

【11】證書號數：I407953

【45】公告日：中華民國 102 (2013) 年 09 月 11 日

【51】Int. Cl. : A61K31/192 (2006.01) A61K31/235 (2006.01)
A61P27/02 (2006.01)

發明

全 7 頁

【54】名稱：用於調節補體因子 B (C F B) 表現的醫藥組合物
PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR MODULATING
COMPLEMENT FACTOR B (CFB) EXPRESSION

【21】申請案號：100110127

【22】申請日：中華民國 100 (2011) 年 03 月 24 日

【11】公開編號：201238586

【43】公開日期：中華民國 101 (2012) 年 10 月 01 日

【72】發明人：卓夙航 (TW) JUO, SUH HANG HANK ; 周玟玟 (TW) CHOU, WEN WEN ;
吳靜玟 (TW) WU, JING MEI ; 梁中玲 (TW) LIANG, CHUNG LING【71】申請人：高雄醫學大學 KAOHSIUNG MEDICAL UNIVERSITY
高雄市三民區十全一路 100 號

【56】參考文獻：

TW 200423954A

TW 200927170A

US 2010/0330097A1

審查人員：張子威

[57]申請專利範圍

1. 一種單寧酸用於製備調節細胞中介白素-6(IL-6)、轉錄激活因子-3(STAT-3)及補體因子 B (CFB)表現之醫藥組合物的用途。
2. 根據申請專利範圍第 1 項之用途，其中該醫藥組合物係用於治療或預防與補體因子 B 表現相關的疾病、失調或醫學狀況。
3. 根據申請專利範圍第 2 項之用途，其中該疾病、失調或醫學狀況係選自年齡相關性黃斑變性、補體因子 B 缺乏症、溶血性尿毒症候群、動脈粥樣硬化、精神分裂症、腎小球性腎炎、自體免疫疾病、眼色素層炎、傳染病或真菌感染。
4. 根據申請專利範圍第 2 項之用途，其中該疾病、失調或醫學狀況係年齡相關性黃斑變性。
5. 根據申請專利範圍第 1 項之用途，其中補體因子 B 的表現係被紫外線誘導。
6. 根據申請專利範圍第 5 項之用途，其中該紫外線係紫外線 B。
7. 根據申請專利範圍第 1 項之用途，其中該細胞係網膜色素上皮細胞。

圖式簡單說明

圖 1 顯示 UVB 輻射對細胞存活率的影響。將 ARPE-19 細胞(2×10^5 個細胞)在 3 公分的培養盤上培養 24 小時。將細胞以 0 mJ/cm^2 (空白條)或 $5\text{-}25 \text{ mJ/cm}^2$ UVB(灰條)處理，然後培養 24 小時。而細胞數由錐蟲藍排除分析(trypsin blue exclusion assay)來計算。顯示的結果為三次獨立實驗的平均。* $P < 0.05$ vs. 0 mJ/cm^2 UVB。

圖 2 顯示 UVB 輻射上調 IL-6/JAK2/STAT3 mRNA 表現。將 ARPE-19 細胞以 0 mJ/cm^2 (空白條)或 $5\text{-}15 \text{ mJ/cm}^2$ UVB(灰條)處理後培養 24 小時。藉由即時 RT-PCR 檢測 IL-6/JAK2/STAT3 mRNA 的相對表現程度。以 GAPDH 標準化的結果顯示為三次獨立實驗的平均。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs. 0 mJ/cm^2 UVB。

(2)

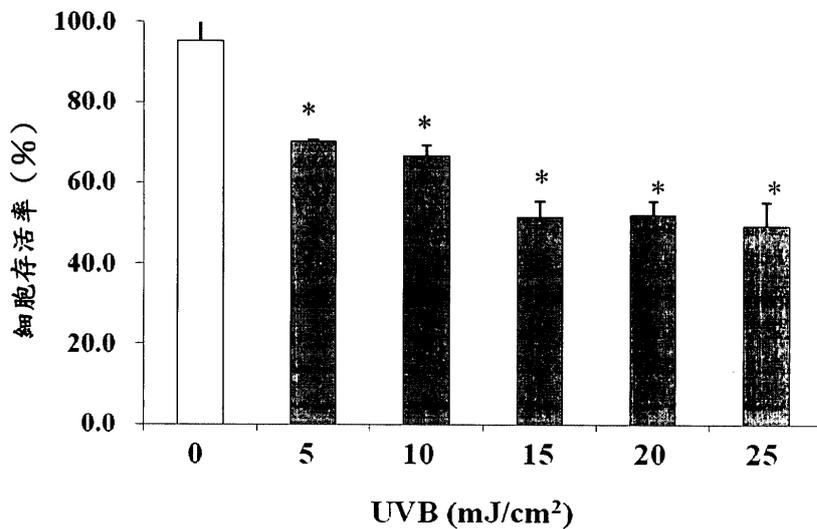
圖 3 顯示單寧酸(TA)減少紫外線誘導的 IL-6 上調。將 ARPE-19 細胞以 0 mJ/cm² (空白條)或 5-15 mJ/cm² UVB(灰條)處理後培養 24 小時。藉由 ELISA 檢測 IL-6 的蛋白質表現程度。(A) UVB 劑量依賴性地減少 IL-6 蛋白製造。(B)單寧酸(TA)(25 μM, bar 4)減少 UVB(條 2)誘導的 IL-6 蛋白製造。結果顯示為三次獨立實驗的平均。**P* < 0.05 及 ***P* < 0.01 vs. 0 mJ/cm² UVB ; # *P* < 0.05 vs. 10 mJ/cm² UVB。

圖 4 顯示單寧酸抑制 UVB 在 Try705 上誘導的 STAT3 磷酸化。將 ARPE-19 細胞(5x10⁵ 個細胞)在 6 公分的培養盤上培養 24 小時。將細胞暴露於指定劑量的紫外線 B 輻射後培養 24 小時。藉由免疫轉印偵測磷酸-STAT3^{Tyr705}。紫外線 B 提高磷酸-STAT3^{Tyr705} 的程度(跑道 2)且 TA(25 μM)會抑制紫外線 B 誘導的磷酸-STAT3^{Tyr705} (跑道 4)。

圖 5 顯示單寧酸(TA)和 JAK2 抑制劑會減少 UVB 誘導的 CFB mRNA。將 ARPE-19 細胞以 0 mJ/cm² (空白條)或 5-15 mJ/cm² UVB(灰條)處理後培養 24 小時。藉由即時 RT-PCR 檢測 CFB mRNA 的表現。(A) UVB 會誘導 CFB mRNA。(B-C) TA(25 μM)和 AG490(40 μM 於 0.2% DMSO 中)會減少 UVB 誘導的 CFB mRNA。相對表現量數據是經過 GAPDH 標準化後呈現。顯示的結果為 3 次獨立實驗的平均。**P* < 0.05 ***P* < 0.01 及 ****P* < 0.001 vs. 0 mJ/cm² UVB ; #*P* < 0.05 及 ##*P* < 0.01 vs. 10 mJ/cm² UVB。

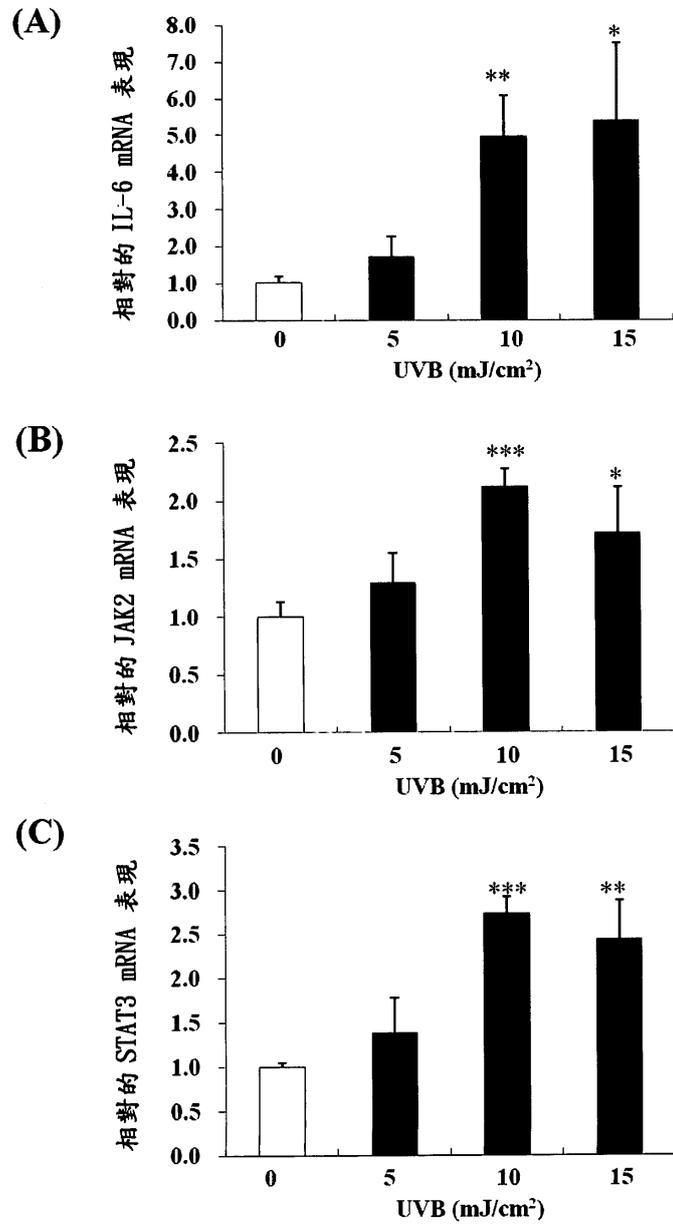
圖 6 為牽涉 UVB 誘導 RPE 發炎的訊號路徑的示意圖。

圖 1



(3)

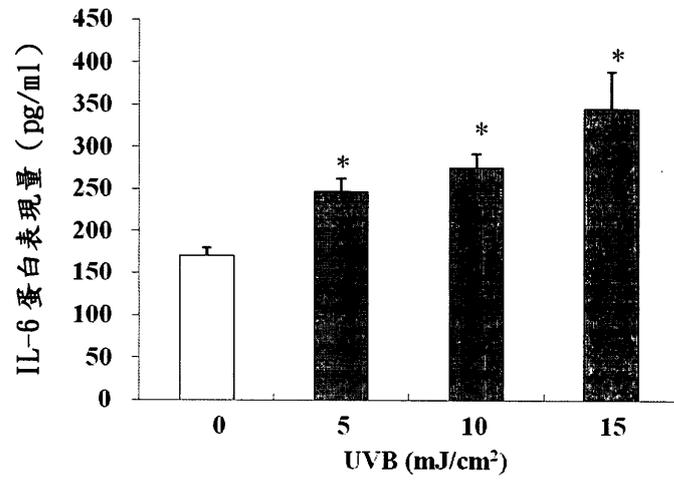
圖 2



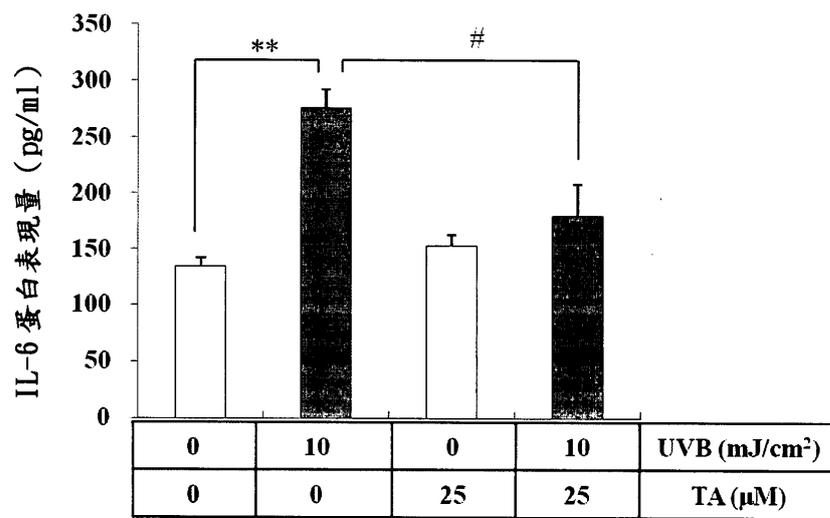
(4)

圖 3

(A)

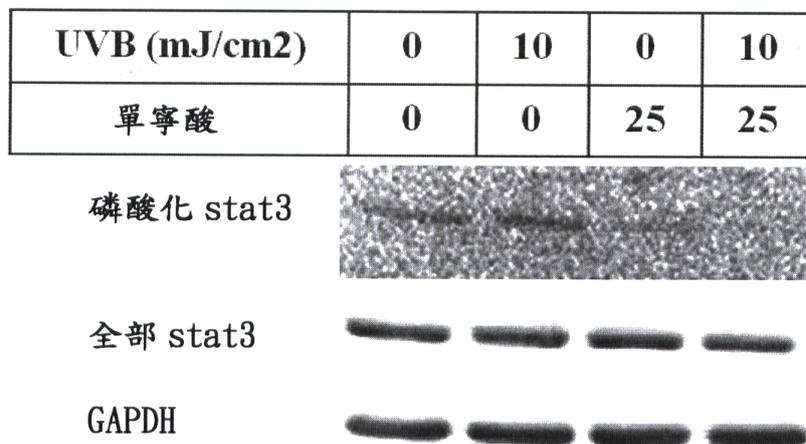


(B)



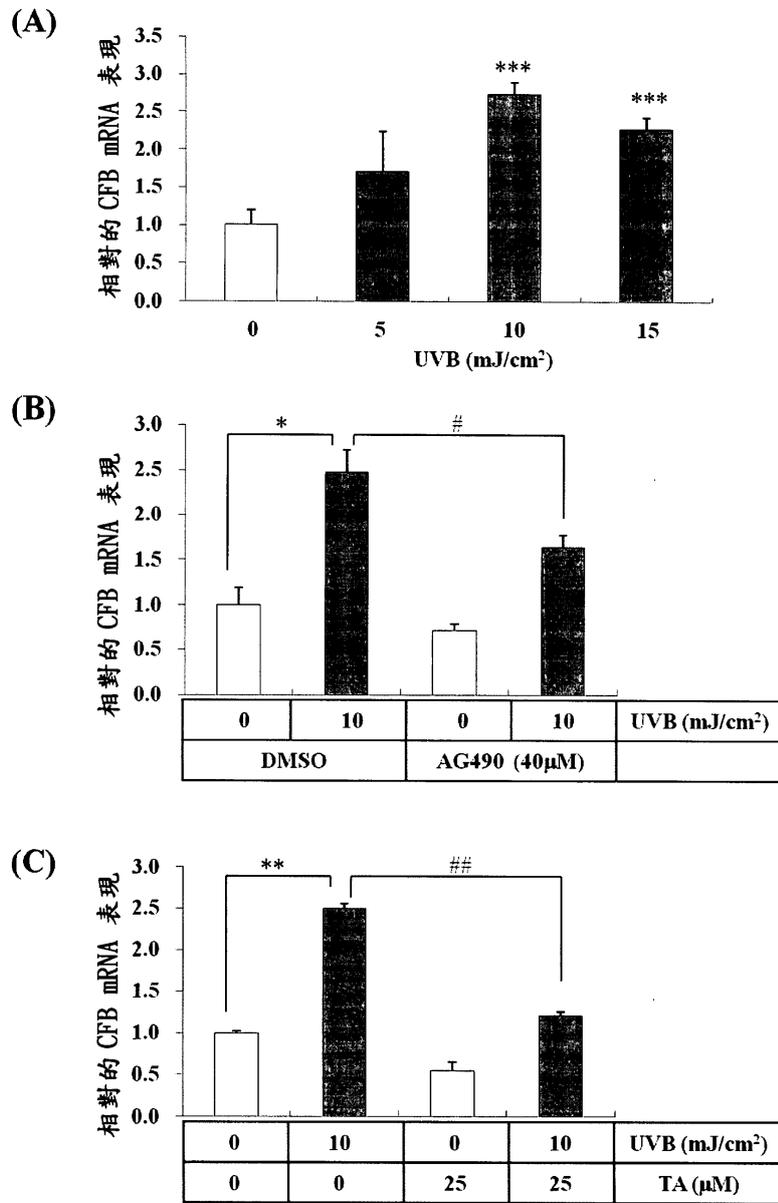
(5)

圖 4



(6)

圖 5



(7)

圖 6

