3	9	10	16	20
4	6	10	16	20
4	7	10	16	20
4	8	10	16	20
4	9	10	16	20
5	6	10	16	20
5	7	10	16	20
5	8	10	16	20
5	9	10	16	20
1	6	11	16	20
1	7	11	16	20
1	8	11	16	20
1	9	11	16	20
2	6	11	16	20

[0277]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호	제 5 파라미터 번호
2	7	11	16	20
2	8	11	16	20
2	9	11	16	20
3	6	11	16	20
3	7	11	16	20
3	8	11	16	20
3	9	11	16	20
4	6	11	16	20
4	7	11	16	20
4	8	11	16	20
4	9	11	16	20
5	6	11	16	20
5	7	11	16	20
5	8	11	16	20
5	9	11	16	20
1	6	12	16	20
1	7	12	16	20
1	8	12	16	20
1	9	12	16	20
2	6	12	16	20
2	7	12	16	20
2	8	12	16	20
2	9	12	16	20
3	6	12	16	20
3	7	12	16	20
3	8	12	16	20
3	9	12	16	20
4	6	12	16	20
4	7	12	16	20
4	8	12	16	20
4	9	12	16	20
5	6	12	16	20
5	7	12	16	20
5	8	12	16	20
5	9	12	16	20
1	6	13	16	20
1	7	13	16	20
1	8	13	16	20
1	9	13	16	20
2	6	13	16	20
2	7	13	16	20
2	8	13	16	20
2	9	13	16	20
3	6	13	16	20
3	7	13	16	20
3	8	13	16	20

[0278]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호	제 5 파라미터 번호
3	9	13	16	20
4	6	13	16	20
4	7	13	16	20
4	8	13	16	20
4	9	13	16	20
5	6	13	16	20
5	7	13	16	20
5	8	13	16	20
5	9	13	16	20
1	6	10	17	20
1	7	10	17	20
1	8	10	17	20
1	9	10	17	20
2	6	10	17	20
2	7	10	17	20
2	8	10	17	20
2	9	10	17	20
3	6	10	17	20
3	7	10	17	20
3	8	10	17	20
3	9	10	17	20
4	6	10	17	20
4	7	10	17	20
4	8	10	17	20
4	9	10	17	20
5	6	10	17	20
5	7	10	17	20
5	8	10	17	20
5	9	10	17	20
1	6	11	17	20
1	7	11	17	20
1	8	11	17	20
1	9	11	17	20
2	6	11	17	20
2	7	11	17	20
2	8	11	17	20
2	9	11	17	20
3	6	11	17	20
3	7	11	17	20
3	8	11	17	20
3	9	11	17	20
4	6	11	17	20
4	7	11	17	20
4	8	11	17	20
4	9	11	17	20
5	6	11	17	20

[0279]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호	제 5 파라미터 번호
5	7	11	17	20
5	8	11	17	20
5	9	11	17	20
1	6	12	17	20
1	7	12	17	20
1	8	12	17	20
1	9	12	17	20
2	6	12	17	20
2	7	12	17	20
2	8	12	17	20
2	9	12	17	20
3	6	12	17	20
3	7	12	17	20
3	8	12	17	20
3	9	12	17	20
4	6	12	17	20
4	7	12	17	20
4	8	12	17	20
4	9	12	17	20
5	6	12	17	20
5	7	12	17	20
5	8	12	17	20
5	9	12	17	20
1	6	13	17	20
1	7	13	17	20
1	8	13	17	20
1	9	13	17	20
2	6	13	17	20
2	7	13	17	20
2	8	13	17	20
2	9	13	17	20
3	6	13	17	20
3	7	13	17	20
3	8	13	17	20
3	9	13	17	20
4	6	13	17	20
4	7	13	17	20
4	8	13	17	20
4	9	13	17	20
5	6	13	17	20
5	7	13	17	20
5	8	13	17	20
5	9	13	17	20
1	6	10	14	21
1	7	10	14	21
1	8	10	14	21

[0280]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호	제 5 파라미터 번호
1	9	10	14	21
2	6	10	14	21
2	7	10	14	21
2	8	10	14	21
2	9	10	14	21
3	6	10	14	21
3	7	10	14	21
3	8	10	14	21
3	9	10	14	21
4	6	10	14	21
4	7	10	14	21
4	8	10	14	21
4	9	10	14	21
5	6	10	14	21
5	7	10	14	21
5	8	10	14	21
5	9	10	14	21
1	6	11	14	21
1	7	11	14	21
1	8	11	14	21
1	9	11	14	21
2	6	11	14	21
2	7	11	14	21
2	8	11	14	21
2	9	11	14	21
3	6	11	14	21
3	7	11	14	21
3	8	11	14	21
3	9	11	14	21
4	6	11	14	21
4	7	11	14	21
4	8	11	14	21
4	9	11	14	21
5	6	11	14	21
5	7	11	14	21
5	8	11	14	21
5	9	11	14	21
1	6	12	14	21
1	7	12	14	21
1	8	12	14	21
1	9	12	14	21
2	6	12	14	21
2	7	12	14	21
2	8	12	14	21
2	9	12	14	21
3	6	12	14	21

[0281]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호	제 5 파라미터 번호
3	7	12	14	21
3	8	12	14	21
3	9	12	14	21
4	6	12	14	21
4	7	12	14	21
4	8	12	14	21
4	9	12	14	21
5	6	12	14	21
5	7	12	14	21
5	8	12	14	21
5	9	12	14	21
1	6	13	14	21
1	7	13	14	21
1	8	13	14	21
1	9	13	14	21
2	6	13	14	21
2	7	13	14	21
2	8	13	14	21
2	9	13	14	21
3	6	13	14	21
3	7	13	14	21
3	8	13	14	21
3	9	13	14	21
4	6	13	14	21
4	7	13	14	21
4	8	13	14	21
4	9	13	14	21
5	6	13	14	21
5	7	13	14	21
5	8	13	14	21
5	9	13	14	21
1	6	10	15	21
1	7	10	15	21
1	8	10	15	21
1	9	10	15	21
2	6	10	15	21
2	7	10	15	21
2	8	10	15	21
2	9	10	15	21
3	6	10	15	21
3	7	10	15	21
3	8	10	15	21
3	9	10	15	21
4	6	10	15	21
4	7	10	15	21
4	8	10	15	21

[0282]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호	제 5 파라미터 번호
4	9	10	15	21
5	6	10	15	21
5	7	10	15	21
5	8	10	15	21
5	9	10	15	21
1	6	11	15	21
1	7	11	15	21
1	8	11	15	21
1	9	11	15	21
2	6	11	15	21
2	7	11	15	21
2	8	11	15	21
2	9	11	15	21
3	6	11	15	21
3	7	11	15	21
3	8	11	15	21
3	9	11	15	21
4	6	11	15	21
4	7	11	15	21
4	8	11	15	21
4	9	11	15	21
5	6	11	15	21
5	7	11	15	21
5	8	11	15	21
5	9	11	15	21
1	6	12	15	21
1	7	12	15	21
1	8	12	15	21
1	9	12	15	21
2	6	12	15	21
2	7	12	15	21
2	8	12	15	21
2	9	12	15	21
3	6	12	15	21
3	7	12	15	21
3	8	12	15	21
3	9	12	15	21
4	6	12	15	21
4	7	12	15	21
4	8	12	15	21
4	9	12	15	21
5	6	12	15	21
5	7	12	15	21
5	8	12	15	21
5	9	12	15	21
1	6	13	15	21

[0283]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호	제 5 파라미터 번호
1	7	13	15	21
1	8	13	15	21
1	9	13	15	21
2	6	13	15	21
2	7	13	15	21
2	8	13	15	21
2	9	13	15	21
3	6	13	15	21
3	7	13	15	21
3	8	13	15	21
3	9	13	15	21
4	6	13	15	21
4	7	13	15	21
4	8	13	15	21
4	9	13	15	21
5	6	13	15	21
5	7	13	15	21
5	8	13	15	21
5	9	13	15	21
1	6	10	16	21
1	7	10	16	21
1	8	10	16	21
1	9	10	16	21
2	6	10	16	21
2	7	10	16	21
2	8	10	16	21
2	9	10	16	21
3	6	10	16	21
3	7	10	16	21
3	8	10	16	21
3	9	10	16	21
4	6	10	16	21
4	7	10	16	21
4	8	10	16	21
4	9	10	16	21
5	6	10	16	21
5	7	10	16	21
5	8	10	16	21
5	9	10	16	21
1	6	11	16	21
1	7	11	16	21
1	8	11	16	21
1	9	11	16	21
2	6	11	16	21
2	7	11	16	21
2	8	11	16	21

[0284]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호	제 5 파라미터 번호
2	9	11	16	21
3	6	11	16	21
3	7	11	16	21
3	8	11	16	21
3	9	11	16	21
4	6	11	16	21
4	7	11	16	21
4	8	11	16	21
4	9	11	16	21
5	6	11	16	21
5	7	11	16	21
5	8	11	16	21
5	9	11	16	21
1	6	12	16	21
1	7	12	16	21
1	8	12	16	21
1	9	12	16	21
2	6	12	16	21
2	7	12	16	21
2	8	12	16	21
2	9	12	16	21
3	6	12	16	21
3	7	12	16	21
3	8	12	16	21
3	9	12	16	21
4	6	12	16	21
4	7	12	16	21
4	8	12	16	21
4	9	12	16	21
5	6	12	16	21
5	7	12	16	21
5	8	12	16	21
5	9	12	16	21
1	6	13	16	21
1	7	13	16	21
1	8	13	16	21
1	9	13	16	21
2	6	13	16	21
2	7	13	16	21
2	8	13	16	21
2	9	13	16	21
3	6	13	16	21
3	7	13	16	21
3	8	13	16	21
3	9	13	16	21
4	6	13	16	21

[0285]

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호	제 5 파라미터 번호
4	7	13	16	21
4	8	13	16	21
4	9	13	16	21
5	6	13	16	21
5	7	13	16	21
5	8	13	16	21
5	9	13	16	21
1	6	10	17	21
1	7	10	17	21
1	8	10	17	21
1	9	10	17	21
2	6	10	17	21
2	7	10	17	21
2	8	10	17	21
2	9	10	17	21
3	6	10	17	21
3	7	10	17	21
3	8	10	17	21
3	9	10	17	21
4	6	10	17	21
4	7	10	17	21
4	8	10	17	21
4	9	10	17	21
5	6	10	17	21
5	7	10	17	21
5	8	10	17	21
5	9	10	17	21
1	6	11	17	21
1	7	11	17	21
1	8	11	17	21
1	9	11	17	21
2	6	11	17	21
2	7	11	17	21
2	8	11	17	21
2	9	11	17	21
3	6	11	17	21
3	7	11	17	21
3	8	11	17	21
3	9	11	17	21
4	6	11	17	21
4	7	11	17	21
4	8	11	17	21
4	9	11	17	21
5	6	11	17	21
5	7	11	17	21
5	8	11	17	21

제 1 파라미터 번호	제 2 파라미터 번호	제 3 파라미터 번호	제 4 파라미터 번호	제 5 파라미터 번호
5	9	11	17	21
1	6	12	17	21
1	7	12	17	21
1	8	12	17	21
1	9	12	17	21
2	6	12	17	21
2	7	12	17	21
2	8	12	17	21
2	9	12	17	21
3	6	12	17	21
3	7	12	17	21
3	8	12	17	21
3	9	12	17	21
4	6	12	17	21
4	7	12	17	21
4	8	12	17	21
4	9	12	17	21
5	6	12	17	21
5	7	12	17	21
5	8	12	17	21
5	9	12	17	21
1	6	13	17	21
1	7	13	17	21
1	8	13	17	21
1	9	13	17	21
2	6	13	17	21
2	7	13	17	21
2	8	13	17	21
2	9	13	17	21
3	6	13	17	21
3	7	13	17	21
3	8	13	17	21
3	9	13	17	21
4	6	13	17	21
4	7	13	17	21
4	8	13	17	21
4	9	13	17	21
5	6	13	17	21
5	7	13	17	21
5	8	13	17	21
5	9	13	17	21

[0286]

[0287] **CXCR2 효능제**

[0288] *Gro-β, Gro-β T, 및 이의 변이체*

[0289] 본원에 기재된 조성물 및 방법과 함께 사용될 수 있는 예시적 CXCR2 효능제는 Gro-β 및 이의 변이체이다. Gro-β(성장 조절 단백질 β, 케모카인(C-X-C 모티프) 리간드 2(CXCL2), 및 대식세포 염증성 단백질 2-α(MIP2-α)로도 언급됨)는, 예를 들어, 말초 호중구로부터의 프로테아제, 특히 MMP9의 방출을 자극함으로써 조혈 줄기 및 전구 세포를 동원할 수 있는 사이토카인이다. 메커니즘으로 제한하고자 하는 것은 아니지만, MMP9은 줄기 세포 인자, 이의 상응하는 수용체, CD117, 및 CXCL12와 같은 단백질(이들 모두는 일반적으로 골수에 동원되지 않은 조혈 줄기 및 전구 세포를 유지시킴)의 분해를 자극함으로써 골수와 같은 줄기 세포 니치로부터 순환 말초 혈액으로 조혈 줄기 및 전구 세포의 동원을 유도할 수 있다.

[0290] Gro-β에 더하여, 본원에 기재된 조성물 및 방법과 함께 사용될 수 있는 예시적 CXCR2 효능제는 Gro-β의 트렁케이션된 형태, 예를 들어, Gro-β의 N-말단에서 1 내지 8개의 아미노산의 결실을 특징으로 하는 것(예를 들어, 1개의 아미노산, 2개의 아미노산, 3개의 아미노산, 4개의 아미노산, 5개의 아미노산, 6개의 아미노산, 7개의 아미노산, 또는 8개의 아미노산의 N-말단 결실을 특징으로 하는 펩티드)이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물 및 방법과 함께 사용될 수 있는 CXCR2 효능제는 Gro-β의 N-말단으로부터 처음 4개의 아미노산의 결실을 특징으로 하는 Gro-β T를 포함한다. Gro-β T는 다수의 크기 정도만큼 Gro-β의 것보다 우수한 효능으로 조혈 줄기 및 전구 세포 동원을 유도하는 능력과 같은 특히 유리한 생물학적 특성을 나타낸다. Gro-β 및 Gro-β T는, 예를 들어, 개시내용 전체가 본원에 참조로서 포함되는 미국 특허 번호 6,080,398호에 기재되어 있다.

[0291] 또한, 본원에 기재된 조성물 및 방법과 함께 사용될 수 있는 예시적 CXCR2 효능제는 SEQ ID NO:1의 위치 69에서 아스파라긴 잔기 대신 아스파르트산 잔기를 함유하는 Gro-β의 변이체이다. Gro-β N69D로 본원에 언급되는 이러한 펩티드는 Gro-β의 조혈 줄기 및 전구 세포 동원 기능성을 유지하지만, 우수한 효능으로 이러한 효과를 유도한다. 유사하게, 본원에 기재된 조성물 및 방법과 함께 사용될 수 있는 CXCR2 효능제는 SEQ ID NO:2의 위치

65에서 아스파라진 잔기 대신 아스파르트산 잔기를 함유하는 Gro-β T의 변이체를 포함한다. Gro-β T N65D로 본원에서 언급되는 이러한 펩티드는 조혈 줄기 및 전구 세포 동원 능력을 보유할 뿐만 아니라 Gro-β T의 것보다 실질적으로 더 큰 효능을 나타낸다. Gro-β N69D 및 Gro-β T N65D는, 예를 들어, 개시내용 전체가 본원에 참조로서 포함되는 미국 특허 번호 6,447,766호에 기재되어 있다.

[0292] Gro-β, Gro-β T, Gro-β N69D, 및 Gro-β T N65D의 아미노산 서열은 하기 **표 7**에 기재되어 있다.

[0293] **표 7**. Gro-β 및 이의 선택 변이체의 아미노산 서열

SEQ ID NO.	설명	아미노산 서열
1	Gro-β	APLATELRCQCLQTLQGIHLKN IQSVKVKSPGPHCAQTEVIATL KNGQKACLNPASPMVKKIIEK MLKNGKSN
2	Gro-β-T	TELRCQCLQTLQGIHLKNIQSV KVKSPGPHCAQTEVIATLKNGQ KACLNPASPMVKKIIEKMLKNG KSN
3	Gro-β N69D	APLATELRCQCLQTLQGIHLKN IQSVKVKSPGPHCAQTEVIATL KNGQKACLNPASPMVKKIIEK MLKDGKSN
4	Gro-β-T N65D	TELRCQCLQTLQGIHLKNIQSV KVKSPGPHCAQTEVIATLKNGQ KACLNPASPMVKKIIEKMLKDG KSN

[0294]

[0295] 본원에 기재된 조성물 및 방법과 함께 사용될 수 있는 추가 CXCR2 효능제는 Gro-β에 비해 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입 및/또는 결실을 갖는 펩티드와 같은 Gro-β의 다른 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물 및 방법과 함께 사용될 수 있는 CXCR2 효능제는 SEQ ID NO:1의 아미노산 서열과 적어도 85% 서열 동일성을 갖는 펩티드(예를 들어, SEQ ID NO:1의 아미노산 서열과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 펩티드)를 포함한다. 일부 구현예에서, CXCR2 효능제의 아미노산 서열은 하나 이상의 보존적 아미노산 치환에 의해서만 SEQ ID NO:1의 것과 상이하다. 일부 구현예에서, CXCR2 효능제의 아미노산 서열은 SEQ ID NO:1의 것과 20개 이하, 15개 이하, 10개 이하, 5개 이하, 또는 1개 이하의 비보존적 아미노산 치환만큼 상이하다.

[0296] 본원에 기재된 조성물 및 방법과 함께 유용한 CXCR2 효능제의 추가 예는 Gro-β T에 비해 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입 및/또는 결실을 갖는 펩티드와 같은 Gro-β T의 변이체이다. 일부 구현예에서, CXCR2 효능제는 SEQ ID NO:2의 아미노산 서열과 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는 펩티드(예를 들어, SEQ ID NO:2의 아미노산 서열과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 펩티드)일 수 있다. 일부 구현예에서, CXCR2 효능제의 아미노산 서열은 하나 이상의 보존적 아미노산 치환에 의해서만 SEQ ID NO:2의 것과 상이하다. 일부 구현예에서, CXCR2 효능제의 아미노산 서열은 SEQ ID NO:2의 것과 20개 이하, 15개 이하, 10개 이하, 5개 이하, 또는 1개 이하의 비보존적 아미노산 치환만큼 상이하다.

[0297] 본원에 기재된 조성물 및 방법과 함께 유용한 CXCR2 효능제의 추가 예는 Gro-β N69D에 비해 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입 및/또는 결실을 갖는 펩티드와 같은 Gro-β N69D의 변이체이다. 일부 구현예에서, CXCR2 효능제는 SEQ ID NO:3의 아미노산 서열과 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는 펩티드(예를 들어, SEQ ID NO:3의 아미노산 서열과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 펩티드)일 수 있다. 일부 구현예에서, CXCR2 효능제의 아미노산 서열은 하나 이상의 보존적 아미노산 치환에 의해서만 SEQ ID NO:3의 것과 상이하다. 일부 구현예에서, CXCR2 효능제의 아미노산 서열은 SEQ ID NO:3의 것과 20개 이하, 15개 이하, 10개 이하, 5개 이하, 또는 1개 이하의 비보존적 아미노산 치환만큼 상이하다.

[0298] 본원에 기재된 조성물 및 방법과 함께 유용한 CXCR2 효능제의 추가 예는 Gro-β T N65D에 비해 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입 및/또는 결실을 갖는 펩티드와 같은 Gro-β T N65D의 변이체이다. 일부 구현예에서, CXCR2 효능제는 SEQ ID NO:4의 아미노산 서열과 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는 펩티드(예를 들어, SEQ ID NO:4의 아미노산 서열과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 펩티드)일 수 있다. 일부 구현예에서, CXCR2 효능제의 아미노산 서열은 하나 이상의 보존적 아미노산 치환에 의해서만 SEQ ID NO:4의 것과 상이하다. 일부 구현예에서, CXCR2 효능제의 아미노산 서열은 SEQ ID NO:4의 것과 20개 이하, 15개 이하, 10개 이하, 5개 이하, 또는 1개 이하의 비보존적 아미노산 치환만큼 상이하다.

[0299] *효능성 항-CXCR2 항체 및 이의 항원-결합 단편*

[0300] 일부 구현예에서, CXCR2 효능제는 CXCR2에 결합하고 CXCR2 신호 전달을 활성화시키는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 일부 구현예에서, CXCR2 효능제는, 예를 들어, 경쟁적 CXCR2 결합 검정에 의해 평가시 Gro-β 또는 이의 변이체 또는 트렁케이션, 예를 들어, Gro-β T와 동일한 CXCR2 상의 에피토프에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편일 수 있다. 일부 구현예에서, CXCR2 효능제는 CXCR2에 대한 결합에 대해 Gro-β 또는 이의 변이체 또는 트렁케이션, 예를 들어, Gro-β T와 경쟁하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다.

[0301] 상기 양태 중 임의의 양태의 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 모노클로날 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 폴리클로날 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 인간화된 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 이중특이적 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 이중-가변 면역글로불린 도메인, 단일쇄 Fv 분자(scFv), 디아바디, 트리아바디, 나노바디, 항체-유사 단백질 스캐폴드, Fv 단편, Fab 단편, $F(ab')_2$ 분자, 및 탠덤(tandem) 디-scFv로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 항체는 IgG, IgA, IgM, IgD, 및 IgE로 구성된 군으로부터 선택되는 동형을 갖는다.

[0302] **합성 CXCR2 효능제**

[0303] 본원에 기재된 펩티드 CXCR2 효능제, 예를 들어, Gro-β, Gro-β T, 및 이의 변이체는, 예를 들어, 고체상 펩티드 합성 기술을 이용하여 합성적으로 제조될 수 있다. 고체상 펩티드 합성을 수행하기 위한 시스템 및 공정은 당 분야에 공지되어 있고, 예를 들어, 특히 미국 특허 번호 9,169,287호; 9,388,212호; 9,206,222호; 6,028,172호; 및 5,233,044호에 기재된 것을 포함하며, 상기 특허 각각의 개시내용은 고체 지지체 상에서의 펩티드의 합성을 위한 프로토콜 및 기술에 관한 것으로 참조로서 본원에 포함된다. 고상 펩티드 합성은 중합체 수지(예를 들어, 친수성 수지, 예를 들어, 폴리에틸렌-글리콜-함유 수지, 또는 소수성 수지, 예를 들어, 폴리스티렌계 수지)와 같은 고체 지지체 상에 고정된 펩티드에 아미노산 잔기가 첨가되는 과정이다.

[0304] 특히, 아미노, 하이드록시, 티올, 및 카르복시 치환기에서 보호기를 함유하는 것과 같은 펩티드는 펩티드가 고체 지지체 상에 효과적으로 고정되도록 고체 지지체에 결합될 수 있다. 예를 들어, 펩티드는 이의 C 말단을 통해 고체 지지체에 결합되어 수지-액체 계면에서 후속 반응을 위해 펩티드를 고정시킬 수 있다.

[0305] 고정된 펩티드에 아미노산 잔기를 첨가하는 공정은 고정된 펩티드의 적어도 일부로부터 보호기의 적어도 일부를 제거하기 위해 고정된 펩티드에 탈보호 시약을 노출시키는 것을 포함할 수 있다. 탈보호 시약 노출 단계는, 예를 들어, 측쇄 보호기가 보존되는 한편 N-말단 보호기가 제거되도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 예시적인 아미노 보호는 플루오레닐메틸옥시카르보닐(Fmoc) 치환기를 함유한다. 피페리딘(예를 들어, 디메틸 포름아미드(DMF)와 같은 적절한 유기 용매 중 피페리딘 용액)과 같은 강한 염기성 물질을 함유하는 탈보호 시약은 Fmoc 보호기가 고정된 펩티드의 적어도 일부로부터 제거되도록 고정된 펩티드에 노출될 수 있다. 아미노 치환기의 보호에 적합한 다른 보호기는, 예를 들어, tert-부틸옥시카르보닐(Boc) 모이어티를 포함한다. 트리플루오로아세트산(TFA)과 같은 강한 산을 포함하는 탈보호 시약은 이온화 공정에 의해 Boc 보호기를 제거하기 위해 Boc-보호 아미노 치환기를 함유하는 고정된 펩티드에 노출될 수 있다. 이러한 방식으로, 펩티드는 특정 부위, 예를 들어, 고정된 펩티드의 하나 이상의 측쇄 또는 N- 또는 C-말단에서 보호되고 탈보호되어 이들 위치 중 하나 이상에서 위치선택적으로 화학적 기능성을 부가할 수 있다. 이는, 예를 들어, 고정된 펩티드의 측쇄를 유도체화하거나, 예를 들어, C-말단에서 N-말단으로 펩티드를 합성하기 위해 사용될 수 있다.

[0306] 고정된 펩티드에 아미노산 잔기를 첨가하는 공정은, 예를 들어, 활성화된 아미노산의 적어도 일부가 고정된 펩티드에 결합되어 새로이 결합된 아미노산 잔기를 형성시키도록 고정된 펩티드에 보호된 활성화된 아미노산을 노출시키는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 펩티드는 펩티드의 탈보호된 N-말단과 반응하여 하나의 아미노산만큼 펩티드 사슬을 신장시키는 활성화된 아미노산에 노출될 수 있다. 아미노산은 아미노산의 백본 카르보닐 탄소의 친전자성을 향상시키는 제제와 아미노산의 반응에 의해 탈보호된 펩티드와의 반응을 위해 활성화될 수 있다. 예를 들어, 포스포늄 및 우로늄 염은 3차 염기(예를 들어, 특히 디이소프로필에틸아민(DIPEA) 및 트리에틸아민(TEA))의 존재하에서 보호된 아미노산을 활성화된 종으로 전환시킬 수 있다(예를 들어, BOP, PyBOP, HBTU, 및 TBTU는 모두 HOBt 에스테르를 생성한다). 염기의 존재하에서 유도될 수 있는 라세미화를 방지하는 것을 돕기 위해 다른 시약이 사용될 수 있다. 이들 시약은 첨가된 보조 친핵체(예를 들어, 1-하이드록시-벤조트리아졸(HOBt), 1-하이드록시-아자벤조트리아졸(HOAt), 또는 HOSu) 또는 이의 유도체를 갖는 카르보디이미드(예를 들어, DCC 또는 WSCDI)를 포함한다. 라세미화를 방지하기 위해 이용될 수 있는 또 다른 시약은 TBTU이다. 첨가된 보조 친핵체를 갖거나 첨가된 보조 친핵체 없이 이소부틸 클로로포르메이트를 사용하는 혼합 무수물 방법뿐

만 아니라 아지드 방법이 또한 이러한 시약과 관련된 낮은 라세미화로 인해 이용될 수 있다. 이들 유형의 화합물은 또한 카르보디이미드-매개 커플링의 속도를 증가시킬 뿐만 아니라 Asn 및 Gln 잔기의 탈수를 방지할 수 있다. 전형적인 추가 시약은 또한 염기, 예를 들어, N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA), 트리에틸아민(TEA) 또는 N-메틸모르폴린(NMM)을 포함한다. 이들 시약은, 예를 들어, 개시내용이 전체가 본원에 포함되는 미국 특허 번호 8,546,350호에 상세히 기재되어 있다.

[0307] 수용액에서 Gro-β 및 Gro-β T의 재조합 발현 및 폴딩 동안, 특정 C-말단 아스파라긴 잔기(Gro-β 내의 Asn69 및 Gro-β T 내의 Asn65)는 탈아미드화되는 경향이 있다. 이러한 공정은 아스파라긴 잔기의 아스파르트산으로의 전환을 초래한다. 임의의 이론으로 제한하고자 하는 것은 아니지만, Gro-β 및 Gro-β T의 화학적 합성은, 예를 들어, 친핵성 용매에 대한 이러한 아스파라긴 잔기의 노출을 감소시키는 조건을 제공함으로써 상기 문제를 극복할 수 있다. 예를 들어, 상기 기재된 고체상 펩티드 합성 기술을 이용하여 합성적으로(즉, 화학적으로 합성됨) 제조되는 경우, 본원에 기재된 조성물 및 방법과 함께 사용될 수 있는 합성 Gro-β, Gro-β T, 및 이의 변이체는 이들 펩티드의 탈아미드화된 버전에 비해, 예를 들어, 적어도 약 95%의 순도(즉, 상응하는 탈아미드화된 펩티드의 5% 미만을 함유함)를 가질 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 조성물 및 방법과 함께 사용될 수 있는 합성 Gro-β, Gro-β T, 및 이의 변이체는 이들 펩티드의 탈아미드화된 버전(예를 들어, SEQ ID NO:1의 Asn69 탈아미드화된 버전 또는 SEQ ID NO:2의 Asn65 탈아미드화된 버전)에 비해 약 95%, 95.5%, 96%, 96.5%, 97%, 97.5%, 98%, 98.5%, 99%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.9%, 99.99% 이상의 순도를 가질 수 있다. 예를 들어, 합성 Gro-β, Gro-β T, 및 이의 변이체는, 예를 들어, 이들 펩티드의 탈아미드화된 버전(예를 들어, SEQ ID NO:1의 Asn69 탈아미드화된 버전 또는 SEQ ID NO:2의 Asn65 탈아미드화된 버전)에 비해 약 95% 내지 약 99.99%의 순도, 예를 들어, 약 95% 내지 약 99.99%, 약 96% 내지 약 99.99%, 약 97% 내지 약 99.99%, 약 98% 내지 약 99.99%, 약 99% 내지 약 99.99%, 약 99.9% 내지 약 99.99%, 약 95% 내지 약 99.5%, 약 96% 내지 약 99.5%, 약 95% 내지 약 99%, 또는 약 97% 내지 약 99%의 순도를 가질 수 있다.

[0308] **CXCR4 길항제**

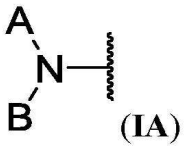
[0309] 본원에 기재된 조성물 및 방법과 함께 사용하기 위한 예시적 CXCR4 길항제는 하기 화학식 (I)로 표현되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

[0310] Z - 링커 - Z' (I)

[0311] 상기 식에서, Z는,

[0312] (i) 9 내지 32개의 고리 구성원을 함유하는 사이클릭 폴리아민으로서, 고리 구성원 중 2 내지 8개가 2개 이상의 탄소 원자에 의해 서로 분리된 질소 원자인, 사이클릭 폴리아민이거나;

[0313] (ii) 하기 화학식 (IA)로 표현되는 아민이고;



(IA)

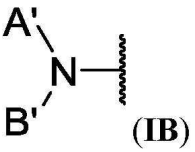
[0314]

[0315] 상기 식에서, A는 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 융합 고리 시스템을 포함하고, B는 H 또는 1 내지 20개의 원자의 치환기이고;

[0316] 상기 식에서, Z'은,

[0317] (i) 9 내지 32개의 고리 구성원을 함유하는 사이클릭 폴리아민으로서, 고리 구성원 중 2 내지 8개가 2개 이상의 탄소 원자에 의해 서로 분리된 질소 원자인, 사이클릭 폴리아민이거나;

[0318] (ii) 하기 화학식 (IB)로 표현되는 아민이거나;



(IB)

[0319]

[0320] 상기 식에서, A'은 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 융합 고리 시스템을 포함하고, B'은 H 또는 1 내지 20개의 원자의 치환기이고;

[0321] (iii) 하기 화학식 (IC)로 표현되는 치환기이고;

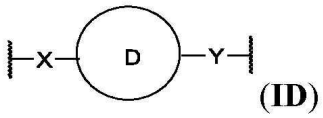
[0322] $-N(R)-(CR_2)_n-X$ (IC)

[0323] 상기 식에서, 각각의 R은 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고, n은 1 또는 2이고, X는 아릴 또는 헤테로아릴기 또는 머캅탄이고;

[0324] 상기 식에서, 링커는 결합, 선택적으로 치환되는 알킬렌(예를 들어, 선택적으로 치환되는 C_1-C_6 알킬렌), 선택적으로 치환되는 헤테로알킬렌(예를 들어, 선택적으로 치환되는 C_1-C_6 헤테로알킬렌), 선택적으로 치환되는 알케닐렌(예를 들어, 선택적으로 치환되는 C_2-C_6 알케닐렌), 선택적으로 치환되는 헤테로알케닐렌(예를 들어, 선택적으로 치환되는 C_2-C_6 헤테로알케닐렌), 선택적으로 치환되는 알키닐렌(예를 들어, 선택적으로 치환되는 C_2-C_6 알키닐렌), 선택적으로 치환되는 헤테로알키닐렌(예를 들어, 선택적으로 치환되는 C_2-C_6 헤테로알키닐렌), 선택적으로 치환되는 사이클로알킬렌, 선택적으로 치환되는 헤테로사이클로알킬렌, 선택적으로 치환되는 아릴렌, 또는 선택적으로 치환되는 헤테로아릴렌이다.

[0325] 일부 구현예에서, Z 및 Z'은 각각 독립적으로 9 내지 32개의 고리 구성원을 함유하는 사이클릭 폴리아민이고, 상기 고리 구성원 중 2 내지 8개는 2개 이상의 탄소 원자에 의해 서로 분리된 질소 원자이다. 일부 구현예에서, Z 및 Z'은 동일한 치환기이다. 예로서, Z는 10 내지 24개의 고리 구성원을 포함하는 사이클릭 폴리아민일 수 있다. 일부 구현예에서, Z는 14개의 고리 구성원을 함유하는 사이클릭 폴리아민일 수 있다. 일부 구현예에서, Z는 4개의 질소 원자를 포함한다. 일부 구현예에서, Z는 1,4,8,11-테트라아조사이클로테트라데칸이다.

[0326] 일부 구현예에서, 링커는 하기 화학식 (ID)로 표현된다:

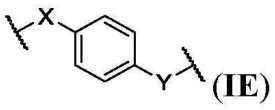
[0327] 

(ID)

[0328] 상기 식에서, 고리 D는 선택적으로 치환되는 아릴기, 선택적으로 치환되는 헤테로아릴기, 선택적으로 치환되는 사이클로알킬기, 또는 선택적으로 치환되는 헤테로사이클로알킬기이고;

[0329] X 및 Y는 각각 독립적으로 선택적으로 치환되는 알킬렌(예를 들어, 선택적으로 치환되는 C_1-C_6 알킬렌), 선택적으로 치환되는 헤테로알킬렌(예를 들어, 선택적으로 치환되는 C_1-C_6 헤테로알킬렌), 선택적으로 치환되는 알케닐렌(예를 들어, 선택적으로 치환되는 C_2-C_6 알케닐렌), 선택적으로 치환되는 헤테로알케닐렌(예를 들어, 선택적으로 치환되는 C_2-C_6 헤테로알케닐렌), 선택적으로 치환되는 알키닐렌(예를 들어, 선택적으로 치환되는 C_2-C_6 알키닐렌), 또는 선택적으로 치환되는 헤테로알키닐렌(예를 들어, 선택적으로 치환되는 C_2-C_6 헤테로알키닐렌)이다.

[0330] 예로서, 링커는 하기 화학식 (IE)로 표현될 수 있다:

[0331] 

(IE)

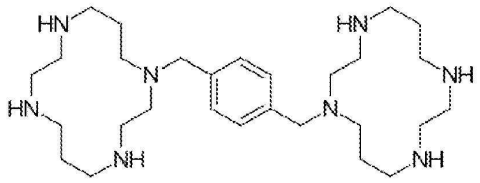
[0332] 상기 식에서, 고리 D는 선택적으로 치환되는 아릴기, 선택적으로 치환되는 헤테로아릴기, 선택적으로 치환되는 사이클로알킬기, 또는 선택적으로 치환되는 헤테로사이클로알킬기이고;

[0333] X 및 Y는 각각 독립적으로 선택적으로 치환되는 알킬렌(예를 들어, 선택적으로 치환되는 C_1-C_6 알킬렌), 선택적으로 치환되는 헤테로알킬렌(예를 들어, 선택적으로 치환되는 C_1-C_6 헤테로알킬렌), 선택적으로 치환되는 C_2-C_6 알케닐렌(예를 들어, 선택적으로 치환되는 C_2-C_6 알케닐렌), 선택적으로 치환되는 헤테로알케닐렌(예를 들어, 선택적으로 치환되는 C_2-C_6 헤테로알케닐렌), 선택적으로 치환되는 알키닐렌(예를 들어, 선택적으로 치환되는 C_2-C_6

알키닐렌), 또는 선택적으로 치환되는 헤테로알키닐렌(예를 들어, 선택적으로 치환되는 C_2-C_6 헤테로알키닐렌)이다. 일부 구현예에서, X 및 Y는 각각 독립적으로 선택적으로 치환되는 C_1-C_6 알킬렌이다. 일부 구현예에서, X 및 Y는 동일한 치환기이다. 일부 구현예에서, X 및 Y는 메틸렌, 에틸렌, n-프로필렌, n-부틸렌, n-펜틸렌, 또는 n-헥실렌기일 수 있다. 일부 구현예에서, X 및 Y는 각각 메틸렌기이다.

[0334] 링커는, 예를 들어, 1,3-페닐렌, 2,6-피리딘, 3,5-피리딘, 2,5-티오펜, 4,4'-(2,2'-바이피리미딘), 2,9-(1,10-페난트롤린) 등일 수 있다. 일부 구현예에서, 링커는 1,4-페닐렌-비스-(메틸렌)이다.

[0335] 본원에 기재된 조성물 및 방법과 관련하여 유용한 CXCR4 길항제는 하기 화학식 (II)로 표현되는 플레릭사포르(본원에서 "AMD3100" 및 "모지빌(Mozibil)"로도 언급됨) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 1,1'-[1,4-페닐렌 비스(메틸렌)]-비스-1,4,8,11-테트라-아자사이클로테트라데칸을 포함한다:



(II)

[0336]

[0337] 본원에 기재된 조성물 및 방법과 함께 사용될 수 있는 추가의 CXCR4 길항제는 플레릭사포르의 변이체, 예를 들어, 미국 특허 번호 5,583,131호에 기재된 화합물을 포함하며, 상기 특허의 개시내용은 CXCR4 길항제에 관한 것으로 참조로서 본원에 포함된다. 일부 구현예에서, CXCR4 길항제는 1,1'-[1,3-페닐렌비스(메틸렌)]-비스-1,4,8,11-테트라-아자사이클로테트라데칸; 1,1'-[1,4-페닐렌-비스-(메틸렌)]-비스-1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸; 1,1'-[1,4-페닐렌-비스-(메틸렌)]-비스-1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸의 비스-아연 또는 비스-구리 복합체; 1,1'-[3,3'-바이페닐렌-비스-(메틸렌)]-비스-1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸; 11,11'-[1,4-페닐렌-비스-(메틸렌)]-비스-1,4,7,11-테트라아자사이클로테트라데칸; 1,11'-[1,4-페닐렌-비스-(메틸렌)]-1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸-1, 4,7,11-테트라아자사이클로테트라데칸; 1,1'-[2,6-피리딘-비스-(메틸렌)]-비스-1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸; 1,1-[3,5-피리딘-비스-(메틸렌)]-비스-1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸; 1,1'-[2,5-티오펜-비스-(메틸렌)]-비스-1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸; 1,1'-[4,4'-(2,2'-바이피리딘)-비스-(메틸렌)]-비스-1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸; 1,1'-[2,9-(1,10-페난트롤린)-비스-(메틸렌)]-비스-1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸; 1,1'-[1,3-페닐렌-비스-(메틸렌)]-비스-1,4,7,10-테트라아자사이클로테트라데칸; 1,1'-[1,4-페닐렌-비스-(메틸렌)]-비스-1,4,7,10-테트라아자사이클로테트라데칸; 1'-[5-니트로-1,3-페닐렌비스(메틸렌)]비스-1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸; 1',1'-[2,4,5,6-테트라클로로-1,3-페닐렌이스(메틸렌)]비스-1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸; 1,1'-[2,3,5,6-테트라-플루오로-1,4-페닐렌비스(메틸렌)]비스-1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸; 1,1'-[1,4-나프틸렌-비스-(메틸렌)]비스-1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸; 1,1'-[1,3-페닐렌비스-(메틸렌)]비스-1,5,9-트리아자사이클로도데칸; 1,1'-[1,4-페닐렌-비스-(메틸렌)]-1,5,9-트리아자사이클로도데칸; 1,1'-[2,5-디메틸-1,4-페닐렌비스-(메틸렌)]-비스-1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸; 1,1'-[2,5-디클로로-1,4-페닐렌비스-(메틸렌)]-비스-1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸; 1,1'-[2-브로모-1,4-페닐렌비스-(메틸렌)]-비스-1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸; 및 1,1'-[6-페닐-2,4-피리딘비스-(메틸렌)]-비스-1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸으로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물일 수 있다.

[0338] 일부 구현예에서, CXCR4 길항제는 US 2006/0035829호에 기재된 화합물이며, 이의 개시내용은 CXCR4 길항제에 관한 것으로 참조로서 본원에 포함된다. 일부 구현예에서, CXCR4 길항제는 3,7,11,17-테트라아자바이사이클로(13.3.1)헵타데카-1(17),13,15-트리엔; 4,7,10,17-테트라아자바이사이클로(13.3.1)헵타데카-1(17),13,15-트리엔; 1,4,7,10-테트라아자사이클로테트라데칸; 1,4,7-트리아자사이클로테트라데칸; 및 4,7,10-트리아자바이사이클로(13.3.1)헵타데카-1(17),13,15-트리엔으로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물일 수 있다.

[0339] CXCR4 길항제는 WO 2001/044229호에 기재된 화합물일 수 있으며, 이의 개시내용은 CXCR4 길항제에 관한 것으로 참조로서 본원에 포함된다. 일부 구현예에서, CXCR4 길항제는 N-[4-(11-플루오로-1,4,7-트리아자사이클로테트라데카닐)-1,4-페닐렌비스(메틸렌)]-2-(아미노메틸)피리딘; N-[4-(11,11-디플루오로-1,4,7-트리아자사이클로테트라데카닐)-1,4-페닐렌비스(메틸렌)]-2-(아미노메틸)피리딘; N-[4-(1,4,7-트리아자사이클로테트라데칸-2-오닐)-1,4-페닐렌비스(메틸렌)]-2-(아미노메틸)피리딘; N-[12-(5-옥사-1,9-디아자사이클로테트라데카닐)-1,4-페닐렌비

스(메틸렌)]-2-(아미노메틸)피리딘; N-[4-(11-옥사-1,4,7-트리아자사이클로테트라데카닐)-1,4-페닐렌비스(메틸렌)]-2-(아미노메틸)피리딘; N-[4-(11-티아-1,4,7-트리아자사이클로테트라데카닐)-1,4-페닐렌비스(메틸렌)]-2-(아미노메틸)피리딘; N-[4-(11-설폭소-1,4,7-트리아자사이클로테트라데카닐)-1,4-페닐렌비스(메틸렌)]-2-(아미노메틸)피리딘; N-[4-(11-설포노-1,4,7-트리아자사이클로테트라데카닐)-1,4-페닐렌비스(메틸렌)]-2-(아미노메틸)피리딘; 및 N-[4-(3-카르복소-1,4,7-트리아자사이클로테트라데카닐)-1,4-페닐렌비스(메틸렌)]-2-(아미노메틸)피리딘으로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물일 수 있다.

[0340] 본원에 기재된 조성물 및 방법과 관련하여 유용한 추가의 CXCR4 길항제는 WO 2000/002870호에 기재된 화합물을 포함하며, 이의 개시내용은 CXCR4 길항제에 관한 것으로 참조로서 본원에 포함된다. 일부 구현예에서, CXCR4 길항제는 N-[1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라-데카닐-1,4-페닐렌비스-(메틸렌)]-2-(아미노메틸)피리딘; N-[1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라-데카닐-1,4-페닐렌비스(메틸렌)]-N-메틸-2-(아미노메틸)피리딘; N-[1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라-데카닐-1,4-페닐렌비스(메틸렌)]-4-(아미노메틸)피리딘; N-[1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라-데카닐-1,4-페닐렌비스(메틸렌)]-3-(아미노메틸)피리딘; N-[1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라-데카닐-1,4-페닐렌비스(메틸렌)]-(2-아미노메틸-5-메틸)피라진; N-[1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라-데카닐-1,4-페닐렌비스(메틸렌)]-2-(아미노에틸) 피리딘; N-[1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라-데카닐-1,4-페닐렌비스(메틸렌)]-2-(아미노메틸)티오펜; N-[1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라-데카닐-1,4-페닐렌비스(메틸렌)]-2-(아미노메틸)머캅탄; N-[1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라-데카닐-1,4-페닐렌비스(메틸렌)]-2-아미노벤질아민; N-[1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라-데카닐-1,4-페닐렌비스(메틸렌)]-4-아미노 벤질아민; N-[1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라-데카닐-1,4-페닐렌비스(메틸렌)]-4-(아미노에틸)이미다졸; N-[1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라-데카닐-1,4-페닐렌비스(메틸렌)]-벤질아민; N-[4-(1,4,7-트리아자사이클로테트라-데카닐)-1,4-페닐렌비스(메틸렌)]-2-(아미노메틸)피리딘; N-[7-(4,7,10,17-테트라아자바이사이클로[13.3.1]헵타데카-1(17),13,15-트리에닐)-1,4-페닐렌비스(메틸렌)]-2-(아미노메틸)피리딘; N-[7-(4,7,10-트리아자바이사이클로[13.3.1]헵타데카-1(17),13,15-트리에닐)-1,4-페닐렌비스(메틸렌)]-2-(아미노메틸)피리딘; N-[1-(1,4,7-트리아자사이클로테트라-데카닐)-1,4-페닐렌비스(메틸렌)]-2-(아미노메틸)피리딘; N-[4-[4,7,10,17-테트라아자바이사이클로[13.3.1]헵타데카-1(17),13,15-트리에닐]-1,4-페닐렌비스(메틸렌)]-2-(아미노메틸)피리딘; N-[4-[4,7,10-트리아자바이사이클로[13.3.1]헵타데카-1(17),13,15-트리에닐]-1,4-페닐렌비스(메틸렌)]-2-(아미노메틸)피리딘; N-[1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데카닐-1,4-페닐렌비스(메틸렌)]-퓨린; 1-[1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데카닐-1,4-페닐렌빅스(메틸렌)]-4-페닐피페라진; N-[4-(1,7-디아자사이클로테트라데카닐)-1,4-페닐렌비스(메틸렌)]-2-(아미노메틸)피리딘; 및 N-[7-(4,10-디아자바이사이클로[13.3.1]헵타데카-1(17),13,15-트리에닐)-1,4-페닐렌비스(메틸렌)]-2-(아미노메틸)피리딘으로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물일 수 있다.

[0341] 일부 구현예에서, CXCR4 길항제는 1-[2,6-디메톡시피리드-4-일(메틸렌)]-1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸; 1-[2-클로로피리드-4-일(메틸렌)]-1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸; 1-[2,6-디메틸피리드-4-일(메틸렌)]-1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸; 1-[2-메틸피리드-4-일(메틸렌)]-1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸; 1-[2,6-디클로로피리드-4-일(메틸렌)]-1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸; 1-[2-클로로피리드-5-일(메틸렌)]-1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸; 및 7-[4-메틸페닐(메틸렌)]-4,7,10,17-테트라아자바이사이클로[13.3.1]헵타데카-1(17),13,15-트리엔으로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물이다.

[0342] 일부 구현예에서, CXCR4 길항제는 미국 특허 번호 5,698,546호에 기재된 화합물이며, 이의 개시내용은 CXCR4 길항제에 관한 것으로 참조로서 본원에 포함된다. 일부 구현예에서, CXCR4 길항제는 7,7'-[1,4-페닐렌-비스(메틸렌)]비스-3,7,11,17-테트라아자바이사이클로[13.3.1]헵타데카-1(17),13,15-트리엔; 7,7'-[1,4-페닐렌-비스(메틸렌)]비스[15-클로로-3,7,11,17-테트라아자바이사이클로 [13.3.1]헵타데카-1(17),13,15-트리엔]; 7,7'-[1,4-페닐렌-비스(메틸렌)]비스[15-메톡시-3,7,11,17-테트라아자바이사이클로[13.3.1]헵타데카-1(17),13,15-트리엔]; 7,7'-[1,4-페닐렌-비스(메틸렌)]비스-3,7,11,17-테트라아자바이사이클로[13.3.1]-헵타데카-13,16-트리엔-15-온; 7,7'-[1,4-페닐렌-비스(메틸렌)]비스-4,7,10,17-테트라아자바이사이클로[13.3.1]-헵타데카-1(17),13,15-트리엔; 8,8'-[1,4-페닐렌-비스(메틸렌)]비스-4,8,12,19-테트라아자바이사이클로[15.3.1]노나데카-1(19),15,17-트리엔; 6,6'-[1,4-페닐렌-비스(메틸렌)]비스-3,6,9,15-테트라아자바이사이클로[11.3.1]펜타데카-1(15),11,13-트리엔; 6,6'-[1,3-페닐렌-비스(메틸렌)]비스-3,6,9,15-테트라아자바이사이클로[11.3.1]펜타데카-1 (15),11,13-트리엔; 및 17,17'-[1,4-페닐렌-비스(메틸렌)]비스-3,6,14,17,23,24-헥사아자트리사이클로[17.3.1.$1^{8,12}$]테트라코사-1(23),8,10,12(24),19,21-헥사엔으로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물일 수 있다.

[0343] 일부 구현예에서, CXCR4 길항제는 미국 특허 번호 5,021,409호에 기재된 화합물이며, 이의 개시내용은 CXCR4 길항제에 관한 것으로 참조로서 본원에 포함된다. 일부 구현예에서, CXCR4 길항제는 2,2'-바이사이클람, 6,6'-바이사이클람; 3,3'-(비스-1,5,9,13-테트라아자 사이클로헥사데칸); 3,3'-(비스-1,5,8,11,14-펜타아자사이클로헥사데칸); 메틸렌 (또는 폴리메틸렌) 디-1-N-1,4,8,11-테트라아자 사이클로테트라데칸; 3,3'-비스-1,5,9,13-테트라아자사이클로헥사데칸; 3,3'-비스-1,5,8,11,14-펜타아자사이클로헥사데칸; 5,5'-비스-1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸; 2,5'-비스-1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸; 2,6'-비스-1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸; 11,11'-(1,2-에탄디일)비스-1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸; 11,11'-(1,2-프로판디일)비스-1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸; 11,11'-(1,2-부탄디일)비스-1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸; 11,11'-(1,2-펜탄디일)비스-1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸; 및 11,11'-(1,2-헥산디일)비스-1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸으로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물일 수 있다.

[0344] 일부 구현예에서, CXCR4 길항제는 WO 2000/056729호에 기재된 화합물이며, 이의 개시내용은 CXCR4 길항제에 관한 것으로 참조로서 본원에 포함된다. 일부 구현예에서, CXCR4 길항제는 N-(2-피리디닐메틸)-N'-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타[b]피리딘-9-일)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민;
N-(2-피리디닐메틸)-N'-(6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-(1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프탈레닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-(1-나프탈레닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-(8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-[2-[(2-피리디닐메틸)아미노]에틸]-N'-(1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-[2-[(1H-이미다졸-2-일메틸)아미노]에틸]-N'-(1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-(1,2,3,4-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-[2-[(1H-이미다졸-2-일메틸)아미노]에틸]-N'-(1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프탈레닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-(2-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N,N'-비스(2-피리디닐메틸)-N'-(2-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-5-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-(1H-이미다졸-2-일메틸)-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-5-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-(1H-이미다졸-2-일메틸)-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-[(2-아미노-3-페닐)프로필]-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-(1H-이미다졸-4-일메틸)-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-(2-퀴놀리닐메틸)-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-(2-(2-나프토일)아미노에틸)-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-[(S)-(2-아세틸아미노-3-페닐)프로필]-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-[(S)-(2-아세틸아미노-3-페닐)프로필]-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-[3-((2-나프탈레닐메틸)아미노)프로필]-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-[2-(S)-피롤리디닐메틸]-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-[2-(R)-피롤리디닐메틸]-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-[3-피라졸릴메틸]-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-[2-피롤릴메틸]-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-[2-티오페닐메틸]-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-[2-티아졸릴메틸]-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-[2-푸라닐메틸]-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-[2-[(페닐메틸)아미노]에틸]-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-(2-아미노에틸)-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-3-피롤리디닐-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-4-피페리디닐-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-[2-[(페닐)아미노]에틸]-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-(7-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-2-나프탈레닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-(6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-2-나프탈레닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-(1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-2-나프탈레닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-(7-메톡시-3,4-디하이드로나프탈레닐)-1-(아미노메틸)-4-벤즈아미드; N-(2-피리디닐메틸)-N'-(6-메톡시-3,4-디하이드로나프탈레닐)-1-(아미노메틸)-4-벤즈아미드; N-(2-피리디닐메틸)-N'-(1H-이미다졸-2-일메틸)-N'-(7-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-2-나프탈레닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피

리디닐메틸)-N'-(8-하이드록시-1,2,3,4-테트라하이드로-2-나프탈레닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-(1H-이미다졸-2-일메틸)-N'-(8-하이드록시-1,2,3,4-테트라하이드로-2-나프탈레닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-(8-플루오로-1,2,3,4-테트라하이드로-2-나프탈레닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-(1H-이미다졸-2-일메틸)-N'-(8-플루오로-1,2,3,4-테트라하이드로-2-나프탈레닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-7-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-(1H-이미다졸-2-일메틸)-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-7-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-[2-[(2-나프탈레닐메틸)아미노]에틸]-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-[2-(이소부틸아미노)에틸]-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-[2-[(2-피리디닐메틸)아미노]에틸]-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-[2-[(2-푸라닐메틸)아미노]에틸]-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-(2-구아니디노에틸)-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-[2-[비스-[(2-메톡시)페닐메틸]아미노]에틸]-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-[2-[(1H-이미다졸-4-일메틸)아미노]에틸]-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-[2-[(1H-이미다졸-2-일메틸)아미노]에틸]-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-[2-(페닐우레이도)에틸]-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-[[N"-(n-부틸)카르복사미도]메틸]-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-(카르복사미도메틸)-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-[(N"-페닐)카르복사미도메틸]-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-(카르복시메틸)-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-(페닐메틸)-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-(1H-벤즈이미다졸-2-일메틸)-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-(5,6-디메틸-1H-벤즈이미다졸-2-일메틸)-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민(하이드로브로마이드 염); N-(2-피리디닐메틸)-N'-(5-니트로-1H-벤즈이미다졸-2-일메틸)-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-[(1H)-5-아자벤즈이미다졸-2-일메틸]-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일메틸)-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-[2-(2-피리디닐)에틸]-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민;

N-(2-피리디닐메틸)-N'-(2-벤즈옥사졸릴)-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-(트랜스-2-아미노사이클로헥실)-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-(2-페닐에틸)-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-(3-페닐프로필)-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N'-(트랜스-2-아미노사이클로펜틸)-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[[4-[[(2-피리디닐메틸)아미노]메틸]페닐]메틸]-N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-글리신아미드; N-[[4-[[(2-피리디닐메틸)아미노]메틸]페닐]메틸]-N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-(L)-알라닌아미드; N-[[4-[[(2-피리디닐메틸)아미노]메틸]페닐]메틸]-N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-(L)-아스파르트아미드; N-[[4-[[(2-피리디닐메틸)아미노]메틸]페닐]메틸]-N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-피라진아미드; N-[[4-[[(2-피리디닐메틸)아미노]메틸]페닐]메틸]-N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-(L)-프롤린아미드; N-[[4-[[(2-피리디닐메틸)아미노]메틸]페닐]메틸]-N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-(L)-리신아미드; N-[[4-[[(2-피리디닐메틸)아미노]메틸]페닐]메틸]-N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-벤즈아미드; N-[[4-[[(2-피리디닐메틸)아미노]메틸]페닐]메틸]-N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-피콜린아미드; N'-벤질-N-[[4-[[(2-피리디닐메틸)아미노]메틸]페닐]메틸]-N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-우레아; N'-페닐-N-[[4-[[(2-피리디닐메틸)아미노]메틸]페닐]메틸]-N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-우레아; N-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타[박테리아피리딘-9-일)-4-[[(2-피리디닐메틸)아미노]메틸]벤즈아미드; N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-4-[[(2-피리디닐메틸)아미노]메틸]벤즈아미드; N,N'-비스(2-피리디닐메틸)-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N,N'-비스(2-피리디닐메틸)-N'-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타[박테리아피리딘-9-일)-1,4-벤젠디메탄아민; N,N'-비스(2-피리디닐메틸)-N'-(6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[박테리아피리딘-7-일)-1,4-벤젠디메탄아민; N,N'-비스(2-피리디닐메틸)-N'-(1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프탈레닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N,N'-비스(2-피리디닐메틸)-N'-[(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)메틸]-1,4-벤젠디메탄아민; N,N'-비스(2-피리디닐메틸)-N'[(6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[박테리아피리딘-7-일)메틸]-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N-(2-메톡시에틸)-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀

리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-피리디닐메틸)-N-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-N'-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N,N'-비스(2-피리디닐메틸)-1,4-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)벤젠디메탄아민; N-[(2,3-디메톡시페닐)메틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N,N'-비스(2-피리디닐메틸)-N-[1-(N"-페닐-N"-메틸우레이도)-4-피페리디닐]-1,3-벤젠디메탄아민; N,N'-비스(2-피리디닐메틸)-N-[N"-p-톨루엔설포닐페닐알라닐)-4-피페리디닐]-1,3-벤젠디메탄아민; N,N'-비스(2-피리디닐메틸)-N-[1-[3-(2-클로로페닐)-5-메틸-이속사졸-4-오일]-4-피페리디닐]-1,3-벤젠디메탄아민; N-[(2-하이드록시페닐)메틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타[박테리아피리딘-9-일)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[(4-시아노페닐)메틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타[박테리아피리딘-9-일)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[(4-시아노페닐)메틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[(4-아세트아미도페닐)메틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[(4-페녹시페닐)메틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타[박테리아피리딘-9-일)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[(1-메틸-2-카르복사미도)에틸]-N,N'-비스(2-피리디닐메틸)-1,3-벤젠디메탄아민; N-[(4-벤질옥시페닐)메틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타[박테리아피리딘-9-일)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[(티오펜-2-일)메틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타[박테리아피리딘-9-일)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[1-(벤질)-3-피롤리디닐]-N,N'-비스(2-피리디닐메틸)-1,3-벤젠디메탄아민; N-[[1-메틸-3-(피라졸-3-일)]프로필]-N,N'-비스(2-피리디닐메틸)-1,3-벤젠디메탄아민; N-[1-(페닐)에틸]-N,N'-비스(2-피리디닐메틸)-1,3-벤젠디메탄아민; N-[(3,4-메틸렌디옥시페닐)메틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타[b]피리딘-9-일)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[1-벤질-3-카르복시메틸-4-피페리디닐]-N,N'-비스(2-피리디닐메틸)-1,3-벤젠디메탄아민; N-[(3,4-메틸렌디옥시페닐)메틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(3-피리디닐메틸)-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타[b]피리딘-9-일)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[[1-메틸-2-(2-톨릴)카르복사미도]에틸]-N,N'-비스(2-피리디닐메틸)-1,3-벤젠디메탄아민; N-[(1,5-디메틸-2-페닐-3-피라졸리논-4-일)메틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[(4-프로폭시페닐)메틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타[b]피리딘-9-일)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(1-페닐-3,5-디메틸피라졸린-4-일메틸)-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민;

N-[H-이미다졸-4-일메틸]-N,N'-비스(2-피리디닐메틸)-1,3-벤젠디메탄아민; N-[(3-메톡시-4,5-메틸렌디옥시페닐)메틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타[b]피리딘-9-일)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[(3-시아노페닐)메틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타[b]피리딘-9-일)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[(3-시아노페닐)메틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(5-에틸티오펜-2-일메틸)-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타[b]피리딘-9-일)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(5-에틸티오펜-2-일메틸)-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[(2,6-디플루오로페닐)메틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타[b]피리딘-9-일)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[(2,6-디플루오로페닐)메틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[(2-디플루오로메톡시페닐)메틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타[b]피리딘-9-일)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-디플루오로메톡시페닐메틸)-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(1,4-벤조디옥산-6-일메틸)-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타[b]피리딘-9-일)-1,4-벤젠디메탄아민; N,N'-비스(2-피리디닐메틸)-N-[1-(N"-페닐-N"-메틸우레이도)-4-피페리디닐]-1,4-벤젠디메탄아민; N,N'-비스(2-피리디닐메틸)-N-[N"-p-톨루엔설포닐페닐알라닐)-4-피페리디닐]-1,4-벤젠디메탄아민; N-[1-(3-피리딘카르복사미도)-4-피페리디닐]-N,N'-비스(2-피리디닐메틸)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[1-(사이클로프로필카르복사미도)-4-피페리디닐]-N,N'-비스(2-피리디닐메틸)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[1-(1-페닐사이클로프로필카르복사미도)-4-피페리디닐]-N,N'-비스(2-피리디닐메틸)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(1,4-벤조디옥산-6-일메틸)-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[1-[3-(2-클로로페닐)-5-메틸-이속사졸-4-카르복사미도]-4-피페리디닐]-N,N'-비스(2-피리디닐메틸)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[1-(2-티오메틸피리딘-3-카르복사미도)-4-피페리디닐]-N,N'-비스(2-피리디닐메틸)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(1-메틸피롤-2-일메틸)-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[(2-하이드록시페닐)메틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[(3-메톡시-4,5-메틸렌디옥시페닐)메틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(3-피리디닐메틸)-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[2-

(N"-모르폴리노메틸)-1-사이클로펜틸]-N,N'-비스(2-피리디닐메틸)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[(1-메틸-3-피페리디닐)프로필]-N,N'-비스(2-피리디닐메틸)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(1-메틸벤즈이미다졸-2-일메틸)-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[1-(벤질)-3-피롤리디닐]-N,N'-비스(2-피리디닐메틸)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[[(1-페닐-3-(N"-모르폴리노)]프로필]-N,N'-비스(2-피리디닐메틸)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[1-(이소-프로필)-4-피페리디닐]-N,N'-비스(2-피리디닐메틸)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[1-(에톡시카르보닐)-4-피페리디닐]-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[(1-메틸-3-피라졸릴)프로필]-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[1-메틸-2-(N",N"-디에틸카르복사미도)에틸]-N,N'-비스(2-피리디닐메틸)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[(1-메틸-2-페닐설포닐)에틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[(2-클로로-4,5-메틸렌디옥시페닐)메틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[1-메틸-2-[N"-(4-클로로페닐)카르복사미도]에틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(1-아세톡시인돌-3-일메틸)-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타[b]피리딘-9-일)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[(3-벤질옥시-4-메톡시페닐)메틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타[b]피리딘-9-일)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(3-퀴놀리닐메틸)-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[(8-하이드록시)-2-퀴놀리닐메틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타[b]피리딘-9-일)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-퀴놀리닐메틸)-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타[b]피리딘-9-일)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[(4-아세트아미도페닐)메틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타[b]피리딘-9-일)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[1H-이미다졸-2-일메틸]-N,N'-비스(2-피리디닐메틸)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(3-퀴놀리닐메틸)-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타[b]피리딘-9-일)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(2-티아졸릴메틸)-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타[b]피리딘-9-일)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(4-피리디닐메틸)-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타[b]피리딘-9-일)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[(5-벤질옥시)벤조[b]피롤-3-일메틸]-N,N'-비스(2-피리디닐메틸)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(1-메틸피라졸-2-일메틸)-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타[b]피리딘-9-일)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[(4-메틸)-1H-이미다졸-5-일메틸]-N,N'-비스(2-피리디닐메틸)-1,4-벤젠디메탄아민;

N-[[(4-디메틸아미노)-1-나프탈레닐]메틸]-N,N'-비스(2-피리디닐메틸)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[1,5-디메틸-2-페닐-3-피라졸리논-4-일메틸]-N,N'-비스(2-피리디닐메틸)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[1-[(1-아세틸-2-(R)-피롤리닐]-4-피페리디닐]-N-[2-(2-피리디닐)에틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-1,3-벤젠디메탄아민; N-[1-[2-아세트아미도벤조일-4-피페리디닐]-4-피페리디닐]-N-[2-(2-피리디닐)에틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-1,3-벤젠디메탄아민; N-[(2-시아노-2-페닐)에틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타[b]피리딘-9-일)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[(N"-아세틸트립토파닐)-4-피페리디닐]-N-[2-(2-피리디닐)에틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-1,3-벤젠디메탄아민; N-[(N"-벤조일발리닐)-4-피페리디닐]-N-[2-(2-피리디닐)에틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-1,3-벤젠디메탄아민; N-[(4-디메틸아미노페닐)메틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타[b]피리딘-9-일)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(4-피리디닐메틸)-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(1-메틸벤즈이마다졸-2-일메틸)-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타[b]피리딘-9-일)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[1-부틸-4-피페리디닐]-N-[2-(2-피리디닐)에틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-1,3-벤젠디메탄아민; N-[1-벤조일-4-피페리디닐]-N-[2-(2-피리디닐)에틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-1,3-벤젠디메탄아민; N-[1-(벤질)-3-피롤리디닐]-N-[2-(2-피리디닐)에틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-1,3-벤젠디메탄아민; N-[(1-메틸)벤조[b]피롤-3-일메틸]-N-[2-(2-피리디닐)에틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-1,3-벤젠디메탄아민; N-[1H-이미다졸-4-일메틸]-N-[2-(2-피리디닐)에틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-1,3-벤젠디메탄아민; N-[1-(벤질)-4-피페리디닐]-N-[2-(2-피리디닐)에틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[1-메틸벤즈이미다졸-2-일메틸]-N-[2-(2-피리디닐)에틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-1,4-벤젠디메탄아민; N-[(2-페닐)벤조[b]피롤-3-일메틸]-N-[2-(2-피리디닐)에틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-1,4-벤젠디메탄아민;

N-[(6-메틸피리딘-2-일)메틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,4-벤젠디메탄아민; N-(3-메틸-1H-피라졸-5-일메틸)-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,3-벤젠디메탄아민; N-[(2-메톡시페닐)메틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,3-벤젠디메탄아민;

N-[(2-에톡시페닐)메틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타[b]피리딘-9-일)-1,3-벤젠디메탄아민; N-(벤질옥시에틸)-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,3-벤젠디메탄아민; N-[(2-에톡시-1-나프탈레닐)메틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-

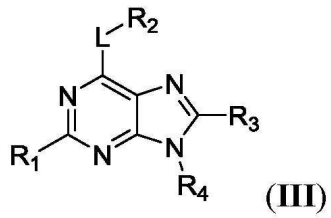
1,3-벤젠디메탄아민;
N-[(6-메틸피리딘-2-일)메틸]-N'-(2-피리디닐메틸)-N-(5,6,7,8-테트라하이드로-8-퀴놀리닐)-1,3-벤젠디메탄아민; 1-[[4-[[(2-피리디닐메틸)아미노]메틸]페닐]메틸]구아니딘; N-(2-피리디닐메틸)-N-(8-메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-1,4-벤젠디메탄아민; 1-[[4-[[(2-피리디닐메틸)아미노]메틸]페닐]메틸]호모피페라진; 1-[[3-[[(2-피리디닐메틸)아미노]메틸]페닐]메틸]호모피페라진; 트랜스 및 시스-1-[[4-[[(2-피리디닐메틸)아미노]메틸]페닐]메틸]-3,5-피페리딘디아민; N,N'-[1,4-페닐렌비스(메틸렌)]비스-4-(2-피리미딜)피페라진; 1-[[4-[[(2-피리디닐메틸)아미노]메틸]페닐]메틸]-1-(2-피리디닐)메틸아민; 2-(2-피리디닐)-5-[[(2-피리디닐메틸)아미노]메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린; 1-[[4-[[(2-피리디닐메틸)아미노]메틸]페닐]메틸]-3,4-디아미노피롤리딘; 1-[[4-[[(2-피리디닐메틸)아미노]메틸]페닐]메틸]-3,4-디아세틸아미노피롤리딘; 8-[[4-[[(2-피리디닐메틸)아미노]메틸]페닐]메틸]-2,5,8-트리아자-3-옥사바이사이클로 [4.3.0]노난; 및 8-[[4-[[(2-피리디닐메틸)아미노]메틸]페닐]메틸]-2,5,8-트리아자바이사이클로[4.3.0]노난으로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물일 수 있다.

[0345] 본원에 기재된 조성물 및 방법과 함께 사용될 수 있는 추가의 CXCR4 길항제는 WO 2001/085196호, WO 1999/050461호, WO 2001/094420호, 및 WO 2003/090512호에 기재된 것을 포함하며, 이들 각각의 개시내용은 CXCR4 활성 또는 발현을 억제하는 화합물에 관한 것으로 참조로서 본원에 포함된다.

[0346] **조혈 줄기 및 전구 세포의 확장**

[0347] 환자로의 주입 전, 조혈 및 전구 세포는, 예를 들어, 세포와 아릴 탄화수소 수용체 길항제를 접촉시킴으로써 생체 외에서 확장될 수 있다. 본원에 기재된 조성물 및 방법과 함께 유용한 아릴 탄화수소 수용체 길항제는 개시내용 전체가 참조로서 본원에 포함되는 미국 특허 번호 9,580,426호에 기재된 것을 포함한다.

[0348] 일부 구현예에서, 아릴 탄화수소 수용체 길항제는 하기 화학식 (III)로 표현되는 아릴 탄화수소 수용체 길항제 또는 이의 염을 포함한다:



(III)

[0349]

[0350] 상기 식에서,

[0351] L은 $-NR_{5a}(CH_2)_{2-3}$, $-NR_{5a}(CH_2)_2NR_{5b}-$, $-NR_{5a}(CH_2)_2S-$, $-NR_{5a}CH_2CH(OH)-$ 및 $-NR_{5a}CH(CH_3)CH_2-$로부터 선택되고; 여기서, R_{5a} 및 R_{5b}는 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0352] R_1은 티오페닐, 1H-벤조이미다졸릴, 이소퀴놀리닐, 1H-이미다조피리디닐, 벤조티오페닐, 피리미디닐, 피리디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 및 티아졸릴로부터 선택되고; 일부 구현예에서, R_1의 티오페닐, 1H-벤조이미다졸릴, 이소퀴놀리닐, 1H-이미다조피리디닐, 벤조티오페닐, 피리미디닐, 피리디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 또는 티아졸릴은 시아노, 하이드록시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 할로, 할로-치환된-C_{1-4} 알킬, 할로-치환된-C_{1-4}알콕시, 아미노, $-C(O)R_{8a}$, $-S(O)_{0-2}R_{8a}$, $-C(O)OR_{8a}$ 및 $-C(O)NR_{8a}R_{8b}$로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 라디칼로 선택적으로 치환될 수 있고; 여기서, R_{8a} 및 R_{8b}는 독립적으로 수소 및 C_{1-4}알킬로부터 선택되고;

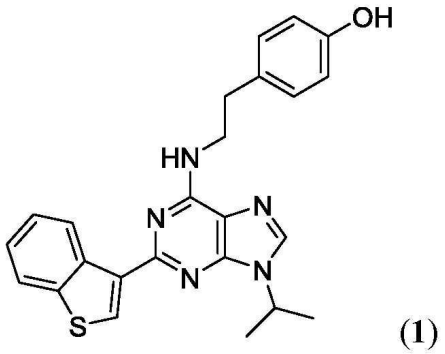
[0353] R_2는 $-S(O)_2NR_{6a}R_{6b}$, $-NR_{6a}C(O)R_{6b}-$, $-NR_{6a}C(O)NR_{6b}R_{6c}$, 페닐, 1H-피롤로피리딘-3-일, 1H-피롤로피리딘-5-일, 1H-인돌릴 티오페닐, 피리디닐, 1H-1,2,4-트리아졸릴, 2-옥소이미다졸리디닐, 1H-피라졸릴, 2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조이미다졸릴 및 1H-인다졸릴로부터 선택되고; 여기서 R_{6a}, R_{6b} 및 R_{6c}는 독립적으로 수소 및 C_{1-4}알킬로부터 선택되고; R_2의 페닐, 1H-피롤로피리딘-3-일, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일, 1H-인돌릴, 티오페닐, 피리디닐, 1H-1,2,4-트리아졸릴, 2-옥소이미다졸리디닐, 1H-피라졸릴, 2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조이미다졸릴 또는 1H-인다졸릴은 하이드록시, 할로, 메틸, 메톡시, 아미노, $-O(CH_2)_2NR_{7a}R_{7b}$, $-S(O)_2NR_{7a}R_{7b}$, $-OS(O)_2NR_{7a}R_{7b}$ 및 $-NR_{7a}S(O)_2R_{7b}$로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 라디칼로 선택적으로 치환되고; 여기서 R_{7a} 및 R_{7b}는 독

립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0354] R_3는 수소, C_{1-4} 알킬 및 바이페닐로부터 선택되고;

[0355] R_4는 C_{1-10} 알킬, 프로프-1-엔-2-일, 사이클로헥실, 사이클로프로필, 2-(2-옥소피롤리딘-1-일)에틸, 옥세탄-2-일, 옥세탄-3-일, 벤즈하이드릴, 테트라하이드로-2H-피란-2-일, 테트라하이드로-2H-피란-3-일, 페닐, 테트라하이드로푸란-3-일, 및 벤질, (4-펜틸페닐)(페닐)메틸 및 1-(1-(2-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자테트라데칸-14-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로프로필, 사이클로헥실, 2-(2-옥소피롤리딘-1-일)에틸, 옥세탄-3-일, 옥세탄-2-일, 벤즈하이드릴, 테트라하이드로-2H-피란-2-일, 테트라하이드로-2H-피란-3-일, 페닐, 테트라하이드로푸란-3-일, 벤질, (4-펜틸페닐)(페닐)메틸 또는 1-(1-(2-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자테트라데칸-14-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸은 하이드록시, C_{1-4}알킬 및 할로-치환된-C_{1-4}알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 라디칼로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0356] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물 및 방법과 함께 유용한 아릴 탄화수소 수용체 길항제는 하기 화학식 (1)로 표현되는 SR-1을 포함한다:

[0357] 

(1)

[0358] **펩티드 및 단백질의 재조합 발현을 위한 방법**

[0359] 본원에 기재된 펩티드 및 단백질(예를 들어, CXCR2 효능제, 예를 들어, Gro-β, Gro-β T, Gro-β N69D, Gro-β T N65D, 및 이의 변이체)은, 예를 들어, 숙주 세포에 해당 펩티드 또는 단백질을 인코딩하는 핵산을 전달함으로써 숙주 세포에서 발현될 수 있다. 하기 섹션은 재조합 발현의 목적으로 본원에 기재된 펩티드 및 단백질을 인코딩하는 핵산을 숙주 세포에 도입하는 목적으로 이용될 수 있는 다양한 기술을 기재한다.

[0360] *형질감염 기술*

[0361] Gro-β, Gro-β T, Gro-β N69D, Gro-β T N65D, 또는 이의 변이체와 같은 CXCR2 효능제를 인코딩하는 핵산과 같은 폴리뉴클레오티드를 세포(예를 들어, 포유동물 세포, 예를 들어, 인간 세포)에 도입하기 위해 이용될 수 있는 기술은 당 분야에 공지되어 있다. 일부 구현예에서, 전기천공은 관심 세포로의 정전기 전위의 적용에 의해 포유동물 세포(예를 들어, 인간 세포)를 투과화시키기 위해 사용될 수 있다. 이러한 방식으로 외부 전기장에 적용되는 인간 세포와 같은 포유동물 세포는 이후 외인성 핵산의 흡수가 쉬워진다. 포유동물 세포의 전기천공은, 예를 들어, 개시내용이 참조로서 본원에 포함되는 문헌[Chu *et al.* (1987) *Nucleic Acids Research* 15:1311]에 상세히 기재되어 있다. 유사한 기술인 Nucleofection™은 외인성 폴리뉴클레오티드의 진핵생물 세포의 핵으로의 흡수를 자극하기 위해 적용된 전기장을 이용한다. Nucleofection™ 및 이러한 기술을 수행하는 데 유용한 프로토콜은, 예를 들어, 각각의 개시내용이 참조로서 본원에 포함되는 문헌[Distler *et al.* (2005) *Experimental Dermatology* 14:315]뿐만 아니라 US 2010/0317114호에 상세히 기재되어 있다.

[0362] 재조합 펩티드 및 단백질 발현의 목적으로 숙주 세포의 형질감염에 유용한 추가 기술은 스퀴즈-포레이션(squeeze-poration) 방법을 포함한다. 이러한 기술은 적용된 응력에 반응하여 형성되는 막 구멍을 통해 외인성 DNA의 흡수를 자극하기 위해 세포의 신속한 기계적 변형을 유도한다. 이러한 기술은 인간 세포와 같은 세포로의 핵산의 전달에 벡터가 필요하지 않다는 점에서 유리하다. 스퀴즈-포레이션은, 예를 들어, 개시내용이 참조로서 본원에 포함되는 문헌[Sharei *et al.* (2013) *Journal of Visualized Experiments* 81:e50980]에 상세히 기재되어 있다.

[0363] 리포펙션은 세포의 형질감염에 유용한 또 다른 기술이다. 이러한 방법은 리포솜에 핵산을 로딩하는 것을 포함하

며, 이는 종종 리포솜 외부를 향해 양이온성 작용기, 예를 들어, 4차 또는 양성자화 아민을 제공한다. 이는 세포막의 음이온성 성질로 인해 리포솜과 세포 사이에 정전기적 상호작용을 촉진하며, 이는 궁극적으로, 예를 들어, 리포솜과 세포막의 직접 융합 또는 복합체의 세포내이입에 의해 외인성 핵산의 흡수를 발생시킨다. 리포펙션은, 예를 들어, 개시내용이 참조로서 본원에 포함되는 미국 특허 번호 7,442,386호에 상세히 기재되어 있다. 외래 핵산의 흡수를 발생시키기 위해 세포막과의 이온 상호작용을 이용하는 유사한 기술은 세포와 양이온성 중합체-핵산 복합체를 접촉시키는 것을 포함한다. 세포막과의 상호작용에 유리한 양성 전하를 부여하기 위해 폴리뉴클레오티드와 회합되는 예시적 양이온성 분자는 활성화된 덴드리머(예를 들어, 문헌[Dennig (2003) *Topics in Current Chemistry* 228:227]에 기재됨, 이의 개시내용은 참조로서 본원에 포함됨) 및 디에틸아미노에틸(DEAE)-덱스트란이며, 이의 형질감염 제제로서의 사용은, 예를 들어, 개시내용이 참조로서 본원에 포함되는 문헌[Gulick *et al.* (1997) *Current Protocols in Molecular Biology* 40:I:9.2:9.2.1]에 상세히 기재되어 있다. 자기 비드는 이러한 방법론이 핵산의 흡수를 지시하기 위해 적용된 자기장을 이용하기 때문에 온건하고 효율적인 방식으로 세포를 형질감염시키는 데 사용될 수 있는 또 다른 도구이다. 이러한 기술은, 예를 들어, 개시내용이 참조로서 본원에 포함되는 US 2010/0227406호에 상세히 기재되어 있다.

[0364] 세포에 의한 외인성 핵산의 흡수를 유도하기 위한 또 다른 유용한 도구는 세포를 부드럽게 투과화시키고 폴리뉴클레오티드가 세포막을 통해 투과하도록 하기 위해 특정 파장의 전자기 방사선에 세포를 노출시키는 것을 포함하는 기술인 레이저펙션(laserfection)이다. 이러한 기술은, 예를 들어, 개시내용이 참조로서 본원에 포함되는 문헌[Rhodes *et al.* (2007) *Methods in Cell Biology* 82:309]에 상세히 기재되어 있다.

[0365] 미세소포는 재조합 발현의 목적으로 본원에 기재된 펩티드 또는 단백질을 인코딩하는 핵산을 숙주 세포에 도입하는 데 사용될 수 있는 또 다른 잠재적 비히클이다. 일부 구현예에서, 예를 들어, 뉴클레아제와 같은 유전체 변형 단백질과 함께 당단백질 VSV-G의 공동-과발현에 의해 유도된 미세소포는 단백질을 세포에 효율적으로 전달하여 이후 내인성 폴리뉴클레오티드 서열의 부위 특이적 절단을 촉매하여 유전자 또는 조절 서열과 같은 관심 폴리뉴클레오티드의 공유 혼입을 위해 세포의 유전체를 준비시키는 데 사용될 수 있다. 진핵생물 세포의 유전적 변형을 위해 Gesicle로도 언급되는 상기 소포의 사용은 문헌[Quinn *et al.*, Genetic Modification of Target Cells by Direct Delivery of Active Protein [abstract]. In: Methylation changes in early embryonic genes in cancer [abstract], in: *Proceedings of the 18th Annual Meeting of the American Society of Gene and Cell Therapy*; 2015 May 13, Abstract No. 122]에 상세히 기재되어 있다.

[0366] *핵산 전달을 위한 바이러스 벡터*

[0367] 바이러스 유전체는 재조합 발현의 목적으로 본원에 기재된 펩티드 및 단백질, 예를 들어, Gro-β, Gro-β T, Gro-β N69D, Gro-β T N65D, 및 이의 변이체를 포함하는 CXCR2 효능제를 인코딩하는 외인성 핵산의 숙주 세포로의 효율적인 전달에 사용될 수 있는 풍부한 벡터 공급원을 제공한다. 바이러스 유전체는 이러한 유전체 내에 함유된 폴리뉴클레오티드가, 예를 들어, 일반화 또는 특수화 형질도입에 의해 세포의 유전체에 혼입될 수 있으므로 유전자 전달에 특히 유용한 벡터이다. 이들 과정은 바이러스 벡터의 자연 복제 주기의 일부로서 발생할 수 있으며, 유전자 통합을 유도하기 위해 추가 단백질 또는 시약을 필요로 하지 않을 수 있다. 재조합 발현을 위해 본원에 기재된 펩티드 또는 단백질을 인코딩하는 핵산 분자를 숙주 세포에 도입하기 위해 사용될 수 있는 바이러스 벡터의 예는 파르보바이러스, 예를 들어, 아데노-관련 바이러스(AAV), 레트로바이러스, 아데노바이러스(예를 들어, Ad5, Ad26, Ad34, Ad35, 및 Ad48), 코로나바이러스, 음성 가닥 RNA 바이러스, 예를 들어, 오르토믹소바이러스(예를 들어, 인플루엔자 바이러스), 랍도바이러스(예를 들어, 광견병 및 소수포구내염 바이러스), 파라믹소바이러스(예를 들어, 홍역 및 센다이), 양성 가닥 RNA 바이러스, 예를 들어, 피코르나바이러스 및 알파바이러스, 및 이중 가닥 DNA 바이러스, 예를 들어, 아데노바이러스, 헤르페스바이러스(예를 들어, 단순 헤르페스 바이러스 타입 1 및 2, 엡스타인-바 바이러스, 사이토메갈로바이러스), 및 폭스바이러스(예를 들어, 백시니아, 변형된 백시니아 앙카라(MVA), 조류폭스 및 카나리폭스)를 포함한다. 재조합 발현 목적을 위해 본원에 기재된 펩티드 및 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 숙주 세포에 전달하는 데 유용한 다른 바이러스는, 예를 들어, 노르워크 바이러스, 토가바이러스, 플라비바이러스, 레오바이러스, 파보바바이러스, 헤파드나바이러스, 및 간염 바이러스를 포함한다. 레트로바이러스의 예는 조류 백혈증-육종, 포유동물 C-타입, B-타입 바이러스, D-타입 바이러스, HTLV-BLV 그룹, 렌티바이러스, 스푸마바이러스를 포함한다(Coffin, J. M., Retroviridae: The viruses and their replication, In Fundamental Virology, Third Edition, B. N. Fields, *et al.*, Eds., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996). 다른 예는 뮤린 백혈병 바이러스, 뮤린 육종 바이러스, 마우스 유암 바이러스, 소 백혈병 바이러스, 고양이 백혈병 바이러스, 고양이 육종 바이러스, 조류 백혈병 바이러스, 인간 T-세포 백혈병 바이러스, 비비 내인성 바이러스, 긴팔원숭이(Gibbon ape) 백혈병 바이러스, 메이슨

파이저 원숭이(Mason Pfizer monkey) 바이러스, 유인원 면역결핍 바이러스, 유인원 육종 바이러스, 라우스 육종 바이러스 및 렌티바이러스를 포함한다. 벡터의 다른 예는, 예를 들어, 개시내용이 유전자 전달 및 재조합 단백질 및 펩티드 발현에서 사용하기 위한 바이러스 벡터에 관한 것으로 참조로서 본원에 포함되는 미국 특허 번호 5,801,030호에 기재되어 있다.

[0368] **치료 방법**

[0369] 본원에 기재된 바와 같이, 조혈 줄기 세포 이식 요법은 줄기 세포 장애로 고통받는 환자에서 결핍되거나 결함이 있는 혈액 세포 계통과 같은 하나 이상의 혈액 세포 유형을 채우거나 다시 채우기 위해 치료를 필요로 하는 대상체에 투여될 수 있다. 조혈 줄기 및 전구 세포는 다능성을 나타내고, 따라서 과립구(예를 들어, 전골수세포, 호중구, 호산구, 호염기구), 적혈구(예를 들어, 그물적혈구, 적혈구), 트롬보사이트(예를 들어, 거대핵모세포, 혈소판 생성 거대핵세포, 혈소판), 단핵구(예를 들어, 단핵구, 대식세포), 수지상 세포, 미세아교세포, 파골세포, 및 림프구(예를 들어, NK 세포, B-세포 및 T-세포)를 포함하나 이에 제한되지는 않는 다수의 상이한 혈액 계통으로 분화할 수 있다. 조혈 줄기 세포는 추가로 자가 재생할 수 있으며, 따라서 모세포와 동등한 잠재성을 갖는 딸 세포를 발생시킬 수 있고, 또한 이식 수용자 내에 재도입되는 능력을 특징으로 하며, 여기서 이들은 조혈 줄기 세포 니치로 귀환하고, 생산적이고 지속적인 조혈을 재확립한다. 따라서, 조혈 줄기 및 전구 세포는 환자가 조혈 계통의 세포 유형에 결핍 또는 결함을 갖는 광범위한 장애의 치료를 위한 유용한 치료적 양상을 나타낸다. 결핍 또는 결함은, 예를 들어, 화학요법제의 투여(예를 들어, 본원에 기재된 혈액암과 같은 암으로 고통받는 환자의 경우)로 인한 조혈계의 내인성 세포 집단의 고갈에 의해 야기될 수 있다. 결핍 또는 결함은, 예를 들어, 자가 항원과 교차 반응하는 T 림프구 또는 B 림프구와 같은 자가 반응성 면역 세포의 활성(예를 들어, 본원에 기재된 자가면역 장애와 같은 자가면역 장애로 고통받는 환자의 경우)으로 인한 내인성 조혈 세포 집단의 고갈에 의해 야기될 수 있다. 추가로 또는 대안적으로, 세포 활성의 결핍 또는 결함은 효소의 이상 발현(예를 들어, 본원에 기재된 대사 장애와 같은 다양한 대사 장애로 고통받는 환자의 경우)에 의해 야기될 수 있다.

[0370] 따라서, 조혈 줄기 세포는 생체 내에서 세포의 결함 또는 결핍 집단을 재구성하기 위해 조혈 계통의 하나 이상의 세포 유형에 결함이 있거나 결핍이 있는 환자에 투여되어 내인성 혈액 세포 집단에서 결함 또는 고갈과 관련된 병리를 치료할 수 있다. 조혈 줄기 및 전구 세포는, 예를 들어, 비-악성 혈색소병증(예를 들어, 겸상적혈구 빈혈, 지중해빈혈, 판코니 빈혈, 재생불량빈혈, 및 비스코트-올드리치 증후군으로 구성된 군으로부터 선택되는 혈색소병증)을 치료하는 데 사용될 수 있다. 이들 경우에, 예를 들어, CXCR4 길항제 및/또는 CXCR2 효능제는 공여자, 예를 들어, 상기 치료에 반응하여 골수와 같은 줄기 세포 니치로부터 순환 말초 혈액으로 조혈 줄기 및 전구 세포의 집단의 방출을 나타낼 가능성이 있는 것으로 확인된 공여자에 투여될 수 있다. 이에 따라 동원된 조혈 줄기 및 전구 세포는 이후 공여자로부터 회수되어 환자에 투여될 수 있고, 여기서 세포는 조혈 줄기 세포 니치로 귀환하고, 환자에서 손상되거나 결핍이 있는 세포의 집단을 재구성할 수 있다.

[0371] 추가로 또는 대안적으로, 조혈 줄기 및 전구 세포는 선천성 면역결핍과 같은 면역결핍을 치료하는 데 사용될 수 있다. 추가로 또는 대안적으로 본원에 기재된 조성물 및 방법은 후천성 면역결핍(예를 들어, HIV 및 AIDS로 구성된 군으로부터 선택되는 후천성 면역결핍)을 치료하는 데 사용될 수 있다. 이들 경우에, 예를 들어, CXCR4 길항제 및/또는 CXCR2 효능제는 공여자, 예를 들어, 상기 치료에 반응하여 골수와 같은 줄기 세포 니치로부터 순환 말초 혈액으로 조혈 줄기 및 전구 세포의 집단의 방출을 나타낼 가능성이 있는 것으로 확인된 공여자에 투여될 수 있다. 이에 따라 동원된 조혈 줄기 및 전구 세포는 이후 공여자로부터 회수되어 환자에 투여될 수 있고, 여기서 세포는 조혈 줄기 세포 니치로 귀환하고, 환자에서 손상되거나 결핍이 있는 면역 세포의 집단(예를 들어, T 림프구, B 림프구, NK 세포, 또는 다른 면역 세포)을 재구성할 수 있다.

[0372] 조혈 줄기 및 전구 세포는 또한 대사 장애(예를 들어, 글리코겐 축적병, 뮤코다당질축적증, 고셔병, 헐러병, 스핑고리피드증, 및 이염색백색질장애로 구성된 군으로부터 선택되는 대사 장애)를 치료하는 데 사용될 수 있다. 이들 경우에, 예를 들어, CXCR4 길항제 및/또는 CXCR2 효능제는 공여자, 예를 들어, 상기 치료에 반응하여 골수와 같은 줄기 세포 니치로부터 순환 말초 혈액으로 조혈 줄기 및 전구 세포의 집단의 방출을 나타낼 가능성이 있는 것으로 확인된 공여자에 투여될 수 있다. 이에 따라 동원된 조혈 줄기 및 전구 세포는 이후 공여자로부터 회수되어 환자에 투여될 수 있고, 여기서 세포는 조혈 줄기 세포 니치로 귀환하고, 환자에서 손상되거나 결핍이 있는 조혈 세포의 집단을 재구성할 수 있다.

[0373] 추가로 또는 대안적으로, 조혈 줄기 또는 전구 세포는 혈액암 또는 골수증식성 질병과 같은 악성 또는 증식성 장애를 치료하는 데 사용될 수 있다. 암 치료의 경우, 예를 들어, CXCR4 길항제 및/또는 CXCR2 효능제는 공여자, 예를 들어, 상기 치료에 반응하여 골수와 같은 줄기 세포 니치로부터 순환 말초 혈액으로 조혈 줄기 및

전구 세포의 집단의 방출을 나타낼 가능성이 있는 것으로 확인된 공여자에 투여될 수 있다. 이에 따라 동원된 조혈 줄기 및 전구 세포는 이후 공여자로부터 회수되어 환자에 투여될 수 있고, 여기서 세포는 조혈 줄기 세포 니치로 귀환하고, 환자에서 손상되거나 결핍이 있는 세포의 집단, 예를 들어, 환자로의 하나 이상의 화학요법제의 투여로 인해 손상되거나 결핍이 있는 조혈 세포의 집단을 재구성할 수 있다. 일부 구현예에서, 조혈 줄기 또는 전구 세포는 암 세포 근절 동안, 예를 들어, 전신 화학요법 동안 고갈된 세포의 집단을 다시 채우기 위해 환자에게 주입될 수 있다. 본원에 기재된 조성물 및 방법에 따라 조혈 줄기 및 전구 세포의 투여에 의해 치료될 수 있는 예시적인 혈액암은 급성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 다발골수종, 광범위 큰 B-세포 림프종, 및 비-호지킨 림프종뿐만 아니라 신경모세포종을 포함하는 다른 암성 질환이다.

[0374] 대상체의 말초 혈액에 동원된 조혈 줄기 또는 전구 세포는 임의의 적합한 기술에 의해 대상체로부터 회수(예를 들어, 수확 또는 수집)될 수 있다. 예를 들어, 조혈 줄기 또는 전구 세포는 혈액 채혈에 의해 회수될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에서 고려되는 바와 같이 대상체의 말초 혈액에 동원된 조혈 줄기 또는 전구 세포는 성분채집술을 이용하여 수확(즉, 수집)될 수 있다. 일부 구현예에서, 성분채집술은 공여자의 혈액을 동원된 조혈 줄기 또는 전구 세포로 농축시키는 데 이용될 수 있다.

[0375] 환자로의 조혈 줄기 및 전구 세포의 투여에 의해 치료될 수 있는 추가 질병은 아데노신 데아미나제 결핍 및 중증 복합 면역결핍, 고 면역글로불린 M 증후군, 체디악-히가시병, 유전성 림프조직구증, 골화석증, 불완전골형성, 축적병, 중증성 지중해빈혈, 전신경화증, 전신홍반루푸스, 다발경화증, 및 소아 류마티스 관절염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0376] 또한, 조혈 줄기 및 전구 세포의 투여는 자가면역 장애를 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 환자에게 주입시, 이식된 조혈 줄기 및 전구 세포는 골수와 같은 줄기 세포 니치로 귀환하고, 생산적 조혈을 확립할 수 있다. 이는, 차례로, 자가면역 세포 근절 동안 고갈된 세포의 집단을 재구성할 수 있으며, 이는 자가 반응성 림프구(예를 들어, 자가 반응성 T 림프구 및/또는 자가 반응성 B 림프구)의 활성으로 인해 발생할 수 있다. 환자로의 조혈 줄기 및 전구 세포의 투여에 의해 치료될 수 있는 자가면역 질병은 건선, 건선성 관절염, 타입 1 당뇨병(타입 1 당뇨병), 류마티스 관절염(RA), 인간 전신 루푸스(SLE), 다발경화증(MS), 염증성창자병(IBD), 림프구성 대장염, 급성 파종성 뇌척수염(ADEM), 애디슨병, 전신탈모증, 강직척추염, 항인지질 항체 증후군(APS), 재생불량빈혈, 자가면역 용혈 빈혈, 자가면역 간염, 자가면역 내이 질병(AIED), 자가면역 림프세포증식 증후군(ALPS), 자가면역 난소염, 발로병, 베체트병, 수포성 유사천포창, 심근병증, 샤가스병, 만성 피로 면역 기능이상 증후군(CFIDS), 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증, 크론병, 반흔성 유사천포창, 복강 스프루-포진피부염, 저온응집병, CREST 증후군, 디고스병, 원반모양 루푸스, 자율신경기능이상, 자궁내막증, 원발성 혼합 한냉-글로불린증, 섬유근육통-섬유근육염, 굿파스처 증후군, 그레이브스병, 길랑-바레 증후군(GBS), 하시모토 갑상샘염, 화농땀샘염, 특발성 및/또는 급성 혈소판감소성자반증, 특발성 폐섬유증, IgA 신경병증, 간질성 방광염, 소아관절염, 가와사키병, 편평태선, 라임병, 메니에르병, 혼합 결합조직병(MCTD), 중증근육무력증, 신경근육긴장증, 안구간대경련 근간대경련 증후군(OMS), 시신경염, 오드 갑상선염, 보통천포창, 악성빈혈, 다발연골염, 다발근육염 및 피부근육염, 원발성 담즙성 간경변증, 결절다발동맥염, 다분비선 증후군, 류마티스성 다발성 근육통, 원발성 무감마글로불린혈증, 레이노 현상, 라이터 증후군, 류마티스열, 사코이드증, 공피증, 쇠그렌 증후군, 스티프맨 증후군, 다카야수 관절염, 관자동맥염("거세포 동맥염으로도 공지됨), 궤양대장염, 교원성 대장염, 포도막염, 혈관염, 백반증, 여성외음부통("외음부 전정염"), 및 베게너 육아종증을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0377] 일부 구현예에서, 인간 대상체로부터 조혈 줄기 세포를 수확하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 인간 대상체에 투여하고, 인간 대상체의 말초 혈액으로부터 조혈 줄기 세포를 수확하는 것을 포함한다.

[0378] 일부 구현예에서, 조혈 줄기 세포를 이를 필요로 하는 인간 대상체에 이식하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 조혈 줄기 세포 공여자에 투여하고, 공여자의 말초 혈액으로부터 조혈 줄기 세포를 수확하고, 수확된 조혈 줄기 세포를 환자에 이식하는 것을 포함한다.

[0379] *공여자 및 환자의 선택*

[0380] 일부 구현예에서, 환자는 공여자이다. 상기 경우에, 회수된 조혈 줄기 또는 전구 세포는 환자에게 재주입될 수 있으며, 그 결과 세포는 이후에 조혈 조직에 귀환하고, 생산적 조혈을 확립할 수 있어, 환자에서 결함이 있거나 결핍이 있는 세포주(예를 들어, 거대핵세포, 트롬보사이트, 혈소판, 적혈구, 비만 세포, 골수모세포, 호염기구,

호중구, 호산구, 미세아교세포, 과립구, 단핵구, 파골세포, 항원-제시 세포, 대식세포, 수지상 세포, 자연 살해 세포, T-림프구, 및 B-림프구의 집단)를 채우거나 다시 채울 수 있다. 이러한 시나리오에서, 주입된 세포가 환자로부터 유래되고, 환자에 의해 발현된 것과 동일한 HLA 클래스 I 및 클래스 II 항원을 발현하므로 이식된 조혈 줄기 또는 전구 세포는 이식 거부를 겪을 가능적이 가장 적다.

[0381] 대안적으로, 환자 및 공여자는 별개일 수 있다. 일부 구현예에서, 환자 및 공여자는 관련이 있으며, 예를 들어, HLA-매칭될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같이, 이식 수용자 내의 내인성 T 세포 및 NK 세포가 들어오는 조혈 줄기 또는 전구 세포 이식편을 외래로 인지할 가능성이 적고, 이에 따라 이식에 대한 면역 반응을 마운팅할 가능성이 적으므로 HLA-매칭된 공여자-수용자 쌍은 이식 거부의 감소된 위험을 갖는다. 예시적인 HLA-매칭된 공여자-수용자 쌍은 가족 공여자-수용자 쌍(예를 들어, 형제 공여자-수용자 쌍)과 같이 유전적으로 관련된 공여자 및 수용자이다.

[0382] 일부 구현예에서, 환자 및 공여자는 HLA-미스매칭되고, 이는 특히 HLA-A, HLA-B 및 HLA-DR과 관련하여 적어도 하나의 HLA 항원이 공여자와 수용자 사이에 미스매칭되는 경우에 발생한다. 예를 들어, 이식 거부의 가능성을 감소시키기 위해, 공여자와 수용자 사이에 하나의 일배체형이 매칭될 수 있고, 다른 하나는 미스매칭될 수 있다.

[0383] *$CD34^{dim}$ 세포*

[0384] 공여자 및 환자가 별개인 경우, $CD34^{dim}$ 세포를 포함하는 조혈 줄기 세포를 사용하는 치료 방법이 특히 유용한데, 이는 부분적으로 $CD34^{dim}$ 세포가 수용자에 투여되는 경우 동종반응성 T 림프구 증식을 억제할 수 있고 이에 의해 이식편 대 숙주병(GVHD)의 위험을 감소시킬 수 있기 때문이다(D'Aveni *et al.* (2015), 상기). 특정 구현예에서, 본원에 개시된 방법에 따른 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여는 공여자의 골수로부터 말초 혈액으로 $CD34^{dim}$ 세포를 포함하는 조혈 줄기 세포를 동원한다. $CD34^{dim}$ 세포는 동원되지 않은 포유동물로부터의 말초 혈액과 비교하여 말초 혈액에 더 많은 양으로 존재한다. 특정 구현예에서, $CD34^{dim}$ 세포는 조혈 줄기 세포가 CXCR4 길항제 단독을 사용하여 동원된 경우보다 말초 혈액에 더 많은 양으로 존재한다.

[0385] 따라서, 본원에 개시된 방법은 동종이계 조혈 줄기 세포 이식을 필요로 하는 환자에서 동종이계 조혈 줄기 세포 이식을 수행하는 데 유용하다. 예를 들어, 상기 방법은 치료적 유효량의 동종이계 조혈 줄기 세포를 환자에 주입하는 것을 포함할 수 있고, 상기 조혈 줄기 세포는 본원의 방법을 이용하여 인간 공여자의 골수로부터 인간 공여자의 말초 혈액으로 동원되었다. 특정 구현예에서, 상기 방법은 (i) 약 50 μg/kg 내지 약 1,000 μg/kg의 용량의 Gro-β, Gro-β T, 및 이의 변이체로 구성되는 군으로부터 선택되는 CXCR2 효능제 및 (ii) CXCR4 길항제를 공여자에 투여하는 것을 포함한다.

[0386] 또한, $CD34^{dim}$ 세포는 동종이계 조혈 세포 이식을 받은 표준 위험 질병을 갖는 환자에서 전체 생존(OS)을 증가시키고, 비-재발 사망률(NRM, 즉, 재발/반복이 없는 사망까지의 시간)을 감소시키고, 감염 위험(예를 들어, 사이토메갈로바이러스(CMV) 감염)을 낮추는 것으로 나타났다. (Nakasone *et al.* "$CD34^{+}$ monocyte mobilized by G-CSF in donor PB and clinical outcomes after all-HCT from related donors," Poster presented at 44th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, March 18-21, 2018, Lisbon, Portugal.)

[0387] 따라서, 특정 구현예에서, 본원에 개시된 인간 환자에서 줄기 세포 장애를 치료하는 방법은 치료적 유효량의 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에 의해 동원된 조혈 줄기 세포를 환자에 주입하는 것을 포함할 수 있으며, 상기 동원된 조혈 줄기 세포는 $CD34^{dim}$ 세포를 포함하고, 상기 치료는 증가된 OS, 감소된 NRM 및/또는 낮아진 감염 위험(예를 들어, CMV 감염)을 발생시킨다.

[0388] 또한, 본원에 기재된 방법은 이식 후 감염을 예방하거나, 이의 발생 위험을 감소시키거나, 이의 중증도를 감소시킬 필요가 있는 환자에서 이식 후 감염을 예방하거나, 이의 발생 위험을 감소시키거나, 이의 중증도를 감소시키는 데 이용될 수 있다. 상기 방법은 치료적 유효량의 조혈 줄기 세포를 환자에게 주입하는 것을 포함할 수 있으며, 상기 조혈 줄기 세포는, 예를 들어, (i) 약 50 μg/kg 내지 약 1,000 μg/kg의 용량의 Gro-β, Gro-β T, 및 이의 변이체로 구성된 군으로부터 선택되는 CXCR2 효능제 및 (ii) CXCR4 길항제를 인간 공여자에 투여하는 본원에 기재된 방법에 따라 인간 공여자의 골수로부터 인간 공여자의 말초 혈액으로 동원된 것이다. 특정 구

현예에서, 감염은 CMV 감염이다.

[0389] 또한, 본 발명의 개시는 이식편 대 숙주병(GVHD)을 예방하거나, 이의 발생 위험을 감소시키거나, 이의 중증도를 감소시킬 필요가 있는 환자에서 GVHD를 예방하거나, 이의 발생 위험을 감소시키거나, 이의 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 치료적 유효량의 조혈 줄기 세포를 환자에 주입하는 것을 포함하고, 조혈 줄기 세포는, 예를 들어, CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제를 포유동물 공여자에 투여하는 것을 포함하는 본원에 기재된 방법에 의해 포유동물 공여자의 골수로부터 말초 혈액으로 동원된 것이다.

[0390] 특정 구현예에서, 공여자의 골수로부터 말초 혈액으로 동원된 조혈 줄기 및 전구 세포는 동원되지 않은 포유동물로부터의 말초 혈액과 비교하여 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20% 또는 적어도 20% 이상의 $CD34^{dim}$ 세포를 포함한다. 특정 구현예에서, 공여자의 골수로부터 말초 혈액으로 동원된 조혈 줄기 및 전구 세포는 동원되지 않은 포유동물로부터의 말초 혈액과 비교하여 약 1% 내지 약 5%, 약 1% 내지 약 10%, 약 1% 내지 약 15%, 약 1% 내지 약 20%, 약 2% 내지 약 25%, 2% 내지 약 5%, 약 2% 내지 약 10%, 약 2% 내지 약 15%, 약 2% 내지 약 20%, 약 2% 내지 약 25%, 약 5% 내지 약 10%, 약 5% 내지 약 15%, 약 5% 내지 약 20%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 15%, 약 10% 내지 약 20%, 약 10% 내지 약 25%, 약 15% 내지 약 20%, 약 15% 내지 약 25%의 $CD34^{dim}$ 세포를 포함한다.

[0391] 특정 구현예에서, 공여자의 골수로부터 말초 혈액으로 동원된 조혈 줄기 및 전구 세포는 동원되지 않은 포유동물로부터의 말초 혈액과 비교하여 적어도 1.5배, 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 6배, 적어도 7배, 적어도 8배, 적어도 9배, 적어도 10배, 적어도 11배, 적어도 12배, 적어도 13배, 적어도 14배, 적어도 15배, 적어도 20배, 적어도 30배, 적어도 50배 이상의 $CD34^{dim}$ 세포를 포함한다. 특정 구현예에서, 공여자의 골수로부터 말초 혈액으로 동원된 조혈 줄기 및 전구 세포는 동원되지 않은 포유동물로부터의 말초 혈액과 비교하여 약 1.5배 내지 30배, 약 5배 내지 약 25배, 약 10배 내지 약 20배, 또는 약 12배 내지 약 17배 이상의 $CD34^{dim}$ 세포를 포함한다.

[0392] 특정 구현예에서, 공여자의 골수로부터 말초 혈액으로 동원된 조혈 줄기 및 전구 세포는 조혈 줄기 세포가 CXCR4 길항제 단독을 사용하여 동원된 경우보다 적어도 1%, 적어도 2% 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20% 또는 적어도 20% 이상의 $CD34^{dim}$ 세포를 포함한다. 특정 구현예에서, 공여자의 골수로부터 말초 혈액으로 동원된 조혈 줄기 및 전구 세포는 조혈 줄기 세포가 CXCR4 길항제 단독을 사용하여 동원된 경우보다 약 1% 내지 약 5%, 약 1% 내지 약 10%, 약 1% 내지 약 15%, 약 1% 내지 약 20%, 약 2% 내지 약 25%, 2% 내지 약 5%, 약 2% 내지 약 10%, 약 2% 내지 약 15%, 약 2% 내지 약 20%, 약 2% 내지 약 25%, 약 5% 내지 약 10%, 약 5% 내지 약 15%, 약 5% 내지 약 20%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 15%, 약 10% 내지 약 20%, 약 10% 내지 약 25%, 약 15% 내지 약 20%, 약 15% 내지 약 25%의 $CD34^{dim}$ 세포를 포함한다.

[0393] 특정 구현예에서, 공여자의 골수로부터 말초 혈액으로 동원된 조혈 줄기 및 전구 세포는 조혈 줄기 세포가 CXCR4 길항제 단독을 사용하여 동원된 경우보다 적어도 1.5배, 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 6배, 적어도 7배, 적어도 8배, 적어도 9배, 적어도 10배, 적어도 11배, 적어도 12배, 적어도 13배, 적어도 14배, 적어도 15배, 적어도 20배, 적어도 30배, 적어도 50배 이상의 $CD34^{dim}$ 세포를 포함한다. 특정 구현예에서, 공여자의 골수로부터 말초 혈액으로 동원된 조혈 줄기 및 전구 세포는 조혈 줄기 세포가 CXCR4 길항제 단독을 사용하여 동원된 경우보다 약 1.5배 내지 30배, 약 5배 내지 약 25배, 약 10배 내지 약 20배, 또는 약 12배 내지 약 17배 이상의 $CD34^{dim}$ 세포를 포함한다.

[0394] **조혈 줄기 및 전구 세포의 유전적 변형 방법**

[0395] 본원에 기재된 하나 이상의 줄기 세포 장애를 갖는 환자와 같은 환자로의 주입 전에, 공여자로부터 획득된 조혈 줄기 세포(또는 이의 자손)는, 예를 들어, 내인성 유전자를 파괴시킴으로써 유전적으로 변형될 수 있다. 이러한 전략은, 예를 들어, 환자와 관련하여 동종이계인 조혈 줄기 세포에서 하나 이상의 주요 조직적합성 복합체 유전자의 발현을 침묵시켜 이식시 이식 거부의 가능성을 감소시키는 데 이용될 수 있다.

[0396] 세포 집단에서 표적 유전자의 파괴에 대해 광범위한 방법이 확립되었다. 일부 구현예에서, 하나의 상기 방법은 바이러스 감염에 대해 박테리아 및 고세균에서의 적응 방어 메커니즘으로 본래 진화된 시스템인 주기적으로 간격을 띠고 분포하는 짧은 회문구조 반복(clustered regularly interspaced short palindromic repeats; CRISPR)/Cas 시스템의 사용을 통하는 것이다. CRISPR/Cas 시스템은 플라스미드 DNA 및 회합된 Cas9 뉴클레아제

내의 회문 반복 서열을 포함한다. DNA와 단백질의 이러한 앙상블은 먼저 외래 DNA를 CRISPR 유전자좌에 통합시킴으로써 표적 서열의 부위 특이적 DNA 절단을 지시한다. 이들 외래 서열 및 CRISPR 유전자좌의 반복-스페이서 요소를 함유하는 폴리뉴클레오티드는 차례로 숙주 세포에서 전사되어 가이드 RNA를 생성하고, 이는 이후 표적 서열에 어닐링되고, Cas9 뉴클레아제를 이러한 부위에 위치시킬 수 있다. 이러한 방식으로, 표적 DNA 분자의 근접한 곳 내에 cas9를 제공하는 상호작용이 RNA:DNA 하이브리드화에 의해 지배되므로 고도의 부위-특이적 cas9-매개 DNA 절단이 외래 폴리뉴클레오티드에서 생성될 수 있다. 결과로서, 임의의 관심 표적 DNA 분자를 절단하기 위해 이론적으로 CRISPR/Cas 시스템을 설계할 수 있다. 이러한 기술은 진핵생물 유전체를 편집하기 위해 이용되어 왔으며(Hwang *et al.* (2013) *Nature Biotechnology* 31:227, 개시내용은 참조로서 본원에 포함됨), 예를 들어, 표적 단백질을 인코딩하는 유전자의 통합 전에 DNA를 절단하기 위해 조혈 줄기 세포 유전체를 부위-특이적으로 편집하는 효율적인 수단으로 사용될 수 있다. 유전자 발현을 조절하기 위한 CRISPR/Cas의 사용은, 예를 들어, 개시내용이 참조로서 본원에 포함되는 US 8,697,359호에 기재되었다. 조혈 줄기 세포 내에 관심 유전자의 통합 전에 부위-특이적으로 유전체 DNA를 절단하기 위한 대안적 방법은 아연 핑거 뉴클레아제(ZFN) 및 전사 활성화제-유사 효과기 뉴클레아제(TALEN)의 사용을 포함한다. CRISPR/Cas 시스템과 달리, 이들 효소는 특정 표적 서열에 위치시키기 위한 가이딩 폴리뉴클레오티드를 함유하지 않는다. 표적 특이성은 대신에 이들 효소 내의 DNA 결합 도메인에 의해 제어된다. 유전체 편집 적용에서 ZFN 및 TALEN의 사용은, 예를 들어, 둘 모두의 개시내용이 참조로서 본원에 포함되는 문헌[Urnov *et al.* (2010) *Nature Reviews Genetics* 11:636; 및 Joung *et al.* (2013) *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 14:49]에 기재되어 있다.

[0397] 조혈 줄기 세포의 유전체로 표적 유전자를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 통합시키기 위해 사용될 수 있는 추가의 유전체 편집 기술은 유전체 DNA를 부위-특이적으로 절단하기 위해 합리적으로 설계될 수 있는 ARCUS™ 메가뉴클레아제의 사용을 포함한다. 포유동물 세포의 유전체로 표적 유전자를 인코딩하는 유전자를 통합시키기 위한 이들 효소의 사용은 상기 효소에 대해 확립된 정의된 구조-활성 관계의 관점에서 유리하다. 단일쇄 메가뉴클레아제는 원하는 위치에서 DNA를 선택적으로 절단하는 뉴클레아제를 생성시키기 위해 특정 아미노산 위치에서 변형될 수 있으며, 이는 조혈 줄기 세포의 핵 DNA로 표적 유전자의 부위-특이적 통합을 가능하게 한다. 이들 단일쇄 뉴클레아제는, 예를 들어, 각각의 개시내용이 참조로서 본원에 포함되는 US 8,021,867호 및 US 8,445,251호에 광범위하게 기재되어 있다.

[0398] **CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제 투여의 동역학**

[0399] 공여자에 CXCR4 길항제 및 CXCR2 효능제 둘 모두가 투여되는 경우, 2개의 제제는 공여자에 동시에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, CXCR4 길항제 및 CXCR2 효능제는 서로 공동 제형화되고, 동일한 약학적 조성물로 투여될 수 있다. 대안적으로, CXCR4 길항제 및 CXCR2 효능제는 별개의 약학적 조성물로 제형화되고, 공여자에게 개별적으로 그러나 동시에 투여될 수 있다.

[0400] 일부 구현예에서, CXCR4 길항제는 CXCR2 효능제의 투여 전에 공여자에게 투여된다. 일부 구현예에서, CXCR4 길항제는 CXCR2 효능제의 투여 약 30분 내지 약 180분 전, 예를 들어, 약 40분 내지 약 160분, 약 50분 내지 약 150분, 약 60분 내지 약 140분, 약 70분 내지 약 130분, 약 60분 내지 약 120분, 약 70분 내지 약 110분, 또는 약 80분 내지 약 100분 전(예를 들어, CXCR2 효능제의 투여 약 30분, 약 35분, 약 40분, 약 45분, 약 50분, 약 55분, 약 60분, 약 65분, 약 70분, 약 75분, 약 80분, 약 85분, 약 90분, 약 95분, 약 100분, 약 105분, 약 110분, 약 115분, 약 120분, 약 125분, 약 130분, 약 135분, 약 140분, 약 145분, 약 150분, 약 155분, 약 160분, 약 165분, 약 170분, 약 175분, 또는 약 180분 전)에 공여자에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, CXCR4 길항제는 CXCR2 효능제의 투여 약 30분 내지 약 60분 전(예를 들어, CXCR2 효능제의 투여 약 30분, 약 35분, 약 40분, 약 45분, 약 50분, 약 55분, 또는 약 60분 전)에 공여자에게 투여된다. 일부 구현예에서, CXCR4 길항제는 CXCR2 효능제의 투여 약 45분 전에 공여자에게 투여될 수 있다.

[0401] 조혈 줄기 또는 전구 세포 집단의 분리는 CXCR4 길항제 및 CXCR2 효능제의 투여 완료 약 10분 내지 약 60분 후(예를 들어, CXCR4 길항제 및 CXCR2 효능제의 투여 완료 약 10분 내지 약 1.9시간, 약 20분 내지 약 1.8시간, 약 25분 내지 약 1.7시간, 약 30분 내지 약 1.6시간, 약 40분 내지 약 1.5시간(예를 들어, 약 10분, 약 15분, 약 20분, 약 25분, 약 30분, 약 35분, 약 40분, 약 45분, 약 50분, 약 55분, 약 60분, 또는 약 120분 후)에 개시할 수 있다. 일부 구현예에서, 조혈 줄기 또는 전구 세포 집단의 분리는 CXCR4 길항제 및 CXCR2 효능제의 투여 완료 약 10분 내지 약 20분 후(예를 들어, CXCR4 길항제 및 CXCR2 효능제의 투여 완료 약 10분, 약 11분, 약 12분, 약 13분, 약 14분, 약 15분, 약 16분, 약 17분, 약 18분, 약 19분, 또는 약 20분 후)에 개시할 수 있다. 일부 구현예에서, 조혈 줄기 또는 전구 세포 집단의 분리는 CXCR4 길항제 및 CXCR2 효능제의 투여 완료 약 15분

후에 개시한다.

[0402] 일부 구현예에서, 조혈 줄기 또는 전구 세포의 집단은 약 15분 내지 약 6시간, 예를 들어, 약 20분 내지 약 4.5시간, 약 30분 내지 약 4시간, 약 40분 내지 약 3.5시간, 약 50분 내지 약 3시간, 또는 약 1시간 내지 약 2시간의 기간에 걸쳐(예를 들어, 약 15분, 약 20분, 약 30분, 약 35분, 약 40분, 약 45분, 약 50분, 약 55분, 약 60분, 약 65분, 약 70분, 약 75분, 약 80분, 약 85분, 약 90분, 약 95분, 약 100분, 약 105분, 약 110분, 약 115분, 약 120분, 약 180분, 약 240분, 약 300분, 또는 약 360분의 기간에 걸쳐) 공여자로부터 분리된다. 일부 구현예에서, 조혈 줄기 및 전구 세포의 집단은 약 30분 내지 약 1시간의 기간에 걸쳐(예를 들어, 약 30분, 약 35분, 약 40분, 약 45분, 약 50분, 약 55분, 또는 약 60분의 기간에 걸쳐) 공여자로부터 분리될 수 있다.

[0403] 일부 구현예에서, 조혈 줄기 또는 전구 세포는 성분채집술에 의해 수확될 수 있다. 일부 구현예에서, 조혈 줄기 또는 전구 세포는 공여자(즉, 대상체)로부터 말초 혈액을 채취함으로써 수확될 수 있다.

[0404] **CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제의 투여 경로**

[0405] 본원에 기재된 CXCR4 길항제 및 CXCR2 효능제는 정맥내, 피하, 근내 또는 비경구와 같은 다양한 경로에 의해 환자에 투여될 수 있다. 임의의 제공된 경우에 투여를 위한 가장 적합한 경로는 투여되는 특정 제제, 환자, 약학적 제형화 방법, 투여 방법(예를 들어, 투여 시간 및 투여 경로), 환자의 연령, 체중, 성별, 치료되는 질병의 중증도, 환자의 식이, 및 환자의 배설 속도에 좌우될 것이다. 바람직하게는, CXCR2 효능제(예를 들어, Gro-β, Gro-β T, 또는 이의 변이체)는 공여자에게 정맥내 투여될 수 있다. 이들 조건하에서, 본원에 기재된 것과 같은 CXCR2 효능제는 $CD34^{+}$ $CD90^{+}$ $CD45RA^{-}$ 세포(조혈 줄기 세포)가 풍부한 세포의 집단을 신속히 발생시키고, 백혈구, 호중구, 림프구 및 단핵구와 같은 다른 세포 유형의 동원을 감소시킨다. 이러한 특성은 하기 실시예 1에 추가로 상세하게 기재된다.

[0406] **약학적 조성물**

[0407] 본원에서 고려되는 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제는 포유동물 대상체(예를 들어, 인간 대상체)와 같은 대상체로의 투여를 위해 약학적 조성물로 각각 제형화될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 적합한 희석제, 담체 및/또는 부형제와 혼합된 CXCR2 효능제 및/또는 CXCR4 길항제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에서 고려된다. 약학적 조성물은 멸균 수성 현탁액을 포함할 수 있다. 적합한 제형의 선택 및 제조를 위한 통상적인 절차 및 성분은, 예를 들어, 개시내용 전체가 참조로서 본원에 포함되는 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2012, 22^{nd} ed.) 및 The United States Pharmacopeia: The National Formulary (2015, USP 38 NF 33)]에 기재되어 있다.

[0408] 약학적 조성물은 단독으로 또는 약학적으로 허용되는 담체와 조합하여 인간 대상체와 같은 대상체에 투여될 수 있으며, 이의 비율은 활성 약학적 성분(즉, CXCR2 효능제 및/또는 CXCR4 길항제)의 양, 선택된 투여 경로 및 표준 약학적 실시에 의해 결정될 수 있다.

[0409] **CXCR2 효능제 및/또는 CXCR4 길항제의 투여 및 투약**

[0410] 고려되는 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제는 하나 이상의 투여 경로에 의해 포유동물 대상체(예를 들어, 인간 대상체)와 같은 대상체에 투여될 수 있다. 예를 들어, 고려되는 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제는 특히 정맥내, 복막내, 근내, 동맥내 또는 피하 주입에 의해 대상체에 투여될 수 있다.

[0411] 고려되는 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제는 하나 이상의 용량으로 대상체에 투여될 수 있다. 예를 들어, CXCR2 효능제 및/또는 CXCR4 길항제는 단일 용량 또는 2, 3, 4, 5개 이상의 용량으로 투여될 수 있다. 다수의 용량이 투여되는 경우, 후속 용량은 동일한 날 또는 최초 용량 후 1일 이상, 몇 주, 몇 개월 또는 몇 년 동안 제공될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 고려되는 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제는, 예를 들어, 대상체의 연령, 체중, 성별, 대상체의 식이, 및 대상체의 배설 속도와 같은 요인에 따라 1일, 1주, 1개월 또는 1년에 한 번 이상 인간 대상체와 같은 대상체에 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 고려되는 CXCR2 효능제 및 CXCR4 길항제는 각각 하루에 한 번 단일 용량으로 투여된다.

[0412] 본원에 기재된 조혈 줄기 또는 전구 세포 및 약학적 조성물은 하나 이상의 용량으로 대상체에 투여될 수 있다. 다수의 용량이 투여되는 경우, 후속 용량은 최초 용량 후 1일 이상, 몇 주, 몇 개월 또는 몇 년 후에 제공될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 조혈 줄기 세포 및 약학적 조성물은, 예를 들어, 대상체의 연령, 체중, 성별, 치료되는 질병의 중증도, 대상체의 식이, 및 대상체의 배설 속도와 같은 상기 요인에 따라 1일, 1주, 1개월 또

는 1년에 1회 이상 본원에 기재된 하나 이상의 질병, 질환 또는 장애로 고통받는 인간 대상체와 같은 대상체에 투여될 수 있다.

[0413] **실시예**

[0414] 하기 실시예는 본원에 기재된 조성물 및 방법이 어떻게 사용되고, 제조되고, 평가될 수 있는지에 대한 설명을 당업자에게 제공하기 위해 제공되며, 이는 단순히 본 발명의 예시를 위한 것으로, 본 발명자가 그들의 발명으로 간주하는 것의 범위를 제한하고자 하는 것이 아니다.

[0415] **실시예 1. 마우스 및 레서스 원숭이에서의 조혈 줄기 세포의 동원에 대한 Gro-β T의 효과**

[0416] 동원된 말초 혈액 이식편은 현재 자가 및 동종이계 이식 둘 모두에 대한 조혈 줄기 및 전구 세포(HSPC)의 주요 공급원이다. 가장 일반적인 임상 조혈 줄기 세포 동원 프로토콜은 5일의 필그라스팀(Filgrastim)(G-CSF)이다. 이 요법은 매일 주사를 필요로 하며, 뼈 동통과 관련이 있고, 종종 예측할 수 없는 낮은 수율을 발생시킨다. 이상적으로 단일 치료만 필요로 하고, 확실하고 예측 가능한 동역학을 갖는 신속한 동원 방법은 현재의 치료 표준에 비해 유의한 개선일 것이다. 마우스에서, 독특한 CXCR2 효능제인 Gro-β T는 단일 주사 15분 후에 줄기 및 전구 세포의 신속한 동원을 유도한다. CXCR4의 억제제인 플레릭사포르(AMD3100)와의 공동 투여시, 동원에서의 상승작용적 증가가 발생하고, 이식편은 고도로 이식성이 있는 장기적인 조혈 줄기 세포가 농축된다(예를 들어, **도 1a** 참조; LT-HSC = Lin- c-kit^{+} Sca-1^{+} CD150^{+} CD48^{+}). Gro-β T 및 플레릭사포르에 의해 동원된 세포를 함유하는 이식편은 16주째에 G-CSF 단독에 의해 동원된 세포를 함유하는 이식편보다 경쟁적 재집단화 단위(CRU)의 더 높은 상대 수를 초래하였다(**도 1b**).

[0417] 이러한 실시예에서, 데이터는 Gro-β T 및 AMD3100을 이용한 조합 치료가 비인간 영장류(NHP)에서 AMD3100 단독으로 달성된 것에 비해 유의하게 향상된 CD34^{+} 세포의 동원 및 콜로니 형성 단위(CFU)를 발생시킨 것을 입증하기 위해 제시된다.

[0418] 조혈 줄기 세포의 동원을 하기 기재되는 바와 같이 Gro-β T 및 플레릭사포르(AMD3100으로도 언급됨)를 사용하여 레서스 마카쿠(rhesus macaques)에서 연구하였다.

[0419] 방법

[0420] 수컷 레서스 마카쿠를 AMD3100 단독으로 또는 Gro-β T와 조합하여 처리하였다. 처리 직전 및 처리 0.5, 1, 2, 4 및 24시간 후에 혈액을 수집하고, HSPC 수를 정량하기 위해 다색 흐름세포측정법으로 분석하였다. 동원된 혈액의 추가 분취액을 메틸셀룰로스에 플레이팅하고, 7일 후에 CFU를 계산하였다.

[0421] 결과

[0422] **도 2a**는 레서스 원숭이에게 정맥내 투여되는 경우 다양한 투여량의 Gro-β T의 약동학 프로파일을 제시한다. **도 2b**는 레서스 원숭이에게 피하 투여되는 경우 다양한 투여량의 Gro-β T의 약동학 프로파일을 제시한다. 모든 실험에서, Gro-β T는 플레릭사포르와 동시에 대상체에 투여되었다.

[0423] **도 3-6**에 제시된 바와 같이, Gro-β T 및 AMD3100은 백혈구 세포를 말초 혈액으로 동원시킨다. 동물을 AMD3100 단독으로 또는 Gro-β T와 조합하여 동원시켰다. 말초 혈액을 제시된 시점에서 수집하고, 백혈구 세포를 HESKA 혈액학 분석기에서 계산하였다. 말초 혈액 μL 당 백혈구 세포, 호중구, 림프구 및 단핵구의 전체 수를 결정하였다. **도 2-5**에 제시된 데이터는 평균 ± SEM으로 표현되며, 그룹 당 5마리의 동물을 나타낸다. 통계적 유의성은 사후 던넷 다중 비교 검정(post-hoc Dunnett's multiple comparisons test)과 함께 2-원 ANOVA를 기초로 하여 결정하였다(** $p < 0.01$).

[0424] 중요하게는, **도 7** 및 **8**에 제시된 바와 같이, Gro-β T 및 AMD3100은 말초 혈액으로의 CD34^{+} 세포의 강력한 동원을 유도한다. **도 7** 및 **8**에 제시된 데이터는 각각의 처리 그룹에 대한 CD34^{+} 조혈 줄기 및 전구 세포에 의해 설명된 백혈구의 백분율을 포함한다. 말초 혈액 μL 당 CD34^{+} 세포의 절대 수 및 배수 변화를 단일 플랫폼 정량적 방법으로 정량화하였다. **도 7** 및 **8**에 제시된 데이터는 평균 ± SEM으로 표현되고, 그룹 당 5마리의 동물을 나타낸다. 통계적 유의성은 사후 던넷 다중 비교 검정과 함께 2-원 ANOVA를 기초로 하여 결정하였다(* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, **** $p < 0.0001$).

[0425] 또한, **도 9** 및 **10**에 제시된 바와 같이, Gro-β T + AMD3100에 반응하여 동원된 CD34^{+} 세포는 원시 CD34^{+} CD90+

CD45RA- 줄기 및 전구 세포에 대해 농축된다. **도 9** 및 **10**에 제시된 데이터는 각각의 처리 그룹에 대한 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 조혈 줄기 및 전구 세포에 의해 설명된 백혈구의 백분율을 포함한다. 말초 혈액 μL 당 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포의 절대 수 및 배수 변화가 제시된다. **도 9** 및 **10**에 제시된 데이터는 평균 ± SEM으로 표현되고, 그룹 당 5마리의 동물을 나타낸다. 통계적 유의성은 사후 던넷 다중 비교 검정과 함께 2-원 ANOVA를 기초로 하여 결정하였다(* $p < 0.05$. **$p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$).

[0426] 또한, **도 11**에 제시된 바와 같이, Gro-β T 및 AMD3100은 콜로니 형성 잠재성을 갖는 조혈 줄기 및 전구 세포를 동원한다. 말초 혈액 mL 당 CFU의 수를 메틸셀룰로스에서 배양 7일 후에 계산하였다. **도 11**에 제시된 데이터는 평균 ± SEM으로 표현되고, 그룹 당 3-5마리의 동물을 나타낸다. 통계적 유의성은 사후 던넷 다중 비교 검정과 함께 2-원 ANOVA를 기초로 하여 결정하였다(* $p < 0.05$). MMP-9 대 TIMP-1의 비율은 Gro-β T 및 AMD3100을 이용한 처리 후 추가로 상승된다(**도 12-14**).

[0427] 다양한 용량의 Gro-베타 T 및 AMD3100을 사용하는 레서스 원숭이에서의 $CD34^+$ 세포(예를 들어, $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포)의 동원을 요약하는 추가 데이터가 하기 **표 8-11**에 보고되어 있다. 양은 다음의 표기법을 사용하여 **표 8-11**에 보고되어 있다: "중간 값 (관찰된 최소 값 - 관찰된 최대 값)."

[0428] **표 8.** 플레릭사포르(1 mg/kg, 피하)의 투여시 레서스 원숭이에서 관찰된 동원 반응

세포 유형	AMD3100 의 sc 투여 4 시간 후에 관찰된 세포의 양:	$CD34^+$ 세포 대 다른 세포 집단의 양의 비	$CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 다른 세포 집단의 양의 비	AMD3100 의 sc 투여 후 기준선에 비한 배수 증가:	$CD34^+$ 세포 대 다른 세포 집단의 배수 증가의 비	$CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 다른 세포 집단의 배수 증가의 비
$CD34^+$	41054 (23012 - 58496)	--	0.352 (0.259 - 0.551)	9.1 (7.8 - 16.5)	--	1.4 (0.6 - 2.6)
$CD34^+$ $CD90^+$ $CD54RA^-$	14820 (6123 - 17893)	2.838 (1.816 - 3.864)	--	14.9 (5.3 - 23.3)	0.7 (0.4 - 1.7)	--
WBCs	3.90E+07 (3.16 - 4.97E+07)	0.0009 (0.0006 - 0.0012)	0.0003 (0.0002 - 0.0004)	2.3 (1.6 - 4.6)	2.3 (1.6 - 4.6)	3.7 (1.0 - 7.9)
호중구	2.10E+07 (1.61 - 3.31E+07)	0.0015 (0.0011 - 0.0021)	0.0006 (0.0004 - 0.0007)	5.0 (3.0 - 14.0)	2.1 (0.6 - 3.6)	3.0 (0.4 - 6.2)
림프구	1.35E+07 (1.12 - 1.62E+07)	0.0025 (0.0020 - 0.0043)	0.0011 (0.0005 - 0.0013)	2.5 (1.3 - 3.1)	4.0 (2.9 - 8.2)	5.7 (2.4 - 14.0)
단핵구	3.10E+06 (1.55 - 4.93E+06)	0.0111 (0.0047 - 0.0377)	0.0039 (0.0020 - 0.0115)	7.9 (5.4 - 14.1)	1.2 (0.6 - 2.0)	1.6 (0.7 - 3.5)

[0429]

[0430] **표 9.** Gro-β T(450 μg/kg, 정맥내) 및 플레릭사포르(1 mg/kg, 피하)의 투여시 레서스 원숭이에서 관찰된 동원 반응

세포 유형	450 μg/kg 의 Gro-베타 T 의 iv 투여 4 시간 후에 관찰된 세포의 양:	$CD34^+$ 세포 대 다른 세포 집단의 양의 비	$CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 다른 세포 집단의 양의 비	450 μg/kg 의 Gro-베타 T 의 iv 투여 후 기준선에 비한 배수 증가:	$CD34^+$ 세포 대 다른 세포 집단의 배수 증가의 비	$CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 다른 세포 집단의 배수 증가의 비
$CD34^+$	47194 (38004 - 103119)	--	0.676 (0.393 - 0.745)	21.7 (11.2 - 27.2)	--	1.2 (1.1 - 4.8)
$CD34^+$ $CD90^+$ $CD54RA^-$	25701 (16770 - 76870)	1.479 (1.341 - 2.545)	--	30.7 (18.3 - 73.9)	0.8 (0.2 - 0.9)	--
WBCs	3.84E+07 (2.72 - 5.27E+07)	0.0014 (0.0008 - 0.0021)	0.0009 (0.0003 - 0.0016)	3.8 (2.7 - 5.4)	5.1 (3.4 - 6.9)	6.0 (5.5 - 26.9)
호중구	1.79E+07 (1.03 - 2.44E+07)	0.0036 (0.0018 - 0.0058)	0.0024 (0.0007 - 0.0043)	3.4 (3.1 - 5.2)	6.4 (2.1 - 8.1)	8.2 (3.5 - 22.0)
림프구	1.76E+07 (0.8 - 2.39E+07)	0.0031 (0.0021 - 0.0094)	0.0021 (0.0008 - 0.0069)	3.2 (2.0 - 5.4)	5.7 (4.8 - 8.4)	9.3 (5.6 - 37.0)
단핵구	5.48E+06 (3.54 - 5.99E+06)	0.0118 (0.0071 - 0.0174)	0.0073 (0.0028 - 0.0130)	11.7 (8.7 - 21.1)	1.6 (1.1 - 2.3)	1.9 (1.5 - 8.5)

[0431]

[0432] **표 10.** Gro-β T(450 μg/kg, 피하) 및 플레릭사포르(1 mg/kg, 피하)의 투여시 레서스 원숭이에서 관찰된 동원 반응

세포 유형	450 μg/kg 의 Gro-베타 T 의 sc 투여 6 시간 후에 관찰된 세포의 양:	$CD34^+$ 세포 대 다른 세포 집단의 양의 비	$CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 다른 세포 집단의 양의 비	450 μg/kg 의 Gro-베타 T 의 sc 투여 후 기준선에 비한 배수 증가:	$CD34^+$ 세포 대 다른 세포 집단의 배수 증가의 비	$CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 다른 세포 집단의 배수 증가의 비
$CD34^+$	41178 (19413 - 72140)	--	0.359 (0.318 - 0.441)	6.3 (4.8 - 13.2)	--	1.0 (1.0 - 1.3)
$CD34^+$ $CD90^+$ $CD54RA^-$	14782 (6177 - 31841)	2.786 (2.266 - 3.143)	--	6.6 (6.1 - 13.6)	1.0 (0.8 - 1.0)	--
WBCs	6.31E+07 (5.83 - 6.88E+07)	0.0007 (0.0003 - 0.0011)	0.0003 (0.0001 - 0.0005)	5.4 (4.8 - 5.8)	1.3 (0.9 - 2.3)	1.4 (1.1 - 2.3)
호중구	4.00E+07 (3.64 - 4.98E+07)	0.0011 (0.0004 - 0.0018)	0.0004 (0.0001 - 0.0008)	5.6 (4.8 - 6.1)	1.3 (0.8 - 2.4)	1.4 (1.0 - 2.4)
림프구	1.85E+07 (1.57 - 1.97E+07)	0.0022 (0.0012 - 0.0037)	0.0008 (0.0004 - 0.0016)	4.5 (3.9 - 5.7)	1.4 (1.2 - 2.3)	1.6 (1.5 - 2.4)
단핵구	2.23E+06 (2.05 - 2.60E+06)	0.0185 (0.0075 - 0.0352)	0.0066 (0.0024 - 0.0155)	9.7 (7.4 - 17.1)	0.7 (0.6 - 0.8)	0.8 (0.7 - 0.8)

[0433]

[0434] **표 11.** Gro-β T(1.2 mg/kg, 피하) 및 플레릭사포르(1 mg/kg, 피하)의 투여시 레서스 원숭이에서 관찰된 동원 반응

세포 유형	1.2 mg/kg 의 Gro-베타 T 의 sc 투여 4 시간 후에 관찰된 세포의 양:	$CD34^+$ 세포 대 다른 세포 집단의 양의 비	$CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 다른 세포 집단의 양의 비	1.2 mg/kg 의 Gro-베타 T 의 sc 투여 후 기준선에 비한 배수 증가:	$CD34^+$ 세포 대 다른 세포 집단의 배수 증가의 비	$CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 세포 대 다른 세포 집단의 배수 증가의 비
$CD34^+$	36219 (26331 - 71704)	--	0.449 (0.278 - 0.548)	12.0 (7.2 - 15.0)	--	1.3 (0.8 - 1.9)
$CD34^+$ $CD90^+$ $CD54RA^-$	17471 (7645 - 25964)	2.232 (1.826 - 3.594)	--	13.1 (10.3 - 23.9)	0.8 (0.5 - 1.3)	--
WBCs	4.94E+07 (4.07 - 6.66E+07)	0.0008 (0.0005 - 0.0011)	0.0003 (0.0001 - 0.0005)	5.7 (4.5 - 9.7)	1.8 (1.4 - 2.7)	2.5 (1.1 - 4.2)
호중구	3.23E+07 (2.31 - 3.52E+07)	0.0013 (0.0008 - 0.0023)	0.0006 (0.0002 - 0.0008)	9.7 (5.5 - 15.1)	1.2 (0.7 - 1.9)	1.6 (0.7 - 2.6)
림프구	1.36E+07 (0.66 - 2.91E+07)	0.0024 (0.0019 - 0.0068)	0.0010 (0.0005 - 0.0037)	3.3 (1.7 - 5.2)	3.6 (2.4 - 8.9)	4.9 (2.0 - 12.0)
단핵구	4.08E+06 (1.16 - 5.37E+06)	0.0130 (0.0068 - 0.0237)	0.0052 (0.0029 - 0.0078)	13.7 (7.2 - 23.2)	0.8 (0.5 - 2.1)	1.1 (0.6 - 2.8)

[0435]

[0436] *결론*

[0437] AMD3100과 조합된 Gro-β T의 단일 처리는 비인간 영장류에서 투여 4시간 이내에 줄기 및 전구 세포의 강력한 동원을 유도한다. 또한, AMD3100과 조합된 Gro-β T는 AMD3100 단독에 비해 2-3배 더 많은 $CD34^+$ $CD90^+$ $CD45RA^-$ 줄기 및 전구 세포를 발생시키며, 이는 유의한 이식 품질 개선을 시사한다.

[0438] 또한, 이들 데이터에 의해 입증되는 바와 같이, AMD3100과 조합된 Gro-β T는 G-CSF가 금기이거나 부작용과 관련되는 겸상 적혈구 질병(SCD) 및 다발경화증(MS)과 같은 질병을 포함하는 자가 및 동종이계 이식에서 G-CSF에 대한 더욱 강력하고 안전한 대안을 제공할 수 있다.

[0439] **실시예 2. CXCR2 효능제 및/또는 CXCR4 길항제로 동원된 조혈 줄기 세포의 집단이 생체 외 확장 및/또는 치료적 용도에 적합한지의 여부 결정**

[0440] 본원에 기재된 조성물 및 방법을 이용하여, 당업자는 포유동물 공여자, 예를 들어, 인간 공여자에서 조혈 줄기 또는 전구 세포의 집단을 동원할 수 있다. 일부 구현예에서, 의사는 백혈구, 호중구, 림프구 및 단핵구와 같은 조혈 계통의 다른 세포의 동원을 감소시키면서 순환 말초 혈액으로의 조혈 줄기 세포의 집단의 방출을 발생시키기에 충분한 양으로 CXCR4 길항제 및 CXCR2 효능제를 투여할 수 있다.

[0441] CXCR2 효능제와 조합하여 CXCR4 길항제를 투여하는 경우, 의사는 동시에 또는 상이한 시간에 2개의 제제를 공여자에 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, CXCR4 길항제는 CXCR2 효능제의 투여 약 30분 내지 약 180분 전, 예를 들어, 약 40분 내지 약 160분, 약 50분 내지 약 150분, 약 60분 내지 약 140분, 약 70분 내지 약 130분, 약 60분 내지 약 120분, 약 70분 내지 약 110분, 또는 약 80분 내지 약 100분 전(예를 들어, CXCR2 효능제의 투여 약 30분, 약 35분, 약 40분, 약 45분, 약 50분, 약 55분, 약 60분, 약 65분, 약 70분, 약 75분, 약 80분, 약 85분, 약 90분, 약 95분, 약 100분, 약 105분, 약 110분, 약 115분, 약 120분, 약 125분, 약 130분, 약 135분, 약 140분, 약 145분, 약 150분, 약 155분, 약 160분, 약 165분, 약 170분, 약 175분, 또는 약 180분 전)에 공여자에게 투여될 수 있다.

[0442] 동원 요법의 효능을 평가하기 위해, 말초 혈액 샘플은 CXCR2 효능제 및/또는 CXCR4 길항제의 투여 후에 대상체로부터 분리될 수 있다. 이후, 샘플은, 예를 들어, **표 2**에 열거된 파라미터와 같은 샘플의 하나 이상의 파라미터 각각에 대한 입력 값을 획득함으로써 특성규명될 수 있다. 조혈 줄기 세포 동원 요법의 효능을 평가하기 위해 사용될 수 있는 예시적 파라미터는 조혈 줄기 세포 대 백혈구, 호중구, 림프구 및 단핵구와 같은 다른 유형의 세포의 비뿐만 아니라 샘플에서의 조혈 줄기 세포의 상대 빈도이다. 이들 파라미터에 대한 입력 값은, 예를 들어, 흐름세포측정법 및 형광 활성화 세포 분류(FACS) 기술과 같은 당 분야에 공지된 면역표현형분석 방법을 이용하여 획득될 수 있다.

[0443] **표 2**에 나열된 하나 초과의 파라미터에 대한 입력 값을 획득하고 분석하는 경우, 파라미터의 조합을 분석할 수 있다. 일부 구현예에서, CXCR2 효능제 및/또는 CXCR4 길항제의 투여 후 공여자의 말초 혈액으로부터 획득된 샘플에서 조혈 줄기 세포 대 백혈구의 비율, 조혈 줄기 세포 대 호중구의 비율, 조혈 줄기 세포 대 림프구의 비율, 조혈 줄기 세포 대 단핵구의 비율, 및/또는 조혈 줄기 세포의 상대 빈도를 분석할 수 있다. 예를 들어, **표 3-6** 중 어느 하나에 제시된 파라미터의 조합을 분석할 수 있다.

[0444] 하나 이상의 파라미터 각각에 대한 입력 값 획득시, 입력 값(들)을 각각의 파라미터에 대한 참조 기준과 비교할 수 있다. 참조 기준이 만족되는 경우(예를 들어, 조혈 줄기 세포 대 또 다른 조혈 세포 유형의 비율이 충분히 높거나, 공여자의 말초 혈액으로부터 획득된 샘플에서 조혈 줄기 세포의 상대 빈도가 충분히 높은 경우), 세포는 생체 외 확장 및/또는 치료적 용도를 위해 방출될 수 있다.

[0445] **실시예 3. 조혈 줄기 또는 전구 세포 이식편의 투여에 의한 혈액 장애의 치료**

[0446] 본원에 기재된 조성물 및 방법을 이용하여, 의사는 조혈 줄기 또는 전구 세포 이식편을 환자에게 투여함으로써 본원에 기재된 혈액학적 병리와 같은 줄기 세포 장애를 치료할 수 있다. 예를 들어, 의사는 실시예 1에 개략된 바와 같이 조혈 줄기 또는 전구 세포의 인간 공여자가 동원 요법에 반응할 가능성이 있는 것을 확인할 수 있고, 이후, 예를 들어, 실시예 2에 기재된 바와 같이 조혈 줄기 또는 전구 세포의 집단을 동원할 수 있다. 동원 후, 의사는 공여자로부터 조혈 줄기 또는 전구 세포의 집단을 분리할 수 있다. 세포의 분리는, 예를 들어, CXCR4 길항제 및/또는 CXCR2 효능제의 투여 완료 약 10분 내지 약 60분 후, 예를 들어, 이들 제제의 투여 완료 약 15분 내지 약 55분, 약 20분 내지 약 50분, 약 25분 내지 약 45분, 또는 약 30분 내지 약 40분 후(예를 들어, CXCR4 길항제 및 CXCR2 효능제의 투여 완료 약 10분, 약 15분, 약 20분, 약 25분, 약 30분, 약 35분, 약 40분, 약 45

분, 약 50분, 약 55분, 또는 약 60분 후)에 개시할 수 있다.

[0447] 분리 절차는 약 15분 내지 약 6시간, 예를 들어, 약 20분 내지 약 4.5시간, 약 30분 내지 약 4시간, 약 40분 내지 약 3.5시간, 약 50분 내지 약 3시간, 또는 약 1시간 내지 약 2시간의 기간에 걸쳐(예를 들어, 약 15분, 약 20분, 약 30분, 약 35분, 약 40분, 약 45분, 약 50분, 약 55분, 약 60분, 약 65분, 약 70분, 약 75분, 약 80분, 약 85분, 약 90분, 약 95분, 약 100분, 약 105분, 약 110분, 약 115분, 또는 약 120분의 기간에 걸쳐) 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 조혈 줄기 및 전구 세포의 집단은 약 30분 내지 약 1시간의 기간에 걸쳐(예를 들어, 약 30분, 약 35분, 약 40분, 약 45분, 약 50분, 약 55분, 또는 약 60분의 기간에 걸쳐) 공여자로부터 분리될 수 있다.

[0448] 분리 과정 후, 환자는 동원되고 분리된 조혈 줄기 또는 전구 세포의 주입(예를 들어, 정맥내 주입)을 받을 수 있다. 환자는 공여자일 수 있거나, 공여자와 관련하여 HLA-매칭되는 환자일 수 있어, 이식 거부의 가능성을 감소시킬 수 있다. 환자는, 예를 들어, 본원에 기재된 혈액암과 같은 암으로부터 고통받는 환자일 수 있다. 추가로 또는 대안적으로, 환자는 본원에 기재된 자가면역 질병 또는 대사 장애로 고통받는 환자일 수 있다. 의사는, 예를 들어, 환자의 연령, 체중 및 치료되는 질병의 중증도와 같은 다양한 요인에 따라 1 x 10^3 내지 1 x 10^9 조혈 줄기 세포/kg(예를 들어, 약 1 x 10^5 $CD34^+$ 세포/kg 내지 약 1 x 10^7 $CD34^+$ 세포/kg, 약 2 x 10^5 $CD34^+$ 세포/kg 내지 약 9 x 10^6 $CD34^+$ 세포/kg, 약 3 x 10^5 $CD34^+$ 세포/kg 내지 약 8 x 10^6 $CD34^+$ 세포/kg, 약 4 x 10^5 $CD34^+$ 세포/kg 내지 약 7 x 10^6 $CD34^+$ 세포/kg)의 투여량으로 동원되고 분리된 조혈 줄기 또는 전구 세포를 환자에게 투여할 수 있다.

[0449] 의사는, 예를 들어, 환자로부터 혈액 샘플을 회수하고, 이식 투여 후 조혈 줄기 세포 또는 조혈 계통의 세포(예를 들어, 거대핵세포, 트롬보사이트, 혈소판, 적혈구, 비만 세포, 골수모세포, 호염기구, 호중구, 호산구, 미세아교세포, 과립구, 단핵구, 파골세포, 항원-제시 세포, 대식세포, 수지상 세포, 자연 살해 세포, T-림프구, 및 B-림프구)의 농도의 증가를 결정함으로써 조혈 줄기 세포 이식의 생착을 모니터링할 수 있다. 이러한 분석은, 예를 들어, 조혈 줄기 세포 이식 요법 약 1시간 내지 약 6개월, 약 2시간 내지 약 5개월, 약 3시간 내지 약 4개월, 약 4시간 내지 약 3개월, 약 10시간 내지 약 7일, 약 24시간 내지 약 96시간 이상 후(예를 들어, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간, 18시간, 19시간, 20시간, 21시간, 22시간, 23시간, 24시간, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주 이상 후)에 수행될 수 있다. 조혈 줄기 세포 또는 조혈 계통의 세포의 농도가 이식 요법 전의 상응하는 세포 유형의 농도에 비해 이식 요법 후에 증가(예를 들어, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 500% 이상)하였다는 발견은 조혈 줄기 또는 전구 세포 이식 요법이 줄기 세포 장애를 치료하는 데 효능이 있다는 하나의 지표를 제공한다.

[0450] **실시예 4: CXCR2 효능제 및/또는 CXCR4 길항제를 사용한 $CD34^{dim}$ 세포의 동원**

[0451] 본 실시예에서, 데이터는 Gro-β T 및 AMD3100(플레릭사포르)를 이용한 조합 치료가 비인간 영장류(NHP)에서 AMD3100 단독으로 달성된 것에 비해 $CD34^{dim}$ 세포의 유의하게 향상된 동원을 발생시키는 것을 입증하기 위해 제시된다.

[0452] 세포는 실시예 1의 방법에 따라 동원되었다. 말초 혈액의 샘플을 마커 CD34, CD11b, CD14, CD16, CD45 및 SSC에 대한 흐름세포측정기를 사용하여 시험하였다.

[0453] **도 15**에 제시된 바와 같이, 450 μg/kg Gro-β T의 정맥내 투여 및 1 mg/kg AMD3100의 피하 투여는 놀랍게도 $CD34^{dim}$ $CD11b^+$인 세포 집단의 동원을 초래한다. 이러한 집단 내의 하위집단은 $CD14^+$ $CD16^+$, $CD14^-$ $CD16^-$, 및 이들의 조합이다. **도 16**은 $CD34^{dim}$ 세포의 동원이 AMD3100 단독과 비교하여 Gro-β T 및 AMD3100의 조합의 투여시 유의하게 향상되는 것을 제시한다.

[0454] **실시예 5: AMD3100과 조합된 Gro-β T는 이식편 대 숙주병을 억제하는 면역억제성 단핵구를 동원한다.**

[0455] 본 실시예는 Gro-β T 및 AMD3100(플레릭사포르)을 이용한 조합 치료가 면억억제성 특성을 갖는 $CD34^{dim}$ 세포의 유의하게 향상된 동원을 발생시키고, 이러한 세포 집단의 이식이 $CD34^{dim}$ 세포의 낮은 농도를 갖는 말초 혈액 단

핵 세포의 이식과 비교하여 이종이식 GVHD 마우스 모델에서 급성 이식편 대 숙주병(aGVHD)의 유의하게 감소된 발생률을 초래하는 것을 입증한다.

[0456] 레서스 마카쿠를 Gro-β T, AMD3100, Gro-β T 및 AMD3100, 또는 G-CSF 단독으로 처리하였다. 말초 혈액의 샘플을 흐름세포측정법을 이용하여 시험하였다. Gro-β T 및 AMD3100으로 동원된 동물은 처리 4시간 후에 $CD34^{dim}$ 세포의 수에서 기준선에 비해 15배 초과의 증가를 나타내었다($p<0.0001$, n=13, **도 17**). 이에 비해, G-CSF 단독으로 동원된 동물은 G-CSF의 마지막 용량 4시간 후에 $CD34^{dim}$ 세포의 수에서 기준선에 비해 단지 약 9배의 증가를 나타내었다($p<0.0001$, n=3, **도 17**).

[0457] 또한, 동원되지 않은 세포 및 G-CSF, Gro-β T 및 AMD3100 및 AMD3100 단독에 의해 동원된 이식편의 조성물이 **도 18**에 제공된다. 제시된 바와 같이, Gro-β T 및 AMD3100을 이용하여 동원된 이식편은 G-CSF를 이용하여 동원된 이식편에 비해 $CD34^{dim}$ 세포에서 3배 증가 및 T-세포에서 3배 증가를 나타낸다.

[0458] $CD34^{dim}$ 세포가 면역억제 특성을 갖는지 결정하기 위해, 이들을 Gro-β T 및 AMD3100으로 처리된 레서스 마카쿠의 말초 혈액으로부터 분류하였다. $CD34^{dim}$ 세포를 시험관 내에서 항-CD2/CD3/CD28-코팅된 비드로 자극된 카르복시플루오레세인 숙신이미딜 에스테르(CFSE)-표지된 자가 T 세포와 공동 배양하였다. **도 19**에 제시된 바와 같이, Gro-β T 및 AMD3100 동원된 $CD34^{dim}$ 세포는 4일 후 CFSE 염색에 의해 측정된 바와 같이 T-세포 증식을 억제하였다.

[0459] 이들 면역억제 세포가 GVHD를 예방할 수 있는지 평가하기 위해, 본 발명자는 면역결핍 마우스인 NOD scid 감마(NSG) 마우스에서 이종이식 GVHD 모델을 개발하였다. 높은 백분율의 $CD34^{dim}$ 세포를 함유하는 Gro-β T 및 AMD3100 동원 말초 혈액(6×10^6 PBMC)을 거의 치사량에 가깝게 조사된 NSG 마우스에 주사하였다. 이를 비교적 낮은 수의 $CD34^{dim}$ 세포를 함유하는 동원되지 않은 영장류 PBMC(6×10^6 PBMC) 및 G-CSF 동원 영장류 PBMC(6×10^6 PBMC)와 비교하였다. **도 20의** 생존 곡선에 제시된 바와 같이, 24일에서, AMD3100 동원 PBMC가 이식된 5/16 마우스, G-CSF-동원 PBMC가 이식된 3/16 마우스가 사망하고, Gro-β T 및 AMD3100-동원 PBMC가 이식된 마우스는 사망하지 않은 것에 비해 동원되지 않은 PBMC가 이식된 모든 마우스(13/13)는 aGVHD로 사망하였다. 이식 60일 후, Gro-β T 및 AMD3100이 이식된 15/16 마우스는 생존한 반면, AMD3100 동원 말초 혈액이 이식된 10/16 마우스 및 G-CSF 동원 말초 혈액이 이식된 11/16 마우스만이 생존하였다(**도 20** 참조). **도 21a**에 제시된 바와 같이, 동원되지 않은 PBMC가 이식된 마우스("동원되지 않음")는 또한 이식 14일 후에 Gro-β T 및 AMD3100 동원 PBMC가 이식된 마우스("Gro-β T + 플레릭사포르")에 비해 더 많은 수의 공여자 T-세포(대략 160배 더 높음, **도 21a** 참조)를 나타내었다(*$p<0.01$, n=6-8). 또한, **도 21a**에 또한 제시된 바와 같이, AMD3100(즉, 플레릭사포르) 단독이 동원된 PBMC("플레릭사포르") 또는 G-CSF 단독이 동원된 PBMC("G-CSF")가 이식된 마우스는 Gro-β T 및 AMD3100-동원 PBMC가 이식된 마우스에 비해 더 많은 수의 T-세포(각각, 대략 60배($p<0.05$) 및 대략 10배($p<0.01$) 더 높음)를 나타내었다.

[0460] Gro-β T 및 AMD3100-동원 이식편에서의 $CD34^{dim}$ 세포가 도 20에 제시된 NSG 마우스 이종이식 모델에서 aGvHD에 대한 보호를 담당한다는 것을 확인하기 위해, 추가 코호트의 마우스에 Gro-β T 및 AMD3100-동원 레서스 원숭이로부터의 $6x10^6$ PBMC를 이식하였고(여기서, $CD34^{dim}$ 세포는 먼저 형광 활성화 세포 분류에 의해 고갈되었음), T 세포 수 및 생존을 Gro-β T 및 AMD3100-동원 PBMC가 이식된 코호트 및 동원되지 않은 PBMC가 이식된 코호트와 비교하였다. **도 21b**에 제시된 바와 같이, 이식 14일 후에, Gro-β T 및 AMD3100-동원 PBMC가 이식된 마우스("Gro-β T + 플레릭사포르")는 동원되지 않은 PBMC가 이식된 마우스("동원되지 않음")와 비교하여 말초 혈액에서 유의하게 감소된 수의 레서스 CD45+ CD3+ T 세포를 가졌다($p < 0.001$, n=10/그룹). 대조적으로, CD34dim 세포가 고갈된 Gro-β T 및 AMD3100 동원 PBMC가 이식된 마우스는 동원되지 않은 PBMC가 이식된 마우스("동원되지 않음")와 비교하여 이식 후 14일(n=10)까지 T-세포 수에서 유의한 차이를 나타내지 않았다(**도 21B** 참조). **도 21c**에 제시된 바와 같이, 이식 후 44일까지, Gro-β T 및 AMD3100-동원 PBMC가 이식된 8/10 마우스("Gro-β T + 플레릭사포르")($p<0.05$) 및 CD34dim 세포가 고갈된 Gro-β T 및 AMD3100 동원 PBMC가 이식된 단지 4/10 마우스("Gro-β T + 플레릭사포르 $CD34^{dim}$-고갈")(동원되지 않음과 유의한 차이가 없음)가 생존한 것에 비해 동원되지 않은 PBMC가 이식된 0/10 마우스("동원되지 않음")가 생존하였다.

[0461] 따라서, 이들 데이터는 Gro-β T 및 AMD3100의 공동 투여가 고도로 농축된 HSC의 신속하고 효과적인 동원을 발

생시킬 뿐만 아니라 이들 HSC가 AMD3100 단독 또는 현재 표준 치료인 G-CSF에 비해 강력한 면역억제 활성을 갖는 $CD34^{dim}$ 세포 집단이 풍부하고, 이러한 $CD34^{dim}$ 세포 집단의 이식이 aGVHD의 감소된 발생률 또는 위험을 발생시킬 수 있음을 입증한다.

[0462] **다른 구현예**

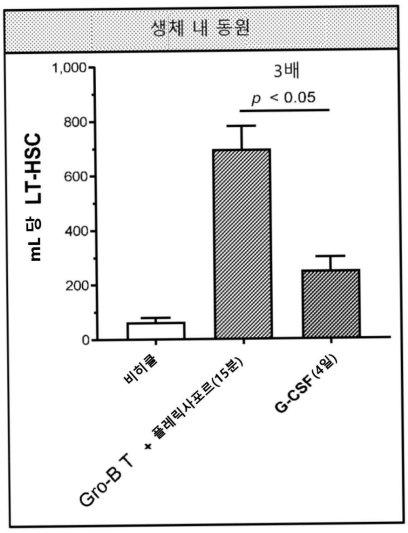
[0463] 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허, 및 특허 출원은 각각의 독립적인 간행물 또는 특허 출원이 구체적이고 개별적으로 참조로서 포함되는 것으로 표시되는 것과 동일한 정도로 참조로서 본원에 포함된다.

[0464] 본 발명은 이의 특정 구현예와 관련하여 기재되었지만, 추가 변형이 가능하고, 본 출원은 일반적으로 본 발명의 원리를 따르고, 본 발명이 속하는 기술 내에서 공지되거나 관례적인 실시 내에 속하고, 상기 기재된 본질적 특징에 적용될 수 있고, 청구범위의 범위를 따르는 본 발명으로부터의 이탈을 포함하여 본 발명의 임의의 변형, 사용 또는 적응을 포함하도록 의도되는 것이 이해될 것이다.

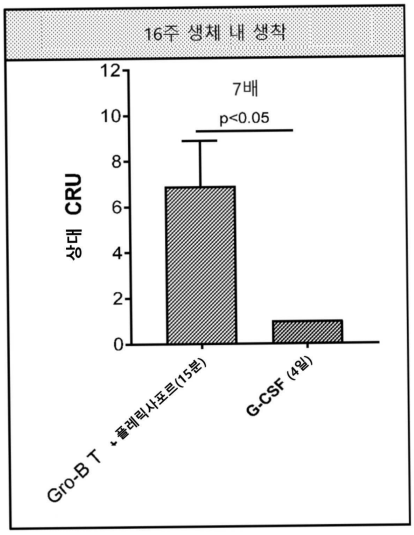
[0465] 다른 구현예는 청구범위 내에 속한다.

도면

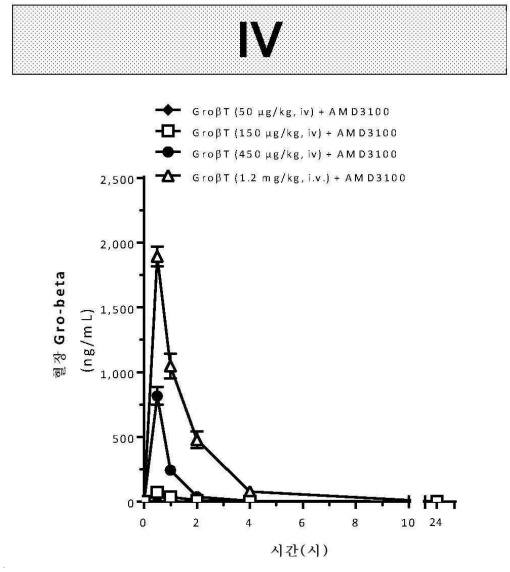
도면1a



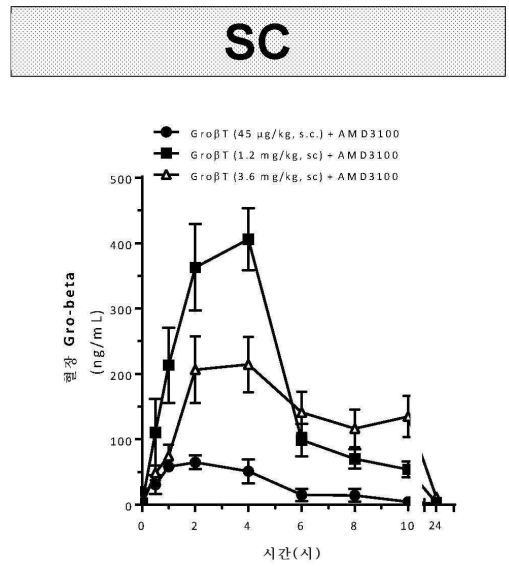
도면1b



도면2a

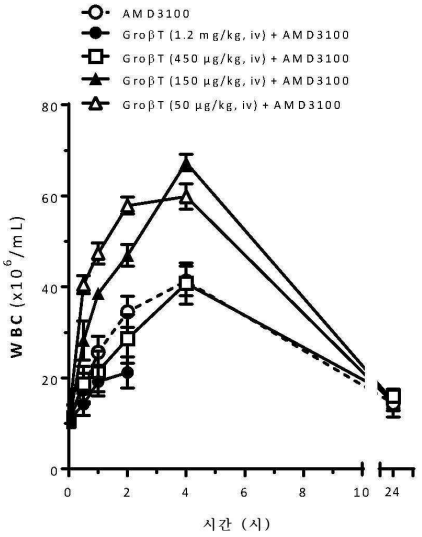

IV
GroβT (50 μg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (150 μg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (450 μg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, i.v.) + AMD3100
혈장 Gro-beta (ng/mL)
2,500
2,000
1,500
1,000
500
0
0
2
4
6
8
10
24
시간(시)

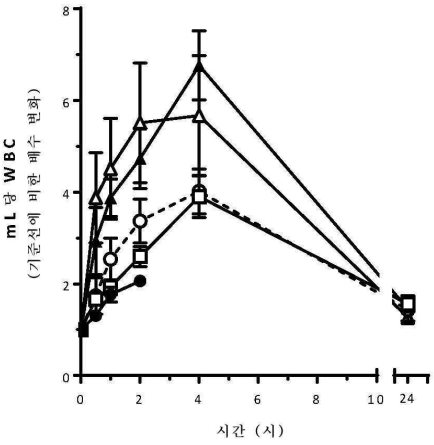
도면2b


SC
GroβT (45 μg/kg, s.c.) + AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, sc) + AMD3100
GroβT (3.6 mg/kg, sc) + AMD3100
혈장 Gro-beta (ng/mL)
500
400
300
200
100
0
0
2
4
6
8
10
24
시간(시)

도면3a

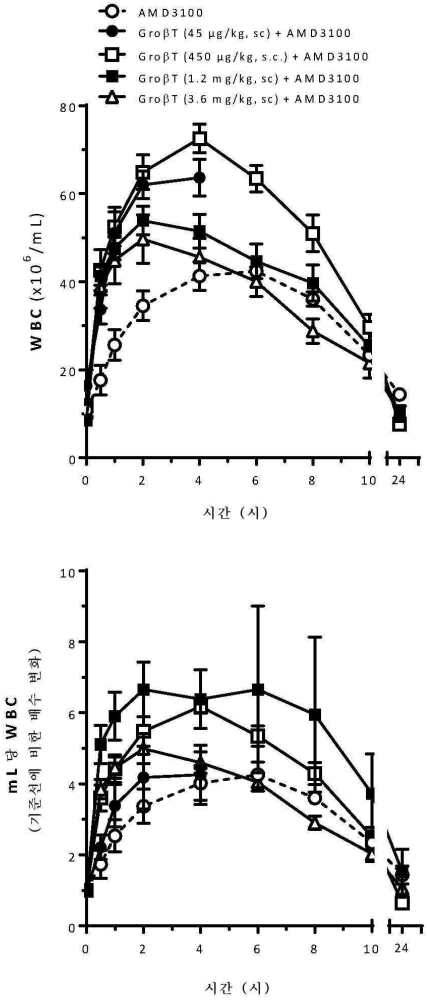
IV


AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (450 μg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (150 μg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (50 μg/kg, iv) + AMD3100
WBC (x10^6/mL)
0
20
40
60
80
0
2
4
6
8
10
24
시간 (시)


mL 당 WBC
(기준선에 비한 배수 변화)
0
2
4
6
8
0
2
4
6
8
10
24
시간 (시)

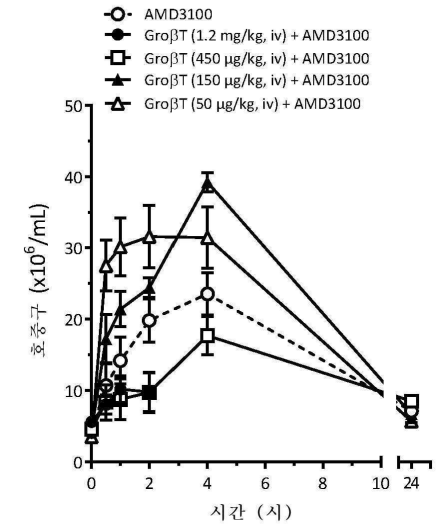
도면3b

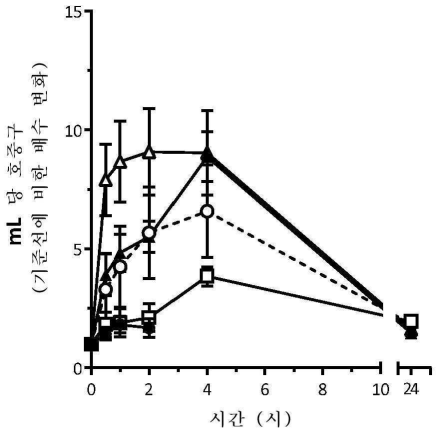
SC


AMD3100
GroβT (45 μg/kg, sc) + AMD3100
GroβT (450 μg/kg, s.c.) + AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, sc) + AMD3100
GroβT (3.6 mg/kg, sc) + AMD3100
WBC (x10^6/mL)
0
20
40
60
80
0
2
4
6
8
10
24
시간 (시)
mL 당 WBC
(기준선에 비한 배수 변화)
0
2
4
6
8
10
0
2
4
6
8
10
24
시간 (시)

도면4a

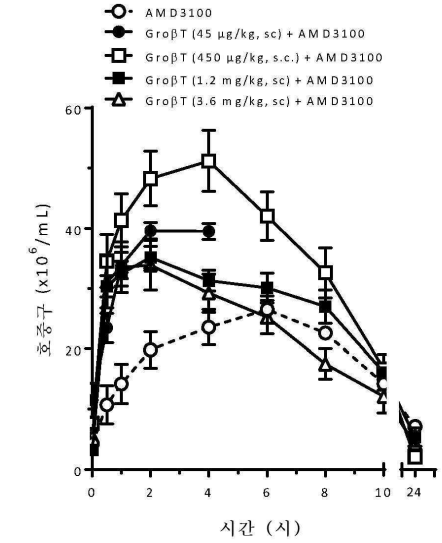
IV

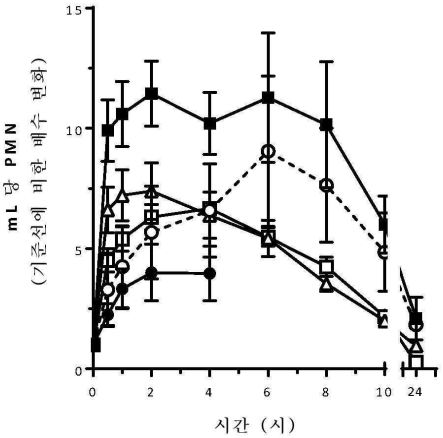

AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (450 μg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (150 μg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (50 μg/kg, iv) + AMD3100
호중구 (x10^6/mL)
0
10
20
30
40
50
0
2
4
6
8
10
24
시간 (시)


mL 당 호중구
(기준선에 비한 배수 변화)
0
5
10
15
0
2
4
6
8
10
24
시간 (시)

도면4b

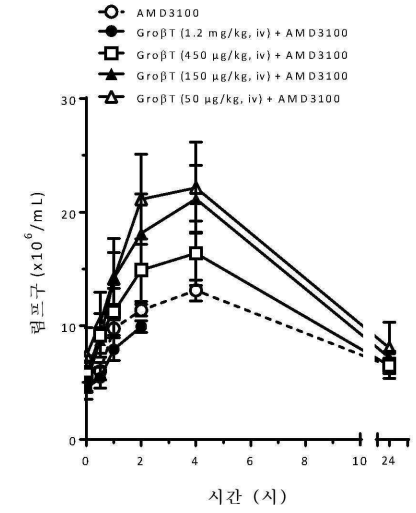
SC

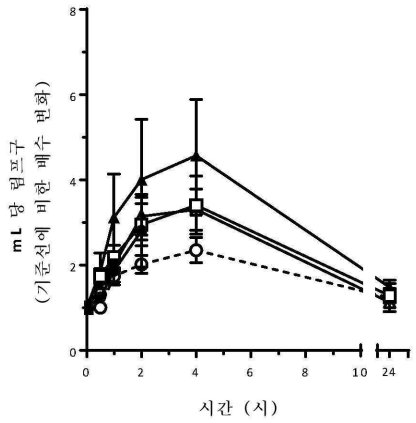

AMD3100
GroβT (45 μg/kg, sc) + AMD3100
GroβT (450 μg/kg, s.c.) + AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, sc) + AMD3100
GroβT (3.6 mg/kg, sc) + AMD3100
호중구 (x10⁶/mL)
0
20
40
60
0
2
4
6
8
10
24
시간 (시)


mL 당 PMN
(기준선에 비한 배수 변화)
0
5
10
15
0
2
4
6
8
10
24
시간 (시)

도면5a

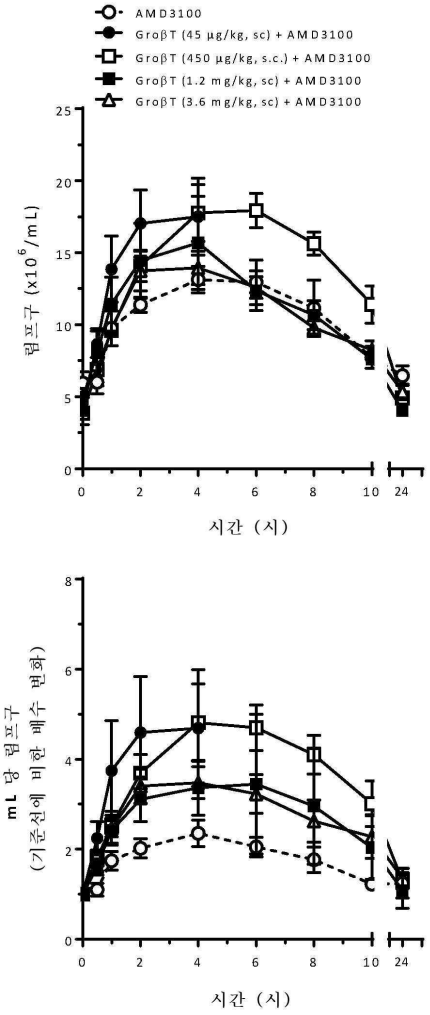
IV


AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (450 μg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (150 μg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (50 μg/kg, iv) + AMD3100
림프구 (x10^6/mL)
시간 (시)


mL 당 림프구
(기준선에 비한 배수 변화)
시간 (시)

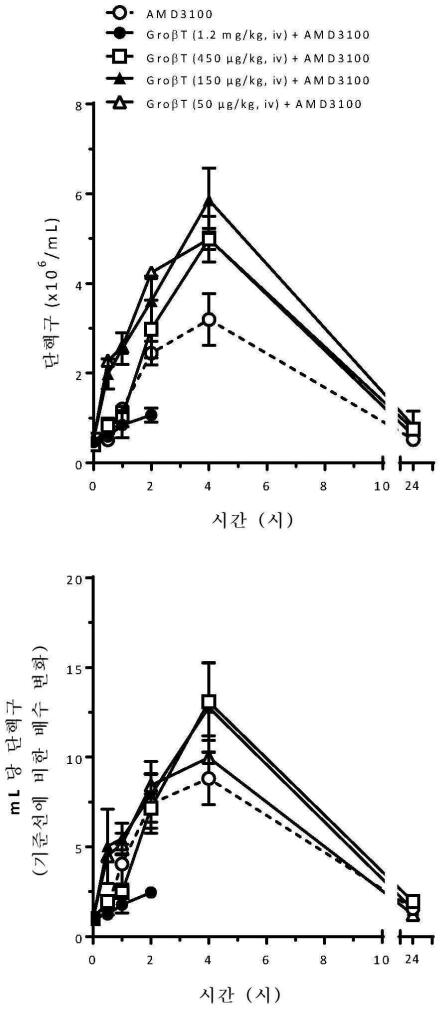
도면5b

SC


AMD3100
GroβT (45 μg/kg, sc) + AMD3100
GroβT (450 μg/kg, s.c.) + AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, sc) + AMD3100
GroβT (3.6 mg/kg, sc) + AMD3100
림프구 (x10^6/mL)
시간 (시)
mL 당 림프구
(기준선에 비한 배수 변화)
시간 (시)

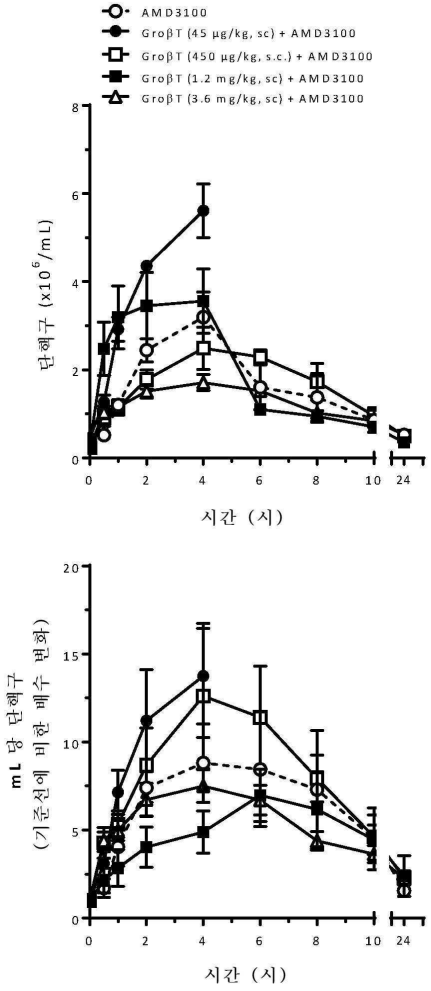
도면6a

IV


AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (450 μg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (150 μg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (50 μg/kg, iv) + AMD3100
단핵구 (x10^6/mL)
시간 (시)
mL 당 단핵구
(기준선에 비한 배수 변화)
시간 (시)

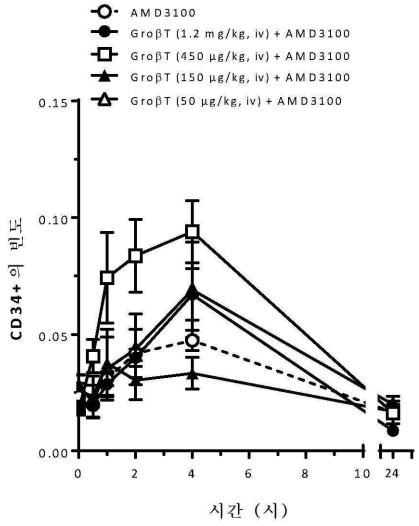
도면6b

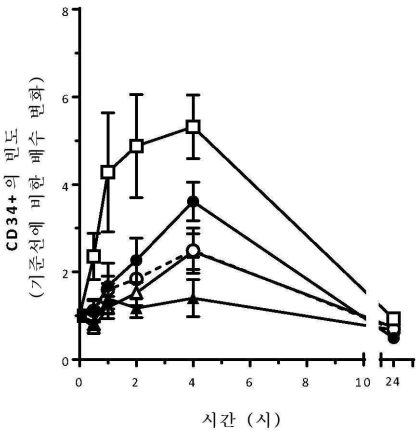
SC


AMD3100
GroβT (45 μg/kg, sc) + AMD3100
GroβT (450 μg/kg, s.c.) + AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, sc) + AMD3100
GroβT (3.6 mg/kg, sc) + AMD3100
단핵구 (x10^6/mL)
시간 (시)
mL 당 단핵구
(기준선에 비한 배수 변화)
시간 (시)

도면7a

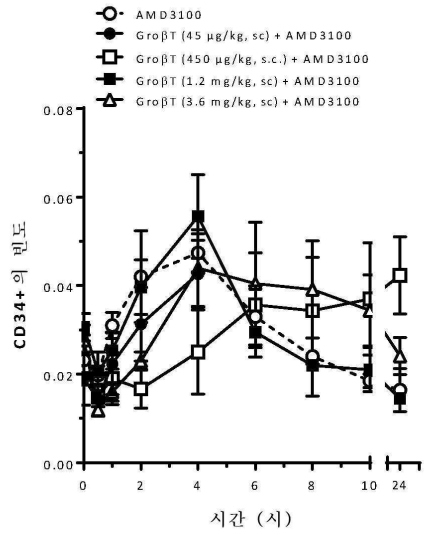
IV

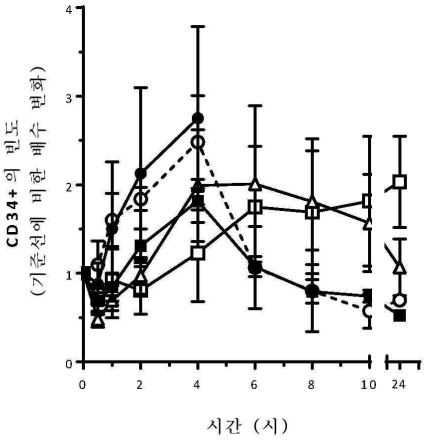

AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (450 μg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (150 μg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (50 μg/kg, iv) + AMD3100
CD34+의 빈도
0.15
0.10
0.05
0.00
0
2
4
6
8
10
24
시간 (시)


CD34+의 빈도
(기준선에 비한 배수 변화)
8
6
4
2
0
0
2
4
6
8
10
24
시간 (시)

도면7b

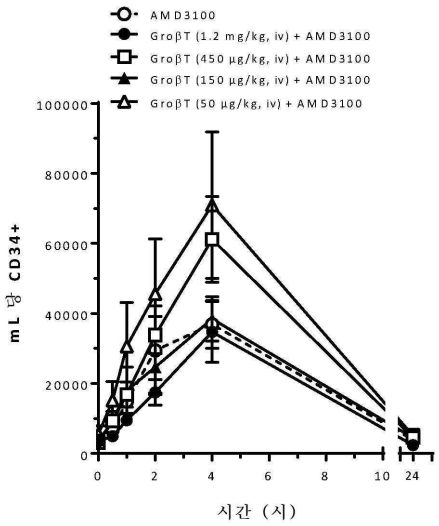
SC

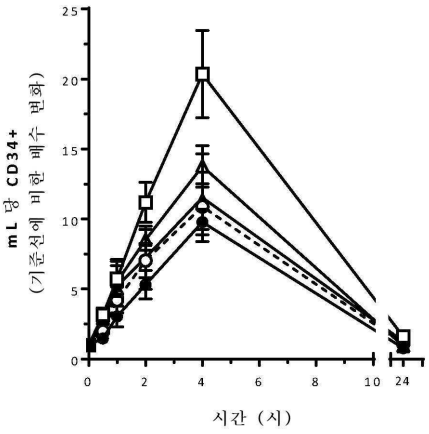

AMD3100
GroβT (45 μg/kg, sc) + AMD3100
GroβT (450 μg/kg, s.c.) + AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, sc) + AMD3100
GroβT (3.6 mg/kg, sc) + AMD3100
CD34+ 의 빈도
0.00
0.02
0.04
0.06
0.08
0
2
4
6
8
10
24
시간 (시)


CD34+ 의 빈도
(기준선에 비한 배수 변화)
0
1
2
3
4
0
2
4
6
8
10
24
시간 (시)

도면8a

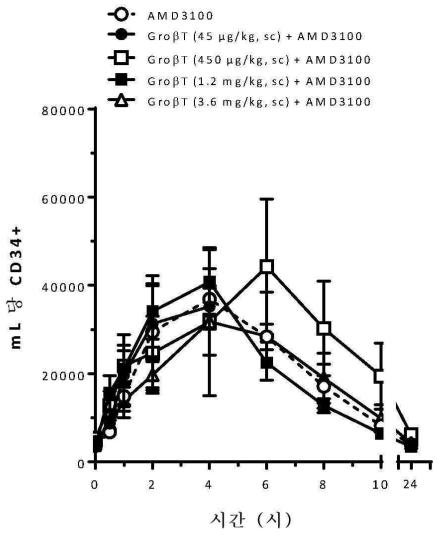
IV

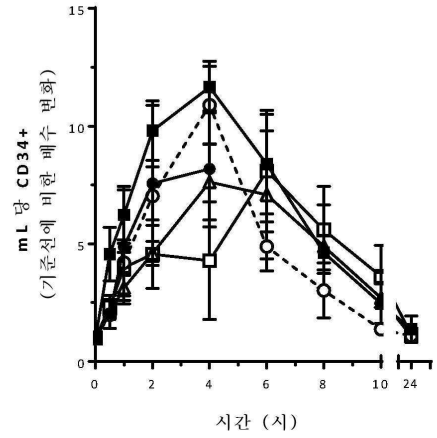

AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (450 μg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (150 μg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (50 μg/kg, iv) + AMD3100
mL 당 CD34+
100000
80000
60000
40000
20000
0
0
2
4
6
8
10
24
시간 (시)


mL 당 CD34+
(기준선에 비한 배수 변화)
25
20
15
10
5
0
0
2
4
6
8
10
24
시간 (시)

도면8b

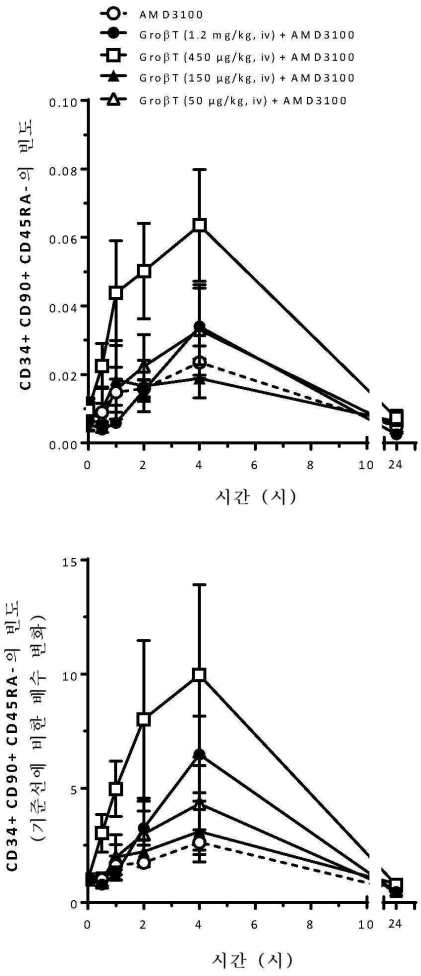
SC


AMD3100
GroβT (45 μg/kg, sc) + AMD3100
GroβT (450 μg/kg, sc) + AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, sc) + AMD3100
GroβT (3.6 mg/kg, sc) + AMD3100
mL 당 CD34+
80000
60000
40000
20000
0
0
2
4
6
8
10
24
시간 (시)


mL 당 CD34+
(기준선에 비한 배수 변화)
15
10
5
0
0
2
4
6
8
10
24
시간 (시)

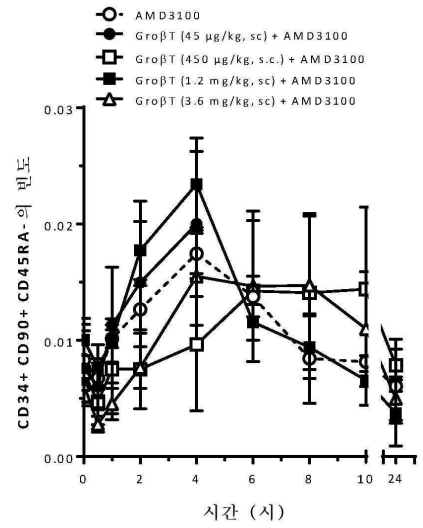
도면9a

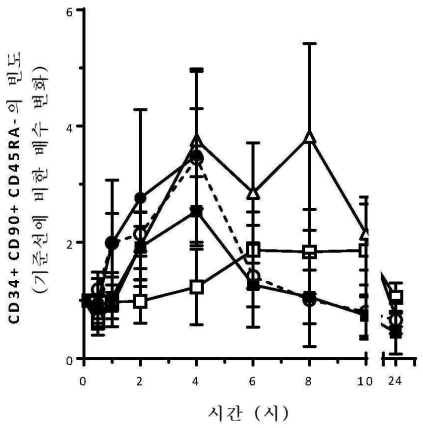
IV


AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (450 μg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (150 μg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (50 μg/kg, iv) + AMD3100
CD34+ CD90+ CD45RA-의 빈도
0.10
0.08
0.06
0.04
0.02
0.00
0
2
4
6
8
10
24
시간 (시)
CD34+ CD90+ CD45RA-의 빈도
(기준선에 비한 배수 변화)
15
10
5
0
0
2
4
6
8
10
24
시간 (시)

도면9b

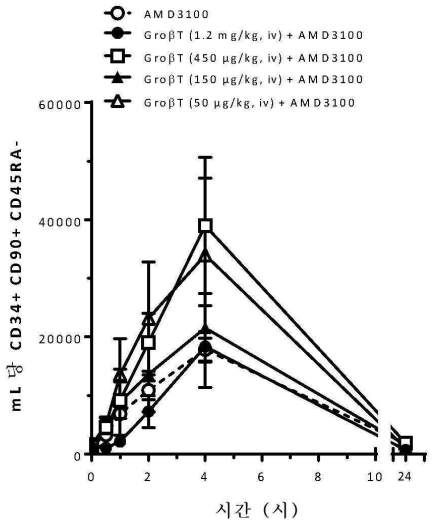
SC

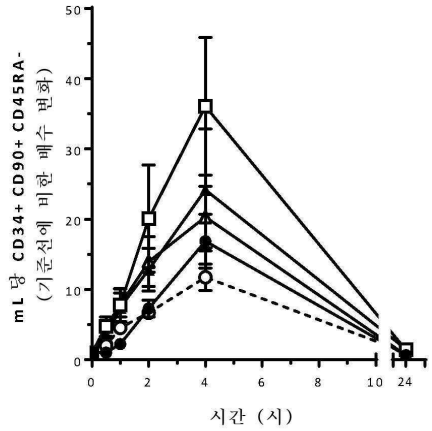

AMD3100
GroβT (45 μg/kg, sc) + AMD3100
GroβT (450 μg/kg, s.c.) + AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, sc) + AMD3100
GroβT (3.6 mg/kg, sc) + AMD3100
CD34+ CD90+ CD45RA-의 빈도
0.03
0.02
0.01
0.00
0
2
4
6
8
10
24
시간 (시)


CD34+ CD90+ CD45RA-의 빈도
(기준선에 비한 배수 변화)
6
4
2
0
0
2
4
6
8
10
24
시간 (시)

도면10a

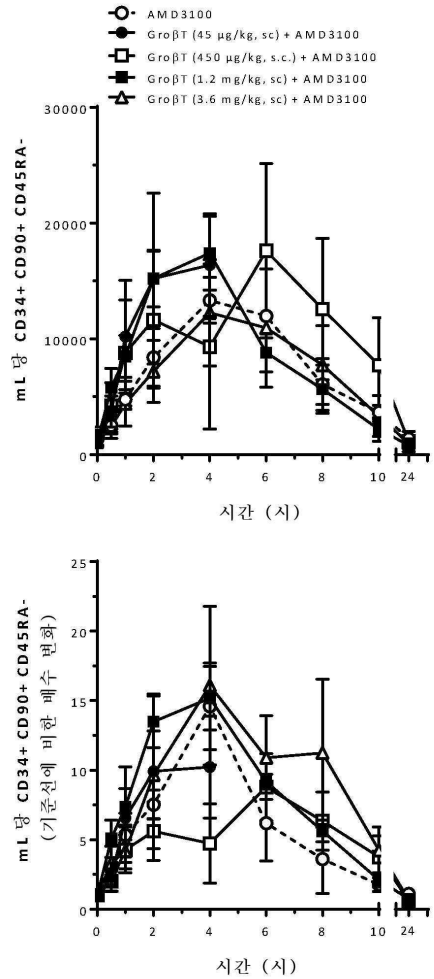
IV


AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (450 μg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (150 μg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (50 μg/kg, iv) + AMD3100
mL 당 CD34+ CD90+ CD45RA-
60000
40000
20000
0
0
2
4
6
8
10
24
시간 (시)


mL 당 CD34+ CD90+ CD45RA-
(기준선에 비한 배수 변화)
50
40
30
20
10
0
0
2
4
6
8
10
24
시간 (시)

도면10b

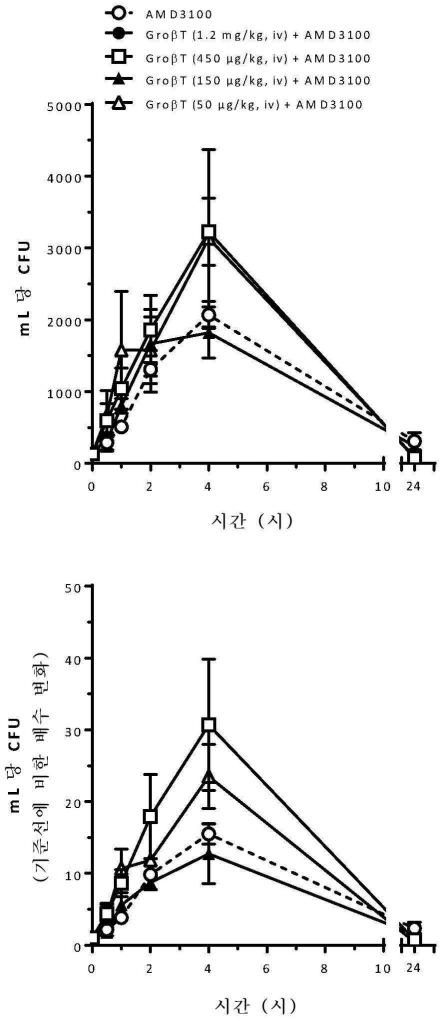
SC


AMD3100
GroβT (45 μg/kg, sc) + AMD3100
GroβT (450 μg/kg, s.c.) + AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, sc) + AMD3100
GroβT (3.6 mg/kg, sc) + AMD3100
mL 당 CD34+ CD90+ CD45RA-
30000
20000
10000
0
0
2
4
6
8
10
24
시간 (시)

mL 당 CD34+ CD90+ CD45RA-
(기준선에 비한 배수 변화)
25
20
15
10
5
0
0
2
4
6
8
10
24
시간 (시)

도면11

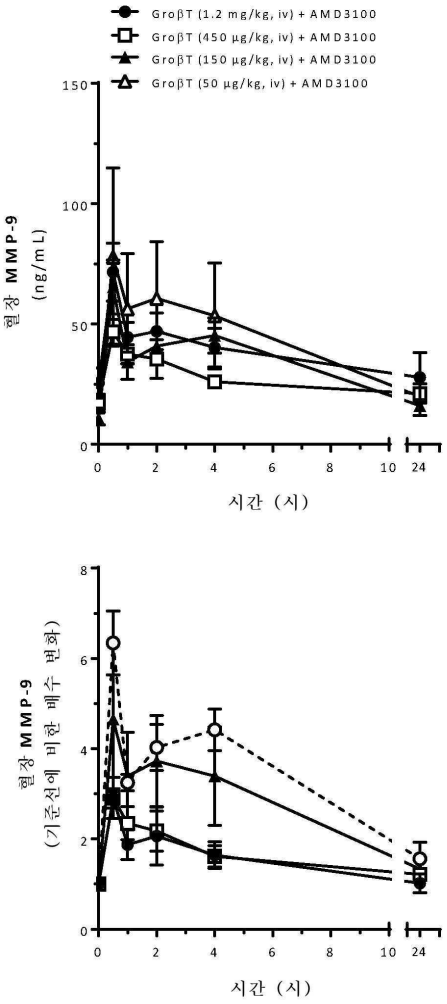
IV


AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (450 μg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (150 μg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (50 μg/kg, iv) + AMD3100
mL 당 CFU
5000
4000
3000
2000
1000
0
0
2
4
6
8
10
24
시간 (시)

mL 당 CFU
(기준선에 비한 배수 변화)
50
40
30
20
10
0
0
2
4
6
8
10
24
시간 (시)

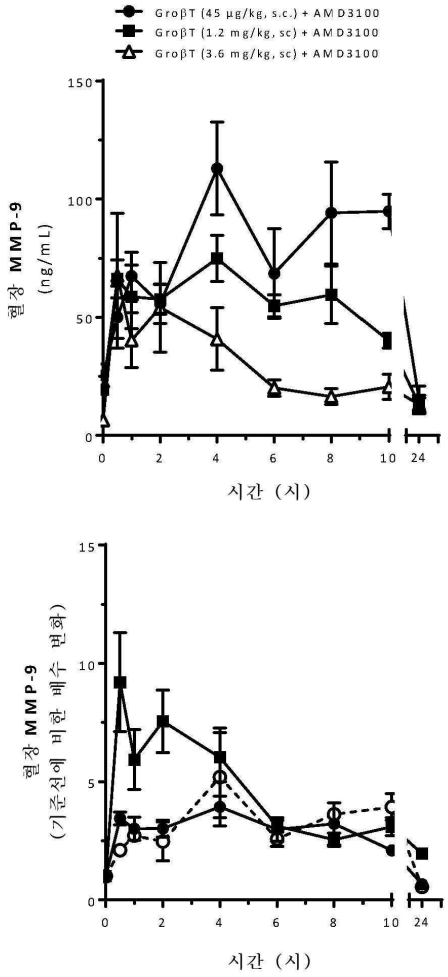
도면12a

IV


GroβT (1.2 mg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (450 μg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (150 μg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (50 μg/kg, iv) + AMD3100
혈장 MMP-9 (ng/mL)
150
100
50
0
0
2
4
6
8
10
24
시간 (시)
혈장 MMP-9 (기준선에 비한 배수 변화)
8
6
4
2
0
0
2
4
6
8
10
24
시간 (시)

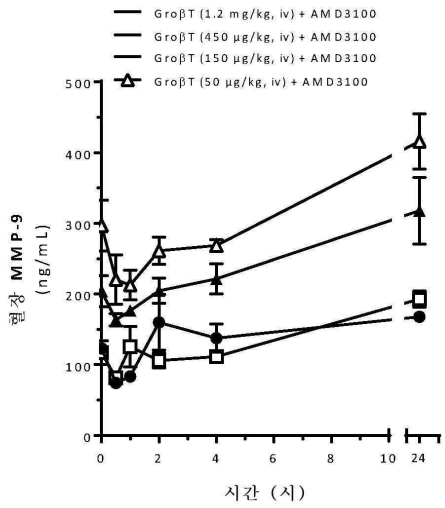
도면12b

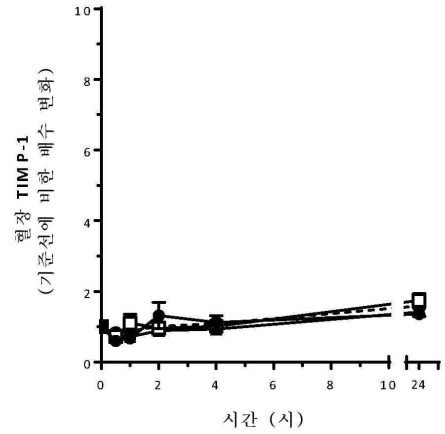
SC


GroβT (45 μg/kg, s.c.) + AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, sc) + AMD3100
GroβT (3.6 mg/kg, sc) + AMD3100
혈장 MMP-9 (ng/mL)
150
100
50
0
0 2 4 6 8 10 24
시간 (시)
혈장 MMP-9 (기준선에 비한 배수 변화)
15
10
5
0
0 2 4 6 8 10 24
시간 (시)

도면13a

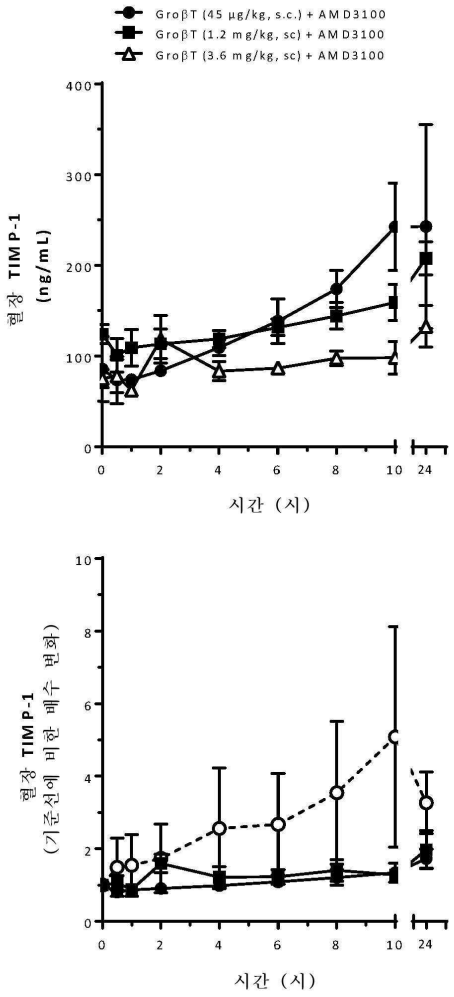
IV


GroβT (1.2 mg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (450 μg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (150 μg/kg, iv) + AMD3100
GroβT (50 μg/kg, iv) + AMD3100
혈장 MMP-9 (ng/mL)
500
400
300
200
100
0
0
2
4
6
8
10
24
시간 (시)


혈장 TIMP-1 (기준선에 비한 배수 변화)
10
8
6
4
2
0
0
2
4
6
8
10
24
시간 (시)

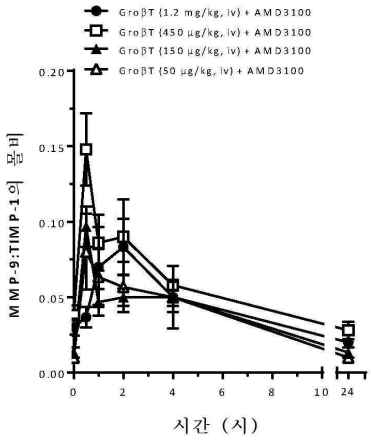
도면13b

SC



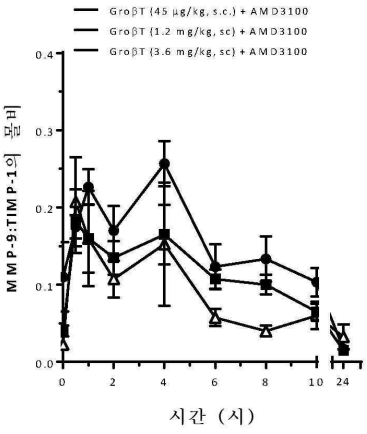
도면14a

IV

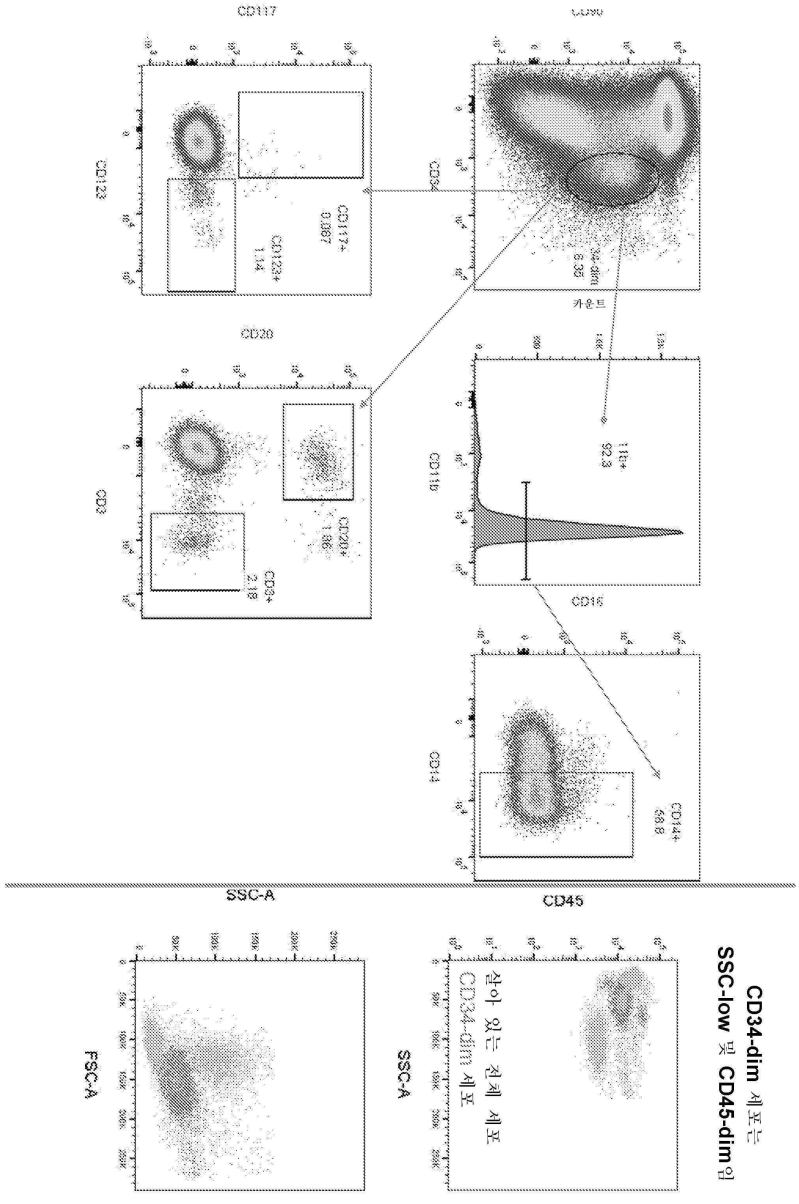


도면14b

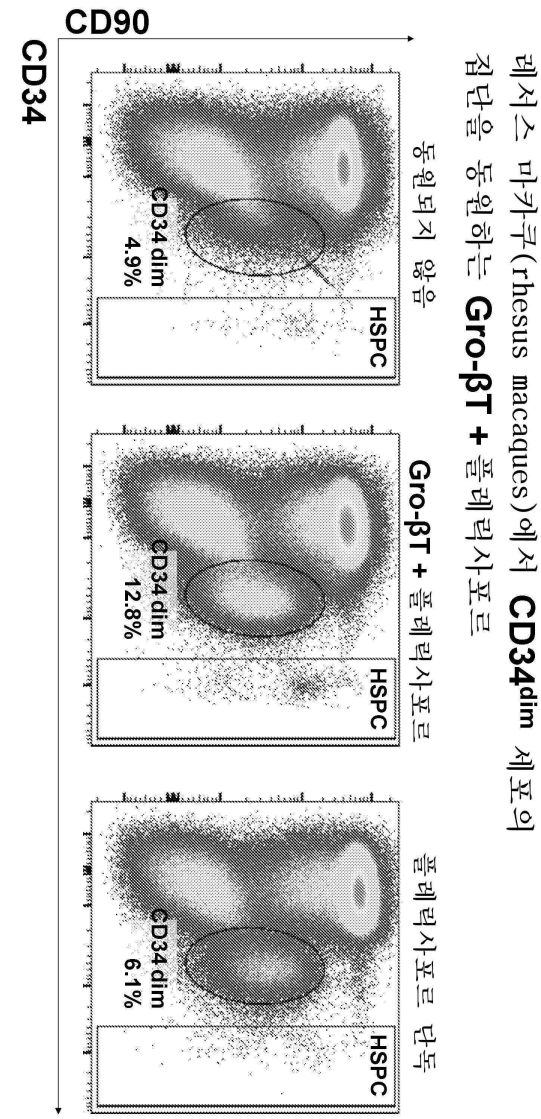
SC


GroβT (45 μg/kg, s.c.) + AMD3100
GroβT (1.2 mg/kg, sc) + AMD3100
GroβT (3.6 mg/kg, sc) + AMD3100
MMP-9:TIMP-1의 몰비
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
0
2
4
6
8
10
24
시간 (시)

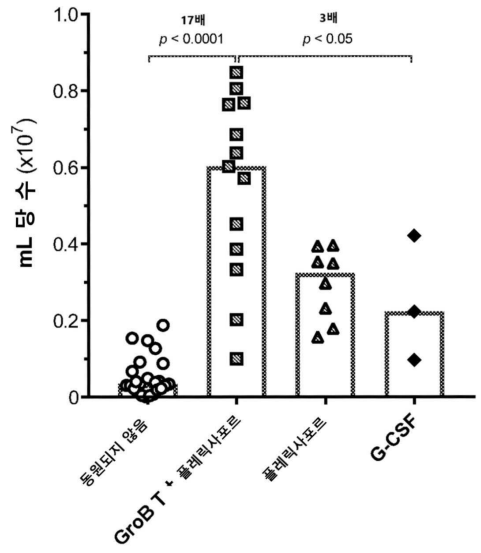
도면15


CD117
CD34
CD123
CD117+
0.067
CD123+
1.14
34-dim
8.35
CD20
CD3
CD20+
1.86
CD3+
2.18
카운트
CD11b
11b+
92.3
CD15
CD14
CD14+
68.8
SSC-A
CD45
FSC-A
SSC-A
살아 있는 전체 세포
CD34-dim 세포
CD34-dim 세포는
SSC-low 및 CD45-dim임

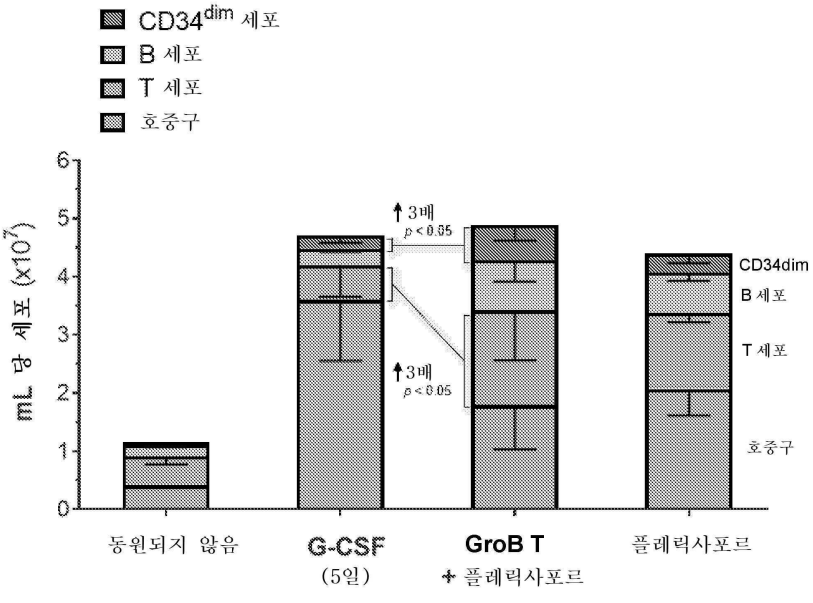
도면16


레서스 마카쿠(rhesus macaques)에서 CD34dim 세포의 집단을 동원하는 Gro-βT + 플레릭사포르
동원되지 않음
Gro-βT + 플레릭사포르
플레릭사포르 단독
CD90
CD34
CD34 dim 4.9%
CD34 dim 12.8%
CD34 dim 6.1%
HSPC
HSPC
HSPC

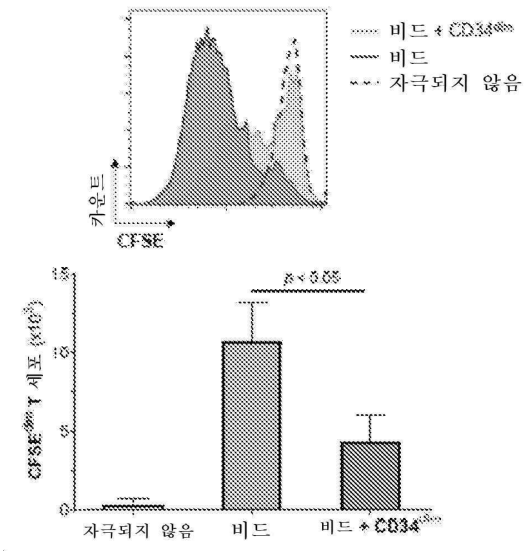
도면17


17배
p < 0.0001
3배
p < 0.05
mL 당 수 (x10^7)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0
동원되지 않음
GroB T + 플레릭사포르
플레릭사포르
G-CSF

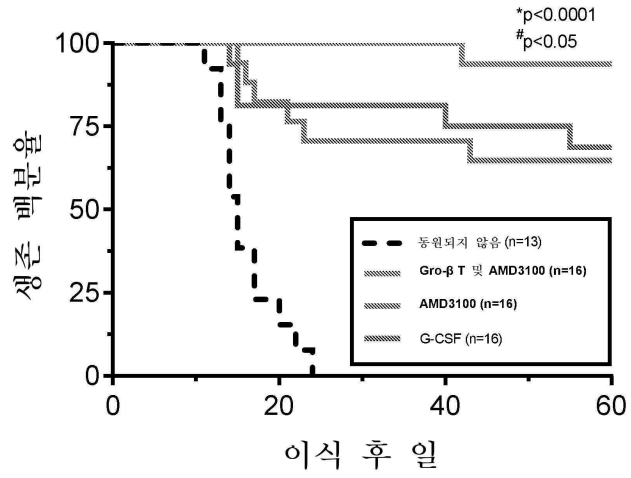
도면18


CD34dim 세포
B 세포
T 세포
호중구
mL 당 세포 (x10^7)
6
5
4
3
2
1
0
3배
p < 0.05
3배
p < 0.05
CD34dim
B 세포
T 세포
호중구
동원되지 않음
G-CSF
(5일)
GroB T
+ 플레릭사포르
플레릭사포르

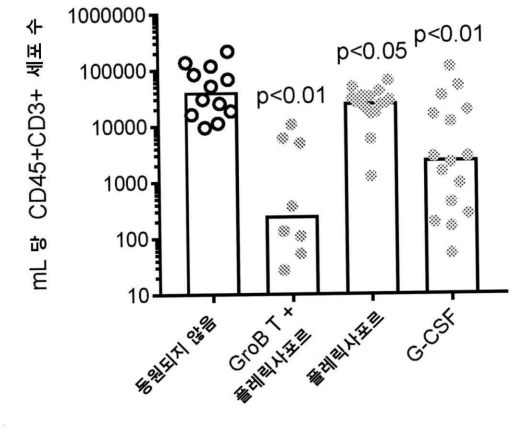
도면19



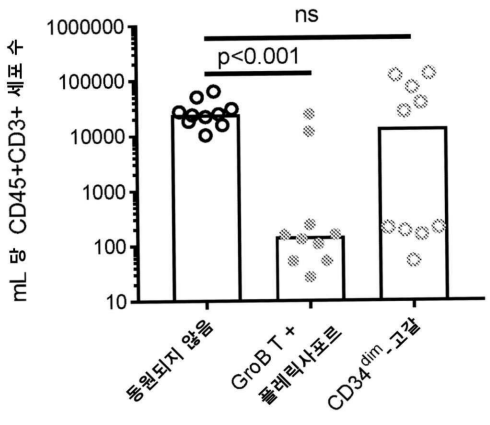
도면20



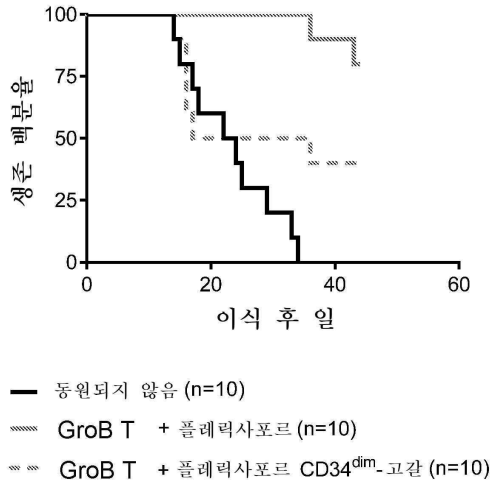
도면21a



도면21b



도면21c



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Magenta Therapeutics, Inc.

<120> DOSING REGIMENS FOR THE MOBILIZATION OF HEMATOPOIETIC STEM CELLS

<130> MGA-003WO

<140> PCT/US2018/064335

<141> 2018-12-06

<150> 15/834,017

<151> 2017-12-06

<150> 62/596,056

<151> 2017-12-07

<150> 16/101,676

<151> 2018-08-13

<150> 62/753,656

<151> 2018-10-31

<150> 62/773,954

<151> 2018-11-30

<160> 4

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 73

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Ala Pro Leu Ala Thr Glu Leu Arg Cys Gln Cys Leu Gln Thr Leu Gln
1 5 10 15

Gly Ile His Leu Lys Asn Ile Gln Ser Val Lys Val Lys Ser Pro Gly
20 25 30

Pro His Cys Ala Gln Thr Glu Val Ile Ala Thr Leu Lys Asn Gly Gln
35 40 45

Lys Ala Cys Leu Asn Pro Ala Ser Pro Met Val Lys Lys Ile Ile Glu
50 55 60

Lys Met Leu Lys Asn Gly Lys Ser Asn
65 70

<210> 2

<211> 69

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 2

Thr Glu Leu Arg Cys Gln Cys Leu Gln Thr Leu Gln Gly Ile His Leu
1 5 10 15

Lys Asn Ile Gln Ser Val Lys Val Lys Ser Pro Gly Pro His Cys Ala
20 25 30

Gln Thr Glu Val Ile Ala Thr Leu Lys Asn Gly Gln Lys Ala Cys Leu

35 40 45

Asn Pro Ala Ser Pro Met Val Lys Lys Ile Ile Glu Lys Met Leu Lys

50 55 60

Asn Gly Lys Ser Asn

65

<210> 3

<211> 73

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Ala Pro Leu Ala Thr Glu Leu Arg Cys Gln Cys Leu Gln Thr Leu Gln

1 5 10 15

Gly Ile His Leu Lys Asn Ile Gln Ser Val Lys Val Lys Ser Pro Gly

20 25 30

Pro His Cys Ala Gln Thr Glu Val Ile Ala Thr Leu Lys Asn Gly Gln

35 40 45

Lys Ala Cys Leu Asn Pro Ala Ser Pro Met Val Lys Lys Ile Ile Glu

50 55 60

Lys Met Leu Lys Asp Gly Lys Ser Asn

65 70

<210> 4

<211> 69

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400

> 4

Thr Glu Leu Arg Cys Gln Cys Leu Gln Thr Leu Gln Gly Ile His Leu

1 5 10 15

Lys Asn Ile Gln Ser Val Lys Val Lys Ser Pro Gly Pro His Cys Ala

20 25 30

Gln Thr Glu Val Ile Ala Thr Leu Lys Asn Gly Gln Lys Ala Cys Leu

35 40 45

Asn Pro Ala Ser Pro Met Val Lys Lys Ile Ile Glu Lys Met Leu Lys

50 55 60

Asp Gly Lys Ser Asn

65