



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 202146020 A

(43) 公開日：中華民國 110 (2021) 年 12 月 16 日

(21) 申請案號：110107854 (22) 申請日：中華民國 110 (2021) 年 03 月 05 日  
 (51) Int. Cl. : *A61K31/445 (2006.01)* *A61P3/00 (2006.01)*  
 (30) 優先權：2020/03/06 美國 62/986,297  
 (71) 申請人：美商阿米庫斯醫療股份有限公司 (美國) AMICUS THERAPEUTICS, INC. (US)  
 美國  
 (72) 發明人：班哲明 艾佛瑞達 BENJAMIN, ELFRIDA (US)；吳 曉陽 WU, XIAOYANG (US)  
 (74) 代理人：李世章；彭國洋  
 申請實體審查：無 申請專利範圍項數：93 項 圖式數：3 共 78 頁

## (54) 名稱

治療在 G L A 基因中具有突變的患者的 F a b r y 氏病之方法

## (57) 摘要

提供了治療診斷患有 Fabry 氏病的患者之方法和在診斷患有或疑似患有 Fabry 氏病的患者中增強  $\alpha$ -半乳糖苷酶 A 之方法。某些方法包括向患者施用治療有效劑量的  $\alpha$ -半乳糖苷酶 A 的藥理學伴護蛋白，其中該患者在編碼  $\alpha$ -半乳糖苷酶 A 的核酸序列中具有突變。還描述了藥理學伴護蛋白用於治療 Fabry 氏病的用途和用於治療 Fabry 氏病的組成物。

Provided are methods of treating a patient diagnosed with Fabry disease and methods of enhancing  $\alpha$ -galactosidase A in a patient diagnosed with or suspected of having Fabry disease. Certain methods comprise administering to a patient a therapeutically effective dose of a pharmacological chaperone for  $\alpha$ -galactosidase A, wherein the patient has a mutation in the nucleic acid sequence encoding  $\alpha$ -galactosidase A. Also described are uses of pharmacological chaperones for the treatment of Fabry disease and compositions for use in the treatment of Fabry disease.

指定代表圖：

cccttctgtaggggcagagaggttctacttcattactgCGTctcctgggaaggccatcag	60
gactgctggctaaagtgggaaccaggactcttTgtgagTtaagaattTgtgtatttatat	120
gtgtgtttatcacacatTTTTtaaaaaactGtaaccgacatcaggttgagcagtcgtctccgg	180
gtggTgaattatgtgtatTTTTaaatTTTatactatattgttattttTcaaagtTcgaa	240
attgaatatgtagattgtTgtTatcagcagaaaaataaacatttattcaaaactctattc	300
agtaaagtaatttattTgggcgcctTgtcaagcacgcattTgcctagatgtgactctaca	360
gataaaattcactTggggcctccccttacagacaatcaggcagTggagactgagTgcctg	420
aatggatagaccagcactcagaccactatTTTcagtatctgtTTTTcttaactcagggcc	480
gtggTTTTcaaacgtTTTTcgctTaccgtcacccttagggTccccgagaccggcccag	540
acagacagatatacaaaaaacacatacacagTcatgagcgtccaccattTccccaccaggc	600
gcagcacaggcgcctcccggcactgagatgggggggagaggaggagagcgcgaggggg	660
gaggggaaagcagagaaagaggcggaggcggcccccgaaaccccgctctggTcttca	720
tcatcaccaccctgggtcccagTcccacccacacaccaaccttaacgataaccgggt	780
aatTTTTcctccttctccctcaaacggctatagcagagcggtagacgacgaccagaacta	840
cttctgctcacgtAagcgagTaatcacgtgagcgcctacgtcatgtgagatctcgTcac	900
gtgagcaactctcggtTaaactcgggatcactaaggTgccgcactTccttctggTatgg	960
aaataggcgggtcaatatcaagaaaggaaggggtgattggTtagcggaaacgtcttacg	1020
TgactgattattggTctacctctggggataaacctcccagTtgcagagaaacaataacg	1080
tcatatttaataaagTcatcggtgattTgtccgcccctgaggtTaatctTaaaagcccag	1140
gttaccgcgggaaattTatgctgtccggTcacctgacaatgcagctgaggaaccagaa	1200
ctacatctgggtgcgcctTgcgtTcgtTcctggccctcgTtTcctgggacatccct	1260
ggggctagagcactggacaatggattTggcaaggacgcctaccatgggtggctgcactgg	1320
gagcgtTcatgtgcaacctTgactgcccaggaagagccagattcctgcatcaggtatcag	1380
atattgggtactccctTcctTtgcTttTccatgtgtTtgggtgtgtTtggggaactgga	1440
gagTctcaacgggaacagTtgagcccgaggagagctccccaccggactctgctgctgc	1500
TTTTTatccccagcaaacTgtcccgaatcaggactagccctaaactTtctctgtgtgac	1560
cttTcctgggatgggagTcgggccagcggcccctgtTtctTtctctctctctctctct	1620
cgtTctcctTctctTtctctTtctctTtctctctctctctctctctctccctgcccgg	1680
TtctctTTTTcactgctcctTgcagagcagggccaccccataaggcagTgtgcccAaagT	1740
agccctgcccggTctattcagaccctTctTgtgaactTctgctctTcctctgcccgggtg	1800
ctaacctTtagaacatctagggtggTtaggaggaatggggaactAagattcgtgccattT	1860
TtTctcctTtggggTcgtggattTctcggcagTatctcgagggttagagagaccata	1920
aggTcgctgagatctctcccacctcgcccatagagcgtggcatcaggctggaaggtTgaca	1980
TggaggaactTtatacattTcacctTtgcgtgagggTtagggctggattagataggTat	2040
TgaacatactgacctcacaatcctTatctgTaaatTgggattacaacctTtTaatTtTc	2100
agggagctgacaaaaaaatctgaaaaatagTtctTatctcacacaggtgagTtTcaag	2160
gagataacctattTaaagTacatagcacagcgtTgaccattcaactgcgtTtacagagc	2220
aaatgtTcaatgggaaaaatgaatgTaaatctacaaatctgaatgaatattgtgattTtTc	2280
TggagagaggatattTacctTtctTcaaattctcaagggtctgtgattTaaaaaaggT	2340
TaggaatcactgatagatgtTggtTaaaggTggcagTcacagTacattTctgtgtccata	2400
agTtattcctatgaatattctTatagataaagTcaggatgtTggtcagacatcacagaag	2460
aaatTggcctTgtAagTtTcatgtgaccctgtgTacagTatgtTggcaattTtTgcca	2520
TcacggattTTTTTtatTggtattTgcactgattataaaactaatgcattgatcattgc	2580
aaaaaTgtagataaagaagacaaaatgaaaaTaaagattTccccccaccgtTccacca	2640
ccagaaaaatcatggTtTaaatgTtaataTacaacctTacaattgTtTctataTaaa	2700
TgaaaaatagattTctTtattTcattattTtccataaaaaatggatcatgtTtatgtca	2760
TgtTtggctaatTggcaagaccctggcaccagTctgggtcaaaTtctgcctcattgtTta	2820
cttagccctgtgacattTgggTaaattTcacctTTTTTTTTTTTTTTTTTgagacgggg	2880

圖1A



202146020

## 【發明摘要】

【中文發明名稱】治療在 GLA 基因中具有突變的患者的 Fabry 氏病之方法

【英文發明名稱】METHODS OF TREATING FABRY DISEASE IN PATIENTS  
HAVING A MUTATION IN THE GLA GENE

### 【中文】

提供了治療診斷患有 Fabry 氏病的患者之方法和在診斷患有或疑似患有 Fabry 氏病的患者中增強  $\alpha$  - 半乳糖苷酶 A 之方法。某些方法包括向患者施用治療有效劑量的  $\alpha$  - 半乳糖苷酶 A 的藥理學伴護蛋白，其中該患者在編碼  $\alpha$  - 半乳糖苷酶 A 的核酸序列中具有突變。還描述了藥理學伴護蛋白用於治療 Fabry 氏病的用途和用於治療 Fabry 氏病的組成物。

### 【英文】

Provided are methods of treating a patient diagnosed with Fabry disease and methods of enhancing  $\alpha$ -galactosidase A in a patient diagnosed with or suspected of having Fabry disease. Certain methods comprise administering to a patient a therapeutically effective dose of a pharmacological chaperone for  $\alpha$ -galactosidase A, wherein the patient has a mutation in the nucleic acid sequence encoding  $\alpha$ -galactosidase A. Also described are uses of pharmacological chaperones for the treatment of Fabry disease and compositions for use in the treatment of Fabry disease.

【指定代表圖】第（ 1A ）圖。

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】治療在 GLA 基因中具有突變的患者的 Fabry 氏病之方法

【英文發明名稱】METHODS OF TREATING FABRY DISEASE IN PATIENTS  
HAVING A MUTATION IN THE GLA GENE

### 【技術領域】

【0001】 本發明之原理和實施方式總體上關於藥理學伴護蛋白用於治療 Fabry 氏病的用途，特別是在具有  $\alpha$ -半乳糖苷酶（GLA）基因突變或變體之患者中。

### 【先前技術】

【0002】 許多人類疾病由導致蛋白質胺基酸序列變化的突變引起，該變化降低蛋白質穩定性並且可能阻止其正確折疊。蛋白質通常在稱為內質網或 ER 的細胞之特定區域折疊。細胞具有品質控制機制，其確保蛋白質在它們可以從 ER 移動到細胞中的適當目的地（一個通常稱為蛋白質運輸的過程）之前被折疊成它們正確的三維形狀。錯誤折疊的蛋白質通常在最初保留在 ER 中後藉由品質控制機制消除。在某些情況下，錯誤折疊的蛋白質可以在被消除之前積累在 ER 中。錯誤折疊的蛋白質在 ER 中的保留打斷了它們的正確運輸，並且所得的降低的生物活性可能導致細胞功能受損並最終導致疾病。另外，錯誤折疊的蛋白質在 ER 中的積累可能導致對細胞的各種類型的壓力，這也可能促成細胞之功能障礙和疾病。

**【0003】** 此類突變可能導致溶酶體貯積障礙（LSD），其特徵在於由於編碼溶酶體酶的基因突變而導致的溶酶體酶缺乏。由而發生的疾病導致那些酶的底物的病理性積累，該底物包括脂質、碳水化合物和多糖。儘管有與每種LSD相關的許多不同的突變基因型，但是許多突變係誤義突變，其可能導致產生較不穩定的酶。該等較不穩定的酶有時藉由ER相關之降解途徑過早降解。這導致溶酶體中的酶缺乏以及底物的病理性積累。此類突變酶有時在相關領域中被稱為「折疊突變體」或「構象突變體」。

**【0004】** Fabry氏病係一種由GLA基因突變導致的LSD，該基因編碼酶 $\alpha$ -半乳糖苷酶A（ $\alpha$ -GalA）。 $\alpha$ -GalA係鞘糖脂代謝所需的。突變導致底物球形三醯神經醯胺（GL-3）積累在各種組織和器官中。患有Fabry氏病的男性係半合子，因為該等疾病基因在X染色體上編碼。Fabry氏病估計會影響40,000和60,000名男性中的1名，並且在女性中發生頻率較低。

**【0005】** 已經有幾種治療Fabry氏病之途徑。用於治療Fabry氏病的一種批准的療法係酶替代療法（ERT），其典型地涉及靜脈內輸注純化形式的相應野生型蛋白質。兩種 $\alpha$ -GalA產品目前可用於治療Fabry氏病：阿加糖酶 $\alpha$ （Replagal<sup>®</sup>，希雷人基因治療公司（Shire Human Genetic Therapies））和阿加糖酶 $\beta$ （Fabrazyme<sup>®</sup>；賽諾菲健贊公司（Sanofi Genzyme Corporation））。然而，ERT有幾個缺點。ERT的主要併發症之一係所輸注

蛋白質的快速降解，這導致需要大量的昂貴的高劑量輸注。ERT具有若干另外的警告，例如難以大規模生產、純化和儲存正確折疊的蛋白質；獲得糖基化的天然蛋白質；產生抗蛋白質免疫應答；以及蛋白質無法穿過血腦屏障以減輕中樞神經系統病狀（即，低生體可用率）。另外，替代酶不能以足夠的量滲透心臟或腎臟，以減少腎足細胞或心肌細胞中的底物積累，這在Fabry氏病狀中表現突出。

【0006】 治療一些酶缺乏的另一種方法涉及使用小分子抑制劑來減少缺陷型酶蛋白的天然底物的產生，從而改善病狀。已經針對包括糖鞘脂貯積障礙在內的一類約40種LSD具體描述了這種「底物減少」方法。提出用作療法的小分子抑制劑特異性地抑制參與糖脂合成的酶，從而減少需要由缺陷酶分解的細胞糖脂之量。

【0007】 治療Fabry氏病的第三種方法係用所謂的藥理學伴護蛋白（PC）進行治療。此類PC包括 $\alpha$ -Gal A的小分子抑制劑，其可以與 $\alpha$ -Gal A結合以增加突變酶和相應的野生型的穩定性。然而，用於PC療法的患者應該有順從性突變或變體，該突變或變體有潛力被穩定並且折疊成允許運輸出ER的構象。

【0008】 因此，即使藉由檢測血漿或外周白血球（WBC）中缺陷型 $\alpha$ -Gal A活性來診斷Fabry氏病，如果有可能的話，預測具體的Fabry氏患者是否會對PC的治療有響應係非常困難的。因此，仍然需要確定響應PC的新的GLA突變

或變體，並使具有該等突變或變體的Fabry氏患者可用新的治療方法。

**【發明內容】**

**【0009】** 本發明之一個方面關於治療被診斷患有Fabry氏病的患者之方法。該方法包括向患者施用治療有效劑量的 $\alpha$ -Gal A的藥理學伴護蛋白，其中患者具有編碼 $\alpha$ -Gal A的核酸序列之誤義突變。在一個或多個實施方式中，該突變係A29D、R38S、N53Y、Y88C、V124G、I133F、A143V、Y152N、F159C、A160D、D165N、F169I、L180V、D182G、R196T、W209R、A257T、P259S、G271A、S276T、M290V、A291S、I303T、I303V、L310V、G360A、G360R、G375A、L394P、G411S或N419D。

**【0010】** 在各種實施方式中，該等突變係相對於SEQ ID NO: 2。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的A29D。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的R38S。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的N53Y。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的Y88C。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的V124G。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的I133F。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的A143V。在一

個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的Y152N。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的F159C。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的A160D。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的D165N。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的F169I。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的L180V。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的D182G。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的R196T。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的W209R。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的A257T。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的P259S。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的G271A。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的S276T。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的M290V。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的A291S。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的I303T。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的I303V。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的L310V。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的G360A。在

一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的G360R。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的G375A。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的L394P。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的G411S。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的N419D。

**【0011】** 在一些實施方式中，藥理伴護蛋白包含米加司他（migalastat）或其鹽。在一個或多個實施方式中，米加司他或其鹽的劑量為約100 mg至約150 mg游離鹼當量（FBE）。在一些實施方式中，米加司他的鹽係米加司他鹽酸鹽。在一個或多個實施方式中，該劑量為每隔一天約150 mg的米加司他鹽酸鹽或等效劑量的米加司他或其除了鹽酸鹽以外的鹽。在一些實施方式中，該米加司他或其鹽係口服或藉由注射施用。該等實施方式可以彼此組合或與本發明之其他實施方式組合，例如涉及在診斷患有或疑似患有Fabry氏病的患者中增強 $\alpha$ -Gal A之方法、 $\alpha$ -Gal A的藥理學伴護蛋白用來製造用於治療被診斷患有Fabry氏病的患者的藥物的用途或用於治療被診斷患有Fabry氏病的患者的 $\alpha$ -Gal A的藥理學伴護蛋白的實施方式，連同涉及順從性突變、合適的PC及其劑量、配製物和施用途徑的實施方式。

**【0012】** 本發明之另一方面關於在診斷患有或疑似患有Fabry氏病的患者中增強 $\alpha$ -Gal A之方法。該方法包括向

患者施用治療有效劑量的  $\alpha$ -Gal A 的藥理學伴護蛋白，其中患者具有編碼  $\alpha$ -Gal A 的核酸序列中的誤義突變。在一個或多個實施方式中，該突變係 A29D、R38S、N53Y、Y88C、V124G、I133F、A143V、Y152N、F159C、A160D、D165N、F169I、L180V、D182G、R196T、W209R、A257T、P259S、G271A、S276T、M290V、A291S、I303T、I303V、L310V、G360A、G360R、G375A、L394P、G411S 或 N419D。

**【0013】** 在各種實施方式中，該等突變係相對於 SEQ ID NO: 2。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 A29D。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 R38S。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 N53Y。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 Y88C。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 V124G。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 I133F。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 A143V。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 Y152N。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 F159C。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 A160D。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 D165N。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2

的 F169I。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 L180V。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 D182G。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 R196T。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 W209R。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 A257T。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 P259S。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 G271A。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 S276T。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 M290V。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 A291S。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 I303T。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 I303V。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 L310V。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 G360A。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 G360R。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 G375A。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 L394P。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 G411S。

在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的N419D。

**【0014】** 在一些實施方式中，藥理伴護蛋白包含米加司他或其鹽。在一個或多個實施方式中，米加司他或其鹽的劑量為約100 mg至約150 mg FBE。在一些實施方式中，米加司他的鹽係米加司他鹽酸鹽。在一個或多個實施方式中，該劑量為每隔一天約150 mg的米加司他鹽酸鹽或等效劑量的米加司他或其除了鹽酸鹽以外的鹽。在一些實施方式中，該米加司他或其鹽係口服或藉由注射施用。該等實施方式可以彼此組合或與本發明之其他實施方式組合，例如涉及治療患有Fabry氏病的患者之方法、 $\alpha$ -Gal A的藥理學伴護蛋白用來製造用於治療被診斷患有Fabry氏病的患者的藥物的用途或用於治療被診斷患有Fabry氏病的患者的 $\alpha$ -Gal A的藥理學伴護蛋白的實施方式，連同涉及順從性突變、合適的PC及其劑量、配製物和施用途徑之實施方式。

**【0015】** 本發明之另一方面關於 $\alpha$ -Gal A的藥理學伴護蛋白用來製造用於治療被診斷患有Fabry氏病的患者的藥物的用途，其中患者具有編碼 $\alpha$ -Gal A的核酸序列的誤義突變。在一個或多個實施方式中，該突變係A29D、R38S、N53Y、Y88C、V124G、I133F、A143V、Y152N、F159C、A160D、D165N、F169I、L180V、D182G、R196T、W209R、A257T、P259S、G271A、S276T、

M 2 9 0 V 、 A 2 9 1 S 、 I 3 0 3 T 、 I 3 0 3 V 、 L 3 1 0 V 、 G 3 6 0 A 、  
G 3 6 0 R 、 G 3 7 5 A 、 L 3 9 4 P 、 G 4 1 1 S 或 N 4 1 9 D 。

【0016】 在各種實施方式中，該等突變係相對於SEQ ID NO: 2。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的A 2 9 D。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的R 3 8 S。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的N 5 3 Y。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的Y 8 8 C。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的V 1 2 4 G。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的I 1 3 3 F。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的A 1 4 3 V。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的Y 1 5 2 N。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的F 1 5 9 C。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的A 1 6 0 D。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的D 1 6 5 N。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的F 1 6 9 I。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的L 1 8 0 V。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的D 1 8 2 G。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的R 1 9 6 T。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的W 2 0 9 R。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於

SEQ ID NO: 2 的 A257T。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 P259S。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 G271A。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 S276T。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 M290V。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 A291S。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 I303T。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 I303V。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 L310V。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 G360A。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 G360R。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 G375A。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 L394P。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 G411S。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 N419D。

**【0017】** 在一些實施方式中，藥理伴護蛋白包含米加司他或其鹽。在一個或多個實施方式中，米加司他或其鹽的劑量為約 100 mg 至約 150 mg FBE。在一些實施方式中，米加司他的鹽係米加司他鹽酸鹽。在一個或多個實施方式中，該劑量為每隔一天約 150 mg 的米加司他鹽酸鹽或等效

劑量的米加司他或其除了鹽酸鹽以外的鹽。在一些實施方式中，該米加司他或其鹽係口服或藉由注射施用。該等實施方式可以彼此組合或與本發明之其他實施方式組合，例如涉及治療患有Fabry氏病的患者之方法、在診斷患有或疑似患有Fabry氏病的患者中增強 $\alpha$ -Gal A之方法、或用於治療被診斷患有Fabry氏病的患者的 $\alpha$ -Gal A的藥理學伴護蛋白的實施方式，連同涉及順從性突變、合適的PC及其劑量、配製物和施用途徑的實施方式。

**【0018】** 本發明之另一方面關於 $\alpha$ -Gal A的藥理學伴護蛋白，用於治療被診斷患有Fabry氏病的患者，其中患者具有編碼 $\alpha$ -Gal A的核酸序列的誤義突變。在一個或多個實施方式中，該突變係A29D、R38S、N53Y、Y88C、V124G、I133F、A143V、Y152N、F159C、A160D、D165N、F169I、L180V、D182G、R196T、W209R、A257T、P259S、G271A、S276T、M290V、A291S、I303T、I303V、L310V、G360A、G360R、G375A、L394P、G411S或N419D。

**【0019】** 在各種實施方式中，該等突變係相對於SEQ ID NO: 2。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的A29D。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的R38S。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的N53Y。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ ID NO: 2的Y88C。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於SEQ

ID NO: 2 的 V124G。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 I133F。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 A143V。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 Y152N。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 F159C。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 A160D。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 D165N。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 F169I。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 L180V。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 D182G。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 R196T。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 W209R。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 A257T。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 P259S。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 G271A。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 S276T。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 M290V。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 A291S。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 I303T。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ

ID NO: 2 的 I303V。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 L310V。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 G360A。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 G360R。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 G375A。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 L394P。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 G411S。在一個或多個實施方式中，該突變係相對於 SEQ ID NO: 2 的 N419D。

**【0020】** 在一些實施方式中，藥理伴護蛋白包含米加司他或其鹽。在一個或多個實施方式中，米加司他或其鹽的劑量為約 100 mg 至約 150 mg FBE。在一些實施方式中，米加司他的鹽係米加司他鹽酸鹽。在一個或多個實施方式中，該劑量為每隔一天約 150 mg 的米加司他鹽酸鹽或等效劑量的米加司他或其除了鹽酸鹽以外的鹽。在一些實施方式中，該米加司他或其鹽係口服或藉由注射施用。該等實施方式可以彼此組合或與本發明之其他實施方式組合，例如涉及治療患有 Fabry 氏病的患者之方法、在診斷患有或疑似患有 Fabry 氏病的患者中增強  $\alpha$ -Gal A 之方法或  $\alpha$ -Gal A 的藥理學伴護蛋白用來製造用於治療被診斷患有 Fabry 氏病的患者的藥物的用途的實施方式，連同涉及順從性突變、合適的 PC 及其劑量、配製物和施用途徑的實施方式。

【0021】 下面列出了不同實施方式。應當理解，下面列出的實施方式可以不僅如下所列進行組合，而且可以根據本發明之範圍以其他合適的組合進行組合。

【圖式簡單說明】

【0022】 [圖 1 A - E] 顯示人野生型 GLA 基因的完整 DNA 序列 (SEQ ID NO: 1) ；

【0023】 [圖 2] 顯示了野生型  $\alpha$  - Gal A 蛋白 (SEQ ID NO: 2) ；並且

【0024】 [圖 3] 顯示了編碼野生型  $\alpha$  - Gal A 蛋白的核酸序列 (SEQ ID NO: 3) 。

【實施方式】

【0025】 在描述本發明之若干示例性實施方式之前，應當理解，本發明不限於以下描述中列出的構建或方法步驟的細節。本發明能夠有其他的實施方式，並且能夠以不同的方式實施或進行。

【0026】 本發明之不同方面關於鑒定將對藥理學伴護蛋白的治療有響應的 Fabry 氏患者中的新的 GLA 突變。本發明之其他方面也關於對該等 Fabry 氏患者的治療。例如，出人意料地發現， $\alpha$  - Gal A 中的誤義突變 A29D、R38S、N53Y、Y88C、V124G、I133F、A143V、Y152N、F159C、A160D、D165N、F169I、L180V、D182G、R196T、W209R、A257T、P259S、G271A、S276T、

M 2 9 0 V 、 A 2 9 1 S 、 I 3 0 3 T 、 I 3 0 3 V 、 L 3 1 0 V 、 G 3 6 0 A 、 G 3 6 0 R 、 G 3 7 5 A 、 L 3 9 4 P 、 G 4 1 1 S 或 N 4 1 9 D 導致的低  $\alpha$  - G a l A 活性在暴露於藥理學伴護蛋白時可增加。推而廣之，具有該等突變的患者預期對藥理伴護蛋白的治療有響應。

**【0027】** 定義

**【0028】** 在本說明書中使用的術語在本發明之上下文中以及在使用每個術語的特定上下文中通常具有其在本領域中的普通含義。某些術語在下文或在本說明書的其他地方討論，以向從業者提供描述本發明之組成物和方法以及如何製備和使用它們的另外指導。

**【0029】** 術語「F a b r y 氏病」係指由於缺乏溶酶體  $\alpha$  - G a l A 活性而導致的鞘糖脂分解代謝的 X 連鎖先天錯誤。這種缺陷導致底物球形三醯神經醯胺（「G L - 3」，也稱為 G b<sub>3</sub> 或神經醯胺己三糖苷）和相關的鞘糖脂在心臟、腎臟、皮膚和其他組織的血管內皮溶酶體中積累。該酶的另一種底物係血漿球丙糖醯基鞘胺醇（「血漿溶血 G b<sub>3</sub>」）。

**【0030】** 「攜帶者」係一名女性，其具有一個有缺陷型  $\alpha$  - G a l A 基因的 X 染色體和一個有正常基因的 X 染色體，並且其中一種或多種細胞類型中存在正常等位基因的 X 染色體失活。攜帶者通常被診斷為患有 F a b r y 氏病。

**【0031】** 「患者」係指已經被診斷為患有或疑似患有特定疾病的受試者。患者可以是人或動物。

【0032】 「Fabry氏患者」係指已經被診斷為患有或疑似患有Fabry氏病並且具有如下進一步定義的突變的 $\alpha$ -Gal A的個體。Fabry氏病的特徵標記能以相同的發生率出現在男性半合子和女性攜帶者中，但是女性受到的影響通常不太嚴重。

【0033】 人 $\alpha$ -半乳糖苷酶A ( $\alpha$ -Gal A)係指由人GLA基因編碼的酶。包括內含子和外顯子的 $\alpha$ -Gal A的完整DNA序列可以在GenBank登錄號X14448.1中得到，並顯示在圖1A-E (SEQ ID NO: 1)中。人 $\alpha$ -Gal A酶由429個胺基酸組成，並可以在GenBank登錄號X14448.1和U78027中獲得，並示於圖2 (SEQ ID NO: 2)。僅包括SEQ ID NO: 1的編碼區 (即外顯子)的核酸序列示於圖3 (SEQ ID NO: 3)中。

【0034】 術語「突變蛋白質」包括在編碼該蛋白質的基因中具有突變的蛋白質，該突變導致該蛋白質在通常存在於ER中的條件下不能達到穩定構象。不能達到穩定構象導致大量的酶被降解，而不是被轉運到溶酶體。這樣一種突變有時稱為「構象突變體」。此類突變包括但不限於誤義突變以及框內小缺失和插入。如本文所用，缺失用縮寫「del」表示，插入用縮寫「ins」表示。因此，核苷酸變化「c.184\_185insTAG」係指核苷酸184和185之間的核苷酸序列TAG的插入，蛋白質序列變化「S62delinsLA」係指位置62處的胺基酸S (絲胺酸)的缺失和胺基酸序列LA (白胺酸和丙胺酸)的插入。

【0035】 如本文在一個實施方式中所用，術語「突變  $\alpha$ -Gal A」包括在編碼  $\alpha$ -Gal A 的基因中具有突變的  $\alpha$ -Gal A，該突變導致該酶在通常存在於 ER 中的條件下不能達到穩定構象。不能達到穩定構象導致大量的酶被降解，而不是被轉運到溶酶體。

【0036】 如本文所用，術語「特異性藥理學伴護蛋白」（「SPC」）或「藥理學伴護蛋白」（「PC」）係指特異性地結合蛋白質並具有一種或多種以下作用的任何分子，包括小分子、蛋白質、肽、核酸、碳水化合物等：(i) 增強該蛋白質的穩定分子構象的形成；(ii) 誘導該蛋白質從 ER 運輸到另一個細胞位置（較佳的是天然細胞位置），即防止該蛋白質的 ER 相關的降解；(iii) 防止錯誤折疊的蛋白質的聚集；和/或 (iv) 恢復或增強該蛋白質的至少部分野生型功能和/或活性。特異性地結合例如  $\alpha$ -Gal A 的化合物意味著它與酶結合並對酶而不是相關或不相關的酶的群組施加伴護蛋白效應。更具體地，這個術語不是指代內源伴護蛋白例如 BiP，或指代對不同蛋白質表現非特異性伴護蛋白活性的非特異性試劑例如甘油、DMSO 或氘化水，即化學伴護蛋白。在本發明之一個或多個實施方式中，PC 可以是可逆的競爭性抑制劑。在一個實施方式中，PC 係米加司他或其鹽。在另一個實施方式中，PC 係米加司他游離鹼（例如 123 mg 的米加司他游離鹼）。在又另一個實施方式中，PC 係米加司他的鹽（例如 150 mg 的鹽酸米加司他）。

【0037】 酶的「競爭性抑制劑」可以指代在結構上類似於酶底物的化學結構和分子幾何形狀以在與底物大致相同的位置結合酶的化合物。因此，抑制劑與底物分子競爭相同的活性位點，從而增加  $K_m$ 。如果足夠的底物分子可用於取代抑制劑，競爭性抑制通常是可逆的，即競爭性抑制劑可以可逆地結合。因此，酶抑制的量取決於抑制劑濃度、底物濃度以及抑制劑和底物對活性位點之相對親和力。

【0038】 如本文所用，術語「特異性地結合」係指藥理學伴護蛋白與蛋白質例如  $\alpha$ -Gal A 的相互作用，特別是與該蛋白質的胺基酸殘基的相互作用，該胺基酸殘基直接參與接觸藥理學伴護蛋白。藥理學伴護蛋白特異性地結合靶蛋白（例如， $\alpha$ -Gal A），以對該蛋白質而不是相關或不相關的蛋白質的群組施加伴護蛋白效應。與任何給定的藥理學伴護蛋白相互作用的蛋白質的胺基酸殘基可以在或可以不在蛋白質的「活性位點」內。可以藉由常規結合測定或藉由結構研究（例如，共結晶、NMR 等）評估特異性結合。 $\alpha$ -Gal A 的活性位點係底物結合位點。

【0039】 「缺陷型  $\alpha$ -Gal A 活性」係指來自患者的細胞中的  $\alpha$ -Gal A 活性，與（使用相同之方法）不患有或沒有疑似患有 Fabry 氏或任何其他疾病（尤其是血液病）的正常個體中的活性相比，其低於正常範圍。

【0040】 如本文所用，術語「增強  $\alpha$ -Gal A 活性」或「增加  $\alpha$ -Gal A 活性」係指相對於在不與對  $\alpha$ -Gal A 具有特異性的藥理學伴護蛋白接觸的細胞（較佳的是相同細胞類

型或相同細胞，例如，在較早的時間)中的量，在與對  $\alpha$ -Gal A 具有特異性的藥理學伴護蛋白接觸的細胞中增加採用穩定構象的  $\alpha$ -Gal A 的量。這個術語還指代相對於在不與對蛋白質具有特異性的藥理學伴護蛋白接觸的情況下的  $\alpha$ -Gal A 的運輸，增加  $\alpha$ -Gal A 向與對  $\alpha$ -Gal A 具有特異性的藥理學伴護蛋白接觸的細胞中的溶酶體中的運輸。該等術語同時指代野生型和突變  $\alpha$ -Gal A。在一個實施方式中，細胞中  $\alpha$ -Gal A 的量的增加係藉由測量來自己經用 PC 處理的細胞的裂解物中人工底物的水解來測量。水解的增加表明  $\alpha$ -Gal A 活性增加。

**【0041】** 術語「 $\alpha$ -Gal A 活性」係指細胞中野生型  $\alpha$ -Gal A 的正常生理功能。例如， $\alpha$ -Gal A 活性包括 GL-3 的水解。

**【0042】** 「響應者」係被診斷為患有或疑似患有溶酶體貯積障礙（例如像 Fabry 氏病）的個體，響應於接觸 PC，其細胞分別表現出足夠增加的  $\alpha$ -Gal A 活性和 / 或症狀的減輕或替代標記的增強。Fabry 氏替代標記的增強的非限制性實例係溶血 GB<sub>3</sub> 和美國專利申請公開號 US 2010-0113517 中公開的那些，將其藉由引用以其全文特此併入。

**【0043】** 在 US 2010/0113517 中揭露的 Fabry 氏病的替代標記的改善的非限制性實例包括細胞（例如，成纖維細胞）和組織中  $\alpha$ -Gal A 水平或活性的增加；GL-3 積累的減少；高半胱胺酸和血管細胞黏附分子-1（VCAM-1）的

血漿濃度降低；心肌細胞和瓣膜纖維細胞內GL-3積累減少；血漿溶血Gb3的降低；心臟肥大（尤其是左心室肥大）的減少，瓣膜功能不全和心律不整改善；蛋白尿改善；脂質（如CTH、乳糖神經醯胺、神經醯胺）的尿濃度降低，並且葡糖神經醯胺和鞘磷脂的尿濃度增加；腎小球上皮細胞中無層狀包涵體（斑馬體）；腎功能改善；少汗症的減輕；無血管角質瘤；以及聽力異常（如高頻感覺神經性聽力損失、進行性聽力損失、突發性耳聾或耳鳴）的改善。神經症狀的改善包括短暫性腦缺血發作（TIA）或中風的預防；以及自身表現為肢端感覺異常（四肢灼痛或刺痛）的神經性疼痛的改善。可以針對Fabry氏病進行評估的另一種類型的臨床標記係有害的心血管表現的發生率。Fabry氏病的常見心臟相關徵象和症狀包括左心室肥大、瓣膜疾病（尤其是二尖瓣脫垂和/或反流）、早發性冠狀動脈疾病、心絞痛、心肌梗塞、傳導異常、心律不整、充血性心臟衰竭。

**【0044】** 實現一個或多個上述反應的劑量係「治療有效劑量」。

**【0045】** 短語「藥學上可接受的」係指分子實體和組成物係生理上可耐受的並且當施用人時通常不會產生不良反應。在一些實施方式中，如本文所用，術語「藥學上可接受的」係指由聯邦或州政府的管理機構批准的或者在美國藥典或其他普遍認可的藥典中列出的用於在動物體內、更特別是在人體內使用。就藥物載體而論的術語「載體」係

指與化合物一起施用的稀釋劑、輔助劑、賦形劑或媒介物。此類藥物載體可以是無菌液體，例如水和油類。較佳的是應用水或水溶液鹽溶液以及右旋糖和甘油水溶液作為載體，特別是用於可注射溶液。合適的藥物載體描述於由 E. W. Martin 編輯的「Remington's Pharmaceutical Sciences [雷明頓藥物科學]」，第 18 版或其他版本中。

**【0046】** 如本文所用，術語「分離的」意味著將參比材料從其通常發現的環境中去除。因此，分離的生物材料可以不含細胞組分，即發現或產生該材料的細胞的組分。在核酸分子的情況下，分離的核酸包括 PCR 產物、凝膠上的 mRNA 條帶、cDNA 或限制性片段。在另一個實施方式中，分離的核酸較佳的是從可以在其被發現的染色體上切除，並且更較佳的是不再與非調節性非編碼區連接，或與位於當在染色體中發現時由分離的核酸分子包含的基因上游或下游的其他基因連接。在又另一個實施方式中，分離的核酸缺少一個或多個內含子。分離的核酸包括插入質體、黏接質體、人工染色體等中的序列。因此，在一個特定實施方式中，重組核酸係分離的核酸。分離的蛋白質可以與其在細胞中結合的其他蛋白質或核酸或兩者結合，或者如果其係膜結合蛋白質則與細胞膜結合。將分離的細胞器、細胞或組織從其在生物體中發現的解剖部位去除。分離的材料可以是但不必是純化的。

**【0047】** 術語「約」和「大約」通常意指在給定測量的性質或精度的情況下測量的量的可接受的誤差程度。典型的

示例性誤差程度在給定值或值範圍的 20% 以內、較佳的是在 10% 以內、更較佳的是在 5% 以內。可替代地，特別是在生物系統中，術語「約」和「大約」可以意指在給定值的一個數量級內、較佳的是在 10 倍或 5 倍內、更較佳的是在 2 倍內的值。除非另有說明，本文給出的數字量係近似的，意味著當沒有明確說明時，可以推斷出術語「約」或「大約」。

**【0048】** 術語「酶替代療法」或「ERT」係指將非天然的經純化的酶引入缺乏這種酶的個體。施用的蛋白質可以從自然來源或藉由重組表現而獲得（如下文更詳細描述的）。該術語也指代將經純化的酶引入個體，該個體原本需要或受益於施用經純化的酶，例如該個體遭受酶不足。所引入的酶可以是在體外產生的經純化的重組酶，或從離體組織或體液（例如像胎盤或動物奶）或從植物純化的蛋白質。

**【0049】** 如本文所用，術語「游離鹼當量」或「FBE」係指米加司他或其鹽中存在的米加司他的量。換句話說，術語「FBE」意指一個量的米加司他游離鹼，抑或由米加司他的鹽提供的當量的量的米加司他游離鹼。例如，由於鹽酸鹽的重量，150 mg 的米加司他鹽酸鹽僅提供和 123 mg 的游離鹼形式的米加司他所提供的同樣多的米加司他。預期其他鹽具有不同的轉換因子，這取決於鹽的分子量。

**【0050】** 除非有相反的確切說明，術語「米加司他」涵蓋米加司他游離鹼或其藥學上可接受的鹽（例如，米加司他 HCl）。

【0051】 術語「突變」和「變體」（例如，如在「順從性突變或變體」中）係指基因或染色體的核苷酸序列的變化。在此提及的兩個術語典型地一起使用 – 例如，如在「突變或變體」中 – 係指前一句中所述之核苷酸序列的變化。如果出於一些原因僅敘述了兩個術語中的一個，則那個缺失的術語旨在包括在內，並且人們應該這樣理解。此外，術語「順從性突變」和「順從性變體」係指順從PC療法的突變或變體，例如順從米加司他療法的突變。特定類型的順從性突變或變體係「HEK測定順從性突變或變體」，其係根據本文所描述的體外HEK測定中的標準確定為順從米加司他療法的突變或變體。

【0052】 F a b r y 氏 病

【0053】 F a b r y 氏 病 係 一 種 罕 見 的 、 進 行 性 的 和 破 壞 性 的 X 連 鎖 溶 酶 體 貯 積 障 礙 。 G L A 基 因 的 突 變 導 致 溶 酶 體 酶  $\alpha$  - G a l A （ 其 係 鞘 糖 脂 代 謝 所 需 的 ） 的 缺 乏 。 從 生 命 的 早 期 開 始 ，  $\alpha$  - G a l A 活 性 的 降 低 導 致 鞘 糖 脂 （ 包 括 G L - 3 和 血 漿 溶 血 G b <sub>3</sub> ） 的 積 累 ， 並 且 導 致 F a b r y 氏 病 的 症 狀 和 生 命 限 制 性 後 遺 症 ， 包 括 疼 痛 、 胃 腸 道 症 狀 、 腎 衰 竭 、 心 肌 病 、 腦 血 管 事 件 和 早 期 死 亡 。 早 期 開 始 療 法 和 終 身 治 療 提 供 了 減 慢 疾 病 進 展 和 延 長 預 期 壽 命 的 機 會 。

【0054】 F a b r y 氏 病 涵 蓋 廣 泛 的 疾 病 嚴 重 程 度 和 發 病 年 齡 ， 儘 管 它 傳 統 上 被 分 為 2 種 主 要 表 型 ， 即 「 經 典 」 和 「 遲 發 」。 經 典 表 型 主 要 已 經 歸 於 具 有 不 可 檢 測 的 至 低 的  $\alpha$  - G a l A 活 性 和 腎 、 心 臟 和 / 或 腦 血 管 表 現 的 更 早 發 作 的 男 性 。 遲

發型表型主要已經歸於具有更高殘留  $\alpha$ -Gal A 活性和該等疾病表現的更晚發作的男性。雜合性女性攜帶者通常表現遲發型表型，但是取決於 X 染色體失活的模式，也可以顯示經典表型。

**【0055】** 已經鑒定出超過 1,000 種導致 Fabry 氏病的 GLA 突變。大約 60% 係誤義突變，導致  $\alpha$ -Gal A 酶中的單胺基酸取代。誤義 GLA 突變通常導致異常折疊的和不穩定形式的  $\alpha$ -Gal A 的產生，並且大多數與經典型表型相關。內質網中的正常細胞質量控制機制阻斷了該等異常蛋白質轉運到溶酶體上，並且將該等異常蛋白質作為過早降解和消除的目標。許多誤義突變形式係米加司他（ $\alpha$ -Gal A 特異性藥理學伴護蛋白）的靶標。

**【0056】** Fabry 氏病的臨床表現具有廣泛的嚴重程度，並且與患者的殘留  $\alpha$ -GAL 水平大致相關。大多數目前治療的患者被稱為經典型 Fabry 氏病患者，其中大多數係男性。該等患者經歷各種器官（包括腎臟、心臟和腦）的疾病，其中疾病症狀首先出現在青春期，並且通常嚴重程度不斷進展，直到生命的第四或第五個十年死亡為止。許多最近的研究表明，存在大量未確診的男性和女性，他們具有一系列通常首次出現在成年期的 Fabry 氏病症狀，例如心臟或腎功能受損和中風。患有這種類型的 Fabry 氏病（稱為遲發型 Fabry 氏病）的個體與經典型 Fabry 氏病患者相比傾向於具有更高的殘留  $\alpha$ -GAL 水平。患有遲發型 Fabry 氏病的個體通常在成年期首次經歷疾病症狀，並且疾病症

狀通常集中在單個器官，例如左心室的擴大或進行性腎衰竭。另外，遲發型 Fabry 氏病也可能以未知原因的中風形式出現。

**【0057】** Fabry 氏患者具有進行性腎臟損害，並且未經治療的患者到生命的第五個十年之前表現出末期腎損害。 $\alpha$ -Gal A 活性的缺乏導致 GL-3 和相關的鞘糖脂在許多細胞類型（包括腎臟中的細胞）中積累。GL-3 積累在足細胞、上皮細胞以及遠端小管和亨利氏環的管狀細胞中。腎功能損害可以表現為蛋白尿和腎小球濾過率降低。

**【0058】** 由於 Fabry 氏病罕見，涉及多個器官，發病年齡範圍廣，並且是異質性的，正確診斷係一個挑戰。醫療保健專業人員中的意識較低，並且誤診頻繁。一旦患者有症狀，加上突變分析，Fabry 氏病的診斷最常基於血漿或外周白血球（WBC）中降低的  $\alpha$ -Gal A 活性來證實。在女性中，診斷甚至更具挑戰性，因為攜帶者女性的酶鑒定由於攜帶者的一些細胞中的隨機 X 染色體失活而不太可靠。例如，一些肯定攜帶者（經典地受影響的男性的女兒）具有從正常到非常低活性範圍的  $\alpha$ -Gal A 酶活性。由於攜帶者在白血球中可以具有正常的  $\alpha$ -Gal A 酶活性，所以僅藉由遺傳學檢驗鑒定  $\alpha$ -Gal A 突變提供了精確的攜帶者標識和 / 或診斷。

**【0059】** 此外，如上所述，Fabry 氏病的發病年齡、進展和嚴重度至少部分依賴於與溶酶體中酶活性相關的底物積累速率。因此，完全缺乏殘留活性可對應於快速的底物積

累，並因此係該疾病的更嚴重形式（具有早期發作和快速進展）。然而，甚至少量的殘留活性可足以降解大量的底物。這進而會導致疾病更輕，發病更遲且因為緩慢的底物積累而進展更慢。考慮到該等因素，認為酶活性甚至適度的增加也可以降低嚴重臨床表型的影響。數據表明，對於大多數LSD，正常活性的僅1%至6%被估計為足以延緩或預防疾病發病或產生更溫和的疾病形式。也就是說，活性上僅小的增加可對底物水平具有顯著影響，並因此對疾病嚴重度和疾病進展速率具有顯著影響。相反，預期體外未顯示響應的突變體溶酶體酶也不會在體內響應。

**【0060】** 在一個或多個實施方式中，被認為順從米加司他的突變形式或變體形式的 $\alpha$ -Gal A被定義為，當突變形式的 $\alpha$ -Gal A在HEK-293細胞中表現時（稱為「HEK測定」），根據良好實驗室規範（Good Laboratory Practice，GLP）驗證的體外測定（GLP HEK或米加司他順從性測定（Migalastat Amenable Assay）），顯示 $\geq 1.20$ 倍的相對增加（+10  $\mu$ M米加司他）和 $\geq 3.0\%$ 野生型的絕對增加（+10  $\mu$ M米加司他）。此類突變或變體在本文中也被稱為「HEK測定順從性」突變或變體。

**【0061】** 已經提供以前的篩選方法，其在開始治療之前評估酶增強。例如，使用HEK-293細胞的測定已經在臨床試驗中用於預測給定的突變是否響應於藥理學伴護蛋白（例如，米加司他）治療。在這個測定中，建立了cDNA構建

體。相應的  $\alpha$ -Gal A 突變形式在 HEK-293 細胞中瞬時表現。然後將細胞  $\pm$  米加司他 (17 nM 至 1 mM) 孵育 4 至 5 天。之後，在細胞裂解物中使用合成的螢光底物 (4-MU- $\alpha$ -Gal) 或藉由蛋白質印跡測量  $\alpha$ -Gal A 水平。這已經針對已知的導致疾病的誤義或小的框內插入 / 缺失突變進行。在美國專利號 8,592,362 中列出了使用該等方法以前鑒定為響應於 PC (例如米加司他) 的突變，將該專利藉由引用以其整體特此併入。

**【0062】** HEK 測定順從性突變至少包括藥理學參考表中列出的那些突變 (例如，美國或國際產品標籤中針對米加司他產品例如 GALAFOLD<sup>®</sup> 所述之那些突變)。如本文所用，「藥理學參考表」係指任何可公開訪問的書面或電子記錄，包括在米加司他產品 (例如，GALAFOLD<sup>®</sup>) 包裝內的產品標籤中或在醫療保健提供者可訪問的網站中，其傳達特定突變或變體是否對米加司他 (例如，GALAFOLD<sup>®</sup>) PC 療法有應答，並且不一定限於以表格形式呈現的書面記錄。在本發明之一個實施方式中，「藥理學參考表」因此係指包括一種或多種順從性突變或變體的任何資訊倉庫。在另一個實施方式中，「藥理學參考表」係指包括本文所公開的新穎突變或變體 (即 A29D、R38S、N53Y、Y88C、V124G、I133F、A143V、Y152N、F159C、A160D、D165N、F169I、L180V、D182G、R196T、W209R、A257T、P259S、G271A、S276T、M290V、A291S、I303T、I303V、L310V、

G 3 6 0 A、G 3 6 0 R、G 3 7 5 A、L 3 9 4 P、G 4 1 1 S 或 N 4 1 9 D ) 的順從性突變或變體的更新存儲庫。用於 H E K 測定順從性突變的示例性藥理學參考表可以在 G A L A F O L D® 批准使用的各個國家的 G A L A F O L D® 的產品特徵和 / 或處方資訊的總結中找到，或者在例如 [www.galafoldamenabilitytable.com](http://www.galafoldamenabilitytable.com) 或者 [www.fabrygenevariantsearch.com](http://www.fabrygenevariantsearch.com) 等網站上找到，其各自藉由引用以其全文特此結合。

**【0063】** 然而，由於只有某些突變順從於米加司他的治療，因此需要鑒定新的突變並確定該等突變是否順從於米加司他的治療。如下實例所述，幾種新的突變已被鑒定並確定為順從於米加司他療法的突變。該等突變包括 A 2 9 D、R 3 8 S、N 5 3 Y、Y 8 8 C、V 1 2 4 G、I 1 3 3 F、A 1 4 3 V、Y 1 5 2 N、F 1 5 9 C、A 1 6 0 D、D 1 6 5 N、F 1 6 9 I、L 1 8 0 V、D 1 8 2 G、R 1 9 6 T、W 2 0 9 R、A 2 5 7 T、P 2 5 9 S、G 2 7 1 A、S 2 7 6 T、M 2 9 0 V、A 2 9 1 S、I 3 0 3 T、I 3 0 3 V、L 3 1 0 V、G 3 6 0 A、G 3 6 0 R、G 3 7 5 A、L 3 9 4 P、G 4 1 1 S 和 N 4 1 9 D。

**【0064】** 因此，在一個或多個實施方式中，米加司他用於治療 F a b r y 氏病和 / 或增強具有選自以下群組的  $\alpha$ -G a l A 突變的患者的  $\alpha$ -G a l A 活性，該群組由以下組成：A 2 9 D、R 3 8 S、N 5 3 Y、Y 8 8 C、V 1 2 4 G、I 1 3 3 F、A 1 4 3 V、Y 1 5 2 N、F 1 5 9 C、A 1 6 0 D 和 D 1 6 5 N。在一個或多個實施方式中，米加司他用於治療 F a b r y 氏病和 / 或增強具有選自以下群組的  $\alpha$ -G a l A 突變的患者的  $\alpha$ -G a l A 活性，該群

組由以下組成：F169I、L180V、D182G、R196T、W209R、A257T、P259S、G271A、S276T和M290V。在一個或多個實施方式中，米加司他用於治療Fabry氏病和/或增強具有選自以下群組的 $\alpha$ -Gal A突變的患者的 $\alpha$ -Gal A活性，該群組由以下組成：A291S、I303T、I303V、L310V、G360A、G360R、G375A、L394P、G411S和N419D。

【0065】 在一個或多個實施方式中，患者具有突變A29D。在一個或多個實施方式中，患者具有突變R38S。在一個或多個實施方式中，患者具有突變N53Y。在一個或多個實施方式中，患者具有突變Y88C。在一個或多個實施方式中，患者具有突變V124G。在一個或多個實施方式中，患者具有突變I133F。在一個或多個實施方式中，患者具有突變A143V。在一個或多個實施方式中，患者具有突變Y152N。在一個或多個實施方式中，患者具有突變F159C。在一個或多個實施方式中，患者具有突變A160D。在一個或多個實施方式中，患者具有突變D165N。在一個或多個實施方式中，患者具有突變F169I。在一個或多個實施方式中，患者具有突變L180V。在一個或多個實施方式中，患者具有突變D182G。在一個或多個實施方式中，患者具有突變R196T。在一個或多個實施方式中，患者具有突變W209R。在一個或多個實施方式中，患者具有突變A257T。在一個或多個實施方式中，患者具有突變

P 2 5 9 S 。 在 一 個 或 多 個 實 施 方 式 中 ， 患 者 具 有 突 變  
 G 2 7 1 A 。 在 一 個 或 多 個 實 施 方 式 中 ， 患 者 具 有 突 變  
 S 2 7 6 T 。 在 一 個 或 多 個 實 施 方 式 中 ， 患 者 具 有 突 變  
 M 2 9 0 V 。 在 一 個 或 多 個 實 施 方 式 中 ， 患 者 具 有 突 變  
 A 2 9 1 S 。 在 一 個 或 多 個 實 施 方 式 中 ， 患 者 具 有 突 變  
 I 3 0 3 T 。 在 一 個 或 多 個 實 施 方 式 中 ， 患 者 具 有 突 變 I 3 0 3 V 。  
 在 一 個 或 多 個 實 施 方 式 中 ， 患 者 具 有 突 變 L 3 1 0 V 。 在 一 個  
 或 多 個 實 施 方 式 中 ， 患 者 具 有 突 變 G 3 6 0 A 。 在 一 個 或 多 個  
 實 施 方 式 中 ， 患 者 具 有 突 變 G 3 6 0 R 。 在 一 個 或 多 個 實 施 方  
 式 中 ， 患 者 具 有 突 變 G 3 7 5 A 。 在 一 個 或 多 個 實 施 方 式 中 ，  
 患 者 具 有 突 變 L 3 9 4 P 。 在 一 個 或 多 個 實 施 方 式 中 ， 患 者 具  
 有 突 變 G 4 1 1 S 。 在 一 個 或 多 個 實 施 方 式 中 ， 患 者 具 有 突 變  
 N 4 1 9 D 。 在 各 種 實 施 方 式 中 ， 該 等  $\alpha$  - G a l A 突 變 相 對 於  
 S E Q I D N O : 2 中 所 示 的 胺 基 酸 序 列 。

【0066】 與 該 等 新 穎 突 變 相 關 的 示 例 性 核 苷 酸 變 化 顯 示 在  
 下 面 的 表 1 中 ：

[表 1]：新穎米加司他順從性突變

核苷酸變化	蛋白質序列變化
c.86C>A	A29D
c.114G>C	R38S
c.157A>T	N53Y
c.263A>G	Y88C
c.371T>G	V124G
c.397A>T	I133F

c.428C>T	A143V
c.454T>A	Y152N
c.476T>G	F159C
c.479C>A	A160D
c.493G>A	D165N
c.505T>A	F169I
c.538T>G	L180V
c.545A>G	D182G
c.587G>C	R196T
c.625T>A	W209R
c.769G>A	A257T
c.775C>T	P259S
c.812G>C	G271A
c.827G>C	S276T
c.868A>G	M290V
c.871G>T	A291S
c.908T>C	I303T
c.907A>G	I303V
c.928C>G	L310V
c.1079G>C	G360A
c.1078G>C	G360R
c.1124G>C	G375A
c.1181T>C	L394P

c.1231G>A	G411S
c.1255A>G	N419D

**【0067】** 因此，在各種實施方式中，米加司他用於治療 Fabry 氏病和 / 或增強具有選自以下群組的 GLA 突變的患者的  $\alpha$ -Gal A 活性，該群組由以下組成：c.86C>A、c.114G>C、c.157A>T、c.263A>G、c.371T>G、c.397A>T、c.428C>T、c.454T>A、c.476T>G、c.479C>A、c.493G>A、c.505T>A、c.538T>G、c.545A>G、c.587G>C、c.625T>A、c.769G>A、c.775C>T、c.812G>C、c.827G>C、c.868A>G、c.871G>T、c.908T>C、c.907A>G、c.928C>G、c.1079G>C、c.1078G>C、c.1124G>C、c.1181T>C、c.1231G>A 和 c.1255A>G。在一個或多個實施方式中，患者具有 GLA 突變 c.86C>A。在一個或多個實施方式中，患者具有 GLA 突變 c.114G>C。在一個或多個實施方式中，患者具有 GLA 突變 c.157A>T。在一個或多個實施方式中，患者具有 GLA 突變 c.263A>G。在一個或多個實施方式中，患者具有 GLA 突變 c.371T>G。在一個或多個實施方式中，患者具有 GLA 突變 c.397A>T。在一個或多個實施方式中，患者具有 GLA 突變 c.428C>T。在一個或多個實施方式中，患者具有 GLA 突變 c.454T>A。在一個或多個實施方式中，患者具有 GLA 突變 c.476T>G。在一個或多個實施方式中，患者具有 GLA 突變 c.479C>A。在一個或多個實施方式中，患者具

有 G L A 突變 c . 4 9 3 G > A 。 在一個或多個實施方式中，患者具有 G L A 突變 c . 5 0 5 T > A 。 在一個或多個實施方式中，患者具有 G L A 突變 c . 5 3 8 T > G 。 在一個或多個實施方式中，患者具有 G L A 突變 c . 5 4 5 A > G 。 在一個或多個實施方式中，患者具有 G L A 突變 c . 5 8 7 G > C 。 在一個或多個實施方式中，患者具有 G L A 突變 c . 6 2 5 T > A 。 在一個或多個實施方式中，患者具有 G L A 突變 c . 7 6 9 G > A 。 在一個或多個實施方式中，患者具有 G L A 突變 c . 7 7 5 C > T 。 在一個或多個實施方式中，患者具有 G L A 突變 c . 8 1 2 G > C 。 在一個或多個實施方式中，患者具有 G L A 突變 c . 8 2 7 G > C 。 在一個或多個實施方式中，患者具有 G L A 突變 c . 8 6 8 A > G 。 在一個或多個實施方式中，患者具有 G L A 突變 c . 8 7 1 G > T 。 在一個或多個實施方式中，患者具有 G L A 突變 c . 9 0 8 T > C 。 在一個或多個實施方式中，患者具有 G L A 突變 c . 9 0 7 A > G 。 在一個或多個實施方式中，患者具有 G L A 突變 c . 9 2 8 C > G 。 在一個或多個實施方式中，患者具有 G L A 突變 c . 1 0 7 9 G > C 。 在一個或多個實施方式中，患者具有 G L A 突變 c . 1 0 7 8 G > C 。 在一個或多個實施方式中，患者具有 G L A 突變 c . 1 1 2 4 G > C 。 在一個或多個實施方式中，患者具有 G L A 突變 c . 1 1 8 1 T > C 。 在一個或多個實施方式中，患者具有 G L A 突變 c . 1 2 3 1 G > A 。 在一個或多個實施方式中，患者具有 G L A 突變 c . 1 2 5 5 A > G 。 在各種實施方式中，該等 G L A 突變係相對於 S E Q I D N O : 3 中所示的核酸序列。

**【0068】** 此外，本發明之各種實施方式提供了用於治療在編碼  $\alpha$ -Gal A 的基因中具有突變的患者中的 Fabry 氏病的 PC，其中該患者被鑒定為在由 SEQ ID NO: 1 和 / 或 SEQ ID NO: 3 中所示的核酸序列編碼的人  $\alpha$ -Gal A 中具有誤義突變。本發明之另一方面關於治療被診斷患有 Fabry 氏病的患者之方法。在一個或多個實施方式中，該方法包括向患者施用治療有效劑量的  $\alpha$ -Gal A 的 PC。在另外的實施方式中，患者在編碼  $\alpha$ -Gal A 的核酸序列中具有誤義突變。本發明之另一方面關於在診斷患有或疑似患有 Fabry 氏病的患者中增強  $\alpha$ -Gal A 之方法。在一個或多個實施方式中，該方法包括向患者施用治療有效劑量的  $\alpha$ -Gal A 的 PC，其中患者具有由相對於 SEQ ID NO: 1 和 / 或 SEQ ID NO: 3 具有誤義突變的核酸序列編碼的突變型  $\alpha$ -Gal A。該等用途和方法的細節和另外的實施方式如下。涉及治療患有 Fabry 氏病的患者之方法、在診斷患有或疑似患有 Fabry 氏病的患者中增強  $\alpha$ -Gal A 之方法、 $\alpha$ -Gal A 的藥理學伴護蛋白用來製造用於治療被診斷患有 Fabry 氏病的患者的藥物的用途或用於治療被診斷患有 Fabry 氏病的患者的  $\alpha$ -Gal A 的藥理學伴護蛋白的實施方式中任一項（其中該患者被鑒定為在由 SEQ ID NO: 1 和 / 或 SEQ ID NO: 3 所列的核酸序列編碼的人  $\alpha$ -Gal A 中具有誤義突變）可以與本發明之任何其他實施方式組合，例如涉及 PC 及其合適的劑量的實施方式。

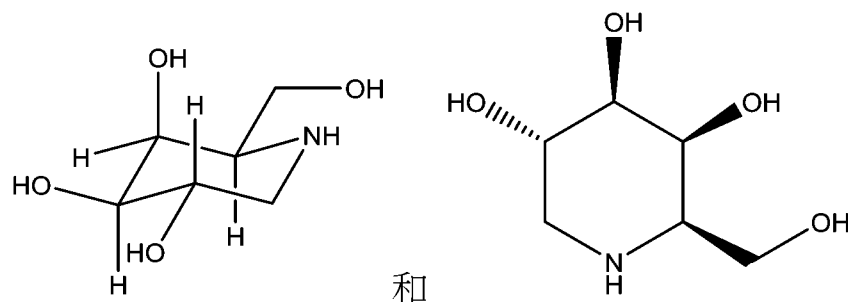
**【0069】** 在一個或多個實施方式中，患者可能在其GLA基因中具有其他突變。例如，內含子區域可能存在可能影響或不影響所得 $\alpha$ -Gal A酶的突變。因此，在一個或多個實施方式中，患者具有由與SEQ ID NO: 1具有至少95%、96%、97%、98%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8或99.9%同一性的核酸序列編碼的突變型 $\alpha$ -Gal A。此外，患者可在GLA基因的編碼區中具有一個或多個另外的突變。因此，在一個或多個實施方式中，患者具有由與SEQ ID NO: 3具有至少95%、96%、97%、98%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8或99.9%同一性的核酸序列編碼的突變型 $\alpha$ -Gal A。此外，在一個或多個實施方式中，患者相對於SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 3具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20或30個突變。還應注意，SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 3中的一些核酸突變可導致所得蛋白質的胺基酸不發生變化，因為各種胺基酸由多個核酸序列編碼。再次，該等實施方式中的任何一個可以與本發明之任何其他實施方式組合，例如涉及順從性突變、PC及其合適的劑量的實施方式。

**【0070】** 藥理學伴護蛋白

**【0071】** 與LSD相關的酶的小分子抑制劑的結合可以增加突變酶和相應的野生型酶的穩定性（參見美國專利號6,274,597；6,583,158；6,589,964；6,599,919；6,916,829和7,141,582，全部藉由引用併入本文）。特

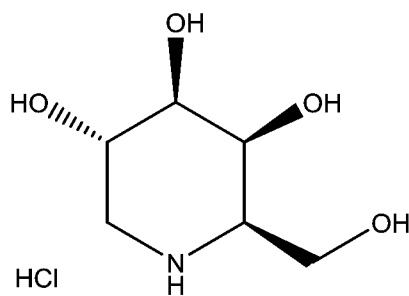
別地，葡萄糖和半乳糖的小分子衍生物（其係若干靶溶酶體酶的特異性的選擇性競爭性抑制劑）的施用有效地增加了體外細胞中酶的穩定性，並且因此增加了酶到溶酶體的運輸。因此，藉由增加溶酶體中酶的量，酶底物的水解預期會增加。這種策略背後的原有理論如下：因為突變酶蛋白在ER中不穩定（Ishii等人，*Biochem. Biophys. Res. Comm.* [生物化學與生物物理學研究通訊] 1996; 220: 812-815），酶蛋白在正常轉運途徑（ER → 高爾基體 → 內體 → 溶酶體）中受阻並過早降解。因此，結合突變酶並增加其穩定性的化合物可以充當酶的「伴護蛋白」，並且增加可以離開ER並移動到溶酶體的量。另外，由於一些野生型蛋白質的折疊和運輸係不完全的，並且在一些情況下，一些野生型蛋白質的多達70%在達到其最終細胞位置之前被降解，伴護蛋白可以用於穩定野生型酶，並且增加可以離開ER並被運輸到溶酶體的酶的量。

**【0072】** 在一個或多個實施方式中，該藥理學伴護蛋白包含米加司他或其鹽。化合物米加司他（也稱為1-去氧半乳糖野尻黴素（1-DGJ）或（2R,3S,4R,5S）-2-（羥甲基）哌啶-3,4,5-三醇）係具有以下化學式的化合物：



米加司他游離鹼

【0073】 如本文所討論，米加司他的藥學上可接受的鹽也可以用於本發明。當使用米加司他的鹽時，調整該鹽的劑量，這樣使得由患者接受的米加司他的劑量與使用米加司他游離鹼時接受的量係相當的。米加司他的藥學上可接受的鹽的一個實例係米加司他 HCl：



米加司他 HCl

【0074】 米加司他係一種低分子量亞胺基糖，並且是 GL-3 末端半乳糖的類似物。體外和體內藥理學研究已經證明，米加司他充當藥理學伴護蛋白，以高親和力選擇性地且可逆地結合野生型  $\alpha$ -Gal A 和特定突變形式的  $\alpha$ -Gal A 的活性位點。米加司他結合穩定了內質網中該等突變形式的  $\alpha$ -Gal A，從而有助於其正確地運輸到溶酶體上，在溶酶體上米加司他的解離允許  $\alpha$ -Gal A 降低 GL-3 和其他底物的水平。

【0075】 在一個具體實施方式中，PC 包含米加司他或其鹽。在另外的實施方式中，PC 包含米加司他鹽酸鹽。

【0076】  $\alpha$ -Gal A 的該等 PC 中任一個都可以與本發明之任何其他實施方式組合使用，例如涉及治療患有 Fabry 氏病的患者之方法、在診斷患有或疑似患有 Fabry 氏病的患者中增強  $\alpha$ -Gal A 之方法、 $\alpha$ -Gal A 的藥理學伴護蛋白

用來製造用於治療被診斷患有 Fabry 氏病的患者的藥物的用途或用於治療被診斷患有 Fabry 氏病的患者的  $\alpha$ -Gal A 的藥理學伴護蛋白的實施方式，連同涉及 PC 的合適劑量、順從性突變以及對在編碼  $\alpha$ -Gal A 的核酸序列中具有某些突變的 Fabry 氏患者的治療的實施方式。

**【0077】** 給藥、配製物和施用

**【0078】** 在一個或多個實施方式中，以每隔一天一次（也稱為「QOD」）的頻率向 Fabry 氏患者施用米加司他或其鹽。在不同實施方式中，本文所述之劑量涉及米加司他鹽酸鹽或當量劑量的米加司他或其不是鹽酸鹽的鹽。在一些實施方式中，該等劑量涉及米加司他的游離鹼。在替代性實施方式中，該等劑量涉及米加司他的鹽。在另外的實施方式中，米加司他的該鹽係米加司他鹽酸鹽。米加司他或米加司他的鹽的施用在本文中被稱為「米加司他療法」。

**【0079】** 米加司他或其鹽的有效量可以在約 100 mg FBE 至約 150 mg FBE 的範圍內。示例性劑量包括約 100 mg FBE、約 105 mg FBE、約 110 mg FBE、約 115 mg FBE、約 120 mg FBE、約 123 mg FBE、約 125 mg FBE、約 130 mg FBE、約 135 mg FBE、約 140 mg FBE、約 145 mg FBE 或約 150 mg FBE。

**【0080】** 再次，應當注意，150 mg 的米加司他鹽酸鹽相當於 123 mg 的游離鹼形式的米加司他。因此，在一個或多個實施方式中，該劑量係以每隔一天一次的頻率施用的 150 mg 的米加司他鹽酸鹽或當量劑量的米加司他或其不

是鹽酸鹽的鹽。如上所述，這個劑量被稱為 123 mg FBE 的米加司他。在另外的實施方式中，該劑量係以每隔一天一次的頻率施用的 150 mg 的米加司他鹽酸鹽。在其他實施方式中，該劑量係以每隔一天一次的頻率施用的 123 mg 的米加司他游離鹼。

**【0081】** 在不同實施方式中，該有效量為約 122 mg、約 128 mg、約 134 mg、約 140 mg、約 146 mg、約 150 mg、約 152 mg、約 159 mg、約 165 mg、約 171 mg、約 177 mg 或約 183 mg 的米加司他鹽酸鹽。

**【0082】** 因此，在不同實施方式中，米加司他療法包括以每隔一天一次的頻率施用 123 mg FBE，例如每隔一天施用 150 mg 的米加司他鹽酸鹽。

**【0083】** 米加司他或其鹽的施用可以持續某一段時間。在一個或多個實施方式中，米加司他或其鹽施用至少 28 天的持續時間，例如至少 30、60 或 90 天，或至少 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、16、20、24、30 或 36 個月，或至少 1、2、3、4 或 5 年。在不同實施方式中，米加司他療法係至少 6 個月（例如至少 6、7、8、9、10、11、12、16、20、24、30 或 36 個月，或至少 1、2、3、4 或 5 年）的長期米加司他療法。

**【0084】** 根據本發明之米加司他或其鹽的施用可以是以適合於任何施用途徑的配製物形式，但是較佳的是以口服劑型（例如片劑、膠囊劑或溶液劑）施用。作為一個實例，

向患者口服施用膠囊劑，每個膠囊劑含有 150 mg 米加司他鹽酸鹽或當量劑量的米加司他或其不是鹽酸鹽的鹽。

**【0085】** 在一些實施方式中，口服施用 PC（例如，米加司他或其鹽）。在一個或多個實施方式中，藉由注射施用 PC（例如，米加司他或其鹽）。PC 可以伴有藥學上可接受的載體，這可以取決於施用方法。

**【0086】** 在一個或多個實施方式中，PC（例如，米加司他或其鹽）作為單一療法施用，並且可以呈適合於任何施用途徑的形式，包括例如以片劑或膠囊劑或液體劑的形式口服，或以注射用無菌水溶液形式施用。在其他實施方式中，PC 以乾燥的凍乾粉末的形式被提供，以在重建期間或之後立即添加到替代酶的配製物中，以防止在施用前在體外進行酶聚集。

**【0087】** 當 PC（例如，米加司他或其鹽）被配製用於口服施用時，片劑或膠囊劑可以藉由常規手段用藥學上可接受的賦形劑來製備，該等賦形劑係例如黏合劑（例如，預糊化玉米澱粉、聚乙烯吡咯啶酮或羥丙基甲基纖維素）；填充劑（例如，乳糖、微晶纖維素或磷酸氫鈣）；潤滑劑（例如，硬脂酸鎂、滑石或二氧化矽）；崩解劑（例如，馬鈴薯澱粉或羥基乙酸澱粉鈉）；或濕潤劑（例如，十二烷基硫酸鈉）。片劑可以藉由本領域公知之方法包衣。用於口服施用的液體製劑可以採取例如溶液、糖漿或懸浮液的形式，或者它們可以作為乾燥的產品（在使用前用水或其他合適的媒介物構建）而存在。此類液體製劑可以藉由常規

手段用藥學上可接受的添加劑來製備，該等添加劑係例如助懸劑（例如，山梨糖醇糖漿、纖維素衍生物或氫化的可食用脂肪）；乳化劑（例如，卵磷脂或阿拉伯膠）；非水性媒介物（例如，杏仁油、油狀酯、乙醇或分餾的植物油）；以及防腐劑（例如，對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯或山梨酸）。適當時，製劑還可以含有緩衝鹽、調味劑、著色劑和甜味劑。可以適當地配製用於口服施用的製劑以使活性伴護蛋白化合物可控制地釋放。

**【0088】** 適合於腸胃外/注射使用的PC（例如，米加司他或其鹽）的藥物配製物通常包括無菌水溶液（在水溶性的情況下）、或者分散體以及用於臨時製備無菌可注射溶液或分散體的無菌粉末。在所有情況下，該形式必須是無菌的且必須具有達到容易注射的程度的流動性。它在生產和儲存條件下必須是穩定的並且必須抗微生物（例如細菌和真菌）的污染作用而保存。載體可以是含有例如以下的溶劑或分散介質：水、乙醇、多元醇（例如，甘油、丙二醇和聚乙二醇等）、其合適的混合物以及植物油。可以例如藉由使用包衣（例如卵磷脂）、在分散體的情況下藉由維持所需顆粒大小以及藉由使用表面活性劑來維持適當的流動性。防止微生物的作用可以藉由不同的抗細菌劑以及抗真菌劑（例如，對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、苄醇、山梨酸等）來實現。在許多情況下，包括等滲劑（例如，糖類或氯化鈉）將是合理的。可以藉由在組成物中使用延遲

吸收的試劑（例如，單硬脂酸鋁和明膠）來實現可注射組成物的延長吸收。

**【0089】** 按照需要，可以藉由將經純化的酶（若有的話）和PC（例如，米加司他或其鹽）以需要的量摻入具有以上列舉的各種其他成分的適當溶劑中，隨後進行過濾或最終滅菌來製備無菌可注射溶液。通常，藉由將各種滅菌的活性成分摻入無菌媒介物中來製備分散體，該無菌媒介物含有基礎分散介質以及來自以上列舉的那些的所需其他成分。在用於製備無菌可注射溶液的無菌粉末的情況下，較佳的製備方法係真空乾燥和冷凍乾燥技術，這從其之前的無菌過濾溶液產生活性成分加上任何另外的所需成分的粉末。

**【0090】** 該配製物可以含有賦形劑。可以被包括在該配製物中的藥學上可接受的賦形劑係：緩衝劑，例如檸檬酸鹽緩衝劑、磷酸鹽緩衝劑、乙酸鹽緩衝劑、碳酸氫鹽緩衝劑、胺基酸、尿素、醇、抗壞血酸和磷脂；蛋白質，例如血清白蛋白、膠原和明膠；鹽，例如EDTA或EGTA和氯化鈉；脂質體；聚乙烯吡咯啉酮；糖，例如右旋糖酐、甘露糖醇、山梨糖醇和甘油；丙二醇和聚乙二醇（例如，PEG-4000、PEG-6000）；甘油；甘胺酸或其他胺基酸；以及脂質。與配製物一起使用的緩衝劑系統包括檸檬酸鹽；乙酸鹽；碳酸氫鹽；以及磷酸鹽緩衝劑。磷酸鹽緩衝劑係一個較佳的實施方式。

【0091】 伴護蛋白化合物的施用途徑可以是口服的或腸胃外的，包括靜脈內、皮下、動脈內、腹膜內、眼內、肌內、經頰、經直腸、經陰道、眼眶內、腦內、真皮內、顱內、脊柱內、心室內、鞘內、腦池內、囊內、肺內、鼻內、經黏膜、經皮或經由吸入。

【0092】 伴護蛋白化合物的上述腸胃外配製物的施用可以是藉由週期性注射製劑的推注，或者可以從儲庫藉由靜脈內或腹膜內施用來施用，該儲庫可以是外部的（例如，靜脈注射袋）或內部的（例如，生物可蝕性植入物）。

【0093】 涉及藥物配製物和施用的實施方式可以與本發明之任何其他實施方式組合，例如涉及治療Fabry氏病患者之方法、 $\alpha$ -Gal A的藥理學伴護蛋白用於製造用於治療被診斷患有Fabry氏病的患者的藥物的用途或用於治療被診斷患有Fabry氏病的患者的 $\alpha$ -Gal A的藥理學伴護蛋白的實施方式，連同涉及順從性突變、PC及其適合的劑量的實施方式。

【0094】 在一個或多個實施方式中，PC（例如，米加司他或其鹽）與ERT組合施用。藉由輸注的方式，藉由外源地引入野生型或具有生物學功能的酶，ERT增加了蛋白質的量。已經針對許多遺傳障礙開發了這種療法，該等遺傳障礙包括如上引用的LSD（例如Fabry氏病）。輸注後，預期外源酶藉由非特異性或受體特異性機制被組織吸收。通常，吸收效率不高，並且外源蛋白質的循環時間短。另外，外源蛋白質係不穩定的，並且經受快速的細胞內降解，而

且在隨後治療的情況下具有不利免疫反應的可能。在一個或多個實施方式中，將伴護蛋白與替代酶（例如，替代  $\alpha$ -Gal A）同時施用。在一些實施方式中，將伴護蛋白與替代酶（例如，替代  $\alpha$ -Gal A）共配製。

**【0095】** 在整個說明書中對「一個實施方式」、「某些實施方式」、「不同實施方式」、「一個或多個實施方式」或「實施方式」的引用意味著與該實施方式相聯繫地描述的具體的特徵、結構、材料或特性被包括在本發明之至少一個實施方式中。因此，在整個說明書的多個位置中出現的短語如「在一個或多個實施方式中」、「在某些實施方式中」、「在不同實施方式中」、「在一個實施方式中」或「在實施方式中」不一定係指本發明之同一實施方式。此外，在一個或多個實施方式中，具體的特徵、結構、材料或特性能以任何合適的方式進行組合。

**【0096】** 儘管已經參照具體實施方式描述了本文的發明，但是應當理解該等實施方式僅僅說明本發明之原理和應用。對熟悉該項技術者而言應當清楚的是，在不脫離本發明之精神和範圍的情況下，可以對本發明之方法和設備進行多種修改和變化。因此，意圖係本發明包括在所附請求項及其等效物的範圍內的修改和變化。

實例：米加司他對  $\alpha$ -Gal A 突變的影響

**【0097】** 在由指示的  $\alpha$ -Gal A 突變形式瞬時轉染的並在不存在或存在  $10 \mu\text{M}$  米加司他的情況下孵育 5 天的 HEK-293 細胞製備的裂解物中測量  $\alpha$ -Gal A 活性。 $\alpha$

-Gal A 活性可表示為每毫克蛋白質每小時釋放的游離 4-MU 的納莫耳 (nmol/mg/hr)。基線  $\alpha$ -Gal A 活性和用 10  $\mu$ M 米加司他孵育後的  $\alpha$ -Gal A 活性另外地表示為基線野生型  $\alpha$ -Gal A 活性的百分比 (% WT)。用於計算該等百分比的野生型  $\alpha$ -Gal A 活性係在沒有米加司他的情況下孵育的野生型轉染的細胞的裂解物中測量的平均活性 (平行測量)。

【0098】 新穎突變 A29D、R38S、N53Y、Y88C、V124G、I133F、A143V、Y152N、F159C、A160D、D165N、F169I、L180V、D182G、R196T、W209R、A257T、P259S、G271A、S276T、M290V、A291S、I303T、I303V、L310V、G360A、G360R、G375A、L394P、G411S 和 N419D 的  $\alpha$ -Gal A 活性測試結果顯示在下面的表 2 中：

[表 2]：米加司他對  $\alpha$ -Gal A 活性的影響

$\alpha$ -Gal A 突變形式	基線 $\alpha$ -Gal A 活性 (nmol/mg/hr)	10 $\mu$ M 米加司他 $\alpha$ -Gal A 活性 (nmol/mg/hr)	曼-惠特尼 (Mann-Whitney) U p 值	基線 $\alpha$ -Gal A 活性 (% WT)	10 $\mu$ M 米加司他 $\alpha$ -Gal A 活性 (% WT)	絕對增加 (% WT)	相對增加
A29D	5091 $\pm$ 413	6877 $\pm$ 474	0.0024	15.1 $\pm$ 1.1	20.3 $\pm$ 1.1	5.1	1.35
R38S	24042 $\pm$ 1962	30928 $\pm$ 1484	0.0026	73.3 $\pm$ 5.5	100 $\pm$ 9.3	26.6	1.29
N53Y	11238 $\pm$ 1196	22871 $\pm$ 2192	0.0001	34 $\pm$ 2.1	68.5 $\pm$ 2.6	34.5	2.04
Y88C	1614 $\pm$ 64	5459 $\pm$ 307	0.0001	4.1 $\pm$ 0.2	14 $\pm$ 1.1	9.9	3.38
V124G	1750 $\pm$ 140	4316 $\pm$ 432	0.0001	4.3 $\pm$ 0.3	10.7 $\pm$ 1	6.4	2.47

$\alpha$ -Gal A突變 形式	基線 $\alpha$ -Gal A活 性(nmol/mg/hr)	10 $\mu$ M米加司他 $\alpha$ -Gal A活性 (nmol/mg/hr)	曼-惠特尼 (Mann- Whitney) U p值	基線 $\alpha$ -Gal A活性(% WT)	10 $\mu$ M米加 司他 $\alpha$ -Gal A活性(% WT)	絕對增 加(% WT)	相對 增加
I133F	293 $\pm$ 19	1542 $\pm$ 154	0.0001	0.7 $\pm$ 0.1	3.8 $\pm$ 0.3	3.1	5.27
A143V	4108 $\pm$ 355	13309 $\pm$ 921	0.0001	13.7 $\pm$ 1	45.5 $\pm$ 3.2	31.7	3.24
Y152N	9417 $\pm$ 783	18554 $\pm$ 1297	0.0001	25.8 $\pm$ 1	51.6 $\pm$ 2.2	25.9	1.97
F159C	4472 $\pm$ 332	9238 $\pm$ 513	0.0001	13.8 $\pm$ 0.9	29.6 $\pm$ 2.3	15.8	2.07
A160D	9985 $\pm$ 523	18238 $\pm$ 1048	0.0001	30.1 $\pm$ 1.7	56 $\pm$ 4.1	25.9	1.83
D165N	1540 $\pm$ 60	10562 $\pm$ 1017	0.0001	6 $\pm$ 0.3	40 $\pm$ 2.7	34	6.86
F169I	4622 $\pm$ 482	15903 $\pm$ 567	0.0001	15.9 $\pm$ 2.1	51.7 $\pm$ 2.2	35.9	3.44
L180V	12900 $\pm$ 829	25437 $\pm$ 1279	0.0001	37.2 $\pm$ 2	73.4 $\pm$ 2.9	36.2	1.97
D182G	28037 $\pm$ 2162	43772 $\pm$ 4156	0.0014	84 $\pm$ 3.7	129.6 $\pm$ 9.7	45.6	1.56
R196T	17659 $\pm$ 1084	26217 $\pm$ 1611	0.0002	47 $\pm$ 2.1	69.5 $\pm$ 2.6	22.4	1.48
W209R	22944 $\pm$ 2196	28729 $\pm$ 1293	0.0006	63.5 $\pm$ 5.4	81.1 $\pm$ 4.6	17.5	1.25
A257T	7405 $\pm$ 465	18990 $\pm$ 1196	0.0001	25.7 $\pm$ 1.5	66.2 $\pm$ 4.1	40.6	2.56
P259S	15425 $\pm$ 1009	28621 $\pm$ 3141	0.0001	44.3 $\pm$ 1.5	79.8 $\pm$ 4.8	35.5	1.86
G271A	4890 $\pm$ 570	18928 $\pm$ 1069	0.0001	12.1 $\pm$ 1.1	46.4 $\pm$ 1.8	34.4	3.87
S276T	547 $\pm$ 44	4104 $\pm$ 439	0.0001	1.3 $\pm$ 0.1	9.6 $\pm$ 0.9	8.3	7.5
M290V	23663 $\pm$ 2202	45804 $\pm$ 2927	0.0001	66.6 $\pm$ 6.2	128.1 $\pm$ 8.2	61.5	1.94
A291S	12908 $\pm$ 1151	20029 $\pm$ 1654	0.0036	47.7 $\pm$ 2.8	74.5 $\pm$ 4	26.8	1.55
I303T	BLD	2809 $\pm$ 520	0.0001	BLD	7.3 $\pm$ 1.4	7.3	NC
I303V	15157 $\pm$ 1669	28958 $\pm$ 3153	0.0001	38.2 $\pm$ 4.6	73.2 $\pm$ 8.8	35	1.91

$\alpha$ -Gal A突變形式	基線 $\alpha$ -Gal A活性(nmol/mg/hr)	10 $\mu$ M米加司他 $\alpha$ -Gal A活性(nmol/mg/hr)	曼-惠特尼(Mann-Whitney) U p值	基線 $\alpha$ -Gal A活性(% WT)	10 $\mu$ M米加司他 $\alpha$ -Gal A活性(% WT)	絕對增加(% WT)	相對增加
L310V	23233 $\pm$ 3157	31936 $\pm$ 2527	0.0036	55.5 $\pm$ 6.3	78.4 $\pm$ 4.8	22.8	1.37
G360A	10510 $\pm$ 874	13443 $\pm$ 1048	0.0137	23.8 $\pm$ 1.4	31.3 $\pm$ 2.6	7.5	1.28
G360R	388 $\pm$ 48	1418 $\pm$ 93	0.0001	1.1 $\pm$ 0.1	4.0 $\pm$ 0.3	3	3.65
G375A	19691 $\pm$ 1167	24212 $\pm$ 1520	0.0169	54.8 $\pm$ 2.6	66.8 $\pm$ 2.4	12	1.23
L394P	5083 $\pm$ 465	7749 $\pm$ 582	0.0001	15.2 $\pm$ 2.1	22.3 $\pm$ 2.4	7.2	1.52
G411S	11132 $\pm$ 675	17543 $\pm$ 867	0.0001	39.1 $\pm$ 2.6	61.1 $\pm$ 3.2	22	1.58
N419D	10639 $\pm$ 512	14558 $\pm$ 678	0.0001	31.5 $\pm$ 1.5	44.1 $\pm$ 2.9	12.6	1.37

【0099】 在表 2 中，計算了平均值  $\pm$  平均值標準誤差 (SEM) 的值。nmol/mg/hr 表示「每 mg 蛋白質每小時釋放的游離 4-MU 的納莫耳」。WT 表示「野生型」。NC 表示「不可計算」。N/A 表示「不適用」。

【0100】 基線和 10  $\mu$ M 米加司他  $\alpha$ -Gal A 活性：使用單尾曼-惠特尼 U 檢驗確定在不存在和存在 10  $\mu$ M 米加司他的情況下孵育的裂解物之間的  $\alpha$ -Gal A 活性差異；在 10  $\mu$ M 米加司他時， $p < 0.05$  的增加被認為係顯著的。「BLD」表示平均  $\alpha$ -Gal A 活性低於檢測限 ( $< 142$  nmol/mg/hr)。

【0101】 基線  $\alpha$ -Gal A 活性 (% WT) = (無米加司他情況下的突變型轉染細胞裂解物中的  $\alpha$ -Gal A 活性  $\div$  無米

加司他情況下的野生型轉染細胞裂解物中的  $\alpha$ -Gal A 活性) \* 100。

**【0102】**  $10 \mu\text{M}$  米加司他  $\alpha$ -Gal A 活性 (% WT) = (與  $10 \mu\text{M}$  米加司他孵育的突變型轉染細胞裂解物中的  $\alpha$ -Gal A 活性 ÷ 無米加司他情況下的野生型轉染細胞裂解物中的  $\alpha$ -Gal A 活性) \* 100。

**【0103】** 絕對增加 (% WT) =  $10 \mu\text{M}$  米加司他  $\alpha$ -Gal A 活性 (% WT) 減去基線  $\alpha$ -Gal A 活性 (% WT)。

**【0104】** 相對增加為突變型轉染細胞裂解物中的  $10 \mu\text{M}$  米加司他  $\alpha$ -Gal A 活性 ÷ 不與米加司他孵育的突變型轉染細胞裂解物中的基線  $\alpha$ -Gal A 活性。

**【0105】** 從表 2 可以看出，新穎  $\alpha$ -Gal A 突變 A29D、R38S、N53Y、Y88C、V124G、I133F、A143V、Y152N、F159C、A160D、D165N、F169I、L180V、D182G、R196T、W209R、A257T、P259S、G271A、S276T、M290V、A291S、I303T、I303V、L310V、G360A、G360R、G375A、L394P、G411S 和 N419D 顯示出對米加司他孵育的符合順應性標準的體外響應。因此，預期具有該等突變的患者可使用本文所述之米加司他治療。

**【0106】** 本文提及的專利和科學文獻建立了熟悉該項技術者可用的知識。本文引用的所有美國專利和公開或未公開的美國專利申請均藉由引用而併入。本文引用的所有公開的外國專利和專利申請均藉由引用特此併入。本文引用的

所有其他公開的參考文獻、文檔、手稿和科學文獻均藉由引用特此併入。

**【0107】** 儘管已經參照本發明之較佳的實施方式具體顯示和描述了本發明，但是熟悉該項技術者應當理解，在不脫離所附請求項所涵蓋的本發明之範圍的情況下，可以在形式和細節上進行各種改變。

**【符號說明】**

**【0108】**

無

**【生物材料寄存】**

國內寄存資訊(請依寄存機構、日期、號碼順序註記)

無

國外寄存資訊(請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記)

無

## 【序列表】

<110> 美商阿米庫斯醫療股份有限公司 (AMICUS THERAPEUTICS, INC. )

<120> 治療在GLA基因中具有突變的患者的Fabry氏病之方法

<130> AT20-002

<150> US 62/986,297

<151> 2020-03-06

<160> 3

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1

<211> 12436

<212> DNA

<213> 智人

<400> 1

```

cccttctgta ggggcagaga ggttctactt cattactgcg tctcctggga aggccatcag      60
gactgctggc taaagtggga accaggactc tttgtgagtt aagaatttgt gtattttatat      120
gtgtgttata cacatTTTTT aaaaaactgt aacgacatca ggttgagcag tcgtctccgg      180
gtggtgaatt atgtgtatTT ttaaattTTa tactatattg ttatttttca aatgttcgaa      240
attgaatatg tagattgttg ttatcagcag aaaaataaac attattcaaa tactctattc      300
agtaaagtaa tttattgggc gcctttgtca agcacgcatt tgcctagatg tgactctaca      360
gataaaattc acttggggcc tccccTTaca gacaatcagg cagtggagac tgagtgcctg      420
aatggataga ccagcactca gaccactatt ttcagtatct gtttttctta actcagggcc      480
gtggttttca aacgttttTc gccttacggt cacccttagg gtcccccgag accggccccag      540
acagacagat atacaaaaac acatacacag tcatgagcgt ccaccatttc cccaccaggc      600
gcagcacagg cggcttcccg gcaactgagat ggggggggagg agggagagag cgcgaggggg      660
gaggggaaag cagagaacga aagaggcggga ggcggccccc gaaccccgct ctggtcttca      720
tcatcaccac ccttgggtcc ccagttccca cccacacacc aacctctaac gataccgggt      780
aattttcctc cttcttccct caaacggcta tagcgagacg gtagacgacg accagaacta      840
cttctgctca cgtaagcgag taatcacgtg agcgcctacg tcatgtgaga tctcggtcac      900
gtgagcaact ctcggtttaa actcgggatc actaaggtgc cgcacttccct tctggtatgg      960
aaatagggcg ggtcaatatc aagaaaggaa gagggtgatt ggttagcggga acgtcttacc      1020

```

tgactgatta ttggtctacc tctggggata accgtcccag ttgccagaga aacaataacg	1080
tcattattta ataagtcac ggtgattggt cgcacctga ggtaaatctt aaaagcccag	1140
gttaccgcg gaaattatg ctgtccggtc accgtgaca tgcagctgag gaaccagaa	1200
ctacatctgg gctgcgcgt tgcgttcgc ttctggccc tegtctctg ggacatcct	1260
ggggctagag cactggaca tggattggca aggacgcta ccatgggctg gctgcactgg	1320
gagcgttca tgtgcaacct tgactgccag gaagagccag attctgcat caggtatcag	1380
atattgggta ctccctccc ttgtctttc catgtgtttg ggtgtgtttg gggaactgga	1440
gagctcaac gggaacagt gagcccagg gagagctccc ccaccgact ctgctgctgc	1500
tttttatcc ccagcaact gtcccgaatc aggactagcc ctaaactttc tctgtgtgac	1560
cttctctggg atgggagtc ggccagcggc cctgtttct ttctctctct ctctctctct	1620
cgttctctt ctctctctt ttctctctt tctctctct ttctctctt cctgcccgg	1680
ttctctttt tcactgctc ttgcagagca gggccacccc ataggcagtg tgcccaaagt	1740
agccctgcc ggttctatc agaccctct tgtgaactc tgccttctt ctgccgggtg	1800
ctaaccgta gaacatctag ggtgggtagg aggaatgggg aactaagatt cgtgccattt	1860
ttctctctt tggggtcgtg gatttctcgg cagtatctg agggagttag agagaccata	1920
aggtcgtga gatctctccc acctgcccc tgagcgtggc atcaggctgg aaggttgaca	1980
tggaggaact ttatacattt acaccttgc gtgagggttg aggctggatt agataggtat	2040
tgaacatac tgacctcac aatccttacc tgtaaattgg gattacaacc ttttaatttc	2100
agggagctga caaaaaaaaa ctgaaaaata gttcttactt cacacaggtg agttttcaag	2160
gagataacct atttaaagta catagcacag cgcttgacca ttcaactgcg cttacagagc	2220
aaatgttcaa tgggaaaatg aatgtaaacc taaaaatctg aatgaatatg tgtatcttc	2280
tggagagagg atatttacct ttcttcaaat tctcaaaggg ctctgtgatt taaaaagggt	2340
taggaatcac tgatagatgt tggtaaaagg tggcagtcac agtacatttc tgtgtccata	2400
agttattcct atgaatatct ttatagataa agtcaggatg ttggtcagac atcacagaag	2460
aaattggcct tgaagtctc atgtgacct gtggtacagt atgtgtggca attttgccea	2520
tcacggattt tttttattg gtatttgcac ctgattataa aactaatgca tgatcattgc	2580
aaaaaatgta gataaagaag agcaaaatga aaataaagat ttccccccac cgttccacca	2640

cccagaaata atcatggttt aaatgttaat atacaacctt acaattgttt tctatataaa	2700
tgaaaacata gatttcitta tttcattatt ttccataaaa aatggatcat gtttatgtca	2760
tgtttggcta atggcaagac cctggcacc cctggcacc agtctgggct caaattctgc ctcattgtta	2820
cttagccctg tgacattggg taaattacac tttttttttt tttttttttt tgagacgggg	2880
tctcgtctg tcgcccaggc tggagtgcag tggcacgac tcggctcact gcaagtcgc	2940
ctcctgggtt cagccattc ttctgcctca gcctcccag tagctgggac tacaggcgcc	3000
tgccaccacg cctggctctt tttttttttt tttttttttt tagtacagac ggggtttcac	3060
catgttagcc aggggtgtct caatctctg acctcgtgat tcgcccgcct cagcctccca	3120
aagtgtggt gtgagccacc gtgcccagcc tfactttttt ttttgagagg gggctcact	3180
ctgtcacca ggttggagtg cagtggcgcg atctctgctc agtgcaaact ccacctccg	3240
ggtttaagca gttctctgt cgtagtctcc tgagtactg ggattacagg cacaccacca	3300
cggccagcta atttttgtat tttcagtaga gacgggttc accatgttgc ccaagctggt	3360
ctcgaactcc tggcctcaag tgatctgcc gccttggcct cccagagtgc tgggattaca	3420
ggtgtgagcc accgcaccg gcctcttttt tcttttttag tctatcatac cttgcaaata	3480
cagtggttct tccatgtgt tggttttgat atttatgtaa tcaaacacat cagtttttcc	3540
ttctgattt ctgactttgg ggtcatgctg agaaagtct ttcctacctg aagataatac	3600
agtataacg tttcttacta gtatttttgt ggatttttta aatattttaa tcttttagtcc	3660
atctgaactt gttcttctat cagaaatgcc acatttaata aataataagt cccatggtat	3720
cagatggctg gaaggacctc tttcgaaact ttgttttaatt ccattaatct gtgtattctt	3780
attctaagc taatagttcc aactagctt cttttatctt ttttttctt tttttttttt	3840
ttttgagctg gagtttcgct cttgttgccc aggctggagt acaatgtcac gatctcggtt	3900
caccgcaacc tccgcctccc aggttcaagc aattctctg cctcctctc gcgagtact	3960
ggaattacag gcatgcgcca ccacgcctag ctattttgta ttttttagtag agatgggggtt	4020
tctccatgtt ggtcaggctg gtctcaaact cccagcctca ggtgatctgc ctgcctcggc	4080
ctcccaaat gctgttatta caggcgtgag ccaccacgcc cagccttcat cttttaatga	4140
atgtacatgt atgtaatctt ttaggtgaac tttttgtaat gttgtgcca gttccttaaa	4200
aagccctttt ggaagctggg caggtggcca cgcctgtaat cccagcattt tgggagtctg	4260
aggcaggtgg atcacttgag gccaggagt caagactagc ctagccaaaa tgcaaaaccc	4320

tgctctact	aaagatacaa	aaattagccg	gatgcatgg	cacatgcctg	taatctcagc	4380
tactcgggag	gctgaggtag	aagaatcgct	tgaaccgggg	aggcagaggt	tgcagtgagc	4440
aagatggcgc	cactgcactc	cagcctgggt	gacagaggga	gactccatct	caaaaaaaaa	4500
aaaaaaaaa	aagataaaaa	ggaaacctaa	gtactcttgg	gctttgttaa	ggatthttgtt	4560
aaatatacaa	aggattgcag	ggaaaattaa	cttattttta	atattgagta	tgcttatcca	4620
agagcaaaat	aatatttctc	catttattca	aatcatttag	gagcatcata	gttttaacat	4680
atgggccttg	cacgtatctt	aaatttatct	ctaggcattt	taggttgttc	agttgttctt	4740
gtgaatggga	tctttttctc	caaataggat	tattgttgat	atctgttgat	tatgttaact	4800
ttgtagtttc	tgactttact	gaactgtctt	cttagatcta	atactctttt	caatttcate	4860
atatatttct	cattcctatt	ttgtttgggg	tttttagggc	gggaatatta	acgggataag	4920
agagacaaaa	gaaaatctgg	aaaaacaatt	cattttacct	tacattgctt	gtgattacta	4980
ccacactatt	actgggttgg	aaaaaattgt	gaaatcccaa	ggtgcctaata	aaatgggagg	5040
tacctaagtg	ttcatttaata	gaattgtaata	gattattgga	atttctcttt	cagtgagaag	5100
ctcttcatgg	agatggcaga	gctcatggtc	tcagaaggct	ggaaggatgc	aggttatgag	5160
tacctctgca	ttgatgactg	ttggatggct	ccccaaagag	attcagaagg	cagacttcag	5220
gcagaccctc	agcgccttcc	tcatgggatt	cgccagctag	ctaattatgt	gagtttatag	5280
ataatgttct	tgttcattca	gaggactgta	agcacttctg	tacagaagct	tgtttagaaa	5340
cagccctcat	ggccgggcgt	ggtggctcac	gctgtaatcc	caacactttg	ggaggccgag	5400
gcgggtggat	cacctgaggt	caagagtcca	agaccagcct	ggccaacatg	gtgaaacccc	5460
aactctatta	aaagtacaaa	aaattagctg	ggcatggtgg	tgaacgcctg	taaccccagc	5520
tacttgggag	gctgaggcag	gagaatcgct	tgaaccagg	aggtggaagt	ttcagtgagc	5580
tgagatcacg	ccattgcact	ctagcctggg	caacaaaaga	gaaactccat	ctcaaaaaaa	5640
aaaacaagga	aaaaaagaaa	cagccctcat	gacacttaga	aagtagaata	gctggctggt	5700
atctgaacat	tgaattgtaa	ggcttatcag	gtggactttg	cattccatca	gcagacaatt	5760
ttttttttt	tttttttttg	agatggagtc	tcattctgtc	tcccaggctg	gagggcagtg	5820
gtgcatctc	ggctcactgc	aagctccacc	tcctgggttc	atgccattct	cctgcctcag	5880
cctcccaagt	agctgggacc	acaggcacc	gccacatgc	ccagttaatt	ttttgtattt	5940

ttagtagaga	cggggtttca	ccatgttagc	caagatggtc	tcgatctcct	gacctcgtga	6000
tccgcccacc	tcggcctccc	aaagtgtctgg	gattacaggc	atgagccacc	gcgcctagcc	6060
tacaaatgtt	ttgtaatagc	tcttgaggcc	catcttggag	ttctcctttt	gctaaaacca	6120
ctgaactctc	taggaggaaa	aaggaacttg	gttcttgaca	tatgtgtgca	tgtatttcca	6180
tataaccttt	aggaagctat	tgcaatggta	ctataaacta	gaatttttaga	agatagaagg	6240
aaaatattct	ggagatcatt	gaagagaaat	ggagtccaac	actagttaaa	gatgatgaag	6300
acagatffff	ttttttgacg	gagtctcgtc	ctgtcgccca	ggctggagtg	cagtggcaca	6360
atctcagctc	actgcaacc	tccacctctt	gggttcaagt	gattctcctg	cctcagcctc	6420
ccaagtagct	gggactacag	gcgcacacca	ccacgcccgg	ctaatttttg	tatttttagt	6480
agagacaagg	ttcaccata	ttcgccaggc	tggtctcgaa	ctcctgacct	tgtaatccgc	6540
ccaccttggc	ctcccaaagt	gctgggatta	caggcatgag	ccaccacgcc	cggccgatga	6600
agacagattt	tattcagtac	taccacagta	gaggaaagag	ccaagttcaa	ttccaaatac	6660
aacaaagaca	ggtggagatt	tatagccaat	gagcagattg	agggggtcag	tggatggaat	6720
atftaagaag	acatcaaggg	tagggagctt	cttgcataag	cttcatgtac	ttaaacaaga	6780
agggtggggg	atgagggaaa	ttgatcagat	atcaatggtg	gcagtattga	cttagcagga	6840
ttcttgctaa	gaggtcttgc	taggacagac	ataggaagcc	aaggtggagg	tctagtcgaa	6900
aagaaggctc	atcagagaag	tctaactaaa	gtttgggtcaa	gaagagtctt	tgtcaaggta	6960
aatctatcat	ttccctcaaa	aghtaatttt	caggatccca	tcaggaagat	tagcatggct	7020
gctagctttc	tcctcagttc	tgggctatag	ctcacatgcc	tagtttgaac	tagctcagca	7080
gaactggggg	atftattctt	tgtcttccaa	caaactcctc	tggatgattt	tgggggtttg	7140
tggggaaaag	cccccaatac	ctggtgaagt	aaccttgtct	cttccccag	cctggaatgg	7200
ttctctcttt	ctgctacctc	acgattgtgc	ttctacaatg	gtgactcttt	tcctccctct	7260
catttcaggt	tcacagcaaa	ggactgaagc	tagggattta	tgcagatggt	ggaaataaaa	7320
cctgcgcagg	cttccctggg	agttttggat	actacgacat	tgatgccag	acctttgctg	7380
actggggagt	agatctgcta	aaatttgatg	gttgttactg	tgacagtttg	gaaaatttgg	7440
cagatggtaa	tgtttcattc	cagagattta	gccacaaagg	aaagaacttt	gaggccatgg	7500
tagctgagcc	aaagaaccaa	tcttcagaat	tttaaatacc	ctgtcacaat	actggaaata	7560
attattctcc	atgtgccaga	gctcccatct	cttctctttc	agttcattaa	ttaattaatt	7620

aattcatgta	aaatccatgc	atacctaacc	atagctaata	ttgtgcactt	ataattcaag	7680
agggtctctaa	gagttaatta	gtaattgtaa	ctctctataa	catcatttag	gggagtcacag	7740
gttgtcaatc	ggtcacagag	aaagaagcat	cttcattcct	gcctttcctc	aatatacaca	7800
ccatctctgc	actacttctt	cagaacaatc	ccagcagtct	gggaggtact	ttacacaatt	7860
taagcacaga	gcaactgcct	gtccctgctg	ctagttttaa	catgaacctt	ccaggtagcc	7920
tcttctttaa	atatacagcc	ccagctgggc	atgatggctc	atgcctgtaa	tcttagcact	7980
ttgggaggct	gaggcgggtg	gattacttga	ggtcaggagt	tcgagaccac	cctggccaac	8040
atggtgaaac	cccattctta	gtaaaaatac	aaaaattagc	tgactttggt	ggcacatgcc	8100
tgtaatccca	gtactttggg	aagctgagac	agaagagtca	cttgaacctg	ggaaacagag	8160
gttgcagtga	gccaagatcg	caccactgca	ctccacctg	gatgacagac	tgaaccccat	8220
ctcaaaaaat	taaaataaaa	taaaataaaa	taactatata	tatagcccca	gctggaaatt	8280
catttctttc	ccttatttta	cccattgttt	tctcatacag	gttataagca	catgtccttg	8340
gccctgaata	ggactggcag	aagcattgtg	tactcctgtg	agtggcctct	ttatatgtgg	8400
ccctttcaaa	aggctgagata	gtgagcccag	aatccaatag	aaactgtactg	atagatagaa	8460
cttgacaaca	aaggaaacca	aggtctcctt	caaagtccaa	cgttacttac	tatcactcta	8520
ccatctctcc	caggttccaa	ccacttctca	ccateccccac	tgctgtaatt	atagcctaag	8580
ctaccatcac	ctggaaagtc	atccttgtgt	cttccccctt	atttcacat	tcatgtcctg	8640
tctatcaaca	gtccttccac	cagtatctct	aaaatatctc	ctgaatcagc	ccacttctt	8700
ccatcttcc	tacatgcacc	ctggccttcc	aagctactat	cggctctcaa	ccagactgct	8760
gggaccacct	gatctctctg	cttccactct	gtctcaacc	ccatctat	tccaagcagc	8820
actagagtta	tcatattaaa	atgtaaata	cagttttttt	tttaaagaaa	aaaacctga	8880
gacttaacag	agttataaaa	aatataaatg	tcatcatcag	ttccctgctt	aaaacctta	8940
actcgttcc	aattgcactt	ggaatgaaac	caaactgcac	tgatccagcc	cttgcctgcc	9000
tccccaaagt	ccaaggggtc	atggctcttt	ccctggctac	actggttttc	tttctgtccc	9060
tcaacactgc	aagcctattg	ctgccccagg	gcctttacac	ttgctttttt	tctgcctaga	9120
acagttcttc	cccaaagatt	tttaaagggc	cgggctcctt	aacattgaag	tcgcagacca	9180
aacgccacat	atgcagacag	ttcttctcta	actactttaa	aatagccctc	tgtccattca	9240

ttcttcatca	cattaacctg	tttaattttc	ttctcagagc	tccacactat	ttggaagtat	9300
ttgttgactt	gttaccatgt	ctccccacta	gagtgttaagt	ttcatgaggg	cagggacctt	9360
gtctgacttt	gactgtatct	ctcgcatatg	gttaagtgtt	aaatagttaa	ttatggaatg	9420
aatccctatt	atccctcat	tatctctgca	aaatagtctt	ttttctcaac	atcttaaacc	9480
tgatatccca	ctgacctatc	tacaaacttt	ttttttgcca	cagagtctca	ctgtcaccca	9540
ggctagagtg	cagtgccgcc	atctcggtct	actgcaacct	ccgcctcccc	ggttttaagcg	9600
attctcttgc	ctcagcctcc	cagtagctgg	gattataggg	gtgcgctacc	acatctggct	9660
aatttttgta	tttttagtag	agatggtttc	accatgtttg	ccaggcttgt	ctcgaactcc	9720
tgacctcaga	tgatccacct	gcctcggcct	cccaaagtgc	tgggattaca	ggcatgagcc	9780
accgtgcccc	gcctctacaa	actttttatt	ccattaacaa	actatatgct	gggatttaag	9840
ttttcttaat	acttgatgga	gtcctatgta	atttctgagc	ttttaatttt	actaagacca	9900
ttttagtctt	gattatagaa	gtaaattaac	tttaagggat	ttcaagttaa	atggcctact	9960
tctgaagcaa	acttcttaca	gtgaaaattc	attataaggg	tttagacctc	cttatggaga	10020
cgttcaatct	gtaaaactca	gagaaggcta	caagtgcctc	ctttaaactg	ttttcatctc	10080
acaaggatgt	tagtagaaa	taaacagaag	agtcataatc	gttttcacag	cccaattata	10140
cagaaatccg	acagtactgc	aatcactggc	gaaattttgc	tgacattgat	gattcctgga	10200
aaagtataaa	gagtatcttg	gactggacat	cttttaacca	ggagagaatt	gttgatgttg	10260
ctggaccagg	gggttggaa	gaccagata	tggtaaaaac	ttgagccctc	cttgttcaag	10320
accctgcggt	aggcttgttt	cctattttga	cattcaaggt	aaatacaggt	aaagtctctg	10380
ggaggaggct	ttatgtgaga	gtacttagag	caggatgctg	tggaaagtgg	tttctccata	10440
tgggtcatct	aggtaacctt	aagaatgttt	cctcctctct	tgtttgaatt	atttcattct	10500
ttttctcagt	tagtgattgg	caactttggc	ctcagctgga	atcagcaagt	aactcagatg	10560
gccctctggg	ctatcatggc	tgctccttta	ttcatgtcta	atgacctccg	acacatcagc	10620
cctcaagcca	aagctctcct	tcaggataag	gacgtaattg	ccatcaatca	ggaccccttg	10680
ggcaagcaag	ggtaccagct	tagacaggta	aataagagta	tatattttaa	gatggcttta	10740
tatacccaat	accaactttg	tcttgggcct	aaatctattt	ttttcccttg	ctcttgatgt	10800
tactatcagt	aataaagctt	cttgctagaa	acattacttt	atttccaaaa	taatgctaca	10860
ggatcatttt	aattttctct	acaagtgtct	gatagtctct	acattaagaa	tgaatgcccc	10920

actaacaggg ccacttatca ctagttgcta agcaaccaca ctttcttggg ttttcagggg 10980  
 gacaactttg aagtgiggga acgacctctc tcaggcttag cctgggctgt agctatgata 11040  
 aaccggcagg agattggggt acctegctct tataccatcg cagttgcttc cctgggtaaa 11100  
 ggagtggcct gtaatcctgc ctgcttcate acacagctcc tccctgtgaa aaggaagcta 11160  
 gggttctatg aatggacttc aaggftaaga agtcacataa atcccacagg cactgttttg 11220  
 cttcagctag aaaatacaat gcagatgtca ttaaagact tactttaaaa tgtttatttt 11280  
 attgccaaact actacttctt gtccaccttt ttctccattc actttaaaag ctcaaggcta 11340  
 ggtggctcat gccgttaate ccagcacttt gggaggctga ggcgggcaga tcacctgagg 11400  
 tcgggacttt gagaccgcc tggacaacat ggtgaaacce catttctaata aaaaatataa 11460  
 aaattagcca ggtgigggtg cgcacctgtg gtcccagcta ctctgggggc tgaggcatga 11520  
 gaatcgcttg aaccggggag tggaggttgc attgagctga gatcatgcca cctcactcca 11580  
 gcctgggcaa caaagattcc atctcaaaaa aaaaaaaaaa gccaggcaca gtggctcatg 11640  
 cctggaatcc cagcactttt ggaagctgag gcaggcagat cacttgaggt taggatttca 11700  
 agaccagcct ggctaacata gtaaagccct gtcttacta aaaatacaaa aattagccag 11760  
 gtatggtggc gagcttctgt agccccagct actcaggaga ctgaggcagg agaactcatt 11820  
 gaaccgggga agtggggggg tgcagtgacc caagatcacg ccaactgcatt ccagcctggg 11880  
 caacagagca agactccatc tcaaaaaaaaa aagtcttatt tcttgaata aaattttccg 11940  
 aagtttaaac tttaggaata aaactattaa acccgtattt actcatccag ataccacccc 12000  
 cccttgttga gattctctcc caattatcaa aatgtgtagc atatttaact accaagagct 12060  
 aaacatcatt aagactgaaa tgtattaaga aggatgtata ggccaggcac ggtgtctcac 12120  
 gcctgtaate ccaacacttt gggaggccaa gtcgggcgga tcacgaggtc aggagatgga 12180  
 gaccatcctg gccaacatgg tgaaaccccc tctctactaa aaatacaaaa attagccagg 12240  
 caggtggcag gcacctgtaa tcccagctac tccagaggct gaggcaggac aatcacttga 12300  
 acctgggagg cagaggctgc agtgagctga ggttgtacca attgcactcc agcctaggta 12360  
 acgagcaaca ctccatctca aaaaaagaaa aaaaaaaga tgtataattt ggaactgtta 12420  
 agaggcattt taaaga 12436

<210> 2

<211> 429  
 <212> PRT  
 <213> 智人

<400> 2

Met Gln Leu Arg Asn Pro Glu Leu His Leu Gly Cys Ala Leu Ala Leu  
 1 5 10 15

Arg Phe Leu Ala Leu Val Ser Trp Asp Ile Pro Gly Ala Arg Ala Leu  
 20 25 30

Asp Asn Gly Leu Ala Arg Thr Pro Thr Met Gly Trp Leu His Trp Glu  
 35 40 45

Arg Phe Met Cys Asn Leu Asp Cys Gln Glu Glu Pro Asp Ser Cys Ile  
 50 55 60

Ser Glu Lys Leu Phe Met Glu Met Ala Glu Leu Met Val Ser Glu Gly  
 65 70 75 80

Trp Lys Asp Ala Gly Tyr Glu Tyr Leu Cys Ile Asp Asp Cys Trp Met  
 85 90 95

Ala Pro Gln Arg Asp Ser Glu Gly Arg Leu Gln Ala Asp Pro Gln Arg  
 100 105 110

Phe Pro His Gly Ile Arg Gln Leu Ala Asn Tyr Val His Ser Lys Gly  
 115 120 125

Leu Lys Leu Gly Ile Tyr Ala Asp Val Gly Asn Lys Thr Cys Ala Gly  
 130 135 140

Phe Pro Gly Ser Phe Gly Tyr Tyr Asp Ile Asp Ala Gln Thr Phe Ala  
 145 150 155 160

Asp Trp Gly Val Asp Leu Leu Lys Phe Asp Gly Cys Tyr Cys Asp Ser  
 165 170 175

Leu Glu Asn Leu Ala Asp Gly Tyr Lys His Met Ser Leu Ala Leu Asn  
 180 185 190

Arg Thr Gly Arg Ser Ile Val Tyr Ser Cys Glu Trp Pro Leu Tyr Met



Leu Glu Asn Thr Met Gln Met Ser Leu Lys Asp Leu Leu  
 420 425

<210> 3  
 <211> 1290  
 <212> DNA  
 <213> 智人

<400> 3  
 atgcagctga ggaatcccga gctccacctg ggctgtgctc tggctctgcg gttcctggcc 60  
 ctctgttctt gggacatccc tggcgctagg gccctcgata acggactggc cgggaccccc 120  
 acaatgggat ggctccactg ggaaaggttc atgtgcaatc tggactgtca ggaggaaccc 180  
 gactcctgca tcagcgaaaa gctcttcatg gagatggccg agctgatggt gagcaggggc 240  
 tgaaggacg ccggctacga gtatctgtgc atcgatgact gctggatggc cctcaaagg 300  
 gactccgaag gcaggctgca ggctgatccc caaaggtttc cccacggaat ccggcagctc 360  
 gccaaactag tgcattccaa gggcctcaag ctctggcatct acgccgacgt gggcaacaaa 420  
 acatgcgccc gattccccgg cagcttcggc tactacgaca tcgacgccc aacattcctt 480  
 gattggggag tggacctgct gaagttcgac ggctgttact gcgattccct ggaaaacctg 540  
 gccgacggct acaaacacat gtccctcgcc ctgaaccgga caggcaggtc catctgttac 600  
 agctgcgagt ggccccgtga catgtggcct ttccagaagc ccaactacac agagatcagg 660  
 cagtactgca accactggag gaacttcgct gacatcgacg actcctggaa gagcatcaag 720  
 agcatcctgg actggaccag ctccaaccag gagaggatcg tggacgtggc tggacccgga 780  
 ggctggaacg accccgatat gctgggtgatt ggcaacttcg gactgagctg gaaccagcag 840  
 gtgaccaga tggccctgtg ggccattatg gccgctcccc tgttcatgtc caacgacctg 900  
 aggcacatca gccccaggc caaggctctg ctgcaggaca aggatgtgat cgccatcaac 960  
 caggaccccc tgggcaagca gggctaccag ctgaggcaag gagataactt cgaggtgtgg 1020  
 gagaggcccc tgtccggact ggcttgggccc gtggccatga tcaatcggca ggagatcggc 1080  
 ggacccccgt cctacacat tgctgtggcc agcctgggaa aaggagtgcg ctgcaacccc 1140  
 gcctgttca ttaccagct gctccccgtg aagcgggaagc tgggcttcta tgagtggacc 1200  
 agcaggctga ggtcccatat caatcctacc ggcaccgtcc tcctccagct cgagaatacc 1260  
 atgcagatga gcctcaagga tctgctgtga 1290

## 【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種治療有需要的人類患者的 Fabry 氏病之方法，該方法包括給該患者施用治療有效劑量的米加司他或其鹽，其中該患者具有選自以下群組的  $\alpha$ -半乳糖苷酶 A 突變，該群組由以下組成：A29D、R38S、N53Y、Y88C、V124G、I133F、A143V、Y152N、F159C、A160D、D165N、F169I、L180V、D182G、R196T、W209R、A257T、P259S、G271A、S276T、M290V、A291S、I303T、I303V、L310V、G360A、G360R、G375A、L394P、G411S 和 N419D。

【請求項2】 如請求項1所述之方法，其中該米加司他或其鹽每隔一天施用給該患者。

【請求項3】 如請求項1所述之方法，其中每隔一天給該患者施用約 100 mg 至約 150 mg 游離鹼當量的該米加司他或其鹽。

【請求項4】 如請求項1所述之方法，其中每隔一天給該患者施用約 123 mg 游離鹼當量的該米加司他或其鹽。

【請求項5】 如請求項1所述之方法，其中每隔一天給該患者施用約 123 mg 的米加司他游離鹼。

【請求項6】 如請求項1所述之方法，其中每隔一天給該患者施用約 150 mg 的米加司他鹽酸鹽。

【請求項7】 如請求項1-6中任一項所述之方法，其中口服施用該米加司他或其鹽。

【請求項8】 如請求項1-6中任一項所述之方法，其中該

米加司他或其鹽藉由注射施用。

【請求項 9】 如請求項 1 - 8 中任一項所述之方法，其中該米加司他或其鹽增強  $\alpha$ -半乳糖苷酶 A 活性。

【請求項 10】 如請求項 1 - 9 中任一項所述之方法，其中該患者係男性。

【請求項 11】 如請求項 1 - 9 中任一項所述之方法，其中該患者係女性。

【請求項 12】 如請求項 1 - 11 中任一項所述之方法，其中該突變係 A 2 9 D。

【請求項 13】 如請求項 1 - 11 中任一項所述之方法，其中該突變係 R 3 8 S。

【請求項 14】 如請求項 1 - 11 中任一項所述之方法，其中該突變係 N 5 3 Y。

【請求項 15】 如請求項 1 - 11 中任一項所述之方法，其中該突變係 Y 8 8 C。

【請求項 16】 如請求項 1 - 11 中任一項所述之方法，其中該突變係 V 1 2 4 G。

【請求項 17】 如請求項 1 - 11 中任一項所述之方法，其中該突變係 I 1 3 3 F。

【請求項 18】 如請求項 1 - 11 中任一項所述之方法，其中該突變係 A 1 4 3 V。

【請求項 19】 如請求項 1 - 11 中任一項所述之方法，其中該突變係 Y 1 5 2 N。

【請求項 20】 如請求項 1 - 11 中任一項所述之方法，其中

該突變係 F 1 5 9 C 。

【請求項 2 1】如請求項 1 - 1 1 中任一項所述之方法，其中該突變係 A 1 6 0 D 。

【請求項 2 2】如請求項 1 - 1 1 中任一項所述之方法，其中該突變係 D 1 6 5 N 。

【請求項 2 3】如請求項 1 - 1 1 中任一項所述之方法，其中該突變係 F 1 6 9 I 。

【請求項 2 4】如請求項 1 - 1 1 中任一項所述之方法，其中該突變係 L 1 8 0 V 。

【請求項 2 5】如請求項 1 - 1 1 中任一項所述之方法，其中該突變係 D 1 8 2 G 。

【請求項 2 6】如請求項 1 - 1 1 中任一項所述之方法，其中該突變係 R 1 9 6 T 。

【請求項 2 7】如請求項 1 - 1 1 中任一項所述之方法，其中該突變係 W 2 0 9 R 。

【請求項 2 8】如請求項 1 - 1 1 中任一項所述之方法，其中該突變係 A 2 5 7 T 。

【請求項 2 9】如請求項 1 - 1 1 中任一項所述之方法，其中該突變係 P 2 5 9 S 。

【請求項 3 0】如請求項 1 - 1 1 中任一項所述之方法，其中該突變係 G 2 7 1 A 。

【請求項 3 1】如請求項 1 - 1 1 中任一項所述之方法，其中該突變係 S 2 7 6 T 。

【請求項 3 2】如請求項 1 - 1 1 中任一項所述之方法，其中

該突變係 M 2 9 0 V 。

【請求項 3 3】如請求項 1 - 1 1 中任一項所述之方法，其中該突變係 A 2 9 1 S 。

【請求項 3 4】如請求項 1 - 1 1 中任一項所述之方法，其中該突變係 I 3 0 3 T 。

【請求項 3 5】如請求項 1 - 1 1 中任一項所述之方法，其中該突變係 I 3 0 3 V 。

【請求項 3 6】如請求項 1 - 1 1 中任一項所述之方法，其中該突變係 L 3 1 0 V 。

【請求項 3 7】如請求項 1 - 1 1 中任一項所述之方法，其中該突變係 G 3 6 0 A 。

【請求項 3 8】如請求項 1 - 1 1 中任一項所述之方法，其中該突變係 G 3 6 0 R 。

【請求項 3 9】如請求項 1 - 1 1 中任一項所述之方法，其中該突變係 G 3 7 5 A 。

【請求項 4 0】如請求項 1 - 1 1 中任一項所述之方法，其中該突變係 L 3 9 4 P 。

【請求項 4 1】如請求項 1 - 1 1 中任一項所述之方法，其中該突變係 G 4 1 1 S 。

【請求項 4 2】如請求項 1 - 1 1 中任一項所述之方法，其中該突變係 N 4 1 9 D 。

【請求項 4 3】如請求項 1 - 4 2 中任一項所述之方法，其中該突變被公開於藥理學參考表中。

【請求項 4 4】如請求項 4 3 所述之方法，其中該藥理學參

考表在批准用於治療 Fabry 氏病的米加司他產品的產品標籤中提供。

【請求項 45】如請求項 43 所述之方法，其中該藥理學參考表在 GALAFOLD<sup>®</sup> 的產品標籤中提供。

【請求項 46】如請求項 43 所述之方法，其中該藥理學參考表在網站上提供。

【請求項 47】如請求項 46 所述之方法，其中該網站係 [www.galafoldamenabilitytable.com](http://www.galafoldamenabilitytable.com) 或 [www.fabrygenevariantsearch.com](http://www.fabrygenevariantsearch.com) 中的一個或多個。

【請求項 48】一種增強診斷為或懷疑患有 Fabry 氏病的患者中的  $\alpha$ -半乳糖苷酶 A 之方法，該方法包括給該患者施用治療有效劑量的米加司他或其鹽，其中該患者具有選自以下群組的  $\alpha$ -半乳糖苷酶 A 突變，該群組由以下組成：A29D、R38S、N53Y、Y88C、V124G、I133F、A143V、Y152N、F159C、A160D、D165N、F169I、L180V、D182G、R196T、W209R、A257T、P259S、G271A、S276T、M290V、A291S、I303T、I303V、L310V、G360A、G360R、G375A、L394P、G411S 和 N419D。

【請求項 49】如請求項 48 所述之方法，其中該米加司他或其鹽每隔一天施用給該患者。

【請求項 50】如請求項 48 所述之方法，其中每隔一天給該患者施用約 100 mg 至約 150 mg 游離鹼當量的該米

加司他或其鹽。

【請求項 51】如請求項 48 所述之方法，其中每隔一天給該患者施用約 123 mg 游離鹼當量的該米加司他或其鹽。

【請求項 52】如請求項 48 所述之方法，其中每隔一天給該患者施用約 123 mg 的米加司他游離鹼。

【請求項 53】如請求項 48 所述之方法，其中每隔一天給該患者施用約 150 mg 的米加司他鹽酸鹽。

【請求項 54】如請求項 48 - 53 中任一項所述之方法，其中口服施用該米加司他或其鹽。

【請求項 55】如請求項 48 - 53 中任一項所述之方法，其中該米加司他或其鹽藉由注射施用。

【請求項 56】如請求項 48 - 55 中任一項所述之方法，其中該患者係男性。

【請求項 57】如請求項 48 - 55 中任一項所述之方法，其中該患者係女性。

【請求項 58】如請求項 48 - 57 中任一項所述之方法，其中該突變係 A29D。

【請求項 59】如請求項 48 - 57 中任一項所述之方法，其中該突變係 R38S。

【請求項 60】如請求項 48 - 57 中任一項所述之方法，其中該突變係 N53Y。

【請求項 61】如請求項 48 - 57 中任一項所述之方法，其中該突變係 Y88C。

- 【請求項62】如請求項48-57中任一項所述之方法，其中該突變係V124G。
- 【請求項63】如請求項48-57中任一項所述之方法，其中該突變係I133F。
- 【請求項64】如請求項48-57中任一項所述之方法，其中該突變係A143V。
- 【請求項65】如請求項48-57中任一項所述之方法，其中該突變係Y152N。
- 【請求項66】如請求項48-57中任一項所述之方法，其中該突變係F159C。
- 【請求項67】如請求項48-57中任一項所述之方法，其中該突變係A160D。
- 【請求項68】如請求項48-57中任一項所述之方法，其中該突變係D165N。
- 【請求項69】如請求項48-57中任一項所述之方法，其中該突變係F169I。
- 【請求項70】如請求項48-57中任一項所述之方法，其中該突變係L180V。
- 【請求項71】如請求項48-57中任一項所述之方法，其中該突變係D182G。
- 【請求項72】如請求項48-57中任一項所述之方法，其中該突變係R196T。
- 【請求項73】如請求項48-57中任一項所述之方法，其中該突變係W209R。

- 【請求項74】如請求項48-57中任一項所述之方法，其中該突變係A257T。
- 【請求項75】如請求項48-57中任一項所述之方法，其中該突變係P259S。
- 【請求項76】如請求項48-57中任一項所述之方法，其中該突變係G271A。
- 【請求項77】如請求項48-57中任一項所述之方法，其中該突變係S276T。
- 【請求項78】如請求項48-57中任一項所述之方法，其中該突變係M290V。
- 【請求項79】如請求項48-57中任一項所述之方法，其中該突變係A291S。
- 【請求項80】如請求項48-57中任一項所述之方法，其中該突變係I303T。
- 【請求項81】如請求項48-57中任一項所述之方法，其中該突變係I303V。
- 【請求項82】如請求項48-57中任一項所述之方法，其中該突變係L310V。
- 【請求項83】如請求項48-57中任一項所述之方法，其中該突變係G360A。
- 【請求項84】如請求項48-57中任一項所述之方法，其中該突變係G360R。
- 【請求項85】如請求項48-57中任一項所述之方法，其中該突變係G375A。

- 【請求項 86】如請求項 48-57 中任一項所述之方法，其中該突變係 L394P。
- 【請求項 87】如請求項 48-57 中任一項所述之方法，其中該突變係 G411S。
- 【請求項 88】如請求項 48-57 中任一項所述之方法，其中該突變係 N419D。
- 【請求項 89】如請求項 48-88 中任一項所述之方法，其中該突變被公開於藥理學參考表中。
- 【請求項 90】如請求項 89 所述之方法，其中該藥理學參考表在批准用於治療 Fabry 氏病的米加司他產品的產品標籤中提供。
- 【請求項 91】如請求項 89 所述之方法，其中該藥理學參考表在 GALAFOLD<sup>®</sup> 的產品標籤中提供。
- 【請求項 92】如請求項 89 所述之方法，其中該藥理學參考表在網站上提供。
- 【請求項 93】如請求項 92 所述之方法，其中該網站係 [www.galafoldamenabilitytable.com](http://www.galafoldamenabilitytable.com) 或 [www.fabrygenevariantsearch.com](http://www.fabrygenevariantsearch.com) 中的一個或多個。

## 【發明圖式】

cccttctgtaggggcagagaggttctacttcattactgcgtctcctgggaaggccatcag 60  
 gactgctggctaaagtgggaaccaggactctttgtgagttaagaatttgtgtatttatat 120  
 gtgtgttatacacatTTTTTAAAAAactgtaacgacatcaggttgagcagtcgtctccgg 180  
 gtggtgaattatgtgtatTTTTTAAATTTTatactatattgttatttttcaaagtgtcgaa 240  
 attgaatatgtagattgttgttatcagcagaaaaataaacattattcaaatactctattc 300  
 agtaaagtaatttattgggcgcctttgtcaagcagcatttgcctagatgtgactctaca 360  
 gataaaattcacttggggcctccccttacagacaatcaggcagtgagagactgagtgctg 420  
 aatggatagaccagcactcagaccactatTTTTCagtatctgtTTTTTcttaactcagggcc 480  
 gtggtTTTCAAACgTTTTTcgcttacgggtcacccttagggTCCCCGagaccggcccag 540  
 acagacagatatacaaaaaacacatacacagtcagcagcgtccaccatttccccaccaggc 600  
 gcagcacaggcggcttcccggcactgagatgggggggaggaggagagagcgcgagggggg 660  
 gaggggaaagcagagaaacgaaagaggcggaggcggccccgaaccccgctctggtcttca 720  
 tcatcaccaccctgggtccccagttcccacccacacaccaacctctaacgataccgggt 780  
 aattttcctccttcttccctcaaacggctatagcgagacggtagacgacgaccagaacta 840  
 cttctgctcacgtaagcgagtaatcacgtgagcgcctacgtcatgtgagatctcggtcac 900  
 gtgagcaactctcggcttaaactcgggatcactaagggtgcccacttcttctggtatgg 960  
 aaataggcggggtcaatatcaagaaaggaagagggtgattgggttagcggaaacgtcttacg 1020  
 tgactgattattgggtctacctctggggataaccgtcccagttgccagagaaacaataacg 1080  
 tcattatttaataagtcacgggtgattgggtccgcccctgagggttaattcttaaaagcccag 1140  
 gttacccgcggaaatttatgctgtccgggtcaccgtgacaatgcagctgaggaaccagaa 1200  
 ctacatctgggctgcgcgcttgcgcttgccttccctggccctcgtttcttgggacatccct 1260  
 ggggctagagcactggacaatggattggcaaggacgcctaccatgggctggctgactgg 1320  
 gagcgttcatgtgcaaccttgactgccaggaagagccagattcctgcatcaggtatcag 1380  
 atattgggtactcccttccctttgcttttccatgtgtttgggtgtgtttggggaactgga 1440  
 gagtctcaacgggaacagttgagcccagggagagctccccaccgactctgctgctgc 1500  
 TTTTTtatcccagcaaaactgtcccgaatcaggactagccctaaactttctctgtgtgac 1560  
 ctttctcctgggatgggagtcgggccagcggcccctgtttcttctctctctctctctct 1620  
 cgttctccttctctttctctttctcttcttctctcttctctctctctcctgcccgg 1680  
 ttctctTTTTTcactgctccttgcagagcagggccaccccataggcagtggtcccaaagt 1740  
 agccctgcccgggttctattcagacccttcttgtgaacttctgctcttctctgcccgggtg 1800  
 ctaaccggtagaacatctagggtgggtaggaggaatggggaactaagattcgtgccattt 1860  
 tttctccttttggggctggtgattttctcggcagtatctcgagggagttagagagaccata 1920  
 aggtcgtgagatctctcccacctgcccctgagcgtggcatcaggctggaagggtgaca 1980  
 tggaggaactttatacatTTTACacctttgcgtgaggggttgaggctggattagataggat 2040  
 tgaacatatctgacctcacaatccttatctgtaaatgggattacaacctTTTaatTTTc 2100  
 agggagctgacaaaaaaaaatctgaaaaatagttcttatctcacacaggtgagttttcaag 2160  
 gagataacctattttaaagtacatagcacagcgttgaccattcaactgcgcttacagagc 2220  
 aaatgttcaatgggaaaatgaatgtaaatctacaaatctgaatgaatatgtgtatTTTTc 2280  
 tggagagaggatatttacctttcttcaaattctcaaagggtctctgtgatttAAAAaggT 2340  
 taggaatcactgatagatgTtggtAAAaggTggcagtcacagtacatttctgtgtccata 2400  
 agttattcctatgaatatctttatagataaagtCaggatgtTggTcagacatcacagaag 2460  
 aaattggccttGtaagtttcatgtgacctgtggTacagtatgtgtggcaattttgccca 2520  
 tcacggattTTTTTTtattgggtatttgcacatctgattataaaaactaatgcatgatcattgc 2580  
 aaaaaatgtagataaagaagagcaaaaatgaaaaataaagatttccccaccgTtccacca 2640  
 ccagaaataatcatggtttaaatgttaataatacaaccttacaattgttttctatataaa 2700  
 tgaaaacatagattttctttattttcattatTTTccataaaaaatggatcatgtttatgtca 2760  
 tgtttggctaatggcaagaccctggcaccagTctgggctcaaattctgcctcattgtta 2820  
 cttagccctgtgacattgggtaaaattacactTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTgagacgggg 2880

圖1A

tctcgctctgtcgcccaggctggagtgcagtgccacgatctcggctcactgcaagtcg	2940
ctcctgggttcacgccattcttctgcctcagcctcccagtagctgggactacaggcgcc	3000
tgccaccacgcctggctcttttttttttttttttttttttttttagtacagacggggttcac	3060
catgttagccagggtggtctcaatctcctgacctcgtgattcgcccgcctcagcctccca	3120
aagtgctggtgtgagccaccgtgccagccttactttttttttttttttttttttttttt	3180
ctgtcaccaggttggtgagtgccagtgccgcatctctgctcagtgcaaacctccacctccg	3240
ggtttaagcagttctcctgtcgtagctcctgagtagctgggattacaggcacaccacca	3300
cggccagctaattttttgtatttttcagtagagacgggtttcaccatggtgcccagctggt	3360
ctcgaactcctggcctcaagtgatctgccgccttggcctcccagagtgctgggattaca	3420
ggtgtgagccaccgcaccggcctcttttttttttttttttttttttttttagtctatcataccttgcaaata	3480
cagtggttcttctctatgtgttggttttgatatttatgtaatcaaacacatcagttttcc	3540
tttctgatttctgactttggggcatgctgagaaagtcctttcctacctgaagataatac	3600
agtatatacgtttcttactagtatttttgtggatttttaaaatatttaaatctttagtc	3660
atctgaacttggttcttctatcagaaatgccacatttaataaataaagtcccatgggat	3720
cagatggctggaaggacctcttctgaaactttgtttaattccattaatctgtgtattctt	3780
attctaatagctaatagttccacactagcttccctttatcttttttttttttttttttt	3840
ttttgagctggagtttcgctcttgttgcccaggctggagtacaatgtcacgatctcggtt	3900
caccgcaacctccgctcccagggtcaagcaattctcctgcctcatcctcgcgagtagct	3960
ggaattacaggcatgcccaccacgcctagctattttgatttttagtagagatggggtt	4020
tctccatggtggtcaggctggtctcaaacctcccagcctcagggtgatctgcctgcctcggc	4080
ctccccaaatgctgttattacaggcgtgagccaccagcccagccttcatcttttaataga	4140
atgtacatgtatgtaatcttttaggtgaactttttgtaatggtgtgccaagttccttaa	4200
aagcccttttggaaagctgggcagggtggccacgcctgtaatcccagcattttgggagtctg	4260
aggcaggtggatcacttgaggccaggagttcaagactagcctagccaaaatgcaaaaccc	4320
tgtctctactaaagatacaaaaattagccggatgcatggcacatgcctgtaatctcagc	4380
tactcgggaggctgaggtagaagaatcgcttgaaccggggaggcagaggttgcaagtgagc	4440
aagatggcgccactgcactccagcctgggtgacagaggagactccatctcaaaaaaaaa	4500
aaaaaaaaaaaaagataaaaaggaaacctaagtactcttgggctttgttaaggattttgtt	4560
aaatatacaaaggattgcagggaaaattaacttatttttaataattgagtagcttatcca	4620
agagcaaaataataatttctccatttattcaaatcatttaggagcatcatagttttaacat	4680
atgggccttgcaagtagctttaaatttctctaggtcatttttaggtgttcagttgttctt	4740
gtgaatgggatctttttctccaaataggattattgttgatctggttgattatgtaact	4800
ttgtagtttctgactttactgaactgtcttcttagatctaataactcttttcaatttcac	4860
atataatttctcattcctattttgtttggggttttttagggcggaatattaacgggataag	4920
agagacaaaagaaaatctggaaaaacaattcattttaccttacattgcttgtgattaacta	4980
ccacactattactgggttgaaaaaattgtgaaatccaagggtgcctaataaatgggagg	5040
tacctaatgttcatttaatgaattgtaattgattattggaatttctctttcagtgagaag	5100
ctcttcatggagatggcagagctcatggtctcagaaggctggaaggatgcaggttatgag	5160
tacctctgcattgatgactgttggatggctcccaaagagattcagaaggcagacttcag	5220
gcagaccctcagcgtttcctcatgggattcgccagctagctaattatgtgagtttatag	5280
ataatggttcttgttcatcagaggactgtaagcacttctgtacagaagcttgtttagaaa	5340
cagccctcatggccgggctgggtggctcacgctgtaatcccaacactttgggaggccgag	5400
gcgggtggatcacctgaggtcaagagttcaagaccagcctggccaacatggtgaaacccc	5460
aactctatataaaagtacaaaaattagctgggcatggtggtgaaacgcctgtaaccccagc	5520
tacttgggaggctgaggcaggagaatcgcttgaaccaggaggtggaagtttcagtgagc	5580
tgagatcacgccattgcactctagcctgggcaacaaaagagaaaactccatctcaaaaaa	5640
aaaacaaggaaaaaaagaaacagccctcatgacacttagaaaagtagaatagctggctgtt	5700
atctgaacattgaattgtaaggcttatcaggtggactttgcattccatcagcagacaatt	5760

圖 1B

ttttttttttttttttttttgagatggagtctcattctgtctcccaggctggagggcagtg	5820
gtgcatctcggctcactgcaagctccacctcctgggttcatgccattctcctgcctcag	5880
cctccaagtagctgggaccacaggcaccgccaccatgccagttaatTTTTTgtattt	5940
ttagtagagacggggtttcaccatgtagccaagatgggtctcgatctcctgacctcgtga	6000
tccgccacctcggcctcccaaagtgctgggattacaggcatgagccaccgcgcctagcc	6060
tacaaatgttttgaatagctcttgaggcccatcttgaggattctccttttgctaaaacca	6120
ctgaactctctaggaggaaaaaggaacttggttcttgacatatgtgtgcatgtatttcca	6180
tataaccttaggaagctattgcaatggtactataaactagaatTTTtagaagatagaagg	6240
aaaatattctggagatcattgaagagaaatggagtccaacactagTTaaagatgatgaag	6300
acagatTTTTTTTTTgacggagtctcgctctgtcgcccaggctggagtgcagtggcaca	6360
atctcagctcactgcaaccctccacctcttgggttcaagtgattctcctgcctcagcctc	6420
ccaagtagctgggactacaggcgcacaccaccacgcccggctaattTTTTgtattTTTtagt	6480
agagacaaggTTTcccatattcgccaggctgggtctcgaactcctgaccttgtaatccgc	6540
ccaccttggcctcccaaagtgctgggattacaggcatgagccaccacgcccggccgatga	6600
agacagatTTTattcagtagtaccacagtagaggaaagagccaagTTcaattccaaatac	6660
aacaaagacaggtggagatttatagccaatgagcagattgaggggggtcagtggatggaat	6720
atTTaagaagacatcaagggtagggagcttcttgctaaagcttcatgtacttaacaaga	6780
aggggtgggggatgagggaaattgatcagatatcaatgggtggcagattgacttagcagga	6840
ttcttgctaaagaggtcttgctaggacagacataggaagccaaggtggaggtctagtcgaa	6900
aagaaggtcatcagagaagtctaactaaagTTTgggtcaagaagagtctTTgtcaaggt	6960
aatctatcatttccctcaaaaggtattTTTcaggatcccatcaggaagattagcatggct	7020
gctagcttctcctcagttctgggctatagctcacatgcctagttTgaactagctcagca	7080
gaactgggggatttattctttgtcttccaacaaactcatctggatgattTTTgggggttg	7140
tggggaaaagcccccaatacctgggtgaagtaaccttgtctcttccccagcctggaatgg	7200
ttctctctttctgctacctcacgattgtgcttctacaatgggtgactcttttccctcctct	7260
cattttaggttccacagcaaaggactgaagctagggatttatgcagatgTggaaataaaa	7320
cctgctcaggcttccctgggagttttggatactacgacattgatgccagacctttgctg	7380
actggggagtagatctgctaaaatttgatgggtgttactgtgacagttTggaaaattTgg	7440
cagatggtaatgtttcattccagagatttagccacaaggaaagaactTTgaggccatgg	7500
tagctgagccaaagaaccaatcttcagaattTTTaaataccctgtcacaatactggaata	7560
attattctccatgtgccagagctcccatctcttctctttcagttcatttaatttaatt	7620
aattcatgtaaaatccatgcatacctaacctagctaatattgtgcacttataattcaag	7680
agggctctaagagTTaattagtaattgtaactctctataacatcatttaggggagTccag	7740
gttgTcaatcggTcacagagaaagaagcatcttcattcctgccttccctcaatatacaca	7800
ccatctctgcactacttccctcagaacaatcccagcagTctgggaggtactTTacacaatt	7860
taagcacagagcaactgcctgtccctgctgctagTTTaaacatgaaccttccaggtagcc	7920
tcttcttaaaatatacagccccagctgggcatgatggctcatgcctgtaatcctagcact	7980
ttgggaggtgagggcgggtggattacttgaggTcaggagTtcgagaccacctggccaac	8040
atgggtgaaacccatctctagTaaaaatacaaaaattagctgactTTggTggcacatgcc	8100
tgtaatcccagctactTgggaagctgagacagaagagTcactTgaacctgggaaacagag	8160
gtTgcagTgagccaagatcgcaccactgcactccacctggatgacagactgaacccat	8220
ctcaaaaaattaaaataaaaataaaaataaaataactatataatagccccagctggaaatt	8280
catttcttcccttattttaccattgttttctcatacaggttataagcacatgtccttg	8340
gcctgaataggactggcagaagcattgtgtactcctgtgagTggcctctttatagtgg	8400
ccctttcaaaaggtgagatagtgagcccagaatccaatagaactgTactgatagatagaa	8460
cttgacaacaaaggaaaccaaggtctccttcaaagtccaagTtacttactatcatccta	8520
ccatctctcccaggttccaaccacttctcccatccccactgctgtaattatagcctaag	8580
ctaccatcacctggaaagTcatccttgtgtcttccccctttatttaccattcatgtcctg	8640

圖 1C

tctatcaacagtccttccaccagtatctctaaaatatctcctgaatcagcccacttcctt	8700
ccatcttcactacatgcaccctggccttccaagctactatcggctctcaaccagactgct	8760
gggaccacctgatctctctgcttccactctgtctcaacccccatctatcttccaagcagc	8820
actagagttatcatattaaaatgtaaatatcagtttttttttaagaaaaaacctga	8880
gacttaacagagttataaaaaatataaatgtcatcatcagttccctgcttaaaacctta	8940
actogcttccaattgcacttggaaatgaaaccaaactgcactgatccagcccttgctgcc	9000
tccccaaagtccaaggggtcatggctcttccctggctacactggttttcttctgtccc	9060
tcaacactgcaagcctattgctgccccagggcctttacacttgcttttttctgctaga	9120
acagttcttccccaaagatttttaaagggccgggctccttaacattgaagtcgcagacca	9180
aacgccacatatgcagacagttcttctctaactactttaaaatagccctctgtccattca	9240
ttcttcatcacattaacctgtttaattttcttctcagagctccacactatttggaagat	9300
ttggtgacttggtaccatgtctcccactagagtgtaagttcatgagggcagggacctt	9360
gtctgactttgactgtatctctcgcataatgggttaagtggttaaatagttatttatggaatg	9420
aatccctattatccctcattatctctgcaaaatagcttttttctcaacatcttaaac	9480
tgatatcccacctgcctatctacaaaacttttttttgcgacagagctcactgtcaccca	9540
ggctagagtgcagtgccgcatctcggctcactgcaacctccgctcccgggtttaagcg	9600
attctcttgctcagcctcccagtagctgggattatagggctgcgctaccacatctggct	9660
aatttttgtattttttagtagagatggtttcacatggtggccaggcttgtctcgaactcc	9720
tgacctcagatgatccacctgcctcggcctcccaaagtgctgggattacaggcatgagcc	9780
accgtgcccagcctctacaaaactttttattccattaacaaactatatgctgggatttaag	9840
ttttcttaataacttgatggagtccctatgtaattttcgagcttttaattttactaagacca	9900
tttttagttctgattatagaagtaaatcttaagggatttcaagttatatggcctact	9960
tctgaagcaaacttcttacagtgaaaattcattataaggggttagacctccttatggaga	10020
cgttcaatctgtaaaactcaagagaaggctacaagtgcctcctttaaactgttttcatctc	10080
acaaggatgtagtagaaagtaaacagaagagtcataatctgttttcacagcccaattata	10140
cagaaatccgacagtagtcaatcactggcgaaattttgctgacattgatgatctctgga	10200
aaagtataaagagtatcttggactggacatcttttaaccaggagagaattggtgatggtg	10260
ctggaccagggggttggaaatgaccagatatggtaaaaacttgagccctccttgttcaag	10320
accctgcggtaggcttgtttcctattttgacattcaaggtaaaatacaggtaaaagttcctg	10380
ggaggaggctttatgtgagagtacttagagcaggatgctgtggaaagtggtttctccata	10440
tgggtcatctaggttaactttaagaatgtttcctcctctcttgtttgaattatttcattct	10500
ttttctcagttagtgttggaactttggcctcagctggaatcagcaagtaactcagatg	10560
gccctctgggctatcatggctgctcctttattcatgtctaatagacctccgacacatcagc	10620
cctcaagccaaagctctccttcaggataaggacgtaattgccatcaatcaggacccttg	10680
ggcaagcaaggtaccagcttagacaggtaaataagagtatatattttaagatggcttta	10740
tatacccaataccaactttgtcttgggectaaatctattttttcccttgctcttgatgt	10800
tactatcagtaataaagcttcttgctagaaacattactttatttccaaaataatgctaca	10860
ggatcatttttaatttttctacaagtgcttgatagttctgacattaagaatgaatgccaa	10920
actaacagggccacttatcactagttgctaagcaaccacactttcttggtttttcagggga	10980
gacaactttgaagtgtgggaacgacctctctcaggccttagcctgggctgtagctatgata	11040
aaccggcaggagattggtggacctcgtctctataccatcgcagttgcttccctgggtaaa	11100
ggagtggcctgtaatcctgcctgcttcatcacacagctcctccctgtgaaaaggaagcta	11160
gggttctatgaatggacttcaagggttaagaagtcacataaatcccacaggcactgttttg	11220
cttcagctagaaaatacaatgcagatgtcattaaaagacttactttaaaatgtttat	11280
attgccaaactacttctgtccaccttttctccattcactttaaaagctcaaggcta	11340
ggtggctcatgctgtaatcccagcactttgggaggctgaggcgggcagatcacctgagg	11400
tcgggactttgagaccgctggacaacatggtgaaacccatttctaataaaaatataa	11460
aaattagccaggtgtggtggcgcacctgtggtcccagctactctgggggctgaggcatga	11520

圖 1D

gaatcgcttgaacccgggagtgagggttgacattgagctgagatcatgccacctcactcca 11580  
gcctgggcaacaaagattccatctcaaaaaaaaaaaaaaaaaagccaggcacagtggctcatg 11640  
cctggaatcccagcacttttggaagctgaggcaggcagatcacttgaggttaggatttca 11700  
agaccagcctggctaacaatagtaaagccctgtctctactaaaaatacaaaaattagccag 11760  
gtatgggtggcgagcttctgtagccccagctactcaggagactgaggcaggagaatcactt 11820  
gaacccgggaagtgggggggtgcagtgacccaagatcacgccactgcattccagcctggg 11880  
caacagagcaagactccatctcaaaaaaaaaaagttctatttccttgaataaaaattttcgg 11940  
aagtttaaacttttaggaataaaaactattaaaccgtaatttactcatccagatacccacc 12000  
cccttggtgagattctctcccaattatcaaaatgtgtagcatatttaactaccaagagct 12060  
aaacatcattaagactgaaatgtattaagaaggatgtataggccaggcacggtgtctcac 12120  
gcctgtaatcccaacactttgggaggccaagtgcggcgatcacgaggtcaggagatgga 12180  
gaccatcctggccaacatgggtgaaacccctctctactaaaaatacaaaaattagccagg 12240  
caggtggcaggcacctgtaatcccagctactccagaggctgaggcaggacaatcacttga 12300  
acctgggaggcagaggctgcagtgagctgaggttgtaccaattgcactccagcctaggta 12360  
acgagcaacactccatctcaaaaaaagaaaaaaaaaagatgtataatttggaactgtta 12420  
agaggcatttttaaga 12436

圖1E

MQLRNPELHL	GCALALRFLA	LVSWDIPGAR	ALDNGLARTP	TMGWLHWERF	MCNLDCQEPP	60
DSCISEKLFM	EMAELMVSEG	WKDAGYEYLC	IDDCWMAPQR	DSEGRLOADP	QRFPHGIRQL	120
ANYVHSKGLK	LGIYADVGNK	TCAGFPGSFG	YYDIDAQTFA	DWGVDLLKFD	GCYCDSLENL	180
ADGYKHMSLA	LNRTGRSIVY	SCEWPLYMWP	FQKPNYTEIR	QYCNHWRNFA	DIDDSWKSJK	240
SILDWTSFNQ	ERIVDVAGPG	GWNDPDMLVI	GNFGLSWNQ	VTQMALWAIM	AAPLFMSNDL	300
RHISPQAKAL	LQDKDVIAIN	QDPLGKQGYQ	LRQGDNFVW	ERPLSGLAWA	VAMINRQEIG	360
GPRSYTIAVA	SLGKGVACNP	ACFITQLLPV	KRKLGFYEWT	SRLRSHINPT	GTVLLQLENT	420
MQMSLKDLL						429

## 圖2

atgcagctgaggaatcccgagctccacctgggctgtgctctggctctgcggttcctggccctc  
gtgtcctgggacatccctggcgctagggccctcgataacggactggcccggacccccacaatg  
ggatggctccactgggaaagggttcatgtgcaatctggactgtcaggaggaacccgactcctgc  
atcagcgaagactcttcatggagatggccgagctgatggtgagcagggctggaaggacgcc  
ggctacgagtatctgtgcatcgatgactgctggatggcccctcaaagggactccgaaggcagg  
ctgcaggctgatcccaaagggttccccacggaatccggcagctcgccaactacgtgcattcc  
aaggccctcaagctcggcatctacgccgacgtgggcaacaaaacatgcgccgattccccggc  
agcttcggctactacgacatcgacgccagacattcgctgattggggagtggacctgctgaag  
ttcgacggctgttactgcgattccctggaaaacctggccgacggctacaaacacatgtccctc  
gccctgaaccggacaggcaggtccatcgtgtacagctgcgagtggcccctgtacatgtggcct  
ttccagaagcccaactacacagagatcaggcagtagtgcaccactggaggaacttcgctgac  
atcgacgactcctggaagagcatcaagagcatcctggactggaccagcttcaaccaggagagg  
atcgtggacgtggctggaccggaggctggaacgaccccgatatgctggtgattggcaacttc  
ggactgagctggaaccagcaggtgaccagatggccctgtgggccattatggccgctccctg  
ttcatgtccaacgacctgaggcacatcagccccaggccaaggctctgctgcaggacaaggat  
gtgatcgccatcaaccaggaccccctgggcaagcagggtaccagctgaggcaaggagataac  
ttcgaggtgtgggagaggcccctgtccggactggcttgggcccgtggccatgatcaatcggcag  
gagatcggcggaccccggctcctacaccattgctgtggccagcctgggaaaaggagtgcctgc  
aaccggcctgcttaccagctgctccccgtgaagcggaaagctgggcttctatgagtgg  
accagcaggctgaggtcccatatcaatcctaccggcaccgtcctcctccagctcgagaatacc  
atgcagatgagcctcaaggatctgctgtga

## 圖3