



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0108703  
(43) 공개일자 2009년10월16일

- (51) Int. Cl.  
*A61K 38/08* (2006.01) *A61K 38/19* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01) *A61P 7/06* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2009-7016496  
(22) 출원일자 2008년01월09일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2009년08월06일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2008/050644  
(87) 국제공개번호 WO 2008/086426  
국제공개일자 2008년07월17일
- (30) 우선권주장  
60/884,162 2007년01월09일 미국(US)  
(뒷면에 계속)
- (71) 출원인  
클리브랜드 바이오랩스, 아이엔씨.  
미국 뉴욕주 14203, 버팔로, 73 하이 스트리트
- (72) 발명자  
샤코프, 알렉산더  
미국 뉴욕주 14203, 버팔로, 73 하이 스트리트  
스트롬, 에브구에니아  
미국 뉴욕주 14203, 버팔로, 73 하이 스트리트
- (74) 대리인  
신관호

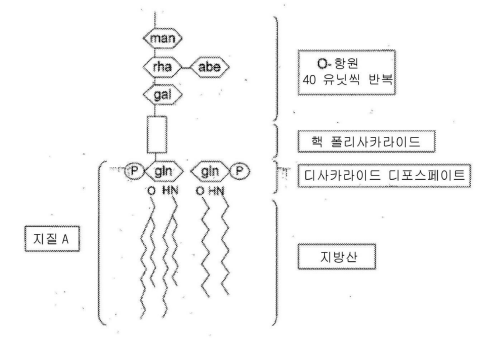
전체 청구항 수 : 총 43 항

(54) 조혈 줄기 세포를 증가시키고 이동시키는 방법들

(57) 요약

골수 내의 조혈 줄기세포의 수를 증가시키고, 이 세포들을 골수로부터 혈류 및 다른 곳으로 이동시키기 위해 이 세포들의 이동성을 증가시키고, 혈류 내의 분화중인 조혈 줄기세포의 수를 증가시키는 방법이 제공된다.

대표도



(30) 우선권주장

60/889,893 2007년02월14일 미국(US)

60/938,564 2007년05월17일 미국(US)

61/013,243 2007년12월12일 미국(US)

---

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

HSC 집단의 특성을 증가시키는 방법에 있어서,

상기 방법은 그것의 필요가 있는 포유동물을 위한 작용제를 포함하는 조성물의 투약을 포함하고, 상기 특성은 세포수와 이동성으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 HSC 집단의 특성을 증가시키는 방법.

**청구항 2**

제1항에 있어서,

상기 집단은 장시간의 조혈 줄기 세포들 또는 수임 전구 세포들(committed progenitor cells)를 포함하는 것을 특징으로 하는 HSC 집단의 특성을 증가시키는 방법.

**청구항 3**

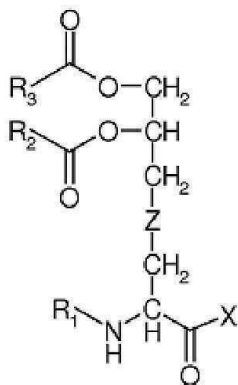
제1항에 있어서,

상기 작용제는 리포펩타이드인 것을 특징으로 하는 HSC 집단의 특성을 증가시키는 방법.

**청구항 4**

제 1항에 있어서,

상기 리포펩타이드는 하기 구조식의 화합물이고,



상기 화합물에서,

R<sub>1</sub>은 H 또는 -CO-R<sub>4</sub>를 나타내고,

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>은 독립적으로, H 또는 선택적으로 치환된 C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub> 지방족

화합물이며;

X 는 펩타이드이고;

Z 는 S 또는 CH<sub>2</sub>인 것을 특징으로 하는 HSC 집단의 특성을 증가시키는 방법.

**청구항 5**

제4항에 있어서,

상기 펩타이드는 SEQ ID NOS: 1-52 시퀀스의 어느 하나를 포함하는 것을 특징으로 하는 HSC집단의 특성을 증가

시키는 방법.

**청구항 6**

제 5항에 있어서,

상기 펩타이드의 처음 5개의 아미노산은 표 3에서 언급된 위치의 아미노산으로부터 선택된 것을 특징으로 하는 HSC집단의 특성을 증가시키는 방법.

**청구항 7**

제5항에 있어서,

상기 펩타이드는 SEQ ID NOS: 8, 16-18, 20, 및 21, 및 그들의 치환체로 이루어진 그룹으로부터 선택된 시퀀스를 포함하는 것을 특징으로 하는 HSC집단의 특성을 증가시키는 방법.

**청구항 8**

제 4항에 있어서,

R<sub>1</sub>은 H 이고, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub> 는 C<sub>16</sub> 지방족 화합물 또는 그들의 치환체인 것을 특징으로 하는 HSC집단의 특성을 증가시키는 방법.

**청구항 9**

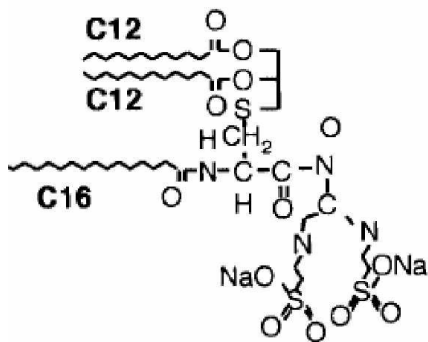
제4항에 있어서,

상기 화합물은 RR 또는 RS 입체이성질체, 또는 그들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 HSC집단의 특성을 증가시키는 방법.

**청구항 10**

제 1항에 있어서,

상기 리포펩타이드는 하기 구조식의 화합물인 것을 특징으로 하는 HSC집단의 특성을 증가시키는 방법.



**청구항 11**

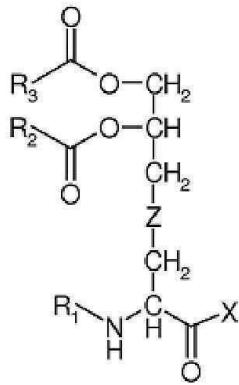
제 1항에 있어서,

상기 작용제는 리포사카라이드인 것을 특징으로 하는 HSC집단의 특성을 증가시키는 방법.

**청구항 12**

제 1항에 있어서,

상기 리포펩타이드는 하기 구조식의 화합물이고,



상기 화합물에서,

R<sub>1</sub>은 H 또는 -CO-R<sub>4</sub>를 나타내고,

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>은 독립적으로, H 또는 선택적으로 치환된 C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub> 지방족

화합물이며;

X 는 사카라이드이고;

Z 는 S 또는 CH<sub>2</sub>인 것을 특징으로 하는 HSC 집단의 특성을 증가시키는 방법.

**청구항 13**

제 1항에 있어서,

방사능 보호제를 투입하는 것을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 HSC 집단의 특성을 증가시키는 방법.

**청구항 14**

제 13항에 있어서,

상기 방사능 보호제는 산화방지제인 것을 특징으로 하는 HSC 집단의 특성을 증가시키는 방법.

**청구항 15**

제 13항에 있어서,

상기 방사능보호제는 사이토카인인 것을 특징으로 하는 HSC 집단의 특성을 증가시키는 방법.

**청구항 16**

제 15항에 있어서,

상기 사이토카인은 줄기 세포 인자인 것을 특징으로 하는 HSC 집단의 특성을 증가시키는 방법.

**청구항 17**

제 13항에 있어서,

상기 방사능 보호제는 플라젤린인 것을 특징으로 하는 HSC 집단의 특성을 증가시키는 방법.

**청구항 18**

제 13항에 있어서,

상기 방사능 보호제는 TGFβ인 것을 특징으로 하는 HSC 집단의 특성을 증가시키는 방법.

**청구항 19**

제 13항에 있어서,

상기 방사능 보호제는 TLR의 활성제인 것을 특징으로 하는 HSC 집단의 특성을 증가시키는 방법.

**청구항 20**

제 1항에 있어서,

골수 내의 조혈 줄기세포의 수가 증가하는 것을 특징으로 하는 HSC 집단의 특성을 증가시키는 방법.

**청구항 21**

제 1항에 있어서,

골수로부터 혈류로의 조혈 줄기세포의 이동성이 증가하는 것을 특징으로 하는 HSC 집단의 특성을 증가시키는 방법.

**청구항 22**

제1항의 방법에 따라 HSC의 특성을 증가시키는 것을 포함하는, 비정상적 조건의 영향을 치료하는 방법.

**청구항 23**

제 22항에 있어서,

상기 비정상적 조건은 방사능, 화학치료, 상처, 중독, 감염, 자가조직성 골수 이식, 및 골수 장애로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 24**

제 1항의 방법에 따라 HSC 집단의 특성을 증가시키는 것을 포함하는 질병을 치료하는 방법.

**청구항 25**

제 24항에 있어서,

상기 질병은 암, 자기 면역 질병, 빈혈증, 비-악성 혈액학적 이상, Wiskott-Aldrich 증후군, Chediak-Higashi 증후군, 중증의 복합 면역 결핍증(SCID), 지중해 빈혈, 겸상 혈구성 빈혈로 이루어진 그룹으로부터 선택된 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 26**

제 25항에 있어서,

상기 암은 백혈병, 임파종, 악성 혈액학적 이상, 유방암, 고환암, 신경아 세포종, 난소암, 골수종, Waldenstrom 거대글로불린혈증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 27**

제 25항에 있어서,

상기 자기 면역 질병은 HIV 감염 때문인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 28**

포유동물로부터 자가 조직 줄기 세포 집단을 생성하는 방법에 있어서,

상기 방법은,

- (a) 제1항의 방법에 따라 HSC 집단의 특성을 증가하고;
- (b) 포유동물로부터 말초의 백혈구를 분리시키는 단계를 포함하며,

상기 말초의 백혈구는 자가 조직 줄기세포 집단을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 29**

암치료의 효과를 치료하는 방법에 있어서,

상기 방법은 암치료를 받아 온 포유동물에게, 제28항의 방법에 따라 생성된 자가 조직 줄기세포 집단을 투여하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 30**

제29항에 있어서,

상기 암 치료는 화학치료 또는 방사능 치료인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 31**

제29항에 있어서,

상기 자가 조직 줄기세포집단은 주입 또는 수혈에 의해 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 32**

혈액 샘플로부터HSC를 분리시키는 방법에 있어서,

상기 방법은 (a) 그것이 필요한 인간에게 작용제를 포함하는 조성물을 투여하고; (b) 상기 샘플로부터 HSC를 분리하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 33**

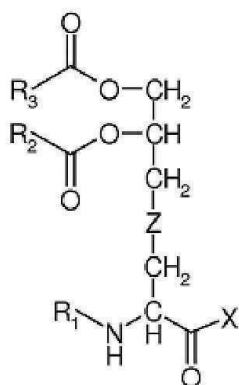
제 32항에 있어서,

상기 작용제는 리포펩타이드인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 34**

제 33항에 있어서,

상기 리포펩타이드는 하기 구조식의 화합물이고,



상기 화합물에서,

R<sub>1</sub>은 H 또는 -CO-R<sub>4</sub>를 나타내고,

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>은 독립적으로, H 또는 선택적으로 치환된 C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub> 지방족 화합물이며;

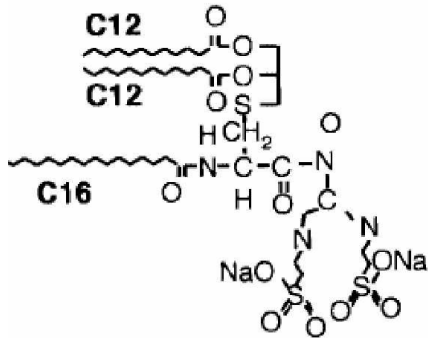
X 는 펩타이드이고;

Z 는 S 또는 CH<sub>2</sub>인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 35**

제 34항에 있어서,

상기 리포펩타이드는 하기 구조식의 화합물인 것을 특징으로 하는 방법.



**청구항 36**

제 1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,

G-CSF를 투여하는 것을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 37**

제 36항에 있어서,

상기 조성물은 G-CSF가 투여되기 전에 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 38**

제 36항에 있어서,

G-CSF 투여와 함께 동시에 상기 조성물이 투여되는 것을 특징으로 하는 방법

**청구항 39**

제 36항에 있어서,

상기 조성물은 G-CSF 투여 후에 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 40**

제 36항에 있어서,

AMD3100을 투여하는 것을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 41**

제 36항에 있어서,

CXCR4 길항제를 투여하는 것을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 42**

제 40항에 있어서,

CXCR4 길항제를 투여하는 것을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 43**

제 28항에 있어서,

AMD3100은 포유동물로부터 혈액을 뽑기 전에 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

**명세서**

**기술분야**

<1> 본 발명은 조혈 줄기 세포의 수를 증가시키고 이러한 세포들을 혈액으로 이동시키기는 작용제의 사용에 관한 것이다.

**배경기술**

<2> 혈액 세포들은 신체의 각 세포 형태의 일정한 유지 및 면역 보호를 책임진다. 피부 세포와 함께, 혈액 세포들은 어느 성인 조직 중 가장 큰 자기 재생력을 가지고 있다. 혈액과 면역 세포들을 형성하는 줄기 세포들은 조혈 세포(hematopoietic stem cells : HSC)로 알려져 있다. 그것들은 매일 수억 개의 새로운 혈액 세포들을 생성함으로써 궁극적으로 일정한 재생에 관련된다. 두 개의 HSC 특징들이 있다 : 그것은 자체적으로 재생하며 혈액 세포의 모든 다른 종류들을 발생시키는 세포들을 만들어 낼 수 있다는 것이다. 게다가, 연구자들은 재구성후에, HSC가 혈액 세포외에도, 근육 세포(해골 근세포와 심장 근세포(skeletal myocytes and cardiomyocytes)), 뇌 세포, 간 세포, 피부 세포, 허파 세포, 신장 세포, 내장 세포와 췌장 세포로 분화될 수 있다는 것을 증명하였다.

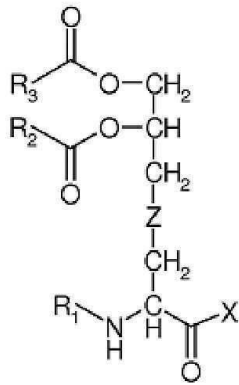
<3> 골수는 HSC의 전통적인 소스이나, 그것은 줄기 세포 기증자를 위해 일반적인 마취를 요구하는 침투성 하비스트 절차(invasive harvesting procedure)에 근거하는 소스로서 가끔 이용된다. 골수 이식 수술을 위한 임상 절차 동안에, 뼈는 일반적으로 구멍이 난 골반뼈가 되며, 골수 세포들은 주사기로 도출된다. 골수내의 100,000개의 세포 당 약 1개가 장시간의 혈액 형성 줄기 세포이다.

<4> 인간의 HSC의 임상 이식수술을 위해, 의사들은 말초의 순환 혈액으로부터 기증자 세포들을 수집하는 것을 더욱 선호하고 있다. 수십년 동안, 적은 양의 줄기 세포들과 전구 세포들(progenitor cells)은 혈액 내에서 순환하고 있으나, 지난 10년 동안에, 연구자들은 과립상 백혈구 콜로니 촉진 인자(G-CSF)와 같은 사이토카인을 기증자에게 투입함으로써 그러한 세포들이 더욱 많이 골수에서 혈액으로 이동하도록 유도될 수 있다는 것을 발견하였다. 기증자는 세포 수집 며칠 전에 G-CSF가 주입된다. 세포를 수집하기 위해, 정맥 도관이 기증자의 정맥으로 삽입되며, 그들의 피는 CD34<sup>+</sup>를 잡아당기는 여과 시스템을 통과하여 기증자에게 혈액 세포들을 돌려주게 된다. 이러한 절차는 일반적으로 “줄기 세포 어두움 소실(stem cells aphaeresis)”으로 불리운다. 골수에 대해서도 마찬가지로, CD34<sup>+</sup> 세포들은 줄기 세포, 전구 세포들과 여러 가지 성숙도를 가지는 백혈구들의 혼합체이다. 수집된 세포들 중에서, 5-20% 사이에 있는 것들이 진짜 HSC이다. 그러므로, 종래의 기술에서는 혈액내의 HSC의 수를 증가시킬 필요성이 있다. 본 발명은 이러한 HSC를 골수로부터 말초 혈액으로 이동시키기 위해, 골수 내의 HSC의 수를 증가시키고, 이러한 HSC의 이동도를 증가시키는 방법을 기재함으로써 상기 요구를 다루고 있다.

**발명의 상세한 설명**

<5> 여기에는 HSC 집단(population)의 특성을 향상 및 증가시키는 방법이 제공되어 있다. HSC 집단의 특성은 세포 갯수이다. 또한, 세포 이동도가 될 수도 있다. 상기 방법은 그것이 필요한 포유동물에게 투여될 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 상기 방법은 골수에서 HSC의 수를 증가시킨다. 상기 방법은 또한 골수로부터 혈류로 HSC의 이동성을 증가시킨다. 상기 줄기세포 집단은 롱텀 HSC 또는 수임전구세포를 포함한다.

<6> 상기 조성물은 리포펩타이드가 될 작용제를 포함한다. 상기 리포펩타이드는 하기 구조식의 화합물이고:



<7>

<8> 상기 화합물에서,

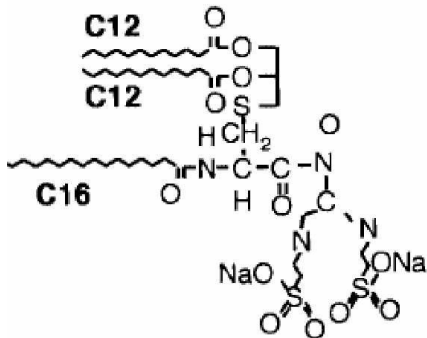
<9> R<sub>1</sub>은 H 또는 -CO-R<sub>4</sub>를 나타내고,

<10> R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>은 독립적으로, H 또는 선택적으로 치환된 C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub> 지방족

<11> 화합물이며;

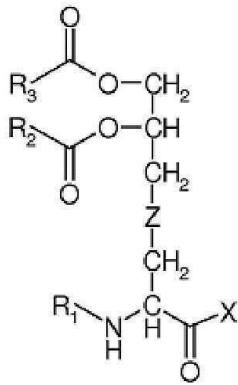
<12> X 는 펩타이드이고; Z 는 S 또는 CH<sub>2</sub> 이다.

<13> 상기 펩타이드는 SEQ ID NOS:1-52 시퀀스의 어느 하나를 포함한다. 그 펩타이드의 첫 번째 5개의 아미노산은 표 3에 언급된 자리에 아미노산으로부터 골라진다. 상기 펩타이드는 SEQ ID NOS: 8, 16-18, 20, 및 21, 및 그들의 치환체로 이루어진 그룹으로부터 선택된 시퀀스를 포함한다. R<sub>1</sub>은 H 이고, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub> 는 C<sub>16</sub> 지방족 화합물 또는 그들의 치환체이다. 상기 화합물은 RR 또는 RS 입체이성질체, 또는 그들의 혼합물이다. 상기 화합물은 또한 다음 구조식을 가진다.



<14>

<15> 상기 리포펩타이드는 하기 구조식의 화합물이고,



<16>

<17> 상기 화합물에서,

<18> R<sub>1</sub>은 H 또는 -CO-R<sub>4</sub>를 나타내고,

<19> R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>은 독립적으로, H 또는 선택적으로 치환된 C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub> 지방족

<20> 화합물이며;

<21> X 는 사카라이드이고;

<22> Z 는 S 또는 CH<sub>2</sub> 이다.

<23> 상기 방법은 그것이 필요한 포유동물에 G-CSF 수용체 길항제를 조합한 작용제를 투여하는 것을 포함한다. 상기 방법은 G-CSF와 조합한 작용제를 투여하는 것을 포함한다. 상기 방법은 CXCR4 길항제를 조합한 작용제를 투여하는 것을 포함한다. 상기 방법은 AMD3100을 가진 작용제를 투여하는 것을 포함한다. 상기 방법은 G-CSF 및 CXCR4 길항제를 조합한 작용제를 투여하는 것을 포함한다. 상기 방법은 G-CSF 및 AMD3100을 조합한 작용제를 투여하는 것을 포함한다. 상기 방법은 G-CSF, AMD3100, 및 CXCR4 길항제를 조합한 작용제를 투여하는 것을 포함한다. 상기 작용제는 G-CSF의 투입 후 또는 동시에 또는 그 전에 투여된다. 상기 작용제는 G-CSF의 투입 전 또는 후에 시간마다 투여된다. 상기 작용제는 G-CSF 투여 전 또는 후에 96시간 안에 어느 때에 투여된다. 상기 방법은 포유동물로부터 말초 혈액 단핵 세포를 얻는 것을 포함한다.

<24> 상기 방법은 산화방지제, 플라젤린, TLR의 TGFβ 활성화, 또는 사이토카인 인 방사능 보호제를 투여하는 것을 포함한다. 상기 사이토카인은 줄기세포 인자이다.

<25> 상기 방법은 또한 여기에 기술되어 있는 방법에 따라 HSC 집단 세포 수를 증가시키고, 혈류에 이동성을 증가시키는 것을 포함하는 비정상적 조건의 영향을 치료한다. 상기 비정상적 조건은 방사능, 상처, 중독, 감염, 자가조직성 골수 이식, 및 골수 장애로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

<26> 질병의 치료 방법도 여기에 제공되었다. 상기 질병은 조혈 및/또는 림프 손상과 관련되어 있다. 상기 질병은 악성 또는 비-악성 혈액학적 이상, 중증의 복합 면역 결핍증(SCID), Wiskott-Aldrich 증후군, 또는 Chediak-Higashi 증후군이다. 상기 방법은 여기서 설명한 방법에 따라 HSC 집단 세포 수와 혈류로의 이동성을 증가시키는 것을 포함한다. 상기 질병은 암, 자가 면역 질병, 면역저하증, 빈혈증, 지중해 빈혈, 겸상 혈구성 빈혈로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 상기 암은 백혈병, 임파종, 유방암, 고환암, 신경아 세포종, 난소암, 골수종, Waldenstrom 거대글로블린혈증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 상기 자가 면역 질병은 HIV 감염이다.

<27> 또한, 여기에서는 포유류에서 자가조직 줄기세포 집단을 만드는 방법도 제공된다. 이것은 HSC 집단의 특징을 증가시키고 말초 백혈구들을 분리한다. 상기 말초 백혈구들은 자가조직 줄기세포 집단을 포함한다.

<28> 또한, 여기에서는 암치료의 영향을 치료하는 방법도 제공된다. 그것은 암치료를 받은 포유동물에게 자가조직 줄기세포 집단을 투여하는 것을 포함한다. 상기 암 치료는 화학치료 또는 방사선 치료이다. 상기

자가조직 줄기 세포 집단은 주사 또는 수혈에 의해 투여된다.

<29> 또한, 여기에서는 혈액샘플로부터 HSC를 분리하는 방법도 제공된다. 상기 방법은 필요한 인간에게 작용제를 포함한 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 상기 방법은 또한 샘플로부터 HSC를 분리하는 것을 포함한다. 상기 작용제는 여기서 기술된 것 같이 리포펩타이드이다.

**실시예**

<45> HSC의 수와 이러한 세포들의 혈류 내에서의 이동도를 증가시키거나 또는 향상시키는 방법이 여기에서 제공되고 있다. 상기 방법은 골수, 말초 혈액과 탯줄 혈액 내에서 HSC의 수를 증가시키는 작용제를 가지는 조성물을 제공하는 단계를 포함한다. 그 작용제는 또한 골수로부터 혈류로 HSC가 이동하는 이동도를 증가시키게 된다. 상기 작용제는 리포펩타이드(lipo peptide), 리포폴리사카라이드(lipopolysaccharide), 또는 리포사카라이드(liposaccharide)가 될 수 있다. 방사선 방호인자(radioprotectant) 또는 HSC 공통 촉진제(co-stimulant)는 상기 작용제와 같이 투여될 수 있다. 상기 방법은 방사(radiation), 상처, 독극물 손상, 전염, 자가 조직의 골수 이식(autologous bone marrow transplants)과 골수 손상과 같은 비정상적인 상태의 효과들을 치료하기 위해 이용될 수 있다. 상기 방법은 또한 암, 자기 면역성 질병(autoimmune disease)과 겸상 혈구성 빈혈(sickle cell anemia)과 같은 질병들을 치료하기 위해 이용될 수 있다.

<46> HSC를 혈액 샘플로부터 분리하기 위한 방법도 여기에서 제공되고 있다. 이러한 방법은 HSC의 수를 증가시키거나 또는 향상시키며 이러한 세포들을 혈액 내에서 이동시키는 작용제를 가지는 조성물을 제공하는 단계를 포함한다. 본 발명의 다른 특징들은 본 발명의 다음의 기재로부터 당업자가 명백하게 알게 될 것이다.

**1. 정의**

<48> 여기에서 사용되는 용어는 특정한 실시예들만을 기술하기 위한 것이며, 상기 기술 목적에만 한정되어 있는 것이 아니라는 것을 알아두어야 한다. 명세서와 첨부된 청구항들에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태 "a," "an" and "the"는 문맥이 명백하게 다른 뜻을 지시하지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다.

<49> 작용제의 투여량을 기술하기 위해 여기에서 사용되는, 용어 "투여 (administer)"는, 상기 작용제의 단일 투여 또는 복수의 투여를 의미한다.

<50> 여기에서 사용되는, 용어 "지방족(aliphatic)"은 언브랜치드(unbranched), 브랜치드(branched) 또는 사이클릭 탄화수소기(cyclic hydrocarbon group)를 언급하며, 이것은 치환 또는 치환되지 않거나, 포화 또는 포화되지 않고, 방향성이 아닌 것이다. 용어 지방족은 탄화수소 중심의 한 개 이상의 탄소들을 대체한 산소, 질소, 황, 또는 인 원자들을 포함하는 지방족 기들을 포함한다.

<51> 여기에서 단독적으로 또는 결합 형태로 사용되는 용어 "알킬(alkyl)"은 브랜치되거나 또는 언브랜치되고, 포화된 지방족기를 언급한다. 알킬기의 대표적인 보기들은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸(sec-butyl), 터트-부틸(tert-butyl), 옥틸(octyl), 데실(decyl), 테트라데실(tetradecyl), 헥사데실(hexadecyl), 에이코실(eicosyl), 테트라코실(tetracosyl) 등을 포함한다.

<52> 여기에서 단독적으로 또는 결합 형태로 사용되는 용어 "알케닐(alkenyl)"은 체인을 따라 어느 안정된 포인트에서 발생할 수 있는 적어도 한 개의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 브랜치되거나 또는 언브랜치되고, 불포화된 지방족기를 언급한다. 알케닐기의 대표적인 보기들은 에테닐(ethenyl), E- and Z-pentenyl(E- 와 Z-펜테닐), 데세닐(decenyl) 등을 포함한다.

<53> 여기에서 단독적으로 또는 결합 형태로 사용되는 용어 "알키닐(alkynyl)"은 체인을 따라 어느 안정된 포인트에서 발생할 수 있는 적어도 한 개의 탄소-탄소 3중 결합을 포함하는 브랜치되거나 또는 언브랜치되고, 불포화된 지방족기를 언급한다. 알킬기의 대표적인 보기들은 에티닐(ethynyl), 프로피닐(propynyl), 프로파르길(propargyl), 부티닐(butynyl), 헥시닐(hexynyl), 데시닐(decynyl) 등을 포함한다.

<54> 펩타이드 또는 폴리펩타이드의 환경 속에서 사용되는 용어 "아날로그(analog)"는 종래의 아미노산 세트로부터 한 개 이상의 비표준적인 산들(acids) 또 다른 구조적인 변형들을 포함하는 펩타이드 또는 폴리펩타이드를 의미한다.

<55> 여기에서 사용되는 용어 "항체(antibody)"는 IgG, IgM, IgA, IgD 또는 IgE 종류의 항체, 또는 Fab, F(ab')<sub>2</sub>, Fd를 포함하는 그것들의 프래그먼트(fragments) 또는 유도체와, 단일 체인의 항체들(single chain antibodies), 다이어바디(diabodies), 이중특이성 항체(bispecific antibodies), 이중기능성 항체

(bifunctional antibodies)와 그것들의 유도체를 의미한다. 항체는 단일클론 항체(monoclonal antibody), 다클론성 항체(polyclonal antibody), 친화-정제된 항체(affinity-purified antibody), 또는 그것들의 혼합물이 될 수 있으며, 그것들은 도출된 소망하는 에피토프(epitope) 또는 서열에 대해 충분한 결합 특이성(sufficient binding specificity)을 나타낸다. 항체는 키메릭 항체(chimeric antibody)가 될 수 있다. 항체는 기존에 알려진 한 개 이상의 화학적, 펩타이드, 또는 폴리펩타이드 모이어티(moieties)의 부착에 의해 파생될 수 있다. 항체는 화학적 모이어티에 의해 변화될 수 있다.

<56> 여기에서 사용되는 용어 "세포소멸(apoptosis)"은 세포질의 세포소기관(cytoplasmic organelles)의 고유 특유성의 보존에 의한 세포 체적의 점진적인 수축(progressive contraction); 현미경 검사에 의해 빛 또는 전자에 의해 관찰되는, 크로마틴의 응축(condensation of chromatin)(예를 들면, 핵 응축); 및/또는 원심분리된 침전물 시약에 의해 결정되는 비와 같은, 뉴클레오솜 크기의 프래그먼트들로 DNA가 분화되는 현상을 포함하는 세포 소멸의 형태를 언급한다. 세포 소멸은 식세포(phagocytic cells)에 의한 정상적인 세포 프래그먼트(세포 소멸체(apoptotic bodies)의 인겔프먼트(engulfment)에 의해 세포의 막 특성이 손실되는 경우(예를 들면, 막 블레빙(membrane blebbing))에 세포 소멸이 발생한다.

<57> 여기에서 사용되는 용어 "암 “은 세포 소멸 촉진제에 대한 저항이 특징이 되는 어느 질병을 의미한다.

<58> 여기에서 사용되는 용어 "암 치료 “는 화학 치료와 방사선 치료를 포함하나 이에 한정되지 않는 기존의 암 치료 기술을 의미한다.

<59> 여기에서 사용되는, 용어 "결합되어(combination with) “는 약품이, 추가 치료 이전에, 추가 치료와 동시에, 또는 그 이후에 투여되는 것을 의미하거나, 또는 한 결합을 의미한다.

<60> 펩타이드 또는 폴리펩타이드의 환경 속에서 사용되는 용어 "유도체(derivative)"는 일차 구조(아미노산과 아미노산 아날로그)를 제외한 다른 펩타이드 또는 폴리펩타이드를 의미한다. 도면에 의하면, 유도체들은 변형 후 수정 형태(post-translational modification)가 되는, 글리코실레이티드(glycosylated)가 되므로, 서로 달라지게 된다. 예를 들면, 펩타이드 또는 폴리펩타이드는 이종 기원 시스템(heterologous systems)에 의한 발현 때문에 글리코실레이션 패턴들(glycosylation patterns)을 나타내게 된다. 만약 적어도 한 개의 생물학적인 활성화가 유지된다면, 이러한 펩타이드 또는 폴리펩타이드는 본 발명에 따르는 유도체들이 된다. 다른 유도체들은 공유 원자가로 수정된 N- 또는 C-말단(terminus)를 가지는 융합(fusion) 펩타이드 또는 융합 폴리펩타이드, PEGylated 펩타이드 또는 폴리펩타이드, 지질 모이어티(lipid moieties)와 연관된 펩타이드 또는 폴리펩타이드, 알킬화된(alkylated) 펩타이드 또는 폴리펩타이드, 아미노산 체인 작용기를 통해 다른 펩타이드들, 폴리펩타이드들 또는 화학약품들과 링크되어 있는 펩타이드 또는 폴리펩타이드와, 종래의 기술에서 알려진 추가 수정 제품들을 포함한다.

<61> 펩타이드 또는 폴리펩타이드의 환경속에서 사용되는 용어 "프래그먼트(fragment)"는 약 6에서 10이 되는 길이를 가지는 아미노산의 펩타이드를 의미한다. 프래그먼트는 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24와 25의 길이를 가지는 아미노산이 된다.

<62> 여기에서 사용되는 용어 “조혈 줄기 세포(hematopoietic stem cell)" 즉, "HSC"는 골수, 말초 혈액, 및 줄기 혈액 또는 배아 줄기 세포로부터 분화될 수 있는 줄기 세포를 의미한다. HSC는 임파의, 골수의, 및 적혈구의 계열(lymphoid, myeloid, and erythroid lineages)의 혈액 세포들을 형성할 수 있다. HSC는 적혈구(erythrocytes : red blood cells), 혈소판(platelets), 호중성백혈구(neutrophils), 호염기성 백혈구(basophils)와 호산구(eosinophils)와 같은 과립성 백혈구(granulocytes), 마크로파지(macrophages), B-림프구(lymphocytes), T-림프구와 자연적인 살인 세포들과 같은 세포들을 형성할 수 있다. HSC는 자기 재생(self-renewal)을 할 수 있거나 또는 세포 분화 후에 줄기 세포로 남아있을 수도 있다. HSC는 분화(differentiation)를 할 수 있거나 또는 성숙한 조혈 세포(mature hematopoietic cell)가 되는 경로를 개시할 수 있다. HSC는 또한 이동도 또는 이동이 규제되거나, 세포 소멸(apoptosis) 또는 프로그래밍된 세포 소멸에 의해 규제된다. HSC는 또한 근육(해골 근세포와 심장 근세포(skeletal myocytes and cardiomyocytes)), 뇌, 간, 피부, 허파, 신장, 내장과 췌장과 같은 세포들로 분화될 수 있다. HSC는 또한 여기에서 그 내용들이 참조로서 포함되어 있는, <http://stemcells.nih.gov/info/scireport/2006report>로부터 검색된 Stem Cell Information [World Wide Web site]. Bethesda, MD: National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services, 2006 [Monday, January 08, 2007 인용]내에 기재되어 있다.

<63> 펩타이드 또는 폴리펩타이드의 환경 속에서 사용되는 용어 "동족체(homolog)"는 공통의 진화하는 원종

(common evolutionary ancestor)을 공유하는 펩타이드 또는 폴리펩타이드를 의미한다.

- <64>           여기에서 사용되는 용어 “포화(saturated)”는 중심 원자들의 원자가 결합들(valence bonds)이 다른 원자들에 결합되어 있는 기(group)를 언급한다.
- <65>           여기에서 사용되는 용어 “줄기 세포(stem cell)”는 무한 대의 시간 구간 동안에 분화되는 능력을 가지니고 특정한 세포들을 발생시키는 어느 세포를 언급한다.   줄기 세포들은 모든 초기 층들(all germinal layers)(예를 들면, 외배엽, 중배엽과 내배엽(ectoderm, mesoderm, and endoderm))로부터 발생할 수 있다.   줄기 세포들의 대표적인 소스들은 태아, 골수, 말초 혈액, 탯줄 혈액, 태반 혈액과 지방질 조직(embryos, bone marrow, peripheral blood, umbilical cord blood, placental blood, and adipose tissue)을 포함한다.   줄기 세포들은 다능성(다양한 능력)을 가진다(pluripotent).   이것은 한 기관 내에서 가장 많은 조직을 발생시킬 수 있다는 의미이다.   예를 들면, 다능성 줄기 세포들은 피부, 간, 혈액, 근육, 뼈 등의 세포들을 발생시킬 수 있다.   반대로, 여러 가지 효능 또는 성인 줄기 세포들은 일반적으로 제한된 형태의 세포들을 발생시킨다.   생존 가능한 세포(viable cells)은 살아 있으며 성장과 분화가 가능한 세포들이다.   종래의 당업자들은 트리판 블루 염색(trypan blue dye)을 제외시키는 능력에 의해 세포들의 생육가능성을 결정하는 방법들을 알고 있다.   여기에 기재된 용어 줄기 세포는 달리 기재되지 않는 한 전구 세포들(progenitor cells)을 포함한다.
- <66>           여기에서 사용되는 용어 “치환(substituted)”은 한 개 이상의 수소 또는 탄소로부터 분리되고 다른 기로 대체된 다른 원자들을 가지는 기를 언급한다.   여기에서 치환기는 1개에서 5개 또는 1개에서 3개의 치환기로 치환된다.   이러한 치환기들의 대표적인 보기들은 지방족기(aliphatic groups), 방향족기(aromatic groups), 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알콕시, 할로, 아릴콕시, 카보닐, 아크릴, 시아노, 아미노, 니트로, 인산염을 포함하는 기들, 황을 포함하는 기들, 하이드록실, 알킬카보닐콕시, 아릴카보닐콕시, 알콕시카보닐콕시, 아릴콕시카보닐콕시, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 알콕시카보닐, 아미노카보닐, 알킬아미노카보닐, 알킬티오카보닐, 아실아미노, 아미디노, 이미노, 알킬티오, 티오카르복실레이트, 알킬술폰닐, 트리플루오로메틸, 아지도(azido), 헤테로 시클릴(heterocyclyl), 알킬라릴(alkylaryl), 헤테로아릴(heteroaryl), 세미카르바지드(semicarbazido), 티오세미카르바지드(thiosemicarbazido), 말레이미도(maleimido), 옥시미노(oximino), 이미데이트(imidate), 시클로알킬(cycloalkyl), 시클로알킬카보닐(cycloalkylcarbonyl), 디알킬아미노(dialkylamino), 아릴시클로알킬(aryl cycloalkyl), 아릴카보닐(arylcarbonyl), 아릴알킬카보닐(arylalkylcarbonyl), 아릴시클로알킬카보닐(aryl cycloalkylcarbonyl), 아릴포스피닐(arylphosphinyl), 아릴알킬포스피닐(arylalkylphosphinyl), 아릴시클로알킬포스피닐(aryl cycloalkylphosphinyl), 아릴포스포닐(arylphosphonyl), 아릴알킬포스포닐(arylalkylphosphonyl), 아릴시클로알킬포스포닐(aryl cycloalkylphosphonyl), 아릴술폰닐(arylsulfonyl), 아릴알킬술폰닐(arylalkylsulfonyl), 아릴시클로알킬술폰닐(aryl cycloalkylsulfonyl)과 그것들의 결합 및 치환들을 포함하나, 그것들에 한정되지는 않는다.
- <67>           질병으로부터 포유류를 보호하기 위해 언급되는 경우에 사용되는 용어 “치료” 또는 “치료하는 것”은 질병을 방지하고, 억제하고(suppressing), 억압하고(repressing), 제거하는 것을 의미한다.   질병을 방지하는 것은 질병의 발생 이전에 포유류에게 여기에 기재된 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.   질병을 억제하는 것은 질병의 유입 이후에 그러나 진료소에 가기 전에 포유류에게 여기에 기재된 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.   질병을 억압하는 것은 질병이 감소되거나 또는 현재 상태가 유지되도록 진료소에 가기 전에 포유류에게 여기에 기재된 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.   질병의 제거는 포유류가 더 이상 질병으로부터 고통받지 않도록 하기 위해 진료소에 가기 전에 포유류에게 여기에 기재된 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- <68>           여기에서 사용되는 용어 “불포화(unsaturated)”는 두 개의 인접한 중심 원자들 중 적어도 한 개의 이용 가능한 원자가 결합이 다른 원자들에게 결합되어 있지 않는 기를 언급한다.
- <69>           여기에서 사용되는 용어 “치환되지 않음(unsubstituted)”은 부착되거나 치환된 다른 기들을 가지지 않는 기를 언급한다.
- <70>           펩타이드 또는 폴리펩타이드의 환경 속에서 사용되는 용어 “변종(variant)”은 아미노산의 삽입, 삭제, 또는 종래의 치환에 의해 아미노산 서열이 다르나, 적어도 한 개의 생물학적인 활성(biological activity)을 보유하고 있는 펩타이드 또는 폴리펩타이드를 의미한다.   본 발명의 목적을 위해, “생물학적인 활성”은 특정한 항체에 의해 한정되는 기능을 포함한다.   아미노산의 종래의 치환, 예를 들면, 아미노산을 유사한 특성의 다른 아미노산(예를 들면, 전하 영역(charged region)의 친수성(hydrophilicity), 레벨 및 분배)으로 대체하는 치환은 작은 변화를 포함하는 종래의 기술에서 인정되고 있다.   이러한 작은 변화는 종래의 기술(Kyte et al., J. Mol. BioI. 157:105-132, 1982)에서 알 수 있는 바와 같이, 아미노산의 수치료 지수(the hydropathic

index)를 고려하여 부분적으로 확인될 수 있다. 아미노산의 수치로 지수는 소수성(hydrophobicity)과 전하를 고려하여 얻어지는 것이다. 비슷한 수치로 지수의 아미노산들은 치환되어 단백질 기능을 여전히 유지할 수 있다는 사실이 알려져 있다. 한 양태에서는,  $\pm 2$ 의 수치로 지수를 가지는 아미노산들이 치환된다. 아미노산의 친수성은 생물학적인 기능을 보존하고 있는 단백질을 발생시키는 치환들을 나타내기 위해 이용될 수 있다.

펩타이드의 환경 하에서 아미노산의 친수성을 고려하면, 펩타이드의 가장 큰 로컬 평균 친수성(greatest local average hydrophilicity)을 계산할 수 있다. 이것은 여기에서 참조로 포함되어 있는 미국 특허 번호 4,554,101호에서 항원성 및 면역성(antigenicity and immunogenicity)과 상관 관계가 있다고 보고된 유용한 측정 데이터이다. 기존의 기술에서 알 수 있는 바와 같이, 비슷한 친수성 값들을 가지는 아미노산의 치환은 생물학적인 활성, 예를 들면 면역성을 가지는 펩타이드를 발생시킬 수 있다. 한 양태에서는, 치환들이 각각의  $\pm 2$  범위 내에서 친수성 값들을 가지는 아미노산에 의해 실행된다. 그러한 아미노산의 특별한 사이드 체인은 아미노산의 소수성 지수와 친수성 값에 영향을 미친다. 상기 관찰과 일치하는 것은, 소수성과 친수성, 전하, 크기 및 다른 특성들에 의해 밝혀진 바와 같이, 생물학적인 기능과 양립하는 아미노산 치환들은 아미노산의 상대적인 유사성 및 특히 상기 아미노산들의 사이드 체인들에 의해 달라진다는 것을 알 수 있다.

<71> **2. HSC 집단의 특성을 향상 및 증가시키는 방법**

<72> 여기에는 HSC 집단(population)의 특성을 향상 및 증가시키는 방법이 제공되어 있다. HSC 집단의 특성은 세포 갯수와 세포 이동도가 된다.

<73> **a. 세포 갯수**

<74> 세포 갯수는 HSC 집단의 전체 크기가 된다. 세포 개수는 각각의 HSC의 총 개수가 된다. 세포 갯수는 HSC를 추가 HSC로 분화하는 분화 비율을 증가시킴으로써 향상 또는 증가될 수 있다. 이것은 골수, 혈액, 태 줄 또는 태아 내의 HSC의 총 개수를 향상 및 증가시키게 된다. 세포 갯수는 또한 HSC 집단의 전체 양을 증가시키거나 또는 HSC 집단의 양, 개수 또는 레벨들을 향상 및 증가시킴으로써 향상 및 증가된다.

<75> **b. 세포 이동도**

<76> 세포 이동도는 골수로부터 말초 혈액으로 이동하는 각각의 HSC의 수를 증가시킴으로써 향상 및 증가된다. 세포 이동도는 또한 골수로부터 말초 혈액으로, 그리고 그후에 말초 혈액으로부터 림프 노드, 심장, 허파, 간, 피부, 비장, 작은 창자 및 큰 창자, 위, 또는 체장과 같은 특정한 조직 또는 기관으로 이동하는 각각의 HSC의 수를 증가시킴으로써 향상 및 증가된다. HSC는 골수로부터 혈액으로 이동할 수 있다.

<77> HSC 집단의 세포들의 수 또는 이동도를 증가시키면, HSC 집단이 여러 가지 세포 계통으로 분화하는 비율도 증가된다. HSC는 또한 성숙한 조혈 세포가 되는 경로를 개시하거나 또는 분화를 할 수 있다. 예를 들면, HSC 집단의 세포 분화는 골수 또는 말초 혈액내의 공통의 골수 전구 세포들(common myeloid progenitor cells)의 수를 증가시키게 된다. HSC 집단의 세포 분화는 골수 또는 말초 혈액내의 과립성 백혈구(granulocytes)/매크로파지(macrophages) 전구 세포들 또는 거대 거핵구 / 적혈구(megakaryocyte/erthrocyte) 전구 세포들의 수를 증가시키게 된다. HSC는 공통의 림프구 프리커서(precursor)로 분화된다. 공통의 골수 전구 세포들의 증가된 집단의 개수는 과립성 백혈구/매크로파지 전구 세포들 또는 거대 핵세포/적혈구(megakaryocyte/erthrocyte) 전구 세포들로 분화한다. 과립성 백혈구/매크로파지 전구 세포들은 호중성 백혈구(neutrophils), 호염기성 백혈구(basophils), 조직 프리커서, 단핵 세포(monocytes)와 미성숙의 수지상 세포들(imature dendritic cells)과 같은 과립성 백혈구로 분화한다. 거대 핵세포/적혈구 전구 세포들은 거핵구, 적아 세포(megakaryocytes, erythroblast)로 분화한다. 공통의 림프구의 프리커서 세포는 B 림프구 세포들과 T 림프구 세포들로 분화한다. B 림프구 세포들은 항체 분비 세포로 분화하며, T 림프구 세포들은 작동체(effector) T 세포들로 분화한다. 과립성 백혈구는 조직 비만 세포(mast cells), 매크로파지와 미성숙한 나뭇가지 모양의 세포들로 분화한다. 거핵구는 혈소판으로 분화한다. 적혈구는 적아 세포들로 분화한다. HSC는 또한 근육(해골 근세포와 심장 근세포), 뇌, 간, 피부, 허파, 신장, 내장과 체장과 같은 세포들로 분화될 수 있다. 특정한 분자 또는 세포 표면 마커들(markers)을 나타내는 세포들의 갯수와 비율은 HSC 또는 HSC 집단을 나타낸다.

<78> HSC는 또한 세포 분화 후에 자기 재생(self-renewal)을 할 수 있거나 또는 줄기 세포로 남아있을 수도 있다. HSC는 또한 근육(해골 근세포와 심장 근세포), 뇌, 간, 피부, 허파, 신장, 내장과 체장과 같은 세포들로 분화될 수 있다.

<79> 이론에 의해 구속되지는 않지만, 정상적으로는 10,000개에서 15,000개의 골수들중 한 개의 골수가 줄기 세포이

다. 혈액 내에서는, 한 개에서 10,000개의 혈액 세포들에 대해 이러한 비율이 적용된다. 감염 후에 약품을 생체 내에 투여하면 약 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 6시간, 8시간, 10시간, 12시간, 14시간, 16시간, 18시간, 20시간, 22시간, 24시간, 26시간, 28시간, 또는 30시간 이내에 혈액 내의 모든 줄기 세포 집단이 증가된다. 그리고, 투여 후에 약 65시간, 66시간, 67시간, 68시간, 69시간, 70시간, 71시간, 72시간, 73시간, 74시간, 75시간, 76시간, 77시간, 78시간, 79시간, 80시간, 81시간, 82시간, 83시간, 84시간, 85시간, 86시간, 87시간, 88시간, 89시간, 90시간, 91시간, 92시간, 93시간, 94시간, 95시간, 96시간, 97시간, 98시간, 99시간, 100시간, 101시간, 102시간, 103시간, 104시간, 105시간, 106시간, 107시간, 108시간, 109시간, 그리고 110시간 이내에 혈액 속의 HSC를 포함하는 줄기 세포들의 축적 상태가 최고가 된다.

<80> **3. 조성물**

<81> 본 방법은 HSC 집단의 특성을 향상 또는 증가시키기 위해서 필요로 하는 포유류에게 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 조성물은 방사선에 대한 노출, 암 치료에 의한 부작용, 스트레스, 세포 노화 및 질병과 관련된 비정상적인 상태를 치료하기 위해 사용된다. 조성물은 기존의 기술에서 잘 알려진 방법들을 이용하여 생성되는 약학적인 조성물이 된다. 조성물은 포유류 내의 HSC 집단의 특성을 증가시킬 수 있는 작용제를 포함한다. 조성물은 또한 방사능 보호제(a radioprotectant), HSC의 공통 촉진제(co-stimulant of HSC), 외부 성장 인자(exogenous growth factor), 사이토카인(cytokine) 또는 그들의 결합을 포함할 수 있다.

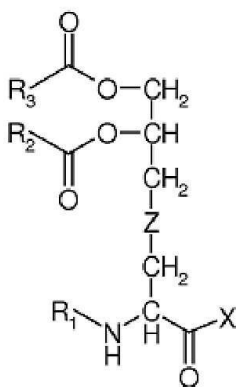
<82> **a. 작용제**

<83> 작용제는 리포펩타이드, 리포폴리사카라이드, 리포사카라이드 또는 그들의 결합을 포함한다.

<84> (1) 리포펩타이드

<85> 리포펩타이드는 그람-음성 박테리아(Gram-negative bacteria), 그람-양성 박테리아(Gram-positive bacteria), 또는 마이코플라스마(mycoplasma)의 외부막의 부분으로부터 분리된다. 박테리아 리포펩타이드는 공유하는 서열 동질성을 가지고 있지는 않으나, 둘 또는 세 개의 지방산에 의해 아실레이트화(acylated) 되는 특수한 N-터미널 아미노산 S-(2,3 디하이드록시프로필)-L-시스테인(cysteine)을 특징으로 한다. 박테리아 리포펩타이드는 TLR2-TLRI 또는 TLR2-TLR6 헤테로다이머(heterodimers)를 통한 신호 치료에 의해 감염 후 초기 호스트 응답(host response)을 활성화시키는 강한 면역 조절체가 되므로, NF-κB and 사이토카인 제품(cytokine production)의 활성화를 유도하게 된다. 자연적인 리포펩타이드들중 N-터미널 리포펩타이드들의 합성 아날로그들은 생체 내부와 시험관 내부에서 면역 보조약이 되며, 그리고 TLR들과 NF-κB의 강한 활성화제(activator)가 된다.

<86> 리포펩타이드는 다음의 구조식을 가지는 화합물이다.



<87>

<88> 여기에서, R<sub>1</sub>은 H 또는 -CO-R<sub>4</sub>를 나타낸다.

<89> R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub>는 각각 H 또는 선택적으로 치환 지방족을 나타낸다.

<90> Z는 S 또는 CH<sub>2</sub>이다.

<91> 리포펩타이드는 두 개 또는 세 개의 지방산을 포함한다. R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>와 R<sub>4</sub>의 지방족 치환은 6-20개의 탄소

원자들을 포함한다.  $R_2$ ,  $R_3$ 와  $R_4$ 는  $C_6$ - $C_{20}$  알킬,  $C_6$ - $C_{20}$  알케닐, 또는  $C_6$ - $C_{20}$  알키닐이 된다.  $R_2$ ,  $R_3$ 와  $R_4$ 에서 알킬 치환의 대표적인 보기들은  $C_6$ ,  $C_8$ ,  $C_9$ ,  $C_{10}$ ,  $C_{12}$ ,  $C_{14}$ 와  $C_{16}$ 을 포함한다.  $R_2$ ,  $R_3$ 와  $R_4$ 에서 알케닐 치환의 대표적인 보기들은  $C_{10:1}^{D1\ trans}$ ,  $C_{18:1}^{D9}$ 와  $C_{18:2}^{D9, 12}$ 를 포함한다.

<92>

펩타이드는 적어도 4 또는 5 사이의 아미노산 그리고 20, 30 또는 40을 넘지않는 아미노산을 포함한다. 아미노산 모이어티는 활성을 위해 필수적이며, 아미노산 서열에 의해 리포펩타이드의 활성은 조절된다. 그러나, 생물학적인 활성은 대부분의 펩타이드 서열(Spohn et al., Vaccine, 22(19):2494-9, 2004)에 대해 무감각하다. 그 내용은 참조로서 여기에 포함되어 있다. 펩타이드는 표 2에 기재된 서열 세트, 그와 동일한 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95%의 어느 서열, 또는 어느 아날로그, 유도체, 프래그먼트, 동족체, 변종 또는 그들의 치환을 포함한다. 펩타이드는 네트 음성 전하를 운반한다.

표 1

시퀀스	길이	SEQ ID 번호
SNNA	4	1
GSSHH	5	2
KQNV	5	3
NNSGK	5	4
QPDRY	5	5
RPDRY	5	6
SEEEE	5	7
SKKKK	5	8
SNNNA	5	9
SPPPP	5	10
GQHMM	5	11
GQHMM	5	12
SSHHM	5	13
GSHMM	5	14
SQMHH	5	15
GETDK	5	16
GEESN	5	17
GEEDD	5	18
TENVKE	6	19
QGEESNDK	8	20
VQGEESNDK	9	21
FEPPPATT	9	22
GDKYFKETE	9	23
GDPKHPKSF	9	24
GGQEKSAAAG	9	25
GPCPGCPPC	9	26
PPCPGCCPPC	9	27
DNEEKPTPEQD	11	28

<93>

GNGGAPAQPKG	11	29
FEPPPATTTKSK	12	30
GNNDESNISFKEK	13	31
GDPKHPKSFTGWVA	14	32
AQNPKNKTNSNLDSSK	15	33
NKDNEAEPVTEGNAT	15	34
SKEGNGPDPDNAAKS	15	35
GDKTPSTKSAGKVENK	16	36
GETDKEGKIIRIFDNSF	17	37
SSTSENNGNGNGNGGTD	17	38
GNNDESNISFKEKSEEEE	18	39
GNNDESNISFKEKSKKKK	18	40
GNNDESNISFKEKSPPPP	18	41
SSNKSTTGSGETTTAAGT	18	42
CGNNDESNISFKEKSKKKK	19	43
GSPLSFESSVQLIVSDNSS	19	44
SNYAKKVVKQKNHVYTPVY	19	45
ADVIAKIVEIVKGLIDQFTQK	21	46
GAASLTYESSVQLVVSDNSS	21	47
GGEPAQAQAPAETPAAAAEAAS	21	48
GQTDNNSQSQQPGSGTTNT	21	49
SGALAATSDDDVKKAATVAIVA	22	50
SIVSTIIEVVKTIVDIVKKFKK	22	51
SSGGGGVAADIGAGLADALTAP	22	52

<94>

<95>

리포펩타이드의 펩타이드 모이어트 중 첫 번째 4-5개의 아미노산들은 표 3의 각 위치에 대해 기재된 내용으로부터 선택된다. 이 표는 그 내용들이 참조로서 여기에 포함되어 있는, Spohn et al., Vaccine, 22(19):2494-9, 2004와; Reutter et al., J. Peptide Res., 65, 375-383, 2005에 근거한 것이다.

표 2

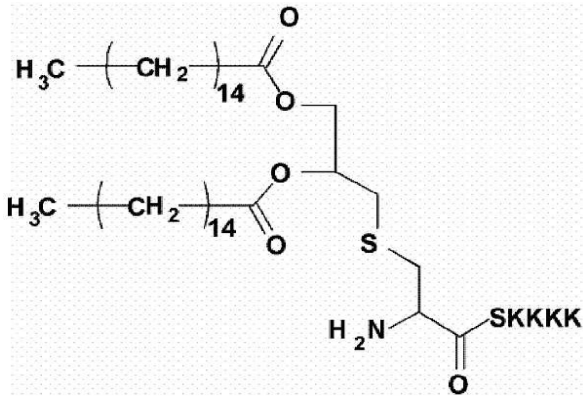
1	2	3	4	5
D	D	A	D	D
E	E	D	E	E
F	G	E	H	H
G	K	G	N	K
K	P	H	R	M
Q	Q	M	S	N
R	R	R	T	R
S	S	S		S
	T	T		

<96>

<97>

리포펩타이드는 N-터미널 리포아미노산이 입체 화학(stereochemistry)에 대해서, RR- 또는 RS-입체이성질체(stereoisomer) 또는 그들의 혼합물이 된다. 리포펩타이드는 물에 용해된다.

<98> 리포펩타이드는 모두 일반 구조식을 가지는 화합물 CBLB601 또는 CBLB612가 된다.

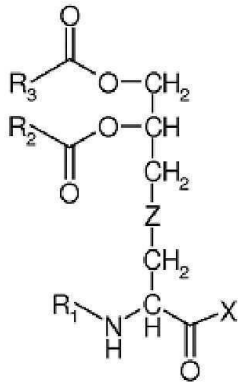


<99>

<100> 여기에서, X는 각각 SKKKK와 VQGEESNDK이다.

<101> (2) 리포폴리사카라이드와 리포사카라이드

<102> 리포폴리사카라이드 또는 리포사카라이드는 여기에 기재된 작용제로서 사용될 수 있다. 리포폴리사카라이드는 다음의 구조식을 가지는 화합물이다.



<103>

<104> 여기에서, R<sub>1</sub>은 H 또는 -CO-R<sub>4</sub>를 나타낸다.

<105> R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub>는 각각 H 또는 선택적으로 치환 지방족을 나타낸다.

<106> X는 H 또는 폴리사카라이드이다.

<107> Z는 S 또는 CH<sub>2</sub>이다.

<108> 리포폴리사카라이드 또는 리포사카라이드는 두 개 또는 세 개의 지방산을 포함한다. R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>와 R<sub>4</sub>의 지방족 치환은 6-20개의 탄소 원자들을 포함한다. R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>와 R<sub>4</sub>는 C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 알킬, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 알케닐, 또는 C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 알키닐 이 된다. R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>와 R<sub>4</sub>에서 알킬 치환의 대표적인 보기는 C<sub>6</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>12</sub>, C<sub>14</sub>와 C<sub>16</sub>을 포함한다. R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub>에서 알케닐 치환의 대표적인 보기는 C<sub>10:1</sub><sup>D1 trans</sup>, C<sub>18:1</sub><sup>D9</sup>와 C<sub>18:2</sub><sup>D9, 12</sup>를 포함한다.

<109> 리포폴리사카라이드는 그람-음성 박테리아의 세포벽으로부터 분리된다. 리포폴리사카라이드(LPS)(또한 엔도톡신(endotoxin)으로 불린다.)는 약 10Kd의 질량이 되는 글리코리피드(glycolipid)이다. LPS의 기본적인 구조는 비교적 잘 정의된 3개의 영역을 포함하며 모든 그람 박테리아에서 비슷하다. 이러한 영역들은 O-항원부, 코아 폴리사카라이드와 지질(lipid) A가 된다(도 1 참조). O-항원부는 각각 2-6개의 사카라이드를 가지는, 반복적인 폴리사카라이드를 포함한다. O-항원부는 그람-음성 종류들 중에서 가장 크게 변화되며 특정한 모노클로날 항체의 결합에 근거하여, 각각의 박테리아 종류의 마커로서 작용한다. 코아 폴리사카라이드는 O-항원부 사이에 존재하며 지질 A는 글루코스, N-아세틸글루코사민(N-acetylglucosamine)과 갈락토제와 같은 대

표적인 설탕을 가지는 브랜칭(branching) 폴리사카라이드가 된다. O-항원부와는 달리, 코아부에 걸쳐 단지 작은 변화가 존재하며, 구조는 지질 A와 인접한 내부 코아부 내에서 잘 보존된다. LPS 분자의 가장 잘 보존된 부분은 지질 A, 기다란 체인의 지방산이 결합된 디사카라이드 이인산염(disaccharide diphosphate)이 된다. 분자의 지질 A부분은 사실상 모든 복잡한 진핵 기관(complex eukariotic organisms)내에서 독성을 제공한다. 인체 내에서, 이것은 사이토카인(cytokines), 열, 백혈구 증가(leukocytosis), 백혈구의 집합 및 활성화, 혈관 손상, 혈관 증가(vasodilation), 혈관내부의 응고 및 기관 손상을 가져오게 된다.

**<110> b. 방사능 보호제(Radioprotectants)**

<111> 여기에 기재된 조성물은 또한 방사능 보호제를 포함한다. 방사능 보호제는 이온화 방사능으로부터 보호하는 보호 스케일을 증가시키기 위해 사용된다.

<112> 방사능 보호제는 방사능 노출의 효과를 치료하기 위해 사용된다. 방사능 보호제는 항산화제, 자유 라디칼 청소부(free radical scavenger), 사이토카인, 플라젤린(flagellin)과 잠재성 TGFβ가 된다. 방사능 보호제는 또한 망간 과산화물 디스무타제(manganese superoxide dismutase)(MnSOD)와 메탈로티오네인(metallothionein)과 같은 세포질의 항산화제 단백질의 발현을 유도한다.

<113> 방사능 보호제는 또한 항산화제와, 시스테인(cysteine), 시스테인아민(cysteamine), 글루타티온(glutathione)과 빌리루빈(bilirubin)과 같은 티올(thiol); 아미포스틴(amifostine)(WR-2721); 비타민 A; 비타민 C; v비타민 E와; 인디언 홀리 바실(Indian holy basil)(Ocimum sanctum), 오리엔틴(orientin)과 비세닌(vicenin)과 같은 플라보노이드(flavonoids)를 포함하는 자유 라디칼 청소부가 된다.

<114> 방사능 보호제는 또한 방사능에 민감한 줄기 세포 집단을 공급 및/또는 보호함으로써 방사능 보호제를 공급하는 사이토카인과 성장 인자들의 결합이 된다. 방사능 보호제는 줄기 세포 인자(SCF, c-kit 리간드(ligand)), Flt-3 리간드, 인터루킨-1 프래그먼트 IL-1b-rd(interleukin-1 fragment IL-1b-rd)와, 케라티노사이트 성장 인자(keratinocyte growth factor)(KGF)를 포함하는 사이토카인이 된다.

<115> 방사능 보호제는 또한 면역 세포들의 증식을 촉진한다. 방사능 보호제는 5-AED(5-androstenediol)가 된다. 이것은 사이토카인과, 암모늄 트리-클로로(dioxoethylene-0,0'-) tellurate (AS-101)와 같은 합성 화합물들을 촉진하는 스테로이드이다. 여기에 그 내용들이 참조로서 포함되어 있는, 국제 특허 출원 번호 PCT/US2004/040656호와 PCT/US2004/040753호 및 미국 특허 출원 번호 60/693,826호에 기재된 바와 같이, 방사능 보호제는 NF-κB 활성화의 강한 유인제가 되는 잠재성 TGFβ, 플라젤린 유도체들이 된다.

**<116> c. HSC 공동 촉진제들**

<117> 여기에 기재된 조성물은 또한 HSC의 공동 촉진제를 포함한다. 예를 들면, 조성물은 특별한 결과를 얻기 위해 지정되어 선택된 외부 성장 인자들과 사이토카인과 함께 투여된다. 공동 촉진제는 성장 인자들이 되며, 세포 형태의 증식과 분화를 촉진하는 사이토카인이 사용된다. 공동 촉진제는 림프구 분화 내에 포함된 인터루킨(interleukin)-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13 및 17이 된다. 인터루킨 3과 4는 비만 세포 분화 내에 포함되어 있다.

<118> 공동 촉진제는 호산구 분화(eosinophil differentiation)내에 포함되는 과립성 백혈구 마크로파지 콜로니 촉진 인자(granulocyte macrophage colony stimulating factor)(GMCSF), 인터루킨 3과 5가 된다. 공동 촉진제는 또한 마크로파지 분화내에 포함되는 GMCSF, 마크로파지 콜로니 촉진 인자(MCSF)와 IL-3이 된다. 공동 촉진제는 또한 호중성 백혈구 분화(neutrophil differentiation) 내에 포함되는 GM-CSF, GCSF and IL-3이 된다. 공동 촉진제는 또한 혈소판 분화 내에 포함되는 GMCSF, IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, PIXY-321 (GM-CSF/IL-3 융합 단백질), 매크로파지 염증성 단백질(macrophage inflammatory protein), 줄기 세포 인자, 혈전 생성 촉진 인자(thrombopoietin), 성장 관련 종양 유전자(oncogen), IL-11과 TPO가 된다. 공동 촉진제는 또한 수지상 세포 성장 내에 포함되는 Flt3 리간드가 된다. 공동 촉진제는 또한 적혈구 분화 내에 포함되는 GMCSF, IL-3과 적혈구 생성 촉진 인자(erythropoietin)가 된다. 공동 촉진제는 또한 조혈(hematopoiesis)을 유지할 수 있는 초기의 다능성 전구 세포들(primitive, pluripotent progenitor cells)을 새롭게 하는 SCF, Flt3 리간드, G-CSF, IL-3, IL-6과 IL-11이 된다. 공동 촉진제는 또한 항생 물질, 비타민, 이사귀 추출물, 항염증제(anti-inflammatories), 글루코스(glucose), 병 치료약(antipyretics)과 진통제(analgesics)가 된다.

<119> 조성물은 여기에 그 내용들이 참조로서 포함되어 있는 미국 특허 번호 6,987,102호에 기재된 바와 같이 AMD3100(1,1'-[1,4-페닐렌-비스(메틸렌)]-비스[1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸]과 그 유도체들과 같은

공동 촉진제들 또는 다른 공통 촉진제들과 같이 이용된다. AMD3100은 CXCR4 케모킨 수용체(chemokine receptor)를 가지는 길항제(antagonist)이다. 이러한 화합물은 줄기 세포 상에서 CXCR4와 골수 스크로말 세포 유도체(scromal cell derived) SDF-1과의 결합을 방해한다. 그러므로, 골수로부터 혈액 순환계로 HSC의 방출을 유도하게 된다.

**4. 조혈 줄기 세포의 식별**

본 방법은 또한 HSC를 식별하고 골수, 말초 혈액, 탯줄 혈액 또는 태아 줄기 세포들로부터 HSC를 분리하기 위해 사용된다. 본 방법은 골수내의 HSC의 수를 증가시키고 골수로부터 혈액으로 이러한 세포들을 이동시키는 작용제를 필요한 포유류 또는 사람에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 방법은 HSC를 혈액으로부터 분리하는 단계를 추가로 포함한다.

이론에 의해 구속되지 않지만, 혈류 내의 줄기 세포 집단은 다른 종류이며(heterogeneous), 장기간 자기 재생 줄기 세포들이 되는 HSC, 몇몇 단기간 전구 세포들, 몇 개의 비-줄기 세포들을 포함한다. 줄기 세포들은 또한 다른 많은 혈액 또는 골수와 같이 보인다. HSC의 식별은 특정한 세포 표면 마커들의 존재 또는 부재를 검출하는 단계를 요구한다. HSC는 Sca-1, CD27, CD34, CD38, CD43, CD90.1, CD117(c-Kit), AA4.1, MHC class I, CD150, Lin, CD45RO, CD45RA, CD59, CD90, CD109, CD133, CD166, 및 HLA DR과 같은 분자 마커를 다르게 표현할 수 있다.

쥐와 인간의 HSC의 세포 표면 마커 특성은 다르다. 표 1은 쥐와 인간의 HSC는 인체 내부와 시험관 속에서 차별이 없는 상태로 존재할 때에 쥐와 인간의 HSC에 대한 특성이 되는 세포 표면 마커들을 나타내고 있다. HSC는 분화하여 독특한 세포 계열들로 발전하므로, 세포 표면 마커들과 표면 레벨들은 변화한다.

**표 3 미분화 HSC의 세포표면 마커들.**

Mouse	Human
CD34 <sup>low/-</sup>	CD 34 <sup>+</sup>
Sca-1 <sup>+</sup>	CD59 <sup>+</sup>
CD90.1, Thy1 <sup>+/low</sup>	Thy1 <sup>+</sup>
Flk2/flt3 <sup>-</sup>	CD38 <sup>low/-</sup>
CD117, C-kit <sup>+</sup>	C-kit <sup>+</sup>
lin <sup>-</sup>	lin <sup>-</sup>

Lin<sup>-</sup> 세포들은 13-14의 다른 성숙한 혈액-계통(blood-lineage) 마커들이 부족하다.

예를 들면, 쥐의 HSC를 나타내며, [CD 117<sup>high</sup>, CD90.1<sup>low</sup>, Lin<sup>neg/low</sup>, Sca-1<sup>pos</sup>, Flk2Ifit3<sup>-</sup>], [CD90.1<sup>low</sup>, Lin<sup>neg</sup>, Sca-1<sup>pos</sup> Rhodamine 123<sup>low</sup>], [CD 34<sup>neg/low</sup>, CD 117<sup>pos</sup>, Sca-1<sup>pos</sup>, Lin<sup>neg</sup>]와 Hoechst-dye를 이용하는 “사이드-집단(side-population)” 세포들을 포함하는 몇몇 마커 결합들은 발달하게 된다. 이러한 결합들의 특정한 검출로 인해 HCS의 정제(purification)가 거의 동질성을 가지게 된다.

[CD34<sup>neg/low</sup>, CD117(c-kit)<sup>pos</sup>, Sca-1<sup>pos</sup>, Lin<sup>neg</sup>]는 형광 활성화 세포 분류(fluorescent activated cell sorting)(FACS)를 통해 선택되며, 독립적인 몇몇 조혈 세포 집단은 동시에 식별되고 분리된다.: 즉, 공통 골수 전구 세포들(common myeloid progenitors)(CMP)을 포함하는 [CD117(c-kit)<sup>pos</sup>, Lin<sup>neg</sup>] (KL) 집단; 장기간 HSC (LT-HSC)로 구성되는 [CD117(c-kit)<sup>pos</sup>, Sca-1<sup>pos</sup>, Lin<sup>neg</sup>, CD34<sup>neg/low</sup>] (KSL/CD34<sup>-</sup>) 집단과; 단기간 HSC (ST-HSC)와 유지되는 림프 골수 세포 형성을 가지는 여러 가지 효능의 전구세포들(MPP)로 구성되는 CD117(c-kit)<sup>pos</sup>, Sca-1<sup>pos</sup>, Lin<sup>neg</sup>, CD34<sup>pos</sup>] (KSL/CD34<sup>+</sup>) 집단이 식별되고 분리된다.

<127> HSC의 세포 표면 마커들은 또한 로다민 123(rhodamin 123), Hoeschst33342, Pyronin-Y와 BAAA와 같은 메타볼릭(metabolic) 마커/염색을 이용하여 검출된다. HSC는 또한 형광 라벨을 가지는 모노클로날 항체에 의해 검출되며 FACS에 의해 골수로부터 분리된다.

<128> **5. 억압된 세포 또는 죽은 세포들의 대체**

<129> 비정상적인 상태 또는 스트레스에 의해 죽거나 손상된 세포들을 대체하는 방법은 HSC의 특성을 증가시키는 방법을 적용하는 것이다. 이러한 손상되거나 죽은 세포들은 림프성, 골수성 또는 적혈구성 계통(lymphoid, myeloid, or erythroid lineages)의 혈액 세포들이다. 이러한 손상되거나 죽은 세포들은 적혈구(붉은 혈액 세포), 혈소판, (호중성 백혈구(neutrophils), 호염기성 백혈구(basophils)와 호산구(eosinophils)와 같은) 과립성 백혈구(granulocytes), 매크로파지(macrophages), B-림프구(lymphocytes), T-림프구와 자연적인 살인 세포들과 같은 세포들이다. 이러한 손상되거나 죽은 세포들은 근육(해골 근세포와 심장 근세포(skeletal myocytes and cardiomyocytes)), 뇌, 간, 피부, 허파, 신장, 내장과 췌장과 같은 분화된 세포들이다.

<130> 세포 소멸 및 손상을 일으키는 질병, 스트레스 또는 치료의 대표적인 보기들은 암치료 즉 방사선 치료 및 화학적 치료; 온도 충격; 유해한 양의 방사선에 노출, 즉 핵 공장에서 일하는 근로자들, 군수 산업체 또는 방사능 약 제조, 또는 군인들의 근무; 상처; 독극물; 화학 또는 열 손상, 바이러스 및 박테리아 감염을 포함한다.

<131> 죽거나 손상된 세포들을 대체하는 방법은 필요한 환자에게 자기 조직 또는 이종 구조의 치료 계획을 통해 투여함으로써 이루어진다. 환자 자신의 줄기 세포 또는 기증자의 줄기 세포를 환자에게 돌려주는 절차를 통해 환자의 HSC의 풀(pool)을 보충하거나 대체할 수 있다. 환자의 세포가 손상되거나 죽기 이전에 또는 이후에 조성물이 환자에게 투여될 수 있다. 예를 들면, 환자는 조성물로 치료될 수 있으며 HSC는 환자로부터 한 시간 이후에 분리될 수 있다. 환자는 스트레스 또는 질병, 손상에 노출될 수 있다. 환자는 이후에 자신의 분리된 HSC가 투여될 수 있다. 이와 같이, 본 방법은 기증자를 통해 달성된다. 기증자에게는 조성물이 투여된다. 한 시간 이후에, HSC는 기증자로부터 분리되어 환자에게 투여될 수 있다.

<132> **a. 암 치료 기간 동안에 손상되거나 또는 죽은 세포들을 치료하기**

<133> 비정상적인 상태는 암 또는 암치료에 기인하는 세포들과 정상적인 조직에 손상을 가하게 된다. 예를 들면, 본 방법은 화학 치료를 받고 있는 환자에게 줄기 세포를 공급하기 위해 이용된다. 환자의 암 세포 집단을 제거하기 위한 암 치료는 환자의 골수 줄기 세포들을 제거하는 것이다. 환자 자신의 줄기 세포 또는 기증자의 저장된 줄기 세포를 환자에게 돌려주는 절차를 통해 환자의 생체내의 HSC의 풀(pool)을 보충하거나 대체할 수 있다. 본 방법은 HSC의 수를 증가시키고 이러한 세포들을 골수로부터 혈액 내로 이동시키며, 화학 및 방사능 치료와 같은 암 치료시에 골수 이식에 비해 더욱 적은 위험을 가지면서, 더욱 많은 양을 투여할 수 있도록 한다.

<134> **(1) 자가 조직 또는 이종 구조의 줄기 세포 집단 이식(Autologous or heterologous stem cell population transplant)**

<135> 조성물은 암 치료를 받기 이전의 환자 또는 기증자에게 투여된다. HSC를 포함하는 줄기 세포 집단으로 구성되는 혈액 또는 말초의 백혈구(PWBC)들은 환자 또는 기증자로부터 분리된다. 그 세포들은 조성물을 투여한 이후에 그리고 암 치료 이전에 환자로부터 분리된다. 자가 조직 또는 이종 구조의 줄기 세포 집단은 미래의 사용을 위해 저장된다. 줄기 세포 집단은 이전에 암 치료를 받았던 환자에게 나중에 투여된다. 게다가, 저장된 자가 조직 줄기 세포들은 이식 수술 시에 사용된다. 조성물은 혈액 골수 줄기 세포 이식의 경우에 사용된다. 조성물은 면역 억압 치료 이전에, 이후에 그리고 그 동안에 이식의 성공을 증가시킨다. 면역 기능의 회복이 효과적이므로, 자가 조직 줄기 세포 이식은 이식 거부 및 감염 위험성이 낮다는 장점을 가지고 있다. 기증자와 수혜 환자가 동일한 인물이므로 이식과 주요 질병(host disease)을 경험한 환자의 빈도수는 매우 낮다.

<136> **(2) 화학 치료(Chemotherapy)**

<137> 암 치료는 세포 독성제(cytotoxic agent) 또는 세포 증식 억제제(cytostatic agent) 또는 그들의 결합을 투여하는 단계를 포함한다. 세포 독성제는 (1) DNA를 복제하는 세포 기능을 방해하고 (2) 암 세포들내에서 세포 사망 및/또는 세포 소멸을 유도함으로써 암 세포들이 증식하는 것을 방지하게 된다. 세포 증식 억제제는 세포 증식을 조절하는 세포질 신호 형질도입(cellular signal transduction)의 치료들을 조절하고, 방해

하고 또는 금지하는 작용을 한다.

<138> 세포 독성제로서 사용되는 화합물의 종류들은 다음을 포함한다.: (질소 머스타드, 에틸렌이민 유도체, 알킬 레이팅제(alkylating agents): 우라실 머스타드(uracil mustard), 크롤메틴(chlormethine), 사이클로포스파미드(cyclophosphamide(CYTOXAN®)), 이포스파미드(Ifosfamide), 멜파란(melphalan), 크롤암부실(chlorambucil), 피포브로만(pipobroman), 트리에틸렌-멜라민(triethylene-melamine), 트리에틸렌티오포스포라민(triethylenethiophosphoramine), 부숄펜(busulfan), 카머스틴(carmustine), 로무스틴(lomustine), 스트렙토조신(streptozocin), 다카르바진(dacarbazine), 및 테모조로마이드(temozolomide); (엽산 길항제, 피리미딘 아날로그, 퓨린 아날로그와 아데노신 데아미네이즈(deaminase) 억제제를 포함하나 이에 한정되지 않는) 대사길항물질: 메토타렉사트(methotrexate), 5-플루로우라실(fluorouracil), 플록서리딘(floxuridine), 사이타라빈(cytarabine), 6-메르캅토피린, 6-티오구아닌, 플루다라빈 인산염(fludarabine phosphate), 펜토스타틴(pentostatin)과 겐시타빈(gemcitabine); 자연적인 제품들과 그들의 유도체들(예를 들면, 빈카 알칼로이드(vinca alkaloids), 항종양 항생물질(antitumor antibiotics), 효소, 림포카인과 에피포도필로톡신(epipodophyllotoxins): 빈블라스틴(vinblastine), 빈크리스틴(vincristine), 빈데신(vindesine), 플레오마이신(bleomycin), 닥티노마이신(dactinomycin), 다우노루비신(daunorubicin), 독소루비신(doxorubicin), 에피루비신(epirubicin), 아이다루비신(idarubicin), ara-c, 파크리탁셀(paclitaxel) (paclitaxel은 TAXOL® 상업적으로 이용가능하다.), 미스라마이신(mithramycin), 데옥시코-포르마이신(deoxyco-formycin), 미토마이신-c(mitomycin-c), 1-아스파라기나아제(1-asparaginase), 인터페론 (IPN- a 이 선호), 에토포사이드(etoposide)와 테니포사이드(teniposide).

<139> 증식하는 다른 세포 독성제는 나벨벤(navelbene), CPT-11, 아나스트라졸(anastrozole), 레트라졸(letrozole), 카페시타빈(capecitabine), 레록사핀(reloxafine), 사이클로포스파미드(cyclophosphamide), 아이포사미드(ifosamide), 및 드록사핀(droxafine)이다.

<140> 인자들에 영향을 끼치는 미세소관(microtubule)은 세포질 유사 분열(mitosis)에 간섭하며 그들의 세포 독성 활동을 위해 이미 알려져 있다. 인자들에 영향을 끼치는 이용되는 미세소관은 allocolchicine(NSC 406042), halichondrin B(NSC 609395), colchicine(NSC 757), colchicine 유도체들(e.g., NSC 33410), dolastatin 10(NSC 376128), maytansine(NSC 153858), rhizoxin(NSC 332598), paclitaxel(TAXOL , NSC 125973), TAXOL 유도체들(e.g., 유도체들(e.g., NSC 608832), thiocolchicine NSC 361792), trityl cysteine(NSC 83265), vinblastine sulfate(NSC 49842), vincristine sulfate(NSC 67574), epothilone A, epothilone B와 discodermolide(참조 Service, (1996) Science, 274:2009) estramustine, nocodazole, MAP4 등을 포함하나 이에 한정되지 않는 자연 및 합성 에포틸론(epothilones)를 포함하고 있으나, 이것들에 한정되지는 않는다. 이러한 인자들의 보기들은 또한 Bulinski(1997)J. Cell Sci. 110:30553064; Panda(1997)Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94: 10560-10564; Muhlradt(1997)Cancer Res. 57:3344-3346; Nicolaou(1997) Nature 387:268-272; Vasquez(1997)Mol. BioI. Cell. 8:973-985; and Panda(1996) J. BioI. Chern 271:29807-29812에 기재되어 있다.

<141> 또한 에피도필로톡신(epidophyllotoxin); 항종양 효소(antineoplastic enzyme); 토포아이조머라아제(topoisomerase) 억제제; 프로카바진(procarbazine); 마이톡산트론(mitoxantrone); 시스-플라틴(cis-platin)과 카보플라틴(carboplatin)과 같은 백금 배위 호합물(platinum coordination complexes); 생물학적 응답 변경체(biological response modifiers); 성장 억제제; 항호르몬 치료제; 류코보린(leucovorin); 테가퍼(tegafur)와; 조절 성장 인자들과 같은 세포 독성제가 적합하다.

<142> 사용되는 세포 증식 억제제는 또한 (합성 아날로그를 포함하는) 호르몬과 스테로이드들: 17 α-에티닐에스트라디올(17 α-ethinylestradiol), 디에틸stilbestrol(diethylstilbestrol), 테스토스테론(testosterone), 프레드니손(prednisone), 플루옥시메스테론(flouxymesterone), 드로모스타논 프로피오네이트(dromostanolone propionate), 테스토락톤(testolactone), 메게스트롤아세테이트(megestrolacetate), 메틸프레드니손(methylprednisolone), 메틸테스토스테론 (methyltestosterone), 프레드니손(prednisolone), 트리아미시논 (triamcinolone), 클로로트리아니센(chlorotrianisene), 하이드록시프로게스테론(hydroxyprogesterone), 아미노 그루테티마이드(amino glutethimide), 에스트라무스틴(estramustine), 메드록시프로게스테론아세테이트(medroxyprogesteroneacetate), 류프로리드(leuprolide), 플루타마이드(flutamide), 토레미펜(toremifene), 및 조라렉스(zoladex)가 된다.

<143> 다른 세포 증식 억제제는 매트릭스 메탈로프로테이네이제(matrix metalloproteinase) 억제제와, 항-VEGF 항체인 다른 VEGF 억제제와 같은 종양에 기인하는 혈관 형성을 방지하는 제품(antiangiogenics) 것이다. 그리고, ZD6474와 SU6668과 같은 작은 분자들도 포함된다. Genentech사에서 만든 Anti-Her2 항체들도 사용될 수 있다. 적합한 EGFR 억제제는 EKB-569(역행할 수 없는 억제제 : an irreversible inhibitor)이다. 또한, EGFR에 대해서 면역 특이성을 나타내는 Imclone 회사의 항체 C225 와 src 억제제가 포함된다.

<144> 세포 증식 억제제로서 사용되기에 적합한 것은 안드로겐에 의한 악성 종양들이 증식되지 않도록 하는 CASODEX® bicalutamide, Astra Zeneca)이다. 세포 증식 억제제의 다른 보기는 에스트로겐에 의한 유방암의 증식 또는 성장을 금지하는 항에스트로겐 TAMOXIFEN ®은 세포질 증식 신호들의 형질도입의 억제제들은 세포 증식 억제제이다. 대표적인 보기들은 표피(epidermal) 성장 인자 억제제, Her-2 억제제, MEK-1 키나제 억제제, MAPK 키나제 억제제, PI3 억제제, Src 키나제 억제제와 PDGF 억제제를 포함한다.

<145> **(3) 암 치료를 위한 방사선 치료**

<146> 암 치료는 방사능 치료를 포함한다. 방사능 치료는 외부빔 방사능, 내부 방사능 치료 또는 등각(conformal) 방사능 치료이다. 상기 치료에서는 컴퓨터가 종양의 형태와 일치시키기 위해 방사능의 빔을 형성할 때에 이용된다. 방사능 치료에 이용되는 방사능은 X선 전자빔 또는 감마선을 포함하는 여러 가지 소스들로부터 방출된다. 방사능 치료시에 방사능의 투여량과 타이밍은 암의 위치와 범위에 따라 달라지게 된다. 조성물에는 상기한 바와 같이, 방사능 치료 동안에 방사능 보호제가 투여된다.

<147> **b. HIV 감염을 치료하기 위한 화학 치료/방사능 치료 및/또는 항바이러스 치료**

<148> 본 방법은 골수 내의 HSC의 수를 증가시키고 이러한 세포들을 혈액으로 이동시켜 면역 결핍의 치료와 연관되는 화학 치료 또는 방사능 치료의 증상들을 치료하거나 경감시키게 된다. 조성물은 AIDS 치료를 위한 골수 박리(myeloablative)의 화학 치료 또는 방사능 치료를 경험한 환자에게 투여된다. 예를 들면, 조성물은 환자의 골수로부터 HSC의 수를 이동 또는 증가시키기 위해 환자에게 투여된다. 이동된 HSC는 백혈구 성분 채집술에 의해 말초 혈액으로부터 수집된다. HSC는 anti-CD34 항체를 이용하는 면역 흡착(immunoadsorption)에 의해 수집된 말초의 혈액으로부터 풍부해진다. 선택적으로, 풍부해진 HSC는 줄기 세포의 증식을 촉진하는 인자들이 존재하는 경우에 풍부해진 HSC를 배양함으로써 생체 외부로 확장된다. 골수 박리(myeloablative)의 화학 치료 또는 방사능 치료의 이후에는, 풍부해지고 선택적으로 확장된 HSC가 환자의 순환 혈액으로 되돌아가고 그리고 골수의 내부로 이식된다.

<149> 게다가, 이러한 방법은, 풍부해지고 선택적으로 확장된 HSC가 환자의 순환 혈액으로 되돌아간 후에 그리고 그 이전에, AZT, 용해성 CD4와 AIDS 바이러스의 CD4-방향성 블로커(CD-directed blockers)와 같은 항바이러스들, 또는 안티센스(antisense) 또는 항원 올리고뉴클레오타이드(antigene oligonucleotides)와 같은 항 HIV 화합물을 환자에게 투여하는 것을 선택적으로 포함한다. 이 단계는 잔여 바이러스가 새로 돌아온 줄기세포들의 자손을 감염시키는 것을 방지하는 “모핑 업(mopping up)” 기능을 제공한다.

<150> **c. 세포 노화의 조절**

<151> 여기에 기재된 본 방법은 HSC의 수를 증가시키고 이러한 세포들을 혈액으로 이동시키는 것이다. 자기 조직 줄기 세포들은 혈액 또는 말초의 백혈구로부터 분리되고 나서, 세포 노화에 의한 억압 세포 또는 죽은 세포들을 대체하기 위해 투여된다.

<152> **d. 방사능**

<153> 여기에 기재된 본 방법은 방사능 노출에 기인하는 억압된 세포 또는 죽은 세포들을 대체하는 것이다. 본 방법은 방사능 치료에 의해 억압된 세포들이나 또는 죽은 세포들을 대체하는 것이다.

<154> 이온화 방사능(IR)에 노출되는 것은 장기간 또는 단기간이 될 수 있으며, 노출은 단일 투여 또는 복수의 투여로서 적용되며, 몸의 전체 또는 부분에 대해 이루어진다. 그러므로, 핵 사고 또는 군사적인 공격은 몸 전체를 단일한 높은 방사 투여량에 대한 노출시키는 것을 포함한다(때때로, 방사능 동위원소에 의한 장기간의 중독이 이어진다.). 이와 같이, 단일한 방사능 투여량은 조절 기관들을 호스트 혈액 프리커서로부터 "클리닝(cleaning)"함으로써 기증자의 골수에 대한 호스트의 조절 기관을 준비하는 것일 필요한 경우에, 골수 이식 환자의 사전 치료를 위해 일반적으로 사용된다.

<155> 분자 및 세포 수준에서, 방사선 입자들은 DNA 손상 및 DNA, 단백질, 세포막, 다른 거대 분자 구조들 사이의 교차-연관을 초래한다. 전리 방사선은 또한 활성 산소종(ROS) 과 자유 라디칼을 일으킴으로써 세포의

구성요소에 이차적인 피해를 유도한다. 복합 복구 시스템은, DNA의 보전과 적합성을 복구하는 심각한 DNA 복구 경로, 산화방지 화합물, 자유 라디칼과 ROS를 청소하고, 산화된 단백질과 지질을 줄이는 효소와 같이 이러한 손상을 막는다. 세포 체크포인트 시스템은 DNA 손상을 탐지하고, 그 손상이 복구될 때까지 세포분열주기를 지연시키거나, 성장 정지 또는 프로그램된 세포사멸(아포토시스)을 위해 세포를 책임지는 결정을 하기 위해 존재한다.

<156> 유기체 수준에서, 방사선의 낮거나 보통의 레벨의 직접적인 영향은 주로 세포 사멸을 일으키게 되고, 이것은 방사선-유발 염증을 초래한다. 더 높은 방사선 레벨에서는 언급한 조절 및 위장 증후군들은 단시간의 방사선-유발 죽음을 초래한다. 조절 증후군은 조절 세포들과 그들의 선조들의 손실에 의해 특징지어진다. 그들에 의해 림프 시스템과 혈액을 재생시키는 것이 불가능해진다. 죽음은 보통 감염 (면역억제에 의한), 출혈 및/ 또는 빈혈증의 결과로써 일어난다. 위장 증후군은 창자 상피에서, 특히 소장에서 과량의 세포 사멸에 이어 창자 벽의 분해와 균혈증과 부패증에 의한 죽음에 의해 특징지어진다.

<157> 조절 증후군은 그것 자체로 낮은 방사선의 양에서 나타나고, 위장 증후군보다 더 지연된 죽음을 초래한다. 매우 높은 방사선 양은 신경 퇴화를 도출함으로써 거의 즉각적인 죽음을 초래할 수 있다.

<158> 여기에 상술한 방법은 또한 이온화 방사선으로부터 보호의 규모를 증가하게 한다.

<159> **e. 화상 치료**

<160> 본 방법은 골수의 HSC의 수를 증가시키고, 화상을 완화시키거나 치료하기 위해 혈류로 이러한 세포를 이동하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 본 방법은 말초 백혈구를 분리하고 HSC 집단의 특성을 증가시키는 것을 포함한다. 말초 백혈구는 자가 조직 줄기세포를 포함한다. 이 자가조직 줄기세포는 화상입은 포유동물에게 투입될 것이다. 그 자가 조직 줄기세포는 화상에 조직이 재생되도록 도와주는 영양 인자들의 소스이다. 화상은 아마도 방사선에 노출에 관련될 것이다.

<161>

<162> **6. 질병의 치료**

<163> 또한, HSC를 가진 질병을 치료하는 방법이 제공된다. 그 방법은 골수에 HSC의 숫자를 증가시키고, 병든 세포를 대체하기 위해 혈류에 이러한 세포들을 이동하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

<164>

<165> **a. 조절 세포 풀을 리포플레이팅하기**

<166> 본 조성물은 적혈구의, 골수의, 또는 임파의 조절 세포 풀의 리포플레이팅 (repopulating)하는 조건 또는 질병을 치료하는 방법에 쓰인다. 예를 들어 그 조성물은 동물 또는 인간에서 골수 이식 같은 HSC이식을 가리킬 때, 질병 또는 조건을 치료하는 방법에서 사용된다. 그 조성물은 한 주제 내에서 조절 세포 수의 결핍을 방지하거나 복구하기 위해 사용된다. 그 결핍은 예를 들어 양성 질병 또는 조건, 유전적 이상, 질병, 스트레스, 화학 치료, 또는 방사선 치료로부터 일어날 것이다.

<167> 이 방법은 상술했듯이 AIDS에 대해 화학요법 또는 방사선요법을 겪었던 환자에서 이동된 HSC를 이식하기 위해 기술된 같은 단계들을 포함한다.

<168> **b. 암 치료**

<169> 그 방법은 암을 치료하거나 완화시키기 위해 혈류에 이동시키기 위해 이러한 세포들을 이동하고 골수의 HSC의 수를 증가시키는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 암은 제한 없이, 백혈병을 포함하는 임파 혈통의 조절 종양, 급성 림프구성 백혈병, 소아 급성 림프구성 백혈병, B-세포 임파종, T-세포 임파종, Hodgkins 임파종, 비-Hodgkins 임파종, 헤어리(hairy) 세포 임파종, 대식세포 임파종, 및 버켓 임파종을 포함하는 혈액 악성종양; 급성 및 만성 골수성 백혈병, 골수 이형성증후군, 골수 백혈병, 전골수구백혈병을 포함하는 골수 혈통의 조절 종양이다. 치료될 수 있는 다른 암들은 다음과 같다 : 방광(가속의 그리고 전이성 방광암을 포함한다), 유방, 결장(결장암을 포함), 신장, 간, 폐(작은 그리고 비-작은 세포 폐암 및 폐 선암을 포함), 난소, 전립선, 고환, 비뇨생식기, 임파시스템, 후두, 췌장(외분비 췌장암을 포함), 구강, 인두, 식도, 위, 소장, 결장, 직장, 담낭, 경부, 갑상선 및 피부(편평상피세포암을 포함)의 암들; 성상세포종, 신경아세포종, 신경교종, 및 뇌 종양을 포함하는 중추 및 말초 신경 시스템의 종양; 섬유육종, 램도미오스카코마(rhabdomyosarcoma), 골육종을 포함하는 중간엽 오리진의 종양; 및 흑색종, 엑세노더마피그

면토섬(xenoderma pigmentosum), 케라토액턴도마(keratoactanthoma), 정상피종, 갑상선 소낭암, 기형암종을 포함하는 다른 종양들.

<170> **c. 혈액 이상/ 자기 면역질환**

<171> 그 방법은 양성의 질병 또는 조건의 증후를 치료하거나 완화시키기 위해 혈류에 이동시키기 위해 이러한 세포들을 이동하고 골수의 HSC의 수를 증가시키는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 양성의 질병 또는 이상은 제한없이, 이상 혈색소증, 골수 실패 증후군, 면역 결핍, 물질대사/축척 질병, 호중성 백혈구 이상, 혈소판 질병, HIV 감염 같은 바이러스성 감염, 그리고 자기면역성 이상을 포함하는 조혈 시스템에 연관되어 있다. 이상 혈색소증은 지중해 빈혈(수혈의존성 지중해빈혈, 중증 지중해빈혈 등) 또는 지중해 겸상적혈구 빈혈증 또는 겸상 적혈구 질병이다.

<172>  
<173> **7. 조성물의 투여**

<174> 여기서 언급된 방법을 사용하는 조성물의 투여는 경구, 비경구, 설하선, 직장, 경점막, 국부, 흡입을 통해, 협점막 투여를 통해, 또는 그들의 조합을 통해 이루어진다. 비경구적 투여는 정맥 내, 동맥 내, 복강 내, 피하의, 근육 내, 경막 내, 관절 내로의 투여를 포함하나, 이에 한정되지는 아니한다. 수의적 사용을 위해 그 조성물은 일반 수의의 연습에 따라서 적절히 받아들여질 수 있는 제형으로써 투여된다. 수의사는 특별한 동물을 위해 가장 적당한 투여 경로 및 처방 회분을 쉽게 결정할 수 있다. 그 조성물은 인간환자, 고양이, 개, 큰 동물 또는 새에게 투여될 수 있다.

<175> 그 조성물은 동시에 또는 규칙적으로 다른 치료와 함께 투여될 수 있다. 여기에 쓰인 "동시의" 또는 "동시에"의 용어는 조성물과 다른 치료가 48시간 안에, 바람직하게는 24시간 내에, 더 바람직하게는 12시간 안에, 더욱 더 바람직하게는 6시간 안에, 그리고 가장 바람직하게는 3시간 또는 그 이하로 각각 투여되는 것을 의미한다. 여기서 사용된 "규칙적으로"란 용어는 반복 투여에 관계 있는 특정 주기에서 및 다른 치료와 다른 시간에서 조성물의 투약을 의미한다.

<176> 그 조성물은 비정상 조건들, 스트레스 또는 치료에 노출 전 어느 시점, 노출 전 약 120, 118, 116, 114, 112, 110, 108, 106, 104, 102, 100, 98, 96, 94, 92, 90, 88, 86, 84, 82, 80, 78, 76, 74, 72, 70, 68, 66, 64, 62, 60, 58, 56, 54, 52, 50, 48, 46, 44, 42, 40, 38, 36, 34, 32, 30, 28, 26, 24, 22, 20, 18, 16, 14, 12, 10, 8, 6, 4, 3, 2, 또는 1시간에 투여된다. 그 조성물은 노출 후 어느 시점, 노출 후 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 및 120 시간에 투여된다.

<177> 그 조성물은 HSC의 과정 전에 기증자에게 노출 전 약 120, 118, 116, 114, 112, 110, 108, 106, 104, 102, 100, 98, 96, 94, 92, 90, 88, 86, 84, 82, 80, 78, 76, 74, 72, 70, 68, 66, 64, 62, 60, 58, 56, 54, 52, 50, 48, 46, 44, 42, 40, 38, 36, 34, 32, 30, 28, 26, 24, 22, 20, 18, 16, 14, 12, 10, 8, 6, 4, 3, 2, 또는 1시간에 투여된다.

<178> **8. 조성물의 제형**

<179> 그 방법은 양성의 질병 또는 조건의 증후를 치료하거나 완화시키기 위해 혈류에 이동시키기 위해 이러한 세포들을 이동하고 골수의 HSC의 수를 증가시키는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 여기에 제공된 조성물들은 종전의 방식으로 정제 또는 마름모꼴 알약의 형태로 제조된다. 예를 들어 경구용 정제 또는 캡슐 투여는 결합제, 필러, 윤활제, 디스인트그란트(disintegrants) 및 습윤제를 포함하는 종전 첨가제를 포함하나 이에 제한되지 아니한다. 결합제는 시럽, 아카시아, 젤라틴, 소르비톨, 트래거캔스 고무, 녹말 풀과 폴리비닐 피롤리돈을 포함하나 이에 제한되지 아니한다. 필러는 락토오즈, 설탕, 미정질의 셀룰로오스, 메이즈스타치(maizestarch), 인산 칼슘, 및 소르비톨을 포함하나 이에 제한되지 아니한다. 윤활제는 마그네슘 스테아르산염, 스테아르산, 탈크, 폴리에틸렌 글라이콜, 및 실리카를 포함하나 이에 제한되지 아니한다. 디스인트그란트(disintegrants)는 감자 녹말과 나트륨 진분 글리콜을 포함하나 이에 제한되지 아니한다. 습윤제는 나트륨 라우릴 설페이트를 포함하나 이에 한정되지 아니한다. 정제는 그 분야에서 잘 알려진 방법에 따라 덮여진다.

<180> 여기에서 제공된 조성물은 또한, 수성 또는 유성의 서스펜션, 용액, 에멀전, 시럽, 및 일렉서를 포함하는 액체 제형일 수 있으나 이에 한정되지 아니한다. 상기 조성물은 또한 사용전에 다른 알맞은 부형약 또는 물과 함께 구성을 위해 고형 제품으로써 제조 된다. 그러한 액체 표본은 서스펜딩제, 에멀저파잉제, 비수용성 부형약 및 보존제를 포함하나 이에 한정되지 아니한다. 서스펜딩제는 소르비톨 시럽, 메틸 셀룰로오스, 글루코오스/설탕 시럽, 젤라틴, 하이드록시에틸셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 알루미늄 스테아르산염 젤, 및 수소화된 식용지방을 포함하나 이에 한정되지 아니한다. 에멀저파잉제는 레시틴, 소르비탄 모노올레이트, 및 아카시아를 포함하나 이에 한정되지 아니한다. 비수용성 부형약은 식용 오일, 아몬드 오일, 분별된 코코넛 오일, 오일성에스테르, 프로필렌 글리콜, 및 에틸 알코올을 포함하나 이에 한정되지 아니한다. 보존제는 메틸 또는 프로필 p-하이드록시벤조산염 및 소르빅 산을 포함하나 이에 한정되지 아니한다.

<181> 여기에서 제공된 조성물은 또한, 좌약으로 만들어 질 수 있고, 이것은 코코아 버터 또는 글리세라이드를 포함하는 좌약 베이스를 포함할 것이나, 이에 한정되지 아니한다. 여기에서 제공된 조성물은 또한, 흡입제로 만들어 질 수 있고, 이것은 디클로로플루오르메탄 또는 트리클로로플루오르메탄 같은 추진제를 사용하는 에어로졸의 형태에서 또는 마른 파우더로써 투여되는 용액, 서스펜션, 또는 에멀전을 포함하는 형태일 것이나 이에 한정되지 아니한다. 여기에서 제공된 조성물은 또한, 크림, 연고, 로션, 페이스트, 의약품 고약, 패치, 또는 막을 포함하는 수성 또는 비수성 부형약을 포함하는 경피 제형으로 만들어질 수 있으나 이에 한정되지 아니한다.

<182> 또한, 여기에 제공되는 조성물은 주사 또는 연속적인 주입에 의한 것을 포함하는 비경구적 투여에 맞게 만들어 질 수 있다. 주사 제형은 서스펜션, 용액, 또는 유성 또는 수성 부형제 내의 에멀전의 형태로 될 것이고, 서스펜딩제, 안정제, 및 분산제를 포함하는 제형을 포함할 것이나 이에 한정되지 아니한다. 상기 조성물은 또한, 무균의 피로젠-자유 물을 포함하는 적합한 부형약을 가지는 재조직을 위한 파우더 형태로 제공될 수 있다.

<183> 또한, 여기에서 제공된 조성물은 약학 저장소 제제(depot preparation)로써 만들어 질 수 있고, 그것은 피하 주입 또는 근육 내 주사로써 주입될 수 있다. 상기 조성물은 적합한 폴리머릭 또는 소수성 물질들(예를 들어, 오일에 친한 에멀전), 이온 교환 수지, 또는 스파링리 가용성 유도제(예를 들어 스파링리 가용성 염)일 것이다.

<184>

<185> **9. 조성물의 투여량**

<186> 상기 방법은 그것이 필요한 환자에게 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 투여하는 것을 포함한다. 치료에 사용하기 위해 필요한 치료적으로 효과적인 양은 치료되는 조건의 성질, 혈류에서 HSC를 증가시키기 위해 요구되는 시간의 길이, 및 환자의 나이/상태와 함께 다양하다. 그러나, 일반적으로 성인 남자 치료를 위한 투여량은 전형적으로 하루에 0.001 mg/kg 에서 약 200 mg/kg의 범위 내 이다. 상기 투여량은 하루에 약 1 g/kg 에서 약 100 g/kg 이다. 상기 요구되는 투여량은 편리하게 한번의 투여량에서 주입되거나, 또는 예를 들어, 하루에 2, 3, 4 또는 그 이상의 서브-투여량으로써, 적절한 간격으로 투여되는 여러 번의 투여량으로써 주입할 수 있다. 여러 번 투여는 요구되어지고, 필요하다.

<187> 상기 투여량은 약 1 μg/kg, 25 μg/kg, 50 μg/kg, 75 μg/kg, 100 μg/kg, 125 μg/kg, 150 μg/kg, 175 μg/kg, 200 μg/kg, 225 μg/kg, 250 μg/kg, 275 μg/kg, 300 μg/kg, 325 μg/kg, 350 μg/kg, 375 μg/kg, 400 μg/kg, 425 μg/kg, 450 μg/kg, 475 μg/kg, 500 μg/kg, 525 μg/kg, 550 μg/kg, 575 μg/kg, 600 μg/kg, 625 μg/kg, 650 μg/kg, 675 μg/kg, 700 μg/kg, 725 μg/kg, 750 μg/kg, 775 μg/kg, 800 μg/kg, 825 μg/kg, 850 μg/kg, 875 μg/kg, 900 μg/kg, 925 μg/kg, 950 μg/kg, 975 μg/kg 또는 1 mg/kg을 포함하는 어떤 투여량이 될 것이나 이에 한정되지는 아니한다.

<188>

<189> **10. 유전자 치료**

<190> 혈류에 이러한 세포들을 이동하고 골수의 HSC의 수를 증가시키는 조성물을 사용하여, 다양한 유전적인 그리고 후천적인 질병들을 가지고 있는 환자들에게 유전자 치료를 행하는 방법이 여기에 제공된다. 이 방법에서, HSC는 상기 조성물의 투여에 의해 환자의 혈류로부터 이동된다. 그리고 나서, 말초 혈액은 성분채집술에 의해 모여진다. HSC는 항-CD34항체를 사용한 면역흡착에 의해 말초 혈액으로부터 더 풍부하게 된다. 선택적

으로, 상기 풍부해진 HSC는 그 후, 줄기세포의 분화를 자극하는 작용제의 존재 하에서 그들을 배양함으로써 생체 외에서 확장된다. 상기 풍부해지고 선택적으로 확장된 줄기 세포는 그리고 나서, 유전적 또는 후천적 질병을 개선하는 유전자를 발현하는 암포트로픽 레트로바이러스 벡터(amphotrophic retroviral vector) 또는 다른 적당한 벡터들과 형질 도입된다. 선택적으로, 상기 벡터는 또한 발현된 선택된 마커를 운반한다. 이 경우 성공적으로 형질도입된 세포들은 선택된 마커의 존재를 위해서 선택되게 된다. 상기 형질도입되고 선택적으로 선택된 HSC는 그리고 나서, 환자의 순환하는 혈액에 돌아가게 되고, 골수에서 그들 자신들이 합쳐지게 된다.

<191> 본 발명은 다음의 비 제한적인 예들에 의해서 설명되는 복합적인 면들을 가진다.

<192> 예 1

<193> 방사선보호 내에서 리포펩타이드

<194> 리포펩타이드들은 방사선의 효과로부터 포유동물을 보호할 수 있다. 이 효과는 다음과 같이 다음의 조사(irradiation)에 따라 비장 무게를 통해 면역체계를 모니터링함으로써 설명되었다. ICR 쥐는 PBS 또는 3 μg CBLB601가 주입되고 나서 0 또는 6 Gy 전신 조사 (TBI)에 노출되었다. 각 치료로부터 다섯 마리 쥐의 그룹들은 매 3일 마다 죽임을 당했고, 그들의 비장과 흉선을 제거하고 무게를 측정했다. 비장의 무게는 각 동물들의 몸무게에 정상화 되었다. 도 2는 CBLB601치료된 쥐와 조사된 대조군으로부터 비장의 평균무게의 그래프를 보여준다. 몸무게 대비 비장의 무게는 0 또는 6Gy TBI에 노출되고 다음으로 조사 24시간 전에 쥐 당 PBS 또는 3 μg CBLB601의 근육 내 투여를 한 쥐를 위해 작성된다. 방사선의 6Gy에 노출된 PBS치료된 쥐의 비장은 13-14일 후에 보통 무게로 회복되었다. 대조적으로, 같은 양의 방사선에 노출된 CBLB601 치료된 쥐의 비장은 8일까지 보통 무게로 회복되었다.

<195> 예 2

<196> 리포펩타이드 치료된 쥐로부터 수혈된 혈액은 방사선으로부터 보호할 수 있다.

<197> 리포펩타이드 치료된 쥐로부터 수혈된 혈액은 방사선의 영향으로부터 수혈받는 쥐를 보호할 수 있다. 이것은 연속 3일 동안 50 μg 리포펩타이드 CBLB612를 매일 쥐에게 주입함으로써 설명되었다. CBLB612의 영향을 조절하기 위해, 쥐의 그룹은 연속 4일 동안 매일 100 μg/kg G-CSF, 또는 PBS가 주입되었다.

<198> 다음 마지막 주입에서 혈액은 치료된 쥐로부터 심장 천공에 의해 모아졌고, 각 그룹(PBS 음성 대조군, G-CSF 양성 대조군, 및 CBLB612 실험군)을 위해 결합되었다. 다음으로, 말초 백혈구(PWBC)는 분별되고, 분별된 PWBC의 200다음 마지막 주입에서 혈액은 치료된 쥐로부터 심장 천공에 의해 모아졌고, 각 그룹(PBS 음성 대조군, G-CSF 양성 대조군, 및 CBLB612 실험군)을 위해 결합되었다. 다음으로, 말초 백혈구(PWBC)는 분별되고, 분별된 PWBC의 200 μL이 방사선 조사된 쥐의 말단 정맥 내로 주입되었다. 수혈된 PWBC의 양은 한 마리 쥐로부터의 양과 동등하였다. 부가적인 대조군으로써, 쥐의 한 그룹은 수혈을 받지 않았고, 다른 그룹은 투약되지 아니한 쥐의 3 x 10<sup>6</sup>개의 골수 세포들이 주입되었다.

<199> 미리 수혈하기 전 2시간 동안 9 Gy(C57/B6 쥐에게는 치사량)을 조사한,

<200> 5개의 실험군들(PBS-, G-CSF-, and CBLB612-치료된 혈액 수혈한 쥐, 수혈 안 한 것, 및 골수 주입한 것)의 쥐는 관찰되었고, 그들의 생존율은 다음의 수혈을 평가하였다. 표 4는 실험결과를 설명한다.

표 4

화합물	생존한 쥐의 숫자										
	일 0	일 21	일 22	일 23	일 24	일 25	일 26	일 27	일 28	일 29	일 30
	3/23	4/13	4/14	4/15	4/16	4/17	4/18	4/19	4/20	4/21	4/22
PBS 처리된 쥐의 혈액	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
G-CSF 처리된 쥐의 혈액	5	5	5	5	5						
CBLB612 처리된 쥐의 혈액	5	5	5	5	5						
대조군-투여없음	3	1	1	1	1						
골수와 함께 투여	5	5	5	5	5						

<201>

<202>

수혈을 받지 않거나 또는 PBS-치료된 쥐로부터의 PWBC를 수혈받은 쥐는 조사 후 21일에 낮은 생존율을 보여주었다. 반대로, CBLB612-치료된 쥐로부터 분리된 PWBC를 수혈받은 모든 쥐는 조사 후 24일에 생존하였다. 이러한 생존율은 G-CSF 치료된 쥐로부터 분리된 PWBC로 치료된 쥐, 그리고 조사 전에 투약받지 않은 쥐로부터의 골수 세포들이 주입된 쥐의 생존율과 같았다. 이것은, 리포펩타이드 치료된 쥐의 혈액이 조사된 쥐에 수혈 시에 방사선의 치사 레벨의 영향에 대하여 보호할 수 있다는 것을 설명한다.

<203>

예 3

<204>

리포펩타이드는 HSC 수와 이동성을 증가시킬 수 있다.

<205>

다음은, 리포펩타이드가 실제로 혈액 흐름을 위해 골수(BM)로부터 그들을 이동하고 HSC의 수를 증가시킬 수 있음을 설명한다. 이 효과는 다음과 같이 BM 세포와 말초 혈액 세포에서 HSC의 알려진 마커를 모니터링함으로써 관찰된다. 세포들은 CBLB601로 치료된 쥐 또는 대조군 쥐의 BM으로부터 분리되고, 그 세포들은 그리고 나서 형광이용 세포분류법(FACS)에 의해 분석된다. FACS는 CD117 (c-kit)<sup>pos</sup> 및 Lin<sup>neg</sup>가 있는 KL 세포 집단, 이것은 공통적인 골수의 선조를 표시한다, CD117 (c-kit)<sup>pos</sup>, Sca-1<sup>pos</sup>, Lin<sup>neg</sup>, 및 CD34<sup>neg/low</sup>가 있는 KSL/CD34<sup>-</sup> 세포 집단, 이것은 장시간의 HSC를 표시한다, CD117 (c-kit)<sup>pos</sup>, Sca-1<sup>pos</sup>, Lin<sup>neg</sup>, CD34<sup>pos</sup>을 가지는 KSL/CD34<sup>+</sup> 세포 집단, 그것은 단시간의 HSC와 골수 발생보다는 임파구 발생을 재구성하는 것이 선호되는 지속된 임파구 골수발생(lymphomyelopoiesis)을 가진 다기능 줄기세포의 선조를 표시한다, 을 고르는데 사용된다.

도 3은 BM내의 c-kit<sup>pos</sup>, KSL cells, KSL/CD34<sup>-</sup>, 및 KSL/CD34<sup>+</sup> 세포들의 백분율은, 대조군에 비해 CBLB601치료된 쥐에서 증가하고, CBLB601 투입 후 72시간에 최고가 된다. 따라서, 통상의 다기능 골수성 선조 세포 집단과 마찬가지로, 림프-과 숫림 HSC 세포 집단들은 CBLB601 치료에 의해 증가된다.

<206>

추가적으로, HSC는 CBLB601 치료에 의해 BM으로부터 혈액으로 이동된다. FACS는 대조군 쥐와 대비하여 CBLB601-치료된 쥐의 혈액에서 세포 집단을 분석하는데에 사용되었다. 도 4는 대조군과 비교하여 CBLB601치료된 쥐에서 LSK, LSK/CD34<sup>-</sup>, 및 LSK/CD34<sup>+</sup> 세포의 숫자/mL 혈액이 증가하는 것을 보여준다. 말초 혈액에서 HSC 세포의 상기 증가는 CBLB601과 함께 치료된 후 72시간에 최고치를 보여준다. 따라서, 이러한 실험은 리포펩타이드의 방사선방호 효과가 증가된 혈액생성에 의해 증대됨을 보여준다.

<207>

예 4

<208>

리포펩타이드는 복합 줄기 세포 집단을 이동할 수 있다.

<209>

다음은 리포펩타이드가 혈액에서 복합 줄기 세포를 이동할 수 있다는 것을 설명한다. C57/B6 쥐는 50 µg CBLB612의 한 번의 피하(SC) 주입 또는 네 번의 매일 피하 주입 중의 하나를 받았다. 혈액 샘플은 각각 쥐로부터 모아지고, 줄기 세포 집단 중에서 일반적인 다음 분자 마커들, Lin, sca-1, c-Kit, 및 CD34,을 사용하는 FACS에 의해 분석되어진다. 아래의 표 5는 FACS에 의해 분석된 것처럼 샘플들에서 다른 세포 집단들의 세포/ml의 숫자가 오버 타입되는 것을 보여준다. Lin<sup>-</sup>, sca-1<sup>+</sup>, 및 c-Kit<sup>+</sup> (LSK)는 모든 줄기 세포들에 공통적

인 마커들이다. LSK/CD34<sup>-</sup> 을 나타내는 세포들은 LSK/CD34<sup>+</sup> 를 나타내는, 진짜 다능성(pluripotent) 장시간의 조혈 줄기세포들은 단시간의 HSC 및 다기능 선조들이다.

표5 CBLB612 투여 후 혈액에 조혈 줄기의 동원속도  
(세마리 동물의 평균)

	C57/BL6	612	612	612	612	612	612
	control	24 h	48 h	72 h	96 h	120 h	4SC
MNC x 10 <sup>6</sup> /ml	4	2	3	7	9	8	9
LSK	5	9	2	136	111	97	338
LSK/CD34 <sup>-</sup>	3	7	1	54	22	62	52
LSK/CD34 <sup>+</sup>	2	3	1	81	89	35	286

<210>

<211> 다능성(pluripotent) 장시간의 조혈 줄기세포, 선조 줄기 세포들, 및 줄기 세포들의 레벨은 일반적으로, 리포펙타이드 CBLB612로 치료된 후 72시간까지 증가한다. 이러한 자료는 리포펙타이드가 줄기 세포의 넓은 정렬의 레벨을 높일 수 있고, 거의 모든 타입들을 나타낼 수 있고, 혈액에 세포들을 이동할 수 있다는 것을 설명한다.

<212>

예 5

<213>

리포펙타이드는 붉은털 원숭이의 말초 혈액에서 이동성과, 골수에서 HSC 숫자를 증가시킬 수 있다.

<214>

다음은 리포펙타이드가 HSC숫자를 증가시킬 수 있고, 골수(BM)에서 혈액으로 그들을 이동할 수 있다는 것을 설명한다. 이 효과는 붉은 털 원숭이 말초 세포와 세포들에서 BM에서 HSC의 알려진 마커들을 모니터링함으로써 측정된다.

<215>

여섯 마리 붉은 털 원숭이들은 CBLB612의 효과를 측정하기 위해 연구되었다. 양성 대조군 붉은 털 원숭이는 0일 전에 연속 4일(예를 들어, -4 ~ -1일) 동안 G-CSF의 100 µg/kg의 매일 피하 투여량을 받았다. 1일에는, 그들의 할당된 치료를 받기 전의 실험의 붉은털 원숭이들(원숭이 1-6)로부터 혈액이 채취되었다. 붉은 털 원숭이 2-5는 1일에 근육 내로 CBLB612 0.25 mg/kg를 받았다. 음성 대조군 원숭이 6는 G-CSF도 CBLB612도 받지 않았다.

<216>

혈액은 원숭이 2-6으로부터 시험의 2-5일에 더 채취되었다. 골수는 원숭이 6으로부터 1일에, 원숭이 2로부터 2일에, 원숭이 3으로부터 3일에, 원숭이 4로부터 4일에, 그리고 원숭이 5로부터는 5일에 채취되었다(표 6을 보라).

표 6

원숭이	01	02	03	04	05	06
처리	G-CSF (PC)	CBLB612	CBLB612	CBLB612	CBLB612	Naive
Day -4	100 µg/kg					
Day -3	100 µg/kg					
Day -2	100 µg/kg					
Day -1	100 µg/kg					
Day 1*	BM & Blood					
Day 2		BM & Blood	Blood	Blood	Blood	Blood
Day 3		Blood	BM & Blood	Blood	Blood	Blood
Day 4		Blood	Blood	BM & Blood	Blood	Blood
Day 5		Blood	Blood	Blood	BM & Blood	Blood

BM= 골수, PC= Positive Control

\*CBLB612 투여 전에 모든 (2-5)원숭이들로부터 혈액이 수집되었다.

<217>

<218>

BM 및 PM으로부터 전체 백혈구(WBC)의 부분 모집단들은, CD34<sup>+</sup> (Lin<sup>-</sup>CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>)마커들을 나타내는 조혈 가능성 줄기 세포들을 선택하기 위해 FACS에 의해 분석되었다. FACS는 PM 또는 BM 중 하나로부터 HSC를 정제하는 클리닉 셋팅에서 일반적으로 사용되는 마커이다( 도6을 보라). 표 5에서 음영진 세포들은 BM 내에서 발현된 CD34<sup>+</sup>세포들의 레벨을 가리킨다. 표 5에서 음영지지 아니한 세포들은 PB내에 존재하는 CD34<sup>+</sup>세포들의 수를 가리킨다. 표 7은 리포솜타이드가 CD34<sup>+</sup> 분열증식과 BM에서부터 PB로의 이동을 자극할 수 있다는 것을 보여준다. 표 7은 또한, 한 개의 BM 드로우(draw)가 CD34<sup>+</sup> 분열증식과 PB 내에서 이동을 자극할 수 있음을 가리킨다. 이 자료는 더욱이 도 5에 요약되었다. 도5는 PB에서 모집된 CD34<sup>+</sup>세포들의 레벨이 CBLB612의 치료 후에 최고치가 되었음을 보여준다.

표 7

그룹 #	01	02	03	04	05	06
처리	G-CSF	CBLB612	CBLB612	CBLB612	CBLB612	Naive
24h	31.73	3.09	6.74	1.82	18.29	1.73
48h	-	28.67	35.05	24.5	19.09	10.54
72h	-	44.4	25.33	21.93	34.6	15.33
96h	-	14.12	17.74	37.08	5.96	13.47

<219>

<220>

예 6

<221>

HSC 이동은 CBLB 투여량-의존적이다

<222>

이것은 주어진 분포 그룹에서 쥐의 평균 무게에 비례하여 조절된 약의 투여량을 투여함으로써 설명된다. 상기 투여량은 의도된 투여량 /평균 무게 Kg 과 같이 계산된다. 상기 투여량의 조절은 주입 부피 상수를 유지하는 동안, 주입을 위한 물건의 농축을 조정함에 의해 달성되었다. 표 8을 보라.

표 8 화합물의 준비

그룹#	투여 날짜	화합물	주입 투약 ug/g	평균 쥐 무게 (g)	스톡 농도	투약/ 쥐	투약 횟수	추가 여분 투약	수용액 부피	PBS 부피	전체 부피	투여 부피	투여 경로
1	11/14/07 9:00	AMD3100	5	19.8	5.00 mg / ml	99.00 u g	5	1	118.80 u l	1081.2 u l	1.20 ml	200 ul	SC
2	11/16-19/2007 9:00:00 AM	4XG-CSF	0.1	20.1	0.30 mg / ml	2.01 u g	5	1	40.20 u l	1159.8 u l	1.20 ml	200 ul	SC
2	11/20/07 8:00	AMD3100	5	20.5	5.00 mg / ml	102.5 u g	5	1	123.00 u l	1077.0 u l	1.20 ml	200 ul	SC
3	11/24/07 9:00	CBLB612	1.2	22.02	2.50 mg / ml	26.42 u g	5	1	63.42 u l	1136.5 u l	1.20 ml	200 ul	SC
4	11/25/07 9:00	CBLB612	0.4	22	2.50 mg / ml	8.80 u g	5	1	21.12 u l	1178.8 u l	1.20 ml	200 ul	SC
5	11/26/07 9:00	CBLB612	0.13	22.56	2.50 mg / ml	3.01 u g	5	1	7.22 u l	1192.7 u l	1.20 ml	200 ul	SC
6	11/27/07 9:00	CBLB612	0.04	20.6	2.50 mg / ml	0.92 u g	5	1	2.20 u l	1197.8 u l	1.20 ml	200 ul	SC
3	11/27/07 8:00	AMD3100	5	22	5.00 mg / ml	110.0 u g	5	1	132.00 u l	1068.0 u l	1.20 ml	200 ul	SC
4	11/28/07 8:00	AMD3100	5	22.2	5.00 mg / ml	111.0 u g	5	1	133.20 u l	1066.8 u l	1.20 ml	200 ul	SC
5	11/29/07 8:00	AMD3100	5	23.22	5.00 mg / ml	116.1 u g	5	1	139.32 u l	1060.6 u l	1.20 ml	200 ul	SC
6	11/30/07 8:00	AMD3100	5	22.32	5.00 mg / ml	111.6 u g	5	1	133.92 u l	1066.0 u l	1.20 ml	200 ul	SC
8	12/1 - 12/4 11:00:00 AM	4XG-CSF	0.1	29.78	0.30 mg / ml	2.98 u g	5	1	59.56 u l	1140.4 u l	1.20 ml	200 ul	SC
9	12/2 - 12/5 11:00:00 AM	4XG-CSF	0.1	22.82	0.30 mg / ml	2.28 u g	5	1	45.64 u l	1154.3 u l	1.20 ml	200 ul	SC
7	12/3/07 9:00	CBLB612	1.2	22.28	2.50 mg / ml	26.74 u g	5	1	64.17 u l	1135.8 u l	1.20 ml	200 ul	SC
9	12/3/07 9:00	CBLB612	1.2	22.82	2.50 mg / ml	27.38 u g	5	1	65.72 u l	1134.2 u l	1.20 ml	200 ul	SC
7	12/4/07 8:00	AMD3100	5	19.86	5.00 mg / ml	99.30 u g	5	1	119.16 u l	1080.8 u l	1.20 ml	200 ul	SC
8	12/5/07 8:00	AMD3100	5	29.42	5.00 mg / ml	147.1 u g	5	1	176.52 u l	1023.4 u l	1.20 ml	200 ul	SC

<223>

<224>

표 9에 따라, 모든 그룹들은, 안락사 한 시간 전에 AMD3100의 5 mg/kg의 한 번의 피하 (SC) 주입을 받는다. 대조군 그룹 1은 오직 AMD3100의 5 mg/kg을 주입받았다. 대조군 그룹 2는 G-CSF의 0.1 mg/kg SC 주입이 네 번 매일 치료되었고, 5일째 날에는 쥐는 AMD3100을 주입 받았다. 대조군 그룹 8은 ICR 쥐로 이루어져있고, 대조군 그룹 2와 같은 치료를 받았다. 실험군 3, 4, 5 및 6은 혈액 채취 전 72시간에 각각 1.2; 0.4; 0.13; 및 0.04 mg/kg 투여량으로 CBLB612을 한 번의 SC 주입하였다. 그룹 7은 혈액 채취 전 24시간에 1.2 mg/kg CBLB612의 한번의 SC주입을 받았다. 실험군 그룹 9는, 0.1 mg/kg G-CSF의 네 번 매일 SC 주입, 혈액채취 전 72시간에 1.2 mg/kg CBLB612 의 한번의 SC주입, 및 최초의 G-CSF 주입 후 5번째 날에 안락사 전 1시간에 5 mg/kg AMD3100 의 한 번의 SC주입을 받았다.

<225>

CBLB612의 다른 투여량의 한 번의 주입 후에, 혈액채취 한 시간 전에 AMD3100의 한 번의 주입을 보조 치료한 C57B1 쥐의 말초 혈액의 조혈 줄기 세포 및 선구세포의 측정된 숫자는, 최대의 HSC와 선구세포 이동을 초래하는 CBLB612의 최소 투여량은 1.2 mg/kg라는 것을 드러내 준다. 표 10과 도 7-8을 보라. 또한 이 투여량은 골수에서 HSC의 최고의 증가를 초래한다. 표 11 및 도 9-10을 보라. C57B1/6NHsd 쥐에 대한 CBLB612와 AMD3100의 치료는, G-CSF와 AMD3100의 치료보다 HSC 이동에 대해 대략 3배 더 효과적이었으나, 그러한 쥐에 모든 세 화합물의 치료는 CBLB612 과 AMD3100 ; 및 G-CSF 과 AMD3100의 조합보다 HSC를 대략 2배 이동하였다. 표 10을 보라. ICR 쥐는 C57B1/6NHsd 쥐가 했던 것보다 G-CSF 과 AMD3100을 이동하는 더 높은 효율을 보여준다. 표 10을 보라.

표 9 실험의 개요

실험 그룹	주 스트레인(0.8, N1이 (주)	항암물#1투여					항암물#2투여					항암물#3투여					BM/혈액 수집 날짜	투여와 BM/혈액 수집 사이의 시간	주의 수차		
		항암물 투여 mg/kg	부피 ml	경로 SC	날짜 11/16- 19/20/07 9:00-00 AM	항암물 투여 mg/kg	부피 ml	경로 SC	날짜 11/24/07 9:00	항암물 투여 mg/kg	부피 ml	경로 SC	날짜 11/20/07 8:00	BM/혈액 수집 날짜							
1	C57/Bl9/14/07	9	fem	N/A	200ul	SC		N/A					AMD3100	5 mg/kg	200ul	SC	11/14/07 8:00	11/14/07 9:00	N/A	5	
2	C57/Bl9/14/07	10	fem	4XG-CSF 0.1	200ul	SC	11/16- 19/20/07 9:00-00 AM	N/A					AMD3100	5 mg/kg	200ul	SC	11/20/07 8:00	11/20/07 9:00	N/A	5	
3	C57/Bl9/14/07	10	fem	CBLB612	1.2	200ul	SC	11/24/07 9:00	N/A				AMD3100	5 mg/kg	200ul	SC	11/27/07 8:00	11/27/07 9:00	72:00	5	
4	C57/Bl9/14/07	10	fem	CBLB612	0.4	200ul	SC	11/25/07 9:00	N/A				AMD3100	5 mg/kg	200ul	SC	11/29/07 8:00	11/28/07 9:00	72:00	5	
5	C57/Bl9/14/07	10	fem	CBLB612	0.13	200ul	SC	11/26/07 9:00	N/A				AMD3100	5 mg/kg	200ul	SC	11/29/07 8:00	11/29/07 9:00	72:00	5	
6	C57/Bl9/14/07	11	fem	CBLB612	0.04	200ul	SC	11/27/07 9:00	N/A				AMD3100	5 mg/kg	200ul	SC	11/30/07 8:00	11/30/07 9:00	72:00	5	
7	C57/Bl9/14/07	12	fem	CBLB612	1.2	200ul	SC	12/3/07 9:00	N/A				AMD3100	5 mg/kg	200ul	SC	12/4/07 8:00	12/4/07 9:00	24:00	5	
8	ICR	9/7/07	13	fem	G-CSF	0.1	200ul	SC	12/14/07 11:00	N/A			AMD3100	5 mg/kg	200ul	SC	12/5/07 8:00	12/5/07 9:00	N/A	5	
9	C57/Bl9/14/07	12	fem	G-CSF	0.1	200ul	SC	12/25/07 11:00	CBLB612	1.2	200ul	SC	12/3/07 9:00	AMD3100	5 mg/kg	200ul	SC	12/6/07 8:00	12/6/07 9:00	72:00	5

표 10 다른 조혈 줄기세포와 C57B1 쥐의 말초혈액에 선조세포 집안의 평균 숫자 및 표준이탈자.

AVERAGE 9-11 weeks old C57Bl/6NHsd mice from Harlan							
	WBC의 총 숫자 10 <sup>4</sup> /ml	7AAD- /LIN-	LIN- /sca1- /kit+	LIN-/kit- /sca1+	KSL	KSL/ CD34-	KSL/C D34+
PBS control	440.06	215328	545	5843	51	24	20
<b>AMD3100 control</b>	<b>629.95</b>	<b>254725</b>	<b>1104</b>	<b>40971</b>	<b>238</b>	<b>72</b>	<b>174</b>
<b>G-CSF+AMD3100</b>	<b>790.37</b>	<b>354183</b>	<b>3215</b>	<b>33927</b>	<b>967</b>	<b>186</b>	<b>800</b>
612, 1.2 mg/kg, 72h	1552.69	883328	9919	82532	3262	447	2898
612, 0.4 mg/kg, 72h	805.90	412675	1808	64526	913	356	606
612, 0.13 mg/kg, 72h	908.56	530552	4262	64057	849	177	711
612, 0.04 mg/kg, 72h	860.27	439053	3508	53310	1079	228	869
<b>612, 1.2 mg/kg, 24h</b>	<b>670.01</b>	<b>302148</b>	<b>1991</b>	<b>47141</b>	<b>670</b>	<b>226</b>	<b>467</b>
<b>ICR, G-CSF+AMD</b>	<b>1713.21</b>	<b>364145</b>	<b>14937</b>	<b>39941</b>	<b>10193</b>	<b>434</b>	<b>9824</b>
G-CSF+612	1048.60	628653	15394	61946	10072	1459	8669
<b>STDEV</b>							
PBS control	89.18	83287	528	1263	39	20	15
AMD3100 control	119.85	42288	481	8492	81	51	62
G-CSF+AMD3100	146.76	126834	1318	4318	538	133	436
612, 1.2 mg/kg, 72h	284.07	212955	5213	45391	1278	225	1119
612, 0.4 mg/kg, 72h	91.29	152849	1491	20025	365	168	257
612, 0.13 mg/kg, 72h	336.08	211661	3077	28548	315	92	382
612, 0.04 mg/kg, 72h	112.75	70877	1428	17371	367	62	354
612, 1.2 mg/kg, 24h	146.07	92627	1828	15919	206	65	156
ICR, G-CSF+AMD	580.45	100699	6563	20748	7393	292	7250
G-CSF+612	119.39	73673	2812	17783	3660	112	3585

<227>

표 11 다른 조혈 줄기세포와 쥐골수에 선조세포집단의 평균숫자 및 표준이탈자.

**AVERAGE**

	세포들의 전체 숫자 10 <sup>7</sup>	7AAD- /LIN-, X10 <sup>6</sup>	LIN- /sca1- /kit+, X10 <sup>4</sup>	LIN- /kit- /sca1+, X10 <sup>4</sup>	KSL, X10 <sup>4</sup>	KSL/CD34- , X10 <sup>3</sup>	KSL/CD34+, X10 <sup>4</sup>
PBS control	4.96	2.55	38.35	12.14	3.53	3.28	3.16
AMD3100 control	4.47	2.39	13.26	15.74	1.37	1.24	1.25
G-CSF+AMD3100	4.32	2.08	26.75	14.60	4.56	3.70	4.21
612, 1.2 mg/kg, 72h	4.65	2.27	51.15	20.39	10.93	6.77	10.35
612, 0.4 mg/kg, 72h	4.77	2.20	31.84	19.32	7.23	7.89	6.54
612, 0.13 mg/kg, 72h	4.72	1.95	24.33	11.85	3.80	1.28	3.71
612, 0.04 mg/kg, 72h	4.32	1.97	23.63	16.19	5.78	3.42	5.48
G-CSF+612	6.19	1.62	30.14	21.46	9.32	3.37	9.09

**STDEV**

PBS control	0.92	0.46	5.69	1.82	0.88	0.50	0.81
AMD3100 control	1.86	0.78	10.16	5.91	1.01	0.80	0.94
G-CSF+AMD3100	0.58	0.43	4.65	4.72	0.32	1.30	0.36
612, 1.2 mg/kg, 72h	0.19	0.14	7.23	5.33	2.86	1.54	2.75
612, 0.4 mg/kg, 72h	0.98	0.35	8.34	4.53	2.29	3.08	2.11
612, 0.13 mg/kg, 72h	0.64	0.23	2.83	2.86	1.25	0.13	1.26
612, 0.04 mg/kg, 72h	0.61	0.44	3.24	7.89	0.97	0.79	0.90
G-CSF+612	1.06	0.39	8.40	4.29	3.15	0.99	3.11

<228>

<229>

혈액채취 전 72시간에 1.2 mg/kg CBLB612의 한 번 투여량으로 쥐를 치료한 후에, 더하여 4일간 매일 0.1 mg/kg G-CSF 주입을 하고, 안락사 전 1시간에 5 mg/kg AMD3100을 한 번 주입하는 치료를 한 후, HSC의 이동은 CBLB612 과 AMD3100 또는 AMD1300과 함께 G-CSF의 두 가지 약으로 치료한 것에 비해, (대략 6-8배 더 높게) 상승적임이 밝혀졌다. 골수에서 HSC의 최고 증가를 초래할 것인 최소 투여량은 1.2 mg/kg CBLB612임이 밝혀졌다.

<230>

예 7

<231>

HSC 이동의 동역학

<232>

다음은 CBLB612 주입 후에 골수로부터 말초 혈액으로의 HSC 및 선구 세포들의 이동이다. 이것은 주어진 분포 그룹에서 쥐의 평균 무게에 비례하여 조정된 약의 투여량을 투여하는 것에 의해 설명되어진다. 상기 투여량은 의도된 투여량/평균 무게 Kg과 같이 계산 되어진다. 상기 투여량의 조정은 주입 부피 상수를 유지하는 동안, 주입을 위한 물건의 농축을 조정함에 의해 달성되었다. 표 12를 보라.

<233>

표 13에 따르면, PBS 대조군 그룹 8은 예외로 하고, 모든 그룹들은 안락사 전 1시간에 AMD3100의 5 mg/kg투여량을 받았다. 음성 대조군 그룹 8은 혈액 채취 전 1시간에 200 μL PBS의 한 번의 SC 주입을 받았다. 실험군 그룹 1-6은 혈액 채취 전 다른 시점에 2 mg/kg 의 CBLB12의 한 번의 SC 주입을 받았다. 양성 대조군 그룹 9는 0.1 mg/kg G-CSF의 4번의 매일 SC 주입을 받았다.

Table 12 화합물의 준비

그룹#	투여 날짜	화합물	쥐의 투약 μg/g	평균 쥐 무게 (g)	스톡 농도	투약/ 쥐	투약 횟수	추가 여분 투약	수용액 부피	PBS 부피	전체 부피	투여 부피	투여 경로
5&6	10/18/07 10:00	CBLB612	2	17.53	2.50 mg / ml	35.06 <sup>u</sup> <sub>g</sub>	10	2	168.29 ul	2231.71 <sup>u</sup> <sub>l</sub>	2.40 ml	200 ul	SC
2	10/29/07 10:00	CBLB612	2	17.9	2.50 mg / ml	35.80 <sup>u</sup> <sub>g</sub>	5	1	85.92 ul	1114.08 <sup>u</sup> <sub>l</sub>	1.20 ml	200 ul	SC
3	10/30/07 9:00	CBLB612	2	17.6	2.50 mg / ml	35.20 <sup>u</sup> <sub>g</sub>	5	1	84.48 ul	1115.52 <sup>u</sup> <sub>l</sub>	1.20 ml	200 ul	SC
1	10/30/07 21:00	CBLB612	2	15.9	2.50 mg / ml	31.80 <sup>u</sup> <sub>g</sub>	5	1	76.32 ul	1123.68 <sup>u</sup> <sub>l</sub>	1.20 ml	200 ul	SC
4	11/2/07 10:00	CBLB612	2	19	2.50 mg / ml	38.00 <sup>u</sup> <sub>g</sub>	5	1	91.20 ul	1108.80 <sup>u</sup> <sub>l</sub>	1.20 ml	200 ul	SC
5	10/22/07 9:00	AMD3100	5	17.53	5.00 mg / ml	87.65 <sup>u</sup> <sub>g</sub>	5	1	105.18 ul	1094.82 <sup>u</sup> <sub>l</sub>	1.20 ml	200 ul	SC
6	10/23/07 9:00	AMD3100	5	17.53	5.00 mg / ml	87.65 <sup>u</sup> <sub>g</sub>	5	1	105.18 ul	1094.82 <sup>u</sup> <sub>l</sub>	1.20 ml	200 ul	SC
7*	10/24/07 9:00	AMD3100	5	29	5.00 mg / ml	125.00 <sup>u</sup> <sub>g</sub>	5	1	150.00 ul	1050.00 <sup>u</sup> <sub>l</sub>	1.20 ml	200 ul	SC

<234>

2	10/30/07 9:00	AMD3100	5	17.9	5.00 mg / ml	89.50 <sup>u</sup> <sub>g</sub>	5	1	107.40 ul	1092.60 <sup>u</sup> <sub>l</sub>	1.20 ml	200 ul	SC
1	10/31/07 8:00	AMD3100	5	15.9	5.00 mg / ml	79.50 <sup>u</sup> <sub>g</sub>	5	1	95.40 ul	1104.60 <sup>u</sup> <sub>l</sub>	1.20 ml	200 ul	SC
1	11/19/07 15:00	AMD3100	5	21.38	5.00 mg / ml	106.90 <sup>u</sup> <sub>g</sub>	6	1	149.66 ul	1250.34 <sup>u</sup> <sub>l</sub>	1.40 ml	200 ul	SC
3	11/1/07 8:00	AMD3100	5	16.5	5.00 mg / ml	82.50 <sup>u</sup> <sub>g</sub>	5	1	99.00 ul	1101.00 <sup>u</sup> <sub>l</sub>	1.20 ml	200 ul	SC
9	11/2/07 9:00	AMD3100	5	19.6	5.00 mg / ml	98.00 <sup>u</sup> <sub>g</sub>	5	1	117.60 ul	1082.40 <sup>u</sup> <sub>l</sub>	1.20 ml	200 ul	SC
4	11/5/07 9:00	AMD3100	5	18.77	5.00 mg / ml	93.85 <sup>u</sup> <sub>g</sub>	5	1	112.62 ul	1087.38 <sup>u</sup> <sub>l</sub>	1.20 ml	200 ul	SC
10	11/8/07 9:00	AMD3100	5	20.22	5.00 mg / ml	101.10 <sup>u</sup> <sub>g</sub>	5	1	121.32 ul	1078.68 <sup>u</sup> <sub>l</sub>	1.20 ml	200 ul	SC
9	10/29-11/01 10:00	4XG-CSF	0.1	18.4	0.30 mg / ml	1.84 <sup>u</sup> <sub>g</sub>	5	1	36.80 ul	1163.20 <sup>u</sup> <sub>l</sub>	1.20 ml	200 ul	SC

\*mice were not weighted before AMD administration

<235>

표 13 실험의 개요

스터디 그룹	쥐			화합물#1투여					화합물#2투여					BM/혈액 수집 날짜	투여와 BM/혈액 수집 사이의 시간	쥐의 숫자
	스트레인	나이 (주)	성별	화합물	투약	부피	경로	날짜	화합물	투약	부피	경로	날짜			
1	C57Bl	9	Fem	CBLB612	2 mg/kg	20 u l	SC	10/30/07 21:00	AMD3100	5 mg/kg	20 u l	SC	10/31/07 8:00	10/31/07 9:00	12:00	5
2	C57Bl	8	Fem	CBLB612	2 mg/kg	20 u l	SC	10/29/07 10:00	AMD3100	5 mg/kg	20 u l	SC	10/30/07 9:00	10/30/07 10:00	24:00	5
3	C57Bl	9	Fem	CBLB612	2 mg/kg	20 u l	SC	10/30/07 9:00	AMD3100	5 mg/kg	20 u l	SC	11/1/07 8:00	11/1/07 9:00	48:00	5
4	C57Bl	9	Fem	CBLB612	2 mg/kg	20 u l	SC	11/2/07 10:00	AMD3100	5 mg/kg	20 u l	SC	11/5/07 9:00	11/5/07 10:00	72:00	5
5	C57Bl	7	Fem	CBLB612	2 mg/kg	20 u l	SC	10/18/07 10:00	AMD3100	5 mg/kg	20 u l	SC	10/22/07 9:00	10/22/07 10:00	96:00	5
6	C57Bl	7	Fem	CBLB612	2 mg/kg	20 u l	SC	10/18/07 10:00	AMD3100	5 mg/kg	20 u l	SC	10/23/07 9:00	10/23/07 10:00	120:00	5
7	C57Bl	7	Fem	N/A					AMD3100	6.5 mg/kg	20 u l	SC	10/24/07 9:00	10/24/07 10:00	N/A	5
8	C57Bl	7	Fem	N/A					PBS	-	20 u l	SC	10/25/07 8:00	10/25/07 9:00	N/A	5
9	C57Bl	8	Fem	G-CSF	0.1 mg/kg	20 u l	4SC	10/29-11/1/2007 10:00:00 AM	AMD3100	5 mg/kg	20 u l	SC	11/2/07 9:00	11/2/07 10:00	N/A	5
10	C57Bl	8	Fem	N/A					AMD3100	5 mg/kg	20 u l	SC	11/08/07 9:00	11/08/07 10:00	N/A	5

<236>

<237>

CBLB612의 다른 시점에서의 한 번의 주입 후에, 혈액채취 한 시간 전에 AMD3100의 한 번의 주입을 보조 치료한 C57Bl 쥐의 말초 혈액의 조혈 줄기 세포 및 선구세포의 측정된 숫자는, 이러한 세포들의 최고의 이동은 CBLB 주입 후 약 72-96시간에 일어난다는 것을 드러내 준다. 진짜 다능성 HSC(KSL/CD34<sup>-</sup>), ST-HSC (KSL/CD34<sup>-</sup>) 및 수입 전구체(골수 계통에 가장 충실한 것 ; LIN<sup>-</sup>/sca1<sup>-</sup>/kit<sup>+</sup>)는 모두 증가되었다. 표 14를 보고, 도 11-12를 보라. CBLB612의 한 번의 주입은, 주입 후 약 12-24 시간에 최고치를 가지면서 골수 내의 HSC의 수를 증가시켰다. 표15와 도 13-15를 보라.

표14 다른 조혈줄기세포와 C57Bl 쥐의 말초혈액에 선조세포집단의 평균숫자 및 표준이탈자.

**AVERAGE**

	WBC의 총 숫자 10 <sup>4</sup> /ml	7AAD- /LIN-	LIN- /sca1- /kit+	LIN-/kit- /sca1+	KSL	KSL/CD34-	KSL/CD34+
PBS control	440.06	215328	545	5843	51	24	20
AMD3100 control	962.40	421616	1932	23142	360	56	308
AMD3100+30%	1111.05	302644	1816	30938	907	63	856
G-CSF+AMD3100	763.05	192186	3493	25679	2615	625	2015
12h 612+AMD3100	558.81	192528	647	17295	649	175	512
24h 612+AMD3100	908.56	216045	1392	41923	693	100	587
48h 612+AMD3100	963.11	228528	2173	48581	2250	313	1941
72h 612+AMD3100	954.86	325024	5748	48271	4006	328	3710
96h 612+AMD3100	1741.67	269560	6212	22392	3733	574	3151
120h 612+AMD3100	1442.19	121125	4683	17996	3930	364	3592

one mouse for KSL

**STDEV**

PBS control	89.18	83287	527.5	1263	38.9	19.536	14.766
AMD3100 control	219.04	118188	965.1	11701	184	32.622	159.16
AMD3100+30%	322.48	142796	1039	9048	452	19.682	452.32
G-CSF+AMD3100	109.98	75046	2089	4813	533	263.54	517.66
12h 612+AMD3100	108.12						
24h 612+AMD3100	336.08	50984	655.1	10826	355	56.838	336.83
48h 612+AMD3100	190.76	76429	462.3	31068	1333	145.5	1325.4
72h 612+AMD3100	129.58	37064	1178	13005	664	84.876	622.28

표 15 다른 조혈줄기세포와 C57Bl 쥐의 말초혈액에 선조세포집단의 평균숫자 및 표준이탈자.

**AVERAGE**

	세포 총 숫자 $10^7$	7AAD- /LIN-, $\times 10^6$	LIN- /sca1- /kit+	LIN-/kit- /sca1+	KSL	KSL/CD34-	KSL/CD34+
PBS control	4.96	2.55	383498	121377	35315	3278	31613
AMD3100 control	4.88	2.44	163895	206061	17184	2689	14743
AMD3100+30%	3.65	2.26	281722	148328	41791	1084	40873
G-CSF+AMD3100	4.81	2.73	298469	232597	85717	2256	84436
12h 612+AMD3100	3.54	3.82	97504	281015	82228	11752	71428
24h 612+AMD3100	3.69	3.35	143400	237956	103700	9930	92231
48h 612+AMD3100	3.33	2.39	364059	259442	87164	3519	84644
72h 612+AMD3100	4.67	2.24	438649	271954	129830	2417	128131
96h 612+AMD3100	5.27	2.38	428666	258125	134957	3623	132801
120h 612+AMD3100	5.37	2.29	394716	217962	103493	4720	98345

**STDEV**

PBS control	0.92	0.46	56888	18160	8765	497	8109
AMD3100 control	0.42	0.43	32571	28608	3029	896	3193
AMD3100+30%	0.30	0.39	28015	35207	10763	272	10537
G-CSF+AMD3100	0.99	0.32	37404	48926	15449	552	15572
12h 612+AMD3100	0.58	0.85	22158	69727	24942	4260	21930
24h 612+AMD3100	0.76	0.59	20687	22863	21014	2119	20246
48h 612+AMD3100	0.32	0.20	38395	27906	15188	912	14523
72h 612+AMD3100	0.97	0.36	76670	42390	15423	540	14793
96h 612+AMD3100	1.88	0.93	138460	83849	43578	1039	43032
120h 612+AMD3100	0.50	0.63	74236	62739	24257	1621	23833

<239>

<240>

CBLB612의 한 번의 주입은, 주입 후 약 12-24시간에 최고치를 가지면서 골수 내의 HSC의 수를 증가시킨다.

**산업상 이용 가능성**

<241>

본 발명에서는 골수 내의 조혈 줄기세포의 수를 증가시키고, 이 세포들을 골수로부터 혈류 및 다른 곳으로 이동시키기 위해 이 세포들의 이동성을 증가시키고, 혈류 내의 분화중인 조혈 줄기세포의 수를 증가시키는 방법이 제공된다.

**도면의 간단한 설명**

<30>

도 1은, 리포폴리사카라이드(lipopolysaccharide)의 구조를 나타내는 도면이다.

<31>

도 2는, 쥐의 비장 무게와 6Gy의 전체 몸체 방사능(TBI)의 몸무게에 대한 리포펩타이드 CBLB601의 효과를 나타내는 도면이다.

<32>

도 3은, 골수 내의 HSC의 상태 즉, CBLB601로 치료된 ICR 쥐의 HSC가 되는 골수 세포들과 대조군에 대비한 %를 나타내는 도면이다.

<33>

도 4는, 혈액내의 줄기 세포들의 조혈 상태, 즉 CBLB601로 치료된 ICR 쥐의 혈액의 1ml마다의 HSC의 수와 대조군에 대비한 상태를 나타내는 도면이다.

<34>

도 5는, 0.25mg/kg의 CBLB612로 치료된 원숭이들과 G-CDF로 치료된 대조군 붉은털 원숭이로부터 분리된 골수와 혈액 샘플들의 FACS 데이터를 요약한 도면이다.

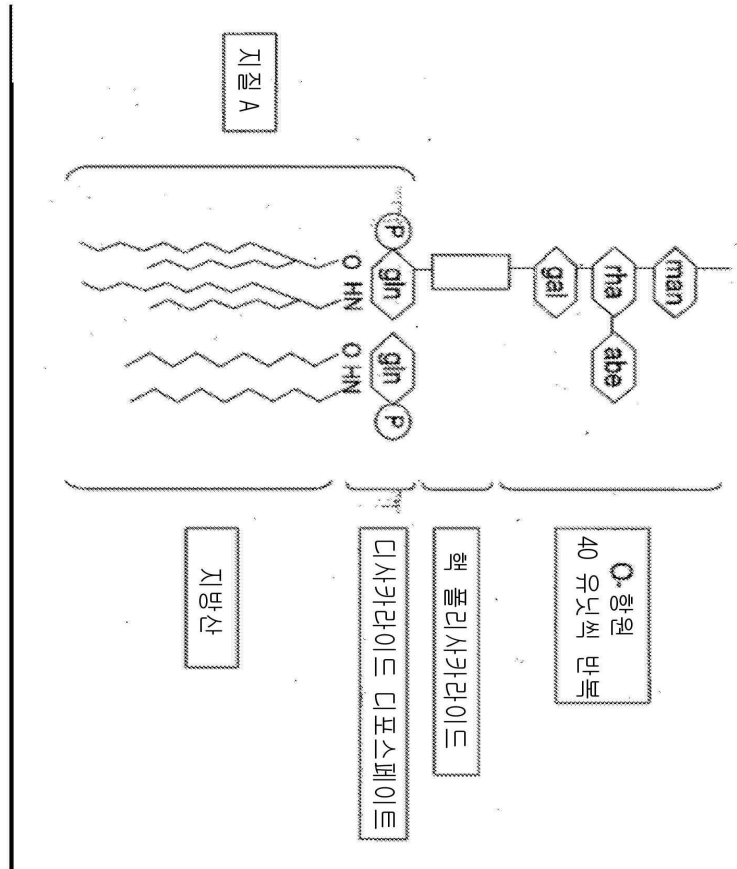
<35>

도 6은, 0.25mg/kg의 CBLB612(리포펩타이드)로 치료된 원숭이 또는 대조군 붉은털 원숭이로부터 분리된 골수와 혈액 샘플들의 FACS 데이터를 요약한 도면이다.

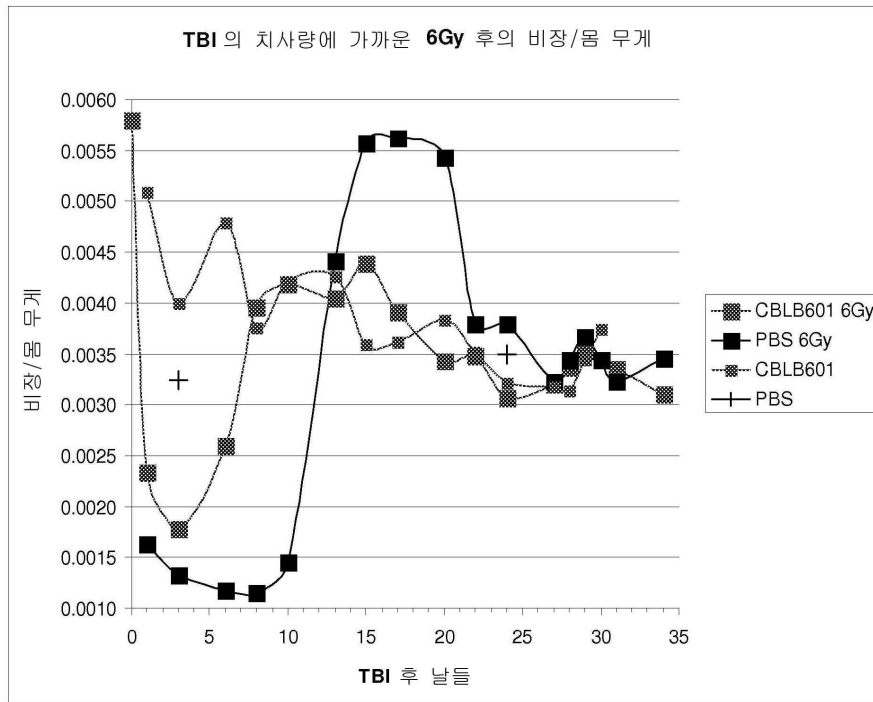
- <36> 도 7은, CBLB612의 단일 주입 이후에 AMD3100을 주입하고 나서 쥐의 혈액내의 줄기 세포 표현형 (phenotype)을 가지는 세포들의 양의 동역학과 관련된 데이터를 나타내는 도면이다.
- <37> 도 8은, CBLB612의 단일 주입 이후에 AMD3100을 주입하고 나서 쥐의 혈액내의 전구 세포 표현형을 가지는 세포들의 양의 동역학과 관련된 데이터를 나타내는 도면이다.
- <38> 도 9는, CBLB612의 단일 주입 이후에 AMD3100을 주입하고 나서 쥐의 골수내의 줄기 세포 표현형을 가지는 세포들의 양의 동역학과 관련된 데이터를 나타내는 도면이다.
- <39> 도 10은, CBLB612의 단일 주입 이후에 AMD3100을 주입하고 나서 쥐의 골수내의 전구 세포 표현형을 가지는 세포들의 양의 동역학과 관련된 데이터를 나타내는 도면이다.
- <40> 도 11는, CBLB612의 단일 주입 이후에 AMD3100을 주입하고 나서 쥐의 혈액내의 줄기 세포 표현형을 가지는 세포들의 양의 동역학과 관련된 데이터를 나타내는 도면이다.
- <41> 도 12은, CBLB612의 단일 주입 이후에 AMD3100을 주입하고 나서 쥐의 혈액내의 전구 세포 표현형을 가지는 세포들의 양의 동역학과 관련된 데이터를 나타내는 도면이다.
- <42> 도 13는, CBLB612의 단일 주입 이후에 AMD3100을 주입하고 나서 쥐의 골수내의 줄기 세포 표현형을 가지는 세포들의 양의 동역학과 관련된 데이터를 나타내는 도면이다.
- <43> 도 14은, CBLB612의 단일 주입 이후에 AMD3100을 주입하고 나서 쥐의 골수내의 줄기 세포 표현형을 가지는 세포들의 양의 동역학과 관련된 데이터를 나타내는 도면이다.
- <44> 도 15는, CBLB612의 단일 주입 이후에 AMD3100을 주입하고 나서 쥐의 골수내의 전구 세포 표현형을 가지는 세포들의 양의 동역학과 관련된 데이터를 나타내는 도면이다.

도면

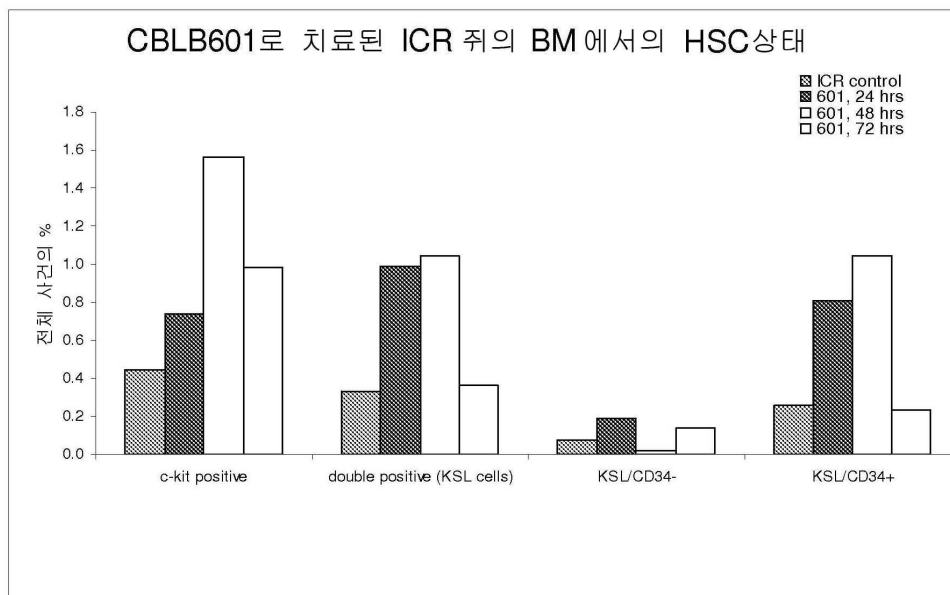
도면1



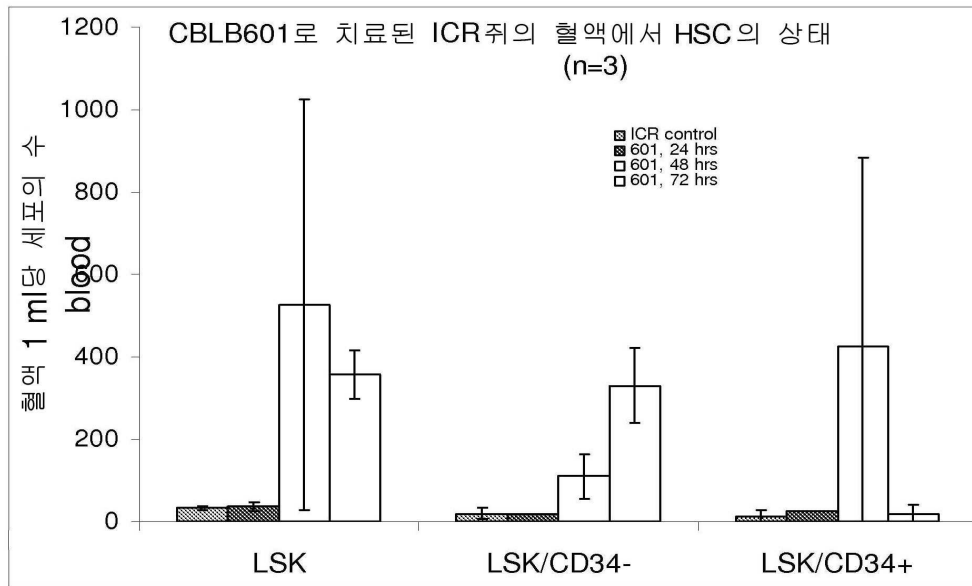
도면2



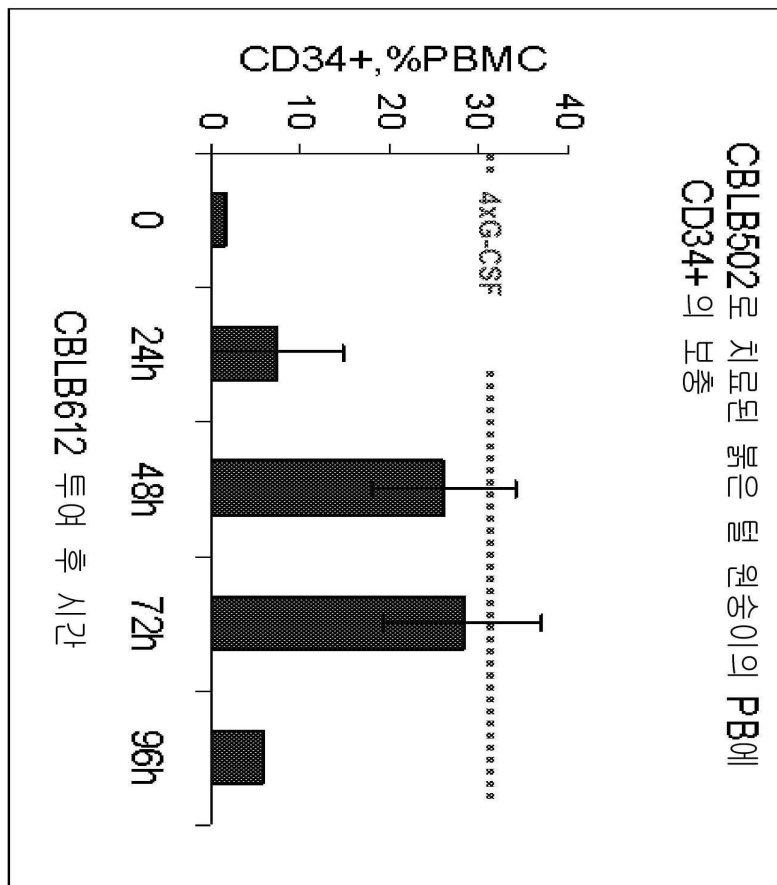
도면3



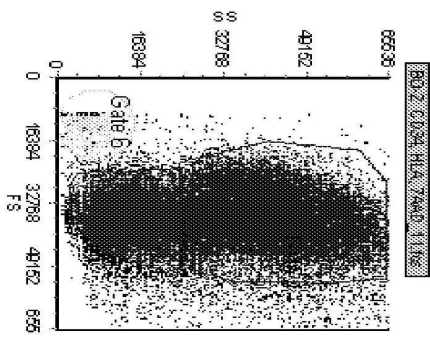
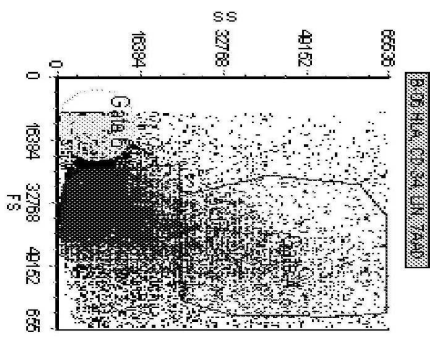
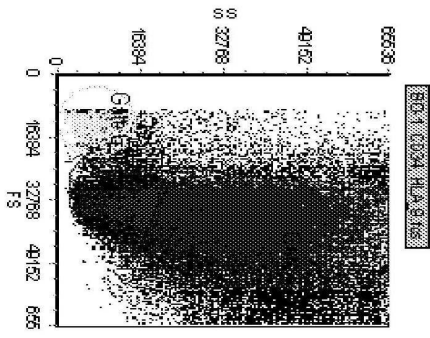
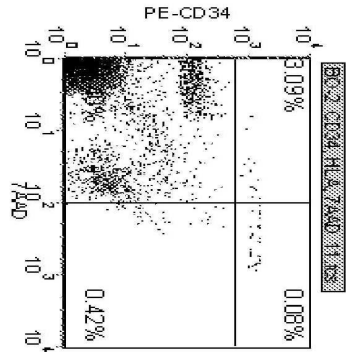
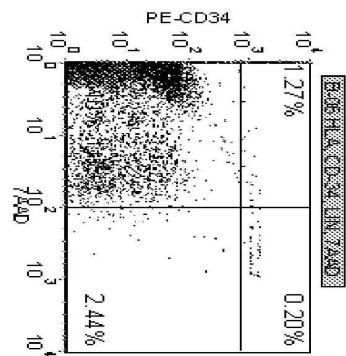
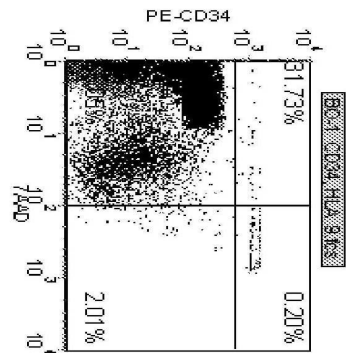
도면4



도면5

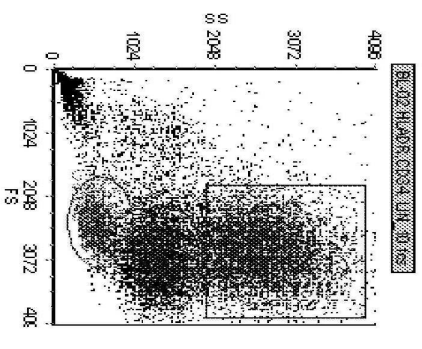
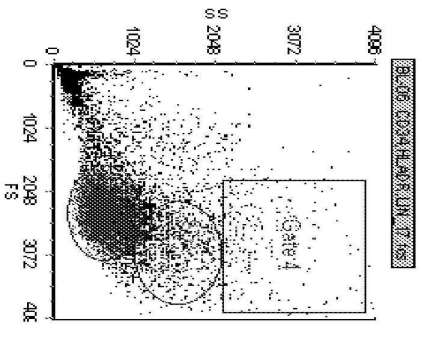
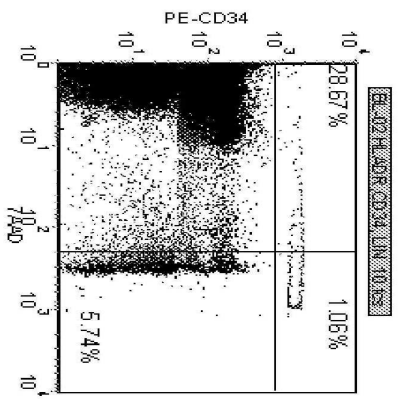
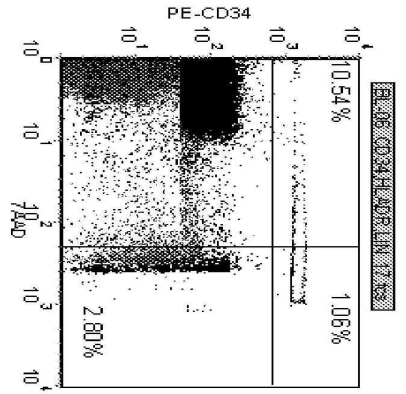


**A. Day 2 ( 치료후 24시간 )**



도면6A

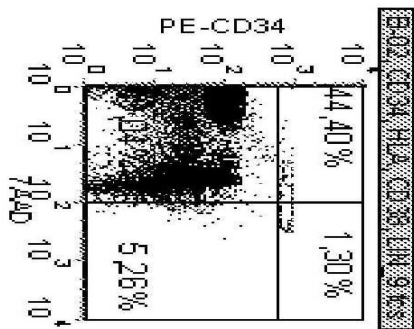
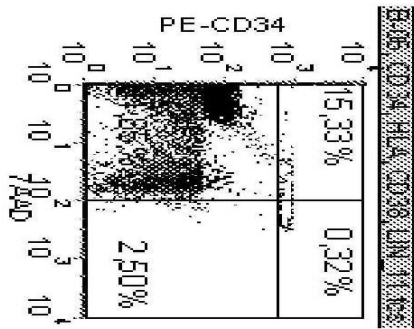
**B. Day 3 ( 치료후 48시간 )**



도면6B

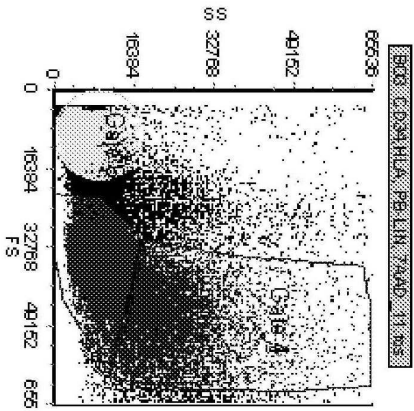
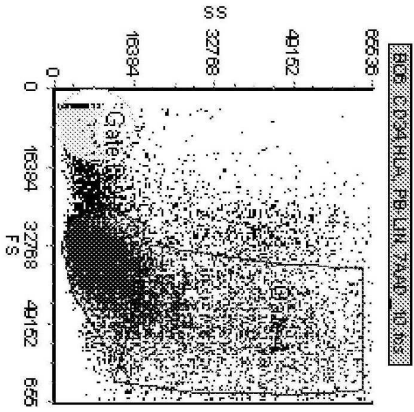
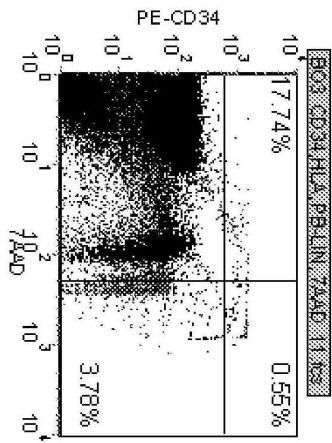
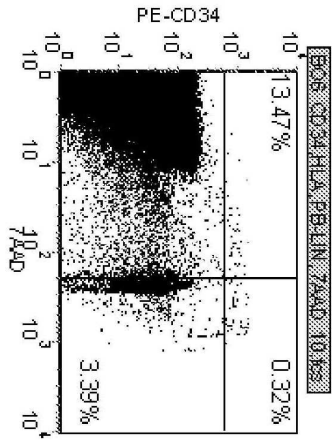
도면6C

### C. Day 4 ( 치료후 72시간 )

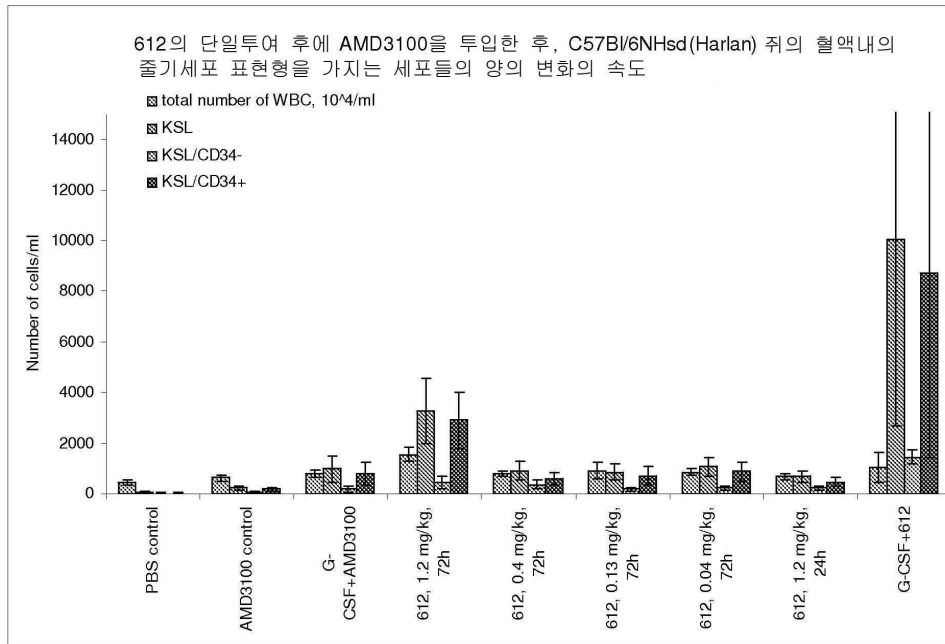


도면6D

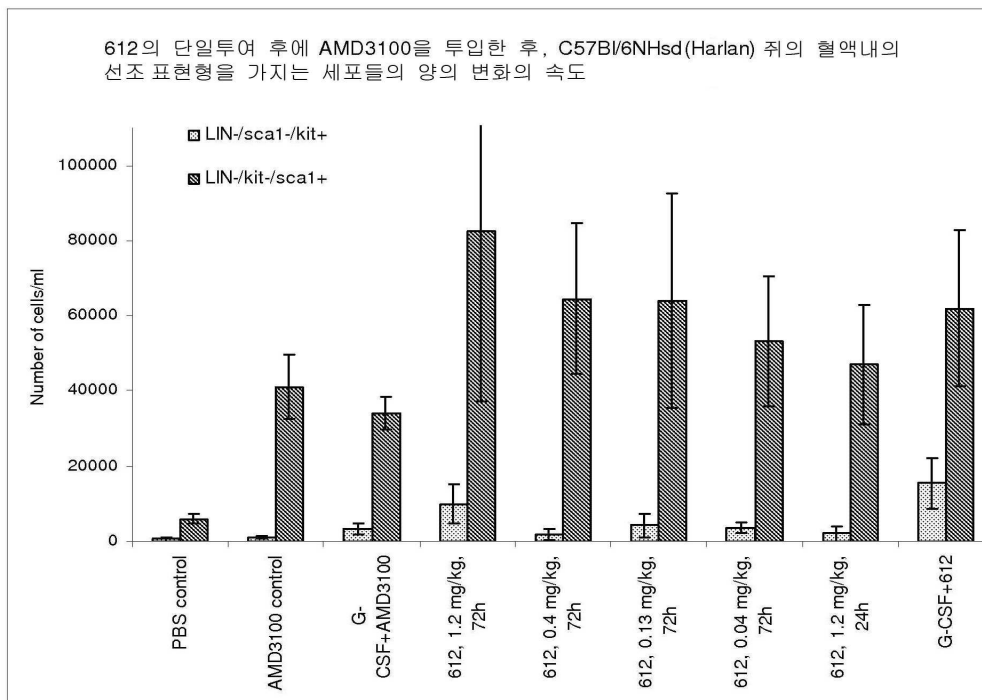
**D. Day 5 ( 치료후 96시간 )**



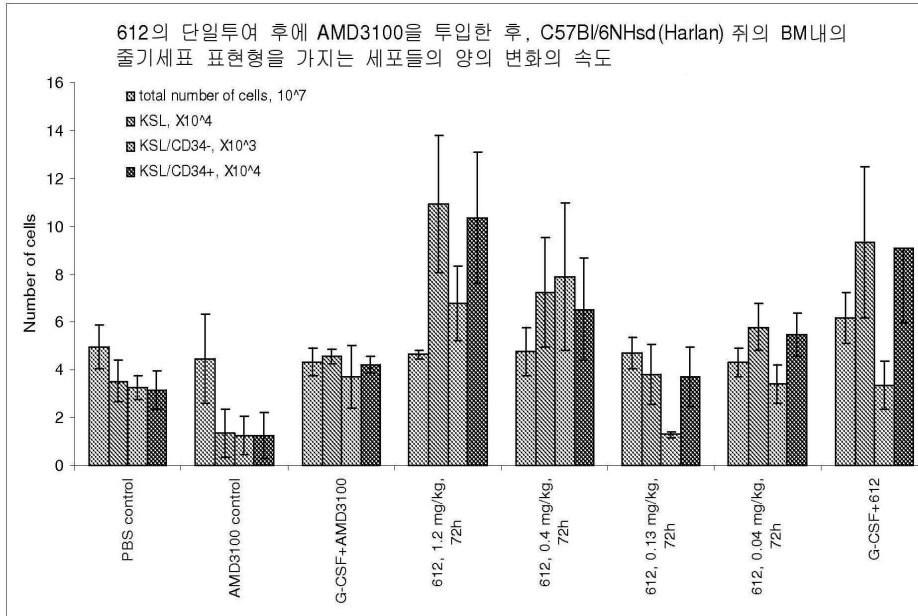
도면7



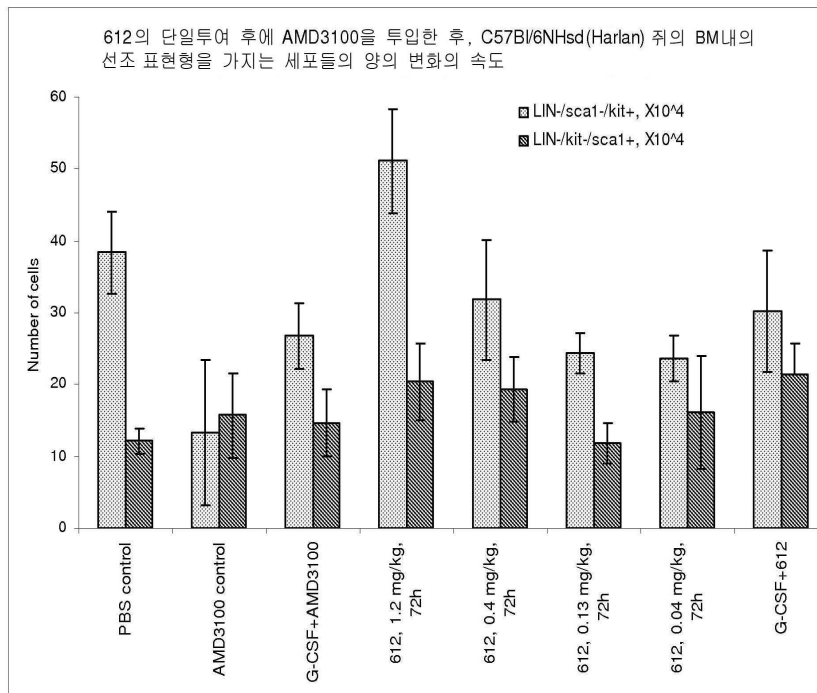
도면8



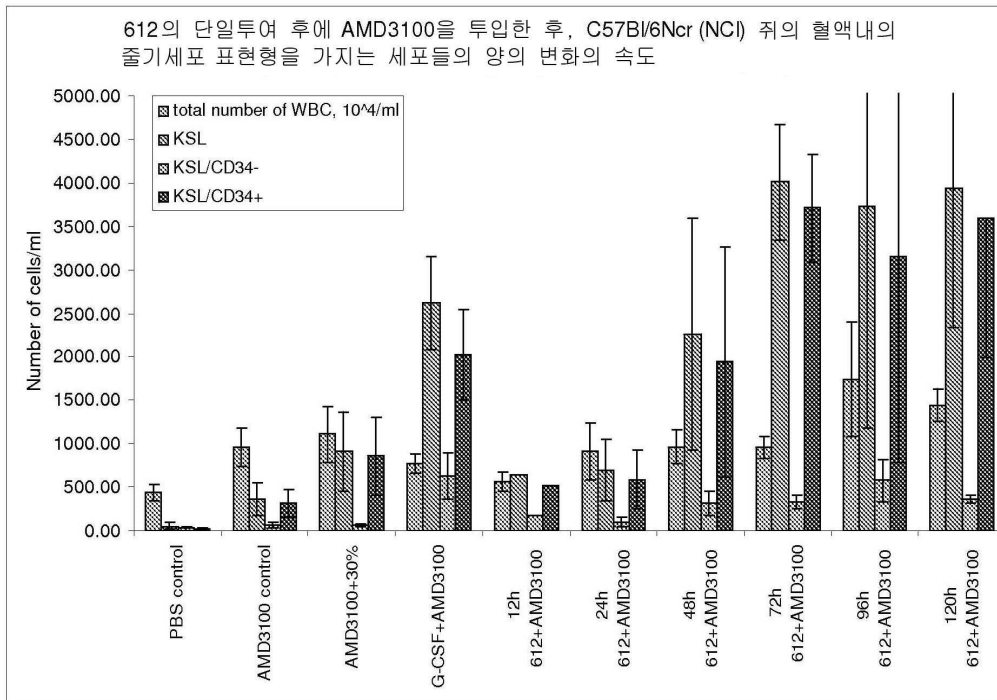
도면9



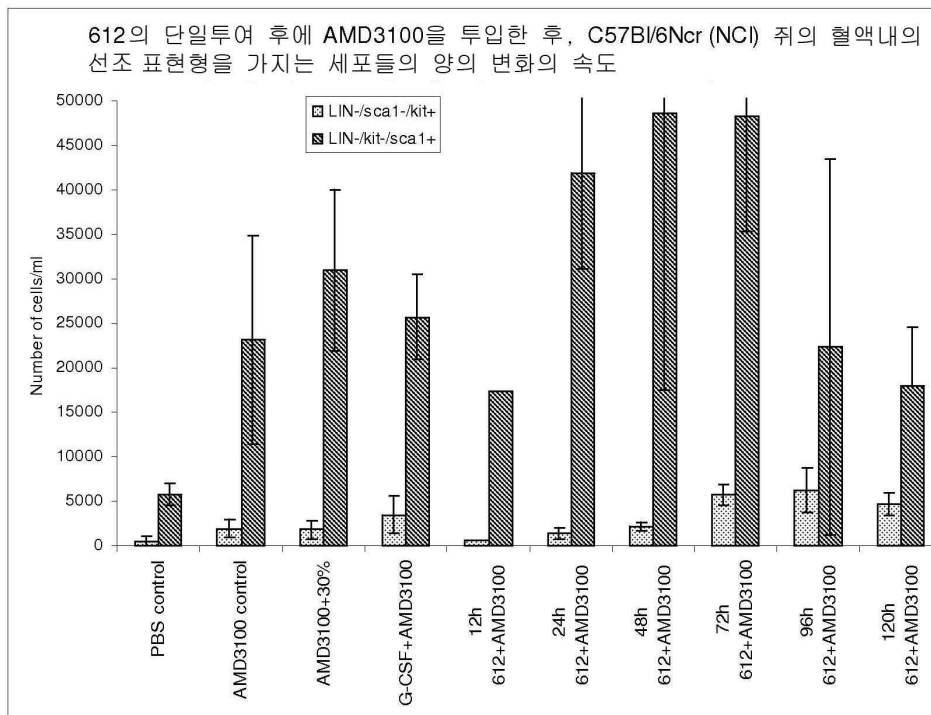
도면10



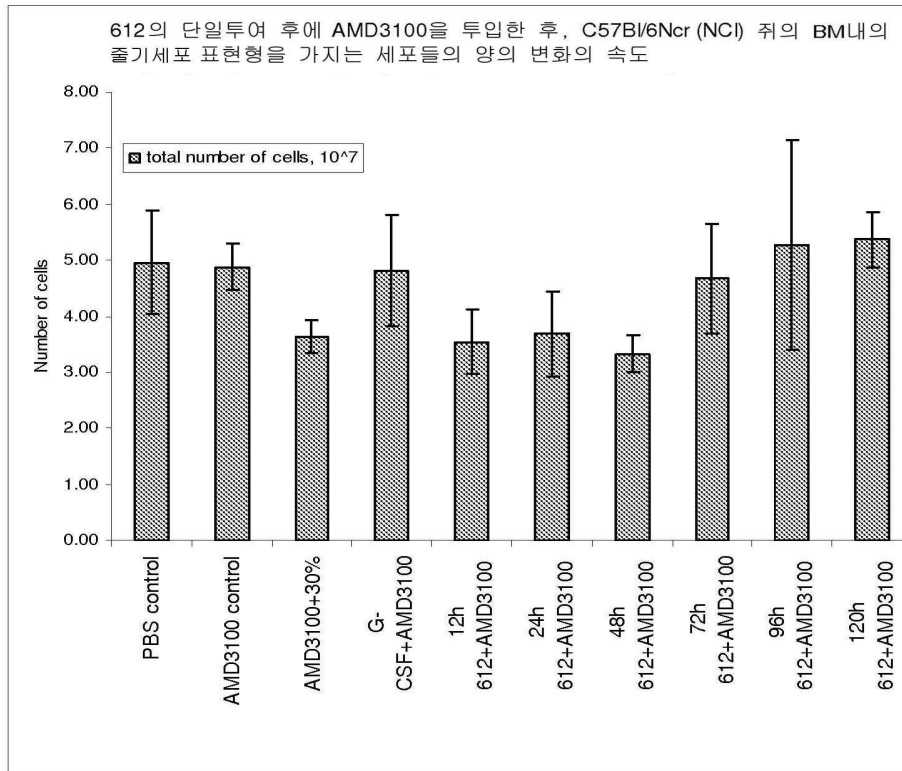
도면11



도면12

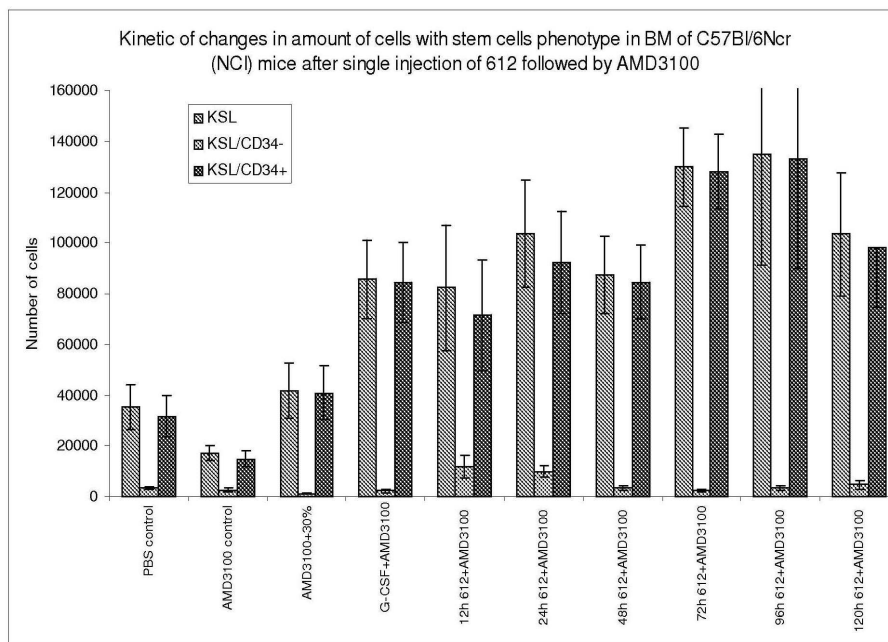


도면13

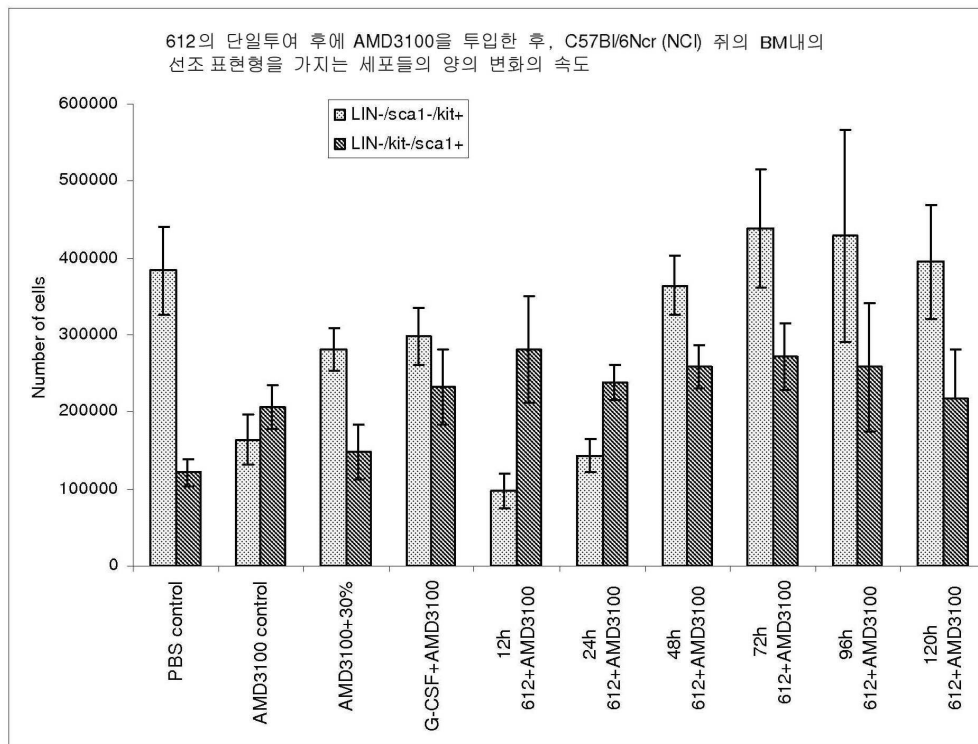


도면14

FIGURE 14.



도면15



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Cleveland Biolabs, Inc.  
Shakhov, Alexander N.  
Strom, Evguenia

<120> Methods for Increasing and Mobilizing Hematopoietic Stem Cells

<130> 050991.0401.04PC00

<150> US 60/884,162

<151> 2007-01-09

<150> US 60/889,893

<151> 2007-02-14

<150> US 60/938,564

<151> 2007-05-17

<150> US 61/013,243

<151> 2007-12-12

<160> 52

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 1

Ser Asn Asn Ala

1

<210> 2

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 2

Gly Ser Ser His His

1

5

<210> 3

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 3

Lys Gln Asn Val Ser

1

5

<210> 4

<211> 5  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 4

Asn Asn Ser Gly Lys  
1                    5

<210> 5  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 5

Gln Pro Asp Arg Tyr  
1                    5

<210> 6  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 6

Arg Pro Asp Arg Tyr  
1                    5

<210> 7  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 7

Ser Glu Glu Glu Glu  
1 5

<210> 8  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 8

Ser Lys Lys Lys Lys  
1 5

<210> 9  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 9

Ser Asn Asn Asn Ala  
1 5

<210> 10  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>

<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 10

Ser Pro Pro Pro Pro  
1 5

<210> 11

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 11

Gly Gln His His Met  
1 5

<210> 12

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 12

Gly Gln His His His  
1 5

<210> 13

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 13

Ser Ser His His Met  
1                    5

<210> 14  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 14

Gly Ser His His Met  
1                    5

<210> 15  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 15

Ser Gln Met His His  
1                    5

<210> 16  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 16

Gly Glu Thr Asp Lys

1 5

<210> 17  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 17

Gly Glu Glu Ser Asn  
1 5

<210> 18  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> SYNETHIC PEPTIDE

<400> 18

Gly Glu Glu Asp Asp  
1 5

<210> 19  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 19

Thr Glu Asn Val Lys Glu  
1 5

<210> 20  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 20

Gln Gly Glu Glu Ser Asn Asp Lys  
1                   5

<210> 21  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 21

Val Gln Gly Glu Glu Ser Asn Asp Lys  
1                   5

<210> 22  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 22

Phe Glu Pro Pro Pro Ala Thr Thr Thr  
1                   5

<210> 23  
<211> 9  
<212> PRT



<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 26

Gly Pro Cys Pro Gly Cys Pro Pro Cys  
1 5

<210> 27

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 27

Pro Pro Cys Pro Gly Cys Pro Pro Cys  
1 5

<210> 28

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 28

Asp Asn Glu Glu Lys Pro Thr Pro Glu Gln Asp  
1 5 10

<210> 29

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 29

Gly Asn Gly Gly Ala Pro Ala Gln Pro Lys Gly  
1                    5                    10

<210> 30  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 30

Phe Glu Pro Pro Pro Ala Thr Thr Thr Lys Ser Lys  
1                    5                    10

<210> 31  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 31

Gly Asn Asn Asp Glu Ser Asn Ile Ser Phe Lys Glu Lys  
1                    5                    10

<210> 32  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 32

Gly Asp Pro Lys His Pro Lys Ser Phe Thr Gly Trp Val Ala

1                    5                    10

<210> 33  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 33

Ala Gln Asn Pro Asn Lys Thr Asn Ser Asn Leu Asp Ser Ser Lys  
1                    5                    10                    15

<210> 34  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 34

Asn Lys Asp Asn Glu Ala Glu Pro Val Thr Glu Gly Asn Ala Thr  
1                    5                    10                    15

<210> 35  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 35

Ser Lys Glu Gly Asn Gly Pro Asp Pro Asp Asn Ala Ala Lys Ser  
1                    5                    10                    15

<210> 36  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 36

Gly Asp Lys Thr Pro Ser Thr Lys Ser Ala Gly Lys Val Glu Asn Lys  
1                    5                                    10                                    15

<210> 37  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 37

Gly Glu Thr Asp Lys Glu Gly Lys Ile Ile Arg Ile Phe Asp Asn Ser  
1                    5                                    10                                    15

Phe

<210> 38  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 38

Ser Ser Thr Ser Glu Asn Asn Gly Asn Gly Asn Gly Asn Gly Gly Thr  
1                    5                                    10                                    15

Asp

<210> 39  
<211> 18  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 39

Gly Asn Asn Asp Glu Ser Asn Ile Ser Phe Lys Glu Lys Ser Glu Glu  
1                    5                    10                    15

Glu Glu

<210> 40  
<211> 18  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 40

Gly Asn Asn Asp Glu Ser Asn Ile Ser Phe Lys Glu Lys Ser Lys Lys  
1                    5                    10                    15

Lys Lys

<210> 41  
<211> 18  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>

<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 41

Gly Asn Asn Asp Glu Ser Asn Ile Ser Phe Lys Glu Lys Ser Pro Pro  
1                   5                   10                   15

Pro Pro

<210> 42

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 42

Ser Ser Asn Lys Ser Thr Thr Gly Ser Gly Glu Thr Thr Thr Ala Ala  
1                   5                   10                   15

Gly Thr

<210> 43

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 43

Cys Gly Asn Asn Asp Glu Ser Asn Ile Ser Phe Lys Glu Lys Ser Lys  
1                   5                   10                   15

Lys Lys Lys

<210> 44  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 44

Gly Ser Pro Leu Ser Phe Glu Ser Ser Val Gln Leu Ile Val Ser Asp  
1                    5                                    10                                    15

Asn Ser Ser

<210> 45  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 45

Ser Asn Tyr Ala Lys Lys Val Val Lys Gln Lys Asn His Val Tyr Thr  
1                    5                                    10                                    15

Pro Val Tyr

<210> 46  
<211> 21  
<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 46

Ala Asp Val Ile Ala Lys Ile Val Glu Ile Val Lys Gly Leu Ile Asp  
1                   5                   10                   15

Gln Phe Thr Gln Lys  
                  20

<210> 47

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 47

Gly Ala Ala Ser Ser Leu Thr Tyr Glu Ser Ser Val Gln Leu Val Val  
1                   5                   10                   15

Ser Asp Asn Ser Ser  
                  20

<210> 48

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 48

Gly Gly Glu Pro Ala Ala Gln Ala Pro Ala Glu Thr Pro Ala Ala Ala



<213> Artificial

<220>

<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 51

Ser Ile Val Ser Thr Ile Ile Glu Val Val Lys Thr Ile Val Asp Ile  
1                   5                   10                   15

Val Lys Lys Phe Lys Lys  
                  20

<210> 52

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> SYNTHETIC PEPTIDE

<400> 52

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala  
1                   5                   10                   15

Asp Ala Leu Thr Ala Pro  
                  20