

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

**特表2016-518415****(P2016-518415A)**(43) 公表日 **平成28年6月23日 (2016. 6. 23)**

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 38/00 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 37/02	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 35/12 (2015. 01)</b>	A 6 1 K 35/12	4 C 0 8 7
<b>A 6 1 K 35/16 (2015. 01)</b>	A 6 1 K 35/16	
<b>A 6 1 K 35/51 (2015. 01)</b>	A 6 1 K 35/51	
<b>A 6 1 P 37/02 (2006. 01)</b>	A 6 1 P 37/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 49 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2016-513120 (P2016-513120)  
 (86) (22) 出願日 平成26年5月9日 (2014. 5. 9)  
 (85) 翻訳文提出日 平成27年11月20日 (2015. 11. 20)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/037496  
 (87) 国際公開番号 W02014/183033  
 (87) 国際公開日 平成26年11月13日 (2014. 11. 13)  
 (31) 優先権主張番号 61/893, 444  
 (32) 優先日 平成25年10月21日 (2013. 10. 21)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 515265776  
 アドバンスド ニューロリジェネレイティ  
 ブ セラピーズ エルエルシー  
 アメリカ合衆国 フロリダ州 33437  
 ボイントン ビーチ スイート 600  
 ハーゲン ランチ ロード 10301  
 (74) 代理人 100096699  
 弁理士 鹿嶋 英實  
 (72) 発明者 マハラージ ディップナリン  
 アメリカ合衆国 フロリダ州 33437  
 ボイントン ビーチ スイート 600  
 ハーゲン ランチ ロード 10301

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 加齢と疾患免疫機能障害と細胞老化とをリンパ球系幹細胞で修復する方法、及び治療使用のためのそれらの再適用する方法

## (57) 【要約】

本発明は、免疫老化、免疫機能障害、炎症、及び初期リンパ球系分化の障害を含む老化の疾患を治療するための方法に関する。本発明は、より具体的には、体自身の自然の磁界パターンと一致する正確な磁界パターンを送る方法の適用を選択的に組み合わせ、更に、前もって収集した自己細胞及び/又は血漿の再注入と組み合わせ、選択的に同種異系（健康なドナー）細胞と血漿を含め、幹細胞動員を助けるために、顆粒球コロニー刺激因子の使用に関する。

【選択図】図2

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

患者の老化に伴う疾患を治療するか、又は防止するのに用いられる G - C S F であって、  
前記 G - C S F は、電磁信号及び / 又は幹細胞含有組成物を投与するためのものである G - C S F。

**【請求項 2】**

患者の老化に伴う疾患を治療するか、又は防止するのに用いるために幹細胞含有組成物であって、

前記幹細胞含有組成物は、電磁信号及び / 又は G - C S F を投与するためのものである幹細胞含有組成物。

10

**【請求項 3】**

患者の老化に伴う疾患を治療するか、又は防止するのに用いられる電磁信号であって、  
前記電磁信号は、G - C S F 及び / 又は幹細胞含有組成物を投与するためのものである電磁信号。

**【請求項 4】**

患者の老化に伴う疾患を治療するか、又は防止するために薬剤の製造における G - C S F の使用方法であって、

前記薬剤は、電磁信号及び / 又は幹細胞含有組成物を投与するためのものである G - C S F の使用方法。

20

**【請求項 5】**

患者の老化に伴う疾患を治療するか、又は防止するために薬剤の製造における幹細胞含有組成物の使用方法であって、

前記薬剤は、電磁信号及び / 又は G - C S F を投与するためのものである幹細胞含有組成物の使用方法。

**【請求項 6】**

前記投与は、同時に、あるいは別々に、あるいは連続して行われる、

請求項 1 に記載の G - C S F、請求項 2 に記載の幹細胞含有組成物、請求項 3 に記載の電磁信号、請求項 4 又は 5 に記載の使用法。

**【請求項 7】**

30

患者の老化に伴う疾患を治療するか、又は防止する方法であって、

G - C S F と電磁信号との患者への同時投与を含み、

選択的に、幹細胞含有組成物の同時投与を更に含むこととする方法。

**【請求項 8】**

患者の老化に伴う疾患を治療するか、又は防止する方法であって、

幹細胞含有組成物と電磁信号との患者への同時投与を含み、

選択的に、G - C S F の同時投与を更に含むこととする方法。

**【請求項 9】**

前記同時投与は、同時に、あるいは別々に、あるいは連続して行われる、

請求項 7 又は 8 に記載の方法。

40

**【請求項 10】**

患者の老化に伴う疾患を治療するか、又は防止する薬剤であって、

G - C S F、及び幹細胞含有組成物を含む薬剤。

**【請求項 11】**

前記疾患は、免疫老化、免疫機能障害、炎症、及び初期リンパ球系分化の障害からなるグループから選択される、請求項 1 乃至 10 のいずれか一項に記載の、使用のための G - C S F、使用のための幹細胞含有組成物、使用のための電磁信号、使用法、方法、又は薬剤。

**【請求項 12】**

前記疾患は、貧血症、慢性疾患、自己免疫不全、癌、心血管疾患、感染症、代謝性疾患

50

、神経変性疾患、タンパク質エネルギー栄養失調症、及び虚弱からなるグループから選択される、請求項 1 乃至 11 のいずれか一項に記載の、使用のための G - C S F、使用のための幹細胞含有組成物、使用のための電磁信号、使用法、方法、又は薬剤。

【請求項 13】

患者に幹細胞及び / 又は幹細胞活性化を動員する方法であって、  
電磁信号と、

( i ) G - C S F、及び

( i i ) 幹細胞含有組成物

のうち少なくとも 1 つとを患者に投与することを含む方法。

【請求項 14】

患者に幹細胞及び / 又は幹細胞活性化を動員する方法であって、  
患者に G - C S F 及び幹細胞含有組成物を投与することを含み、  
選択的に、電磁信号を投与することを更に含むこととする方法。

【請求項 15】

患者の疾患部位で幹細胞の濃度を増加する方法であって、  
電磁信号と、

( i ) G - C S F、及び

( i i ) 幹細胞含有組成物

のうち少なくとも 1 つとを患者に投与することを含む方法。

【請求項 16】

患者の疾患部位で幹細胞の濃度を増加する方法であって、  
患者に G - C S F 及び幹細胞含有組成物を投与することを含み、  
選択的に、電磁信号を投与することを更に含むこととする方法。

【請求項 17】

患者の複製老化を後退させるか、防止するか、あるいは治療する方法であって、  
電磁信号と、

( i ) G - C S F、及び

( i i ) 幹細胞含有組成物

のうち少なくとも 1 つとを患者に投与することを含む方法。

【請求項 18】

患者の複製老化を後退させるか、防止するか、あるいは治療する方法であって、  
G - C S F、及び幹細胞含有組成物を患者に投与することを含み、  
選択的に、電磁信号を投与することを更に含むこととする方法。

【請求項 19】

前記投与は、同時に、あるいは別々に、あるいは連続して行われる、  
請求項 13 乃至 18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記幹細胞含有組成物は、同種異系、及び / 又は自己幹細胞から成る、  
請求項 1 乃至 19 のいずれか一項に記載の、使用のための G - C S F、使用のための幹細胞含有組成物、使用のための電磁信号、使用法、方法、又は薬剤。

【請求項 21】

前記組成物は、自己幹細胞を含む血漿から成る、

請求項 20 に記載の、使用のための G - C S F、使用のための幹細胞含有組成物、使用のための電磁信号、使用法、方法、又は薬剤。

【請求項 22】

前記組成物は、同種異系幹細胞を含む血漿から成る、

請求項 20 に記載の、使用のための G - C S F、使用のための幹細胞含有組成物、使用のための電磁信号、使用法、方法、又は薬剤。

【請求項 23】

前記同種異系幹細胞は、臍帯血に由来する、

10

20

30

40

50

請求項 2 2 に記載の、使用のための G - C S F、使用のための幹細胞含有組成物、使用のための電磁信号、使用法、方法、又は薬剤。

【請求項 2 4】

前記電磁信号は、振動する磁界である、

請求項 1 乃至 2 3 のいずれか一項に記載の、使用のための G - C S F、使用のための幹細胞含有幹細胞、使用のための電磁信号、使用法、方法、又は薬剤。

【請求項 2 5】

前記電磁信号は、自然の磁界波形に一致する、

請求項 1 乃至 2 4 のいずれか一項に記載の、使用のための G - C S F、使用のための幹細胞含有組成物、使用のための電磁信号、使用法、方法、又は薬剤。

10

【請求項 2 6】

前記自然の磁界波形は、疾患状態の患者から放出され、

選択的に、治療すべき前記疾患状態と前記疾患とは、同じであるとする、

請求項 2 5 に記載の、使用のための G - C S F、使用のための幹細胞含有組成物、使用のための電磁信号、使用法、方法、又は薬剤。

【請求項 2 7】

前記電磁信号は、健康な個人の自然の磁界波形と疾患状態を持つ患者の自然の磁界波形との間の差分であり、

選択的に、治療すべき前記疾患状態と前記疾患とは、同じであるとする、

請求項 1 乃至 2 6 のいずれか一項に記載の、使用のための G - C S F、使用のための幹細胞含有組成物、使用のための電磁信号、使用法、方法、又は薬剤。

20

【請求項 2 8】

前記信号は、ワイヤループ組立部品に電流を流すことによって、患者に投与されるか、あるいは、患者への投与のためである、

請求項 1 乃至 2 7 のいずれか一項に記載の、使用のための G - C S F、使用のための幹細胞含有組成物、使用のための電磁信号、使用法、方法、又は薬剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

本出願は、2013年5月9日に出願された米国仮出願第61/821,319号、及び2013年10月21日に出願された米国仮出願61/893,444号に対する優先権の利益を主張するものであり、各々の内容は、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、免疫老化、免疫機能障害、炎症、及び初期リンパ球系分化の障害を含む、老化の疾患の治療のための方法に関する。本発明は、より具体的には、必要に応じて体自身の自然の磁界パターンと一致する正確な磁界パターンを送る方法の適用と組み合わせ、更に、必要に応じて同種異系（健康なドナー）細胞及び血漿を含む、先に採取した自己細胞及び/又は血漿の再注入と組み合わせ、幹細胞動員を助けるために、顆粒球コロニー刺激因子の使用に関する。

40

【背景技術】

【0003】

明らかに正常な細胞増殖の期間の後に、成長停止として現れる現象は、複製老化（Replicative Senescence：RS）として知られている。複製老化は、a）すべての年齢層の成人からの細胞、b）胚組織、及びc）動物に見られる。

【0004】

老化は、先天性免疫、T - リンパ球産生、及びB - リンパ球産生における障害を含む免疫系の変化に関連しており、これらの障害は、罹患した個体における免疫老化、及び免疫機能障害の一因となる。多能性造血幹細胞（HSCs）の老化は、初期リンパ球系分化に

50

おける障害の一因となる。免疫機能障害、及び増加した炎症による免疫老化は、老化と、例えば、貧血症、慢性疾患、自己免疫不全、癌、心血管疾患、感染症、代謝性疾患、神経変性疾患、タンパク質エネルギー栄養失調症や虚弱等の疾患との主因である。

#### 【0005】

振動磁界は、骨折を患っている臨床患者に理学療法を施す過程で長年使用されてきた。これらの装置は、一般的に、骨成長刺激装置と呼ばれている。骨成長は、幹細胞刺激、活性化、及び分化の結果として生じる。しかしながら、これらの装置の信号は、電子的に生成された信号（図1の「一般的な電子的に生成された信号」を参照）に典型的な対称性を有するパルス又は振動波の連続である。より最近では、研究者は、身体がそれ自身の複雑な電磁界パターンを放出することを発見している。独特なパターンは、免疫老化及び免疫機能障害、ストレス、又は疾患に関連している。研究者は、これらの異常なパターンを捕らえ、これらのパターンを復元して、対象患者に再入力することによって、パターンが自然の生体パターンになればなるほど、正常な「治療プロセス」がより効率的に回復させることができるという理論を立てる。

10

#### 【0006】

記載された本開示の方法について独特なのは、治療法を広めるためのこれらの独特なプロセスを融合したことである。

#### 【0007】

培養中に受ける累積集団倍加（Cumulative population doublings：CPDs）細胞の数は、細胞型と細胞種との間で、かなり変化する。初期結果は、CPDs細胞間の関係が耐え得るものであり、また、当該細胞が由来する種の寿命が、例えば、世紀にわたって生きることができるガラバゴスゾウガメからの細胞が、マウス細胞が概ね15回分裂するのに対して、約110回分裂するように、耐え得るものであることを示唆した。ウェルナー症候群（WS）などの早老症を有する患者から採取された細胞は、正常な人よりはるかに少ないCPDsを示す。特定の「不死」細胞株（例えば、胚生殖細胞や、HeLa細胞のような腫瘍由来の大部分の細胞株）は、RSに達することなく、際限なく分離することができる。

20

#### 【0008】

細胞老化のバイオマーカーは、以下を含む。

1）成長停止 - 老化細胞は、細胞周期のG1期からS期への移行において成長停止である。RSでの成長停止は、老化細胞が長期間にわたって代謝的に活性なままであるにも関わらず、成長因子が細胞を刺激して分割させることができないという点で不可逆的である。

30

2）細胞形態学 - 老化細胞はより大きく、老化集団が初期CPDsに比べより多様な形態型を有する（正常なヒト線維芽細胞（左）と老化の形態（右側の3つの細胞）を示す線維芽細胞を示す図12に注意）。老化細胞の一般的な細長い形態に注意されたい。

3）老化関連 ガラクトシダーゼ（SA-gal）活性 - in vitro（生体外）及びin vivo（生体内）において、SA-galに対して陽性の細胞の割合は、CPDs及び年齢のそれぞれで増加する。HeLa腫瘍細胞などの不死化細胞株では、SA-galに対して陽性の細胞の割合は、CPDsと相関しない。また、SA-galの増加は、老化の形態型の出現と相関する。

40

4）倍数体の増加 - 倍数体細胞の割合、すなわち染色体の3つ以上の複製を有する細胞が増加することが示されている。ミトコンドリアDNA（mtDNA）における欠失も、少なくともいくつかの細胞では、RSの間、及びin vivo（生体内）での老化の間の双方で観察された。

5）遺伝子発現レベルの変化 - いくつかの遺伝子の発現レベルは、in vitro（生体外）での細胞老化の間、変化する。老化細胞で過剰発現する遺伝子の1つの重要なタイプは、インターロイキン6（IL6）のような炎症調節因子である。老化を引き起こす老化細胞によって分泌される炎症促進性タンパク質は、正のフィードバックループ、及び老化細胞に近い正常な細胞の老化誘導に至ってもよい。

50

6) メタロプロテイナーゼと熱ショックタンパク質産生 - 老化細胞も、細胞外基質を分解させるメタロプロテイナーゼ活性増大、及び熱ショックタンパク質を発現する能力の低下を示す。

7) テロメアの短縮 - 老化における主要な役割を有する、ヒト線維芽細胞における R S の主因。

#### 【発明の概要】

##### 【0009】

明らかに正常な細胞増殖の期間の後に、成長停止として現れる現象が複製老化 (R S) として知られている。複製老化は、a) すべての年齢層の成人の細胞、b) 胚組織、及び c) 動物に見られる。本発明は、老化現象から生じる多くの疾患を治療するための治療法を開示する。

10

##### 【0010】

老化は、先天性免疫、T - リンパ球産生、及び B - リンパ球産生における障害を含む免疫系の変化に関連しており、これらの障害は、罹患した個体における免疫老化、及び免疫機能障害の一因となる。多能性造血幹細胞 (H S C s) の老化は、初期リンパ球系分化における障害の一因となる。免疫機能障害及び増加した炎症を伴う免疫老化は、老化と、貧血症、慢性疾患、自己免疫不全、癌、心血管疾患、感染症、代謝性疾患、神経変性疾患、タンパク質エネルギー栄養失調症や、虚弱等の疾患との主因である。

##### 【0011】

振動磁界は、骨折を患っている臨床患者に理学療法を施す過程で長年使用されてきた。これらの装置は、一般的に、骨成長刺激装置と呼ばれている。骨成長は、幹細胞刺激、活性化、及び分化の結果として生じる。しかしながら、これらの装置の信号は、電子的に生成された信号 (図1の「一般的な電子的に生成された信号」を参照) に典型的な対称性を有するパルス又は振動波の連続である。より最近では、研究者は、身体がそれ自身の複雑な電磁界パターンを放出することを発見している。独特なパターンは、免疫老化及び免疫機能障害、ストレス、又は疾患に関連している。研究者は、これらの異常なパターンを捕らえ、これらのパターンを復元して、対象患者に再入力することによって、パターンが自然の生体パターンになればなるほど、正常な「治療プロセス」がより効率的に回復させることができるという理論を立てる。パーカー (P a r k e r) に属する米国特許 7, 3 6 1, 1 3 6 号は、そのような装置を利用する治療方法を記載し、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

20

30

##### 【0012】

本開示の方法は、これらの処理のうちの1つ以上の集合を表す治療法を記載する。

##### 【0013】

したがって、本発明の主な目的は、以下のうち1つ以上と組み合わせて、幹細胞動員剤、G - C S F (G r a n u l o c y t e C o l o n y S t i m u l a t i n g F a c t o r : 顆粒球コロニー刺激因子) を使用することによる、老化の疾患、免疫老化と免疫機能障害と炎症を伴う老化の疾患、及び、初期リンパ球系分化における障害を治療することにある。

##### 【0014】

細胞収集装置を用いて自己幹細胞、及び血漿を収集する；

40

##### 【0015】

以前に収集した自己細胞、及び / 又は血漿を再注入する；

##### 【0016】

同種異系 (健康なドナー) 細胞、及び / 又は血漿と共に、以前に収集した自己細胞を再注入する；そして、

##### 【0017】

同種異系 (健康なドナー) 細胞、及び / 又は血漿を再注入する。

##### 【0018】

体自身の自然の磁界パターンと一致する正確な磁界パターンを送る方法を用いて、幹細胞

50

胞の活性化による、老化の疾患、及び免疫老化と免疫機能障害と炎症を伴う老化の疾患を、日常的な臨床治療の使用が可能な器具で、以下のうち1つ以上と、幹細胞動員剤、G - C S F ( G r a n u l o c y t e C o l o n y S t i m u l a t i n g F a c t o r : 顆粒球コロニー刺激因子) とを組み合わせることで治療することにある。

【0019】

細胞収集装置を用いて自己細胞、及び血漿を収集し、以前に収集した自己細胞、及び/又は血漿を再注入する；そして、

【0020】

同種異系（健康なドナー）細胞、及び/又は血漿と共に、以前に収集した自己細胞、及び/又は血漿を再注入する。

【0021】

体自身の自然の磁界パターンと一致する正確な磁界パターンを送る方法を用いて、幹細胞の活性化による、老化の疾患、及び免疫老化と免疫機能障害と炎症を伴う老化の疾患を、日常的な臨床治療での使用が可能な器具を利用して、健康なドナーの同種異系細胞、及び/又は血漿とを組み合わせることで治療することにある。

【0022】

体自身の自然の磁界パターンと一致する正確な磁界パターンを送る方法を用いて、幹細胞の活性化による、老化の疾患、及び免疫老化と免疫機能障害と炎症を伴う老化の疾患を、日常的な臨床治療での使用が可能な器具を利用して、幹細胞動員剤、G - C S F ( G r a n u l o c y t e C o l o n y S t i m u l a t i n g F a c t o r ; 顆粒球コロニー刺激因子) を組み合わせることで治療することにある。

【0023】

体自身の自然の磁界パターンと一致する正確な磁界パターンを送る方法を用いて、幹細胞の活性化による、老化の疾患、及び免疫老化と免疫機能障害と炎症を伴う老化の疾患を、日常的な臨床治療での使用が可能な器具を利用して治療することにある。

【0024】

体自身の自然の磁界パターンと一致する正確な磁界パターンを送る方法を用いて、幹細胞の活性化による、老化の疾患、及び免疫老化と免疫機能障害と炎症を伴う老化の疾患を、日常的な臨床治療での使用が可能な器具を利用して、自己細胞、及び/又は血漿と組み合わせることで治療することにある。

【0025】

本発明の他の目的、及び利点は、本発明の図と例、特定の実施形態により、添付の図面とともに以下の説明から明らかになるであろう。ここに含まれるいかなる図面は、本明細書の一部を構成し、本発明の例示的な実施形態を含み、それらの種々の目的、及び特徴を示す。

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図1】図1は、一般的な電子的に生成された信号を示す図である。

【0027】

【図2】図2は、老化、免疫老化、炎症、及び疾患状態の間の関係を示す図である。

【0028】

【図3】図3は、ヴァンダービルト ( V a n d e r b i l t ) 大学での S Q U I D の設置を示す図である。

【0029】

【図4】図4は、体内に存在する自然の複雑な生体波形を示す図である。

【0030】

【図5】図5は、カエル神経の自然の複雑な生体波形を示す図である。

【0031】

【図6】図6は、波形の抽出、分析、及び導出する概念を示す図である。

【0032】

10

20

30

40

50

- 【図 7】図 7 は、電流による磁界の生成を示す図である。
- 【 0 0 3 3 】
- 【図 8】図 8 は、ソレノイド設計場発生器の使用を示す図である。
- 【 0 0 3 4 】
- 【図 9】図 9 は、トロイダル磁界アブリケータを示す図である。
- 【 0 0 3 5 】
- 【図 10】図 10 は、ヘルムホルツコイル・フィールドアブリケータを示す図である。
- 【 0 0 3 6 】
- 【図 11】図 11 は、平面フィールドアブリケータを示す図である。
- 【 0 0 3 7 】 10
- 【図 12】図 12 は、正常な対老化の細胞形態学を示す図である。
- 【 0 0 3 8 】
- 【図 13】図 13 は、患者 1 における炎症性及び非炎症性マーカーのレベルの調節に対する本発明の方法の効果を示す図である。
- 【 0 0 3 9 】
- 【図 14】図 14 は、患者 2 における炎症性及び非炎症性マーカーのレベルの調節に対する本発明の方法の効果を示す図である。
- 【 0 0 4 0 】
- 【図 15】図 15 は、患者 2 におけるナチュラルキラー細胞のレベルの調節に対する本発明の方法の効果を示す図である。
- 【 0 0 4 1 】 20
- 【図 16】図 16 は、患者 3 における炎症性及び非炎症性マーカーのレベルの調節に対する本発明の方法の効果を示す図である。
- 【 0 0 4 2 】
- 【図 17】図 17 は、患者 4 におけるナイーブ T 細胞のレベルの調節に対する本発明の方法の効果を示す図である。
- 【 0 0 4 3 】
- 【図 18】図 18 は、患者 4 におけるセントラルメモリ T 細胞及びナチュラルキラー細胞活性のレベルの調節に対する本発明の方法の効果を示す図である。
- 【 0 0 4 4 】 30
- 【図 19】図 19 は、患者 5 におけるナイーブ T 細胞のレベルの調節に対する本発明の方法の効果を示す図である。
- 【 0 0 4 5 】
- 【図 20】図 20 は、患者 5 におけるセントラルメモリ T 細胞のレベルの調節に対する本発明の方法の効果を示す図である。
- 【 0 0 4 6 】
- 【図 21】図 21 は、患者 5 におけるナチュラルキラー細胞活性のレベルの調節に対する本発明の方法の効果を示す図である。
- 【 0 0 4 7 】
- 【図 22】図 22 は、患者 6 におけるナチュラルキラー細胞活性のレベルの調節に対する本発明の方法の効果を示す図である。
- 【 0 0 4 8 】 40
- 【図 23】図 23 は、患者 7 におけるナチュラルキラー細胞活性のレベルの調節に対する本発明の方法の効果を示す図である。
- 【 0 0 4 9 】
- 【図 24】図 24 は、本発明に従って治療した後の神経変性疾患の患者の改善を示す S P E C T スキャンである。
- 【 0 0 5 0 】
- 【図 25】図 25 は、患者 8 におけるナチュラルキラー細胞活性のレベルの調節に対する本発明の方法の効果を示す図である。
- 50



【 0 0 5 1 】

【図 2 6】図 2 6 は、患者 9 における総数 ( T o t a l ) B 細胞のレベルの調節に対する本発明の方法の効果を示す図である。

【 0 0 5 2 】

【図 2 7】図 2 7 は、患者 9 におけるメモリ T 細胞のレベルの調節に対する本発明の方法の効果を示す図である。

【 0 0 5 3 】

【図 2 8】図 2 8 は、患者 9 におけるナイーブ T 細胞のレベルの調節に対する本発明の方法の効果を示す図である。

【 0 0 5 4 】

【図 2 9】図 2 9 は、患者 9 におけるナチュラルキラー細胞活性のレベルの調節に対する本発明の方法の効果を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 5 5 】

老化は、先天性免疫、T - リンパ球産生、及び B - リンパ球産生における障害を含む免疫系の変化に関連しており、これらの障害は、罹患した個体における免疫老化の一因となる。

【 0 0 5 6 】

多能性造血幹細胞 ( H S C s ) の分化能の変化は、マウス、及び人間における老化の間のリンパ球産生の減少に因果関係でリンクされている。全ゲノム発現解析は、遺伝子発現の H S C 固有の変性が、この表現型に寄与することを示した。H S C s のプールは、骨髓、又はリンパ分化に偏る異なる H S C 亜集団を含む。老化の際、骨髓バイアス H S C s は維持されるが、リンパバイアス H S C s は失われるという証拠がある。これらは、老化で生じている骨髓リンパ球産生におけるアンバランスをもたらす。H S C 亜集団のこの年齢関連の選択の分子的原因は、いまだ説明されていない。

【 0 0 5 7 】

D N A 損傷の蓄積は、マウスと人間の双方で H S C s の老化と関連している。更に、テロメラーゼ・ノックアウト・マウス ( T e r c - / - ) の研究は、テロメア機能不全に応答する慢性 D N A 損傷シグナル伝達が、細胞固有のチェックポイント、及び血液循環環境における変性の双方を含むリンパ球産生における強い減少を伴う造血スキューイングの加速につながるという証拠を明らかにした。H S C 老化は、初期リンパ球系分化における障害の一因となる。このプロセスは、老化の間の、骨髓コンピテント H S C s の選択的な増加とリンパコンピテント H S C s における減少とに関連する。H S C s の亜集団の維持におけるこの年齢に関連するスキューイングは、老化の間の、リンパ球産生と低下している免疫機能との欠陥の一因となる。幹細胞の老化を誘発することができる分子機構は、D N A 損傷、及びテロメア機能不全の蓄積を含み、細胞固有のチェックポイントが、幹細胞環境 ( ニッチと全体的な環境 ) の変性と同様に、H S C 亜集団の年齢に依存した選択の一因となり得る可能性がある。H S C s の異なった亜集団の選択的な生存も造血システムにおける悪性腫瘍の発現の一因となり、骨髓コンピテント H S C s の選択的な維持は、骨髓系における突然変異蓄積の危険性を高め、これにより、老化の間の骨髓増殖性疾患の増加につながる。リンパコンピテント H S C s の損失は、リンパ球前駆細胞のニッチにおける増殖競争を損なうことにより、リンパ系由来の悪性腫瘍を誘発する可能性がある。これらの線に沿って、造血前駆細胞の増殖におけるその年齢に関連する障害は、悪性クローンの増殖を選択することが示されている。腫瘍促進における潜在的な影響とは対照的に、H S C 亜集団の減少が、損傷した H S C s の減少に伴う腫瘍抑制機構の役目を果たすことができると考えられる。細胞表面マーカーの組合せにより、ヒト造血細胞を異なる亜集団に細分化することができ、また、人間の老化の間、リンパコンピテント、及び / 又は骨髓コンピテント亜集団に細分することができる。ヒト骨髓における多能性造血幹細胞 ( H S C s ) のリンパ系分化の段階的なプロセスは、C D 1 0 + 前駆細胞が、骨髓及び赤血球のポテンシャルを欠いているが、すべてのリンパ系を生成することができるという知見に基づい

10

20

30

40

50

て、CD34+前駆細胞上の細胞表面抗原CD10(CALLA又はMME)の発現で開始すると仮定されている。しかしながら、その後の研究は、CD34+、CD10+細胞が、系統マーカー(Lin-:CD3-,CD14-,CD15-,CD19-,CD56-,CD235a-)の発現なしでさえ、比較的小さいT細胞又はナチュラルキラー(NK)細胞のポテンシャルとともに、B細胞のポテンシャルへの強い偏りを示すことが示されている。CD24の発現が欠如しているCD34+、Lin-、CD10+細胞は、CD34+、Lin-CD10+CD24+集団の前駆体であるが、それにもかかわらず、いくつかのB細胞特異的遺伝子の発現とともに、B細胞系への関与の分子証拠を示す。L-セレクトリン(CD62L)は、リンパ球で発現され、末梢リンパ器官へのホーミングを仲介する。研究は、c-Kit+Lin-Scal+マウス骨髓細胞上のCD62L発現のアップレギュレーションが、赤血球及び巨核球のポテンシャルの減少と、効果的な胸腺生着と相関することを報告している。ヒト細胞のリンパ球関与の前駆細胞ヒエラルキーにおいて、CD10発現の前、又は独立して、Bリンパ系への関与に先行する、リンパ初回刺激(priming)の段階は、CD62Lの高い発現を有し、かつクローン原性骨髓又は赤血球のポテンシャルが欠如している、ヒト骨髓のCD34+、Lin-、CD10-前駆細胞亜集団である。間質培養において、これらの細胞は、単球及び樹状細胞と同様に、B細胞、NK細胞、及びT細胞を生成することができる。

10

20

30

40

50

#### 【0058】

老化は、T-リンパ球産生及びB-リンパ球産生における障害を含む免疫系の変化に関連しており、これらの障害は、罹患した個体における免疫老化の一因となる。免疫機能障害及び増加した炎症を伴う免疫老化は、老化と、慢性疾患の貧血症、自己免疫不全、癌、心血管疾患、感染症、代謝性疾患、神経変性疾患、及びタンパク質エネルギー栄養失調症のような疾患との主因である。

#### 【0059】

自然の磁界波形は、SQUID(図3の「Vanderbilt大学でのSQUIDの設置」)の発見と開発からこれまでに生体プロセスに関連して発見された。これらの波形は、(図4の「体に存在する自然の複雑な生体波形」)に示されているように複雑なパターンで現れる。

#### 【0060】

これらの波形の測定と記録について新たなものは何もないが、有用な診療機器におけるこれらの波形の利用は、近代エレクトロニクスの進歩によって、つい最近可能となっている。したがって、同定、抽出、及び分離、そして、治療上効果的な方法でそれらの磁界パターンを送信する方法が本発明の主な目的である(図6の「抽出、分析、及び導出」を参照)。

#### 【0061】

研究者らは、1960年代後期から、磁界波形の情報コンテンツが、(特定の方法で届けられるならば)体によって受信され、認識され、そして、治療上効果的なため有用であると理論づけている。現代の骨成長刺激装置は、そのような装置の一例であり、これにより、この装置は、骨組織の修復及び成長を促進するために医療用途に有用であると証明されている。この方法、及びこの方法に従って送信する装置が、患者に医学的治療を提供する上でより効果的であることを、理論的に証明する必要がある。

#### 【0062】

自然の生体波形は、多くの身体プロセスで測定されている。説明図(図4の「体で見つかる自然の複雑な生体波形」)は、これらのプロセスのいくつかを記述する。最近では、精巧で、かつ高感度な記録技術が、単一の神経軸索の発火のような、更に大きな感度で生体プロセスを記録するために用いられている。生体波形は、疾患部位に到達するために骨髓から血液に動員され、疾患部位に局所する幹細胞の活性化を引き起こす、特異的疾患と炎症プロセスとも関連している。これらの波形が体の自然の治療プロセスに関連すると推測される。研究者らは、また、以下の通りでない限り、体に印加される外部の電磁信号が無視されると推測している。

- ・電離された信号（例えば、X線）のような有害な信号
- ・損傷部位（例えば、老化の疾患や、免疫老化と免疫機能障害と炎症を伴う老化の疾患）に影響を与える良性の信号

#### 【0063】

本明細書に提案された装置は、自然の生体波形電磁界を損傷部位に送ることであり、疾患部位で幹細胞の濃度を高める方法と組み合わせて以前に使用された信号よりも、より効果的に機能させることである。この方法は、特定の損傷に適した自然の生体波形の生成と送信における、それらの波形の実際の使用法である。

#### 生体波形の捕捉、格納、及び複製プロセス

#### 【0064】

全体のプロセスは、以下の項目から開始される。

- ・生体信号の発見
- ・修復信号の分離
- ・修復信号の保存
- ・修復信号の生成
- ・修復信号の送信
- ・指定されたプロトコルとの整合

#### 【0065】

#### 生体信号の発見

この発見の過程は、既知の病理学的状態から始まる。例えば、癌は、活動中、免疫機能障害と免疫老化と炎症を修復するのに役立つ十分に理解された生体プロセスを有する。これらのプロセスは、すべて、自然の生体波形の生成と放出を伴う。

#### 【0066】

したがって、この発見は、状態波形（the condition waveforms）を検出して測定するために、既知の状態を有する患者とSQUID（Superconductive Quantum Interference Device：超電導量子干渉素子）として知られている高感度測定装置から始まる。このデバイス、又はデバイスの代表は、図3の「ヴァンダービルト大学でのSQUIDの設置」に示される。身体、又は生物有機体により生成された波形は、ある種の特定の特徴を有する。ある種の波形の例が、図5の「カエル神経の自然の複雑な生体波形」に示される。

#### 【0067】

根底にある病理学的状態に起因する自然の生体波形の測定は、SQUID装置によって容易にされる。SQUID装置は、その種の波形を測定するために日常的に用いられる。反対に、身体は、正常な生体機能に関連づけられるある種の自然の生体波形を発する可能性がある。つまり、これらの波形は、健康な被験者から捕捉される。

#### 【0068】

#### 修復信号の分離

患者の対象病理と患者の損傷のない対象との自然の生体波形は、ある種の特徴において異なることが予想される。実際、ルーマニアの研究者らは、これらの信号が実際に存在し、分離できることを論文で報告している。分離プロセスは、パターン認識、又は他のグラフィック技術を用いて、それらの波形をデジタル化し、分析し、その後、そのパターンに対してある種のデジタル演算を実行することによって行うことができる。波形の分離は、

- ・健康な被験者
- ・老化疾患、及び免疫老化と免疫機能障害と炎症にかかった老化疾患を伴う被験者を測定することによる簡単な手順である。

#### 【0069】

各測定は、捕捉され、機械的又は電氣的な変換手段を用いてデジタル化され、共通のファイル形式に収められる。疑わしい自然の生体信号を更に分離する手順は、「差分」波形（10頁の「抽出、分析、及び導出」を参照）を生じる2つの波形の比較によるプロセスであり、治療プロセスに寄与する疑わしい生体波形として提示される。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 7 0 】

元のソース波形、例えば「疾患」波形、及び「正常」波形は、「差分」波形に対する、それらの波形の相対的な効果を比較する研究において、参照波形として用いられる。

## 【 0 0 7 1 】

修復信号の保存

続いて、最終的な選択された修復信号は、一般的にデジタル化された方法で、電子的な形式で保存されるか、印刷されたグラフィック形式で保存される。これは、電子的な記憶媒体のための、一般的なフラットファイル（構造のないファイル）又はリレーショナルデータベースを使用してもよい。

## 【 0 0 7 2 】

10

（修復信号の生成）

続いて、保存された電気信号パターンは、その後、外部のアプリケーションを駆動する装置（ここでは変調器という）で再生成される。これらの電気パターンの再生成は、以下の方法で行われる。

- ・内部のデジタルルックアップテーブルを用いる
- ・内部の導出方程式を用いて、解く
- ・フーリエ級数に見られるような一連の信号を用いる

続いて、基本的な修復信号が再生成されると、その後、生成装置によって以下について変調される。

- ・周波数
- ・強度
- ・デューティサイクル

20

続いて、この最終的な信号は、増幅され、患者又は被験体に送信するために用意される。

## 【 0 0 7 3 】

（修復信号の送信）

修復信号は、捕捉され、保存され、処理され、変調されているので、送信する準備が整っている。一般的に図7に示すように、磁界は、様々な形態のワイヤループ組立部品を介して電流を流すことによって送られる。

これらのタイプは、

- ・ソレノイド
- ・トロイド
- ・平面（又は平坦）コイル
- ・ヘルムホルツコイル

であってもよい。

30

## 【 0 0 7 4 】

ソレノイド磁界パターンは、図8の「ソレノイド設計の使用」に見ることができる。トロイダル磁界パターンは、図9の「トロイダル磁界アプリケーション」に見ることができる。平面コイルの設計は、図11の「平面フィールドアプリケーション」に見ることができる。ヘルムホルツの設計は、図10の「ヘルムホルツコイル・フィールドアプリケーション」に見ることができる。

40

## 【 0 0 7 5 】

アプリケーションの様々なタイプに電流を供給する前に、変調器の電力は、それによってコイルを励磁することができるレベルまで、保存された信号を増幅しなければならない。この増幅は、線形増幅の場合には、最大500ワットの電力レベルの消費を必要とし、スイッチング・タイプ（デジタル）設計の場合には、大幅に低くすることができる。

## 【 0 0 7 6 】

指定されたプロトコルとの整合

指定されたプロトコルとの整合は、特定の種類の段階的な治療手順を指定することが必要とされる。これらの手順は、通常、

50

- ・実施された曝露の所定時間
- ・曝露間の所定時間
- ・所定の曝露適用量
- ・所定の適用量設計
- ・所定の適用量デューティサイクルを要求する。

## 【 0 0 7 7 】

例えば、実施された曝露は、数日間にわたって、30分、60分、又は90分の曝露の段階的な曝露を必要とすることになる。曝露は、各曝露間で一定の遅延に応じて段階的に行うことになる。適用量は、被験体の必要性に応じて上下に調整されることになる。適用量設計自体は、機械に格納された波形の1つ、又はいくつかの種類の選択に応じて、指定され、適用量は、特定のデューティサイクルに応じて規制されなければならない。

10

## 【 0 0 7 8 】

本発明の様々な実施形態は、以下の実施例に示される。

## 【 0 0 7 9 】

## 実施例 1

このプロトコルは、レシピエント（受容者）における抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを改善させるために、顆粒球コロニー刺激因子（*g - c s f*）を用いる幹細胞動員と自己幹細胞が豊富な血漿（自己幹細胞リッチ（*r i c h*）血漿）で、幹細胞の活性化の有効性を評価することになる。

20

## 【 0 0 8 0 】

彼らは、12ヶ月間、毎月5～7日の間、静注で、又は皮下に、5～15  $\mu\text{g} / \text{kg}$  の投与量で *G - C S F* を、毎日、投与されることになる。13項目の臨床評価を通じて報告されるような、抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーと老化の臨床マーカーとを測定する評価は、治療を開始する前に、ベースラインで行われることになり、治療期間の間、3ヶ月ごとに、及び治療期間の終了後に、更に12ヶ月の間、3ヶ月ごとに繰り返されることになる。レシピエント（受容者）の半数は、第2の12ヶ月の試験期間中の12ヶ月間、毎月50  $\text{m l}$  の一定分量（アリコート）で自己幹細胞リッチ血漿も投与されるために、ランダムに選択されることになる。自己血漿ドナーは、血漿レシピエント（受容者）でもある。自己ドナーは、血漿交換を受ける前に、3日間、*G - C S F* を投与することになる。これは、血漿中の大幅に増加した数の幹細胞を刺激することになる。交換療法（フェレーシス）から期待される幹細胞リッチ血漿の収量は、約2リットルである。血漿は、約36の50  $\text{m l}$  投与量のアリコートと5  $\text{m l}$  のテスト・アリコートとに分けられることになる。サンプルは、同一の血漿レシピエント（受容者）が治療を受けているといった時まで、凍結されることになる。

30

## 【 0 0 8 1 】

ベースラインと、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、及び12ヶ月間の治療の後とで評価される8つの主要なバイオマーカーの測定値がある。これらの同一の評価は、治療の長期効果を調べるために、追加した年の間、3ヶ月ごとに継続されることになる。これらの評価は以下の通りである：

40

- 1．免疫老化パネル
- 2．*C C L* 11
- 3．*T G F* 1の増殖因子
- 4．核内因子カッパベータ（*N F B*）
- 5．*D H E A - S*
- 6．血漿インスリン
- 7．テロメア長
- 8．サイトカイン・マルチプレックス18

## 【 0 0 8 2 】

評価のために第二の有効性データを提供することになる身体検査の間に四半期の訪問で

50

評価される臨床マーカー（13のグループ）もある。

【0083】

安全性評価

ベースライン身体検査、血液化学は、ベースラインですべてのレシピエント（受容者）に対して行われることになる。これらは、治療の3ヶ月後、6ヶ月後、9ヶ月後、及び12ヶ月後、そして、最後の治療の終了後に続く1年間の間、4回、繰り返されることになる。

【0084】

安全性と耐性は、有害事象の連続した報告を通して監視されることになる。

【0085】

実施例2

このプロトコルは、レシピエント（受容者）における抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを改善させるために、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）を用いる幹細胞動員と自己幹細胞リッチ血漿で、幹細胞の活性化の有効性を評価することになる。

【0086】

患者は、レシピエント（受容者）における抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを改善させるために、G-CSF幹細胞動員、及び自己幹細胞リッチ血漿で治療されることになる。

【0087】

第1の目的

治療の間、患者は、1年間の治療の間、及び治療の終了後の1年間の治療の間、レシピエント（受容者）における抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルの改善を評価され続けることになる。

【0088】

第2の目的

13項目の臨床評価を通じて報告されるような老化の臨床マーカーの改善

【0089】

研究デザイン

この研究は、新しい方法では（エルゴフェーズ（*ergo Phase*）I）であるが、長期にわたって安全な「薬剤」（G-CSF；自己血漿；エルゴフェーズ（*ergo Phase*）II）を使用するので、フェーズI/IIに分類される。

【0090】

彼らは、12ヶ月間、毎月5～7日の間、静注で、又は皮下に、5～15  $\mu\text{g}/\text{kg}$ の投与量でG-CSFを、毎日、投与されることになる。最初の5～7日間において、彼らは、また、12ヶ月間、毎月、50mlの一定分量（アリコート）で自己幹細胞リッチ血漿を投与されることになる。バイオマーカーを測定する評価は、治療を開始する前に、ベースラインで行われるとともに、治療期間の間、3ヶ月ごとに、及び治療期間の終了後に、更に12ヶ月の間、3ヶ月ごとに繰り返されることになる。更に、臨床マーカーは、それらの同じ時点で収集されることになる。

【0091】

自己ドナーは、5～7日間、血漿交換を受ける前に、3日間、静注で、又は皮下に、5～15  $\mu\text{g}/\text{kg}$ の投与量で、G-CSFを投与することになる。これは、血漿中の大幅に増加した数の幹細胞を刺激することになる。交換療法（フェレーシス）から期待される幹細胞リッチ血漿の収量は、約2リットルである。血漿は、約36の50ml投与量のアリコートと5mlのテスト・アリコートとに分けられることになる。サンプルは、同一の血漿レシピエント（受容者）が治療を受けているといった時まで、凍結されることになる。

【0092】

ベースラインと、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、及び12ヶ月間の治療の後とで評価される

10

20

30

40

50

8つの主要なバイオマーカーの測定値がある。これらの同一の評価は、治療の長期効果を調べるために、追加した年の間、3ヶ月ごとに継続されることになる。これらの評価は以下の通りである：

- 1．免疫老化パネル
- 2．CCL 11
- 3．TGF 1の増殖因子
- 4．核内因子カッパベータ（NF B）
- 5．DHEA-S
- 6．血漿インスリン
- 7．テロメア長
- 8．サイトカイン・マルチプレックス18

10

【0093】

評価のために第二の有効性データを提供することになる身体検査の間に四半期の訪問で評価される臨床マーカー（13のグループ）もある。

【0094】

実施例3

このプロトコルは、レシピエント（受容者）における抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを改善させるために、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）を用いる幹細胞動員と、ABO適合健康臍帯血同種異系ドナーからの注入幹細胞リッチ血漿と組み合わせた自己幹細胞リッチ血漿で幹細胞の活性化の有効性を評価することになる。

20

【0095】

患者は、レシピエント（受容者）における抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを改善させるために、G-CSF幹細胞動員、及びABO適合健康臍帯血同種異系ドナーからの注入幹細胞リッチ血漿と組み合わせた自己幹細胞リッチ血漿で治療されることになる。

【0096】

抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを評価することに興味があり、かつ、G-CSF幹細胞動員の投与だけでなく、自己幹細胞リッチ血漿、及びABO適合健康臍帯血同種異系ドナーからの幹細胞リッチ血漿の注入も受けるつもりの成人は、それらのマーカーにどのような改善があるかどうかを確定するために、1年間、毎月治療されることになる。

30

【0097】

彼らは、12ヶ月間、毎月5～7日の間、静注で、又は皮下に、5～15  $\mu\text{g}/\text{kg}$ の投与量でG-CSFを、毎日、投与されることになる。最初の5～7日間において、彼らは、また、12ヶ月間、毎月、50mlの一定分量（アリコート）で自己幹細胞リッチ血漿を投与されることになる。5～7日間の毎日のG-CSFの終了後、彼らは、また、12ヶ月間、毎月、50mlの一定分量（アリコート）で同種異系臍帯血幹細胞リッチ血漿を投与されることになる。バイオマーカーを測定する評価は、治療を開始する前に、ベースラインで行われるとともに、治療期間の間、3ヶ月ごとに、及び治療期間の終了後に、更に12ヶ月の間、3ヶ月ごとに繰り返されることになる。更に、臨床マーカーは、それらの同じ時点で収集されることになる。

40

【0098】

自己ドナーは、血漿交換を受ける前に、3日間、静注で、又は皮下に、5～15  $\mu\text{g}/\text{kg}$ の投与量でG-CSFを投与することになる。これは、血漿中の大幅に増加した数の幹細胞を刺激することになる。

【0099】

交換療法（フェレーシス）から期待される幹細胞リッチ血漿の収量は、約2リットルである。血漿は、約36の50ml投与量のアリコートと5mlのテスト・アリコートとに分けられることになる。サンプルは、同一の血漿レシピエント（受容者）が治療を受けているといった時まで、凍結されることになる。

50

## 【0100】

## 同種異系臍帯血血漿ドナー

臍帯血血漿のすべての提供は、出生時に娩出された胎盤から収集された健康な乳児の臍帯血から抽出されかつ通常廃棄される血漿から採取され、その幹細胞は、後日、乳児の個人的な使用のために低温（凍結）保存することになっている。

## 【0101】

臍帯血から期待される血漿の収量は、約55mlである。血漿は、（クロスマッチングのために）50ml投与量のアリコートと5mlのテスト・アリコートとに分けられる。サンプルは、同一のABO/Rhタイプの血漿レシピエント（受容者）が治療を受けているといった時まで、凍結されることになる。

10

## 【0102】

ABOタイプの平均有病率に基づくと、必要なドナーの数は、レシピエント（受容者）あたり約12～15になることが予想される。

## 【0103】

ベースラインと、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、及び12ヶ月間の治療の後とで評価される8つの主要なバイオマーカーの測定値がある。これらの同一の評価は、治療の長期効果を調べるために、追加した年の間、3ヶ月ごとに継続されることになる。これらの評価は以下の通りである：

- 1．免疫老化パネル
- 2．CCCL 11
- 3．TGF 1の増殖因子
- 4．核内因子カッパベータ（NF B）
- 5．DHEA-S
- 6．血漿インスリン
- 7．テロメア長
- 8．サイトカイン・マルチプレックス18

20

## 【0104】

評価のために第二の有効性データを提供することになる身体検査の間に四半期の訪問で評価される臨床マーカー（13のグループ）もある。

## 【0105】

## 実施例4

レシピエント（受容者）は、レシピエント（受容者）における抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを改善させるために、G-CSF幹細胞動員、及びABO適合健康同種異系ドナーからの注入幹細胞リッチ血漿と組み合わせた自己幹細胞リッチ血漿で治療されることになる。

30

## 【0106】

抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを評価することに興味があり、G-CSF幹細胞動員の投与だけでなく、自己幹細胞リッチ血漿、及びABO適合健康同種異系ドナーからの幹細胞リッチ血漿の注入も受けるつもりでレシピエント（受容者）は、それらのマーカーにどのような改善があるかどうかを確定するために、1年間、毎月治療されることになる。I）。

40

## 【0107】

彼らは、12ヶ月間、毎月5～7日の間、静注で、又は皮下に、5～15μg/kgの投与量でG-CSFを、毎日、投与されることになる。最初の5～7日間において、彼らは、また、12ヶ月間、毎月、50mlの一定分量（アリコート）で自己幹細胞リッチ血漿を投与されることになる。5～7日間の毎日のG-CSFの終了後、彼らは、また、12ヶ月間、毎月、50mlの一定分量（アリコート）で同種異系幹細胞リッチ血漿を投与されることになる。バイオマーカーを測定する評価は、治療を開始する前に、ベースラインで行われるとともに、治療期間の間、3ヶ月ごとに、及び治療期間の終了後に、更に12ヶ月の間、3ヶ月ごとに繰り返されることになる。更に、臨床マーカーは、それらの同

50



じ時点で収集されることになる。

【0108】

自己ドナーは、血漿交換を受ける前に、3日間、静注で、又は皮下に、 $5 \sim 15 \mu\text{g} / \text{kg}$ の投与量でG-CSFを投与することになる。これは、血漿中の大幅に増加した数の幹細胞を刺激することになる。交換療法（フェレーシス）から期待される幹細胞リッチ血漿の収量は、約2リットルである。血漿は、約36の50ml投与量のアリコートと5mlのテスト・アリコートとに分けられることになる。サンプルは、同一の血漿レシピエント（受容者）が治療を受けているといった時まで、凍結されることになる。

【0109】

同種異系幹細胞リッチ血漿ドナー

研究集団を構成する他のグループは、同種異系血漿ドナーとなる。ドナーは、血漿交換を受ける前に、3日間、静注で、又は皮下に、 $5 \sim 15 \mu\text{g} / \text{kg}$ の投与量でG-CSFを投与されることになる。これは、血漿中の大幅に増加した数の幹細胞を刺激することになる。ドナーは、交換療法（フェレーシス）の日に繰り返される感染症検査を受けることになる。

【0110】

交換療法（フェレーシス）から期待される血漿の収量は、約2リットルである。血漿は、（クロスマッチングのために）約36の50ml投与量のアリコートと5mlのテスト・アリコートとに分けられることになる。サンプルは、同一のABO/Rhタイプの血漿レシピエント（受容者）が治療を受けているといった時まで、凍結されることになる。ドナーは、細胞傷害性リンパ球と顆粒球抗体の存在を回避するために、男性と未経産女性に限定される。

【0111】

ベースラインと、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、及び12ヶ月間の治療の後とで評価される8つの主要なバイオマーカーの測定値がある。これらの同一の評価は、治療の長期効果を調べるために、追加した年の間、3ヶ月ごとに継続されることになる。これらの評価は以下の通りである：

- 1．免疫老化パネル
- 2．CCCL 11
- 3．TGF 1の増殖因子
- 4．核内因子カッパベータ（NF B）
- 5．DHEA-S
- 6．血漿インスリン
- 7．テロメア長
- 8．サイトカイン・マルチプレックス18

【0112】

評価のために第二の有効性データを提供することになる身体検査の間に四半期の訪問で評価される臨床マーカー（13のグループ）もある。

【0113】

実施例5

このプロトコルは、レシピエント（受容者）における抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを改善させるために、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）を用いる幹細胞動員と、ABO適合健康同種異系ドナーからの注入幹細胞リッチ血漿と組み合わせて、幹細胞の活性化の有効性を評価することになる。

【0114】

患者は、G-CSF幹細胞動員と、ABO適合健康同種異系ドナーからの注入幹細胞リッチ血漿と組み合わせて、治療されることになり、レシピエント（受容者）における抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルの改善を監視されることになる。

【0115】

抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを評価することに興味があり

10

20

30

40

50

、G - C S F 幹細胞動員の投与、及び A B O 適合健康同種異系ドナーからの幹細胞リッチ血漿の注入を受け入れるつもりがあるレシピエント（受容者）は、それらのマーカーにどのような改善があるかどうかを確定するために、1年間、毎月治療されることになる。レシピエント（受容者）は、12ヶ月間、毎月5～7日の間、静注で、又は皮下に、5～15  $\mu\text{g} / \text{kg}$  の投与量で G - C S F を、毎日、投与されることになる。5～7日間の毎日の G - C S F の終了後、彼らは、また、12ヶ月間、毎月、50 ml の一定分量（アリコート）で同種異系幹細胞リッチ血漿を投与されることになる。バイオマーカーを測定する評価は、治療を開始する前に、ベースラインで行われるとともに、治療期間の間、3ヶ月ごとに、及び治療期間の終了後に、更に12ヶ月の間、3ヶ月ごとに繰り返されることになる。更に、臨床マーカーは、それらの同じ時点で収集されることになる。

10

#### 【0116】

##### 同種異系幹細胞リッチ血漿ドナー

ドナーは、血漿交換を受ける前に、3日間、静注で、又は皮下に、5～15  $\mu\text{g} / \text{kg}$  の投与量で G - C S F を投与されることになる。これは、血漿中の大幅に増加した数の幹細胞を刺激することになる。交換療法（フェレーシス）から期待される血漿の収量は、約2リットルである。血漿は、（クロスマッチングのために）約36の50 ml 投与量のアリコートと5 ml のテスト・アリコートとに分けられることになる。サンプルは、同一の A B O / R h タイプの血漿レシピエント（受容者）が治療を受けているといった時まで、凍結されることになる。ドナーは、細胞傷害性リンパ球と顆粒球抗体の存在を回避するために、男性と未経産女性に限定される。

20

#### 【0117】

ベースラインと、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、及び12ヶ月間の治療の後とで評価される8つの主要なバイオマーカーの測定値がある。これらの同一の評価は、治療の長期効果を調べるために、追加した年の間、3ヶ月ごとに継続されることになる。これらの評価は以下の通りである：

- 1．免疫老化パネル
- 2．C C L 11
- 3．T G F 1 の増殖因子
- 4．核内因子カッパベータ（N F B）
- 5．D H E A - S
- 6．血漿インスリン
- 7．テロメア長
- 8．サイトカイン・マルチプレックス18

30

#### 【0118】

評価のために第二の有効性データを提供することになる身体検査の間に四半期の訪問で評価される臨床マーカー（13のグループ）もある。

#### 【0119】

##### 実施例6

このプロトコルは、レシピエント（受容者）における抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを改善させるために、顆粒球コロニー刺激因子（G - C S F）を用いる幹細胞動員と、A B O 適合健康同種異系ドナーからの注入幹細胞リッチ血漿と組み合わせた自己幹細胞リッチ血漿で、幹細胞の活性化の有効性を評価することになる。

40

#### 【0120】

患者は、レシピエント（受容者）における抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを改善することを期待して、G - C S F 幹細胞動員、及び A B O 適合健康同種異系ドナーからの注入幹細胞リッチ血漿と組み合わせた自己幹細胞リッチ血漿で治療されることになる。

#### 【0121】

抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを評価することに興味があり、G - C S F 幹細胞動員の投与だけでなく、自己幹細胞リッチ血漿、及び A B O 適合健康

50

同種異系ドナーからの幹細胞リッチ血漿の注入も受けるつもりのレシピエント（受容者）は、それらのマーカーにどのような改善があるかどうかを確定するために、1年間、毎月治療されることになる。

レシピエント（受容者）は、12ヶ月間、毎月5～7日の間、静注で、又は皮下に、 $5 \sim 15 \mu\text{g} / \text{kg}$ の投与量でG - C S Fを、毎日、投与されることになる。最初の5～7日間において、彼らは、また、12ヶ月間、毎月、50mlの一定分量（アリコート）で自己幹細胞リッチ血漿を投与されることになる。5～7日間の毎日のG - C S Fの終了後、彼らは、また、12ヶ月間、毎月、50mlの一定分量（アリコート）で同種異系幹細胞リッチ血漿を投与されることになる。バイオマーカーを測定する評価は、治療を開始する前に、ベースラインで行われるとともに、治療期間の間、3ヶ月ごとに、及び治療期間の終了後に、更に12ヶ月の間、3ヶ月ごとに繰り返されることになる。更に、臨床マーカーは、それらの同じ時点で収集されることになる。

#### 【0122】

自己ドナーは、血漿交換を受ける前に、3日間、静注で、又は皮下に、 $5 \sim 15 \mu\text{g} / \text{kg}$ の投与量でG - C S Fを投与することになる。これは、血漿中の大幅に増加した数の幹細胞を刺激することになる。交換療法（フェレーシス）から期待される幹細胞リッチ血漿の収量は、約2リットルである。血漿は、約36の50ml投与量のアリコートと5mlのテスト・アリコートとに分けられることになる。サンプルは、同一の血漿レシピエント（受容者）が治療を受けているといった時まで、凍結されることになる。

#### 同種異系幹細胞リッチ血漿ドナー

ドナーは、血漿交換を受ける前に、3日間、静注で、又は皮下に、 $5 \sim 15 \mu\text{g} / \text{kg}$ の投与量でG - C S Fを投与することになる。これは、血漿中の大幅に増加した数の幹細胞を刺激することになる。交換療法（フェレーシス）から期待される血漿の収量は、約2リットルである。血漿は、（クロスマッチングのために）約36の50ml投与量のアリコートと5mlのテスト・アリコートとに分けられることになる。サンプルは、同一のA B O / R hタイプの血漿レシピエント（受容者）が治療を受けているといった時まで、凍結されることになる。ドナーは、細胞傷害性リンパ球と顆粒球抗体の存在を回避するために、男性と未婚産女性に限定される。

#### 【0123】

ベースラインと、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、及び12ヶ月間の治療の後とで評価される8つの主要なバイオマーカーの測定値がある。これらの同一の評価は、治療の長期効果を調べるために、追加した年の間、3ヶ月ごとに継続されることになる。これらの評価は以下の通りである：

- 1．免疫老化パネル
- 2．C C L 11
- 3．T G F 1の増殖因子
- 4．核内因子カッパベータ（N F B）
- 5．D H E A - S
- 6．血漿インスリン
- 7．テロメア長
- 8．サイトカイン・マルチプレックス18

#### 【0124】

評価のために第二の有効性データを提供することになる身体検査の間に四半期の訪問で評価される臨床マーカー（13のグループ）もある。

#### 【0125】

##### 実施例7

このプロトコルは、レシピエント（受容者）における抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを改善させるために、顆粒球コロニー刺激因子（G - C S F）を用いる幹細胞動員、A B O適合臍帯血同種異系ドナーからの注入幹細胞リッチ血漿と組み

10

20

30

40

50

合わせて、幹細胞の活性化の有効性を評価することになる。

【0126】

患者は、G - C S F 幹細胞動員、A B O 適合臍帯血同種異系ドナーからの注入幹細胞リッチ血漿と組み合わせて、治療されることになり、レシピエント（受容者）における抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを改善することになる。

【0127】

抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを評価することに興味があり、G - C S F 幹細胞動員の投与だけでなく、A B O 適合臍帯血同種異系ドナーからの幹細胞リッチ血漿の注入も受けるつもりのレシピエント（受容者）は、それらのマーカーにどのような改善があるかどうかを確定するために、1年間、毎月治療されることになる。

10

【0128】

レシピエント（受容者）は、毎月5～7日の間、静注で、又は皮下に、5～15  $\mu$ g / kg の投与量でG - C S F を、毎日、投与されることになる。5～7日間の毎日のG - C S F の終了後、彼らは、12ヶ月間、毎月、50mlの一定分量（アリコート）で同種異系臍帯血幹細胞リッチ血漿を投与されることになる。バイオマーカーを測定する評価は、治療を開始する前に、ベースラインで行われるとともに、治療期間の間、3ヶ月ごとに、及び治療期間の終了後に、更に12ヶ月の間、3ヶ月ごとに繰り返されることになる。更に、臨床マーカーは、それらの同じ時点で収集されることになる。

【0129】

臍帯血血漿ドナー

20

臍帯血血漿のすべての提供は、出生時に娩出された胎盤から収集された健康な乳児の臍帯血から抽出されかつ通常廃棄される血漿から採取され、その幹細胞は、後日、乳児の個人的な使用のために低温（凍結）保存することになっている。臍帯血から期待される血漿の収量は、約55mlである。血漿は、（クロスマッチングのために）約50ml投与量のアリコートと5mlのテスト・アリコートとに分けられる。サンプルは、同一のA B O / R h タイプの血漿レシピエント（受容者）が治療を受けているといった時まで、凍結されることになる。

【0130】

ベースラインと、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、及び12ヶ月間の治療の後とで評価される8つの主要なバイオマーカーの測定値がある。これらの同一の評価は、治療の長期効果を調べるために、追加した年の間、3ヶ月ごとに継続されることになる。これらの評価は以下の通りである：

30

- 1．免疫老化パネル
- 2．C C L 1 1
- 3．T G F 1 の増殖因子
- 4．核内因子カッパベータ（N F B）
- 5．D H E A - S
- 6．血漿インスリン
- 7．テロメア長
- 8．サイトカイン・マルチプレックス 1 8

40

【0131】

評価のために第二の有効性データを提供することになる身体検査の間に四半期の訪問で評価される臨床マーカー（13のグループ）もある。

【0132】

実施例 8

このプロトコルは、レシピエント（受容者）における抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを改善させるために、レシピエント（受容者）自身の自然の磁界パターンを、顆粒球コロニー刺激因子（G - C S F）を用いる幹細胞動員、及び自己幹細胞リッチ血漿と組み合わせて用いて、幹細胞の活性化の有効性を評価することになる。

【0133】

50

患者は、レシピエント（受容者）における抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベル及び13項目の臨床評価を通じて報告されるような老化の臨床マーカーを改善させるために、正確な自然の磁界の適用と組み合わせて、G - C S F 幹細胞動員及び自己幹細胞リッチ血漿で治療されることになる。

【0134】

抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを評価することに興味があり、G - C S F 幹細胞動員の投与だけでなく、自己幹細胞リッチ血漿、及びレシピエント（受容者）自身の正確な自然の磁界の適用も受けるつもりのレシピエント（受容者）は、それらのマーカーにどのような改善があるかどうかを確定するために、1年間、毎月治療されることになる。

10

【0135】

レシピエント（受容者）は、12ヶ月間、毎月5～7日の間、静注で、又は皮下に、5～15  $\mu\text{g} / \text{kg}$  の投与量でG - C S F を、毎日、投与されることになる。5～7日間の初期において、彼らは、また、12ヶ月間、毎月、50mlの一定分量（アリコート）で自己幹細胞リッチ血漿と、彼らの体自身の自然の磁界パターンと一致する正確な磁界パターンを受け入れることになる。バイオマーカーを測定する評価は、治療を開始する前に、ベースラインで行われるとともに、治療期間の間、3ヶ月ごとに、及び治療期間の終了後に、更に12ヶ月の間、3ヶ月ごとに繰り返されることになる。更に、臨床マーカーは、それらの同じ時点で収集されることになる。

20

【0136】

自己ドナーは、血漿交換を受ける前に、3日間、静注で、又は皮下に、5～15  $\mu\text{g} / \text{kg}$  の投与量でG - C S F を投与することになる。これは、血漿中の大幅に増加した数の幹細胞を刺激することになる。交換療法（フェレーシス）から期待される幹細胞リッチ血漿の収量は、約2リットルである。血漿は、約36の50ml投与量のアリコートと5mlのテスト・アリコートとに分けられることになる。サンプルは、同一の血漿レシピエント（受容者）が治療を受けているといった時まで、凍結されることになる。

【0137】

ベースラインと、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、及び12ヶ月間の治療の後とで評価される8つの主要なバイオマーカーの測定値がある。これらの同一の評価は、治療の長期効果を調べるために、追加した年の間、3ヶ月ごとに継続されることになる。これらの評価は以下の通りである：

30

- 1．免疫老化パネル
- 2．C C L 1 1
- 3．T G F 1 の増殖因子
- 4．核内因子カッパベータ（N F B）
- 5．D H E A - S
- 6．血漿インスリン
- 7．テロメア長
- 8．サイトカイン・マルチプレックス 1 8

【0138】

評価のために第二の有効性データを提供することになる身体検査の間に四半期の訪問で評価される臨床マーカー（13のグループ）もある。

40

【0139】

実施例 9

このプロトコルは、レシピエント（受容者）における抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを改善させるために、レシピエント（受容者）自身の自然の磁界パターンを、顆粒球コロニー刺激因子（G - C S F）を用いる幹細胞動員、及びA B O 適合健康同種異系ドナーからの注入幹細胞リッチ血漿と組み合わせた自己幹細胞リッチ血漿と組み合わせて用いて、幹細胞の活性化の有効性を評価することになる。

50

【0140】

患者は、レシピエント（受容者）における抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを改善させるために、正確な自然の磁界の適用と組み合わせで、G - C S F 幹細胞動員及び、A B O 適合健康同種異系ドナーからの注入幹細胞リッチ血漿と組み合わせた自己幹細胞リッチ血漿で治療されることになる。

#### 【 0 1 4 1 】

抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを評価することに興味があり、G - C S F 幹細胞動員の投与だけでなく、自己幹細胞リッチ血漿、A B O 適合健康同種異系ドナーからの幹細胞リッチ血漿の注入、及び1年間、毎月、レシピエント（受容者）自身の正確な自然の磁界の適用も受けるつमोरのレシピエント（受容者）は、それらのマーカーにどのような改善があるかどうかを確定するために、治療されることになる。レシピエント（受容者）は、12ヶ月間、毎月5～7日の間、静注で、又は皮下に、5～15  $\mu\text{g} / \text{kg}$  の投与量でG - C S F を、毎日、投与されることになる。5～7日間の初期において、彼らは、また、12ヶ月間、毎月、50mlの一定分量（アリコート）で自己幹細胞リッチ血漿と、彼らの体自身の自然の磁界パターンと一致する正確な磁界パターンとを受け入れることになる。5～7日間の毎日のG - C S F の終了後、彼らは、また、12ヶ月間、毎月、50mlの一定分量（アリコート）で同種異系幹細胞リッチ血漿を投与されることになる。バイオマーカーを測定する評価は、治療を開始する前に、ベースラインで行われるとともに、治療期間の間、3ヶ月ごとに、及び治療期間の終了後に、更に12ヶ月の間、3ヶ月ごとに繰り返されることになる。更に、臨床マーカーは、それらの同じ時点で収集されることになる。

10

20

#### 【 0 1 4 2 】

自己ドナーは、血漿交換を受ける前に、3日間、静注で、又は皮下に、5～15  $\mu\text{g} / \text{kg}$  の投与量でG - C S F を投与することになる。これは、血漿中の大幅に増加した数の幹細胞を刺激することになる。交換療法（フェレーシス）から期待される幹細胞リッチ血漿の収量は、約2リットルである。血漿は、約36の50ml投与量のアリコートと5mlのテスト・アリコートとに分けられることになる。サンプルは、同一の血漿レシピエント（受容者）が治療を受けているといった時まで、凍結されることになる。

#### 【 0 1 4 3 】

##### 同種異系幹細胞リッチ血漿ドナー

同種異系血漿ドナーは、大きな医療診断のない、健康な、若年成人（年齢30歳以下）である。身体検査と標準的な血液化学とC B C は、彼らの適格性を決定することになる。A B O / R h タイプ、ヘモグロビン異常症検査、及び抗体パネルは、感染症検査と同様に、各ドナーに対して行われる。ドナーは、血漿交換を受ける前に、3日間、静注で、又は皮下に、5～15  $\mu\text{g} / \text{kg}$  の投与量でG - C S F を投与することになる。これは、血漿中の大幅に増加した数の幹細胞を刺激することになる。ドナーは、交換療法（フェレーシス）の日に繰り返される感染症検査を受けることになる。交換療法（フェレーシス）から期待される血漿の収量は、約2リットルである。血漿は、（クロスマッチングのために）約36の50ml投与量のアリコートと5mlのテスト・アリコートとに分けられることになる。サンプルは、同一のA B O / R h タイプの血漿レシピエント（受容者）が治療を受けているといった時まで、凍結されることになる。ドナーは、細胞傷害性リンパ球と顆粒球抗体の存在を回避するために、男性と未経産女性に限定される。

30

40

#### 【 0 1 4 4 】

ベースラインと、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、及び12ヶ月間の治療の後とで評価される8つの主要なバイオマーカーの測定値がある。これらの同一の評価は、治療の長期効果を調べるために、追加した年の間、3ヶ月ごとに継続されることになる。これらの評価は以下の通りである：

- 1 . 免疫老化パネル
- 2 . C C L 1 1
- 3 . T G F 1 の増殖因子
- 4 . 核内因子カッパベータ（N F B ）

50

5 . D H E A - S

6 . 血漿インスリン

7 . テロメア長

8 . サイトカイン・マルチプレックス 1 8

【 0 1 4 5 】

評価のために第二の有効性データを提供することになる身体検査の間に四半期の訪問で評価される臨床マーカー（ 1 3 のグループ）もある。ベースライン身体検査、血液化学は、ベースラインですべてのレシピエント（受容者）に対して行われることになる。これらは、治療の 3 ヶ月、6 ヶ月、9 ヶ月、及び 1 2 ヶ月後に繰り返され、治療の終了後に続く 1 年間、四半期ごとに繰り返される。

10

【 0 1 4 6 】

実施例 1 0

このプロトコルは、レシピエント（受容者）における抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを改善させるために、自然の磁界パターンを、A B O 適合健康同種異系ドナーからの注入幹細胞リッチ血漿と組み合わせて用いて、幹細胞の活性化の有効性を評価することになる。

【 0 1 4 7 】

レシピエント（受容者）は、血漿のレシピエント（受容者）における抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを改善させるために、正確な自然の磁界の適用と組み合わせて、幹細胞動員を持った健康同種異系ドナーからの血漿で治療されることになる。

20

【 0 1 4 8 】

抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを評価することに興味があり、ドナー血漿の投与を受けるつもりで、かつ同日に彼らの体自身の自然の磁界パターンと一致する正確な磁界パターンを受け入れるつもりで成人は、それらのマーカーにどのような改善があるかどうかを確定するために、1 年間、毎月、治療されることになる。レシピエント（受容者）は、1 2 ヶ月間、毎月、5 0 m l の一定分量（アリコート）で A B O / R h クロスマッチ血漿を投与されることになる。同じ日に、彼らは、正確な自然の磁界の適用を受け入れることになる。バイオマーカーを測定する評価は、ベースラインで行われるとともに、治療期間の間、3 ヶ月ごとに、及び治療期間の終了後に、更に 1 2 ヶ月の間、3 ヶ月ごとに行われることになる。更に、臨床マーカー（ 1 3 のグループ）は、それらの同じ時点で収集されることになる。

30

【 0 1 4 9 】

血漿ドナー

すべてのドナーは、大きな医療診断のない、健康な、若年成人（年齢 3 0 歳以下）である。身体検査と標準的な血液化学と C B C は、彼らの適格性を決定することになる。A B O / R h タイプ、及び抗体パネルは、感染症検査と同様に、各ドナーに対して行われる。ドナーは、血漿交換を受ける前に、3 日間、静注で、又は皮下に、5 ~ 1 5  $\mu$  g / k g の投与量で G - C S F を投与することになる。これは、血漿中の大幅に増加した数の幹細胞を刺激することになる。ドナーは、交換療法（フェレーシス）の日に繰り返される感染症検査を受けることになる。交換療法（フェレーシス）から期待される血漿の収量は、約 2 リットルである。血漿は、（クロスマッチングのために）約 3 6 の 5 0 m l 投与量のアリコートと 5 m l のテスト・アリコートとに分けられることになる。サンプルは、同一の A B O / R h タイプの血漿レシピエント（受容者）が治療を受けているといった時まで、凍結されることになる。ドナーは、細胞傷害性リンパ球と顆粒球抗体の存在を回避するために、男性と未経産女性に限定される。

40

【 0 1 5 0 】

レシピエント（受容者）は、彼らが、ドナー血漿の注入、及び彼らの体自身の自然の磁界パターンと一致する正確な磁界パターンの適用によって禁忌であろう重大な医療問題を持っていない限り、いかなる年齢や、性別でもあり得る。これは、身体検査と標準的な血

50

液化学とC B Cによって決定される。それらのA B O / R hタイプも検査されることになる。

#### 【 0 1 5 1 】

ベースラインと、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、及び12ヶ月間の治療の後とで評価される8つの主要なバイオマーカーの測定値がある。これらの同一の評価は、治療の長期効果を調べるために、追加した年の間、3ヶ月ごとに継続されることになる。これらの評価は以下の通りである：

- 1．免疫老化パネル
- 2．C C L 1 1
- 3．T G F 1の増殖因子
- 4．核内因子カッパベータ ( N F B )
- 5．D H E A - S
- 6．血漿インスリン
- 7．テロメア長
- 8．サイトカイン・マルチプレックス 1 8

10

#### 【 0 1 5 2 】

ベースラインと、評価のために第二の有効性データを提供することになる身体検査の間に四半期の訪問で評価される臨床マーカー ( 1 3 のグループ ) もある。ベースライン身体検査、血液化学、及び感染症マーカーは、ベースラインですべての血漿ドナー、及びレシピエント ( 受容者 ) に対して行われることになる。これらは、感染症マーカーを別として、治療の3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、及び12ヶ月後に繰り返され、治療の終了後に続く1年間、四半期ごとに繰り返される。

20

#### 【 0 1 5 3 】

##### 実施例 1 1

このプロトコルは、レシピエント ( 受容者 ) における抗老化 ( アンチ・エイジング ) のバイオマーカーのレベルを改善させるために、自然の磁界パターンを、A B O 適合健康臍帯血同種異系ドナーからの注入幹細胞リッチ血漿と組み合わせて用いて、幹細胞の活性化の有効性を評価することになる。

#### 【 0 1 5 4 】

レシピエント ( 受容者 ) は、血漿のレシピエント ( 受容者 ) における抗老化 ( アンチ・エイジング ) のバイオマーカーのレベルを改善させるために、正確な自然の磁界の適用と組み合わせて、健康臍帯血同種異系ドナーからの血漿で治療されることになる。

30

#### 【 0 1 5 5 】

抗老化 ( アンチ・エイジング ) のバイオマーカーのレベルを評価することに興味があり、臍帯血ドナー血漿の投与を受けるつもりで、かつ同日に彼らの体自身の自然の磁界パターンと一致する正確な磁界パターンを受け入れるつもりでレシピエント ( 受容者 ) は、それらのマーカーにどのような改善があるかどうかを確定するために、1年間、毎月、治療されることになる。

#### 【 0 1 5 6 】

レシピエント ( 受容者 ) は、12ヶ月間、毎月、50 m l の一定分量 ( アリコート ) で A B O / R h クロスマッチ臍帯血血漿を投与されることになる。同じ日に、彼らは、正確な自然の磁界の適用を受け入れることになる。バイオマーカーを測定する評価は、ベースラインで行われるとともに、治療期間の間、3ヶ月ごとに、及び治療期間の終了後に、更に12ヶ月の間、3ヶ月ごとに行われることになる。更に、臨床マーカーは、それらの同じ時点で収集されることになる。

40

#### 【 0 1 5 7 】

臍帯血血漿のすべての提供は、出生時に娩出された胎盤から収集された健康な乳児の臍帯血から抽出されかつ通常廃棄される血漿から採取され、その幹細胞は、後日、乳児の個人的な使用のために低温 ( 凍結 ) 保存することになっている。乳児と母親は、大きな医療診断を持っておらず、母親は、同意説明文書に署名し、臍帯血血漿を提供することに同意

50



することになる。身体検査と標準的な血液化学とC B Cは、彼らの適格性を決定することになる。A B O / R hタイプ、及び抗体パネルは、感染症検査と同様に、各ドナーに対して行われる。

#### 【 0 1 5 8 】

臍帯血から期待される血漿の収量は、約55mlである。血漿は、(クロスマッチングのために)50ml投与量のアリコートと5mlのテスト・アリコートとに分けられることになる。サンプルは、同一のA B O / R hタイプの血漿レシピエント(受容者)が治療を受けているといった時まで、凍結されることになる。A B Oタイプの平均有病率に基づく、必要なドナーの数は、レシピエント(受容者)あたり約12~15になることが予想される。

10

#### 【 0 1 5 9 】

レシピエント(受容者)は、彼らが、ドナー血漿の注入、及び彼らの体自身の自然の磁界パターンと一致する正確な磁界パターンの適用によって禁忌であろう重大な医療問題を持っていない限り、いかなる年齢や、性別でもあり得る。これは、身体検査と標準的な血液化学とC B Cによって決定される。それらのA B O / R hタイプも検査されることになる。

#### 【 0 1 6 0 】

ベースラインと、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、及び12ヶ月間の治療の後とで評価される8つの主要なバイオマーカーの測定値がある。これらの同一の評価は、治療の長期効果を調べるために、追加した年の間、3ヶ月ごとに継続されることになる。これらの評価は以下の通りである：

20

1. 免疫老化パネル
2. C C L 1 1
3. T G F 1の増殖因子
4. 核内因子カッパベータ(N F B)
5. D H E A - S
6. 血漿インスリン
7. テロメア長
8. サイトカイン・マルチプレックス18

ベースラインと、評価のために第二の有効性データを提供することになる身体検査の間に四半期の訪問で評価される臨床マーカー(13のグループ)もある。ベースライン身体検査、血液化学、及び感染症マーカーは、ベースラインですべての血漿ドナー、及びレシピエント(受容者)に対して行われることになる。これらは、感染症マーカーを別として、治療の3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、及び12ヶ月後に繰り返され、治療の終了後に続く1年間、四半期ごとに繰り返される。

30

#### 【 0 1 6 1 】

##### 実施例12

このプロトコルは、レシピエント(受容者)における抗老化(アンチ・エイジング)のバイオマーカーのレベルを改善させるために、レシピエント(受容者)自身の自然の磁界パターンを、顆粒球コロニー刺激因子(G - C S F)を用いる幹細胞動員と組み合わせて用いて、幹細胞の活性化の有効性を評価することになる。

40

#### 【 0 1 6 2 】

患者は、レシピエント(受容者)における抗老化(アンチ・エイジング)のバイオマーカーのレベルを改善させるために、正確な自然の磁界の適用と組み合わせて、G - C S F幹細胞動員で治療されることになる。

#### 【 0 1 6 3 】

抗老化(アンチ・エイジング)のバイオマーカーのレベルを評価することに興味があり、G - C S F幹細胞動員の投与、及びレシピエント(受容者)自身の正確な自然の磁界の適用を受けるつもりのレシピエント(受容者)は、それらのマーカーにどのような改善があるかどうかを確定するために、1年間、毎月治療されることになる。

50

レシピエント（受容者）は、12ヶ月間、毎月5～7日の間、静注で、又は皮下に、5～15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の投与量で G - C S F を、毎日、投与されることになる。同じ日に、彼らは、また、彼らの体自身の自然の磁界パターンと一致する正確な磁界パターンを受け入れることになる。バイオマーカーを測定する評価は、治療を開始する前に、ベースラインで行われるとともに、治療期間の間、3ヶ月ごとに、及び治療期間の終了後に、更に12ヶ月の間、3ヶ月ごとに繰り返されることになる。更に、臨床マーカーは、それらの同じ時点で収集されることになる。すべてのレシピエント（受容者）は、日常的な臨床治療の使用、及び応答の評価が可能な器具を利用して、G - C S F 幹細胞動員を受けることや、レシピエント（受容者）自身の自然の磁気パターンと一致する正確な自然の磁気パターンの適用から彼らを除外する重大な医療診断を持ってはいない。身体検査、標準的な血液化学、C B C、及びヘモグロビン異常症検査が行われることになる。

10

#### 【0164】

ベースラインと、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、及び12ヶ月間の治療の後とで評価される8つの主要なバイオマーカーの測定値がある。これらの同一の評価は、治療の長期効果を調べるために、追加した年の間、3ヶ月ごとに継続されることになる。これらの評価は以下の通りである：

- 1．免疫老化パネル
- 2．C C L 11
- 3．T G F 1の増殖因子
- 4．核内因子カッパベータ（N F B）
- 5．D H E A - S
- 6．血漿インスリン
- 7．テロメア長
- 8．サイトカイン・マルチプレックス18

20

#### 【0165】

評価のために第二の有効性データを提供することになる身体検査の間に四半期の訪問で評価される臨床マーカー（13のグループ）もある。ベースライン身体検査、血液化学は、ベースラインですべてのレシピエント（受容者）に対して行われることになる。これらは、治療の3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、及び12ヶ月後に繰り返され、治療の終了後に続く1年間、四半期ごとに繰り返される。

30

#### 【0166】

##### 実施例13

このプロトコルは、レシピエント（受容者）における抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを改善させるために、レシピエント自身の自然の磁界パターンを用いて、幹細胞の活性化の有効性を評価することになる。

#### 【0167】

レシピエント（受容者）は、抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを改善させるために、正確な自然の磁界の適用によって治療されることになる。

#### 【0168】

1年間と治療の終了後の1年間、治療中のレシピエント（受容者）における抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルの改善の評価。抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを評価することに興味があり、正確な自然の磁界を用いて、G - C S F 幹細胞動員の投与を受けるつもりでのレシピエント（受容者）は、それらのマーカーにどのような改善があるかどうかを確定するために、1年間、毎月治療されることになる。レシピエント（受容者）は、12ヶ月間、毎月、彼らの体自身の自然の磁界パターンと一致する正確な磁界パターンを受け入れることになる。バイオマーカーを測定する評価は、治療を開始する前、そして、その後、治療期間の間、3ヶ月ごとに、及び治療期間の終了後に、更に12ヶ月の間、3ヶ月ごとに行われることになる。更に、臨床マーカーは、それらの同じ時点で収集されることになる。

40

すべてのレシピエント（受容者）は、日常的な臨床治療の使用、及び応答の評価が可能

50

な器具を利用して、レシピエント（受容者）自身の自然の磁気パターンと一致する正確な自然の磁気パターンの受け入れから彼らを除外する重大な医療診断を持ってはいない。身体検査と標準的な血液化学、CBCは、彼らの適格性を決定することになる。

#### 【0169】

ベースラインと、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、及び12ヶ月間の治療の後とで評価される8つの主要なバイオマーカーの測定値がある。これらの同一の評価は、治療の長期効果を調べるために、追加した年の間、3ヶ月ごとに継続されることになる。これらの評価は以下の通りである：

- 1．免疫老化パネル
- 2．CCL 11
- 3．TGF 1の増殖因子
- 4．核内因子カッパベータ（NF B）
- 5．DHEA-S
- 6．血漿インスリン
- 7．テロメア長
- 8．サイトカイン・マルチプレックス18

10

#### 【0170】

ベースラインと、評価のために第二の有効性データを提供することになる身体検査の間に四半期の訪問とで評価される臨床マーカー（13のグループ）もある。ベースライン身体検査、血液化学、及びバイオマーカーは、ベースラインですべてのレシピエント（受容者）に対して行われることになる。これらは、治療の3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、及び12ヶ月後に繰り返され、治療の終了後に続く1年間、四半期ごとに繰り返される。

20

#### 【0171】

##### 実施例14

このプロトコルは、レシピエント（受容者）における抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを改善させるために、レシピエント（受容者）自身の磁界パターンを、注入自己幹細胞リッチ血漿と組み合わせて用いて、幹細胞の活性化の有効性を評価することになる。

#### 【0172】

レシピエント（受容者）は、レシピエント（受容者）における抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを改善させるために、正確な自然の磁界の適用と組み合わせて、幹細胞動員を持ったレシピエント（受容者）からの自己幹細胞リッチ血漿で治療されることになる。1年間と治療の終了後の1年間、治療中のレシピエント（受容者）における抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルの改善の評価。抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを評価することに興味があり、自己幹細胞リッチドナー血漿の投与を受けるつもりのレシピエント（受容者）は、それらのマーカーにどのような改善があるかどうかを確定するために、1年間、毎月治療されることになる。

30

#### 【0173】

レシピエント（受容者）は、12ヶ月間、50mlの一定分量（アリコート）で自己幹細胞リッチ血漿を、毎月、投与されることになる。同じ日に、彼らは、また、彼らの体自身の自然の磁界パターンと一致する正確な磁界パターンを受け入れることになる。バイオマーカーを測定する評価は、治療期間の間、3ヶ月ごとに、及び治療期間の終了後に、更に12ヶ月の間、3ヶ月ごとに行われることになる。更に、臨床マーカーは、それらの同じ時点で収集されることになる。

40

#### 【0174】

レシピエント（受容者）でもあるすべての自己ドナーは、幹細胞動員を受けることから彼らを除外する重大な医療診断を持ってはいない。身体検査と標準的な血液化学、CBC、及び感染症マーカー検査は、彼らの適格性を決定することになる。それらのABO/Rhタイプも検査されることになる。

50

## 【0175】

ドナーは、血漿交換を受ける前に、3日間、静注で、又は皮下に、 $5 \sim 15 \mu\text{g}/\text{kg}$ の投与量でG-CSFを投与することになる。これは、血漿中の大幅に増加した数の幹細胞を刺激することになる。ドナーは、交換療法（フェレーシス）の日に繰り返される感染症検査を受けることになる。ABO/Rhタイプも検査されることになる。

## 【0176】

交換療法（フェレーシス）から期待される幹細胞リッチ血漿の収量は、約2リットルである。血漿は、約36の50ml投与量のアリコートと5mlのテスト・アリコートとに分けられることになる。サンプルは、同一の血漿レシピエント（受容者）が治療を受けているといった時まで、凍結されることになる。

10

## 【0177】

日常的な臨床治療の使用、及び応答の評価が可能な器具を利用して、レシピエント（受容者）自身の自然の磁界パターンと一致する正確な自然の磁界の適用。

## 【0178】

ベースラインと、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、及び12ヶ月間の治療の後とで評価される8つの主要なバイオマーカーの測定値がある。これらの同一の評価は、治療の長期効果を調べるために、追加した年の間、3ヶ月ごとに継続されることになる。これらの評価は以下の通りである：

- 1．免疫老化パネル
- 2．CCCL 11
- 3．TGF 1の増殖因子
- 4．核内因子カッパベータ（NF B）
- 5．DHEA-S
- 6．血漿インスリン
- 7．テロメア長
- 8．サイトカイン・マルチプレックス18

20

## 【0179】

評価のために第二の有効性データを提供することになる身体検査の間に四半期の訪問で評価される臨床マーカー（13のグループ）もある。

ベースライン身体検査、血液化学、及び感染症マーカーは、ベースラインですべての血漿ドナー、及びレシピエント（受容者）に対して行われることになる。これらは、感染症マーカーを別として、治療の3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、及び12ヶ月後に繰り返され、治療の終了後に続く1年間、四半期ごとに繰り返される。

30

## 【0180】

## 実施例15

このプロトコルは、レシピエント（受容者）における抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを改善させるために、ABO適合健康ドナーからの注入幹細胞リッチ血漿の有効性を評価する。レシピエント（受容者）は、血漿のレシピエント（受容者）における抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを改善させるために、幹細胞動員を持った健康なドナーからの血漿で治療されることになる。

40

## 【0181】

抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを評価することに興味があり、ドナー血漿の投与を受けるつもりのレシピエント（受容者）は、それらのマーカーにどのような改善があるかどうかを確定するために、1年間、毎月治療されることになる。

## 【0182】

レシピエント（受容者）は、12ヶ月間、毎月、50mlの一定分量（アリコート）で、ABO/Rhクロスマッチ血漿を投与されることになる。バイオマーカーを測定する評価は、治療期間の間、3ヶ月ごとに、及び治療期間の終了後に、更に12ヶ月の間、3ヶ月ごとに行われることになる。更に、臨床マーカーは、それらの同じ時点で収集されることになる。

50

## 【0183】

すべてのドナーは、大きな医療診断のない、健康な、若年成人（年齢30歳以下）である。身体検査と標準的な血液化学とCBCは、彼らの適格性を決定することになる。ABO/Rhタイプ、及び抗体パネルは、感染症検査と同様に、各ドナーに対して行われる。

## 【0184】

ドナーは、血漿交換を受ける前に、3日間、静注で、又は皮下に、 $5 \sim 15 \mu\text{g} / \text{kg}$ の投与量でG-CSFを投与することになる。これは、血漿中の大幅に増加した数の幹細胞を刺激することになる。ドナーは、交換療法（フェレーシス）の日に繰り返される感染症検査を受けることになる。

## 【0185】

交換療法（フェレーシス）から期待される血漿の収量は、約2リットルである。血漿は、（クロスマッチングのために）約36の50ml投与量のアリコートと5mlのテスト・アリコートとに分けられることになる。サンプルは、同一のABO/Rhタイプの血漿レシピエント（受容者）が治療を受けているといった時まで、凍結されることになる。ドナーは、細胞傷害性リンパ球と顆粒球抗体の存在を回避するために、男性と未経産女性に限定される。

## 【0186】

レシピエント（受容者）は、彼らが、ドナー血漿の注入によって禁忌であろう重大な医療問題を持っていない限り、いかなる年齢や、性別でもあり得る。これは、身体検査と標準的な血液化学とCBCによって決定される。それらのABO/Rhタイプも検査されることになる。

## 【0187】

ベースラインと、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、及び12ヶ月間の治療の後とで評価される8つの主要なバイオマーカーの測定値がある。これらの同一の評価は、治療の長期効果を調べるために、追加した年の間、3ヶ月ごとに継続されることになる。これらの評価は以下の通りである：

- 1．免疫老化パネル
- 2．CCL 11
- 3．TGF 1の増殖因子
- 4．核内因子カッパベータ（NF B）
- 5．DHEA-S
- 6．血漿インスリン
- 7．テロメア長
- 8．サイトカイン・マルチプレックス18

## 【0188】

評価のために第二の有効性データを提供することになる身体検査の間に四半期の訪問で評価される臨床マーカー（13のグループ）もある。

ベースライン身体検査、血液化学、及び感染症マーカーは、ベースラインですべての血漿ドナー、及びレシピエント（受容者）に対して行われることになる。これらは、感染症マーカーを別として、治療の3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、及び12ヶ月後に繰り返され、治療の終了後に続く1年間、四半期ごとに繰り返される。

## 【0189】

## 実施例16

このプロトコルは、レシピエント（受容者）における抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを改善させるために、ABO適合臍帯血ドナーからの注入幹細胞リッチ血漿の有効性を評価する。

## 【0190】

レシピエント（受容者）は、血漿のレシピエント（受容者）における抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを改善させるために、臍帯血ドナーからの血漿で治療されることになる。1年間と治療の終了後の1年間、治療中のレシピエント（受容者

10

20

30

40

50

）における抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルの改善の評価。

13項目の臨床評価を通じて報告されるような老化の臨床マーカーの改善。

【0191】

抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを評価することに興味があり、1年間、毎月、ドナー血漿の投与を受けるつもりの方（レシピエント（受容者））は、それらのマーカーにどのような改善があるかどうかを確定するために、治療されることになる。

【0192】

レシピエント（受容者）は、12ヶ月間、毎月、50mlの一定分量（アリコート）で、ABO/Rhクロスマッチ臍帯血血漿を投与されることになる。バイオマーカーを測定する評価は、治療期間の間、3ヶ月ごとに、及び治療期間の終了後に、更に12ヶ月の間、3ヶ月ごとに行われることになる。更に、臨床マーカーは、それらの同じ時点で収集されることになる。

10

【0193】

臍帯血血漿のすべての提供は、出生時に娩出された胎盤から収集された健康な乳児の臍帯血から抽出されかつ通常廃棄される血漿から採取され、その幹細胞は、後日、乳児の個人的な使用のために低温（凍結）保存することになっている。乳児と母親は、大きな医療診断を持っておらず、母親は、同意説明文書に署名し、血漿を提供することに同意することになる。身体検査と標準的な血液化学とCBCは、彼らの適格性を決定することになる。ABO/Rhタイプ、及び抗体パネルは、感染症検査と同様に、各ドナーに対して行われる。臍帯血から期待される血漿の収量は、約55mlである。血漿は、（クロスマッチングのために）約50ml投与量のアリコートと5mlのテスト・アリコートとに分けられることになる。サンプルは、同一のABO/Rhタイプの血漿レシピエント（受容者）が治療を受けているといった時まで、凍結されることになる。

20

【0194】

レシピエント（受容者）は、彼らが、ドナー血漿の注入によって禁忌であろう重大な医療問題を持っていない限り、いかなる年齢や、性別でもあり得る。これは、身体検査と標準的な血液化学とCBCによって決定される。それらのABO/Rhタイプも検査されることになる。

【0195】

ベースラインと、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、及び12ヶ月間の治療の後とで評価される8つの主要なバイオマーカーの測定値がある。これらの同一の評価は、治療の長期効果を調べるために、追加した年の間、3ヶ月ごとに継続されることになる。これらの評価は以下の通りである：

30

- 1．免疫老化パネル
- 2．CCL 11
- 3．TGF 1の増殖因子
- 4．核内因子カッパベータ（NF B）
- 5．DHEA-S
- 6．血漿インスリン
- 7．テロメア長
- 8．サイトカイン・マルチプレックス18

40

【0196】

評価のために第二の有効性データを提供することになる身体検査の間に四半期の訪問で評価される臨床マーカー（13のグループ）もある。

【0197】

実施例18

このプロトコルは、レシピエント（受容者）における抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを改善させるために、CD34+末梢血幹細胞のG-CSF（顆粒球コロニー刺激因子）動員の有効性を評価する。

【0198】

50

患者は、レシピエント（受容者）における抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを改善させるために、幹細胞動員因子で治療されることになる。1年間と治療の終了後の1年間、治療中のレシピエント（受容者）における抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルの改善の評価。13項目の臨床評価を通じて報告されるような老化の臨床マーカーの改善。

#### 【0199】

抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを評価することに興味があり、1年間、G-CSF幹細胞動員の投与を受けるつもりでレシピエント（受容者）は、それらのマーカーにどのような改善があるかどうかを確定するために、治療されることになる。

10

#### 【0200】

レシピエント（受容者）は、最初、3サイクル、その後、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、及び12ヶ月で1サイクルのG-CSF動員を投与されることになる。各サイクルは、G-CSFが1日当たり、静注で、又は皮下に、5～15 µg/kgの投与量で毎日、そのうち3～7日間の、皮下投与、その後、7日のG-CSFなしが続く、7日の休みの日のうち3日での評価、からなる。バイオマーカーを測定する評価は、治療期間の間、3ヶ月ごとに、及び治療期間の終了後に、更に12ヶ月の間、3ヶ月ごとに行われることになる。更に、臨床マーカーは、それらの同じ時点で収集されることになる。

#### 【0201】

同意説明文書に署名するレシピエント（受容者）は、彼らがG-CSFの皮下投与によって禁忌であろう重大な医療問題を持っていない限り、いかなる年齢や、性別でもあり得る。これは、身体検査と標準的な血液化学とCBCによって決定される。ヘモグロビン異常症スクリーンも試験されることになる。ベースラインと、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、及び12ヶ月間の治療の後とで評価される8つの主要なバイオマーカーの測定値がある。これらの同一の評価は、治療の長期効果を調べるために、追加した年の間、3ヶ月ごとに継続されることになる。これらの評価は以下の通りである：

20

- 1．免疫老化パネル
- 2．CCCL 11
- 3．TGF 1の増殖因子
- 4．核内因子カッパベータ（NF B）
- 5．DHEA-S
- 6．血漿インスリン
- 7．テロメア長
- 8．サイトカイン・マルチプレックス18

30

#### 【0202】

評価のために第二の有効性データを提供することになる身体検査の間に四半期の訪問で評価される臨床マーカー（13のグループ）もある。

#### 【0203】

実施例18で記述したプロトコルに従って、数人の患者が治療された。これらの患者、彼らの状態、及び治療は、図13～図19を参照して要点を述べる。

40

#### 【0204】

患者1について図13を参照する。

#### 【0205】

診断：貧血症、慢性疾患（慢性閉塞性肺疾患）、心血管疾患（慢性心不全）、タンパク質エネルギー栄養失調症、及び虚弱。

#### 【0206】

実施例18で概説される基本プロトコルに従って、患者MRは、患者における抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを改善させるために、幹細胞動員因子、G-CSFで治療された。治療中、抗炎症性（IL-10）と炎症性（TNF-）老化（エイジング）のバイオマーカーのレベルの評価が行われた。老化の臨床マーカー、IL

50

- 10 のレベルの改善が報告された。実施例 18 のように患者に G - C S F が投与された治療の 3 ヶ月後、I L - 10 のレベルは、4 . 5 4 から 9 . 4 8 9 に改善した。

【0207】

治療中の炎症性老化バイオマーカーのレベルの改善の評価が行われた。老化の炎症性臨床マーカー、T N F - のレベルの減少が報告された。実施例 18 のように患者に G - C S F が投与された治療の 3 ヶ月後、T N F - のレベルは、20 . 6 3 6 から 9 . 9 9 7 に向かった。

【0208】

いかなる特定の動作原理にも縛られていることを望んでいない一方で、T N F - の減少と I L - 10 の増加は、結果として、貧血症、慢性疾患（慢性閉塞性肺疾患）、心血管疾患（慢性心不全）、タンパク質エネルギー栄養失調症、虚弱に関連する炎症と免疫老化の臨床症状の改善となった。

10

【0209】

患者 2 に関して図 14、及び図 15 を参照する。

【0210】

診断：癌、タンパク質エネルギー栄養失調症、虚弱。

【0211】

実施例 18 で概説される基本プロトコルに従って、患者 D P は、患者における老化（エージング）のバイオマーカーのレベルを改善させるために、幹細胞動員因子、G - C S F で治療された。治療中、抗炎症性（I L - 10）と炎症性（T N F - ）老化のバイオマーカーのレベルの評価が行われた。老化の臨床マーカーのレベルの改善、I L - 10 が報告された。実施例 18 のように患者に G - C S F が投与された治療の 3 ヶ月後、I L - 10 のレベルは、1 . 7 8 7 から 5 . 7 7 4 に改善した。

20

【0212】

治療中の炎症性老化バイオマーカーのレベルの改善の評価が行われた。老化の炎症性臨床マーカー、T N F - のレベルの減少が報告された。実施例 18 のように患者に G - C S F が投与された治療の 3 ヶ月後、T N F - のレベルは、11 . 0 7 2 から 7 . 2 4 3 に減少した。実施例 18 のように患者に G - C S F が投与された治療の 3 ヶ月後、ナチュラルキラー細胞のレベルは、8 2 から 1 8 3 に増加した。

30

【0213】

いかなる特定の動作原理にも縛られていることを望んでいない一方で、T N F - の減少と I L - 10、及びナチュラルキラー細胞の増加は、結果として、癌、タンパク質エネルギー栄養失調症、虚弱に関連する炎症と免疫老化の臨床症状の改善となった。

【0214】

患者 3 に関して図 16 を参照する。

【0215】

診断：慢性疾患、神経変性疾患、虚弱。

【0216】

実施例 18 で概説される基本プロトコルに従って、患者 J B は、患者における老化（エージング）のバイオマーカーのレベルを改善させるために、幹細胞動員因子、G - C S F で治療された。治療中、抗炎症性（I L - 10）と炎症性（T N F - ）老化のバイオマーカーのレベルの評価が行われた。老化の臨床マーカー、I L - 10 のレベルの改善が報告された。実施例 18 のように患者に G - C S F が投与された治療の 3 ヶ月後、I L - 10 のレベルは、4 . 3 2 6 から 6 . 2 6 4 に改善した。

40

【0217】

治療中の炎症性老化バイオマーカーのレベルの改善の評価が行われた。老化の炎症性臨床マーカー、T N F - のレベルの減少が報告された。実施例 18 のように患者に G - C S F が投与された治療の 3 ヶ月後、T N F - のレベルは、9 . 4 6 9 から 3 . 8 3 2 に減少した。

【0218】

50



いかなる特定の動作原理にも縛られていることを望んでいない一方で、TNF- の減少とIL-10の増加は、結果として、慢性疾患、神経変性疾患、虚弱に関連する炎症と免疫老化の臨床症状の改善となった。

【0219】

患者4に関して図17、及び図18を参照する。

【0220】

診断：慢性代謝性疾患、2型糖尿病、虚弱。

【0221】

実施例18で概説される基本プロトコルに従って、患者RAは、患者における老化（エージング）のバイオマーカーのレベルを改善させるために、幹細胞動員因子、G-CSFで治療された。治療中、老化、免疫老化、免疫機能障害、及び初期リンパ球系分化のバイオマーカーのレベルの改善の評価が行われた。ナイーブCD4及びCD8のレベルの増加とメモリCD4T細胞の減少とによる改善、並びに、ナチュラルキラー細胞活性の改善が報告された。実施例18のように患者にG-CSFが投与された治療の2ヶ月後、ナイーブCD4のレベルが4.88から12.46に改善した。ナイーブCD8のレベルは、14.62から24.17に改善した。

10

【0222】

改善の評価は、80.37から68.52へのメモリCD4T細胞のレベルの減少を観察した。

【0223】

20

また、ナチュラルキラー細胞活性の改善が、実施例18のように患者にG-CSFが投与された治療の2ヶ月後に報告され、ナチュラルキラー細胞活性CD4のレベルは、9.46から18.36に改善した。

【0224】

いかなる特定の動作原理にも縛られていることを望んでいない一方で、セントラルメモリT細胞の減少と、ナイーブT細胞及びナチュラルキラー細胞活性の増加は、結果として、慢性代謝性疾患、2型糖尿病、及び虚弱に関連する免疫機能障害、免疫老化、初期リンパ球系分化障害の臨床症状の改善となった。

【0225】

患者5に関して図19～図20を参照する。

30

【0226】

診断：慢性疾患、癌（ワルデンシュトレーム（型）マクログロブリン血症）、神経変性疾患（末梢性神経障害）、虚弱。

【0227】

実施例18で概説される基本プロトコルに従って、患者DSは、患者における老化（エージング）のバイオマーカーのレベルを改善させるために、幹細胞動員因子、G-CSFで治療された。治療中、老化、免疫老化、免疫機能障害、及び初期リンパ球系分化のバイオマーカーのレベルの改善の評価が行われた。ナイーブCD4のレベルの増加とメモリCD4T細胞の減少とによる改善、及びナチュラルキラー細胞活性の改善が報告された。実施例18のように患者にG-CSFが投与された治療の2ヶ月後、ナイーブCD4のレベルが12.08から42.47に改善した。

40

【0228】

免疫機能障害の改善の評価は、78.09から40.90に減少したメモリCD4T細胞のレベルの低下を更に観察された。

【0229】

また、ナチュラルキラー細胞活性の改善が報告された。実施例18のように患者にG-CSFが投与された治療の2ヶ月後に、ナチュラルキラー細胞活性CD4のレベルは、1.93から7.22に改善した。

【0230】

いかなる特定の動作原理にも縛られていることを望んでいない一方で、セントラルメモ

50

リ T 細胞の減少と、ナイーブ T 細胞及びナチュラルキラー細胞活性の増加とは、結果として、慢性疾患、癌（ワルデンシュトレーム（型）マクログロブリン血症）、神経変性疾患（末梢性神経障害）、及び虚弱に関連する、免疫機能障害、免疫老化、及び初期リンパ球系分化障害の臨床症状における改善になった。

【 0 2 3 1 】

患者 6 に関して図 2 2 を参照する。

【 0 2 3 2 】

診断：慢性疾患、慢性感染症（ライム病）、神経変性疾患。

【 0 2 3 3 】

実施例 1 8 で概説される基本プロトコルに従って、患者 S H は、患者における老化（エージング）のバイオマーカーのレベルを改善させるために、幹細胞動員因子、G - C S F で治療された。治療中、老化、免疫老化、免疫機能障害のバイオマーカーのレベルの改善の評価が行われた。ナチュラルキラー細胞のレベルの増加による改善が報告された。実施例 1 8 のように患者に G - C S F が投与された治療の 2 ヶ月後、ナチュラルキラー細胞のレベルが 2 6 8 から 6 2 3 に改善した。

10

【 0 2 3 4 】

いかなる特定の動作原理にも縛られていることを望んでいない一方で、ナチュラルキラー細胞の増加は、結果として、慢性疾患、慢性感染症（ライム病）、及び神経変性疾患に関連する、免疫機能障害及び免疫老化の臨床症状の改善になった。

【 0 2 3 5 】

20

患者 7 に関して図 2 3 及び図 2 4 を参照する。

【 0 2 3 6 】

診断：慢性疾患、慢性疲労症候群、神経変性疾患、自己免疫疾患（1 型糖尿病）。

【 0 2 3 7 】

実施例 1 8 で概説される基本プロトコルに従って、患者 L S は、患者における老化（エージング）のバイオマーカーのレベルを改善させるために、幹細胞動員因子、G - C S F で治療された。治療中、老化、免疫老化、及び免疫機能障害のバイオマーカーのレベルの改善の評価が行われた。ナチュラルキラー細胞のレベルの増加による改善が報告された。実施例 1 8 のように患者に G - C S F が投与された治療の 2 ヶ月後、ナチュラルキラー細胞のレベルが 4 7 から 1 2 0 に改善した。

30

【 0 2 3 8 】

実施例 1 8 のように患者に G - C S F が投与された治療の 2 ヶ月後、S P E C T（単一光子放射断層撮影）スキャン（図 2 4）が患者神経変性疾患の改善を示した。

【 0 2 3 9 】

実施例 1 8 のように患者に G - C S F が投与された治療の 2 ヶ月後、1 型糖尿病に対する患者のインシュリン要求性は、5 0 % 低下した。

【 0 2 4 0 】

いかなる特定の動作原理にも縛られていることを望んでいない一方で、ナチュラルキラー細胞の増加、S P E C T スキャンの結果は、慢性疾患、慢性疲労症候群、神経変性疾患と 1 型糖尿病に関連する、免疫機能障害及び免疫老化の臨床症状における改善を示した。

40

【 0 2 4 1 】

患者 8 に関して図 2 5 を参照する。

【 0 2 4 2 】

診断：慢性疾患、慢性ウイルス感染症。

【 0 2 4 3 】

実施例 1 8 で概説される基本プロトコルに従って、患者 B F は、患者における老化（エージング）のバイオマーカーのレベルを改善させるために、幹細胞動員因子、G - C S F で治療された。治療中、老化、免疫老化、及び免疫機能障害のバイオマーカーのレベルの改善の評価が行われた。ナチュラルキラー細胞活性のレベルの増加による改善が報告された。実施例 1 8 のように患者に G - C S F が投与された治療の 2 ヶ月後、ナチュラルキラー

50

ー細胞活性のレベルが 3 . 0 2 から 3 5 . 4 4 に改善した。

【 0 2 4 4 】

いかなる特定の動作原理にも縛られていることを望んでいない一方で、ナチュラルキラー細胞の増加は、結果として、慢性疾患と慢性ウイルス感染症に関連する、免疫機能障害及び免疫老化の臨床症状における改善になった。

【 0 2 4 5 】

患者 9 に関して図 2 6 ~ 図 2 9 を参照する。

【 0 2 4 6 】

診断：慢性疾患、癌（結腸癌）、虚弱。

【 0 2 4 7 】

実施例 5 で概説される基本プロトコルに従って、患者 L K は、患者における抗老化（アンチ・エイジング）のバイオマーカーのレベルを改善させるために、顆粒球コロニー刺激因子（G - C S F）を用いる幹細胞動員と、A B O 適合健康同種異系ドナーからの注入幹細胞リッチ血漿と組み合わせて、幹細胞活性化で治療された。

【 0 2 4 8 】

治療中、老化、免疫老化、及び初期リンパ球系分化のバイオマーカーのレベルの改善の評価が行われた。ナイーブ C D 4 レベルの増加とメモリ C D 4 T 細胞の減少による改善、及びナチュラルキラー細胞活性の改善が報告された。実施例 5 のように患者に G - C S F が投与された治療の 1 2 ヶ月後、ナイーブ C D 4 細胞のレベルが 3 0 . 0 0 から 5 1 . 7 9 に改善した。

【 0 2 4 9 】

免疫機能障害の改善の評価は、結果として、メモリ C D 4 T 細胞のレベルの 6 0 . 2 4 から 3 8 . 5 3 の減少になった。

【 0 2 5 0 】

また、ナチュラルキラー細胞活性の改善が報告された。実施例 5 のように患者に G - C S F が投与された治療の 1 2 ヶ月後、ナチュラルキラー細胞活性のレベルが 7 . 2 1 から 1 9 . 2 6 に改善された。

【 0 2 5 1 】

また、B 細胞の改善が報告された。実施例 5 のように患者に G - C S F が投与された治療の 1 2 ヶ月後、B 細胞のレベルが 3 6 から 4 6 に改善された。

【 0 2 5 2 】

いかなる特定の動作原理にも縛られていることを望んでいない一方で、セントラルメモリ T 細胞の減少と、ナイーブ T 細胞、B 細胞、及びナチュラルキラー細胞活性の増加は、結果として、慢性疾患、癌（結腸癌）、虚弱に関連する、免疫機能障害、免疫老化、及び初期リンパ球系分化の障害の臨床症状における改善になった。

【 0 2 5 3 】

本明細書で記述されているすべての特許及び刊行物は、本発明が関わる当業者のレベルを示している。すべての特許及び刊行物は、それぞれ個別の刊行物が具体的にかつ個別に参照として組み込まれることを示すかのように、同じ程度で参照として本明細書に組み込まれる。

【 0 2 5 4 】

本発明の特定の形態が例示されているが、本明細書に記載され、示されている部分の特定の形態又は配置に限定されないことを理解するべきである。本発明の範囲から逸脱することなく多様な変更を行うことができ、本発明を、明細書に示され、記載されているものに限定することが考慮されないこと、及び、本発明が、明細書及び本明細書中に含まれる任意の図面 / 図に示され、記載されているものに限定されるものではないことは、当業者には明白である。

【 0 2 5 5 】

当業者は、本発明が目的を実行するために十分に適合されることを容易に理解し、記述される目的と利点、並びにそれらに固有のものを容易に得るであろう。本明細書で記載さ

10

20

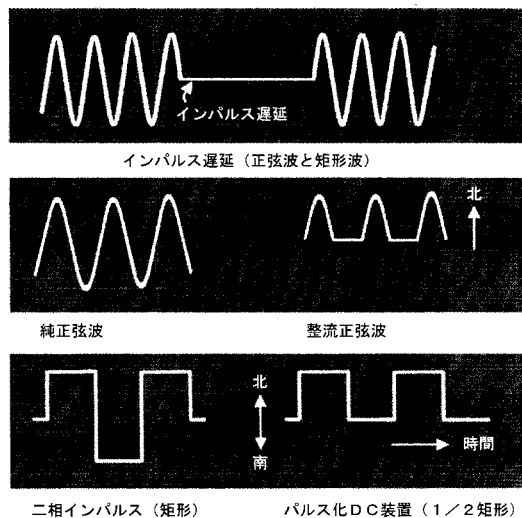
30

40

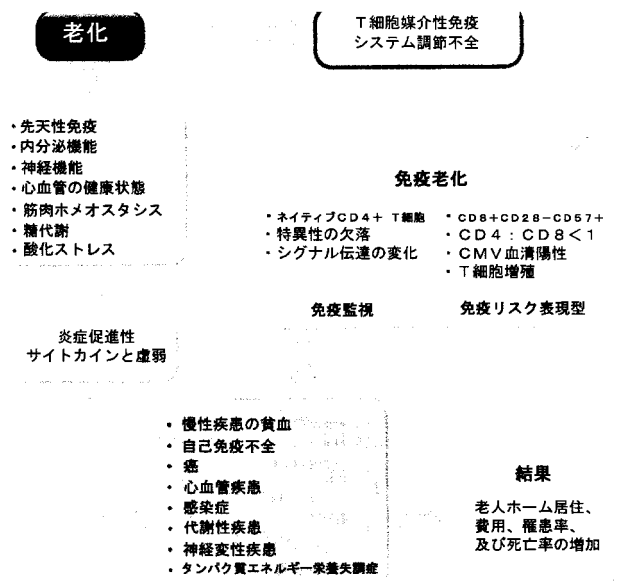
50

れている実施形態、方法、手順及び技術は、好ましい実施態様の現在の代表例であり、例示的であることが意図され、範囲を制限するものとして意図されてはいない。本明細書の変更及び他の使用を当業者は考えつき、それは本発明の精神の範囲内に包含され、添付の請求項の範囲によって定義される。本発明は、特定の好ましい実施態様と関連して記載されてきたが、請求される本発明は、そのような特定の実施例に過度に限定されるべきではないことを理解するべきである。事実、本発明を実施するために記載された様式の多様な修正は、当業者には明白であり、請求項の範囲内であることが意図される。

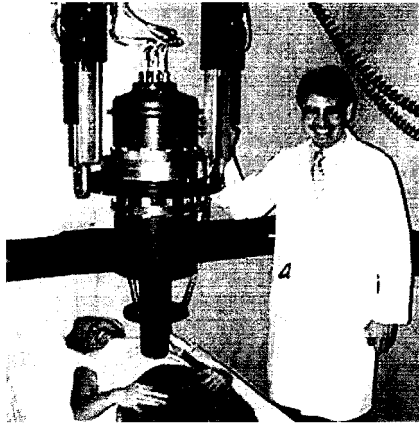
【 図 1 】



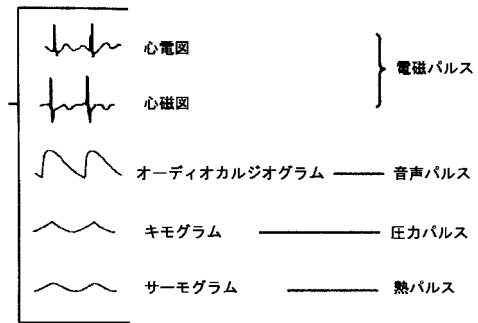
【 図 2 】



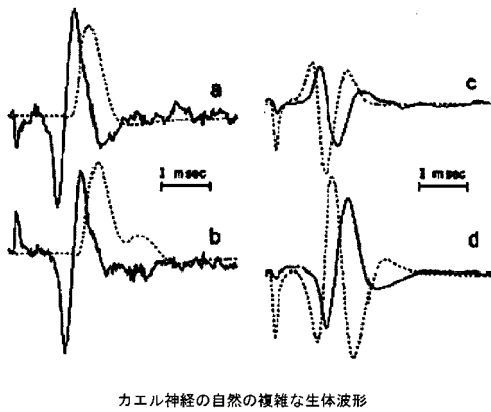
【 図 3 】



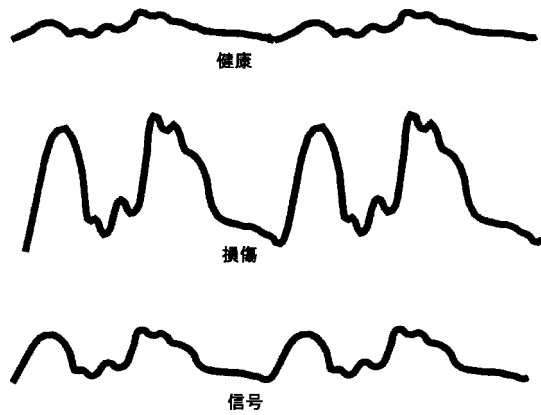
【 図 4 】



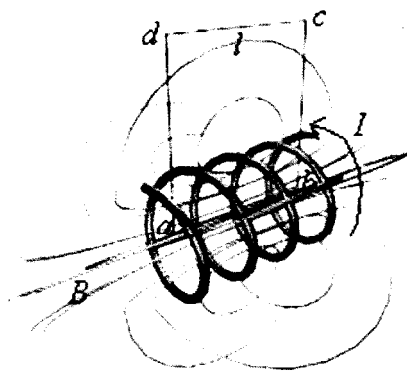
【 図 5 】



【 図 6 】

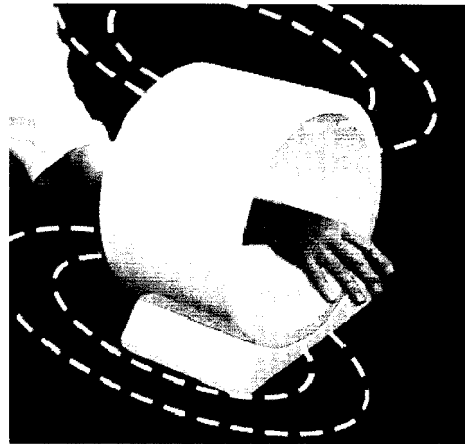


【図 7】

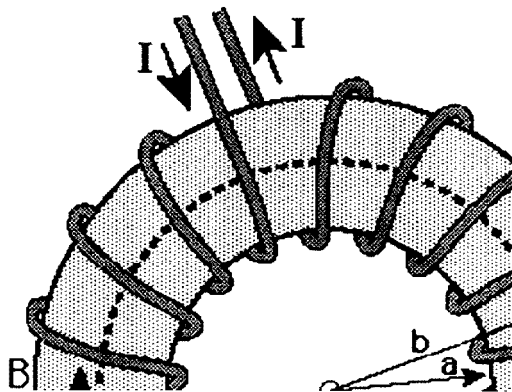


電流による磁界発生

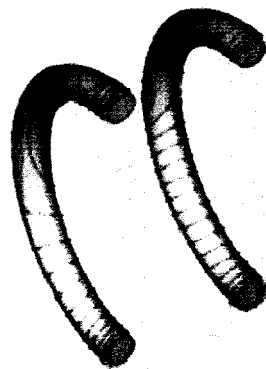
【図 8】



【図 9】



【図 10】



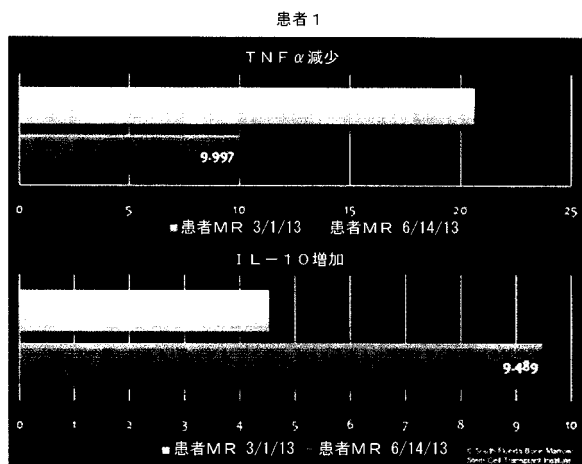
【図 1 1】



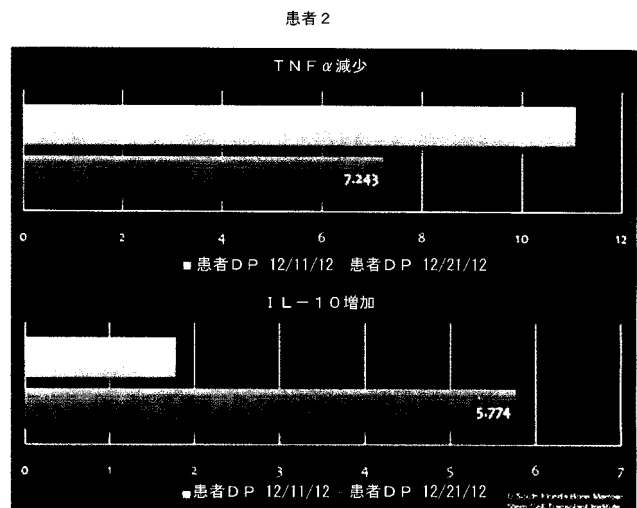
【図 1 2】



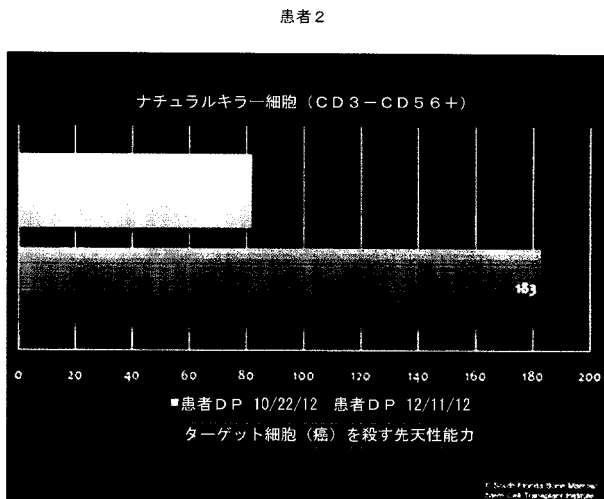
【図 1 3】



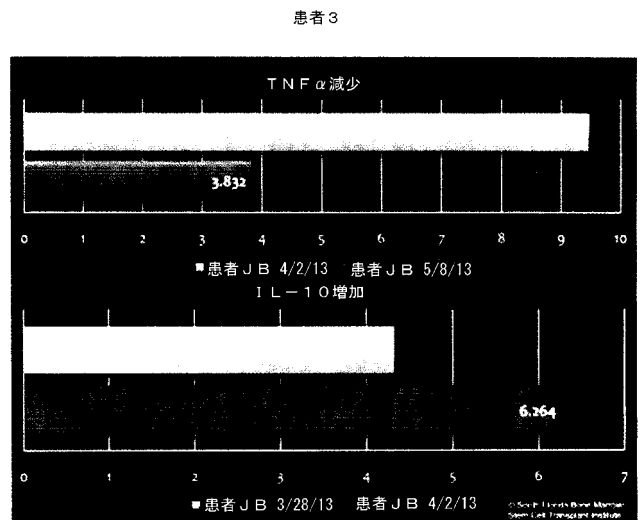
【図 1 4】



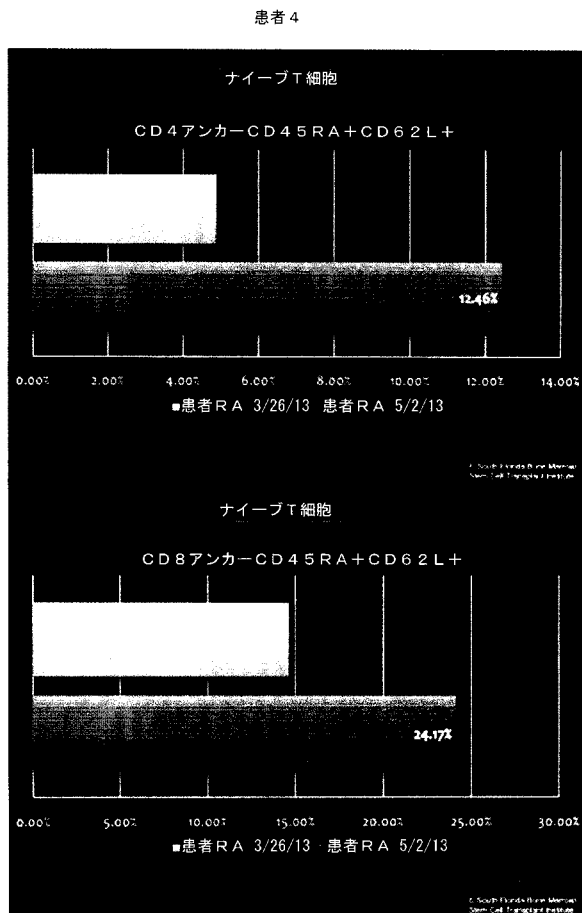
【図 15】



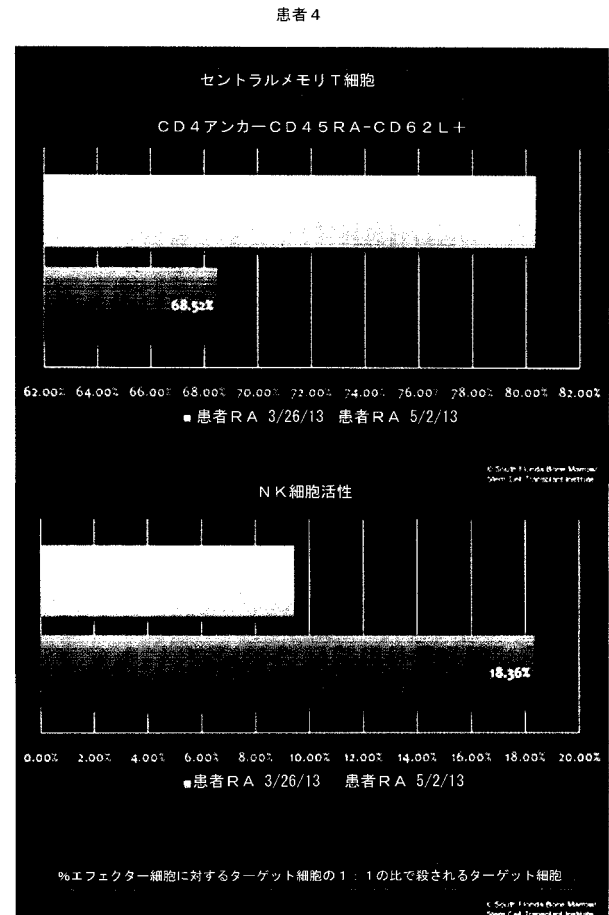
【図 16】



【図 17】

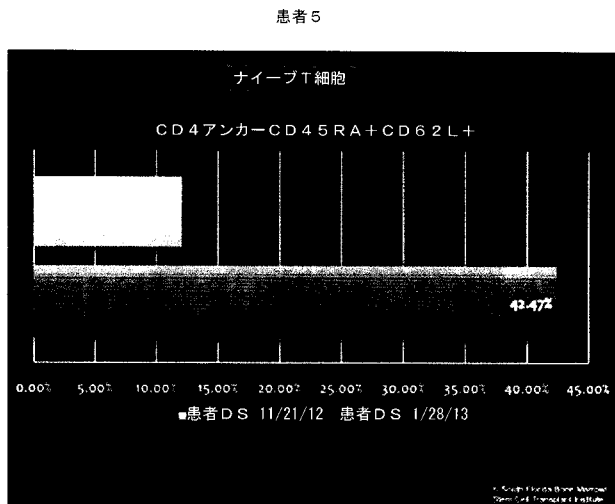


【図 18】

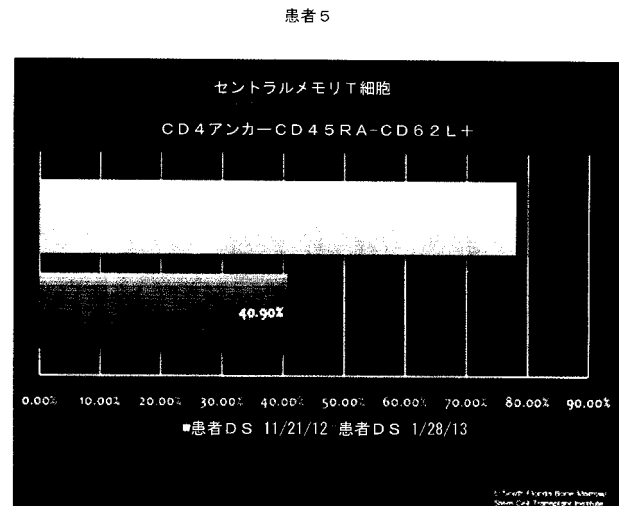




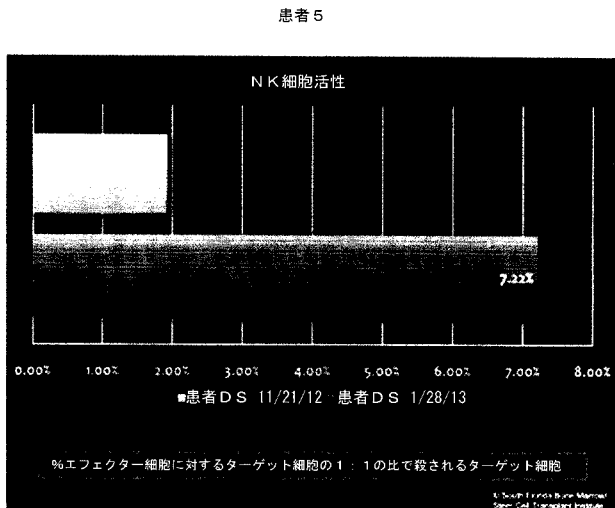
【図 19】



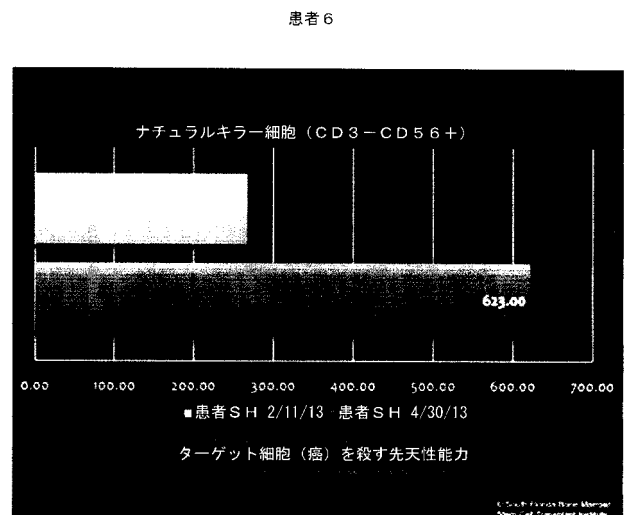
【図 20】



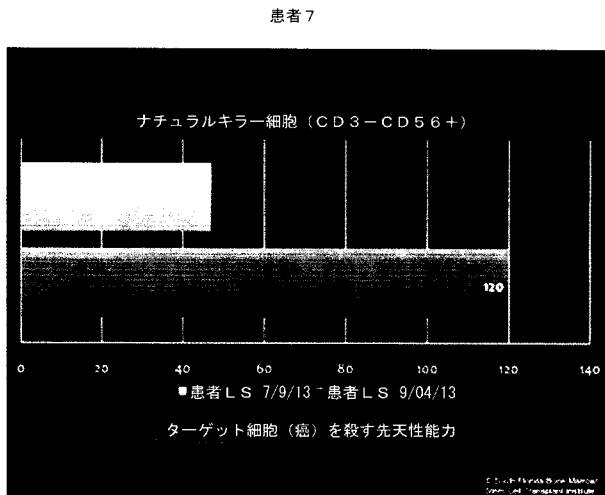
【図 21】



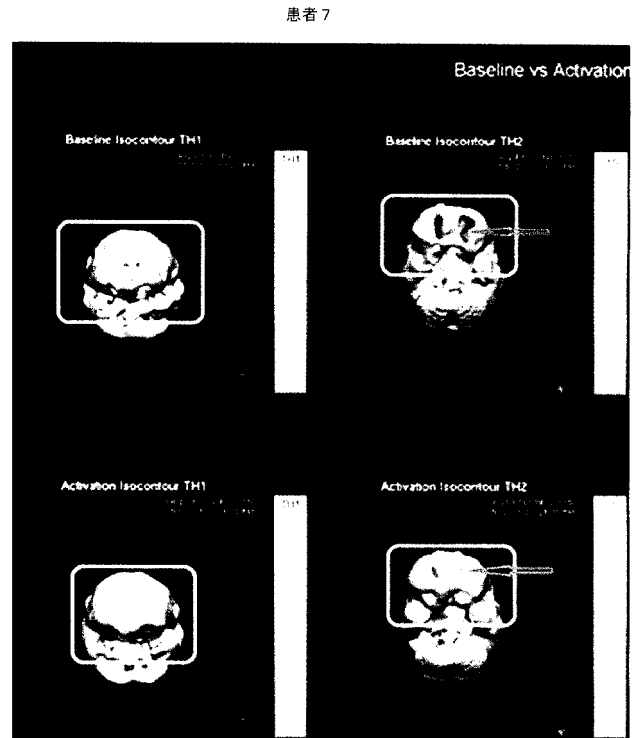
【図 22】



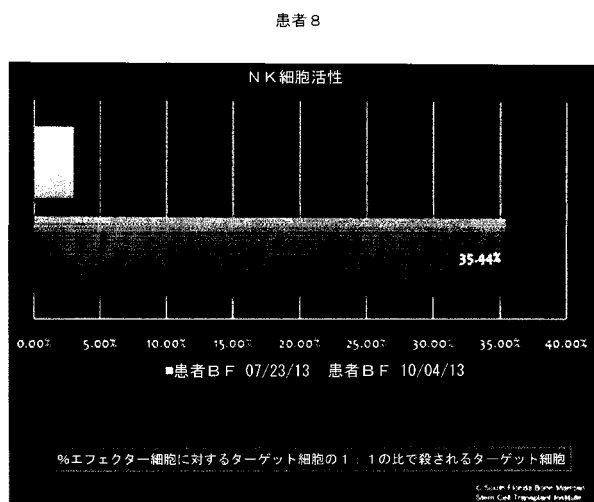
【図 23】



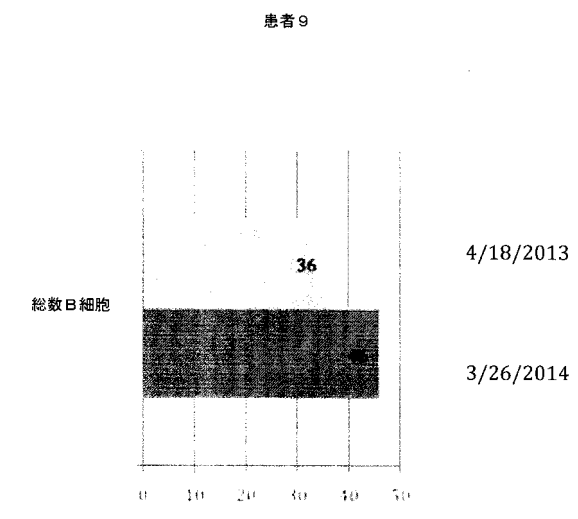
【図 24】



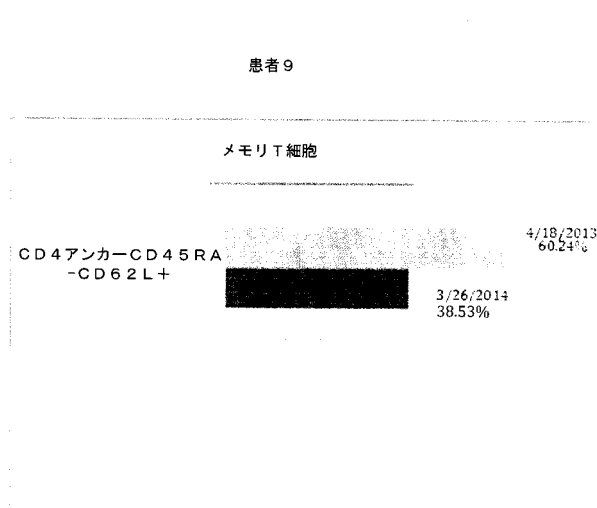
【図 25】



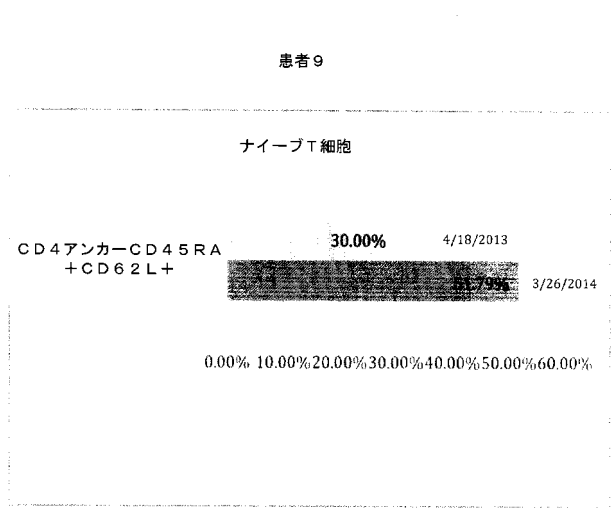
【図 26】



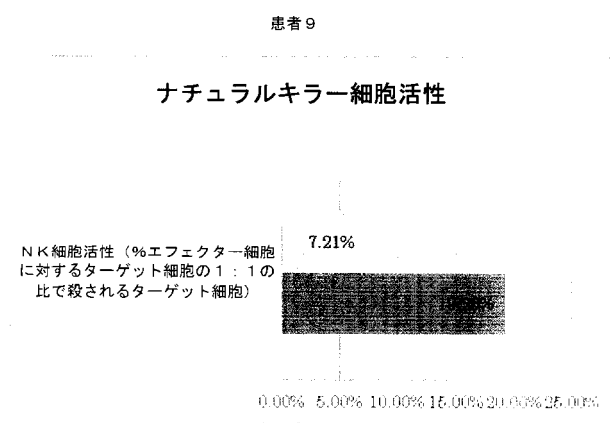
【図 27】



【図 28】



【図 29】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2014/037496

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K35/16 A61K35/12 A61K38/18 A61N1/32 A61P43/00  
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, EMBASE, CHEM ABS Data, WPI Data, BIOSIS, Sequence Search

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2009/117034 A1 (CHEN NANHAI [US] ET AL) 7 May 2009 (2009-05-07)	1,3,4,6, 7,9, 11-13, 17,19, 24,25 26-28
Y	paragraphs [0007], [0426] -----	
X	EP 0 582 932 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 16 February 1994 (1994-02-16)	1,3,4,6, 7,9, 11-13, 15,17, 19,24,25 26-28
Y	the whole document ----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 October 2014

Date of mailing of the international search report

30/01/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Greif, Gabriela

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2014/037496

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 2 144 923 A2 (BIOGENERIX AG [DE]) 20 January 2010 (2010-01-20)  the whole document -----	1,3,4,6, 7,9, 11-13, 17,19, 24,25
X	US 5 626 617 A (BREWITT BARBARA [US]) 6 May 1997 (1997-05-06)  the whole document -----	1,3,4,6, 7,9, 11-13, 17,19, 24,25
Y	WO 2005/117696 A2 (PARKER RICHARD F [US]) 15 December 2005 (2005-12-15)  the whole document see especially p. 3, lines 23-31 -----	1,3,4,6, 7,9, 11-13, 17,19, 24-28
Y	US 2006/228795 A1 (PARKER CLAYTON R [US]) 12 October 2006 (2006-10-12)  the whole document -----	1,3,4,6, 7,9, 11-13, 17,19, 24-28

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2014/037496**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
  
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
1, 3, 4, 6, 7, 9, 11-13, 15, 17, 19, 24-28(all partially)

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ US2014/ 037496

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1, 3, 4, 6, 7, 9, 11-13, 15, 17, 19, 24-28(all partially)

G-CSF for use in treating or preventing a disease associated with ageing in a patient, wherein said G-CSF is for administration with an electromagnetic signal, or a method of mobilizing stem cells and/or stem cell activation in a patient, or a method of enhancing the concentration of stem cells at a disease site in a patient, or a method of reversing, preventing or treating replicative senescence in a patient.

---

2. claims: 10(completely); 1, 2, 4-6, 11, 12, 14, 16, 18-23(partially)

G-CSF for use in treating or preventing a disease associated with ageing in a patient, wherein said G-CSF is for administration with a stem cell containing composition, or a method of mobilizing stem cells and/or stem cell activation in a patient, or a method of enhancing the concentration of stem cells at a disease site in a patient, or a method of reversing, preventing or treating replicative senescence in a patient.

---

3. claims: 1-9, 11-28(all partially)

G-CSF for use in treating or preventing a disease associated with ageing in a patient, wherein said G-CSF is for administration with an electromagnetic signal and a stem cell containing composition, or a method of mobilizing stem cells and/or stem cell activation in a patient, or a method of enhancing the concentration of stem cells at a disease site in a patient, or a method of reversing, preventing or treating replicative senescence in a patient.

---

4. claims: 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11-13, 15, 17, 19-28(all partially)

A stem cell containing composition for use in treating or preventing a disease associated with ageing in a patient, where said stem cell containing composition is for administration with an electromagnetic signal, or a method of mobilizing stem cells and/or stem cell activation in a patient, or a method of enhancing the concentration of stem cells at a disease site in a patient, or a method of reversing, preventing or treating replicative senescence in a patient

---

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/037496

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2009117034	A1	07-05-2009	CA 2690627 A1 24-12-2008 EP 2171071 A2 07-04-2010 JP 5213075 B2 19-06-2013 JP 2010530745 A 16-09-2010 US 2009117034 A1 07-05-2009 US 2010233078 A1 16-09-2010 US 2012244068 A1 27-09-2012 WO 2008156655 A2 24-12-2008
EP 0582932	A1	16-02-1994	EP 0582932 A1 16-02-1994 JP H06154319 A 03-06-1994
EP 2144923	A2	20-01-2010	AU 2008237411 A1 16-10-2008 BR P10809670 A2 07-10-2014 CA 2682897 A1 16-10-2008 CN 101796063 A 04-08-2010 DK 2144923 T3 13-05-2013 EA 200970915 A1 30-04-2010 EP 2144923 A2 20-01-2010 ES 2406267 T3 06-06-2013 HR P20130382 T1 31-05-2013 JP 2010523582 A 15-07-2010 JP 2013227344 A 07-11-2013 KR 20100016160 A 12-02-2010 NZ 580030 A 29-06-2012 PT 2144923 E 15-05-2013 RS 52845 B 31-12-2013 US 2010120666 A1 13-05-2010 WO 2008124406 A2 16-10-2008
US 5626617	A	06-05-1997	AP 642 A 23-04-1998 AT 301472 T 15-08-2005 AU 2275395 A 23-10-1995 CA 2186392 A1 12-10-1995 CN 1149822 A 14-05-1997 DE 69534371 D1 15-09-2005 DE 69534371 T2 24-05-2006 EP 0776175 A1 04-06-1997 NZ 284214 A 27-07-1997 US 5626617 A 06-05-1997 WO 9526679 A1 12-10-1995
WO 2005117696	A2	15-12-2005	US 2005267355 A1 01-12-2005 WO 2005117696 A2 15-12-2005
US 2006228795	A1	12-10-2006	NONE



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード ( 参考 )
<b>A 6 1 P 29/00 (2006.01)</b>		A 6 1 P 29/00	
<b>A 6 1 P 7/06 (2006.01)</b>		A 6 1 P 7/06	
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>		A 6 1 P 35/00	
<b>A 6 1 P 9/00 (2006.01)</b>		A 6 1 P 9/00	
<b>A 6 1 P 31/00 (2006.01)</b>		A 6 1 P 31/00	
<b>A 6 1 P 3/00 (2006.01)</b>		A 6 1 P 3/00	
<b>A 6 1 P 3/02 (2006.01)</b>		A 6 1 P 3/02	
<b>A 6 1 P 25/28 (2006.01)</b>		A 6 1 P 25/28	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>		A 6 1 P 43/00	1 2 5

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

F ターム(参考) 4C084 AA02 BA44 DA19 MA02 MA66 NA05 NA14 ZA15 ZA36 ZA55  
 ZB07 ZB11 ZB26 ZB32 ZC21 ZC52 ZC71 ZC75  
 4C087 AA01 AA02 BB35 BB59 CA04 MA66 NA05 NA14 ZA15 ZA36  
 ZA55 ZB07 ZB11 ZB26 ZB32 ZC21 ZC52 ZC71 ZC75