

434019

修正
本86年(月)日
補充
84.03.24

申請日期	84.03.24
案 號	84102884
類 別	A61K ³⁸⁷ /17. C07K ¹⁴⁷ /1

公告本 (A4 434019 86年1月修正頁)

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	刺激血小板產生之包含自由態MPL受體之組合物
	英 文	"COMPOSITIONS COMPRISING A UNBOUND MPL RECEPTOR FOR STIMULATING PLATELET PRODUCTION"
二、發明 創作人	姓 名	1. 艾斯特·S·喬依 2. 馬撒·M·霍可 3. 帕曼拉·航特 4. 珍納·L·尼可
	國 籍	均美國
	住、居所	1. 美國加州聖芭芭拉市阿拉曼達帕翠席拉街27號 2. 美國加州千橡市拉喬拉街1188號 3. 美國加州千橡市麥奎路2431號 4. 美國加州奧克斯納德市醉夫伍德街5421號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美商安美基公司
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國加州千橡市德哈威爾路1840號
	代 表 人 姓 名	湯瑪士·E·渥克曼二世

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝 訂 線

434019

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

修正
補充 本 88 / 月 7 日

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利, 申請日期: 案號: , 有 無主張優先權
 美 1994.1.21 08/184,327

有關微生物已寄存於: 食品工業發展研究所, 寄存日期: 84.3.17, 寄存號碼: 960019

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

發明簡圖

本發明關於細胞的剌激與生長，特別是指巨核細胞和血小板，及特定地關於所謂的MPL受體作為巨核細胞分化成血小板的引發子之用途。本發明也關於能在活體內引起血小板產生的組合物。

發明背景

本發明至少包含兩個寬廣的研究領域，首先是與血小板從巨核細胞的發展與產生有關，第二則與生長因子受體族的多肽有關，像是本文所指的MPL受體。相關的各研究領域將在下文中予以敘述。

A. 血小板由巨核細胞產生

血小板是循環細胞，其對阻礙血液流出及促成血液凝結很重要。巨核細胞是血小板的細胞來源，其由共通的骨髓前驅細胞所發生，此骨髓前驅細胞可產生所有造血細胞系統。此共通的前驅細胞已知為具有多重功能的幹細胞或PPSC。

目前對於巨核細胞起源細胞的階級劃分已可依出現的時間和在活體外培養系統中受到適當生長因子剌激所形成的巨核細胞(MK)群落大小而定。巨核細胞破裂形成單位(BFU-MK)是最原始的起源細胞，BFU-MK被認為是可產生多數的群落形成單位巨核細胞(CFU-MK)，其是更為分化的MK起源細胞。

當MK經過後來的分化，造成MK細胞失去有絲分裂的能力，但是得到內生再複製的能力。內生再複製是細胞缺少分

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(2)

裂的情形下所進行的細胞核分裂，內生再複製最後造成MK成為多倍體。當MK更為成熟時可得到細胞質內胞器和細胞膜組成，其為血小板的特徵。

血小板經由一尚未完全明瞭的過程由成熟的MK產生，此等過程可能是MK物理性片段或其它機制的結果。對於巨核細胞廣泛膜層結構的觀察導致對血小板之形成模式有所瞭解，它是在細胞內藉由界定膜層系統形成初期的血小板。血小板形成的另一模式已經發展出來，係因觀察到巨核細胞形成長細胞質突起，其收縮成血小板大小的間隔，骨髓內及／或肺中的血液流動壓力可能造成MK長細胞質由間隔處斷裂。這些細胞質突起被Becker及DeBruyn命名為血小板前體，以反映他們在血小板形成過程中可能的前驅物角色。參見Becker and DeBruyn, Amer. J. Anat.

145:183 (1976)。

圖1顯示在巨核細胞和血小板發展中所涉及之各種前驅細胞，在圖最左邊的細胞可認為是PPSC，在PPSC右邊的細胞可認為是BFU-MK，接下來是CFU-MK。在圖中緊鄰PPSC右邊的細胞正進行內有絲分裂，它是一成熟的巨核細胞，由於內有絲分裂的結果，此細胞已成為多倍體。其右邊下一個結構包括由成熟巨核細胞多倍體核所形成的長細胞質突起，其收縮成血小板大小的間隔。在圖最右邊顯示數個血小板，其經由前一個巨核細胞之細胞質突起形成片段而產生。

以下是一些與巨核細胞成熟及血小板產生有關的文獻概

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(3)

要：

1. Williams, N. and Levine, R.F., British Journal of Haematology 52: 173-180 (1982).
2. Levin, J., Molecular Biology and Differentiation of Megakaryocytes, pub. Wiley-Liss, Inc.: 1-10 (1990).
3. Gewirtz, A.M., The Biology of Hematopoiesis, pub. Wiley-Liss, Inc.: 123-132 (1990).
4. Han, Z.C., et al., Int. J. Hematol. 54: 3-14 (1991).
5. Nieuwenhuis, H.K. and Sixma, J., New Eng. J. of Med. 327: 1812-1813 (1992).
6. Long, M., Stem Cells 11: 33-40 (1993).

B. 血小板形成的調節

許多實驗室的數據皆指出血小板產生是由體液因子所調節，早期並不知道此生物過程的複雜性，至今已知數種人類生長因子可能具有此能力。

巨核細胞的調節發生在多重細胞層次，數種細胞激素細胞增殖因子可藉由擴充起源細胞池而加強血小板產生。體液生長因子的第二組群提供成熟因子，作用在較分化的細胞上以促進內生再複製。此外，有兩種獨立的生物回饋循環以調節這些過程。

五、發明說明 (4)

數種非專一性造血生長因子系統對MK之成熟有重要的影響。顆粒細胞-巨噬細胞群落刺激因子 (GM-CSF)、介白素-3 (IL-3)、介白素-6 (IL-6)、介白素-11 (IL-11)、白血病抑制因子 (LIF) 及紅血球生成素 (EPO) 中每一項皆可個別地在活體外促進人類MK之成熟，它們可影響MK的大小、數目或染色體套數。白血病抑制因子、介白素-6及介白素-11對MK成熟的影響和介白素-3對MK成熟的影響是部份 (如白血病抑制因子和介白素-6) 或是全部 (如介白素-11) 加成的。如此數據顯示在活體中，細胞激素的組合可能對於促進MK成熟是必需的。

以下是一些與巨核細胞調節及血小板產生有關的文獻概要：

7. Hoffman, R. et al., Blood Cells 13: 75-86 (1987).
8. Murphy, M.J., Hematology/Oncology Clinics of North America 3 (3): 465-478 (1988).
9. Hoffman, R., Blood 74 (4): 1196-1212 (1989).
10. Mazur, E.M. and Cohen, J.L., Clin. Pharmacol. Ther., 46 (3): 250-256 (1989).
11. Gewirtz, A.M. and Calabretta, B., Int. J. Cell Cloning 8: 267-276 (1990).
12. Williams, N., Progress in Growth Factor Research 2: 81-95 (1990).

五、發明說明 (5)

13. Gordon, M.S. and Hoffman, R., Blood 80 (2): 302-307 (1992).
14. Hunt, P. et al., Exp. Hematol. 21: 372-281 (1993).
15. Hunt, P. et al., Exp. Hematol. 21: 1295-1304 (1993).

C. MPL 受體

骨髓增殖白血病病毒 (MPLV) 是一鼠科具有複製缺陷的逆轉錄病毒，它可造成被感染的哺乳動物發生急性白血病。目前已發現，MPLV 表現基因包括編碼逆轉錄病毒外鞘（或蛋白質外套）的基因一部份。與細胞激素受體家族相關序列相融合，此等受體包括有 GM-CSF、G-CSF 和 EPO。

以上所描述 MPLV 基因的表現有一種有趣的生物性質，即可使各種不同鼠類起源細胞在增殖及末期成熟方面不受生長因子的影響。此外，一些被 MPLV 激烈轉形的骨髓細胞培養物含有巨核細胞，顯示 MPLV 基因與巨核細胞的成長和分化之間有一關連。

目前已知在哺乳動物中有一 MPLV 病毒基因（即 v-MPL）之同源基因，稱為細胞性 MPL 基因（或 c-MPL）。利用 v-MPL 所衍生的探針，可以將對應於人類 c-MPL 基因的 cDNA 選殖出來。參照 PCT 已公告的申請案 WO 92/07074（1992年4月30日公告；在後文中討論）。將 c-MPL 的基因產物予以序列分析，可發現其屬於高度保留之細胞激素受

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明(6)

體超級家族，就像是具有同源性的 v-MPL 基因產物。

這細胞基因 c-MPL 被認為在造血過程中扮演一功能性的角色，是由於觀察到以北方墨點分析法分析時，在正常老鼠骨髓、脾臟及其胎兒肝臟中皆可發現它的表現，但是此現象在其它組織皆無觀察到。特別的是，c-MPL 在巨核細胞上表現，它顯示出人類細胞基因 c-MPL 可在純化且可表現 CD34 抗原的巨核細胞、血小板和其它細胞中表現，此點為早期造血起源細胞之指標。此外，當具有 CD34 之細胞暴露於合成的寡去氧核苷酸下，且此等寡去氧核苷酸對 c-MPL mRNA 或訊息為反意義者時，將使 CFU-MK 巨核細胞起源者之群落形成能力明顯的被抑制，但是對於紅血球或顆粒巨噬細胞之起源者並無影響。

總言之，由以上數據和觀察可知 c-MPL 編碼的蛋白質可能為細胞激素受體，該細胞激素專一地調節巨核細胞之生成，即 c-MPL 可以編碼一細胞表現受體，本文中稱為 MPL 受體，其可與可活化受體的配位體相結合，並可能導致巨核細胞之產生。

PCT 專利公告 WO 92/07074 是關於人類及鼠科的 c-MPL 基因所編碼的蛋白質序列，這基因產物被認為是一受體，如上文所述，其至少是由三個一般部位或區域 (domain) 組合而成，包括：一細胞外區域、一穿膜區域及一細胞內 (或細胞質) 的區域。當這些區域互相接合時，它們即可組成一完整的 MPL 受體。此 PCT 公告也提及一可溶形式的受體，此受體實質上相當於成熟 MPL 蛋白質的細胞外區

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(7)

域。此蛋白質的細胞內區域含有一疏水性部位，當其接觸到穿膜部位時，即可轉到此蛋白質的細胞外區域，造成此蛋白質整體集結及不溶解。在另一方面，當 c-MPL 基因產物細胞外區域由穿膜區域及細胞內區域分離時，它即成為可溶的，因此，此蛋白質細胞外形式稱為受體的“可溶”形式。

有為數不少的研究人員正在進行可與 c-MPL 受體專一結合的配位體之分離及鑑定，目前預期此配位體將可刺激成熟的巨核細胞及（或）血小板之產生，然而至今尚無人報告有關於此配位體之純化或最終結構。在另一方面，根據先前所發表有關 MPL 受體（即完整的 c-MPL 基因產物）的文獻，可預期 MPL 受體的可溶形式會與循環自由態的 MPL 配位體相結合，而可抑制巨核細胞及（或）血小板之形成。

以下是一些與 v-MPL 及 c-MPL 受體及基因有關的文獻概要：

16. Wendling, F., et al., Leukemia 3 (7): 475-480 (1989).
17. Wendling, F., et al., Blood 73 (5): 1161-1167 (1989).
18. Souyri, M., et al., Cell 63: 1137-1147 (1990).
19. Vigon, I., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 5640-5644 (1992).

五、發明說明(8)

20. Skoda, R.C., et al., The EMBO Journal 12 (7): 2645-2653 (1993).
21. Ogawa, M. Blood 81 (11): 2844-2853 (1993).
22. Methia, N., et al., Blood 82 (5): 1395-1401 (1993).
23. Wendling, F., et al., Blood 80: 246a (1993).

D. 對能刺激血小板生成之物質的需要

最近已有報告指出，在北美、西歐和日本之醫學中心對於輸血用血小板之使用有增加之趨勢，參閱 Gordon, M.S. and Hoffman, R., Blood 80 (2): 302-307 (1992)。血小板用量的增加可歸因於醫學技術的進步及心臟外科及骨髓、心臟和肝臟移植等技術之大幅進展。此外，對於癌症病人及 HIV-1 流行病以劑量加重方式治療，也造成對血小板的需求大增。

使用血小板可能造成以血液為媒介的傳染病傳播和異質免疫等問題。此外，生產純化過的血小板需昂貴的花費，因此使用血小板將使得整體醫療費用增高，因此對於一種新的及改良過的方法來生產人類所需的血小板是有急切需要的。

以下將描述先前對於增進血小板產生的研究範例。

美國專利 5,032,396 報告介白素-7 (IL-7) 能夠刺激血

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(9)

小板的產生。介白素-7也稱為淋巴細胞形成素-1，是一種淋巴細胞生長因子，能夠在骨髓中刺激B和T細胞起源細胞的生長。已公告的PCT申請序號88/03747，其申請日期1988年10月19日及歐洲專利申請序號88309977.2，其申請日期1988年10月24日，揭示利用重組DNA技術以DNA、載體及相關方法來產生哺乳動物介白素-7蛋白質。該美國專利中之數據顯示，介白素-7能在正常且以低於致死量照射的老鼠體內增加循環血小板的量。

美國專利5,087,448發現當以介白素-6處理哺乳動物，可刺激其體內巨核細胞和血小板之增殖。人類重組介白素-6是一具有多種生物活性的糖蛋白，其分子量為26,000。該專利中之數據顯示在活體外，介白素-6具有增加巨核細胞群落之功效。

以上所引用的專利皆無提及任何有關於MPL受體之敘述，MPL受體是本發明所論及者。

儘管有以上的發現，吾人對於哺乳動物體內的巨核細胞和血小板新穎刺激物仍然有強烈需求。

發明敘述

本發明的目的是提供一種刺激巨核細胞和血小板在需此處理之哺乳動物體內生成的方法。

本發明的另一目的是提供一種治療哺乳動物血小板缺乏症的方法，該哺乳動物如需此治療之人類。

本發明的另一目的是提供一種治療哺乳動物（如人類）血小板缺乏症的組合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (10)

有關本發明這些和其它的目的將在下文中詳盡描述，本項發明之發明人發現當給與哺乳動物自由態的MPL受體（稍後定義）將使得此哺乳動物體內血小板數目增加。本發明也提供用於誘導血小板產生之組合物，此組合物包括有效量的自由態MPL受體配合一種或多種藥學上可接受的稀釋劑、載劑或賦形劑以製成用於誘發和強化哺乳動物體內血小板產生之藥學組合物。

圖示說明

由附圖中可以清楚地明瞭本發明的特性及優點。

圖1 描述巨核細胞和血小板發展與成熟之總覽。

圖2 顯示MPL-P（人類）和Mp1（鼠類）區域概要的比較，此外對於一種例示之可溶性受體（Mp1-S）亦作概要描述。

圖3 數據證明在巨核細胞培養物中添加可溶性受體（MPL-X）可強化血小板形成之發展。

圖4 數據顯示在老鼠模型中，MPL-X在活體中對血小板數目之影響。

圖5 數據顯示在老鼠模型中，MPL-X在活體中對白血球（WBC）數目之影響。

圖6 數據顯示在老鼠模型中，MPL-X在活體中對紅血球（RBC）數目之影響。

發明詳述

熟諳是項技藝之人士將可由下列詳述明瞭本發明的其它方面及其優點，下列描述詳細說明了本發明的實際應用。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明(11)

本發明是美基在一意想不到的發現上，此發現為自由態 MPL 受體可刺激血小板在哺乳動物體內增加數目。目前相信它是由於增加巨核細胞形成片段的速率來加速產生血小板。然而根據先前的瞭解，MPL 受體可能與巨核細胞形成過程有一些關連，此項技藝中之了解為當受體與巨核細胞結合時，它需要配位體的刺激以使巨核細胞成熟及（或）產生血小板。根據以上的假說可合理地預期 MPL 受體係不附著在細胞表面（即自由態的 MPL 受體），而是結合在細胞上的 MPL 受體競爭配位體，因此移除了正常狀況下可刺激細胞產生巨核細胞和血小板之配位體，其最後影響為只有少數細胞進行巨核細胞和血小板之產生。

然而本發明人發現了相對於以上所預期的結果，他觀察到在哺乳動物體內給予自由態的 MPL 受體將增加巨核細胞和血小板的產生。

為避免被特定體制或作用理論束縛，本發明人已設定一假說來解釋本發明此結果。此假說為配位體通常可刺激結合著的 MPL 受體以自較不成熟的細胞（如 PPSC、BFU-MK、CFU-MK）產生成熟的巨核細胞，但是一旦這些成熟的巨核細胞被產生，它為了形成血小板前體，此配位體必需被移開。如果此配位體不從成熟的巨核細胞移開，此成熟的巨核細胞則仍然保有成熟型式而不會產生血小板。

利用以上的假說做為模型，給予自由態的 MPL 受體將可使成熟的巨核細胞進一步形成血小板前體再斷裂成血小板。同時，如將 MPL 配位體藉自由態的 MPL 受體加以移開，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明(12)

也可能抑制再形成額外的成熟巨核細胞。如果這假說是正確的，則可以說，當同時給予配位體及自由態的MPL受體時，將可促成較大的血小板生成量，因為它將增加成熟巨核細胞的產生及刺激成熟的巨核細胞產生血小板。先給予配位體再給予自由態的MPL受體可能更進一步增進此效果。在考量先前的血小板形成及MPL受體/配位體活性的模式下，本發明人相信此種發現是完全非可預期的。

定義

以下的定義將解釋本案申請專利範圍中之關鍵名詞及術語的意義。

"血小板數目增加"意指血小板的數目是顯著的增加並超過特定實驗動物之正常血小板範圍，血小板數目增加可能以視時間而定的形式發生，並可能是具循環性的，先增加再恆定或減少，抑或恆定的等等。

舉例而言，參考圖4，它至少出現三個血小板數目增加的循環，第一個循環發生大約在7-8天時，第二個及更增強的循環發生大約在19到20天之間，第三個及更增強的循環發生在大約在28到29天之間。這些循環發生在特定模式系統下的數隻老鼠上，在其它的哺乳動物系統或模式則可能可以或不能再現。

血小板數目增加最好至少高於正常範圍平均值40-50%，但可更高，如可高於血小板正常平均數目的兩倍。應該記住在特定條件下血小板數目明顯的增加，像是5-10，在臨床上即已足夠。血小板數目增加是所給予之自由態MPL受

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (13)

體至哺乳動物體中的劑量 (此乃其他變數中之一項) 之函數，因此可以在一大範圍內作修正。

血小板的數目可以用各種標準的方法來測定，例如可用已商品化的血球記數器來測定。此類儀器是以粒子大小來做為“計算”顆粒數和細胞分類之依據。像是 Sysmex 或 Coulter Counter 等儀器。此類方法的討論可參閱 Bloom, A.L. 和 Thomas, D.P. (eds.), *Haemostasis and Thrombosis (Second Edition)* Churchill Livingstone: 936 (1987)。

被處理的“哺乳動物”沒有特別限制，但以人較佳。其它可能被處理的哺乳動物包括狗、貓、牛、馬等等。跨種活性 (即一種動物的 MPL 受體在另一種動物中的活性) 也是可預期的，特別是當兩不同種動物的 MPL 受體有高的同源性的 (如 80% 或以上) 時，這也是本發明的另一方面。舉例而言，老鼠的自由態 MPL 受體能夠用在人類身上以增加血小板數目。然而，為了獲得最高的活性還是以相同種的 MPL 受體治療該種動物。

“給藥”可以任何便利的方法實行之。例如以丸劑注射、持續性注入、由植入物持續釋出或是其它適合的技術實行之。靜脈給藥是較佳的方法。自由態 MPL 受體的多重給藥也是可實行的。

“增加血小板數目的有效劑量”是指足以在特定的哺乳動物體內顯著提高血小板數目的劑量。如果需要或想要，可在預備試驗中決定一適當量，而不需要過多之試驗，此量

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(14)

依所治療之哺乳動物所需增加的程度而定。一般每天每公斤的體重給予1微克到100微克之劑量，較佳的劑量是每天每公斤的體重給予10微克到100微克，在1到20天之後可預期誘導治療上顯著的生物效應。自由態的MPL受體可以在停用一天或更多天後，每天給藥並持續一段時間。較佳的劑量是在三天間隔下每天每公斤的體重給予丸劑注射10微克的劑量以做為血小板產生的刺激物。

此外，本發明的自由態MPL受體可以同時地或連續地配合使用一或多種的淋巴激素或細胞激素。此等淋巴激素及(或)細胞激素可為介白素-1 阿法(IL-1 alpha)、介白素-1 貝它(IL-1 beta)、介白素-2(IL-2)、介白素-3(IL-3)、介白素-4(IL-4)、介白素-5(IL-5)、介白素-6(IL-6)、介白素-11(IL-11)、群落刺激因子-1(CSF-1)、顆粒細胞-巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)、顆粒細胞群落刺激因子(G-CSF)、紅血球生成素(EPO)、干擾素-阿法(INF-alpha)、干擾素-貝它(INF-beta)或干擾素-加瑪(INF-gamma)。當有MPL配位體可供利用時，其亦可包括在其中。任何這些成份可能與自由態的MPL受體有加成或協同作用。

"自由態MPL受體"是指MPL受體分子不受一般細胞組成，特別是細胞膜的束縛也因此對於自由態MPL受體較佳的稱呼是受體"可溶的"形式，MPL受體"可溶的"形式可能是目前已知或後續發展的技術。通常受體可溶的形式本質上缺乏受體分子之穿膜區域。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(15)

已知 MPL 受體之穿膜區域為非常疏水性，因此為本發明的目的，最好是要將 MPL 受體上的所有疏水性穿膜區域移去。雖然不認為 MPL 受體細胞內區域是不可溶解性，但為本發明的目的，最好仍將此區域也由 MPL 受體移去。

概言之，“可溶的”是指不受細胞所束縛的物質，且最好不要包括（即少於 10 個殘基）全長分子的穿膜或細胞內區域。可溶的 MPL 受體（即本文中所提及的 MPL-X）可以溶解在水性溶液及體液中，如血液、血清、唾液、腦脊髓液、尿液等。也可能利用 MPL 受體細胞外區域，其係直接地附在此受體細胞內區域上。這裡所指的“MPL 受體”詞最好是指此受體的細胞形式（即 c-MPL 基因產物），而不是由病毒所衍生出來的形式（即 v-MPL）。

在 1992 年 4 月 30 日公告的 PCT 申請案 W0 92/07074 中對於完整的 MPL 受體及其組成區域有詳盡的描述。有關鼠類 MPL 受體的詳細資料可以在 Vigon, et al., EMBO 8: 2607-2615 (1993) 中找到。此外，序列編號 1 和 2 分別表示鼠類 MPL 受體基因和蛋白質之全長序列，而序列編號 3 和 4 分別表示人類 MPL 受體基因和蛋白質之全長序列。

鼠類序列（序列編號 2）中之該區域如下：

訊號肽 aa 1 (Met) 至 aa 18 (Ser)

細胞外的 aa 19 (Gln) 至 aa 483 (Trp)

穿膜 aa 484 (Ile) 至 aa 505 (Leu)

細胞質的 aa 506 (Lys) 至 aa 626 (Pro)

再次參照鼠類序列（序列編號 2），一些較佳的可溶序列

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (16)

是：

aa 19 (±10aa) 至 aa 483 (±10aa)，和
 aa 19 (±10aa) 至 aa 484 (±10aa)，其與
 aa 506 (±10aa) 至 aa 626 (±10aa) 融合。

目前已知人類序列至少有MPL-P及MPL-K兩種形式。在序列編號3和4中分別顯示P型的胺基酸和基因序列。人類MPL-P序列中的該區域如下：

訊號肽 aa 1 (Met) 至 aa 25 (Ser)
 細胞外的 aa 26 (Gln) 至 aa 491 (Trp)
 穿膜 aa 492 (Ile) 至 aa 513 (Leu)
 細胞質的 aa 514 (Arg) 至 aa 635 (Pro)

參照人類序列 (序列編號4)，一些較佳的可溶序列是：

aa 19 (±10aa) 至 aa 483 (±10aa)，和
 aa 19 (±10aa) 至 aa 484 (±10aa)，其與
 aa 506 (±10aa) 至 aa 626 (±10aa) 融合。

參閱圖2，其中描述一可溶形式受體(MPL-S)之例子。可能從人類或鼠類序列上移去細胞激素受體區域II(CRDII)的大部份區域，並且仍然保有增強血小板生成活性的受體可溶形式。因此現在本發明人亦計劃利用已從MPL受體區域上移去所有細胞激素受體區域II的可溶性受體，來增強病患的血小板生成。

以上文中所例示，基於已知之MPL序列，以及此研究領域先前發表的文獻或例行實驗，具普通技術之人士可以輕

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (17)

易得到自由態鼠類或人類MPL受體族以供本發明使用。

前述蛋白質的各樣生物活性類似物也能使用在本發明的方法及組合物中。因此本文所使用的“MPL受體”一詞包括一些蛋白質，其具有與原本哺乳動物MPL受體實質上相同的胺基酸序列，以及在品質上具有相當的生物活性，例如以標準的生物分析法（如類似蛋白質之受體結合親合性分析法或抗體結合親合性分析法）的結果。本發明自由態的MPL受體類似物最好是以此蛋白質的可溶形式做為基礎。MPL受體可能更進一步成為複合形式，或與其它細胞激素蛋白質或其片段融合，例如介白素-3 (IL-3)、介白素-6 (IL-6)、介白素-11 (IL-11)、顆粒細胞-巨噬細胞群落刺激因子 (GM-CSF)、紅血球生成素 (EPO) 和類似物。

本發明產生哺乳動物MPL受體之較佳方法涉及在哺乳動物細胞中的重組表現，儘管這些蛋白質也能利用昆蟲細胞、酵母、細菌或其它在適當起動子控制下的細胞中以重組方式製得。在Powels等人所著的Cloning Vectors: A Laboratory Manual (Elsevier New York, 1985) 中描述可供細菌、真菌、酵母和哺乳動物細胞宿主使用之適當的轉殖及表現載體。各種哺乳動物細胞培養系統皆可用於表現重組蛋白質。

哺乳動物細胞表現系統的例子包括猴子腎臟纖維母細胞的COS-7細胞株 (Gluzman, Cell 23:175 (1981))，及其它可表現相容載體的細胞株，像是C127、3T3、CHO、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(18)

293、HeLa及BHK細胞株。哺乳動物表現載體可能包含數種非轉錄元件，像是複製起點、適合的起動子和強化子及其它5'端或3'端兩側的非轉錄序列，像是必需之核醣體結合位置；聚腺嘌呤基化位置；接合供給者和接受者序列；及終止序列。衍生自SV40病毒基因組的DNA序列，例如，SV40複製起點、早期起動子、強化子、接合區以及聚腺嘌呤基化位置，可用於提供真實DNA序列表現所需之遺傳元件。以下提供關於利用哺乳動物高度表現載體以產生重組哺乳動物MPL受體之詳述。目前已有數種能被構築的載體(Okayama and Berg, Mol. Cell. Biol. 3:280 (1983); Cosman et al., Nature 312:768 (1984); Cosman et al., Mol. Immunol. 23:935 (1986); 及 Clark et al., 美國專利4,675,285)。

可用本發明方法及組合物治療的病況通常涉及既存的血小板不足或預期未來將會有血小板不足(像是肇因於預定的外科手術)。血小板不足的一般性名詞是血小板減少症(thrombocytopenia)，因此本發明方法及組合物一般適用於治療血小板減少症。

血小板減少症(血小板不足)有諸多成因，包括化學治療、放射線治療、外科手術、意外事件血液損失及其它特定的疾病。特定的疾病範例包含血小板減少症以及可以根據本發明來治療的疾病，包括形成不全性貧血、自發性血小板減少症以及會造成血小板減少症的轉移性腫瘤。一些AIDS治療法也會造成血小板減少症(例如使用AZT)。血

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(19)

小板數目的增加對於一些傷口癒合異常亦有幫助。

對於預期的血小板不足，像是肇因預定外科手術的情況，可在需要血小板之前的數天到數小時給予MPL受體。至於緊急的狀況，像是意外事件和大量血液流失，可隨著血液或純化過的血小板給予MPL受體。

在該等情況下所給予的自由態MPL受體特定劑量將受到一些變數影響，包括體重、性別、年齡、接受治療的病患之一般狀況；被治療之病況的本質、給藥方式、狀況之緊急程度以及其它變數。在緊急狀況時，給藥劑量一般高於慢性狀況或較輕的血小板不足病況。

本發明組合物包括“藥學上可接受的載劑”，自由態受體於其中為可溶的。載劑材料可為水以供注射，較佳能補充其它適用於投予哺乳動物之溶液。MPL受體的典型治療是以組合物方式行之，包括已純化之蛋白質配合生理上可接受的載劑、賦形劑或稀釋劑。中性的緩衝食鹽水或食鹽水與血清白蛋白的混合液皆是適合的稀釋液。產品最好是製成冷凍乾燥製劑，並以適合的賦形劑溶液（像是蔗糖溶液）做為稀釋液。若需要亦可加入其它標準載劑、稀釋劑及賦形劑。

實例

以下的例子將對本發明做更詳盡之說明。此外，這些例子提供本發明較佳的具體實例。除非特別指出，否則並不是去限制本發明的範圍。下列實例中所描述的許多實驗的標準方法，或是適當的替代程序，皆在熟知的分子生物學

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(20)

手冊中提及，像是 Sambrook et al., "Molecular Cloning," Second Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1987) 及 Ausubel et al., (Eds), "Current Protocols in Molecular Biology," Greene associates/Wiley Interscience, New York (1990)。

實例 1編碼 MPL 受體的核酸序列之分離

編碼鼠類 (Vigon et al. Oncogene 8:2607-2615 (1993)) 及 (Skoda et al., EMBO) 12 (7):2645-2653 (1993)) 及人類 (Vigon et al., DNAS 89: 5640-5644 (1992)) 同型 MPL 受體之選殖株的分離已經被發表。這些 DNA 序列可從 GenBank 資料庫中獲得，鼠類受體之代碼為 X73677 和 222657，人類受體 K, P 兩型之代碼分別為 M90102 及 M90103。目前已有報告指出，在脾臟、骨髓、胎盤及胎兒肝臟等組織中皆可表現 MPL 之 mRNA。表現 MPL 的細胞株包括 HEL。因此，熟諳此技藝之人士清楚知道如何分離編碼 MPL 之基因。其 cDNA 可從上述組織來源或細胞株或從其它來源產生，利用 RNA 北方墨點分析法或蛋白質西方墨點分析法來確認該等來源中有 MPL 之表現。

這 cDNA 材料來源使得 cDNA 基因庫 (cDNA Library) 得以在一適合的載體上生成。這基因庫可利用核酸探針雜交的方法加以篩選，以確認細胞含有 MPL 基因。此外亦可選擇利用抗體來篩選 cDNA 基因庫，以確認 MPL 之表現。此抗體是針對 MPL 序列之對應合成寡肽而產生。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (21)

此 cDNA 亦可作為 MPL 基因 PCR 放大之模板。引子係針對 MPL 基因中之序列來選擇，且可另包含其他序列以利 MPL 之選殖和表現。

實例 2

可表現可溶性鼠類 MPL 的選殖株之分離

使用上述含 MPL 之選殖株，或是由能夠表現 MPL 的來源所得到之 cDNA，經由 PCR 技術而得到可表現可溶性 MPL 之選殖株。至於在鼠類 MPL 的 PCR 放大中所需的引子，可能為以下形式：

5'端引子：

TAC AAG CTT GCC GTC ATC ATG CCC TCT TGG GCC CTC

(序列編號 5)；及

3'端引子：

ACT TCT AGA CTA TCA AGC AGT CTC GGA GCT GGA

(序列編號 6)

PCR 反應包括以下各成份：1 微升的 cDNA 反應混合物、各種寡核苷酸分別含有 5 微微莫耳、10 毫莫耳濃度的 Tris-HCl (pH 8.3)、50 毫莫耳濃度的氯化鉀、1.5 毫莫耳濃度的氯化鎂、各種 dNTP 分別含有 200 微莫耳濃度及 1 單位的 Taq 聚合酶。DNA 放大作用是設定 94℃ 30 秒，50℃ 30 秒，72℃ 1 分鐘，共計 35 個循環。之後，DNA 以洋菜凝

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (22)

膠電泳作純化，並以限制酶HindIII及XbaI進行切割，之後與表現載體pDSR α 2接合，再以限制酶HindIII及XbaI進行切割。以DNA序列分析確認含所需插入段之選殖株。

實例3

可溶性鼠類MPL在CHO細胞中之表現

表現質體pDSR α 2-MPL-X含有鼠類MPL胺基酸序列之編碼序列，其顯示在序列編號7和8中。利用磷酸鈣所媒介的轉感將10微克的質體導入CHO細胞(Wigler et al., Cell 11:233 (1977))。選擇的細胞群落為可表現載體中的二氫葉酸還原酶基因者。可溶性MPL之表現由RNA雜交法予(Hunt et al., Exp. Hematol, 19:779 (1991))和西方墨點分析法以監測，西方墨點分析法是用針對序列編號2胺基酸459(Gly)到475(Val)之合成肽而產生的抗體來進行。細胞株B.1-18在此分析中是正反應並被選擇作進一步的分析。此細胞株以30微毫莫耳的胺基甲基葉酸(Mtx)馴化以刺激MPL表現之放大。實驗在滾桶瓶中以 2×10^7 細胞量接種在200毫升的DMEM中，其內含有已補充非必需胺基酸(NEAA)的Ham's F12(1:1)、30微毫莫耳的胺基甲基葉酸及5%的胎牛血清(FBS)(試藥來自GIBCO, Grand Island, NY)。當培養3-4天時細胞長滿時，將培養基以200毫升DMEM予以置換：其內含有Ham's F12、非必需胺基酸、30微毫莫耳的胺基甲基葉酸，無血清。6-7天後收穫此條件培養基，並以新鮮不含血清的培養基置換

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (23)

。同樣地收集第二次和第三次之培養基。

實例 4

可溶性鼠類 MPL 之純化

鼠類 MPL 基因產物 (m-MPL-X) 的重組細胞外區域經由連續離子交換及羥磷灰石色層分析由 CHO 細胞條件培養基中加以純化。含 m-MPL-X 之條件培養基經由 30,000 MW 切點濾膜 (S10Y30, Amicon, Danvers, MA) 超過濾濃縮 10 倍，並以 10 毫莫耳濃度的 Tris-HCl, pH 8.5 透析。之後將濃縮液加注至 Q-Sepharose 管柱，快速流過 (Pharmacia, Piscataway, NJ)，再以 10 毫莫耳濃度的 Tris-HCl, pH 8.5 清洗，之後以含 0 毫莫耳濃度 - 1.0 毫莫耳濃度氯化鈉的 Tris-HCl 緩衝液，依線性梯度沖提出 m-MPL-X。由管柱分離所得的小份是以 SDS-PAGE 及西方墨點法進行分析，其利用純化 m-MPL-X 的抗血清進行反應。之後將含有 m-MPL-X 之小份合併，以 10 毫莫耳濃度之磷酸鈉、0.01 毫莫耳濃度氯化鈣，pH 6.8 進行透析，之後再加注至羥磷灰石管柱 (HA-Ultrigel, Sepracor, Malborough, MA)。未結合之小份內含 m-MPL-X，用 PBS 稀釋，進行無菌過濾，再無菌調配成適當體積，保持最終濃度為 0.10 毫克 / 毫升。在使用之前，此純化過的 m-MPL-X 保存在 -80 °C。

進行變形細胞溶成物分析法 (Associates of Cape Cod, Inc., Woods Hole, MA)，其最終產物顯示出不含有發熱質 (pyrogen < 0.004 單位 / 毫克)。利用 SDS-PAGE 配合 Coomassie 染色來分析 20 微克已純化的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (24)

■-MPL-X，結果顯示有單一條紋出現，其分子量為64KD，且沒有其它蛋白質條紋被偵測到。

實例 5

MPL-X 對血小板前體形成的影響

天竺鼠巨核細胞經過純化，及在每一孔穴含5000個細胞（於具有96個孔穴的微量濃度測定盤）且在有或沒有MPL-X（30微克/毫升；其製備如上所述）存在下，培養18小時。其利用Iscove's培養基做為基礎培養基，並補充BSA（100微克/毫升）或是10%已用肝磷脂處理過的正常人血漿（由AB供給者而來）。培養之後，根據Hunt等人所描述的方法進行細胞鏡檢並且記錄血小板前體之形成，參閱Hunt, P. et al., Exp. Hematol. 21: 372-281 (1993) 及 Hunt, P. et al., Exp. Hematol. 21: 1295-1304 (1993)。數據以二重覆測定之平均值的 \pm 平均值標準誤差(SEM)來表示。

天竺鼠巨核細胞培養在不含血清的培養基中或是用肝磷脂處理過的血漿中，結果顯示，在培養18小時後，血小板前體即形成，參閱Hunt, P. et al., Exp. Hematol. 21: 372-281 (1993) 及 Hunt, P. et al., Exp. Hematol. 21: 1295-1304 (1993)。如圖3所示，添加MPL-X到巨核細胞培養物中造成正在發育血小板前體形成之細胞數目顯著增加。此現象在不含血清條件下或是用肝磷脂處理過的血漿中皆可觀察到。

實例 6

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (25)

MPL-X對活體中血小板前體形成的影響

MPL-X 稀釋成 100 微克 / 毫升或 10 微克 / 毫升後與載劑 (PBS 加上 0.2% 的正常 Balb/c 老鼠血清) 混合。此外, 100 微克 / 毫升的牛血清白蛋白 (BSA) 或是熱不活化的 MPL-X (98°C, 15 分鐘) 亦被使用。實驗所用的 Balb/c 老鼠 (雌性, 6-8 星期大, Charles River) 在每 8 小時間隔下, 經皮下注射每種試驗溶液 0.5 毫升, 每天兩次, 持序到第 42 天。在所示之日期, 以手術刀由動物側面尾部將靜脈切開小口進行放血, 收集 20 微升的血液並立刻以廠商提供之稀釋液稀釋, 以利用 Sysmex 細胞分析儀 (TOA Medical Electronics, Kobe, Japan) 進行分析。得到白血球 (WBC)、紅血球 (RBC) 及血小板之數目。數據係以所示樣品數目的平均值 \pm SEM 來表示。

為了直接決定 MPL-X 對血小板量的影響, 此蛋白質是每天兩次注入正常的 Balb/c 老鼠體內。將兩組獨立實驗之數據結合以供發表。在實驗 1 中, 每組 5 隻老鼠在含有或不含有載劑下, 以 MPL-X 10 微克 / 天或 100 微克 / 天持續注射 42 天。在實驗 2 中, 每組 4 隻老鼠在含有或不含有載劑下, 以 MPL-X 100 微克 / 天、熱不活化的 MPL-X 100 微克 / 天或 BSA 100 微克 / 天持續注射 29 天。不論何時, 兩組實驗數據皆以相同的時間點收集, 之後結合兩組實驗數據進行數據分析 (N=9, 第 0, 4, 7, 11, 18 天; N=4 或 5, 所有的其它天)。如圖 4 所示, 以 MPL-X 100 微克 / 天注射, 造成血小板數目顯著增加。在處理 4-7 天後, 首

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (>6)

修正
補充 88年1月

度觀察到其功效，血小板數目到達正常值的 132%。雖然第 11 天時血小板數目回復到正常，但如果繼續給予 MPL-X，血小板數目又再度升高並達到正常值的 219%。在治療 20 天之後，血小板數目降回至正常值的 150%。當此研究在第 42 天結束時，血小板數目仍然為正常值的 130%。同樣如圖 4 所示，給予 MPL-X 10 微克 / 天、BSA 100 微克 / 天或熱不活化的 MPL-X 100 微克 / 天對血小板數目皆無影響。給予 MPL-X 對其它血球參數皆無影響。圖 5 和圖 6 說明白血球和紅血球數目的數據。

數據指出當於活體中給予 MPL-X 可造成循環血小板顯著地增加。此反應呈現大約 7-10 天的周期性。在實驗中所採取的任何時間點上，沒有其它的血球參數被影響。

上文中已對本發明作一般性描述及以具體實例來描述，應知熟習是項技藝者可根據上列描述進行各種變化及修飾。因此，本案申請專利範圍涵蓋屬於本發明所請範圍之所有該等變化。

此外，在上文中所引用的文獻和其它材料皆在說明本發明的背景，而在特定的情況下係提供有關它實際運作之細節，均併入本文中作為參考資料。

微生物寄存

CHO.B.1.18 已於 84 年 3 月 17 日寄存於食品工業發展研究所，編號 960019。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (27)

序列目錄

(1) 一般資料：

(i) 申請人：Choi, Esther S.

Hokom, Martha M.

Hunt, Pamela

Nichol, Janet L.

(ii) 發明名稱：刺激血小板產生之組合物及方法

(iii) 序列數目：8

(iv) 通訊地址：

(A) 地址：Amgen Inc., U.S. Patent
Operations/RRC

(B) 街道：1840 DeHavilland Drive

(C) 城市：Thousand Oaks

(D) 州名：CA

(E) 郵遞區號：91320-1789

(v) 電腦可讀取的形式：

(A) 介質型式：軟碟

(B) 電腦：可與IBM PC相容

(C) 操作系統：PC-DOS/MS-DOS

(D) 軟體：PatentIn Release #1.0, #1.25版

(vi) 目前申請資料：

(A) 申請號碼：

(B) 申請日期：

(C) 分類：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (28)

(ix) 電訊通信資料 :

(A) 電話 : 805-447-4955

(2) 序列編號 : 1 資料

(i) 序列特性 :

(A) 長度 : 2046個鹼基對

(B) 型式 : 核醜

(C) 股型 : 未知

(D) 拓模學 : 未知

(ii) 分子型式 : cDNA

(ix) 特徵 :

(A) 名稱 / 關鍵字 : CDS

(B) 位置 : 8..1888

(xi) 序列描述 : 序列編號 : 1 :

CCTCTTC	ATG	GTC	ACC	TCC	TGC	CTC	CTC	TTG	GCC	CTT	CCA	AAC	CAG	GCA	49
Met	Val	Thr	Ser	Cys	Leu	Leu	Leu	Ala	Leu	Pro	Asn	Gln	Ala		
1				5						10					

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(29)

CAA GTC ACC AGC CAA GAT GTC TTC TTG CTG GCC TTG GGC ACA GAG CCC	97
Gln Val Thr Ser Gln Asp Val Phe Leu Leu Ala Leu Gly Thr Glu Pro	
15 20 25 30	
CTG AAC TGC TTC TCC CAA ACA TTT GAG GAC CTC ACC TGC TTC TGG GAT	145
Leu Asn Cys Phe Ser Gln Thr Phe Glu Asp Leu Thr Cys Phe Trp Asp	
35 40 45	
GAG GAA GAG GCA GCA CCC AGT GGG ACA TAC CAG CTG CTG TAT GCC TAC	193
Glu Glu Glu Ala Ala Pro Ser Gly Thr Tyr Gln Leu Leu Tyr Ala Tyr	
50 55 60	
CGA GGA GAG AAG CCC CGT GCA TGC CCC CTG TAT TCC CAG AGT GTG CCC	241
Arg Gly Glu Lys Pro Arg Ala Cys Pro Leu Tyr Ser Gln Ser Val Pro	
65 70 75	
ACC TTT GGA ACC CGG TAT GTG TGC CAG TTT CCA GCC CAG GTA GAA GTG	289
Thr Phe Gly Thr Arg Tyr Val Cys Gln Phe Pro Ala Gln Val Glu Val	
80 85 90	
CGC CTC TTC TTT CCG CTG CAC CTC TGG GTG AAG AAT GTG TCC CTC AAC	337
Arg Leu Phe Phe Pro Leu His Leu Trp Val Lys Asn Val Ser Leu Asn	
95 100 105 110	
CAG ACT TTG ATC CAG CGG GTG CTG TTT GTG GAT AGT GTG GGC CTG CCA	385
Gln Thr Leu Ile Gln Arg Val Leu Phe Val Asp Ser Val Gly Leu Pro	
115 120 125	
GCT CCC CCC AGG GTC ATC AAG GCC AGG GGT GGG AGC CAA CCA GGG GAA	433
Ala Pro Pro Arg Val Ile Lys Ala Arg Gly Gly Ser Gln Pro Gly Glu	
130 135 140	
CTT CAG ATC CAC TGG GAG GCC CCT GCT CCT GAA ATC AGT GAC TTC CTG	481
Leu Gln Ile His Trp Glu Ala Pro Ala Pro Glu Ile Ser Asp Phe Leu	
145 150 155	
AGG CAT GAA CTC CGC TAT GGC CCC ACG GAT TCC AGC AAC GCC ACT GCC	529
Arg His Glu Leu Arg Tyr Gly Pro Thr Asp Ser Ser Asn Ala Thr Ala	
160 165 170	
CCC TCC GTC ATT CAG CTG CTC TCC ACA GAA ACC TGC TGC CCC ACT TTG	577
Pro Ser Val Ile Gln Leu Leu Ser Thr Glu Thr Cys Cys Pro Thr Leu	
175 180 185 190	
TGG ATG CCG AAC CCA GTC CCT GTT CTT GAC CAG CCT CCG TGT GTT CAT	625
Trp Met Pro Asn Pro Val Pro Val Leu Asp Gln Pro Pro Cys Val His	
195 200 205	
CCG ACA GCA TCC CAA CCG CAT GGA CCA GTG AGG ACC TCC CCA GCT GGA	673
Pro Thr Ala Ser Gln Pro His Gly Pro Val Arg Thr Ser Pro Ala Gly	
210 215 220	
GAA GCT CCA TTT CTG ACA GTG AAG GGT GGA AGC TGT CTC GTC TCA GGC	721
Glu Ala Pro Phe Leu Thr Val Lys Gly Gly Ser Cys Leu Val Ser Gly	
225 230 235	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (30)

CTC Leu 240	CAG Gln 240	GCT Ala 240	AGC Ser 240	AAA Lys 240	TCC Ser 240	TAC Tyr 245	TGG Trp 245	CTC Leu 245	CAG Gln 245	CTA Leu 250	CGC Arg 250	AGC Ser 250	CAA Gln 250	CCC Pro 250	GAC Asp 250	769
GGG Gly 255	GTC Val 255	TCC Ser 255	CTT Leu 255	CGT Arg 260	GGC Gly 260	TCC Ser 260	TGG Trp 260	GGA Gly 265	CCC Pro 265	TGG Trp 265	TCC Ser 265	TTC Phe 265	CCT Pro 270	GTG Val 270	ACT Thr 270	817
GTG Val 275	GAT Asp 275	CTT Leu 275	CCA Pro 275	GGA Gly 275	GAT Asp 275	GCA Ala 280	GTG Val 280	ACA Thr 280	ATT Ile 280	GGA Gly 285	CTT Leu 285	CAG Gln 285	TGC Cys 285	TTT Phe 285	ACC Thr 285	865
TTG Leu 290	GAT Asp 290	CTG Leu 290	AAG Lys 290	ATG Met 290	GTC Val 295	ACC Thr 295	TGC Cys 295	CAG Gln 295	TGG Trp 295	CAG Gln 300	CAA Gln 300	CAA Gln 300	GAC Asp 300	CGC Arg 300	ACT Thr 300	913
AGC Ser 305	TCC Ser 305	CAA Gln 305	GGC Gly 305	TTC Phe 310	TTC Phe 310	CGT Arg 310	CAC His 310	AGC Ser 315	AGG Arg 315	ACG Thr 315	AGG Arg 315	TGC Cys 315	TGC Cys 315	CCC Pro 315	ACA Thr 315	961
GAC Asp 320	AGG Arg 320	GAC Asp 320	CCC Pro 320	ACC Thr 325	TGG Trp 325	GAG Glu 325	AAA Lys 325	TGT Cys 330	GAA Glu 330	GAG Glu 330	GAG Glu 330	GAA Glu 330	CCG Pro 330	CGT Arg 330	CCA Pro 330	1009
GGA Gly 335	TCA Ser 335	CAG Gln 335	CCC Pro 340	GCT Ala 340	CTC Leu 340	GTC Val 345	TCC Ser 345	CGC Arg 345	TGC Cys 345	CAC His 345	TTC Phe 345	AAG Lys 345	TCA Ser 345	CGA Arg 345	AAT Asn 350	1057
GAC Asp 355	AGT Ser 355	GTT Val 355	ATT Ile 355	CAC His 355	ATC Ile 355	CTT Leu 360	GTA Val 360	GAG Glu 360	GTG Val 360	ACC Thr 365	ACA Thr 365	GCG Ala 365	CAA Gln 365	GGT Gly 365	GCC Ala 365	1105
GTT Val 370	CAC His 370	AGC Ser 370	TAC Tyr 370	CTG Leu 370	GGC Gly 370	TCC Ser 375	CCT Pro 375	TTT Phe 375	TGG Trp 375	ATC Ile 380	CAC His 380	CAG Gln 380	GCT Ala 380	GTG Val 380	CTC Leu 380	1153
CTT Leu 385	CCC Pro 385	ACC Thr 385	CCG Pro 385	AGC Ser 390	CTG Leu 390	CAC His 390	TGG Trp 390	AGG Arg 395	GAG Glu 395	GTC Val 395	TCA Ser 395	AGT Ser 395	GGA Gly 395	AGG Arg 395	CTG Leu 395	1201
GAG Glu 400	TTG Leu 400	GAG Glu 400	TGG Trp 400	CAG Gln 405	CAC His 405	CAG Gln 405	TCA Ser 405	TCT Ser 410	TGG Trp 410	GCA Ala 410	GCT Ala 410	CAA Gln 410	GAG Glu 410	ACC Thr 410	TGC Cys 410	1249
TAC Tyr 415	CAG Gln 415	CTC Leu 415	CGG Arg 420	TAC Tyr 420	ACG Thr 420	GGA Gly 425	GAA Glu 425	GGC Gly 425	CGT Arg 425	GAG Glu 425	GAC Asp 425	TGG Trp 425	AAG Lys 425	GTG Val 425	CTG Leu 425	1297
GAG Glu 435	CCA Pro 435	TCT Ser 435	CTC Leu 435	GGT Gly 435	GCC Ala 440	CGG Arg 440	GGA Gly 440	GGG Gly 440	ACC Thr 440	CTA Leu 445	GAG Glu 445	CTG Leu 445	CGC Arg 445	CCC Pro 445	CGA Arg 445	1345
GCT Ala 450	CGC Arg 450	TAC Tyr 450	AGC Ser 450	TTG Leu 450	CAG Gln 455	CTG Leu 455	CGT Arg 455	GCC Ala 455	AGG Arg 455	CTC Leu 460	AAC Asn 460	GGC Gly 460	CCC Pro 460	ACC Thr 460	TAC Tyr 460	1393

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (31)

CAA GGT CCC TGG AGC GCC TGG TCT CCC CCA GCT AGG GTG TCC ACG GGC Gln Gly Pro Trp Ser Ala Trp Ser Pro Pro Ala Arg Val Ser Thr Gly 465 470 475	1441
TCC GAG ACT GCT TGG ATC ACC TTG GTG ACT GCT CTG CTC CTG GTG CTG Ser Glu Thr Ala Trp Ile Thr Leu Val Thr Ala Leu Leu Leu Val Leu 480 485 490	1489
AGC CTC AGT GCC CTT CTG GGC CTA CTG CTG CTA AAG TGG CAA TTT CCT Ser Leu Ser Ala Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Lys Trp Gln Phe Pro 495 500 505 510	1537
GCG CAC TAC AGG AGA CTG AGG CAT GCT TTG TGG CCC TCG CTT CCA GAC Ala His Tyr Arg Arg Leu Arg His Ala Leu Trp Pro Ser Leu Pro Asp 515 520 525	1585
CTA CAC CGG GTC CTA GGC CAG TAC CTC AGA GAC ACT GCA GCC CTA AGT Leu His Arg Val Leu Gly Gln Tyr Leu Arg Asp Thr Ala Ala Leu Ser 530 535 540	1633
CCT TCT AAG GCC ACG GTT ACC GAT AGC TGT GAA GAA GTG GAA CCC AGC Pro Ser Lys Ala Thr Val Thr Asp Ser Cys Glu Glu Val Glu Pro Ser 545 550 555	1681
CTC CTG GAA ATC CTC CCT AAA TCC TCA GAG AGC ACT CCT TTA CCT CTG Leu Leu Glu Ile Leu Pro Lys Ser Ser Glu Ser Thr Pro Leu Pro Leu 560 565 570	1729
TGT CCC TCC CAA CCT CAG ATG GAC TAC AGA GGA CTG CAA CCT TGC CTG Cys Pro Ser Gln Pro Gln Met Asp Tyr Arg Gly Leu Gln Pro Cys Leu 575 580 585 590	1777
CGG ACC ATG CCC CTG TCT GTG TGT CCA CCC ATG GCT GAG ACG GGG TCC Arg Thr Met Pro Leu Ser Val Cys Pro Pro Met Ala Glu Thr Gly Ser 595 600 605	1825
TGC TGC ACC ACA CAC ATT GCC AAC CAC TCC TAC CTA CCA CTA AGC TAT Cys Cys Thr Thr His Ile Ala Asn His Ser Tyr Leu Pro Leu Ser Tyr 610 615 620	1873
TGG CAG CAG CCC TGAAGGCAGT CCCCATGCTA CTGCAGACCT ATACATTCCT Trp Gln Gln Pro 625	1925
ACACACTACC TTATCCATCC TCAACACCAT CCATTCTGTT GCCACCCAC TCCCCTCTG	1985
GCTTTATAAC ACTGATCACT CCAAGATGGC TGCTCACAAA TCCAGAGCTC TGTCTCTGCA	2045
G	2046

(2) 序列編號：2 資料

(i) 序列特性：

(A) 長度：626個胺基酸

(B) 型式：核酸

(D) 拓撲學：線性

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (32)

(ii) 分子型式：蛋白質

(xi) 序列描述：序列編號：2：

Met Val Thr Ser Cys Leu Leu Leu Ala Leu Pro Asn Gln Ala Gln Val
 1 5 10 15
 Thr Ser Gln Asp Val Phe Leu Leu Ala Leu Gly Thr Glu Pro Leu Asn
 20 25 30
 Cys Phe Ser Gln Thr Phe Glu Asp Leu Thr Cys Phe Trp Asp Glu Glu
 35 40 45
 Glu Ala Ala Pro Ser Gly Thr Tyr Gln Leu Leu Tyr Ala Tyr Arg Gly
 50 55 60
 Glu Lys Pro Arg Ala Cys Pro Leu Tyr Ser Gln Ser Val Pro Thr Phe
 65 70 75 80
 Gly Thr Arg Tyr Val Cys Gln Phe Pro Ala Gln Val Glu Val Arg Leu
 85 90 95
 Phe Phe Pro Leu His Leu Trp Val Lys Asn Val Ser Leu Asn Gln Thr
 100 105 110
 Leu Ile Gln Arg Val Leu Phe Val Asp Ser Val Gly Leu Pro Ala Pro
 115 120 125
 Pro Arg Val Ile Lys Ala Arg Gly Gly Ser Gln Pro Gly Glu Leu Gln
 130 135 140
 Ile His Trp Glu Ala Pro Ala Pro Glu Ile Ser Asp Phe Leu Arg His
 145 150 155 160
 Glu Leu Arg Tyr Gly Pro Thr Asp Ser Ser Asn Ala Thr Ala Pro Ser
 165 170 175
 Val Ile Gln Leu Leu Ser Thr Glu Thr Cys Cys Pro Thr Leu Trp Met
 180 185 190
 Pro Asn Pro Val Pro Val Leu Asp Gln Pro Pro Cys Val His Pro Thr
 195 200 205
 Ala Ser Gln Pro His Gly Pro Val Arg Thr Ser Pro Ala Gly Glu Ala
 210 215 220
 Pro Phe Leu Thr Val Lys Gly Gly Ser Cys Leu Val Ser Gly Leu Gln
 225 230 235 240
 Ala Ser Lys Ser Tyr Trp Leu Gln Leu Arg Ser Gln Pro Asp Gly Val
 245 250 255
 Ser Leu Arg Gly Ser Trp Gly Pro Trp Ser Phe Pro Val Thr Val Asp
 260 265 270
 Leu Pro Gly Asp Ala Val Thr Ile Gly Leu Gln Cys Phe Thr Leu Asp
 275 280 285

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (33)

Leu Lys Met Val Thr Cys Gln Trp Gln Gln Gln Asp Arg Thr Ser Ser
290 295 300

Gln Gly Phe Phe Arg His Ser Arg Thr Arg Cys Cys Pro Thr Asp Arg
305 310 315 320

Asp Pro Thr Trp Glu Lys Cys Glu Glu Glu Glu Pro Arg Pro Gly Ser
325 330 335

Gln Pro Ala Leu Val Ser Arg Cys His Phe Lys Ser Arg Asn Asp Ser
340 345 350

Val Ile His Ile Leu Val Glu Val Thr Thr Ala Gln Gly Ala Val His
355 360 365

Ser Tyr Leu Gly Ser Pro Phe Trp Ile His Gln Ala Val Leu Leu Pro
370 375 380

Thr Pro Ser Leu His Trp Arg Glu Val Ser Ser Gly Arg Leu Glu Leu
385 390 395 400

Glu Trp Gln His Gln Ser Ser Trp Ala Ala Gln Glu Thr Cys Tyr Gln
405 410 415

Leu Arg Tyr Thr Gly Glu Gly Arg Glu Asp Trp Lys Val Leu Glu Pro
420 425 430

Ser Leu Gly Ala Arg Gly Gly Thr Leu Glu Leu Arg Pro Arg Ala Arg
435 440 445

Tyr Ser Leu Gln Leu Arg Ala Arg Leu Asn Gly Pro Thr Tyr Gln Gly
450 455 460

Pro Trp Ser Ala Trp Ser Pro Pro Ala Arg Val Ser Thr Gly Ser Glu
465 470 475 480

Thr Ala Trp Ile Thr Leu Val Thr Ala Leu Leu Leu Val Leu Ser Leu
485 490 495

Ser Ala Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Lys Trp Gln Phe Pro Ala His
500 505 510

Tyr Arg Arg Leu Arg His Ala Leu Trp Pro Ser Leu Pro Asp Leu His
515 520 525

Arg Val Leu Gly Gln Tyr Leu Arg Asp Thr Ala Ala Leu Ser Pro Ser
530 535 540

Lys Ala Thr Val Thr Asp Ser Cys Glu Glu Val Glu Pro Ser Leu Leu
545 550 555 560

Glu Ile Leu Pro Lys Ser Ser Glu Ser Thr Pro Leu Pro Leu Cys Pro
565 570 575

Ser Gln Pro Gln Met Asp Tyr Arg Gly Leu Gln Pro Cys Leu Arg Thr
580 585 590

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (34)

Met Pro Leu Ser Val Cys Pro Pro Met Ala Glu Thr Gly Ser Cys Cys
 595 600 605

Thr Thr His Ile Ala Asn His Ser Tyr Leu Pro Leu Ser Tyr Trp Gln
 610 615 620

Gln Pro
 625

(2) 序列編號：3 資料

(i) 序列特性：

- (A) 長度：1908個鹼基對
- (B) 型式：核酸
- (C) 股型：未知
- (D) 拓模學：未知

(ii) 分子型式：cDNA

(ix) 特徵：

- (A) 名稱／關鍵字：CDS
- (B) 位置：1..1908

(xi) 序列描述：序列編號：3：

ATG CCC TCC TGG GCC CTC TTC ATG GTC ACC TCC TGC CTC CTC CTG GCC	48
Met Pro Ser Trp Ala Leu Phe Met Val Thr Ser Cys Leu Leu Leu Ala	
1 5 10 15	
CCT CAA AAC CTG GCC CAA GTC AGC AGC CAA GAT GTC TCC TTG CTG GCA	96
Pro Gln Asn Leu Ala Gln Val Ser Ser Gln Asp Val Ser Leu Leu Ala	
20 25 30	
TCA GAC TCA GAG CCC CTG AAG TGT TTC TCC CGA ACA TTT GAG GAC CTC	144
Ser Asp Ser Ser Glu Pro Leu Lys Cys Phe Ser Arg Thr Phe Glu Asp Leu	
35 40 45	
ACT TGC TTC TGG GAT GAG GAA GAG GCA GCG CCC AGT GGG ACA TAC CAG	192
Thr Cys Phe Trp Asp Glu Glu Glu Ala Ala Pro Ser Gly Thr Tyr Gln	
50 55 60	
CTG CTG TAT GCC TAC CCG CGG GAG AAG CCC CGT GCT TGC CCC CTG AGT	240
Leu Leu Tyr Ala Tyr Pro Arg Glu Lys Pro Arg Ala Cys Pro Leu Ser	
65 70 75 80	
TCC CAG AGC ATG CCC CAC TTT GGA ACC CGA TAC GTG TGC CAG TTT CCA	288
Ser Gln Ser Met Pro His Phe Gly Thr Arg Tyr Val Cys Gln Phe Pro	
85 90 95	
GAC CAG GAG GAA GTG CGT CTC TTC TTT CCG CTG CAC CTC TGG GTG AAG	336
Asp Gln Glu Glu Val Arg Leu Phe Phe Pro Leu His Leu Trp Val Lys	
100 105 110	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (35)

AAT GTG TTC CTA AAC CAG ACT CGG ACT CAG CGA GTC CTC TTT GTG GAC Asn Val Phe Leu Asn Gln Thr Arg Thr Gln Arg Val Leu Phe Val Asp 115 120 125	384
AGT GTA GGC CTG CCG GCT CCC CCC AGT ATC ATC AAG GCC ATG GGT GGG Ser Val Gly Leu Pro Ala Pro Pro Ser Ile Ile Lys Ala Met Gly Gly 130 135 140	432
AAC CAG CCA GGG GAA CTT CAG ATC AGC TGG GAG GAG CCA GCT CCA GAA Ser Gln Pro Gly Glu Leu Gln Ile Ser Trp Glu Glu Pro Ala Pro Glu 145 150 155 160	480
ATC AGT GAT TTC CTG AGG TAC GAA CTC CGC TAT GGC CCC AGA GAT CCC Ile Ser Asp Phe Leu Arg Tyr Glu Leu Arg Tyr Gly Pro Arg Asp Pro 165 170 175	528
AAG AAC TCC ACT GGT CCC ACG GTC ATA CAG CTG ATT GCC ACA GAA ACC Lys Asn Ser Thr Gly Pro Thr Val Ile Gln Leu Ile Ala Thr Glu Thr 180 185 190	576
TGC TGC CCT GCT CTG CAG AGG CCT CAC TCA GCC TCT GCT CTG GAC CAG Cys Cys Pro Ala Leu Gln Arg Pro His Ser Ala Ser Ala Leu Asp Gln 195 200 205	624
TCT CCA TGT GCT CAG CCC ACA ATG CCC TGG CAA GAT GGA CCA AAG CAG Ser Pro Cys Ala Gln Pro Thr Met Pro Trp Gln Asp Gly Pro Lys Gln 210 215 220	672
ACC TCC CCA AGT AGA GAA GCT TCA GCT CTG ACA GCA GAG GGT GGA AGC Thr Ser Pro Ser Arg Glu Ala Ser Ala Leu Thr Ala Glu Gly Gly Ser 225 230 235 240	720
TGC CTC ATC TCA GGA CTC CAG CCT GGC AAC TCC TAC TGG CTG CAG CTG Cys Leu Ile Ser Gly Leu Gln Pro Gly Asn Ser Tyr Trp Leu Gln Leu 245 250 255	768
CGC AGC GAA CCT GAT GGG ATC TCC CTC GGT GGC TCC TGG GGA TCC TGG Arg Ser Glu Pro Asp Gly Ile Ser Leu Gly Gly Ser Trp Gly Ser Trp 260 265 270	816
TCC CTC CCT GTG ACT GTG GAC CTG CCT GGA GAT GCA GTG GCA CTT GGA Ser Leu Pro Val Thr Val Asp Leu Pro Gly Asp Ala Val Ala Leu Gly 275 280 285	864
CTG CAA TGC TTT ACC TTG GAC CTG AAG AAT GTT ACC TGT CAA TGG CAG Leu Gln Cys Phe Thr Leu Asp Leu Lys Asn Val Thr Cys Gln Trp Gln 290 295 300	912
CAA CAG GAC CAT GCT AGC TCC CAA GGC TTC TTC TAC CAC AGC AGG GCA Gln Gln Asp His Ala Ser Ser Gln Gly Phe Phe Tyr His Ser Arg Ala 305 310 315 320	960
CGG TGC TGC CCC AGA GAC AGG TAC CCC ATC TGG GAG AAC TGC GAA GAG Arg Cys Cys Pro Arg Asp Arg Tyr Pro Ile Trp Glu Asn Cys Glu Glu 325 330 335	1008

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (36)

GAA GAG AAA ACA AAT CCA GGA CTA CAG ACC CCA CAG TTC TCT CGC TGC	1056
Glu Glu Lys Thr Asn Pro Gly Leu Gln Thr Pro Gln Phe Ser Arg Cys	
340 345 350	
CAC TTC AAG TCA CGA AAT GAC AGC ATT ATT CAC ATC CTT GTG GAG GTG	1104
His Phe Lys Ser Arg Asn Asp Ser Ile Ile His Ile Leu Val Glu Val	
355 360 365	
ACC ACA GCC CCG GGT ACT GTT CAC AGC TAC CTG GGC TCC CCT TTC TGG	1152
Thr Thr Ala Pro Gly Thr Val His Ser Tyr Leu Gly Ser Pro Phe Trp	
370 375 380	
ATC CAC CAG GCT GTG CGC CTC CCC ACC CCA AAC TTG CAC TGG AGG GAG	1200
Ile His Gln Ala Val Arg Leu Pro Thr Pro Asn Leu His Trp Arg Glu	
385 390 395 400	
ATC TCC AGT GGG CAT CTG GAA TTG GAG TGG CAG CAC CCA TCG TCC TGG	1248
Ile Ser Ser Gly His Leu Glu Leu Glu Trp Gln His Pro Ser Ser Trp	
405 410 415	
GCA GCC CAA GAG ACC TGT TAT CAA CTC CGA TAC ACA GGA GAA GGC CAT	1296
Ala Ala Gln Glu Thr Cys Tyr Gln Leu Arg Tyr Thr Gly Glu Gly His	
420 425 430	
CAG GAC TGG AAG GTG CTG GAG CCG CCT CTC GGG GCC CGA GGA GGG ACC	1344
Gln Asp Trp Lys Val Leu Glu Pro Pro Leu Gly Ala Arg Gly Gly Thr	
435 440 445	
CTG GAG CTG CGC CCG CGA TCT CGC TAC CGT TTA CAG CTG CGC GCC AGG	1392
Leu Glu Leu Arg Pro Arg Ser Arg Tyr Arg Leu Gln Leu Arg Ala Arg	
450 455 460	
CTC AAC GGC CCC ACC TAC CAA GGT CCC TGG AGC TCG TGG TCG GAC CCA	1440
Leu Asn Gly Pro Thr Tyr Gln Gly Pro Trp Ser Ser Trp Ser Asp Pro	
465 470 475 480	
ACT AGG GTG GAG ACC GCC ACC GAG ACC GCC TGG ATC TCC TTG GTG ACC	1488
Thr Arg Val Glu Thr Ala Thr Glu Thr Ala Trp Ile Ser Leu Val Thr	
485 490 495	
GCT CTG CAT CTA GTG CTG GGC CTC AGC GCC GTC CTG GGC CTG CTG CTG	1536
Ala Leu His Leu Val Leu Gly Leu Ser Ala Val Leu Gly Leu Leu Leu	
500 505 510	
CTG AGG TGG CAG TTT CCT GCA CAC TAC AGG AGA CTG AGG CAT GCC CTG	1584
Leu Arg Trp Gln Phe Pro Ala His Tyr Arg Arg Leu Arg His Ala Leu	
515 520 525	
TGG CCC TCA CTT CCA GAC CTG CAC CGG GTC CTA GGC CAG TAC CTT AGG	1632
Trp Pro Ser Leu Pro Asp Leu His Arg Val Leu Gly Gln Tyr Leu Arg	
530 535 540	
GAC ACT GCA GCC CTG AGC CCG CCC AAG GCC ACA GTC TCA GAT ACC TGT	1680
Asp Thr Ala Ala Leu Ser Pro Pro Lys Ala Thr Val Ser Asp Thr Cys	
545 550 555 560	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (37)

GAA GAA GTG GAA CCC AGC CTC CTT GAA ATC CTC CCC AAG TCC TCA GAG	1728
Glu Glu Val Glu Pro Ser Leu Leu Glu Ile Leu Pro Lys Ser Ser Glu	
565 570 575	
AGG ACT CCT TTG CCC CTG TGT TCC TCC CAG GCC CAG ATG GAC TAC CGA	1776
Arg Thr Pro Leu Pro Leu Cys Ser Ser Gln Ala Gln Met Asp Tyr Arg	
580 585 590	
AGA TTG CAG CCT TCT TGC CTG GGG ACC ATG CCC CTG TCT GTG TGC CCA	1824
Arg Leu Gln Pro Ser Cys Leu Gly Thr Met Pro Leu Ser Val Cys Pro	
595 600 605	
CCC ATG GCT GAG TCA GGG TCC TGC TGT ACC ACC CAC ATT GCC AAC CAT	1872
Pro Met Ala Glu Ser Gly Ser Cys Cys Thr Thr His Ile Ala Asn His	
610 615 620	
TCC TAC CTA CCA CTA AGC TAT TGG CAG CAG CCT TG	1908
Ser Tyr Leu Pro Leu Ser Tyr Trp Gln Gln Pro	
625 630 635	

(2) 序列編號：4 資料

(i) 序列特性：

(A) 長度：635個胺基酸

(B) 型式：胺基酸

(D) 拓模學：線性

(ii) 分子型式：蛋白質

(xi) 序列描述：序列編號：4：

Met Pro Ser Trp Ala Leu Phe Met Val Thr Ser Cys Leu Leu Leu Ala	1 5 10 15
Pro Gln Asn Leu Ala Gln Val Ser Ser Gln Asp Val Ser Leu Leu Ala	20 25 30
Ser Asp Ser Glu Pro Leu Lys Cys Phe Ser Arg Thr Phe Glu Asp Leu	35 40 45
Thr Cys Phe Trp Asp Glu Glu Glu Ala Ala Pro Ser Gly Thr Tyr Gln	50 55 60
Leu Leu Tyr Ala Tyr Pro Arg Glu Lys Pro Arg Ala Cys Pro Leu Ser	65 70 75 80
Ser Gln Ser Met Pro His Phe Gly Thr Arg Tyr Val Cys Gln Phe Pro	85 90 95
Asp Gln Glu Glu Val Arg Leu Phe Phe Pro Leu His Leu Trp Val Lys	100 105 110
Asn Val Phe Leu Asn Gln Thr Arg Thr Gln Arg Val Leu Phe Val Asp	115 120 125
Ser Val Gly Leu Pro Ala Pro Pro Ser Ile Ile Lys Ala Met G y Gly	130 135 140

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (38)

Ser Gln Pro Gly Glu Leu Gln Ile Ser Trp Glu Glu Pro Ala Pro Glu
145 150 155 160

Ile Ser Asp Phe Leu Arg Tyr Glu Leu Arg Tyr Gly Pro Arg Asp Pro
165 170 175

Lys Asn Ser Thr Gly Pro Thr Val Ile Gln Leu Ile Ala Thr Glu Thr
180 185 190

Cys Cys Pro Ala Leu Gln Arg Pro His Ser Ala Ser Ala Leu Asp Gln
195 200 205

Ser Pro Cys Ala Gln Pro Thr Met Pro Trp Gln Asp Gly Pro Lys Gln
210 215 220

Thr Ser Pro Ser Arg Glu Ala Ser Ala Leu Thr Ala Glu Gly Gly Ser
225 230 235 240

Cys Leu Ile Ser Gly Leu Gln Pro Gly Asn Ser Tyr Trp Leu Gln Leu
245 250 255

Arg Ser Glu Pro Asp Gly Ile Ser Leu Gly Gly Ser Trp Gly Ser Trp
260 265 270

Ser Leu Pro Val Thr Val Asp Leu Pro Gly Asp Ala Val Ala Leu Gly
275 280 285

Leu Gln Cys Phe Thr Leu Asp Leu Lys Asn Val Thr Cys Gln Trp Gln
290 295 300

Gln Gln Asp His Ala Ser Ser Gln Gly Phe Phe Tyr His Ser Arg Ala
305 310 315 320

Arg Cys Cys Pro Arg Asp Arg Tyr Pro Ile Trp Glu Asn Cys Glu Glu
325 330 335

Glu Glu Lys Thr Asn Pro Gly Leu Gln Thr Pro Gln Phe Ser Arg Cys
340 345 350

His Phe Lys Ser Arg Asn Asp Ser Ile Ile His Ile Leu Val Glu Val
355 360 365

Thr Thr Ala Pro Gly Thr Val His Ser Tyr Leu Gly Ser Pro Phe Trp
370 375 380

Ile His Gln Ala Val Arg Leu Pro Thr Pro Asn Leu His Trp Arg Glu
385 390 395 400

Ile Ser Ser Gly His Leu Glu Leu Glu Trp Gln His Pro Ser Ser Trp
405 410 415

Ala Ala Gln Glu Thr Cys Tyr Gln Leu Arg Tyr Thr Gly Glu Gly His
420 425 430

Gln Asp Trp Lys Val Leu Glu Pro Pro Leu Gly Ala Arg Gly Gly Thr
435 440 445

Leu Glu Leu Arg Pro Arg Ser Arg Tyr Arg Leu Gln Leu Arg Ala Arg

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (39)

450	455	460
Leu Asn Gly Pro Thr Tyr Gln Gly Pro Trp Ser Ser Trp Ser Asp Pro 465 470 475 480		
Thr Arg Val Glu Thr Ala Thr Glu Thr Ala Trp Ile Ser Leu Val Thr 485 490 495		
Ala Leu His Leu Val Leu Gly Leu Ser Ala Val Leu Gly Leu Leu Leu 500 505 510		
Leu Arg Trp Gln Phe Pro Ala His Tyr Arg Arg Leu Arg His Ala Leu 515 520 525		
Trp Pro Ser Leu Pro Asp Leu His Arg Val Leu Gly Gln Tyr Leu Arg 530 535 540		
Asp Thr Ala Ala Leu Ser Pro Pro Lys Ala Thr Val Ser Asp Thr Cys 545 550 555 560		
Glu Glu Val Glu Pro Ser Leu Leu Glu Ile Leu Pro Lys Ser Ser Glu 565 570 575		
Arg Thr Pro Leu Pro Leu Cys Ser Ser Gln Ala Gln Met Asp Tyr Arg 580 585 590		
Arg Leu Gln Pro Ser Cys Leu Gly Thr Met Pro Leu Ser Val Cys Pro 595 600 605		
Pro Met Ala Glu Ser Gly Ser Cys Cys Thr Thr His Ile Ala Asn His 610 615 620		
Ser Tyr Leu Pro Leu Ser Tyr Trp Gln Gln Pro 625 630 635		

(2) 序列編號：5 資料

(i) 序列特性：

- (A) 長度：36個鹼基對
- (B) 型式：核酸
- (C) 股型：未知
- (D) 拓撲學：未知

(ii) 分子型式：cDNA

(xi) 序列描述：序列編號：5：

TACAAGCTTG CCGTCATCAT GCCCTCTTGG GCCCTC 36

(2) 序列編號：6 資料

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (41)

ACC TTT GGA ACC CGG TAT GTG TGC CAG TTT CCA GCC CAG GAT GAA GTG Thr Phe Gly Thr Arg Tyr Val Cys Gln Phe Pro Ala Gln Asp Glu Val 80 85 90	350
CGC CTC TTC TTT CCG CTG CAC CTC TGG GTG AAG AAT GTG TCC CTC AAC Arg Leu Phe Phe Pro Leu His Leu Trp Val Lys Asn Val Ser Leu Asn 95 100 105 110	398
CAG ACT TTG ATC CAG CGG GTG CTG TTT GTG GAT AGT GTG GGC CTG CCA Gln Thr Leu Ile Gln Arg Val Leu Phe Val Asp Ser Val Gly Leu Pro 115 120 125	446
GCT CCC CCC AGG GTC ATC AAG GCC AGG GGT GGG AGC CAA CCA GGG GAA Ala Pro Pro Arg Val Ile Lys Ala Arg Gly Gly Ser Gln Pro Gly Glu 130 135 140	494
CTT CAG ATC CAC TGG GAG GCC CCT GCT CCT GAA ATC AGT GAC TTC CTG Leu Gln Ile His Trp Glu Ala Pro Ala Pro Glu Ile Ser Asp Phe Leu 145 150 155	542
AGG CAT GAA CTC CGC TAT GGC CCC ACG GAT TCC AGC AAC GCC ACT GCC Arg His Glu Leu Arg Tyr Gly Pro Thr Asp Ser Ser Asn Ala Thr Ala 160 165 170	590
CCC TCC GTC ATT CAG CTG CTC TCC ACA GAA ACC TGC TGC CCC ACT TTG Pro Ser Val Ile Gln Leu Leu Ser Thr Glu Thr Cys Cys Pro Thr Leu 175 180 185 190	638
TGG ATG CCG AAC CCA GTC CCT GTT CTT GAC CAG CCT CCG TGT GTT CAT Trp Met Pro Asn Pro Val Pro Val Leu Asp Gln Pro Pro Cys Val His 195 200 205	686
CCG ACA GCA TCC CAA CCG CAT GGA CCA GTG AGG ACC TCC CCA GCT GGA Pro Thr Ala Ser Gln Pro His Gly Pro Val Arg Thr Ser Pro Ala Gly 210 215 220	734
GAA GCT CCA TTT CTG ACA GTG AAG GGT GGA AGC TGT CTC GTC TCA GGC Glu Ala Pro Phe Leu Thr Val Lys Gly Gly Ser Cys Leu Val Ser Gly 225 230 235	782
CTC CAG GCT AGC AAA TCC TAC TGG CTC CAG CTA CGC ACC CAA CCC GAC Leu Gln Ala Ser Lys Ser Tyr Trp Leu Gln Leu Arg Ser Gln Pro Asp 240 245 250	830
GGG GTC TCT CTT CGT GGC TCC TGG GGA CCC TGG TCC TTC CCT GTG ACT Gly Val Ser Leu Arg Gly Ser Trp Gly Pro Trp Ser Phe Pro Val Thr 255 260 265 270	878
GTG GAT CTT CCA GGA GAT GCA GTG ACA ATT GGA CTT CAG TGC TTT ACC Val Asp Leu Pro Gly Asp Ala Val Thr Ile Gly Leu Gln Cys Phe Thr 275 280 285	926
TTG GAT CTG AAG ATG GTC ACC TGC CAG TGG CAG CAA CAA GAC CGC ACT Leu Asp Leu Lys Met Val Thr Cys Gln Trp Gln Gln Gln Asp Arg Thr 290 295 300	974

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (42)

AGC TCC CAA GGC TTC TTC CGT CAC AGC AGG ACG AGG TGC TGC CCC ACA	1022
Ser Ser Gln Gly Phe Phe Arg His Ser Arg Thr Arg Cys Cys Pro Thr	
305 310 315	
GAC AGG GAC CCC ACC TGG GAG AAA TGT GAA GAG GAG GAA CCG CGT CCA	1070
Asp Arg Asp Pro Thr Trp Glu Lys Cys Glu Glu Glu Glu Pro Arg Pro	
320 325 330	
GGA TCA CAG CCC GCT CTC GTC TCC CGC TGC CAC TTC AAG TCA CGA AAT	1118
Gly Ser Gln Pro Ala Leu Val Ser Arg Cys His Phe Lys Ser Arg Asn	
335 340 345 350	
GAC AGT GTT ATT CAC ATC CTT GTA GAG GTG ACC ACA GCG CAA GGT GCC	1166
Asp Ser Val Ile His Ile Leu Val Glu Val Thr Thr Ala Gln Gly Ala	
355 360 365	
GTT CAC AGC TAC CTG GGC TCC CCT TTT TGG ATC CAC CAG GCT GTG CTC	1214
Val His Ser Tyr Leu Gly Ser Pro Phe Trp Ile His Gln Ala Val Leu	
370 375 380	
CTT CCC ACC CCG AGC CTG CAC TGG AGG GAG GTC TCA AGT GGA AGG CTG	1262
Leu Pro Thr Pro Ser Leu His Trp Arg Glu Val Ser Ser Gly Arg Leu	
385 390 395	
GAG TTG GAG TGG CAG CAC CAG TCA TCT TGG GCA GCT CAA GAG ACC TGC	1310
Glu Leu Glu Trp Gln His Gln Ser Ser Trp Ala Ala Gln Glu Thr Cys	
400 405 410	
TAC CAG CTC CGG TAC ACG GGA GAA GGC CGT GAG GAC TGG AAG GTG CTG	1358
Tyr Gln Leu Arg Tyr Thr Gly Glu Gly Arg Glu Asp Trp Lys Val Leu	
415 420 425 430	
GAG CCA TCT CTC GGT GCC CGG GGA GGG ACC CTA GAG CTG CGC CCC CGA	1406
Glu Pro Ser Leu Gly Ala Arg Gly Gly Thr Leu Glu Leu Arg Pro Arg	
435 440 445	
GCT CGC TAC AGC TTG CAG CTG CGT GCC AGG CTC AAC GGC CCC ACC TAC	1454
Ala Arg Tyr Ser Leu Gln Leu Arg Ala Arg Leu Asn Gly Pro Thr Tyr	
450 455 460	
CAA GGT CCC TGG AGC GCC TGG TCT CCC CCA GCT AGG GTG TCC ACG GGC	1502
Gln Gly Pro Trp Ser Ala Trp Ser Pro Pro Ala Arg Val Ser Thr Gly	
465 470 475	
TCC GAG ACT GCT TGAGTCGAC	1523
Ser Glu Thr Ala	
480	

(2) 序列編號：8 資料

(i) 序列特性：

(A) 長度：482個胺基酸

(B) 型式：胺基酸

(D) 拓撲學：線性

(ii) 分子型式：蛋白質

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (43)

(xi)序列描述：序列編號：8：

Met Val Thr Ser Cys Leu Leu Leu Ala Leu Pro Asn Gln Ala Gln Val
 1 5 10 15
 Thr Ser Gln Asp Val Phe Leu Leu Ala Leu Gly Thr Glu Pro Leu Asn
 20 25 30
 Cys Phe Ser Gln Thr Phe Glu Asp Leu Thr Cys Phe Trp Asp Glu Glu
 35 40 45
 Glu Ala Ala Pro Ser Gly Thr Tyr Gln Leu Leu Tyr Ala Tyr Arg Gly
 50 55 60
 Glu Lys Pro Arg Ala Cys Pro Leu Tyr Ser Gln Ser Val Pro Thr Phe
 65 70 75 80
 Gly Thr Arg Tyr Val Cys Gln Phe Pro Ala Gln Asp Glu Val Arg Leu
 85 90 95
 Phe Phe Pro Leu His Leu Trp Val Lys Asn Val Ser Leu Asn Gln Thr
 100 105 110
 Leu Ile Gln Arg Val Leu Phe Val Asp Ser Val Gly Leu Pro Ala Pro
 115 120 125
 Pro Arg Val Ile Lys Ala Arg Gly Gly Ser Gln Pro Gly Glu Leu Gln
 130 135 140
 Ile His Trp Glu Ala Pro Ala Pro Glu Ile Ser Asp Phe Leu Arg His
 145 150 155 160
 Glu Leu Arg Tyr Gly Pro Thr Asp Ser Ser Asn Ala Thr Ala Pro Ser
 165 170 175
 Val Ile Gln Leu Leu Ser Thr Glu Thr Cys Cys Pro Thr Leu Trp Met
 180 185 190
 Pro Asn Pro Val Pro Val Leu Asp Gln Pro Pro Cys Val His Pro Thr
 195 200 205
 Ala Ser Gln Pro His Gly Pro Val Arg Thr Ser Pro Ala Gly Glu Ala
 210 215 220
 Pro Phe Leu Thr Val Lys Gly Gly Ser Cys Leu Val Ser Gly Leu Gln
 225 230 235 240
 Ala Ser Lys Ser Tyr Trp Leu Gln Leu Arg Ser Gln Pro Asp Gly Val
 245 250 255
 Ser Leu Arg Gly Ser Trp Gly Pro Trp Ser Phe Pro Val Thr Val Asp
 260 265 270
 Leu Pro Gly Asp Ala Val Thr Ile Gly Leu Gln Cys Phe Thr Leu Asp
 275 280 285
 Leu Lys Met Val Thr Cys Gln Trp Gln Gln Gln Asp Arg Thr Ser Ser

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (44)

290	295	300
Gln Gly Phe Phe Arg His Ser Arg Thr Arg Cys Cys Pro Thr Asp Arg 305 310 315 320		
Asp Pro Thr Trp Glu Lys Cys Glu Glu Glu Glu Pro Arg Pro Gly Ser 325 330 335		
Gln Pro Ala Leu Val Ser Arg Cys His Phe Lys Ser Arg Asn Asp Ser 340 345 350		
Val Ile His Ile Leu Val Glu Val Thr Thr Ala Gln Gly Ala Val His 355 360 365		
Ser Tyr Leu Gly Ser Pro Phe Trp Ile His Gln Ala Val Leu Leu Pro 370 375 380		
Thr Pro Ser Leu His Trp Arg Glu Val Ser Ser Gly Arg Leu Glu Leu 385 390 395 400		
Glu Trp Gln His Gln Ser Ser Trp Ala Ala Gln Glu Thr Cys Tyr Gln 405 410 415		
Leu Arg Tyr Thr Gly Glu Gly Arg Glu Asp Trp Lys Val Leu Glu Pro 420 425 430		
Ser Leu Gly Ala Arg Gly Gly Thr Leu Glu Leu Arg Pro Arg Ala Arg 435 440 445		
Tyr Ser Leu Gln Leu Arg Ala Arg Leu Asn Gly Pro Thr Tyr Gln Gly 450 455 460		
Pro Trp Ser Ala Trp Ser Pro Pro Ala Arg Val Ser Thr Gly Ser Glu 465 470 475 480		
Thr Ala		

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

四、中文發明摘要(發明之名稱:

刺激血小板產生之包含自由態MPL受體
之組合物

本發明揭示一種增加哺乳動物血小板的方法，其包括給
予哺乳動物可有效增加血小板數目之劑量的自由態MPL受
體，該受體最好是可溶的。

修正
本 86年 1月 1日
補充

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

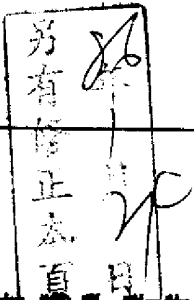
英文發明摘要(發明之名稱:

"COMPOSITIONS COMPRISING A
UNBOUND MPL RECEPTOR FOR
STIMULATING PLATELET PRODUCTION"

Disclosed is a method for increasing the
number of platelets in a mammal, which comprises
administering to the mammal a platelet number increasing
effective amount of an unbound, preferably a soluble,
MPL receptor.

訂

線

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

1. 一種用於增加哺乳動物體內血小板數目的組合物，包括可增加血小板之量的自由態MPL受體及藥學上可接受的載劑，該受體在該載劑是可溶的。
2. 根據申請專利範圍第1項之組合物，其中該自由態MPL受體是一種可溶性MPL受體。
3. 根據申請專利範圍第2項之組合物，其中該可溶性MPL受體是哺乳動物的。
4. 根據申請專利範圍第3項之組合物，其中該可溶性MPL受體是從鼠類和人類的組群中選擇出來。
5. 根據申請專利範圍第3項之組合物，其中該可溶性MPL受體是從序列編號2第19殘基（±10胺基酸）到第483殘基（±10胺基酸）的多胜肽序列組群中選擇出來。
6. 根據申請專利範圍第3項之組合物，其中該可溶性MPL受體是從序列編號4第28殘基（±10胺基酸）到第491殘基（±10胺基酸）的多胜肽序列組群中選擇出來。
7. 根據申請專利範圍第3項之組合物，其中該可增加血小板之量是大約從每天每公斤1微克到大約每公斤100微克。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

公告本

修正
90. 2. 26 補充

1. 一種用於增加哺乳動物體內血小板數目的組合物，包括可增加血小板之量的自由態MPL受體及藥學上可接受的載劑，其中該受體是可溶的，且具有序列編號2第19殘基(±10個胺基酸)到第483殘基(±10個胺基酸)的多胜肽序列，

```

Met Val Thr Ser Cys Leu Leu Leu Ala Leu Pro Asn Gln Ala Gln Val
      :                5                10                15
Thr Ser Gln Asp Val Phe Leu Leu Ala Leu Gly Thr Glu Pro Leu Asn
      20                25                30
Cys Phe Ser Gln Thr Phe Glu Asp Leu Thr Cys Phe Trp Asp Glu Glu
      35                40                45
Glu Ala Ala Pro Ser Gly Thr Tyr Gln Leu Leu Tyr Ala Tyr Arg Gly
      50                55                60
Glu Lys Pro Arg Ala Cys Pro Leu Tyr Ser Gln Ser Val Pro Thr Phe
      65                70                75                80
Gly Thr Arg Tyr Val Cys Gln Phe Pro Ala Gln Val Glu Val Arg Leu
      85                90                95
Phe Phe Pro Leu His Leu Trp Val Lys Asn Val Ser Leu Asn Gln Thr
      100               105               110
Leu Ile Gln Arg Val Leu Phe Val Asp Ser Val Gly Leu Pro Ala Pro
      115               120               125
Pro Arg Val Ile Lys Ala Arg Gly Gly Ser Gln Pro Gly Glu Leu Gln
      130               135               140
Ile His Trp Glu Ala Pro Ala Pro Glu Ile Ser Asp Phe Leu Arg His
      145               150               155               160
Glu Leu Arg Tyr Gly Pro Thr Asp Ser Ser Asn Ala Thr Ala Pro Ser
      165               170               175
Val Ile Gln Leu Leu Ser Thr Glu Thr Cys Cys Pro Thr Leu Trp Met
      180               185               190
Pro Asn Pro Val Pro Val Leu Asp Gln Pro Pro Cys Val His Pro Thr
      195               200               205

```

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

Ala Ser Gln Pro His Gly Pro Val Arg Thr Ser Pro Ala Gly Glu Ala
210 215 220

Pro Phe Leu Thr Val Lys Gly Gly Ser Cys Leu Val Ser Gly Leu Gln
225 230 235 240

Ala Ser Lys Ser Tyr Trp Leu Gln Leu Arg Ser Gln Pro Asp Gly Val
245 250 255

Ser Leu Arg Gly Ser Trp Gly Pro Trp Ser Phe Pro Val Thr Val Asp
260 265 270

Leu Pro Gly Asp Ala Val Thr Ile Gly Leu Gln Cys Phe Thr Leu Asp
275 280 285

Leu Lys Met Val Thr Cys Gln Trp Gln Gln Gln Asp Arg Thr Ser Ser
290 295 300

Gln Gly Phe Phe Arg His Ser Arg Thr Arg Cys Cys Pro Thr Asp Arg
305 310 315 320

Asp Pro Thr Trp Glu Lys Cys Glu Glu Glu Glu Pro Arg Pro Gly Ser
325 330 335

Gln Pro Ala Leu Val Ser Arg Cys His Phe Lys Ser Arg Asn Asp Ser
340 345 350

Val Ile His Ile Leu Val Glu Val Thr Thr Ala Gln Gly Ala Val His
355 360 365

Ser Tyr Leu Gly Ser Pro Phe Trp Ile His Gln Ala Val Leu Leu Pro
370 375 380

Thr Pro Ser Leu His Trp Arg Glu Val Ser Ser Gly Arg Leu Glu Leu
385 390 395 400

Glu Trp Gln His Gln Ser Ser Trp Ala Ala Gln Glu Thr Cys Tyr Gln
405 410 415

Leu Arg Tyr Thr Gly Glu Gly Arg Glu Asp Trp Lys Val Leu Glu Pro
420 425 430

Ser Leu Gly Ala Arg Gly Gly Thr Leu Glu Leu Arg Pro Arg Ala Arg
435 440 445

Tyr Ser Leu Gln Leu Arg Ala Arg Leu Asn Gly Pro Thr Tyr Gln Gly
450 455 460

Pro Trp Ser Ala Trp Ser Pro Pro Ala Arg Val Ser Thr Gly Ser Glu
465 470 475 480

Thr Ala Trp Ile Thr Leu Val Thr Ala Leu Leu Leu Val Leu Ser Leu
485 490 495

Ser Ala Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Lys Trp Gln Phe Pro Ala His
500 505 510

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

Tyr Arg Arg Leu Arg His Ala Leu Trp Pro Ser Leu Pro Asp Leu His
 515 520 525

Arg Val Leu Gly Gln Tyr Leu Arg Asp Thr Ala Ala Leu Ser Pro Ser
 530 535 540

Lys Ala Thr Val Thr Asp Ser Cys Glu Glu Val Glu Pro Ser Leu Leu
 545 550 555 560

Glu Ile Leu Pro Lys Ser Ser Glu Ser Thr Pro Leu Pro Leu Cys Pro
 565 570 575

Ser Gln Pro Gln Met Asp Tyr Arg Gly Leu Gln Pro Cys Leu Arg Thr
 580 585 590

Met Pro Leu Ser Val Cys Pro Pro Met Ala Glu Thr Gly Ser Cys Cys
 595 600 605

Thr Thr His Ile Ala Asn His Ser Tyr Leu Pro Leu Ser Tyr Trp Gln
 610 615 620

Gln Pro
 625

2. 一種用於增加哺乳動物體內血小板數目的組合物，包括可增加血小板之量的自由態MPL受體及藥學上可接受的載劑，其中該受體是可溶的，且具有序列編號4第26殘基(±10個胺基酸)到第491殘基(±10個胺基酸)的多勝肽序列

Met Pro Ser Trp Ala Leu Phe Met Val Thr Ser Cys Leu Leu Leu Ala
 1 5 10 15

Pro Gln Asn Leu Ala Gln Val Ser Ser Gln Asp Val Ser Leu Leu Ala
 20 25 30

Ser Asp Ser Glu Pro Leu Lys Cys Phe Ser Arg Thr Phe Glu Asp Leu
 35 40 45

Thr Cys Phe Trp Asp Glu Glu Glu Ala Ala Pro Ser Gly Thr Tyr Gln
 50 55 60

Leu Leu Tyr Ala Tyr Pro Arg Glu Lys Pro Arg Ala Cys Pro Leu Ser
 65 70 75 80

Ser Gln Ser Met Pro His Phe Gly Thr Arg Tyr Val Cys Gln Phe Pro
 85 90 95

Asp Gln Glu Glu Val Arg Leu Phe Phe Pro Leu His Leu Trp Val Lys
 100 105 110

004

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

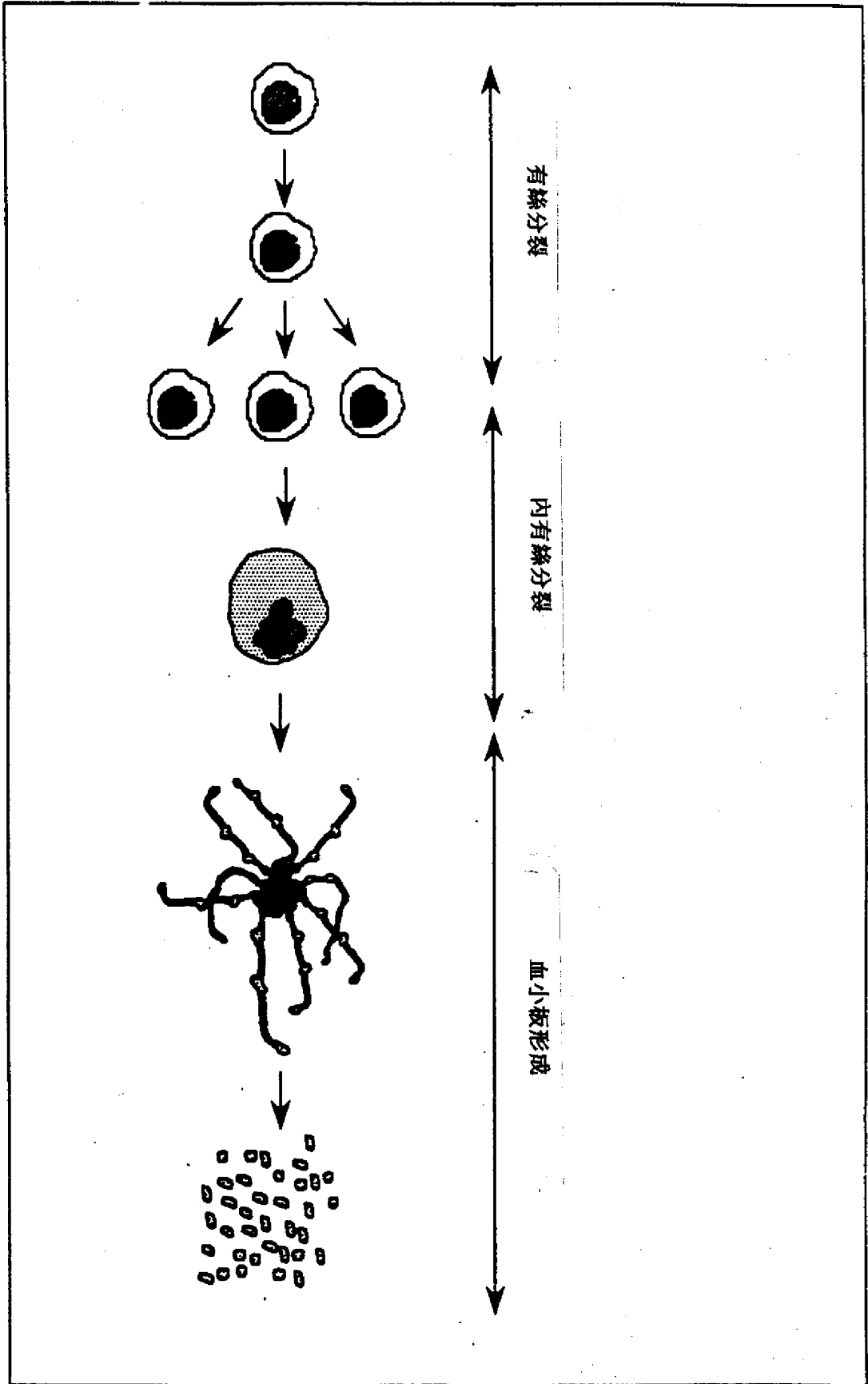


圖 1

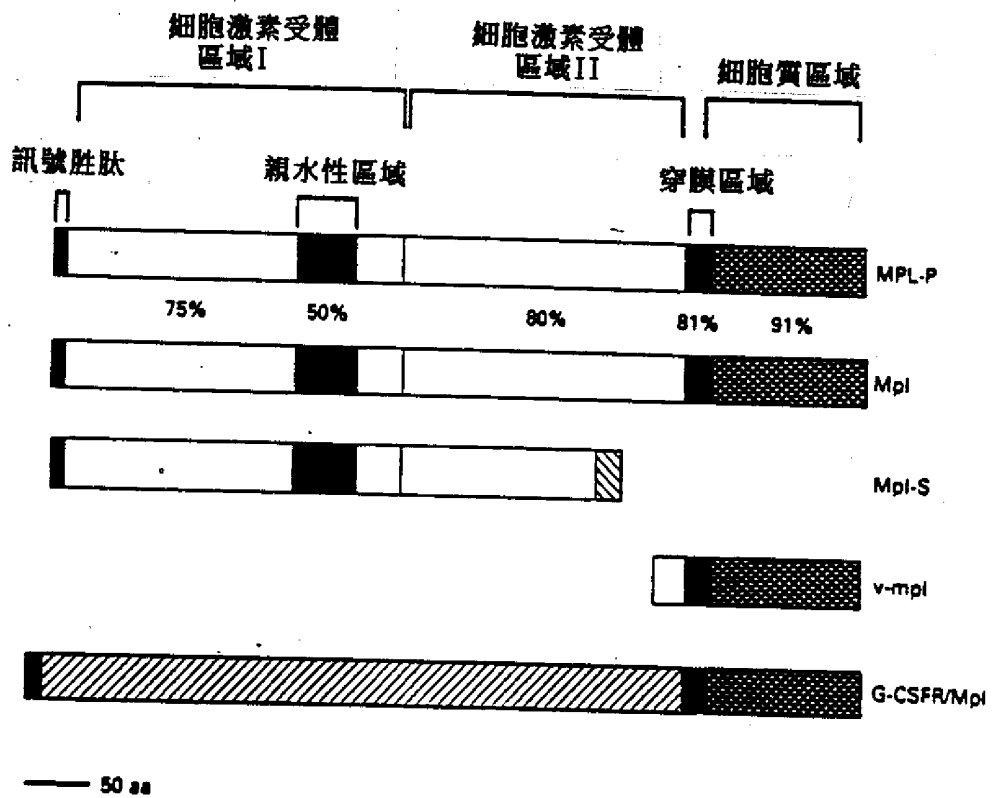


圖 2

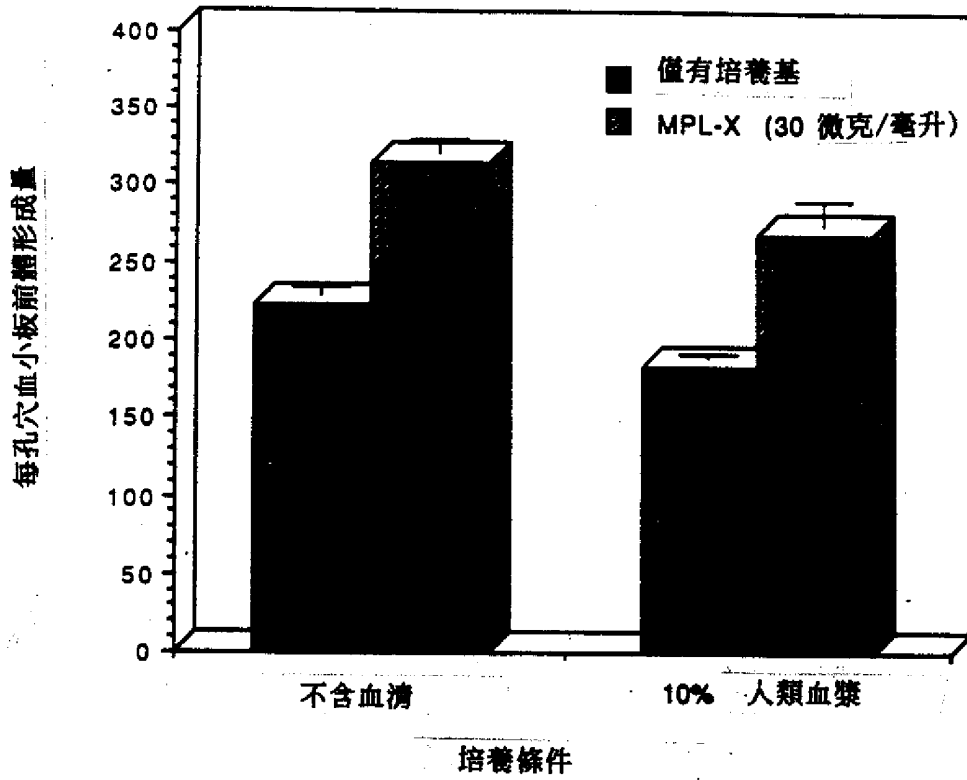
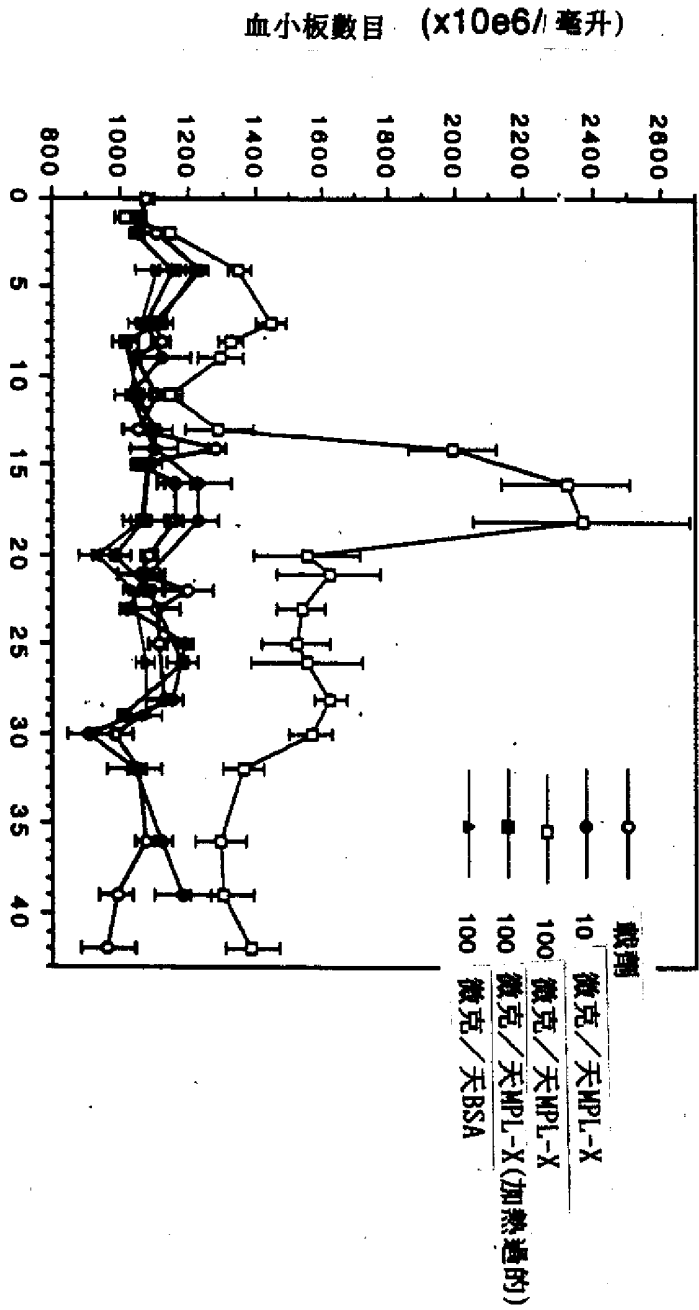
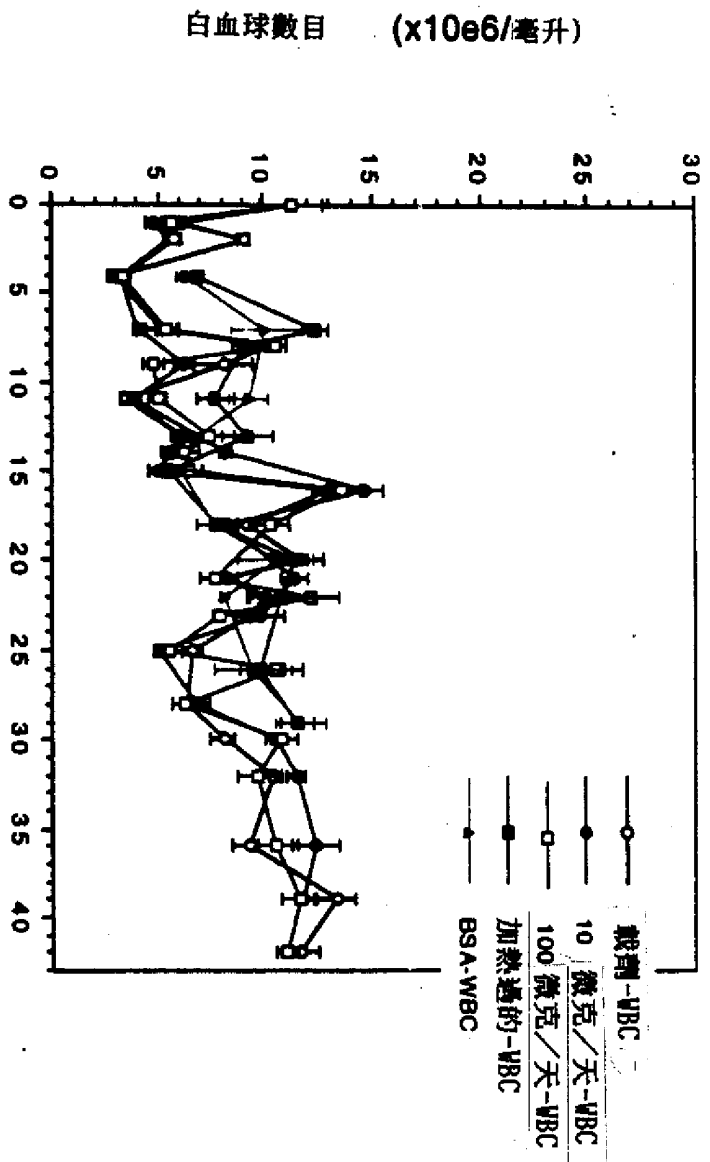


圖 3



給予MPL-X的天數

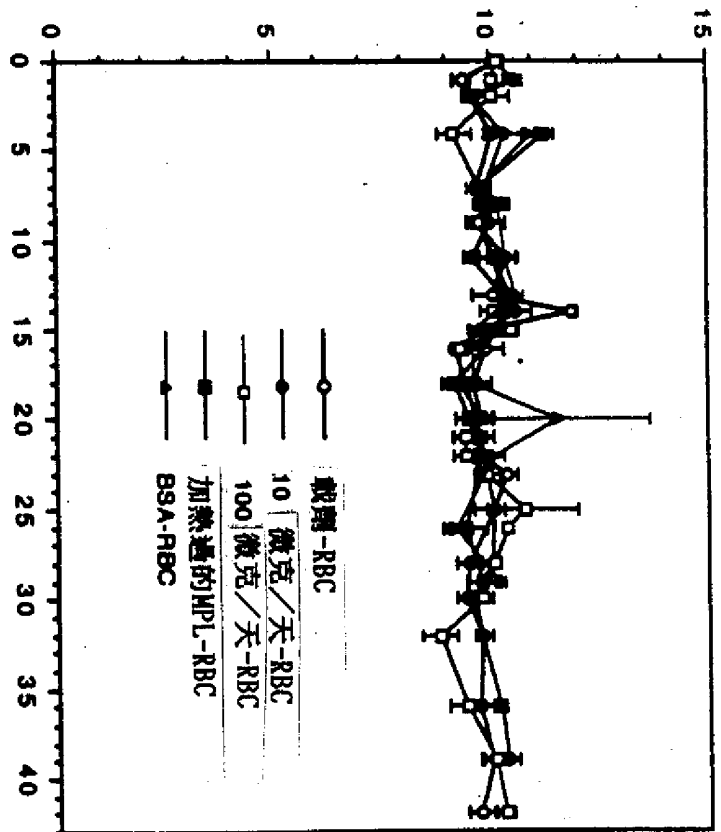
圖 4



給予MPL-X的天數

圖 5

紅血球數目 (x10e9/毫升)



給予NPL-X 的天數

圖 3

434019

修正
本86年(月)日
補充
84.03.24

申請日期	84.03.24
案 號	84102884
類 別	A61K ³⁸⁷ /17. C07K ¹⁴⁷ /1

公告本 (A4 434019 86年1月修正頁)

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	刺激血小板產生之包含自由態MPL受體之組合物
	英 文	"COMPOSITIONS COMPRISING A UNBOUND MPL RECEPTOR FOR STIMULATING PLATELET PRODUCTION"
二、發明 創作人	姓 名	1. 艾斯特·S·喬依 2. 馬撒·M·霍可 3. 帕曼拉·航特 4. 珍納·L·尼可
	國 籍	均美國
	住、居所	1. 美國加州聖芭芭拉市阿拉曼達帕翠席拉街27號 2. 美國加州千橡市拉喬拉街1188號 3. 美國加州千橡市麥奎路2431號 4. 美國加州奧克斯納德市醉夫伍德街5421號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美商安美基公司
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國加州千橡市德哈威爾路1840號
	代 表 人 姓 名	湯瑪士·E·渥克曼二世

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝 訂 線

434019

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

修正
補充 本 88 / 月 7 日

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利, 申請日期: 案號: 有 無主張優先權
 美 1994.1.21 08/184,327

有關微生物已寄存於: 食品工業發展研究所, 寄存日期: 84.3.17, 寄存號碼: 960019

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (>6)

修正
補充 88年1月

度觀察到其功效，血小板數目到達正常值的 132%。雖然第 11 天時血小板數目回復到正常，但如果繼續給予 MPL-X，血小板數目又再度升高並達到正常值的 219%。在治療 20 天之後，血小板數目降回至正常值的 150%。當此研究在第 42 天結束時，血小板數目仍然為正常值的 130%。同樣如圖 4 所示，給予 MPL-X 10 微克 / 天、BSA 100 微克 / 天或熱不活化的 MPL-X 100 微克 / 天對血小板數目皆無影響。給予 MPL-X 對其它血球參數皆無影響。圖 5 和圖 6 說明白血球和紅血球數目的數據。

數據指出當於活體中給予 MPL-X 可造成循環血小板顯著地增加。此反應呈現大約 7-10 天的周期性。在實驗中所採取的任何時間點上，沒有其它的血球參數被影響。

上文中已對本發明作一般性描述及以具體實例來描述，應知熟習是項技藝者可根據上列描述進行各種變化及修飾。因此，本案申請專利範圍涵蓋屬於本發明所請範圍之所有該等變化。

此外，在上文中所引用的文獻和其它材料皆在說明本發明的背景，而在特定的情況下係提供有關它實際運作之細節，均併入本文中作為參考資料。

微生物寄存

CHO.B.1.18 已於 84 年 3 月 17 日寄存於食品工業發展研究所，編號 960019。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

四、中文發明摘要(發明之名稱:

刺激血小板產生之包含自由態MPL受體
之組合物

本發明揭示一種增加哺乳動物血小板的方法，其包括給
予哺乳動物可有效增加血小板數目之劑量的自由態MPL受
體，該受體最好是可溶的。

修正
本 86年 1月 1日
補充

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

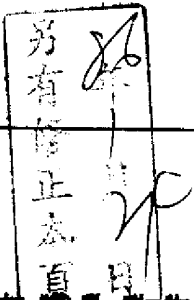
英文發明摘要(發明之名稱:

"COMPOSITIONS COMPRISING A
UNBOUND MPL RECEPTOR FOR
STIMULATING PLATELET PRODUCTION"

Disclosed is a method for increasing the
number of platelets in a mammal, which comprises
administering to the mammal a platelet number increasing
effective amount of an unbound, preferably a soluble,
MPL receptor.

訂

線

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

1. 一種用於增加哺乳動物體內血小板數目的組合物，包括可增加血小板之量的自由態MPL受體及藥學上可接受的載劑，該受體在該載劑是可溶的。
2. 根據申請專利範圍第1項之組合物，其中該自由態MPL受體是一種可溶性MPL受體。
3. 根據申請專利範圍第2項之組合物，其中該可溶性MPL受體是哺乳動物的。
4. 根據申請專利範圍第3項之組合物，其中該可溶性MPL受體是從鼠類和人類的組群中選擇出來。
5. 根據申請專利範圍第3項之組合物，其中該可溶性MPL受體是從序列編號2第19殘基（±10胺基酸）到第483殘基（±10胺基酸）的多胜肽序列組群中選擇出來。
6. 根據申請專利範圍第3項之組合物，其中該可溶性MPL受體是從序列編號4第28殘基（±10胺基酸）到第491殘基（±10胺基酸）的多胜肽序列組群中選擇出來。
7. 根據申請專利範圍第3項之組合物，其中該可增加血小板之量是大約從每天每公斤1微克到大約每公斤100微克。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

公告本

修正
90. 2. 26 補充

1. 一種用於增加哺乳動物體內血小板數目的組合物，包括可增加血小板之量的自由態MPL受體及藥學上可接受的載劑，其中該受體是可溶的，且具有序列編號2第19殘基(±10個胺基酸)到第483殘基(±10個胺基酸)的多胜肽序列，

```

Met Val Thr Ser Cys Leu Leu Leu Ala Leu Pro Asn Gln Ala Gln Val
      :                5                10                15
Thr Ser Gln Asp Val Phe Leu Leu Ala Leu Gly Thr Glu Pro Leu Asn
      20                25                30
Cys Phe Ser Gln Thr Phe Glu Asp Leu Thr Cys Phe Trp Asp Glu Glu
      35                40                45
Glu Ala Ala Pro Ser Gly Thr Tyr Gln Leu Leu Tyr Ala Tyr Arg Gly
      50                55                60
Glu Lys Pro Arg Ala Cys Pro Leu Tyr Ser Gln Ser Val Pro Thr Phe
      65                70                75                80
Gly Thr Arg Tyr Val Cys Gln Phe Pro Ala Gln Val Glu Val Arg Leu
      85                90                95
Phe Phe Pro Leu His Leu Trp Val Lys Asn Val Ser Leu Asn Gln Thr
      100               105               110
Leu Ile Gln Arg Val Leu Phe Val Asp Ser Val Gly Leu Pro Ala Pro
      115               120               125
Pro Arg Val Ile Lys Ala Arg Gly Gly Ser Gln Pro Gly Glu Leu Gln
      130               135               140
Ile His Trp Glu Ala Pro Ala Pro Glu Ile Ser Asp Phe Leu Arg His
      145               150               155               160
Glu Leu Arg Tyr Gly Pro Thr Asp Ser Ser Asn Ala Thr Ala Pro Ser
      165               170               175
Val Ile Gln Leu Leu Ser Thr Glu Thr Cys Cys Pro Thr Leu Trp Met
      180               185               190
Pro Asn Pro Val Pro Val Leu Asp Gln Pro Pro Cys Val His Pro Thr
      195               200               205

```

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製