

【11】證書號數：I302536

【45】公告日：中華民國97(2008)年11月1日

| | | |
|----------------|----------------------------|----------------------------|
| 【51】Int. Cl. : | C07K7/04 (2006.01) | C12N7/01 (2006.01) |
| | C12N15/63 (2006.01) | C12N15/11 (2006.01) |
| | A61K38/00 (2006.01) | A61P35/00 (2006.01) |

發明 全 7 頁

【54】名稱：一種拮抗介白素-6的寡胜肽

【21】申請案號：094121890

【22】申請日：中華民國94(2005)年6月29日

【11】公開編號：200700434

【43】公開日：中華民國96(2007)年1月1日

【72】發明人：魏凌鴻 WEI, LIN-HUNG；蘇振良 SU, JEN-LIANG；郭明良 KUO, MIN-LIANG

【71】申請人：國立台灣大學 NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY
臺北市大安區羅斯福路4段1號

【74】代理人：洪堯順

【56】參考文獻：

JP 10-324639A

Trikha M. et al., Targeted Anti-Interleukin-6 Monoclonal Antibody Therapy for Cancer : A Review of the Rationale and Clinical Evidence, Clinical Cancer Research Vol. 9, 4653-4665, October 15, 2003

1

2

[57]申請專利範圍：

1. 一種拮抗介白素 -6 的胜肽，其能專一性的結合至介白素 -6 受體，藉以競爭抑制該介白素 -6 與該介白素 -6 受體的結合，且該胜肽之胺基酸序列係為 SEQ ID NO : 5、SEQ ID NO : 6 或 SEQ ID NO : 7。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之拮抗介白素 -6 的胜肽，其中該介白素 -6 受體係為可溶性介白素 -6 受體或位於目標細胞上之膜型(membrane-type)介白素 -6 受體。
3. 如申請專利範圍第 2 項所述之拮抗介白素 -6 的胜肽，其中該目標細胞為癌細胞。
4. 如申請專利範圍第 3 項所述之拮抗介白素 -6 的胜肽，其中該癌細胞係為多發性骨髓瘤(multiple myeloma)、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、基底細胞癌(Basal Cell Carcinoma, BCC)、前列腺癌(prostate cancer)或子宮頸癌

(cervical cancer)。

- 5.如申請專利範圍第1項所述之拮抗介白素-6的胜肽，其中該胜肽係專一性結合至介白素-6受體中的 α 鏈蛋白上。
- 6.如申請專利範圍第1項所述之拮抗介白素-6的胜肽，其中該胜肽能抑制由介白素-6所調節之抗細胞凋亡作用。
- 7.如申請專利範圍第1項所述之拮抗介白素-6的胜肽，其中該胜肽能抑制由介白素-6所調節之血管新生。
- 8.如申請專利範圍第1項所述之拮抗介白素-6的胜肽，其中該胜肽能抑制由介白素-6所調節之腫瘤生長。
- 9.一種噬菌體，其包含一可轉譯成一胺基酸序列的核酸序列，其中該胺基酸序列能專一性的結合至位於目標細胞上的介白素-6受體，藉以競爭抑制介白素-6與該介白素-6受體的結合，且該胺基酸序列係為 SEQ ID NO : 5、SEQ ID NO : 6 或 SEQ ID NO : 7。
- 10.一種表現載體(vector)，其包含一可轉譯成一胺基酸序列的核酸序列，其中該胺基酸序列能專一性的結合至位於目標細胞上的介白素-6受體，藉以競爭抑制介白素-6與該介白素-6受體的結合，且該胺基酸序列係為 SEQ ID NO : 5、SEQ ID NO : 6 或 SEQ ID NO : 7。
- 11.一種核酸序列，其可轉譯成一胺基酸序列，其中該胺基酸序列能專一性的結合至位於目標細胞上的介白素-6受體，藉以競爭抑制介白素-6與該介白素-6受體的結合，且該胺基酸序列係為 SEQ ID NO : 5、SEQ ID NO : 6 或 SEQ ID NO : 7。
- 12.一種抑制由介白素-6所調節之腫瘤細胞生長的醫藥組合物，包含一有

效劑量如申請專利範圍第1項所述的胜肽，及一藥理上可接受之載物(carrier)。

- 13.一種抑制由介白素-6所調節之腫瘤細胞生長的醫藥組合物，包含一有效劑量如申請專利範圍第9項所述的噬菌體，及一藥理上可接受之載物。

圖式簡單說明：

10. 第一圖 為不同噬菌體殖株與介白素-6蛋白對介白素-6受體的競爭性抑制能力分析圖；

第二圖 為噬菌體殖株對不同細胞株上之介白素-6受體的結合能力分析圖；

15. 分析圖；
：噬菌體 S1；：噬菌體 S7
 1：C33A 子宮頸癌細胞株；
 2：HeLa 子宮頸癌細胞株；
 3：Siha 子宮頸癌細胞株；
 4：基底細胞癌細胞株；
 5：HEK293 纖維母細胞株；
 6：人類臍帶靜脈內皮細胞株

20. 第三圖 為合成的S7胜肽對不同細胞株上之介白素-6受體的結合能力分析圖；

25. 分析圖；
：噬菌體 S1；：噬菌體 S7
 C33A：C33A 子宮頸癌細胞株；
 HeLa：HeLa 子宮頸癌細胞株；
 Siha：Siha 子宮頸癌細胞株；
 BCC：基底細胞癌細胞株；
 HEK293：HEK293 纖維母細胞

30. 株；
 HUVEC：人類臍帶靜脈內皮細胞株

35. 第四圖 為本發明合成胜肽以西方墨漬法分析其抑制介白素-6所調節之抗細胞凋亡的訊號傳遞之電泳膠片照相圖；

40. (A)Akt 與 ERK1/2 表現；
 (B)Mcl-1 蛋白的表現。

(3)

5

第五圖 為S7胜肽對不同細胞株中由介白素-6所調節之血管內皮細胞生長因子A的表現抑制結果分析圖；

- 1：載體處理組(負控制組)
- 2：介白素-6處理組
- 3：介白素-6 + S1胜肽處理組；
- 4：介白素-6 + S7胜肽處理組。

第六圖 為S7胜肽拮抗介白素-6所調節之人類臍帶靜脈內皮細胞增生的結果分析圖；

- 1：載體處理組(負控制組)
- 2：介白素-6處理組

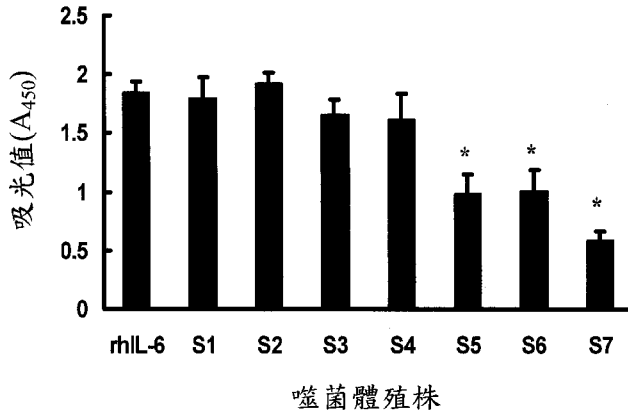
6

- 3：介白素-6 + S1胜肽處理組；
- 4：介白素-6 + S7胜肽處理組。

第七圖 為S7胜肽抑制介白素-6所誘發之類管狀結構增生的結果分析圖；

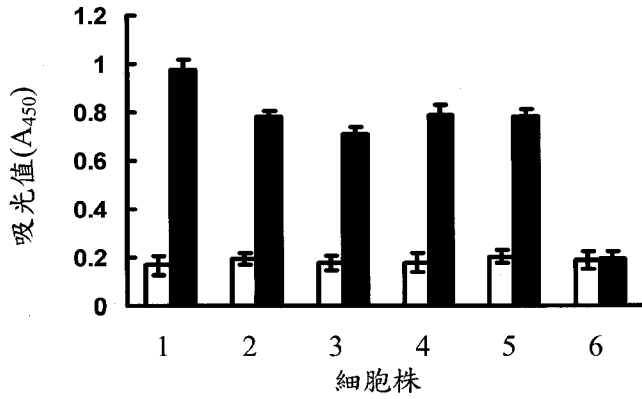
第八圖 為S7胜肽抑制介白素-6所誘發之血管新生的結果分析圖；以及

10. 第九圖 為活體中S7胜肽抑制介白素-6所誘發之腫瘤生長的結果分析圖。

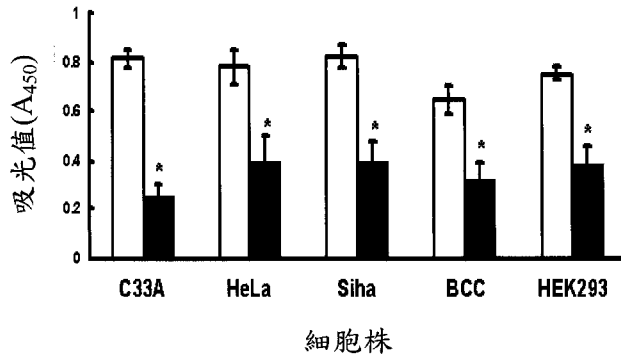


第一圖

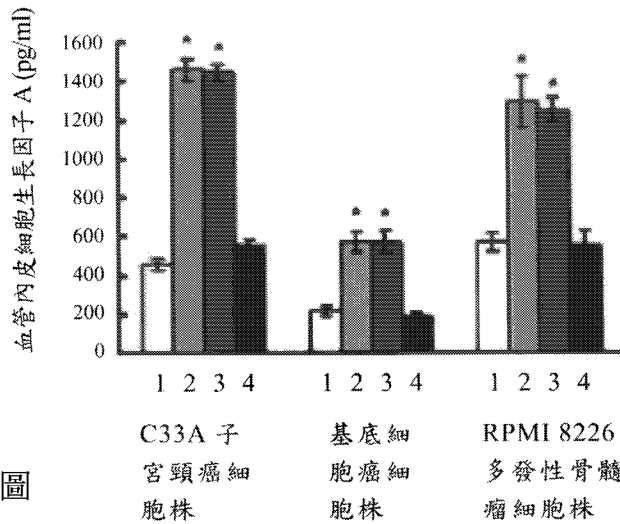
(4)



第二圖



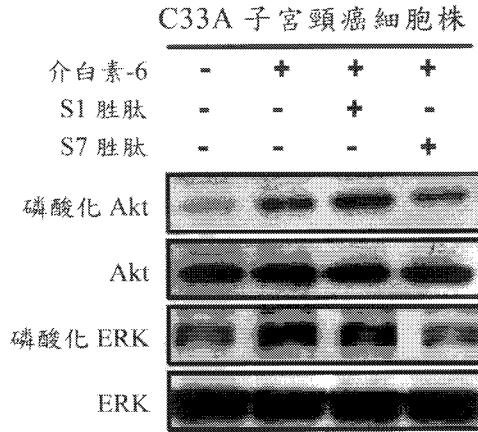
第三圖



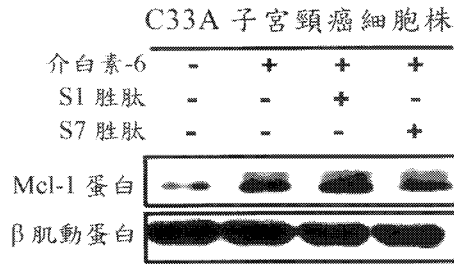
第五圖

(5)

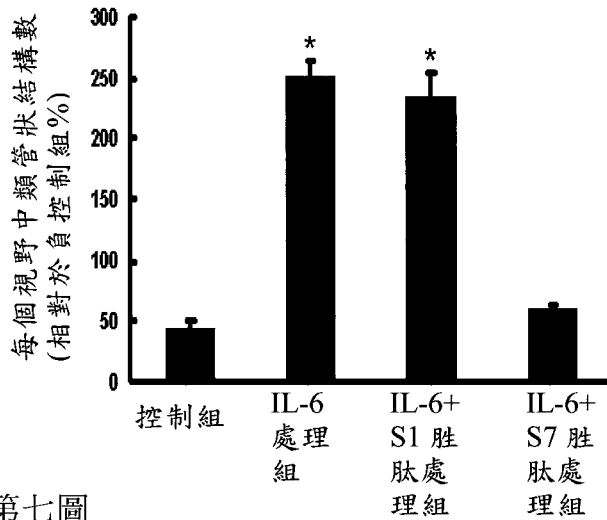
(A)



(B)

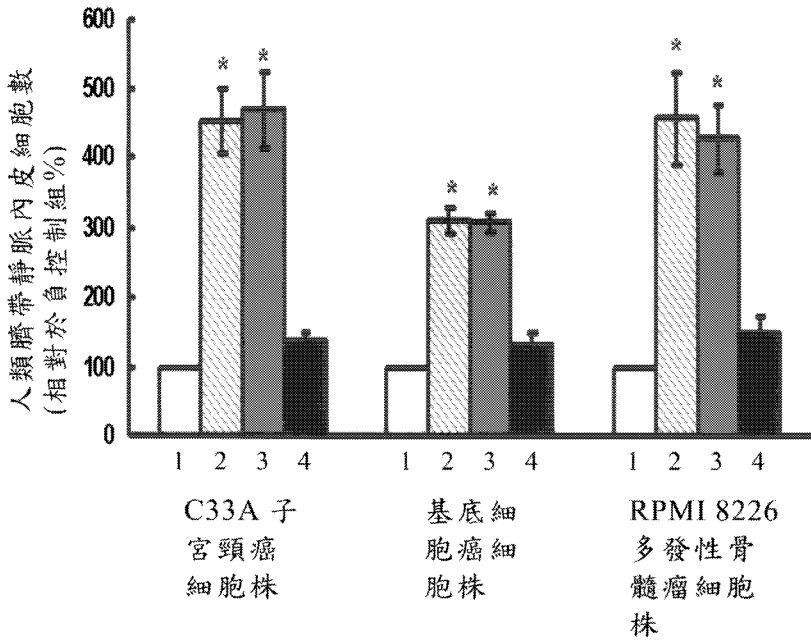


第四圖

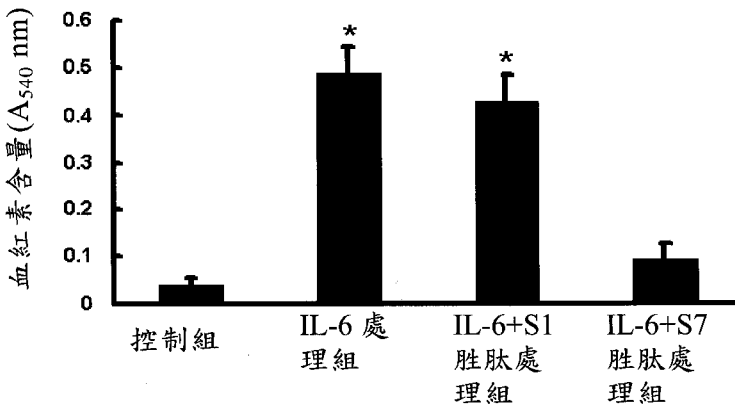


第七圖

(6)

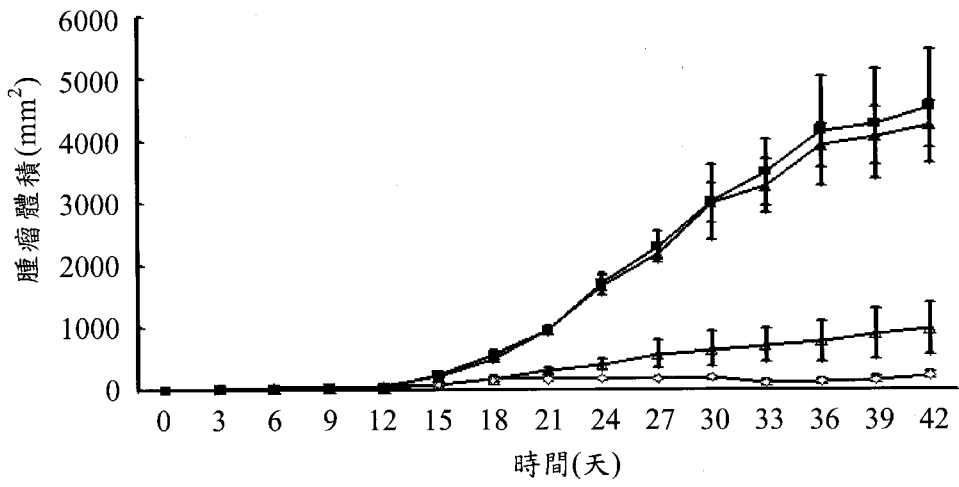


第六圖



第八圖

(7)



第九圖

