	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2014-0011295 (43) 공개일자 2014년01월28일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61K 31/737 (2006.01) A61K 31/715 (2006.01) A61K 36/815 (2006.01) A61K 35/28 (2006.01)		(71) 출원인 스텝테크 인터내셔널, 인크. 미국 92672 캘리포니아주 샌 클레멘테 칼레 이글 레시아 151
(21) 출원번호 10-2013-7002107		(72) 발명자 드라포, 크리스티안 미국 92673 캘리포니아주 샌 클레멘테 칼레 아마 네세르 1011
(22) 출원일자(국제) 2011년06월28일 심사청구일자 없음		젠센, 기테, 에스. 캐나다 엔0에이 1엔4 온타리오주 포트 도버 덴비 로드 12
(85) 번역문제출일자 2013년01월25일		(74) 대리인 양영준, 양영환
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/042211		
(87) 국제공개번호 WO 2012/006100 국제공개일자 2012년01월12일		
(30) 우선권주장 61/359,288 2010년06월28일 미국(US) 61/427,023 2010년12월23일 미국(US)		

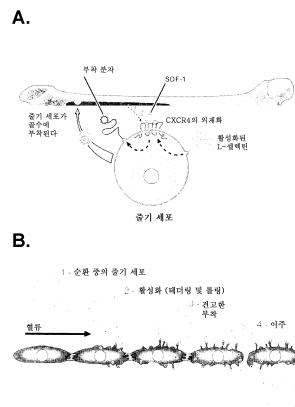
전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 **줄기 세포 동원을 증진시키는 방법 및 조성물**

(57) 요약

대상체에서 조혈 줄기 세포 (HSC) 및 골수 줄기 세포 (BMSC)를 비롯한, 줄기 세포 동원을 증진시키기 위해 푸코이단을 사용하는 방법을 제공한다. 본 방법에서, 과일, 버섯, 미생물, 모체의 체액, 및 그의 추출물로 이루어진 블렌딩된 조성물을 사용하여 줄기 세포의 수송을 촉진시킴으로써 조직 및/또는 기관의 유지 및 수복을 위한 특정 부위로 줄기 세포를 이동시킬 수 있다. 본 방법은 또한 말초 혈액 중에서 순환하는 HSC의 유의적인 증가에 의해 입증되는 바와 같이, HSC의 방출 및 순환을 지원하기 위해 특정 조류 종으로부터 수득된 푸코이단을 사용하는 것도 포함한다. 신체내에서 HSC 및/또는 BMSC의 순환 및 유지 부위쪽에서의 이동 및 천연 재생 기전이 증가된다. 푸코이단을 투여하기 위한 투여 요법 및 줄기 세포의 방출 및 순환을 증진시키는 방법도 추가로 제공한다.

대표도



특허청구의 범위

청구항 1

줄기 세포 동원을 증가시킬 수 있는 동원제를 제공하는 단계; 및
대상체에서 줄기 세포 동원을 증가시키는 데 충분한 양으로의 일정량의 동원제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 줄기 세포 동원을 증가시키는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 동원제가 리시움 바르바룸(*Lycium barbarum*) 또는 그의 추출물, 초유 또는 그의 추출물, 스피룰리나(*spirulina*) 또는 그의 추출물, 푸코이단, 헤리시움 에리나세우스(*Hericium erinaceus*) 또는 그의 추출물, 가노데르마 루시둠(*Ganoderma Lucidum*) 또는 그의 추출물, 및/또는 코르디셉스 시넨시스(*Cordyceps Sinensis*) 또는 그의 추출물로 이루어진 군으로부터 선택된 성분 중 하나 이상을 포함하는 조성물인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 동원제가 푸코이단인 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 푸코이단이 운다리아 핀나티피다(*Undaria pinnatifida*)로부터 추출된 것인 방법.

청구항 5

제3항에 있어서, 푸코이단의 양이 250 mg인 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 줄기 세포가 골수-유래 줄기 세포 (BMSC)인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 줄기 세포가 조혈 줄기 세포 (HSC)인 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 양을 투여하는 것이 경구 투여를 포함하는 것인 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 경구 투여가 캡슐 또는 환제의 사용을 포함하는 것인 방법.

청구항 10

줄기 세포 동원을 증가시킬 수 있는 푸코이단 250 mg을 제공하는 단계; 및
상기 푸코이단을 대상체에게 1일 1회 경구 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 줄기 세포가 골수-유래 줄기 세포 (BMSC)인 방법.

청구항 12

제10항에 있어서, 줄기 세포가 조혈 줄기 세포 (HSC)인 방법.

청구항 13

제10항에 있어서, 푸코이단이 운다리아 핀나티피다로부터 추출된 것인 방법.

청구항 14

리시움 바르바룸 또는 그의 추출물, 초유 또는 그의 추출물, 스피룰리나 또는 그의 추출물, 푸코이단, 헤리시움 에리나세우스 또는 그의 추출물, 가노데르마 루시둠 또는 그의 추출물, 및/또는 코르디셉스 시넨시스 또는 그의 추출물로 이루어진 군으로부터 선택된 성분 중 하나 이상; 및

제약상 허용되는 담체

를 포함하는 제약 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 리시움 바르바룸 또는 그의 추출물의 양이 단일 용량에서 500-2,000 mg을 차지하는 것인 제약 조성물.

청구항 16

제14항에 있어서, 초유 또는 그의 추출물의 양이 단일 용량에서 75-300 mg을 차지하는 것인 제약 조성물.

청구항 17

제14항에 있어서, 스피룰리나 또는 그의 추출물의 양이 단일 용량에서 75-300 mg을 차지하는 것인 제약 조성물.

청구항 18

제14항에 있어서, 헤리시움 에리나세우스 또는 그의 추출물, 가노데르마 루시둠 또는 그의 추출물, 및/또는 코르디셉스 시넨시스 또는 그의 추출물의 양이 단일 용량에서 83-1,000 mg을 차지하는 것인 제약 조성물.

명세서

기술 분야

[0001] 본 발명은 줄기 세포 동원을 증진시키는 방법 및 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 본원의 모든 공개 문헌은 각각의 개별 공개 문헌 또는 특허 출원이 본원에 참고로 포함되어 있다고 구체적이고 개별적으로 언급되어 있는 것과 같은 정도로 참고로 포함된다. 하기 설명은 본 발명을 이해하는 데 유용할 수 있는 정보를 포함한다. 본원에서 제공하는 정보 중 임의의 것이 선행 기술이거나, 또는 청구되는 본 발명과 관련이 있거나, 또는 구체적으로 또는 암시적으로 참조되는 임의의 공개 문헌이 선행 기술이라는 것을 인정하는 것은 아니다.

[0003] 줄기 세포 (SC)는 유기체의 전 일생 동안에 걸쳐 자가 복제할 수 있고, 신체 다양한 세포 유형으로 분화할 수 있는 독특한 능력을 가진 세포로서 정의된다. 잘 알려져 있는 줄기 세포 유형 2가지는 배아 줄기 세포 및 성인 줄기 세포이다. 배아 줄기 세포 (ESC)는 포배로 명명되는 5-10일된 배아로부터 추출된다. 일단 단리되고 나면, ESC는 시험관내에서 성장되어 다양한 유형의 조직 세포 (예로서, 심장 세포, 간 세포, 신경 세포, 및 신장 세포)로 분화될 수 있고, 이후 상기 세포는 조직 재생을 위해 특이 조직에 주사될 수 있다.

[0004] 성인 줄기 세포 (ASC)는 자가 재생할 수 있고, 다양한 조직의 특수화된 세포로 분화될 수 있으며, 출생 후 임의의 살아있는 유기체에서 발견되는 미분화 또는 원시 세포이다. ASC는 다양한 조직, 예로서, 간 (타원 세포) (문헌 [Wang et al., 2003]), 장 (장음와 줄기 세포) (문헌 [Barker et al., 2008]), 근육 (위성 세포) (문헌 [Kuang et al., 2008]), 뇌 (신경 줄기 세포) (문헌 [Revishchin et al., 2008]), 및 최근에는 췌장 (네스틴 양성 췌장 줄기 세포) (문헌 [Burke et al., 2007])으로부터 단리되었다. 제대 줄기 세포 및 태반 줄기 세포가 ASC로 간주된다.

[0005] 한 조직으로부터의 ASC는 다른 조직의 특징을 나타내는 세포 유형으로 발생될 수 있는 능력을 가질 수 있다는 최근 연구 보고가 있기는 하지만, 조직에서 발견되는 ASC (조직 줄기 세포)의 역할은 그가 발견된 조직을 유지 및 수복시키는 것이다. 예를 들어, 간의 타원 세포는 시험관내에서 인슐린 생산 췌장 세포가 될 수 있는 능력

을 가지는 것으로 나타났다 (문헌 [Yang et al. 2002]). 그럼에도 불구하고, 국부 줄기 세포는 주로 그가 거주하는 조직의 수복에 대해 최소한도로 관여한다는 점이 전반적인 개관이다. 유의적인 손상 또는 퇴행의 경우, 치유 조직에서 발견되는 새로운 조직 세포의 개수는 복제 및 분화할 수 있는 국부 줄기 세포의 능력을 훨씬 능가하게 되는데, 이는 다른 부위로부터 유래된 줄기 세포가 수복 과정에 관여하여야 한다는 것을 시사하는 것이다.

[0006] 비록 많은 조직들은 그 자신의 특이적인 조직 줄기 세포 집단을 포함하지만, 관심의 대상이 되는 중요한 특성의 ASC는 주로 골수 및 혈액에서 발견된다. 전통적으로는 조직 줄기 세포는 다른 조직으로 분화될 수 있는 그의 능력에 한계를 가지고 있는 것으로 여겨지지만, 골수 줄기 세포 (BMSC)는 최근 다른 조직의 세포가 될 수 있는 유의적인 능력을 가지고 있는 것으로 밝혀졌다.

[0007] 신체내에서의 재생 기전에 관한 일관되고 포괄적인 묘사를 추출해 내기 위해 상기 과정을 시간적으로 동결시키는 것은 어렵다. 그럼에도 불구하고, 충분한 정보를 이용함으로써 BMSC, HSC, 골수 기질 세포 (MSC), 다능성 성인 전구 세포 (MAPC), 극소 배아-유사 줄기 세포 (VSEL), 배반엽상층-유사 줄기 세포 (ELSC) 또는 할구-유사 줄기 세포 (BLSC)든 간에, 신체내 다른 줄기 세포가 신체의 천연 치유 시스템의 광범위한 성분을 구성한다고 단언할 수 있다. 줄기 세포는 매우 다양한 세포 유형으로 분화될 수 있는 바, 상기 세포는 다양한 조직 및 기관의 치유 및 재생 과정에서 중요한 역할을 한다. 골수 기질 세포 (MSC)를 비롯한 골수 줄기 세포는 조직 기점으로부터 방출되고, 대상체의 순환계 또는 면역계내에서 순환하여 다양한 기관 및 조직으로 이동함으로써 최종적으로 분화된, 성숙한 세포가 된다. 따라서, 줄기 세포 수송 (즉, 방출, 순환, 귀소 및/또는 이동)을 증진시키면, 이러한 생리학적 과정을 증폭시킬 수 있고, 다양한 병리에 대한 잠재적 요법을 제공할 수 있다. 치료학적 접근법으로서 줄기 세포 동원을 이용하는 조성물 및 방법이 있다. 그러나, 줄기 세포 동원을 촉진시키는 현 방법은 저조한 동적 수행능, 고비용, 불편한 투여 방법 및 원치않는 부작용을 비롯한 유의적인 단점으로 어려움을 겪고 있다. 파립구 콜로니-자극 인자 (G-CSF) 또는 그의 재조합 형태를 주사하는 것인 한 주요 접근법에서는 피크 순환 HSC 개수에 도달하기 위해서는 수일이 소요된다. 인터류킨-8 (IL-8)은 오직 수분 이내에만 작용을 하고, 혈류 중의 순환 HSC 수준을 증진시키는 것에 대해 단수명 효과를 발휘하는 바, 그의 투여와 관련해서는 반대되는 문제가 존재한다 (문헌 [Frenette et al., 2000]; [Jensen et al., 2007]). G-CSF 및 다른 분자, CXCR4 길항제 AMD3100은 특히 출혈, 비장 과열, 혈당, 골 장애를 비롯한, 유의적인 부작용을 일으킬 수 있다. 따라서, 당업계에서는 부작용없이 저비용으로 긍정적인 임상적 이점을 얻기 위해, 줄기 세포 동원제를 인간 대상체에게 전달하는 효과적이고 편리한 방법이 요구되고 있다.

[0008] 따라서, 본원에 개시된 본 발명의 조성물 및 방법은 생활력은 더 크게 증가시키고, 질환의 발병률은 감소시키기 위한 목적으로 손상된 조직의 치유 및 치료를 촉진시키기 위해서 뿐만 아니라, 어느 정도의 세포 손실로 인해 고통받는 조직의 재생에 도움을 주기 위해 신체내 줄기 세포의 방출, 순환, 귀소 및/또는 이동을 증진시킨다.

발명의 내용

[0009] 발명의 개요

[0010] 하기 실시양태 및 그의 측면은, 일례이며 예시적인 것을 의도한 것으로서, 범주를 제한하는 것은 아닌 조성물 및 방법과 함께 결부되어 설명되고 예시된다. 한 실시양태에서, 본 발명은 줄기 세포 동원을 증가시킬 수 있는 동원제를 제공하는 단계; 및 대상체에서 줄기 세포 동원을 증가시키는 데 충분한 양으로의 일정량의 동원제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 줄기 세포 동원을 증가시키는 방법을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 동원제는 리시움 바르바룸(*Lycium barbarum*) 또는 그의 추출물, 초유 또는 그의 추출물, 스피룰리나(*spirulina*) 또는 그의 추출물, 푸코이단, 헤리시움 에리나세우스(*Hericium erinaceus*) 또는 그의 추출물, 가노데르마 루시둠(*Ganoderma lucidum*) 또는 그의 추출물, 및/또는 코르디셉스 시넨시스(*Cordyceps sinensis*) 또는 그의 추출물로 이루어진 군으로부터 선택된 성분 중 하나 이상을 포함하는 조성물이다. 또 다른 실시양태에서, 동원제는 푸코이단이다. 또 다른 실시양태에서, 푸코이단은 운다리아 핀나티피다(*Undaria pinnatifida*)로부터 추출된 것이다. 또 다른 실시양태에서, 푸코이단의 양은 250 mg이다. 또 다른 실시양태에서, 줄기 세포는 골수-유래 줄기 세포 (BMSC)이다. 또 다른 실시양태에서, 줄기 세포는 조혈 줄기 세포 (HSC)이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 양을 투여하는 것은 경구 투여를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 경구 투여는 캡슐 또는 환제를 사용하는 것을 포함한다.

[0011] 본 발명의 또 다른 실시양태는 줄기 세포 동원을 증가시킬 수 있는 푸코이단 250 mg을 제공하는 단계, 및 상기 푸코이단을 대상체에게 1일 1회 경구 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 줄기 세포는 골수-유래 줄기 세포 (BMSC)이다. 또 다른 실시양태에서, 줄기 세포는 조혈 줄기 세포 (HSC)이다. 또

다른 실시양태에서, 푸코이단은 운다리아 핀나티피다로부터 추출된 것이다.

[0012]

본 발명의 또 다른 실시양태는, 리시움 바르바룸 또는 그의 추출물, 초유 또는 그의 추출물, 스피룰리나 또는 그의 추출물, 푸코이단, 헤리시움 에리나세우스 또는 그의 추출물, 가노테르마 루시둠 또는 그의 추출물, 및/또는 코르디셉스 시넨시스 또는 그의 추출물로 이루어진 군으로부터 선택된 성분 중 하나 이상, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 리시움 바르바룸 또는 그의 추출물의 양은 단일 용량에서 500-2,000 mg을 차지한다. 또 다른 실시양태에서, 초유 또는 그의 추출물의 양은 단일 용량에서 75-300 mg을 차지한다. 또 다른 실시양태에서, 스피룰리나 또는 그의 추출물의 양은 단일 용량에서 75-300 mg을 차지한다. 또 다른 실시양태에서, 헤리시움 에리나세우스 또는 그의 추출물, 가노테르마 루시둠 또는 그의 추출물, 및/또는 코르디셉스 시넨시스 또는 그의 추출물의 양은 단일 용량에서 83-1,000 mg을 차지한다.

도면의 간단한 설명

[0013]

예시적인 실시양태는 참고되는 도면에 도시되어 있다. 본원에 개시된 실시양태 및 도면은 제한한다기 보다는 예시하는 것으로 간주하고자 한다.

도 1은 본 발명의 다양한 실시양태에 따른 내인성 줄기 세포의 동원 및 이동을 도시한 것이다. 정상적인 생리학 조건하에 또는 질환 또는 손상에 대한 반응으로, 조혈 줄기 세포는 구획, 예컨대, 골 (a)로부터 이동하고, 혈류내로 순환하고 (b), 조직쪽으로 이동하여 신체내 다른 부위에서의 수복 및 재생을 촉진시킨다 (c).

도 2는 본 발명의 실시양태에 따른, 줄기 세포의 이동에 관여하는 단계를, CXCR4의 역할을 강조하여 나타내면서, 개략적으로 도시한 것이다.

도 3은 본 발명의 다양한 실시양태에 따른, (A) 전체 리시움 바르바룸 (LB) 과일 및 (B) 초유 (Co1) 섭취 후의 전형적인 시간 경과에 따른 인체내 줄기 세포 이동을 도시한 그래프를 제공하는 것이다. 두 생성물에 있어서, 가는 선은 개별 반응을 나타내는 것이다. LB의 경우, 굵은 점선은 평균 반응인 반면, 굵은 선은 시간 경과에 따른 반응을 나타내는 것으로 45분째에 평균 피크 반응에 도달하였다. Co1의 경우, 참가자 모두의 피크는 60분째에 도달하였는 바, 굵은 선은 시간 경과에 따른 반응을 나타낸다.

도 4는 본 발명의 실시양태에 따른, (A) 버섯 (코르디셉스 시넨시스, 가노테르마 루시둠, 헤리시움 에리나세우스)의 폴리사카라이드 풍부 분획 및 (B) 스피룰리나 또는 그의 추출물 섭취 후의 전형적인 시간 경과에 따른 인체내 줄기 세포 이동을 도시한 그래프를 제공하는 것이다.

도 5a, 5b 및 5c는 본 발명의 실시양태에 따른, 각각 엘. 바르바룸(*L. Barbarum*), 초유 및 버섯 폴리사카라이드 섭취 이후 인간 지원자의 말초 혈액으로부터의 CD34+ 림프구의 비율을 나타내는, 혈액 샘플의 유동 세포측정 프로파일이다. X축은 줄기 세포 마커의 형광 강도를 나타낸다. M1 마커는 줄기 세포 마커 CD34에 대해 양성을 띠는 이벤트를 나타내는 것이다.

도 6은 본 발명의 실시양태에 따른, LB, Co1, 및 버섯 폴리사카라이드 섭취 전후의 CD34+ 순환 줄기 세포의 표면 상의 CXCR4 분자 발현을 도시한 그래프이다.

도 7은 본 발명의 실시양태에 따른, 리시움 바르바룸, 초유, 스피룰리나 및 버섯 (코르디셉스 시넨시스, 가노테르마 루시둠, 헤리시움 에리나세우스)의 폴리사카라이드 풍부 분획 섭취 후의 전형적인 시간 경과에 따른 인체내 줄기 세포 이동을 도시한 그래프를 제공하는 것이다.

도 8은 본 발명의 다양한 실시양태에 따른, 운다리아 핀나티피다로부터 추출된 푸코이단의 경구 투여 후의 인간 지원자 내에서의 순환 CD34+ 조혈 줄기 세포의 변화를 도시한 것이다. 지원자에서 말초 혈액 줄기 세포의 기준 선 수준을 정량화하였다. 이어서, 지원자는 운다리아 핀나티피다로부터 추출된 푸코이단 250 mg을 섭취하였다. 이어서, 45, 90 및 180분째에 줄기 세포의 수준을 측정하였다. 순환 줄기 세포의 개수는 각각 평균적으로 17%, 23% ($P < 0.02$) 및 32% ($P < 0.02$) 만큼 증가하였다.

도 9는 본 발명의 다양한 실시양태에 따른, 조류 종인 코르다리아 클라도시폰(*Chordaria cladosiphon*)으로부터의 푸코이단을 섭취하였을 때의 결과를 도시한 것이다. 같은 조건하에서 코르다리아 클라도시폰으로부터의 푸코이단 250 mg을 섭취하였을 때, 순환 줄기 세포의 수는 평균적으로 감소하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014]

본원에서 인용된 참고 문헌들은 모두 마치 완전하게 기술된 것처럼 그 전문이 본원에 참고로 포함된다. 달리

정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 기술 용어 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 분야의 숙련자가 통상 이해하는 것과 같은 의미를 지닌다. 문헌 [Singleton et al., *Dictionary of Microbiology and Molecular Biology* 3rd ed., J. Wiley & Sons (New York, NY 2001)]; [March, *Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure* 5th ed., J. Wiley & Sons (New York, NY 2001)]; 및 [Sambrook and Russell, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press (Cold Spring Harbor, NY 2001)], [Remington's *Pharmaceutical Sciences*, by E. W. Martin, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 15th Edition (1975)]는 본원에 기술된 본 발명의 조성물의 제약상 전달에 적합한 조성물 및 제제를 기술하고 있고, 당업자에게 본 출원에서 사용되는 용어들 다수에 대한 일반적인 가이드를 제공한다.

[0015] 당업자는 본 발명을 실시하는 데 사용될 수 있는, 본원에 기술된 것과 유사하거나, 등가인 많은 방법 및 물질을 이해할 것이다. 실제로, 본 발명은 어느 방식으로든 본원에 기술된 방법으로 제한되지 않는다. 본 발명의 목적을 위해, 하기 용어들을 하기에 정의한다.

[0016] 본원에서 사용되는 바, "투여하는" 및/또는 "투여하다"라는 것은 제약 조성물을 환자에게 전달하기 위한 임의의 경로를 언급하는 것이다. 전달 경로로는 비-침습 (입을 통한 전달) 구강, 국부 (피부), 경점막 (비강, 협측/설하, 질내, 눈, 및 직장), 및 흡입 경로 뿐만 아니라, 비경구 경로, 및 당업계에 공지된 다른 방법을 포함할 수 있다. 비경구란 안와내, 주입, 동맥내, 경동맥내, 관절낭내, 심장내, 진피내, 근육내, 복강내, 폐내, 척수내, 흉골내, 경막내, 자궁내, 정맥내, 지주막하, 피막하, 피하, 경점막, 또는 경기관을 비롯한, 일반적으로는 주사와 관련된 전달 경로를 의미한다. 비경구 경로를 경유하는 경우, 조성물은 주입용 또는 주사용 용액 또는 현탁액 형태이거나, 또는 동결건조된 분말 형태일 수 있다.

[0017] 본원에서 사용되는 바, "순환계"란 혈액 및 혈액 성분이 대상체의 신체 전역을 이동하도록 하는, 혈관계 및 림프계를 비롯한 기전을 의미한다. 순환계 기전은 심장, 혈관 (동맥, 정맥 및 모세혈관), 및 림프관을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0018] 본원에서 사용되는 바, "초유"란 수유하는 맨 처음 몇일 동안 암컷 포유동물의 유선에 의해 분비되는 유체로서, 영양분과, 소화 과정에 의해 그 영양분이 파괴되지 못하도록 막는 프로테아제 억제제를 함유하는 것을 의미한다. 인간은 출산 후 처음 이틀 동안에 상대적으로 소량의 초유를 생산하지만, 암소는 약 9 갤런의 초유를 생산한다. 초유는 전달 인자, PRP, IGF-1, n-아세틸 뉴라민산, GMP, 핵산 및 디펜신을 비롯한, 중요한 면역 조절 인자를 진한 수준으로 함유한다. 초유 추출물은 단백질에 의한 포식 작용을 활성화시키고, 다형체 유핵 세포에서 반응성 산소 폭발을 증가시키는 것으로 밝혀져 있다. 초유는 또한 자연 살해 (NK) 세포 활성화를 일으키고, 또한 시험관내 세포 기반 검정법에서 항염증성 시토키인의 분비를 일으키는 것으로 밝혀졌다. 본원에서 초유에 관해 언급하는 것은 또한 그의 유도체 및 인공 치환체를 포함한다.

[0019] 본원에서 사용되는 바, "리시움 바르바룸의 성분"이란 리시움 바르바룸으로부터의 임의의 분획, 추출물, 또는 단리 또는 정제된 분자를 의미한다. 예를 들어, 상기 성분은 리시움 바르바룸의 단백질 또는 핵산 또는 폴리사카라이드, 피토케미컬, 또는 분획이다. 따라서, 본 발명의 특정 실시양태에서, 리시움 바르바룸의 성분은 리시움 바르바룸을 파괴시키고, 무기 또는 유기 용매를 첨가하고, 분획을 수집함으로써 수득된다. 분획의 구체적인 비-제한적 예는 고성능 액체 크로마토그래피, 박층 크로마토그래피, 또는 증류를 사용하여 단리된다. 분별은 리시움 바르바룸의 성분의 분자량 또는 소수성에 기반할 수 있다.

[0020] 본원에서 사용되는 바, "분화"란 세포가 더욱 특수화됨으로써 생물학적 기능을 수행할 수 있도록 하는 과정을 의미한다. 예를 들어, 조혈 줄기 세포, 조혈 전구세포 및/또는 줄기 세포는 다능성 줄기 세포로부터 특정 계통으로 수입된 세포로 및/또는 특징적인 기능을 가진 세포, 예컨대, 성숙 체세포로 변화할 수 있다. 악성 형질전환을 경험한 세포는 대개 분화라는 특성을 전체적으로 또는 부분적으로 상실한 상태이다.

[0021] 본원에서 사용되는 바, "증진," "증진시키다," "증진시키는"이라는 것은 세포 또는 유기체의 성능을 개선시키거나, 또는 다르게는 세포 또는 유기체의 특정 파라미터를 생리학상 유의하게 증가시키는 것을 의미한다. 때때로, 현상의 증진은 특이 파라미터의 측량의 감소로서 정량화된다. 예를 들어, 줄기 세포의 이동은 순환계 중에서 순환하는 줄기 세포 개수의 감소로서 측정될 수 있지만, 그럼에도 불구하고, 이는 상실된 또는 손상된 기능을 대체하거나, 보정하는 세포로의 분화를 포함하나, 이에 한정되지 않는, 이들 세포가 유의한 생리학적 결과를 수행 또는 촉진시킬 수 있는 신체내 부위로의 상기 세포의 이동 증진을 나타낼 수 있다. 한 실시양태에서, 증진이란 순환 줄기 세포 개수가 15%, 20%, 30% 또는 50% 초과로 감소한 것을 의미한다. 한 구체적인 비-제한적 일례로, 줄기 세포 이동의 증진은 비-조혈 계통의 세포 집단을 감소시킬 수 있거나, 또는 그

러한 감소에 의해 측정될 수 있으며, 예컨대, 세포 집단 또는 세포 집단의 반응을 15%, 20%, 30%, 50%, 75% 또는 그 초과로 감소시킬 수 있거나, 그러한 감소로 측정될 수 있다. 한 실시양태에서, 증진된 파라미터는 줄기 세포의 수송이다. 한 실시양태에서, 증진된 파라미터는 줄기 세포의 조직 기점으로부터의 방출이다. 한 실시양태에서, 증진된 파라미터는 줄기 세포의 이동이다. 또 다른 실시양태에서, 파라미터는 줄기 세포의 분화이다. 추가의 또 다른 실시양태에서, 파라미터는 줄기 세포의 귀소이다.

[0022] 본원에서 사용되는 바, "푸코이단"은 조류로부터 수득된 황산화된 푸칸을 기술하는 것이다. 푸코이단은 하기의 비-완전한 목록에 제공되어 있는 것과 같은, 광범위한 조류 종으로부터 수득되었다: 클라도시폰 오카무라누스(*Cladosiphon okamuranus*), 코르다리아 플라젤리포르미스(*Chordaria flagelliformis*), 씨에이치. 그래실리스(*Ch. Gracilis*), 사운데르셀라 심플렉스(*Saundersella simplex*), 데스마레스티아 인테르메디아(*Desmarestia intermedia*), 디티오시폰 포에니쿨라세우스(*Dictyosiphon foeniculaceus*), 디티오타 디코토마(*Dictyota dichotoma*), 파디나 파보니카(*Padina pavonica*), 스파토글로숨 스크로에데리(*Spatoglossum schroederi*), 아테노시스티스 우트리쿨라리스(*Adenocystis utricularis*), 필라렐라 리토라리스(*Pilayella littoralis*), 아스코필름 노도숨(*Ascophyllum nodosum*), 비푸르카리아 비푸르카타(*Bifurcaria bifurcata*), 푸쿠스 베지쿨로수스(*Fucus vesiculosus*), 에프. 스피랄리스(*F. spiralis*), 에프. 세라투스(*F. serratus*), 에프. 에바네센스(*F. evanescens*), 히만탈리아 로레아(*Himanthalia lorea*), 히지키아 푸시포르메(*Hizikia fusiforme*), 펠벤티아 카날리쿨라타(*Pelvetia canaliculata*), 피. 라이티이(*P. wrightii*), 사르가숨 스테노필름(*Sargassum stenophyllum*), 에스. 호네리(*S. honeri*), 에스. 켈마니움(*S. Khellmanium*), 에스. 무티쿰(*S. muticum*), 알라리아 피스툴로사(*Alaria fistulosa*), 에이. 마르기나타(*A. marginata*), 아르트로타무스 비피두스(*Arthrothammus bifidus*), 코르다 필름(*Chorda film*), 에클로니아 쿠로메(*Ecklonia kurome*), 이. 카바(*E. cava*), 에이세니아 비시클리스(*Eisenia bicyclis*), 라미나리아 안구스타타(*Laminaria angustata*), 엘. 브라질리엔시스(*L. brasiliensis*), 엘. 클라우스토니(*L. cloustoni*), 엘. 디기타타(*L. digitata*), 엘. 자포니카(*L. japonica*), 엘. 레리지오시아(*L. religiosa*), 엘. 사카리나(*L. saccharina*), 마크로시스티스 인테그리폴리아(*Macrocystis integrifolia*), 엠. 피리페라(*M. pyrifera*), 네레오시스티스 루에트케아나(*Nereocystis luetkeana*), 운다리아 핀나티피다, 페탈로니아 파스시아(*Petalonia fascia*), 시토시폰 로멘타리아(*Scytosiphon lomentaria*). >95%가 황산화된 푸코스 에스테르로 이루어진 F-푸코이단, 및 대략 20%가 글루쿠론산인 U-푸코이단 (이들 각각 본원에서 사용되는 바, "푸코이단"이라는 용어에 포함된다)이라는 상이한 두 형태에 대해 주로 중점을 두고 이루어진, 푸코이단에 대한 상당한 제약 연구가 진행되고 있다. 푸코이단의 공급원에 따라, 특정 실시양태에서, 푸코이단은 방출제로서의 역할을 할 수 있는 반면, 다른 실시양태에서, 푸코이단은 이동제로서의 역할을 할 수 있다.

[0023] 본원에서 사용되는 바, "조혈 작용"이란 혈액 세포의 형성 및 발생을 의미하는 것이다. 바람직하게, 조혈 작용은 난황낭에 이어서, 간, 및 최종적으로는 골수에서 발생된다. 정상 성인에서는 주로 골수 및 림프 조직에서 발생된다. 모든 혈액 세포는 경로상 3, 2, 또는 1개의 조혈 분화 경로로 할당된 만능성 줄기 세포로부터 발생된다. 이는 B-세포, T-세포, 단핵구 대식세포 계통 세포, 및 적혈구를 비롯한 조혈 세포 생산을 포함한다.

[0024] 본원에서 사용되는 바, "조혈제"는 조혈 작용에 영향을 주는 화합물, 항체, 핵산 분자, 단백질, 세포 또는 다른 분자를 의미한다. 분자 작용제는 천연적으로 발생된 분자 또는 합성 분자일 수 있다. 일부 경우에, 상기 작용제는 조혈 세포의 성장, 증식, 성숙, 이동 또는 분화 또는 방출에 영향을 준다. 다양한 실시양태에서, 상기 작용제는 리시움 바르바룸, 또는 리시움 바르바룸의 추출물 또는 성분이다.

[0025] 본 발명에서 사용되는 바, "조혈 줄기 세포"는 최종적으로는, 적혈구, 백혈구, 거핵구, 및 혈소판을 비롯한, 모든 혈액 세포로 분화할 수 있는 다능성 줄기 세포를 의미한다. 이는 전구 세포 또는 모세포로의 분화의 중간 단계를 포함할 수 있다. "조혈 전구세포," "전구 세포" 또는 "모세포"라는 용어는 본 발명에서 상호교환적으로 사용되며, 분화 잠재능이 감소된 성숙화 중인 HSC를 기술하지만, 이는 여전히 특정 계통, 예컨대, 골수성 또는 림프성 계통의 다른 세포로 성숙화될 수 있다. "조혈 전구세포"는 적혈구 폭발 형성 단위, 과립구, 적혈구, 대식세포, 거핵구 콜로니 형성 단위, 과립구, 적혈구, 대식세포, 및 과립구 대식세포 콜로니 형성 단위를 포함한다.

[0026] 본원에서 사용되는 바, "귀소"란 세포가 순환계로부터 조직 또는 기관으로 이동하는 과정을 의미한다. 일부 경우에, 귀소는 조직-특이 부착 분자 및 부착 과정을 통해 달성된다. 귀소는 골수로 다시 되돌아 이동하는 것을 의미할 수 있다.

[0027] 본원에서 사용되는 바, "면역학상 정상"이라는 것은 개체가 속하는 종에게 전형적인 면역계 특징을 대상체가

보이는 것을 의미하는 것이다. 이러한 전형적인 특징으로는 특히 특정 유기체에 대한 면역학적 시그너처로서의 역할을 하는 세포 표면 항원이라 불리는 구조적 세포 성분 뿐만 아니라, 기능성 B-세포 및 T-세포를 포함한다.

[0028] 본원에서 사용되는 바, "면역학적으로 손상된"이라는 것은 유전자형적 또는 표현형적인 면역결핍을 가진 대상체를 의미하는 것이다. 유전자형으로 면역결핍인 대상체는 체액성 또는 세포 매개성 반응을 일으키지 못하도록 불능 상태로 만드는 유전적 결함을 가지고 있다. 유전자형으로 면역결핍인 대상체에 대한 구체적인 비제한적 일례로는 유전자형으로 면역결핍인 마우스, 예컨대, SCID 마우스 또는 bg/nu/xid 마우스가 있다. "표현형적으로 면역결핍인 대상체"는 유전적으로 면역 반응을 일으킬 수는 있지만, 표현형적으로 변경되어 어떤 반응도 관찰되지 않는 대상체이다. 한 구체적인 비제한적 일례로, 표현형적으로 면역결핍인 수용자는 방사선 조사된 수용자이다. 또 다른 구체적인 비제한적 일례로, 표현형적으로 면역결핍인 대상체는 화학요법으로 치료된 대상체이다. 또 다른 구체적인 비제한적 일례로, 표현형적으로 면역결핍인 대상체는 박테리아 또는 바이러스 감염, 예로서, 인간 면역 결핍 바이러스(HIV) 또는 원숭이 면역 결핍 바이러스(SIV)로 고통을 받고 있다.

[0029] 본원에서 사용되는 바, "단리된 생물학적 성분" (예컨대, 핵산 분자, 폴리펩티드, 폴리사카라이드 또는 다른 생물학적 분자)이라는 것은 상기 성분이 천연적으로 발생된 다른 생물학적 성분으로부터 실질적으로 분리되거나, 정제된 것인 생물학적 성분을 지칭한다. 핵산 및 단백질은 표준 정제 방법, 숙주 세포에서의 재조합 발현에 의해 단리될 수 있거나, 또는 화학적으로 합성될 수 있다.

[0030] 본원에서 사용되는 바, "리시움 바르바툼" 또는 "엘. 바르바툼"은 재배된 작은 밝은 다홍색의 타원체형 베리 또는 과일을 의미한다. 한 예시적인 공급원은 중국 북부에, 주로는 닝샤후이 주의 자치구(Ningxia Hui Autonomous Region)에 있다. 이는 종종 고지 베리(goji berry) 또는 울프베리(wolfberry)로도 지칭된다. 엘. 바르바툼은 수백 개의 식물 식품, 예컨대, 감자, 토마토, 가지, 및 피망 (파프리카)을 포함하는 가지과인 솔라나세아에(*Solanaceae*) 과에 속한다.

[0031] 본원에서 사용되는 바, "림프증식"이란 림프구 생산의 증가를 의미한다.

[0032] 본원에서 사용되는 바, "조절" 또는 "조절하다" 또는 "조절하는"이라는 것은 둘이 조합하여 또는 따로따로 이루어지는 반응의 상향 조절 (즉, 활성화 또는 자극), 하향 조절 (즉, 저해, 또는 억제)을 의미한다.

[0033] 본원에서 사용되는 바, "이동"이란 다세포 유기체의 발생 및 유지에서 세포 움직임의 중심이 되는 과정을 의미한다. 세포는 대개 특이 외부 신호에 대해 반응하여, 그쪽으로 이동하며, 이는 흔히 화학주성이라 지칭된다. 이동은 세포가 순환계로부터 조직 또는 기관으로 움직이는 과정을 포함한다. 더욱 구체적으로, 순환 줄기 세포는 세포 표면의 부착 분자의 발현을 통해 모세관 내피 표면에 테더링되어 내피 및 줄기 세포 둘 모두의 세포골격 변화를 초래하고, 조직 및/또는 기관 부위로 가는 도중에 모세관 벽을 통과하도록 할 수 있다. 일부 경우에, 귀소는 조직-특이 부착 분자 및 부착 과정을 통해 달성된다.

[0034] 본원에서 사용되는 바, "이동제"는 세포가 순환계로부터 조직 또는 기관으로 움직이는 과정을 촉진시킬 수 있는 동원제이다. 줄기 세포의 이동은 예를 들어, 순환계 또는 면역계에서 순환 줄기 세포의 감소에 의해, 또는 혈관 표면, 예컨대, 모세관 내피로의 순환 줄기 세포의 귀소, 테더링, 및/또는 혈관의 유출과 관련이 있는, 세포 표면 상의 표면 마커 및/또는 부착 분자의 발현에 의해 입증될 수 있다. 이동제의 예로는 리시움 바르바툼 추출물의 폴리사카라이드 풍부 분획 (분획 A)을 비롯한, 리시움 바르바툼으로부터 추출된 것인 단리된 또는 정제된 성분, 초유 추출물의 단백질 풍부 분획 (분획 B)을 비롯한 초유, 예컨대, 코르다리아 클라도시폰, 또는 다른 조류, 또는 그의 추출물을 비롯한 조류 추출물의 폴리사카라이드 풍부 분획 (분획 C)에서 발견되는 화합물과 같은, 조류로부터 추출된 것인 단리된 성분 또는 화합물을 비롯한 푸코이단, 예컨대, 코르디셉스 시넨시스 또는 그의 추출물, 가노테르마 루시둠 또는 그의 추출물, 헤리시움 에리나세우스 또는 그의 추출물을 비롯한 버섯 추출물의 폴리사카라이드 풍부 분획 (분획 D)에서 발견되는 화합물과 같은, 버섯으로부터 추출된 것인 단리된 성분 또는 화합물을 비롯한 버섯, 아르트로스피라 플라텐시스(*Arthrospira platensis*), 아르트로스피라 맥시마(*Arthrospira maxima*), 또는 그의 추출물을 비롯한 스피룰리나를 포함한다. 다른 실시양태에서, 상기 작용제는 줄기 세포, 예컨대, CD34⁺ (CD34+) 세포의 이동에 영향을 준다. 한 실시양태에서, 이동제는 말초 혈액 중에서 순환하는 골수-유래 줄기 세포 및/또는 조혈 줄기 세포의 개수를 감소시킨다. 또 다른 실시양태에서, 이동제는 순환 줄기 세포 상의 CXCR4 발현 증진과 관련이 있다.

[0035] 본원에서 사용되는 바, "버섯 폴리사카라이드"란 주로 다양한 버섯 종, 예컨대, 코르디셉스 시넨시스, 헤리시움 에리나세우스, 및 가노테르마 루시둠에서 발견되는 글루칸을 의미한다. 이는 또한 동물 및 인간에서 선천성 및 세포 매개성 면역 반응을 증진시킬 수 있고, 항종양 활성을 나타낼 수 있는 약용 버섯으로부터의 수많은 생물활

성 폴리사카라이드 또는 폴리사카라이드-단백질 복합체를 포함한다.

- [0036] 본원에서 사용되는 바, "제약상 허용되는 담체"란 본 발명에서 유용한 통상의 제약상 허용되는 담체를 의미한다.
- [0037] 본원에서 사용되는 바, "폴리사카라이드"란 글리코시드를 수단으로 하여 분지형 또는 비분지형 쇠로 연결된, 약 10개 초과인 모노사카라이드 잔기로 이루어진 중합체를 의미한다.
- [0038] 본원에서 사용되는 바, "전구 세포"란 정의된 세포 계통의 자손을 낳는 세포를 의미한다.
- [0039] 본원에서 사용되는 바, "촉진시키다" 및/또는 "촉진시키는"이라는 것은 세포 또는 유기체의 특정 행동 양식을 증대시키는 것을 의미한다. 한 실시양태에서, 촉진시키는 것은 멜라닌세포 유래 줄기 세포의 동원과 관련이 있다. 또 다른 실시양태에서, 촉진시키는 것은 줄기 세포를 멜라닌세포로 분화시키는 것과 관련이 있다.
- [0040] 본원에서 사용되는 바, 줄기 세포 "모집"이란 순환계 중의 줄기 세포를 조직 또는 기관내 특정 부위로 이동시키는 과정을 의미한다. 모집은 화합물 또는 분자, 예컨대, 화학유인성 신호 또는 세포 수용체에 의해 촉진될 수 있다. 예를 들어, CXCR4 및 SDF-1 둘 모두 줄기 세포 귀소 및 이동에서 역할을 하는 것으로 확인되어 있다.
- [0041] 본원에서 사용되는 바, "방출제"란 조직 기점으로부터의 줄기 세포의 방출 및 배출을 촉진시킬 수 있는 동원제이다. 조직 기점으로부터의 줄기 세포의 방출은 예를 들어, 순환계 또는 면역계 중의 순환 줄기 세포의 증가에 의해, 또는 조직 기점, 예컨대, 골수로부터의 줄기 세포의 배출과 관련된 마커의 발현에 의해 입증될 수 있다. 방출제의 예로는 조류, 예컨대, 운다리아 핀나티피다의 추출물로부터 수득되는 것과 같은 푸코이단을 포함한다. 한 실시양태에서, 방출제는 말초 혈액 중 골수-유래 줄기 세포 및/또는 조혈 줄기 세포의 개수를 증가시킨다. 또 다른 실시양태에서, 방출제는 말초 혈액 중에서 순환하는 줄기 세포, 예컨대, CD34⁺ (CD34+) 세포의 개수에 영향을 준다.
- [0042] 본원에서 사용되는 바, "위성 세포"는 대개는 근육 조직의 주변에 위치하고, 조직 수복 및 재구성을 돕기 위해 근육으로 이동할 수 있는 것인 근육-특이 줄기 세포를 의미한다.
- [0043] 본원에서 사용되는 바, "줄기 세포"는 최종적으로 분화되지 않은 상태이며, 따라서, 다른 유형의 세포를 생산할 수 있는 세포이다. 줄기 세포의 특징은 특정 형상 및 특수화된 기능을 가진 성숙한 세포, 예컨대, 심장 세포, 피부 세포, 또는 신경 세포로 발생할 수 있는 잠재능이 있다는 점이다. 줄기 세포는 전능성, 만능성, 및 다능성을 비롯한, 3가지 유형으로 분류된다. "전능성 줄기 세포"는 신체 내에서 임의의 세포로 성장 및 분화할 수 있고, 따라서, 전체 유기체의 세포 및 조직을 형성할 수 있다. "만능성 줄기 세포"는 자가 재생할 수 있고, 1개 초과인 세포 또는 조직 유형으로 분화될 수 있다. "다능성 줄기 세포"는 자가 재생할 수 있을 뿐만 아니라, 성인 세포 또는 조직 유형으로 분화할 수 있는 클론성 세포이다. 다능성 줄기 세포 분화는 분화 잠재능이 감소된 전구 세포 또는 모세포로의 중간 분화 단계를 포함할 수 있지만, 이는 여전히 특정 계통의 다른 세포로 성숙화될 수 있다. 본원에서 사용되는 바, "줄기 세포"라는 용어는 자가 재생 및 분화가 가능한 만능성 줄기 세포 및 다능성 줄기 세포를 의미한다. "골수-유래 줄기 세포"는 조혈계를 재구성할 수 있고, 내피, 중간엽, 및 만능성 능력을 소지하는, 골수에서 발견되는 가장 원시성을 가진 줄기 세포이다. 줄기 세포는 부착성 기질 세포 유형으로서, 또는 세포 표면 상에 또는 세포가 세포 표면 CD34에 대해서는 음성을 띠는 방식으로 CD34를 발현하는 더욱 분화된 세포로서 골수에 거주할 수 있다. "성인 줄기 세포"는 어느 정도의 자가 재생 잠재능을 가지고 있고, 다중 세포 유형으로 분화할 수 있는, 성인 유기체에서 발견되는 줄기 세포 집단이다. 줄기 세포의 다른 예로는 골수 기질 세포 (MSC), HSC, 다능성 성인 전구 세포 (MAPC), 극소 배아-유사 줄기 세포 (VSEL), 배반엽 상층-유사 줄기 세포 (ELSC) 또는 할구-유사 줄기 세포 (BLSC)가 있다.
- [0044] 본원에서 사용되는 바, "줄기 세포 순환계 (SCCA)," "동원제," 및/또는 "동원 인자"는 순환계로부터 조직 또는 기관으로의 줄기 세포의 방출, 순환, 귀소 및/또는 이동에 영향을 주는 하나 이상의 화합물, 항체, 핵산 분자, 단백질, 폴리사카라이드, 세포, 또는 뉴로펩티드 및 다른 신호전달 분자를 포함하나, 이에 한정되지 않는 다른 분자를 의미한다. 분자 작용제는 천연적으로 발생된 분자 또는 합성 분자일 수 있다. 동원제의 예로는 조직 기점으로부터의 줄기 세포의 배출을 촉진시킬 수 있는 "방출제," 및 세포가 순환계로부터 조직 또는 기관으로 움직이는 과정을 촉진시킬 수 있는 "이동제"를 포함한다.
- [0045] 본원에서 사용되는 바, "대상체"는 포유동물, 및 반려 동물, 가축 및 동물원 동물을 포함하나, 이에 한정되지 않는 다른 동물을 비롯한 모든 동물을 포함한다. "동물"이라는 용어는 예를 들어, 포유동물, 조류, 원숭이, 개, 고양이, 말, 소, 설치류 등을 포함하는 범주의, 임의의 살아있는 다세포 척추동물 유기체를 포함할 수

있다. 유사하게, "포유동물"이라는 용어는 인간 및 인간이 아닌 포유동물 둘 모두를 포함한다.

[0046] 본원에서 사용되는 바, "치료 유효량"이란 치료받는 대상체에서 원하는 효과를 달성하는 데 충분한, 명시된 조성물의 양, 또는 상기 조성물 중의 활성제의 양을 의미한다. 예를 들어, 이는 조직을 보충, 수복, 또는 회춘시키는 줄기 세포의 이동을 증진시키는 데 효과적인 양일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, "치료 유효량"은 혈류 중 순환 줄기 세포의 수준 상승으로 입증될 수 있는 바, 줄기 세포의 수송을 증진시키는 데, 예컨대, 줄기 세포의 방출을 증가시키는 데 효과적인 양이다. 또 다른 실시양태에서, "치료 유효량"은 혈류 중 순환 줄기 세포 수준 감소 및/또는 귀소 및 이동과 관련된 표면 마커의 발현 감소로 입증될 수 있는 바, 순환계로부터 다양한 조직 또는 기관으로의 줄기 세포의 귀소 및 이동을 증진시키는 데 효과적인 양이다. 치료 유효량은 대상체의 생리학적 조건 (연령, 성별, 질환 유형 및 병기, 일반적인 건강 상태, 주어진 투여량에 대한 반응성, 원하는 임상 효과), 및 투여 경로를 포함하나, 이에 한정되지 않는 다양한 인자에 따라 달라질 수 있다. 임상 분야 및 약리학 분야의 당업자는 통상의 실험을 통해 치료 유효량을 결정할 수 있을 것이다.

[0047] 본원에서 사용되는 바, "수송"이란 조직 기점으로부터 세포가 순환계 또는 면역계 내를 순회하며 이동해 다니고, 조직 및/또는 기관 내의 부위쪽으로 국부화되는 과정을 의미한다. 수송은 또한 조직 기점으로부터의 방출, 예컨대, 골수로부터의 줄기 세포의 배출로 시작되는, 줄기 세포 동원을 포함한다. 수송은 추가로 세포의 조직 기점으로부터의 이동, 내피에의 부착에 의한 귀소, 이주, 및 표적 조직 및/또는 기관 내에서의 마지막 이동을 포함한다. 추가로, 수송은 면역계 세포의 이동 과정을 포함할 수 있다. 수송에 대한 한 구체적인 비-제한적 예로는 이동으로도 지칭되는, 줄기 세포의 표적 기관으로의 이동이 있다. 수송에 대한 또 다른 구체적인 비-제한적 예로는 골수를 떠나 표적 기관으로 이동하는 B-세포 또는 전-B-세포의 이동이 있다.

[0048] 본원에서 사용되는 바, "치료하다," "치료하는," 및 "치료"란, 비록 치료가 최종적으로 성공을 거두지는 못해도, 표적화된 병태, 질환 또는 장애 (총칭하여 "질병")를 예방하거나 저속화 (경감)시키는 것이 목적인 것인, 치유적 치료 및 방지적 또는 예방적 조치 둘 모두를 의미한다. 치료를 필요로 하는 대상체로는 이미 질병을 앓고 있는 대상체 뿐만 아니라, 상기 질병에 걸리기 쉬운 대상체 또는 질병을 예방하고자 하는 대상체를 포함할 수 있다.

[0049] 기술되어 있는 바와 같이, 줄기 세포는 더욱 특수화된 세포로 분화될 수 있는 능력을 가진 독특한 세포이다. 한 특정의 줄기 세포 유형인 조혈 줄기 세포 (HSC)는 다수의 다른 유형의 혈액 세포로 분화될 수 있다. 추가로, HSC는 전형적으로 골수에 거주하는데, 여기서, 세포의 증식 및 자가 재생을 통해 HSC는 조혈계의 지지 및 유지에 관여할 수 있다. 현 과학 문헌들은 주로 조혈 계통 세포 유도체로 발생할 수 있는 HSC의 잠재능에 관심을 두고 있다. 비-조혈성의 조직 특이 세포로도 분화될 수 있는 HSC의 능력이 최근의 증거를 통해 추가로 확인되었다. 최근, HSC는 다양한 조직-특이 세포 유형, 예컨대, 단핵구, 간세포, 골세포, 신경교 세포, 및 뉴런으로 분화될 수 있는 능력을 소지하는 것으로 밝혀졌다. 그 결과, HSC는 신체의 거의 모든 세포 유형을 일정하게 유지시키는 것 및 면역 방어를 담당하는 면역 세포 및 혈액을 형성한다.

[0050] 유사하게, 최근 골수 줄기 세포 (BMSC)는 다른 조직의 세포가 될 수 있는 유의적인 능력을 가지는 것으로 밝혀졌다. 골수에서 줄기 세포는 "비대칭 세포 분열"로 알려져 있는 과정을 사용하여 그에 따라 한 세포는 원래의 DNA를 보유하고 골수에 남아있지만, 반면 나머지 다른 한 세포는 DNA 카피를 함유하고, 혈액으로 방출되어 여기서, 수복을 필요로 하는 다양한 조직으로 이동하는 것인, 동일하지 않은 2개의 딸세포로 복제된다. BMSC는 전통적으로 유연성의 잠재능이 거의 없고, 그의 발생에 있어서 적혈구, 림프구, 혈소판, 골 및 결합 조직으로 제한되어 있는 것으로 간주되어 왔다. 그러나, BMSC의 특출한 유연성을 입증하는 많은 과학 연구가 지난 수년간에 걸쳐 발표되었다. 예를 들어, 이식 후, BMSC 및 HSC는 근육 세포 (문헌 [Abedi et al., 2004]), 심장 세포 (문헌 [Fraser et al., 2004]), 내피 모세관 세포 (문헌 [Asahara et al., 1999]), 간 세포 (문헌 [Jang et al., 2004]) 뿐만 아니라, 폐 (문헌 [Krause et al., 2001]), 장 (문헌 [Krause et al., 2001]), 피부 (문헌 [Branski et al., 2008]), 및 뇌 세포 (문헌 [Dezawa et al., 2005])가 될 수 있는 능력을 가지는 것으로 밝혀졌다. 추가의 예시적인 일례로서, 장(Jang) 등(2004)은 HSC가 간-유래 분자와의 접촉시 간 세포로 될 수 있는 능력에 대해 입증하였을 뿐만 아니라, 그 과정이 수시간 이내에 진행될 수 있는 실험을 수행하였다. 간략하면, HSC를 반투과성 막 (분자가 통과할 수 있을 정도로 충분히 크지만, 한 구획으로부터 다른 구획으로 세포가 통과하지 못하도록 막을 수 있을 정도로 충분히 작은 크기의 공극, 공극 크기 0.4 μ m)에 의해 분리된 정상 또는 손상된 간 조직과 함께 공동 배양하였다. 이어서, 연구자들은 HSC (CD45) 또는 간 세포 (알부민)에 특이적인 분자를 검출하는 면역형광 검정 방법을 사용하여, 상부 구획에 위치하는 세포 집단을 형질전환시킬 수 있었다. HSC를 단독으로 8시간 동안 배양하였을 때, 이는 알부민이 아닌 CD45만을 발현하였는데, 이는 HSC가 간 세포로 분화되지 않았음을 시사하는 것이다. 그러나, HSC가 손상된 간 조직에 노출되었을 때, 이는 신속하게 알부민에

대해 양성이 되었다. 시간이 경과함에 따라, 알부민에 대해 양성인 세포 집단이 증가하기 시작하면서, CD45에 대해 양성인 세포 집단은 감소하기 시작하였다. 알부민-양성 세포는 절차 진행 후 8시간째 정도로 초기에 관찰되었고, 48시간째에는 빈도가 3.0%로 증가하였다. HSC가 (손상에 대한 대조군인) 비손상된 간에 노출되었을 때, 전환은 최소로 일어났고, 지연되었다.

[0051] HSC 및 BMSC는 신체의 조혈 및 면역계를 유지시키는 데 있어서의 그의 전통적인 역할을 넘어서서, 신체에서 다양한 조직 및 기관의 치유 및 재생 과정에서 중요한 역할을 하기 때문에, 줄기 세포 수송의 활성화 및 증진은 이러한 생리학적 과정을 증폭시킬 수 있고, 다양한 병리에 대한 잠재적인 요법을 제공한다. HSC 및 BMSC의 고전적 공급원은 골수로서, 이는 둔부, 늑골, 흉골, 및 다른 골 구조를 포함한다. 골은 특정 중간엽 세포 유형 (골모세포), 세포외 기질 당단백질 및 특출나게 풍부한 미네랄 시그니처와의 상호작용을 포함하는, HSC 및 BMSC를 위한 독특한 조절 미세환경을 제공한다 (문헌 [Adams and Scadden, 2006]). 이러한 줄기 세포 "니치"는 특정 생리학적 조건에 대한 줄기 세포의 반응을 가이드하는 다량의 중요한 분자 상호작용을 함유한다. 니치는 줄기 세포 활성화에 기반한 재생 과정을 결과적으로 변화시키는 조직 상태 변화에 대한 중요한 초점이 될 수 있다 (문헌 [Adams and Scadden, 2006]).

[0052] 골수에서 발견되는 HSC 집단 이상으로, HSC는 또한 정상적인 건강한 사람의 말초 혈류에도 존재한다. 수십 년간 소수의 줄기 및 전구 세포가 혈류 중 순환하는 것으로 알려져 왔지만, 보다 최근의 연구를 통해서도 공여자에 시토카인, 예컨대, 과립구-콜로니 자극 인자 (G-CSF)를 주사함으로써 HSC가 골수로부터 혈액으로 더 많이 동원될 수 있게 할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 이러한 진보에도 불구하고, 줄기 세포가 골수로부터 방출되어 조직 및/또는 기관 내의 부위쪽으로 이동하는 천연 과정에 대해서는 완전하게 이해되고 있지 않다. 선두 모델은 케모카인, 기질-유래 인자-1 (SDF-1) 및 그의 특이 수용체, CXCR4를 수반한다. 상기 능력에 있어서, SDF-1이 CXCR4에 결합하면 세포막 표면 상의 부착 분자의 발현 증가를 통해 줄기 세포는 골수에 부착하게 된다. 따라서, 골수에의 줄기 세포 부착이 파괴되면 줄기 세포의 말초 혈류 내로의 동원이 촉진된다 (도 1c). 일부 인자, 예컨대, G-CSF 또는 IL-8은 단백질 분해성 효소의 활성화 증가 또는 SDF-1 리간드의 분해를 통해 부착을 간섭할 수 있다 (문헌 [Drapeau 2010]). 다른 유형의 분자, 예컨대, L-셀렉틴 차단제는 대신 CXCR4 발현을 하향조절하여 결국에는 골수 환경에서의 줄기 세포 부착을 감소시킬 수 있다. 일반적으로 말하자면, SDF-1의 CXCR4에의 결합 증진은 부착을 촉진시키며, 따라서, CXCR4 발현을 감소시키는 것인, L-셀렉틴 차단제, 예컨대, 황산화된 푸칸은 줄기 세포 동원을 일으킬 수 있다 (문헌 [Drapeau 2010]).

[0053] 말초 혈류 중에서 순환하는 줄기 세포는 귀소 및 혈관외유출을 통해 수복 및 재생을 필요로 하는 조직 부위로 모집된다. 상기와 같은 줄기 세포의 혈류 내로의 동원, 및 후속되는 조직 손상 부위로의 이동은 기계적 및 화학유인성 신호의 조합으로부터 발생하는 것이다 (문헌 [Drapeau 2010]). 기계적 힘 또는 다른 인자가 줄기 세포의 표면 상의 L-셀렉틴을 활성화시킬 수 있다. L-셀렉틴이 활성화되면, 이번에는 수용체인 CXCR4의 발현 상승을 촉진시킬 수 있다. 조직 손상 부위에 있는 세포는 또한 SDF-1 리간드를 분비할 수 있고, 이로써, 수용체인 CXCR4를 발현하는 줄기 세포를 손상 부위로 유인할 수 있다. SDF-1과 CXCR4의 상호작용을 통해 말초 혈류 중에서의 줄기 세포의 순환을 중단시킬 수 있을 정도의 충분한 부착을 촉진시킨다 (도 1b). 이러한 모델에 기초하여, L-셀렉틴 차단제, 예컨대, 황산화된 푸칸은 HSC를 혈류 내로 동원시킨 후, 이어서 조직으로 귀소, 혈관외유출 및 이동시켜 유기체내 세포 및 조직의 재생적 유지 및 수복을 촉진시킬 수 있는 중요한 능력을 소지할 수 있다. G-CSF는 손상된 조직으로부터 방출되고, 혈류 중 그의 존재는 골수로부터의 HSC 방출을 일으키는 반면, L-셀렉틴 차단제로 구성된 식이 보충제가 가능하게는 신체내에서의 천연 재생 및 수복 현상을 지원할 수 있다.

[0054] **푸코이단.** 푸코이단은 정맥내 주사시 HSC를 골수내 구획으로부터 말초 혈류 내로의 배출을 촉진시킨다는 것이 문서상 입증되어 있는, 황산화된 푸칸 폴리사카라이드 L-셀렉틴 효능제이며, 그러나 상기와 같은 효과가 푸코이단의 L-셀렉틴 자극과는 관련이 없는 것처럼 보이기는 했다 (문헌 [Frenette et al., 2000]). 말초 혈류 중 HSC의 순환은 신체내 줄기 세포 재생 및 수복 기전을 촉진시키는 데 있어 중요한 단계이다. 황산화된 푸칸으로서 푸코이단은 다양한 조류 종에서 발견된다. 다른 황산화된 푸칸 또한 동물 중, 예컨대, 극피동물 (예컨대, 성게 및 해삼)에서 발견되었다.

[0055] 푸코이단의 정맥내 투여 후, HSC 수준이 유의적으로 상승하였다는 것을 입증하는 동물 모델에서의 생체내 데이터에도 불구하고, 인간 대상체에서의 긍정적인 임상 효과에 대한 관찰 결과에는 더욱더 많은 한계가 있다. 연구 보고에 따르면, 중요한 수송 수용체, CXCR4를 발현하는 HSC의 백분율은 4일간의 푸코이단의 경구 투여 후 유의적으로 증가한 것으로 나타났다 (문헌 [Irhimeh et al., 2007]). 그러나, 말초 혈액 중에서 순환하는 HSC의

절대적 수치에 있어서는 단지 약간의 변화만이 관찰되었다.

[0056] 기술된 바와 같이, (당업계에서는 푸코이딘 또는 푸칸술페이트로도 알려져 있는) 푸코이딘은 황산화된 푸코스 폴리사카라이드 L-셀렉틴 리간드이다. 셀렉틴 활성화는 중요한 탄수화물 또는 폴리펩티드 변형, 예컨대, 시알릴화, 푸코실화, 및 황산화에 의존한다. P- 및 L-셀렉틴 상의 황산화된 푸칸, 예컨대, 푸코이딘에 대한 결합부의 존재가 적어도 부분적으로는 푸코이딘이 HSC의 BM으로부터의 박리를 촉진시키는 기전이라는 것으로 입증되었다 (문헌 [Frenette et al., 2000, 2461], [Jensen et al., 2007, 190]). 아마도 더욱 중요하게는, 황산화된 푸칸, 예컨대, 푸코이딘이 SDF-1 상에 존재하는 헤파린-결합 도메인에의 경쟁적 결합을 통해 내피 표면 또는 골수 상에서 격리된 SDF-1을 대신하는 것으로 밝혀졌다. 푸코이딘이 SDF-1의 헤파린-결합 도메인을 점유하면 세포 표면의 테더링이 일어나지 못하게 되며, 이로써 혈장 중 순환 SDF-1 수준은 증가하게 된다 (문헌 [Sweeney et al., 2008]). 임의의 특정 이론상의 제한없이, 이에 혈류 중 SDF-1 리간드 수준의 증진은 HSC를 발현하는 CXCR4 수용체의 BM으로부터의 배출을 촉진시킬 수 있다 (문헌 [Sweeney et al., 2008]) (도 1c). 상기 모델에 기초하여, 본 발명자들은 L-셀렉틴 리간드, 예컨대, 푸코이딘이 HSC를 동원할 수 있는 중요한 능력을 소지할 수 있고, 푸코이딘으로 구성된 식이 보충제를 경구 투여하는 것이 신체내의 천연 재생 및 수복을 가장 잘 지원할 수 있다고 가정하였다.

[0057] 유의적인 단점이 인간 치료용으로서의 한계를 제시하기는 하지만, 설득력이 있는 동물 모델에서의 생체내 데이터는 마우스 및 영장류에서 푸코이딘의 정맥내 (IV) 투여 후 순환 HSC의 수준이 유의적으로 상승하였다는 것을 입증한다. 최근 보고에 따르면, 푸코이딘 (공급원은 알려지지 않음)을 마우스에 주사한 후 3시간 경과하였을 때, 순환 HSC, HSC 전구 및 유도체 세포 유형 (적혈구 폭발 형성 단위, 과립구, 적혈구, 대식세포, 거핵구 콜로니 형성 단위, 과립구, 적혈구, 대식세포, 및 과립구 대식세포 콜로니-형성 단위 포함)의 수준은 비처리된 대조군에 비해 극적으로 12배 증가한 것으로 나타났다. 3일 동안 매일 주사한 후, HSC, HSC 전구 및 유도체 세포 유형의 수준은 지속적으로 상승하였다는 유사한 결과가 보고되었다 (문헌 [Sweeney et al., 2008]). 또한, 영장류에서 푸코이딘 주사가 투여 후 6시간 경과시 HSC 및 HSC 유도체 수준을 11-26배 만큼 증가시켰다는 것이 입증되었고, 이후 최대 24시간째까지 여전히 지속적으로 상승한 것을 관찰할 수 있었다 (문헌 [Sweeney et al., 2000]). 이러한 긍정적인 관찰 결과에도 불구하고, 수개의 도전 과제로 인해 인간 대상체에서의 푸코이딘의 치료학적 용도는 방해받을 수 있다. 치료학적인 줄기 세포의 활성화의 기초가 되는 줄기 세포 귀소 및 혈관외유출 과정이 가능하도록 하기 위해서는 상승이 일정 기간 동안 지속되거나 반복되어야 하기 때문에, 순환 HSC 및 골수-유래 줄기 세포 상승의 일시적 및 일과성 효과는 줄기 세포의 재생 및 수복 기전의 긍정적인 임상적 이점을 완전하게 실현하지 못할 수 있다. IV 주사의 통상적 실행은 어렵고 불편하다는 관점에서 상기와 같은 한계는 더욱 악화된다.

[0058] 인간 대상체에서의 현 관찰 결과는 한계가 있고, 인간에서의 푸코이딘 경구 투여에 관한 이용가능한 데이터는 IV 주사를 사용한 동물 연구의 긍정적인 임상 효과를 반영하지 않고 있다. 다른 연구 보고에 따르면, 중요한 수송 수용체, CXCR4를 발현하는 HSC의 백분율은 12일간의 푸코이딘의 경구 투여 (10% w/w 또는 75% w/w의, 운다리아 핀나티피다로부터의 푸코이딘 추출물을 매일 3 g씩 투여) 후 유의적으로 (45% 내지 90%) 증가한 것으로 나타났다. 그러나, 말초 혈액 중에서 순환하는 HSC의 절대적 수치에 있어서는 단지 약간의 변화 (~12%)만이 관찰되었다 (4일간의 푸코이딘 추출물 투여 후 최대 효과는 1.64 내지 1.85개의 세포/ μ l였다) (문헌 [Irhimeh et al., 2007]). 중요하게, 경구 투여를 포함하는 치료학적 적용에 있어서, 푸코이딘은 위의 산성 조건하에서도 존속가능하며, 유해 부작용에 대해서는 입증된 바 없다 (문헌 [Irhimeh et al., 2007]). 이는 푸코이딘을 대사시키는 촉매적 푸코이디나제가 오직 해양 무척추동물에서만 발견되고, 육상 포유동물에서는 발견되지 않는다는 보고 (문헌 [Berteau and Mulloy, 2003])와 일치한다. 이는, 지속적인 치료 효과를 위해, 투여되는 황산화된 푸칸 (푸코이딘 포함)의 고도의 지속성 및 안정성이라는 중요한 치료 이점을 제공할 수 있다. 혈류 내로의 확산이 먼저, 고도의 산성 조건을 떠는 위 이외에도, 입, 식도, 및 장에서의 효소적 프로세싱을 견뎌 내어야 하는 경우인 경구적 용도를 위해 특히 이상적이다.

[0059] 본 발명자들은 푸코이딘의 공급원 및 적절한 투여 요법이 푸코이딘의 경구 투여를 통해 HSC 동원을 촉진시키기 위한 중요한 특징이라는 것을 발견하게 되었다. 푸코이딘은 L-푸코스가 풍부한 폴리사카라이드이며, 주로 조류 및 해양 무척추동물이라는 2가지 공급원으로부터 수득되는, 보다 광범위한 황산화된 푸칸 부류의 구성원이다. 상기 두 공급원으로부터 수득된 황산화된 푸칸은 조성 및 구조에 있어 큰 차이가 있다. 다른 종의 조류로부터 유래된 푸코이딘 간에 이러한 분자 구조상의 다양성이 존재한다. 일반적으로는, L-푸코스로 구성되고, 분자량이 ~20,000인 폴리사카라이드로 기술되지만, 정확한 푸코이딘 구조는 부분적으로는 공급원 유기체에 따라 달라진다. 예로서, 가장 잘 연구된, 예프. 베지쿨로수스(*F. vesiculosus*)로부터의 푸코이딘은 주로 α (1→3) 글리

코시드 결합과 4번 위치상의 술페이트 기를 포함하는 L-푸코스로 구성되며, 매 5개의 유닛마다 황산화된 푸코스 분지를 가지는 것으로 보고되어 있다. 대조적으로, 다른 조류 아스코필룸 노도숨으로부터의 푸코이단은 핵 자기 공명 (NMR) 연구에서 나타난 바와 같이 (문헌 [Berteau, 2003]), 올리고사카라이드 형성에 대한 대안인 반복 $\alpha(1\rightarrow3)$ 및 $\alpha(1\rightarrow4)$ 글리코시드 결합을 많은 비율로 가지며, 황산화된 분지점은 거의 없다. 요약하면, 다른 종으로부터의 푸코이단은 구조적으로 상이하고, 이종성이며, 다양하다.

[0060] 본 발명은 동원제를 투여함으로써 매우 광범위한 임상적 및 생리학적 이점을 필요로 하는 대상체에게 그러한 이점을 제공하기 위한 새로운 조성물 및 방법을 제공한다. 임의의 특정 이론으로 제한하고자 하는 것은 아니지만, 본 발명자들은 본 발명의 조성물 투여를 통해 얻게 되는 유익한 결과 및 다른 생리학적 결과는 동원제 투여 이후에 발생하는 줄기 세포 수송 및 이동 증진으로부터 초래되는 것이라고 믿고 있다.

[0061] 다양한 실시양태에서, 동원제는 리시움 바르바룸, 초유, 버섯 폴리사카라이드 (예컨대, 코르디셉스 시넨시스, 헤리시움 에리나세우스 (사자 머리털(Lion's mane) 버섯), 가노데르마 루시둠 (영지버섯(Reishi))), 푸코이단 (임의로, 조류, 예컨대, 운다리아 핀나티피다, 코르다리아 클라도시폰 (리무(Limu))로부터 추출된 것), 스피룰리나 (예컨대, 아르트로스피라 플라텐시스, 아르트로스피라 맥시마), 그의 유사체, 그의 유도체, 그의 추출물, 그의 합성 또는 제약 등가물, 그의 분획, 및 상기 항목 중 임의의 것의 조합을 포함하는 군으로부터 선택된 하나 이상의 성분을 포함한다. 동원제는 하나 이상의 조성물로 함께 조합될 수 있거나, 또는 요법의 일부로서 따로 따로 투여되거나, 섭취될 수 있다. 이는 개별적인 생리학적 효과, 부가적 효과 및/또는, 방출제 및 이동제 둘 모두로서의 역할을 하는 등, 서로에 대해 상승작용적 효과를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 동원제는 순환계로부터 조직 또는 기관으로의 세포의 이동 과정을 촉진시키는 이동제로서 작용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 동원제는 조직 기점으로부터의 줄기 세포의 방출 및 배출을 촉진시키는 방출제로서 작용할 수 있다.

[0062] 한 실시양태에서, 예를 들어 리시움 바르바룸과 같은 동원제가 대상체에게 투여되며, 그러나 대상체는 리시움 바르바룸 및 다른 동원제의 혼합물을 제공받을 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 전체 리시움 바르바룸 베리를 섭취하고 소화시킨다. 베리는 신선한 것이거나, 냉동된 것이거나, 냉동 건조된 것이거나, 탈수된 것이거나, 또는 일부 다른 방식으로 보존된 것일 수 있다. 따라서, 본원에 기술된 바와 같이, 리시움 바르바룸은 전체 베리 및 그의 추출물 둘 모두를 포함한다. 한 실시양태에서, 동원제는 리시움 바르바룸의 추출물, 또는 리시움 바르바룸으로부터 추출된 분리된 성분 또는 화합물, 예컨대, 리시움 바르바룸 추출물 중 폴리사카라이드 풍부 분획에서 발견되는 화합물이다. 리시움 바르바룸은 분리 또는 정제된 물질로서 단독으로 제공될 수 있거나, 또는 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물의 일부일 수 있다. 한 실시양태에서, 리시움 바르바룸은 이동제로서의 작용을 할 수 있다.

[0063] 한 실시양태에서, 초유가 대상체에게 투여되며, 그러나 대상체가 초유와 다른 동원제의 혼합물을 제공받을 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 전체 초유를 섭취하고 소화시킨다. 초유는 신선한 것이거나, 냉동된 것이거나, 냉동 건조된 것이거나, 탈수된 것이거나, 또는 일부 다른 방식으로 보존된 것일 수 있다. 따라서, 본원에 기술된 바와 같이, 초유는 전체 초유 및 그의 추출물 둘 모두를 포함한다. 한 실시양태에서, 동원제는 초유의 추출물, 또는 초유로부터 추출된 분리된 성분 또는 화합물, 예컨대, 초유 추출물 중 단백질 풍부 분획에서 발견되는 화합물이다. 초유는 분리 또는 정제된 물질로서 단독으로 제공될 수 있거나, 또는 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물의 일부일 수 있다. 한 실시양태에서, 초유는 이동제로서 기능할 수 있다.

[0064] 한 실시양태에서, 버섯 또는 버섯 블렌드가 대상체에게 투여되며, 그러나 대상체는 버섯 및 다른 동원제의 혼합물을 제공받을 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 전체 버섯을 섭취하고 소화시킨다. 버섯은 신선한 것이거나, 냉동된 것이거나, 냉동 건조된 것이거나, 탈수된 것이거나, 또는 일부 다른 방식으로 보존된 것일 수 있다. 따라서, 본원에 기술된 바와 같이, 버섯은 전체 버섯 및 그의 추출물 둘 모두를 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 제제는 코르디셉스 시넨시스 또는 그의 추출물이다. 한 실시양태에서, 동원제는 가노데르마 루시둠 또는 그의 추출물이다. 한 실시양태에서, 동원제는 헤리시움 에리나세우스 또는 그의 추출물이다. 버섯은 분리 또는 정제된 물질로서 단독으로 제공될 수 있거나, 또는 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물의 일부일 수 있다. 한 실시양태에서, 버섯, 코르디셉스 시넨시스, 가노데르마 루시둠, 및/또는 헤리시움 에리나세우스는 이동제로서 기능할 수 있다.

[0065] 한 실시양태에서, 조류가 대상체에게 투여되며, 그러나 대상체는 조류 및 다른 동원제의 혼합물을 제공받을 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 전체 조류를 섭취하고 소화시킨다. 조류는 신선한 것이거나, 냉동된 것이거나, 냉동 건조된 것이거나, 탈수된 것이거나, 또는 일부 다른 방식으로 보존된 것일 수 있다. 따라서, 본원에 기술된 바와 같이, 조류는 전체 버섯 및 그의 추출물 둘 모두를 포함한다. 한 실시양태에서, 동원제는 코르

다리아 클라도시폰 또는 그의 추출물이다. 조류는 단리 또는 정제된 물질로서 단독으로 제공될 수 있거나, 또는 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물의 일부일 수 있다. 한 실시양태에서, 조류, 코르다리아 클라도시폰은 이동제로서의 작용을 할 수 있다.

[0066] 한 실시양태에서, 스피롤리나가 대상체에게 투여되며, 그러나 대상체는 스피롤리나 및 다른 동원제의 혼합물을 제공받을 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 전체 스피롤리나를 섭취하고 소화시킨다. 스피롤리나는 신선한 것이거나, 냉동된 것이거나, 냉동 건조된 것이거나, 탈수된 것이거나, 또는 일부 다른 방식으로 보존된 것일 수 있다. 따라서, 본원에 기술된 바와 같이, 스피롤리나는 전체 스피롤리나 및 그의 추출물 둘 모두를 포함한다. 한 실시양태에서, 동원제는 아르트로스피라 플라텐시스, 아르트로스피라 맥시마, 또는 그의 추출물이다. 스피롤리나는 단리 또는 정제된 물질로서 단독으로 제공될 수 있거나, 또는 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물의 일부일 수 있다. 한 실시양태에서, 스피롤리나는 이동제로서 기능할 수 있다.

[0067] 대상체에게 치료 유효량의 푸코이단을 투여함으로써 줄기 수송을 증진시키는 방법이 본원에 기술되어 있다.

[0068] 한 실시양태에서, 조류, 예컨대, 운다리아 핀나티피다가 대상체에게 투여되며, 그러나 대상체는 1개 초과인 조류로 이루어진 혼합물을 제공받을 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 전체 식물 또는 식물의 일부를 섭취하고 소화시킨다. 조류는 신선한 것이거나, 냉동된 것이거나, 냉동 건조된 것이거나, 탈수된 것이거나, 또는 일부 다른 방식으로 보존된 것일 수 있다.

[0069] 대안적 실시양태에서, 조류의 추출물이 대상체에게 제공 또는 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 조류는 전체 식물 및 그의 추출물 둘 모두를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조류는 단리 또는 정제된 물질로서 단독으로 제공될 수 있거나, 또는 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물의 일부일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 추출물은 고도로 황산화된 다중 음이온 가용성 섬유이다. 한 실시양태에서, 추출물은 단리된 푸코이단이다. 다른 실시양태에서, 푸코이단은 단리 후 정제된다. 대안적 실시양태에서, 폴리사카라이드 분획은 대상체에게 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 고도로 황산화된 다중 음이온 가용성 섬유가 대상체에게 투여된다. 한 실시양태에서, 단리된 푸코이단이 대상체에게 투여된다. 다른 실시양태에서, 정제된 푸코이단이 대상체에게 투여된다. 한 실시양태에서, 운다리아 핀나티피다는 대상체에게 투여된 후, 방출제로서 기능할 수 있다.

[0070] 본 발명은 추가로 제약 제제를 제공한다. 한 실시양태에서, 제약 제제는 90% w/w 푸코이단이다. 또 다른 실시양태에서, 제약 제제는 80% w/w 푸코이단이다. 한 실시양태에서, 제약 제제는 75% w/w 푸코이단이다. 또 다른 실시양태에서, 제약 제제는 70% w/w 푸코이단이다. 또 다른 실시양태에서, 제약 제제는 60% w/w 푸코이단이다. 또 다른 실시양태에서, 제약 제제는 50% w/w 푸코이단이다. 또 다른 실시양태에서, 제약 제제는 40% w/w 푸코이단이다. 또 다른 실시양태에서, 제약 제제는 30% w/w 푸코이단이다. 또 다른 실시양태에서, 제약 제제는 20% w/w 푸코이단이다. 또 다른 실시양태에서, 제약 제제는 10% w/w 푸코이단이다.

[0071] 본 발명은 추가로 투여 요법을 제공한다. 한 실시양태에서, 투여 요법은 치료하고자 하는 질환의 중증도 및 반응성에 따라 달라지며, 치료 과정은 수일 및/또는 수주 동안에 걸쳐 단일 투여 내지 반복 투여로 지속된다. 또 다른 실시양태에서, 투여 스케줄은 신체내에 축적되는 활성 성분의 측정치에 기초한다. 특정 실시양태에서, 활성 성분은 푸코이단이다. 한 실시양태에서, 푸코이단은 운다리아 핀나티피다 또는 그의 추출물로부터 단리된다. 또 다른 실시양태에서, 투여 요법은 대상체에서 줄기 세포 수송 수준에 따라 달라진다. 한 실시양태에서, 투여 요법은 대상체에게 투여되는 방출제의 활성에 따라 달라진다. 또 다른 실시양태에서, 투여 요법은 대상체의 말초 혈류 중 순환 CD34+ HSC의 개수에 따라 달라진다. 또 다른 실시양태에서, 투여 요법은 대상체의 말초 혈류 중 순환 골수-유래 줄기 세포의 개수에 따라 달라진다. 한 실시양태에서, 투여 요법은 푸코이단을 매일 3 g씩 투여하는 것이다. 또 다른 실시양태에서, 투여 요법은 푸코이단을 매일 1 g씩 투여하는 것이다. 또 다른 실시양태에서, 투여 요법은 푸코이단을 매일 500 mg씩 투여하는 것이다. 또 다른 실시양태에서, 투여 요법은 푸코이단을 매일 75 mg씩 투여하는 것이다. 한 실시양태에서, 투여 요법은 푸코이단을 매일 250 mg씩 투여하는 것이다.

[0072] 본 발명은 추가로 대상체에서 줄기 세포의 수송을 증진시키는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 줄기 세포의 수송 수준은 대상체의 말초 혈액 중 순환 CD34+ HSC의 개수와 관련이 있다. 또 다른 실시양태에서, 줄기 세포의 수송 수준은 대상체의 말초 혈액 중 순환 골수-유래 줄기 세포의 개수와 관련이 있다. 또 다른 실시양태에서, 치료 유효량의, 조류 추출물의 폴리사카라이드 분획을 투여함으로써 대상체에서 줄기 세포의 수송을 증진시키는 것을 포함하는, 본원에 제공하는 방법은 대상체에서 줄기 세포의 수송을 증진시킨다. 또 다른 실시양태에서, 조류 추출물의 고도로 황산화된 다중 음이온 가용성 섬유를 투여함으로써 대상체에서 줄기 세포의 수송을 증진시키는 것을 포함하는, 본원에 제공하는 방법은 대상체에서 줄기 세포의 수송을 증진시킨다. 또 다른 실시

양태에서, 조류 추출물의 고도로 황산화된 다중 음이온 가용성 섬유를 투여함으로써 대상체에서 줄기 세포의 수송을 증진시키는 것을 포함하는, 본원에 제공하는 방법은 대상체에서 줄기 세포의 수송을 증진시킨다. 특정 실시양태에서, 조류 추출물로부터의 단리된 푸코이단을 투여함으로써 대상체에서 줄기 세포의 수송을 증진시키는 것을 포함하는, 본원에 제공하는 방법은 대상체에서 줄기 세포의 수송을 증진시킨다. 다른 실시양태에서, 조류 추출물로부터의 정제된 푸코이단을 투여함으로써 대상체에서 줄기 세포의 수송을 증진시키는 것을 포함하는, 본원에 제공하는 방법은 대상체에서 줄기 세포의 수송을 증진시킨다.

[0073] 또 다른 실시양태에서, 리시움 바르바룸 또는 그의 추출물, 초유 또는 그의 추출물, 스피룰리나 또는 그의 추출물, 아르트로스피라 플라텐시스 또는 그의 추출물, 아르트로스피라 맥시마 또는 그의 추출물, 푸코이단 또는 그의 추출물, 코르다리아 클라도시폰 또는 그의 추출물, 헤리시움 에리나세우스 또는 그의 추출물, 가노데르마 루시둠 또는 그의 추출물, 및/또는 코르디셉스 시넨시스 또는 그의 추출물을 포함하는 군으로부터 선택된 성분 중 하나 이상을 함유하는 치료 유효량의 조성물을 투여함으로써 대상체에서 줄기 세포의 수송을 증진시키는 것을 포함하는, 본원에 제공하는 방법은 대상체에서 줄기 세포의 수송을 증진시킨다. 한 실시양태에서, 줄기 세포 수송 증진은, 대상체에서 줄기 세포의 수송을 증진시키는 것인, 리시움 바르바룸 또는 그의 추출물, 초유 또는 그의 추출물, 스피룰리나 또는 그의 추출물, 아르트로스피라 플라텐시스 또는 그의 추출물, 아르트로스피라 맥시마 또는 그의 추출물, 푸코이단 또는 그의 추출물, 코르다리아 클라도시폰 또는 그의 추출물, 헤리시움 에리나세우스 또는 그의 추출물, 가노데르마 루시둠 또는 그의 추출물, 및/또는 코르디셉스 시넨시스 또는 그의 추출물을 포함하는 군으로부터 선택된 성분 중 하나 이상을 함유하는 특정 용량의 조성물에 대한 줄기 세포의 반응을 검정함으로써 측정될 수 있다.

[0074] 또 다른 실시양태에서, 푸코이단을 함유하는 치료 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는 본원에서 제공하는 방법은 대상체에서 줄기 세포의 수송을 증진시킨다. 한 실시양태에서, 줄기 세포 수송 증진은 푸코이단을 함유하는 특정 용량의 조성물에 대한 줄기 세포의 반응을 검정함으로써 측정될 수 있다. 한 실시양태에서, 푸코이단은 운다리아 핀나티피다 또는 그의 추출물로부터의 것이다.

[0075] 본 발명은 추가로 치료 유효량의 동원제 또는 동원제의 폴리사카라이드 분획을 투여함으로써, 투여 경로와는 상관없이, 대상체에서 줄기 세포의 방출, 순환, 귀소 및/또는 이동을 증가시키는 것을 포함하는, 대상체에서 줄기 세포의 수송을 증진시키는 방법을 제공한다.

[0076] 본 발명은 추가로 순환 줄기 세포, 예컨대, CD34+ 줄기 세포 집단의 일시적 감소를 유도하는 방법을 제공한다. 줄기 세포 이동 증진은 특정 용량의 리시움 바르바룸에 대한 줄기 세포의 반응을 검정함으로써 측정될 수 있다. 한 실시양태에서, 동원제를 대상체에게 제공하면 투여 후 일정 기간 이내에, 예컨대, 약 5시간 미만, 약 4시간 미만, 약 2시간 미만, 또는 약 1시간 미만 이내에 대상체의 줄기 세포 이동이 증진될 것이다. 다른 실시양태에서, 동원제는 초유, 코르디셉스 시넨시스, 헤리시움 에리나세우스, 가노데르마 루시둠을 비롯한 버섯 폴리사카라이드, 코르다리아 클라도시폰을 비롯한 푸코이단, 아르트로스피라 플라텐시스, 및/또는 아르트로스피라 맥시마를 비롯한, 스피룰리나이다.

[0077] 또 다른 실시양태에서, 조류의 추출물을 투여하면, 대상체의 신체내 순환 줄기 세포 개수의 일시적인 감소에 의해 측정되는 바, 줄기 세포의 귀소율은 증가하게 된다. 또 다른 실시양태에서, 조류는 코르다리아 클라도시폰이다. 또 다른 실시양태에서, 정규 기준선에 대해 상대적인 순환 줄기 세포 개수의 감소율(%)은 대조군과 비교하였을 때, 약 25%, 약 50%, 약 75%, 또는 심지어 약 100%일 수 있다. 한 실시양태에서, 대조군은 같은 대상체로부터의 기준선 값이다. 또 다른 실시양태에서, 대조군은 비처리된 대상체에서의, 또는 위약 또는 약리학적 담체로 처리된 대상체에서의 순환 줄기 세포 개수이다.

[0078] 한 실시양태에서, 동원제를 투여하게 되면, 투여 후 약 1 내지 약 3시간째에 줄기 세포는 순환으로부터 조직으로 이동하게 된다. 순환 줄기 세포는 순환계를 떠날 것이고, 이로써, 대상체의 신체내 순환 줄기 세포 개수는 감소하게 된다. 정규 기준선에 대해 상대적인 순환 줄기 세포 개수의 감소율(%)은 대조군과 비교하였을 때, 약 15%, 약 30%, 약 50% 또는 약 75% 초과인 감소일 수 있다. 한 실시양태에서, 대조군은 같은 대상체로부터의 기준선 값이다. 또 다른 실시양태에서, 대조군은 비처리된 대상체에서의, 또는 위약 또는 약리학적 담체로 처리된 대상체에서의 순환 줄기 세포 개수이다.

[0079] 또 다른 실시양태에서, 동원제의 추출물을 투여하면, 대상체의 신체내 순환 줄기 세포 개수의 일시적인 감소에 의해 측정되는 바, 줄기 세포의 귀소율은 증가하게 된다. 정규 기준선에 대해 상대적인 순환 줄기 세포 개수의 감소율(%)은 대조군과 비교하였을 때, 약 25%, 약 50%, 약 75%, 또는 심지어 약 100%일 수 있다. 한 실시양태에서, 대조군은 같은 대상체로부터의 기준선 값이다. 또 다른 실시양태에서, 대조군은 비처리된 대상체에서의,

또는 위약 또는 약리학적 담체로 처리된 대상체에서의 순환 줄기 세포 개수이다. 또 다른 실시양태에서, 동원제의 추출물을 투여하면, 순환 줄기 세포 상의 CXCR4의 발현이 증가하게 된다.

[0080] 본 발명은 추가로 조류 추출물 투여 후, 순환 줄기 세포, 예컨대, CD34+ 줄기 세포 집단의 일시적 증가를 유도하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 줄기 세포는 조혈 줄기 세포 (HSC)이다. 또 다른 실시양태에서, 줄기 세포는 골수-유래 줄기 세포이다. 한 실시양태에서, 줄기 세포 수송 증진은 특정 용량의 조류 추출물에 대한 줄기 세포의 반응을 검정함으로써 측정될 수 있다. 한 실시양태에서, 조류 추출물을 대상체에게 제공하면, 일정 기간 이내에, 예컨대, 12일 미만, 6일 미만, 3일 미만, 2일 미만 또는 1일 미만 이내에 대상체 줄기 세포의 방출이 증진될 것이다. 대안적 실시양태에서, 기간은 투여 후 12시간 미만, 6시간 미만, 약 4시간 미만, 약 2시간 미만, 또는 약 1시간 미만이다. 또 다른 실시양태에서, 줄기 세포는 골수-유래 줄기 세포이다. 한 실시양태에서, 조류 추출물은 운다리아 핀나티피다로부터의 것이다.

[0081] 한 실시양태에서, 조류 추출물을 투여하면, 투여 후 약 2 내지 약 3시간 이내에 줄기 세포의 순환으로의 방출이 일어난다. 또 다른 실시양태에서, 방출된 줄기 세포는 순환계로 진입하게 되고, 대상체 신체내의 순환 줄기 세포의 개수를 증가시킨다. 또 다른 실시양태에서, 정규 기준선에 대해 상대적인 순환 줄기 세포 개수의 증가율(%)은 대조군과 비교하였을 때, 약 25%, 약 50%, 약 100%, 또는 약 100% 초과일 수 있다. 한 실시양태에서, 대조군은 같은 대상체로부터의 기준선 값이다. 또 다른 실시양태에서, 대조군은 비처리된 대상체에서의, 또는 위약 또는 약리학적 담체로 처리된 대상체에서의 순환 줄기 세포 개수이다.

[0082] 일부 실시양태에서, 동원제를 투여받은 대상체는 건강한 대상체이다. 다른 실시양태에서, 대상체는 질환 또는 생리학적 병태, 예컨대, 면역 억제, 만성 질병, 외상성 손상, 퇴행성 질환, 감염, 또는 그의 조합을 앓는 대상체이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 피부, 소화계, 신경계, 림프계, 심혈관계, 내분비계, 또는 그의 조합의 질환 또는 병태를 앓을 수 있다. 구체적인 실시양태에서, 대상체는 골다공증, 알츠하이머 질환, 심근경색, 파킨슨 질환, 외상성 뇌 손상, 다발성 경화증, 간 경변증, 하기 실시예에 기술되어 있는 질환 및 병태 중 임의의 것, 또는 그의 조합을 앓는 대상체이다. 비록 본 발명의 방법의 적용 및 본 발명의 동원제의 용도가 이들 용도로 제한되는 것은 아니지만, 치료 유효량의 동원제를 투여하면 상기 언급한 병태 중 임의의 것을 예방, 치료할 수 있고/있거나, 그의 중증도를 경감시킬 수 있거나, 또는 다르게는 상기와 같은 병태와 관련하여 유익한 임상적 이점을 제공할 수 있다. 다양한 실시양태에서, 신규한 조성물 및 방법은 특히 골격 조직, 예컨대, 골, 연골, 건 및 인대 뿐만 아니라, 퇴행성 질환, 예컨대, 파킨슨병 및 당뇨병의 치료에서 치료 유효성이 있는 것으로 밝혀졌다. 혈액으로부터 조직으로의 줄기 세포의 방출, 순환, 귀소 및/또는 이동을 증진시키면 증가된 수복물로 줄기 세포를 결합 부위로 더욱 효율적으로 전달할 수 있다. 본 발명의 신규한 조성물 및 방법 또한 유전자 치료 접근법과 관련하여 사용될 수 있다.

[0083] 본 발명은 추가로 대상체에게 투여하기 위한 다양한 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 투여는 눈, 질, 직장, 비내, 표피, 및 경피를 비롯한 국소 투여이다. 한 실시양태에서, 투여는 경구 투여이다. 한 실시양태에서, 경구 투여용 조성물은 분말, 과립, 현탁액 또는 물 또는 비수성 매질 중의 용액, 캡슐, 사세, 정제, 로젠지 또는 발포제를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 경구 투여용 조성물은 추가로 증점제, 향미제, 희석제, 유효제, 분산 보조제 또는 결합제를 포함한다.

[0084] 본원에서는 줄기 세포 수송 촉진을 위한 동원제 및 동원제 사용 방법을 기술한다. 본원에서는 추가로 줄기 세포가 순환계로부터 조직 또는 기관으로 이동하는 과정을 촉진시키기 위한 이동제 및 이동제의 사용 방법을 기술한다. 또한 본원에서는 조직 기점으로부터의 줄기 세포의 배출을 촉진시키기 위한 방출제 및 방출제의 사용 방법을 기술한다. 또한 본원에서 HSC가 말초 혈액 순환으로 유의적으로 방출되도록 하는 푸코이단의 경구 투여 방법을 기술한다. 본 발명자들은 줄기 세포를 효과적으로 투여함으로써 인체내에서 줄기 세포와 관련 유지 및 수복을 증진시킬 수 있는 안전하고 편리하며 효과적인 방법을 달성할 수 있다는 것을 입증하였다. 줄기 세포의 병리가 매우 중요하고, 관심의 대상이 되며, 본원에 개시된 주제와 관련이 있지만, 본 발명의 근본적 범주는 혈액으로부터 조직으로의 줄기 세포의 방출, 순환, 귀소 및/또는 이동이 손상된 조직을 수복시키고, 기존 조직의 생활력 및 건강을 유지시키는 데에 있어서 중요하다는 점이다. 따라서, 이러한 목적을 달성하기 위한 방법 및 조성물 개발의 중요성이 본 발명의 관심의 대상이자 목표이다.

[0085] 따라서, 본 발명은 특히 줄기 세포의 수송을 지원함으로써 신체에서의 천연 조직 치유 및 재생을 증진시키기 위한 신규한 조성물 및 방법을 제공한다. 추가로, 본 발명은 포유동물에서 줄기 세포의 수송을 촉진시킴으로써 포유동물에서의 건강상의 문제가 발생하는 것을 예방, 저속화 또는 다르게는 감소시키기 위한 신규한 조성물 및 방법을 제공한다. 본원에 개시된 조성물 및 방법은 추가로 조직으로의 줄기 세포의 방출, 순환, 귀소 및/또는

이동을 지원하고, 이로써 조직 수복 과정을 지원함으로써 기존 조직의 재생을 증가시킬 수 있다.

[0086] 실시예

[0087] 하기 실시예는 청구하는 발명을 보다 잘 설명하기 위해 제공하는 것이며, 주제 범주를 제한하는 것으로 해석되서는 안된다. 구체적인 물질이 언급될 정도로 까지, 이는 단지 예시 목적이며, 본 발명의 제한하고자 하는 것이 아니다. 당업자는 발명 능력의 연습 없이도, 또한 본 발명의 범주로부터 벗어남 없이도 등가인 수단, 조성물, 또는 반응물을 개발할 수 있다.

[0088] 실시예 1

[0089] 엘. 바르바룸의 생산 및 제조

[0090] 리시움 바르바룸으로부터의 폴리사카라이드는 문헌 [Luo et al. (2004)]의 방법에 의해 제조하였다. 건과 샘플 (100 g)을 미세 분말로 분쇄하고, 1.5 ℓ 비등수에 넣고, 한방 약초용의 전통 방법으로 2 h 동안 달였다. 탕액을 실온에 방치하여 냉각시키고, 여과한 후, 냉동 건조시켜 조 폴리사카라이드를 수득하였다.

[0091] 건조된 조 폴리사카라이드를 3회에 걸쳐 환류시켜 150 ml의 클로로포름:메탄을 용매 (2:1) (v/v)로 지질을 제거하였다. 여과한 후, 잔류물을 공기 건조시켰다. 생성된 생성물을 300 ml의 온수 (90℃) 중에서 3회에 걸쳐 추출한 후, 여과하였다. 합한 여과물을 각각 150 ml의 95% 에탄올, 100% 에탄올 및 아세톤을 사용하여 침전시켰다. 여과하고 원심분리한 후, 침전물을 수집하고, 진공 건조시켜 원하는 폴리사카라이드 (13 g)를 수득하였다. 페놀황산법 (문헌 [Masuko et al., 2005])에 의해 폴리사카라이드 함량을 측정하였다. 그 결과, 추출물 중 폴리사카라이드의 함량은 97.54%에 도달할 수 있는 것으로 나타났다.

[0092] 실시예 2

[0093] 리시움 바르바룸 섭취 후 줄기 세포 이동

[0094] 리시움 바르바룸, 또는 그의 화합물의 섭취에 의해, CD34+ 줄기 세포의 모집 및 이동이 증진되었다 (순환계로 진입하는 줄기 세포를 나타내는 다이어그램에 관한 도 2 참조).

[0095] 건강한 인간 지원자를 확인하고, 리시움 바르바룸 섭취 전, 및 섭취 후 4시간 이하 동안 1시간 마다 각 사람의 말초 혈액 중 CD34+ 세포 (순환 CD34+ 세포)의 비율을 평가하였다. 리시움 바르바룸 섭취 전후 시간 동안은 신체적 및 정신적 활동을 제한할 것을 지원자에게 지시하였다.

[0096] 각 사람은 건조된 리시움 바르바룸 5 g씩 또는 리시움 바르바룸으로부터 추출된 폴리사카라이드 1 g씩을 제공받았다. FACS 용해 용액 (벡톤 디킨슨(Beckton Dickinson: 미국 캘리포니아주 산호세))을 사용하여 각 지원자로부터 수득된 전혈 샘플 중 적혈구를 용해시켰다. 남은 세포를 세척하고, 플루오레세인 이소티오시아네이트와 접합된 모노클로날 항체 HPCA-2로 염색하였다. 샘플을 1% 포르말린 중에서 고정시키고, FacsCalibur 유동 세포 측정기 (벡톤 디킨슨: 미국 캘리포니아주 산호세) 및 셀퀘스트(CellQuest) 소프트웨어 (벡톤 디킨슨: 미국 캘리포니아주 산호세)를 사용하여 유동 세포 측정법에 의해 분석하였다.

[0097] 도 3A는 리시움 바르바룸 섭취가 순환 줄기 세포를 일시적으로 강하게 감소시켰다는 것을 도시하는 것이다. 구체적으로, X축은 리시움 바르바룸 섭취 후의 전형적인 실험에서의 시간 경과를 나타내며, 대조군 수준에 대한 상대적인 백분율로서 표시되었다. 섭취시, 순환 CD34+ 세포의 비율은 대조군과 동일하였다. 섭취 후 약 1-2시간째에 순환 CD34+ 세포가 피크로 감소한 것으로 관찰되었다. 이 시점에서 순환 CD34+ 세포의 개수는 대조군 값 아래로 30% 만큼 감소하였다. 리시움 바르바룸 섭취 후 4시간째까지, 순환 CD34+ 세포는 기준선 값으로 복귀되었다. 순환 줄기 세포 개수의 감소는 순환 줄기 세포막 상의 CXCR4 발현 증가를 동반하였다 (도 6).

[0098] 따라서, 리시움 바르바룸 (또는 리시움 바르바룸의 생물학적 성분)은 내인성 줄기 세포 (예컨대 CD34+ 세포)의 순환으로부터 조직으로의 이동을 증진시킬 수 있다. 리시움 바르바룸 (또는 리시움 바르바룸의 생물학적 성분) 섭취는 CD34+ 줄기 세포를 이동시키며 (예컨대, 도 3 참조), 이는 이동체로서의 리시움 바르바룸의 효능을 입증한다.

[0099] 실시예 3

[0100] 초유 섭취 후 줄기 세포 이동

[0101] 도 3B를 참고하면, 실시예 2에서와 같이, 초유 투여는 줄기 세포를 이동시켰다.

- [0102] 실시예 4
- [0103] 버섯 섭취 후 줄기 세포 이동
- [0104] 도 4를 참고하면, 실시예 2에서와 같이, 버섯 (코르디셉스 시넨시스, 가노테르마 루시둠, 헤리시움 에리나세우스)의 폴리사카라이드 풍부 분획의 투여는 줄기 세포를 이동시켰다.
- [0105] 실시예 5
- [0106] 푸코이단 또는 스피룰리나 섭취 후 줄기 세포 이동
- [0107] 실시예 2에서와 같이, 조류인 해초, 예컨대, 코르다리아 클라도시폰으로부터의 푸코이단의 투여가, 비록 간접적이기는 하지만, 궁극적으로는 줄기 세포 이동에 도움이 될 수 있는 특성의 유익한 결과를 촉진시킨다. 예를 들어, 코르다리아 클라도시폰으로부터의 푸코이단을 섭취하자, 순환 CD34⁺ HSC의 개수는 감소하였는데 (도 9), 이는 줄기 세포 이동을 지원하는 효과적인 역할을 시사하는 것이다. 실시예 2에서와 같이, 스피룰리나 투여는 줄기 세포를 이동시켰고 (도 4B), 리시움 바르바툼, 초유 및 버섯과 함께 스피룰리나를 투여한 경우에도 또한 줄기 세포를 이동시켰다 (도 7).
- [0108] 실시예 6
- [0109] LB, 초유, 스피룰리나 및 버섯 블렌드 섭취 후 줄기 세포 이동
- [0110] 하기 표 1에 열거된 하기 성분들을 포함하는 조성물을 포유동물 대상체에게 제공하였다. 이들 조성물 투여는 줄기 세포를 이동시켰다.

표 1

	조성물 1	조성물 2	조성물 3	조성물 4
	mg/용량	mg/용량	mg/용량	mg/용량
리시움 바르바툼 (고지 추출물)	500	1,000	1,500	2,000
(분획화된) 초유	75	150	225	300
스피룰리나	75	150	225	300
버섯 6.255	250	500	750	1,000
헤리시움 에리나세우스	83	166	249	332
가노테르마 루시둠	83	166	249	332
코르디셉스 시넨시스	83	166	249	332

- [0111]
- [0112] 실시예 7
- [0113] 골수로부터의 줄기 세포는 다중의 상이한 조직에 거주한다
- [0114] 무린 모델을 선택하여 LB, 초유 및 버섯 혼합물이 조직으로의 줄기 세포의 이동을 어떻게 자극시킬 수 있으며, 이로써 어떻게 신체의 상이한 조직에 거주하게 되고 그를 수복하는지를 평가하였다.
- [0115] 수용자 마우스는 모두 암컷인 반면, 골수 공여자 동물로서는 수컷 마우스를 선택하였다. 암컷 수용자에게 준-치사적으로 방사선 조사한 후, GFP⁺ 수컷 골수 세포를 그의 꼬리 정맥내로 주사하였다. 2개의 마우스 군을 평가하였다. 20마리로 구성된 제1군에게 준-치사적으로 방사선 조사하고, 골수를 주사하고, 일반 사료를 먹이로 제공하였다. 20마리로 구성된 제2군에게도 또한 준-치사적으로 방사선 조사하고, 수컷 골수를 제공하고, 일반 사료와 함께 LB, 초유 및 버섯 혼합물로 이루어진 식이를 제공하였다. 뇌, 심장 근육, 근육, 간, 췌장, 소장 구획, 및 폐 조직에서 GFP⁺ 세포 도입을 조사하였다.
- [0116] 상기 데이터를 통해 LB, 초유 및 버섯 혼합물을 함유하는 식이가 다양한 조직으로의 골수 줄기 세포의 귀소 및 이동을 어느 정도까지 촉진시키는지의 문헌상으로 입증되었다.
- [0117] 실시예 8
- [0118] 외상을 입은 조직의 줄기 세포 재증식 증가
- [0119] 무린 모델을 선택하여 LB, 초유 및 버섯 혼합물이 조직으로의 줄기 세포의 이동을 어떻게 자극시킬 수 있으며,

이로써 어떻게 신체의 상이한 조직에 거주하게 되고 그를 수복하는지를 평가하였다.

[0120] 수용자 마우스는 모두 암컷인 반면, 골수 공여자 동물로서는 수컷 마우스를 선택하였다. 암컷 수용자에게 준-치사적으로 방사선 조사한 후, GFP+ 수컷 골수 세포를 그의 꼬리 정맥내로 주사하였다. 2개의 마우스 군을 평가하였다. 20마리로 구성된 제1군에게 준-치사적으로 방사선 조사하고, 골수를 주사하고, 일반 사료를 먹이로 제공하였다. 20마리로 구성된 제2군에게도 또한 준-치사적으로 방사선 조사하고, 수컷 골수를 제공하고, 일반 사료와 함께 LB, 초유 및 버섯 혼합물로 이루어진 식이를 제공하였다.

[0121] 골수를 이식한 후, 사양 실험을 개시하기 며칠 전에, 예컨대, 경골근에 심독소를 주사하거나, 관상 동맥을 결찰시켜 심장마비를 일으키거나, 피부를 편창시키거나, 레이저로 졸증을 유도하거나, 또는 다른 손상을 입히는 등 동물에게 손상을 가하였다. 전신 형광 영상화를 사용하여 6주 동안 2개 군 모두의 마우스의 회복을 모니터링하였다. 6주 후, 동물을 희생시키고, 손상된 조직을 분석하여 조직 수복 정도를 평가하였다. 뇌, 심장 근육, 근육, 간, 췌장, 소장 구획, 및 폐 조직에서 GFP+ 세포 도입을 또한 조사하는 것으로 하였다.

[0122] 상기 데이터를 통해 LB, 초유 및 버섯 혼합물을 함유하는 식이가 손상된 조직으로의 골수 줄기 세포의 귀소 및 이동을 어느 정도까지 촉진시키고, 이를 통해 조직 수복 및 치유 과정을 증진시키는지가 문서상으로 입증되었다.

[0123] 실시예 9

[0124] 줄기 세포 동원제로서의 푸코이단에 대한 일반 연구 디자인

[0125] 섭취가능한 2가지, 즉 운다리아로부터 추출된 푸코이단 및 위약을 인간 대상체에서 시험하였다. 고지에 입각한 동의시 20 내지 45세 사이의 건강한 인간 지원자로부터 말초 정맥혈 샘플을 수득하였다. 무균 조건하에서 혈액 및 골수 샘플을 수득하고, 즉시 프로세싱하였다. 지원자에게 4-6 oz의 물과 함께 1 g의 푸코이단 또는 위약을 제공하였다. 위약의 외관은 푸코이단의 것과 동일하였고, 이는 식물성 캡슐로 캡슐화된, 황갈색으로 염색된, 미분된 감자 플레이크로 구성되었다.

[0126] 실시예 10

[0127] 생체내 연구 디자인

[0128] 하기 배제 기준을 사용하였다: 20세 미만 또는 65세 초과인 경우, 임신부인 경우, 매일 투약하여야 하는 중증 천식 및 알레르기를 앓는 경우, 임의의 공지된 만성 질병 또는 과거/현재 성병을 앓는 경우, 오락성 약물을 자주 사용하는 경우, 및 소화 기능이 손상된 경우 (이전의 주요 위장관 수술 포함). 3명의 지원자는 1주 간격을 둔 2번의 연구일을 계획하였다. 일주기성 변동의 효과를 최소화하기 위해 항상 해당일의 같은 시간 (8-11 a.m.)에 시험을 수행하였다. 다른 유형의 림프구의 방출 대 귀소로 인한 스트레스 때문에 간섭이 있는 바, 시험하는 동안에는 어떤 신체적 및 정신적 스트레스도 최소화하도록 노력하였다. 추가로, 각 연구일에 지원자는 특정의 해당 연구일에 본인에게 영향을 줄 수 있는 임의의 예외적인 스트레스 관련 환경을 측정하기 위함을 목표로 하는 설문지를 작성하도록 지시받았다. 최종 분석으로부터 미리 결정된 배제 기준은 상당한 수면 부족 및 중증 우울증을 포함하였다. 설문지 작성 후, 지원자는 4 h 동안 의자에 편안히 앉아 휴식을 취하도록 지시받았다. 처음 1시간 경과 후, 기준선 혈액 샘플을 채취하였다. 기준선 샘플을 채취한 후 즉시, 섭취 제품을 제공받았다. 섭취 제품을 섭취한 후, 60, 90 및 180 min 경과하였을 때, 혈액 샘플을 채취하였다. 각 시점에, 5 ml의 혈액을 채취하여 헤파린에 넣고, 2 ml의 혈액을 채취하여 EDTA에 넣었다. 사용시까지 혈액 바이알을 진탕 플레이트 상에 두었다.

[0129] 실시예 11

[0130] FACS 분류를 사용한 줄기 세포 집단 측정

[0131] 쿨터(Coulter) 계수기 (마이크로 디프 II(Micro Diff II, 베크만 쿨터(Beckman Coulter)))를 사용하여 개별 하의 전 혈구 계수 (CBC)를 수득하기 위해 EDTA에 넣은 채혈액을 사용하였다. 모든 CBC는 샘플 채취 후 1시간 이내에 수행하였다. 모든 CBC는 3중으로 수행하였다. 헤파린 처리된 혈액을 사용하여 구매 원심분리에 의해 PBMC 분획을 정제하고, 프로세싱하여 면역 염색하고, 유동 세포측정하였다. 2가지 색상의 면역형광을 위해 줄기 세포 마커인 CD34-FITC (클론 8G12, BD 바이오사이언시즈(BD BioSciences: 미국 캘리포니아주 산호세)) 및 CD133-PE (밀테니이 바이오테크(Miltenyi Biotech: 미국 캘리포니아주 오번))를 사용하였다. 모든 샘플을 CD34-FITC/CD133-PE로 염색하는 것을 3중으로 수행하였다. IgG1-FITC 및 IgG1-PE 이소형 대조군 (BD 바이오사이언시즈)을 병행 샘플로 사용하였다. 각 공여자에 대한 별도의 양성 대조군 샘플로 CD45-FITC 및 CD14-PE를

포함하였다. 염색된 PBMC를 1% 포르말린 중에서 고정시키고, 즉시 유동 세포측정법에 의해 획득하였다. 각각의 3중 샘플에 대하여 200,000개의 이벤트로 이루어진 파일을 수집하였다. CD34+CD133-, CD34+CD133+, 및 CD34-CD133+ 하위세트에 대한 비율(%)을 개별적으로 분석하고, CBC 감별 계수에 수득된 3중 림프구 계수의 평균 값으로부터 수득된 바, 림프구 세포 계수를 곱한 후에 다시 분석하였다.

[0132] 실시예 12

[0133] 운다리아 핀나티피다로부터의 푸코이단 경구 투여 후

[0134] 말초 혈액 중에서 순환하는 CD34+ HSC의 증가

[0135] 본 발명자들은 수개의 다른 조류 종으로부터의 푸코이단을 경구 투여한 후, 인간 대상체의 말초 혈류 중 HSC 동원을 유발할 수 있는 푸코이단의 잠재능에 대하여 시험하였다. 한 중, 운다리아 핀나티피다로부터의 푸코이단은 순환 CD34+ HSC의 개수를 유의적으로 상승시켰는데, 45, 90 및 180분 간격으로 측정하였을 때, 17%, 23% ($P<0.02$) 및 32% ($P<0.02$) 증가한 것으로 나타났으며, 이로써 푸코이단의 방출제로서의 효능이 입증되었다 (도 8). 본 발명자들이 알고 있는 한, 이는 문헌상에 보고된 것 중 가장 유의적인 증가이며, 추가로, 역시 운다리아 핀나티피다로부터의 푸코이단을 경구 투여한 후 시험한 경우인 문헌 [Irimet et al.]에서는 14일 후 12% 증가하였다는 이전 보고에 비하면 주목할 만한 개선이었다. 중요하게는, 문헌 [Irimet et al.]에서는 3 g의 푸코이단을 매일 투여한 것으로 보고되어 있는 반면, 본 발명자들은 250 mg의 투여량 요법을 사용하여 개선된 결과를 달성하였다. 이는 CD34+ HSC의 방출 및 순환을 촉진시키기 위해서 푸코이단을 경구적으로 투여할 경우, 특정 투여량을 적용함에 있어서 중요한 역할을 한다는 것을 강조한다. 추가로, 예컨대, 일상적으로 매일 투여하는 것과 같이 장기간 동안 환자가 사용하기 위해서는 보다 낮은 투여량으로 사용될 수 있지만, 반면에 보다 높은 투여량은 반복 사용 및/또는 일상적 사용에는 적합하지 않을 수 있다.

[0136] 실시예 13

[0137] 코르다리아 클라도시폰으로부터의 푸코이단 경구 투여 후, 말초 혈액 중에서 순환하는 CD34+ HSC의 감소

[0138] 상기 관찰 결과를 확장시켜, 본 발명자들은 코르다리아 클라도시폰을 비롯한, 수개의 다른 조류 종으로부터의 푸코이단은 인간 대상체에서 순환하는 CD34+ HSC의 개수를 상승시키지 못하였다는 것을 발견하게 되었다 (도 9). 상기 기술된 바와 같이, 운다리아 핀나티피다로부터의 푸코이단 250 mg의 유효 투여량을 포함하는 수개의 투여 요법을 적용함에도 불구하고, 코르다리아 클라도시폰으로부터의 푸코이단은 순환 CD34+ HSC의 개수를 증가시켰고, 그 결과로 아마도 순환 HSC 표면 상의 CXCR4 발현을 증가시킨 것으로 보인다. 이러한 결과는 푸코이단의 정확한 공급원과 치료 유효 용량 확인 사이의 복잡한 상호 작용을 반영한다. 같은 푸코이단 제조 방법을 사용하고, 지원자에게 같은 조건하에서 투여되었을 때, 코르다리아 클라도시폰으로부터의 상기 푸코이단 250 mg 섭취에 의해서는 순환 줄기 세포의 개수가 평균적으로 감소하였고 (도 3), 이로써 줄기 세포 이동을 지원함에 있어서의 유효한 역할이 입증되었다.

[0139] 이러한 결과는 다른 공급원으로부터의 푸코이단은 구조-활성 관계에 있어서 분기된다는 이전 보고와 일치한다. 예컨대, 노도슘 및 펠레티아 카날리쿨라타로부터의 푸코이단 분획은 HSC 동원에 관여하는 삼황산화된 디사카라이드 헤파린-유사 모티프를 통해 항응고 활성을 가지는 것으로 보고되었다. 황산화 패턴이 그의 항응고 활성과 상관관계에 있다는 보고는 특히 주목할 만하였다. 갈락탄 계열의 유사 분자인, 3-연결된, 규칙적으로 2-O-황산화된 갈락탄은 상응하는 3-연결된, 규칙적으로 2-O-황산화된 푸칸에서는 발견되지 않는 항응고 활성을 가지고 있다 (문헌 [Berteau and Mulloy, 2003]; [Mourao and Pereira, 1999]; [Pereira et al., 2002]). 항응고 활성에 관한 상기 보고 및 HSC 동원에 관한 본 발명자들의 관찰 결과를 통해 푸코이단을 비롯한 황산화된 푸칸의 구조-활성 관계는 일반적인 특징, 예컨대, 특정 화학적 기의 존재 또는 부재로부터의 전하 밀도로부터 초래된 결과가 아니라는 것이 명백하게 입증되었다. 대신, 생물학적 활성은 결정적으로 폴리사카라이드의 정확한 구조에 따라 달라진다. 필연적으로, 다른 조류 종으로부터의 다른 구조의 푸코이단은 HSC 동원을 비롯한 다양한 치료학적 적용에 대해 복합적인 효능 범위를 제공할 것으로 기대된다. 상기 기술된 바와 같이, 이는 또한 치료 유효 용량의 확립을 필요로 할 것이며, 다른 종으로부터의 푸코이단을 사용할 경우, 이는 달라질 수 있다.

[0140] 상기 기술된 다양한 방법 및 기법이 본 발명 수행을 위한 많은 방법을 제공한다. 물론, 본원에 기술된 임의의 특정 실시양태에 따라 반드시 모든 목적 또는 이점이 달성될 수 있는 것은 아니라는 것을 이해하여야 한다. 따라서, 예를 들어, 당업자는 본원에서 교시되거나 제안될 수 있는 바와 같이, 반드시 다른 목적 또는 이점을 달성할 필요없이 본원에서 교시된 것과 같은 한가지 이점 또는 이점들로 이루어진 군을 달성하는 방식으로 본 방법이 수행될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 여러 가지의 유리한 및 불리한 대안이 본원에서 언급된다. 일부

바람직한 실시양태는 구체적으로 하나의, 또 다른, 또는 수개의 유리한 특징을 포함하는 반면, 다른 실시양태는 구체적으로 하나의, 또 다른, 또는 수개의 불리한 특징을 배제시키고, 동시에 추가의 다른 실시양태는 구체적으로 하나의, 또 다른, 또는 수개의 유리한 특징을 포함함으로써 본 발명의 불리한 특징을 완화시킨다는 것을 이해하여야 한다.

[0141] 추가로, 당업자는 다른 실시양태로부터의 다양한 특징들을 적용할 수 있는 것을 인지할 것이다. 유사하게, 당업계의 숙련가는 본원에 기술된 원리에 따라 방법을 수행하기 위해 상기 논의된 다양한 요소, 특징 및 단계 뿐만 아니라, 상기 요소, 특징 및 단계 각각에 대한 공지된 다른 등가물을 혼합하고 매칭시킬 수 있다. 다양한 요소, 특징 및 단계들 중에서 일부는 특별히 포함될 것이고, 다양한 실시양태에서 다른 것은 특별히 배제될 것이다.

[0142] 비록 본 발명은 특정 실시양태 및 실시예와 관련하여 개시되었지만, 본 발명의 실시양태는 구체적으로 개시된 실시양태를 넘어서서 다른 대안적 실시양태 및/또는 용도, 및 그의 변형물 및 등가물로 확장될 수 있다는 것을 당업자는 이해할 것이다.

[0143] 본 발명의 실시양태에는 많은 변형과 대안적 요소가 개시되었다. 당업자에게는 추가의 또 다른 변형 및 대안적 요소도 자명할 것이다. 이러한 변형 중에는 제한없이, 줄기 세포 동원제의 공급원, 줄기 세포 동원제, 그의 유사체 및 유도체를 제조, 단리, 또는 정제하는 방법, 줄기 세포 동원제, 그의 유사체 및 유도체를 사용하여 각종 질환 및/또는 병태를 치료하는 방법, 기법 및 조성물 및 그안에서 사용되는 용액의 용도, 및 본 발명의 교시를 통해 생성된 제품의 특정 용도가 존재한다. 본 발명의 다양한 실시양태는 구체적으로 이러한 변형 또는 요소들 중 임의의 것을 포함하거나, 배제시킬 수 있다.

[0144] 일부 실시양태에서, 본 발명의 특정 실시양태를 기술하고 청구하는 데 사용되는 성분의 양, 특성, 예컨대, 농도, 반응 조건 등을 표현하는 수치는 일부 경우에는 "약"이라는 용어로 수식될 수 있는 것으로서 이해되어야 한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 서면으로 작성된 상세한 설명 및 첨부된 특허청구범위에 기재된 수치적 파라미터는 특정 실시양태가 수득하고자 하는 원하는 특성에 따라 달라질 수 있는 근사치이다. 일부 실시양태에서, 수치적 파라미터는 기록된 유효 숫자 개수를 고려하여 일반 반올림 기법을 적용시킴으로써 해석되어야 한다. 본 발명의 일부 실시양태의 광범위한 범주를 기술하는 수치 범위 및 파라미터는 근사치임에도 불구하고, 구체적인 실시예에 기술된 수치는 실행가능한 한, 정확하게 기록되었다. 본 발명의 일부 실시양태에서 제시된 수치는 필연적으로는 그의 각각의 시험 측정값에서 발견되는 표준 편차로부터 발생하는 일정 오차를 포함할 수 있다.

[0145] 일부 실시양태에서, 본 발명의 특정 실시양태를 기술하는 것과 관련하여 (특히 하기 특허청구범위 중 특징의 것과 관련하여) 사용되는 "하나("a" 및 "an") 및 "그"라는 용어 및 유사 표현은 단수 및 복수 둘 모두를 포함하는 것으로 해석될 수 있다. 본원에서 값의 범위를 열거한 것은 단지 그 범위내 포함된 각각의 개별 값을 개별적으로 언급하기 위한 속기 방법으로서의 역할을 하는 것으로 한다. 본원에서 달리 명시되지 않는 한, 각각의 개별 값은 마치 그가 개별적으로 본원에 열거된 것과 같이 본 명세서에 포함된다. 본원에 기술되어 있는 모든 방법들은 본원에 달리 명시되지 않는 한, 또는 다르게는 문맥상 뚜렷이 모순되지 않는 한, 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원의 특정 실시양태와 관련하여 제공되는 임의의 및 모든 예, 또는 예시적 표현 (예를 들어, "예컨대")을 사용하는 것은 단지 본 발명을 보다 더 이해하기 쉽게 설명하기 위함이며, 달리 청구되는 본 발명의 범주에 대해 제한을 두고자 하는 것은 아니다. 명세서에서의 어떤 표현도 본 발명을 실시하는 데 필수적인 임의의 비청구 요소를 나타내는 것으로서 해석되지 않아야 한다.

[0146] 본원에 개시된 본 발명의 대안적 요소 또는 실시양태 군이 제한적 의미로 해석되지 않아야 한다. 각 군을 이루는 구성원은 개별적으로 또는 본원에 제시된 상기 군의 다른 구성원 또는 다른 요소와 함께 임의로 조합되어 언급될 수 있고, 청구될 수 있다. 한 군을 이루는 하나 이상의 구성원은 편의성 및/또는 특허성을 이유로 한 군으로 포함될 수 있거나, 또는 그로부터 삭제될 수 있다. 임의로 상기와 같이 포함되거나 삭제되는 경우, 본원에서 명세서는 첨부되는 특허청구범위에서 사용된 모든 마쿠쉬(Markush) 군에 대한 서면 작성된 상세한 설명을 이행할 수 있도록 수정된 것과 같은 군을 포함하는 것으로 간주된다.

[0147] 본 발명자에게 공지된, 본 발명을 수행하기 위한 최상의 모드를 비롯한, 본 발명의 바람직한 실시양태가 본원에 기술되어 있다. 상기 바람직한 실시양태에 대한 변형은 당업계의 숙련가에게는 상기 상세한 설명 관독시 자명해질 것이다. 당업자는 적절히 상기와 같은 변형을 사용할 수 있고, 본 발명은 본원에 구체적으로 기술된 것 이외의 방식으로도 수행될 수 있을 것으로 사료된다. 따라서, 본 발명의 많은 실시양태들은 적용되는 법에 따라 허용되는 바, 그에 첨부된 특허청구범위에서 열거된 주제에 관한 모든 변형 및 등가물을 포함한다. 또한,

가능한 모든 그의 변형으로 상기 기술된 요소의 임의 조합도 본원에 달리 명시되지 않는 한, 또는 다르게는 문맥상 뚜렷이 모순되지 않는 한, 본 발명에 포함된다.

[0148] 추가로, 본 명세서 전역에 걸쳐 특허 및 출판된 공개 문헌들이 다수 참고될 수 있다. 상기 인용된 참고 문헌 및 출판된 공개 문헌들은 각각 그 전문이 본원에서 개별적으로 참고로 포함된다.

[0149] 끝으로, 본원에 개시된 본 발명의 실시양태는 본 발명의 원리를 보여주는 것임을 이해하여야 한다. 사용될 수 있는 다른 변형은 본 발명의 범주 내 포함될 수 있다. 따라서, 일례로, 제한없이, 본 발명의 대안적 구성이 본원의 교시에 따라 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 실시양태는 제시되고 기술된 것과 같이 정확하게 제한되지는 않았다.

[0150] 참고문헌

Abedi M., Greer D., Colvin G., Demers D., Dooner M., Harpel J., Pimentel J., Menon M., and Quesenberry P., Tissue injury in marrow transdifferentiation Blood Cells, Molecules and Diseases 2004 32, 42 – 46

Andriole G., Mulé J., Hansen C., Linehan W., Rosenberg S., Evidence that lymphokine-activated killer cells and natural killer cells are distinct based on an analysis of congenitally immunodeficient mice. Journal of Immunology 1985 135, 2911-2913.

Adams G. and Scadden D., The hematopoietic stem cell in its place. Nature Immunology 2006 7, 333-337.

Asahara T., Masuda H., Takahashi T., Kalka C., Pastore C., Silver M., Kearne M., Wagner M., and Isner J., Bone Marrow Origin of Endothelial Progenitor Cells Responsible for Postnatal Vasculogenesis in Physiological and Pathological Neovascularization. Circulation Research 1999 85, 221-228.

Barker N, van de Wetering M, Clevers H. The intestinal stem cell. Genes and Development 2008 22,1856-64.

Berteau O. and Mulloy B., Sulfated fucans, fresh perspectives: structures, functions, and biological properties of sulfated fucans and an overview of enzymes active toward this class of polysaccharide. Glycobiology 2003 13, 29-40.

Branski L., Gauglitz G., Herndon D., and Jeschke M., A review of gene and stem cell therapy in cutaneous wound healing. Burns, July 4. 2008.

Burke ZD, Thowfeequ S, Peran M, Tosh D. Stem cells in the adult pancreas and liver. Biochemistry Journal 2007 404,169-78.

Dezawa M., Ishikawa H., Hoshino M., Itokazu Y., and Nabeshima Y., Potential of bone marrow stromal cells in applications for neuro-degenerative, neuro-traumatic and muscle degenerative diseases. Current Trends in Neuropharmacology 2005 3, 257-66.

Drapeau C., Cracking the Stem Cell Code, Sutton Hart Press (Portland, OR 2010)

Fraser J., Schreiber R., Zuk P., and Hedrick M., Adult stem cell therapy for the heart. International Journal of Biochemistry & Cell Biology 2004 36, 658–666

Frenette P. and Weiss L., Sulfated glycans induce rapid hematopoietic progenitor cell mobilization : evidence for selectin-dependent and independent mechanisms. Hemostasis, Thrombosis, and Vascular Biology 2000 96, 2460-2468.

Hidalgo, A., Sanz-Rodríguez F., Rodríguez-Fernández J., Albella B., Blaya C., Wright N., Cabañas C., Prósper F., Gutierrez-Ramos J., Teixidó J., Chemokine stromal cell-derived factor-1alpha modulates VLA-4 integrin-dependent adhesion to

[0151]

fibronectin and VCAM-1 on bone marrow hematopoietic progenitor cells. *Experimental. Hematology*, 2001 29, 345-55;

Irhimeh M., Fitton J., and Lowenthal R., Fucoidan ingestion increases the expression of CXCR4 on human CD34+ cells. *Experimental Hematology* 2007 35, 989-994.

Jang Y., Collector M., Baylin S., Diehl A., and Sharkis S., Hematopoietic stem cells convert into liver cells within days without fusion. *Nature Cell Biology* 2004, 6, 532-529.

Jensen, G. and Drapeau C., The use of in situ bone marrow stem cells for the treatment of various degenerative diseases. *Medical Hypotheses* 2002 59, 422-428.

Jensen, G., Hart A., Lue A., Drapeau C., Gupta N., Scaehffer D., and Cruickshank J. Mobilization of human CD34+CD133+ and CD34+CD133- stem cells in vivo by consumption of an extract from *Aphanizomenon flos-aquae*-related to modulation of CXCR4 expression by an L-selectin ligand? *Cardiovascular Revascularization Medicine* 2007 8, 189-202.

Kollet O., Spiegel A., Peled A., Petit I., Byk T., Hershkovich R., Guetta E., Barkai G., Nagler A., Lapidot T., Rapid and efficient homing of human CD34(+)CD38(-/low)CXCR4(+) stem and progenitor cells to the bone marrow and spleen of NOD/SCID and NOD/SCID/B2m(null) mice. *Blood* 2001 97, 3283-91.

Krause D., Theise N., Collector M., Henegariu O., Hwang S., Gardner R., Neutzel S., and Sharkis S., Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell *Cell* 2001 105, 369-377

Kuang S., Gillespie M., Rudnicki M. Niche regulation of muscle satellite cell self-renewal and differentiation. *Cell Stem Cell* 2008 10, 22-31.

McCune J., Namikawa R., Kaneshima H., Shultz L., Lieberman M., Weissman I., The SCID-hu mouse: murine model for the analysis of human hematolymphoid differentiation and function. *Science* 1998, 241, 1632-9.

Mourão, P., and Pereira, M., Searching for alternatives to heparin: sulfated fucans from marine invertebrates. *Trends in Cardiovascular Medicine* 1999 9, 225-232.

Pereira M., Melo F., and Mourão, P., Is there a correlation between structure and anticoagulant action of sulfated galactans and sulfated fucans? *Glycobiology* 2002 12, 573-580.

Revishchin A., Korochkin L., Okhotin V., Pavlova G. Neural stem cells in the mammalian brain. *International Review Cytology*. 2008 265, 55-109.

Sweeney E., Priestly G., Nakamoto B., Collins R., and Beaudet A., Mobilization of stem/progenitor cells by sulfated polysaccharides does not require

selectin presence. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2000 97, 6544-6549.

Sweeney E., Lortat-Jacob H., Priestly G., Nakamoto B. and Papayannopoulou T., Sulfated polysaccharides increase plasma levels of SDF-1 in monkeys and mice: involvement in mobilization of stem/progenitor cells. *Blood* 2008 99, 44-51.

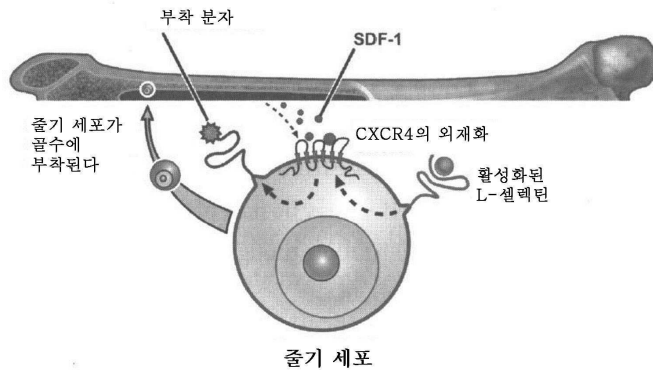
Wang X, Foster M, Al-Dhalimy M, Lagasse E, Finegold M, and Grompe M. The origin and liver repopulating capacity of murine oval cells. *Proceedings of the National Academy of Science* 2003 Suppl. 1:11881-11888.

Yang L., Li S., Hatch H., Ahrens K., Cornelius J., Petersen B., Peck A. In vitro trans-differentiation of adult hepatic stem cells into pancreatic endocrine hormone-producing cells. *Proceedings of the National Academy of Science* 2002 99, 8078-83.

도면

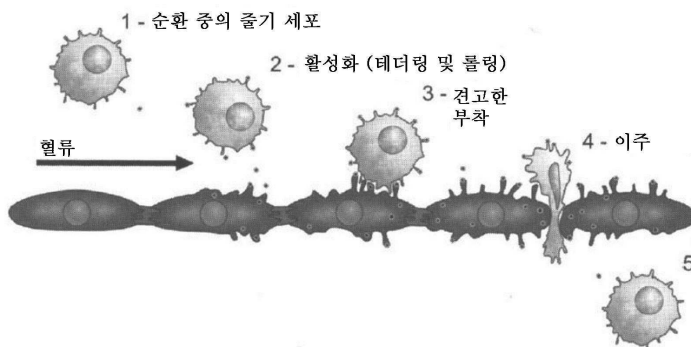
도면 1a

A.



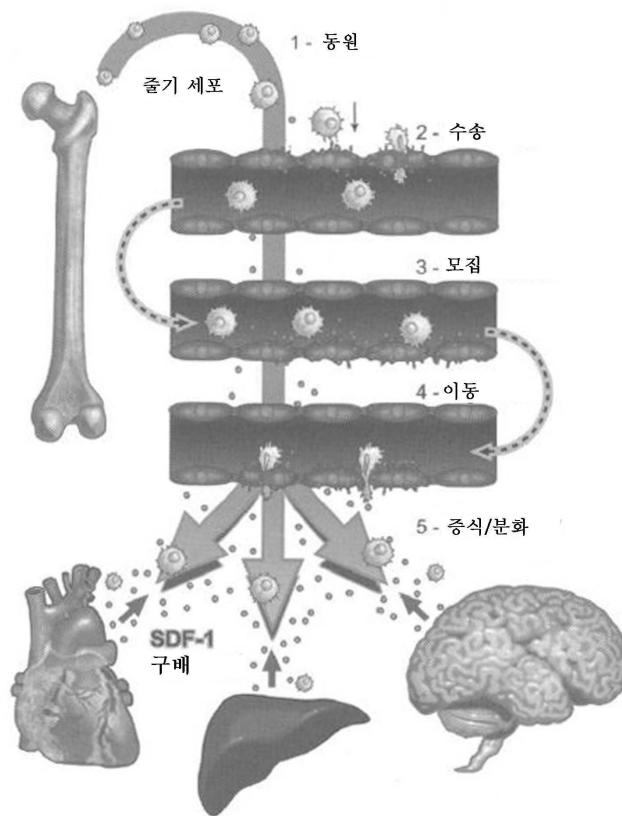
도면 1b

B.

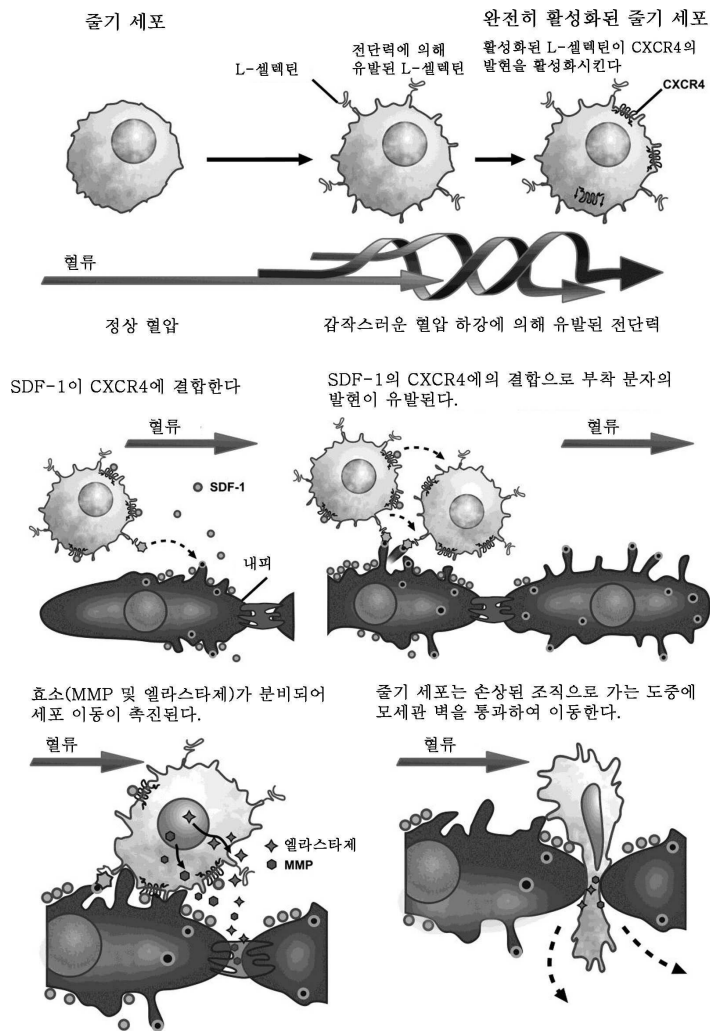


도면1c

C.

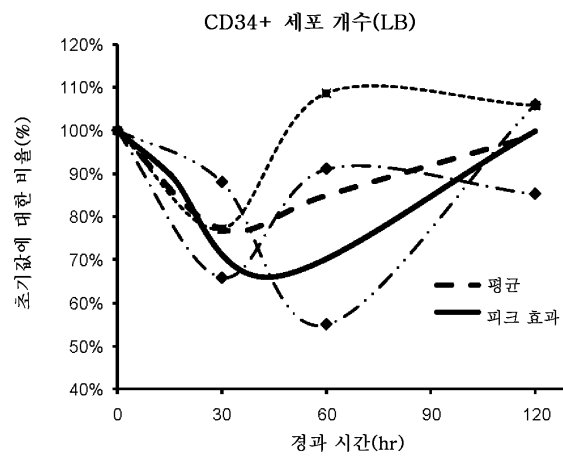


도면2

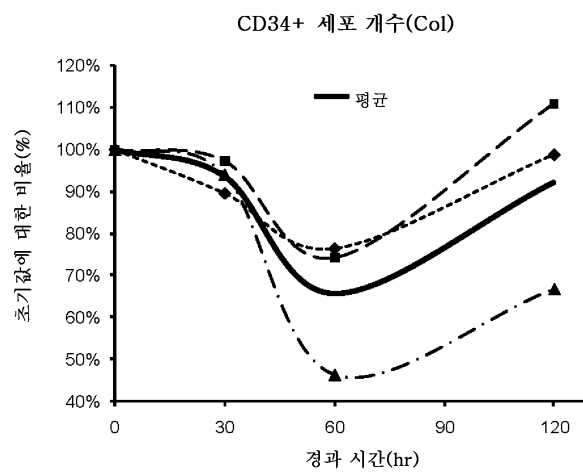


도면3

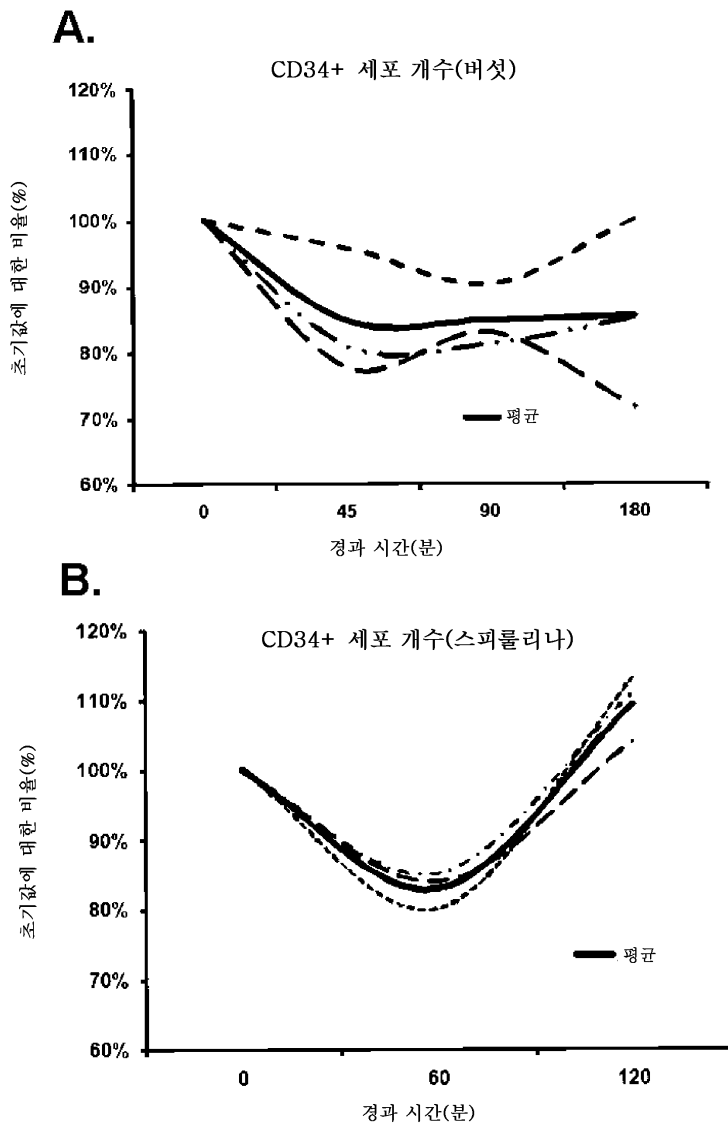
A.



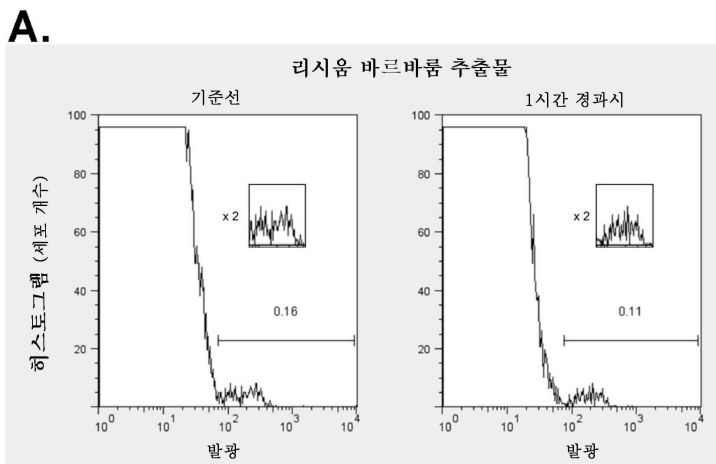
B.



도면4

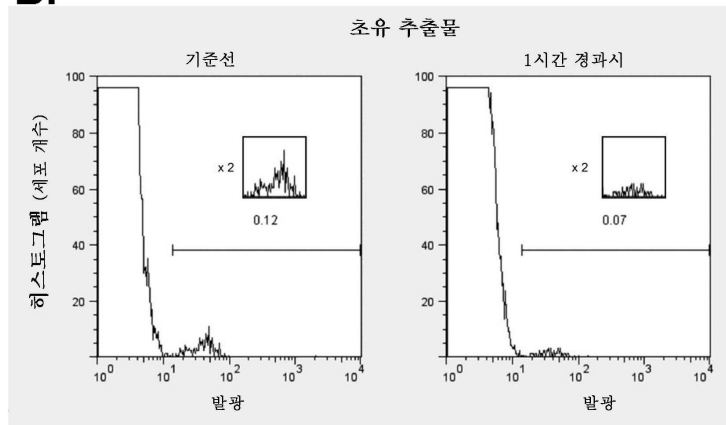


도면5a



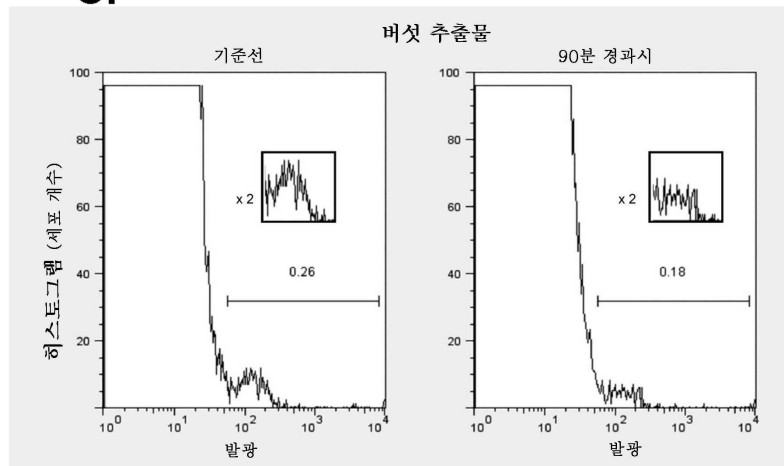
도면5b

B.

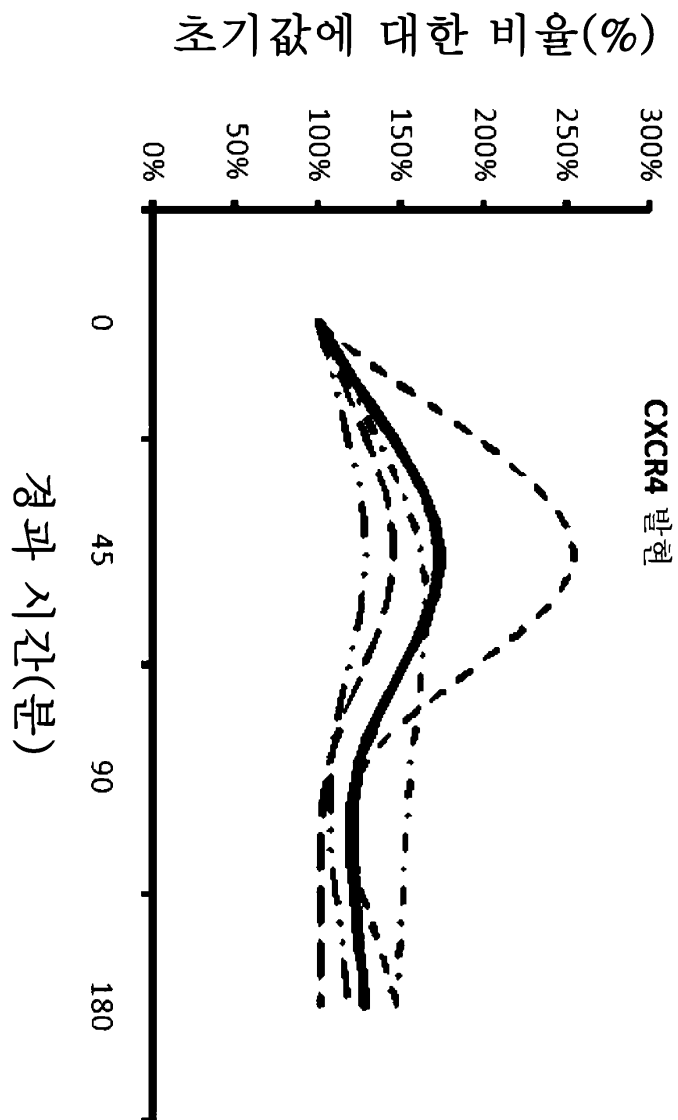


도면5c

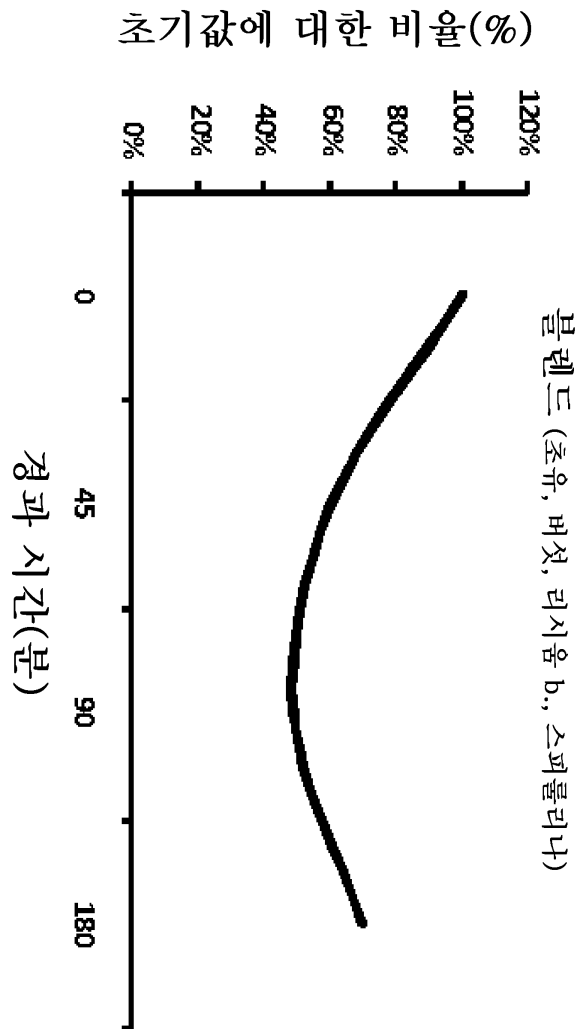
C.



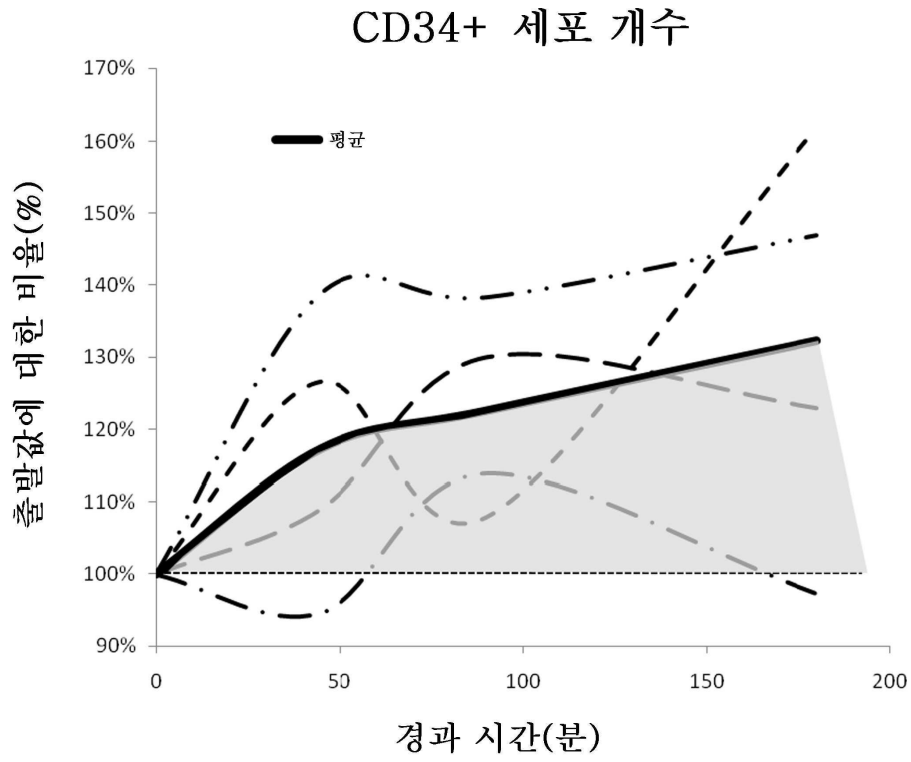
도면6



도면7



도면8



도면9

