202146426

(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 202146426 A

(43)公開日： 中華民國 110 (2021) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：110108016 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 03 月 05 日

(51)Int. Cl.： *C07K7/06 (2006.01)* *A61K38/08 (2019.01)*
A61P29/00 (2006.01) *A61P27/02 (2006.01)*
A61P19/10 (2006.01)

(30)優先權：2020/03/05 美國 62/985,603

(71)申請人：南韓商柳柳製藥股份有限公司 (南韓) YUYU PHARMA, INC. (KR)
南韓

(72)發明人：柳源相 YU, WONSANG (KR) ；朴 鐘弘 PARK, LARRY CHONG (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：261 項 圖式數：79 共 531 頁

(54)名稱

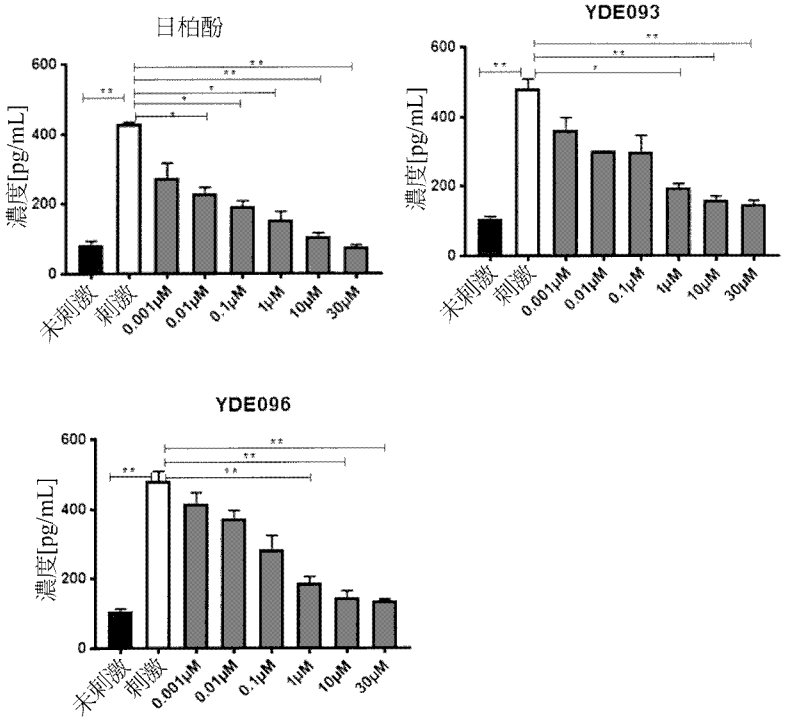
使用肽及醫藥組合物治療發炎疾病

(57)摘要

本發明揭示使用肽治療發炎疾病之方法及使用肽之醫藥組合物。

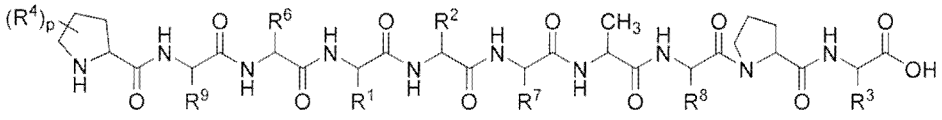
Disclosed are methods of treating inflammatory diseases with peptides and pharmaceutical compositions using peptides.

指定代表圖：



【圖1A】

特徵化學式：



(I)

202146426

【發明摘要】

【中文發明名稱】

使用肽及醫藥組合物治療發炎疾病

【英文發明名稱】

TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES WITH PEPTIDES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

【中文】

本發明揭示使用肽治療發炎疾病之方法及使用肽之醫藥組合物。

【英文】

Disclosed are methods of treating inflammatory diseases with peptides and pharmaceutical compositions using peptides.

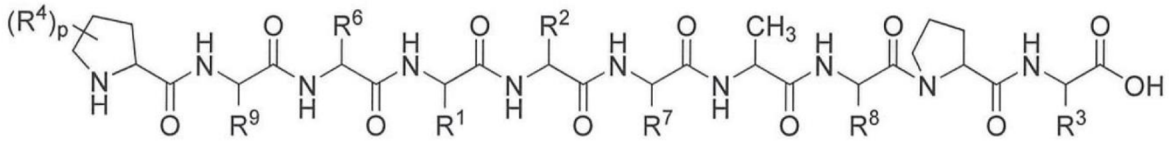
【指定代表圖】

圖1A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

使用肽及醫藥組合物治療發炎疾病

【英文發明名稱】

TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES WITH PEPTIDES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於使用肽及醫藥組合物治療發炎疾病。

【先前技術】

【0002】 發炎係保護哺乳動物免遭入侵病原體傷害之機制。然而，不受控制之發炎會導致組織損傷且為許多疾病之病因。發炎疾病，無論慢性還是急性，每天折磨許多患者且在健康護理行業中呈現重要問題。具有顯著發炎成分之疾病及病症包括皮膚病症、腸病、某些退化性神經病症、關節炎及自體免疫性疾病。對於一些患者，膳食或環境因素可觸發自體免疫性或發炎反應。在其他患者中，基因因素可在疾病中起重要作用。在多種發炎性病狀中，促炎性細胞介素，尤其IL-1β及IL-6在各種發炎相關疾病之發病機制中起重要作用。

【0003】 介白素-6 (IL-6)為主要促炎性細胞介素且由212個胺基酸與兩個N連接之醣基化位點組成。IL-6醣蛋白具有約26 kDa之分子量。IL-6信號傳導由IL-6與可溶性或表面結合之IL-6受體鏈(IL-6R)之結合介導，使得複合物能夠與細胞表面跨膜gp130次單元相互作用。該相互作用介導細胞內信號傳導且負責免疫細胞之增殖及分化。

【0004】 介白素-1β (IL-1β)為由活化巨噬細胞產生作為前驅物之促

炎性細胞介素。以蛋白分解方式加工之IL-1β之分子量為17.5 kDa。蛋白水解裂解後，藉由活性IL-1β與IL-1受體I型(IL-1R1)之結合起始信號轉導，其繼而與跨膜IL-1受體輔助蛋白(IL-1RAP)締合。所形成之複合物觸發信號轉導。IL-1β為發炎反應中之關鍵介體且該細胞介素影響多種細胞活性，諸如細胞增殖、分化及細胞凋亡。

【0005】 需要減少發炎之新療法。

【發明內容】

【0006】 在一個態樣中，本文提供預防或治療個體的IL-1α、IL-1β、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α、MMP3、CCL-2、CCL-3、CCL-4、Fas、TIMP-1或Th1、Th2及/或Th17衍生之細胞介素或促炎性趨化介素介導之疾病或病症的方法，其包含向該個體投與本文所揭示之化合物。

【0007】 在另一態樣中，提供減少個體之細胞中IL-1α、IL-1β、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α、MMP3、CCL-2、CCL-3、CCL-4、Fas、TIMP-1或Th1、Th2及/或Th17衍生之細胞介素或促炎性趨化介素產生的方法，其包含向該個體投與本文所揭示之化合物。

【0008】 在另一態樣中，提供降低個體之細胞中之NF-κB轉錄活性的方法，其包含向該個體投與本文所揭示之化合物。

【0009】 在另一態樣中，提供預防或治療個體之乾性角膜結膜炎(乾眼症)之方法，其包含向該個體投與本文所揭示之化合物。

【0010】 在另一態樣中，提供預防或治療個體之乾眼病(DED)之方法，其包含向該個體投與本文所揭示之化合物。

【圖式簡單說明】

【0011】 **圖1A-圖1D**為顯示測試化合物以劑量依賴性方式減弱聚I:C刺激之原代人類角膜上皮細胞之IL-6釋放的圖；所測試之化合物：YDE-093、YDE-096、YDE-100、YDE-101、YDE-102、YDE-103、YDE-104、YDE-105、YDE-106及YDE-107。

【0012】 **圖2A-圖2BF**為顯示在以下測試化合物下48小時及72小時之後對原代角膜上皮細胞之細胞增殖之影響的圖：YDE-012、YDE-019、YDE-038、YDE-044、YDE-045、YDE-047、YDE-048、YDE-049、YDE-050、YDE-051、YDE-052、YDE-053、YDE-054、YDE-055、YDE-056、YDE-057、YDE-058、YDE-059、YDE-060、YDE-061、YDE-062、YDE-063、YDE-064、YDE-065、YDE-066、YDE-067、YDE-072、YDE-073、YDE-074、YDE-075、YDE-076、YDE-077、YDE-078、YDE-079、YDE-080、YDE-081、YDE-082、YDE-083、YDE-084、YDE-085、YDE-086、YDE-087、Diquas及hEGF。

【0013】 **圖3**為顯示YDE-053、YDE-060或YDE-065對聚I:C刺激之原代人類角膜上皮細胞之IL-1β、IL-6、IL-8、MIP-1α、MIP-1β、RANTES及TNF-α釋放的影響的圖。

【0014】 **圖4**為顯示YDE-053對聚I:C刺激之原代人類角膜細胞之NF-κB (p65)轉錄活性的影響的圖。

【0015】 **圖5**為表示測試化合物對聚I:C刺激之原代人類角膜上皮細胞之IL-6釋放的影響的圖；所測試之化合物：YDE-053、YDE-048、YDE-056、YDE-057、YDE-058、YDE-067、YDE-079、YDE-011、YDE-093、YDE-096、YDE-053及YDE-043。

【0016】 **圖6**為顯示多種刺激劑對IL-6含量之影響的圖。

【0017】 **圖7**為顯示Xiidra®對由多種刺激劑誘發之IL-6含量之影響的圖。

【0018】 **圖8**為顯示YDE-011對由多種刺激劑誘發之IL-6含量之影響的圖。

【0019】 **圖9**為顯示YY-101、YDE-011及YDE-043對由LPS誘發之IL-2含量之影響的圖。

【0020】 **圖10**為顯示YY-101、YDE-011及YDE-043對由LPS誘發之IL-6含量之影響的圖。

【0021】 **圖11**為顯示YY-101、YDE-011及YDE-043對由LPS誘發之IL-8含量之影響的圖。

【0022】 **圖12**為顯示YY-101、YDE-011及YDE-043對由LPS誘發之IL-10含量之影響的圖。

【0023】 **圖13**為顯示YY-101、YDE-011及YDE-043對由LPS誘發之TNF-α含量之影響的圖。

【0024】 **圖14**為顯示YY-101、YDE-011及YDE-043對由LPS誘發之MMP-3含量之影響的圖。

【0025】 **圖15**為顯示YY-101、YDE-011及YDE-043對由LPS誘發之CCL2/MCP-1含量之影響的圖。

【0026】 **圖16**為顯示YY-101、YDE-011及YDE-043對由LPS誘發之CCL3/MIP-1α含量之影響的圖。

【0027】 **圖17**為顯示YY-101、YDE-011及YDE-043對由LPS誘發之CCL4/MIP-1β含量之影響的圖。

【0028】 **圖18**為顯示YY-101、YDE-011及YDE-043對由LPS誘發之

IL-1α/IL-1F1含量之影響的圖。

【0029】 **圖19**為顯示YY-101、YDE-011及YDE-043對由LPS誘發之IL-1β/IL-1F2含量之影響的圖。

【0030】 **圖20**為顯示YY-101、YDE-011及YDE-043對由LPS誘發之TIMP-1含量之影響的圖。

【0031】 **圖21**為顯示YY-101、YDE-011及YDE-043對由LPS誘發之瘦素含量之影響的圖。

【0032】 **圖22**為顯示YY-101、YDE-011及YDE-043對由LPS誘發之MMP-9含量之影響的圖。

【0033】 **圖23**為顯示YY-101、YDE-011及YDE-043對由LPS誘發之IL-10含量之影響的圖。

【0034】 **圖24**為顯示YY-101、YDE-011及YDE-043對由LPS誘發之IL-8含量之影響的圖。

【0035】 **圖25**為顯示YY-101、YDE-011及YDE-043對由LPS誘發之IL-6含量之影響的圖。

【0036】 **圖26**為顯示YY-101、YDE-011及YDE-043對由LPS誘發之TNF-α含量之影響的圖。

【0037】 **圖27**為顯示YY-101、YDE-011及YDE-043對由LPS誘發之CCL3/MIP-1α含量之影響的圖。

【0038】 **圖28**為顯示YY-101、YDE-011及YDE-043對由LPS誘發之CCL4/MIP-1β含量之影響的圖。

【0039】 **圖29**為顯示YY-101、YDE-011及YDE-043對由LPS誘發之CCL5/RANTES含量之影響的圖。

【0040】 **圖30**為顯示YY-101、YDE-011及YDE-043對由LPS誘發之IFN-γ含量之影響的圖。

【0041】 **圖31**為顯示YY-101、YDE-011及YDE-043對由LPS誘發之CCL2/MCP-1含量之影響的圖。

【0042】 **圖32**為顯示YY-101、YDE-011及YDE-043對由LPS誘發之Fas配位體含量之影響的圖。

【0043】 **圖33**為顯示YY-101、YDE-011及YDE-043對由LPS誘發之CCL20/MIP-3α含量之影響的圖。

【0044】 **圖34**為顯示YY-101、YDE-011及YDE-043對由LPS誘發之IL-1α含量之影響的圖。

【0045】 **圖35**為顯示YY-101、YDE-011及YDE-043對由LPS誘發之IL-1β/IL-1F2含量之影響的圖。

【0046】 **圖36**為顯示YY-101、YDE-011及YDE-043對由LPS誘發之TIMP-1含量之影響的圖。

【0047】 **圖37**為顯示YY-101、YDE-011及YDE-043對由LPS誘發之GM-CSF含量之影響的圖。

【0048】 **圖38**為顯示YY-101、YDE-011及YDE-043對由LPS誘發之IL-2含量之影響的圖。

【0049】 **圖39**為顯示YY-101、YDE-011及YDE-043對由LPS誘發之IL-17A含量之影響的圖。

【0050】 **圖40**為顯示YY-101、YDE-011及YDE-043對由LPS誘發之IL-4含量之影響的圖。

【0051】 **圖41**為顯示YY-101、YDE-011及YDE-043對由LPS誘發之

VEGF-A含量之影響的圖。

【0052】 **圖42**為顯示YY-101、YDE-011及YDE-043對由LPS誘發之MMP-9含量之影響的圖。

【0053】 **圖43**為 顯 示YY-101、YDE-011、YDE-043、YDE-048及YDE-060對大鼠淚液中之伊紅趨素及Gro-α_KC含量之影響的圖。

【0054】 **圖44**為 顯 示YY-101、YDE-011、YDE-043、YDE-048及YDE-060對大鼠淚液中之IL-17A及IL-1β含量之影響的圖。

【0055】 **圖45**為 顯 示YY-101、YDE-011、YDE-043、YDE-048及YDE-060對大鼠淚液中之IL-21及IL-4含量之影響的圖。

【0056】 **圖46**為 顯 示YY-101、YDE-011、YDE-043、YDE-048及YDE-060對大鼠淚液中之MCP-1及MCP-3含量之影響的圖。

【0057】 **圖47**為 顯 示YY-101、YDE-011、YDE-043、YDE-048及YDE-060對大鼠淚液中之sVCAM-1及TNF-α含量之影響的圖。

【0058】 **圖48**為 顯 示YY-101、YDE-011、YDE-043、YDE-048及YDE-060對大鼠淚液中之IL-12p70及VEGF-A含量之影響的圖。

【0059】 **圖49**為 顯 示YY-101、YDE-011、YDE-043、YDE-048及YDE-060對大鼠淚液中之IL-1α及IP-10含量之影響的圖。

【0060】 **圖50**為 顯 示YY-101、YDE-011、YDE-043、YDE-048及YDE-060對大鼠淚液中之bNGF及瘦素含量之影響的圖。

【0061】 **圖51**為 顯 示YY-101、YDE-011、YDE-043、YDE-048及YDE-060對大鼠淚液中之RANTES含量之影響的圖。

【0062】 **圖52**為顯示YDE-048及YDE-043對大鼠杯狀細胞中之Gro-α_KC及IL-1α含量之影響的圖。

【0063】 **圖53**為顯示YDE-048及YDE-043對大鼠杯狀細胞中之IL-1β及瘦素含量之影響的圖。

【0064】 **圖54**為顯示YDE-048及YDE-043對大鼠杯狀細胞中之IP-10及VEGF-A含量之影響的圖。

【0065】 **圖55**為顯示YDE-048及YDE-043對大鼠杯狀細胞中之伊紅趨素及IL-17A含量之影響的圖。

【0066】 **圖56**為顯示YDE-048及YDE-043對大鼠杯狀細胞中之MCP-1及MCP-3含量之影響的圖。

【0067】 **圖57**為顯示YDE-048及YDE-043對大鼠杯狀細胞中之RANTES及sVCAM-1含量之影響的圖。

【0068】 **圖58**為顯示YDE-048及YDE-043對大鼠杯狀細胞中之TGF-β及TNF-α含量之影響的圖。

【0069】 **圖59**為顯示YDE-048及YDE-043對大鼠杯狀細胞中之IL-12p70、IL-21、bNGF含量之影響的圖。

【0070】 **圖60**為顯示YDE-048及YDE-043對大鼠杯狀細胞中之IL-4含量之影響的圖。

【0071】 **圖61**為顯示YDE-048及YDE-043對大鼠杯狀細胞中之IL-6含量之影響的圖。

【0072】 **圖62**展示實例12中小鼠IBD模型之實驗示意性時間線。

【0073】 **圖63**展示體重及隨時間之體重變化、疾病活動指數。a：發現死亡(G4；n=3)；b：處死動物瀕死(G2；n=3，G3；n=1，G4；n=1，G5；n=1)；a：發現死亡(G4；n=3)；b：處死動物瀕死(G2；n=3，G3；n=1，G4；n=1，G5；n=1)。

【0074】 **圖64**展示臨床評分(DAI之個別評分)。a：發現死亡(G4；n=3)；b：處死動物瀕死(G2；n=3，G3；n=1，G4；n=1，G5；n=1)；所有值均表示為平均值±標準誤差(SEM)；所有值均藉由單向ANOVA與LSD事後分析進行統計分析；*：0.05>p，**：0.01>p，***：0.01>p；G2對比G3、G4、G5。

【0075】 **圖65**展示來自血漿之CRP含量(C反應蛋白)。G1；n=8，G2；n=8，G3；n=8，G4；n=5，G5；n=8。統計分析。所有值均表示為平均值±標準誤差(SEM)。所有值均藉由單向ANOVA與LSD事後分析進行統計分析。*：0.05>p，**：0.01>p，***：0.001>p；G2對比G3、G4、G5。#：0.05>p，##：0.01>p，###：0.001>p；G1對 比G2、G3、G4、G5

【0076】 **圖66**展示小鼠CIA誘發之類風濕性關節炎模型之研究設計。

【0077】 **圖67**展示體重及後爪厚度(發炎)。

【0078】 **圖68**展示總體臨床症狀及評分。臨床評分：0-無變化；1-手指腫脹及紅斑；2-四肢輕度腫脹及紅斑；3-手指總體腫脹及紅斑；4-總體變形且不能使用四肢。

【0079】 **圖69**展示C57bL6小鼠中OVX誘發之骨質疏鬆疾病模型之研究流程及組資訊。

【0080】 **圖70**展示體重及子宮重量及總體觀測結果。G1；n=7，G2；n=7，G3；n=7，G4；n=7。統計分析：所有值均表示為平均值±標準誤差(SEM)。所有值均藉由單向ANOVA與LSD事後分析進行統計分析 。*：0.05>p，**：0.01>p，***：0.001>p；G1對 比G2、G3、G4。

#：0.05>p，##：0.01>p，###：0.001>p；G2對比G3、G4。

【0081】 **圖71**展示腰脊椎骨骼強度測試之結果。0.75kgf/1cm；0.75 * 9.8 N * × cm = 力(N*cm)。右上方影像展示用於壓縮測試之裝置。中間右側影像展示總重量。右下方影像展示測試之前的樣品。

【0082】 **圖72**展示Micro CT參數。

【0083】 **圖73**展示Micro CT之結果：小樑面積分析。BMD：骨礦物質密度；Tb.N：小樑數目；Tb.Th：小樑厚度；Tb.Sp：小樑分離；Conn.D：連接密度。TV：總體積；BV：小樑骨體積；BS：骨骼分離；BV/TV：骨骼體積/總體積；BS/TV：骨骼分離/總體積；BS/BV：骨骼分離/骨骼體積。G1；n=7，G2；n=7，G3；n=7，G4；n=7。統計分析：所有值均表示為平均值±標準誤差(SEM)。所有值均藉由單向ANOVA與LSD事後分析進行統計分析。*：0.05>p，**：0.01>p，***：0.001>p；G1對比G2、G3、G4。#：0.05>p，##：0.01>p，###：0.001>p；G2對比G3、G4。

【0084】 **圖74**展示Micro CT之結果：皮質面積分析。BMD：骨礦物質密度。BV：皮質骨體積。Tt/Ar：骨膜包膜內之總橫截面積。Ct.Ar：皮質骨面積。Ma.Ar：髓(或骨髓)面積。Ct.Ar/Tt.Ar：皮質面積分數。Ct.Th：平均皮質厚度。Ps.Pm：骨膜周長。Ec.Pm：皮質內周長。G1；n=7，G2；n=7，G3；n=7，G4；n=7。統計分析。所有值均表示為平均值±標準誤差(SEM)。所有值均藉由單向ANOVA與LSD事後分析進行統計分析。*：0.05>p，**：0.01>p，***：0.001>p；G1對比G2、G3、G4。#：0.05>p，##：0.01>p，###：0.001>p；G2對比G3、G4。

【0085】 **圖75**展示Micro CT：股骨2D影像。

【0086】 **圖76**展示Micro CT：小樑3D影像。

【0087】 **圖77**展示發炎及氧化標記物之示例性顯微圖。

【0088】 **圖78**展示TNF-α量測之示例性圖。統計分析：所有值均表示為平均值±標準誤差(SEM)。所有值均藉由單向ANOVA與LSD事後分析進行統計分析。*：0.05>p，**：0.01>p，***：0.001>p；G1對比所有組 。#：0.05>p，##：0.01>p，###：0.001>p；G2對 比G3、G4、G5、G6。

【0089】 **圖79**展示示例性硝基酪胺酸組織學染色。

【實施方式】

【0090】

相關申請案之交叉參考

本申請案主張2020年3月5日申請之美國臨時申請案第62/985,603號的權益，該申請案以全文引用的方式併入本文中。

【0091】

定義

根據此項技術中使用之定則，本文式中之「 」用於指示部分或取代基「R」連接至主鏈結構。

【0092】「烷基」為具有第一、第二、第三及/或第四碳原子之烴，且涵蓋直鏈、分支鏈及環狀基團或其組合。舉例而言，烷基可具有1至20個碳原子(亦即，C_1-C_{20}烷基)、1至10個碳原子(亦即，C_1-C_{10}烷基)或1至6個碳原子(亦即，C_1-C_6烷基)。適合烷基之實例包括甲基(Me、-CH_3)、乙基(Et、-CH_2CH_3)、1-丙基(n-Pr、正丙基、-$CH_2CH_2CH_3$)、2-丙基(i-Pr、異丙基、-$CH(CH_3)_2$)、1-丁基(n-Bu、正丁基、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-甲基-1-

丙基(i-Bu、異丁基、-$CH_2CH(CH_3)_2$)、2-丁基(s-Bu、第二丁基、-$CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-甲基-2-丙基(t-Bu、第三丁基、-$C(CH_3)_3$)、1-戊基(正戊基、-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-戊基(-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-戊基(-$CH(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-2-丁基(-$C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-丁基(-$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3-甲基-1-丁基(-$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-甲基-1-丁基(-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-己基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-己基(-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-己基(-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-己基(-$CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-甲基-2-戊基(-$C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-戊基(-$CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-甲基-2-戊基(-$CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-甲基-3-戊基(-$C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-3-戊基(-$CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-二甲基-2-丁基(-$C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3,3-二甲基-2-丁基(-$CH(CH_3)C(CH_3)_3$)及辛基(-$(CH_2)_7CH_3$)，但其不限於此。

【0093】「烷氧基」係指具有式-O-烷基之基團，其中如上文所定義之烷基經由氧原子連接至母體化合物。烷氧基之烷基部分可具有例如1至20個碳原子(亦即，C_1-C_{20}烷氧基)、1至12個碳原子(亦即，C_1-C_{12}烷氧基)、1至10個碳原子(亦即，C_1-C_{10}烷氧基)或1至6個碳原子(亦即，C_1-C_6烷氧基)。適合烷氧基之實例包括甲氧基(-O-CH_3或-OMe)、乙氧基(-OCH_2CH_3或-OEt)及第三丁氧基(-OC(CH3)$_3$或-O-tBu)，但其不限於此。

【0094】「鹵烷基」為其中如上文所定義之烷基的至少一個氫原子經鹵素原子置換之烷基。鹵烷基之烷基部分可具有1至20個碳原子(亦即，C_1-C_{20}鹵烷基)、1至12個碳原子(亦即，C_1-C_{12}鹵烷基)、1至10個碳原子(亦即，C_1-C_{10}鹵烷基)或1至6個碳原子(亦即，C_1-C_6鹵烷基)。適合鹵烷基之實例包括-CF_3、-CHF_2、-CFH_2及-CH_2CF_3，但其不限於此。

【0095】「烯基」為具有第一、第二、第三及/或第四碳原子之烴，且涵蓋直鏈、分支鏈及環狀基團或其組合，且具有至少一個不飽和區，亦即碳-碳sp^2雙鍵。舉例而言，烯基可具有2至20個碳原子(亦即，C_2-C_{20}烯基)、2至12個碳原子(亦即，C_2-C_{12}烯基)、2至10個碳原子(亦即，C_2-C_{10}烯基)或2至6個碳原子(亦即，C_2-C_6烯基)。適合烯基之實例包括乙烯基(-$CH=CH_2$)、烯丙基(-$CH_2CH=CH_2$)、環戊烯基(-C_5H_7)及5-己烯基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$)，但其不限於此。

【0096】「炔基」為具有第一、第二、第三及/或第四碳原子之烴，且涵蓋直鏈、分支鏈及環狀基團或其組合，且具有至少一個碳-碳sp參鍵。舉例而言，炔基可具有2至20個碳原子(亦即，C_2-C_{20}炔基)、2至12個碳原子(亦即，C_2-C_{12}炔基)、2至10個碳原子(亦即，C_2-C_{10}炔基)或2至6個碳原子(亦即，C_2-C_6炔基)。適合烯基之實例包括乙炔基(-C≡CH)及炔丙基(-CH_2C≡CH)，但其不限於此。

【0097】「伸烷基」係指可為分支鏈、直鏈或環狀(或可具有分支鏈、直鏈或環狀部分之組合)的飽和烴基且具有藉由自母體烷之同一個碳原子或兩個不同碳原子移除兩個氫原子衍生之兩個價數。舉例而言，伸烷基可具有1至20個碳原子、1至10個碳原子或1至6個碳原子。典型伸烷基之實例包括1,2-伸乙基(-CH_2-CH_2-)，但其不限於此。

【0098】「伸烯基」係指可為分支鏈、直鏈或環狀(或可具有分支鏈、直鏈或環狀部分之組合)的不飽和烴基且具有藉由自母體烷之同一個碳原子或兩個不同碳原子移除兩個氫原子衍生之兩個價數。舉例而言，伸烯基可具有1至20個碳原子、1至10個碳原子或1至6個碳原子。典型伸烯基之實例包括1,2-伸乙烯基(-CH=CH-)，但其不限於此。

【0099】「伸炔基」係指可為分支鏈、直鏈或環狀(或可具有分支鏈、直鏈或環狀部分之組合)的不飽和烴基且具有藉由自母體烷之相同碳原子或兩個不同碳原子移除兩個氫原子衍生之兩個價數。舉例而言，伸炔基可具有1至20個碳原子、1至10個碳原子或1至6個碳原子。典型伸炔基之實例包括伸乙炔基(-C≡C-)、伸炔丙基(-CH_2C≡C-)及4-伸戊炔基(-$CH_2CH_2CH_2$C≡C-)，但其不限於此。

【0100】「芳基」係指芳族烴基。舉例而言，芳基可具有6至20個碳原子、6至14個碳原子或6至12個碳原子。典型芳基之實例包括衍生自苯(例如，苯基)、經取代之苯、經取代或未經取代之萘、經取代或未經取代之蒽及類似者的基團，但其不限於此。

【0101】「芳基烷基」係指非環狀烷基，其中一個鍵結至碳原子之氫原子(通常為末端或其他sp^3碳原子)經芳基置換。典型芳基烷基之實例包括苯甲基、2-苯基乙-1-基、萘基甲基、2-萘基乙-1-基、萘并苯甲基、2-萘并苯基乙-1-基及類似基團(每一者可經取代或未經取代)，但其不限於此。芳基烷基可具有7至20個碳原子。舉例而言，其烷基部分可具有1至6個碳原子且其芳基部分可具有6至14個碳原子。

【0102】「芳基烯基」係指非環狀烯基，其中鍵結至碳原子之氫原子中之一者(儘管亦可使用sp^2碳原子，但通常為末端或其他sp^3碳原子)經芳基置換。芳基烯基之芳基部分可為例如本文所描述之任何芳基，且芳基烯基之烯基部分可包含例如本文所描述之任何烯基。芳基烯基可具有8至20個碳原子。舉例而言，其烯基部分可具有2至6個碳原子且其芳基部分可具有6至14個碳原子。

【0103】「芳基炔基」係指非環狀炔基，其中鍵結至碳原子之氫原

子中之一者(儘管亦可使用sp碳原子，但通常為末端或其他sp^3碳原子)經芳基置換。芳基炔基之芳基部分可為例如本文所描述之任何芳基，且芳基炔基之炔基部分可包含例如本文所描述之任何炔基。芳基炔基可具有8至20個碳原子。舉例而言，其炔基部分可具有2至6個碳原子且其芳基部分可具有6至14個碳原子。

【0104】「環烷基」係指在環中僅包含碳原子之飽和單環或多環。環烷基作為單環可具有3至7個碳原子，作為雙環具有7至12個碳原子且作為多環具有至多約20個碳原子。單環環烷基具有3至7個環原子，更通常具有5或6個環原子。雙環環烷基可具有7至12個環原子且可為稠環系統、螺環系統或橋接環系統。在例示性環烷基中，原子可以雙環[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系統排列。單環環烷基之非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基(每一者可經取代或未經取代)。

【0105】關於烷基、伸烷基、芳基、芳基烷基、雜環基及類似基團之術語「經取代」，例如「經取代之烷基」、「經取代之伸烷基」、「經取代之芳基」、「經取代之芳基烷基」、「經取代之雜環基」及「經取代之碳環基(例如，經取代之環烷基)」意謂烷基、伸烷基、芳基、芳基烷基、雜環基或碳環基(例如，環烷基)之至少一個氫原子各自獨立地經非氫取代基置換。典型取代基之實例包括鹵基、鹵烷基、側氧基、-CN、$-NO_2$、=N-OH、$-N_3$、-R、-OR、-SR、$-N(R)_2$、$-N(R)_3^+$、=NR、-NHC(=O)R、-C(=O)R、$-C(=O)N(R)_2$、$-S(=O)_2R$、$-OS(=O)_2OR$、$-S(=O)_2OR$、$-S(=O)_2N(R)_2$、-S(=O)R、$-OP(=O)(OR)_2$、-(伸烷基)-C(=O)R、-C(=S)R、-C(=O)OR、-(伸烷基)-C(=O)OR、-C(=S)OR、-C(=O)SR、-C(=S)SR、-(伸烷基)$-C(=O)N(R)_2$、$-C(=S)N(R)_2$及$-C(-NR)N(R)_2$，且R

獨立地為H、烷基、芳基、芳基烷基或雜環基，但其不限於此。伸烷基、伸烯基及伸炔基亦可類似地經取代。

【0106】 熟習此項技術者將理解當諸如「烷基」、「芳基」、「雜環基」及類似基團之部分經至少一個取代基取代時，其可視情況稱為「伸烷基」、「伸芳基」、「伸雜環基」或類似基團之部分(亦即，母體「烷基」、「芳基」或「雜環基」部分之至少一個氫原子經如本文所描述之取代基置換)。若「烷基」、「芳基」、「雜環基」或類似基團之部分在本文中描述為「經取代」或在圖中描繪為經取代(或視情況經取代，例如，取代基之數目為0或正數)，則術語「烷基」、「芳基」、「雜環基」或類似基團應理解為可與「伸烷基」、「伸芳基」、「伸雜環基」或類似基團互換。

【0107】 熟習此項技術者將認識到，應選擇式I化合物之取代基及其他部分以便提供足夠穩定之化合物作為醫藥學適用化合物，其可調配成可接受地穩定之醫藥組合物。應理解具有此類穩定性之式I化合物處於本發明之範疇內。

【0108】 「雜烷基」係指其中至少一個碳原子經諸如O、N或S之雜原子置換之烷基。舉例而言，若連接至母體分子之烷基的碳原子經雜原子(例如O、N或S)置換，則所得雜烷基可分別為烷氧基(例如-OCH_3)、胺基(例如，-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$或類似基團)或硫代烷基(例如-SCH_3)。若未連接至母體分子之烷基的非末端碳原子經雜原子(例如O、N或S)置換，則所得雜烷基可分別為烷基醚(例如-CH_2CH_2-O-CH_3或類似基團)、烷基胺(例如-CH_2NHCH_3、-$CH_2N(CH_3)_2$或類似基團)或硫代烷基醚(例如-CH_2-S-CH_3)。若烷基之末端碳原子經雜原子(例如O、N或S)置換，則所得雜烷基可分別為羥基烷基(例如-CH_2CH_2-OH)、胺基烷基(例如-CH_2NH_2)或烷基

硫醇基(例如-CH_2CH_2-SH)。舉例而言，雜烷基可具有1至20個碳原子、1至10個碳原子或1至6個碳原子。較佳地，雜烷基在鏈中具有2至20個、2至10個或2至6個總原子(亦即碳原子加組合之雜原子)。C_1-C_6雜烷基係指具有1至6個碳原子之雜烷基。

【0109】 本文使用之術語「雜環」或「雜環基」包括諸如以下文獻中所描述之彼等基團：Paquette, Leo A., Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W. A. Benjamin, New York, 1968), 特別第1、3、4、6、7及9章；The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs (John Wiley & Sons, New York, 1950至今), 特別第13、14、16、19及28卷；及J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566，但其不限於此。在本發明之一特定實施例中，「雜環」包括如本文所定義之碳環，其中至少一個(例如1、2、3或4個)碳原子經雜原子(例如O、N或S)置換。術語「雜環」或「雜環基」包括飽和環、部分不飽和環及芳環(亦即雜芳環)。經取代之雜環例如包括經本文所揭示之任何取代基(包括羰基)取代之雜環。

【0110】 示例性雜環包括吡啶基、二氫吡啶基、四氫吡啶基(哌啶基)、噻唑基、四氫噻吩基、硫氧化之四氫噻吩基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、四唑基、苯并呋喃基、噻茚基、吲哚基、吲哚烯基、喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、哌啶基、4-哌啶基、吡咯啶基、2-吡咯啶酮基、吡咯啉基、四氫呋喃基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、八氫異喹啉基、氮唪基、三吩基、6H-1,2,5-硫二氮雜環己烷基、2H,6H-1,5,2-二硫二氮雜環己烷基、噻嗯基、哌喃基、異苯并呋喃基、唍烯基、吙基、啡噁噻基、2H-吡咯基、異噻唑基、異噁唑基、吡

咁基、嗒咁基、吲哚咁基、異吲哚基、3H-吲哚基、1H-吲唑基、嘌呤基、4H-喹咁基、呔咁基、嗦啶基、喹喏啉基、喹唑啉基、啐啉基、喋啶基(phtheridinyl)、4aH-咔唑基、咔唑基、β-咔啉基、啡啶基、吖啶基、嘧啶基、啡啉基、啡咁基、啡噻咁基、呋呫基 咁基、異唌烷基、唌烷基、咪唑啶基、咪唑啉基、吡唑啶基、吡唑啉基、哌咁基、吲哚啉基、異吲哚啉基、喂啶基、嗎啉基、噚唑啶基、苯并三唑基、苯并異噚唑基、羟吲哚基及苯并噚唑啉基(每一者可經取代或未經取代)，但其不限於此。

【0111】 作為一實例，碳鍵結之雜環可鍵結於吡咁之2、3、4、5或6位，嗒咁之3、4、5或6位，嘧啶之2、4、5或6位，吡咁之2、3、5或6位，呋喃、四氫呋喃、硫呋喃、噻吩、吡咯或四氫吡咯之2、3、4或5位，噚唑、咪唑或噻唑之2、4或5位，異噚唑、吡唑或異噻唑之3、4或5位，氮丙啶之2或3位，氮雜環丁烷之2、3或4位，喹啉之2、3、4、5、6、7或8位，或異喹啉之1、3、4、5、6、7或8位，但其不限於此。更典型地，碳鍵結之雜環之實例包括2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、3-嗒咁基、4-嗒咁基、5-嗒咁基、6-嗒咁基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基、2-吡咁基、3-吡咁基、5-吡咁基、6-吡咁基、2-噻唑基、4-噻唑基及5-噻唑基(每一者可經取代或未經取代)。

【0112】 作為一實例，氮鍵結之雜環可鍵結於氮丙啶、氮雜環丁烷、吡咯、吡咯啶、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑啶、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌咁、吲哚、吲哚啉或1H-吲唑之1位，異吲哚或異吲哚啉之2位，嗎啉之4位及咔唑或β-咔啉之9位(每一者可經取代或未經取代)，但其不限於此。更典型地，氮鍵結之雜環之實例包括1-氮丙啶基、1-氮雜環丁基、1-吡咯基、1-咪唑基、

1-吡唑基及1-哌啶基(每一者可經取代或未經取代)。

【0113】「雜環基烷基」係指非環狀烷基，其中一個鍵結至碳原子(通常為末端或sp^3碳原子)之氫原子由雜環基(亦即雜環基-伸烷基部分)置換。典型雜環基烷基之實例包括雜環基-CH_2-、2-(雜環基)乙-1-基及類似基團，但其不限於此。本文所用之其「雜環基」部分包括諸如「Principles of Modern Heterocyclic Chemistry」之文獻中所描述之彼等雜環基及上文描述之任何雜環基。熟習此項技術者將理解若所得基團為化學穩定的，則雜環基可經由碳-碳鍵或碳-雜原子鍵連接至雜環基烷基之烷基部分。雜環基烷基可具有2至20個碳原子。舉例而言，雜環基烷基之烷基部分可具有1至6個碳原子，且其雜環基部分可具有2至14個碳原子。雜環基烷基之實例包括含有硫、氧及/或氮之5員雜環，諸如噻唑基甲基、2-噻唑基乙-1-基、咪唑基甲基、噁唑基甲基、噻二唑基甲基及類似基團；及含有硫、氧及/或氮之6員雜環，諸如哌啶基甲基、哌吩基甲基、嗎啉基甲基、吡啶基甲基、嗒吩基甲基、嘧啶基甲基、吡吩基甲基及類似基團(每一者可經取代或未經取代)，但其不限於此。

【0114】「雜環基烯基」係指非環狀烯基，其中鍵結至碳原子(儘管亦可使用sp^2碳原子，但通常為末端或sp^3碳原子)之氫原子中之一者經雜環基(亦即，雜環基-伸烯基部分)置換。雜環基烯基之雜環基部分包括諸如「Principles of Modern Heterocyclic Chemistry」之文獻中所描述之彼等雜環基及上文描述之任何雜環基。雜環基烯基之烯基部分包括本文所描述之任何烯基。熟習此項技術者將理解若所得基團為化學穩定的，則雜環基可經由碳-碳鍵或碳-雜原子鍵連接至雜環基烯基之烯基部分。雜環基烯基可具有3至20個碳原子。舉例而言，雜環基烯基之烯基部分可具有2至6個

碳原子且其雜環基部分可具有2至14個碳原子。

【0115】「雜環基炔基」係指非環狀炔基，其中鍵結至碳原子(儘管亦可使用sp碳原子，但通常為末端或sp^3碳原子)之氫原子中之一者經雜環基(亦即，雜環基-伸炔基部分)置換。雜環基炔基之雜環基部分包括諸如「Principles of Modern Heterocyclic Chemistry」之文獻中所描述之彼等雜環基及上文描述之任何雜環基。雜環基炔基之炔基部分包括本文所描述之任何炔基。熟習此項技術者將理解若所得基團為化學穩定的，則雜環基可經由碳-碳鍵或碳-雜原子鍵連接至雜環基炔基之炔基部分。雜環基炔基可具有3至20個碳原子。舉例而言，雜環基炔基之炔基部分可具有2至6個碳原子且其雜環基部分可具有2至14個碳原子。

【0116】「雜芳基」係指在環中含有至少一個雜原子之芳族雜環基。可含於芳環中之適合雜原子之非限制性實例包括氧、硫及氮。雜芳環之非限制性實例包括本文「雜環基」之定義中列舉之所有彼等雜環基，包括吡啶基、吡咯基、噁唑基、吲哚基、異吲哚基、呋喃基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、咔唑基、咪唑基、噻唑基、異噁唑基、吡唑基、異噻唑基、喹啉基、異喹啉基、嗒吩基、嘧啶基、吡唑基及類似基團(每一者可經取代或未經取代)。

【0117】「碳環」或「碳環基」係指作為單環具有3至7個碳原子，作為雙環具有7至12個碳原子且作為多環具有至多約20個碳原子之飽和環、部分不飽和環或芳環。單環碳環具有3至7個環原子，更通常具有5或6個環原子。雙環環烷基可具有7至12個環原子且可為稠環系統、螺環系統或橋接環系統。在例示性環烷基中，原子以雙環[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系統排列。單環環烷基之非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基

及環己基(每一者可經取代或未經取代)。

【0118】「醯基」係指-C(=O)-烷基、-C(=O)-碳環(其經取代或未經取代)及-C(=O)-雜環(其經取代或未經取代)，其中烷基、碳環或雜環部分如本文所定義。「醯基」之非限制性實例包括-C(=O)CH_3、-C(=O)CH_2CH_3、-C(=O)$CH(CH_3)_2$、-C(=O)$C(CH_3)_3$、-C(=O)-苯基(其經取代或未經取代)、-C(=O)-環丙基(其經取代或未經取代)、-C(=O)-環丁基(其經取代或未經取代)、-C(=O)-環戊基(其經取代或未經取代)、-C(=O)-環己基(其經取代或未經取代)及-C(=O)-吡啶基(其經取代或未經取代)。

【0119】「芳基雜烷基」係指如本文所定義之雜烷基，其中氫原子(其可連接至碳原子或雜原子)經如本文所定義之芳基置換。若所得基團為化學穩定的，則芳基可連接至雜烷基之碳原子或雜烷基之雜原子。舉例而言，芳基雜烷基之式可為-伸烷基-O-芳基、-伸烷基-O-伸烷基-芳基、-伸烷基-NH-芳基、-伸烷基-NH-伸烷基-芳基、-伸烷基-S-芳基、-伸烷基-S-伸烷基-芳基或類似基團。另外，以上式中之任何伸烷基部分可進一步經本文中定義或例示之取代基中之任一者取代。

【0120】「雜芳基烷基」係指如本文所定義之烷基，其中氫原子經如本文所定義之雜芳基置換。雜芳基烷基之非限制性實例包括-CH_2-吡啶基、-CH_2-吡咯基、-CH_2-噁唑基、-CH_2-吲哚基、-CH_2-異吲哚基、-CH_2-呋喃基、-CH_2-噻吩基、-CH_2-苯并呋喃基、-CH_2-苯并噻吩基、-CH_2-咔唑基、-CH_2-咪唑基、-CH_2-噻唑基、-CH_2-異噁唑基、-CH_2-吡唑基、-CH_2-異噻唑基、-CH_2-喹啉基、-CH_2-異喹啉基、-CH_2-嗒呯基、-CH_2-嘧啶基、-CH_2-吡唑基、-$CH(CH_3)$-吡啶基、-$CH(CH_3)$-吡咯基、-$CH(CH_3)$-

噁唑基、-CH(CH_3)-吲哚基、-CH(CH_3)-異吲哚基、-CH(CH_3)-呋喃基、-CH(CH_3)-噻吩基、-CH(CH_3)-苯并呋喃基、-CH(CH_3)-苯并噻吩基、-CH(CH_3)-咔唑基、-CH(CH_3)-咪唑基、-CH(CH_3)-噻唑基、-CH(CH_3)-異噁唑基、-CH(CH_3)-吡唑基、-CH(CH_3)-異噻唑基、-CH(CH_3)-喹啉基、-CH(CH_3)-異喹啉基、-CH(CH_3)-嗒呯基、-CH(CH_3)-嘧啶基、-CH(CH_3)-吡唑基等。

【0121】「矽烷氧基」係指基團-O-SiR_3，其中各R獨立地為烷基、芳基(其經取代或未經取代)或雜芳基(其經取代或未經取代)。矽烷氧基之非限制性實例包括-O-Si(CH_3)$_3$、-O-Si(CH_3)$_2$tBu、-O-Si(tBu)$_2$$CH_3$、-O-Si(tBu)$_3$、-O-Si($CH_3$)$_2$Ph、-O-Si(Ph)$_2$$CH_3$及-O-Si(Ph)$_3$。

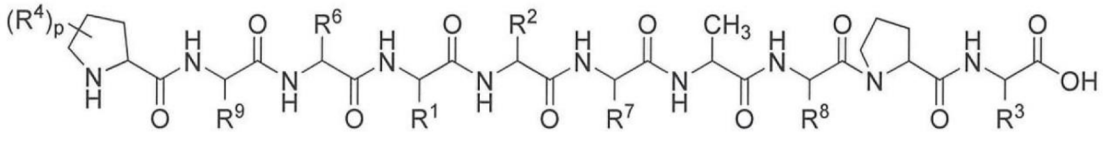
【0122】術語「視情況經取代」係指視情況具有一個、兩個或更多個取代基之式I化合物的特定部分(例如，視情況經取代之芳基)。

【0123】術語「其酯」係指化合物之任何酯，其中分子之任何-COOH官能基經修飾為-COOR官能基或分子之任何-OH官能基經修飾為-OC(=O)R。此處，酯之R部分可為形成穩定酯部分之任何含碳基團，其包括(但不限於)烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜環基烷基及其經取代衍生物。酯之實例亦可包括如下文所描述之「互變異構烯醇」的酯(諸如上文描述之彼等)。

【0124】

化合物

在某些實施例中，本發明提供由式(I)表示之化合物：



(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽

其中：

R^1、R^2及R^3各獨立地為H或經取代或未經取代之烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環基或雜環基烷基；

R^4每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、側氧基、$-OR^b$、$-CH_2OR^b$、鹵基、羥基及羥基烷基；

R^b為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基或雜環基；

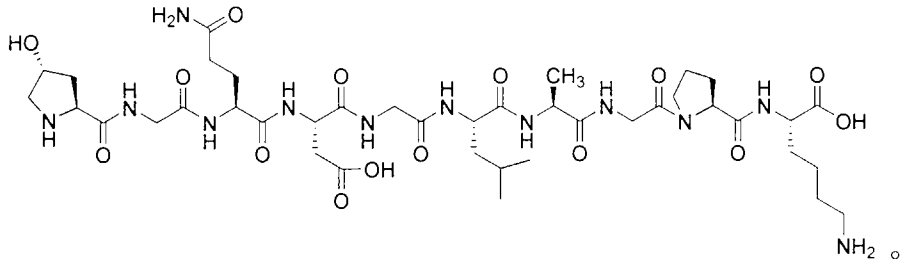
p為0、1或2；

R^6為氫或經取代或未經取代之烷基；且

R^7、R^8及R^9各獨立地為氫或烷基。

【0125】 較佳地其中該化合物包含至少一個D-胺基酸殘基。

【0126】 在某些實施例中，本發明提供由式(I)表示之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物不為：



【0127】 在某些實施例中，R^1、R^2及R^3各獨立地為H或經取代或未經取代之烷基、芳基烷基或雜環基烷基；

R^4每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、側氧基、羥基、$-OR^b$、羥基烷基、$-CH_2OR^b$及鹵基；

R^b為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基或雜環基；

R^6為氫或經取代或未經取代之烷基；且

R^7、R^8及R^9各獨立地為氫或烷基。

【0128】 在一些實施例中，在指示之情況下，烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環基或雜環基烷基係未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代：鹵基、鹵烷基、側氧基、-CN、$-NO_2$、=N-OH、$-N_3$、$-R^a$、$-OR^a$、$-SR^a$、$-N(R^a)_2$、$-N(R^a)_3^+$、$=NR^a$、$-NHC(=O)R^c$、$-C(=O)R^c$、$-C(=O)N(R^a)_2$、$-S(=O)_2R^c$、$-OS(=O)_2OR^a$、$-S(=O)_2OR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)_2$、$-S(=O)R^c$、$-OP(=O)(OR^a)_2$、-(伸烷基)-$C(=O)R^c$、$-C(=S)R^c$、$-C(=O)OR^a$、-(伸烷基)-$C(=O)OR^a$、$-C(=S)OR^a$、$-C(=O)SR^a$、$-C(=S)SR^a$、-(伸烷基)-$C(=O)N(R^a)_2$、$-C(=S)N(R^a)_2$及$-C(=NR^a)N(R^a)_2$；

R^a每次出現時獨立地為氫，或經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、環烷基或(環烷基)烷基；且

R^c每次出現時獨立地為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、環烷基或(環烷基)烷基。

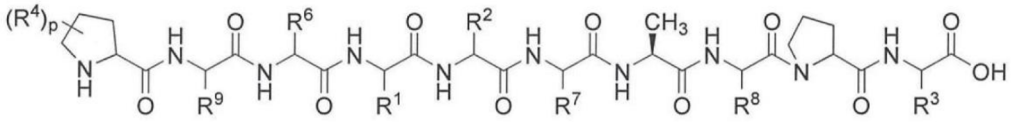
【0129】 在更特定實施例中，在指示之情況下，烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環基或雜環基烷基係未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代：鹵基、鹵烷基、側氧基、$-R^a$、$-OR^a$、$-N(R^a)_2$、$-N(R^a)_3^+$、$-NHC(=O)R^c$、$-C(=O)R^c$、$-C(=O)N(R^a)_2$、$-C(=O)OR^a$、-(伸烷基)-$C(=O)OR^a$及-(伸烷基)-$C(=O)N(R^a)_2$；

R^a每次出現時獨立地為氫，或經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、環烷基或(環烷基)烷基；且

R^c每次出現時獨立地為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、環烷基或(環烷基)烷基。

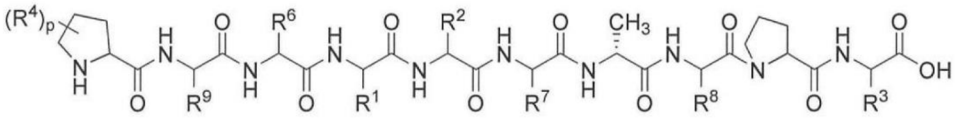
【0130】 在某些此類實施例中，R^a每次出現時獨立地為氫、烷基、芳基、芳基烷基、雜環基或雜環基烷基；且R^c每次出現時獨立地為烷基、芳基、芳基烷基、雜環基或雜環基烷基。

【0131】 在某些實施例中，該化合物具有式(I-10L)之結構：



(I-10L)。

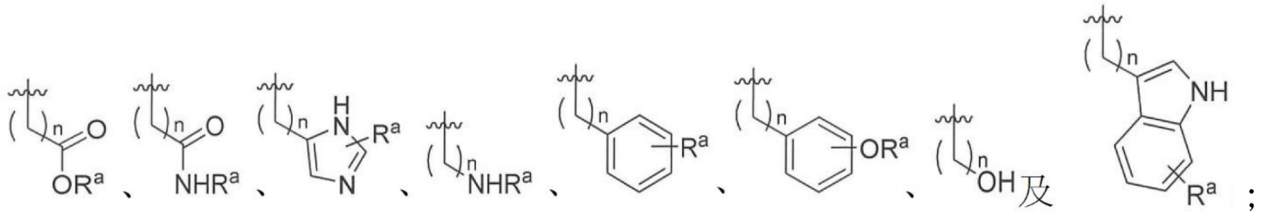
或者，該化合物可具有式(I-10D)之結構：



(I-10D)。

【0132】 在某些實施例中，R^1為經取代或未經取代之烷基、芳基烷基或雜環基烷基。

【0133】 更特定言之，R^1可選自經取代或未經取代之烷基、

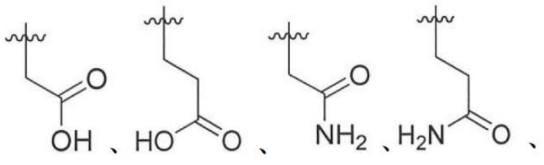


；

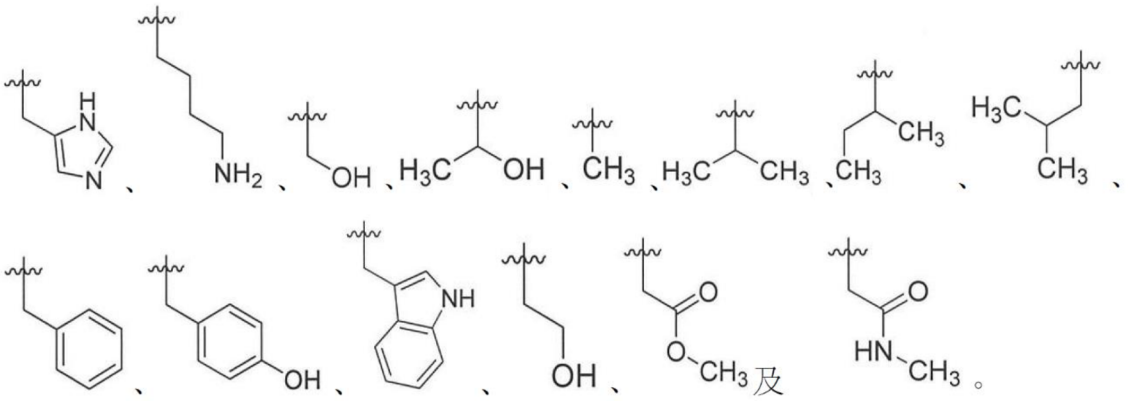
R^a為氫或烷基；且

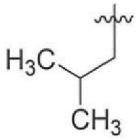
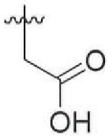
n為1至10，較佳為1-5，更佳為1-3之整數。

【0134】 示例性R^1基團包括

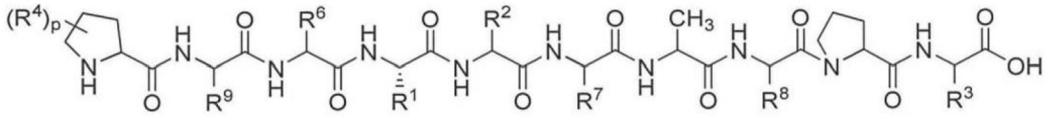


、



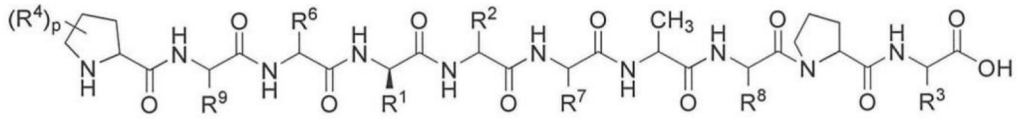
在一些較佳實施例中，R^1為  。在替代較佳實施例中，R^1為  。

【0135】 在某些實施例中，該化合物具有式(I-1L)之結構：



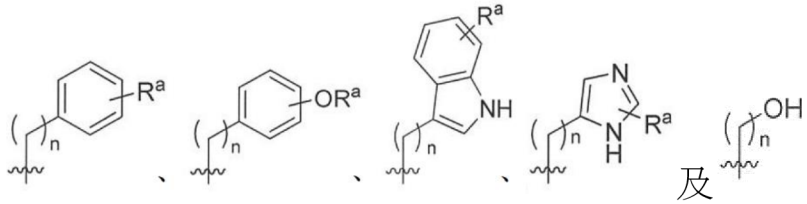
(I-1L)。

【0136】 或者，該化合物可具有式(I-1D)之結構



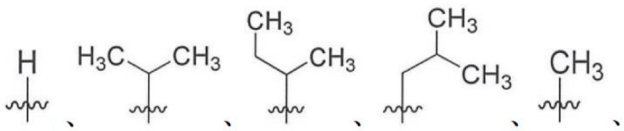
(I-1D)。

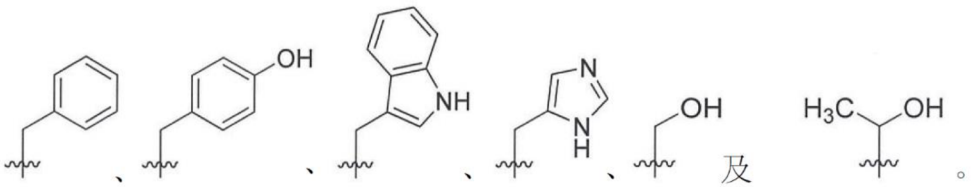
【0137】 在某些實施例中，R^2為H或經取代或未經取代之烷基、芳基烷基或雜環基烷基。

【0138】 在一些實施例中，R^2係選自氫、經取代或未經取代之烷基、  及 ；

R^a為氫或烷基；且

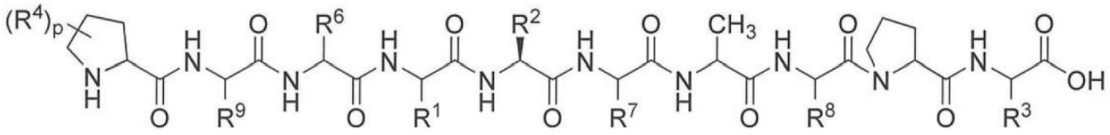
n為1至10，較佳為1-5，更佳為1-3之整數。

【0139】 示例性R^2基團包括  、



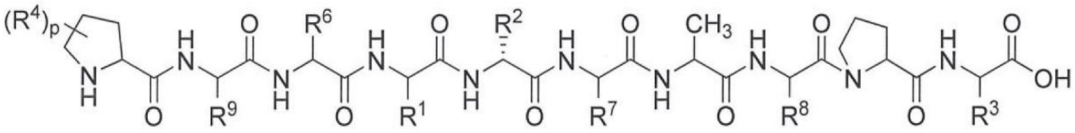
【0140】較佳地，R^2為氫。

【0141】在某些實施例中，該化合物具有式(I-2L)之結構：



(I-2L)。

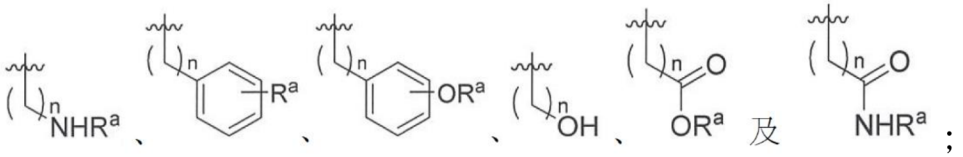
【0142】或者，該化合物可具有式(I-2D)之結構：



(I-2D)。

【0143】在某些實施例中，R^3為經取代或未經取代之烷基或芳基烷基。

【0144】在一些實施例中，R^3係選自經取代或未經取代之烷基、

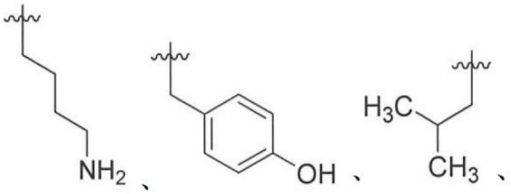


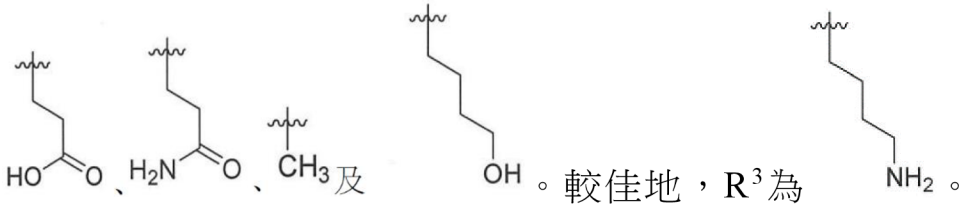
；

R^a為氫或烷基；且

n為1至10，較佳為1-5，更佳為1-3之整數。

【0145】示例性R^3基團包括

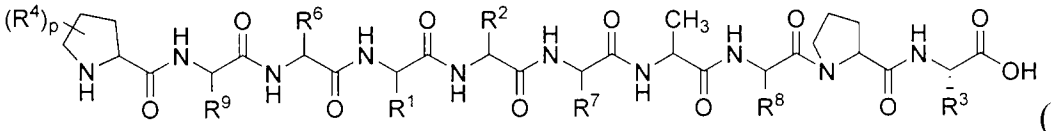




。較佳地，R^3為

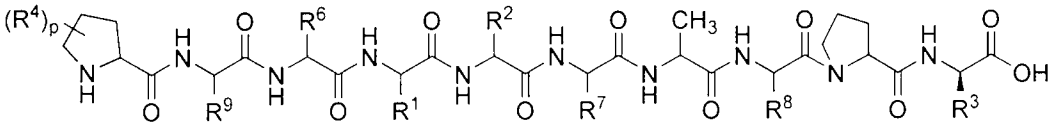
。

【0146】在某些實施例中，該化合物具有式(I-3L)之結構：



(I-3L)。

【0147】 或者，該化合物可具有式(I-3D)之結構：



(I-3D)。

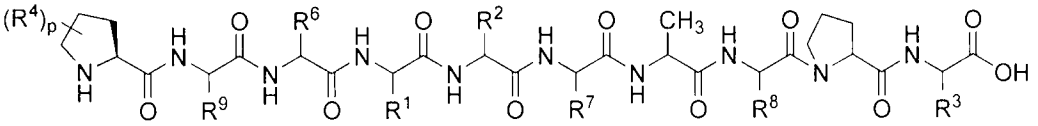
【0148】 在某些實施例中，p為1或2；且R^4每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、$-OR^b$、$-CH_2OR^b$、鹵基、羥基及羥基烷基。

【0149】 在某些實施例中，p為1或2；且R^4每次出現時獨立地選自$-CH_3$、鹵基、羥基及羥基烷基。

【0150】 在某些較佳實施例中，R^4為羥基。在替代較佳實施例中，R^4為$-CH_3$。

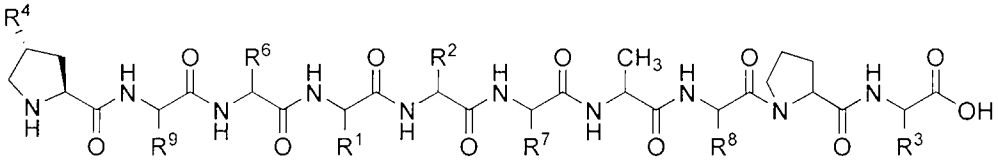
【0151】 在任何上述實施例中，p可為1。

【0152】 在某些實施例中，該化合物具有式(I-4Lg)之結構：



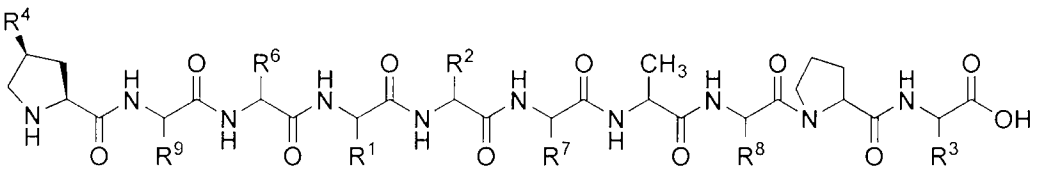
(I-4Lg)。

【0153】 在某些實施例中，該化合物具有式(I-4La)之結構：



(I-4La)。

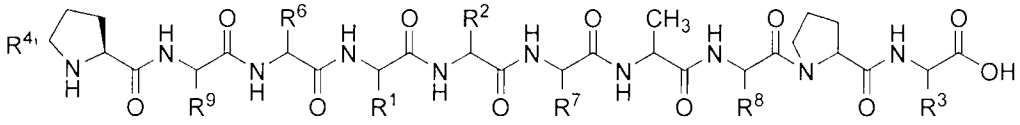
【0154】 在某些實施例中，該化合物具有式(I-4Lb)之結構：



(I-

4Lb)。

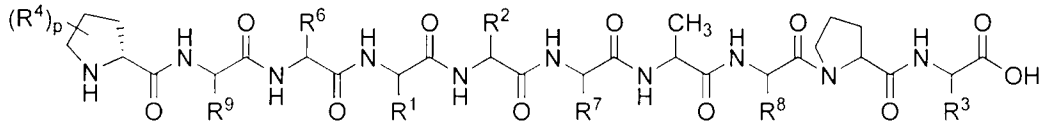
【0155】 在某些實施例中，該化合物具有式(I-4Lc)之結構：



(I-4Lc)。

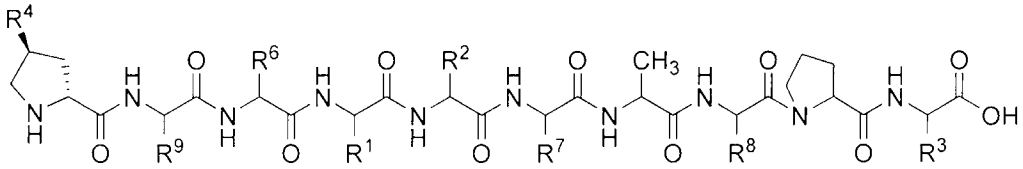
【0156】 在某些實施例中，該化合物具有式(I-4Lc)之結構，其限制條件為R^4不為羥基。

【0157】 在某些實施例中，該化合物具有式(I-4Dg)之結構：



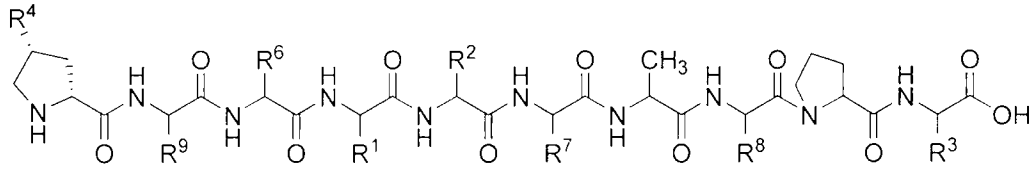
(I-4Dg)。

【0158】 在某些實施例中，該化合物具有式(I-4Da)之結構：



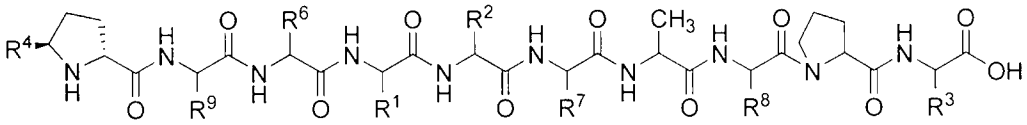
(I-4Da)。

【0159】 在某些實施例中，該化合物具有式(I-4Db)之結構：



(I-4Db)。

【0160】 在某些實施例中，該化合物具有式(I-4Dc)之結構：



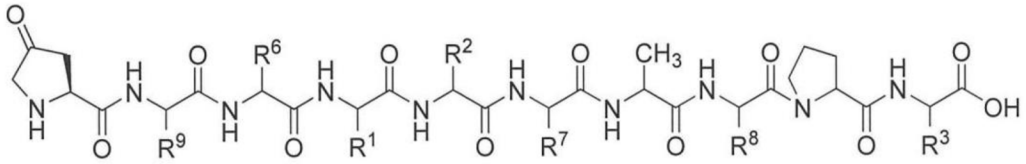
(I-4Dc)。

【0161】 在某些實施例中，該化合物具有式(I-4Dc)之結構，其限制

條件為R^4不為羥基。

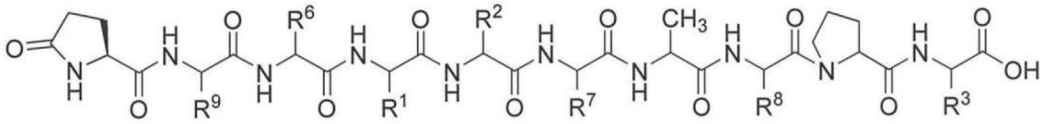
【0162】 在某些實施例中，R^4為側氧基。

【0163】 在某些實施例中，該化合物具有式(I-4Ld)之結構：



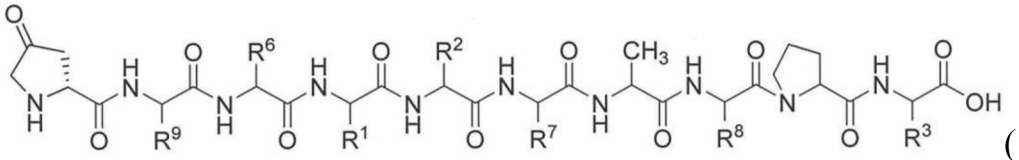
(I-4Ld)。

【0164】 在某些實施例中，該化合物具有式(I-4Le)之結構：



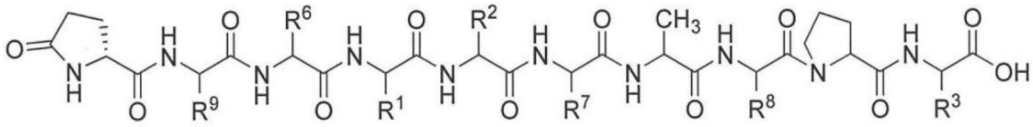
(I-4Le)。

【0165】 在某些實施例中，該化合物具有式(I-4Dd)之結構：



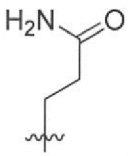
(I-4Dd)。

【0166】 在某些實施例中，該化合物具有式(I-4De)之結構：



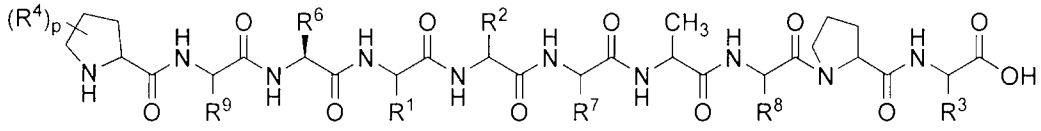
(I-4De)。

【0167】 在某些實施例中，R^6為氫或烷基，其中該烷基視情況經一個出現之-C(=O)NH_2取代。在某些實施例中，其中R^6為視情況經一個出現之-C(=O)NH_2取代之烷基。舉例而言，R^6可為-CH_3。或者，R^6可為



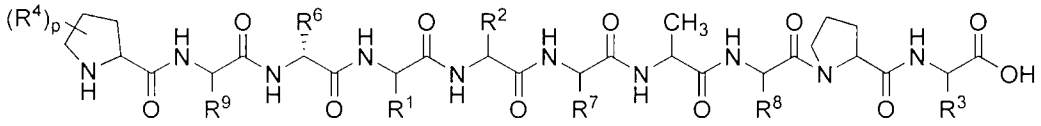
。

【0168】 在某些實施例中，該化合物具有式(I-6L)之結構：

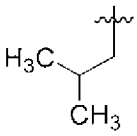


(I-6L)。

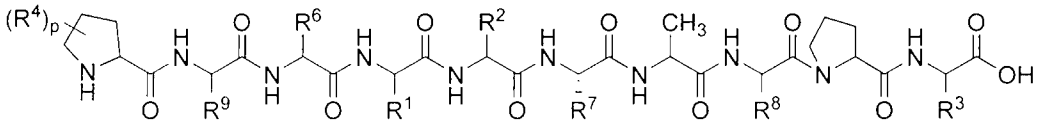
【0169】 或者，該化合物可具有式(I-6D)之結構：



(I-6D)。

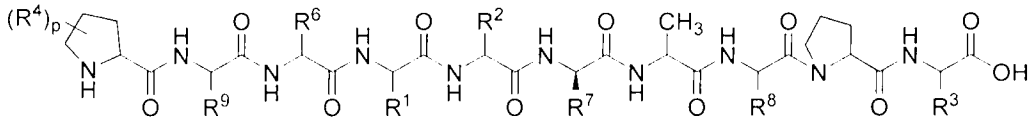
【0170】 在某些實施例中，R^7為$(C_1\text{-}C_{10})$烷基、較佳地 或  。

【0171】 在某些實施例中，該化合物具有式(I-7L)之結構：



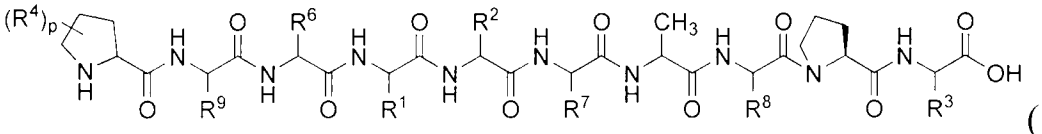
(I-7L)。

【0172】 或者，該化合物可具有式(I-7D)之結構：



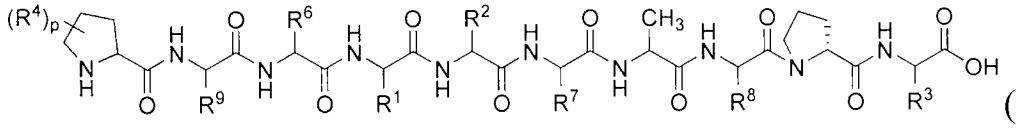
(I-7D)。

【0173】 在某些實施例中，該化合物具有式(I-11L)之結構：



(I-11L)。

【0174】 或者，該化合物可具有式(I-11D)之結構：



(I-11D)。

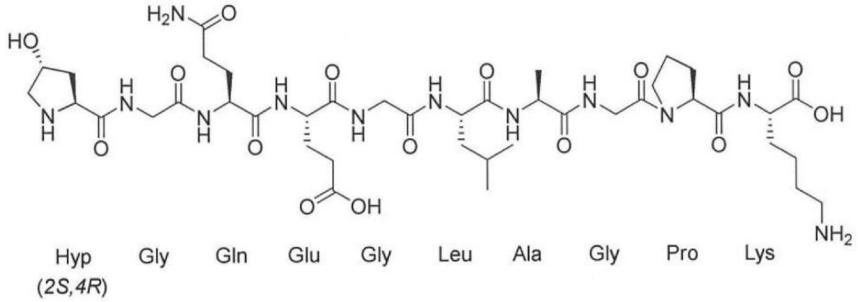
【0175】 在某些實施例中，R^8為$-CH_3$或-H，較佳地-H。

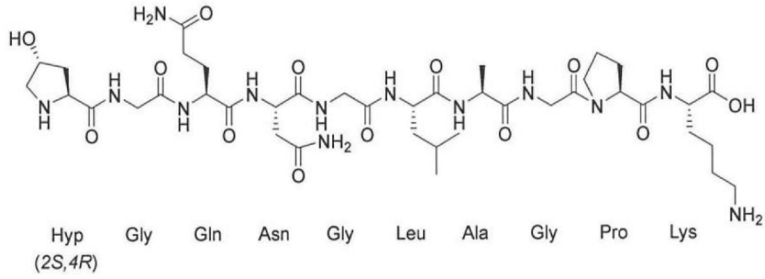
【0176】 在某些實施例中，R^9為$-CH_3$或-H，較佳地-H。

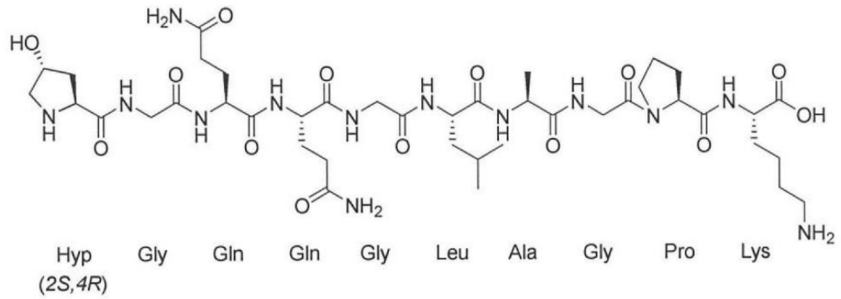
【0177】 在某些實施例中，該化合物包含至少一個、至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個或至少八個D-胺基酸

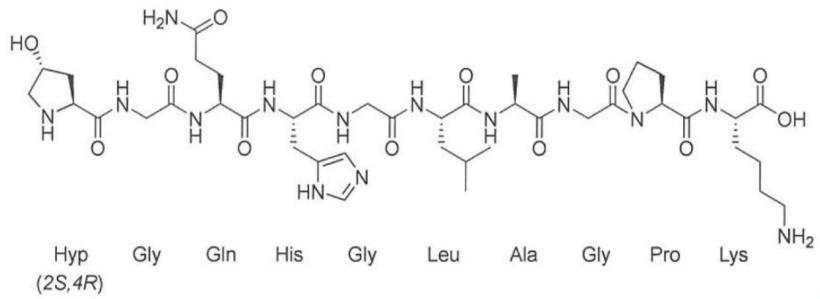
殘基。

【0178】 在某些實施例中，本發明提供式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自以下：

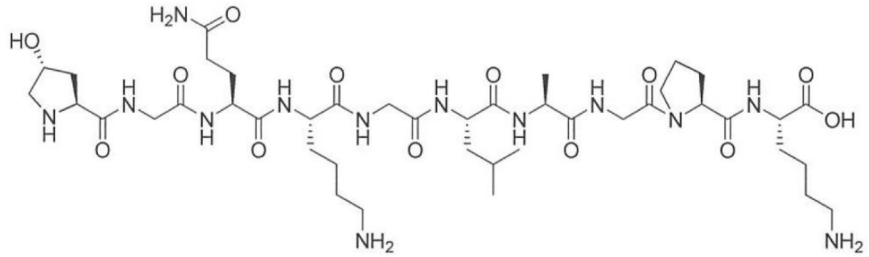




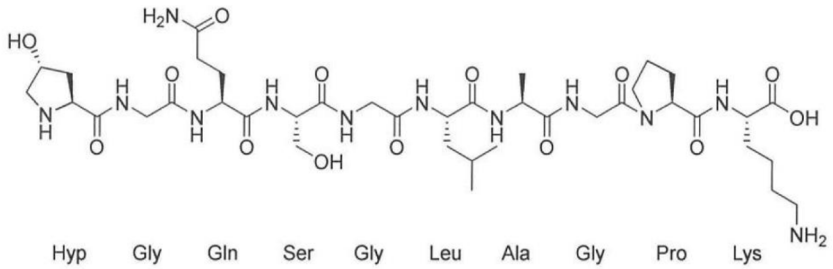




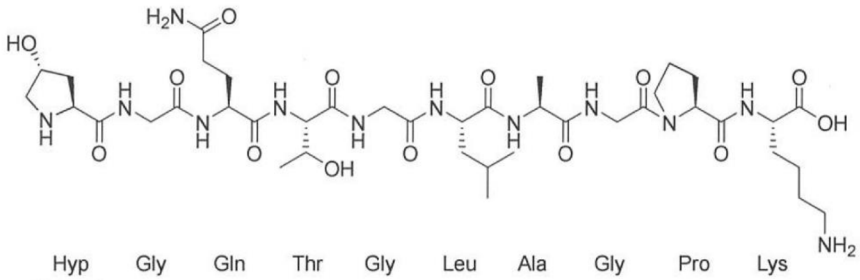
Hyp Gly Gln His Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



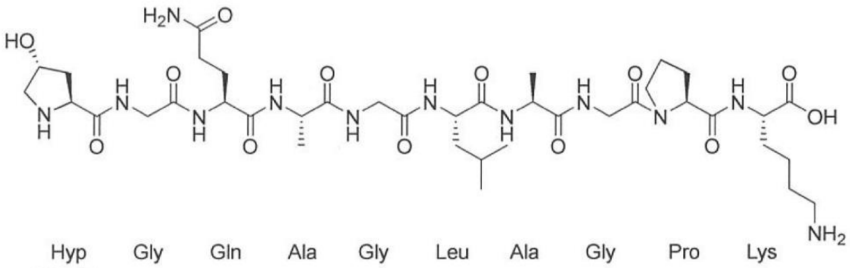
Hyp Gly Gln Lys Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



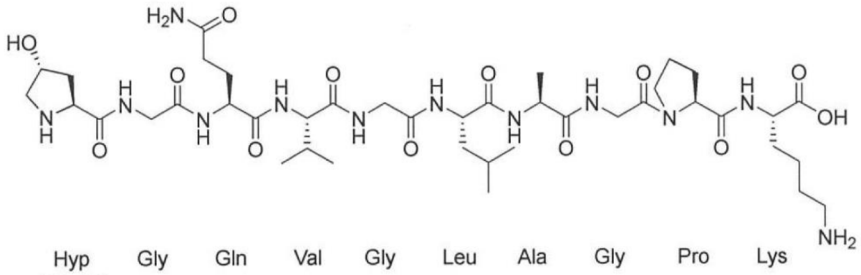
Hyp Gly Gln Ser Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)

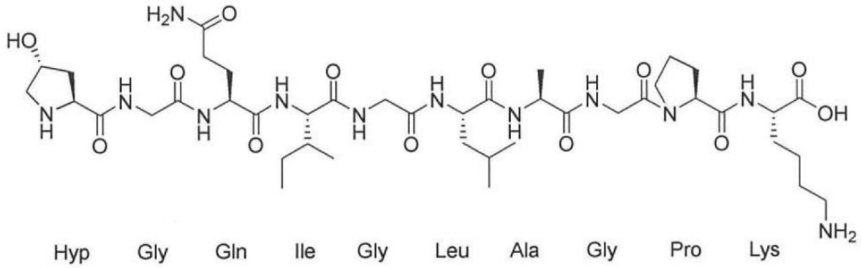


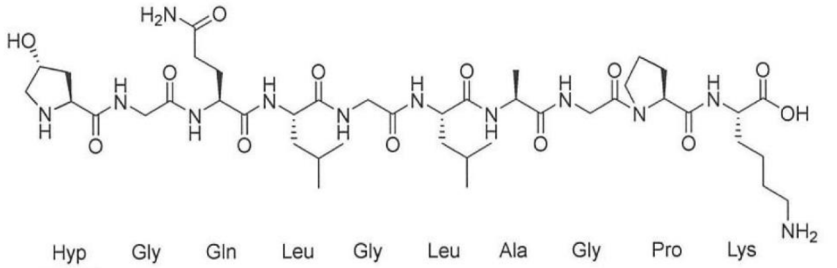
Hyp Gly Gln Thr Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)

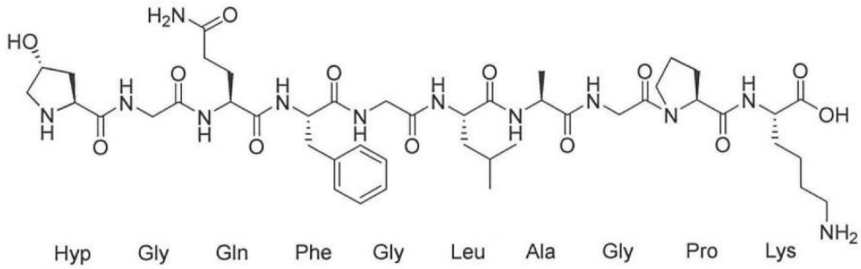


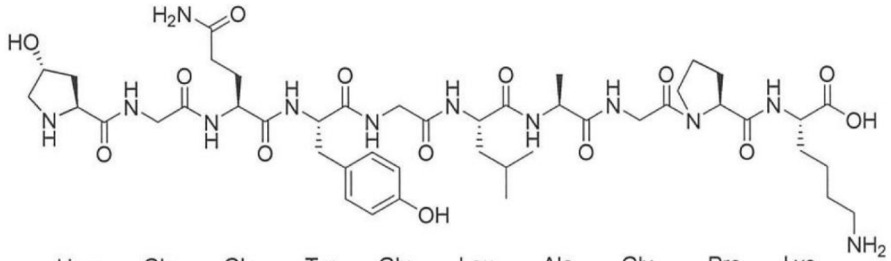
Hyp Gly Gln Ala Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)

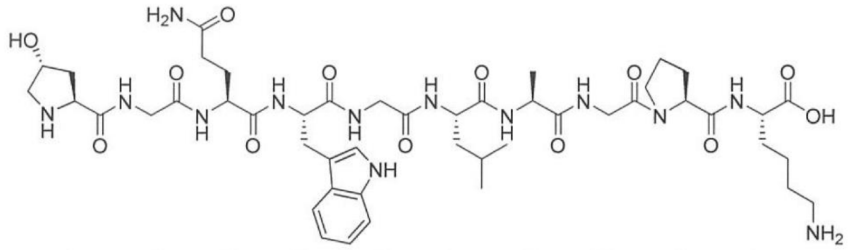

Hyp Gly Gln Val Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)

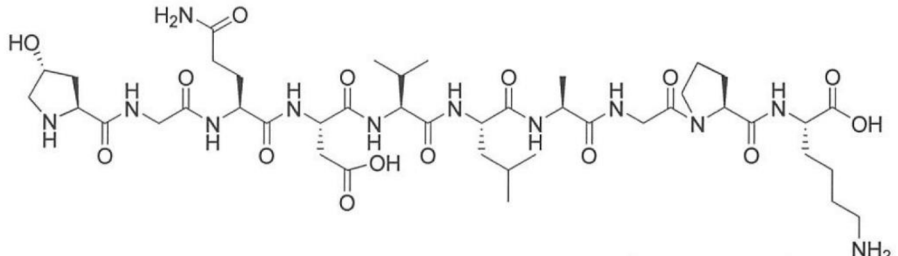

Hyp Gly Gln Ile Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)

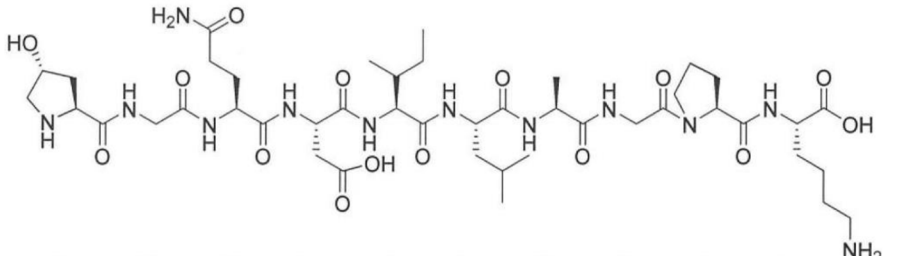

Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)

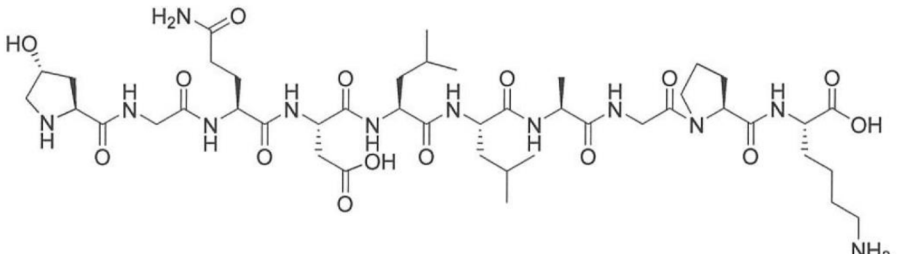

Hyp Gly Gln Phe Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)

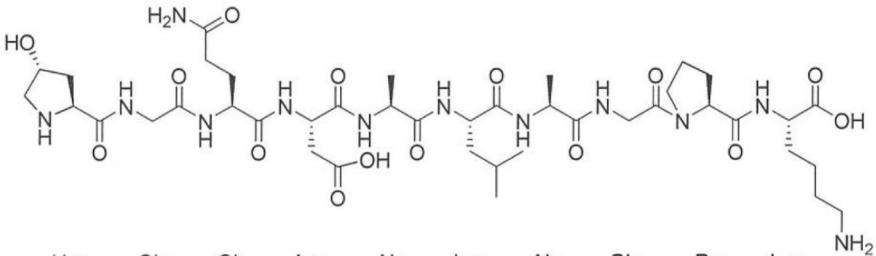

Hyp Gly Gln Tyr Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)

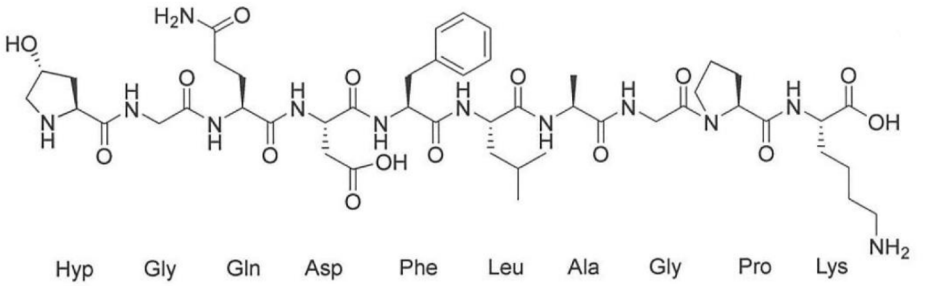

Hyp Gly Gln Trp Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)

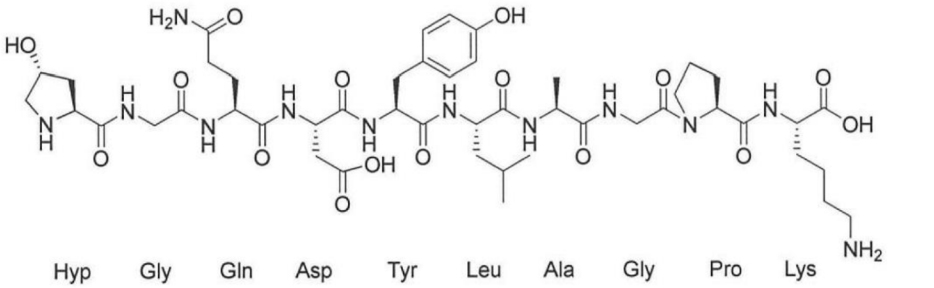

Hyp Gly Gln Asp Val Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)

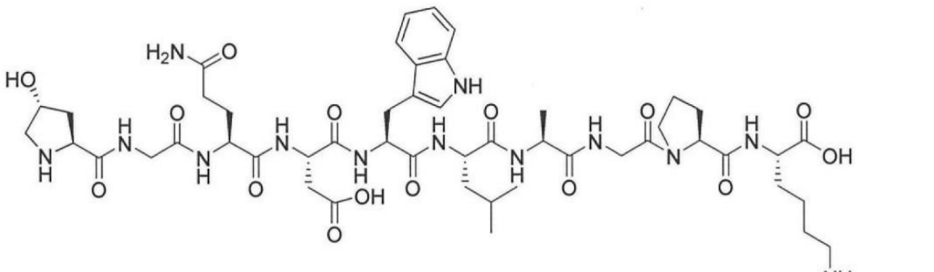

Hyp Gly Gln Asp Ile Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)

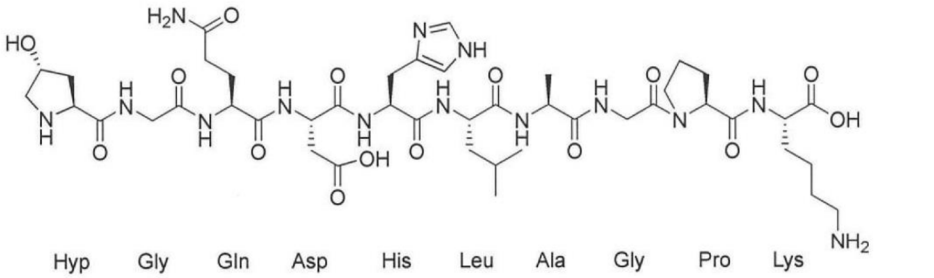

Hyp Gly Gln Asp Leu Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)

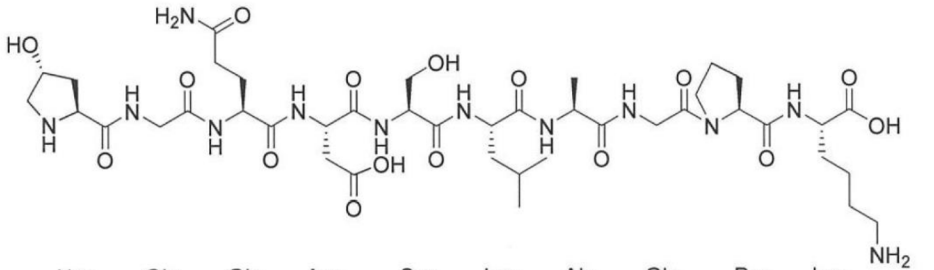

Hyp Gly Gln Asp Ala Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)

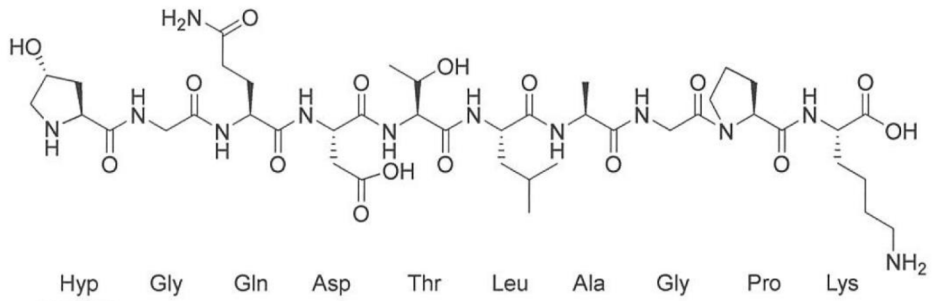

Hyp Gly Gln Asp Phe Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)


Hyp Gly Gln Asp Tyr Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)

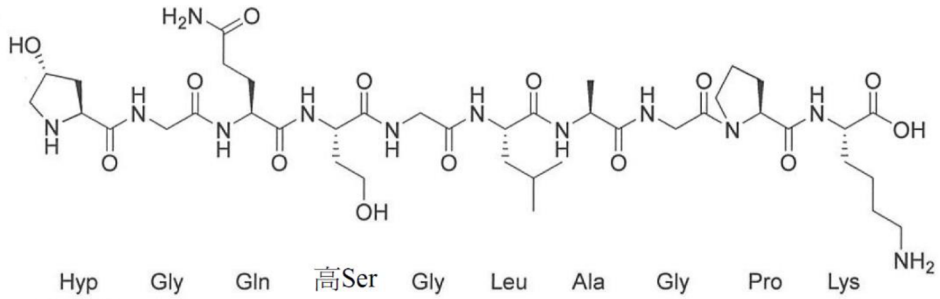

Hyp Gly Gln Asp Trp Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)


Hyp Gly Gln Asp His Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)

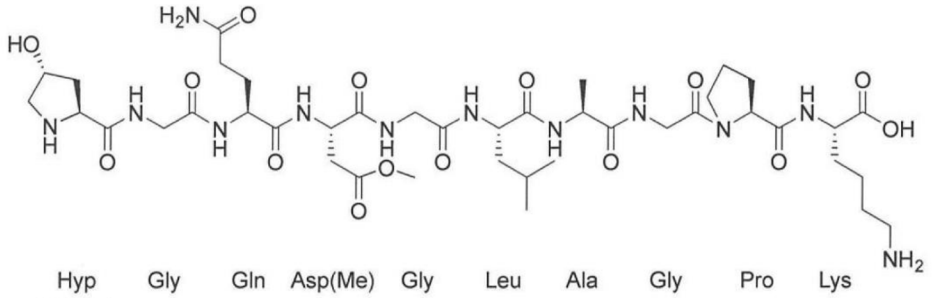

Hyp Gly Gln Asp Ser Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



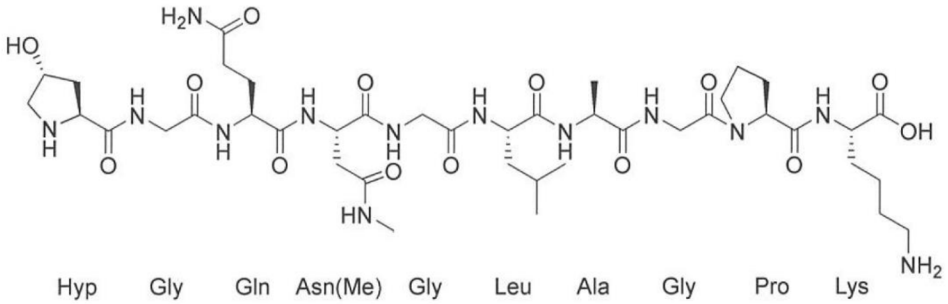
Hyp Gly Gln Asp Thr Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



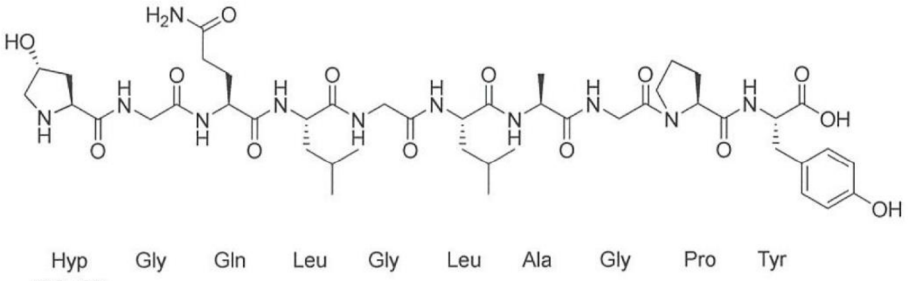
Hyp Gly Gln 高Ser Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



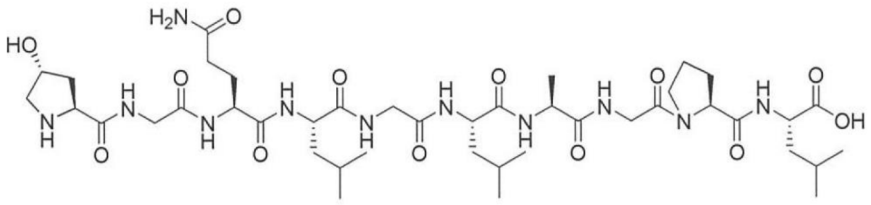
Hyp Gly Gln Asp(Me) Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



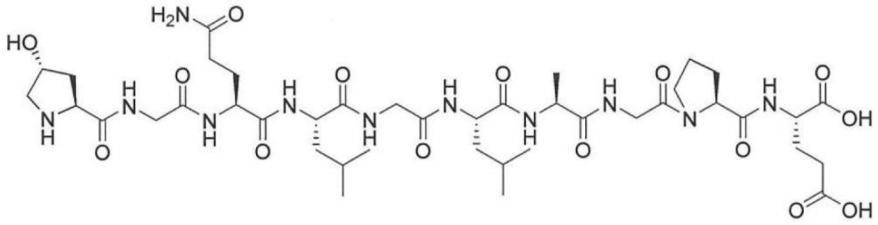
Hyp Gly Gln Asn(Me) Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



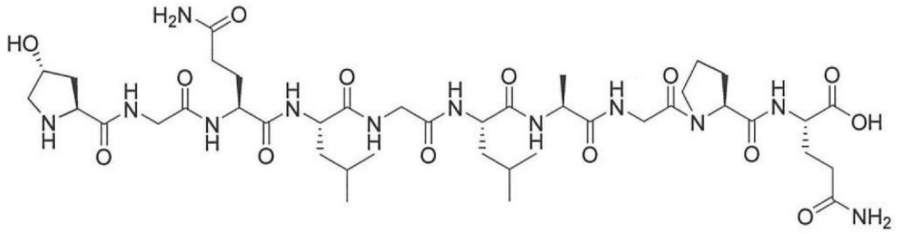
Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Tyr
(2S,4R)



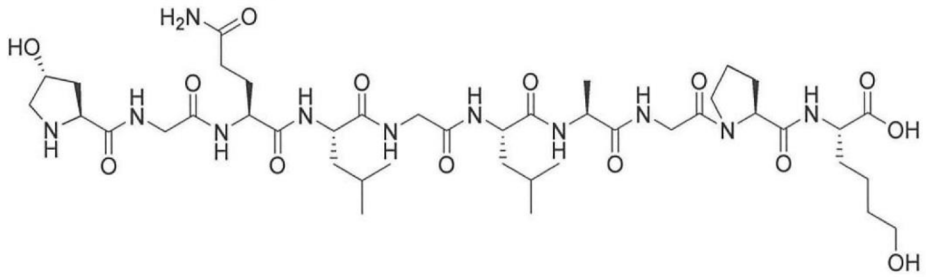
Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Leu
(2S,4R)



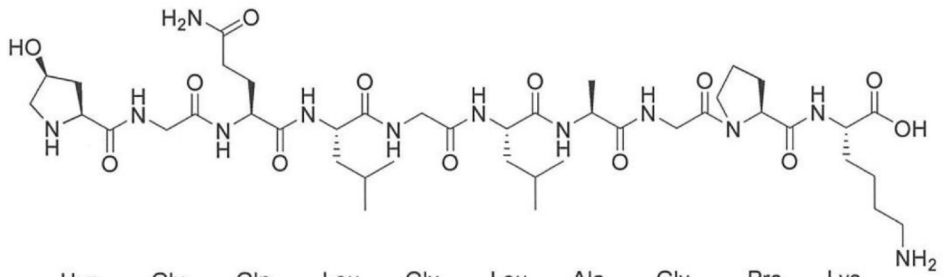
Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Glu
(2S,4R)



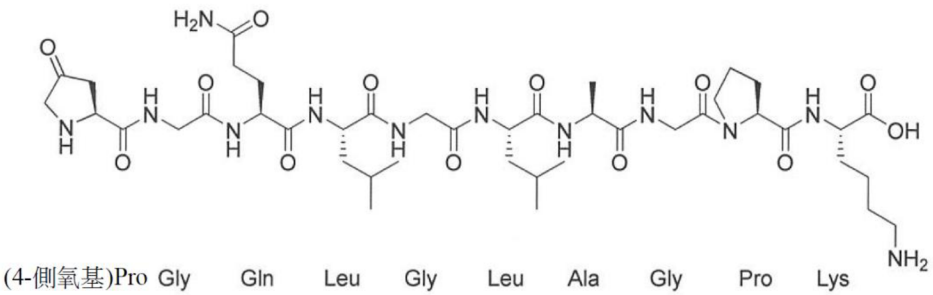
Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Gln
(2S,4R)



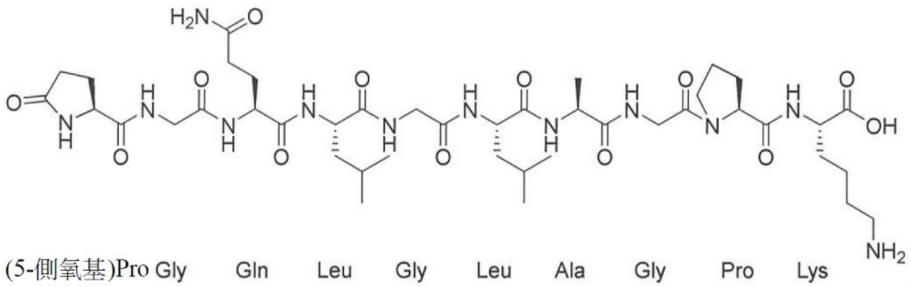
Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Nle(6-OH)
(2S,4R)



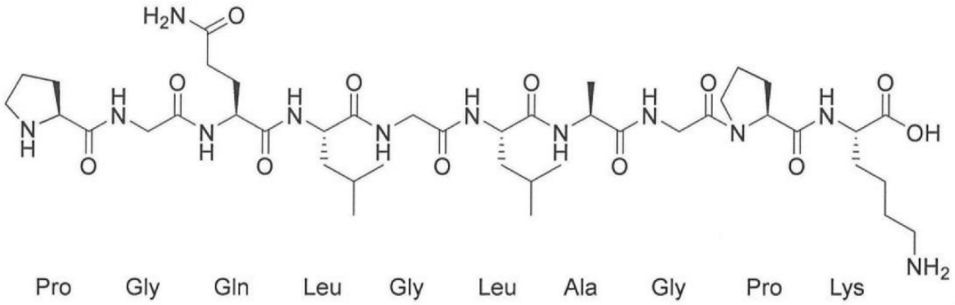
Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4S)



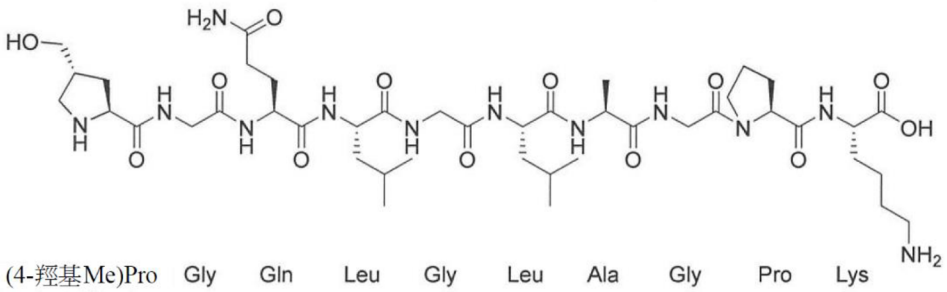
(4-側氧基)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys



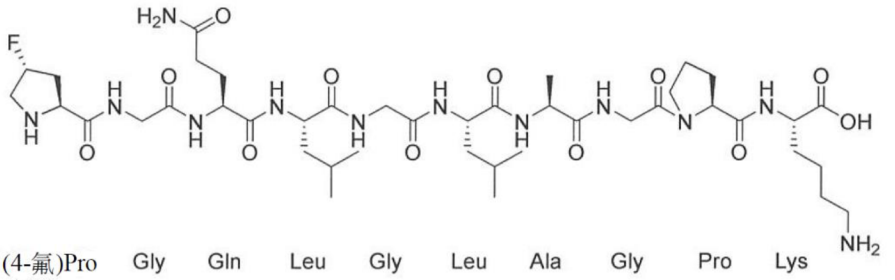
(5-側氧基)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys



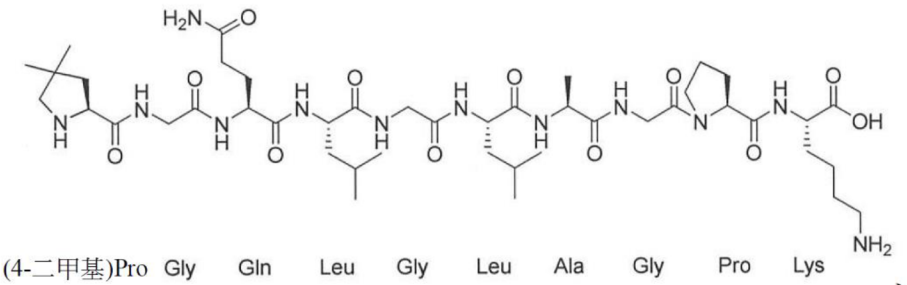
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys



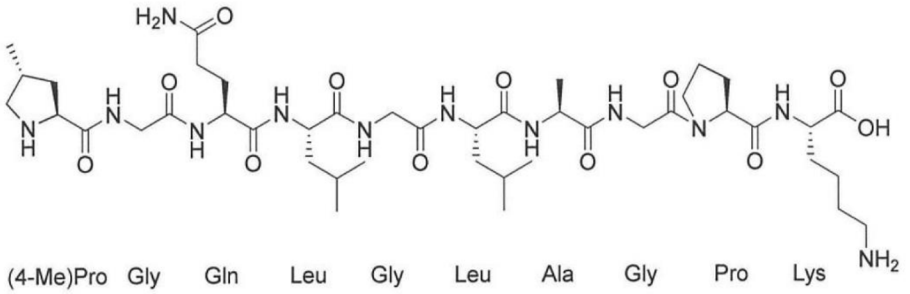
(4-羥基Me)Pro (*4R*) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys



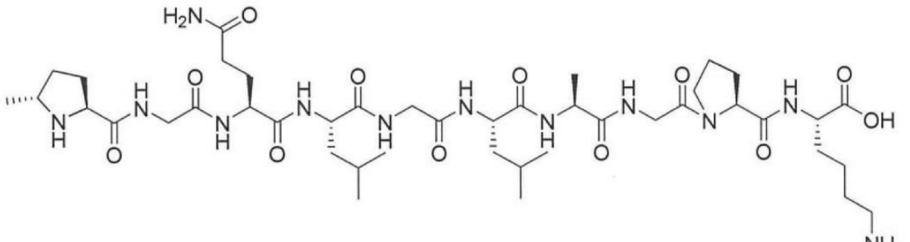
(4-氟)Pro (*4R*) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys



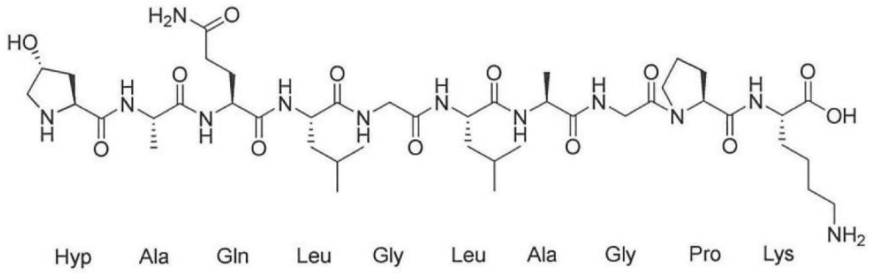
(4-二甲基)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys



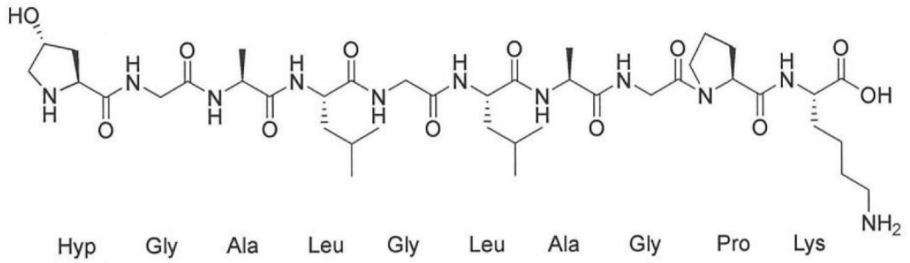
(4-Me)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(*4R*)



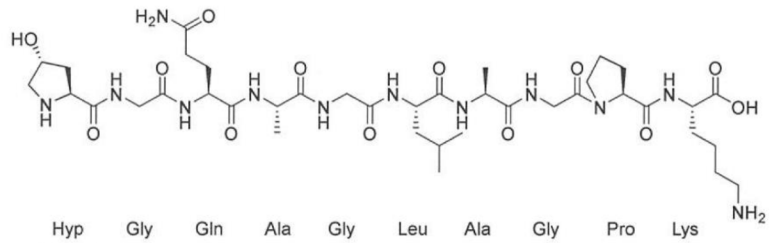
(5-Me)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(*5R*)

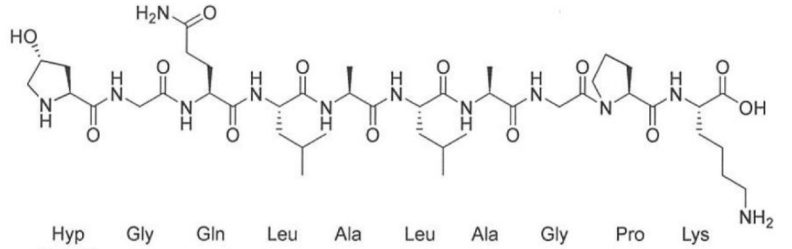


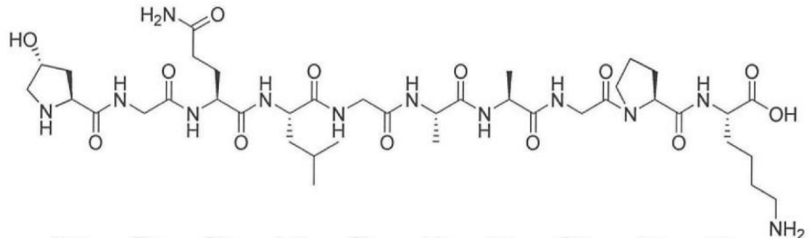
Hyp Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(*2S,4R*)

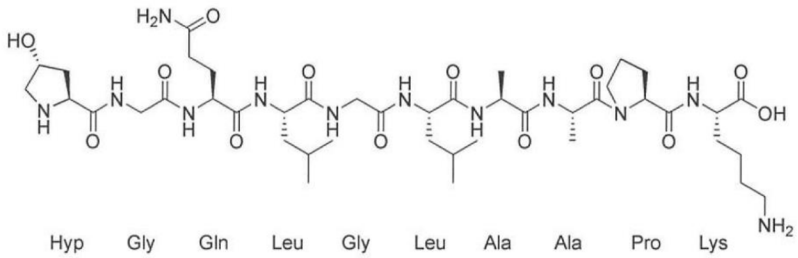


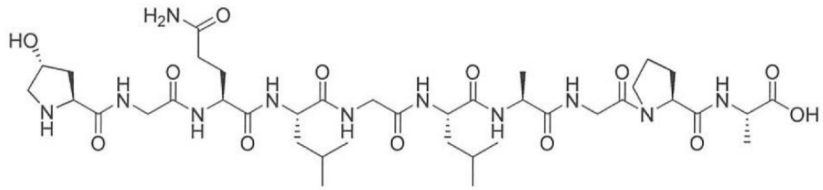
Hyp Gly Ala Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(*2S,4R*)

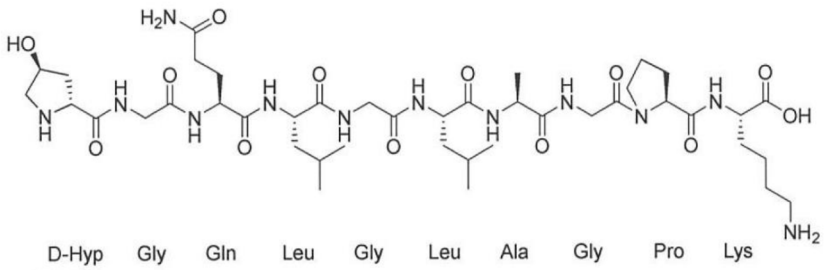

Hyp Gly Gln Ala Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)


Hyp Gly Gln Leu Ala Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)

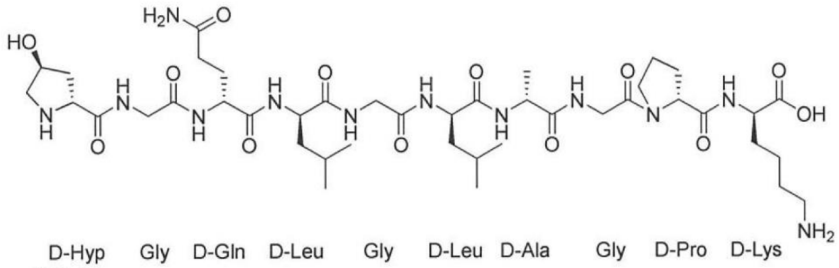

Hyp Gly Gln Leu Gly Ala Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)


Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Ala Pro Lys
(2S,4R)

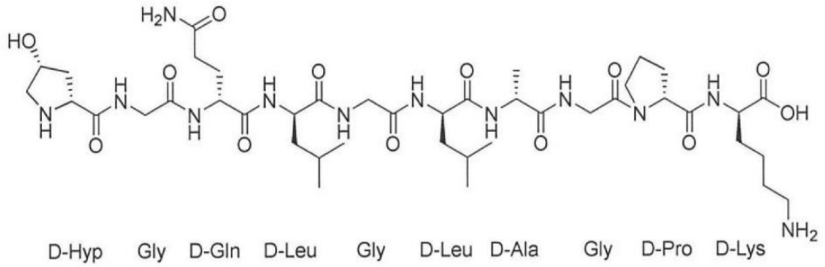

Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala
(2S,4R)



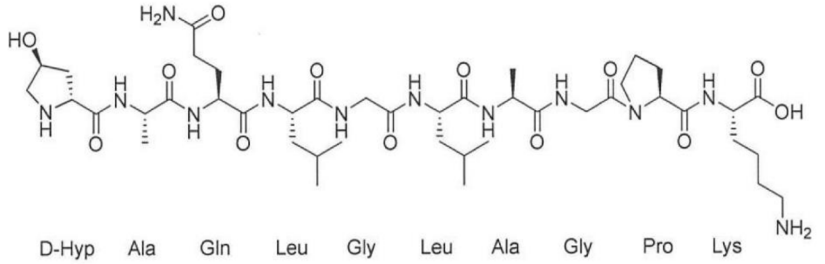
D-Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2R,4S)



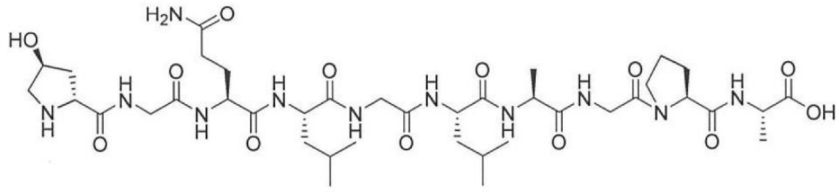
D-Hyp Gly D-Gln D-Leu Gly D-Leu D-Ala Gly D-Pro D-Lys
(2R,4S)



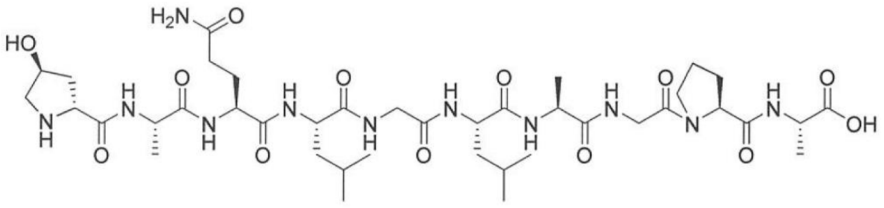
D-Hyp Gly D-Gln D-Leu Gly D-Leu D-Ala Gly D-Pro D-Lys
(2R,4R)



D-Hyp Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2R,4S)

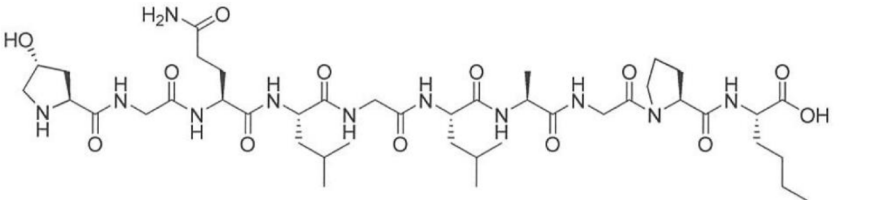


D-Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala
(2R,4S)



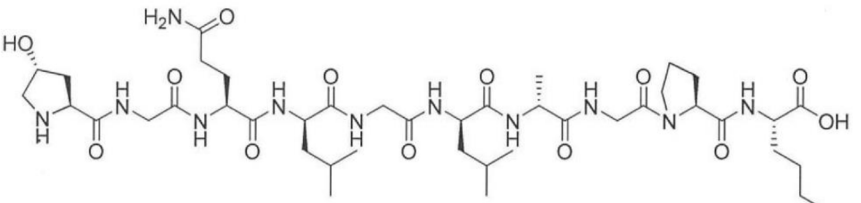
D-Hyp Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala
(2R,4S)

、



Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys(Ac)
(2S,4R)

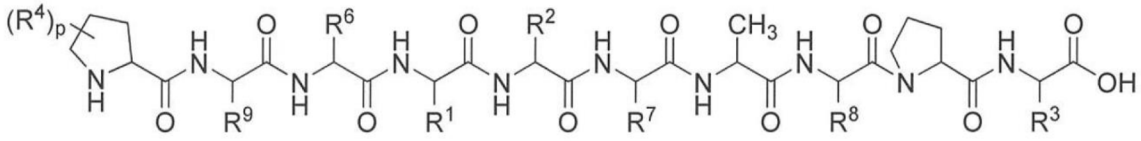
及



Hyp Gly Gln D-Leu Gly D-Leu D-Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)

。

【0179】 本發明亦提供由式(I)表示之化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽；

其中：

R^1、R^2及R^3各獨立地為H或經取代或未經取代之烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環基或雜環基烷基；

R^4每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、側氧基、$-OR^b$、$-CH_2OR^b$、鹵基、羥基及羥基烷基；

R^b為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基或雜環基；

p為0、1或2；

R^6為氫或經取代或未經取代之烷基；且

R^7、R^8及R^9各獨立地為氫或烷基；

其中以下中之至少一者：

(a) R^1、R^2及R^3中之至少一者為經取代或未經取代之(C_2-C_{10})鹵烷基；

(b) 烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環基或雜環基烷基中之至少一者經一或多個選自以下之取代基取代：-R^a、-OR^a、-SR^a、-$N(R^a)_2$、-$N(R^a)_3^+$、=NR^a、-$NHC(=O)R^c$、-$C(=O)R^c$、-$C(=O)N(R^a)_2$、-$S(=O)_2R^c$、-$OS(=O)_2OR^a$、-$S(=O)_2OR^a$、-$S(=O)_2N(R^a)_2$、-$S(=O)R^c$、-$OP(=O)(OR^a)_2$、-(伸烷基)-$C(=O)R^c$、-$C(=S)R^c$、-$C(=O)OR^a$、-(伸烷基)-$C(=O)OR^a$、-$C(=S)OR^a$、-$C(=O)SR^a$、-$C(=S)SR^a$、-(伸烷基)-$C(=O)N(R^a)_2$、-$C(=S)N(R^a)_2$及-$C(-NR^a)N(R^a)_2$；且

至少一個出現之R^a或R^c為雜環基烷基、環烷基或(環烷基)烷基；

(c) 該化合物包含至少一個D-胺基酸殘基；或

(d) 至少兩個出現之R^a；

至少兩個出現之R^c；或

至少一個出現之R^a及至少一個出現之R^c；且

至少一個出現之R^a及/或R^c與其他出現時不同。

【0180】 在某些實施例中，R^1、R^2及R^3中之至少一者為經取代或未經取代之(C_2-C_{10})鹵烷基。

【0181】在某些實施例中，烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環基或雜環基烷基中之至少一者經一或多個選自以下之取代基取代：$-R^a$、$-OR^a$、$-SR^a$、$-N(R^a)_2$、$-N(R^a)_3^+$、$=NR^a$、$-NHC(=O)R^c$、$-C(=O)R^c$、$-C(=O)N(R^a)_2$、$-S(=O)_2R^c$、$-OS(=O)_2OR^a$、$-S(=O)_2OR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)_2$、$-S(=O)R^c$、$-OP(=O)(OR^a)_2$、-(伸烷基)-$C(=O)R^c$、$-C(=S)R^c$、$-C(=O)OR^a$、-(伸烷基)-$C(=O)OR^a$、$-C(=S)OR^a$、$-C(=O)SR^a$、$-C(=S)SR^a$、-(伸烷基)-$C(=O)N(R^a)_2$、$-C(=S)N(R^a)_2$及$-C(=NR^a)N(R^a)_2$；且至少一個出現之R^a或R^c為雜環基烷基、環烷基或(環烷基)烷基。

【0182】在某些實施例中，該化合物包含至少一個D-胺基酸殘基。

【0183】在某些實施例中，該化合物具有：

至少兩個出現之R^a；

至少兩個出現之R^c；或

至少一個出現之R^a及至少一個出現之R^c；且

至少一個出現之R^a及/或R^c與其他出現時不同。

【0184】在某些實施例中：

R^1、R^2及R^3各獨立地為H或經取代或未經取代之烷基、芳基烷基或雜環基烷基；

R^4每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、側氧基、羥基、$-OR^b$、羥基烷基、$-CH_2OR^b$及鹵基；

R^b為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基或雜環基；

R^6為氫或經取代或未經取代之烷基；且

R^7、R^8及R^9各獨立地為氫或烷基。

【0185】 在一些實施例中，在指示之情況下，烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環基或雜環基烷基係未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代：鹵基、鹵烷基、側氧基、-CN、$-NO_2$、=N-OH、$-N_3$、$-R^a$、$-OR^a$、$-SR^a$、$-N(R^a)_2$、$-N(R^a)_3^+$、$=NR^a$、$-NHC(=O)R^c$、$-C(=O)R^c$、$-C(=O)N(R^a)_2$、$-S(=O)_2R^c$、$-OS(=O)_2OR^a$、$-S(=O)_2OR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)_2$、$-S(=O)R^c$、$-OP(=O)(OR^a)_2$、-(伸烷基)-$C(=O)R^c$、$-C(=S)R^c$、$-C(=O)OR^a$、-(伸烷基)-$C(=O)OR^a$、$-C(=S)OR^a$、$-C(=O)SR^a$、$-C(=S)SR^a$、-(伸烷基)-$C(=O)N(R^a)_2$、$-C(=S)N(R^a)_2$及$-C(=NR^a)N(R^a)_2$；

R^a每次出現時獨立地為氫，或經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、環烷基或(環烷基)烷基；且

R^c每次出現時獨立地為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、環烷基或(環烷基)烷基。

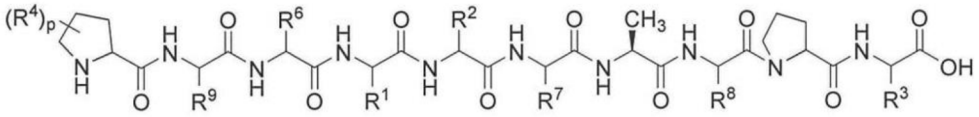
【0186】 在更特定實施例中，在指示之情況下，烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環基或雜環基烷基係未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代：鹵基、鹵烷基、側氧基、$-R^a$、$-OR^a$、$-N(R^a)_2$、$-N(R^a)_3^+$、$-NHC(=O)R^c$、$-C(=O)R^c$、$-C(=O)N(R^a)_2$、$-C(=O)OR^a$、-(伸烷基)-$C(=O)OR^a$及-(伸烷基)-$C(=O)N(R^a)_2$；

R^a每次出現時獨立地為氫，或經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、環烷基或(環烷基)烷基；且

R^c每次出現時獨立地為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、環烷基或(環烷基)烷基。

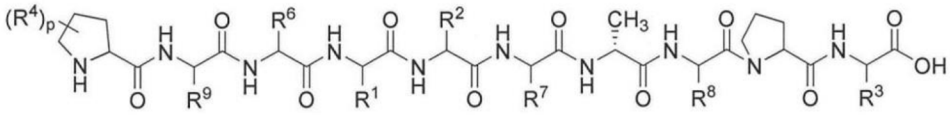
【0187】 在某些此類實施例中，R^a每次出現時獨立地為氫、烷基、芳基、芳基烷基、雜環基或雜環基烷基；且R^c每次出現時獨立地為烷基、芳基、芳基烷基、雜環基或雜環基烷基。

【0188】 在某些實施例中，該化合物具有式(I-10L)之結構：



(I-10L)。

【0189】 或者，該化合物可具有式(I-10D)之結構：

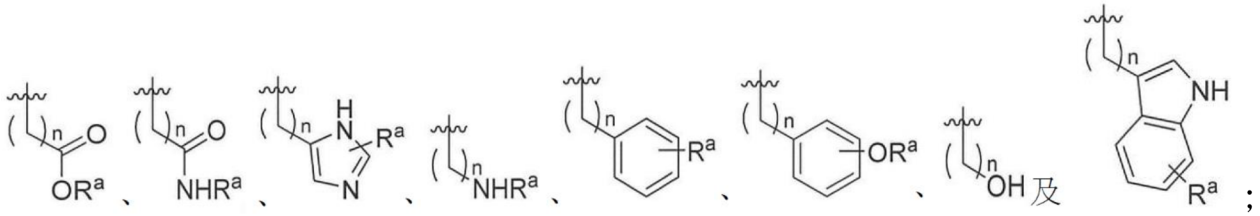


(I-10D)。

【0190】 在某些實施例中，R^1為經取代或未經取代之(C_2-C_{10})鹵烷基。

【0191】 在某些實施例中，R^1為經取代或未經取代之烷基、芳基烷基或雜環基烷基。

【0192】 更特定言之，R^1可選自經取代或未經取代之烷基、

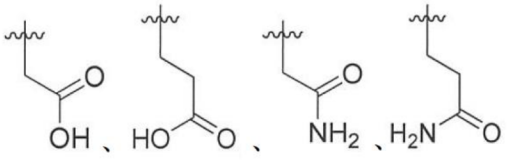


；

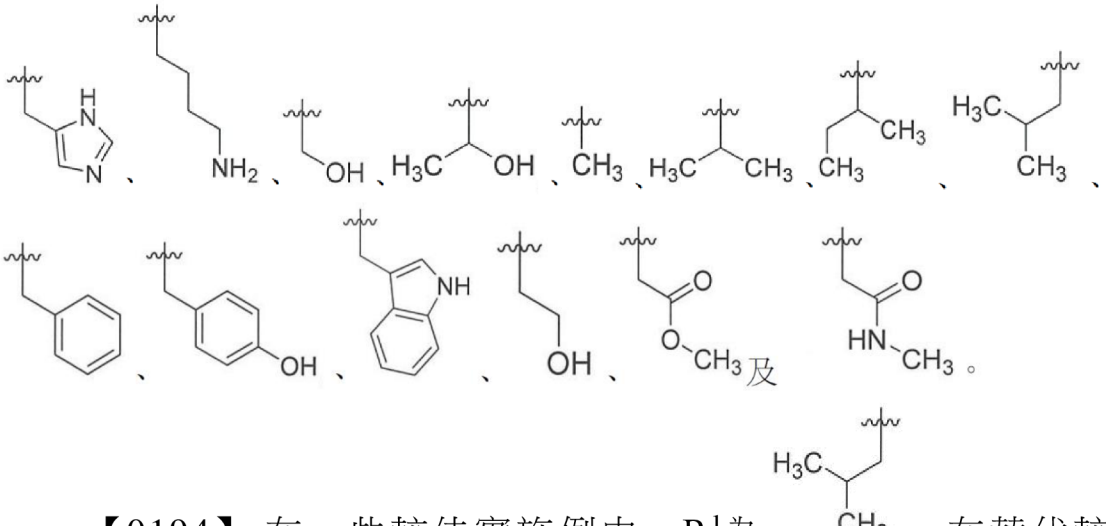
R^a為氫或烷基；且

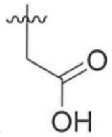
n為1至10，較佳為1-5，更佳為1-3之整數。

【0193】 示例性R^1基團包括

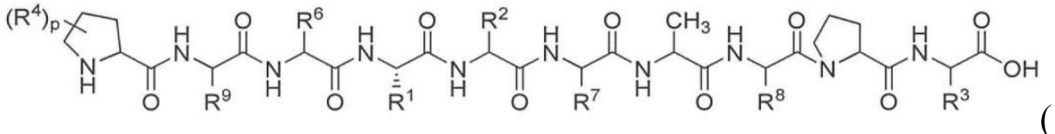


、



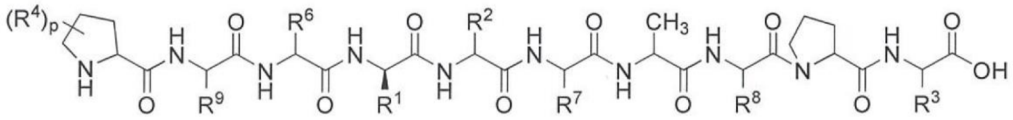
【0194】 在一些較佳實施例中，R^1為 。在替代較佳實施例中，R^1為  。

【0195】 在某些實施例中，該化合物具有式(I-1L)之結構：



(I-1L)。

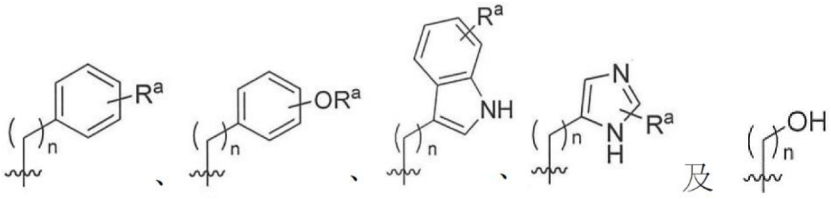
【0196】 或者，該化合物可具有式(I-1D)之結構



(I-1D)。

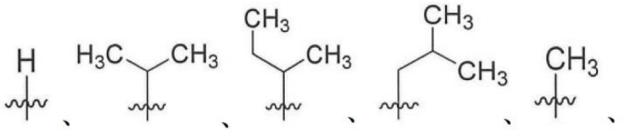
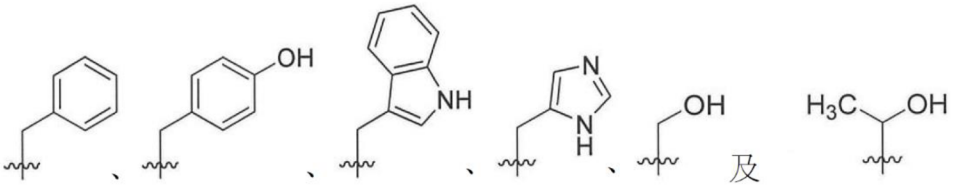
【0197】 在某些實施例中，R^2為經取代或未經取代之(C_2-C_{10})鹵烷基。

【0198】 在某些實施例中，R^2為H或經取代或未經取代之烷基、芳基烷基或雜環基烷基。

【0199】 在一些實施例中，R^2係選自氫、經取代或未經取代之烷基、  及 ；

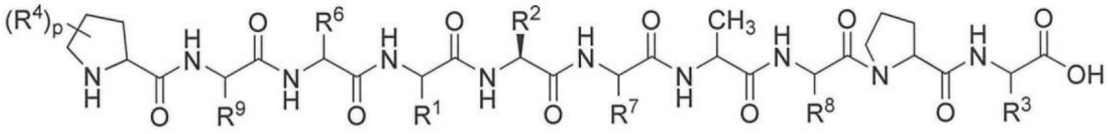
R^a為氫或烷基；且

n為1至10，較佳為1-5，更佳為1-3之整數。

【0200】示例性R^2基團包括  、  及。

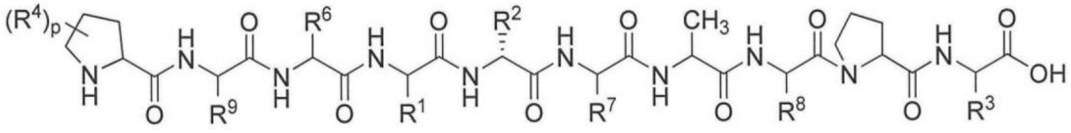
【0201】較佳地，R^2為氫。

【0202】在某些實施例中，該化合物具有式(I-2L)之結構：



(I-2L)。

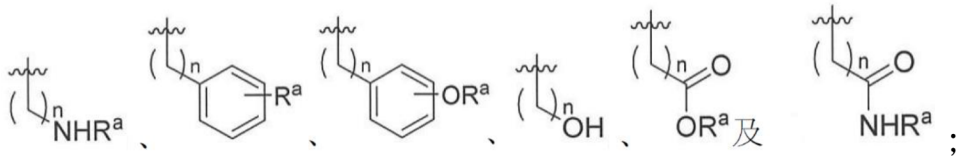
【0203】或者，該化合物可具有式(I-2D)之結構：



(I-2D)。

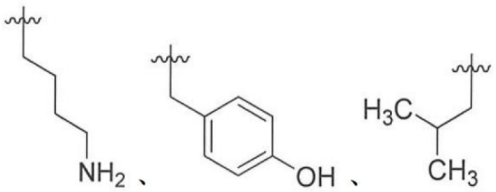
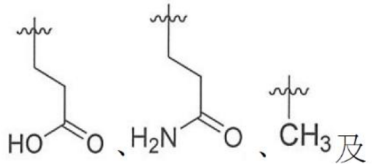
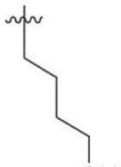
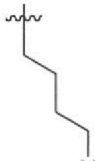
【0204】在某些實施例中，R^3為經取代或未經取代之(C_2-C_{10})鹵烷基。

【0205】在某些實施例中，R^3為經取代或未經取代之烷基或芳基烷基。

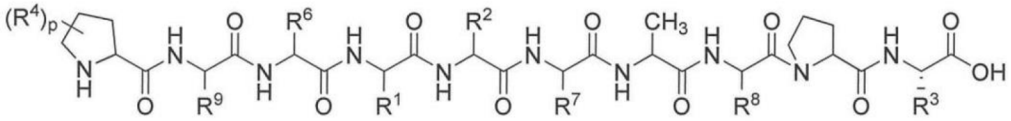
【0206】在一些實施例中，R^3係選自經取代或未經取代之烷基、  及；

R^a為氫或烷基；且

n為1至10，較佳為1-5，更佳為1-3之整數。

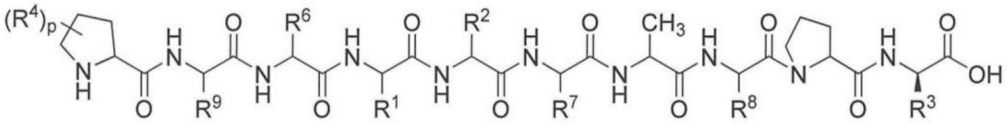
【0207】示例性R^3基團包括  、、、  、  及  。較佳地，R^3為 。

【0208】在某些實施例中，該化合物具有式(I-3L)之結構：



(I-3L)。

【0209】或者，該化合物可具有式(I-3D)之結構：



(I-3D)。

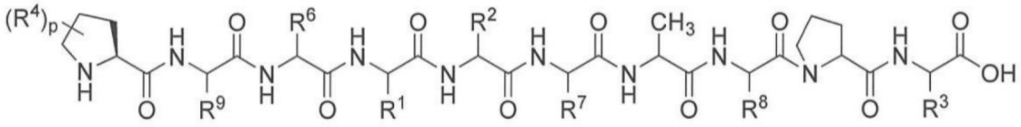
【0210】在某些實施例中，p為1或2；且R^4每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、$-OR^b$、$-CH_2OR^b$、鹵基、羥基及羥基烷基。

【0211】在某些實施例中，p為1或2；且R^4每次出現時獨立地選自$-CH_3$、鹵基、羥基及羥基烷基。

【0212】在某些較佳實施例中，R^4為羥基。在替代較佳實施例中，R^4為$-CH_3$。

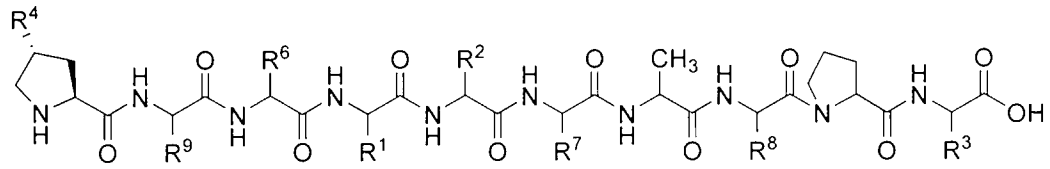
【0213】在任何上述實施例中，p可為1。

【0214】在某些實施例中，該化合物具有式(I-4Lg)之結構：



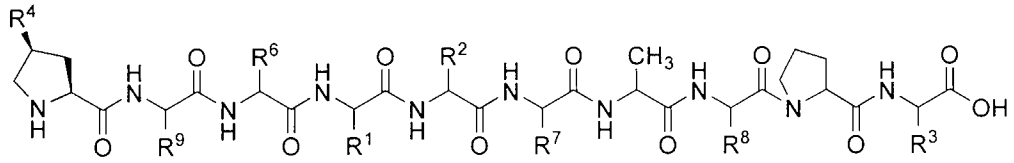
(I-4Lg)。

【0215】在某些實施例中，該化合物具有式(I-4La)之結構：



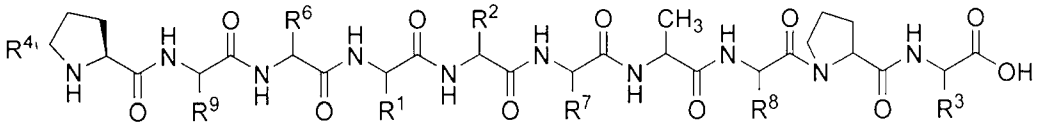
(I-4La)。

【0216】 在某些實施例中，該化合物具有式(I-4Lb)之結構：



(I-4Lb)。

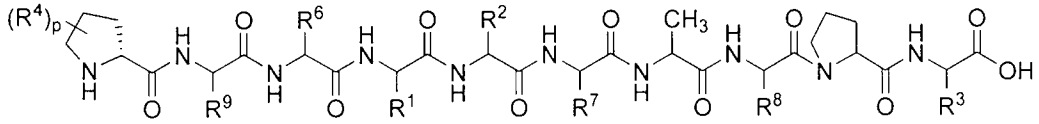
【0217】 在某些實施例中，該化合物具有式(I-4Lc)之結構：



(I-4Lc)。

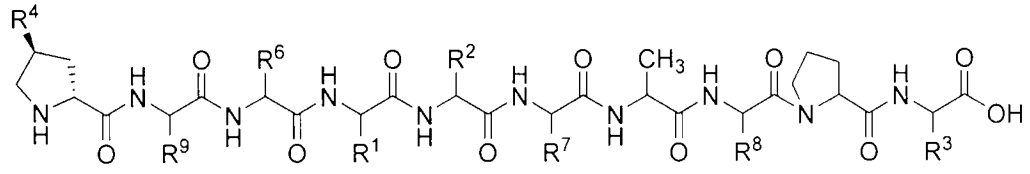
【0218】 在某些實施例中，該化合物具有式(I-4Lc)之結構，其限制條件為R^4不為羥基。

【0219】 在某些實施例中，該化合物具有式(I-4Dg)之結構：



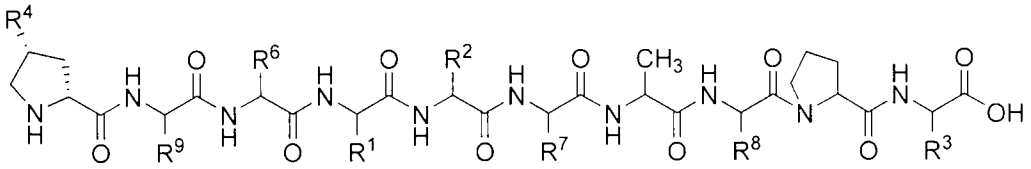
(I-4Dg)。

【0220】 在某些實施例中，該化合物具有式(I-4Da)之結構：



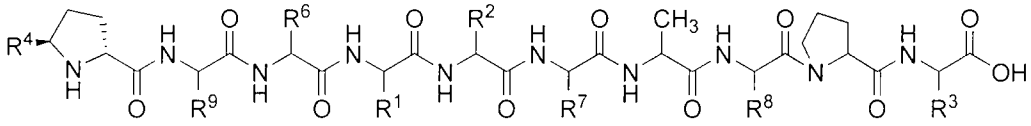
(I-4Da)。

【0221】 在某些實施例中，該化合物具有式(I-4Db)之結構：



(I-4Db)。

【0222】 在某些實施例中，該化合物具有式(I-4Dc)之結構：

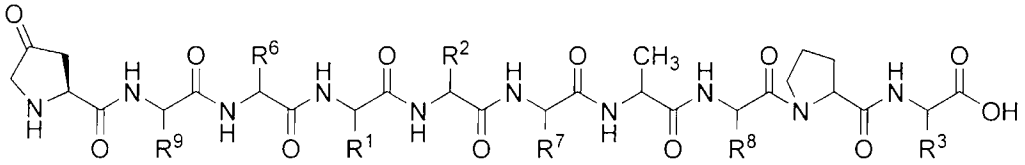


(I-4Dc)。

【0223】 在某些實施例中，該化合物具有式(I-4Dc)之結構，其限制條件為R^4不為羥基。

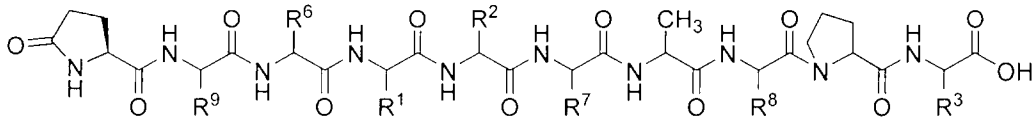
【0224】 在某些實施例中，R^4為側氧基。

【0225】 在某些實施例中，該化合物具有式(I-4Ld)之結構：



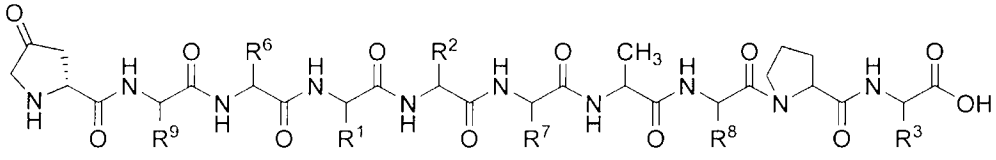
(I-4Ld)。

【0226】 在某些實施例中，該化合物具有式(I-4Le)之結構：



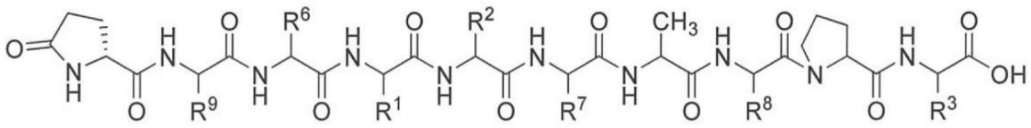
(I-4Le)。

【0227】 在某些實施例中，該化合物具有式(I-4Dd)之結構：



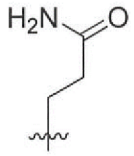
(I-4Dd)。

【0228】 在某些實施例中，該化合物具有式(I-4De)之結構：



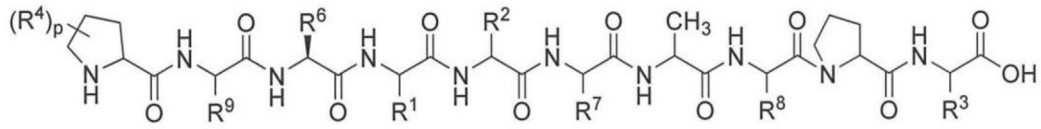
(I-4De)。

【0229】 在某些實施例中，R^6為氫或烷基，其中該烷基視情況經一個出現之-C(=O)NH_2取代。在某些實施例中，其中R^6為視情況經一個出現之-C(=O)NH_2取代之烷基。舉例而言，R^6可為-CH_3。或者，R^6可為



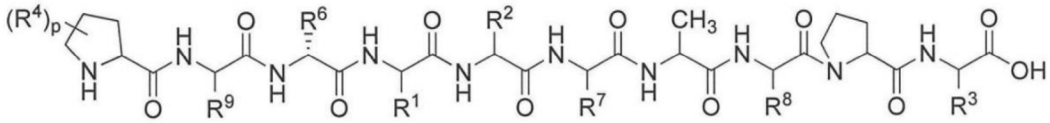
。

【0230】 在某些實施例中，該化合物具有式(I-6L)之結構：



(I-6L)。

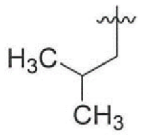
【0231】 或者，該化合物可具有式(I-6D)之結構：



(I-6D)。

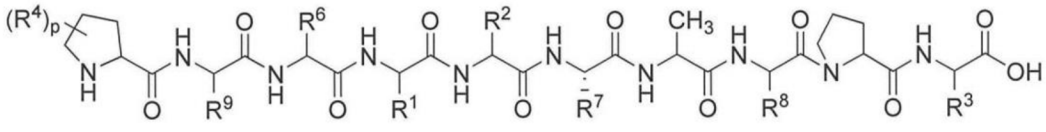
【0232】 在某些實施例中，R^7為(C_1-C_{10})烷基、較佳地

或



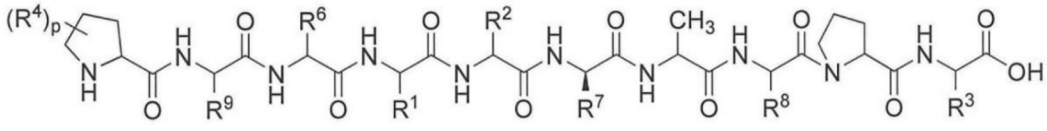
。

【0233】 在某些實施例中，該化合物具有式(I-7L)之結構：



(I-7L)。

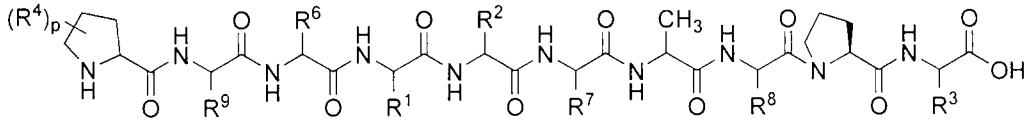
【0234】 或者，該化合物可具有式(I-7D)之結構：



(I-

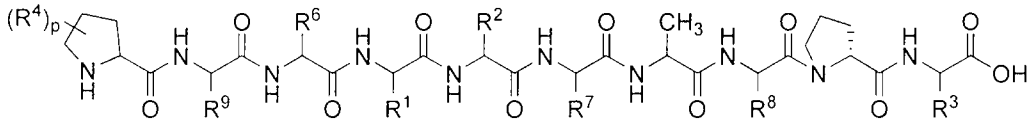
7D)。

【0235】 在某些實施例中，該化合物具有式(I-11L)之結構：



(I-11L)。

【0236】 或者，該化合物可具有式(I-11D)之結構：

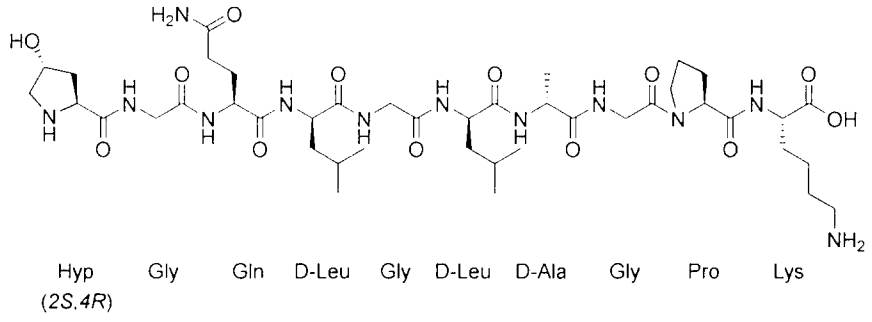


(I-11D)。

【0237】 在某些實施例中，R^8為-CH_3或-H，較佳地-H。

【0238】 在某些實施例中，R^9為-CH_3或-H，較佳地-H。

【0239】 在某些實施例中，該化合物為



，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0240】 在某些實施例中，該化合物為具有由HyP-Gly-Gln-Xaa-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys表示之胺基酸序列之肽；

或其醫藥學上可接受之鹽及/或立體異構體；

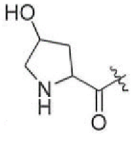
其中Xaa係選自Glu、Asn、Gln、His、Lys、Ser、Thr、Ala、Val、Ile、Leu、Phe、Tyr、Trp、高-Ser、Asp(Me)及Asn(Me)。

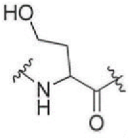
【0241】 在某些此類實施例中，肽中之至少一個、至少兩個、至少

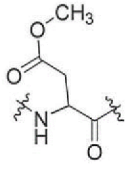
三個、至少四個、至少五個、至少六個或至少七個胺基酸殘基為D-胺基酸殘基。

【0242】 肽可為II型膠原蛋白α1衍生肽之變異體。II型膠原蛋白α1可自來源於動物軟骨細胞之細胞外基質分離。

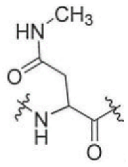
【0243】 本發明中使用之術語「肽」係指其中兩個或更多個胺基酸由肽鍵連接之化合物。此外，根據構成胺基酸之數目將其分類為二肽、三肽、四肽及類似物。寡肽具有約10個或更少肽鍵，且多肽具有複數個肽鍵。另外，本發明中之肽包括其胺基酸殘基經取代之突變肽。

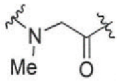
【0244】 本發明中使用之術語「HyP」係指稱為羥脯胺酸之胺基酸，其中羥基(-OH)鍵結至脯胺酸4位處的碳原子。HyP具有$C_5H_9NO_3$之結構且可描繪為以下：  。HyP可包括所有異構體。另外，除非另外規定，否則HyP可為由「2S,4R」之立體化學表示之異構體。

【0245】 本發明中使用之術語「高-Ser」稱為高絲胺酸且係指在側鏈中具有羥基之α-胺基酸。高-Ser為在微生物及植物中蘇氨酸及甲硫胺酸之生物合成中存在的中間體。高-Ser可描繪為以下：  。

【0246】 本發明中使用之術語「Asp(Me)」指示其中鍵結至天冬胺酸4位處之碳原子的羥基(OH)之氫原子經甲基(CH_3)取代之胺基酸。Asp(Me)可描繪為以下：  。

【0247】 本發明中使用之術語「Asn(Me)」指示其中鍵結至天冬醯胺之4位處之碳原子的胺基(NH_2)之氫原子經甲基(CH_3)取代之胺基酸。

Asn(Me)可描繪為以下：  。

【0248】本發明中使用之術語「(N-Me)Gly」指示其中鍵結至甘胺酸2位處之碳原子的胺基(NH_2)之氫原子經甲基(CH_3)置換之胺基酸。(N-Me)Gly可描繪為以下：  。

【0249】在某些實施例中，該化合物為具有由HyP-Gly-Gln-Asp-Xaa-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys表示之胺基酸序列之肽；

或其醫藥學上可接受之鹽及/或立體異構體；

其中Xaa係選自Val、Ile、Leu、Ala、Phe、Tyr、Trp、Ser、Thr及(N-Me)Gly。

【0250】在某些此類實施例中，肽中之至少一個、至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個或至少七個胺基酸殘基為D-胺基酸殘基。

【0251】在某些實施例中，該化合物為具有由HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Xaa表示之胺基酸序列之肽；

或其醫藥學上可接受之鹽及/或立體異構體；

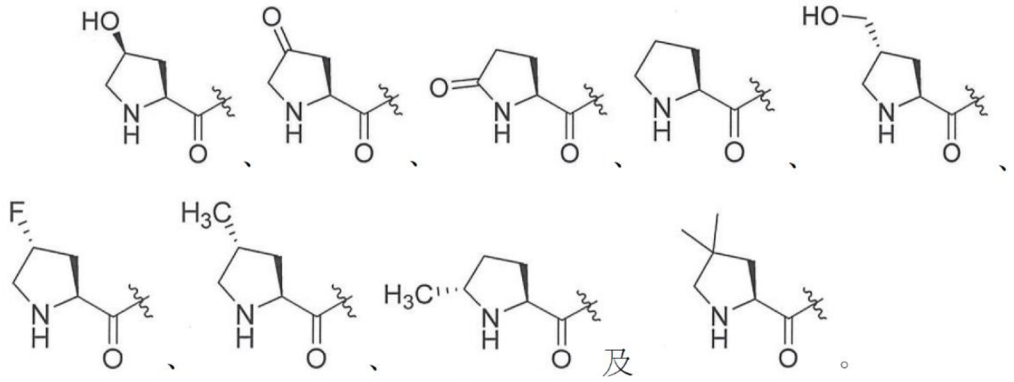
其中Xaa係選自Tyr、Leu、Glu、Gln、Ala及Nle(6-OH)。

【0252】在某些此類實施例中，肽中之至少一個、至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個或至少七個胺基酸殘基為D-胺基酸殘基。

【0253】在某些實施例中，該化合物為具有由Xaa-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys表示之胺基酸序列之肽；

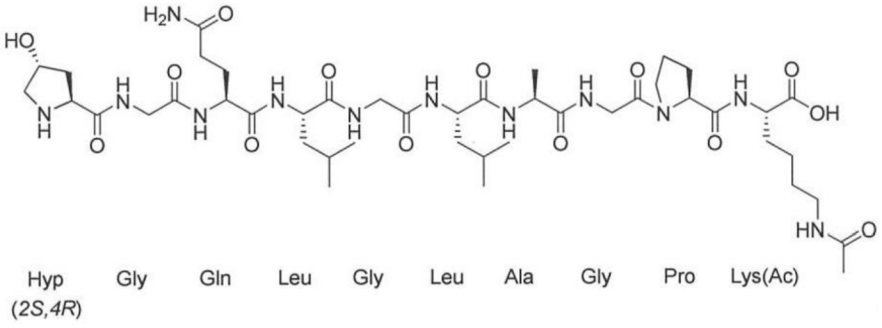
或其醫藥學上可接受之鹽及/或立體異構體；

其中Xaa係選自：



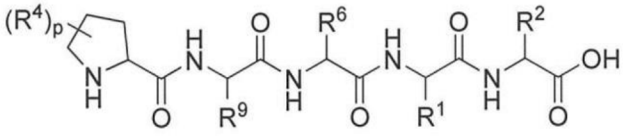
【0254】在某些此類實施例中，肽中之至少一個、至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個或至少七個胺基酸殘基為D-胺基酸殘基。

【0255】在某些實施例中，本發明提供具有以下結構之化合物：



；或其醫藥學上可接受之鹽。

【0256】在某些實施例中，本發明提供由式(V)表示之化合物：



(V)；

或其醫藥學上可接受之鹽；

其中：

R^1及R^2各獨立地為H或經取代或未經取代之烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環基或雜環基烷基；

R^4每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、側氧基、-OR^b、-CH_2OR^b、鹵基、羥基及羥基烷基；

R^b為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基或雜環基；

p為0、1或2；

R^6為氫或經取代或未經取代之烷基；且

R^9為氫或烷基。

【0257】 在某些實施例中，R^1及R^2各獨立地為H或經取代或未經取代之烷基；

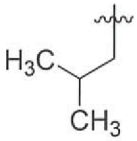
R^4每次出現時為羥基；

p為1；

R^6為視情況經一個出現之-C(=O)NH_2取代之烷基；且

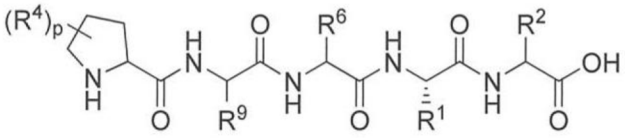
R^9為氫。

【0258】 在某些實施例中，R^1為經取代或未經取代之烷基，諸如



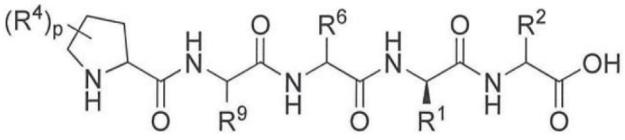
。

【0259】 在某些實施例中，該化合物具有式(V-1L)之結構



(V-1L)。

【0260】 或者，該化合物可具有式(V-1D)之結構

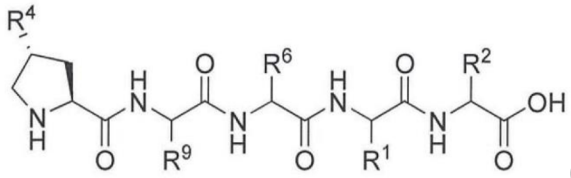


(V-1D)。

【0261】 在某些實施例中，R^2為H。

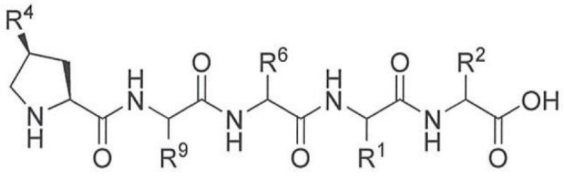
【0262】 在某些實施例中，p為1且R^4為羥基。

【0263】 在某些實施例中，該化合物具有式(V-4La)之結構：



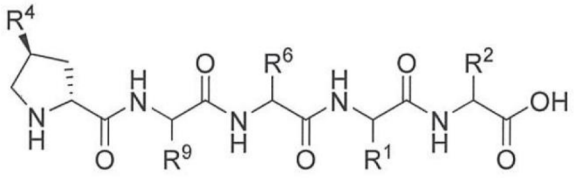
(V-4La)。

【0264】 在某些實施例中，該化合物具有式(V-4Lb)之結構：



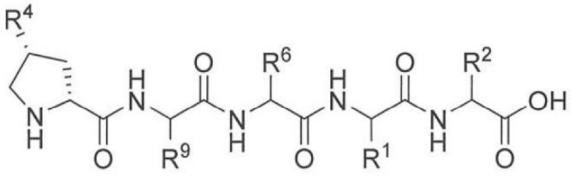
(V-4Lb)。

【0265】 在某些實施例中，該化合物具有式(V-4Da)之結構：

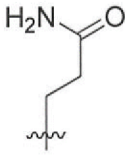


(V-4Da)。

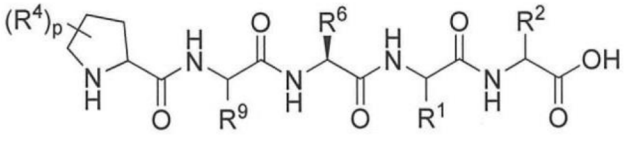
【0266】 在某些實施例中，該化合物具有式(V-4Db)之結構：



(V-4Db)。

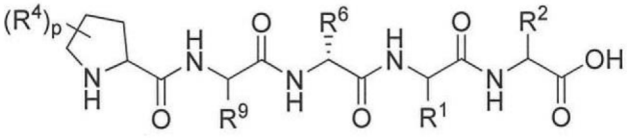
【0267】 在某些實施例中，R^6為經一個出現之-C(=O)NH_2取代之烷基，諸如  。

【0268】 在某些實施例中，該化合物具有式(V-6L)之結構：



(V-6L)。

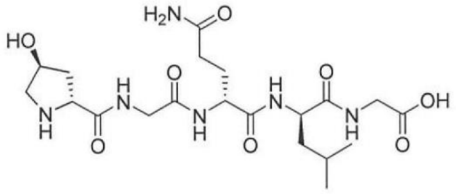
【0269】 或者，該化合物可具有式(V-6D)之結構：



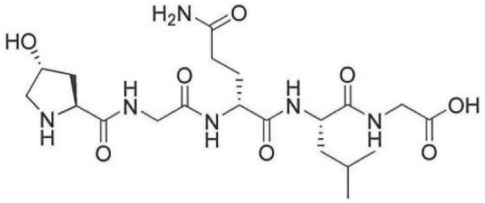
(V-6D)。

【0270】 在某些實施例中，R^9為-H。

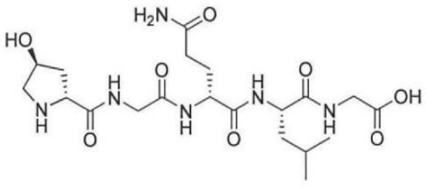
【0271】 在某些實施例中，該化合物係選自以下：



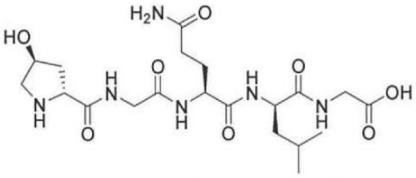
；



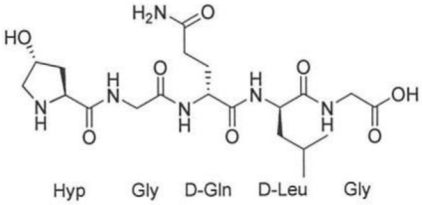
；



；

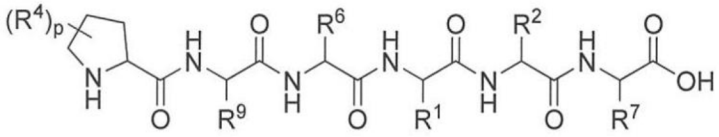


及



，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0272】 在某些實施例中，本發明提供由式(VI)表示之化合物：



(VI)；

或其醫藥學上可接受之鹽；

其中：

R^1及R^2各獨立地為H或經取代或未經取代之烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環基或雜環基烷基

R^4每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、側氧基、$-OR^b$、$-CH_2OR^b$、鹵基、羥基及羥基烷基；

R^b為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基或雜環基；

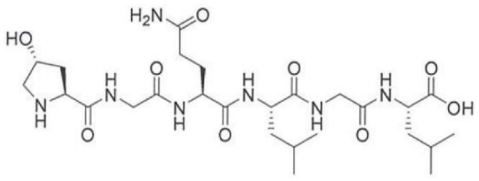
p為0、1或2；

R^6為氫或經取代或未經取代之烷基；

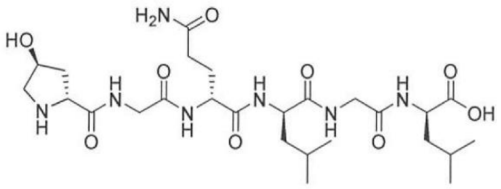
R^7為氫或烷基；且

R^9為氫或烷基。

【0273】 在某些實施例中，本發明提供由式(VI)表示之化合物，其中該化合物不為：



；或



。

【0274】 在某些實施例中：

R^1及R^2各獨立地為H或經取代或未經取代之烷基；

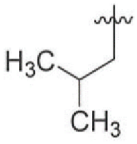
R^4每次出現時為羥基；

p為1；

R^6為視情況經一個出現之$-C(=O)NH_2$取代之烷基；且

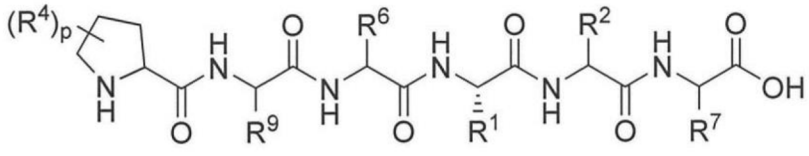
R^9為氫。

【0275】 在某些實施例中，R^1為經取代或未經取代之烷基，諸如



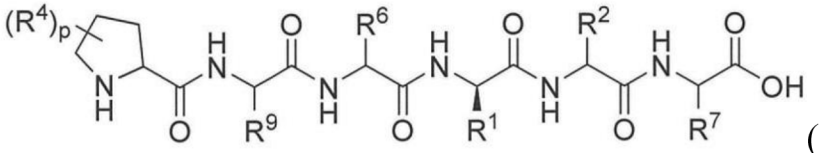
。

【0276】 在某些實施例中，該化合物具有式(VI-1L)之結構



(VI-1L)。

【0277】 或者，該化合物可具有式(VI-1D)之結構

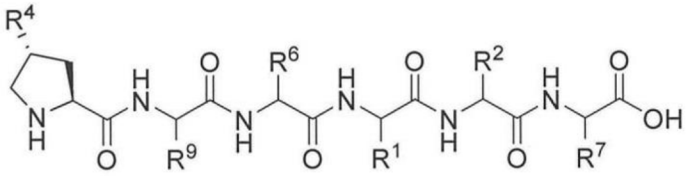


(VI-1D)。

【0278】 在某些實施例中，R^2為H。

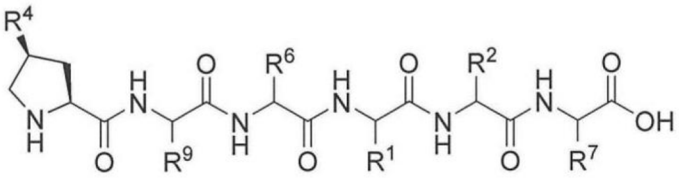
【0279】 在某些實施例中，p為1且R^4為羥基。

【0280】 在某些實施例中，該化合物具有式(VI-4La)之結構：



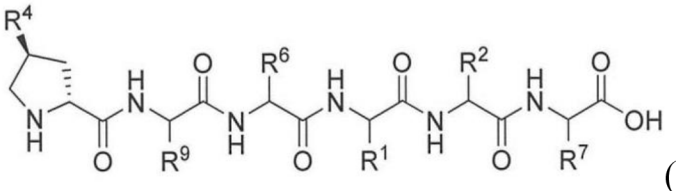
(VI-4La)。

【0281】 在某些實施例中，該化合物具有式(VI-4Lb)之結構：



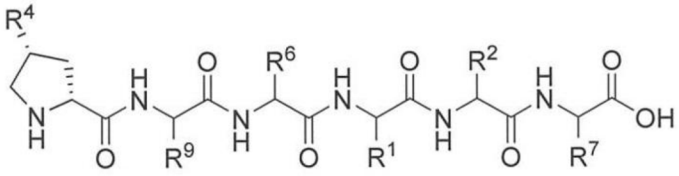
(VI-4Lb)。

【0282】 在某些實施例中，該化合物具有式(VI-4Da)之結構：

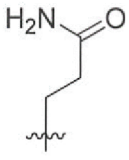


(VI-4Da)。

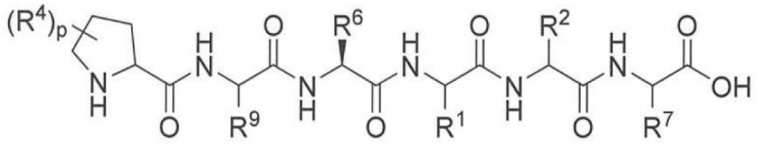
【0283】 在某些實施例中，該化合物具有式(VI-4Db)之結構：



(VI-4Db)。

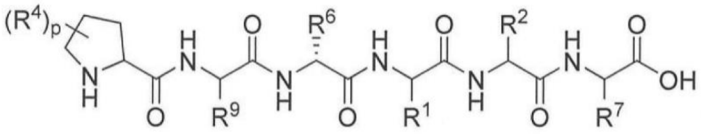
【0284】 在某些實施例中，R^6為經一個出現之-C(=O)NH_2取代之烷基，諸如  。

【0285】 在某些實施例中，該化合物具有式(VI-6L)之結構：



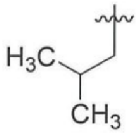
(VI-6L)。

【0286】 或者，該化合物可具有式(VI-6D)之結構：

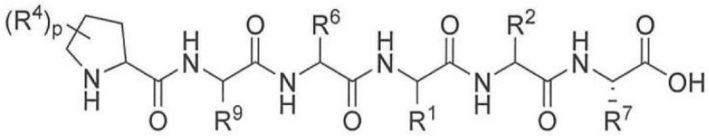


(VI-6D)。

【0287】 在某些實施例中，R^9為-H。

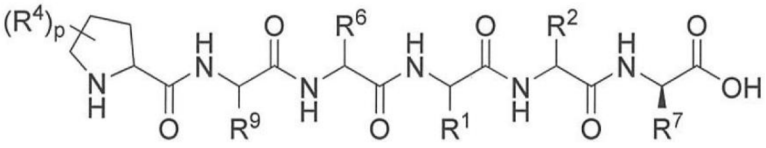
【0288】 在某些實施例中，R^7為(C_1-C_{10})烷基，諸如 或  。

【0289】 在某些實施例中，該化合物具有式(VI-7L)之結構：



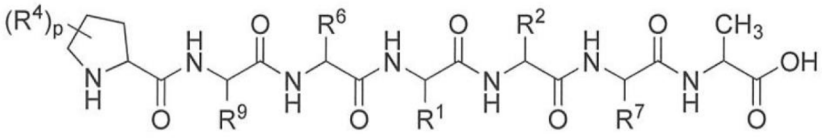
(VI-7L)。

【0290】 或者，該化合物可具有式(VI-7D)之結構：



(VI-7D)。

【0291】 在某些實施例中，本發明提供由式(VII)表示之化合物：



(VII)；

或其醫藥學上可接受之鹽；

其中：

R^1及R^2各獨立地為H或經取代或未經取代之烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環基或雜環基烷基；

R^4每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、側氧基、$-OR^b$、$-CH_2OR^b$、鹵基、羥基及羥基烷基；

R^b為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基或雜環基；

p為0、1或2；

R^6為氫或經取代或未經取代之烷基；

R^7為氫或烷基；且

R^9為氫或烷基。

【0292】 在某些實施例中：

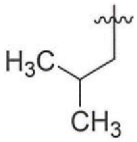
R^1及R^2各獨立地為H或經取代或未經取代之烷基；

R^4每次出現時為羥基；

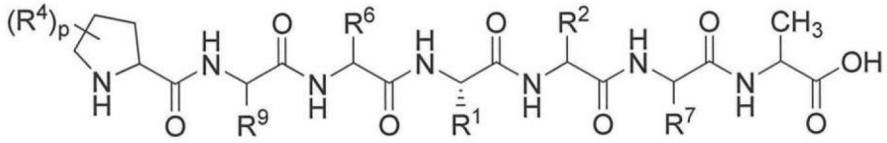
p為1；

R^6為視情況經一個出現之$-C(=O)NH_2$取代之烷基；且

R^9為氫。

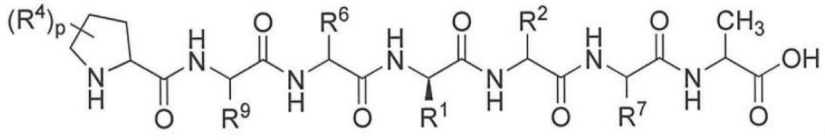
【0293】 在某些實施例中，R^1為經取代或未經取代之烷基，諸如  。

【0294】 在某些實施例中，該化合物具有式(VII-1L)之結構



(VII-1IL)。

【0295】 或者，該化合物可具有式(VII-1D)之結構

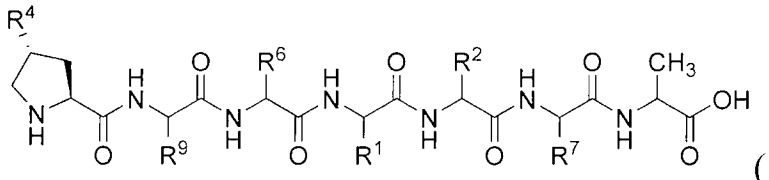


(VII-1D)。

【0296】 在某些實施例中，R^2為H。

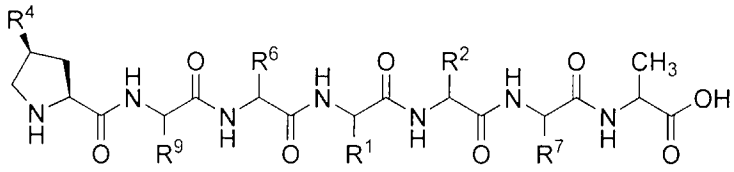
【0297】 在某些實施例中，p為1且R^4為羥基。

【0298】 在某些實施例中，該化合物具有式(VII-4La)之結構：



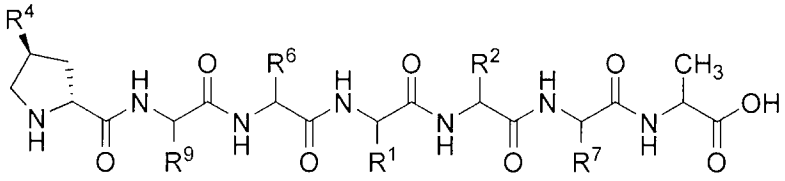
(VII-4La)。

【0299】 在某些實施例中，該化合物具有式(VII-4Lb)之結構：



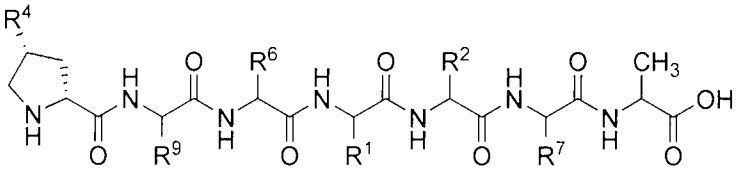
(VII-4Lb)。

【0300】 在某些實施例中，該化合物具有式(VII-4Da)之結構：

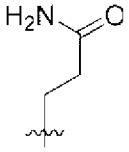


(VII-4Da)。

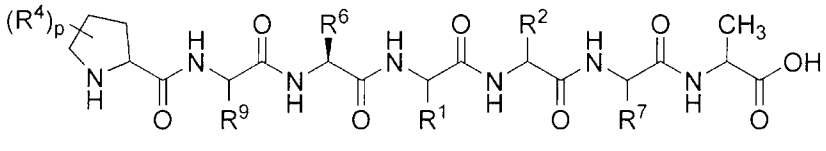
【0301】 在某些實施例中，該化合物具有式(VII-4Db)之結構：



(VII-4Db)。

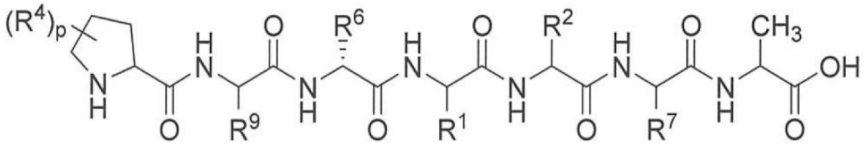
【0302】 在某些實施例中，R^6為經一個出現之-C(=O)NH_2取代之烷基，諸如  。

【0303】 在某些實施例中，該化合物具有式(VII-6L)之結構：



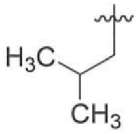
(VII-6L)。

【0304】 或者，該化合物可具有式(VII-6D)之結構：

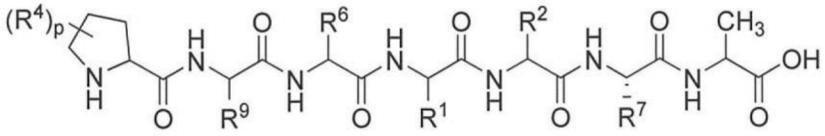


(VII-6D)。

【0305】 在某些實施例中，R^9為-H。

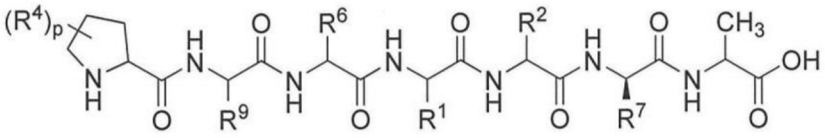
【0306】 在某些實施例中，R^7為(C_1-C_{10})烷基，諸如 或  。

【0307】 在某些實施例中，該化合物具有式(VII-7L)之結構：



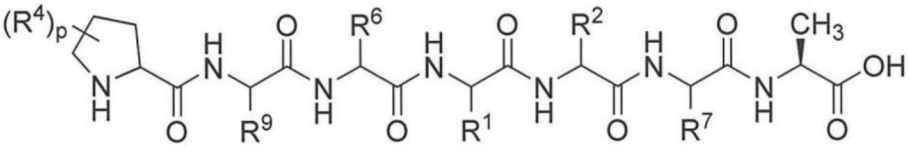
(VII-7L)。

【0308】 或者，該化合物可具有式(VII-7D)之結構：



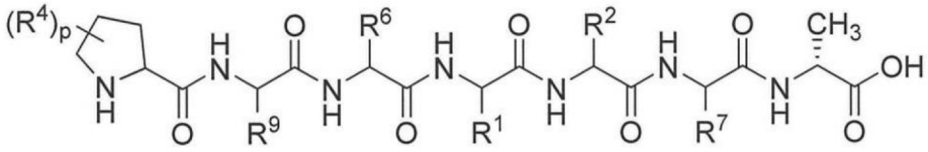
(VII-7D)。

【0309】 在某些實施例中，該化合物具有式(VII-10L)之結構：



(VII-10L)。

【0310】 或者，該化合物可具有式VII-10D)之結構：

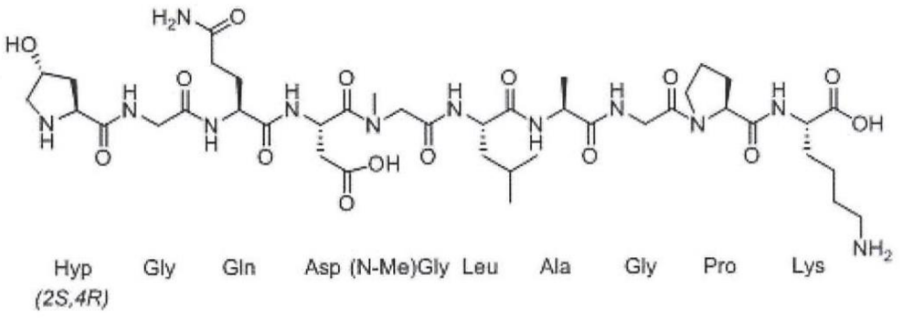


(I-10D)。

【0311】 本發明亦提供由式8表示之化合物之鹽：

[式8]；及

由式10表示之化合物之鹽：



[式10]。

【0312】 在某些實施例中，化合物可為前藥，例如，其中母體化合物中之羥基表示為酯或碳酸鹽，存在於母體化合物中之羧酸表示為酯，或胺基表示為醯胺。在某些此類實施例中，前藥在活體內代謝為活性母體化合物(例如，酯水解為對應的羥基或羧酸)。

【0313】 在某些實施例中，本發明之化合物可為外消旋的。在某些實施例中，本發明之化合物可增濃一種對映異構體。舉例而言，本發明之化合物可具有大於30% ee、40% ee、50% ee、60% ee、70% ee、80% ee、90% ee或甚至95%或更大ee。

【0314】 本發明之化合物具有超過一個立體異構中心。因此，本發明之化合物可增濃一或多種非對映異構體。舉例而言，本發明之化合物可具有大於30% de、40% de、50% de、60% de、70% de、80% de、90% de或甚至95%或更大de。在某些實施例中，本發明之化合物在一或多個立體對稱中心處實質上具有一種異構組態且在剩餘立體對稱中心處具有多種異構組態。

【0315】 在某些實施例中，化合物中給定立體異構中心之對映異構過量為至少40% ee、50% ee、60% ee、70% ee、80% ee、90% ee、92% ee、94% ee、95% ee、96% ee、98% ee或更大ee。

【0316】 如本文所用，繪製之無立體化學之單鍵不指示化合物之立體化學。式(I)化合物提供未指示立體化學之化合物之實例。

【0317】 如本文所使用，切割或加粗楔形鍵指示絕對立體化學組態。

【0318】 在某些實施例中，可增濃本發明之化合物之治療性製劑以主要提供化合物之一種對映異構體。對映異構性增濃混合物可包含例如至少60莫耳%之一種對映異構體，或更佳至少75莫耳%、90莫耳%、95莫耳%或甚至99莫耳%。在某些實施例中，增濃一種對映異構體之化合物實質上不含其他對映異構體，其中實質上不含意謂例如組合物或化合物混合物中所討論之物質與其他對映異構體之量相比少於約10%或少於約5%或少於約4%或少於約3%或少於約2%或少於約1%。舉例而言，若組合物或化合物混合物含有約98公克第一對映異構體與約2公克第二對映異構體，則稱其含有約98莫耳%第一對映異構體及僅約2%第二對映異構體。

【0319】 在某些實施例中，可增濃治療性製劑以主要提供本發明之化合物之一種非對映異構體。非對映異構增濃混合物可包含例如至少60莫耳%之一種非對映異構體，或更佳至少75莫耳%、90莫耳%、95莫耳%或甚至99莫耳%。

【0320】

治療方法

在某些態樣中，本文提供預防或治療個體的IL-1α、IL-1β、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α、MMP3、CCL-2、CCL-3、CCL-4、Fas、TIMP-1或Th1、Th2及/或Th17衍生之細胞介素或促炎性趨化介素介導之疾病或病症的方法，其包含向該個體投與本文所揭示之化合物。

【0321】 在一些實施例中，個體具有升高含量之IL-1α、IL-1β、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α、MMP3、CCL-2、CCL-3、CCL-4、

Fas、TIMP-1或Th1、Th2及/或Th17衍生之細胞介素或促炎性趨化介素。

【0322】在一些實施例中，IL-1α、IL-1β、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α、MMP3、CCL-2、CCL-3、CCL-4、FasTIMP-1或Th1、Th2及/或Th17衍生之細胞介素或促炎性趨化介素介導之疾病為自體免疫性疾病、發炎疾病或癌症，諸如急性後部多灶性鱗狀色素上皮病變(APMPPE)、無γ球蛋白血症、斑禿、澱粉樣變性、肌肉萎縮性側索硬化(ALS)、無虹膜症、僵直性脊椎炎、抗GBM/抗TBM腎炎、抗磷脂症候群、自體免疫性肝炎、自體免疫性內耳病、自體免疫性淋巴球增生症候群、異位性皮膚炎、氣喘、白塞氏病(Behçet's Disease)、貝斯特氏病(Best Disease)、鳥槍樣脈絡膜視網膜病變、瞼炎、細支氣管炎、癌症(軟骨肉瘤、子宮頸癌、乳癌、肺癌)、毛細血管滲漏症候群、卡斯特曼氏病(Castleman disease)、乳糜瀉、卻格司氏病(Chagas disease)、瞼板腺囊腫病及瞼腺炎、錢德勒症候群(Chandler's syndrome)、中耳膽脂瘤、無脈絡膜症、慢性復發性多灶性骨髓炎、科根氏症候群(Cogan's syndrome)、膠原蛋白誘導性關節炎(CIA)、冷凝集素病、視錐視桿細胞營養不良、結膜炎、角膜傷口癒合、CREST症候群、克羅恩氏病(Crohn's disease)、皮肌炎、德維奇氏病(Devic's disease)(視神經脊髓炎)、盤狀狼瘡、乾眼病(DED)、乾性黃斑變性(乾性AMD)、子宮內膜異位、嗜伊紅球性食道炎、嗜伊紅球性筋膜炎、特發性虹膜萎縮症、伊凡氏症候群(Evan's syndrome)、農夫肺、肌肉纖維疼痛、巨細胞性動脈炎、巨細胞性心肌炎、巨乳頭狀結膜炎、腎小球腎炎、古巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)、移植物抗宿主病、肉芽腫病伴多血管炎、格雷夫氏病(Graves' disease)、格-巴二氏症候群(Guillain-Barre syndrome)、迴旋狀

萎縮、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、溶血性貧血、亨-舍二氏紫癜(Henoch-Schonlein purpura)、低γ球蛋白血症、造血障礙性貧血、IgA腎病、包涵體肌炎、間質性膀胱炎、炎性腸病、虹膜炎、刺激性皮炎、幼年期關節炎、幼年型/1型糖尿病、幼年型黃斑變性、幼年型肌炎、幼年型X連鎖視網膜劈裂症、川崎症候群(Kawasaki syndrome)、角膜炎、乾性角膜結膜炎(乾眼症)、遲發型視網膜變性(L-ORD)、扁平苔癬、硬化性苔蘚、狼瘡(SLE)、黃斑水腫、梅尼爾氏病(Meniere's disease)、多發性硬化症、重症肌無力、顯微多血管炎、神經性角膜痛、神經營養性角膜炎、眼部過敏、眼部炎症(葡萄膜炎)、眼痛、眼部神經退化、視神經萎縮、視神經炎、口腔黏膜下纖維化、骨關節炎(OA)、骨質疏鬆、帕金森氏病(Parkinson's disease)、睫狀體扁平部炎、天疱瘡、光致角膜炎、結節性多動脈炎、風濕性多肌痛、多發性肌炎、原發性膽汁性肝硬化、原發性硬化性膽管炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、風濕熱、類風濕性關節炎、類肉瘤病、鞏膜炎、休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、斯特格氏病(Stargardt Disease)、斯蒂克勒症候群(Stickler Syndrome)、顳動脈炎/巨大細胞動脈炎、甲狀腺眼病、沙眼、橫貫性脊髓炎、倒睫、潰瘍性結腸炎、尤塞氏症候群(Usher Syndrome)、葡萄膜炎、血管炎、白斑病、病毒性心肌炎或韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)(肉芽腫病伴多血管炎(GPA))、濕性黃斑變性或傷口癒合。

【0323】在一些較佳實施例中，IL-1α、IL-1β、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α、MMP3、CCL-2、CCL-3、CCL-4、Fas及/或TIMP-1介導之疾病為自體免疫性疾病、發炎疾病或癌症，諸如急性後部多灶性鱗狀色素上皮病變(APMPPE)、無γ球蛋白血症、斑禿、澱粉樣變性、肌肉

萎縮性側索硬化(ALS)、無虹膜症、僵直性脊椎炎、抗GBM/抗TBM腎炎、抗磷脂症候群、自體免疫性肝炎、自體免疫性內耳病、自體免疫性淋巴球增生症候群、異位性皮膚炎、氣喘、白塞氏病、貝斯特氏病、鳥槍樣脈絡膜視網膜病變、瞼炎、細支氣管炎、癌症(軟骨肉瘤、子宮頸癌、乳癌、肺癌)、毛細血管滲漏症候群、卡斯特曼氏病、乳糜瀉、卻格司氏病、瞼板腺囊腫病及瞼腺炎、錢德勒症候群、中耳膽脂瘤、無脈絡膜症、慢性復發性多灶性骨髓炎、科根氏症候群、膠原蛋白誘導性關節炎(CIA)、冷凝集素病、視錐視桿細胞營養不良、結膜炎、角膜傷口癒合、CREST症候群、克羅恩氏病、皮肌炎、德維奇氏病(視神經脊髓炎)、盤狀狼瘡、乾性黃斑變性(乾性AMD)、子宮內膜異位、嗜伊紅球性食道炎、嗜伊紅球性筋膜炎、特發性虹膜萎縮症、伊凡氏症候群、農夫肺、肌肉纖維疼痛、巨細胞性動脈炎、巨細胞性心肌炎、巨乳頭狀結膜炎、腎小球腎炎、古巴士德氏症候群、移植物抗宿主病、肉芽腫病伴多血管炎、格雷夫氏病、格-巴二氏症候群、迴旋狀萎縮、橋本氏甲狀腺炎、溶血性貧血、亨-舍二氏紫癜、低γ球蛋白血症、造血障礙性貧血、IgA腎病、包涵體肌炎、間質性膀胱炎、炎性腸病、虹膜炎、刺激性皮炎、幼年期關節炎、幼年型/1型糖尿病、幼年型黃斑變性、幼年型肌炎、幼年型X連鎖視網膜劈裂症、川崎症候群、角膜炎、遲發型視網膜變性(L-ORD)、扁平苔癬、硬化性苔蘚、狼瘡(SLE)、黃斑水腫、梅尼爾氏病、多發性硬化症、重症肌無力、顯微多血管炎、神經性角膜痛、神經營養性角膜炎、眼部過敏、眼部炎症(葡萄膜炎)、眼痛、眼部神經退化、視神經萎縮、視神經炎、口腔黏膜下纖維化、骨關節炎(OA)、骨質疏鬆、帕金森氏病、睫狀體扁平部炎、天疱瘡、光致角膜炎、結節性多動脈炎、風濕性多肌痛、多發性肌

炎、原發性膽汁性肝硬化、原發性硬化性膽管炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、風濕熱、類風濕性關節炎、類肉瘤病、鞏膜炎、休格連氏症候群、斯特格氏病、斯蒂克勒症候群、顳動脈炎/巨大細胞動脈炎、甲狀腺眼病、沙眼、橫貫性脊髓炎、倒睫、潰瘍性結腸炎、尤塞氏症候群、葡萄膜炎、血管炎、白斑病、病毒性心肌炎或韋格納氏肉芽腫病(肉芽腫病伴多血管炎(GPA))、傷口癒合。

【0324】 在一些較佳實施例中，疾病或病症為乾眼病(DED)、炎性腸病、乾性角膜結膜炎(乾眼症)、骨質疏鬆或類風濕性關節炎。

【0325】 在進一步較佳實施例中，疾病或病症為炎性腸病。

【0326】 在進一步較佳實施例中，疾病或病症為乾性角膜結膜炎(乾眼症)。

【0327】 在進一步較佳實施例中，疾病或病症為骨質疏鬆。

【0328】 在進一步較佳實施例中，疾病或病症為類風濕性關節炎。

【0329】 在進一步較佳實施例中，疾病或病症為乾眼病(DED)。

【0330】 在另一態樣中，提供減少個體之細胞中IL-1α、IL-1β、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α、MMP3、CCL-2、CCL-3、CCL-4、Fas、TIMP-1或Th1、Th2及/或Th17衍生之細胞介素或促炎性趨化介素產生的方法，其包含向個體投與本文所揭示之化合物。

【0331】 在一些實施例中，與未處理之對照相比，投與該化合物使細胞介素及/或趨化介素含量降低至少30%、至少50%或至少70%。

【0332】 在又一態樣中，提供降低個體之細胞中之NF-κB轉錄活性的方法，其包含向個體投與本文所揭示之化合物。

【0333】 在一些實施例中，個體為哺乳動物，諸如小鼠或人類，較

佳為人類。

【0334】 在另一態樣中，提供預防或治療個體之乾性角膜結膜炎(乾眼症)的方法，其包含向該個體投與本文所揭示之化合物。

【0335】 在又一態樣中，提供預防或治療個體之乾眼病(DED)的方法，其包含向該個體投與本文所揭示之化合物

【0336】

醫藥組合物

在某些實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含本發明之鹽或化合物，或其醫藥學上可接受之鹽；及醫藥學上可接受之載劑。

【0337】 在某些實施例中，醫藥組合物經調配用於向眼睛表面投藥，例如，作為滴眼劑。

【0338】 在某些實施例中，至少50%、60%、70%、80%或90%之化合物以鹽形式存在。較佳地，至少95%之化合物以鹽形式存在。甚至更佳地，至少99%之化合物以鹽形式存在。

【0339】 在某些實施例中，本發明提供一種適合用於人類患者之醫藥製劑，其包含本發明之任何鹽或化合物及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。在某些實施例中，醫藥製劑可用於治療或預防如本文所述之病狀或疾病。在某些實施例中，醫藥製劑之熱原質活性足夠低而適用於人類患者。

【0340】 本發明之一個實施例提供一種醫藥套組，其包含本發明之鹽或化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，及視情況關於如何投與化合物之說明。

【0341】 本發明之組合物及方法可用於治療有需要之個體。在某些

實施例中，個體為哺乳動物，諸如人類，或非人類哺乳動物。當向動物(諸如人類)投與時，組合物或化合物較佳以包含(例如)本發明之化合物及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物形式投與。醫藥學上可接受之載劑為此項技術中所熟知，且包括例如水溶液，諸如水或生理緩衝食鹽水，或其他溶劑或媒劑，諸如二醇、丙三醇、油(諸如橄欖油)或可注射有機酯。在某些較佳實施例中，當此類醫藥組合物用於人類投與、尤其用於侵入性投與途徑(亦即，避開經由上皮障壁傳輸或擴散之途徑，諸如注射或植入)時，水溶液為無熱原質的，或實質上為無熱原質的。可選擇賦形劑(例如)以實現試劑之延遲釋放或選擇性靶向一或多種細胞、組織或器官。醫藥組合物可為單位劑型，諸如錠劑、膠囊(包括分散型膠囊及明膠膠囊)、顆粒劑、復原用凍乾物、散劑、溶液、糖漿、栓劑、注射劑或其類似物。組合物亦可存在於經皮遞送系統(例如皮膚貼片)中。組合物亦可存在於適合於表面投與之溶液(諸如滴眼劑)中。

【0342】 醫藥學上可接受之載劑可含有生理學上可接受之試劑，其用於(例如)穩定化合物(諸如本發明之化合物)、提高其溶解性或提高其吸收。此類生理學上可接受之試劑包括例如碳水化合物，諸如葡萄糖、蔗糖或聚葡萄糖；抗氧化劑，諸如抗壞血酸或麩胱甘肽；螯合劑，低分子量蛋白質或其他穩定劑或賦形劑。醫藥學上可接受之載劑(包括生理學上可接受之試劑)的選擇例如視組合物之投與途徑而定。製劑或醫藥組合物可為自乳化藥物遞送系統或自微乳化藥物遞送系統。醫藥組合物(製劑)亦可為脂質體或其他聚合物基質，其中可併入(例如)本發明之化合物。脂質體(例如其包含磷脂或其他脂質)係生理學上可接受且可代謝之無毒載劑，其可相對簡單地製備及投與。

【0343】 片語「醫藥學上可接受」在本文中用於指在合理醫學判斷範圍內，適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，與合理益處/風險比相稱的彼等化合物、材料、組合物及/或劑型。

【0344】 如本文所使用，片語「醫藥學上可接受之載劑」意謂醫藥學上可接受之材料、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或囊封材料。各載劑必須在與調配物之其他成分相容且對患者無害的意義上為可接受的。可充當醫藥學上可接受之載劑之物質的一些實例包括：(1)糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2)澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；(3)纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；(4)粉末狀黃蓍膠；(5)麥芽；(6)明膠；(7)滑石；(8)賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；(9)油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；(10)二醇，諸如丙二醇；(11)多元醇，諸如丙三醇、山梨糖醇、甘露糖醇及聚乙二醇；(12)酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13)瓊脂；(14)緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；(15)海藻酸；(16)無熱原質水；(17)等張生理食鹽水；(18)林格氏溶液(Ringer's solution)；(19)乙醇；(20)磷酸鹽緩衝溶液；以及(21)醫藥調配物中所採用之其他無毒相容性物質。

【0345】 可藉由多種投藥途徑中之任一者向個體投與醫藥組合物(製劑)，包括例如經口(例如水性或非水性溶液或懸浮液形式之大劑量藥液、錠劑、膠囊[包括分散型膠囊及明膠膠囊]、大丸劑、散劑、顆粒、用於施用於舌頭之糊劑)；經由口腔黏膜吸收(例如舌下)；經肛門、經直腸或經陰道(例如子宮托(pessary)、乳膏或泡沫形式)；非經腸(包括例如以無菌

溶液或懸浮液形式進行肌肉內、靜脈內、皮下或鞘內投與)；經鼻；腹膜內；皮下；經皮(例如施用於皮膚之貼片形式)；及表面(例如施用於皮膚之乳膏、軟膏或噴霧形式或滴眼劑形式)。化合物亦可經調配用於吸入。在某些實施例中，化合物可簡單地溶解或懸浮於無菌水中。適當投與途徑及適用於其之組合物的細節可見於美國專利第6,110,973號、第5,763,493號、第5,731,000號、第5,541,231號、第5,427,798號、第5,358,970號及第4,172,896號中，以及其中所引用之專利中。

【0346】 調配物宜以單位劑型呈遞且可藉由藥劑學技術中熟知之任何方法來製備。可與載劑物質組合以產生單一劑型之活性成分之量將視所治療之宿主、特定投藥模式而定。可與載劑物質組合以產生單一劑型之活性成分之量一般將為產生治療作用之化合物的量。此量通常(以百分比計)在約1%至約99%活性成份，較佳約5%至約70%，最佳約10%至約30%之範圍內。

【0347】 製備此等調配物或組合物之方法包括使活性化合物(諸如本發明之化合物)與載劑及視情況一或多種附屬成分締合之步驟。一般而言，藉由將本發明之化合物與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者均勻且緊密地締合且隨後必要時使產物成形來製備調配物。

【0348】 適用於經口投與之本發明之調配物可呈膠囊(包括分散型膠囊及明膠膠囊)、扁囊劑、丸劑、錠劑、口含錠(使用調味基礎，通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍)、凍乾物、散劑、顆粒劑之形式，或呈水性或非水性液體中之溶液或懸浮液的形式，或呈水包油或油包水液體乳液的形式，或呈酏劑或糖漿的形式，或呈片劑(使用惰性基質，諸如明膠及丙三醇，或蔗糖及阿拉伯膠)的形式及/或呈口腔洗滌及其類似形式，每一者含有預

定量的作為活性成份之本發明之化合物。組合物或化合物亦可以藥團、舐劑或糊劑之形式投與。

【0349】 為製備用於經口投與之固體劑型(膠囊(包括分散型膠囊及明膠膠囊)、錠劑、丸劑、糖衣藥丸、散劑、顆粒劑及其類似形式)，活性成分與一或多種醫藥學上可接受之載劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)，及/或以下中任一者混合：(1)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及/或矽酸；(2)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；(3)保濕劑，諸如丙三醇；(4)崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；(5)阻溶劑，諸如石蠟；(6)吸收加速劑，諸如四級銨化合物；(7)濕潤劑，諸如鯨蠟醇及丙三醇單硬脂酸酯；(8)吸附劑，諸如高嶺土及膨潤土；(9)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物；(10)複合劑，諸如經改質及未經改質之環糊精；及(11)著色劑。在膠囊(包括分散型膠囊及明膠膠囊)、錠劑及丸劑之情況下，醫藥組合物亦可包含緩衝劑。亦可採用類似類型之固體組合物作為軟填充及硬填充明膠膠囊中之填充劑，使用諸如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑。

【0350】 錠劑可藉由視情況與一或多種附屬成分一起壓縮或模製來製造。可使用黏合劑(例如明膠或羥丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如羥基乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、表面活性劑或分散劑來製備壓縮錠劑。可藉由在適合機器中模製用惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀化合物之混合物來製造模製錠劑。

【0351】 醫藥組合物之錠劑及其他固體劑型(諸如糖衣藥丸、膠囊

(包括分散型膠囊及明膠膠囊)、丸劑及顆粒劑)可視情況刻痕或製備具有包衣及殼層，諸如腸溶衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。其亦可使用例如不同比例以提供所要釋放特徵之羥丙基甲基纖維素、其他聚合物基質、脂質體及/或微球體來調配以便提供其中活性成分之緩慢或控制釋放。其可藉由例如經由細菌截留過濾器過濾或藉由併入滅菌劑來滅菌，呈臨用前可溶解於無菌水或一些其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物形式。此等組合物亦可視情況含有遮光劑且可為視情況以延遲方式僅僅或優先將活性成分於胃腸道某一部分中釋放之組合物。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。活性成分亦可適當時與一或多種上述賦形劑一起呈微囊封形式。

【0352】 適用於經口投與之液體劑型包括醫藥學上可接受之乳液、用於復原之凍乾物、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性成分之外，液體劑型亦可含有此項技術中常常使用之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑、環糊精及其衍生物；增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(特定言之，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油(例如麥胚芽)、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯及其混合物。

【0353】 除惰性稀釋劑之外，口服組合物亦可包括佐劑，諸如潤濕劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑、著色劑、芳香劑及防腐劑。

【0354】 除了活性化合物之外，懸浮液可含有懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂基醇、聚氧化乙烯山梨糖醇及脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂及黃蓍及其混合物。

【0355】 用於經直腸、經陰道或經尿道投與之醫藥組合物的調配物可呈栓劑形式存在，其可藉由將一或多種活性化合物與包含例如可可脂、聚乙二醇、栓劑蠟或水楊酸酯之一或多種合適的無刺激性賦形劑或載劑混合來製備，且其在室溫下為固體，但在體溫下為液體，且因此於直腸或陰道腔中熔融且釋放活性化合物。

【0356】 用於投與口腔之醫藥組合物之調配物可呈漱口水或經口噴霧劑或經口軟膏形式呈現。

【0357】 或者或另外，組合物可經調配用於經由導管、支架、導線或其他管腔內裝置遞送。經由此類裝置遞送可尤其適用於遞送至膀胱、尿道、尿管、直腸或腸。

【0358】 適用於陰道投與之調配物亦包括含有諸如此項技術中已知為適當之載劑的子宮托、棉塞、乳膏、凝膠、糊劑、泡沫或噴霧調配物。

【0359】 用於表面或經皮投與之劑型包括散劑、噴霧劑、軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、溶液、貼片及吸入劑。活性化合物可在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑且與可能需要之任何防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。

【0360】 除活性化合物之外，軟膏、糊劑、乳膏及凝膠亦可含有諸如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃蓍膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、矽酮、膨潤土、矽酸、滑石及氧化鋅或其混合物之賦形劑。

【0361】 除活性化合物之外，散劑及可含有諸如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末或此等物質之混合物的賦形劑。噴霧劑可另外含有習用推進劑，諸如氯氟烴及揮發性未經取代之烴，諸如丁烷及丙烷。

【0362】 經皮貼片具有將本發明之化合物控制傳遞至身體之額外優勢。此類劑型可藉由將活性化合物溶解或分散於適當介質中來製備。亦可使用吸收強化劑來增加化合物之透皮量。此流動之速率可藉由提供速率控制膜或使化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制。

【0363】 眼用調配物、眼膏、粉末、溶液及其類似物亦涵蓋於本發明之範疇內。示例性眼用調配物描述於美國公開案第2005/0080056號、第2005/0059744號、第2005/0031697號及第2005/004074號及美國專利第6,583,124號中，該等案之內容以引用的方式併入本文中。需要時，液體眼用調配物具有類似於淚液、水狀液或玻璃液之特性或與此類流體相容。較佳投與途徑為局部投與(例如表面投與，諸如滴眼劑，或經由植入物投與)。

【0364】 如本文所用，片語「非經腸投與」意謂除經腸及表面投與以外通常藉由注射進行之投與模式，且包括(但不限於)靜脈內、肌肉內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛網膜下、脊柱內及胸骨內注射及輸注。

【0365】 適合於非經腸投與之醫藥組合物包含一或多種活性化合物以及一或多種醫藥學上可接受之無菌等張水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液，或可在即將使用之前復原成無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、使調配物與預期接受者之血液等張之溶質、或懸浮劑、或增稠劑。

【0366】 可用於本發明醫藥組合物中之適合水性及非水性載劑之實例包括水、乙醇、多元醇(諸如丙三醇、丙二醇、聚乙二醇及其類似物)及其適合混合物、植物油(諸如橄欖油)及可注射有機酯(諸如油酸乙酯)。可

例如藉由使用包衣物質(諸如卵磷脂)、在分散液之情況下藉由維持所需粒度且藉由使用界面活性劑來維持適當流動性。

【0367】 此等組合物亦可含有佐劑，諸如防腐劑、濕潤劑、乳化劑及分散劑。可藉由包括各種抗菌及抗真菌劑，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸及其類似物來預防微生物作用。亦可能需要在組合物中包括等張劑，諸如糖、氯化鈉及其類似物。另外，可注射醫藥形式之延長吸收可藉由包括延遲吸收之試劑(諸如單硬脂酸鋁及明膠)來實現。

【0368】 在一些情況下，為延長藥物作用，需要減緩皮下或肌肉內注射之藥物吸收。此可藉由使用具有不良水溶性之結晶或非晶形物質之液體懸浮液來實現。藥物之吸收速率則視其溶解速率而定，而溶解速率又可視晶體大小及結晶形式而定。或者，非經腸投與之藥物形式之延遲吸收藉由將藥物溶解或懸浮於油性媒劑中來實現。

【0369】 可注射積存形式係藉由以諸如聚丙交酯-聚乙交酯之可生物降解聚合物形成主題化合物之微囊封基質來製造。視藥物與聚合物之比率及所採用特定聚合物之性質而定，可控制藥物釋放速率。其他可生物降解之聚合物的實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。可注射積存調配物亦藉由將藥物截留於與身體組織相容之脂質體或微乳劑中來製備。

【0370】 為供本發明之方法使用，活性化合物可呈本身或呈含有例如0.1%至99.5% (更佳為，0.5%至90%)之活性成份以及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物之形式給與。

【0371】 亦可藉由可再裝填或生物可降解裝置提供引入方法。近年來已研發及活體內測試用於藥物(包括蛋白質生物藥品)之控制遞送之各種緩慢釋放聚合物裝置。包括可生物降解及不可降解聚合物的多種生物相容

性聚合物(包括水凝膠)可用於形成在特定目標位點持續釋放化合物之插入物。

【0372】 醫藥組合物中活性成分之實際劑量水準可變化以獲得有效實現特定患者、組合物及投與模式之所要治療反應而對患者無毒性的活性成分之量。

【0373】 所選劑量水準將視多種因素而定，該等因素包括所採用之特定化合物或化合物之組合、或其酯、鹽或醯胺之活性；投藥途徑；投藥時間；待採用之特定化合物之排泄速率；與所採用特定化合物組合使用之其他藥物、化合物及/或物質；接受治療患者之年齡、性別、體重、狀況、總體健康及先前病史；及醫學技術中熟知之類似因素。

【0374】 一般技術之醫師或獸醫可容易確定及規定所需醫藥組合物之治療有效量。舉例而言，醫師或獸醫可以低於實現所要治療作用所需之水準開始醫藥組合物或化合物給藥，且逐漸增加劑量直至實現所要作用。「治療有效量」意謂足以引起所要治療效果之化合物濃度。一般理解化合物之有效量將根據個體之體重、性別、年齡及病史而變化。影響有效量之其他因素可包括(但不限於)患者病狀之嚴重程度、所治療之病症、化合物之穩定性及必要時與本發明之化合物一起投與的另一類型治療劑。可藉由多次投與藥劑來遞送較大總劑量。確定功效及劑量之方法為熟習此項技術者已知(Isselbacher等人. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 第13版, 1814-1882，以引用的方式併入本文中)。

【0375】 一般而言，本發明之組合物及方法中所使用之活性化合物之適合日劑量將為有效產生治療效果之最低劑量的化合物量。此有效劑量一般將視上述因素而定。

【0376】 需要時，活性化合物之有效日劑量可視情況以單位劑型在一天內以適當時間間隔分開投與之一個、兩個、三個、四個、五個、六個或更多個子劑量投與。在本發明之某些實施例中，活性化合物可每日投與兩次或三次。在較佳實施例中，活性化合物將每日投與一次。

【0377】 接受此治療之患者係任何有需要之動物，包括靈長類動物，尤其人類，及其他哺乳動物，諸如馬、牛、豬及綿羊；且一般係家禽及寵物。

【0378】 在某些實施例中，本發明之化合物可單獨投與或與另一類型之治療劑聯合投與。如本文所用，片語「聯合投與」係指使得先前投與之治療性化合物在體內仍有效時投與第二化合物(例如兩種化合物在患者中同時有效，其可包括兩種化合物之協同效應)的兩種或更多種不同治療性化合物之任何投與形式。舉例而言，不同治療性化合物可以同一調配物投與或以個別調配物同時或依序投與。在某些實施例中，不同治療性化合物彼此可在一小時、12小時、24小時、36小時、48小時、72小時或一週內投與。因此，接受此類治療之個體可受益於不同治療性化合物之組合效應。

【0379】 在某些實施例中，本發明之化合物與一或多種額外治療劑之聯合投與的功效相對於本發明之化合物(例如式I、V、VI或VII之化合物)或一或多種額外治療劑的各單獨投與有所提高。在某些此類實施例中，聯合投與提供累加效應，其中累加效應係指單獨投與本發明之化合物及一或多種額外治療劑之各效應的總和。

【0380】 本發明包括本發明之化合物的醫藥學上可接受之鹽用於本發明之組合物及方法中的用途。如本文所使用，術語「醫藥學上可接受之

鹽」包括自無機酸或有機酸衍生之鹽，該等酸包括(例如)氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、高氯酸、磷酸、甲酸、乙酸、乳酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、丁二酸、酒石酸、乙醇酸、水楊酸、檸檬酸、甲磺酸、苯磺酸、苯甲酸、丙二酸、三氟乙酸、三氯乙酸、萘-2-磺酸、草酸、苦杏仁酸及其他酸。醫藥學上可接受之鹽形式可包括構成鹽之分子比率不為1:1的形式。舉例而言，鹽可每個鹼分子包含超過一個無機酸或有機酸分子，諸如每個式I、V、VI或VII化合物分子兩個氫氯酸分子。作為另一實例，鹽可包含每個鹼分子少於一個無機酸或有機酸分子，諸如每個酒石酸分子兩個式I、V、VI或VII化合物分子。

【0381】 在其他實施例中，本發明考慮之鹽包括(但不限於)烷基、二烷基、三烷基或四烷基銨鹽。在某些實施例中，本發明考慮之鹽包括(但不限於) L-精胺酸、苯乙苄胺(benethamine)、苯乍生(benzathine)、甜菜鹼、氫氧化鈣、膽鹼、丹醇、二乙醇胺、二乙胺、2-(二乙胺基)乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡糖胺、海卓胺(hydrabamine)、1H-咪唑、鋰、L-離胺酸、鎂、4-(2-羥基乙基)嗎啉、哌啡、鉀、1-(2-羥基乙基)吡咯啶、鈉、三乙醇胺、緩血酸胺及鋅鹽。在某些實施例中，本發明考慮之鹽包括(但不限於) Na、Ca、K、Mg、Zn或其他金屬鹽。

【0382】 醫藥學上可接受之酸加成鹽亦可以諸如與水、甲醇、乙醇、二甲基甲醯胺及其類似物的各種溶劑合物形式存在。亦可製備此類溶劑合物之混合物。此類溶劑合物之來源可來自結晶之溶劑，係製備或結晶之溶劑中所固有的或外加於此類溶劑中的。 濕潤劑、乳化劑及潤滑劑(諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂)以及著色劑、脫模劑、包衣劑、甜味劑、調味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑亦可存在於組合物中。

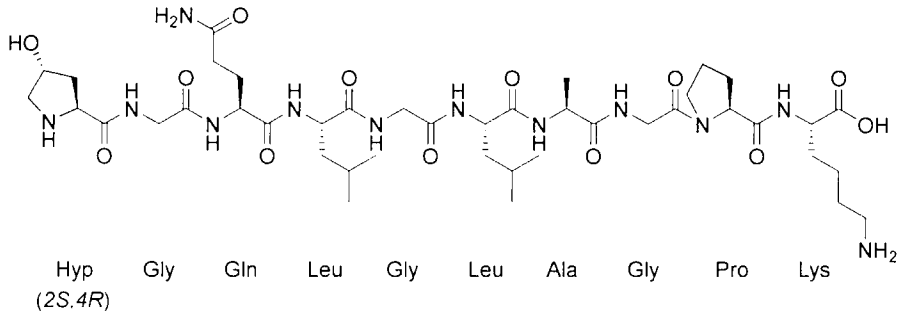
【0383】 醫藥學上可接受之抗氧化劑之實例包括：(1)水溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸、半胱胺酸鹽酸鹽、硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉及其類似物；(2)油溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基化羥基大茴香醚(BHA)、丁基化羥基甲苯(BHT)、卵磷脂、沒食子酸丙酯、α-生育酚及其類似物；以及(3)金屬螯合劑，諸如檸檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸及其類似物。

【0384】

實例

實例1：YDE-093至YDE-107肽之製備

作為YDE-011 (WO2018/225961)之胺基酸序列之衍生物的YDE肽(YDE-093至YDE-107)係經由YDE-011之C端修飾或片段化來獲得。

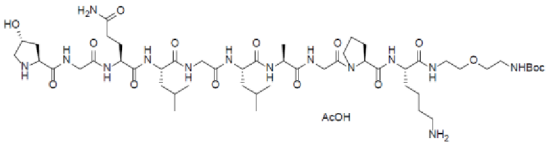
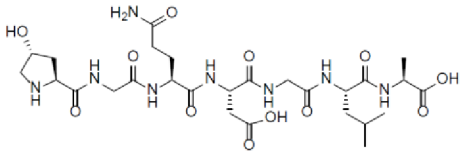
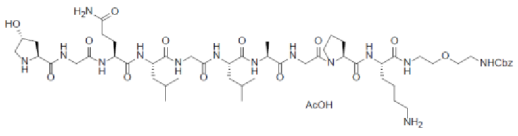
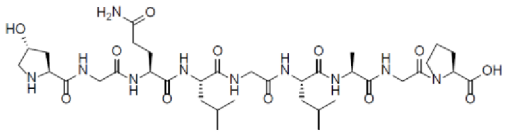
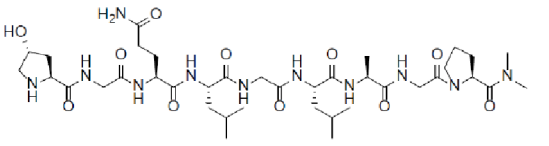
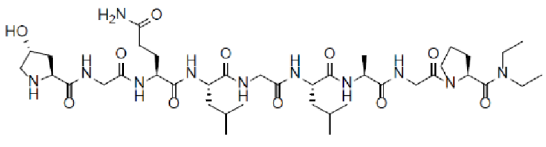
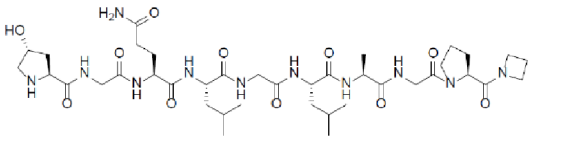


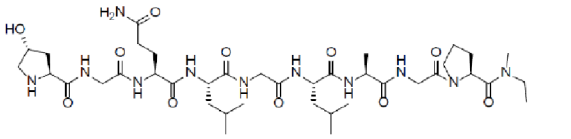
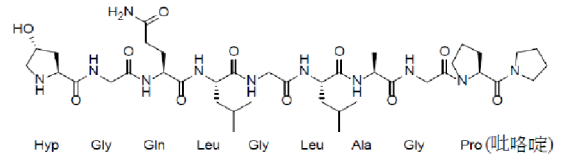
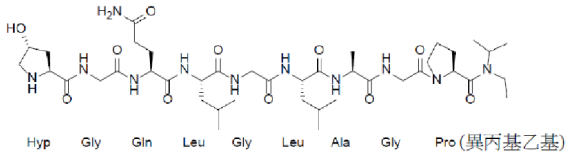
YDE-011 (WO2018/225961)

【0385】 為製備C端經修飾之肽，基於先前發明WO 2018/225961描述之標準程序進行Fmoc固相肽合成(SPPS)且進一步進行C端醯胺化反應。

【0386】 YDE-093至YDE-107肽係由ANYGEN (Gwangju, Korea)及IRBM (Rome, Italy)藉由在肽(2S,4R)羥基脯胺酸-GQLGLAGPK(NH-PEG1-NH-Boc)中進行一或多個不同胺基酸殘基取代來合成(表1)。

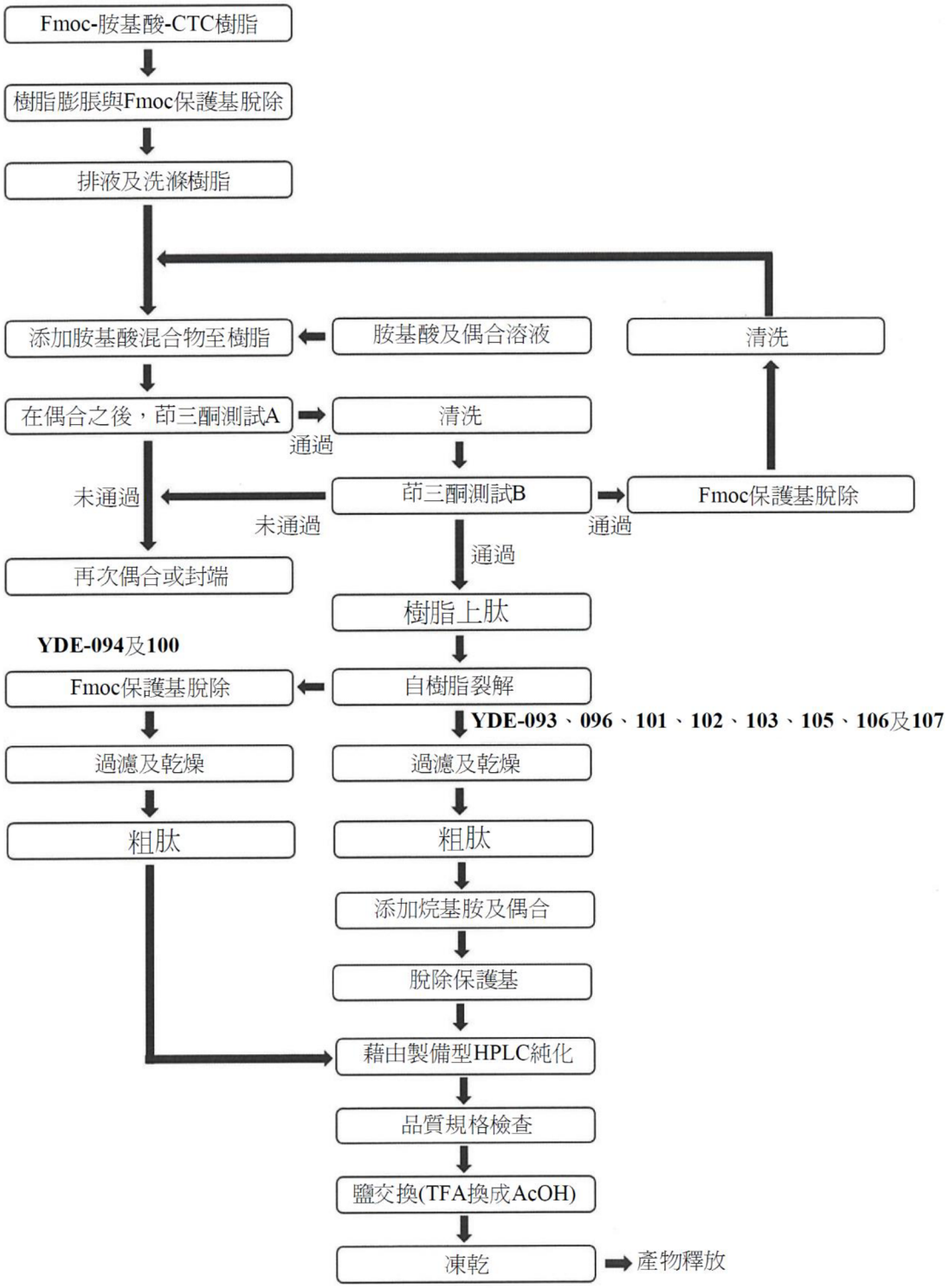
表1

#	批號	肽	結構/序列	M.W.	純度(%)	量(mg)	水溶性(mg/mL)
1	K182143	YDE-093	 Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys-NH-PEG-NHBoc (2S,4R) **O*GQLGLAGPK(NH-PEG1-NH-Boc)**	1139.4	99.1	10	10.0
2	K182472	YDE-094	 Hyp Gly Gln Asp Gly Leu Ala (2S,4R) **O*GQDGLA**	672.7	97.4	30	10.0
3	I-0417327-001-001	YDE-096	 Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys-NH-PEG1-NHCbz (2S,4R) **O*GQLGLAGPK(NH-PEG1-NH-Cbz)**	1173.4	95.4	10	10.0
4	K190638	YDE-100	 Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro (2S,4R) **O*GQLGLAGP**	824.9	98.7	20	10.0
5	K190639	YDE-101	 Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro (二甲基) (2S,4R) **O*GQLGLAGP(二甲基)**	852.0	96.7	20	10.0
6	K190640	YDE-102	 Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro (二乙基) (2S,4R) **O*GQLGLAGP(二乙基)**	880.1	97.2	20	10.0
7	K190641	YDE-103	 Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro (氮雜環丁烷) (2S,4R) **O*GQLGLAGP(氮雜環丁烷)**	864.0	97.9	20	10.0

8	K190643	YDE-105	 **O*GQLGLAGP(甲基乙基)**	866.0	97.4	20	10.0
9	K190644	YDE-106	 **O*GQLGLAGP(吡咯啶)**	878.0	97.2	20	10.0
10	K190645	YDE-107	 **O*GQLGLAGP(異丙基乙基)**	894.1	98.2	20	10.0

O* = (2S,4R)羥基脯胺酸

【0387】 以下描繪藉由ANYGEN及IRBM進行之將YDE-093合成為YDE-107肽之方法及其純化程序。



【0388】

YDE肽之分析

藉由HPLC分析實例1中製備之YDE肽。結果證實合成之YDE-093、YDE-094、YDE-096、YDE-100、YDE-101、YDE-102、YDE-103、YDE-105、YDE-106及YDE-107之純度分別為99.1%、97.4%、95.4%、

98.7%、96.7%、97.2%、97.9%、97.4%、97.2%及98.2%。

【0389】另外，藉由離子質譜法分析實例1中製備之YDE衍生物。結果證實合成之YDE-093、YDE-094、YDE-096、YDE-100、YDE-101、YDE-102、YDE-103、YDE-105、YDE-106及YDE-107之分子量分別為1139.0、673.2、1173.6、823.9、851.9、880.1、864.5、866.1、878.4及894.3。

【0390】

實例2：評估肽對聚I:C刺激之原代人類角膜上皮細胞中可溶性IL-6細胞介素釋放之影響

如下文所示之分析方案用於確定測試化合物之顯著影響。藉由單向ANOVA與邦弗朗尼事後檢驗(Bonferroni post test)比較所有列來在統計學上分析該等資料。顯著性由p值表示。

【0391】藉由ELISA (Biolegend，430504)評估聚I:C刺激之原代人類角膜上皮細胞中之可溶性IL-6細胞介素釋放來評估所選YDE肽(YDE-093、YDE-096、YDE-100、YDE-101、YDE-102、YDE-103、YDE-

104、YDE-105、YDE-106及YDE-107)。

【0392】 特定言之，將原代角膜上皮細胞(ATCC，ATCC PCS-700-010)以1.2×10^5個細胞/孔之量接種於含有角膜上皮細胞生長套組(ATCC，ATCC PCS-700-040)中之角膜上皮細胞基礎培養基(ATCC，ATCC PCS-700-030)的6孔培養盤上，隨後在37℃及5% CO_2之條件下培養24小時。接著，將細胞用1X PBS洗滌且經無血清培養基替換，隨後在37℃及5% CO_2之條件下培養2小時。

【0393】 在2小時之後，將細胞用6種不同濃度之化合物(日柏酚(Hinokitiol)/YDE肽，30、10、1、0.1、0.01及0.001 μM)處理，DMSO最終為0.5%，隨後在37℃及5% CO_2之條件下培養1小時。

【0394】 在1小時之後，將細胞用25 μg/mL聚I:C進一步處理且在37℃及5% CO_2之條件下培養24小時。

【0395】 在培育之後，收集上清液，藉由夾心式ELISA (酶聯結免疫吸附分析法)根據製造商之說明書來評估IL-6含量。藉由單向ANOVA與邦弗朗尼事後檢驗比較所有列來在統計學上分析該等資料。顯著性由p值表示。

【0396】

結果與結論

人類角膜上皮細胞在用聚I:C刺激時IL-6細胞介素含量顯著增加。發現參考化合物日柏酚以劑量依賴性方式顯著減弱聚I:C刺激之IL-6細胞介素釋放。

【0397】 如圖1A-圖1D中所示，發現測試肽YDE-093及YDE-096以劑量依賴性方式減弱聚I:C誘發之IL-6細胞介素釋放。發現測試化合物

YDE103及YDE104以劑量依賴性方式減弱聚I:C誘發之IL-6細胞介素釋放。此由在包括以下之測試濃度下IL-6細胞介素釋放之顯著減弱證實：分別30 μM、10 μM、1 μM及0.1 μM。發現測試化合物YDE101、YDE102、YDE105、YDE106及YDE107以劑量依賴性方式減弱聚I:C誘發之IL-6細胞介素釋放。此由在包括以下之測試濃度下IL-6細胞介素釋放之顯著減弱證實：分別30 μM、10 μM及1 μM。發現測試化合物YDE100以劑量依賴性方式減弱聚I:C誘發之IL-6細胞介素釋放。此由在包括以下之測試濃度下IL-6細胞介素釋放之顯著減弱證實：分別30 μM及10 μM。

【0398】

實例3：使用原代角膜上皮細胞評估肽對細胞增殖之影響

研究目標

使用原代角膜上皮細胞確定肽之細胞增殖評估。

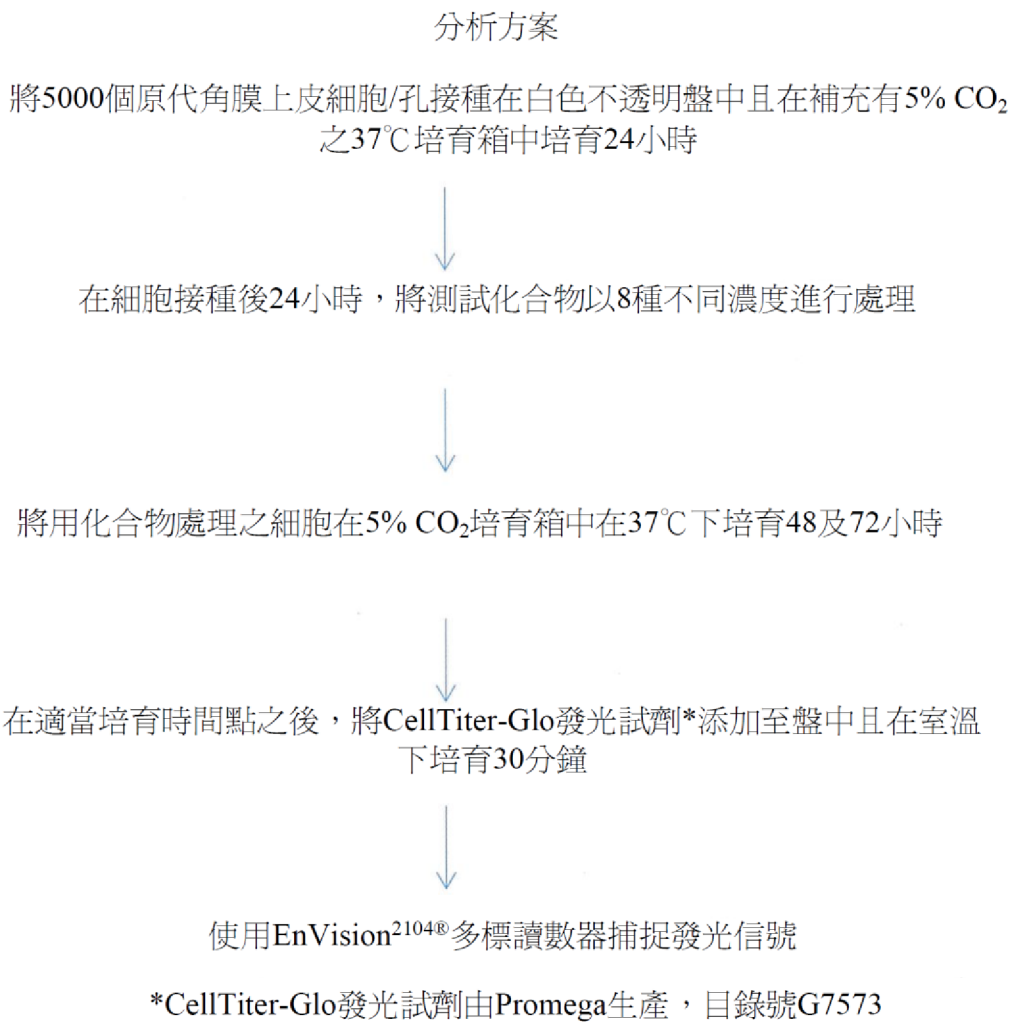
【0399】

研究計劃

- 測試系統：來自ATCC之HCE細胞。
- 分析格式：96孔盤格式
- 偵測方法：CellTiter-Glo發光細胞活力分析(Promega，目錄號G7573)
- 分析對照：參考化合物(hEGF)及未處理細胞
- 測試樣品：57
- 培養基：角膜上皮細胞基本培養基+細胞生長套組組分

【0400】

實驗設計



【0401】 藉由評估肽對原代角膜上皮細胞之細胞增殖的影響來評估所　選YDE肽(YDE-012、YDE-019、YDE-038、YDE-044、YDE-045、YDE-047、YDE-048、YDE-049、YDE-050、YDE-051、YDE-052、YDE-053、YDE-054、YDE-055、YDE-056、YDE-057、YDE-058、YDE-059、YDE-060、YDE-061、YDE-062、YDE-063、YDE-064、YDE-065、YDE-066、YDE-067、YDE-072、YDE-073、YDE-074、YDE-075、YDE-076、YDE-077、YDE-078、YDE-079、YDE-080、YDE-081、YDE-082、YDE-083、YDE-084、YDE-085、YDE-086及YDE-087)。

【0402】 特定言之，將5000個原代角膜上皮細胞/孔接種在白色不

透明96孔盤中且在補充有5% CO_2之37℃培育箱中培育24小時。在24小時之後，將測試化合物以8種不同濃度進行處理。將用化合物處理之細胞在5% CO_2培育箱中在37℃下培育48及72小時。在適當培育時間點之後，將CellTiter-Glo發光試劑(Promega，目錄號G7573)添加至盤中且在室溫下培育30分鐘。使用EnVision$^{2104®}$多標讀數器捕捉發光信號。分析對照為參考化合物(hEGF)及未處理細胞。

【0403】

結果與結論

使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-038之增殖影響。將細胞與YDE-038一起培育48小時及72小時。在濃度30、10、3及1 μM下，未觀測到顯著細胞增殖(相對於基礎，<20%)。當將細胞培育48小時或72小時時觀測到此影響。然而，在較低濃度(0.03及0.01 μM)下，觀測到72小時培育下細胞增殖增加(35-40%)。而在48小時培育之後，即使在較低濃度下亦未觀測到增殖(圖2A)。

【0404】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-044之增殖影響。將細胞與YDE-044一起培育48小時及72小時。在濃度30 μM下，未觀測到顯著細胞增殖(相對於基礎，<20%)。在低濃度YDE-044下，存在細胞增殖(20-30%)。在最低濃度(0.01 μM)下觀測到最大30%增殖(圖2B)。

【0405】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-045之增殖影響。將細胞與YDE-045一起培育48小時及72小時。在濃度30、10、3及1 μM下，未觀測到顯著細胞增殖(相對於基礎，<20%)。當將細胞與YDE-045培育48小時或72小時時觀測到此影響。然而，在較低濃度下觀測到細胞增殖增加(35-50%)(圖2C)。

【0406】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-049之增殖影響。將細胞與YDE-049一起培育48小時及72小時。當YDE-049在48小時培育下培育時無顯著細胞增殖。在30、10及3 μM下肽展示毒性作用(約25-40%)。然而，在72小時培育下，在濃度30、10、3及1 μM下，未觀測到顯著細胞增殖(相對於基礎，<20%)。當YDE-049與原代角膜上皮細胞一起培育72小時時，在較低濃度下，觀測到細胞增殖增加(25-40%)(圖2D)。

【0407】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-053之增殖影響。將細胞與YDE-053一起培育48小時及72小時。在濃度30、10及3 μM下，未觀測到顯著細胞增殖(相對於基礎，<20%)。當將細胞培育48小時或72小時時觀測到此影響。然而，在較低濃度下觀測到細胞增殖增加(40-60%)(圖2E)。

【0408】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-054之增殖影響。將細胞與YDE-054一起培育48小時及72小時。在48小時培育下未觀測到顯著增殖。在濃度30、10、3及1 μM下，未觀測到顯著細胞增殖(相對於基礎，<20%)。當將細胞培育72小時時觀測到此影響。然而，在較低濃度下觀測到在72小時培育下細胞增殖增加(25-40%)(圖2F)。

【0409】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-058之增殖影響。將細胞與YDE-058一起培育48小時及72小時。在48小時培育下未觀測到顯著增殖。在濃度30及10 μM下，未觀測到顯著細胞增殖(相對於基礎，<20%)。當將細胞培育72小時時觀測到此影響。然而，在較低濃度下觀測到在72小時培育下細胞增殖適度增加(約25%)(圖2G)。

【0410】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-059之增殖影響。將

細胞與YDE-059一起培育48小時及72小時。在濃度30 μM下，未觀測到顯著細胞增殖(相對於基礎，<20%)。觀測到在72小時培育中測試濃度之劑量依賴性增殖，其中在較低稀釋度下高度增殖且在高稀釋度肽下增殖較低。最大40%增殖引起0.01 μM的最低濃度(圖2H)。

【0411】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-063之增殖影響。將細胞與YDE-063一起培育48小時及72小時。在48小時培育中未觀測到顯著細胞增殖。然而，在較低濃度下觀測到在72小時培育下細胞增殖增加(約30%)(圖2I)。

【0412】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-064之增殖影響。將細胞與YDE-064一起培育48小時及72小時。在48小時培育中未觀測到顯著細胞增殖。然而，在較低濃度(0.03及0.01 μM)下觀測到在72小時培育時間點細胞增殖增加(約35%)(圖2J)。

【0413】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-065之增殖影響。將細胞與YDE-065一起培育48小時及72小時。在濃度30、10、3及1 μM下，未觀測到顯著細胞增殖(相對於基礎，<20%)。當將細胞培育48小時或72小時時觀測到此影響。然而，在較低濃度下觀測到在72小時培育下細胞增殖增加(約35%)(圖2K)。

【0414】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-066之增殖影響。將細胞與YDE-066一起培育48小時及72小時。在肽與細胞一起培育48小時或72小時時，細胞增殖無顯著增加(圖2L)。

【0415】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-067之增殖影響。將細胞與YDE-067一起培育48小時及72小時。在濃度30、10、3及1 μM下，未觀測到顯著細胞增殖(相對於基礎，<20%)。當將細胞培育48小時

或72小時時觀測到此影響。然而，在較低濃度(0.03及0.01 μM)下，觀測到72小時培育中細胞增殖增加(35%)。而48小時培育下，即使在較低濃度下亦未觀測到顯著增殖(圖2M)。

【0416】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-045之增殖影響。將細胞與YDE-045一起培育48小時及72小時。在濃度30、10 μM下，未觀測到顯著細胞增殖(相對於基礎，<20%)。當將細胞培育48小時或72小時時觀測到此影響。然而，在較低濃度(0.1、0.03及0.01 μM)下，觀測到72小時培育中細胞增殖增加(35-40%)(圖2N)。

【0417】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-049之增殖影響。將細胞與YDE-049一起培育48小時及72小時。在所有測試濃度下，在48小時下未觀測到顯著細胞增殖(相對於基礎，<20%)。觀測到在0.03及0.01濃度下在72小時培育下增殖。在最低濃度(0.01 μM)下觀測到最大30%增殖(圖2O)。

【0418】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-053之增殖影響。將細胞與YDE-053一起培育48小時及72小時。在濃度30、10及3 μM下，未觀測到顯著細胞增殖(相對於基礎，<20%)。當將細胞培育48小時或72小時時觀測到此影響。然而，在較低濃度下觀測到細胞增殖增加(40-60%)(圖2P)。

【0419】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-057之增殖影響。將細胞與YDE-057一起培育48小時及72小時。在與0.1、0.03及0.01 μM濃度一起培育48小時下觀測到顯著增殖。在濃度30、10、3及1 μM下，在48小時培育中未觀測到顯著細胞增殖(相對於基礎，<20%)。然而，在較低濃度下觀測到在72小時培育下細胞增殖增加(40-50%)(圖2Q)。

【0420】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-060之增殖影響。將細胞與YDE-060一起培育48小時及72小時。在濃度30、10、3、1及0.3 μM下，未觀測到顯著細胞增殖(相對於基礎，<20%)。當將細胞培育72小時時觀測到此影響。然而，在較低濃度下觀測到在72小時培育下細胞增殖增加(約40-60%)(圖2R)。

【0421】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-065之增殖影響。將細胞與YDE-065一起培育48小時及72小時。在48小時培育中未觀測到顯著細胞增殖(相對於基礎，<20%)。在72小時培育中觀測到測試濃度之劑量依賴性增殖，其中在較低稀釋度下高度增殖。最大40%增殖引起0.01 μM的最低濃度(圖2S)。

【0422】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-067之增殖影響。將細胞與YDE-067一起培育48小時及72小時。在48小時培育中無顯著細胞增殖。然而，在較低濃度下觀測到在72小時培育下細胞增殖增加(約30%)(圖2T)。

【0423】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-072之增殖影響。將細胞與YDE-072一起培育48小時及72小時。除0.03及0.01 μM濃度外，在48小時培育中無顯著細胞增殖。然而，在較低濃度(0.03及0.01 μM)下觀測到在72小時培育時間點細胞增殖增加(約30%)(圖2U)。

【0424】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-073之增殖影響。將細胞與YDE-073一起培育48小時及72小時。未觀測到顯著細胞增殖(相對於基礎，<20%)。當將細胞培育48小時時觀測到此影響。然而，在較低濃度下觀測到在72小時培育下細胞增殖增加(約30%)。

【0425】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-074之增殖影響。將

細胞與YDE-074一起培育48小時及72小時。在肽與細胞一起培育48小時或72小時時，細胞增殖無顯著增加(圖2W)。

【0426】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-075之增殖影響。將細胞與YDE-075一起培育48小時及72小時。在肽與細胞一起培育48小時時，細胞增殖無顯著增加。然而，在較低濃度(0.03及0.01 μM)下觀測到在72小時培育時間點細胞增殖增加(約30%)(圖2X)。

【0427】 使用人類原代角膜上皮細胞評估Diquas之增殖影響。將細胞與Diquas一起培育48小時及72小時。在肽與細胞一起培育48小時或72小時時，觀測到細胞增殖之劑量依賴性增加(圖2Y)。

【0428】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-053之增殖影響。將細胞與YDE-053一起培育48小時及72小時。觀測到達至10M，細胞增殖增加(相對於基礎，>20%)。當將細胞培育48小時或72小時時觀測到此影響。然而，在較低濃度下，未觀測到顯著增殖(亦即0.1 nM至0.0001 nM)(圖2Z)。

【0429】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-067之增殖影響。將細胞與YDE-067一起培育48小時及72小時。在化合物48小時培育下未觀測到顯著細胞增殖。而在72小時中觀測到達至10 nM，增殖增加。然而，在較低濃度下觀測到細胞增殖(0.1 nM至0.0001 nM)減少(圖2AA)。

【0430】 使用人類原代角膜上皮細胞評估Diquas之增殖影響。將細胞與Diquas一起培育48小時及72小時。在肽與細胞一起培育48小時或72小時時，觀測到細胞增殖之劑量依賴性增加。自1 nM至0.0001 nM未觀測到顯著增殖(圖2AB)。

【0431】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-045之增殖影響。將

細胞與YDE-045一起培育48小時及72小時。觀測到達至10 nM，細胞增殖增加(相對於基礎，約35%)。在48小時培育中觀測到此影響。在72小時培育中，觀測到達至10 nM，濃度依賴性增殖增加。然而，在較低濃度下，未觀測到顯著增殖(亦即0.001 nM及0.0001 nM)(圖2AC)。

【0432】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-053之增殖影響。將細胞與YDE-053一起培育48小時及72小時。觀測到達至10 nM，細胞增殖增加(相對於基礎，<20%)。當將細胞培育48小時或72小時時觀測到此影響。然而，在較低濃度下，未觀測到顯著增殖(亦即0.1 nM至0.0001 nM)(圖2AD)。

【0433】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-054之增殖影響。將細胞與YDE-054一起培育48小時及72小時。觀測到達至0.1 nM，細胞增殖增加(相對於基礎，約30%)。當將細胞培育48小時時觀測到此影響，而在72小時下達至10 nM，增殖增加，增殖40%。在較高濃度(1000 nM)下未觀測到顯著增殖(圖2AE)。

【0434】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-057之增殖影響。將細胞與YDE-057一起培育48小時及72小時。觀測到達至10 nM，細胞增殖增加。當將細胞培育48小時或72小時時觀測到此影響。然而，在較低濃度下，未觀測到顯著增殖(亦即0.1 nM至0.0001 nM)(圖2AF)。

【0435】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-060之增殖影響。將細胞與YDE-060一起培育48小時及72小時。觀測到48小時以及72小時中顯著細胞增殖。達至10 nM，增殖增加，其中增殖約60%。然而，在較低濃度下，未觀測到顯著細胞增殖(0.01 nM至0.0001 nM)(圖2AG)。

【0436】 使用人類原代角膜上皮細胞評估Diquas之增殖影響。將細

胞與Diquas一起培育48小時及72小時。在肽與細胞一起培育48小時或72小時時，觀測到細胞增殖之劑量依賴性增加。自1 nM至0.0001 nM未觀測到顯著增殖(圖2AH)。

【0437】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-012之增殖影響。將細胞與YDE-012一起培育48小時及72小時。在所有測試濃度下，未觀測到顯著細胞增殖(相對於基礎，<20%)。當將細胞培育48小時或72小時時觀測到此影響(圖2AI)。

【0438】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-019之增殖影響。將細胞與YDE-019一起培育48小時及72小時。未觀測到顯著細胞增殖(相對於基礎，<20%)。當將細胞培育48小時或72小時時觀測到此影響。然而，在較低濃度(0.1、0.03及0.01 μM)下，觀測到72小時培育中細胞增殖增加(約20%)(圖2AJ)。

【0439】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-055之增殖影響。將細胞與YDE-055一起培育48小時及72小時。未觀測到顯著細胞增殖(相對於基礎，<20%)。當將細胞培育48小時或72小時時觀測到此影響。然而，在較低濃度(0.03及0.01 μM)下，觀測到72小時培育中細胞增殖增加(25-30%)(圖2AK)。

【0440】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-076之增殖影響。將細胞與YDE-076一起培育48小時及72小時。在濃度30、10 μM下，觀測到顯著細胞增殖(相對於基礎，>20%)。當將細胞培育48小時或72小時時觀測到此影響。其他測試濃度未觀測到顯著增殖(圖2AL)。

【0441】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-077之增殖影響。將細胞與YDE-077一起培育48小時及72小時。未觀測到顯著細胞增殖(相對

於基礎，<20%)。當將細胞培育48小時時觀測到此影響。在72小時培育下，觀測到自10 μM至0.01 μM增殖增加(圖2AM)。

【0442】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-078之增殖影響。將細胞與YDE-078一起培育48小時及72小時。未觀測到顯著細胞增殖(相對於基礎，<20%)。當將細胞培育48小時時觀測到此影響。在72小時培育下，觀測到自3 μM至0.01 μM增殖增加(圖2AN)。

【0443】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-079之增殖影響。將細胞與YDE-079一起培育48小時及72小時。在較高濃度(30-0.3 μM)下，未觀測到顯著細胞增殖(相對於基礎，<20%)。當將細胞培育48小時時觀測到此影響。在72小時培育下，觀測到自30 μM至0.01 μM顯著增殖增加(約35%細胞增殖)(圖2AO)。

【0444】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-080之增殖影響。將細胞與YDE-080一起培育48小時及72小時。在濃度30、10及3 μM下，觀測到依賴性細胞增殖(相對於基礎，>20%)。當將細胞培育48小時或72小時時觀測到此影響。然而，在較低濃度(1.0至0.01μM)下，在48小時以及72小時培育中未觀測到顯著細胞增殖(圖2AP)。

【0445】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-081之增殖影響。將細胞與YDE-081一起培育48小時及72小時。所有測試濃度未觀測到顯著細胞增殖(相對於基礎，<20%)。當將細胞培育48小時或72小時時觀測到此影響(圖2AQ)。

【0446】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-082之增殖影響。將細胞與YDE-082一起培育48小時及72小時。所有測試濃度未觀測到顯著細胞增殖(相對於基礎，<20%)。當將細胞培育48小時時觀測到此影響。

在72小時培育下，觀測到自1 μM至0.01 μM增殖增加(圖2AR)。

【0447】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-083之增殖影響。將細胞與YDE-083一起培育48小時及72小時。所有測試濃度未觀測到顯著細胞增殖(相對於基礎，<20%)。當將細胞培育48小時時觀測到此影響。在72小時培育下，觀測到自1 μM至0.01 μM增殖增加(圖2AS)。

【0448】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-084之增殖影響。將細胞與YDE-084一起培育48小時及72小時。所有測試濃度未觀測到顯著細胞增殖(相對於基礎，<20%)。當將細胞培育48小時時觀測到此影響。在72小時培育下，觀測到自10μM至0.01μM增殖增加(圖2AT)。

【0449】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-085之增殖影響。將細胞與YDE-085一起培育48小時及72小時。測試濃度30 μM至0.1 μM，未觀測到顯著細胞增殖(相對於基礎，<20%)。當將細胞培育48小時時觀測到此影響，而0.03及0.01 μM增殖略微增加。在72小時培育下，觀測到自1 μM至0.01 μM增殖增加(圖2AU)。

【0450】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-086之增殖影響。將細胞與YDE-086一起培育48小時及72小時。所有測試濃度，未觀測到顯著細胞增殖(相對於基礎，<20%)。當將細胞培育48小時時，觀測到此影響。在72小時培育下，自1 μM至0.01 μM增殖增加(圖2AV)。

【0451】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-087之增殖影響。將細胞與YDE-087一起培育48小時及72小時。所有測試濃度，未觀測到顯著細胞增殖(相對於基礎，<20%)。當將細胞培育48小時時觀測到此影響。在72小時培育下，觀測到自3 μM至0.01 μM增殖增加(圖2AW)。

【0452】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-047之增殖影響。將

細胞與YDE-047一起培育48小時及72小時。未觀測到顯著細胞增殖(相對於基礎，<20%)。當將細胞培育48小時時觀測到此影響。在較低濃度(3至0.01 μM)下，觀測到72小時培育中細胞增殖增加(25-30%)(圖2AX)。

【0453】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-048之增殖影響。將細胞與YDE-048一起培育48小時及72小時。所有測試濃度，未觀測到顯著細胞增殖(相對於基礎，<20%)。當將細胞培育48小時時觀測到此影響。在72小時培育下，觀測到自1 μM至0.01 μM增殖增加(圖2AY)。

【0454】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-050之增殖影響。將細胞與YDE-050一起培育48小時及72小時。所有測試濃度，未觀測到顯著細胞增殖(相對於基礎，<20%)。當將細胞培育48小時或72小時時觀測到此影響。然而，在較低濃度0.01 μM下觀測到在72小時培育中細胞增殖增加(30%)(圖2AZ)。

【0455】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-051之增殖影響。將細胞與YDE-051一起培育48小時及72小時。所有測試濃度，未觀測到顯著細胞增殖(相對於基礎，<20%)。當將細胞培育48小時或72小時時觀測到此影響(圖2BA)。

【0456】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-052之增殖影響。將細胞與YDE-052一起培育48小時及72小時。所有測試濃度，未觀測到顯著細胞增殖(相對於基礎，<20%)。當將細胞培育48小時或72小時時觀測到此影響(圖2BB)。

【0457】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-056之增殖影響。將細胞與YDE-056一起培育48小時及72小時。在濃度30至0.01 μM下，觀測到顯著細胞增殖(相對於基礎，>20%)。當將細胞培育48小時時觀測到此

影響，而在72小時培育下，未觀測到顯著增殖(圖2BC)。

【0458】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-061之增殖影響。將細胞與YDE-061一起培育48小時及72小時。在濃度30至0.01 μM下，觀測到顯著細胞增殖(相對於基礎，>20%)。當將細胞培育48小時時觀測到此影響，而在72小時培育下，未觀測到顯著增殖(圖2BD)。

【0459】 使用人類原代角膜上皮細胞評估YDE-062之增殖影響。將細胞與YDE-062一起培育48小時及72小時。所有測試濃度，未觀測到顯著細胞增殖(相對於基礎，<20%)。當將細胞培育48小時時觀測到此影響，而72小時顯示增殖略微增加(圖2BE)。

【0460】 人類表皮生長因子(hEGF)用作參考化合物來評估細胞增殖分析。觀測到原代角膜上皮細胞之濃度依賴性增殖。在最高測試濃度30 μM下，在48小時培育下，觀測到最大增殖約40% (圖2BF)。

【0461】

實例4：評估YDE053、YDE060或YDE065對聚I:C刺激之原代人類角膜上皮細胞中可溶性蛋白質釋放之影響

研究目標

藉由多路分析評估聚I:C刺激之原代人類角膜上皮細胞中之可溶性蛋白質組釋放來確定化合物之影響。

【0462】

研究計劃

- 測試系統：原代人類角膜上皮細胞
- 分析格式：96孔盤格式
- 偵測方法：酶聯結免疫吸附分析法

- 分析對照：日柏酚

【0463】

實驗設計

如下所述之分析方案用於確定測試化合物之顯著影響。藉由單向ANOVA與邦弗朗尼事後檢驗比較所有列來在統計學上分析該等資料。顯著性由p值表示。

【0464】

結果與結論

結果展示於圖3中。在人類角膜上皮細胞中觀測到IL-1β、IL-6、IL-8、MIP-1α、MIP-1β、RANTES及TNF-α細胞介素釋放。用聚I:C刺激引起IL-1β、IL-6、IL-8、MIP-1α、MIP-1β、RANTES及TNF-α細胞介素含量顯著增加。

【0465】 發現參考化合物日柏酚以劑量依賴性方式顯著減弱聚I:C刺

激之細胞介素釋放(IL-1β、IL-6、IL-8、MIP-1α、MIP-1β、RANTES及TNF-α)。

【0466】 發現測試化合物YDE053、YDE060及YDE065以劑量依賴性方式減弱聚I:C誘發之IL-6細胞介素釋放。此由在包括以下之測試濃度下IL-6細胞介素釋放之顯著減弱證實：分別30 μM、10 μM及1 μM。

【0467】 YDE053對IL-6之影響：刺激(MFI平均值 ± SD：14801±407)對比刺激 + 30 μM日柏酚(MFI平均值 ± SD：6759 ± 500) $p<0.05$，刺激對比刺激 + 10 μM日柏酚(MFI平均值 ± SD：7011 ± 471) $p<0.05$，及刺激對比刺激 + 1μM日柏酚(MFI平均值 ± SD：7004 ± 376) $p<0.05$。

【0468】

實例5：確定YDE053肽對聚I:C刺激之原代人類角膜上皮細胞中之NF-kB (p65)轉錄活性的影響

研究目標

確定YDE053肽對聚I:C刺激之原代人類角膜上皮細胞中之NF-kB (p65)轉錄活性的影響。

【0469】

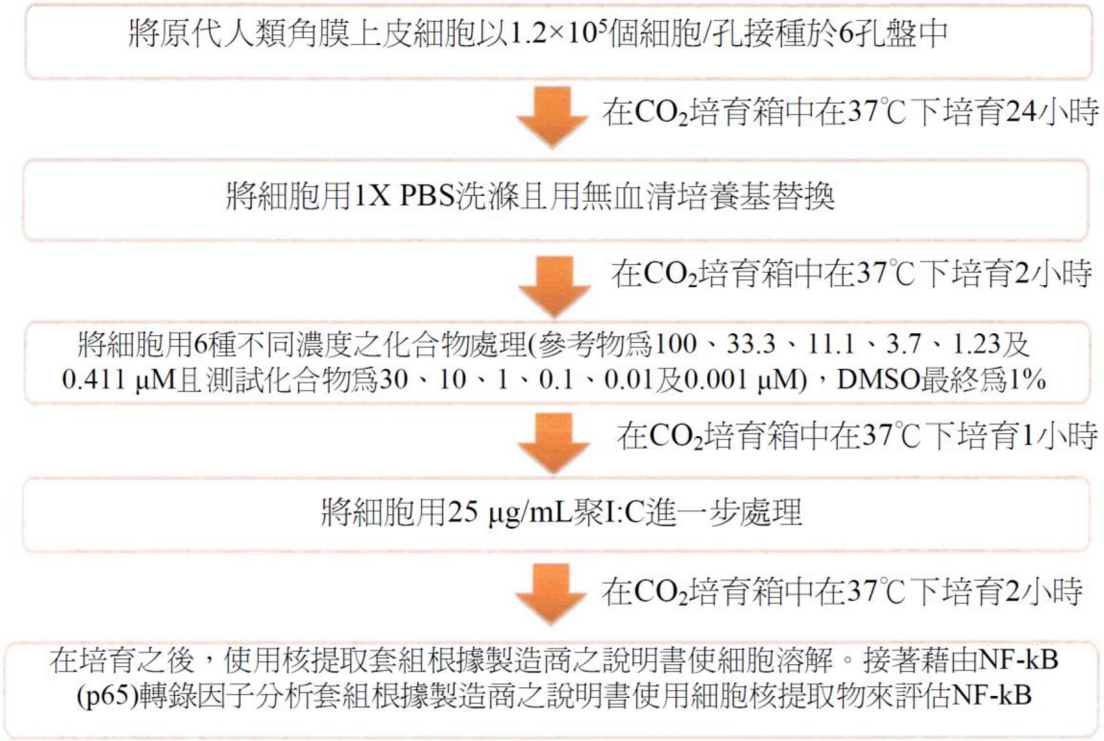
研究計劃

- 測試系統：原代人類角膜上皮細胞
- 分析格式：96孔盤格式
- 偵測方法：酶聯結免疫吸附分析法
- 分析對照：日柏酚

【0470】

實驗設計

如下文所示之分析方案用於確定測試化合物之顯著影響。藉由單向ANOVA與邦弗朗尼事後檢驗比較所有列來在統計學上分析該等資料。顯著性由p值表示。



【0471】

結果與結論

結果展示於圖4中。發現對原代人類角膜上皮細胞之聚I:C刺激引起(p65) NF-kB之磷酸化(未刺激細胞：OD平均值 ± SD：0.047 ± 0.002對比刺激：OD平均值 ± SD：0.121 ± 0.01；$p<0.05$)。

【0472】 發現參考化合物日柏酚以劑量依賴性方式顯著減弱聚I:C刺激之細胞中(p65) NF-kB之磷酸化。發現YDE053之影響顯著減弱聚I:C誘發之細胞中(p65) NF-kB之磷酸化。此由經刺激之細胞(OD平均值 ± SD：0.121 ± 0.01)對比用30 μM YDE053處理之細胞(OD平均值 ± SD；0.049 ± 0.002) $p<0.05$，經刺激之細胞(OD平均值 ± SD: 0.121 ± 0.01)對比用10 μM YDE053處理之細胞(OD平均值 ± SD: 0.06 ± 0.006) $p<0.05$來證實。

在測試濃度下測試化合物YDE053以劑量依賴性方式降低(p65) NF-kB轉錄活性。

【0473】

實例6：確定化合物對聚I:C刺激之原代人類角膜上皮細胞中可溶性IL6細胞介素釋放之影響

研究目標

藉由ELISA評估聚I:C刺激之原代人類角膜上皮細胞中之可溶性IL-6細胞介素釋放來確定化合物之影響。

【0474】

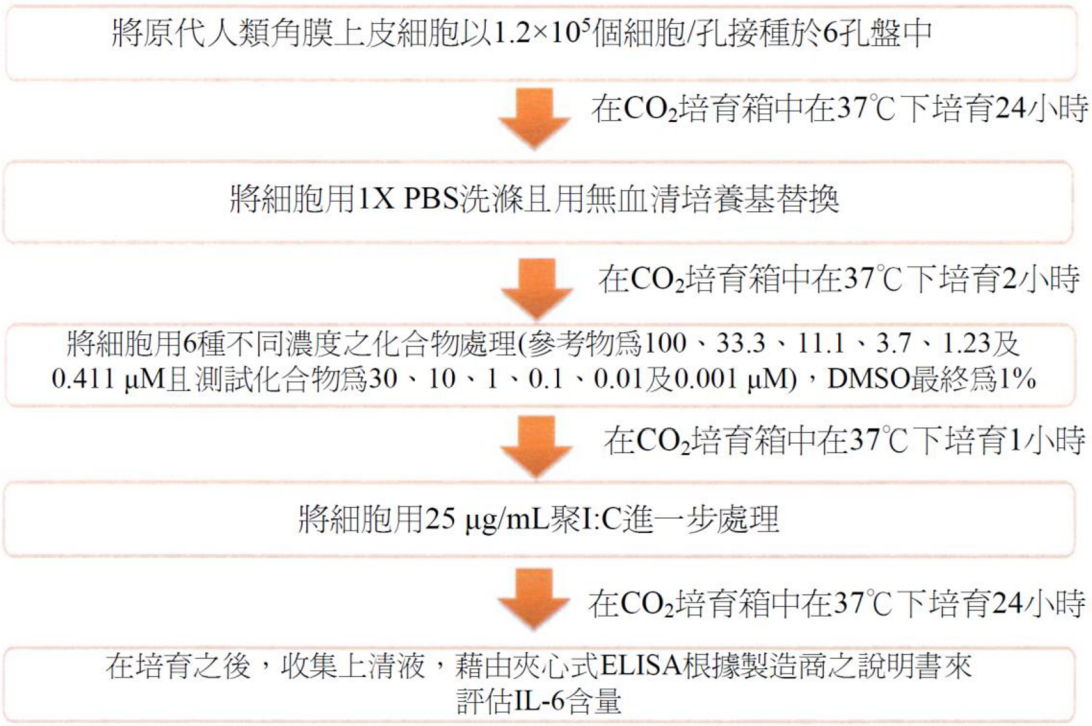
研究計劃

- 測試系統：原代人類角膜上皮細胞
- 分析格式：96孔盤格式
- 偵測方法：酶聯結免疫吸附分析法
- 分析對照：日柏酚

【0475】

實驗設計

如下文所示之分析方案用於確定測試化合物之顯著影響。藉由單向ANOVA與邦弗朗尼事後檢驗比較所有列來在統計學上分析該等資料。顯著性由p值表示。



【0476】

結果與結論

結果展示於圖5中。人類角膜上皮細胞在用聚I:C刺激時IL-6細胞介素含量顯著增加。發現參考化合物日柏酚以劑量依賴性方式顯著減弱聚I:C刺激之IL-6細胞介素釋放。發現測試化合物YDE053、YDE048、YDE056、YDE057、YDE058、YDE067、YDE079、YDE011、YDE093、YDE096、YDE043以劑量依賴性方式減弱聚I:C誘發之IL-6細胞介素釋放。此由在包括以下之測試濃度下IL-6細胞介素釋放之顯著減弱證實：分別30 μM、10 μM、1 μM及0.1 μM。

【0477】

實例7：使用21天經培養之Caco-2細胞單層活體外評估測試化合物之表觀滲透性

研究設計及材料與方法

表2

細胞來源	美國菌種保存中心(American Type Culture Collection，ATCC)
測試系統	呈96孔格式之Caco-2細胞單層
繼代次數	36
測試盤	來自Millipore之高孔密度聚碳酸酯，具有0.4 μm孔徑、0.11 cm^2活性膜面積
測試化合物濃度	2 μM
雙向分析(A-B及B-A)時間點	0及120分鐘
接收孔中之緩衝液	HBSS緩衝液
重複	2
終點	表觀滲透性(Papp)
生物分析	LC-MS/MS
QC化合物	普萘洛爾(Propranolol)(高滲透性)及阿替洛爾(Atenolol)(低滲透性)
分析類型	雙向(A-B及B-A)
細胞密度	12,000個細胞/孔(96孔盤)

表3

測試物品	化合物	分子鏈
1	YDE-011	953.10
2	YDE-043	486.50

【0478】

試劑製備

達爾伯克改良伊格爾培養基(Dulbecco's Modified Eagles Medium，DMEM培養基)pH 7.4之製備：

將5 mL 100 mM丙酮酸鈉、5 mL 100X非必需胺基酸、5 mL Penstrep無菌添加至100 mL加熱不活化胎牛血清中，至385 mL DMEM中，且徹底混合。

【0479】

漢克氏平衡鹽溶液(Hank's Balanced salt solution，HBSS) pH 7.4之製

備：

將一小瓶漢克氏平衡鹽(Sigma-H1387)溶解於900 mL milli Q水中；pH值調節至7.4且用水補足體積至1000 mL。將溶液過濾殺菌且儲存在4℃下。

【0480】

測試化合物之製備及稀釋：

在DMSO中製備10 mM測試化合物之儲備溶液。將10 mM儲備液用100% DMSO稀釋以製備0.2 mM，將0.2 mM儲備液用HBSS緩衝液稀釋至2 μM之最終濃度。

【0481】

分析程序

細胞接種：

將250 μL DMEM添加至96孔多篩Caco-2盤之基底隔室中且在所有需要之頂孔及2個僅具有培養基之作為無細胞之空白的孔中接種12000個細胞/孔(0.16×10^6個細胞/毫升)。將Caco-2盤置放於CO_2培育箱中37℃下以使細胞增殖。

【0482】

培養基改變：

每隔一天用新鮮培養基補充已利用之培養基。第21天，移除已利用之培養基且用HBSS緩衝液洗滌兩次且在培育箱中與HBSS緩衝液一起培育30分鐘且開始分析。

【0483】

頂至基底滲透性：

將75 μL測試化合物添加至頂端孔且將250 μL具有1% DMSO之HBSS

緩衝液添加至基底孔中。在120分鐘時收集樣品且如下所述來加工。

【0484】

基底至頂滲透性：

將250 μL測試化合物添加至基底孔且75 μL具有1% DMSO之HBSS緩衝液添加至頂孔中。在120分鐘時收集樣品且如下所述來加工。

【0485】

採樣加工：

使用HBSS緩衝液中之單點校準曲線。將100 μL上清液用200 μL水稀釋且提交用於LC-MS/MS分析。

【0486】

計算：

Papp = dQ/dT × 1/Co × 1/A，

dQ為在96孔濾板之基側隔室中收集之量；

dT為藥物在細胞單層上之培育時間；

Co為孔之頂隔室中藥物之初始濃度；

A為過濾器表面積。

流出比率=基底至頂樣品之Papp/頂至基底樣品之Papp

回收率：{(頂dQ + 基底dQ)/標準dQ}×100

【0487】

結果

以下表4中呈現測試化合物之Caco-2滲透性結果。

表4

化合物名稱	平均值					
	Papp (10^{-6} cm/sec)		流出比率	A至B回收%	B至A回收%	分類
	頂至基底	基底至頂				
YDE-011	0.00	0.00	NC	15.00	88.50	低
YDE-043	0.00	0.00	NC	34.00	67.25	低
普萘洛爾	23.83	37.07	1.56	80.07	90.30	高
阿替洛爾	0.00	0.57	NC	93.90	85.33	低

NC：表示未計算

表5

資料解釋：用於化合物分類之標準(Caco-2滲透性)。

滲透性Papp結果 (10^{-6}cm/s)	範圍
< 1	低滲透性
1-10	中等滲透性
>10	高滲透性

【0488】

實例8：研究YY-101、YDE-011及YDE-043化合物對人類周邊血液單核細胞(PBMC)中之多種細胞介素及趨化介素釋放的影響(研究1)

背景及目的

此研究之目標係研究YY-101、YDE-011及YDE-043化合物對由諸如LPS、聚I:C或PMA/離子黴素之已知刺激劑刺激之人類周邊血液單核細胞(hPBMC)中多種細胞介素及趨化介素釋放之影響。

【0489】 為實現此目標，進行先導研究以建立各刺激劑對hPBMC中之劑量及時間*依賴性*IL-6細胞介素釋放。在選擇最佳刺激劑之劑量及時間點時，進行主要研究以建立YY-101、YDE-011、YDE-043對由LPS誘發之hPBMC中之多達30種細胞介素及趨化介素釋放的有效劑量反應曲線。

【0490】

材料與方法

試劑及溶液

- 人類PBMC (ATCC，USA)
- 來自大腸桿菌之脂多醣(Sigma Aldrich，USA)
- 聚(I:C)(Sigma Aldrich，USA)
- PMA (Sigma Aldrich，USA)
- 離子黴素(Sigma Aldrich，USA)
- 人類IL-6 ELISA套組(Thermo fisher，USA)
- 人類磁性Luminex分析套組(R&D System，USA)
- Xiidra® (Shire，USA)
- 在深冷凍機(-20℃)中儲存測試物質(YY-101、YDE-011、YDE-043)。

【0491】

細胞培養

將*冷凍保存*之人類PBMC解凍，用含有10%胎牛血清之漢克氏平衡鹽溶液洗滌，且以1×10^6個細胞/孔之密度用含有10%胎牛血清於24孔盤中生長培養基中之RPMI培養基接種於24孔盤上，持續12小時、24小時及48小時，且維持於37℃下95%空氣及5% CO2之氛圍中。

【0492】

第一次先導研究

在刺激*之前*，將人類PBMC用參考化合物預處理；Xiidra®(10 μM之最終濃度) 2小時。等體積的0.5% DMSO用作媒劑對照。接著，將細胞用刺激劑25 μg/ml聚(I:C)、5及25 μg/ml LPS及PMA(5 ng/ml)/離子黴素(1

μg/ml)處理。在12小時、24小時及48小時，收穫100 μl來自經處理細胞之上清液，一式三份，且置放於96孔中以用於根據製造商之說明書(Invitrogen, CA, USA)進行人類IL-6 ELISA量測。

【0493】 在24孔盤中每組具有一式三份孔的先導研究組：

1.PBMC：0.5% DMSO

2.PBMC + 聚I:C (25 μg/ml)

3.PBMC + LPS (5 μg/ml)

4.PBMC + LPS (25 μg/ml)

5.PBMC + PMA (5 ng/ml)/離子黴素(1 μg/ml)

6.PBMC + 聚I:C (25 μg/ml) + Xiidra® 10 μM

7.PBMC + LPS (5 μg/ml) + Xiidra® 10 μM

8.PBMC + LPS (25 μg/ml) + Xiidra® 10 μM

9.PBMC + PMA (5 ng/ml)/離子黴素(1 μg/ml) + Xiidra® 10 μM

【0494】

第二次先導研究

在刺激之前，將人類PBMC用測試化合物YDE-011以30 μM、1 μM預處理2小時。等體積的0.5% DMSO用作媒劑對照。接著，將細胞用刺激劑25 μg/ml聚(I:C)、5 μg/ml LPS及PMA(5 ng/ml)/離子黴素(1 μg/ml)處理。在24小時，收穫來自經處理細胞之上清液，且置放於96孔中以用於根據製造商之說明書(Invitrogen, CA, USA)進行人類IL-6 ELISA量測。

【0495】 在24孔盤中每組具有一式兩份孔的先導研究組：

1. PBMC：0.5% DMSO

2. PBMC + 聚I:C (25 μg/ml)

3. PBMC + LPS (5 μg/ml)
4. PBMC + PMA (5 ng/ml)/離子黴素(1 μg/ml)
5. PBMC + 聚I:C (25 μg/ml) + Xiidra® 30 μM
6. PBMC + LPS (5 μg/ml) + Xiidra® 30 μM
7. PBMC + PMA (5 ng/ml)/離子黴素(1 μg/ml) + Xiidra® 30Um
8. PBMC + 聚I:C (25 μg/ml) + Xiidra® 1 μM
9. PBMC + LPS (5 μg/ml) + Xiidra® 1 μM
10. PBMC + PMA (5 ng/ml)/離子黴素(1 μg/ml) + Xiidra® 1 μM

【0496】

人類IL-6 ELISA

藉由夾心式ELISA方法進行IL-6量測。將捕捉抗體以100微升/孔塗佈在96孔盤(CorningTM CostarTM 9018, NY, USA)上且在4℃下培育隔夜。在室溫下阻斷相互作用2小時以防止抗原-抗體之非特異性結合。接著，將培養盤在4℃下培育隔夜，其中1:200稀釋之細胞上清液及標準稀釋之連續稀釋液在100微升/孔下。偵測抗體以100微升/孔分配至培養盤中，且接著使其在室溫下培育1小時。最後，將抗生蛋白鏈菌素-HRP (100微升/孔)在室溫下培育30分鐘。添加TMB受質(100微升/孔)且使其培育15分鐘直至在黑暗條件下觀測到著色反應。在450 nm波長及570 nm下量測樣品讀數，且基於標準曲線外推，將樣品定量轉化為濃度(ng/ml)。

【0497】

主要研究

在刺激*之前*，將人類PBMC用多種濃度之YY-101、YDE-011、YDE-043或參考化合物Xiidra®(在5 pM至500 nM範圍內)預處理2小時。等體積

的0.5% DMSO用作媒劑對照。接著，將細胞用5 μg/ml (基於先導研究選擇) LPS處理。在24小時，收穫來自經處理細胞之上清液，且置放於96孔中以使用Luminex 200多路分析(Luminex；R&D system，USA)進行Luminex細胞介素及趨化介素概況分析。

【0498】 在24孔盤中每組具有一式三份孔的主要研究組：

1. 空白
2. PBMC：0.5% DMSO
3. PBMC + LPS (5 μg/ml)
4. PBMC + YY-101 500 nM
5. PBMC + YY-101 50 nM
6. PBMC + YY-101 5 nM
7. PBMC + YY-101 0.5 nM
8. PBMC + LPS (5 μg/ml) + Xiidra® 500 nM
9. PBMC + LPS (5 μg/ml) + Xiidra® 50 nM
10. PBMC + LPS (5 μg/ml) + Xiidra® 5 nM
11. PBMC + LPS (5 μg/ml) + Xiidra® 0.5 nM
12. PBMC + LPS (5 μg/ml) + Xiidra® 0.05 nM
13. PBMC + LPS (5 μg/ml) + Xiidra® 0.005 nM
14. PBMC + LPS (5 μg/ml) + YY-101 500 nM
15. PBMC + LPS (5 μg/ml) + YY-101 50 nM
16. PBMC + LPS (5 μg/ml) + YY-101 5 nM
17. PBMC + LPS (5 μg/ml) + YY-101 0.5 nM
18. PBMC + LPS (5 μg/ml) + YY-101 0.05 nM

19. PBMC + LPS (5 μg/ml) + YY-101 0.005 nM
20. PBMC + LPS (5 μg/ml) + YDE-011 500 nM
21. PBMC + LPS (5 μg/ml) + YDE-011 50 nM
22. PBMC + LPS (5 μg/ml) + YDE-011 5 nM
23. PBMC + LPS (5 μg/ml) + YDE-011 0.5 nM
24. PBMC + LPS (5 μg/ml) + YDE-011 0.05 nM
25. PBMC + LPS (5 μg/ml) + YDE-011 0.005 nM
26. PBMC + LPS (5 μg/ml) + YDE-043 500 nM
27. PBMC + LPS (5 μg/ml) + YDE-043 50 nM
28. PBMC + LPS (5 μg/ml) + YDE-043 5 nM
29. PBMC + LPS (5 μg/ml) + YDE-043 0.5 nM
30. PBMC + LPS (5 μg/ml) + YDE-043 0.05 nM
31. PBMC + LPS (5 μg/ml) + YDE-043 0.005 nM

【0499】

多路分析

使用多路分析量測30種細胞介素及趨化介素。以50微升/孔將1:200稀釋之細胞上清液及標準物之連續稀釋液分配至96孔盤中。接著，將抗體塗佈之磁性珠粒的預混合混合液以50微升/孔分配且在室溫下在水平軌道微定量盤式震盪器中在800±500 rpm下培育2小時。使用磁性裝置洗滌珠粒以防止損失。將生物素-抗體分配於50 μl各孔中且在室溫下在震盪器中在800±500 rpm下培育1小時。在洗滌之後，以50微升/孔添加抗生蛋白鏈菌素-PE且在室溫下在震盪器中在相同條件下培育30分鐘。最終，在洗滌之後，將洗滌緩衝液(100微升/孔)添加至培養盤中且在震盪器中培育2分

鐘。根據製造商之方案設定LuminexTM 200設定。對資料進行標準五參數邏輯非線性回歸分析來計算資料(xPonent軟體4.2，USA)。結果表示為濃度(ng/ml或pg/ml)。

【0500】 以下為*26*路或4路中細胞介素及趨化介素之清單。

表6

26路		**4路**	
人類	**細胞介素/趨化介素清單**	**人類**	**細胞介素/趨化介素清單**
1	MCP-1 (CCL2)	1	MIP-1β (CCL4)
2	MIP-1α (CCL3)	2	RANTES (CCL5)
3	MIP-3α (CCL20)	3	TIMP-1
4	不規則趨化因子 (Fractalkine)(CX3CL1)	4	VEGF-A
5	Fas-L		
6	GM-CSF		
7	ICAM-1		
8	IFN-γ		
9	IL-1α		
10	IL-1β		
11	IL-2		
12	IL-4		
13	IL-5		
14	IL-6		
15	IL-8 (CXCL8)		
16	IL-10		
17	IL-13		
18	IL-17A		
19	瘦素		
20	MMP-3		
21	MMP-8		
22	MMP-9		
23	RAGE		
24	L-選擇素		
25	TNF-α		
26	VEGF-D		

【0501】

化合物遞送及調配

根據由客戶提供之資訊製備化合物濃度。

【0502】 所有化合物均自儲備液濃度連續稀釋且DMSO之最終濃度不超過0.5% DMSO。在治療當天製備所有化合物。

【0503】

統計分析

所有值均表示為平均值±平均值之標準誤差(SEM)。使用單向ANOVA與邦弗朗尼事後分析來分析結果之統計顯著性。使用SPSS軟體(SPSS 22.0, USA)進行統計分析。將各化合物處理之PBMC與刺激劑誘發之PBMC相比。顯著閾值固定在0.05下，亦即若要顯著，p值須低於0.05。

【0504】

結果

結果展示在圖6-圖22中。將自ATCC購得之冷凍保存之人類PBMC解凍，用含有10%胎牛血清之漢克氏平衡鹽溶液洗滌，且用於24孔盤中生長培養基中含有10%胎牛血清之RPMI培養基以1×10^6個細胞/孔之密度接種於24孔盤上，持續24小時，且維持於37℃下95%空氣及5% CO_2之氛圍中。為確立，進行先導研究以確立時間線及促炎性刺激劑，將細胞用刺激劑、25 μg/mL聚(I:C)、5或25 μg/mL LPS或PMA (5 ng/ml)/離子黴素(1 μg/ml)處理，在12小時、24小時及48小時收穫來自經處理細胞之上清液，且置放於96孔中以進行IL-6 ELISA量測。對於主要研究，在24小時培養結束時，在刺激之前，將細胞以多種濃度之YY-101、YDE-011、YDE-

043或參考化合物Xiidra®預處理2小時。等體積的0.5% DMSO用作媒劑對照。接著，將細胞用LPS處理。在LPS處理後24小時收穫20 μL來自經處理細胞之上清液且置放於96孔中以使用Luminex 200多重分析進行Luminex細胞介素及趨化介素概況分析。

【0505】 在先導研究中，所有三種刺激劑(聚I:C、LPS及PMA/離子黴素)均以時間依賴性方式顯著誘發hPBMC中之IL-6產生。參考化合物Xiidra®及YDE-011顯著減少由LPS或聚I:C誘發之IL-6含量。在主要測試中，用多種濃度之測試及參考化合物共處理經5 μg/mL LPS刺激24小時之hPBMC且量測其中之細胞介素釋放。在30種所評估之細胞介素及趨化介素當中，低至5 pM之YY-101、YDE-011及YDE-043顯著降低LPS誘發之促炎性細胞介素及趨化介素、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α、MMP3、CCL-2、CCL-3及CCL-4。在該等化合物當中，YDE-043顯著降低LPS誘發之IL-1a及IL-1b含量。相比之下，高達500 nM之Xiidra®不影響任一種LPS誘發之細胞介素/趨化介素含量。有趣的是，化合物YY-101不影響細胞介素產生之基礎含量。

【0506】

第一次先導試驗中之IL-6 ELISA：

藉由夾心式ELISA量測IL-6。聚I:C、LPS及PMA/離子黴素以時間依賴性方式顯著誘發hPBMC中之IL-6產生。總之，LPS在5及25 μg/mL下同等誘發最高含量IL-6。

【0507】 在參考化合物30 μM Xiidra®存在下，在所有刺激劑中在24小時及48小時IL-6誘發均適度減少。基於在24小時及48小時由LPS及聚I:C誘發之強IL-6刺激以及第一次先導研究中Xiidra®之適度影響，設計第

二次先導研究以重複刺激劑之影響且闡明化合物YDE-011之調節作用。

【0508】

第二次先導試驗中之IL-6 ELISA

類似於第一次先導研究，當藉由聚I:C、5 μg/mL LPS或PMA/離子黴素刺激hPBMC時觀測到類似程度之IL-6誘發。1 μM YDE-011有效且顯著減少由聚I:C、LPS或PMA/離子黴素刺激之PBMC中的IL-6誘導。在較高濃度下YDE-011之正面調節作用減弱。

【0509】

由LPS刺激之PBMC中的多細胞介素評估

在主要測試中，藉由5 μg/mL LPS刺激hPBMC 24小時，且用多種濃度(500 nM至5 pM)之媒劑(0.5% DMSO)、測試物品及參考化合物Xiidra®共處理。在24小時處理之後，提取hPBMC培養基之等分試樣，以1:200稀釋，且使用Luminex多路系統量測細胞介素含量。

【0510】 在所評估之30種細胞介素及趨化介素中，14種細胞介素/趨化介素之含量通過偵測QC且16種細胞介素之含量低於偵測水準。

【0511】

結論

LPS有效誘發人類PBMC中之多種促炎性細胞介素且所有化合物均強力且顯著減少其誘發。在彼等化合物中，YDE-043更有效地降低細胞介素及趨化介素產生。參考市售之化合物，類似濃度之Xiidra®，並不調節任一種細胞介素/趨化介素含量，此表明YY及YDE化合物在降低由內毒素(諸如LPS)刺激時之人類PBMC中之促炎性細胞介素/趨化介素產生方面為更強力且有效的免疫調節劑。

【0512】總之，所有測試化合物YY-101、YDE-011、YDE-043均強力且顯著減少由LPS刺激之人類PBMC中的促炎性細胞介素/趨化介素產生。

【0513】

附錄1：第一次先導研究原始資料

表7

樣品		12小時	24小時	48小時
PBMC+0.5% DMSO	第一	0	0	0
	第二	0	0	0
	第三	0	0	0
	平均值	0	0	0
	標準誤差	0	0	0
PBMC+聚I:C(25 μg/ml)	第一	15338.9	20950.9	26257.3
	第二	11022.2	17695.4	21275.3
	第三	11068.1	18514.6	19606
	平均值	12476.4	19053.6	22379.5
	標準誤差	1431.3	977.7	1997.9
PBMC+聚I:C(25 μg/ml)+Xiidra® 10 μM	第一	16701.1	14320.1	18990.1
	第二	15193.1	15773	19515.5
	第三	14460	16445.9	23645
	平均值	15451.4	15513	20716.8
	標準誤差	659.7	627.3	1471.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)	第一	14335.4	23909.6	33897.3
	第二	18694.5	22492.3	31019.9
	第三	17440.3	21943.3	30259.1
	平均值	16823.4	22781.7	31725.4
	標準誤差	1295.6	585.8	1107.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra® 10 μM	第一	14546.1	17436.8	23737.8
	第二	14465.7	18053	24780.7
	第三	13637.7	17850.2	27375.7
	平均值	14216.5	17780	25298.1
	標準誤差	290.3	181.3	1081.6
PBMC+LPS(25 μg/ml)	第一	16538	21652.8	32026.4
	第二	16547.8	20628.4	28839.7

樣品		12小時	24小時	48小時
	第三	15060.5	21084.2	31748.5
	平均值	16048.8	21121.8	30871.5
	標準誤差	494.2	296.3	1019.1
PBMC+LPS(25 μg/ml)+Xiidra® 10 μM	第一	12065	18166.2	24395.9
	第二	20113.3	16796.5	24754.1
	第三	17779.6	17509.3	29892.3
	平均值	16652.7	17490.7	26347.5
	標準誤差	2390.7	395.5	1775.5
PBMC+PMA(5ng/ml)/離子黴素(0.5 μg/ml)	第一	1265.6	5302.9	12535.4
	第二	1186.5	4731.7	12151.6
	第三	1500.8	4977.8	13166.8
	平均值	1317.6	5004.1	12617.9
	標準誤差	94.4	165.4	296
PBMC+PMA(5ng/ml)/離子黴素(0.5 μg/ml)+Xiidra® 10 μM	第一	1150.9	3528	7815.5
	第二	1196.5	3455.6	8506.2
	第三	1096.5	3622.9	9128.3
	平均值	1148	3535.5	8483.3
	標準誤差	28.9	48.5	379.1

附錄2：第二次先導研究原始資料

表8

樣品	24小時	
PBMC+0.5% DMSO	第一	0
	第二	0
	平均值	0
	標準誤差	0
PBMC+聚I:C(25 μg/ml)	第一	24239.8
	第二	18619.3
	平均值	21429.5
	標準誤差	2810.2
PBMC+聚I:C(25 μg/ml)+YDE-011 30 μM	第一	39230.7
	第二	30634.7
	平均值	34932.7
	標準誤差	4298
PBMC+聚I:C(25 μg/ml)+YDE-011 1 μM	第一	13701
	第二	12585.1
	平均值	13143.1

樣品	24小時	
	標準誤差	557.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)	第一	29610.6
	第二	22576
	平均值	26093.3
	標準誤差	3517.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE-011 30 μM	第一	23199.5
	第二	18310.8
	平均值	20755.2
	標準誤差	2444.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE-011 1 μM	第一	14532.1
	第二	12561.2
	平均值	13546.7
	標準誤差	985.4
PBMC+PMA(1ng/ml)/離子黴素(0.5 μg/ml)	第一	3031.7
	第二	5119.3
	平均值	4075.5
	標準誤差	1043.8
PBMC+PMA(1ng/ml)/離子黴素(0.5 μg/ml+YDE-011 30 μM	第一	3114.6
	第二	3025
	平均值	3069.8
	標準誤差	44.8
PBMC+PMA(1ng/ml)/離子黴素(0.5 μg/ml+YDE-011 1 μM	第一	2817.2
	第二	3828.2
	平均值	3322.7
	標準誤差	505.5

附錄3：主要研究原始資料

表9

珠粒名稱：IL-2					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
空白	第一	29.0	67.0	1.0	<0.45
	第二	31.0	67.0	1.0	0.45
	平均值	30.0	67.0	1.0	#DIV/0!
	標準誤差	1.0	0.0	0.0	#DIV/0!
PBMC + 0.5% DMSO	第一	30.0	87.0	200.0	5.9
	第二	30.0	86.0	200.0	5.9
	第三	32.0	107.0	200.0	173.5

珠粒名稱：IL-2					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	平均值	30.7	93.3	200.0	61.8
	標準誤差	0.7	6.8	0.0	55.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)	第一	88.5	68.0	200.0	4607.6
	第二	74.0	85.0	200.0	3485.4
	第三	79.0	107.0	200.0	3873.0
	平均值	80.5	86.7	200.0	3988.7
	標準誤差	4.3	11.3	0.0	329.1
PBMC+YY101 500nM	第一	31.5	86.0	200.0	132.3
	第二	33.0	102.0	200.0	255.5
	平均值	32.3	94.0	200.0	193.9
	標準誤差	0.8	8.0	0.0	61.6
PBMC+YY101 50nM	第一	30.5	88.0	200.0	48.8
	第二	32.0	75.0	200.0	173.5
	平均值	31.3	81.5	200.0	111.2
	標準誤差	0.8	6.5	0.0	62.4
PBMC+YY101 5nM	第一	32.0	86.0	200.0	173.5
	第二	32.0	101.0	200.0	173.5
	平均值	32.0	93.5	200.0	173.5
	標準誤差	0.0	7.5	0.0	0.0
PBMC+YY101 0.5nM	第一	32.0	84.0	200.0	173.5
	第二	34.0	92.0	200.0	337.0
	平均值	33.0	88.0	200.0	255.2
	標準誤差	1.0	4.0	0.0	81.7
PBMC+YY101 0.05 μM	第一	38.0	105.0	200.0	659.4
	第二	34.0	92.0	200.0	337.0
	平均值	36.0	98.5	200.0	498.2
	標準誤差	2.0	6.5	0.0	161.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 500nM	第一	88.0	101.0	200.0	4569.0
	第二	86.0	97.0	200.0	4414.5
	平均值	87.0	99.0	200.0	4491.8
	標準誤差	1.0	2.0	0.0	77.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 50nM	第一	90.0	69.0	200.0	4723.4
	第二	93.0	95.0	200.0	4954.9
	平均值	91.5	82.0	200.0	4839.1
	標準誤差	1.5	13.0	0.0	115.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 5nM	第一	83.0	70.0	200.0	4182.6

珠粒名稱：IL-2					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	第二	95.0	79.0	200.0	5109.1
	平均值	89.0	74.5	200.0	4645.8
	標準誤差	6.0	4.5	0.0	463.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.5nM	第一	76.0	87.0	200.0	3640.5
	第二	79.5	80.0	200.0	3911.7
	平均值	77.8	83.5	200.0	3776.1
	標準誤差	1.8	3.5	0.0	135.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.05nM	第一	74.0	103.0	200.0	3485.4
	第二	81.5	94.0	200.0	4066.6
	平均值	77.8	98.5	200.0	3776.0
	標準誤差	3.8	4.5	0.0	290.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.005nM	第一	79.0	74.0	200.0	3873.0
	第二	72.0	67.0	200.0	3330.1
	平均值	75.5	70.5	200.0	3601.6
	標準誤差	3.5	3.5	0.0	271.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 500nM	第一	64.0	68.0	200.0	2707.7
	第二	66.0	84.0	200.0	2863.5
	第三	62.0	84.0	200.0	2551.7
	平均值	64.0	78.7	200.0	2707.6
	標準誤差	1.2	5.3	0.0	90.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 50nM	第一	61.0	79.0	200.0	2473.6
	第二	64.0	96.0	200.0	2707.7
	第三	66.0	99.0	200.0	2863.5
	平均值	63.7	91.3	200.0	2681.6
	標準誤差	1.5	6.2	0.0	113.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 5nM	第一	61.0	87.0	200.0	2473.6
	第二	63.0	83.0	200.0	2629.7
	第三	67.0	67.0	200.0	2941.4
	平均值	63.7	79.0	200.0	2681.6
	標準誤差	1.8	6.1	0.0	137.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.5nM	第一	66.0	102.0	200.0	2863.5
	第二	65.0	87.0	200.0	2785.6
	第三	65.5	74.0	200.0	2824.6
	平均值	65.5	87.7	200.0	2824.6
	標準誤差	0.3	8.1	0.0	22.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101	第一	65.0	82.0	200.0	2785.6

珠粒名稱：IL-2					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
0.05nM	第二	70.0	87.0	200.0	3174.7
	第三	68.5	96.0	200.0	3058.1
	平均值	67.8	88.3	200.0	3006.1
	標準誤差	1.5	4.1	0.0	115.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.005nM	第一	64.5	76.0	200.0	2746.7
	第二	64.0	61.0	200.0	2707.7
	第三	62.0	68.0	200.0	2551.7
	平均值	63.5	68.3	200.0	2668.7
	標準誤差	0.8	4.3	0.0	59.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 500nM	第一	67.0	85.0	200.0	2941.4
	第二	37.0	95.0	200.0	579.2
	第三	51.5	86.0	200.0	1729.4
	平均值	51.8	88.7	200.0	1750.0
	標準誤差	8.7	3.2	0.0	682.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 50nM	第一	56.0	111.0	200.0	2082.5
	第二	57.0	71.0	200.0	2160.8
	第三	38.0	81.0	200.0	659.4
	平均值	50.3	87.7	200.0	1634.3
	標準誤差	6.2	12.0	0.0	487.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 5nM	第一	49.0	80.0	200.0	1532.6
	第二	50.0	83.0	200.0	1611.3
	第三	62.0	100.0	200.0	2551.7
	平均值	53.7	87.7	200.0	1898.5
	標準誤差	4.2	6.2	0.0	327.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.5nM	第一	58.0	85.0	200.0	2239.1
	第二	54.0	82.0	200.0	1925.7
	第三	57.5	92.0	200.0	2200.0
	平均值	56.5	86.3	200.0	2121.6
	標準誤差	1.3	3.0	0.0	98.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.05nM	第一	64.0	90.0	200.0	2707.7
	第二	61.0	86.0	200.0	2473.6
	第三	65.5	102.0	200.0	2824.6
	平均值	63.5	92.7	200.0	2668.6
	標準誤差	1.3	4.8	0.0	103.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.005nM	第一	58.0	79.0	200.0	2239.1
	第二	56.0	78.0	200.0	2082.5

珠粒名稱：IL-2					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	第三	64.0	100.0	200.0	2707.7
	平均值	59.3	85.7	200.0	2343.1
	標準誤差	2.4	7.2	0.0	187.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 500nM	第一	55.0	95.0	200.0	2004.2
	第二	56.0	84.0	200.0	2082.5
	第三	58.0	87.0	200.0	2239.1
	平均值	56.3	88.7	200.0	2108.6
	標準誤差	0.9	3.3	0.0	69.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 50nM	第一	62.0	90.0	200.0	2551.7
	第二	60.0	102.0	200.0	2395.5
	第三	58.0	87.0	200.0	2239.1
	平均值	60.0	93.0	200.0	2395.4
	標準誤差	1.2	4.6	0.0	90.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 5nM	第一	65.0	76.0	200.0	2785.6
	第二	60.0	77.0	200.0	2395.5
	第三	61.0	103.0	200.0	2473.6
	平均值	62.0	85.3	200.0	2551.6
	標準誤差	1.5	8.8	0.0	119.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.5nM	第一	56.0	83.0	200.0	2082.5
	第二	59.0	98.0	200.0	2317.3
	第三	56.5	92.0	200.0	2121.7
	平均值	57.2	91.0	200.0	2173.8
	標準誤差	0.9	4.4	0.0	72.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.05nM	第一	55.0	72.0	200.0	2004.2
	第二	58.0	80.0	200.0	2239.1
	第三	58.0	88.0	200.0	2239.1
	平均值	57.0	80.0	200.0	2160.8
	標準誤差	1.0	4.6	0.0	78.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.005nM	第一	58.0	82.0	200.0	2239.1
	第二	59.0	85.0	200.0	2317.3
	第三	68.5	66.0	200.0	3058.1
	平均值	61.8	77.7	200.0	2538.2
	標準誤差	3.3	5.9	0.0	260.9

表10

珠粒名稱：IL-6					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
空白	第一	20.5	78.0	1.0	<2.65
	第二	20.0	108.0	1.0	<2.65
	平均值	20.3	93.0	1.0	#DIV/0!
	標準誤差	0.3	15.0	0.0	#DIV/0!
PBMC + 0.5% DMSO	第一	22.5	94.0	200.0	16.1
	第二	22.0	93.0	200.0	5.0
	第三	22.0	111.0	200.0	5.0
	平均值	22.2	99.3	200.0	8.7
	標準誤差	0.2	5.8	0.0	3.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)	第一	1407.0	93.0	200.0	32871.0
	第二	1182.0	74.0	200.0	27467.5
	第三	1126.5	114.0	200.0	26138.3
	平均值	1238.5	93.7	200.0	28825.6
	標準誤差	85.8	11.6	0.0	2058.8
PBMC+YY101 500nM	第一	21.0	114.0	200.0	<2.65
	第二	21.0	122.0	200.0	<2.65
	平均值	21.0	118.0	200.0	#DIV/0!
	標準誤差	0.0	4.0	0.0	#DIV/0!
PBMC+YY101 50nM	第一	22.0	84.0	200.0	5.0
	第二	20.0	106.0	200.0	<2.65
	平均值	21.0	95.0	200.0	5.0
	標準誤差	1.0	11.0	0.0	#DIV/0!
PBMC+YY101 5nM	第一	22.0	103.0	200.0	5.0
	第二	22.0	100.0	200.0	5.0
	平均值	22.0	101.5	200.0	5.0
	標準誤差	0.0	1.5	0.0	0.0
PBMC+YY101 0.5nM	第一	22.0	99.0	200.0	5.0
	第二	23.0	101.0	200.0	27.3
	平均值	22.5	100.0	200.0	16.2
	標準誤差	0.5	1.0	0.0	11.1
PBMC+YY101 0.05 μM	第一	28.0	80.0	200.0	140.1
	第二	20.0	106.0	200.0	<2.65
	平均值	24.0	93.0	200.0	140.1
	標準誤差	4.0	13.0	0.0	#DIV/0!
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra	第一	1422.0	94.0	200.0	33232.1

珠粒名稱：IL-6					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
500nM	第二	1420.0	84.0	200.0	33183.9
	平均值	1421.0	89.0	200.0	33208.0
	標準誤差	1.0	5.0	0.0	24.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 50nM	第一	1365.0	97.0	200.0	31860.4
	第二	1427.5	122.0	200.0	33364.6
	平均值	1396.3	109.5	200.0	32612.5
	標準誤差	31.3	12.5	0.0	752.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 5nM	第一	1234.5	114.0	200.0	28726.1
	第二	1306.0	109.0	200.0	30442.3
	平均值	1270.3	111.5	200.0	29584.2
	標準誤差	35.8	2.5	0.0	858.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.5nM	第一	1094.5	108.0	200.0	25372.4
	第二	1188.5	102.0	200.0	27623.3
	平均值	1141.5	105.0	200.0	26497.8
	標準誤差	47.0	3.0	0.0	1125.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.05nM	第一	1112.0	127.0	200.0	25791.2
	第二	1129.0	104.0	200.0	26198.1
	平均值	1120.5	115.5	200.0	25994.6
	標準誤差	8.5	11.5	0.0	203.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.005nM	第一	1131.5	108.0	200.0	26257.9
	第二	1091.0	94.0	200.0	25288.7
	平均值	1111.3	101.0	200.0	25773.3
	標準誤差	20.3	7.0	0.0	484.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 500nM	第一	749.0	65.0	200.0	17129.3
	第二	775.0	118.0	200.0	17748.1
	第三	727.5	84.0	200.0	16617.9
	平均值	750.5	89.0	200.0	17165.1
	標準誤差	13.7	15.5	0.0	326.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 50nM	第一	715.0	87.0	200.0	16320.6
	第二	730.5	112.0	200.0	16689.2
	第三	780.5	98.0	200.0	17879.0
	平均值	742.0	99.0	200.0	16962.9
	標準誤差	19.8	7.2	0.0	470.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 5nM	第一	727.0	95.0	200.0	16606.0
	第二	720.0	84.0	200.0	16439.5
	第三	813.0	105.0	200.0	18652.8

珠粒名稱：IL-6					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	平均值	753.3	94.7	200.0	17232.8
	標準誤差	29.9	6.1	0.0	711.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.5nM	第一	788.5	94.0	200.0	18069.4
	第二	754.0	98.0	200.0	17248.3
	第三	816.5	96.0	200.0	18736.2
	平均值	786.3	96.0	200.0	18018.0
	標準誤差	18.1	1.2	0.0	430.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.05nM	第一	769.0	94.0	200.0	17605.3
	第二	832.0	99.0	200.0	19105.4
	第三	803.0	87.0	200.0	18414.7
	平均值	801.3	93.3	200.0	18375.1
	標準誤差	18.2	3.5	0.0	433.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.005nM	第一	817.5	106.0	200.0	18760.0
	第二	772.0	85.0	200.0	17676.7
	第三	775.0	97.0	200.0	17748.1
	平均值	788.2	96.0	200.0	18061.6
	標準誤差	14.7	6.1	0.0	349.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 500nM	第一	843.0	88.0	200.0	19367.5
	第二	422.5	96.0	200.0	9383.5
	第三	657.5	98.0	200.0	14953.9
	平均值	641.0	94.0	200.0	14568.3
	標準誤差	121.7	3.1	0.0	2888.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 50nM	第一	732.0	132.0	200.0	16724.9
	第二	754.0	97.0	200.0	17248.3
	第三	444.0	97.0	200.0	9892.0
	平均值	643.3	108.7	200.0	14621.7
	標準誤差	99.9	11.7	0.0	2369.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 5nM	第一	537.0	93.0	200.0	12094.3
	第二	573.0	105.0	200.0	12947.9
	第三	684.0	93.0	200.0	15583.6
	平均值	598.0	97.0	200.0	13541.9
	標準誤差	44.2	4.0	0.0	1050.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.5nM	第一	673.0	99.0	200.0	15322.2
	第二	687.0	97.0	200.0	15654.9
	第三	676.0	104.0	200.0	15393.5
	平均值	678.7	100.0	200.0	15456.8

珠粒名稱：IL-6					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	標準誤差	4.3	2.1	0.0	101.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.05nM	第一	821.0	96.0	200.0	18843.4
	第二	800.0	81.0	200.0	18343.3
	第三	810.0	84.0	200.0	18581.4
	平均值	810.3	87.0	200.0	18589.3
	標準誤差	6.1	4.6	0.0	144.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.005nM	第一	737.0	73.0	200.0	16843.8
	第二	670.0	89.0	200.0	15250.9
	第三	712.0	114.0	200.0	16249.2
	平均值	706.3	92.0	200.0	16114.6
	標準誤差	19.5	11.9	0.0	464.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 500nM	第一	612.0	95.0	200.0	13873.4
	第二	612.0	95.0	200.0	13873.4
	第三	654.5	86.0	200.0	14882.6
	平均值	626.2	92.0	200.0	14209.8
	標準誤差	14.2	3.0	0.0	336.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 50nM	第一	742.0	89.0	200.0	16962.8
	第二	725.5	94.0	200.0	16570.3
	第三	645.5	118.0	200.0	14668.8
	平均值	704.3	100.3	200.0	16067.3
	標準誤差	29.8	9.0	0.0	708.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 5nM	第一	717.5	80.0	200.0	16380.0
	第二	753.0	73.0	200.0	17224.5
	第三	698.0	121.0	200.0	15916.4
	平均值	722.8	91.3	200.0	16507.0
	標準誤差	16.1	15.0	0.0	382.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.5nM	第一	673.0	83.0	200.0	15322.2
	第二	663.0	101.0	200.0	15084.6
	第三	618.5	92.0	200.0	14027.7
	平均值	651.5	92.0	200.0	14811.5
	標準誤差	16.8	5.2	0.0	397.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.05nM	第一	591.5	90.0	200.0	13386.9
	第二	647.5	96.0	200.0	14716.3
	第三	645.0	99.0	200.0	14657.0
	平均值	628.0	95.0	200.0	14253.4
	標準誤差	18.3	2.6	0.0	433.6

珠粒名稱：IL-6					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.005nM	第一	690.0	89.0	200.0	15726.2
	第二	734.0	87.0	200.0	16772.5
	第三	892.0	99.0	200.0	20535.6
	平均值	772.0	91.7	200.0	17678.1
	標準誤差	61.3	3.7	0.0	1460.3

表11

珠粒名稱：IL-8/CXCL8					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
空白	第一	32.0	76.0	1.0	0.3
	第二	30.0	90.0	1.0	0.2
	平均值	31.0	83.0	1.0	0.3
	標準誤差	1.0	7.0	0.0	0.1
PBMC + 0.5% DMSO	第一	287.5	78.0	200.0	3955.9
	第二	110.5	86.0	200.0	1155.1
	第三	113.0	91.0	200.0	1192.3
	平均值	170.3	85.0	200.0	2101.1
	標準誤差	58.6	3.8	0.0	927.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)	第一	4811.0	82.0	200.0	100889.1
	第二	4193.0	91.0	200.0	84243.2
	第三	4083.0	83.0	200.0	81501.2
	平均值	4362.3	85.3	200.0	88877.9
	標準誤差	226.6	2.8	0.0	6057.6
PBMC+YY101 500nM	第一	120.0	87.0	200.0	1297.1
	第二	165.0	93.0	200.0	1986.4
	平均值	142.5	90.0	200.0	1641.8
	標準誤差	22.5	3.0	0.0	344.6
PBMC+YY101 50nM	第一	166.5	76.0	200.0	2009.8
	第二	117.0	85.0	200.0	1252.1
	平均值	141.8	80.5	200.0	1630.9
	標準誤差	24.8	4.5	0.0	378.8
PBMC+YY101 5nM	第一	281.0	93.0	200.0	3848.8
	第二	151.0	87.0	200.0	1769.4
	平均值	216.0	90.0	200.0	2809.1
	標準誤差	65.0	3.0	0.0	1039.7
PBMC+YY101 0.5nM	第一	164.0	81.0	200.0	1970.8
	第二	368.0	89.0	200.0	5300.9

珠粒名稱：IL-8/CXCL8					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	平均值	266.0	85.0	200.0	3635.9
	標準誤差	102.0	4.0	0.0	1665.0
PBMC+YY101 0.05 μM	第一	836.5	74.0	200.0	13586.7
	第二	207.0	97.0	200.0	2648.7
	平均值	521.8	85.5	200.0	8117.7
	標準誤差	314.8	11.5	0.0	5469.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 500nM	第一	4811.0	90.0	200.0	100889.1
	第二	4424.0	73.0	200.0	90193.3
	平均值	4617.5	81.5	200.0	95541.2
	標準誤差	193.5	8.5	0.0	5347.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 50nM	第一	4604.0	66.0	200.0	95040.0
	第二	4553.0	99.0	200.0	93646.0
	平均值	4578.5	82.5	200.0	94343.0
	標準誤差	25.5	16.5	0.0	697.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 5nM	第一	4476.0	84.0	200.0	91572.9
	第二	4697.5	74.0	200.0	97642.3
	平均值	4586.8	79.0	200.0	94607.6
	標準誤差	110.8	5.0	0.0	3034.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.5nM	第一	4067.5	78.0	200.0	81119.1
	第二	4450.5	96.0	200.0	90894.4
	平均值	4259.0	87.0	200.0	86006.8
	標準誤差	191.5	9.0	0.0	4887.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.05nM	第一	4169.0	109.0	200.0	83640.3
	第二	4413.0	73.0	200.0	89903.5
	平均值	4291.0	91.0	200.0	86771.9
	標準誤差	122.0	18.0	0.0	3131.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.005nM	第一	4154.0	91.0	200.0	83264.8
	第二	4103.5	100.0	200.0	82008.2
	平均值	4128.8	95.5	200.0	82636.5
	標準誤差	25.3	4.5	0.0	628.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 500nM	第一	3175.0	77.0	200.0	60492.6
	第二	3150.0	81.0	200.0	59945.6
	第三	2895.0	68.0	200.0	54438.6
	平均值	3073.3	75.3	200.0	58292.3
	標準誤差	89.5	3.8	0.0	1933.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 50nM	第一	2910.0	67.0	200.0	54759.1

珠粒名稱：IL-8/CXCL8					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	第二	2830.5	114.0	200.0	53065.0
	第三	2978.0	91.0	200.0	56217.2
	平均值	2906.2	90.7	200.0	54680.4
	標準誤差	42.6	13.6	0.0	910.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 5nM	第一	2948.5	96.0	200.0	55583.6
	第二	2967.0	77.0	200.0	55980.8
	第三	3170.0	75.0	200.0	60383.1
	平均值	3028.5	82.7	200.0	57315.8
	標準誤差	71.0	6.7	0.0	1537.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.5nM	第一	3194.0	89.0	200.0	60909.2
	第二	3056.0	95.0	200.0	57900.7
	第三	3241.0	61.0	200.0	61943.2
	平均值	3163.7	81.7	200.0	60251.0
	標準誤差	55.5	10.5	0.0	1212.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.05nM	第一	3031.0	88.0	200.0	57359.8
	第二	3177.0	77.0	200.0	60536.4
	第三	3247.0	77.0	200.0	62075.6
	平均值	3151.7	80.7	200.0	59990.6
	標準誤差	63.6	3.7	0.0	1388.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.005nM	第一	3223.0	64.0	200.0	61546.6
	第二	3009.0	78.0	200.0	56884.9
	第三	3015.0	75.0	200.0	57014.3
	平均值	3082.3	72.3	200.0	58481.9
	標準誤差	70.4	4.3	0.0	1532.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 500nM	第一	3436.0	70.0	200.0	66288.2
	第二	1788.0	97.0	200.0	31741.3
	第三	2708.0	79.0	200.0	50476.2
	平均值	2644.0	82.0	200.0	49501.9
	標準誤差	476.8	7.9	0.0	9984.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 50nM	第一	2885.5	86.0	200.0	54235.8
	第二	2934.0	74.0	200.0	55272.7
	第三	1763.5	68.0	200.0	31257.8
	平均值	2527.7	76.0	200.0	46922.1
	標準誤差	382.3	5.3	0.0	7837.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 5nM	第一	2473.5	80.0	200.0	45587.7
	第二	2353.0	76.0	200.0	43107.6

珠粒名稱：IL-8/CXCL8					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	第三	2728.5	94.0	200.0	50907.7
	平均值	2518.3	83.3	200.0	46534.3
	標準誤差	110.7	5.5	0.0	2300.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.5nM	第一	2824.0	110.0	200.0	52927.0
	第二	2793.0	107.0	200.0	52269.8
	第三	2767.5	88.0	200.0	51730.5
	平均值	2794.8	101.7	200.0	52309.1
	標準誤差	16.3	6.9	0.0	346.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.05nM	第一	3224.0	105.0	200.0	61568.6
	第二	3187.0	75.0	200.0	60755.7
	第三	3203.0	82.0	200.0	61106.8
	平均值	3204.7	87.3	200.0	61143.7
	標準誤差	10.7	9.1	0.0	235.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.005nM	第一	2963.5	76.0	200.0	55905.6
	第二	2780.0	84.0	200.0	51994.7
	第三	2980.0	103.0	200.0	56260.2
	平均值	2907.8	87.7	200.0	54720.2
	標準誤差	64.1	8.0	0.0	1366.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 500nM	第一	2752.5	58.0	200.0	51413.7
	第二	2670.0	97.0	200.0	49678.2
	第三	2861.0	86.0	200.0	53713.6
	平均值	2761.2	80.3	200.0	51601.8
	標準誤差	55.3	11.6	0.0	1168.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 50nM	第一	3049.5	72.0	200.0	57759.9
	第二	3090.0	89.0	200.0	58638.2
	第三	2701.0	90.0	200.0	50329.0
	平均值	2946.8	83.7	200.0	55575.7
	標準誤差	123.5	5.8	0.0	2635.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 5nM	第一	2993.0	69.0	200.0	56540.0
	第二	3073.0	69.0	200.0	58269.2
	第三	2846.0	105.0	200.0	53394.4
	平均值	2970.7	81.0	200.0	56067.9
	標準誤差	66.5	12.0	0.0	1426.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.5nM	第一	2928.0	66.0	200.0	55144.2
	第二	2761.0	89.0	200.0	51593.2
	第三	2697.0	81.0	200.0	50244.9

珠粒名稱：IL-8/CXCL8					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	平均值	2795.3	78.7	200.0	52327.4
	標準誤差	68.9	6.7	0.0	1461.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.05nM	第一	2613.0	77.0	200.0	48485.5
	第二	2832.5	60.0	200.0	53107.5
	第三	2773.0	89.0	200.0	51846.7
	平均值	2739.5	75.3	200.0	51146.6
	標準誤差	65.5	8.4	0.0	1379.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.005nM	第一	2977.5	86.0	200.0	56206.5
	第二	2856.0	81.0	200.0	53607.2
	第三	3484.0	72.0	200.0	67372.3
	平均值	3105.8	79.7	200.0	59062.0
	標準誤差	192.3	4.1	0.0	4222.4

表12

珠粒名稱：IL-10					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
空白	第一	63.5	64.0	1.0	<2.59
	第二	61.0	61.0	1.0	<2.59
	平均值	62.3	62.5	1.0	#DIV/0!
	標準誤差	1.3	1.5	0.0	#DIV/0!
PBMC + 0.5% DMSO	第一	57.0	61.0	200.0	<2.59
	第二	55.0	63.0	200.0	<2.59
	第三	61.0	70.0	200.0	<2.59
	平均值	57.7	64.7	200.0	#DIV/0!
	標準誤差	1.8	2.7	0.0	#DIV/0!
PBMC+LPS(5 μg/ml)	第一	134.5	54.0	200.0	1536.4
	第二	127.5	50.0	200.0	1367.3
	第三	123.5	60.0	200.0	1269.7
	平均值	128.5	54.7	200.0	1391.1
	標準誤差	3.2	2.9	0.0	77.9
PBMC+YY101 500nM	第一	59.0	50.0	200.0	<2.59
	第二	67.5	50.0	200.0	<2.59
	平均值	63.3	50.0	200.0	#DIV/0!
	標準誤差	4.3	0.0	0.0	#DIV/0!
PBMC+YY101 50nM	第一	57.5	70.0	200.0	<2.59
	第二	59.0	57.0	200.0	<2.59
	平均值	58.3	63.5	200.0	#DIV/0!

珠粒名稱：IL-10					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	標準誤差	0.8	6.5	0.0	#DIV/0!
PBMC+YY101 5nM	第一	61.0	72.0	200.0	<2.59
	第二	66.0	70.0	200.0	<2.59
	平均值	63.5	71.0	200.0	#DIV/0!
	標準誤差	2.5	1.0	0.0	#DIV/0!
PBMC+YY101 0.5nM	第一	61.0	55.0	200.0	<2.59
	第二	61.0	55.0	200.0	<2.59
	平均值	61.0	55.0	200.0	#DIV/0!
	標準誤差	0.0	0.0	0.0	#DIV/0!
PBMC+YY101 0.05 μM	第一	59.5	50.0	200.0	<2.59
	第二	62.5	64.0	200.0	<2.59
	平均值	61.0	57.0	200.0	#DIV/0!
	標準誤差	1.5	7.0	0.0	#DIV/0!
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 500nM	第一	114.0	67.0	200.0	1034.6
	第二	111.0	62.0	200.0	959.2
	平均值	112.5	64.5	200.0	996.9
	標準誤差	1.5	2.5	0.0	37.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 50nM	第一	126.0	51.0	200.0	1330.8
	第二	147.0	69.0	200.0	1833.9
	平均值	136.5	60.0	200.0	1582.3
	標準誤差	10.5	9.0	0.0	251.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 5nM	第一	135.0	70.0	200.0	1548.4
	第二	139.0	63.0	200.0	1644.1
	平均值	137.0	66.5	200.0	1596.3
	標準誤差	2.0	3.5	0.0	47.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.5nM	第一	114.5	66.0	200.0	1047.1
	第二	129.5	72.0	200.0	1415.8
	平均值	122.0	69.0	200.0	1231.5
	標準誤差	7.5	3.0	0.0	184.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.05nM	第一	119.0	78.0	200.0	1158.9
	第二	130.0	50.0	200.0	1427.9
	平均值	124.5	64.0	200.0	1293.4
	標準誤差	5.5	14.0	0.0	134.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.005nM	第一	117.5	50.0	200.0	1121.8
	第二	128.0	51.0	200.0	1379.4
	平均值	122.8	50.5	200.0	1250.6

珠粒名稱：IL-10					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	標準誤差	5.3	0.5	0.0	128.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 500nM	第一	106.0	71.0	200.0	832.3
	第二	108.0	69.0	200.0	883.3
	第三	103.0	50.0	200.0	755.1
	平均值	105.7	63.3	200.0	823.5
	標準誤差	1.5	6.7	0.0	37.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 50nM	第一	99.0	50.0	200.0	651.0
	第二	106.5	50.0	200.0	845.0
	第三	104.5	50.0	200.0	793.8
	平均值	103.3	50.0	200.0	763.3
	標準誤差	2.2	0.0	0.0	58.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 5nM	第一	107.0	65.0	200.0	857.8
	第二	110.0	52.0	200.0	934.0
	第三	113.0	50.0	200.0	1009.5
	平均值	110.0	55.7	200.0	933.8
	標準誤差	1.7	4.7	0.0	43.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.5nM	第一	107.5	62.0	200.0	870.5
	第二	101.0	54.0	200.0	703.2
	第三	101.5	58.0	200.0	716.2
	平均值	103.3	58.0	200.0	763.3
	標準誤差	2.1	2.3	0.0	53.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.05nM	第一	105.0	61.0	200.0	806.6
	第二	117.5	52.0	200.0	1121.8
	第三	108.0	54.0	200.0	883.3
	平均值	110.2	55.7	200.0	937.2
	標準誤差	3.8	2.7	0.0	94.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.005nM	第一	106.0	52.0	200.0	832.3
	第二	100.0	53.0	200.0	677.1
	第三	104.0	57.0	200.0	780.9
	平均值	103.3	54.0	200.0	763.4
	標準誤差	1.8	1.5	0.0	45.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 500nM	第一	108.0	70.0	200.0	883.3
	第二	60.0	83.0	200.0	<2.59
	第三	83.5	50.0	200.0	225.5
	平均值	83.8	67.7	200.0	554.4
	標準誤差	13.9	9.6	0.0	328.9

珠粒名稱：IL-10					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 50nM	第一	94.0	67.0	200.0	518.2
	第二	106.5	50.0	200.0	845.0
	第三	58.0	53.0	200.0	<2.59
	平均值	86.2	56.7	200.0	681.6
	標準誤差	14.5	5.2	0.0	163.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 5nM	第一	82.0	73.0	200.0	181.1
	第二	83.0	56.0	200.0	210.8
	第三	89.0	61.0	200.0	381.9
	平均值	84.7	63.3	200.0	257.9
	標準誤差	2.2	5.0	0.0	62.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.5nM	第一	90.0	51.0	200.0	409.5
	第二	86.0	67.0	200.0	297.6
	第三	90.0	63.0	200.0	409.5
	平均值	88.7	60.3	200.0	372.2
	標準誤差	1.3	4.8	0.0	37.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.05nM	第一	102.0	71.0	200.0	729.2
	第二	97.5	56.0	200.0	611.5
	第三	99.0	64.0	200.0	651.0
	平均值	99.5	63.7	200.0	663.9
	標準誤差	1.3	4.3	0.0	34.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.005nM	第一	98.0	60.0	200.0	624.7
	第二	90.0	57.0	200.0	409.5
	第三	94.5	50.0	200.0	531.7
	平均值	94.2	55.7	200.0	521.9
	標準誤差	2.3	3.0	0.0	62.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 500nM	第一	92.0	54.0	200.0	464.2
	第二	95.0	71.0	200.0	545.0
	第三	91.0	53.0	200.0	436.9
	平均值	92.7	59.3	200.0	482.0
	標準誤差	1.2	5.8	0.0	32.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 50nM	第一	96.0	64.0	200.0	571.7
	第二	97.0	56.0	200.0	598.2
	第三	94.0	72.0	200.0	518.2
	平均值	95.7	64.0	200.0	562.7
	標準誤差	0.9	4.6	0.0	23.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043	第一	95.0	54.0	200.0	545.0

珠粒名稱：IL-10					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
5nM	第二	98.5	50.0	200.0	637.8
	第三	95.5	80.0	200.0	558.4
	平均值	96.3	61.3	200.0	580.4
	標準誤差	1.1	9.4	0.0	29.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.5nM	第一	91.0	55.0	200.0	436.9
	第二	93.0	61.0	200.0	491.3
	第三	98.0	65.0	200.0	624.7
	平均值	94.0	60.3	200.0	517.6
	標準誤差	2.1	2.9	0.0	55.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.05nM	第一	91.0	57.0	200.0	436.9
	第二	94.0	60.0	200.0	518.2
	第三	89.0	51.0	200.0	381.9
	平均值	91.3	56.0	200.0	445.7
	標準誤差	1.5	2.6	0.0	39.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.005nM	第一	99.0	62.0	200.0	651.0
	第二	105.0	57.0	200.0	806.6
	第三	118.0	68.0	200.0	1134.2
	平均值	107.3	62.3	200.0	863.9
	標準誤差	5.6	3.2	0.0	142.4

表13

珠粒名稱：TNF-α					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
空白	第一	19.0	79.0	1.0	<7.70
	第二	21.0	89.0	1.0	<7.70
	平均值	20.0	84.0	1.0	#DIV/0!
	標準誤差	1.0	5.0	0.0	#DIV/0!
PBMC + 0.5% DMSO	第一	21.0	76.0	200.0	<7.70
	第二	19.0	77.0	200.0	<7.70
	第三	19.5	100.0	200.0	<7.70
	平均值	19.8	84.3	200.0	#DIV/0!
	標準誤差	0.6	7.8	0.0	#DIV/0!
PBMC+LPS(5 μg/ml)	第一	78.0	72.0	200.0	3554.3
	第二	66.0	87.0	200.0	2809.1
	第三	61.0	104.0	200.0	2495.5
	平均值	68.3	87.7	200.0	2953.0
	標準誤差	5.0	9.2	0.0	314.0

珠粒名稱：TNF-α					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
PBMC+YY101 500nM	第一	19.5	82.0	200.0	<7.70
	第二	21.0	112.0	200.0	<7.70
	平均值	20.3	97.0	200.0	#DIV/0!
	標準誤差	0.8	15.0	0.0	#DIV/0!
PBMC+YY101 50nM	第一	19.0	63.0	200.0	<7.70
	第二	22.0	70.0	200.0	<7.70
	平均值	20.5	66.5	200.0	#DIV/0!
	標準誤差	1.5	3.5	0.0	#DIV/0!
PBMC+YY101 5nM	第一	20.0	84.0	200.0	<7.70
	第二	21.0	76.0	200.0	<7.70
	平均值	20.5	80.0	200.0	#DIV/0!
	標準誤差	0.5	4.0	0.0	#DIV/0!
PBMC+YY101 0.5nM	第一	20.0	85.0	200.0	<7.70
	第二	19.0	77.0	200.0	<7.70
	平均值	19.5	81.0	200.0	#DIV/0!
	標準誤差	0.5	4.0	0.0	#DIV/0!
PBMC+YY101 0.05 μM	第一	21.0	83.0	200.0	<7.70
	第二	22.0	95.0	200.0	<7.70
	平均值	21.5	89.0	200.0	#DIV/0!
	標準誤差	0.5	6.0	0.0	#DIV/0!
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 500nM	第一	72.0	71.0	200.0	3183.0
	第二	70.5	74.0	200.0	3089.8
	平均值	71.3	72.5	200.0	3136.4
	標準誤差	0.8	1.5	0.0	46.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 50nM	第一	71.0	85.0	200.0	3120.8
	第二	73.0	75.0	200.0	3245.0
	平均值	72.0	80.0	200.0	3182.9
	標準誤差	1.0	5.0	0.0	62.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 5nM	第一	63.0	80.0	200.0	2621.2
	第二	66.0	77.0	200.0	2809.1
	平均值	64.5	78.5	200.0	2715.2
	標準誤差	1.5	1.5	0.0	94.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.5nM	第一	59.0	86.0	200.0	2369.4
	第二	66.5	100.0	200.0	2840.4
	平均值	62.8	93.0	200.0	2604.9
	標準誤差	3.8	7.0	0.0	235.5

珠粒名稱：TNF-α					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.05nM	第一	56.0	79.0	200.0	2179.5
	第二	64.0	84.0	200.0	2683.9
	平均值	60.0	81.5	200.0	2431.7
	標準誤差	4.0	2.5	0.0	252.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.005nM	第一	61.0	82.0	200.0	2495.5
	第二	57.0	66.0	200.0	2242.9
	平均值	59.0	74.0	200.0	2369.2
	標準誤差	2.0	8.0	0.0	126.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 500nM	第一	56.0	77.0	200.0	2179.5
	第二	53.0	89.0	200.0	1988.8
	第三	50.0	88.0	200.0	1797.0
	平均值	53.0	84.7	200.0	1988.4
	標準誤差	1.7	3.8	0.0	110.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 50nM	第一	49.0	85.0	200.0	1732.8
	第二	48.0	83.0	200.0	1668.5
	第三	53.0	83.0	200.0	1988.8
	平均值	50.0	83.7	200.0	1796.7
	標準誤差	1.5	0.7	0.0	97.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 5nM	第一	53.0	69.0	200.0	1988.8
	第二	52.0	83.0	200.0	1925.0
	第三	57.0	60.0	200.0	2242.9
	平均值	54.0	70.7	200.0	2052.2
	標準誤差	1.5	6.7	0.0	97.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.5nM	第一	60.0	72.0	200.0	2432.5
	第二	57.0	93.0	200.0	2242.9
	第三	55.0	73.0	200.0	2116.1
	平均值	57.3	79.3	200.0	2263.8
	標準誤差	1.5	6.8	0.0	91.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.05nM	第一	50.0	78.0	200.0	1797.0
	第二	63.0	87.0	200.0	2621.2
	第三	57.0	71.0	200.0	2242.9
	平均值	56.7	78.7	200.0	2220.4
	標準誤差	3.8	4.6	0.0	238.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.005nM	第一	67.0	81.0	200.0	2871.6
	第二	59.0	79.0	200.0	2369.4
	第三	56.0	67.0	200.0	2179.5

珠粒名稱：TNF-α					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	平均值	60.7	75.7	200.0	2473.5
	標準誤差	3.3	4.4	0.0	206.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 500nM	第一	55.0	85.0	200.0	2116.1
	第二	32.5	84.0	200.0	647.8
	第三	41.5	80.0	200.0	1246.7
	平均值	43.0	83.0	200.0	1336.9
	標準誤差	6.5	1.5	0.0	426.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 50nM	第一	49.0	91.0	200.0	1732.8
	第二	56.0	77.0	200.0	2179.5
	第三	29.5	82.0	200.0	442.1
	平均值	44.8	83.3	200.0	1451.5
	標準誤差	7.9	4.1	0.0	520.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 5nM	第一	34.0	95.0	200.0	749.3
	第二	44.0	87.0	200.0	1409.7
	第三	48.0	82.0	200.0	1668.5
	平均值	42.0	88.0	200.0	1275.8
	標準誤差	4.2	3.8	0.0	273.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.5nM	第一	43.0	90.0	200.0	1344.6
	第二	53.0	83.0	200.0	1988.8
	第三	50.0	81.0	200.0	1797.0
	平均值	48.7	84.7	200.0	1710.1
	標準誤差	3.0	2.7	0.0	191.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.05nM	第一	51.0	83.0	200.0	1861.0
	第二	54.0	85.0	200.0	2052.5
	第三	54.0	87.0	200.0	2052.5
	平均值	53.0	85.0	200.0	1988.7
	標準誤差	1.0	1.2	0.0	63.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.005nM	第一	55.0	74.0	200.0	2116.1
	第二	53.0	71.0	200.0	1988.8
	第三	51.0	98.0	200.0	1861.0
	平均值	53.0	81.0	200.0	1988.6
	標準誤差	1.2	8.5	0.0	73.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 500nM	第一	47.0	77.0	200.0	1604.0
	第二	39.5	82.0	200.0	1115.3
	第三	43.0	80.0	200.0	1344.6
	平均值	43.2	79.7	200.0	1354.6

珠粒名稱：TNF-α					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	標準誤差	2.2	1.5	0.0	141.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 50nM	第一	53.5	76.0	200.0	2020.6
	第二	50.0	93.0	200.0	1797.0
	第三	45.0	88.0	200.0	1474.6
	平均值	49.5	85.7	200.0	1764.1
	標準誤差	2.5	5.0	0.0	158.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 5nM	第一	44.5	92.0	200.0	1442.2
	第二	54.0	74.0	200.0	2052.5
	第三	45.0	120.0	200.0	1474.6
	平均值	47.8	95.3	200.0	1656.4
	標準誤差	3.1	13.4	0.0	198.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.5nM	第一	49.5	54.0	200.0	1764.9
	第二	44.0	85.0	200.0	1409.7
	第三	44.0	73.0	200.0	1409.7
	平均值	45.8	70.7	200.0	1528.1
	標準誤差	1.8	9.0	0.0	118.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.05nM	第一	40.5	82.0	200.0	1181.1
	第二	46.0	79.0	200.0	1539.4
	第三	45.0	80.0	200.0	1474.6
	平均值	43.8	80.3	200.0	1398.4
	標準誤差	1.7	0.9	0.0	110.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.005nM	第一	54.0	80.0	200.0	2052.5
	第二	50.0	81.0	200.0	1797.0
	第三	58.0	95.0	200.0	2306.2
	平均值	54.0	85.3	200.0	2051.9
	標準誤差	2.3	4.8	0.0	147.0

表14

珠粒名稱：MMP-3					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
空白	第一	48.0	55.0	1.0	29.2
	第二	48.0	65.0	1.0	29.2
	平均值	48.0	60.0	1.0	29.2
	標準誤差	0.0	5.0	0.0	0.0
PBMC + 0.5% DMSO	第一	51.0	64.0	200.0	6062.8
	第二	47.0	67.0	200.0	5771.5
	第三	49.5	58.0	200.0	5953.3

珠粒名稱：MMP-3					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	平均值	49.2	63.0	200.0	5929.2
	標準誤差	1.2	2.6	0.0	84.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)	第一	96.5	50.0	200.0	9511.1
	第二	87.0	61.0	200.0	8772.5
	第三	84.0	53.0	200.0	8541.1
	平均值	89.2	54.7	200.0	8941.6
	標準誤差	3.8	3.3	0.0	292.5
PBMC+YY101 500nM	第一	54.0	82.0	200.0	6282.7
	第二	56.0	81.0	200.0	6429.9
	平均值	55.0	81.5	200.0	6356.3
	標準誤差	1.0	0.5	0.0	73.6
PBMC+YY101 50nM	第一	54.0	66.0	200.0	6282.7
	第二	49.5	50.0	200.0	5953.3
	平均值	51.8	58.0	200.0	6118.0
	標準誤差	2.3	8.0	0.0	164.7
PBMC+YY101 5nM	第一	52.5	64.0	200.0	6172.6
	第二	54.5	50.0	200.0	6319.4
	平均值	53.5	57.0	200.0	6246.0
	標準誤差	1.0	7.0	0.0	73.4
PBMC+YY101 0.5nM	第一	51.0	68.0	200.0	6062.8
	第二	56.0	59.0	200.0	6429.9
	平均值	53.5	63.5	200.0	6246.3
	標準誤差	2.5	4.5	0.0	183.5
PBMC+YY101 0.05 μM	第一	57.0	53.0	200.0	6503.7
	第二	53.5	64.0	200.0	6245.9
	平均值	55.3	58.5	200.0	6374.8
	標準誤差	1.8	5.5	0.0	128.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 500nM	第一	93.0	55.0	200.0	9237.9
	第二	87.5	56.0	200.0	8811.1
	平均值	90.3	55.5	200.0	9024.5
	標準誤差	2.8	0.5	0.0	213.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 50nM	第一	93.0	54.0	200.0	9237.9
	第二	99.0	61.0	200.0	9707.0
	平均值	96.0	57.5	200.0	9472.4
	標準誤差	3.0	3.5	0.0	234.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 5nM	第一	90.0	73.0	200.0	9004.8

珠粒名稱：MMP-3					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	第二	97.0	67.0	200.0	9550.2
	平均值	93.5	70.0	200.0	9277.5
	標準誤差	3.5	3.0	0.0	272.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.5nM	第一	79.0	84.0	200.0	8157.7
	第二	87.0	63.0	200.0	8772.5
	平均值	83.0	73.5	200.0	8465.1
	標準誤差	4.0	10.5	0.0	307.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.05nM	第一	81.0	70.0	200.0	8310.7
	第二	85.0	73.0	200.0	8618.2
	平均值	83.0	71.5	200.0	8464.4
	標準誤差	2.0	1.5	0.0	153.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.005nM	第一	81.0	53.0	200.0	8310.7
	第二	83.5	64.0	200.0	8502.7
	平均值	82.3	58.5	200.0	8406.7
	標準誤差	1.3	5.5	0.0	96.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 500nM	第一	77.5	60.0	200.0	8043.1
	第二	72.5	68.0	200.0	7663.2
	第三	71.0	62.0	200.0	7549.7
	平均值	73.7	63.3	200.0	7752.0
	標準誤差	2.0	2.4	0.0	149.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 50nM	第一	71.0	53.0	200.0	7549.7
	第二	73.0	61.0	200.0	7701.1
	第三	78.0	57.0	200.0	8081.3
	平均值	74.0	57.0	200.0	7777.4
	標準誤差	2.1	2.3	0.0	158.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 5nM	第一	71.0	78.0	200.0	7549.7
	第二	71.0	54.0	200.0	7549.7
	第三	85.0	52.0	200.0	8618.2
	平均值	75.7	61.3	200.0	7905.9
	標準誤差	4.7	8.4	0.0	356.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.5nM	第一	73.0	87.0	200.0	7701.1
	第二	74.0	60.0	200.0	7776.9
	第三	74.0	53.0	200.0	7776.9
	平均值	73.7	66.7	200.0	7751.6
	標準誤差	0.3	10.4	0.0	25.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.05nM	第一	74.0	53.0	200.0	7776.9

珠粒名稱：MMP-3					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	第二	84.0	51.0	200.0	8541.1
	第三	76.0	67.0	200.0	7928.9
	平均值	78.0	57.0	200.0	8082.3
	標準誤差	3.1	5.0	0.0	233.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.005nM	第一	71.0	51.0	200.0	7549.7
	第二	70.0	60.0	200.0	7474.3
	第三	72.0	69.0	200.0	7625.3
	平均值	71.0	60.0	200.0	7549.8
	標準誤差	0.6	5.2	0.0	43.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 500nM	第一	74.0	50.0	200.0	7776.9
	第二	41.5	50.0	200.0	5374.6
	第三	60.0	55.0	200.0	6725.8
	平均值	58.5	51.7	200.0	6625.8
	標準誤差	9.4	1.7	0.0	695.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 50nM	第一	67.0	63.0	200.0	7248.5
	第二	70.0	53.0	200.0	7474.3
	第三	43.0	63.0	200.0	5482.5
	平均值	60.0	59.7	200.0	6735.1
	標準誤差	8.5	3.3	0.0	629.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 5nM	第一	54.0	50.0	200.0	6282.7
	第二	61.0	58.0	200.0	6800.1
	第三	68.0	63.0	200.0	7323.6
	平均值	61.0	57.0	200.0	6802.1
	標準誤差	4.0	3.8	0.0	300.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.5nM	第一	67.0	87.0	200.0	7248.5
	第二	65.0	50.0	200.0	7098.6
	第三	64.5	70.0	200.0	7061.2
	平均值	65.5	69.0	200.0	7136.1
	標準誤差	0.8	10.7	0.0	57.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.05nM	第一	70.0	67.0	200.0	7474.3
	第二	76.0	57.0	200.0	7928.9
	第三	70.5	50.0	200.0	7512.0
	平均值	72.2	58.0	200.0	7638.4
	標準誤差	1.9	4.9	0.0	145.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.005nM	第一	70.5	66.0	200.0	7512.0
	第二	68.0	67.0	200.0	7323.6

珠粒名稱：MMP-3					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	第三	66.0	63.0	200.0	7173.5
	平均值	68.2	65.3	200.0	7336.4
	標準誤差	1.3	1.2	0.0	97.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 500nM	第一	65.0	57.0	200.0	7098.6
	第二	72.5	56.0	200.0	7663.2
	第三	66.0	71.0	200.0	7173.5
	平均值	67.8	61.3	200.0	7311.7
	標準誤差	2.4	4.8	0.0	177.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 50nM	第一	73.0	53.0	200.0	7701.1
	第二	69.0	51.0	200.0	7398.9
	第三	62.5	50.0	200.0	6911.8
	平均值	68.2	51.3	200.0	7337.3
	標準誤差	3.1	0.9	0.0	229.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 5nM	第一	70.0	55.0	200.0	7474.3
	第二	70.0	61.0	200.0	7474.3
	第三	68.0	75.0	200.0	7323.6
	平均值	69.3	63.7	200.0	7424.0
	標準誤差	0.7	5.9	0.0	50.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.5nM	第一	65.0	58.0	200.0	7098.6
	第二	67.0	69.0	200.0	7248.5
	第三	66.0	65.0	200.0	7173.5
	平均值	66.0	64.0	200.0	7173.5
	標準誤差	0.6	3.2	0.0	43.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.05nM	第一	64.5	60.0	200.0	7061.2
	第二	67.0	50.0	200.0	7248.5
	第三	65.0	73.0	200.0	7098.6
	平均值	65.5	61.0	200.0	7136.1
	標準誤差	0.8	6.7	0.0	57.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.005nM	第一	66.0	55.0	200.0	7173.5
	第二	74.0	50.0	200.0	7776.9
	第三	78.0	61.0	200.0	8081.3
	平均值	72.7	55.3	200.0	7677.2
	標準誤差	3.5	3.2	0.0	266.8

表15

珠粒名稱：CCL2/MCP-1					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
空白	第一	18.0	79.0	1.0	21.6
	第二	19.0	96.0	1.0	22.1
	平均值	18.5	87.5	1.0	21.9
	標準誤差	0.5	8.5	0.0	0.3
PBMC + 0.5% DMSO	第一	17.0	73.0	200.0	4216.3
	第二	18.0	81.0	200.0	4321.5
	第三	18.0	107.0	200.0	4321.5
	平均值	17.7	87.0	200.0	4286.5
	標準誤差	0.3	10.3	0.0	35.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)	第一	36.0	78.0	200.0	6053.2
	第二	31.0	86.0	200.0	5597.9
	第三	28.0	93.0	200.0	5316.3
	平均值	31.7	85.7	200.0	5655.8
	標準誤差	2.3	4.3	0.0	214.7
PBMC+YY101 500nM	第一	18.0	83.0	200.0	4321.5
	第二	21.0	111.0	200.0	4630.2
	平均值	19.5	97.0	200.0	4475.9
	標準誤差	1.5	14.0	0.0	154.4
PBMC+YY101 50nM	第一	18.0	86.0	200.0	4321.5
	第二	19.0	87.0	200.0	4425.5
	平均值	18.5	86.5	200.0	4373.5
	標準誤差	0.5	0.5	0.0	52.0
PBMC+YY101 5nM	第一	19.0	106.0	200.0	4425.5
	第二	19.0	93.0	200.0	4425.5
	平均值	19.0	99.5	200.0	4425.5
	標準誤差	0.0	6.5	0.0	0.0
PBMC+YY101 0.5nM	第一	20.0	78.0	200.0	4528.4
	第二	23.0	90.0	200.0	4830.8
	平均值	21.5	84.0	200.0	4679.6
	標準誤差	1.5	6.0	0.0	151.2
PBMC+YY101 0.05 μM	第一	33.0	69.0	200.0	5782.0
	第二	17.5	96.0	200.0	4269.1
	平均值	25.3	82.5	200.0	5025.5
	標準誤差	7.8	13.5	0.0	756.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 500nM	第一	34.0	94.0	200.0	5873.0

珠粒名稱：CCL2/MCP-1					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	第二	32.0	76.0	200.0	5690.3
	平均值	33.0	85.0	200.0	5781.6
	標準誤差	1.0	9.0	0.0	91.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 50nM	第一	35.0	88.0	200.0	5963.4
	第二	36.0	101.0	200.0	6053.2
	平均值	35.5	94.5	200.0	6008.3
	標準誤差	0.5	6.5	0.0	44.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 5nM	第一	27.0	90.0	200.0	5220.9
	第二	35.5	90.0	200.0	6008.4
	平均值	31.3	90.0	200.0	5614.6
	標準誤差	4.3	0.0	0.0	393.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.5nM	第一	28.0	92.0	200.0	5316.3
	第二	27.5	90.0	200.0	5268.7
	平均值	27.8	91.0	200.0	5292.5
	標準誤差	0.3	1.0	0.0	23.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.05nM	第一	30.0	91.0	200.0	5504.7
	第二	28.0	86.0	200.0	5316.3
	平均值	29.0	88.5	200.0	5410.5
	標準誤差	1.0	2.5	0.0	94.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.005nM	第一	27.0	93.0	200.0	5220.9
	第二	28.0	70.0	200.0	5316.3
	平均值	27.5	81.5	200.0	5268.6
	標準誤差	0.5	11.5	0.0	47.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 500nM	第一	19.0	69.0	200.0	4425.5
	第二	19.0	94.0	200.0	4425.5
	第三	20.0	107.0	200.0	4528.4
	平均值	19.3	90.0	200.0	4459.8
	標準誤差	0.3	11.2	0.0	34.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 50nM	第一	20.5	82.0	200.0	4579.5
	第二	21.0	81.0	200.0	4630.2
	第三	21.0	85.0	200.0	4630.2
	平均值	20.8	82.7	200.0	4613.3
	標準誤差	0.2	1.2	0.0	16.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 5nM	第一	21.0	106.0	200.0	4630.2
	第二	20.0	81.0	200.0	4528.4
	第三	22.0	71.0	200.0	4731.0

珠粒名稱：CCL2/MCP-1					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	平均值	21.0	86.0	200.0	4629.9
	標準誤差	0.6	10.4	0.0	58.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.5nM	第一	21.0	98.0	200.0	4630.2
	第二	20.0	82.0	200.0	4528.4
	第三	21.0	85.0	200.0	4630.2
	平均值	20.7	88.3	200.0	4596.3
	標準誤差	0.3	4.9	0.0	33.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.05nM	第一	20.0	87.0	200.0	4528.4
	第二	22.0	86.0	200.0	4731.0
	第三	20.0	94.0	200.0	4528.4
	平均值	20.7	89.0	200.0	4596.0
	標準誤差	0.7	2.5	0.0	67.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.005nM	第一	20.0	89.0	200.0	4528.4
	第二	21.0	88.0	200.0	4630.2
	第三	19.0	74.0	200.0	4425.5
	平均值	20.0	83.7	200.0	4528.1
	標準誤差	0.6	4.8	0.0	59.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 500nM	第一	22.0	89.0	200.0	4731.0
	第二	12.0	101.0	200.0	3670.6
	第三	16.0	91.0	200.0	4109.9
	平均值	16.7	93.7	200.0	4170.5
	標準誤差	2.9	3.7	0.0	307.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 50nM	第一	18.0	89.0	200.0	4321.5
	第二	20.0	79.0	200.0	4528.4
	第三	12.0	74.0	200.0	3670.6
	平均值	16.7	80.7	200.0	4173.5
	標準誤差	2.4	4.4	0.0	258.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 5nM	第一	14.0	92.0	200.0	3893.1
	第二	18.0	88.0	200.0	4321.5
	第三	18.0	103.0	200.0	4321.5
	平均值	16.7	94.3	200.0	4178.7
	標準誤差	1.3	4.5	0.0	142.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.5nM	第一	19.0	115.0	200.0	4425.5
	第二	17.5	86.0	200.0	4269.1
	第三	17.0	97.0	200.0	4216.3
	平均值	17.8	99.3	200.0	4303.7

珠粒名稱：CCL2/MCP-1					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	標準誤差	0.6	8.5	0.0	62.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.05nM	第一	19.0	95.0	200.0	4425.5
	第二	19.0	71.0	200.0	4425.5
	第三	19.5	94.0	200.0	4477.1
	平均值	19.2	86.7	200.0	4442.7
	標準誤差	0.2	7.8	0.0	17.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.005nM	第一	19.0	69.0	200.0	4425.5
	第二	20.0	92.0	200.0	4528.4
	第三	18.0	101.0	200.0	4321.5
	平均值	19.0	87.3	200.0	4425.2
	標準誤差	0.6	9.5	0.0	59.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 500nM	第一	21.0	90.0	200.0	4630.2
	第二	21.0	92.0	200.0	4630.2
	第三	21.0	88.0	200.0	4630.2
	平均值	21.0	90.0	200.0	4630.2
	標準誤差	0.0	1.2	0.0	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 50nM	第一	20.0	92.0	200.0	4528.4
	第二	22.0	90.0	200.0	4731.0
	第三	19.5	72.0	200.0	4477.1
	平均值	20.5	84.7	200.0	4578.9
	標準誤差	0.8	6.4	0.0	77.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 5nM	第一	20.5	74.0	200.0	4579.5
	第二	19.5	68.0	200.0	4477.1
	第三	21.0	103.0	200.0	4630.2
	平均值	20.3	81.7	200.0	4562.3
	標準誤差	0.4	10.8	0.0	45.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.5nM	第一	19.0	71.0	200.0	4425.5
	第二	18.0	86.0	200.0	4321.5
	第三	19.0	91.0	200.0	4425.5
	平均值	18.7	82.7	200.0	4390.9
	標準誤差	0.3	6.0	0.0	34.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.05nM	第一	20.0	95.0	200.0	4528.4
	第二	19.5	76.0	200.0	4477.1
	第三	21.0	93.0	200.0	4630.2
	平均值	20.2	88.0	200.0	4545.3
	標準誤差	0.4	6.0	0.0	45.0

珠粒名稱：CCL2/MCP-1					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.005nM	第一	19.0	71.0	200.0	4425.5
	第二	22.0	78.0	200.0	4731.0
	第三	22.0	99.0	200.0	4731.0
	平均值	21.0	82.7	200.0	4629.2
	標準誤差	1.0	8.4	0.0	101.8

表16

珠粒名稱：CCL3/MIP-1α					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
空白	第一	17.0	64.0	1.0	70.1
	第二	16.0	70.0	1.0	65.0
	平均值	16.5	67.0	1.0	67.5
	標準誤差	0.5	3.0	0.0	2.6
PBMC + 0.5% DMSO	第一	18.0	67.0	200.0	14981.7
	第二	18.5	58.0	200.0	15447.9
	第三	19.5	62.0	200.0	16349.6
	平均值	18.7	62.3	200.0	15593.1
	標準誤差	0.4	2.6	0.0	401.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)	第一	96.0	55.0	200.0	54195.6
	第二	66.0	55.0	200.0	42643.2
	第三	67.0	59.0	200.0	43065.7
	平均值	76.3	56.3	200.0	46634.8
	標準誤差	9.8	1.3	0.0	3782.4
PBMC+YY101 500nM	第一	17.0	77.0	200.0	14014.0
	第二	17.0	87.0	200.0	14014.0
	平均值	17.0	82.0	200.0	14014.0
	標準誤差	0.0	5.0	0.0	0.0
PBMC+YY101 50nM	第一	16.5	50.0	200.0	13510.6
	第二	18.0	54.0	200.0	14981.7
	平均值	17.3	52.0	200.0	14246.1
	標準誤差	0.8	2.0	0.0	735.6
PBMC+YY101 5nM	第一	17.0	54.0	200.0	14014.0
	第二	17.5	62.0	200.0	14504.0
	平均值	17.3	58.0	200.0	14259.0
	標準誤差	0.3	4.0	0.0	245.0
PBMC+YY101 0.5nM	第一	19.0	50.0	200.0	15903.7
	第二	20.0	61.0	200.0	16786.4

珠粒名稱：CCL3/MIP-1α					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	平均值	19.5	55.5	200.0	16345.0
	標準誤差	0.5	5.5	0.0	441.4
PBMC+YY101 0.05 μM	第一	19.0	58.0	200.0	15903.7
	第二	15.0	50.0	200.0	11904.9
	平均值	17.0	54.0	200.0	13904.3
	標準誤差	2.0	4.0	0.0	1999.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 500nM	第一	81.0	63.0	200.0	48681.5
	第二	77.5	54.0	200.0	47325.4
	平均值	79.3	58.5	200.0	48003.4
	標準誤差	1.8	4.5	0.0	678.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 50nM	第一	77.0	56.0	200.0	47129.3
	第二	79.5	50.0	200.0	48103.9
	平均值	78.3	53.0	200.0	47616.6
	標準誤差	1.3	3.0	0.0	487.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 5nM	第一	69.0	61.0	200.0	43901.3
	第二	70.0	50.0	200.0	44314.5
	平均值	69.5	55.5	200.0	44107.9
	標準誤差	0.5	5.5	0.0	206.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.5nM	第一	61.0	65.0	200.0	40481.0
	第二	69.5	54.0	200.0	44108.3
	平均值	65.3	59.5	200.0	42294.6
	標準誤差	4.3	5.5	0.0	1813.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.05nM	第一	66.5	50.0	200.0	42854.8
	第二	67.0	59.0	200.0	43065.7
	平均值	66.8	54.5	200.0	42960.3
	標準誤差	0.3	4.5	0.0	105.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.005nM	第一	61.5	60.0	200.0	40701.1
	第二	61.0	71.0	200.0	40481.0
	平均值	61.3	65.5	200.0	40591.0
	標準誤差	0.3	5.5	0.0	110.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 500nM	第一	46.5	66.0	200.0	33635.0
	第二	49.0	75.0	200.0	34887.9
	第三	46.0	53.0	200.0	33380.1
	平均值	47.2	64.7	200.0	33967.7
	標準誤差	0.9	6.4	0.0	466.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 50nM	第一	43.0	69.0	200.0	31818.4

珠粒名稱：CCL3/MIP-1α					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	第二	52.0	50.0	200.0	36347.5
	第三	45.0	67.0	200.0	32865.8
	平均值	46.7	62.0	200.0	33677.2
	標準誤差	2.7	6.0	0.0	1368.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 5nM	第一	46.0	65.0	200.0	33380.1
	第二	51.0	61.0	200.0	35866.0
	第三	48.0	61.0	200.0	34390.9
	平均值	48.3	62.3	200.0	34545.7
	標準誤差	1.5	1.3	0.0	721.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.5nM	第一	51.5	50.0	200.0	36107.4
	第二	46.0	57.0	200.0	33380.1
	第三	50.0	50.0	200.0	35379.6
	平均值	49.2	52.3	200.0	34955.7
	標準誤差	1.6	2.3	0.0	815.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.05nM	第一	51.0	58.0	200.0	35866.0
	第二	54.5	72.0	200.0	37530.4
	第三	51.0	60.0	200.0	35866.0
	平均值	52.2	63.3	200.0	36420.8
	標準誤差	1.2	4.4	0.0	554.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.005nM	第一	49.5	50.0	200.0	35134.4
	第二	46.0	56.0	200.0	33380.1
	第三	45.0	59.0	200.0	32865.8
	平均值	46.8	55.0	200.0	33793.5
	標準誤差	1.4	2.6	0.0	686.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 500nM	第一	48.0	61.0	200.0	34390.9
	第二	23.0	73.0	200.0	19244.9
	第三	39.5	50.0	200.0	29918.7
	平均值	36.8	61.3	200.0	27851.5
	標準誤差	7.3	6.6	0.0	4492.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 50nM	第一	41.5	50.0	200.0	31015.1
	第二	45.0	57.0	200.0	32865.8
	第三	25.5	50.0	200.0	21122.8
	平均值	37.3	52.3	200.0	28334.6
	標準誤差	6.0	2.3	0.0	3645.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 5nM	第一	32.0	69.0	200.0	25497.0
	第二	33.0	56.0	200.0	26119.3

珠粒名稱：CCL3/MIP-1α					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	第三	40.5	50.0	200.0	30470.7
	平均值	35.2	58.3	200.0	27362.3
	標準誤差	2.7	5.6	0.0	1564.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.5nM	第一	42.0	71.0	200.0	31284.6
	第二	39.0	50.0	200.0	29639.8
	第三	40.5	58.0	200.0	30470.7
	平均值	40.5	59.7	200.0	30465.1
	標準誤差	0.9	6.1	0.0	474.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.05nM	第一	48.0	59.0	200.0	34390.9
	第二	45.0	50.0	200.0	32865.8
	第三	50.5	70.0	200.0	35623.4
	平均值	47.8	59.7	200.0	34293.4
	標準誤差	1.6	5.8	0.0	797.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.005nM	第一	43.0	51.0	200.0	31818.4
	第二	37.5	50.0	200.0	28790.7
	第三	42.0	69.0	200.0	31284.6
	平均值	40.8	56.7	200.0	30631.2
	標準誤差	1.7	6.2	0.0	933.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 500nM	第一	37.0	50.0	200.0	28503.4
	第二	33.5	54.0	200.0	26426.3
	第三	38.5	64.0	200.0	29358.9
	平均值	36.3	56.0	200.0	28096.2
	標準誤差	1.5	4.2	0.0	870.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 50nM	第一	46.0	55.0	200.0	33380.1
	第二	46.0	58.0	200.0	33380.1
	第三	37.0	70.0	200.0	28503.4
	平均值	43.0	61.0	200.0	31754.6
	標準誤差	3.0	4.6	0.0	1625.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 5nM	第一	43.0	54.0	200.0	31818.4
	第二	45.0	59.0	200.0	32865.8
	第三	41.0	68.0	200.0	30743.9
	平均值	43.0	60.3	200.0	31809.4
	標準誤差	1.2	4.1	0.0	612.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.5nM	第一	39.0	53.0	200.0	29639.8
	第二	42.0	57.0	200.0	31284.6
	第三	38.0	54.0	200.0	29075.9

珠粒名稱：CCL3/MIP-1α					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	平均值	39.7	54.7	200.0	30000.1
	標準誤差	1.2	1.2	0.0	662.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.05nM	第一	36.5	56.0	200.0	28213.9
	第二	40.0	70.0	200.0	30195.7
	第三	40.0	52.0	200.0	30195.7
	平均值	38.8	59.3	200.0	29535.1
	標準誤差	1.2	5.5	0.0	660.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.005nM	第一	44.0	50.0	200.0	32345.4
	第二	54.0	63.0	200.0	37296.1
	第三	74.0	59.0	200.0	45939.1
	平均值	57.3	57.3	200.0	38526.9
	標準誤差	8.8	3.8	0.0	3972.1

表17

珠粒名稱：CCL4/MIP-1β					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
空白	第一	6.0	1.0	65.0	<148.02
	第二	6.0	1.0	58.0	<148.02
	平均值	6.0	1.0	61.5	#DIV/0!
	標準誤差	0.0	0.0	3.5	#DIV/0!
PBMC + 0.5% DMSO	第一	6.0	200.0	70.0	<148.02
	第二	6.0	200.0	70.0	<148.02
	第三	6.0	200.0	94.0	<148.02
	平均值	6.0	200.0	78.0	#DIV/0!
	標準誤差	0.0	0.0	8.0	#DIV/0!
PBMC+LPS(5 μg/ml)	第一	20.0	200.0	73.0	36796.9
	第二	17.0	200.0	73.0	31897.6
	第三	18.0	200.0	104.0	33639.0
	平均值	18.3	200.0	83.3	34111.2
	標準誤差	0.9	0.0	10.3	1433.9
PBMC+YY101 500nM	第一	6.0	200.0	59.0	<148.02
	第二	7.0	200.0	67.0	<148.02
	平均值	6.5	200.0	63.0	#DIV/0!
	標準誤差	0.5	0.0	4.0	#DIV/0!
PBMC+YY101 50nM	第一	8.0	200.0	62.0	<148.02
	第二	7.0	200.0	110.0	<148.02
	平均值	7.5	200.0	86.0	#DIV/0!

珠粒名稱：CCL4/MIP-1β					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	標準誤差	0.5	0.0	24.0	#DIV/0!
PBMC+YY101 5nM	第一	7.0	200.0	107.0	<148.02
	第二	6.0	200.0	95.0	<148.02
	平均值	6.5	200.0	101.0	#DIV/0!
	標準誤差	0.5	0.0	6.0	#DIV/0!
PBMC+YY101 0.5nM	第一	6.0	200.0	73.0	<148.02
	第二	6.0	200.0	98.0	<148.02
	平均值	6.0	200.0	85.5	#DIV/0!
	標準誤差	0.0	0.0	12.5	#DIV/0!
PBMC+YY101 0.05 μM	第一	6.0	200.0	72.0	<148.02
	第二	5.0	200.0	77.0	<148.02
	平均值	5.5	200.0	74.5	#DIV/0!
	標準誤差	0.5	0.0	2.5	#DIV/0!
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 500nM	第一	20.0	200.0	66.0	36796.9
	第二	18.0	200.0	70.0	33639.0
	平均值	19.0	200.0	68.0	35218.0
	標準誤差	1.0	0.0	2.0	1578.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 50nM	第一	15.0	200.0	63.0	27945.2
	第二	16.0	200.0	68.0	30013.2
	平均值	15.5	200.0	65.5	28979.2
	標準誤差	0.5	0.0	2.5	1034.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 5nM	第一	16.0	200.0	70.0	30013.2
	第二	16.0	200.0	90.0	30013.2
	平均值	16.0	200.0	80.0	30013.2
	標準誤差	0.0	0.0	10.0	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.5nM	第一	16.0	200.0	81.0	30013.2
	第二	17.0	200.0	62.0	31897.6
	平均值	16.5	200.0	71.5	30955.4
	標準誤差	0.5	0.0	9.5	942.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.05nM	第一	15.5	200.0	88.0	29005.5
	第二	17.0	200.0	97.0	31897.6
	平均值	16.3	200.0	92.5	30451.5
	標準誤差	0.8	0.0	4.5	1446.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.005nM	第一	16.0	200.0	85.0	30013.2
	第二	14.0	200.0	62.0	25629.7
	平均值	15.0	200.0	73.5	27821.4

珠粒名稱：CCL4/MIP-1β					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	標準誤差	1.0	0.0	11.5	2191.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 500nM	第一	11.0	200.0	60.0	15257.5
	第二	12.0	200.0	71.0	19701.2
	第三	12.0	200.0	72.0	19701.2
	平均值	11.7	200.0	67.7	18220.0
	標準誤差	0.3	0.0	3.8	1481.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 50nM	第一	11.0	200.0	65.0	15257.5
	第二	12.0	200.0	104.0	19701.2
	第三	11.0	200.0	90.0	15257.5
	平均值	11.3	200.0	86.3	16738.7
	標準誤差	0.3	0.0	11.4	1481.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 5nM	第一	11.5	200.0	76.0	17703.4
	第二	11.0	200.0	92.0	15257.5
	第三	11.0	200.0	79.0	15257.5
	平均值	11.2	200.0	82.3	16072.8
	標準誤差	0.2	0.0	4.9	815.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.5nM	第一	11.5	200.0	98.0	17703.4
	第二	14.0	200.0	85.0	25629.7
	第三	12.0	200.0	73.0	19701.2
	平均值	12.5	200.0	85.3	21011.4
	標準誤差	0.8	0.0	7.2	2380.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.05nM	第一	14.0	200.0	50.0	25629.7
	第二	11.5	200.0	74.0	17703.4
	第三	12.0	200.0	83.0	19701.2
	平均值	12.5	200.0	69.0	21011.4
	標準誤差	0.8	0.0	9.8	2380.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.005nM	第一	14.0	200.0	84.0	25629.7
	第二	12.0	200.0	70.0	19701.2
	第三	12.0	200.0	70.0	19701.2
	平均值	12.7	200.0	74.7	21677.4
	標準誤差	0.7	0.0	4.7	1976.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 500nM	第一	12.0	200.0	61.0	19701.2
	第二	10.0	200.0	89.0	1874.9
	第三	12.0	200.0	61.0	19701.2
	平均值	11.3	200.0	70.3	13759.1
	標準誤差	0.7	0.0	9.3	5942.1

珠粒名稱：CCL4/MIP-1β					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 50nM	第一	13.0	200.0	77.0	22956.0
	第二	14.0	200.0	102.0	25629.7
	第三	13.0	200.0	74.0	22956.0
	平均值	13.3	200.0	84.3	23847.2
	標準誤差	0.3	0.0	8.9	891.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 5nM	第一	11.0	200.0	64.0	15257.5
	第二	12.0	200.0	95.0	19701.2
	第三	11.0	200.0	103.0	15257.5
	平均值	11.3	200.0	87.3	16738.7
	標準誤差	0.3	0.0	11.9	1481.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.5nM	第一	13.0	200.0	95.0	22956.0
	第二	13.0	200.0	75.0	22956.0
	第三	13.0	200.0	76.0	22956.0
	平均值	13.0	200.0	82.0	22956.0
	標準誤差	0.0	0.0	6.5	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.05nM	第一	13.0	200.0	53.0	22956.0
	第二	13.0	200.0	62.0	22956.0
	第三	13.0	200.0	92.0	22956.0
	平均值	13.0	200.0	69.0	22956.0
	標準誤差	0.0	0.0	11.8	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.005nM	第一	12.0	200.0	87.0	19701.2
	第二	13.0	200.0	97.0	22956.0
	第三	12.0	200.0	74.0	19701.2
	平均值	12.3	200.0	86.0	20786.2
	標準誤差	0.3	0.0	6.7	1084.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 500nM	第一	14.0	200.0	79.0	25629.7
	第二	13.0	200.0	65.0	22956.0
	第三	12.0	200.0	74.0	19701.2
	平均值	13.0	200.0	72.7	22762.3
	標準誤差	0.6	0.0	4.1	1714.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 50nM	第一	13.0	200.0	79.0	22956.0
	第二	13.0	200.0	76.0	22956.0
	第三	11.5	200.0	96.0	17703.4
	平均值	12.5	200.0	83.7	21205.1
	標準誤差	0.5	0.0	6.2	1750.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 5nM	第一	12.0	200.0	77.0	19701.2

珠粒名稱：CCL4/MIP-1β					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	第二	13.0	200.0	73.0	22956.0
	第三	12.0	200.0	85.0	19701.2
	平均值	12.3	200.0	78.3	20786.2
	標準誤差	0.3	0.0	3.5	1084.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.5nM	第一	13.0	200.0	80.0	22956.0
	第二	13.0	200.0	74.0	22956.0
	第三	12.0	200.0	57.0	19701.2
	平均值	12.7	200.0	70.3	21871.1
	標準誤差	0.3	0.0	6.9	1084.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.05nM	第一	12.0	200.0	92.0	19701.2
	第二	12.0	200.0	96.0	19701.2
	第三	12.0	200.0	78.0	19701.2
	平均值	12.0	200.0	88.7	19701.2
	標準誤差	0.0	0.0	5.5	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.005nM	第一	13.0	200.0	69.0	22956.0
	第二	16.0	200.0	73.0	30013.2
	第三	12.0	200.0	78.0	19701.2
	平均值	13.7	200.0	73.3	24223.5
	標準誤差	1.2	0.0	2.6	3043.5

表18

珠粒名稱：IL-1α/IL-1F1					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
空白	第一	20.0	57.0	1.0	0.8
	第二	16.0	66.0	1.0	0.0
	平均值	18.0	61.5	1.0	0.4
	標準誤差	2.0	4.5	0.0	0.4
PBMC + 0.5% DMSO	第一	18.0	63.0	200.0	84.2
	第二	18.5	62.0	200.0	102.5
	第三	18.0	89.0	200.0	84.2
	平均值	18.2	71.3	200.0	90.3
	標準誤差	0.2	8.8	0.0	6.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)	第一	39.0	64.0	200.0	740.9
	第二	31.0	63.0	200.0	505.6
	第三	31.0	73.0	200.0	505.6
	平均值	33.7	66.7	200.0	584.0
	標準誤差	2.7	3.2	0.0	78.4

珠粒名稱：IL-1α/IL-1F1					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
PBMC+YY101 500nM	第一	18.0	57.0	200.0	84.2
	第二	18.0	81.0	200.0	84.2
	平均值	18.0	69.0	200.0	84.2
	標準誤差	0.0	12.0	0.0	0.0
PBMC+YY101 50nM	第一	19.5	64.0	200.0	138.1
	第二	18.0	53.0	200.0	84.2
	平均值	18.8	58.5	200.0	111.1
	標準誤差	0.8	5.5	0.0	27.0
PBMC+YY101 5nM	第一	20.0	75.0	200.0	155.5
	第二	20.0	60.0	200.0	155.5
	平均值	20.0	67.5	200.0	155.5
	標準誤差	0.0	7.5	0.0	0.0
PBMC+YY101 0.5nM	第一	20.0	70.0	200.0	155.5
	第二	20.0	66.0	200.0	155.5
	平均值	20.0	68.0	200.0	155.5
	標準誤差	0.0	2.0	0.0	0.0
PBMC+YY101 0.05 μM	第一	17.0	74.0	200.0	45.8
	第二	19.5	54.0	200.0	138.1
	平均值	18.3	64.0	200.0	92.0
	標準誤差	1.3	10.0	0.0	46.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 500nM	第一	38.0	73.0	200.0	712.0
	第二	37.0	50.0	200.0	683.0
	平均值	37.5	61.5	200.0	697.5
	標準誤差	0.5	11.5	0.0	14.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 50nM	第一	37.5	74.0	200.0	697.5
	第二	40.0	82.0	200.0	769.6
	平均值	38.8	78.0	200.0	733.6
	標準誤差	1.3	4.0	0.0	36.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 5nM	第一	32.5	66.0	200.0	550.5
	第二	35.5	66.0	200.0	639.2
	平均值	34.0	66.0	200.0	594.9
	標準誤差	1.5	0.0	0.0	44.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.5nM	第一	28.5	64.0	200.0	429.6
	第二	32.0	61.0	200.0	535.6
	平均值	30.3	62.5	200.0	482.6
	標準誤差	1.8	1.5	0.0	53.0

珠粒名稱：IL-1α/IL-1F1					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.05nM	第一	29.0	89.0	200.0	444.9
	第二	30.0	70.0	200.0	475.3
	平均值	29.5	79.5	200.0	460.1
	標準誤差	0.5	9.5	0.0	15.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.005nM	第一	30.0	66.0	200.0	475.3
	第二	27.0	62.0	200.0	383.2
	平均值	28.5	64.0	200.0	429.3
	標準誤差	1.5	2.0	0.0	46.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 500nM	第一	29.5	56.0	200.0	460.1
	第二	31.0	74.0	200.0	505.6
	第三	27.0	71.0	200.0	383.2
	平均值	29.2	67.0	200.0	449.6
	標準誤差	1.2	5.6	0.0	35.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 50nM	第一	27.0	69.0	200.0	383.2
	第二	27.5	58.0	200.0	398.7
	第三	31.0	69.0	200.0	505.6
	平均值	28.5	65.3	200.0	429.2
	標準誤差	1.3	3.7	0.0	38.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 5nM	第一	29.0	64.0	200.0	444.9
	第二	30.0	64.0	200.0	475.3
	第三	32.0	57.0	200.0	535.6
	平均值	30.3	61.7	200.0	485.3
	標準誤差	0.9	2.3	0.0	26.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.5nM	第一	29.5	72.0	200.0	460.1
	第二	29.0	80.0	200.0	444.9
	第三	29.5	60.0	200.0	460.1
	平均值	29.3	70.7	200.0	455.0
	標準誤差	0.2	5.8	0.0	5.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.05nM	第一	28.0	74.0	200.0	414.2
	第二	34.5	66.0	200.0	609.8
	第三	28.0	61.0	200.0	414.2
	平均值	30.2	67.0	200.0	479.4
	標準誤差	2.2	3.8	0.0	65.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.005nM	第一	28.0	58.0	200.0	414.2
	第二	27.0	55.0	200.0	383.2
	第三	30.0	61.0	200.0	475.3

珠粒名稱：IL-1α/IL-1F1					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	平均值	28.3	58.0	200.0	424.2
	標準誤差	0.9	1.7	0.0	27.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 500nM	第一	32.0	60.0	200.0	535.6
	第二	16.0	67.0	200.0	1.9
	第三	24.0	56.0	200.0	288.4
	平均值	24.0	61.0	200.0	275.3
	標準誤差	4.6	3.2	0.0	154.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 50nM	第一	28.5	74.0	200.0	429.6
	第二	25.0	59.0	200.0	320.3
	第三	18.0	63.0	200.0	84.2
	平均值	23.8	65.3	200.0	278.0
	標準誤差	3.1	4.5	0.0	101.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 5nM	第一	23.0	75.0	200.0	256.0
	第二	24.0	74.0	200.0	288.4
	第三	28.5	70.0	200.0	429.6
	平均值	25.2	73.0	200.0	324.6
	標準誤差	1.7	1.5	0.0	53.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.5nM	第一	28.5	84.0	200.0	429.6
	第二	27.0	86.0	200.0	383.2
	第三	27.5	70.0	200.0	398.7
	平均值	27.7	80.0	200.0	403.8
	標準誤差	0.4	5.0	0.0	13.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.05nM	第一	32.0	74.0	200.0	535.6
	第二	32.5	70.0	200.0	550.5
	第三	29.0	66.0	200.0	444.9
	平均值	31.2	70.0	200.0	510.3
	標準誤差	1.1	2.3	0.0	33.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.005nM	第一	34.0	60.0	200.0	595.1
	第二	29.5	68.0	200.0	460.1
	第三	30.0	86.0	200.0	475.3
	平均值	31.2	71.3	200.0	510.2
	標準誤差	1.4	7.7	0.0	42.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 500nM	第一	30.0	67.0	200.0	475.3
	第二	28.0	55.0	200.0	414.2
	第三	27.0	60.0	200.0	383.2
	平均值	28.3	60.7	200.0	424.2

珠粒名稱：IL-1α/IL-1F1					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	標準誤差	0.9	3.5	0.0	27.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 50nM	第一	30.0	76.0	200.0	475.3
	第二	29.0	62.0	200.0	444.9
	第三	27.0	83.0	200.0	383.2
	平均值	28.7	73.7	200.0	434.5
	標準誤差	0.9	6.2	0.0	27.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 5nM	第一	31.0	64.0	200.0	505.6
	第二	29.0	54.0	200.0	444.9
	第三	29.0	70.0	200.0	444.9
	平均值	29.7	62.7	200.0	465.1
	標準誤差	0.7	4.7	0.0	20.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.5nM	第一	26.0	57.0	200.0	351.9
	第二	26.5	50.0	200.0	367.6
	第三	25.5	64.0	200.0	336.2
	平均值	26.0	57.0	200.0	351.9
	標準誤差	0.3	4.0	0.0	9.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.05nM	第一	26.0	74.0	200.0	351.9
	第二	25.0	64.0	200.0	320.3
	第三	25.0	78.0	200.0	320.3
	平均值	25.3	72.0	200.0	330.9
	標準誤差	0.3	4.2	0.0	10.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.005nM	第一	27.0	71.0	200.0	383.2
	第二	30.5	50.0	200.0	490.5
	第三	34.0	60.0	200.0	595.1
	平均值	30.5	60.3	200.0	489.6
	標準誤差	2.0	6.1	0.0	61.2

表19

珠粒名稱：IL-1β/IL-1F2					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
空白	第一	14.0	55.0	1.0	2.1
	第二	13.0	69.0	1.0	1.8
	平均值	13.5	62.0	1.0	2.0
	標準誤差	0.5	7.0	0.0	0.1
PBMC + 0.5% DMSO	第一	12.0	71.0	200.0	304.1
	第二	12.0	79.0	200.0	304.1
	第三	14.0	84.0	200.0	420.1

珠粒名稱：IL-1β/IL-1F2					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	平均值	12.7	78.0	200.0	342.8
	標準誤差	0.7	3.8	0.0	38.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)	第一	141.5	74.0	200.0	7972.5
	第二	117.0	69.0	200.0	6511.1
	第三	106.0	72.0	200.0	5855.9
	平均值	121.5	71.7	200.0	6779.8
	標準誤差	10.5	1.5	0.0	625.6
PBMC+YY101 500nM	第一	14.0	100.0	200.0	420.1
	第二	14.0	101.0	200.0	420.1
	平均值	14.0	100.5	200.0	420.1
	標準誤差	0.0	0.5	0.0	0.0
PBMC+YY101 50nM	第一	13.0	80.0	200.0	362.0
	第二	13.0	78.0	200.0	362.0
	平均值	13.0	79.0	200.0	362.0
	標準誤差	0.0	1.0	0.0	0.0
PBMC+YY101 5nM	第一	13.0	80.0	200.0	362.0
	第二	14.0	77.0	200.0	420.1
	平均值	13.5	78.5	200.0	391.1
	標準誤差	0.5	1.5	0.0	29.0
PBMC+YY101 0.5nM	第一	13.0	63.0	200.0	362.0
	第二	14.0	84.0	200.0	420.1
	平均值	13.5	73.5	200.0	391.1
	標準誤差	0.5	10.5	0.0	29.0
PBMC+YY101 0.05 μM	第一	14.0	89.0	200.0	420.1
	第二	14.0	67.0	200.0	420.1
	平均值	14.0	78.0	200.0	420.1
	標準誤差	0.0	11.0	0.0	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 500nM	第一	144.5	96.0	200.0	8151.7
	第二	149.0	69.0	200.0	8420.4
	平均值	146.8	82.5	200.0	8286.0
	標準誤差	2.3	13.5	0.0	134.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 50nM	第一	141.0	71.0	200.0	7942.7
	第二	152.0	84.0	200.0	8599.7
	平均值	146.5	77.5	200.0	8271.2
	標準誤差	5.5	6.5	0.0	328.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 5nM	第一	125.0	73.0	200.0	6988.0

珠粒名稱：IL-1β/IL-1F2					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	第二	142.0	62.0	200.0	8002.4
	平均值	133.5	67.5	200.0	7495.2
	標準誤差	8.5	5.5	0.0	507.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.5nM	第一	108.0	99.0	200.0	5975.0
	第二	124.0	78.0	200.0	6928.3
	平均值	116.0	88.5	200.0	6451.7
	標準誤差	8.0	10.5	0.0	476.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.05nM	第一	116.5	82.0	200.0	6481.3
	第二	113.0	95.0	200.0	6272.8
	平均值	114.8	88.5	200.0	6377.0
	標準誤差	1.8	6.5	0.0	104.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.005nM	第一	118.0	71.0	200.0	6570.7
	第二	104.0	67.0	200.0	5736.8
	平均值	111.0	69.0	200.0	6153.8
	標準誤差	7.0	2.0	0.0	416.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 500nM	第一	96.0	73.0	200.0	5260.9
	第二	107.0	95.0	200.0	5915.4
	第三	101.0	81.0	200.0	5558.3
	平均值	101.3	83.0	200.0	5578.2
	標準誤差	3.2	6.4	0.0	189.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 50nM	第一	95.0	76.0	200.0	5201.4
	第二	95.0	67.0	200.0	5201.4
	第三	115.5	66.0	200.0	6421.7
	平均值	101.8	69.7	200.0	5608.2
	標準誤差	6.8	3.2	0.0	406.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 5nM	第一	100.0	78.0	200.0	5498.8
	第二	101.0	63.0	200.0	5558.3
	第三	118.0	75.0	200.0	6570.7
	平均值	106.3	72.0	200.0	5875.9
	標準誤差	5.8	4.6	0.0	347.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.5nM	第一	104.0	85.0	200.0	5736.8
	第二	108.0	86.0	200.0	5975.0
	第三	115.5	74.0	200.0	6421.7
	平均值	109.2	81.7	200.0	6044.5
	標準誤差	3.4	3.8	0.0	200.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.05nM	第一	104.0	85.0	200.0	5736.8

珠粒名稱：IL-1β/IL-1F2					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	第二	117.0	74.0	200.0	6511.1
	第三	104.5	78.0	200.0	5766.6
	平均值	108.5	79.0	200.0	6004.8
	標準誤差	4.3	3.2	0.0	253.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.005nM	第一	108.0	71.0	200.0	5975.0
	第二	108.5	64.0	200.0	6004.7
	第三	99.0	58.0	200.0	5439.3
	平均值	105.2	64.3	200.0	5806.3
	標準誤差	3.1	3.8	0.0	183.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 500nM	第一	105.0	81.0	200.0	5796.4
	第二	52.5	74.0	200.0	2681.1
	第三	80.0	70.0	200.0	4310.2
	平均值	79.2	75.0	200.0	4262.6
	標準誤差	15.2	3.2	0.0	899.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 50nM	第一	101.0	81.0	200.0	5558.3
	第二	102.0	81.0	200.0	5617.8
	第三	61.0	63.0	200.0	3183.9
	平均值	88.0	75.0	200.0	4786.7
	標準誤差	13.5	6.0	0.0	801.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 5nM	第一	67.0	74.0	200.0	3539.2
	第二	79.0	61.0	200.0	4250.8
	第三	96.0	70.0	200.0	5260.9
	平均值	80.7	68.3	200.0	4350.3
	標準誤差	8.4	3.8	0.0	499.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.5nM	第一	89.0	89.0	200.0	4844.7
	第二	91.0	79.0	200.0	4963.6
	第三	88.0	79.0	200.0	4785.3
	平均值	89.3	82.3	200.0	4864.5
	標準誤差	0.9	3.3	0.0	52.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.05nM	第一	105.0	82.0	200.0	5796.4
	第二	110.0	62.0	200.0	6094.1
	第三	102.0	83.0	200.0	5617.8
	平均值	105.7	75.7	200.0	5836.1
	標準誤差	2.3	6.8	0.0	138.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.005nM	第一	97.5	60.0	200.0	5350.1
	第二	92.0	86.0	200.0	5023.0

珠粒名稱：IL-1β/IL-1F2					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	第三	94.0	85.0	200.0	5141.9
	平均值	94.5	77.0	200.0	5171.7
	標準誤差	1.6	8.5	0.0	95.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 500nM	第一	82.0	70.0	200.0	4428.9
	第二	78.0	86.0	200.0	4191.5
	第三	90.0	76.0	200.0	4904.1
	平均值	83.3	77.3	200.0	4508.2
	標準誤差	3.5	4.7	0.0	209.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 50nM	第一	101.5	78.0	200.0	5588.1
	第二	99.5	78.0	200.0	5469.1
	第三	88.0	88.0	200.0	4785.3
	平均值	96.3	81.3	200.0	5280.8
	標準誤差	4.2	3.3	0.0	250.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 5nM	第一	98.0	59.0	200.0	5379.8
	第二	101.0	74.0	200.0	5558.3
	第三	95.0	86.0	200.0	5201.4
	平均值	98.0	73.0	200.0	5379.8
	標準誤差	1.7	7.8	0.0	103.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.5nM	第一	91.0	71.0	200.0	4963.6
	第二	88.0	83.0	200.0	4785.3
	第三	82.0	65.0	200.0	4428.9
	平均值	87.0	73.0	200.0	4725.9
	標準誤差	2.6	5.3	0.0	157.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.05nM	第一	83.0	73.0	200.0	4488.3
	第二	82.0	71.0	200.0	4428.9
	第三	82.5	80.0	200.0	4458.6
	平均值	82.5	74.7	200.0	4458.6
	標準誤差	0.3	2.7	0.0	17.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.005nM	第一	84.0	76.0	200.0	4547.7
	第二	97.0	65.0	200.0	5320.3
	第三	119.0	61.0	200.0	6630.3
	平均值	100.0	67.3	200.0	5499.4
	標準誤差	10.2	4.5	0.0	607.8

表20

珠粒名稱：TIMP-1					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
空白	第一	13.0	1.0	50.0	11.8
	第二	13.0	1.0	52.0	11.8
	平均值	13.0	1.0	51.0	11.8
	標準誤差	0.0	0.0	1.0	0.0
PBMC + 0.5% DMSO	第一	26.5	200.0	50.0	6531.0
	第二	23.5	200.0	50.0	5800.6
	第三	22.0	200.0	52.0	5411.1
	平均值	24.0	200.0	50.7	5914.2
	標準誤差	1.3	0.0	0.7	328.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)	第一	26.5	200.0	50.0	6531.0
	第二	25.5	200.0	50.0	6293.9
	第三	25.5	200.0	50.0	6293.9
	平均值	25.8	200.0	50.0	6372.9
	標準誤差	0.3	0.0	0.0	79.0
PBMC+YY101 500nM	第一	29.0	200.0	50.0	7100.2
	第二	30.0	200.0	50.0	7319.6
	平均值	29.5	200.0	50.0	7209.9
	標準誤差	0.5	0.0	0.0	109.7
PBMC+YY101 50nM	第一	29.5	200.0	50.0	7210.4
	第二	27.0	200.0	68.0	6647.4
	平均值	28.3	200.0	59.0	6928.9
	標準誤差	1.3	0.0	9.0	281.5
PBMC+YY101 5nM	第一	26.5	200.0	50.0	6531.0
	第二	24.0	200.0	52.0	5926.6
	平均值	25.3	200.0	51.0	6228.8
	標準誤差	1.3	0.0	1.0	302.2
PBMC+YY101 0.5nM	第一	25.0	200.0	50.0	6173.1
	第二	28.5	200.0	64.0	6988.8
	平均值	26.8	200.0	57.0	6580.9
	標準誤差	1.8	0.0	7.0	407.8
PBMC+YY101 0.05 μM	第一	46.0	200.0	54.0	10402.5
	第二	29.0	200.0	50.0	7100.2
	平均值	37.5	200.0	52.0	8751.3
	標準誤差	8.5	0.0	2.0	1651.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 500nM	第一	25.0	200.0	50.0	6173.1

珠粒名稱：TIMP-1					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	第二	23.0	200.0	57.0	5672.8
	平均值	24.0	200.0	53.5	5923.0
	標準誤差	1.0	0.0	3.5	250.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 50nM	第一	23.0	200.0	50.0	5672.8
	第二	22.5	200.0	50.0	5543.0
	平均值	22.8	200.0	50.0	5607.9
	標準誤差	0.3	0.0	0.0	64.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 5nM	第一	25.0	200.0	58.0	6173.1
	第二	26.0	200.0	52.0	6413.2
	平均值	25.5	200.0	55.0	6293.1
	標準誤差	0.5	0.0	3.0	120.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.5nM	第一	24.5	200.0	50.0	6050.7
	第二	25.0	200.0	50.0	6173.1
	平均值	24.8	200.0	50.0	6111.9
	標準誤差	0.3	0.0	0.0	61.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.05nM	第一	23.5	200.0	50.0	5800.6
	第二	24.0	200.0	55.0	5926.6
	平均值	23.8	200.0	52.5	5863.6
	標準誤差	0.3	0.0	2.5	63.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.005nM	第一	24.0	200.0	50.0	5926.6
	第二	22.5	200.0	50.0	5543.0
	平均值	23.3	200.0	50.0	5734.8
	標準誤差	0.8	0.0	0.0	191.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 500nM	第一	17.0	200.0	52.0	3935.4
	第二	17.0	200.0	67.0	3935.4
	第三	15.0	200.0	50.0	3220.1
	平均值	16.3	200.0	56.3	3696.9
	標準誤差	0.7	0.0	5.4	238.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 50nM	第一	17.0	200.0	50.0	3935.4
	第二	15.0	200.0	50.0	3220.1
	第三	17.0	200.0	54.0	3935.4
	平均值	16.3	200.0	51.3	3696.9
	標準誤差	0.7	0.0	1.3	238.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 5nM	第一	17.0	200.0	50.0	3935.4
	第二	17.0	200.0	57.0	3935.4
	第三	15.0	200.0	50.0	3220.1

珠粒名稱：TIMP-1					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	平均值	16.3	200.0	52.3	3696.9
	標準誤差	0.7	0.0	2.3	238.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.5nM	第一	17.0	200.0	50.0	3935.4
	第二	16.0	200.0	50.0	3590.9
	第三	20.0	200.0	50.0	4859.3
	平均值	17.7	200.0	50.0	4128.5
	標準誤差	1.2	0.0	0.0	378.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.05nM	第一	17.0	200.0	55.0	3935.4
	第二	16.0	200.0	50.0	3590.9
	第三	17.0	200.0	56.0	3935.4
	平均值	16.7	200.0	53.7	3820.5
	標準誤差	0.3	0.0	1.9	114.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.005nM	第一	18.0	200.0	50.0	4259.2
	第二	15.0	200.0	54.0	3220.1
	第三	18.0	200.0	57.0	4259.2
	平均值	17.0	200.0	53.7	3912.8
	標準誤差	1.0	0.0	2.0	346.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 500nM	第一	17.0	200.0	50.0	3935.4
	第二	16.0	200.0	50.0	3590.9
	第三	17.0	200.0	52.0	3935.4
	平均值	16.7	200.0	50.7	3820.5
	標準誤差	0.3	0.0	0.7	114.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 50nM	第一	17.0	200.0	50.0	3935.4
	第二	18.0	200.0	50.0	4259.2
	第三	19.0	200.0	55.0	4566.3
	平均值	18.0	200.0	51.7	4253.6
	標準誤差	0.6	0.0	1.7	182.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 5nM	第一	20.0	200.0	50.0	4859.3
	第二	17.0	200.0	50.0	3935.4
	第三	16.0	200.0	50.0	3590.9
	平均值	17.7	200.0	50.0	4128.5
	標準誤差	1.2	0.0	0.0	378.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.5nM	第一	16.0	200.0	50.0	3590.9
	第二	17.0	200.0	50.0	3935.4
	第三	19.5	200.0	54.0	4714.4
	平均值	17.5	200.0	51.3	4080.2

珠粒名稱：TIMP-1					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	標準誤差	1.0	0.0	1.3	332.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.05nM	第一	18.5	200.0	50.0	4414.6
	第二	16.0	200.0	50.0	3590.9
	第三	20.0	200.0	50.0	4859.3
	平均值	18.2	200.0	50.0	4288.3
	標準誤差	1.2	0.0	0.0	371.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.005nM	第一	18.0	200.0	50.0	4259.2
	第二	16.0	200.0	50.0	3590.9
	第三	18.0	200.0	50.0	4259.2
	平均值	17.3	200.0	50.0	4036.4
	標準誤差	0.7	0.0	0.0	222.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 500nM	第一	19.0	200.0	60.0	4566.3
	第二	16.5	200.0	50.0	3766.0
	第三	19.0	200.0	50.0	4566.3
	平均值	18.2	200.0	53.3	4299.5
	標準誤差	0.8	0.0	3.3	266.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 50nM	第一	17.0	200.0	50.0	3935.4
	第二	20.0	200.0	50.0	4859.3
	第三	18.0	200.0	58.0	4259.2
	平均值	18.3	200.0	52.7	4351.3
	標準誤差	0.9	0.0	2.7	270.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 5nM	第一	19.0	200.0	58.0	4566.3
	第二	19.0	200.0	60.0	4566.3
	第三	18.0	200.0	54.0	4259.2
	平均值	18.7	200.0	57.3	4463.9
	標準誤差	0.3	0.0	1.8	102.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.5nM	第一	18.0	200.0	56.0	4259.2
	第二	18.5	200.0	50.0	4414.6
	第三	17.0	200.0	51.0	3935.4
	平均值	17.8	200.0	52.3	4203.1
	標準誤差	0.4	0.0	1.9	141.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.05nM	第一	18.0	200.0	50.0	4259.2
	第二	18.5	200.0	50.0	4414.6
	第三	16.0	200.0	50.0	3590.9
	平均值	17.5	200.0	50.0	4088.2
	標準誤差	0.8	0.0	0.0	252.7

珠粒名稱：TIMP-1					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.005nM	第一	17.0	200.0	50.0	3935.4
	第二	22.5	200.0	50.0	5543.0
	第三	19.0	200.0	54.0	4566.3
	平均值	19.5	200.0	51.3	4681.6
	標準誤差	1.6	0.0	1.3	467.7

表21

珠粒名稱：瘦素					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
空白	第一	24.0	71.0	1.0	110.4
	第二	23.0	63.0	1.0	99.0
	平均值	23.5	67.0	1.0	104.7
	標準誤差	0.5	4.0	0.0	5.7
PBMC + 0.5% DMSO	第一	23.0	63.0	200.0	19789.4
	第二	24.0	77.0	200.0	22079.2
	第三	22.0	73.0	200.0	17222.7
	平均值	23.0	71.0	200.0	19697.1
	標準誤差	0.6	4.2	0.0	1402.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)	第一	23.0	56.0	200.0	19789.4
	第二	22.0	51.0	200.0	17222.7
	第三	24.0	64.0	200.0	22079.2
	平均值	23.0	57.0	200.0	19697.1
	標準誤差	0.6	3.8	0.0	1402.7
PBMC+YY101 500nM	第一	23.0	88.0	200.0	19789.4
	第二	23.5	84.0	200.0	20963.1
	平均值	23.3	86.0	200.0	20376.3
	標準誤差	0.3	2.0	0.0	586.9
PBMC+YY101 50nM	第一	26.0	73.0	200.0	26106.3
	第二	24.0	63.0	200.0	22079.2
	平均值	25.0	68.0	200.0	24092.8
	標準誤差	1.0	5.0	0.0	2013.5
PBMC+YY101 5nM	第一	22.0	74.0	200.0	17222.7
	第二	23.5	58.0	200.0	20963.1
	平均值	22.8	66.0	200.0	19092.9
	標準誤差	0.8	8.0	0.0	1870.2
PBMC+YY101 0.5nM	第一	21.0	55.0	200.0	14234.9
	第二	22.0	62.0	200.0	17222.7

珠粒名稱：瘦素					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	平均值	21.5	58.5	200.0	15728.8
	標準誤差	0.5	3.5	0.0	1493.9
PBMC+YY101 0.05 μM	第一	23.0	72.0	200.0	19789.4
	第二	22.0	61.0	200.0	17222.7
	平均值	22.5	66.5	200.0	18506.0
	標準誤差	0.5	5.5	0.0	1283.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 500nM	第一	26.0	50.0	200.0	26106.3
	第二	22.0	60.0	200.0	17222.7
	平均值	24.0	55.0	200.0	21664.5
	標準誤差	2.0	5.0	0.0	4441.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 50nM	第一	25.0	53.0	200.0	24169.3
	第二	22.0	92.0	200.0	17222.7
	平均值	23.5	72.5	200.0	20696.0
	標準誤差	1.5	19.5	0.0	3473.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 5nM	第一	22.0	77.0	200.0	17222.7
	第二	22.0	50.0	200.0	17222.7
	平均值	22.0	63.5	200.0	17222.7
	標準誤差	0.0	13.5	0.0	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.5nM	第一	20.0	72.0	200.0	10481.4
	第二	20.0	66.0	200.0	10481.4
	平均值	20.0	69.0	200.0	10481.4
	標準誤差	0.0	3.0	0.0	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.05nM	第一	22.0	81.0	200.0	17222.7
	第二	22.5	58.0	200.0	18547.4
	平均值	22.3	69.5	200.0	17885.0
	標準誤差	0.3	11.5	0.0	662.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.005nM	第一	21.0	66.0	200.0	14234.9
	第二	22.0	55.0	200.0	17222.7
	平均值	21.5	60.5	200.0	15728.8
	標準誤差	0.5	5.5	0.0	1493.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 500nM	第一	23.0	53.0	200.0	19789.4
	第二	22.0	72.0	200.0	17222.7
	第三	23.0	66.0	200.0	19789.4
	平均值	22.7	63.7	200.0	18933.8
	標準誤差	0.3	5.6	0.0	855.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 50nM	第一	22.0	59.0	200.0	17222.7

珠粒名稱：瘦素					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	第二	21.0	65.0	200.0	14234.9
	第三	21.0	71.0	200.0	14234.9
	平均值	21.3	65.0	200.0	15230.8
	標準誤差	0.3	3.5	0.0	995.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 5nM	第一	24.0	60.0	200.0	22079.2
	第二	22.0	74.0	200.0	17222.7
	第三	25.0	63.0	200.0	24169.3
	平均值	23.7	65.7	200.0	21157.1
	標準誤差	0.9	4.3	0.0	2057.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.5nM	第一	22.0	52.0	200.0	17222.7
	第二	22.0	71.0	200.0	17222.7
	第三	21.0	81.0	200.0	14234.9
	平均值	21.7	68.0	200.0	16226.8
	標準誤差	0.3	8.5	0.0	995.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.05nM	第一	22.0	56.0	200.0	17222.7
	第二	21.5	70.0	200.0	15795.3
	第三	22.0	52.0	200.0	17222.7
	平均值	21.8	59.3	200.0	16746.9
	標準誤差	0.2	5.5	0.0	475.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.005nM	第一	23.0	62.0	200.0	19789.4
	第二	20.0	54.0	200.0	10481.4
	第三	23.0	59.0	200.0	19789.4
	平均值	22.0	58.3	200.0	16686.7
	標準誤差	1.0	2.3	0.0	3102.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 500nM	第一	23.0	63.0	200.0	19789.4
	第二	13.0	79.0	200.0	<98.95
	第三	19.5	62.0	200.0	8003.2
	平均值	18.5	68.0	200.0	13896.3
	標準誤差	2.9	5.5	0.0	5893.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 50nM	第一	20.0	66.0	200.0	10481.4
	第二	21.0	65.0	200.0	14234.9
	第三	12.0	60.0	200.0	<98.95
	平均值	17.7	63.7	200.0	12358.1
	標準誤差	2.8	1.9	0.0	1876.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 5nM	第一	17.0	52.0	200.0	<98.95
	第二	19.0	60.0	200.0	4332.6

珠粒名稱：瘦素					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	第三	22.0	62.0	200.0	17222.7
	平均值	19.3	58.0	200.0	10777.7
	標準誤差	1.5	3.1	0.0	6445.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.5nM	第一	20.0	76.0	200.0	10481.4
	第二	19.0	91.0	200.0	4332.6
	第三	21.0	67.0	200.0	14234.9
	平均值	20.0	78.0	200.0	9683.0
	標準誤差	0.6	7.0	0.0	2886.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.05nM	第一	23.0	74.0	200.0	19789.4
	第二	20.0	80.0	200.0	10481.4
	第三	21.0	81.0	200.0	14234.9
	平均值	21.3	78.3	200.0	14835.2
	標準誤差	0.9	2.2	0.0	2703.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.005nM	第一	22.0	50.0	200.0	17222.7
	第二	22.0	59.0	200.0	17222.7
	第三	20.0	75.0	200.0	10481.4
	平均值	21.3	61.3	200.0	14975.6
	標準誤差	0.7	7.3	0.0	2247.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 500nM	第一	22.0	63.0	200.0	17222.7
	第二	19.0	65.0	200.0	4332.6
	第三	20.0	50.0	200.0	10481.4
	平均值	20.3	59.3	200.0	10678.9
	標準誤差	0.9	4.7	0.0	3722.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 50nM	第一	21.5	54.0	200.0	15795.3
	第二	23.0	65.0	200.0	19789.4
	第三	23.0	70.0	200.0	19789.4
	平均值	22.5	63.0	200.0	18458.0
	標準誤差	0.5	4.7	0.0	1331.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 5nM	第一	23.0	55.0	200.0	19789.4
	第二	20.5	60.0	200.0	12493.0
	第三	21.0	79.0	200.0	14234.9
	平均值	21.5	64.7	200.0	15505.7
	標準誤差	0.8	7.3	0.0	2200.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.5nM	第一	20.5	54.0	200.0	12493.0
	第二	22.0	64.0	200.0	17222.7
	第三	22.0	63.0	200.0	17222.7

珠粒名稱：瘦素					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	平均值	21.5	60.3	200.0	15646.1
	標準誤差	0.5	3.2	0.0	1576.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.05nM	第一	20.0	63.0	200.0	10481.4
	第二	18.5	60.0	200.0	<98.95
	第三	18.0	62.0	200.0	<98.95
	平均值	18.8	61.7	200.0	10481.4
	標準誤差	0.6	0.9	0.0	#DIV/0!
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.005nM	第一	22.5	58.0	200.0	18547.4
	第二	24.0	60.0	200.0	22079.2
	第三	22.5	56.0	200.0	18547.4
	平均值	23.0	58.0	200.0	19724.6
	標準誤差	0.5	1.2	0.0	1177.3

表22

珠粒名稱：MMP-9					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
空白	第一	29.5	50.0	1.0	20.7
	第二	34.0	64.0	1.0	27.8
	平均值	31.8	57.0	1.0	24.3
	標準誤差	2.3	7.0	0.0	3.5
PBMC + 0.5% DMSO	第一	56.0	66.0	200.0	12836.1
	第二	39.0	76.0	200.0	7158.5
	第三	37.0	93.0	200.0	6512.8
	平均值	44.0	78.3	200.0	8835.8
	標準誤差	6.0	7.9	0.0	2008.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)	第一	33.0	87.0	200.0	5239.4
	第二	35.0	77.0	200.0	5872.9
	第三	33.0	83.0	200.0	5239.4
	平均值	33.7	82.3	200.0	5450.5
	標準誤差	0.7	2.9	0.0	211.2
PBMC+YY101 500nM	第一	48.0	69.0	200.0	10126.8
	第二	54.0	92.0	200.0	12153.3
	平均值	51.0	80.5	200.0	11140.0
	標準誤差	3.0	11.5	0.0	1013.3
PBMC+YY101 50nM	第一	53.0	89.0	200.0	11813.2
	第二	46.0	70.0	200.0	9459.2
	平均值	49.5	79.5	200.0	10636.2

珠粒名稱：MMP-9					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	標準誤差	3.5	9.5	0.0	1177.0
PBMC+YY101 5nM	第一	67.5	78.0	200.0	16823.6
	第二	52.0	81.0	200.0	11474.0
	平均值	59.8	79.5	200.0	14148.8
	標準誤差	7.8	1.5	0.0	2674.8
PBMC+YY101 0.5nM	第一	56.0	82.0	200.0	12836.1
	第二	77.0	73.0	200.0	20186.4
	平均值	66.5	77.5	200.0	16511.2
	標準誤差	10.5	4.5	0.0	3675.1
PBMC+YY101 0.05 μM	第一	79.0	69.0	200.0	20901.3
	第二	57.0	74.0	200.0	13178.7
	平均值	68.0	71.5	200.0	17040.0
	標準誤差	11.0	2.5	0.0	3861.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 500nM	第一	35.0	73.0	200.0	5872.9
	第二	35.0	65.0	200.0	5872.9
	平均值	35.0	69.0	200.0	5872.9
	標準誤差	0.0	4.0	0.0	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 50nM	第一	35.0	63.0	200.0	5872.9
	第二	37.0	79.0	200.0	6512.8
	平均值	36.0	71.0	200.0	6192.8
	標準誤差	1.0	8.0	0.0	319.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 5nM	第一	32.0	76.0	200.0	4925.2
	第二	37.0	85.0	200.0	6512.8
	平均值	34.5	80.5	200.0	5719.0
	標準誤差	2.5	4.5	0.0	793.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.5nM	第一	27.5	72.0	200.0	3535.8
	第二	31.0	83.0	200.0	4612.9
	平均值	29.3	77.5	200.0	4074.3
	標準誤差	1.8	5.5	0.0	538.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.05nM	第一	30.0	102.0	200.0	4302.5
	第二	31.5	78.0	200.0	4768.8
	平均值	30.8	90.0	200.0	4535.6
	標準誤差	0.8	12.0	0.0	233.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.005nM	第一	30.0	77.0	200.0	4302.5
	第二	30.0	76.0	200.0	4302.5
	平均值	30.0	76.5	200.0	4302.5

珠粒名稱：MMP-9					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	標準誤差	0.0	0.5	0.0	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 500nM	第一	31.0	64.0	200.0	4612.9
	第二	33.0	71.0	200.0	5239.4
	第三	34.0	64.0	200.0	5555.3
	平均值	32.7	66.3	200.0	5135.8
	標準誤差	0.9	2.3	0.0	276.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 50nM	第一	33.0	80.0	200.0	5239.4
	第二	32.0	76.0	200.0	4925.2
	第三	34.0	76.0	200.0	5555.3
	平均值	33.0	77.3	200.0	5239.9
	標準誤差	0.6	1.3	0.0	181.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 5nM	第一	33.0	76.0	200.0	5239.4
	第二	30.0	74.0	200.0	4302.5
	第三	35.0	79.0	200.0	5872.9
	平均值	32.7	76.3	200.0	5138.2
	標準誤差	1.5	1.5	0.0	456.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.5nM	第一	33.0	73.0	200.0	5239.4
	第二	33.0	74.0	200.0	5239.4
	第三	33.0	60.0	200.0	5239.4
	平均值	33.0	69.0	200.0	5239.4
	標準誤差	0.0	4.5	0.0	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.05nM	第一	33.0	69.0	200.0	5239.4
	第二	32.0	77.0	200.0	4925.2
	第三	31.5	68.0	200.0	4768.8
	平均值	32.2	71.3	200.0	4977.8
	標準誤差	0.4	2.8	0.0	138.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.005nM	第一	28.0	76.0	200.0	3688.0
	第二	32.0	69.0	200.0	4925.2
	第三	33.0	57.0	200.0	5239.4
	平均值	31.0	67.3	200.0	4617.5
	標準誤差	1.5	5.5	0.0	473.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 500nM	第一	31.0	75.0	200.0	4612.9
	第二	18.5	76.0	200.0	931.9
	第三	25.0	77.0	200.0	2784.3
	平均值	24.8	76.0	200.0	2776.4
	標準誤差	3.6	0.6	0.0	1062.6

珠粒名稱：MMP-9					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 50nM	第一	24.5	74.0	200.0	2636.1
	第二	28.0	71.0	200.0	3688.0
	第三	20.0	62.0	200.0	1342.1
	平均值	24.2	69.0	200.0	2555.4
	標準誤差	2.3	3.6	0.0	678.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 5nM	第一	22.0	77.0	200.0	1907.3
	第二	28.0	65.0	200.0	3688.0
	第三	30.0	77.0	200.0	4302.5
	平均值	26.7	73.0	200.0	3299.3
	標準誤差	2.4	4.0	0.0	718.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.5nM	第一	27.0	92.0	200.0	3384.2
	第二	28.0	80.0	200.0	3688.0
	第三	26.5	66.0	200.0	3233.2
	平均值	27.2	79.3	200.0	3435.2
	標準誤差	0.4	7.5	0.0	133.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.05nM	第一	31.0	65.0	200.0	4612.9
	第二	31.0	79.0	200.0	4612.9
	第三	30.0	80.0	200.0	4302.5
	平均值	30.7	74.7	200.0	4509.4
	標準誤差	0.3	4.8	0.0	103.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.005nM	第一	29.5	60.0	200.0	4148.1
	第二	31.0	60.0	200.0	4612.9
	第三	29.0	82.0	200.0	3994.2
	平均值	29.8	67.3	200.0	4251.7
	標準誤差	0.6	7.3	0.0	186.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 500nM	第一	28.0	72.0	200.0	3688.0
	第二	32.0	70.0	200.0	4925.2
	第三	28.0	85.0	200.0	3688.0
	平均值	29.3	75.7	200.0	4100.4
	標準誤差	1.3	4.7	0.0	412.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 50nM	第一	28.0	75.0	200.0	3688.0
	第二	28.0	70.0	200.0	3688.0
	第三	30.0	81.0	200.0	4302.5
	平均值	28.7	75.3	200.0	3892.8
	標準誤差	0.7	3.2	0.0	204.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 5nM	第一	30.0	50.0	200.0	4302.5

珠粒名稱：MMP-9					
樣品		MFI	計數	稀釋	濃度(pg/ml)
	第二	28.0	67.0	200.0	3688.0
	第三	27.5	72.0	200.0	3535.8
	平均值	28.5	63.0	200.0	3842.1
	標準誤差	0.8	6.7	0.0	234.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.5nM	第一	28.0	60.0	200.0	3688.0
	第二	28.0	86.0	200.0	3688.0
	第三	26.5	64.0	200.0	3233.2
	平均值	27.5	70.0	200.0	3536.4
	標準誤差	0.5	8.1	0.0	151.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.05nM	第一	29.0	75.0	200.0	3994.2
	第二	29.5	70.0	200.0	4148.1
	第三	28.0	76.0	200.0	3688.0
	平均值	28.8	73.7	200.0	3943.4
	標準誤差	0.4	1.9	0.0	135.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.005nM	第一	29.0	53.0	200.0	3994.2
	第二	34.0	69.0	200.0	5555.3
	第三	36.0	79.0	200.0	6192.0
	平均值	33.0	67.0	200.0	5247.2
	標準誤差	2.1	7.6	0.0	652.9

【0514】

實例9：研究YY-101、YDE-011及YDE-043化合物對人類周邊血液單核細胞(PBMC)中之多種細胞介素及趨化介素釋放的影響(研究2)

背景及目的

此研究之目標係研究YY-101、YDE-011及YDE-043化合物對由已知刺激劑LPS刺激之人類周邊血液單核細胞(hPBMC)中多種細胞介素及趨化介素釋放之影響。

【0515】為實現此目標，進行此研究以建立YY-101、YDE-011及YDE-043對由LPS誘發之hPBMC中之多達30種細胞介素及趨化介素釋放的有效劑量反應曲線。

【0516】

材料與方法

將自ATCC購得之冷凍保存之人類PBMC解凍，用含有10%胎牛血清之漢克氏平衡鹽溶液洗滌，且以0.5×10^{6}個細胞/孔之密度用含有10%胎牛血清於24孔盤中生長培養基中之RPMI培養基接種於24孔盤上，持續24小時，且維持於37℃下95%空氣及5% CO2之氛圍中。在24小時培養結束時，在刺激之前，將細胞以多種濃度之YY-101、YDE-011及YDE-043或參考化合物Xiidra®預處理2小時。等體積的0.5% DMSO用作媒劑對照。隨後，將細胞用LPS處理。在LPS處理後24小時，收穫來自經處理細胞之上清液，且置放於96孔中以使用Luminex 200多路分析進行Luminex細胞介素及趨化介素概況分析。

【0517】

試劑及溶液

- 人類PBMC (ATCC，USA)
- 來自大腸桿菌之脂多醣(Sigma Aldrich，USA)
- 人類磁性Luminex分析套組(R&D System，USA)
- Xiidra® (Shire，USA)
- 在深冷凍機(-20℃)中儲存測試物質(YY-101、YDE-011及YDE-043)。

【0518】

細胞培養

將冷凍保存之人類PBMC解凍，用含有10%胎牛血清之漢克氏平衡鹽溶液洗滌，且以0.5×10^{6}個細胞/孔之密度用含有10%胎牛血清於24孔盤中

生長培養基中之RPMI培養基接種於24孔盤上，持續24小時，且維持於37℃下95%空氣及5% CO2之氛圍中。

【0519】

處理

在刺激之前，將人類PBMC用多種濃度之YY-101、YDE-011及YDE-043或參考化合物、Xiidra®(在1 nM至100 μM範圍內)預處理2小時。等體積的0.5% DMSO用作媒劑對照。隨後，將細胞用5 μg/ml LPS處理。在24小時，收穫來自經處理細胞之上清液，且置放於96孔中以使用Luminex 200多路分析(Luminex；R&D system，USA)進行Luminex細胞介素及趨化介素概況分析。

【0520】 在24孔盤中每組具有一式三份孔的主要研究組：

1. 空白
2. PBMC：0.5% DMSO
3. PBMC + LPS (5 μg/ml)
4. PBMC + YY-101 100 μM
5. PBMC + YY-101 10 μM
6. PBMC + YY-101 1 μM
7. PBMC + YY-101 0.1 μM
8. PBMC + YY-101 0.01 μM
9. PBMC + LPS (5 μg/ml) + Xiidra®100 μM
10. PBMC + LPS (5 μg/ml) + Xiidra®10 μM
11. PBMC + LPS (5 μg/ml) + Xiidra®1 μM
12. PBMC + LPS (5 μg/ml) + Xiidra®0.1 μM

13. PBMC + LPS (5 μg/ml) + Xiidra®0.01 μM
14. PBMC + LPS (5 μg/ml) + Xiidra®0.001 μM
15. PBMC + LPS (5 μg/ml) + YY-101 100 μM
16. PBMC + LPS (5 μg/ml) + YY-101 10 μM
17. PBMC + LPS (5 μg/ml) + YY-101 1 μM
18. PBMC + LPS (5 μg/ml) + YY-101 0.1 μM
19. PBMC + LPS (5 μg/ml) + YY-101 0.01 μM
20. PBMC + LPS (5 μg/ml) + YY-101 0.001 μM
21. PBMC + LPS (5 μg/ml) + YDE-011 100 μM
22. PBMC + LPS (5 μg/ml) + YDE-011 10 μM
23. PBMC + LPS (5 μg/ml) + YDE-011 1 μM
24. PBMC + LPS (5 μg/ml) + YDE-011 0.1 μM
25. PBMC + LPS (5 μg/ml) + YDE-011 0.01 μM
26. PBMC + LPS (5 μg/ml) + YDE-011 0.001 μM
27. PBMC + LPS (5 μg/ml) + YDE-043 100 μM
28. PBMC + LPS (5 μg/ml) + YDE-043 10 μM
29. PBMC + LPS (5 μg/ml) + YDE-043 1 μM
30. PBMC + LPS (5 μg/ml) + YDE-043 0.1 μM
31. PBMC + LPS (5 μg/ml) + YDE-043 0.01 μM
32. PBMC + LPS (5 μg/ml) + YDE-043 0.001 μM

【0521】

細胞計數

在處理24小時後量測PBMC之數目。將培養物及錐蟲藍兩者1:1稀釋

且將10 μl添加至Countess細胞計數室(Thermo fisher，USA)中。使用Countess自動化細胞計數器(Thermo fisher，USA)來量測PBMC之數目。

【0522】

多路分析

使用多路分析量測30種細胞介素及趨化介素。以50微升/孔將1:2、1:10及1:200稀釋之細胞上清液及標準物之連續稀釋液分配至96孔盤中。接著，將抗體塗佈之磁性珠粒的預混合混合液以50微升/孔分配且在室溫下在水平軌道微定量盤式震盪器中在800±500 rpm下培育2小時。使用磁性裝置洗滌珠粒以防止損失。將生物素-抗體分配於50 μl各孔中且在室溫下在震盪器中在800±500 rpm下培育1小時。在洗滌之後，以50微升/孔添加抗生蛋白鏈菌素-PE且在室溫下在震盪器中在相同條件下培育30分鐘。最終，在洗滌之後，將洗滌緩衝液(100微升/孔)添加至培養盤中且在震盪器中培育2分鐘。根據製造商之方案設定LuminexTM 200設定。對資料進行標準五參數邏輯非線性回歸分析來計算資料(xPonent軟體4.2，USA)。細胞介素/趨化介素之含量相對於活細胞計數(1×10^5個細胞/毫升)正規化，且表示為每毫升之濃度(pg/mL或ng/mL)。

【0523】 以下為21路、5路及兩個2路中細胞介素及趨化介素之清單(表23)。

表23

21路	**1:2稀釋**	**5路**	**1:10稀釋**
人類	細胞介素/趨化介素	人類	細胞介素/趨化介素
1	MCP-1 (CCL2)	1	MIP-1α (CCL3)
2	RANTES (CCL5)	2	MIP-1β (CCL4)
3	MIP-3α (CCL20)	3	IL-1β
4	不規則趨化因子(CX3CL1)	4	IL-10
5	Fas-L	5	TNF-α

6	GM-CSF		
7	ICAM-1		
8	IFN-γ		
9	IL-1α		
10	IL-2		
11	IL-4		
12	IL-5		
13	IL-13		
14	IL-17A		
15	瘦素		
16	MMP-3		
17	MMP-8		
18	MMP-9		
19	RAGE		
20	L-選擇素		
21	VEGF-D		

2路	**1:2稀釋**	**2路**	**1:200稀釋**
人類	細胞介素/趨化介素清單	人類	細胞介素/趨化介素
1	TIMP-1	1	IL-6
2	VEGF-A	2	IL-8 (CXCL8)

【0524】

化合物遞送及調配

根據由客戶提供之資訊製備化合物濃度。

【0525】 所有化合物均自儲備液濃度連續稀釋且DMSO之最終濃度不超過0.5% DMSO。在治療當天製備所有化合物。

【0526】

結果

結果展示在圖23-圖42中。用多種濃度之測試及參考化合物共處理經5 μg/mL LPS刺激24小時之hPBMC且量測其中之細胞介素釋放。在30種所評估之細胞介素及趨化介素當中，類似於先前研究(NS-Y0119第一次主

要測試)，低至1 nM，所有化合物YY-101、YDE-011及YDE-043在人類PBMC中有效且強力地減少LPS誘發之多種促炎性細胞介素及趨化介素。在該等化合物當中，YDE-011及YDE-043均顯著減少諸如IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α、IFN-γ、CCL2、CCL4、CCL5、CCL20、Fas、TIMP-1之多種促炎性細胞介素及趨化介素超過50%且減少CCL-3超過70%。有趣的是，化合物YY-101不影響大部分細胞介素/趨化介素產生之基礎含量或hPBMC之存活率。

【0527】 藉由5 μg/mL LPS刺激人類PBMC 24小時，且用多種濃度(100 μM至1 nM)之媒劑(0.5% DMSO)、測試物品及參考化合物Xiidra®共處理。在24小時處理之後，提取hPBMC培養基之等分試樣，以1:2、1:10及1:200稀釋，且使用Luminex多路系統量測細胞介素含量。提取額外等分試樣以計數總PBMC及活PBMC之數目。

【0528】

有或無LPS及測試物品下之hPBMC細胞計數

在24小時處理之後總細胞及活細胞之範圍分別介於每孔5.8-13.0×10^5與4.6-7.2×10^5個細胞之間(1 mL)。活細胞佔總細胞之百分比介於54-89.5%之間，其中大部分落入7080%範圍內(表1)。雖然組中存在一些變化性，但當與各處理組相比時，幾乎沒有在任何組中觀測到總細胞及活細胞或存活%的差異。換言之，達致100 μM，單獨LPS或單獨YY-101、LPS+Xiidra®、LPS+YY-101、LPS+YDE-011或LPS+YDE-043中無一者持續地影響總及活PBMC數目。均無存活百分比。

【0529】

由LPS刺激之PBMC中的多細胞介素評估

在所評估之30種細胞介素及趨化介素中，30種中之15種偵測在標準曲線範圍內，5種低於該範圍且10種低於偵測及定量水準，即使樣品稀釋最小化(表2)。

【0530】 在彼等15種可偵測之細胞介素及趨化介素當中，類似於先前研究(NS-Y0119第一次主要測試)，低至1 nM，所有化合物YY-101、YDE-011及YDE-043在人類PBMC中有效且強力地減少LPS誘發之多種促炎性細胞介素及趨化介素。在該等化合物當中，YDE-011及YDE-043均顯著減少諸如IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α 、IFN-γ 、CCL2、CCL4、CCL5、CCL20、Fas、TIMP-1之多種促炎性細胞介素及趨化介素超過50%且減少CCL-3超過70%。在低至1 nM下，YY-101亦顯著減少人類PBMC中LPS誘發之多種細胞介素及趨化介素(IL-10、TNF-α、CCL4)。

【0531】 CCL3為趨化介素配位體3，稱為巨噬細胞發炎蛋白1-α(MIP-1-α)，其經由結合於受體CCR1、CCR4及CCR5，與白血球之新添量及活化中之急性發炎狀態有關。已知CCL3與CCL4相互作用且吸引巨噬細胞、單核球及嗜中性球。有趣的是，在休格連氏症候群(Sjögren's syndrome)患者中CCL3濃度顯著增加且CCL3及CCL4含量與基礎淚液分泌、淚液清除率、角膜上皮病評分及杯狀細胞密度顯著相關。水準與多種淚膜及眼表面參數相關。(Choi等人, Curr Eye Res. 2012 37:12-7)。

【0532】 雖然偵測水準低，但所有化合物均以劑量依賴性方式強力地減少LPS誘發之IL2、IL-4及IL-17A含量。相比之下，YY-101在100.iM下亦進一步增加LPS誘發之IL-1a、IL-I3、CCL20及GM-CSF含量，此可歸因於YY-101介導之細胞毒性。然而，此不太可能，因為在100.iM下YY-101不影響任何PBMC存活或總PBMC數目(表1)。類似於先前發現，YY-101，即使達至100.iM，亦不影響除TIMP-1外之細胞介素產生之基礎

含量。

【0533】當以比先前研究高之濃度測試參考化合物Xiidra®時，其開始降低由LPS誘發之一些細胞介素。Xiidra®顯著減少IL-10、CCL3、CCL4、IFN-y。

表24

有及無LPS及測試物品下之PBMC細胞計數

	總細胞 (10^5/ml)	活細胞 (10^5/ml)	存活率 (%)
PBMC + 0.5% DMSO	8.2±0.4	7.2±0.3	87.3±0.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)	6.8±.	5.8±0.2	85.0±0.6
PBMC+YY101 0.01 μM	5.9±0.4	5.0±0.2	85.0±2.0
PBMC+YY101 0.1 μM	6.1±0.8	5.1±0.2	84.0±0.0
PBMC+YY101 1 μM	6.1±0.2	5.5±0.0	89.5±2.5
PBMC+YY101 10 μM	7.4±0.3	6.3±0.2	86.0±1.0
PBMC+YY101 100 μM	7.8±0.5	6.7±0.3	86.5±1.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra® 0.001 μM	13.0±3.0	6.9±0.7	54.0±8.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra® 0.01 μM	6.9±0.6	5.5±0.3	80.0±2.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra® 0.1 μM	7.1±0.7	6.2±0.5	86.5±1.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra® 1 μM	5.8±0.3	4.6±0.2	80.5±0.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra® 10 μM	6.9±0.2	6.1±0.3	89.0±2.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra® 100 μM	7.5±0.9	6.5±0.7	86.5±1.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY-101 0.001 μM	7.7±0.6	6.5±0.4	84.3±2.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY-101 0.01 μM	8.1±0.6	6.2±0.1	77.3±5.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY-101 0.1 μM	7.8±0.8	5.9±0.3	75.7±4.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY-101 1 μM	9.8±0.6	6.5±0.3	66.7±5.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY-101 10 μM	9.1±1.1	6.7±0.5	73.7±4.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY-101 100 μM	7.8±1.0	5.8±0.4	76.7±5.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE-011 0.001 μM	6.3±0.2	5.4±0.4	85.0±5.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE-011 0.01 μM	7.3±0.4	5.9±0.4	81.0±1.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE-011 0.1 μM	7.1±0.7	5.8±0.5	82.0±4.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE-011 1 μM	6.4±0.3	5.0±0.2	79.7±5.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE-011 10 μM	6.0±0.4	5.3±0.3	88.3±1.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE-011 100 μM	8.2±0.4	6.1±0.0	74.3±4.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE-043 0.001 μM	6.3±0.7	5.0±0.5	79.3±1.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE-043 0.01 μM	6.9±0.4	5.4±0.6	77.3±6.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE-043 0.1 μM	6.6±0.1	5.4±0.2	82.0±4.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE-043 1 μM	6.8±0.6	5.3±0.3	78.0±5.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE-043 10 μM	6.4±0.1	5.4±0.1	83.3±3.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE-043 100 μM	7.6±0.6	6.3±0.1	84.5±4.5

【0534】

統計分析

所有值均表示為平均值±平均值之標準誤差(SEM)。使用單向ANOVA與邦弗朗尼事後分析來分析結果之統計顯著性。使用SPSS軟體(SPSS 22.0, USA)進行統計分析。將各化合物處理之PBMC與刺激劑誘發之PBMC相比。顯著閾值固定在0.05下，亦即若要顯著，p值須低於0.05。

【0535】

結論

LPS有效誘發人類PBMC中之多種促炎性細胞介素且低至1 nM之所有化合物強力且顯著減少其誘發；而參考化合物Xiidra®不如該等化合物有效。此發現與實例8一致，此表明化合物，尤其YDE-011及YDE043，係降低人類PBMC中在由內毒素LPS刺激時促炎性細胞介素/趨化介素產生之更強力及有效免疫調節劑

表25

細胞介素/趨化介素之清單及QC結果

編號	細胞介素	稀釋因子	結果	編號	細胞介素	稀釋因子	結果
1	IL-10	1:10	在標準曲線範圍內	16	IL-2	1:2	低於標準曲線範圍
2	IL-8	1:200	在標準曲線範圍內	17	IL-17A	1:2	低於標準曲線範圍
3	IL-6	1:200	在標準曲線範圍內	18	IL-4	1:2	低於標準曲線範圍
4	TNF-α	1:10	在標準曲線範圍內	19	VEGF-A	1:2	低於標準曲線範圍
5	CCL3/MIP-1α	1:10	在標準曲線範圍內	20	MMP-9	1:2	低於標準曲線範圍

6	CCL4/MIP-1β	1:10	在標準曲線範圍內	21	MMP-3	1:2	BLQ
7	CCL5/RANTES	1:2	在標準曲線範圍內	22	MMP-8	1:2	BLQ
8	IFN-γ	1:2	在標準曲線範圍內	23	L-選擇素	1:2	BLQ
9	CCL2/JE/MCP-1	1:2	在標準曲線範圍內	24	Rage	1:2	BLQ
10	Fas配位體	1:2	在標準曲線範圍內	25	不規則趨化因子	1:2	BLQ
11	CCL20/MIP-3α	1:2	在標準曲線範圍內	26	IL-5	1:2	BLQ
12	IL-1α	1:2	在標準曲線範圍內	27	IL-13	1:2	BLQ
13	IL-1β/ IL-1F2	1:10	在標準曲線範圍內	28	瘦素	1:2	BLQ
14	TIMP-1	1:2	在標準曲線範圍內	29	ICAM-1	1:2	BLQ
15	GM-CSF	1:2	在標準曲線範圍內	30	VEGF-D	1:2	BLQ

表26：附錄1 – PBMC計數原始資料

PBMC計數				
樣品		總細胞計數 (10^5/ml)	活細胞 (10^5/ml)	存活率 (%)
PBMC + 0.5% DMSO	第一	8.7	7.5	86.0
	第二	8.5	7.4	87.0
	第三	7.5	6.6	89.0
	平均值	8.2	7.2	87.3
	標準誤差	0.4	0.3	0.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)	第一	7.3	6.1	84.0
	第二	6.7	5.8	86.0
	第三	6.4	5.5	85.0
	平均值	6.8	5.8	85.0
	標準誤差	0.3	0.2	0.6
PBMC+YY101 0.01 μM	第一	6.3	5.2	83.0
	第二	5.5	4.8	87.0
	平均值	5.9	5.0	85.0
	標準誤差	0.4	0.2	2.0

PBMC計數				
樣品		總細胞計數 (10^5/ml)	活細胞 (10^5/ml)	存活率 (%)
PBMC+YY101 0.1 μM	第一	5.2	4.4	84.0
	第二	6.9	5.8	84.0
	平均值	6.1	5.1	84.0
	標準誤差	0.8	0.7	0.0
PBMC+YY101 1 μM	第一	5.9	5.5	92.0
	第二	6.3	5.5	87.0
	平均值	6.1	5.5	89.5
	標準誤差	0.2	0.0	2.5
PBMC+YY101 10 μM	第一	7.6	6.4	85.0
	第二	7.1	6.1	87.0
	平均值	7.4	6.3	86.0
	標準誤差	0.3	0.2	1.0
PBMC+YY101 100 μM	第一	7.3	6.4	88.0
	第二	8.2	7.0	85.0
	平均值	7.8	6.7	86.5
	標準誤差	0.5	0.3	1.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.001 μM	第一	10.0	6.2	62.0
	第二	16.0	7.6	46.0
	平均值	13.0	6.9	54.0
	標準誤差	3.0	0.7	8.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.01 μM	第一	6.3	5.2	82.0
	第二	7.4	5.8	78.0
	平均值	6.9	5.5	80.0
	標準誤差	0.6	0.3	2.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.1 μM	第一	7.8	6.6	85.0
	第二	6.4	5.7	88.0
	平均值	7.1	6.2	86.5
	標準誤差	0.7	0.5	1.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 1 μM	第一	6.0	4.8	81.0
	第二	5.5	4.4	80.0
	平均值	5.8	4.6	80.5
	標準誤差	0.3	0.2	0.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 10 μM	第一	6.7	5.8	87.0
	第二	7.1	6.4	91.0
	平均值	6.9	6.1	89.0

PBMC計數				
樣品		總細胞計數 (10^5/ml)	活細胞 (10^5/ml)	存活率 (%)
	標準誤差	0.2	0.3	2.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 100 μM	第一	8.3	7.1	85.0
	第二	6.6	5.8	88.0
	平均值	7.5	6.5	86.5
	標準誤差	0.9	0.7	1.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.001 μM	第一	6.7	5.7	84.0
	第二	8.8	7.1	80.0
	第三	7.5	6.6	89.0
	平均值	7.7	6.5	84.3
	標準誤差	0.6	0.4	2.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.01 μM	第一	9.2	6.4	70.0
	第二	8.1	6.0	75.0
	第三	7.0	6.1	87.0
	平均值	8.1	6.2	77.3
	標準誤差	0.6	0.1	5.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.1 μM	第一	9.3	6.2	67.0
	第二	6.7	5.2	77.0
	第三	7.5	6.2	83.0
	平均值	7.8	5.9	75.7
	標準誤差	0.8	0.3	4.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 1 μM	第一	8.8	6.3	72.0
	第二	9.7	7.1	73.0
	第三	11.0	6.2	55.0
	平均值	9.8	6.5	66.7
	標準誤差	0.6	0.3	5.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 10 μM	第一	7.3	6.0	83.0
	第二	9.0	6.4	71.0
	第三	11.0	7.6	67.0
	平均值	9.1	6.7	73.7
	標準誤差	1.1	0.5	4.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 100 μM	第一	8.7	6.3	73.0
	第二	8.8	6.2	70.0
	第三	5.8	5.0	87.0
	平均值	7.8	5.8	76.7
	標準誤差	1.0	0.4	5.2

PBMC計數				
樣品		總細胞計數 (10^5/ml)	活細胞 (10^5/ml)	存活率 (%)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.001 μM	第一	5.9	4.5	75.0
	第二	6.3	5.8	92.0
	第三	6.6	5.8	88.0
	平均值	6.3	5.4	85.0
	標準誤差	0.2	0.4	5.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.01 μM	第一	7.6	6.3	83.0
	第二	7.8	6.2	81.0
	第三	6.4	5.1	79.0
	平均值	7.3	5.9	81.0
	標準誤差	0.4	0.4	1.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.1 μM	第一	7.8	6.6	85.0
	第二	5.7	5.0	87.0
	第三	7.7	5.7	74.0
	平均值	7.1	5.8	82.0
	標準誤差	0.7	0.5	4.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 1 μM	第一	6.2	5.5	89.0
	第二	7.0	4.8	69.0
	第三	5.9	4.8	81.0
	平均值	6.4	5.0	79.7
	標準誤差	0.3	0.2	5.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 10 μM	第一	5.9	5.4	91.0
	第二	6.7	5.8	86.0
	第三	5.4	4.7	88.0
	平均值	6.0	5.3	88.3
	標準誤差	0.4	0.3	1.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 100 μM	第一	7.6	6.1	81.0
	第二	8.1	6.1	75.0
	第三	9.0	6.0	67.0
	平均值	8.2	6.1	74.3
	標準誤差	0.4	0.0	4.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.001 μM	第一	5.6	4.4	79.0
	第二	7.8	6.0	77.0
	第三	5.6	4.6	82.0
	平均值	6.3	5.0	79.3
	標準誤差	0.7	0.5	1.5

PBMC計數				
樣品		總細胞計數 (10^5/ml)	活細胞 (10^5/ml)	存活率 (%)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.01 μM	第一	6.2	4.5	72.0
	第二	7.3	6.6	91.0
	第三	7.2	5.0	69.0
	平均值	6.9	5.4	77.3
	標準誤差	0.4	0.6	6.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.1 μM	第一	6.8	5.0	74.0
	第二	6.4	5.6	87.0
	第三	6.5	5.6	85.0
	平均值	6.6	5.4	82.0
	標準誤差	0.1	0.2	4.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 1 μM	第一	6.9	5.8	83.0
	第二	5.7	4.8	83.0
	第三	7.8	5.3	68.0
	平均值	6.8	5.3	78.0
	標準誤差	0.6	0.3	5.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 10 μM	第一	6.4	5.2	80.0
	第二	6.7	5.4	80.0
	第三	6.2	5.6	90.0
	平均值	6.4	5.4	83.3
	標準誤差	0.1	0.1	3.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 100 μM	第一	7.0	6.2	89.0
	第二	8.1	6.4	80.0
	平均值	7.6	6.3	84.5
	標準誤差	0.6	0.1	4.5

表27：附錄2 － 主要研究原始資料

珠粒名稱：IL-10						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
空白	第一	-0.3	10.0	NaN		
	第二	0.3	10.0	NaN		
	平均值	0.0	10.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
	標準誤差	0.3	0.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
PBMC + 0.5% DMSO	第一	-0.3	10.0		7.5	0.0
	第二	-0.3	10.0		7.4	0.0
	第三	-0.3	10.0		6.6	0.0
	平均值	-0.3	10.0	#DIV/0!	7.2	0.0
	標準誤差	0.0	0.0	#DIV/0!	0.3	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)	第一	503.8	10.0	743.5	6.1	121.9
	第二	445.8	10.0	670.5	5.8	115.6
	第三	467.8	10.0	698.3	5.5	127.0
	平均值	472.4	10.0	704.1	5.8	121.5
	標準誤差	16.9	0.0	21.3	0.2	3.3
PBMC+YY101 0.01 μM	第一	0.8	10.0		5.2	0.0
	第二	1.8	10.0	4.3	4.8	0.9
	平均值	1.3	10.0	4.3	5.0	0.5
	標準誤差	0.5	0.0	#DIV/0!	0.2	0.5
PBMC+YY101 0.1 μM	第一	0.8	10.0		4.4	0.0
	第二	1.8	10.0	4.3	5.8	0.7

珠粒名稱：IL-10						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	平均值	1.3	10.0	4.3	5.1	0.4
	標準誤差	0.5	0.0	#DIV/0!	0.7	0.4
PBMC+YY101 1 μM	第一	0.8	10.0		5.5	0.0
	第二	0.8	10.0		5.5	0.0
	平均值	0.8	10.0	#DIV/0!	5.5	0.0
	標準誤差	0.0	0.0	#DIV/0!	0.0	0.0
PBMC+YY101 10 μM	第一	7.8	10.0	23.2	6.4	3.6
	第二	1.3	10.0	2.0	6.1	0.3
	平均值	4.5	10.0	12.6	6.3	2.0
	標準誤差	3.3	0.0	10.6	0.2	1.6
PBMC+YY101 100 μM	第一	2.8	10.0	8.2	6.4	1.3
	第二	-0.3	10.0		7.0	0.0
	平均值	1.3	10.0	8.2	6.7	0.6
	標準誤差	1.5	0.0	#DIV/0!	0.3	0.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.001 μM	第一	319.8	10.0	507.4	6.2	81.8
	第二	310.3	10.0	494.8	7.6	65.1
	平均值	315.0	10.0	501.1	6.9	73.5
	標準誤差	4.8	0.0	6.3	0.7	8.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.01 μM	第一	298.8	10.0	479.5	5.2	92.2
	第二	327.3	10.0	517.4	5.8	89.2
	平均值	313.0	10.0	498.4	5.5	90.7
	標準誤差	14.3	0.0	18.9	0.3	1.5

珠粒名稱：IL-10						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.1 μM	第一	257.3	10.0	423.5	6.6	64.2
	第二	223.3	10.0	376.6	5.7	66.1
	平均值	240.3	10.0	400.0	6.2	65.1
	標準誤差	17.0	0.0	23.4	0.5	1.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 1 μM	第一	305.8	10.0	488.8	4.8	101.8
	第二	219.3	10.0	371.0	4.4	84.3
	平均值	262.5	10.0	429.9	4.6	93.1
	標準誤差	43.3	0.0	58.9	0.2	8.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 10 μM	第一	311.8	10.0	496.8	5.8	85.7
	第二	335.3	10.0	527.9	6.4	82.5
	平均值	323.5	10.0	512.4	6.1	84.1
	標準誤差	11.8	0.0	15.5	0.3	1.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 100 μM	第一	329.8	10.0	520.7	7.1	73.3
	第二	318.8	10.0	506.1	5.8	87.3
	平均值	324.3	10.0	513.4	6.5	80.3
	標準誤差	5.5	0.0	7.3	0.7	7.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.001 μM	第一	315.3	10.0	501.5	5.7	88.0
	第二	305.8	10.0	488.8	7.1	68.9
	第三	275.3	10.0	447.9	6.6	67.9
	平均值	298.8	10.0	479.4	6.5	74.9
	標準誤差	12.1	0.0	16.2	0.4	6.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.01 μM	第一	308.8	10.0	492.8	6.4	77.0

珠粒名稱：IL-10						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	第二	313.8	10.0	499.5	6.0	83.2
	第三	319.8	10.0	507.4	6.1	83.2
	平均值	314.1	10.0	499.9	6.2	81.1
	標準誤差	3.2	0.0	4.2	0.1	2.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.1 μM	第一	259.8	10.0	426.9	6.2	68.9
	第二	283.8	10.0	459.4	5.2	88.3
	第三	277.3	10.0	450.6	6.2	72.7
	平均值	273.6	10.0	445.6	5.9	76.6
	標準誤差	7.2	0.0	9.7	0.3	6.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 1 μM	第一	357.3	10.0	556.7	6.3	88.4
	第二	302.8	10.0	484.8	7.1	68.3
	第三	327.8	10.0	518.0	6.2	83.6
	平均值	329.3	10.0	519.9	6.5	80.1
	標準誤差	15.8	0.0	20.8	0.3	6.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 10 μM	第一	287.8	10.0	464.8	6.0	77.5
	第二	342.3	10.0	537.1	6.4	83.9
	第三	255.8	10.0	421.4	7.6	55.4
	平均值	295.3	10.0	474.4	6.7	72.3
	標準誤差	25.3	0.0	33.7	0.5	8.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 100 μM	第一	86.8	10.0	173.5	6.3	27.5
	第二	83.8	10.0	168.6	6.2	27.2
	第三	87.8	10.0	175.1	5.0	35.0

珠粒名稱：IL-10						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	平均值	86.1	10.0	172.4	5.8	29.9
	標準誤差	1.2	0.0	2.0	0.4	2.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.001 μM	第一	163.3	10.0	291.0	4.5	64.7
	第二	179.3	10.0	314.2	5.8	54.2
	第三	173.8	10.0	306.3	5.8	52.8
	平均值	172.1	10.0	303.8	5.4	57.2
	標準誤差	4.7	0.0	6.8	0.4	3.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.01 μM	第一	192.8	10.0	333.6	6.3	52.9
	第二	186.8	10.0	325.0	6.2	52.4
	第三	166.3	10.0	295.4	5.1	57.9
	平均值	181.9	10.0	318.0	5.9	54.4
	標準誤差	8.0	0.0	11.6	0.4	1.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.1 μM	第一	168.8	10.0	299.0	6.6	45.3
	第二	181.8	10.0	317.8	5.0	63.6
	第三	176.3	10.0	309.9	5.7	54.4
	平均值	175.6	10.0	308.9	5.8	54.4
	標準誤差	3.8	0.0	5.5	0.5	5.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 1 μM	第一	179.3	10.0	314.2	5.5	57.1
	第二	182.8	10.0	319.3	4.8	66.5
	第三	176.8	10.0	310.6	4.8	64.7
	平均值	179.6	10.0	314.7	5.0	62.8
	標準誤差	1.7	0.0	2.5	0.2	2.9

珠粒名稱：IL-10						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 10 μM	第一	168.8	10.0	299.0	5.4	55.4
	第二	166.3	10.0	295.4	5.8	50.9
	第三	174.8	10.0	307.7	4.7	65.5
	平均值	169.9	10.0	300.7	5.3	57.3
	標準誤差	2.5	0.0	3.7	0.3	4.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 100 μM	第一	43.8	10.0	99.4	6.1	16.3
	第二	51.8	10.0	113.9	6.1	18.7
	第三	55.8	10.0	121.1	6.0	20.2
	平均值	50.4	10.0	111.4	6.1	18.4
	標準誤差	3.5	0.0	6.4	0.0	1.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.001 μM	第一	194.3	10.0	335.7	4.4	76.3
	第二	168.3	10.0	298.3	6.0	49.7
	第三	157.8	10.0	282.9	4.6	61.5
	平均值	173.4	10.0	305.6	5.0	62.5
	標準誤差	10.8	0.0	15.7	0.5	7.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.01 μM	第一	200.8	10.0	344.9	4.5	76.7
	第二	213.3	10.0	362.6	6.6	54.9
	第三	188.3	10.0	327.1	5.0	65.4
	平均值	200.8	10.0	344.9	5.4	65.7
	標準誤差	7.2	0.0	10.2	0.6	6.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.1 μM	第一	190.3	10.0	330.0	5.0	66.0
	第二	178.3	10.0	312.8	5.6	55.9

珠粒名稱：IL-10						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	第三	186.3	10.0	324.3	5.6	57.9
	平均值	184.9	10.0	322.4	5.4	59.9
	標準誤差	3.5	0.0	5.1	0.2	3.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 1 μM	第一	189.3	10.0	328.6	5.8	56.7
	第二	178.3	10.0	312.8	4.8	65.2
	第三	198.3	10.0	341.4	5.3	64.4
	平均值	188.6	10.0	327.6	5.3	62.1
	標準誤差	5.8	0.0	8.3	0.3	2.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 10 μM	第一	182.3	10.0	318.5	5.2	61.3
	第二	153.8	10.0	277.0	5.4	51.3
	第三	167.8	10.0	297.5	5.6	53.1
	平均值	167.9	10.0	297.7	5.4	55.2
	標準誤差	8.2	0.0	12.0	0.1	3.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 100 μM	第一	47.8	10.0	106.7	6.2	17.2
	第二	50.8	10.0	112.1	6.4	17.5
	平均值	49.3	10.0	109.4	6.3	17.4
	標準誤差	1.5	0.0	2.7	0.1	0.2

表28

珠粒名稱：IL-8						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
空白	第一	-0.5	200.0	NaN		
	第二	0.5	200.0	NaN		
	平均值	0.0	200.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
	標準誤差	0.5	0.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
PBMC + 0.5% DMSO	第一	68.0	200.0	2052.8	7.5	273.7
	第二	70.5	200.0	2126.4	7.4	287.4
	第三	89.0	200.0	2671.9	6.6	404.8
	平均值	75.8	200.0	2283.7	7.2	322.0
	標準誤差	6.6	0.0	195.3	0.3	41.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)	第一	1590.5	200.0	48853.0	6.1	8008.7
	第二	1546.5	200.0	47437.7	5.8	8178.9
	第三	1575.5	200.0	48370.0	5.5	8794.5
	平均值	1570.8	200.0	48220.2	5.8	8327.4
	標準誤差	12.9	0.0	415.4	0.2	238.7
PBMC+YY101 0.01 μM	第一	95.5	200.0	2863.8	5.2	550.7
	第二	230.0	200.0	6854.4	4.8	1428.0
	平均值	162.8	200.0	4859.1	5.0	989.4
	標準誤差	67.3	0.0	1995.3	0.2	438.6
PBMC+YY101 0.1 μM	第一	90.0	200.0	2701.4	4.4	614.0
	第二	205.5	200.0	6125.1	5.8	1056.0

珠粒名稱：IL-8						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	平均值	147.8	200.0	4413.2	5.1	835.0
	標準誤差	57.8	0.0	1711.8	0.7	221.0
PBMC+YY101 1 μM	第一	149.5	200.0	4461.8	5.5	811.2
	第二	157.5	200.0	4699.1	5.5	854.4
	平均值	153.5	200.0	4580.5	5.5	832.8
	標準誤差	4.0	0.0	118.6	0.0	21.6
PBMC+YY101 10 μM	第一	1227.5	200.0	37311.2	6.4	5829.9
	第二	166.5	200.0	4966.2	6.1	814.1
	平均值	697.0	200.0	21138.7	6.3	3322.0
	標準誤差	530.5	0.0	16172.5	0.2	2507.9
PBMC+YY101 100 μM	第一	664.5	200.0	19929.7	6.4	3114.0
	第二	358.5	200.0	10693.9	7.0	1527.7
	平均值	511.5	200.0	15311.8	6.7	2320.9
	標準誤差	153.0	0.0	4617.9	0.3	793.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.001 μM	第一	1631.5	200.0	50176.1	6.2	8092.9
	第二	1424.5	200.0	43537.7	7.6	5728.6
	平均值	1528.0	200.0	46856.9	6.9	6910.8
	標準誤差	103.5	0.0	3319.2	0.7	1182.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.01 μM	第一	1533.0	200.0	47004.4	5.2	9039.3
	第二	1638.0	200.0	50386.3	5.8	8687.3
	平均值	1585.5	200.0	48695.3	5.5	8863.3
	標準誤差	52.5	0.0	1691.0	0.3	176.0

珠粒名稱：IL-8						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.1 μM	第一	1396.5	200.0	42647.5	6.6	6461.7
	第二	1433.5	200.0	43824.2	5.7	7688.5
	平均值	1415.0	200.0	43235.9	6.2	7075.1
	標準誤差	18.5	0.0	588.4	0.5	613.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 1 μM	第一	1382.5	200.0	42203.1	4.8	8792.3
	第二	1548.0	200.0	47485.8	4.4	10792.2
	平均值	1465.3	200.0	44844.5	4.6	9792.3
	標準誤差	82.8	0.0	2641.4	0.2	1000.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 10 μM	第一	1418.5	200.0	43346.8	5.8	7473.6
	第二	1370.5	200.0	41822.5	6.4	6534.8
	平均值	1394.5	200.0	42584.6	6.1	7004.2
	標準誤差	24.0	0.0	762.2	0.3	469.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 100 μM	第一	1356.0	200.0	41363.0	7.1	5825.8
	第二	1346.5	200.0	41062.3	5.8	7079.7
	平均值	1351.3	200.0	41212.6	6.5	6452.7
	標準誤差	4.8	0.0	150.4	0.7	627.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.001 μM	第一	1479.5	200.0	45291.5	5.7	7945.9
	第二	1465.5	200.0	44844.4	7.1	6316.1
	第三	1677.0	200.0	51649.5	6.6	7825.7
	平均值	1540.7	200.0	47261.8	6.5	7362.6
	標準誤差	68.3	0.0	2197.6	0.4	524.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.01 μM	第一	1486.0	200.0	45499.3	6.4	7109.3

珠粒名稱：IL-8						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	第二	1465.5	200.0	44844.4	6.0	7474.1
	第三	1515.5	200.0	46443.3	6.1	7613.7
	平均值	1489.0	200.0	45595.7	6.2	7399.0
	標準誤差	14.5	0.0	464.1	0.1	150.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.1 μM	第一	1353.5	200.0	41283.9	6.2	6658.7
	第二	1407.5	200.0	42997.0	5.2	8268.7
	第三	1359.5	200.0	41473.9	6.2	6689.3
	平均值	1373.5	200.0	41918.3	5.9	7205.6
	標準誤差	17.1	0.0	542.2	0.3	531.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 1 μM	第一	1476.5	200.0	45195.7	6.3	7173.9
	第二	1478.5	200.0	45259.6	7.1	6374.6
	第三	1560.0	200.0	47871.4	6.2	7721.2
	平均值	1505.0	200.0	46108.9	6.5	7089.9
	標準誤差	27.5	0.0	881.4	0.3	391.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 10 μM	第一	1511.5	200.0	46315.2	6.0	7719.2
	第二	1649.0	200.0	50742.2	6.4	7928.5
	第三	1407.0	200.0	42981.1	7.6	5655.4
	平均值	1522.5	200.0	46679.5	6.7	7101.0
	標準誤差	70.1	0.0	2247.8	0.5	725.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 100 μM	第一	1574.5	200.0	48337.8	6.3	7672.7
	第二	1532.5	200.0	46988.3	6.2	7578.8
	第三	1444.5	200.0	44174.7	5.0	8834.9

珠粒名稱：IL-8						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	平均值	1517.2	200.0	46500.3	5.8	8028.8
	標準誤差	38.3	0.0	1226.3	0.4	404.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.001 μM	第一	861.5	200.0	25949.1	4.5	5766.5
	第二	838.5	200.0	25243.2	5.8	4352.3
	第三	906.5	200.0	27333.0	5.8	4712.6
	平均值	868.8	200.0	26175.1	5.4	4943.8
	標準誤差	20.0	0.0	613.8	0.4	424.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.01 μM	第一	906.0	200.0	27317.6	6.3	4336.1
	第二	964.0	200.0	29106.4	6.2	4694.6
	第三	900.5	200.0	27148.3	5.1	5323.2
	平均值	923.5	200.0	27857.4	5.9	4784.6
	標準誤差	20.3	0.0	626.4	0.4	288.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.1 μM	第一	852.5	200.0	25672.8	6.6	3889.8
	第二	870.5	200.0	26225.6	5.0	5245.1
	第三	853.5	200.0	25703.5	5.7	4509.4
	平均值	858.8	200.0	25867.3	5.8	4548.1
	標準誤差	5.8	0.0	179.4	0.5	391.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 1 μM	第一	872.0	200.0	26271.7	5.5	4776.7
	第二	875.5	200.0	26379.3	4.8	5495.7
	第三	805.5	200.0	24231.7	4.8	5048.3
	平均值	851.0	200.0	25627.6	5.0	5106.9
	標準誤差	22.8	0.0	698.6	0.2	209.6

珠粒名稱：IL-8						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 10 μM	第一	851.0	200.0	25626.7	5.4	4745.7
	第二	841.5	200.0	25335.2	5.8	4368.1
	第三	809.5	200.0	24354.2	4.7	5181.8
	平均值	834.0	200.0	25105.4	5.3	4765.2
	標準誤差	12.6	0.0	384.9	0.3	235.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 100 μM	第一	918.5	200.0	27702.6	6.1	4541.4
	第二	881.5	200.0	26563.8	6.1	4354.7
	第三	793.0	200.0	23849.1	6.0	3974.8
	平均值	864.3	200.0	26038.5	6.1	4290.3
	標準誤差	37.2	0.0	1143.0	0.0	166.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.001 μM	第一	841.0	200.0	25319.8	4.4	5754.5
	第二	932.5	200.0	28134.2	6.0	4689.0
	第三	973.0	200.0	29384.5	4.6	6387.9
	平均值	915.5	200.0	27612.8	5.0	5610.5
	標準誤差	39.0	0.0	1202.0	0.5	495.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.01 μM	第一	928.5	200.0	28010.8	4.5	6224.6
	第二	897.5	200.0	27056.0	6.6	4099.4
	第三	939.5	200.0	28350.1	5.0	5670.0
	平均值	921.8	200.0	27805.6	5.4	5331.3
	標準誤差	12.6	0.0	387.4	0.6	636.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.1 μM	第一	912.0	200.0	27502.4	5.0	5500.5
	第二	822.0	200.0	24737.2	5.6	4417.4

珠粒名稱：IL-8						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	第三	926.5	200.0	27949.2	5.6	4990.9
	平均值	886.8	200.0	26729.6	5.4	4969.6
	標準誤差	32.7	0.0	1004.5	0.2	312.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 1 μM	第一	912.5	200.0	27517.8	5.8	4744.4
	第二	765.5	200.0	23008.1	4.8	4793.4
	第三	954.0	200.0	28797.5	5.3	5433.5
	平均值	877.3	200.0	26441.2	5.3	4990.4
	標準誤差	57.2	0.0	1755.8	0.3	222.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 10 μM	第一	960.5	200.0	28998.3	5.2	5576.6
	第二	1141.5	200.0	34618.6	5.4	6410.8
	第三	812.5	200.0	24446.1	5.6	4365.4
	平均值	971.5	200.0	29354.3	5.4	5450.9
	標準誤差	95.1	0.0	2941.9	0.1	593.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 100 μM	第一	895.5	200.0	26994.4	6.2	4353.9
	第二	798.5	200.0	24017.4	6.4	3752.7
	平均值	847.0	200.0	25505.9	6.3	4053.3
	標準誤差	48.5	0.0	1488.5	0.1	300.6

表29

珠粒名稱：IL-6						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
空白	第一	0.3	200.0	NaN		
	第二	-0.3	200.0	NaN		
	平均值	0.0	200.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
	標準誤差	0.3	0.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
PBMC + 0.5% DMSO	第一	2.3	200.0		7.5	0.0
	第二	3.8	200.0		7.4	0.0
	第三	2.3	200.0		6.6	0.0
	平均值	2.8	200.0	#DIV/0!	7.2	0.0
	標準誤差	0.5	0.0	#DIV/0!	0.3	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)	第一	431.3	200.0	15083.7	6.1	2472.7
	第二	423.3	200.0	14810.7	5.8	2553.6
	第三	407.3	200.0	14264.9	5.5	2593.6
	平均值	420.6	200.0	14719.8	5.8	2540.0
	標準誤差	7.1	0.0	240.7	0.2	35.5
PBMC+YY101 0.01 μM	第一	4.3	200.0		5.2	0.0
	第二	2.3	200.0		4.8	0.0
	平均值	3.3	200.0	#DIV/0!	5.0	0.0
	標準誤差	1.0	0.0	#DIV/0!	0.2	0.0
PBMC+YY101 0.1 μM	第一	1.3	200.0		4.4	0.0
	第二	1.3	200.0		5.8	0.0

珠粒名稱：IL-6						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	平均值	1.3	200.0	#DIV/0!	5.1	0.0
	標準誤差	0.0	0.0	#DIV/0!	0.7	0.0
PBMC+YY101 1 μM	第一	2.3	200.0		5.5	0.0
	第二	1.3	200.0		5.5	0.0
	平均值	1.8	200.0	#DIV/0!	5.5	0.0
	標準誤差	0.5	0.0	#DIV/0!	0.0	0.0
PBMC+YY101 10 μM	第一	27.3	200.0	880.7	6.4	137.6
	第二	3.3	200.0		6.1	0.0
	平均值	15.3	200.0	880.7	6.3	68.8
	標準誤差	12.0	0.0	#DIV/0!	0.2	68.8
PBMC+YY101 100 μM	第一	19.8	200.0	524.7	6.4	82.0
	第二	11.8	200.0		7.0	0.0
	平均值	15.8	200.0	524.7	6.7	41.0
	標準誤差	4.0	0.0	#DIV/0!	0.3	41.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.001 μM	第一	415.8	200.0	14554.8	6.2	2347.5
	第二	365.3	200.0	12833.4	7.6	1688.6
	平均值	390.5	200.0	13694.1	6.9	2018.1
	標準誤差	25.3	0.0	860.7	0.7	329.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.01 μM	第一	427.3	200.0	14947.2	5.2	2874.5
	第二	380.3	200.0	13344.5	5.8	2300.8
	平均值	403.8	200.0	14145.8	5.5	2587.6
	標準誤差	23.5	0.0	801.4	0.3	286.8

珠粒名稱：IL-6						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.1 μM	第一	367.8	200.0	12918.6	6.6	1957.4
	第二	384.3	200.0	13480.8	5.7	2365.0
	平均值	376.0	200.0	13199.7	6.2	2161.2
	標準誤差	8.3	0.0	281.1	0.5	203.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 1 μM	第一	405.8	200.0	14213.7	4.8	2961.2
	第二	428.8	200.0	14998.4	4.4	3408.7
	平均值	417.3	200.0	14606.0	4.6	3185.0
	標準誤差	11.5	0.0	392.3	0.2	223.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 10 μM	第一	431.3	200.0	15083.7	5.8	2600.6
	第二	400.3	200.0	14026.2	6.4	2191.6
	平均值	415.8	200.0	14554.9	6.1	2396.1
	標準誤差	15.5	0.0	528.8	0.3	204.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 100 μM	第一	407.8	200.0	14281.9	7.1	2011.5
	第二	426.3	200.0	14913.1	5.8	2571.2
	平均值	417.0	200.0	14597.5	6.5	2291.4
	標準誤差	9.3	0.0	315.6	0.7	279.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.001 μM	第一	371.3	200.0	13037.8	5.7	2287.3
	第二	359.8	200.0	12646.1	7.1	1781.1
	第三	335.3	200.0	11811.7	6.6	1789.6
	平均值	355.4	200.0	12498.5	6.5	1952.7
	標準誤差	10.6	0.0	361.6	0.4	167.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.01 μM	第一	378.3	200.0	13276.3	6.4	2074.4

珠粒名稱：IL-6						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	第二	385.8	200.0	13531.9	6.0	2255.3
	第三	373.3	200.0	13106.0	6.1	2148.5
	平均值	379.1	200.0	13304.7	6.2	2159.4
	標準誤差	3.6	0.0	123.8	0.1	52.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.1 μM	第一	353.8	200.0	12441.7	6.2	2006.7
	第二	374.8	200.0	13157.1	5.2	2530.2
	第三	365.8	200.0	12850.5	6.2	2072.7
	平均值	364.8	200.0	12816.4	5.9	2203.2
	標準誤差	6.1	0.0	207.2	0.3	164.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 1 μM	第一	377.3	200.0	13242.2	6.3	2101.9
	第二	366.3	200.0	12867.5	7.1	1812.3
	第三	368.8	200.0	12952.6	6.2	2089.1
	平均值	370.8	200.0	13020.8	6.5	2001.1
	標準誤差	3.3	0.0	113.4	0.3	94.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 10 μM	第一	398.8	200.0	13975.0	6.0	2329.2
	第二	430.3	200.0	15049.6	6.4	2351.5
	第三	371.3	200.0	13037.8	7.6	1715.5
	平均值	400.1	200.0	14020.8	6.7	2132.1
	標準誤差	17.0	0.0	581.2	0.5	208.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 100 μM	第一	462.3	200.0	16142.7	6.3	2562.3
	第二	442.3	200.0	15459.3	6.2	2493.4
	第三	428.8	200.0	14998.4	5.0	2999.7

珠粒名稱：IL-6						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	平均值	444.4	200.0	15533.5	5.8	2685.2
	標準誤差	9.7	0.0	332.4	0.4	158.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.001 μM	第一	179.8	200.0	6493.4	4.5	1443.0
	第二	185.3	200.0	6683.4	5.8	1152.3
	第三	194.8	200.0	7011.0	5.8	1208.8
	平均值	186.6	200.0	6729.3	5.4	1268.0
	標準誤差	4.4	0.0	151.1	0.4	89.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.01 μM	第一	201.3	200.0	7234.7	6.3	1148.4
	第二	198.3	200.0	7131.5	6.2	1150.2
	第三	192.3	200.0	6924.8	5.1	1357.8
	平均值	197.3	200.0	7097.0	5.9	1218.8
	標準誤差	2.6	0.0	91.1	0.4	69.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.1 μM	第一	178.8	200.0	6458.9	6.6	978.6
	第二	191.8	200.0	6907.6	5.0	1381.5
	第三	186.8	200.0	6735.2	5.7	1181.6
	平均值	185.8	200.0	6700.6	5.8	1180.6
	標準誤差	3.8	0.0	130.7	0.5	116.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 1 μM	第一	189.3	200.0	6821.4	5.5	1240.3
	第二	200.8	200.0	7217.5	4.8	1503.6
	第三	179.3	200.0	6476.2	4.8	1349.2
	平均值	189.8	200.0	6838.4	5.0	1364.4
	標準誤差	6.2	0.0	214.2	0.2	76.4

珠粒名稱：IL-6						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 10 μM	第一	191.3	200.0	6890.4	5.4	1276.0
	第二	185.8	200.0	6700.7	5.8	1155.3
	第三	186.3	200.0	6717.9	4.7	1429.3
	平均值	187.8	200.0	6769.7	5.3	1286.9
	標準誤差	1.8	0.0	60.6	0.3	79.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 100 μM	第一	217.8	200.0	7801.4	6.1	1278.9
	第二	215.3	200.0	7715.7	6.1	1264.9
	第三	200.3	200.0	7200.3	6.0	1200.1
	平均值	211.1	200.0	7572.5	6.1	1247.9
	標準誤差	5.5	0.0	187.7	0.0	24.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.001 μM	第一	175.8	200.0	6355.1	4.4	1444.3
	第二	211.3	200.0	7578.4	6.0	1263.1
	第三	204.3	200.0	7337.9	4.6	1595.2
	平均值	197.1	200.0	7090.4	5.0	1434.2
	標準誤差	10.9	0.0	374.2	0.5	96.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.01 μM	第一	196.3	200.0	7062.6	4.5	1569.5
	第二	194.8	200.0	7011.0	6.6	1062.3
	第三	187.3	200.0	6752.4	5.0	1350.5
	平均值	192.8	200.0	6942.0	5.4	1327.4
	標準誤差	2.8	0.0	96.0	0.6	146.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.1 μM	第一	180.8	200.0	6528.0	5.0	1305.6
	第二	169.8	200.0	6147.3	5.6	1097.7

珠粒名稱：IL-6						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	第三	197.3	200.0	7097.1	5.6	1267.3
	平均值	182.6	200.0	6590.8	5.4	1223.6
	標準誤差	8.0	0.0	276.0	0.2	63.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 1 μM	第一	198.3	200.0	7131.5	5.8	1229.6
	第二	170.3	200.0	6164.6	4.8	1284.3
	第三	214.3	200.0	7681.3	5.3	1449.3
	平均值	194.3	200.0	6992.5	5.3	1321.1
	標準誤差	12.9	0.0	443.3	0.3	66.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 10 μM	第一	203.3	200.0	7303.5	5.2	1404.5
	第二	415.8	200.0	14554.8	5.4	2695.3
	第三	185.3	200.0	6683.4	5.6	1193.5
	平均值	268.1	200.0	9513.9	5.4	1764.4
	標準誤差	74.0	0.0	2526.8	0.1	469.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 100 μM	第一	205.8	200.0	7389.4	6.2	1191.8
	第二	199.8	200.0	7183.1	6.4	1122.4
	平均值	202.8	200.0	7286.3	6.3	1157.1
	標準誤差	3.0	0.0	103.2	0.1	34.7

表30

珠粒名稱：TNF-α						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
空白	第一	0.0	10.0	NaN		
	第二	0.0	10.0	NaN		
	平均值	0.0	10.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
	標準誤差	0.0	0.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
PBMC + 0.5% DMSO	第一	1.0	10.0	16.4	7.5	2.2
	第二	2.0	10.0	19.0	7.4	2.6
	第三	1.5	10.0	17.7	6.6	2.7
	平均值	1.5	10.0	17.7	7.2	2.5
	標準誤差	0.3	0.0	0.7	0.3	0.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)	第一	1068.5	10.0	3196.1	6.1	524.0
	第二	986.0	10.0	2941.3	5.8	507.1
	第三	943.5	10.0	2810.4	5.5	511.0
	平均值	999.3	10.0	2982.6	5.8	514.0
	標準誤差	36.7	0.0	113.2	0.2	5.1
PBMC+YY101 0.01 μM	第一	5.0	10.0	26.8	5.2	5.1
	第二	6.0	10.0	29.4	4.8	6.1
	平均值	5.5	10.0	28.1	5.0	5.6
	標準誤差	0.5	0.0	1.3	0.2	0.5
PBMC+YY101 0.1 μM	第一	5.0	10.0	26.8	4.4	6.1
	第二	7.0	10.0	32.0	5.8	5.5

珠粒名稱：TNF-α						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	平均值	6.0	10.0	29.4	5.1	5.8
	標準誤差	1.0	0.0	2.6	0.7	0.3
PBMC+YY101 1 μM	第一	7.0	10.0	32.0	5.5	5.8
	第二	8.0	10.0	34.6	5.5	6.3
	平均值	7.5	10.0	33.3	5.5	6.1
	標準誤差	0.5	0.0	1.3	0.0	0.2
PBMC+YY101 10 μM	第一	29.0	10.0	90.9	6.4	14.2
	第二	7.0	10.0	32.0	6.1	5.2
	平均值	18.0	10.0	61.4	6.3	9.7
	標準誤差	11.0	0.0	29.4	0.2	4.5
PBMC+YY101 100 μM	第一	30.5	10.0	95.0	6.4	14.8
	第二	14.0	10.0	50.5	7.0	7.2
	平均值	22.3	10.0	72.7	6.7	11.0
	標準誤差	8.3	0.0	22.2	0.3	3.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.001 μM	第一	861.0	10.0	2557.1	6.2	412.4
	第二	841.0	10.0	2495.8	7.6	328.4
	平均值	851.0	10.0	2526.4	6.9	370.4
	標準誤差	10.0	0.0	30.6	0.7	42.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.01 μM	第一	1000.0	10.0	2984.4	5.2	573.9
	第二	837.0	10.0	2483.6	5.8	428.2
	平均值	918.5	10.0	2734.0	5.5	501.1
	標準誤差	81.5	0.0	250.4	0.3	72.9

珠粒名稱：TNF-α						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.1 μM	第一	869.0	10.0	2581.6	6.6	391.1
	第二	751.0	10.0	2221.0	5.7	389.6
	平均值	810.0	10.0	2401.3	6.2	390.4
	標準誤差	59.0	0.0	180.3	0.5	0.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 1 μM	第一	942.5	10.0	2807.3	4.8	584.9
	第二	670.0	10.0	1974.8	4.4	448.8
	平均值	806.3	10.0	2391.0	4.6	516.8
	標準誤差	136.3	0.0	416.3	0.2	68.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 10 μM	第一	1003.5	10.0	2995.2	5.8	516.4
	第二	964.0	10.0	2873.5	6.4	449.0
	平均值	983.8	10.0	2934.4	6.1	482.7
	標準誤差	19.8	0.0	60.9	0.3	33.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 100 μM	第一	802.0	10.0	2376.5	7.1	334.7
	第二	778.0	10.0	2303.3	5.8	397.1
	平均值	790.0	10.0	2339.9	6.5	365.9
	標準誤差	12.0	0.0	36.6	0.7	31.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.001 μM	第一	854.5	10.0	2537.1	5.7	445.1
	第二	878.0	10.0	2609.2	7.1	367.5
	第三	729.0	10.0	2154.0	6.6	326.4
	平均值	820.5	10.0	2433.4	6.5	379.7
	標準誤差	46.3	0.0	141.3	0.4	34.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.01 μM	第一	946.5	10.0	2819.6	6.4	440.6

珠粒名稱：TNF-α						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	第二	935.0	10.0	2784.2	6.0	464.0
	第三	887.0	10.0	2636.8	6.1	432.3
	平均值	922.8	10.0	2746.9	6.2	445.6
	標準誤差	18.2	0.0	56.0	0.1	9.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.1 μM	第一	937.5	10.0	2791.9	6.2	450.3
	第二	963.0	10.0	2870.4	5.2	552.0
	第三	971.0	10.0	2895.0	6.2	466.9
	平均值	957.2	10.0	2852.4	5.9	489.7
	標準誤差	10.1	0.0	31.1	0.3	31.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 1 μM	第一	920.0	10.0	2738.1	6.3	434.6
	第二	844.5	10.0	2506.5	7.1	353.0
	第三	814.0	10.0	2413.2	6.2	389.2
	平均值	859.5	10.0	2552.6	6.5	392.3
	標準誤差	31.5	0.0	96.6	0.3	23.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 10 μM	第一	921.0	10.0	2741.2	6.0	456.9
	第二	942.5	10.0	2807.3	6.4	438.6
	第三	905.0	10.0	2692.0	7.6	354.2
	平均值	922.8	10.0	2746.8	6.7	416.6
	標準誤差	10.9	0.0	33.4	0.5	31.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 100 μM	第一	865.0	10.0	2569.3	6.3	407.8
	第二	783.0	10.0	2318.5	6.2	374.0
	第三	823.5	10.0	2442.3	5.0	488.5

珠粒名稱：TNF-α						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	平均值	823.8	10.0	2443.4	5.8	423.4
	標準誤差	23.7	0.0	72.4	0.4	34.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.001 μM	第一	427.5	10.0	1245.3	4.5	276.7
	第二	426.0	10.0	1240.9	5.8	213.9
	第三	441.0	10.0	1285.6	5.8	221.7
	平均值	431.5	10.0	1257.3	5.4	237.4
	標準誤差	4.8	0.0	14.2	0.4	19.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.01 μM	第一	449.0	10.0	1309.5	6.3	207.9
	第二	441.0	10.0	1285.6	6.2	207.4
	第三	441.0	10.0	1285.6	5.1	252.1
	平均值	443.7	10.0	1293.5	5.9	222.4
	標準誤差	2.7	0.0	8.0	0.4	14.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.1 μM	第一	437.0	10.0	1273.7	6.6	193.0
	第二	438.0	10.0	1276.6	5.0	255.3
	第三	432.0	10.0	1258.7	5.7	220.8
	平均值	435.7	10.0	1269.7	5.8	223.0
	標準誤差	1.9	0.0	5.5	0.5	18.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 1 μM	第一	440.0	10.0	1282.6	5.5	233.2
	第二	415.0	10.0	1208.1	4.8	251.7
	第三	439.0	10.0	1279.6	4.8	266.6
	平均值	431.3	10.0	1256.8	5.0	250.5
	標準誤差	8.2	0.0	24.4	0.2	9.7

珠粒名稱：TNF-α						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 10 μM	第一	479.0	10.0	1399.2	5.4	259.1
	第二	431.0	10.0	1255.8	5.8	216.5
	第三	458.0	10.0	1336.4	4.7	284.3
	平均值	456.0	10.0	1330.4	5.3	253.3
	標準誤差	13.9	0.0	41.5	0.3	19.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 100 μM	第一	340.0	10.0	985.6	6.1	161.6
	第二	331.5	10.0	960.5	6.1	157.5
	第三	331.0	10.0	959.0	6.0	159.8
	平均值	334.2	10.0	968.4	6.1	159.6
	標準誤差	2.9	0.0	8.6	0.0	1.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.001 μM	第一	428.5	10.0	1248.3	4.4	283.7
	第二	481.0	10.0	1405.1	6.0	234.2
	第三	453.0	10.0	1321.4	4.6	287.3
	平均值	454.2	10.0	1325.0	5.0	268.4
	標準誤差	15.2	0.0	45.3	0.5	17.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.01 μM	第一	440.0	10.0	1282.6	4.5	285.0
	第二	453.5	10.0	1322.9	6.6	200.4
	第三	471.5	10.0	1376.7	5.0	275.3
	平均值	455.0	10.0	1327.4	5.4	253.6
	標準誤差	9.1	0.0	27.3	0.6	26.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.1 μM	第一	430.5	10.0	1254.3	5.0	250.9
	第二	457.0	10.0	1333.4	5.6	238.1

珠粒名稱：TNF-α						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	第三	469.0	10.0	1369.2	5.6	244.5
	平均值	452.2	10.0	1319.0	5.4	244.5
	標準誤差	11.4	0.0	34.0	0.2	3.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 1 μM	第一	456.0	10.0	1330.4	5.8	229.4
	第二	391.0	10.0	1136.7	4.8	236.8
	第三	451.0	10.0	1315.4	5.3	248.2
	平均值	432.7	10.0	1260.8	5.3	238.1
	標準誤差	20.9	0.0	62.2	0.3	5.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 10 μM	第一	404.0	10.0	1175.4	5.2	226.0
	第二	429.0	10.0	1249.8	5.4	231.4
	第三	452.0	10.0	1318.4	5.6	235.4
	平均值	428.3	10.0	1247.9	5.4	231.0
	標準誤差	13.9	0.0	41.3	0.1	2.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 100 μM	第一	330.0	10.0	956.0	6.2	154.2
	第二	293.0	10.0	847.0	6.4	132.4
	平均值	311.5	10.0	901.5	6.3	143.3
	標準誤差	18.5	0.0	54.5	0.1	10.9

表31

珠粒名稱：CCL3/MIP-1α						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
空白	第一	0.5	10.0	NaN		
	第二	-0.5	10.0	NaN		
	平均值	0.0	10.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
	標準誤差	0.5	0.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
PBMC + 0.5% DMSO	第一	-0.5	10.0		7.5	0.0
	第二	-0.5	10.0		7.4	0.0
	第三	-0.5	10.0		6.6	0.0
	平均值	-0.5	10.0	#DIV/0!	7.2	0.0
	標準誤差	0.0	0.0	#DIV/0!	0.3	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)	第一	2832.5	10.0	33012.9	6.1	5411.9
	第二	2469.5	10.0	30553.0	5.8	5267.8
	第三	2329.0	10.0	29577.8	5.5	5377.8
	平均值	2543.7	10.0	31047.9	5.8	5352.5
	標準誤差	150.0	0.0	1022.0	0.2	43.5
PBMC+YY101 0.01 μM	第一	0.5	10.0		5.2	0.0
	第二	-1.0	10.0		4.8	0.0
	平均值	-0.3	10.0	#DIV/0!	5.0	0.0
	標準誤差	0.8	0.0	#DIV/0!	0.2	0.0
PBMC+YY101 0.1 μM	第一	-0.5	10.0		4.4	0.0
	第二	-0.5	10.0		5.8	0.0

珠粒名稱：CCL3/MIP-1α						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	平均值	-0.5	10.0	#DIV/0!	5.1	0.0
	標準誤差	0.0	0.0	#DIV/0!	0.7	0.0
PBMC+YY101 1 μM	第一	1.5	10.0	588.0	5.5	106.9
	第二	0.5	10.0		5.5	0.0
	平均值	1.0	10.0	588.0	5.5	53.5
	標準誤差	0.5	0.0	#DIV/0!	0.0	53.5
PBMC+YY101 10 μM	第一	7.5	10.0	1997.0	6.4	312.0
	第二	-0.5	10.0		6.1	0.0
	平均值	3.5	10.0	1997.0	6.3	156.0
	標準誤差	4.0	0.0	#DIV/0!	0.2	156.0
PBMC+YY101 100 μM	第一	2.5	10.0	1030.2	6.4	161.0
	第二	-0.5	10.0		7.0	0.0
	平均值	1.0	10.0	1030.2	6.7	80.5
	標準誤差	1.5	0.0	#DIV/0!	0.3	80.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.001 μM	第一	2391.5	10.0	30013.4	6.2	4840.9
	第二	2296.5	10.0	29350.1	7.6	3861.9
	平均值	2344.0	10.0	29681.8	6.9	4351.4
	標準誤差	47.5	0.0	331.7	0.7	489.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.01 μM	第一	2786.0	10.0	32701.9	5.2	6288.8
	第二	2444.5	10.0	30380.5	5.8	5238.0
	平均值	2615.3	10.0	31541.2	5.5	5763.4
	標準誤差	170.8	0.0	1160.7	0.3	525.4

珠粒名稱：CCL3/MIP-1α						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.1 μM	第一	2010.0	10.0	27301.7	6.6	4136.6
	第二	1672.5	10.0	24770.7	5.7	4345.7
	平均值	1841.3	10.0	26036.2	6.2	4241.2
	標準誤差	168.8	0.0	1265.5	0.5	104.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 1 μM	第一	1962.5	10.0	26954.1	4.8	5615.4
	第二	1468.5	10.0	23157.9	4.4	5263.2
	平均值	1715.5	10.0	25056.0	4.6	5439.3
	標準誤差	247.0	0.0	1898.1	0.2	176.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 10 μM	第一	1875.5	10.0	26310.6	5.8	4536.3
	第二	1893.5	10.0	26444.5	6.4	4131.9
	平均值	1884.5	10.0	26377.5	6.1	4334.1
	標準誤差	9.0	0.0	66.9	0.3	202.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 100 μM	第一	1943.0	10.0	26810.6	7.1	3776.1
	第二	1557.5	10.0	23870.5	5.8	4115.6
	平均值	1750.3	10.0	25340.6	6.5	3945.9
	標準誤差	192.8	0.0	1470.0	0.7	169.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.001 μM	第一	2104.5	10.0	27986.1	5.7	4909.8
	第二	1995.5	10.0	27195.8	7.1	3830.4
	第三	1764.5	10.0	25475.7	6.6	3860.0
	平均值	1954.8	10.0	26885.9	6.5	4200.1
	標準誤差	100.2	0.0	741.1	0.4	355.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.01 μM	第一	2293.5	10.0	29329.0	6.4	4582.7

珠粒名稱：CCL3/MIP-1α						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	第二	2303.0	10.0	29395.7	6.0	4899.3
	第三	2116.5	10.0	28072.3	6.1	4602.0
	平均值	2237.7	10.0	28932.4	6.2	4694.7
	標準誤差	60.6	0.0	430.4	0.1	102.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.1 μM	第一	2157.0	10.0	28362.4	6.2	4574.6
	第二	2199.5	10.0	28665.1	5.2	5512.5
	第三	2154.5	10.0	28344.5	6.2	4571.7
	平均值	2170.3	10.0	28457.4	5.9	4886.3
	標準誤差	14.6	0.0	104.0	0.3	313.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 1 μM	第一	2206.5	10.0	28714.8	6.3	4557.9
	第二	2029.0	10.0	27440.0	7.1	3864.8
	第三	2109.5	10.0	28022.0	6.2	4519.7
	平均值	2115.0	10.0	28059.0	6.5	4314.1
	標準誤差	51.3	0.0	368.5	0.3	224.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 10 μM	第一	2406.5	10.0	30117.5	6.0	5019.6
	第二	2501.0	10.0	30769.7	6.4	4807.8
	第三	2251.0	10.0	29029.8	7.6	3819.7
	平均值	2386.2	10.0	29972.3	6.7	4549.0
	標準誤差	72.9	0.0	507.5	0.5	369.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 100 μM	第一	3190.5	10.0	35374.6	6.3	5615.0
	第二	2648.5	10.0	31775.7	6.2	5125.1
	第三	2798.0	10.0	32782.2	5.0	6556.4

珠粒名稱：CCL3/MIP-1α						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	平均值	2879.0	10.0	33310.8	5.8	5765.5
	標準誤差	161.6	0.0	1072.0	0.4	420.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.001 μM	第一	134.5	10.0	7525.9	4.5	1672.4
	第二	126.5	10.0	7321.9	5.8	1262.4
	第三	137.0	10.0	7588.4	5.8	1308.3
	平均值	132.7	10.0	7478.7	5.4	1414.4
	標準誤差	3.2	0.0	80.5	0.4	129.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.01 μM	第一	138.5	10.0	7625.5	6.3	1210.4
	第二	137.5	10.0	7600.8	6.2	1225.9
	第三	134.5	10.0	7525.9	5.1	1475.7
	平均值	136.8	10.0	7584.1	5.9	1304.0
	標準誤差	1.2	0.0	29.9	0.4	86.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.1 μM	第一	113.5	10.0	6974.8	6.6	1056.8
	第二	127.0	10.0	7334.8	5.0	1467.0
	第三	114.5	10.0	7002.2	5.7	1228.5
	平均值	118.3	10.0	7103.9	5.8	1250.7
	標準誤差	4.3	0.0	115.7	0.5	118.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 1 μM	第一	129.5	10.0	7399.2	5.5	1345.3
	第二	138.0	10.0	7613.2	4.8	1586.1
	第三	137.5	10.0	7600.8	4.8	1583.5
	平均值	135.0	10.0	7537.7	5.0	1505.0
	標準誤差	2.8	0.0	69.4	0.2	79.8

珠粒名稱：CCL3/MIP-1α						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 10 μM	第一	152.5	10.0	7962.5	5.4	1474.5
	第二	128.5	10.0	7373.5	5.8	1271.3
	第三	148.5	10.0	7868.0	4.7	1674.0
	平均值	143.2	10.0	7734.7	5.3	1473.3
	標準誤差	7.4	0.0	182.6	0.3	116.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 100 μM	第一	164.5	10.0	8238.4	6.1	1350.6
	第二	157.0	10.0	8067.3	6.1	1322.5
	第三	137.5	10.0	7600.8	6.0	1266.8
	平均值	153.0	10.0	7968.8	6.1	1313.3
	標準誤差	8.0	0.0	190.5	0.0	24.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.001 μM	第一	139.0	10.0	7637.9	4.4	1735.9
	第二	163.0	10.0	8204.6	6.0	1367.4
	第三	152.5	10.0	7962.5	4.6	1731.0
	平均值	151.5	10.0	7935.0	5.0	1611.4
	標準誤差	6.9	0.0	164.2	0.5	122.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.01 μM	第一	145.5	10.0	7796.2	4.5	1732.5
	第二	153.5	10.0	7985.9	6.6	1210.0
	第三	148.5	10.0	7868.0	5.0	1573.6
	平均值	149.2	10.0	7883.4	5.4	1505.4
	標準誤差	2.3	0.0	55.3	0.6	154.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.1 μM	第一	134.0	10.0	7513.4	5.0	1502.7
	第二	138.5	10.0	7625.5	5.6	1361.7

珠粒名稱：CCL3/MIP-1α						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	第三	145.5	10.0	7796.2	5.6	1392.2
	平均值	139.3	10.0	7645.0	5.4	1418.9
	標準誤差	3.3	0.0	82.2	0.2	42.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 1 μM	第一	152.5	10.0	7962.5	5.8	1372.8
	第二	110.5	10.0	6891.7	4.8	1435.8
	第三	156.5	10.0	8055.7	5.3	1520.0
	平均值	139.8	10.0	7636.6	5.3	1442.9
	標準誤差	14.7	0.0	373.5	0.3	42.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 10 μM	第一	133.5	10.0	7500.8	5.2	1442.5
	第二	131.5	10.0	7450.2	5.4	1379.7
	第三	148.5	10.0	7868.0	5.6	1405.0
	平均值	137.8	10.0	7606.3	5.4	1409.0
	標準誤差	5.4	0.0	131.6	0.1	18.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 100 μM	第一	152.5	10.0	7962.5	6.2	1284.3
	第二	136.5	10.0	7575.9	6.4	1183.7
	平均值	144.5	10.0	7769.2	6.3	1234.0
	標準誤差	8.0	0.0	193.3	0.1	50.3

表32

珠粒名稱：CCL4/MIP-1β						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
空白	第一	0.0	10.0	NaN		
	第二	0.0	10.0	NaN		
	平均值	0.0	10.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
	標準誤差	0.0	0.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
PBMC + 0.5% DMSO	第一	0.0	10.0		7.5	0.0
	第二	0.0	10.0		7.4	0.0
	第三	0.0	10.0		6.6	0.0
	平均值	0.0	10.0	#DIV/0!	7.2	0.0
	標準誤差	0.0	0.0	#DIV/0!	0.3	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)	第一	794.0	10.0	18382.1	6.1	3013.5
	第二	724.0	10.0	17299.3	5.8	2982.6
	第三	697.5	10.0	16886.0	5.5	3070.2
	平均值	738.5	10.0	17522.4	5.8	3022.1
	標準誤差	28.8	0.0	446.1	0.2	25.6
PBMC+YY101 0.01 μM	第一	0.0	10.0		5.2	0.0
	第二	0.0	10.0		4.8	0.0
	平均值	0.0	10.0	#DIV/0!	5.0	0.0
	標準誤差	0.0	0.0	#DIV/0!	0.2	0.0
PBMC+YY101 0.1 μM	第一	0.0	10.0		4.4	0.0
	第二	0.0	10.0		5.8	0.0
	平均值	0.0	10.0	#DIV/0!	5.1	0.0
	標準誤差	0.0	0.0	#DIV/0!	0.7	0.0

PBMC+YY101 1 μM	第一	-1.0	10.0		5.5	0.0
	第二	-0.5	10.0		5.5	0.0
	平均值	-0.8	10.0	#DIV/0!	5.5	0.0
	標準誤差	0.3	0.0	#DIV/0!	0.0	0.0
PBMC+YY101 10 μM	第一	10.0	10.0	1948.5	6.4	304.4
	第二	1.0	10.0		6.1	0.0
	平均值	5.5	10.0	1948.5	6.3	152.2
	標準誤差	4.5	0.0	#DIV/0!	0.2	152.2
PBMC+YY101 100 μM	第一	10.0	10.0	1948.5	6.4	304.4
	第二	3.0	10.0	772.9	7.0	110.4
	平均值	6.5	10.0	1360.7	6.7	207.4
	標準誤差	3.5	0.0	587.8	0.3	97.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.001 μM	第一	615.0	10.0	15584.4	6.2	2513.6
	第二	573.0	10.0	14911.0	7.6	1962.0
	平均值	594.0	10.0	15247.7	6.9	2237.8
	標準誤差	21.0	0.0	336.7	0.7	275.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.01 μM	第一	700.0	10.0	16925.1	5.2	3254.8
	第二	628.0	10.0	15791.2	5.8	2722.6
	平均值	664.0	10.0	16358.1	5.5	2988.7
	標準誤差	36.0	0.0	566.9	0.3	266.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.1 μM	第一	524.0	10.0	14113.8	6.6	2138.5
	第二	442.0	10.0	12744.4	5.7	2235.9
	平均值	483.0	10.0	13429.1	6.2	2187.2
	標準誤差	41.0	0.0	684.7	0.5	48.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 1 μM	第一	599.0	10.0	15328.8	4.8	3193.5
	第二	397.0	10.0	11968.5	4.4	2720.1

	平均值	498.0	10.0	13648.6	4.6	2956.8
	標準誤差	101.0	0.0	1680.2	0.2	236.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 10 μM	第一	630.0	10.0	15822.9	5.8	2728.1
	第二	629.0	10.0	15807.1	6.4	2469.9
	平均值	629.5	10.0	15815.0	6.1	2599.0
	標準誤差	0.5	0.0	7.9	0.3	129.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 100 μM	第一	631.5	10.0	15846.7	7.1	2231.9
	第二	565.5	10.0	14789.8	5.8	2550.0
	平均值	598.5	10.0	15318.3	6.5	2391.0
	標準誤差	33.0	0.0	528.5	0.7	159.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.001 μM	第一	551.5	10.0	14562.9	5.7	2554.9
	第二	527.0	10.0	14163.0	7.1	1994.8
	第三	469.0	10.0	13200.9	6.6	2000.1
	平均值	515.8	10.0	13975.6	6.5	2183.3
	標準誤差	24.5	0.0	404.2	0.4	185.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.01 μM	第一	611.0	10.0	15520.6	6.4	2425.1
	第二	596.5	10.0	15288.8	6.0	2548.1
	第三	560.0	10.0	14700.8	6.1	2410.0
	平均值	589.2	10.0	15170.0	6.2	2461.1
	標準誤差	15.2	0.0	244.0	0.1	43.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.1 μM	第一	576.0	10.0	14959.4	6.2	2412.8
	第二	592.0	10.0	15216.6	5.2	2926.3
	第三	584.0	10.0	15088.1	6.2	2433.6
	平均值	584.0	10.0	15088.0	5.9	2590.9
	標準誤差	4.6	0.0	74.3	0.3	167.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 1 μM	第一	594.0	10.0	15248.7	6.3	2420.4

	第二	556.5	10.0	14644.0	7.1	2062.5
	第三	547.0	10.0	14489.7	6.2	2337.0
	平均值	565.8	10.0	14794.1	6.5	2273.3
	標準誤差	14.3	0.0	231.6	0.3	108.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 10 μM	第一	614.0	10.0	15568.4	6.0	2594.7
	第二	651.0	10.0	16155.4	6.4	2524.3
	第三	560.0	10.0	14700.8	7.6	1934.3
	平均值	608.3	10.0	15474.9	6.7	2351.1
	標準誤差	26.4	0.0	422.5	0.5	209.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 100 μM	第一	537.0	10.0	14326.7	6.3	2274.1
	第二	474.5	10.0	13293.2	6.2	2144.1
	第三	488.0	10.0	13518.7	5.0	2703.7
	平均值	499.8	10.0	13712.9	5.8	2374.0
	標準誤差	19.0	0.0	313.7	0.4	169.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.001 μM	第一	158.0	10.0	7267.3	4.5	1615.0
	第二	156.0	10.0	7220.3	5.8	1244.9
	第三	158.0	10.0	7267.3	5.8	1253.0
	平均值	157.3	10.0	7251.7	5.4	1370.9
	標準誤差	0.7	0.0	15.7	0.4	122.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.01 μM	第一	167.5	10.0	7487.6	6.3	1188.5
	第二	164.0	10.0	7407.0	6.2	1194.7
	第三	159.0	10.0	7290.8	5.1	1429.6
	平均值	163.5	10.0	7395.1	5.9	1270.9
	標準誤差	2.5	0.0	57.1	0.4	79.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.1 μM	第一	152.0	10.0	7125.7	6.6	1079.6
	第二	151.0	10.0	7101.9	5.0	1420.4

	第三	141.0	10.0	6860.2	5.7	1203.6
	平均值	148.0	10.0	7029.3	5.8	1234.5
	標準誤差	3.5	0.0	84.8	0.5	99.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 1 μM	第一	151.0	10.0	7101.9	5.5	1291.2
	第二	152.0	10.0	7125.7	4.8	1484.5
	第三	158.0	10.0	7267.3	4.8	1514.0
	平均值	153.7	10.0	7165.0	5.0	1429.9
	標準誤差	2.2	0.0	51.7	0.2	69.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 10 μM	第一	166.0	10.0	7453.1	5.4	1380.2
	第二	153.5	10.0	7161.3	5.8	1234.7
	第三	161.5	10.0	7349.0	4.7	1563.6
	平均值	160.3	10.0	7321.1	5.3	1392.8
	標準誤差	3.7	0.0	85.4	0.3	95.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 100 μM	第一	119.0	10.0	6303.5	6.1	1033.4
	第二	121.5	10.0	6368.7	6.1	1044.1
	第三	115.0	10.0	6197.9	6.0	1033.0
	平均值	118.5	10.0	6290.1	6.1	1036.8
	標準誤差	1.9	0.0	49.8	0.0	3.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.001 μM	第一	165.5	10.0	7441.6	4.4	1691.3
	第二	185.0	10.0	7881.5	6.0	1313.6
	第三	182.5	10.0	7826.1	4.6	1701.3
	平均值	177.7	10.0	7716.4	5.0	1568.7
	標準誤差	6.1	0.0	138.3	0.5	127.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.01 μM	第一	178.0	10.0	7725.6	4.5	1716.8
	第二	177.0	10.0	7703.2	6.6	1167.1
	第三	183.0	10.0	7837.2	5.0	1567.4

	平均值	179.3	10.0	7755.3	5.4	1483.8
	標準誤差	1.9	0.0	41.4	0.6	164.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.1 μM	第一	153.5	10.0	7161.3	5.0	1432.3
	第二	159.5	10.0	7302.4	5.6	1304.0
	第三	173.0	10.0	7612.9	5.6	1359.5
	平均值	162.0	10.0	7358.9	5.4	1365.2
	標準誤差	5.8	0.0	133.4	0.2	37.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 1 μM	第一	175.0	10.0	7658.2	5.8	1320.4
	第二	137.0	10.0	6761.7	4.8	1408.7
	第三	175.0	10.0	7658.2	5.3	1444.9
	平均值	162.3	10.0	7359.3	5.3	1391.3
	標準誤差	12.7	0.0	298.8	0.3	37.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 10 μM	第一	159.0	10.0	7290.8	5.2	1402.1
	第二	158.0	10.0	7267.3	5.4	1345.8
	第三	161.0	10.0	7337.4	5.6	1310.3
	平均值	159.3	10.0	7298.5	5.4	1352.7
	標準誤差	0.9	0.0	20.6	0.1	26.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 100 μM	第一	118.5	10.0	6290.4	6.2	1014.6
	第二	104.0	10.0	5899.5	6.4	921.8
	平均值	111.3	10.0	6094.9	6.3	968.2
	標準誤差	7.3	0.0	195.4	0.1	46.4

表33

珠粒名稱：CCL5/RANTES						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
空白	第一	0.5	2.0	NaN		
	第二	-0.5	2.0	NaN		
	平均值	0.0	2.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
	標準誤差	0.5	0.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
PBMC + 0.5% DMSO	第一	49.5	2.0	35.7	7.5	4.8
	第二	42.5	2.0	31.0	7.4	4.2
	第三	31.0	2.0	22.5	6.6	3.4
	平均值	41.0	2.0	29.7	7.2	4.1
	標準誤差	5.4	0.0	3.9	0.3	0.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)	第一	1262.5	2.0	448.6	6.1	73.5
	第二	1084.5	2.0	396.8	5.8	68.4
	第三	1296.0	2.0	458.2	5.5	83.3
	平均值	1214.3	2.0	434.5	5.8	75.1
	標準誤差	65.6	0.0	19.1	0.2	4.4
PBMC+YY101 0.01 μM	第一	37.5	2.0	27.5	5.2	5.3
	第二	66.5	2.0	46.1	4.8	9.6
	平均值	52.0	2.0	36.8	5.0	7.4
	標準誤差	14.5	0.0	9.3	0.2	2.2
PBMC+YY101 0.1 μM	第一	43.5	2.0	31.7	4.4	7.2
	第二	57.5	2.0	40.7	5.8	7.0

珠粒名稱：CCL5/RANTES						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	平均值	50.5	2.0	36.2	5.1	7.1
	標準誤差	7.0	0.0	4.5	0.7	0.1
PBMC+YY101 1 μM	第一	45.5	2.0	33.0	5.5	6.0
	第二	52.5	2.0	37.6	5.5	6.8
	平均值	49.0	2.0	35.3	5.5	6.4
	標準誤差	3.5	0.0	2.3	0.0	0.4
PBMC+YY101 10 μM	第一	201.5	2.0	109.6	6.4	17.1
	第二	70.5	2.0	48.3	6.1	7.9
	平均值	136.0	2.0	79.0	6.3	12.5
	標準誤差	65.5	0.0	30.6	0.2	4.6
PBMC+YY101 100 μM	第一	131.5	2.0	79.2	6.4	12.4
	第二	82.5	2.0	55.0	7.0	7.9
	平均值	107.0	2.0	67.1	6.7	10.1
	標準誤差	24.5	0.0	12.1	0.3	2.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.001 μM	第一	1222.5	2.0	437.0	6.2	70.5
	第二	1145.5	2.0	414.6	7.6	54.6
	平均值	1184.0	2.0	425.8	6.9	62.5
	標準誤差	38.5	0.0	11.2	0.7	8.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.01 μM	第一	1212.5	2.0	434.1	5.2	83.5
	第二	1054.0	2.0	387.9	5.8	66.9
	平均值	1133.3	2.0	411.0	5.5	75.2
	標準誤差	79.3	0.0	23.1	0.3	8.3

珠粒名稱：CCL5/RANTES						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.1 μM	第一	904.5	2.0	343.6	6.6	52.1
	第二	898.0	2.0	341.6	5.7	59.9
	平均值	901.3	2.0	342.6	6.2	56.0
	標準誤差	3.3	0.0	1.0	0.5	3.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 1 μM	第一	1248.5	2.0	444.5	4.8	92.6
	第二	763.5	2.0	300.9	4.4	68.4
	平均值	1006.0	2.0	372.7	4.6	80.5
	標準誤差	242.5	0.0	71.8	0.2	12.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 10 μM	第一	959.5	2.0	360.0	5.8	62.1
	第二	1078.5	2.0	395.1	6.4	61.7
	平均值	1019.0	2.0	377.5	6.1	61.9
	標準誤差	59.5	0.0	17.5	0.3	0.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 100 μM	第一	903.5	2.0	343.3	7.1	48.4
	第二	947.5	2.0	356.4	5.8	61.5
	平均值	925.5	2.0	349.9	6.5	54.9
	標準誤差	22.0	0.0	6.6	0.7	6.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.001 μM	第一	1120.5	2.0	407.4	5.7	71.5
	第二	1139.5	2.0	412.9	7.1	58.2
	第三	1049.5	2.0	386.6	6.6	58.6
	平均值	1103.2	2.0	402.3	6.5	62.7
	標準誤差	27.4	0.0	8.0	0.4	4.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.01 μM	第一	1358.5	2.0	476.2	6.4	74.4

珠粒名稱：CCL5/RANTES						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	第二	1246.5	2.0	443.9	6.0	74.0
	第三	1240.5	2.0	442.2	6.1	72.5
	平均值	1281.8	2.0	454.1	6.2	73.6
	標準誤差	38.4	0.0	11.0	0.1	0.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.1 μM	第一	1206.5	2.0	432.4	6.2	69.7
	第二	1188.5	2.0	427.1	5.2	82.1
	第三	1179.5	2.0	424.5	6.2	68.5
	平均值	1191.5	2.0	428.0	5.9	73.5
	標準誤差	7.9	0.0	2.3	0.3	4.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 1 μM	第一	1289.0	2.0	456.2	6.3	72.4
	第二	1161.5	2.0	419.3	7.1	59.1
	第三	1151.5	2.0	416.4	6.2	67.2
	平均值	1200.7	2.0	430.6	6.5	66.2
	標準誤差	44.3	0.0	12.8	0.3	3.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 10 μM	第一	1173.5	2.0	422.8	6.0	70.5
	第二	1264.5	2.0	449.1	6.4	70.2
	第三	1158.5	2.0	418.4	7.6	55.1
	平均值	1198.8	2.0	430.1	6.7	65.2
	標準誤差	33.1	0.0	9.6	0.5	5.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 100 μM	第一	875.0	2.0	334.7	6.3	53.1
	第二	860.5	2.0	330.4	6.2	53.3
	第三	909.5	2.0	345.1	5.0	69.0

珠粒名稱：CCL5/RANTES						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	平均值	881.7	2.0	336.7	5.8	58.5
	標準誤差	14.5	0.0	4.4	0.4	5.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.001 μM	第一	455.5	2.0	202.5	4.5	45.0
	第二	455.5	2.0	202.5	5.8	34.9
	第三	520.5	2.0	224.1	5.8	38.6
	平均值	477.2	2.0	209.7	5.4	39.5
	標準誤差	21.7	0.0	7.2	0.4	2.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.01 μM	第一	476.0	2.0	209.4	6.3	33.2
	第二	497.5	2.0	216.5	6.2	34.9
	第三	508.5	2.0	220.2	5.1	43.2
	平均值	494.0	2.0	215.3	5.9	37.1
	標準誤差	9.5	0.0	3.2	0.4	3.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.1 μM	第一	468.0	2.0	206.7	6.6	31.3
	第二	463.5	2.0	205.2	5.0	41.0
	第三	475.0	2.0	209.0	5.7	36.7
	平均值	468.8	2.0	207.0	5.8	36.3
	標準誤差	3.3	0.0	1.1	0.5	2.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 1 μM	第一	464.5	2.0	205.5	5.5	37.4
	第二	446.5	2.0	199.5	4.8	41.6
	第三	431.5	2.0	194.4	4.8	40.5
	平均值	447.5	2.0	199.8	5.0	39.8
	標準誤差	9.5	0.0	3.2	0.2	1.3

珠粒名稱：CCL5/RANTES						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 10 μM	第一	492.0	2.0	214.7	5.4	39.8
	第二	453.5	2.0	201.8	5.8	34.8
	第三	442.5	2.0	198.1	4.7	42.1
	平均值	462.7	2.0	204.9	5.3	38.9
	標準誤差	15.0	0.0	5.0	0.3	2.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 100 μM	第一	362.5	2.0	170.4	6.1	27.9
	第二	315.5	2.0	153.5	6.1	25.2
	第三	337.5	2.0	161.5	6.0	26.9
	平均值	338.5	2.0	161.8	6.1	26.7
	標準誤差	13.6	0.0	4.9	0.0	0.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.001 μM	第一	445.5	2.0	199.1	4.4	45.3
	第二	497.5	2.0	216.5	6.0	36.1
	第三	465.0	2.0	205.7	4.6	44.7
	平均值	469.3	2.0	207.1	5.0	42.0
	標準誤差	15.2	0.0	5.1	0.5	3.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.01 μM	第一	506.0	2.0	219.3	4.5	48.7
	第二	486.5	2.0	212.9	6.6	32.3
	第三	483.0	2.0	211.7	5.0	42.3
	平均值	491.8	2.0	214.6	5.4	41.1
	標準誤差	7.2	0.0	2.4	0.6	4.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.1 μM	第一	508.5	2.0	220.2	5.0	44.0
	第二	448.5	2.0	200.1	5.6	35.7

珠粒名稱：CCL5/RANTES						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	第三	530.5	2.0	227.4	5.6	40.6
	平均值	495.8	2.0	215.9	5.4	40.1
	標準誤差	24.5	0.0	8.1	0.2	2.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 1 μM	第一	502.5	2.0	218.2	5.8	37.6
	第二	486.5	2.0	212.9	4.8	44.3
	第三	484.5	2.0	212.2	5.3	40.0
	平均值	491.2	2.0	214.4	5.3	40.7
	標準誤差	5.7	0.0	1.9	0.3	2.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 10 μM	第一	486.5	2.0	212.9	5.2	40.9
	第二	429.5	2.0	193.7	5.4	35.9
	第三	453.5	2.0	201.8	5.6	36.0
	平均值	456.5	2.0	202.8	5.4	37.6
	標準誤差	16.5	0.0	5.6	0.1	1.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 100 μM	第一	353.0	2.0	167.0	6.2	26.9
	第二	330.5	2.0	159.0	6.4	24.8
	平均值	341.8	2.0	163.0	6.3	25.9
	標準誤差	11.3	0.0	4.0	0.1	1.1

表34

珠粒名稱：IFN-γ						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
空白	第一	0.0	2.0	NaN		
	第二	0.0	2.0	NaN		
	平均值	0.0	2.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
	標準誤差	0.0	0.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
PBMC + 0.5% DMSO	第一	1.0	2.0		7.5	0.0
	第二	1.0	2.0		7.4	0.0
	第三	0.0	2.0		6.6	0.0
	平均值	0.7	2.0	#DIV/0!	7.2	0.0
	標準誤差	0.3	0.0	#DIV/0!	0.3	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)	第一	473.0	2.0	1833.4	6.1	300.6
	第二	476.0	2.0	1844.0	5.8	317.9
	第三	552.5	2.0	2113.7	5.5	384.3
	平均值	500.5	2.0	1930.4	5.8	334.3
	標準誤差	26.0	0.0	91.7	0.2	25.5
PBMC+YY101 0.01 μM	第一	5.0	2.0	12.5	5.2	2.4
	第二	8.0	2.0	29.1	4.8	6.1
	平均值	6.5	2.0	20.8	5.0	4.2
	標準誤差	1.5	0.0	8.3	0.2	1.8
PBMC+YY101 0.1 μM	第一	5.0	2.0	12.5	4.4	2.8
	第二	8.0	2.0	29.1	5.8	5.0

珠粒名稱：IFN-γ						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	平均值	6.5	2.0	20.8	5.1	3.9
	標準誤差	1.5	0.0	8.3	0.7	1.1
PBMC+YY101 1 μM	第一	5.0	2.0	12.5	5.5	2.3
	第二	7.0	2.0	23.7	5.5	4.3
	平均值	6.0	2.0	18.1	5.5	3.3
	標準誤差	1.0	0.0	5.6	0.0	1.0
PBMC+YY101 10 μM	第一	15.5	2.0	67.3	6.4	10.5
	第二	9.0	2.0	34.4	6.1	5.6
	平均值	12.3	2.0	50.9	6.3	8.1
	標準誤差	3.3	0.0	16.5	0.2	2.4
PBMC+YY101 100 μM	第一	12.0	2.0	49.9	6.4	7.8
	第二	7.0	2.0	23.7	7.0	3.4
	平均值	9.5	2.0	36.8	6.7	5.6
	標準誤差	2.5	0.0	13.1	0.3	2.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.001 μM	第一	635.0	2.0	2400.7	6.2	387.2
	第二	634.5	2.0	2399.0	7.6	315.7
	平均值	634.8	2.0	2399.8	6.9	351.4
	標準誤差	0.3	0.0	0.9	0.7	35.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.01 μM	第一	690.0	2.0	2590.1	5.2	498.1
	第二	498.5	2.0	1923.7	5.8	331.7
	平均值	594.3	2.0	2256.9	5.5	414.9
	標準誤差	95.8	0.0	333.2	0.3	83.2

珠粒名稱：IFN-γ						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.1 μM	第一	360.0	2.0	1427.4	6.6	216.3
	第二	428.0	2.0	1672.9	5.7	293.5
	平均值	394.0	2.0	1550.1	6.2	254.9
	標準誤差	34.0	0.0	122.8	0.5	38.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 1 μM	第一	344.0	2.0	1369.0	4.8	285.2
	第二	285.0	2.0	1151.6	4.4	261.7
	平均值	314.5	2.0	1260.3	4.6	273.5
	標準誤差	29.5	0.0	108.7	0.2	11.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 10 μM	第一	208.0	2.0	861.4	5.8	148.5
	第二	269.0	2.0	1092.0	6.4	170.6
	平均值	238.5	2.0	976.7	6.1	159.6
	標準誤差	30.5	0.0	115.3	0.3	11.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 100 μM	第一	123.0	2.0	529.0	7.1	74.5
	第二	146.0	2.0	620.6	5.8	107.0
	平均值	134.5	2.0	574.8	6.5	90.8
	標準誤差	11.5	0.0	45.8	0.7	16.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.001 μM	第一	619.0	2.0	2345.3	5.7	411.5
	第二	724.0	2.0	2706.6	7.1	381.2
	第三	596.0	2.0	2265.5	6.6	343.3
	平均值	646.3	2.0	2439.1	6.5	378.6
	標準誤差	39.4	0.0	135.7	0.4	19.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.01 μM	第一	940.0	2.0	3435.7	6.4	536.8

珠粒名稱：IFN-γ						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	第二	906.0	2.0	3322.0	6.0	553.7
	第三	705.0	2.0	2641.6	6.1	433.0
	平均值	850.3	2.0	3133.1	6.2	507.8
	標準誤差	73.3	0.0	247.9	0.1	37.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.1 μM	第一	527.0	2.0	2024.2	6.2	326.5
	第二	408.0	2.0	1601.1	5.2	307.9
	第三	491.5	2.0	1899.0	6.2	306.3
	平均值	475.5	2.0	1841.4	5.9	313.6
	標準誤差	35.3	0.0	125.5	0.3	6.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 1 μM	第一	658.0	2.0	2480.1	6.3	393.7
	第二	645.5	2.0	2437.0	7.1	343.2
	第三	531.0	2.0	2038.3	6.2	328.8
	平均值	611.5	2.0	2318.4	6.5	355.2
	標準誤差	40.4	0.0	140.6	0.3	19.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 10 μM	第一	827.5	2.0	3058.1	6.0	509.7
	第二	691.0	2.0	2593.6	6.4	405.2
	第三	609.5	2.0	2312.4	7.6	304.3
	平均值	709.3	2.0	2654.7	6.7	406.4
	標準誤差	63.6	0.0	217.4	0.5	59.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 100 μM	第一	504.0	2.0	1943.2	6.3	308.4
	第二	555.0	2.0	2122.4	6.2	342.3
	第三	450.0	2.0	1751.5	5.0	350.3

珠粒名稱：IFN-γ						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	平均值	503.0	2.0	1939.0	5.8	333.7
	標準誤差	30.3	0.0	107.1	0.4	12.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.001 μM	第一	147.0	2.0	624.6	4.5	138.8
	第二	174.0	2.0	730.3	5.8	125.9
	第三	235.0	2.0	964.1	5.8	166.2
	平均值	185.3	2.0	773.0	5.4	143.6
	標準誤差	26.0	0.0	100.3	0.4	11.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.01 μM	第一	205.0	2.0	849.9	6.3	134.9
	第二	185.0	2.0	773.0	6.2	124.7
	第三	180.0	2.0	753.6	5.1	147.8
	平均值	190.0	2.0	792.2	5.9	135.8
	標準誤差	7.6	0.0	29.4	0.4	6.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.1 μM	第一	216.0	2.0	892.0	6.6	135.1
	第二	180.0	2.0	753.6	5.0	150.7
	第三	190.0	2.0	792.3	5.7	139.0
	平均值	195.3	2.0	812.6	5.8	141.6
	標準誤差	10.7	0.0	41.2	0.5	4.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 1 μM	第一	268.0	2.0	1088.2	5.5	197.9
	第二	220.5	2.0	909.1	4.8	189.4
	第三	235.0	2.0	964.1	4.8	200.9
	平均值	241.2	2.0	987.2	5.0	196.0
	標準誤差	14.1	0.0	53.0	0.2	3.4

珠粒名稱：IFN-γ						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 10 μM	第一	237.5	2.0	973.6	5.4	180.3
	第二	208.0	2.0	861.4	5.8	148.5
	第三	163.5	2.0	689.4	4.7	146.7
	平均值	203.0	2.0	841.5	5.3	158.5
	標準誤差	21.5	0.0	82.6	0.3	10.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 100 μM	第一	142.0	2.0	604.8	6.1	99.1
	第二	114.0	2.0	492.8	6.1	80.8
	第三	117.0	2.0	504.9	6.0	84.1
	平均值	124.3	2.0	534.1	6.1	88.0
	標準誤差	8.9	0.0	35.5	0.0	5.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.001 μM	第一	208.5	2.0	863.3	4.4	196.2
	第二	230.0	2.0	945.2	6.0	157.5
	第三	185.5	2.0	774.9	4.6	168.5
	平均值	208.0	2.0	861.2	5.0	174.1
	標準誤差	12.8	0.0	49.2	0.5	11.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.01 μM	第一	207.0	2.0	857.6	4.5	190.6
	第二	190.0	2.0	792.3	6.6	120.0
	第三	211.5	2.0	874.8	5.0	175.0
	平均值	202.8	2.0	841.6	5.4	161.9
	標準誤差	6.5	0.0	25.1	0.6	21.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.1 μM	第一	216.0	2.0	892.0	5.0	178.4
	第二	148.0	2.0	628.5	5.6	112.2

珠粒名稱：IFN-γ						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	第三	211.0	2.0	872.9	5.6	155.9
	平均值	191.7	2.0	797.8	5.4	148.8
	標準誤差	21.9	0.0	84.8	0.2	19.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 1 μM	第一	175.0	2.0	734.2	5.8	126.6
	第二	201.0	2.0	834.6	4.8	173.9
	第三	241.5	2.0	988.7	5.3	186.5
	平均值	205.8	2.0	852.5	5.3	162.3
	標準誤差	19.3	0.0	74.0	0.3	18.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 10 μM	第一	199.5	2.0	828.9	5.2	159.4
	第二	199.0	2.0	826.9	5.4	153.1
	第三	209.0	2.0	865.3	5.6	154.5
	平均值	202.5	2.0	840.3	5.4	155.7
	標準誤差	3.3	0.0	12.5	0.1	1.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 100 μM	第一	111.0	2.0	480.6	6.2	77.5
	第二	102.0	2.0	444.0	6.4	69.4
	平均值	106.5	2.0	462.3	6.3	73.4
	標準誤差	4.5	0.0	18.3	0.1	4.1

表35

珠粒名稱：CCL2/JE/MCP-1						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
空白	第一	0.0	2.0	NaN		
	第二	0.0	2.0	NaN		
	平均值	0.0	2.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
	標準誤差	0.0	0.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
PBMC + 0.5% DMSO	第一	56.0	2.0	109.1	7.5	14.5
	第二	176.0	2.0	202.1	7.4	27.3
	第三	181.0	2.0	205.3	6.6	31.1
	平均值	137.7	2.0	172.2	7.2	24.3
	標準誤差	40.9	0.0	31.5	0.3	5.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)	第一	10850.5	2.0	3125.9	6.1	512.4
	第二	10117.0	2.0	2900.2	5.8	500.0
	第三	10150.0	2.0	2910.1	5.5	529.1
	平均值	10372.5	2.0	2978.7	5.8	513.9
	標準誤差	239.2	0.0	73.7	0.2	8.4
PBMC+YY101 0.01 μM	第一	4825.5	2.0	1522.2	5.2	292.7
	第二	16019.0	2.0	5242.2	4.8	1092.1
	平均值	10422.3	2.0	3382.2	5.0	692.4
	標準誤差	5596.8	0.0	1860.0	0.2	399.7
PBMC+YY101 0.1 μM	第一	4052.5	2.0	1338.6	4.4	304.2
	第二	9626.0	2.0	2755.6	5.8	475.1

珠粒名稱：CCL2/JE/MCP-1						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	平均值	6839.3	2.0	2047.1	5.1	389.7
	標準誤差	2786.8	0.0	708.5	0.7	85.4
PBMC+YY101 1 μM	第一	4611.0	2.0	1471.3	5.5	267.5
	第二	7230.0	2.0	2108.8	5.5	383.4
	平均值	5920.5	2.0	1790.1	5.5	325.5
	標準誤差	1309.5	0.0	318.8	0.0	58.0
PBMC+YY101 10 μM	第一	22755.0	2.0	12584.2	6.4	1966.3
	第二	10032.5	2.0	2874.9	6.1	471.3
	平均值	16393.8	2.0	7729.5	6.3	1218.8
	標準誤差	6361.3	0.0	4854.6	0.2	747.5
PBMC+YY101 100 μM	第一	4286.0	2.0	1394.1	6.4	217.8
	第二	1867.5	2.0	796.7	7.0	113.8
	平均值	3076.8	2.0	1095.4	6.7	165.8
	標準誤差	1209.3	0.0	298.7	0.3	52.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.001 μM	第一	14536.5	2.0	4509.4	6.2	727.3
	第二	13875.0	2.0	4222.1	7.6	555.5
	平均值	14205.8	2.0	4365.8	6.9	641.4
	標準誤差	330.8	0.0	143.7	0.7	85.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.01 μM	第一	12993.5	2.0	3869.5	5.2	744.1
	第二	14776.0	2.0	4619.0	5.8	796.4
	平均值	13884.8	2.0	4244.3	5.5	770.3
	標準誤差	891.3	0.0	374.7	0.3	26.1

珠粒名稱：CCL2/JE/MCP-1						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.1 μM	第一	10785.0	2.0	3105.2	6.6	470.5
	第二	10732.0	2.0	3088.6	5.7	541.9
	平均值	10758.5	2.0	3096.9	6.2	506.2
	標準誤差	26.5	0.0	8.3	0.5	35.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 1 μM	第一	10830.0	2.0	3119.4	4.8	649.9
	第二	11231.0	2.0	3248.1	4.4	738.2
	平均值	11030.5	2.0	3183.8	4.6	694.0
	標準誤差	200.5	0.0	64.4	0.2	44.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 10 μM	第一	8984.0	2.0	2573.5	5.8	443.7
	第二	10594.0	2.0	3045.6	6.4	475.9
	平均值	9789.0	2.0	2809.5	6.1	459.8
	標準誤差	805.0	0.0	236.0	0.3	16.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 100 μM	第一	8030.0	2.0	2315.5	7.1	326.1
	第二	8710.5	2.0	2498.1	5.8	430.7
	平均值	8370.3	2.0	2406.8	6.5	378.4
	標準誤差	340.3	0.0	91.3	0.7	52.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.001 μM	第一	12717.0	2.0	3765.3	5.7	660.6
	第二	12912.0	2.0	3838.5	7.1	540.6
	第三	13837.0	2.0	4206.2	6.6	637.3
	平均值	13155.3	2.0	3936.7	6.5	612.8
	標準誤差	345.5	0.0	136.4	0.4	36.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.01 μM	第一	13686.0	2.0	4143.7	6.4	647.5

珠粒名稱：CCL2/JE/MCP-1						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	第二	13444.5	2.0	4045.9	6.0	674.3
	第三	13067.0	2.0	3897.7	6.1	639.0
	平均值	13399.2	2.0	4029.1	6.2	653.6
	標準誤差	180.1	0.0	71.5	0.1	10.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.1 μM	第一	12267.0	2.0	3601.3	6.2	580.9
	第二	12562.0	2.0	3708.0	5.2	713.1
	第三	11811.0	2.0	3442.0	6.2	555.2
	平均值	12213.3	2.0	3583.8	5.9	616.4
	標準誤差	218.4	0.0	77.3	0.3	48.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 1 μM	第一	13078.5	2.0	3902.2	6.3	619.4
	第二	13103.0	2.0	3911.6	7.1	550.9
	第三	13960.0	2.0	4257.8	6.2	686.7
	平均值	13380.5	2.0	4023.9	6.5	619.0
	標準誤差	289.8	0.0	117.0	0.3	39.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 10 μM	第一	11415.0	2.0	3308.6	6.0	551.4
	第二	12533.0	2.0	3697.4	6.4	577.7
	第三	11609.0	2.0	3373.4	7.6	443.9
	平均值	11852.3	2.0	3459.8	6.7	524.3
	標準誤差	344.9	0.0	120.3	0.5	40.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 100 μM	第一	992.0	2.0	541.0	6.3	85.9
	第二	1275.0	2.0	629.1	6.2	101.5
	第三	1263.0	2.0	625.5	5.0	125.1

珠粒名稱：CCL2/JE/MCP-1						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	平均值	1176.7	2.0	598.6	5.8	104.2
	標準誤差	92.4	0.0	28.8	0.4	11.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.001 μM	第一	6216.5	2.0	1856.7	4.5	412.6
	第二	6415.5	2.0	1905.5	5.8	328.5
	第三	6318.0	2.0	1881.6	5.8	324.4
	平均值	6316.7	2.0	1881.3	5.4	355.2
	標準誤差	57.5	0.0	14.1	0.4	28.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.01 μM	第一	6375.0	2.0	1895.6	6.3	300.9
	第二	7050.0	2.0	2063.3	6.2	332.8
	第三	6660.0	2.0	1965.9	5.1	385.5
	平均值	6695.0	2.0	1974.9	5.9	339.7
	標準誤差	195.6	0.0	48.6	0.4	24.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.1 μM	第一	5566.0	2.0	1699.1	6.6	257.4
	第二	5817.0	2.0	1759.6	5.0	351.9
	第三	5428.0	2.0	1666.0	5.7	292.3
	平均值	5603.7	2.0	1708.3	5.8	300.6
	標準誤差	113.9	0.0	27.4	0.5	27.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 1 μM	第一	5965.5	2.0	1795.6	5.5	326.5
	第二	6315.0	2.0	1880.8	4.8	391.8
	第三	5630.0	2.0	1714.5	4.8	357.2
	平均值	5970.2	2.0	1797.0	5.0	358.5
	標準誤差	197.8	0.0	48.0	0.2	18.9

珠粒名稱：CCL2/JE/MCP-1						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 10 μM	第一	4743.0	2.0	1502.6	5.4	278.3
	第二	5215.5	2.0	1615.2	5.8	278.5
	第三	5049.0	2.0	1575.4	4.7	335.2
	平均值	5002.5	2.0	1564.4	5.3	297.3
	標準誤差	138.4	0.0	33.0	0.3	18.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 100 μM	第一	262.0	2.0	252.0	6.1	41.3
	第二	360.0	2.0	301.1	6.1	49.4
	第三	342.0	2.0	292.6	6.0	48.8
	平均值	321.3	2.0	281.9	6.1	46.5
	標準誤差	30.1	0.0	15.2	0.0	2.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.001 μM	第一	7127.0	2.0	2082.8	4.4	473.4
	第二	7646.5	2.0	2215.5	6.0	369.2
	第三	6916.0	2.0	2029.7	4.6	441.2
	平均值	7229.8	2.0	2109.3	5.0	427.9
	標準誤差	217.1	0.0	55.2	0.5	30.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.01 μM	第一	6942.0	2.0	2036.2	4.5	452.5
	第二	6650.0	2.0	1963.4	6.6	297.5
	第三	7082.0	2.0	2071.4	5.0	414.3
	平均值	6891.3	2.0	2023.7	5.4	388.1
	標準誤差	127.3	0.0	31.8	0.6	46.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.1 μM	第一	7234.0	2.0	2109.9	5.0	422.0
	第二	5852.5	2.0	1768.2	5.6	315.8

珠粒名稱：CCL2/JE/MCP-1						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	第三	6350.5	2.0	1889.5	5.6	337.4
	平均值	6479.0	2.0	1922.5	5.4	358.4
	標準誤差	403.9	0.0	100.0	0.2	32.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 1 μM	第一	7486.0	2.0	2174.1	5.8	374.9
	第二	7253.0	2.0	2114.7	4.8	440.6
	第三	7122.0	2.0	2081.5	5.3	392.7
	平均值	7287.0	2.0	2123.4	5.3	402.7
	標準誤差	106.4	0.0	27.1	0.3	19.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 10 μM	第一	6348.5	2.0	1889.0	5.2	363.3
	第二	5845.0	2.0	1766.4	5.4	327.1
	第三	5753.0	2.0	1744.2	5.6	311.5
	平均值	5982.2	2.0	1799.9	5.4	333.9
	標準誤差	185.1	0.0	45.0	0.1	15.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 100 μM	第一	275.0	2.0	258.9	6.2	41.8
	第二	364.0	2.0	303.0	6.4	47.3
	平均值	319.5	2.0	281.0	6.3	44.6
	標準誤差	44.5	0.0	22.1	0.1	2.8

表36

珠粒名稱：Fas配位體						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
空白	第一	0.0	2.0	NaN		
	第二	0.0	2.0	NaN		
	平均值	0.0	2.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
	標準誤差	0.0	0.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
PBMC + 0.5% DMSO	第一	4.0	2.0	4.6	7.5	0.6
	第二	4.0	2.0	4.6	7.4	0.6
	第三	4.0	2.0	4.6	6.6	0.7
	平均值	4.0	2.0	4.6	7.2	0.6
	標準誤差	0.0	0.0	0.0	0.3	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)	第一	32.0	2.0	23.1	6.1	3.8
	第二	47.0	2.0	33.4	5.8	5.8
	第三	45.0	2.0	32.0	5.5	5.8
	平均值	41.3	2.0	29.5	5.8	5.1
	標準誤差	4.7	0.0	3.2	0.2	0.7
PBMC+YY101 0.01 μM	第一	7.0	2.0	6.5	5.2	1.3
	第二	10.5	2.0	8.8	4.8	1.8
	平均值	8.8	2.0	7.7	5.0	1.5
	標準誤差	1.8	0.0	1.1	0.2	0.3
PBMC+YY101 0.1 μM	第一	7.0	2.0	6.5	4.4	1.5
	第二	9.0	2.0	7.8	5.8	1.3

珠粒名稱：Fas配位體						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	平均值	8.0	2.0	7.2	5.1	1.4
	標準誤差	1.0	0.0	0.6	0.7	0.1
PBMC+YY101 1 μM	第一	7.0	2.0	6.5	5.5	1.2
	第二	10.0	2.0	8.5	5.5	1.5
	平均值	8.5	2.0	7.5	5.5	1.4
	標準誤差	1.5	0.0	1.0	0.0	0.2
PBMC+YY101 10 μM	第一	18.5	2.0	14.0	6.4	2.2
	第二	16.0	2.0	12.4	6.1	2.0
	平均值	17.3	2.0	13.2	6.3	2.1
	標準誤差	1.3	0.0	0.8	0.2	0.1
PBMC+YY101 100 μM	第一	9.0	2.0	7.8	6.4	1.2
	第二	6.0	2.0	5.9	7.0	0.8
	平均值	7.5	2.0	6.9	6.7	1.0
	標準誤差	1.5	0.0	1.0	0.3	0.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.001 μM	第一	77.0	2.0	54.4	6.2	8.8
	第二	45.0	2.0	32.0	7.6	4.2
	平均值	61.0	2.0	43.2	6.9	6.5
	標準誤差	16.0	0.0	11.2	0.7	2.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.01 μM	第一	56.0	2.0	39.7	5.2	7.6
	第二	41.0	2.0	29.3	5.8	5.0
	平均值	48.5	2.0	34.5	5.5	6.3
	標準誤差	7.5	0.0	5.2	0.3	1.3

珠粒名稱：Fas配位體						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.1 μM	第一	36.5	2.0	26.2	6.6	4.0
	第二	37.5	2.0	26.9	5.7	4.7
	平均值	37.0	2.0	26.5	6.2	4.3
	標準誤差	0.5	0.0	0.3	0.5	0.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 1 μM	第一	37.0	2.0	26.5	4.8	5.5
	第二	24.5	2.0	18.1	4.4	4.1
	平均值	30.8	2.0	22.3	4.6	4.8
	標準誤差	6.3	0.0	4.2	0.2	0.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 10 μM	第一	34.0	2.0	24.5	5.8	4.2
	第二	44.5	2.0	31.7	6.4	5.0
	平均值	39.3	2.0	28.1	6.1	4.6
	標準誤差	5.3	0.0	3.6	0.3	0.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 100 μM	第一	42.0	2.0	30.0	7.1	4.2
	第二	40.0	2.0	28.6	5.8	4.9
	平均值	41.0	2.0	29.3	6.5	4.6
	標準誤差	1.0	0.0	0.7	0.7	0.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.001 μM	第一	50.5	2.0	35.8	5.7	6.3
	第二	46.0	2.0	32.7	7.1	4.6
	第三	33.5	2.0	24.1	6.6	3.7
	平均值	43.3	2.0	30.9	6.5	4.9
	標準誤差	5.1	0.0	3.5	0.4	0.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.01 μM	第一	43.0	2.0	30.7	6.4	4.8

珠粒名稱：Fas配位體						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	第二	55.5	2.0	39.3	6.0	6.6
	第三	44.0	2.0	31.3	6.1	5.1
	平均值	47.5	2.0	33.8	6.2	5.5
	標準誤差	4.0	0.0	2.8	0.1	0.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.1 μM	第一	46.0	2.0	32.7	6.2	5.3
	第二	43.0	2.0	30.7	5.2	5.9
	第三	35.0	2.0	25.2	6.2	4.1
	平均值	41.3	2.0	29.5	5.9	5.1
	標準誤差	3.3	0.0	2.3	0.3	0.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 1 μM	第一	50.0	2.0	35.5	6.3	5.6
	第二	51.0	2.0	36.2	7.1	5.1
	第三	44.5	2.0	31.7	6.2	5.1
	平均值	48.5	2.0	34.5	6.5	5.3
	標準誤差	2.0	0.0	1.4	0.3	0.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 10 μM	第一	82.0	2.0	58.0	6.0	9.7
	第二	76.0	2.0	53.7	6.4	8.4
	第三	40.0	2.0	28.6	7.6	3.8
	平均值	66.0	2.0	46.7	6.7	7.3
	標準誤差	13.1	0.0	9.2	0.5	1.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 100 μM	第一	55.0	2.0	39.0	6.3	6.2
	第二	21.5	2.0	16.0	6.2	2.6
	第三	29.0	2.0	21.1	5.0	4.2

珠粒名稱：Fas配位體						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	平均值	35.2	2.0	25.4	5.8	4.3
	標準誤差	10.2	0.0	7.0	0.4	1.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.001 μM	第一	21.0	2.0	15.7	4.5	3.5
	第二	25.0	2.0	18.4	5.8	3.2
	第三	22.0	2.0	16.4	5.8	2.8
	平均值	22.7	2.0	16.8	5.4	3.2
	標準誤差	1.2	0.0	0.8	0.4	0.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.01 μM	第一	23.0	2.0	17.1	6.3	2.7
	第二	18.0	2.0	13.7	6.2	2.2
	第三	21.0	2.0	15.7	5.1	3.1
	平均值	20.7	2.0	15.5	5.9	2.7
	標準誤差	1.5	0.0	1.0	0.4	0.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.1 μM	第一	26.0	2.0	19.1	6.6	2.9
	第二	24.0	2.0	17.7	5.0	3.5
	第三	20.0	2.0	15.0	5.7	2.6
	平均值	23.3	2.0	17.3	5.8	3.0
	標準誤差	1.8	0.0	1.2	0.5	0.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 1 μM	第一	23.5	2.0	17.4	5.5	3.2
	第二	20.5	2.0	15.4	4.8	3.2
	第三	20.0	2.0	15.0	4.8	3.1
	平均值	21.3	2.0	15.9	5.0	3.2
	標準誤差	1.1	0.0	0.7	0.2	0.0

珠粒名稱：Fas配位體						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 10 μM	第一	27.0	2.0	19.7	5.4	3.7
	第二	24.0	2.0	17.7	5.8	3.1
	第三	19.0	2.0	14.4	4.7	3.1
	平均值	23.3	2.0	17.3	5.3	3.3
	標準誤差	2.3	0.0	1.6	0.3	0.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 100 μM	第一	15.0	2.0	11.7	6.1	1.9
	第二	17.0	2.0	13.1	6.1	2.1
	第三	20.0	2.0	15.0	6.0	2.5
	平均值	17.3	2.0	13.3	6.1	2.2
	標準誤差	1.5	0.0	1.0	0.0	0.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.001 μM	第一	23.0	2.0	17.1	4.4	3.9
	第二	28.0	2.0	20.4	6.0	3.4
	第三	17.0	2.0	13.1	4.6	2.8
	平均值	22.7	2.0	16.8	5.0	3.4
	標準誤差	3.2	0.0	2.1	0.5	0.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.01 μM	第一	26.0	2.0	19.1	4.5	4.2
	第二	21.0	2.0	15.7	6.6	2.4
	第三	43.5	2.0	31.0	5.0	6.2
	平均值	30.2	2.0	21.9	5.4	4.3
	標準誤差	6.8	0.0	4.6	0.6	1.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.1 μM	第一	19.0	2.0	14.4	5.0	2.9
	第二	16.5	2.0	12.7	5.6	2.3

珠粒名稱：Fas配位體						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	第三	16.0	2.0	12.4	5.6	2.2
	平均值	17.2	2.0	13.2	5.4	2.5
	標準誤差	0.9	0.0	0.6	0.2	0.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 1 μM	第一	18.0	2.0	13.7	5.8	2.4
	第二	21.0	2.0	15.7	4.8	3.3
	第三	28.0	2.0	20.4	5.3	3.9
	平均值	22.3	2.0	16.6	5.3	3.2
	標準誤差	3.0	0.0	2.0	0.3	0.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 10 μM	第一	22.0	2.0	16.4	5.2	3.2
	第二	23.0	2.0	17.1	5.4	3.2
	第三	21.0	2.0	15.7	5.6	2.8
	平均值	22.0	2.0	16.4	5.4	3.0
	標準誤差	0.6	0.0	0.4	0.1	0.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 100 μM	第一	20.0	2.0	15.0	6.2	2.4
	第二	14.5	2.0	11.4	6.4	1.8
	平均值	17.3	2.0	13.2	6.3	2.1
	標準誤差	2.8	0.0	1.8	0.1	0.3

表37

珠粒名稱：CCL20/MIP-3α						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
空白	第一	0.5	2.0	NaN		
	第二	-0.5	2.0	NaN		
	平均值	0.0	2.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
	標準誤差	0.5	0.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
PBMC + 0.5% DMSO	第一	3.5	2.0		7.5	0.0
	第二	2.0	2.0		7.4	0.0
	第三	3.5	2.0		6.6	0.0
	平均值	3.0	2.0	#DIV/0!	7.2	0.0
	標準誤差	0.5	0.0	#DIV/0!	0.3	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)	第一	432.0	2.0	384.5	6.1	63.0
	第二	390.5	2.0	351.1	5.8	60.5
	第三	428.5	2.0	381.7	5.5	69.4
	平均值	417.0	2.0	372.4	5.8	64.3
	標準誤差	13.3	0.0	10.7	0.2	2.6
PBMC+YY101 0.01 μM	第一	7.5	2.0	7.3	5.2	1.4
	第二	14.5	2.0	16.8	4.8	3.5
	平均值	11.0	2.0	12.1	5.0	2.5
	標準誤差	3.5	0.0	4.7	0.2	1.0
PBMC+YY101 0.1 μM	第一	7.5	2.0	7.3	4.4	1.7
	第二	10.5	2.0	11.6	5.8	2.0

珠粒名稱：CCL20/MIP-3α						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	平均值	9.0	2.0	9.5	5.1	1.8
	標準誤差	1.5	0.0	2.1	0.7	0.2
PBMC+YY101 1 μM	第一	7.5	2.0	7.3	5.5	1.3
	第二	9.5	2.0	10.2	5.5	1.9
	平均值	8.5	2.0	8.8	5.5	1.6
	標準誤差	1.0	0.0	1.4	0.0	0.3
PBMC+YY101 10 μM	第一	51.5	2.0	57.4	6.4	9.0
	第二	21.5	2.0	25.3	6.1	4.1
	平均值	36.5	2.0	41.3	6.3	6.6
	標準誤差	15.0	0.0	16.1	0.2	2.4
PBMC+YY101 100 μM	第一	25.5	2.0	29.8	6.4	4.7
	第二	13.0	2.0	14.9	7.0	2.1
	平均值	19.3	2.0	22.4	6.7	3.4
	標準誤差	6.3	0.0	7.5	0.3	1.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.001 μM	第一	453.5	2.0	401.8	6.2	64.8
	第二	392.5	2.0	352.7	7.6	46.4
	平均值	423.0	2.0	377.2	6.9	55.6
	標準誤差	30.5	0.0	24.5	0.7	9.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.01 μM	第一	485.5	2.0	427.3	5.2	82.2
	第二	377.5	2.0	340.5	5.8	58.7
	平均值	431.5	2.0	383.9	5.5	70.4
	標準誤差	54.0	0.0	43.4	0.3	11.7

珠粒名稱：CCL20/MIP-3α						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.1 μM	第一	306.5	2.0	282.4	6.6	42.8
	第二	248.5	2.0	234.1	5.7	41.1
	平均值	277.5	2.0	258.3	6.2	41.9
	標準誤差	29.0	0.0	24.2	0.5	0.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 1 μM	第一	459.5	2.0	406.6	4.8	84.7
	第二	258.5	2.0	242.5	4.4	55.1
	平均值	359.0	2.0	324.5	4.6	69.9
	標準誤差	100.5	0.0	82.0	0.2	14.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 10 μM	第一	356.5	2.0	323.4	5.8	55.8
	第二	353.0	2.0	320.6	6.4	50.1
	平均值	354.8	2.0	322.0	6.1	52.9
	標準誤差	1.8	0.0	1.4	0.3	2.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 100 μM	第一	228.5	2.0	217.2	7.1	30.6
	第二	253.0	2.0	237.9	5.8	41.0
	平均值	240.8	2.0	227.6	6.5	35.8
	標準誤差	12.3	0.0	10.3	0.7	5.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.001 μM	第一	329.0	2.0	301.0	5.7	52.8
	第二	315.5	2.0	289.9	7.1	40.8
	第三	395.5	2.0	355.1	6.6	53.8
	平均值	346.7	2.0	315.3	6.5	49.1
	標準誤差	24.7	0.0	20.2	0.4	4.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.01 μM	第一	431.0	2.0	383.7	6.4	60.0

珠粒名稱：CCL20/MIP-3α						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	第二	375.5	2.0	338.9	6.0	56.5
	第三	464.5	2.0	410.6	6.1	67.3
	平均值	423.7	2.0	377.7	6.2	61.2
	標準誤差	26.0	0.0	20.9	0.1	3.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.1 μM	第一	424.5	2.0	378.5	6.2	61.0
	第二	407.0	2.0	364.4	5.2	70.1
	第三	388.5	2.0	349.4	6.2	56.4
	平均值	406.7	2.0	364.1	5.9	62.5
	標準誤差	10.4	0.0	8.4	0.3	4.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 1 μM	第一	356.0	2.0	323.0	6.3	51.3
	第二	364.5	2.0	330.0	7.1	46.5
	第三	404.5	2.0	362.4	6.2	58.4
	平均值	375.0	2.0	338.5	6.5	52.1
	標準誤差	15.0	0.0	12.1	0.3	3.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 10 μM	第一	357.5	2.0	324.3	6.0	54.0
	第二	423.5	2.0	377.7	6.4	59.0
	第三	454.5	2.0	402.6	7.6	53.0
	平均值	411.8	2.0	368.2	6.7	55.3
	標準誤差	28.6	0.0	23.1	0.5	1.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 100 μM	第一	692.5	2.0	590.1	6.3	93.7
	第二	694.5	2.0	591.7	6.2	95.4
	第三	646.0	2.0	553.9	5.0	110.8

珠粒名稱：CCL20/MIP-3α						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	平均值	677.7	2.0	578.6	5.8	100.0
	標準誤差	15.8	0.0	12.4	0.4	5.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.001 μM	第一	284.5	2.0	264.2	4.5	58.7
	第二	235.5	2.0	223.2	5.8	38.5
	第三	270.0	2.0	252.1	5.8	43.5
	平均值	263.3	2.0	246.5	5.4	46.9
	標準誤差	14.5	0.0	12.2	0.4	6.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.01 μM	第一	247.5	2.0	233.3	6.3	37.0
	第二	278.0	2.0	258.8	6.2	41.7
	第三	297.0	2.0	274.6	5.1	53.8
	平均值	274.2	2.0	255.6	5.9	44.2
	標準誤差	14.4	0.0	12.0	0.4	5.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.1 μM	第一	253.5	2.0	238.3	6.6	36.1
	第二	245.5	2.0	231.6	5.0	46.3
	第三	265.5	2.0	248.4	5.7	43.6
	平均值	254.8	2.0	239.4	5.8	42.0
	標準誤差	5.8	0.0	4.9	0.5	3.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 1 μM	第一	212.5	2.0	203.6	5.5	37.0
	第二	218.5	2.0	208.7	4.8	43.5
	第三	233.5	2.0	221.5	4.8	46.1
	平均值	221.5	2.0	211.3	5.0	42.2
	標準誤差	6.2	0.0	5.3	0.2	2.7

珠粒名稱：CCL20/MIP-3α						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 10 μM	第一	248.5	2.0	234.1	5.4	43.4
	第二	234.5	2.0	222.3	5.8	38.3
	第三	249.0	2.0	234.5	4.7	49.9
	平均值	244.0	2.0	230.3	5.3	43.9
	標準誤差	4.8	0.0	4.0	0.3	3.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 100 μM	第一	379.5	2.0	342.2	6.1	56.1
	第二	351.5	2.0	319.4	6.1	52.4
	第三	338.5	2.0	308.7	6.0	51.5
	平均值	356.5	2.0	323.4	6.1	53.3
	標準誤差	12.1	0.0	9.9	0.0	1.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.001 μM	第一	252.5	2.0	237.5	4.4	54.0
	第二	225.0	2.0	214.3	6.0	35.7
	第三	225.5	2.0	214.7	4.6	46.7
	平均值	234.3	2.0	222.1	5.0	45.5
	標準誤差	9.1	0.0	7.7	0.5	5.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.01 μM	第一	294.0	2.0	272.1	4.5	60.5
	第二	250.5	2.0	235.8	6.6	35.7
	第三	284.5	2.0	264.2	5.0	52.8
	平均值	276.3	2.0	257.4	5.4	49.7
	標準誤差	13.2	0.0	11.0	0.6	7.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.1 μM	第一	291.0	2.0	269.6	5.0	53.9
	第二	287.5	2.0	266.7	5.6	47.6

珠粒名稱：CCL20/MIP-3α						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	第三	294.0	2.0	272.1	5.6	48.6
	平均值	290.8	2.0	269.5	5.4	50.0
	標準誤差	1.9	0.0	1.6	0.2	2.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 1 μM	第一	288.0	2.0	267.1	5.8	46.1
	第二	269.5	2.0	251.7	4.8	52.4
	第三	272.5	2.0	254.2	5.3	48.0
	平均值	276.7	2.0	257.7	5.3	48.8
	標準誤差	5.7	0.0	4.8	0.3	1.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 10 μM	第一	279.5	2.0	260.1	5.2	50.0
	第二	280.5	2.0	260.9	5.4	48.3
	第三	306.5	2.0	282.4	5.6	50.4
	平均值	288.8	2.0	267.8	5.4	49.6
	標準誤差	8.8	0.0	7.3	0.1	0.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 100 μM	第一	428.5	2.0	381.7	6.2	61.6
	第二	370.5	2.0	334.8	6.4	52.3
	平均值	399.5	2.0	358.3	6.3	56.9
	標準誤差	29.0	0.0	23.4	0.1	4.6

表38

珠粒名稱：IL-1α						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
空白	第一	0.5	2.0	NaN		
	第二	-0.5	2.0	NaN		
	平均值	0.0	2.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
	標準誤差	0.5	0.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
PBMC + 0.5% DMSO	第一	0.0	2.0	3.3	7.5	0.4
	第二	-1.0	2.0	1.0	7.4	0.1
	第三	-1.0	2.0	1.0	6.6	0.1
	平均值	-0.7	2.0	1.8	7.2	0.2
	標準誤差	0.3	0.0	0.8	0.3	0.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)	第一	516.5	2.0	435.0	6.1	71.3
	第二	483.0	2.0	410.3	5.8	70.7
	第三	466.5	2.0	398.1	5.5	72.4
	平均值	488.7	2.0	414.5	5.8	71.5
	標準誤差	14.7	0.0	10.9	0.2	0.5
PBMC+YY101 0.01 μM	第一	-1.0	2.0	1.0	5.2	0.2
	第二	1.0	2.0	5.3	4.8	1.1
	平均值	0.0	2.0	3.1	5.0	0.6
	標準誤差	1.0	0.0	2.2	0.2	0.5
PBMC+YY101 0.1 μM	第一	-1.0	2.0	1.0	4.4	0.2
	第二	1.0	2.0	5.3	5.8	0.9

珠粒名稱：IL-1α						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	平均值	0.0	2.0	3.1	5.1	0.6
	標準誤差	1.0	0.0	2.2	0.7	0.3
PBMC+YY101 1 μM	第一	1.0	2.0	5.3	5.5	1.0
	第二	1.0	2.0	5.3	5.5	1.0
	平均值	1.0	2.0	5.3	5.5	1.0
	標準誤差	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
PBMC+YY101 10 μM	第一	20.0	2.0	31.7	6.4	5.0
	第二	2.0	2.0	7.1	6.1	1.2
	平均值	11.0	2.0	19.4	6.3	3.1
	標準誤差	9.0	0.0	12.3	0.2	1.9
PBMC+YY101 100 μM	第一	4.0	2.0	10.4	6.4	1.6
	第二	1.0	2.0	5.3	7.0	0.8
	平均值	2.5	2.0	7.9	6.7	1.2
	標準誤差	1.5	0.0	2.5	0.3	0.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.001 μM	第一	599.0	2.0	495.8	6.2	80.0
	第二	545.0	2.0	456.0	7.6	60.0
	平均值	572.0	2.0	475.9	6.9	70.0
	標準誤差	27.0	0.0	19.9	0.7	10.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.01 μM	第一	651.0	2.0	534.1	5.2	102.7
	第二	539.0	2.0	451.6	5.8	77.9
	平均值	595.0	2.0	492.8	5.5	90.3
	標準誤差	56.0	0.0	41.3	0.3	12.4

珠粒名稱：IL-1α						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.1 μM	第一	471.0	2.0	401.4	6.6	60.8
	第二	473.5	2.0	403.3	5.7	70.8
	平均值	472.3	2.0	402.4	6.2	65.8
	標準誤差	1.3	0.0	0.9	0.5	5.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 1 μM	第一	619.0	2.0	510.5	4.8	106.4
	第二	421.0	2.0	364.4	4.4	82.8
	平均值	520.0	2.0	437.5	4.6	94.6
	標準誤差	99.0	0.0	73.0	0.2	11.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 10 μM	第一	493.5	2.0	418.0	5.8	72.1
	第二	528.0	2.0	443.5	6.4	69.3
	平均值	510.8	2.0	430.8	6.1	70.7
	標準誤差	17.3	0.0	12.7	0.3	1.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 100 μM	第一	378.0	2.0	332.4	7.1	46.8
	第二	397.5	2.0	346.9	5.8	59.8
	平均值	387.8	2.0	339.7	6.5	53.3
	標準誤差	9.8	0.0	7.3	0.7	6.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.001 μM	第一	504.5	2.0	426.2	5.7	74.8
	第二	553.0	2.0	461.9	7.1	65.1
	第三	496.0	2.0	419.9	6.6	63.6
	平均值	517.8	2.0	436.0	6.5	67.8
	標準誤差	17.8	0.0	13.1	0.4	3.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.01 μM	第一	613.0	2.0	506.1	6.4	79.1

珠粒名稱：IL-1α						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	第二	572.0	2.0	475.9	6.0	79.3
	第三	584.0	2.0	484.7	6.1	79.5
	平均值	589.7	2.0	488.9	6.2	79.3
	標準誤差	12.2	0.0	9.0	0.1	0.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.1 μM	第一	593.0	2.0	491.3	6.2	79.2
	第二	580.0	2.0	481.8	5.2	92.6
	第三	581.0	2.0	482.5	6.2	77.8
	平均值	584.7	2.0	485.2	5.9	83.2
	標準誤差	4.2	0.0	3.1	0.3	4.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 1 μM	第一	538.5	2.0	451.2	6.3	71.6
	第二	506.0	2.0	427.3	7.1	60.2
	第三	515.5	2.0	434.3	6.2	70.0
	平均值	520.0	2.0	437.6	6.5	67.3
	標準誤差	9.6	0.0	7.1	0.3	3.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 10 μM	第一	568.5	2.0	473.3	6.0	78.9
	第二	565.0	2.0	470.7	6.4	73.6
	第三	582.5	2.0	483.6	7.6	63.6
	平均值	572.0	2.0	475.9	6.7	72.0
	標準誤差	5.3	0.0	3.9	0.5	4.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 100 μM	第一	816.0	2.0	656.9	6.3	104.3
	第二	762.0	2.0	616.5	6.2	99.4
	第三	759.0	2.0	614.2	5.0	122.8

珠粒名稱：IL-1α						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	平均值	779.0	2.0	629.2	5.8	108.8
	標準誤差	18.5	0.0	13.9	0.4	7.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.001 μM	第一	383.0	2.0	336.1	4.5	74.7
	第二	382.0	2.0	335.4	5.8	57.8
	第三	416.5	2.0	361.1	5.8	62.3
	平均值	393.8	2.0	344.2	5.4	64.9
	標準誤差	11.3	0.0	8.4	0.4	5.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.01 μM	第一	392.0	2.0	342.8	6.3	54.4
	第二	414.0	2.0	359.2	6.2	57.9
	第三	444.5	2.0	381.8	5.1	74.9
	平均值	416.8	2.0	361.3	5.9	62.4
	標準誤差	15.2	0.0	11.3	0.4	6.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.1 μM	第一	378.0	2.0	332.4	6.6	50.4
	第二	352.0	2.0	312.9	5.0	62.6
	第三	398.0	2.0	347.3	5.7	60.9
	平均值	376.0	2.0	330.9	5.8	58.0
	標準誤差	13.3	0.0	10.0	0.5	3.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 1 μM	第一	400.5	2.0	349.2	5.5	63.5
	第二	363.0	2.0	321.1	4.8	66.9
	第三	396.0	2.0	345.8	4.8	72.0
	平均值	386.5	2.0	338.7	5.0	67.5
	標準誤差	11.8	0.0	8.8	0.2	2.5

珠粒名稱：IL-1α						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 10 μM	第一	410.0	2.0	356.2	5.4	66.0
	第二	372.0	2.0	327.9	5.8	56.5
	第三	396.0	2.0	345.8	4.7	73.6
	平均值	392.7	2.0	343.3	5.3	65.4
	標準誤差	11.1	0.0	8.3	0.3	4.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 100 μM	第一	532.0	2.0	446.4	6.1	73.2
	第二	472.0	2.0	402.2	6.1	65.9
	第三	518.0	2.0	436.1	6.0	72.7
	平均值	507.3	2.0	428.2	6.1	70.6
	標準誤差	18.1	0.0	13.4	0.0	2.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.001 μM	第一	387.0	2.0	339.1	4.4	77.1
	第二	2522.0	2.0	369.6	6.0	61.6
	第三	412.0	2.0	357.7	4.6	77.8
	平均值	1107.0	2.0	355.5	5.0	72.1
	標準誤差	707.5	0.0	8.9	0.5	5.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.01 μM	第一	405.0	2.0	352.5	4.5	78.3
	第二	391.5	2.0	342.5	6.6	51.9
	第三	429.0	2.0	370.4	5.0	74.1
	平均值	408.5	2.0	355.1	5.4	68.1
	標準誤差	11.0	0.0	8.2	0.6	8.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.1 μM	第一	417.0	2.0	361.4	5.0	72.3
	第二	373.5	2.0	329.0	5.6	58.8

珠粒名稱：IL-1α						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	第三	445.5	2.0	382.6	5.6	68.3
	平均值	412.0	2.0	357.7	5.4	66.5
	標準誤差	20.9	0.0	15.6	0.2	4.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 1 μM	第一	394.5	2.0	344.7	5.8	59.4
	第二	378.0	2.0	332.4	4.8	69.2
	第三	386.5	2.0	338.7	5.3	63.9
	平均值	386.3	2.0	338.6	5.3	64.2
	標準誤差	4.8	0.0	3.6	0.3	2.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 10 μM	第一	411.5	2.0	357.4	5.2	68.7
	第二	391.0	2.0	342.1	5.4	63.3
	第三	403.0	2.0	351.0	5.6	62.7
	平均值	401.8	2.0	350.2	5.4	64.9
	標準誤差	5.9	0.0	4.4	0.1	1.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 100 μM	第一	543.0	2.0	454.5	6.2	73.3
	第二	488.5	2.0	414.4	6.4	64.7
	平均值	515.8	2.0	434.4	6.3	69.0
	標準誤差	27.3	0.0	20.1	0.1	4.3

表39

珠粒名稱：IL-1β/IL-1F2						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
空白	第一	0.5	10.0	NaN		
	第二	-0.5	10.0	NaN		
	平均值	0.0	10.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
	標準誤差	0.5	0.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
PBMC + 0.5% DMSO	第一	1.5	10.0		7.5	0.0
	第二	1.5	10.0		7.4	0.0
	第三	1.5	10.0		6.6	0.0
	平均值	1.5	10.0	#DIV/0!	7.2	0.0
	標準誤差	0.0	0.0	#DIV/0!	0.3	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)	第一	1906.0	10.0	7351.0	6.1	1205.1
	第二	1803.0	10.0	6969.3	5.8	1201.6
	第三	1657.5	10.0	6432.1	5.5	1169.5
	平均值	1788.8	10.0	6917.5	5.8	1192.1
	標準誤差	72.1	0.0	266.5	0.2	11.3
PBMC+YY101 0.01 μM	第一	0.5	10.0		5.2	0.0
	第二	4.5	10.0	5.5	4.8	1.2
	平均值	2.5	10.0	5.5	5.0	0.6
	標準誤差	2.0	0.0	#DIV/0!	0.2	0.6
PBMC+YY101 0.1 μM	第一	1.5	10.0		4.4	0.0
	第二	1.5	10.0		5.8	0.0

珠粒名稱：IL-1β/IL-1F2						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	平均值	1.5	10.0	#DIV/0!	5.1	0.0
	標準誤差	0.0	0.0	#DIV/0!	0.7	0.0
PBMC+YY101 1 μM	第一	3.5	10.0		5.5	0.0
	第二	0.5	10.0		5.5	0.0
	平均值	2.0	10.0	#DIV/0!	5.5	0.0
	標準誤差	1.5	0.0	#DIV/0!	0.0	0.0
PBMC+YY101 10 μM	第一	23.5	10.0	122.9	6.4	19.2
	第二	2.5	10.0		6.1	0.0
	平均值	13.0	10.0	122.9	6.3	9.6
	標準誤差	10.5	0.0	#DIV/0!	0.2	9.6
PBMC+YY101 100 μM	第一	53.5	10.0	278.4	6.4	43.5
	第二	9.5	10.0	40.7	7.0	5.8
	平均值	31.5	10.0	159.6	6.7	24.7
	標準誤差	22.0	0.0	118.9	0.3	18.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.001 μM	第一	2154.5	10.0	8278.0	6.2	1335.2
	第二	2155.5	10.0	8281.8	7.6	1089.7
	平均值	2155.0	10.0	8279.9	6.9	1212.4
	標準誤差	0.5	0.0	1.9	0.7	122.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.01 μM	第一	2558.5	10.0	9809.5	5.2	1886.4
	第二	2145.5	10.0	8244.3	5.8	1421.4
	平均值	2352.0	10.0	9026.9	5.5	1653.9
	標準誤差	206.5	0.0	782.6	0.3	232.5

珠粒名稱：IL-1β/IL-1F2						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.1 μM	第一	2013.5	10.0	7750.8	6.6	1174.4
	第二	1975.5	10.0	7609.3	5.7	1335.0
	平均值	1994.5	10.0	7680.1	6.2	1254.7
	標準誤差	19.0	0.0	70.8	0.5	80.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 1 μM	第一	1857.5	10.0	7171.1	4.8	1494.0
	第二	1850.0	10.0	7143.3	4.4	1623.5
	平均值	1853.8	10.0	7157.2	4.6	1558.7
	標準誤差	3.8	0.0	13.9	0.2	64.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 10 μM	第一	1858.0	10.0	7172.9	5.8	1236.7
	第二	1864.5	10.0	7197.0	6.4	1124.5
	平均值	1861.3	10.0	7185.0	6.1	1180.6
	標準誤差	3.3	0.0	12.0	0.3	56.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 100 μM	第一	1437.5	10.0	5623.1	7.1	792.0
	第二	1392.5	10.0	5457.9	5.8	941.0
	平均值	1415.0	10.0	5540.5	6.5	866.5
	標準誤差	22.5	0.0	82.6	0.7	74.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.001 μM	第一	2055.5	10.0	7907.5	5.7	1387.3
	第二	2063.0	10.0	7935.5	7.1	1117.7
	第三	1811.5	10.0	7000.7	6.6	1060.7
	平均值	1976.7	10.0	7614.6	6.5	1188.6
	標準誤差	82.6	0.0	307.0	0.4	100.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.01 μM	第一	2188.5	10.0	8405.7	6.4	1313.4

珠粒名稱：IL-1β/IL-1F2						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	第二	2227.5	10.0	8552.3	6.0	1425.4
	第三	2137.0	10.0	8212.4	6.1	1346.3
	平均值	2184.3	10.0	8390.1	6.2	1361.7
	標準誤差	26.2	0.0	98.4	0.1	33.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.1 μM	第一	2151.5	10.0	8266.8	6.2	1333.4
	第二	2277.5	10.0	8740.8	5.2	1680.9
	第三	2220.5	10.0	8526.0	6.2	1375.2
	平均值	2216.5	10.0	8511.2	5.9	1463.1
	標準誤差	36.4	0.0	137.0	0.3	109.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 1 μM	第一	2138.5	10.0	8218.0	6.3	1304.4
	第二	2032.5	10.0	7821.7	7.1	1101.6
	第三	1939.5	10.0	7475.4	6.2	1205.7
	平均值	2036.8	10.0	7838.4	6.5	1203.9
	標準誤差	57.5	0.0	214.5	0.3	58.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 10 μM	第一	2218.5	10.0	8518.5	6.0	1419.7
	第二	2297.5	10.0	8816.3	6.4	1377.5
	第三	2251.5	10.0	8642.7	7.6	1137.2
	平均值	2255.8	10.0	8659.2	6.7	1311.5
	標準誤差	22.9	0.0	86.4	0.5	88.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 100 μM	第一	3353.5	10.0	12944.3	6.3	2054.7
	第二	3064.5	10.0	11783.1	6.2	1900.5
	第三	3071.5	10.0	11811.0	5.0	2362.2

珠粒名稱：IL-1β/IL-1F2						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	平均值	3163.2	10.0	12179.5	5.8	2105.8
	標準誤差	95.2	0.0	382.5	0.4	135.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.001 μM	第一	1675.5	10.0	6498.5	4.5	1444.1
	第二	1688.0	10.0	6544.6	5.8	1128.4
	第三	1649.5	10.0	6402.7	5.8	1103.9
	平均值	1671.0	10.0	6481.9	5.4	1225.5
	標準誤差	11.3	0.0	41.8	0.4	109.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.01 μM	第一	1721.5	10.0	6668.1	6.3	1058.4
	第二	1691.5	10.0	6557.5	6.2	1057.7
	第三	1669.5	10.0	6476.4	5.1	1269.9
	平均值	1694.2	10.0	6567.3	5.9	1128.7
	標準誤差	15.1	0.0	55.6	0.4	70.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.1 μM	第一	1623.0	10.0	6305.1	6.6	955.3
	第二	1642.5	10.0	6376.9	5.0	1275.4
	第三	1636.5	10.0	6354.8	5.7	1114.9
	平均值	1634.0	10.0	6345.6	5.8	1115.2
	標準誤差	5.8	0.0	21.2	0.5	92.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 1 μM	第一	1690.5	10.0	6553.8	5.5	1191.6
	第二	1663.5	10.0	6454.2	4.8	1344.6
	第三	1744.5	10.0	6753.1	4.8	1406.9
	平均值	1699.5	10.0	6587.0	5.0	1314.4
	標準誤差	23.8	0.0	87.8	0.2	64.0

珠粒名稱：IL-1β/IL-1F2						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 10 μM	第一	1814.0	10.0	7010.0	5.4	1298.1
	第二	1752.5	10.0	6782.6	5.8	1169.4
	第三	1813.0	10.0	7006.3	4.7	1490.7
	平均值	1793.2	10.0	6933.0	5.3	1319.4
	標準誤差	20.3	0.0	75.2	0.3	93.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 100 μM	第一	2213.0	10.0	8497.8	6.1	1393.1
	第二	2324.5	10.0	8918.4	6.1	1462.0
	第三	2242.5	10.0	8608.8	6.0	1434.8
	平均值	2260.0	10.0	8675.0	6.1	1430.0
	標準誤差	33.4	0.0	125.8	0.0	20.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.001 μM	第一	1640.5	10.0	6369.5	4.4	1447.6
	第二	1821.5	10.0	7037.7	6.0	1173.0
	第三	1673.5	10.0	6491.1	4.6	1411.1
	平均值	1711.8	10.0	6632.8	5.0	1343.9
	標準誤差	55.7	0.0	205.5	0.5	86.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.01 μM	第一	1657.5	10.0	6432.1	4.5	1429.4
	第二	1718.0	10.0	6655.2	6.6	1008.4
	第三	1708.5	10.0	6620.2	5.0	1324.0
	平均值	1694.7	10.0	6569.2	5.4	1253.9
	標準誤差	18.8	0.0	69.3	0.6	126.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.1 μM	第一	1553.5	10.0	6049.3	5.0	1209.9
	第二	1644.5	10.0	6384.2	5.6	1140.0

珠粒名稱：IL-1β/IL-1F2						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	第三	1686.5	10.0	6539.0	5.6	1167.7
	平均值	1628.2	10.0	6324.2	5.4	1172.5
	標準誤差	39.3	0.0	144.5	0.2	20.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 1 μM	第一	1622.5	10.0	6303.2	5.8	1086.8
	第二	1524.5	10.0	5942.7	4.8	1238.1
	第三	1632.5	10.0	6340.0	5.3	1196.2
	平均值	1593.2	10.0	6195.3	5.3	1173.7
	標準誤差	34.5	0.0	126.8	0.3	45.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 10 μM	第一	1644.0	10.0	6382.4	5.2	1227.4
	第二	1712.5	10.0	6634.9	5.4	1228.7
	第三	1717.5	10.0	6653.4	5.6	1188.1
	平均值	1691.3	10.0	6556.9	5.4	1214.7
	標準誤差	23.7	0.0	87.4	0.1	13.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 100 μM	第一	2278.5	10.0	8744.5	6.2	1410.4
	第二	1993.0	10.0	7674.4	6.4	1199.1
	平均值	2135.8	10.0	8209.5	6.3	1304.8
	標準誤差	142.8	0.0	535.0	0.1	105.6

表40

珠粒名稱：TIMP-1						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
空白	第一	0.0	2.0	NaN		
	第二	0.0	2.0	NaN		
	平均值	0.0	2.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
	標準誤差	0.0	0.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
PBMC + 0.5% DMSO	第一	2918.0	2.0	4364.2	7.5	581.9
	第二	3072.0	2.0	4558.5	7.4	616.0
	第三	2936.5	2.0	4387.5	6.6	664.8
	平均值	2975.5	2.0	4436.7	7.2	620.9
	標準誤差	48.5	0.0	61.3	0.3	24.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)	第一	2018.0	2.0	3219.0	6.1	527.7
	第二	2060.5	2.0	3273.7	5.8	564.4
	第三	2159.5	2.0	3400.7	5.5	618.3
	平均值	2079.3	2.0	3297.8	5.8	570.1
	標準誤差	41.9	0.0	53.8	0.2	26.3
PBMC+YY101 0.01 μM	第一	3456.0	2.0	5042.4	5.2	969.7
	第二	3876.0	2.0	5571.4	4.8	1160.7
	平均值	3666.0	2.0	5306.9	5.0	1065.2
	標準誤差	210.0	0.0	264.5	0.2	95.5
PBMC+YY101 0.1 μM	第一	3084.0	2.0	4573.6	4.4	1039.5
	第二	3614.5	2.0	5242.0	5.8	903.8

珠粒名稱：TIMP-1						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	平均值	3349.3	2.0	4907.8	5.1	971.6
	標準誤差	265.3	0.0	334.2	0.7	67.8
PBMC+YY101 1 μM	第一	3546.0	2.0	5155.8	5.5	937.4
	第二	3491.5	2.0	5087.1	5.5	924.9
	平均值	3518.8	2.0	5121.4	5.5	931.2
	標準誤差	27.3	0.0	34.3	0.0	6.2
PBMC+YY101 10 μM	第一	5828.5	2.0	8049.3	6.4	1257.7
	第二	3505.0	2.0	5104.1	6.1	836.7
	平均值	4666.8	2.0	6576.7	6.3	1047.2
	標準誤差	1161.8	0.0	1472.6	0.2	210.5
PBMC+YY101 100 μM	第一	4917.0	2.0	6886.9	6.4	1076.1
	第二	4391.5	2.0	6221.7	7.0	888.8
	平均值	4654.3	2.0	6554.3	6.7	982.4
	標準誤差	262.8	0.0	332.6	0.3	93.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.001 μM	第一	1751.5	2.0	2874.2	6.2	463.6
	第二	1703.0	2.0	2810.9	7.6	369.9
	平均值	1727.3	2.0	2842.6	6.9	416.7
	標準誤差	24.3	0.0	31.6	0.7	46.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.01 μM	第一	1905.5	2.0	3073.9	5.2	591.1
	第二	1832.5	2.0	2979.4	5.8	513.7
	平均值	1869.0	2.0	3026.7	5.5	552.4
	標準誤差	36.5	0.0	47.3	0.3	38.7

珠粒名稱：TIMP-1						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.1 μM	第一	1721.0	2.0	2834.4	6.6	429.5
	第二	1669.0	2.0	2766.5	5.7	485.4
	平均值	1695.0	2.0	2800.5	6.2	457.4
	標準誤差	26.0	0.0	34.0	0.5	27.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 1 μM	第一	1780.5	2.0	2911.9	4.8	606.6
	第二	1783.0	2.0	2915.2	4.4	662.5
	平均值	1781.8	2.0	2913.5	4.6	634.6
	標準誤差	1.3	0.0	1.6	0.2	27.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 10 μM	第一	1805.0	2.0	2943.7	5.8	507.5
	第二	1994.0	2.0	3188.1	6.4	498.1
	平均值	1899.5	2.0	3065.9	6.1	502.8
	標準誤差	94.5	0.0	122.2	0.3	4.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 100 μM	第一	2052.5	2.0	3263.4	7.1	459.6
	第二	1981.5	2.0	3172.0	5.8	546.9
	平均值	2017.0	2.0	3217.7	6.5	503.3
	標準誤差	35.5	0.0	45.7	0.7	43.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.001 μM	第一	1596.0	2.0	2670.8	5.7	468.6
	第二	1464.5	2.0	2497.3	7.1	351.7
	第三	1648.5	2.0	2739.7	6.6	415.1
	平均值	1569.7	2.0	2635.9	6.5	411.8
	標準誤差	54.7	0.0	72.1	0.4	33.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.01 μM	第一	1569.5	2.0	2636.0	6.4	411.9

珠粒名稱：TIMP-1						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	第二	1506.0	2.0	2552.3	6.0	425.4
	第三	1668.0	2.0	2765.2	6.1	453.3
	平均值	1581.2	2.0	2651.1	6.2	430.2
	標準誤差	47.1	0.0	61.9	0.1	12.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.1 μM	第一	1634.5	2.0	2721.3	6.2	438.9
	第二	1465.5	2.0	2498.6	5.2	480.5
	第三	1526.0	2.0	2578.7	6.2	415.9
	平均值	1542.0	2.0	2599.6	5.9	445.1
	標準誤差	49.4	0.0	65.1	0.3	18.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 1 μM	第一	1553.5	2.0	2614.9	6.3	415.1
	第二	1585.0	2.0	2656.4	7.1	374.1
	第三	1654.5	2.0	2747.5	6.2	443.2
	平均值	1597.7	2.0	2672.9	6.5	410.8
	標準誤差	29.8	0.0	39.2	0.3	20.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 10 μM	第一	1650.0	2.0	2741.7	6.0	456.9
	第二	1695.5	2.0	2801.1	6.4	437.7
	第三	1495.5	2.0	2538.4	7.6	334.0
	平均值	1613.7	2.0	2693.7	6.7	409.5
	標準誤差	60.5	0.0	79.6	0.5	38.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 100 μM	第一	2179.0	2.0	3425.7	6.3	543.8
	第二	2135.0	2.0	3369.3	6.2	543.4
	第三	1987.0	2.0	3179.1	5.0	635.8

珠粒名稱：TIMP-1						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	平均值	2100.3	2.0	3324.7	5.8	574.3
	標準誤差	58.1	0.0	74.6	0.4	30.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.001 μM	第一	974.0	2.0	1831.6	4.5	407.0
	第二	852.5	2.0	1659.9	5.8	286.2
	第三	1013.5	2.0	1886.6	5.8	325.3
	平均值	946.7	2.0	1792.7	5.4	339.5
	標準誤差	48.4	0.0	68.3	0.4	35.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.01 μM	第一	936.0	2.0	1778.3	6.3	282.3
	第二	959.5	2.0	1811.3	6.2	292.1
	第三	1132.0	2.0	2050.0	5.1	402.0
	平均值	1009.2	2.0	1879.9	5.9	325.5
	標準誤差	61.8	0.0	85.6	0.4	38.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.1 μM	第一	1008.5	2.0	1879.7	6.6	284.8
	第二	865.0	2.0	1677.8	5.0	335.6
	第三	1049.0	2.0	1935.9	5.7	339.6
	平均值	974.2	2.0	1831.1	5.8	320.0
	標準誤差	55.8	0.0	78.4	0.5	17.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 1 μM	第一	1001.5	2.0	1869.9	5.5	340.0
	第二	916.5	2.0	1750.8	4.8	364.7
	第三	918.5	2.0	1753.6	4.8	365.3
	平均值	945.5	2.0	1791.4	5.0	356.7
	標準誤差	28.0	0.0	39.3	0.2	8.4

珠粒名稱：TIMP-1						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 10 μM	第一	966.0	2.0	1820.4	5.4	337.1
	第二	947.5	2.0	1794.4	5.8	309.4
	第三	873.5	2.0	1689.9	4.7	359.5
	平均值	929.0	2.0	1768.2	5.3	335.3
	標準誤差	28.3	0.0	39.9	0.3	14.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 100 μM	第一	1336.5	2.0	2326.8	6.1	381.4
	第二	1184.5	2.0	2121.7	6.1	347.8
	第三	1172.0	2.0	2104.6	6.0	350.8
	平均值	1231.0	2.0	2184.4	6.1	360.0
	標準誤差	52.9	0.0	71.4	0.0	10.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.001 μM	第一	1014.0	2.0	1887.3	4.4	428.9
	第二	1129.5	2.0	2046.6	6.0	341.1
	第三	1147.0	2.0	2070.5	4.6	450.1
	平均值	1096.8	2.0	2001.5	5.0	406.7
	標準誤差	41.7	0.0	57.5	0.5	33.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.01 μM	第一	1101.0	2.0	2007.5	4.5	446.1
	第二	1089.5	2.0	1991.7	6.6	301.8
	第三	1067.0	2.0	1960.7	5.0	392.1
	平均值	1085.8	2.0	1986.7	5.4	380.0
	標準誤差	10.0	0.0	13.7	0.6	42.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.1 μM	第一	987.5	2.0	1850.4	5.0	370.1
	第二	893.5	2.0	1718.3	5.6	306.8

珠粒名稱：TIMP-1						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	第三	1037.5	2.0	1919.9	5.6	342.8
	平均值	972.8	2.0	1829.5	5.4	339.9
	標準誤差	42.2	0.0	59.2	0.2	18.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 1 μM	第一	1043.5	2.0	1928.2	5.8	332.5
	第二	958.5	2.0	1809.9	4.8	377.1
	第三	935.0	2.0	1776.9	5.3	335.3
	平均值	979.0	2.0	1838.3	5.3	348.3
	標準誤差	33.0	0.0	46.0	0.3	14.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 10 μM	第一	990.0	2.0	1853.9	5.2	356.5
	第二	1032.0	2.0	1912.3	5.4	354.1
	第三	929.0	2.0	1768.4	5.6	315.8
	平均值	983.7	2.0	1844.9	5.4	342.1
	標準誤差	29.9	0.0	41.8	0.1	13.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 100 μM	第一	1277.5	2.0	2247.5	6.2	362.5
	第二	1143.0	2.0	2065.1	6.4	322.7
	平均值	1210.3	2.0	2156.3	6.3	342.6
	標準誤差	67.3	0.0	91.2	0.1	19.9

表41

珠粒名稱：GM-CSF						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
空白	第一	-1.5	2.0	NaN		
	第二	1.5	2.0	NaN		
	平均值	0.0	2.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
	標準誤差	1.5	0.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
PBMC + 0.5% DMSO	第一	1.5	2.0		7.5	0.0
	第二	3.5	2.0		7.4	0.0
	第三	2.5	2.0		6.6	0.0
	平均值	2.5	2.0	#DIV/0!	7.2	0.0
	標準誤差	0.6	0.0	#DIV/0!	0.3	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)	第一	142.5	2.0	123.7	6.1	20.3
	第二	133.5	2.0	116.3	5.8	20.0
	第三	132.5	2.0	115.4	5.5	21.0
	平均值	136.2	2.0	118.5	5.8	20.4
	標準誤差	3.2	0.0	2.6	0.2	0.3
PBMC+YY101 0.01 μM	第一	8.5	2.0	5.3	5.2	1.0
	第二	9.5	2.0	6.3	4.8	1.3
	平均值	9.0	2.0	5.8	5.0	1.2
	標準誤差	0.5	0.0	0.5	0.2	0.2
PBMC+YY101 0.1 μM	第一	5.5	2.0	1.9	4.4	0.4
	第二	10.0	2.0	6.9	5.8	1.2

珠粒名稱：GM-CSF						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	平均值	7.8	2.0	4.4	5.1	0.8
	標準誤差	2.3	0.0	2.5	0.7	0.4
PBMC+YY101 1 μM	第一	8.0	2.0	4.7	5.5	0.9
	第二	7.5	2.0	4.2	5.5	0.8
	平均值	7.8	2.0	4.4	5.5	0.8
	標準誤差	0.3	0.0	0.3	0.0	0.1
PBMC+YY101 10 μM	第一	37.5	2.0	33.5	6.4	5.2
	第二	16.5	2.0	13.5	6.1	2.2
	平均值	27.0	2.0	23.5	6.3	3.7
	標準誤差	10.5	0.0	10.0	0.2	1.5
PBMC+YY101 100 μM	第一	17.5	2.0	14.5	6.4	2.3
	第二	10.5	2.0	7.4	7.0	1.1
	平均值	14.0	2.0	11.0	6.7	1.7
	標準誤差	3.5	0.0	3.6	0.3	0.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.001 μM	第一	174.5	2.0	149.9	6.2	24.2
	第二	160.5	2.0	138.5	7.6	18.2
	平均值	167.5	2.0	144.2	6.9	21.2
	標準誤差	7.0	0.0	5.7	0.7	3.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.01 μM	第一	193.5	2.0	165.2	5.2	31.8
	第二	189.5	2.0	162.0	5.8	27.9
	平均值	191.5	2.0	163.6	5.5	29.9
	標準誤差	2.0	0.0	1.6	0.3	1.9

珠粒名稱：GM-CSF						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.1 μM	第一	124.5	2.0	108.8	6.6	16.5
	第二	133.0	2.0	115.9	5.7	20.3
	平均值	128.8	2.0	112.3	6.2	18.4
	標準誤差	4.3	0.0	3.5	0.5	1.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 1 μM	第一	125.5	2.0	109.6	4.8	22.8
	第二	109.0	2.0	95.8	4.4	21.8
	平均值	117.3	2.0	102.7	4.6	22.3
	標準誤差	8.3	0.0	6.9	0.2	0.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 10 μM	第一	97.5	2.0	86.1	5.8	14.9
	第二	103.5	2.0	91.2	6.4	14.3
	平均值	100.5	2.0	88.7	6.1	14.6
	標準誤差	3.0	0.0	2.5	0.3	0.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 100 μM	第一	96.5	2.0	85.3	7.1	12.0
	第二	98.5	2.0	87.0	5.8	15.0
	平均值	97.5	2.0	86.1	6.5	13.5
	標準誤差	1.0	0.0	0.8	0.7	1.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.001 μM	第一	161.0	2.0	138.9	5.7	24.4
	第二	187.5	2.0	160.4	7.1	22.6
	第三	212.0	2.0	180.1	6.6	27.3
	平均值	186.8	2.0	159.8	6.5	24.7
	標準誤差	14.7	0.0	11.9	0.4	1.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.01 μM	第一	192.5	2.0	164.4	6.4	25.7

珠粒名稱：GM-CSF						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	第二	186.5	2.0	159.6	6.0	26.6
	第三	178.5	2.0	153.1	6.1	25.1
	平均值	185.8	2.0	159.0	6.2	25.8
	標準誤差	4.1	0.0	3.3	0.1	0.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.1 μM	第一	175.5	2.0	150.7	6.2	24.3
	第二	157.0	2.0	135.6	5.2	26.1
	第三	153.5	2.0	132.7	6.2	21.4
	平均值	162.0	2.0	139.7	5.9	23.9
	標準誤差	6.8	0.0	5.6	0.3	1.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 1 μM	第一	159.0	2.0	137.2	6.3	21.8
	第二	154.0	2.0	133.1	7.1	18.8
	第三	178.5	2.0	153.1	6.2	24.7
	平均值	163.8	2.0	141.2	6.5	21.7
	標準誤差	7.5	0.0	6.1	0.3	1.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 10 μM	第一	178.5	2.0	153.1	6.0	25.5
	第二	167.0	2.0	143.8	6.4	22.5
	第三	171.5	2.0	147.4	7.6	19.4
	平均值	172.3	2.0	148.1	6.7	22.5
	標準誤差	3.3	0.0	2.7	0.5	1.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 100 μM	第一	287.0	2.0	239.6	6.3	38.0
	第二	257.5	2.0	216.3	6.2	34.9
	第三	257.5	2.0	216.3	5.0	43.3

珠粒名稱：GM-CSF						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	平均值	267.3	2.0	224.0	5.8	38.7
	標準誤差	9.8	0.0	7.8	0.4	2.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.001 μM	第一	105.0	2.0	92.5	4.5	20.6
	第二	109.5	2.0	96.3	5.8	16.6
	第三	116.5	2.0	102.1	5.8	17.6
	平均值	110.3	2.0	97.0	5.4	18.3
	標準誤差	3.3	0.0	2.8	0.4	1.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.01 μM	第一	102.5	2.0	90.4	6.3	14.3
	第二	123.5	2.0	108.0	6.2	17.4
	第三	127.5	2.0	111.3	5.1	21.8
	平均值	117.8	2.0	103.2	5.9	17.9
	標準誤差	7.8	0.0	6.5	0.4	2.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.1 μM	第一	114.5	2.0	100.5	6.6	15.2
	第二	103.0	2.0	90.8	5.0	18.2
	第三	108.5	2.0	95.4	5.7	16.7
	平均值	108.7	2.0	95.6	5.8	16.7
	標準誤差	3.3	0.0	2.8	0.5	0.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 1 μM	第一	109.5	2.0	96.3	5.5	17.5
	第二	105.0	2.0	92.5	4.8	19.3
	第三	105.5	2.0	92.9	4.8	19.4
	平均值	106.7	2.0	93.9	5.0	18.7
	標準誤差	1.4	0.0	1.2	0.2	0.6

珠粒名稱：GM-CSF						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 10 μM	第一	117.5	2.0	103.0	5.4	19.1
	第二	105.5	2.0	92.9	5.8	16.0
	第三	112.5	2.0	98.8	4.7	21.0
	平均值	111.8	2.0	98.2	5.3	18.7
	標準誤差	3.5	0.0	2.9	0.3	1.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 100 μM	第一	173.5	2.0	149.0	6.1	24.4
	第二	147.5	2.0	127.8	6.1	21.0
	第三	150.5	2.0	130.3	6.0	21.7
	平均值	157.2	2.0	135.7	6.1	22.4
	標準誤差	8.2	0.0	6.7	0.0	1.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.001 μM	第一	96.5	2.0	85.3	4.4	19.4
	第二	118.5	2.0	103.8	6.0	17.3
	第三	115.5	2.0	101.3	4.6	22.0
	平均值	110.2	2.0	96.8	5.0	19.6
	標準誤差	6.9	0.0	5.8	0.5	1.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.01 μM	第一	107.5	2.0	94.6	4.5	21.0
	第二	97.5	2.0	86.1	6.6	13.1
	第三	111.5	2.0	97.9	5.0	19.6
	平均值	105.5	2.0	92.9	5.4	17.9
	標準誤差	4.2	0.0	3.5	0.6	2.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.1 μM	第一	99.5	2.0	87.8	5.0	17.6
	第二	103.5	2.0	91.2	5.6	16.3

珠粒名稱：GM-CSF						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	第三	112.0	2.0	98.4	5.6	17.6
	平均值	105.0	2.0	92.5	5.4	17.1
	標準誤差	3.7	0.0	3.1	0.2	0.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 1 μM	第一	101.5	2.0	89.5	5.8	15.4
	第二	104.5	2.0	92.1	4.8	19.2
	第三	106.0	2.0	93.3	5.3	17.6
	平均值	104.0	2.0	91.6	5.3	17.4
	標準誤差	1.3	0.0	1.1	0.3	1.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 10 μM	第一	116.5	2.0	102.1	5.2	19.6
	第二	109.5	2.0	96.3	5.4	17.8
	第三	119.5	2.0	104.6	5.6	18.7
	平均值	115.2	2.0	101.0	5.4	18.7
	標準誤差	3.0	0.0	2.5	0.1	0.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 100 μM	第一	162.5	2.0	140.1	6.2	22.6
	第二	155.5	2.0	134.4	6.4	21.0
	平均值	159.0	2.0	137.2	6.3	21.8
	標準誤差	3.5	0.0	2.9	0.1	0.8

表42

珠粒名稱：IL-2						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
空白	第一	0.0	2.0	NaN		
	第二	0.0	2.0	NaN		
	平均值	0.0	2.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
	標準誤差	0.0	0.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
PBMC + 0.5% DMSO	第一	11.5	2.0	2.3	7.5	0.3
	第二	14.5	2.0	4.4	7.4	0.6
	第三	12.0	2.0	2.6	6.6	0.4
	平均值	12.7	2.0	3.1	7.2	0.4
	標準誤差	0.9	0.0	0.7	0.3	0.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)	第一	26.0	2.0	12.5	6.1	2.1
	第二	23.5	2.0	10.8	5.8	1.9
	第三	26.0	2.0	12.5	5.5	2.3
	平均值	25.2	2.0	11.9	5.8	2.1
	標準誤差	0.8	0.0	0.6	0.2	0.1
PBMC+YY101 0.01 μM	第一	92.5	2.0	56.9	5.2	10.9
	第二	94.0	2.0	57.9	4.8	12.1
	平均值	93.3	2.0	57.4	5.0	11.5
	標準誤差	0.8	0.0	0.5	0.2	0.6
PBMC+YY101 0.1 μM	第一	75.0	2.0	45.4	4.4	10.3
	第二	117.5	2.0	73.2	5.8	12.6

珠粒名稱：IL-2						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	平均值	96.3	2.0	59.3	5.1	11.5
	標準誤差	21.3	0.0	13.9	0.7	1.1
PBMC+YY101 1 μM	第一	97.0	2.0	59.8	5.5	10.9
	第二	106.0	2.0	65.7	5.5	11.9
	平均值	101.5	2.0	62.8	5.5	11.4
	標準誤差	4.5	0.0	2.9	0.0	0.5
PBMC+YY101 10 μM	第一	112.0	2.0	69.6	6.4	10.9
	第二	115.0	2.0	71.5	6.1	11.7
	平均值	113.5	2.0	70.6	6.3	11.3
	標準誤差	1.5	0.0	1.0	0.2	0.4
PBMC+YY101 100 μM	第一	27.0	2.0	13.2	6.4	2.1
	第二	31.0	2.0	16.0	7.0	2.3
	平均值	29.0	2.0	14.6	6.7	2.2
	標準誤差	2.0	0.0	1.4	0.3	0.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.001 μM	第一	25.0	2.0	11.8	6.2	1.9
	第二	16.0	2.0	5.5	7.6	0.7
	平均值	20.5	2.0	8.7	6.9	1.3
	標準誤差	4.5	0.0	3.2	0.7	0.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.01 μM	第一	14.0	2.0	4.1	5.2	0.8
	第二	9.0	2.0	0.4	5.8	0.1
	平均值	11.5	2.0	2.2	5.5	0.4
	標準誤差	2.5	0.0	1.9	0.3	0.4

珠粒名稱：IL-2						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.1 μM	第一	6.0	2.0		6.6	0.0
	第二	10.0	2.0	1.1	5.7	0.2
	平均值	8.0	2.0	1.1	6.2	0.1
	標準誤差	2.0	0.0	#DIV/0!	0.5	0.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 1 μM	第一	6.0	2.0		4.8	0.0
	第二	3.0	2.0		4.4	0.0
	平均值	4.5	2.0	#DIV/0!	4.6	0.0
	標準誤差	1.5	0.0	#DIV/0!	0.2	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 10 μM	第一	5.0	2.0		5.8	0.0
	第二	4.0	2.0		6.4	0.0
	平均值	4.5	2.0	#DIV/0!	6.1	0.0
	標準誤差	0.5	0.0	#DIV/0!	0.3	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 100 μM	第一	2.0	2.0		7.1	0.0
	第二	3.0	2.0		5.8	0.0
	平均值	2.5	2.0	#DIV/0!	6.5	0.0
	標準誤差	0.5	0.0	#DIV/0!	0.7	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.001 μM	第一	13.0	2.0	3.4	5.7	0.6
	第二	19.0	2.0	7.6	7.1	1.1
	第三	17.0	2.0	6.2	6.6	0.9
	平均值	16.3	2.0	5.7	6.5	0.9
	標準誤差	1.8	0.0	1.3	0.4	0.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.01 μM	第一	18.0	2.0	6.9	6.4	1.1

珠粒名稱：IL-2						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	第二	25.0	2.0	11.8	6.0	2.0
	第三	18.0	2.0	6.9	6.1	1.1
	平均值	20.3	2.0	8.6	6.2	1.4
	標準誤差	2.3	0.0	1.6	0.1	0.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.1 μM	第一	8.0	2.0		6.2	0.0
	第二	3.0	2.0		5.2	0.0
	第三	8.0	2.0		6.2	0.0
	平均值	6.3	2.0	#DIV/0!	5.9	0.0
	標準誤差	1.7	0.0	#DIV/0!	0.3	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 1 μM	第一	15.5	2.0	5.2	6.3	0.8
	第二	13.5	2.0	3.7	7.1	0.5
	第三	12.0	2.0	2.6	6.2	0.4
	平均值	13.7	2.0	3.8	6.5	0.6
	標準誤差	1.0	0.0	0.7	0.3	0.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 10 μM	第一	19.5	2.0	8.0	6.0	1.3
	第二	14.0	2.0	4.1	6.4	0.6
	第三	13.5	2.0	3.7	7.6	0.5
	平均值	15.7	2.0	5.3	6.7	0.8
	標準誤差	1.9	0.0	1.4	0.5	0.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 100 μM	第一	11.0	2.0	1.9	6.3	0.3
	第二	9.0	2.0	0.4	6.2	0.1
	第三	7.0	2.0		5.0	0.0

珠粒名稱：IL-2						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	平均值	9.0	2.0	1.1	5.8	0.1
	標準誤差	1.2	0.0	0.8	0.4	0.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.001 μM	第一	4.0	2.0		4.5	0.0
	第二	4.0	2.0		5.8	0.0
	第三	4.0	2.0		5.8	0.0
	平均值	4.0	2.0	#DIV/0!	5.4	0.0
	標準誤差	0.0	0.0	#DIV/0!	0.4	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.01 μM	第一	5.0	2.0		6.3	0.0
	第二	5.0	2.0		6.2	0.0
	第三	5.0	2.0		5.1	0.0
	平均值	5.0	2.0	#DIV/0!	5.9	0.0
	標準誤差	0.0	0.0	#DIV/0!	0.4	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.1 μM	第一	7.0	2.0		6.6	0.0
	第二	8.0	2.0		5.0	0.0
	第三	5.0	2.0		5.7	0.0
	平均值	6.7	2.0	#DIV/0!	5.8	0.0
	標準誤差	0.9	0.0	#DIV/0!	0.5	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 1 μM	第一	6.0	2.0		5.5	0.0
	第二	4.0	2.0		4.8	0.0
	第三	6.0	2.0		4.8	0.0
	平均值	5.3	2.0	#DIV/0!	5.0	0.0
	標準誤差	0.7	0.0	#DIV/0!	0.2	0.0

珠粒名稱：IL-2						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 10 μM	第一	6.0	2.0		5.4	0.0
	第二	5.0	2.0		5.8	0.0
	第三	5.0	2.0		4.7	0.0
	平均值	5.3	2.0	#DIV/0!	5.3	0.0
	標準誤差	0.3	0.0	#DIV/0!	0.3	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 100 μM	第一	4.0	2.0		6.1	0.0
	第二	2.0	2.0		6.1	0.0
	第三	6.0	2.0		6.0	0.0
	平均值	4.0	2.0	#DIV/0!	6.1	0.0
	標準誤差	1.2	0.0	#DIV/0!	0.0	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.001 μM	第一	3.0	2.0		4.4	0.0
	第二	8.0	2.0		6.0	0.0
	第三	8.0	2.0		4.6	0.0
	平均值	6.3	2.0	#DIV/0!	5.0	0.0
	標準誤差	1.7	0.0	#DIV/0!	0.5	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.01 μM	第一	6.0	2.0		4.5	0.0
	第二	4.0	2.0		6.6	0.0
	第三	4.0	2.0		5.0	0.0
	平均值	4.7	2.0	#DIV/0!	5.4	0.0
	標準誤差	0.7	0.0	#DIV/0!	0.6	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.1 μM	第一	6.0	2.0		5.0	0.0
	第二	3.0	2.0		5.6	0.0

珠粒名稱：IL-2						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	第三	8.0	2.0		5.6	0.0
	平均值	5.7	2.0	#DIV/0!	5.4	0.0
	標準誤差	1.5	0.0	#DIV/0!	0.2	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 1 μM	第一	3.0	2.0		5.8	0.0
	第二	2.0	2.0		4.8	0.0
	第三	4.0	2.0		5.3	0.0
	平均值	3.0	2.0	#DIV/0!	5.3	0.0
	標準誤差	0.6	0.0	#DIV/0!	0.3	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 10 μM	第一	3.0	2.0		5.2	0.0
	第二	2.0	2.0		5.4	0.0
	第三	5.0	2.0		5.6	0.0
	平均值	3.3	2.0	#DIV/0!	5.4	0.0
	標準誤差	0.9	0.0	#DIV/0!	0.1	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 100 μM	第一	2.0	2.0		6.2	0.0
	第二	2.0	2.0		6.4	0.0
	平均值	2.0	2.0	#DIV/0!	6.3	0.0
	標準誤差	0.0	0.0	#DIV/0!	0.1	0.0

表43

珠粒名稱：IL-17A						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
空白	第一	0.5	2.0	NaN		
	第二	-0.5	2.0	NaN		
	平均值	0.0	2.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
	標準誤差	0.5	0.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
PBMC + 0.5% DMSO	第一	0.5	2.0	1.0	7.5	0.1
	第二	2.5	2.0	4.3	7.4	0.6
	第三	1.5	2.0	2.7	6.6	0.4
	平均值	1.5	2.0	2.7	7.2	0.4
	標準誤差	0.6	0.0	1.0	0.3	0.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)	第一	4.5	2.0	7.5	6.1	1.2
	第二	3.5	2.0	6.0	5.8	1.0
	第三	4.5	2.0	7.5	5.5	1.4
	平均值	4.2	2.0	7.0	5.8	1.2
	標準誤差	0.3	0.0	0.5	0.2	0.1
PBMC+YY101 0.01 μM	第一	4.5	2.0	7.5	5.2	1.5
	第二	4.5	2.0	7.5	4.8	1.6
	平均值	4.5	2.0	7.5	5.0	1.5
	標準誤差	0.0	0.0	0.0	0.2	0.1
PBMC+YY101 0.1 μM	第一	2.5	2.0	4.3	4.4	1.0
	第二	7.5	2.0	12.2	5.8	2.1

珠粒名稱：IL-17A						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	平均值	5.0	2.0	8.3	5.1	1.5
	標準誤差	2.5	0.0	3.9	0.7	0.6
PBMC+YY101 1 μM	第一	3.5	2.0	6.0	5.5	1.1
	第二	2.5	2.0	4.3	5.5	0.8
	平均值	3.0	2.0	5.2	5.5	0.9
	標準誤差	0.5	0.0	0.8	0.0	0.1
PBMC+YY101 10 μM	第一	14.5	2.0	22.9	6.4	3.6
	第二	8.5	2.0	13.8	6.1	2.3
	平均值	11.5	2.0	18.3	6.3	2.9
	標準誤差	3.0	0.0	4.6	0.2	0.7
PBMC+YY101 100 μM	第一	1.5	2.0	2.7	6.4	0.4
	第二	2.5	2.0	4.3	7.0	0.6
	平均值	2.0	2.0	3.5	6.7	0.5
	標準誤差	0.5	0.0	0.8	0.3	0.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.001 μM	第一	7.5	2.0	12.2	6.2	2.0
	第二	2.5	2.0	4.3	7.6	0.6
	平均值	5.0	2.0	8.3	6.9	1.3
	標準誤差	2.5	0.0	3.9	0.7	0.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.01 μM	第一	3.5	2.0	6.0	5.2	1.1
	第二	3.5	2.0	6.0	5.8	1.0
	平均值	3.5	2.0	6.0	5.5	1.1
	標準誤差	0.0	0.0	0.0	0.3	0.1

珠粒名稱：IL-17A						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.1 μM	第一	3.5	2.0	6.0	6.6	0.9
	第二	2.5	2.0	4.3	5.7	0.8
	平均值	3.0	2.0	5.2	6.2	0.8
	標準誤差	0.5	0.0	0.8	0.5	0.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 1 μM	第一	0.5	2.0	1.0	4.8	0.2
	第二	1.0	2.0	1.9	4.4	0.4
	平均值	0.8	2.0	1.5	4.6	0.3
	標準誤差	0.3	0.0	0.4	0.2	0.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 10 μM	第一	1.5	2.0	2.7	5.8	0.5
	第二	1.5	2.0	2.7	6.4	0.4
	平均值	1.5	2.0	2.7	6.1	0.4
	標準誤差	0.0	0.0	0.0	0.3	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 100 μM	第一	1.5	2.0	2.7	7.1	0.4
	第二	1.5	2.0	2.7	5.8	0.5
	平均值	1.5	2.0	2.7	6.5	0.4
	標準誤差	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.001 μM	第一	2.5	2.0	4.3	5.7	0.8
	第二	2.5	2.0	4.3	7.1	0.6
	第三	1.5	2.0	2.7	6.6	0.4
	平均值	2.2	2.0	3.8	6.5	0.6
	標準誤差	0.3	0.0	0.5	0.4	0.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.01 μM	第一	3.5	2.0	6.0	6.4	0.9

珠粒名稱：IL-17A						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	第二	3.5	2.0	6.0	6.0	1.0
	第三	1.5	2.0	2.7	6.1	0.4
	平均值	2.8	2.0	4.9	6.2	0.8
	標準誤差	0.7	0.0	1.1	0.1	0.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.1 μM	第一	3.5	2.0	6.0	6.2	1.0
	第二	0.5	2.0	1.0	5.2	0.2
	第三	3.5	2.0	6.0	6.2	1.0
	平均值	2.5	2.0	4.3	5.9	0.7
	標準誤差	1.0	0.0	1.6	0.3	0.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 1 μM	第一	2.5	2.0	4.3	6.3	0.7
	第二	2.5	2.0	4.3	7.1	0.6
	第三	4.5	2.0	7.5	6.2	1.2
	平均值	3.2	2.0	5.4	6.5	0.8
	標準誤差	0.7	0.0	1.1	0.3	0.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 10 μM	第一	2.5	2.0	4.3	6.0	0.7
	第二	1.5	2.0	2.7	6.4	0.4
	第三	1.5	2.0	2.7	7.6	0.4
	平均值	1.8	2.0	3.3	6.7	0.5
	標準誤差	0.3	0.0	0.5	0.5	0.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 100 μM	第一	0.5	2.0	1.0	6.3	0.2
	第二	1.5	2.0	2.7	6.2	0.4
	第三	0.5	2.0	1.0	5.0	0.2

珠粒名稱：IL-17A						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	平均值	0.8	2.0	1.6	5.8	0.3
	標準誤差	0.3	0.0	0.6	0.4	0.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.001 μM	第一	2.5	2.0	4.3	4.5	1.0
	第二	1.5	2.0	2.7	5.8	0.5
	第三	1.5	2.0	2.7	5.8	0.5
	平均值	1.8	2.0	3.3	5.4	0.6
	標準誤差	0.3	0.0	0.5	0.4	0.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.01 μM	第一	0.5	2.0	1.0	6.3	0.2
	第二	0.5	2.0	1.0	6.2	0.2
	第三	2.5	2.0	4.3	5.1	0.9
	平均值	1.2	2.0	2.1	5.9	0.4
	標準誤差	0.7	0.0	1.1	0.4	0.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.1 μM	第一	1.5	2.0	2.7	6.6	0.4
	第二	0.5	2.0	1.0	5.0	0.2
	第三	0.5	2.0	1.0	5.7	0.2
	平均值	0.8	2.0	1.6	5.8	0.3
	標準誤差	0.3	0.0	0.6	0.5	0.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 1 μM	第一	2.5	2.0	4.3	5.5	0.8
	第二	2.5	2.0	4.3	4.8	0.9
	第三	1.5	2.0	2.7	4.8	0.6
	平均值	2.2	2.0	3.8	5.0	0.8
	標準誤差	0.3	0.0	0.5	0.2	0.1

珠粒名稱：IL-17A						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 10 μM	第一	1.5	2.0	2.7	5.4	0.5
	第二	1.5	2.0	2.7	5.8	0.5
	第三	-0.5	2.0		4.7	0.0
	平均值	0.8	2.0	2.7	5.3	0.3
	標準誤差	0.7	0.0	0.0	0.3	0.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 100 μM	第一	0.5	2.0	1.0	6.1	0.2
	第二	0.5	2.0	1.0	6.1	0.2
	第三	-0.5	2.0		6.0	0.0
	平均值	0.2	2.0	1.0	6.1	0.1
	標準誤差	0.3	0.0	0.0	0.0	0.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.001 μM	第一	0.5	2.0	1.0	4.4	0.2
	第二	-0.5	2.0		6.0	0.0
	第三	0.5	2.0	1.0	4.6	0.2
	平均值	0.2	2.0	1.0	5.0	0.2
	標準誤差	0.3	0.0	0.0	0.5	0.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.01 μM	第一	0.5	2.0	1.0	4.5	0.2
	第二	0.5	2.0	1.0	6.6	0.2
	第三	0.5	2.0	1.0	5.0	0.2
	平均值	0.5	2.0	1.0	5.4	0.2
	標準誤差	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.1 μM	第一	1.5	2.0	2.7	5.0	0.5
	第二	0.5	2.0	1.0	5.6	0.2

珠粒名稱：IL-17A						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	第三	0.5	2.0	1.0	5.6	0.2
	平均值	0.8	2.0	1.6	5.4	0.3
	標準誤差	0.3	0.0	0.6	0.2	0.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 1 μM	第一	0.5	2.0	1.0	5.8	0.2
	第二	-0.5	2.0		4.8	0.0
	第三	1.5	2.0	2.7	5.3	0.5
	平均值	0.5	2.0	1.9	5.3	0.2
	標準誤差	0.6	0.0	0.8	0.3	0.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 10 μM	第一	0.0	2.0	0.1	5.2	0.0
	第二	1.5	2.0	2.7	5.4	0.5
	第三	0.5	2.0	1.0	5.6	0.2
	平均值	0.7	2.0	1.3	5.4	0.2
	標準誤差	0.4	0.0	0.8	0.1	0.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 100 μM	第一	-0.5	2.0		6.2	0.0
	第二	-0.5	2.0		6.4	0.0
	平均值	-0.5	2.0	#DIV/0!	6.3	0.0
	標準誤差	0.0	0.0	#DIV/0!	0.1	0.0

表44

珠粒名稱：IL-4						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
空白	第一	0.0	2.0	NaN		
	第二	0.0	2.0	NaN		
	平均值	0.0	2.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
	標準誤差	0.0	0.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
PBMC + 0.5% DMSO	第一	-1.0	2.0	7.7	7.5	1.0
	第二	-0.5	2.0	13.6	7.4	1.8
	第三	-1.0	2.0	7.7	6.6	1.2
	平均值	-0.8	2.0	9.7	7.2	1.3
	標準誤差	0.2	0.0	2.0	0.3	0.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)	第一	2.0	2.0	33.2	6.1	5.4
	第二	3.0	2.0	39.4	5.8	6.8
	第三	2.0	2.0	33.2	5.5	6.0
	平均值	2.3	2.0	35.3	5.8	6.1
	標準誤差	0.3	0.0	2.1	0.2	0.4
PBMC+YY101 0.01 μM	第一	0.5	2.0	22.6	5.2	4.3
	第二	2.0	2.0	33.2	4.8	6.9
	平均值	1.3	2.0	27.9	5.0	5.6
	標準誤差	0.8	0.0	5.3	0.2	1.3
PBMC+YY101 0.1 μM	第一	1.0	2.0	26.4	4.4	6.0
	第二	2.0	2.0	33.2	5.8	5.7

珠粒名稱：IL-4						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	平均值	1.5	2.0	29.8	5.1	5.9
	標準誤差	0.5	0.0	3.4	0.7	0.1
PBMC+YY101 1 μM	第一	0.0	2.0	18.4	5.5	3.3
	第二	0.0	2.0	18.4	5.5	3.3
	平均值	0.0	2.0	18.4	5.5	3.3
	標準誤差	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
PBMC+YY101 10 μM	第一	6.0	2.0	55.5	6.4	8.7
	第二	3.0	2.0	39.4	6.1	6.5
	平均值	4.5	2.0	47.4	6.3	7.6
	標準誤差	1.5	0.0	8.1	0.2	1.1
PBMC+YY101 100 μM	第一	-1.0	2.0	7.7	6.4	1.2
	第二	0.0	2.0	18.4	7.0	2.6
	平均值	-0.5	2.0	13.0	6.7	1.9
	標準誤差	0.5	0.0	5.3	0.3	0.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.001 μM	第一	2.0	2.0	33.2	6.2	5.4
	第二	2.0	2.0	33.2	7.6	4.4
	平均值	2.0	2.0	33.2	6.9	4.9
	標準誤差	0.0	0.0	0.0	0.7	0.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.01 μM	第一	2.0	2.0	33.2	5.2	6.4
	第二	3.0	2.0	39.4	5.8	6.8
	平均值	2.5	2.0	36.3	5.5	6.6
	標準誤差	0.5	0.0	3.1	0.3	0.2

珠粒名稱：IL-4						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.1 μM	第一	1.0	2.0	26.4	6.6	4.0
	第二	0.0	2.0	18.4	5.7	3.2
	平均值	0.5	2.0	22.4	6.2	3.6
	標準誤差	0.5	0.0	4.0	0.5	0.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 1 μM	第一	2.0	2.0	33.2	4.8	6.9
	第二	1.0	2.0	26.4	4.4	6.0
	平均值	1.5	2.0	29.8	4.6	6.5
	標準誤差	0.5	0.0	3.4	0.2	0.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 10 μM	第一	2.0	2.0	33.2	5.8	5.7
	第二	1.0	2.0	26.4	6.4	4.1
	平均值	1.5	2.0	29.8	6.1	4.9
	標準誤差	0.5	0.0	3.4	0.3	0.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 100 μM	第一	0.0	2.0	18.4	7.1	2.6
	第二	2.0	2.0	33.2	5.8	5.7
	平均值	1.0	2.0	25.8	6.5	4.2
	標準誤差	1.0	0.0	7.4	0.7	1.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.001 μM	第一	0.0	2.0	18.4	5.7	3.2
	第二	2.0	2.0	33.2	7.1	4.7
	第三	1.0	2.0	26.4	6.6	4.0
	平均值	1.0	2.0	26.0	6.5	4.0
	標準誤差	0.6	0.0	4.3	0.4	0.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.01 μM	第一	2.0	2.0	33.2	6.4	5.2

珠粒名稱：IL-4						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	第二	2.0	2.0	33.2	6.0	5.5
	第三	2.0	2.0	33.2	6.1	5.4
	平均值	2.0	2.0	33.2	6.2	5.4
	標準誤差	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.1 μM	第一	3.0	2.0	39.4	6.2	6.4
	第二	4.0	2.0	45.1	5.2	8.7
	第三	2.0	2.0	33.2	6.2	5.4
	平均值	3.0	2.0	39.2	5.9	6.8
	標準誤差	0.6	0.0	3.4	0.3	1.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 1 μM	第一	2.0	2.0	33.2	6.3	5.3
	第二	2.0	2.0	33.2	7.1	4.7
	第三	2.0	2.0	33.2	6.2	5.4
	平均值	2.0	2.0	33.2	6.5	5.1
	標準誤差	0.0	0.0	0.0	0.3	0.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 10 μM	第一	1.0	2.0	26.4	6.0	4.4
	第二	1.0	2.0	26.4	6.4	4.1
	第三	0.0	2.0	18.4	7.6	2.4
	平均值	0.7	2.0	23.7	6.7	3.6
	標準誤差	0.3	0.0	2.7	0.5	0.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 100 μM	第一	0.0	2.0	18.4	6.3	2.9
	第二	0.0	2.0	18.4	6.2	3.0
	第三	-1.0	2.0	7.7	5.0	1.5

珠粒名稱：IL-4						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	平均值	-0.3	2.0	14.8	5.8	2.5
	標準誤差	0.3	0.0	3.6	0.4	0.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.001 μM	第一	0.0	2.0	18.4	4.5	4.1
	第二	-1.0	2.0	7.7	5.8	1.3
	第三	-0.5	2.0	13.6	5.8	2.3
	平均值	-0.5	2.0	13.2	5.4	2.6
	標準誤差	0.3	0.0	3.1	0.4	0.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.01 μM	第一	0.0	2.0	18.4	6.3	2.9
	第二	1.0	2.0	26.4	6.2	4.3
	第三	1.0	2.0	26.4	5.1	5.2
	平均值	0.7	2.0	23.7	5.9	4.1
	標準誤差	0.3	0.0	2.7	0.4	0.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.1 μM	第一	0.0	2.0	18.4	6.6	2.8
	第二	-2.0	2.0		5.0	0.0
	第三	1.0	2.0	26.4	5.7	4.6
	平均值	-0.3	2.0	22.4	5.8	2.5
	標準誤差	0.9	0.0	4.0	0.5	1.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 1 μM	第一	0.0	2.0	18.4	5.5	3.3
	第二	-1.5	2.0		4.8	0.0
	第三	0.0	2.0	18.4	4.8	3.8
	平均值	-0.5	2.0	18.4	5.0	2.4
	標準誤差	0.5	0.0	0.0	0.2	1.2

珠粒名稱：IL-4						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 10 μM	第一	0.0	2.0	18.4	5.4	3.4
	第二	-0.5	2.0	13.6	5.8	2.3
	第三	0.0	2.0	18.4	4.7	3.9
	平均值	-0.2	2.0	16.8	5.3	3.2
	標準誤差	0.2	0.0	1.6	0.3	0.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 100 μM	第一	-1.0	2.0	7.7	6.1	1.3
	第二	-1.5	2.0		6.1	0.0
	第三	-1.0	2.0	7.7	6.0	1.3
	平均值	-1.2	2.0	7.7	6.1	0.8
	標準誤差	0.2	0.0	0.0	0.0	0.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.001 μM	第一	1.0	2.0	26.4	4.4	6.0
	第二	2.0	2.0	33.2	6.0	5.5
	第三	0.0	2.0	18.4	4.6	4.0
	平均值	1.0	2.0	26.0	5.0	5.2
	標準誤差	0.6	0.0	4.3	0.5	0.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.01 μM	第一	-1.0	2.0	7.7	4.5	1.7
	第二	-1.0	2.0	7.7	6.6	1.2
	第三	0.0	2.0	18.4	5.0	3.7
	平均值	-0.7	2.0	11.3	5.4	2.2
	標準誤差	0.3	0.0	3.6	0.6	0.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.1 μM	第一	1.0	2.0	26.4	5.0	5.3
	第二	0.0	2.0	18.4	5.6	3.3

珠粒名稱：IL-4						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	第三	-1.0	2.0	7.7	5.6	1.4
	平均值	0.0	2.0	17.5	5.4	3.3
	標準誤差	0.6	0.0	5.4	0.2	1.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 1 μM	第一	-1.5	2.0		5.8	0.0
	第二	1.0	2.0	26.4	4.8	5.5
	第三	1.0	2.0	26.4	5.3	5.0
	平均值	0.2	2.0	26.4	5.3	3.5
	標準誤差	0.8	0.0	0.0	0.3	1.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 10 μM	第一	0.0	2.0	18.4	5.2	3.5
	第二	-1.0	2.0	7.7	5.4	1.4
	第三	0.0	2.0	18.4	5.6	3.3
	平均值	-0.3	2.0	14.8	5.4	2.7
	標準誤差	0.3	0.0	3.6	0.1	0.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 100 μM	第一	-1.0	2.0	7.7	6.2	1.2
	第二	-1.0	2.0	7.7	6.4	1.2
	平均值	-1.0	2.0	7.7	6.3	1.2
	標準誤差	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0

珠粒名稱：VEGF-A						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
空白	第一	-0.3	2.0	NaN		
	第二	0.3	2.0	NaN		
	平均值	0.0	2.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
	標準誤差	0.3	0.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
PBMC + 0.5% DMSO	第一	2.3	2.0	10.7	7.5	1.4
	第二	2.3	2.0	10.7	7.4	1.4
	第三	1.3	2.0	8.5	6.6	1.3
	平均值	1.9	2.0	10.0	7.2	1.4
	標準誤差	0.3	0.0	0.7	0.3	0.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)	第一	0.3	2.0	6.1	6.1	1.0
	第二	0.3	2.0	6.1	5.8	1.1
	第三	-0.8	2.0	3.6	5.5	0.7
	平均值	-0.1	2.0	5.3	5.8	0.9
	標準誤差	0.3	0.0	0.8	0.2	0.1
PBMC+YY101 0.01 μM	第一	2.3	2.0	10.7	5.2	2.1
	第二	0.3	2.0	6.1	4.8	1.3
	平均值	1.3	2.0	8.4	5.0	1.7
	標準誤差	1.0	0.0	2.3	0.2	0.4
PBMC+YY101 0.1 μM	第一	0.3	2.0	6.1	4.4	1.4
	第二	1.3	2.0	8.5	5.8	1.5
	平均值	0.8	2.0	7.3	5.1	1.4
	標準誤差	0.5	0.0	1.2	0.7	0.0

珠粒名稱：VEGF-A						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
PBMC+YY101 1 μM	第一	1.3	2.0	8.5	5.5	1.5
	第二	0.3	2.0	6.1	5.5	1.1
	平均值	0.8	2.0	7.3	5.5	1.3
	標準誤差	0.5	0.0	1.2	0.0	0.2
PBMC+YY101 10 μM	第一	0.8	2.0	7.3	6.4	1.1
	第二	1.3	2.0	8.5	6.1	1.4
	平均值	1.0	2.0	7.9	6.3	1.3
	標準誤差	0.3	0.0	0.6	0.2	0.1
PBMC+YY101 100 μM	第一	-0.8	2.0	3.6	6.4	0.6
	第二	-0.8	2.0	3.6	7.0	0.5
	平均值	-0.8	2.0	3.6	6.7	0.5
	標準誤差	0.0	0.0	0.0	0.3	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.001 μM	第一	0.3	2.0	6.1	6.2	1.0
	第二	-0.8	2.0	3.6	7.6	0.5
	平均值	-0.3	2.0	4.9	6.9	0.7
	標準誤差	0.5	0.0	1.3	0.7	0.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.01 μM	第一	-0.3	2.0	4.9	5.2	0.9
	第二	-0.8	2.0	3.6	5.8	0.6
	平均值	-0.5	2.0	4.2	5.5	0.8
	標準誤差	0.3	0.0	0.6	0.3	0.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.1 μM	第一	0.3	2.0	6.1	6.6	0.9
	第二	-2.8	2.0		5.7	0.0

珠粒名稱：VEGF-A						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	平均值	-1.3	2.0	6.1	6.2	0.5
	標準誤差	1.5	0.0	#DIV/0!	0.5	0.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 1 μM	第一	-0.8	2.0	3.6	4.8	0.7
	第二	-2.3	2.0		4.4	0.0
	平均值	-1.5	2.0	3.6	4.6	0.4
	標準誤差	0.8	0.0	#DIV/0!	0.2	0.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 10 μM	第一	-0.8	2.0	3.6	5.8	0.6
	第二	-1.8	2.0	0.6	6.4	0.1
	平均值	-1.3	2.0	2.1	6.1	0.4
	標準誤差	0.5	0.0	1.5	0.3	0.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 100 μM	第一	-0.8	2.0	3.6	7.1	0.5
	第二	-0.8	2.0	3.6	5.8	0.6
	平均值	-0.8	2.0	3.6	6.5	0.6
	標準誤差	0.0	0.0	0.0	0.7	0.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.001 μM	第一	-1.3	2.0	2.2	5.7	0.4
	第二	0.3	2.0	6.1	7.1	0.9
	第三	-1.8	2.0	0.6	6.6	0.1
	平均值	-0.9	2.0	3.0	6.5	0.4
	標準誤差	0.6	0.0	1.6	0.4	0.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.01 μM	第一	-1.8	2.0	0.6	6.4	0.1
	第二	-3.8	2.0		6.0	0.0
	第三	-3.8	2.0		6.1	0.0

珠粒名稱：VEGF-A						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	平均值	-3.1	2.0	0.6	6.2	0.0
	標準誤差	0.7	0.0	#DIV/0!	0.1	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.1 μM	第一	-0.8	2.0	3.6	6.2	0.6
	第二	-1.8	2.0	0.6	5.2	0.1
	第三	-0.8	2.0	3.6	6.2	0.6
	平均值	-1.1	2.0	2.6	5.9	0.4
	標準誤差	0.3	0.0	1.0	0.3	0.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 1 μM	第一	-2.3	2.0		6.3	0.0
	第二	-1.3	2.0	2.2	7.1	0.3
	第三	-0.8	2.0	3.6	6.2	0.6
	平均值	-1.4	2.0	2.9	6.5	0.3
	標準誤差	0.4	0.0	0.7	0.3	0.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 10 μM	第一	-1.3	2.0	2.2	6.0	0.4
	第二	-1.3	2.0	2.2	6.4	0.3
	第三	-0.8	2.0	3.6	7.6	0.5
	平均值	-1.1	2.0	2.7	6.7	0.4
	標準誤差	0.2	0.0	0.5	0.5	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 100 μM	第一	0.3	2.0	6.1	6.3	1.0
	第二	0.3	2.0	6.1	6.2	1.0
	第三	-1.8	2.0	0.6	5.0	0.1
	平均值	-0.4	2.0	4.3	5.8	0.7
	標準誤差	0.7	0.0	1.8	0.4	0.3

珠粒名稱：VEGF-A						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.001 μM	第一	0.3	2.0	6.1	4.5	1.4
	第二	-1.8	2.0	0.6	5.8	0.1
	第三	0.3	2.0	6.1	5.8	1.1
	平均值	-0.4	2.0	4.3	5.4	0.8
	標準誤差	0.7	0.0	1.8	0.4	0.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.01 μM	第一	-0.3	2.0	4.9	6.3	0.8
	第二	-2.8	2.0		6.2	0.0
	第三	-1.8	2.0	0.6	5.1	0.1
	平均值	-1.6	2.0	2.8	5.9	0.3
	標準誤差	0.7	0.0	2.1	0.4	0.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.1 μM	第一	-1.8	2.0	0.6	6.6	0.1
	第二	-2.8	2.0		5.0	0.0
	第三	-1.8	2.0	0.6	5.7	0.1
	平均值	-2.1	2.0	0.6	5.8	0.1
	標準誤差	0.3	0.0	0.0	0.5	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 1 μM	第一	-0.3	2.0	4.9	5.5	0.9
	第二	-2.8	2.0		4.8	0.0
	第三	-1.8	2.0	0.6	4.8	0.1
	平均值	-1.6	2.0	2.8	5.0	0.3
	標準誤差	0.7	0.0	2.1	0.2	0.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 10 μM	第一	-0.8	2.0	3.6	5.4	0.7
	第二	-2.8	2.0		5.8	0.0

珠粒名稱：VEGF-A						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	第三	-1.8	2.0	0.6	4.7	0.1
	平均值	-1.8	2.0	2.1	5.3	0.3
	標準誤差	0.6	0.0	1.5	0.3	0.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 100 μM	第一	-2.8	2.0		6.1	0.0
	第二	-2.3	2.0		6.1	0.0
	第三	-2.3	2.0		6.0	0.0
	平均值	-2.4	2.0	#DIV/0!	6.1	0.0
	標準誤差	0.2	0.0	#DIV/0!	0.0	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.001 μM	第一	-0.8	2.0	3.6	4.4	0.8
	第二	-0.8	2.0	3.6	6.0	0.6
	第三	-0.8	2.0	3.6	4.6	0.8
	平均值	-0.8	2.0	3.6	5.0	0.7
	標準誤差	0.0	0.0	0.0	0.5	0.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.01 μM	第一	-1.8	2.0	0.6	4.5	0.1
	第二	-1.8	2.0	0.6	6.6	0.1
	第三	-1.8	2.0	0.6	5.0	0.1
	平均值	-1.8	2.0	0.6	5.4	0.1
	標準誤差	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.1 μM	第一	-1.8	2.0	0.6	5.0	0.1
	第二	-1.8	2.0	0.6	5.6	0.1
	第三	-1.8	2.0	0.6	5.6	0.1
	平均值	-1.8	2.0	0.6	5.4	0.1

珠粒名稱：VEGF-A						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	標準誤差	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 1 μM	第一	0.3	2.0	6.1	5.8	1.1
	第二	-0.8	2.0	3.6	4.8	0.7
	第三	-0.8	2.0	3.6	5.3	0.7
	平均值	-0.4	2.0	4.4	5.3	0.8
	標準誤差	0.3	0.0	0.8	0.3	0.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 10 μM	第一	-2.3	2.0		5.2	0.0
	第二	0.3	2.0	6.1	5.4	1.1
	第三	-0.3	2.0	4.9	5.6	0.9
	平均值	-0.8	2.0	5.5	5.4	0.7
	標準誤差	0.8	0.0	0.6	0.1	0.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 100 μM	第一	-0.3	2.0	4.9	6.2	0.8
	第二	-2.8	2.0		6.4	0.0
	平均值	-1.5	2.0	4.9	6.3	0.4
	標準誤差	1.3	0.0	#DIV/0!	0.1	0.4

表45

珠粒名稱：MMP-9						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
空白	第一	-0.5	2.0	NaN		
	第二	0.5	2.0	NaN		
	平均值	0.0	2.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
	標準誤差	0.5	0.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
PBMC + 0.5% DMSO	第一	337.5	2.0	1614.0	7.5	215.2
	第二	556.5	2.0	2589.3	7.4	349.9
	第三	755.5	2.0	3475.0	6.6	526.5
	平均值	549.8	2.0	2559.4	7.2	363.9
	標準誤差	120.7	0.0	537.4	0.3	90.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)	第一	29.5	2.0	109.0	6.1	17.9
	第二	29.5	2.0	109.0	5.8	18.8
	第三	27.5	2.0	94.9	5.5	17.3
	平均值	28.8	2.0	104.3	5.8	18.0
	標準誤差	0.7	0.0	4.7	0.2	0.4
PBMC+YY101 0.01 μM	第一	1408.5	2.0	6464.0	5.2	1243.1
	第二	1612.0	2.0	7431.3	4.8	1548.2
	平均值	1510.3	2.0	6947.7	5.0	1395.6
	標準誤差	101.8	0.0	483.7	0.2	152.6
PBMC+YY101 0.1 μM	第一	1206.5	2.0	5521.9	4.4	1255.0
	第二	1844.5	2.0	8560.2	5.8	1475.9

珠粒名稱：MMP-9						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	平均值	1525.5	2.0	7041.0	5.1	1365.4
	標準誤差	319.0	0.0	1519.1	0.7	110.5
PBMC+YY101 1 μM	第一	1451.5	2.0	6666.8	5.5	1212.2
	第二	1598.5	2.0	7366.6	5.5	1339.4
	平均值	1525.0	2.0	7016.7	5.5	1275.8
	標準誤差	73.5	0.0	349.9	0.0	63.6
PBMC+YY101 10 μM	第一	2812.5	2.0	13551.9	6.4	2117.5
	第二	1599.0	2.0	7369.0	6.1	1208.0
	平均值	2205.8	2.0	10460.4	6.3	1662.8
	標準誤差	606.8	0.0	3091.5	0.2	454.7
PBMC+YY101 100 μM	第一	1309.5	2.0	6000.1	6.4	937.5
	第二	1013.0	2.0	4635.0	7.0	662.1
	平均值	1161.3	2.0	5317.6	6.7	799.8
	標準誤差	148.3	0.0	682.5	0.3	137.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.001 μM	第一	37.5	2.0	161.5	6.2	26.1
	第二	38.5	2.0	167.8	7.6	22.1
	平均值	38.0	2.0	164.7	6.9	24.1
	標準誤差	0.5	0.0	3.1	0.7	2.0
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.01 μM	第一	34.5	2.0	142.4	5.2	27.4
	第二	42.0	2.0	189.4	5.8	32.7
	平均值	38.3	2.0	165.9	5.5	30.0
	標準誤差	3.8	0.0	23.5	0.3	2.6

珠粒名稱：MMP-9						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 0.1 μM	第一	28.5	2.0	102.0	6.6	15.5
	第二	28.5	2.0	102.0	5.7	17.9
	平均值	28.5	2.0	102.0	6.2	16.7
	標準誤差	0.0	0.0	0.0	0.5	1.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 1 μM	第一	21.5	2.0	48.9	4.8	10.2
	第二	30.5	2.0	115.8	4.4	26.3
	平均值	26.0	2.0	82.3	4.6	18.3
	標準誤差	4.5	0.0	33.5	0.2	8.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 10 μM	第一	20.5	2.0	40.2	5.8	6.9
	第二	21.5	2.0	48.9	6.4	7.6
	平均值	21.0	2.0	44.5	6.1	7.3
	標準誤差	0.5	0.0	4.3	0.3	0.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+Xiidra 100 μM	第一	24.0	2.0	69.0	7.1	9.7
	第二	24.5	2.0	72.8	5.8	12.6
	平均值	24.3	2.0	70.9	6.5	11.1
	標準誤差	0.3	0.0	1.9	0.7	1.4
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.001 μM	第一	36.0	2.0	152.0	5.7	26.7
	第二	36.5	2.0	155.2	7.1	21.9
	第三	50.5	2.0	239.8	6.6	36.3
	平均值	41.0	2.0	182.3	6.5	28.3
	標準誤差	4.8	0.0	28.7	0.4	4.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.01 μM	第一	37.5	2.0	161.5	6.4	25.2

珠粒名稱：MMP-9						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	第二	36.5	2.0	155.2	6.0	25.9
	第三	33.5	2.0	135.8	6.1	22.3
	平均值	35.8	2.0	150.9	6.2	24.5
	標準誤差	1.2	0.0	7.7	0.1	1.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 0.1 μM	第一	28.5	2.0	102.0	6.2	16.5
	第二	31.0	2.0	119.2	5.2	22.9
	第三	31.5	2.0	122.6	6.2	19.8
	平均值	30.3	2.0	114.6	5.9	19.7
	標準誤差	0.9	0.0	6.4	0.3	1.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 1 μM	第一	36.5	2.0	155.2	6.3	24.6
	第二	37.5	2.0	161.5	7.1	22.8
	第三	41.5	2.0	186.3	6.2	30.1
	平均值	38.5	2.0	167.7	6.5	25.8
	標準誤差	1.5	0.0	9.5	0.3	2.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 10 μM	第一	37.5	2.0	161.5	6.0	26.9
	第二	38.5	2.0	167.8	6.4	26.2
	第三	34.5	2.0	142.4	7.6	18.7
	平均值	36.8	2.0	157.2	6.7	24.0
	標準誤差	1.2	0.0	7.7	0.5	2.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YY101 100 μM	第一	28.0	2.0	98.5	6.3	15.6
	第二	28.5	2.0	102.0	6.2	16.5
	第三	26.5	2.0	87.7	5.0	17.5

珠粒名稱：MMP-9						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	平均值	27.7	2.0	96.1	5.8	16.5
	標準誤差	0.6	0.0	4.3	0.4	0.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.001 μM	第一	48.5	2.0	228.2	4.5	50.7
	第二	41.5	2.0	186.3	5.8	32.1
	第三	44.5	2.0	204.5	5.8	35.3
	平均值	44.8	2.0	206.3	5.4	39.4
	標準誤差	2.0	0.0	12.1	0.4	5.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.01 μM	第一	39.5	2.0	174.0	6.3	27.6
	第二	39.5	2.0	174.0	6.2	28.1
	第三	42.5	2.0	192.4	5.1	37.7
	平均值	40.5	2.0	180.2	5.9	31.1
	標準誤差	1.0	0.0	6.1	0.4	3.3
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 0.1 μM	第一	42.5	2.0	192.4	6.6	29.2
	第二	39.5	2.0	174.0	5.0	34.8
	第三	39.5	2.0	174.0	5.7	30.5
	平均值	40.5	2.0	180.2	5.8	31.5
	標準誤差	1.0	0.0	6.1	0.5	1.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 1 μM	第一	42.5	2.0	192.4	5.5	35.0
	第二	40.5	2.0	180.2	4.8	37.5
	第三	42.5	2.0	192.4	4.8	40.1
	平均值	41.8	2.0	188.3	5.0	37.5
	標準誤差	0.7	0.0	4.1	0.2	1.5

珠粒名稱：MMP-9						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 10 μM	第一	41.5	2.0	186.3	5.4	34.5
	第二	43.5	2.0	198.5	5.8	34.2
	第三	41.5	2.0	186.3	4.7	39.6
	平均值	42.2	2.0	190.4	5.3	36.1
	標準誤差	0.7	0.0	4.0	0.3	1.8
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE011 100 μM	第一	38.5	2.0	167.8	6.1	27.5
	第二	39.5	2.0	174.0	6.1	28.5
	第三	37.5	2.0	161.5	6.0	26.9
	平均值	38.5	2.0	167.8	6.1	27.7
	標準誤差	0.6	0.0	3.6	0.0	0.5
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.001 μM	第一	39.0	2.0	170.9	4.4	38.8
	第二	49.5	2.0	234.0	6.0	39.0
	第三	54.5	2.0	262.8	4.6	57.1
	平均值	47.7	2.0	222.6	5.0	45.0
	標準誤差	4.6	0.0	27.1	0.5	6.1
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.01 μM	第一	40.5	2.0	180.2	4.5	40.0
	第二	41.5	2.0	186.3	6.6	28.2
	第三	42.5	2.0	192.4	5.0	38.5
	平均值	41.5	2.0	186.3	5.4	35.6
	標準誤差	0.6	0.0	3.5	0.6	3.7
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 0.1 μM	第一	42.5	2.0	192.4	5.0	38.5
	第二	36.5	2.0	155.2	5.6	27.7

珠粒名稱：MMP-9						
樣品		MFI	稀釋	濃度 (pg/ml)	活細胞 (10^5/ml)	濃度/活細胞 (pg/10^5)
	第三	39.5	2.0	174.0	5.6	31.1
	平均值	39.5	2.0	173.9	5.4	32.4
	標準誤差	1.7	0.0	10.7	0.2	3.2
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 1 μM	第一	43.5	2.0	198.5	5.8	34.2
	第二	36.5	2.0	155.2	4.8	32.3
	第三	40.5	2.0	180.2	5.3	34.0
	平均值	40.2	2.0	178.0	5.3	33.5
	標準誤差	2.0	0.0	12.5	0.3	0.6
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 10 μM	第一	43.5	2.0	198.5	5.2	38.2
	第二	42.5	2.0	192.4	5.4	35.6
	第三	40.0	2.0	177.1	5.6	31.6
	平均值	42.0	2.0	189.3	5.4	35.1
	標準誤差	1.0	0.0	6.4	0.1	1.9
PBMC+LPS(5 μg/ml)+YDE043 100 μM	第一	35.5	2.0	148.8	6.2	24.0
	第二	32.5	2.0	129.2	6.4	20.2
	平均值	34.0	2.0	139.0	6.3	22.1
	標準誤差	1.5	0.0	9.8	0.1	1.9

【0536】

實例10：確立YY-101、YDE-011、YDE-043、YDE-048及YDE-060化合物對來自患有ELGE乾眼病之大鼠之淚液中25種所選細胞介素及趨化介素釋放的影響

目標：

● 確立YY-101、YDE-011、YDE-043、YDE-048及YDE-060化合物對來自患有ELGE乾眼病之大鼠之淚液中25種所選細胞介素及趨化介素釋放的影響

【0537】

材料：

● 大鼠IL-6 ELISA套組(Thermo fisher，USA)

● 大鼠磁性Luminex分析套組-Procartaplex (Thermo fisher,USA)

使用之參考化合物：

● Xiidra® (Shire，USA)

【0538】

測試化合物

● 0.3 % YY-101、0.3 % YDE-011、0.3 % YDE-043、0.3 % YDE-048及0.3 % YDE-060。

【0539】

方案概述

1.將患有ELGE之大鼠用YY及YDE化合物以5 μl滴眼劑一天兩次處理，歷時2週。

2.使用毛細管收集淚液樣品且儲存於-80℃冷凍機中，直至分析。

3.將淚液樣品在組內組合且使用BCA分析定量蛋白質。

4.藉由多路分析根據製造商之說明書評估細胞介素含量。

【0540】

統計分析

- 所有值均表示為平均值±標準偏差(SD)。

【0541】

結果

結果展示於圖43-圖51中且表示為濃度(pg/mg蛋白質)。所有資料相對於其蛋白質含量正規化。在25種所評估之細胞介素及趨化介素中，其中14種在標準曲線範圍內，3種低於該範圍，1種超過該範圍且7種低於偵測及定量水準。因為樣品量極小(2-10 μL)，所以選擇各稀釋因子以便產生Luminex量測之最小體積。

表46

編號	組	稀釋因子
1	假處理組	1/12
2	ELGE	1/12
3	Xiidra	1/12
4	YY-101	1/12
5	YDE-011	1/14/75
6	YDE-043	1/12
S	YDE-048	1/19/33
8	YDE-060	1/12

表47

編號	細胞介素	結果	編號	細胞介素	結果
1	伊紅趨素	在標準曲線範圍內	14	VEGF-A	在標準曲線範圍內
2	Gro-α_KC	在標準曲線範圍內	15	bNGF	低於標準曲線範圍
3	IL-17A	在標準曲線範圍內	16	瘦素	低於標準曲線範圍
4	IL-1 13	在標準曲線範圍內	17	RANTES	低於標準曲線範圍
5	IL-21	在標準曲線範圍內	18	CRP	OLQ
6	IL-4	在標準曲線範圍內	19	TGF-13	BLQ
7	MCP-1	在標準曲線範圍內	20	IFN-γ	BLQ
8	MCP-3	在標準曲線範圍內	21	IL-10	BLQ
9	sVCAM-1	在標準曲線範圍內	22	IL-2	BLQ
10	TNF-α	在標準曲線範圍內	23	IL-6	BLQ
11	IL-12p70	在標準曲線範圍內	24	MIP-1 α	BLQ
12	IL-1 α	在標準曲線範圍內	25	sRANKL	BLQ
13	IP-10	在標準曲線範圍內			

關鍵字：

- OLQ = 超過定量水準
- BLQ = 低於定量水準

【0542】

概述與結論

- 由於淚液樣品小，所以將所有個別樣品彙集於組內，因此，不進行統計分析。儘管樣品量小，所以結膜上皮細胞中之大部分所選細胞介素及趨化介素含量偵測在正常標準範圍內。

- 正如所料，與假對照組相比，大鼠中之2週ELGE誘發之乾眼病引起ELGE動物淚液中促炎性細胞介素/趨化介素含量顯著增加。

- 測試化合物與參考化合物Xiidra顯著減少大部分Th1、Th2及Th17衍生之細胞介素及促炎性趨化介素，此表明ELGE大鼠乾眼病中角膜損傷之改善至少部分地歸因於降低眼睛中之促炎性細胞介素及趨化介素的有效治療。

【0543】

實例11：確立YDE-048及YDE-043化合物對來自患有ELGE乾眼病之大鼠之結膜上皮細胞(包括杯狀細胞)的25種所選細胞介素及趨化介素釋放的影響

目標

• 確立YDE-048及YDE-043化合物對來自患有ELGE乾眼病之大鼠(來自NSY0319研究)之結膜上皮細胞(包括杯狀細胞)的25種所選細胞介素及趨化介素釋放的影響

【0544】

材料

● 大鼠IL-6 ELISA套組(Thermo fisher，USA，目錄號：BMS625)

● 大鼠磁性Luminex分析套組-Procartaplex(Thermo fisher，USA，目錄號：PPX-25-MX9HJJU)

【0545】

測試化合物

● 0.1%、0.3%、1%、3% YDE-048及1% YDE-043。

【0546】

統計分析

● 所有值均表示為平均值±標準偏差(SD)。

● 藉由單向ANOVA與圖基(Tukey)、鄧尼特事後檢驗(Dunnett's post test)比較所有組對所有值進行統計分析。

【0547】

結果

結果展示於圖52-圖61中且表示為濃度(pg/mg蛋白質)。所有資料相對於其蛋白質含量正規化。在25種所評估之細胞介素及趨化介素中，其中14種在標準曲線範圍內，4種低於該範圍，1種超過該範圍且6種低於偵測及定量水準。

表48

編號	細胞介素	稀釋基因	結果	編號	細胞介素	稀釋基因	結果
1	Gro-α_KC	1:01	在標準曲線範圍內	14	TNF-α	1:01	在標準曲線範圍內
2	IL-1 α	1:01	在標準曲線範圍內	15	IL-12p70	1:01	低於標準曲線範圍
3	IL-1 13	1:01	在標準曲線範圍內	16	IL-21	1:01	低於標準曲線範圍
4	瘦素	1:01	在標準曲線範圍內	17	bNGF	1:01	低於標準曲線範圍
5	IP-10	1:01	在標準曲線範圍內	18	IL-4	1:01	低於標準曲線範圍
6	VEGF-A	1:01	在標準曲線範圍內	19	CRP	1:01	OLQ
7	伊紅趨素	1:01	在標準曲線範圍內	20	IFN-γ	1:01	BLQ
8	IL-17A	1:01	在標準曲線範圍內	21	IL-10	1:01	BLQ
9	MCP-1	1:01	在標準曲線範圍內	22	IL-2	1:01	BLQ
10	MCP-3	1:01	在標準曲線範圍內	23	IL-6	1:01	BLQ
11	RANTES	1:01	在標準曲線範圍內	24	MIP-1 α	1:01	BLQ
12	sVCAM-1	1:01	在標準曲線範圍內	25	sRANKL	1:01	BLQ
13	TGF-13	1:01	在標準曲線範圍內				

關鍵字：

- OLQ = 超過定量水準
- BLQ = 低於定量水準

【0548】

概述與結論

- 結膜上皮細胞中之大部分所選細胞介素及趨化介素含量偵測到在正常標準範圍內。
- 文獻表明，乾眼病引起結膜上皮細胞乾眼病中促炎性細胞介素(例如TNF-α、IL-6、IL-17)含量增加。然而，與假對照組中之彼等相比，大鼠中2週ELGE誘發之乾眼病未引發ELGE動物中結膜上皮細胞中之促炎性細胞介素/趨化介素誘發。
- 化合物中無一者顯著影響細胞介素/趨化介素產生，此表明化合物對結膜上皮細胞中之促炎性細胞介素/趨化介素之基礎含量(包括IL-6含量)幾乎沒有影響，不過YDE-048及YDE-043有效改善由ELGE誘發之角膜損傷。

【0549】

實例12：小鼠IBD模型中本發明之化合物之功效評估

DSS誘發之結腸炎：

實驗示意時間線展示在圖62中。

表49

組		mpk	N	途徑	
1	對照(無DSS)		6+2	SC	B.I.D
2	DSS		6+2	SC	
3	DSS + 環孢素A	20	6+2	PO	
4	DSS + YDE-048	10	6+2	SC	
5	DSS + YDE-048	100	6+2	SC	

YDE-048可溶於生理食鹽水中

【0550】

終點終止-組織及處置，在最後一次給藥之後數小時，收集終末血液樣品、結腸

o 血液化學評估(亦即CRP)

o 組織學及病理學評估-H&E

o 發炎及氧化標記物(例如TNF-a、硝基酪胺酸)

表50

體重(BW)損失(%)評分：	
0-1%	= 0
1-5%	= 1
5-10%	= 2
10-20%	= 3
20%	= 4
糞便硬度(SC)評分：	
正常	= 0
軟，但仍成形	= 1
極軟	= 2
腹瀉	= 4
糞便血液出現(FB)評分：	
正常	= 0
可見痕量血液-略微	= 1
可見痕量血液-臨界	= 2
總體直腸出血	= 4
疾病活動指數(DAI)	= BW評分 + SC評分 + FB評分

表51

組		**Mpk**	**N**
G1	對照(無DSS)		4
G2	DSS		8
G3	DSS + 環孢素A	20	8
G4	DSS + YDE-048	10	5
G5	DSS + YDE-048	100	8

【0551】

DSS誘發之結腸炎

- 組織學病理學評估-H&E
- 發炎及氧化標記物-TNF-α、硝基酪胺酸

o TNF-α：每個樣品3個影像(在方向上不同3層)(區域：腸絨毛)

o 硝基酪胺酸：每個樣品2個影像(包括右側、左側之所有層)

【0552】

概述

- 3%DSS五天誘發小鼠中體重損失，增加疾病活動指數(DSI)
- 疾病指數增加包括體重減輕及鬆散糞便及糞便血液之出現增加
- 陽性參考化合物，環孢素A，顯著減少DSS誘發之體重及增加DSI。
- 100 mg/kg YDE-048顯著減少DSS誘發，增加DSI。詳言之，YDE-048減少DSS誘發之鬆散糞便及糞便血液之出現。
- 在患有IBD之小鼠之血漿中C反應蛋白(促炎性標記物)之含量高度升高，且YDE-048部分降低該含量。
- 未來研究將集中於增加樣品大小、較高劑量(例如300 mg/kg)及/或替代藥物遞送(Alzet泵或基質膠)

【0553】 腸之免疫組織化學評估展示患有IBD之小鼠中TNF-α含量顯著升高，且YDE-048顯著降低TNF-α (促炎性細胞介素)及硝基酪胺酸(蛋白質氧化之標記物)含量。

【0554】 資料及結果展示於圖62-圖65及圖77-圖79中。

【0555】

實例13：小鼠類風濕性關節炎模型

概述

• 早在CII加強注射之後1天，CII注射引起小鼠中類關節炎症狀之顯著誘發，且繼續增加症狀，長達3週。

• 參考化合物地塞米松強烈減少後爪中之發炎及臨床評分，不過其亦引起小鼠體重減少。

• 在第一週(發炎早期)YDE-048減少臨床症狀及評分

• 建議在增加樣品大小、較高劑量(例如300 mg/kg)及/或替代藥物遞送(Alzet泵或基質膠)下重複該研究

【0556】 資料及結果展示於圖66-圖68中。

【0557】

實例14：小鼠骨質疏鬆模型

C57bL6小鼠中OVX誘發之骨質疏鬆疾病模型

實驗示意時間線展示在圖69中。

【0558】

研究流程及組資訊：

• 12週齡C57bl6/J雌性及產生OVX誘發之骨質疏鬆模型

• 研究時長：9週(1週模型產生+8週測試物品給與)

▪ 適應：1週

▪ 給藥：B.I.D/8週

▪ 體重及整體觀測結果：8週

• 報導準備：7天

• 調配及測試物品處置及儲存(根據客戶MSDS)

● 體重量測(每週一次)；實驗結束時子宮重量

- 終點終止：

o 腰椎骨骼強度測試

o 股骨固定於4%三聚甲醛中進行μ-CT (例如骨礦物質密度、骨結構、骨品質及體積)

o 在室溫下固定股骨在12% EDTA2Na中脫鈣大約3週且包埋於石蠟中。其切片用於TRAP染色、H&E (蘇木精及伊紅)染色及免疫組織化學染色。

o 體重

- • 總數 = 28
- 4組，各組中n=7，總共28隻小鼠：
- 媒劑、測試物品1、測試物品2
- WT N = 7
- 骨質疏鬆模型N = 21

【0559】

終點取樣：

☐ 體重

☐ 取樣時間在注射化合物1小時之後

☐ 血清

☐ 生理食鹽水灌注

☐ 子宮->重量，總體

☐ 股骨(L/R)

□ L - 於4% PFA中以進行μ-CT (取回樣品)

□ R - 於10% NBF中以進行染色

☐ 腰椎於PBS中以進行骨測試

表52

組		mpk	N	途徑	
1	WT		7	S.C	B.I.D
2	OVX + 媒劑		7	S.C	
3	OVX + YDE-048	10	7	S.C	
4	OVX + YDE-048	100	7	S.C	

YDE-048可溶於生理食鹽水中

【0560】

概述

● 在雌性C57BL/6小鼠中卵巢切除(OVX)引起體重增加、子宮重量減輕。

● Micro-CT掃描顯示在2個月內OVX亦引起小樑骨密度及股骨連接損失，其中皮質骨質流失很少。

● OVX在2個月內不影響腰椎骨骼強度。

● YDE-048以劑量依賴性方式顯著保護小樑骨損失(密度與體積)

● 建議在增加樣品大小、較高劑量(例如300 mg/kg)及/或替代藥物遞送(Alzet泵或基質膠)下重複該研究

【0561】 資料及結果展示於圖69-圖76中。

【0562】

以引用方式併入

本文所提及之所有公開案及專利均以全文引用的方式併入本文中，就如同特定且個別地指示各個別公開案或專利以引用的方式併入本文中一般。在有衝突的情況下，以本申請案(包括本文中之任何定義)為準。

【0563】

等效物

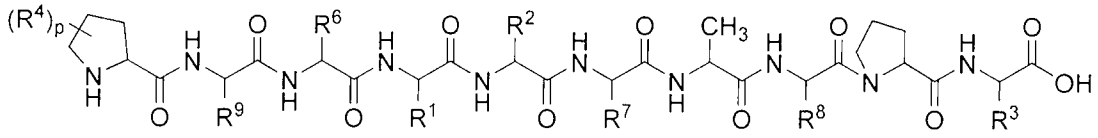
儘管已論述本發明之特定實施例，但以上說明書為說明性而非限制性。在回顧本說明書及以下申請專利範圍之後，對於熟習此項技術者而言，本發明之多種變化將變得顯而易見。本發明之完整範疇以及其等效物之完整範疇，及說明書，以及此類變化形式，應參照申請專利範圍來確定。

【發明申請專利範圍】

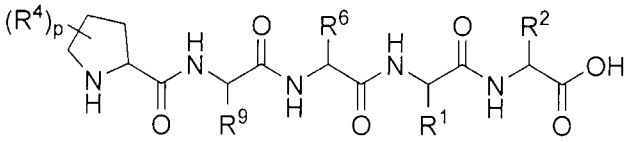
【請求項1】

一種預防或治療個體的IL-1α、IL-1β、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α、MMP3、CCL-2、CCL-3、CCL-4、Fas、TIMP-1或Th1、Th2及/或Th17衍生之細胞介素或促炎性趨化介素介導之疾病或病症的方法，其包含向該個體投與

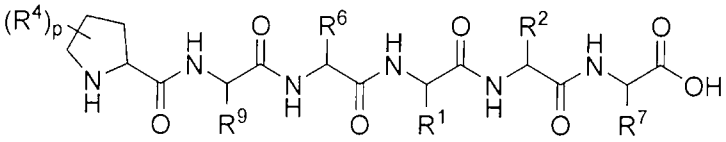
i) 由式(I)、(V)、(VI)、(VII)、(IX)或(X-am)表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或前藥：



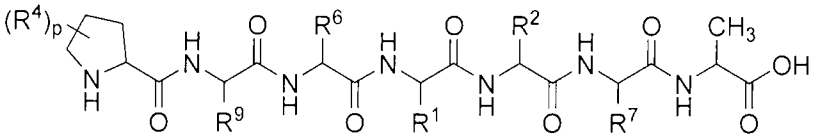
(I)、



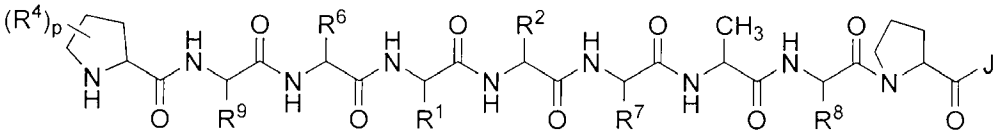
(V)、



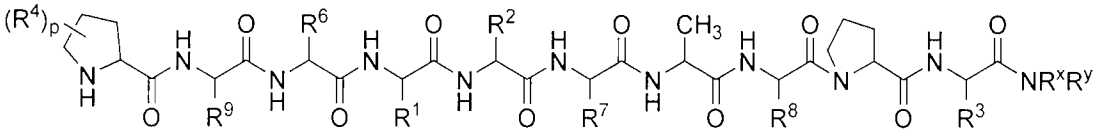
(VI)、



(VII)、



(IX)或



(X-am)，

其中：

R^1、R^2及R^3各獨立地為H或經取代或未經取代之烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基；

R^4每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環烷基、側氧基、$-OR^b$、$-CH_2OR^b$、鹵基、羥基及羥基烷基；

R^b為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基或雜環烷基；

p為0、1或2；

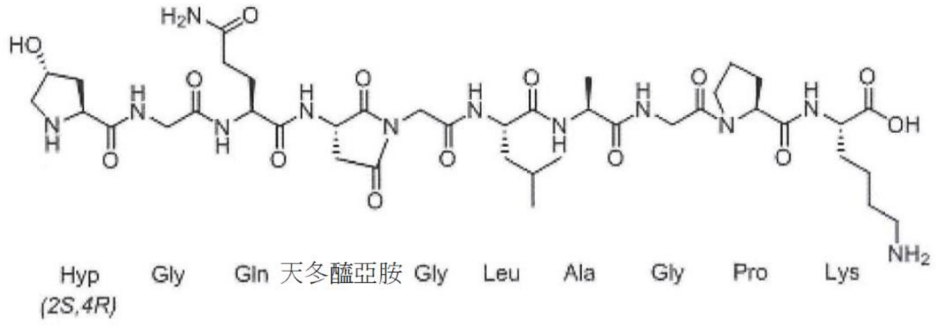
R^6為氫或經取代或未經取代之烷基；

R^7、R^8及R^9各獨立地為氫或烷基；

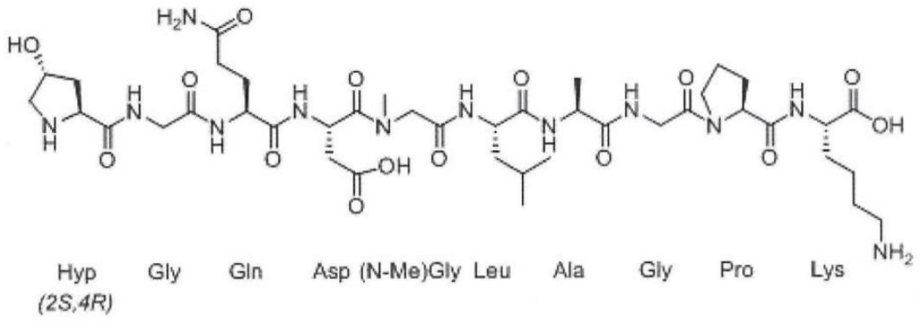
J為OH或$-NR^xR^y$；且

R^x及R^y各獨立地選自H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基烷基，或R^x及R^y連同插入之氮原子一起形成環，

ii) 由式(8)或(10)表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或前藥：



[式8]；



[式10]

iii) 具有由HyP-Gly-Gln-Xaa-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys、HyP-Gly-Gln-Asp-Xbb-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys、HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Xcc或Xdd-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys表示之胺基酸序列之肽，或其醫藥學上可接受之鹽及/或立體異構體，

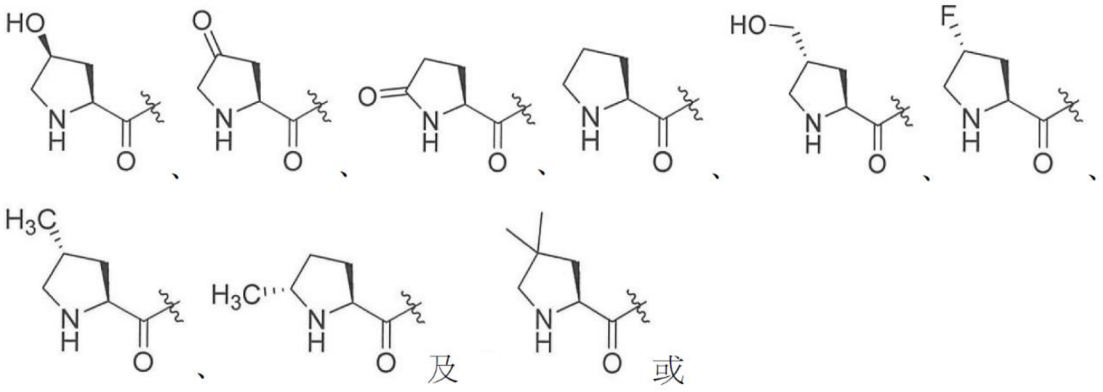
其中：

Xaa係選自Glu、Asn、Gln、His、Lys、Ser、Thr、Ala、Val、Ile、Leu、Phe、Tyr、Trp、高-Ser、Asp(Me)及Asn(Me)；

Xbb係選自Val、Ile、Leu、Ala、Phe、Tyr、Trp、Ser、Thr及(N-Me)Gly；

Xcc係選自Tyr、Leu、Glu、Gln、Ala及Nle(6-OH)；且

Xdd係選自：



iv) 具有選自以下之任一胺基酸序列之肽：

Ala-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys；

Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Ala-Lys；

HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala；

HyP-Gly-Gln-Glu-Gly-Leu-Gly；

HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu；

$_D$-HyP(2R, 4S)-Gly-$_D$-Gln-$_D$-Leu-Gly-$_D$-Leu；

HyP-Gly-Gln-Leu-Gly、HyP-Gly-Gln-$_D$-Leu-Gly；及

$_D$-HyP(2R, 4S)-Gly-Gln-Leu-Gly。

【請求項2】

如請求項1之方法，其中該個體具有升高含量之IL-1α、IL-1β、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α、MMP3、CCL-2、CCL-3、CCL-4、Fas、TIMP-1或Th1、Th2及/或Th17衍生之細胞介素或促炎性趨化介素。

【請求項3】

如請求項1或2之方法，其中該IL-1α、IL-1β、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α、MMP3、CCL-2、CCL-3、CCL-4、Fas、TIMP-1或Th1、Th2及/或Th17衍生之細胞介素或促炎性趨化介素介導之疾病為自體免疫性疾病、發炎疾病或癌症。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之方法，其中該疾病或病症為急性後部多灶性鱗狀色素上皮病變(APMPPE)、無γ球蛋白血症、斑禿、澱粉樣變性、肌肉萎縮性側索硬化(ALS)、無虹膜症、僵直性脊椎炎、抗GBM/抗TBM腎炎、抗磷脂症候群、自體免疫性肝炎、自體免疫性內耳病、自體免疫性淋巴球增生症候群、異位性皮膚炎、氣喘、白塞氏病(Behçet's Disease)、貝斯特氏病(Best Disease)、鳥槍樣脈絡膜視網膜病變、瞼炎、細支氣管炎、癌症(軟骨肉瘤、子宮頸癌、乳癌、肺癌)、毛細血管滲漏症候群、卡

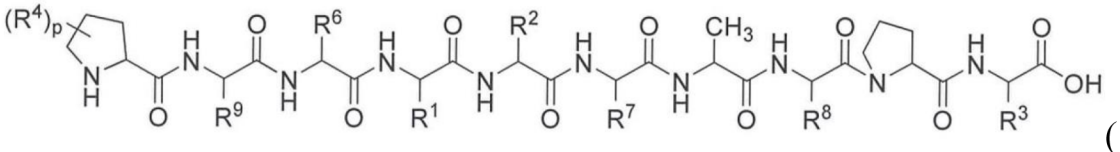
斯特曼氏病(Castleman disease)、乳糜瀉、卻格司氏病(Chagas disease)、瞼板腺囊腫病及瞼腺炎、錢德勒症候群(Chandler's syndrome)、中耳膽脂瘤、無脈絡膜症、慢性復發性多灶性骨髓炎、科根氏症候群(Cogan's syndrome)、膠原蛋白誘導性關節炎(CIA)、冷凝集素病、視錐視桿細胞營養不良、結膜炎、角膜傷口癒合、CREST症候群、克羅恩氏病(Crohn's disease)、皮肌炎、德維奇氏病(Devic's disease)(視神經脊髓炎)、盤狀狼瘡、乾眼病(DED)、乾性黃斑變性(乾性AMD)、子宮內膜異位、嗜伊紅球性食道炎、嗜伊紅球性筋膜炎、特發性虹膜萎縮症、伊凡氏症候群(Evan's syndrome)、農夫肺、肌肉纖維疼痛、巨細胞性動脈炎、巨細胞性心肌炎、巨乳頭狀結膜炎、腎小球腎炎、古巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)、移植物抗宿主病、肉芽腫病伴多血管炎、格雷夫氏病(Graves' disease)、格-巴二氏症候群(Guillain-Barre syndrome)、迴旋狀萎縮、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、溶血性貧血、亨-舍二氏紫癜(Henoch-Schonlein purpura)、低γ球蛋白血症、造血障礙性貧血、IgA腎病、包涵體肌炎、間質性膀胱炎、炎性腸病、虹膜炎、刺激性皮炎、幼年期關節炎、幼年型/1型糖尿病、幼年型黃斑變性、幼年型肌炎、幼年型X連鎖視網膜劈裂症、川崎症候群(Kawasaki syndrome)、角膜炎、乾性角膜結膜炎(乾眼症)、遲發型視網膜變性(L-ORD)、扁平苔癬、硬化性苔蘚、狼瘡(SLE)、黃斑水腫、梅尼爾氏病(Meniere's disease)、多發性硬化症、重症肌無力、顯微多血管炎、神經性角膜痛、神經營養性角膜炎、眼部過敏、眼部炎症(葡萄膜炎)、眼痛、眼部神經退化、視神經萎縮、視神經炎、口腔黏膜下纖維化、骨關節炎(OA)、骨質疏鬆、帕金森氏病(Parkinson's disease)、睫狀

體扁平部炎、天疱瘡、光致角膜炎、結節性多動脈炎、風濕性多肌痛、多發性肌炎、原發性膽汁性肝硬化、原發性硬化性膽管炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、風濕熱、類風濕性關節炎、類肉瘤病、鞏膜炎、休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、斯特格氏病(Stargardt Disease)、斯蒂克勒症候群(Stickler Syndrome)、顳動脈炎/巨大細胞動脈炎、甲狀腺眼病、沙眼、橫貫性脊髓炎、倒睫、潰瘍性結腸炎、尤塞氏症候群(Usher Syndrome)、葡萄膜炎、血管炎、白斑病、病毒性心肌炎、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)(肉芽腫病伴多血管炎(GPA))、濕性黃斑變性或傷口癒合。

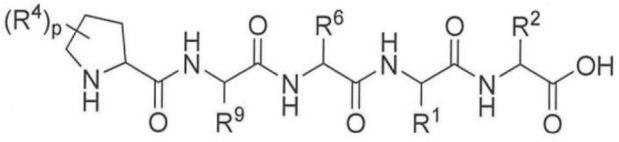
【請求項5】

一種減少個體之細胞中IL-1α、IL-1β、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α、MMP3、CCL-2、CCL-3、CCL-4、Fas、TIMP-1或Th1、Th2及/或Th17衍生之細胞介素或促炎性趨化介素產生的方法，其包含向個體投與

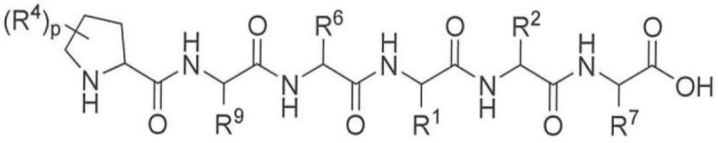
i) 由式(I)、(V)、(VI)、(VII)、(IX)或(X-am)表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或前藥：



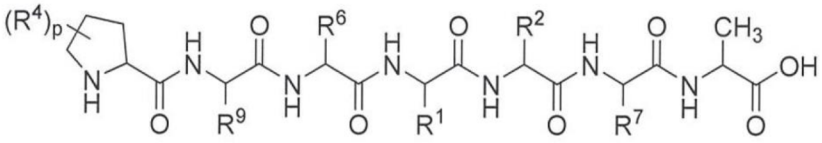
(I)、



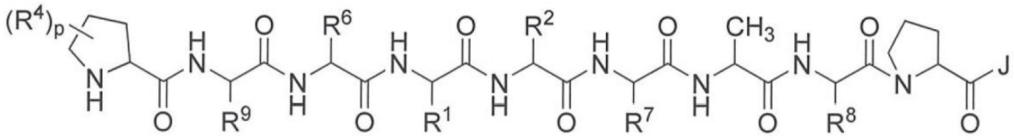
(V)、



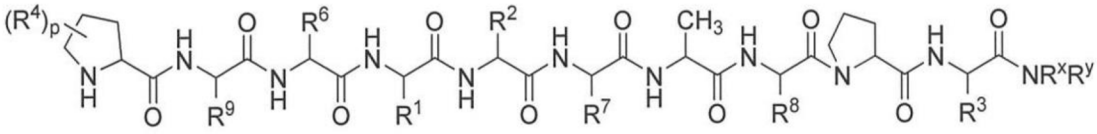
(VI)、



(VII)、



(IX)或



(X-am)，

其中：

R^1、R^2及R^3各獨立地為H或經取代或未經取代之烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基；

R^4每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環烷基、側氧基、$-OR^b$、$-CH_2OR^b$、鹵基、羥基及羥基烷基；

R^b為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基或雜環烷基；

p為0、1或2；

R^6為氫或經取代或未經取代之烷基；

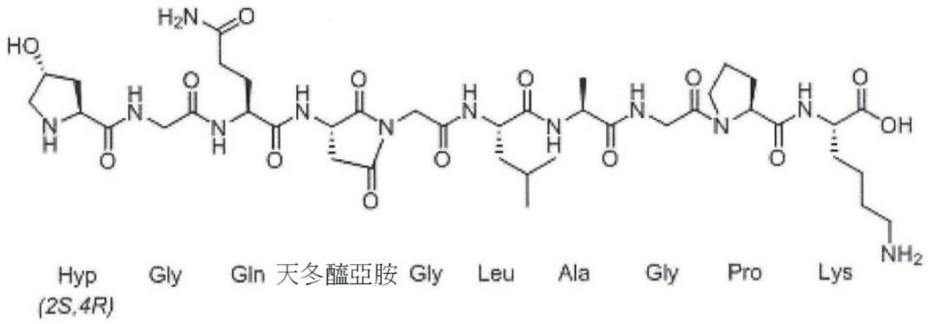
R^7、R^8及R^9各獨立地為氫或烷基；

J為OH或$-NR^xR^y$；且

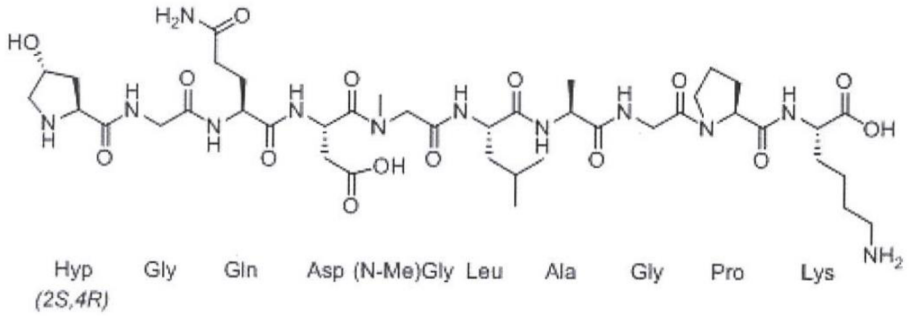
R^x及R^y各獨立地選自H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基烷基，或R^x及R^y連同插入之氮原子一起形成環，

ii) 由式(8)或(10)表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或前

藥：



[式8]；



[式10]

iii) 具有由HyP-Gly-Gln-Xaa-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys、HyP-Gly-Gln-Asp-Xbb-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys、HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Xcc或Xdd-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys表示之胺基酸序列之肽，或其醫藥學上可接受之鹽及/或立體異構體，

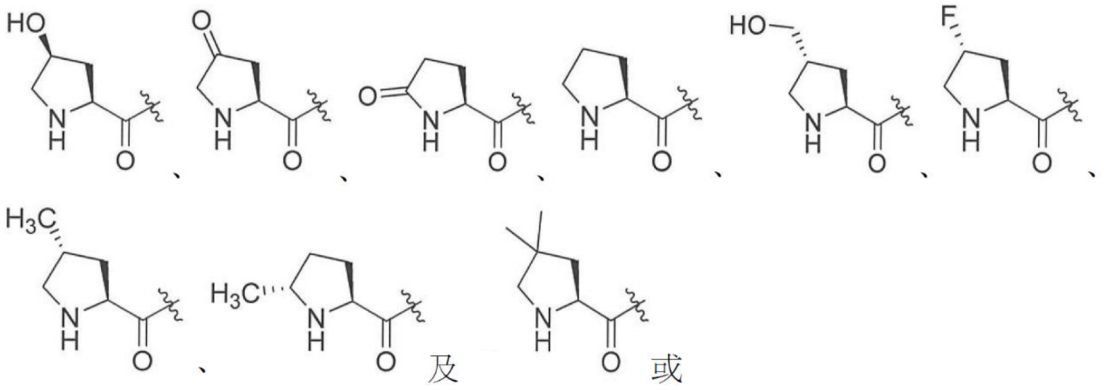
其中：

Xaa係選自Glu、Asn、Gln、His、Lys、Ser、Thr、Ala、Val、Ile、Leu、Phe、Tyr、Trp、高-Ser、Asp(Me)及Asn(Me)；

Xbb係選自Val、Ile、Leu、Ala、Phe、Tyr、Trp、Ser、Thr及(N-Me)Gly；

Xcc係選自Tyr、Leu、Glu、Gln、Ala及Nle(6-OH)；且

Xdd係選自：



iv)　具有選自以下之任一胺基酸序列之肽：

Ala-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys；

Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Ala-Lys；

HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala；

HyP-Gly-Gln-Glu-Gly-Leu-Gly；

HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu；

$_{D}$-HyP(2R, 4S)-Gly-$_{D}$-Gln-$_{D}$-Leu-Gly-$_{D}$-Leu；

HyP-Gly-Gln-Leu-Gly、HyP-Gly-Gln-$_{D}$-Leu-Gly；及

$_{D}$-HyP(2R, 4S)-Gly-Gln-Leu-Gly。

【請求項6】

如請求項5之方法，其中與未處理之對照相比，投與該化合物使該等細胞介素及/或趨化介素含量降低至少30%。

【請求項7】

如請求項5之方法，其中與未處理之對照相比，投與該化合物使該等細胞介素及/或趨化介素含量降低至少50%。

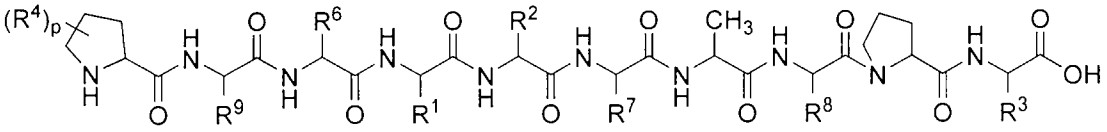
【請求項8】

如請求項5之方法，其中與未處理之對照相比，投與該化合物使該等細胞介素及/或趨化介素含量降低至少70%。

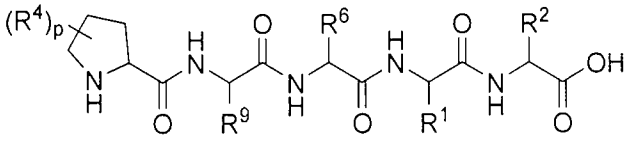
【請求項9】

一種降低個體之細胞中之NF-κB轉錄活性的方法，其包含向個體投與

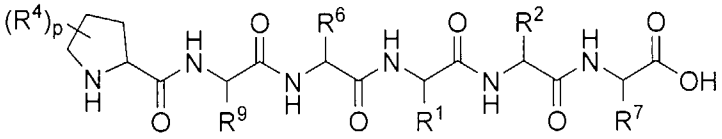
i) 由式(I)、(V)、(VI)、(VII)、(IX)或(X-am)表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或前藥：



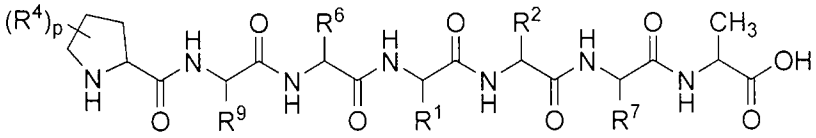
(I)、



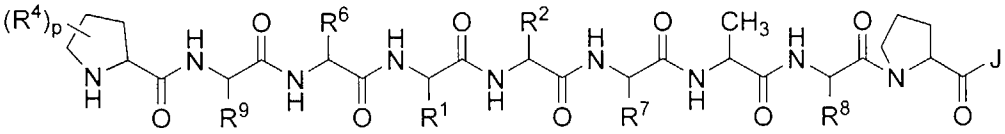
(V)、



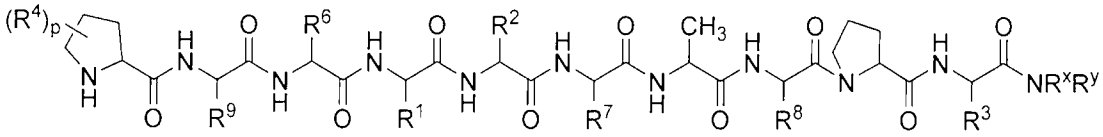
(VI)、



(VII)、



(IX)或



(X-am)，

其中：

R^1、R^2及R^3各獨立地為H或經取代或未經取代之烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環

烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基；

R^4每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環烷基、側氧基、-OR^b、-CH_2OR^b、鹵基、羥基及羥基烷基；

R^b為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基或雜環烷基；

p為0、1或2；

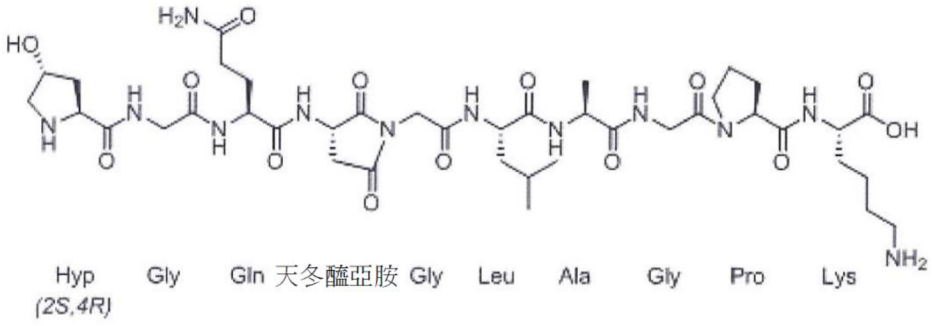
R^6為氫或經取代或未經取代之烷基；

R^7、R^8及R^9各獨立地為氫或烷基；

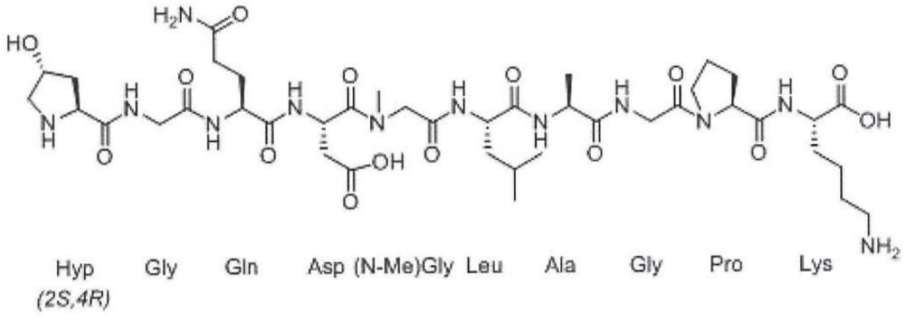
J為OH或-NR^xR^y；且

R^x及R^y各獨立地選自H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基烷基，或R^x及R^y連同插入之氮原子一起形成環，

ii) 由式8或10表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或前藥：



[式8]；



[式10]

iii) 具有由HyP-Gly-Gln-Xaa-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys、HyP-Gly-Gln-Asp-Xbb-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys、HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Xcc或Xdd-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys表示之胺基酸序列之肽，或其醫藥學上可接受之鹽及/或立體異構體，

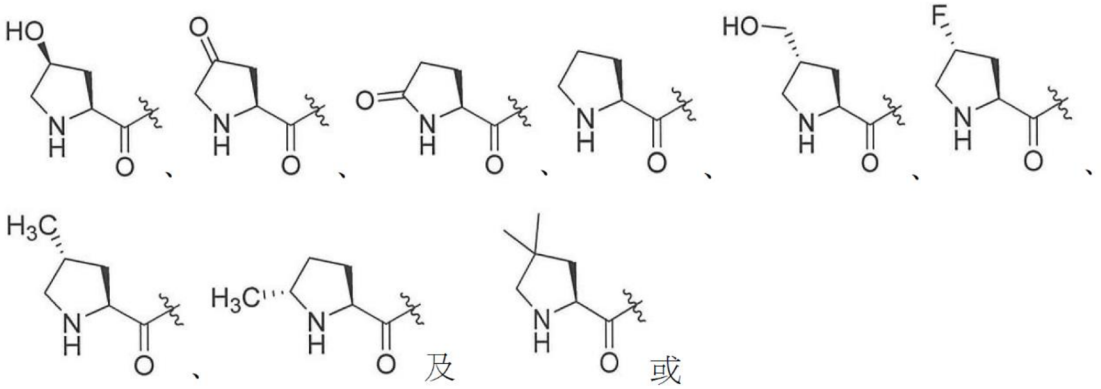
其中：

Xaa係選自Glu、Asn、Gln、His、Lys、Ser、Thr、Ala、Val、Ile、Leu、Phe、Tyr、Trp、高-Ser、Asp(Me)及Asn(Me)；

Xbb係 選 自Val、Ile、Leu、Ala、Phe、Tyr、Trp、Ser、Thr及(N-Me)Gly；

Xcc係選自Tyr、Leu、Glu、Gln、Ala及Nle(6-OH)；且

Xdd係選自：



iv) 具有選自以下之任一胺基酸序列之肽：

Ala-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys；

Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Ala-Lys；

HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala；

HyP-Gly-Gln-Glu-Gly-Leu-Gly；

HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu；

$_{D}$-HyP(2R, 4S)-Gly-$_{D}$-Gln-$_{D}$-Leu-Gly-$_{D}$-Leu；

HyP-Gly-Gln-Leu-Gly、HyP-Gly-Gln-$_{D}$-Leu-Gly；及

$_{D}$-HyP(2R, 4S)-Gly-Gln-Leu-Gly。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之方法，其中該個體為哺乳動物。

【請求項11】

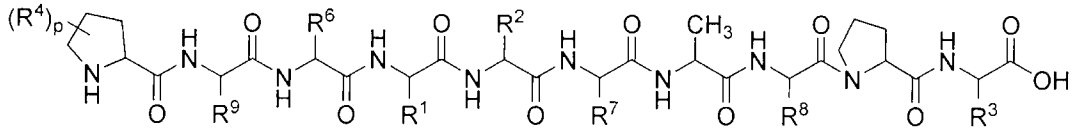
如請求項10之方法，其中該哺乳動物為小鼠或人類。

【請求項12】

如請求項11之方法，其中該哺乳動物為人類。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之方法，其中該化合物由式(I)表示：


(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽及/或前藥，

其中：

R^1、R^2及R^3各獨立地為H或經取代或未經取代之烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基；

R^4每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環烷基、側氧基、$-OR^b$、$-CH_2OR^b$、鹵基、羥基及羥基烷基；

R^b為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基或雜環烷基；

p為0、1或2；

R^6為氫或經取代或未經取代之烷基；且

R^7、R^8及R^9各獨立地為氫或烷基。

【請求項14】

如請求項13之方法，其中：

R^1、R^2及R^3各獨立地為H或經取代或未經取代之烷基、芳基烷基或雜芳基烷基；

R^4每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、側氧基、羥基、$-OR^b$、羥基烷基、$-CH_2OR^b$及鹵基；

R^b為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基或雜環烷基；

R^6為氫或經取代或未經取代之烷基；且

R^7、R^8及R^9各獨立地為氫或烷基。

【請求項15】

如請求項13或14之方法，其中在指示之情況下，烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環烷基或雜芳基係未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代：鹵基、鹵烷基、側氧基、$-CN$、$-NO_2$、$=N-OH$、$-N_3$、$-R^a$、$-OR^a$、$-SR^a$、$-N(R^a)_2$、$-N(R^a)_3^+$、$=NR^a$、$-NHC(=O)R^c$、$-C(=O)R^c$、$-C(=O)N(R^a)_2$、$-S(=O)_2R^c$、$-OS(=O)_2OR^a$、$-S(=O)_2OR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)_2$、$-S(=O)R^c$、$-OP(=O)(OR^a)_2$、-(伸烷基)$-C(=O)R^c$、$-C(=S)R^c$、$-C(=O)OR^a$、-(伸烷基)$-C(=O)OR^a$、$-C(=S)OR^a$、$-C(=O)SR^a$、$-C(=S)SR^a$、-(伸烷基)$-C(=O)N(R^a)_2$、$-C(=S)N(R^a)_2$及$-C(=NR^a)N(R^a)_2$；

R_a每次出現時獨立地為氫，或經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基或(雜環烷基)烷基；且

R^c每次出現時獨立地為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、環烷基或(環烷基)烷基。

【請求項16】

如請求項13至15中任一項之方法，其中，在指示之情況下，烷基、

烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環烷基或雜芳基係未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代：鹵基、鹵烷基、側氧基、$-R^a$、$-OR^a$、$-N(R^a)_2$、$-N(R^a)_3^+$、$-NHC(=O)R^c$、$-C(=O)R^c$、$-C(=O)N(R^a)_2$、$-C(=O)OR^a$、-(伸烷基)-$C(=O)OR^a$及-(伸烷基)-$C(=O)N(R^a)_2$；且

R_a每次出現時獨立地為氫，或經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基或(雜環烷基)烷基；且

R^c每次出現時獨立地為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、環烷基或(環烷基)烷基。

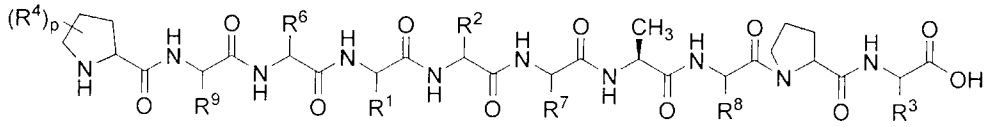
【請求項17】

如請求項15或16之方法，其中R_a每次出現時獨立地為氫、烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環烷基或(雜環烷基)烷基；且

R^c每次出現時獨立地為烷基、芳基、芳基烷基、雜環基或雜環基烷基。

【請求項18】

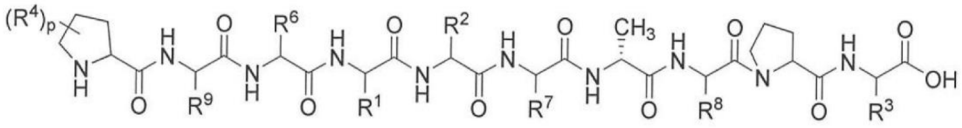
如請求項13至17中任一項之方法，其中該化合物具有式(I-10L)之結構：



(I-10L)。

【請求項19】

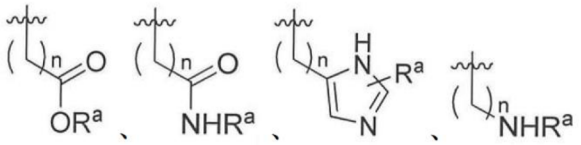
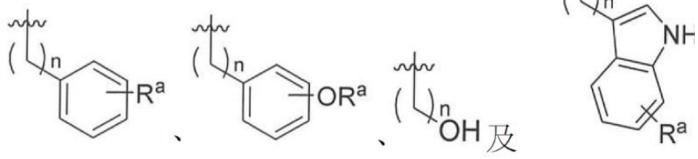
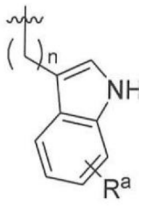
如請求項13至17中任一項之方法，其中該化合物具有式(I-10D)之結構：


(I-10D)。

【請求項20】

如請求項13至19中任一項之方法，其中R^1為經取代或未經取代之烷基、芳基烷基或雜芳基烷基。

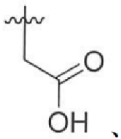
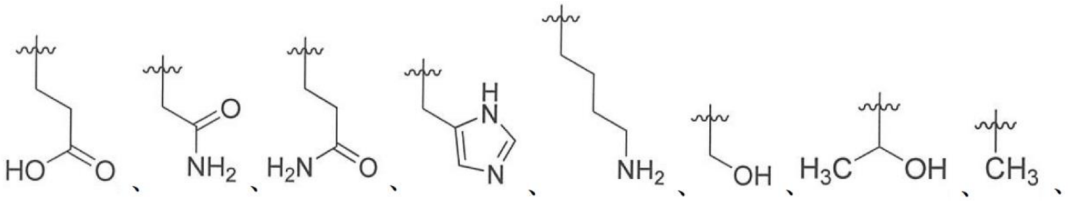
【請求項21】

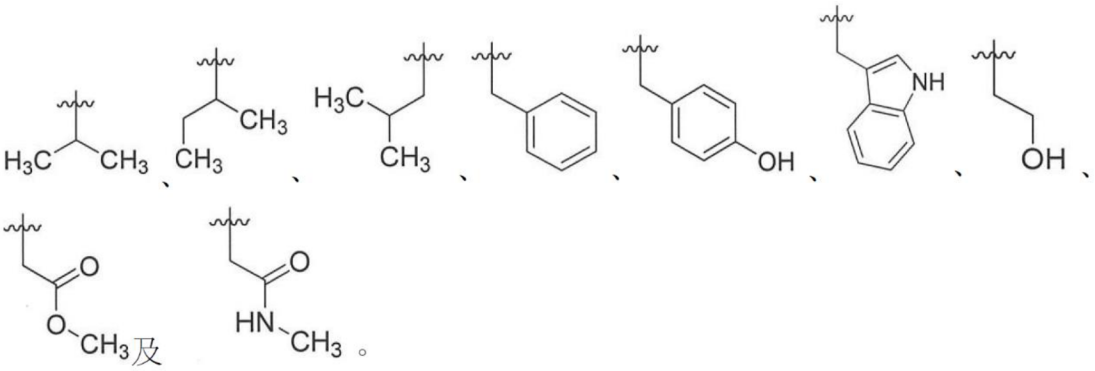
如請求項13至20中任一項之方法，其中R^1係選自經取代或未經取代之烷基、  、  及  ；

R^a為氫或烷基；且

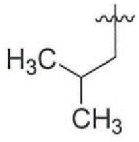
n為1至10，較佳為1-5，更佳為1-3之整數。

【請求項22】

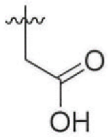
如請求項13至21中任一項之方法，其中R^1係選自  、  。



【請求項23】

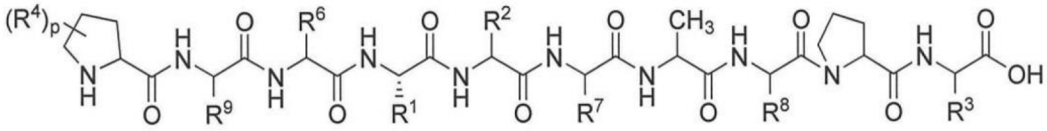
如請求項13至22中任一項之方法，其中R^1為  。

【請求項24】

如請求項13至22中任一項之方法，其中R^1為  。

【請求項25】

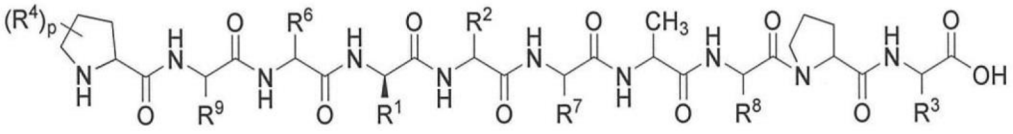
如請求項13至24中任一項之方法，其中該化合物具有式(I-1L)之結構



(I-1L)。

【請求項26】

如請求項13至24中任一項之方法，其中該化合物具有式(I-1D)之結構

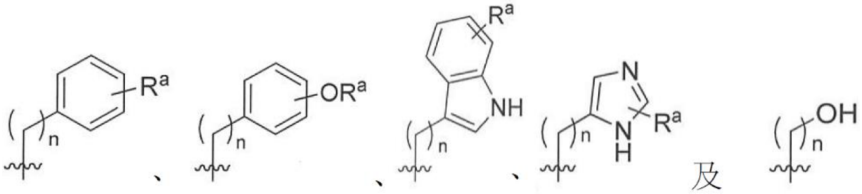


(I-1D)。

【請求項27】

如請求項13至26中任一項之方法，其中R^2為H或經取代或未經取代之烷基、芳基烷基或雜芳基烷基。

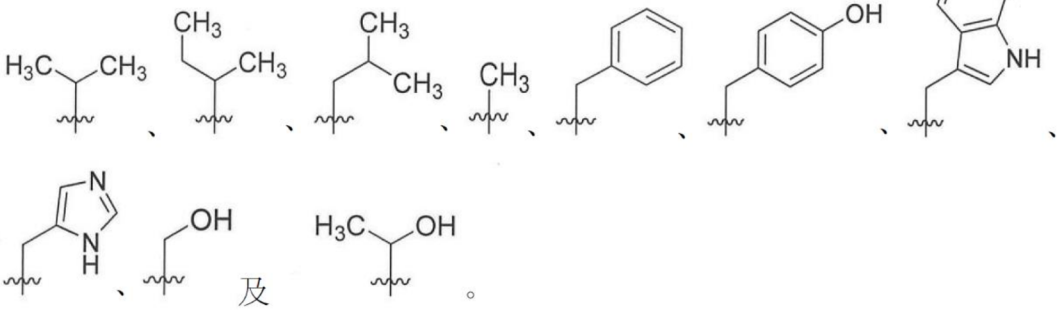
【請求項28】

如請求項13至27中任一項之方法，其中R^2係選自氫、經取代或未經取代之烷基、  ；

R^a為氫或烷基；且

n為1至10，較佳為1-5，更佳為1-3之整數。

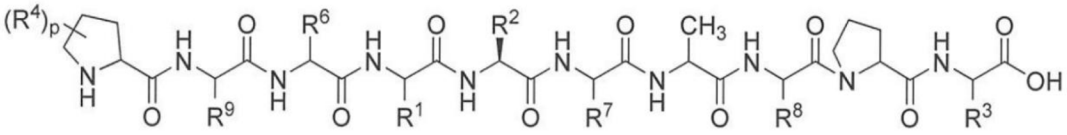
【請求項29】

如請求項13至28中任一項之方法，其中R^2係選自 、  及。

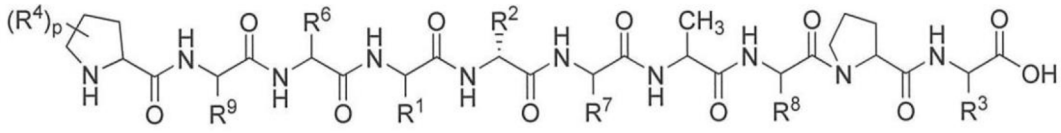
【請求項30】

如請求項13至29中任一項之方法，其中R^2為氫。

【請求項31】

如請求項13至30中任一項之方法，其中該化合物具有式(I-2L)之結構：  (I-2L)。

【請求項32】

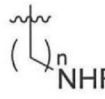
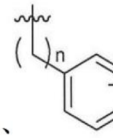
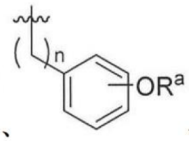
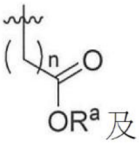
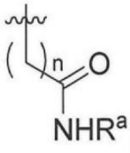
如請求項13至30中任一項之方法，其中該化合物具有式(I-2D)之結構：  (I-

2D)。

【請求項33】

如請求項13至32中任一項之方法，其中R^3為經取代或未經取代之烷基或芳基烷基。

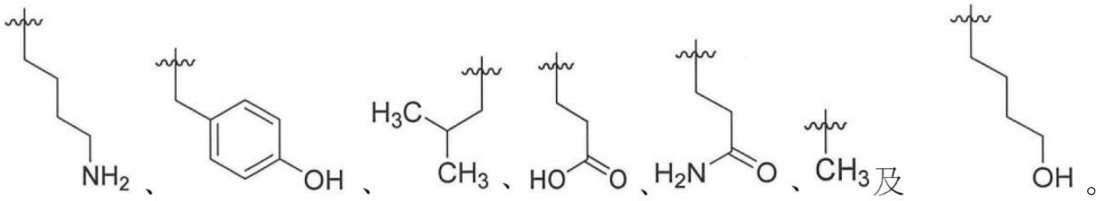
【請求項34】

如請求項13至33中任一項之方法，其中R^3係選自經取代或未經取代之烷基、  、  、  、 、  及  ；

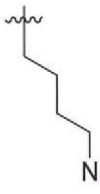
R^a為氫或烷基；且

n為1至10，較佳為1-5，更佳為1-3之整數。

【請求項35】

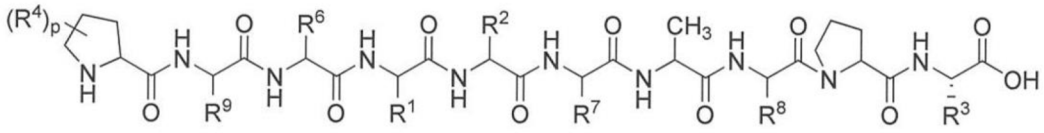
如請求項13至34中任一項之方法，其中R^3係選自  。

【請求項36】

如請求項13至35中任一項之方法，其中R^3為  。

【請求項37】

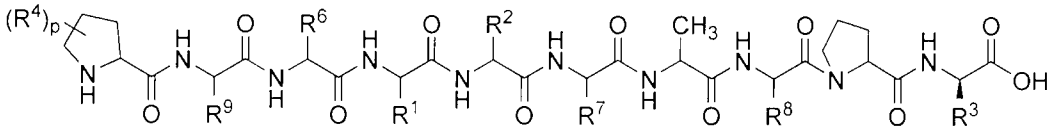
如請求項13至36中任一項之方法，其中該化合物具有式(I-3L)之結構：



(I-3L)。

【請求項38】

如請求項13至36中任一項之方法，其中該化合物具有式(I-3D)之結構：



(I-3D)。

【請求項39】

如請求項13至38中任一項之方法，其中p為1或2；且

R^4每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、-OR^b、-CH_2OR^b、鹵基、羥基及羥基烷基。

【請求項40】

如請求項13至39中任一項之方法，其中p為1或2；且

R^4每次出現時獨立地選自-CH_3、鹵基、羥基及羥基烷基。

【請求項41】

如請求項40之方法，其中R^4為羥基。

【請求項42】

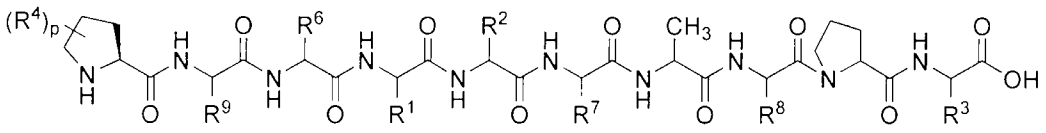
如請求項40之方法，其中R^4為-CH_3。

【請求項43】

如請求項39至42中任一項之方法，其中p為1。

【請求項44】

如請求項13至43中任一項之方法，其中該化合物具有式(I-4Lg)之結構：

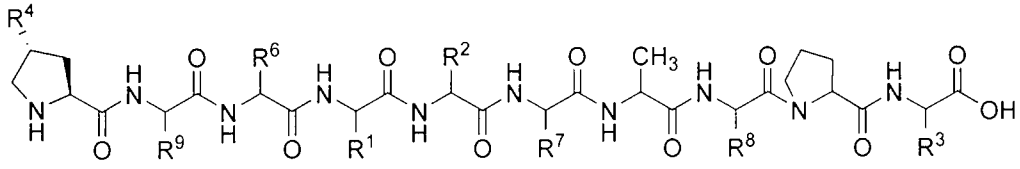


(I-

4Lg)。

【請求項45】

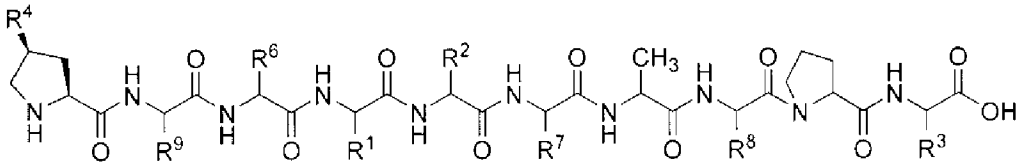
如請求項13至43中任一項之方法，其中該化合物具有式(I-4La)之結構：



(I-4La)。

【請求項46】

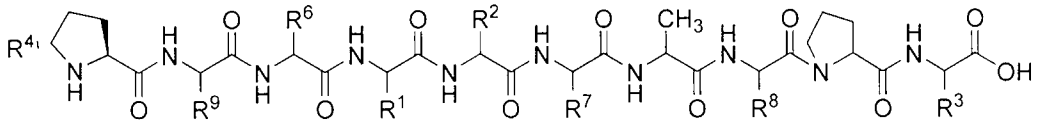
如請求項13至43中任一項之方法，其中該化合物具有式(I-4Lb)之結構：



(I-4Lb)。

【請求項47】

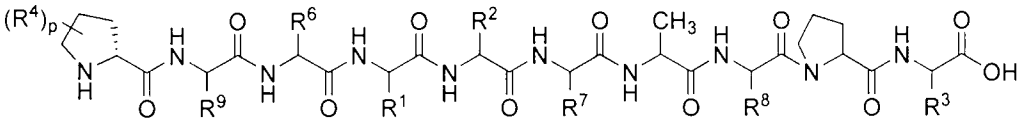
如請求項13至40、42及43中任一項之方法，其中該化合物具有式(I-4Lc)之結構：



(I-4Lc)。

【請求項48】

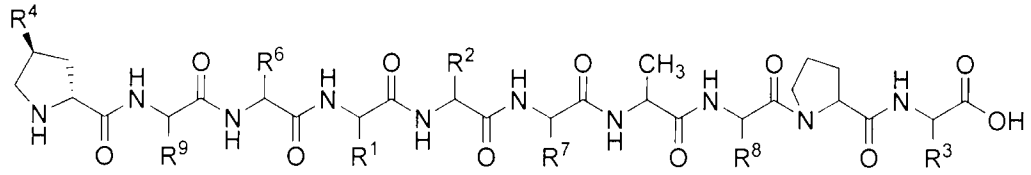
如請求項13至43中任一項之方法，其中該化合物具有式(I-4Dg)之結構：



(I-4Dg)。

【請求項49】

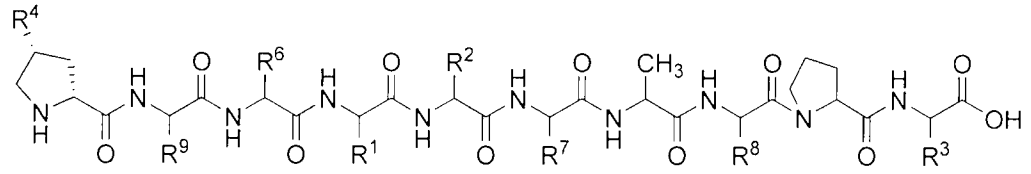
如請求項13至43及48中任一項之方法，其中該化合物具有式(I-4Da)之結構：



(I-4Da)。

【請求項50】

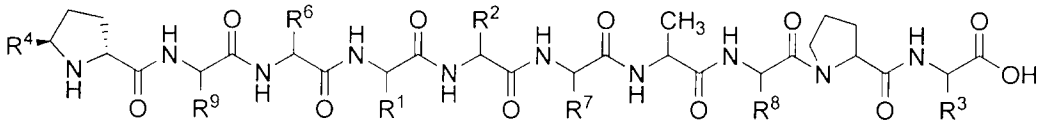
如請求項13至43及48中任一項之方法，其中該化合物具有式(I-4Db)之結構：



(I-4Db)。

【請求項51】

如請求項13至40、42、43及48中任一項之方法，其中該化合物具有式(I-4Dc)之結構：



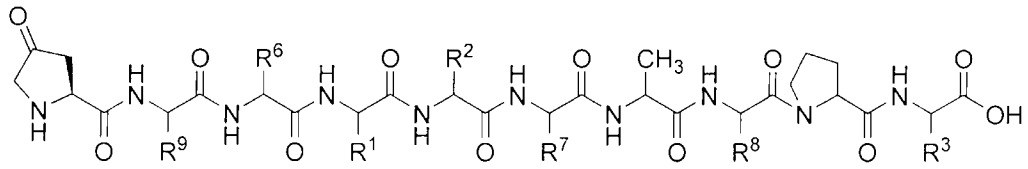
(I-4Dc)。

【請求項52】

如請求項13至38中任一項之方法，其中R^4為側氧基。

【請求項53】

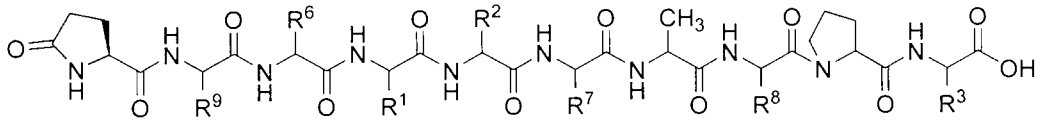
如請求項52之方法，其中該化合物具有式(I-4Ld)之結構：



(I-4Ld)。

【請求項54】

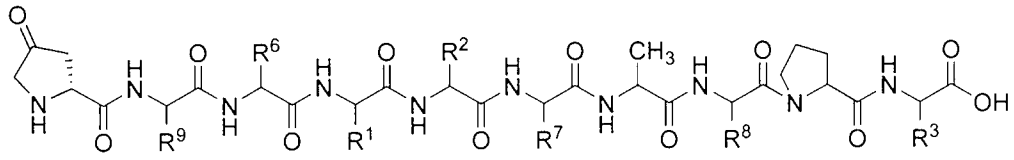
如請求項52之方法，其中該化合物具有式(I-4Le)之結構：



(I-4Le)。

【請求項55】

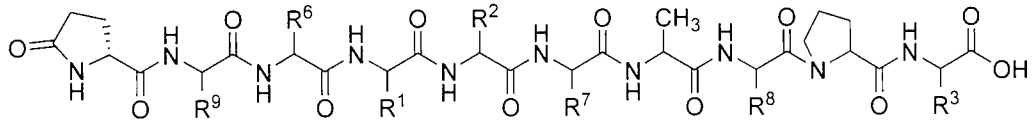
如請求項52之方法，其中該化合物具有式(I-4Dd)之結構：



(I-4Dd)。

【請求項56】

如請求項52之方法，其中該化合物具有式(I-4De)之結構：



(I-4De)。

【請求項57】

如請求項1至56中任一項之方法，其中R^6為氫或烷基，其中該烷基視情況經一個出現之-C(=O)NH_2取代。

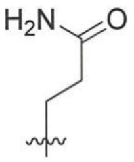
【請求項58】

如請求項1至57中任一項之方法，其中R^6為視情況經一個出現之-C(=O)NH_2取代之烷基。

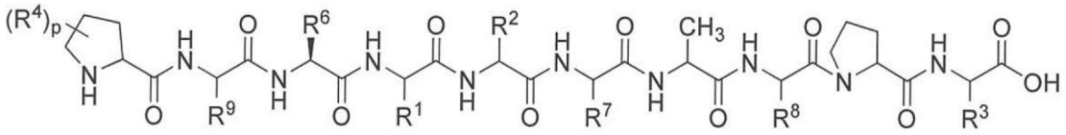
【請求項59】

如請求項1至58中任一項之方法，其中R^6為$-CH_3$。

【請求項60】

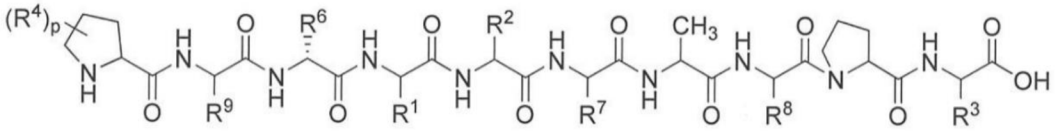
如請求項1至58中任一項之方法，其中R^6為  。

【請求項61】

如請求項1至60中任一項之方法，其中該化合物具有式(I-6L)之結構：  (I-6L)。

【請求項62】

如請求項1至60中任一項之方法，其中該化合物具有式(I-6D)之結構：



(I-6D)。

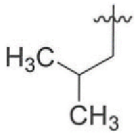
【請求項63】

如請求項1至62中任一項之方法，其中R^7為(C_1-C_{10})烷基。

【請求項64】

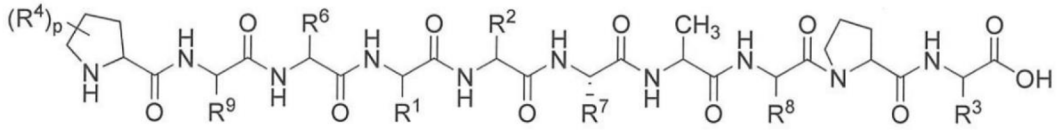
如請求項1至63中任一項之方法，其中R^7為 。

【請求項65】

如請求項1至63中任一項之方法，其中R^7為  。

【請求項66】

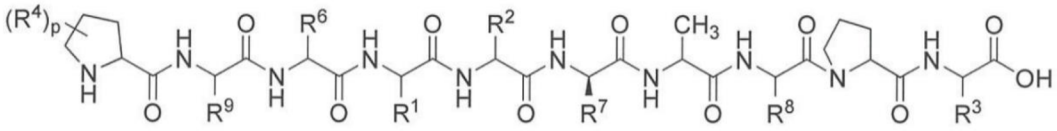
如請求項1至65中任一項之方法，其中該化合物具有式(I-7L)之結構：



(I-7L)。

【請求項67】

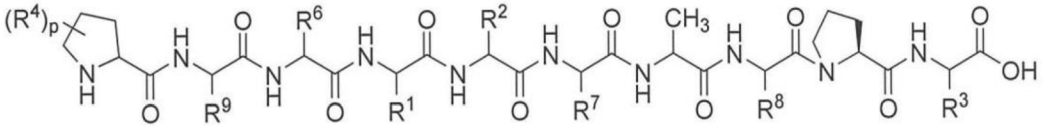
如請求項1至65中任一項之方法，其中該化合物具有式(I-7D)之結構：



(I-7D)。

【請求項68】

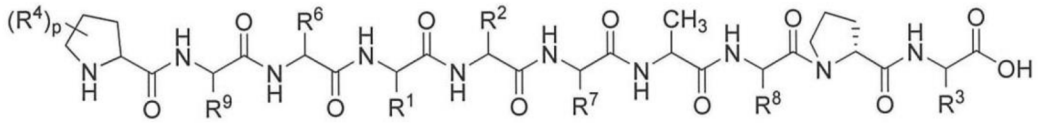
如請求項1至67中任一項之方法，其中該化合物具有式(I-11L)之結構：



(I-11L)。

【請求項69】

如請求項1至67中任一項之方法，其中該化合物具有式(I-11D)之結構：



(I-11D)。

【請求項70】

如請求項1至69中任一項之方法，其中R^8為-CH_3或-H。

【請求項71】

如請求項1至70中任一項之方法，其中R^8為-H。

【請求項72】

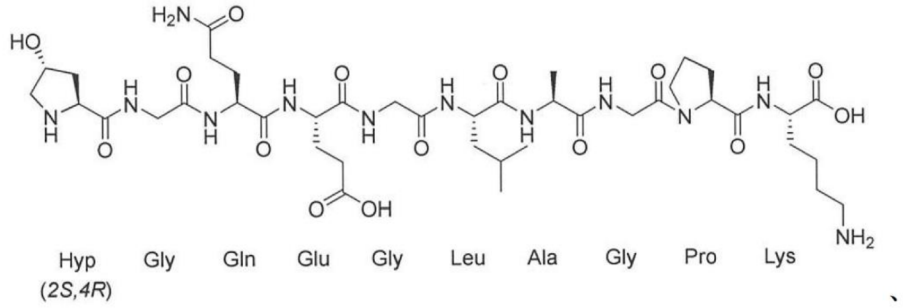
如請求項1至71中任一項之方法，其中R^9為-CH_3或-H。

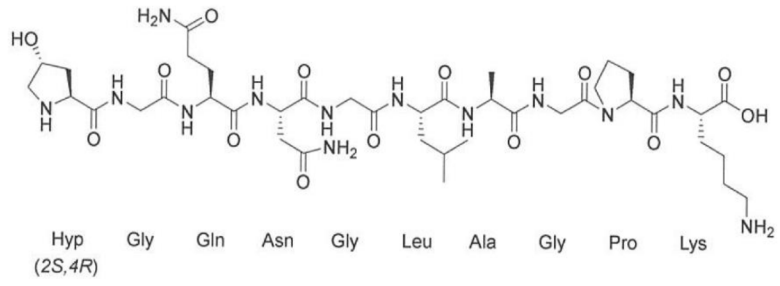
【請求項73】

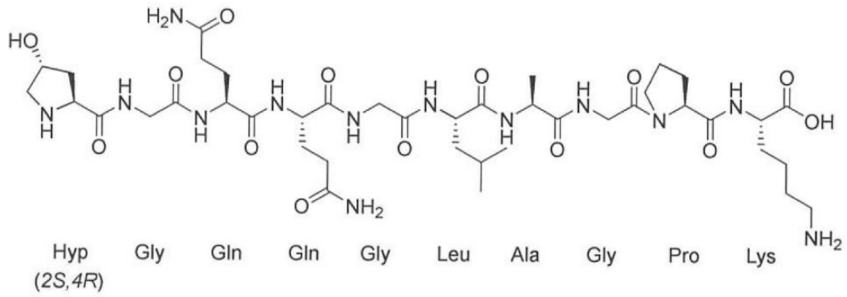
如請求項1至72中任一項之方法，其中R^9為-H。

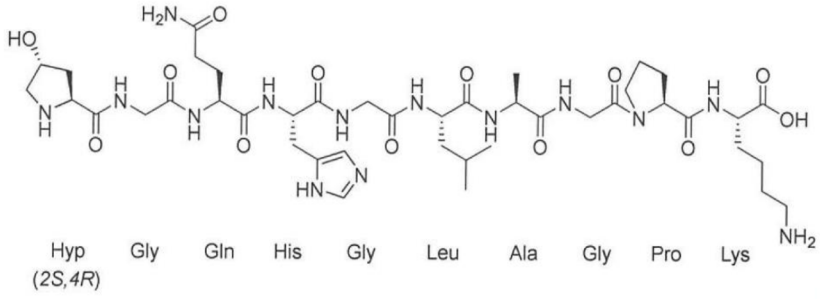
【請求項74】

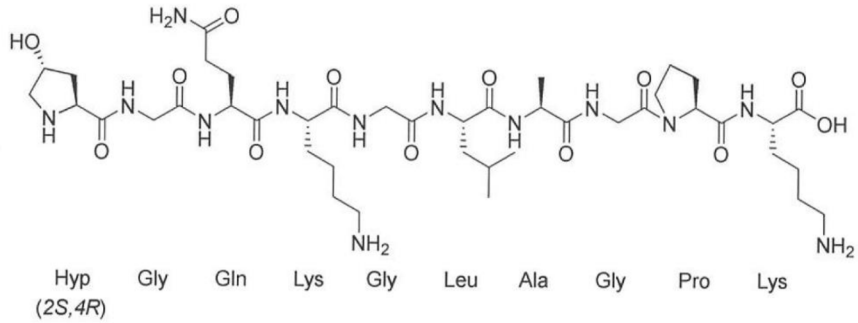
如請求項13之方法，其中該化合物係選自以下：

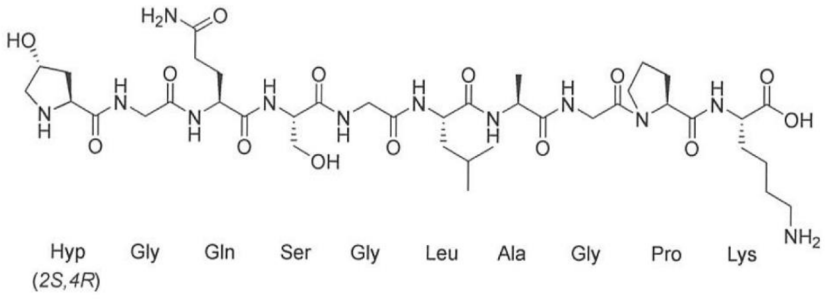


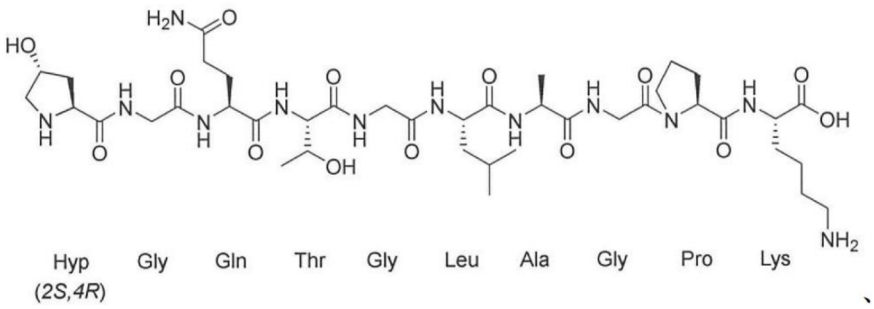

Hyp Gly Gln Asn Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)

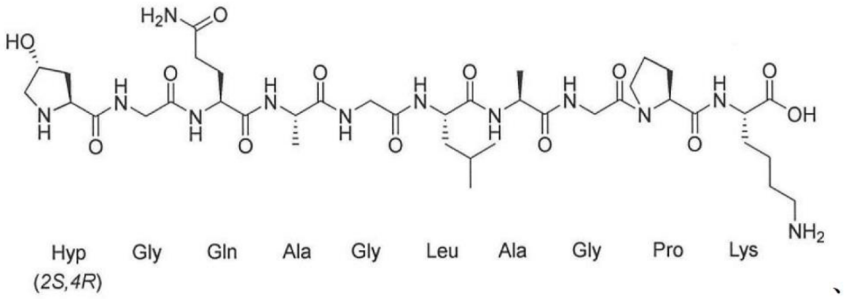

Hyp Gly Gln Gln Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)

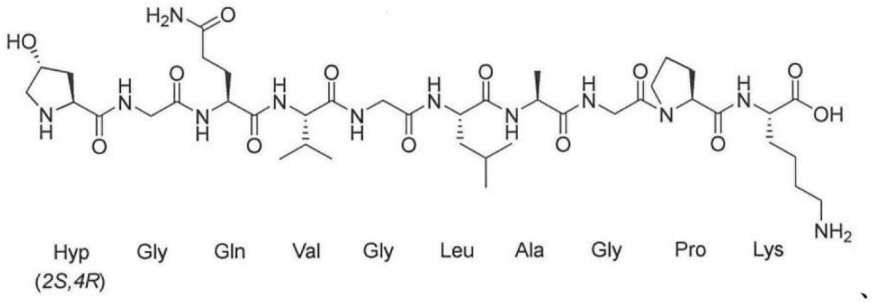

Hyp Gly Gln His Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)

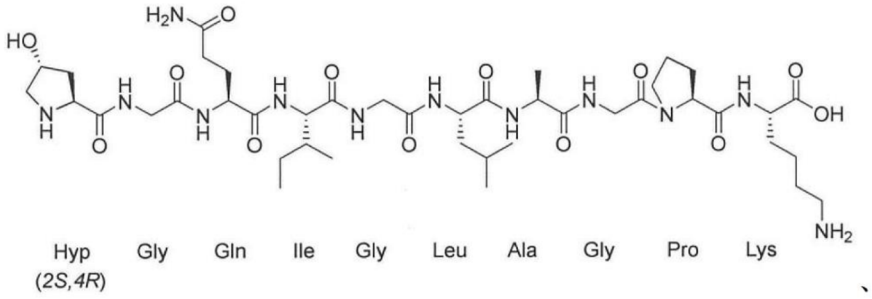

Hyp Gly Gln Lys Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)

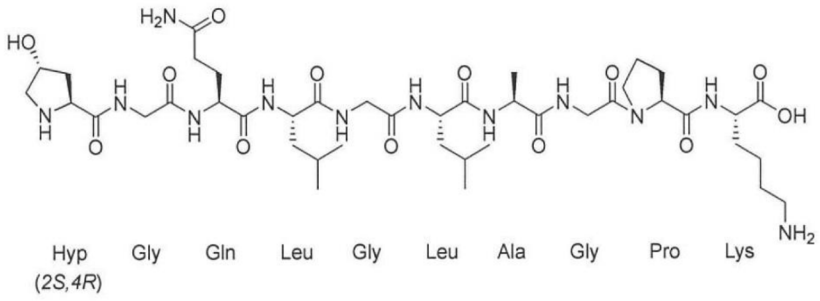

Hyp Gly Gln Ser Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)

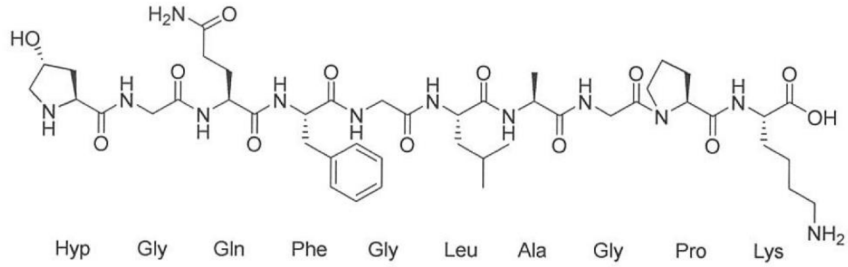

Hyp Gly Gln Thr Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)


Hyp Gly Gln Ala Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)

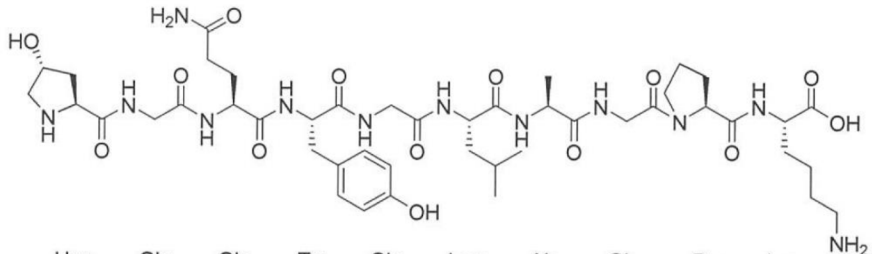

Hyp Gly Gln Val Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)


Hyp Gly Gln Ile Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)

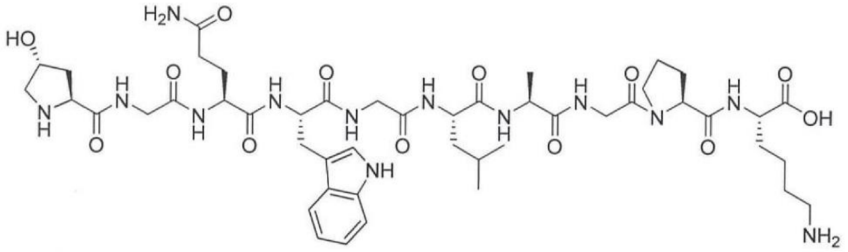

Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



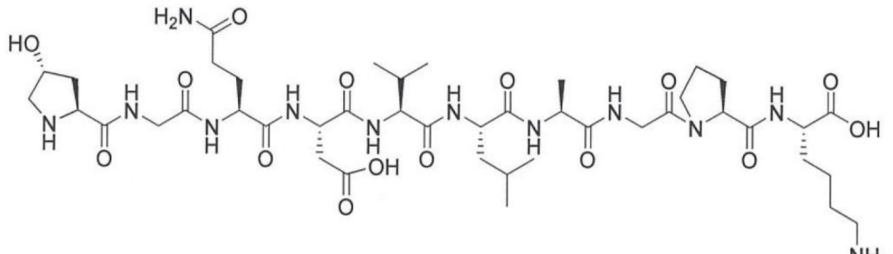
、



、



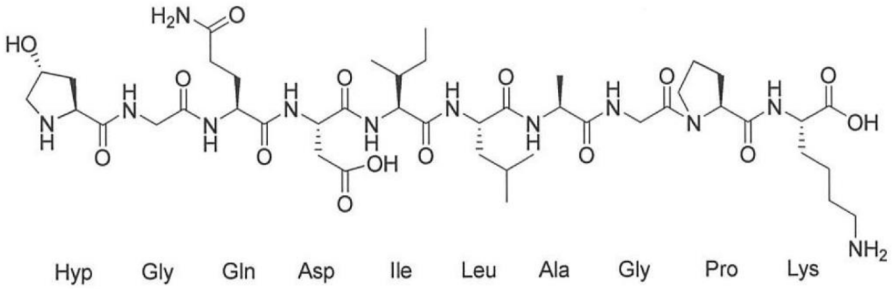
及

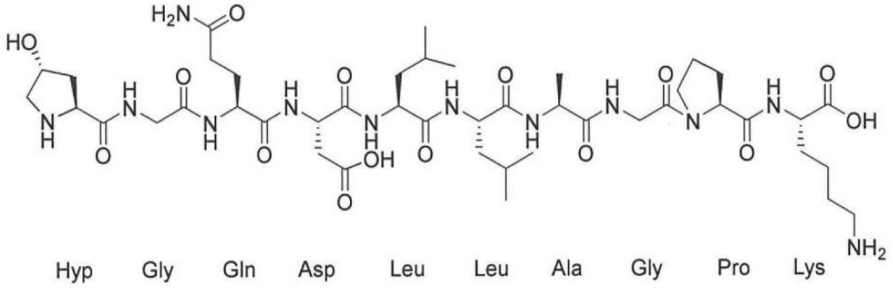


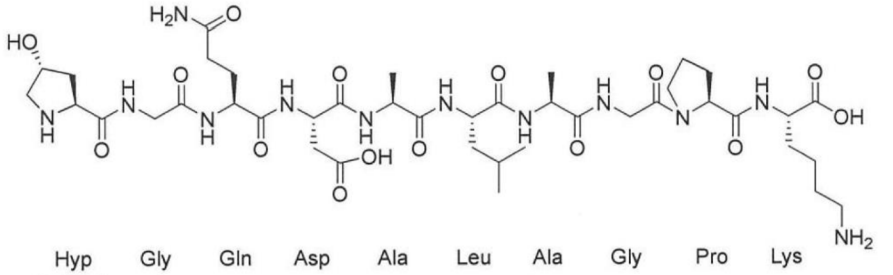
，或其醫藥學上可接受之鹽。

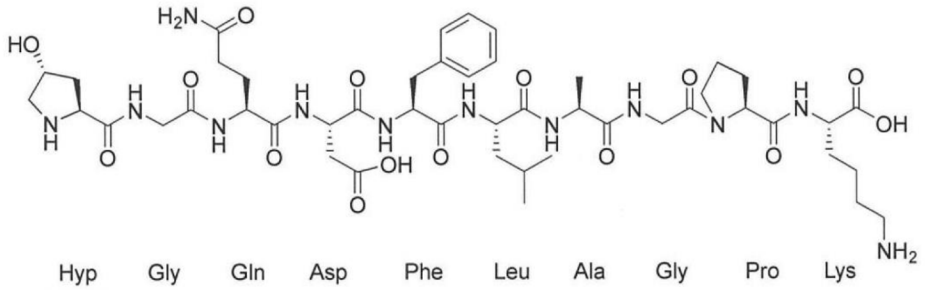
【請求項75】

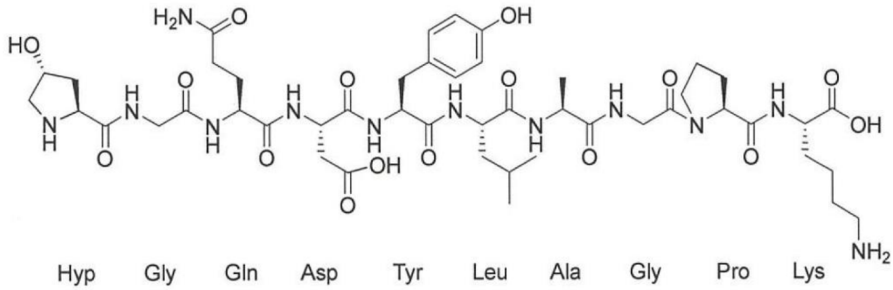
如請求項13之方法，其中該化合物係選自以下：

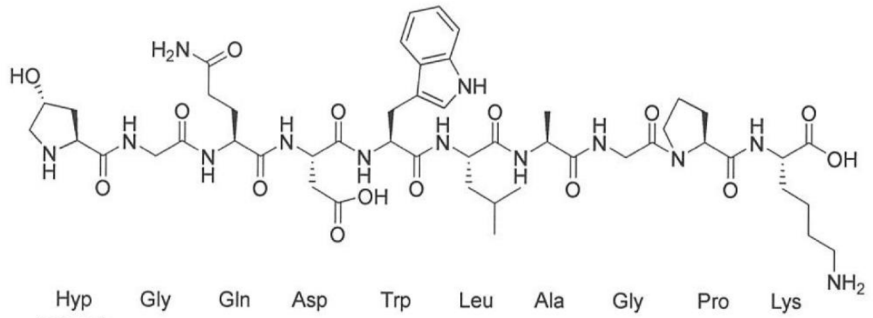

Hyp Gly Gln Asp Ile Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)

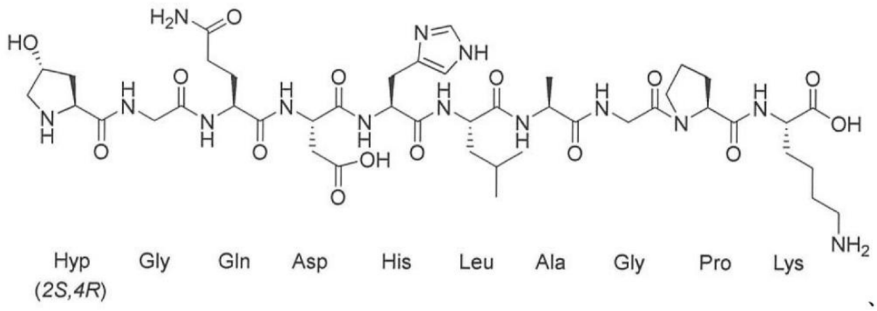

Hyp Gly Gln Asp Leu Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)

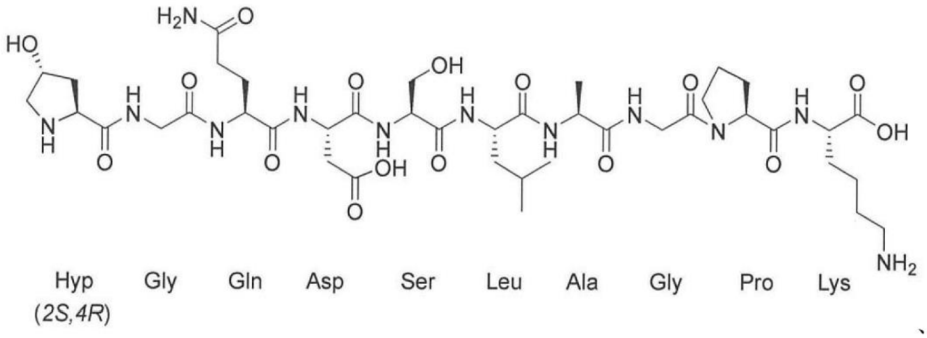

Hyp Gly Gln Asp Ala Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)

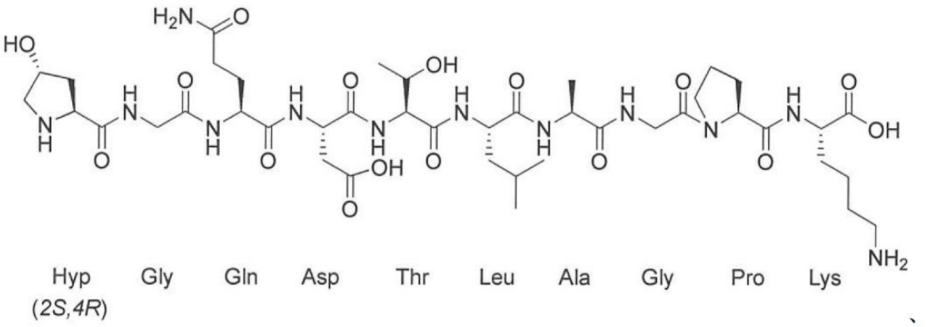

Hyp Gly Gln Asp Phe Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)

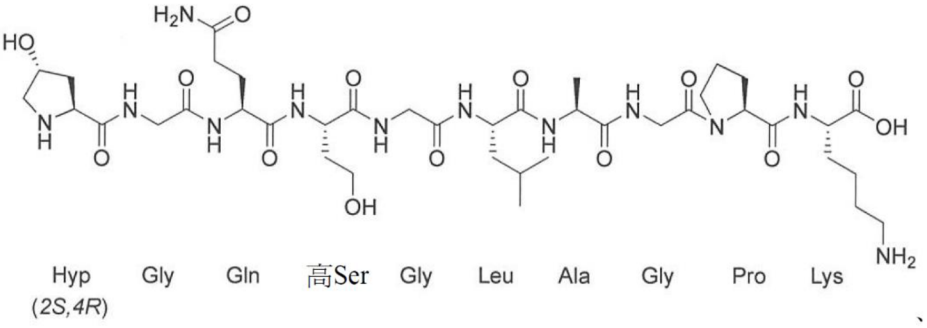

Hyp Gly Gln Asp Tyr Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)

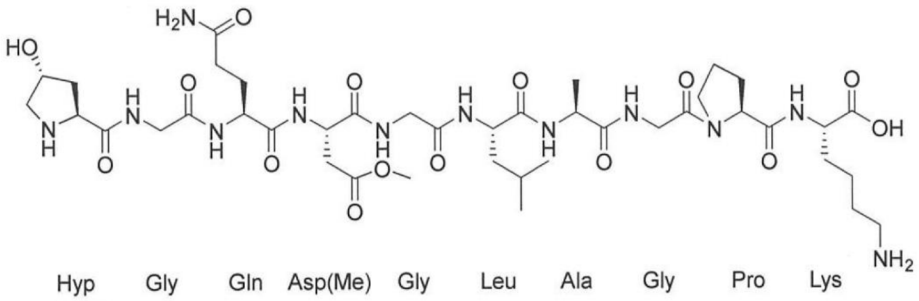

Hyp Gly Gln Asp Trp Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)


Hyp Gly Gln Asp His Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)

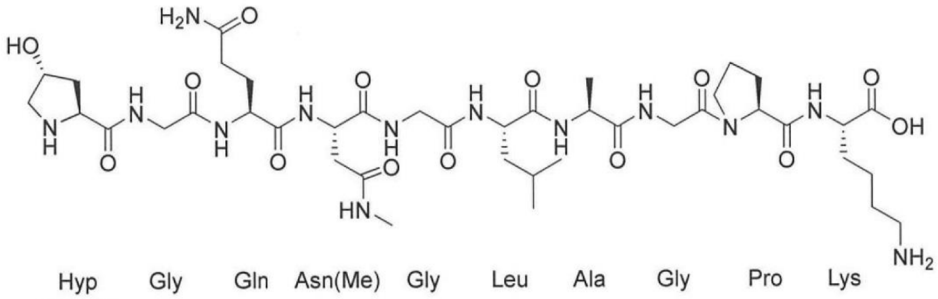

Hyp Gly Gln Asp Ser Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)


Hyp Gly Gln Asp Thr Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)

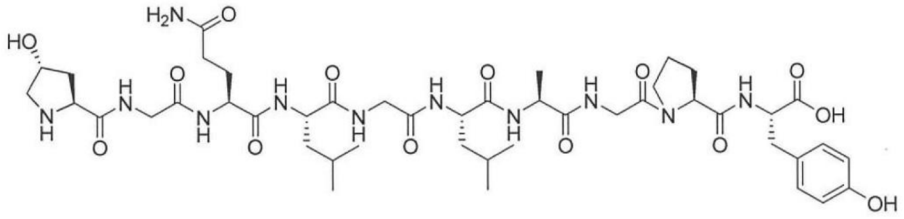

Hyp Gly Gln 高Ser Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



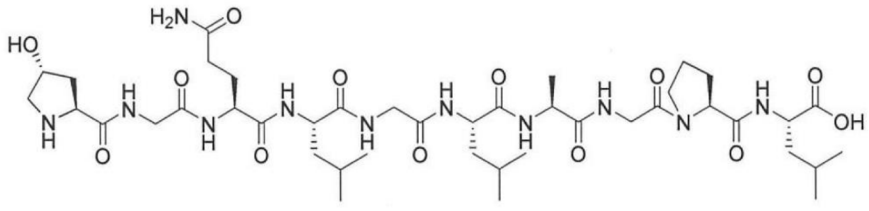
Hyp Gly Gln Asp(Me) Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



Hyp Gly Gln Asn(Me) Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)

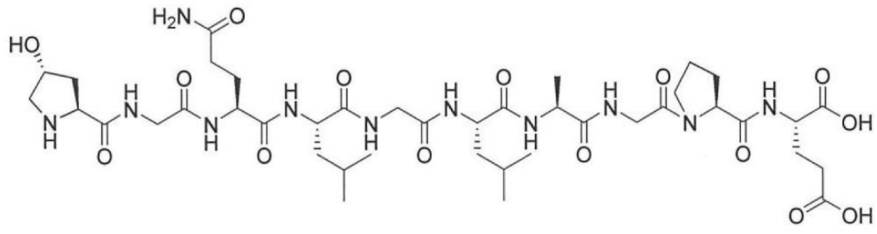


Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Tyr
(2S,4R)



Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Leu
(2S,4R)

及

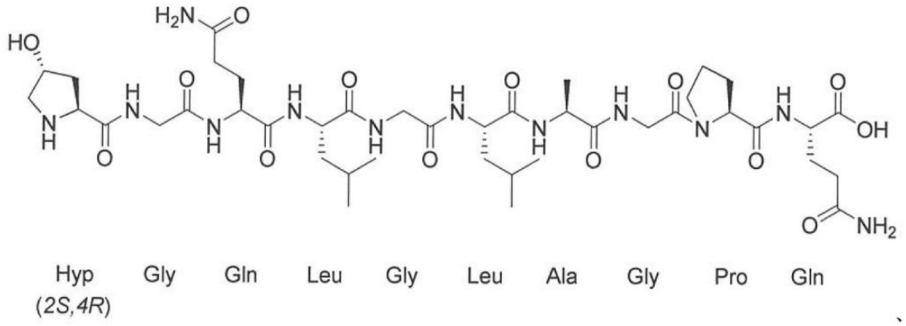


Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Glu
(2S,4R)

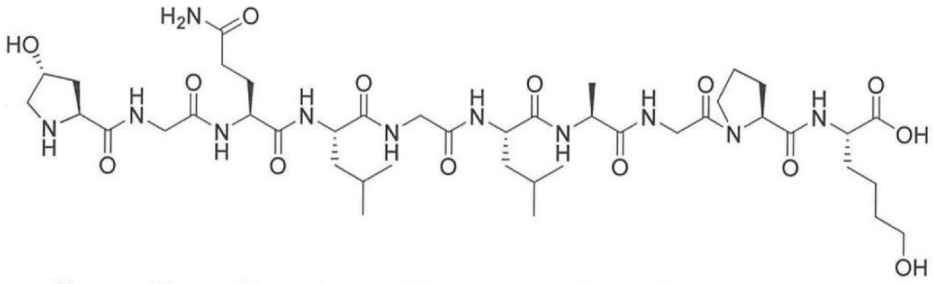
，或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項76】

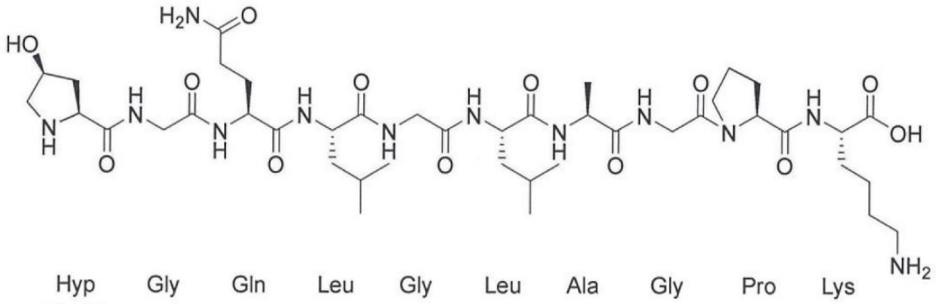
如請求項13之方法，其中該化合物係選自以下：



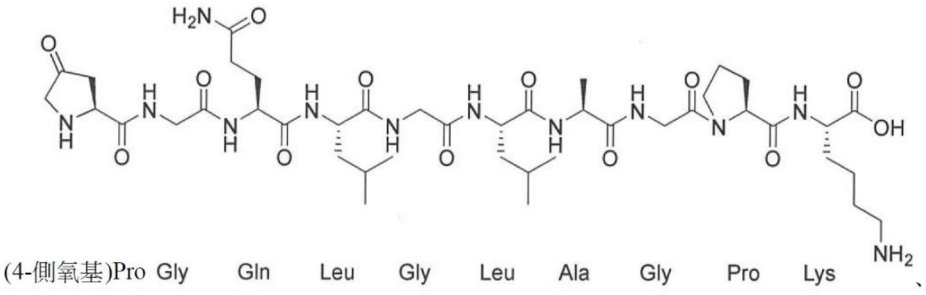
Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Gln
(2S,4R)



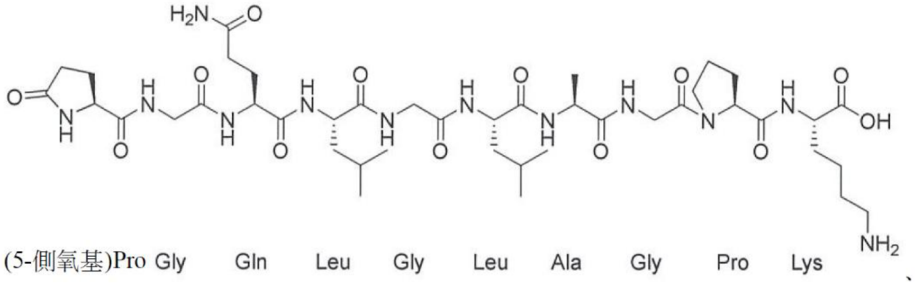
Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Nle(6-OH)
(2S,4R)



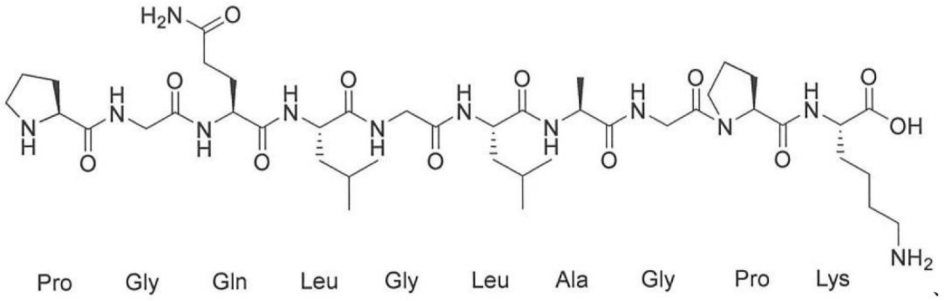
Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4S)



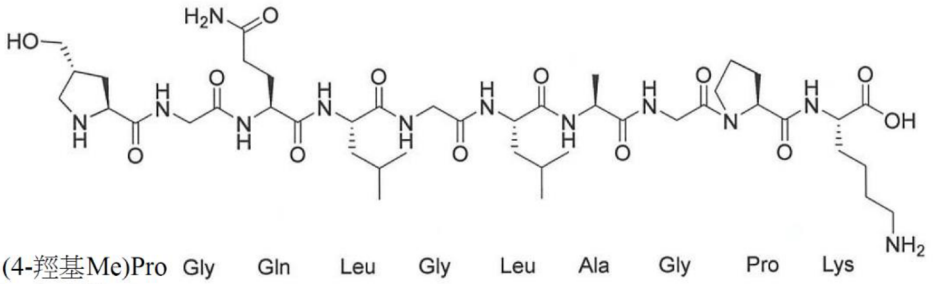
(4-側氧基)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys



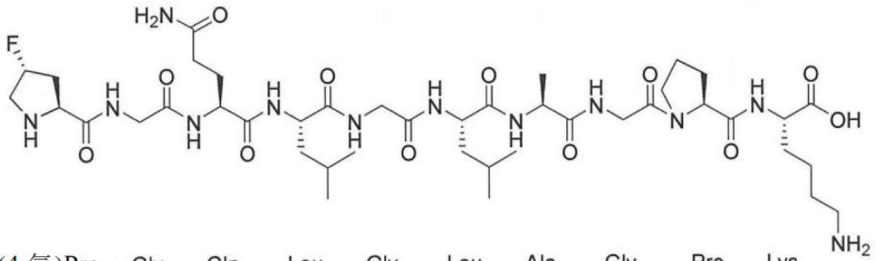
(5-側氧基)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys



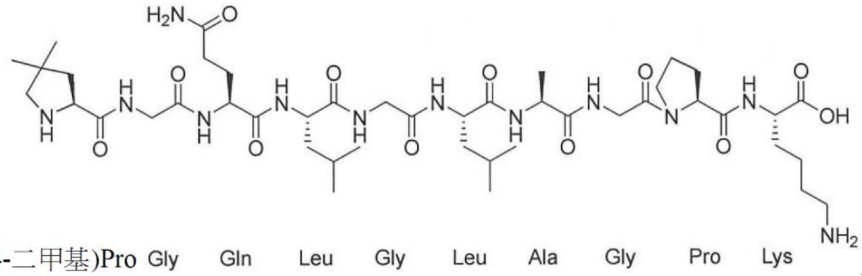
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys



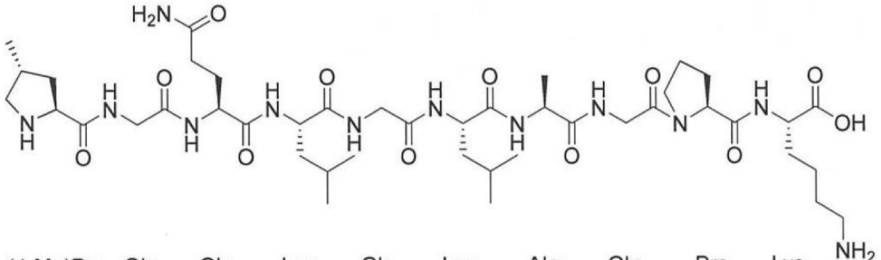
(4-羥基Me)Pro (*4R*) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys



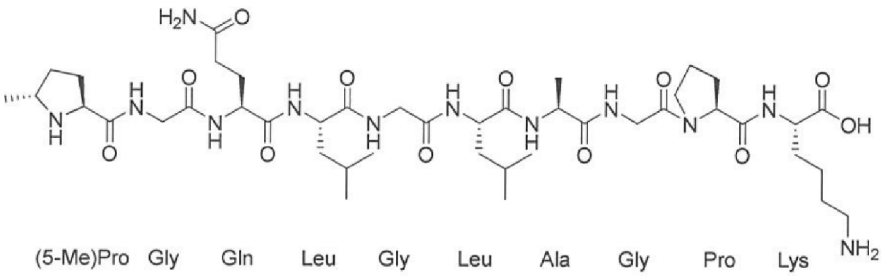
(4-氟)Pro (*4R*) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys



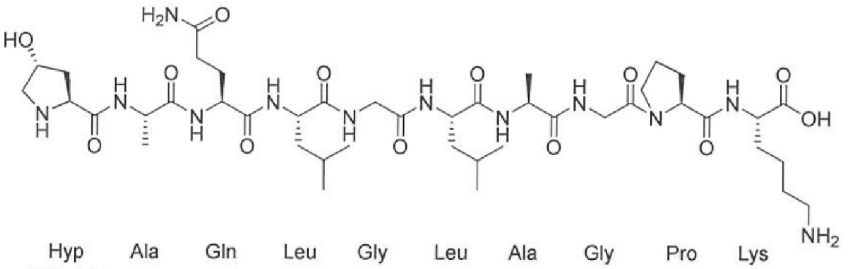
(4-二甲基)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys



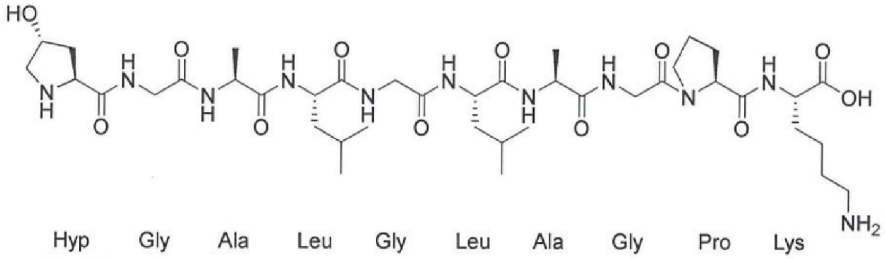
(4-Me)Pro (*4R*) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys



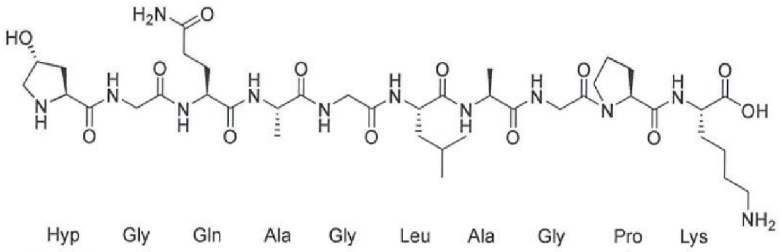
、



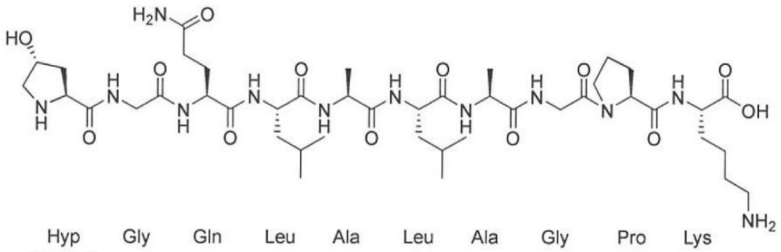
、



、



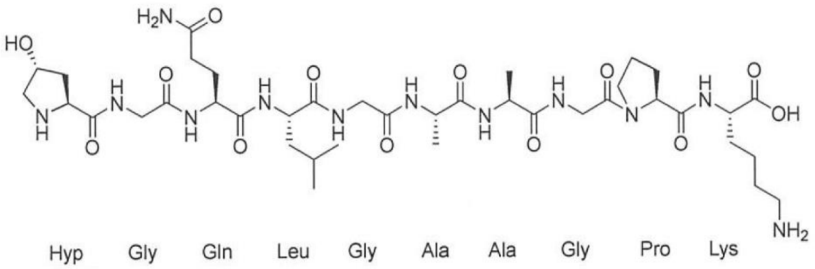
及



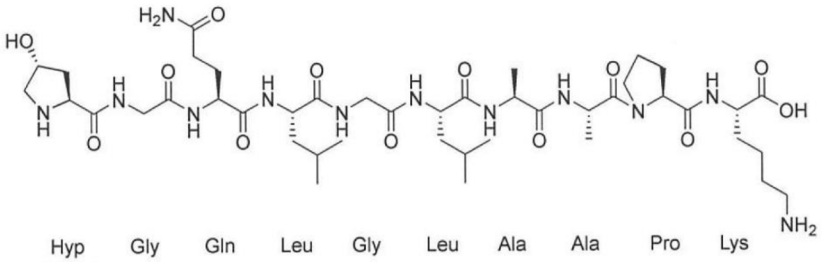
，或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項77】

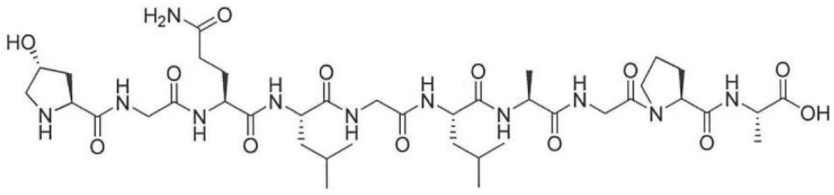
如請求項13之方法，其中該化合物係選自以下：



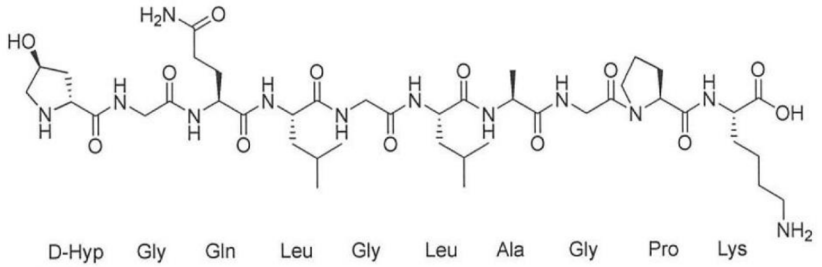
Hyp Gly Gln Leu Gly Ala Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



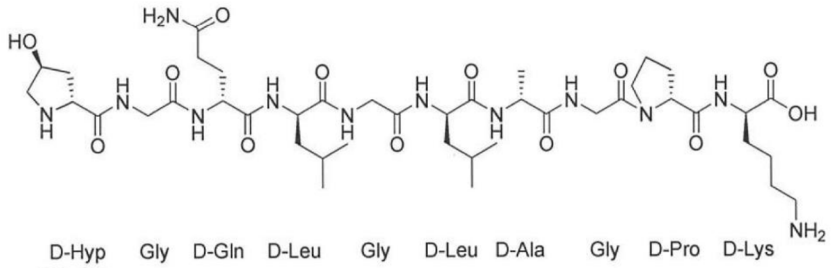
Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Ala Pro Lys
(2S,4R)



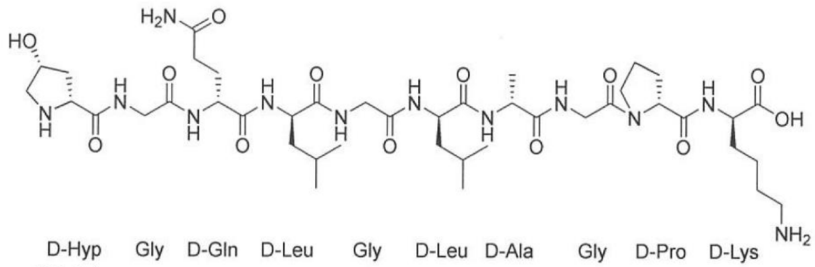
Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala
(2S,4R)



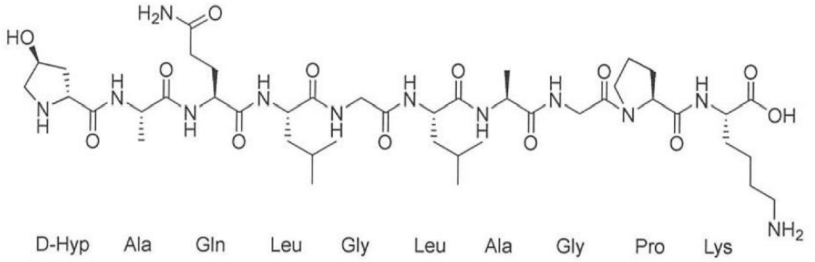
D-Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2R,4S)



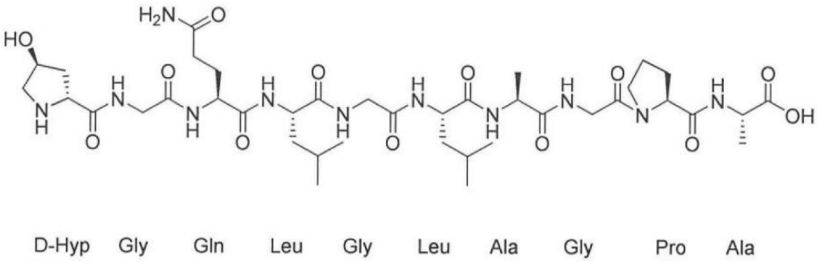
D-Hyp Gly D-Gln D-Leu Gly D-Leu D-Ala Gly D-Pro D-Lys
(2R,4S)



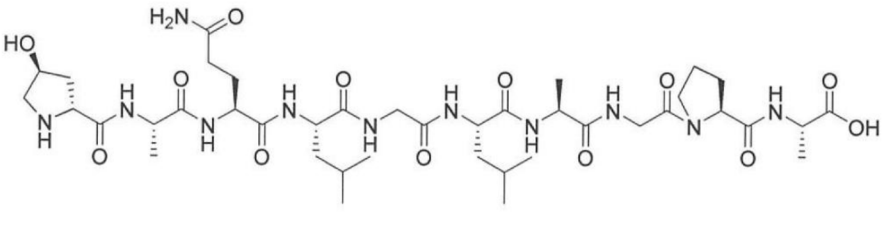
、



、



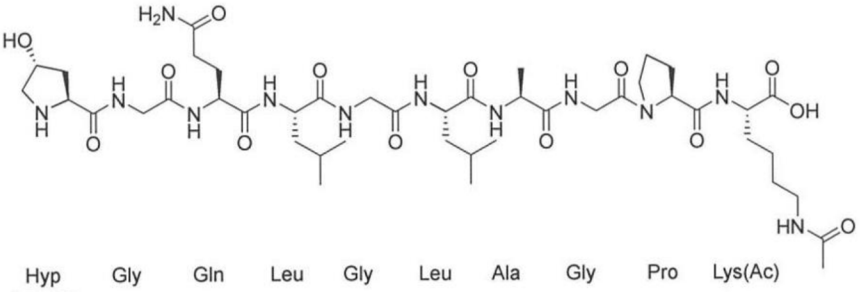
及



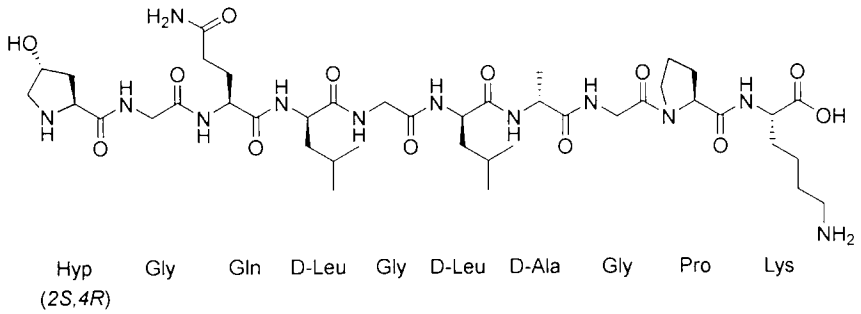
，或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項78】

如請求項13之方法，其中該化合物係選自以下：



；及



，或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項79】

如請求項1至12中任一項之方法，其中該肽具有由HyP-Gly-Gln-Xaa-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys表示之胺基酸序列；

或其醫藥學上可接受之鹽及/或立體異構體；

其中Xaa係選自Glu、Asn、Gln、His、Lys、Ser、Thr、Ala、Val、Ile、Leu、Phe、Tyr、Trp、高-Ser、Asp(Me)及Asn(Me)。

【請求項80】

如請求項1至12中任一項之方法，其中該肽具有由HyP-Gly-Gln-Asp-Xbb-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys表示之胺基酸序列；

或其醫藥學上可接受之鹽及/或立體異構體；

其中Xbb係選自Val、Ile、Leu、Ala、Phe、Tyr、Trp、Ser、Thr及(N-Me)Gly。

【請求項81】

如請求項1至12中任一項之方法，其中該肽具有由HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro- Xcc表示之胺基酸序列；

或其醫藥學上可接受之鹽及/或立體異構體；

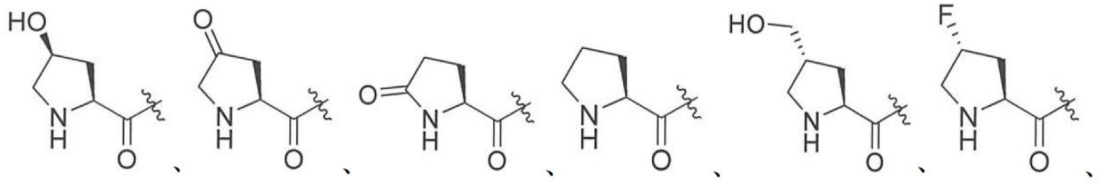
其中Xcc係選自Tyr、Leu、Glu、Gln、Ala及Nle(6-OH)。

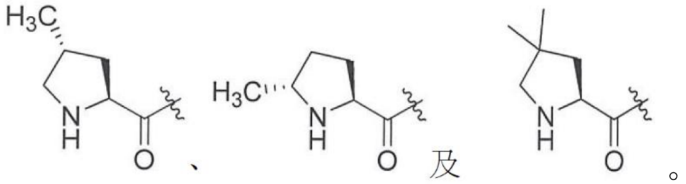
【請求項82】

如請求項1至20中任一項之方法，其中該肽具有由Xdd-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys表示之胺基酸序列；

或其醫藥學上可接受之鹽及/或立體異構體；

其中Xdd係選自：





及

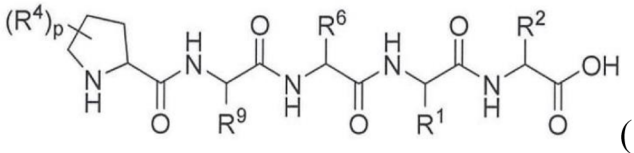
。

【請求項83】

如請求項1至73中任一項之肽，其中該肽中之至少一個、至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個或至少七個胺基酸殘基為D-胺基酸殘基。

【請求項84】

如請求項1至20中任一項之方法，其中該化合物由式(V)表示：



(V)；

或其醫藥學上可接受之鹽；其中：

R^1及R^2各獨立地為H或經取代或未經取代之烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基；

R^4每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環烷基、側氧基、$-OR^b$、$-CH_2OR^b$、鹵基、羥基及羥基烷基；

R^b為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基或雜環烷基；

p為0、1或2；

R^6為氫或經取代或未經取代之烷基；且

R^9為氫或烷基。

【請求項85】

如請求項84之方法，其中：

R^1及R^2各獨立地為H或經取代或未經取代之烷基；

R^4每次出現時為羥基；

p為1；

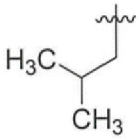
R^6為視情況經一個出現之$-C(=O)NH_2$取代之烷基；且

R^9為氫。

【請求項86】

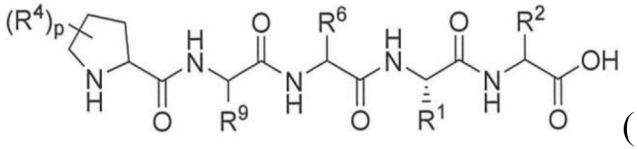
如請求項84或85之方法，其中R^1為經取代或未經取代之烷基。

【請求項87】

如請求項84至86中任一項之方法，其中R^1為  。

【請求項88】

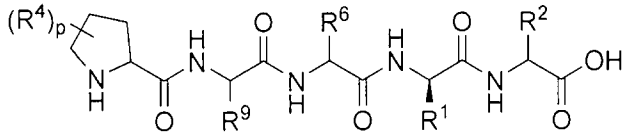
如請求項84至87中任一項之方法，其中該化合物具有式(V-1L)之結構

 (V-1L)。

【請求項89】

如請求項84至87中任一項之方法，其中該化合物具有式(V-1D)之結

構



(V-1D)。

【請求項90】

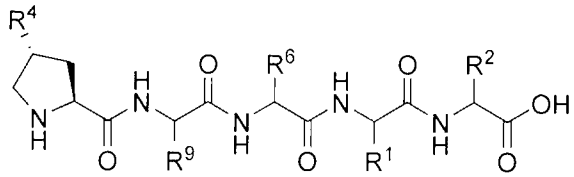
如請求項84至89中任一項之方法，其中R^2為H。

【請求項91】

如請求項84至90中任一項之方法，其中p為1且R^4為羥基。

【請求項92】

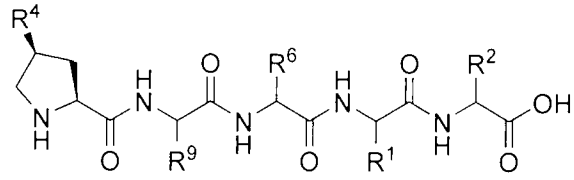
如請求項84至91中任一項之方法，其中該化合物具有式(V-4La)之結構：



(V-4La)。

【請求項93】

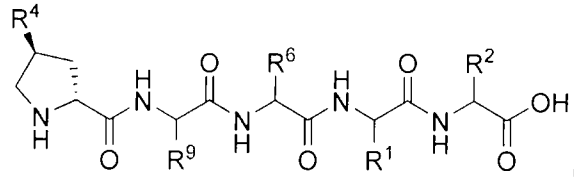
如請求項84至91中任一項之方法，其中該化合物具有式(V-4Lb)之結構：



(V-4Lb)。

【請求項94】

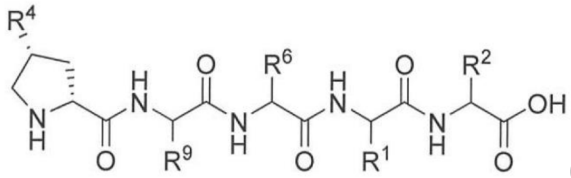
如請求項84至91中任一項之方法，其中該化合物具有式(V-4Da)之結構：



(V-4Da)。

【請求項95】

如請求項84至91中任一項之方法，其中該化合物具有式(V-4Db)之結構：

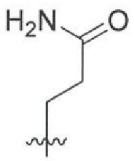


(V-4Db)。

【請求項96】

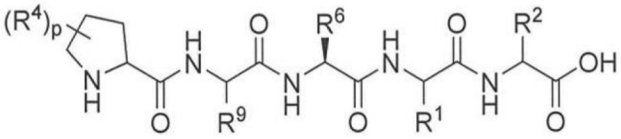
如請求項84至95中任一項之方法，其中R^6為經一個出現之-C(=O)NH_2取代之烷基。

【請求項97】

如請求項84至96中任一項之方法，其中R^6為  。

【請求項98】

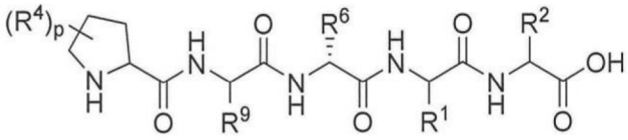
如請求項84至97中任一項之方法，其中該化合物具有式(V-6L)之結構：



(V-6L)。

【請求項99】

如請求項84至97中任一項之方法，其中該化合物具有式(V-6D)之結構：



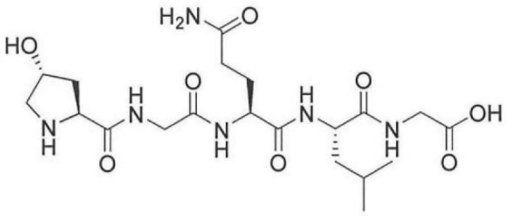
(V-6D)。

【請求項100】

如請求項84至99中任一項之方法，其中R^9為-H。

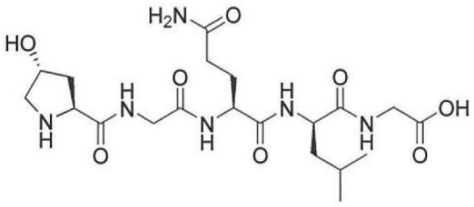
【請求項101】

如請求項84之方法，其中該化合物係選自以下：



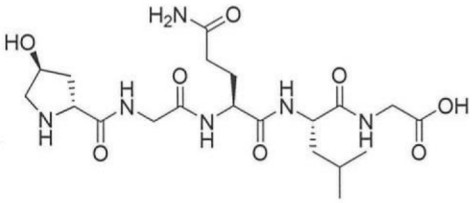
Hyp Gly Gln Leu Gly
(2S,4R)

；



Hyp Gly Gln D-Leu Gly
(2S,4R)

及

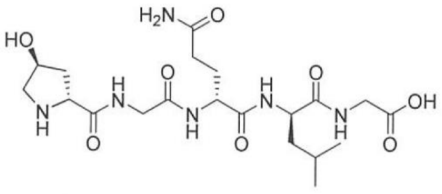


D-Hyp Gly Gln Leu Gly
(2R,4S)

，或其醫藥學上可接受之鹽。

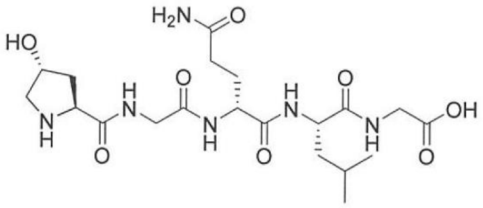
【請求項102】

如請求項84之方法，其中該化合物係選自以下：



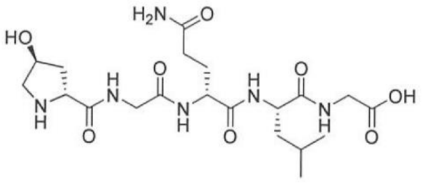
D-Hyp Gly D-Gln D-Leu Gly
(2R,4S)

；



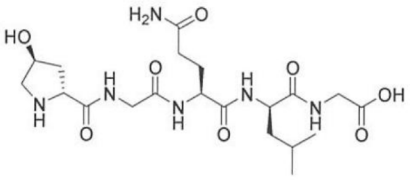
Hyp Gly D-Gln Leu Gly
(2S,4R)

；



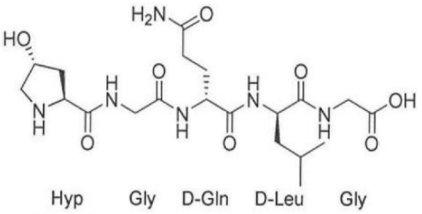
D-Hyp Gly D-Gln Leu Gly
(2R,4S)

；



D-Hyp Gly Gln D-Leu Gly
(2R,4S)

及

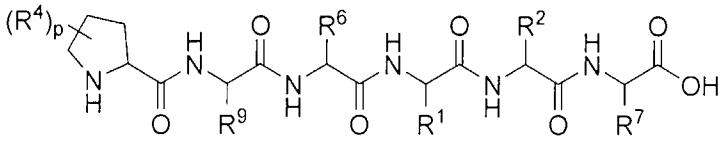


Hyp Gly D-Gln D-Leu Gly
(2S,4R)

，或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項103】

如請求項1至20中任一項之方法，其中該化合物由式(VI)表示：



(VI)；

或其醫藥學上可接受之鹽；其中：

R^1及R^2各獨立地為H或經取代或未經取代之烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基；

R^4每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環烷基、側氧基、$-OR^b$、$-CH_2OR^b$、鹵基、羥基及羥基烷基；

R^b為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基或雜環烷基；

p為0、1或2；

R^6為氫或經取代或未經取代之烷基；

R^7為氫或烷基；且

R^9為氫或烷基。

【請求項104】

如請求項103之方法，其中：

R^1及R^2各獨立地為H或經取代或未經取代之烷基；

R^4每次出現時為羥基；

p為1；

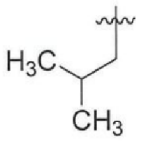
R^6為視情況經一個出現之$-C(=O)NH_2$取代之烷基；且

R^9為氫。

【請求項105】

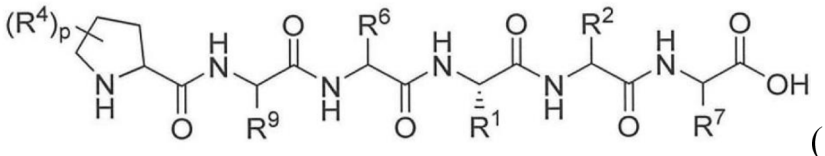
如請求項103或104之方法，其中R^1為經取代或未經取代之烷基。

【請求項106】

如請求項103至105中任一項之方法，其中R^1為  。

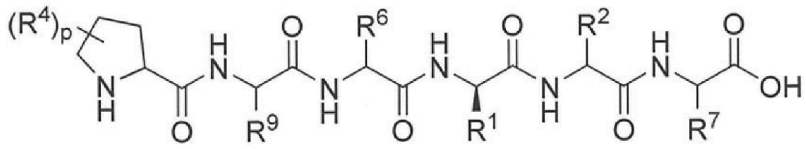
【請求項107】

如請求項103至106中任一項之方法，其中該化合物具有式(VI-1L)之結構

 (VI-1L)。

【請求項108】

如請求項103至106中任一項之方法，其中該化合物具有式(VI-1D)之結構

 (VI-1D)。

【請求項109】

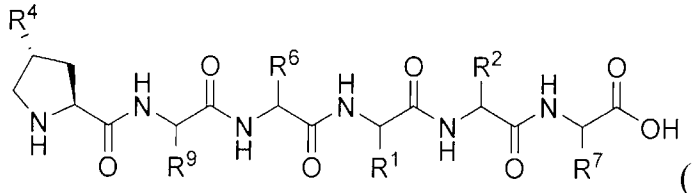
如請求項103至108中任一項之方法，其中R^2為H。

【請求項110】

如請求項103至109中任一項之方法，其中p為1且R^4為羥基。

【請求項111】

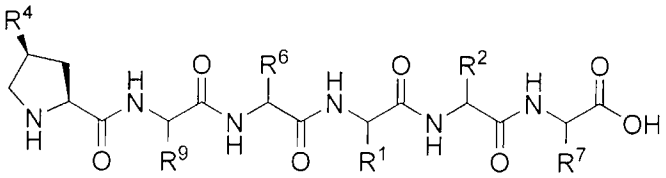
如請求項103至110中任一項之方法，其中該化合物具有式(VI-4La)之結構：



(VI-4La)。

【請求項112】

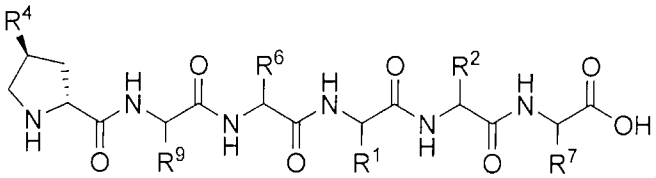
如請求項103至110中任一項之方法，其中該化合物具有式(VI-4Lb)之結構：



(VI-4Lb)。

【請求項113】

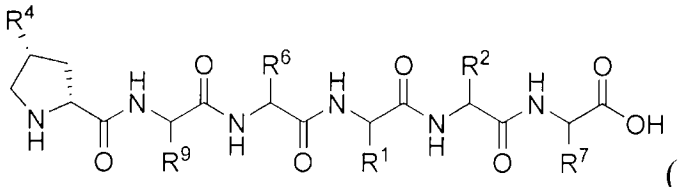
如請求項103至110中任一項之方法，其中該化合物具有式(VI-4Da)之結構：



(VI-4Da)。

【請求項114】

如請求項103至110中任一項之方法，其中該化合物具有式(VI-4Db)之結構：

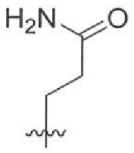


(VI-4Db)。

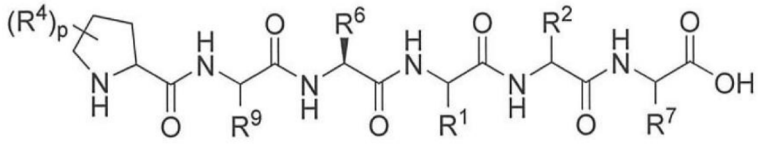
【請求項115】

如請求項103至114中任一項之方法，其中R^6為經一個出現之-C(=O)NH_2取代之烷基。

【請求項116】

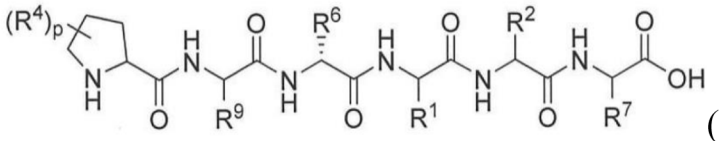
如請求項103至115中任一項之方法，其中R^6為  。

【請求項117】

如請求項103至116中任一項之方法，其中該化合物具有式(VI-6L)之結構：  (VI-6L)。

【請求項118】

如請求項103至116中任一項之方法，其中該化合物具有式(VI-6D)之結構：

 (VI-6D)。

【請求項119】

如請求項103至118中任一項之方法，其中R^9為-H。

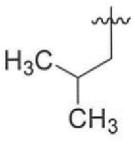
【請求項120】

如請求項103至119中任一項之方法，其中R^7為(C_1-C_{10})烷基。

【請求項121】

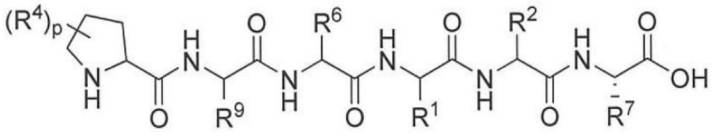
如請求項103至120中任一項之方法，其中R^7為 。

【請求項122】

如請求項103至120中任一項之方法，其中R^7為  。

【請求項123】

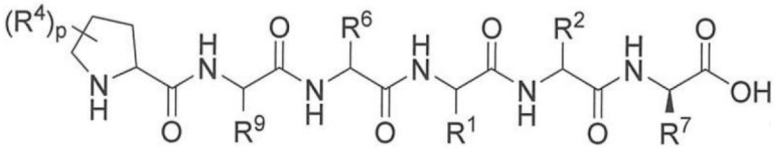
如請求項103至122中任一項之方法，其中該化合物具有式(VI-7L)之結構：



(VI-7L)。

【請求項124】

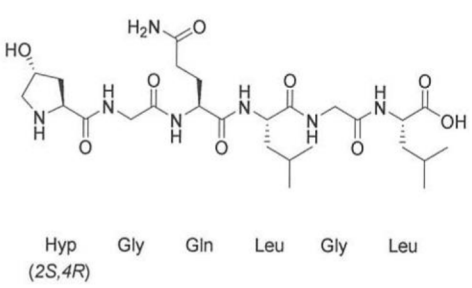
如請求項103至122中任一項之方法，其中該化合物具有式(VI-7D)之結構：



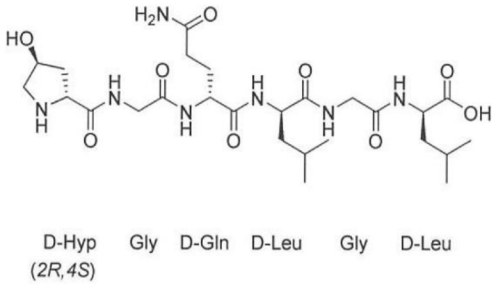
(VI-7D)。

【請求項125】

如請求項103之方法，其中該化合物係選自以下：



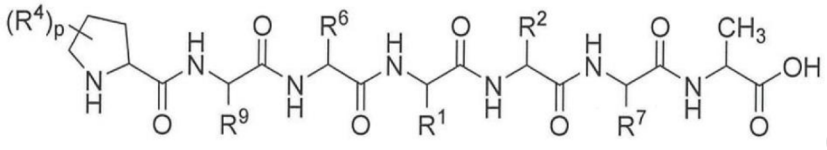
；及



，或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項126】

如請求項1至20中任一項之方法，其中該化合物由式(VII)表示：



(VII)；

或其醫藥學上可接受之鹽；其中：

R^1及R^2各獨立地為H或經取代或未經取代之烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基；

R^4每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷

基、雜環烷基、側氧基、-OR^b、-CH_2OR^b、鹵基、羥基及羥基烷基；

R^b為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基或雜環烷基；

p為0、1或2；

R^6為氫或經取代或未經取代之烷基；

R^7為氫或烷基；且

R^9為氫或烷基。

【請求項127】

如請求項126之方法，其中：

R^1及R^2各獨立地為H或經取代或未經取代之烷基；

R^4每次出現時為羥基；

p為1；

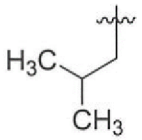
R^6為視情況經一個出現之-C(=O)NH_2取代之烷基；且

R^9為氫。

【請求項128】

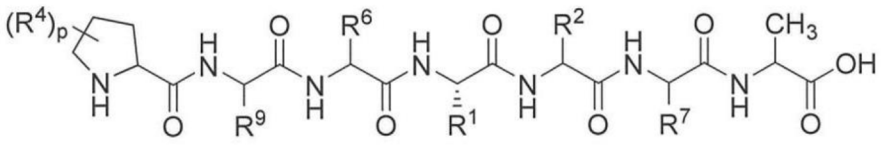
如請求項126或127之方法，其中R^1為經取代或未經取代之烷基。

【請求項129】

如請求項126至128中任一項之方法，其中R^1為  。

【請求項130】

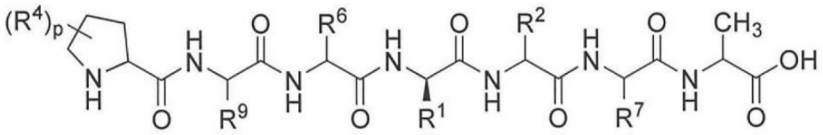
如請求項126至129中任一項之方法，其中該化合物具有式(VII-1L)之結構



(VII-1L)。

【請求項131】

如請求項126至129中任一項之方法，其中該化合物具有式(VII-1D)之結構



(VII-1D)。

【請求項132】

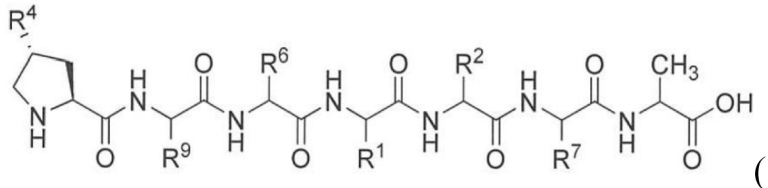
如請求項126至131中任一項之方法，其中R^2為H。

【請求項133】

如請求項126至132中任一項之方法，其中p為1且R^4為羥基。

【請求項134】

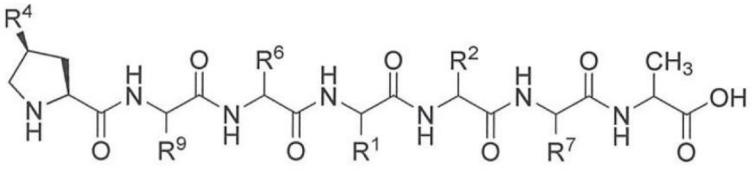
如請求項126至133中任一項之方法，其中該化合物具有式(VII-4La)之結構：



(VII-4La)。

【請求項135】

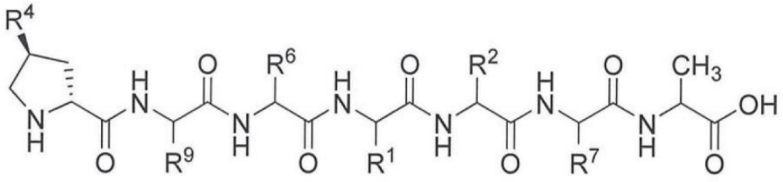
如請求項126至133中任一項之方法，其中該化合物具有式(VII-4Lb)之結構：



(VII-4Lb)。

【請求項136】

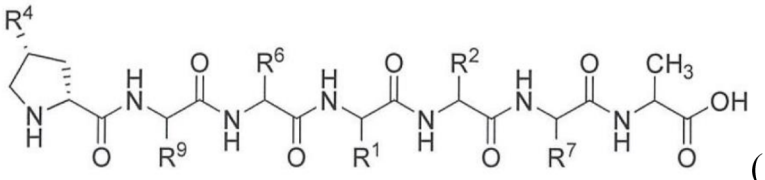
如請求項126至133中任一項之方法，其中該化合物具有式(VII-4Da)之結構：



(VII-4Da)。

【請求項137】

如請求項126至133中任一項之方法，其中該化合物具有式(VII-4Db)之結構：

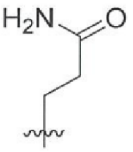


(VII-4Db)。

【請求項138】

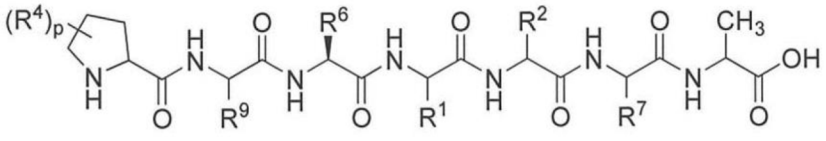
如請求項126至137中任一項之方法，其中R^6為經一個出現之-C(=O)NH_2取代之烷基。

【請求項139】

如請求項126至138中任一項之方法，其中R^6為  。

【請求項140】

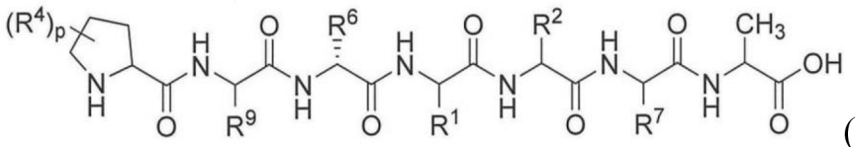
如請求項126至139中任一項之方法，其中該化合物具有式(VII-6L)之結構：



(VII-6L)。

【請求項141】

如請求項126至139中任一項之方法，其中該化合物具有式(VII-6D)之結構：



(VII-6D)。

【請求項142】

如請求項126至141中任一項之方法，其中R^9為-H。

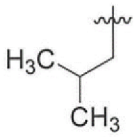
【請求項143】

如請求項126至142中任一項之方法，其中R^7為$(C_1\text{-}C_{10})$烷基。

【請求項144】

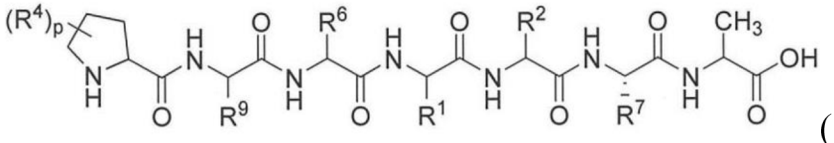
如請求項126至143中任一項之方法，其中R^7為 。

【請求項145】

如請求項126至143中任一項之方法，其中R^7為  。

【請求項146】

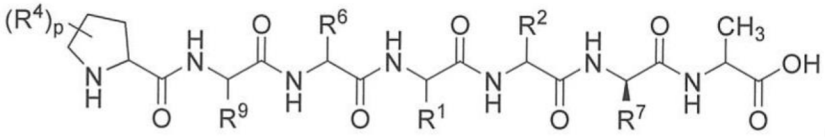
如請求項126至145中任一項之方法，其中該化合物具有式(VII-7L)之結構：



(VII-7L)。

【請求項147】

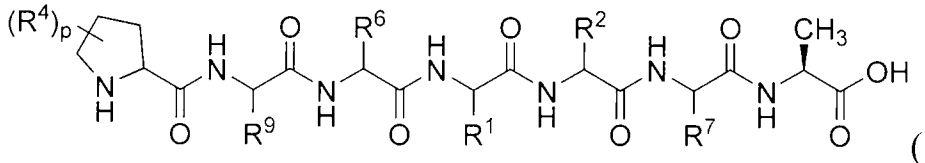
如請求項126至145中任一項之方法，其中該化合物具有式(VII-7D)之結構：



(VII-7D)。

【請求項148】

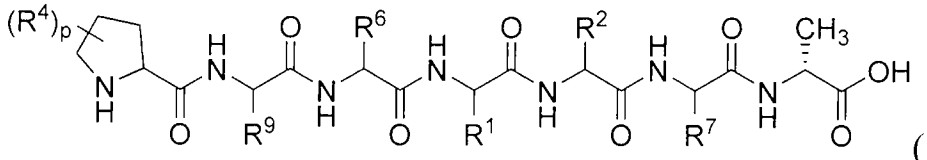
如請求項126至147中任一項之方法，其中該化合物具有式(VII-10L)之結構：



(VII-10L)。

【請求項149】

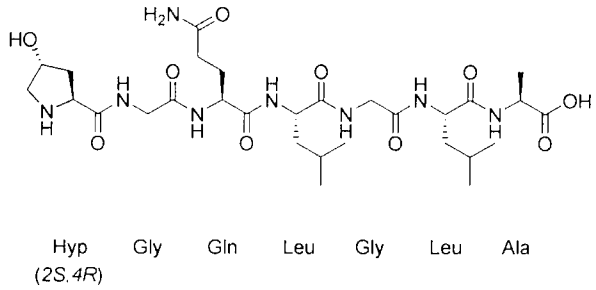
如請求項126至147中任一項之方法，其中該化合物具有式(VII-10D)之結構：



(VII-10D)。

【請求項150】

如請求項126之方法，其中該化合物具有結構：



，或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項151】

如請求項1至12中任一項之方法，其中該肽具有選自以下之任一胺基酸序列：

Ala-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys；

Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Ala-Lys；

HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala；

HyP-Gly-Gln-Glu-Gly-Leu-Gly；

HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu；

$_D$-HyP(2R, 4S)-Gly-$_D$-Gln-$_D$-Leu-Gly-$_D$-Leu；

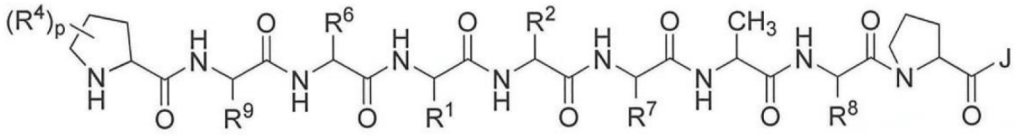
HyP-Gly-Gln-Leu-Gly、HyP-Gly-Gln-$_D$-Leu-Gly；及

D-HyP(2R, 4S)-Gly-Gln-Leu-Gly；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項152】

如請求項1至12中任一項之方法，其中該化合物由式(IX)表示：



(IX)；

或其醫藥學上可接受之鹽；

其中：

R^1及R^2各獨立地為H或經取代或未經取代之烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環基或雜環基烷基；

R^4每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、側氧基、$-OR^b$、$-CH_2OR^b$、鹵基、羥基及羥基烷基；

R^b為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基或雜環基；

p為0、1或2；

R^6為氫或經取代或未經取代之烷基；

R^7、R^8及R^9各獨立地為氫或烷基；

J為OH或$-NR^xR^y$；且

R^x及R^y各獨立地選自H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基烷基，或R^x及R^y連同插入之氮原子一起形成環。

【請求項153】

如請求項152之方法，其中：

R^1及R^2各獨立地為H或經取代或未經取代之烷基；

R^4每次出現時為羥基；

p為1；

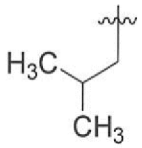
R^6為視情況經一個出現之-C(=O)NH_2取代之烷基；且

R^9為氫。

【請求項154】

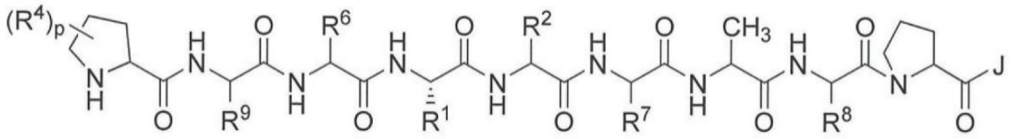
如請求項152或153之方法，其中R^1為經取代或未經取代之烷基。

【請求項155】

如請求項152至154中任一項之方法，其中R^1為  。

【請求項156】

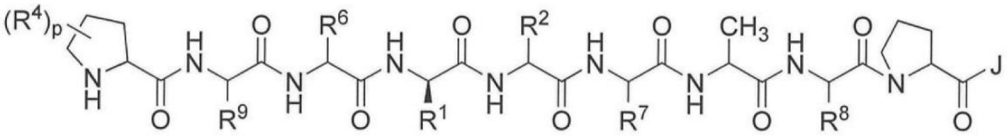
如請求項152至155中任一項之方法，其中該化合物具有式(IX-1L)之結構



(IX-1L)。

【請求項157】

如請求項152至155中任一項之方法，其中該化合物具有式(IX-1D)之結構



(IX-1D)。

【請求項158】

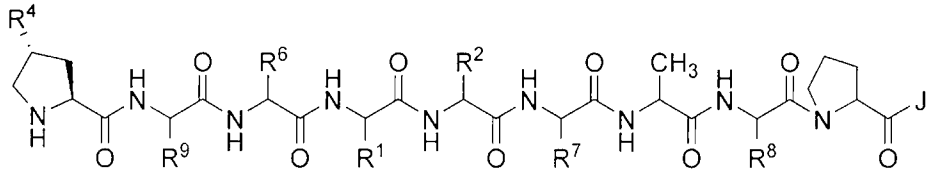
如請求項152至157中任一項之方法，其中R^2為H。

【請求項159】

如請求項152至158中任一項之方法，其中p為1且R^4為羥基。

【請求項160】

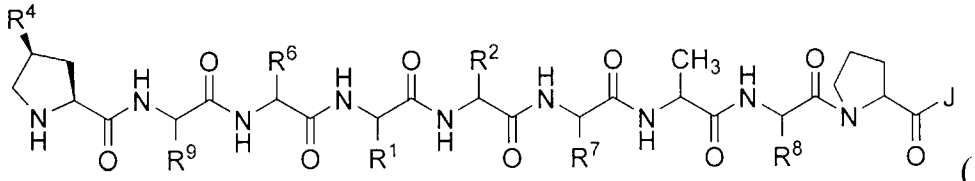
如請求項152至159中任一項之方法，其中該化合物具有式(IX-4La)之結構：



(IX-4La)。

【請求項161】

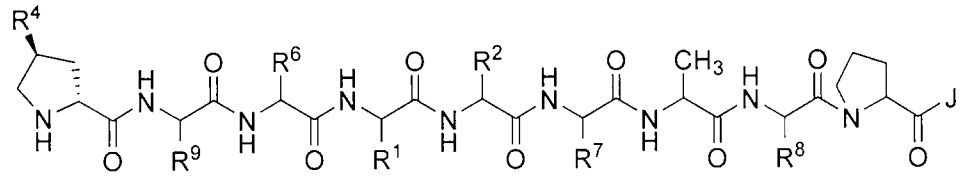
如請求項152至159中任一項之方法，其中該化合物具有式(IX-4Lb)之結構：



(IX-4Lb)。

【請求項162】

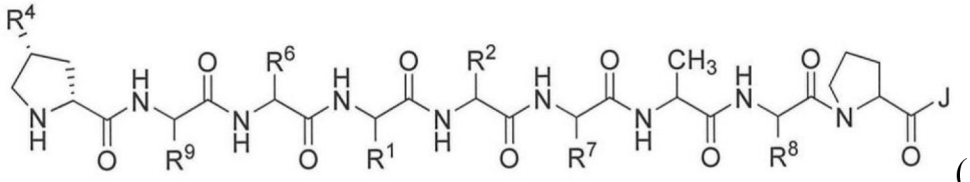
如請求項152至159中任一項之方法，其中該化合物具有式(IX-4Da)之結構：



(IX-4Da)。

【請求項163】

如請求項152至159中任一項之方法，其中該化合物具有式(IX-4Db)之結構：

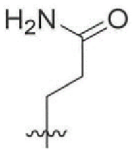


(IX-4Db)。

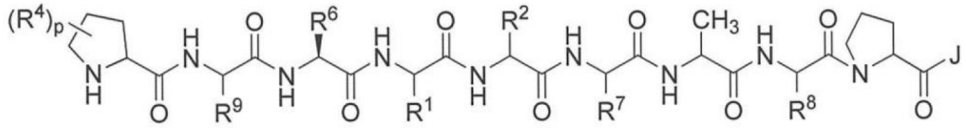
【請求項164】

如請求項152至163中任一項之方法，其中R^6為經一個出現之-C(=O)NH_2取代之烷基。

【請求項165】

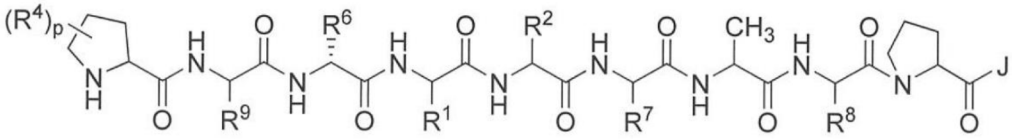
如請求項152至164中任一項之方法，其中R^6為  。

【請求項166】

如請求項152至165中任一項之方法，其中該化合物具有式(IX-6L)之結構：  (IX-6L)。

【請求項167】

如請求項152至165中任一項之方法，其中該化合物具有式(IX-6D)之結構：

 (IX-6D)。

【請求項168】

如請求項152至167中任一項之方法，其中R^9為-H。

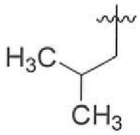
【請求項169】

如請求項152至168中任一項之方法，其中R^7為(C_1-C_{10})烷基。

【請求項170】

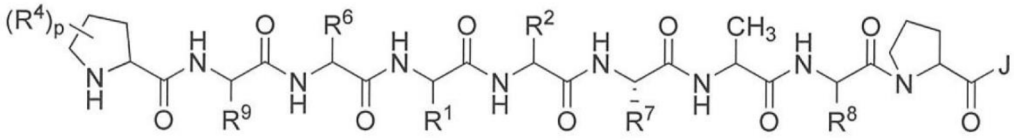
如請求項152至169中任一項之方法，其中R^7為 。

【請求項171】

如請求項152至169中任一項之方法，其中R^7為  。

【請求項172】

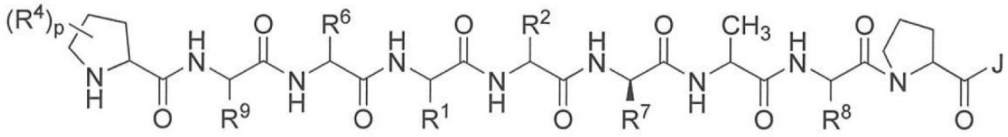
如請求項152至171中任一項之方法，其中該化合物具有式(IX-7L)之結構：



(IX-7L)。

【請求項173】

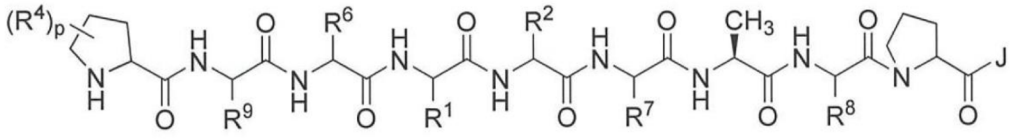
如請求項152至171中任一項之方法，其中該化合物具有式(IX-7D)之結構：



(IX-7D)。

【請求項174】

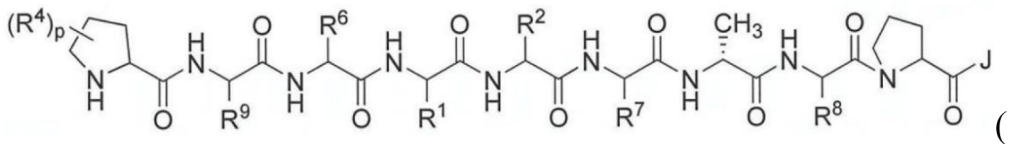
如請求項152至173中任一項之方法，其中該化合物具有式(IX-10L)之結構：



(IX-10L)。

【請求項175】

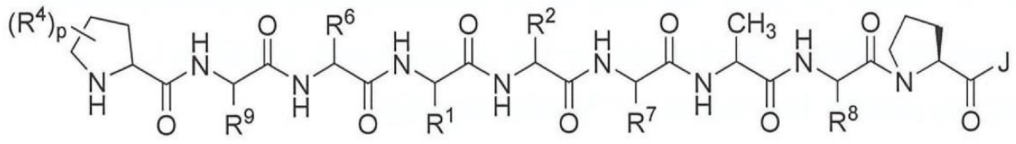
如請求項152至173中任一項之方法，其中該化合物具有式(IX-10D)之結構：



(IX-10D)。

【請求項176】

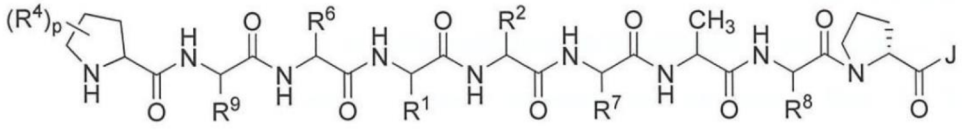
如請求項152至175中任一項之方法，其中該化合物具有式(IX-11L)之結構：



(IX-11L)。

【請求項177】

如請求項152至175中任一項之方法，其中該化合物具有式(IX-11D)之結構：



(IX-11D)。

【請求項178】

如請求項152至177中任一項之方法，其中R^8為-CH_3或-H。

【請求項179】

如請求項152至178中任一項之方法，其中R^8為-H。

【請求項180】

如請求項152至179中任一項之方法，其中J為OH。

【請求項181】

如請求項152至179中任一項之方法，其中J為-NR^xR^y。

【請求項182】

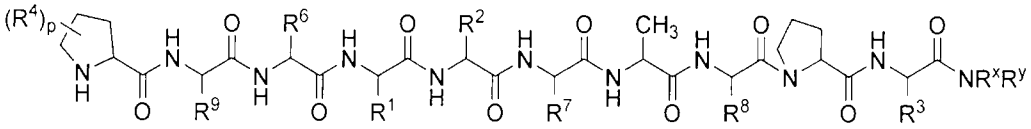
如請求項181之方法，其中R^x及R^y各獨立地為烷基。

【請求項183】

如請求項181之方法，其中R^x及R^y連同插入之氮原子一起形成環。

【請求項184】

如請求項1至12中任一項之方法，其中該化合物由式(X-am)表示：



(X-am)；

或其醫藥學上可接受之鹽；

其中：

R^1、R^2及R^3各獨立地為H或經取代或未經取代之烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環基或雜環基烷基；

R^4每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、側氧基、$-OR^b$、$-CH_2OR^b$、鹵基、羥基及羥基烷基；

R^b為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基或雜環基；

p為0、1或2；

R^6為氫或經取代或未經取代之烷基；

R^7、R^8及R^9各獨立地為氫或烷基；

J為OH或$-NR^xR^y$；且

R^x及R^y各獨立地選自H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基烷基，或R^x及R^y連同插入之氮原子一起形成環。

【請求項185】

如請求項184之方法，其中：

R^1、R^2及R^3各獨立地為H或經取代或未經取代之烷基、芳基烷基或

雜環基烷基；

R^4每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、側氧基、羥基、$-OR^b$、羥基烷基、$-CH_2OR^b$及鹵基；

R^b為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基或雜環基；

R^6為氫或經取代或未經取代之烷基；且

R^7、R^8及R^9各獨立地為氫或烷基。

【請求項186】

如請求項184或185之方法，其中，在指示之情況下，烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環基或雜環基烷基係未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代：鹵基、鹵烷基、側氧基、-CN、$-NO_2$、=N-OH、$-N_3$、$-R^a$、$-OR^a$、$-SR^a$、$-N(R^a)_2$、$-N(R^a)_3^+$、$=NR^a$、$-NHC(=O)R^c$、$-C(=O)R^c$、$-C(=O)N(R^a)_2$、$-S(=O)_2R^c$、$-OS(=O)_2OR^a$、$-S(=O)_2OR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)_2$、$-S(=O)R^c$、$-OP(=O)(OR^a)_2$、-(伸烷基)-$C(=O)R^c$、$-C(=S)R^c$、$-C(=O)OR^a$、-(伸烷基)-$C(=O)OR^a$、$-C(=S)OR^a$、$-C(=O)SR^a$、$-C(=S)SR^a$、-(伸烷基)-$C(=O)N(R^a)_2$、$-C(=S)N(R^a)_2$及$-C(=NR^a)N(R^a)_2$；且

R^a每次出現時獨立地為氫，或經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、環烷基或(環烷基)烷基；且

R^c每次出現時獨立地為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、環烷基或(環烷基)烷基。

【請求項187】

如請求項184至177中任一項之方法，其中，在指示之情況下，烷

基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環基或雜環基烷基係未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代：鹵基、鹵烷基、側氧基、-R^a、-OR^a、-$N(R^a)_2$、-$N(R^a)_3^+$、-NHC(=O)R^c、-C(=O)R^c、-C(=O)$N(R^a)_2$、-C(=O)OR^a、-(伸烷基)-C(=O)OR^a及-(伸烷基)-C(=O)$N(R^a)_2$；且

R^a每次出現時獨立地為氫，或經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、環烷基或(環烷基)烷基；且

R^c每次出現時獨立地為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、環烷基或(環烷基)烷基。

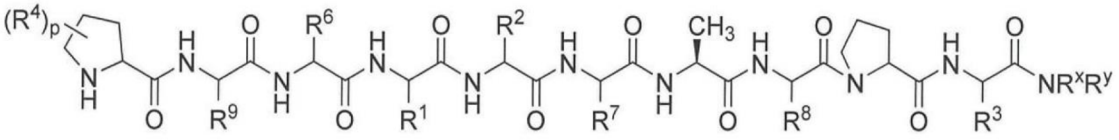
【請求項188】

如請求項186或187之方法，其中R^a每次出現時獨立地為氫、烷基、芳基、芳基烷基、雜環基或雜環基烷基；且

R^c每次出現時獨立地為烷基、芳基、芳基烷基、雜環基或雜環基烷基。

【請求項189】

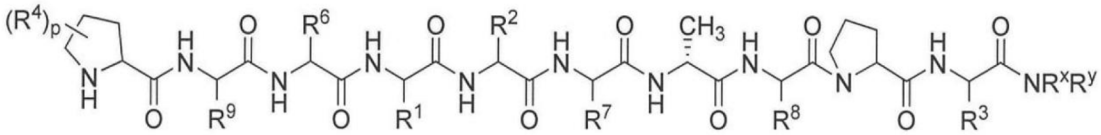
如請求項184至188中任一項之方法，其中該化合物具有式(X-am-10L)之結構：



(X-am-10L)。

【請求項190】

如請求項184至188中任一項之方法，其中該化合物具有式(X-am-10D)之結構：



(X-am-10D)。

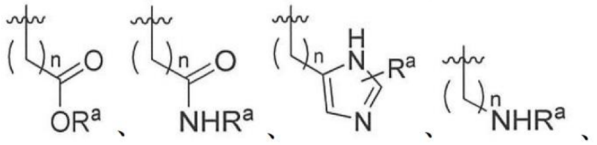
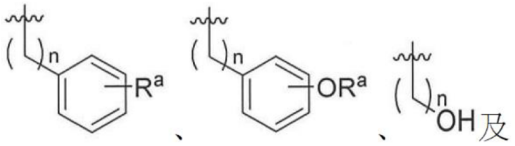
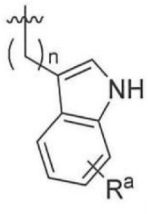
【請求項191】

如請求項184至190中任一項之方法，其中R^1為經取代或未經取代之$(C_2\text{-}C_{10})$鹵烷基。

【請求項192】

如請求項184至190中任一項之方法，其中R^1為經取代或未經取代之烷基、芳基烷基或雜環基烷基。

【請求項193】

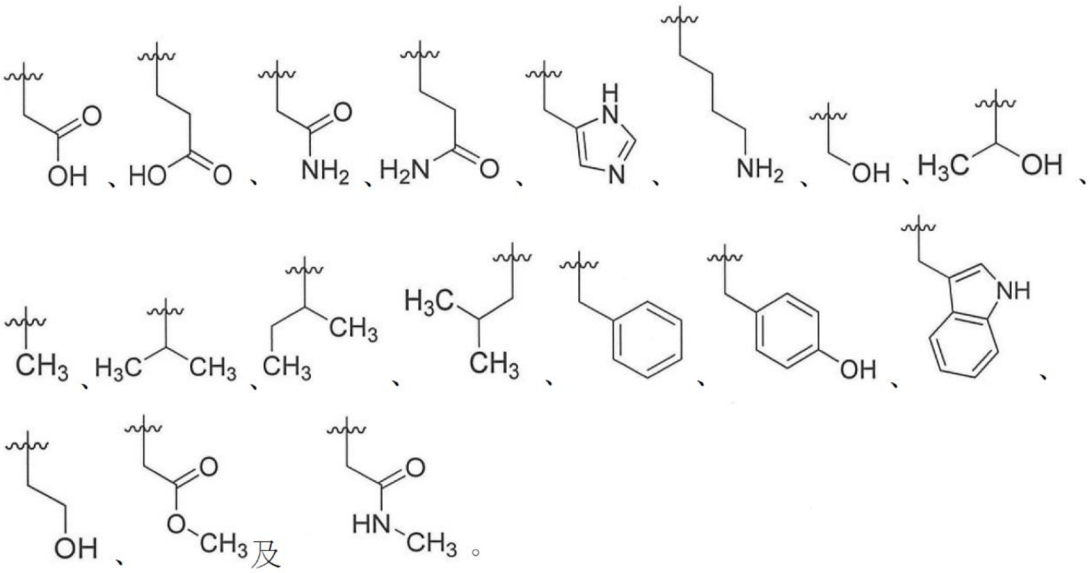
如請求項184至190中任一項之方法，其中R^1係選自經取代或未經取代之烷基、  、  及  ；

R^a為氫或烷基；且

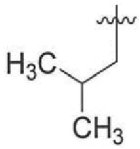
n為1至10，較佳為1-5，更佳為1-3之整數。

【請求項194】

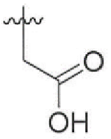
如請求項184至190中任一項之方法，其中R^1係選自



【請求項195】

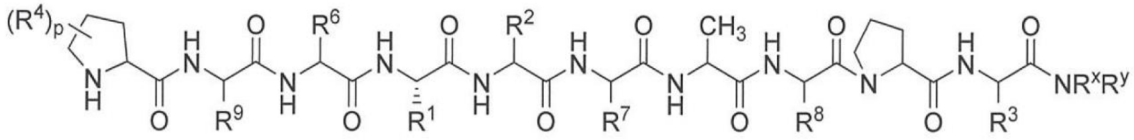
如請求項184至190中任一項之方法，其中R^1為  。

【請求項196】

如請求項184至190中任一項之方法，其中R^1為  。

【請求項197】

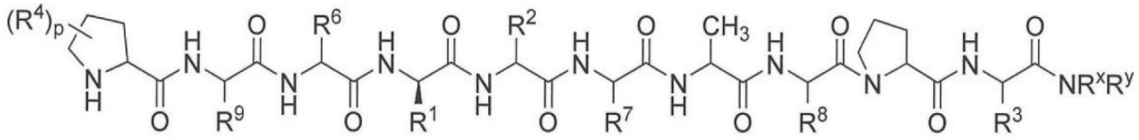
如請求項184至196中任一項之方法，其中該化合物具有式(X-am-1L)之結構



(X-am-1L)。

【請求項198】

如請求項184至196中任一項之方法，其中該化合物具有式(X-am-1D)之結構



(X-am-1D)。

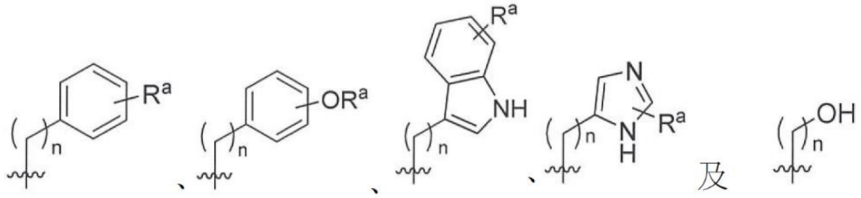
【請求項199】

如請求項184至198中任一項之方法，其中R^2為經取代或未經取代之$(C_2\text{-}C_{10})$鹵烷基。

【請求項200】

如請求項184至198中任一項之方法，其中R^2為H或經取代或未經取代之烷基、芳基烷基或雜環基烷基。

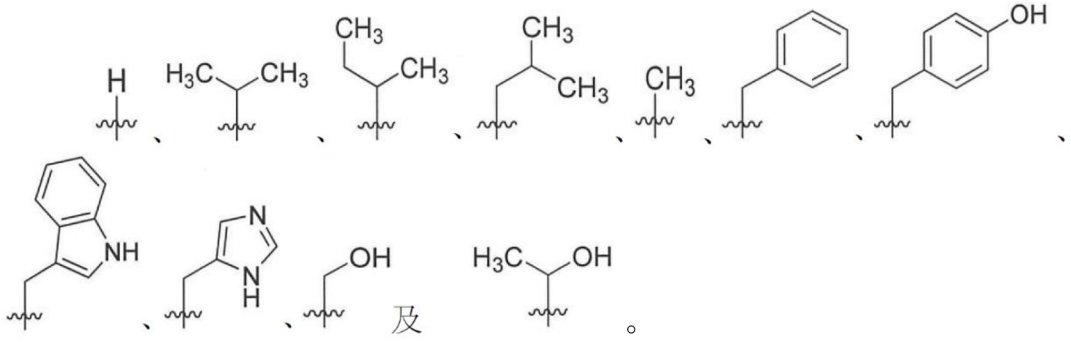
【請求項201】

如請求項184至198中任一項之方法，其中R^2係選自氫、經取代或未經取代之烷基、  及；

R^a為氫或烷基；且

n為1至10，較佳為1-5，更佳為1-3之整數。

【請求項202】

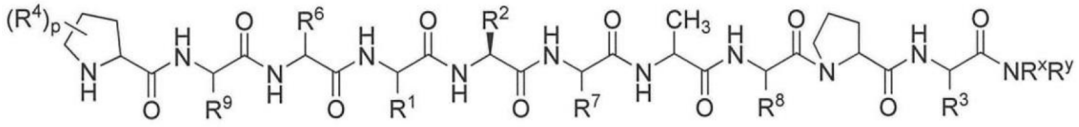
如請求項184至198中任一項之方法，其中R^2係選自  。

【請求項203】

如請求項184至198中任一項之方法，其中R^2為氫。

【請求項204】

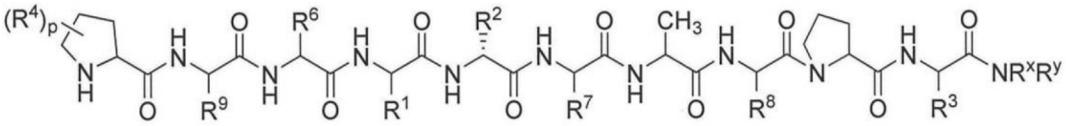
如請求項184至203中任一項之方法，其中該化合物具有式(X-am-2L)之結構：



(X-am-2L)。

【請求項205】

如請求項184至203中任一項之方法，其中該化合物具有式(X-am-2D)之結構：



(X-am-2D)。

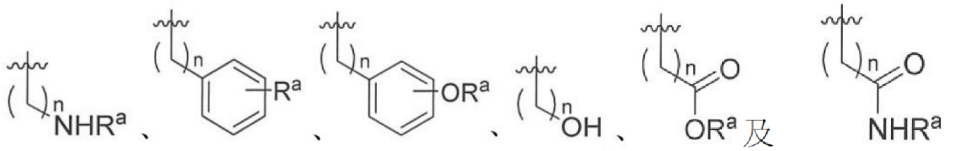
【請求項206】

如請求項184至205中任一項之方法，其中R^3為經取代或未經取代之(C_2-C_{10})鹵烷基。

【請求項207】

如請求項184至205中任一項之方法，其中R^3為經取代或未經取代之烷基或芳基烷基。

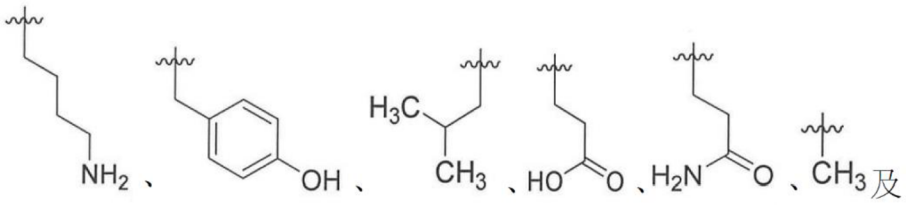
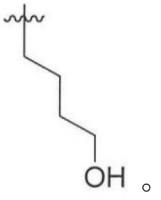
【請求項208】

如請求項184至205中任一項之方法，其中R^3係選自經取代或未經取代之烷基、  ；

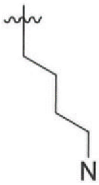
R^a為氫或烷基；且

n為1至10，較佳為1-5，更佳為1-3之整數。

【請求項209】

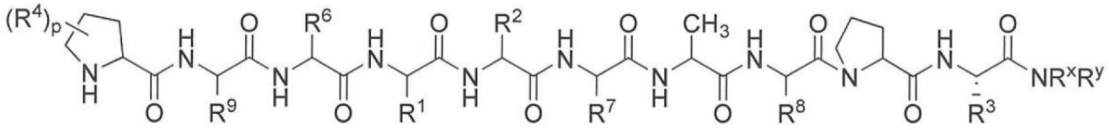
如請求項184至205中任一項之方法，其中R^3係選自  及  。

【請求項210】

如請求項184至205中任一項之方法，其中R^3為  。

【請求項211】

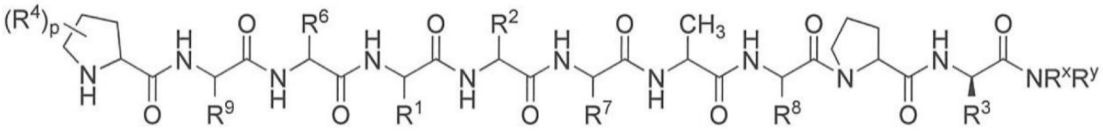
如請求項184至210中任一項之方法，其中該化合物具有式(X-am-3L)之結構：



(X-am-3L)。

【請求項212】

如請求項184至210中任一項之方法，其中該化合物具有式(X-am-3D)之結構：



(X-am-3D)。

【請求項213】

如請求項184至212中任一項之方法，其中p為1或2；且

R^4每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、$-OR^b$、$-CH_2OR^b$、鹵基、羥基及羥基烷基。

【請求項214】

如請求項184至212中任一項之方法，其中p為1或2；且

R^4每次出現時獨立地選自$-CH_3$、鹵基、羥基及羥基烷基。

【請求項215】

如請求項214之方法，其中R^4為羥基。

【請求項216】

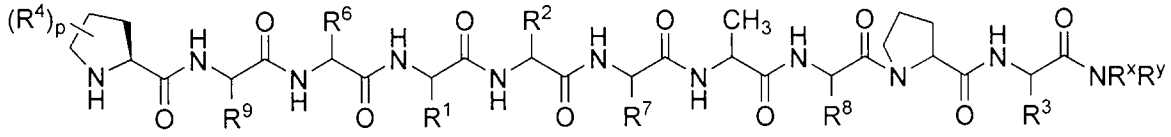
如請求項214之方法，其中R^4為$-CH_3$。

【請求項217】

如請求項213至216中任一項之方法，其中p為1。

【請求項218】

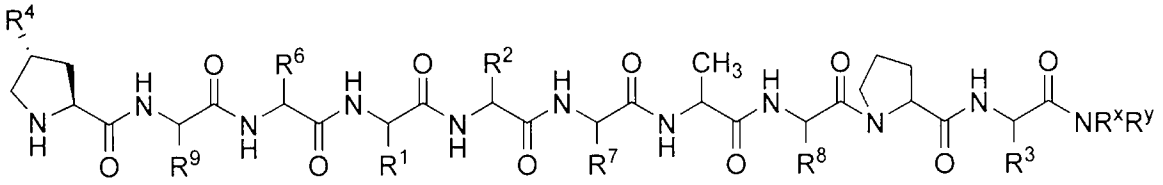
如請求項184至217中任一項之方法，其中該化合物具有式(X-am-4Lg)之結構：



(X-am-4Lg)。

【請求項219】

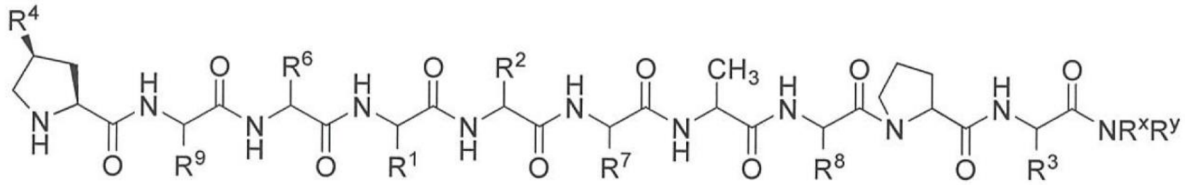
如請求項184至218中任一項之方法，其中該化合物具有式(X-am-4La)之結構：



(X-am-4La)。

【請求項220】

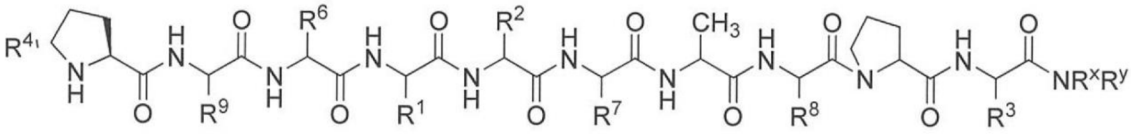
如請求項184至218中任一項之方法，其中該化合物具有式(X-am-4Lb)之結構：



(X-am-4Lb)。

【請求項221】

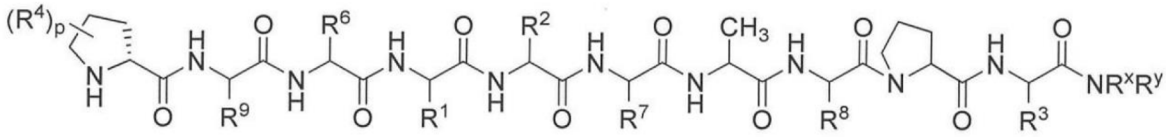
如請求項184至214及216至218中任一項之方法，其中該化合物具有式(X-am-4Lc)之結構：



(X-am-4Lc)。

【請求項222】

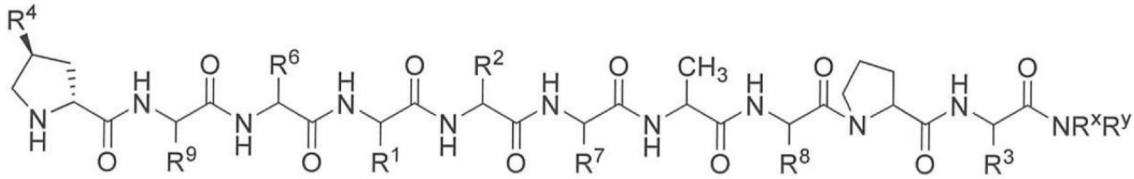
如請求項184至217中任一項之方法，其中該化合物具有式(X-am-4Dg)之結構：



(X-am-4Dg)。

【請求項223】

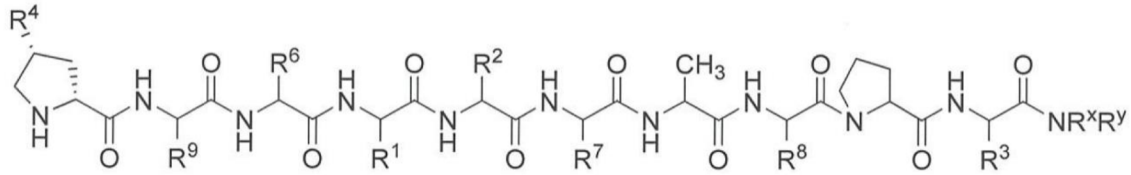
如請求項184至217及222中任一項之方法，其中該化合物具有式(X-am-4Da)之結構：



(X-am-4Da)。

【請求項224】

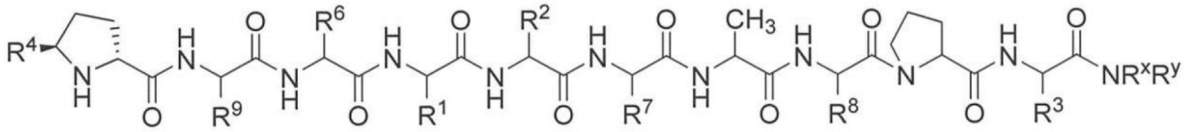
如請求項184至217及222中任一項之方法，其中該化合物具有式(X-am-4Db)之結構：



(X-am-4Db)。

【請求項225】

如請求項184至214、216-218及222中任一項之方法，其中該化合物具有式(X-am-4Dc)之結構：



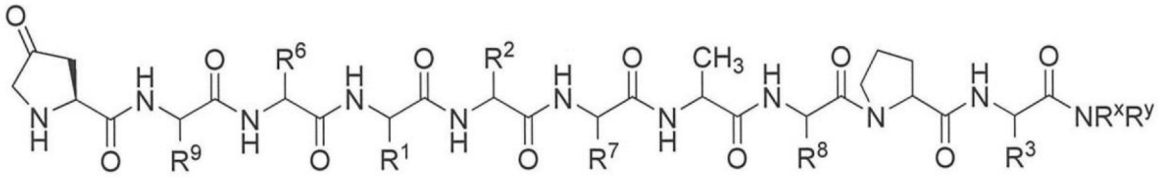
(X-am-4Dc)。

【請求項226】

如請求項184至225中任一項之方法，其中R^4為側氧基。

【請求項227】

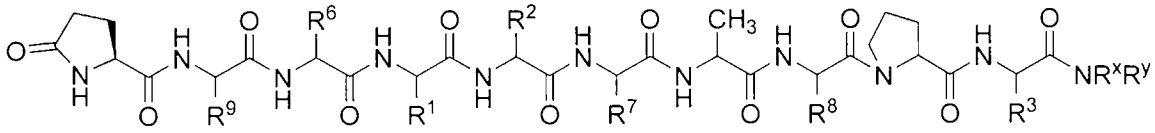
如請求項226之方法，其中該化合物具有式(X-am-4Ld)之結構：



(X-am-4Ld)。

【請求項228】

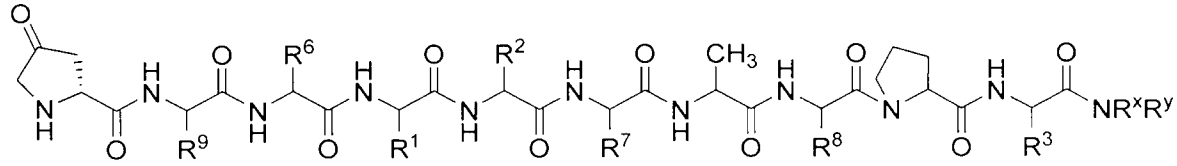
如請求項226之方法，其中該化合物具有式(X-am-4Le)之結構：



(X-am-4Le)。

【請求項229】

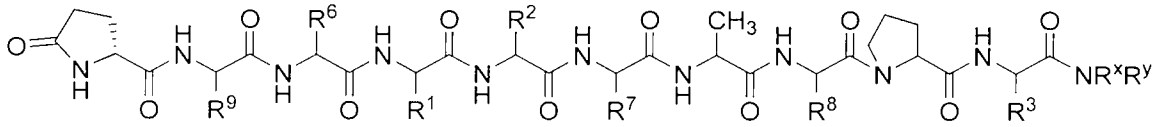
如請求項226之方法，其中該化合物具有式(X-am-4Dd)之結構：



(X-am-4Dd)。

【請求項230】

如請求項226之方法，其中該化合物具有式(X-am-4De)之結構：



(X-am-4De)。

【請求項231】

如請求項184至230中任一項之方法，其中R^6為氫或烷基，其中該烷基視情況經一個出現之-C(=O)NH_2取代。

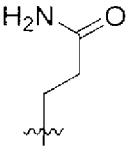
【請求項232】

如請求項184至231中任一項之方法，其中R^6為視情況經一個出現之-C(=O)NH_2取代之烷基。

【請求項233】

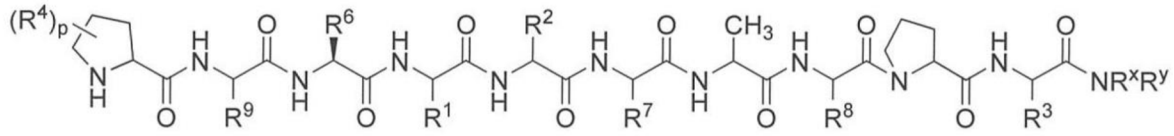
如請求項184至232中任一項之方法，其中R^6為-CH_3。

【請求項234】

如請求項184至232中任一項之方法，其中R^6為  。

【請求項235】

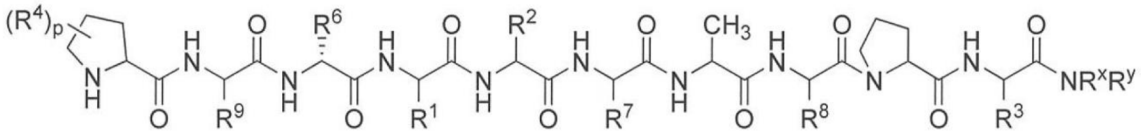
如請求項184至234中任一項之方法，其中該化合物具有式(X-am-6L)之結構：



(X-am-6L)。

【請求項236】

如請求項184至234中任一項之方法，其中該化合物具有式(X-am-6D)之結構：



(X-am-6D)。

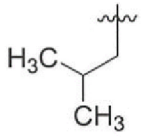
【請求項237】

如請求項184至236中任一項之方法，其中R^7為(C_1-C_{10})烷基。

【請求項238】

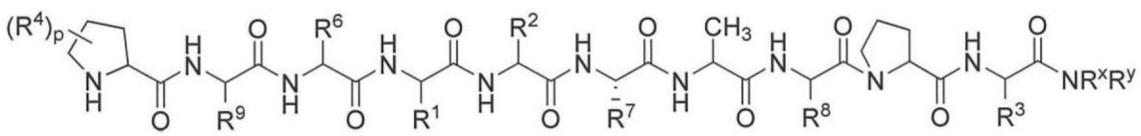
如請求項184至237中任一項之方法，其中R^7為 。

【請求項239】

如請求項184至237中任一項之方法，其中R^7為  。

【請求項240】

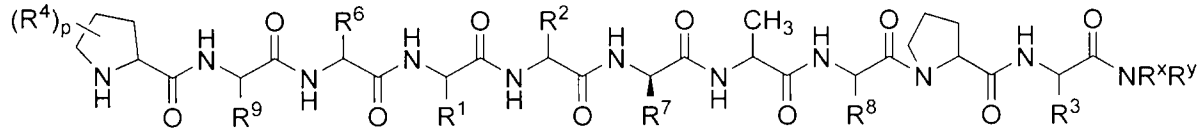
如請求項184至239中任一項之方法，其中該化合物具有式(X-am-7L)之結構：



(X-am-7L)。

【請求項241】

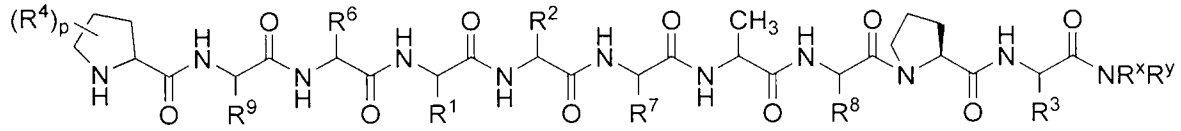
如請求項184至239中任一項之方法，其中該化合物具有式(X-am-7D)之結構：



(X-am-7D)。

【請求項242】

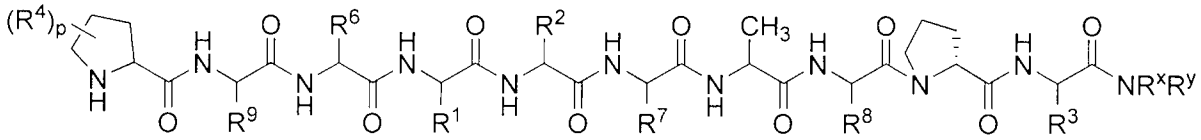
如請求項184至241中任一項之方法，其中該化合物具有式(X-am-11L)之結構：



(X-am-11L)。

【請求項243】

如請求項184至241中任一項之方法，其中該化合物具有式(X-am-11D)之結構：



(X-am-11D)。

【請求項244】

如請求項184至243中任一項之方法，其中R^8為-CH_3或-H。

【請求項245】

如請求項184至243中任一項之方法，其中R^8為-H。

【請求項246】

如請求項184至245中任一項之方法，其中R^9為-CH_3或-H。

【請求項247】

如請求項184至245中任一項之方法，其中R^9為-H。

【請求項248】

如請求項184至247中任一項之方法，其中R^x及R^y各獨立地為視情況經取代之烷基。

【請求項249】

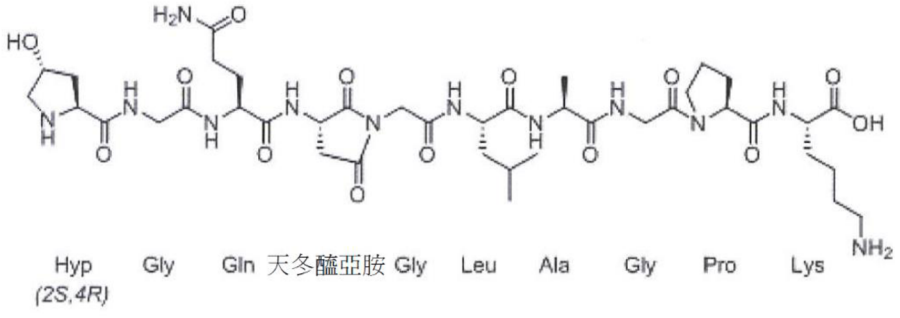
如請求項184至247中任一項之方法，其中R^x及R^y各獨立地為視情況經取代之烷氧基烷基。

【請求項250】

如請求項184至247中任一項之方法，其中R^x及R^y連同插入之氮原子一起形成環。

【請求項251】

如請求項1至12中任一項之方法，其中該化合物由式8表示：

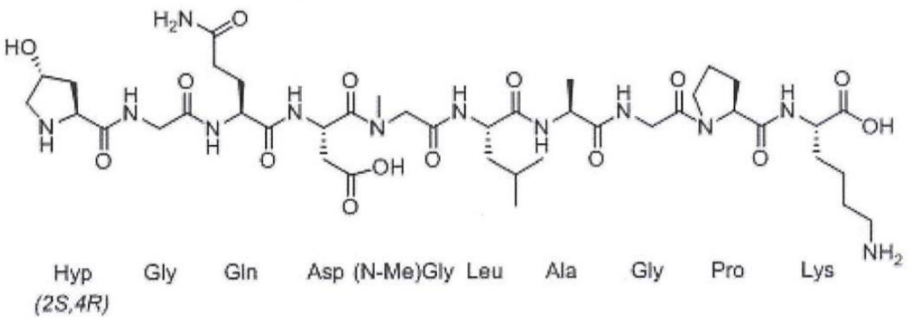


[式8]；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項252】

如請求項1至12中任一項之方法，其中該化合物由式10表示：



[式10]；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項253】

如請求項4之方法，其中該疾病或病症為急性後部多灶性鱗狀色素上皮病變(APMPPE)、無γ球蛋白血症、斑禿、澱粉樣變性、肌肉萎縮性側索硬化(ALS)、無虹膜症、僵直性脊椎炎、抗GBM/抗TBM腎炎、抗磷脂症候群、自體免疫性肝炎、自體免疫性內耳病、自體免疫性淋巴球增生症候群、異位性皮膚炎、氣喘、白塞氏病、貝斯特氏病、鳥槍樣脈絡膜視網膜病變、瞼炎、細支氣管炎、癌症(軟骨肉瘤、子宮頸癌、乳癌、肺癌)、毛細血管滲漏症候群、卡斯特曼氏病、乳糜瀉、卻格司氏病、瞼板腺囊腫病及瞼腺炎、錢德勒症候群、中耳膽脂瘤、無脈絡膜症、慢性復發性多灶性骨髓炎、科根氏症候群、膠原蛋白誘導性關節炎(CIA)、冷凝集素病、視錐視桿細胞營養不良、結膜炎、角膜傷口癒合、CREST症候群、克羅恩氏病、皮肌炎、德維奇氏病(視神經脊髓炎)、盤狀狼瘡、乾性黃斑變性(乾性AMD)、子宮內膜異位、嗜伊紅球性食道炎、嗜伊紅球性筋膜炎、特發性虹膜萎縮症、伊凡氏症候群、農夫肺、肌肉纖維疼痛、巨細胞性動脈炎、巨細胞性心肌炎、巨乳頭狀結膜炎、腎小球腎炎、古巴士德氏症候群、移植物抗宿主病、肉芽腫病伴多血管炎、格雷夫氏病、格-巴二氏症候群、迴旋狀萎縮、橋本氏甲狀腺炎、溶血性貧血、亨-舍二氏紫癜、低γ球蛋白血症、造血障礙性貧血、IgA腎病、包涵體肌炎、間質性膀胱炎、

炎性腸病、虹膜炎、刺激性皮炎、幼年期關節炎、幼年型/1型糖尿病、幼年型黃斑變性、幼年型肌炎、幼年型X連鎖視網膜劈裂症、川崎症候群、角膜炎、遲發型視網膜變性(L-ORD)、扁平苔癬、硬化性苔蘚、狼瘡(SLE)、黃斑水腫、梅尼爾氏病、多發性硬化症、重症肌無力、顯微多血管炎、神經性角膜痛、神經營養性角膜炎、眼部過敏、眼部炎症(葡萄膜炎)、眼痛、眼部神經退化、視神經萎縮、視神經炎、口腔黏膜下纖維化、骨關節炎(OA)、骨質疏鬆、帕金森氏病、睫狀體扁平部炎、天疱瘡、光致角膜炎、結節性多動脈炎、風濕性多肌痛、多發性肌炎、原發性膽汁性肝硬化、原發性硬化性膽管炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、風濕熱、類風濕性關節炎、類肉瘤病、鞏膜炎、休格連氏症候群、斯特格氏病、斯蒂克勒症候群、顳動脈炎/巨大細胞動脈炎、甲狀腺眼病、沙眼、橫貫性脊髓炎、倒睫、潰瘍性結腸炎、尤塞氏症候群、葡萄膜炎、血管炎、白斑病、病毒性心肌炎或韋格納氏肉芽腫病(肉芽腫病伴多血管炎(GPA))或傷口癒合。

【請求項254】

如請求項4之方法，其中該疾病或病症為乾眼病(DED)、炎性腸病、乾性角膜結膜炎(乾眼症)、骨質疏鬆或類風濕性關節炎。

【請求項255】

如請求項4之方法，其中該疾病或病症為炎性腸病。

【請求項256】

如請求項4之方法，其中該疾病或病症為乾性角膜結膜炎(乾眼症)。

【請求項257】

如請求項4之方法，其中該疾病或病症為骨質疏鬆。

【請求項258】

如請求項4之方法，其中該疾病或病症為類風濕性關節炎。

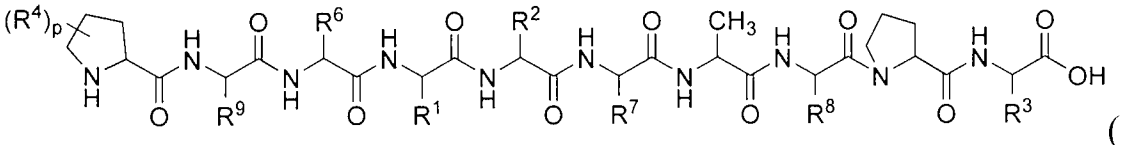
【請求項259】

如請求項4之方法，其中該疾病或病症為乾眼病(DED)。

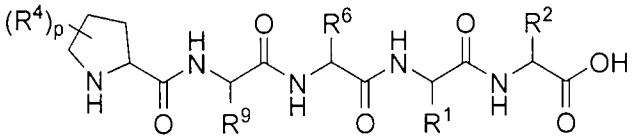
【請求項260】

一種預防或治療個體之乾性角膜結膜炎(乾眼症)的方法，其包含向該個體投與

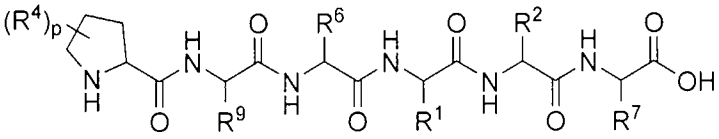
i) 由式(I)、(V)、(VI)、(VII)、(IX)或(X-am)表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或前藥：



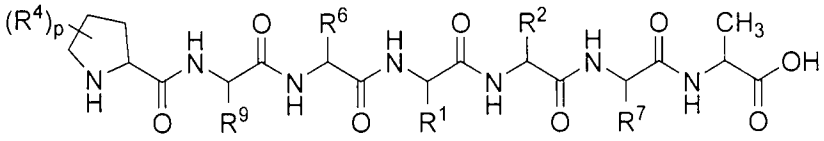
(I)、



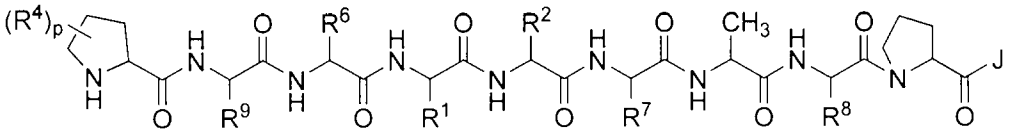
(V)、



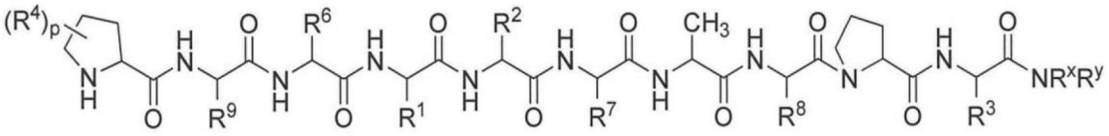
(VI)、



(VII)、



(IX)或



(X-am)，

其中：

R^1、R^2及R^3各獨立地為H或經取代或未經取代之烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基；

R^4每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環烷基、側氧基、$-OR^b$、$-CH_2OR^b$、鹵基、羥基及羥基烷基；

R^b為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基或雜環烷基；

p為0、1或2；

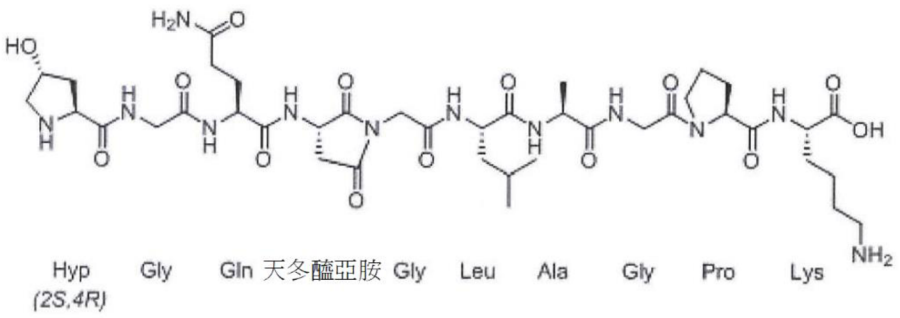
R^6為氫或經取代或未經取代之烷基；

R^7、R^8及R^9各獨立地為氫或烷基；

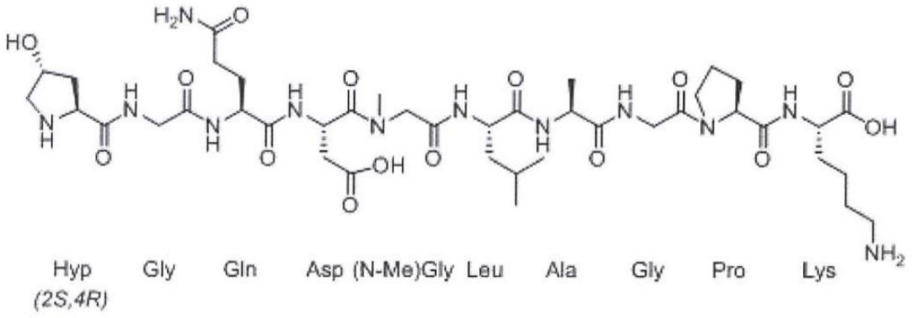
J為OH或$-NR^xR^y$；且

R^x及R^y各獨立地選自H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基烷基，或R^x及R^y連同插入之氮原子一起形成環，

ii) 由式(8)或(10)表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或前藥：



[式8]；



[式10]

iii) 具有由HyP-Gly-Gln-Xaa-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys、HyP-Gly-Gln-Asp-Xbb-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys、HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Xcc或Xdd-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys表示之胺基酸序列之肽，或其醫藥學上可接受之鹽及/或立體異構體，

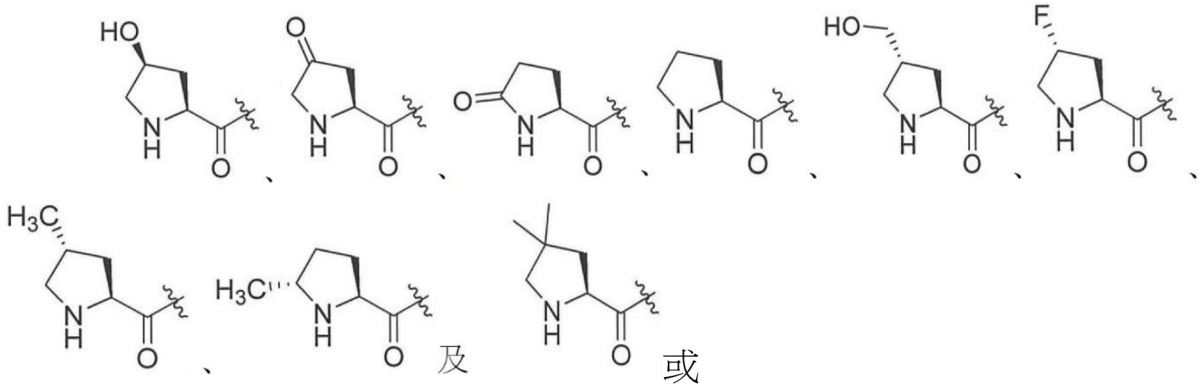
其中：

Xaa係選自Glu、Asn、Gln、His、Lys、Ser、Thr、Ala、Val、Ile、Leu、Phe、Tyr、Trp、高-Ser、Asp(Me)及Asn(Me)；

Xbb係選自Val、Ile、Leu、Ala、Phe、Tyr、Trp、Ser、Thr及(N-Me)Gly；

Xcc係選自Tyr、Leu、Glu、Gln、Ala及Nle(6-OH)；且

Xdd係選自：



iv) 具有選自以下之任一胺基酸序列之肽：

Ala-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys；

Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Ala-Lys；

HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala；

HyP-Gly-Gln-Glu-Gly-Leu-Gly；

HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu；

$_D$-HyP(2R, 4S)-Gly-$_D$-Gln-$_D$-Leu-Gly-$_D$-Leu；

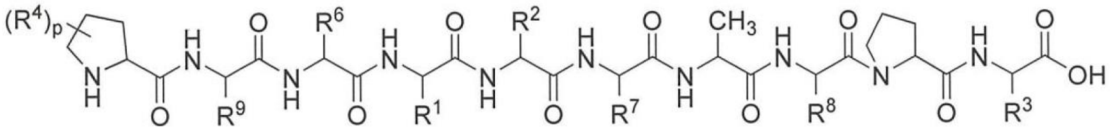
HyP-Gly-Gln-Leu-Gly、HyP-Gly-Gln-$_D$-Leu-Gly；及

$_D$-HyP(2R, 4S)-Gly-Gln-Leu-Gly。

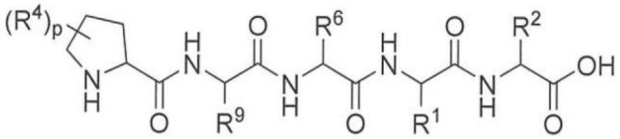
【請求項261】

一種預防或治療個體之乾眼病(DED)的方法，其包含向該個體投與

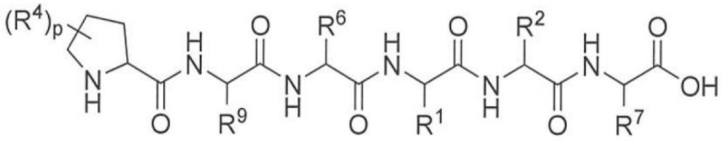
i) 由式(I)、(V)、(VI)、(VII)、(IX)或(X-am)表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或前藥：



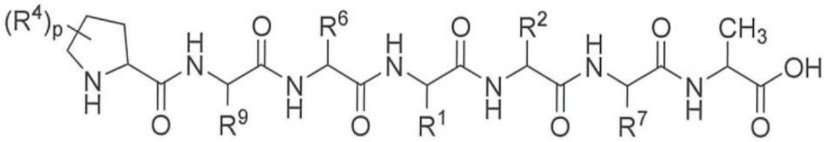
(I)、



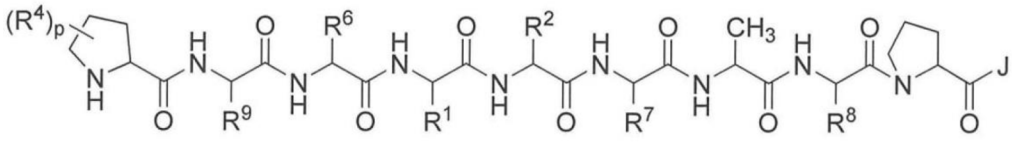
(V)、



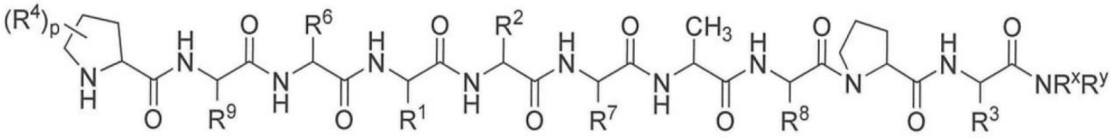
(VI)、



(VII)、



(IX)或



(X-am)，

其中：

R^1、R^2及R^3各獨立地為H或經取代或未經取代之烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基；

R^4每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環烷基、側氧基、$-OR^b$、$-CH_2OR^b$、鹵基、羥基及羥基烷基；

R^b為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基或雜環烷基；

p為0、1或2；

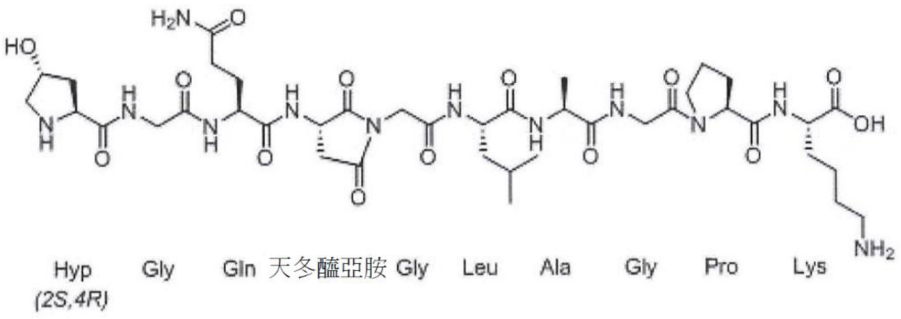
R^6為氫或經取代或未經取代之烷基；

R^7、R^8及R^9各獨立地為氫或烷基；

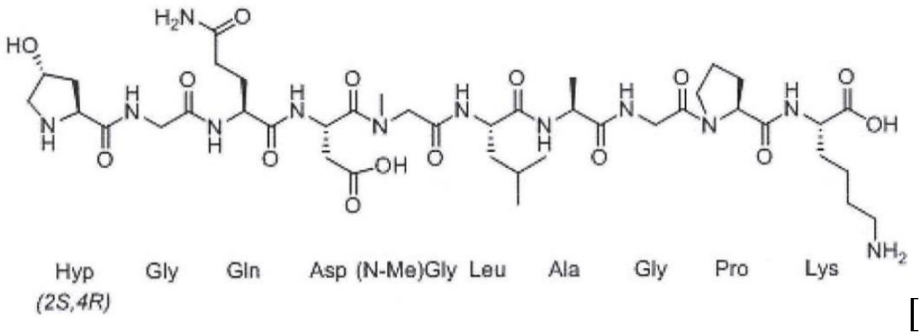
J為OH或$-NR^xR^y$；且

R^x及R^y各獨立地選自H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基烷基，或R^x及R^y連同插入之氮原子一起形成環，

ii) 由式(8)或(10)表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或前藥：



[式8]；



[式10]

iii) 具有由HyP-Gly-Gln-Xaa-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys、HyP-Gly-Gln-Asp-Xbb-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys、HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Xcc或Xdd-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys表示之胺基酸序列之肽，或其醫藥學上可接受之鹽及/或立體異構體，

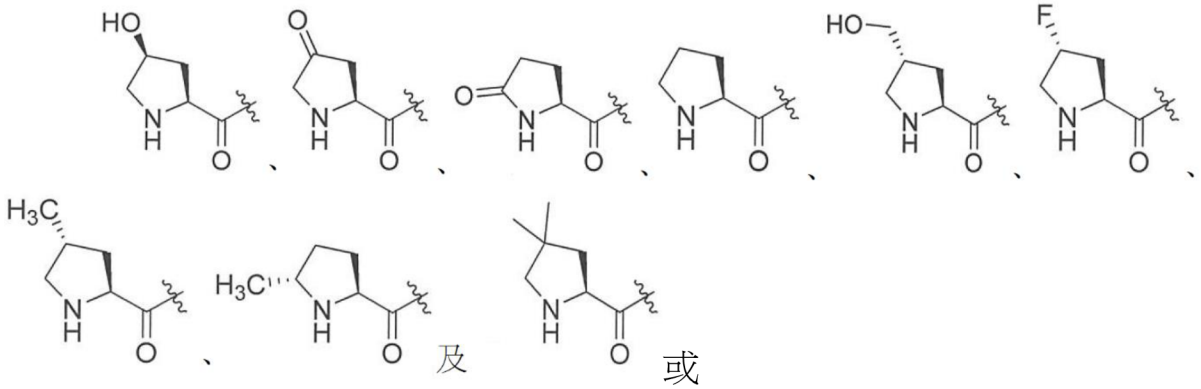
其中：

Xaa係選自Glu、Asn、Gln、His、Lys、Ser、Thr、Ala、Val、Ile、Leu、Phe、Tyr、Trp、高-Ser、Asp(Me)及Asn(Me)；

Xbb係選自Val、Ile、Leu、Ala、Phe、Tyr、Trp、Ser、Thr及(N-Me)Gly；

Xcc係選自Tyr、Leu、Glu、Gln、Ala及Nle(6-OH)；且

Xdd係選自：



或

iv) 具有選自以下之任一胺基酸序列之肽：

Ala-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys；

Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Ala-Lys；

HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala；

HyP-Gly-Gln-Glu-Gly-Leu-Gly；

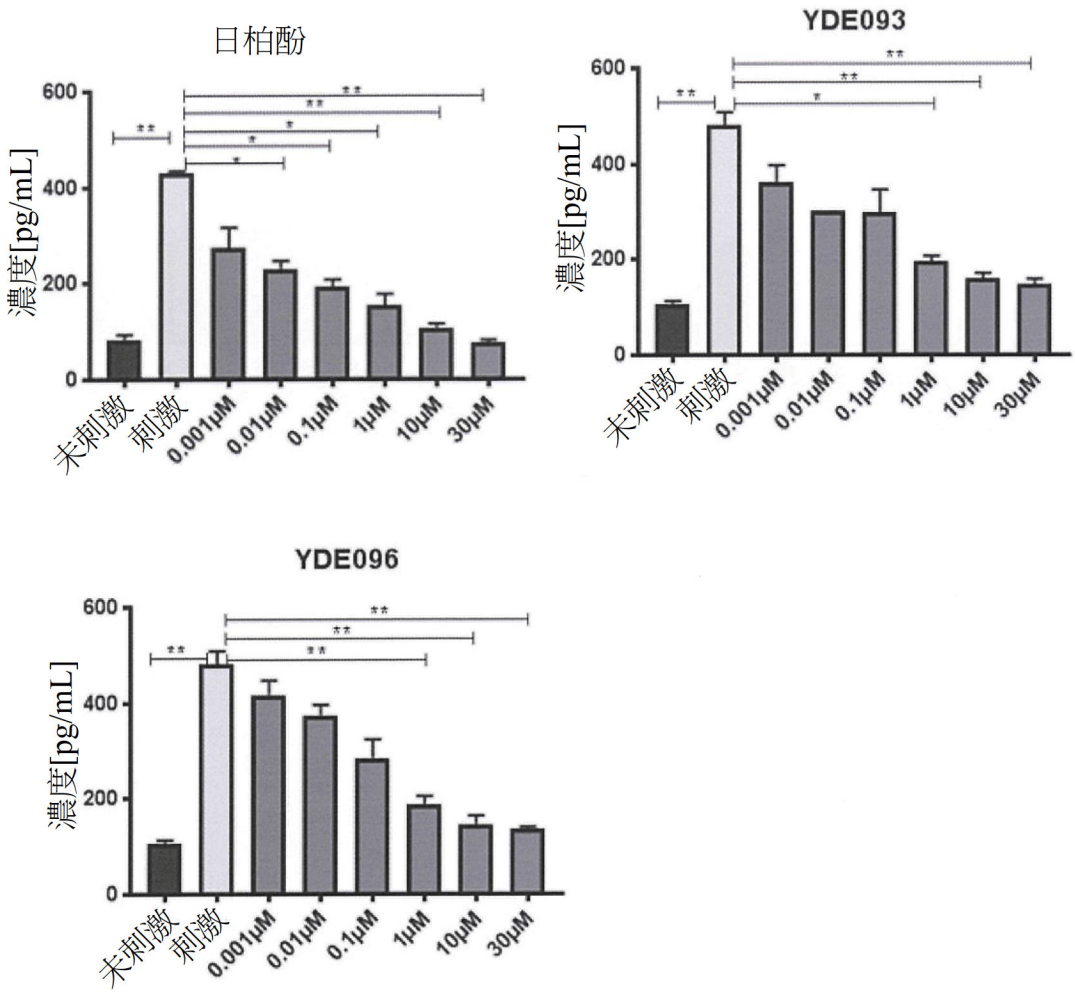
HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu；

$_{D}$-HyP(2R, 4S)-Gly-$_{D}$-Gln-$_{D}$-Leu-Gly-$_{D}$-Leu；

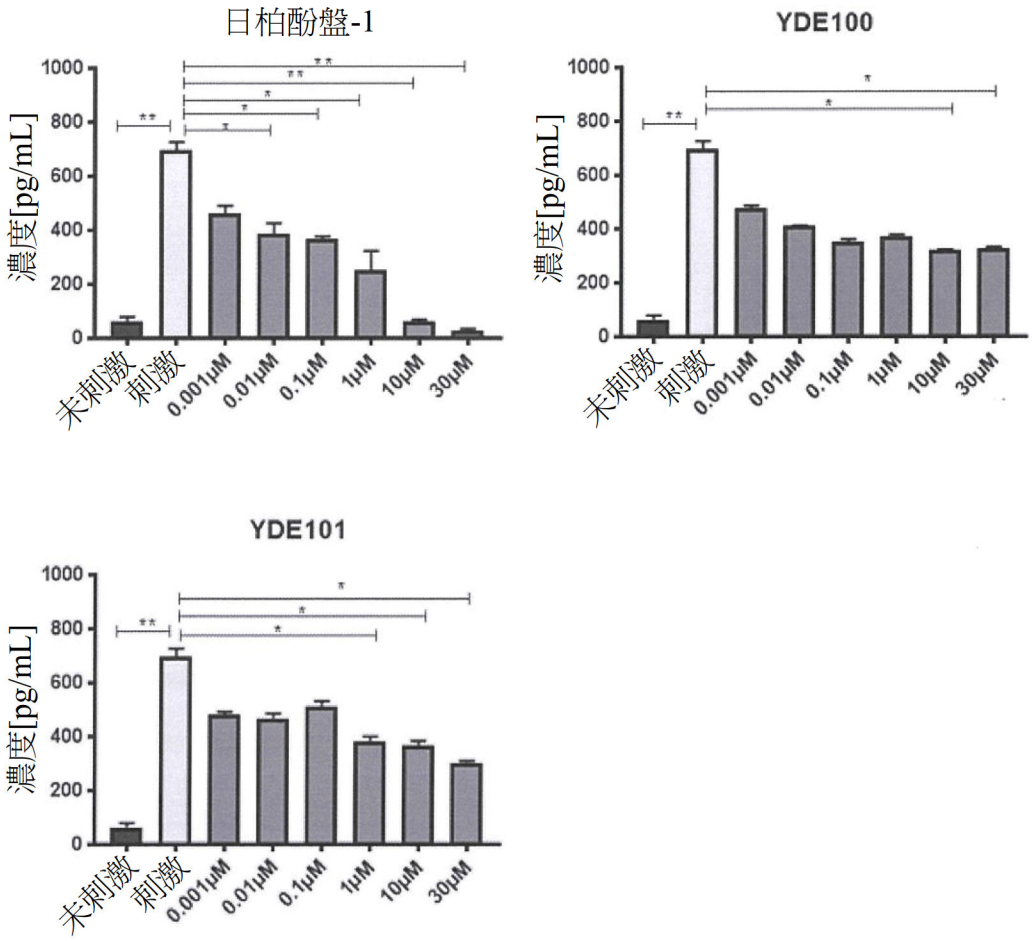
HyP-Gly-Gln-Leu-Gly、HyP-Gly-Gln-$_{D}$-Leu-Gly；及

$_{D}$-HyP(2R, 4S)-Gly-Gln-Leu-Gly。

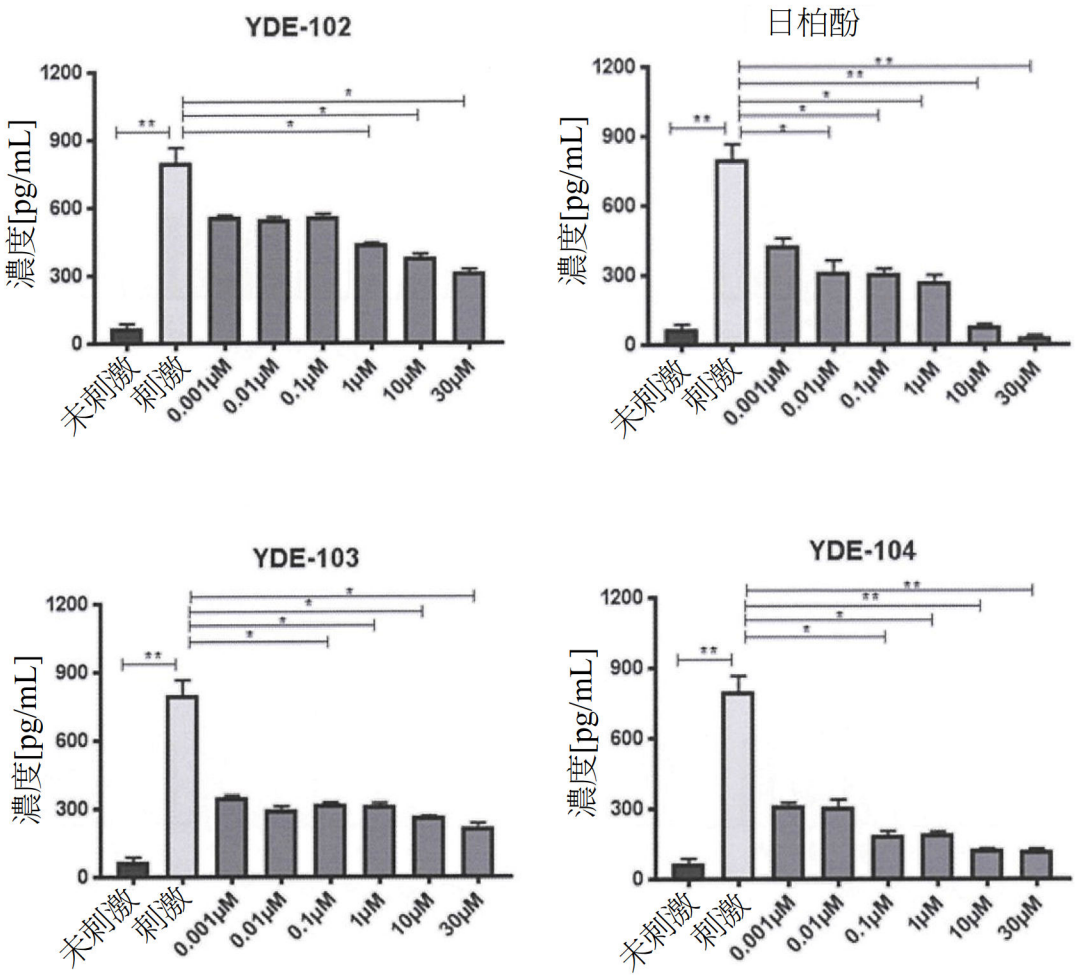
【發明圖式】


日柏酚
濃度[pg/mL]
600
400
200
0
未刺激
刺激
0.001μM
0.01μM
0.1μM
1μM
10μM
30μM
YDE093
濃度[pg/mL]
YDE096
濃度[pg/mL]

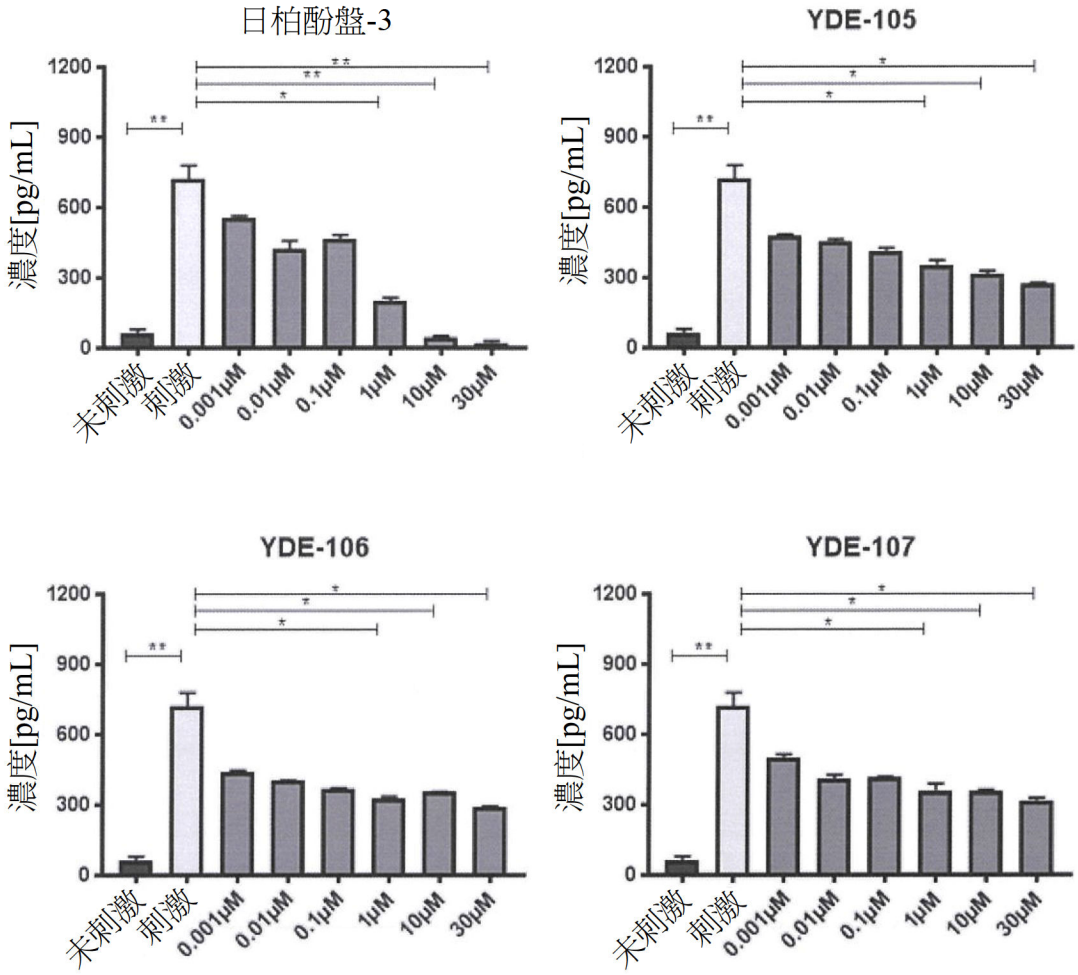
【圖1A】


日柏酚盤-1
YDE100
YDE101
濃度[pg/mL]
1000
800
600
400
200
0
未刺激
刺激
0.001μM
0.01μM
0.1μM
1μM
10μM
30μM

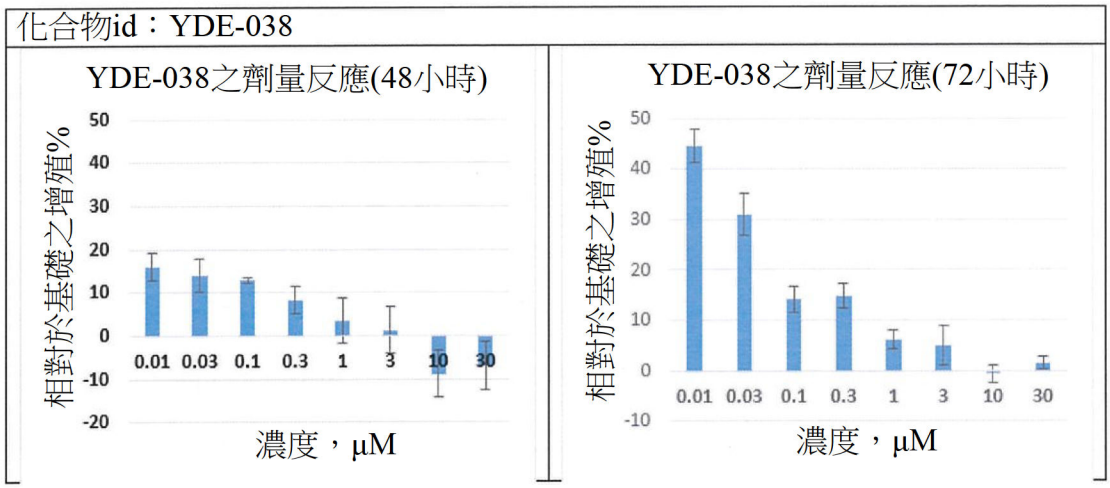
【圖1B】


YDE-102
日柏酚
YDE-103
YDE-104
濃度[pg/mL]
1200
900
600
300
0
未刺激
刺激
0.001μM
0.01μM
0.1μM
1μM
10μM
30μM

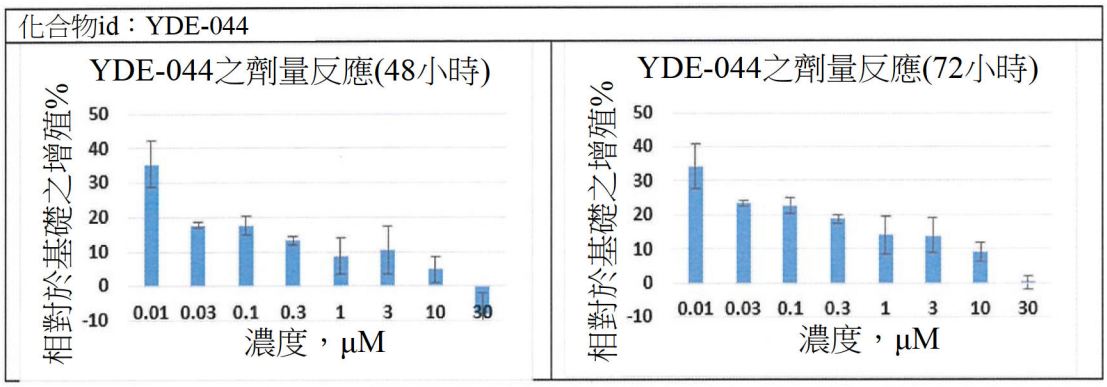
【圖1C】


日柏酚盤-3
YDE-105
YDE-106
YDE-107
濃度[pg/mL]
1200
900
600
300
0
**
*
未刺激
刺激
0.001μM
0.01μM
0.1μM
1μM
10μM
30μM

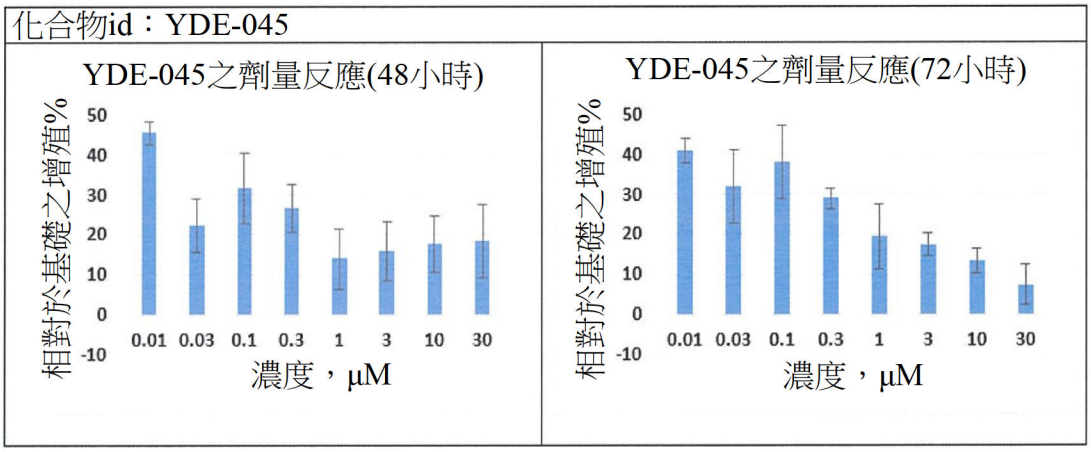
【圖1D】


化合物id：YDE-038
YDE-038之劑量反應(48小時)
相對於基礎之增殖%
50
40
30
20
10
0
-10
-20
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM
YDE-038之劑量反應(72小時)
相對於基礎之增殖%
50
40
30
20
10
0
-10
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM

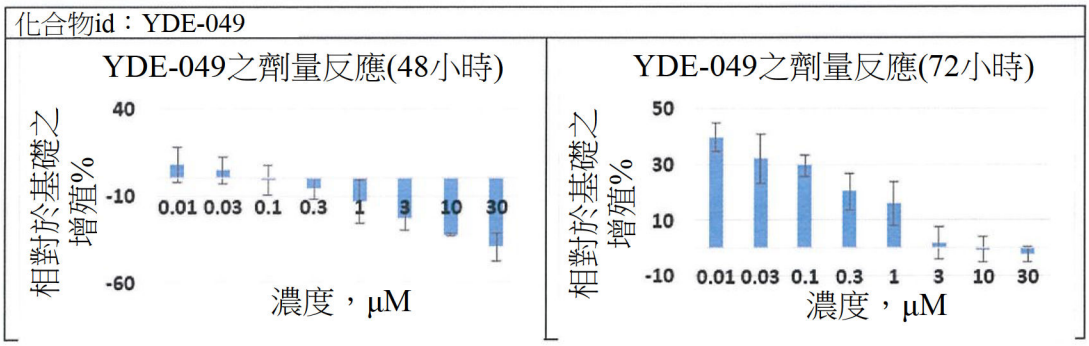
【圖2A】


化合物id：YDE-044
YDE-044之劑量反應(48小時)
相對於基礎之增殖%
50
40
30
20
10
0
-10
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM
YDE-044之劑量反應(72小時)
相對於基礎之增殖%
50
40
30
20
10
0
-10
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM

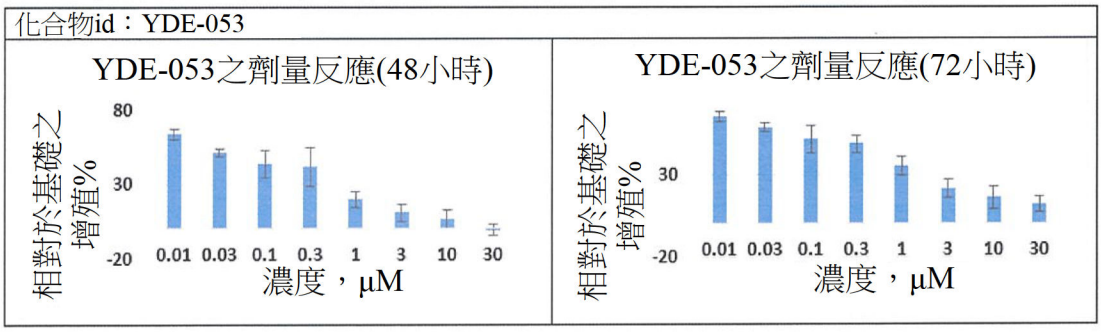
【圖2B】


化合物id：YDE-045
YDE-045之劑量反應(48小時)
相對於基礎之增殖%
50
40
30
20
10
0
-10
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM
YDE-045之劑量反應(72小時)
相對於基礎之增殖%
50
40
30
20
10
0
-10
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM

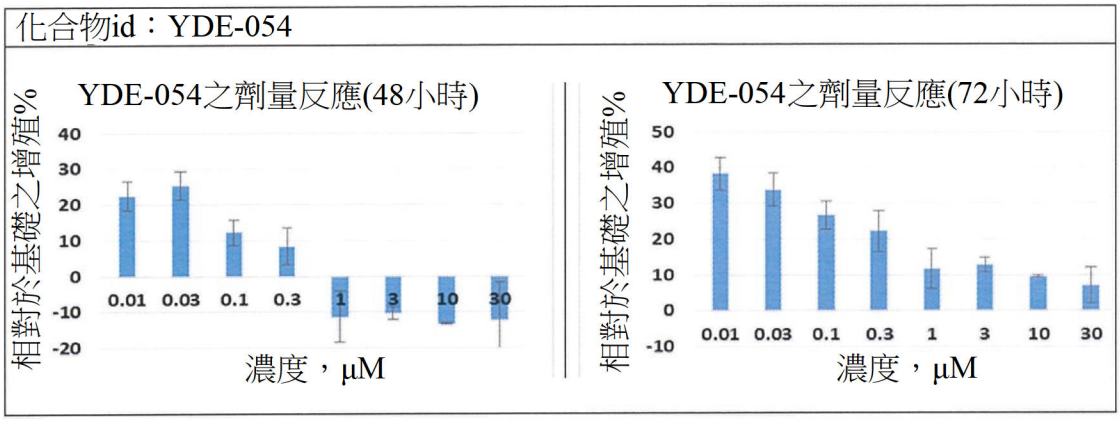
【圖2C】


化合物id：YDE-049
YDE-049之劑量反應(48小時)
相對於基礎之增殖%
40
-10
-60
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM
YDE-049之劑量反應(72小時)
相對於基礎之增殖%
50
30
10
-10
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM

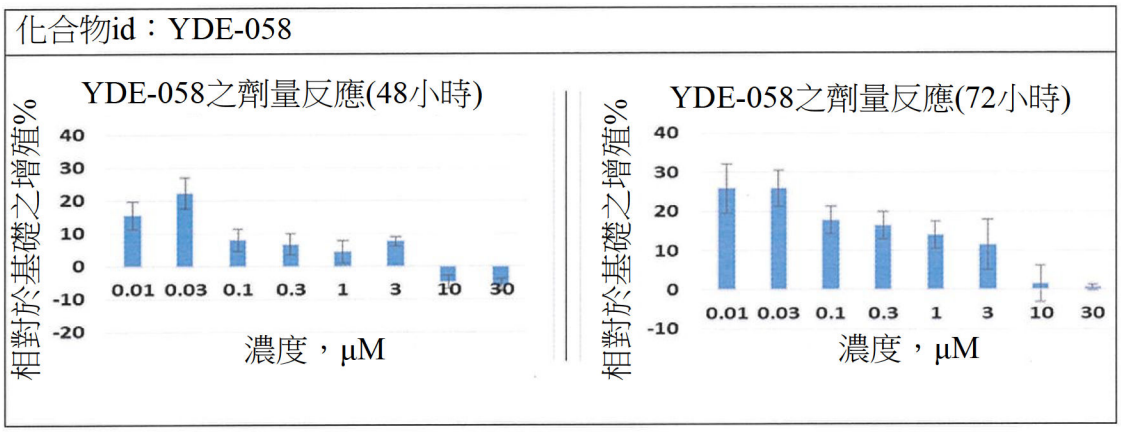
【圖2D】


化合物id：YDE-053
YDE-053之劑量反應(48小時)
相對於基礎之增殖%
80
30
-20
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM
YDE-053之劑量反應(72小時)
相對於基礎之增殖%
30
-20
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM

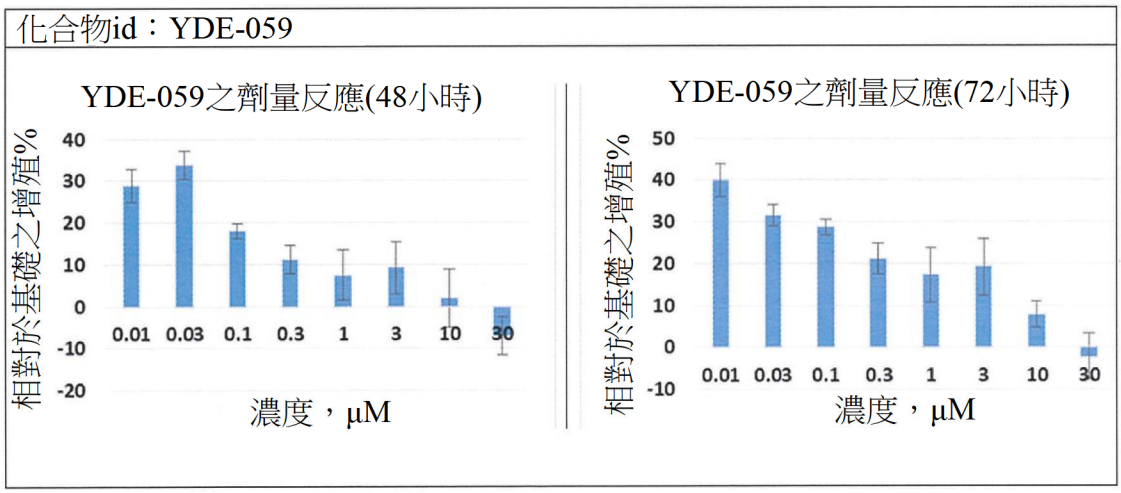
【圖2E】


化合物id：YDE-054
YDE-054之劑量反應(48小時)
相對於基礎之增殖%
濃度，μM
YDE-054之劑量反應(72小時)
相對於基礎之增殖%
濃度，μM

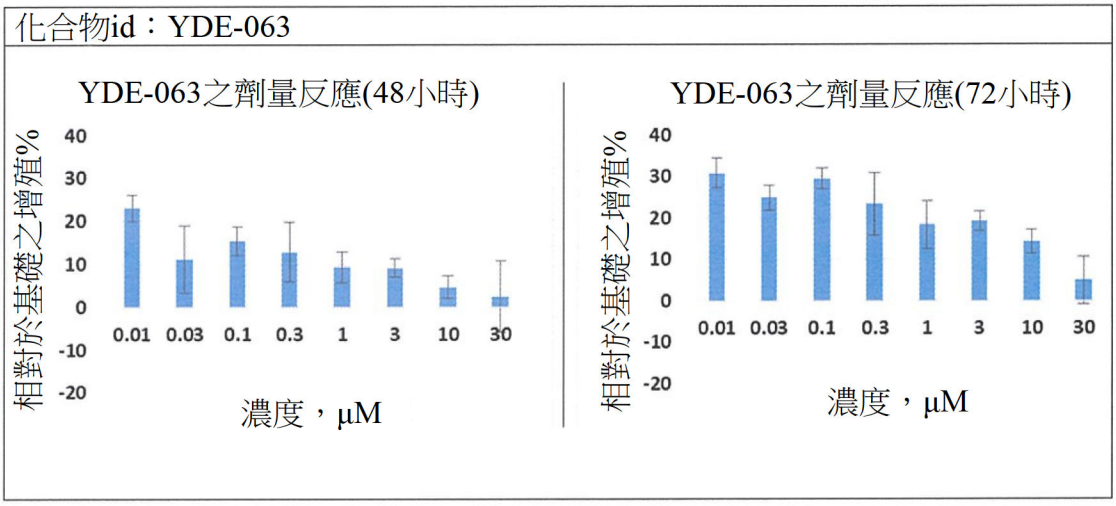
【圖2F】


化合物id：YDE-058
YDE-058之劑量反應(48小時)
相對於基礎之增殖%
濃度，μM
YDE-058之劑量反應(72小時)
相對於基礎之增殖%
濃度，μM

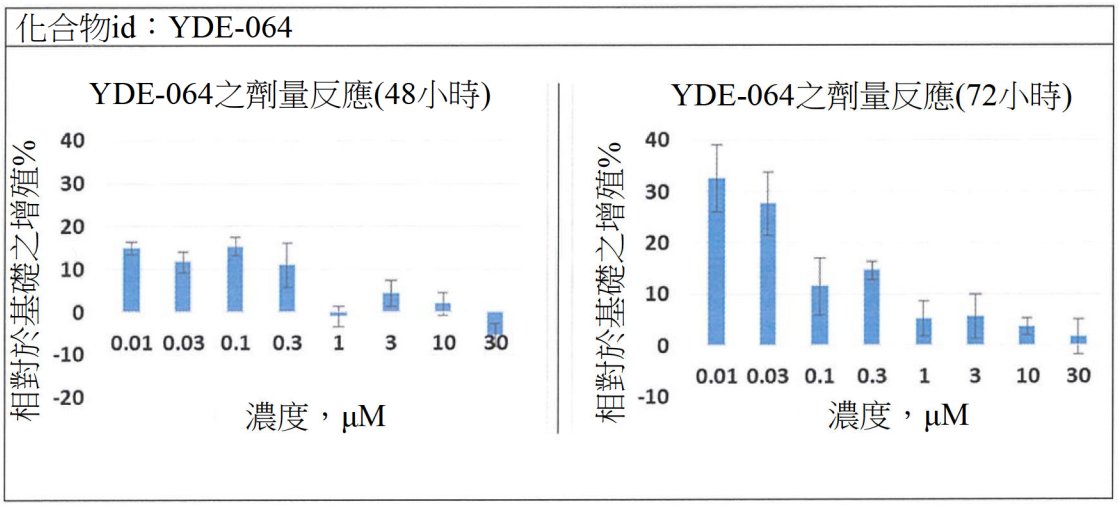
【圖2G】


化合物id：YDE-059
YDE-059之劑量反應(48小時)
相對於基礎之增殖%
濃度，μM
YDE-059之劑量反應(72小時)
相對於基礎之增殖%
濃度，μM

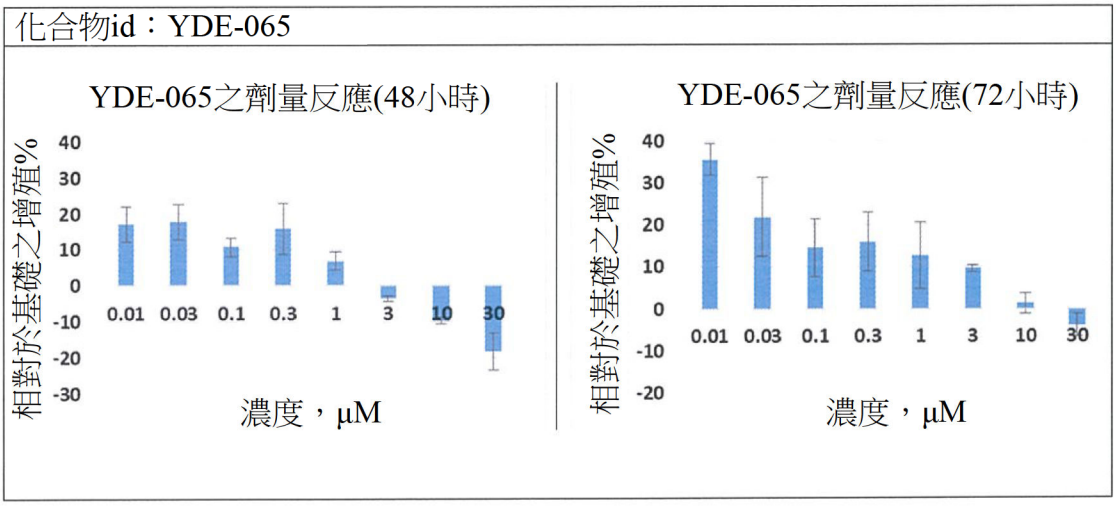
【圖2H】


化合物id：YDE-063
YDE-063之劑量反應(48小時)
相對於基礎之增殖%
40
30
20
10
0
-10
-20
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM
YDE-063之劑量反應(72小時)
相對於基礎之增殖%
40
30
20
10
0
-10
-20
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM

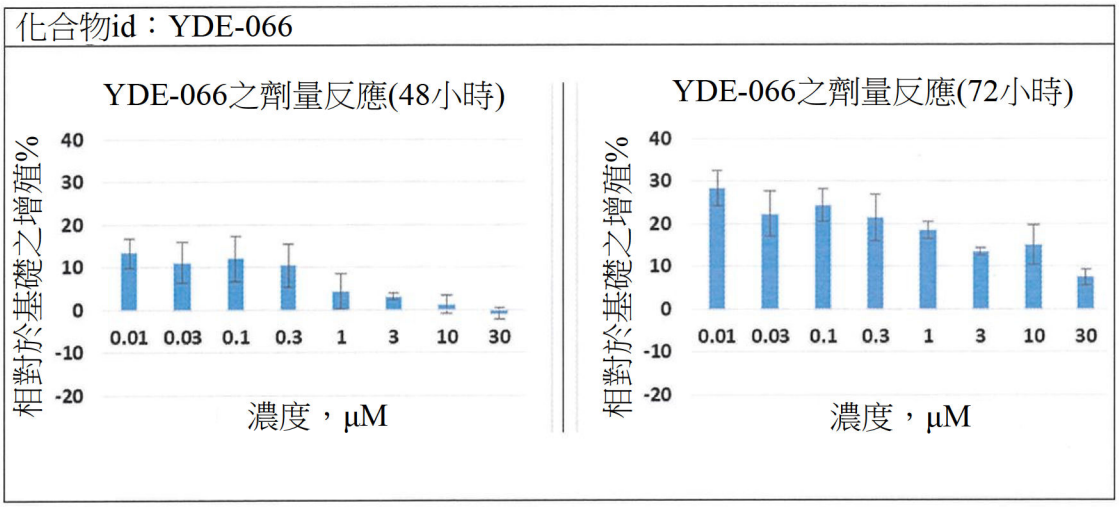
【圖2I】


化合物id：YDE-064
YDE-064之劑量反應(48小時)
相對於基礎之增殖%
40
30
20
10
0
-10
-20
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM
YDE-064之劑量反應(72小時)
相對於基礎之增殖%
40
30
20
10
0
-10
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM

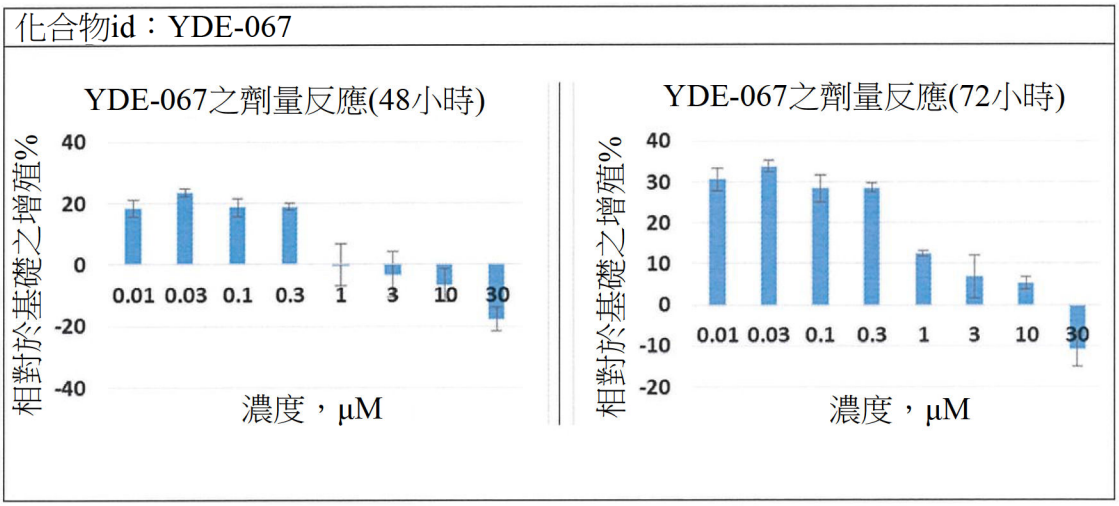
【圖2J】


化合物id：YDE-065
YDE-065之劑量反應(48小時)
相對於基礎之增殖%
40
30
20
10
0
-10
-20
-30
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM
YDE-065之劑量反應(72小時)
相對於基礎之增殖%
40
30
20
10
0
-10
-20
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM

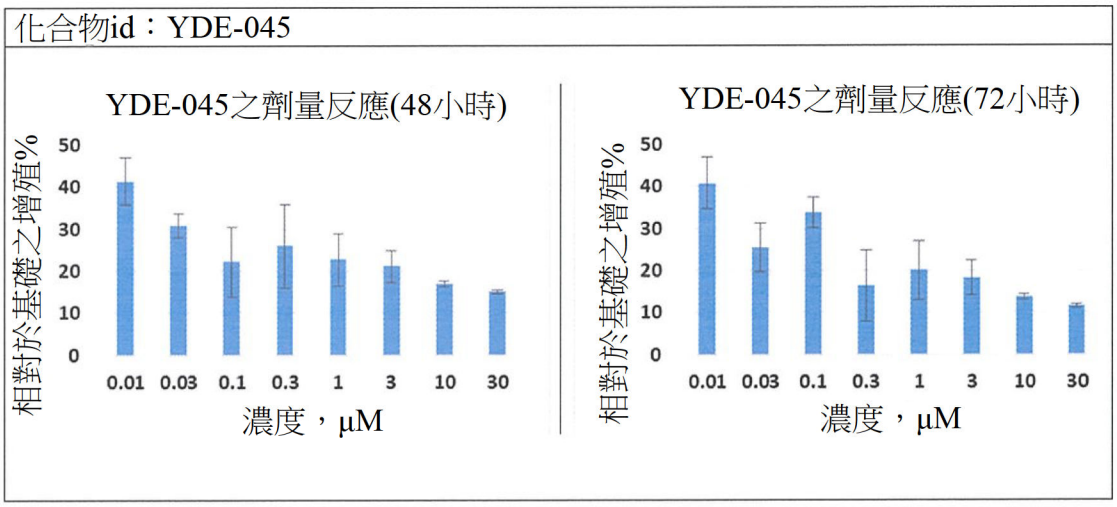
【圖2K】


化合物id：YDE-066
YDE-066之劑量反應(48小時)
相對於基礎之增殖%
40
30
20
10
0
-10
-20
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM
YDE-066之劑量反應(72小時)
相對於基礎之增殖%
40
30
20
10
0
-10
-20
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM

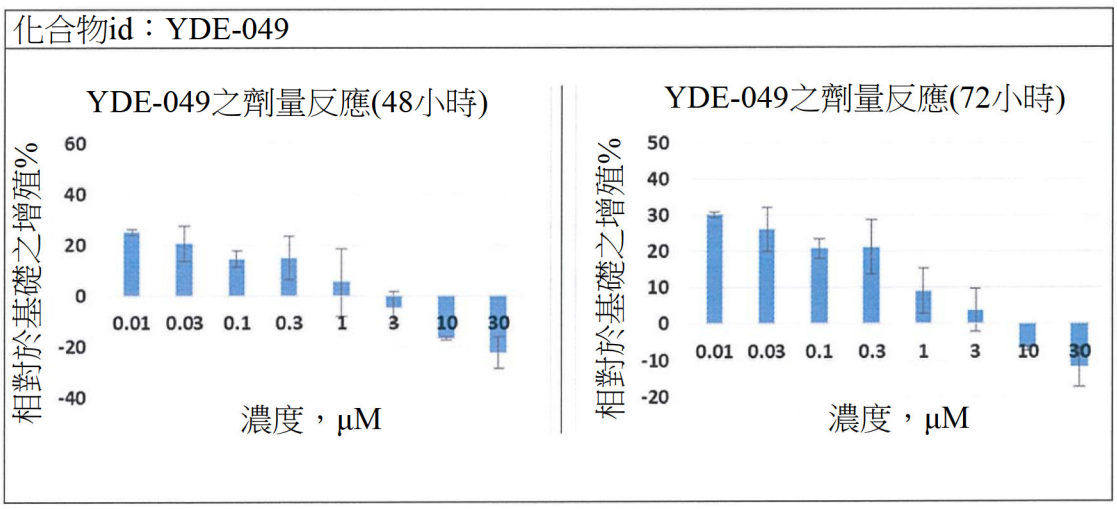
【圖2L】


化合物id：YDE-067
YDE-067之劑量反應(48小時)
相對於基礎之增殖%
40
20
0
-20
-40
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM
YDE-067之劑量反應(72小時)
相對於基礎之增殖%
40
30
20
10
0
-10
-20
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM

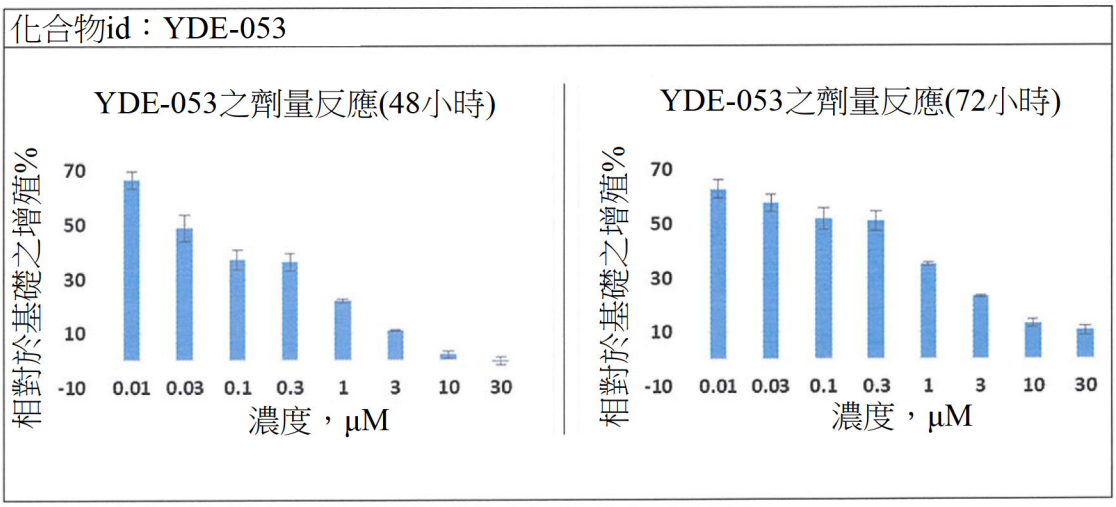
【圖2M】


化合物id：YDE-045
YDE-045之劑量反應(48小時)
相對於基礎之增殖%
50
40
30
20
10
0
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM
YDE-045之劑量反應(72小時)
相對於基礎之增殖%
50
40
30
20
10
0
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM

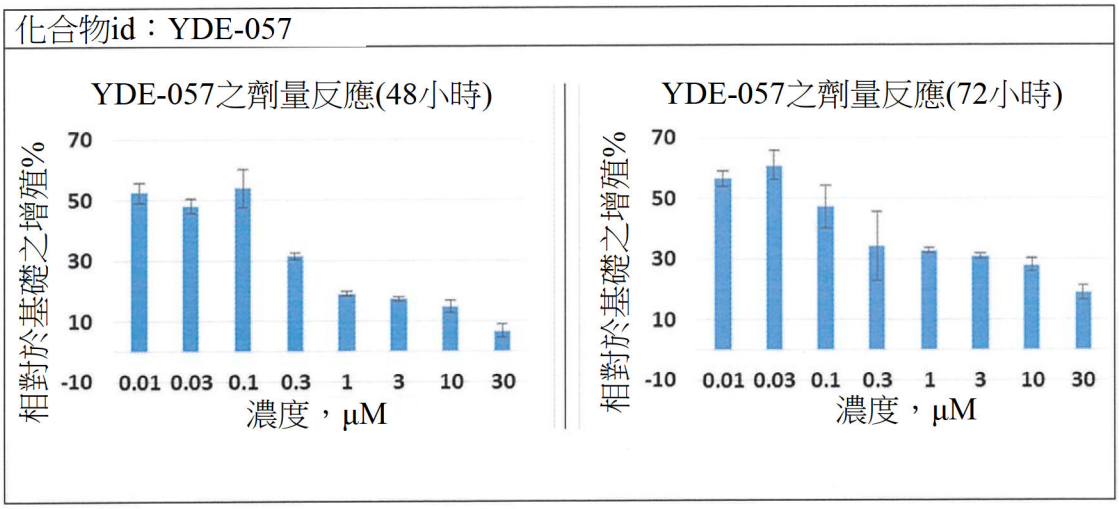
【圖2N】


化合物id：YDE-049
YDE-049之劑量反應(48小時)
相對於基礎之增殖%
60
40
20
0
-20
-40
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM
YDE-049之劑量反應(72小時)
相對於基礎之增殖%
50
40
30
20
10
0
-10
-20
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM

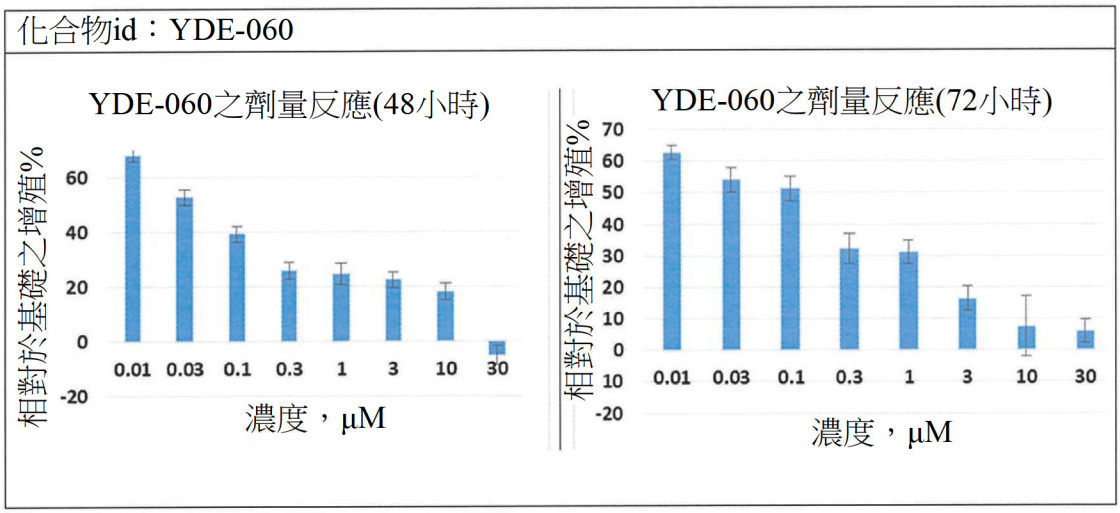
【圖2O】


化合物id：YDE-053
YDE-053之劑量反應(48小時)
相對於基礎之增殖%
70
50
30
10
-10
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM
YDE-053之劑量反應(72小時)
相對於基礎之增殖%
70
50
30
10
-10
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM

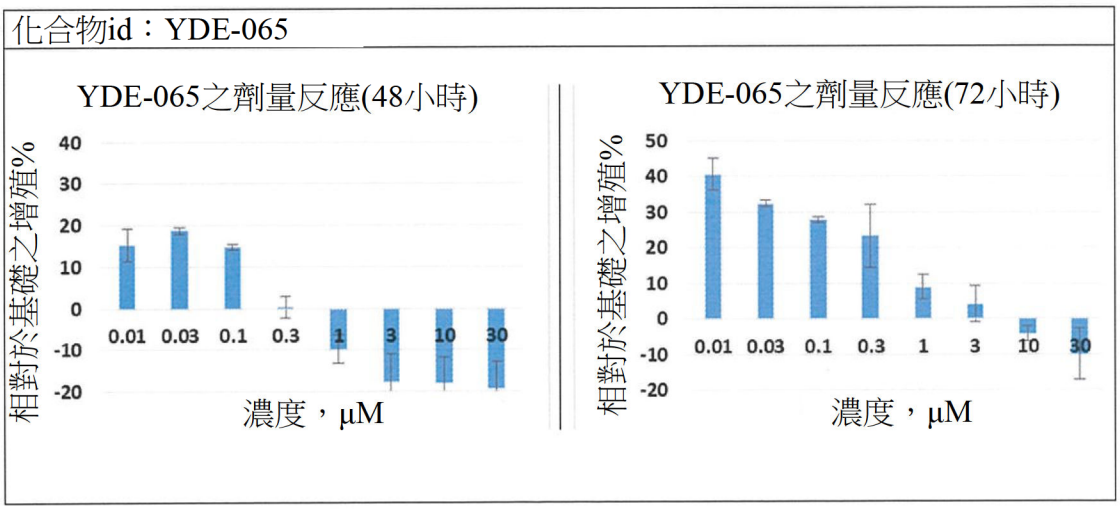
【圖2P】


化合物id：YDE-057
YDE-057之劑量反應(48小時)
相對於基礎之增殖%
70
50
30
10
-10
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM
YDE-057之劑量反應(72小時)
相對於基礎之增殖%
70
50
30
10
-10
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM

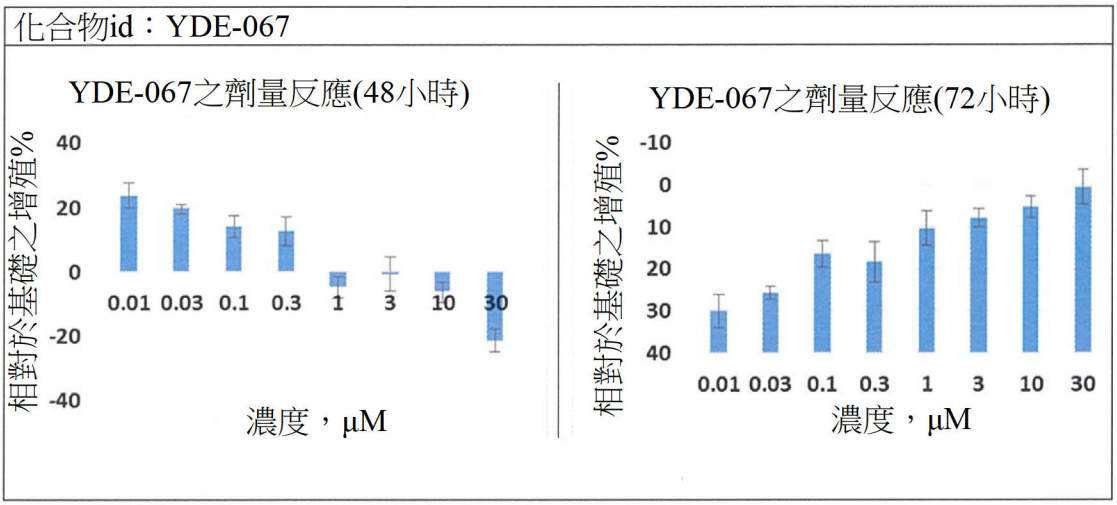
【圖2Q】


化合物id：YDE-060
YDE-060之劑量反應(48小時)
相對於基礎之增殖%
60
40
20
0
-20
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM
YDE-060之劑量反應(72小時)
相對於基礎之增殖%
70
60
50
40
30
20
10
0
10
-20
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM

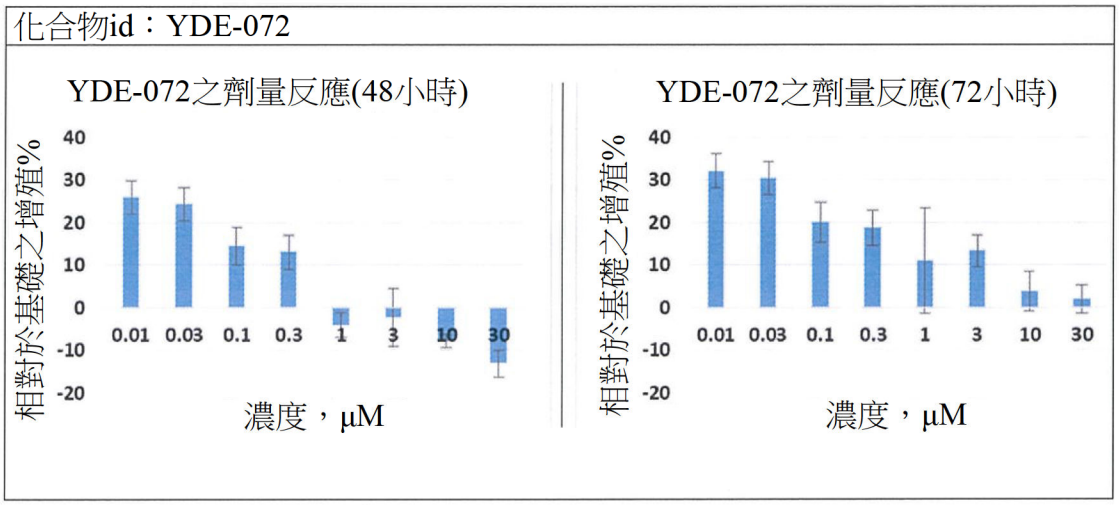
【圖2R】


化合物id：YDE-065
YDE-065之劑量反應(48小時)
相對於基礎之增殖%
40
30
20
10
0
-10
-20
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM
YDE-065之劑量反應(72小時)
相對於基礎之增殖%
50
40
30
20
10
0
-10
-20
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM

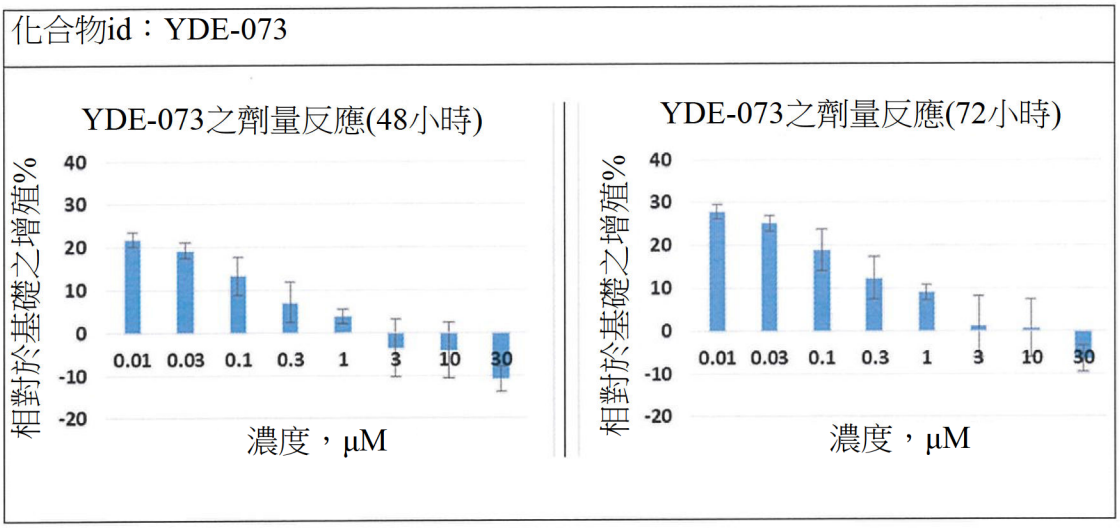
【圖2S】


化合物id：YDE-067
YDE-067之劑量反應(48小時)
相對於基礎之增殖%
40
20
0
-20
-40
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM
YDE-067之劑量反應(72小時)
相對於基礎之增殖%
-10
0
10
20
30
40
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM

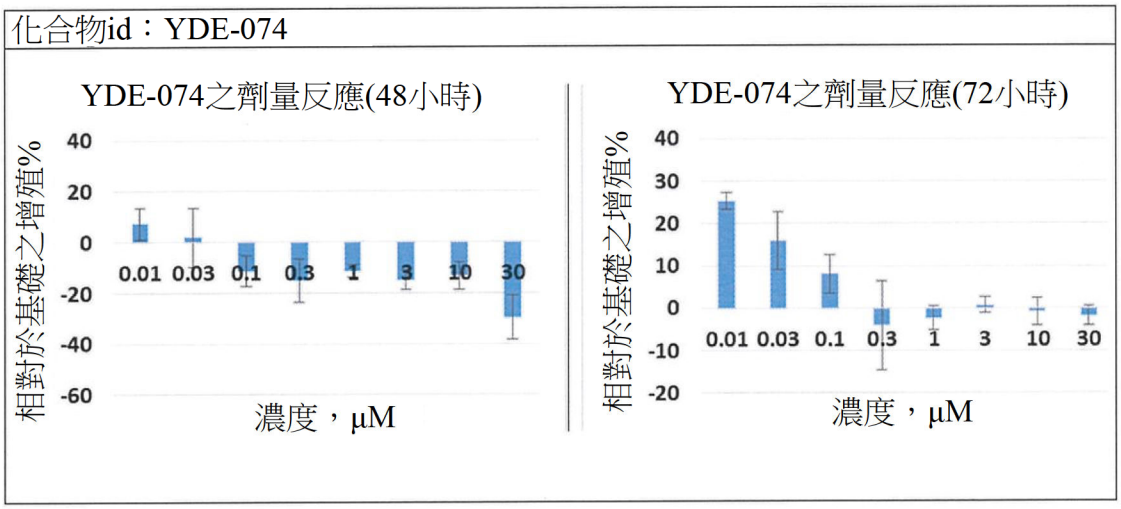
【圖2T】


化合物id：YDE-072
YDE-072之劑量反應(48小時)
相對於基礎之增殖%
40
30
20
10
0
-10
-20
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM
YDE-072之劑量反應(72小時)
相對於基礎之增殖%
40
30
20
10
0
-10
-20
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM

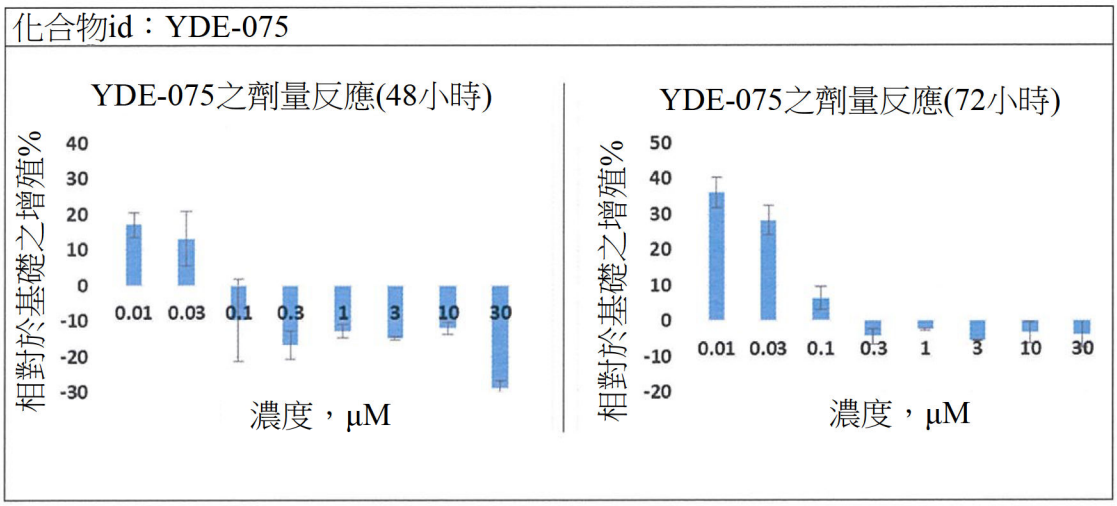
【圖2U】


化合物id：YDE-073
YDE-073之劑量反應(48小時)
相對於基礎之增殖%
40
30
20
10
0
-10
-20
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM
YDE-073之劑量反應(72小時)
相對於基礎之增殖%
40
30
20
10
0
-10
-20
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM

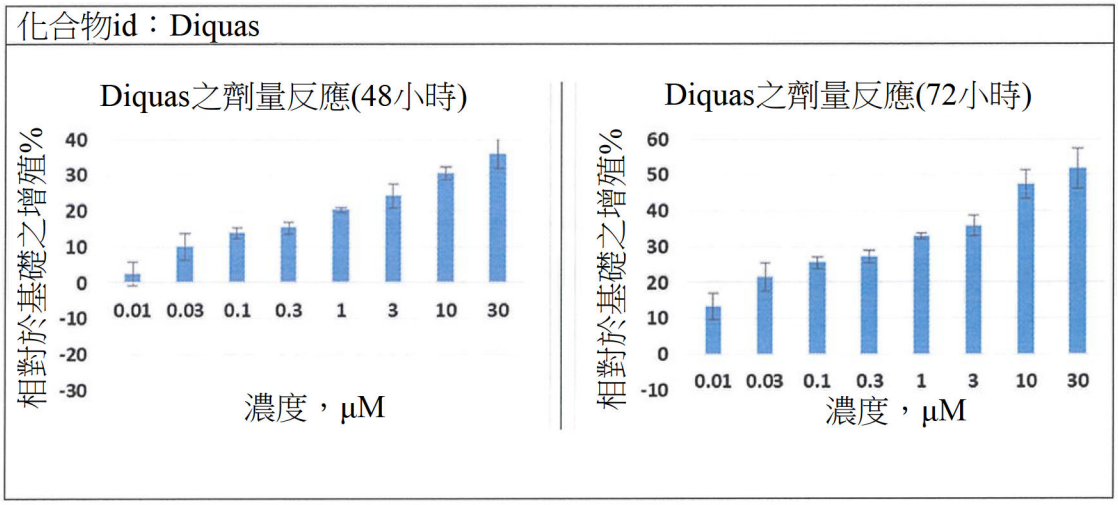
【圖2V】


化合物id：YDE-074
YDE-074之劑量反應(48小時)
相對於基礎之增殖%
40
20
0
-20
-40
-60
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM
YDE-074之劑量反應(72小時)
相對於基礎之增殖%
40
30
20
10
0
-10
-20
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM

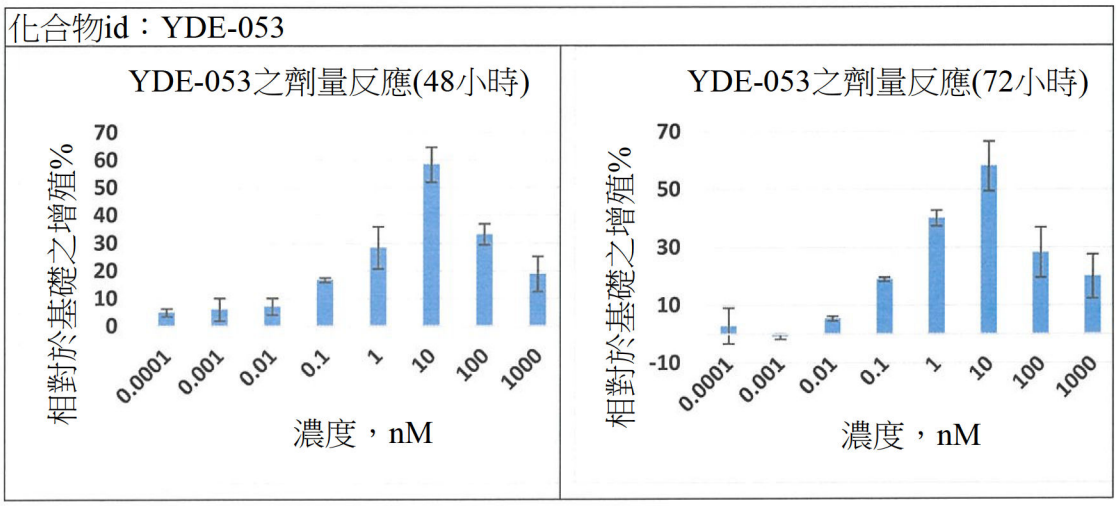
【圖2W】


化合物id：YDE-075
YDE-075之劑量反應(48小時)
相對於基礎之增殖%
濃度，μM
YDE-075之劑量反應(72小時)
相對於基礎之增殖%
濃度，μM

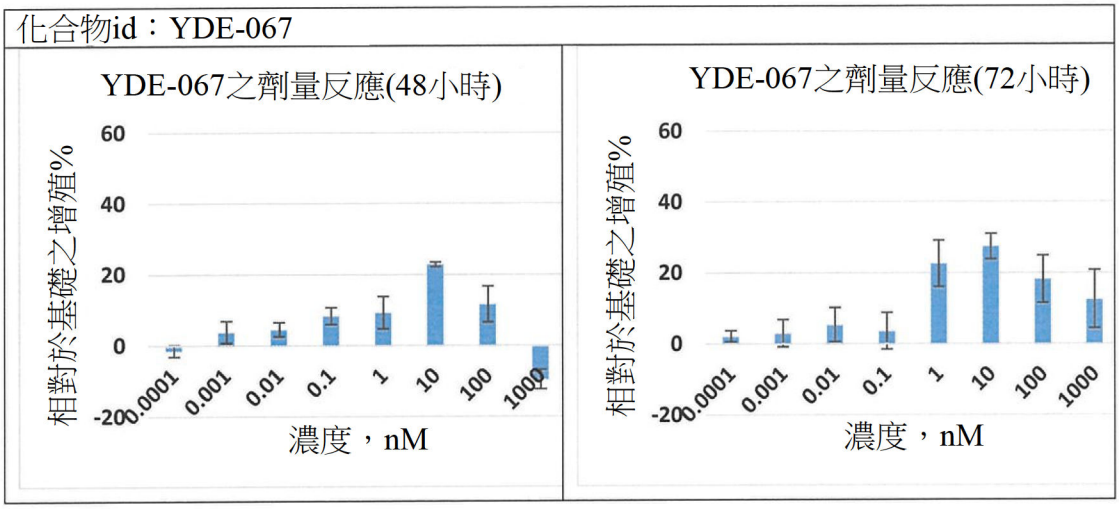
【圖2X】


化合物id：Diquas
Diquas之劑量反應(48小時)
相對於基礎之增殖%
濃度，μM
Diquas之劑量反應(72小時)
相對於基礎之增殖%
濃度，μM

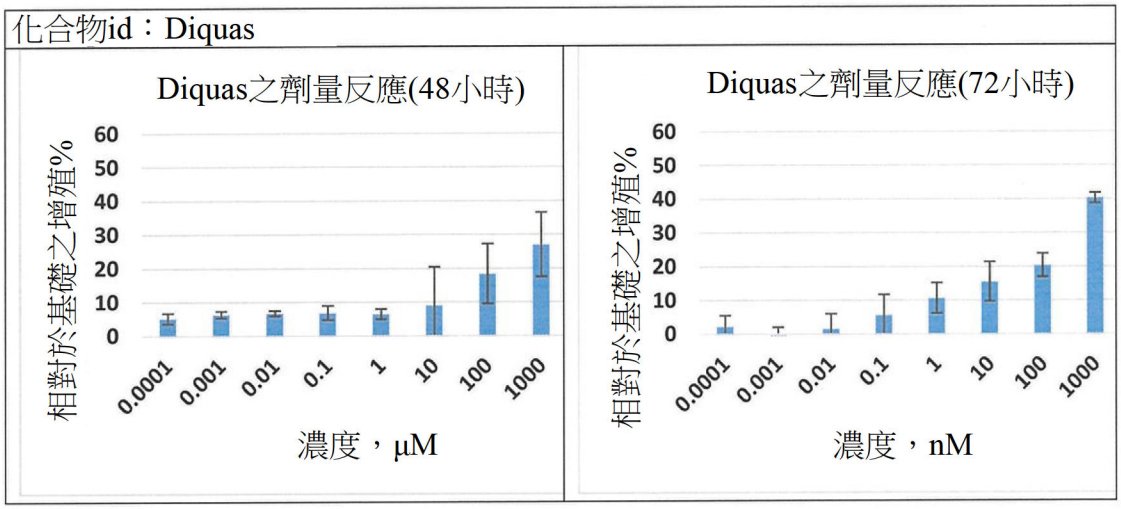
【圖2Y】


化合物id：YDE-053
YDE-053之劑量反應(48小時)
相對於基礎之增殖%
濃度，nM
YDE-053之劑量反應(72小時)
相對於基礎之增殖%
濃度，nM

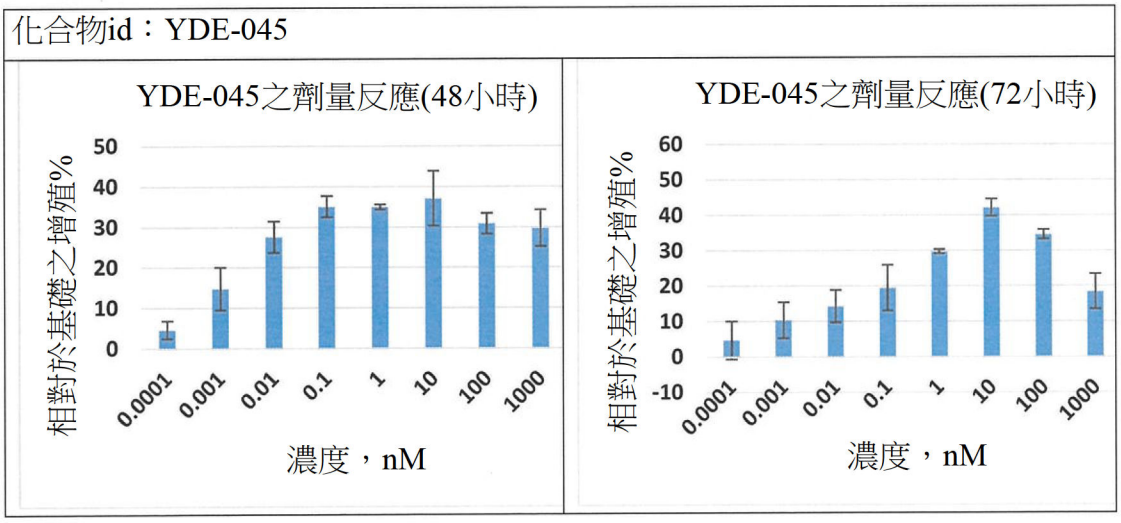
【圖2Z】



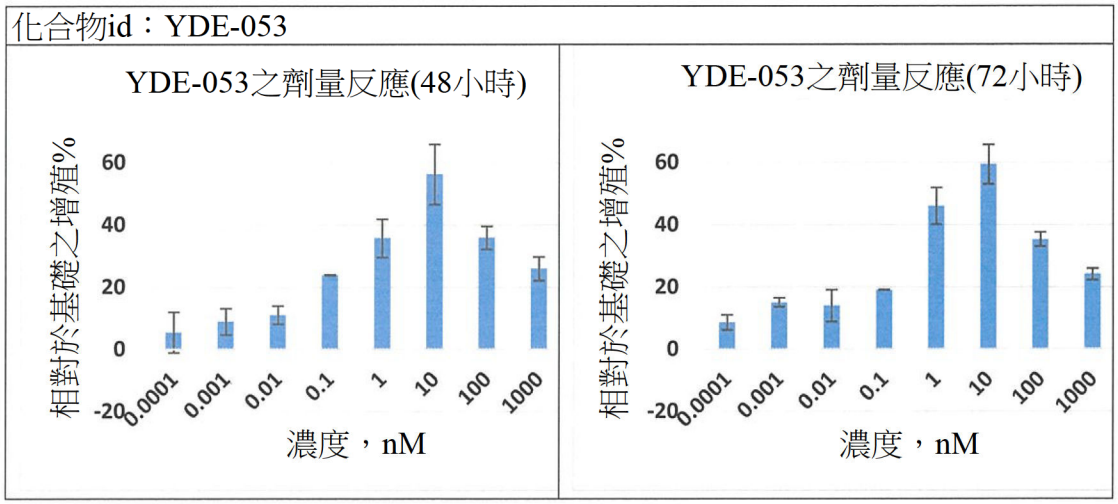
【圖2AA】



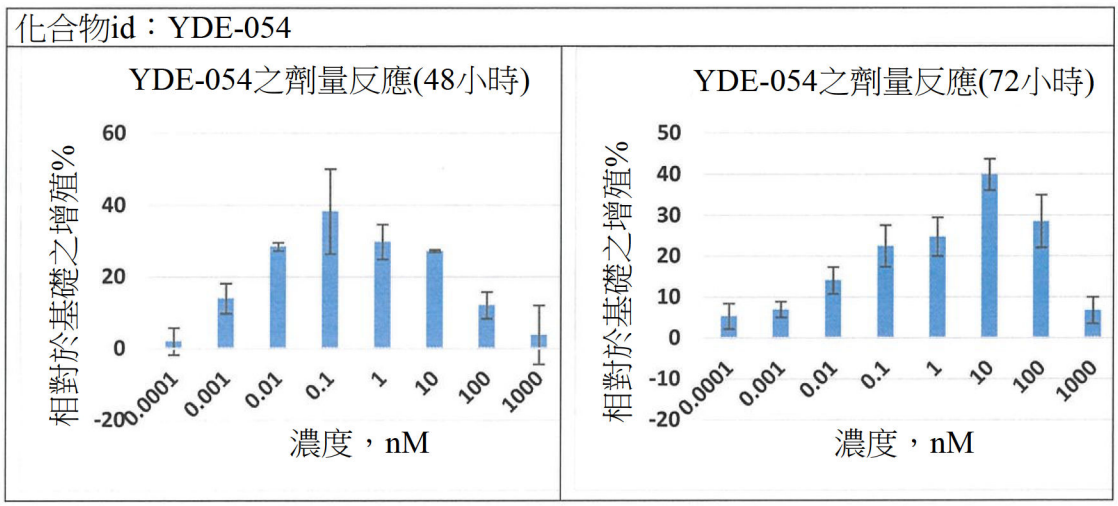
【圖2AB】



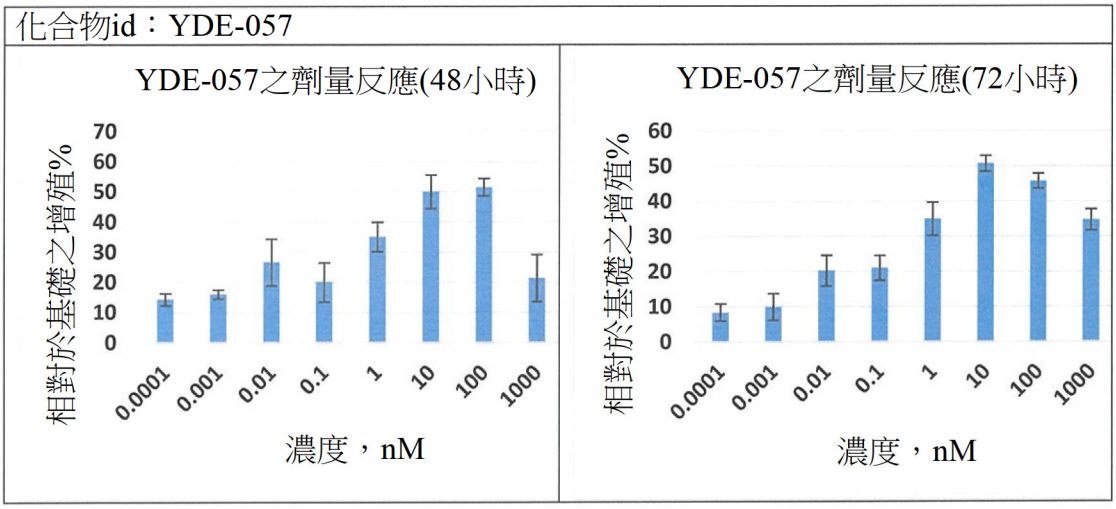
【圖2AC】



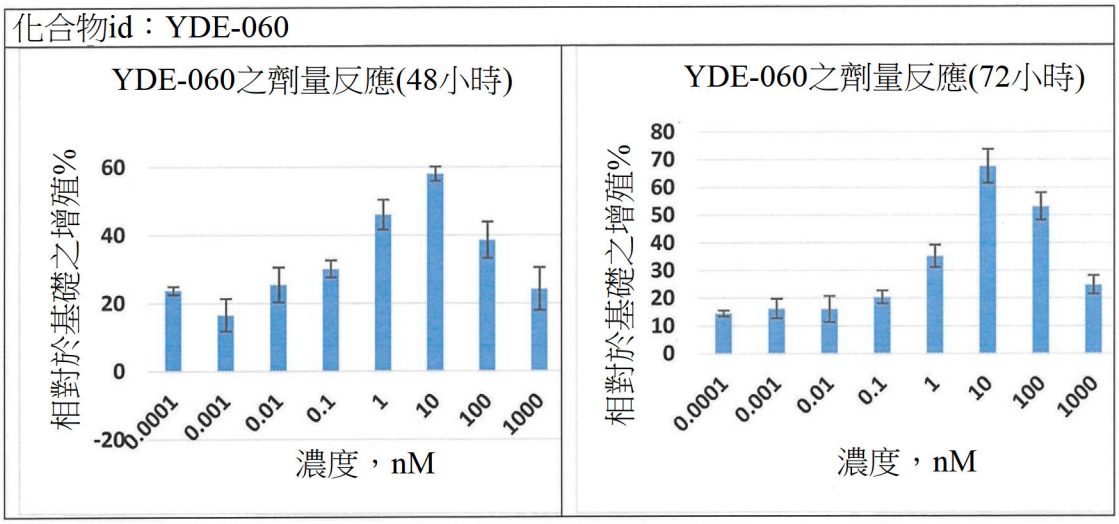
【圖2AD】



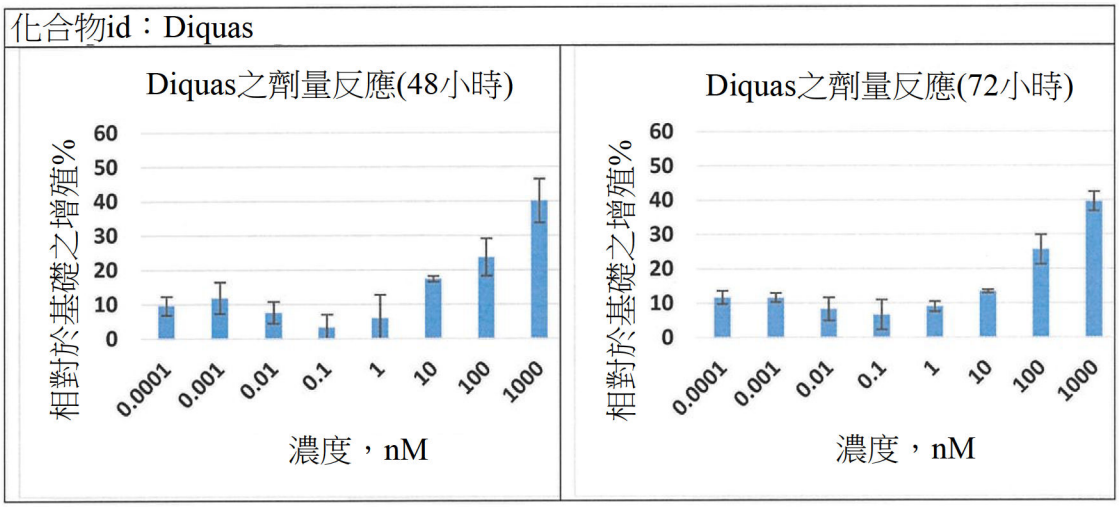
【圖2AE】



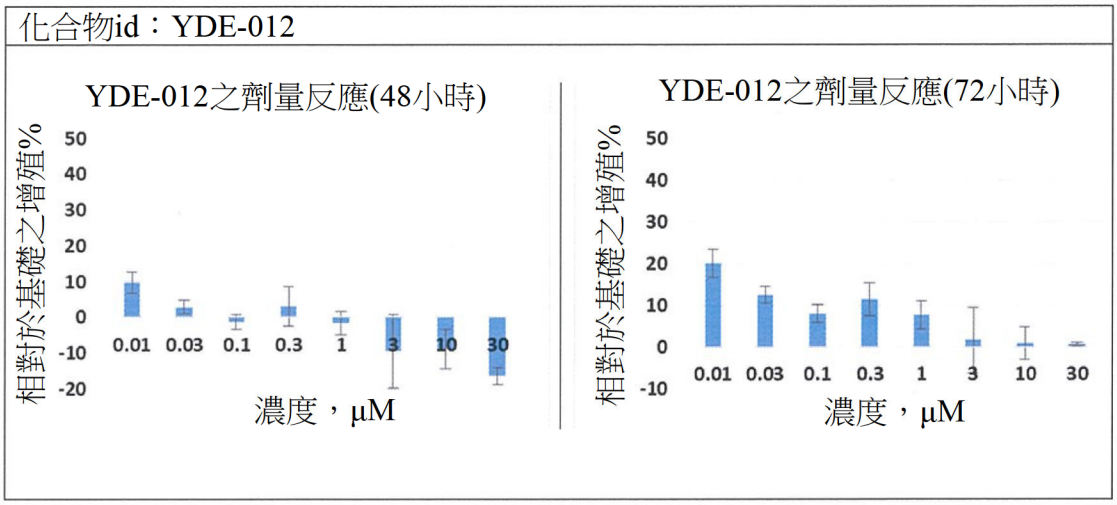
【圖2AF】


化合物id：YDE-060
YDE-060之劑量反應(48小時)
相對於基礎之增殖%
60
40
20
0
-20
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
濃度，nM
YDE-060之劑量反應(72小時)
相對於基礎之增殖%
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
濃度，nM

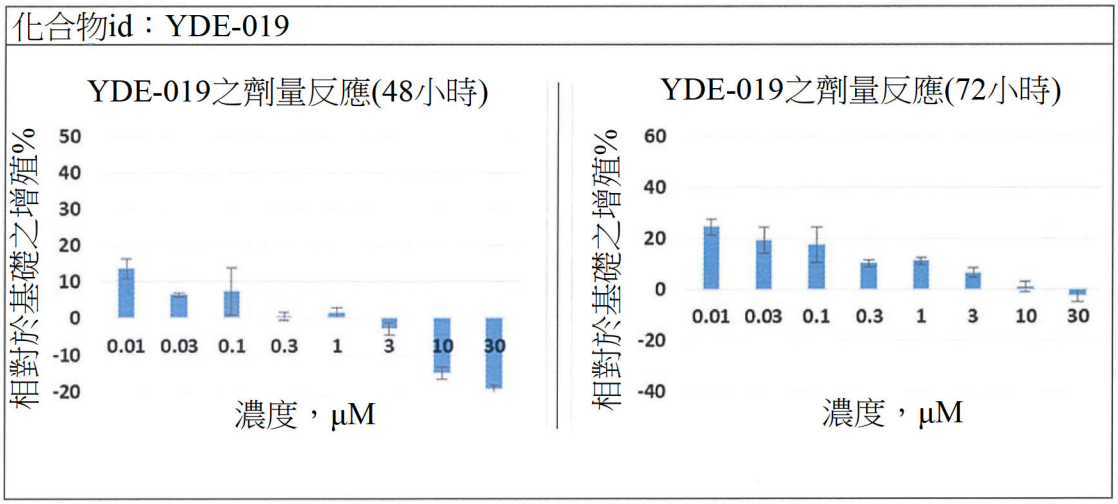
【圖2AG】


化合物id：Diquas
Diquas之劑量反應(48小時)
相對於基礎之增殖%
60
50
40
30
20
10
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
濃度，nM
Diquas之劑量反應(72小時)
相對於基礎之增殖%
60
50
40
30
20
10
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
濃度，nM

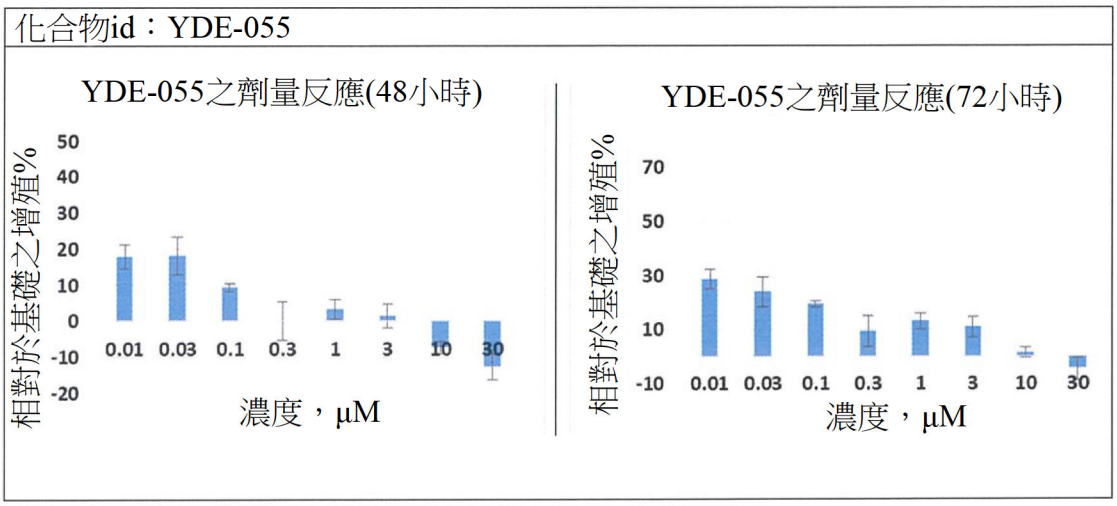
【圖2AH】



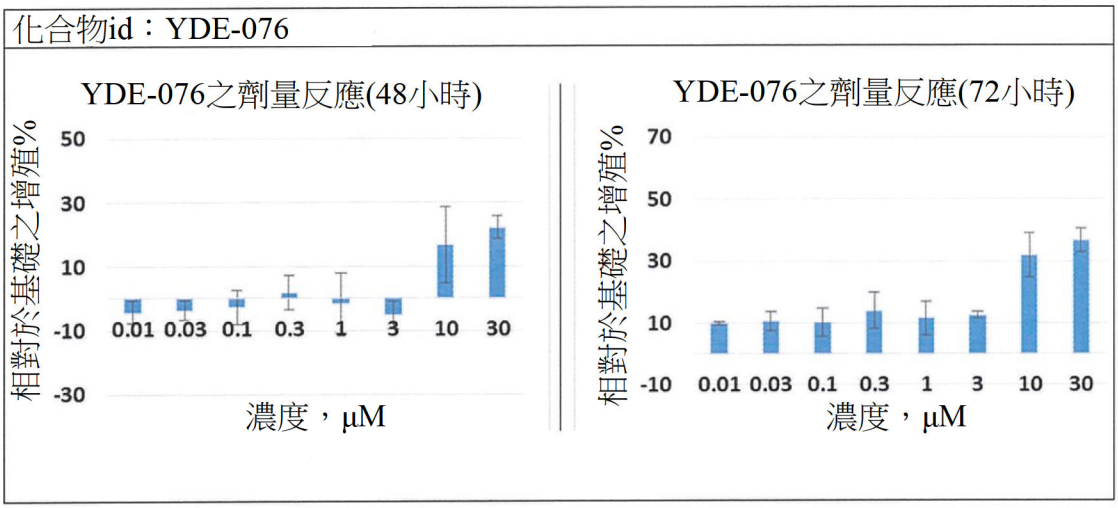
【圖2AI】



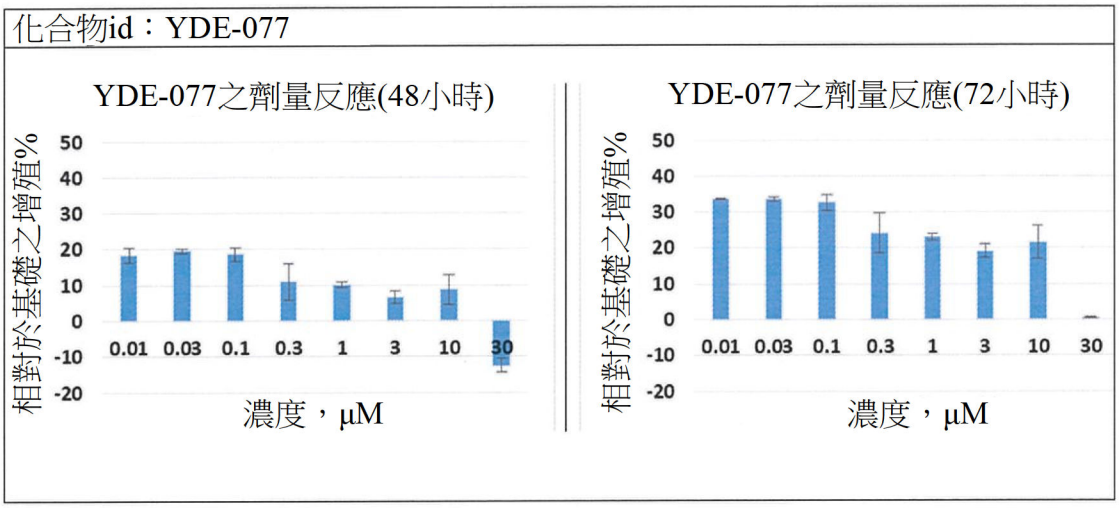
【圖2AJ】



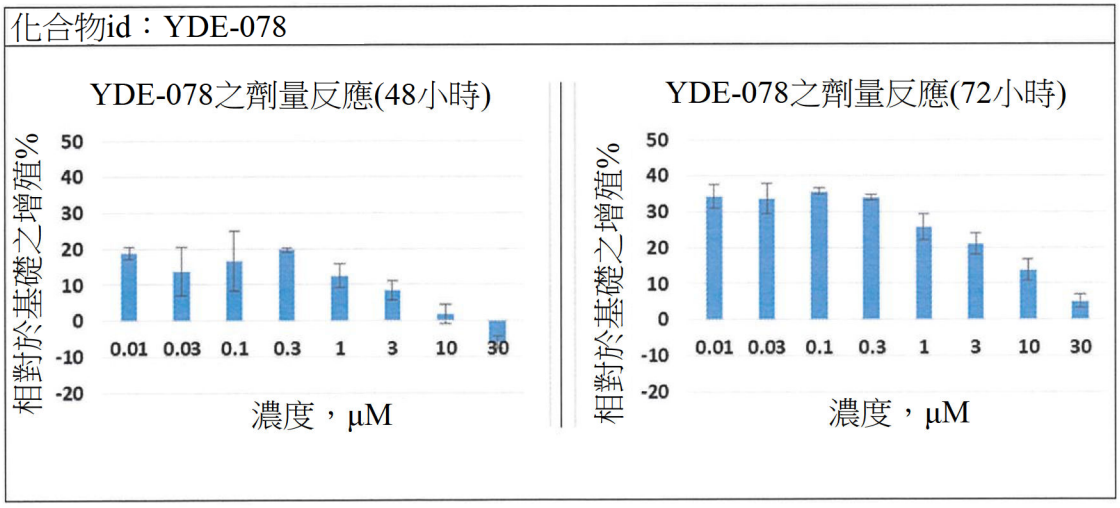
【圖2AK】



【圖2AL】

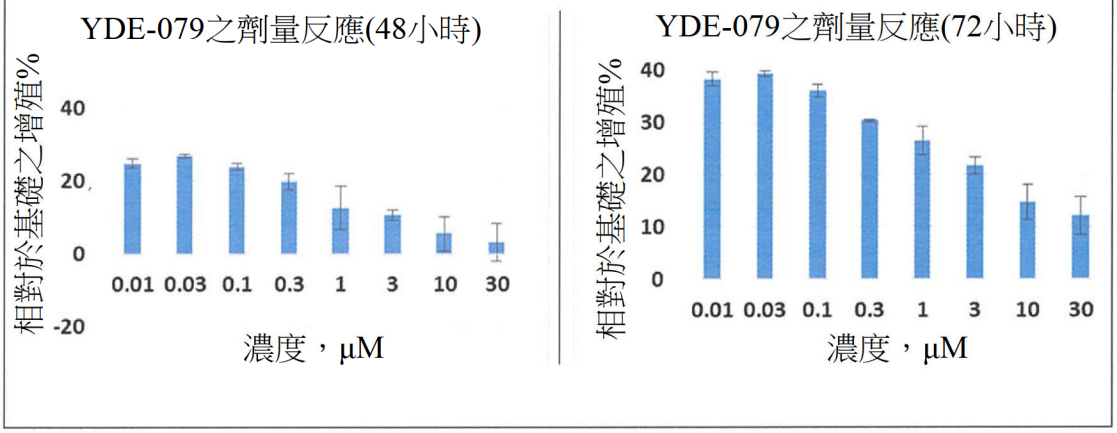


【圖2AM】



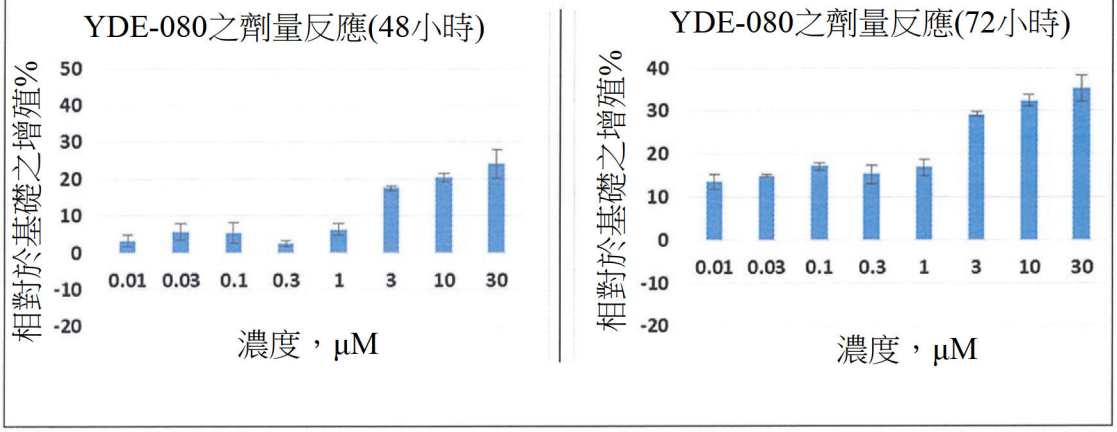
【圖2AN】

化合物id：YDE-079



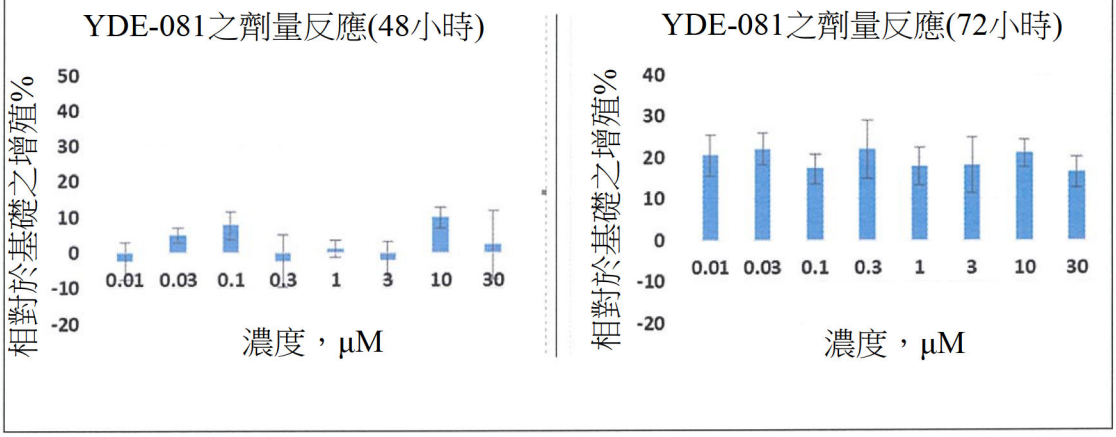
【圖2AO】

化合物id：YDE-080

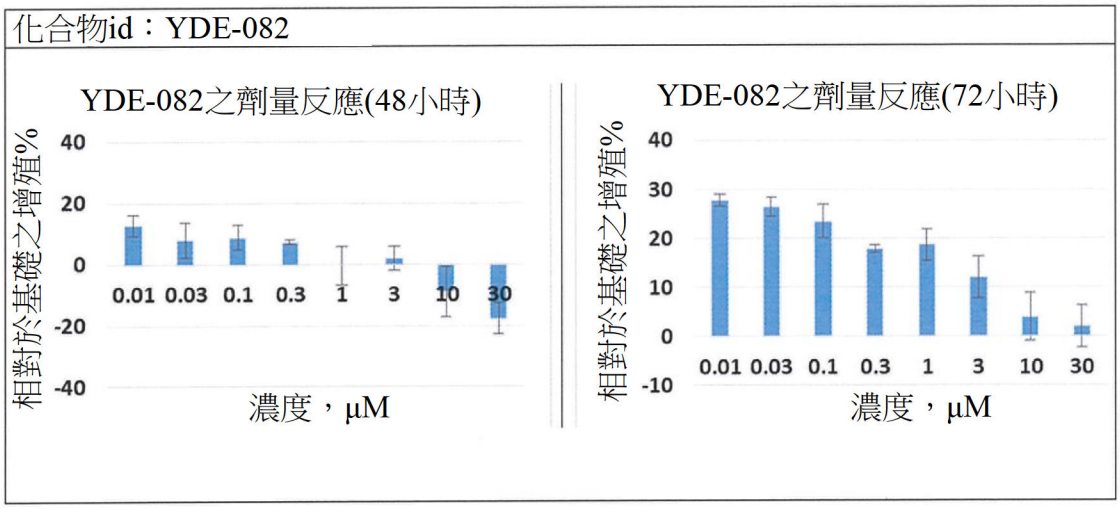


【圖2AP】

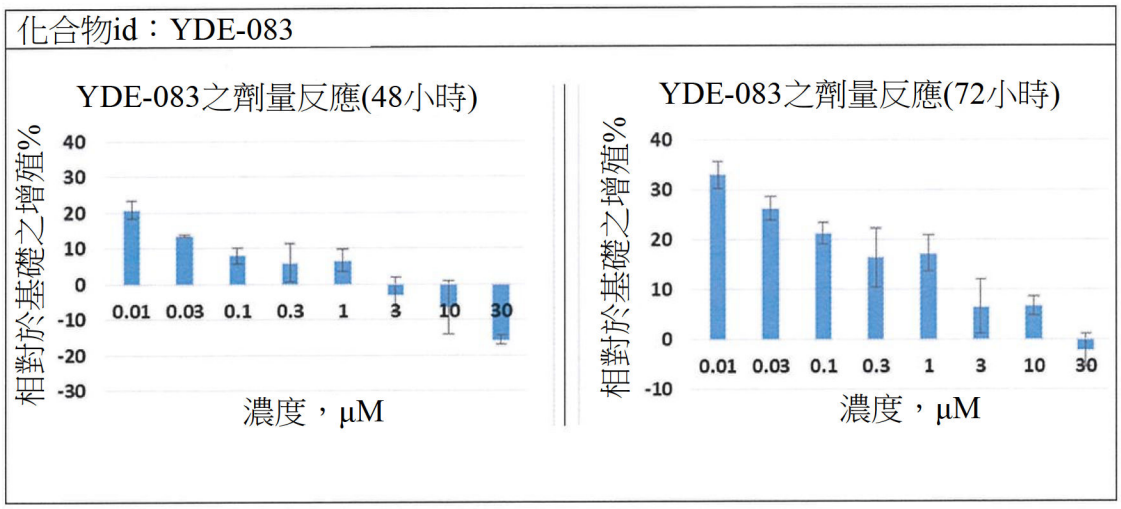
化合物id：YDE-081



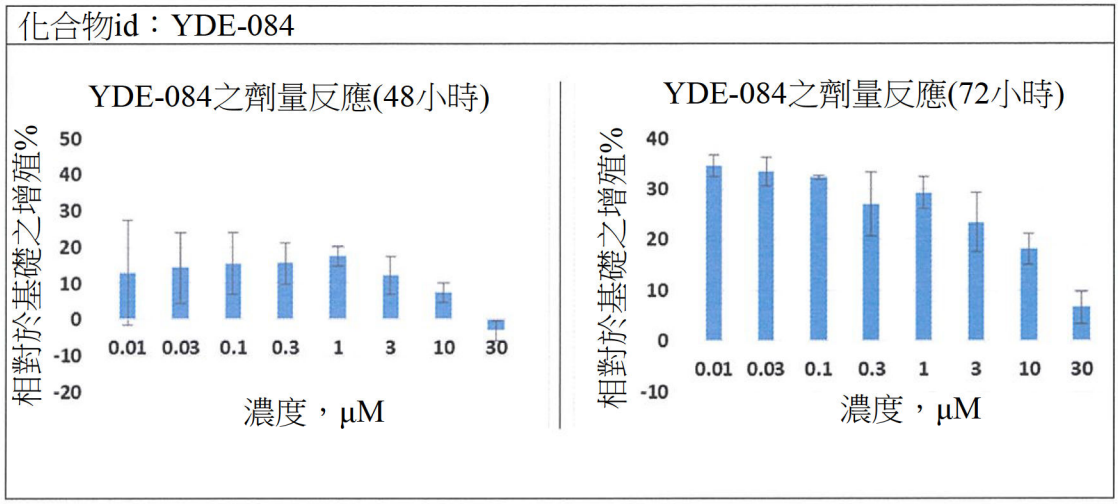
【圖2AQ】


化合物id：YDE-082
YDE-082之劑量反應(48小時)
相對於基礎之增殖%
40
20
0
-20
-40
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM
YDE-082之劑量反應(72小時)
相對於基礎之增殖%
40
30
20
10
0
-10
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM

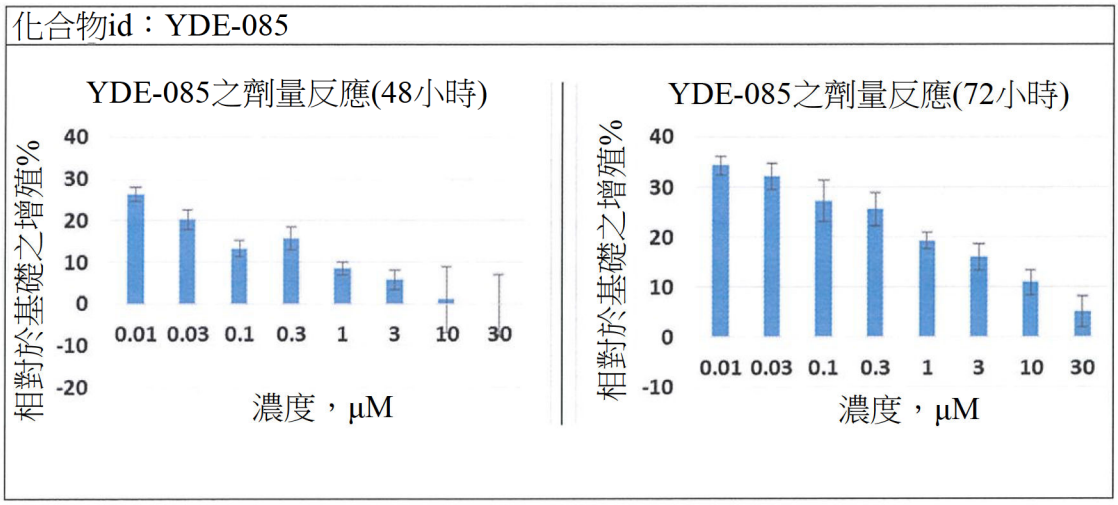
【圖2AR】


化合物id：YDE-083
YDE-083之劑量反應(48小時)
相對於基礎之增殖%
40
30
20
10
0
-10
-20
-30
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM
YDE-083之劑量反應(72小時)
相對於基礎之增殖%
40
30
20
10
0
-10
0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 10 30
濃度，μM

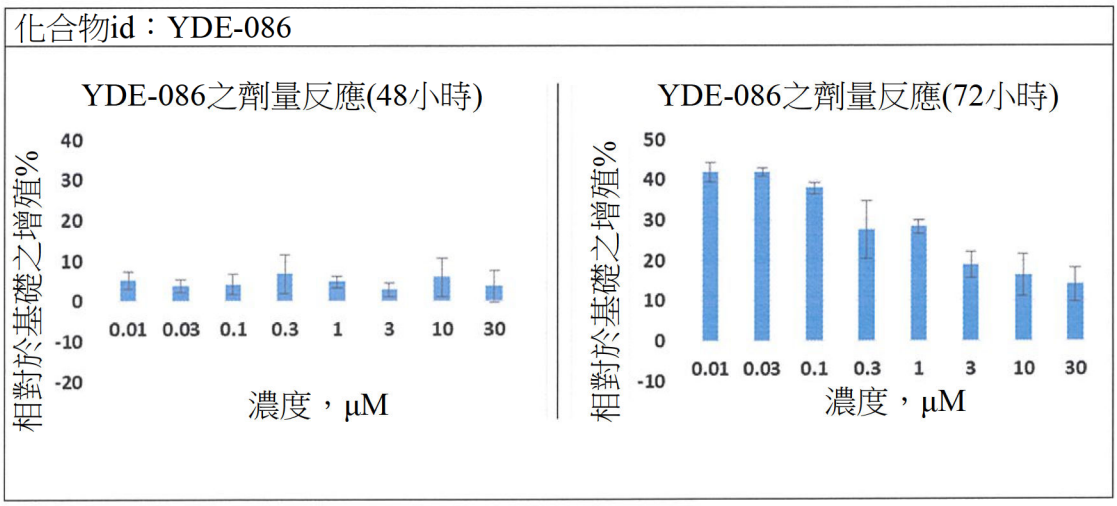
【圖2AS】



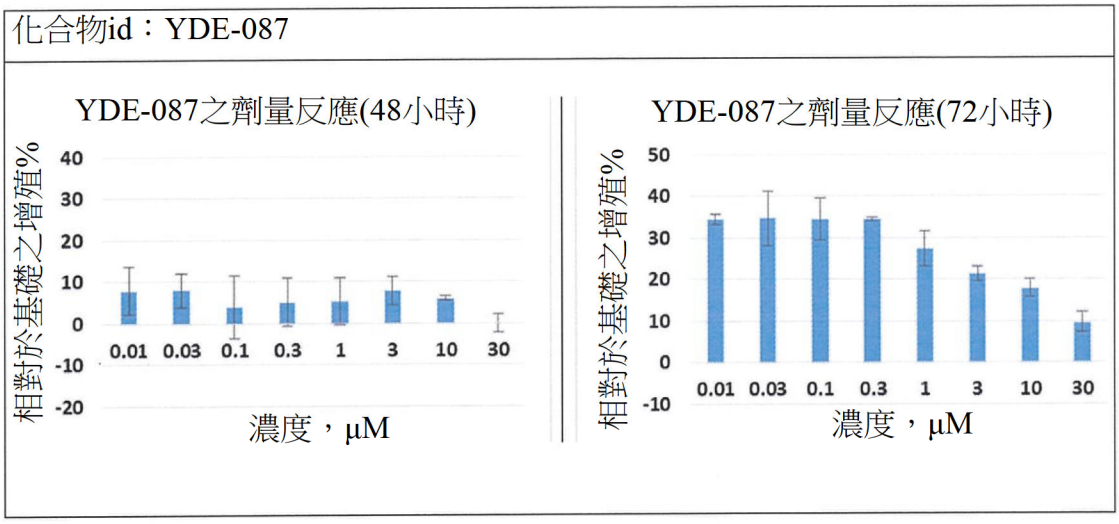
【圖2AT】



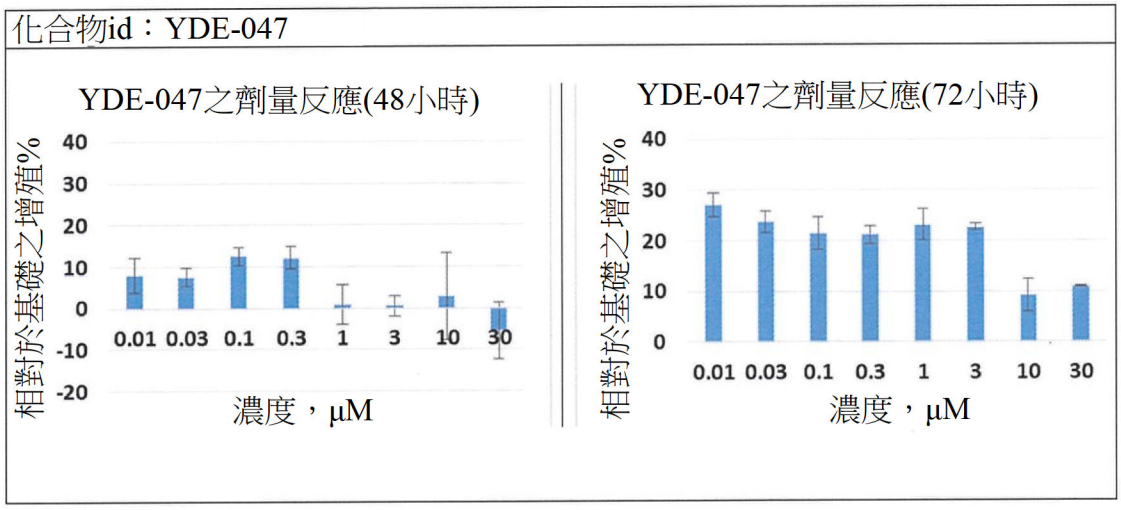
【圖2AU】



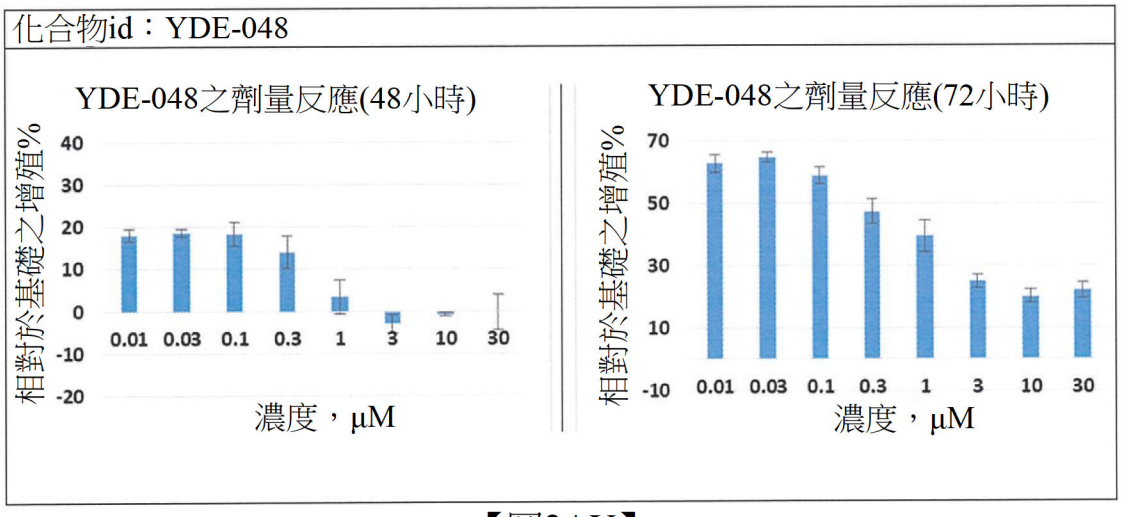
【圖2AV】



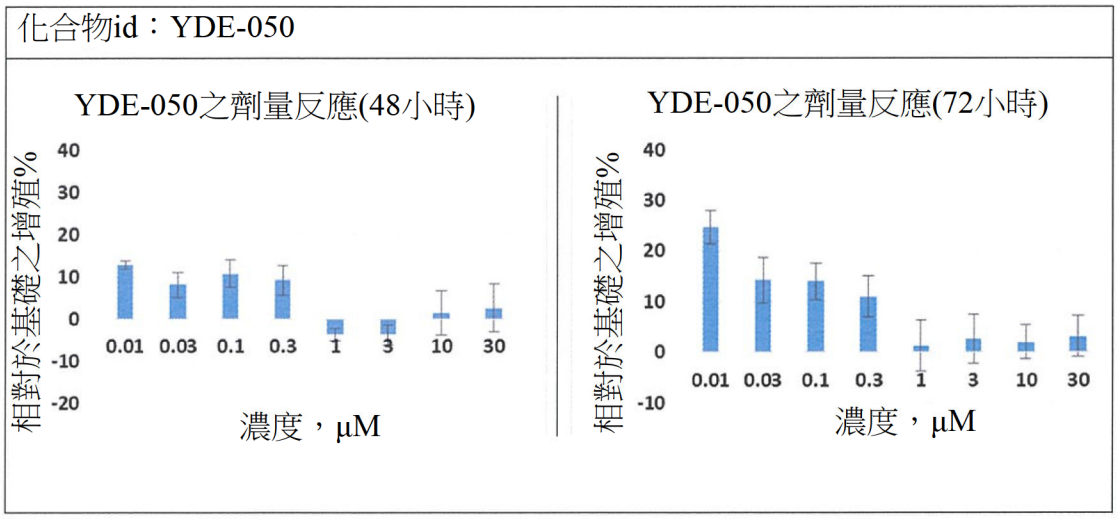
【圖2AW】



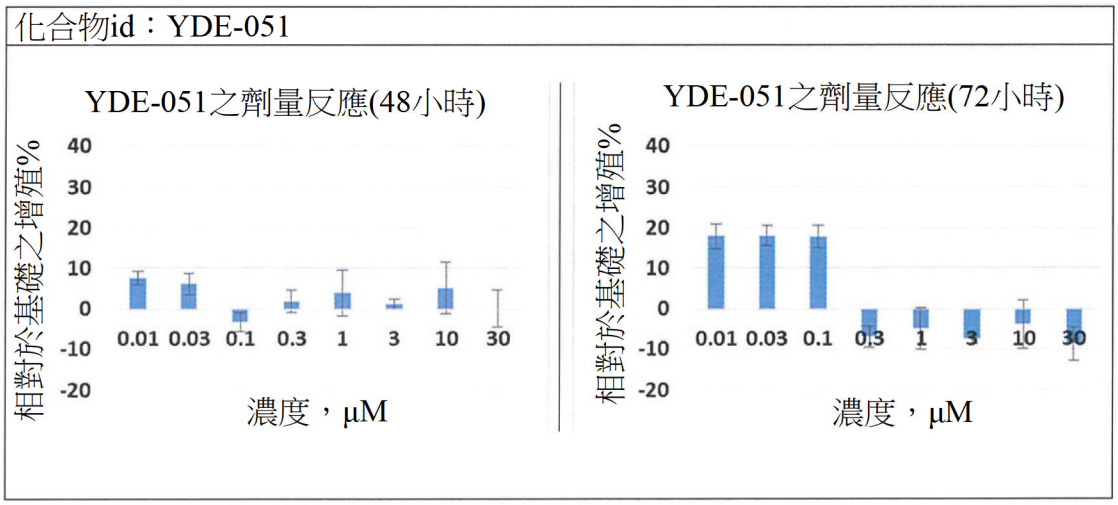
【圖2AX】



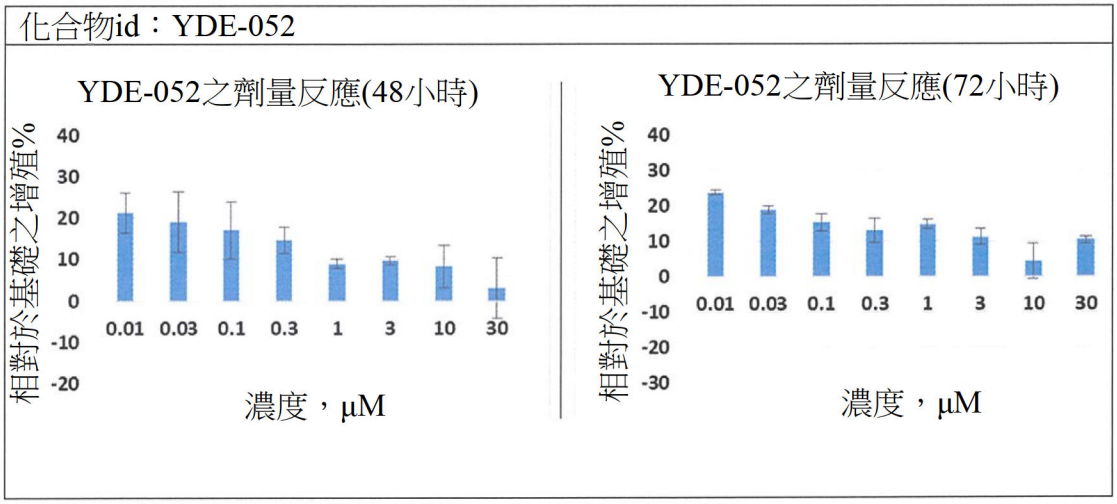
【圖2AY】



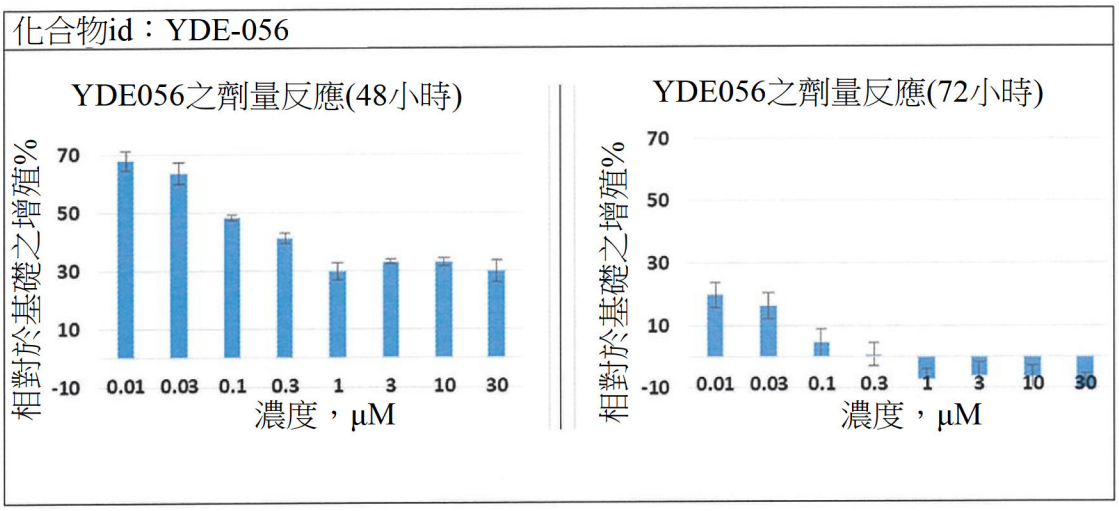
【圖2AZ】



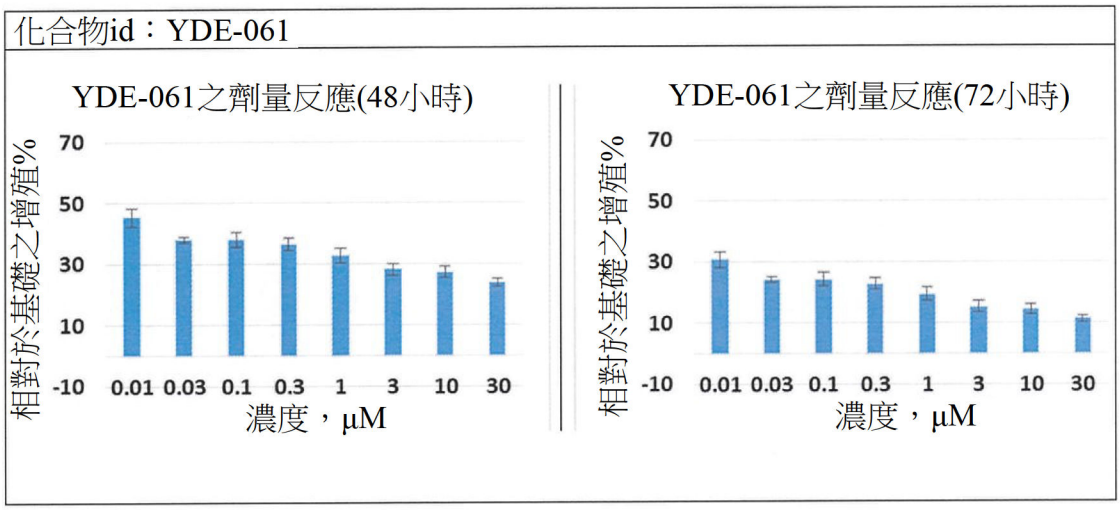
【圖2BA】



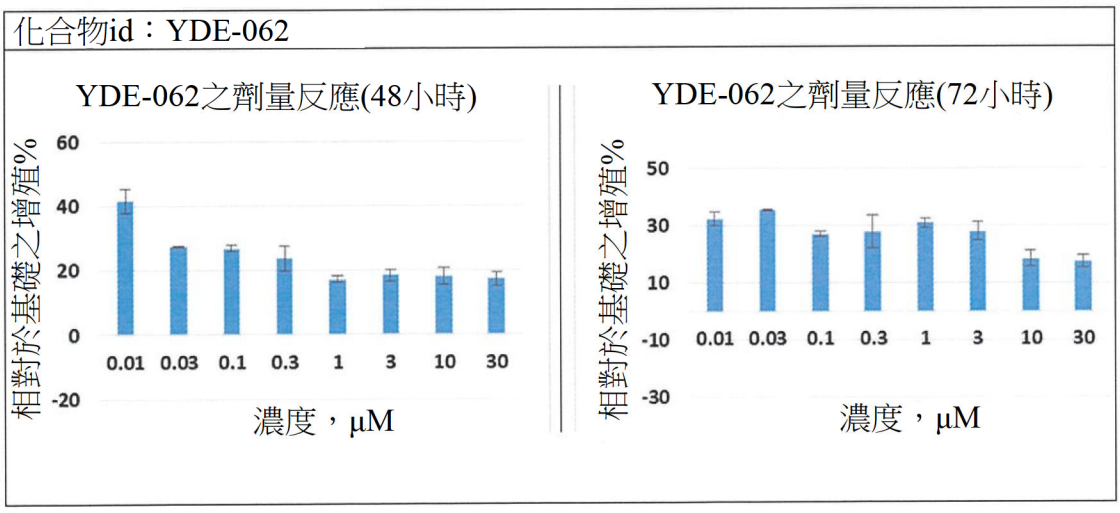
【圖2BB】



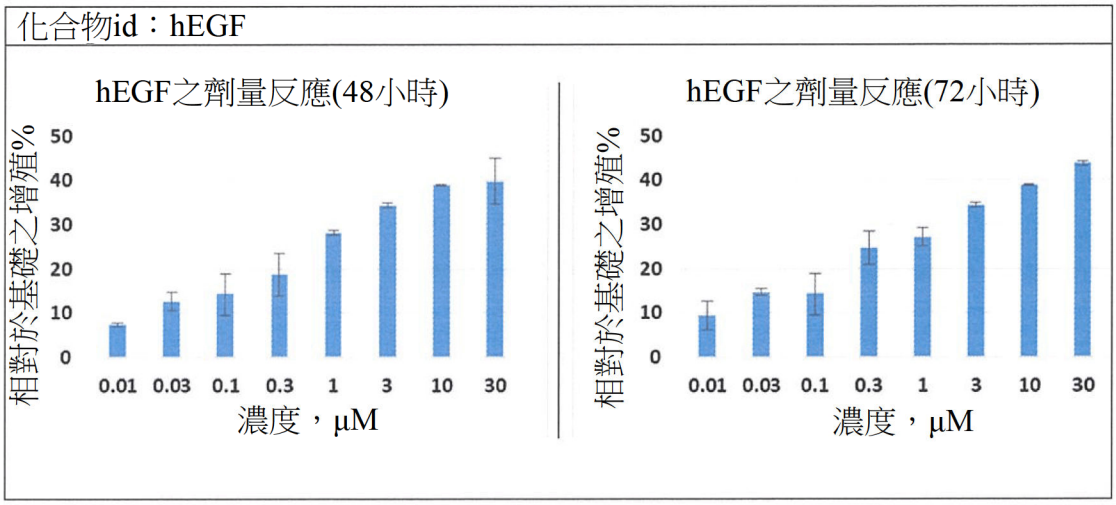
【圖2BC】



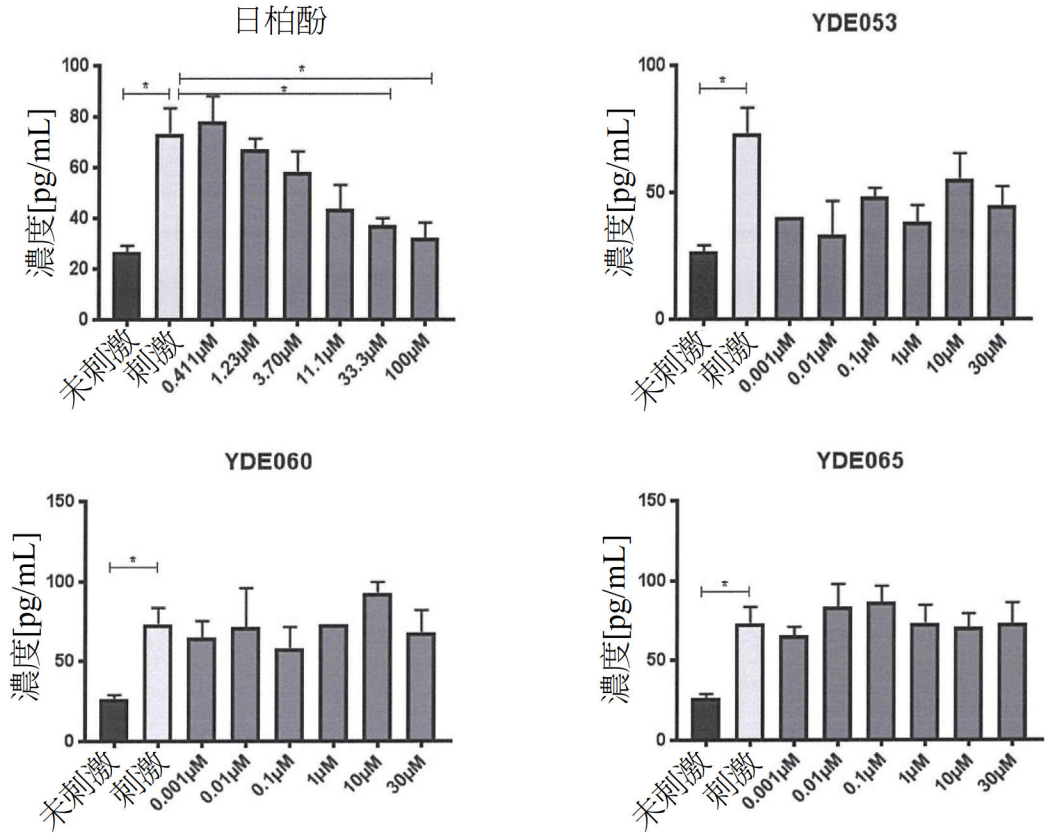
【圖2BD】



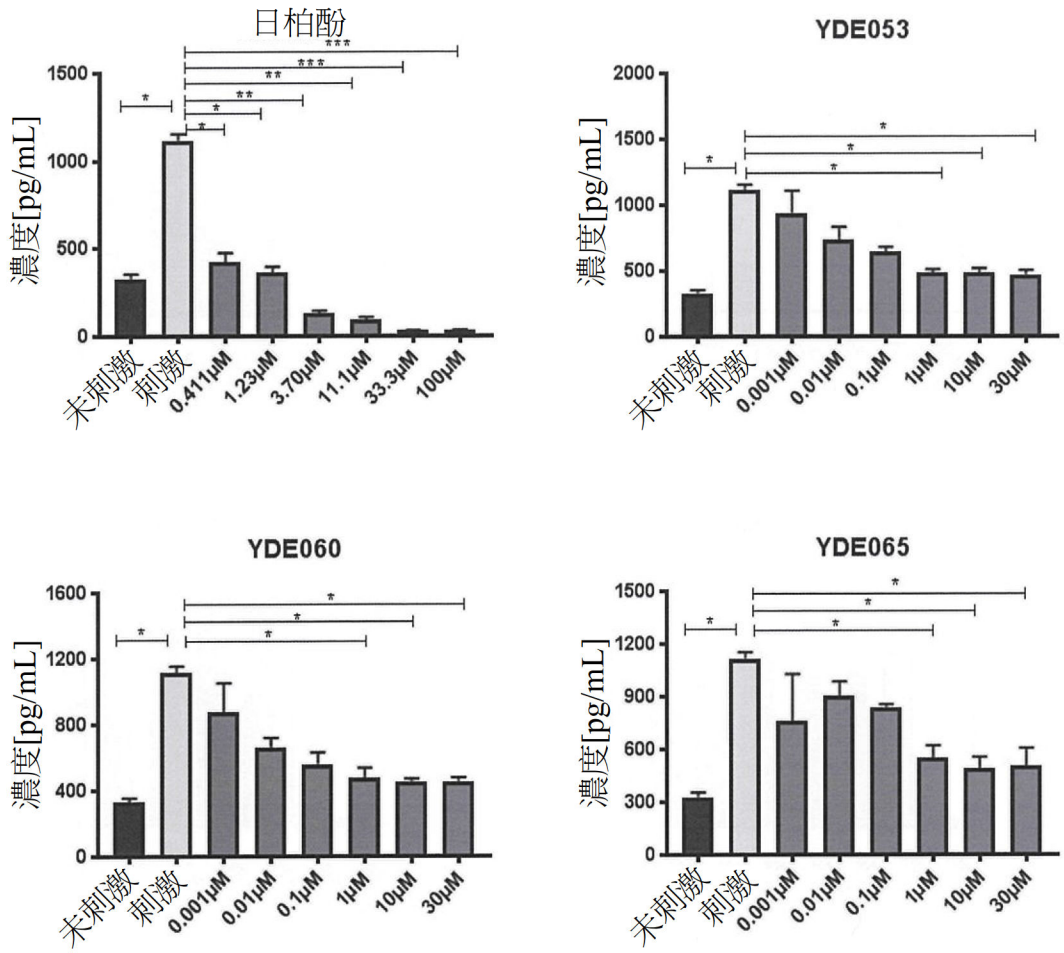
【圖2BE】


化合物id：hEGF
hEGF之劑量反應(48小時)
相對於基礎之增殖%
0
10
20
30
40
50
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
30
濃度，μM
hEGF之劑量反應(72小時)
相對於基礎之增殖%
0
10
20
30
40
50
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
30
濃度，μM

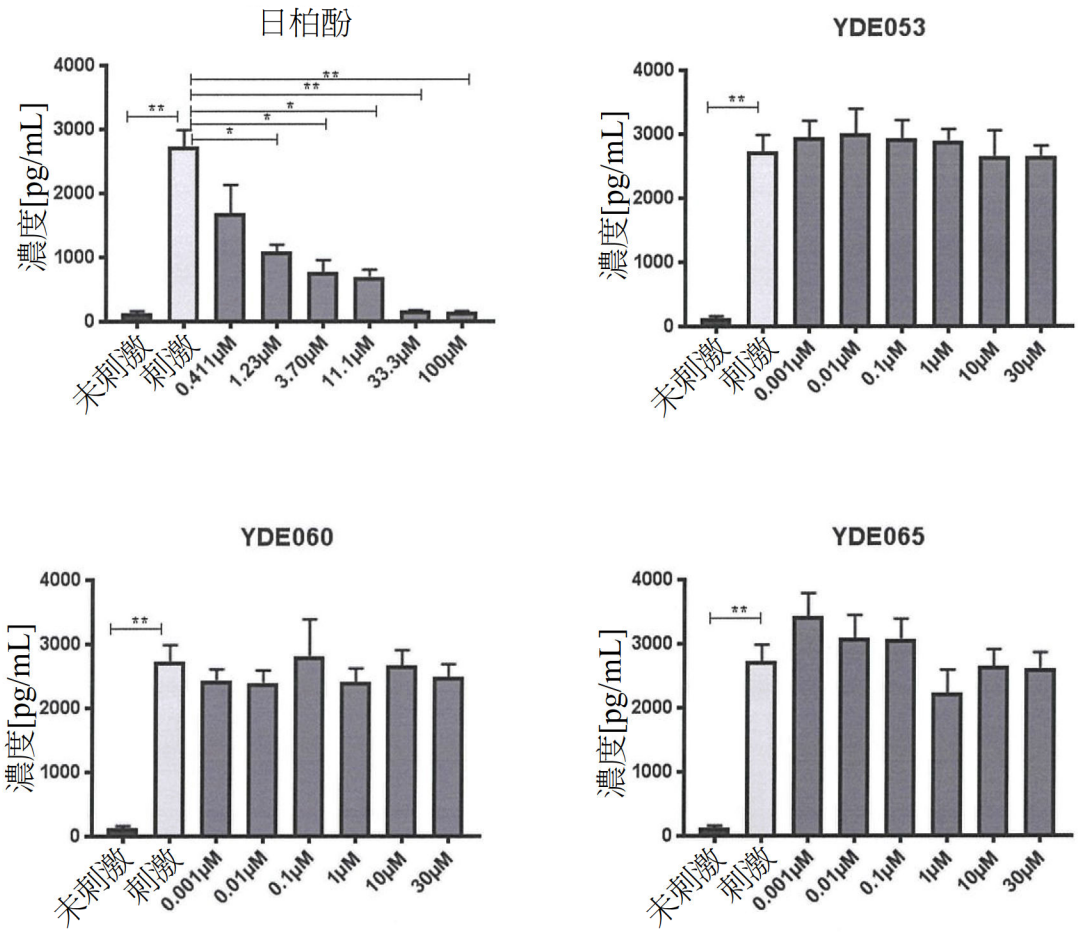
【圖2BF】


日柏酚
濃度[pg/mL]
0
20
40
60
80
100
未刺激
刺激
0.411μM
1.23μM
3.70μM
11.1μM
33.3μM
100μM
YDE053
濃度[pg/mL]
0
50
100
未刺激
刺激
0.001μM
0.01μM
0.1μM
1μM
10μM
30μM
YDE060
濃度[pg/mL]
0
50
100
150
未刺激
刺激
0.001μM
0.01μM
0.1μM
1μM
10μM
30μM
YDE065
濃度[pg/mL]
0
50
100
150
未刺激
刺激
0.001μM
0.01μM
0.1μM
1μM
10μM
30μM

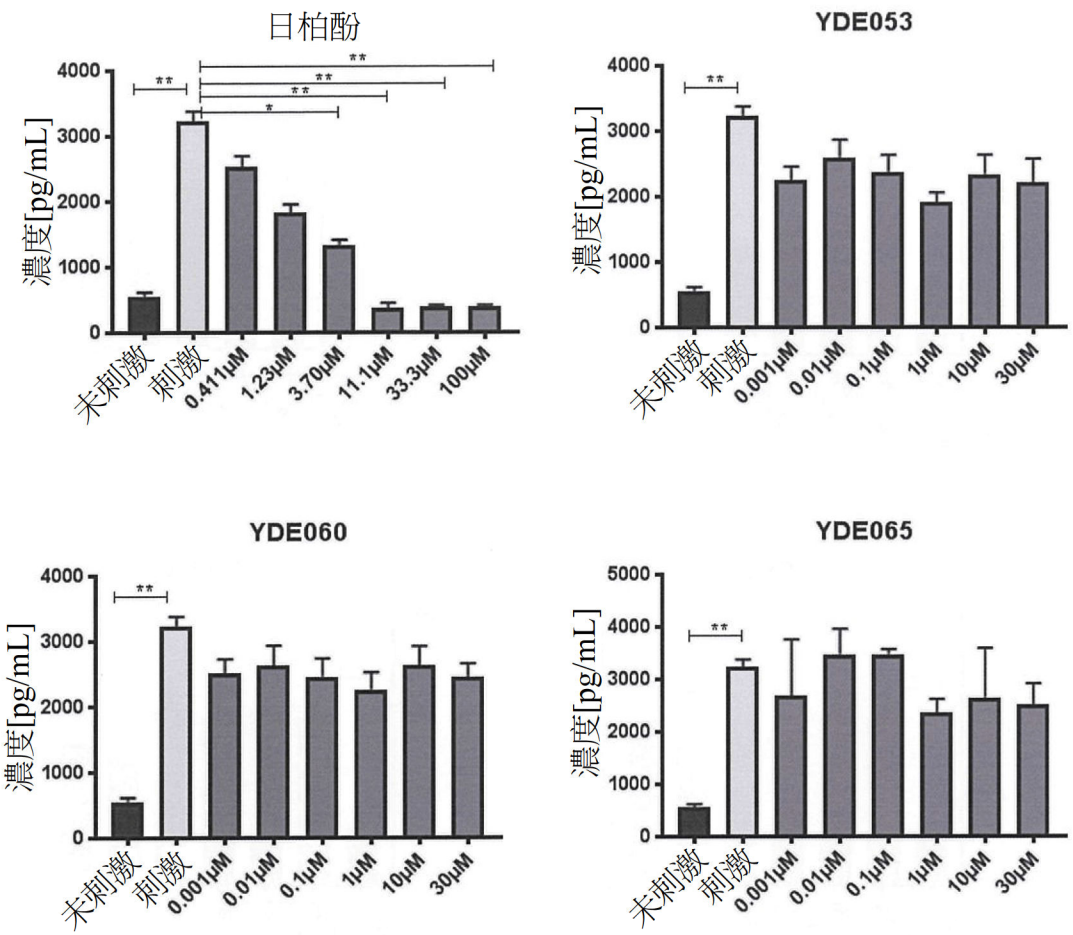
【圖3】


日柏酚
濃度[pg/mL]
1500
1000
500
0
未刺激
刺激
0.411μM
1.23μM
3.70μM
11.1μM
33.3μM
100μM
YDE053
濃度[pg/mL]
2000
1500
1000
500
0
未刺激
刺激
0.001μM
0.01μM
0.1μM
1μM
10μM
30μM
YDE060
濃度[pg/mL]
1600
1200
800
400
0
未刺激
刺激
0.001μM
0.01μM
0.1μM
1μM
10μM
30μM
YDE065
濃度[pg/mL]
1500
1200
900
600
300
0
未刺激
刺激
0.001μM
0.01μM
0.1μM
1μM
10μM
30μM

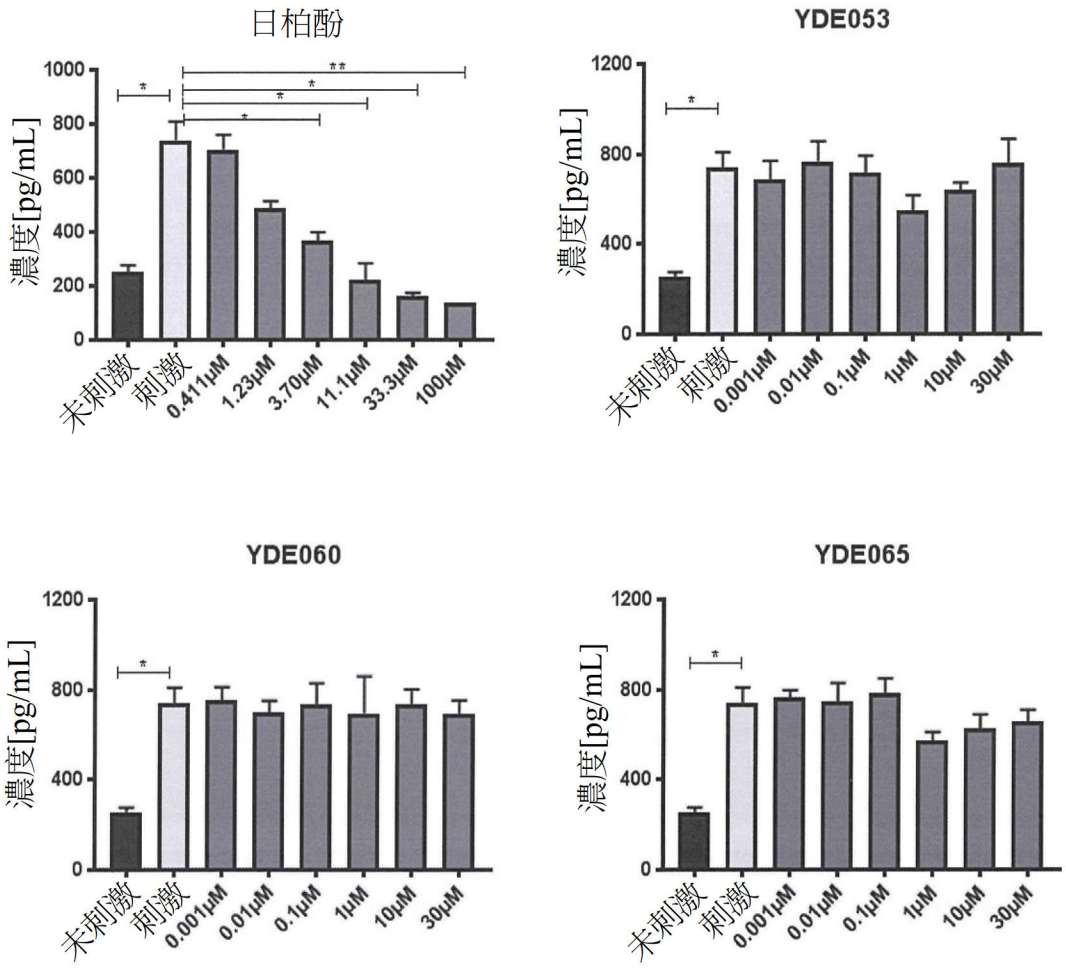
【圖3】(續)


日柏酚
濃度[pg/mL]
4000
3000
2000
1000
0
**
**
**
*
*
*
未刺激
刺激
0.411μM
1.23μM
3.70μM
11.1μM
33.3μM
100μM
YDE053
濃度[pg/mL]
**
未刺激
刺激
0.001μM
0.01μM
0.1μM
1μM
10μM
30μM
YDE060
濃度[pg/mL]
**
未刺激
刺激
0.001μM
0.01μM
0.1μM
1μM
10μM
30μM
YDE065
濃度[pg/mL]
**
未刺激
刺激
0.001μM
0.01μM
0.1μM
1μM
10μM
30μM

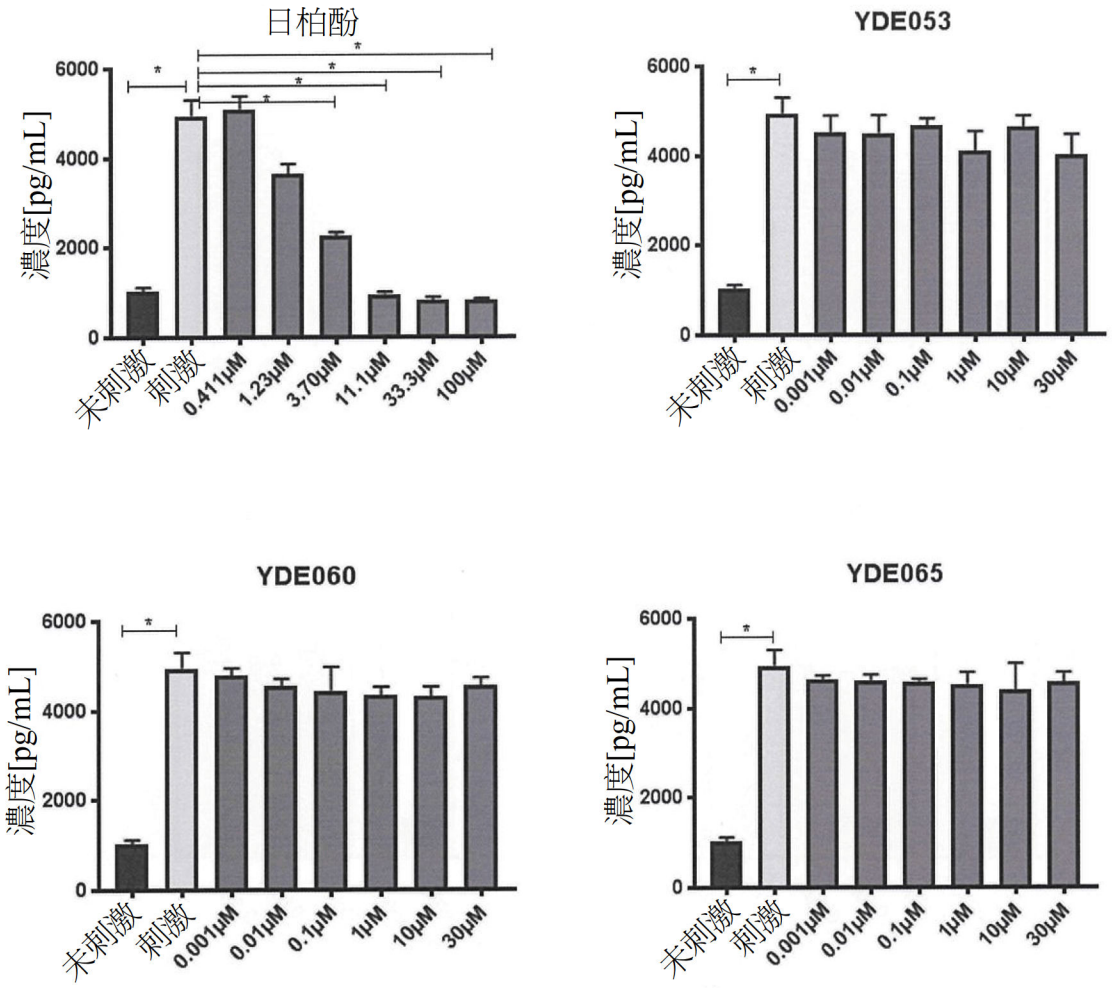
【圖3】(續)


日柏酚
濃度[pg/mL]
4000
3000
2000
1000
0
**
**
**
**
*
未刺激
刺激
0.411μM
1.23μM
3.70μM
11.1μM
33.3μM
100μM
YDE053
濃度[pg/mL]
4000
3000
2000
1000
0
**
未刺激
刺激
0.001μM
0.01μM
0.1μM
1μM
10μM
30μM
YDE060
濃度[pg/mL]
4000
3000
2000
1000
0
**
未刺激
刺激
0.001μM
0.01μM
0.1μM
1μM
10μM
30μM
YDE065
濃度[pg/mL]
5000
4000
3000
2000
1000
0
**
未刺激
刺激
0.001μM
0.01μM
0.1μM
1μM
10μM
30μM

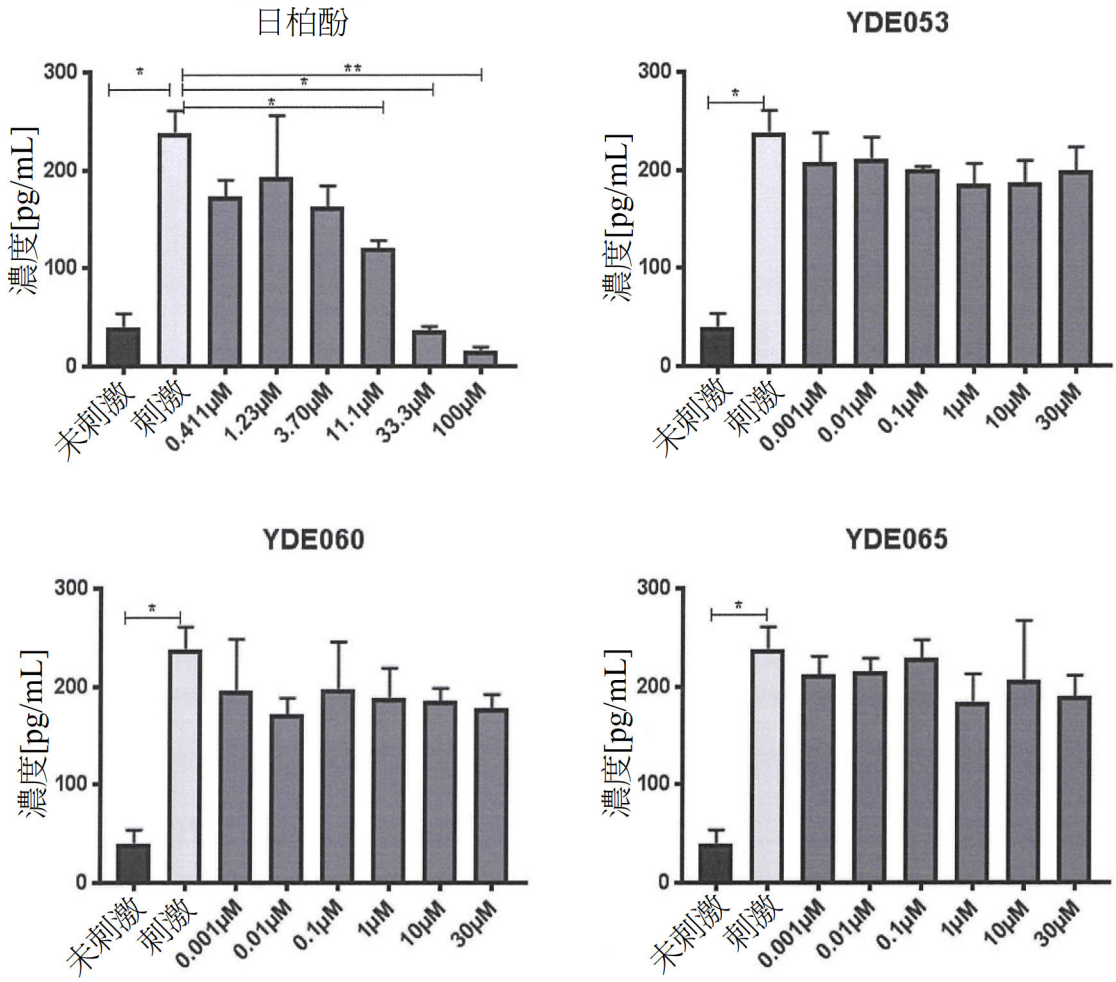
【圖3】(續)


日柏酚
濃度[pg/mL]
1000
800
600
400
200
0
未刺激
刺激
0.411μM
1.23μM
3.70μM
11.1μM
33.3μM
100μM
YDE053
濃度[pg/mL]
1200
800
400
0
未刺激
刺激
0.001μM
0.01μM
0.1μM
1μM
10μM
30μM
YDE060
濃度[pg/mL]
1200
800
400
0
未刺激
刺激
0.001μM
0.01μM
0.1μM
1μM
10μM
30μM
YDE065
濃度[pg/mL]
1200
800
400
0
未刺激
刺激
0.001μM
0.01μM
0.1μM
1μM
10μM
30μM

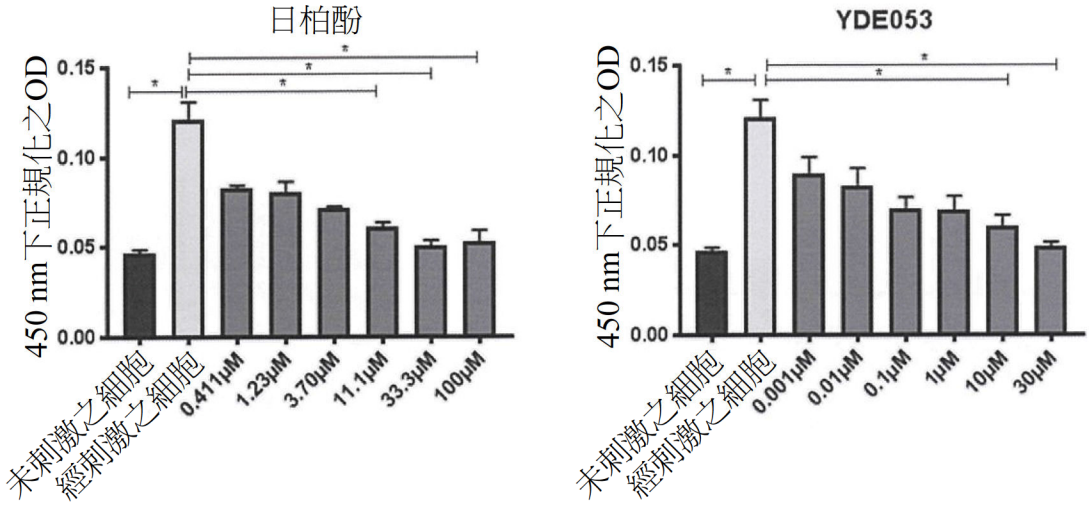
【圖3】(續)


日柏酚
YDE053
YDE060
YDE065
濃度[pg/mL]
6000
4000
2000
0
未刺激
刺激
0.411μM
1.23μM
3.70μM
11.1μM
33.3μM
100μM
0.001μM
0.01μM
0.1μM
1μM
10μM
30μM

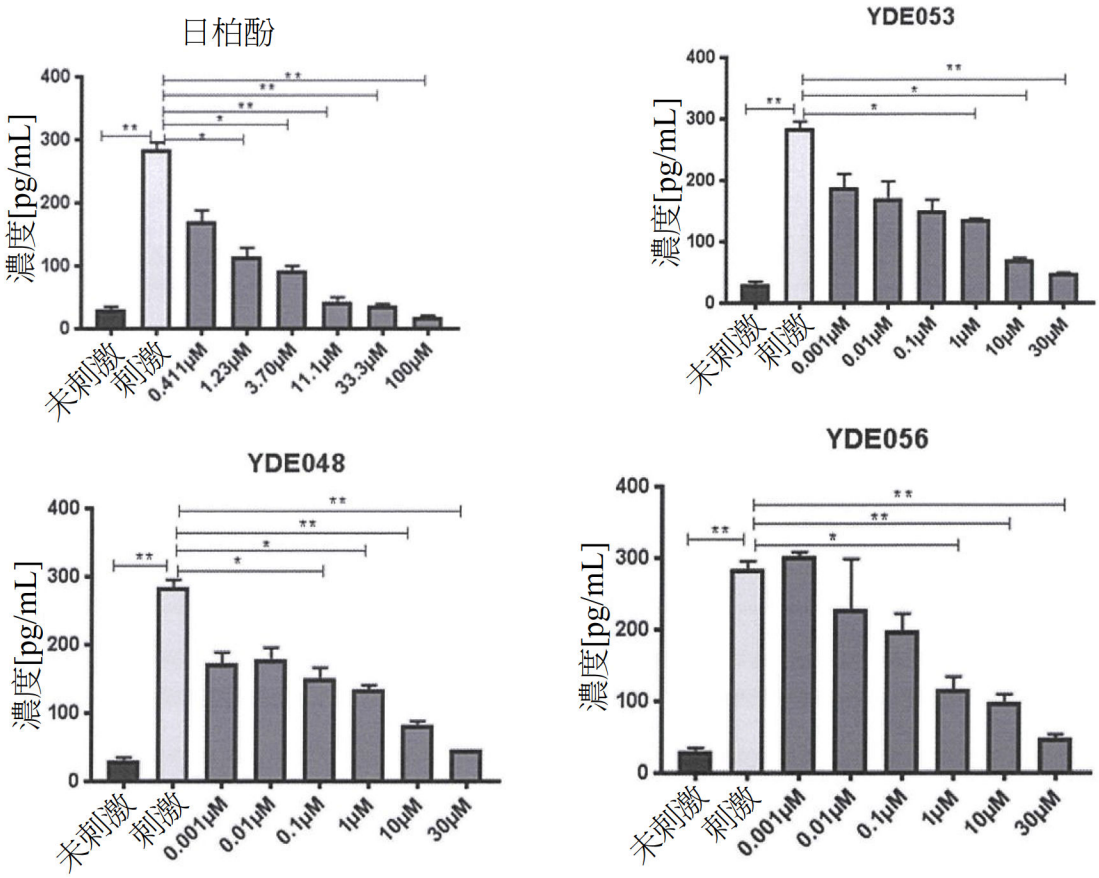
【圖3】(續)


日柏酚
YDE053
YDE060
YDE065
濃度[pg/mL]
300
200
100
0
*
**
未刺激
刺激
0.411μM
1.23μM
3.70μM
11.1μM
33.3μM
100μM
0.001μM
0.01μM
0.1μM
1μM
10μM
30μM

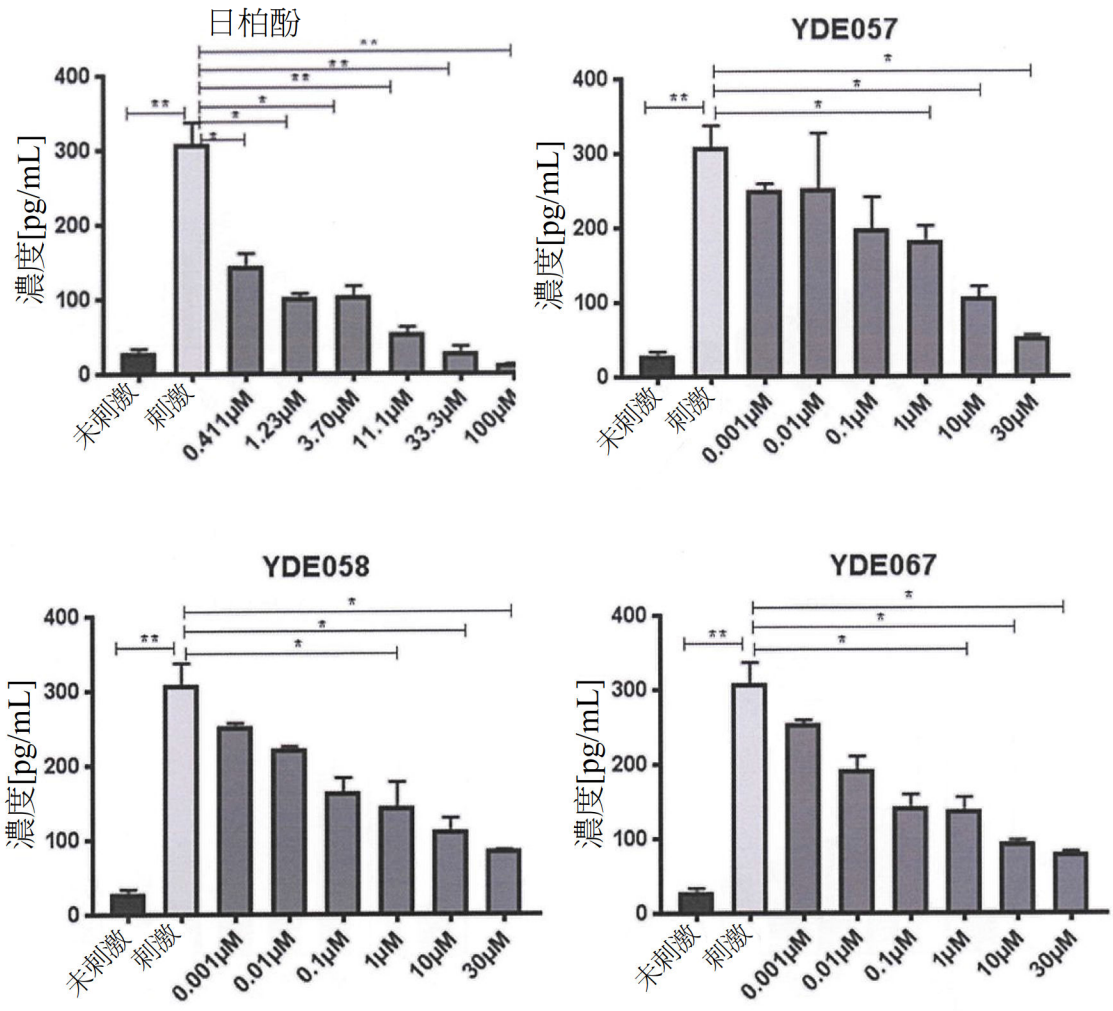
【圖3】(續)


日柏酚
450 nm下正規化之OD
0.15
0.10
0.05
0.00
未刺激之細胞
經刺激之細胞
0.411μM
1.23μM
3.70μM
11.1μM
33.3μM
100μM
YDE053
450 nm下正規化之OD
0.15
0.10
0.05
0.00
未刺激之細胞
經刺激之細胞
0.001μM
0.01μM
0.1μM
1μM
10μM
30μM

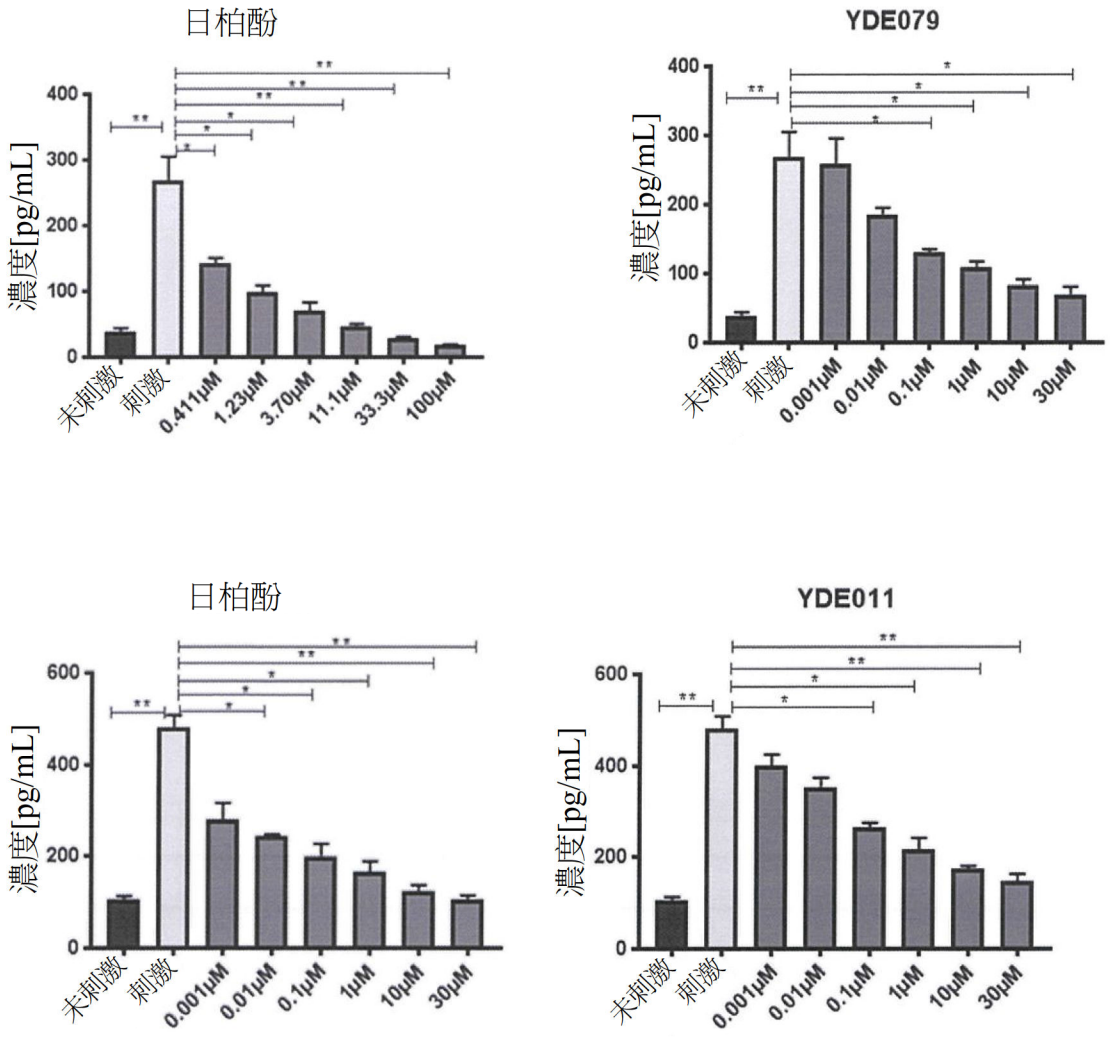
【圖4】


日柏酚
濃度[pg/mL]
400
300
200
100
0
未刺激
刺激
0.411μM
1.23μM
3.70μM
11.1μM
33.3μM
100μM
YDE053
濃度[pg/mL]
未刺激
刺激
0.001μM
0.01μM
0.1μM
1μM
10μM
30μM
YDE048
濃度[pg/mL]
未刺激
刺激
0.001μM
0.01μM
0.1μM
1μM
10μM
30μM
YDE056
濃度[pg/mL]
未刺激
刺激
0.001μM
0.01μM
0.1μM
1μM
10μM
30μM

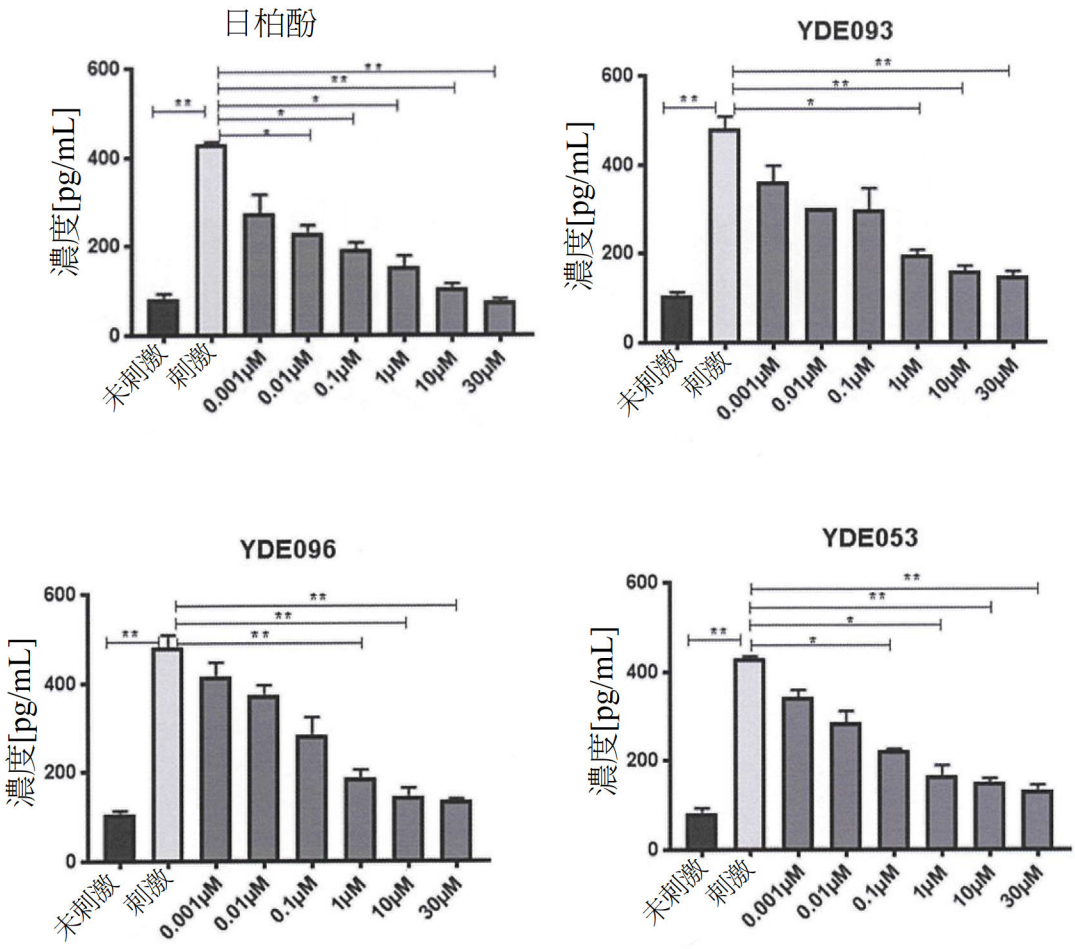
【圖5】


日柏酚
濃度[pg/mL]
400
300
200
100
0
未刺激
刺激
0.411μM
1.23μM
3.70μM
11.1μM
33.3μM
100μM
YDE057
濃度[pg/mL]
未刺激
刺激
0.001μM
0.01μM
0.1μM
1μM
10μM
30μM
YDE058
濃度[pg/mL]
未刺激
刺激
0.001μM
0.01μM
0.1μM
1μM
10μM
30μM
YDE067
濃度[pg/mL]
未刺激
刺激
0.001μM
0.01μM
0.1μM
1μM
10μM
30μM

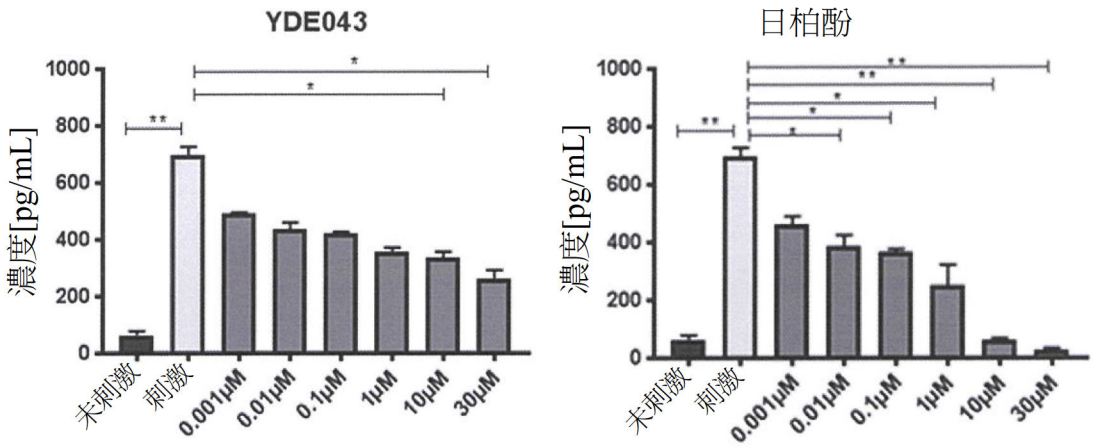
【圖5】(續)


日柏酚
濃度[pg/mL]
400
300
200
100
0
未刺激
刺激
0.411μM
1.23μM
3.70μM
11.1μM
33.3μM
100μM
YDE079
濃度[pg/mL]
400
300
200
100
0
未刺激
刺激
0.001μM
0.01μM
0.1μM
1μM
10μM
30μM
日柏酚
濃度[pg/mL]
600
400
200
0
未刺激
刺激
0.001μM
0.01μM
0.1μM
1μM
10μM
30μM
YDE011
濃度[pg/mL]
600
400
200
0
未刺激
刺激
0.001μM
0.01μM
0.1μM
1μM
10μM
30μM

【圖5】(續)

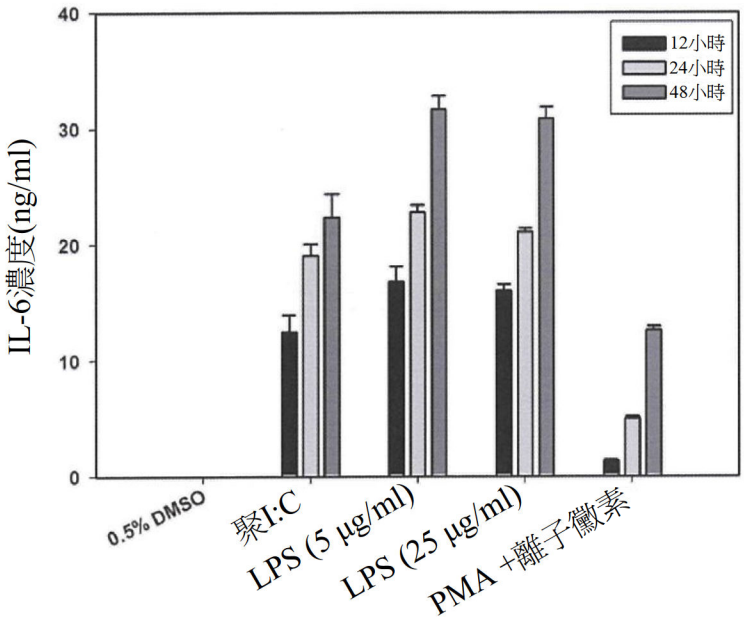

日柏酚
YDE093
YDE096
YDE053
濃度[pg/mL]
600
400
200
0
未刺激
刺激
0.001μM
0.01μM
0.1μM
1μM
10μM
30μM
**
*

【圖5】(續)


YDE043
日柏酚
濃度[pg/mL]
1000
800
600
400
200
0
**
*
未刺激
刺激
0.001μM
0.01μM
0.1μM
1μM
10μM
30μM

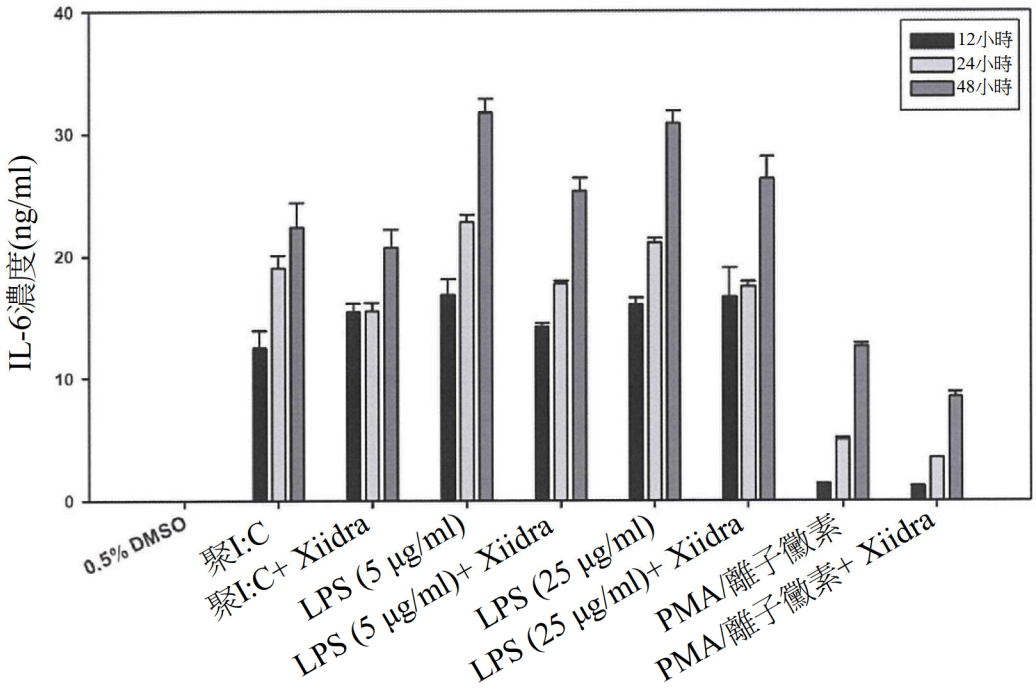
【圖5】(續)

刺激劑 + PBMC

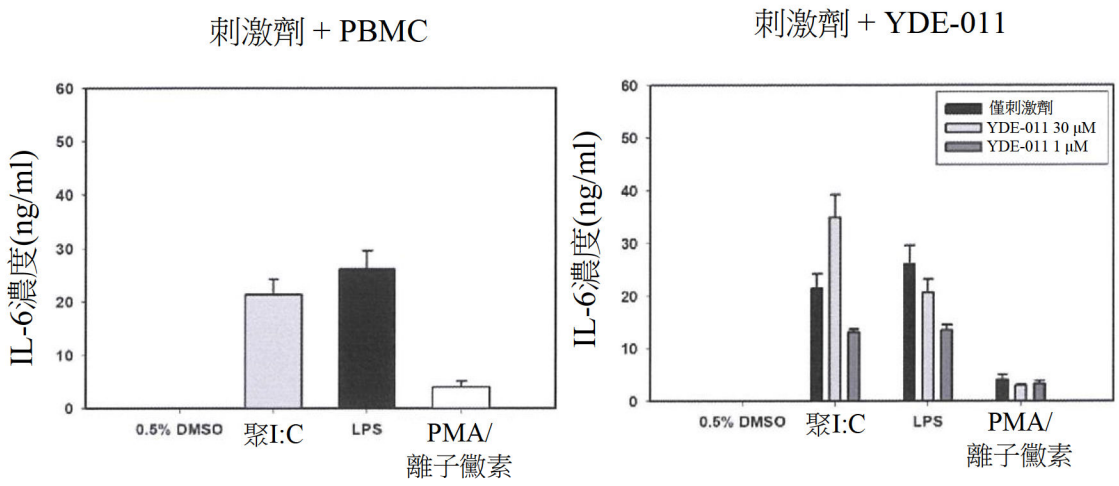


【圖6】

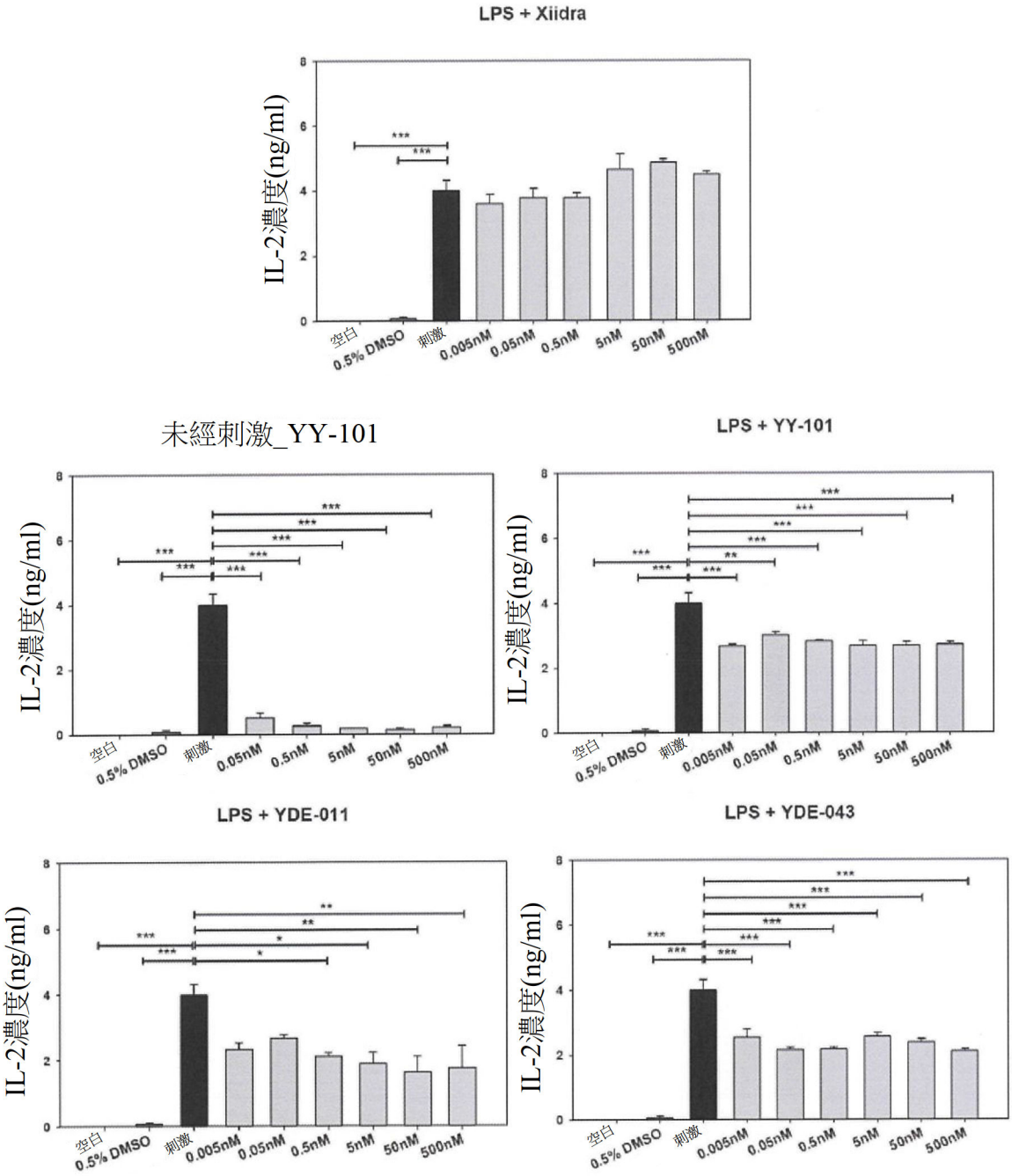
刺激劑 + Xiidra 10 μM



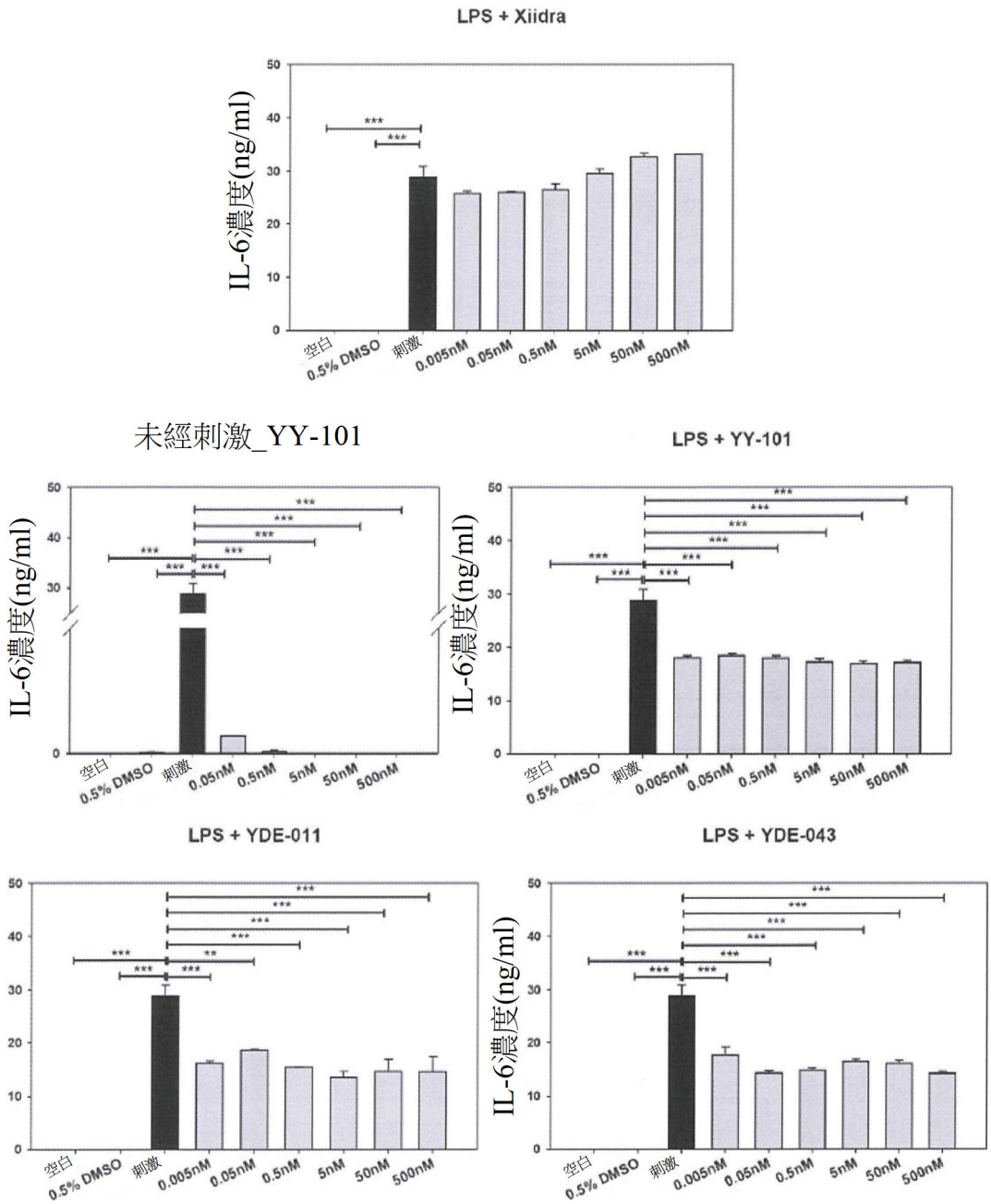
【圖7】


刺激劑 + PBMC
刺激劑 + YDE-011
IL-6濃度(ng/ml)
60
50
40
30
20
10
0
0.5% DMSO
聚I:C
LPS
PMA/
離子黴素
僅刺激劑
YDE-011 30 μM
YDE-011 1 μM

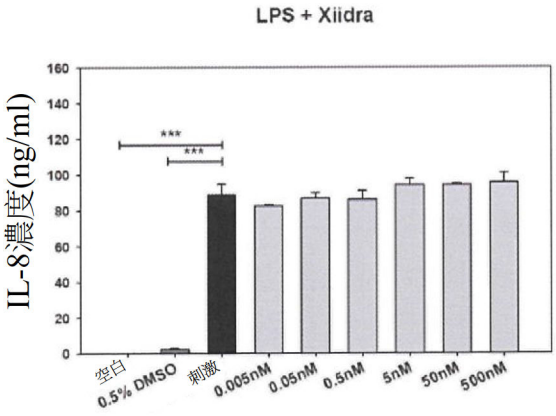
【圖8】


LPS + Xiidra
IL-2濃度(ng/ml)
空白
0.5% DMSO
刺激
0.005nM
0.05nM
0.5nM
5nM
50nM
500nM
未經刺激_YY-101
LPS + YY-101
LPS + YDE-011
LPS + YDE-043

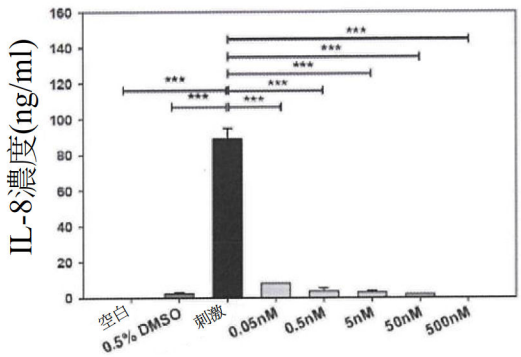
【圖9】

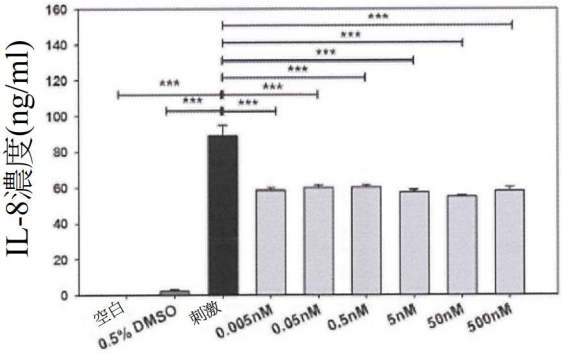

LPS + Xiidra
IL-6濃度(ng/ml)
空白
0.5% DMSO
刺激
0.005nM
0.05nM
0.5nM
5nM
50nM
500nM
未經刺激_YY-101
LPS + YY-101
LPS + YDE-011
LPS + YDE-043

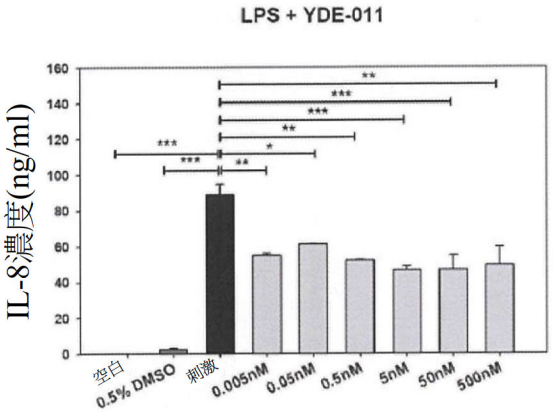
【圖10】

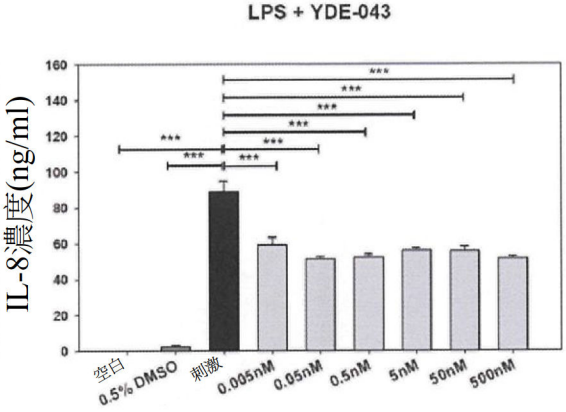


未經刺激_YY-101

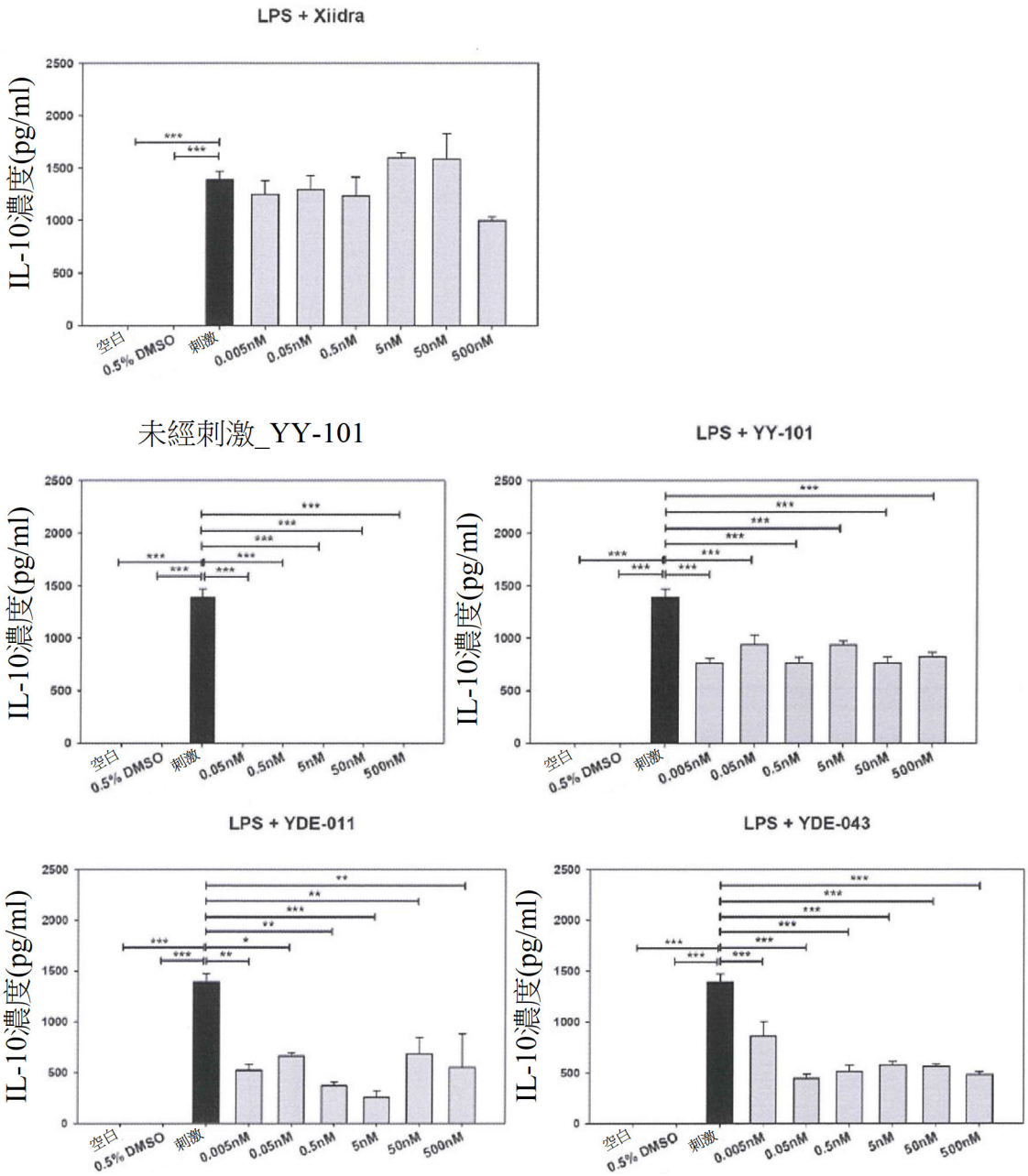




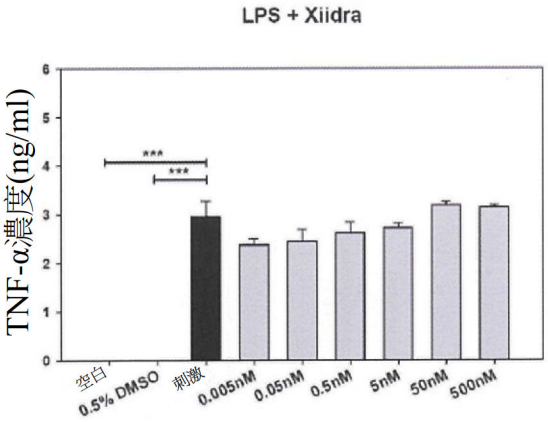




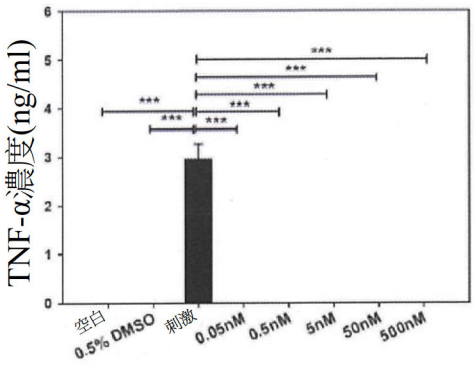
【圖11】

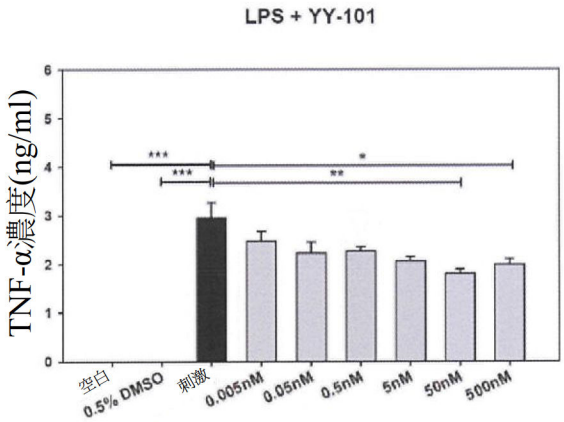

LPS + Xiidra
IL-10濃度(pg/ml)
2500
2000
1500
1000
500
0
空白
0.5% DMSO
刺激
0.005nM
0.05nM
0.5nM
5nM
50nM
500nM
未經刺激_YY-101
LPS + YY-101
LPS + YDE-011
LPS + YDE-043

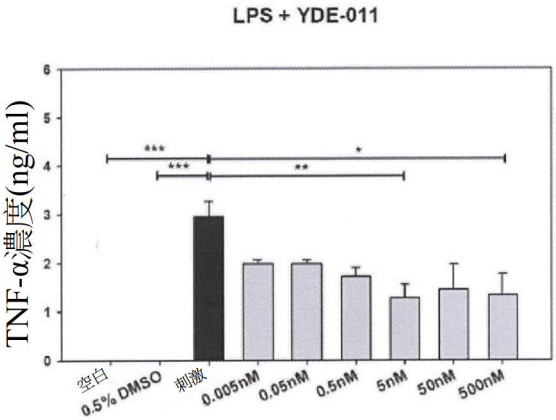
【圖12】

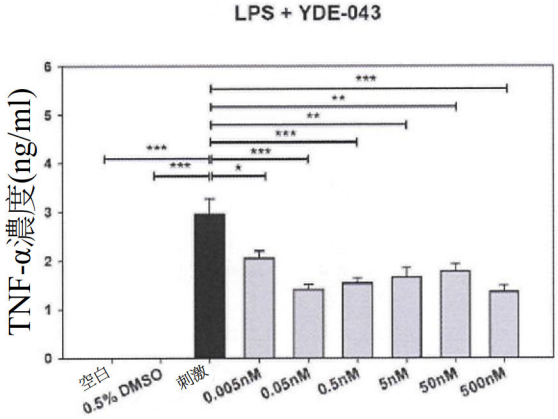


未經刺激_YY-101

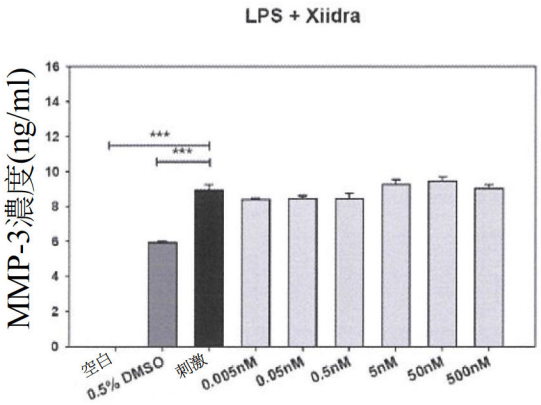




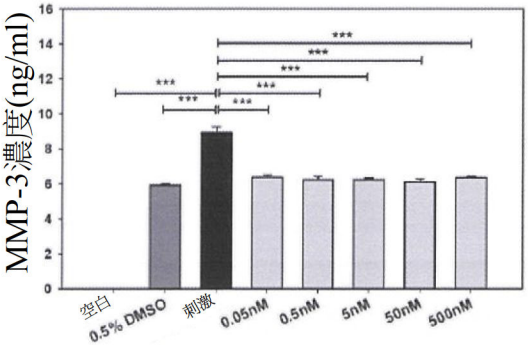


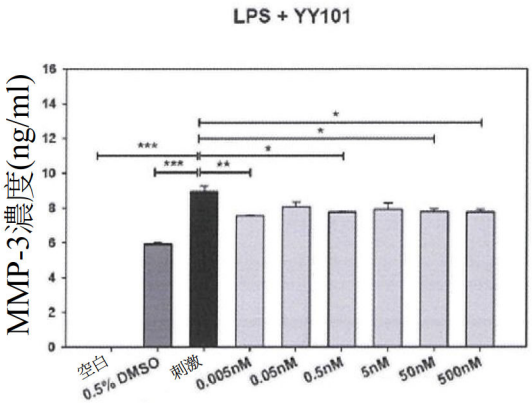


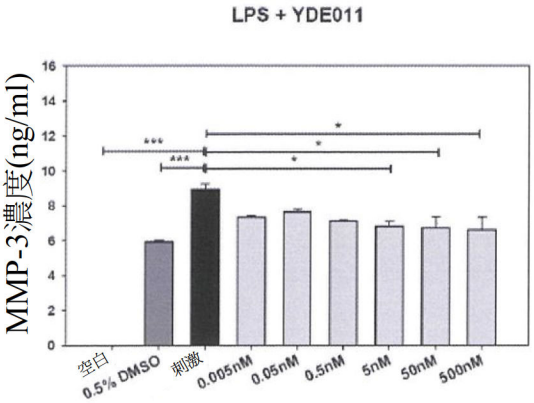
【圖13】

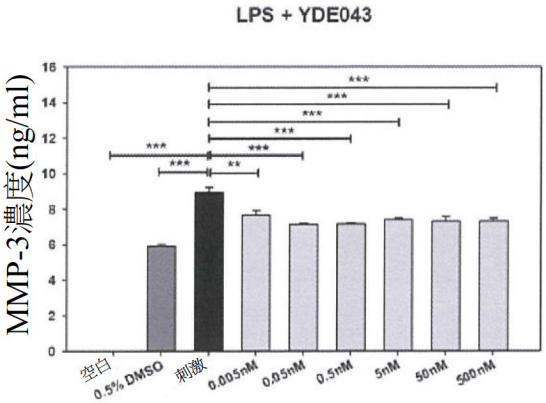


未經刺激_YY-101

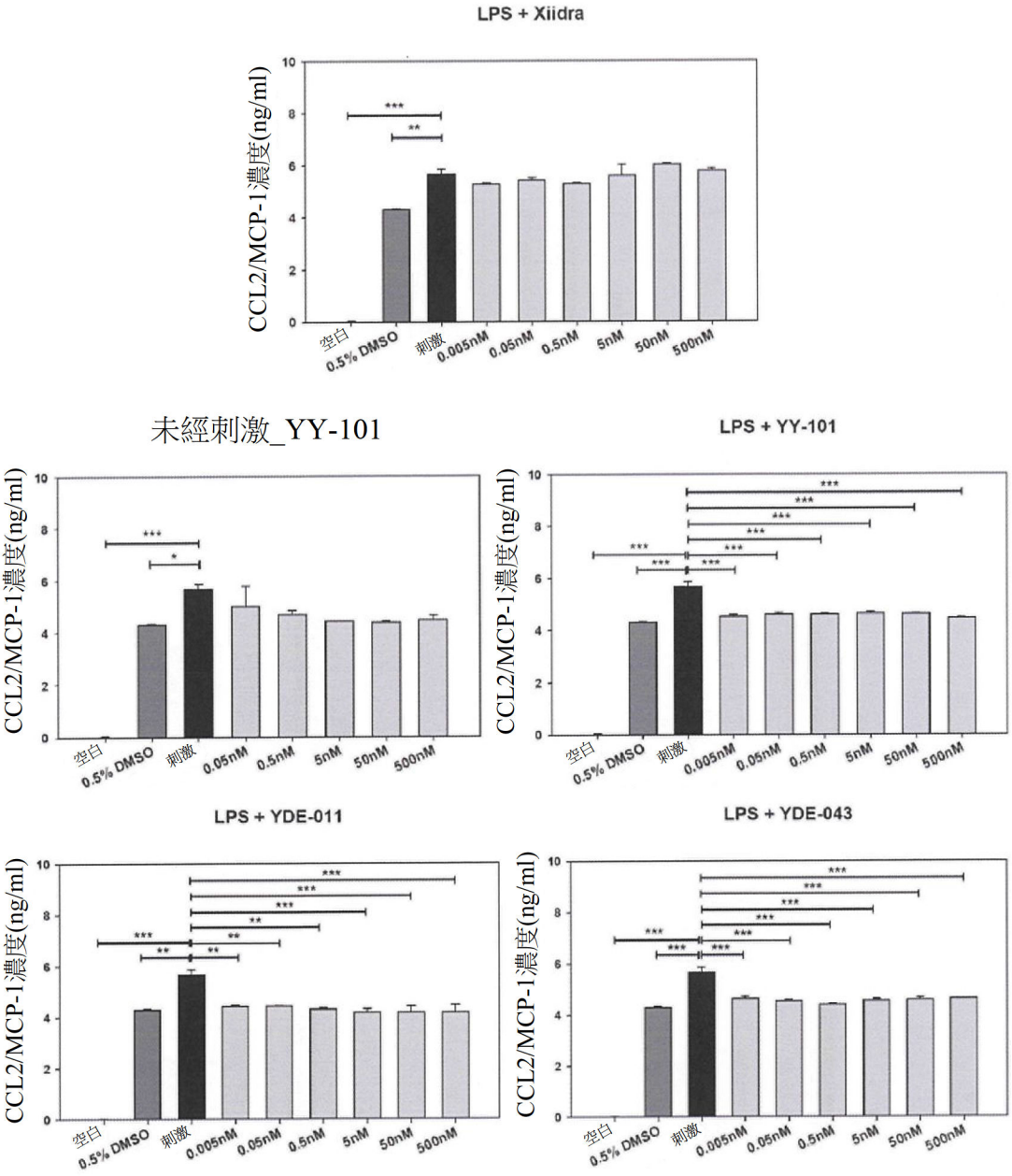




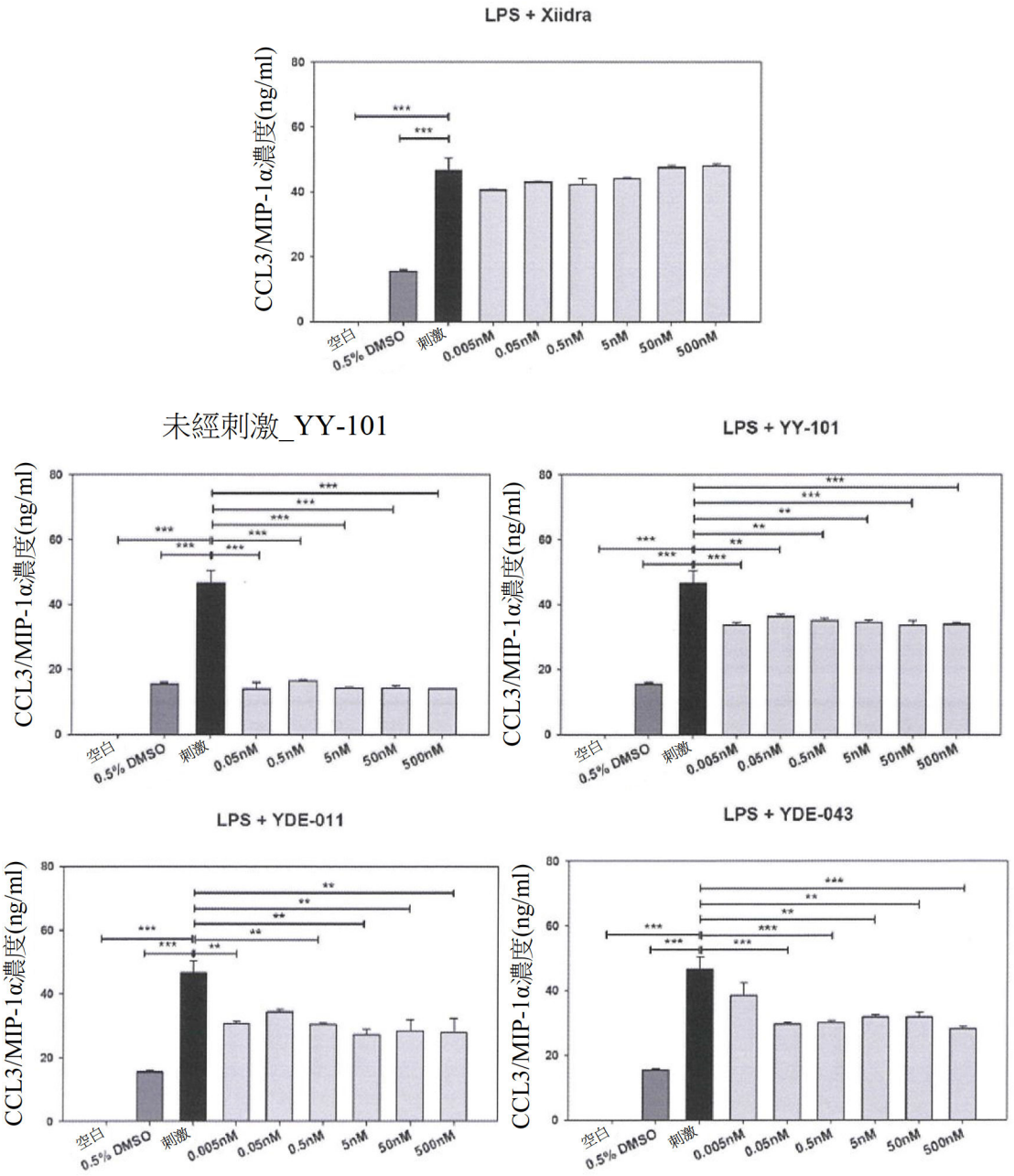




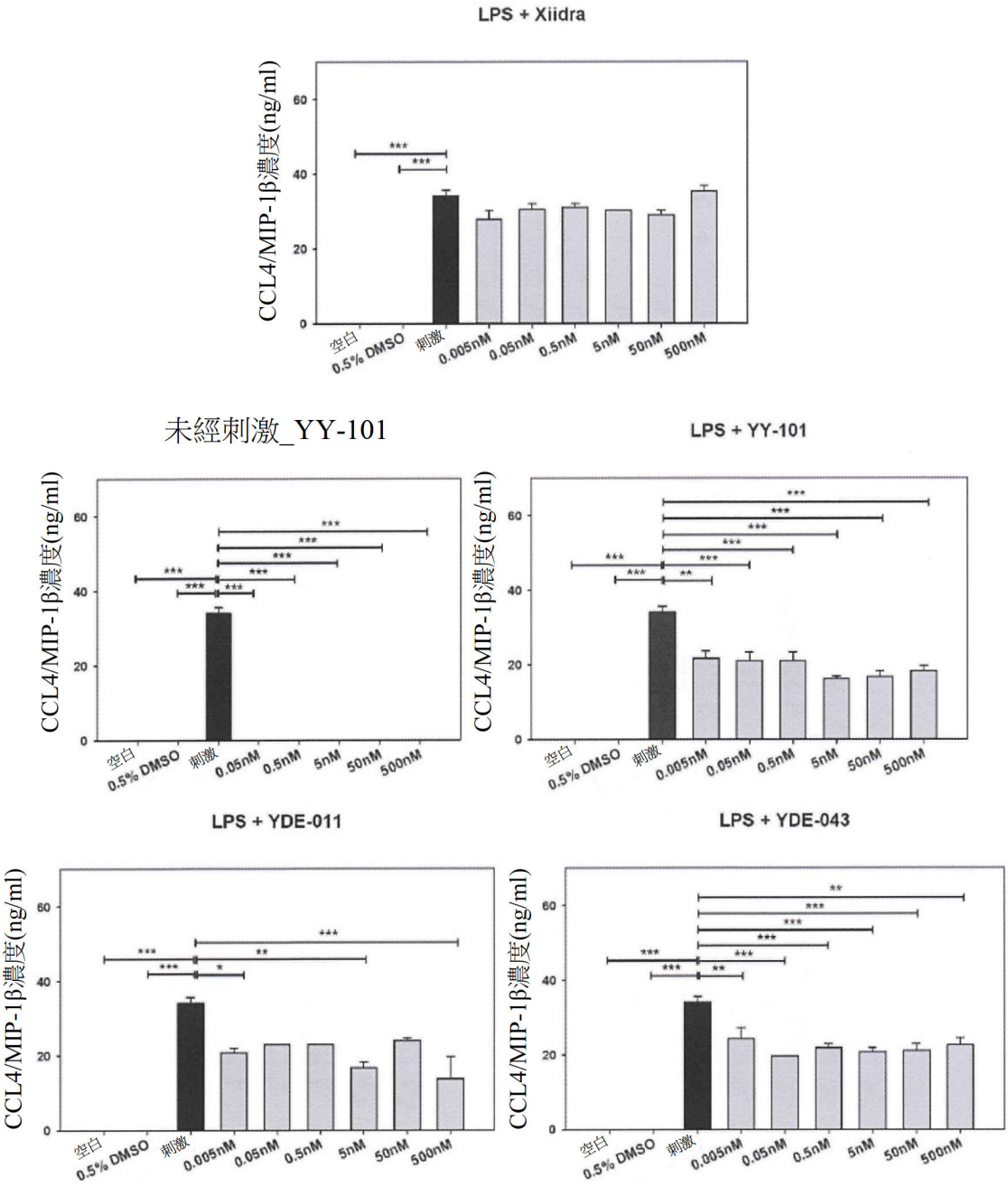
【圖14】


LPS + Xiidra
CCL2/MCP-1濃度(ng/ml)
空白
0.5% DMSO
刺激
0.005nM
0.05nM
0.5nM
5nM
50nM
500nM
未經刺激_YY-101
LPS + YY-101
LPS + YDE-011
LPS + YDE-043

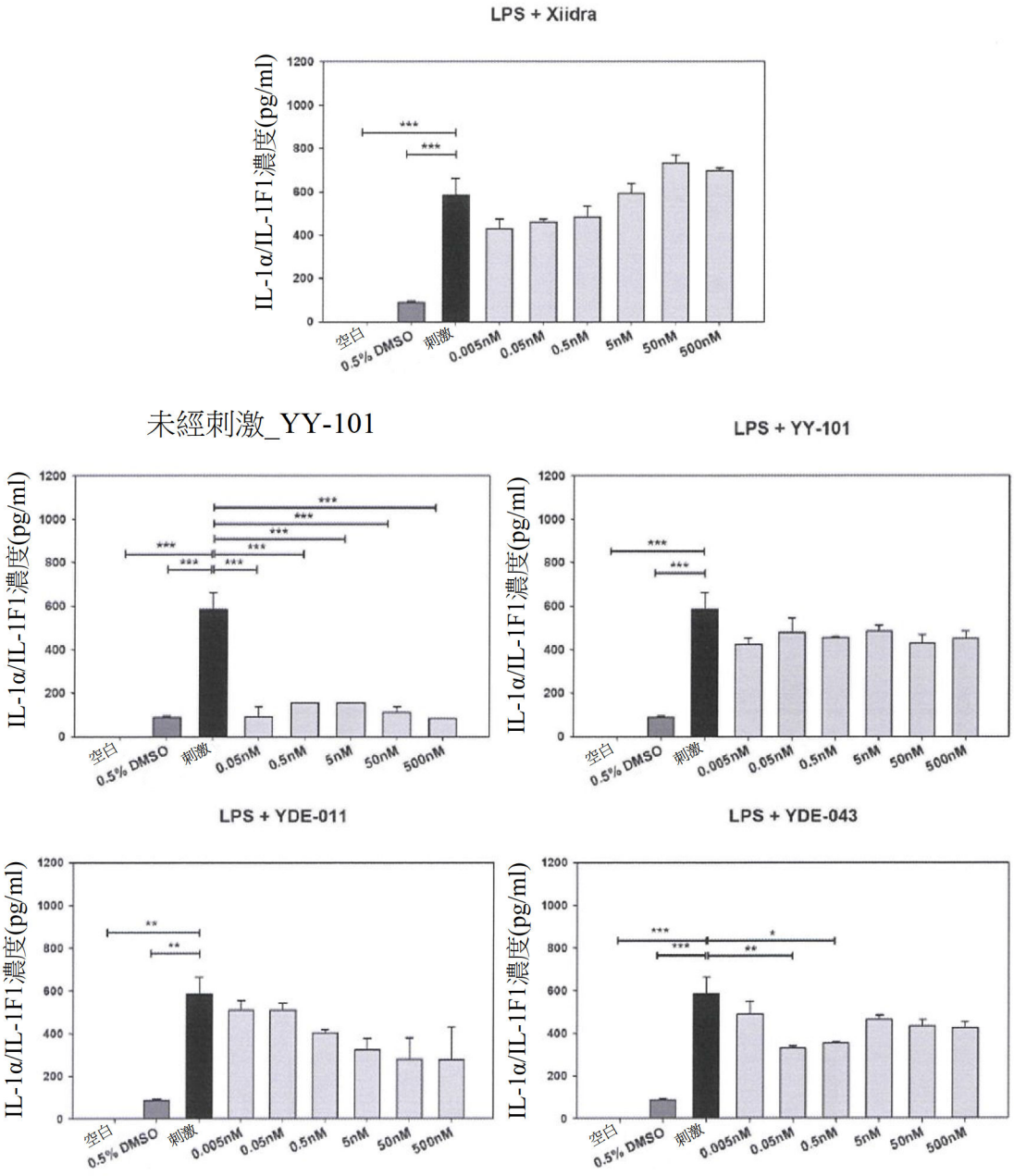
【圖15】


LPS + Xiidra
CCL3/MIP-1α濃度(ng/ml)
空白
0.5% DMSO
刺激
0.005nM
0.05nM
0.5nM
5nM
50nM
500nM
未經刺激_YY-101
LPS + YY-101
LPS + YDE-011
LPS + YDE-043

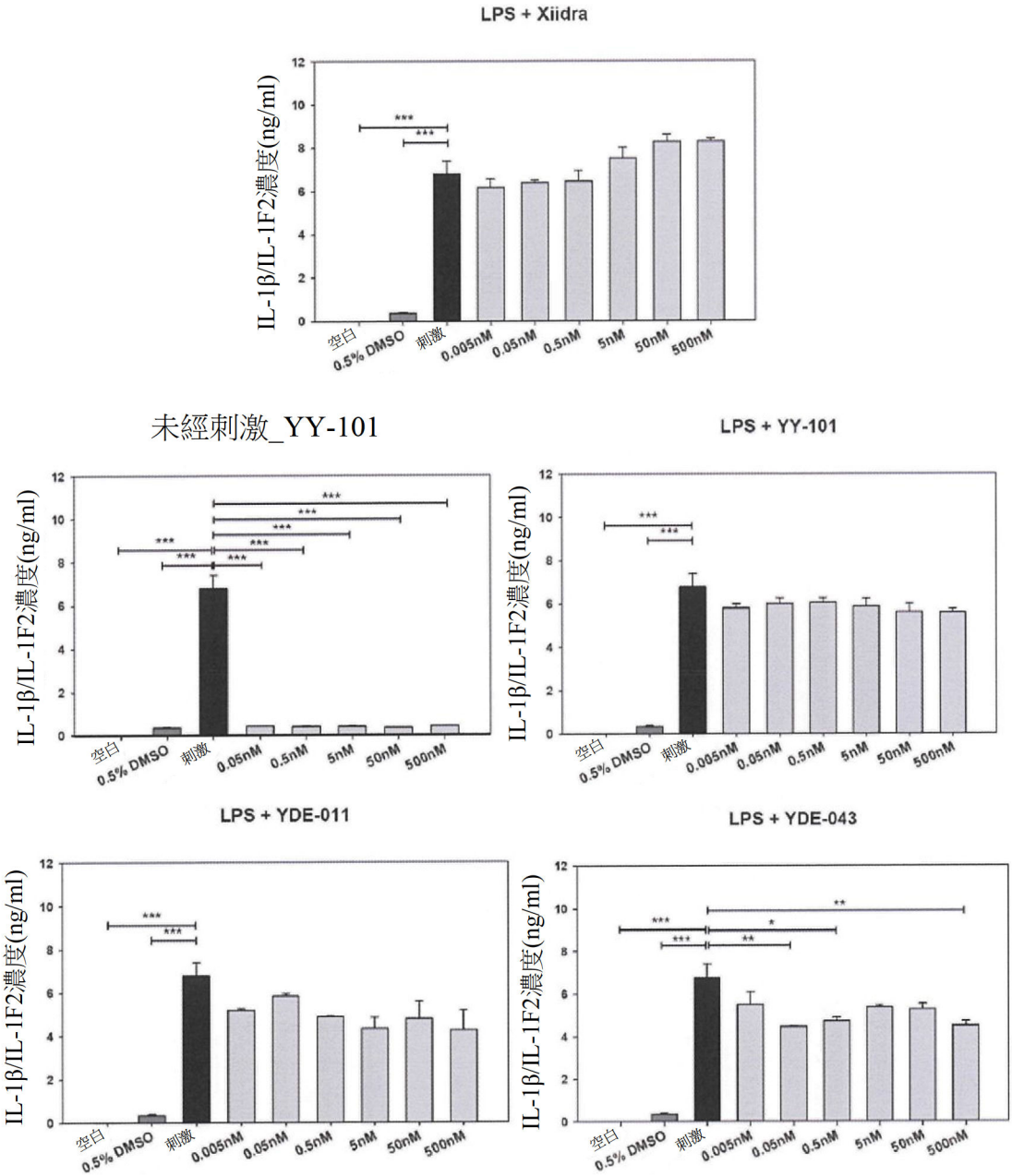
【圖16】


LPS + Xiidra
CCL4/MIP-1β濃度(ng/ml)
空白
0.5% DMSO
刺激
0.005nM
0.05nM
0.5nM
5nM
50nM
500nM
未經刺激_YY-101
LPS + YY-101
LPS + YDE-011
LPS + YDE-043

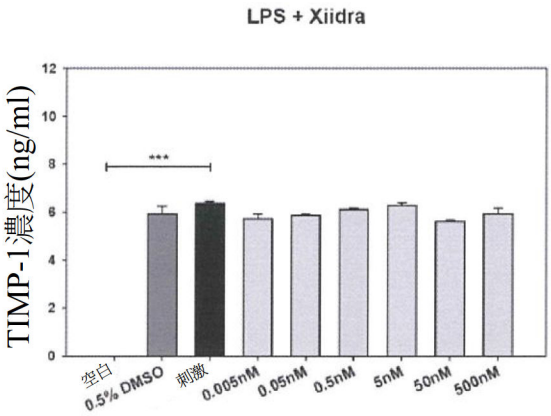
【圖17】


LPS + Xiidra
IL-1α/IL-1F1濃度(pg/ml)
空白
0.5% DMSO
刺激
0.005nM
0.05nM
0.5nM
5nM
50nM
500nM
未經刺激_YY-101
LPS + YY-101
LPS + YDE-011
LPS + YDE-043

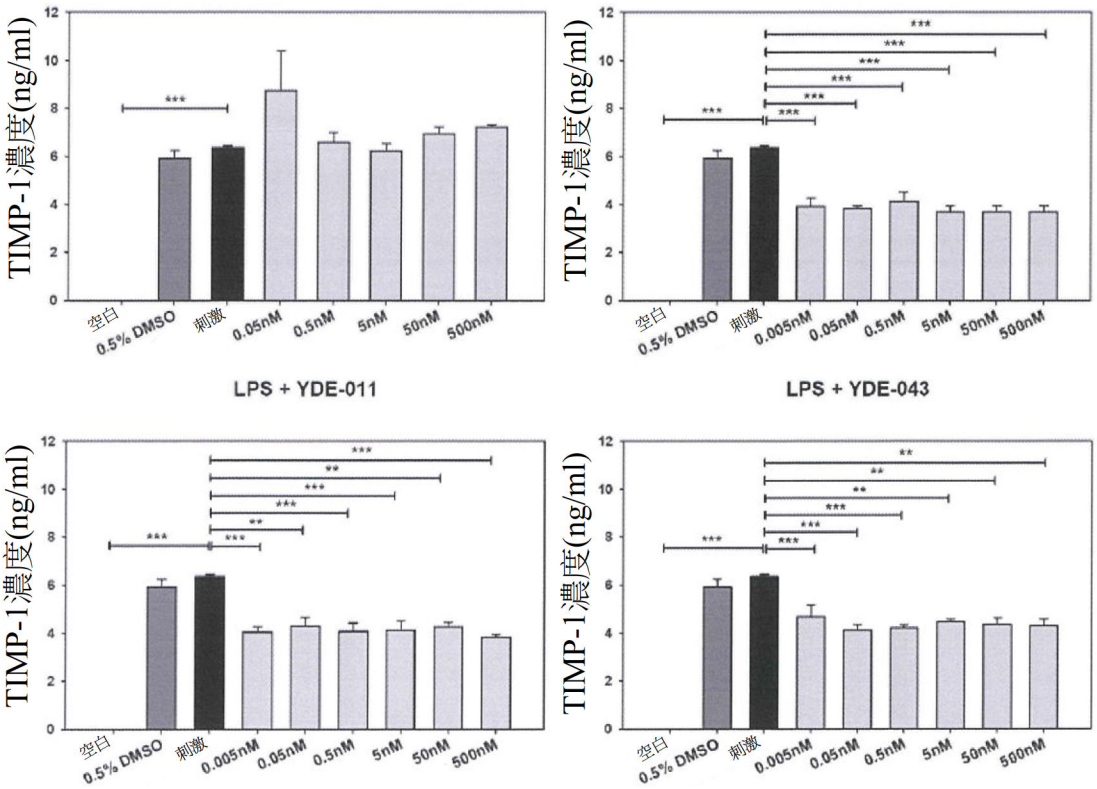
【圖18】


LPS + Xiidra
IL-1β/IL-1F2濃度(ng/ml)
空白
0.5% DMSO
刺激
0.005nM
0.05nM
0.5nM
5nM
50nM
500nM
未經刺激_YY-101
LPS + YY-101
LPS + YDE-011
LPS + YDE-043

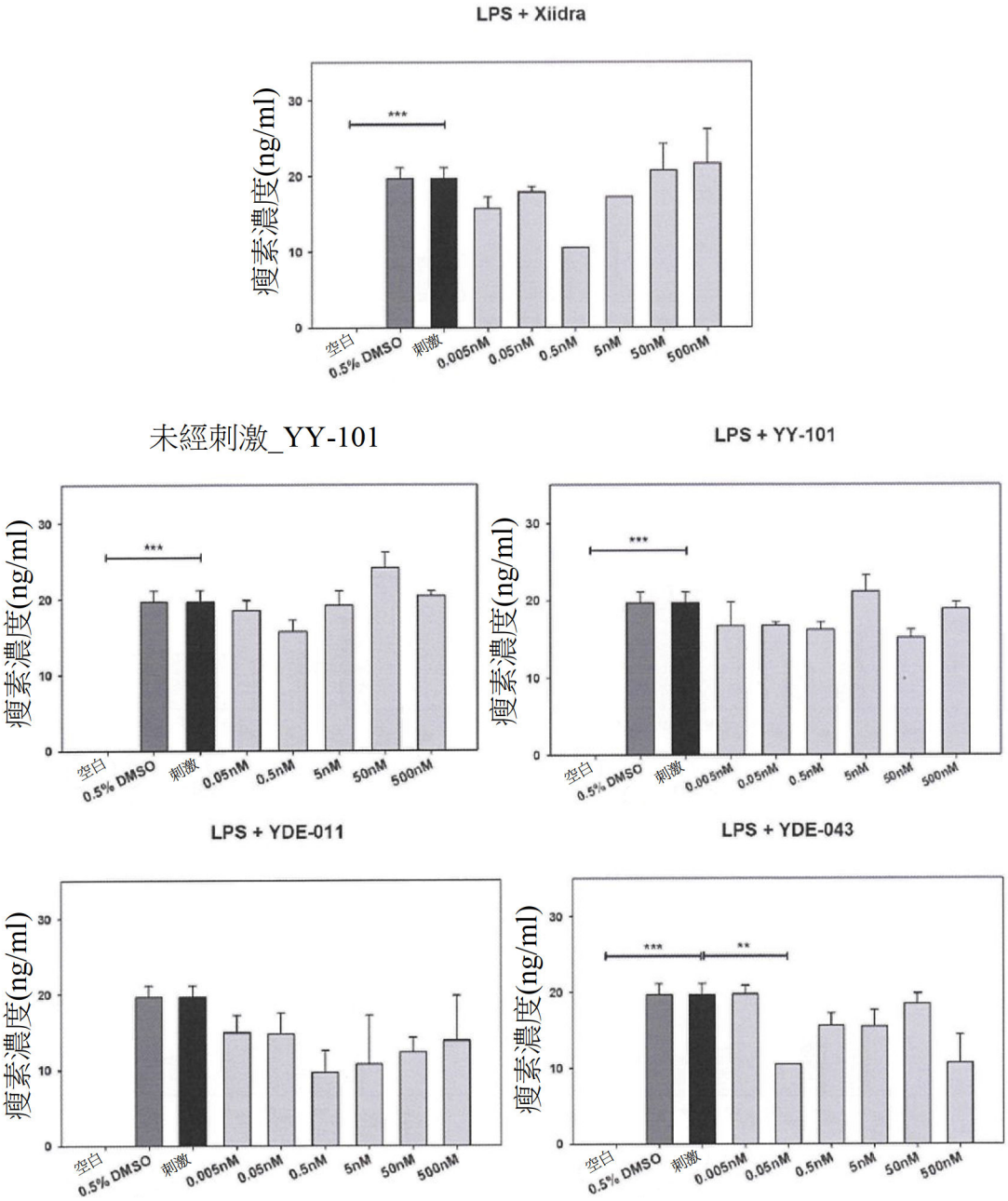
【圖19】



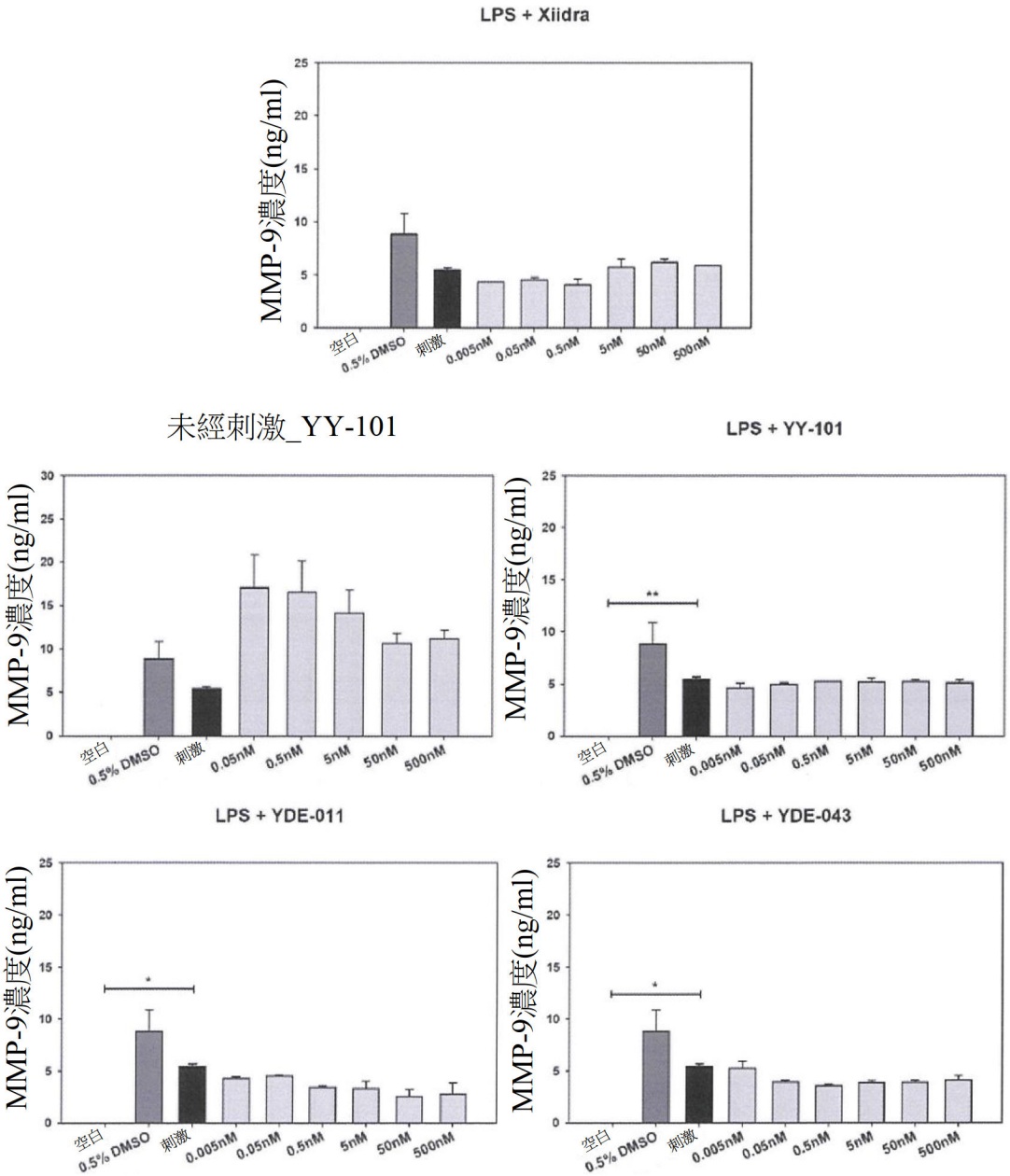
未經刺激_YY-101



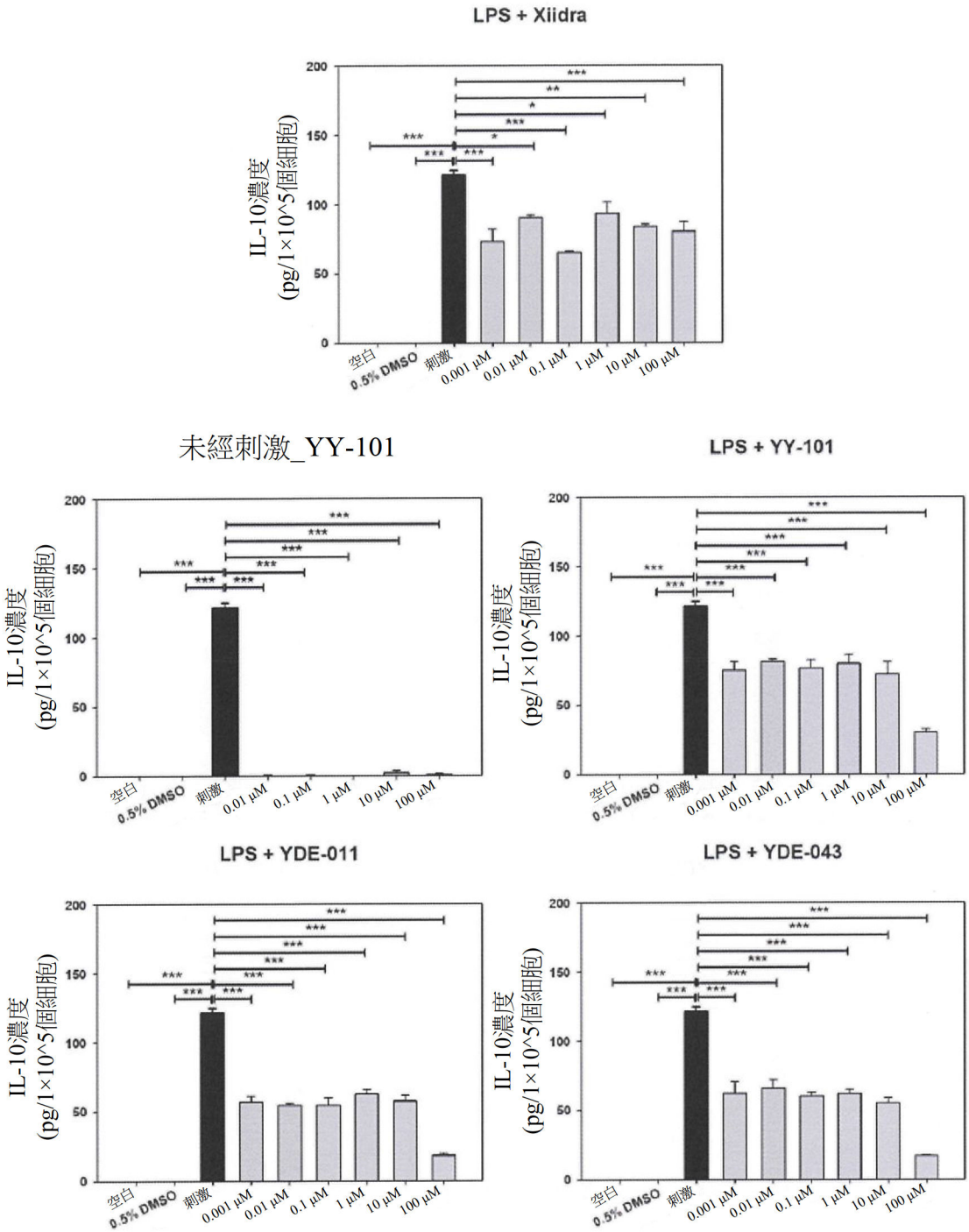
【圖20】


LPS + Xiidra
瘦素濃度(ng/ml)
***
空白
0.5% DMSO
刺激
0.005nM
0.05nM
0.5nM
5nM
50nM
500nM
未經刺激_YY-101
LPS + YY-101
LPS + YDE-011
LPS + YDE-043
**

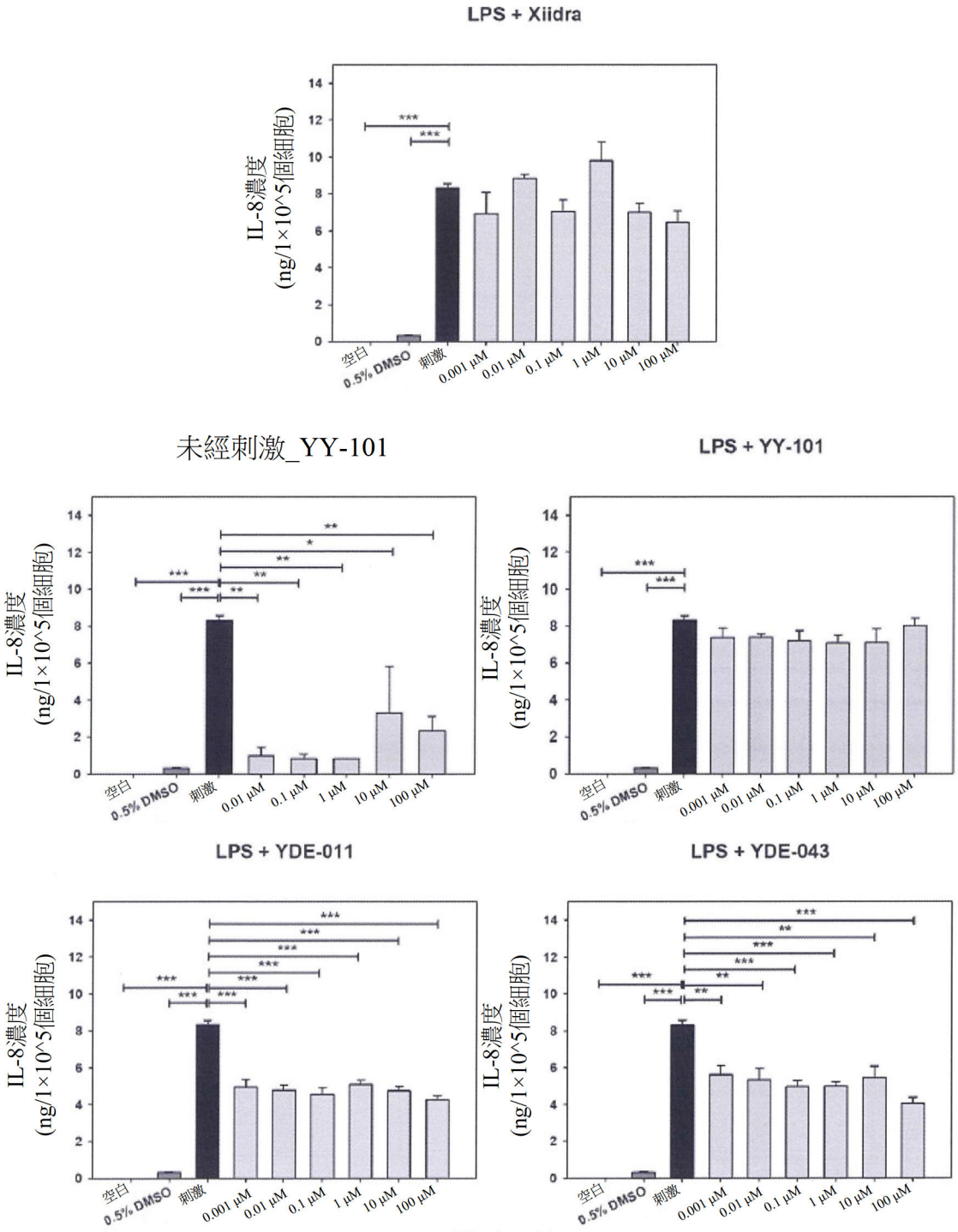
【圖21】


LPS + Xiidra
MMP-9濃度(ng/ml)
空白
0.5% DMSO
刺激
0.005nM
0.05nM
0.5nM
5nM
50nM
500nM
未經刺激_YY-101
LPS + YY-101
LPS + YDE-011
LPS + YDE-043

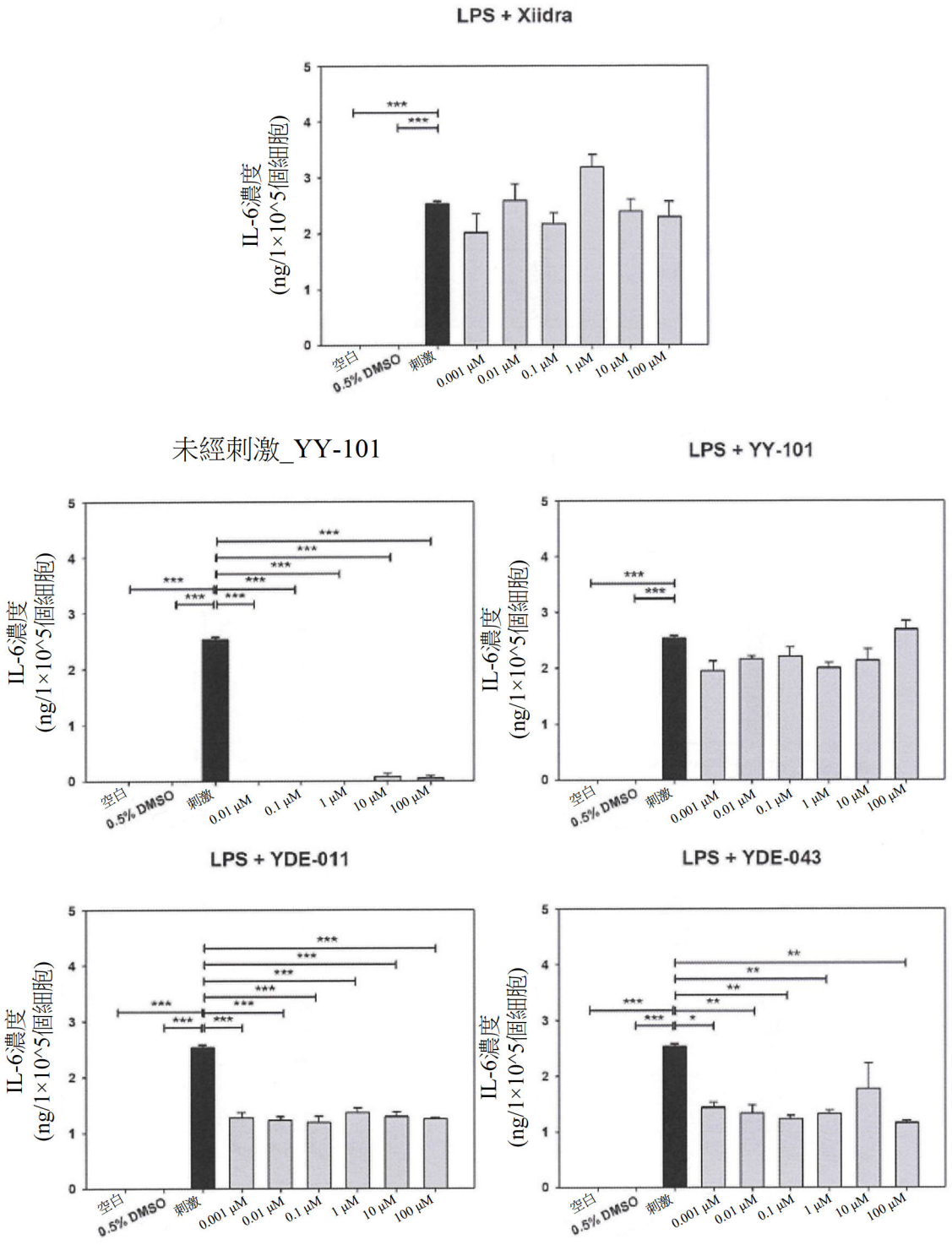
【圖22】


LPS + Xiidra
IL-10濃度 (pg/1×10^5個細胞)
200
150
100
50
0
空白
0.5% DMSO
刺激
0.001 μM
0.01 μM
0.1 μM
1 μM
10 μM
100 μM
未經刺激_YY-101
LPS + YY-101
LPS + YDE-011
LPS + YDE-043

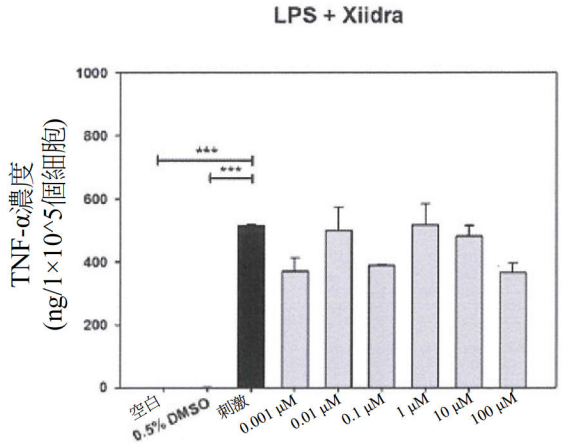
【圖23】

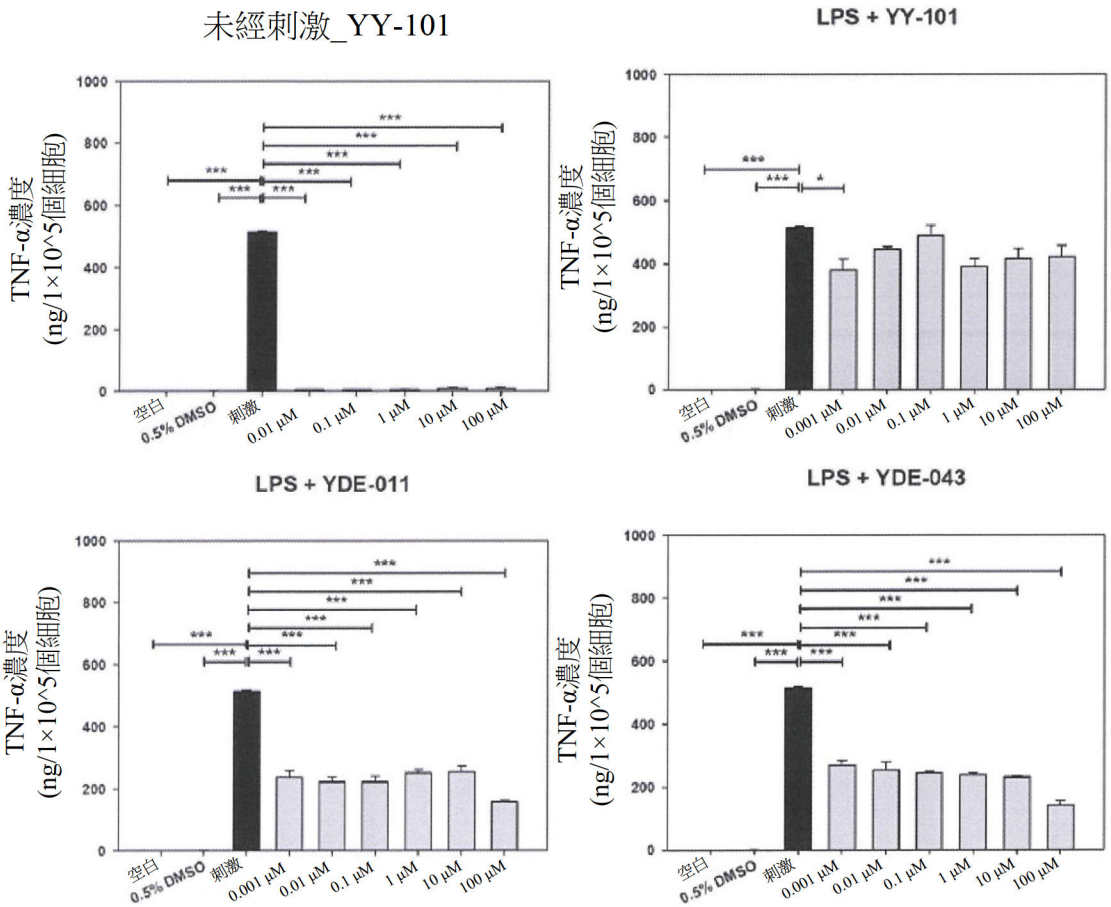

LPS + Xiidra
IL-8濃度 (ng/1×10^5個細胞)
空白
0.5% DMSO
刺激
0.001 μM
0.01 μM
0.1 μM
1 μM
10 μM
100 μM
未經刺激_YY-101
LPS + YY-101
LPS + YDE-011
LPS + YDE-043

【圖24】

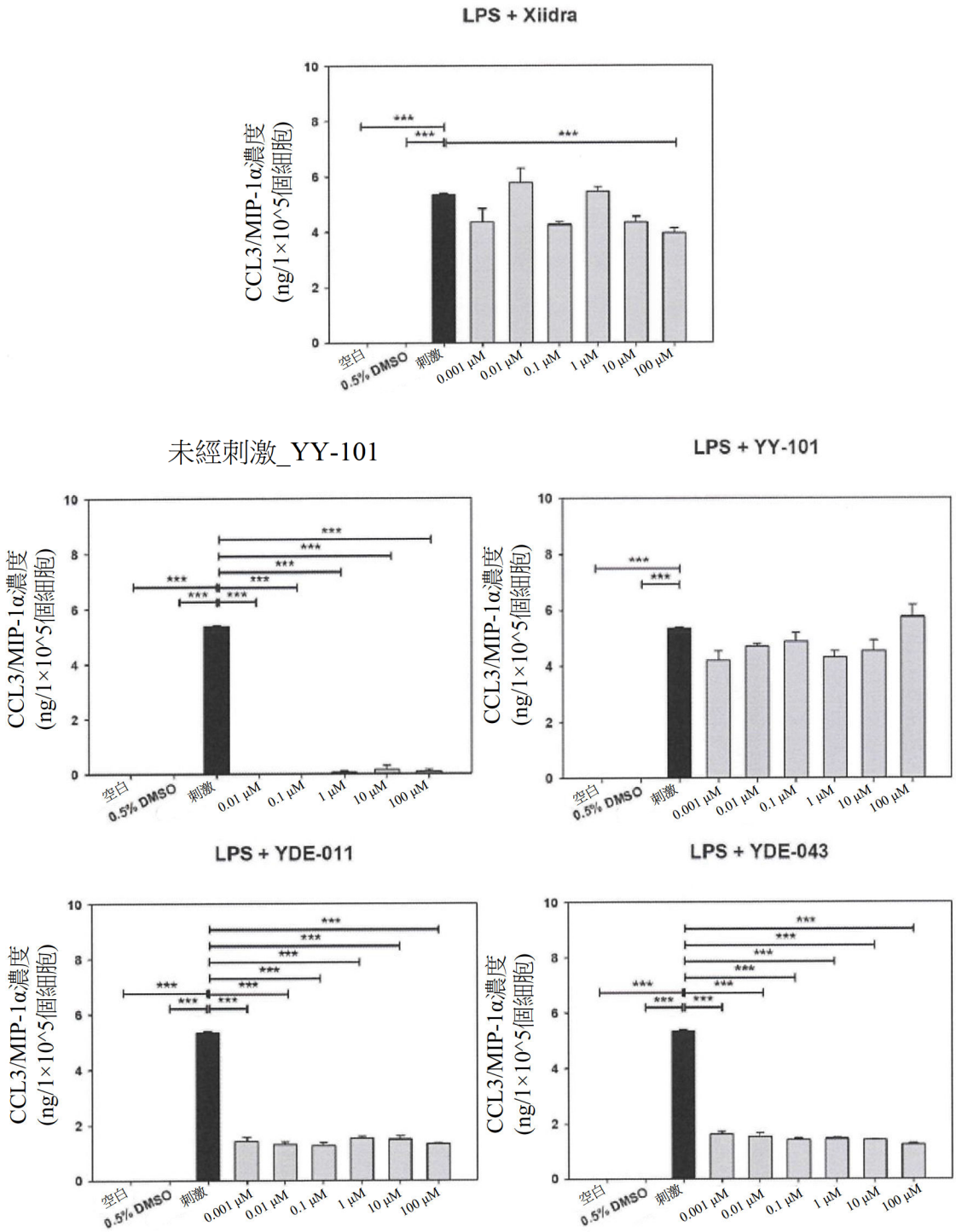

LPS + Xiidra
IL-6濃度 (ng/1×10^5個細胞)
空白
0.5% DMSO
刺激
0.001 μM
0.01 μM
0.1 μM
1 μM
10 μM
100 μM
未經刺激_YY-101
LPS + YY-101
LPS + YDE-011
LPS + YDE-043

【圖25】

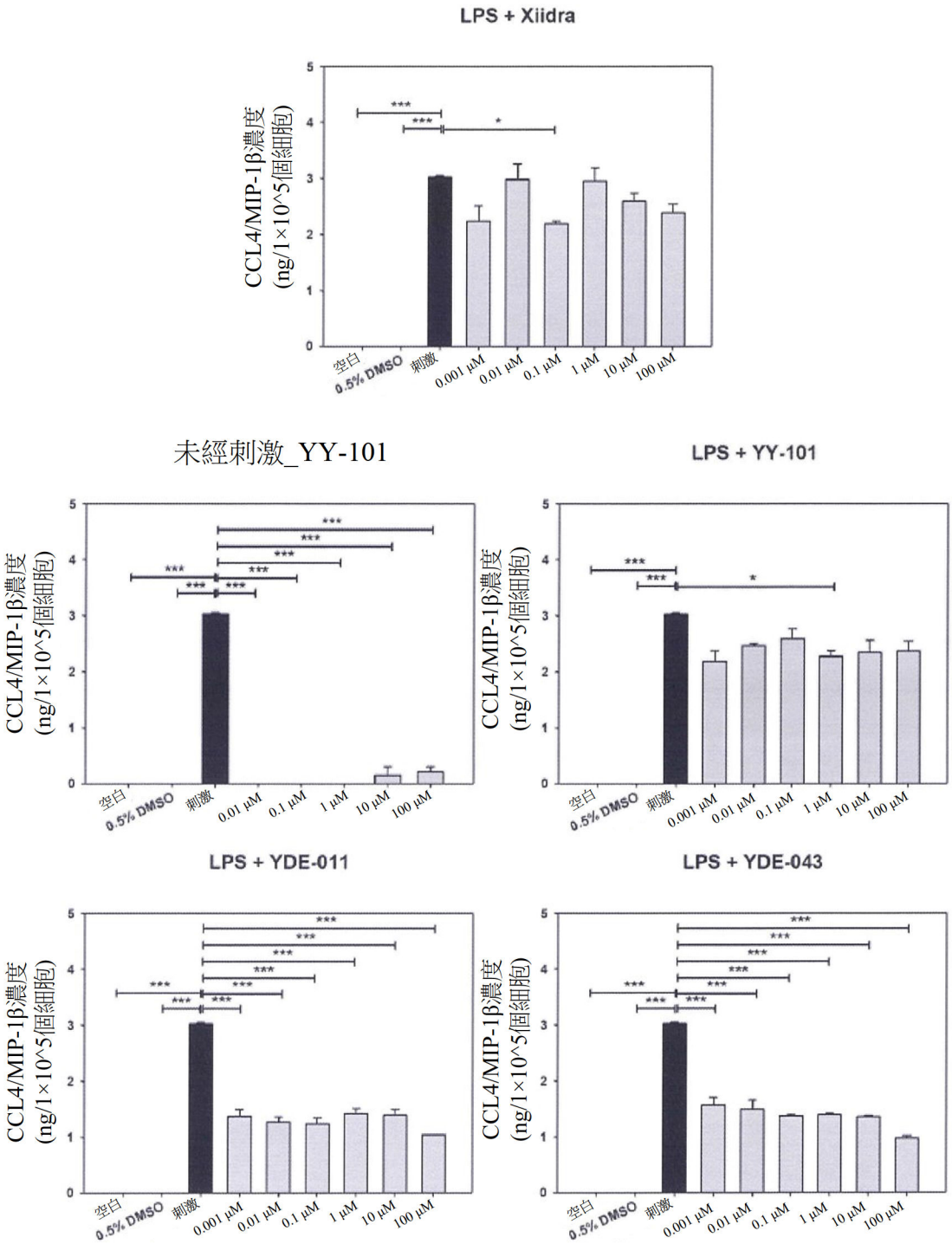

LPS + Xiidra
TNF-α濃度
(ng/1×10^5個細胞)
1000
800
600
400
200
0
空白
0.5% DMSO
刺激
0.001 μM
0.01 μM
0.1 μM
1 μM
10 μM
100 μM


未經刺激_YY-101
LPS + YY-101
LPS + YDE-011
LPS + YDE-043
TNF-α濃度
(ng/1×10^5個細胞)
空白
0.5% DMSO
刺激
0.001 μM
0.01 μM
0.1 μM
1 μM
10 μM
100 μM

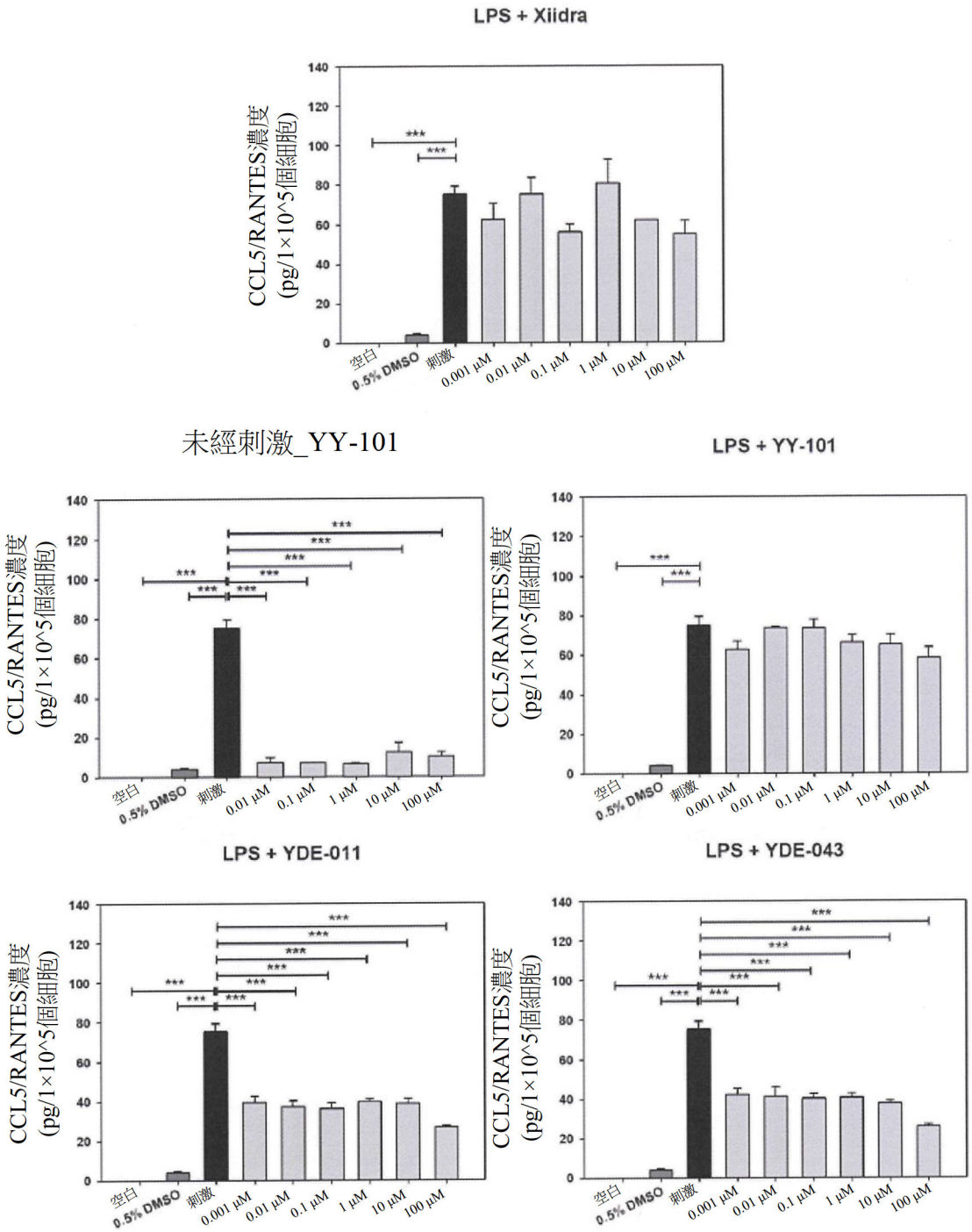
【圖26】


LPS + Xiidra
CCL3/MIP-1α濃度 (ng/1×10^5個細胞)
空白
0.5% DMSO
刺激
0.001 μM
0.01 μM
0.1 μM
1 μM
10 μM
100 μM
未經刺激_YY-101
LPS + YY-101
LPS + YDE-011
LPS + YDE-043

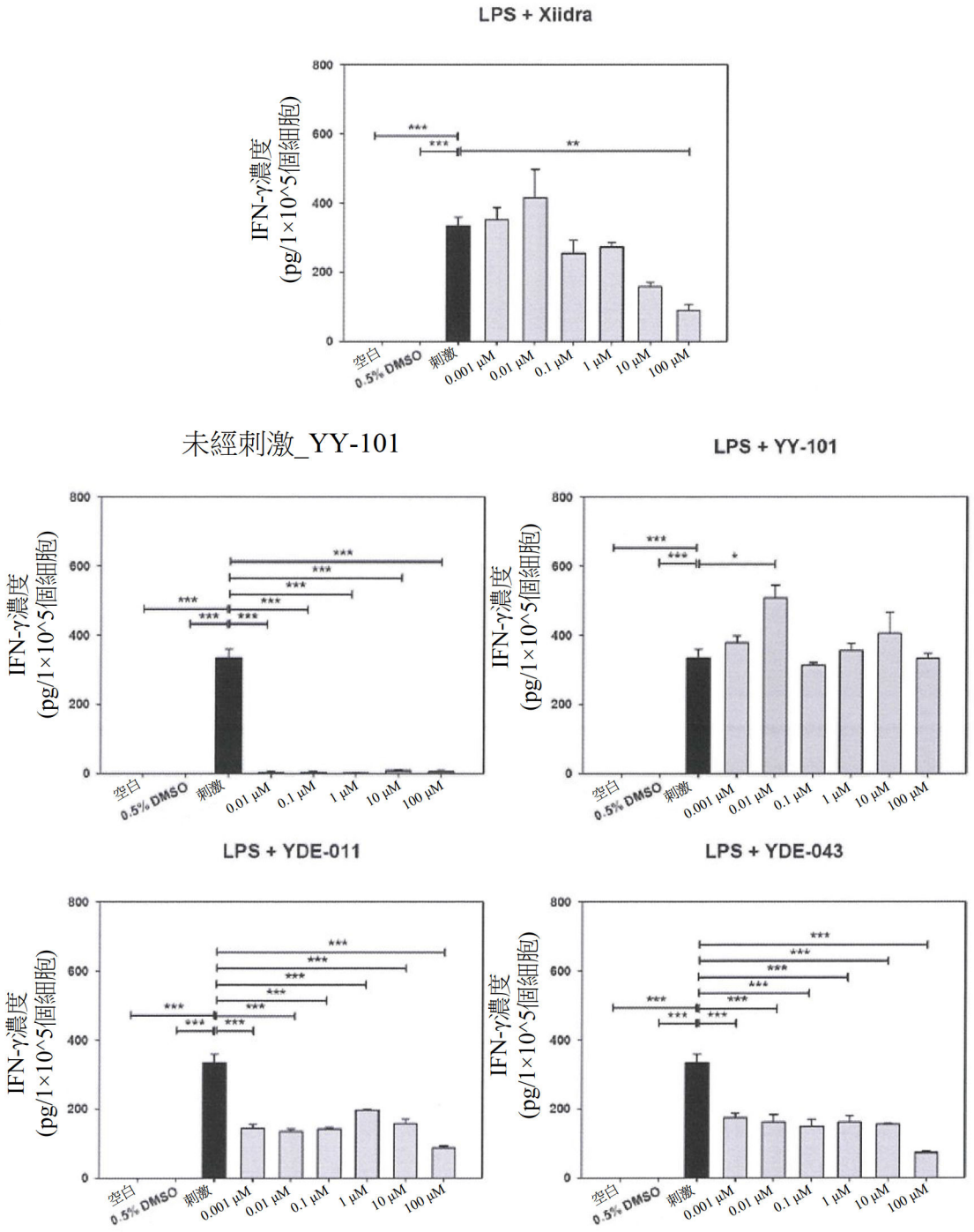
【圖27】


LPS + Xiidra
CCL4/MIP-1β濃度 (ng/1×10^5個細胞)
空白
0.5% DMSO
刺激
0.001 μM
0.01 μM
0.1 μM
1 μM
10 μM
100 μM
未經刺激_YY-101
LPS + YY-101
LPS + YDE-011
LPS + YDE-043

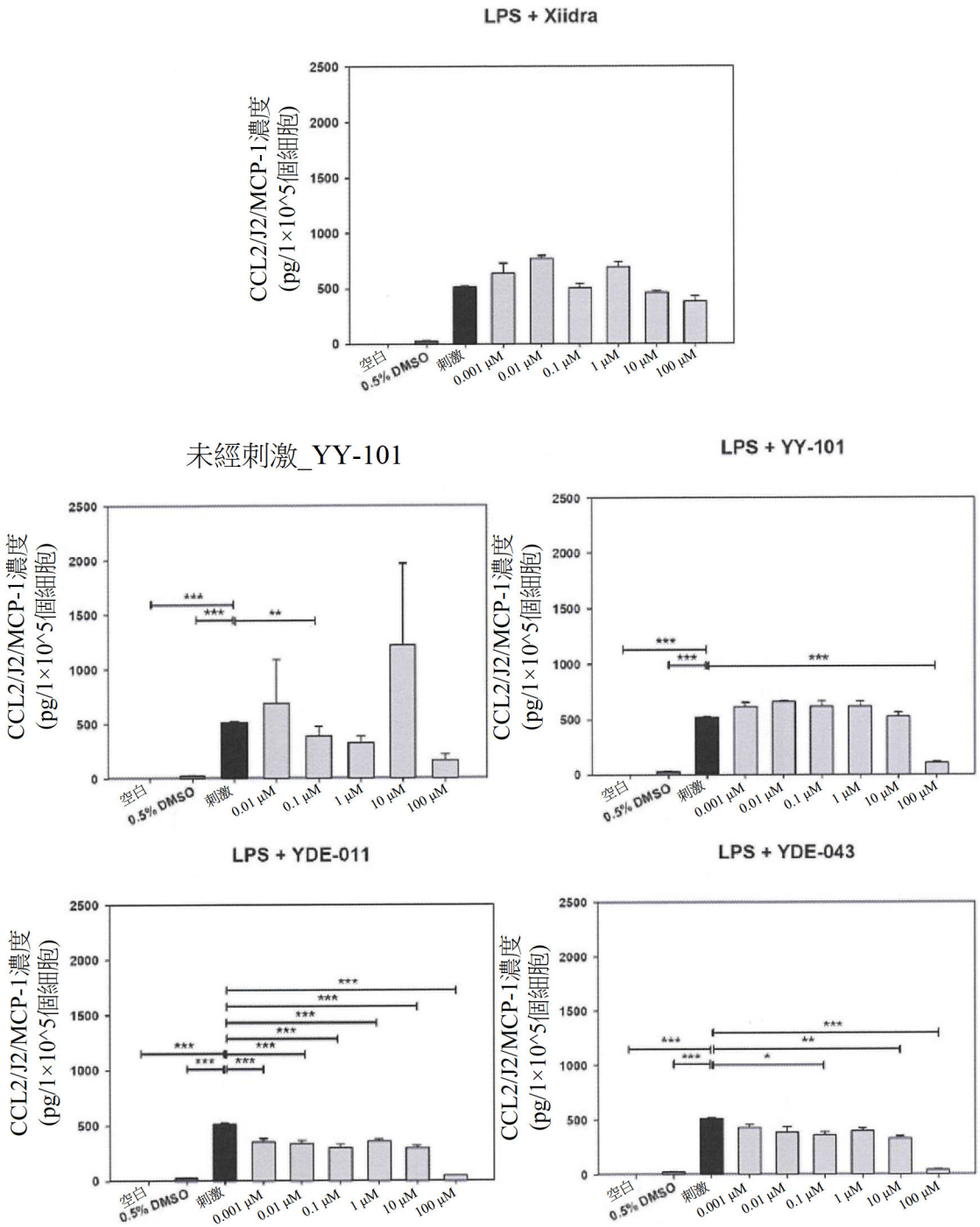
【圖28】


LPS + Xiidra
CCL5/RANTES濃度 (pg/1×10^5個細胞)
140
120
100
80
60
40
20
0
***
***
空白
0.5% DMSO
刺激
0.001 μM
0.01 μM
0.1 μM
1 μM
10 μM
100 μM
未經刺激_YY-101
LPS + YY-101
LPS + YDE-011
LPS + YDE-043

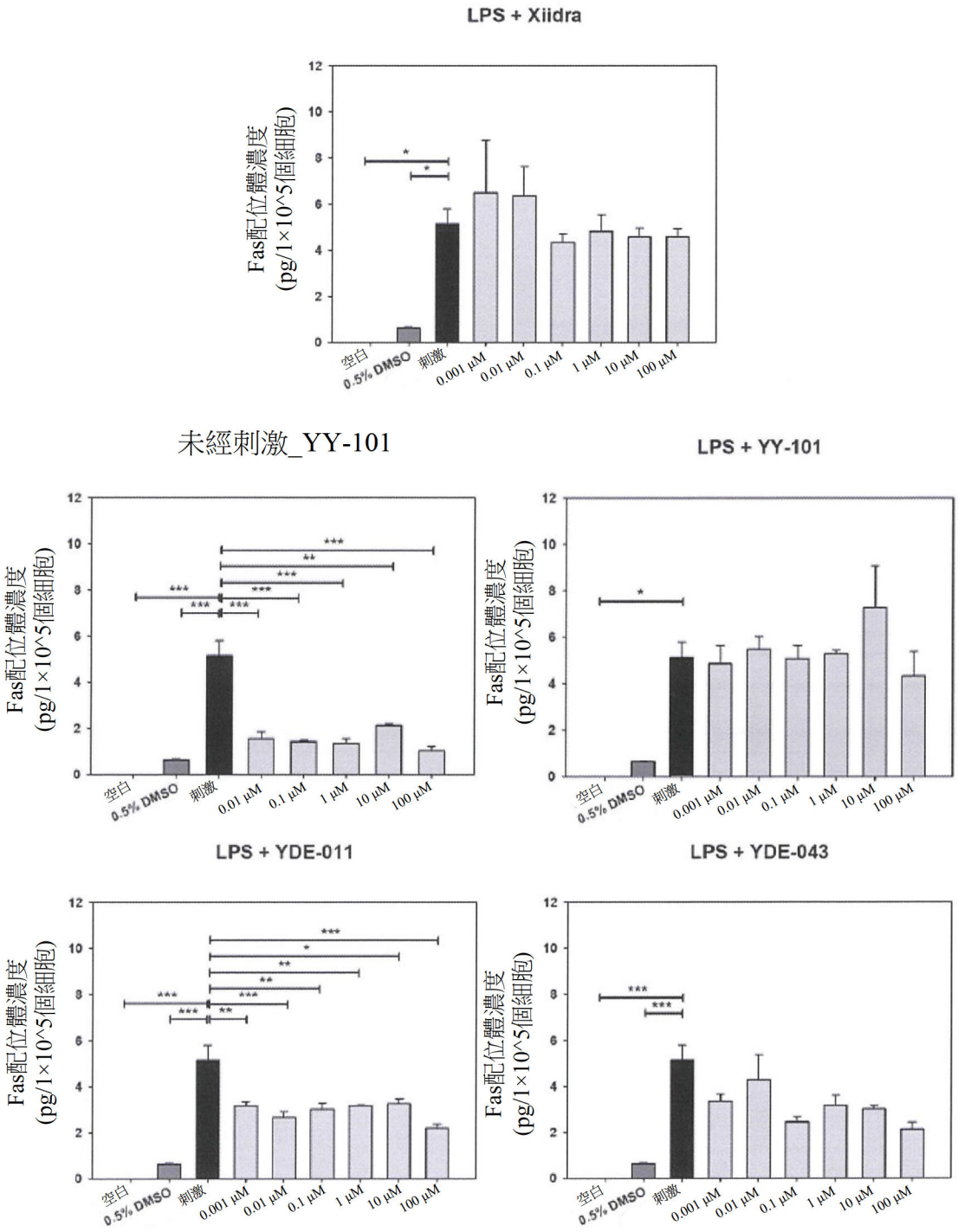
【圖29】


LPS + Xiidra
IFN-γ濃度 (pg/1×10^5個細胞)
800
600
400
200
0
空白
0.5% DMSO
刺激
0.001 μM
0.01 μM
0.1 μM
1 μM
10 μM
100 μM
未經刺激_YY-101
LPS + YY-101
LPS + YDE-011
LPS + YDE-043

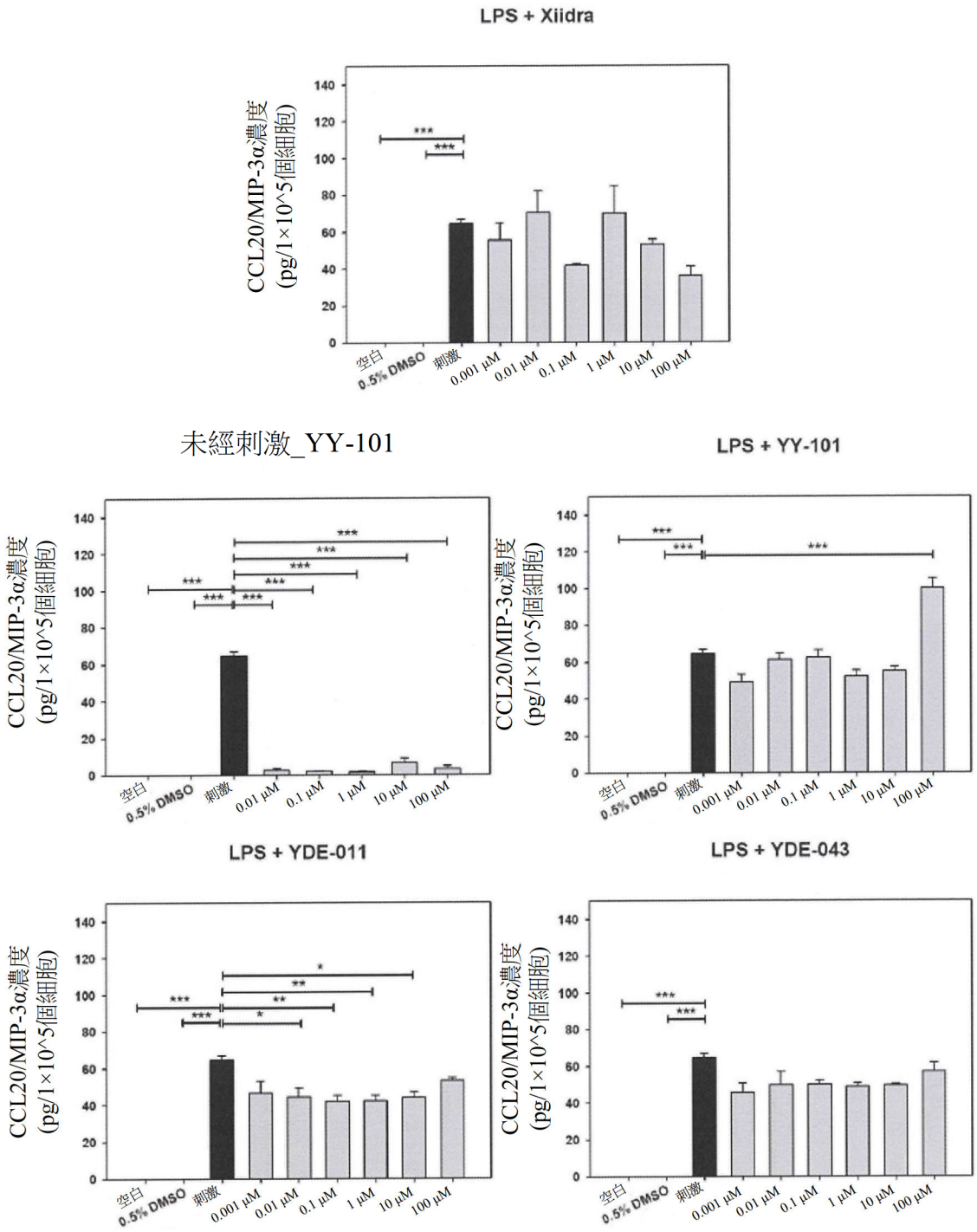
【圖30】


LPS + Xiidra
CCL2/J2/MCP-1濃度 (pg/1×10^5個細胞)
2500
2000
1500
1000
500
0
空白
0.5% DMSO
刺激
0.001 μM
0.01 μM
0.1 μM
1 μM
10 μM
100 μM
未經刺激_YY-101
LPS + YY-101
LPS + YDE-011
LPS + YDE-043

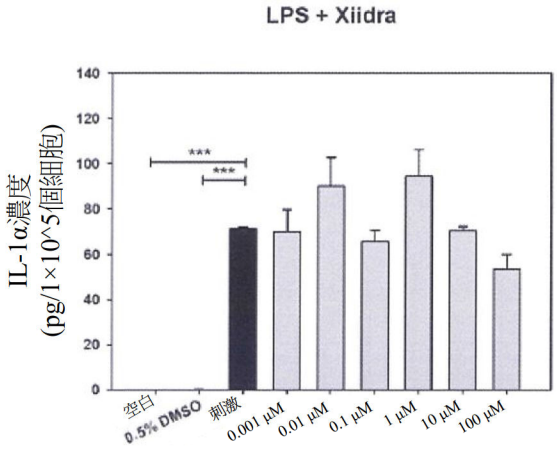
【圖31】


LPS + Xiidra
Fas配位體濃度 (pg/1×10^5個細胞)
空白
0.5% DMSO
刺激
0.001 μM
0.01 μM
0.1 μM
1 μM
10 μM
100 μM
未經刺激_YY-101
LPS + YY-101
LPS + YDE-011
LPS + YDE-043

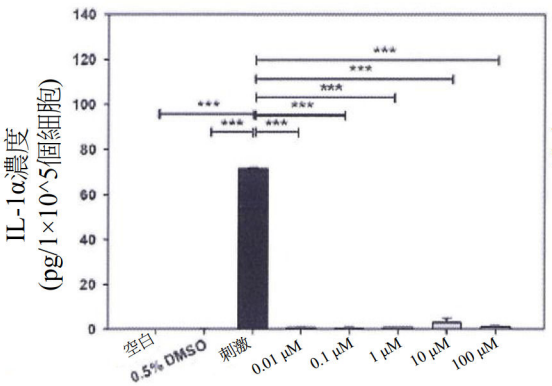
【圖32】

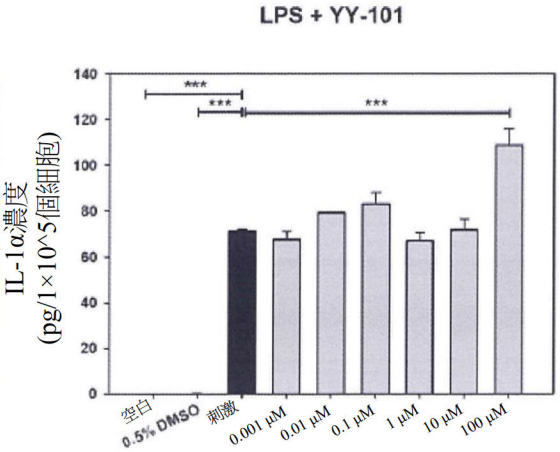

LPS + Xiidra
CCL20/MIP-3α濃度 (pg/1×10^5個細胞)
空白
0.5% DMSO
刺激
0.001 μM
0.01 μM
0.1 μM
1 μM
10 μM
100 μM
未經刺激_YY-101
LPS + YY-101
LPS + YDE-011
LPS + YDE-043

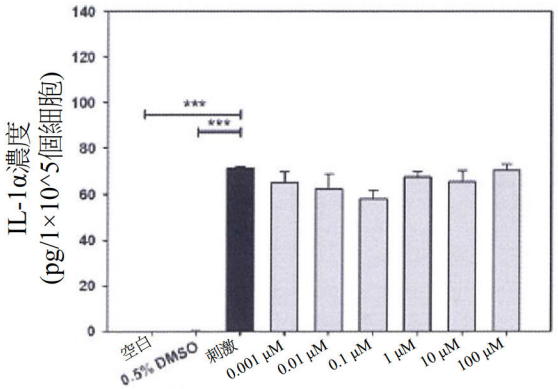
【圖33】

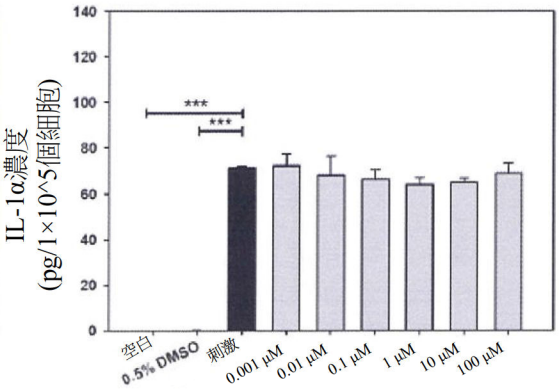


未經刺激_YY-101

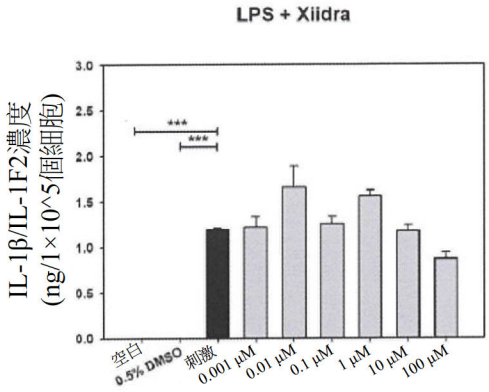




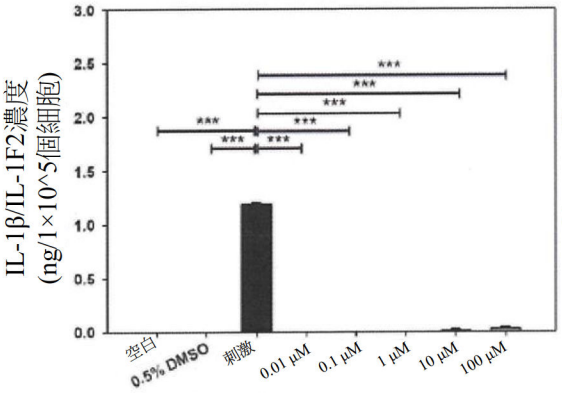


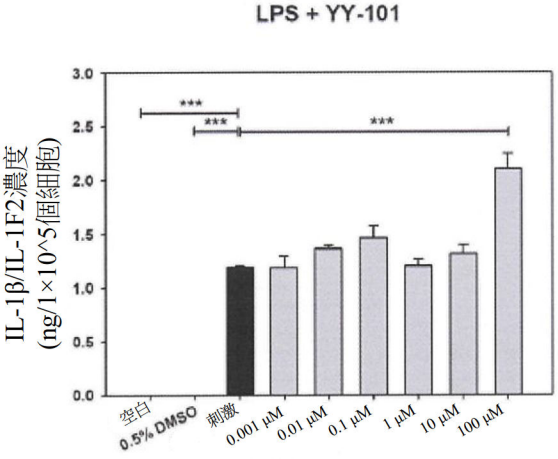


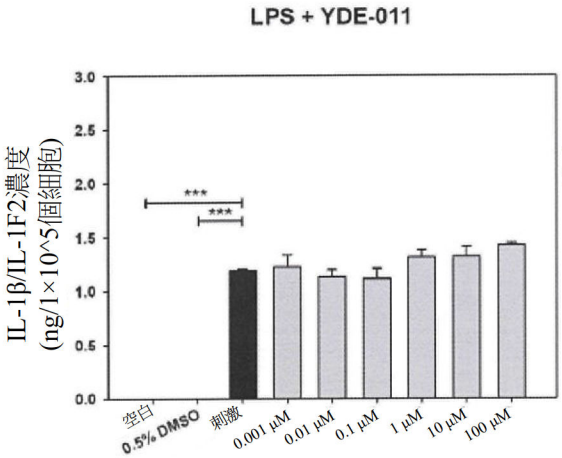
【圖34】

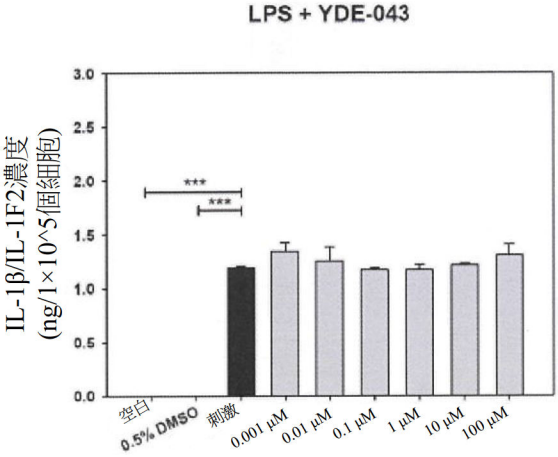


未經刺激_YY-101

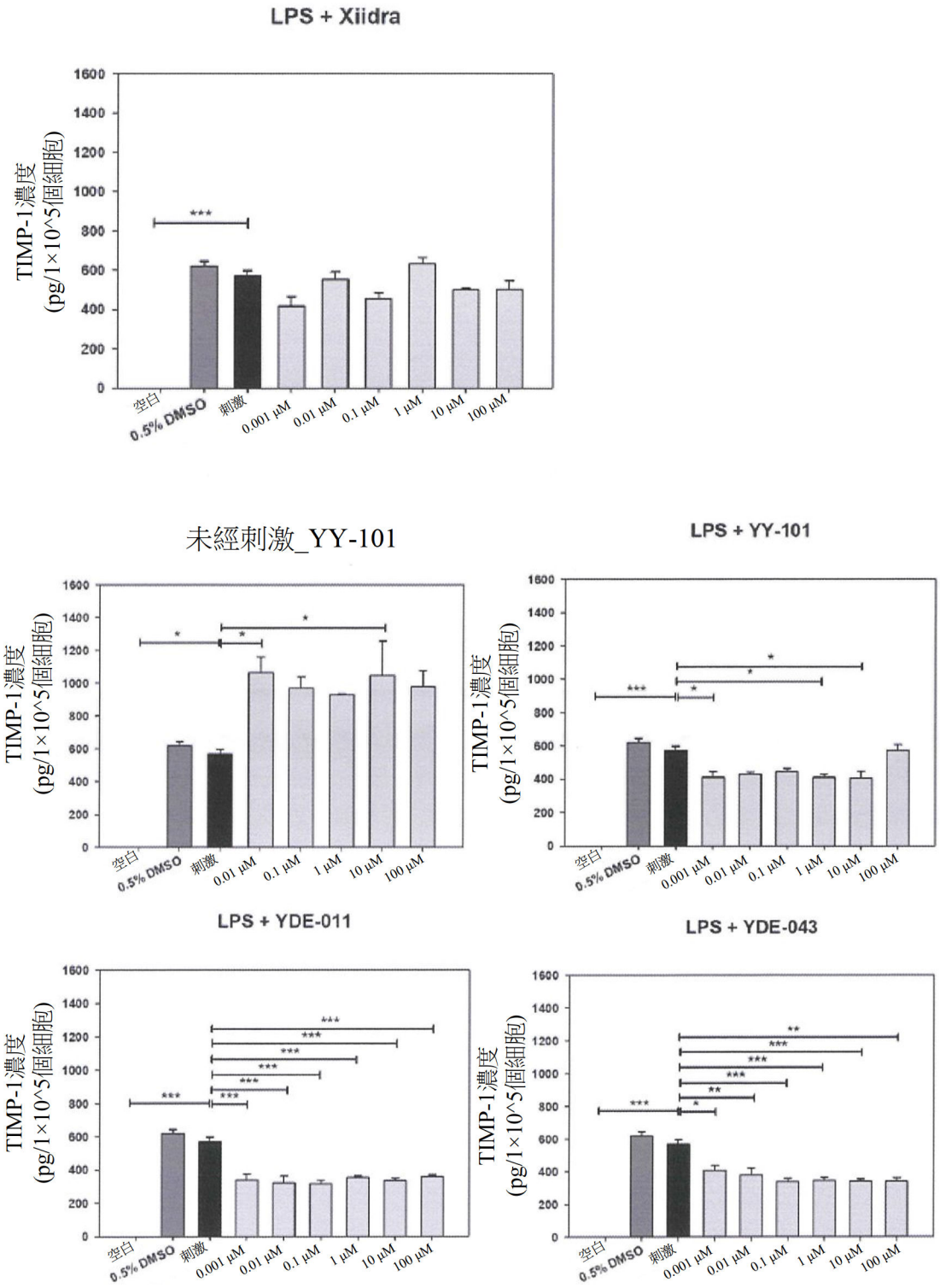




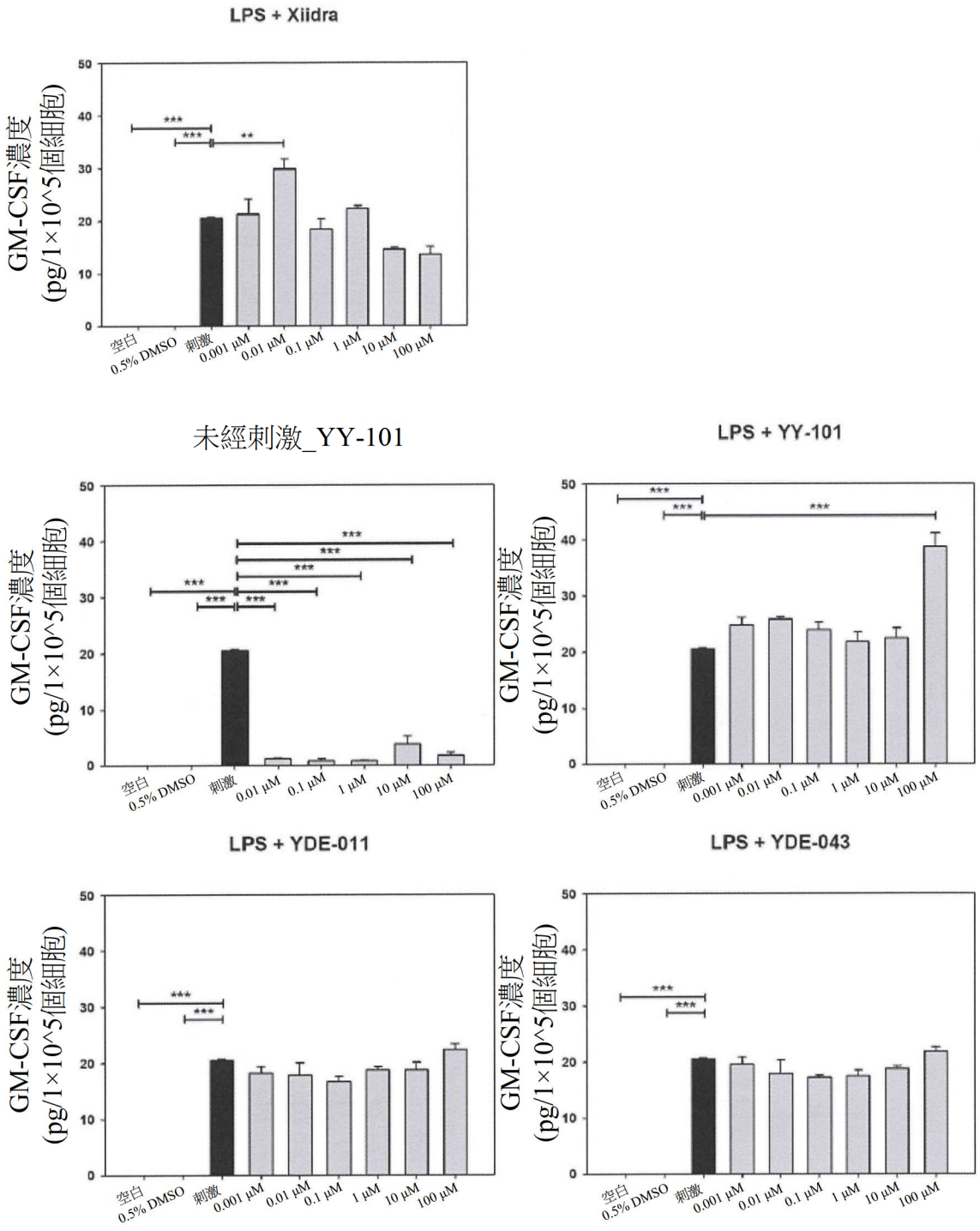




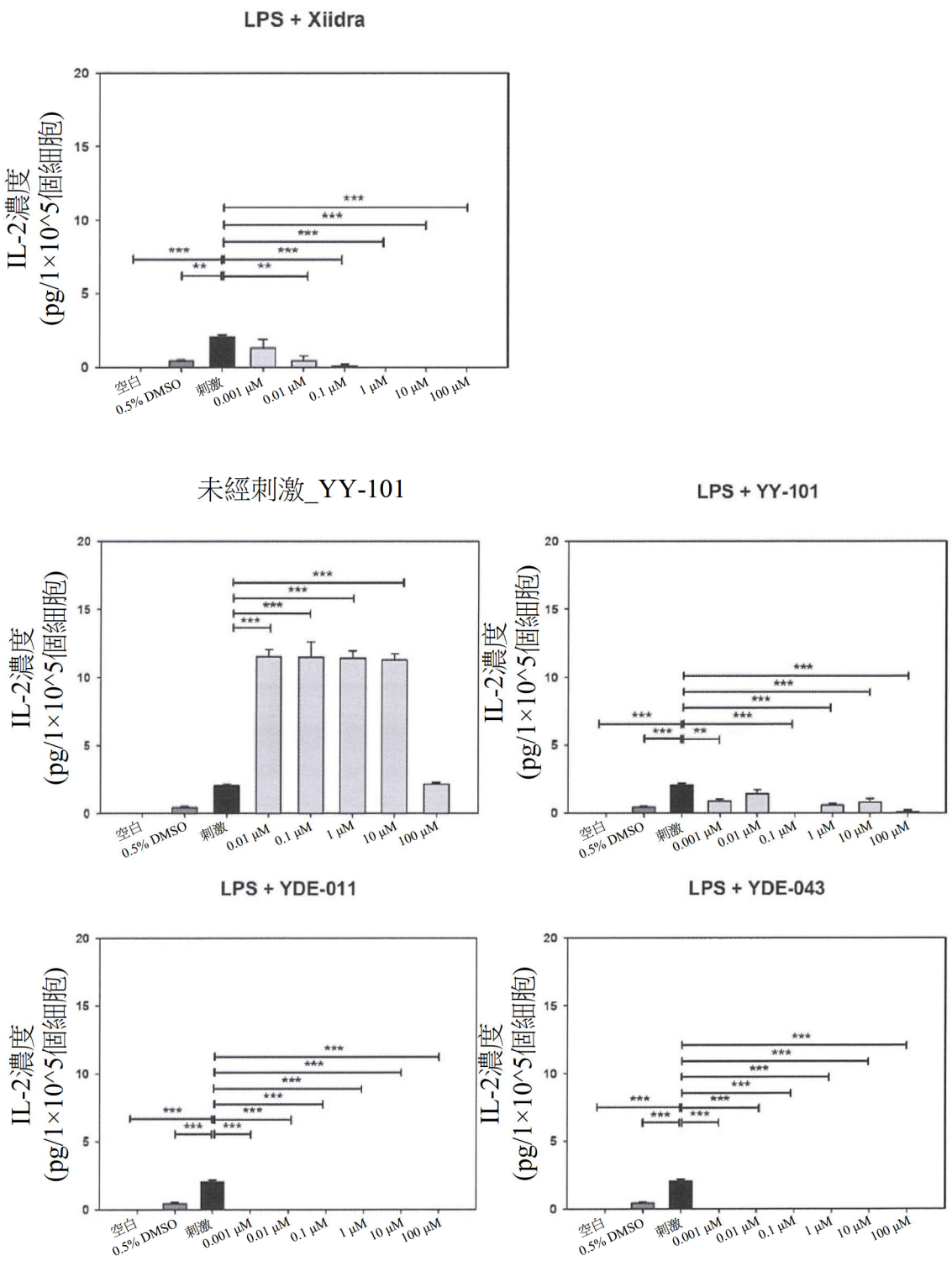
【圖35】


LPS + Xiidra
TIMP-1濃度 (pg/1×10^5個細胞)
空白
0.5% DMSO
刺激
0.001 μM
0.01 μM
0.1 μM
1 μM
10 μM
100 μM
未經刺激_YY-101
LPS + YY-101
LPS + YDE-011
LPS + YDE-043

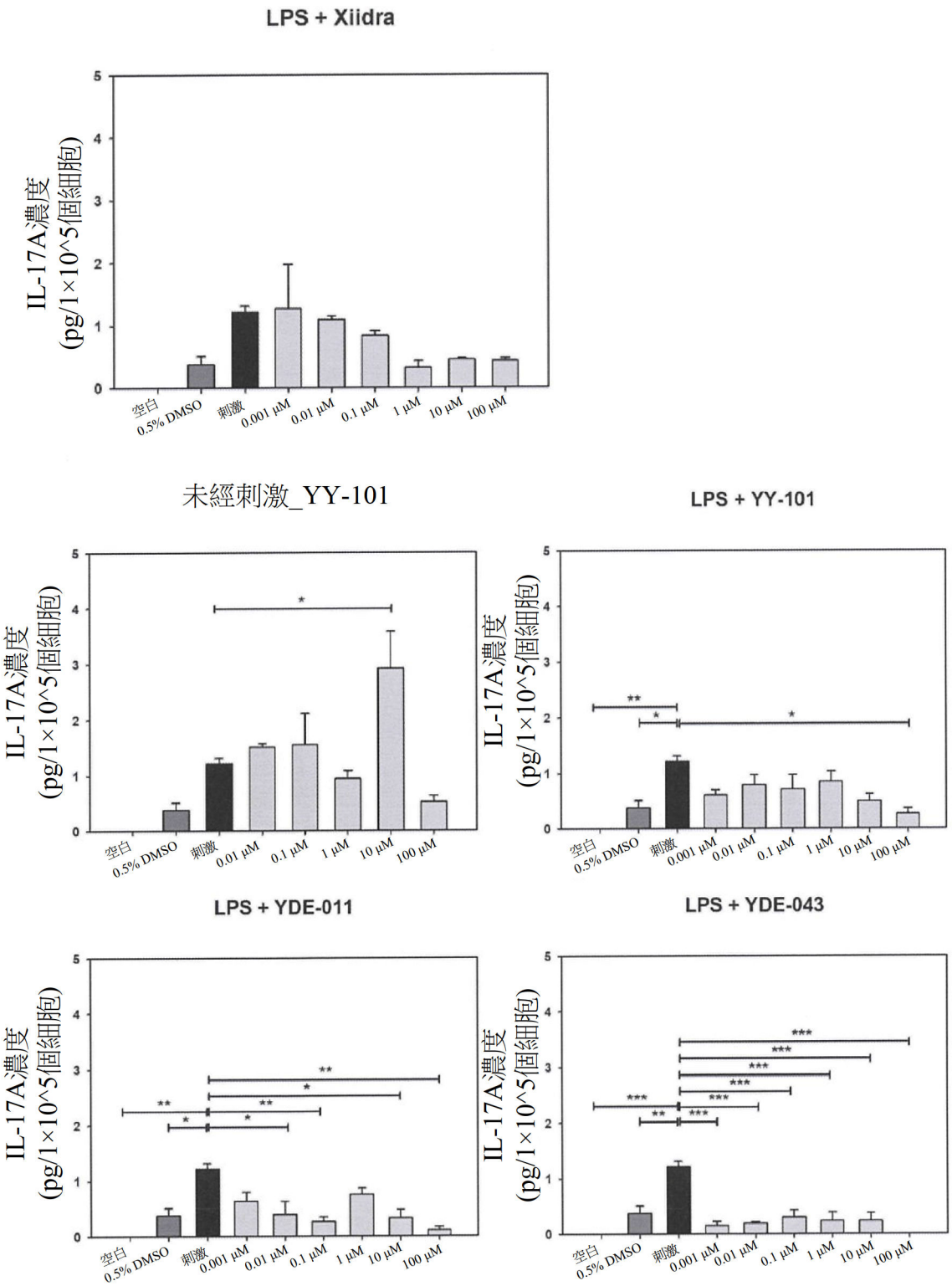
【圖36】


LPS + Xiidra
GM-CSF濃度 (pg/1×10^5個細胞)
空白
0.5% DMSO
刺激
0.001 μM
0.01 μM
0.1 μM
1 μM
10 μM
100 μM
未經刺激_YY-101
LPS + YY-101
LPS + YDE-011
LPS + YDE-043

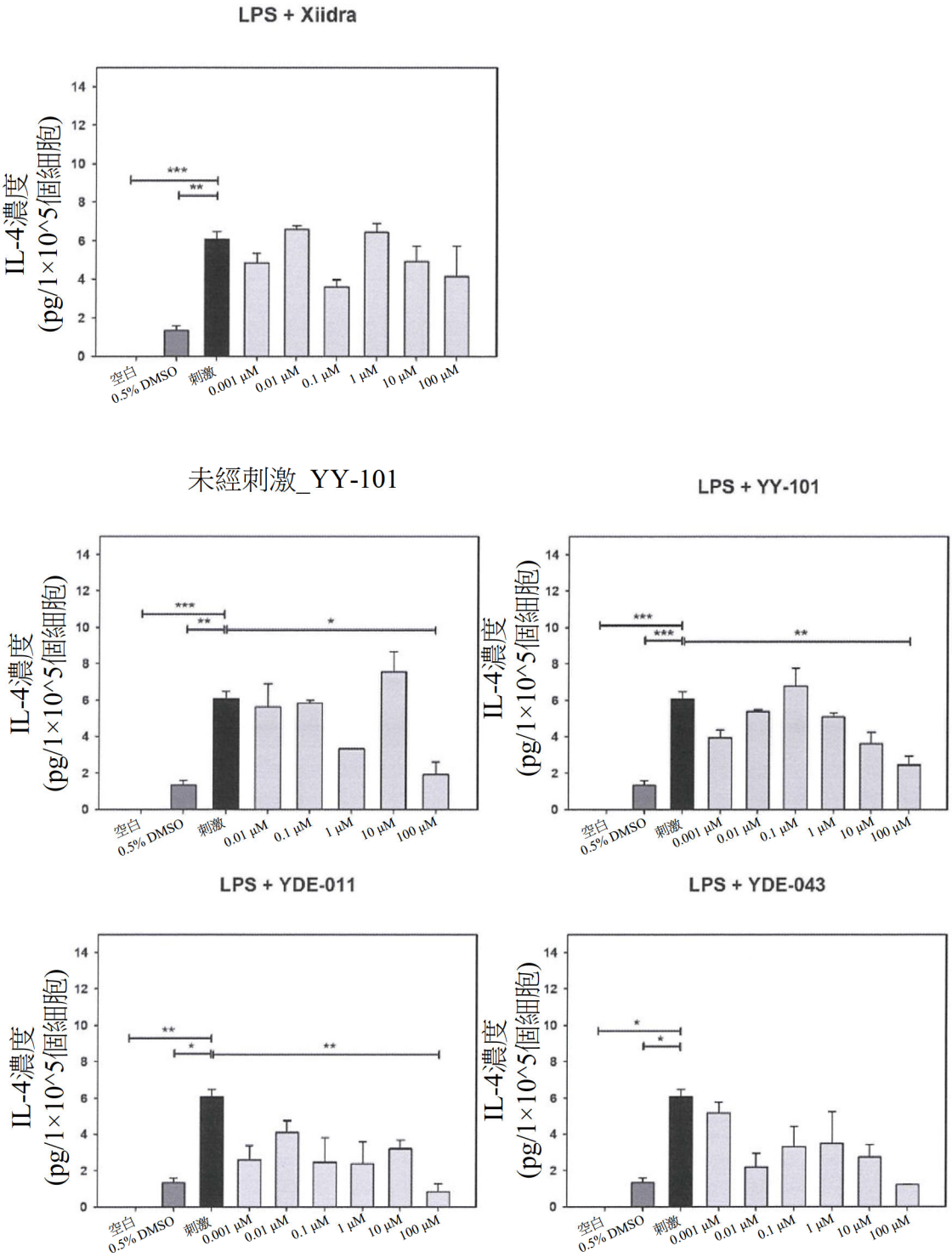
【圖37】


LPS + Xiidra
IL-2濃度 (pg/1×10^5個細胞)
空白
0.5% DMSO
刺激
0.001 μM
0.01 μM
0.1 μM
1 μM
10 μM
100 μM
未經刺激_YY-101
LPS + YY-101
LPS + YDE-011
LPS + YDE-043

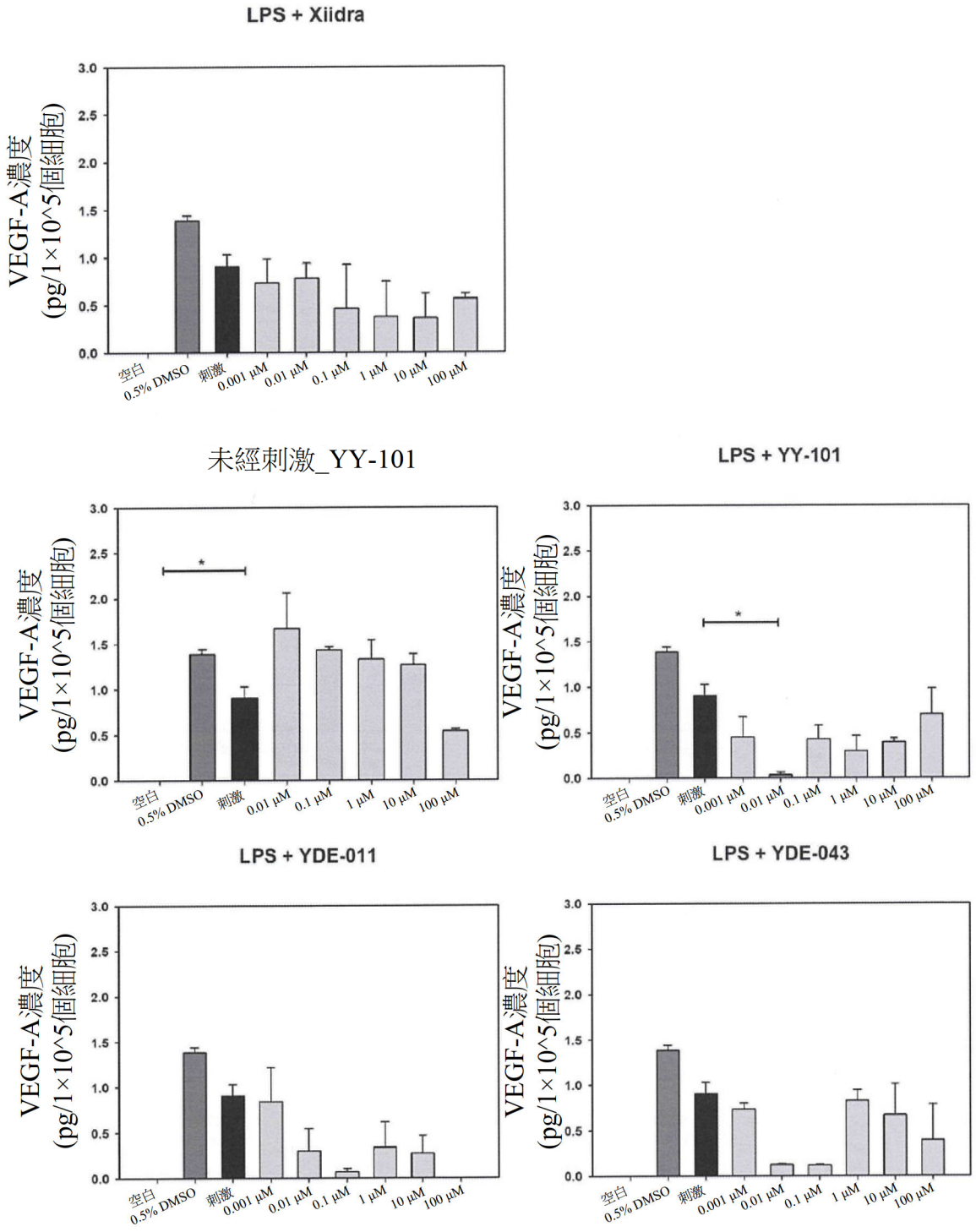
【圖38】


LPS + Xiidra
IL-17A濃度 (pg/1×10^5個細胞)
空白
0.5% DMSO
刺激
0.001 μM
0.01 μM
0.1 μM
1 μM
10 μM
100 μM
未經刺激_YY-101
LPS + YY-101
LPS + YDE-011
LPS + YDE-043

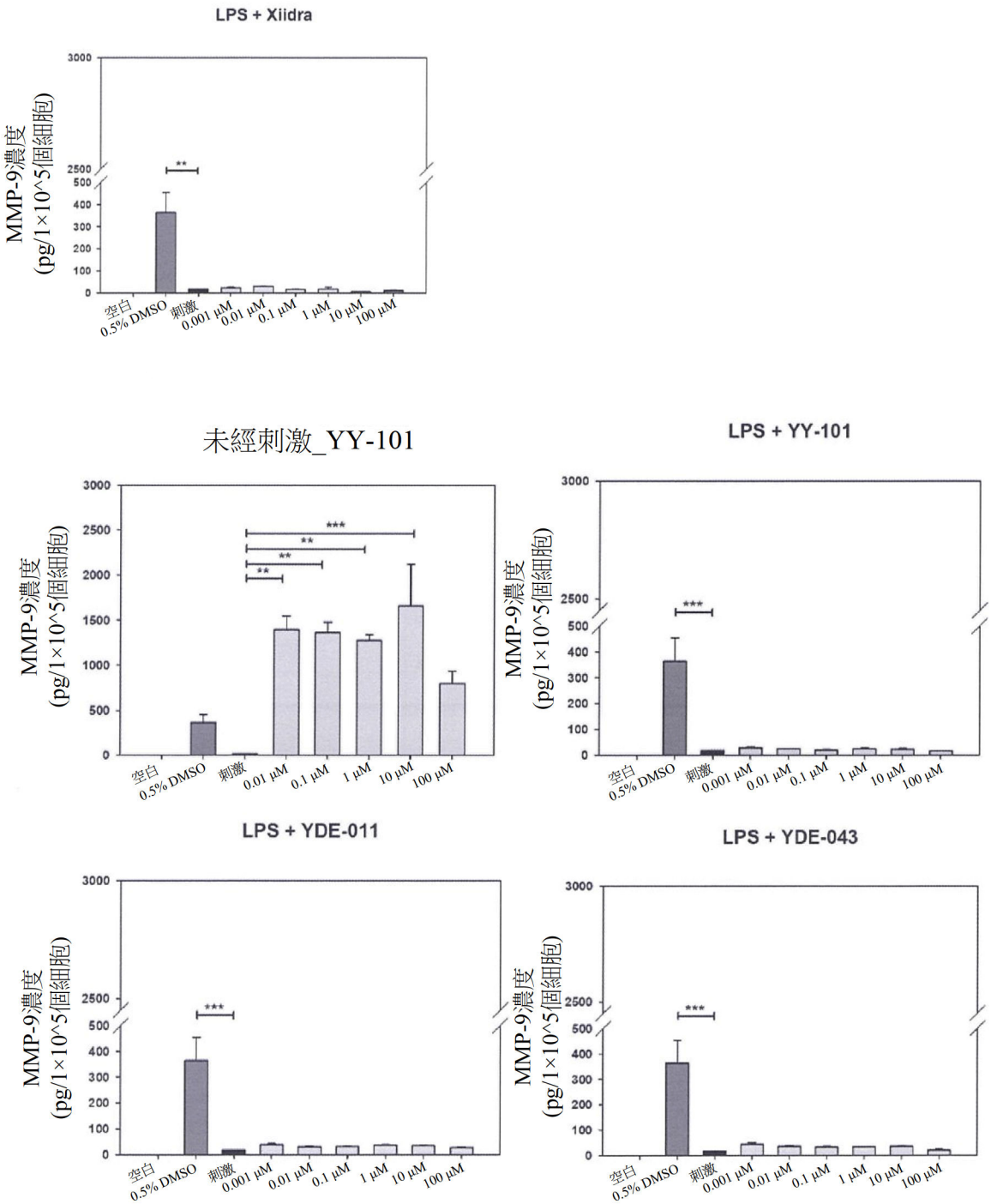
【圖39】


LPS + Xiidra
IL-4濃度
(pg/1×10^5個細胞)
空白
0.5% DMSO
刺激
0.001 μM
0.01 μM
0.1 μM
1 μM
10 μM
100 μM
未經刺激_YY-101
LPS + YY-101
LPS + YDE-011
LPS + YDE-043

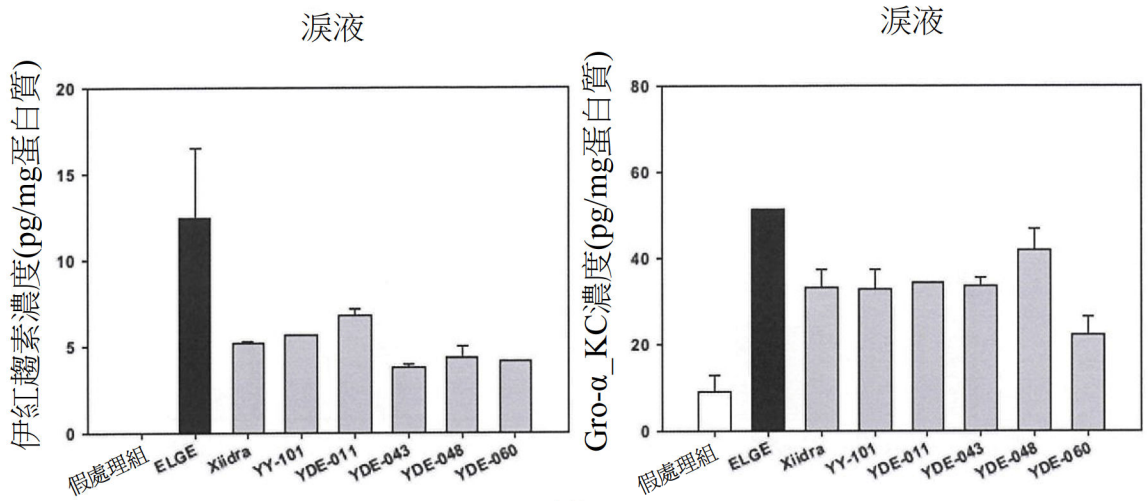
【圖40】


LPS + Xiidra
VEGF-A濃度 (pg/1×10^5個細胞)
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
空白
0.5% DMSO
刺激
0.001 μM
0.01 μM
0.1 μM
1 μM
10 μM
100 μM
未經刺激_YY-101
LPS + YY-101
LPS + YDE-011
LPS + YDE-043
*

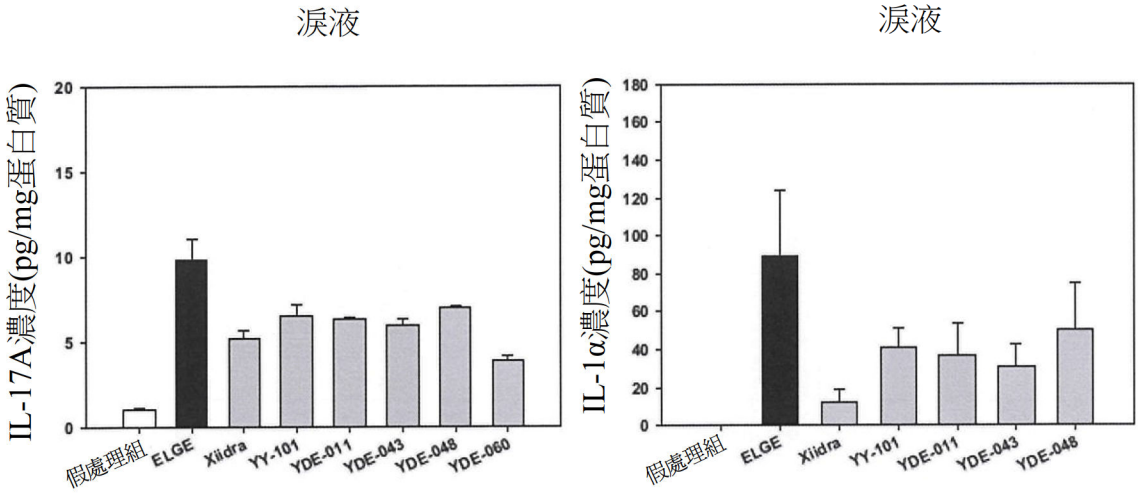
【圖41】


LPS + Xiidra
MMP-9濃度 (pg/1×10^5個細胞)
空白
0.5% DMSO
刺激
0.001 μM
0.01 μM
0.1 μM
1 μM
10 μM
100 μM
未經刺激_YY-101
LPS + YY-101
LPS + YDE-011
LPS + YDE-043

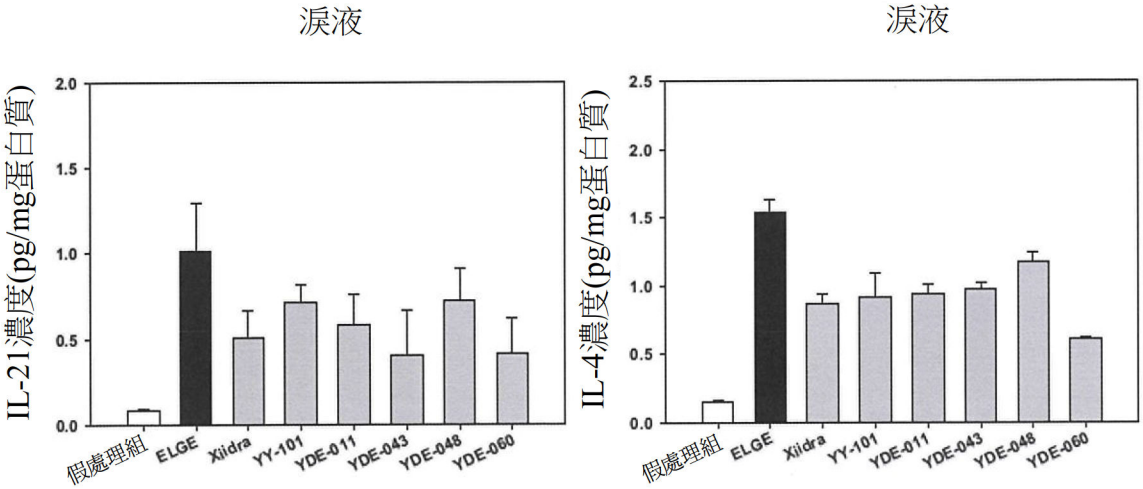
【圖42】


淚液
伊紅趨素濃度(pg/mg蛋白質)
20
15
10
5
0
假處理組
ELGE
Xiidra
YY-101
YDE-011
YDE-043
YDE-048
YDE-060
淚液
Gro-α_KC濃度(pg/mg蛋白質)
80
60
40
20
0
假處理組
ELGE
Xiidra
YY-101
YDE-011
YDE-043
YDE-048
YDE-060

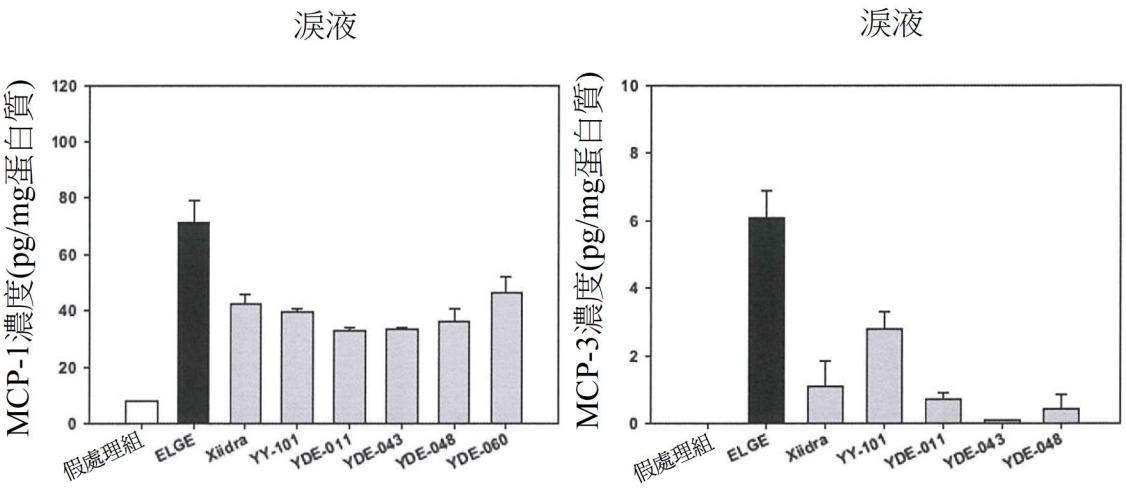
【圖43】


淚液
IL-17A濃度(pg/mg蛋白質)
20
15
10
5
0
假處理組
ELGE
Xiidra
YY-101
YDE-011
YDE-043
YDE-048
YDE-060
淚液
IL-1α濃度(pg/mg蛋白質)
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
假處理組
ELGE
Xiidra
YY-101
YDE-011
YDE-043
YDE-048

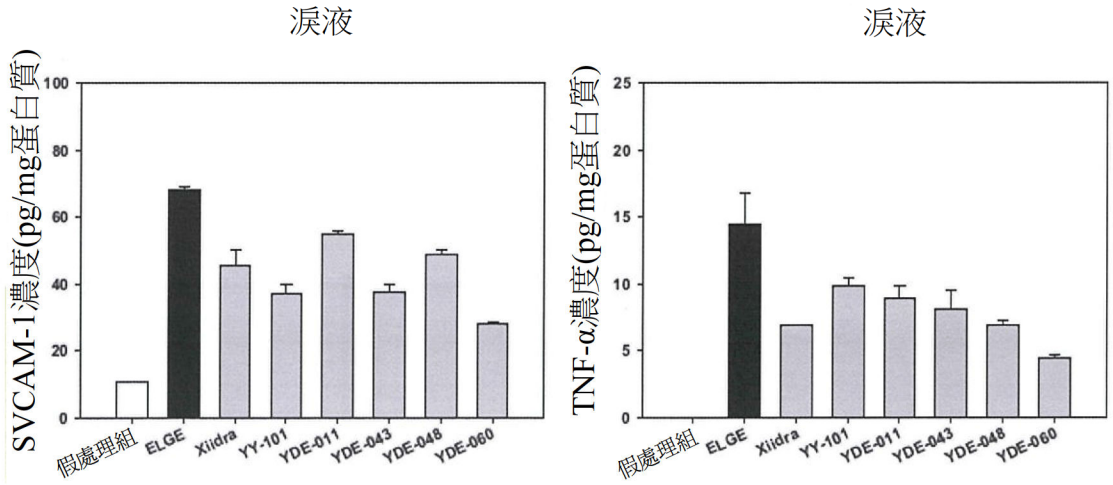
【圖44】


淚液
IL-21濃度(pg/mg蛋白質)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
假處理組
ELGE
Xiidra
YY-101
YDE-011
YDE-043
YDE-048
YDE-060
淚液
IL-4濃度(pg/mg蛋白質)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
假處理組
ELGE
Xiidra
YY-101
YDE-011
YDE-043
YDE-048
YDE-060

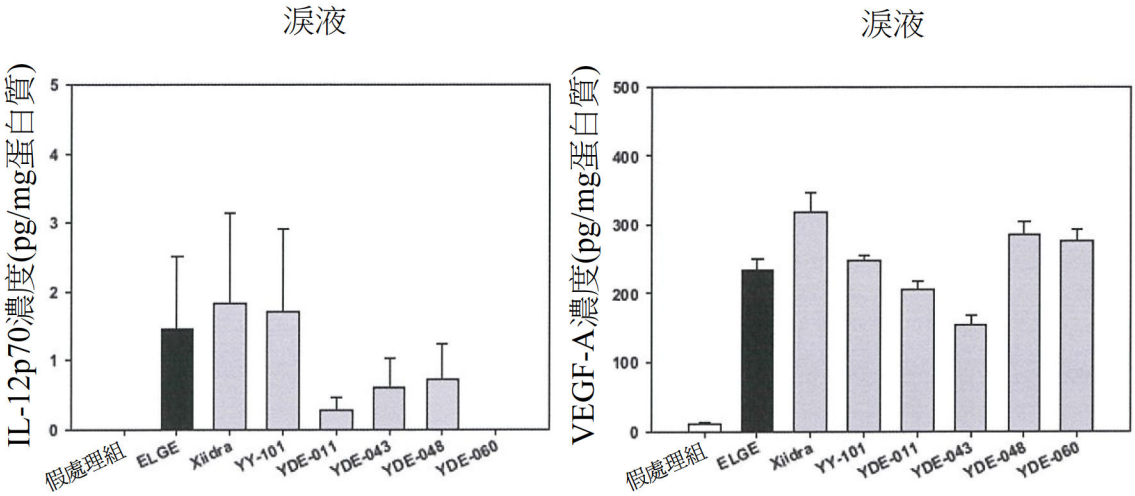
【圖45】


淚液
淚液
MCP-1濃度(pg/mg蛋白質)
MCP-3濃度(pg/mg蛋白質)
假處理組
ELGE
Xiidra
YY-101
YDE-011
YDE-043
YDE-048
YDE-060

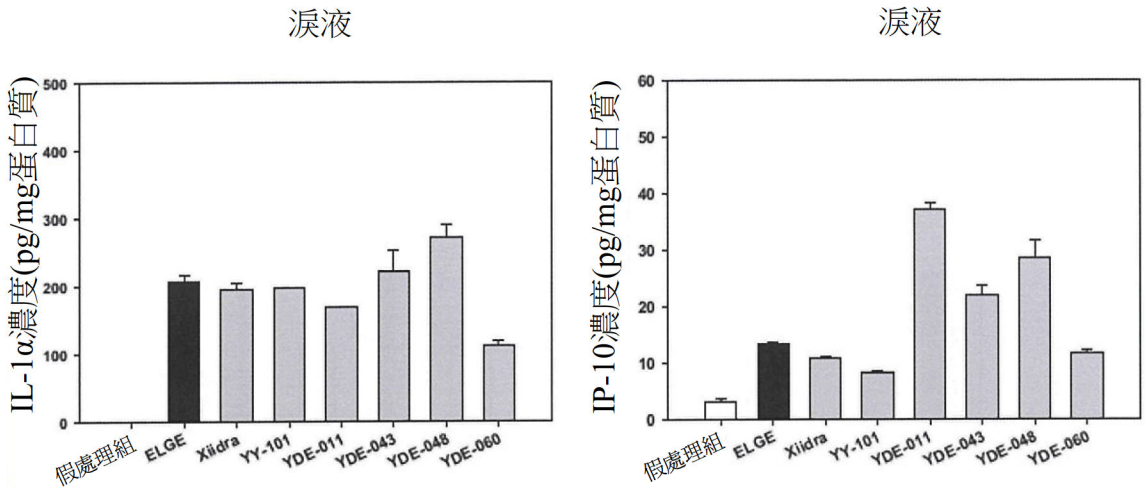
【圖46】


淚液
淚液
SVCAM-1濃度(pg/mg蛋白質)
TNF-α濃度(pg/mg蛋白質)
假處理組
ELGE
Xiidra
YY-101
YDE-011
YDE-043
YDE-048
YDE-060

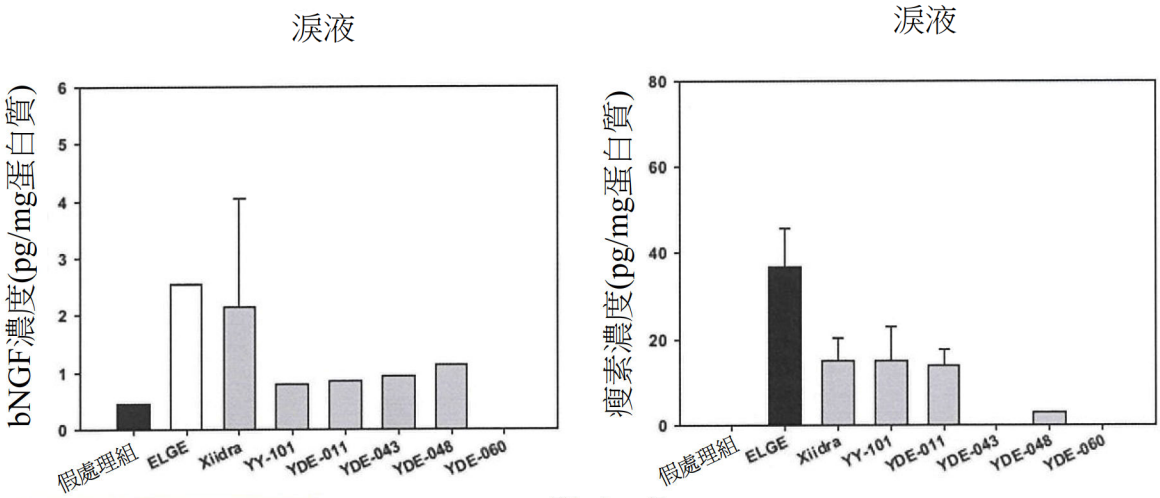
【圖47】


淚液
淚液
IL-12p70濃度(pg/mg蛋白質)
VEGF-A濃度(pg/mg蛋白質)
假處理組
ELGE
Xiidra
YY-101
YDE-011
YDE-043
YDE-048
YDE-060

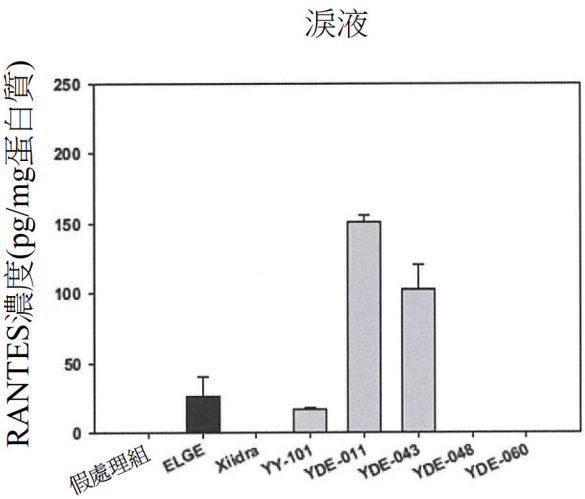
【圖48】


淚液
IL-1α濃度(pg/mg蛋白質)
0
100
200
300
400
500
假處理組
ELGE
Xiidra
YY-101
YDE-011
YDE-043
YDE-048
YDE-060
淚液
IP-10濃度(pg/mg蛋白質)
0
10
20
30
40
50
60
假處理組
ELGE
Xiidra
YY-101
YDE-011
YDE-043
YDE-048
YDE-060

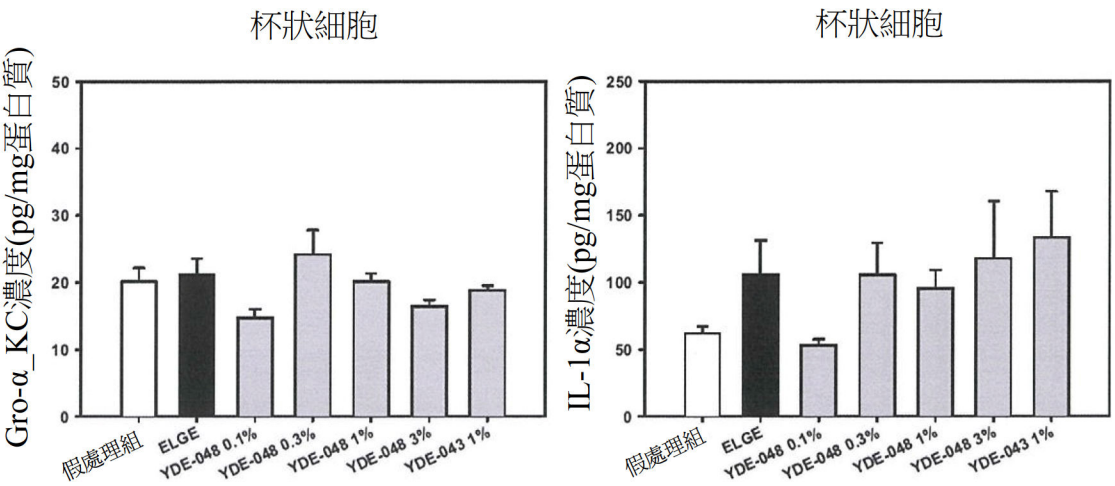
【圖49】


淚液
bNGF濃度(pg/mg蛋白質)
0
1
2
3
4
5
6
假處理組
ELGE
Xiidra
YY-101
YDE-011
YDE-043
YDE-048
YDE-060
淚液
瘦素濃度(pg/mg蛋白質)
0
20
40
60
80
假處理組
ELGE
Xiidra
YY-101
YDE-011
YDE-043
YDE-048
YDE-060

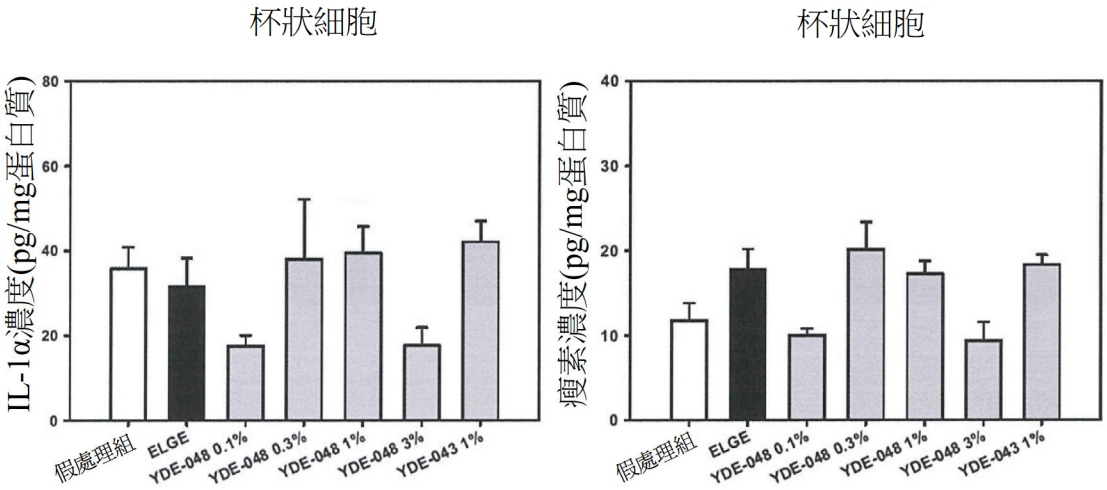
【圖50】


淚液
RANTES濃度(pg/mg蛋白質)
0
50
100
150
200
250
假處理組
ELGE
Xiidra
YY-101
YDE-011
YDE-043
YDE-048
YDE-060

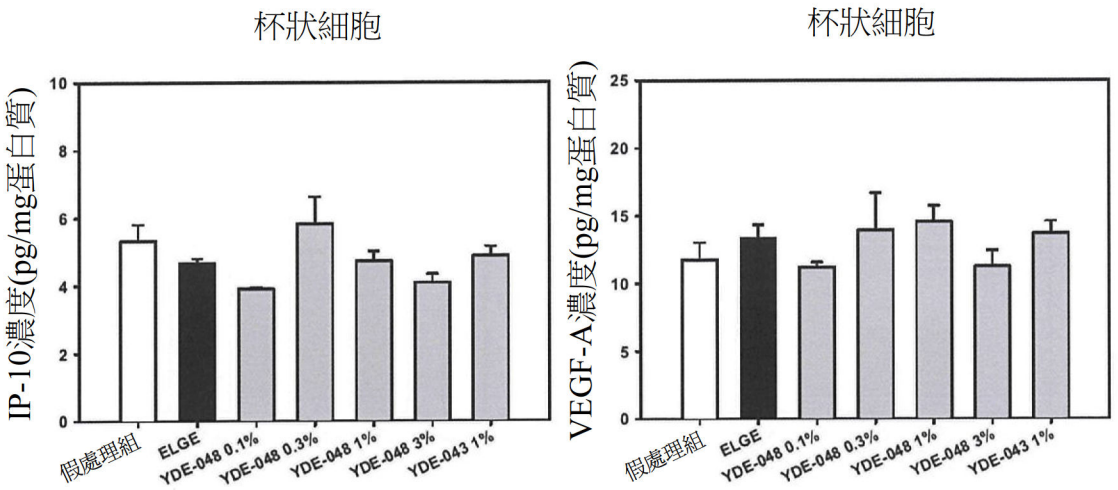
【圖51】


杯狀細胞
Gro-α_KC濃度(pg/mg蛋白質)
50
40
30
20
10
0
假處理組
ELGE
YDE-048 0.1%
YDE-048 0.3%
YDE-048 1%
YDE-048 3%
YDE-043 1%
杯狀細胞
IL-1α濃度(pg/mg蛋白質)
250
200
150
100
50
0
假處理組
ELGE
YDE-048 0.1%
YDE-048 0.3%
YDE-048 1%
YDE-048 3%
YDE-043 1%

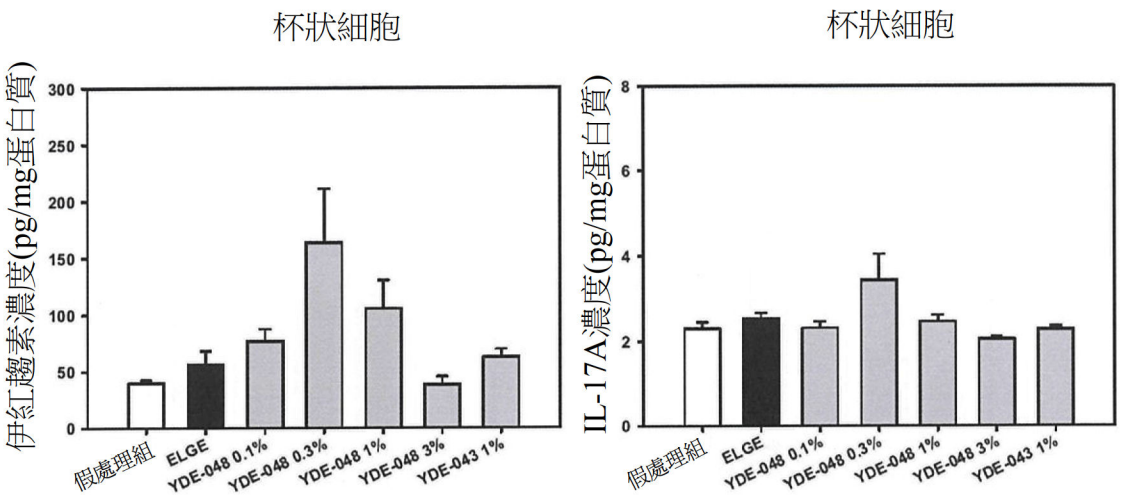
【圖52】


杯狀細胞
IL-1α濃度(pg/mg蛋白質)
80
60
40
20
0
假處理組
ELGE
YDE-048 0.1%
YDE-048 0.3%
YDE-048 1%
YDE-048 3%
YDE-043 1%
杯狀細胞
瘦素濃度(pg/mg蛋白質)
40
30
20
10
0
假處理組
ELGE
YDE-048 0.1%
YDE-048 0.3%
YDE-048 1%
YDE-048 3%
YDE-043 1%

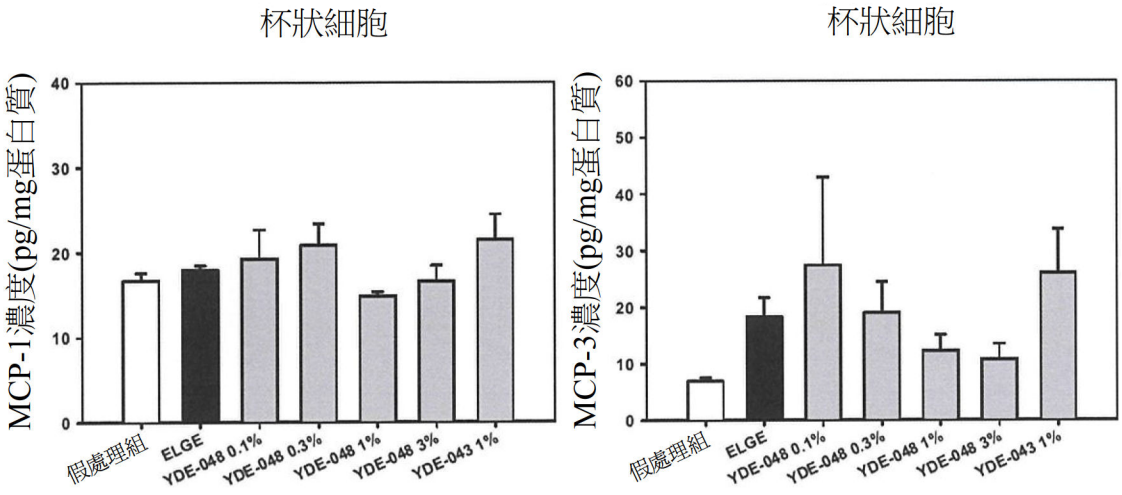
【圖53】


杯狀細胞
IP-10濃度(pg/mg蛋白質)
0
2
4
6
8
10
假處理組
ELGE
YDE-048 0.1%
YDE-048 0.3%
YDE-048 1%
YDE-048 3%
YDE-043 1%
杯狀細胞
VEGF-A濃度(pg/mg蛋白質)
0
5
10
15
20
25
假處理組
ELGE
YDE-048 0.1%
YDE-048 0.3%
YDE-048 1%
YDE-048 3%
YDE-043 1%

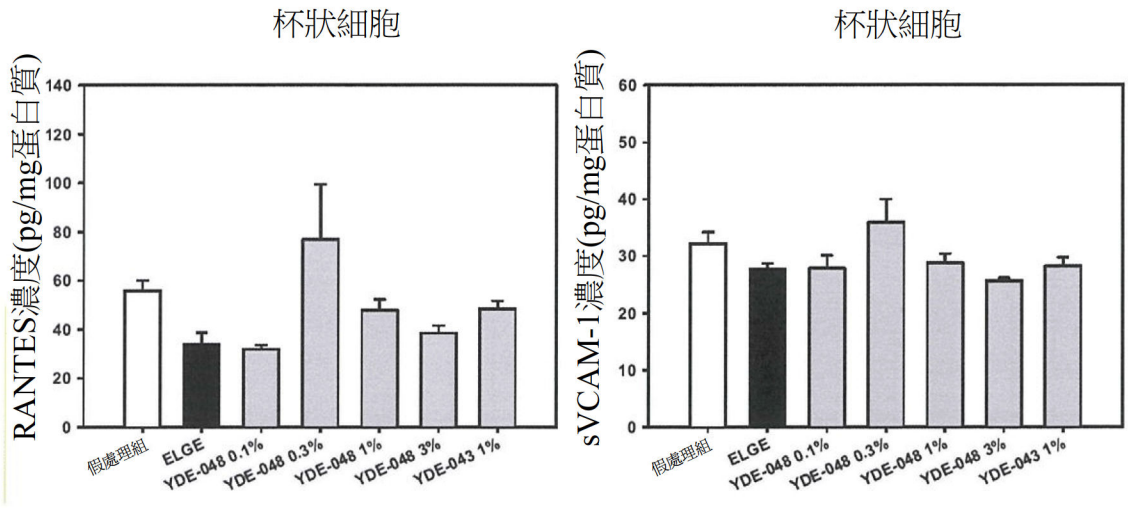
【圖54】


杯狀細胞
伊紅趨素濃度(pg/mg蛋白質)
0
50
100
150
200
250
300
假處理組
ELGE
YDE-048 0.1%
YDE-048 0.3%
YDE-048 1%
YDE-048 3%
YDE-043 1%
杯狀細胞
IL-17A濃度(pg/mg蛋白質)
0
2
4
6
8
假處理組
ELGE
YDE-048 0.1%
YDE-048 0.3%
YDE-048 1%
YDE-048 3%
YDE-043 1%

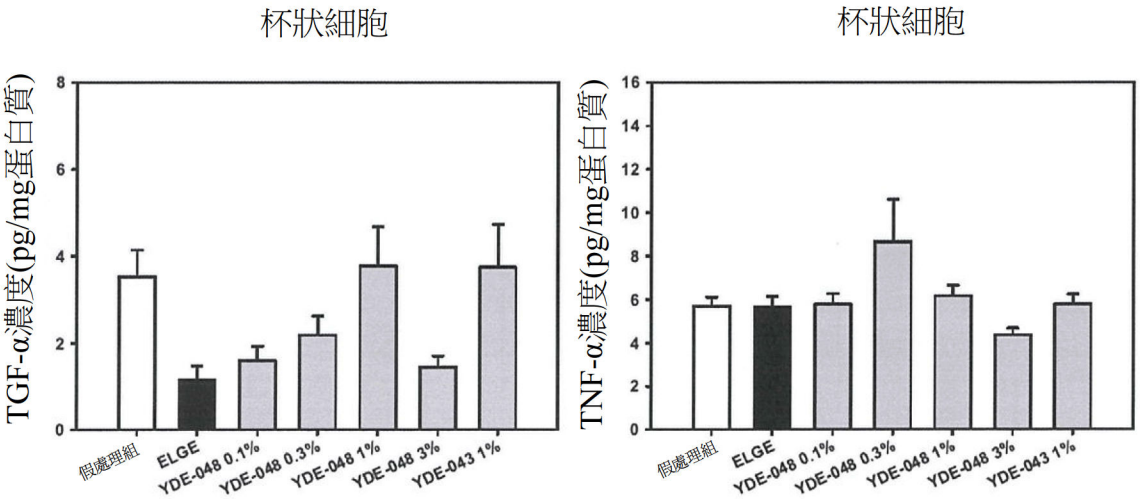
【圖55】


杯狀細胞
MCP-1濃度(pg/mg蛋白質)
0
10
20
30
40
假處理組
ELGE
YDE-048 0.1%
YDE-048 0.3%
YDE-048 1%
YDE-048 3%
YDE-043 1%
杯狀細胞
MCP-3濃度(pg/mg蛋白質)
0
10
20
30
40
50
60
假處理組
ELGE
YDE-048 0.1%
YDE-048 0.3%
YDE-048 1%
YDE-048 3%
YDE-043 1%

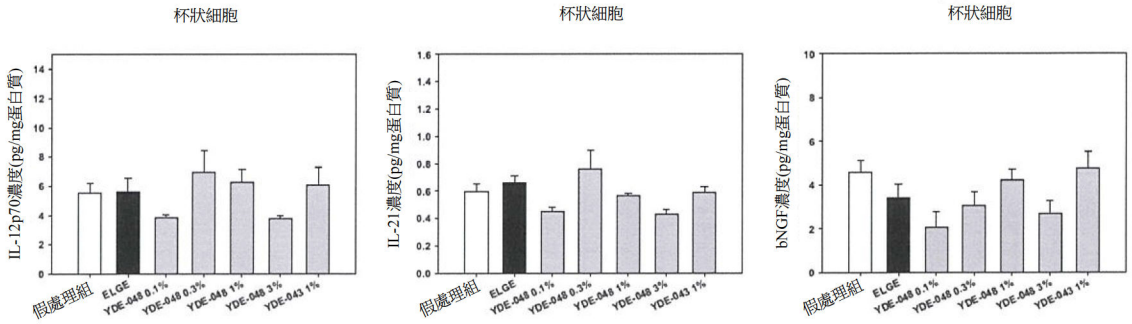
【圖56】


杯狀細胞
RANTES濃度(pg/mg蛋白質)
0
20
40
60
80
100
120
140
假處理組
ELGE
YDE-048 0.1%
YDE-048 0.3%
YDE-048 1%
YDE-048 3%
YDE-043 1%
杯狀細胞
sVCAM-1濃度(pg/mg蛋白質)
0
10
20
30
40
50
60
假處理組
ELGE
YDE-048 0.1%
YDE-048 0.3%
YDE-048 1%
YDE-048 3%
YDE-043 1%

【圖57】

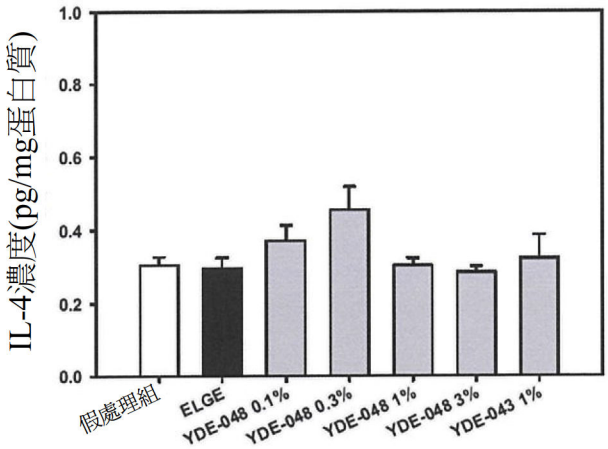

杯狀細胞
TGF-α濃度(pg/mg蛋白質)
0
2
4
6
8
假處理組
ELGE
YDE-048 0.1%
YDE-048 0.3%
YDE-048 1%
YDE-048 3%
YDE-043 1%
杯狀細胞
TNF-α濃度(pg/mg蛋白質)
0
2
4
6
8
10
12
14
16
假處理組
ELGE
YDE-048 0.1%
YDE-048 0.3%
YDE-048 1%
YDE-048 3%
YDE-043 1%

【圖58】


杯狀細胞
IL-12p70濃度(pg/mg蛋白質)
杯狀細胞
IL-21濃度(pg/mg蛋白質)
杯狀細胞
bNGF濃度(pg/mg蛋白質)
假處理組
ELGE
YDE-048 0.1%
YDE-048 0.3%
YDE-048 1%
YDE-048 3%
YDE-043 1%

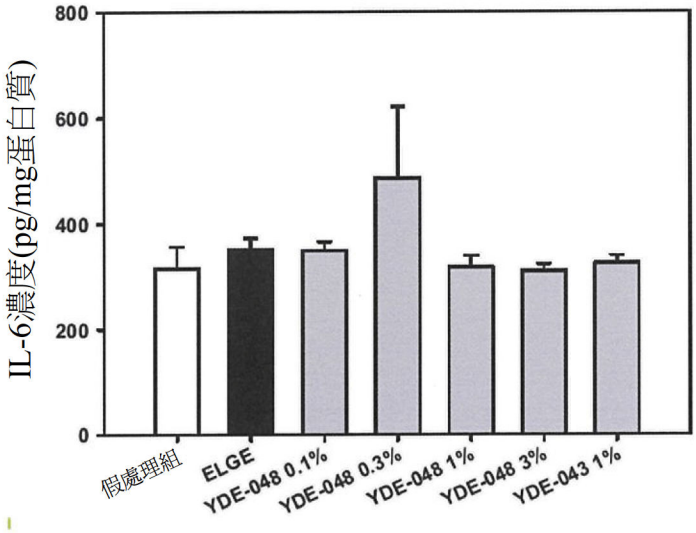
【圖59】

杯狀細胞

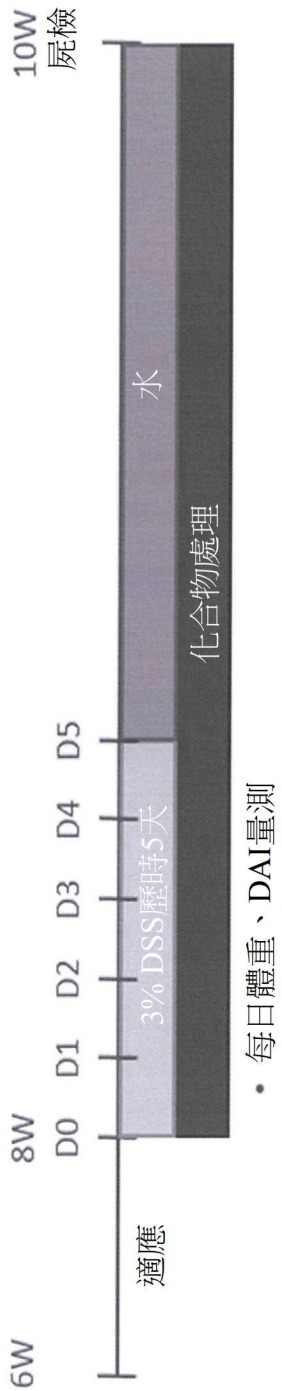


【圖60】

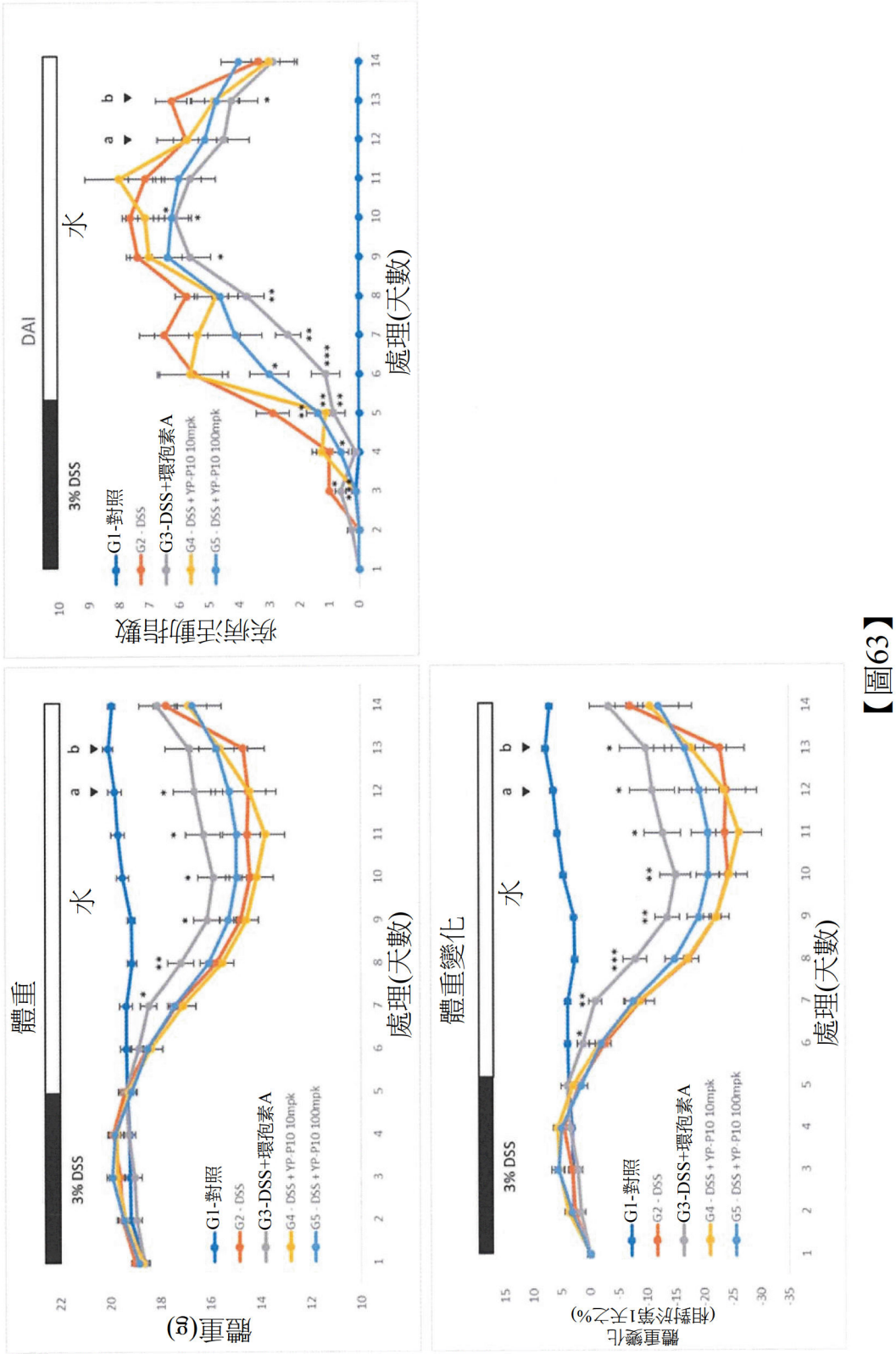
杯狀細胞_ELISA



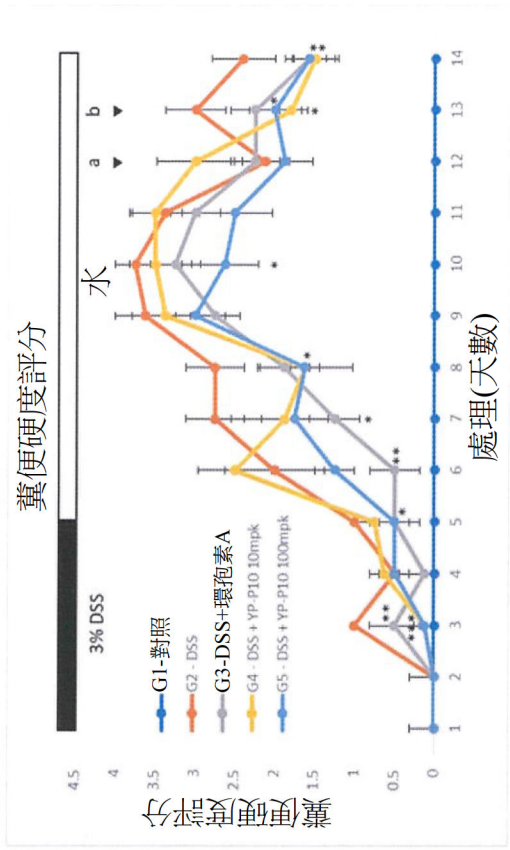
【圖61】

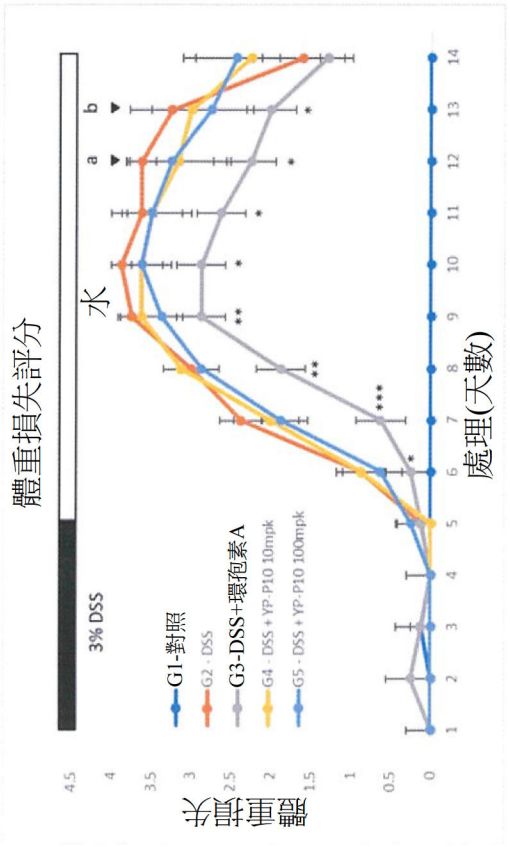


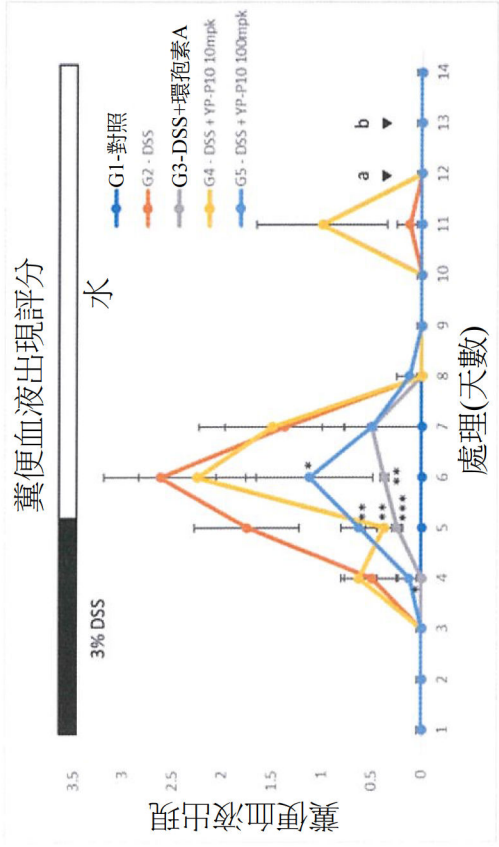
【圖62】


疾病活動指數
DAI
3% DSS
水
a
b
G1-對照
G2 - DSS
G3-DSS+環孢素A
G4 - DSS + YP- P10 10mpk
G5 - DSS + YP- P10 100mpk
處理(天數)
體重
體重(g)
體重變化
體重變化
(相對於第1天之%)

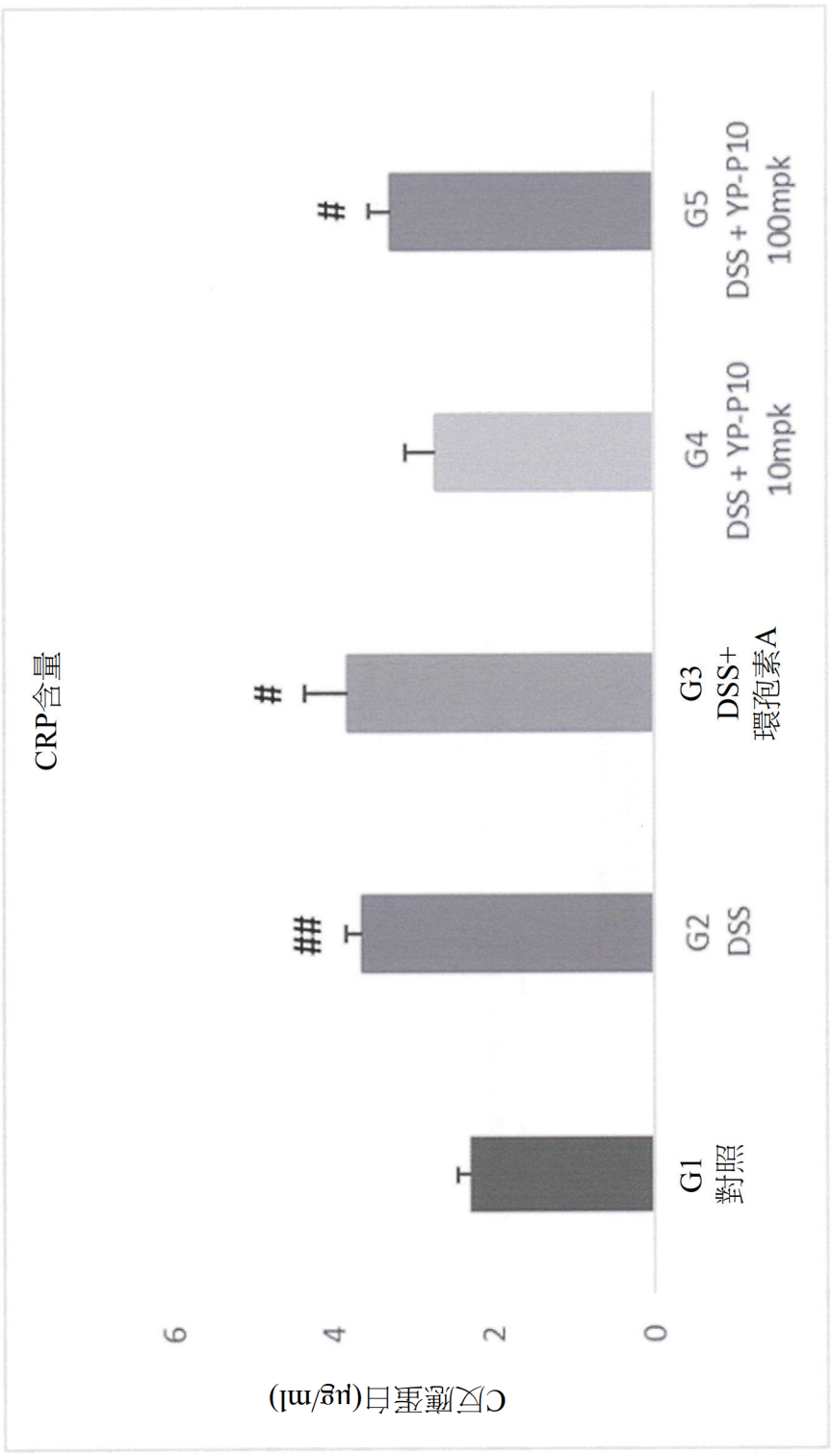
【圖63】


糞便硬度評分
3% DSS
水
a
b
G1-對照
G2 - DSS
G3-DSS+環孢素A
G4 - DSS + YP- P10 10mpk
G5 - DSS + YP- P10 100mpk
處理(天數)

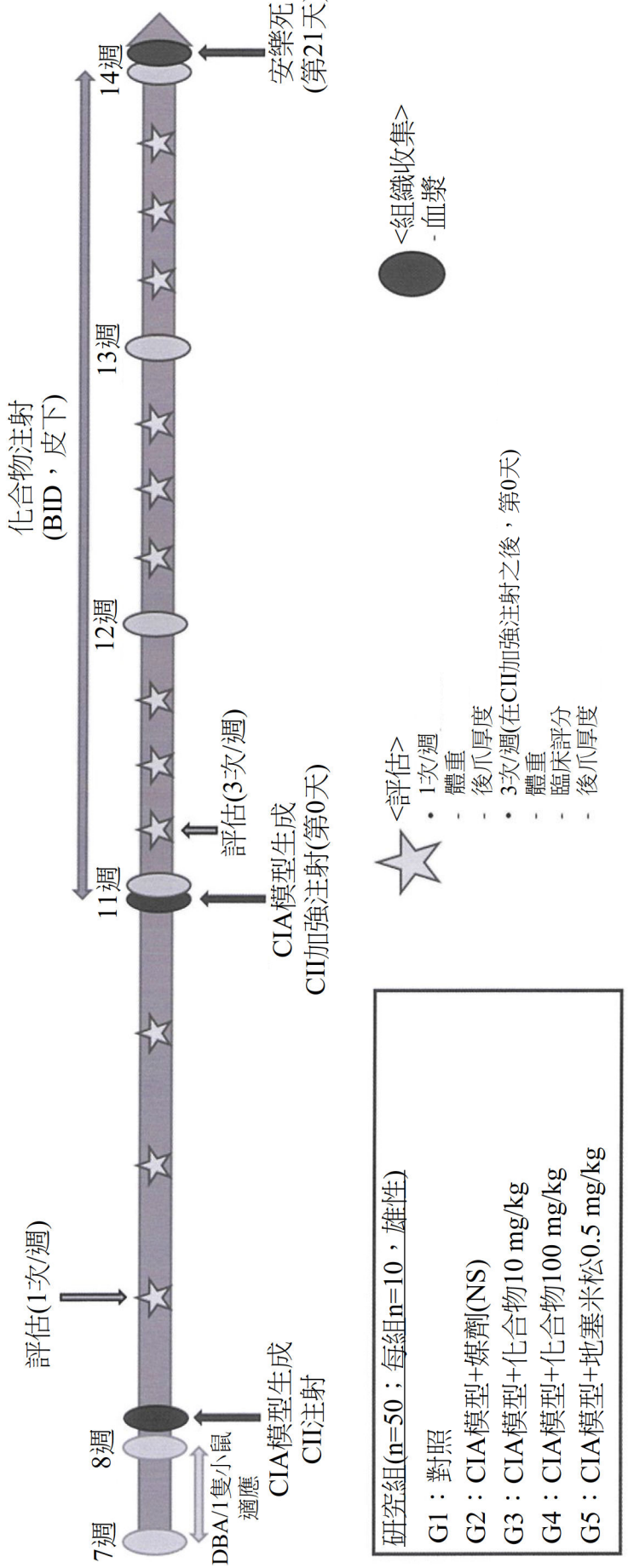

體重損失評分
3% DSS
水
a
b
G1-對照
G2 - DSS
G3-DSS+環孢素A
G4 - DSS + YP- P10 10mpk
G5 - DSS + YP- P10 100mpk
處理(天數)


糞便血液出現評分
3% DSS
水
a
b
G1-對照
G2 - DSS
G3-DSS+環孢素A
G4 - DSS + YP- P10 10mpk
G5 - DSS + YP- P10 100mpk
處理(天數)

【圖64】


CRP含量
C反應蛋白(μg/ml)
0
2
4
6
##
#
#
G1
對照
G2
DSS
G3
DSS+
環孢素A
G4
DSS + YP-P10
10mpk
G5
DSS + YP-P10
100mpk

【圖65】


化合物注射
(BID，皮下)
7週
8週
11週
12週
13週
14週
評估(1次/週)
DBA/1隻小鼠
適應
CIA模型生成
CII注射
評估(3次/週)
CIA模型生成
CII加強注射(第0天)
安樂死
(第21天)
<組織收集>
- 血漿
<評估>
• 1次/週
- 體重
- 後爪厚度
• 3次/週(在CII加強注射之後，第0天)
- 體重
- 臨床評分
- 後爪厚度
研究組(n=50；每組n=10，雄性)
G1：對照
G2：CIA模型+媒劑(NS)
G3：CIA模型+化合物10 mg/kg
G4：CIA模型+化合物100 mg/kg
G5：CIA模型+地塞米松0.5 mg/kg

【圖66】

後爪厚度
厚度(mm)
3.50
3.00
2.50
2.00
1.50
1.00
0.50
0.00
G1 (對照)
G2 (CIA+媒劑)
G3 (CIA+化合物10 mpk)
G4 (CIA+化合物100 mpk)
G5 (CIA+地塞米松)
加藥注射(第0天)
第1天
第3天
第6天
第8天
第10天
第13天
第15天
第17天
第18天
第20天
量測日
體重
B.W (g)
30
25
20
15
10
5
0
CIA第一次注射
第-15天
第-8天
加藥注射(第0天)
第1天
第3天
第6天
第8天
第10天
第12天
第14天
第18天
第20天
量測日

【圖67】

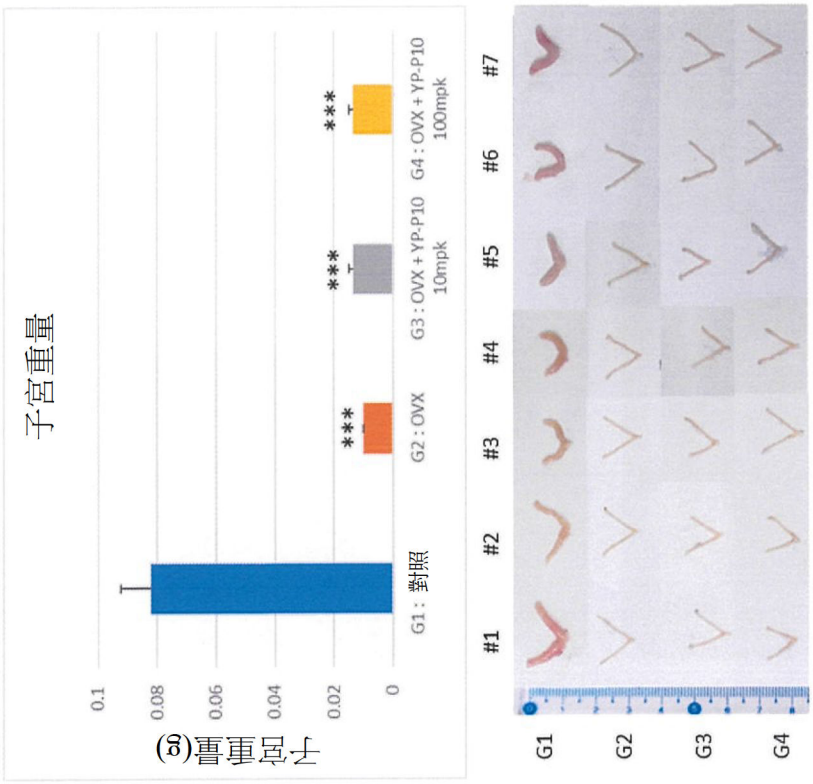
評分0
評分1
評分2
評分3
評分4

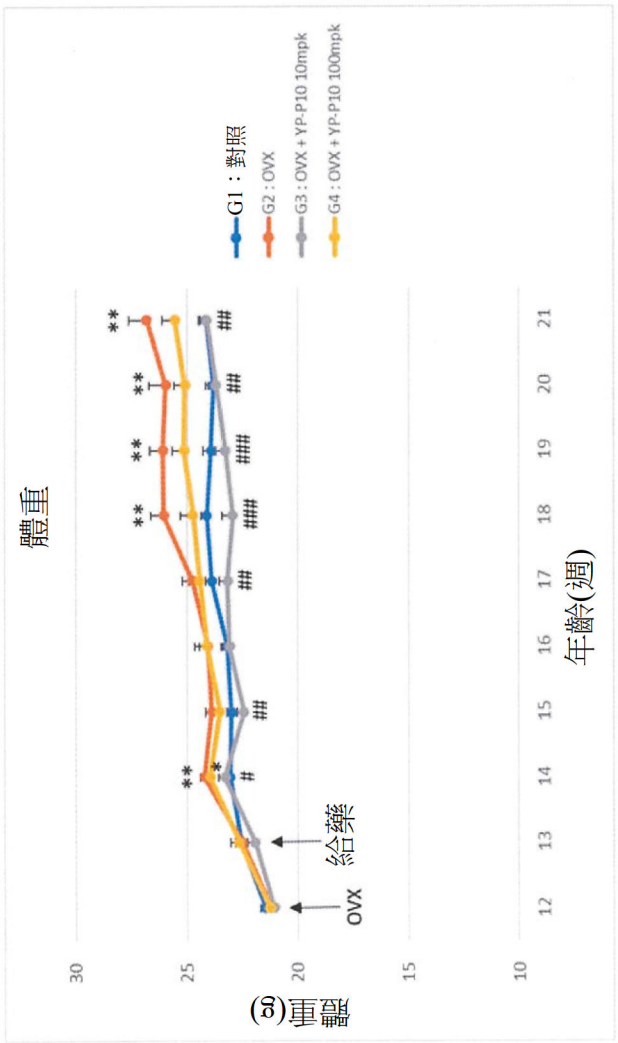
【圖68】

臨床評分
評分總和
量測日
加藥注射(第0天)
第1天
第3天
第6天
第8天
第10天
第12天
第14天
第16天
第18天
G1 (對照)
G2 (CIA+媒劑)
G3 (CIA+化合物10 mpk)
G4 (CIA+化合物100 mpk)
G5 (CIA+地塞米松)

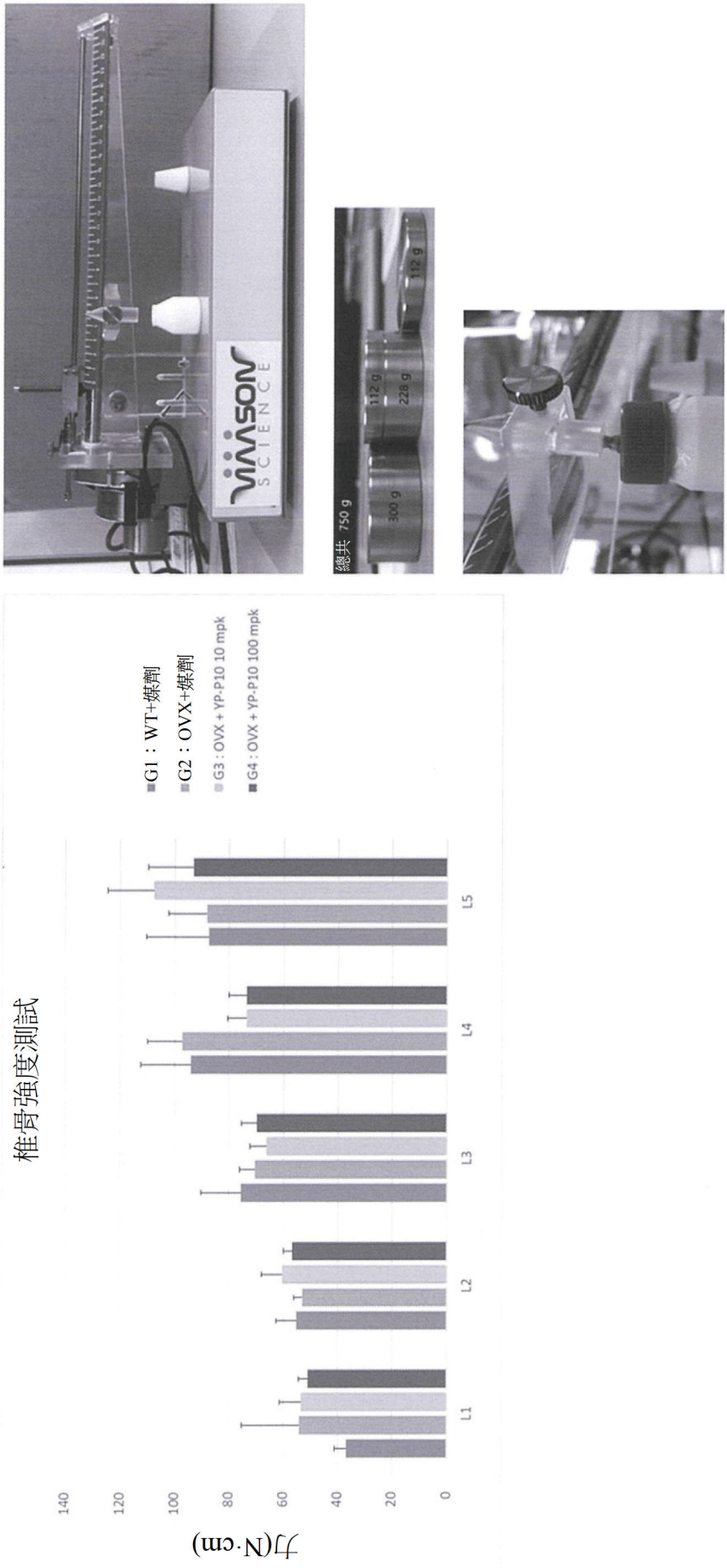
8W
12W
13W
21W
適應
OVX
注射(B.I.D.)
• 每週體重量測

【圖69】


子宮重量
子宮重量(g)
0.1
0.08
0.06
0.04
0.02
0
G1：對照
G2：OVX
G3：OVX + YP-P10 10mpk
G4：OVX + YP-P10 100mpk
***
***
***
#1
#2
#3
#4
#5
#6
#7
G1
G2
G3
G4


體重
體重(g)
年齡(週)
G1：對照
G2：OVX
G3：OVX + YP-P10 10mpk
G4：OVX + YP-P10 100mpk
OVX
給藥
30
25
20
15
10
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21

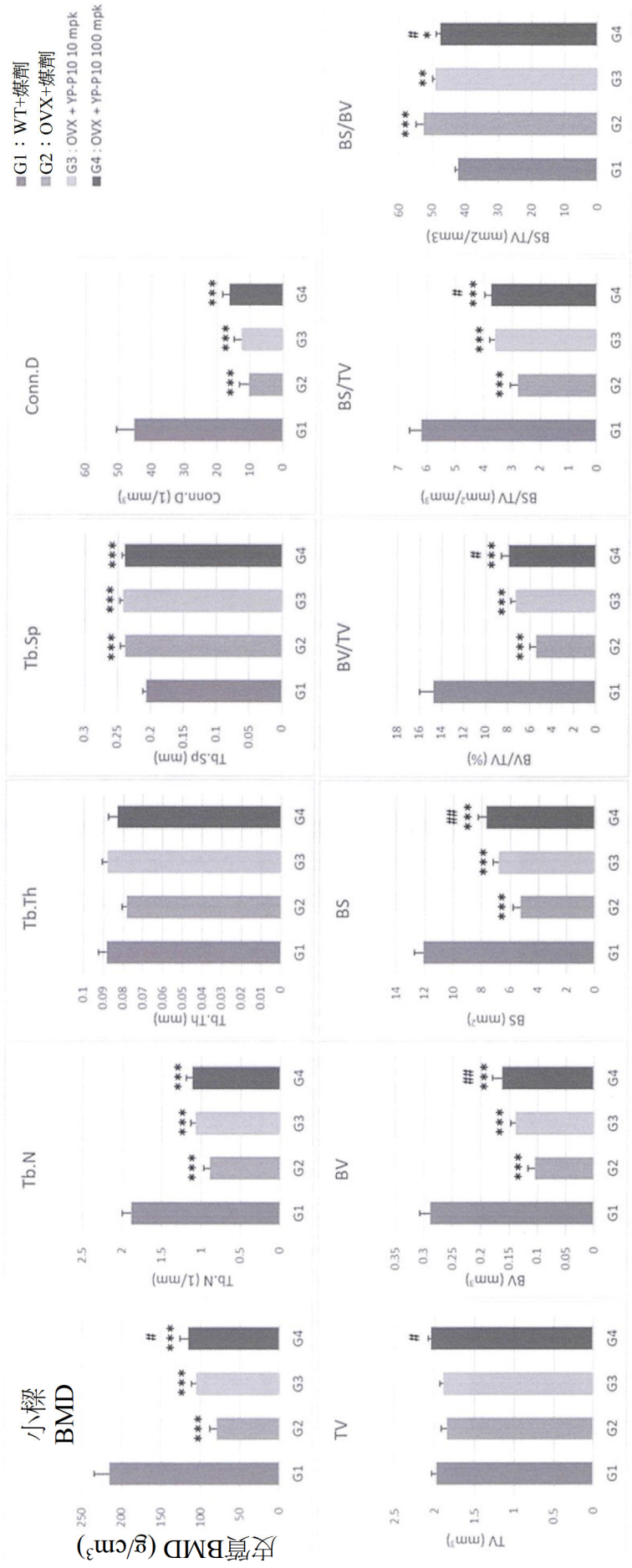
【圖70】


VIMASON
SCIENCE
總共 750 g
300 g
112 g
228 g
112 g
椎骨強度測試
G1：WT+媒劑
G2：OVX+媒劑
G3：OVX + YP-P10 10 mpk
G4：OVX + YP-P10 100 mpk
L1
L2
L3
L4
L5
0
20
40
60
80
100
120
140
力(N·cm)

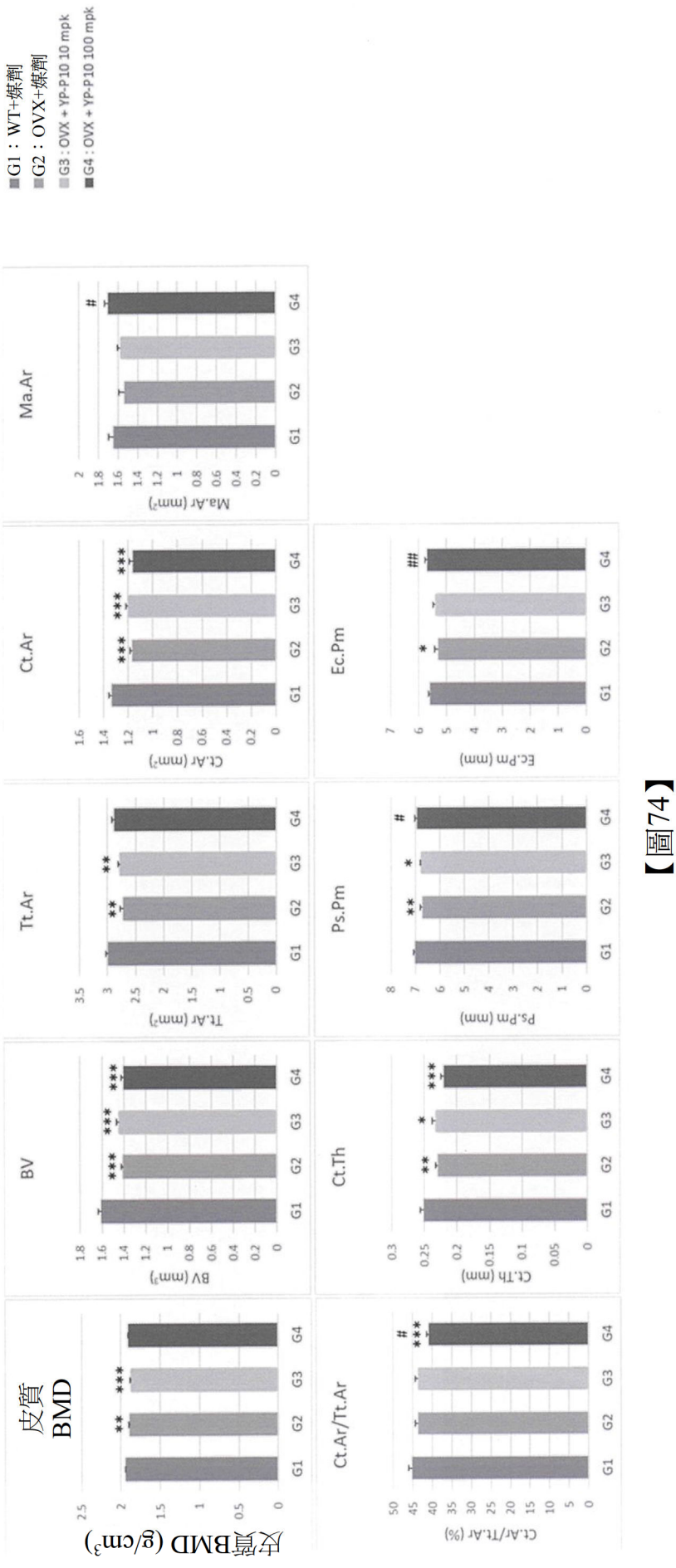
【圖71】

圖3. 藉由3D分析測定(Tb.Th)(A)及(Tb.Sp)(B)之原理的示意圖

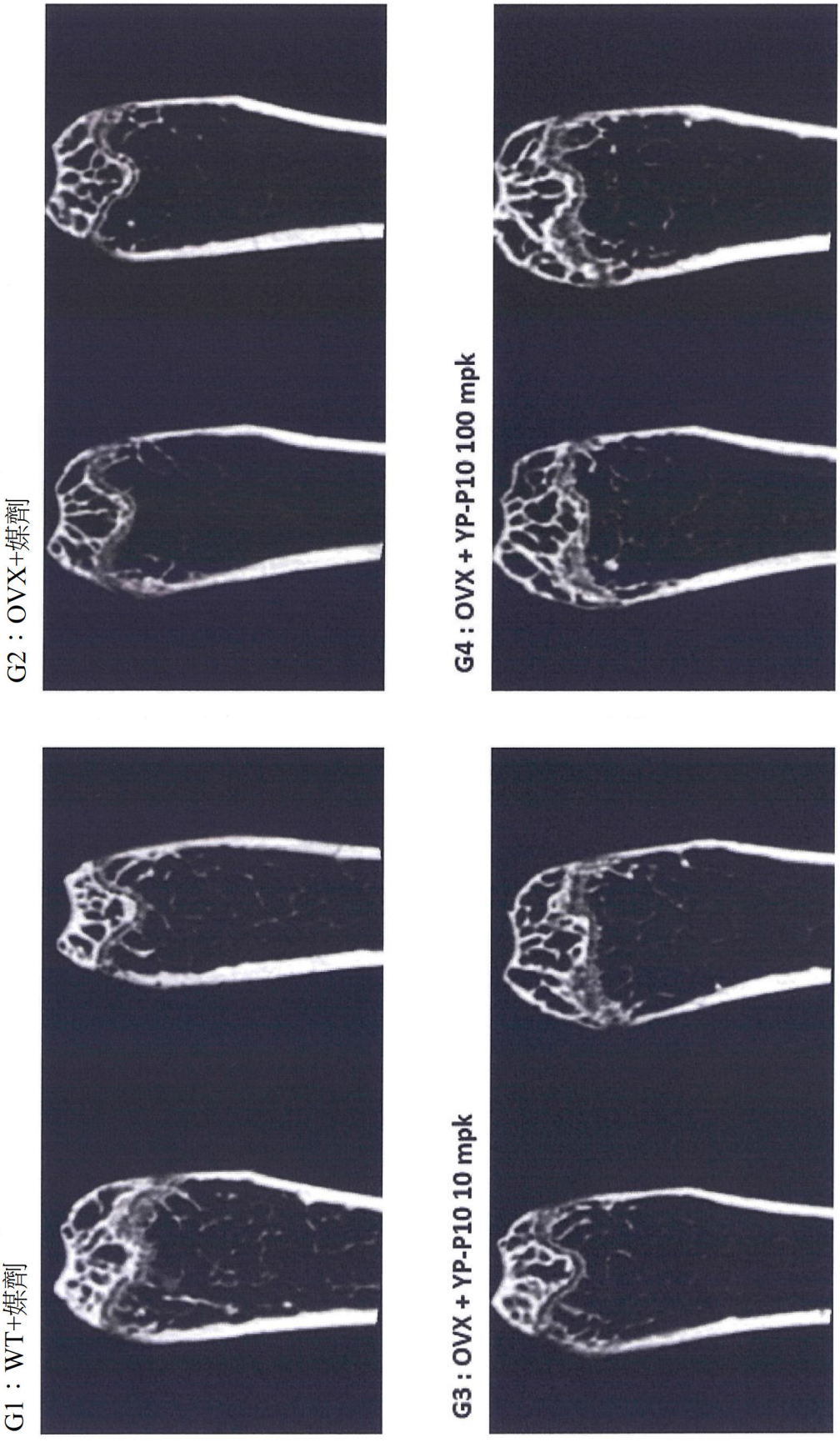
【圖72】


G1：WT+媒劑
G2：OVX+媒劑
G3 : OVX + YP-P10 10 mpk
G4 : OVX + YP-P10 100 mpk
皮質BMD (g/cm³)
小樑 BMD
Tb.N
Tb.Th
Tb.Sp
Conn.D
BS/BV
TV
BV
BS
BV/TV
BS/TV
Tb.N (1/mm)
Tb.Th (mm)
Tb.Sp (mm)
Conn.D (1/mm³)
BS/TV (mm2/mm3)
TV (mm³)
BV (mm³)
BS (mm²)
BV/TV (%)
BS/TV (mm²/mm³)
G1
G2
G3
G4

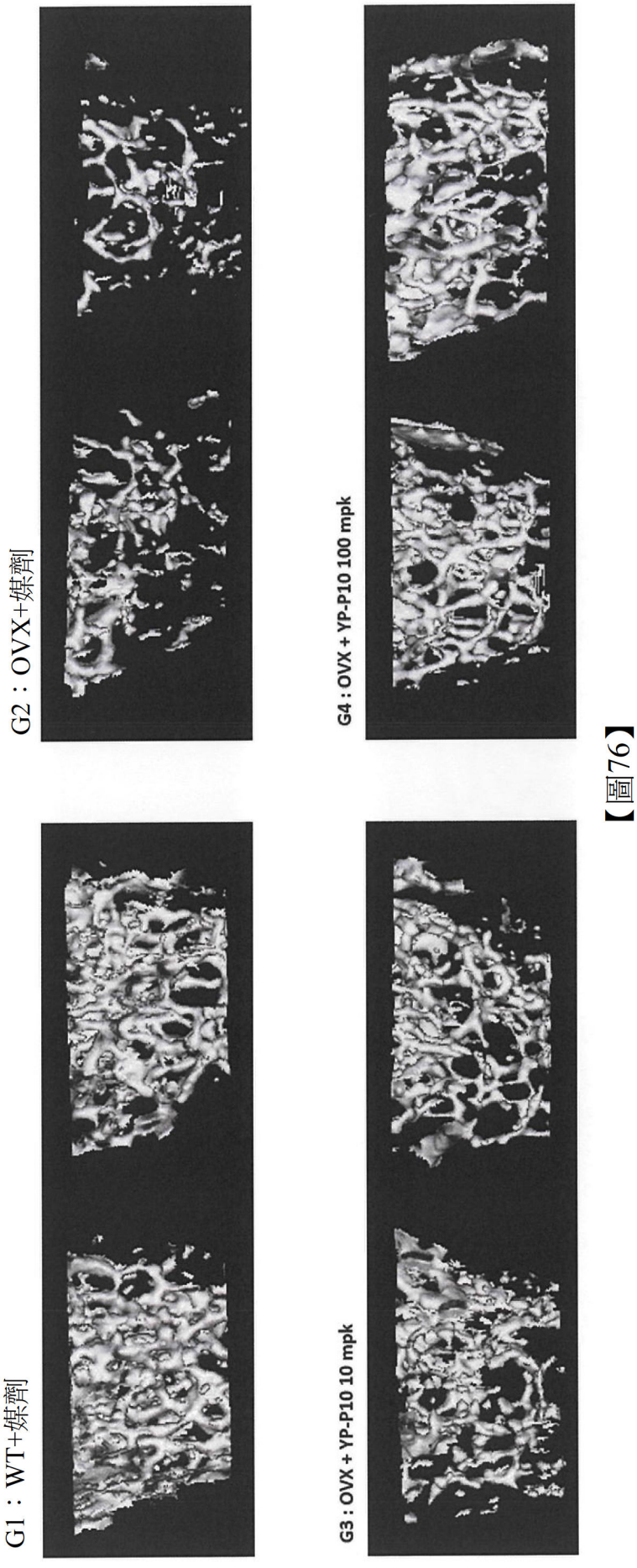
【圖73】


G1：WT+媒劑
G2：OVX+媒劑
G3：OVX + YP-P10 10 mpk
G4：OVX + YP-P10 100 mpk
皮質BMD (g/cm³)
皮質 BMD
BV (mm³)
BV
Tt.Ar (mm²)
Tt.Ar
Ct.Ar (mm²)
Ct.Ar
Ma.Ar (mm²)
Ma.Ar
Ct.Ar/Tt.Ar (%)
Ct.Ar/Tt.Ar
Ct.Th (mm)
Ct.Th
Ps.Pm (mm)
Ps.Pm
Ec.Pm (mm)
Ec.Pm
G1
G2
G3
G4

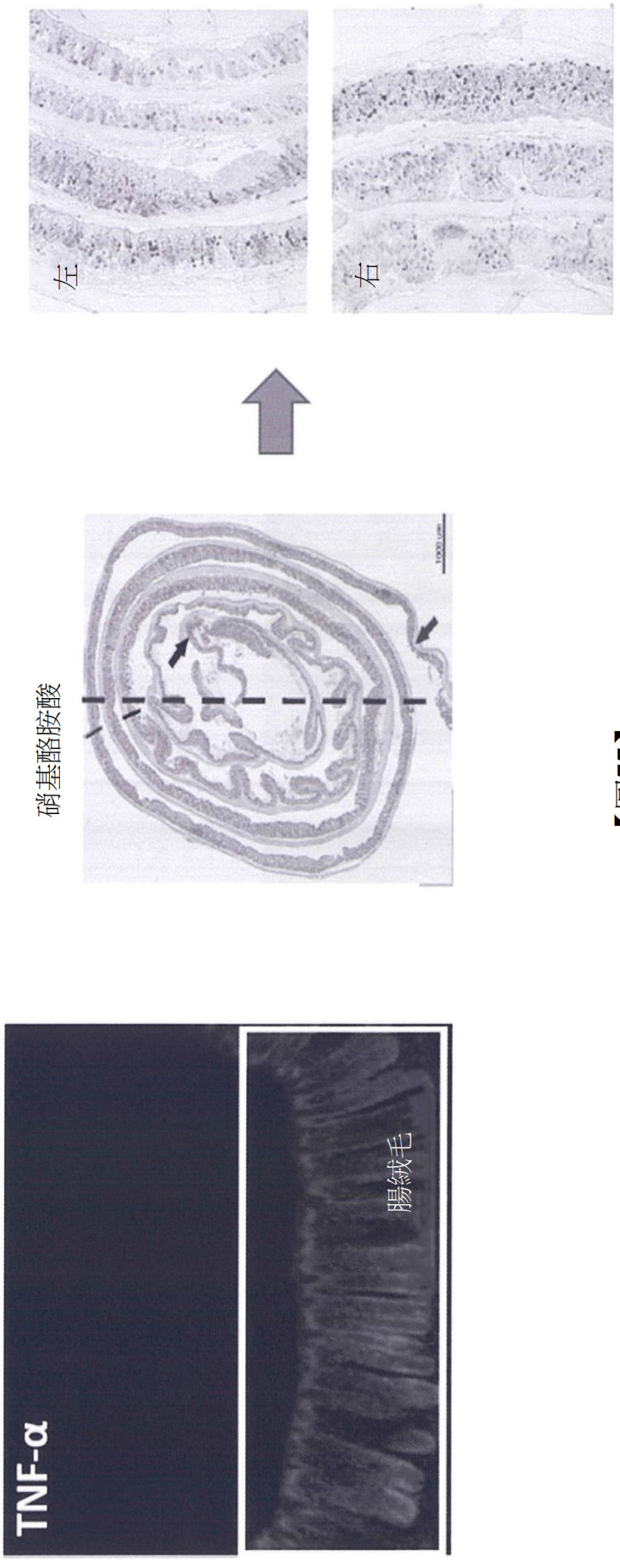
【圖74】



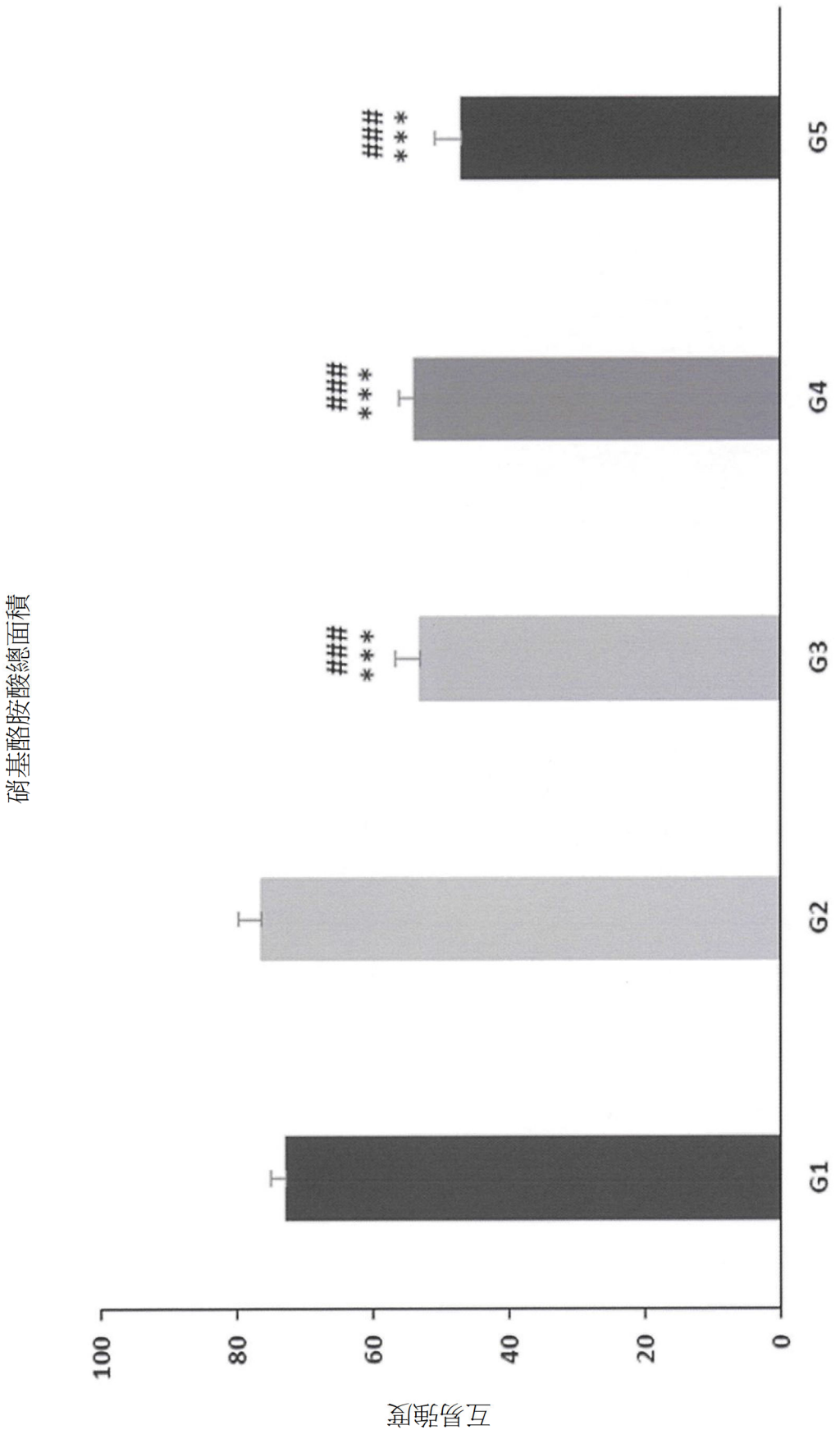
【圖75】



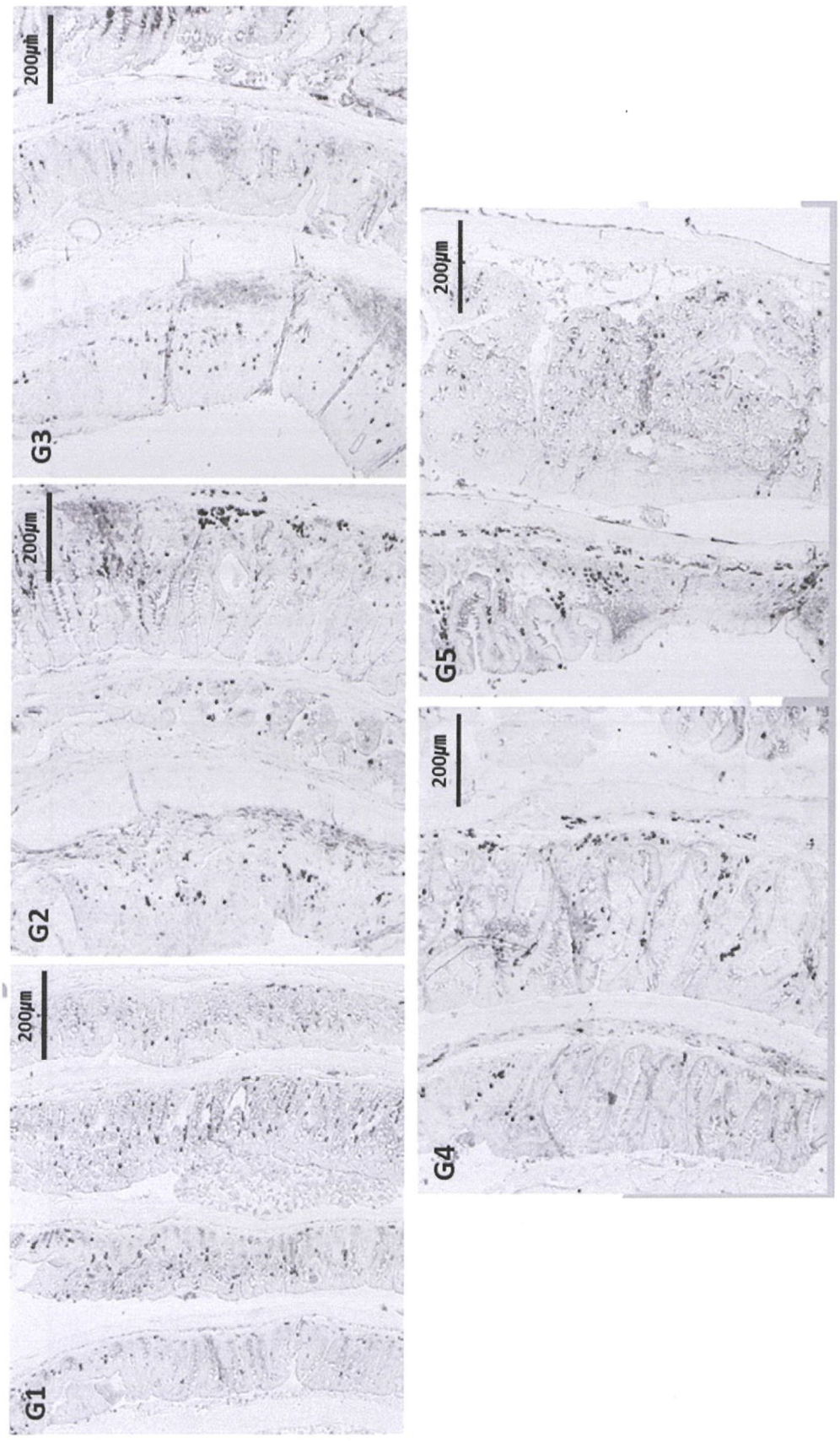
【圖76】



【圖77】



【圖78】



【圖79】