



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0008159
(43) 공개일자 2023년01월13일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 35/28 (2015.01) A61P 11/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
A61K 35/28 (2013.01)
A61P 11/00 (2018.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2022-7042331</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2021년05월07일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2022년12월01일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2021/062111</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2021/224449
국제공개일자 2021년11월11일</p> <p>(30) 우선권주장
20173592.5 2020년05월07일
유럽특허청(EPO)(EP)</p> | <p>(71) 출원인
신텔라 에이비
스웨덴, 223 81 룬드, 메디콘 빌리지</p> <p>(72) 발명자
룬드그렌 아커룬드 예비
스웨덴, 237 33 비오리드, 트롤조배겐 165
룬드스테드 산드라
스웨덴, 224 60 룬드, 스튜텐트가탄 20
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
특허법인한얼</p> |
|--|--|

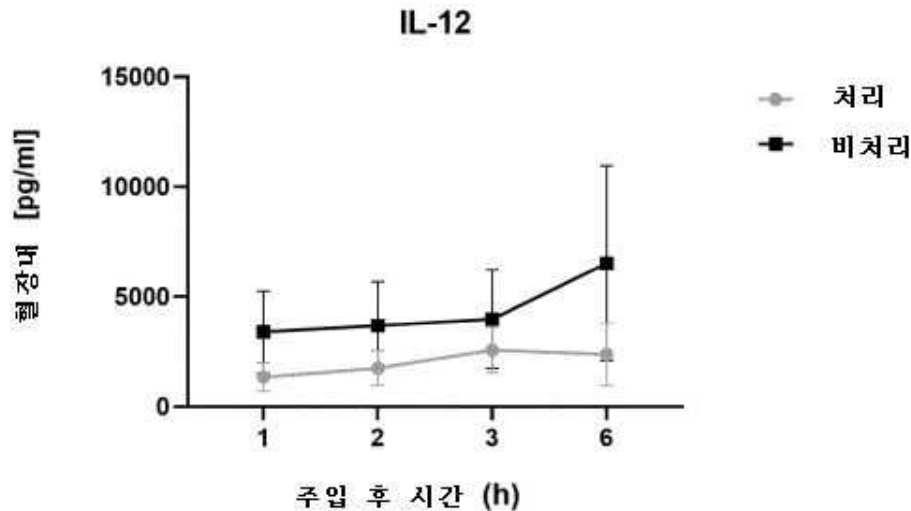
전체 청구항 수 : 총 73 항

(54) 발명의 명칭 호흡기 장애의 치료를 위한 줄기세포

(57) 요약

본 발명은 기도 장애, 질병 및 기도에 영향을 미치는 외상의 치료를 위한 인테그린 알파10-선택된 간엽 줄기세포의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도6b



(72) 발명자

우베브란트 크리스티나

스웨덴, 21 145 말뫼, 칼렉스가탄 4

라모스 모레노 타니아

스웨덴, 220 20 룬드, 에릭 달베르그스가탄 3비

명세서

청구범위

청구항 1

인테그린 알파10-선택된 간엽 줄기세포(integrin alpha10-selected Mesenchymal Stem Cell)(MSC)를 포함하는 조성물로서, 포유류의 호흡계(respiratory system)의 질병, 장애 또는 외상(trauma)의 치료에 사용하고/하거나, 기도(respiratory tract)의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 사용하기 위한 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 호흡계의 질병은 하기도(lower respiratory tract) 질병인, 사용하기 위한 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 호흡계의 질병은 주로 폐 간질(lung interstitium)에 영향을 미치는 호흡기 질병인, 사용하기 위한 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 호흡계의 질병은 기도(airway)에 영향을 미치는 호흡기질병인, 사용하기 위한 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 호흡계의 질병은 급성 호흡 곤란 증후군(acute respiratory distress syndrome)(ARDS), 폐부종(pulmonary oedema), 폐 호산구 증가증(pulmonary eosinophilia), 특발성 간질 폐렴(idiopathic interstitial pneumonitis), 영아 또는 소아에 특이적인 원발성 간질 폐 질병, 전신 질병과 관련된 간질 폐 질병, 폐포 미세결석증(pulmonary alveolar microlithiasis), 림프관평활근종증(lymphangiomyomatosis), 및 지방성 폐렴(lipoid pneumonitis)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 폐 간질에 주로 영향을 미치는 질병인, 사용하기 위한 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 호흡계의 질병은 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS) 및/또는 관련 장애인, 사용하기 위한 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 호흡계의 질병은 ARDS인, 사용하기 위한 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 호흡계의 질병은 사이토카인(cytokine) 방출 증후군(CRS)인, 사용하기 위한 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 호흡계의 질병은 사이토카인 폭풍 증후군(cytokine storm syndrome)(CSS)인, 사용하기 위한 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, ARDS 관련 질병은 COVID-19와 관련된 다계통 염증 증후군(multisystem inflammatory syndrome)인, 사용하기 위한 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 호흡계의 질병은 사이토카인 매개 ARDS인, 사용하기 위한 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 호흡계의 질병은 신생아의 ARDS/호흡 곤란 증후군인, 사용하기 위한 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 호흡계의 질병은 신생아의 호흡 곤란, 예컨대, 신생아의 호흡 곤란 증후군인, 사용하기 위한 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 호흡계의 질병은 외상으로부터 유발되는 ARDS인, 사용하기 위한 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 호흡계의 질병은 바이러스 또는 박테리아 감염에 의해 유발되는 ARDS인, 사용하기 위한 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 호흡계의 질병은 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19로부터 유발되는 ARDS인, 사용하기 위한 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 호흡계의 질병은 임의의 다른 원인으로부터 유발되는 ARDS인, 사용하기 위한 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 60%의 MSC는 인테그린 $\alpha 10$ 하위단위(subunit)를 발현하는, 사용하기 위한 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 50%, 예컨대, 적어도 55%, 예컨대, 적어도 60%, 예컨대, 적어도 65%, 예컨대, 적어도 70%, 예컨대, 적어도 75%, 예컨대, 적어도 80%, 예컨대, 적어도 85%, 예컨대, 적어도 90%, 예컨대, 적어도 95%, 예컨대, 적어도 96%, 예컨대, 적어도 97%, 예컨대, 적어도 98%, 예컨대, 적어도 99%, 예컨대, 적어도 100%의 MSC는 인테그린 $\alpha 10$ 하위단위를 발현하는, 사용하기 위한 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, MSC는 MHC 클래스 II, CD45, CD34, CD11b 및/또는 CD19 음성(negative)인, 사용하기 위한 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, MSC는 CD73, CD90 및/또는 CD105를 발현하는, 사용하기 위한 조성물.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, MSC는 간엽 줄기세포, 간엽 전구 세포, 및 간엽 기질 세포; 또는 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 사용하기 위한 조성물.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, MSC는 인테그린 $\alpha 10$ 하위단위를 발현하도록 유도되는, 사용하기 위한 조성물.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, MSC는 포유류 혈청 및 FGF-2를 포함하는 배양 배지에서 배양되는, 사용하기 위한 조성물.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, MSC는 혈소판 용해물 및/또는 혈소판 용해물 성분을 포함하는 배양 배지에서 배양되는, 사용하기 위한 조성물.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, MSC는 FGF-2 및 혈소판 용해물 및/또는 혈소판 용해물 성분을 포함하는 배양 배지에서 배양되는, 사용하기 위한 조성물.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, MSC는 포유류 혈청 및 혈소판 용해물 및/또는 혈소판 용해물 성분을 포함하는 배양 배지에서 배양되는, 사용하기 위한 조성물.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, MSC는 TGF β 를 포함하는 배양 배지에서 배양되는, 사용하기 위한 조성물.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, MSC는 FGF2를 포함하는 배양 배지에서 배양되는, 사용하기 위한 조성물.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, MSC는 혈소판 용해물 및/또는 혈소판 용해물 성분을 포함하는 무혈청(serum-free) 배양 배지에서 배양되는, 사용하기 위한 조성물.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, MSC는 성장 인자를 포함하는 무혈청 배양 배지에서 배양되는, 사용하기 위한 조성물.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, MSC는 성장 인자 FGF2 및/또는 TGF β 를 포함하는 무혈청 배양 배지에서 배양되는, 사용하기 위한 조성물.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, MSC는 동종이계 또는 자가 유래인, 사용하기 위한 조성물.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, MSC를 포함하는 조성물은 폐 또는 기도 내로 투여되는, 사용하기 위한 조성물.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, MSC를 포함하는 조성물은 주사를 통해 투여되는, 사용하기 위한 조성물.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, MSC를 포함하는 조성물은 비경구로 투여되는, 사용하기 위한 조성물.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, MSC를 포함하는 조성물은 정맥내 주사, 근육내 주사 및/또는 기관내 주사, 또는 이의 임의의 조합을 통해 투여되는, 사용하기 위한 조성물.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, MSC를 포함하는 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 부형제와 함께 세포 현탁액으로 투여되는, 사용하기 위한 조성물.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, MSC를 포함하는 조성물은 손상된 폐를 복구하기 위한 수술 동안 투여되는, 사용하기 위한 조성물.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, MSC를 포함하는 조성물은 폐 이식과 관련하여 투여되는, 사용하기 위한 조성물.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 포유류는 인간인, 사용하기 위한 조성물.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, MSC 및 포유류는 동일한 종(species)으로부터 유래되는, 사용하기 위한 조성물.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, MSC 및 포유류는 상이한 종으로부터 유래되는, 사용하기 위한 조성물.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, MSC는 지방 조직, 골수, 활막, 말초 혈액, 탯줄혈, 제대혈, 와튼 젤리(Wharton's jelly), 및/또는 양수로부터 유래되는, 사용하기 위한 조성물.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, MSC는 지방 조직으로부터 유래되는, 사용하기 위한 조성물.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, MSC는 골수로부터 유래되는, 사용하기 위한 조성물.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, MSC는 태아, 신생아, 청소년 또는 성체 MSC 및/또는 전구 세포(progenitor cell)로부터 유래되는, 사용하기 위한 조성물.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, MSC는 배아 세포 또는 배아로부터 유래되지 않은, 사용하기 위한 조성물.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, MSC는 시험관내 세포 배양물인, 사용하기 위한 조성물.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, MSC의 선택은 항-인테그린 α10 항체로 수행되어 있는, 사용하기 위한 조성물.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 항염증제 및/또는 면역조절제를 추가로 포함하는, 사용하기 위한 조성물.

청구항 52

포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상의 치료를 위한, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련된 약제 (medicament)의 제조를 위한, 인테그린 α10-선택된 간엽 줄기세포 (MSC)를 포함하는 조성물의 용도.

청구항 53

포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상의 치료 방법으로서, 상기 방법은 인테그린 α10-선택된 간엽 줄기세포 (MSC)를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 54

포유류의 기도의 기관 또는 조직의 이식의 치료 또는 촉진 방법으로서, 상기 방법은 인테그린 α10-선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 55

포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 포유류에서 혈병 형성(blood clotting)를 방지하는 방법으로서, 상기 방법은 인테그린 α10-선택된 간엽 줄기세포 (MSC)를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 56

포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 혈액학적 안정성(hemodynamic stability)을 촉진하는 방법으로서, 상기 방법은 인테그린 α10-선택된 간엽 줄기세포 (MSC)를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 57

포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 근 수축성 지원(inotropic support)의 필요성을 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 인테그린 α10-선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 58

포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 산소화 용량(oxygenation capacity)을 개선하는 방법으로서, 상기 방법은 인테그린 α10-선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 59

포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 조직 손상, 예를 들어 구조적 조직 손상을 방지하는 방법으로서, 상기 방법은 인테그린 α10-선택된 간엽 줄기세포 (MSC)를 포함하는 조성물의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 60

포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 조직 손상, 예를 들어 구조적 조직 손상을 회복(reverting)시키는 방법으로서, 상기 방법은 인테그린 $\alpha 10$ -선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 61

제59항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 조직 손상은 폐 조직 손상인, 방법.

청구항 62

제59항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 조직 손상은 간질 조직의 손상, 폐포 중격의 손상, 기도의 손상, 혈관계(vasculature)의 손상 및/또는 신경계의 손상인, 방법.

청구항 63

포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 호중구 수(neutrophil count)를 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 인테그린 $\alpha 10$ -선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 64

포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 림프구 수를 증가시키는 방법으로서, 상기 방법은 인테그린 $\alpha 10$ -선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 65

포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 전염증성 사이토카인(proinflammatory cytokine)을 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 인테그린 $\alpha 10$ -선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 66

제65항에 있어서, 전염증성 사이토카인은 인터루킨 12 (IL-12), IL-1 β , IL-6 및 IL-4, 또는 이의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 67

제65항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 전염증성 사이토카인은 혈액 및/또는 기관지폐포 세척액(lavage fluid)에서 감소되는, 방법.

청구항 68

포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 인터페론- α 를 증가시키는 방법으로서, 상기 방법은 인테그린 $\alpha 10$ -선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 69

인테그린 $\alpha 10$ -선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물로서, 포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여, 포유류에서

- 혈병 형성을 방지하는 방법,
- 혈액학적 안정성을 촉진하는 방법,
- 근 수축성 지원의 필요성을 감소시키는 방법,
- 산소화 용량을 향상시키는 방법,
- 조직 손상, 예를 들어 구조적 조직 손상을 방지하는 방법,

- 조직 손상, 예를 들어 구조적 조직 손상을 회복시키는 방법,
- 호중구 수를 감소시키는 방법,
- 림프구 수를 증가시키는 방법,
- 전염증성 사이토카인을 감소시키는 방법, 및/또는
- 인터페론- α 를 증가시키는 방법에 사용하기 위한 조성물.

청구항 70

제69항에 있어서, 조직 손상은 폐 조직 손상인, 방법.

청구항 71

제69항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 조직 손상은 간질 조직의 손상, 폐포 중격의 손상, 기도의 손상, 혈관계의 손상, 근육의 손상 및/또는 신경계의 손상인, 방법.

청구항 72

제69항에 있어서, 전염증성 사이토카인은 인터루킨 12 (IL-12), IL-1 β , IL-6 및 IL-4, 또는 이의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 73

제69항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 전염증성 사이토카인은 혈액 및/또는 기관지폐포 세척액에서 감소되는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 인테그린 알파10-선택된 간엽줄기세포 및 호흡기 장애의 치료에서의 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 폐에서 광범위한 염증의 급속한 발병을 특징으로 하는 중증 유형의 호흡 부전인 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS)과 같은 기도(respiratory tract) 장애를 치료하기 위한 충족되지 않은 임상적 요구가 크다. ARDS는 중환자에게 유의한 영향을 미치고 높은 사망률(약 40%로 추정됨)과 관련된 치명적인 임상 장애로 남아 있으며, 생존한 사람들은 유의한 장기 이환율을 경험할 수 있다.

[0003] 증상으로는 숨가쁨, 빠른 호흡, 푸르스름한 피부색 등이 있다. 폐가 초기에 영향을 받았는지에 따라 ARDS의 직접 및 간접 원인이 있다. 직접적인 원인에는 폐렴(예를 들어, COVID-19로 인한 박테리아 또는 바이러스 감염 포함), 흡인, 흡입 폐 손상, 폐 타박상, 흉부 외상(trauma) 및 익사 직전이 포함된다. 간접적인 원인에는 패혈증, 쇼크, 췌장염, 외상, 심폐 우회로 또는 화상이 포함된다(문헌[Matthay 2019]). 외상 후 소생술 중에 사용되는 많은 양의 수액과 관련된 ARDS 사례는 드물다(문헌[Casay 2019]).

[0004] ARDS는 일반적으로 폐와 같은 여러 기관에 영향을 미칠 수 있는 사이토카인 폭풍(cytokine storm)이라고 하는 현상인 대규모 면역학적 반응과 다수의 면역학적 매개체의 방출을 초래하는 급성 손상에 의해 유발된다(문헌[Gonzales 2015]). ARDS는 면역계의 광범위한 활성화에 의한 폐 조직에의 막대한 손상 유발을 특징으로 하기 때문에, 특정 분자 또는 경로를 표적화하는 특정 약물은 효과가 제한적이다. ARDS 관리의 최근 발전은 대부분 지원 요법에서 이루어졌으며 호흡 교환을 보호하고 생명을 보존하며 의사가 기저 질병의 해결을 기다릴 수 있도록 하는 것을 목적으로 했다(문헌[Prescott 2016]). 이러한 전략에는 보호 기계 호흡, 신경근 차단제, 엎드린 자세 및 보존적 유체 전략의 사용이 포함된다. 그러나 후자는 호흡 교환을 유지하는 것을 목적으로 하기 때문에 ARDS의 실제 치료를 나타내지 않는다. 사망률을 추가로 감소시키기 위해 ARDS 요법은 폐 손상을 유발하는 염증 기전을 표적화해야 한다. 그러나 현재까지 어떤 약물 요법도 질병 특이적 경로에 효과적으로 작용하거나 사망률을 감소시킬 수 없었다. 따라서, ARDS 및 관련 장애에 대한 신규한 치료법이 필요하다.

발명의 내용

- [0005] 본 발명자들은 ARDS에 대한 동물 모델에서 인테그린 알파10-선택된 간엽 줄기세포(integrin alpha10-selected Mesenchymal Stem Cell)(MSC)가 혈액학적 안정성(hemodynamic stability) 및 산소화 용량(oxygenation capacity)을 개선할 뿐만 아니라 혈병(blood clot) 형성 및 폐 조직 손상을 감소시킨다는 것을 발견하였다. 또한 MSC는 특정 면역 조절 및 항염증 특성을 나타낸다. 이는 인테그린 알파10-선택된 MSC를 ARDS 및 관련 폐 합병증과 같은 호흡기 장애의 영향을 완화하는데 특히 적합하게 한다.
- [0006] 주요 측면에서, 본 발명은 인테그린 알파10-선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물로서, 호흡계(respiratory system)/기도의 하나 이상의 질병(들) 또는 외상(들)의 치료에 사용하고/사용하거나; 포유류의 기도의 하나 이상의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 사용하기 위한 조성물에 관한 것이다.
- [0007] 추가의 측면에서, 본 개시내용은 포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상의 치료 방법으로서, 상기 방법은 인테그린 α10-선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0008] 추가의 측면에서, 본 개시내용은 포유류의 기도의 기관 또는 조직의 이식의 치료 또는 촉진 방법으로서, 상기 방법은 인테그린 α10-선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0009] 추가의 측면에서, 본 개시내용은 포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 포유류에서 혈병 형성(blood clotting)을 방지하는 방법으로서, 상기 방법은 인테그린 α10-선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0010] 추가의 측면에서, 본 개시내용은 포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 혈액학적 안정성을 촉진하는 방법으로서, 상기 방법은 인테그린 α10-선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0011] 추가의 측면에서, 본 개시내용은 포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 근 수축성 지원(inotropic support)의 필요성을 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 인테그린 α10-선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0012] 추가의 측면에서, 본 개시내용은 포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 산소화 용량을 향상시키는 방법으로서, 상기 방법은 인테그린 α10-선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0013] 추가의 측면에서, 본 개시내용은 포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 조직 손상, 예를 들어 구조적 조직 손상을 방지하는 방법으로서, 상기 방법은 인테그린 α10-선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0014] 추가의 측면에서, 본 개시내용은 포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 조직 손상, 예를 들어 구조적 조직 손상을 회복(reverting)시키는 방법으로서, 상기 방법은 인테그린 α10-선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0015] 추가의 측면에서, 본 개시내용은 포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 호중구 수(neutrophil count)를 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 인테그린 α10-선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0016] 추가의 측면에서, 본 개시내용은 포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 림프구 수를 증가시키는 방법으로서, 상기 방법은 인테그린 α10-선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0017] 추가의 측면에서, 본 개시내용은 포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는

는 조직의 이식과 관련하여 전염증성 사이토카인(proinflammatory cytokine)을 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 인테그린 $\alpha 10$ -선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.

- [0018] 추가의 측면에서, 본 개시내용은 포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 인터페론- α 를 증가시키는 방법으로서, 상기 방법은 인테그린 $\alpha 10$ -선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0019] 추가의 측면에서, 본 개시내용은 인테그린 $\alpha 10$ -선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물로서, 포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 포유류에서
- [0020] -혈병 형성을 방지하는 방법,
- [0021] -혈역학적 안정성을 촉진하는 방법,
- [0022] -근 수축성 지원의 필요성을 감소시키는 방법,
- [0023] -산소화 용량을 향상시키는 방법,
- [0024] -조직 손상, 예를 들어 구조적 조직 손상을 방지하는 방법,
- [0025] -조직 손상, 예를 들어 구조적 조직 손상을 회복시키는 방법,
- [0026] -호중구 수를 감소시키는 방법,
- [0027] -림프구 수를 증가시키는 방법,
- [0028] -전염증성 사이토카인을 감소시키는 방법, 및/또는
- [0029] -인터페론- α 를 증가시키는 방법
- [0030] 에 사용하기 위한 조성물에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

도 1: MSC-처리된 동물에 필요한 낮은 근 수축성 지원

12마리의 돼지에서 ARDS를 유도하고 돼지에 인테그린 $\alpha 10$ -선택된 MSC(6마리) 또는 DMSO가 포함된 동결보존 용액(6마리)의 정맥내 주사를 처리하였다. 실험 과정에서 ARDS 모델의 혈역학적 안정성과 산소화 수준을 보장하기 위해 노르에피네프린(norepinephrine) 투여와 같은 근 수축성 지원이 제공된다. 따라서 투여되는 노르에피네프린의 양은 동물의 혈역학적 안정성과 폐의 산소화 용량을 결정하는 방법이다. 본 발명자들은 투여된 노르에피네프린의 총량이 대조군(비처리)과 비교하여 MSC-처리된 동물(처리)에서 유의하게 적음을 발견했다. 이는 인테그린 $\alpha 10$ -선택된 MSC로 처리된 동물이 더 안정한 혈역학을 나타내고 더 우수한 산소 분포를 보장할 수 있음을 나타낸다. ****는 $p \leq 0.001$ 을 나타낸다.

도 2: MSC 처리로 개선된 산소화 용량.

처리 시작 12시간 후, MSC-처리된 돼지 3마리와 대조군 돼지 3마리에서 산소화 용량을 분석할 수 있었다. 산소 용량을 동맥산소분압(PaO_2)과 흡기 산소($FI O_2$)의 비율을 분석하여 측정하였다. 결과는 MSC-처리된 돼지(처리)가 대조군 돼지(비처리)(PaO_2/FIO_2 비율: X-X)와 비교하여 개선된 산소화 용량(PaO_2/FIO_2 비율: 21 내지 28)을 나타냄을 보여준다. 이는 대조군 동물과 비교하여 MSC-처리된 동물에서 기체 교환을 위해 더 잘 유지된 폐 구조를 나타낸다.

도 3: MSC-처리된 동물에서 증가된 응고 시간.

응고는 ARDS의 주된 특징이며 극심한 염증 반응을 일으키기 때문에 본 발명자들은 ARDS 모델에서 응고(혈병 형성) 시간을 조사했다. 응고 시간을 MSC-처리(원) 및 비처리(사각형) 그룹 모두에서 모니터링하였다. 그래프는 실험의 여러 단계에서 혈병 형성 시간(초, s)을 표시하고 MSC-처리된 그룹(원)에서 증가된 혈병 형성 시간을 보여준다. 치료 그룹에서의 효과는 인테그린 $\alpha 10$ -선택된 MSC 주입 후 이미 2시간 후에 알 수 있으며 적어도 12시간 동안 지속된다. 증가된 혈병 형성 시간은 ARDS 감소와 관련이 있으며 ARDS 요법으로서 인테그린 $\alpha 10$ -선택된 MSC의 안전성과 치료 효과를 뒷받침한다.

도 4: MSC 처리 후 폐 조직의 손상 감소

폐 조직의 손상 정도와 MSC가 폐 조직 구조에 미치는 영향을 조사하기 위해 ARDS 연구 종료 시 폐의 상부, 중간 및 하부(엽)에서 폐 생검을 수행하였다. 결과는 ARDS 모델에서 MSC의 치료 효과를 입증하는 대조군(비처리) 동물과 비교하여 MSC-처리된 동물에서 더 적은 폐 조직 손상을 보여주었다. 상부의 대표 이미지는 비처리 그룹에 속하고, 하부의 대표 이미지는 MSC-처리 그룹에 속한다. 모든 이미지는 20X의 배율로 촬영되었다(흑색 눈금 막대는 0.1mm를 나타내고 백색 눈금 막대는 0.2mm를 나타냄).

도 5: MSC-처리된 동물의 혈액 내 호중구 감소.

A) ARDS 돼지의 염증에 대한 인테그린 $\alpha 10$ -선택된 MSC의 영향을 알아보기 위해 혈액 내 호중구 수를 분석하였다. 결과는 MSC 주입(처리) 후 감소된 수의 호중구를 나타내므로 처리된 그룹의 폐 조직에서 염증 반응의 일부로 더 적은 호중구가 집합됨을 나타낸다. 이는 호중구 수의 감소가 MSC의 중요한 작용 기전 중 하나로 염증 정도를 낮추고 폐 조직 손상을 감소시킨다는 것을 시사한다. 평균 $\pm$ S.E.M. $p \leq 0.05$.

B) 동물의 말초 혈액에서 계수된 림프구 수(백만 세포/ml)를 나타내는 그래프. 간단히 말해서, 전혈의 림프구 수는 처리 그룹에서 실험 종료시 증가하여 주입 9시간과 10시간 후에 최고치를 획득하였다. 림프구는 ARDS에 대한 반응에 관여하는 중요한 면역 세포이며 더 많은 수의 림프구는 덜 심각한 ARDS 사례를 나타낼 수 있다.

도 6: 혈장 및 기관지폐포 세척액(bronchoalveolar lavage fluid; BALF) 내의 사이토카인은 MSC의 면역조절 효과를 지원한다

ARDS 모델에서 인테그린 $\alpha 10$ -선택된 MSC의 면역 조절 효과의 기반이 되는 작용 기전을 추가로 조사하기 위해, 혈액 샘플 및 기관지폐포 세척액(BALF)을 실험 동안 상이한 시점에서 취하여 상이한 관련 염증성 사이토카인에 대해 분석하였다. 본 발명자들은 여기에서 MSC-처리된 동물에서 면역 조절 효과를 지원하는 인터페론- α (IFN- α) 및 인터루킨 IL-12, IL-1 β 및 IL-6에 대한 MSC의 효과를 보여준다.

A) 전염증성 사이토카인 인터페론- α (IFN- α)는 인테그린 $\alpha 10$ -선택된 MSC 주입 후 이미 1시간 후에 처리되지 않은 동물과 비교하여 처리된 동물의 혈장에서 더 높은 수준으로 검출되었고 3시간 더 지속되었다. 이 더 높은 수준은 IFN- α 가 주입될 때 ARDS 환자의 사망률 감소를 보여주는 최근의 후향적 연구에 의해 나타난 바와 같이 ARDS에서 더 나은 예후를 나타낼 수 있다.

B) 전염증성 사이토카인 인터루킨(IL)-12는 MSC 주입 후 이미 1시간 후에 대조군(비처리) 동물과 비교하여 인테그린 $\alpha 10$ -선택된 MSC-처리된 동물에서 혈장에서 더 낮은 수준으로 검출되었고, 이는 즉각적인 MSC의 효과를 나타내며, 8시간 동안 지속되었다. 이는 혈액 내 활성화된 항원 제시 세포의 더 낮은 존재를 나타낼 수 있기 때문에 MSC의 면역 조절 효과를 추가로 뒷받침한다.

C 및 D) ARDS 발병의 핵심으로 인식되는 전염증성 인터루킨 IL-1 β 및 IL-6은 연구 완료(종료) 후 비처리 그룹과 비교하여 MSC 처리된 동물의 BALF에서 더 낮았다. 더욱이, IL-1 β 과 IL-6은 비처리 동물에서만 기준선과 비교하여 유의하게 증가하였다. 이는 처리된 동물에서 전염증성 상태(M1) 및 전반적으로 약화된 폐 염증 쪽으로 극성화된 대식세포의 더 낮은 존재를 나타낼 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

정의

"항-인테그린 $\alpha 10$ 항체" 또는 "항-인테그린 $\alpha 10$ 하위단위(subunit) 항체"는 이중이량체 단백질 인테그린 $\alpha 10 \beta 1$ 의 적어도 인테그린 $\alpha 10$ 하위단위를 인식하고 이에 결합할 수 있는 항체를 지칭하기 위해 본 명세서에서 상호 혼용된다. 이러한 항체는 이중이량체 단백질 인테그린 $\alpha 10 \beta 1$ 의 에피토프를 인식하는 항체일 수 있으며, 에피토프는 인테그린 $\alpha 10$ 및 인테그린 $\beta 1$ 하위단위 모두의 아미노산 잔기를 포함한다.

본 명세서에 사용되는 바와 같이, "인테그린 $\alpha 10$ " 또는 "인테그린 $\alpha 10$ "은 이중이량체 단백질 인테그린 $\alpha 10 \beta 1$ 의 $\alpha 10$ 하위단위를 지칭한다. 이러한 명명은 인테그린 $\alpha 10$ 하위단위에 결합되어 인테그린 $\alpha 10 \beta 1$ 이중이량체의 4차 구조를 형성하는 인테그린 $\beta 1$ 하위단위의 존재를 배제하지 않는다. 인간 인테그린 $\alpha 10$ 사슬 서열은 GenBank™/EBI 데이터뱅크 수탁번호 AF074015로 알려져 있고 공개적으로 이용 가능하며 문헌[Camper 1998]에 기재되어 있다. "알파" 및 " α "뿐만 아니라, "알파10" 및 "알파 10"은 균등한 용어이다.

본 명세서에 사용되는 바와 같이, 단수형("a", "an" 및 "the")은 문맥상 명백하게 달리 명시하지 않는 한 복수

지시 대상을 포함한다.

[0036] 용어 "일부 실시양태"는 하나 또는 하나 초과 실시양태를 포함할 수 있다.

[0037] 본문 전체에서 또는 청구범위 및/또는 명세서에서 "~를 포함하는"이라는 용어와 함께 사용될 때 단수형("a" 또는 "an") 단어의 사용은 "하나"를 의미할 수 있지만, "하나 이상", "적어도 하나" 및 "하나 또는 하나 초과이상"의 의미화 또한 일치한다.

[0038] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "단리", "분류" 및 "선택"은 세포를 특정 유형의 세포로 확인하여 동일한 세포 유형 또 다른 분화 상태에 속하지 않는 세포로부터 이를 분리하는 작용을 지칭한다. 또한, 이러한 용어는 특정 마커의 존재에 의해 세포를 확인하는 작용을 지칭할 수도 있다. 예를 들어, 본 발명에서 인테그린 알파10-선택된 간엽 줄기세포(MSC)에 관한 것이다. 일반적으로, 단리는 예를 들어 기계적일 수 있는 분리의 첫 번째 단계를 나타내고, "선택"은 더 구체적이고 예를 들어 항체의 보조로 수행된다. 당업자는 세포를 "단리", "분류" 또는 "선택"하는 절차가 상기 세포의 농축을 유도한다는 것을 이해할 것이다.

[0039] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "인테그린 알파10-농축된 MSC"는 용어 "인테그린 알파10^{hi} MSC", "인테그린 알파10-선택된 간엽 줄기세포" 및 "농축된 인테그린 α10^{hi} 간엽 줄기세포 집단"과 동의어이다. 실시예 1에 기재된 바와 같이, 본 발명에 사용된 MSC는 예를 들어 인테그린 알파10에 특이적으로 결합하는 항체의 보조로 인테그린 알파10을 발현하는 MSC를 선택함으로써 인테그린 알파10을 발현하는 MSC를 농축하는 절차를 사용하여 선택된다. 당업자는 특정 특성을 위해 선택된 세포, 예를 들어, 인테그린 알파10을 발현하는 MSC 또는 인테그린 알파 10^{hi} MSC는 특이적이고 균질한 세포 집단을 형성할 수 있음을 이해할 것이다.

[0040] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "간엽 줄기세포" 또는 "MSC"는 국제 세포 치료 학회의 간엽 및 조직 줄기세포 위원회에서 정의한 다능성 기질 세포를 의미한다(문헌[Dominici M et al., Cytotherapy. 8(4):315-7 (2006)] 참조). MSC는 표준 배양 조건에서 유지될 때 플라스틱에 부착되어야 하고 CD105, CD73 및 CD90을 발현해야 하고 CD45, CD34, CD14 또는 CD11b, CD79알파 또는 CD19 및 HLA-DR 표면 분자의 발현이 부재해야 한다. MSC는 시험관 내에서 조골세포, 지방세포 또는 연골모세포로 분화할 수 있는 기능이 있어야 한다.

[0041] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "호흡계의 질병, 장애 또는 외상"은 호흡과 관련된 계를 지칭하고 호흡계의 하나 이상의 부분의 임의의 기능장애를 지칭한다. 호흡계(기도, 호흡 장치, 호흡계라고도 함)는 예를 들어 폐, 기관지, 세기관지, 호흡세기관지(respiratory bronchiole), 폐포관, 폐포낭 및 폐포(때로는 하기도(lower respiratory tract)라고도 함)뿐만 아니라, 기관, 후두, 인두, 비강 및 부비동(때때로 상기도라고도 함)을 포함한다.

[0042] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "ARDS(급성 호흡 곤란 증후군)"는 생명을 위협하는 염증이며, 종종 폐에 부종이 있어 중증 호흡 부전을 유발한다. ARDS는 심각한 생리학적인 손상 후에 발생하는 강렬하고 종종 널리 퍼진 폐 염증으로 인한 저산소 호흡 부전을 동반한 폐 손상의 임상 증후군이다.

[0043] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "패혈증"은 "감염에 따른 전신 염증 반응 증후군(SIRS)"으로 정의된 병태를 지칭한다. 이러한 병태는 미생물, 바람직하게는 박테리아 또는 진균, 기생충 또는 바이러스 또는 프리온에 의해 유도된 명백한 감염을 특징으로 한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "패혈증"은 패혈증의 마지막 단계 및 "중증 패혈증", "패혈성 쇼크" 및 "패혈증의 합병증"(예를 들어, 다발성 장기 기능 장애 증후군(MODS), 과중성 혈관내 응고(DIC), 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS) 및 급성 신부전(AKI))의 발병과 관련된 패혈증을 포함하고, 패혈증의 모든 단계를 포함한다.

[0044] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "예방하는" 또는 "예방"은 질병, 장애 또는 병태의 발병을 지연시키거나 중지시키는 것을 포함한다.

[0045] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "질병", "장애", "외상" 및 "증후군" 및 "병태"와 같은 다른 유사한 용어는 본 개시내용 내에서 동의어로 이해될 수 있으며 비기능적, 병리학적인, 비생리학적인 및/또는 장애 상태를 지칭한다.

[0046] **질병 적응증**

[0047] 일 측면에서, 본 개시내용은 인테그린 알파10-선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물로서, 포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상의 치료에 사용하고/사용하거나, 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 사용하

기 위한 조성물에 관한 것이다.

- [0048] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 호흡계의 질병은 하기도 질병이다.
- [0049] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 호흡계의 질병은 주로 폐 간질(lung interstitium)에 영향을 미치는 호흡기 질병이다.
- [0050] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 호흡계의 질병은 기도(airway)에 영향을 미치는 호흡기 질병이다.
- [0051] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 호흡계의 질병은 급성 호흡 곤란 증후군(acute respiratory distress syndrome)(ARDS), 폐부종(pulmonary oedema), 폐 호산구 증가증(pulmonary eosinophilia), 특발성 간질 폐렴(idiopathic interstitial pneumonitis), 영아 또는 소아에 특이적인 원발성 간질 폐 질병, 전신 질병과 관련된 간질 폐 질병, 폐포 미세결석증(pulmonary alveolar microlithiasis), 림프관평활근종증(lymphangiomyomatosis), 및 지방성 폐렴(lipoid pneumonitis)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 폐 간질에 주로 영향을 미치는 질병이다.
- [0052] 실시예에 나타난 바와 같이, 본 명세서에 개시된 인테그린 알파10-선택된 MSC는 항염증 및 면역조절 특성을 나타내고 ARDS와 관련된 증상을 개선, 예방 및/또는 치료하는데 사용될 수 있다. 당업자는 ARDS와 관련된 질병 또는 장애가 또한 본 명세서에 개시된 인테그린 알파10-선택된 MSC에 의해 치료될 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, 사이토카인 방출 증후군(CRS), 사이토카인 폭풍 증후군(CSS) 및 COVID-19와 관련된 다계통 염증 증후군과 같은 ARDS와 관련된 질병 또는 장애; 또는 신생아, 예를 들어, 다음에 제한되는 것은 아니나, 조산아에 영향을 미치는 합병증은 호흡계(예를 들어, 폐)에 영향을 미칠 수 있고 본 명세서에 개시된 인테그린 알파10-선택된 MSC로 치료될 수 있다. 사이토카인 폭풍 및 사이토카인 방출 증후군은 예를 들어 다양한 요법, 병원체, 암, 자가면역 병태 및 단일 유전자 장애에 의해 촉발될 수 있는 높은 수준의 순환하는 사이토카인 및 면역 세포 과활성화를 포함하는 생명을 위협하는 전신 염증 증후군이다.
- [0053] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 호흡계의 질병은 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS) 및/또는 관련 장애이다.
- [0054] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 호흡계의 질병은 ARDS이다.
- [0055] 본 명세서에 개시된 조성물을 사용하여 치료될 수 있는 질병, 장애 또는 증후군은 예를 들어 ARDS와 관련된 장애일 수 있다.
- [0056] 따라서, 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 호흡계의 질병은 사이토카인 방출 증후군 (CRS)이다.
- [0057] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 호흡계의 질병은 사이토카인 폭풍 증후군 (CSS)이다.
- [0058] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, ARDS 관련 질병은 COVID-19와 관련된 다계통 염증 증후군이다.
- [0059] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 호흡계의 질병은 사이토카인 매개 ARDS이다.
- [0060] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 호흡계의 질병은 신생아의 ARDS/호흡 곤란 증후군이다.
- [0061] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 호흡계의 질병은 신생아의 호흡 곤란, 예컨대, 신생아의 호흡 곤란 증후군이다.
- [0062] 제1항 내지 상기 항 중 어느 한 항에 따라 사용하기 위한 조성물로서, 호흡계의 질병은 외상으로부터 유발되는 ARDS이다.
- [0063] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 호흡계의 질병은 바이러스 또는 박테리아 감염에 의해 유발된 ARDS이다. 예를 들어, 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2)로 인한 바이러스 감염은 ARDS를 유발할 수 있다.
- [0064] ARDS는 몇 가지 근본적인 원인을 가질 수 있다는 것이 이해된다. 그러나 원인에 관계없이 ARDS는 임상 매개변수에 의해 정의되는 인지된 임상 증후군, 예를 들어 보충 산소 투여에도 불구하고 중증 저산소혈증, 양측 폐 침윤 및 폐 순응도 감소이다. 몇 가지 측정 가능한 인자, 예를 들어 사이토카인이 ARDS의 병리와 관련된 것으로 의심되거나 알려져 있다. 당업자는 인테그린 알파10-선택된 간엽 줄기세포(MSC)가 다른 종류의 근본 원인에 의해 유발된 ARDS의 치료에 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 본 명세서에 포함된 예는 ARDS에 대해 인식된 동물 모델을 예시하고, 당업자는 당업계에 공지된 다른 모델을 사용하여 본 명세서에 개시된 MSC의 효능을 평가할 수 있음을 이해할 것이다.

- [0065] ARDS의 빈번한 원인은 패혈증이고, ARDS는 많은 경우에 패혈증을 앓고 있는 환자의 궁극적으로 사망에 이르게 하는 병태이다. 결과적으로, 본 명세서에 개시된 인테그린 알파10-선택된 간엽 줄기세포(MSC)는 ARDS 치료에 효능을 나타내기 때문에, 상기 세포는 패혈증과 같은 ARDS의 근본 원인을 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0066] ARDS의 또 다른 원인은 역대 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2)/COVID-19이며, ARDS는 궁극적으로 COVID-19를 앓고 있는 환자의 사망으로 이어지는 병태일 수 있다. 결과적으로, 본 명세서에 개시된 인테그린 알파10-선택된 간엽 줄기세포(MSC)는 ARDS 치료에 효능을 나타내기 때문에, 상기 세포는 ARDS의 근본 원인, 예를 들어 COVID-19를 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0067] 따라서, 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 호흡계의 질병은 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19로부터 유발되는 ARDS이다.
- [0068] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 호흡계의 질병은 임의의 다른 원인으로부터 유발되는 ARDS이다.
- [0069] 특히 면역 세포와 관련된 전염증성 사이토카인 및 세포 변화의 증가와 같은 ARDS와 관련된 질병 기전은 또한 예를 들어 폐 이식의 설정에서 이식된 기관 또는 조직의 거부와 관련된 기전과 관련될 수 있다. 따라서, 인테그린 알파10-선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 본 명세서에 개시된 조성물은 장기의 이식, 예를 들어 폐 이식과 관련된 장애를 예방하거나 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0070] 따라서, 본 개시내용의 일부 실시양태는 포유류의 예를 들어 폐 이식과 같은 호흡기의 기관 또는 조직의 이식과 관련된 질병, 장애 또는 외상의 치료에서 인테그린 알파10-선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0071] **MSC 특성 및 제조**
- [0072] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, MSC의 적어도 60%는 인테그린 $\alpha 10$ 하위단위를 발현한다.
- [0073] 실시예 1은 본 개시내용에 제시된 인테그린 알파10 선택된 MSC를 제조하는 방법을 기재한다. 인테그린 알파10 선택된 MSC의 주요 이점은 인테그린 알파10 단백질 발현의 기준을 사용하여 선택되었고 따라서 MSC의 균질한 배양 및/또는 집단이라는 점이다. 이러한 세포는 줄기세포 마커의 강력한 발현을 나타내는 것으로 나타났다(예를 들어, WO 2018/138322 참조). 당업자는 세포를 선택하고 이에 따라 농축하기 위한 여러 방법이 사용될 수 있음을 알 것이다. 본 발명에서, 인테그린 알파10 고 MSC는 단리/선택 절차 동안 농축된다. 이를 위해 항-인테그린 알파10 항체를 사용할 수 있다. MSC 단리 및 선택은 WO 2018/138322에 기재된 대로 수행될 수 있다.
- [0074] 실시예 1에 개시된 바와 같이, 선택 단계에서 항-인테그린 알파 10 항체를 사용하여 인테그린 알파10의 발현에 의해 선택되는 선택된 MSC는 인테그린 알파10을 발현한다(인테그린 알파10 발현 MSC는 인테그린 알파10^{hi} MSC로 지칭될 수 있음). 보다 구체적으로, 인테그린 알파10 하위단위가 인테그린 베타1 하위단위와 함께 발현되기 때문에 선택된 세포는 이중이량체 인테그린 알파10 베타1($\alpha 10 \beta 1$)을 발현하는 MSC이다. 선택 단계 다음에는 선택된 MSC 각각의 인테그린 알파10 발현이 다양할 수 있는 확장 단계가 뒤따르며, 즉, 모든 MSC가 확장 동안 및 따라서 투여 시점에 항상 인테그린 알파10을 발현할 수 있는 것은 아니다. 그러나, MSC를 환자에게 투여할 때, 투여된 세포의 적어도 50%가 인테그린 알파10 하위단위를 발현한다.
- [0075] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 적어도 50%, 예컨대, 적어도 55%, 예컨대, 적어도 60%, 예컨대, 적어도 65%, 예컨대, 적어도 70%, 예컨대, 적어도 75%, 예컨대, 적어도 80%, 예컨대, 적어도 85%, 예컨대, 적어도 90%, 예컨대, 적어도 95%, 예컨대, 적어도 96%, 예컨대, 적어도 97%, 예컨대, 적어도 98%, 예컨대, 적어도 99%, 예컨대, 적어도 100%의 MSC는 인테그린 알파10 하위단위를 발현한다.
- [0076] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, MSC는 MHC 클래스 II, CD45, CD34, CD11b 및/또는 CD19 음성(negative)이다.
- [0077] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, MSC는 CD73, CD90 및/또는 CD105를 발현한다.
- [0078] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, MSC는 간엽 줄기세포, 간엽 전구 세포(progenitor cell), 및 간엽 기질 세포; 또는 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0079] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, MSC는 인테그린 $\alpha 10$ 하위단위를 발현하도록 유도된다.
- [0080] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, MSC는 포유류 혈청 및 FGF-2를 포함하는 배양 배지에서 배양된다.
- [0081] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, MSC는 혈소판 용해물 및/또는 혈소판 용해물 성분을 포함하는 배양 배지에서

배양된다.

- [0082] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, MSC는 FGF-2 및 혈소판 용해물 및/또는 혈소판 용해물 성분을 포함하는 배양 배지에서 배양된다.
- [0083] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, MSC는 포유류 혈청 및 혈소판 용해물 및/또는 혈소판 용해물 성분을 포함하는 배양 배지에서 배양된다.
- [0084] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, MSC는 TGF β 를 포함하는 배양 배지에서 배양된다.
- [0085] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, MSC는 FGF2를 포함하는 배양 배지에서 배양된다.
- [0086] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, MSC는 혈소판 용해물 및/또는 혈소판 용해물 성분을 포함하는 무혈청(serum-free) 배양 배지에서 배양된다.
- [0087] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, MSC는 성장 인자를 포함하는 무혈청 배양 배지에서 배양된다.
- [0088] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, MSC는 성장 인자 FGF2 및/또는 TGF β 를 포함하는 무혈청 배양 배지에서 배양된다.
- [0089] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, MSC는 동종이계 또는 자가 유래이다.
- [0090] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, MSC 및 포유류는 동일한 종(species)으로부터 유래된다.
- [0091] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, MSC 및 포유류는 상이한 종으로부터 유래된다.
- [0092] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, MSC는 지방 조직, 골수, 활막, 말초혈액, 탯줄혈, 제대혈, 와튼 젤리, 및/또는 양수로부터 유래된다.
- [0093] 당업자는 인테그린 알파10-선택된 MSC를 선택하기 위한 본 명세서에 개시된 절차가 당업계에 공지된 다른 공급원으로부터 MSC를 선택하는 데에도 적용될 수 있음을 이해한다.
- [0094] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, MSC는 지방 조직으로부터 유래된다.
- [0095] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, MSC는 골수로부터 유래된다.
- [0096] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, MSC는 태아, 신생아, 청소년 또는 성체 MSC 및/또는 전구 세포로부터 유래된다.
- [0097] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, MSC는 배아 세포 또는 배아로부터 유래되지 않는다.
- [0098] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, MSC는 시험관내 세포 배양물이다.
- [0099] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, MSC의 선택은 항-인테그린 $\alpha 10$ 항체로 수행되어 있다.
- [0100] **투여**
- [0101] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 인테그린 알파10-선택된 MSC를 포함하는 조성물은 폐 또는 기도 내로 투여된다.
- [0102] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 인테그린 알파10-선택된 MSC를 포함하는 조성물은 주사를 통해 투여된다.
- [0103] 당업자는 인테그린 알파10-선택된 MSC의 투여에 대해 당업계에 공지된 다른 방식을 알고 있을 것이다.
- [0104] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 인테그린 알파10-선택된 MSC를 포함하는 조성물은 비경구로 투여된다.
- [0105] 따라서, 본 개시내용에 따라 사용하기 위한 인테그린 알파10-선택된 MSC를 포함하는 조성물은 인테그린 알파10-선택된 MSC가 제공될 동물의 임의의 점막을 가로질러 국소적으로 투여될 수 있다.
- [0106] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 인테그린 알파10-선택된 MSC를 포함하는 조성물은 정맥내 주사, 근육내 주사 및/또는 기관내 주사, 또는 이의 임의의 조합을 통해 투여된다.
- [0107] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 인테그린 알파10-선택된 MSC는 투여 전에 세포 응집물로 제형화된다.
- [0108] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 인테그린 알파10-선택된 MSC를 포함하는 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 부형제와 함께 세포 현탁액으로 투여된다.

- [0109] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 인테그린 알파10-선택된 MSC를 포함하는 조성물은 손상된 폐를 복구하기 위한 수술 동안 투여된다.
- [0110] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 인테그린 알파10-선택된 MSC를 포함하는 조성물은 폐 이식과 관련하여 투여된다.
- [0111] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 포유류는 인간이다.
- [0112] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 포유류는 인간, 말, 조랑말, 황소, 당나귀, 노새, 낙타, 고양이, 개, 돼지, 또는 소이다.
- [0113] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 인테그린 알파10-선택된 MSC 및 포유류는 동일한 종으로부터 유래된다.
- [0114] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 인테그린 알파10-선택된 MSC 및 포유류는 상이한 종으로부터 유래된다.
- [0115] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 인테그린 알파10-선택된 MSC는 지방 조직, 골수, 활막, 말초 혈액, 탯줄혈, 제대혈, 와튼 젤리, 및/또는 양수로부터 유래된다.
- [0116] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 인테그린 알파10-선택된 MSC는 지방 조직으로부터 유래된다.
- [0117] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 인테그린 알파10-선택된 MSC는 골수로부터 유래된다.
- [0118] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 인테그린 알파10-선택된 MSC는 태아, 신생아, 청소년 또는 성체 MSC 및/또는 전구 세포로부터 유래된다.
- [0119] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 인테그린 알파10-선택된 MSC는 배아 세포 또는 배아로부터 유래되지 않은.
- [0120] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 인테그린 알파10-선택된 MSC는 시험관내 세포 배양물이다.
- [0121] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 인테그린 알파10-선택된 MSC의 선택은 항-인테그린 α10 항체로 수행되어 있다.
- [0122] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 인테그린 알파10-선택된 간엽 줄기세포 (MSC)를 포함하는 조성물은 항염증제 및/또는 면역조절제를 추가로 포함한다.
- [0123] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상의 치료를 위한, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련된 약제(medicament)의 제조를 위한, 인테그린 α10-선택된 간엽 줄기세포 (MSC)를 포함하는 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0124] **방법**
- [0125] 추가의 측면에서, 본 개시내용은 포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상의 치료 방법으로서, 상기 방법은 인테그린 α10-선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0126] 추가의 측면에서, 본 개시내용은 포유류의 기도의 기관 또는 조직의 이식의 치료 또는 촉진 방법으로서, 상기 방법은 인테그린 α10-선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0127] 추가의 측면에서, 본 개시내용은 포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 포유류에서 혈병 형성을 방지하는 방법으로서, 상기 방법은 인테그린 α10-선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0128] 추가의 측면에서, 본 개시내용은 포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 혈액학적 안정성을 촉진하는 방법으로서, 상기 방법은 인테그린 α10-선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0129] 추가의 측면에서, 본 개시내용은 포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 근 수축성 지원의 필요성을 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 인테그린 α10-선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0130] 추가의 측면에서, 본 개시내용은 포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 산소화 용량을 향상시키는 방법, 상기 방법은 인테그린 α10-선택된 간엽 줄기세포

(MSC)를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.

- [0131] 추가의 측면에서, 본 개시내용은 포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 조직 손상, 예를 들어 구조적 조직 손상을 방지하는 방법으로서, 상기 방법은 인테그린 $\alpha 10$ -선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0132] 추가의 측면에서, 본 개시내용은 포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 조직 손상, 예를 들어 구조적 조직 손상을 회복시키는 방법으로서, 상기 방법은 인테그린 $\alpha 10$ -선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0133] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 개시된 방법에 의해 방지 또는 회복되는 조직 손상은 폐 조직 손상이다.
- [0134] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 개시된 방법에 의해 방지 또는 회복되는 조직 손상은 간질 조직의 손상, 폐포 증격의 손상, 기도의 손상, 혈관계(vasculature)의 손상 및/또는 신경계의 손상이다.
- [0135] 추가의 측면에서, 본 개시내용은 포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 호중구 수를 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 인테그린 $\alpha 10$ -선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0136] 추가의 측면에서, 본 개시내용은 포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 림프구 수를 증가시키는 방법으로서, 상기 방법은 인테그린 $\alpha 10$ -선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0137] 추가의 측면에서, 본 개시내용은 포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 전염증성 사이토카인을 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 인테그린 $\alpha 10$ -선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0138] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 개시된 방법에 의해 감소되는 전염증성 사이토카인은 인터루킨 12 (IL-12), IL-1 β , IL-6 및 IL-4, 또는 이의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0139] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 개시된 방법에 의해 감소되는 전염증성 사이토카인은 혈액 및/또는 기관지폐포 세척액에서 감소된다.
- [0140] 추가의 측면에서, 본 개시내용은 포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 인터페론- α 를 증가시키는 방법으로서, 상기 방법은 인테그린 $\alpha 10$ -선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0141] 추가의 측면에서, 본 개시내용은 인테그린 $\alpha 10$ -선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물로서, 포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 포유류에서
- [0142] -혈병 형성을 방지하는 방법,
- [0143] -혈역학적 안정성을 촉진하는 방법,
- [0144] -근 수축성 지원의 필요성을 감소시키는 방법,
- [0145] -산소화 용량을 향상시키는 방법,
- [0146] -조직 손상, 예를 들어 구조적 조직 손상을 방지하는 방법,
- [0147] -조직 손상, 예를 들어 구조적 조직 손상을 회복시키는 방법,
- [0148] -호중구 수를 감소시키는 방법,
- [0149] -림프구 수를 증가시키는 방법,
- [0150] -전염증성 사이토카인을 감소시키는 방법, 및/또는
- [0151] -인터페론- α 를 증가시키는 방법
- [0152] 에 사용하기 위한 조성물에 관한 것이다.

- [0153] 본 개시내용의 일부 실시양태는 인테그린 알파10-선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물로서, 포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 포유류에서 혈액 형성을 방지하는 방법에 사용하기 위한 조성물에 관한 것이다.
- [0154] 본 개시내용의 일부 실시양태는 인테그린 알파10-선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물로서, 포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 포유류에서 혈액학적 안정성을 촉진하는 방법에 사용하기 위한 조성물에 관한 것이다.
- [0155] 본 개시내용의 일부 실시양태는 인테그린 알파10-선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물로서, 포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 포유류에서 근수축성 지원의 필요성을 감소시키는 방법에 사용하기 위한 조성물에 관한 것이다.
- [0156] 본 개시내용의 일부 실시양태는 인테그린 알파10-선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물로서, 포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 포유류에서 산소화 용량을 개선하는 방법에 사용하기 위한 조성물에 관한 것이다.
- [0157] 본 개시내용의 일부 실시양태는 인테그린 알파10-선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물로서, 포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 포유류에서 조직 손상, 예를 들어 구조적 조직 손상을 방지하는 방법에 사용하기 위한 조성물에 관한 것이다.
- [0158] 본 개시내용의 일부 실시양태는 인테그린 알파10-선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물로서, 포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 포유류에서 조직 손상, 예를 들어 구조적 조직 손상을 회복시키는 방법에 사용하기 위한 조성물에 관한 것이다.
- [0159] 본 개시내용의 일부 실시양태는 인테그린 알파10-선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물로서, 포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 포유류에서 호흡구 수를 감소시키는 방법에 사용하기 위한 조성물에 관한 것이다.
- [0160] 본 개시내용의 일부 실시양태는 인테그린 알파10-선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물로서, 포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 포유류에서 림프구 수를 증가시키는 방법에 사용하기 위한 조성물에 관한 것이다.
- [0161] 본 개시내용의 일부 실시양태는 인테그린 알파10-선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물로서, 포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 포유류에서 전염증성 사이토카인을 감소시키는 방법에 사용하기 위한 조성물에 관한 것이다.
- [0162] 본 개시내용의 일부 실시양태는 인테그린 알파10-선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 포함하는 조성물로서, 포유류의 호흡계의 질병, 장애 또는 외상과 관련하여, 및/또는 기도의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 포유류에서 인터페론- α 를 증가시키는 방법에 사용하기 위한 조성물에 관한 것이다.
- [0163] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 조직 손상은 폐 조직 손상이다.
- [0164] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 조직 손상은 간질 조직의 손상, 폐포 중격의 손상, 기도의 손상, 혈관계의 손상, 근육의 손상 및/또는 신경계의 손상이다.
- [0165] 제69항에 따른 방법으로서, 전염증성 사이토카인은 인터루킨 12 (IL-12), IL-1 β , IL-6 및 IL-4, 또는 이의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0166] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 전염증성 사이토카인은 혈액 및/또는 기관지폐포 세척액에서 감소된다.
- [0167] **실시예**
- [0168] **실시예 1: 인테그린 알파10이 농축된 MSC의 생산**
- [0169] 목적
- [0170] 이 실시예는 인테그린 알파10-선택된 MSC를 분리, 선택, 확장 및 치료 모델에서 사용될 때까지의 저장 방법을 예시한다.
- [0171] 재료 및 방법:
- [0172] 인테그린 알파10-선택된 간엽 줄기세포(MSC)를 인간 또는 동물 지방 공여체 조직 또는 다른 MSC-포함 공급원으

로부터 분리하였다. 지방 조직을 해리/분해하고 지방 유래 기질 혈관 분획(SVF)을 MSC 확장 배지에 재현탁하고 MSC가 플라스틱에 부착되고 증식할 수 있도록 세포 배양 플라스크에 시딩했다.

[0173] 플라스틱 부착 세포를 세포 표면 마커 CD73, CD90 및 CD105의 양성 발현(95% 이상) 및 CD45, CD34, CD11b, CD19 및 HLA-DR의 음성 발현(2% 이상)에 대해 분석하였으며, 이는 유세포 분석에 의해 측정된 바와 같다. 이 특정 항원 발현 기준은 또한 국제 세포 요법 학회(International Society for Cellular Therapy)(문헌[Dominici 2006])에서 설정한 MSC 정의의 일부이다. MSC-제제를 MSC 확장 배지의 단층 배양에서 확장하고 인테그린 알파10-발현 MSC를 인테그린 알파10에 특이적으로 결합하는 항체(따라서 전체 수용체 인테그린 알파10 베타1, 즉 인테그린 $\alpha 10 \beta 1$ 을 인식함) 및 자기 비드 분리를 사용하거나, FACS 세포 분류에 의해 선택하였다. 인테그린 알파10-선택된 MSC를 추가로 확장하고 정의된 MSC 항원의 세포 표면 발현을 확인했으며 또한 삼계통 분화 기능을 입증했다. 알파10-선택된 MSC를 동결보존 배지에서 살아있는 상태로 동결하고 사용할 때까지 동결된 상태로 유지하였다.

[0174] 결과:

[0175] 이 절차에 의해 인테그린 알파10-선택된 MSC를 생성하고, 확장하고, 투여, 예를 들어 정맥내 투여에 사용할 수 있는 바이알에 동결하였다.

[0176] 결론

[0177] 제조 공정에 의해 인간 MSC를 정의하는 최소 기준을 충족하는 알파10-선택된 MSC를 생성하고 이를 세포 요법에 적용할 수 있다.

[0178] **실시예 2: 돼지 ARDS 모델에서 인테그린 알파10-선택된 MSC 치료의 효능 및 안전성 입증**

[0179] 목적

[0180] 이러한 실험의 목적은 검증된 돼지 모델에서 ARDS에 대한 인테그린 알파10-선택된 MSC의 치료 효과 뿐만 아니라 인테그린 알파10-선택된 MSC의 동맥내 주입의 안전성을 입증하고 평가하는 것이었다.

[0181] 재료 및 방법

[0182] 평균 중량이 35.83 ± 4.79 kg인 12마리의 돼지를 사용하였다. 전신 마취를 시행하고 컷볼에 말초정맥 카테터를 삽입하고 기관내삽관과 수분 무함유 공기를 이용한 기계적 인공호흡을 시행하였다. 인공호흡을 이산화탄소 수준(PaCO_2)이 33 내지 41mmHg로 유지되도록 조정하였다.

[0183] ARDS를 유도하기 위해, 그람 음성 박테리아 에세리키아 콜라이(*Escherichia coli*)로부터의 지질다당류(LPS)를 희석하고 기관내(ET) 설치 및 폐동맥을 통해 투여하였다.

[0184] 혈액학, 기체 교환, 근 수축성 지원의 필요성, 체액 대체의 필요성, 소변 배출, 사이토카인 반응 및 혈장 내 응고 전달계 반응을 연구 기간 내내 지속적으로 모니터링하였다. RNA 시퀀싱 및 면역조직화학 분석을 위한 폐 조직을 수집했다.

[0185] 돼지 ARDS 모델을 확인 및 모니터링하고 주입된 인테그린 알파10-선택된 MSC의 임상 효과를 평가하기 위해 혈액학적 매개변수, 혈액 기체 및 혈액 형성 시간(ROTEM 기기 사용)을 측정했다. 다양한 ARDS 단계는 산소 분압(PaO_2) 대 흡기 산소 FIO_2 비율을 사용하여 베를린 정의에 따라 정의되었다. ARDS가 확립된 후 돼지를 인테그린 알파10-선택된 MSC-처리(5백만 MSC/kg, 정맥 주사) 또는 5 내지 10% DMSO를 포함하는 모의 처리 저온 배지로 무작위 배정하였다. 폐생검을 실험 종료 시 모든 염에서 흉골절개술을 통해 우엽에서 채취하였다. 헤마톡실린(Hematoxylin) 및 에오신(eosin)(H&E) 염색 폐 생검을 사용하여 중증 폐 손상의 발병과 주입된 MSC가 본 발명자들의 모델에서 폐 완전성을 유지하는 효과를 확인했다.

[0186] 결과

[0187] 혈액학적 안정성/근 수축성 지원의 필요성 분석

[0188] 노르에피네프린 투여와 같은 근 수축성 지원을 실험 과정 동안 ARDS 모델에서 혈액학적 안정성 및 산소화 수준을 보장하기 위해 제공한다. 본 발명자들은 투여된 노르에피네프린의 총량이 대조군과 비교하여 인테그린 알파10-선택된 MSC-처리된 동물에서 유의하게 적음을 발견했으며, 이는 인테그린 알파10-선택된 MSC로 처리된 동물은 더 안정한 혈액학적 매개변수를 나타내며 더 적절한 산소 분포를 보장할 수 있음을 시사한다(도 1).

[0189] 산소화 용량의 분석

[0190] 노르에피네프린의 더 적은 투여와 함께, 혈액 기체 값을 또한 인테그린 알파10-선택된 MSC-처리된 ARDS 동물에서 산소화 용량이 상승되었음을 확인하였다. 본 발명자들은 12시간 후 3마리의 인테그린 알파10-선택된 MSC-처리된 및 3마리의 대조군 동물에서 산소화를 분석할 수 있었다. 본 발명자들은 인테그린 알파10-선택된 MSC의 치료 효과를 뒷받침하는 것으로서, 인테그린 알파10-선택된 MSC-처리된 동물이 대조군 동물과 비교하여 향상된 산소화 용량을 가지고 있음을 발견했다(도 2).

[0191] 응고 시간의 분석

[0192] 혈액의 응고 및 혈병의 형성은 ARDS에서 일반적인 큰 의학적 문제이다. 따라서 본 발명자들은 ARDS 연구 과정에서 응고(혈병 형성) 시간에 주입된 인테그린 알파10-선택된 MSC의 효과를 조사했다. 본 발명자들은 대조군 동물과 비교하여 인테그린 알파10-선택된 MSC-처리된 동물에서 응고 시간의 유의한 감소를 발견했다. 효과는 이미 2시간 후에 나타났으며 3시간 이후부터 두드러졌다(도 3). 혈액 응고 시간의 현저한 감소는 중요한 효능 매개변수이며 또한 인테그린 알파10-선택된 MSC를 정맥내 투여하는 안전성을 입증했다. 이러한 결과는 이 병리의 주요 특징 중 하나인 ARDS에서 혈병 형성을 방지하기 위한 효과적인 치료법으로서 인테그린 알파10-선택된 MSC의 주입을 뒷받침한다(문헌[Frantzeskaki 2017]).

[0193] 조직학

[0194] 인테그린 알파10-선택된 MSC-처리된 및 비처리 돼지 사이의 폐 조직 구조를 비교하기 위해 상부, 내측 및 하부엽으로부터 폐의 폐 조직 절편의 헤마톡실린 및 에오신(H&E)-염색을 분석하였다. 본 발명자들은 대조군 동물에서 폐 조직의 심각한 파괴와 인테그린 알파10-선택된 MSC-처리된 그룹에서 폐 조직에 대한 손상이 훨씬 적고 훨씬 잘 유지된 폐 구조를 발견했다(도 4). 결과는 위에서 언급한 혈액학 및 산소화 용량에 대한 임상 결과와 일치하며 ARDS 모델에서 인테그린 알파10-선택된 MSC의 치료 효과를 명확하게 보여준다.

[0195] 결론

[0196] 인테그린 알파10-선택된 CS-처리된 돼지를 위약-처리된 돼지와 비교함으로써 동물 모델에서 인테그린 알파10-선택된 MSC의 안전성 및 효능을 확립하였다. 본 발명자들은 인테그린 알파10-선택된 MSC가 임상적으로 관련된 돼지 ARDS 모델에서 ARDS에 치료 효과가 있음을 발견했다. 정맥 투여된 인테그린 알파10-선택된 MSC는 혈액학, 폐 산소화를 개선하고 혈병 형성을 감소시키고 폐 조직 구조의 완전성을 유지할 수 있었다.

[0197] 실시예 3: 돼지 ARDS 모델에서 인테그린 알파10-선택된 MSC의 항염증 및 면역 조절 효과 입증

[0198] 목적

[0199] 돼지 ARDS 모델에서 인테그린 알파10-선택된 MSC의 치료 효과를 뒷받침하는 작용 기전을 조사하기 위함이다. 예를 들어, 항염증 및/또는 면역 조절 효과를 조사하였다.

[0200] 재료 및 방법

[0201] 혈액 샘플을 ARDS 연구 동안 상이한 시점에서 인테그린 알파10-선택된 MSC-처리된 돼지 및 대조군 돼지로부터 수집하여 혈장에서 호중구의 수 및 상이한 전-염증성 및 항-염증성 사이토카인의 농도를 분석하였다. 서로 다른 시점에서 혈장 및 기관지 폐포 세척액(BAL)의 사이토카인 수준 분석을 9개의 사이토카인을 측정하는 다중 면역 분석 키트를 사용하여 수행하였다. 다른 시점에서 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)에서 관찰되는 면역 표현형을 분석하면 사이토카인 특성을 반영할 수 있으며 따라서 연구 중 "임상" 결과와 상관 관계가 있을 수 있다. 폐의 생검을 병태생리학과 그 구획 침투 세포에 대한 정보를 생성하는데 사용할 수 있다. 기관지폐포 세척액(BALF) 샘플을 또한 연구 시작 및 종료 시 수집하였다. 호중구 및 림프구의 수를 Sysmex에 의해 분석하고 다른 사이토카인의 농도를 사이토카인 특이적 항체인 Luminex를 사용한 다중 분석에 의해 측정하였다.

[0202] 결과

[0203] 호중구 및 림프구 세포 수의 분석

[0204] 호중구 및 림프구의 수를 ARDS 연구 동안 상이한 시점에서 혈액 샘플에서 분석하였다. 본 발명자들은 인테그린 알파10-선택된 MSC의 면역 조절 및 항염증 효과를 시사하는 대조군 동물과 비교하여 MSC-처리된 동물에서 호중구 수가 더 낮다는 것을 발견했다. 인테그린 알파10-선택된 MSC-처리된 동물과 처리되지 않은 동물 사이의 차이는 1시간 후에 이미 나타났고 이 차이는 시간이 지남에 따라 증가했다(도 5a). 림프구 수의 분석은 처리 8시간

후에 인테그린 알파10-선택된 MSC-처리된 동물에서 림프구의 증가를 나타내었지만 처리되지 않은 동물에서는 그렇지 않았다(도 5b). 이러한 결과는 ARDS 환자에 대한 후향적 분석에 의해 뒷받침되며, 더 높은 림프구 수는 더 높은 생존율과 상관관계가 있다(문헌[Song 2020]).

[0205] 혈액 및 BALF로부터의 전염증성 사이토카인의 분석

[0206] 인터루킨 12(IL-12), IL-1 β 및 IL-6을 포함하는 여러 전염증성 사이토카인을 대조군 동물과 비교하여 인테그린 알파10-선택된 MSC-처리된 동물에서 더 낮은 농도의 혈장에서 검출하였다. 이 차이는 인테그린 알파10-선택된 MSC의 주입 후 1시간 후에 이미 나타났으며, 이는 인테그린 알파10-선택된 MSC의 즉각적인 면역 조절 효과를 시사한다. 전염증성 사이토카인 인터루킨(IL)-12는 MSC 주입 후 이미 1시간 후에 대조군 동물과 비교하여 인테그린 알파10-선택된 MSC-처리된 동물의 혈장에서 더 낮은 수준으로 검출되었으며, 이는 적어도 6시간 동안 지속되는 MSC의 즉각적인 효과를 시사한다(도 6b). 이는 혈액 내 활성화된 항원 제시 세포의 더 낮은 존재를 나타낼 수 있기 때문에 MSC의 면역 조절 효과를 더욱 뒷받침한다(문헌[Dorman 2000]).

[0207] 또한, 인터페론- α (IFN- α)의 수준은 1시간 후 비처리 동물과 비교하여 인테그린 알파10-선택된 MSC-처리된 동물에서 상승되었고(도 6a), 인테그린 알파10-선택된 MSC 주입 후 몇 시간 동안 지속되었다. 흥미롭게도 IFN- α 수준이 높을수록 ARDS 환자에서 질병의 더 나은 예후와 관련이 있는 것으로 나타났다(문헌[Wang 2020]).

[0208] 본 발명자들은 또한 연구의 마지막에 BALF에서 사이토카인의 수준을 분석했다. 결과는 BALF 전염증성 사이토카인 IL-1 β (IL-1 β) 및 IL-6이 처리된 동물과 달리 처리되지 않은 동물에서 유의하게 증가되었음을 보여주었다(도 6c, 도 6d). 이는 전염증성 상태로 극성화된 대식세포의 존재가 더 낮고 전반적으로 폐 염증이 약화됨을 나타낼 수 있다(문헌[McGonagle 2020]).

[0209] 처리된 동물 대 처리되지 않은 동물에서 염증 마커 및 면역 반응의 특성을 연구함으로써, 인테그린 알파10-선택된 MSC의 항염증 또는 면역 조절 효과의 근간이 되는 기전에 대한 중요한 정보를 획득하였다. 실시예 2 및 3에 제시된 바와 같은 이 연구의 결과는 더 큰 돼지, 예를 들어 60 내지 70kg의 돼지, 그리고 다른 확립된 ARDS 및 관련 장애 모델에서도 확인할 수 있음을 이해할 것이다.

[0210] 결론:

[0211] 본 발명자들은 중증 ARDS에 대한 돼지 모델에서 인테그린 알파10-선택된 MSC의 주입이 혈액 내 호중구 수 감소 및 혈장 및 BALF 내 전염증성 사이토카인 수준 감소를 초래한다는 것을 발견하였다. 이는 인테그린 알파10-선택된 MSC가 ARDS 모델에서 항염증 및 면역조절 효과를 가지고 있음을 시사하며, 이는 인테그린 알파10-선택된 MSC-처리된 동물에서 볼 수 있는 개선된 혈액학 및 유지된 폐 완전성 및 기능과 관련된 작용 기전을 나타낸다. 혈장에서 순환하는 사이토카인의 수준이 더 낮으면 ARDS의 특징인 사이토카인 폭풍이 발생할 위험이 더 낮고(문헌[Hojyo 2000]) 따라서 인테그린 알파10-선택된 MSC-처리된 동물에서 ARDS 진행이 덜 심각하다는 것을 나타낸다.

[0212] 참조문헌

Camper, Hellman, Lundgren-Akerlund; J Biol Chem. 1998 Aug 7;273(32):20383-9; Isolation, cloning, and sequence analysis of the integrin subunit alpha10, a beta1-associated collagen binding integrin expressed on chondrocytes.

Casey, Semler, Rice; Semin Respir Crit Care Med. 2019 Feb;40(1):57-65; Fluid Management in Acute Respiratory Distress Syndrome.

[0213]

Dominici, M., Le Blanc, K., Mueller, I., Slaper-Cortenbach, I., Marini, F. C., and Krause, D. S. (2006). Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The international society for cellular therapy position statement. *Cytotherapy* 8, 315–317 .

Dorman, Holland; Cytokine Growth Factor Rev. 2000 Dec;11(4):321-33; Interferon-gamma and interleukin-12 pathway defects and human disease.

Frantzeskaki, Armaganidis, Orfanos; Respiration. 2017;93(3):212-225. doi: 10.1159/000453002. Epub 2016 Dec 21, Immunothrombosis in Acute Respiratory Distress Syndrome: Cross Talks between Inflammation and Coagulation.

Gonzales, Lucas, Verin; Austin J Vasc Med. 2015 Jun 4;2(1):1009; The Acute Respiratory Distress Syndrome: Mechanisms and Perspective Therapeutic Approaches.

Hojyo, Uchida, Tanaka, Hasebe, Tanaka, Murakami and Hirano; Cytokine Growth Factor Rev. 2000 Dec;11(4):321-33; Interferon-gamma and interleukin-12 pathway defects and human disease.

Matthay; Nat Rev Dis Primers. 2019 Mar 14;5(1):18; Acute respiratory distress syndrome.

McGonagle, Sharif, O'Regan, Bridgewood; Autoimmun Rev; 2020 Jun;19(6):102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease.

Prescott; Am J Respir Crit Care Med. 2016 Jul 15;194(2):147-55; Toward Smarter Lumping and Smarter Splitting: Rethinking Strategies for Sepsis and Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trial Design.

Song, Liu, Lu, Luo, Peng, Chen; BMC Pulm Med. 2020 Apr 23;20(1):102; Prognostic factors for ARDS: clinical, physiological and atypical immunodeficiency.

[0214]

Wang, N. et al. Retrospective multicenter cohort study shows early interferon therapy is associated with favorable clinical responses in COVID-19 patients. *Cell Host Microbe* <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.07.005> (2020).

[0215]

[0216]

항목

[0217]

1. 호흡계의 하나 이상의 질병(들) 또는 외상(들)의 치료에 사용하고/사용하거나, 포유류의 기도의 하나 이상의 기관 또는 조직의 이식과 관련하여 사용하기 위한 간엽 줄기 세포(MSC)의 농축된 인테그린 $\alpha 10^3$ 집단을 포함하는 조성물.

[0218]

2. 제1항에서, 호흡계의 질병은 주로 폐 간질에 영향을 미치는 호흡기 질병인, 조성물.

[0219]

3. 제1항 내지 제2항 중 어느 한 항에서, 호흡계의 질병은 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS) 및 관련 장애인, 사용하기 위한 조성물.

[0220]

4. 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에서, 호흡계의 질병은 ARDS인, 사용하기 위한 조성물.

[0221]

5. 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에서, 호흡계의 질병은 사이토카인 방출 증후군 (CRS)인, 사용하기 위한 조성물.

[0222]

6. 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에서, 호흡계의 질병은 사이토카인 폭풍 증후군 (CSS)인, 사용하기 위한 조

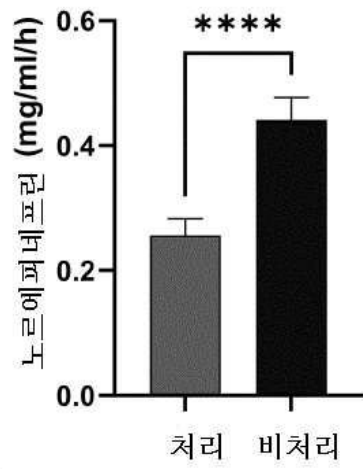
성물.

- [0223] 7. 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에서, 호흡계의 질병은 사이토카인 매개 ARDS인, 사용하기 위한 조성물.
- [0224] 8. 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에서, 호흡계의 질병은 신생아의 ARDS/호흡 곤란 증후군인, 사용하기 위한 조성물.
- [0225] 9. 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에서, 호흡계의 질병은 외상을 유발하는 ARDS인, 사용하기 위한 조성물.
- [0226] 10. 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에서, 호흡계의 질병은 바이러스 또는 박테리아 감염에 의해 유발되는 ARDS인, 사용하기 위한 조성물.
- [0227] 11. 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에서, 호흡계의 질병은 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19로부터 유발되는 ARDS인, 사용하기 위한 조성물.
- [0228] 12. 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에서, 호흡계의 질병은 임의의 다른 원인으로부터 유발되는 ARDS인, 사용하기 위한 조성물.
- [0229] 13. 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에서, MSC 집단 세포의 적어도 60%는 인테그린 $\alpha 10$ 하위단위를 발현하는, 사용하기 위한 조성물.
- [0230] 14. 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에서, 간엽 줄기세포 (MSC)의 농축된 집단에 포함된 전체 세포의 적어도 50%, 예컨대, 적어도 55%, 예컨대, 적어도 60%, 예컨대, 적어도 65%, 예컨대, 적어도 70%, 예컨대, 적어도 75%, 예컨대, 적어도 80%, 예컨대, 적어도 85%, 예컨대, 적어도 90%, 예컨대, 적어도 95%, 예컨대, 적어도 96%, 예컨대, 적어도 97%, 예컨대, 적어도 98%, 예컨대, 적어도 99%, 예컨대, 적어도 100%는 인테그린 $\alpha 10$ 하위단위를 발현하는, 사용하기 위한 조성물.
- [0231] 15. 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에서, MSC는 MHCII 음성 및/또는 CD45 음성인, 사용하기 위한 조성물.
- [0232] 16. 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에서, MSC는 CD44, CD90 및 CD105를 발현하는, 사용하기 위한 조성물.
- [0233] 17. 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에서, MSC는 간엽 줄기세포, 간엽 전구 세포, 및 간엽 기질 세포; 또는 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 사용하기 위한 조성물.
- [0234] 18. 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에서, 세포는 인테그린 $\alpha 10$ 하위단위를 발현하도록 유도되는, 사용하기 위한 조성물.
- [0235] 19. 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에서, 세포는 포유류 혈청 및 FGF-2를 포함하는 배양 배지에서 배양되는, 사용하기 위한 조성물.
- [0236] 20. 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에서, 세포는 혈소판 용해물 및/또는 혈소판 용해물 성분을 포함하는 배양 배지에서 배양되는, 사용하기 위한 조성물.
- [0237] 21. 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에서, 세포는 FGF-2 및 혈소판 용해물 및/또는 혈소판 용해물 성분을 포함하는 배양 배지에서 배양되는, 사용하기 위한 조성물.
- [0238] 22. 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에서, 세포는 포유류 혈청 및 혈소판 용해물 및/또는 혈소판 용해물 성분을 포함하는 배양 배지에서 배양되는, 사용하기 위한 조성물.
- [0239] 23. 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에서, 세포는 TGF β 를 포함하는 배양 배지에서 배양되는, 사용하기 위한 조성물.
- [0240] 24. 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에서, 세포는 혈소판 용해물 및/또는 혈소판 용해물 성분을 포함하는 무혈청 배양 배지에서 배양되는, 사용하기 위한 조성물.
- [0241] 25. 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에서, 세포는 성장 인자를 포함하는 무혈청 배양 배지에서 배양되는, 사용하기 위한 조성물.
- [0242] 26. 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에서, 세포는 성장 인자 FGF2 및/또는 TGF β 를 포함하는 무혈청 배양 배지에서 배양되는, 사용하기 위한 조성물.
- [0243] 27. 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에서, MSC는 동종이계 또는 자가 유래인, 사용하기 위한 조성물.

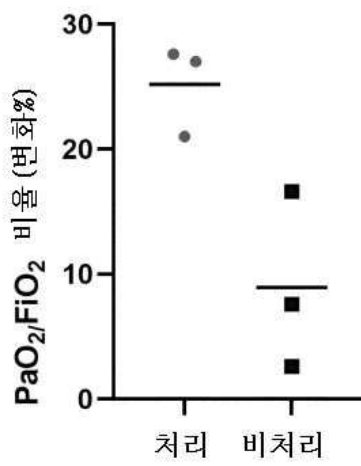
- [0244] 28. 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에서, MSC는 폐 또는 기도 내로 투여되는, 사용하기 위한 조성물.
- [0245] 29. 제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에서, MSC의 집단은 주사를 통해 투여되는, 사용하기 위한 조성물.
- [0246] 30. 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에서, MSC의 집단은 약제학적으로 허용 가능한 부형제와 함께 세포 현탁액으로 투여되는, 사용하기 위한 조성물.
- [0247] 31. 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에서, MSC의 집단은 투여 전에 세포 응집물로 제형화되는, 사용하기 위한 조성물.
- [0248] 32. 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에서, MSC의 집단은 손상된 폐를 복구하기 위한 수술 동안 투여되는, 사용하기 위한 조성물.
- [0249] 33. 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에서, MSC의 집단은 폐 이식과 관련하여 투여되는, 사용하기 위한 조성물.
- [0250] 34. 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에서, 포유류는 인간, 말, 조랑말, 황소, 당나귀, 노새, 낙타, 고양이, 개, 돼지, 또는 소인, 사용하기 위한 조성물.
- [0251] 35. 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에서, 포유류는 인간인, 사용하기 위한 조성물.
- [0252] 36. 제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에서, MSC 및 포유류는 동일한 종으로부터 유래되는, 사용하기 위한 조성물.
- [0253] 37. 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에서, MSC 및 포유류는 상이한 종으로부터 유래되는, 사용하기 위한 조성물.
- [0254] 38. 제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에서, MSC는 지방 조직, 골수, 활막, 말초 혈액, 탯줄혈, 제대혈, 와튼 젤리, 및/또는 양수로부터 유래되는, 사용하기 위한 조성물.
- [0255] 39. 제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에서, MSC는 지방 조직으로부터 유래되는, 사용하기 위한 조성물.
- [0256] 40. 제76항 내지 제85항에 있어서, MSC는 골수로부터 유래되는, 용도 또는 방법.
- [0257] 41. 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에서, 세포는 태아, 신생아, 청소년 또는 성체 MSC 및/또는 전구 세포로부터 유래되는, 사용하기 위한 조성물.
- [0258] 42. 제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에서, 세포는 배아 세포 또는 배아로부터 유래되지 않은, 사용하기 위한 조성물.
- [0259] 43. 제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에서, 세포 집단은 시험관내 세포 배양물인, 사용하기 위한 조성물.
- [0260] 44. 제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에서, 농축은 항-인테그린 $\alpha 10$ 항체로 수행되어 있는, 사용하기 위한 조성물.
- [0261] 45. 제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에서, 항염증제를 추가로 포함하는, 사용하기 위한 조성물.

도면

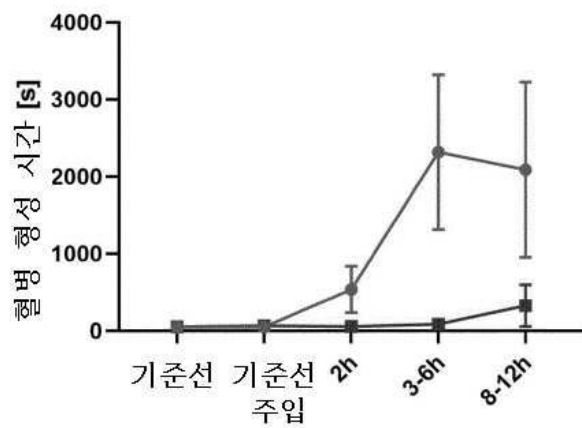
도면1



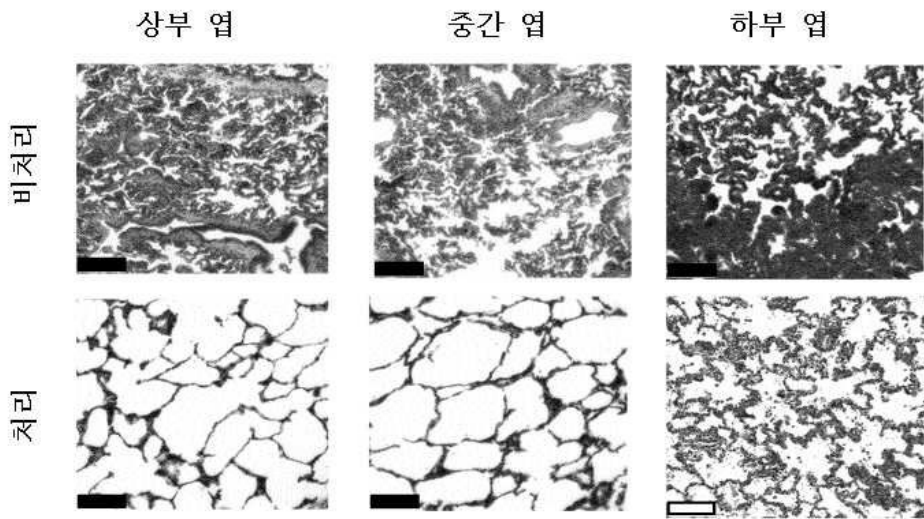
도면2



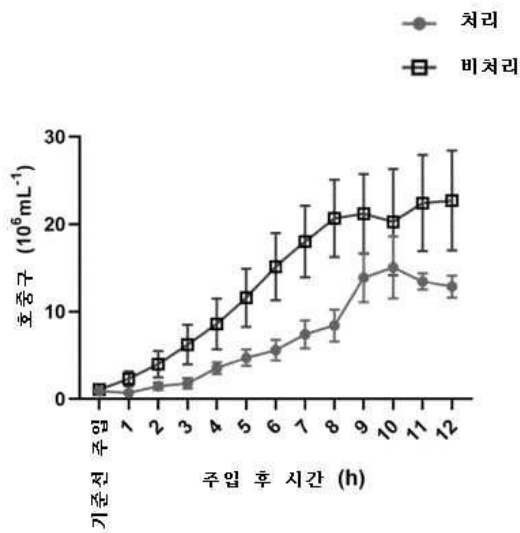
도면3



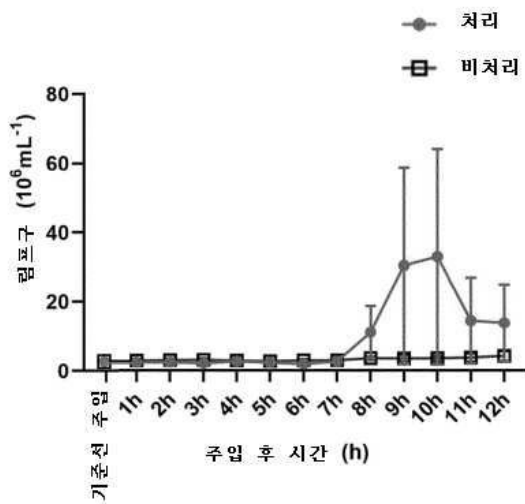
도면4



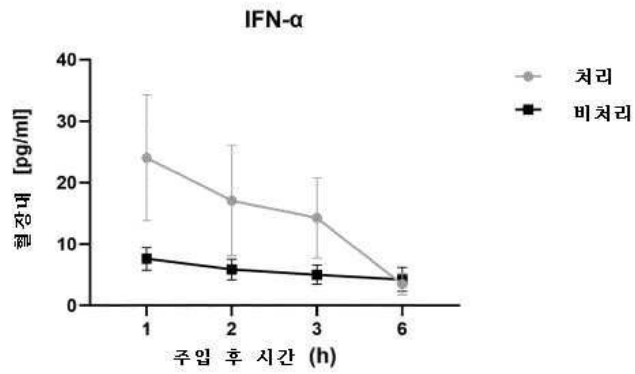
도면5a



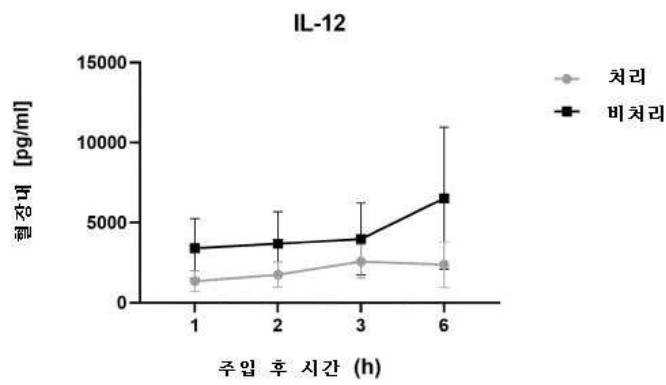
도면5b



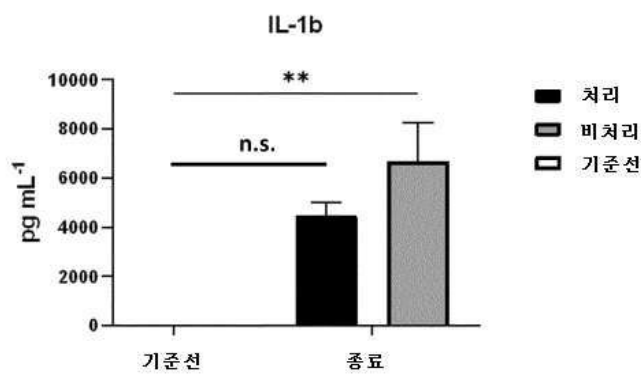
도면6a



도면6b



도면6c



도면6d

