I700290

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I700290 B

(45)公告日： 中華民國 109 (2020) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：108101145 (22)申請日： 中華民國 102 (2013) 年 05 月 01 日

(51)Int. Cl.： *C07K14/435 (2006.01)* *C40B40/10 (2006.01)*
A61K38/16 (2006.01) *A61P29/00 (2006.01)*

(30)優先權：2012/07/20 南韓 10-2012-0079096
2012/08/14 南韓 10-2012-0089161
2012/08/14 南韓 10-2012-0089162
2012/08/14 南韓 10-2012-0089167
2012/09/19 南韓 10-2012-0104144
2012/09/19 南韓 10-2012-0104207

(71)申請人：韓商傑姆維克斯&凱爾有限公司 (南韓) GEMVAX & KAEL CO., LTD. (KR)
南韓
金商在 (南韓) KIM,SANGJAE (KR)
南韓

(72)發明人：金商在 KIM,SANGJAE (KR)；金京姬 KIM,KYUNG HEE (KR)；李圭庸 LEE,KYU-YONG (KR)；高成昊 KOH,SEONG-HO (KR)；金範埈 KIM,BUM JOON (KR)；朴賢喜 PARK,HYUN-HEE (KR)；許成珍 HUH,SUNG JIN (KR)；李宇珍 LEE,WOO JIN (KR)；張華仁 JANG,HWAIN (KR)；河正順 HA,JUNG SOON (KR)

(74)代理人：李世章；彭國洋

(56)參考文獻：
US 2010/0003229A1 WO 2011/101173A1

審查人員：施雅儀

申請專利範圍項數：11 項 圖式數：108 共 155 頁

(54)名稱

抗發炎胜肽及包含其之成分(一)

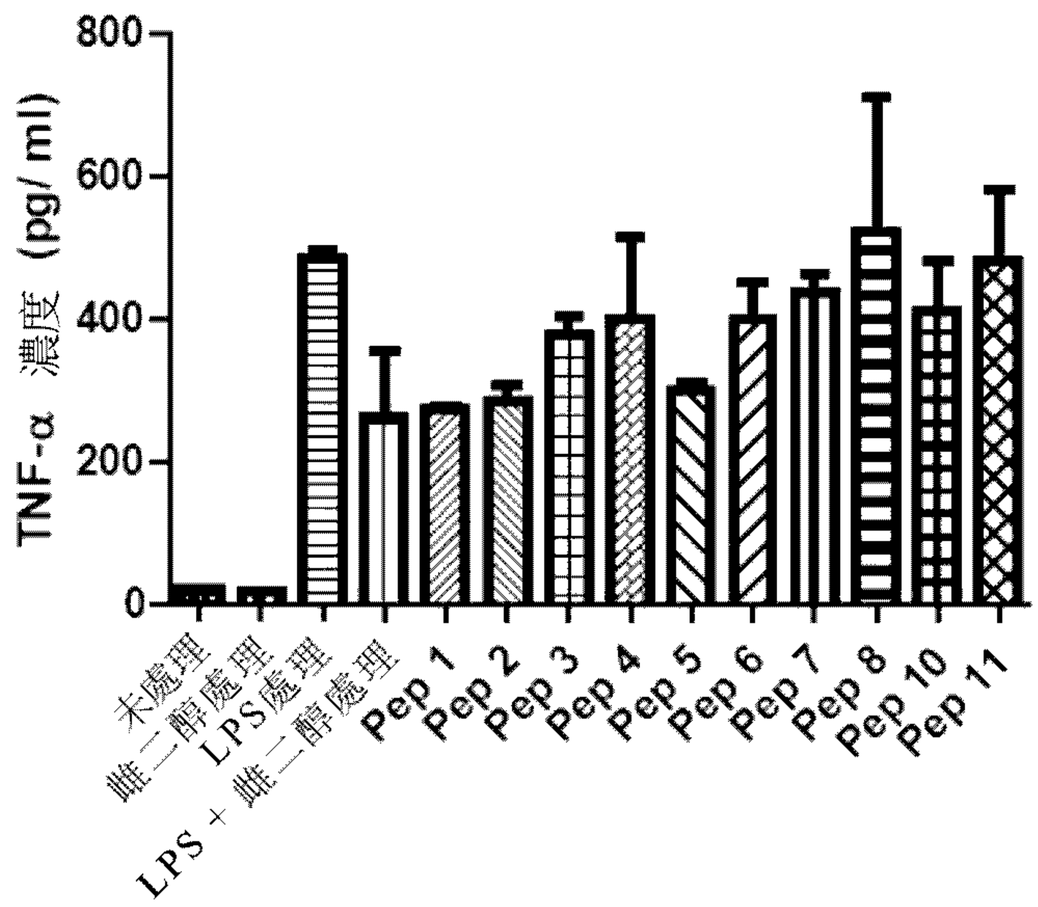
(57)摘要

本發明關於具有抗發炎活性的胜肽，其中該胜肽包含序列編號：1 至序列編號：161 中之任何一個胺基酸序列；該胜肽具有與上述序列具有 80%以上之同源性的胺基酸序列；或該胜肽為上述胜肽的片段。本發明也關於包含上述胜肽的抗發炎成分。根據本發明，具有序列編號：1 至序列編號：161 中之至少一個胺基酸序列的胜肽對抑制發炎及以預防性手段抑制發炎二者皆具有優異的功效。因此，包含此發明之胜肽的成分可被用作抗發炎醫藥成分或用作化妝品成分，從而治療或防止多種不同類型的發炎疾病。

The present invention relates to a peptide with anti-inflammatory activity, wherein the peptide comprises any one amino acid sequence of SEQ ID NO: 1 to SEQ ID NO: 161, the peptide has above 80% homology of amino acid sequence with above-mentioned sequences, or the peptide is the fragment of the above-mentioned peptides. The present invention also relates to an anti-inflammatory composition comprising the above mentioned peptides. According to the present invention, a peptide that has at least one amino acid sequence of SEQ ID NO: 1 to SEQ ID NO: 161 has outstanding efficacy in both suppressing inflammation

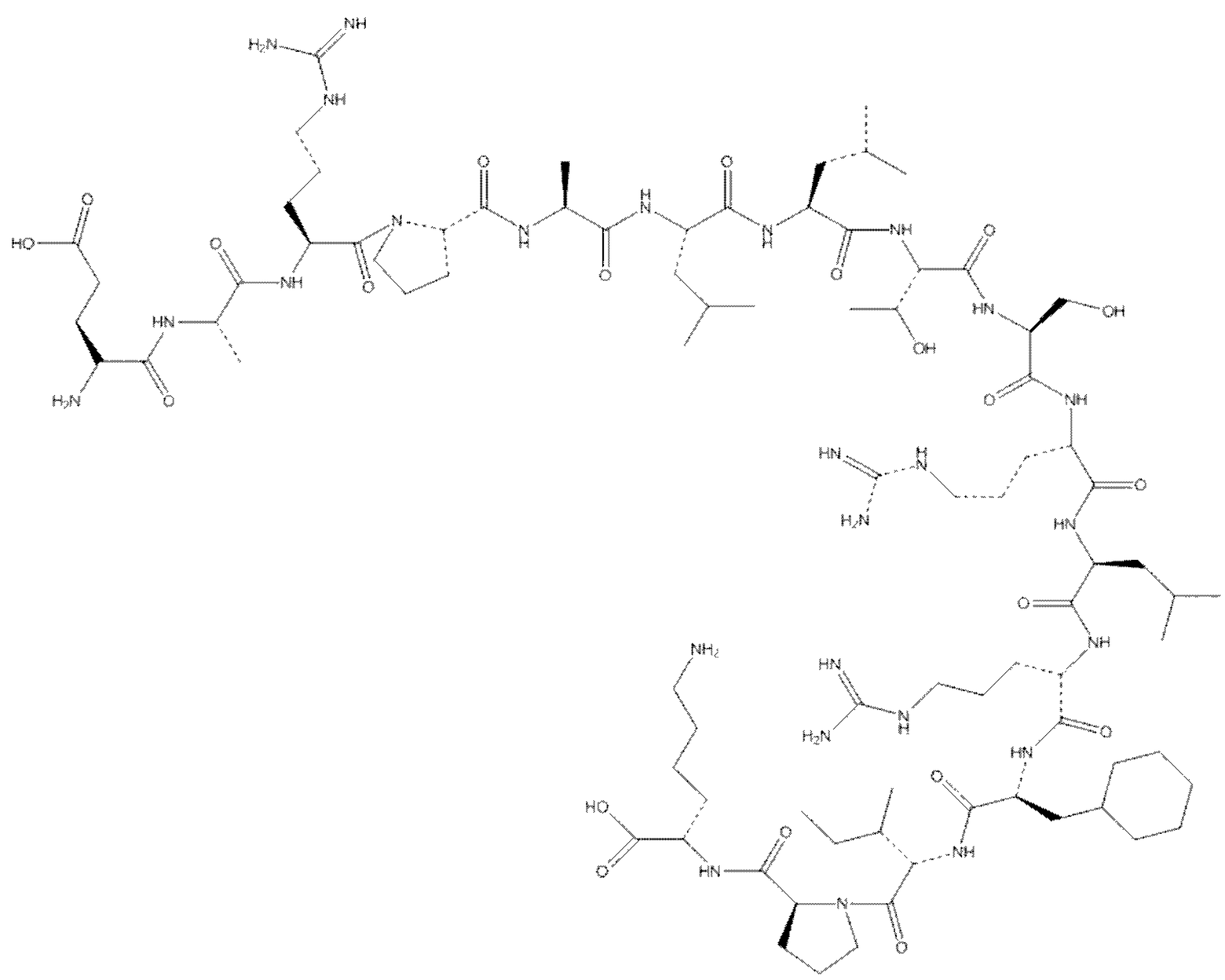
and in prophylactic means. Therefore, the composition comprising the peptides of this invention can be used as anti-inflammatory pharmaceutical compositions or as cosmetic compositions, in turn, treating and preventing a variety of different types of inflammatory diseases.

指定代表圖：



第 1 圖

特徵化學式：



公告本

I700290

【發明摘要】

【中文發明名稱】抗發炎胜肽及包含其之成分(一)

【英文發明名稱】ANTI-INFLAMMATORY PEPTIDES AND COMPOSITION COMPRISING THE SAME(1)

【中文】

本發明關於具有抗發炎活性的胜肽，其中該胜肽包含序列編號：1至序列編號：161中之任何一個胺基酸序列；該胜肽具有與上述序列具有80%以上之同源性的胺基酸序列；或該胜肽為上述胜肽的片段。本發明也關於包含上述胜肽的抗發炎成分。根據本發明，具有序列編號：1至序列編號：161中之至少一個胺基酸序列的胜肽對抑制發炎及以預防性手段抑制發炎二者皆具有優異的功效。因此，包含此發明之胜肽的成分可被用作抗發炎醫藥成分或用作化妝品成分，從而治療或防止多種不同類型的發炎疾病。

【英文】

The present invention relates to a peptide with anti-inflammatory activity, wherein the peptide comprises any one amino acid sequence of SEQ ID NO: 1 to SEQ ID NO: 161, the peptide has above 80% homology of amino acid sequence with above-mentioned sequences, or the peptide is the fragment of the above-mentioned peptides. The present invention also relates to an anti-inflammatory composition comprising the above mentioned peptides. According to the present invention, a peptide that has

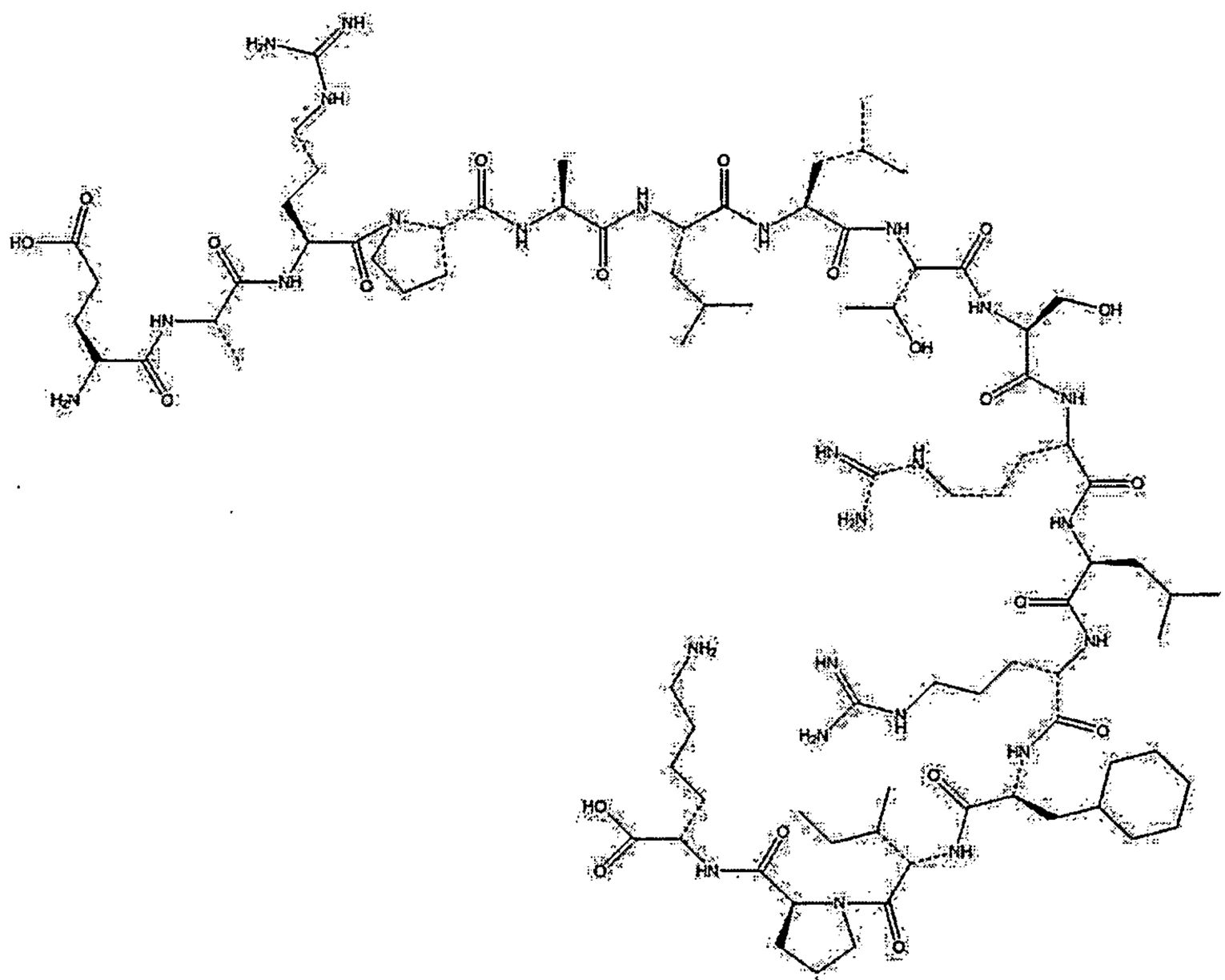
at least one amino acid sequence of SEQ ID NO: 1 to SEQ ID NO: 161 has outstanding efficacy in both suppressing inflammation and in prophylactic means. Therefore, the composition comprising the peptides of this invention can be used as anti-inflammatory pharmaceutical compositions or as cosmetic compositions, in turn, treating and preventing a variety of different types of inflammatory diseases.

【指定代表圖】第（ 1 ）圖。

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】抗發炎胜肽及包含其之成分(一)

【英文發明名稱】ANTI-INFLAMMATORY PEPTIDES AND COMPOSITION COMPRISING THE SAME(1)

【技術領域】

【0001】 本發明係有關於抗發炎胜肽及包含抗發炎胜肽的成分。

【先前技術】

【0002】 發炎是一種生物防禦的型態，作為保護身體不受到可能由外部物理性刺激、化學性刺激(如暴露在多種過敏原下，或包括細菌、黴菌及病毒等微生物的入侵)所造成的生物組織損傷的手段。

【0003】 產生前列腺素、血栓素等的環氧化酶(Cyclooxygenase；COX)路徑或脂氧化酶(Lipoxygenase；LOX)路徑可用來傳遞發炎訊息。一旦發炎訊號被傳遞，身體所發生的諸多改變之一是血管擴張，以增加發炎周邊的血液供給，集中發炎反應所需的諸如嗜中性白血球等血液細胞。然而，當不正常的生物防禦過度反應發生時，可能導致發炎疾病。為了防止這種情況，目前正在發展可藉由壓制發炎訊號傳遞路徑中所用的酵素(如，COX-1、COX-2、5-LOX、12-LOX 等)來抑制過度發炎反應的藥物。

【0004】 根據反應時間，發炎可分為急性發炎(即時反應、非專一性反應、數天至數周)、慢性發炎(延遲的反應、專一性反應、數周或更久)、亞急性發炎(急性發炎與慢性發炎之間的中間階段、特徵在

於混合產生單核及多型核)。

【0005】 並且，除了胜肽因子之外，諸如前列腺素、白三烯、脂質因子(包括血小板活化因子(platelet activating factor；PAF))、發炎因子的合成酵素、諸如 NO (一氧化氮)等自由基、多種細胞黏著分子、免疫系統及凝血因子等因子皆可導致發炎。

【0006】 一旦細胞因為已知的致發炎物質而受損時，將釋出組織胺及激肽，所述致發炎物質諸如外部生物因子(微生物、病毒、寄生蟲)、物理因子(機械性刺激、熱、輻射、電流)及化學因子。釋出的組織胺及激肽將造成血管擴張、毛細血管滲透性增加及發炎處的巨噬細胞濃度增加，並導致血液流速增加、浮腫、免疫細胞及抗體遷移及產生疼痛與熱。

【0007】 目前使用諸如異布洛芬(ibuprofen)、抗組織胺、類固醇、皮質醇(cortisone)、免疫抑制劑及免疫促效劑(immune agonist)等合成藥物來治療發炎；但這些藥物僅能暫時性緩解發炎。這些藥物無法從根本上治療發炎，且該等藥物具有諸如高敏感性反應(hypersensitivity reaction)及免疫系統退化等副作用。

【0008】 因此，為了有效緩解發炎，已開始進行研究以開發能抑制上述發炎蛋白表現的物質。然而，先前開發的抗發炎物質具有若干問題。已開發出包括非類固醇類抗發炎藥物(Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs；NSAIDs)及類固醇類抗發炎藥物(Steroidal Anti-Inflammatory Drugs；SAIDs)等許多類型的抗發炎藥物；但這些藥物不但時常在服用時產生副作用，且該等藥物無法從根本上治療發炎。因此，目前需要在身體上及經濟上皆可行的抗

發炎藥物。就急性或慢性發炎(如慢性類風濕性關節炎)的例子而言，非類固醇類抗發炎藥物不僅會抑制 COX-2 酵素的活性，也已知此類藥物會抑制 COX-1 的活性，導致如腸胃道失調等副作用。

【發明內容】

【0009】 本案發明人發現從端粒酶所衍生的胜肽可具有抗發炎特性而完成本發明。

【0010】 因此，此發明的目的在於提供新穎胜肽。

【0011】 本發明的另一個目的在於提供編碼該新穎胜肽的聚核苷酸。

【0012】 本發明的另一個目的在於提供具有抗發炎活性的胜肽。

【0013】 本發明的另一個目的在於提供使用此胜肽作為活性成分的抗發炎成分。

【0014】 本發明的另一個目的在於提供使用此胜肽作為活性成分的化妝品成分。

【0015】 本發明的另一個目的在於提供使用此胜肽作為活性成分的醫藥成分。

【0016】 在一個實施例中，本發明關於具有抗發炎活性的胜肽，其中該胜肽包含序列編號：1 至序列編號：161 中的至少一個胺基酸序列，或其中該胜肽與上述序列具有至少 80%的序列相同度，或該胜肽為上述胜肽之一片段。

【0017】 在另一個實施例中，上述片段可由 3 個或更多個胺基酸所組成。舉例而言，該片段可由 4、5、6、7、8、9、10、11、

12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25 或 26 個胺基酸殘基所組成。

【0018】 在另一個實施例中，上述胜肽由 30 個或更少個胺基酸所組成。舉例而言，該胜肽可由 29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9 或 8 個胺基酸殘基所組成。

【0019】 在另一個實施例中，上述胜肽由序列編號：1 至序列編號：161 中之任何一個胺基酸序列所組成。

【0020】 在另一個實施例中，上述胜肽包含選自由：序列編號：1 至序列編號：6、序列編號：9、序列編號：11、序列編號：14 至 21、序列編號：23 至序列編號：37、序列編號：39 至序列編號：44、序列編號：47 至序列編號：53、序列編號：55 至序列編號：61、序列編號：63 至序列編號：82、序列編號：84 至序列編號：94、序列編號：96、序列編號：99 至序列編號：104、序列編號：107 至序列編號：109、序列編號：115、序列編號：116、序列編號：120 至序列編號：122、序列編號：124、序列編號：129 至序列編號：133、序列編號：142 至序列編號：144、序列編號：146、序列編號：148、序列編號：149 以及序列編號：155 至序列編號：159 所組成之群組中的任何一個胺基酸序列。

【0021】 在另一個實施例中，上述胜肽包含選自由：序列編號：15 至序列編號：18、序列編號：23 至序列編號：27、序列編號：29、序列編號：31 至序列編號：34、序列編號：39 至序列編號：41、序列編號：47、序列編號:48、序列編號：51 至序列編號：

53、序列編號：55 至序列編號：58、序列編號：61、序列編號：65 至序列編號：68、序列編號：70、序列編號：73 至序列編號：79、序列編號：81、序列編號：82、序列編號：84 至序列編號：87、序列編號：90 至序列編號：94、序列編號：96、序列編號：99、序列編號：101 至序列編號：104、序列編號：107 至序列編號：109、序列編號：120、序列編號：121、序列編號：129 至序列編號：132、序列編號：142 至序列編號：144、序列編號：146、序列編號：148、序列編號：149 以及序列編號：157 至序列編號：159 所組成之群組中的任何一個胺基酸序列。

【0022】 在另一個實施例中，上述胜肽包含選自由：序列編號：1 至序列編號：5、序列編號：7、序列編號：9、序列編號：10、序列編號：12、序列編號：13、序列編號：15、序列編號：17 至序列編號：27、序列編號：29、序列編號：30、序列編號：32 至序列編號：53、序列編號：55 至序列編號：60、序列編號：67、序列編號：68、序列編號：70、序列編號：72 至序列編號：82、序列編號：84 至序列編號：92、序列編號：94、序列編號：99 至序列編號：112、序列編號：114、序列編號：127 至序列編號：144、序列編號：146、序列編號：148、序列編號：149、序列編號：151 以及序列編號：153 至序列編號：161 所組成之群組中的任何一個胺基酸序列。

【0023】 在另一個實施例中，上述胜肽包含選自由：序列編號：1 至序列編號：5、序列編號：7、序列編號：9、序列編號：10、序列編號：12、序列編號：13、序列編號：15、序列編號：17

至序列編號：23、序列編號：25 至序列編號：27、序列編號：29、序列編號：30、序列編號：33 至序列編號：43、序列編號：156、序列編號：157 以及序列編號：159 所組成之群組中的任何一個胺基酸序列。

【0024】 在另一個實施例中，上述胜肽包含選自由：序列編號：1、序列編號：2、序列編號：4、序列編號：6、序列編號：7、序列編號：8、序列編號：9、序列編號：10、序列編號：12、序列編號：14、序列編號：15、序列編號：17、序列編號：18、序列編號：20、序列編號：22、序列編號：23、序列編號：24、序列編號：25、序列編號：26、序列編號：27、序列編號：28、序列編號：29、序列編號：30、序列編號：33、序列編號：34、序列編號：35、序列編號：36、序列編號：37、序列編號：38、序列編號：39、序列編號：40、序列編號：41、序列編號：42、序列編號：44、序列編號：45、序列編號：52、序列編號：57、序列編號：60、序列編號：61、序列編號：62、序列編號：64、序列編號：65、序列編號：67、序列編號：68、序列編號：69、序列編號：91、序列編號：99、序列編號：100、序列編號：104、序列編號：106、序列編號：107、序列編號：108、序列編號：109、序列編號：111、序列編號：112、序列編號：115、序列編號：117、序列編號：118、序列編號：119、序列編號：120、序列編號：122、序列編號：124、序列編號：125、序列編號：126、序列編號：129、序列編號：130、序列編號：131、序列編號：132、序列編號：135、序列編號：146、序列編號：151、序列編號：154 以及序

列編號：156 所組成之群組中的任何一個胺基酸序列。

【0025】 在另一個實施例中，上述胜肽源自人類端粒酶。

【0026】 在本發明的一個實施例中，茲提供一種聚核苷酸，該聚核苷酸編碼具抗發炎活性的胜肽，其中該胜肽包含序列編號：1 至序列編號：161 中之至少一個胺基酸序列，或該胜肽與上述序列具有至少 80%的序列相同度，或該胜肽為上述胜肽的片段。

【0027】 在聚核苷酸的另一個實施例中，上述胜肽由 30 個或更少個胺基酸所組成。舉例而言，該胜肽可由 29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9 或 8 個胺基酸殘基所組成。

【0028】 在聚核苷酸的另一個實施例中，上述胜肽由序列編號：1 至序列編號：161 中的任何一個胺基酸序列所組成。

【0029】 在聚核苷酸的另一個實施例中，上述胜肽源自人類端粒酶。

【0030】 在本發明的一個實施例中，茲提供一種抗發炎成分，其包含作為活性成分的胜肽，其中該胜肽包含序列編號：1 至序列編號：161 中之至少一個胺基酸序列，該胜肽與上述序列具有 80%以上的胺基酸序列同源性，或該胜肽為上述胜肽之一片段。

【0031】 在成分的另一個實施例中，比照上文，上述胜肽可由 30 個或更少個胺基酸所組成。

【0032】 在成分的另一個實施例中，上述胜肽由序列編號：1 至序列編號：161 中的任何一個胺基酸序列所組成。

【0033】 在成分的另一個實施例中，上述胜肽源自人類端粒

酶。

【0034】 在成分的另一個實施例中，上述成分係用於治療或預防發炎疾病。

【0035】 在成分的另一個實施例中，上述成分為用於改善或防止皮膚發炎之化妝品成分。

【0036】 在成分的另一個實施例中，上述成分為用於治療或預防發炎疾病之醫藥成分。

【0037】 在成分的另一個實施例中，上述成分為用於治療或預防發炎之食品成分。

【0038】 在成分的另一個實施例中，上述發炎疾病的特徵在於其選自由下列疾病所組成之群組：(1)普遍的或局部的發炎疾病(例如，過敏症；免疫複合體疾病(immune-complex disease)；乾草熱(hayfever)；過敏性休克(hypersensitive shock)；內毒素休克(endotoxin shock)；惡病質(cachexia)、體溫過高(hyperthermia)；肉芽腫(granulomatosis)；或類肉瘤病(sarcoidosis))；(2)腸胃相關疾病(例如，闌尾炎；胃潰瘍；十二指腸潰瘍；腹膜炎；胰臟炎；潰瘍性結腸炎、急性結腸炎或缺血性結腸炎；膽管炎；膽囊炎、脂肪痢(steatorrhea)、肝炎、克隆氏症(Crone’s disease)；或惠氏症(Whipple’s Disease))；(3)皮膚相關疾病(例如，牛皮癬；燒傷；曬傷；皮膚炎；蕁麻疹性疣或水皰)；(4)血管相關疾病(例如，脈管炎(angiitis)；血管炎(vasculitis)；心內膜炎；動脈炎(arteritis)；動脈硬化；血栓靜脈炎；心包炎；充血性心臟衰竭；心肌炎；心肌缺血；結節性動脈周圍炎(periarteritis nodosa)；週期性狹窄症

(recurrent stenosis)；柏格氏症(Buerger's disease)；或風濕熱)；(5)呼吸道疾病(例如，氣喘；會厭炎；支氣管炎；肺氣腫；鼻炎；囊性纖維化；間質性肺炎；COPD(慢性阻塞性肺病)；成人呼吸窘迫症候群；肺塵病(coniosis)；肺泡炎；細支氣管炎；咽炎；肋膜炎；或鼻竇炎)；(6)骨骼、關節、肌肉及結締組織相關疾病(例如，嗜伊紅性肉芽腫；關節炎；關節痛；骨髓炎；皮肌炎；筋膜炎；柏哲氏症(Paget's disease)；痛風；牙周病；類風濕性關節炎；重症肌無力症；僵直性脊椎炎；或滑膜炎)；(7)泌尿生殖系統失調(例如，附睪炎；陰道炎；前列腺炎；或尿道炎)；(8)中樞或周邊神經系統相關疾病(例如，阿茲海默氏症(Alzheimer’s diease)；腦膜炎；腦炎；多發性硬化症；腦梗塞(cerebral infarction)；腦栓塞(cerebral embolism)；格林-巴利症候群(Guillain-Barre syndrome)；神經炎；神經痛；脊椎損傷；麻痺；或葡萄膜炎)；(9)病毒(例如，流行性感冒；呼吸道融合病毒；HIV；B 型肝炎；C 型肝炎；或皰疹病毒)、感染症(例如，登革熱；或敗血症)、黴菌感染(例如，念珠菌症)；或細菌、寄生蟲及類似微生物感染(例如，瀰漫性菌血症(disseminated bacteremia)；瘧疾；蟠尾絲蟲病(onchocerciasis)；或阿米巴症)；(10)自體免疫疾病(例如，甲狀腺炎；紅斑性狼瘡；古巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)；移植體排斥(allograft rejection)；移植體對抗宿主疾病(graft versus host disease)；或糖尿病)；及(11)癌症或腫瘤疾病(例如，何杰金氏病(Hodgkin's disease))。

【0039】 在本發明的一個實施例中，茲提供藉由給予所述抗發

炎成分來治療或防止發炎疾病的方法。

【0040】 在本發明的一個實施例中，茲提供用於預防或治療發炎疾病的套組，包含：具抗發炎活性之胜肽或包含所述胜肽之成分，其中所述胜肽包含序列編號：1 至序列編號：161 之至少一個胺基酸序列、與上述序列具有 80%以上之同源性的胜肽或所述胜肽為上述胜肽之片段；以及包括給藥劑量、給藥途徑、給藥頻率及該胜肽或成分之標示中之至少一者的說明書。

【0041】 產業利用性

【0042】 根據本發明，具有序列編號：1 至序列編號：161 之序列的胜肽對抑制發炎及以預防性手段抑制發炎二者皆具有優異的功效。因此，包含此發明之胜肽的成分可被用作抗發炎醫藥成分或用作化妝品成分，從而治療或防止多種不同類型的發炎疾病。

【0043】 參考

【0044】 KR2012-0130996A

【0045】 KR2012-0133661A

【0046】 KR2011-0060940A

【0047】 US2011-0150873A1

【0048】 Bonaldi T et al., EMBO J, (22)5551-60, 2003

【0049】 Yankner BA *et al,* Science (New York, N.Y.) [1990, 250(4978):279-282]

【0050】 Dahlgren KN *et al,* J. Biol. Chem. 277:32046-32053, 2002.

【圖式簡單說明】

【0051】 第 1 圖至第 16 圖為篩選對單核球之 TNF-α 抑制功效的結果。

【0052】 第 17 圖至第 35 圖為篩選對細胞株 THP-1 之 TNF-α 抑制功效的結果。

【0053】 第 36 圖至第 108 圖為經選擇之胜肽的西方墨點法結果，其顯示了細胞中的 HMGB1 堆積。

【實施方式】

【0054】 由於本發明可適應各種轉型及實務應用實例，以下是對本發明的更詳細描述。然而，這不意味著對實務應用形式的限制；應理解的是，本發明的意圖在於包括所有轉型中之技術概念及延伸、等效例及替代例。在描述本發明時，若有關於先前技術的任何細節描述被認為會使本發明的基本原則變質的話，則將省略該描述。

【0055】 已知端粒為染色體端部的遺傳材料之反覆序列，端粒可防止染色體受損或與其它染色體合併。端粒的長度會在每次細胞分裂時縮短，且在細胞分裂若干次後，端粒的長度會縮得非常短而使細胞停止分裂並死亡。另一方面，已知端粒的延長可延續細胞的壽命。舉例而言，癌細胞分泌一種稱為端粒酶的酵素，其可防止端粒縮短，因而導致癌細胞的增生。本發明是基於發現具抗發炎功效的端粒酶衍生之胜肽而完成。

【0056】 在本發明的一個實施例中，茲提供具有抗發炎活性的

胜肽。所述胜肽包含序列編號：1 至序列編號：161 中之至少一個胺基酸序列；所述胜肽與上述序列具有 80%以上的同源性；或者所述胜肽為上述胜肽的片段。

【0057】 序列編號：1 至序列編號：161 中所述之胜肽如下表 1 所示。序列編號：162 依序列出完整長度的人類端粒酶蛋白。序列編號：163 列出由 16 個胺基酸的序列所組成之端粒酶-衍生胜肽。

【0058】 下表 1 中的「名稱(name)」可用以區別胜肽。在本發明的不同特定實施例中，序列編號：1 至序列編號：161 中之所述胜肽之超過一種胜肽包含「合成胜肽(synthetic peptide)」，經選擇之端粒酶區域的經合成胜肽。在本說明書中，本文的術語「pep」係關於具有序列編號：1 至序列編號：161 中之任一者的胜肽，或關於包含與上述序列具有 80%以上之同源性之胺基酸序列的胜肽，或關於上述胜肽之胜肽片段。

【0059】 **表 1**

序列編號	名稱	端粒酶中位置	序列	長度
1.	pep2	[660-689]	ALFSVLNYERARRPGLLGASVLGLD DIHRA	30 aa
2.	pep3	[663-677]	SVLNYERARRPGLLG	15 aa
3.	pep4	[674-683]	GLLGASVLGL	10 aa
4.	pep5	[615-624]	ALLTSRLRFI	10 aa
5.	pep6	[613-621]	RPALLTSRL	9 aa
6.	pep7	[653-661]	RLTSRVKAL	9 aa
7.	pep8	[691-705]	RTFVLRVRAQDPPPE	15 aa
8.	pep9	[653-667]	RLTSRVKALFSVLNY	15 aa
9.	pep10	[651-665]	AERLTSRVKALFSVL	15 aa
10.	pep11	[667-675]	YERARRPGL	9 aa
11.	pep12	[675-683]	LLGASVLGL	9 aa

序列編號	名稱	端粒酶中位置	序列	長度
12.	pep13	[680-689]	VLGLDDIHRA	10 aa
13.	pep14	[677-686]	GASVLGLDDI	10 aa
14.	pep15	[660-669]	ALFSVLNYER	10 aa
15.	pep16	[663-672]	SVLNYERARR	10 aa
16.	pep17	[679-688]	SVLGLDDIHR	10 aa
17.	pep18	[662-671]	FSVLNYERAR	10 aa
18.	pep19	[666-675]	NYERARRPGL	10 aa
19.	pep20	[667-676]	YERARRPGLL	10 aa
20.	pep21	[672-681]	RPGLLGASVL	10 aa
21.	pep22	[668-676]	ERARRPGLL	9 aa
22.	pep23	[680-688]	VLGLDDIHR	9 aa
23.	pep24	[663-671]	SVLNYERAR	9 aa
24.	pep25	[664-672]	VLNYERARR	9 aa
25.	pep26	[670-678]	ARRPGLLGA	9 aa
26.	pep27	[673-681]	PGLLGASVL	9 aa
27.	pep28	[671-679]	RRPGLLGAS	9 aa
28.	pep29	[660-668]	ALFSVLNYE	9 aa
29.	pep30	[674-682]	GLLGASVLG	9 aa
30.	pep31	[679-687]	SVLGLDDIH	9 aa
31.	pep32	[668-675]	ERARRPGL	8 aa
32.	pep33	[670-677]	ARRPGLLG	8 aa
33.	pep34	[674-681]	GLLGASVL	8 aa
34.	pep35	[669-676]	RARRPGLL	8 aa
35.	pep36	[676-683]	LGASVLGL	8 aa
36.	pep37	[563-577]	VTETTFQKNRLFFYR	15 aa
37.	pep38	[573-587]	LFFYRKSVWSKLQSI	15 aa
38.	pep39	[583-597]	KLQSIGIRQHLKRVQ	15 aa
39.	pep40	[603-617]	EAEVRQHREARPALL	15 aa
40.	pep41	[613-627]	RPALLTSRLRFIPKP	15 aa
41.	pep42	[623-637]	FIPKPDGLRPIVNMD	15 aa
42.	pep43	[643-657]	RTFRREKRAERLTSR	15 aa
43.	pep45	[683-697]	LDDIHRAWRTFVLRV	15 aa

序列編號	名稱	端粒酶中位置	序列	長度
44.	pep46	[693-707]	FVLRVRAQDPPPELY	15 aa
45.	pep47	[721-735]	PQDRLTEVIASIIKP	15 aa
46.	pep48	[578-592]	KSVWSKLQSIGIRQH	15 aa
47.	pep49	[593-608]	LKRVQLRELSEAEVRQ	16 aa
48.	pep50	[1-20]	MPRAPRCRAVRSLLRSHYRE	20 aa
49.	pep51	[21-40]	VLPLATFVRRLGPQGWRLVQ	20 aa
50.	pep52	[41-60]	RGDPAAFRALVAQCLVCVPW	20 aa
51.	pep53	[61-80]	DARPPPAAPSFRQVSCLKEL	20 aa
52.	pep54	[81-100]	VARVLQRLCERGAKNVLAFG	20 aa
53.	pep55	[101-120]	FALLDGARGGPPEAFTTSVR	20 aa
54.	pep56	[121-140]	SYLPNTVTDALRGSGAWGLL	20 aa
55.	pep57	[141-160]	LRRVGDDVLVHLLARCALFV	20 aa
56.	pep58	[161-180]	LVAPSCAYQVCGPPLYQLGA	20 aa
57.	pep59	[181-200]	ATQARPPPHASGPRRRLGCE	20 aa
58.	pep60	[201-220]	RAWNHSVREAGVPLGLPAPG	20 aa
59.	pep61	[221-240]	ARRRGGSASRSLPLPKRPRR	20 aa
60.	pep62	[241-260]	GAAPEPERTPVGQGSWAHPG	20 aa
61.	pep63	[261-280]	RTRGPSDRGFCVVSPARPAE	20 aa
62.	pep64	[281-300]	EATSLEGALSGTRHSHPSVG	20 aa
63.	pep65	[301-320]	RQHHAGPPSTSRPPRPWDTP	20 aa
64.	pep66	[321-340]	CPPVYAETKHFLYSSGDKEQ	20 aa
65.	pep67	[341-360]	LRPSFLLSSLRPSLTGARRL	20 aa
66.	pep68	[361-380]	VETIFLGSRPWMPGTPRRLP	20 aa
67.	pep69	[381-400]	RLPQRYWQMRPLFLELLGNH	20 aa
68.	pep70	[401-420]	AQCPYGVLLKTHCPLRAAVT	20 aa
69.	pep71	[421-440]	PAAGVCAREKPQGSVAAPEE	20 aa
70.	pep72	[441-460]	EDTDPRRLVQLLRQHSSPWQ	20 aa
71.	pep73	[461-480]	VYGFVRACLRRLVPPGLWGS	20 aa
72.	pep74	[481-500]	RHNERRFLRNTKKFISLGKH	20 aa
73.	pep75	[501-520]	AKLSLQELTWKMSVRDCAWL	20 aa
74.	pep76	[521-540]	RRSPGVGCVPAAEHRLREEI	20 aa
75.	pep77	[541-560]	LAKFLHWLMSVYVVELLRSF	20 aa

序列編號	名稱	端粒酶中位置	序列	長度
76.	pep78	[561-580]	FYVTETTFQKNRLFFYRKSV	20 aa
77.	pep79	[581-600]	WSKLQSIGIRQHLKRVQLRE	20 aa
78.	pep80	[601-620]	LSEAEVRQHREARPALLTSR	20 aa
79.	pep81	[621-640]	LRFIPKPDGLRPIVNMDYVV	20 aa
80.	pep82	[641-660]	GARTFRREKRAERLTSRVKA	20 aa
81.	pep83	[661-680]	LFSVLNYERARRPGLLGASV	20 aa
82.	pep84	[681-700]	LGLDDIHRAWRTFVLRVRAQ	20 aa
83.	pep85	[701-720]	DPPPELYFVKVDVTGAYDTI	20 aa
84.	pep86	[721-740]	PQDRLTEVIASIIKPQNTYC	20 aa
85.	pep87	[741-760]	VRRYAVVQKAAHGHVRKAFK	20 aa
86.	pep88	[761-780]	SHVSTLTDLQPYMRQFVAHL	20 aa
87.	pep89	[781-800]	QETSPLRDAVVIEQSSSLNE	20 aa
88.	pep90	[801-820]	ASSGLFDVFLRFMCHHAVRI	20 aa
89.	pep91	[821-840]	RGKSYVQCQGIPQGSILSTL	20 aa
90.	pep92	[841-860]	LCSLCYGDMENKLFAGIRRD	20 aa
91.	pep93	[861-880]	GLLLRLVDDFLLVTPHLTHA	20 aa
92.	pep94	[881-900]	KTFLRTLVRGVPEYGCVVNL	20 aa
93.	pep95	[901-920]	RKTVVNFPVEDEALGGTAFV	20 aa
94.	pep96	[921-940]	QMPAHGLFPWCGLLLDTRTL	20 aa
95.	pep97	[941-960]	EVQSDYSSYARTSIRASLTF	20 aa
96.	pep98	[961-980]	NRGFKAGRNMRRKLFGVLRL	20 aa
97.	pep99	[981-1000]	KCHSLFLDLQVNSLQTVCTN	20 aa
98.	pep100	[1001-1020]	IYKILLLQAYRFHACVLQLP	20 aa
99.	pep101	[1021-1040]	FHQQVWKNPTFFLRVISDTA	20 aa
100.	pep102	[1041-1060]	SLCYSILKAKNAGMSLGAKG	20 aa
101.	pep103	[1061-1080]	AAGPLPSEAVQWLCHQAFLL	20 aa
102.	pep104	[1081-1100]	KLTRHRVTYVPLLGSLRTAQ	20 aa
103.	pep105	[1101-1120]	TQLSRKLPGTTLTALEAAAN	20 aa
104.	pep106	[1121-1132]	PALPSDFKTILD	12 aa
105.	pep107	[1-10]	MPRAPRCRAV	10 aa
106.	pep108	[11-30]	RSLLRSHYREVLPLATFVRR	20 aa
107.	pep109	[31-50]	LGPQGWRLVQRGDPAAFRAL	20 aa

序列編號	名稱	端粒酶中位置	序列	長度
108.	pep110	[51-70]	VAQCLVCVPWDARPPPAAPS	20 aa
109.	pep111	[71-90]	FRQVSCLKELVARVLQRLCE	20 aa
110.	pep112	[91-110]	RGAKNVLAFGFALLDGARGG	20 aa
111.	pep113	[111-130]	PPEAFTTSVRSYLPNTVTDA	20 aa
112.	pep114	[131-150]	LRGSGAWGLLLRRVGDDVLV	20 aa
113.	pep115	[151-170]	HLLARCALFVLVAPSCAYQV	20 aa
114.	pep116	[171-190]	CGPPLYQLGAATQARPPPHA	20 aa
115.	pep117	[191-210]	SGPRRRLGCERAWNHSVREA	20 aa
116.	pep118	[211-230]	GVPLGLPAPGARRRGGSASR	20 aa
117.	pep119	[231-250]	SLPLPKRPRRGAAPEPERTP	20 aa
118.	pep120	[251-270]	VGQGSWAHPGRTRGPSDRGF	20 aa
119.	pep121	[271-290]	CVVSPARPAEEATSLEGALS	20 aa
120.	pep122	[291-310]	GTRHSHPSVGRQHHAGPPST	20 aa
121.	pep123	[311-330]	SRPPRPWDTPCPPVYAETKH	20 aa
122.	pep124	[331-350]	FLYSSGDKEQLRPSFLLSSL	20 aa
123.	pep125	[351-370]	RPSLTGARRLVETIFLGSRP	20 aa
124.	pep126	[371-390]	WMPGTPRRLPRLPQRYWQMR	20 aa
125.	pep127	[391-410]	PLFLELLGNHAQCPYGVLLK	20 aa
126.	pep128	[411-430]	THCPLRAAVTPAAGVCAREK	20 aa
127.	pep129	[431-450]	PQGSVAAPEEEDTDPRRLVQ	20 aa
128.	pep130	[451-470]	LLRQHSSPWQVYGFVRACLR	20 aa
129.	pep131	[471-490]	RLVPPGLWGSRHNERRFLRN	20 aa
130.	pep132	[491-510]	TKKFISLGKHAKLSLQELTW	20 aa
131.	pep133	[511-530]	KMSVRDCAWLRRSPGVGCVP	20 aa
132.	pep134	[531-550]	AAEHRLREEILAKFLHWLMS	20 aa
133.	pep135	[551-570]	VYVVELLRSFFYVTETTFQK	20 aa
134.	pep136	[571-590]	NRLFFYRKSVWSKLQSIGIR	20 aa
135.	pep137	[591-610]	QHLKRVQLRELSEAEVRQHR	20 aa
136.	pep138	[611-630]	EARPALLTSRLRFIPKPDGL	20 aa
137.	pep139	[631-650]	RPIVNMDYVVGARTFRREKR	20 aa
138.	pep140	[651-670]	AERLTSRVKALFSVLNYERA	20 aa
139.	pep141	[671-690]	RRPGLLGASVLGLDDIHRAW	20 aa

序列編號	名稱	端粒酶中位置	序列	長度
140.	pep142	[691-710]	RTFVLRVRAQDPPPELYFVK	20 aa
141.	pep143	[711-730]	VDVTGAYDTIPQDRLTEVIA	20 aa
142.	pep144	[731-750]	SIIKPQNTYCVRRYAVVQKA	20 aa
143.	pep145	[751-770]	AHGHVRKAFKSHVSTLTDLQ	20 aa
144.	pep146	[771-790]	PYMRQFVAHLQETSPLRDAV	20 aa
145.	pep147	[791-810]	VIEQSSSLNEASSGLFDVFL	20 aa
146.	pep148	[811-830]	RFMCHHAVRIRGKSYVQCQG	20 aa
147.	pep149	[831-850]	IPQGSILSTLLCSLCYGDME	20 aa
148.	pep150	[851-870]	NKLFAGIRRDGLLLRLVDDF	20 aa
149.	pep151	[871-890]	LLVTPHLTHAKTFLRTLVRG	20 aa
150.	pep152	[891-910]	VPEYGCVVNLRKTVVNFPVE	20 aa
151.	pep153	[911-930]	DEALGGTAFVQMPAHGLFPW	20 aa
152.	pep154	[931-950]	CGLLLDTRTLEVQSDYSSYA	20 aa
153.	pep155	[951-970]	RTSIRASLTFNRGFKAGRNM	20 aa
154.	pep156	[971-990]	RRKLFGVLRLKCHSLFLDLQ	20 aa
155.	pep157	[991-1010]	VNSLQTVCTNIYKILLLQAY	20 aa
156.	pep158	[1011-1030]	RFHACVLQLPFHQQVWKNPT	20 aa
157.	pep159	[1031-1050]	FFLRVISDTASLCYSILKAK	20 aa
158.	pep160	[1051-1070]	NAGMSLGAKGAAGPLPSEAV	20 aa
159.	pep161	[1071-1090]	QWLCHQAFLLKLTRHRVTYV	20 aa
160.	pep162	[1091-1110]	PLLGSLRTAQTQLSRKLPGT	20 aa
161.	pep163	[1111-1132]	TLTALEAAANPALPSDFKTILD	22 aa
162.	端粒酶	[1-1132]	MPRAPRCRAVRSLLRSHYREVLPLATFVRR LGPQGWRLVQRGDPAAFRALVAQ CLVCVPWDARPPPAAPSFRQVSCLK ELVARVLQRLCERGAKNVLAFGFA LLDGARGGPPEAFTTSVRSYLPNTV TDALRGSGAWGLLLRRVGDDVLV HLLARCALFVLVAPSCAYQVCGPPL YQLGAATQARPPPHASGPRRRLGC ERAWNHSVREAGVPLGLPAPGARR	1132 aa

序列編號	名稱	端粒酶中位置	序列	長度
			RGGSASRSLPLPKRPRRGAAPEPER TPVGQGSWAHPGRTRGPSDRGFCV VSPARPAEEATSLEGALSGTRHSHP SVGRQHHAGPPSTSRPPRPWDTPCP PVYAETKHFLYSSGDKEQLRPSFLL SSLRPSLTGARRLVETIFLGSRPWMP GTPRRLPRLPQRYWQMRPLFLELLG NHAQCPYGVLLKTHCPLRAAVTPA AGVCAREKPQGSVAAPEEEDTDPR RLVQLLRQHSSPWQVYGFVRACLR RLVPPGLWGSRHNERRFLRNTKKFI SLGKHAKLSLQELTWKMSVRDCA WLRRSPGVGCVPAAEHRLREEILAK FLHWLMSVYVVELLRSFFYVTETTF QKNRLFFYRKSVWSKLQSIGIRQHL KRVQLRELSEAEVRQHREARPALLT SRLRFIPKPDGLRPIVNMDYVVGAR TFRREKRAERLTSRVKALFSVLNYE RARRPGLLGASVLGLDDIHRAWRT FVLRVRAQDPPPELYFVKVDVTGA YDTIPQDRLTEVIASIIKPQNTYCVR RYAVVQKAAHGHVRKAFKSHVST LTDLQPYMRQFVAHLQETSPLRDA VVIEQSSSLNEASSGLFDVFLRFMC HHAVRIRGKSYVQCQGIPQGSILSTL LCSLCYGDMENKLFAGIRRDGLLLR LVDDFLLVTPHLTHAKTFLRTLVRG VPEYGCVVNLRKTVVNFPVEDEAL GGTAFVQMPAHGLFPWCGLLLDTR TLEVQSDYSSYARTSIRASLTFNRGF KAGRNMRRKLFGVLRLKCHSLFLD LQVNSLQTVCTNIYKILLLQAYRFH ACVLQLPFHQQVWKNPTFFLRVISD	

序列編號	名稱	端粒酶中位置	序列	長度
			TASLCYSILKAKNAGMSLGAKGAA GPLPSEAVQWLCHQAFLLKLTRHR VTYVPLLGSLRTAQTQLSRKLPGTT LTALEAAANPALPSDFKTILD	
163.	pep1	[611-626]	EARPALLTSRLRFIPK	16 aa

【0060】 在本發明的一個實施例中，茲提供一種聚核苷酸，其編碼具抗發炎活性之胜肽。該聚核苷酸可編碼：包含序列編號：1 至序列編號：161 之至少一個胺基酸序列的胜肽、與上述序列具有80%以上的同源性之胜肽，或為上述胜肽之片段的胜肽。上述聚核苷酸能大量製造該等胜肽。例如，培育包括有編碼胜肽之聚核苷酸的載體可容許大量製造該等胜肽。

【0061】 本文所揭示的胜肽可包括：包含 80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、96%以上、97%以上、98%以上或 99%以上之同源性的胺基酸序列之胜肽。並且，本發明所揭示之胜肽可包括：包含序列編號：1 或其片段的胜肽，及具有超過 1 個轉型胺基酸(transformed amino acid)、超過 2 個轉型胺基酸、超過 3 個轉型胺基酸、超過 4 個轉型胺基酸、超過 5 個轉型胺基酸、超過 6 個轉型胺基酸或超過 7 個轉型胺基酸的胜肽。

【0062】 在本案說明書及申請專利範圍中，術語「同源性(homology)」及「序列相同度(sequence identity)」被用來可互換地指示兩個胺基酸(或若有關的話：核酸)序列之間的序列重疊程度。

【0063】 除非另外陳述，本文所用針對胜肽之術語「序列相同度」指的是依$(n_{ref} - n_{dif})\cdot 100/n_{ref}$計算之序列相同度，其中 n_{dif}是指當兩個序列對齊使得相等胺基酸的數目最大時，所述兩個序列中不

相等殘基(non-identical residue)的總數目，且其中 n_{ref} 是指該等序列中最短者的殘基數目。因此，DNA 序列 agtcagtc 與序列 aatcaatc 將具有 75%的序列相同度(n_{dif} = 2 且 n_{ref} = 8)。

【0064】 在某些實施例中，可藉由習用方法決定序列相同度，習用方法如：Smith 與 Waterman，1981，Adv. Appl. Math. 2:482；藉由相似度尋找方法(Pearson & Lipman，1988，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:2444)；使用 CLUSTAL W 演算法(Thompson 等人，1994，核酸 Res 22:467380)；藉由電腦化執行這些演算法(威斯康辛遺傳學軟體包(Wisconsin Genetics Software Package)中的 GAP、BESTFIT、FASTA 及 TFASTA，遺傳學電腦集團(Genetics Computer Group))等。也可使用 BLAST 演算法(Altschul 等人，1990，Mol. Biol. 215:403-10)，可透過國家生物技術資訊中心(National Center for Biotechnology Information)(www.ncbi.nlm.nih.gov/)獲得用於 BLAST 演算法的軟體。當使用任何上述演算法時，就「視窗(Window)」長度、間隔扣分(gap penalty)等使用預設參數。

【0065】 在本發明的一個實施例中，胺基酸序列的改變屬於胜肽之物理及化學特性的修飾。例如，可藉由增進胜肽的熱穩定性、改變基材特異性及改變最適 pH 來進行胺基酸轉型(transformation)。

【0066】 在本發明的一個實施例中，包含序列編號：1 至序列編號：161 之至少一個胺基酸序列的胜肽、包含與上述序列具有 80%以上的同源性之胺基酸序列的胜肽，或上述胜肽的胜肽片段較佳地

由 30 個或更少個胺基酸所形成。

【0067】 在本發明的一個實施例中，包含序列編號：1 至序列編號：161 之至少一者的胺基酸序列之胜肽、包含與上述序列具有 80%以上的同源性的胺基酸序列之胜肽，或上述胜肽的胜肽片段包含源自端粒酶(更特定言之，智人(*Homo sapiens*)的端粒酶)的胜肽。

【0068】 本文之術語「胺基酸(amino acid)」不僅包括可自然地整合成胜肽的 22 種標準胺基酸，也包括 D-異構物及轉型的胺基酸。因此，在本發明之特定實施例中，本文之胜肽包括具有 D-胺基酸的胜肽。另一方面，胜肽可包括非標準胺基酸，諸如那些經轉譯後修飾的胺基酸。轉譯後修飾的例子包括磷酸化、醣化(glycosylation)、醯化(包括乙醯化、肉荳蔻酸酯化(myristorylation)、棕櫚酸酯化(plamitoylation))、烷化、羧化、羥化、糖化(glycation)、生物素化、泛素化(ubiquitinylation)、化學特性的變性(例如，β-移除去亞醯胺作用(β-removing deimidation)、去醯胺作用(deamidation))及結構變型(例如，雙硫鍵得形成)。並且，也包括胺基酸的改變，胺基酸發生改變是起因於在以用於形成胜肽共軛物(peptide conjugate)的交聯劑進行的結合過程期間的化學反應。

【0069】 本文所揭示之胜肽可為已被辨識並從自然界來源分離出來的原生型(wild-type)胜肽。另一方面，當與序列編號：1 的胜肽片段比較時，本文所揭露的胜肽可為人工突變體，其包含一或多個被取代、被刪除及/或被插入的胺基酸。原生型多胜肽中的胺基酸變動－不僅在人工突變體－包含了不會影響蛋白質摺疊及/或活性的胺基酸保留性取代(conservative substitution)。保留性取代的例子屬

於由以下胺基酸所組成之群組：鹼性胺基酸(精胺酸、離胺酸及組胺酸)、酸性胺基酸(麩胺酸及天門冬胺酸)、極性胺基酸(麩醯胺酸及天門冬醯胺酸)、疏水性胺基酸(白胺酸、異白胺酸、纈胺酸及甲硫胺酸)、芳香族胺基酸(苯丙胺酸、色胺酸及酪胺酸)，及小型胺基酸(甘胺酸、丙胺酸、絲胺酸及蘇胺酸)。通常不會改變特定活性的胺基酸取代已為本發明所屬技術領域所知。最常發生的取代為 Ala/Ser、Val/Ile、Asp/Glu、Thr/Ser、Ala/Gly、Ala/Thr、Ser/Asn、Ala/Val、Ser/Gly、Tyr/Phe、Ala/Pro、Lys/Arg、Asp/Asn、Leu/Ile、Leu/Val、Ala/Glu、Asp/Gly，及相反的取代。保留性取代的另外實例列示於下表 2 中。

表 2

原始胺基酸	殘基取代範例	較佳殘基取代
Ala (A)	val；leu；ile	Val
Arg (R)	lys；gln；asn	Lys
Asn (N)	gln；his；asp；lys；arg	Gln
Asp (D)	glu；asn	Glu
Cys (C)	ser；ala	Ser
Gln (Q)	asn；glu	Asn
Glu (E)	asp；gln	Asp
Gly (G)	ala	Ala
His (H)	asn；gln；lys；arg	Arg
Ile (I)	leu；val；met；ala；phe；正白胺酸	Leu
Leu (L)	正白胺酸；ile；val；met；ala；phe	Ile
Lys (K)	arg；gln；asn	Arg
Met (M)	leu；phe；ile	Leu

Phe (F)	leu；val；ile；ala；tyr	Tyr
Pro (P)	ala	Ala
Ser (S)	thr	Thr
Thr (T)	ser	Ser
Trp (W)	tyr；phe	Tyr
Tyr (Y)	trp；phe ；thr；ser	Phe
Val (V)	ile；leu；met；phe；ala；正白胺酸	Leu

【0070】 可藉由依據下列功效選擇顯著不同的取代基來進行胜肽的生物特性之實質轉變：(a)在取代區域中維持多胜肽基幹結構(如片狀或螺旋狀三維結構)之功效；(b)維持目標區域中之分子的電荷或疏水性之功效；或(c)維持側鏈主體之功效。可藉由一般的側鏈特性將天然殘基分為以下群組：

【0071】 疏水性：正白胺酸、met、ala、val、leu、ile；

【0072】 中性親水性：cys、ser、thr；

【0073】 酸性：asp、glu；

【0074】 鹼性：asn、gln、his、lys、arg；

【0075】 影響鏈取向(chain orientation)的殘基：gly、pro；及

【0076】 芳香性：trp、tyr、phe。

【0077】 可藉由將以上分組的一員交換成不同的分組來進行非保留性取代。與維持胜肽的合適三維結構無關的任何半胱胺酸殘基典型地可被取代為絲胺酸，因而增加了分子的氧化穩定性，並可預防不適當的交聯。相反的，可藉由將(多個)半胱胺酸鍵結加入胜肽來增進穩定性。

【0078】 胜肽的胺基酸變異的型態變更屬於抗體醣化態樣改變。本文的術語「改變(change)」與碳水化合物殘基的刪除及/或不存在於胜肽內之至少一個經醣化殘基的加入有關。

【0079】 胜肽中的醣化為典型的 N-連結型(N-connected)或 O-連結型醣化。本文之術語「N-連結型(N-connected)」與碳水化合物殘基接附至天門冬醯胺酸殘基的側鏈有關。作為三胜肽序列，天門冬醯胺酸-X-絲胺酸及天門冬醯胺酸-X-蘇胺酸(其中 X 為除了脯胺酸之外的任何胺基酸)為碳水化合物殘基經由酵素作用而附接至天門冬醯胺酸側鏈之辨識序列。因此，有這些三胜肽序列中之一者存在於多胜肽中，便可創造出潛在的醣化位置。「O-連結型醣化」意指將糖 N-乙醯半乳糖胺(N-acetylgalactosamine)、半乳糖或木糖中之一者附接至羥基胺基酸(hydroxyl amino acid)。最典型的羥基胺基酸為絲胺酸或蘇胺酸，但也可使用 5-羥基脯胺酸或 5-羥基離胺酸。

【0080】 通常藉由改變胺基酸序列以含有上述三胜肽序列(用於 N-連結的醣化位置)來將醣化位置加入胜肽。可藉由將至少一個絲胺酸或蘇胺酸殘基加入至第一抗體序列，或藉由以彼等殘基取代(用於 O-連結的醣化位置)，來完成這些改變。

【0081】 在本發明的一個實施例中，聚核苷酸為核酸分子，所述核酸分子可為自然發生的或人工的 DNA 或 RNA 分子，無論是單股或雙股。核酸分子可為相同類型(例如，具有相同的核苷酸序列)的一或多個核酸，或不同類型的核酸。核酸分子包含一或多個 DNA、cDNA、誘導 DNA、RNA、siRNA、miRNA shRNA、stRNA、

snoRNA、snRNA PNA、反意寡聚物、質體及其它經修飾的核酸，但不限於彼等核酸。

【0082】 已知 HMGB1 蛋白為細胞激素。HMGB1 蛋白首先進行乙醯化並藉由外部刺激而移位至細胞質。接著 HMGB1 被分泌至細胞外，因而扮演著致炎細胞激素(inflammation-causing cytokine)的角色。因為當此作用導致一個人發炎時，HMGB1 蛋白自細胞分泌，且發炎疾病(如 Churg strauss 症候群、類風濕性關節炎及修格蘭氏症候群(Sjogren's syndrome))的患者將呈現升高的 HMGB1 血中濃度。因此，若即使在致炎刺激存在的情況下細胞核仍含有大量 HMGB1 時，暗示著 HMGB1 未被分泌離開細胞的事實，這意味著發炎受到抑制。

【0083】 在本發明的一個實施例中，當以包含序列編號：1 至序列編號：161 之任何一個胺基酸序列的胜肽處理細胞；以具有與上述序列有 80%以上的同源性之胺基酸序列的胜肽處理細胞；或以上述胜肽的片段處理細胞時，會增加細胞核內的 HMGB1 量。這代表上述胜肽具有卓越的發炎預防或抑制功效。

【0084】 並且，在本發明的特定實施例中，包含序列編號：1 至序列編號：161 之任何一個胺基酸序列的胜肽、具有與上述序列有 80%以上的同源性之胺基酸序列的胜肽，或上述胜肽的片段的優點在於：因為在細胞內的低毒性而具有高度可行性。

【0085】 在本發明中，「發炎疾病(inflammatory disease)」泛指以發炎為主因的任何疾病或因疾病所造成的發炎。詳言之，發炎疾病包括，但不限於：(1)普遍的或局部的發炎疾病(例如，過敏症；

免疫複合體疾病；乾草熱；過敏性休克；內毒素休克；惡病質、體溫過高；肉芽腫；或類肉瘤病)；(2)腸胃相關疾病(例如，闌尾炎；胃潰瘍；十二指腸潰瘍；腹膜炎；胰臟炎；潰瘍性結腸炎、急性結腸炎或缺血性結腸炎；膽管炎；膽囊炎、脂肪痢、肝炎、克隆氏症；或惠氏症)；(3)皮膚相關疾病(例如，牛皮癬；燒傷；曬傷；皮膚炎；蕁痲疹性疣或水皰)；(4)血管相關疾病(例如，脈管炎；血管炎；心內膜炎；動脈炎；動脈硬化；血栓靜脈炎；心包炎；充血性心臟衰竭；心肌炎；心肌缺血；結節性動脈周圍炎；週期性狹窄症；柏格氏症；或風濕熱)；(5)呼吸道疾病(例如，氣喘；會厭炎；支氣管炎；肺氣腫；鼻炎；囊性纖維化；間質性肺炎；COPD(慢性阻塞性肺病)；成人呼吸窘迫症候群；肺塵病；肺泡炎；細支氣管炎；咽炎；肋膜炎；或鼻竇炎)；(6)骨骼、關節、肌肉及結締組織相關疾病(例如，嗜伊紅性肉芽腫；關節炎；關節痛；骨髓炎；皮肌炎；筋膜炎；柏哲氏症；痛風；牙周病；類風濕性關節炎；重症肌無力症；僵直性脊椎炎；或滑膜炎)；(7)泌尿生殖系統失調(例如，附睪炎；陰道炎；前列腺炎；或尿道炎)；(8)中樞或周邊神經系統相關疾病(例如，阿茲海默氏症；腦膜炎；腦炎；多發性硬化症；腦梗塞；腦栓塞；格林-巴利症候群；神經炎；神經痛；脊椎損傷；麻痺；或葡萄膜炎)；(9)病毒(例如，流行性感冒；呼吸道融合病毒；HIV；B 型肝炎；C 型肝炎；或皰疹病毒)、感染症(例如，登革熱；或敗血症)、黴菌感染(例如，念珠菌症)；或細菌、寄生蟲及類似微生物感染(例如，瀰漫性菌血症；瘧疾；蟠尾絲蟲病；或阿米巴症)；(10)自體免疫疾病(例如，甲狀腺炎；紅斑性狼瘡；古巴士德氏症候

群；移植體排斥；移植體對抗宿主疾病；或糖尿病)；及(11)癌症或腫瘤疾病(例如，何杰金氏病)。

【0086】 數十年來，治療這些疾病的發炎成分已成為國際製藥工業的主要目標，且已開發出多種有用的治療劑。例子包括皮質類固醇(被設計來模擬皮質醇的功效之各種自然、半合成及合成的製劑，包括培尼皮質醇(prednisolone)、甲基培尼皮質醇(methylprednisolone)、地塞米松(dexamethasone)、貝他每松(betamethasone)、氟替卡松(fluticasone)等等)、環氧化酶抑制劑(非選擇性抑制劑或 cox-1 選擇性抑制劑二者，如吲哚美辛(indomethacin)、磺胺塞拉金(sulfasalzine)及乙醯水楊酸(aspirin)，且更近的還有 cox-2 選擇性抑制劑，如塞來考昔(celecoxib))、白三烯(leukotriene)阻斷劑(如孟魯司特(monteleukast))及抗-TNF(如經修飾的單株中和抗體，包括英夫利昔單抗(infliximab) (Remicade™)及阿達木單抗(adalimumab) (Humira™)、TNF 受器融合蛋白，如依那西普(etanercept) (Enbrel™)，還有小分子 TNF-α 合成抑制劑如沙利竇邁(thalidomide))。

【0087】 在本發明的一個實施例中，茲提供一種抗發炎成分，其包含胜肽作為活性成分。該胜肽包含序列編號：1 至序列編號：161 中之至少一個胺基酸序列；該胜肽與上述序列具有 80%以上的同源性；或該胜肽為上述胜肽的片段。

【0088】 在本發明的一個實施例中，抗發炎成分可含有 0.1 μg/mg 至 1 mg/mg，特別地 1 μg/mg 至 0.5 mg/mg，更特別地 10

μg/mg 至 0.1 mg/mg 的包含序列編號：1 至序列編號：161 中之至少一者的胺基酸序列之胜肽、包含與上述序列具有 80%以上的同源性的胺基酸序列之胜肽，或上述胜肽之胜肽片段。當含有上述範圍的胜肽時，可滿足該成分的所有安全性及穩定性，且就成本效應而言為適當的。

【0089】 在本發明的一個實施例中，該成分可應用在所有動物，包括人類、狗、雞、豬、牛、羊、天竺鼠及猴子。

【0090】 在本發明的一個實施例中，茲提供用於以活性成分治療或預防發炎疾病的醫藥成分，所述活性成分包含：由選自序列編號：1 至序列編號：161 之胺基酸序列所組成之胜肽、包含與上述序列具有 80%以上的同源性之胺基酸序列的胜肽，或序列編號：1 的胜肽片段。在本發明的一個實施例中，藥學成分可透過如口服、直腸、經皮、靜脈內、肌肉內、腹膜內、骨髓內、硬膜上或皮下等方式給藥。

【0091】 口服給藥的形式可為，但不限於，錠劑、丸劑、軟式或硬式膠囊、顆粒、粉末、溶液或乳化液。非口服給藥的形式可為，但不限於，注射劑、滴劑、乳液、軟膏、凝膠、乳霜、懸浮液、乳化液、栓劑、貼片或噴劑。

【0092】 在本發明的一個實施例中，若有需要的話，醫藥成分可含有添加劑，如稀釋劑、賦形劑、潤滑劑、結合劑、崩解劑、緩衝劑、分散劑、表面活性劑、著色劑、芳香劑或甜味劑。在本發明的一個實施例中，可由本案技術領域中的工業之習用方法來製造醫藥成分。

【0093】 在本發明的一個實施例中，可根據患者的年齡、性別、體重、病理及狀態、給藥途徑或開處方者的判斷來改變醫藥成分中的活性成分。可在本案所屬技術領域中之習知技藝者的水平內根據這些因素來決定劑量，舉例而言，每日劑量可為，但不限於，每日每公斤 0.1 μg 至每日每公斤 1 g，特別為每日每公斤 1 μg 至每日每公斤 10 mg，更特別為每日每公斤 10 μg 至每日每公斤 1 mg，更特別為每日每公斤 50 μg 至每日每公斤 100 μg。在本發明的一個實施例中，可以，但不限於，每天 1 至 3 次給予醫藥成分。

【0094】 在本發明的一個實施例中，茲提供用於改善或防止皮膚發炎的皮膚外用成分。該皮膚外用成分可含有活性成分，該活性成分為：包含來自序列編號：1 至序列編號：161 中之胺基酸序列的胜肽；包含與上述序列具有 80%以上之同源性的胺基酸序列之胜肽；或上述胜肽之胜肽片段。

【0095】 在本發明的另一個實施例中，茲提供用以改善或防止皮膚發炎的化妝品成分。化妝品成分可包含活性成分，該活性成分為：包含選自序列編號：1 至序列編號：161 之胺基酸序列的胜肽、包含與上述序列具有 80%以上的同源性之胺基酸序列的胜肽，或上述胜肽的胜肽片段。

【0096】 在本發明的一個實施例中，可提供適於局部施用(topical application)的所有型式之外用成分或化妝品成分。例如，可提供溶液、藉由將油相分散於水中所獲得的乳液、藉由將水分散於油相中所獲得的乳液、懸浮液、固體、凝膠、粉末、糊劑

(paste)、泡沫或氣溶膠等型式。這些形式可藉由本技術領域中之產業的習用法來製造。

【0097】 在本發明的一個實施例中，在無損於主要功效的程度內，化妝品成分可包括可如預期般增進主要功效的其它成份。在本發明的一個實施例中，化妝品成分可額外地包括：保濕劑、軟化劑、表面活性劑、UV 吸收劑、防腐劑、殺真菌劑、抗氧化劑、pH 調節劑、有機或無機色素、芳香劑、冷卻劑或止汗劑。所屬領域中的習知技術者可在無損本發明的目的及功效的程度內決定上述成份的配方比例，且基於化妝品成分的總重量的配方比例可為 0.01 至 5 重量%，特別是 0.01 至 3 重量%。

【0098】 在本發明的一個實施例中，提供用於預防或抑制發炎的食品成分。食品成分可含有活性成分，該活性成分為：包含選自序列編號：1 至序列編號：161 之胺基酸序列的胜肽；包含與上述序列具有 80%以上之同源性的胺基酸序列之胜肽；或上述胜肽的胜肽片段。

【0099】 在本發明的一個實施例中，食品成分可形成，例如，但不限於，顆粒、粉末、液體及固體型式。除了活性成分之外，可用由本案所屬技術領域中的習知技藝者適當地選擇的相關工業中常用的成分來形成上述各型式，且可用其它成分來增加功效。

【0100】 本案所屬技術領域中的習知技藝者可決定上述活性成分之劑量，且每日劑量的例子可為每天每公斤 1 μg 至每天每公斤 10 mg，更特別地為每天每公斤 10 μg 至每天每公斤 1 mg，更特別地為

每天每公斤 50 μg 至每天每公斤 100 μg，但不限於這些數量而可依照年齡、健康狀態、併發症及其它多種因素而改變。

【0101】 在本發明的一個實施例中，茲提供以包含選自序列編號：1 至序列編號：161 中之胺基酸序列的胜肽、包含與上述序列具有 80%以上的同源性的胺基酸序列之胜肽，或上述胜肽的胜肽片段來預防或治療發炎疾病的用途。

【0102】 在本發明的一個實施例中，茲提供以施用上述胜肽至患者來預防或治療發炎疾病的方法。

【0103】 在本發明的一個實施例中，茲提供用於預防或治療發炎疾病的套組。該套組可含有：具抗發炎活性的胜肽或包含該胜肽之成分，其中該胜肽包含序列編號：1 至序列編號：161 中之任何一個胺基酸序列、與上述序列具有 80%以上之同源性的胜肽，或者該胜肽為上述胜肽的片段；以及包括給藥劑量、給藥途徑、給藥頻率及該胜肽或成分之標示中之至少一者的說明書。

【0104】 本文所用的術語意在用來描述實施例，而非用來限制本發明。在前面沒有數字的術語並非用來限制量，而是用來顯示所使用的術語可能超過一項。術語「包括」、「具有」、「由…構成」及「包含」應作開放性解釋(即，「包括但不限於」)。

【0105】 提及數字範圍是用來代替指名該範圍內的個別數字，因此除非特別指明，各個數字可被解讀為本文所整合之個別的數字。所有範圍的終值皆包括在該範圍內，且可被單獨結合。

【0106】 除非在內容中有另外註記或明顯牴觸，否則可以合適的順序進行本文所述的所有方法。除非包括於申請專利範圍中，否

則任一個實施例及所有實施例，或範例語言(如，使用「類~(like~)」者)的使用是為了更清楚地描述本發明，而非限制本發明的範疇。在申請專利範圍以外的本文的任何語言不應被解讀為本發明的必然。除非另外界定，本文所用的技術性及科學性術語的意思應該普遍為本發明所屬技術領域中的習知技藝者所了解。

【0107】 本發明的較佳實施例為本案發明人已知用於進行本發明的最佳模式。在閱讀前文對較佳實施例中之變化例的陳述後，所屬技術領域中的習知技藝者應能清楚本發明。本案發明人希望所屬技術領域中的習知技藝者可充分使用該等變化例，且本發明可以本文所列的方式以外的其它方式實施。因此，本發明，在專利法允許下，包括其等效例及變化例，而本發明的重點陳述於隨附申請專利範圍中。此外，除非另有清楚陳述或於內文中產生牴觸，否則上述組成分的任何組合內的所有可能變化例皆包括在本發明中。儘管藉由示範性實施例來說明並示意本發明，所屬技術領域中的習知技藝者將可充分了解在不悖離本發明之精神及範疇下，可有由以下申請專利範圍所界定的多種形式及細節上的變化。

【0108】 已知會從發炎細胞釋出腫瘤壞死因子(Tumor necrosis factor；TNF)，特別是 TNF-α，並造成多種細胞毒性反應、免疫反應及發炎反應。已知 TNF-α 涉及許多發炎與自體免疫疾病的發生及延長，且當 TNF-α 被釋出而進入血液並同步作用時，會進一步導致嚴重的敗血症和敗血性休克。因為 TNF-α 為與活體的免疫系統廣泛相關的因子，所以目前積極進行抑制 TNF-α 之製劑的開發。可藉由生物性合成不活化形式的 TNF-α，且受到蛋白酶的剪切而變成活化

形式；負責上述活動的酵素稱作腫瘤壞死因子轉化酵素(tumor necrosis factor-converting enzyme；TACE)。因此，抑制此 TACE 的物質可治療、改善或防止歸因於 TNF-α 的疾病、病理狀態、異常狀態、疑難、不利的症狀等。

【0109】 高遷移率族 1 (High-mobility group box 1；HMGB1)蛋白以高濃度存在於胸腺、淋巴結、睪丸中，且存在胎兒肝臟中，且不存在於肝臟及腦細胞中，通常存在於細胞核內。所述 HMGB1 蛋白具有由 A-box、B-box 及 C-端部所組成的 3 個域段(domain)。

【0110】 Tracey 等人於 1999 年報導指出 HMGB1 蛋白扮演著可誘導發炎的細胞激素的角色，且所述 HMGB1 的發炎誘導機制是藉由外部刺激導致 HMGB1 的乙醯化，並接著自細胞核移動進入細胞質。此後，已知 HMGB1 會被分泌至細胞外，或被分泌至壞死的細胞外(Bonaldi T 等人，EMBO J，(22)5551-60，2003)。

【0111】 可藉由圖式、以下的實例及實驗來進一步描述本發明，所述圖式、實例及實驗僅為闡明本發明的特定實施例之目的，且無論如何都不應被解釋為對本發明之範疇的限制。

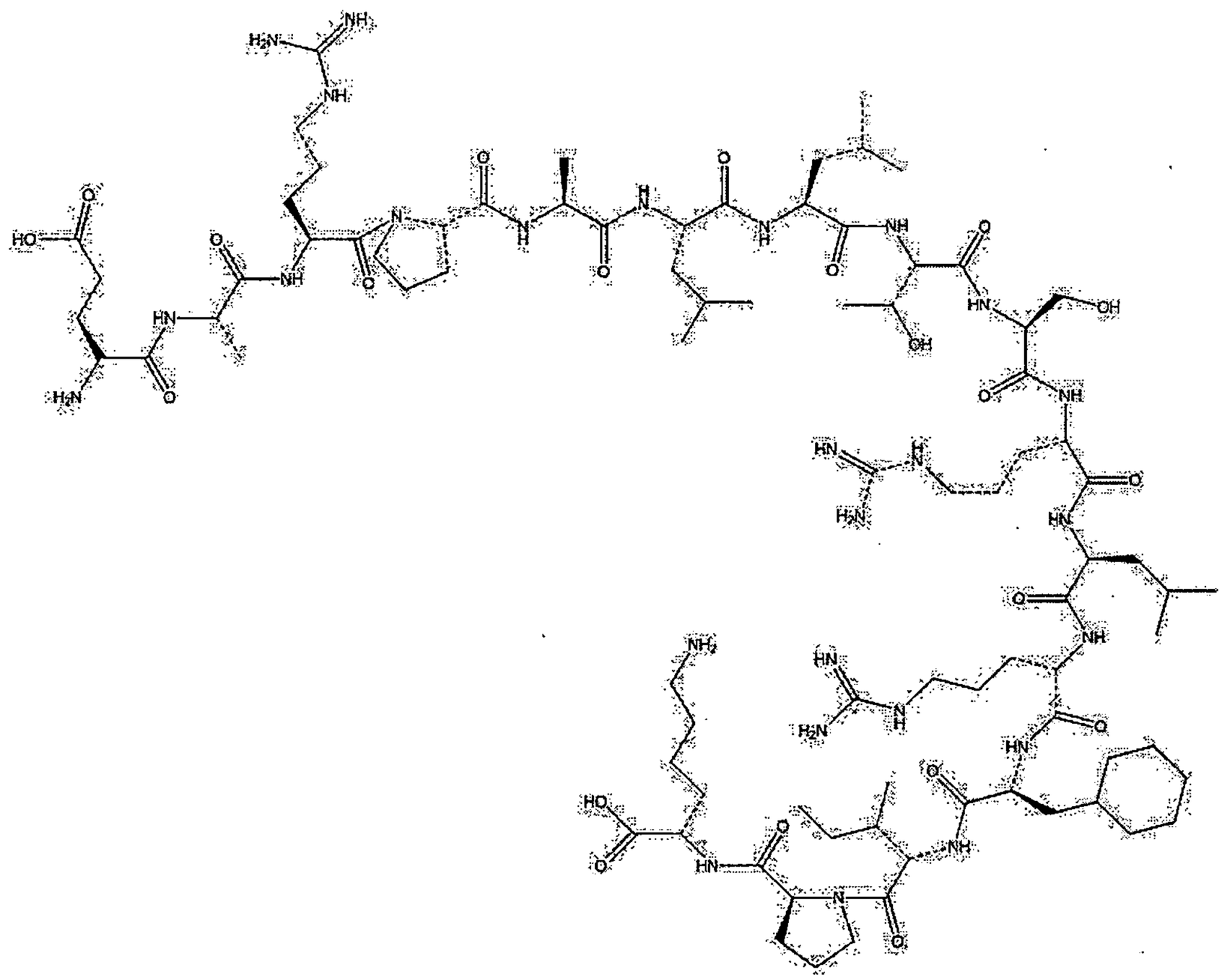
【0112】 **實例 1**

【0113】 *PEP-1 的合成及 PEP-1 (序列編號：1)的抗發炎活性之測量*

【0114】 **實驗 1：合成 PEP-1(序列編號：163)**

【0115】 合成由 16 個胺基酸組成具有如下所示之化學結構 1 的胜肽，該胜肽具有源自人類端粒酶的序列，即序列編號：163 (PEP-1)：

<化學結構 1>



【0116】 可根據現有的固相胜肽合成方法來合成序列編號：163 (PEP-1)。詳言之，可透過 Fmoc 固相胜肽合成、SPPS、使用 ASP48S (Peptron, Inc.，Daejeon，ROK)，藉由從 C-端耦合各胺基酸來合成胜肽。所使用的該些胜肽(該些胜肽位於 C-端的第一個胺基酸被附接至樹脂)如下：

NH_2-Lys(Boc)-2-chloro-三苯甲基樹脂

NH_2-Ala-2-chloro-三苯甲基樹脂

NH_2-Arg(Pbf)-2-chloro-三苯甲基樹脂

【0117】 用於合成胜肽的所有胺基酸材料的 N-端受到 Fmoc 保護，且胺基酸殘基受到可溶解於酸中的 Trt、Boc、t-Bu (三級丁酯

(t-butylester))、Pbf (2,2,4,6,7-五甲基二氫-苯并呋喃-5-磺醯基(2,2,4,6,7-pentamethyl dihydro-benzofuran-5-sulfonyl))保護。例如：

Fmoc-Ala-OH、Fmoc-Arg(Pbf)-OH、Fmoc-Glu(OtBu)-OH、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Ile-OH、Fmoc-Phe-OH、Fmoc-Ser(tBu)-OH、Fmoc-Thr(tBu)-OH、Fmoc-Lys(Boc)-OH、Fmoc-Gln(Trt)-OH、Fmoc-Trp(Boc)-OH、Fmoc-Met-OH、Fmoc-Asn(Trt)-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH、Fmoc-Ahx-OH、Trt-巯乙酸(Trt-Mercaptoacetic acid)。

【0118】 可使用 HBTU[2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-六氟化磷酸四甲銨(2-(1H-Benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetamethylaminium hexafluorophosphate)]/HOBt [N-羥苯并三唑(N-Hydroxybenzotriazole)]/NMM [4-甲基嗎啉(4-Methylmorpholine)]作為耦合試劑。在 20%的 DMF 中，使用哌啶(piperidine)移除 Fmoc。為了從殘基移除保護或為了將合成的胜肽從樹脂分離，可使用切割雞尾酒配方(cleavage cocktail) [TFA (三氟乙酸)/TIS (三異丙基矽烷(triisopropylsilane))/EDT (乙二硫醇(ethanedithiol))/H_2O=92.5/2.5/2.5/2.5]。

【0119】 可藉由使用固相鷹架(solid phase scaffold)結合以下製程來合成胜肽：以胺基酸保護成分所保護的胺基酸起始、分別使對應的胺基酸反應、以溶劑洗滌並去保護，及重複該製程。在從樹脂切下合成的胜肽之後，以 HPLC 純化合成的胜肽，並以 MS 驗證合成狀況，並接著冷凍乾燥。

【0120】 PEP 1的特定合成製程描述如下。

【0121】 1)耦合

將 NH_2-Lys(Boc)-2-氯-三苯甲基樹脂所保護的胺基酸(8 當量)融化，且耦合劑 HBTU(8 當量)/HOBt(8 當量)/NMM(16 當量)加入 DMF 內，接著使反應在室溫下進行 2 小時，接著依序以 DMF、MeOH 及 DMF 洗滌。

【0122】 2)Fmoc 去保護

將 20%的哌啶加入 DMF 中並於室溫下進行 5 分鐘的反應 2 次，接著依序以 DMF、MeOH 及 DMF 洗滌。

【0123】 3)藉由重覆進行反應 1 及 2 來製造胜肽的基本架構。

【0124】 4)切割：將切割雞尾酒(Cleavage Cocktail)加入完全合成的胜肽，並自樹脂分離胜肽。

【0125】 5)將冷卻的乙醚加入所獲得的混合物內，並接著使用離心來沉澱聚集的胜肽。

【0126】 6)在藉由 Prep-HPLC 純化之後，藉由 LC/MS 確認分子量，並冷凍乾燥以產生粉末形式的胜肽。

【0127】 **實驗 2：PEP 1 的抗發炎活性測量**

【0128】 **細胞株培養**

【0129】 於 37°C 下，伴隨著 5%的 CO_2，將來自韓國細胞庫(Korea Cell Bank)的 Raw 264.7 巨噬細胞(KCBL，40071)維持在含有 10%的胎牛血清(FBS；Gibco Laboratories)、100 單位/mL 的鏈黴素及青黴素(Gibco Laboratories)的杜貝可氏改良之伊格氏培養基(Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM)；PAA，奧地利)

中。以 1 × 10^6 個細胞/mL 的密度將 Raw 264.7 細胞播種至 96 孔盤內並隔夜培育。

【0130】 次日，以新鮮培養基取代上述培養基，並將 5ug/mL 的胜肽(以實例 1 的實驗 1 所述方式獲得)加入細胞。在以胜肽進行 30 分鐘的細胞培育後，加入 50 uL 的 LPS (達 1 ug/mL 的最終濃度)，且培育細胞達額外的 24 小時。以 1 ug/mL 脂多醣(LPS；Sigma，USA)處理誘導發炎反應的實驗樣本，並以磷酸緩衝鹽水(PBS；pH 7.2)處理對照樣本。將來自各實驗條件的上清液樣本收集於 eppendorf 管中，並執行進一步分析。

【0131】 **實驗 2-1：分析 NO 量**

【0132】 可使用格里斯試劑系統(Griess reagent system)(Promega，USA)測量 Raw 264.7 細胞(1 × 10^6 個細胞/ml)中之一氧化氮(NO)的量。50 μl 的培養基加入 96 孔盤，接著加入相同量的 Griess 試劑 I (NED)溶液及 Griess 試劑 II (苯磺胺(Sulfaniliamide)溶液)。在以該等試劑培育細胞 10 分鐘之後，在 30 分鐘內使用微盤分析儀(Molecular Devices，USA)測量 540 nm 波長下的光學密度。可使用亞硝酸鈉的標準曲線(0~100 μM)來計算 NO 的濃度。

【0133】 如以下表 3 所示，以 LPS 刺激細胞會增加 NO 的表現，但在以 LPS 與 Pep1 共同處理的情況中，上述 NO 的表現量降低了。NO 是在發炎期間所產生的，且這樣的結果顯示出 Pep1 降低達對照組的 65%之 NO 量，因而有力地支持了 Pep1 的抗發炎功效。

【0134】 **表 3：人類端粒酶衍生之 PEP 1 的抗發炎功效測量**

試驗樣本	NO 表現量佔對照組	降低的 NO 表現量

		的(%)	(%)
PBS		0	-
LPS	PBS	100	0
1ug/mL	PEP 1 (0.5ug/mL)	35	65

【0135】 **實驗 2-2：細胞激素抑制功效的分析**

【0136】 為了研究 PEP1 對產生促發炎細胞激素的抑制功效，以濃度 5 μg/mL 的 PEP 1 預先處理受濃度 1 μg/mL 的 LPS 所刺激的 RAW 264.7 細胞，並進一步培育細胞達 24 小時。收集含有細胞培養基的上清液樣本，並使用 ELISA 套組(eBioscience，San Diego)分析細胞激素的量。

【0137】 以 100 uL 的捕捉抗體(在塗佈緩衝液中稀釋至製造商的科學實驗計劃所建議的濃度)塗佈 96 孔盤在 4°C 下隔夜。接著，在清洗該盤 5 次之後，將 200 uL 的分析稀釋劑加入各孔，並於室溫下培育 1 小時以進行阻斷。在以清洗緩衝液清洗各孔 5 次之後，將細胞培養樣本或各細胞激素標準蛋白質樣本稀釋，並將 100 uL 的各細胞培養樣本或各細胞激素標準蛋白質樣本加入各孔內。在 4 °C 下隔夜培育含有該等樣本的該盤。接著，在以清洗緩衝液清洗該盤 5 次之後，加入 100 uL 與抗生物素(avidin)共軛的二次抗體，並在室溫下培育 1 小時。

【0138】 在以二次抗體培育之後，清洗該盤 5 次，並在室溫下以 100 uL 的抗生物素-HRP (BD Bioscience)培育 30 分鐘。在清洗該盤 7 次之後，加入 100 uL 的 TMB 溶液(Pierce)並在室溫下培育

15 分鐘。藉由在各孔中加入 50 μl 的 2N H_2SO_4 來停止反應。使用微盤分析儀測量 450 nm 波長下的光學密度。可藉由使用 SPSS 程式的 ANOVA 程序之差異分析來進行統計分析，並使用鄧肯氏多變域測試(Duncan's multiple range test)來驗證分析之間的顯著性。

【0139】 **實驗 2-3：IL-6 分泌測量**

【0140】 如下表 4 所示，單獨以 LPS 處理會增加細胞激素 IL-6 (介白素-6)分泌。然而，以 LPS 與 PEP-1 共同處理顯示出促發炎細胞激素 IL-6 分泌量的減少。更重要地，在以 PEP-1 處理之後，促發炎細胞激素分泌的量減少超過 70%，這象徵著 Pep1 的強大抗發炎功效。

【0141】 **表 4：由 PEP-1 抑制細胞激素 IL-6 生成**

試驗樣本		細胞激素 IL-6 生成	
		對照組的%	抑制%
PBS		0	-
LPS 1ug/ml	PBS	100	0
	PEP 1 (5ug/ml)	28	72

【0142】 **實驗 2-4：HMGB1、TNF-α、COX-2 表現抑制**

【0143】 可藉由西方墨點法分析來測定蛋白質表現量。以 PBS 清洗在含 PEP-1 培養基中所生長的細胞，以 0.05%的胰蛋白-EDTA 處理，並藉由離心來收集。將收集的細胞溶解在適當體積的分解緩衝液中。藉由離心來丸粒化細胞內的碎屑，並藉由 SDS-聚丙烯醯胺凝膠電泳分離來自各樣本的等量蛋白質。將分離出來的蛋白質轉移至硝化纖維膜(Schleicherand Schuell，Keene，NH，USA)，接著

對各種蛋白質進行抗體專一性測試。以 ECL (增強的化學發光)溶液(Amersham Life Science Corp.，Arlington Heights，IL，USA)培育硝化纖維膜；將硝化纖維膜暴露於 X 光；並根據 X 光膜上顯示的曝光程度分析蛋白質表現量。

【0144】 進行西方墨點法分析來測定 Ppep1 對細胞激素蛋白質表現的抑制功效。如下表 5 所示，以 LPS 刺激細胞會增加細胞激素(HMGB1、TNF-α 及 COX)的表現。然而，若以 LPS 和 Pep1 二者處理細胞的話，可減少上述促發炎細胞激素的表現量。結果顯示以 Pep1 進行處理可減少超過 70%的促發炎細胞激素量，因而提供了有力的證據支持 Pep1 的抗發炎功效。

【0145】 **表 5：Pep1 對促發炎細胞激素表現量的抑制功效測量**

試驗樣本		細胞激素表現量(染色帶強度(band intensity)) 對照組的%		
		HMGB1	TNF -a	COX-2
PBS		-	-	-
LPS 1ug/ml	PBS	100	100	100
	PEP 1 (5ug/ml)	30	25	22

【0146】 **實例 2**

【0147】 *PEP RIA 系列(序列編號 1 至 161)胜肽的 TNF-α 抑制功效*

【0148】 根據實例 1 的結果(其中序列編號：1 (PEP1)具有 TNF-α 抑制功效)，進行使用序列編號：1 至 161 之胜肽的實驗，以

確認它們的 TNF-α 抑制功效。可使用與上述實例 1 中相同的方法(用於合成 PEP1 的方法)，但加入不同的胺基酸，來合成序列編號：1 至 161 之胜肽。

【0149】 **實驗 1：細胞培養**

【0150】 使用 Biocoll 分離溶液(Biocoll Separating Solution)(Biochrom AG，Berlin，Germany)從收集自健康對象的血液樣本(50 ml)中的 PBMC (周邊血液單核細胞)層分離出來。在含有 20%的人類血清之 RPMI 1640 培養基中滋養收集到的 PBMC 達 30 分鐘，並接著將 PBMC 轉移到塗佈有人類血清的 100-mm 聚苯乙烯細胞培養盤，並在培養箱中於 37 °C 及 5%的 CO^2 下培育 2 小時。使用冷卻的 PBS 使單核球自培養盤底部脫離，並以 RPMI 1640 培養基(補充有青黴素-鏈黴素；100 mg/ml，及人類血清；20%)在 96 孔盤中隔夜培育單核球，以達到每孔 1×10^5 個細胞的數目。

【0151】 **實驗 2：PBMC-衍生之單核球中之 TNF-α 抑制功效分析**

【0152】 進行 ELISA 以瞭解 PEP RIA 系列的胜肽如何影響 TNF-α 的量。在 96 孔盤中培育 PBMC-衍生之單核球，以達到每孔 1×10^5 個細胞的數目，並接著以 LPS (脂多醣；10 ng/ml，Sigma)處理達 2 小時。將 OPTI-MEM 培養基加入以 PBS 清洗 3 次後的單核球，以誘導細胞飢餓達 1 小時，拿出 4 μM 的胜肽來培育 2 小時。共有三個陰性對照組。第一組不以任何物質作處理。第二組以雌激素(在這個實驗中，使用雌二醇作為一類的雌激素)作處理。第三組則是以 LPS (10 ng/ml)或以 LPS (10 ng/ml)加上雌激素(20 nM)作處

理。使用已確認具有 TNF-α 抑制活性的 PEP1 作為陽性對照組，以測量 TNF-α 抑制活性。在培育後，依照 ELISA 套組手冊(R&D，Minneapolis，MN，USA)來測量 TNF-α。定量方法的細節可見於實例 1 的實驗 2.2。

【0153】 使用上文所陳述之方法，以篩選具 TNF-α 抑制功效的胜肽。以 LPS (10 ng/ml)，其為內毒素，刺激 PBMC-衍生之單核球 2 小時，並藉由加入 OPTI-MEM 誘導 PBMC-衍生之單核球飢餓達 1 小時。隨後，以 4 uM 的 161 種胜肽處理並培養 2 小時。使用 ELISA 測量細胞培養基中之 TNF-α 的量，並藉由與陰性對照組及陽性對照組比較來篩選具 TNF-α 抑制功效的胜肽(第 1 至 16 圖)。

【0154】 以下為相較於對照組(僅以 LPS 處理)顯示出 TNF-α 抑制功效的胜肽：序列編號：1 至序列編號：6、序列編號：9、序列編號：11、序列編號：14 至 21、序列編號：23 至序列編號：37、序列編號：39 至序列編號：44、序列編號：47 至序列編號：53、序列編號：55 至序列編號：61、序列編號：63 至序列編號：82、序列編號：84 至序列編號：94、序列編號：96、序列編號：99 至序列編號：104、序列編號：107 至序列編號：109、序列編號：115、序列編號：116、序列編號：120 至序列編號：122、序列編號：124、序列編號：129 至序列編號：133、序列編號：142 至序列編號：144、序列編號：146、序列編號：148、序列編號：149 及序列編號：155 至序列編號：159。

【0155】 此外，以下為相較於以 LPS 及雌激素處理的組別顯示出 TNF-α 抑制功效的胜肽：序列編號：15 至序列編號：18、序列編

號：23 至序列編號：27、序列編號：29、序列編號：31 至序列編號：34、序列編號：39 至序列編號：41、序列編號：47、序列編號:48、序列編號：51 至序列編號：53、序列編號：55 至序列編號：58、序列編號：61、序列編號：65 至序列編號：68、序列編號：70、序列編號：73 至序列編號：79、序列編號：81、序列編號：82、序列編號：84 至序列編號：87、序列編號：90 至序列編號：94、序列編號：96、序列編號：99、序列編號：101 至序列編號：104、序列編號：107 至序列編號：109、序列編號：120、序列編號：121、序列編號：129 至序列編號：132、序列編號：142 至序列編號：144、序列編號：146、序列編號：148、序列編號：149 及序列編號：157 至序列編號：159。

【0156】 實驗 3：胜肽影響 THP1 細胞株中之 TNF-α 量的分析

【0157】 使用 THP-1 細胞株(American Type Culture Collection (ATCC)，Manassas，VA，USA)進行實驗，THP-1 細胞株為人類急性單核白血球(human acute monocytic leukemia)。

【0158】 在 96 孔盤中以 RPMI 1640 培養基培育 THP-1 細胞 24 小時而達到每孔 1×10^5 個細胞的數量，隨後加入 100 uM 的 PMA (巴豆醇-12-十四烷酸酯-13-乙酸酯(phorbol 12-myristate 13-acetate))用以將 THP-1 細胞分化成巨噬細胞。在藉由 PMA 將 THP-1 分化成巨噬細胞一天之後，以 LPS 處理 2 小時候洗掉。使細胞飢餓 1 小時後接著進行 PEP1 處理。

【0159】 以 LPS(脂多醣；10 ng/ml，Sigma)處理藉由 PMA 所分化的 THP-1 細胞 2 小時，接著以 PBS 清洗 2 次。將 OPTI-MEM

培養基加入細胞，以誘導細胞飢餓達一小時，且 1 μM 的 161 個胜肽被去除並培育一小時。在培育後，藉由使用 ELISA 套組測量 TNF-α 的量，並篩選出可降低 TNF-α 的量之胜肽(第 17 至 35 圖)。

【0160】 結果顯示，相較於僅以 LPS 處理的對照組而言，序列編號：1 至序列編號：5、序列編號：7、序列編號：9、序列編號：10、序列編號：12、序列編號：13、序列編號：15、序列編號：17 至序列編號：27、序列編號：29、序列編號：30、序列編號：32 至序列編號：53、序列編號：55 至序列編號：60、序列編號：67、序列編號：68、序列編號：70、序列編號：72 至序列編號：82、序列編號：84 至序列編號：92、序列編號：94、序列編號：99 至序列編號：112、序列編號：114、序列編號：127 至序列編號：144、序列編號：146、序列編號：148、序列編號：149、序列編號：151 及序列編號：153 至序列編號：161 的胜肽可降低 TNF-α 的量。

【0161】 此外，序列編號：1 至序列編號：5、序列編號：7、序列編號：9、序列編號：10、序列編號：12、序列編號：13、序列編號：15、序列編號：17 至序列編號：23、序列編號：25 至序列編號：27、序列編號：29、序列編號：30、序列編號：33 至序列編號：43、序列編號：156、序列編號：157 及序列編號：159 被選作可相較於以 LPS 及雌激素處理的組別而言降低 TNF-α 之表現量的胜肽。

【0162】 **實例 3**

【0163】 *胜肽(序列編號：1 至 161)透過類澱粉-β 蛋白(amyloid-β protein)對發炎的功效*

【0164】 HMGB1 首先進行乙醯化並藉由外部刺激而移位至細胞質。接著 HMGB1 被分泌至細胞外，因而扮演著致炎細胞激素的角色。因為當此作用導致一個人發炎時，HMGB1 蛋白自細胞分泌，且發炎疾病(如 Churg strauss 症候群、類風濕性關節炎及修格蘭氏症候群)的患者將呈現升高的 HMGB1 血中濃度。因此，若即使在致炎刺激存在的情況下細胞核仍含有大量 HMGB1 時，暗示著 HMGB1 未被分泌離開細胞的事實，這意味著發炎受到抑制。

【0165】 **實驗 1：細胞培養**

【0166】 將在預塗佈有聚-l-離胺酸(Sigma，Saint Louis，MO，USA)的 100 mm 培養皿(Corning，PA，USA)上之 RPMI 1640 培養基(GIBCO，Grand Island，NY，USA)中生長的未分化 PC12 細胞(ATCC，Rockville，MD，USA)維持在生長對數期(logarithmic-phase)，所述 RPMI 1640 培養基含有 10%的熱去活化(heat-inactivated)之馬血清、5%的熱去活化之胎牛血清、100 單位/ml 的青黴素及 100g/ml 的鏈黴素。在具有 5%的 CO^2 之加濕氣氛中，於 37 ºC 下培育培養物。使培養物生長到 50%密集度後，在含有 1 mM EDTA 之無 Ca^{2+}/Mg^{2+} 漢克氏平衡鹽溶液(Hank's balanced salt solution)中收或細胞。以每個 100 mm 培養皿 1×10^6 個細胞的密度將將細胞分盤，並培育 24 小時。就神經分化而言，PC12 細胞受到血清飢餓 12 小時(RPMI 1640 培養基，其含有 100 單位/ml 的青黴素及 100 g/ml 的鏈黴素，而無馬血清或胎牛血清)；其後，在無血清培養基中維持細胞。兩天之後，以新鮮無血清培養基取代前述培養基。第三天，將 NGF (50 ng/ml，Sigma，Saint

Louis，MO，USA)加入培養基，並再維持培養物 3 天。在分化後，以 20 μM 類澱粉-β 加上數種濃度[0 μM(對照)、1 μM、10 μM 及 50 μM]的胜肽培育 nPC12 細胞達 48 小時。

【0167】 **實驗 2：西方墨點法分析**

【0168】 藉由西方墨點法分析 HMGB1 的量。簡言之，5×10^6 個細胞在冷的 PBS 中洗滌兩次，並在分解緩衝液[50 mM Tris (pH 8.0)、150 mM NaCl、0.02%疊氮化鈉、0.2% SDS、100 μg/ml 苯甲基磺醯化氟(PMSF)、50 μl/ml 抑肽酶(aprotinin)、1% Igepal 630、100 mM NaF、0.5%去氧膽酸鈉(sodium deoxy choate)、0.5 mM EDTA、0.1 mM EGTA]中於冰上培養 10 分鐘；藉由在 2000 x *g* 下離心 10 分鐘使未破裂的細胞及細胞核成丸粒，並藉由在 10,000 x *g* 下離心以澄清溶胞產物。所使用的抗體為：抗-HMGB1 (1:1000，Cell Signaling，Beverly，MA，USA)及抗-β-微管蛋白 (1:1000，Cell Signaling，Beverly，MA，USA)。以含有 0.05% Tween-20 (TBST)的三羥甲基氨基甲烷緩衝鹽水(Tris-buffered saline)洗滌濾膜，並接著使用 HRP 標記之抗-兔子抗體(Amersham Pharmacia Biotech，Piscataway，NJ，USA)處理濾膜，隨後進行 ECL 針測(Amersham Pharmacia Biotech)。以影像分析儀(GE Healthcare，ImageQuant LAS 4000)來定量墨點。

【0169】 根據西方墨點法分析的結果，選擇可在細胞中產生 HMGB1 堆積的胜肽。第 36 至 108 圖為所選胜肽的西方墨點法結果。在這些圖中，使用微管蛋白來確認蛋白質表現。所選擇的胜肽之序列如下：

【0170】 序列編號：1、序列編號：2、序列編號：4、序列編號：6、序列編號：7、序列編號：8、序列編號：9、序列編號：10、序列編號：12、序列編號：14、序列編號：15、序列編號：17、序列編號：18、序列編號：20、序列編號：22、序列編號：23、序列編號：24、序列編號：25、序列編號：26、序列編號：27、序列編號：28、序列編號：29、序列編號：30、序列編號：33、序列編號：34、序列編號：35、序列編號：36、序列編號：37、序列編號：38、序列編號：39、序列編號：40、序列編號：41、序列編號：42、序列編號：44、序列編號：45、序列編號：52、序列編號：57、序列編號：60、序列編號：61、序列編號：62、序列編號：64、序列編號：65、序列編號：67、序列編號：68、序列編號：69、序列編號：91、序列編號：99、序列編號：100、序列編號：104、序列編號：106、序列編號：107、序列編號：108、序列編號：109、序列編號：111、序列編號：112、序列編號：115、序列編號：117、序列編號：118、序列編號：119、序列編號：120、序列編號：122、序列編號：124、序列編號：125、序列編號：126、序列編號：129、序列編號：130、序列編號：131、序列編號：132、序列編號：135、序列編號：146、序列編號：151、序列編號：154 以及序列編號：156。

【符號說明】

【0171】 無

【生物材料寄存】

【0172】 國內寄存資訊 (請依寄存機構、日期、號碼順序註記)

無

【０１７３】　國外寄存資訊（請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記）

無

【序列表】

<110> 默沙東克斯&凱爾有限公司、金商在

<120> 抗發炎胜肽及包含其之成分

<150> KR 10-2012-0079096
<151> 2012-07-20

<150> KR 10-2012-0089161
<151> 2012-08-14

<150> KR 10-2012-0089162
<151> 2012-08-14

<150> KR 10-2012-0089167
<151> 2012-08-14

<150> KR 10-2012-0104144
<151> 2012-09-19

<150> KR 10-2012-0104207
<151> 2012-09-19

<160> 163

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 30
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1

Ala Leu Phe Ser Val Leu Asn Tyr Glu Arg Ala Arg Arg Pro Gly Leu
1 5 10 15

Leu Gly Ala Ser Val Leu Gly Leu Asp Asp Ile His Arg Ala
20 25 30

<210> 2
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 2

Ser Val Leu Asn Tyr Glu Arg Ala Arg Arg Pro Gly Leu Leu Gly
1 5 10 15

<210> 3
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 3

Gly Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu Gly Leu
1 5 10

<210> 4
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 4

Ala Leu Leu Thr Ser Arg Leu Arg Phe Ile
1 5 10

<210> 5
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 5

Arg Pro Ala Leu Leu Thr Ser Arg Leu
1 5

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 6

Arg Leu Thr Ser Arg Val Lys Ala Leu
1 5

<210> 7
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 7

Arg Thr Phe Val Leu Arg Val Arg Ala Gln Asp Pro Pro Pro Glu
1 5 10 15

<210> 8
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 8

Arg Leu Thr Ser Arg Val Lys Ala Leu Phe Ser Val Leu Asn Tyr
1 5 10 15

<210> 9
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 9

Ala Glu Arg Leu Thr Ser Arg Val Lys Ala Leu Phe Ser Val Leu
1 5 10 15

<210> 10
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 10

Tyr Glu Arg Ala Arg Arg Pro Gly Leu
1 5

<210> 11
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 11

Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu Gly Leu
1 5

<210> 12
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 12

Val Leu Gly Leu Asp Asp Ile His Arg Ala
1 5 10

<210> 13
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 13

Gly Ala Ser Val Leu Gly Leu Asp Asp Ile
1 5 10

<210> 14
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 14

Ala Leu Phe Ser Val Leu Asn Tyr Glu Arg
1 5 10

<210> 15
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 15

Ser Val Leu Asn Tyr Glu Arg Ala Arg Arg
1 5 10

<210> 16
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 16

Ser Val Leu Gly Leu Asp Asp Ile His Arg
1 5 10

<210> 17
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 17

Phe Ser Val Leu Asn Tyr Glu Arg Ala Arg
1 5 10

<210> 18
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 18

Asn Tyr Glu Arg Ala Arg Arg Pro Gly Leu
1 5 10

<210> 19
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 19

Tyr Glu Arg Ala Arg Arg Pro Gly Leu Leu
1 5 10

<210> 20
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 20

Arg Pro Gly Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu
1 5 10

<210> 21
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 21

Glu Arg Ala Arg Arg Pro Gly Leu Leu
1 5

<210> 22
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 22

Val Leu Gly Leu Asp Asp Ile His Arg
1 5

<210> 23
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 23

Ser Val Leu Asn Tyr Glu Arg Ala Arg
1 5

<210> 24
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 24

Val Leu Asn Tyr Glu Arg Ala Arg Arg
1 5

<210> 25
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 25

Ala Arg Arg Pro Gly Leu Leu Gly Ala
1 5

<210> 26
<211> 9
<212> PRT
<213> 鼠

<400> 26

Pro Gly Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu
1 5

<210> 27
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 27

Arg Arg Pro Gly Leu Leu Gly Ala Ser
1 5

<210> 28
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 28

Ala Leu Phe Ser Val Leu Asn Tyr Glu
1 5

<210> 29
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 29

Gly Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu Gly
1 5

<210> 30
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 30

Ser Val Leu Gly Leu Asp Asp Ile His
1 5

<210> 31
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 31

Glu Arg Ala Arg Arg Pro Gly Leu
1 5

<210> 32
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 32

Ala Arg Arg Pro Gly Leu Leu Gly
1 5

<210> 33
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 33

Gly Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu
1 5

<210> 34
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 34

Arg Ala Arg Arg Pro Gly Leu Leu
1 5

<210> 35
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 35

Leu Gly Ala Ser Val Leu Gly Leu
1 5

<210> 36
<211> 15
<212> PRT
<213> 鼠

<400> 36

Val Thr Glu Thr Thr Phe Gln Lys Asn Arg Leu Phe Phe Tyr Arg
1 5 10 15

<210> 37
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 37

Leu Phe Phe Tyr Arg Lys Ser Val Trp Ser Lys Leu Gln Ser Ile
1 5 10 15

<210> 38
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 38

Lys Leu Gln Ser Ile Gly Ile Arg Gln His Leu Lys Arg Val Gln
1 5 10 15

<210> 39
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 39

Glu Ala Glu Val Arg Gln His Arg Glu Ala Arg Pro Ala Leu Leu
1 5 10 15

<210> 40
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 40

Arg Pro Ala Leu Leu Thr Ser Arg Leu Arg Phe Ile Pro Lys Pro
1 5 10 15

<210> 41
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 41

Phe Ile Pro Lys Pro Asp Gly Leu Arg Pro Ile Val Asn Met Asp
1 5 10 15

<210> 42
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 42

Arg Thr Phe Arg Arg Glu Lys Arg Ala Glu Arg Leu Thr Ser Arg
1 5 10 15

<210> 43
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 43

Leu Asp Asp Ile His Arg Ala Trp Arg Thr Phe Val Leu Arg Val
1 5 10 15

<210> 44
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 44

Phe Val Leu Arg Val Arg Ala Gln Asp Pro Pro Pro Glu Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 45
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 45

Pro Gln Asp Arg Leu Thr Glu Val Ile Ala Ser Ile Ile Lys Pro
1 5 10 15

<210> 46
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 46

Lys Ser Val Trp Ser Lys Leu Gln Ser Ile Gly Ile Arg Gln His
1 5 10 15

<210> 47
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 47

Leu Lys Arg Val Gln Leu Arg Glu Leu Ser Glu Ala Glu Val Arg Gln
1 5 10 15

<210> 48
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 48

Met Pro Arg Ala Pro Arg Cys Arg Ala Val Arg Ser Leu Leu Arg Ser
1 5 10 15

His Tyr Arg Glu
20

<210> 49
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 49

Val Leu Pro Leu Ala Thr Phe Val Arg Arg Leu Gly Pro Gln Gly Trp
1 5 10 15

Arg Leu Val Gln
20

<210> 50
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 50

Arg Gly Asp Pro Ala Ala Phe Arg Ala Leu Val Ala Gln Cys Leu Val
1 5 10 15

Cys Val Pro Trp
20

<210> 51
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 51

Asp Ala Arg Pro Pro Pro Ala Ala Pro Ser Phe Arg Gln Val Ser Cys

1 5 10 15

Leu Lys Glu Leu
20

<210> 52
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 52

Val Ala Arg Val Leu Gln Arg Leu Cys Glu Arg Gly Ala Lys Asn Val
1 5 10 15

Leu Ala Phe Gly
20

<210> 53
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 53

Phe Ala Leu Leu Asp Gly Ala Arg Gly Gly Pro Pro Glu Ala Phe Thr
1 5 10 15

Thr Ser Val Arg
20

<210> 54
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 54

Ser Tyr Leu Pro Asn Thr Val Thr Asp Ala Leu Arg Gly Ser Gly Ala
1 5 10 15

Trp Gly Leu Leu
20

<210> 55
<211> 20
<212> PRT

<213> 智人

<400> 55

Leu Arg Arg Val Gly Asp Asp Val Leu Val His Leu Leu Ala Arg Cys
1 5 10 15

Ala Leu Phe Val
20

<210> 56
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 56

Leu Val Ala Pro Ser Cys Ala Tyr Gln Val Cys Gly Pro Pro Leu Tyr
1 5 10 15

Gln Leu Gly Ala
20

<210> 57
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 57

Ala Thr Gln Ala Arg Pro Pro Pro His Ala Ser Gly Pro Arg Arg Arg
1 5 10 15

Leu Gly Cys Glu
20

<210> 58
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 58

Arg Ala Trp Asn His Ser Val Arg Glu Ala Gly Val Pro Leu Gly Leu
1 5 10 15

Pro Ala Pro Gly
20

<210> 59
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 59

Ala Arg Arg Arg Gly Gly Ser Ala Ser Arg Ser Leu Pro Leu Pro Lys
1 5 10 15

Arg Pro Arg Arg
20

<210> 60
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 60

Gly Ala Ala Pro Glu Pro Glu Arg Thr Pro Val Gly Gln Gly Ser Trp
1 5 10 15

Ala His Pro Gly
20

<210> 61
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 61

Arg Thr Arg Gly Pro Ser Asp Arg Gly Phe Cys Val Val Ser Pro Ala
1 5 10 15

Arg Pro Ala Glu
20

<210> 62
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 62

Glu Ala Thr Ser Leu Glu Gly Ala Leu Ser Gly Thr Arg His Ser His

1 5 10 15

Pro Ser Val Gly
20

<210> 63
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 63

Arg Gln His His Ala Gly Pro Pro Ser Thr Ser Arg Pro Pro Arg Pro
1 5 10 15

Trp Asp Thr Pro
20

<210> 64
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 64

Cys Pro Pro Val Tyr Ala Glu Thr Lys His Phe Leu Tyr Ser Ser Gly
1 5 10 15

Asp Lys Glu Gln
20

<210> 65
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 65

Leu Arg Pro Ser Phe Leu Leu Ser Ser Leu Arg Pro Ser Leu Thr Gly
1 5 10 15

Ala Arg Arg Leu
20

<210> 66
<211> 20
<212> PRT

<213> 智人

<400> 66

Val Glu Thr Ile Phe Leu Gly Ser Arg Pro Trp Met Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Arg Arg Leu Pro
20

<210> 67
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 67

Arg Leu Pro Gln Arg Tyr Trp Gln Met Arg Pro Leu Phe Leu Glu Leu
1 5 10 15

Leu Gly Asn His
20

<210> 68
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 68

Ala Gln Cys Pro Tyr Gly Val Leu Leu Lys Thr His Cys Pro Leu Arg
1 5 10 15

Ala Ala Val Thr
20

<210> 69
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 69

Pro Ala Ala Gly Val Cys Ala Arg Glu Lys Pro Gln Gly Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Pro Glu Glu
20

<210> 70
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 70

Glu Asp Thr Asp Pro Arg Arg Leu Val Gln Leu Leu Arg Gln His Ser
1 5 10 15

Ser Pro Trp Gln
20

<210> 71
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 71

Val Tyr Gly Phe Val Arg Ala Cys Leu Arg Arg Leu Val Pro Pro Gly
1 5 10 15

Leu Trp Gly Ser
20

<210> 72
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 72

Arg His Asn Glu Arg Arg Phe Leu Arg Asn Thr Lys Lys Phe Ile Ser
1 5 10 15

Leu Gly Lys His
20

<210> 73
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 73

Ala Lys Leu Ser Leu Gln Glu Leu Thr Trp Lys Met Ser Val Arg Asp

1 5 10 15

Cys Ala Trp Leu
20

<210> 74
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 74

Arg Arg Ser Pro Gly Val Gly Cys Val Pro Ala Ala Glu His Arg Leu
1 5 10 15

Arg Glu Glu Ile
20

<210> 75
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 75

Leu Ala Lys Phe Leu His Trp Leu Met Ser Val Tyr Val Val Glu Leu
1 5 10 15

Leu Arg Ser Phe
20

<210> 76
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 76

Phe Tyr Val Thr Glu Thr Thr Phe Gln Lys Asn Arg Leu Phe Phe Tyr
1 5 10 15

Arg Lys Ser Val
20

<210> 77
<211> 20
<212> PRT

<213> 智人

<400> 77

Trp Ser Lys Leu Gln Ser Ile Gly Ile Arg Gln His Leu Lys Arg Val
1 5 10 15

Gln Leu Arg Glu
20

<210> 78
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 78

Leu Ser Glu Ala Glu Val Arg Gln His Arg Glu Ala Arg Pro Ala Leu
1 5 10 15

Leu Thr Ser Arg
20

<210> 79
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 79

Leu Arg Phe Ile Pro Lys Pro Asp Gly Leu Arg Pro Ile Val Asn Met
1 5 10 15

Asp Tyr Val Val
20

<210> 80
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 80

Gly Ala Arg Thr Phe Arg Arg Glu Lys Arg Ala Glu Arg Leu Thr Ser
1 5 10 15

Arg Val Lys Ala
20

<210> 81
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 81

Leu Phe Ser Val Leu Asn Tyr Glu Arg Ala Arg Arg Pro Gly Leu Leu
1 5 10 15

Gly Ala Ser Val
20

<210> 82
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 82

Leu Gly Leu Asp Asp Ile His Arg Ala Trp Arg Thr Phe Val Leu Arg
1 5 10 15

Val Arg Ala Gln
20

<210> 83
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 83

Asp Pro Pro Pro Glu Leu Tyr Phe Val Lys Val Asp Val Thr Gly Ala
1 5 10 15

Tyr Asp Thr Ile
20

<210> 84
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 84

Pro Gln Asp Arg Leu Thr Glu Val Ile Ala Ser Ile Ile Lys Pro Gln

1 5 10 15

Asn Thr Tyr Cys
20

<210> 85
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 85

Val Arg Arg Tyr Ala Val Val Gln Lys Ala Ala His Gly His Val Arg
1 5 10 15

Lys Ala Phe Lys
20

<210> 86
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 86

Ser His Val Ser Thr Leu Thr Asp Leu Gln Pro Tyr Met Arg Gln Phe
1 5 10 15

Val Ala His Leu
20

<210> 87
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 87

Gln Glu Thr Ser Pro Leu Arg Asp Ala Val Val Ile Glu Gln Ser Ser
1 5 10 15

Ser Leu Asn Glu
20

<210> 88
<211> 20
<212> PRT

<213> 智人

<400> 88

Ala Ser Ser Gly Leu Phe Asp Val Phe Leu Arg Phe Met Cys His His
1 5 10 15

Ala Val Arg Ile
20

<210> 89
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 89

Arg Gly Lys Ser Tyr Val Gln Cys Gln Gly Ile Pro Gln Gly Ser Ile
1 5 10 15

Leu Ser Thr Leu
20

<210> 90
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 90

Leu Cys Ser Leu Cys Tyr Gly Asp Met Glu Asn Lys Leu Phe Ala Gly
1 5 10 15

Ile Arg Arg Asp
20

<210> 91
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 91

Gly Leu Leu Leu Arg Leu Val Asp Asp Phe Leu Leu Val Thr Pro His
1 5 10 15

Leu Thr His Ala
20

<210> 92
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 92

Lys Thr Phe Leu Arg Thr Leu Val Arg Gly Val Pro Glu Tyr Gly Cys
1 5 10 15

Val Val Asn Leu
20

<210> 93
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 93

Arg Lys Thr Val Val Asn Phe Pro Val Glu Asp Glu Ala Leu Gly Gly
1 5 10 15

Thr Ala Phe Val
20

<210> 94
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 94

Gln Met Pro Ala His Gly Leu Phe Pro Trp Cys Gly Leu Leu Leu Asp
1 5 10 15

Thr Arg Thr Leu
20

<210> 95
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 95

Glu Val Gln Ser Asp Tyr Ser Ser Tyr Ala Arg Thr Ser Ile Arg Ala

1 5 10 15

Ser Leu Thr Phe
20

<210> 96
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 96

Asn Arg Gly Phe Lys Ala Gly Arg Asn Met Arg Arg Lys Leu Phe Gly
1 5 10 15

Val Leu Arg Leu
20

<210> 97
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 97

Lys Cys His Ser Leu Phe Leu Asp Leu Gln Val Asn Ser Leu Gln Thr
1 5 10 15

Val Cys Thr Asn
20

<210> 98
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 98

Ile Tyr Lys Ile Leu Leu Leu Gln Ala Tyr Arg Phe His Ala Cys Val
1 5 10 15

Leu Gln Leu Pro
20

<210> 99
<211> 20
<212> PRT

<213> 智人

<400> 99

Phe His Gln Gln Val Trp Lys Asn Pro Thr Phe Phe Leu Arg Val Ile
1 5 10 15

Ser Asp Thr Ala
20

<210> 100
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 100

Ser Leu Cys Tyr Ser Ile Leu Lys Ala Lys Asn Ala Gly Met Ser Leu
1 5 10 15

Gly Ala Lys Gly
20

<210> 101
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 101

Ala Ala Gly Pro Leu Pro Ser Glu Ala Val Gln Trp Leu Cys His Gln
1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu
20

<210> 102
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 102

Lys Leu Thr Arg His Arg Val Thr Tyr Val Pro Leu Leu Gly Ser Leu
1 5 10 15

Arg Thr Ala Gln
20

<210> 103
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 103

Thr Gln Leu Ser Arg Lys Leu Pro Gly Thr Thr Leu Thr Ala Leu Glu
1 5 10 15

Ala Ala Ala Asn
20

<210> 104
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 104

Pro Ala Leu Pro Ser Asp Phe Lys Thr Ile Leu Asp
1 5 10

<210> 105
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 105

Met Pro Arg Ala Pro Arg Cys Arg Ala Val
1 5 10

<210> 106
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 106

Arg Ser Leu Leu Arg Ser His Tyr Arg Glu Val Leu Pro Leu Ala Thr
1 5 10 15

Phe Val Arg Arg
20

<210> 107

<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 107

Leu Gly Pro Gln Gly Trp Arg Leu Val Gln Arg Gly Asp Pro Ala Ala
1 5 10 15

Phe Arg Ala Leu
20

<210> 108
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 108

Val Ala Gln Cys Leu Val Cys Val Pro Trp Asp Ala Arg Pro Pro Pro
1 5 10 15

Ala Ala Pro Ser
20

<210> 109
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 109

Phe Arg Gln Val Ser Cys Leu Lys Glu Leu Val Ala Arg Val Leu Gln
1 5 10 15

Arg Leu Cys Glu
20

<210> 110
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 110

Arg Gly Ala Lys Asn Val Leu Ala Phe Gly Phe Ala Leu Leu Asp Gly
1 5 10 15

Ala Arg Gly Gly
20

<210> 111
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 111

Pro Pro Glu Ala Phe Thr Thr Ser Val Arg Ser Tyr Leu Pro Asn Thr
1 5 10 15

Val Thr Asp Ala
20

<210> 112
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 112

Leu Arg Gly Ser Gly Ala Trp Gly Leu Leu Leu Arg Arg Val Gly Asp
1 5 10 15

Asp Val Leu Val
20

<210> 113
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 113

His Leu Leu Ala Arg Cys Ala Leu Phe Val Leu Val Ala Pro Ser Cys
1 5 10 15

Ala Tyr Gln Val
20

<210> 114
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 114

Cys Gly Pro Pro Leu Tyr Gln Leu Gly Ala Ala Thr Gln Ala Arg Pro
1 5 10 15

Pro Pro His Ala
20

<210> 115
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 115

Ser Gly Pro Arg Arg Arg Leu Gly Cys Glu Arg Ala Trp Asn His Ser
1 5 10 15

Val Arg Glu Ala
20

<210> 116
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 116

Gly Val Pro Leu Gly Leu Pro Ala Pro Gly Ala Arg Arg Arg Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ala Ser Arg
20

<210> 117
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 117

Ser Leu Pro Leu Pro Lys Arg Pro Arg Arg Gly Ala Ala Pro Glu Pro
1 5 10 15

Glu Arg Thr Pro
20

<210> 118

<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 118

Val Gly Gln Gly Ser Trp Ala His Pro Gly Arg Thr Arg Gly Pro Ser
1 5 10 15

Asp Arg Gly Phe
20

<210> 119
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 119

Cys Val Val Ser Pro Ala Arg Pro Ala Glu Glu Ala Thr Ser Leu Glu
1 5 10 15

Gly Ala Leu Ser
20

<210> 120
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 120

Gly Thr Arg His Ser His Pro Ser Val Gly Arg Gln His His Ala Gly
1 5 10 15

Pro Pro Ser Thr
20

<210> 121
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 121

Ser Arg Pro Pro Arg Pro Trp Asp Thr Pro Cys Pro Pro Val Tyr Ala
1 5 10 15

Glu Thr Lys His
20

<210> 122
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 122

Phe Leu Tyr Ser Ser Gly Asp Lys Glu Gln Leu Arg Pro Ser Phe Leu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu
20

<210> 123
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 123

Arg Pro Ser Leu Thr Gly Ala Arg Arg Leu Val Glu Thr Ile Phe Leu
1 5 10 15

Gly Ser Arg Pro
20

<210> 124
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 124

Trp Met Pro Gly Thr Pro Arg Arg Leu Pro Arg Leu Pro Gln Arg Tyr
1 5 10 15

Trp Gln Met Arg
20

<210> 125
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 125

Pro Leu Phe Leu Glu Leu Leu Gly Asn His Ala Gln Cys Pro Tyr Gly
1 5 10 15

Val Leu Leu Lys
20

<210> 126
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 126

Thr His Cys Pro Leu Arg Ala Ala Val Thr Pro Ala Ala Gly Val Cys
1 5 10 15

Ala Arg Glu Lys
20

<210> 127
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 127

Pro Gln Gly Ser Val Ala Ala Pro Glu Glu Glu Asp Thr Asp Pro Arg
1 5 10 15

Arg Leu Val Gln
20

<210> 128
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 128

Leu Leu Arg Gln His Ser Ser Pro Trp Gln Val Tyr Gly Phe Val Arg
1 5 10 15

Ala Cys Leu Arg
20

<210> 129

<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 129

Arg Leu Val Pro Pro Gly Leu Trp Gly Ser Arg His Asn Glu Arg Arg
1 5 10 15

Phe Leu Arg Asn
20

<210> 130
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 130

Thr Lys Lys Phe Ile Ser Leu Gly Lys His Ala Lys Leu Ser Leu Gln
1 5 10 15

Glu Leu Thr Trp
20

<210> 131
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 131

Lys Met Ser Val Arg Asp Cys Ala Trp Leu Arg Arg Ser Pro Gly Val
1 5 10 15

Gly Cys Val Pro
20

<210> 132
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 132

Ala Ala Glu His Arg Leu Arg Glu Glu Ile Leu Ala Lys Phe Leu His
1 5 10 15

Trp Leu Met Ser
20

<210> 133
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 133

Val Tyr Val Val Glu Leu Leu Arg Ser Phe Phe Tyr Val Thr Glu Thr
1 5 10 15

Thr Phe Gln Lys
20

<210> 134
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 134

Asn Arg Leu Phe Phe Tyr Arg Lys Ser Val Trp Ser Lys Leu Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gly Ile Arg
20

<210> 135
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 135

Gln His Leu Lys Arg Val Gln Leu Arg Glu Leu Ser Glu Ala Glu Val
1 5 10 15

Arg Gln His Arg
20

<210> 136
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 136

Glu Ala Arg Pro Ala Leu Leu Thr Ser Arg Leu Arg Phe Ile Pro Lys
1 5 10 15

Pro Asp Gly Leu
20

<210> 137
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 137

Arg Pro Ile Val Asn Met Asp Tyr Val Val Gly Ala Arg Thr Phe Arg
1 5 10 15

Arg Glu Lys Arg
20

<210> 138
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 138

Ala Glu Arg Leu Thr Ser Arg Val Lys Ala Leu Phe Ser Val Leu Asn
1 5 10 15

Tyr Glu Arg Ala
20

<210> 139
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 139

Arg Arg Pro Gly Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu Gly Leu Asp Asp Ile
1 5 10 15

His Arg Ala Trp
20

<210> 140

<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 140

Arg Thr Phe Val Leu Arg Val Arg Ala Gln Asp Pro Pro Pro Glu Leu
1 5 10 15

Tyr Phe Val Lys
20

<210> 141
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 141

Val Asp Val Thr Gly Ala Tyr Asp Thr Ile Pro Gln Asp Arg Leu Thr
1 5 10 15

Glu Val Ile Ala
20

<210> 142
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 142

Ser Ile Ile Lys Pro Gln Asn Thr Tyr Cys Val Arg Arg Tyr Ala Val
1 5 10 15

Val Gln Lys Ala
20

<210> 143
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 143

Ala His Gly His Val Arg Lys Ala Phe Lys Ser His Val Ser Thr Leu
1 5 10 15

Thr Asp Leu Gln
20

<210> 144
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 144

Pro Tyr Met Arg Gln Phe Val Ala His Leu Gln Glu Thr Ser Pro Leu
1 5 10 15

Arg Asp Ala Val
20

<210> 145
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 145

Val Ile Glu Gln Ser Ser Ser Leu Asn Glu Ala Ser Ser Gly Leu Phe
1 5 10 15

Asp Val Phe Leu
20

<210> 146
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 146

Arg Phe Met Cys His His Ala Val Arg Ile Arg Gly Lys Ser Tyr Val
1 5 10 15

Gln Cys Gln Gly
20

<210> 147
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 147

Ile Pro Gln Gly Ser Ile Leu Ser Thr Leu Leu Cys Ser Leu Cys Tyr
1 5 10 15

Gly Asp Met Glu
20

<210> 148
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 148

Asn Lys Leu Phe Ala Gly Ile Arg Arg Asp Gly Leu Leu Leu Arg Leu
1 5 10 15

Val Asp Asp Phe
20

<210> 149
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 149

Leu Leu Val Thr Pro His Leu Thr His Ala Lys Thr Phe Leu Arg Thr
1 5 10 15

Leu Val Arg Gly
20

<210> 150
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 150

Val Pro Glu Tyr Gly Cys Val Val Asn Leu Arg Lys Thr Val Val Asn
1 5 10 15

Phe Pro Val Glu
20

<210> 151

<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 151

Asp Glu Ala Leu Gly Gly Thr Ala Phe Val Gln Met Pro Ala His Gly
1 5 10 15

Leu Phe Pro Trp
20

<210> 152
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 152

Cys Gly Leu Leu Leu Asp Thr Arg Thr Leu Glu Val Gln Ser Asp Tyr
1 5 10 15

Ser Ser Tyr Ala
20

<210> 153
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 153

Arg Thr Ser Ile Arg Ala Ser Leu Thr Phe Asn Arg Gly Phe Lys Ala
1 5 10 15

Gly Arg Asn Met
20

<210> 154
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 154

Arg Arg Lys Leu Phe Gly Val Leu Arg Leu Lys Cys His Ser Leu Phe
1 5 10 15

Leu Asp Leu Gln
20

<210> 155
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 155

Val Asn Ser Leu Gln Thr Val Cys Thr Asn Ile Tyr Lys Ile Leu Leu
1 5 10 15

Leu Gln Ala Tyr
20

<210> 156
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 156

Arg Phe His Ala Cys Val Leu Gln Leu Pro Phe His Gln Gln Val Trp
1 5 10 15

Lys Asn Pro Thr
20

<210> 157
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 157

Phe Phe Leu Arg Val Ile Ser Asp Thr Ala Ser Leu Cys Tyr Ser Ile
1 5 10 15

Leu Lys Ala Lys
20

<210> 158
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 158

Asn Ala Gly Met Ser Leu Gly Ala Lys Gly Ala Ala Gly Pro Leu Pro
1 5 10 15

Ser Glu Ala Val
20

<210> 159
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 159

Gln Trp Leu Cys His Gln Ala Phe Leu Leu Lys Leu Thr Arg His Arg
1 5 10 15

Val Thr Tyr Val
20

<210> 160
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 160

Pro Leu Leu Gly Ser Leu Arg Thr Ala Gln Thr Gln Leu Ser Arg Lys
1 5 10 15

Leu Pro Gly Thr
20

<210> 161
<211> 22
<212> PRT
<213> 智人

<400> 161

Thr Leu Thr Ala Leu Glu Ala Ala Ala Asn Pro Ala Leu Pro Ser Asp
1 5 10 15

Phe Lys Thr Ile Leu Asp
20

<210> 162

<211> 1132
<212> PRT
<213> 智人

<400> 162

Met Pro Arg Ala Pro Arg Cys Arg Ala Val Arg Ser Leu Leu Arg Ser
1 5 10 15

His Tyr Arg Glu Val Leu Pro Leu Ala Thr Phe Val Arg Arg Leu Gly
20 25 30

Pro Gln Gly Trp Arg Leu Val Gln Arg Gly Asp Pro Ala Ala Phe Arg
35 40 45

Ala Leu Val Ala Gln Cys Leu Val Cys Val Pro Trp Asp Ala Arg Pro
50 55 60

Pro Pro Ala Ala Pro Ser Phe Arg Gln Val Ser Cys Leu Lys Glu Leu
65 70 75 80

Val Ala Arg Val Leu Gln Arg Leu Cys Glu Arg Gly Ala Lys Asn Val
85 90 95

Leu Ala Phe Gly Phe Ala Leu Leu Asp Gly Ala Arg Gly Gly Pro Pro
100 105 110

Glu Ala Phe Thr Thr Ser Val Arg Ser Tyr Leu Pro Asn Thr Val Thr
115 120 125

Asp Ala Leu Arg Gly Ser Gly Ala Trp Gly Leu Leu Leu Arg Arg Val
130 135 140

Gly Asp Asp Val Leu Val His Leu Leu Ala Arg Cys Ala Leu Phe Val
145 150 155 160

Leu Val Ala Pro Ser Cys Ala Tyr Gln Val Cys Gly Pro Pro Leu Tyr
165 170 175

Gln Leu Gly Ala Ala Thr Gln Ala Arg Pro Pro Pro His Ala Ser Gly
180 185 190

Pro Arg Arg Arg Leu Gly Cys Glu Arg Ala Trp Asn His Ser Val Arg

195 200 205

Glu Ala Gly Val Pro Leu Gly Leu Pro Ala Pro Gly Ala Arg Arg Arg
210 215 220

Gly Gly Ser Ala Ser Arg Ser Leu Pro Leu Pro Lys Arg Pro Arg Arg
225 230 235 240

Gly Ala Ala Pro Glu Pro Glu Arg Thr Pro Val Gly Gln Gly Ser Trp
245 250 255

Ala His Pro Gly Arg Thr Arg Gly Pro Ser Asp Arg Gly Phe Cys Val
260 265 270

Val Ser Pro Ala Arg Pro Ala Glu Glu Ala Thr Ser Leu Glu Gly Ala
275 280 285

Leu Ser Gly Thr Arg His Ser His Pro Ser Val Gly Arg Gln His His
290 295 300

Ala Gly Pro Pro Ser Thr Ser Arg Pro Pro Arg Pro Trp Asp Thr Pro
305 310 315 320

Cys Pro Pro Val Tyr Ala Glu Thr Lys His Phe Leu Tyr Ser Ser Gly
325 330 335

Asp Lys Glu Gln Leu Arg Pro Ser Phe Leu Leu Ser Ser Leu Arg Pro
340 345 350

Ser Leu Thr Gly Ala Arg Arg Leu Val Glu Thr Ile Phe Leu Gly Ser
355 360 365

Arg Pro Trp Met Pro Gly Thr Pro Arg Arg Leu Pro Arg Leu Pro Gln
370 375 380

Arg Tyr Trp Gln Met Arg Pro Leu Phe Leu Glu Leu Leu Gly Asn His
385 390 395 400

Ala Gln Cys Pro Tyr Gly Val Leu Leu Lys Thr His Cys Pro Leu Arg
405 410 415

Ala Ala Val Thr Pro Ala Ala Gly Val Cys Ala Arg Glu Lys Pro Gln
420 425 430

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

Val Gln Leu Leu Arg Gln His Ser Ser Pro Trp Gln Val Tyr Gly Phe
450 455 460

Val Arg Ala Cys Leu Arg Arg Leu Val Pro Pro Gly Leu Trp Gly Ser
465 470 475 480

Arg His Asn Glu Arg Arg Phe Leu Arg Asn Thr Lys Lys Phe Ile Ser
485 490 495

Leu Gly Lys His Ala Lys Leu Ser Leu Gln Glu Leu Thr Trp Lys Met
500 505 510

Ser Val Arg Asp Cys Ala Trp Leu Arg Arg Ser Pro Gly Val Gly Cys
515 520 525

Val Pro Ala Ala Glu His Arg Leu Arg Glu Glu Ile Leu Ala Lys Phe
530 535 540

Leu His Trp Leu Met Ser Val Tyr Val Val Glu Leu Leu Arg Ser Phe
545 550 555 560

Phe Tyr Val Thr Glu Thr Thr Phe Gln Lys Asn Arg Leu Phe Phe Tyr
565 570 575

Arg Lys Ser Val Trp Ser Lys Leu Gln Ser Ile Gly Ile Arg Gln His
580 585 590

Leu Lys Arg Val Gln Leu Arg Glu Leu Ser Glu Ala Glu Val Arg Gln
595 600 605

His Arg Glu Ala Arg Pro Ala Leu Leu Thr Ser Arg Leu Arg Phe Ile
610 615 620

Pro Lys Pro Asp Gly Leu Arg Pro Ile Val Asn Met Asp Tyr Val Val
625 630 635 640

Gly Ala Arg Thr Phe Arg Arg Glu Lys Arg Ala Glu Arg Leu Thr Ser
645 650 655

Arg Val Lys Ala Leu Phe Ser Val Leu Asn Tyr Glu Arg Ala Arg Arg
660 665 670

Pro Gly Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu Gly Leu Asp Asp Ile His Arg
675 680 685

Ala Trp Arg Thr Phe Val Leu Arg Val Arg Ala Gln Asp Pro Pro Pro
690 695 700

Glu Leu Tyr Phe Val Lys Val Asp Val Thr Gly Ala Tyr Asp Thr Ile
705 710 715 720

Pro Gln Asp Arg Leu Thr Glu Val Ile Ala Ser Ile Ile Lys Pro Gln
725 730 735

Asn Thr Tyr Cys Val Arg Arg Tyr Ala Val Val Gln Lys Ala Ala His
740 745 750

Gly His Val Arg Lys Ala Phe Lys Ser His Val Ser Thr Leu Thr Asp
755 760 765

Leu Gln Pro Tyr Met Arg Gln Phe Val Ala His Leu Gln Glu Thr Ser
770 775 780

Pro Leu Arg Asp Ala Val Val Ile Glu Gln Ser Ser Ser Leu Asn Glu
785 790 795 800

Ala Ser Ser Gly Leu Phe Asp Val Phe Leu Arg Phe Met Cys His His
805 810 815

Ala Val Arg Ile Arg Gly Lys Ser Tyr Val Gln Cys Gln Gly Ile Pro
820 825 830

Gln Gly Ser Ile Leu Ser Thr Leu Leu Cys Ser Leu Cys Tyr Gly Asp
835 840 845

Met Glu Asn Lys Leu Phe Ala Gly Ile Arg Arg Asp Gly Leu Leu Leu
850 855 860

Arg Leu Val Asp Asp Phe Leu Leu Val Thr Pro His Leu Thr His Ala
865 870 875 880

Lys Thr Phe Leu Arg Thr Leu Val Arg Gly Val Pro Glu Tyr Gly Cys
885 890 895

Val Val Asn Leu Arg Lys Thr Val Val Asn Phe Pro Val Glu Asp Glu
900 905 910

Ala Leu Gly Gly Thr Ala Phe Val Gln Met Pro Ala His Gly Leu Phe
915 920 925

Pro Trp Cys Gly Leu Leu Leu Asp Thr Arg Thr Leu Glu Val Gln Ser
930 935 940

Asp Tyr Ser Ser Tyr Ala Arg Thr Ser Ile Arg Ala Ser Leu Thr Phe
945 950 955 960

Asn Arg Gly Phe Lys Ala Gly Arg Asn Met Arg Arg Lys Leu Phe Gly
965 970 975

Val Leu Arg Leu Lys Cys His Ser Leu Phe Leu Asp Leu Gln Val Asn
980 985 990

Ser Leu Gln Thr Val Cys Thr Asn Ile Tyr Lys Ile Leu Leu Leu Gln
995 1000 1005

Ala Tyr Arg Phe His Ala Cys Val Leu Gln Leu Pro Phe His Gln
1010 1015 1020

Gln Val Trp Lys Asn Pro Thr Phe Phe Leu Arg Val Ile Ser Asp
1025 1030 1035

Thr Ala Ser Leu Cys Tyr Ser Ile Leu Lys Ala Lys Asn Ala Gly
1040 1045 1050

Met Ser Leu Gly Ala Lys Gly Ala Ala Gly Pro Leu Pro Ser Glu
1055 1060 1065

Ala Val Gln Trp Leu Cys His Gln Ala Phe Leu Leu Lys Leu Thr

1070 1075 1080

Arg His Arg Val Thr Tyr Val Pro Leu Leu Gly Ser Leu Arg Thr
1085 1090 1095

Ala Gln Thr Gln Leu Ser Arg Lys Leu Pro Gly Thr Thr Leu Thr
1100 1105 1110

Ala Leu Glu Ala Ala Ala Asn Pro Ala Leu Pro Ser Asp Phe Lys
1115 1120 1125

Thr Ile Leu Asp
1130

<210> 163
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 163

Glu Ala Arg Pro Ala Leu Leu Thr Ser Arg Leu Arg Phe Ile Pro Lys
1 5 10 15

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種具有抗發炎活性之胜肽，其中該胜肽由選自序列編號：52及序列編號：109之一個胺基酸序列所構成。

【第2項】 如請求項 1 所述之胜肽，其中該胜肽源自人類端粒酶。

【第3項】 一種聚核苷酸，其編碼如請求項 1 所述之胜肽。

【第4項】 一種抗發炎成分，其包含如請求項 1 所述之胜肽作為一有效組成成分。

【第5項】 一種將選自序列編號：52及序列編號：109中之一個胺基酸序列所構成之一胜肽用於製造一抗發炎成分之用途。

【第6項】 如請求項 5 所述之用途，其中該成分係用於治療或改善發炎疾病。

【第7項】 如請求項 5 所述之用途，其中該成分係用於改善皮膚發炎之一化妝品成分。

【第8項】 如請求項 5 所述之用途，其中該成分係用於治療或改善發炎疾病之一醫藥成分。

【第9項】 如請求項 5 所述之用途，其中該成分係用於治療或改善發炎之一食品成分。

【第10項】 如請求項6或8所述之用途，其中該發炎疾病係選自由以下疾病所組成之群組：(1)普遍的或局部的發炎疾病；(2)腸胃相關疾病；(3)皮膚相關疾病；(4)血管相關疾病；(5)呼吸道疾病；(6)骨骼、關節、肌肉及結締組織相關疾病；(7)泌尿生殖系統失調；(8)中樞或周邊神經系統相關疾病；(9)病毒感染、黴菌感染，或細菌、寄生蟲及類似微生物感染；(10)自體免疫疾病；及(11)癌症或腫瘤疾病。

【第11項】 如請求項10所述之用途，

其中(1)普遍的或局部的發炎疾病係：過敏症；免疫複合體疾病(immune-complex disease)；乾草熱(hayfever)；過敏性休克(hypersensitive shock)；內毒素休克(endotoxin shock)；惡病質(cachexia)；體溫過高(hyperthermia)；肉芽腫(granulomatosis)；或類肉瘤病(sarcoidosis)；

其中(2)腸胃相關疾病係：闌尾炎；胃潰瘍；十二指腸潰瘍；腹膜炎；胰臟炎；潰瘍性結腸炎；急性結腸炎或缺血性結腸炎；膽管炎；膽囊炎；脂肪痢(steatorrhea)；肝炎；克隆氏症(Crone's disease)；或惠氏症(Whipple's Disease)；

其中(3)皮膚相關疾病係：牛皮癬；燒傷；曬傷；皮

膚炎；蕁痲疹性疣；或水皰；

其中(4)血管相關疾病係：脈管炎(angiitis)；血管炎(vasculitis)；心內膜炎；動脈炎(arteritis)；動脈硬化；血栓靜脈炎；心包炎；充血性心臟衰竭；心肌炎；心肌缺血；結節性動脈周圍炎(periarteritis nodosa)；週期性狹窄症(recurrent stenosis)；柏格氏症(Buerger's disease)；或風濕熱；

其中(5)呼吸道疾病係：氣喘；會厭炎；支氣管炎；肺氣腫；鼻炎；囊性纖維化；間質性肺炎；COPD(慢性阻塞性肺病)；成人呼吸窘迫症候群；肺塵病(coniosis)；肺泡炎；細支氣管炎；咽炎；肋膜炎；或鼻竇炎；

其中(6)骨骼、關節、肌肉及結締組織相關疾病係：嗜伊紅性肉芽腫；關節炎；關節痛；骨髓炎；皮肌炎；筋膜炎；柏哲氏症(Paget's disease)；痛風；牙周病；類風濕性關節炎；重症肌無力症；僵直性脊椎炎；或滑膜炎；

其中(7)泌尿生殖系統失調係：附睪炎；陰道炎；前列腺炎；或尿道炎；

其中(8)中樞或周邊神經系統相關疾病係：阿茲海默氏症(Alzheimer’s diease)；腦膜炎；腦炎；多

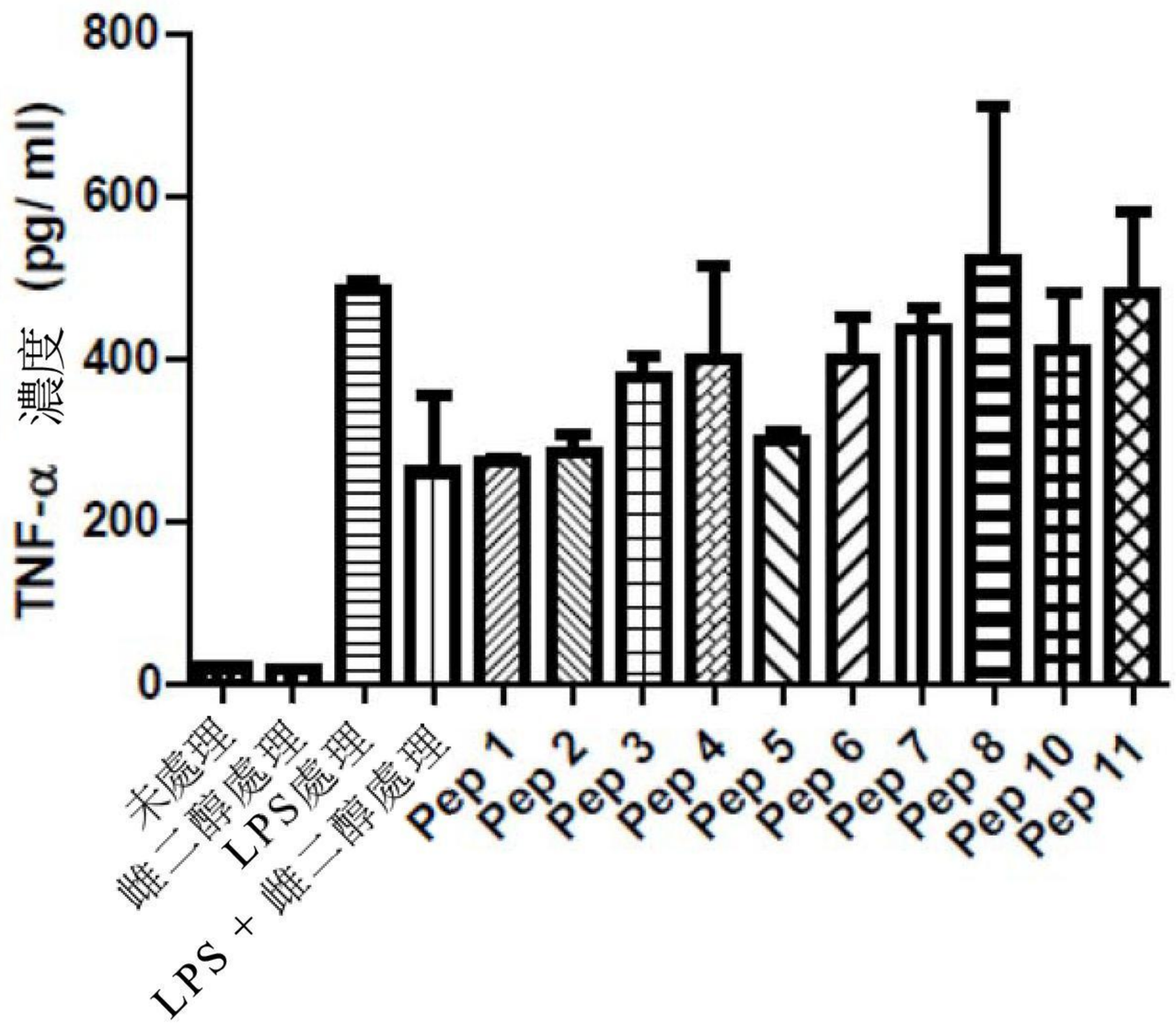
發性硬化症；腦梗塞(cerebral infarction)；腦栓塞(cerebral embolism)；格林-巴利症候群(Guillain-Barre syndrome)；神經炎；神經痛；脊椎損傷；麻痺；或葡萄膜炎；

其中(9)病毒感染係：流行性感冒；呼吸道融合病毒；HIV；B 型肝炎；C 型肝炎；或皰疹病毒、登革熱；或敗血症，；其中黴菌感染係：念珠菌症；其中細菌、寄生蟲及類似微生物感染係：瀰漫性菌血症(disseminated bacteremia)；瘧疾；蟠尾絲蟲病(onchocerciasis)；或阿米巴症；

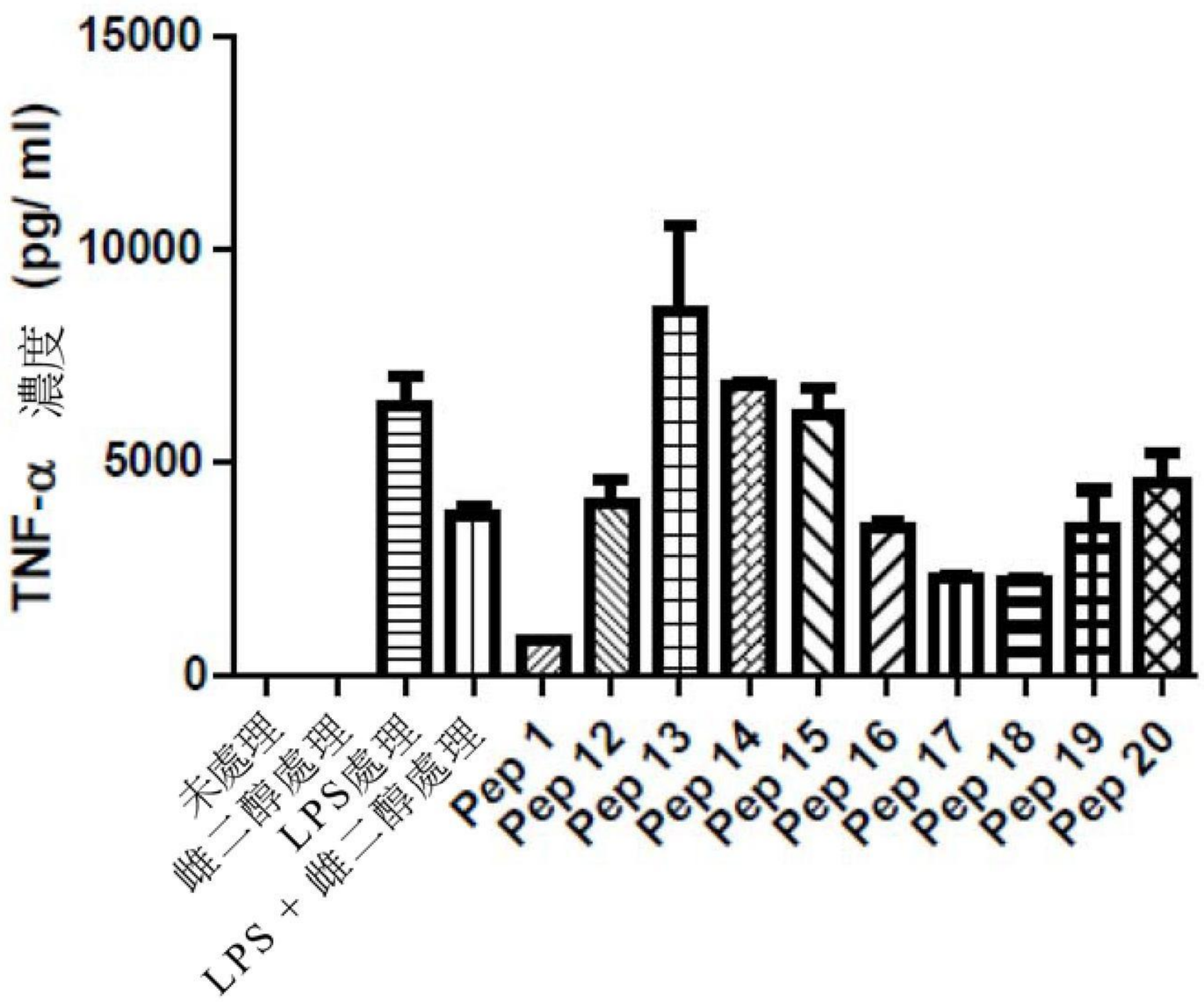
其中(10)自體免疫疾病係：甲狀腺炎；紅斑性狼瘡；古巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)；移植體排斥(allograft rejection)；移植體對抗宿主疾病(graft versus host disease)；或糖尿病；且

其中(11)癌症或腫瘤疾病係：何杰金氏病(Hodgkin's disease)。

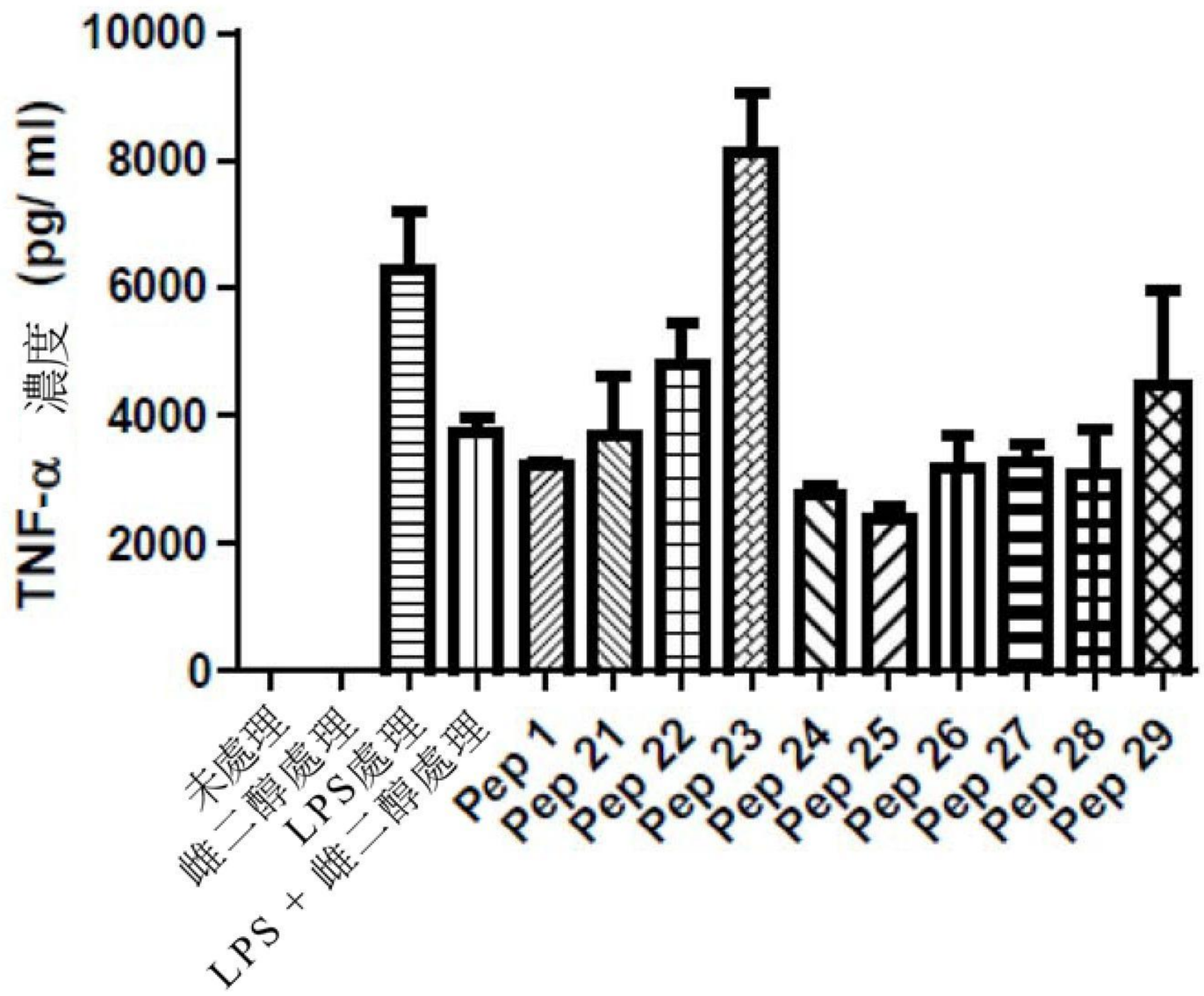
【發明圖式】


800
600
400
200
0
TNF-α 濃度 (pg/ ml)
未處理
雌二醇處理
LPS處理
LPS + 雌二醇處理
Pep 1
Pep 2
Pep 3
Pep 4
Pep 5
Pep 6
Pep 7
Pep 8
Pep 10
Pep 11

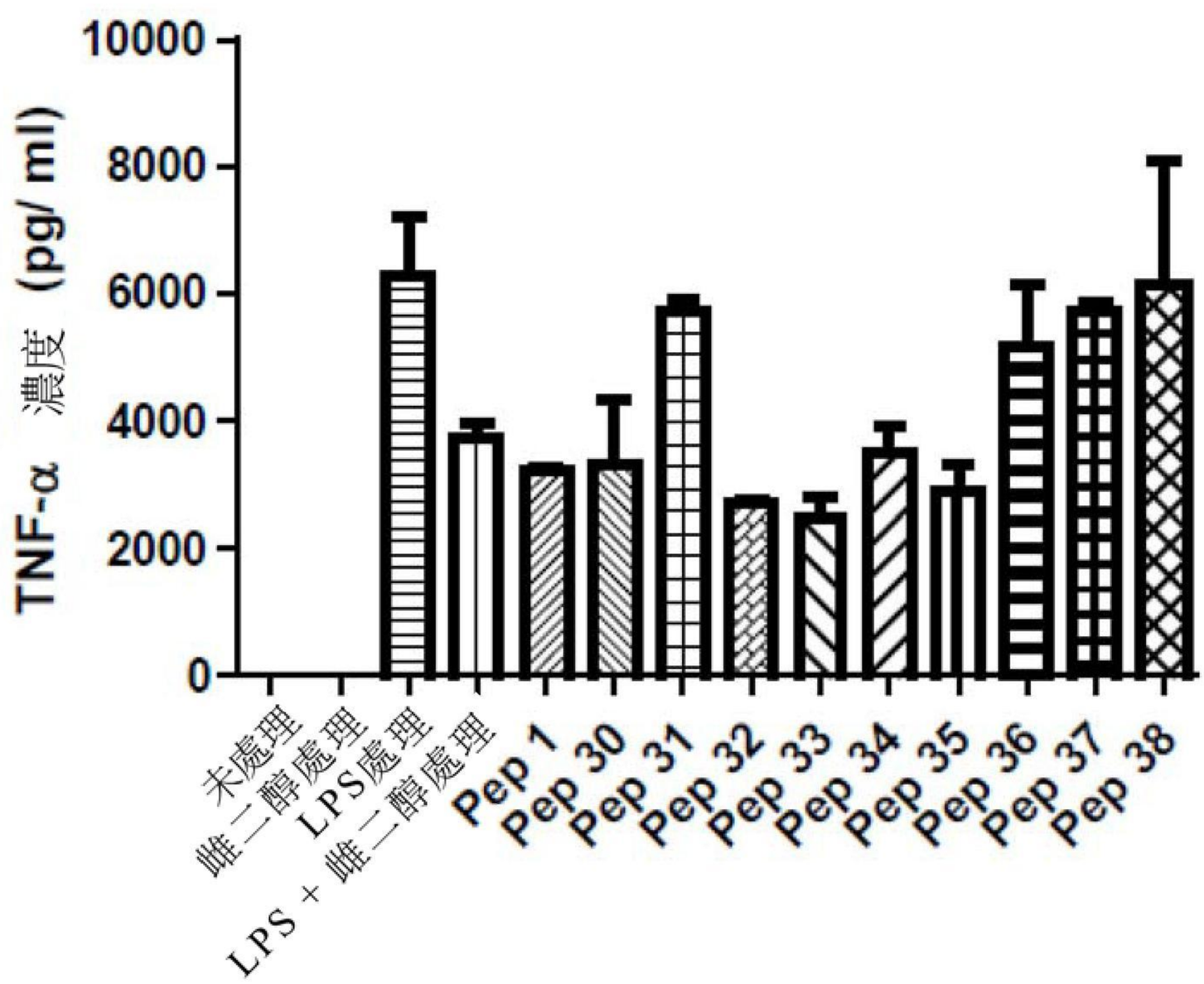
第 1 圖


15000
10000
5000
0
TNF-α 濃度 (pg/ ml)
未處理
雌二醇處理
LPS處理
LPS + 雌二醇處理
Pep 1
Pep 12
Pep 13
Pep 14
Pep 15
Pep 16
Pep 17
Pep 18
Pep 19
Pep 20

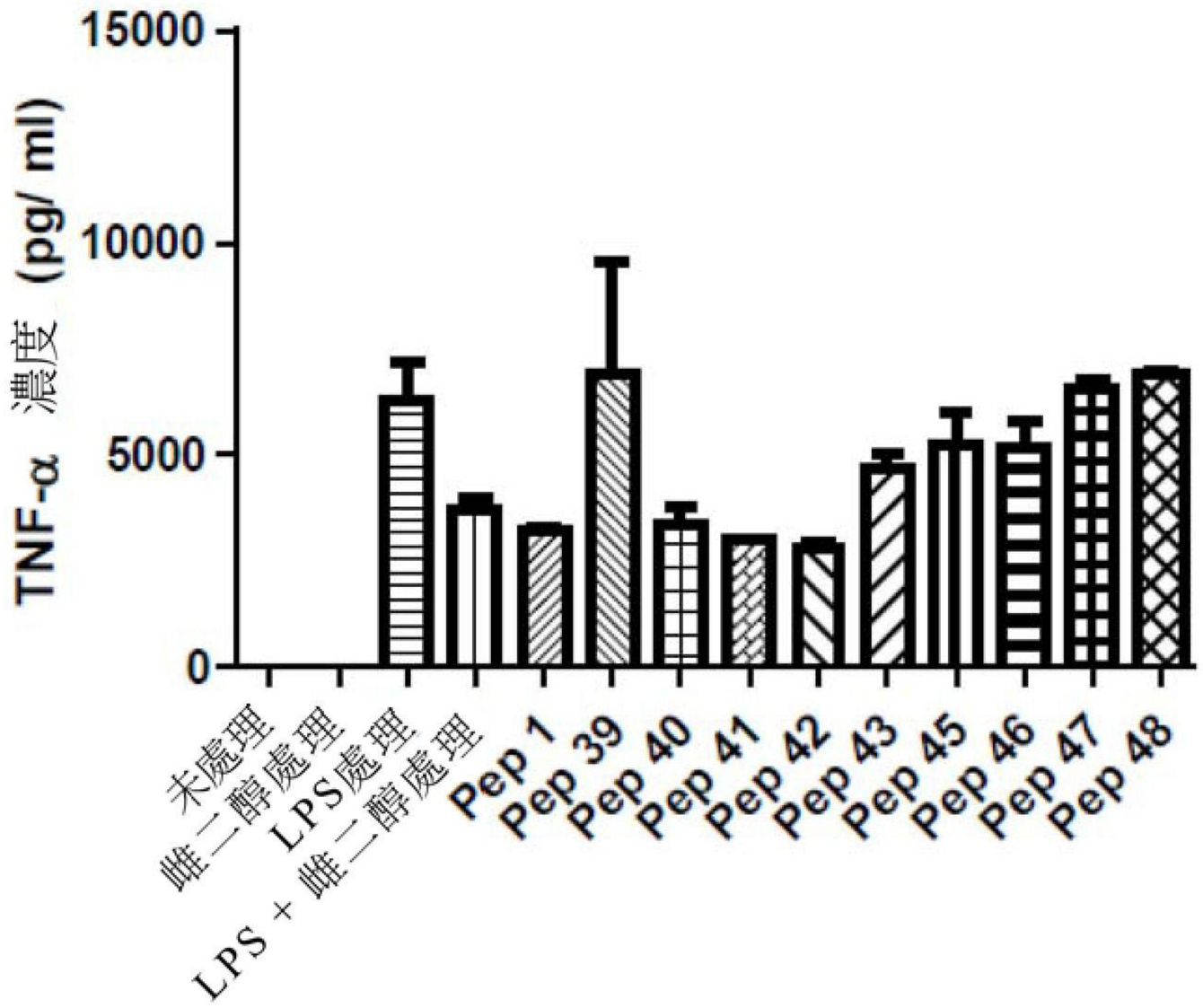
第 2 圖


TNF-α 濃度 (pg/ ml)
10000
8000
6000
4000
2000
0
未處理
雌二醇處理
LPS處理
LPS + 雌二醇處理
Pep 1
Pep 21
Pep 22
Pep 23
Pep 24
Pep 25
Pep 26
Pep 27
Pep 28
Pep 29

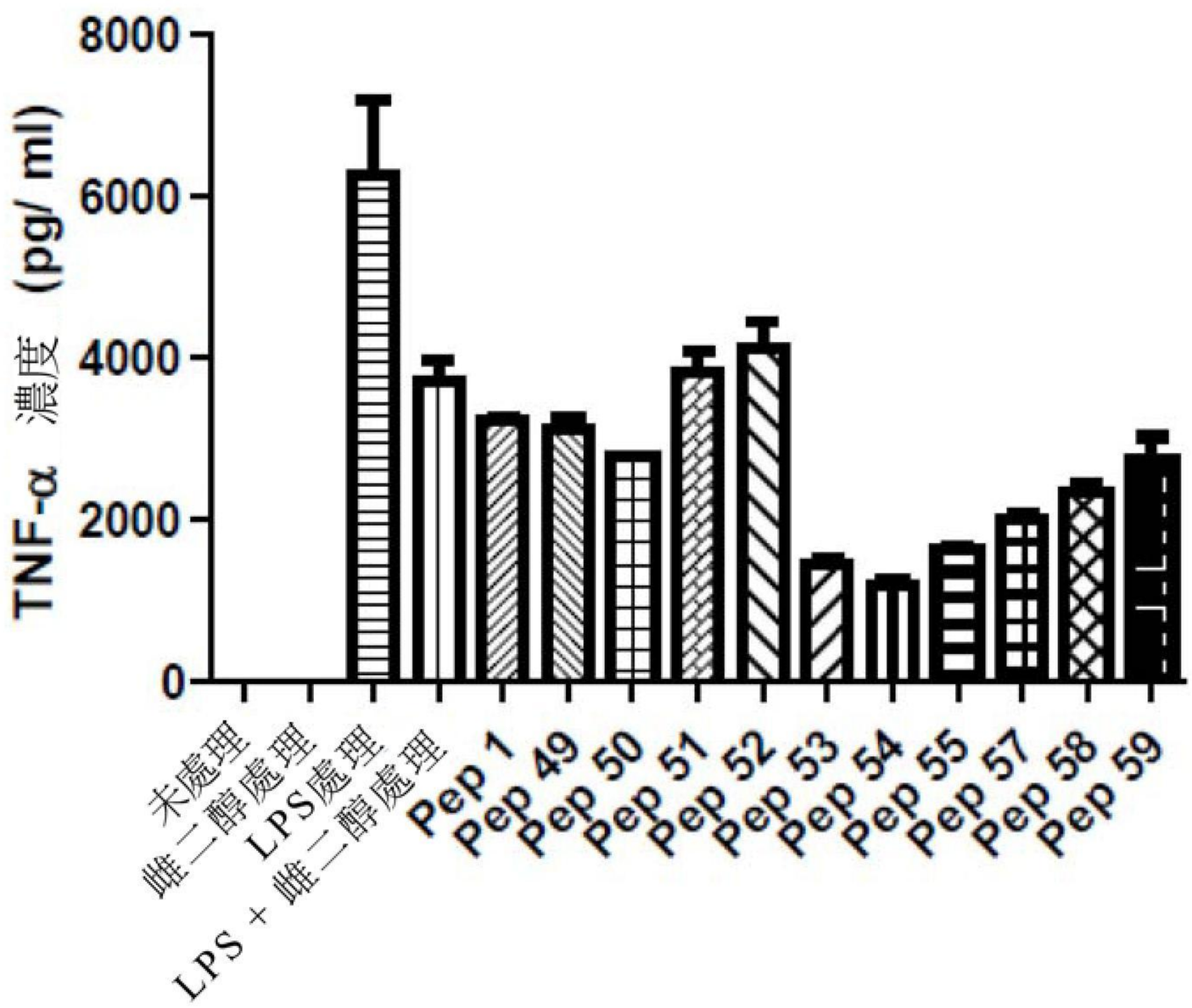
第 3 圖


TNF-α 濃度 (pg/ ml)
10000
8000
6000
4000
2000
0
未處理
雌二醇處理
LPS處理
LPS + 雌二醇處理
Pep 1
Pep 30
Pep 31
Pep 32
Pep 33
Pep 34
Pep 35
Pep 36
Pep 37
Pep 38

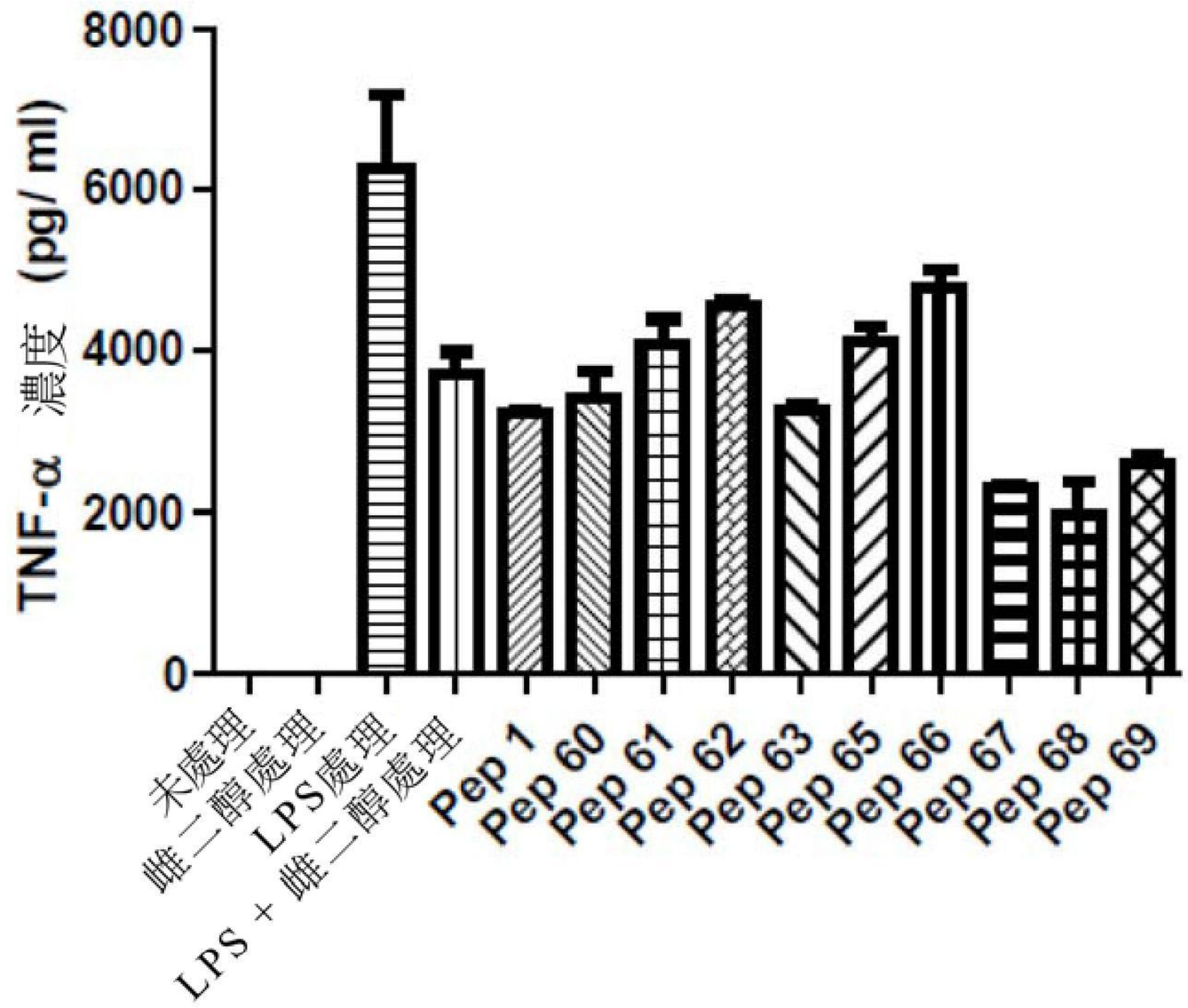
第 4 圖


15000
10000
5000
0
TNF-α 濃度 (pg/ ml)
未處理
雌二醇處理
LPS處理
LPS + 雌二醇處理
Pep 1
Pep 39
Pep 40
Pep 41
Pep 42
Pep 43
Pep 45
Pep 46
Pep 47
Pep 48

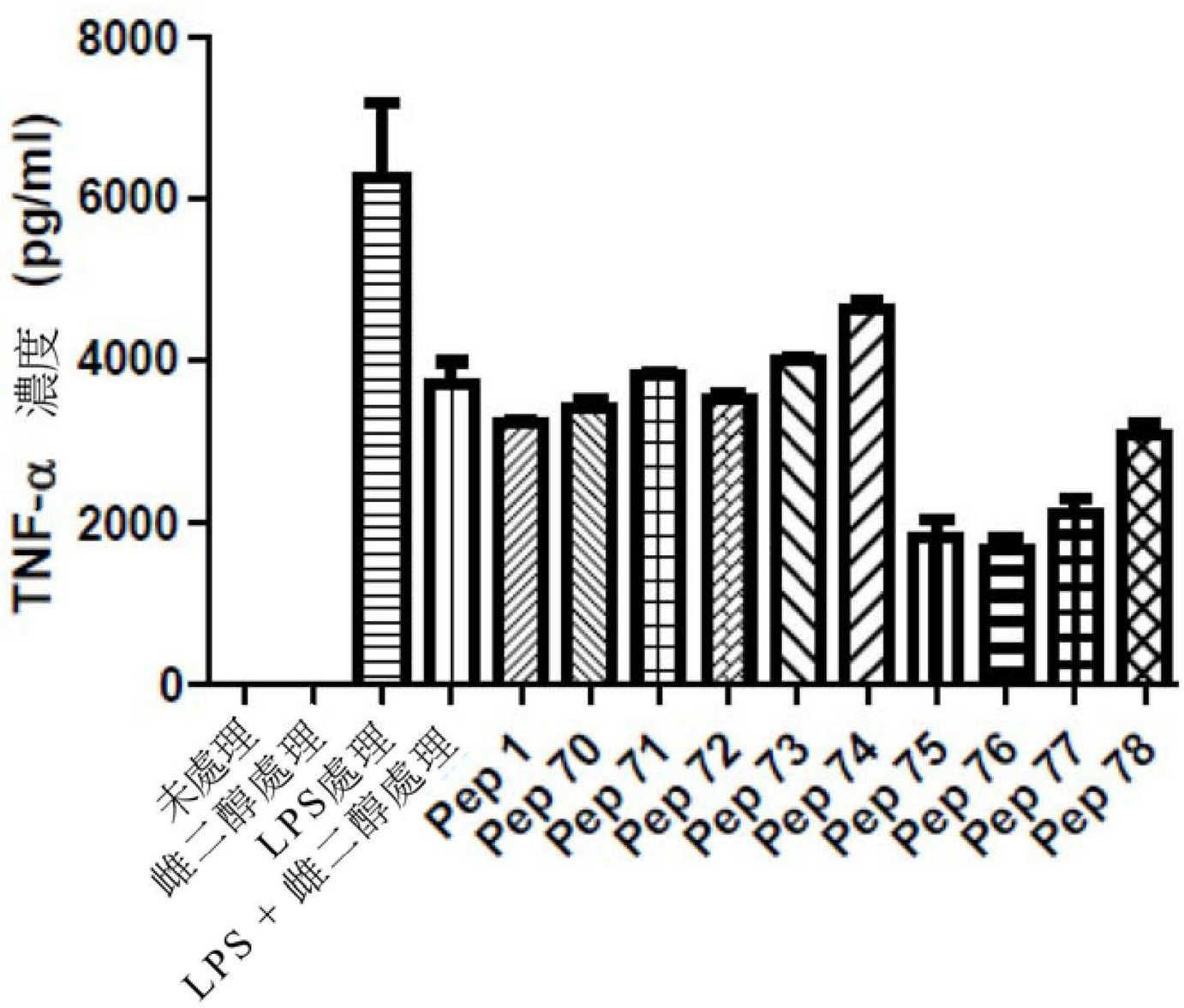
第 5 圖


8000
6000
4000
2000
0
TNF-α 濃度 (pg/ ml)
未處理
雌二醇處理
LPS處理
LPS + 雌二醇處理
Pep 1
Pep 49
Pep 50
Pep 51
Pep 52
Pep 53
Pep 54
Pep 55
Pep 57
Pep 58
Pep 59

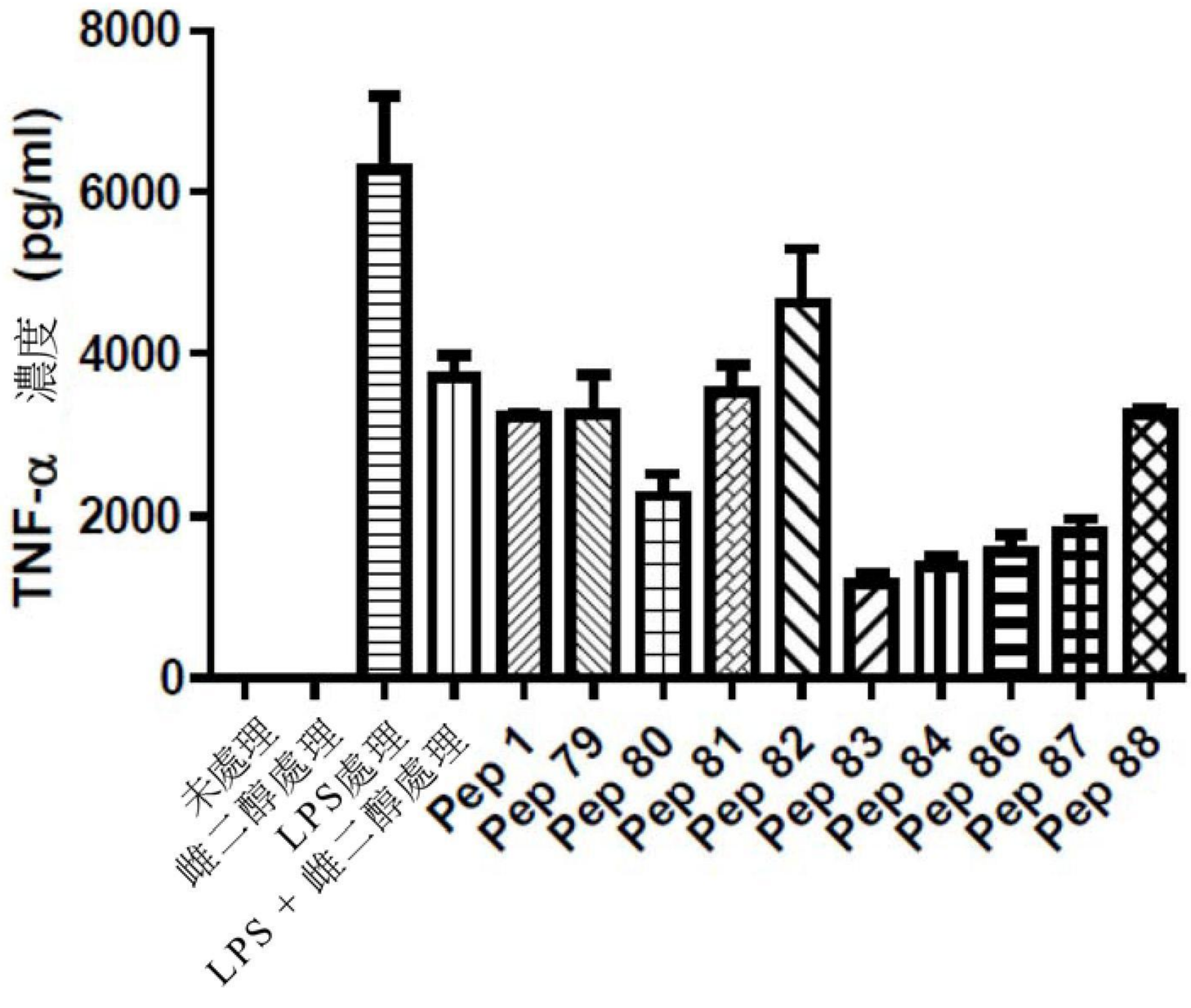
第 6 圖


8000
6000
4000
2000
0
TNF-α 濃度 (pg/ ml)
未處理
雌二醇處理
LPS處理
LPS + 雌二醇處理
Pep 1
Pep 60
Pep 61
Pep 62
Pep 63
Pep 65
Pep 66
Pep 67
Pep 68
Pep 69

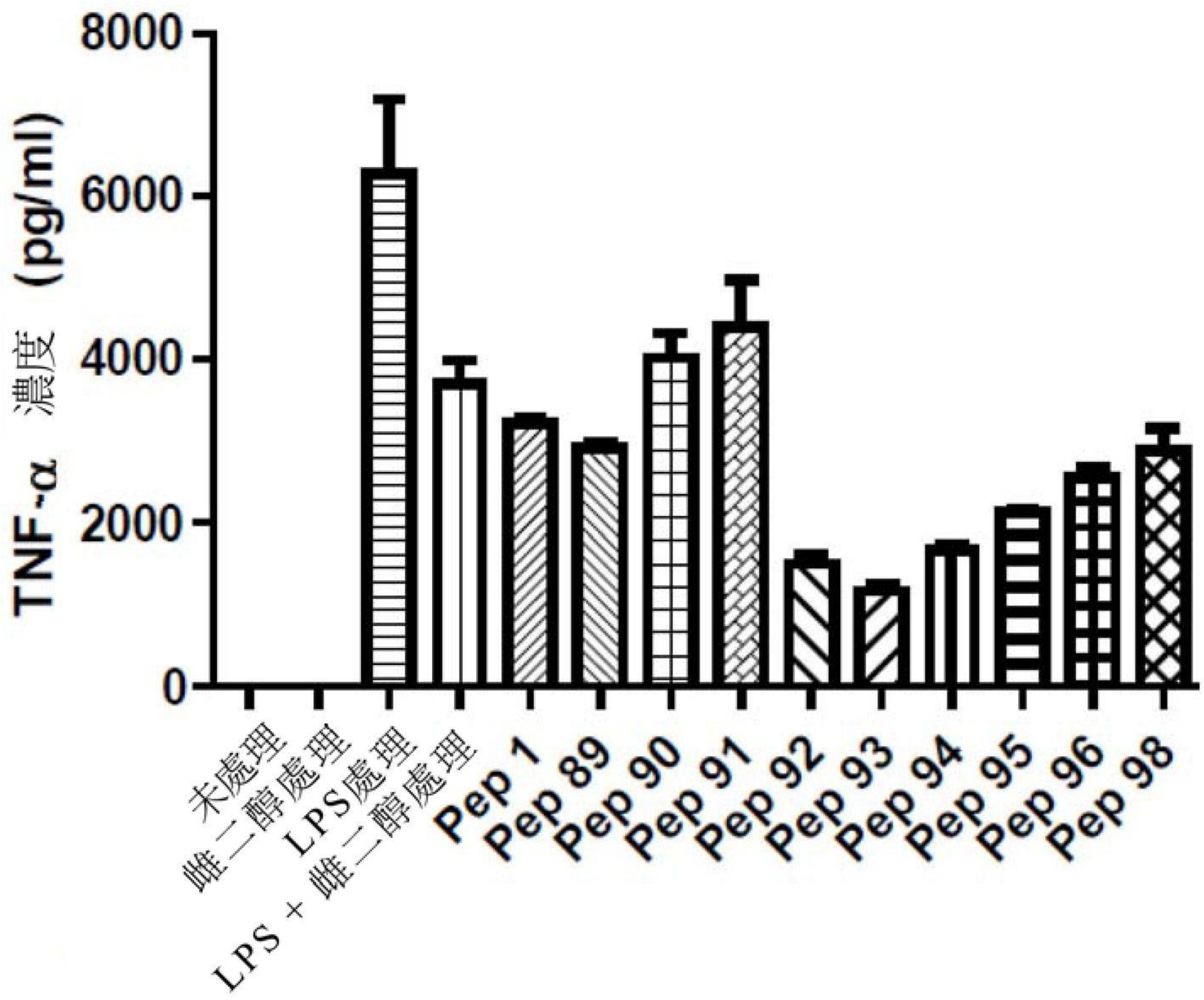
第 7 圖


8000
6000
4000
2000
0
TNF-α 濃度 (pg/ml)
未處理
雌二醇處理
LPS處理
LPS + 雌二醇處理
Pep 1
Pep 70
Pep 71
Pep 72
Pep 73
Pep 74
Pep 75
Pep 76
Pep 77
Pep 78

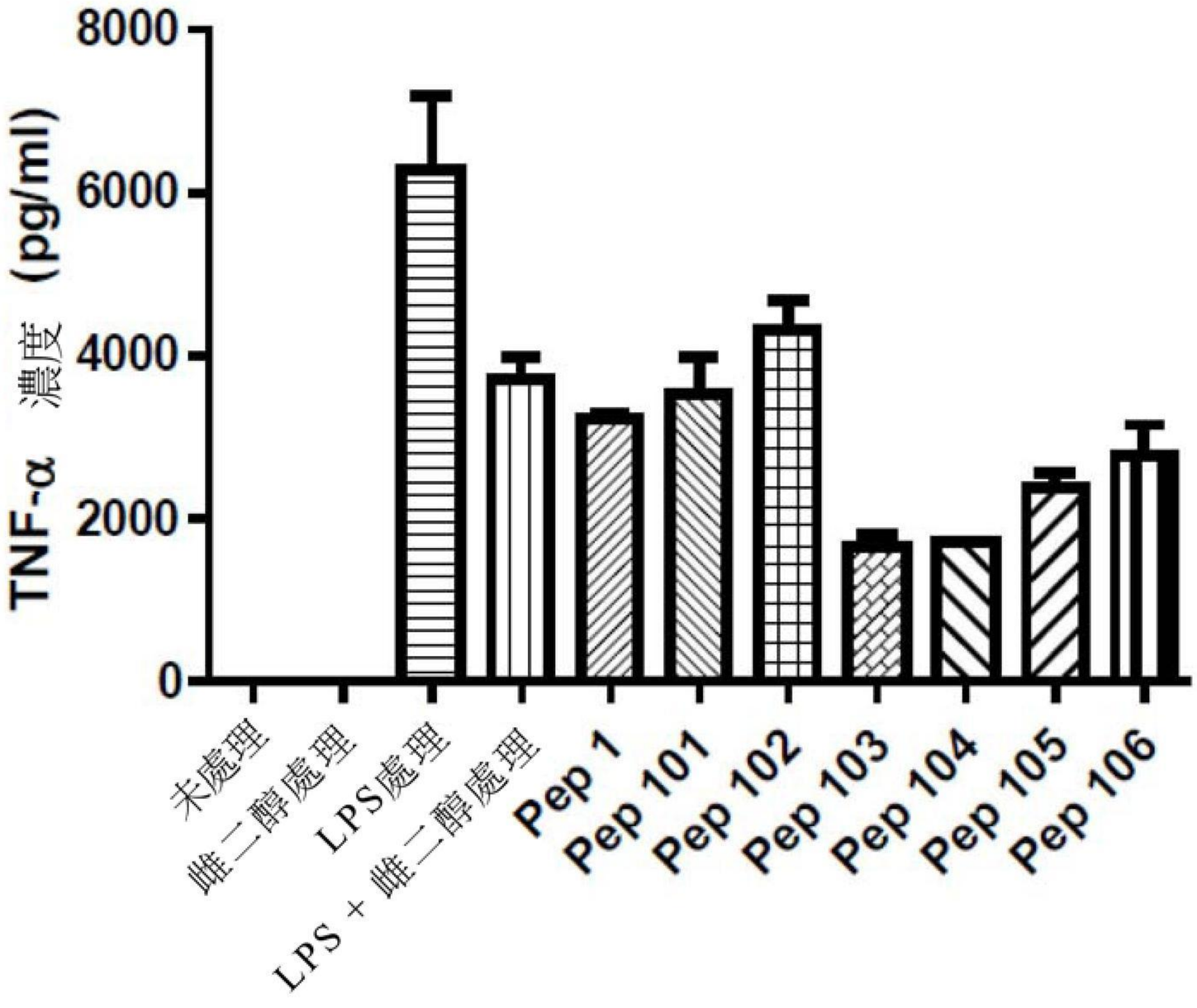
第 8 圖


TNF-α 濃度 (pg/ml)
8000
6000
4000
2000
0
未處理
雌二醇處理
LPS處理
LPS + 雌二醇處理
Pep 1
Pep 79
Pep 80
Pep 81
Pep 82
Pep 83
Pep 84
Pep 86
Pep 87
Pep 88

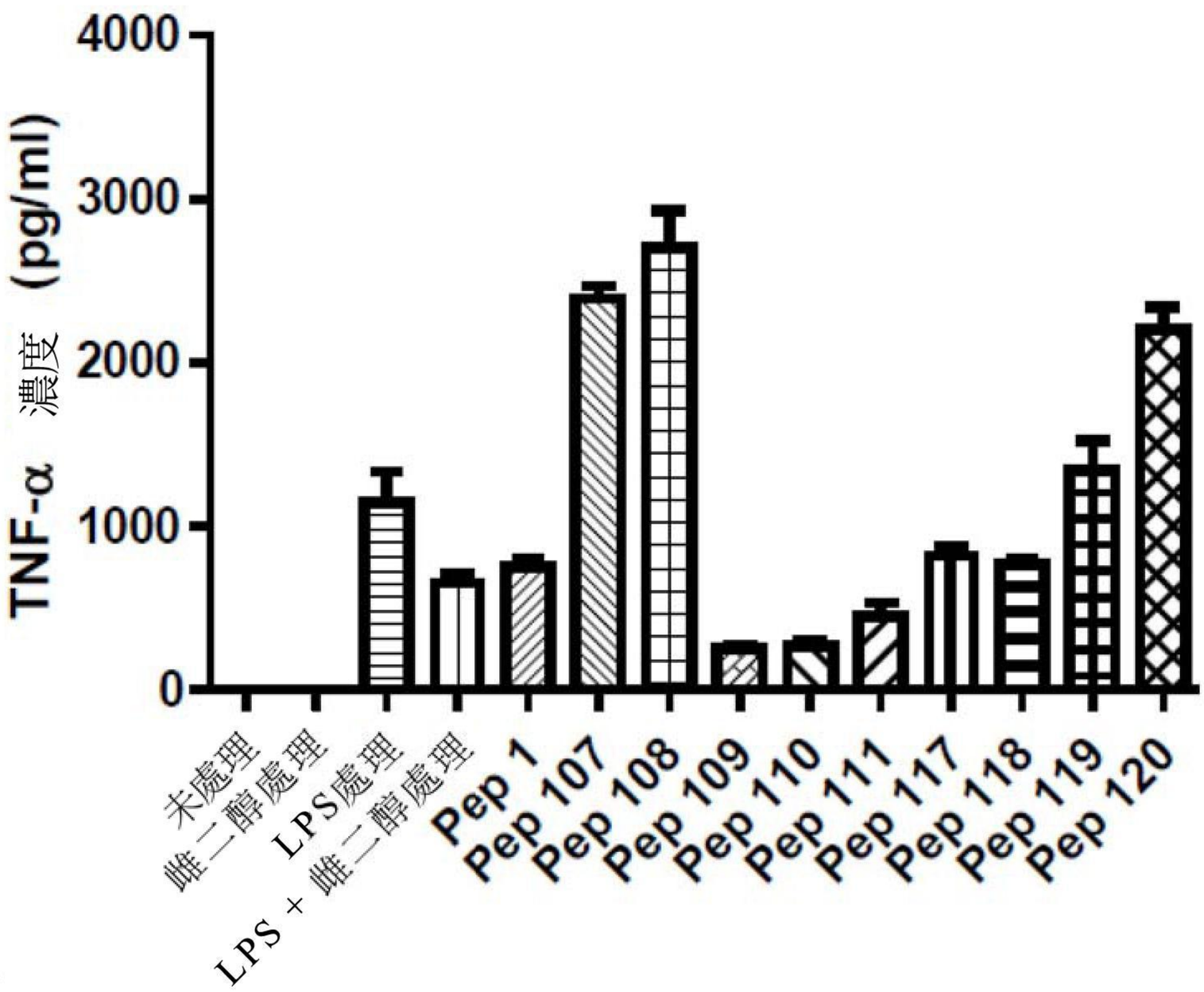
第 9 圖


TNF-α 濃度 (pg/ml)
8000
6000
4000
2000
0
未處理
雌二醇處理
LPS處理
LPS + 雌二醇處理
Pep 1
Pep 89
Pep 90
Pep 91
Pep 92
Pep 93
Pep 94
Pep 95
Pep 96
Pep 98

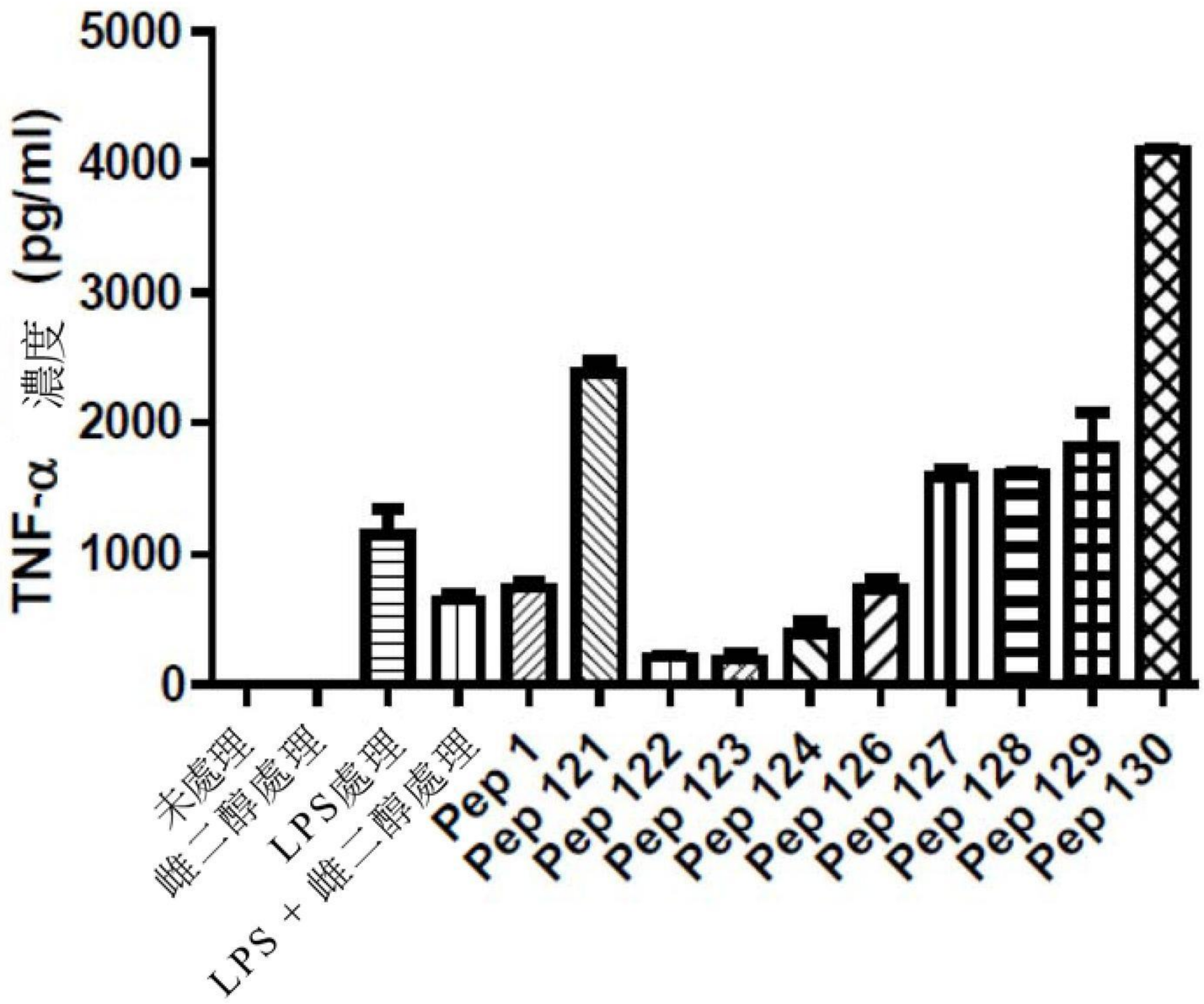
第 10 圖


8000
6000
4000
2000
0
TNF-α 濃度 (pg/ml)
未處理
雌二醇處理
LPS處理
LPS + 雌二醇處理
Pep 1
Pep 101
Pep 102
Pep 103
Pep 104
Pep 105
Pep 106

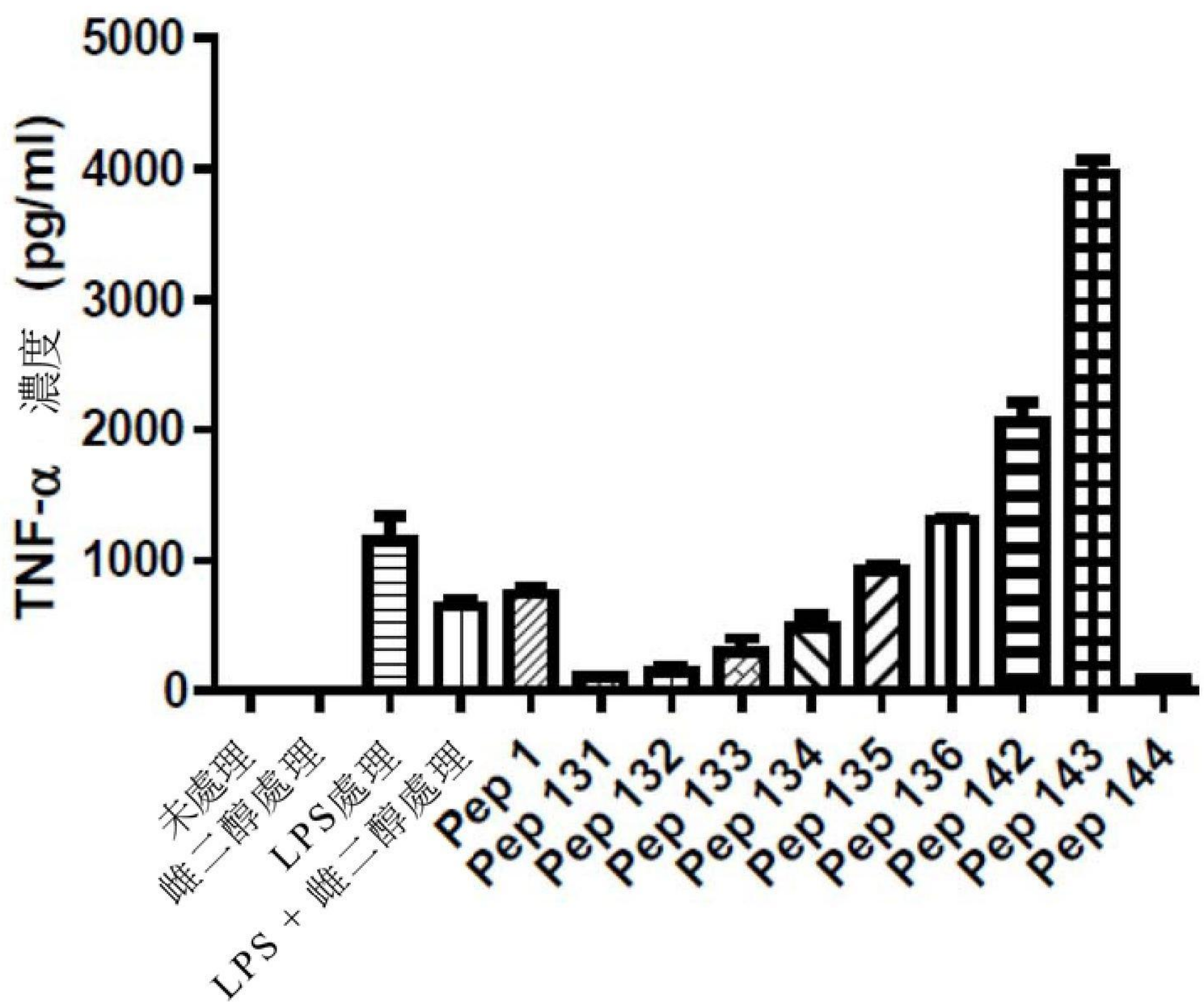
第 11 圖


4000
3000
2000
1000
0
TNF-α 濃度 (pg/ml)
未處理
雌二醇處理
LPS處理
LPS + 雌二醇處理
Pep 1
Pep 107
Pep 108
Pep 109
Pep 110
Pep 111
Pep 117
Pep 118
Pep 119
Pep 120

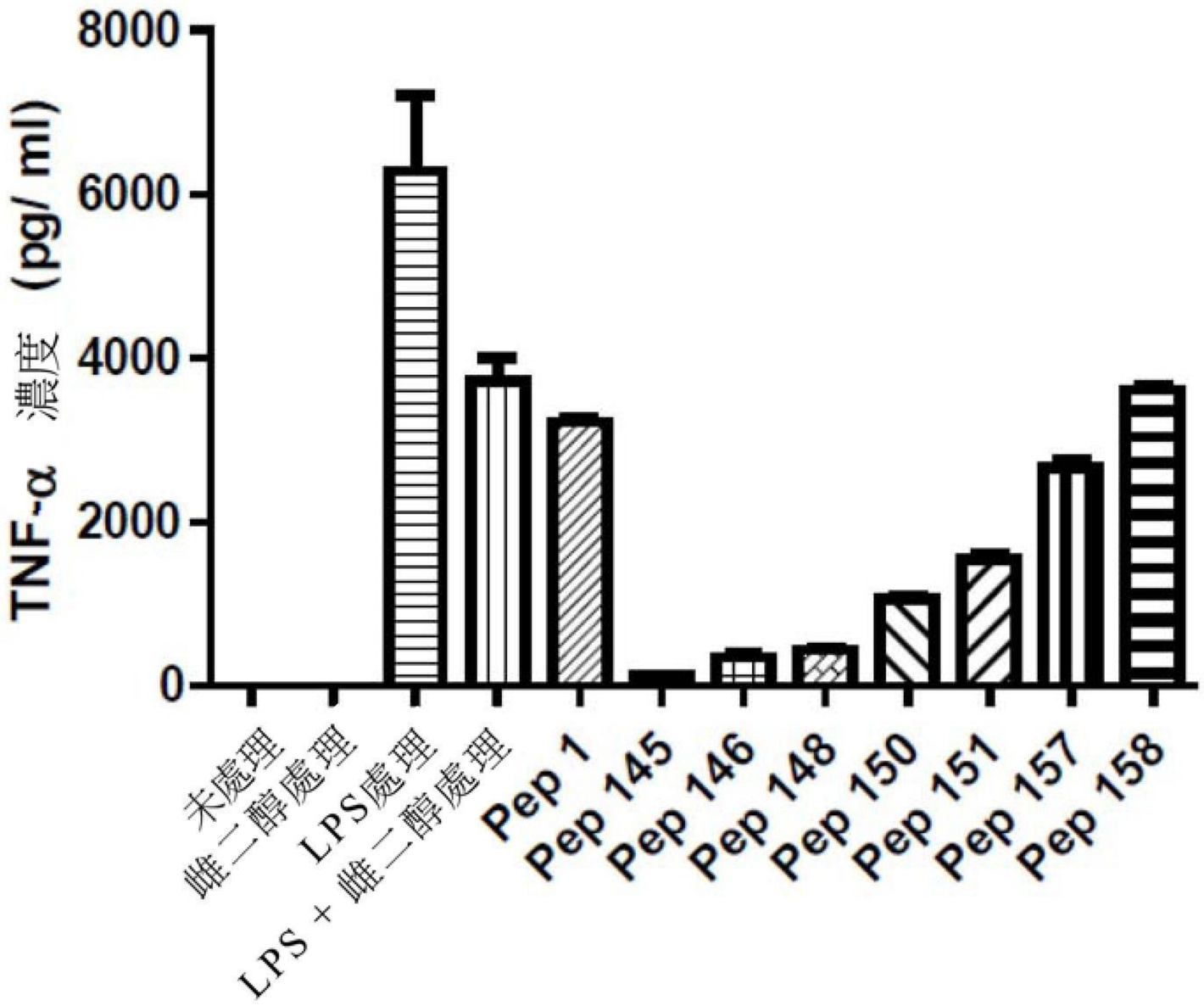
第 12 圖


TNF-α 濃度 (pg/ml)
5000
4000
3000
2000
1000
0
未處理
雌二醇處理
LPS處理
LPS + 雌二醇處理
Pep 1
Pep 121
Pep 122
Pep 123
Pep 124
Pep 126
Pep 127
Pep 128
Pep 129
Pep 130

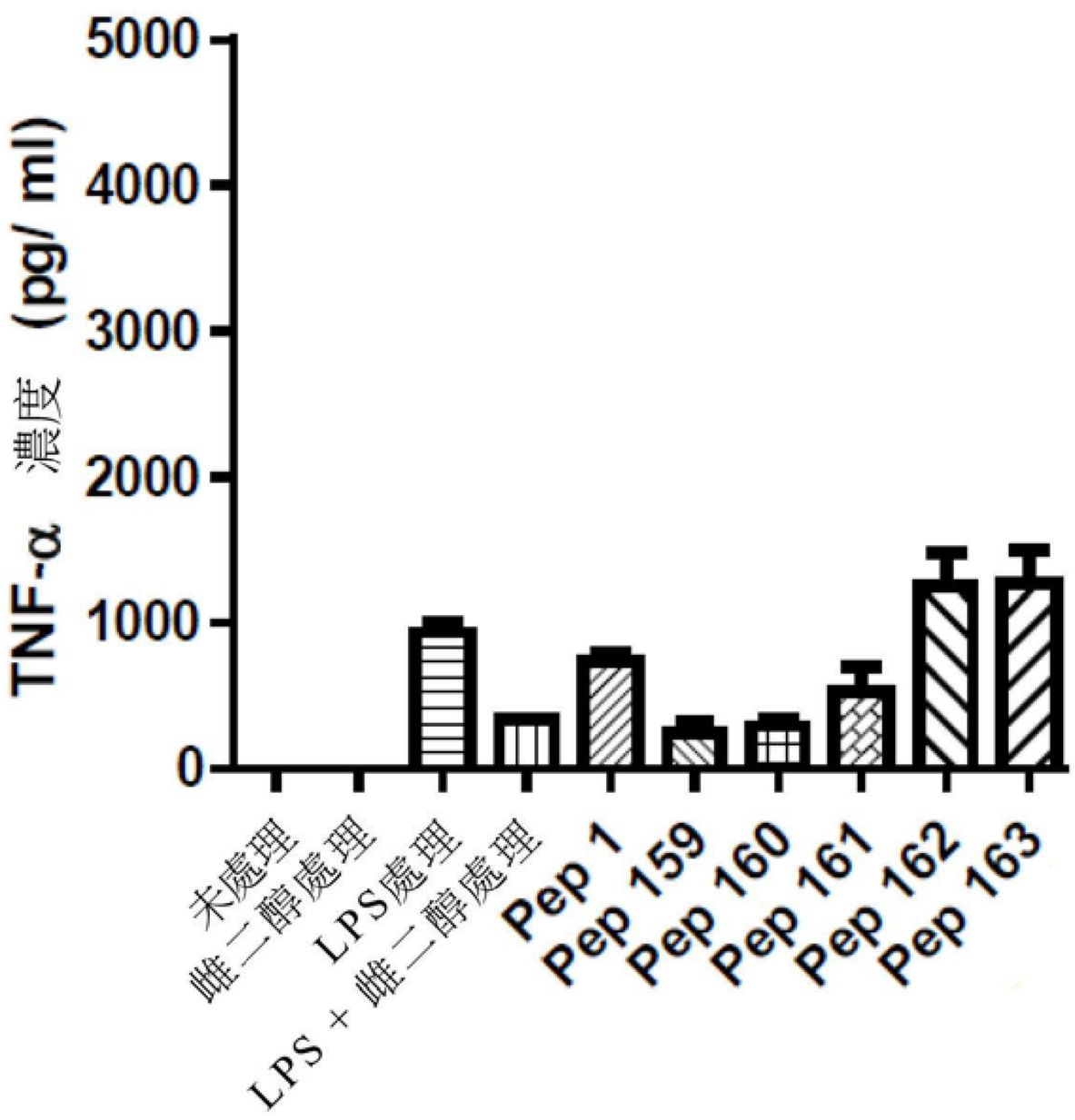
第 13 圖


TNF-α 濃度 (pg/ml)
5000
4000
3000
2000
1000
0
未處理
雌二醇處理
LPS處理
LPS + 雌二醇處理
Pep 1
Pep 131
Pep 132
Pep 133
Pep 134
Pep 135
Pep 136
Pep 142
Pep 143
Pep 144

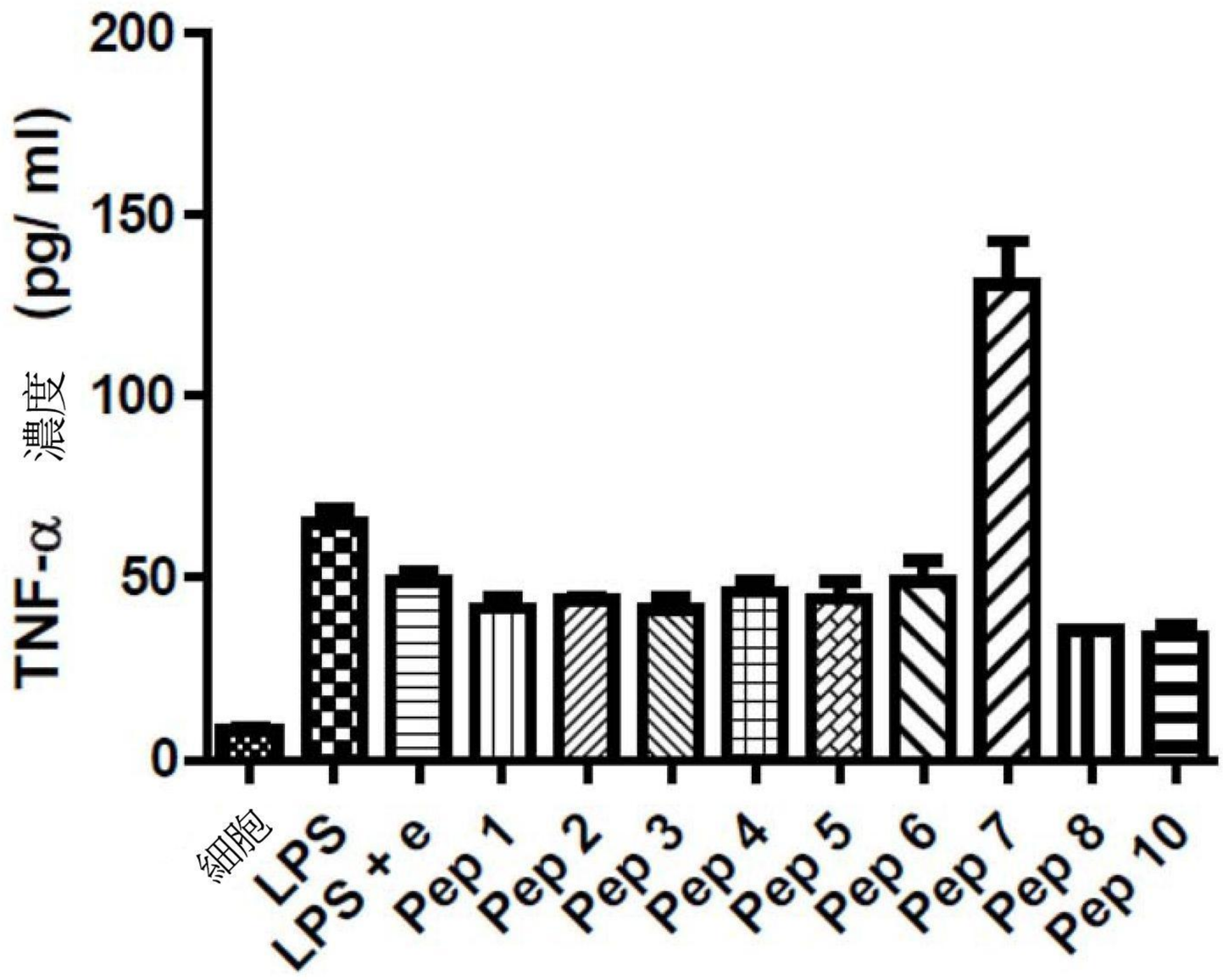
第 14 圖


8000
6000
4000
2000
0
TNF-α 濃度 (pg/ ml)
未處理
雌二醇處理
LPS處理
LPS + 雌二醇處理
Pep 1
Pep 145
Pep 146
Pep 148
Pep 150
Pep 151
Pep 157
Pep 158

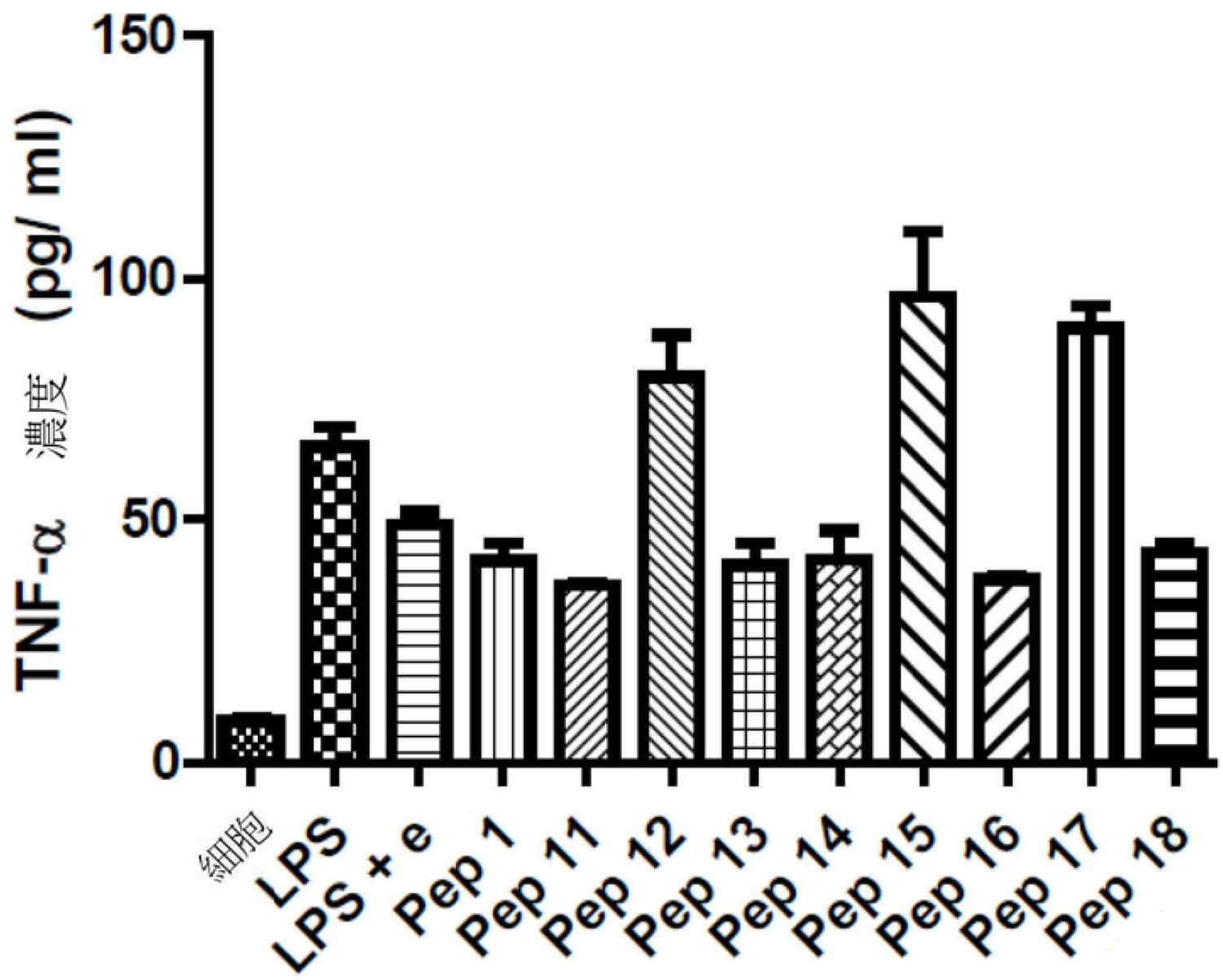
第 15 圖


5000
4000
3000
2000
1000
0
TNF-α 濃度 (pg/ ml)
未處理
雌二醇處理
LPS處理
LPS + 雌二醇處理
Pep 1
Pep 159
Pep 160
Pep 161
Pep 162
Pep 163

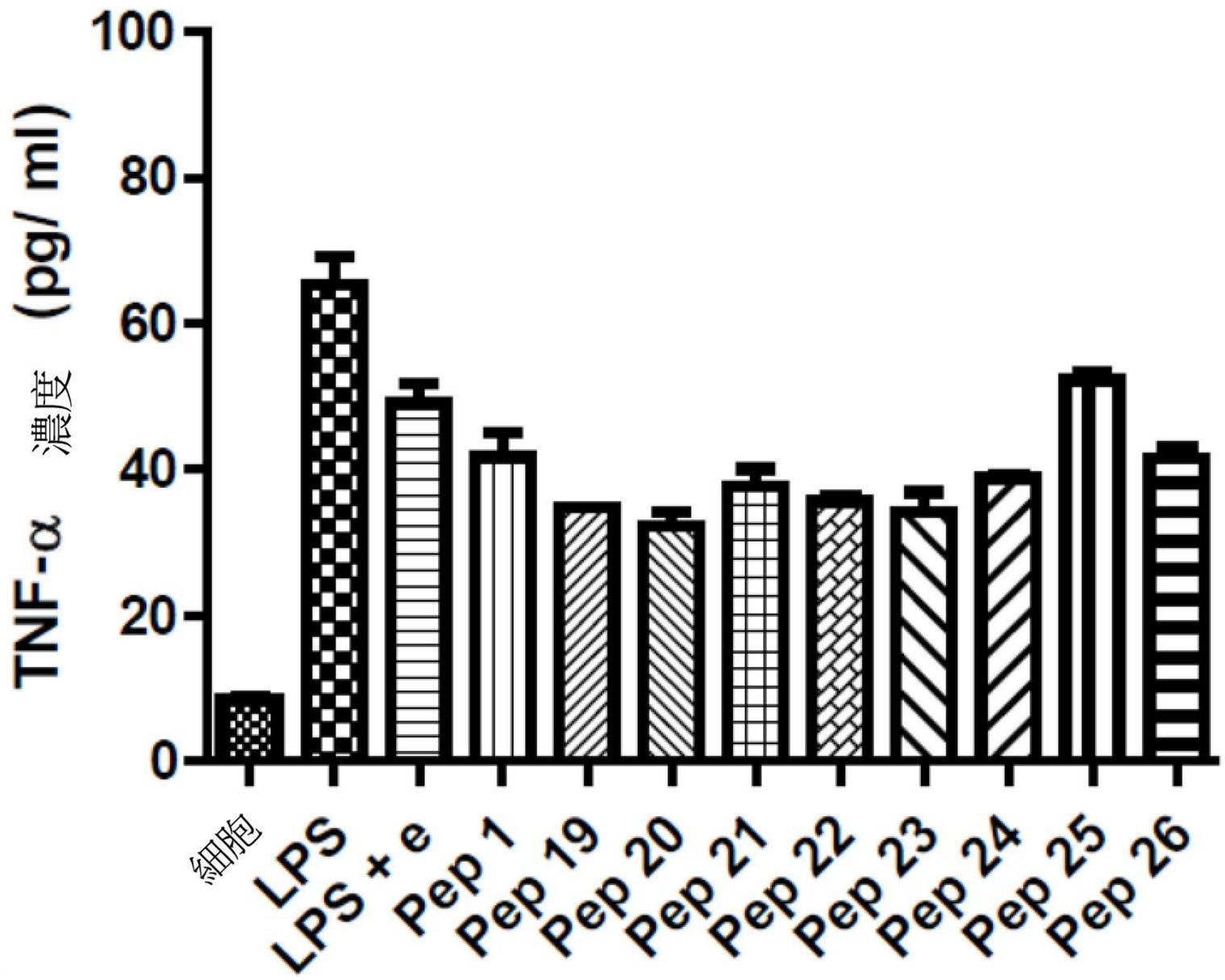
第 16 圖


TNF-α 濃度 (pg/ ml)
200
150
100
50
0
細胞
LPS
LPS + e
Pep 1
Pep 2
Pep 3
Pep 4
Pep 5
Pep 6
Pep 7
Pep 8
Pep 10

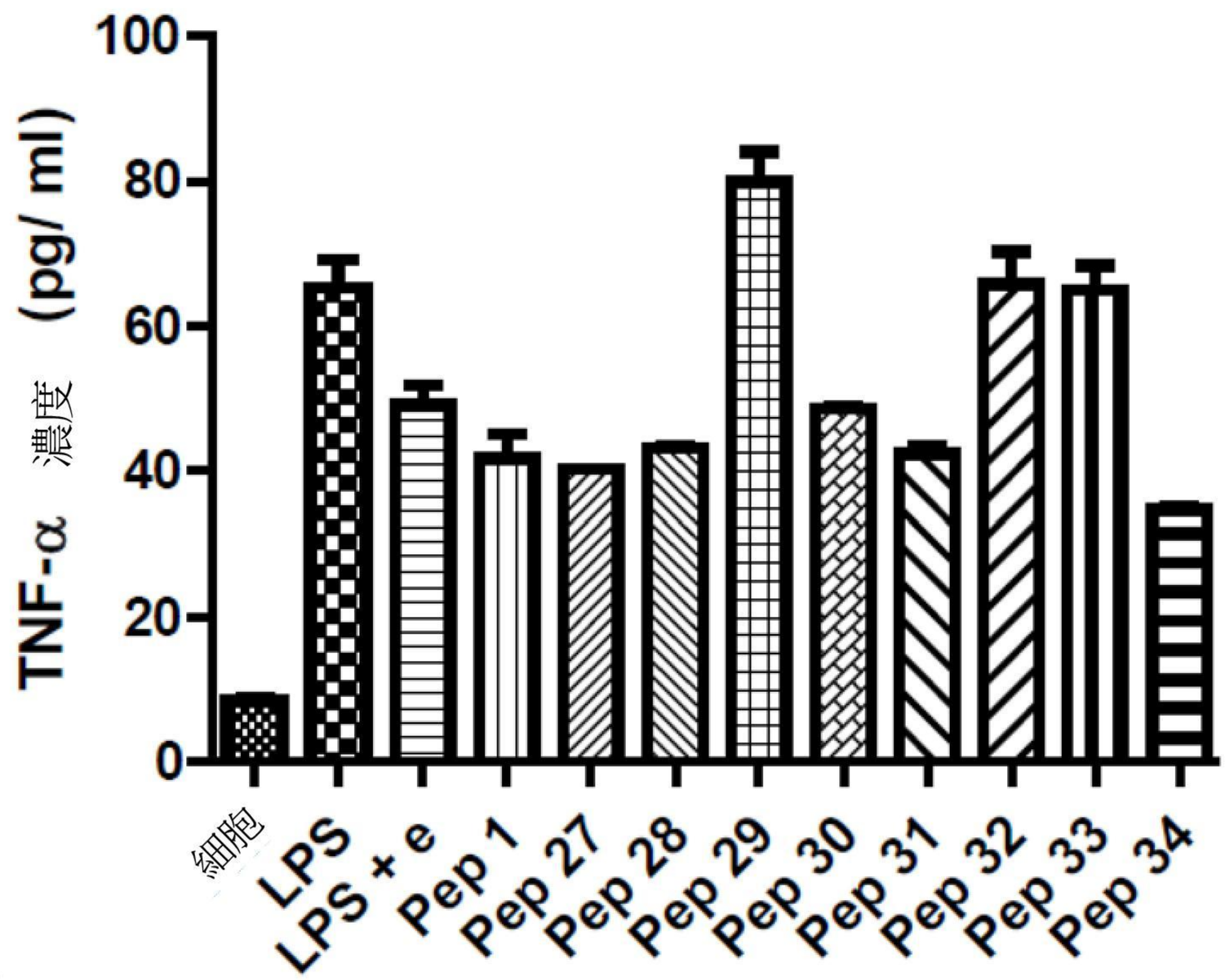
第 17 圖


TNF-α 濃度 (pg/ ml)
150
100
50
0
細胞
LPS
LPS + e
Pep 1
Pep 11
Pep 12
Pep 13
Pep 14
Pep 15
Pep 16
Pep 17
Pep 18

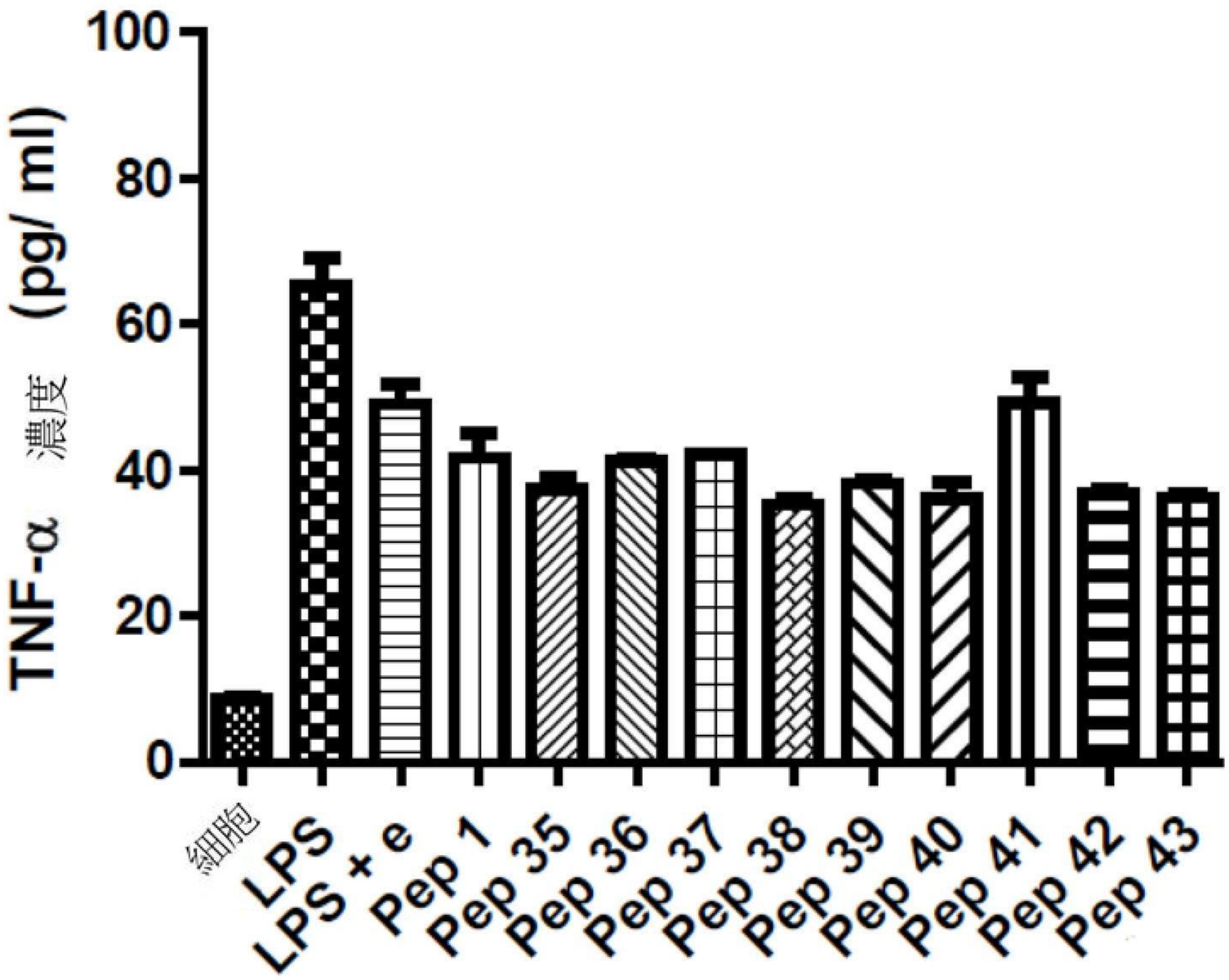
第 18 圖


TNF-α 濃度 (pg/ ml)
100
80
60
40
20
0
細胞
LPS
LPS + e
Pep 1
Pep 19
Pep 20
Pep 21
Pep 22
Pep 23
Pep 24
Pep 25
Pep 26

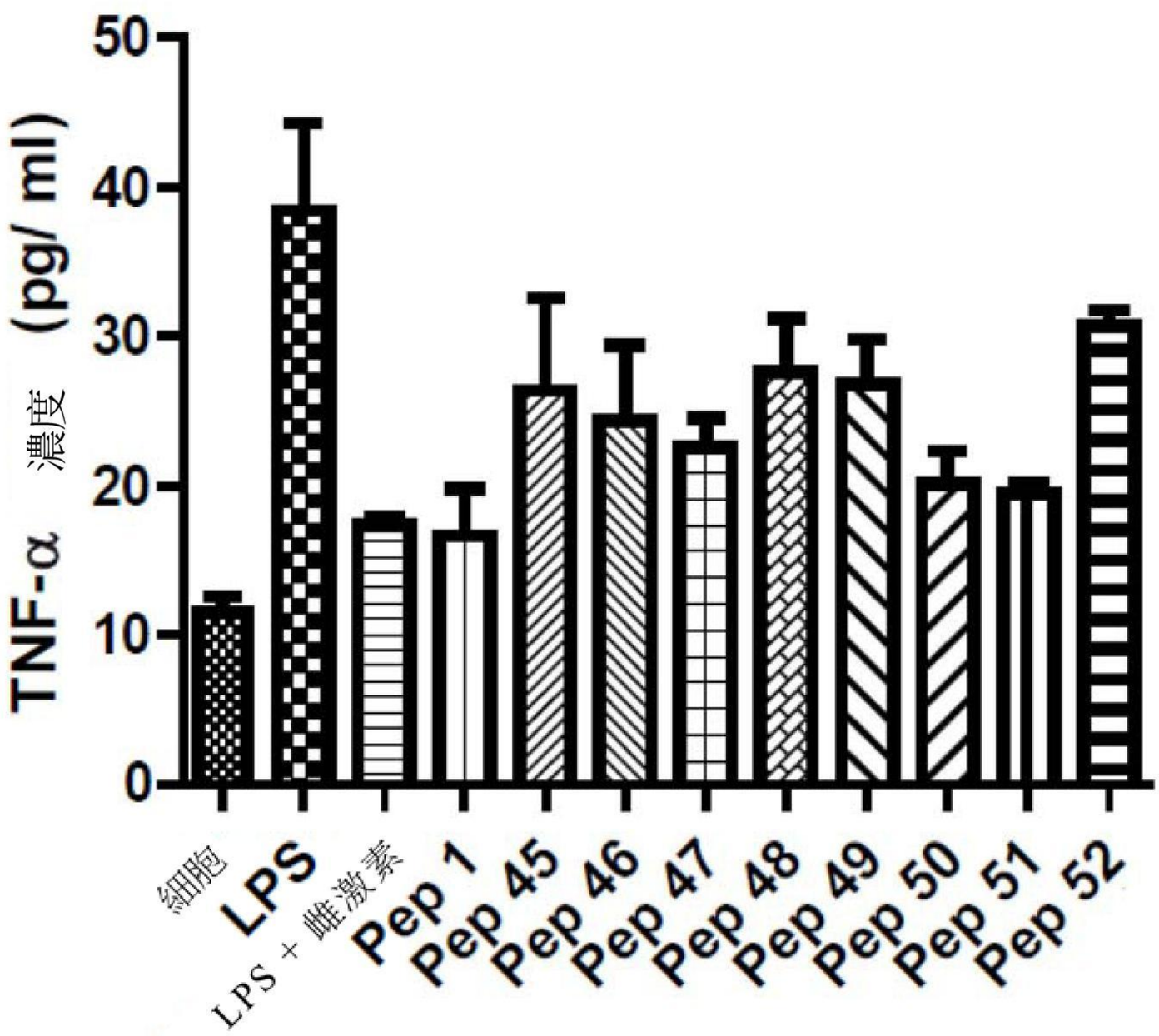
第 19 圖


TNF-α 濃度 (pg/ ml)
100
80
60
40
20
0
細胞
LPS
LPS + e
Pep 1
Pep 27
Pep 28
Pep 29
Pep 30
Pep 31
Pep 32
Pep 33
Pep 34

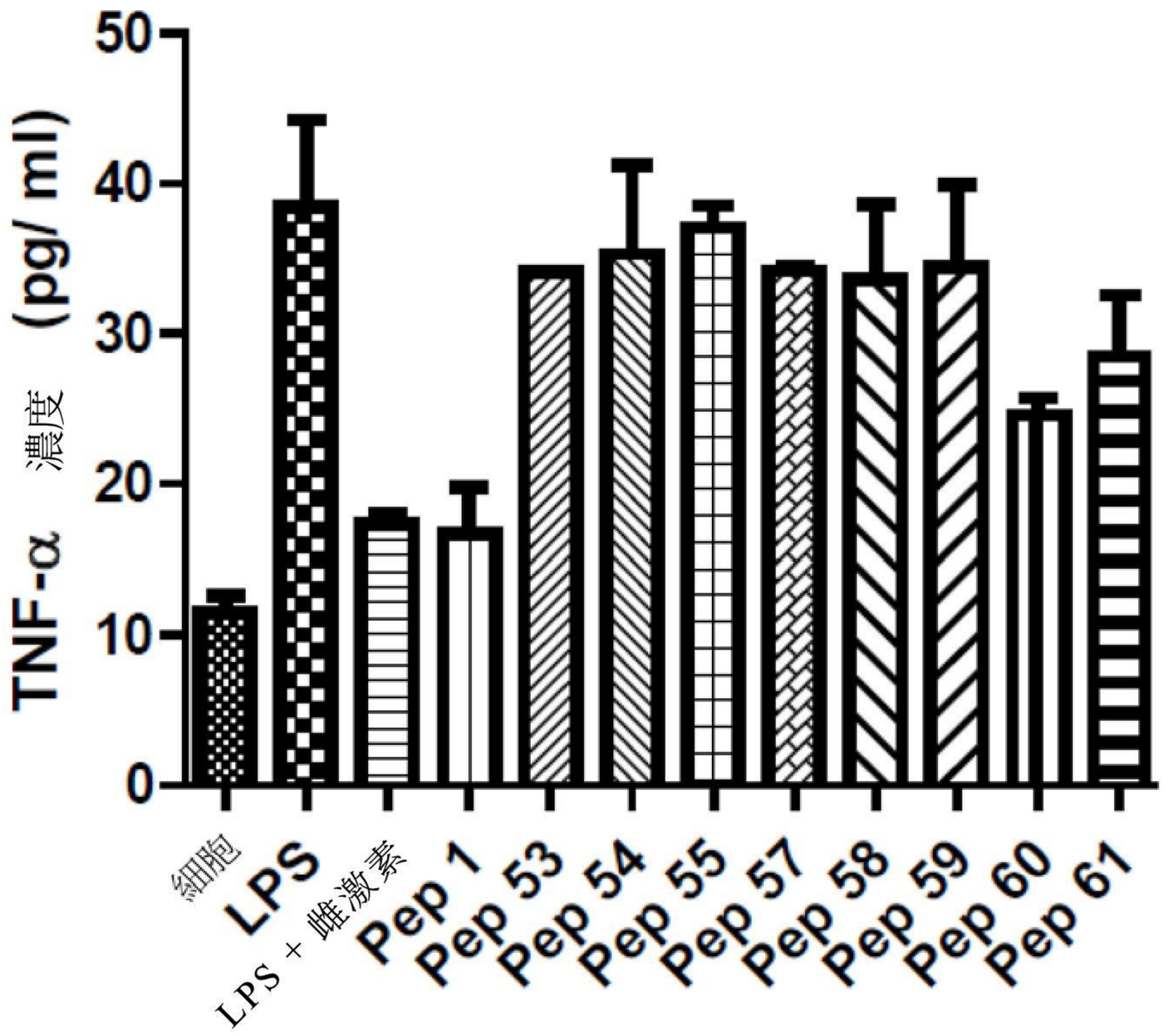
第 20 圖


TNF-α 濃度 (pg/ ml)
100
80
60
40
20
0
細胞
LPS
LPS + e
Pep 1
Pep 35
Pep 36
Pep 37
Pep 38
Pep 39
Pep 40
Pep 41
Pep 42
Pep 43

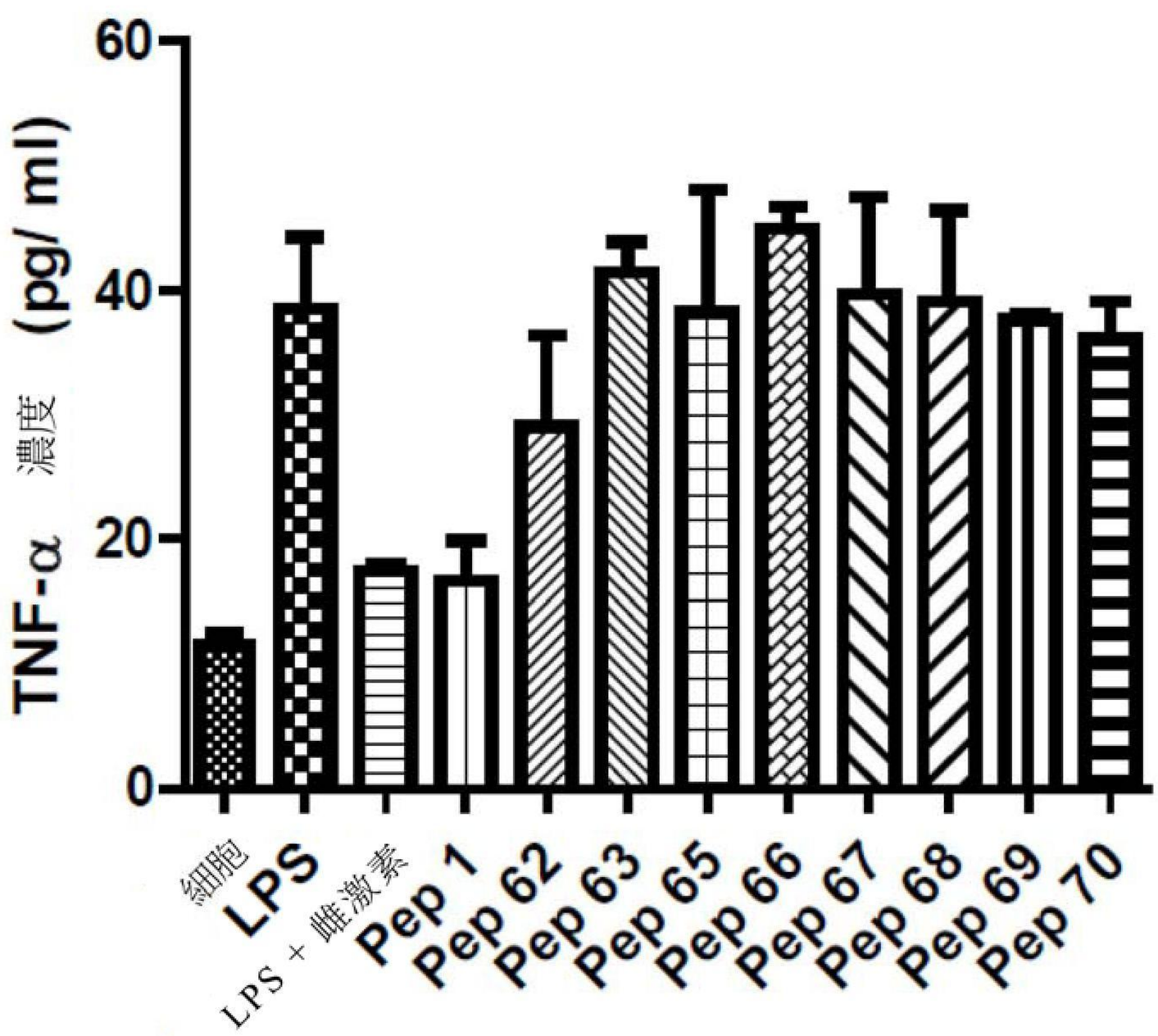
第 21 圖


TNF-α 濃度 (pg/ ml)
50
40
30
20
10
0
細胞
LPS
LPS + 雌激素
Pep 1
Pep 45
Pep 46
Pep 47
Pep 48
Pep 49
Pep 50
Pep 51
Pep 52

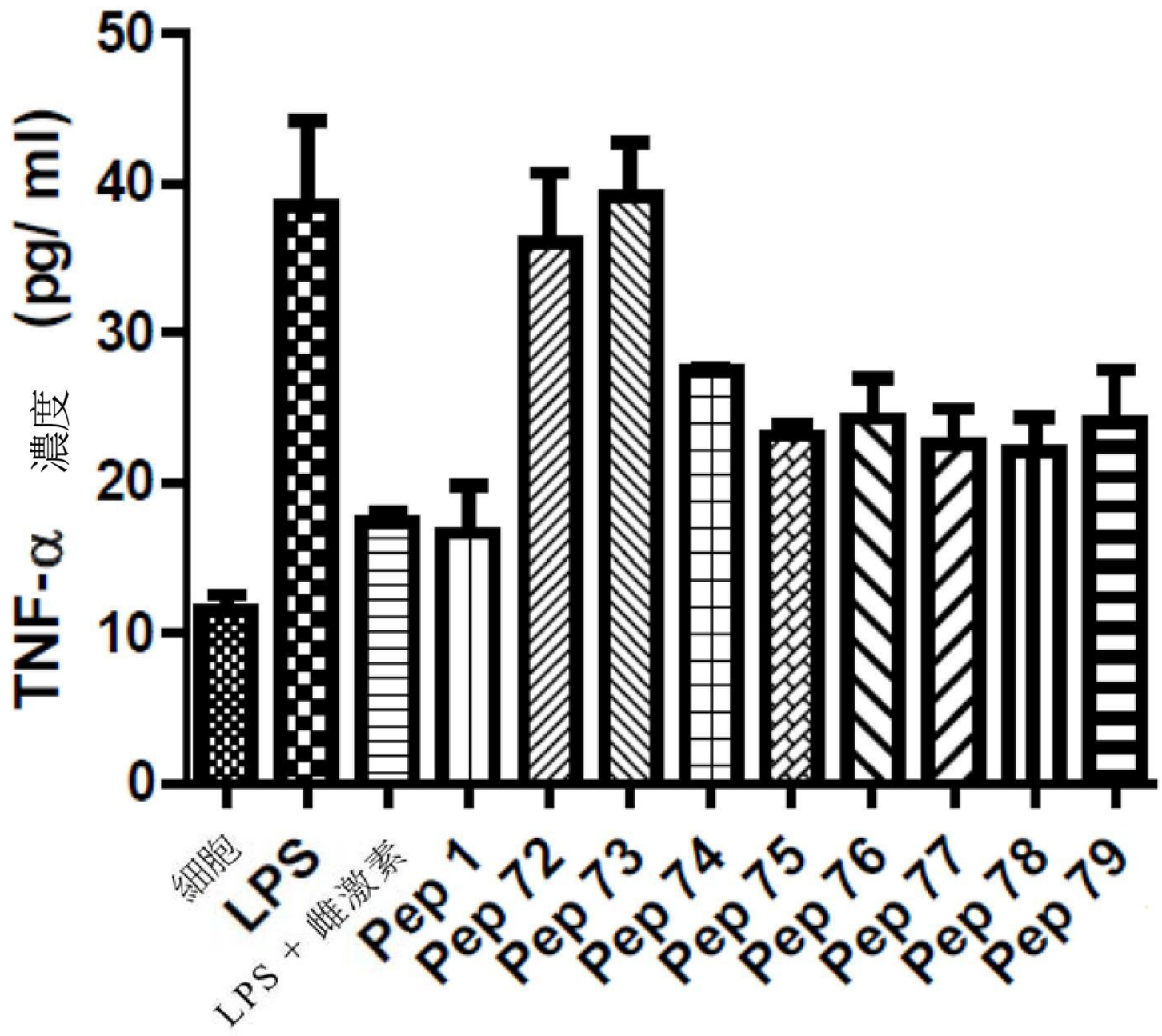
第 22 圖


TNF-α 濃度 (pg/ ml)
50
40
30
20
10
0
細胞
LPS
LPS + 雌激素
Pep 1
Pep 53
Pep 54
Pep 55
Pep 57
Pep 58
Pep 59
Pep 60
Pep 61

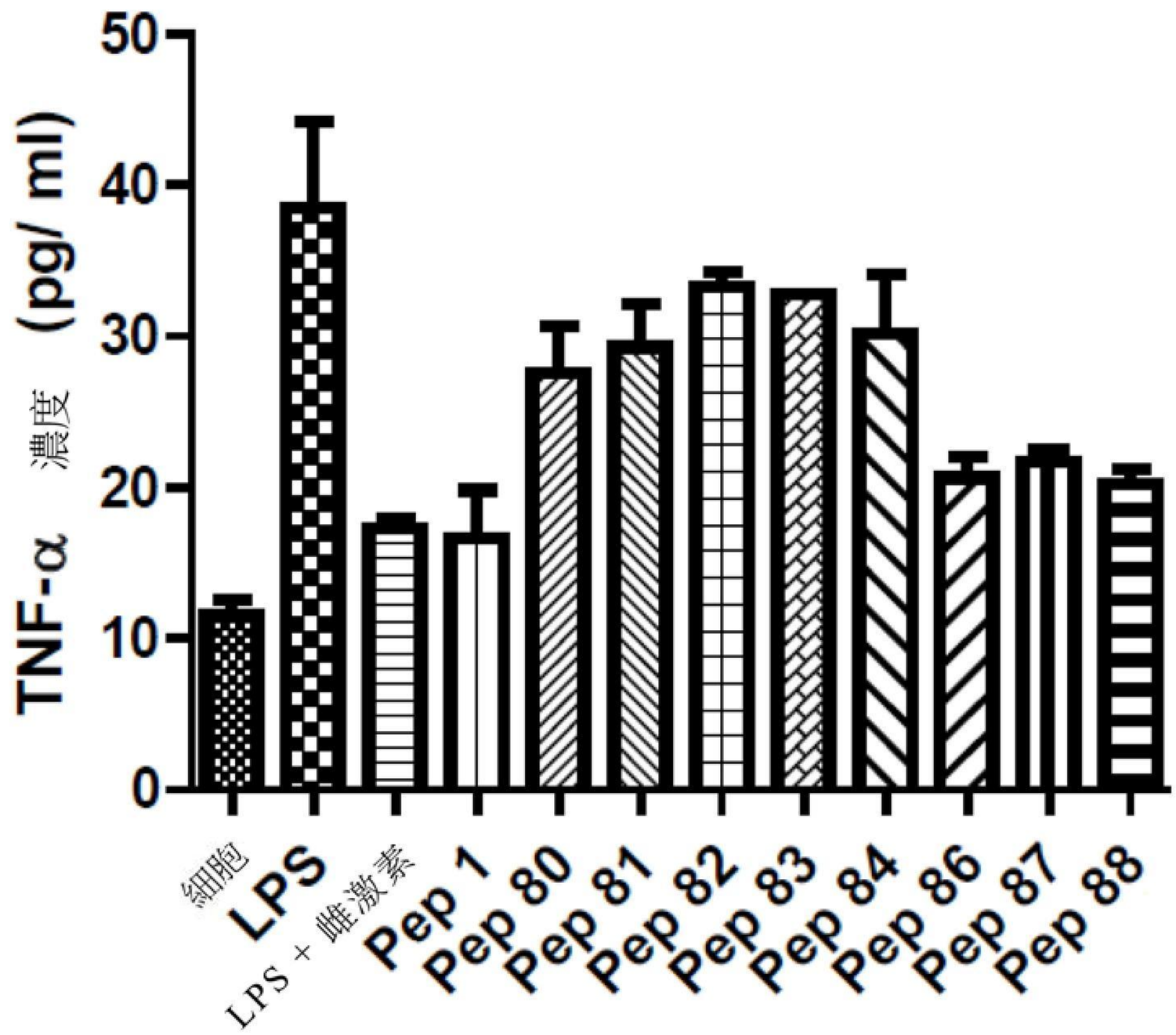
第 23 圖


TNF-α 濃度 (pg/ ml)
60
40
20
0
細胞
LPS
LPS + 雌激素
Pep 1
Pep 62
Pep 63
Pep 65
Pep 66
Pep 67
Pep 68
Pep 69
Pep 70

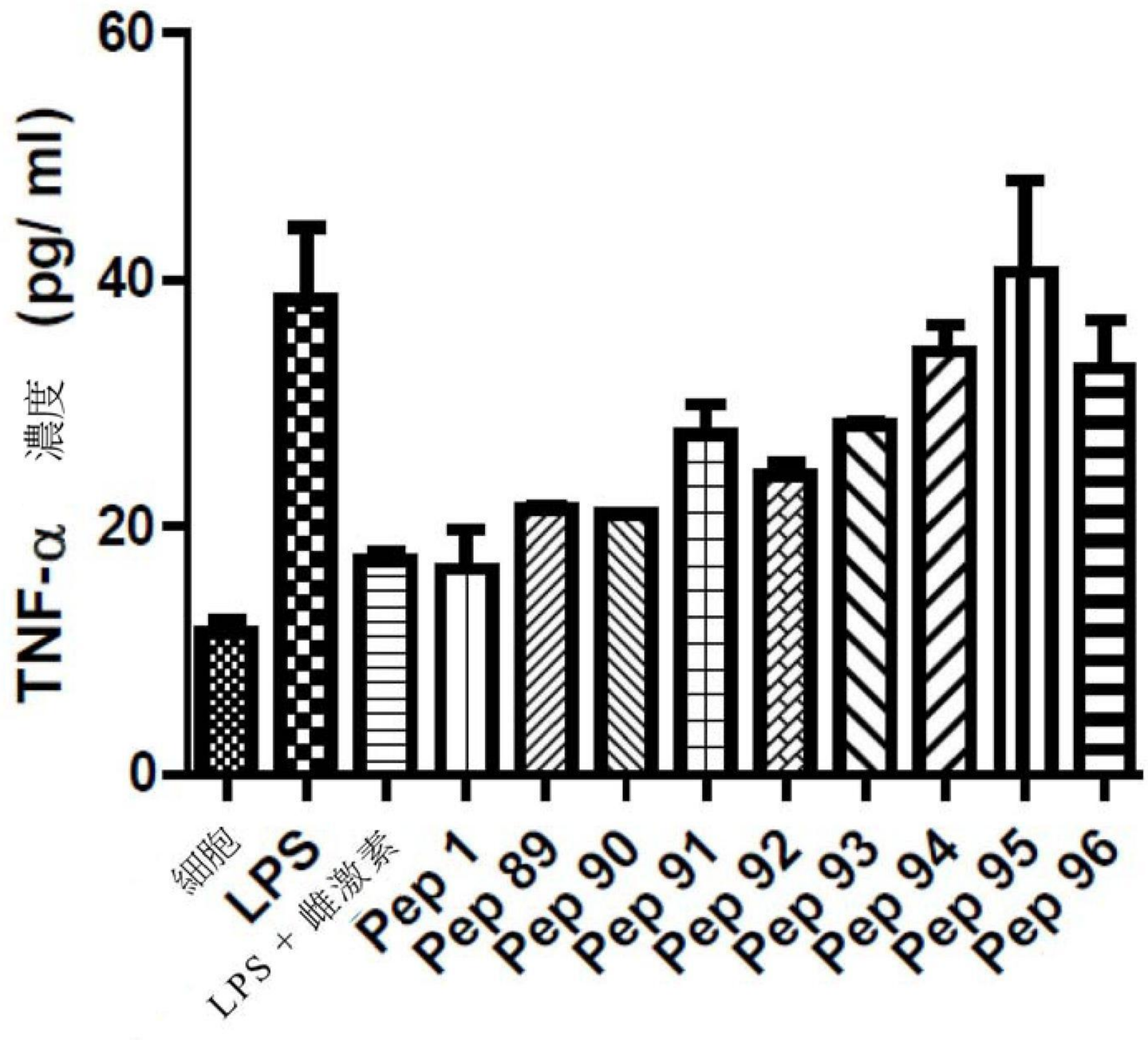
第 24 圖


TNF-α 濃度 (pg/ ml)
50
40
30
20
10
0
細胞
LPS
LPS + 雌激素
Pep 1
Pep 72
Pep 73
Pep 74
Pep 75
Pep 76
Pep 77
Pep 78
Pep 79

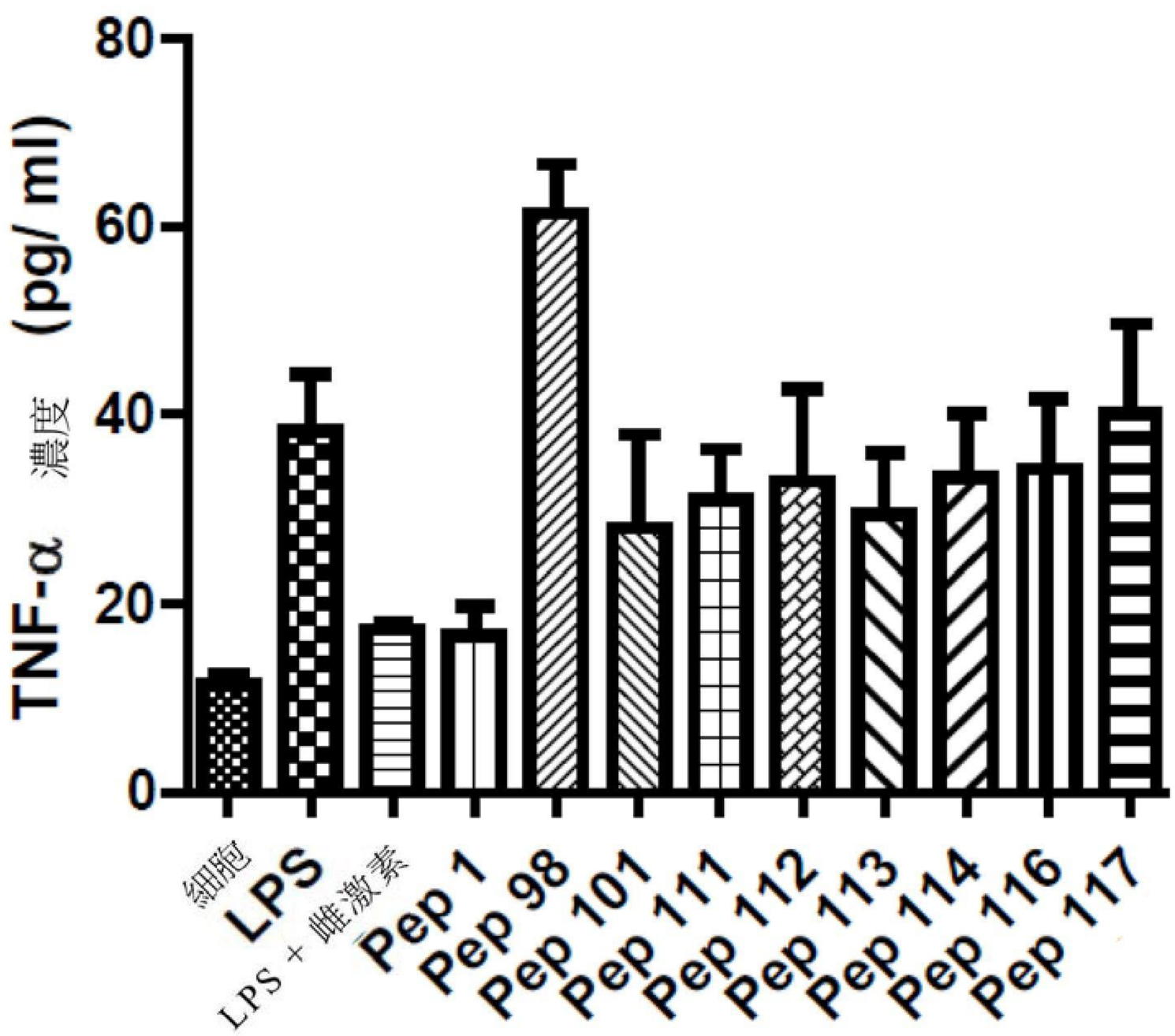
第 25 圖


TNF-α 濃度 (pg/ ml)
50
40
30
20
10
0
細胞
LPS
LPS + 雌激素
Pep 1
Pep 80
Pep 81
Pep 82
Pep 83
Pep 84
Pep 86
Pep 87
Pep 88

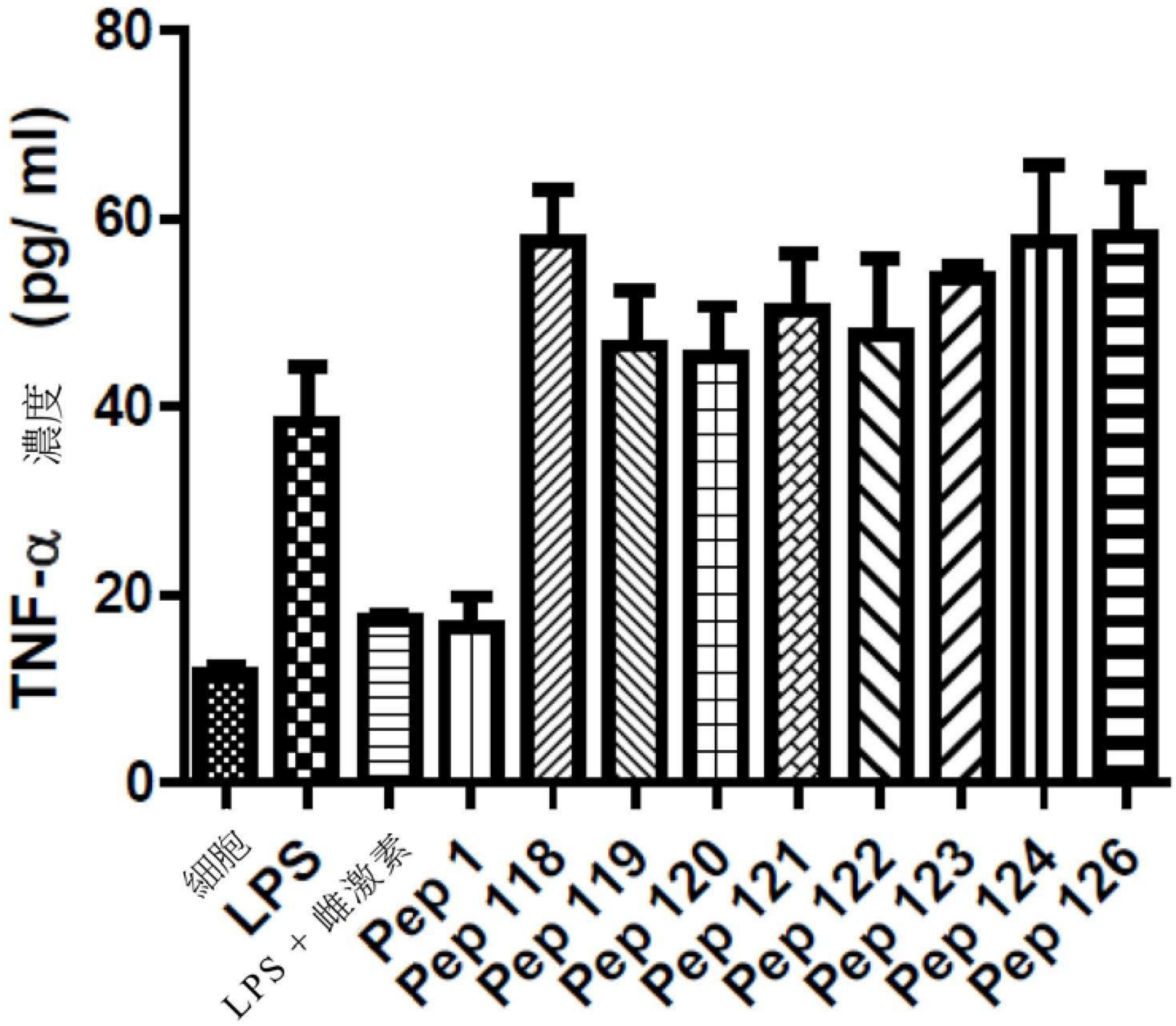
第 26 圖


TNF-α 濃度 (pg/ ml)
60
40
20
0
細胞
LPS
LPS + 雌激素
Pep 1
Pep 89
Pep 90
Pep 91
Pep 92
Pep 93
Pep 94
Pep 95
Pep 96

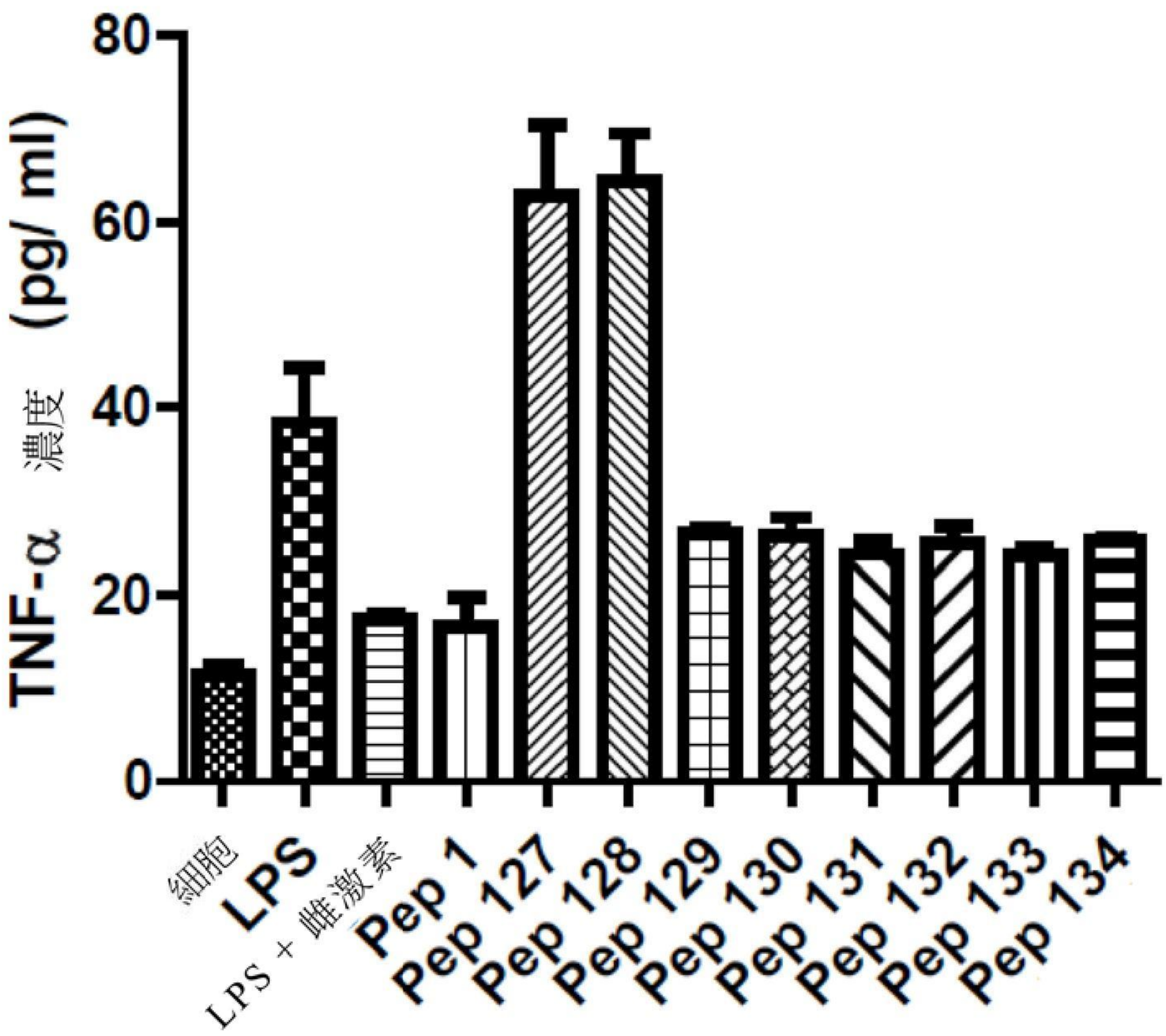
第 27 圖


TNF-α 濃度 (pg/ ml)
80
60
40
20
0
細胞
LPS
LPS + 雌激素
Pep 1
Pep 98
Pep 101
Pep 111
Pep 112
Pep 113
Pep 114
Pep 116
Pep 117

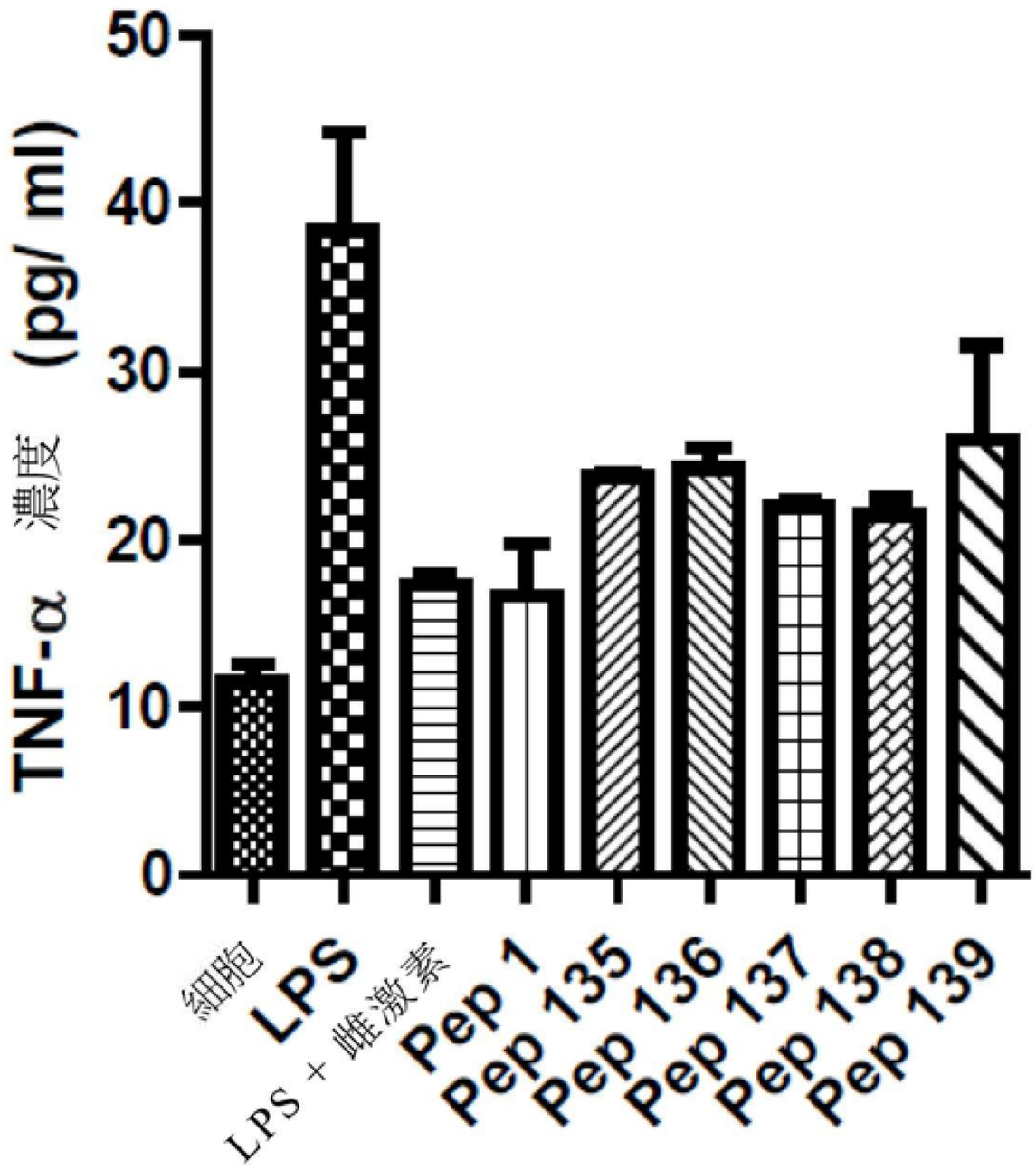
第 28 圖


TNF-α 濃度 (pg/ ml)
80
60
40
20
0
細胞
LPS
LPS + 雌激素
Pep 1
Pep 118
Pep 119
Pep 120
Pep 121
Pep 122
Pep 123
Pep 124
Pep 126

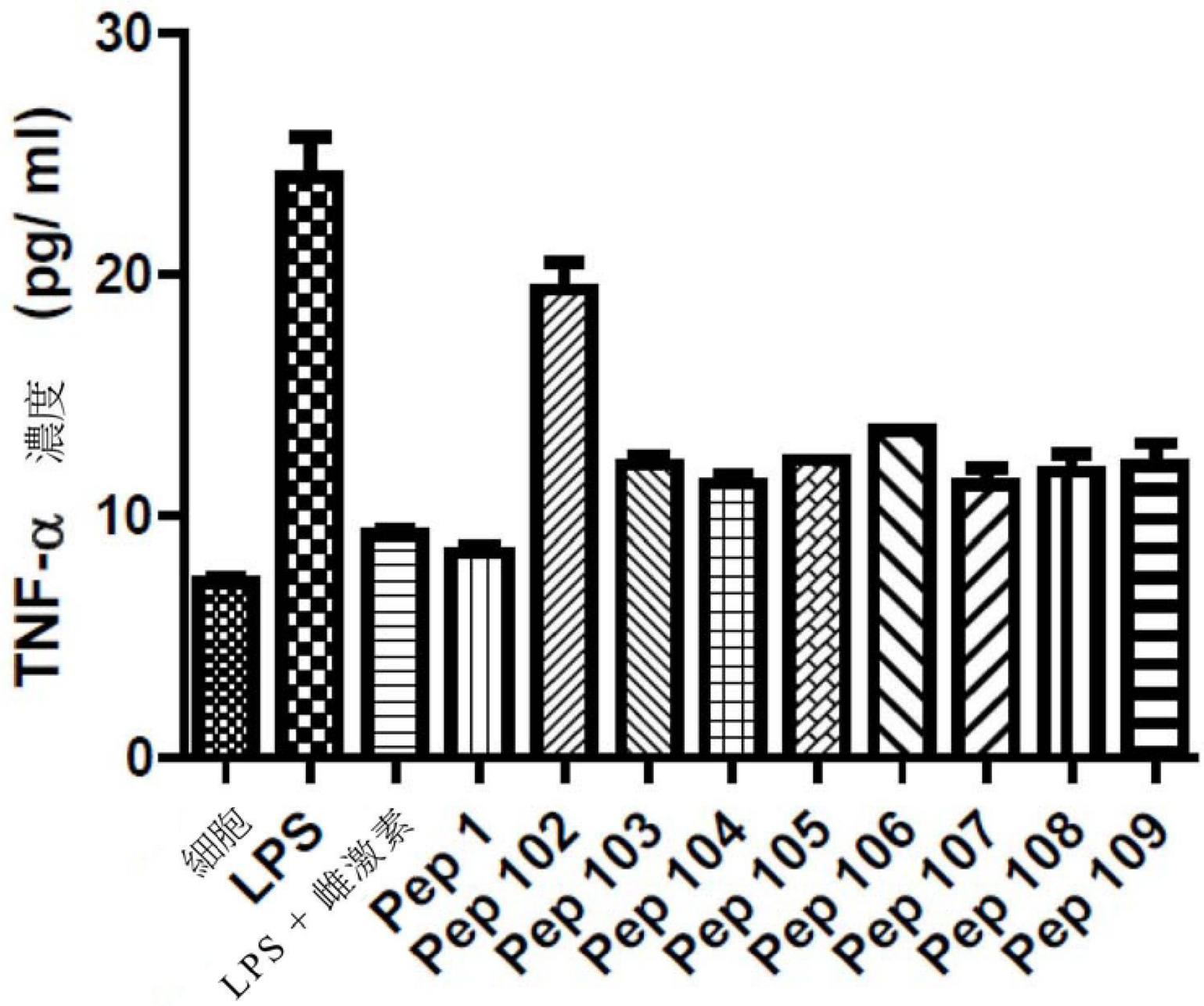
第 29 圖


TNF-α 濃度 (pg/ ml)
80
60
40
20
0
細胞
LPS
LPS + 雌激素
Pep 1
Pep 127
Pep 128
Pep 129
Pep 130
Pep 131
Pep 132
Pep 133
Pep 134

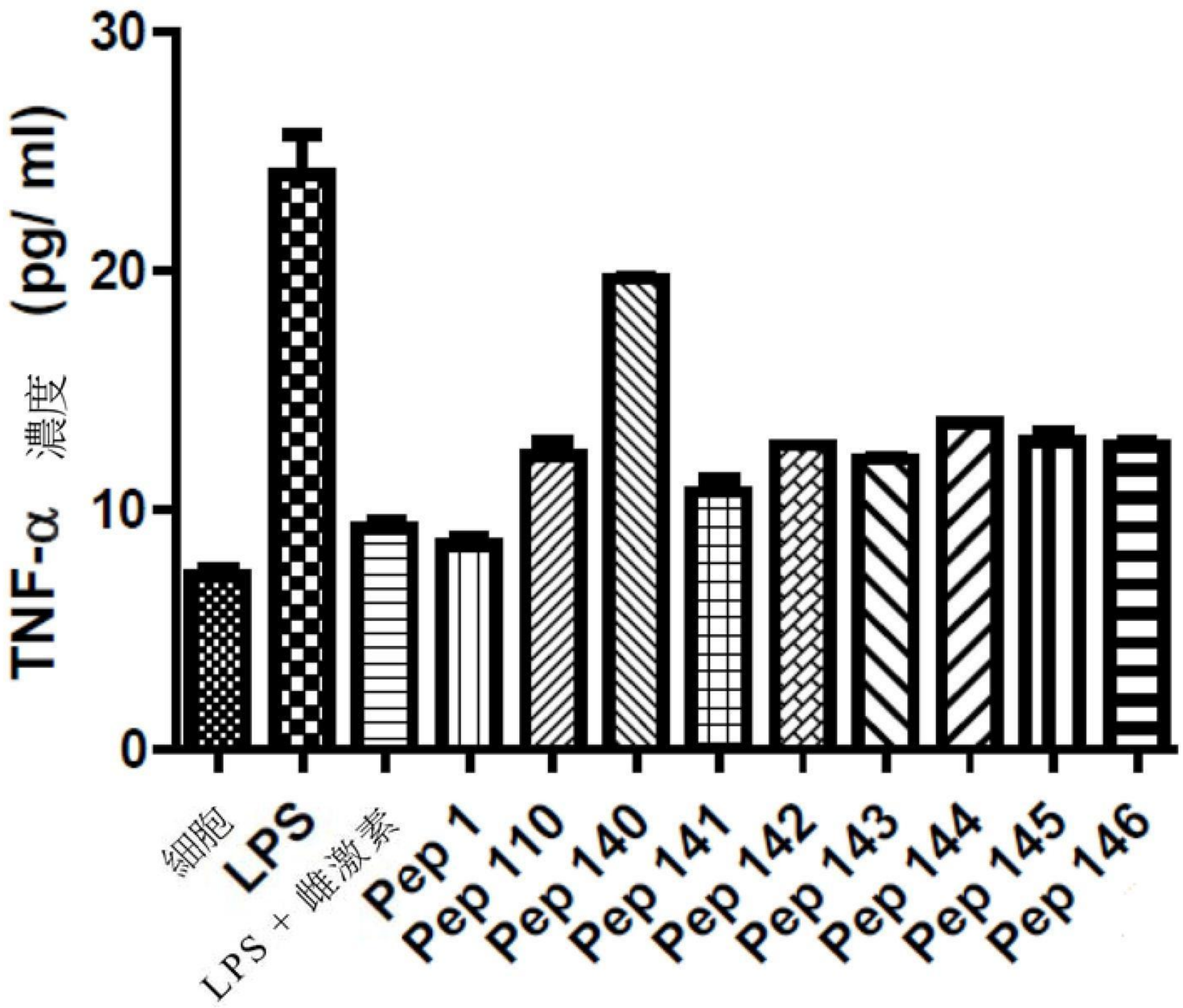
第 30 圖


TNF-α 濃度 (pg/ ml)
50
40
30
20
10
0
細胞
LPS
LPS + 雌激素
Pep 1
Pep 135
Pep 136
Pep 137
Pep 138
Pep 139

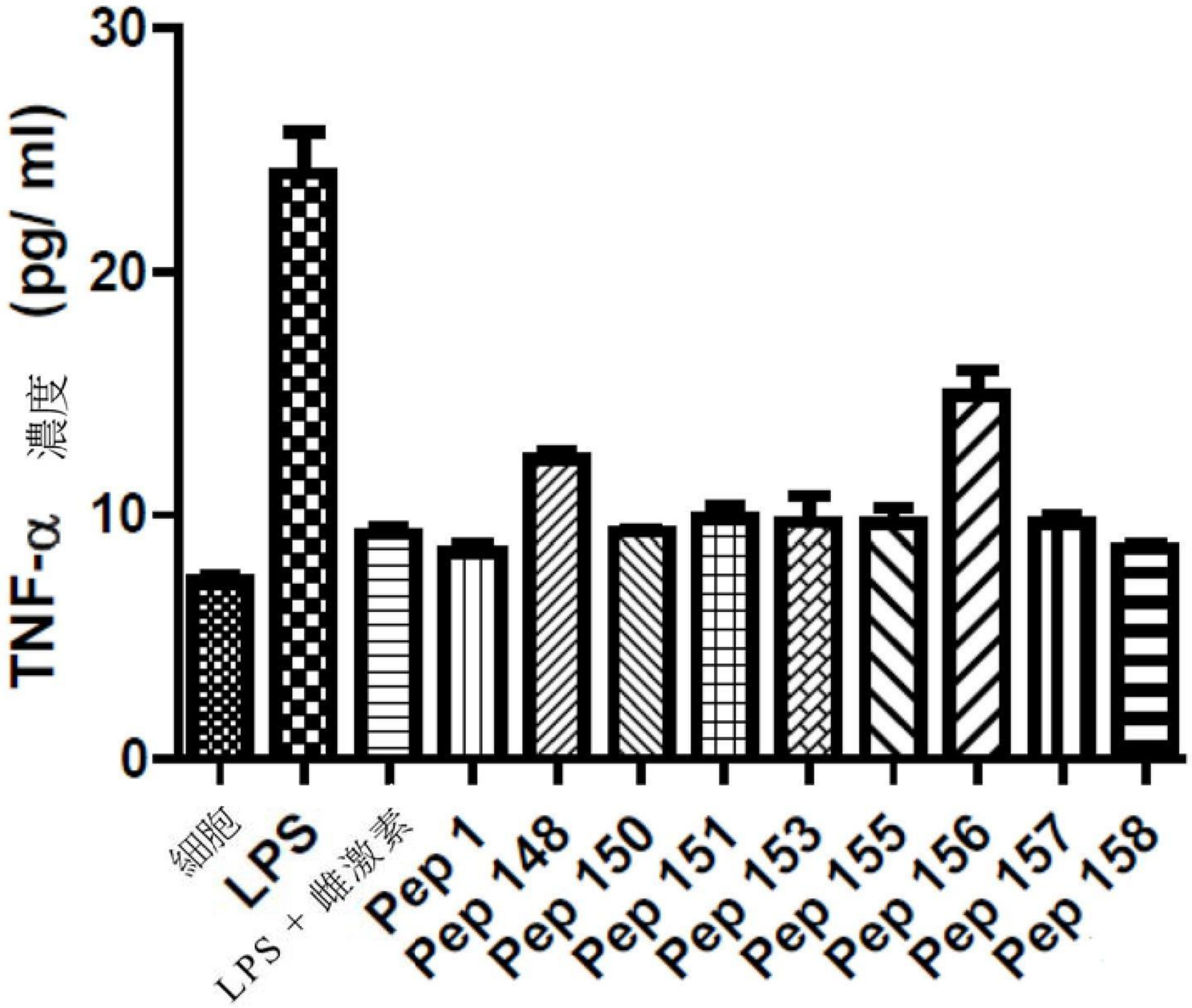
第 31 圖


TNF-α 濃度 (pg/ ml)
30
20
10
0
細胞
LPS
LPS + 雌激素
Pep 1
Pep 102
Pep 103
Pep 104
Pep 105
Pep 106
Pep 107
Pep 108
Pep 109

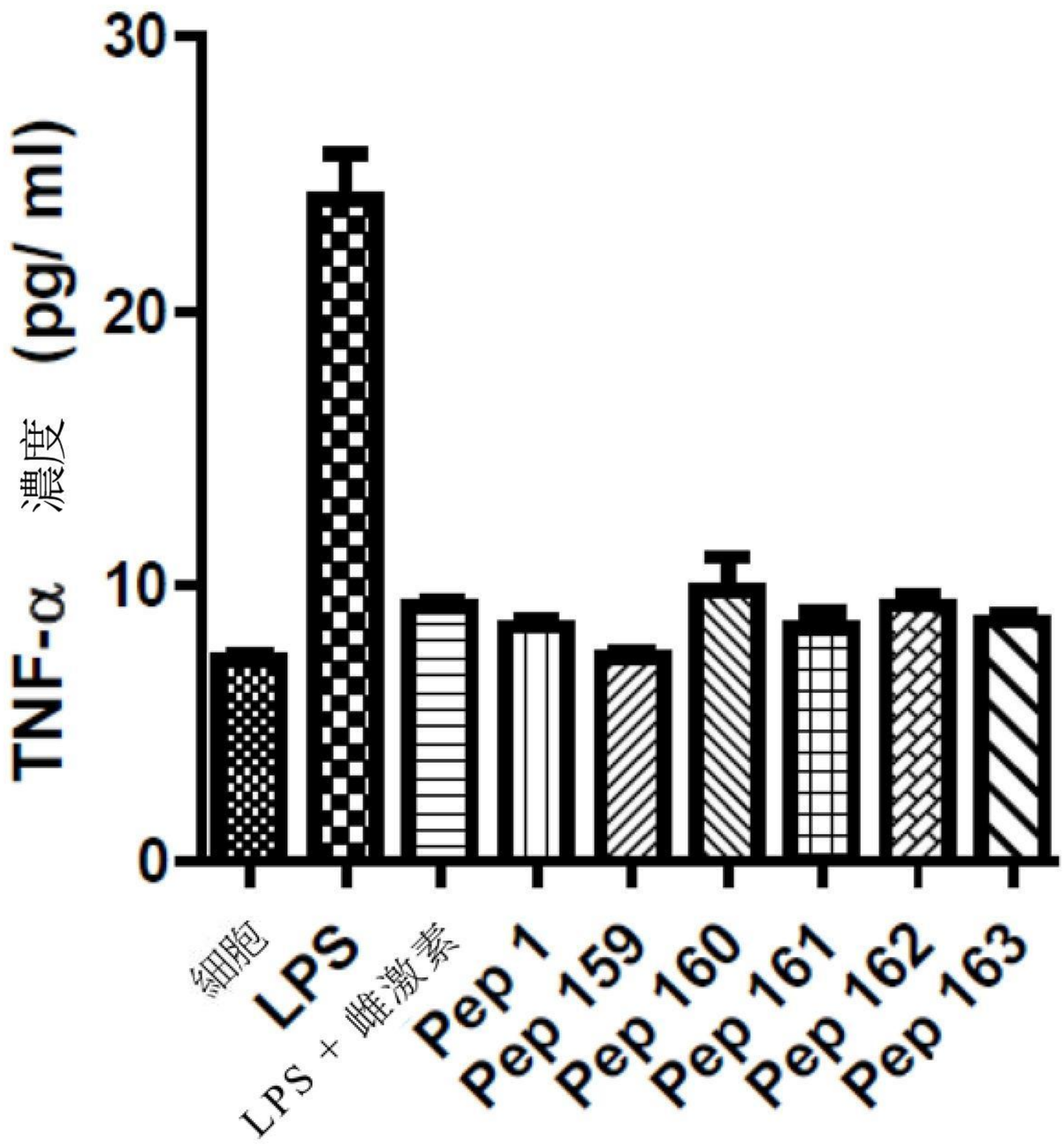
第 32 圖


30
20
10
0
TNF-α 濃度 (pg/ ml)
細胞
LPS
LPS + 雌激素
Pep 1
Pep 110
Pep 140
Pep 141
Pep 142
Pep 143
Pep 144
Pep 145
Pep 146

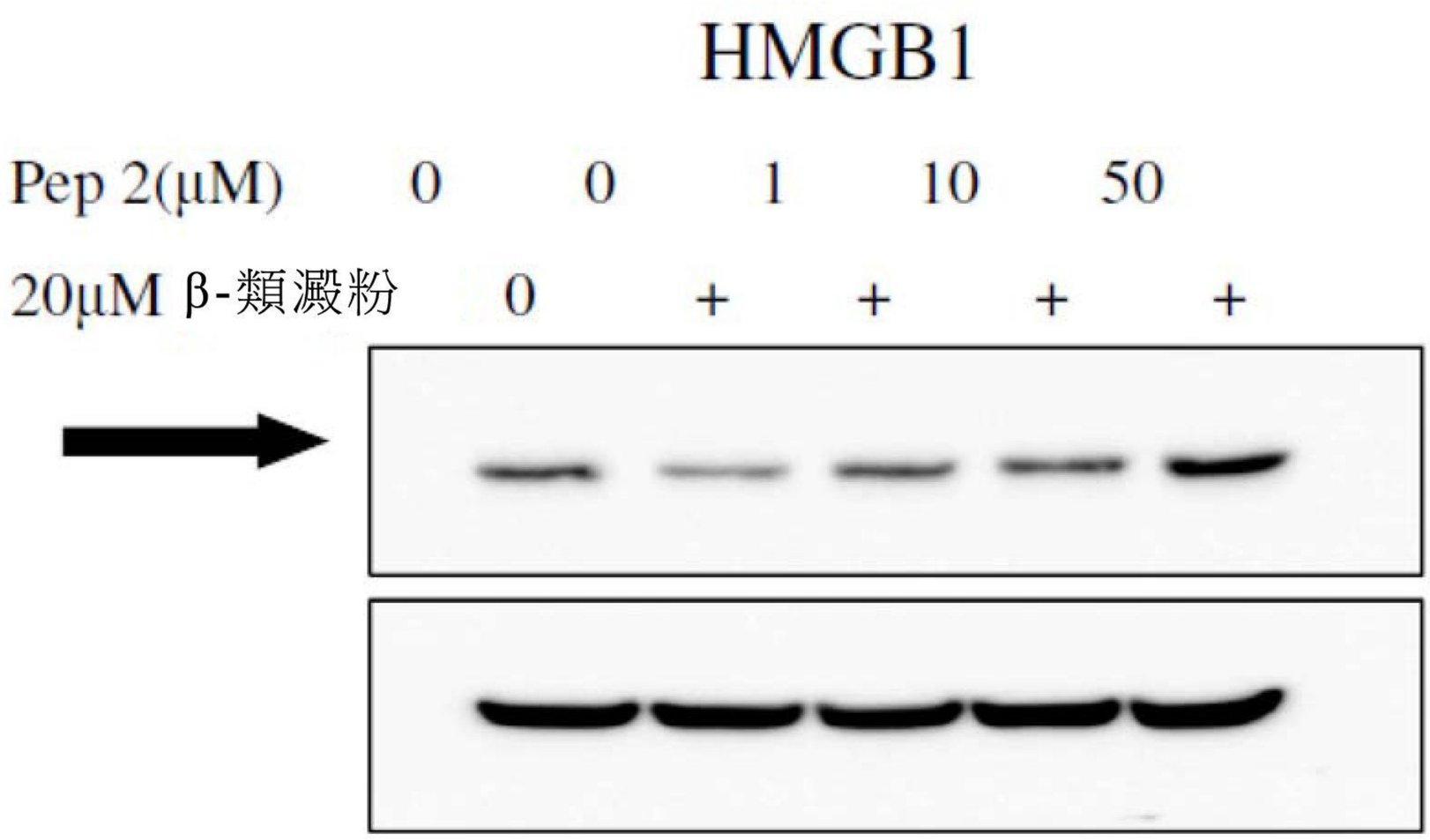
第 33 圖


30
20
10
0
TNF-α 濃度 (pg/ ml)
細胞
LPS
LPS + 雌激素
Pep 1
Pep 148
Pep 150
Pep 151
Pep 153
Pep 155
Pep 156
Pep 157
Pep 158

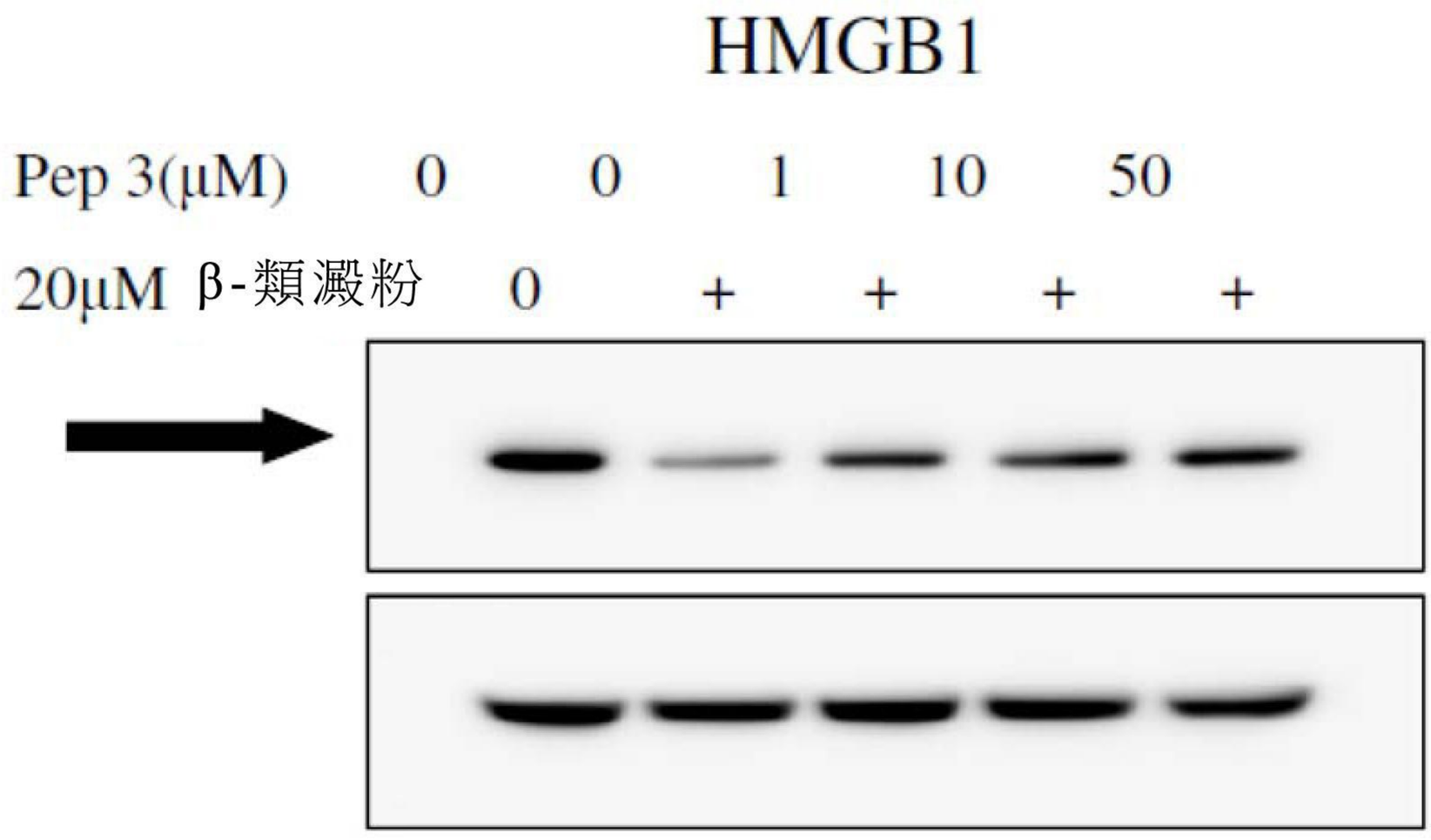
第 34 圖


TNF-α 濃度 (pg/ ml)
30
20
10
0
細胞
LPS
LPS + 雌激素
Pep 1
Pep 159
Pep 160
Pep 161
Pep 162
Pep 163

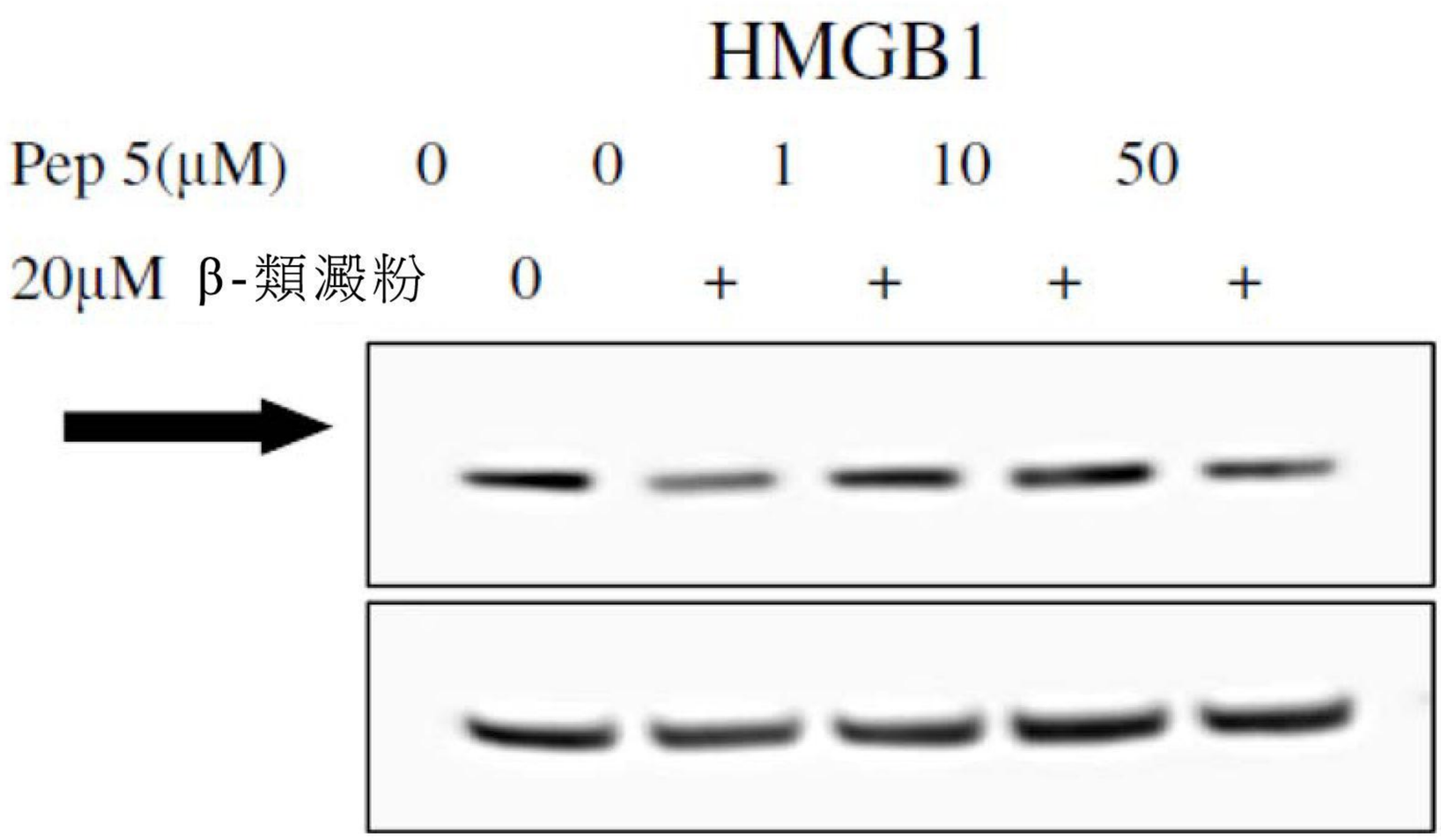
第 35 圖


HMGB1
Pep 2(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

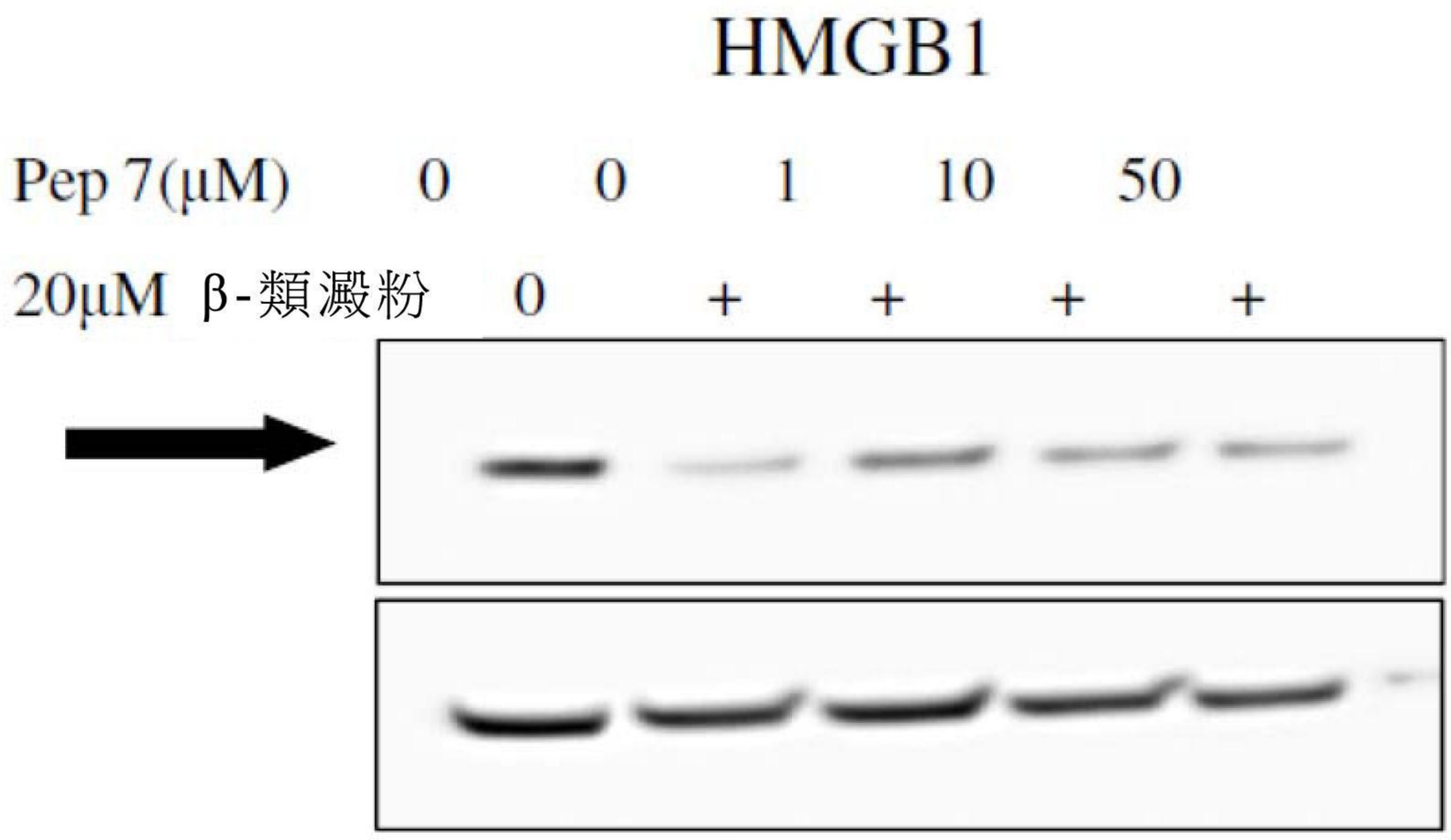
第 36 圖


HMGB1
Pep 3(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

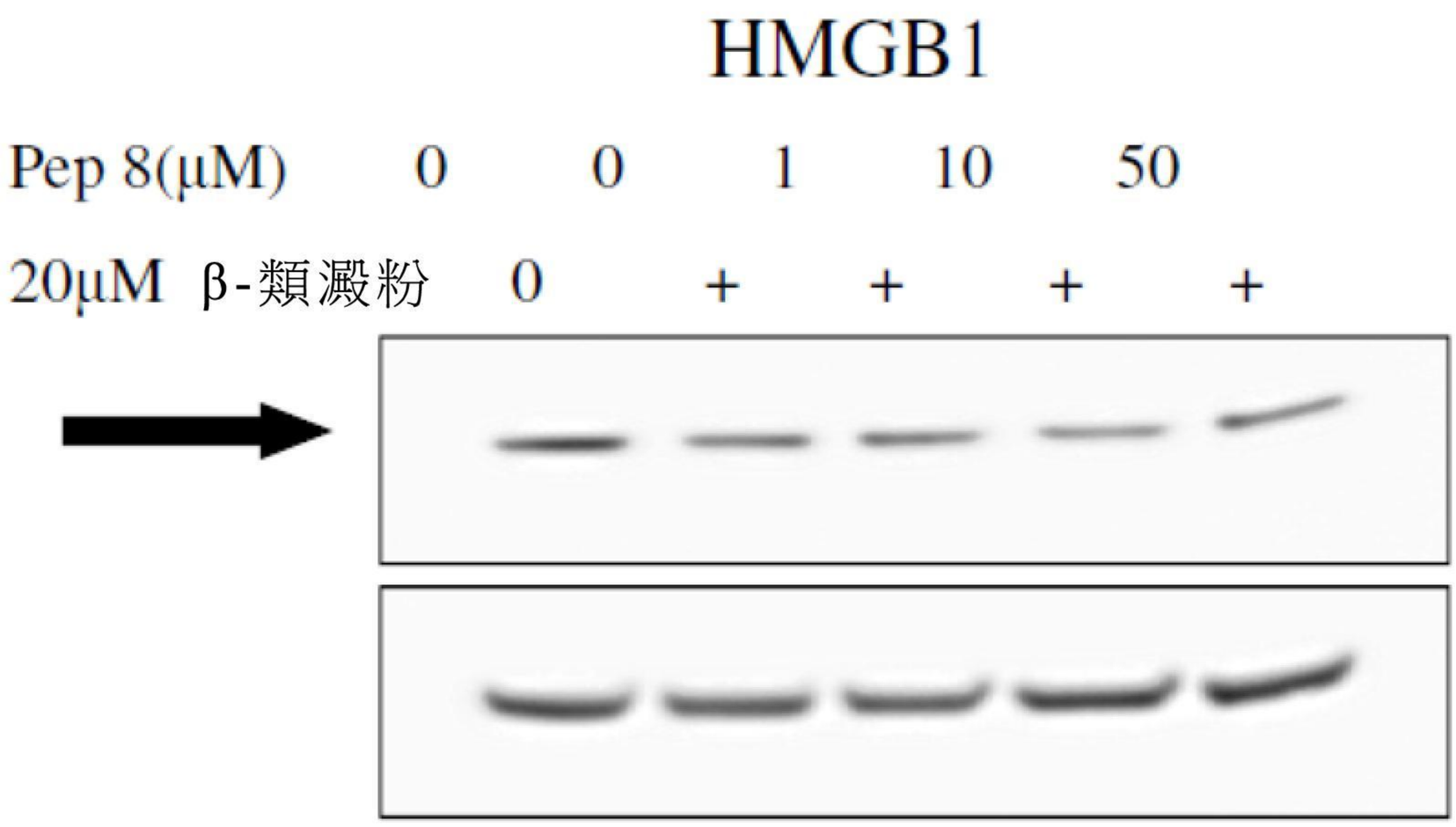
第 37 圖


HMGB1
Pep 5(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

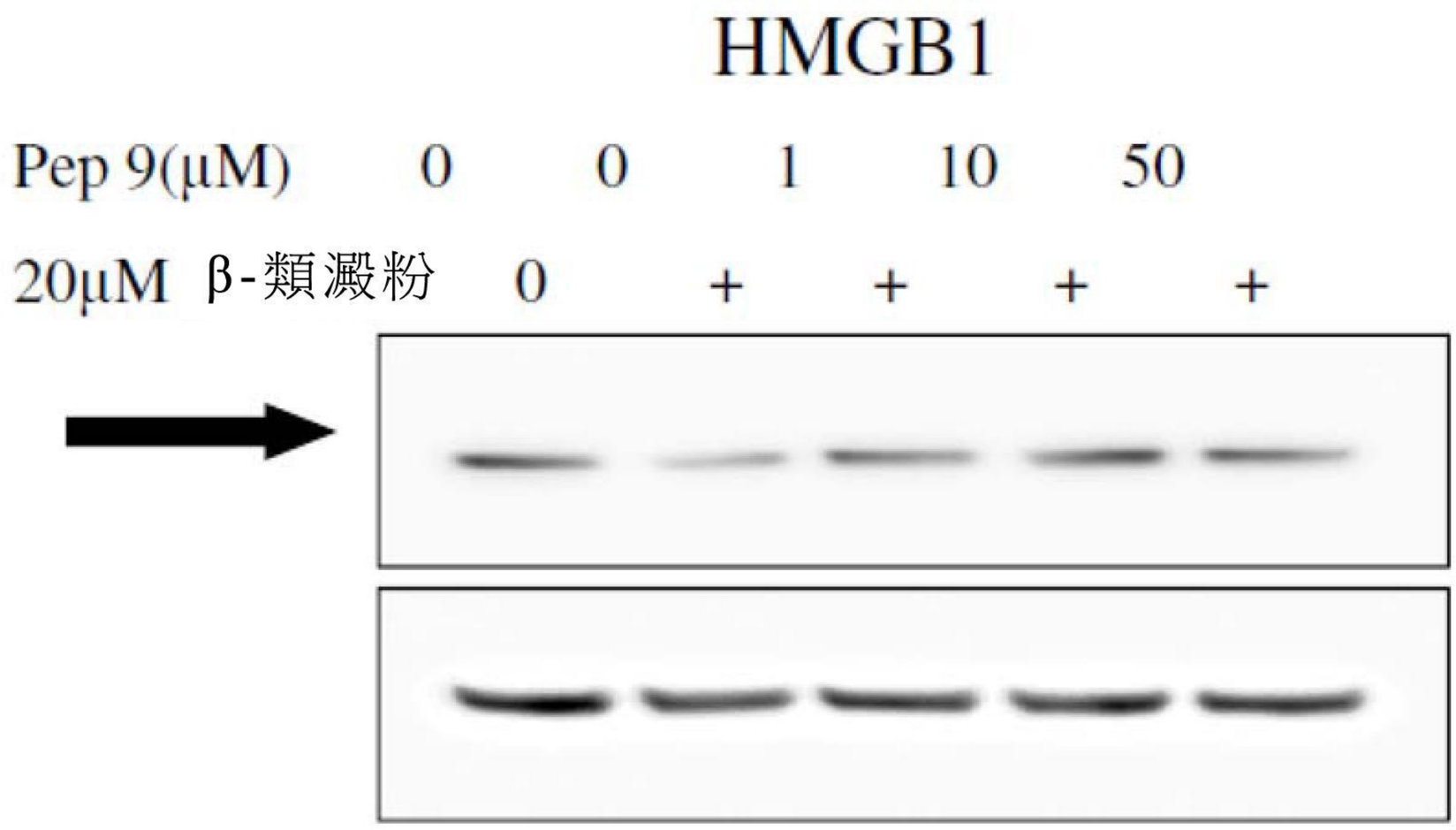
第 38 圖


HMGB1
Pep 7(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

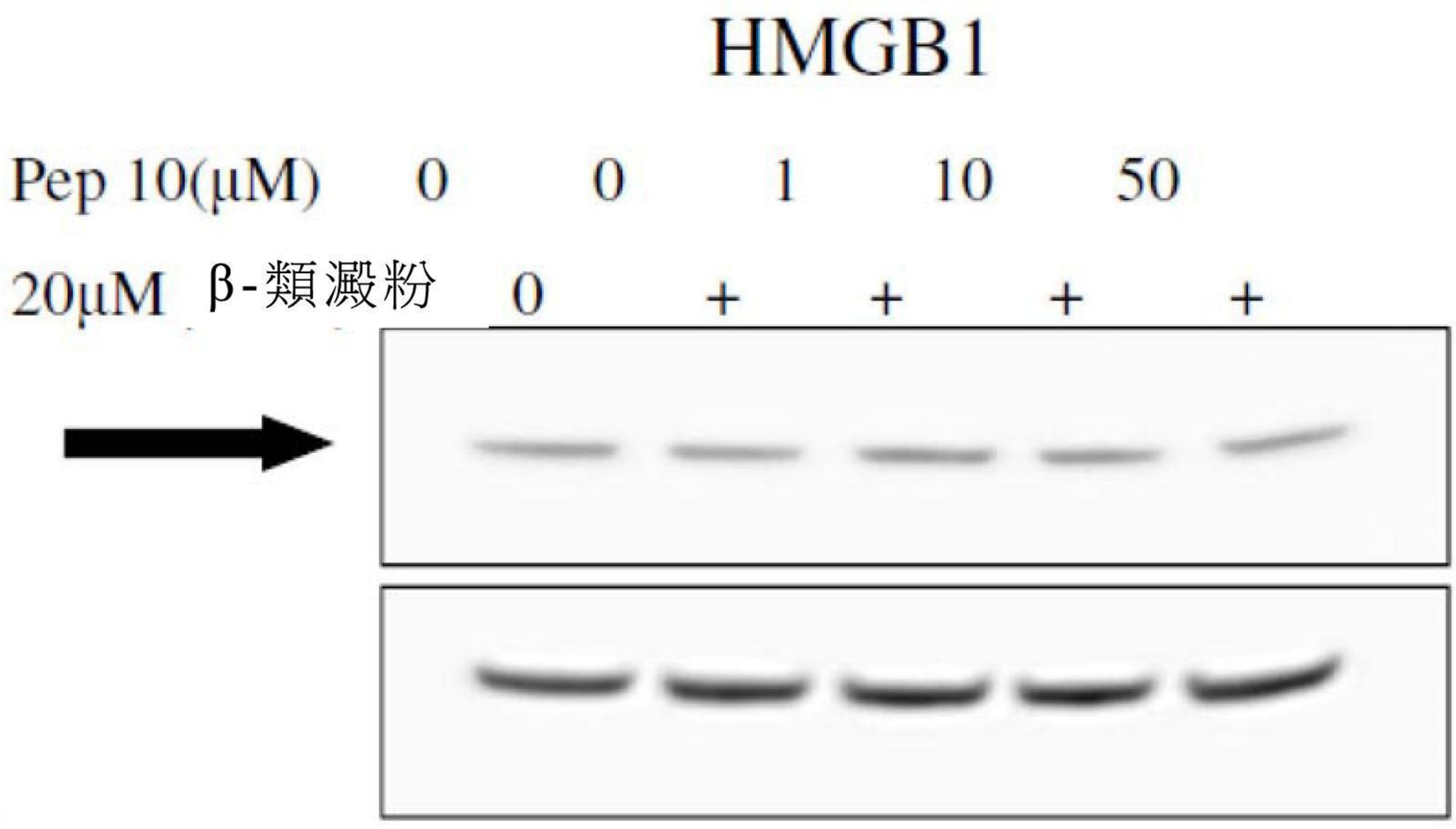
第 39 圖


HMGB1
Pep 8(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

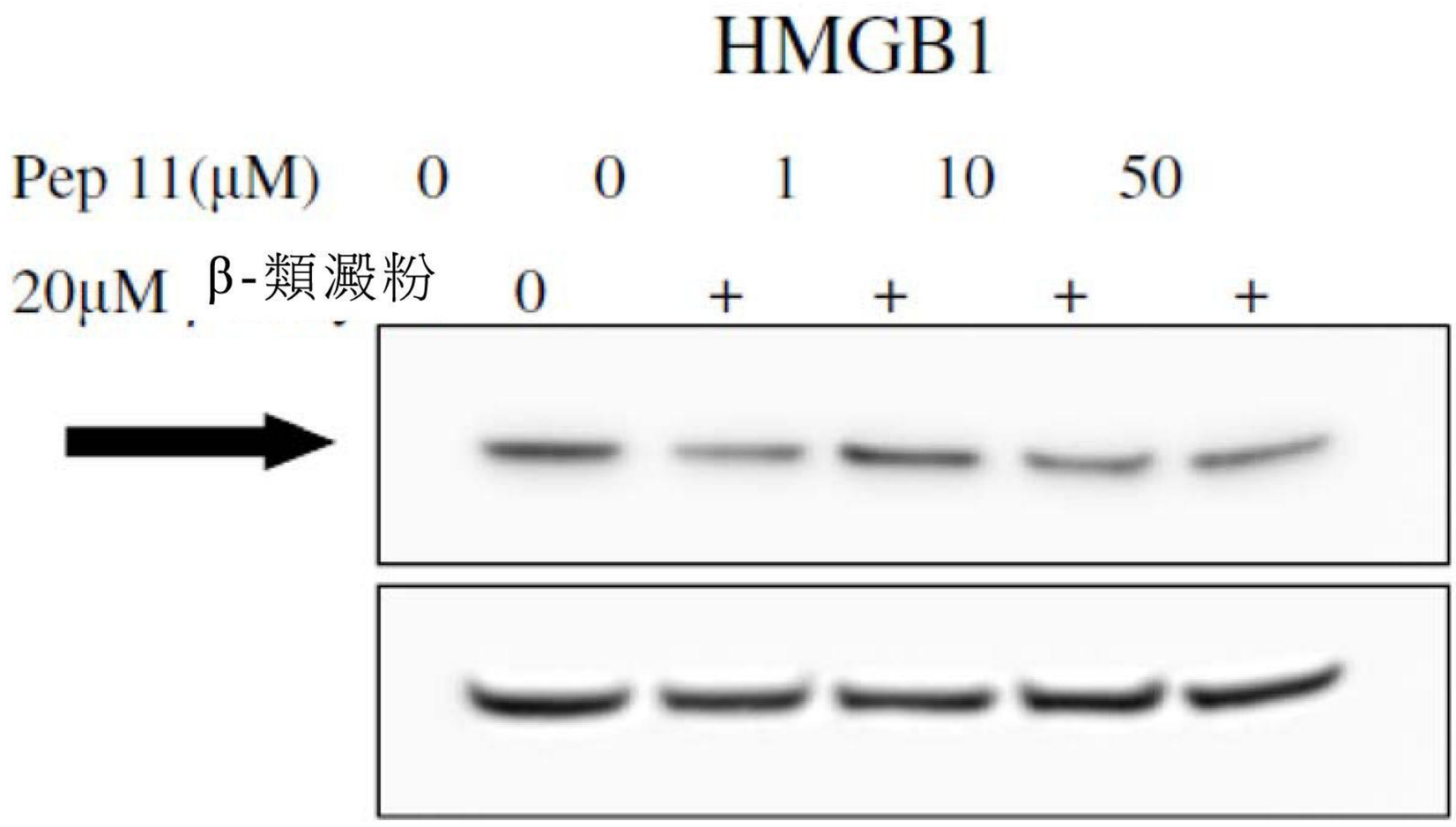
第 40 圖


HMGB1
Pep 9(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

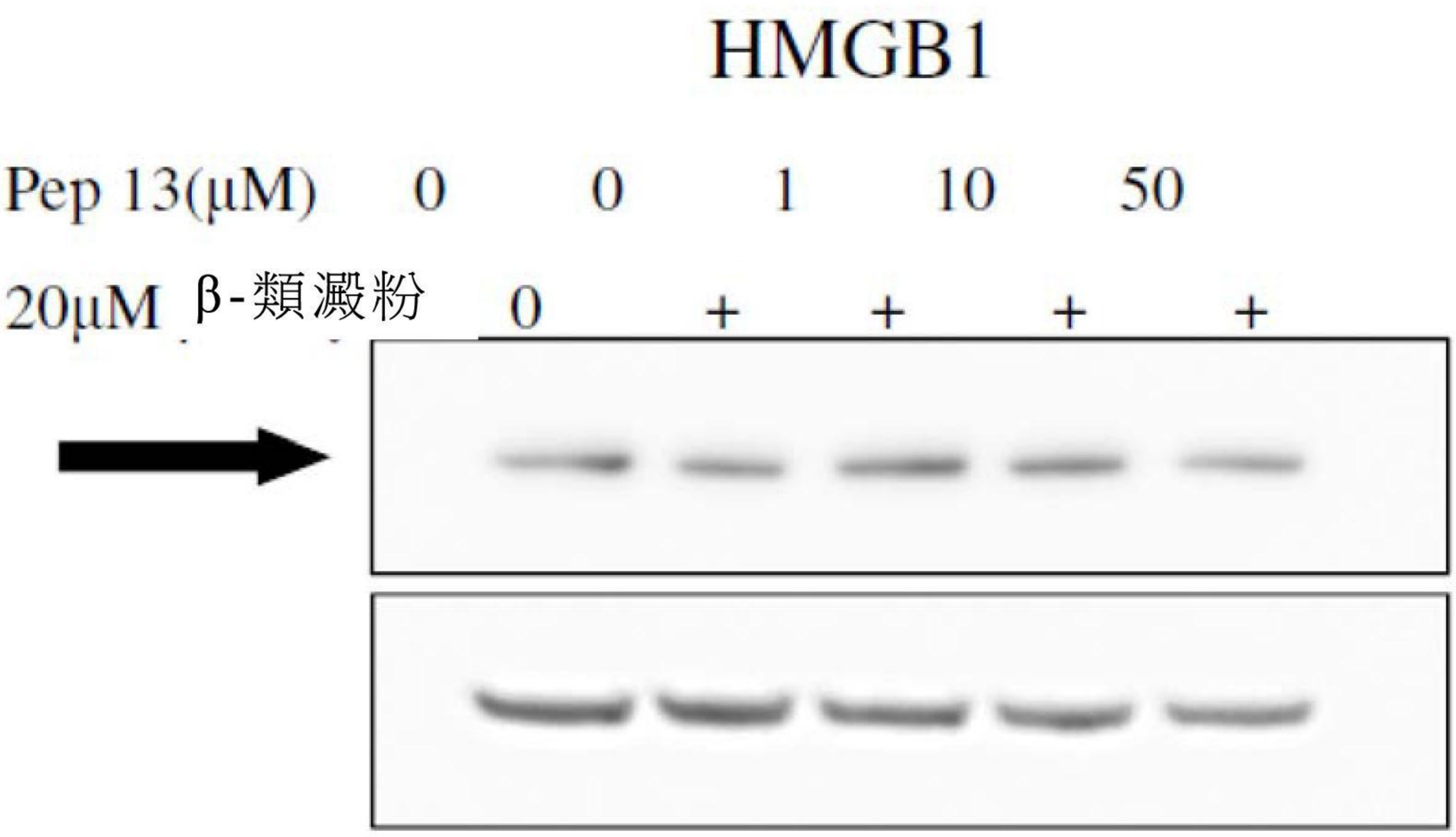
第 41 圖


HMGB1
Pep 10(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

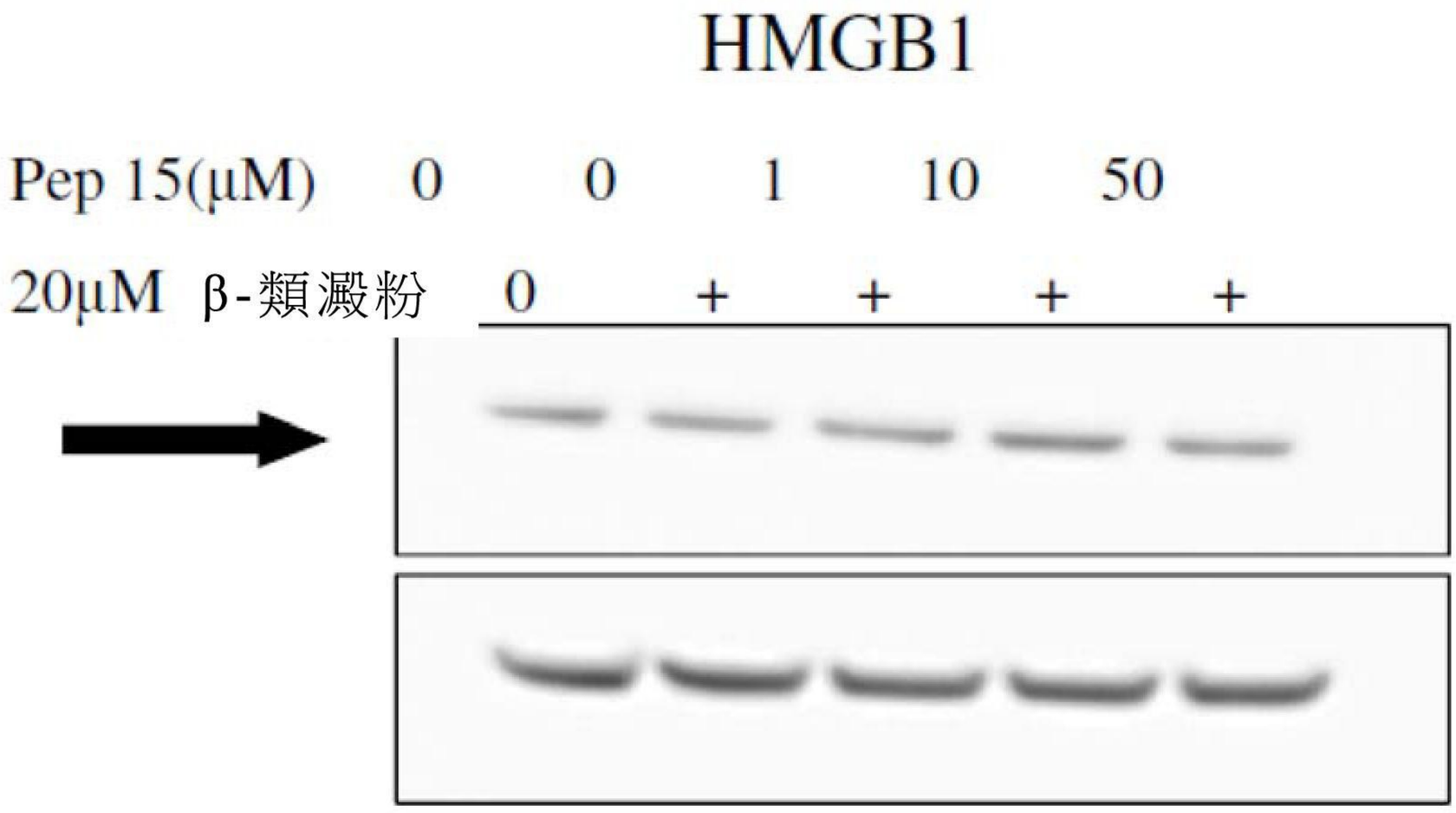
第 42 圖


HMGB1
Pep 11(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

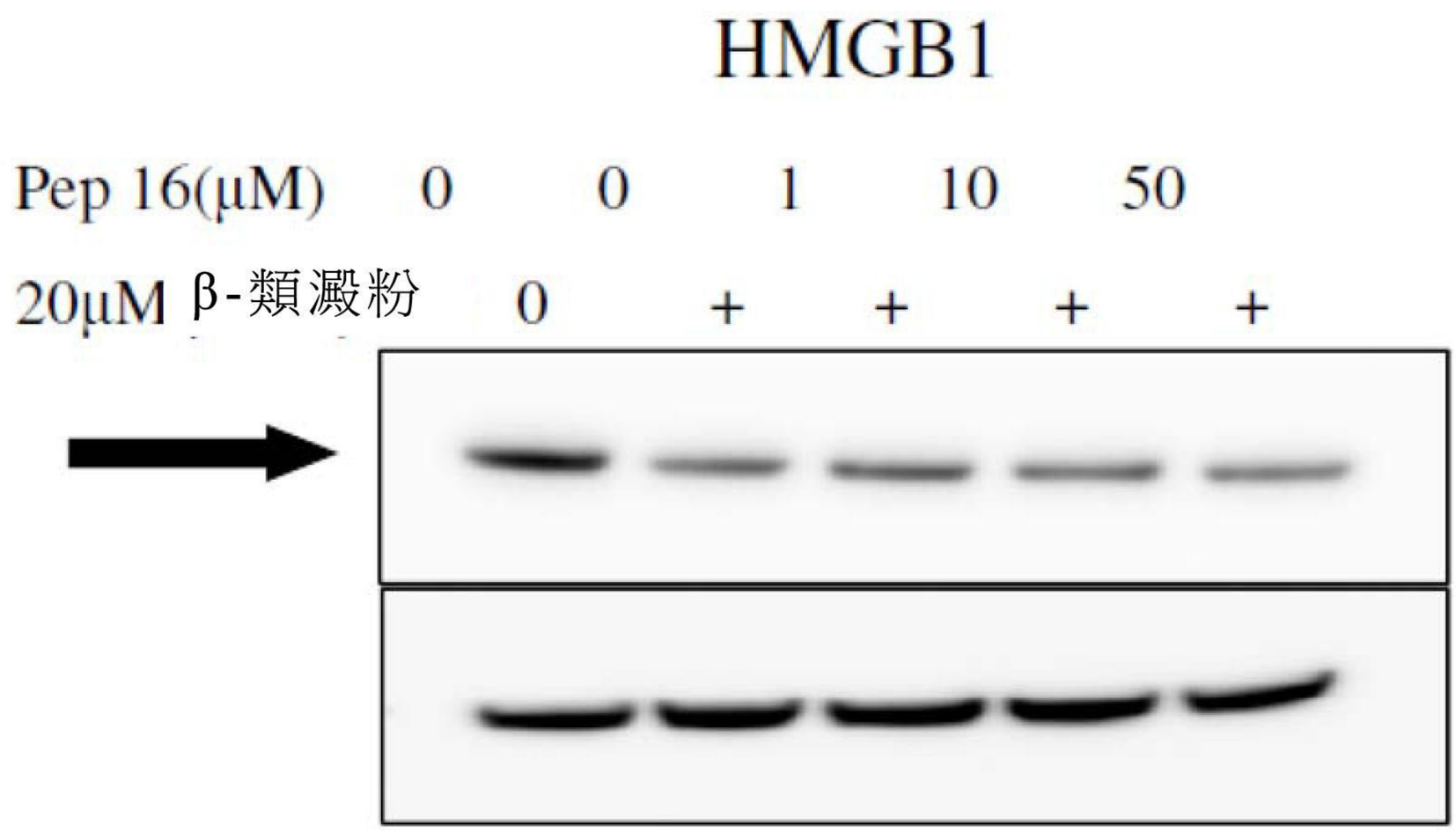
第 43 圖


HMGB1
Pep 13(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

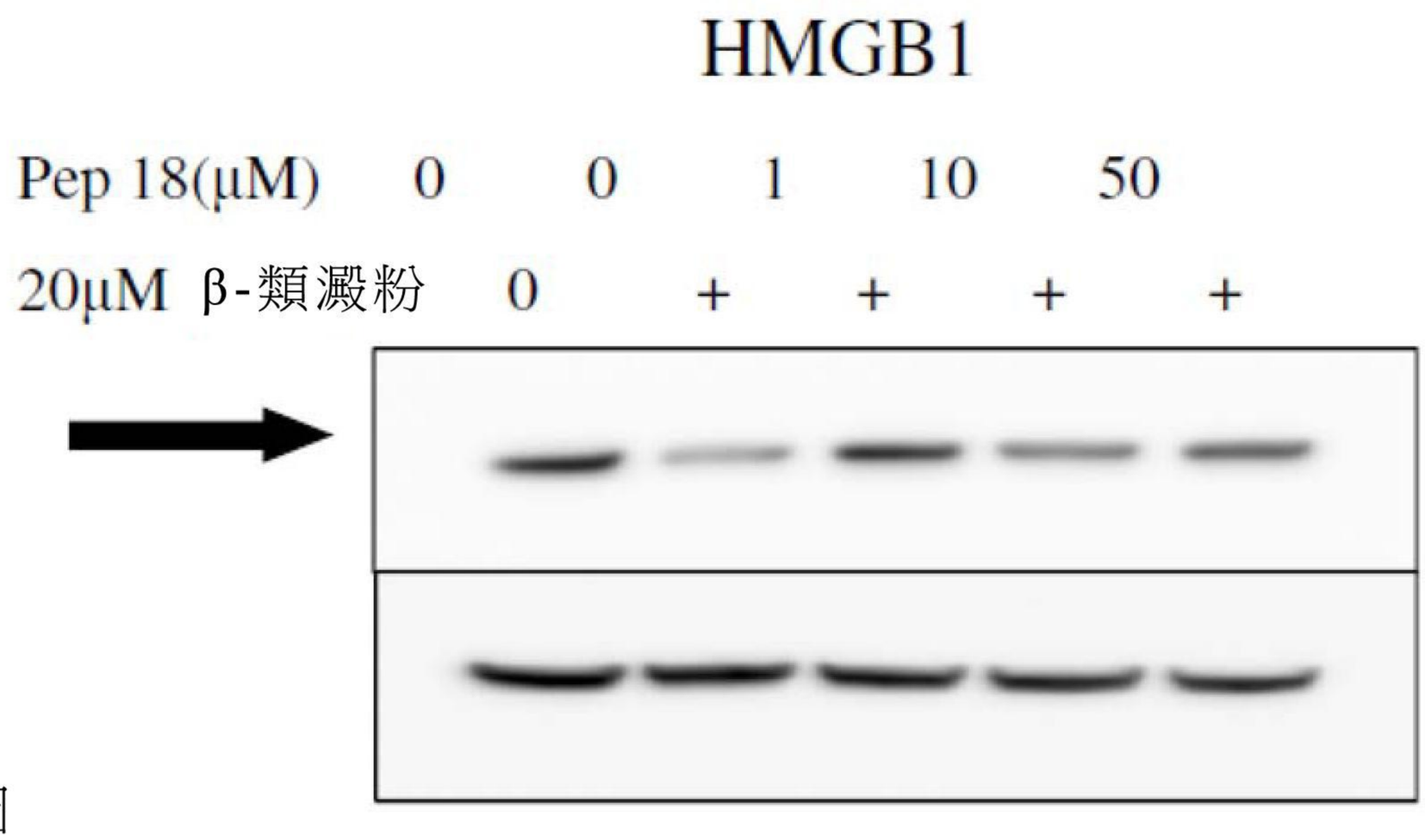
第 44 圖


HMGB1
Pep 15(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

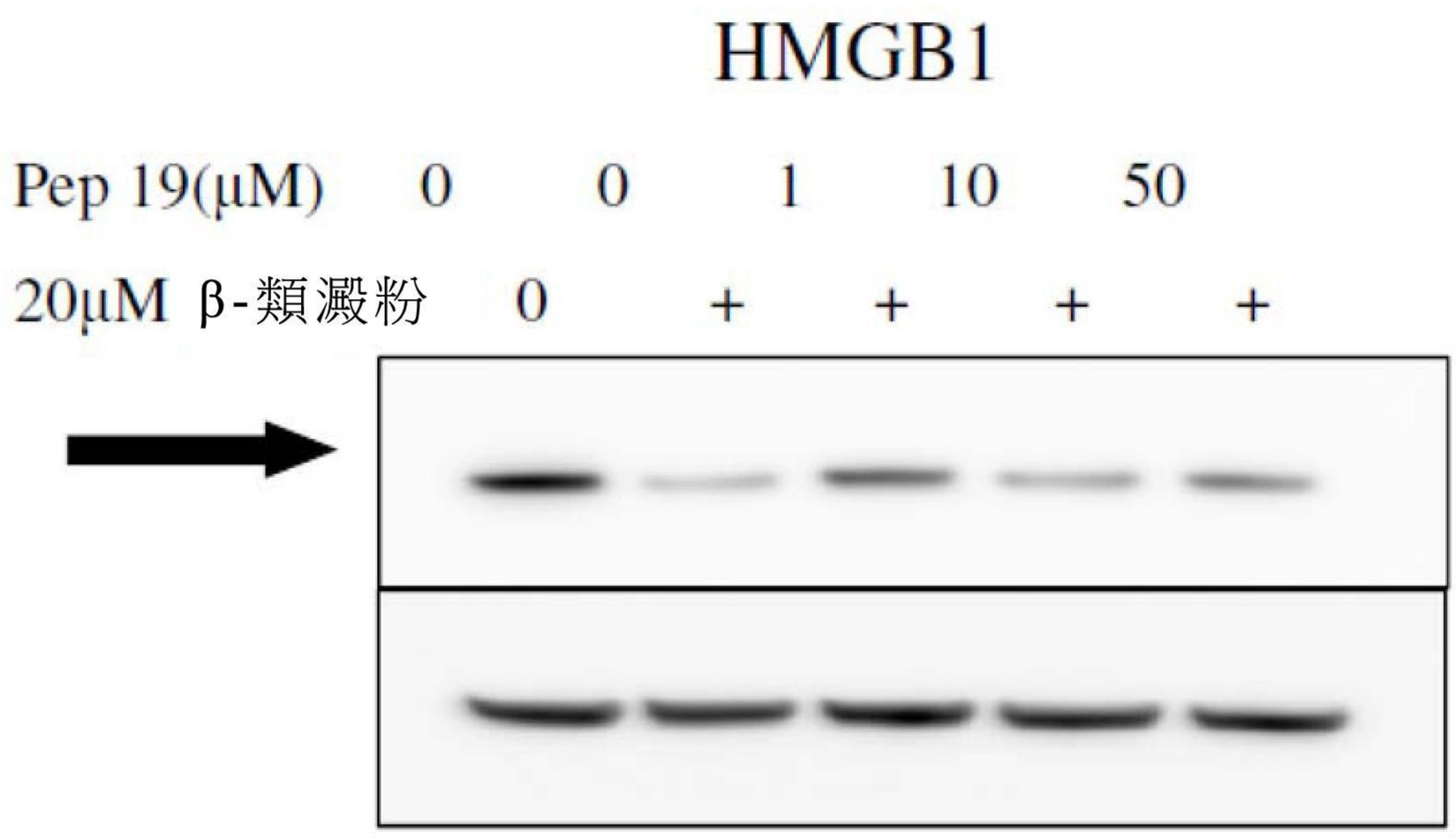
第 45 圖


HMGB1
Pep 16(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

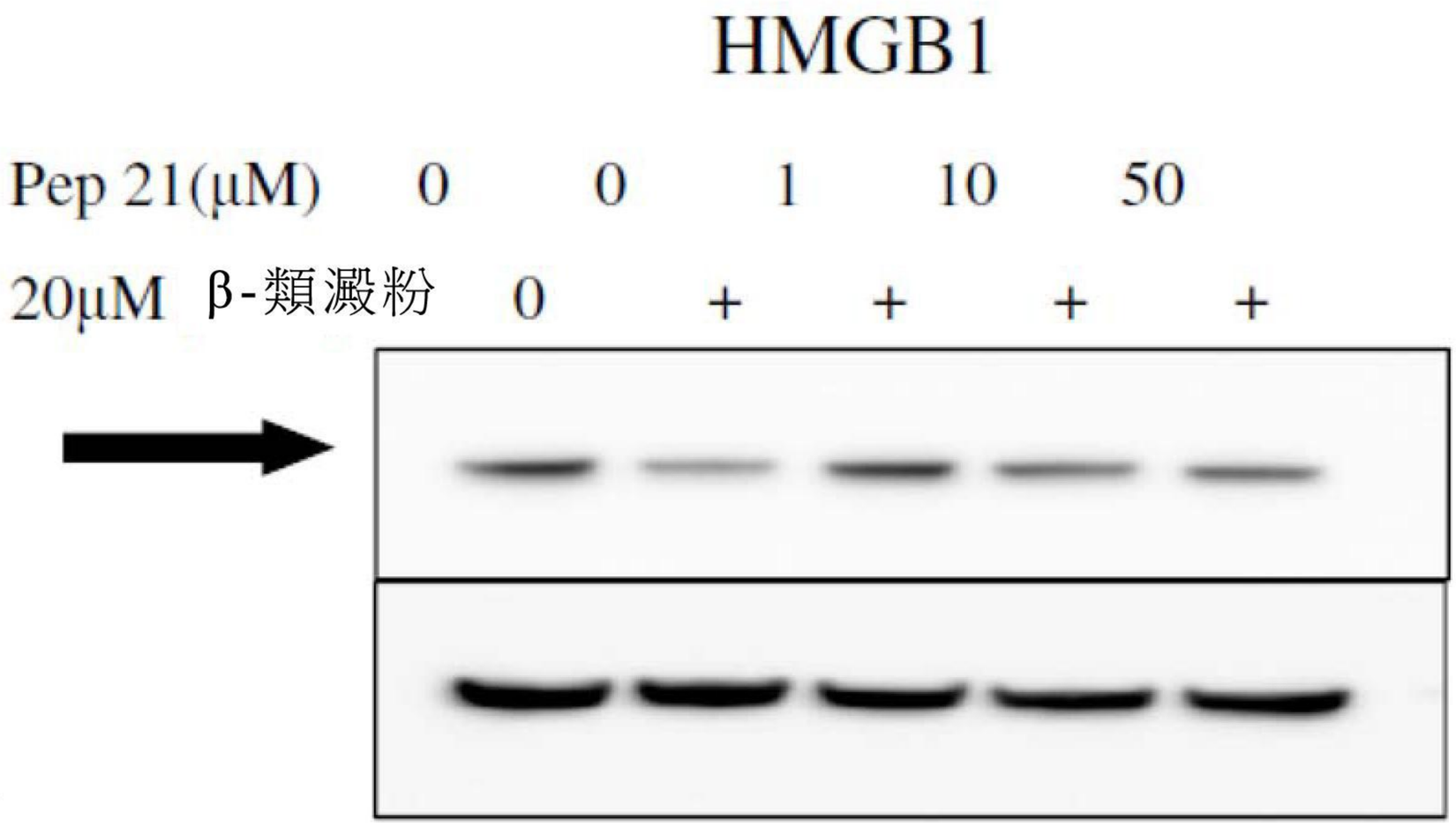
第 46 圖


HMGB1
Pep 18(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

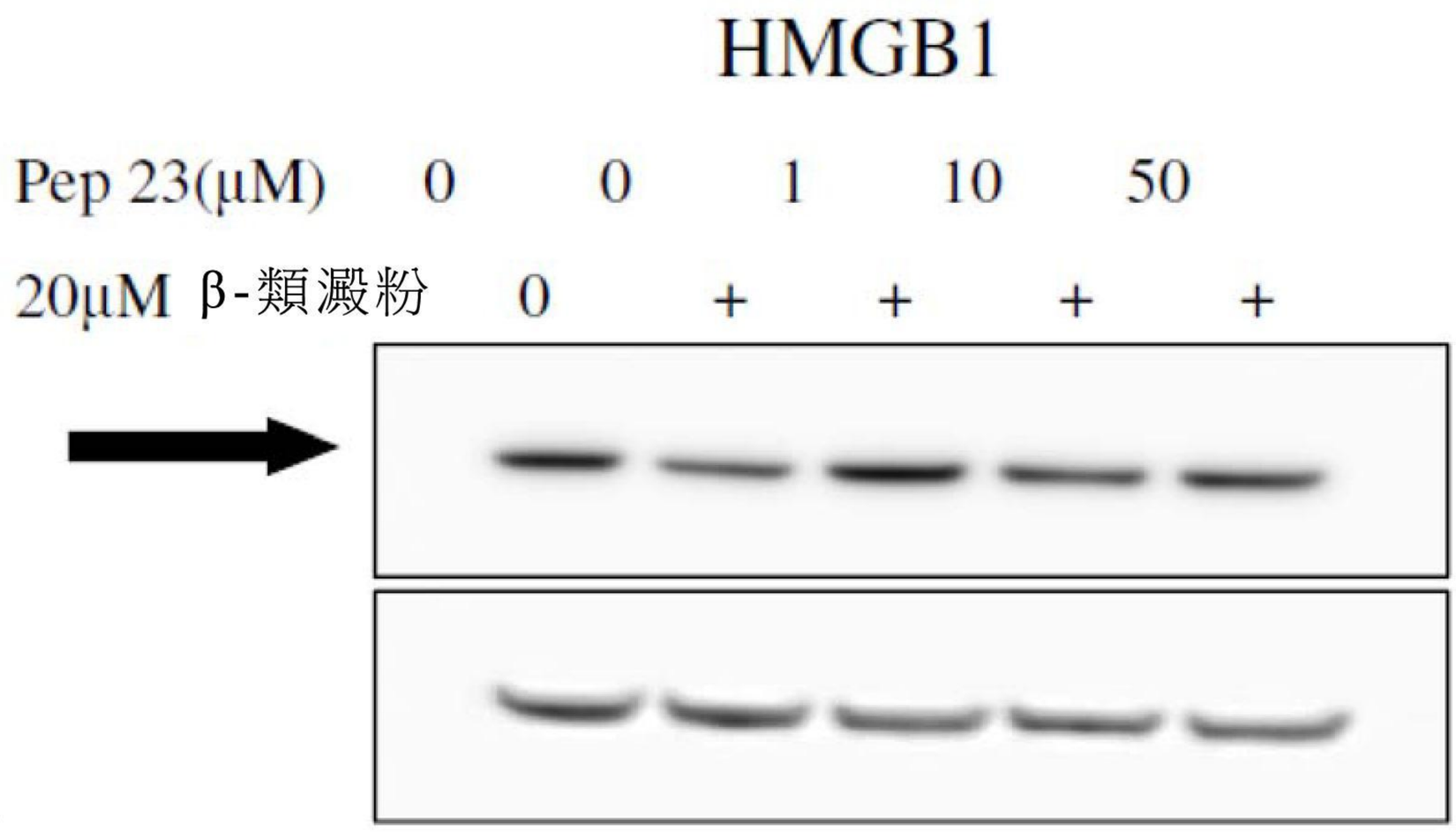
第 47 圖


HMGB1
Pep 19(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

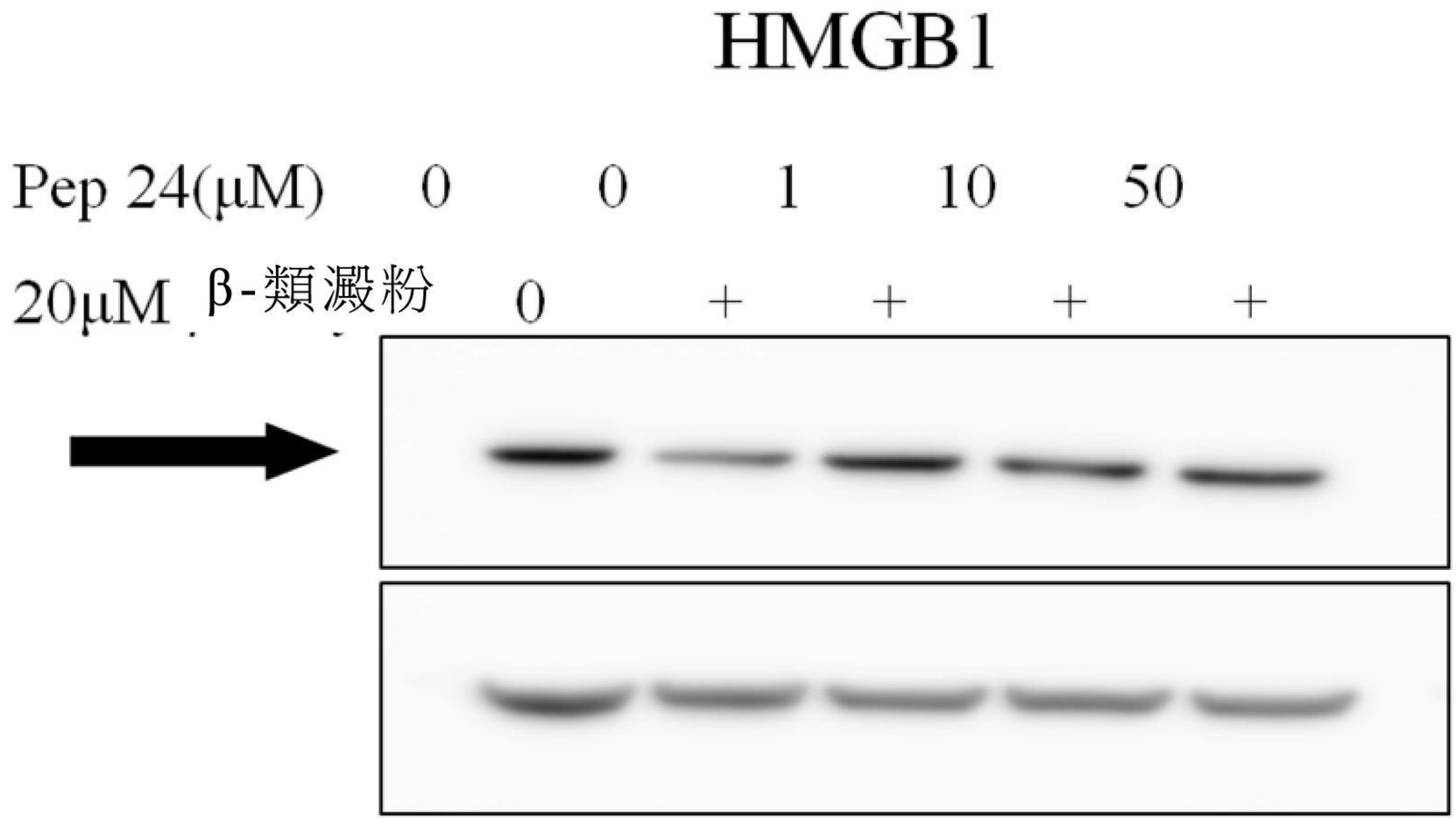
第 48 圖


HMGB1
Pep 21(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

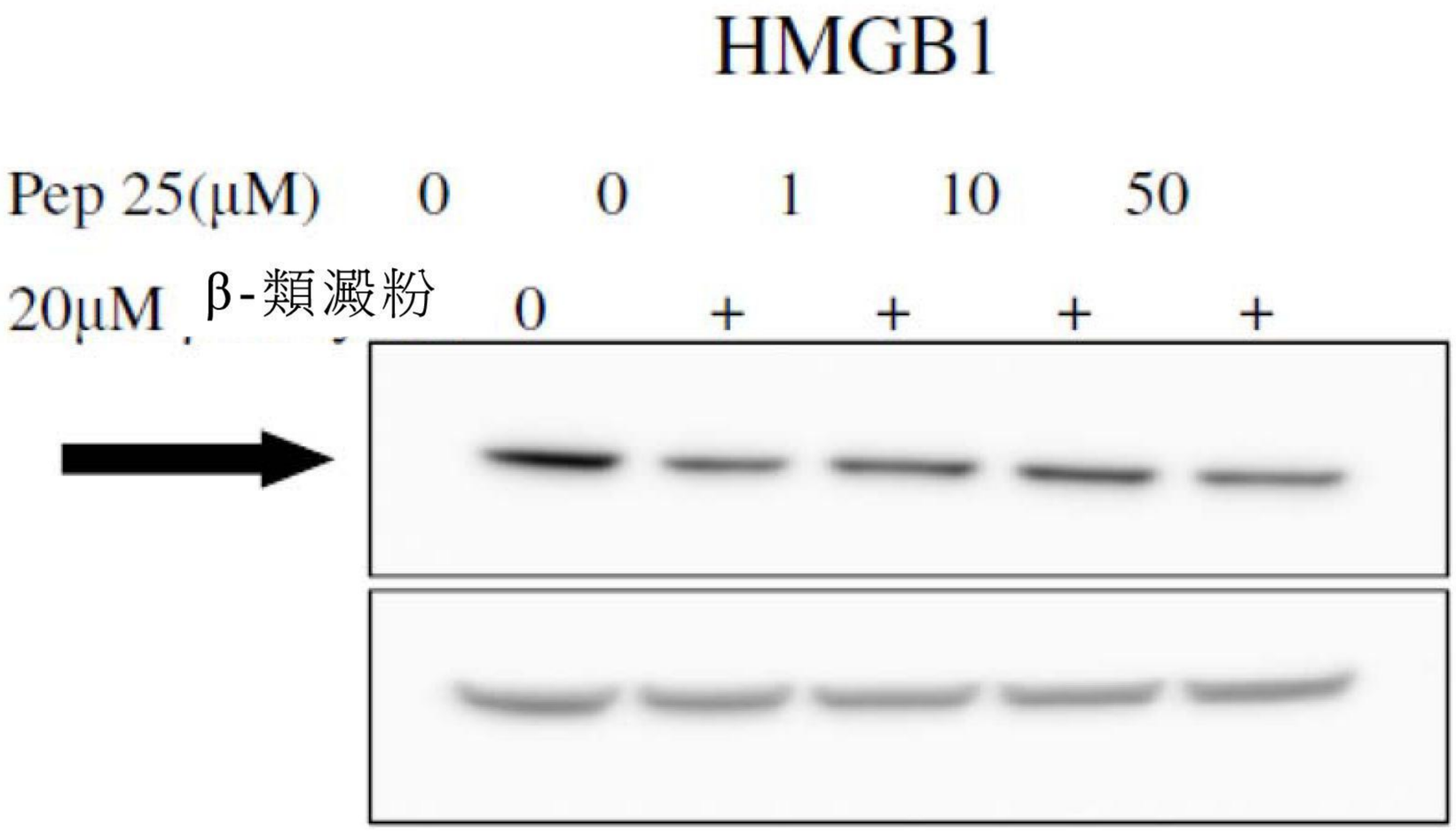
第 49 圖


HMGB1
Pep 23(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

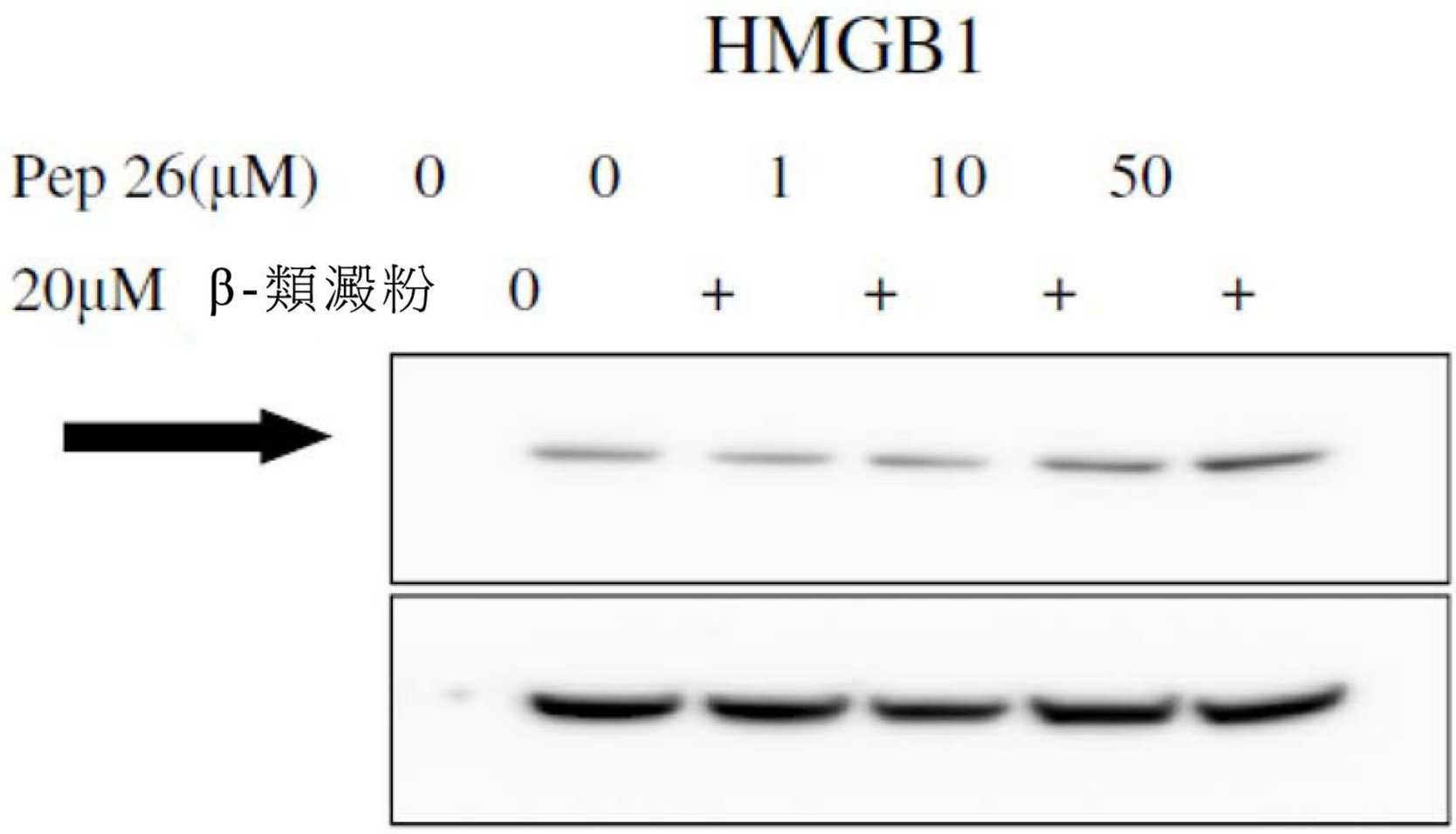
第 50 圖


HMGB1
Pep 24(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

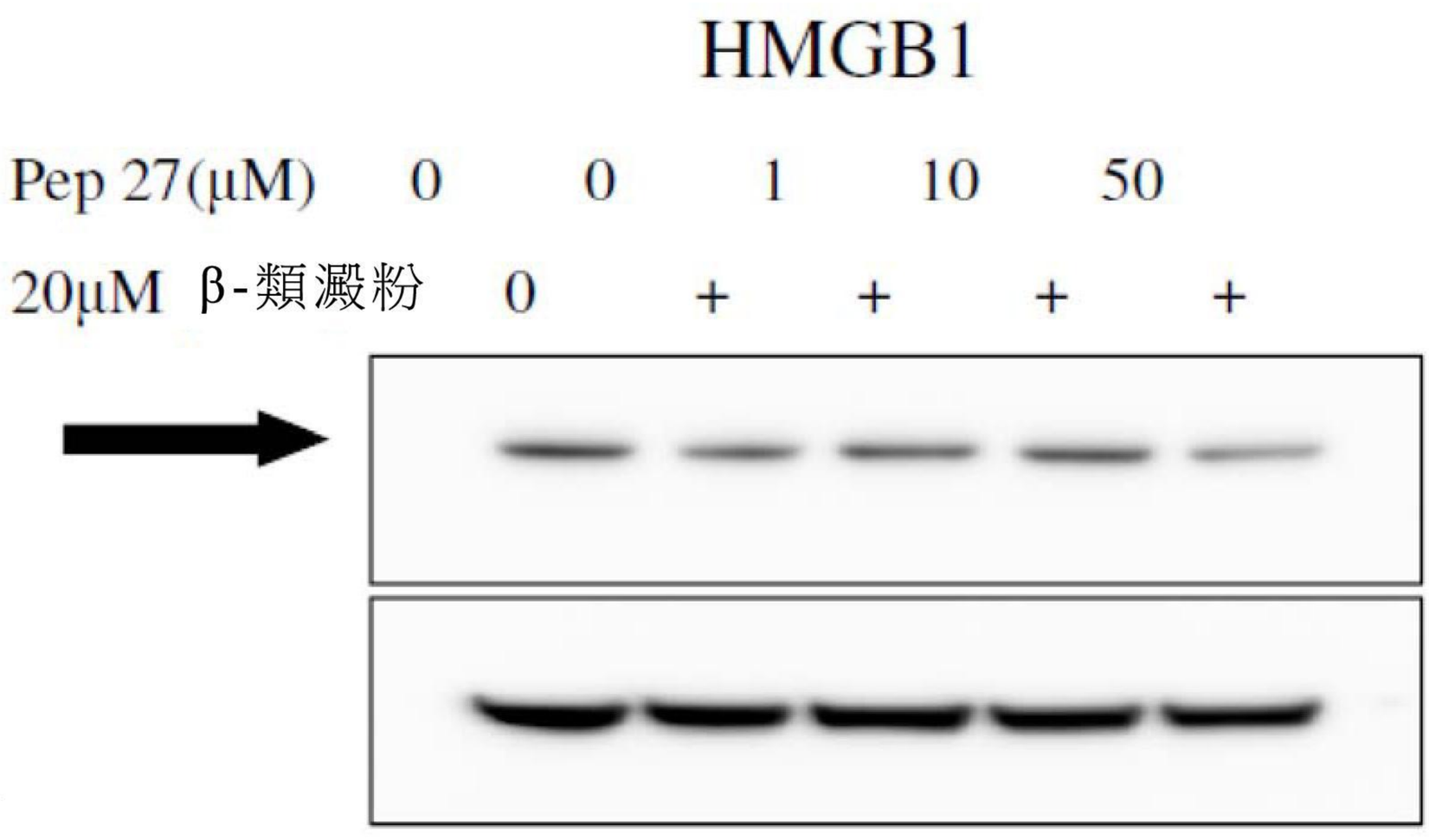
第 51 圖


HMGB1
Pep 25(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

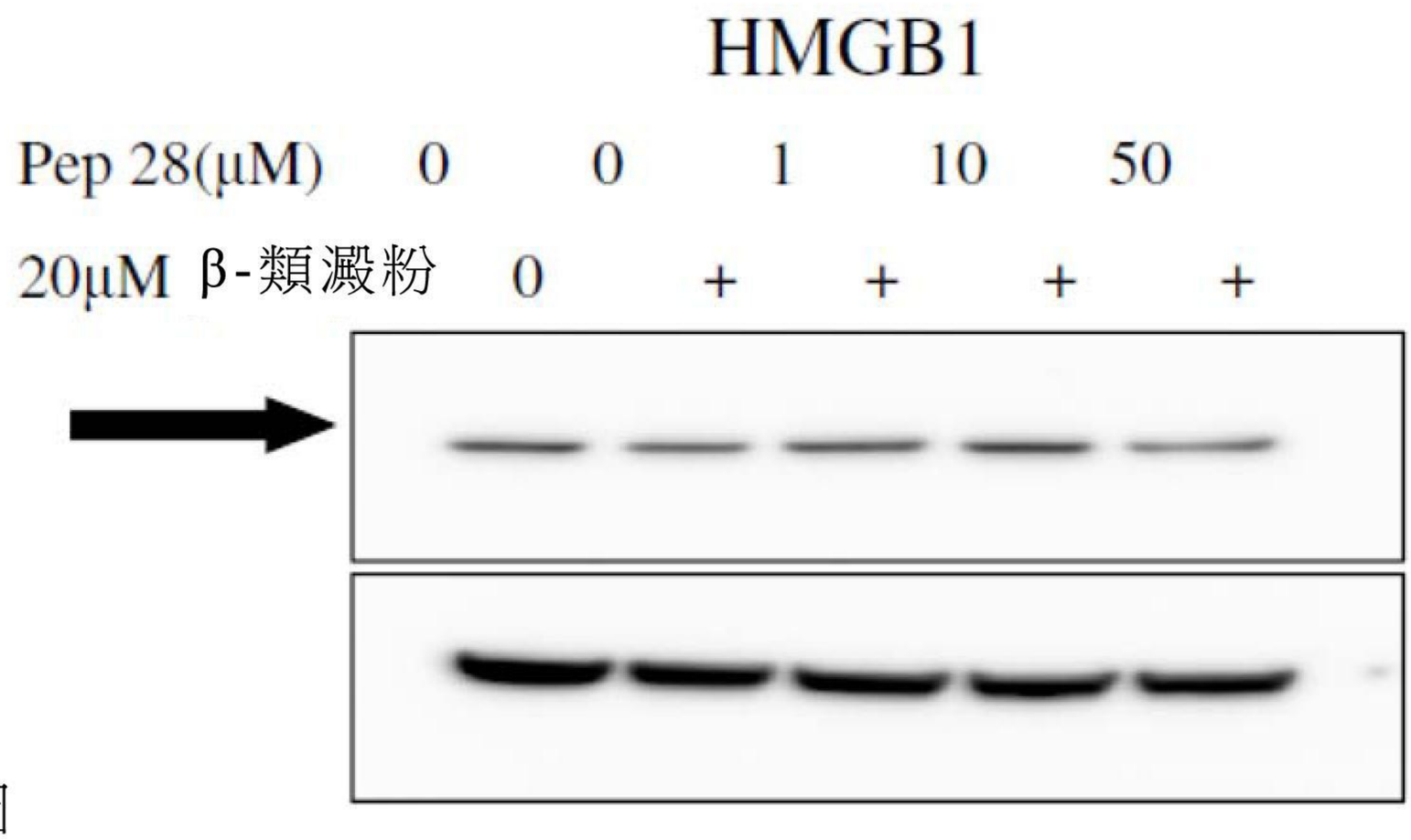
第 52 圖


HMGB1
Pep 26(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

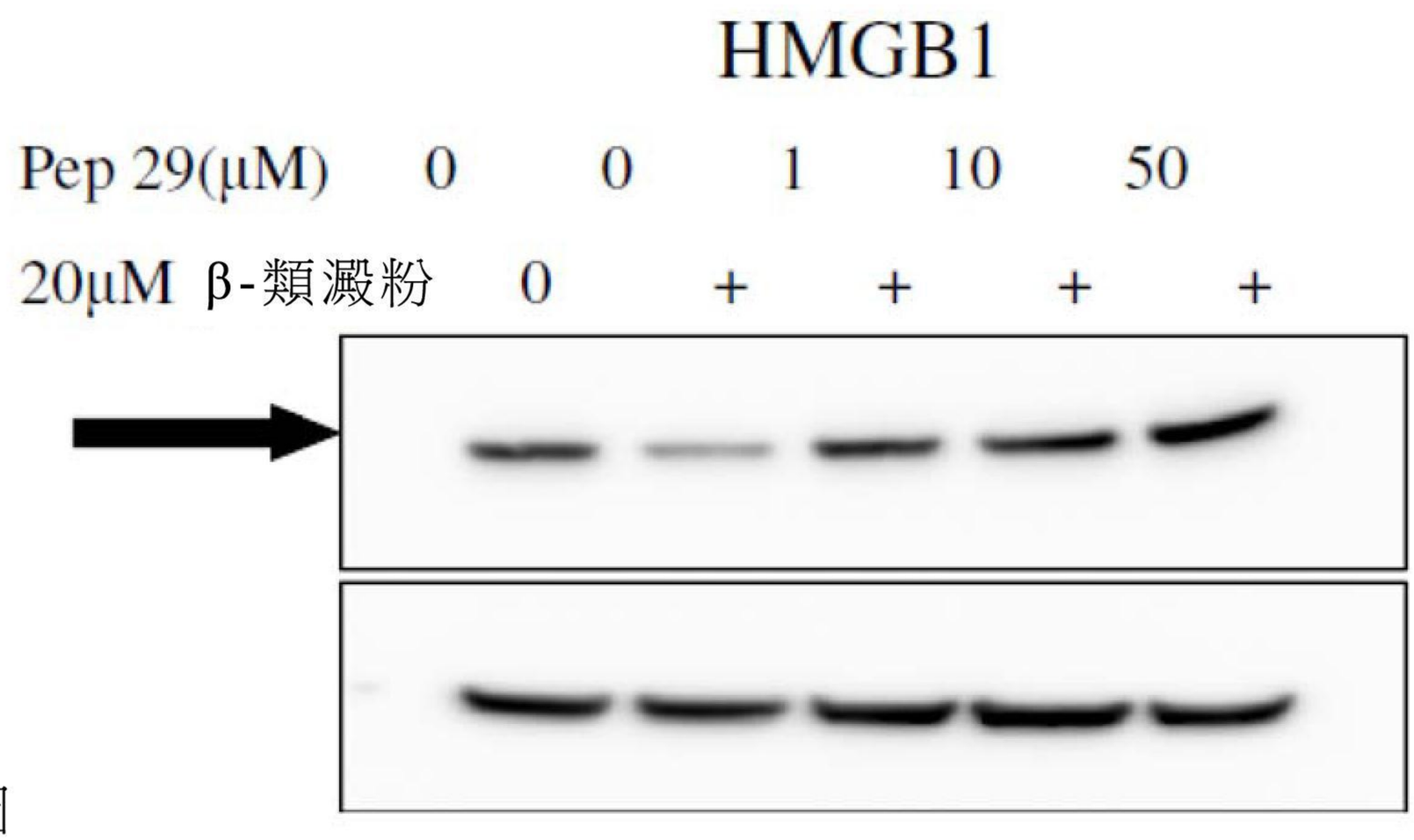
第 53 圖


HMGB1
Pep 27(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

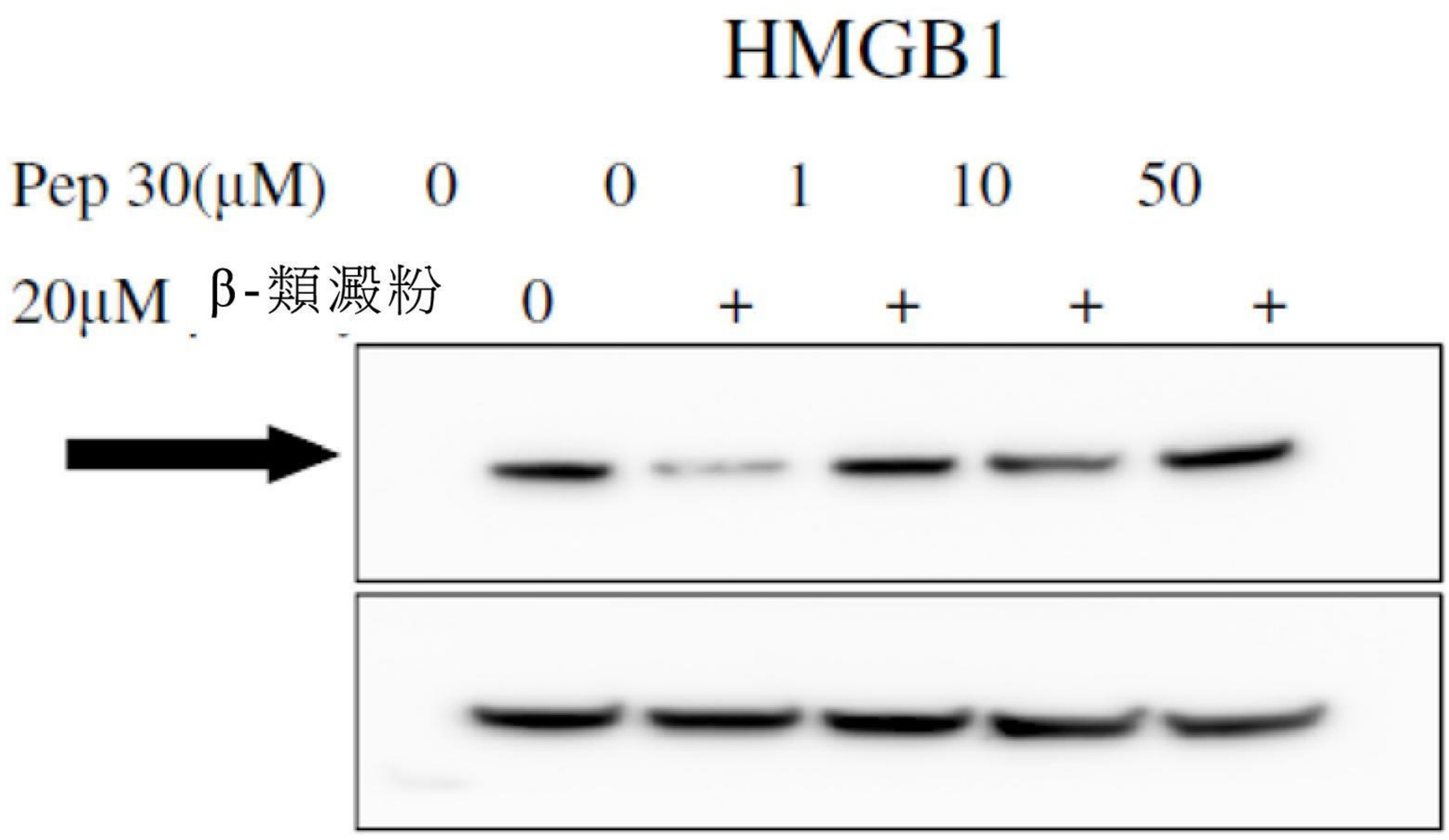
第 54 圖


HMGB1
Pep 28(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

第 55 圖

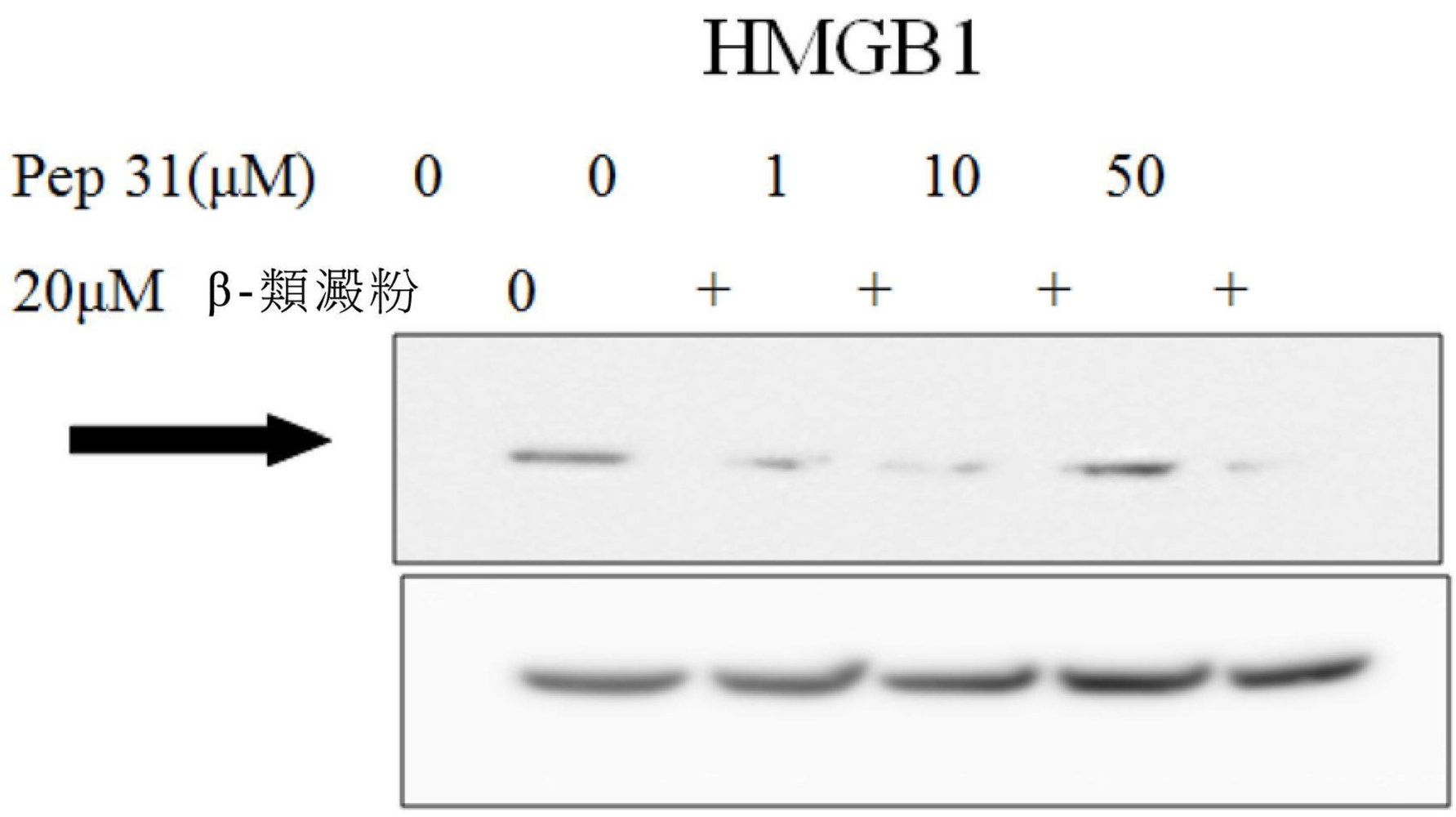

HMGB1
Pep 29(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

第 56 圖

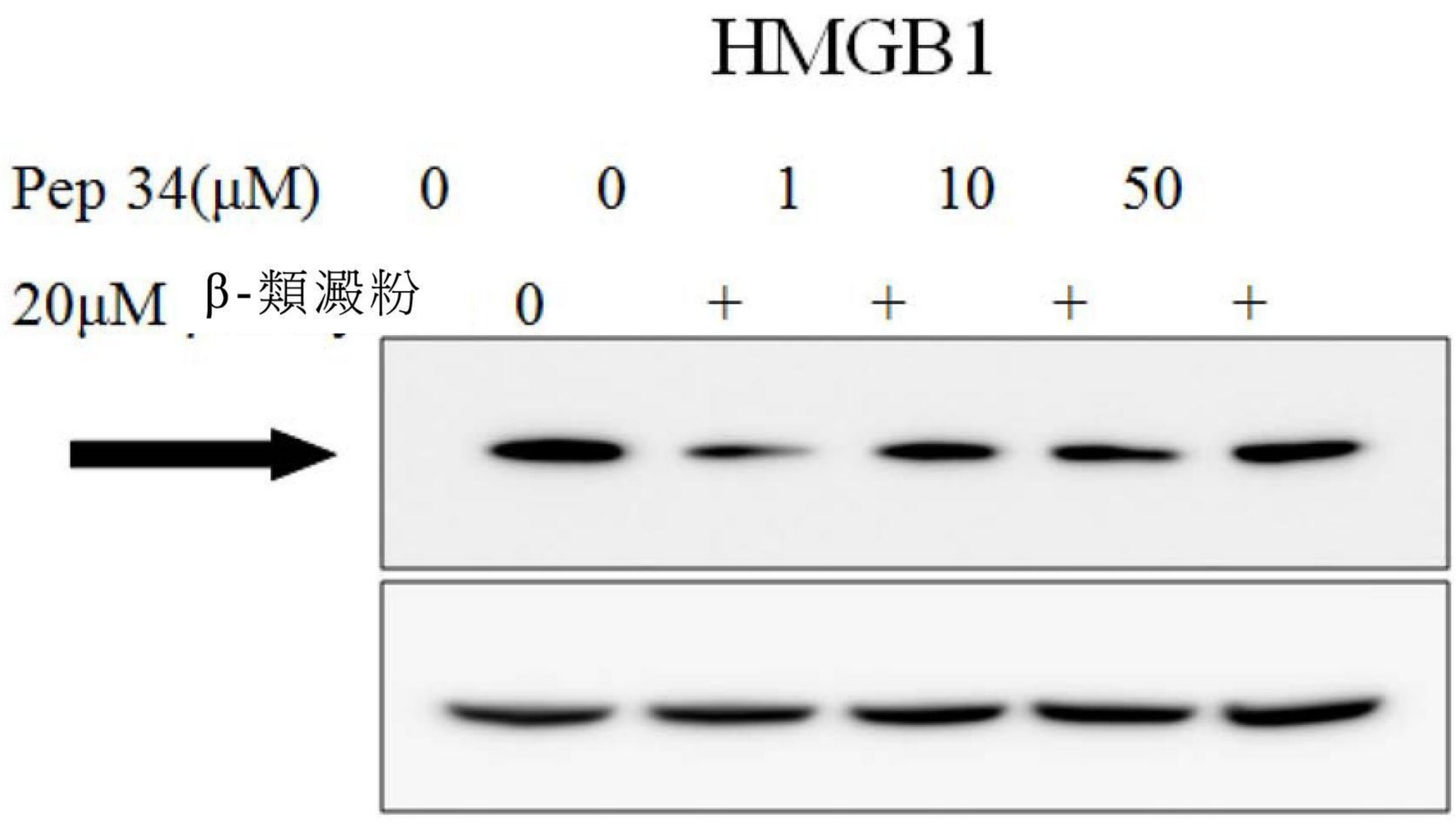

HMGB1
Pep 30(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

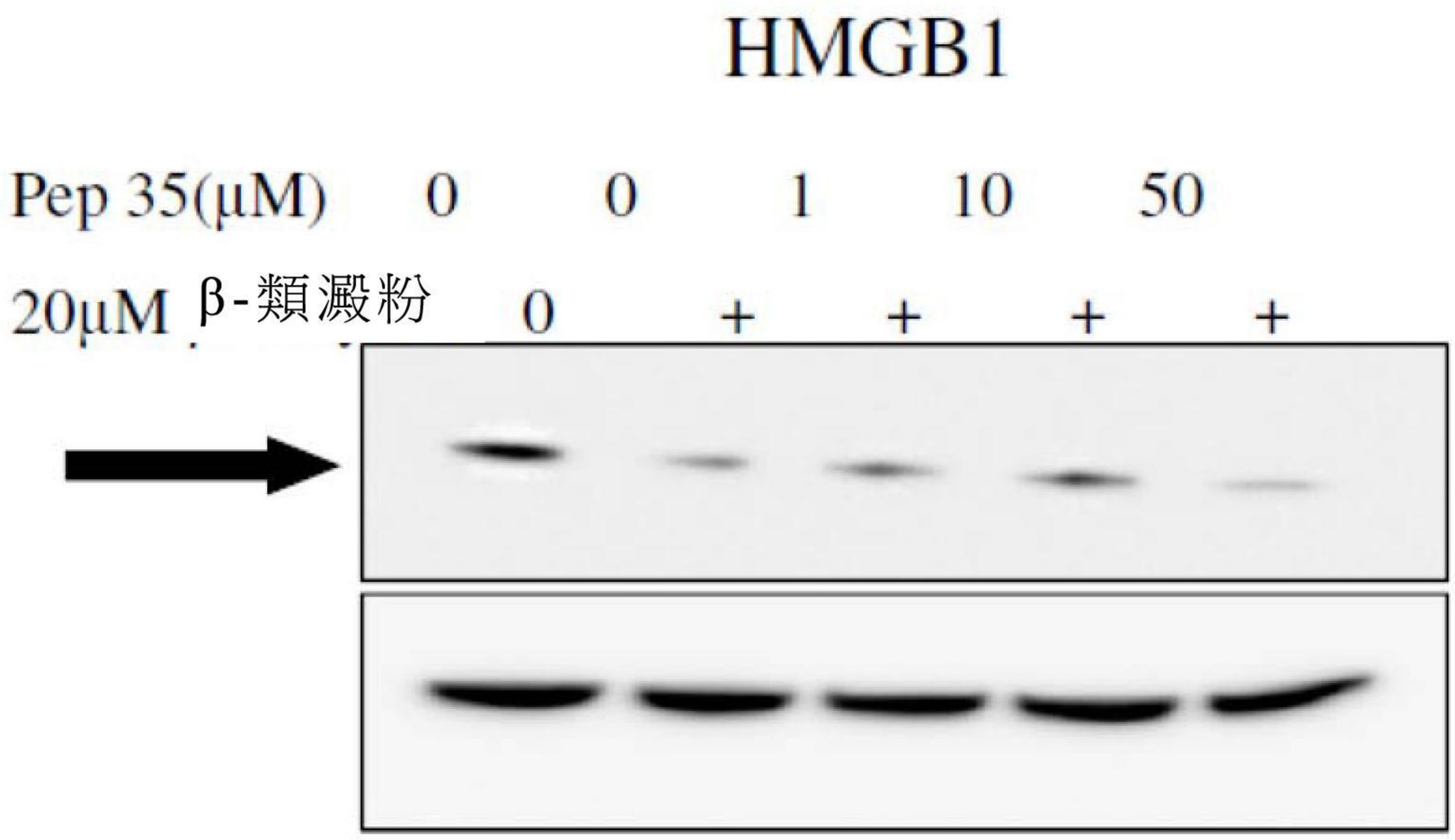
第 57 圖

第 58 圖

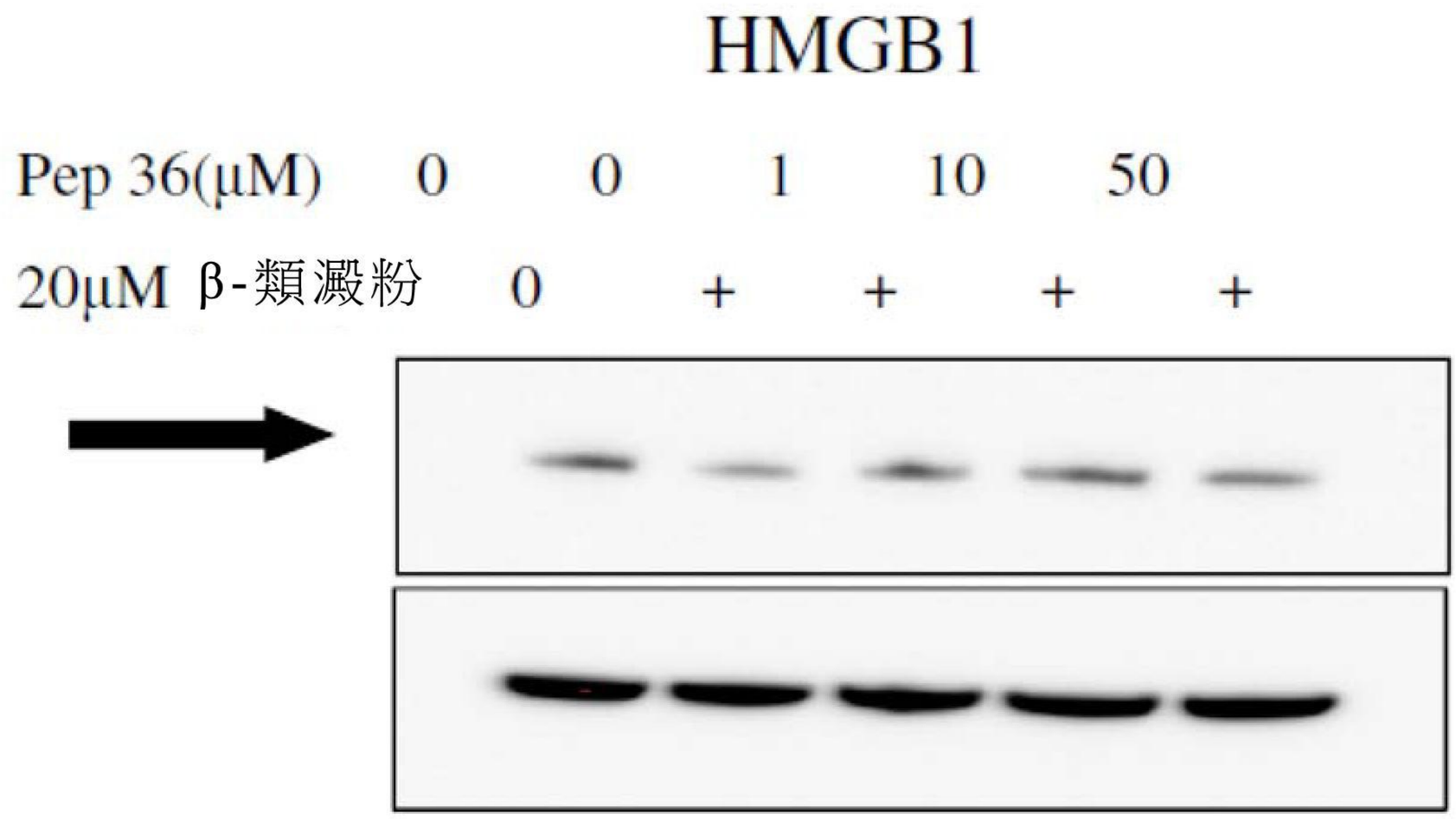

HMGB1
Pep 31(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

第 59 圖

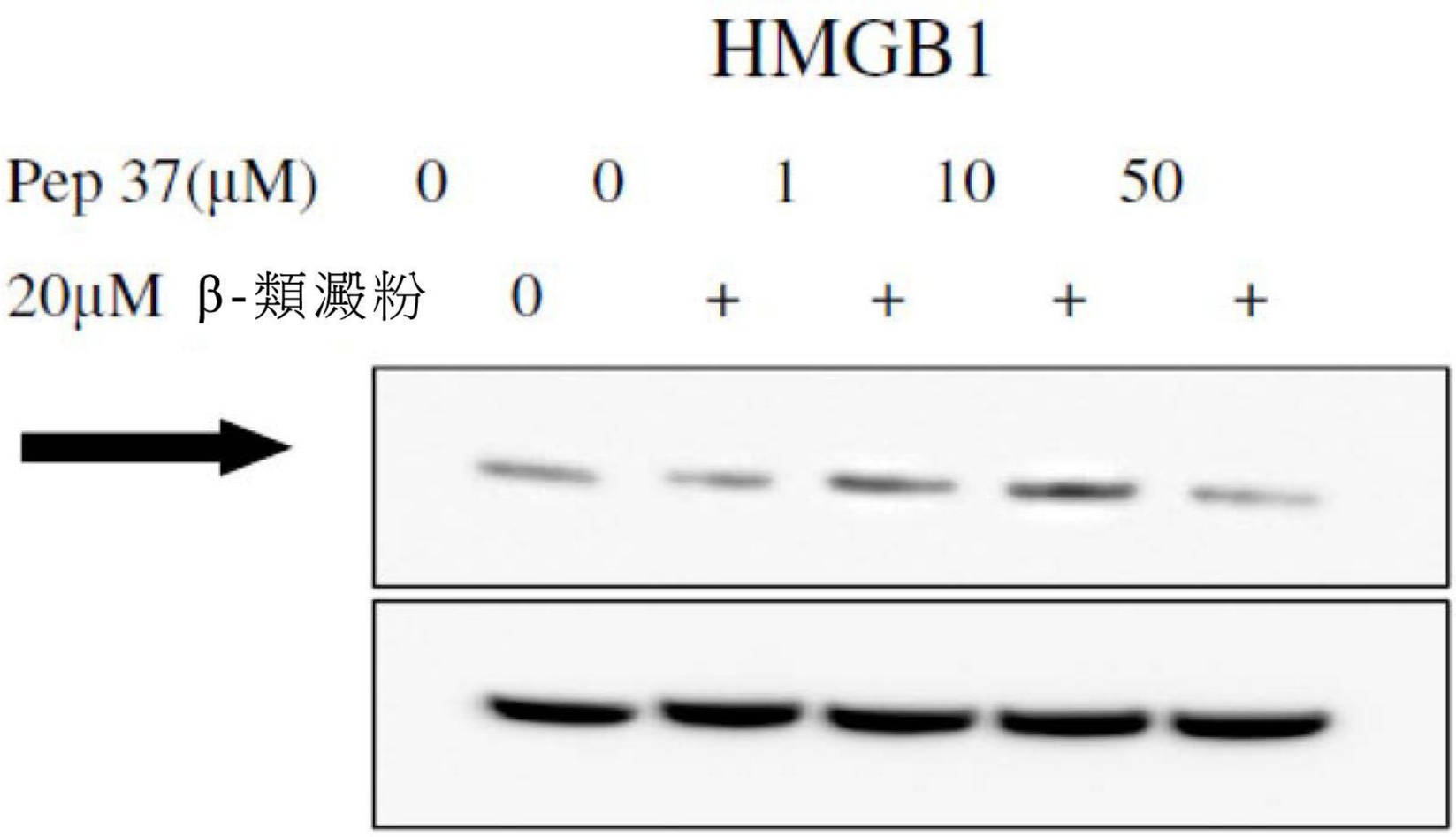

HMGB1
Pep 34(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +


HMGB1
Pep 35(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

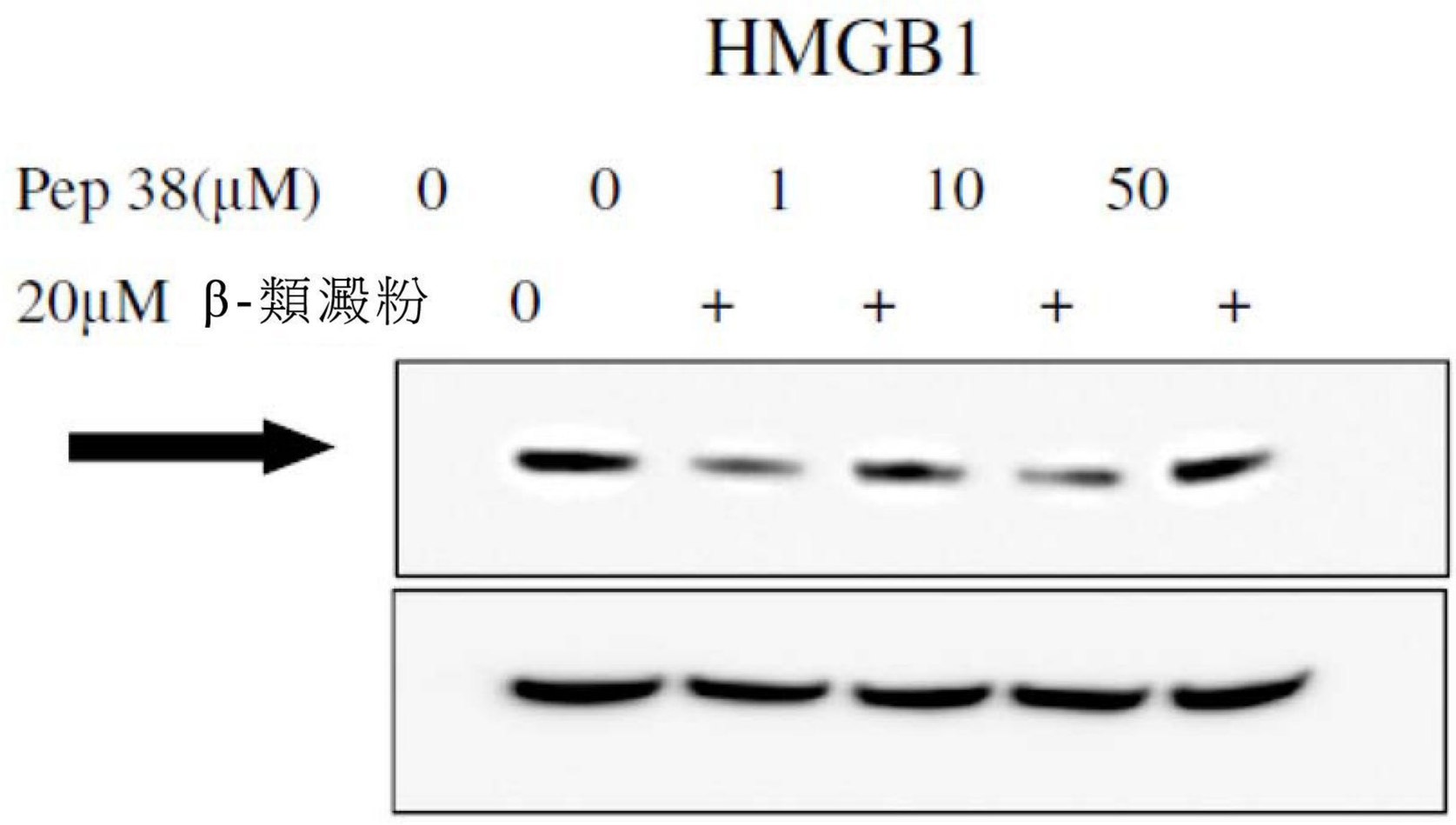
第 60 圖


HMGB1
Pep 36(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

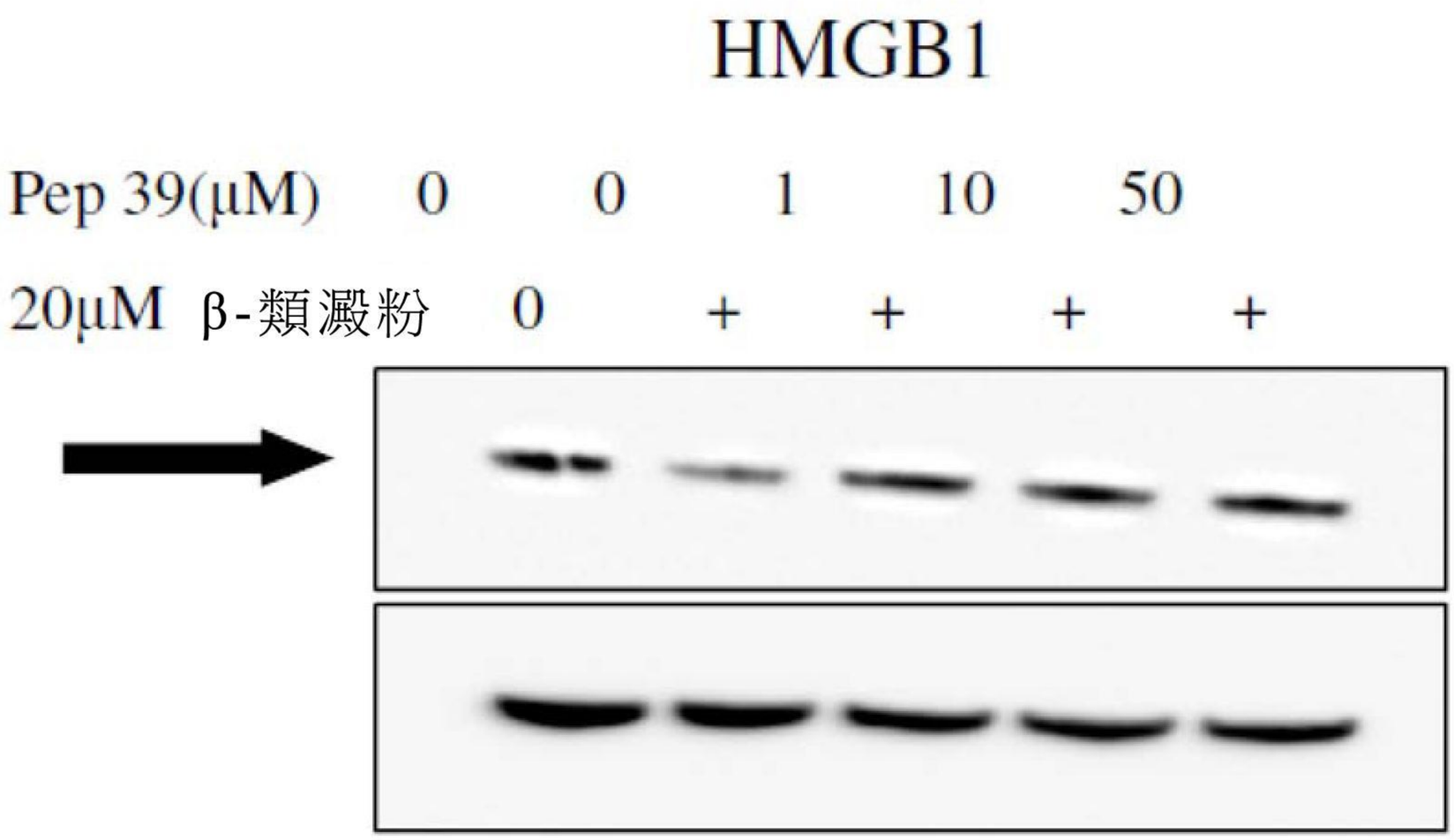
第 61 圖


HMGB1
Pep 37(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

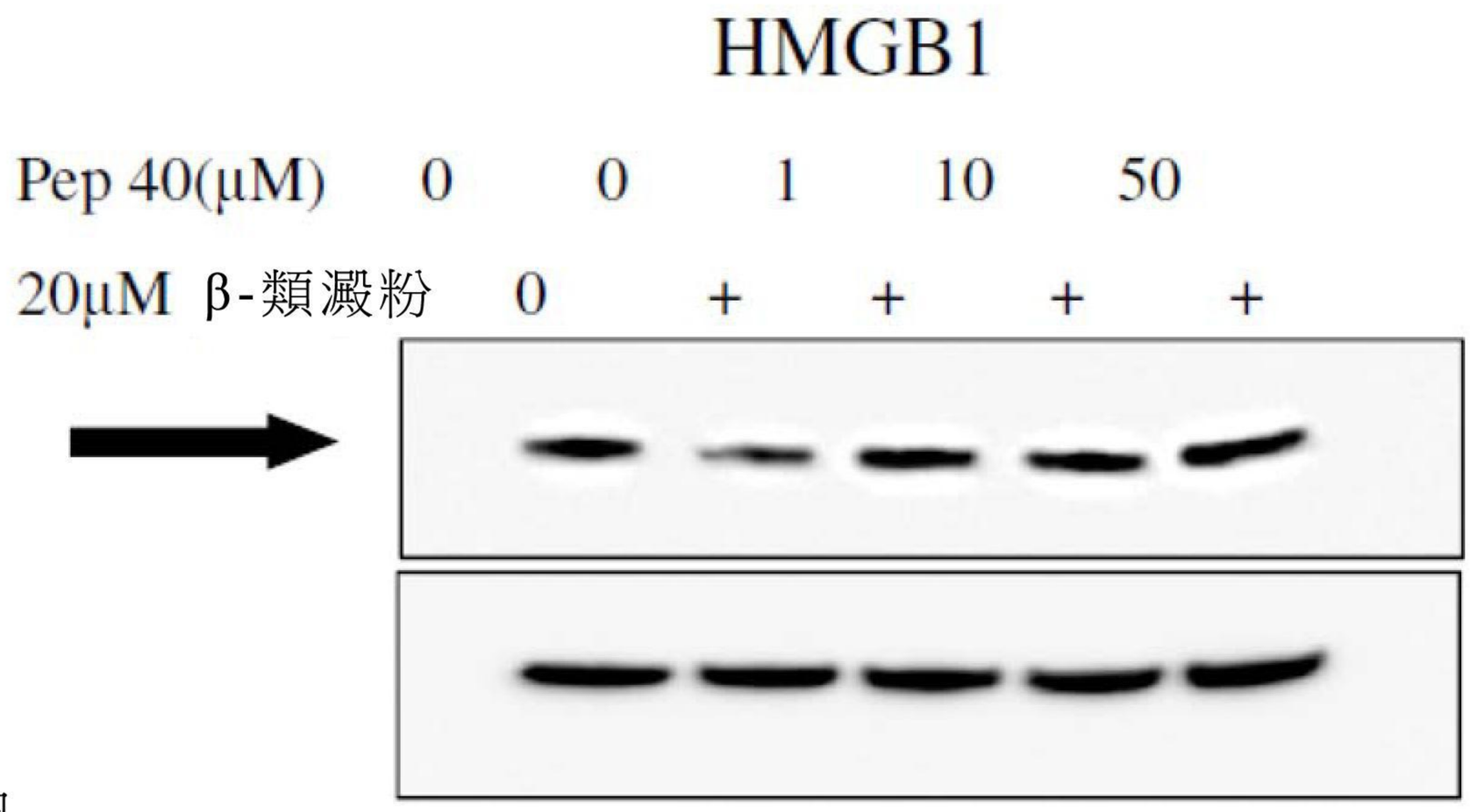
第 62 圖


HMGB1
Pep 38(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

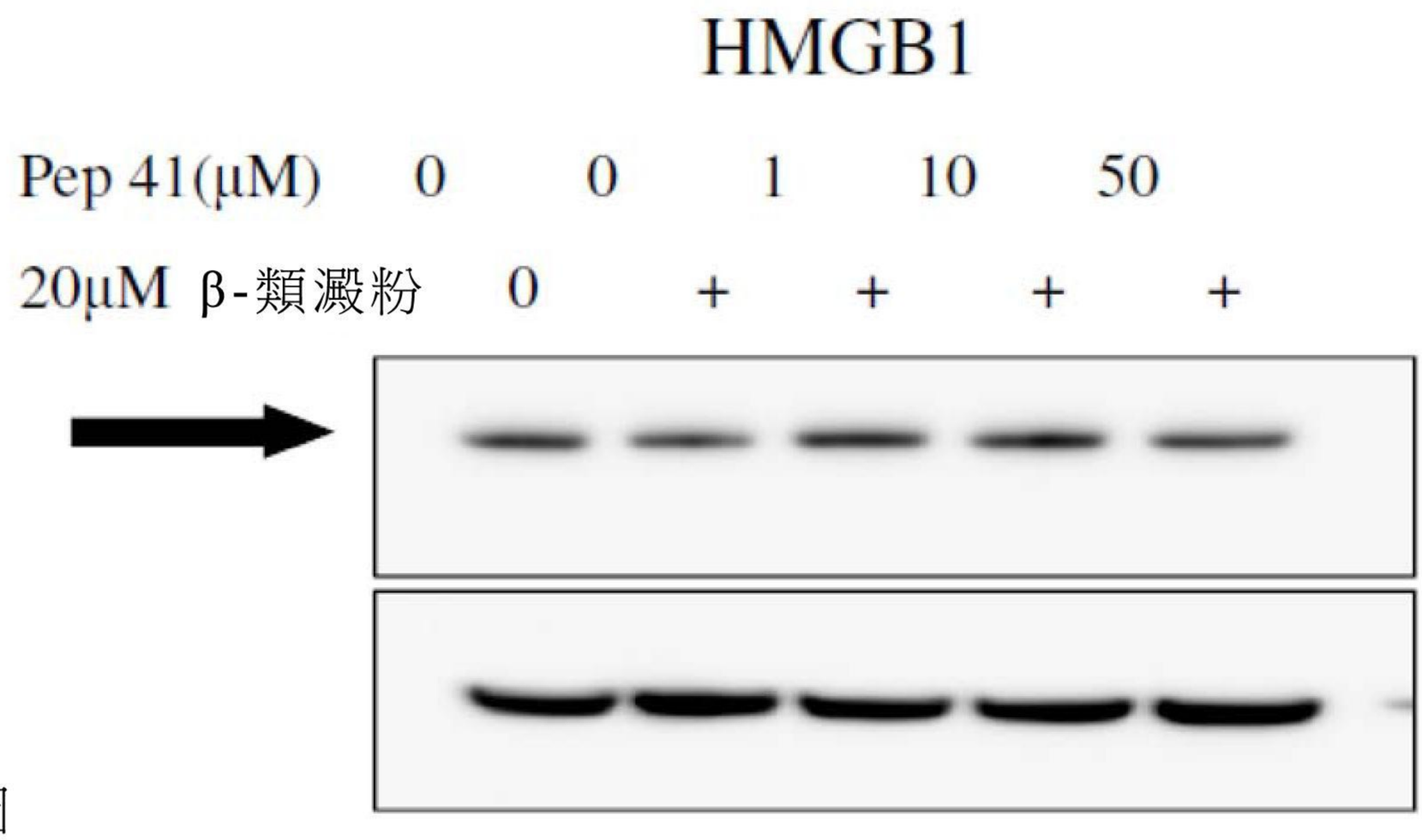
第 63 圖


HMGB1
Pep 39(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

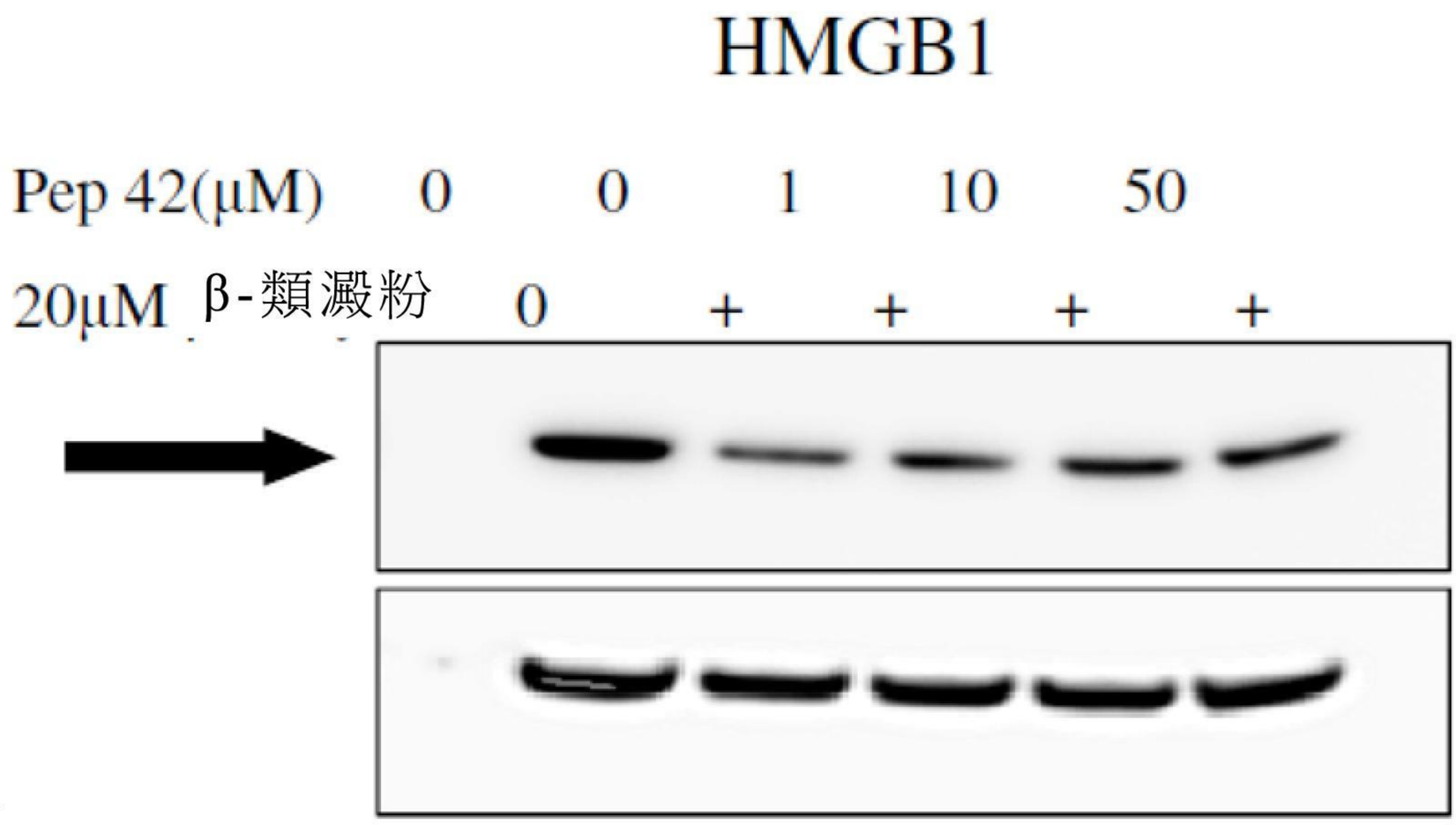
第 64 圖


HMGB1
Pep 40(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

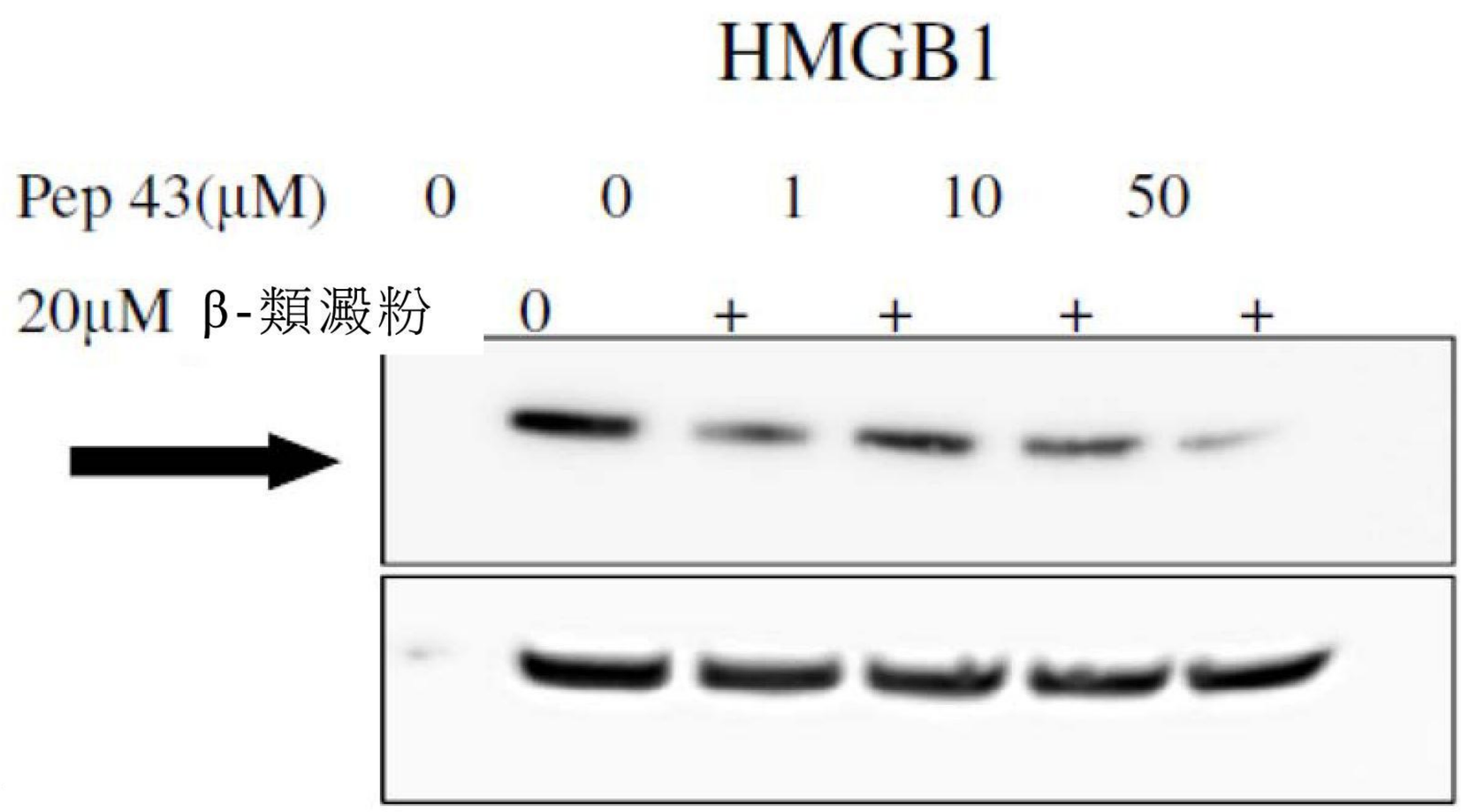
第 65 圖


HMGB1
Pep 41(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

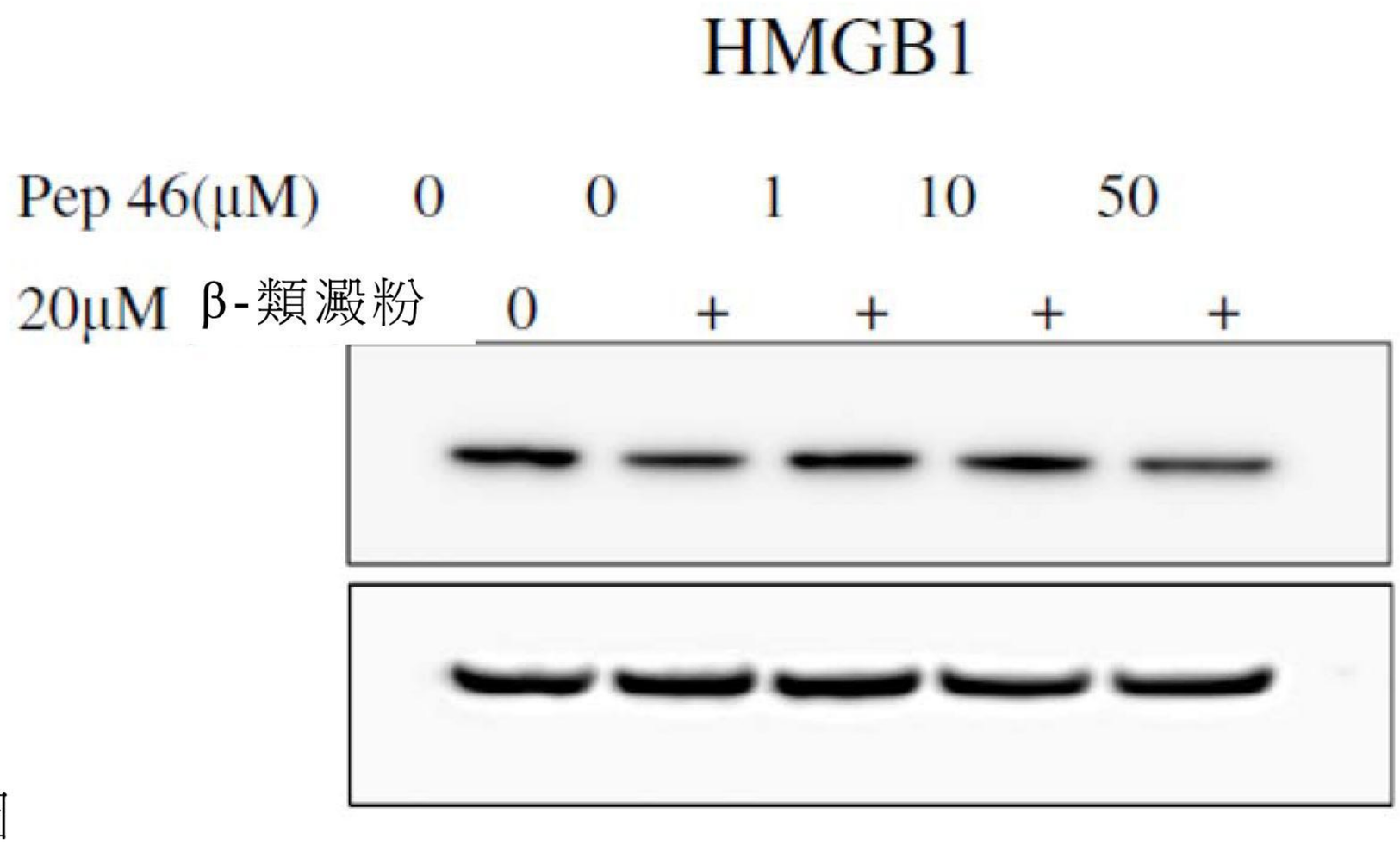
第 66 圖


HMGB1
Pep 42(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

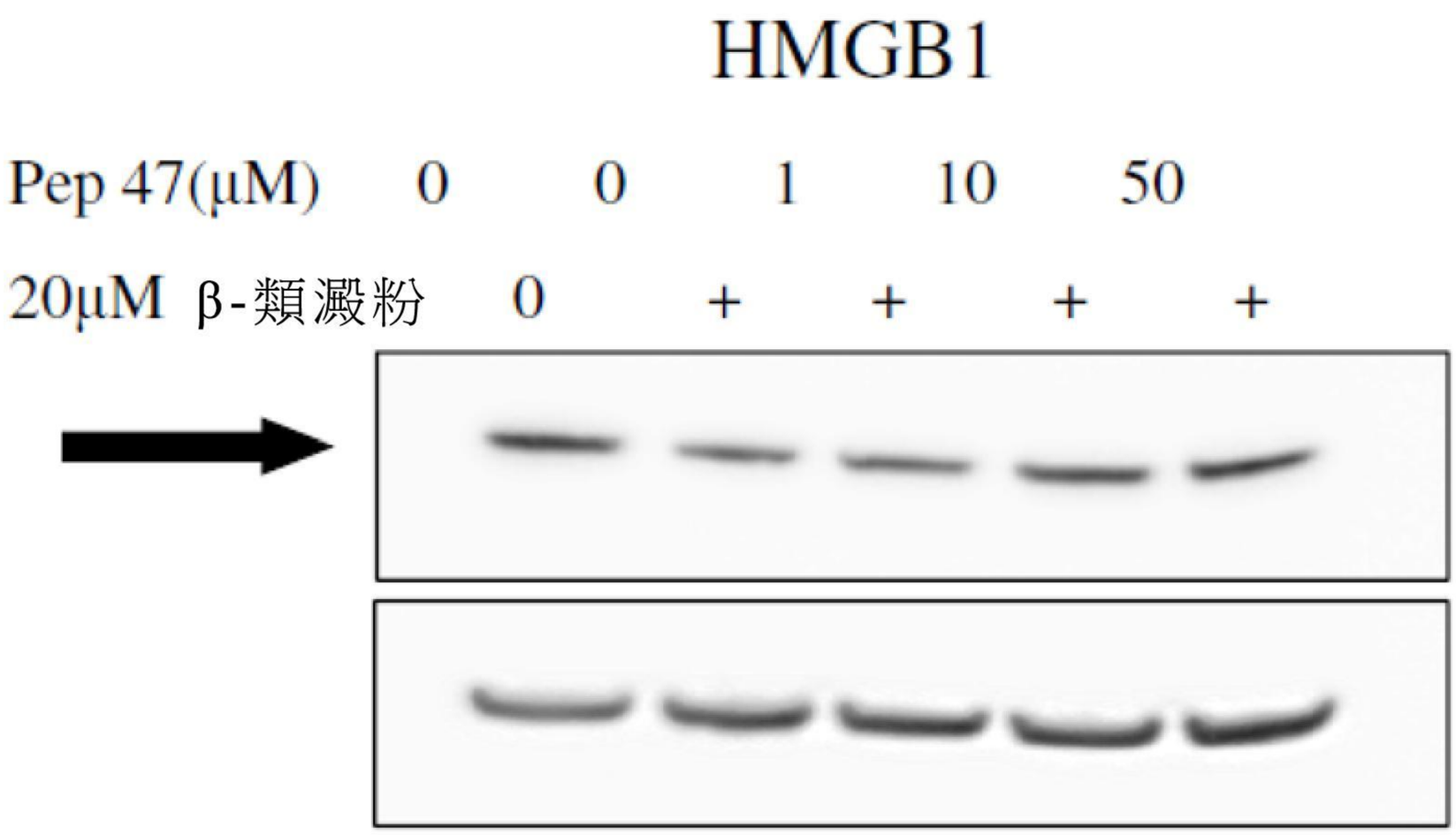
第 67 圖


HMGB1
Pep 43(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

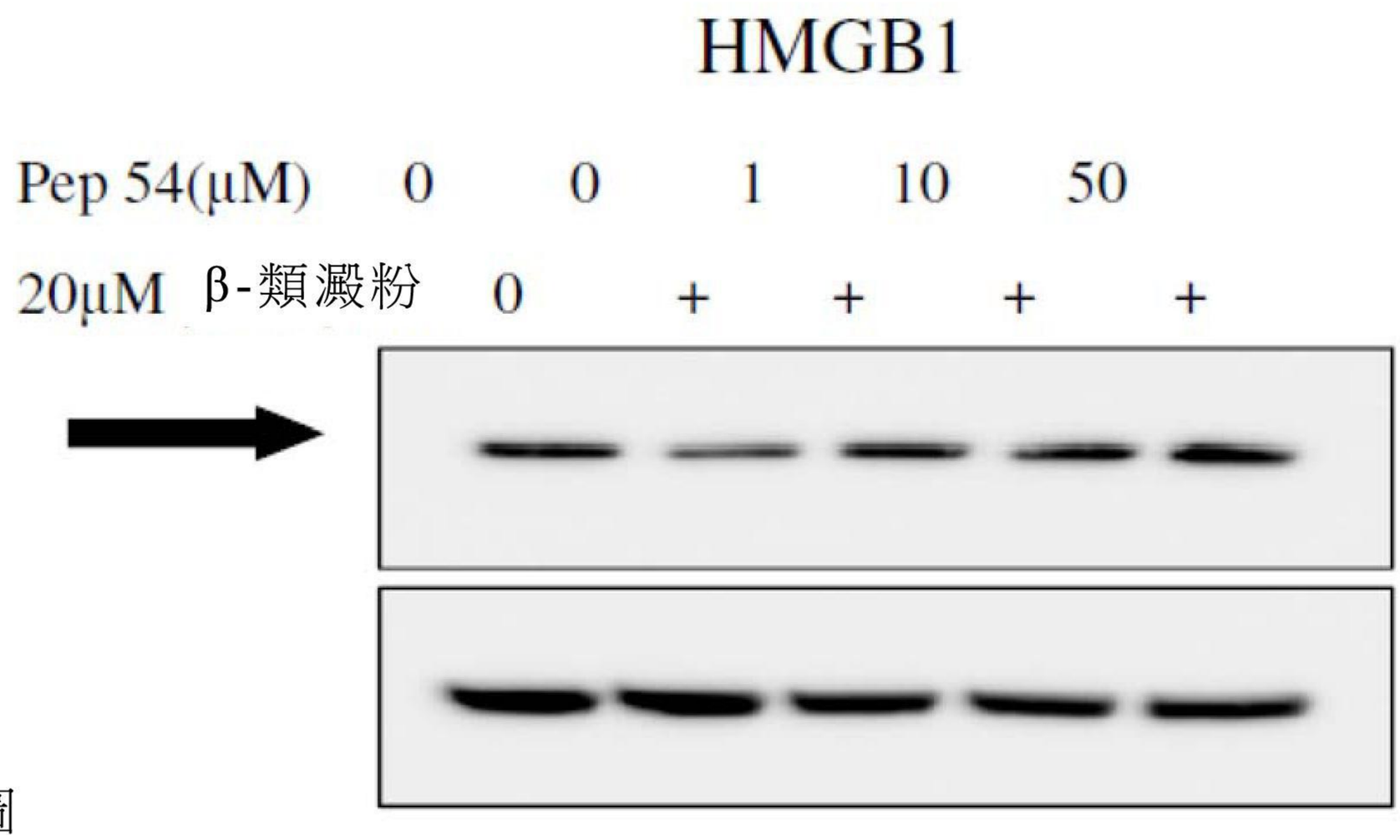
第 68 圖


HMGB1
Pep 46(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

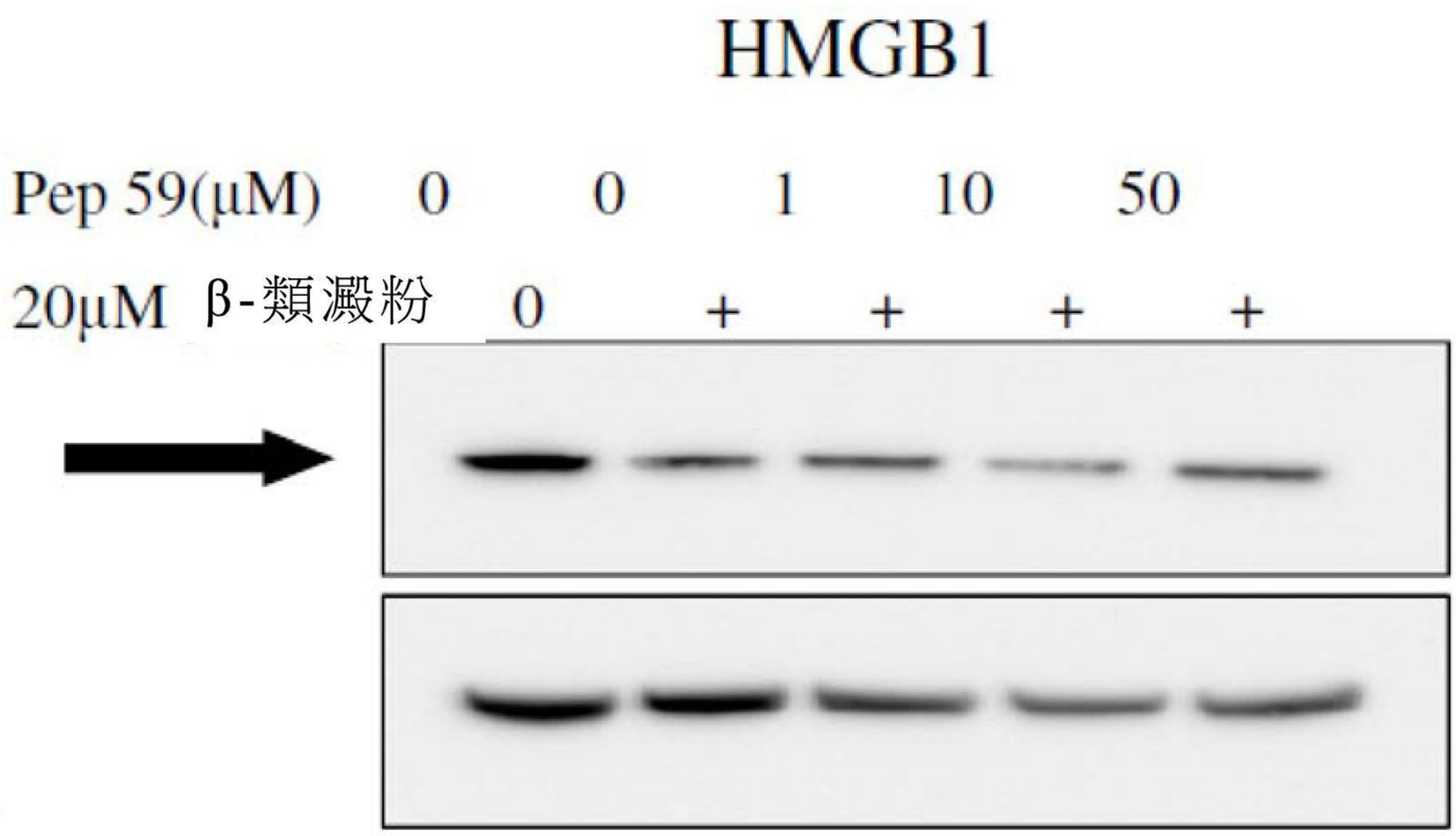
第 69 圖


HMGB1
Pep 47(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

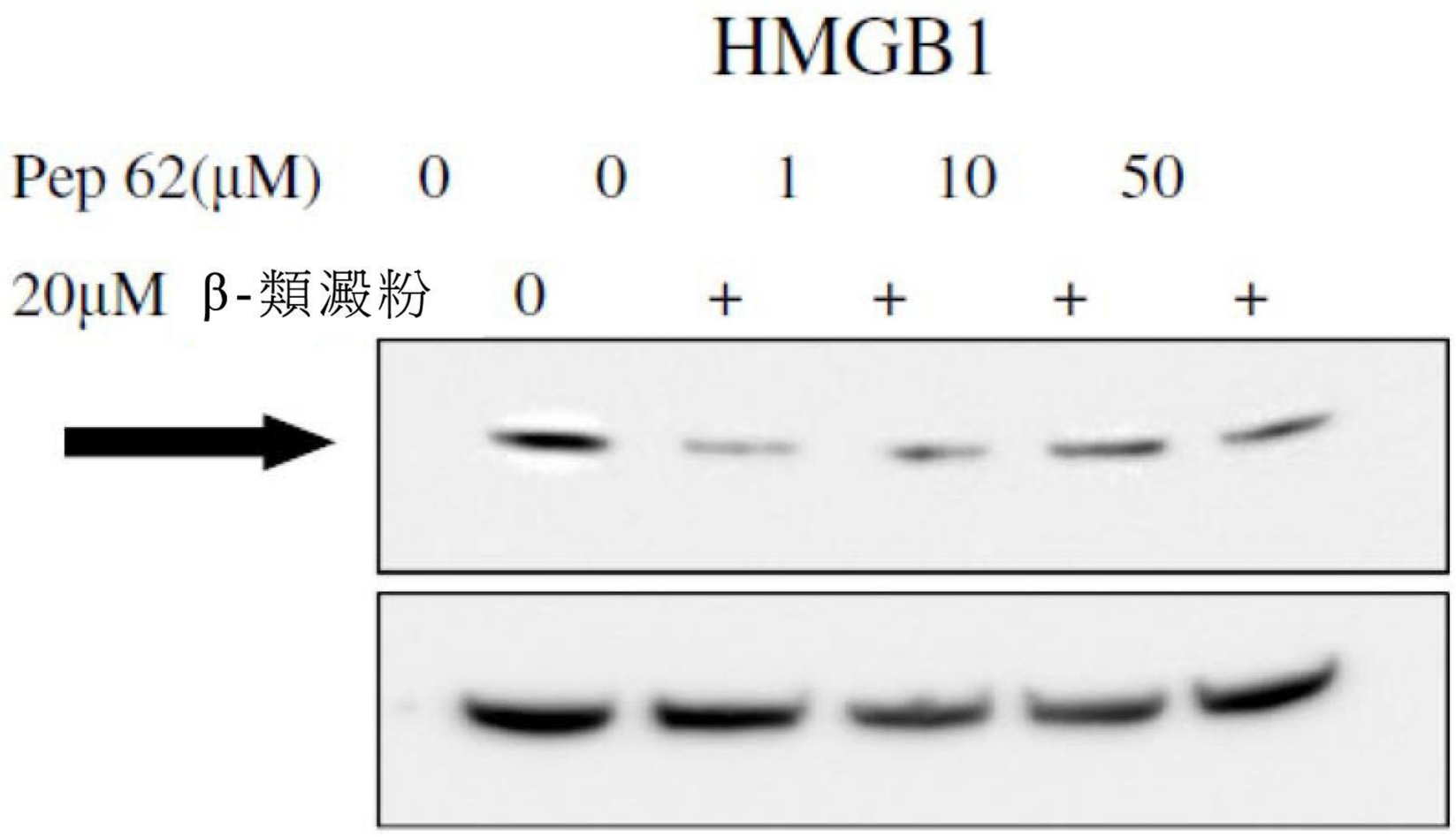
第 70 圖


HMGB1
Pep 54(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

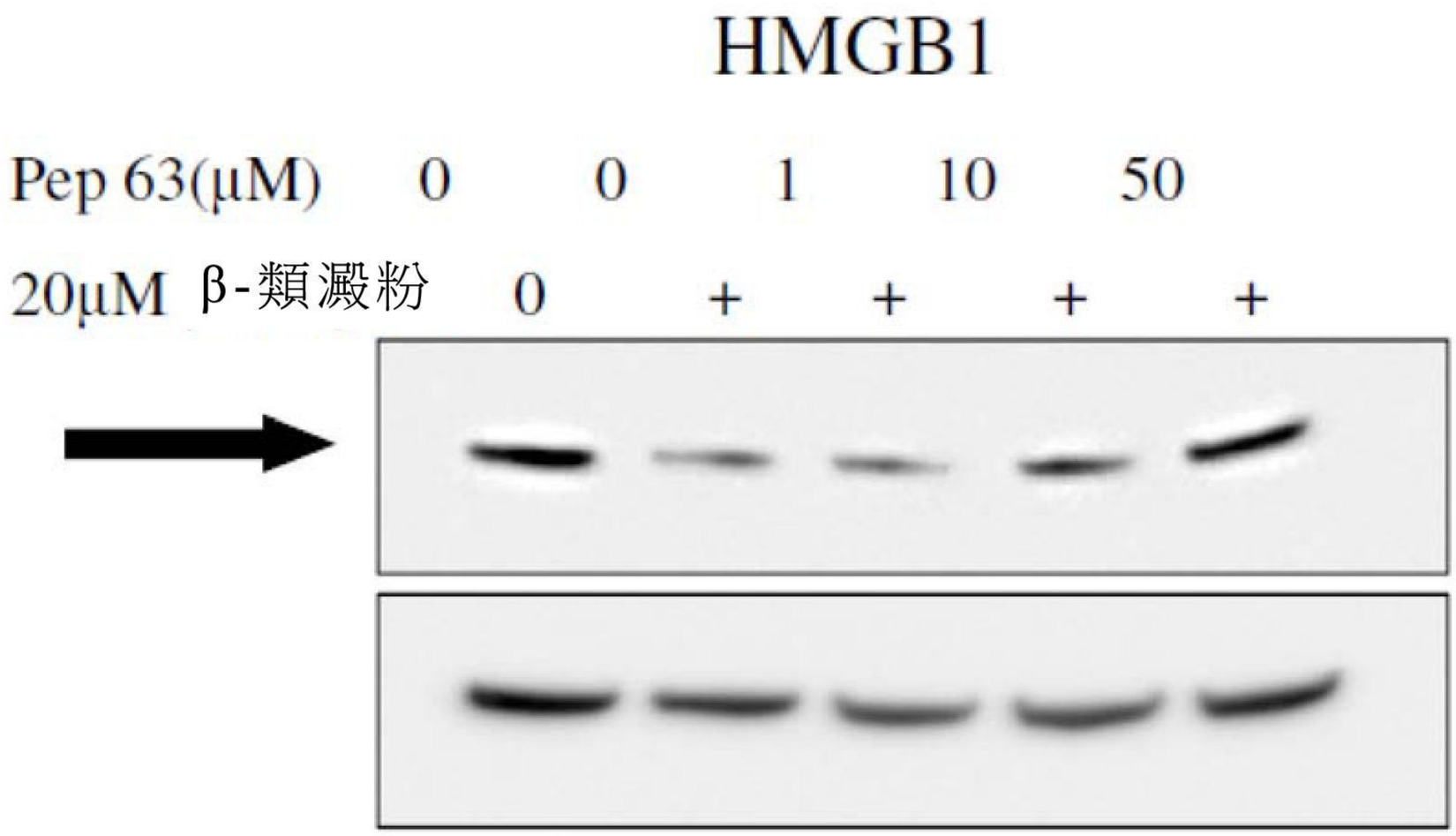
第 71 圖


HMGB1
Pep 59(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

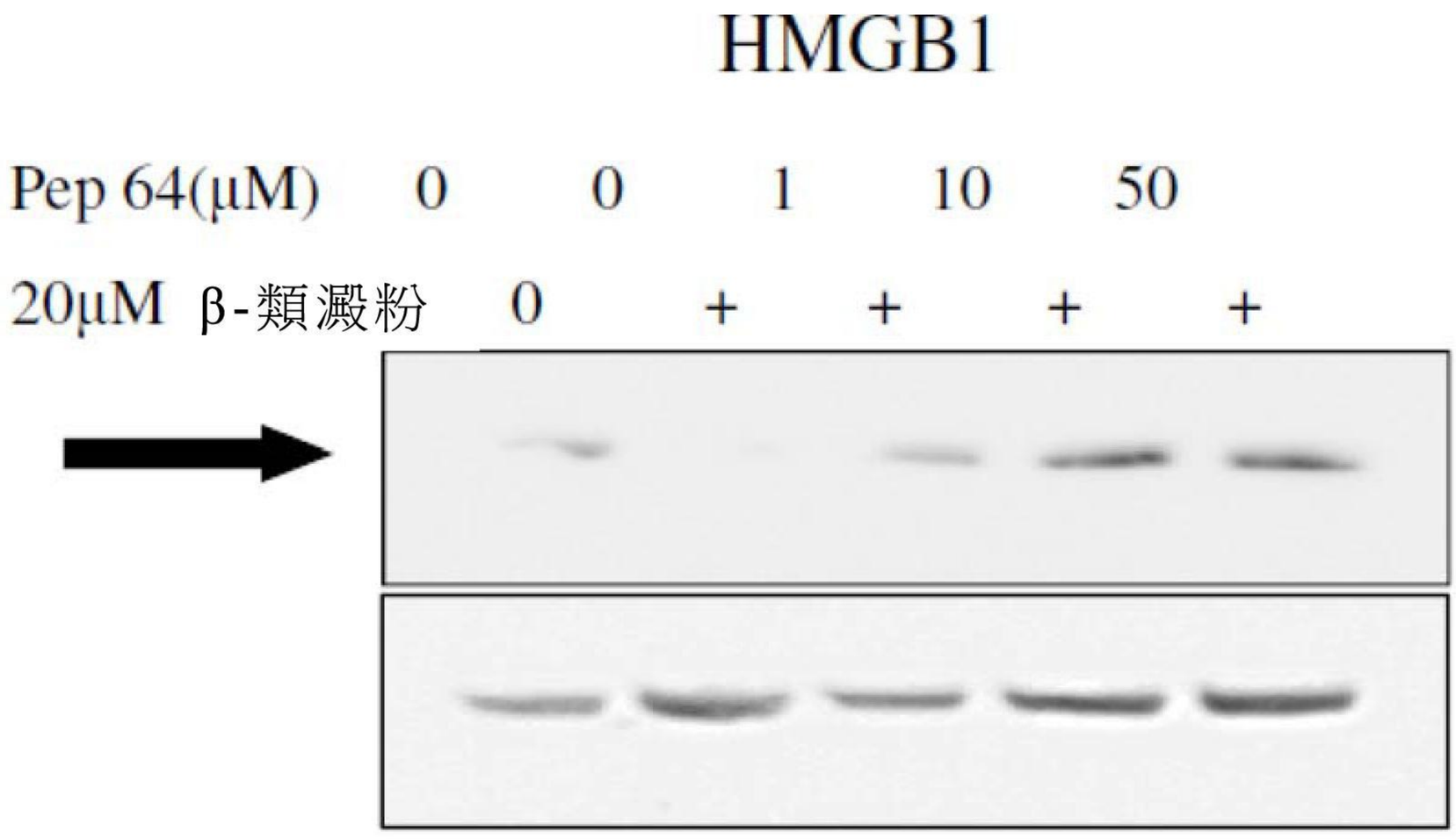
第 72 圖


HMGB1
Pep 62(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

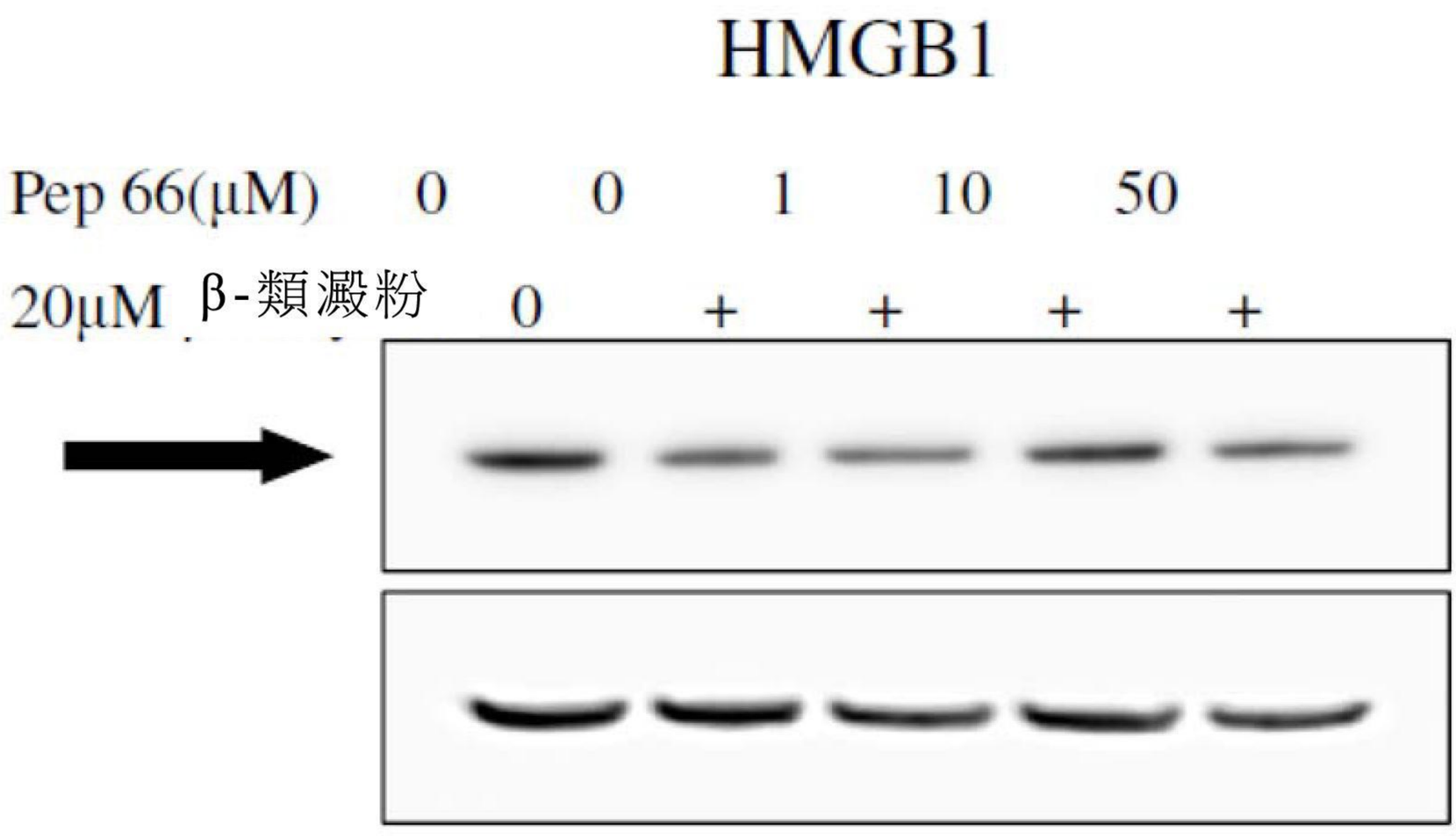
第 73 圖


HMGB1
Pep 63(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

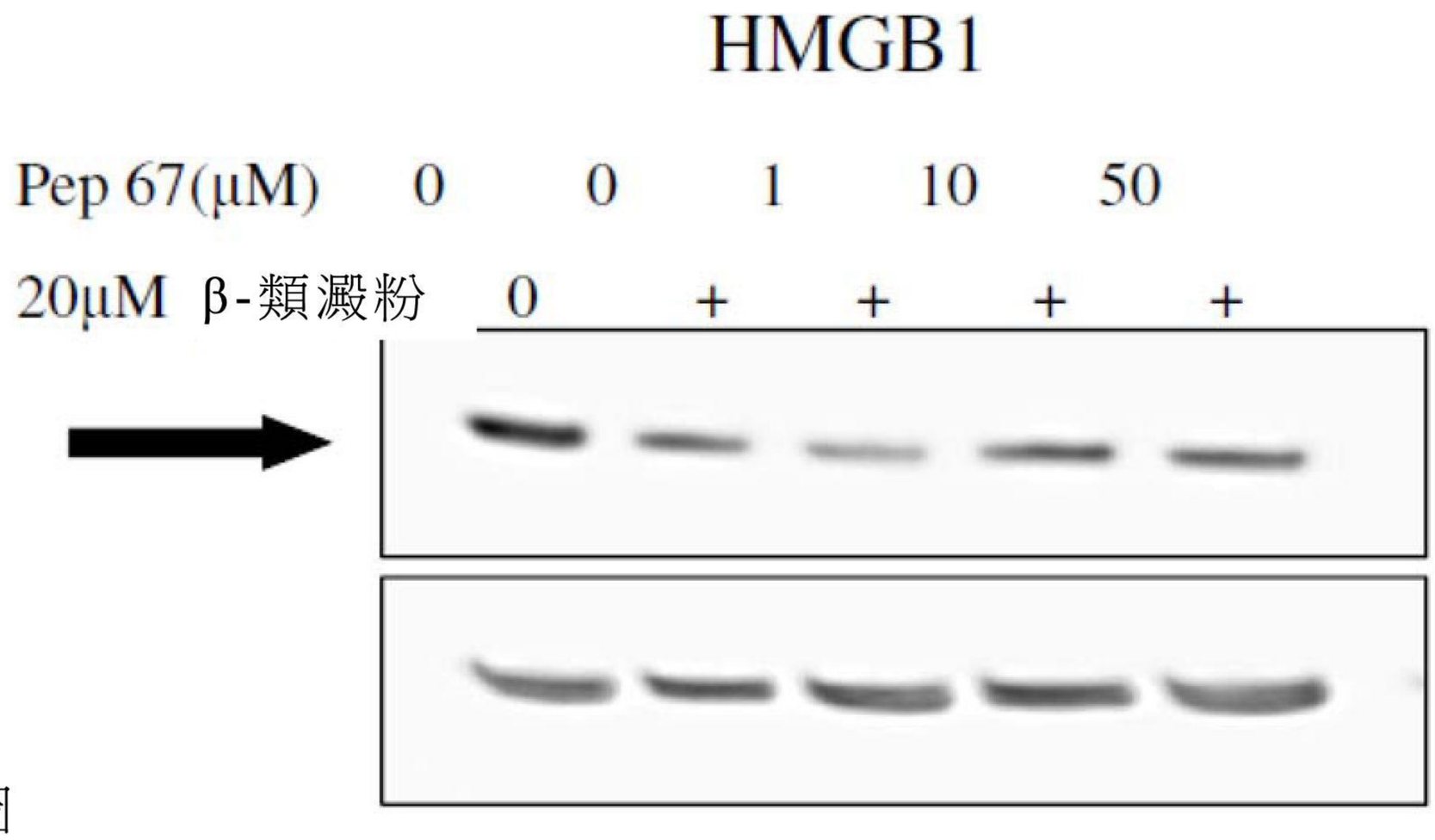
第 74 圖


HMGB1
Pep 64(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

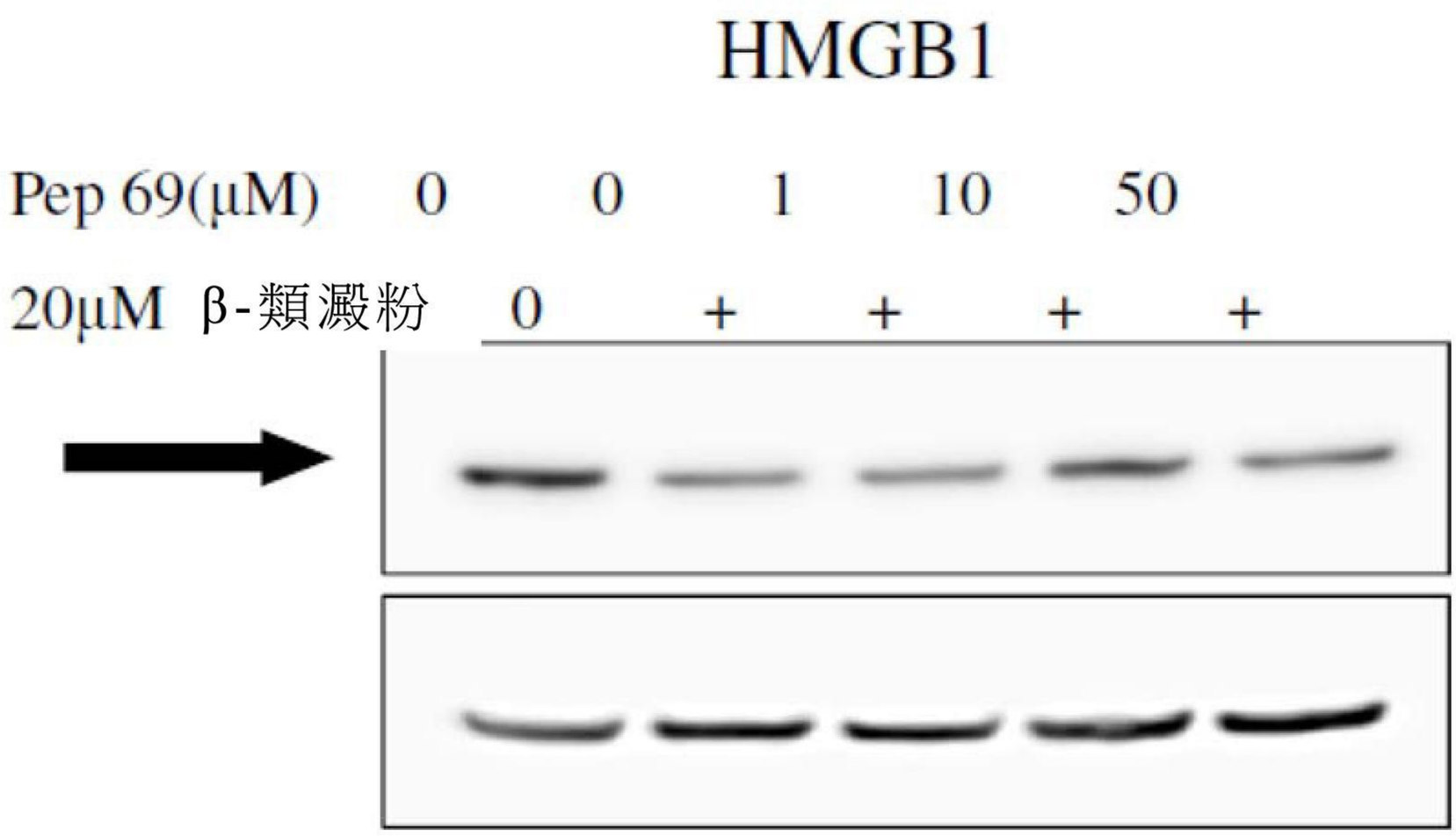
第 75 圖


HMGB1
Pep 66(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

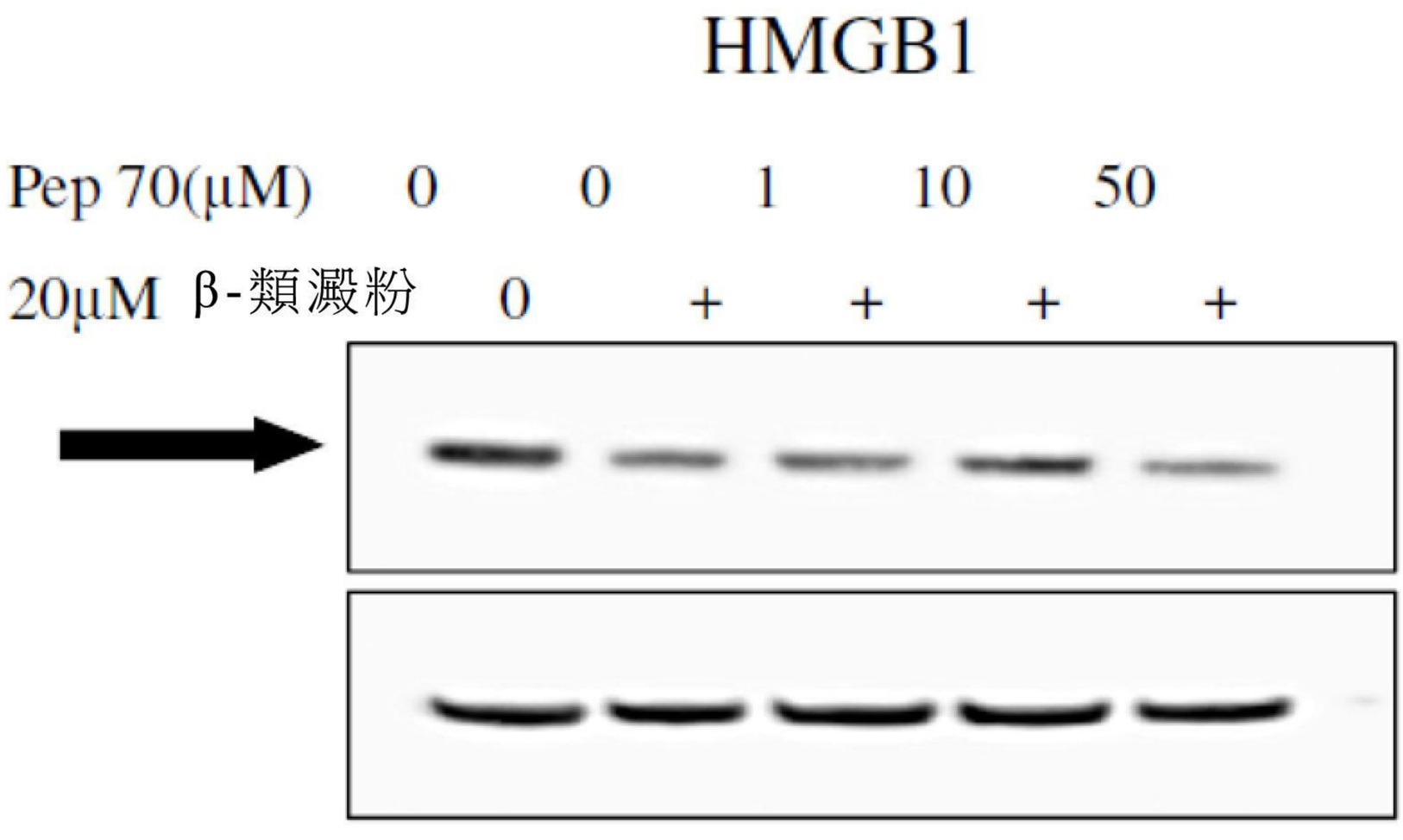
第 76 圖


HMGB1
Pep 67(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

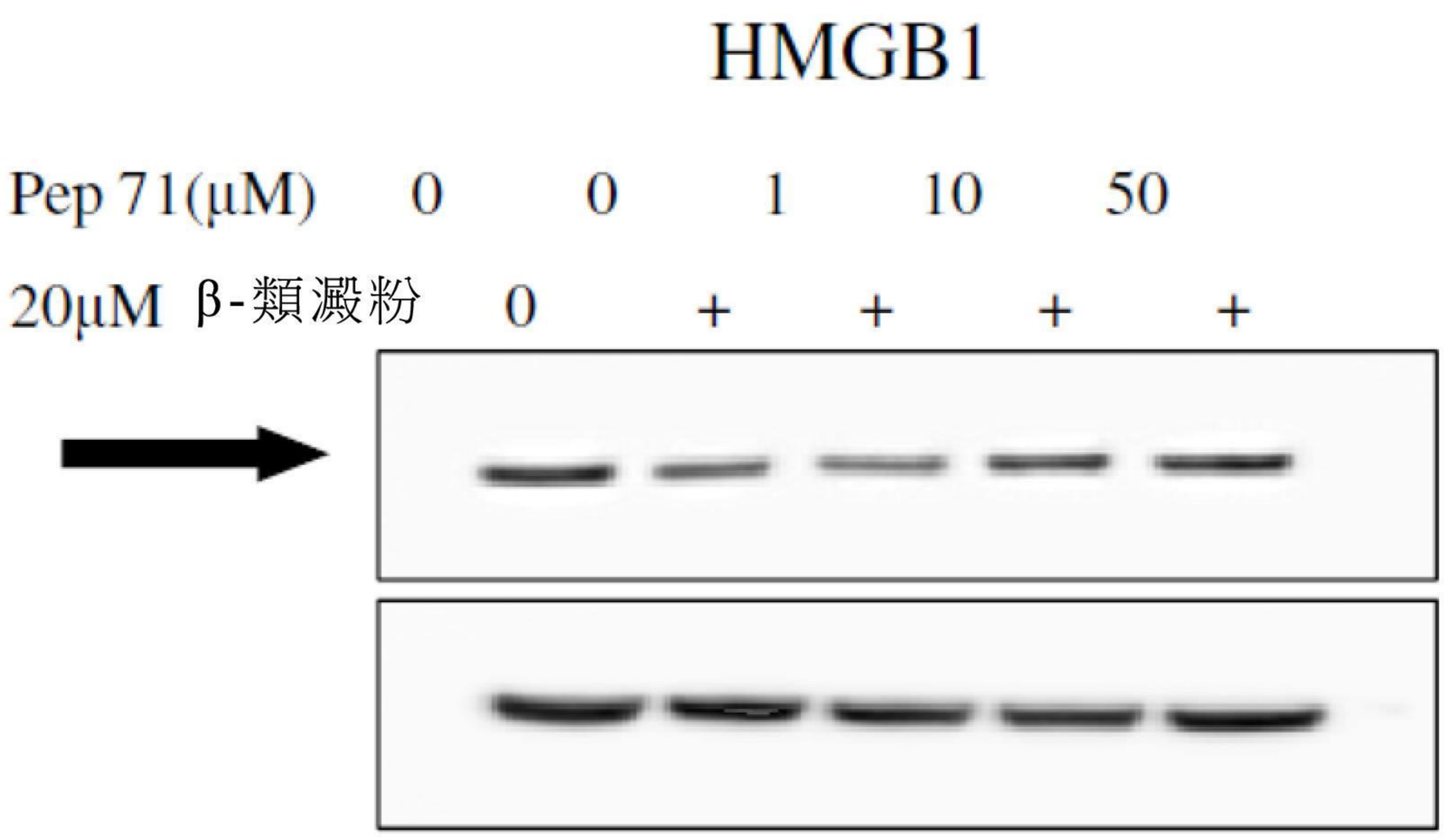
第 77 圖


HMGB1
Pep 69(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

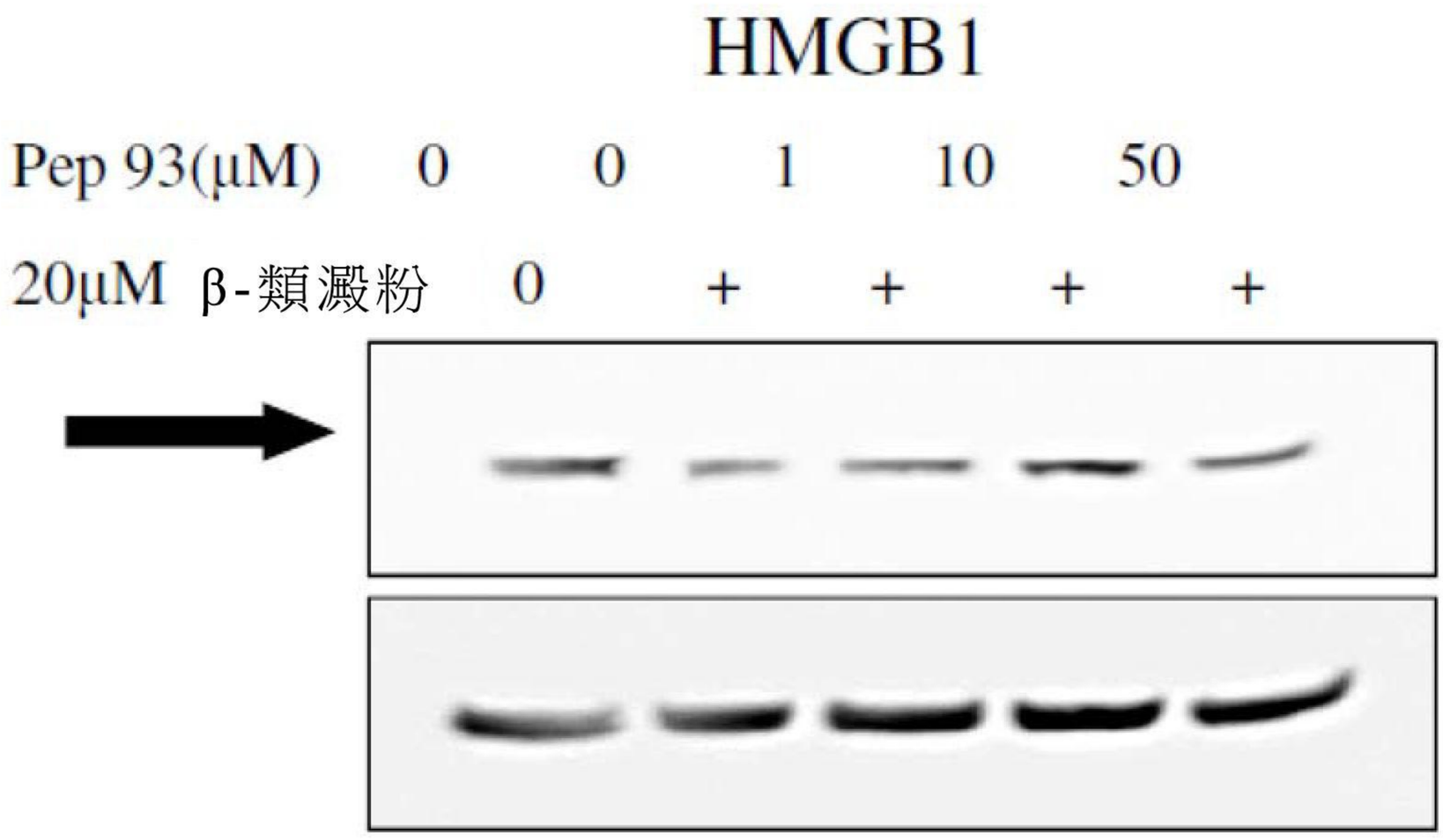
第 78 圖


HMGB1
Pep 70(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

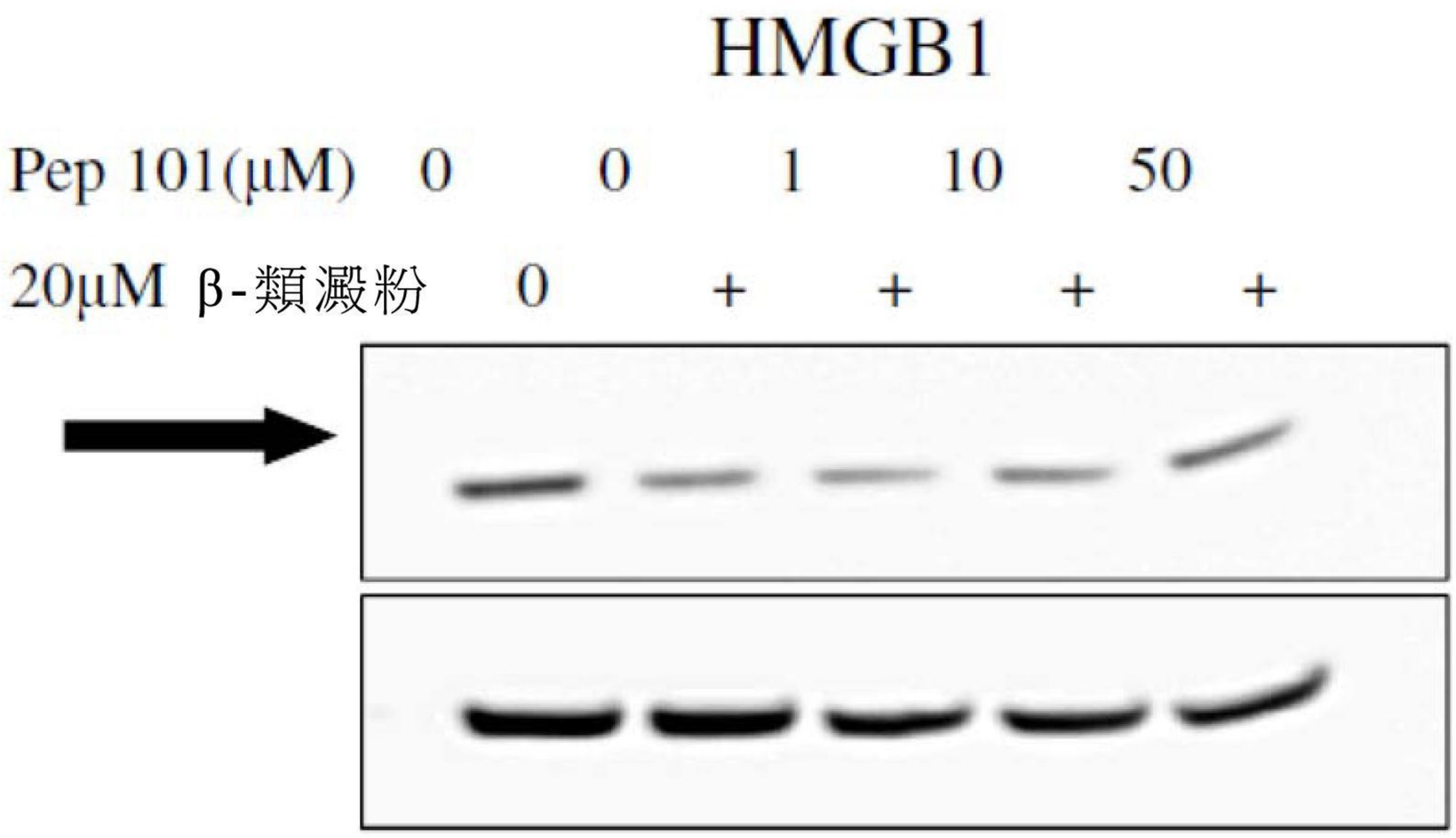
第 79 圖


HMGB1
Pep 71(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

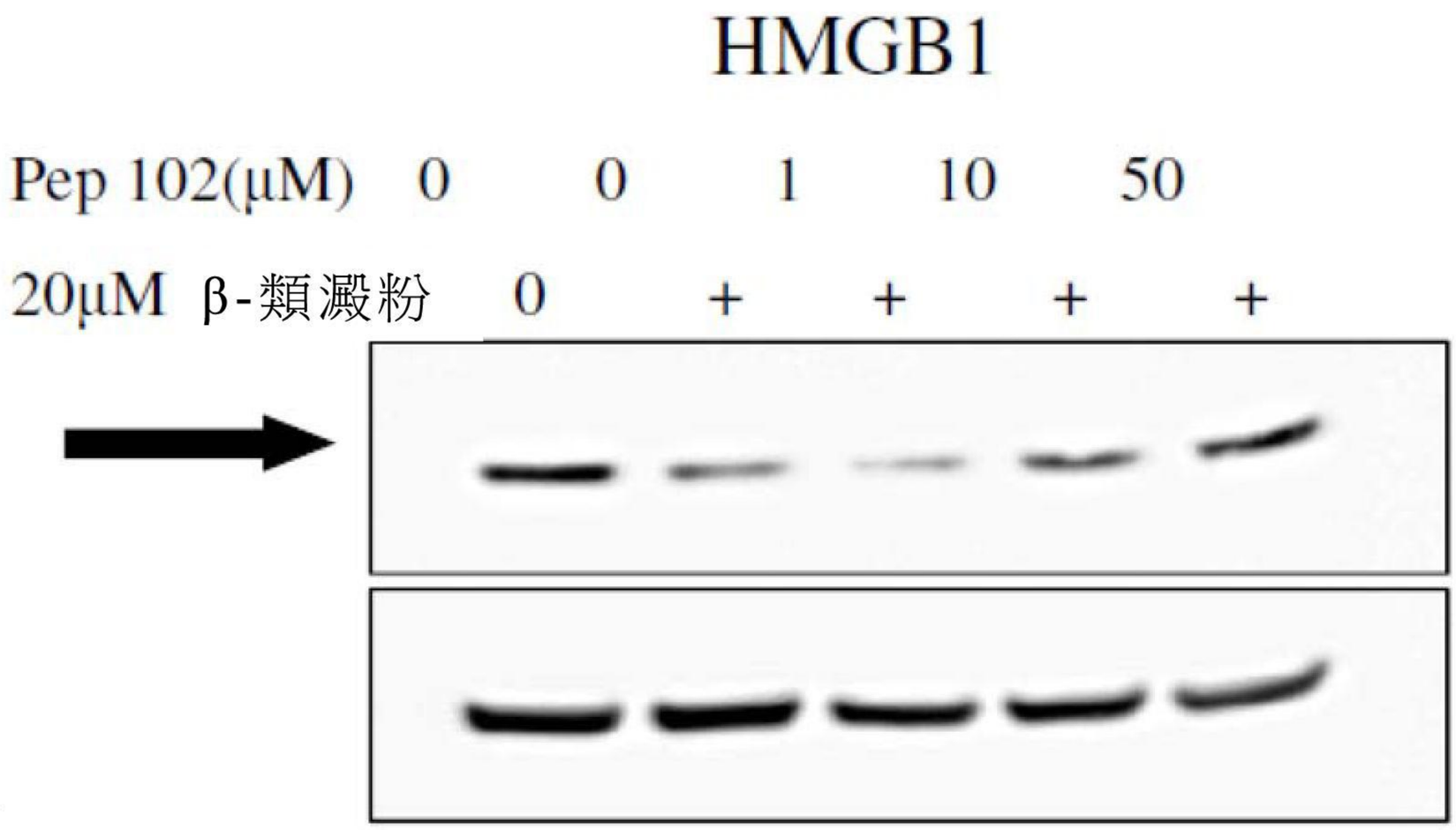
第 80 圖


HMGB1
Pep 93(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

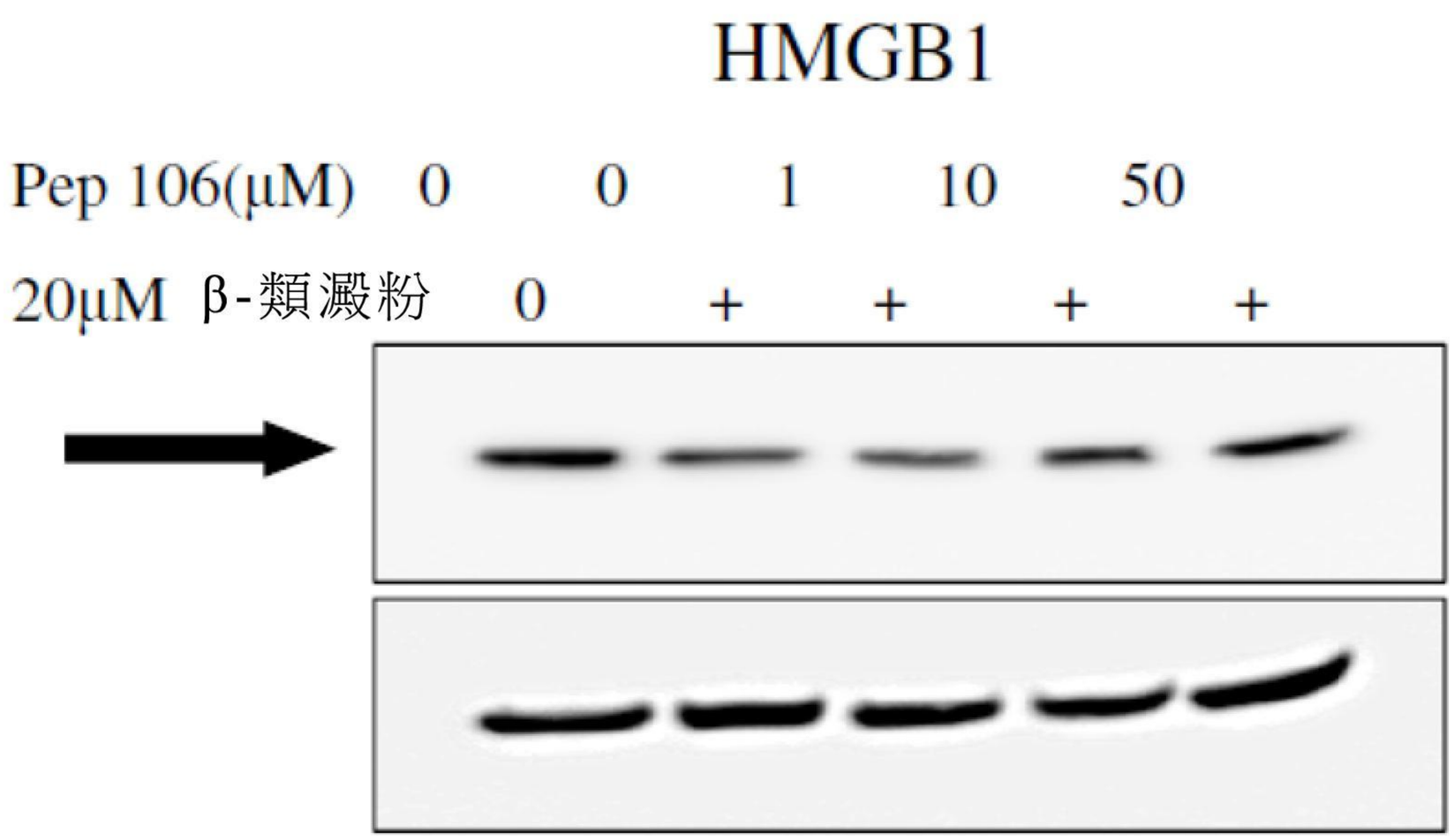
第 81 圖


HMGB1
Pep 101(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

第 82 圖

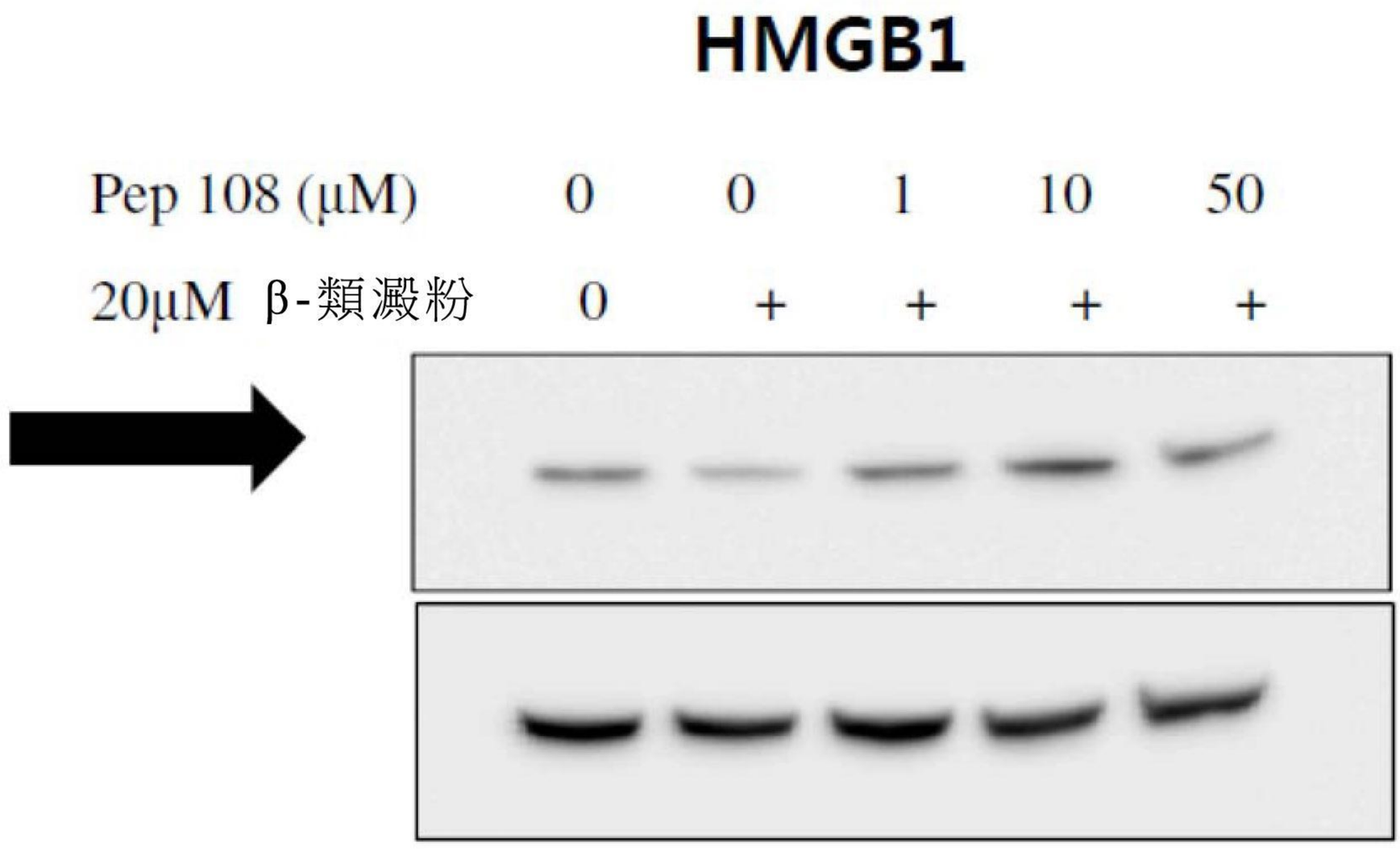

HMGB1
Pep 102(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

第 83 圖

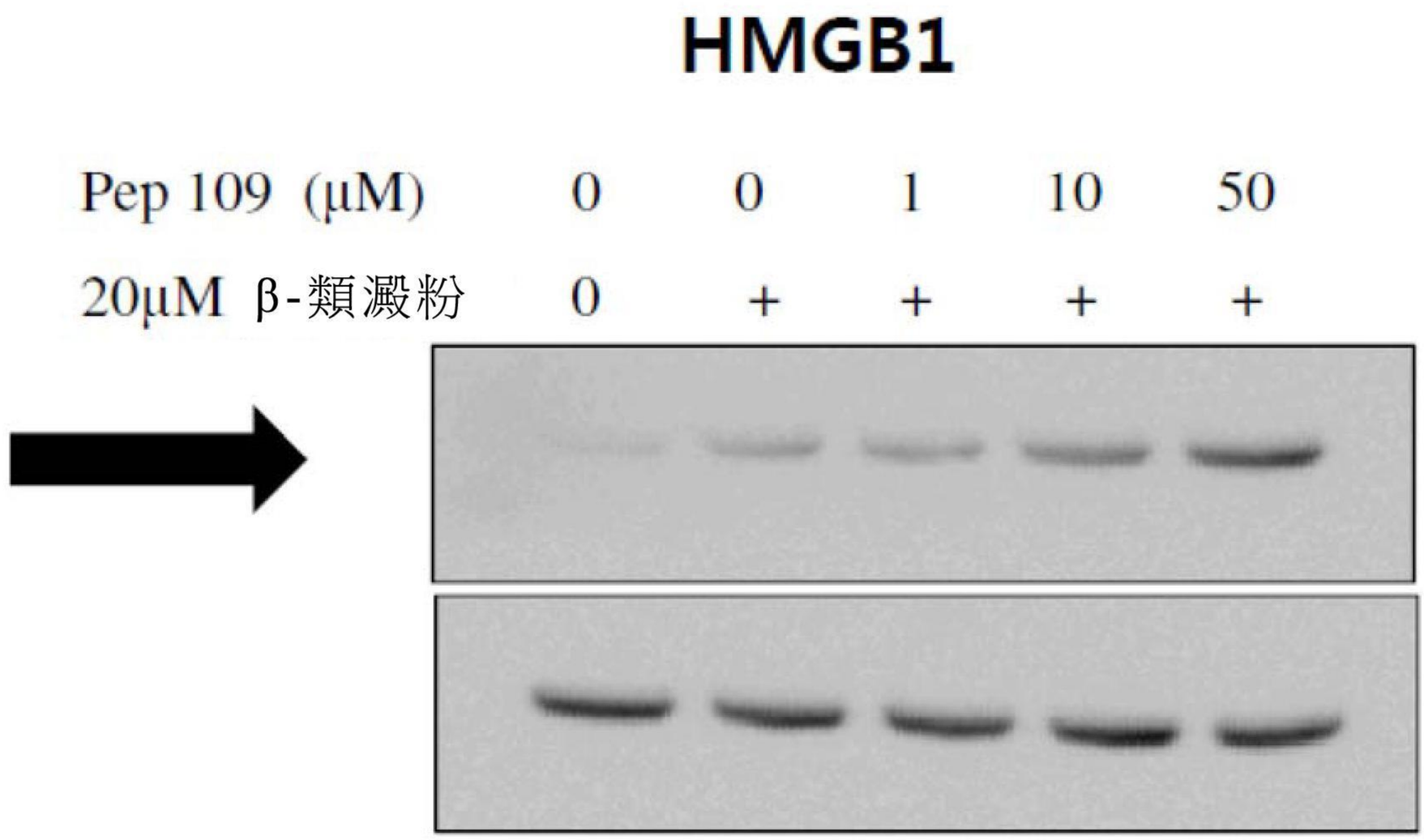

HMGB1
Pep 106(μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

第 84 圖

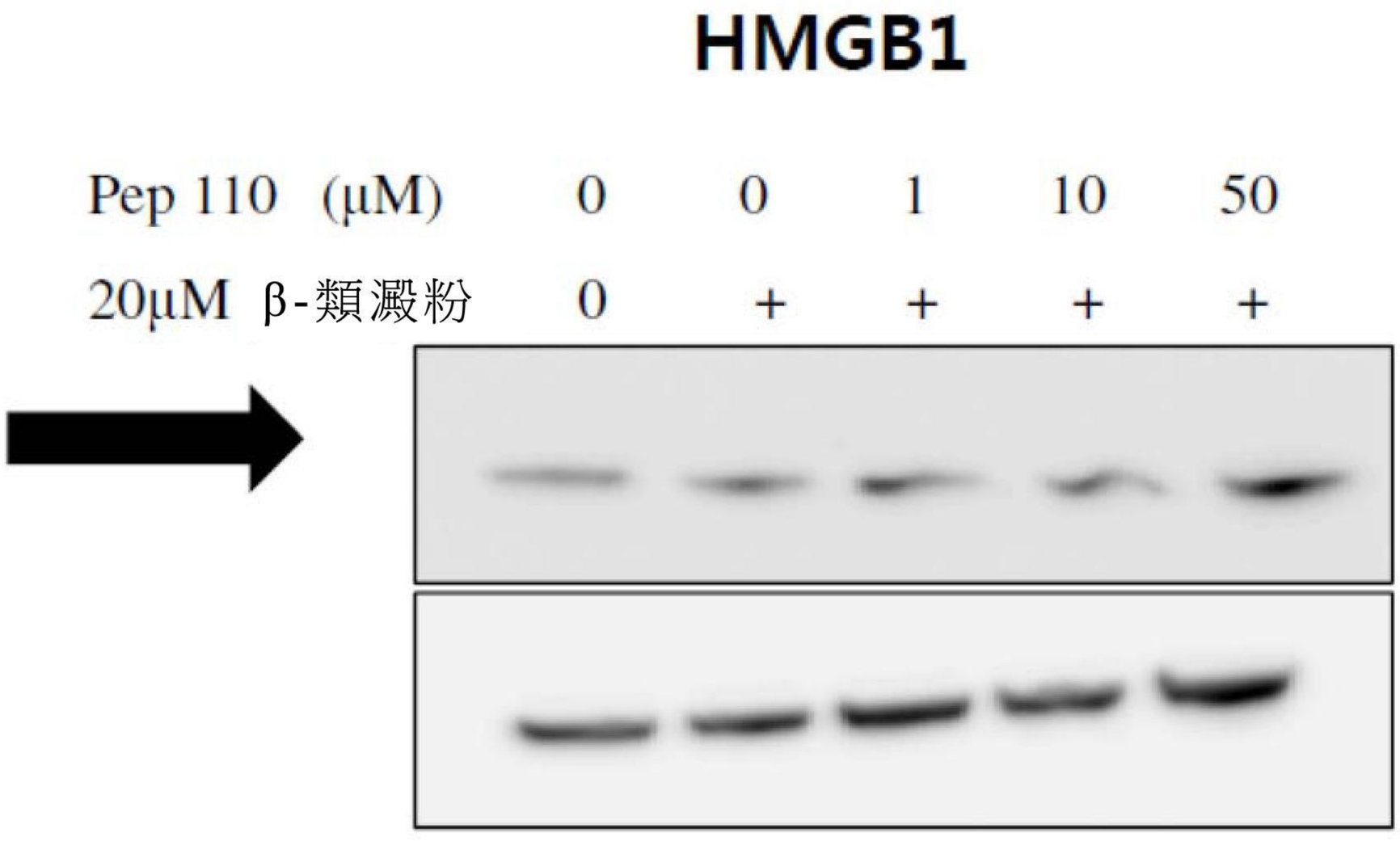
第 85 圖

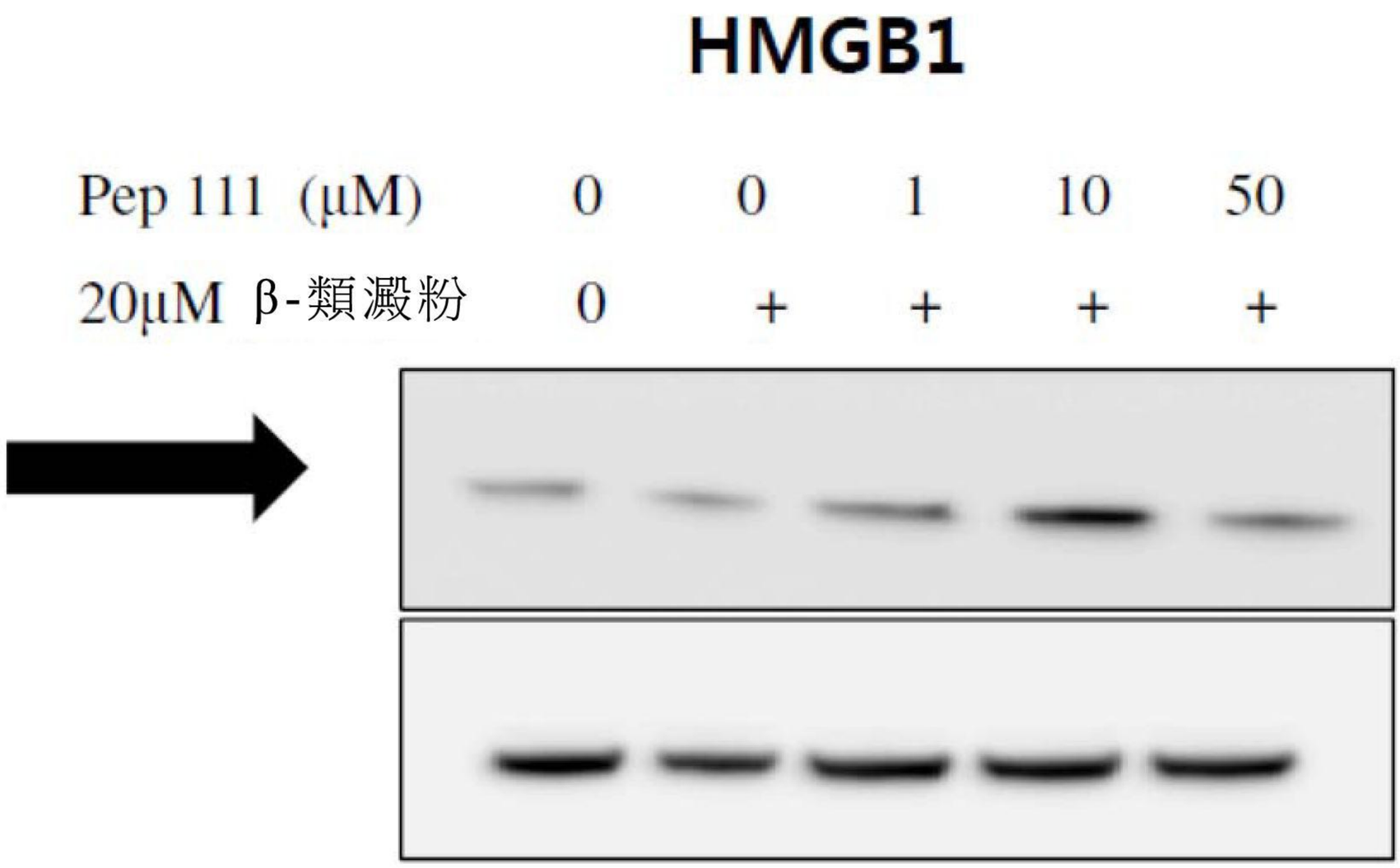

HMGB1
Pep 108 (μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

第 86 圖

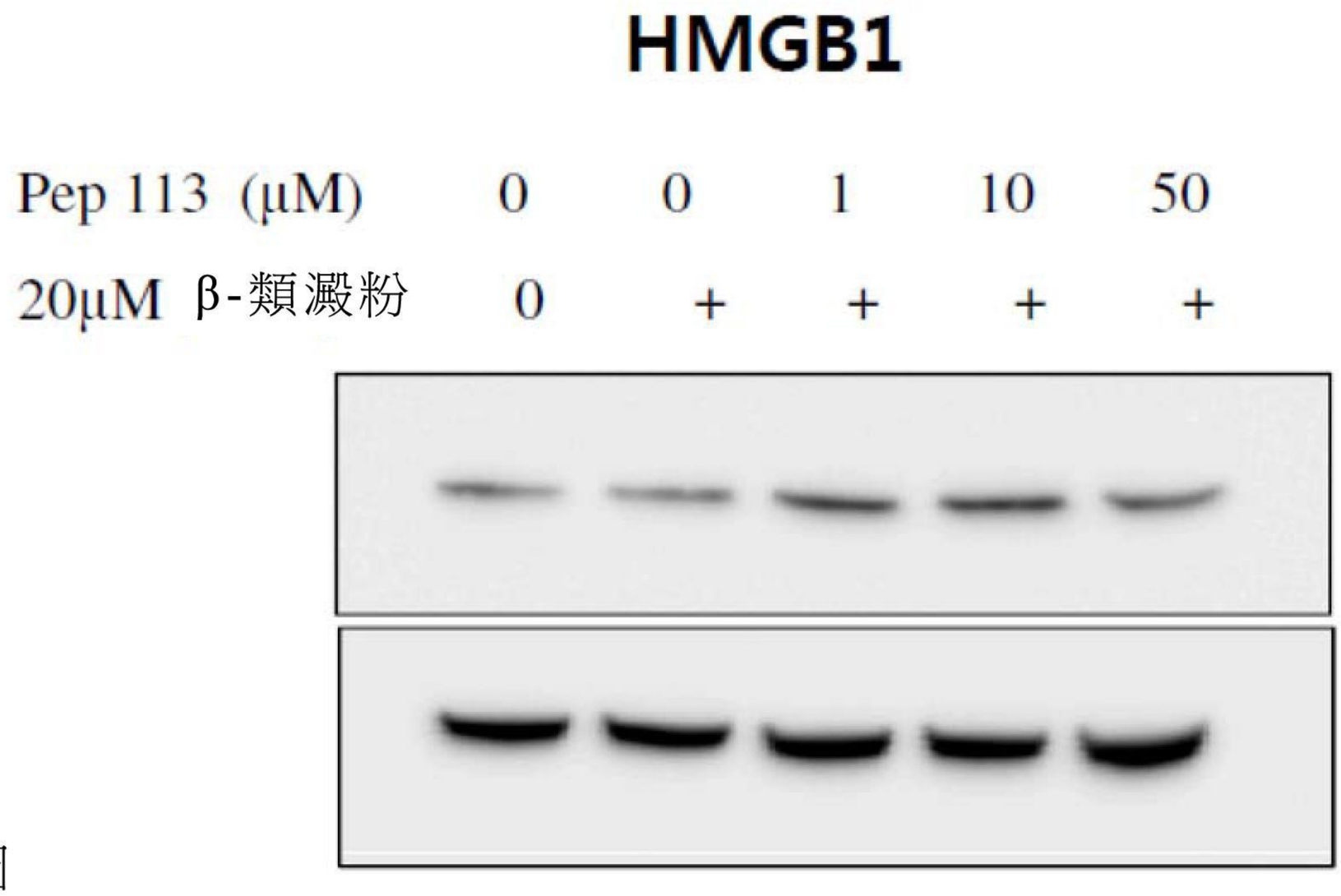

HMGB1
Pep 109 (μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

第 87 圖


HMGB1
Pep 110 (μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

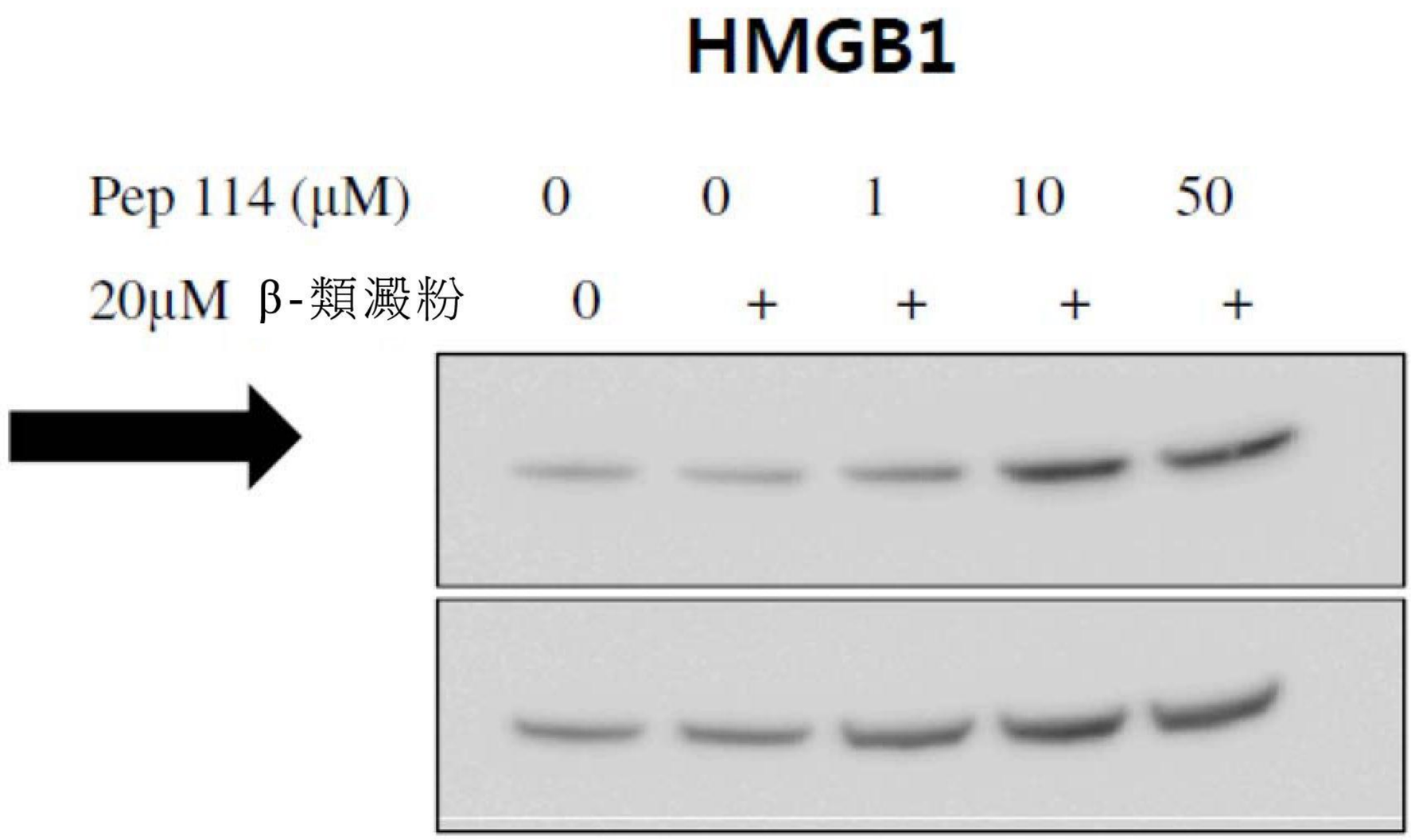

HMGB1
Pep 111 (μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

第 88 圖

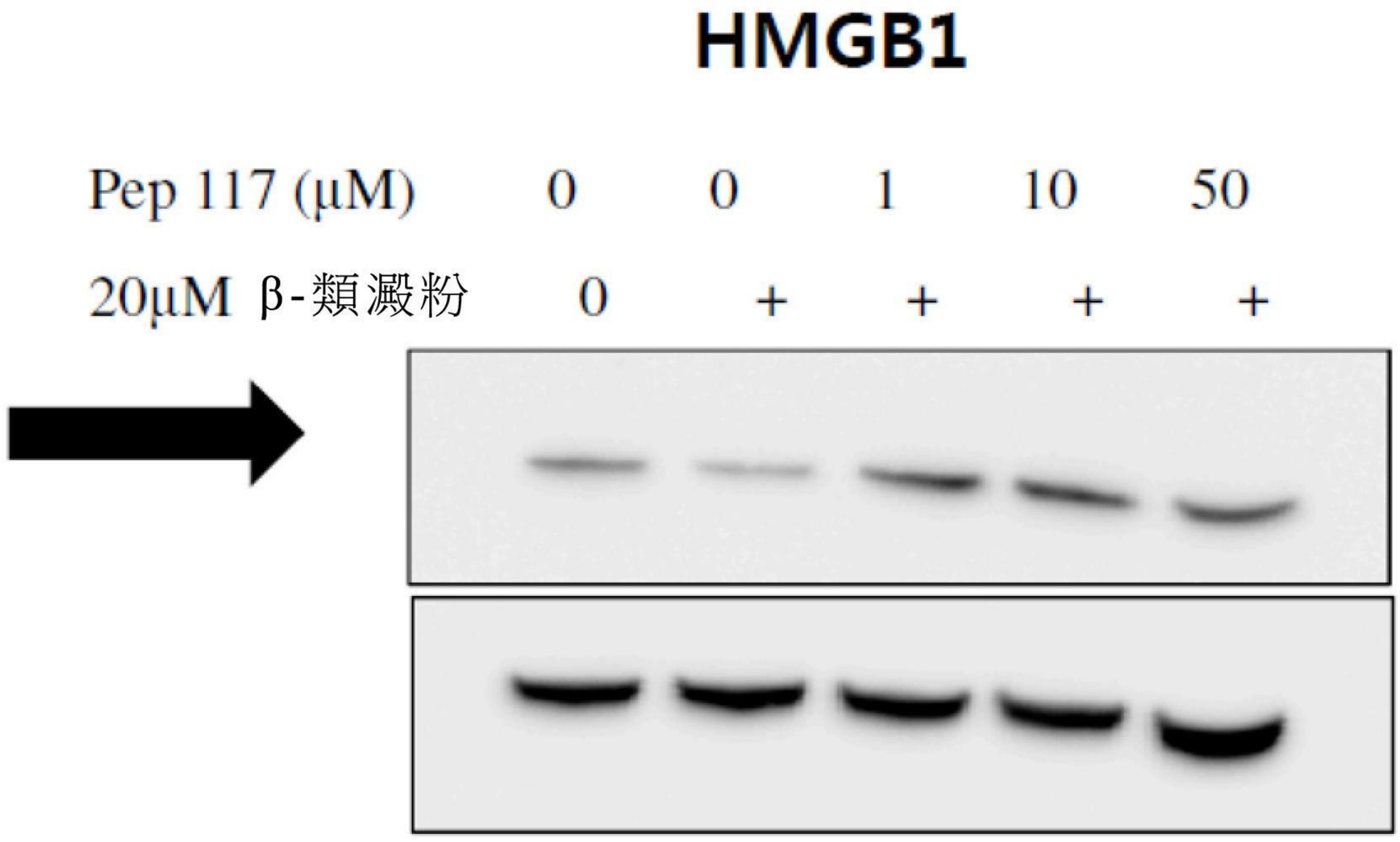

HMGB1
Pep 113 (μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

第 89 圖

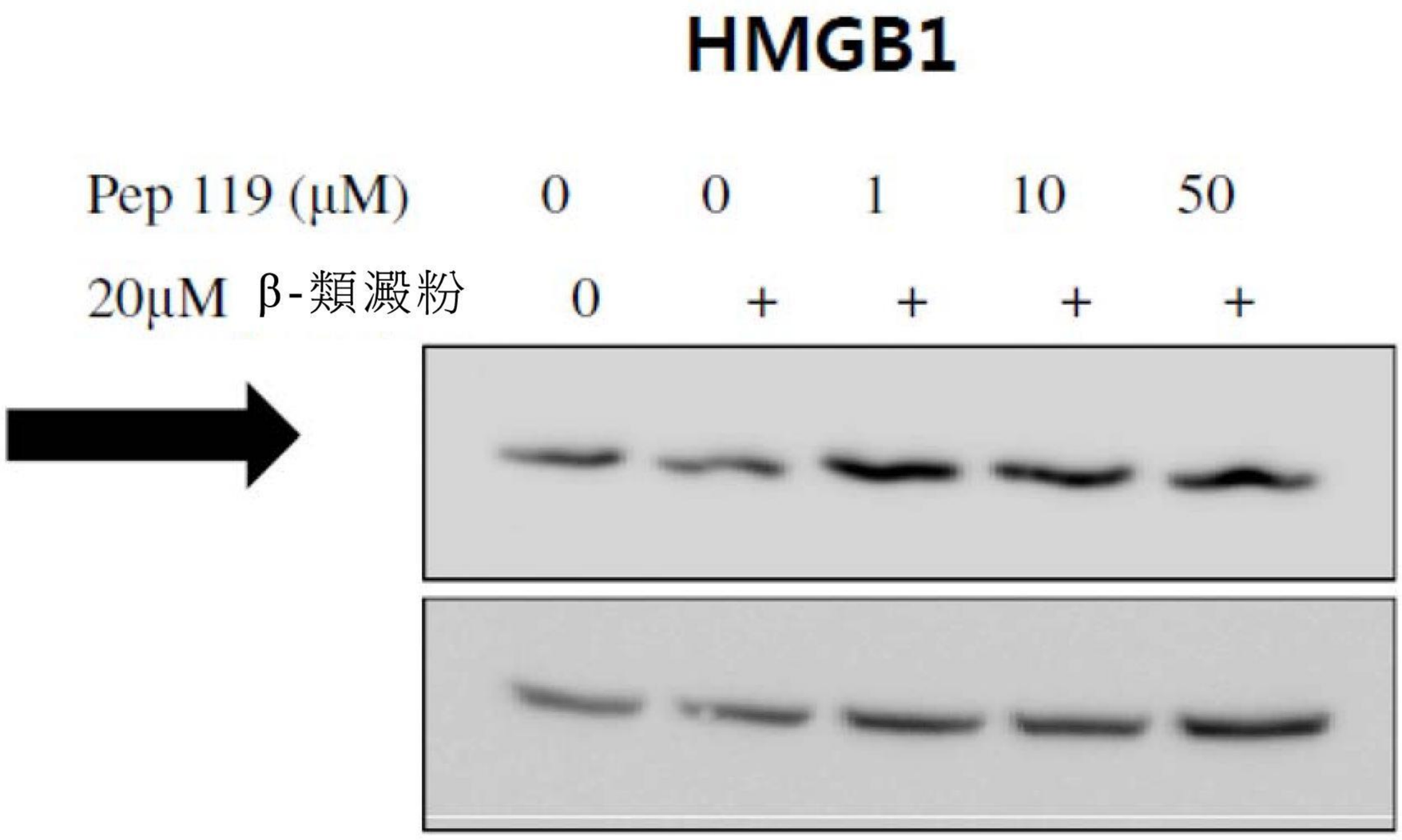
第 90 圖

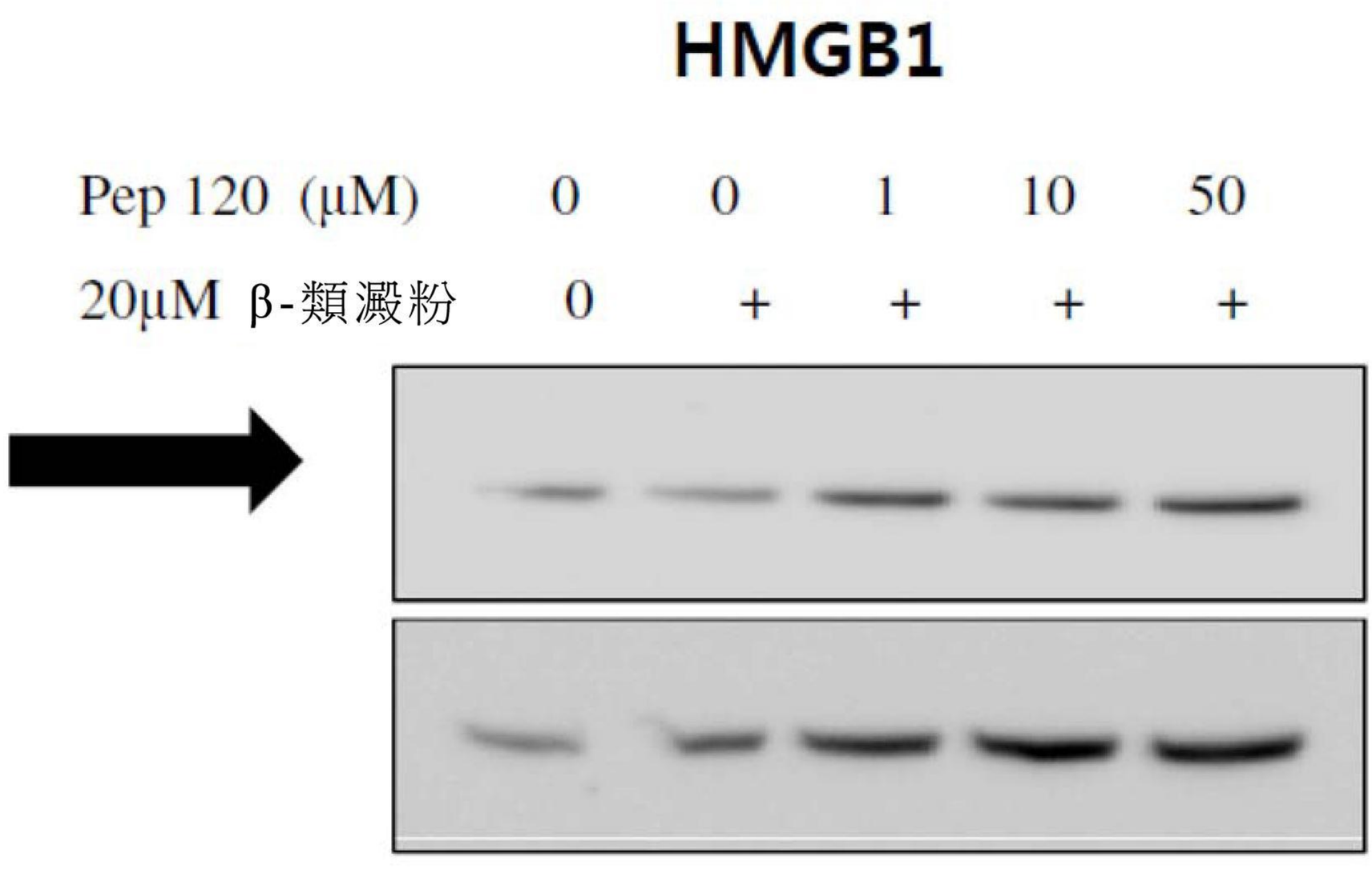

HMGB1
Pep 114 (μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

第 91 圖


HMGB1
Pep 117 (μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

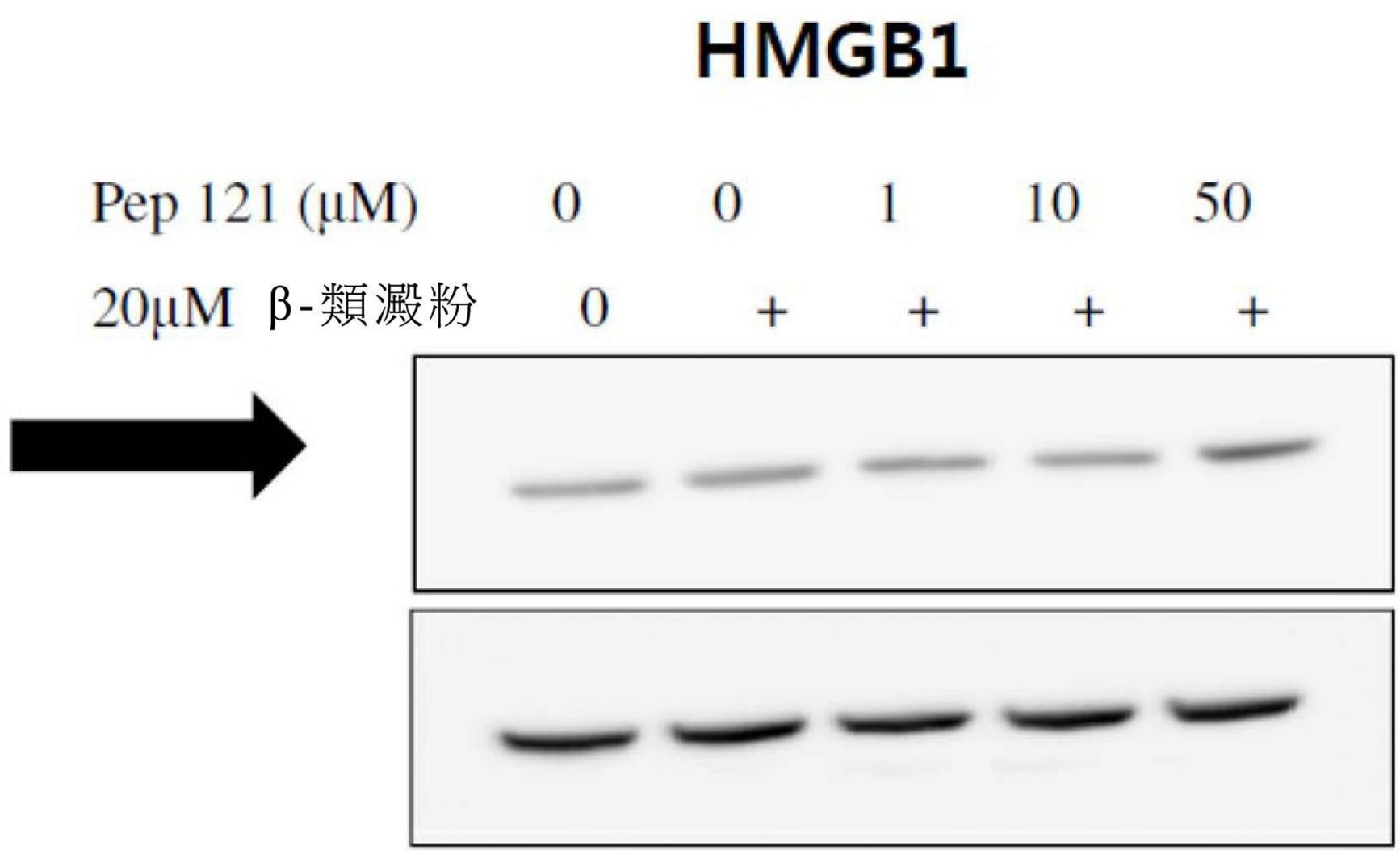
第 92 圖


HMGB1
Pep 119 (μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

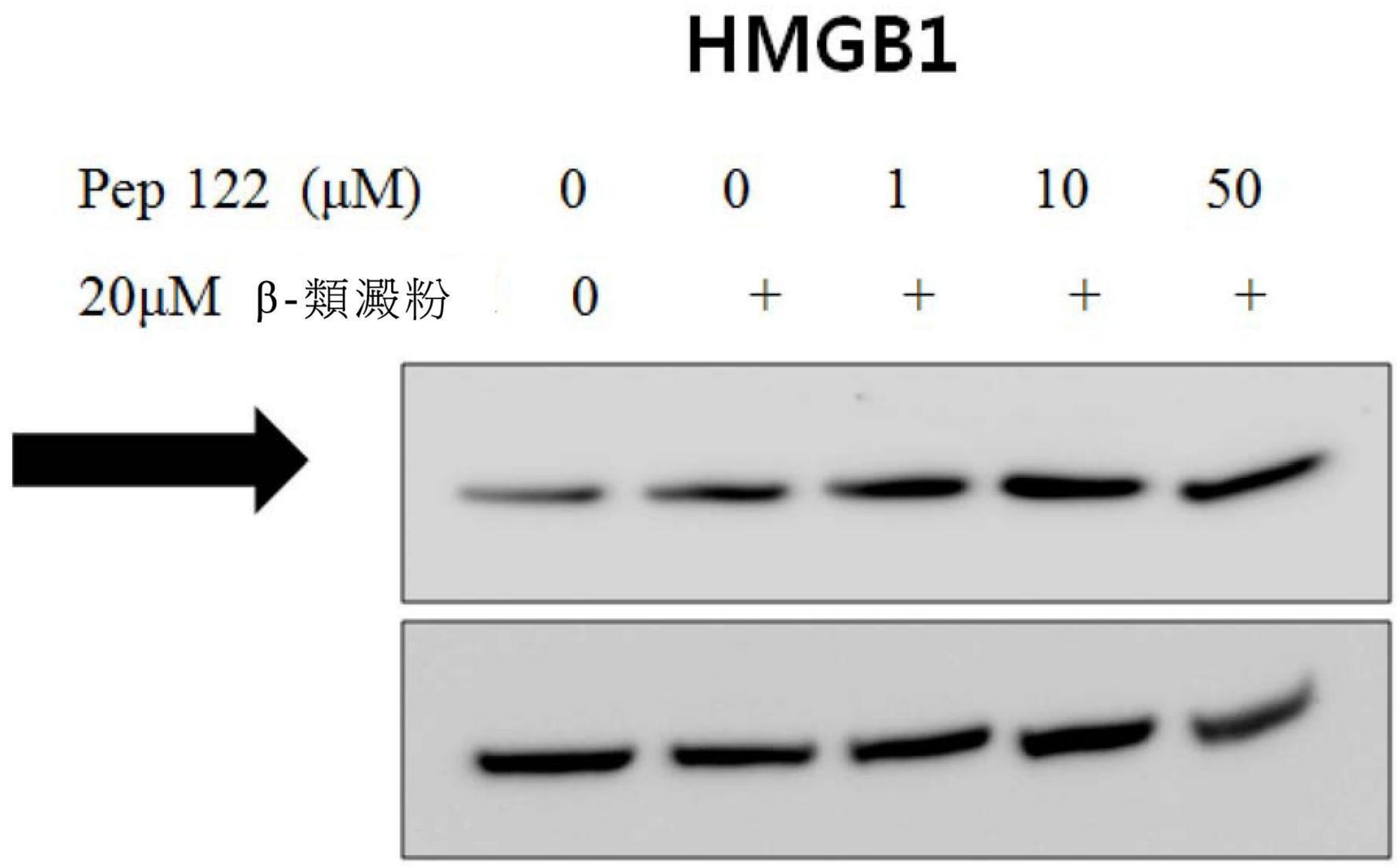

HMGB1
Pep 120 (μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

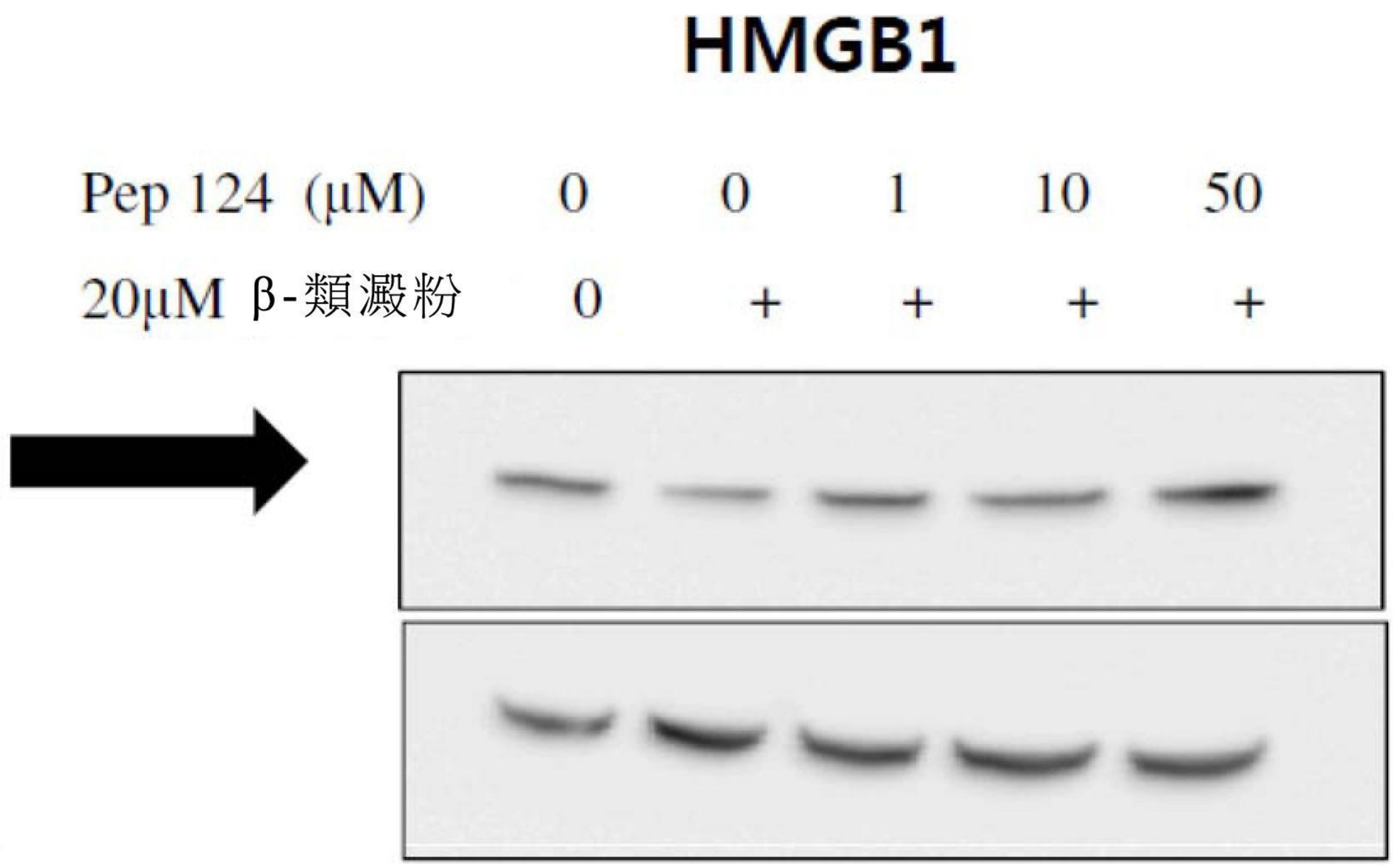
第 93 圖

第 94 圖

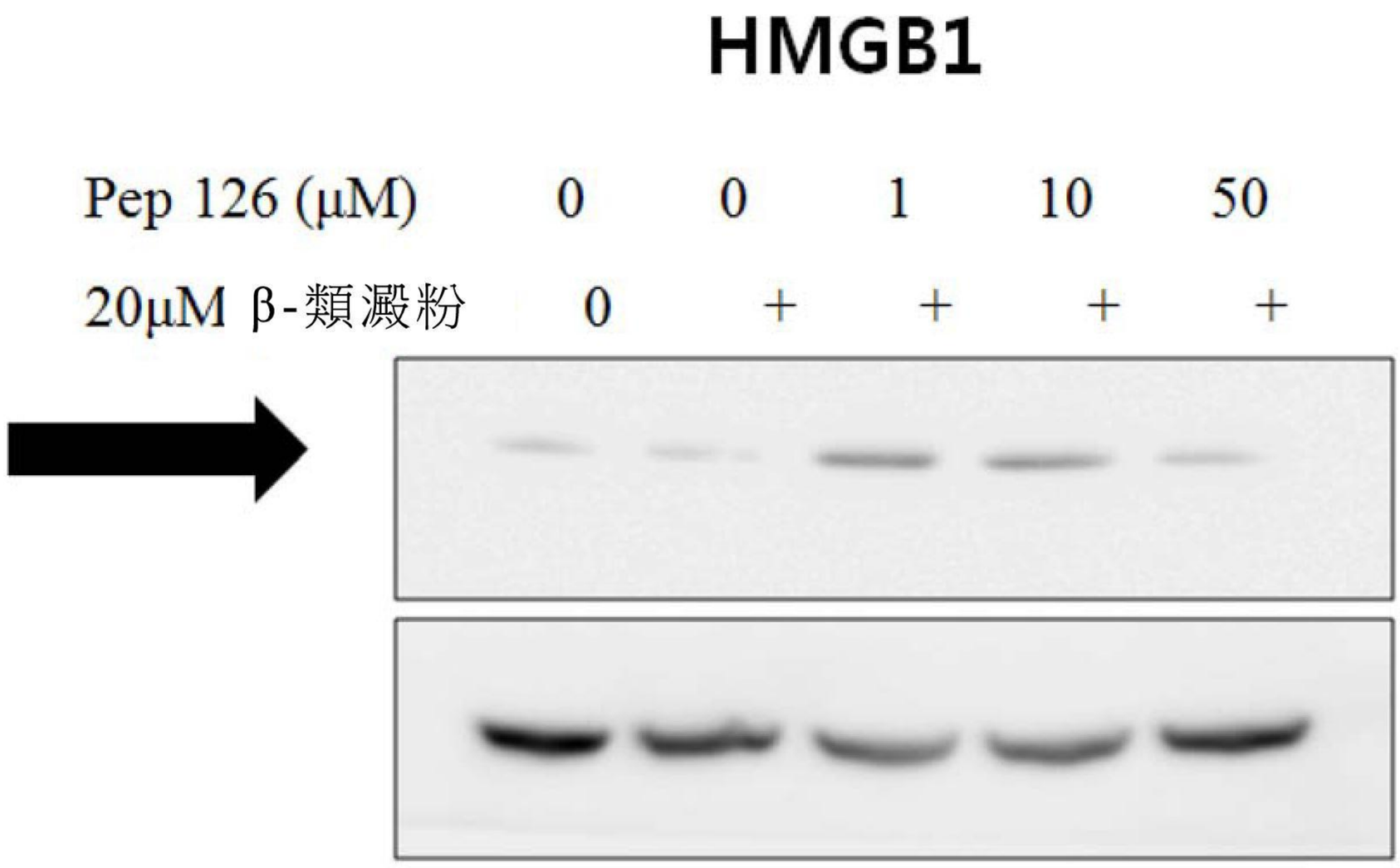

HMGB1
Pep 121 (μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

第 95 圖


HMGB1
Pep 122 (μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

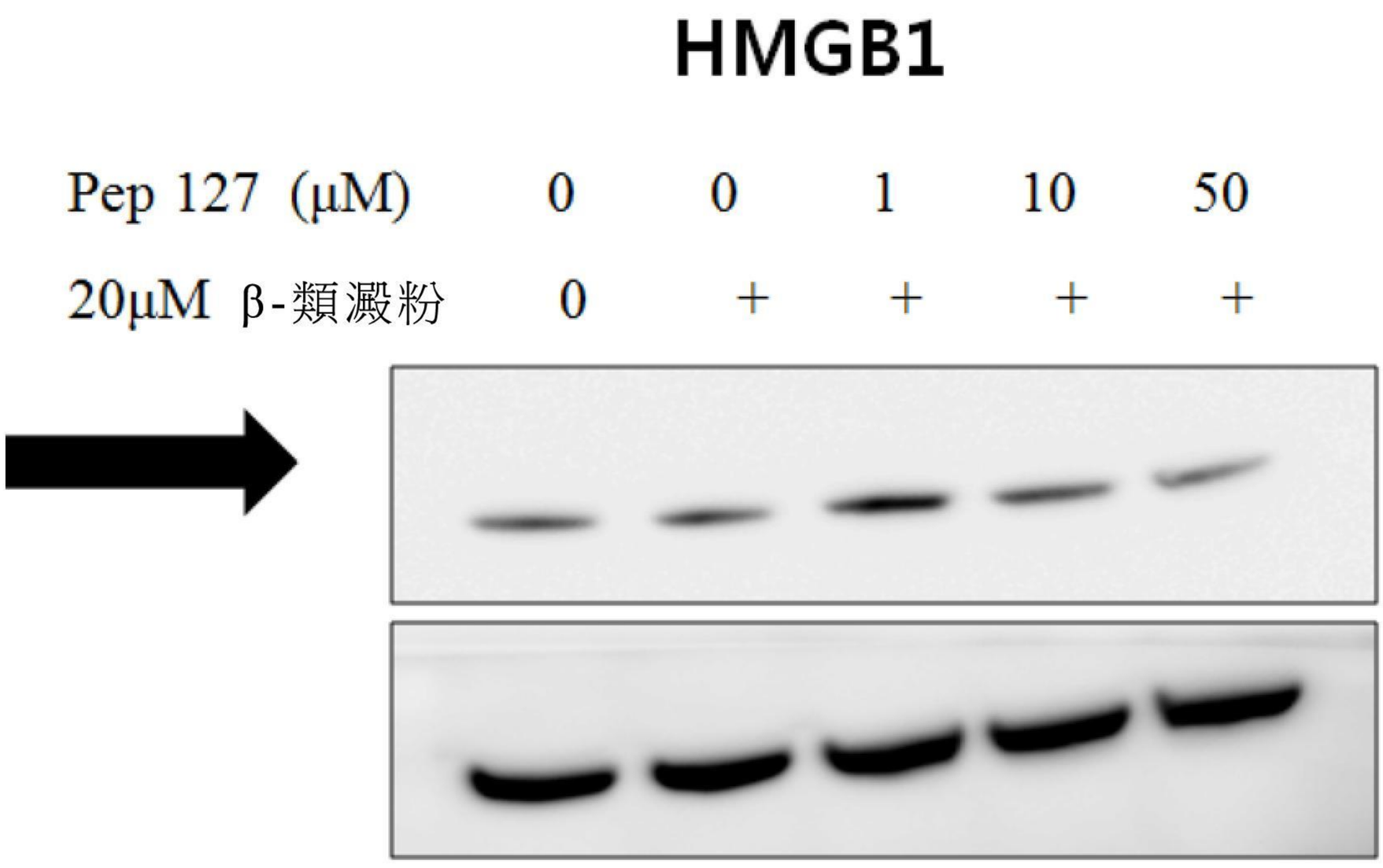

HMGB1
Pep 124 (μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

第 96 圖

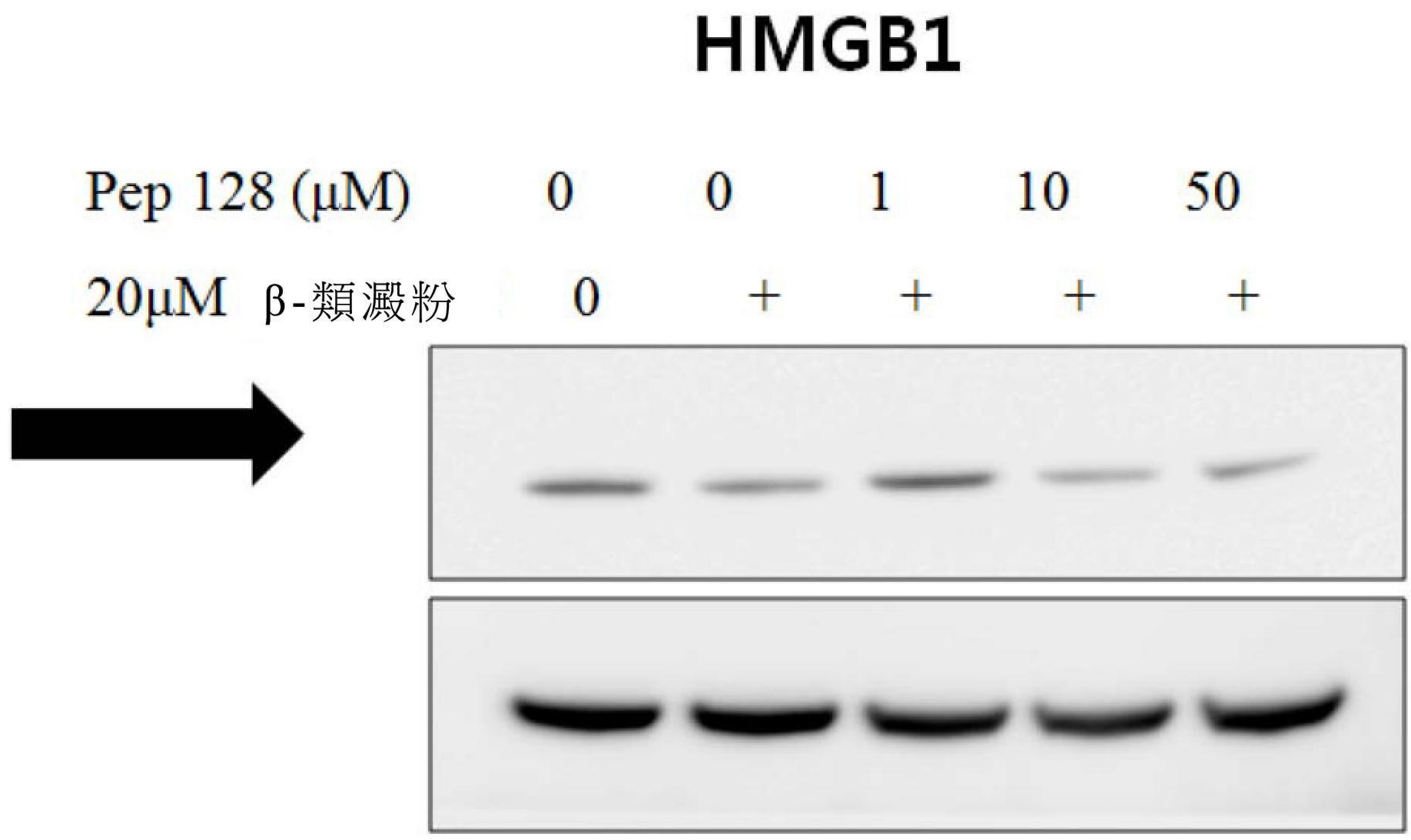

HMGB1
Pep 126 (μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

第 97 圖

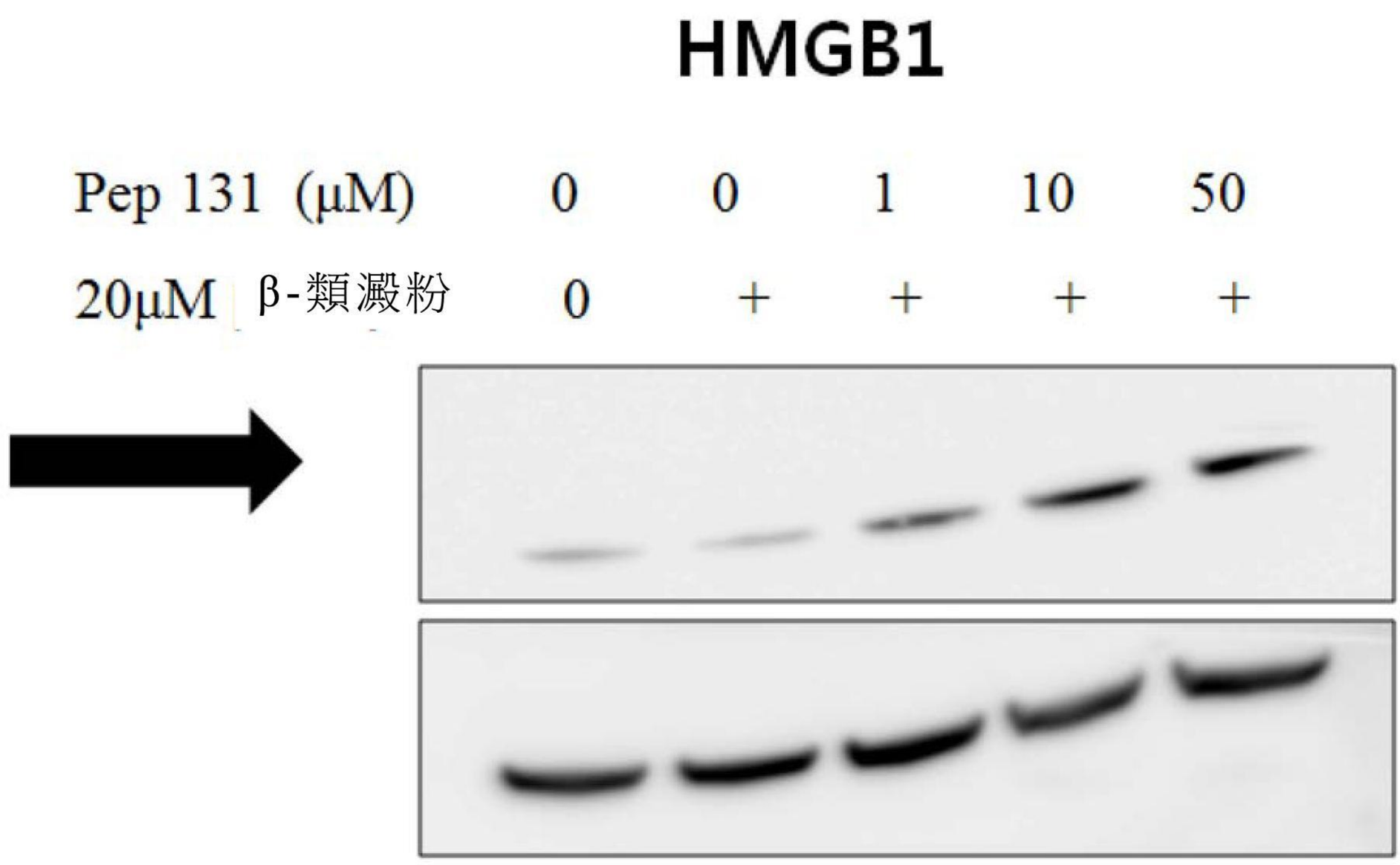
第 98 圖


HMGB1
Pep 127 (μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

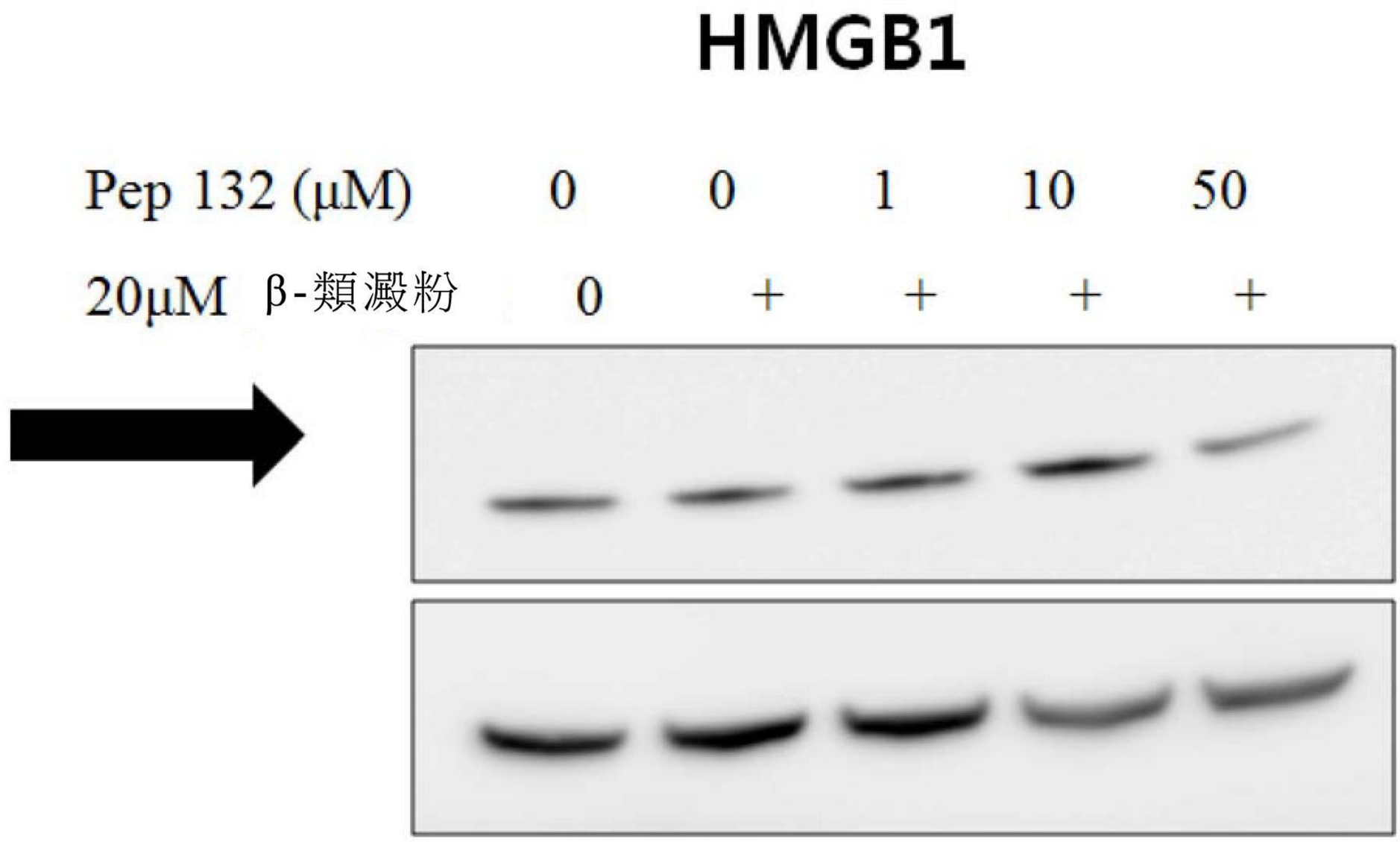
第 99 圖


HMGB1
Pep 128 (μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

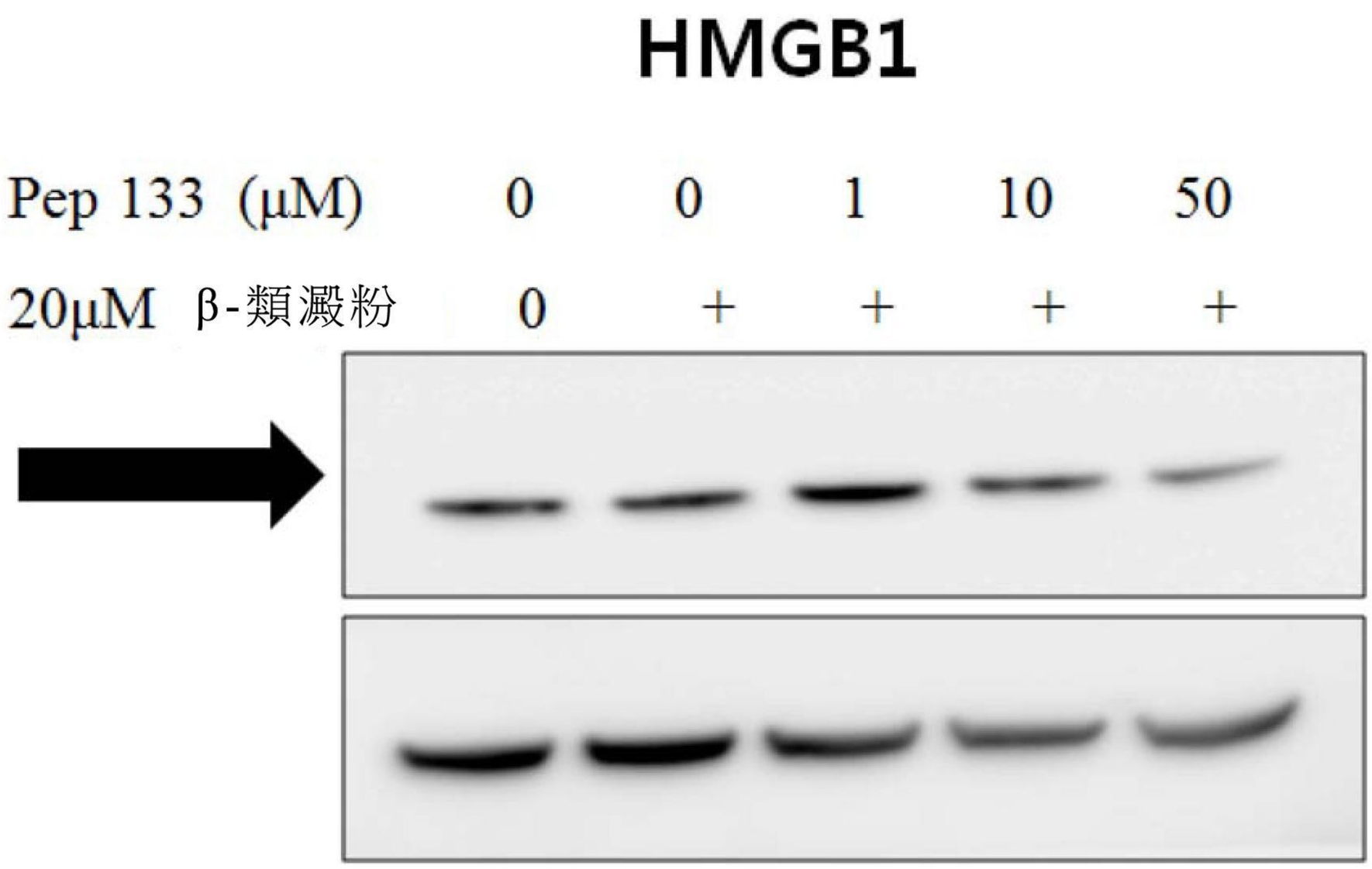
第 100 圖


HMGB1
Pep 131 (μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

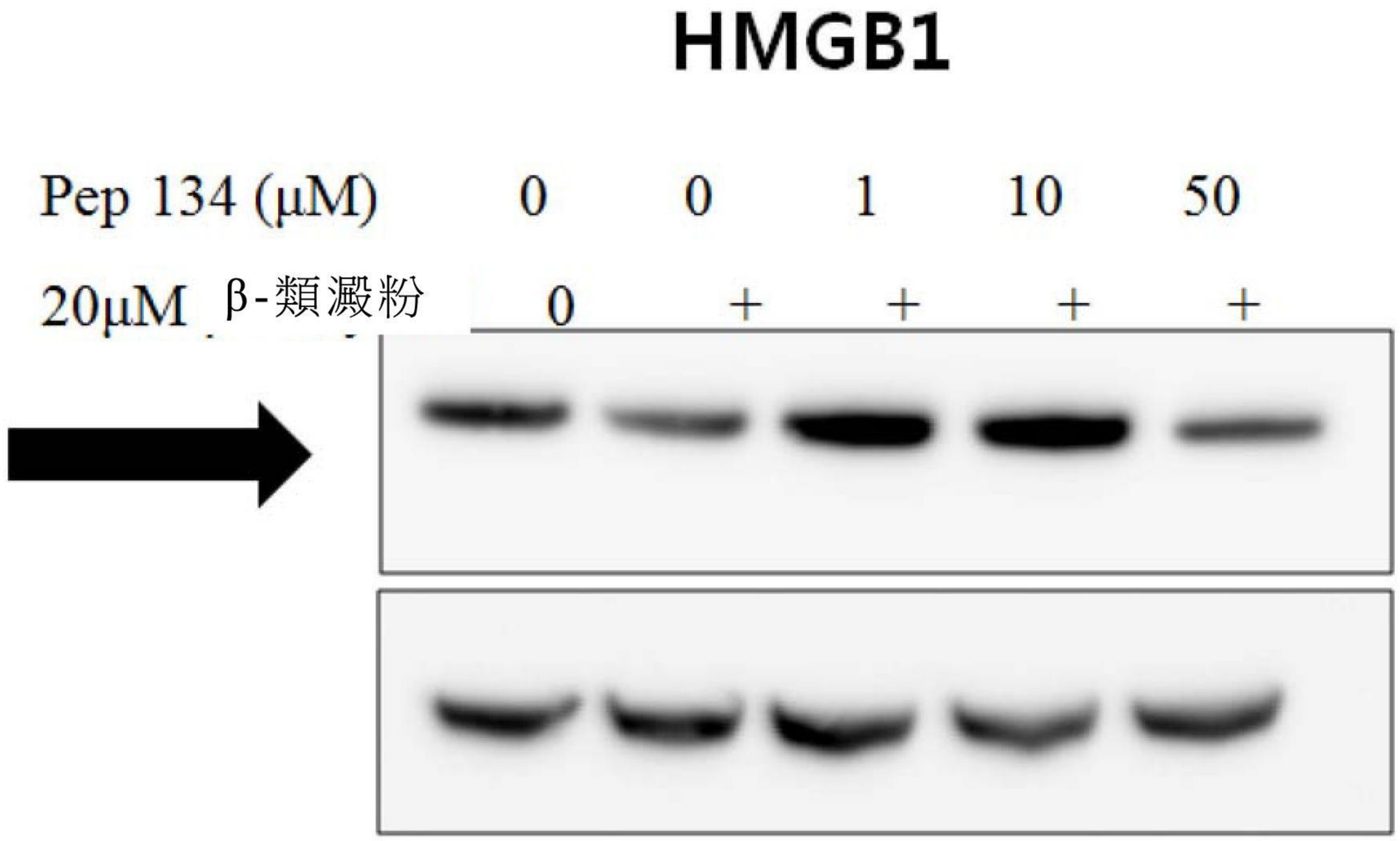
第 101 圖


HMGB1
Pep 132 (μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

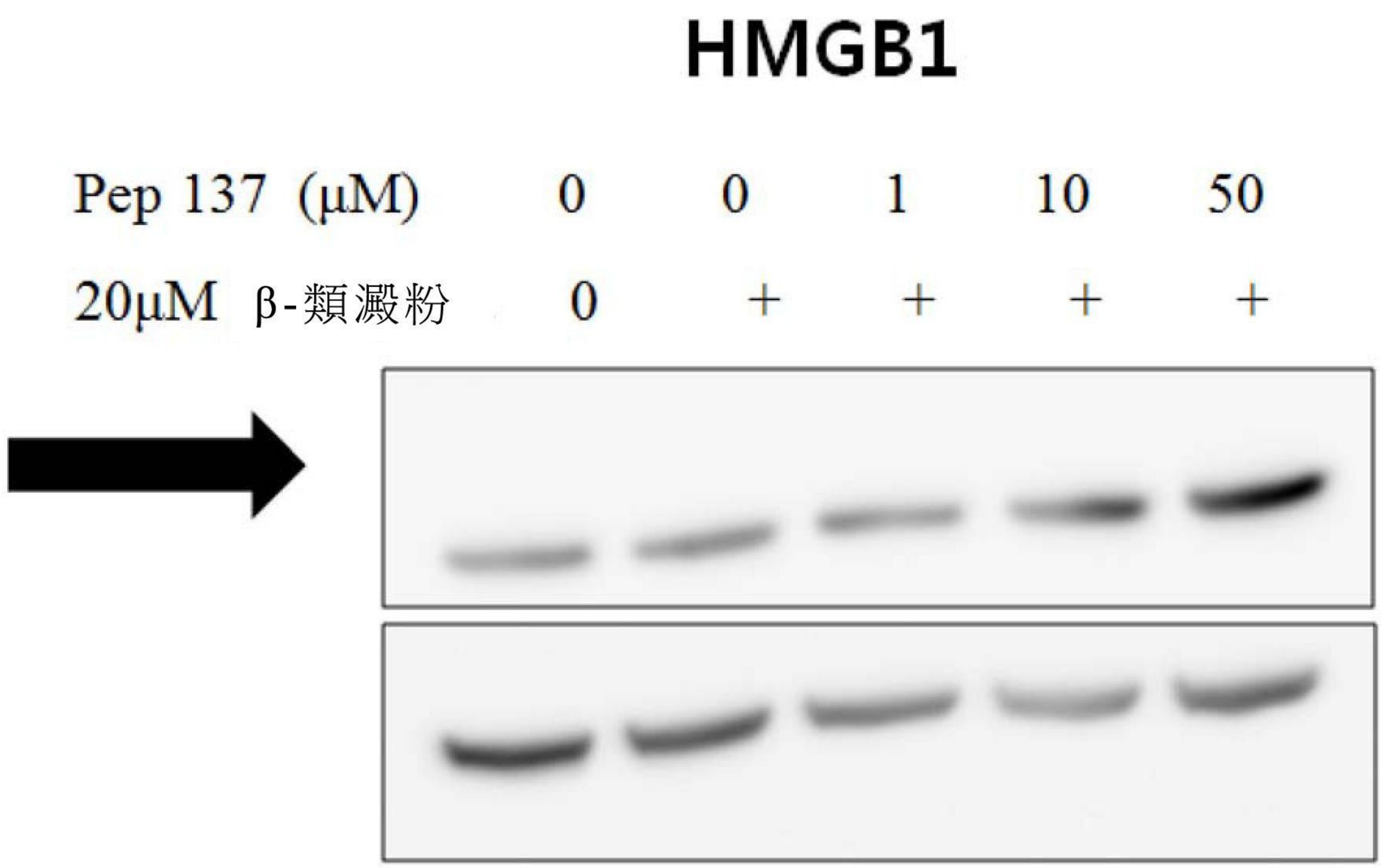
第 102 圖


HMGB1
Pep 133 (μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

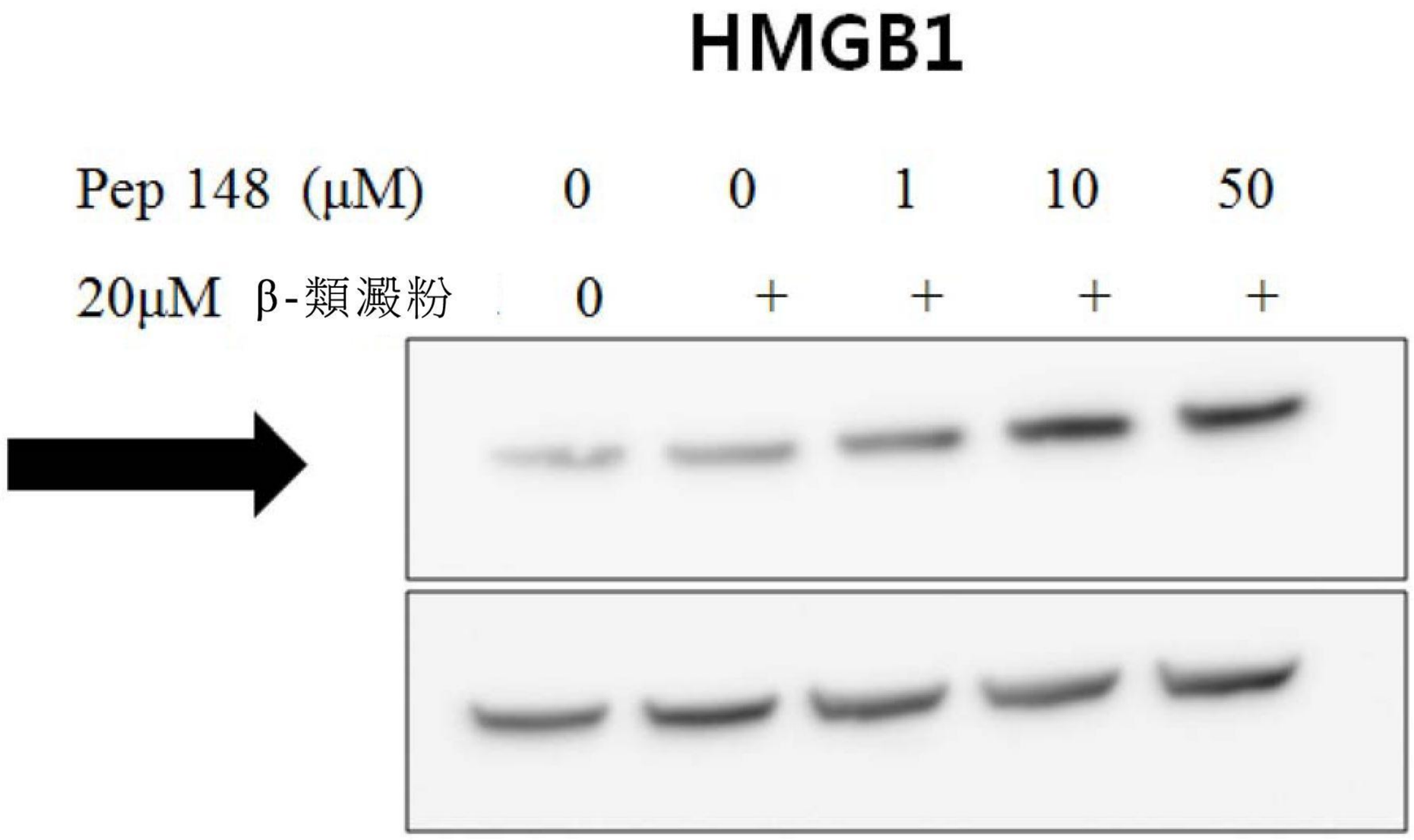
第 103 圖


HMGB1
Pep 134 (μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

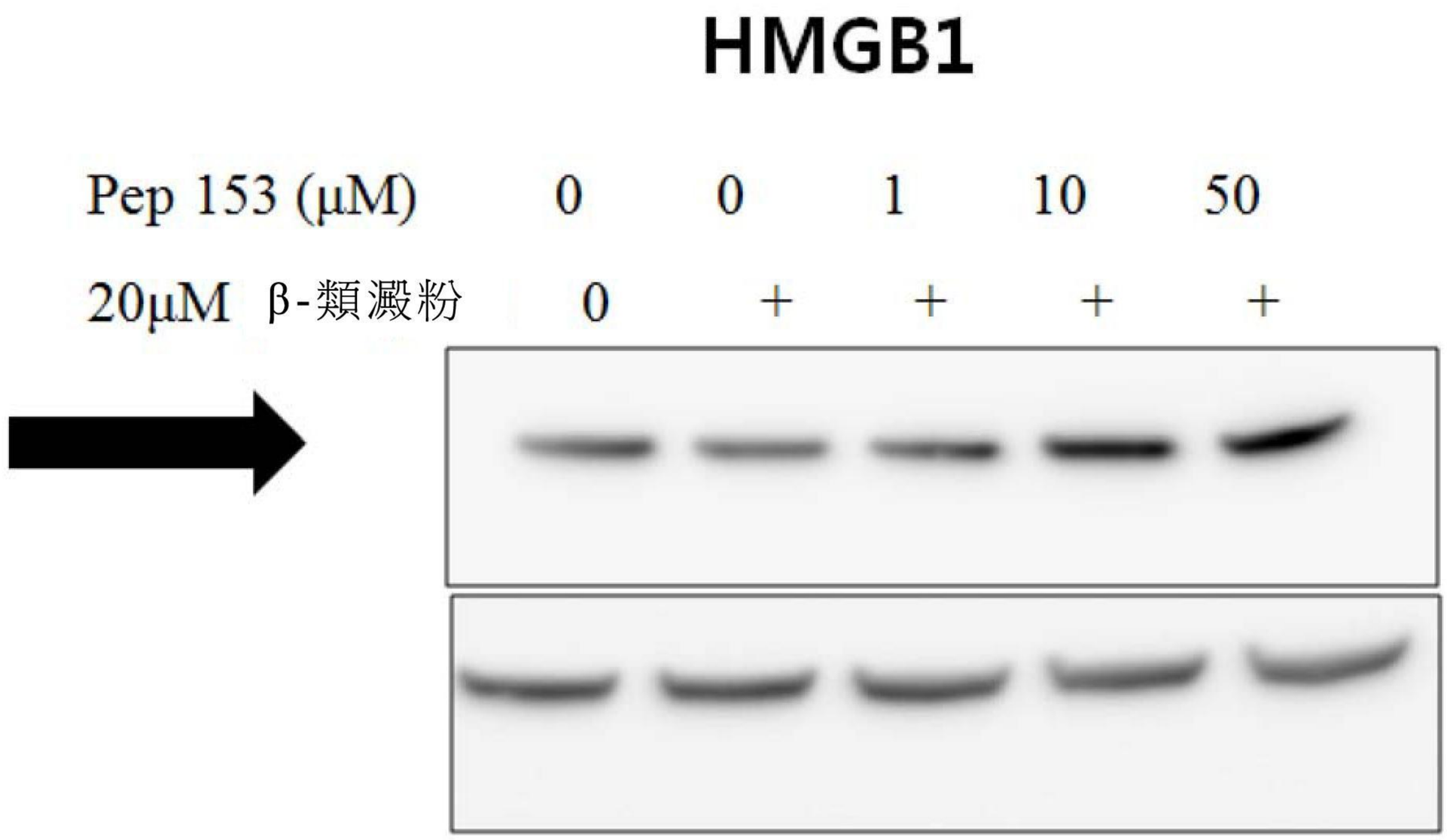
第 104 圖


HMGB1
Pep 137 (μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

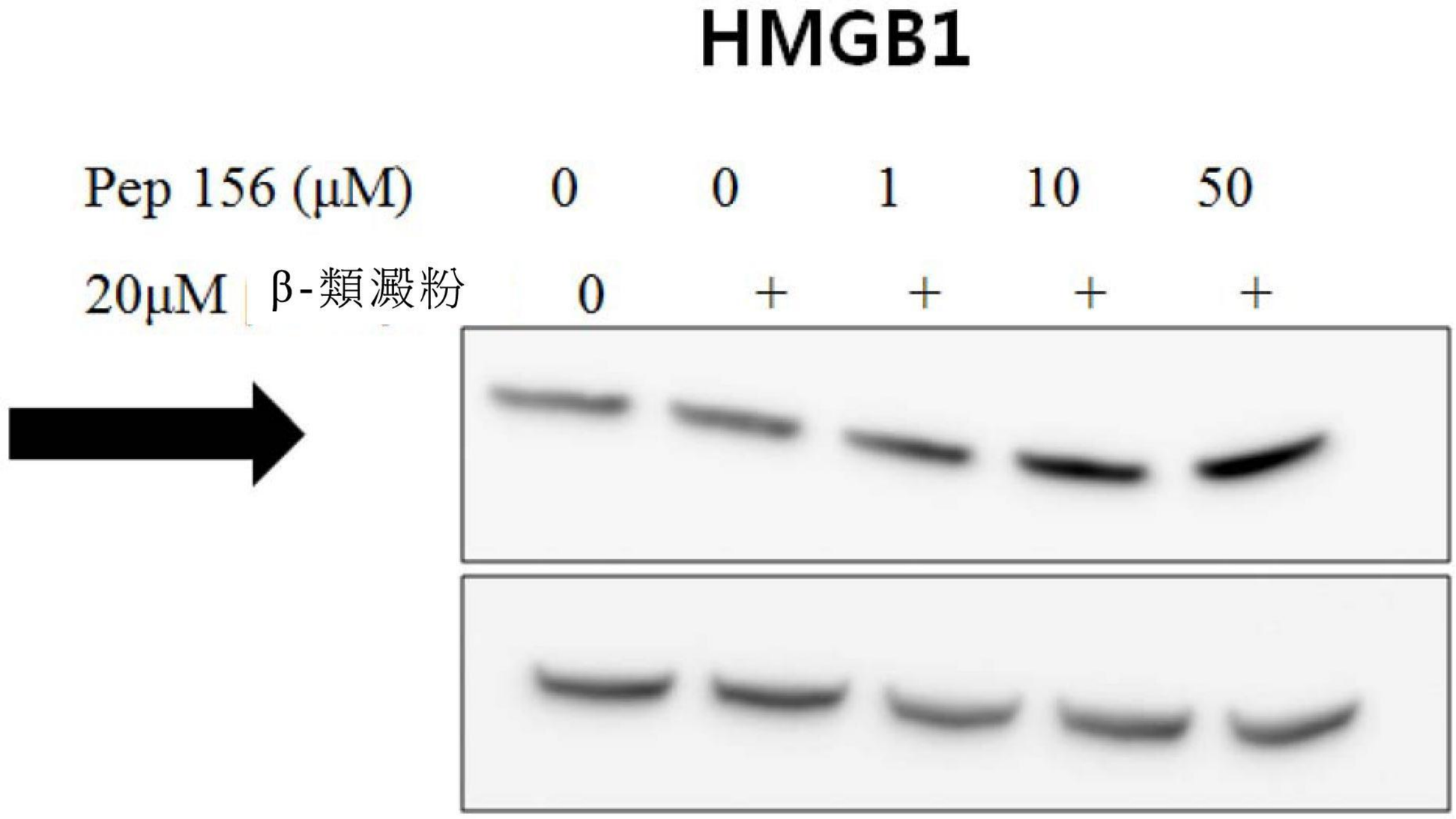
第 105 圖


HMGB1
Pep 148 (μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

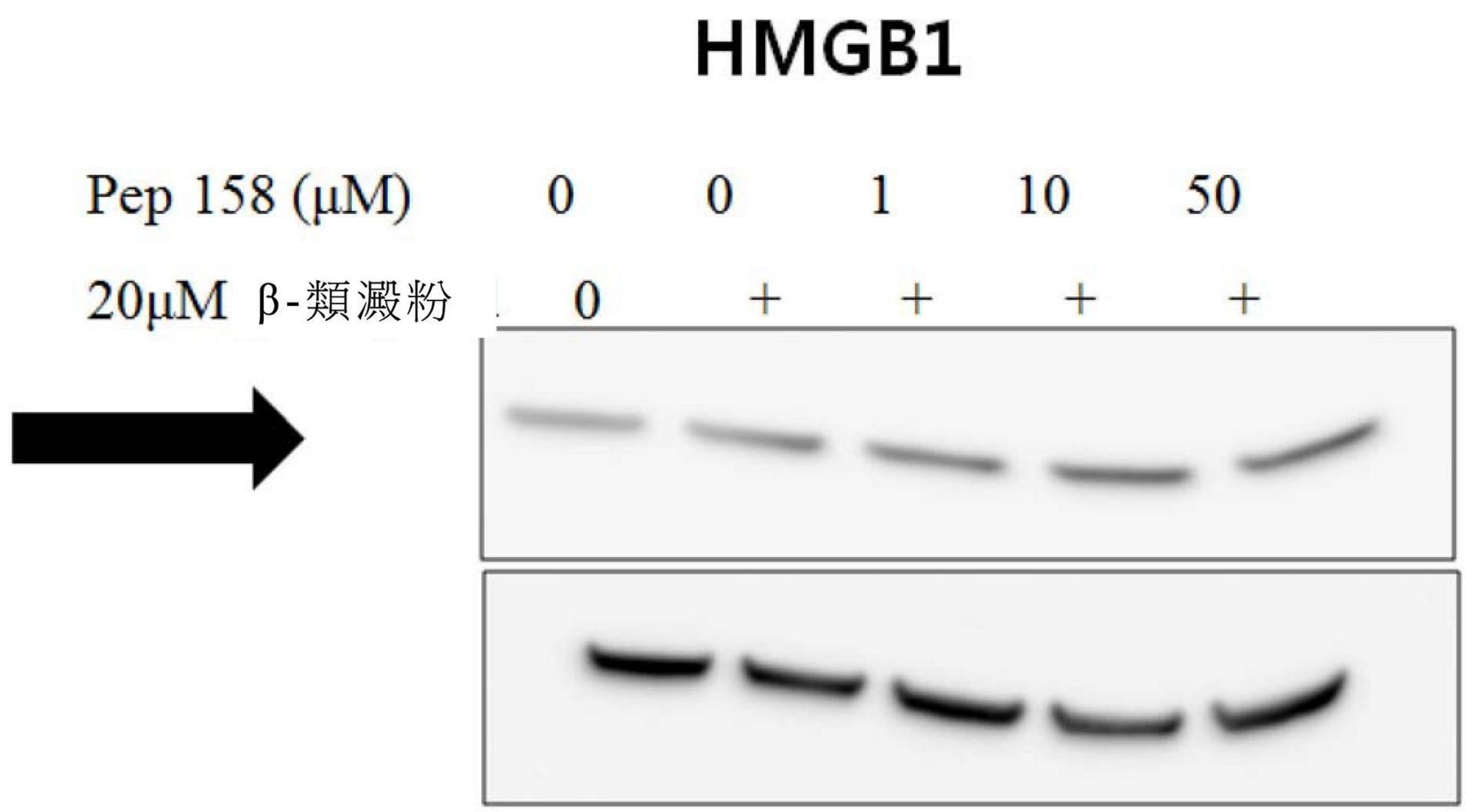
第 106 圖


HMGB1
Pep 153 (μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

第 107 圖


HMGB1
Pep 156 (μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +

第 108 圖


HMGB1
Pep 158 (μM) 0 0 1 10 50
20μM β-類澱粉 0 + + + +