



(21)申請案號：111115932 (22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 04 月 27 日

(51)Int. Cl. : C07K14/47 (2006.01) A61K38/17 (2006.01)

A61P3/06 (2006.01)

(30)優先權：2021/04/27 美國 63180425

(71)申請人：中央研究院(中華民國) ACADEMIA SINICA (TW)

臺北市南港區研究院路二段 128 號

(72)發明人：楊性芳 YANG-YEN, HSIN-FANG (TW)

(74)代理人：何美瑩；王皓恬

(56)參考文獻：

TW I782431B US 20070160596A1

期刊 Peng et al., "PRAP1 is a novel lipid-binding protein that promotes lipid absorption by facilitating MTP-mediated lipid transport", J Biol Chem, . Vol. 296, No. 100052, 24 Nov 2020, pages 1-17.

網路文獻 邱子源, "分析 PRAP1 在脂肪運輸的功能", /www.airitilibrary.com/, 2016 <https://www.airitilibrary.com/publication/alDetailedMesh1?DocID=U0001-1608201600022500>

審查人員：王顥棟

申請專利範圍項數：6 項 圖式數：3 共 29 頁

(54)名稱

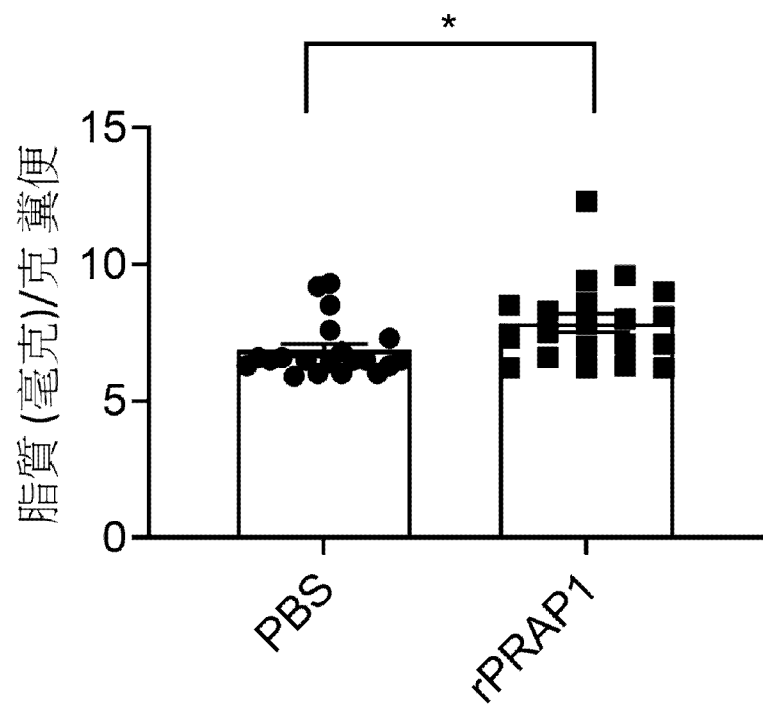
用以治療高三酸甘油酯血症或其相關疾病的方法

(57)摘要

本發明內容是關於一種重組 PRAP1 多肽於製備一用以治療一個體之高三酸甘油酯血症或其相關疾病之藥物的用途。依據本揭示內容某些實施方式，所述個體為人類，其中所述重組 PRAP1 多肽包含與序列編號：1 或 2 具有 100%相似度的胺基酸序列。依據本揭示內容某些實施方式，所述個體為小鼠，其中所述重組 PRAP1 多肽包含與序列編號：3 或 4 具有 100%相似度的胺基酸序列。

The present invention is directed to the use of a recombinant PRAP1 polypeptide for the manufacture of a medicament for treating hypertriglyceridemia or a hypertriglyceridemia-related disease in a subject. According to some embodiments of the present disclosure, the subject is a human, in which the recombinant PRAP1 polypeptide comprises the amino acid sequence 100% identical to SEQ ID NO: 1 or 2. According to certain embodiments of the present disclosure, the subject is a mouse, in which the recombinant PRAP1 polypeptide comprises the amino acid sequence 100% identical to SEQ ID NO: 3 or 4.

指定代表圖：



第 3B 圖



I828126

## 【發明摘要】

【中文發明名稱】用以治療高三酸甘油血症或其相關疾病的方法

【英文發明名稱】METHODS OF TREATING HYPERTRIGLYCERIDEMIA OR  
HYPERTRIGLYCERIDEMIA-RELATED DISEASES

## 【中文】

本發明內容是關於一種重組PRAP1多肽於製備一用以治療一個體之高三酸甘油血症或其相關疾病之藥物的用途。依據本揭示內容某些實施方式，所述個體為人類，其中所述重組PRAP1多肽包含與序列編號：1或2具有100%相似度的胺基酸序列。依據本揭示內容某些實施方式，所述個體為小鼠，其中所述重組PRAP1多肽包含與序列編號：3或4具有100%相似度的胺基酸序列。

## 【英文】

The present invention is directed to the use of a recombinant PRAP1 polypeptide for the manufacture of a medicament for treating hypertriglyceridemia or a hypertriglyceridemia-related disease in a subject. According to some embodiments of the present disclosure, the subject is a human, in which the recombinant PRAP1 polypeptide comprises the amino acid sequence 100% identical to SEQ ID NO: 1 or 2. According to certain embodiments of the present disclosure, the subject is a mouse, in which the recombinant PRAP1 polypeptide comprises the amino acid sequence 100% identical to SEQ ID NO: 3 or 4.

【指定代表圖】第3B圖

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】用以治療高三酸甘油血症或其相關疾病的方法

【英文發明名稱】METHODS OF TREATING HYPERTRIGLYCERIDEMIA OR HYPERTRIGLYCERIDEMIA-RELATED DISEASES

### 【技術領域】

【0001】 本發明係關於治療疾病的領域。具體來說，本揭示內容係關於利用重組多脯胺酸酸性蛋白1 (proline-rich acidic protein 1, PRAP1)多肽來治療高三酸甘油血症或其相關疾病的方法。

### 【先前技術】

【0002】 具有高三酸甘油血症的患者容易罹患心血管疾病，同時也會增加罹患急性胰臟炎的風險。改變生活型態包含減重、運動以及調整飲食是推薦用以治療高三酸甘油血症的第一線治療方法。然而，藥物治療也是無可避免的。目前已有許多降低三酸甘油酯(triglyceride, TG)的藥物，包含菸鹼酸(niacin)、纖維酸(fibrate)、omega-3脂肪酸、沃拉內索森(volanesorsen)以及脂蛋白酶基因療法(alipogene tiparvovec, Glybera)。其他主要用以降低LDL-膽固醇(LDL-C)的藥物，包含他汀類(statin)、依澤替米貝(ezetimibe)、前蛋白轉化酶枯草溶菌素/kexin 9型(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)的抑制劑、洛米他派(lomitapide)以及米波默森(mipomersen)，也具有降低血漿中TG含量的效果。然而，基於藥效不足、不耐性以及多種副作用，目前使用的降TG藥物中，沒有一種能達到足夠的功效。

【0003】 有鑑於此，本領域亟需一種新穎的藥劑及方法以治療高三酸甘油血症。

**【發明內容】**

**【0004】** 發明內容旨在提供本揭示內容的簡化摘要，以使閱讀者對本揭示內容具備基本的理解。此發明內容並非本揭示內容的完整概述，且其用意並非指出本發明實施例的重要/關鍵元件或界定本發明的範圍。其唯一目的是以簡化的概念形式呈現本揭示內容的一些概念，以作為呈現於後文中更詳細描述的序言。

**【0005】** 本揭示內容的第一態樣係一種治療一個體之高三酸甘油血症或其相關疾病的方法。該方法包含對該個體投予一有效量的重組PRAP1多肽。

**【0006】** 依據本揭示內容某些實施方式，所述個體為人類，其中該重組PRAP1多肽包含與序列編號：1或2具有100%相似度的胺基酸序列。在某些較佳的實施方式中，該重組PRAP1多肽是由與序列編號：1或2具有100%相似度的胺基酸序列所組成。

**【0007】** 依據本揭示內容某些實施方式，所述個體為小鼠，其中該重組PRAP1多肽包含與序列編號：3或4具有100%相似度的胺基酸序列。在某些較佳的實施方式中，該重組PRAP1多肽是由與序列編號：3或4具有100%相似度的胺基酸序列所組成。

**【0008】** 非必要地，所述重組PRAP1多肽更包含一訊息肽，其是與TG-結合胜肽的N-端連接。依據某些實施方式，當TG-結合胜肽與序列編號：1或2具有100%相似度的胺基酸序列時，該訊息肽與序列編號：10具有100%相似度的胺基酸序列。依據替選的實施方式，當TG-結合胜肽與序列編號：3或4具有100%相似度的胺基酸序列時，該訊息帶與序列編號：11具有100%相似度的胺基酸序列。

**【0009】** 依據實施目的之不同，可藉由適當的途徑將該重組PRAP1多肽投予至個體，例如口服、靜脈注射、動脈注射、皮下注射或是腹腔內注射。依據某些實施方式，是以口服的方式每日對個體投予該重組PRAP1多肽，至少7天(例如7

天或14天)。依據替選的實施方式，是每日是以靜脈注射、動脈注射、皮下注射或腹腔內注射的方式對個體投予該重組PRAP1多肽，共投予3天。

【0010】 該個體的重組PRAP1多肽的投予有效量是每日每公斤體重10微克至10毫克；較佳地，重組PRAP1多肽的投予有效量是每日每公斤體重100-1000微克；最佳地，重組PRAP1多肽的投予有效量是每日每公斤體重500-1000微克。

【0011】 該高三酸甘油脂血症相關疾病是動脈粥樣硬化(atherosclerosis)、心血管疾病或胰臟炎。

【0012】 本發明亦揭示一用以治療高三酸甘油脂血症或其相關疾病的藥學組合物。該藥學組合物包含重組PRAP1多肽及藥學上可接受之賦形劑，其中該重組PRAP多肽包含與序列編號：1、2、3或4具有100%相似度的胺基酸序列。

【0013】 參考以下的說明闡述及附隨圖式，使本揭示內容的其他特徵及優點能更明顯易懂。

#### 【圖式簡單說明】

【0014】 以下本揭示內容的實施方式配合隨附圖式將更明顯易懂，其中：

【0015】 第1圖之結果闡述PRAP1會直接與TG結合，其係關於細菌產生的麩胱甘肽-S-轉移酶(glutathione S-transferase, GST)或GST融合蛋白(包含GST及野生型PRAP1的融合蛋白, GST-PRAP1)的<sup>3</sup>H-標示之三酸甘油脂([<sup>3</sup>H]-TG)的結合曲線。該結合試驗進行三重覆，以平均值±SEM來表示分析結果。

【0016】 第2圖之結果闡述腹腔內注射重組PRAP1多肽(rPRAP1)可降低血漿中TG的含量。將重組小鼠PRAP1多肽(rPRAP1，每日每公斤7毫克)或水性載體(磷酸鹽緩衝液(phosphate buffered saline, PBS))以腹腔內注射方式連續3天投予至餵食高脂飲食(high fat diet, HFD)的C57BL/6小鼠。於最終注射日時，收集小鼠血漿並分析其TG含量。\*, p<0.05，各處理組n=5-7。

第3頁，共 18 頁(發明說明書)

【0017】 第3A及3B圖之結果分別闡述口服投予重組PRAP1多肽可降低血漿中TG的含量，並增加糞便中脂質的排泄。第3A圖：將水性載體(PBS)或rPRAP1(每日每公斤10毫克)以口服方式投予至HFD餵食之C57BL/6小鼠，連續投予1週(小圖(A))或2週(小圖(B))，並測量小鼠血漿中TG的含量。第3B圖：測量第3A圖中處理2週的小鼠最後4天的糞便脂質含量(毫克/每克糞便)。\*， $p<0.05$ ；\*\*\*， $p<0.001$ ，各處理組 $n=20$ 。

### 【實施方式】

【0018】 為了使本揭示內容的敘述更加詳盡與完備，下文針對了本發明的實施態樣與具體實施例提出了說明性的描述；但這並非實施或運用本發明具體實施例的唯一形式。實施方式中涵蓋了多個具體實施例的特徵以及用以建構與操作這些具體實施例的方法步驟與其順序。然而，亦可利用其他具體實施例來達成相同或均等的功能與步驟順序。

#### 【0019】 I. 定義

【0020】 為方便起見，本說明書、實施例及所附申請專利範圍中所使用的特定專有名詞集中在此。除非本說明書另有定義，此處所使用的科學與技術詞彙的含義與本發明所屬技術領域中具有通常知識者所理解與慣用的意義相同。並且，在和上下文不相衝突的情形下，本說明書所使用的單數名詞涵蓋該名詞的複數型，而所使用的複數名詞時亦涵蓋該名詞的單數型。具體而言，在本說明書與申請專利範圍中，單數形式「一」(a及an)包括複數參考值，但依據上下文而另有指示者除外。此外，在本說明書與申請專利範圍中，「至少一」(at least one)與「一或多」(one or more)表述方式的意義相同，兩者都代表包含了一、二、三或更多。除非另有說明，否則本揭示內容的實施將採用分子生物學、微生物學、重組DNA

技術，以及免疫學的常規技術，該些技術均屬於本領域技術範圍內。該些技術均已在公開文獻中完整說明。

**【0021】** 雖然用以界定本發明較廣範圍的數值範圍與參數皆是約略的數值，此處已盡可能精確地呈現具體實施例中的相關數值。然而，任何數值本質上不可避免地含有因個別測試方法所致的標準偏差。在此處，「約」通常係指實際數值在一特定數值或範圍的正負10%、5%、1%或0.5%之內。或者是，「約」一詞代表實際數值落在平均值的可接受標準誤差之內，視本發明所屬技術領域中具有通常知識者的考量而定。除了實驗例之外，或除非另有明確的說明，當可理解此處所用的所有範圍、數量、數值與百分比（例如用以描述材料用量、時間長短、溫度、操作條件、數量比例及其他相似者）均經過「約」的修飾。因此，除非另有相反的說明，本說明書與附隨申請專利範圍所揭示的數值參數皆為約略的數值，且可視需求而更動。至少應將這些數值參數理解為所指出的有效位數與套用一般進位法所得到的數值。在此處，將數值範圍表示成由一端點至另一端點或介於二端點之間；除非另有說明，此處所述的數值範圍皆包含端點。

**【0022】** 「多肽」(polypeptide)一詞是指一胺基酸的多聚體，且無限制該多聚體的長度；因此「胜肽」(peptide)、「寡胜肽」(oligopeptide)以及「蛋白質」(protein)皆落在多肽的範疇內且在本文中可相互交替使用。即使本發明多肽上的化學或表現後修飾可能包含或排除特定實施方式，此術語亦不限定或排除該多肽上的化學或表現後修飾。因此，舉例來說，該多肽的修飾包含共價連接糖苷基、乙醯基、磷酸基、脂質及其類似物，皆明確地包含在術語「多肽」中。此外，具有該些修飾的多肽可依照不同物種特異的將該些修飾包含或自本發明多肽中剔除。在本揭示內容中，多肽上特定位置的胺基酸是由其N端開始依序編號。當胺基酸未被指定為D-或L-胺基酸時，則該胺基酸可以是L-胺基酸或是D-胺基酸，除非上

下文以指定為特定異構物。此外，此處用以標記多胜肽之胺基酸殘基的符號皆為本領域慣常使用的縮寫。

**【0023】** 「重組」(recombinant)一詞是指在基因操作下細胞(例如，原核或真核細胞)中產生的任一細胞組成分，該組成分在自然的情況下在該細胞中並不會產生，或是不會大量產生。若是指蛋白質的情況下，「重組」一詞表示以基因工程技术改變編碼產生一蛋白的核苷酸，或是會表現該蛋白的細胞或物種，使該蛋白具有一經轉換的胺基酸序列。具體來說，在此「重組rPRAP1多肽」是指相較於參考的多肽(例如，野生型PRAP1多肽)，在其胺基酸序列中具有一修飾(例如，插入、缺失或取代一或更多胺基酸殘基)的多肽。依據某些實施方式，該重組PRAP1相較於野生型PRAP1多肽具有一訊息肽缺失。

**【0024】** 「訊息肽」(signal peptide)(亦被稱為「前導肽」(leader peptide)或「訊號序列」(signal sequence))一詞是指位於多肽N端的一段胺基酸序列，用以促進多肽自哺乳類細胞分泌。訊息肽可以是天然或合成的，且可以是與其連接的多肽異源或同源。

**【0025】** 「投予」(administered、administering、administration)一詞在本文中可相互交替使用，其是指一種注射的方式包含，但不限於，口服、靜脈、腹腔內、皮下或動脈內注射投予本發明製劑(例如，重組PRAP1多肽)。

**【0026】** 「治療」(treat、treating、treatment)一詞在本文中可相互交替使用，且包含部份或完全預防、改善、減緩及/或處理與高三酸甘油脂血症相關的症狀、繼發性疾病或病徵，其中降低血液中TG含量有益於患有或可能患有該症狀、繼發性疾病或病徵的個體。「治療」一詞於本文中是指應用或投予一或更多本揭示內容的PRAP1多肽至一個體，其中該個體患有與高三酸甘油脂血症相關的症狀、繼發性疾病或病徵，以達到部份或完全改善、減緩、緩解、延遲發病、抑制病程發展、降低嚴重性及/或降低高三酸甘油脂血症相關的症狀、繼發性疾病或病徵

的發生率。高三酸甘油脂血症相關的症狀、繼發性疾病或病徵包含，但不限於，動脈粥樣硬化、心血管疾病及胰臟炎。「治療」亦可以是投予至僅出現早期高三酸甘油脂血症相關的病徵、症狀及/或狀況的個體，以降低發展成與高三酸甘油脂血症相關的病徵、症狀及/或狀況的風險。一般來說，當一或更多症狀或臨床標記減少時，則該治療為「有效」(effective)。亦或是，當一病徵、症狀或狀況的進程減緩或中止時，則該治療為「有效」(effective)。

**【0027】** 「有效量」(effective amount)一詞是指一組成分的量足以產生所欲的療效反應。用以進行治療時，有效量是指組成分的量的治療利益效果超越其毒性或有害影響。一製劑的有效量不需要可治癒一疾病或狀況，但提供一治療可延緩、阻礙或預防疾病或狀況的發展，或者是可減緩疾病或狀況的病徵。該有效量在適當的形式下可被分為一、二或更多劑，以於指定時間內投予一、二或更多次。該有效量會依照特定的治療症狀、患者的身體狀態(例如，患者的體重、年齡或性別)、哺乳類或動物的種類、治療時程、併行治療的性質(若有)、投予的製劑及化合物或其衍生物的結構等因子而改變。有效量可以克數、毫克數或微克數，或者是每公斤體重多少毫克數(毫克/每公斤體重)的方式來表示。替選地，有效量可以活性物質(例如，本發明重組PRAP1多肽)的濃度來表示；舉例來說，體積莫耳濃度、質量濃度、體積濃度、重量莫耳濃度、莫耳分率、質量分率及混合比率。本發明領域具有通常知識者可基於動物模型的投予劑量來計算藥物(像是本發明重組PRAP1多肽)的人體等效劑量 (human equivalent dose, HED)。舉例來說，習知技藝者可依據美國食品藥物管理局(US Food and Drug Administration, FDA)所公告之「估算成人健康志願者在初始臨床治療測試之最大安全起始劑量」(Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers)來估算人體使用之最高安全劑量。

【0028】 「藥學上可接受的」(pharmaceutically acceptable)一詞是指「一般被認為是安全」的分子實體與組成物，例如，那些具有生理上的耐受性與通常不會產生過敏或類似之不良反應者，像是，對人類投予時，不會產生胃部不適、頭暈及其類似現象。較佳地，在此「藥學上可接受的」一詞是指由聯邦或州政府的監管機構批准的，或列於美國藥典或其他普遍認可的藥典中用於動物者，尤其是用於人類者。

【0029】 在本揭示內容中，「個體」(subject)一詞是指可以本發明重組PRAP1多肽、藥學組合物及/或本發明方法來治療的哺乳類，包含人類。除非明確指出一種性別，否則「個體」一詞意指雄性和雌性。

## 【0030】 II. 發明詳細說明

【0031】 多脯胺酸酸性蛋白1 (proline-rich acidic protein 1, PRAP1)最初被認為是在妊娠期的中期至晚期於子宮中特異性表現的蛋白質，進而命名為妊娠特異性子宮蛋白(pregnancy-specific uterine protein, PSUP)。後來，相關研究亦發現PRAP1會在人類及小鼠的腸道中大量表現，且主要是表現在小腸上皮細胞，其表現量會沿著十二指腸-迴腸軸線(duodenum-ileum axis)有一遞減的表現梯度。針對PRAP1的研究數量有限，而所有的研究皆指向PRAP1參與在胚胎移植、細胞生長或死亡的調控中。然而，其機制及分子功能仍尚未明瞭。

【0032】 本揭示內容至少部分是基於發現到PRAP1可與TG結合，且加強TG的清除作用，因而降低個體對脂質的吸收。據此，PRAP1可作為治療與TG-相關的疾病及/或症狀(例如，高三酸甘油血症、動脈粥樣硬化、新血管疾病及/或胰臟炎)的潛在手段。

### 【0033】 (II-1) 重組多肽及包含該重組多肽之藥學組合物

【0034】 本揭示內容的第一態樣係關於一種重組PRAP1多肽，其中相較於野生型(wild-type, WT) PRAP1多肽，該重組PRAP1多肽不具有訊息肽(即不具有N-

端20個胺基酸殘基)。依據本揭示內容某些實施方式，重組PRAP1多肽包含一TG-結合胜肽，其中該TG-結合胜肽具有與序列編號：1、2、3或4具有100%相似度的胺基酸序列。依據本揭示內容某些較佳的實施方式，重組PRAP1多肽是由序列編號：1、2、3或4之TG-結合胜肽所組成。

**【0035】** 非必要地，重組PRAP1多肽更包含一訊息肽，其是連接於該TG-結合胜肽的N-端。依據某些實施方式，當TG-結合胜肽具有序列編號：1或2的胺基酸序列時，該訊息肽的胺基酸序列與序列編號：10具有100%的序列相似度。依據某些替選的實施方式，當TG-結合胜肽具有序列編號：3或4的胺基酸序列時，該訊息肽的胺基酸序列與序列編號：11具有100%的序列相似度。

**【0036】** 非必要地，重組PRAP1多肽更包含一蛋白標籤連接於該TG-結合胜肽的N-或C-端。依據實施目的之不同，該蛋白標籤可以是有助於利用親和性技術來純化該重組PRAP1多肽的親和性標籤；例示性之適合與TG-結合胜肽連接的親和性標籤包含，但不限於，GST、幾丁質-結合蛋白(chitin-binding protein, CBP)、麥芽糖-結合蛋白(maltose-binding protein, MBP)、卵白素-結合蛋白(streptavidin-binding protein, SBP)、鈣調蛋白-結合蛋白(calmodulin-binding protein)、纖維素-結合蛋白、多-組氨酸(poly-histidine, poly-his)標籤、多精胺酸(polyarginine, poly-Arg)標籤、FLAG標籤、myc標籤、ALFA標籤、E標籤、HA標籤、NE標籤、T7標籤及V5標籤。亦或是，該蛋白標籤可以用以輔助重組PRAP1多肽適當折疊的溶解標籤(solubilization tag)；舉例來說，硫氧還蛋白(thioredoxin, TRX)。某些親和性標籤具有親和性標籤及溶解標籤雙重作用，例如MBP及GST。依據某些例示性實施方式，重組PRAP1多肽包含一TG-結合胜肽及一連接在該TG-結合胜肽之C-端的GST蛋白。在該些實施方式中，GST蛋白包含序列編號：12的胺基酸序列。

**【0037】** 依據實施目的之不同，本揭示內容重組PRAP1多肽可以一乙醯基(即N-端乙醯化)、一磷酸根(即磷酸化)及/或一聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG，即

PEG化)進行修飾，進而改善該重組多肽的穩定度、細胞代謝過程、生物分佈及/或溶解度。此外或亦或是，可對本揭示內容重組PRAP1多肽的C-端進行醯胺化修飾，避免酵素降解。

**【0038】** 可利用習知的重組技術來製備本發明重組PRAP1多肽。舉例來說，可以PCR技術或者是任一種本發明領域具有通常知識者習知的製備程序來製備包含重組PRAP1多肽之編碼序列的核苷酸。將得到的核苷酸分子插入適當的表現載體，使編碼的重組蛋白可在適當的宿主細胞中表現。在某些實施方式中，該表現載體包含額外的序列，使其可在原核或真核生物中進行複製及整合。此外或亦或是，該表現載體包含轉錄及轉譯啟動序列(例如啟動子或強化子)，以及轉錄及轉譯終止子(例如多腺苷酸化訊號)。例示性之表現載體包含，但不限於，細菌表現載體、酵母菌表現載體、桿狀病毒表現載體以及哺乳類表現載體。任何用以編碼產生本發明重組PRAP1多肽的核苷酸、包含該核苷酸的載體(例如表現載體)，以及包含該載體的宿主細胞皆落在本發明揭示範圍內。

**【0039】** 可利用不同之原核或真核細胞作為表現本發明PRAP1多肽的宿主表現系統。例示性的表現系統包含，但不限於，微生物(例如：細菌、酵母菌)、植物細胞、真核細胞(例如哺乳類細胞或中國倉鼠卵巢細胞(Chinese hamster ovary cell, CHO細胞))等。可藉由本發明領域具有通常知識者習知的方法將表現載體傳至宿主表現系統中，例如，穩定或短暫轉染、脂轉染、電穿孔及以病毒載體感染。

**【0040】** 本揭示內容亦揭示一種用以治療個體之高三酸甘油酯血症或其相關疾病的藥學組合物。該藥學組合物包含本揭示內容重組PRAP1多肽，以及一藥學上可接受的賦形劑。如上所述，該重組PRAP1多肽包含與序列編號：1、2、3或4具有100%相似度的胺基酸序列。

【0041】 依據投予路徑之不同，該藥學組合物可包含不同種賦形劑。可以任一種適當的劑型(例如溶液、注射等)，透過靜脈注射、皮下注射、動脈內注射、腹腔內注射或口服的方式來投予本發明組合物。

【0042】 在某些實施方式中，本揭示內容的藥學組合物是用於口服投予的液態劑型。該液態製劑可以包含一緩衝劑用以維持所需pH值。該液態製劑也可以被填充在軟質明膠膠囊中。舉例來說，該液體包含一溶液、懸浮液、乳液、微乳液、析出物或攜帶前述任何本揭示內容重組多肽所需的液態介質，或者是一藥學上可接受的衍生物、鹽類或其溶質，或以上組合。

【0043】 在某些實施方式中，本發明藥學組合物是適合以注射給藥的製劑，像是注射投予包含，但不限於，靜脈注射、動脈內注射、皮下注射及腹腔內注射。一般來說，重組多肽可以是無熱原(pyrogen-free)形式、注射可接受的液態溶液。本領域製技術範圍涵蓋，有適當考慮到pH、等張性、穩定性及其類似性質的該注射可接受的多肽溶液之製備。除了本發明重組PRAP1多肽之外，較佳的用於靜脈注射、動脈內注射、皮下注射或腹腔內注射的藥學組合物應包含一等張水性載體(vehicle)，例如氯化鈉注射液(Sodium Chloride Injection)、林格氏注射液(Ringer's Injection)、葡萄糖注射液(Dextrose Injection)、葡萄糖及氯化鈉注射液(Dextrose and Sodium Chloride Injection)、乳酸林格注射液(Lactated Ringer's Injection)或其他本領域習知的水性載體。本發明藥學組合物亦可包含穩定劑、防腐劑、緩衝溶液、抗氧化劑或其他本發明領域具有通常知識者習知的添加物。

【0044】 *(II-2) 用以治療高三酸甘油脂血症或其相關疾病的方法*

【0045】 本揭示內容的另一態樣係關於一種利用重組PRAP1多肽或與本揭示內容任一實施方式所述之藥學組合物來治療個體之高三酸甘油脂血症或其相關疾病的方法。

【0046】 依據本揭示內容某些操作實施例，可透過口服或注射(例如靜脈注射、動脈注射、皮下注射或腹腔內注射給藥)將重組PRAP1多肽投予至個體。

【0047】 已知小鼠具有二種因選擇式剪接產生的PRAP1同功型(isoform)多肽，包含同功型CRA a(基因銀行(GenBank)登錄號：EDL17907，序列編號：8)，以及同功型CRA b(基因銀行登錄號：EDL17908，序列編號：9)，其中胺基酸序列「GRV」存在於同功型CRA a(長度為152個胺基酸殘基)胺基酸序列的第45-57個位置，而不存在於同功型CRA b(長度為149個胺基酸殘基)的胺基酸序列中。依據某些實施方式，該個體為小鼠，其中是將具有序列編號：8或9之胺基酸序列的重組PRAP1多肽投予至該個體，以降低其血液中TG的含量及/或減輕或改善與高三酸甘油脂血症相關疾病的症狀。依據某些較佳的實施方式，是將具有多肽序列編號：3(相比於序列編號：8的野生型PRAP1多肽，其不具有N-端的20個胺基酸殘基)或序列編號：4(相比於序列編號：9的野生型PRAP1多肽，其不具有N-端的20個胺基酸殘基)之胺基酸序列的重組PRAP1投予至個體，以產生所欲療效。

【0048】 重組PRAP1多肽的有效量會隨著許多因子而改變，舉例來說，患者的身體狀態(例如，患者的體重、年齡或性別)、哺乳類或動物的種類、治療時程，以及同時投予的治療(若有)。

【0049】 依據本揭示內容某些實施方式，個體為一小鼠，其中是對個體投予每劑每公斤體重100微克至100毫克的重組PRAP1多肽，以產生治療功效；舉例來說，每劑每公斤體重100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590、600、610、620、630、640、650、660、670、680、690、700、710、720、730、740、750、760、770、780、790、800、810、820、830、840、850、860、870、880、890、900、

910、920、930、940、950、960、970、980或990微克的重組PRAP1多肽；或每劑每公斤體重1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99或100毫克的重組PRAP1多肽；較佳地，投予每劑約每公斤體重1至10毫克的重組PRAP1多肽；最佳地，投予每劑約每公斤體重5至10毫克的重組PRAP1多肽。在某些例示性實施方式中，是以腹腔內注射方式，每日對個體投予每公斤體重7毫克的重組PRAP1多肽，連續投予3天腹腔內。在替選的實施方式中，是以口服的方式，每日對個體投予每公斤體重10毫克的重組PRAP1多肽，至少投予7天(例如7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或更多天)。依據一實施例，是以口服的方式，每日對個體以每公斤10毫克的重組PRAP1多肽，共投予7天，以於該個體中產生治療功效。依據另一實施例，是以口服的方式，對個體投予每公斤10毫克的重組PRAP1多肽，共投予14天。

**【0050】** 與小鼠PRAP1多肽的情形相似，人類亦有兩種因選擇式剪接產生的PRAP1多肽轉錄變體(transcript variant)，包含人類PRAP1轉錄變體1(基因銀行登錄號：NP\_660203；序列編號：5)，以及人類PRAP1轉錄變體2(基因銀行登錄號：NP\_001138673；序列編號：6)，其中胺基酸序列「QGRGPILPG」(序列編號：7)是存在於人類PRAP1轉錄變體1(長度為151胺基酸殘基)的胺基酸序列上第80-88個位置，而不存在於人類PRAP1轉錄變體2(長度為142胺基酸殘基)的胺基酸序列中。依據某些實施方式，該個體為人類，其中是對該個體投予具有序列編號：5或6的胺基酸序列的重組PRAP1多肽，以降低其血液中TG的含量及/或減輕或改

善與高三酸甘油酯血症相關疾病的症狀。依據某些較佳的實施方式，是將具有序列編號：1 (相比於序列編號：5的野生型PRAP1多肽，其不具有N-端的20個胺基酸殘基)或序列編號：2 (相比於序列編號：6的野生型PRAP1多肽，其不具有N-端的20個胺基酸殘基)的胺基酸序列的重組PRAP1投予至個體，以產生所欲療效。

**【0051】** 本發明領域具有通常知識者可基於動物模型的投予劑量來計算重組PRAP1多肽或藥學組合物於人體的等效劑量 (human equivalent dose, HED)。據此，重組PRAP1或藥學組合物的HED約為每公斤10微克至10毫克；換句話說，本發明多肽的HED可以是每公斤體重10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590、600、610、620、630、640、650、660、670、680、690、700、710、720、730、740、750、760、770、780、790、800、810、820、830、840、850、860、870、880、890、900、910、920、930、940、950、960、970、980或990微克；或每公斤體重1、2、3、4、5、6、7、8、9或10毫克。較佳地，重組PRAP1多肽或藥學組合物的HED是每日每公斤約100微克至1000微克。更佳地，重組PRAP1多肽或藥學組合物的HED是每日每公斤約500微克至1000微克。

【0052】 當可想見，本發明方法可單獨或與其他對於治療高三酸甘油血症具有益處的療法合併應用於該個體。基於所需/治療目的，本發明方法可在投予其他療法之前、期間或之後投予該個體。

【0053】 可以本發明重組PRAP1多肽、藥學組合物及/或方法治療的個體為哺乳類，舉例來說，人類、小鼠、猴子、大鼠、貓、狗、綿羊、山羊或兔子。較佳地，該個體為人類。

【0054】 以下實施例是用來說明本發明中的某些態樣，以利本發明所屬技術領域中具有通常知識者實施本發明。不應將這些實施例視為本發明範圍的限制。無須進一步說明，據信所屬技術領域中具有通常知識者可根據上述描述，最大限度地利用本發明。本文所提到的全部公開文獻係藉由引用而將其全文併入。

【0055】 實施例

【0056】 材料與方法

【0057】 製備及純化源自細菌之小鼠重組PRAP1多肽(rPRAP1)

【0058】 pGEX4T-1-PRAP1 $\Delta$ N20為一種細菌表現載體，其主掌缺少N-端20個胺基酸之訊息肽(PRAP1 $\Delta$ N20)及C-端連接有GST的小鼠PRAP1的合成。由上述方法製備的多肽包含序列編號：3的TG-結合胜肽，且序列編號：12的GST連接於TG-結合胜肽的C-端。以麩胱甘肽SEPHAROSE<sup>®</sup>4B磁珠純化重組rPRAP1，並用凝血酶(thrombin)進行切除以移除GST部分，然後藉由添加蛋白酶抑制劑達到最終濃度為1毫莫耳濃度(mM)來使凝血酶失去活性。於PBS中透析經純化的rPRAP1。

【0059】 脂質結合試驗

【0060】 以下述方法將<sup>3</sup>H]-TG (三油酸甘油酯(triolein), [9,10-<sup>3</sup>H(N)])結合至rPRAP1蛋白。簡單來說，以緩衝液A (50 mM、pH 7.4的Tris-HCl以及150 mM之氯化鈉)沖洗與麩胱甘肽SEPHAROSE<sup>®</sup>4B磁珠結合之約0.7微克的GST或GST-

PRAP1蛋白三次，然後重新懸浮於100微升包含所指述量之 $[^3\text{H}]$ -TG的緩衝液A。在室溫(room temperature, RT)下培養4小時後，以800微升的緩衝液A離心沖洗磁珠三次，然後重新懸浮於500微升的緩衝液E (10 mM、pH 7.4的Tris-HCl、150 mM之氯化鈉、1 mM之乙二胺四乙酸(ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA)以及1%之TRITONTM X-100)內，並以閃爍計數器(scintillation counter)分析保留下來的放射性。

**【0061】** 動物研究

**【0062】** 將C57BL/6小鼠(8週大母鼠)飼養在光週期12小時光照/黑暗(早上7點開燈)的環境，採自由進食(HFD，試驗飲食的58Y1-60 %的能量來自脂肪；成分總結於表1)及自由飲水。為了評估rPRAP1對餵食HFD的小鼠之TG含量的影響，連續3天以腹腔內注射投予rPRAP1 (每日每公斤7毫克)至小鼠；替選地，以口服投予一或兩週的rPRAP1 (每日每公斤10毫克)至小鼠。所有動物試驗皆依循中央研究院實驗動物照護及使用委員會的規範。

**【0063】** 表1 HFD的成分

成分	重量/體積之百分比
豬油	31.66
受測酪蛋白-維生素	25.85
麥芽糊精	16.15
蔗糖	8.85
粉狀纖維素	6.46
大豆油	3.23
檸檬酸鉀三元一水化合物	2.13
磷酸鈣	1.68
DIO (diet induced obesity)礦物質混合物	1.29

第16頁，共 18 頁(發明說明書)

AIN-76A 維生素混合物*	1.29
碳酸鈣	0.71
L-半胱胺酸	0.39
酒石酸氫膽鹼(choline bitartrate)	0.26

\* AIN-76A 維生素混合物包含 0.6克之鹽酸硫胺素(tiamine hydrochloride)、0.6克之核黃素(riboflavin)、0.7克之鹽酸吡哆醇(pyridoxine hydrochloride)、3.0克之菸鹼酸、1.6克之D-泛酸鈣、0.2克之葉酸、0.02克之D-生物素、0.001克之維生素B12、1.6克之維生素A、20.0克之乙酸DL-a-生育醇、0.25克之膽鈣化醇、0.05克之甲萘醌與971.38克之蔗糖。

【0064】 測量血漿中三酸甘油酯含量

【0065】 以標準方法測量自小鼠中收集血漿，並以市售套組酵素性地確認三酸甘油酯的含量。

【0066】 糞便脂質含量之測定

【0067】 從單獨飼養的，已經以HFD餵食兩周的小鼠收集過去4天內的糞便。

【0068】 統計學

【0069】 使用t-檢定對兩組進行比較。

【0070】 實施例1 rPRAP1於治療高三酸甘油酯血症之功效

【0071】 為了檢測PRAP1的TG-結合活性，將GST或GST-PRAP1多肽與<sup>3</sup>H-標記的TG ([<sup>3</sup>H]-TG)混合，接著如材料與方法所述以閃爍計數器進行分析。如第1圖的數據顯示，PRAP1會直接與TG結合。

【0072】 接著，以餵食HFD的C57BL/6小鼠作為動物模型來評估投予PRAP1多肽是否會與TG結合，進而改善TG排出及降低脂質的吸收。連續3天以腹腔內注射方式將rPRAP1 (每日每公斤7毫克)投予至小鼠。如第2圖所示，相比於控制組(即PBS-處理組)，投予rPRAP1可顯著降低小鼠血漿中TG的含量。第3圖呈現的結果更證實，口服投予rPRAP1亦可產生類似的降低脂質功效，其中口服投予

第17頁，共 18 頁(發明說明書)

rPRAP1 (每日每公斤10毫克) 1週(第3A圖小圖(A))或2週(第3A圖小圖(B))不僅可顯著降低小鼠血漿中TG含量，還可顯著增加小鼠糞便中脂質的排泄(第3B圖)。

【0073】 該些數據證實，重組PRAP1 (即rPRAP1)可藉由降低個體血漿中的TG含量，並增加糞便中的脂質排泄來治療高三酸甘油血症或其相關疾病。

【0074】 應當理解的是，前述對實施方式的描述僅是以實施例的方式給出，且本領域所屬技術領域中具有通常知識者可進行各種修改。以上說明書、實施例及實驗結果提供本發明之例示性實施方式之結構與用途的完整描述。雖然上文實施方式中揭露了本發明的各種具體實施例，然其並非用以限定本發明，本發明所屬技術領域中具有通常知識者，在不悖離本發明之原理與精神的情形下，當可對其進行各種更動與修飾，因此本發明之保護範圍當以附隨申請專利範圍所界定者為準。

#### 【符號說明】

【0075】 無

## 序列表

&lt;110&gt; 中央研究院

&lt;120&gt; 用以治療高三酸甘油血症或其相關疾病的方法

&lt;130&gt; P4190-US

&lt;140&gt; TW111115932

&lt;141&gt; 2022-04-27

&lt;150&gt; US63180425

&lt;151&gt; 2021-04-27

&lt;160&gt; 12

&lt;170&gt; BiSSAP 1.3

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 131

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的\_人類rPRAP1多肽-1

&lt;400&gt; 1

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

&lt;210&gt; 2

&lt;211&gt; 122

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的\_人類rPRAP1多肽-2

&lt;400&gt; 2

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

&lt;210&gt; 3

&lt;211&gt; 132

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的\_小鼠rPRAP1多肽-1

&lt;400&gt; 3

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

<210> 4  
 <211> 129  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成的\_小鼠rPRAP1多肽-2

<400> 4

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

<210> 5  
 <211> 151  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成的\_人類PRAP1\_變異體 1

<400> 5

Met Arg Arg Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Val Val Val Leu Leu Trp  
 1                   5                   10                   15  
 Glu Ala Gly Ala Val Pro Ala Pro Lys Val Pro Ile Lys Met Gln Val  
                   20                   25                   30  
 Lys His Trp Pro Ser Glu Gln Asp Pro Glu Lys Ala Trp Gly Ala Arg  
                   35                   40                   45  
 Val Val Glu Pro Pro Glu Lys Asp Asp Gln Leu Val Val Leu Phe Pro  
                   50                   55                   60  
 Val Gln Lys Pro Lys Leu Leu Thr Thr Glu Glu Lys Pro Arg Gly Gln  
 65                   70                   75                   80  
 Gly Arg Gly Pro Ile Leu Pro Gly Thr Lys Ala Trp Met Glu Thr Glu  
                   85                   90                   95

Asp Thr Leu Gly His Val Leu Ser Pro Glu Pro Asp His Asp Ser Leu  
 100 105 110  
 Tyr His Pro Pro Pro Glu Glu Asp Gln Gly Glu Glu Arg Pro Arg Leu  
 115 120 125  
 Trp Val Met Pro Asn His Gln Val Leu Leu Gly Pro Glu Glu Asp Gln  
 130 135 140  
 Asp His Ile Tyr His Pro Gln  
 145 150

&lt;210&gt; 6

&lt;211&gt; 142

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的\_人類PRAP1\_變異體 2

&lt;400&gt; 6

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

&lt;210&gt; 7

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的\_人類PRAP1\_變異體

&lt;400&gt; 7

Gln Gly Arg Gly Pro Ile Leu Pro Gly  
 1 5

&lt;210&gt; 8

<211> 152  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成的\_小鼠PRAP1\_同功型CRA a

<400> 8  
 Met Lys Arg Phe Leu Leu Ala Thr Cys Leu Val Ala Ala Leu Leu Trp  
 1                   5                   10                   15  
 Glu Ala Gly Ala Ala Pro Ala His Gln Val Pro Val Lys Thr Lys Gly  
                   20                   25                   30  
 Lys His Val Phe Pro Glu Gln Glu Thr Glu Lys Val Gly Arg Val Trp  
                   35                   40                   45  
 Asp Thr Arg Ala Leu Glu Pro Leu Glu Lys Asp Asn Gln Leu Gly Pro  
                   50                   55                   60  
 Leu Leu Pro Glu Pro Lys Gln Lys Pro Ala Ala Ala Glu Glu Lys Arg  
 65                   70                   75                   80  
 Pro Asp Ala Met Thr Trp Val Glu Thr Glu Asp Ile Leu Ser His Leu  
                   85                   90                   95  
 Arg Ser Pro Leu Gln Gly Pro Glu Leu Asp Leu Asp Ser Ile Asp His  
                   100                   105                   110  
 Pro Met Ser Asp Asp Val Gln Asp Glu Glu Val Pro Gln Ser Arg Pro  
                   115                   120                   125  
 Ile Leu Tyr Arg Gln Val Leu Gln Gly Pro Glu Glu Asp Leu Asp His  
                   130                   135                   140  
 Leu Ala His Ser Met Glu Asp Ser  
 145                   150

<210> 9  
 <211> 149  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成的\_小鼠PRAP1\_同功型CRA b

<400> 9  
 Met Lys Arg Phe Leu Leu Ala Thr Cys Leu Val Ala Ala Leu Leu Trp  
 1                   5                   10                   15  
 Glu Ala Gly Ala Ala Pro Ala His Gln Val Pro Val Lys Thr Lys Gly  
                   20                   25                   30  
 Lys His Val Phe Pro Glu Gln Glu Thr Glu Lys Val Trp Asp Thr Arg  
                   35                   40                   45  
 Ala Leu Glu Pro Leu Glu Lys Asp Asn Gln Leu Gly Pro Leu Leu Pro  
                   50                   55                   60  
 Glu Pro Lys Gln Lys Pro Ala Ala Ala Glu Glu Lys Arg Pro Asp Ala  
 65                   70                   75                   80  
 Met Thr Trp Val Glu Thr Glu Asp Ile Leu Ser His Leu Arg Ser Pro  
                   85                   90                   95

Leu Gln Gly Pro Glu Leu Asp Leu Asp Ser Ile Asp His Pro Met Ser  
 100 105 110  
 Asp Asp Val Gln Asp Glu Glu Val Pro Gln Ser Arg Pro Ile Leu Tyr  
 115 120 125  
 Arg Gln Val Leu Gln Gly Pro Glu Glu Asp Leu Asp His Leu Ala His  
 130 135 140  
 Ser Met Glu Asp Ser  
 145

<210> 10

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的\_人類訊息肽

<400> 10

Met Arg Arg Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Val Val Val Leu Leu Trp  
 1 5 10 15  
 Glu Ala Gly Ala  
 20

<210> 11

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的\_小鼠訊息肽

<400> 11

Met Lys Arg Phe Leu Leu Ala Thr Cys Leu Val Ala Ala Leu Leu Trp  
 1 5 10 15  
 Glu Ala Gly Ala  
 20

<210> 12

<211> 239

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的-GST蛋白

<400> 12

Met Ser Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro  
 1 5 10 15  
 Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu  
 20 25 30

Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu  
 35 40 45  
 Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys  
 50 55 60  
 Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn  
 65 70 75 80  
 Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu  
 85 90 95  
 Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser  
 100 105 110  
 Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu  
 115 120 125  
 Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn  
 130 135 140  
 Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp  
 145 150 155 160  
 Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu  
 165 170 175  
 Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr  
 180 185 190  
 Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala  
 195 200 205  
 Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Leu Val Pro Arg  
 210 215 220  
 Gly Ser Pro Glu Phe Pro Gly Arg Leu Glu Arg Pro His Arg Asp  
 225 230 235

## 【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種重組PRAP1多肽於製備一用以治療一個體之高三酸甘油脂血症或其相關疾病的藥物的用途，其中該重組PRAP1多肽包含與序列編號：3具有100%相似度的胺基酸序列，以及該高三酸甘油脂血症相關疾病是動脈粥樣硬化、心血管疾病或胰臟炎。

【請求項2】 如請求項1所述之用途，其中該重組PRAP1多肽是藉由口服、靜脈注射、皮下注射、動脈注射或腹腔內注射的方式投予至該個體。

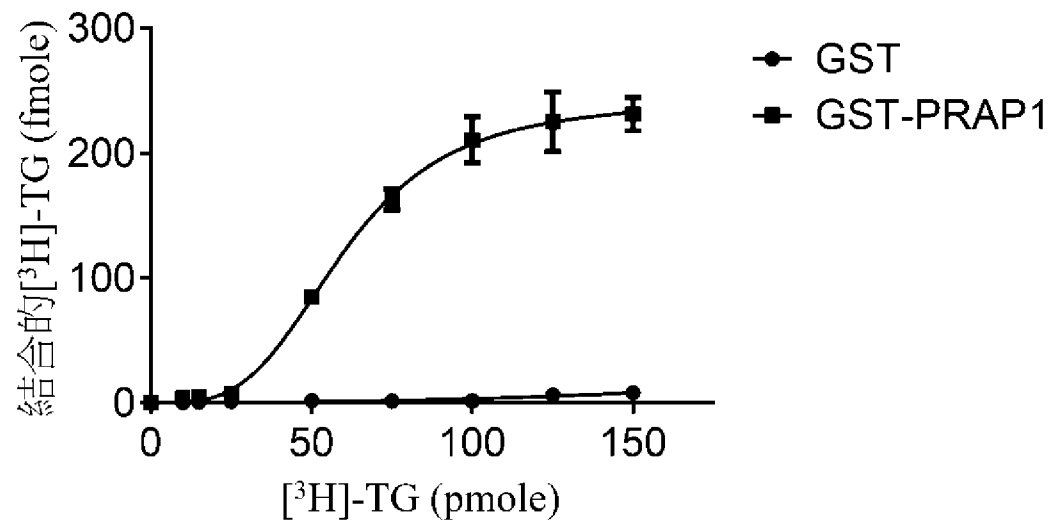
【請求項3】 如請求項2所述之用途，其中是以口服方式每天對該個體投予該重組PRAP1多肽，至少投予7天。

【請求項4】 如請求項2所述之用途，其中是以靜脈注射、動脈注射、皮下注射或腹腔內注射的方式每天對該個體投予該重組PRAP1多肽，共投予3天。

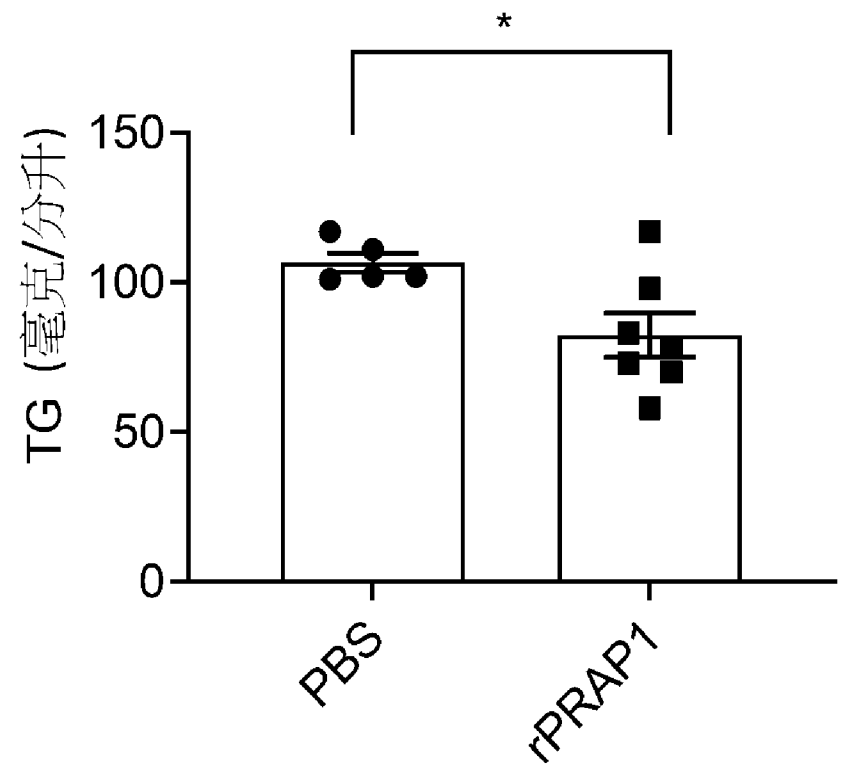
【請求項5】 如請求項1所述之用途，其中該重組PRAP1多肽的投予有效量為每天每公斤體重10微克至10毫克。

【請求項6】 如請求項5所述之用途，其中該有效量是每天每公斤體重100-1000微克。

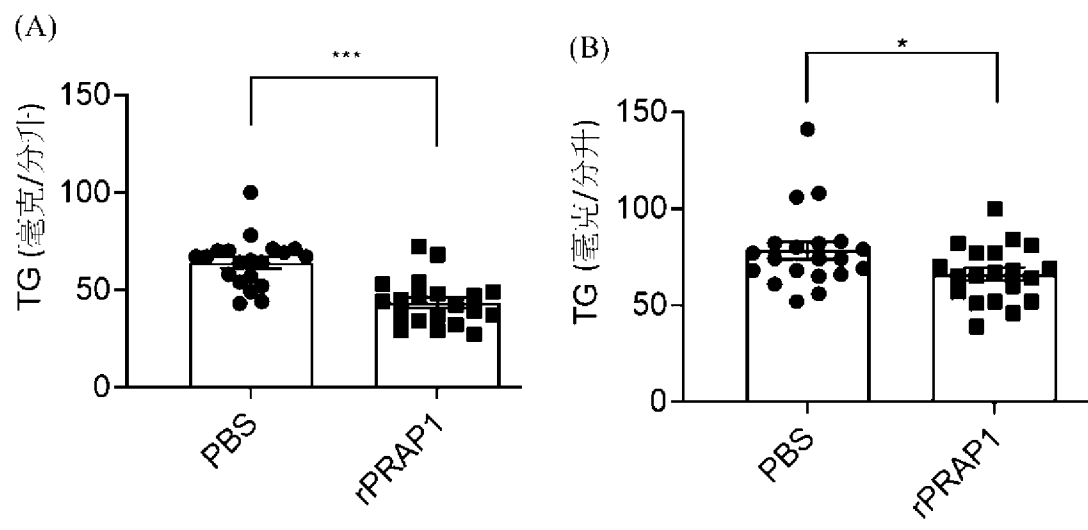
【發明圖式】



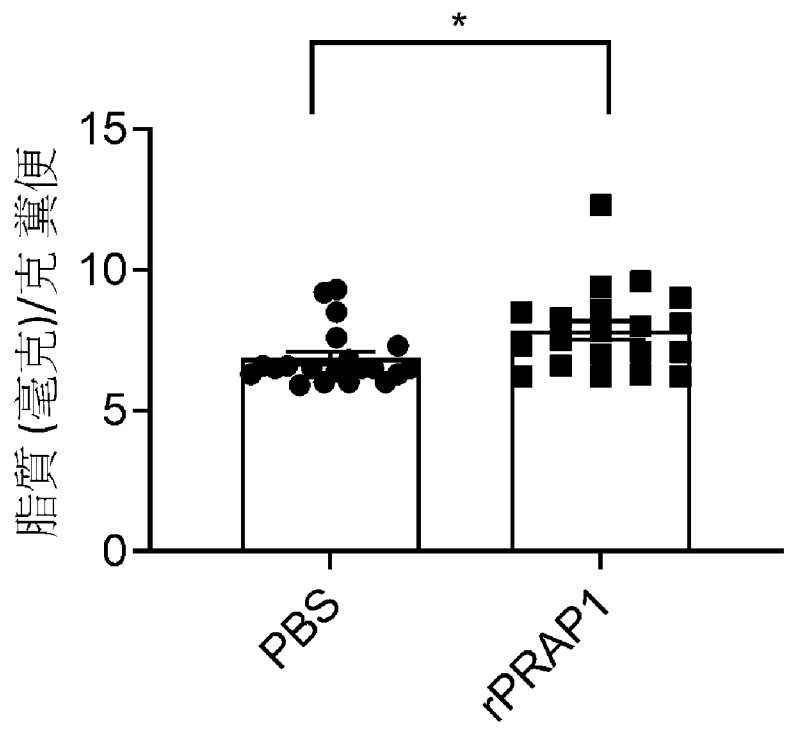
第 1 圖



第 2 圖



第 3A 圖



第 3B 圖