



(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 202308615 A

(43) 公開日：中華民國 112 (2023) 年 03 月 01 日

(21) 申請案號：111115152

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 04 月 21 日

(51) Int. Cl. : A61K31/4172 (2006.01)

A61P37/04 (2006.01)

A23L33/175 (2016.01)

(30) 優先權：2021/04/26 日本

2021-074323

(71) 申請人：日商三得利控股股份有限公司 (日本) SUNTORY HOLDINGS LIMITED (JP)  
日本

(72) 發明人：勝部諒 KATSUBE, MAKOTO (JP) ; 渡辺齊志 WATANABE, HIROSHI (JP) ; 小澤真梨子 OZAWA, MARIKO (JP)

(74) 代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：2 共 25 頁

(54) 名稱

促進免疫細胞之代謝用之組成物

(57) 摘要

本發明之目的為提供促進免疫細胞之代謝用之組成物、免疫活化用之組成物、促進免疫細胞之代謝之方法及免疫活化方法。

本發明係關於促進免疫細胞之代謝用之組成物，其含有 L-麥角硫因(L-ergothioneine)或其鹽作為有效成分。

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

促進免疫細胞之代謝用之組成物

### 【中文】

本發明之目的為提供促進免疫細胞之代謝用之組成物、免疫活化用之組成物、促進免疫細胞之代謝之方法及免疫活化方法。

本發明係關於促進免疫細胞之代謝用之組成物，其含有L-麥角硫因(L-ergothioneine)或其鹽作為有效成分。

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

# 【發明說明書】

## 【中文發明名稱】

促進免疫細胞之代謝用之組成物

## 【技術領域】

【0001】本發明係關於促進免疫細胞之代謝用之組成物。此外，本發明係關於免疫活化用之組成物。本發明復關於促進免疫細胞之代謝之方法及免疫活化方法等。

## 【先前技術】

【0002】免疫細胞(亦稱為免疫活性細胞)的種類繁多，已知各免疫細胞一面相互作用一面發揮免疫機能(自然免疫及獲得免疫)。例如，白血球通常被認為是屬於與生體防禦有關之免疫活性細胞之單核球(巨噬細胞)、淋巴球、嗜中性球、嗜鹼性球、嗜酸性球5種，此等細胞為以排除從外部侵入體內之細菌/病毒等異物、排除腫瘤細胞/已完成任務之細胞等為職責之源自造血幹細胞之細胞。此外，末梢血液單核細胞(PBMC)不限於淋巴系統、脾臟、肝臟或骨髓，還存在於在體內循環之末梢血液中，由T細胞、B細胞、自然殺手細胞及單核球4種細胞型所構成。

已知隨著年齡增長，此等免疫細胞所引發之免疫機能會降低，作為主要的原因，一般認為負責生產T細胞之胸腺及包含許多淋巴球之脾臟的萎縮係隨著年齡增長比其他臟器更快。

【0003】麥角硫因(ergothioneine)為蕈菇等中所包含之胺基酸，天然存在L體。在專利文獻1中，已記載在經口投予麥角硫因之小鼠中，與未經口投予麥角硫因之小鼠相比較，可看出睪丸周圍脂肪重量降低，血漿中之三酸甘油酯(中性脂肪)量降低。

【0004】此外，在專利文獻2中，已揭示以麥角硫因及選自脂多醣(LPS)、Pam2CSK4、合成三醯基化脂蛋白及咪唑并喹啉化合物中之任一種Toll樣受體配位子作為有效成分之免疫應答活化細胞介素產生促進劑，在沒有TLR配位子之情況，在麥角硫因的濃度為0及10mM之任何試料中，並未檢測出IL-6、IL-12、IL-1 $\beta$ 及IL-10。即，已揭示在未刺激TLR之情況，無論有無麥角硫因，皆未檢測出IL-6、IL-12、IL-1 $\beta$ 及IL-10(請求項1等及段落[0068])。故而，雖然已知以麥角硫因及特定的Toll樣受體配位子作為有效成分之免疫應答活化細胞介素產生促進劑，但並不知麥角硫因單獨所引發之免疫應答活化細胞介素產生促進作用。

【0005】此外，在專利文獻3中，已揭示保護粒線體免於由照射、游離基及反應性氧種所產生之傷害之方法，並已揭示將包含L-麥角硫因之組成物非經口、局部、經黏膜、經由肺或經皮投予至粒線體(請求項1、請求項8等)。但是，針對L-麥角硫因所引發之粒線體機能的活化，則完全沒有揭示，再者，針對促進免疫細胞之代謝，則並未記載亦未暗示。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

**【0006】**

[專利文獻1]日本專利特開2011-102286號公報

[專利文獻2]日本專利第6121597號公報

[專利文獻3]日本專利特表2001-513760號公報

**【發明內容】**

[發明所欲解決之課題]

**【0007】**迄今為止，並不知L-麥角硫因或其鹽具有促進免疫細胞之代謝之作用。

**【0008】**本發明之目的為提供促進免疫細胞之代謝用之組成物。此外，本發明之目的為提供免疫活化用之組成物。此外，本發明之目的為提供促進免疫細胞之代謝之方法及免疫活化方法。

[解決課題之手段]

**【0009】**本發明者等人為了解決上述課題而致力檢討之結果，發現L-麥角硫因具有促進免疫細胞之代謝之作用。

**【0010】**即，雖然並不限定於以下者，但本發明係關於以下促進免疫細胞之代謝用之組成物、免疫活化用之組成物等等。

[1]一種促進免疫細胞之代謝用之組成物，其含有L-麥

角硫因或其鹽作為有效成分。

[2]如上述[1]所記載之組成物，其係藉由活化粒線體機能而促進免疫細胞之代謝。

[3]一種免疫活化用之組成物，其包含如上述[1]或[2]所記載之組成物。

[4]如上述[1]~[3]中任一項所記載之組成物，其係經口用組成物。

[5]如上述[1]~[4]中任一項所記載之組成物，其係飲食品。

[6]如上述[1]~[5]中任一項所記載之組成物，其中，L-麥角硫因或其鹽的含量係成人的每1日攝取量以L-麥角硫因換算為2~50mg。

[7]一種促進免疫細胞之代謝之方法，其係投予L-麥角硫因或其鹽。

[8]一種免疫活化方法，其係投予L-麥角硫因或其鹽。

[9]一種L-麥角硫因或其鹽的使用，其係用於促進免疫細胞之代謝。

[10]一種L-麥角硫因或其鹽的使用，其係用於免疫活化。

#### [發明效果]

**【0011】**根據本發明，可提供促進免疫細胞之代謝用之組成物。此外，根據本發明，可提供免疫活化用之組成物、促進免疫細胞之代謝之方法及免疫活化方法。

**【圖式簡單說明】****【0012】**

[圖1]圖1A為示出麥角硫因對與基礎呼吸有關之氧消耗速度(OCR)之影響之圖表，圖1B為示出麥角硫因對與ATP相關呼吸有關之OCR之影響之圖表，圖1C為示出麥角硫因對與最大呼吸有關之OCR之影響之圖表。

[圖2]圖2為示出麥角硫因對人類PBMC中之經時性氧消耗速度(OCR)之影響之圖表。

**【實施方式】**

**【0013】**本發明之促進免疫細胞之代謝用之組成物含有L-麥角硫因或其鹽作為有效成分。以下有時亦將本發明之促進免疫細胞之代謝用之組成物稱為本發明之第一態樣的組成物。

**【0014】**L-麥角硫因為胺基酸的一種。

作為L-麥角硫因的鹽，只要是藥理學上可容許的鹽或飲食品上可容許的鹽，即無特別限定，可為酸性鹽及鹼性鹽中之任何者。作為酸性鹽，可列舉例如鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽等無機酸鹽；醋酸鹽、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、丙酸鹽等有機酸鹽等。作為鹼性鹽，可列舉例如鈉鹽、鉀鹽等鹼金屬鹽；鈣鹽、鎂鹽等鹼土族金屬鹽等。

**【0015】**L-麥角硫因或其鹽可使用化學合成品，亦可

使用從天然物中進行萃取及精製而得者。L-麥角硫因在屬於側耳科側耳屬的蕈菇之金頂側耳(*Golden/Yellow Oyster mushroom*)(學名：*Pleurotus cornucopiae var. citrinopileatus*)中大量含有。L-麥角硫因亦包含在白鈕扣蘑菇、克里米尼蘑菇、波特貝拉(*Portabella*)蘑菇等雙孢蘑菇(學名：*Agaricus bisporus*)、平菇(*Grey Oyster Mushroom*)(學名：*Pleurotus ostreatus*)、香菇(學名：*Lentinula edodes*)、舞茸(學名：*Grifola Frondosa*)、靈芝(學名：*Ganoderma lucidum*)、猴頭菇(學名：*Hericium erinaceus*)、柳松茸(學名：*Agrocybe aegerita*)、杏茸(學名：*Cantharellus cibarius*)、牛肝菌(學名：*Boletus edulis*)、羊肚菌(學名：*Morchella esculenta*)等蕈菇中。在從天然物中獲得L-麥角硫因之情況，較佳係從金頂側耳中進行萃取等。L-麥角硫因或其鹽亦可藉由微生物發酵予以製造。亦可使用藉由微生物發酵所製作出之包含L-麥角硫因或其鹽之提取物或由此所精製而得之物。從天然物等之萃取及精製可藉由公知的方法予以實施。L-麥角硫因或其鹽亦可加以單離。

【0016】L-麥角硫因或其鹽為包含在天然物或飲食品中且有食用經驗之化合物。因此，從安全性之觀點而言，一般認為L-麥角硫因或其鹽在例如長期攝取上問題亦較少。

【0017】如後述實施例所示，若添加L-麥角硫因，則與未添加之情況相比較，末梢血液單核細胞(PBMC)的氧消耗速度(OCR)增加，此外，粒線體之代謝顯著地增加。

粒線體為存在於所有的有機體中之細胞內小器官，其以三磷酸腺苷(ATP)的形式生成能量，利用進行還原而成為水之氧。末梢血液單核細胞(PBMC)的粒線體之代謝的增加係由粒線體的基礎呼吸、最大呼吸的增加、粒線體的ATP產生量的增加等來加以顯示。粒線體的基礎呼吸、最大呼吸的增加及ATP產生量的增加，即粒線體機能的活化所引發之能量產生的增加，可將此等作為促進免疫細胞之代謝之指標。

故而，L-麥角硫因可使用作為用於促進免疫細胞之代謝之有效成分。另外，細胞的氧消耗速度(OCR)、粒線體的基礎呼吸、最大呼吸及ATP產生量可藉由公知的方法予以測定，例如，如後述實施例所示，可使用XFe96通量分析儀(Agilent Technologies公司製)予以測定。

**【0018】**本發明之組成物較佳係藉由活化免疫細胞中之粒線體機能而促進免疫細胞之代謝。如上述，若使用L-麥角硫因，則與未使用之情況相比較，末梢血液單核細胞(PBMC)的粒線體的基礎呼吸、ATP產生、最大呼吸顯著地增加，粒線體之代謝顯著地增加，因而粒線體機能受到活化。在一態樣中，本發明之組成物可使用於藉由活化粒線體機能而促進免疫細胞之代謝。

**【0019】**在本發明中，免疫細胞較佳為選自T細胞、B細胞、自然殺手細胞及單核球中之至少一種。此乃由於末梢血液單核細胞(PBMC)不限於淋巴系統、脾臟、肝臟或骨髓，還存在於在體內循環之末梢血液中，由T細胞、

B細胞、自然殺手細胞及單核球4種細胞型所構成。本發明之組成物較佳係藉由活化末梢血液單核細胞(PBMC)中之粒線體機能而促進選自T細胞、B細胞、自然殺手細胞及單核球中之至少1種免疫細胞之代謝。

**【0020】** L-麥角硫因或其鹽具有促進免疫細胞之代謝之作用及活化免疫細胞中之粒線體機能之作用，因而具有免疫活化作用。L-麥角硫因或其鹽可使用作為用於免疫活化之有效成分。在一態樣中，促進免疫細胞之代謝用之組成物可使用於例如免疫活化。

故而，本發明之第一態樣的組成物可使用於免疫活化用之組成物。包含本發明之第一態樣的組成物之免疫活化用之組成物亦為本發明之一。

以下，亦將免疫活化用之組成物稱為本發明之第二態樣的組成物。

**【0021】** 本發明之第一態樣的組成物及第二態樣的組成物具有免疫活化作用，可使用於預防或改善由免疫機能的降低所引起之狀態或疾患。

狀態或疾患的預防含括防止發病、延遲發病、降低發病率、減輕發病的風險等。狀態或疾患的改善含括使對象從狀態或疾患中恢復、減輕狀態或疾患的症狀、使狀態或疾患的症狀好轉、延遲狀態或疾患的進展、加以防止等。

**【0022】** 作為由免疫機能的降低所引起之狀態或疾患，可列舉病毒、細菌等微生物所引發之感染症，例如經口感染所引發之霍亂弧菌、毒素原性大腸菌、赤痢菌、沙

門氏桿菌、病毒等的感染性腸炎，或呼吸道感染所引發之流行性感冒、感冒症候群，或口腔內感染所引發之口內炎、牙周疾患等，此外，各種惡性腫瘤，例如在消化管或呼吸器官黏膜、肝/腎等實質臟器中所產生之上皮性惡性腫瘤，或在運動器官或軟部組織等中所產生之非上皮性惡性腫瘤等。此外，關於感染症，亦包含例如源自於如疱疹病毒般在過去感染並潛伏於對象內部之病毒等之症狀。

本發明之組成物較佳係使用於預防或改善選自上述症狀或疾患中之至少1種。

**【0023】** 以下，在本說明書中，有時將本發明之促進免疫細胞之代謝用之組成物及免疫活化用之組成物僅總稱並記載為本發明之組成物。

**【0024】** 本發明之組成物可應用於治療性用途(醫療用途)或非治療性用途(非醫療用途)中之任何者。所謂非治療性，係不包含醫療行為，即人類的手術、治療或診斷之概念。

作為一例，本發明之組成物可以劑的形態提供，但並不限定於本形態。可將該劑依原樣製成組成物，或者，亦可以包含該劑之組成物之形式提供。在一態樣中，本發明之促進免疫細胞之代謝用之組成物亦可稱為免疫細胞之代謝促進劑。此外，在一態樣中，本發明之免疫活化用之組成物亦可稱為免疫活化劑。

從充分地獲得本發明的效果之觀點而言，本發明之組成物較佳為經口用組成物。作為經口用組成物，可列舉飲

食品、經口用醫藥品、醫藥部外品、飼料，較佳為飲食品或經口用醫藥品，更佳為飲食品。

【0025】本發明之組成物在無損本發明的效果之前提下，除了L-麥角硫因或其鹽以外，尚可含有任意的添加劑、任意的成分。此等添加劑及成分可因應組成物的形態等而選擇，可使用一般能夠使用於飲食品、醫藥品、醫藥部外品、飼料等者。惟，本發明之組成物較佳係不包含Toll樣受體配位子。在將本發明之組成物製成飲食品、醫藥品、醫藥部外品、飼料等之情況，其製造方法並無特別限定，可藉由一般的方法予以製造。

【0026】例如，在將本發明之組成物製成飲食品之情況，可在L-麥角硫因或其鹽中摻合能夠使用於飲食品之成分(例如食品素材、視需要使用之食品添加物等)，製成多種飲食品。飲食品並無特別限定，可列舉例如一般的飲食品、健康食品、健康飲料、機能性標示食品、特定保健用食品、健康輔助食品、病者用飲食品等。上述健康食品、機能性標示食品、特定保健用食品、健康輔助食品等可製成例如細粒劑、錠劑、顆粒劑、散劑、膠囊劑、嚼錠劑、糖漿劑、液劑、流質食物等各種製劑形態。

【0027】在將本發明之組成物製成醫藥品或醫藥部外品之情況，可例如在L-麥角硫因或其鹽中摻合藥理學上可容許的載體、視需要添加之添加劑等，製成各種劑型的醫藥品或醫藥部外品。該種載體、添加劑等只要是能夠使用於醫藥品或醫藥部外品且藥理學上可容許者即可，可列舉

例如賦形劑、黏合劑、崩解劑、潤滑劑、抗氧化劑、著色劑等中之1種或2種以上。作為醫藥品或醫藥部外品的投予形態，可列舉經口或非經口投予的形態，從更充分地獲得本發明的效果之觀點而言，較佳為經口投予的形態。在將本發明之組成物製成醫藥品或醫藥部外品之情況，較佳係製成經口用醫藥品或醫藥部外品。作為用於經口投予之劑型，可列舉液劑、錠劑、散劑、細粒劑、顆粒劑、糖衣錠、膠囊劑、懸浮液、乳劑、嚼錠劑等。作為用於非經口投予之劑型，可列舉注射劑、點滴劑等。醫藥品及醫藥部外品亦可用於非人類動物。

【0028】在將本發明之組成物製成飼料之情況，只要將L-麥角硫因或其鹽摻合至飼料中即可。在飼料中，亦包含飼料添加劑。作為飼料，可列舉例如用於牛、豬、雞、羊、馬等之家畜用飼料；用於兔、大鼠、小鼠等之小動物用飼料；用於犬、貓、小鳥等之寵物食品等。

【0029】本發明之組成物中所包含之L-麥角硫因或其鹽的含量並無特別限定，可因應其形態等而設定。

本發明之組成物中之L-麥角硫因或其鹽的含量係例如以L-麥角硫因換算較佳為0.0001重量%以上，更佳為0.001重量%以上，此外，較佳為90重量%以下，更佳為50重量%以下。在一態樣中，L-麥角硫因或其鹽的含量在組成物中以L-麥角硫因換算較佳為0.0001~90重量%，更佳為0.001~50重量%。在一態樣中，在將本發明之組成物製成飲食品、醫藥品、醫藥部外品、飼料等之情況，較佳係將

L-麥角硫因或其鹽的含量設為上述範圍。

L-麥角硫因換算的量或與其類似的表達方式，在L-麥角硫因之情況，係意味其量，在L-麥角硫因的鹽之情況，係意味該鹽的莫耳數乘以L-麥角硫因的分子量所獲得之值。

**【0030】**本發明之組成物可以因應其形態之適當的方法攝取或投予。從更充分地獲得本發明的效果之觀點而言，本發明之組成物較佳係經口攝取(經口投予)。本發明之組成物的攝取量(亦可稱為投予量)並無特別限定，只要是可獲得促進免疫細胞之代謝之效果之量即可，只要是可獲得活化免疫機能之效果之量即可，只要因應投予形態、投予方法、對象的體重等而適宜設定即可。

**【0031】**在一態樣中，在以人類(成人)為對象經口攝取或投予本發明之組成物之情況，L-麥角硫因或其鹽的攝取量係每1日以L-麥角硫因換算較佳為2mg以上，更佳為5mg以上，再佳為10mg以上，此外，較佳為50mg以下，更佳為25mg以下，再佳為20mg以下。在一態樣中，在以人類(成人)為對象經口攝取或投予之情況，L-麥角硫因或其鹽的攝取量係以L-麥角硫因換算每1日較佳為2~50mg，更佳為5~25mg，再佳為5~20mg，特佳為10~20mg。較佳係1日1次以上，例如1日1次或分成數次(例如2~3次)攝取或投予上述量。在本發明之一態樣中，本發明之組成物可為用於使人類每60kg體重每1日攝取或對其投予上述量的L-麥角硫因或其鹽之經口用組成物。

在一態樣中，在將本發明之組成物非經口投予至人類(成人)之情況，L-麥角硫因或其鹽的投予量係每1日以L-麥角硫因換算，例如較佳為2~50mg，更佳為5~25mg，再佳為5~20mg，特佳為10~20mg。

在一態樣中，在人類(成人)之情況，較佳係每1日每60kg體重攝取或投予上述量的L-麥角硫因或其鹽。

**【0032】** 在一態樣中，就本發明之組成物而言，L-麥角硫因或其鹽的含量係成人的每1日攝取量以L-麥角硫因換算較佳為2~50mg。就本發明之組成物而言，L-麥角硫因或其鹽的含量係成人的每1日攝取量以L-麥角硫因換算更佳為5~25mg，再佳為5~20mg，特佳為10~20mg。

**【0033】** 可期待藉由持續地攝取或投予L-麥角硫因或其鹽而發揮更優異的促進免疫細胞之代謝之效果。此外，可期待藉由持續地攝取或投予L-麥角硫因或其鹽而發揮更優異的免疫活化效果。

從而，在較佳態樣中，本發明之組成物係持續攝取或投予。在本發明之一實施態樣中，本發明之組成物較佳係持續攝取或投予較佳為1週以上，更佳為2週以上。

**【0034】** 攝取或投予本發明之組成物之對象(亦可稱為投予對象)並無特別限定。對象較佳為人類或非人類哺乳動物，更佳為人類。

作為攝取或投予本發明之組成物之對象，可列舉需要或希望促進免疫細胞之代謝之對象、需要或希望免疫活化之對象。在一態樣中，作為投予對象，可列舉具有由免疫

機能的降低所引起之狀態或疾患之對象。在一態樣中，本發明之組成物的投予對象可為健常者。此外，本發明之組成物的投予對象亦可為隨著年齡增長，免疫細胞所引發之免疫機能降低之健常者。

**【0035】** 在本發明之組成物中，亦可附有藉由促進免疫細胞之代謝所發揮之機能、藉由活化免疫機能所發揮之機能的標示。在本發明之組成物中，亦可附有例如「促進免疫細胞之代謝」、「活化粒線體機能」、「免疫活化」等中之1種或2種以上機能的標示。

在本發明之一態樣中，本發明之組成物較佳為附有上述標示之飲食品。此外，上述標示亦可為用於獲得上述機能之內容的標示。上述標示可附於組成物本身，亦可附於組成物的容器或包裝。

**【0036】** 本發明亦包括以下方法及使用。

一種促進免疫細胞之代謝之方法，其係攝取或投予L-麥角硫因或其鹽。

一種藉由活化粒線體機能而促進免疫細胞之代謝之方法，其係攝取或投予L-麥角硫因或其鹽。

一種免疫活化方法，其係攝取或投予L-麥角硫因或其鹽。

一種L-麥角硫因或其鹽的使用，其係用於促進免疫細胞之代謝。

一種L-麥角硫因或其鹽的使用，其係用於藉由活化粒線體機能而促進免疫細胞之代謝。

一種L-麥角硫因或其鹽的使用，其係用於免疫活化。

若使對象攝取或對其投予L-麥角硫因或其鹽，則可促進免疫細胞之代謝，此外，可藉由活化粒線體機能之效果而促進免疫細胞之代謝，可獲得免疫活化效果。在一態樣中，促進免疫細胞之代謝之方法可使用於例如免疫活化。較佳係經口攝取或投予L-麥角硫因或其鹽。

上述方法可為治療性方法，亦可為非治療性方法。上述使用可為治療性使用，亦可為非治療性使用。

**【0037】** 在上述方法及使用中，L-麥角硫因或其鹽、其較佳態樣等係與上述之本發明之組成物相同。在上述方法及使用中，較佳係1日1次以上，例如1日1次~數次(例如2~3次)使對象攝取或對其投予L-麥角硫因或其鹽。上述使用較佳為在人類或非人類哺乳動物中之使用，更佳為在人類中之使用。在一態樣中，L-麥角硫因或其鹽可藉由促進免疫細胞之代謝，此外，藉由活化粒線體機能而促進免疫細胞之代謝，而使用於獲得免疫活化效果。

**【0038】** 在上述方法及使用中，只要使用可獲得促進免疫細胞之代謝之效果之量(亦可稱為有效量)的L-麥角硫因或其鹽即可。

此外，在上述方法及使用中，只要使用可獲得活化粒線體機能之效果之量(亦可稱為有效量)的L-麥角硫因或其鹽即可。

此外，在上述方法及使用中，只要使用可獲得免疫活化效果之量(亦可稱為有效量)的L-麥角硫因或其鹽即可。

L-麥角硫因或其鹽的較佳投予量或投予對象等係與上述之本發明之組成物相同。L-麥角硫因或其鹽可依原樣進行攝取或投予，亦可以包含該等之組成物之形式進行攝取或投予。例如，亦可攝取或投予本發明之組成物。

**【0039】** L-麥角硫因或其鹽可使用於製造使用於促進免疫細胞之代謝之飲食品、醫藥品、醫藥部外品、飼料等。在一態樣中，本發明亦包括L-麥角硫因或其鹽的使用，其係用於製造促進免疫細胞之代謝用之組成物。

本發明亦包括L-麥角硫因或其鹽，其係使用於促進免疫細胞之代謝。

此外，L-麥角硫因或其鹽可使用於製造使用於活化粒線體機能之飲食品、醫藥品、醫藥部外品、飼料等。在一態樣中，本發明亦包括L-麥角硫因或其鹽的使用，其係用於製造活化粒線體機能用之組成物。

本發明亦包括L-麥角硫因或其鹽，其係使用於活化粒線體機能。

此外，L-麥角硫因或其鹽可使用於製造使用於免疫活化之飲食品、醫藥品、醫藥部外品、飼料等。在一態樣中，本發明亦包括L-麥角硫因或其鹽的使用，其係用於製造免疫活化用之組成物。

本發明亦包括L-麥角硫因或其鹽，其係使用於免疫活化。

[實施例]

【0040】以下，藉由實施例進一步詳細地說明本發明，但並非以此限定本發明的範圍。

【0041】

<實施例 1>

分析本發明之化合物(L-麥角硫因)對粒線體機能之效果。在下述條件下將麥角硫因添加至人類末梢血液單核細胞(PBMC)，使用XFe96通量分析儀(Agilent Technologies公司製)即時測定細胞外氧水平及pH值。XFe技術係使用固體狀態感測器，同時測定氧消耗速度(OCR)及細胞外酸化率(ECAR)兩者，而同時求出對氧化性磷酸化(OXPHOS)及醱解之效果。將所獲得之關於氧消耗速度(OCR)之結果示於圖2。接著，將細胞依次暴露於粒線體機能的多種阻礙劑，並評估細胞代謝。

【0042】

(對人類PBMC添加麥角硫因之條件)

人類PBMC係保持於XF檢驗培養基(XF RPMI1640培養基)中。此時，以L-麥角硫因成為終濃度0、10、30、100 $\mu$ M之方式進行調製。將30,000個/50 $\mu$ L/孔的細胞接種於經PDL塗覆之XF 96孔細胞培養盤中，以200g進行1分鐘離心分離而使細胞黏附。於37 $^{\circ}$ C、CO<sub>2</sub>不存在下培養20分鐘後，安靜地添加130 $\mu$ L的XF檢驗培養基，進一步於37 $^{\circ}$ C、CO<sub>2</sub>不存在下培養40分鐘。針對所獲得之經添加麥角硫因之人類PBMC，施行下述粒線體壓力試驗。

【0043】

### <粒線體壓力試驗>

在實驗中，係使用 XF Mito Stress Kit(Agilent Technologies公司製)。對於所獲得之經添加麥角硫因之人類 PBMC，藉由將下述(1)~(3)的化合物依次加至細胞中並測定 OCR，而算出屬於粒線體機能評估中之主要的指標之基礎呼吸、ATP產生、最大呼吸等參數。將所獲得之結果示於圖 1A(基礎呼吸)、圖 1B(ATP產生)及圖 1C(最大呼吸)。藉此，可幫助理解粒線體代謝可考慮的機制。

化合物：

(1)1 $\mu$ M寡黴素(oligomycin)，

(2)1 $\mu$ M FCCP(羰基腈化對三氟甲氧基苯基脲)，以及

(3)0.5 $\mu$ M魚藤酮(rotenone)及抗黴素 A(antimycin A)

藉由依次加入(1)~(3)的化合物並測定 OCR，便可依次評估粒線體的基礎呼吸、ATP產生、最大呼吸。

【0044】另外，在圖 1A~圖 1C中，所獲得之值係以平均值 $\pm$ 標準誤差來表示。顯著差異檢定為使用 Excel 的分析工具，藉由 Dunnett 檢定(經由假設等分散之多重比較之檢定，p 值)施行而得之相對於麥角硫因的終濃度 0 $\mu$ M 之檢定結果(\*：p<0.05，\*\*：p<0.01)。

【0045】寡黴素為 ATP 合酶的公知的阻礙劑，會妨礙 ATP 的生成。藉由寡黴素處理，便可提供與 ATP 產生及 ATP 代謝更新相關之氧消耗量的測定值。若加入寡黴素，則在通常條件下會呈 OCR 降低之結果，殘留的 OCR 與自然的質子漏出相關。

【0046】 FCCP 為質子載體 (protonophore)，其係從 ATP 產生而言公知的耗氧解耦合劑。藉由 FCCP 處理，便允許所能夠達成之最大的電子傳遞及氧消耗速度，可提供預備容量的測定值。

【0047】 魚藤酮及抗黴素 A 分別為電子傳遞鏈的複合體 I 及 III 的公知的阻礙劑。藉由經由此等成分之處理，電子傳遞便完全受到阻礙，剩餘的氧消耗係由需要氧之酵素所引發之非粒線體活動所造成。

【0048】 圖 1A 為示出麥角硫因對與基礎呼吸有關之 OCR 之影響之圖表，在以麥角硫因的終濃度為  $10\mu\text{M}$ 、 $30\mu\text{M}$ 、 $100\mu\text{M}$  進行添加而得之人類 PBMC 中，可確認到粒線體的基礎呼吸顯著地增加。

【0049】 圖 1B 為示出麥角硫因對與 ATP 相關呼吸有關之 OCR 之影響之圖表，在以麥角硫因的終濃度為  $10\mu\text{M}$ 、 $30\mu\text{M}$ 、 $100\mu\text{M}$  進行添加而得之人類 PBMC 中，可確認到粒線體的 ATP 產生顯著地增加。

【0050】 圖 1C 為示出麥角硫因對與最大呼吸有關之 OCR 之影響之圖表，在以麥角硫因的終濃度為  $10\mu\text{M}$ 、 $30\mu\text{M}$ 、 $100\mu\text{M}$  進行添加而得之人類 PBMC 中，可確認到粒線體的最大呼吸顯著地增加。

【0051】 圖 2 為示出麥角硫因對人類 PBMC 中之經時性氧消耗速度 (OCR) 之影響之圖表，在以麥角硫因的終濃度為  $10\mu\text{M}$ 、 $30\mu\text{M}$ 、 $100\mu\text{M}$  進行添加而得之人類 PBMC 中，可確認到粒線體的氧消耗速度增加。

【0052】以上，由圖1A~圖1C的結果，藉由添加L-麥角硫因，便可確認到人類PBMC中之粒線體的基礎呼吸、ATP產生、最大呼吸顯著地增加，可知粒線體機能受到活化，屬於免疫細胞之人類PBMC之代謝受到促進。此外，由圖2的結果，藉由對人類PBMC添加L-麥角硫因，便確認到屬於免疫細胞之人類PBMC的氧消耗速度(OCR)提升，免疫細胞之代謝受到促進。

## 【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種促進免疫細胞之代謝用之組成物，其含有L-麥角硫因(L-ergothioneine)或其鹽作為有效成分。

【請求項2】如請求項1之組成物，其係藉由活化粒線體機能而促進免疫細胞之代謝。

【請求項3】一種免疫活化用之組成物，其包含如請求項1或2之組成物。

【請求項4】如請求項1至3中任一項之組成物，其係經口用組成物。

【請求項5】如請求項1至4中任一項之組成物，其係飲食品。

【請求項6】如請求項1至5中任一項之組成物，其中，L-麥角硫因或其鹽的含量係成人的每1日攝取量以L-麥角硫因換算為2~50mg。

【請求項7】一種促進免疫細胞之代謝之方法，其係投予L-麥角硫因或其鹽。

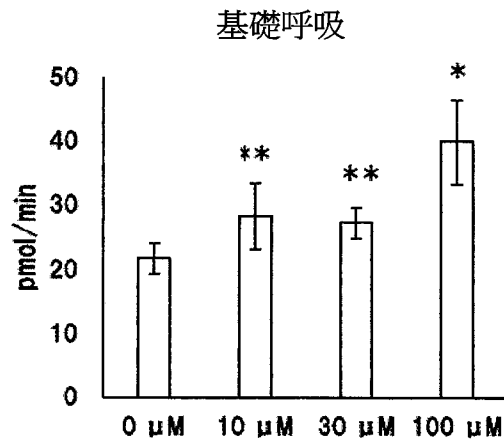
【請求項8】一種免疫活化方法，其係投予L-麥角硫因或其鹽。

【請求項9】一種L-麥角硫因或其鹽的使用，其係用於促進免疫細胞之代謝。

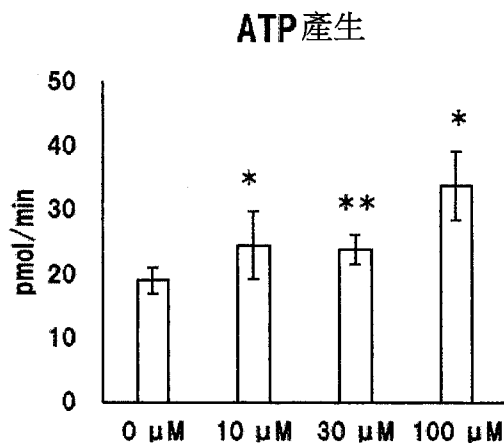
【請求項10】一種L-麥角硫因或其鹽的使用，其係用於免疫活化。

## 【發明圖式】

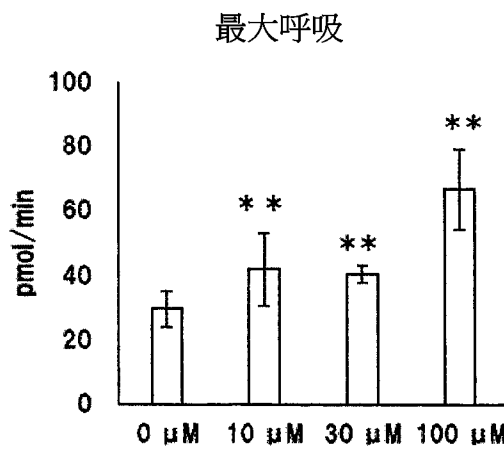
A



B

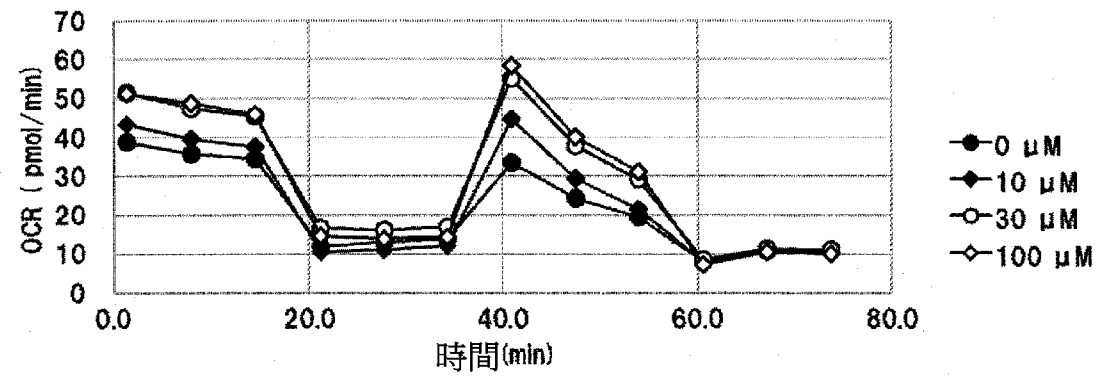


C



【圖 1】

麥角硫因對PBMC之效果



【圖 2】