



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201716067 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：105122441

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 07 月 15 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/495 (2006.01)*

A61P3/04 (2006.01)

(30)優先權：2015/07/17 日本

2015-142654

(71)申請人：三得利控股股份有限公司 (日本) SUNTORY HOLDINGS LIMITED (JP)
日本

(72)發明人：金川典正 KANEGAWA, NORIMASA (JP)；山本憲司 YAMAMOTO, KENJI (JP)；
小貫仁 ONUKI, HITOSHI (JP)；野中翔太 NONAKA, SHOTA (JP)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 45 頁

(54)名稱

含有環狀二肽之抗肥胖用組成物

(57)摘要

提供抗肥胖用組成物、預防或改善肥胖用材料的用途、及預防或改善肥胖之方法。發現環狀二肽或其鹽具有抗肥胖作用。本發明提供藉由抑制體重增加、抑制體脂肪累積、抑制內臟脂肪累積、增大體內能量消費量、促進體內脂肪之分解等所致之肥胖的預防或改善用的新穎手段。

發明摘要

※申請案號：105122441

※申請日：105 年 07 月 15 日

※IPC 分類：**A61K 31/495** (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

含有環狀二胜肽之抗肥胖用組成物

【中文】

[課題] 提供抗肥胖用組成物、預防或改善肥胖用材料的用途、及預防或改善肥胖之方法。

[解決手段] 發現環狀二胜肽或其鹽具有抗肥胖作用。本發明提供藉由抑制體重增加、抑制體脂肪累積、抑制內臟脂肪累積、增大體內能量消費量、促進體內脂肪之分解等所致之肥胖的預防或改善用的新穎手段。

【英文】

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

含有環狀二胜肽之抗肥胖用組成物

【技術領域】

[0001] 本發明係關於抗肥胖用組成物。更詳細係關於含有以胺基酸為構成單位之環狀二胜肽或其鹽作為有效成分的抗肥胖用組成物、預防或改善肥胖用的環狀二胜肽或其鹽的用途、及利用環狀二胜肽或其鹽的預防或改善肥胖之方法。

【先前技術】

[0002] 肥胖雖然係現代社會中之重大問題之一，但其主要係因為伴隨日本人生活型態的歐美化所致之高脂肪食物攝取量的增加。又，脂肪的過量攝取已知不僅肥胖且與肥胖引起的種種疾病，例如糖尿病、高脂血症、高血壓、動脈硬化等有關。因此，為了預防與前述肥胖有關之種種疾病發病，肥胖的預防或改善極為重要。

[0003] 為了肥胖的預防，以飲食限制減少攝取卡路里雖為有效，但該方法需要嚴格的營養指導與生活管理，在日常生活中實行有困難。又，為了肥胖的預防或改善，長期攝取人工合成的食欲抑制劑等，有引起無法預期的副作用之虞，而不佳。

[0004] 在如此背景下，安全且可長期攝取的有效成分之開發受到注目。例如在專利文獻 1，揭示了烏龍茶等所包含的表沒食子兒茶素多聚物具有脂肪酶活性的阻礙作用，藉由此，可抑制來自食物的脂肪吸收。又，在專利文獻 2 及 3，揭示非聚合物兒茶素類具有肝臟之 β 氧化關連基因表現增加作用或血中總酮體濃度之上升作用，藉由此，發揮脂肪分解促進效果或脂質代謝促進效果。在專利文獻 4 及 5 亦報告膠原等具有脂質代謝的調節作用或體內脂肪量的減少作用。進一步，在專利文獻 6，揭示由色胺酸與組胺酸所構成的二胜肽具有 AMP 激酶活性化作用，藉由此，可得到肥胖的預防或治療效果。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

[0005]

[專利文獻 1] 日本專利 4668553 號公報

[專利文獻 2] 日本專利 3756438 號公報

[專利文獻 3] 日本特開 2004-035417 號公報

[專利文獻 4] 日本特開 2007-254440 號公報

[專利文獻 5] 日本專利 5156330 號公報

[專利文獻 6] 日本特開 2014-152149 號公報

【發明內容】

[發明所欲解決之課題]

[0006] 本發明之課題在於提供可更簡單製造，且安全性高、優異的至體內高吸收性、可期待高效果的抗肥胖用組成物、預防或改善肥胖用材料的用途、及預防或改善肥胖之方法。

[用以解決課題之手段]

[0007] 本發明者們有鑑於上述問題點努力檢討結果，著眼於環狀二胜肽之利用。環狀二胜肽為具有藉由直鏈狀二胜肽末端存在的胺基與羧基進行脫水縮合而生成的環狀構造之二胜肽，在近年，其種種生理活性受到注目。本發明者們發現藉由攝取特定環狀二胜肽之組合，發揮抑制體重增加作用或抑制體脂肪累積作用、抑制內臟脂肪累積作用、增大體內能量消費量作用、促進體內脂肪之分解作用等，藉由此，可得到肥胖的預防或改善等之抗肥胖效果，完成了本發明。

[0008] 即本發明如下，但不限於此等。

(1)含有以胺基酸為構成單位之環狀二胜肽或其鹽作為有效成分的抗肥胖用組成物，

環狀二胜肽係包含環甘胺醯基精胺酸〔Cyclo(Gly-Arg)〕、環甘胺醯基脯胺酸〔Cyclo(Gly-Pro)〕、環甘胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Gly-Ala)〕、環羥基脯胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Hyp-Ala)〕、環甘胺醯基羥脯胺酸〔Cyclo(Gly-Hyp)〕、環甘胺醯基賴胺酸〔Cyclo(Gly-Lys)〕、環甘胺醯基絲胺酸〔Cyclo(Gly-Ser)〕、環脯胺醯基麩胺酸

[Cyclo(Pro-Glu)] 、環甘胺醯基頤胺酸 [Cyclo(Gly-Val)] 、環甘胺醯基麩胺酸 [Cyclo(Gly-Glu)] 、環甘胺醯基蘇胺酸 [Cyclo(Gly-Thr)] 、環羥基脯胺醯基麩胺酸 [Cyclo(Hyp-Glu)] 、環甘胺醯基白胺酸 [Cyclo(Gly-Leu)] 、環麩胺醯基精胺酸 [Cyclo(Glu-Arg)] 、環脯胺醯基羥脯胺酸 [Cyclo(Pro-Hyp)] 、環甘胺醯基天門冬胺酸 [Cyclo(Gly-Asp)] 、環脯胺醯基丙胺酸 [Cyclo(Pro-Ala)] 、環甘胺醯基甲硫胺酸 [Cyclo(Gly-Met)] 、環甘胺醯基甘胺酸 [Cyclo(Gly-Gly)] 、環甘胺醯基組胺酸 [Cyclo(Gly-His)] 、環丙胺醯基丙胺酸 [Cyclo(Ala-Ala)] 、環甘胺醯基異白胺酸 [Cyclo(Gly-Ile)] 、環羥基脯胺醯基精胺酸 [Cyclo(Hyp-Arg)] 、環麩胺醯基丙胺酸 [Cyclo(Glu-Ala)] 、環丙胺醯基精胺酸 [Cyclo(Ala-Arg)] 、環甘胺醯基苯丙胺酸 [Cyclo(Gly-Phe)] 、環脯胺醯基精胺酸 [Cyclo(Pro-Arg)] 、環甘胺醯基酪胺酸 [Cyclo(Gly-Tyr)] 、環脯胺醯基脯胺酸 [Cyclo(Pro-Pro)] 、環精胺醯基頤胺酸 [Cyclo(Arg-Val)] 、環麩胺醯基麩胺酸 [Cyclo(Glu-Glu)] 、及環脯胺醯基賴胺酸 [Cyclo(Pro-Lys)] 者。

(2)環狀二胜肽或其鹽之總量為 20mg/100g/Brix 以上之(1)記載之抗肥胖用組成物。

(3)藉由抑制體重增加，預防或改善肥胖用的(1)或(2)記載之抗肥胖用組成物。

(4)藉由抑制體脂肪累積來預防或改善肥胖用的(1)或

(2)記載之抗肥胖用組成物。

(5)藉由抑制內臟脂肪累積來預防或改善肥胖用的(1)或(2)記載之抗肥胖用組成物。

(6)透過增大體內能量消費量來預防或改善肥胖用的(1)或(2)記載之抗肥胖用組成物。

(7)透過促進體內脂肪之分解來預防或改善肥胖用的(1)或(2)記載之抗肥胖用組成物。

(8)具有增加醯基 CoA 氧化酶表現量的作用的(7)記載之抗肥胖用組成物。

(9)具有增加左旋肉鹼棕櫚醯基轉移酶 1A 表現量的作用的(7)記載之抗肥胖用組成物。

(10)具有增加中鏈醯基 CoA 去氫酶表現量的作用的(7)記載之抗肥胖用組成物。

(11)附有因抗肥胖作用而發揮之機能的標示的(1)~(10)任一記載之抗肥胖用組成物。

(12)機能的標示為由「預防肥胖」、「改善肥胖」、「抑制體重增加」、「抑制體脂肪累積」、「抑制內臟脂肪累積」、「增加體內能量消費量」、「促進體內脂肪之分解」、「使脂肪容易消耗」、「促進脂肪燃燒」、及「促進代謝」所構成群組中選出的(11)記載之抗肥胖用組成物。

(13)預防或改善肥胖用的以胺基酸為構成單位之環狀二胜肽或其鹽的用途，

環狀二胜肽為包含環甘胺醯基精胺酸〔Cyclo(Gly-Arg)〕、環甘胺醯基脯胺酸〔Cyclo(Gly-Pro)〕、環甘胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Gly-Ala)〕、環羥基脯胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Hyp-Ala)〕、環甘胺醯基羥脯胺酸〔Cyclo(Gly-Hyp)〕、環甘胺醯基賴胺酸〔Cyclo(Gly-Lys)〕、環甘胺醯基絲胺酸〔Cyclo(Gly-Ser)〕、環脯胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Pro-Glu)〕、環甘胺醯基頤胺酸〔Cyclo(Gly-Val)〕、環甘胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Gly-Glu)〕、環甘胺醯基蘇胺酸〔Cyclo(Gly-Thr)〕、環羥基脯胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Hyp-Glu)〕、環甘胺醯基白胺酸〔Cyclo(Gly-Leu)〕、環麩胺醯基精胺酸〔Cyclo(Glu-Arg)〕、環脯胺醯基羥脯胺酸〔Cyclo(Pro-Hyp)〕、環甘胺醯基天門冬胺酸〔Cyclo(Gly-Asp)〕、環脯胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Pro-Ala)〕、環甘胺醯基甲硫胺酸〔Cyclo(Gly-Met)〕、環甘胺醯基甘胺酸〔Cyclo(Gly-Gly)〕、環甘胺醯基組胺酸〔Cyclo(Gly-His)〕、環丙胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Ala-Ala)〕、環甘胺醯基異白胺酸〔Cyclo(Gly-Ile)〕、環羥基脯胺醯基精胺酸〔Cyclo(Hyp-Arg)〕、環麩胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Glu-Ala)〕、環丙胺醯基精胺酸〔Cyclo(Ala-Arg)〕、環甘胺醯基苯丙胺酸〔Cyclo(Gly-Phe)〕、環脯胺醯基精胺酸〔Cyclo(Pro-Arg)〕、環甘胺醯基酪胺酸〔Cyclo(Gly-Tyr)〕、環脯胺醯基脯胺酸〔Cyclo(Pro-Pro)〕、環精胺醯基頤胺酸〔Cyclo(Arg-Val)〕、環麩胺

醯基麩胺酸〔Cyclo(Glu-Glu)〕、及環脯胺醯基賴胺酸〔Cyclo(Pro-Lys)〕者。

(14)使用以胺基酸為構成單位之環狀二胜肽或其鹽作為有效成分的預防或改善肥胖之方法，

環狀二胜肽係包含環甘胺醯基精胺酸〔Cyclo(Gly-Arg)〕、環甘胺醯基脯胺酸〔Cyclo(Gly-Pro)〕、環甘胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Gly-Ala)〕、環羥基脯胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Hyp-Ala)〕、環甘胺醯基羥脯胺酸〔Cyclo(Gly-Hyp)〕、環甘胺醯基賴胺酸〔Cyclo(Gly-Lys)〕、環甘胺醯基絲胺酸〔Cyclo(Gly-Ser)〕、環脯胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Pro-Glu)〕、環甘胺醯基頤胺酸〔Cyclo(Gly-Val)〕、環甘胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Gly-Glu)〕、環甘胺醯基蘇胺酸〔Cyclo(Gly-Thr)〕、環羥基脯胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Hyp-Glu)〕、環甘胺醯基白胺酸〔Cyclo(Gly-Leu)〕、環麩胺醯基精胺酸〔Cyclo(Glu-Arg)〕、環脯胺醯基羥脯胺酸〔Cyclo(Pro-Hyp)〕、環甘胺醯基天門冬胺酸〔Cyclo(Gly-Asp)〕、環脯胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Pro-Ala)〕、環甘胺醯基甲硫胺酸〔Cyclo(Gly-Met)〕、環甘胺醯基甘胺酸〔Cyclo(Gly-Gly)〕、環甘胺醯基組胺酸〔Cyclo(Gly-His)〕、環丙胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Ala-Ala)〕、環甘胺醯基異白胺酸〔Cyclo(Gly-Ile)〕、環羥基脯胺醯基精胺酸〔Cyclo(Hyp-Arg)〕、環麩胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Glu-Ala)〕、環丙胺醯基精胺酸〔Cyclo(Ala-Arg)〕、環甘胺醯基苯丙胺酸〔Cyclo(Gly-Phe)〕、環脯

胺鹽基精胺酸〔Cyclo(Pro-Arg)〕、環甘胺鹽基酪胺酸〔Cyclo(Gly-Tyr)〕、環脯胺鹽基脯胺酸〔Cyclo(Pro-Pro)〕、環精胺鹽基頤胺酸〔Cyclo(Arg-Val)〕、環麩胺鹽基麩胺酸〔Cyclo(Glu-Glu)〕、及環脯胺鹽基賴胺酸〔Cyclo(Pro-Lys)〕者。

[發明之效果]

[0009] 在本發明，可提供具有非常有效的抗肥胖作用之組成物。因為本發明之抗肥胖用組成物所包含的環狀二胜肽或其鹽安全性高，本發明之抗肥胖用組成物可說是在市場中之利用價值高。又，因為藉由攝取本發明之抗肥胖用組成物，發揮抑制體重增加作用或抑制體脂肪累積作用、抑制內臟脂肪累積作用、增大體內能量消費量作用、促進體內脂肪之分解作用等，可有效利用於肥胖的預防或改善。

[實施發明之最佳形態]

[0010] 本發明之一態樣為含有以胺基酸為構成單位之環狀二胜肽或其鹽作為有效成分的抗肥胖用組成物。

[0011]

1.環狀二胜肽或其鹽

本說明書中「環狀二胜肽」係指以胺基酸為構成單位為其特徵，具有藉由胺基酸的胺基與羧基進行脫水縮合而生成的二酮哌嗪構造之環狀二胜肽。因此，環狀二胜肽與

鏈狀的二胜肽有所區別。又，本說明書中，有將環狀二胜肽或其鹽歸納僅稱為環狀二胜肽之情形。又，在本說明書中，環狀二胜肽的胺基酸構成若相同，則彼等的記載順序何者在前皆無妨，例如〔Cyclo(Gly-Arg)〕與〔Cyclo(Arg-Gly)〕表示相同環狀二胜肽。

[0012] 在環狀二胜肽，因為透過醯胺鍵，二個胺基酸之末端部分進行鍵結(即因為環狀二胜肽具有胺基末端與羧基末端以醯胺鍵而形成的環狀構造)，相較於分子末端部分極性基之羧基或胺基露出的直鏈狀二胜肽(尤其，由同種的胺基酸組成所構成的直鏈狀二胜肽)，環狀二胜肽具有脂溶性高之特徵。因此，環狀二胜肽相較於直鏈狀的二胜肽，消化管透過性或膜透過性優異。此點，由過去報告之使用大鼠逆轉腸道的化合物透過試驗結果亦可明白(J. Pharmacol, 1998, 50: 167-172)。又環狀二胜肽認為因其特異的構造，對各種肽酶之耐性亦高。

[0013] 本發明之抗肥胖用組成物所包含的環狀二胜肽或其鹽雖不特別限制，例如由環甘胺醯基精胺酸〔Cyclo(Gly-Arg)〕、環甘胺醯基脯胺酸〔Cyclo(Gly-Pro)〕、環甘胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Gly-Ala)〕、環羥基脯胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Hyp-Ala)〕、環甘胺醯基羥脯胺酸〔Cyclo(Gly-Hyp)〕、環甘胺醯基賴胺酸〔Cyclo(Gly-Lys)〕、環甘胺醯基絲胺酸〔Cyclo(Gly-Ser)〕、環脯胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Pro-Glu)〕、環甘胺醯基頤胺酸〔Cyclo(Gly-Val)〕、環甘胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Gly-

Glu)〕、環甘胺醯基蘇胺酸〔Cyclo(Gly-Thr)〕、環羥基脯胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Hyp-Glu)〕、環甘胺醯基白胺酸〔Cyclo(Gly-Leu)〕、環麩胺醯基精胺酸〔Cyclo(Glu-Arg)〕、環脯胺醯基羥脯胺酸〔Cyclo(Pro-Hyp)〕、環甘胺醯基天門冬胺酸〔Cyclo(Gly-Asp)〕、環脯胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Pro-Ala)〕、環甘胺醯基甲硫胺酸〔Cyclo(Gly-Met)〕、環甘胺醯基甘胺酸〔Cyclo(Gly-Gly)〕、環甘胺醯基組胺酸〔Cyclo(Gly-His)〕、環丙胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Ala-Ala)〕、環甘胺醯基異白胺酸〔Cyclo(Gly-Ile)〕、環羥基脯胺醯基精胺酸〔Cyclo(Hyp-Arg)〕、環麩胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Glu-Ala)〕、環丙胺醯基精胺酸〔Cyclo(Ala-Arg)〕、環甘胺醯基苯丙胺酸〔Cyclo(Gly-Phe)〕、環脯胺醯基精胺酸〔Cyclo(Pro-Arg)〕、環甘胺醯基酪胺酸〔Cyclo(Gly-Tyr)〕、環脯胺醯基脯胺酸〔Cyclo(Pro-Pro)〕、環精胺醯基頤胺酸〔Cyclo(Arg-Val)〕、環麩胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Glu-Glu)〕、及環脯胺醯基賴胺酸〔Cyclo(Pro-Lys)〕所構成群組中選出的 1 種以上者。環狀二胜肽或其鹽之數目雖不特別限制，例如以含有選自前述環狀二胜肽之 2 種以上、3 種以上、4 種以上、5 種以上、10 種以上、15 種以上、20 種以上、或 30 種以上為佳。

[0014] 本發明之抗肥胖用組成物所包含的複數的環狀二胜肽或其鹽的種類雖不特別限制，以選擇含有抗肥胖效果高的環狀二胜肽或其鹽為佳。又，該抗肥胖效果可根

據醯基 CoA 氧化酶或中鏈醯基 CoA 去氫酶等之 β 氧化系酵素的表現量的增加效果或增加左旋肉鹼棕櫚醯基轉移酶 1A 表現量的效果、抑制體重增加效果、抑制體脂肪累積效果、抑制內臟脂肪累積效果、增大體內能量消費量效果、或促進體內脂肪之分解效果等來決定。

[0015] 又，由抗肥胖效果觀點，本發明之抗肥胖用組成物所包含的環狀二胜肽或其鹽包含環甘胺醯基精胺酸〔Cyclo(Gly-Arg)〕、環甘胺醯基脯胺酸〔Cyclo(Gly-Pro)〕、環甘胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Gly-Ala)〕、環羥基脯胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Hyp-Ala)〕、環甘胺醯基羥脯胺酸〔Cyclo(Gly-Hyp)〕、環甘胺醯基賴胺酸〔Cyclo(Gly-Lys)〕、環甘胺醯基絲胺酸〔Cyclo(Gly-Ser)〕、環脯胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Pro-Glu)〕、環甘胺醯基頤胺酸〔Cyclo(Gly-Val)〕、環甘胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Gly-Glu)〕、環甘胺醯基蘇胺酸〔Cyclo(Gly-Thr)〕、環羥基脯胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Hyp-Glu)〕、環甘胺醯基白胺酸〔Cyclo(Gly-Leu)〕、環麩胺醯基精胺酸〔Cyclo(Glu-Arg)〕、環脯胺醯基羥脯胺酸〔Cyclo(Pro-Hyp)〕、環甘胺醯基天門冬胺酸〔Cyclo(Gly-Asp)〕、環脯胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Pro-Ala)〕、環甘胺醯基甲硫胺酸〔Cyclo(Gly-Met)〕、環甘胺醯基甘胺酸〔Cyclo(Gly-Gly)〕、環甘胺醯基組胺酸〔Cyclo(Gly-His)〕、環丙胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Ala-Ala)〕、環甘胺醯基異白胺酸〔Cyclo(Gly-Ile)〕、環羥基脯胺醯基精胺酸〔Cyclo(Hyp-Arg)〕、環

麩胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Glu-Ala)〕、環丙胺醯基精胺酸〔Cyclo(Ala-Arg)〕、環甘胺醯基苯丙胺酸〔Cyclo(Gly-Phe)〕、環脯胺醯基精胺酸〔Cyclo(Pro-Arg)〕、環甘胺醯基酪胺酸〔Cyclo(Gly-Tyr)〕、環脯胺醯基脯胺酸〔Cyclo(Pro-Pro)〕、環精胺醯基頤胺酸〔Cyclo(Arg-Val)〕、環麩胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Glu-Glu)〕、及環脯胺醯基賴胺酸〔Cyclo(Pro-Lys)〕更佳。

[0016] 本說明書中「環狀二胜肽之鹽」係指前述環狀二胜肽在藥理學上可容許的任意之鹽(包含無機鹽及有機鹽)，例如前述環狀二胜肽之鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽、銨鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、有機酸鹽(乙酸鹽、檸檬酸鹽、馬來酸鹽、蘋果酸鹽、草酸鹽、乳酸鹽、琥珀酸鹽、富馬酸鹽、丙酸鹽、蟻酸鹽、安息香酸鹽、苦味酸鹽、苯磺酸鹽、三氟乙酸鹽等)等，但不限於此等。環狀二胜肽之鹽，當業者可藉由該領域習知任意方法，容易調製。

[0017] 本發明所使用的環狀二胜肽可依據該領域習知方法調製。例如可以化學合成法或酵素法、微生物發酵法製造，可藉由使直鏈狀胜肽脫水及環化來合成，亦可依據日本特開 2003-252896 號公報或 *Journal of Peptide Science*, 10, 737-737, 2004 記載之方法調製。例如將對含動植物來源蛋白質之原料施加酵素處理或熱處理而得到的動植物來源胜肽進一步進行高溫加熱處理，可得到富含環狀二胜肽之動植物來源胜肽熱處理物。由此等觀

點，本發明所使用的環狀二胜肽或其鹽可為化學或生物合成者或者由動植物來源胜肽得到者。

[0018]

2.動植物來源胜肽

本說明書中之「動植物來源胜肽」雖不特別限制，可使用例如大豆胜肽、茶胜肽、麥芽胜肽、乳胜肽、胎盤胜肽、膠原胜肽等。可由含動植物來源的蛋白質或蛋白質之原料調製動植物來源胜肽使用，亦可使用市售品。

[0019]

2-1.大豆胜肽

本說明書所謂「大豆胜肽」係指對大豆蛋白質施加酵素處理或熱處理，使蛋白質低分子化而得到的低分子胜肽。原料之大豆(學名:Glycine max)無品種或產地等之限制皆可使用，亦可使用粉碎品等之加工品階段者。

[0020]

2-2.茶胜肽

本說明書所謂「茶胜肽」係指對茶(包含茶葉或茶葉渣)萃取物施加酵素處理或熱處理，使蛋白質低分子化而得到的茶來源的低分子胜肽。萃取原料之茶葉方面，可使用利用茶樹(學名:Camellia sinensis)製造的茶葉之葉、莖等、萃取後可飲用之部位。又，其形態亦不受限於大葉、粉狀等。茶葉之收穫期可配合期望的香味適宜選擇。

[0021]

2-3.麥芽胜肽

本說明書所謂「麥芽胜肽」係指對由麥芽或其粉碎物得到的萃取物施加酵素處理或熱處理，使蛋白質低分子化而得到的麥芽來源的低分子胜肽。原料之麥芽胜肽無品種或產地等之限制皆可使用，但尤以使大麥種子發芽的大麥麥芽適合使用。本說明書中，有將大麥麥芽僅稱為「麥芽」之情形。

[0022]

2-4.乳胜肽

本說明書所謂「乳胜肽」係指將天然乳來源的成分之乳蛋白質分解為胺基酸至少數個鍵結的分子者。更具體上，可舉例如將乳清(乳清蛋白質)或酪蛋白等之乳蛋白質以蛋白酶等之酵素水解，並將其過濾而得到的濾液進行殺菌及/或濃縮後進行乾燥而得到的乳清胜肽、酪蛋白胜肽等。

[0023]

2-5.胎盤胜肽

胎盤為哺乳類之胎盤，由其優異的機能性，近年用作為健康食品、化妝品、醫藥品素材。本說明書中「胎盤胜肽」係指將胎盤以酵素處理、或亞臨界處理而可溶化、低分子化者。又，雖然與原本的意思不同，由植物的胎座得到的萃取物作為具有與胎盤來源的胎盤同等之生理學效果者，利用於健康食品、化妝品等，此等稱為植物胎盤。本說明書中之「胎盤胜肽」亦包含對植物胎盤施加酵素處理、或亞臨界處理等，而可溶化、低分子化者。

[0024]

2-6. 膠原胜肽

本說明書所謂「膠原胜肽」係指將膠原或其粉碎物施加酵素處理或熱處理，使膠原低分子化而得到的低分子胜肽。膠原為動物結締組織之主要蛋白質，為包含人的哺乳類之身體中最大量含有的蛋白質。

[0025]

3. 動植物來源胜肽熱處理物

如上述，藉由將動植物來源胜肽進行高溫加熱處理，可得到富含環狀二胜肽的動植物來源胜肽熱處理物。本說明書中「高溫加熱處理」係指 100℃ 以上之溫度且超過大氣壓之壓力下進行一定時間處理。高溫高壓處理裝置方面，可配合條件使用耐壓性萃取裝置或壓力鍋、高壓滅菌鍋等。

[0026] 高溫加熱處理中之溫度為 100℃ 以上，則不特別限定，較佳為 100℃~170℃、更佳為 110℃~150℃、再佳為 120℃~140℃。又，該溫度使用耐壓性萃取裝置作為加熱裝置時，為測定萃取管柱的出口溫度之值，作為加熱裝置使用高壓滅菌鍋時，為測定壓力容器內中心溫度之溫度之值。

[0027] 高溫加熱處理中之壓力為超過大氣壓的壓力，則不特別限定，較佳為 0.101MPa~0.79MPa、更佳為 0.101MPa~0.60MPa、再佳為 0.101MPa~0.48MPa。

[0028] 高溫加熱處理時間，可得到含環狀二胜肽之

處理物，則不特別限定，較佳為 15 分鐘~600 分鐘左右、更佳為 30 分鐘~500 分鐘左右、再佳為 60 分鐘~300 分鐘左右。

[0029] 又，動植物來源胜肽之高溫加熱處理條件，可得到含環狀二胜肽之處理物，則不特別限定，較佳[溫度:壓力:時間]為[100℃~170℃:0.101MPa~0.79MPa:15 分鐘~600 分鐘]、更佳為[110℃~150℃:0.101MPa~0.60MPa:30 分鐘~500 分鐘]、再佳為[120℃~140℃:0.101MPa~0.48MPa:60 分鐘~300 分鐘]。

[0030] 又，對得到的動植物來源胜肽熱處理物，依期望，可進行過濾、離心分離、濃縮、超過濾、凍結乾燥、粉末化等之處理。又，動植物來源胜肽熱處理物中的特定環狀二胜肽若不符合期待含量，不足之特定環狀二胜肽亦可使用其他動植物來源胜肽或市售品、合成品適宜追加。

[0031]

4.抗肥胖用組成物

4-1.含環狀二胜肽或其鹽作為有效成分的抗肥胖用組成物

本發明之一態樣為含有以胺基酸為構成單位之環狀二胜肽或其鹽作為有效成分的抗肥胖用組成物。

[0032] 本發明之抗肥胖用組成物為含有環甘胺醯基精胺酸〔Cyclo(Gly-Arg)〕、環甘胺醯基脯胺酸〔Cyclo(Gly-Pro)〕、環甘胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Gly-

Ala)〕、環羥基脯胺鹽基丙胺酸〔Cyclo(Hyp-Ala)〕、環甘胺鹽基羥脯胺酸〔Cyclo(Gly-Hyp)〕、環甘胺鹽基賴胺酸〔Cyclo(Gly-Lys)〕、環甘胺鹽基絲胺酸〔Cyclo(Gly-Ser)〕、環脯胺鹽基麩胺酸〔Cyclo(Pro-Glu)〕、環甘胺鹽基頤胺酸〔Cyclo(Gly-Val)〕、環甘胺鹽基麩胺酸〔Cyclo(Gly-Glu)〕、環甘胺鹽基蘇胺酸〔Cyclo(Gly-Thr)〕、環羥基脯胺鹽基麩胺酸〔Cyclo(Hyp-Glu)〕、環甘胺鹽基白胺酸〔Cyclo(Gly-Leu)〕、環麩胺鹽基精胺酸〔Cyclo(Glu-Arg)〕、環脯胺鹽基羥脯胺酸〔Cyclo(Pro-Hyp)〕、環甘胺鹽基天門冬胺酸〔Cyclo(Gly-Asp)〕、環脯胺鹽基丙胺酸〔Cyclo(Pro-Ala)〕、環甘胺鹽基甲硫胺酸〔Cyclo(Gly-Met)〕、環甘胺鹽基甘胺酸〔Cyclo(Gly-Gly)〕、環甘胺鹽基組胺酸〔Cyclo(Gly-His)〕、環丙胺鹽基丙胺酸〔Cyclo(Ala-Ala)〕、環甘胺鹽基異白胺酸〔Cyclo(Gly-Ile)〕、環羥基脯胺鹽基精胺酸〔Cyclo(Hyp-Arg)〕、環麩胺鹽基丙胺酸〔Cyclo(Glu-Ala)〕、環丙胺鹽基精胺酸〔Cyclo(Ala-Arg)〕、環甘胺鹽基苯丙胺酸〔Cyclo(Gly-Phe)〕、環脯胺鹽基精胺酸〔Cyclo(Pro-Arg)〕、環甘胺鹽基酪胺酸〔Cyclo(Gly-Tyr)〕、環脯胺鹽基脯胺酸〔Cyclo(Pro-Pro)〕、環精胺鹽基頤胺酸〔Cyclo(Arg-Val)〕、環麩胺鹽基麩胺酸〔Cyclo(Glu-Glu)〕、及環脯胺鹽基賴胺酸〔Cyclo(Pro-Lys)〕所構成群組中選出的 1 種以上之環狀二胜肽或其鹽作為有效成分者。本發明之抗肥胖用組成物所包含的環狀二胜肽或其鹽

之數目雖不特別限制，在本發明，以含有由前述環狀二胜肽或其鹽選出的 2 種以上、3 種以上、4 種以上、5 種以上、10 種以上、15 種以上、20 種以上、或 30 種以上為佳。又，本發明之抗肥胖用組成物所包含的複數的環狀二胜肽或其鹽的種類雖不特別限制，以選擇含有抗肥胖效果高的環狀二胜肽或其鹽為佳。

[0033] 進一步，由抗肥胖效果觀點，本發明之抗肥胖用組成物以含有環甘胺醯基精胺酸〔Cyclo(Gly-Arg)〕、環甘胺醯基脯胺酸〔Cyclo(Gly-Pro)〕、環甘胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Gly-Ala)〕、環羥基脯胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Hyp-Ala)〕、環甘胺醯基羥脯胺酸〔Cyclo(Gly-Hyp)〕、環甘胺醯基賴胺酸〔Cyclo(Gly-Lys)〕、環甘胺醯基絲胺酸〔Cyclo(Gly-Ser)〕、環脯胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Pro-Glu)〕、環甘胺醯基頤胺酸〔Cyclo(Gly-Val)〕、環甘胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Gly-Glu)〕、環甘胺醯基蘇胺酸〔Cyclo(Gly-Thr)〕、環羥基脯胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Hyp-Glu)〕、環甘胺醯基白胺酸〔Cyclo(Gly-Leu)〕、環麩胺醯基精胺酸〔Cyclo(Glu-Arg)〕、環脯胺醯基羥脯胺酸〔Cyclo(Pro-Hyp)〕、環甘胺醯基天門冬胺酸〔Cyclo(Gly-Asp)〕、環脯胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Pro-Ala)〕、環甘胺醯基甲硫胺酸〔Cyclo(Gly-Met)〕、環甘胺醯基甘胺酸〔Cyclo(Gly-Gly)〕、環甘胺醯基組胺酸〔Cyclo(Gly-His)〕、環丙胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Ala-Ala)〕、環甘胺醯基異白胺酸〔Cyclo(Gly-Ile)〕、環羥基

脯胺醯基精胺酸〔Cyclo(Hyp-Arg)〕、環麩胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Glu-Ala)〕、環丙胺醯基精胺酸〔Cyclo(Ala-Arg)〕、環甘胺醯基苯丙胺酸〔Cyclo(Gly-Phe)〕、環脯胺醯基精胺酸〔Cyclo(Pro-Arg)〕、環甘胺醯基酪胺酸〔Cyclo(Gly-Tyr)〕、環脯胺醯基脯胺酸〔Cyclo(Pro-Pro)〕、環精胺醯基穀胺酸〔Cyclo(Arg-Val)〕、環麩胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Glu-Glu)〕、及環脯胺醯基賴胺酸〔Cyclo(Pro-Lys)〕更佳。

[0034] 本發明之抗肥胖用組成物所包含的環狀二胜肽或其鹽的總量，為考量其投與形態、投與方法等，可得到本發明之所期望效果之量即可，不特別限定。例如本發明之抗肥胖用組成物所包含的環狀二胜肽或其鹽的總量，單位白利糖度(Brix)為 200ppm/Brix 以上、更佳為 300ppm/Brix 以上、5000ppm/Brix 以下、更佳為 4000ppm/Brix 以下，典型為 200ppm/Brix~5000ppm/Brix、更佳為 300ppm/Brix~4000ppm/Brix。又，本發明之抗肥胖用組成物所包含的各環狀二胜肽或其鹽的個別含量方面，為 1ppm/Brix 以上、更佳為 3ppm/Brix 以上，3000ppm/Brix 以下、更佳為 2000ppm/Brix 以下，典型為 1ppm/Brix~3000ppm/Brix、更佳為 3ppm/Brix~2000ppm/Brix。本說明書中「單位 Brix 的量」為以相當 20℃ 的蔗糖溶液(僅含有蔗糖作為溶質之水溶液)之質量百分率之值決定之量。又，未特別限制下，本說明書中使用的「ppm」為重量/容量(w/v)之 ppm。

[0035]

4-2.其他成分

本發明之組成物，因應其形態，除前述環狀二胜肽或其鹽外，可含有任意添加劑、通常使用的任意成分。此等的添加劑及/或成分之例，可舉例如除了維生素 E、維生素 C 等之維生素類、礦物質類、營養成分、香料等之生理活性成分外，尚有製劑化中搭配的溶劑、分散劑、崩散劑、潤滑劑、賦形劑、結合劑、乳化劑、緊張化劑(等張化劑)、緩衝劑、溶解補助劑、防腐劑、安定化劑、抗氧化劑、著色劑、凝固劑、或塗佈劑等，但不限於此等。

[0036]

4-3.作用機轉

來自食物的脂質在小腸吸收後，經 β 氧化轉換為 NADH_2 或 ATP 等之體內能量。另一方面，未轉變為體內能量的脂質被輸送到全身，以脂肪組織累積。關於前述 β 氧化之酵素已知為 β 氧化關連酵素，例如過氧化物酶體 β 氧化酵素之醯基 CoA 氧化酶(Acyl-CoA oxidase(ACO))、與脂質輸送至線粒體內有關的左旋肉鹼棕櫚醯基轉移酶 1A(carnitine palmitoyltransferase 1A(CPT1A))、線粒體 β 氧化酵素之中鏈醯基 CoA 去氫酶(medium-chain acyl-CoA dehydrogenase(MCAD))等。而且，藉由增大此等的 β 氧化關連酵素的表現量，促進了 β 氧化，亦促進了伴隨之脂質分解及轉變為體內能量。結果得到抑制體重增加作用或抑制體脂肪累積作用、抑制內臟脂肪累積作用、增大體內能

量消費量作用、促進體內脂肪之分解作用等有關肥胖的預防或改善等之抗肥胖效果。

[0037]

4-4.用途

藉由攝取本發明之抗肥胖用組成物，可使體內中之醯基 CoA 氧化酶、左旋肉鹼棕櫚醯基轉移酶 1A、中鏈醯基 CoA 去氫酶等之表現量增大，藉由此，促進 β 氧化同時亦促進了脂質分解及轉換為體內能量。因此，本發明之一態樣為具有醯基 CoA 氧化酶表現促進作用、左旋肉鹼棕櫚醯基轉移酶 1A 表現促進作用、或中鏈醯基 CoA 去氫酶表現促進作用之抗肥胖用組成物。又，藉由前述作用，發揮抑制體重增加作用或抑制體脂肪累積作用、抑制內臟脂肪累積作用、增大體內能量消費量作用、促進體內脂肪之分解作用等，可得到肥胖的預防或改善等之抗肥胖效果。因此，本發明之另一態樣為藉由抑制體重增加、抑制體脂肪累積、抑制內臟脂肪累積、增大體內能量消費量、或促進體內脂肪之分解等而預防或改善肥胖用的抗肥胖用組成物。

[0038] 本發明之抗肥胖用組成物，可依據習知方法，製劑為錠劑、顆粒劑、散劑、粉末劑、或膠囊劑等之固形劑或一般液劑、懸濁劑、或乳劑等之液劑等。此等的組成物可直接與水等一起服用。又，調製成可容易搭配之形態(例如粉末形態或顆粒形態)，例如可用作為醫藥品的原料。

[0039] 本發明之一例，可以組成物的形態提供，但不限於本形態，例如亦可以劑的形態提供。又，亦可使前述劑為直接組成物或者以含前述劑之組成物提供。作為一例，可以醫藥等之形態提供，但不限於本形態。本發明之組成物方面，可舉例如醫藥組成物、飲食品組成物、食品組成物、飲料組成物、化妝用組成物等，但不限於此等。非限制食品組成物的例子，可舉例如機能性食品、健康補助食品、營養機能食品、特別用途食品、特定保健用食品、營養補助食品、飲食療法用食品、健康食品、補充劑、食品添加劑等。

[0040] 本發明之抗肥胖用組成物，可適用於治療的用途(醫療用途)或非治療用途(非醫療用途)任一。具體上，可舉例如作為醫藥品、準藥品及化妝料的用途，又，可舉例如藥事法上不屬於此等，但作為明示或暗示地訴求肥胖的預防效果、肥胖改善效果、抑制體重增加效果、抑制體脂肪累積效果、抑制內臟脂肪累積效果、增大體內能量消費量效果、促進體內脂肪之分解效果等之組成物的用途。

[0041] 本發明在另一方面，係關於附有因抗肥胖作用而發揮之機能的標示的前述抗肥胖用組成物。如此之標示或機能標示雖不特別限制，例如「預防肥胖」、「改善肥胖」、「抑制體重增加」、「抑制體脂肪累積」、「抑制內臟脂肪累積」、「使體內能量消費量增大」、「促進體內脂肪之分解」、「容易消耗脂肪」、「促進脂肪燃

燒」、「促進代謝」等。又，本發明中，該標示及機能標示之標示，可附在組成物本身，或附於組成物的容器或包裝。

[0042] 本發明之抗肥胖用組成物，可以因應其形態的適當方法攝取。攝取方法方面，例如內用(經口用)、外用、注射等方法，但在發揮本發明之所期望效果下，其方法不特別限定。又，本說明書中「攝取」係指用於包含攝取、服用、或飲用等之全態樣者。

[0043] 本發明之抗肥胖用組成物的攝取量，依據其形態、攝取方法、使用目的及攝取對象之患者或患獸之年齡、體重、症狀及時設定，並非固定。本發明中之環狀二胜肽或其鹽的有效人攝取量方面，雖非固定，例如體重 50kg 之人，每日較佳為 10mg 以上、更佳為 100mg 以上。又，投與在所期望攝取量範圍內，1 日內可分單次或數次進行。攝取期間亦為任意。又，在此本發明中之環狀二胜肽或其鹽的有效人攝取量，係指在人顯示有效果之環狀二胜肽或其鹽的合計攝取量。

[0044] 本發明之抗肥胖用組成物的攝取對象較佳為人，但亦可為牛、馬、羊等之家畜動物、狗、貓、兔等之寵物動物、或小鼠、大鼠、豚鼠、猴等之實驗動物。以人以外的動物為對象使其攝取時，相對小鼠每 1 個體約 20g，每 1 日的用量雖因組成物中的有效成分之含量、攝取對象的狀態、體重、性別及年齡等之條件而異，通常環狀二胜肽或其鹽的總搭配量，較佳為 10mg/kg 以上、更佳

為 100mg/kg 以上。

[0045]

5.預防或改善肥胖用的環狀二胜肽或其鹽的用途

本發明之一態樣為環狀二胜肽或其鹽的預防或改善肥胖的用途。較佳為環甘胺醯基精胺酸〔Cyclo(Gly-Arg)〕、環甘胺醯基脯胺酸〔Cyclo(Gly-Pro)〕、環甘胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Gly-Ala)〕、環羥基脯胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Hyp-Ala)〕、環甘胺醯基羥脯胺酸〔Cyclo(Gly-Hyp)〕、環甘胺醯基賴胺酸〔Cyclo(Gly-Lys)〕、環甘胺醯基絲胺酸〔Cyclo(Gly-Ser)〕、環脯胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Pro-Glu)〕、環甘胺醯基頤胺酸〔Cyclo(Gly-Val)〕、環甘胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Gly-Glu)〕、環甘胺醯基蘇胺酸〔Cyclo(Gly-Thr)〕、環羥基脯胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Hyp-Glu)〕、環甘胺醯基白胺酸〔Cyclo(Gly-Leu)〕、環麩胺醯基精胺酸〔Cyclo(Glu-Arg)〕、環脯胺醯基羥脯胺酸〔Cyclo(Pro-Hyp)〕、環甘胺醯基天門冬胺酸〔Cyclo(Gly-Asp)〕、環脯胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Pro-Ala)〕、環甘胺醯基甲硫胺酸〔Cyclo(Gly-Met)〕、環甘胺醯基甘胺酸〔Cyclo(Gly-Gly)〕、環甘胺醯基組胺酸〔Cyclo(Gly-His)〕、環丙胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Ala-Ala)〕、環甘胺醯基異白胺酸〔Cyclo(Gly-Ile)〕、環羥基脯胺醯基精胺酸〔Cyclo(Hyp-Arg)〕、環麩胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Glu-Ala)〕、環丙胺醯基精胺酸〔Cyclo(Ala-Arg)〕、環甘胺醯基苯丙胺酸〔Cyclo(Gly-Phe)〕、環脯

胺醯基精胺酸〔Cyclo(Pro-Arg)〕、環甘胺醯基酪胺酸〔Cyclo(Gly-Tyr)〕、環脯胺醯基脯胺酸〔Cyclo(Pro-Pro)〕、環精胺醯基頤胺酸〔Cyclo(Arg-Val)〕、環麩胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Glu-Glu)〕、及環脯胺醯基賴胺酸〔Cyclo(Pro-Lys)〕所構成群組中選出的 1 種以上之預防或改善肥胖的用途。環狀二胜肽或其鹽之數目雖不特別限制，以由前述環狀二胜肽或其鹽選出的 2 種以上、3 種以上、4 種以上、5 種以上、10 種以上、15 種以上、20 種以上、或 30 種以上之預防或改善肥胖的用途為佳。又，在本發明之前述用途所利用之複數的環狀二胜肽或其鹽的種類雖不特別限制，選擇利用抗肥胖效果高的環狀二胜肽或其鹽為佳。

[0046] 進一步，由抗肥胖效果觀點，以包含環甘胺醯基精胺酸〔Cyclo(Gly-Arg)〕、環甘胺醯基脯胺酸〔Cyclo(Gly-Pro)〕、環甘胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Gly-Ala)〕、環羥基脯胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Hyp-Ala)〕、環甘胺醯基羥脯胺酸〔Cyclo(Gly-Hyp)〕、環甘胺醯基賴胺酸〔Cyclo(Gly-Lys)〕、環甘胺醯基絲胺酸〔Cyclo(Gly-Ser)〕、環脯胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Pro-Glu)〕、環甘胺醯基頤胺酸〔Cyclo(Gly-Val)〕、環甘胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Gly-Glu)〕、環甘胺醯基蘇胺酸〔Cyclo(Gly-Thr)〕、環羥基脯胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Hyp-Glu)〕、環甘胺醯基白胺酸〔Cyclo(Gly-Leu)〕、環麩胺醯基精胺酸〔Cyclo(Glu-Arg)〕、環脯胺醯基羥脯胺酸〔Cyclo(Pro-

Hyp)〕、環甘胺醯基天門冬胺酸〔Cyclo(Gly-Asp)〕、環脯胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Pro-Ala)〕、環甘胺醯基甲硫胺酸〔Cyclo(Gly-Met)〕、環甘胺醯基甘胺酸〔Cyclo(Gly-Gly)〕、環甘胺醯基組胺酸〔Cyclo(Gly-His)〕、環丙胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Ala-Ala)〕、環甘胺醯基異白胺酸〔Cyclo(Gly-Ile)〕、環羥基脯胺醯基精胺酸〔Cyclo(Hyp-Arg)〕、環麩胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Glu-Ala)〕、環丙胺醯基精胺酸〔Cyclo(Ala-Arg)〕、環甘胺醯基苯丙胺酸〔Cyclo(Gly-Phe)〕、環脯胺醯基精胺酸〔Cyclo(Pro-Arg)〕、環甘胺醯基酪胺酸〔Cyclo(Gly-Tyr)〕、環脯胺醯基脯胺酸〔Cyclo(Pro-Pro)〕、環精胺醯基頤胺酸〔Cyclo(Arg-Val)〕、環麩胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Glu-Glu)〕、及環脯胺醯基賴胺酸〔Cyclo(Pro-Lys)〕之環狀二胜肽或其鹽的預防或改善肥胖的用途更佳。

[0047] 本發明之用途，包含例如抑制體重增加、抑制體脂肪累積、抑制內臟脂肪累積、增大體內能量消費量、促進體內脂肪之分解、肥胖的預防、或肥胖改善等之用途，但不限於此等。又，該用途為人或非人動物中之用途，可為治療的用途或非治療的用途。在此，「非治療的」係指不包含醫療行為、即、以治療處理人體之行為的概念。

[0048]

6.預防或改善肥胖之方法

本發明之一態樣為對需要肥胖的預防或改善之對象，

提供使用前述環狀二胜肽或其鹽作為有效成分的預防或改善肥胖之方法者。較佳為使用環甘胺醯基精胺酸〔Cyclo(Gly-Arg)〕、環甘胺醯基脯胺酸〔Cyclo(Gly-Pro)〕、環甘胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Gly-Ala)〕、環羥基脯胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Hyp-Ala)〕、環甘胺醯基羥脯胺酸〔Cyclo(Gly-Hyp)〕、環甘胺醯基賴胺酸〔Cyclo(Gly-Lys)〕、環甘胺醯基絲胺酸〔Cyclo(Gly-Ser)〕、環脯胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Pro-Glu)〕、環甘胺醯基頤胺酸〔Cyclo(Gly-Val)〕、環甘胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Gly-Glu)〕、環甘胺醯基蘇胺酸〔Cyclo(Gly-Thr)〕、環羥基脯胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Hyp-Glu)〕、環甘胺醯基白胺酸〔Cyclo(Gly-Leu)〕、環麩胺醯基精胺酸〔Cyclo(Glu-Arg)〕、環脯胺醯基羥脯胺酸〔Cyclo(Pro-Hyp)〕、環甘胺醯基天門冬胺酸〔Cyclo(Gly-Asp)〕、環脯胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Pro-Ala)〕、環甘胺醯基甲硫胺酸〔Cyclo(Gly-Met)〕、環甘胺醯基甘胺酸〔Cyclo(Gly-Gly)〕、環甘胺醯基組胺酸〔Cyclo(Gly-His)〕、環丙胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Ala-Ala)〕、環甘胺醯基異白胺酸〔Cyclo(Gly-Ile)〕、環羥基脯胺醯基精胺酸〔Cyclo(Hyp-Arg)〕、環麩胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Glu-Ala)〕、環丙胺醯基精胺酸〔Cyclo(Ala-Arg)〕、環甘胺醯基苯丙胺酸〔Cyclo(Gly-Phe)〕、環脯胺醯基精胺酸〔Cyclo(Pro-Arg)〕、環甘胺醯基酪胺酸〔Cyclo(Gly-Tyr)〕、環脯胺醯基脯胺酸〔Cyclo(Pro-Pro)〕、環精胺醯基頤胺酸〔Cyclo(Arg-

Val)〕、環麩胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Glu-Glu)〕、及環脯胺醯基賴胺酸〔Cyclo(Pro-Lys)〕所構成群組中選出的 1 種以上之環狀二胜肽或其鹽作為有效成分的預防或改善肥胖之方法。環狀二胜肽或其鹽之數目雖不特別限制，以使用前述環狀二胜肽或其鹽選出的 2 種以上、3 種以上、4 種以上、5 種以上、10 種以上、15 種以上、20 種以上、或 30 種以上之環狀二胜肽或其鹽作為有效成分的預防或改善肥胖之方法為佳。又，在本發明之前述方法使用的複數的環狀二胜肽或其鹽的種類雖不特別限制，以選擇使用抗肥胖效果高的環狀二胜肽或其鹽為佳。

[0049] 進一步，由抗肥胖效果觀點，以使用含有環甘胺醯基精胺酸〔Cyclo(Gly-Arg)〕、環甘胺醯基脯胺酸〔Cyclo(Gly-Pro)〕、環甘胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Gly-Ala)〕、環羥基脯胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Hyp-Ala)〕、環甘胺醯基羥脯胺酸〔Cyclo(Gly-Hyp)〕、環甘胺醯基賴胺酸〔Cyclo(Gly-Lys)〕、環甘胺醯基絲胺酸〔Cyclo(Gly-Ser)〕、環脯胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Pro-Glu)〕、環甘胺醯基頤胺酸〔Cyclo(Gly-Val)〕、環甘胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Gly-Glu)〕、環甘胺醯基蘇胺酸〔Cyclo(Gly-Thr)〕、環羥基脯胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Hyp-Glu)〕、環甘胺醯基白胺酸〔Cyclo(Gly-Leu)〕、環麩胺醯基精胺酸〔Cyclo(Glu-Arg)〕、環脯胺醯基羥脯胺酸〔Cyclo(Pro-Hyp)〕、環甘胺醯基天門冬胺酸〔Cyclo(Gly-Asp)〕、環脯胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Pro-Ala)〕、環甘胺醯基甲硫胺

酸〔Cyclo(Gly-Met)〕、環甘胺醯基甘胺酸〔Cyclo(Gly-Gly)〕、環甘胺醯基組胺酸〔Cyclo(Gly-His)〕、環丙胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Ala-Ala)〕、環甘胺醯基異白胺酸〔Cyclo(Gly-Ile)〕、環羥基脯胺醯基精胺酸〔Cyclo(Hyp-Arg)〕、環麩胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Glu-Ala)〕、環丙胺醯基精胺酸〔Cyclo(Ala-Arg)〕、環甘胺醯基苯丙胺酸〔Cyclo(Gly-Phe)〕、環脯胺醯基精胺酸〔Cyclo(Pro-Arg)〕、環甘胺醯基酪胺酸〔Cyclo(Gly-Tyr)〕、環脯胺醯基脯胺酸〔Cyclo(Pro-Pro)〕、環精胺醯基頤胺酸〔Cyclo(Arg-Val)〕、環麩胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Glu-Glu)〕、及環脯胺醯基賴胺酸〔Cyclo(Pro-Lys)〕之環狀二胜肽或其鹽作為有效成分的預防或改善肥胖之方法更佳。

[0050] 上述方法中，需要肥胖的預防或改善的對象與本發明之抗肥胖用組成物的前述適用對象相同。又，上述方法中之前述環狀二胜肽或其鹽的用量雖不特別限制，在有效量以上為佳。又，本說明書中有效量係指使上述對象攝取本發明之抗肥胖用組成物時，與未攝取的對象比較，可預防或改善肥胖的量。例如使上述對象攝取本發明之抗肥胖用組成物時，與未攝取的對象比較，可抑制體重增加的量、可抑制體脂肪累積的量、可抑制內臟脂肪累積的量、可增大體內能量消費量的量、或可促進體內脂肪分解的量等。具體有效量方面，依據攝取形態、攝取方法、使用目的及對象的年齡、體重、症狀等及時設定，並非固

定。

[0051] 本發明之方法中，亦可直接攝取前述環狀二胜肽或其鹽、或者含前述環狀二胜肽或其鹽之組成物至前述治療有效量。

[0052] 根據本發明之方法，可不產生副作用而預防或改善肥胖。

【實施方式】

[實施例]

[0053] 以下將本發明以實施例更詳細說明，但藉此並不限定本發明之範圍。該業者可將本發明之方法進行種種變更、修飾來使用，此等亦涵蓋於本發明之範圍。

[0054]

實施例 1:環狀二胜肽 32 種混合物之抗肥胖作用的評估

8 育齡的雄性 C57BL/6J 系小鼠分成 4 群，每群 8 隻，各自自由攝取低脂肪精製飼料(AIN93M)、高脂肪精製飼料(D12451)、及添加有 1.3%環狀二胜肽 32 種混合物的高脂肪精製飼料 8 週。環狀二胜肽混合物中的各環狀二胜肽之混合比率如表 1 所示。又，飼料組成如表 2 所示。

[0055]

[表1]

環狀二胜肽	重量%	環狀二胜肽	重量%
cyclo(Gly-Arg)	26.1	cyclo(Pro-Ala)	0.96
cyclo(Gly-Pro)	17.0	cyclo(Gly-Met)	0.95
cyclo(Gly-Ala)	13.6	cyclo(Gly-Gly)	0.94
cyclo(Hyp-Ala)	5.23	cyclo(Gly-His)	0.92
cyclo(Gly-Hyp)	4.00	cyclo(Ala-Ala)	0.90
cyclo(Gly-Lys)	3.74	cyclo(Gly-Ile)	0.66
cyclo(Gly-Ser)	3.64	cyclo(Hyp-Arg)	0.65
cyclo(Pro-Glu)	3.38	cyclo(Glu-Ala)	0.59
cyclo(Gly-Val)	3.02	cyclo(Ala-Arg)	0.58
cyclo(Gly-Glu)	2.83	cyclo(Gly-Phe)	0.45
cyclo(Gly-Thr)	2.39	cyclo(Pro-Arg)	0.35
cyclo(Hyp-Glu)	1.59	cyclo(Gly-Tyr)	0.14
cyclo(Gly-Leu)	1.47	cyclo(Pro-Pro)	0.14
cyclo(Glu-Arg)	1.27	cyclo(Arg-Val)	0.11
cyclo(Pro-Hyp)	1.27	cyclo(Glu-Glu)	0.07
cyclo(Gly-Asp)	1.00	cyclo(Pro-Lys)	0.06
32 種合計 : 100.00			

[0056]

[表2]

飼料組成 (單位:重量%)	低脂肪精製飼料 攝取群	高脂肪精製飼料 攝取群	環狀二胜肽 混合物搭配飼料 攝取群
酪蛋白	14	24	22.4
碳水化合物	72	40	40
纖維素	5	6	6
大豆油	4	3	3
豬油	—	21	21
維生素	4	1	1
礦物質	1	5	5
環狀二胜肽 混合物	—	—	1.3
合計	100	100	100

[0057] 飼育完畢後，使體重(g)、每 1 日的攝取卡路里(kcal/day)、攝餌效率(體重增加量(mg)/攝取卡路里(kcal))、內臟脂肪量(g)在各試驗群間進行比較。結果如表 3 所示。

[0058]

[表3]

	低脂肪精製飼料 攝取群	高脂肪精製飼料 攝取群	環狀二胜肽 混合物搭配飼料 攝取群
體重(g)	31.3 ± 0.4	36.2 ± 0.8 (a)	28.1 ± 0.5 (a,b)
每1日之攝取卡 路里 (kcal/day)	17.2 ± 0.5	14.7 ± 0.2 (a)	12.6 ± 0.5 (a,b)
攝餌效率(mg/kcal)	9.3 ± 0.5	17.6 ± 0.9 (a)	9.6 ± 0.5 (b)
內臟脂肪量(g)	1.53 ± 0.08	3.07 ± 0.22 (a)	0.97 ± 0.06 (a,b)

[0059]

注)統計顯著性檢定 (n=8)

(a) 對低脂肪精製飼料攝取群為 $P < 0.01$

(b) 對高脂肪精製飼料攝取群為 $P < 0.01$

由表 3 的結果，藉由調配有環狀二肽 32 種混合物的高脂肪精製飼料給小鼠攝取，與攝取一般高脂肪精製飼料之群比較，確認有抑制體重增加效果、降低攝餌效率效果、抑制內臟脂肪累積效果。

[0060] 又，促進 β 氧化所致之脂肪酸的分解，則透過過量的乙醯基 CoA 產生酮體濃度增大而分子內含有脂肪酸之三甘油酯濃度降低。因此，藉由測定血清中的總酮體濃度及三甘油酯濃度，可評估 β 氧化活性。在此，測定前述試驗後之小鼠所得到的血清中的總酮體濃度及三甘油酯濃度。結果如表 4 所示。

[0061]

[表4]

	低脂肪精製飼料 攝取群	高脂肪精製飼料 攝取群	環狀二肽 混合物搭配飼料 攝取群
總酮體濃度(μ M)	162 ± 40	132 ± 13	1451 ± 203 (a,c)
三甘油酯濃度 (mg/dl)	53.4 ± 4.9	72.8 ± 8.1 (b)	31.7 ± 5.5 (b,c)

[0062]

注)統計顯著性檢定 (n=8)

(a) 對低脂肪精製飼料攝取群為 $P < 0.01$

(b) 對低脂肪精製飼料攝取群為 $P < 0.05$

(c) 對高脂肪精製飼料攝取群為 $P < 0.01$

由表 4 結果，藉由將調配有環狀二肽 32 種混合物

的高脂肪精製飼料給小鼠攝取，與攝取一般高脂肪精製飼料之群比較，顯示血清中的總酮體濃度上升、三甘油酯濃度降低。因此，顯示藉由攝取調配有環狀二胜肽 32 種混合物的高脂肪精製飼料， β 氧化活性增大。

[0063] 進一步，從本試驗後之小鼠摘取肝臟，從該肝臟萃取 RNA 後，使用 NucleoSpin(註冊商標)RNA(TakaraBio 公司)進行 RNA 精製。之後，使用 PrimeScript(註冊商標)RT Master Mix(TakaraBio 公司)合成 cDNA，經使用 SYBR(註冊商標)Premix Ex Taq(商標)II(TakaraBio 公司)的即時 PCR，測定醯基 CoA 氧化酶 (ACO)、左旋肉鹼棕櫚醯基轉移酶 1A(CPT1A)及中鏈醯基 CoA 去氫酶 (MCAD)之 mRNA 表現量。解析適用使用 gapdh 基因作為內部標準基因的比較 Ct 法。該基因表現量以相對高脂肪精製飼料攝取群之相對表現量表示。數據以平均值 $\pm$ 標準誤差表示。結果如表 5 所示。

[0064]

[表5]

	高脂肪精製飼料 攝取群	環狀二胜肽 混合物搭配飼料 攝取群
ACO	1	2.15 $\pm$ 0.09 **
CPT1A	1	1.55 $\pm$ 0.06 **
MCAD	1	2.64 $\pm$ 0.16 **

[0065]

注)統計顯著性檢定 (n=8)

** 對於對照群為 $P<0.01$

由表 5 的結果，藉由將調配有環狀二胜肽 32 種混合物的高脂肪精製飼料給小鼠攝取，與攝取一般高脂肪精製飼料之群比較，顯示肝臟中的 ACO、CPT1A 及 MCAD 之 mRNA 表現量增大。

[0066]

實施例 2:環狀二胜肽 32 種混合物之促進脂肪燃燒作用的評估

將 8 育齡的雄性 C57BL/6J 系小鼠分為 2 群，每群 8 隻，各自自由攝取高脂肪精製飼料(D12451)、及添加有 0.1%的環狀二胜肽 32 種混合物的高脂肪精製飼料 1 週。飼料組成如表 6 所示。

[0067]

[表6]

飼料組成 (單位:重量%)	高脂肪精製飼料 攝取群	環狀二胜肽 混合物搭配飼料 攝取群
酪蛋白	26	25.9
碳水化合物	25	25
纖維素	7	7
大豆油	3	3
豬油	32	32
維生素	1	1
礦物質	6	6
環狀二胜肽 混合物	—	0.1
合計	100	100

[0068] 於飼育第 1 週使用 OXYMAX 系統(Columbus Instruments)，測定約 22 小時(絕食下約 4 小時(12:00~16:00 左右)、給餌下約 18 小時(16:00~翌日 10:00 左右)之氧消費量(VO_2)及二氧化碳排出量(VCO_2)。呼吸交換比及單位體重的總能量消費量(kcal/day/kg)，基於得到的 VO_2 及 VCO_2 的值以下式算出，在試驗群間比較。又，測定為以 1 腔室 1 隻進行。

[0069] 呼吸交換比(呼吸商:RQ)=二氧化碳排出量(VCO_2)/氧消費量(VO_2)

總能量消費量(kcal/day)=發熱量(CV)×氧消費量(VO_2)×時間
($CV=3.815+1.232\times RQ$)

結果如表 7 所示。

[0070]

[表7]

	高脂肪精製飼料 攝取群	環狀二胜肽 混合物搭配飼料 攝取群
單位體重的 總能量消費量 (kcal/day/kg)	184 ± 3	193 ± 2 *

[0071]

注)統計顯著性檢定 (n=8)

* 對於對照群為 $P<0.05$

由表 7 結果，藉由將調配有環狀二胜肽 32 種混合物

的高脂肪精製飼料給小鼠攝取，與攝取一般高脂肪精製飼料之群比較，顯示單位體重的總能量消費量增加。

[0072] 實施例 3:環狀二胜肽 32 種混合物之 β 氧化關連基因上升作用的評估

將人肝癌來源細胞(HepG2:RCB1889)播種於 24-well 皿(Corning)成為 4.8×10^5 cells/well，在 DMEM 培養基(10%FBS、2mM 麩醯胺酸、添加有 1%抗生素)中進行 24 小時培養後，添加環狀二胜肽 32 種混合物使最終濃度成為 5.0 μ g/mL。進一步，24 小時後使用 NucleoSpin(註冊商標)RNA(TakaraBio)，從細胞萃取 RNA。之後，使用 PrimeScript(註冊商標)RT Master Mix(TakaraBio)，合成 cDNA，經使用 SYBR(註冊商標)Premix Ex Taq(商標)II(TakaraBio)的即時 PCR，測定醯基 CoA 氧化酶(ACO)及左旋肉鹼棕櫚醯基轉移酶 1A(CPT1A)之 mRNA 表現量。解析適用使用 gapdh 基因作為內部標準基因的比較 Ct 法。該基因表現量以相對對照群(膠原胜肽熱處理物不添加群)之相對表現量表示。數據以平均值 $\pm$ 標準誤差表示。結果如表 8 所示。

[0073]

[表8]

	對照群(膠原胜肽熱處理物不添加)	環狀二胜肽混合物添加 (最終濃度:5.0 μ g/ml)
ACO	1	1.29 $\pm$ 0.20
CPT1A	1	1.32 $\pm$ 0.15 *

[0074]

注)統計顯著性檢定 (n=8)

* 對於對照群為 $P < 0.05$

由表 8 結果，藉由環狀二胜肽 32 種混合物添加條件下培養肝細胞(HepG2)，顯示肝細胞(HepG2)中的 ACO 及 CPT1A 之 mRNA 表現量增大。

[產業上的利用性]

[0075] 本發明為提供以含環狀二胜肽或其鹽作為有效成分的抗肥胖用組成物。本發明為提供抑制體重增加、抑制體脂肪累積、抑制內臟脂肪累積、增大體內能量消費量、促進體內脂肪之分解等所致之肥胖的預防或改善用的安全且有效的新穎手段，在產業上的利用性高。

申請專利範圍

1. 一種抗肥胖用組成物，其係含有以胺基酸為構成單位之環狀二胜肽或其鹽作為有效成分，其特徵係

環狀二胜肽係包含環甘胺醯基精胺酸〔Cyclo(Gly-Arg)〕、環甘胺醯基脯胺酸〔Cyclo(Gly-Pro)〕、環甘胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Gly-Ala)〕、環羥基脯胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Hyp-Ala)〕、環甘胺醯基羥脯胺酸〔Cyclo(Gly-Hyp)〕、環甘胺醯基賴胺酸〔Cyclo(Gly-Lys)〕、環甘胺醯基絲胺酸〔Cyclo(Gly-Ser)〕、環脯胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Pro-Glu)〕、環甘胺醯基頤胺酸〔Cyclo(Gly-Val)〕、環甘胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Gly-Glu)〕、環甘胺醯基蘇胺酸〔Cyclo(Gly-Thr)〕、環羥基脯胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Hyp-Glu)〕、環甘胺醯基白胺酸〔Cyclo(Gly-Leu)〕、環麩胺醯基精胺酸〔Cyclo(Glu-Arg)〕、環脯胺醯基羥脯胺酸〔Cyclo(Pro-Hyp)〕、環甘胺醯基天門冬胺酸〔Cyclo(Gly-Asp)〕、環脯胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Pro-Ala)〕、環甘胺醯基甲硫胺酸〔Cyclo(Gly-Met)〕、環甘胺醯基甘胺酸〔Cyclo(Gly-Gly)〕、環甘胺醯基組胺酸〔Cyclo(Gly-His)〕、環丙胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Ala-Ala)〕、環甘胺醯基異白胺酸〔Cyclo(Gly-Ile)〕、環羥基脯胺醯基精胺酸〔Cyclo(Hyp-Arg)〕、環麩胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Glu-Ala)〕、環丙胺醯基精胺酸〔Cyclo(Ala-Arg)〕、環甘胺醯基苯丙胺酸〔Cyclo(Gly-Phe)〕、環脯胺醯基精胺酸〔Cyclo(Pro-Arg)〕、環甘胺醯基酪胺酸

[Cyclo(Gly-Tyr)] 、環脯胺醯基脯胺酸 [Cyclo(Pro-Pro)] 、環精胺醯基頤胺酸 [Cyclo(Arg-Val)] 、環麩胺醯基麩胺酸 [Cyclo(Glu-Glu)] 、及環脯胺醯基賴胺酸 [Cyclo(Pro-Lys)] 者。

2. 如請求項 1 記載之抗肥胖用組成物，其中，環狀二胜肽或其鹽之總量為 20mg/100g/Brix 以上。

3. 如請求項 1 或 2 記載之抗肥胖用組成物，其係用於藉由抑制體重增加，來預防或改善肥胖。

4. 如請求項 1 或 2 記載之抗肥胖用組成物，其係用於藉由抑制體脂肪累積來預防或改善肥胖。

5. 如請求項 1 或 2 記載之抗肥胖用組成物，其係用於藉由抑制內臟脂肪累積來預防或改善肥胖。

6. 如請求項 1 或 2 記載之抗肥胖用組成物，其係用於透過增大體內能量消費量來預防或改善肥胖。

7. 如請求項 1 或 2 記載之抗肥胖用組成物，其係用於透過促進體內脂肪之分解來預防或改善肥胖。

8. 如請求項 7 記載之抗肥胖劑，其係具有增加醯基 CoA 氧化酶表現量的作用。

9. 如請求項 7 記載之抗肥胖用組成物，其係具有增加左旋肉鹼棕櫚醯基轉移酶 1A 表現量的作用。

10. 如請求項 7 記載之抗肥胖用組成物，其係具有增加中鏈醯基 CoA 去氫酶表現量的作用。

11. 如請求項 1~10 中任一項記載之抗肥胖用組成物，其係附有因抗肥胖作用而發揮之機能的標示。

12. 如請求項 11 記載之抗肥胖用組成物，其中，機能的標示係選自「預防肥胖」、「改善肥胖」、「抑制體重增加」、「抑制體脂肪累積」、「抑制內臟脂肪累積」、「增加體內能量消費量」、「促進體內脂肪之分解」、「使脂肪容易消耗」、「促進脂肪燃燒」、及「促進代謝」所構成群組中。

13. 一種用途，其係預防或改善肥胖用的以胺基酸為構成單位之環狀二胜肽或其鹽的用途，其特徵係

環狀二胜肽為含有環甘胺醯基精胺酸〔Cyclo(Gly-Arg)〕、環甘胺醯基脯胺酸〔Cyclo(Gly-Pro)〕、環甘胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Gly-Ala)〕、環羥基脯胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Hyp-Ala)〕、環甘胺醯基羥脯胺酸〔Cyclo(Gly-Hyp)〕、環甘胺醯基賴胺酸〔Cyclo(Gly-Lys)〕、環甘胺醯基絲胺酸〔Cyclo(Gly-Ser)〕、環脯胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Pro-Glu)〕、環甘胺醯基頤胺酸〔Cyclo(Gly-Val)〕、環甘胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Gly-Glu)〕、環甘胺醯基蘇胺酸〔Cyclo(Gly-Thr)〕、環羥基脯胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Hyp-Glu)〕、環甘胺醯基白胺酸〔Cyclo(Gly-Leu)〕、環麩胺醯基精胺酸〔Cyclo(Glu-Arg)〕、環脯胺醯基羥脯胺酸〔Cyclo(Pro-Hyp)〕、環甘胺醯基天門冬胺酸〔Cyclo(Gly-Asp)〕、環脯胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Pro-Ala)〕、環甘胺醯基甲硫胺酸〔Cyclo(Gly-Met)〕、環甘胺醯基甘胺酸〔Cyclo(Gly-Gly)〕、環甘胺醯基組胺酸〔Cyclo(Gly-His)〕、環丙胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Ala-

Ala)〕、環甘胺醯基異白胺酸〔Cyclo(Gly-Ile)〕、環羥基脯胺醯基精胺酸〔Cyclo(Hyp-Arg)〕、環麩胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Glu-Ala)〕、環丙胺醯基精胺酸〔Cyclo(Ala-Arg)〕、環甘胺醯基苯丙胺酸〔Cyclo(Gly-Phe)〕、環脯胺醯基精胺酸〔Cyclo(Pro-Arg)〕、環甘胺醯基酪胺酸〔Cyclo(Gly-Tyr)〕、環脯胺醯基脯胺酸〔Cyclo(Pro-Pro)〕、環精胺醯基頤胺酸〔Cyclo(Arg-Val)〕、環麩胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Glu-Glu)〕、及環脯胺醯基賴胺酸〔Cyclo(Pro-Lys)〕者。

14. 一種方法，其係使用以胺基酸為構成單位之環狀二胜肽或其鹽作為有效成分的預防或改善肥胖之方法，其特徵係

環狀二胜肽為含有環甘胺醯基精胺酸〔Cyclo(Gly-Arg)〕、環甘胺醯基脯胺酸〔Cyclo(Gly-Pro)〕、環甘胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Gly-Ala)〕、環羥基脯胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Hyp-Ala)〕、環甘胺醯基羥脯胺酸〔Cyclo(Gly-Hyp)〕、環甘胺醯基賴胺酸〔Cyclo(Gly-Lys)〕、環甘胺醯基絲胺酸〔Cyclo(Gly-Ser)〕、環脯胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Pro-Glu)〕、環甘胺醯基頤胺酸〔Cyclo(Gly-Val)〕、環甘胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Gly-Glu)〕、環甘胺醯基蘇胺酸〔Cyclo(Gly-Thr)〕、環羥基脯胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Hyp-Glu)〕、環甘胺醯基白胺酸〔Cyclo(Gly-Leu)〕、環麩胺醯基精胺酸〔Cyclo(Glu-Arg)〕、環脯胺醯基羥脯胺酸〔Cyclo(Pro-Hyp)〕、環甘胺醯基天門冬胺

酸〔Cyclo(Gly-Asp)〕、環脯胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Pro-Ala)〕、環甘胺醯基甲硫胺酸〔Cyclo(Gly-Met)〕、環甘胺醯基甘胺酸〔Cyclo(Gly-Gly)〕、環甘胺醯基組胺酸〔Cyclo(Gly-His)〕、環丙胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Ala-Ala)〕、環甘胺醯基異白胺酸〔Cyclo(Gly-Ile)〕、環羥基脯胺醯基精胺酸〔Cyclo(Hyp-Arg)〕、環麩胺醯基丙胺酸〔Cyclo(Glu-Ala)〕、環丙胺醯基精胺酸〔Cyclo(Ala-Arg)〕、環甘胺醯基苯丙胺酸〔Cyclo(Gly-Phe)〕、環脯胺醯基精胺酸〔Cyclo(Pro-Arg)〕、環甘胺醯基酪胺酸〔Cyclo(Gly-Tyr)〕、環脯胺醯基脯胺酸〔Cyclo(Pro-Pro)〕、環精胺醯基頤胺酸〔Cyclo(Arg-Val)〕、環麩胺醯基麩胺酸〔Cyclo(Glu-Glu)〕、及環脯胺醯基賴胺酸〔Cyclo(Pro-Lys)〕者。