

發明專利說明書 200423955

(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：093104990

※ 申請日期：93 年 2 月 26 日

※IPC 分類：A61K38/00

壹、發明名稱：(中文/英文)

肌肉營養不良之治療劑及治療用食品

(Pharmaceutical agent and Food for Treating Muscular Dystrophy)

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

日清藥業股份有限公司

(NISSHIN PHARMA. INC.)

代表人：(中文/英文)

中村 勝(NAKAMURA, MASARU)

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國東京都千代田區神田錦町一丁目 25 番地

(25, Kanda-Nishiki-cho 1-chome, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan)

國籍：(中文/英文) 日本國(Japan)

參、發明人：(共 3 人)

姓名：(中文/英文)

(1) 堀口 昇(HORIGUCHI, NOBORU)

(2) 堀口 裕(HORIGUCHI, HIROSHI)

(3) 鈴木良雄(SUZUKI, YOSHIO)

住居所地址：(中文/英文)

(1)(2)同

日本國香川縣坂出市川津町 3329 番地 14 堀口醫院內

(c/o HORIGUCHI HOSPITAL, 3329-14, Kawatsu-cho, Sakaide-shi, Kagawa, Japan)

(3)日本國東京都千代田區神田錦町一丁目 25 番地，日清藥業股份有

限公司內

(c/o NISSHIN PHARMA. INC., 25, Kanda-Nishiki-cho 1-chome,
Chiyoda-ku, Tokyo, Japan)

國 籍：(中文/英文) 日本國(Japan)

肆、聲明事項：

本案係符合專利法第二十條第一項 第一款但書或 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 主張國際優先權：
【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本國；2003年2月27日；特願2003-51551

2.

3.

4.

5.

主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明有關一種肌肉營養不良之治療劑及治療用食品。更詳言之，係有關一種含有穀胺酸胜肽之肌肉營養不良治療劑及肌肉營養不良之治療用食品及使用該等治療劑或治療用食品之治療方法。

【先前技術】

肌肉營養不良為肌肉組織因變性及壞死所漸進產生之以肌肉力降低、肌肉萎縮為主要症狀之遺傳性疾病之總稱，依據遺傳形式，可分類為 X 染色體性劣性之裘馨氏(Duchenne)型及貝克氏(Becker)型營養不良；正常染色體之性劣性之四肢軀幹型、先天性、遠位型營養不良；正常染色體之性優性之顏面肩胛上腕型、肌肉緊張型營養不良。

其中，以裘馨氏型、四肢軀幹型、顏面肩胛上腕型佔患者中之大部分，以裘馨氏型為最多，過去，係以裘馨氏型為中心進行研究。

裘馨氏型營養不良之患者大多為男性，於幼兒期發症，一旦發症其發展停頓而束手無策，經常為發展性地使肌肉組織可能經過脂肪與結締組織間之置換，而在 11 歲前後無法站立，且因為心臟不全、呼吸不全等併發症而平均在 20 歲左右之年齡死亡。

該等裘馨氏型營養不良係由於在 X 染色體(Xp21.1)中存在有肌縮蛋白遺傳基因缺陷，而無法生產肌縮蛋白(dystrophin)之蛋白質因此而發症已至為清楚。由於肌縮蛋白遺傳基因為由 75 個以上之基因外顯子(exon)所構成之約 2,300kb 之龐大基因，因此遺傳基因之缺陷率高，裘馨氏(Duchenne)型肌肉營養不良症已提高至家族病史之非突然變異患者數之約 1/3。該肌縮蛋白遺傳基因之遺傳基因產物之肌縮蛋白之蛋白質係存在於肌肉細胞之形質膜正下方，而與肌肉原纖維之構成蛋白質之肌動蛋白及形質膜之肌縮蛋白結合糖蛋白質結合。

雖然嘗試於肌肉投予插入該等肌縮蛋白遺傳基因之一部分或全長於腺病毒 DNA 中之載體之遺傳基因療法，但有投予效果持續性短，及再投予效果不佳等問題，至目前為止尚無充分之治療法。

又，關於其他病型，依據種種蛋白質缺陷或異常，雖然已漸明瞭

引起該疾病之原因，但目前尚未有明確的有效治療劑及治療方法。

至於肌肉營養不良之漸進抑制劑，於日本特開平 8-198756 號公報中，曾提出一種特徵為含有海草之細胞膜成分之角叉聚糖(carrageenan)之肌肉營養不良之漸進抑制劑。

然而，該等肌肉營養不良之漸進抑制劑對老鼠、鷄等動物進行投予試驗，只不過確認動物之肌肉細胞肥大或增殖，而對人類之肌肉營養不良之漸進抑制效果尚未明。

【發明內容】

本發明者基於上述情況進行刻意研究之結果，發現藉由使用 L-穀胺酸含量高之穀胺酸胜肽，可抑制人類肌肉營養不良之漸進，而可改善其症狀，因而完成本發明。

本發明之目的在於提供一種可抑制肌肉營養不良之漸進、可改善其症狀之治療劑及治療用食品。又，本發明提供一種使用含有穀胺酸胜肽之治療劑及/或治療用食品治療肌肉營養不良之方法。

亦即，本發明有關一種肌肉營養不良之治療劑，其特徵為含有穀胺酸胜肽。

又，本發明又有關一種肌肉營養不良之治療劑，其特徵為含有穀胺酸胜肽及泛醌。

本發明有關一種肌肉營養不良之治療用食品，其特徵為含有經添加之穀胺酸胜肽作為活性成分，較好又含有泛醌。

前述之穀胺酸胜肽較好為 L-穀胺酸含量為 15 至 60 質量%且依據凝膠過濾法所測定之平均分子量為 200 至 100,000 之胜肽，又期望為來自小麥穀蛋白者。

又，前述之泛醌較好為輔酵素 Q₁₀。

本發明有關一種肌肉營養不良之治療方法，其特徵為使用前述之肌肉營養不良治療劑或肌肉營養不良之治療用食品。

【實施方式】

以下，具體說明本發明。

本發明有關一種肌肉營養不良之治療劑，其特徵為含有穀胺酸胜

肽。

其中，該穀胺酸胜肽意指 L-穀胺酸含量高之胜肽。若該穀胺酸胜肽中 L-穀胺酸含量小於 15 質量%，無法預期到充分之治療效果。另一方面，L-穀胺酸之含量上限雖無特別限制，但超過 60 質量%者難以自天然蛋白質中調製。因此，考慮獲得或調製之容易性及經濟性方面，該穀胺酸胜肽中 L-穀胺酸含量為 60 質量%以下，通常為 15 至 60 質量%，較好為 20 至 40 質量%。

又，穀胺酸胜肽中 L-穀胺酸含量係由依據醯胺態之氮置換法所測定到之醯胺態氮含量所求得之含有醯胺態氮之 L-麩胺酸含量為基準所算出者，或穀胺酸胜肽為合成物之情況下，係由合成時所用之 L-麩胺酸使用比例而求得。

L-麩胺酸為在側鏈中具有酸性醯胺構造之中性胺基酸，其雖非人類之必須胺基酸，但依據近來之研究，各種侵襲時或緊張狀態時改善氮之平衡，明顯可看出具有抗潰瘍效果、創傷治癒效果等，而重新認識到作為輸入液、經腸營養劑之重要性。

本發明中所用之穀胺酸胜肽之平均分子量通常為 200 至 100,000 之範圍，較好為 500 至 20,000 之範圍，更好為 1,000 至 10,000 之範圍。前述之穀胺酸胜肽之平均分子量若小於 200，則呈現出苦味而有味道不良之傾向，另一方面，若穀胺酸胜肽之平均分子量超過 100,000 時，添加水時會形成黏稠結塊，而此操作性劣化。又，本發明中之穀胺酸胜肽之平均分子量係依據凝膠過濾法所測定時之平均分子量。

本發明中所用之穀胺酸胜肽可為天然或重組之蛋白質之部分加水分解，依據化學合成或遺傳基因工程方法，或由其組合所製造時，其製造方法並無特別限制，而可採用習知方法。

此情況下，由原料獲得之容易性、穩定供應性、製造效率等觀點觀之，以使用為天然蛋白質之小麥穀蛋白較有利。

小麥穀蛋白主要為麥谷蛋白與麥醇溶蛋白所構成之蛋白質混合物，因為含多量之 L-麩胺酸作為構成胺基酸，因此由小麥穀蛋白之加水分解，比較容易製造 L-麩胺酸含量高之胜肽。

亦即，小麥穀蛋白通常含有 25 至 50 質量%之 L-麩胺酸作為構成胺基酸，為獲得平均分子量在 200 至 100,000 範圍內之如此條件，可依據蛋白酵素、酸、鹼等使小麥穀蛋白加水分解，並視需要依據劃分等之進行，比較容易獲得 L-麩胺酸含量在 15 至 60 質量%範圍內之穀胺酸胜肽。

該情況下，所用之小麥穀蛋白亦可使用在生的穀蛋白狀態下予以粉末化後，進一步使該小麥穀蛋白預先以酸、鹼予以化學處理或以酵素等施予生物處理所得之分子量降低者或提高與蛋白酵素之親合性等之小麥穀蛋白。

具體言之，可以以日本特開昭 64-47353 號公報、特許第 298193 號公報、特開平 5-236909 號公報所揭示之方法製造穀胺酸胜肽。

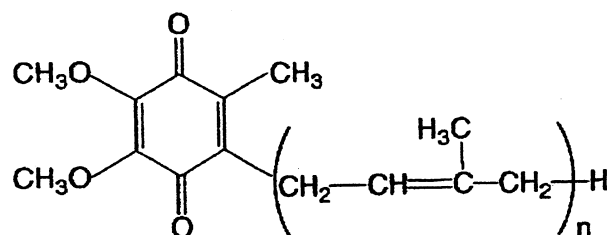
例如，較好使用例如依據日本特開昭 64-47353 號公報之揭示，使為蛋白酶與其他之酸性蛋白酶之複合蛋白酶固定於殼聚糖珠粒等擔體上，而處理小麥穀蛋白之方法，或

日本特許公報第 2985193 號中揭示之小麥穀蛋白利用蛋白酶或澱粉酶加水分解之方法等。該方法所用之蛋白酶可舉例如胃蛋白酶、胰蛋白酶、胰凝乳蛋白酶、紅花菜豆(*P. coccineus*)起源之蛋白酶、曲霉屬起源之蛋白酶、木瓜蛋白酶、波羅蛋白酶等之各種蛋白酶。

至於該等穀胺酸胜肽，可使用市售之穀胺酸胜肽 GP-1(日清藥業股份有限公司製)、穀胺酸胜肽 GPA(DMV 公司製)等。又，依據需要，該等穀胺酸胜肽亦可施以加水分解、劃分等處理。

又，本發明又有關一種肌肉營養不良之治療劑，除了前述之穀胺酸胜肽以外，又含有泛醌。

泛醌為電子傳導系之重要輔因子，為存在於如真核生物之細胞線粒體內膜之脂溶性醌。該泛醌也稱為輔酵素 Q，而具有下式構造之 n=6 至 10 之輔酵素 Q₆ 至 Q₁₀ 已廣為人知。



其中，本發明中較好使用 $n=10$ 之輔酵素 Q_{10} 。

上述中本發明有關之肌肉營養不良之治療劑雖以含有前述穀胺酸胜肽之特徵為第一樣態及除了該穀胺酸胜肽以外又含有泛醌之特徵為第二樣態，但前者之情況下，亦可採用不含有泛醌之肌肉營養不良之治療劑與泛醌分別投予之方式使用。

本發明之肌肉營養不良之治療劑僅含有穀胺酸胜肽作為活性成分，可採用對應於投予路徑之任意劑型。

亦即，本發明有關之肌肉營養不良之治療劑劑型，可使用例如錠劑、散劑、顆粒劑、膠囊劑、糖漿劑、乾糖漿劑、溶液劑、口含片等劑型。其中，通常使用種種添加劑，例如賦型劑、黏合劑、安定劑、乳化劑、分散劑、稀釋劑、界面活性劑、緩衝劑、甜味劑、著色劑、pH 調整劑、香料等，依據一般方法製造而得。但是，由於輔酵素 Q_{10} 為水難溶性，而可溶解於植物性油、動物性油等非親水性之有機溶劑中，但亦較好使用以乳化劑、分散劑或界面活性劑等於水性溶液中分散及乳化者。此外，為使輔酵素 Q_{10} 之吸收性高，亦可使用平均粒徑在 1 微米左右或以下程度之微粉碎物。

具體而言，製劑化中所用之添加劑可舉例如，例如大豆油、紅花油、橄欖油、胚芽油、向日葵油、牛脂、沙丁魚油等動植物油；聚乙二醇、丙二醇、甘油、山梨糖醇等之多價醇；山梨酸酐脂肪酸酯、蔗糖脂肪酸酯、甘油基脂肪酸酯、聚甘油基脂肪酸酯等界面活性劑；精製水、乳糖、澱粉、結晶纖維素、D-甘露糖醇、卵磷脂、阿拉伯膠、山梨糖醇液、糖漿等賦型劑；甜味劑、著色劑、pH 調節劑、香料等。

再者，液體製劑在服用時可為溶解或使懸浮於水或其他適當溶劑中的形式。又，錠劑、顆粒劑亦可利用週知方法塗佈包衣。

又，本發明之肌肉營養不良之治療劑可含於食品中，因而可更容易地攝取有效成分。換言之，可在食品中添加上述之穀胺酸胜肽，而製造本發明之肌肉營養不良之治療用食品。再者，期望於該食品中添加上述之泛醌。特別是輔酵素 Q_{10} 。

至於該等食品，可舉例如流體食物、湯類、果汁類、乳品飲料、

膠狀飲料等之液體食品；烏龍麵等之麵類、麵包、糕點、餅乾、煎餅等等碳水化合物類食品；茶類；粉狀食品；奶油、果醬等之塗抹類等類型。該等食品可作為健康食品、機能性食品、醫療用食品，較好以每日投予量進行管理。

又，在液體食品之情況下，可由最初之液狀食品加以調製，但亦可由粉末或糊狀加以調製，亦可溶解於特定量之水性液體中。又，液狀食品為展現各種風味可添加各種添加劑，例如，較好添加展味成分、芳味劑等。亦可進一步配合各種營養素、各種維他命、礦物質、食物纖維、多價不飽和脂肪酸等之其他營養素、分散劑、乳化劑、安定劑、甜味劑等。

本發明之肌肉營養不良之治療方法之特徵為使用前述之肌肉營養不良治療劑及/或肌肉營養不良之治療用食品，該治療劑及/或該食品可對肌肉營養不良之患者經口或經腸投予或攝取。

又，前述穀胺酸胜肽為得自小麥穀蛋白之安全性高之物質，而泛醌尤其是輔酵素 Q₁₀ 為近年來廣用作為健康食品之安全性高之物質。

此時，穀胺酸胜肽之投予量係隨病症、用法、年齡、體重、性別等而異，可依此適當加以決定，但在成人之情況下，投予範圍通常為 1 至 40 克/日，較好為 5 至 10 克/日之範圍。

又，除了穀胺酸胜肽以外，併用泛醌之情況下，泛醌之投予量雖與穀胺酸胜肽之投予量一起決定，但期望在成人之情況下，投予量範圍通常為 5 至 200 毫克/日，較好為 10 至 100 毫克/日之範圍。

一般，肌肉營養不良之診斷係依據發症年齡、初發症狀、家族史等，進行血液及尿物之生物化學檢查、肌肉 CT、肌肉電圖、生物檢測肌肉之組織學以及生物化學檢查等所進行者。

其中，患者血液之生物化學檢查可看出源自肌酸磷酸激酶(CPK)、醛縮酶、乳糖脫氫酶(LDH)、穀胺酸-草醯乙酸轉澱粉酶(GOT)、麩胺酸-丙酮酸轉澱粉酶(GPT)等之肌肉形質(肌漿)之酵素血中濃度增加，以及肌肉組織中作為氧儲存體之機能之肌紅蛋白之血中濃度增加。尤其是，裘馨氏(Duchenne)型肌肉營養不良者，其肌酸磷酸激酶(CPK)之血

中濃度顯著增加。

至於其中之原因，指出除了肌肉組織崩壞、壞死以外，還加上肌肉細胞膜之透過性異常亢進。

因而，對患者之血液進行定期的生物化學檢查，可依據所測得之血中源自肌肉形質(肌漿)之酵素以及肌紅蛋白之濃度，作為肌肉營養不良進行情況之生物化學指標之一。

又，本發明之肌肉營養不良之治療劑、治療用食品當然亦可對人類以外之動物投予，該等適用並無任何除外。

發明效果

本發明之肌肉營養不良之治療劑及肌肉營養不良之治療用食品以及使用該等治療劑及治療用食品之治療方法，可抑制肌肉營養不良的進行，並可改善症狀等。又，本發明中所用之穀胺酸胜肽、輔酵素 Q₁₀ 之安全性優異，因此適於長時間投予。據此，本發明之治療劑及治療用之食品在治療肌肉營養不良方面極有用。

實施例

以下基於實施例具體說明本發明，但本發明不限定於該等實施例。

又，實施例中，穀胺酸胜肽之平均分子量及該胜肽中 L-穀胺酸之含量以下列方法測定。

<胜肽之平均分子量>

胜肽之水溶液經 0.45 微米之膜過濾器過濾，測定凝膠過濾後之分子量。管柱使用日本 BioRad 實驗室公司製之「BioSi1 SEC125-5」。測定條件為測定波長為 280nm，溶離液為 0.2m M 磷酸緩衝液(pH6.0，0.1%SDS)，流速為 0.2 毫升/分鐘。又，使用卵氫蛋白(分子量 44kDa)、肌球蛋白(分子量 17kDa)以及維他命 B12(分子量 1.35kDa)作為分子量之標準。

<胜肽中 L-穀胺酸含量>

含有醯胺態氮之 L-胺基酸雖然有穀胺酸及天門冬胺酸兩種，但小麥蛋白質中所含之含有醯胺態氮之胺基酸中有 95 質量%以上為穀胺酸。亦即，小麥穀蛋白中含有醯胺態氮之胺基酸量就此作為 L-穀胺酸

之含量，而不會有太大誤差。因而，小麥穀蛋白中之含醯胺態氮就此表示為 L-麩胺酸之含量。

首先，穀胺酸胜肽中所含之醯胺態氮之含量係由 Wilcox 之化學物質中醯胺定量法[Meth. Enzymol., 11, 36-65(1967)]求得。具體言之，將穀胺酸胜肽置入 Conway 之燒杯中，於其中添加 1N 鹽酸，使穀胺酸胜肽中之醯胺態氮游離為氨，所發生之氨依據衛生檢查指針[日本藥學會編著之「衛生試驗法註解」，第 274-276 頁，金原出版社(1990)]予以定量，由所定量之氮量求得穀胺酸胜肽中所含之醯胺態氮量。

基於所得之醯胺態氮量，算出穀胺酸胜肽中含有醯胺態氮之胺基酸含量，該值作為 L-穀胺酸含量。

製造例 1 穀胺酸胜肽之製造

(1)於反應釜中一齊置入離子交換水 9,700 克、檸檬酸酐 38 公斤以及小麥穀蛋白(活性穀蛋白，Weston 食品股份有限公司製) 1,500 公斤，加溫至 45°C 後，添加蛋白酶(天野製藥株式會社製之「蛋白質 M Amano」) 2.2 公斤及澱粉酶(阪急生物工業股份有限公司製之「液態酵素 T」) 1.1 公斤，於 45°C 進行加水分解歷時 5 小時，接著使用 25 質量%之氫氧化鈉溶液，使溶液之 pH 調整至 4.5 至 4.5 維持 5 小時進行酵素處理。

(2)接著，使溶液在 80°C 保持 20 分鐘使蛋白酶失活後，冷卻至 65°C，於其中添加澱粉酶(阪急生物工業股份有限公司製之「液態酵素 T」) 0.5 公斤，使小麥穀蛋白中所含之澱粉質及纖維質加水分解後，在 90°C 保持 20 分鐘使澱粉酶失活。

(3)接著，溶液冷卻至 10°C 以下後，再度加熱至 55°C，於其中添加活性碳(武田藥品工業股份有限公司製之「Takecon」) 100 公斤，於 55°C 攪拌 30 分鐘。

(4)溶液溫度在 45°C 下，添加過濾助劑(昭和化學工業股份有限公司製之「RachioRite」)，使用加壓過濾裝置進行過濾，回收濾液 7,000 公升(7 m³)。

(5)於上述(4)中回收之濾液以 Brix 值為 20 至 40 之下減壓濃縮

後，使用加熱板在 110°C 加熱 20 秒進行殺菌，接著冷卻至 55°C。

(6) 上述(5)所得之溶液，使用噴霧乾燥裝置以送風溫度 160°C、排風溫度 80°C 之條件下噴霧乾燥，獲得小麥穀蛋白之加水分解物之穀胺酸胜肽粉末 1,000 公斤。

(7) 上述(6)所得之穀胺酸胜肽粉末使用 60 網目之網篩(網目開孔 0.246mm) 予以分級，回收可通過 60 網目網篩之微粉末(穀胺酸胜肽微粉)。

(8) 上述(7)中所回收之穀胺酸胜肽(微粉)測定其平均分子量及 L-穀胺酸含量，獲得平均分子量約為 8,000 及 L-穀胺酸含量約 32 質量%。

製造例 2 至 4 穀胺酸胜肽之製造

如製造例 1 所述之相同方法，獲得下表 1 所示性質之穀胺酸胜肽。

表 1

	平均分子量	L-穀胺酸含量
製造例 2	300	25 質量%
製造例 3	10,000	32 質量%
製造例 4	16,000	34 質量%

實施例 1 錠劑之製造

製造例 1 所獲得之穀胺酸胜肽 83.3 克、結晶纖維素(旭化成股份有限公司)10 克以及聚乙烯吡咯烷酮(BASF 公司製)5 克予以混合，於其中添加乙醇 30 毫升，依據濕式法依據一般方法製造顆粒。依此所得之顆粒乾燥後，添加硬脂酸鎂 1.2 克作為打錠顆粒粉末，使用打錠機打錠，製造每錠 1 克之錠劑 100 個(相當於錠劑每一錠之穀胺酸胜肽含量 0.838 克)。

實施例 2 糖漿劑之製造

精製水 400 克予以煮沸，於其中添加混合之白糖 750 克以及製造例 2 所得之穀胺酸胜肽 100 克並予以溶解，趁熱時以布過濾，於其中添加精製水至總量 1000 毫升製造糖漿劑(相當於糖漿劑 100 毫升含有 10 克穀胺酸胜肽)。

實施例 3 顆粒劑之製造

穀胺酸胜肽 GP-1(平均分子量 7,000, L-穀胺酸含量 32 質量%; 日清藥業股份有限公司製) 76 克、乳糖(DMV 公司製) 13.3 克、結晶纖維素(旭化成股份有限公司) 6.7 克以及聚乙烯吡咯烷酮(BASF 公司製) 4 克予以混合, 於其中添加 30 毫升乙醇, 依據濕式法依據一般方法製造顆粒, 乾燥後, 獲得整粒之顆粒劑(相當於顆粒劑 10 克之穀胺酸胜肽含量為 7.6 克)。

實施例 4 流體食物之製造

於約 65°C 純水中, 添加酪蛋白鈉(DMV 公司製) 40 克、麥芽糖糊精(三和澱粉公司製) 160 克以及穀胺酸胜肽 GP-1(日清藥業股份有限公司製) 25 克並予以溶解, 接著添加維他命混合物 5 克及微量礦物質之各成分混合液。該混合物置入均質混合機(特殊機械化工業製), 以約 8000 rpm 粗乳化 15 分鐘。所得乳化液冷卻至約 20°C, 添加香料後, 進行最終混合。該乳液以每份 230 克充填入小袋中, 一邊進行氮氣置換一邊密封該小袋, 在 121°C 進行 15 分鐘殺菌獲得濃稠之流體食物。該流體食物相當於每 230 克中穀胺酸胜肽含量約 5 克。

實施例 5 麵包之製造

小麥粉(高筋麵粉) 150 克與乾燥酵母 2 克予以混合。此時另外將穀胺酸胜肽 GP-1(日清藥業股份有限公司製) 20 克、砂糖 20 克、食鹽 3 克、脫脂奶粉 6 克溶於溫開水 70 克, 添加雞蛋一個予以充分混合。添加於前述小麥粉中, 以手充分揉合後, 添加奶油 40 克充分揉合, 製作 20 個生麵包捲。接著經發酵後, 於其表面上塗抹蛋漿, 於 180°C 烤箱中烘烤約 15 分鐘, 製造麵包捲。該麵包捲相當於每個含有穀胺酸胜肽約 1 克。

實施例 6 義大利麵條用肉醬之製造

一人份之義大利麵條用肉醬(150 克)置入鍋內, 同時添加穀胺酸胜肽 GP-1(日清藥業股份有限公司製) 5 克及輔酵素 Q₁₀(日清藥業股份有限公司製) 30 毫克, 在肉醬一邊溫熱狀態下溶解硬膠囊, 作成義大利麵條用肉醬。該肉醬充填入小袋後, 一邊進行氮氣置換一邊密封該小袋, 在 121°C 進行 15 分鐘殺菌獲得含有穀胺酸胜肽及輔酵素 Q₁₀ 之義大

利麵條用肉醬。

實施例 7 烏龍麵之製造

穀胺酸胜肽 GP-1(日清藥業股份有限公司製) 20 克及輔酵素 Q₁₀(日清藥業股份有限公司製) 400 毫克預先予以混合。相對於小麥粉(中筋麵粉) 400 克，於水 200 克中添加前述之穀胺酸胜肽及輔酵素 Q₁₀之混合物，分散食鹽 20 克，充分混合放置隔夜。隨後，生材料予以延伸，切斷成寬約 5 毫米製造烏龍麵。於沸騰開水中烹煮約 10 分鐘，其外觀、味道及食感均良好。該等烏龍麵相當於一人份食物含有約 5 克穀胺酸胜肽及約 100 毫克輔酵素 Q₁₀。

試驗例 1

<症狀例 1；裘馨氏型進行性肌肉營養不良症(男性，4 歲)>

依據一歲過後開始學步行時期容易翻倒，兩歲過後仍無法爬上高低差很小之階梯，三歲時期大約踏開腳步但手若未扶著床無法站立所展現 Gowers 徵候群，而診斷為裘馨氏型進行性肌肉營養不良症。

對該患者進行血液檢查後，開始對病患以穀胺酸胜肽 GP-1(日清藥業股份有限公司製；源自小麥穀蛋白，平均分子量 7,000，L-穀胺酸含量為 32 質量%，後文中亦同)每日 2 克之量混合入優酪乳或牛奶中經口投予，自開始投予後經過 1.5 個月進行血液檢查。

結果示於表 2。

表 2

	投予前	投予 1.5 個月後
CPK(IU/升) (基準值；35~200)	22,820	16,830
GOT(IU/升) (基準值；5~40)	421	293
GPT(IU/升) (基準值；5~42)	638	514
LDH(U) (基準值；140~430)	1,197	1,177

醛縮酶(IU/升) (基準值; 1.7~5.7)	177.5	112
肌紅蛋白(奈克/毫升) (基準值; 60 以下)	790	720

由表 2 可看出，血液中之 CPK、GOT、GPT、LDH、縮醛酶及肌紅蛋白之值，與開始投予前相較，各值均降低而判斷症狀獲得改善。

又，自投予開始後 3 週後，手不用扶著即可站立而爬上高 17 公分之階梯，隨後，可爬上高低差小之階梯，接著腳可站立而開始走路。
試驗例 2

<症狀例 2; 顏面肩胛上腕型肌肉營養不良症(男性, 60 歲)>

自 20 歲左右開始顯現左上腕倦怠感，30 歲左右左肩舉起困難，隨後，頸部、兩肩、兩上肢感到肌肉無力以及走路後下肢感到肌肉無力等症狀顯著，45 歲時診斷為顏面肩胛上腕型肌肉營養不良症。自 50 歲左右，左肩完全難以舉起，並發展至步行障礙之階段。

最近，對被判定為翼狀肩胛、因顏面肌肉之肌肉無力感無法吹口哨之呈現表情憂鬱之患者實施血液檢查後，開始經口投予穀胺酸胜肽 GP-1(9 克/天)，自開始投予後經過 3 個月進行血液檢查。

結果示於表 3。

表 3

	投予前	投予 3 個月後
CPK(IU/升) (基準值; 35~200)	245	141
肌紅蛋白(奈克/毫升) (基準值; 60 以下)	95	61

由表 3 可看出，血中之 CPK、肌紅蛋白值，與投予前相較，各均降低而判斷症狀獲得改善。又，自開始投予經過 3 個月後，頸部及上肢之肌肉無力感以及步行障礙獲得減輕。

試驗例 3

<症狀例 3; 裘馨氏形進行性肌肉營養不良(男性, 6 歲)>

對自兩歲左右出現難以站立，近來踏開腳步但手若未扶著床無法站立所展現 Gowers 徵候群且兩側下腿肌肉有假性肥大、可片刻站立搖晃步行之患者實施血液檢查後，開始經口投予穀胺酸胜肽 GP-1(3 克/天)及泛醌(輔酵素 Q10；日清藥業股份有限公司，以下同) 30 毫克/天，自開始投予後經過 3 個月後，又自開始投予經過 6 個月後，進行血液檢查。

結果示於表 4。

表 4

	投予前	投予 3 個月後	投予後 6 個月
CPK(IU/升) (基準值；35~200)	16,868	13,589	1,465
LDH(U) (基準值；140~430)	2,169	1,124	1,112
肌紅蛋白(奈克/毫升) (基準值；60 以下)	960	540	480

由表 4 可看出，血中之 CPK、LDH、肌紅蛋白值，與投予前相較，各均降低而判斷症狀獲得改善。又，自開始投予經過 6 個月後，患者容易站立，而可以小走程度蹣跚步行。

試驗例 4

<症狀例 4；肌肉緊張性營養不良症(男性，26 歲)>

自 22 歲左右兩手之握力降低且全身倦怠，而被診斷為肌肉緊張性營養不良症之患者，針對肌肉緊張每日投予米歐納(Myonal)(R) (鹽酸愛普松(eperisone hydrochloride))進行物理化學療法。

對該患者實施血液檢查後，開始經口投予穀胺酸胜肽 GP-1(8 克/天)及泛醌(輔酵素 Q10) 90 毫克/天，自開始投予後經過 3 個月後，又自開始投予經過 6 個月後，進行血液檢查。

又，剛開始投予時，患者兩手之握力為右手 5 公斤，左手 5.5 公斤，具有全身倦怠、舌或大拇指球之扣診肌肉強直病、手握緊後不容易鬆弛之抓握肌肉強直症之症狀。

結果示於表 5。

表 5

	投予前	投予 3 個月後	投予後 6 個月
CPK(IU/升) (基準值；35~200)	717	452	402
醛縮酶(IU/升) (基準值；1.2~7.6)	9.8	8.3	6.9
肌紅蛋白(奈克/毫升) (基準值；60 以下)	104	80.5	71.9

由表 5 可看出，血中之 CPK、醛縮酶、肌紅蛋白值，與投予前相較，各均降低而判斷症狀獲得改善。又，自開始投予經過 6 個月後，判定為肌肉強直症者，兩手之握力增加(右手 16 公斤，左手 12 公斤)，全身倦怠感大致消失。

試驗例 5

<症狀例 5；遠位型營養不良症(男性，70 歲)>

在 35 歲左右被診斷為肌肉營養不良症，約 15 年前兩手兩腳之肌肉力量降低，最近被判定握力降低(右手 12 公斤，左手 13 公斤)以及四肢遠位肌肉顯著萎縮，而有站立步行障礙之患者，實施血液檢查後，開始經口投予穀胺酸胜肽 GP-1(8 克/天)及泛醌(輔酵素 Q10) 90 毫克/天，自開始投予後經過 3 個月後，又自開始投予經過 6 個月後，進行血液檢查。

結果示於表 6。

表 6

	投予前	投予 3 個月後	投予後 6 個月
CPK(IU/升) (基準值；35~200)	251	149	148
醛縮酶(IU/升) (基準值；1.2~7.6)	5.7	4.2	4.2
肌紅蛋白(奈克/毫升)	170	120	79

(基準值；60 以下)			
-------------	--	--	--

由表 6 可看出，血中之 CPK、醛縮酶、肌紅蛋白值，與投予前相較，各均降低而判斷症狀獲得改善。又，自開始投予經過 6 個月後，站立後可蹣跚步行，四肢倦怠感獲得改善，手的握力大幅升高(右手 20 公斤，左手 21 公斤)。

產業利用性

本發明之肌肉營養不良之治療劑、肌肉營養不良之治療用食品，由於可抑制人類之肌肉營養不良之發展，可改善症狀，而在醫藥、健康食品、機能性食品、醫療用食品等領域具有利用性。

【圖式簡單說明】

【圖式代表符號說明】

伍、中文發明摘要：

依據本發明的一種肌肉營養不良之治療劑，其特徵為含有穀胺酸胜肽，依據本發明的另一種肌肉營養不良之治療劑，其特徵為含有穀胺酸胜肽及泛醌。

又，依據本發明的一種肌肉營養不良之治療用食品，其特徵為含有經添加之穀胺酸胜肽，較好係又含有泛醌。

陸、英文發明摘要：

A pharmaceutical agent for treating muscular dystrophy according to the present invention is characterized by that the agent contains glutamine peptide. Another pharmaceutical agent for treating muscular dystrophy according to the present invention is characterized by that the agent contains glutamine peptide and ubiquinone.

Furthermore, a food product for treating muscular dystrophy according to the present invention is characterized by that the food contains glutamine peptide added, and preferably further contains ubiquinone.

拾、申請專利範圍：

1. 一種肌肉營養不良之治療劑，含有穀胺酸胜肽。
2. 如申請專利範圍第1項之肌肉營養不良之治療劑，其特徵為該穀胺酸胜肽為L-穀胺酸含量在15至60質量%，且依據凝膠過濾法所測定之平均分子量為200至100,000之胜肽。
3. 如申請專利範圍第1或2項之肌肉營養不良之治療劑，其特徵為該穀胺酸胜肽係源自小麥穀蛋白者。
4. 一種肌肉營養不良之治療劑，含有穀胺酸胜肽及泛醌。
5. 如申請專利範圍第4項之肌肉營養不良之治療劑，其特徵為該穀胺酸胜肽為L-穀胺酸含量在15至60質量%，且依據凝膠過濾法所測定之平均分子量為200至100,000之胜肽。
6. 如申請專利範圍第4或5項之肌肉營養不良之治療劑，其特徵為該穀胺酸胜肽係源自小麥穀蛋白者。
7. 如申請專利範圍第4或5項之肌肉營養不良之治療劑，其特徵為該泛醌為輔酵素Q₁₀者。
8. 如申請專利範圍第6項之肌肉營養不良之治療劑，其特徵為該泛醌為輔酵素Q₁₀者。
9. 一種肌肉營養不良之治療用食品，含有經添加之穀胺酸胜肽作為活性成分。
10. 如申請專利範圍第9項之肌肉營養不良之治療用食品，其特徵為其又含有泛醌者。
11. 一種肌肉營養不良之治療方法，係使用如申請專利範圍第1項至第10項中任一項之肌肉營養不良之治療劑或肌肉營養不良之治療用食品者。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：