



(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 201039754 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：099110445

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 04 月 02 日

(51)Int. Cl. : A23C21/00 (2006.01) A23L1/305 (2006.01)

(30)優先權：2009/04/03 歐洲專利局 09157244.6

(71)申請人：耐斯泰克公司 (瑞士) NESTEC S. A. (CH)

瑞士

(72)發明人：亞裴齊安 奧利維耶 奇渥克 APRIKIAN, OLIVIER KEVORK (FR)；布蘭雀 佛羅倫斯 BLANCHER, FLORENCE (FR)；麥司 凱薩琳 MACE, CATHERINE (FR)；夏哈里里 葉沙曼 SHAHKHALILI, YASSAMAN (IR)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：9 項 圖式數：5 共 30 頁

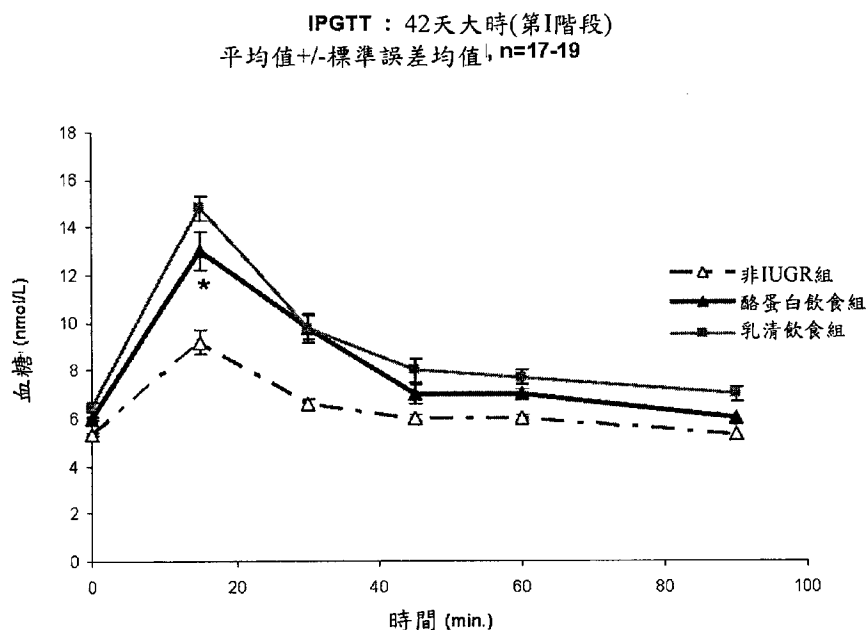
(54)名稱

健康追趕生長之促進改善

IMPROVEMENT IN PROMOTION OF HEALTHY CATCH-UP GROWTH

(57)摘要

本發明係關於一種以包含牛酪蛋白之蛋白質源於製備營養組合物之用途，該組合物係用於在生長受限或體重減輕期之後追趕生長或恢復體重期間或之後投與至嬰兒、幼兒或成人，以改善嬰兒、幼兒或成人之早期生長及/或降低以後生命中發展出胰島素抗性及/或 2 型糖尿病之風險。



*：對於 IUGR 酪蛋白與 IUGR 乳清組間之 2 小時葡萄糖 AUC 而言， $p \leq 0.05$ (t-測試)



(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 201039754 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：099110445

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 04 月 02 日

(51)Int. Cl. : A23C21/00 (2006.01) A23L1/305 (2006.01)

(30)優先權：2009/04/03 歐洲專利局 09157244.6

(71)申請人：耐斯泰克公司 (瑞士) NESTEC S. A. (CH)

瑞士

(72)發明人：亞裴齊安 奧利維耶 奇渥克 APRIKIAN, OLIVIER KEVORK (FR)；布蘭雀 佛羅倫斯 BLANCHER, FLORENCE (FR)；麥司 凱薩琳 MACE, CATHERINE (FR)；夏哈里里 葉沙曼 SHAHKHALILI, YASSAMAN (IR)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：9 項 圖式數：5 共 30 頁

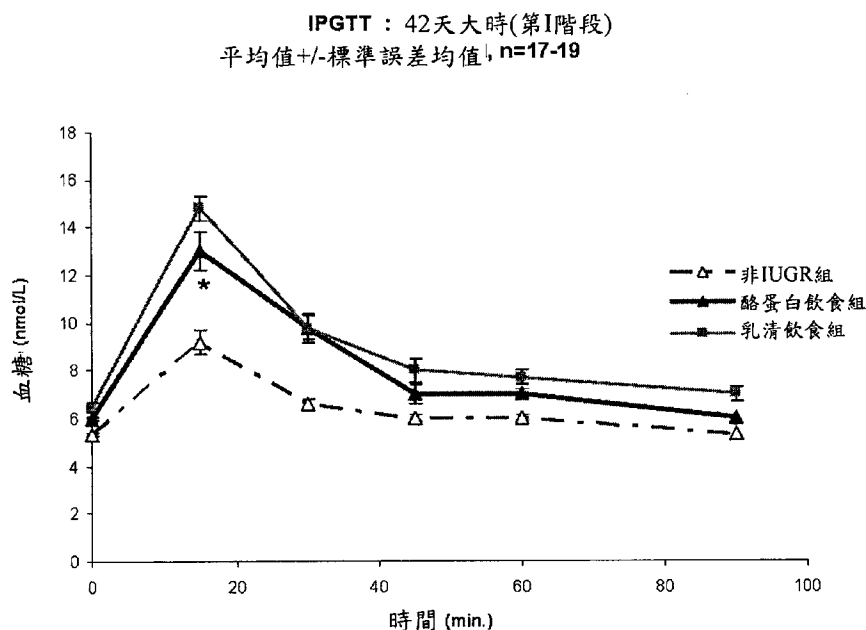
(54)名稱

健康追趕生長之促進改善

IMPROVEMENT IN PROMOTION OF HEALTHY CATCH-UP GROWTH

(57)摘要

本發明係關於一種以包含牛酪蛋白之蛋白質源於製備營養組合物之用途，該組合物係用於在生長受限或體重減輕期之後追趕生長或恢復體重期間或之後投與至嬰兒、幼兒或成人，以改善嬰兒、幼兒或成人之早期生長及/或降低以後生命中發展出胰島素抗性及/或 2 型糖尿病之風險。



*：對於 IUGR 酪蛋白與 IUGR 乳清組間之 2 小時葡萄糖 AUC 而言， $p \leq 0.05$ (t-測試)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於某些蛋白質之用途，其係用於改善健康生長及降低由於嬰兒及兒童之追趕生長及成人之體重恢復時失控(不健康)而發展出胰島素抗性之風險。

【先前技術】

多年來，已認識到無論由於身體疾病或受傷或心理創傷而遭受壓力之年幼哺乳動物的生長模式經常中斷。如果年幼哺乳動物迅速恢復並可獲得充足的營養，則可彌補原本應在壓力期間進行之生長，且此生長突增係稱為「追趕生長」。然而，此並不一定發生。例如，該年幼哺乳動物可能在疾病或創傷期間及之後立即患有厭食症，且因此食物攝入量可能受到限制。在嚴重的情況下，該動物可能永遠無法達到若在未遭受壓力時應達到之體型。

可在包括人類之年幼哺乳動物中，自嬰兒期至其生命中仍在生長之時期觀察到此現象。此在早產年幼哺乳動物及彼等無論何種原因在出生前無法達到正常生長模式者之情況下可尤為明顯。在人類嬰兒之情況下，可將該等個體描述為遭受子宮內生長受限(「IUGR」)。

雖然希望確保彌補身體或精神壓力期間減少之生長，但降低後來由於不健康之追趕生長而發展出代謝疾病之風險同樣重要。雖然不受理論限制，但亦咸信追趕生長不應過度，因為有跡象顯示，極快速及/或極廣泛的追趕生長(尤其係在嬰兒期)可能與未來的肥胖症風險相關。亦重要的

是，追趕生長不應伴隨過量脂肪沉積及高胰島素血症，因為追趕生長之此等特徵可能與未來的肥胖症及糖尿病風險相關。

事實上，日益增加的證據顯示：彼等具有低出生體重或在嬰兒及兒童期間發育遲緩，但隨後顯示追趕生長之個體在以後的生命中對中央型肥胖症、2型糖尿病及心血管疾病具有較高的易感性(Cianfarani S、Germani D、Branca F：Low birth weight and adult insulin resistance: the 「catch-up growth」 hypothesis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 81:F71-3 (1999); Levy-Marchal C、Jaquet D、Czernichow P: Long-term metabolic consequences of being born small for gestational age. Semin Neonatol 9:67至74 (2002))。最近，已顯示追趕生長階段可能對應於伴隨有體脂肪恢復速度不成比例地高於瘦組織之高胰島素血症之狀況(Dulloo AG. Regulation of fat storage via suppressed thermogenesis: a thrifty phenotype that predisposes individuals with catch-up growth to insulin resistance and obesity. Hormone Research 65, Suppl 3: 90-7 (2006))。

胰島素抗性係在身體無法對胰腺所產生胰島素的作用做出適當反應時發生。其最常出現於成人中，但亦越來越常出現在青少年及幼兒中。身體試圖自胰腺分泌更多胰島素來克服此抗性。當胰腺無法維持此增加的胰島素分泌時，則開始發展出2型或非胰島素依賴型糖尿病。

體脂肪相對於瘦質量之比例失調的恢復速度亦發生於處

在體重減輕(由於疾病、飲食等)後的「體重恢復」階段的成人中。

因此，明顯需要一種特別設計之干預法，以解決經歷追趕生長期之嬰兒及幼兒的營養需求，同時降低其在以後的生命中發展出胰島素抗性或2型糖尿病或肥胖症之風險。

類似地，需要一種特別設計之干預法，以解決經歷體重恢復之年幼或成人個體之營養需求，同時降低其在以後的生命中發展出胰島素抗性或2型糖尿病或肥胖症之風險。

【發明內容】

利用半飢餓-再餵食及子宮內生長受限(「IUGR」)之大鼠模式，本發明者已驚人地發現，藉由在追趕生長或體重恢復期間或之後投餵特定類型之蛋白質可改善葡萄糖不耐症及高胰島素血症，其經常成為加速或追趕生長時期的特徵且與以後生命中對發展胰島素抗性及最終2型糖尿病的易感性提高相關。該特定蛋白質亦改善快速的早期生長階段之健康生長。

因此，本發明提供一種包含牛酪蛋白之蛋白質源於製備營養組合物之用途，該組合物係用於在追趕生長期間或之後投與至經歷生長受限期後的追趕生長期之嬰兒或幼兒，以降低該嬰兒或幼兒在以後的生命中發展胰島素抗性或2型糖尿病之風險及/或促進嬰兒或幼兒之健康生長。

本發明延伸至一種使經歷生長受限期後的追趕生長期且因此有在以後生命中發展胰島素抗性或2型糖尿病之風險的嬰兒或幼兒在以後生命中發展胰島素抗性或2型糖尿病

之可能性降低之方法，其包括在追趕生長期間或之後對處於風險中之嬰兒或幼兒投餵包括含牛酪蛋白之蛋白質源的營養組合物。

本發明亦提供一種基於牛蛋白之營養溶液，以降低成人在體重減輕後之體重恢復期間或之後發展後來糖尿病之風險。

較佳地，該蛋白質源之至少30重量%係牛酪蛋白。更佳地，牛酪蛋白提供40%至100%的蛋白質源。

追趕生長期可發生於自出生至身體疾病或受傷或心理創傷(在此期間或因此生長已受限)後達到完全身材的年齡之個體生命中之任何時間。早產或據信在出生時已遭受子宮內生長遲緩(無論參照人類40周的正常妊娠期是否發生早產)的嬰兒似乎尤其容易在出生後立即快速生長，並處於該生長的高風險中，其包括過高的脂肪沉積速度及高胰島素血症。本發明在該等嬰兒之護理及營養中具有特殊效用。此外，本發明對於處在體重恢復期間或之後的成人或青年亦具有效用。

【實施方式】

在此說明書中，下列表述具有如下指定之定義：

「追趕生長期」意指生長速度比參照闡述於 Acta Paediatrica，第95卷，2006年4月，Supplement 450「WHO Child Growth Standards」中之已公開資料(就嬰兒而言，其包括經母乳餵養之嬰兒的生長速度)所預期之相同年齡的健康嬰兒或幼兒之生長速度更快；

「生長受限期」意指生長速度比參照闡述於 Acta Paediatrica，第95卷，2006年4月，Supplement 450「WHO Child Growth Standards」中之已公開資料(就嬰兒而言，其包括經母乳餵養之嬰兒的生長速度)所預期之相同年齡的健康嬰兒或幼兒之生長速度更慢；

「嬰兒」意指年齡小於12個月之兒童；

「子宮內生長受限」或IUGR意指考慮到孕齡及個體生長潛力之個體子宮內之任何生長限制。

「蛋白質含量」意指包括游離胺基酸(如果存在)之蛋白質物質的總含量；

「幼兒」意指年齡在1歲與12歲之間的兒童。

術語「不健康或失控之追趕生長」係關於體脂肪之過度追趕及過度的高胰島素血症，其可在追趕生長與對後來的肥胖症及/或2型糖尿病之易感性之間的相關性中構成重要機制。相反地，「健康之追趕生長」係不會引起有害作用或降低有害作用之風險之控制生長。

除非另外說明，否則所有百分比及比例係以重量計。

當在粉末狀產品中以每公升之特定千卡數量表示營養組合物之能量密度時，其係針對在根據該產品所提供之說明復水後之產品。

該營養組合物較佳係適於嬰兒及幼兒食用。該組合物可係完全營養配方食品，如嬰兒配方食品、較大嬰兒配方食品或成長奶品。或者，對於嬰兒及幼兒目標群體中之年齡較大者而言，該組合物可係(例如)果汁飲料或其他經冷藏

或耐儲存的飲料或湯汁、或嬰兒食品。

現將藉由實例描述根據本發明使用之嬰兒配方食品之一般組成。

該配方食品含有包含牛酪蛋白之蛋白質源。較佳地，該蛋白質源之至少30重量%為酪蛋白，更佳為至少40重量%。該蛋白質源之其餘物質可係任何適於嬰兒食用之蛋白質，其限制條件為可滿足對必需胺基酸含量之最低需求。因此，可使用基於牛酪蛋白及乳清蛋白之混合物的蛋白質源。如果欲使用乳清蛋白，則其等可係酸乳清或甜乳清或其混合物，且可包括呈任何所需比例之 α -乳白蛋白及 β -乳球蛋白。該酪蛋白：乳清之比例可在70：30至30：70之範圍內。如果必需滿足對必需胺基酸含量之最低需求時，該蛋白質源可另外補充游離胺基酸。此等需求係公開於(例如)EC指令2006/141/EC中。

如上所述，該蛋白質源可係酪蛋白及乳清蛋白之混合物。該乳清蛋白可係乳清蛋白單離物、酸乳清、甜乳清或已自其中移除酪蛋白糖巨肽之甜乳清(改質甜乳清)。然而，該乳清蛋白較佳係改質甜乳清。甜乳清係一種容易獲得的乳酪製造副產物，且經常用於製造基於牛奶之營養組合物。但甜乳清包括不期望存在之高蘇胺酸含量且缺乏色胺酸之組分，其稱為酪蛋白糖巨肽(CGMP)。自甜乳清中移除CGMP可產生接近人乳之蘇胺酸含量的蛋白質。自甜乳清中移除CGMP之方法係描述於EP 880902中。

如果在60%乳清及40%酪蛋白之混合物中使用改質甜乳

清作為乳清蛋白，則該蛋白質源可補充游離色胺酸、異白胺酸、組胺酸及苯丙胺酸，其含量為至多0.34%的色胺酸、0.92%的異白胺酸、0.19%的組胺酸及2.2%的苯丙胺酸(其分別以蛋白質總含量之重量%計)。如果在60%乳清及40%酪蛋白之混合物中使用完整甜乳清作為乳清蛋白，則該蛋白質源可補充游離色胺酸、白胺酸、組胺酸及苯丙胺酸，其含量為至多0.5%的色胺酸、0.37%的白胺酸、0.3%的組胺酸及2.5%的苯丙胺酸(其分別以蛋白質總含量之重量%計)。若需要，亦可利用富含硫之胺基酸(如半胱胺酸及甲硫胺酸)補充該蛋白質源。

該等蛋白質可係完整或經水解或完整與水解蛋白質之混合物，但以完整蛋白質較佳。該嬰兒配方食品之蛋白質含量可低於2.2 g/100 kcal，較佳在1.6至2.0 g/100 kcal之間。

根據本發明使用之嬰兒配方食品含有碳水化合物源。可使用任何常見於嬰兒配方食品中之碳水化合物源(如乳糖、蔗糖、麥芽糊精、澱粉及其混合物)，但較佳的碳水化合物源係乳糖。該嬰兒配方食品之碳水化合物含量較佳係在9至14 g/100 kcal之間。

根據本發明使用之嬰兒配方食品含有脂質源。該脂質源可係任何適用於嬰兒配方食品之脂質或脂肪。適宜的脂肪源包括棕櫚油精、高油酸向日葵油、亞麻子油、及高油酸紅花油，但以亞麻子油及高油酸紅花油之組合較佳。少量之含有大量預形成花生四烯酸及二十二碳六烯酸之油類，如魚油或微生物油。該脂質之總含量可在4.4至6 g/100

kcal之間。在該脂質源中，亞油酸(C18:2n-6)：α-亞麻油酸(C18:3n-3)之比例較佳係小於7:1，更佳係介於7:1與5:1之間。

該嬰兒配方食品亦將含有所有在日常飲食中認為係必需且係營養上重要含量的維生素及礦物質。已確定對某些維生素及礦物質的最低需求。礦物質、維生素及其他視情況存在於該嬰兒配方食品中之營養物質之實例包括維生素A、維生素B1、維生素B2、維生素B6、維生素B12、維生素E、維生素K、維生素C、維生素D、葉酸、肌醇、菸酸、生物素、泛酸、膽鹼、鈣、磷、碘、鐵、鎂、銅、鋅、錳、氯化物、鉀、鈉、硒、鉻、鉬、牛磺酸、及L-肉毒鹼。通常以鹽形式添加礦物質。特定礦物質及其他維生素之存在及含量將依據預期的嬰兒群體而變化。

若需要，該嬰兒配方食品可含有乳化劑及安定劑，如大豆卵磷脂、檸檬酸單-及雙甘油酯、及類似物。

該嬰兒配方食品可視情況含有其他可產生有利影響之物質，如益生菌乳酸菌、益菌助生質寡糖、乳鐵傳遞蛋白、核苷酸、核苷、及類似物。

可依任何適宜方式製備該配方食品。例如，可依適當比例將蛋白質、碳水化合物源、及脂肪源混合在一起來製備該配方食品。如果使用乳化劑，則可在此時納入。可在此時添加維生素及礦物質，但其等通常係稍後添加，以避免熱降解。可在混合前將任何親脂性維生素、乳化劑及類似物溶於該脂肪源中。隨後可將水(較佳係已經過逆滲透之

水)混合至其中，形成液體混合物。該水之溫度適宜為約50℃至約80℃，以助於分散該等成分。可使用市售之液化器，以形成該液體混合物。接著以(例如)兩個階段將該液體混合物均質化。

然後，該液體化合物可經熱處理以減少細菌負載量，例如將該液體混合物迅速加熱至約80℃至約150℃範圍內之溫度，並持續約5秒至約5分鐘。此可藉由蒸汽噴射、高壓釜或藉由熱交換器(例如板式熱交換器)進行。

接著，可藉由例如閃蒸冷卻法，將該液體混合物冷卻至約60℃至約85℃。隨後可以(例如)兩個階段將該液體混合物再次均質化，第一階段係在約10 MPa至約30 MPa下進行且第二階段係在約2 MPa至約10 MPa下進行。然後可將該均質化混合物進一步冷卻，以添加任何熱敏性組分，如維生素及礦物質。適宜在此時調整該均質化混合物之pH及固體含量。

將該均質化混合物轉移至適宜的乾燥裝置(如噴霧乾燥器或冷凍乾燥器)中並轉化為粉末。該粉末之水分含量應低於約5重量%。

如果以液體產品較佳，則可將該均質化混合物滅菌，然後無菌填裝至適宜的容器中，或可先將其填裝至容器中，然後蒸餾。

現將參照以下實例進一步闡述本發明。

實例1

根據本發明使用之嬰兒配方食品之組成之實例係如下所

示：

營養素	每 100 kcal	每公升
能量 (kcal)	100	630
蛋白質(g)	1.5	9.45
(脫脂奶粉、改質甜乳清)		
游離苯丙胺酸(mg)	30	189
游離異白胺酸(mg)	13.5	85
游離色胺酸(mg)	4.9	30.9
游離組胺酸(mg)	2.5	15.8
酪蛋白：乳清之比例	40:60	40:60
脂肪(g)	5.3	33.4
亞油酸(g)	0.7	4.4
α -亞麻油酸(mg)	106	668
DHA (mg)	11.5	72.5
ARA (mg)	11.5	72.5
亞油酸： α -亞麻油酸	6.5	6.5
乳糖(g)	11.6	73.1
礦物質及電解質		
Na (mg)	25	158
K (mg)	89	561
Cl (mg)	64	403
Ca (mg)	64	403
P (mg)	32	202
Ca/P	2.0	2.0
Mg (mg)	6.9	43.5
Mn (μ g)	8.0	50.4
維生素及微量元素		
維生素 A (IU)	350	2205
維生素 D (IU)	60	378
維生素 E (IU)	1.2	7.6

維生素 K1 (μg)	8.0	50.4
維生素 C (mg)	10	63
維生素 B1 (mg)	0.07	0.44
維生素 B2 (mg)	0.15	0.95
菸酸(mg)	1.0	6.3
維生素 B6 (mg)	0.075	0.47
葉酸(μg)	12	75.6
泛酸(mg)	0.45	2.83
維生素 B12 (μg)	0.3	1.89
生物素(μg)	2.2	13.9
膽鹼(mg)	10	63
肌醇(mg)	5.0	31.5
牛磺酸(mg)	7.0	44.1
肉毒鹼(mg)	1.6	10.1
Fe (mg)	1.2	7.56
I (μg)	15	94.5
Cu (mg)	0.07	0.44
Se (μg)	2.0	12.6
Zn (mg)	0.75	4.72
核苷酸		
CMP (mg)	2.3	14.5
UMP (mg)	1.5	9.5
AMP (mg)	0.7	4.4
GMP (mg)	0.3	1.9
益生菌		
乳雙歧桿菌(<i>B. lactis</i>)CNCM I-3446	2×10 ⁷ cfu/g 之粉末	
鼠李糖乳桿菌(<i>L. rhamnosus</i>) CGMCC 1.3724	2×10 ⁷ cfu/g 之粉末	

可將此營養組合物投餵給生長受限期之後的追趕生長期的嬰兒，以作為自出生至六個月大時的唯一營養源，且隨後在引入固體食物直至完全斷奶(在約12個月大時)期間作為混合飲食之一部分。

實例 2

此實例利用半飢餓-再餵食之大鼠模式研究蛋白質類型對身體組成及胰島素敏感性的影響。

動物及飲食

所有大鼠皆係自 Elevage Janvier(法國)獲得，其在具有12小時明/暗周期之溫控室($22\pm 1^{\circ}\text{C}$)內個別圈養，且依靠由24能量%蛋白質、66能量%碳水化合物、及10能量%脂肪組成之市售飼料餵養(瑞士，Cossonay，Kliba)，且可自由飲用自來水。將6周齡的雄性Sprague-Dawley大鼠分成3個具有類似平均體重的群組($n=6$ 至8)，且進行2周時間的食物限制，在此期間其等每天接受固定配給量的飼料(相當於其自然隨意的日食物攝入量的約50%)。在此生長基本受抑制的半飢餓階段後，以示於下表1中之測試飲食再餵養該等動物2周。各大鼠群組接受具有不同蛋白質組分之飲食——在群組1之飲食中，該蛋白質係牛酪蛋白；在群組2之飲食中，該蛋白質係牛乳清；且在群組3之飲食中，該蛋白質係呈微胞結構之牛乳清。所有測試飲食係以等熱量(每隻大鼠每天90 kcal)提供，其相當於在實驗室條件下，此體重範圍內(220至350 g)之自然生長的雄性Sprague-Dawley大鼠之平均可代謝能量攝取量。所有飲食係在固定至鼠籠之塑料容器中呈膏糊提供——此飲食遞送形式可避免食物溢出。

測定身體組成

利用斷頭法殺死後，切開顱骨、胸腔及腹腔且清除內臟

中未消化之食物。然後在維持於70℃之烘箱中將整個屍體乾燥至恆重，隨後經均質化。藉由索氏(Soxhlet)提取法分析均質化屍體之二重複樣品的脂肪含量。身體水含量係以最終體重與屍體乾重之間的差值獲得，而瘦質量係由屍體乾重與屍體脂肪之間的差值測得。

葡萄糖耐受量測試

在再餵食的第14天，根據先前技藝描述之方案(Crescenzo R、Samec S、Antic V、Rohner-Jeanrenaud F、Seydoux J、Montani JP、Dulloo AG. 「A role for suppressed thermogenesis favouring catch-up fat in the pathophysiology of catch-up growth」Diabetes 52, 1090至1097頁(2003))進行葡萄糖-耐受量測試。在清晨(7至8:00 A.M.)將食物移走，且在約6小時後(約13至14 h)自尾部靜脈取出血液，並隨即經腹膜內輸注葡萄糖(2 g/kg體重)。在之後的2小時內，每隔30分鐘自尾部靜脈獲取血液樣本(約0.5 ml)，並將其轉移至冰上。接著將該等血液樣本離心，且將該血漿冷凍並儲存於-20℃下，以用於之後的胰島素(藉由Crystal Chem之ELISA)及葡萄糖(利用貝克曼(Beckman)葡萄糖分析儀)分析。

統計

所有數據係以平均值及標準誤差(SE)呈現。藉由單因素方差分析法分析關於身體組成的數據，接著進行事後比較測試；取小於0.5的p值作為結果之統計顯著性水準。藉由以飲食作為一個因素及時間作為另一因素之雙因素方差分

析法(ANOVA)分析葡萄糖耐量測試期間之有關血糖及胰島素的數據。

表 1

飲食組成(重量比)	%
蛋白質	30-31
礦物質混合物 AIN 93M	4.5
維生素混合物 AIN 93VX	1.3
T-BHQ	0.08
酒石酸氫膽鹼	0.25
纖維素	6.5
細砂糖	10
玉米澱粉	19.4-20.5
玉米油	13
大豆油	13.5

未觀測到三個群組之間的體重或身體組成之差異。然而，自葡萄糖耐量測試所測得之數據顯示：以酪蛋白飲食再餵養之群組(群組1)顯示其血糖反應明顯低於以衍生自乳清或乳清微胞之飲食蛋白質再餵養之群組(圖1)。此外，雖然在三個群組中並未觀測到血漿胰島素之統計差異，但群組1確實顯示較低的血漿胰島素分佈曲線(圖2)。綜合來看，此等數據顯示：儘管酪蛋白飲食對身體組成無影響，然而其可改善再餵食期間之胰島素敏感性。

實例 3

此實例研究在子宮內生長受限之大鼠模式中，蛋白質類型對生長及葡萄糖耐量及後來的基礎血糖、及胰島素血及胰島素敏感性(藉由基礎葡萄糖對胰島素之比例評估)的

影響。

動物及飲食

自 Charles River(法國)購買 27 隻孕期大鼠及 6 隻未交配過之大鼠。運達後，在 25℃ 及 55% 相對濕度及 12 小時明/暗周期之室內，個別地圈養該等動物，且其等可自由獲取水及市售的大鼠飼料(Kliba 3434；瑞士，CH-4303 Kaiseraugst，Provimi)。在妊娠的第 10 天，將該等懷孕動物隨機分成兩個具有類似體重的群組。一個群組繼續自由取食(非 IUGR 組，n=7)，且另一群組係藉由 50% 食物限制(相對於未懷孕的大鼠)自妊娠第 11 天接受 IUGR 直至分娩(IUGR 組，n=20)。

出生後，在出生的 24 hr 內記錄幼鼠的體重，並將幼鼠的數量限制為每胎 8 個。該等幼鼠自各自的母親吸取奶汁直至 21 天大。

在 21 天大時，將雄性 IUGR 幼鼠隨機分成兩個具有類似體重及母系的群組(IUGR 酪蛋白及 IUGR 乳清，n=20/組)(各組中來自每胎的幼鼠數量相同)。將所有動物(IUGR 及非 IUGR 組)個別圈養並各自依下列飲食餵養 4 周(第 I 階段研究)。

非 IUGR 組：飼料(Kliba 3437)

IUGR 酪蛋白：含有酪蛋白之半合成飲食(表 2)

IUGR 乳清：含有乳清之半合成飲食(表 2)

表 2

產品	酪蛋白 g/100 g	乳清 g/100 g
玉米澱粉	53	53
酪蛋白	20	
乳清		20.3
蔗糖	10	10
大豆油	7	7
纖維素	5	5
礦物質混合物AIN93 G*	3.5	3.5
維生素混合物AIN93	1.0	1.0
L-胱胺酸	0.3	
酒石酸氫膽鹼	0.25	0.25
第三丁基氫醌	0.014	0.014
總計(濕重)	100	100
kcal/100 g 飲食	365.0	365.0
能量%		
蛋白質	20	20
CHO	64	64
脂肪	16	16

在隨後期間(第II階段：47至120天大)，所有群組接受低脂肪的市售飲食(Kliba 3437，10%的能量來自脂肪)。

在整個研究中，測量該等動物之體重及食物攝入量至少2次/周。在第42及119天，使用核磁共振法(EchoMRI TM 2004，Echo Medical Systems，Houston，USA)測量身體組成(體脂肪、瘦質量及身體水含量)。

葡萄糖耐受量測試

在47天大時，於白天禁食6小時後(自7.30 am至13.30 pm)，進行腹膜內葡萄糖耐受量測試(IPGTT)。在10分鐘之

內自尾部靜脈獲取兩份基線血液樣本，然後以2 g葡萄糖/kg體重之劑量經腹膜內輸注葡萄糖溶液。在投與葡萄糖之後的第15、30、45、60、90及120分鐘自尾部靜脈另外收集六份血液樣本。使用血糖儀(Bayer, Ascensia ELITE XL, IN 46544, USA)測量該等血液樣本中之葡萄糖。將該等血液樣本離心並將該血漿冷凍及儲存於-40℃下，以用於隨後藉由ELISA法，使用購自Crystal Chem.Inc (Il, USA)之套組進行胰島素分析。

此外，藉由在119至120天大時自尾部靜脈獲取血液樣本來評估基線血糖及胰島素血。計算基礎葡萄糖對胰島素之比例，作為胰島素敏感性指數。

結果

自21天大至90天大(但不超過此年齡)，該IUGR酪蛋白幼鼠之體重明顯高於IUGR乳清幼鼠之體重(且接近非IUGR對照組之體重)(圖3C)。在第I階段及第II階段期間，所有群組之身體組成均類似。

由圖3A可知，食物限制組之出生體重比未限制組低15%($p < 0.001$)，此證明藉由產前食物限制已在酪蛋白及乳清組中成功誘發IUGR。所有來自IUGR母畜組之幼鼠在哺乳期間均顯示加速生長或追趕生長，且在哺乳末期，所有群組之體重均類似(圖3B)。

兩個IUGR組在IPGTT中均具有較高的葡萄糖反應(相對於非IUGR組)(圖4)，但在飲食干預末期(42天大)，胰島素反應無顯著差異。因此，如所預期，兩個出現快速追趕生

長之IUGR組的胰島素敏感性均低於非IUGR組。

然而，圖4亦顯示：相較於乳清飲食餵養組，酪蛋白飲食餵養組對IPGTT之葡萄糖反應(曲線下方2小時的面積)明顯較低($p < 0.05$)。該酪蛋白飲食對葡萄糖耐受量之有利作用伴有稍微但不明顯增加的胰島素反應($p > 0.05$)。

更重要的是，圖5顯示：在121天大時，當所有群組接受相同飲食餵養時，先前曾接受基於酪蛋白之飲食餵養的群組具有比曾接受基於乳清之飲食餵養的群組明顯較低的基礎血糖(圖5A)及血漿胰島素(圖5B)(兩種情況下皆 $p \leq 0.05$)。相對於彼等曾接受乳清飲食餵養者，曾接受酪蛋白飲食餵養之IUGR動物之HOMA IR(圖5D)(胰島素抗性指數)亦明顯較低。此外，相對於彼等曾接受乳清飲食餵養者，曾接受酪蛋白飲食餵養之IUGR動物之基礎葡萄糖對胰島素之比例(圖5C)(胰島素敏感性指數)亦明顯較高。

此等數據證實在追趕生長期間及之後投餵基於酪蛋白之飲食對葡萄糖耐受量(短期效益)、後來的基礎血糖及胰島素血及胰島素敏感性之有利影響。

【圖式簡單說明】

圖1顯示在三個接受具有不同蛋白質組分之飲食再餵養之大鼠群組中血糖含量隨時間之變化；

圖2顯示三個接受具有不同蛋白質組分之飲食再餵養之大鼠群組中血漿胰島素含量隨時間之變化；

圖3顯示三個幼鼠群組之平均出生體重及在哺乳末期及直至190天大時的平均體重，其中兩個群組係由在妊娠期

已經歷食物限制之母畜所生，以在幼鼠中引起子宮內生長受限；

圖4顯示在42天大時，三個群組對腹膜內葡萄糖耐受量測試之平均葡萄糖反應；及

圖5顯示在121天大時，三個群組之平均基礎血糖、血漿胰島素、基礎葡萄糖對胰島素之比例(胰島素敏感性指數)、及HOMA IS(胰島素抗性指數)。

0

0

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99110445

※申請日：99.4.2

※IPC 分類：A61; A23C^{21/00} (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A23C^{1/305} (2006.01)

健康追趕生長之促進改善

IMPROVEMENT IN PROMOTION OF HEALTHY CATCH-UP
GROWTH

○ 二、中文發明摘要：

本發明係關於一種以包含牛酪蛋白之蛋白質源於製備營養組合物之用途，該組合物係用於在生長受限或體重減輕期之後追趕生長或恢復體重期間或之後投與至嬰兒、幼兒或成人，以改善嬰兒、幼兒或成人之早期生長及/或降低以後生命中發展出胰島素抗性及/或2型糖尿病之風險。

三、英文發明摘要：

○ The use of a protein source comprising bovine casein proteins for the preparation of a nutritional composition for administration to an infant, young child or adult during or after a period of catch-up growth or weight recovery, following a period of growth restriction or weight lost, so as improve growth at early age and/or to reduce the risk of development of insulin resistance and/or Type 2 diabetes later in the life of the infant, young child or adult.

七、申請專利範圍：

1. 一種包含牛酪蛋白之蛋白質源於製備營養組合物之用途，該組合物係用於在追趕生長期間或之後投與經歷生長受限期後的追趕生長期之嬰兒或幼兒，以改善早期之生長及/或降低嬰兒或幼兒在以後生命中發展胰島素抗性
及/或2型糖尿病之風險。
2. 如請求項1之用途，其中該牛酪蛋白提供40至100重量%之蛋白質源。
3. 如請求項1或2之用途，其中該嬰兒係早產嬰兒或已遭受子宮內生長遲緩之嬰兒。
4. 如請求項3之用途，其中該蛋白質源包括酪蛋白及乳清蛋白兩者，且該酪蛋白：乳清之比例係在70：30至30：70之範圍內。
5. 如請求項4之用途，其中該乳清蛋白係已自其中移除酪蛋白糖巨肽之甜乳清，且該組合物另外包括含量至多為2.2%之游離苯丙胺酸、含量至多為0.92%之游離異白胺酸、含量至多為0.34%之游離色胺酸及含量至多為0.19%之游離組胺酸，其各以蛋白質總含量之重量%表示。
6. 如請求項3至5中任一項之用途，其中該組合物之能量密度係在620至640 kcal/公升之間。
7. 如先前請求項中任一項之用途，其中該(等)蛋白質係完整蛋白質。
8. 如請求項3至7中任一項之用途，其中該營養組合物另外包含乳糖。

9. 如請求項3至8中任一項之用途，其中該營養組合物另外包括含有亞油酸(C18:2n-6)及 α -亞麻油酸(C18:3n-3)且使得亞油酸： α -亞麻油酸之比例在7：1與5：1之間之脂質源。

八、圖式：

*: P<0.02 (酪蛋白相對於乳清及乳清微胞)

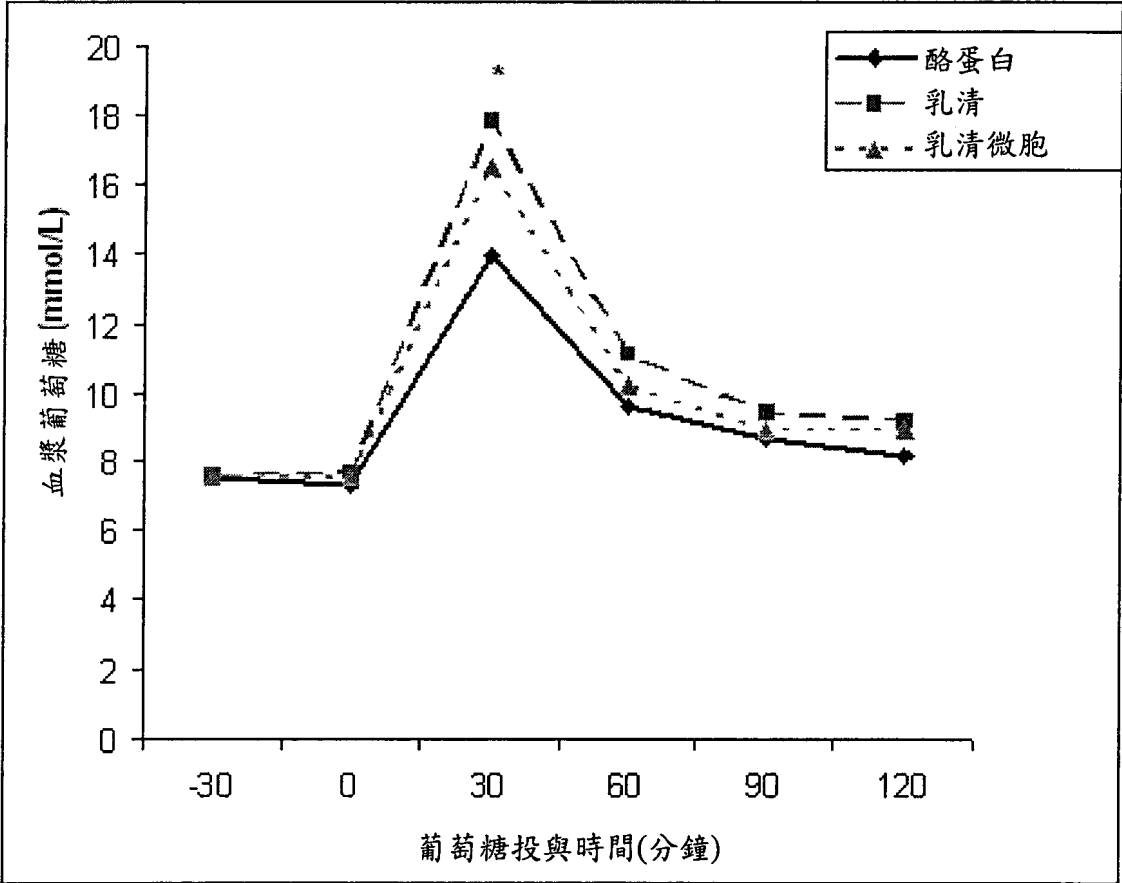


圖 1

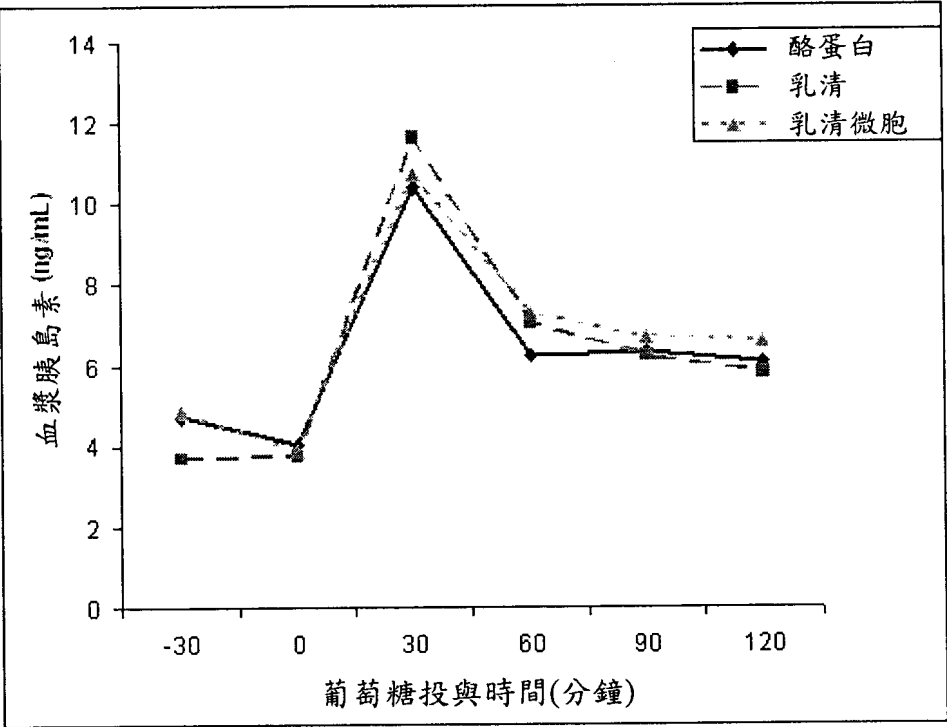
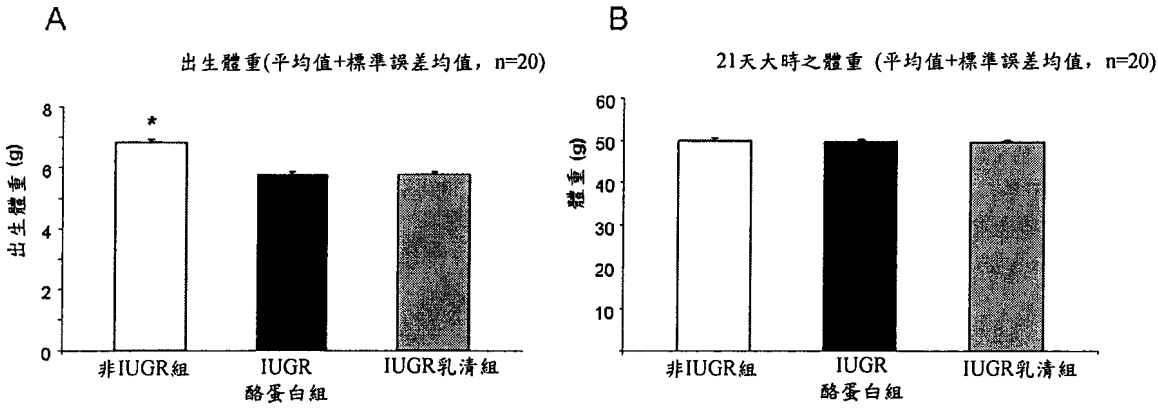


圖 2



*非 IUGR 與 IUGR 組間 $p<0.001$ (ANOVA)

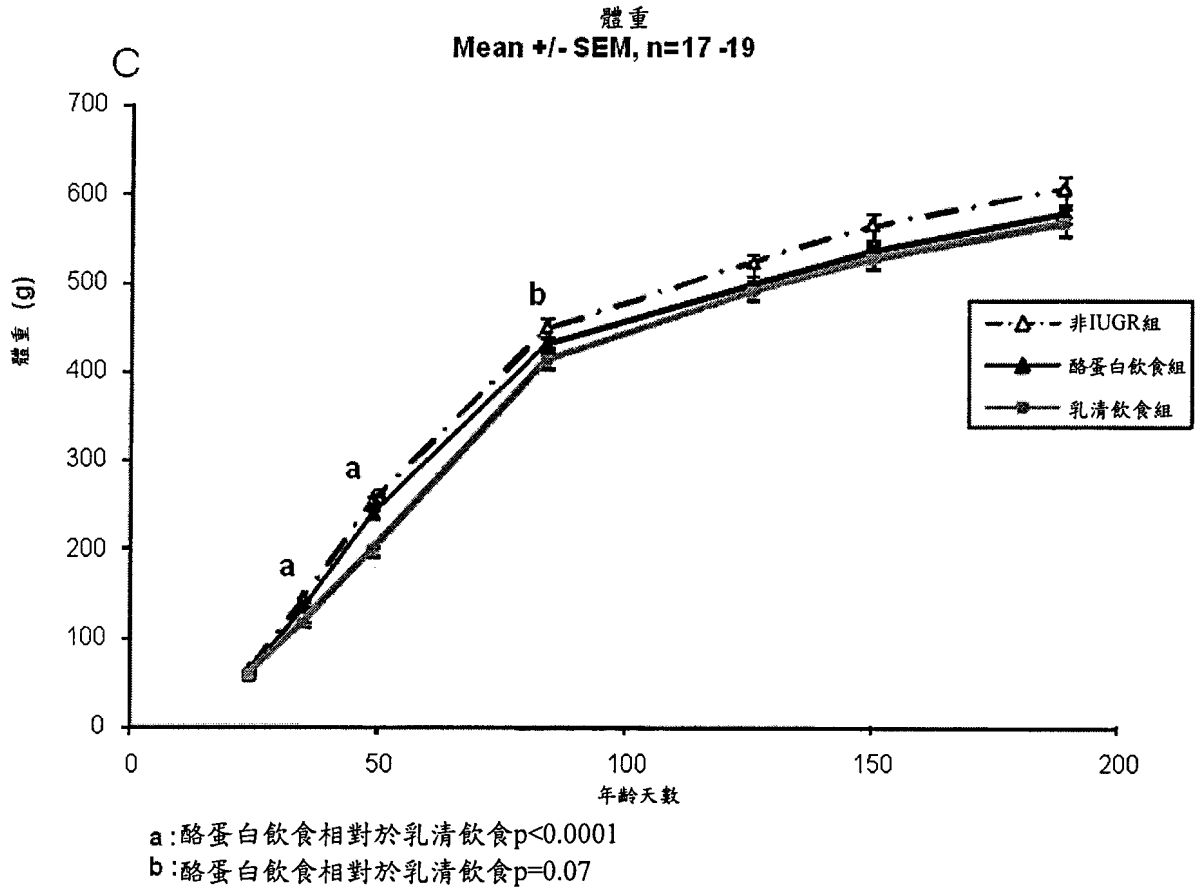
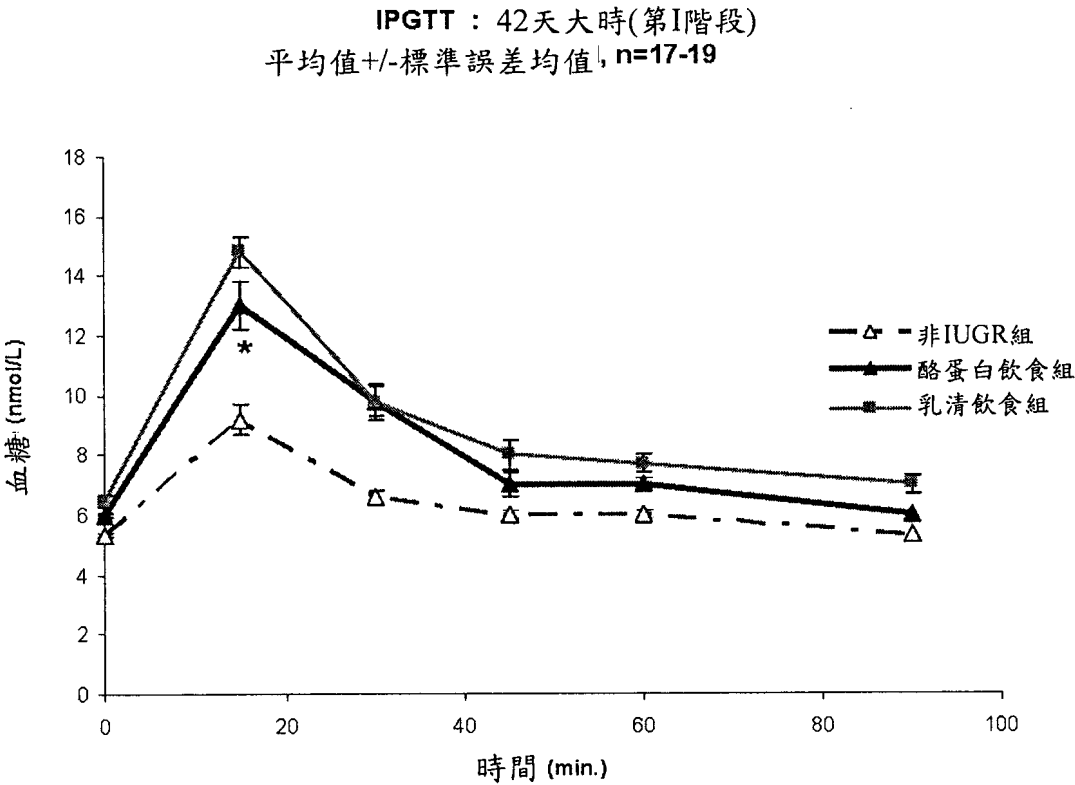
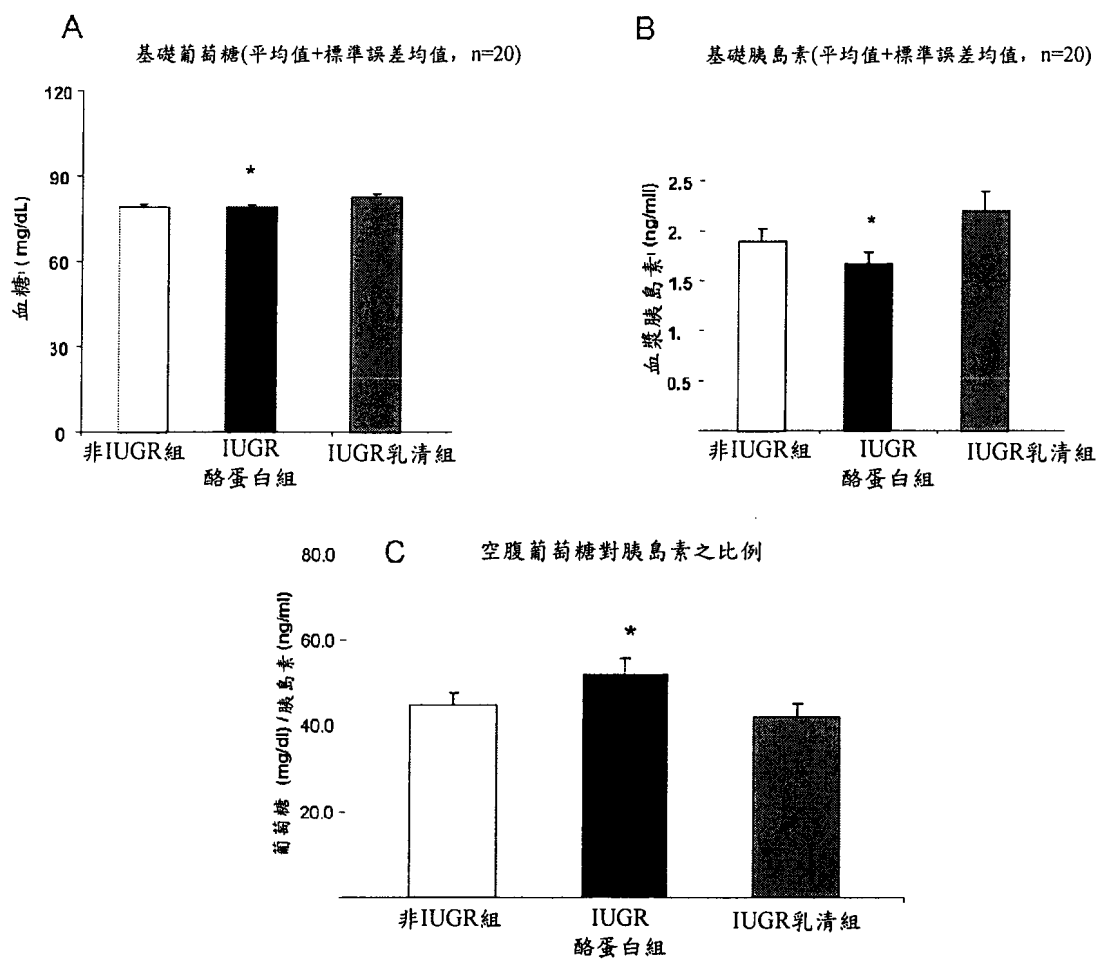


圖 3



*: 對於 IUGR 酪蛋白與 IUGR 乳清組間之 2 小時葡萄糖 AUC 而言， $p \leq 0.05$ (t-測試)

圖 4



*：酪蛋白與 IUGR 乳清組間 $p \leq 0.05$ (t-測試)

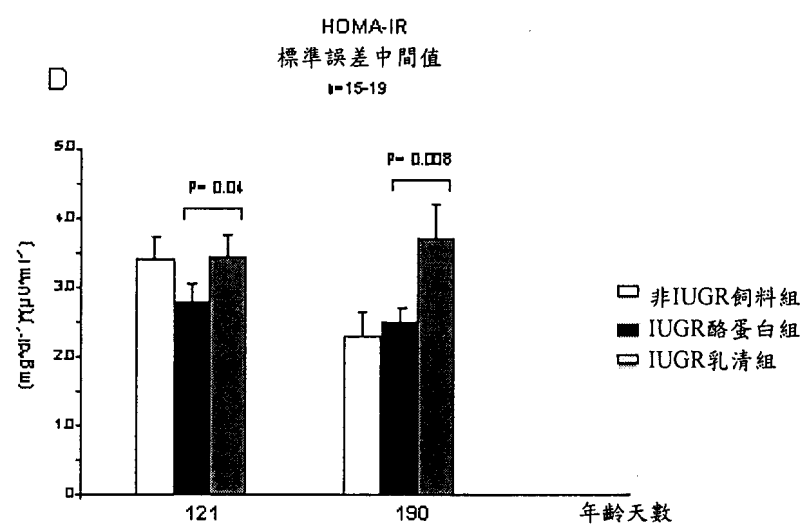


圖 5

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(4)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)