



(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 201521602 A

(43) 公開日：中華民國 104 (2015) 年 06 月 16 日

(21) 申請案號：103109598 (22) 申請日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 14 日  
 (51) Int. Cl. : A23L1/30 (2006.01) A23L1/305 (2006.01)  
 (30) 優先權：2013/03/15 美國 13/832,958  
 (71) 申請人：美強生營養品美國控股公司 (美國) MJN U. S. HOLDINGS LLC (US)  
 美國  
 (72) 發明人：亨德曼 德克 HONDMANN, DIRK (NL)；凡圖 艾瑞克 VAN TOL, ERIC A. F.  
 (NL)；格羅斯 加布利爾 GROSS, GABRIELE (DE)；舒馬克 麥利克  
 SCHOEMAKER, MARIEKE H. (NL)；蘭伯斯 泰爾斯 LAMBERS, TEARTSE TIM  
 (NL)  
 (74) 代理人：林志剛  
 申請實體審查：無 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：31 共 92 頁

(54) 名稱

含有肽成分之營養組成物類及彼等之用途

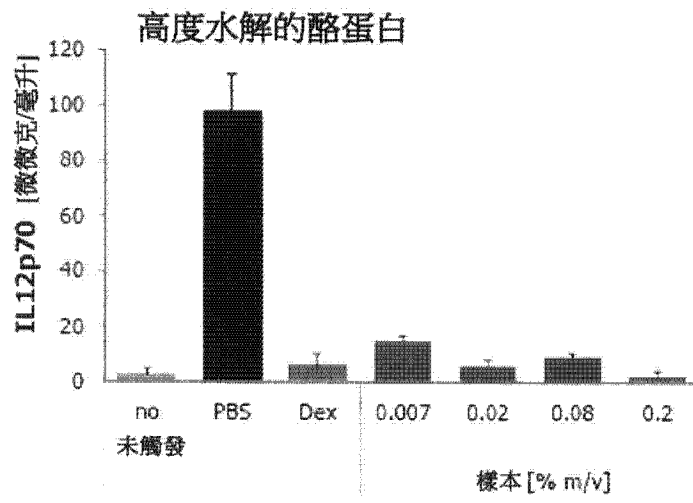
NUTRITIONAL COMPOSITIONS CONTAINING A PEPTIDE COMPONENT AND USES THEREOF

(57) 摘要

本發明關於包含蛋白質等效來源之營養組成物，該蛋白質等效來源包括含有選自本文所揭示之表 1 及 2 之肽類的肽成分。該蛋白質等效來源可進一步包括完整蛋白質、水解蛋白質(其包括部分水解蛋白質)或彼等之組合。本發明進一步關於經由提供該營養組成物給標的個體(其包括小兒個體)來降低自體免疫性疾病及/或糖尿病之發病率的方法。

The present disclosure relates to nutritional compositions including a protein equivalent source including a peptide component comprising selected peptides from Tables 1 and 2 disclosed herein. The protein equivalent source may further include intact protein, hydrolyzed protein, including partially hydrolyzed protein, or combinations thereof. The disclosure further relates to methods of reducing the incidence of autoimmune disease and/or diabetes mellitus by providing said nutritional compositions to a target subject, which includes a pediatric subject.

# 第 1 圖



# 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)

含有肽成分之營養組成物類及彼等之用途

Nutritional compositions containing a peptide component and uses thereof

## 【技術領域】

**[0001]** 本發明關於包含可降低自體免疫性疾病之發病率的肽成分之營養組成物。更具體的說，該營養組成物可降低糖尿病，包括第 1 型糖尿病 (“T1D”) 及第 2 型糖尿病 (“T2D”) 之發病率。本文所描述之營養組成物適合用於投予成人及小兒個體。該營養組成物之肽成分包括本文發明之選定的肽類。

**[0002]** 此外，本發明關於經由提供包含本文所描述之肽成分的營養組成物來降低自體免疫性疾病之發病率的方法。

## 【先前技術】

**[0003]** 自體免疫性疾病源自身體對抗存在於體內之某些組織的不適當的免疫反應。此自體免疫反應可能限制在某些器官 (例如在糖尿病的情況中係限制在胰臟)，或可能僅影響某些組織及器官的某些膜。該免疫系統的功能之一係經由製造抗體或敏感化之淋巴細胞來回應入侵之微生物 (諸如病毒或細菌) 以保護身體。在正常情況下，對

抗個人自體細胞之免疫反應無法被觸發。然而，自體免疫性疾病之特徵在於身體之免疫系統可能犯錯而攻擊他們所要保護之細胞。因此，自體免疫性疾病包含其中身體之免疫系統攻擊自身組織之廣大類別的相關疾病。

**[0004]** 自體免疫性疾病為由被誤導向身體之健康細胞及／或組織的免疫細胞所引起之任何疾病。目前，自體免疫性疾病影響美國人口之 3%且可能影響類似百分比之工業化世界的人口。自體免疫性疾病之特徵為 T 和 B 淋巴細胞異常地瞄準自身蛋白質、自身多肽、自身肽及／或其他自身分子，引起身體內之器官、組織或細胞類型之損傷及／或機能障礙。因此，當正常控制過程有一些中斷時，這使得淋巴細胞避開抑制，或者當一些身體組織發生變化而使其不再被視為“自身”從而被攻擊時，自體免疫性疾病發生。引起自體免疫性疾病之確切機制可能不同，但可由許多因素觸發，包括：細菌、病毒、毒素、藥物及遺傳傾向。

**[0005]** 自體免疫性疾病包括影響特定組織之疾病，以及能夠影響多種組織之疾病。組織特異性自體免疫性的特徵要素為選擇性瞄準單一組織或個別細胞類型。然而，瞄準普遍存在之自身蛋白質的某些自體免疫性疾病亦可影響特定組織。

**[0006]** 特定之自體免疫性疾病通常被歸類為器官特異性失調及非器官特異性類型。例如，橋本氏病（Hashimoto's disease）會影響甲狀腺，愛迪生氏病（

Addison's disease) 會影響腎上腺，且第 1 型糖尿病會影響胰臟。非器官特異性自體免疫性疾病之實例包括類風濕性關節炎、系統性紅斑性狼瘡及皮肌炎 (dermatomyositis)。目前已知之自體免疫性疾病超過 30 種，包括類風濕關節炎、胰島素依賴型糖尿病、多發性硬化、重症肌無力、系統性紅斑性狼瘡及硬皮病。自體免疫性疾病之其他非限制性實例包括：急性播散性腦脊髓炎 (acute disseminated encephalomyelitis)、愛迪生氏病、肌萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis)、自體免疫性肝炎、自體免疫性淋巴增生症候群、貝格爾氏病 (Berger's disease)、布勞症候群 (Blau syndrome)、某些類型之癌症、乳糜瀉、南美錐蟲病 (Chagas disease)、慢性復發性多灶性骨髓炎 (chronic recurrent multifocal osteomyelitis)、Churg-Strauss 症候群、科根症候群 (Cogan syndrome)、冷凝集素病 (cold agglutinin disease)、克隆氏症 (Crohn's disease)、庫氏症候群 (Cushing's syndrome)、第 1 型糖尿病、埃文氏症候群 (Evan's syndrome)、格雷夫斯氏病 (Grave's disease)、橋本氏腦病、川崎氏症 (Kawasaki's disease)、盧伽雷病 (Lou Gehrig's disease)、梅尼埃爾氏病 (Meniere's disease)、多發性硬化、神經性肌強直 (neuromyotonia)、眼癍痕性類天皰瘡 (ocular cicatricial pemphigoid)、牛皮癬 (psoriasis)、銀屑病關節炎 (psoriatic arthritis)、雷諾現象 (Reynaud phenomenon)、賴特氏症候群 (

Reiter's syndrome ) 、不寧腿症候群 ( restless leg syndrome ) 、類風濕關節炎、修格連氏症候群 ( Sjogren's syndrome ) 、顳動脈炎 ( temporal arteritis ) 、橫貫性脊髓炎 ( transverse myelitis ) 、血管炎及韋格納氏肉芽腫病 ( Wegener's granulomatosi ) 。

[0007] 糖尿病是一種其特徵為由於胰島素作用不足造成持續性高血糖狀態的代謝失調之通稱。一般而言，糖尿病大致分為胰島素依賴型糖尿病 ( “IDDM” ) 及非胰島素依賴型糖尿病 ( “NIDDM” ) 。一種 IDDM 之形式包括第 1 型糖尿病 ( “T1D” ) ，其為由胰臟之產製胰島素的  $\beta$  細胞之自體免疫性破壞所造成的糖尿病形式。

[0008] 胰島素為抑制血糖數量升高之生物物質。胰島素為由胰臟分泌之激素，其可促進肝臟中之碳水化合物代謝並增加葡萄糖被攝入肌肉細胞和脂肪細胞，以降低增加之血糖數量。當胰臟之  $\beta$  細胞正被破壞時及當所有的  $\beta$  細胞已被破壞時均可觀察到胰島素缺乏，這導致血液和尿液中葡萄糖增加。因此，糖尿病之特徵為反覆發作或持續之高血糖症。

[0009] T1D 可由許多不同的因素引起，這些因素包括遺傳因素、環境因素、飲食因素及個體之總體感受性、致糖尿病觸發因子及 / 或暴露於驅動抗原。目前所理解的是，T1D 為多基因疾病，此意指不同的基因可促成 T1D 發病。

[0010] T1D 之典型症狀包括多尿 ( 頻尿 ) 、多喝 ( 口

渴增加)、口乾症(xerostomia)(口腔乾燥)、多食(polyphagia)(飢餓感增加)、疲勞及體重減輕。很多時候,未經治療之T1D可導致糖尿病酮酸中毒。糖尿病酮酸中毒為可能危及生命之併發症,其在身體經歷胰島素短缺,從而開始分解脂肪酸以供給能量時發生。脂肪酸分解會產生引起許多本文所描述之症狀的酸性酮體。

[0011] 糖尿病之另一種形式包括T2D,此類型之糖尿病所表現出之高血糖係由於胰島素分泌不足及由不確定和多樣因素(諸如老化、壓力及飲食)所引起之胰島素抗性造成。T2D被表述為NIDDM。通常,所有糖尿病個體中約90%為NIDDM。

[0012] 已知飯後血糖數量快速增加且持續多年會加劇糖尿病。糖尿病惡化常伴隨促進血管病變,此可導致神經官能症、腎病及視網膜病變的發展,並進一步使心肌梗塞和中風(apoplexy)複雜化。

[0013] 在容易發展出或常苦於糖尿病之個人方面係採用某些類型之飲食和運動療法。採用某種運動及飲食模式可協助穩定血糖數量,並可改善整體之碳水化合物新陳代謝。

[0014] 證據顯示出嚴格控制血糖為預防與糖尿病相關之併發症的主要因素。然而,由於胰臟細胞功能漸進地喪失導致高血糖症漸進地惡化,目前可用之作用劑通常不能長期維持血糖之適當控制。因此,藉由藥物、治療方案、營養補充劑及/或營養組成物達到對血糖之最佳控制

為治療糖尿病的重要方法。雖然可藉由胰島素或口服投予降血糖藥物來治療糖尿病，用於降低糖尿病之發病率的安全且有效的營養補充劑或營養組成物仍是有需要的。

**[0015]** 在自體免疫性血液病的情況中，可以免疫抑制劑、激素替代療法或輸血來治療自體免疫性疾病。這些治療包括數種有害之副作用，且對標的個體而言可能是昂貴的。其次，當投予免疫抑制劑時，在減弱免疫系統之活性，但同時允許免疫系統大致上有能力抵抗疾病二者之間存在著微妙平衡。此外，免疫抑制劑可能引起有害之副作用，諸如骨質流失及／或骨骼和組織惡化。

**[0016]** 因此，本發明提供包含可降低自體免疫性疾病之發病率的肽成分之營養組成物。此外，本發明提供包含可降低 T1D 和 T2D 之發病率的肽成分之營養組成物，經由提供包含本發明之肽成分的營養組成物給標的個體可降低 T1D 和 T2D 之發病率。

## 【發明內容】

### 簡短概要

**[0017]** 簡單的說，於一實施態樣中，本發明針對包含蛋白質等效來源之營養組成物，該蛋白質等效來源包括含有 SEQ ID NO 4、SEQ ID NO 13、SEQ ID NO 17、SEQ ID NO 21、SEQ ID NO 24、SEQ ID NO 30、SEQ ID NO 31、SEQ ID NO 32、SEQ ID NO 51、SEQ ID NO 57、SEQ ID NO 60 及 SEQ ID NO 63 之肽成分。於一些實施態樣

中，該肽成分包含至少 10 種選自表 1 之附加肽類。

**[0018]** 於一些實施態樣中，該肽成分可包含至少 5 種選自表 1 之肽類及從至少 3 種選自表 2 之附加肽類。再於其他實施態樣中，該肽成分可包含至少 10 種選自表 1 之附加肽類。

**[0019]** 於一些實施態樣中，20% 至 80% 之該蛋白質等效來源包含本文所描述之蛋白質成分且 20% 至 80% 之該蛋白質等效來源包含完整蛋白質、水解蛋白質（包括部分水解蛋白質）及彼等之組合。

**[0020]** 本發明之營養組成物可進一步包含嬰兒配方。於一些實施態樣中，本發明之營養組成物可包含小兒營養組成物、營養補充劑或成人營養組成物。

**[0021]** 於一些實施態樣中，本發明關於用於降低自體免疫性疾病之發病率的方法，該方法包括提供包含蛋白質等效來源之營養組成物，該蛋白質等效來源包括本發明之肽成分。再於其他實施態樣中，本發明提供經由提供包含本發明之肽成分的營養組成物來降低糖尿病之發病率的方法。

**[0022]** 應理解的是，前文之一般描述及以下本發明實施態樣之詳細描述意欲提供用於理解所申請專利之揭示內容的性質和特性之綜述或框架。該描述係用於解釋所申請專利之題材的原理和操作。熟習本技藝之人士在閱讀下列揭露內容後將清楚明白本發明之其他及進一步的特性和優點。

**【圖式簡單說明】**

[0023] 第 1 圖說明由接觸高度水解之酪蛋白的經活化之原代人樹突細胞分泌之促炎性細胞因子 IL-12p70。

[0024] 第 2 圖說明由接觸高度水解之酪蛋白的大於 500 道耳吞之餾分的經活化之原代人樹突細胞分泌的促炎性細胞因子 IL-12p70。

[0025] 第 3 圖說明由接觸高度水解之酪蛋白之經活化的人樹突細胞分泌之促炎性細胞因子干擾素- $\gamma$ 。

[0026] 第 4 圖說明由接觸高度水解之酪蛋白的大於 500 道耳吞之餾分之經活化的原代人樹突細胞分泌之促炎性細胞因子干擾素- $\gamma$ 。

[0027] 第 5 圖說明由接觸高度水解之酪蛋白之經活化的人樹突細胞分泌之促炎性細胞因子介白素-8。

[0028] 第 6 圖說明由接觸高度水解之酪蛋白的大於 500 道耳吞之餾分之經活化的原代人樹突細胞分泌之促炎性細胞因子介白素-8。

[0029] 第 7 圖說明由接觸高度水解之酪蛋白之經活化的人樹突細胞分泌之促炎性細胞因子腫瘤壞死因子- $\alpha$ 。

[0030] 第 8 圖說明由接觸高度水解之酪蛋白的大於 500 道耳吞之餾分之經活化的原代人樹突細胞分泌之促炎性細胞因子腫瘤壞死因子- $\alpha$ 。

[0031] 第 9 圖說明由接觸高度水解之酪蛋白之經活化的人樹突細胞分泌之促炎性細胞因子介白素-6。

[0032] 第 10 圖說明由接觸高度水解之酪蛋白的大於 500 道耳吞之餾分之經活化的原代人樹突細胞分泌之促炎性細胞因子介白素-6。

[0033] 第 11 圖說明由接觸高度水解之酪蛋白之經活化的人樹突細胞分泌之促炎性細胞因子介白素-1 $\beta$ 。

[0034] 第 12 圖說明由接觸高度水解之酪蛋白的大於 500 道耳吞之餾分之經活化的人樹突細胞分泌之促炎性細胞因子介白素-1 $\beta$ 。

[0035] 第 13 圖顯示出當接觸高度水解之酪蛋白時經活化之原代人巨噬細胞分泌之腫瘤壞死因子- $\alpha$ 。

[0036] 第 14 圖說明當接觸高度水解之酪蛋白的大於 500 道耳吞之餾分時經活化之原代人巨噬細胞分泌之腫瘤壞死因子- $\alpha$ 。

[0037] 第 15 圖說明 NOD 小鼠、BALB/C 小鼠及被餵食高度水解之酪蛋白飲食的 NOD 小鼠的迴腸中分泌之介白素-1 (IL-1)。

[0038] 第 16 圖說明 NOD 小鼠、BALB/C 小鼠及被餵食高度水解之酪蛋白飲食的 NOD 小鼠的迴腸中分泌之介白素-18 (IL-18)。

[0039] 第 17 圖說明 NOD 小鼠、BALB/C 小鼠及被餵食高度水解之酪蛋白飲食的 NOD 小鼠的迴腸中分泌之介白素-6 (IL-6)。

[0040] 第 18 圖說明 NOD 小鼠、BALB/C 小鼠及被餵食高度水解之酪蛋白飲食的 NOD 小鼠的迴腸中分泌之介

白素-17 (IL-17)。

[0041] 第 19 圖說明 NOD 小鼠、BALB/C 小鼠及被餵食高度水解之酪蛋白飲食的 NOD 小鼠之腸引流淋巴結 T 細胞分泌之 IFN- $\gamma$ 。

[0042] 第 20 圖說明 NOD 小鼠、BALB/C 小鼠及被餵食高度水解之酪蛋白飲食的 NOD 小鼠之腸引流淋巴結 T 細胞分泌之介白素-4。

[0043] 第 21 圖說明 NOD 小鼠、BALB/C 小鼠及被餵食高度水解之酪蛋白飲食的 NOD 小鼠之腸引流淋巴結 T 細胞分泌之介白素-17。

[0044] 第 22 圖說明從接觸高度水解之酪蛋白、未經滅菌過濾之高度水解之酪蛋白及高度水解之酪蛋白的大於 500 道耳吞之餾分的小鼠巨噬細胞分泌之促炎性細胞因子介白素-12p40。

[0045] 第 23 圖說明從接觸高度水解之酪蛋白、未經滅菌過濾之高度水解的酪蛋白及高度水解之酪蛋白的大於 500 道耳吞之餾分的小鼠巨噬細胞分泌之促炎性細胞因子介白素-1 $\beta$ 。

[0046] 第 24 圖說明從接觸高度水解之酪蛋白、未經滅菌過濾之高度水解的酪蛋白及高度水解之酪蛋白的大於 500 道耳吞之餾分的小鼠巨噬細胞分泌之促炎性細胞因子介白素-6。

[0047] 第 25 圖說明從接觸高度水解之酪蛋白、未經滅菌過濾之高度水解的酪蛋白及高度水解之酪蛋白的大於

500 道耳吞之餽分的小鼠巨噬細胞分泌之促炎性細胞因子腫瘤壞死因子- $\alpha$ 。

[0048] 第 26 圖說明從接觸高度水解之酪蛋白、未經滅菌過濾之高度水解的酪蛋白及高度水解之酪蛋白的大於 500 道耳吞之餽分的小鼠巨噬細胞分泌之促炎性細胞因子介白素-12p40、介白素-1 $\beta$ 、介白素-6 及腫瘤壞死因子- $\alpha$ 。

[0049] 第 27 圖說明高度水解之酪蛋白在接觸 IL-1 $\beta$  時對胰島素分泌 (n=4 之影響)。

[0050] 第 28 圖說明高度水解之酪蛋白的大於 500 道耳吞之餽分在接觸 IL-1 $\beta$  時對胰島素分泌 (n=4) 的對應影響。

[0051] 第 29 圖說明水解產物在接觸 IFN- $\gamma$  時對胰島素分泌之影響 (n=4)。

[0052] 第 30 圖說明高度水解之酪蛋白在接觸 IL-23 時對胰島素分泌 (n=4) 之影響。

[0053] 第 31 圖說明高度水解之酪蛋白的大於 500 道耳吞之餽分相關於 IL-17 之對應影響。

## 【實施方式】

詳細說明

[0054] 現在參考本發明之實施態樣的詳細內容，下文中列舉其一或多個實例。所提供之各實例係用於解釋本發明之營養組成物，而非限制。事實上，熟習本技藝之人

士將清楚明白本發明之教示內容可在不偏離本發明之範圍下做各種修改及變化。例如，所說明或描述之為一種實施態樣之一部分的特性可與另一實施態樣一起使用，以產生更進一步之實施態樣。

**[0055]** 因此，本發明意圖涵蓋這類在所附之申請專利範圍及其同等項之範圍內的修改和變化。本發明之其他目的、特徵及態樣揭露於下列之詳細描述中或可從其中顯明。本技藝之一般技術人士將理解目前的討論僅用於說明示例性實施態樣，而不欲限制本發明之更廣泛的態樣。

**[0056]** 本發明大致上關於包含肽成分之營養組成物。此外，本發明關於經由提供標的個體包含本文所描述之肽成分的營養組成物來降低自體免疫性疾病及／或糖尿病之發病率的方法。

**[0057]** “營養組成物”意指滿足個體之至少一部分營養需求的物質或調合物。在本發明之全文中，術語“營養”、“營養配方”、“腸內營養”及“營養補充劑”係作為營養組成物之非限制性實例。再者，“營養組成物”可指液體、粉劑、凝膠、糊劑、固體、濃縮物、懸浮液或為即時使用形式之腸內配方、口服配方、嬰兒配方、小兒個體配方、兒童配方、成長奶及／或成人配方。

**[0058]** 術語“腸內”意指可通過胃腸道或消化道，或在胃腸道或消化道內投遞。“腸內投予”包括經口餵食、胃內餵食、經幽門投予或任何其他進入消化道之投予。“投予”較“腸內投予”更廣義且包括胃腸道外投予

或任何其他將物質投入個體內的投予途徑。

**[0059]** 本文所使用之術語“肽”係描述胺基酸之線性分子鏈，包括單鏈分子或其片段。本文所描述之肽類所包含的胺基酸總數不超過 50 個。肽類可進一步形成由至少兩個完全相同或不同之分子所組成之寡聚體或多聚體。這類多聚體之對應的較高階結構稱為均聚物或異源二聚體、均聚物或異源三聚體，等。此外，其中之胺基酸及／或肽鍵已被功能性類似物取代之這類肽的肽模擬物亦包含在術語“肽”之內。這類功能性類似物可包括，但不限於除了該 20 種由基因編碼之胺基酸外的所有已知胺基酸，諸如硒代半胱胺酸。

**[0060]** 術語“肽”亦可指經天然改質之肽類，其中該修改係藉由，例如糖基化、乙醯化、磷酸化及本技藝所周知之類似修改進行。此外，肽類可藉，例如重組、半合成、合成方法製造，或可從天然來源取得，諸如將蛋白質水解後取得，所有這些均根據本技藝中已知之方法進行。

**[0061]** 術語“水解度”係指肽鍵被水解方法打破之程度。水解後所存在之肽類可被水解成各種程度。例如，於一些實施態樣中，本發明之蛋白質等效來源可包含其水解度不大於 40% 之蛋白質。此意指被水解方法打破之肽鍵不超過 40%。

**[0062]** 術語“部分水解”意指其水解度大於 0%，但低於約 50%。

**[0063]** 術語“高度水解”意指其水解度大於或等於

50%。

**[0064]** 當用來指稱水解蛋白質或蛋白質水解產物時，術語“莫耳質量分佈”係關於存在於蛋白質水解產物中之每個肽的莫耳質量。例如，其莫耳質量分佈大於 500 道耳吞之蛋白質水解產物意指包含在該蛋白質水解產物中的每個肽之莫耳質量至少為 500 道耳吞。因此，於一些實施態樣中，表 1 及表 2 中所揭示之肽類係源自其莫耳質量分佈大於 500 道耳吞之蛋白質水解產物。為了製造其莫耳質量分佈大於 500 道耳吞之蛋白質水解產物，可將蛋白質水解產物進行某些過濾程序或任何其他本技藝中已知之用於去除莫耳質量小於 500 道耳吞之肽、胺基酸及／或其他蛋白質的程序。為了本發明之目的，可使用本技藝中已知之任何方法來製造其莫耳質量分佈大於 500 道耳吞的蛋白質水解產物。

**[0065]** 術語“蛋白質等效物”或“蛋白質等效來源”包括任何蛋白質來源，諸如大豆、蛋、乳清或酪蛋白，以及非蛋白質來源，諸如肽或胺基酸。該蛋白質等效來源可為任何本技藝中所使用者，例如脫脂乳、乳清蛋白、酪蛋白、大豆蛋白、水解蛋白質、胺基酸及類似物。用於實行本發明之牛乳蛋白來源包括，但不限於乳蛋白粉、乳蛋白濃縮物、乳蛋白分離物、脫脂乳固體、脫脂乳、脫脂奶粉、乳清蛋白、乳清蛋白分離物、乳清蛋白濃縮物、甜乳清、酸乳清、酪蛋白、酸酪蛋白、酪蛋白酸鹽（例如酪蛋白酸鈉、酪蛋白酸鈉鈣、酪蛋白酸鈣）、大豆

蛋白及彼等之任何組合。於一些實施態樣中，該蛋白質等效來源可包含水解蛋白質，包括部分水解蛋白質及高度水解蛋白質。於一些實施態樣中，該蛋白質等效來源可包括完整蛋白質。

**[0066]** 術語“蛋白質等效來源”亦包含游離胺基酸。於一些實施態樣中，該胺基酸可包含，但不限於組胺酸、異白胺酸、白胺酸、賴胺酸、蛋胺酸、半胱胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸、蘇胺酸、色胺酸、纈胺酸、丙胺酸、精胺酸、天門冬醯胺、天門冬胺酸、麩胺酸、麩醯胺、甘胺酸、脯胺酸、絲胺酸、肉鹼、牛磺酸及彼等之混合物。於一些實施態樣中，該胺基酸可為支鏈型胺基酸。於某些其他實施態樣中可包含小胺基酸肽類作為該營養組成物之蛋白質成分。這類小胺基酸肽類可為天然產生的或合成的。

**[0067]** “小兒個體”係指小於 13 歲的人。於一些實施態樣中，小兒個體係指介於出生和 8 歲之間的人個體。於其他實施態樣中，小兒個體係指介於 1 和 6 歲之間的人個體。再於進一步之實施態樣中，小兒個體係指介於 6 和 12 歲之間的人個體。術語“小兒個體”可指如下述之嬰兒（早產兒或足月）及／或兒童。

**[0068]** “嬰兒”意指年齡在出生到不超過一歲之範圍內的人個體且包括矯正年齡在 0 至 12 個月之嬰兒。“矯正年齡”一詞意指嬰兒之實足年齡減去嬰兒早產的時間量。因此，嬰兒若足月出生則矯正年齡為嬰兒的年齡。術語嬰兒包括低出生體重嬰兒、非常低出生體重嬰兒及早

產兒。“早產兒”意指在妊娠第 37 週結束前出生的嬰兒。“足月兒”意指在妊娠第 37 週結束後出生之嬰兒。

[0069] “兒童”意指年齡在 12 個月至約 13 歲之範圍內的個體。於一些實施態樣中，兒童為年齡介於 1 歲和 12 歲之間的個體。於其他實施態樣中，術語“兒童們”或“兒童”係指介於 1 歲和約 6 歲之間，或介於約 7 歲和約 12 歲之間的個體。於其他實施態樣中，術語“兒童們”或“兒童”係指介於 12 個月和約 13 歲之間的任何年齡範圍。

[0070] “兒童營養產品”係指滿足兒童之至少一部分營養需求的組成物。成長奶為兒童營養產品之一種實例。

[0071] “嬰兒配方”意指滿足嬰兒之至少一部分營養需求的組成物。在美國，嬰兒配方之內容係由 21 C.F.R. 章節 100、106 及 107 中所列出之聯辦法規規定。這些法規界定大量營養素、維生素、礦物質及其他成分之數量，以努力模擬人類母乳之營養及其他性質。

[0072] 術語“成長奶”係指欲作為多樣化飲食之一部分，以支持年齡介於約 1 和約 6 歲之間的兒童正常生長和發育的廣大類別之營養組成物。

[0073] “營養完整”意指可作為唯一之營養來源的組成物，該組成物將實質上提供所有每日需要量之維生素、礦物質及／或微量元素聯同蛋白質、碳水化合物及脂質。確切的說，“營養完整”係描述能提供支持個體正常

生長和發育所需之足量的碳水化合物、脂質、必需脂肪酸、蛋白質、必需胺基酸、半必需胺基酸、維生素、礦物質及能源的營養組成物。

[0074] 因此，顧名思義，對早產兒而言為“營養完整”之營養組成物將定性且定量地提供早產兒生長所需之足量的碳水化合物、脂質、必需脂肪酸、蛋白質、必需胺基酸、半必需胺基酸、維生素、礦物質及能量。

[0075] 顧名思義，對足月兒而言為“營養完整”之營養組成物將定性且定量地提供足月兒生長所需之足量的全部碳水化合物、脂質、必需脂肪酸、蛋白質、必需胺基酸、半必需胺基酸、維生素、礦物質及能量。

[0076] 顧名思義，對兒童而言為“營養完整”之營養組成物將定性且定量地提供兒童生長所需之足量的全部碳水化合物、脂質、必需脂肪酸、蛋白質、必需胺基酸、半必需胺基酸、維生素、礦物質及能量。

[0077] 當應用於營養素時，術語“必需”係指身體無法合成足夠用於正常生長及維持健康之量，因此必需由飲食供應的任何營養素。當應用於營養素時，術語“半必需”意指當身體無法取得足量之先質化合物以發生內源性合成時，必需由飲食提供之營養素。

[0078] “益菌素”意指經由選擇性地刺激消化道中可改善宿主健康之一種或有限數量之細菌生長及／或活性而有益地影響該宿主的非消化性食物成分。

[0079] “益生菌”意指具有低或無致病性之能發揮

至少一種對宿主健康有益之效果的微生物。

**[0080]** 術語“經滅活之益生菌”意指其中所引用之益生有機體的代謝活性或繁殖能力已被降低或破壞的益生菌。然而，該“經滅活之益生菌”在細胞層級確實仍然保留至少一部分其生物乙二醇-蛋白質及 DNA/RNA 結構。如本文所使用之術語“經滅活”與“無法存活”同義。更具體的說，一種非限制性之經滅活之益生菌的實例為經滅活之鼠李糖乳桿菌（*Lactobacillus rhamnosus*）GG（“LGG”）或“經滅活之 LGG”。

**[0081]** 除非另外具體指明，本文所使用之所有百分比、份數及比例係按該總調合物之重量計。

**[0082]** 本發明之營養組成物可實質上不含任何本文所描述之可選擇或選定之成分，惟其該其餘的營養組成物仍含有所有本文所描述之必要成分或特性。在此背景下，除非另外具體指明，術語“實質上不含”意指該選定之組成物中可含有少於該可選擇之成分的功能量，通常少於 0.1 重量%，亦包括含有 0 重量%之這類可選擇或選定之成分。

**[0083]** 除非另外具體指明或明確暗示與所引用之背景相反，本發明中對單數特性或限制之所有引用應包括該對應之複數特性或限制，反之亦然。

**[0084]** 除非另外具體指明或明確暗示與所引用之組合的背景相反，本文所使用之所有方法或加工步驟的組合可以任何順序執行。

[0085] 本發明之方法和組成物（包括其成分）可包含此處所描述之實施態樣的必需要素和限制，以及本文所描述或可用於營養組成物中之任何額外或可選擇之成分、成分或限制，由彼等所組成或實質上由彼等所組成。

[0086] 如本文所使用之術語“約”應解釋為係指被具體指定為終點之兩個數字內的任何範圍。對範圍之任何引用應被認為係提供對該範圍內之任何子集的支持。

[0087] 自體免疫性疾病（包括糖尿病）為無法治愈之廣佈的慢性疾病。自體免疫性疾病之發病率及盛行率成倍數增加。例如，糖尿病為已開發國家及開發中國家最常見之代謝性疾病。此外，用於治療自體免疫性疾病之免疫抑制劑具有有害的副作用且可能會減弱免疫系統對抗感染的能力。

[0088] 糖尿病與高血糖症、高膽固醇血症及高脂血症有關。由於微血管及大血管疾病（包括腎病、神經病、視網膜病、高血壓、中風及心臟病）之風險增加，不受控制之高血糖症與增加及過早之死亡率有關。

[0089] 因此，本發明大致上關於包含蛋白質等效來源之營養組成物，其中該蛋白質等效來源包括含有 SEQ ID NO 4、SEQ ID NO 13、SEQ ID NO 17、SEQ ID NO 21、SEQ ID NO 24、SEQ ID NO 30、SEQ ID NO 31、SEQ ID NO 32、SEQ ID NO 51、SEQ ID NO 57、SEQ ID NO 60 及 SEQ ID NO 63 之肽成分。於一些實施態樣中，該肽成分可包含表 1 中所揭示之附加肽類。例如，該組成物可

包含至少 10 種表 1 中所揭示之附加肽類。於一些實施態樣中，20% 至 80% 之該蛋白質等效來源包含該肽成分，且 20% 至 80% 之該蛋白質等效來源包含完整蛋白質、部分水解蛋白質及彼等之組合。於一些實施態樣中，術語“附加”意指選擇與那些所列舉者不同的肽。

**[0090]** 於另一實施態樣中，20% 至 80% 之該蛋白質等效來源包括含有至少 5 種選自表 1 之肽類及至少 3 種選自表 2 之附加肽類之肽成分；且 20% 至 80% 之該蛋白質等效來源包含完整蛋白質、部分水解蛋白質或彼等之組合。

**[0091]** 不受限於任何特定理論，包含表 1 及／或表 2 中所鑑別之肽類的肽成分可防止血糖數量升高、促進肝醣儲存、增強體力及／或促進肝醣儲存。此外，提供包含某些來自表 1 及／或表 2 之肽類的營養組成物可防止或降低自體免疫性疾病及／或糖尿病的發病率。

**[0092]** 下列表 1 中鑑別可被包含在本發明之肽成分中的肽類之特定胺基酸序列。

表 1

SEQ ID	氨基酸序列	(aa)
1	Ala Ile Asn Pro Ser Lys Glu Asn	8
2	Ala Pro Phe Pro Glu	5
3	Asp Ile Gly Ser Glu Ser	6
4	Asp Lys Thr Glu Ile Pro Thr	7
5	Asp Met Glu Ser Thr	5
6	Asp Met Pro Ile	4
7	Asp Val Pro Ser	4
n/a	Glu Asp Ile	3
n/a	Glu Leu Phe	3
n/a	Glu Met Pro	3
8	Glu Thr Ala Pro Val Pro Leu	7
9	Phe Pro Gly Pro Ile Pro	6
10	Phe Pro Gly Pro Ile Pro Asn	7
11	Gly Pro Phe Pro	4
12	Gly Pro Ile Val	4
13	Ile Gly Ser Glu Ser Thr Glu Asp Gln	9
14	Ile Gly Ser Ser Ser Glu Glu Ser	8
15	Ile Gly Ser Ser Ser Glu Glu Ser Ala	9
16	Ile Asn Pro Ser Lys Glu	6
17	Ile Pro Asn Pro Ile	5
18	Ile Pro Asn Pro Ile Gly	6
19	Ile Pro Pro Leu Thr Gln Thr Pro Val	9
20	Ile Thr Ala Pro	4
21	Ile Val Pro Asn	4
22	Lys His Gln Gly Leu Pro Gln	7
23	Leu Asp Val Thr Pro	5
24	Leu Glu Asp Ser Pro Glu	6
25	Leu Pro Leu Pro Leu	5
26	Met Glu Ser Thr Glu Val	6
27	Met His Gln Pro His Gln Pro Leu Pro Pro Thr	11
28	Asn Ala Val Pro Ile	5
29	Asn Glu Val Glu Ala	5
n/a	Asn Leu Leu	3
30	Asn Gln Glu Gln Pro Ile	6
31	Asn Val Pro Gly Glu	5
32	Pro Phe Pro Gly Pro Ile	6
33	Pro Gly Pro Ile Pro Asn	6
34	Pro His Gln Pro Leu Pro Pro Thr	8
35	Pro Ile Thr Pro Thr	5
36	Pro Asn Pro Ile	4
37	Pro Asn Ser Leu Pro Gln	6
38	Pro Gln Leu Glu Ile Val Pro Asn	8
39	Pro Gln Asn Ile Pro Pro Leu	7

40	Pro	Val	Leu	Gly	Pro	Val						6
41	Pro	Val	Pro	Gln								4
42	Pro	Val	Val	Val	Pro							5
43	Pro	Val	Val	Val	Pro	Pro						6
44	Ser	Ile	Gly	Ser	Ser	Ser	Glu	Glu	Ser	Ala	Glu	11
45	Ser	Ile	Ser	Ser	Ser	Glu	Glu					7
46	Ser	Ile	Ser	Ser	Ser	Glu	Glu	Ile	Val	Pro	Asn	11
47	Ser	Lys	Asp	Ile	Gly	Ser	Glu					7
48	Ser	Pro	Pro	Glu	Ile	Asn						6
49	Ser	Pro	Pro	Glu	Ile	Asn	Thr					7
50	Thr	Asp	Ala	Pro	Ser	Phe	Ser					7
51	Thr	Glu	Asp	Glu	Leu							5
52	Val	Ala	Thr	Glu	Glu	Val						6
53	Val	Leu	Pro	Val	Pro							5
54	Val	Pro	Gly	Glu								4
55	Val	Pro	Gly	Glu	Ile	Val						6
56	Val	Pro	Ile	Thr	Pro	Thr						6
57	Val	Pro	Ser	Glu								4
58	Val	Val	Pro	Pro	Phe	Leu	Gln	Pro	Glu			9
59	Val	Val	Val	Pro	Pro							5
60	Tyr	Pro	Phe	Pro	Gly	Pro						6
61	Tyr	Pro	Phe	Pro	Gly	Pro	Ile	Pro				8
62	Tyr	Pro	Phe	Pro	Gly	Pro	Ile	Pro	Asn			9
63	Tyr	Pro	Ser	Gly	Ala							5
64	Tyr	Pro	Val	Glu	Pro							5

[0093] 下列表 2 進一步鑑別表 1 中可被本發明之肽成分包含在內及／或包含本發明之肽成分的胺基酸序列之子集。

表 2

SEQ ID	胺基酸序列	(aa)
4	Asp Lys Thr Glu Ile Pro Thr	7
13	Ile Gly Ser Glu Ser Thr Glu Asp Gln	9
17	Ile Pro Asn Pro Ile Gly	6
21	Ile Val Pro Asn	4
24	Leu Glu Asp Ser Pro Glu	6
30	Asn Gln Glu Gln Pro Ile	6
31	Asn Val Pro Gly Glu	5
32	Pro Phe Pro Gly Pro Ile	6
51	Thr Glu Asp Glu Leu	5
57	Val Pro Ser Glu	4
60	Tyr Pro Phe Pro Gly Pro	6
63	Tyr Pro Ser Gly Ala	5

[0094] 於一些實施態樣中，該營養組成物中之該肽成分的存在量可為約 0.2 克/100 千卡至約 5.6 克/100 千卡。於其他實施態樣中，該營養組成物中之該肽成分的存在量可為約 1 克/100 千卡至約 4 克/100 千卡。再於其他實施態樣中，該營養組成物中之該肽成分的存在量可為約 2 克/100 千卡至約 3 克/100 千卡。

[0095] 該肽成分可與該營養組成物中之其他成分一起配製以提供該標的個體適當之營養素數量。於一些實施態樣中，該肽成分係包含在適合支持正常生長之營養完整的配方中。

[0096] 於一些實施態樣中，該肽成分可包含可被添加在其他營養調合物、食品或飲料中之營養補充劑。在本發明之目的方面，“營養補充劑”包括濃縮之營養素來源，例如本文所鑑別之肽類或其他旨在用於補充正常飲食之具有營養或生理效果的物質。

[0097] 該肽成分可以蛋白質等效來源之要素的形式提供。於一些實施態樣中，表 1 及表 2 中所鑑別之肽類可由取自牛乳蛋白質（包括，但不限於牛酪蛋白及牛乳清）之蛋白質等效來源提供。於一些實施態樣中，該蛋白質等效來源包含水解之牛酪蛋白或水解之牛乳清。因此，於一些實施態樣中，表 1 及表 2 中所鑑別之肽類可由酪蛋白水解產物提供。這類肽可藉由水解取得或可藉由熟習本技藝之人士已知之方法在體外合成。

[0098] 本文中揭示一種水解方法之非限制性實施例。於一些實施態樣中，此方法可用於取得本發明之蛋白質水解產物及肽類。該蛋白質係使用蛋白水解酶，蛋白酶 N 水解。蛋白酶 N “Amano” 係購自美國伊利諾州 Elgin，Amano Enzyme 有限公司。蛋白酶 N 為源自枯草芽孢桿菌細菌菌種之蛋白水解酶製劑。該蛋白酶粉末之指定規格為“不少於 150,000 單位/克”意指一單位之蛋白酶 N 為在 pH7.0 下，60 分鐘內能產生等於 100 微克酪胺酸之胺基酸的酶量。為了製造本發明之嬰兒配方，蛋白酶 N 之使用量為水解之總蛋白質重量的約 0.5% 至約 1.0%。

[0099] 藉由蛋白酶 N 進行之蛋白質水解作用通常係在約 50°C 至約 60°C 之溫度下進行。令水解進行一段時間以取得介於約 4% 和 10% 之間的水解度。於一特定之實施態樣中，令水解進行一段時間以取得介於約 6% 和 9% 之間的水解度。於另一實施態樣中，令水解進行一段時間以取得約 7.5% 之水解度。此水解量可在約一個半小時至約

3 小時之間取得。

[0100] 水解期間應維持恆定之 pH 值。於本發明之方法中係將 pH 值調整且維持在介於約 6.5 和 8 之間。於一特定之實施態樣中係將 pH 值維持在約 7.0。

[0101] 為了維持乳清蛋白、酪蛋白、水及蛋白酶 N 之溶液的理想 pH 值，可在水解期間使用氫氧化鈉及／或氫氧化鉀之苛性鹼溶液來調整 pH 值。若使用氫氧化鈉來調整 pH 值，添加在該溶液中之氫氧化鈉的量應控制在使其所包含之量少於該蛋白水解產物成品中之總固體的約 0.3%。亦可使用 10% 氫氧化鉀溶液來將該溶液之 pH 值調節至所需之數值（無論是在添加酶之前或水解期間），以維持理想之 pH 值。

[0102] 在蛋白質水解期間加入該溶液中之苛性鹼溶液的量可藉由 pH 恆穩器或經由持續及成比例地添加苛性鹼溶液來控制。該水解產物可藉由標準之批式生產過程或藉由連續生產過程製造。

[0103] 為了更能確保該蛋白質部分水解產物之一貫品質，將該水解產物進行酶去活化，以結束該水解過程。該酶去活化步驟可包括在約 82°C 之溫度下熱處理約 10 分鐘。或者，可經由將溶液在約 92°C 之溫度下加熱約 5 秒來將該酶去活化。當酶之去活化完成後，可將該水解產物以液體狀態儲存在低於 10°C 之溫度下。

## 實施例 1

[0104] 實施例 1 進一步說明用於製造蛋白質部分水解產物之方法。最初，將 60.3 公斤之非乳固體（奶粉）及 37.4 公斤之乳清蛋白濃縮物（60%）在含有 54°C 之水的槽中混合。該漿液之總固體含量係介於 20% 和 23% 之間。然後，測量該漿液之 pH 值。在該漿液中加入氫氧化鈉和氫氧化鉀，以將該漿液之 pH 值調節至 7.0。調節 pH 值後，將 0.5 公斤之 Amano N 酶加入該漿液中。將 Amano N 酶加入該漿液後，使用氫氧化鈉和氫氧化鉀將 pH 值持續調節至 pH 7.0。加入該漿液中之氫氧化鈉的總量為 0.3 公斤。加入該漿液中之氫氧化鉀的總量為 1.5 公斤。

[0105] 允許水解反應發生 90 分鐘，時間係從將 Amano N 酶加入漿液時開始計算。在 90 分鐘結束時，將漿液加熱處理以將該酶去活化。該熱處理包含將漿液之溫度提高至 82°C 持續 10 分鐘。在本實施例中取得之水解度係介於 6% 和 9% 之間。然後，將漿液冷卻並噴霧乾燥，以取得粉末狀水解產物。

## 實施例 2

[0106] 實施例 2 提供測定該水解產物肽之分子量分佈的非限制性方法。

[0107] 使用粒徑排阻層析法（SEC）來測定藉由目前描述之水解過程創建之水解產物肽的分子量分佈。具體的說，稱量足夠量之粉末狀嬰兒配方，以在 50 毫升錐形離

心管中提供 0.5 克蛋白質。加入水以使管內之體積達到 45 毫升。將混合物置於 Sarstedt D-5223 混合器中並混合 1 小時。混合後，經由在管內另外加入 5 毫升的水以創建 1 % 之蛋白質溶液。製備貯存標準物並混合 1 小時。

[0108] 另外，將 14.91 克氯化鉀 (KCl) 加入 1000 毫升之燒杯中。在燒杯中加入 700 毫升水，以溶解該氯化鉀。然後，將 250 毫升乙腈及 1.0 毫升三氟醋酸加入該 KCl 溶液 (洗提液) 中。使用 0.2M  $K_2HPO_4$  溶液將 pH 調整成 3.0。

[0109] 將 HPCL 試劑瓶填滿並以洗提液洗滌該瓶，保留約 50 毫升以用於稀釋樣本及標準物。以洗提液淨化日立 L-6200 A Intelligent Pump 管線並以洗提液平衡該管柱一小時。

[0110] 將樣本混合一小時後，將 5.0 毫升之各樣本移液入具螺旋蓋之玻璃管中。亦將 5.0 毫升二氯甲烷移液到各個管中。將玻璃管加蓋並藉由倒置 4 次來混合。然後，將該樣本在 200xg 離心 5 分鐘。

[0111] 當樣本在離心機中時，以洗提液 (800 微升 +3200 微升) 稀釋貯存標準物 1-5。將約 1 毫升之各標準物移液到兩個自動進樣小瓶的各小瓶中並加蓋。

[0112] 以洗提液 (100 微升 +900 微升) 稀釋離心之樣本 1-10 的上 (水) 層。依下述將小瓶裝載入自動進樣器的托盤中：空白、標準物、樣本及第二標準物。將托盤置於日立自動進樣器中。使用在自動進樣器面板上之按鍵

將欲測試之小瓶的全部數目輸入自動進樣器程式中，並測試樣本。結果指出該蛋白質之分子量的變化形廓。

[0113] 於一些實施態樣中，該蛋白質等效來源包含部分水解蛋白質，諸如酪蛋白。於一些實施態樣中，該蛋白質等效來源包含水解蛋白質，該水解蛋白質包括其莫耳質量分佈大於 500 道耳吞之肽類。於一些實施態樣中，該水解蛋白質包含其莫耳質量分佈在約 500 道耳吞至約 1500 道耳吞之範圍內的肽類。再於一些實施態樣中，該水解蛋白質可包含其莫耳質量分佈在約 500 道耳吞至約 2000 道耳吞之範圍內的肽類。

[0114] 於一些實施態樣中，該蛋白質等效來源可包含該肽成分、完整蛋白質、水解之蛋白質（包括部分水解蛋白質），及彼等之組合。於一些實施態樣中，20% 至 80% 之該蛋白質等效來源包含本發明之肽成分。於一些實施態樣中，40% 至 70% 之該蛋白質等效來源包含本發明之肽成分。再於其他實施態樣中，50% 至 60% 之該蛋白質等效來源包含該肽成分。

[0115] 於一些實施態樣中，20% 至 80% 之該蛋白質等效來源包含完整蛋白質、部分水解蛋白質或彼等之組合。於一些實施態樣中，40% 至 70% 之該蛋白質等效來源包含完整蛋白質、部分水解蛋白質或彼等之組合。再於進一步之實施態樣中，50% 至 60% 之該蛋白質等效來源可包含完整蛋白質、部分水解蛋白質或彼等之組合。

[0116] 於一些實施態樣中，該蛋白質等效來源包含

其水解度低於 40% 之部分水解蛋白質。再於其他實施態樣中，該蛋白質等效來源可包含其水解度低於 25%，或低於 15% 之部分水解蛋白質。

[0117] 於一些實施態樣中，每 100 千卡之該營養組成物包含介於約 1 克和約 7 克之間的蛋白質等效來源。於其他實施態樣中，每 100 千卡之該營養組成物包含介於約 3.5 克和約 4.5 克之間的蛋白質等效來源。

[0118] 此外，包含該肽成分之蛋白質等效來源可藉由本技藝所熟知之任何方法被加入或納入該營養組成物中。於一些實施態樣中，可將該肽成分添加在營養組成物中，以補充該營養組成物。例如，於一實施態樣中，可將該肽成分添加在市售之嬰兒配方中。例如，可在 Enfalac、Enfamil®、Enfamil® 早產兒配方、帶有鐵之 Enfamil®、Enfamil®LIPIL®、Lactofree®、Nutramigen®、Pregestimil® 及 ProSobee®（可從美國印第安納州，Evansville，Mead Johnson 公司取得）中補充以合適數量之肽成分並用於實行本發明。

[0119] 本發明之營養組成物可在一或多個劑量中每日投予。任何口服上可接受之劑量型均在本發明之考慮內。這類劑量型之實例包括，但不限於丸劑、片劑、膠囊、軟凝膠、液體、液體濃縮物、粉劑、酏劑、溶液、懸浮液、乳劑、錠劑、小珠、扁囊劑及彼等之組合。

[0120] 於一些實施態樣中，可將包含本文所描述之肽成分的蛋白質等效來源添加在更完整之營養產品中。於

此實施態樣中，該營養組成物可含有蛋白質、脂肪及碳水化合物成分，並可用來補充飲食或可作為唯一之營養來源。

**[0121]** 於一些實施態樣中，該營養組成物包含至少一種碳水化合物來源。該碳水化合物來源可為本技藝所使用之任一者，例如乳糖、葡萄糖、果糖、玉米糖漿固體、麥芽糊精、蔗糖、澱粉、稻米糖漿固體及類似物。在該營養組成物中之碳水化合物成分之量通常可在約 5 克和約 25 克/100 千卡之間變化。於一些實施態樣中，該碳水化合物之量係介於約 6 克和約 22 克/100 千卡之間。於其他實施態樣中，該碳水化合物之量係介於約 12 克和約 14 克/100 千卡之間。於一些實施態樣中，玉米糖漿固體為較佳者。再者，水解、部分水解及／或高度水解之碳水化合物可能較利於被納入該營養組成物中，因為它們容易消化。具體而言，經水解之碳水化合物較不可能含有過敏性表面結合部位。

**[0122]** 適合用於本發明之碳水化合物物質的非限制性實例包括水解的或完整的、天然或經化學改質之源自玉米、木薯、稻米或馬鈴薯之糯和非糯形式澱粉。合適之碳水化合物的非限制性實例包括各種被表徵為水解之玉米澱粉、麥芽糊精、麥芽糖、玉米糖漿、右旋糖、玉米糖漿固體、葡萄糖和各種其他葡萄糖聚合物，及彼等之組合的經水解之澱粉。其他合適之碳水化合物的非限制性實例包括那些常稱為蔗糖、乳糖、果糖、高果糖玉米糖漿、非消化

性寡醣（諸如果寡醣）者及彼等之組合。

**[0123]** 於一些實施態樣中，該營養組成物可不含蛋白質且含有游離胺基酸作為該蛋白質等效來源之要素。於一些實施態樣中，該胺基酸可為支鏈型胺基酸。於某些其他實施態樣中，小胺基酸肽類可被包含在營養組成物中作為蛋白質成分。這類小胺基酸肽類可為天然產生或合成的。在該營養組成物中之游離胺基酸的量可在約 1 克/100 千卡至約 5 克/100 千卡之間變化。

**[0124]** 該營養組成物亦可包含脂肪來源。用於本發明之營養組成物的合適脂肪或脂質來源可為任何本技藝中所已知或使用者，包括，但不限於動物來源，例如乳脂肪、奶油、奶油脂肪、蛋黃脂質；海洋來源，諸如魚油、海洋油、單細胞油；蔬菜和植物油，諸如玉米油、芥花油、葵花油、大豆油、棕櫚油、椰子油、高油酸葵花油、月見草油、菜籽油、橄欖油、亞麻仁（亞麻籽）油、棉籽油、高油酸紅花油、棕櫚油硬脂、棕櫚仁油、小麥胚芽油；中鏈甘油三酯油類和脂肪酸之乳劑和酯類；以及彼等之任何組合。

**[0125]** 於一些實施態樣中，該營養組成物包含約 1.3 克/100 千卡至約 7.2 克/100 千卡之脂肪來源。於其他實施態樣中，該脂肪來源之存在量可為約 2.5 克/100 千卡至約 6.0 克/100 千卡。再於其他實施態樣中，該脂肪來源之存在量可為約 3.0 克/100 千卡至約 4.0 克/100 千卡。

**[0126]** 本發明之營養組成物亦可含有長鏈多元不飽

和脂肪酸（“LCPUFA”）來源。合適之 LCPUFA 包括，但不限於 DHA、二十碳五烯酸（“EPA”）、ARA、n-6 通路中之亞油酸（18:2 n-6）、 $\gamma$ -亞麻酸（18:3 n-6）、二高- $\gamma$ -亞麻酸（20:3 n-6）、 $\alpha$ -亞麻酸（18:3 n-3）、十八碳四烯酸（18:4 n-3）、二十碳四烯酸（20:4 n-3）、二十碳五烯酸（20:5 n-3）及二十二碳五烯酸（22:6 n-3）。

[0127] 有利的是，該營養組成物中之 LCPUFA 的量為至少約 5 毫克/100 千卡，且可在約 5 毫克/100 千卡至約 100 毫克/100 千卡之間變化，更佳為約 10 毫克/100 千卡至約 50 毫克/100 千卡。

[0128] LCPUFA 之來源包括乳製品，像蛋及乳脂；海洋油類，諸如鱈魚、鮭魚、沙丁魚、鯖魚及許多其他魚類；某些動物脂肪、豬油、牛脂及微生物油，諸如真菌及海藻油，或可為任何其他可取得 LCPUFA 並將其用於營養組成物中之經強化或非經強化形式的來源。該 LCPUFA 可為複雜混合物之一部分，其係藉由本技藝已知之旨在富集這類混合物中之 LCPUFA 及 LCPUFA 的衍生物或先質之分離技術取得。

[0129] 該 LCPUFA 可以下列形式提供在營養組成物中：游離脂肪酸之酯；甘油單酯、甘油二酯及甘油三酯；磷酸甘油酯，包括卵磷脂；及／或彼等之混合物。此外，LCPUFA 可以磷脂之形式（尤其是磷脂醯膽鹼）提供在營養組成物中。

[0130] 於一實施態樣中，尤其是若該營養組成物為

嬰兒配方時，該營養組成物係經輔以 DHA 和 ARA 二者。於此實施態樣中，該 ARA：DHA 之重量比係介於約 1:3 和約 9:1 之間。於一特殊之實施態樣中，該 ARA：DHA 之重量比為約 1:2 至約 4:1。

[0131] 於一些實施態樣中，該營養組成物中之 DHA 的存在量較有利為至少約 17 毫克/100 千卡，且可在約 5 毫克/100 千卡至約 75 毫克/100 千卡之間變化。於一些實施態樣中，DHA 之存在量為約 10 毫克/100 千卡至約 50 毫克/100 千卡。

[0132] 該營養組成物可使用本技藝中已知之標準技術被輔以含有 DHA 及／或 ARA 之油。例如，可經由取代等量之通常存在於該組成物中的油（諸如高油酸葵花油）來將 DHA 及 ARA 添加在該組成物中。另一實例為該含有 DHA 和 ARA 之油可經由取代等量之通常存在於不含 DHA 和 ARA 之組成物中的全部脂肪摻合物之其餘部分來添加在組成物中。

[0133] 若使用 DHA 及／或 ARA 時，該 DHA 及／或 ARA 之來源可為本技藝中已知之任何來源，諸如海洋油、魚油、單細胞油、蛋黃脂質及腦脂質。於一些實施態樣中，該 DHA 和 ARA 係源自單細胞 Martek 油、DHASCO®及 ARASCO®或彼等之變體。該 DHA 和 ARA 可為天然形式，惟其該 LCPUFA 來源之其餘部分不會對嬰兒造成任何實質之有害影響。或者，可使用精製形式之 DHA 和 ARA。

[0134] 於一實施態樣中，DHA 及 ARA 之來源為如美國專利案第 5,374,657；5,550,156；及 5,397,591 號（其揭示內容全文以引用方式併入本文）中所教示之單細胞油。然而，本發明並不僅限於這類油。

[0135] 此外，該營養組成物之一些實施態樣可模擬人類母乳之某些特徵。然而，為了滿足一些個體的特定營養需求，該營養組成物可包含較人乳所含有者更多量之某些營養成分。例如，該營養組成物可包含較人類母乳所含有者更多量之 DHA。該營養組成物中增加的 DHA 數量可以彌補現有之 DHA 營養不足。

[0136] 於某些實施態樣中，該營養組成物亦可含有一或多種益菌素（亦稱為益菌素來源）。益菌素可刺激攝入之益生菌微生物的生長及／或活性、選擇性地減少在腸道中發現之病原體及有利地影響腸道中之短鏈脂肪酸的變化形廓。這類益菌素可為天然產生的、合成的或透過有機體及／或植物之遺傳工程操作研發，無論這類新來源為現在已知的或稍後研發的。可用於本發明中之益菌素可包括寡醣、多醣及其他含有果糖、木糖、大豆、半乳糖、葡萄糖及甘露糖之益菌素。

[0137] 更具體的說，可用於本發明中之益菌素可包括聚右旋糖、聚右旋糖粉、乳果糖、乳果寡醣、棉籽糖、葡萄寡醣、菊糖、果寡醣、異麥芽寡醣、大豆寡醣、乳果寡醣、木寡醣、殼寡醣（chito-oligosaccharide）、甘露寡醣、阿拉伯寡醣、唾液酸寡醣、岩藻寡醣（fuco-

oligosaccharide ) 、 半 乳 寡 糖 及 龍 膽 寡 糖 ( gentio-oligosaccharides ) 。 於 一 些 實 施 態 樣 中 ， 存 在 於 該 營 養 組 成 物 中 之 益 菌 素 的 總 量 可 為 約 0.1 克 /100 千 卡 至 約 1 克 /100 千 卡 。 於 某 些 實 施 態 樣 中 ， 存 在 於 該 營 養 組 成 物 中 之 益 菌 素 的 總 量 可 為 約 0.3 克 /100 千 卡 至 約 0.7 克 /100 千 卡 。 再 者 ， 該 營 養 組 成 物 可 包 含 含 有 聚 右 旋 糖 ( “PDX” ) 及 / 或 半 乳 寡 糖 ( “GOS” ) 之 益 菌 素 成 分 。 於 一 些 實 施 態 樣 中 ， 該 益 菌 素 成 分 包 含 至 少 20% 之 GOS 、 PDX 或 彼 等 之 混 合 物 。

[0138] 於 一 實 施 態 樣 中 ， 若 該 益 菌 素 組 成 物 中 使 用 PDX ， 該 營 養 組 成 物 中 之 PDX 的 量 可 在 約 0.1 克 /100 千 卡 至 約 1 克 /100 千 卡 的 範 圍 內 。 於 另 一 實 施 態 樣 中 ， 該 聚 右 旋 糖 的 量 係 在 約 0.2 克 /100 千 卡 至 約 0.6 克 /100 千 卡 的 範 圍 內 。 再 於 其 他 實 施 態 樣 中 ， 該 營 養 組 成 物 中 之 PDX 的 量 可 為 約 0.1 毫 克 /100 千 卡 至 約 0.5 毫 克 /100 千 卡 。

[0139] 於 一 實 施 態 樣 中 ， 若 該 益 菌 素 組 成 物 中 使 用 GOS ， 該 營 養 組 成 物 中 之 GOS 的 量 可 為 約 0.1 克 /100 千 卡 至 約 1 克 /100 千 卡 。 於 另 一 實 施 態 樣 中 ， 該 營 養 組 成 物 中 之 GOS 的 量 可 為 約 0.2 克 /100 千 卡 至 約 0.5 克 /100 千 卡 。 於 其 他 實 施 態 樣 中 ， 該 營 養 組 成 物 中 之 GOS 的 量 可 為 約 0.1 毫 克 /100 千 卡 至 約 1.0 毫 克 /100 千 卡 ， 或 約 0.1 毫 克 /100 千 卡 至 約 0.5 毫 克 /100 千 卡 。

[0140] 於 該 營 養 組 成 物 之 特 定 的 實 施 態 樣 中 係 將 PDX 與 GOS 組 合 投 予 。 於 本 實 施 態 樣 中 可 將 PDX 和 GOS

以介於約 9:1 和 1:9 之間的 PDX : GOS 比率投予。於另一實施態樣中，該 PDX : GOS 之比率可介於約 5:1 和 1:5 之間。再於另一實施態樣中，該 PDX : GOS 之比率可介於約 1:3 和 3:1 之間。於特定之實施態樣中，該 PDX : GOS 之比率可為約 5:5。於另一特定之實施態樣中，該 PDX 對 GOS 之比率可為約 8:2。

[0141] 於特定之實施態樣中係將總量為至少約 0.2 毫克/100 千卡或約 0.2 毫克/100 千卡至約 1.5 毫克/100 千卡之 GOS 和 PDX 補充在該營養組成物中。於一些實施態樣中，該營養組成物可包含總量為約 0.6 至約 0.8 毫克/100 千卡之 GOS 及 PDX。

[0142] 於一些實施態樣中，該營養組成物可含有一或多種益生菌。本實施態樣可接受本技藝中已知之任何益生菌。於特定之實施態樣中，該益生菌可選自以下群組中之任何益生菌：乳酸桿菌種 (*Lactobacillus species*)、鼠李糖乳桿菌 GG (*Lactobacillus rhamnosus* GG) (ATCC 編號 53103)、雙歧桿菌種 (*Bifidobacterium species*)、長雙歧桿菌 BB 536 (*Bifidobacterium longum* BB 536) (BL999, ATCC : BAA-999)、長雙歧桿菌 AH1206 (NCIMB : 41382)、短雙歧桿菌 AH1205 (*Bifidobacterium breve* AH1205) (NCIMB : 41387)、嬰兒雙歧桿菌 35624 (*Bifidobacterium infantis* 35624) (NCIMB : 41003) 及動物雙歧桿菌乳亞種 BB-12 (*Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12) (DSM

編號 10140) 或彼等之任何組合。

[0143] 若包含在組成物中，每 100 千卡中所包含之益生菌的量可在約  $1 \times 10^4$  至約  $1.5 \times 10^{10}$  cfu 之益生菌之間變化，更佳為每 100 千卡包含約  $1 \times 10^6$  至約  $1 \times 10^9$  cfu 之益生菌。於某些其他實施態樣中，該益生菌之量可在約  $1 \times 10^7$  cfu/100 千卡至約  $1 \times 10^8$  cfu/100 千卡之間變化。

[0144] 於一實施態樣中，該益生菌可為可存活的或無法存活的。如本文所使用之術語“可存活的”係指活的微生物。術語“無法存活的”或“無法存活的益生菌”係指無法存活之益生菌微生物、彼等之細胞成分及／或彼等之代謝物。這類無法存活之益生菌可能已被熱滅殺或以其他方式滅活，但其保留能有利地影響該宿主之健康的能力。可用於本發明中之益生菌可為天然產生的、合成的或透過有機體之遺傳工程操作研發的，無論這類新來源為現在已知的或稍後研發的。

[0145] 於一些實施態樣中，除了益生菌本身以外，本發明之營養組成物可包含來自益生菌批式培養過程之後期指數生長期的培養上清液（下文中稱為“培養上清液”）；於特定之實施態樣中，該益生菌為 LGG。批式培養之培養上清液（其亦可稱為“耗盡培養基”）可具有對抗病原體感染（包括由阪崎克羅諾桿菌（*C. sakazakii*）引起之感染）之保護作用。具體的說，該收穫之培養上清液可防止阪崎克羅諾桿菌入侵器官（諸如腦），並降低與阪崎克羅諾桿菌有關之死亡率。

[0146] 於一些實施態樣中，該營養組成物包含用於治療或預防病原體感染之來自益生菌批式培養過程之後期指數生長期的培養上清液。於某些實施態樣中，該益生菌為 LGG，且該病原體為阪崎克羅諾桿菌。

[0147] 不欲受理論之限制，咸信，該培養物上清液之活性可歸因於該被發現在 LGG 之批式培養的後期指數期（或“對數期”）釋入培養基中之成分（包括蛋白質物質，且可能包括（胞外）多醣物質）的混合物。咸信，該培養上清液中之化學組成為數種胺基酸、寡肽和多肽，以及具各種分子量之蛋白質的混合物。該培養上清液可進一步包含多醣結構物及／或核苷酸。於一些實施態樣中，該培養上清液涉及整體，即，未分餾之培養上清液。進一步說，於一些實施態樣中，該培養上清液涉及整體，即，未分餾之培養上清液。

[0148] 在細菌之批式培養中所認定之階段為熟習本技藝之人士所已知。這些階段為“滯後（lag）”、“對數（log）”（“對數（logarithmic）”或“指數（exponential）”）及“靜止（stationary）”和“死亡（death）”（或“對數下降（logarithmic decline）”）期。在存有活菌的所有時期中，該細菌代謝來自培養基之營養素並分泌（施加、釋出）物質入培養基中。該在生長階段之指定時點所分泌出之物質的組成一般而言是無法預測的。

[0149] 於一些實施態樣中，根據該揭示內容及／或

其實態樣之組成物可藉由包含以下步驟之過程取得：

(a) 使用批式培養過程將益生菌，諸如 LGG 培養在合適之培養基中；(b) 在該培養步驟之後期指數生長期收穫該培養上清液，該後期指數生長期之界定係參考介於該批式培養過程之滯後期及靜止期之間的後半段時間；(c) 可選擇地從該上清液除去低分子量成分，以保留分子量大於 5 千道耳吞 (kDa)，或甚至大於 6 kDa 之成分；(d) 從該培養上清液去除液體內容物，從而取得該組成物。

[0150] 於本發明及其實施態樣中，分泌之物質係從後期指數期收穫。後期指數期係發生在中期指數期（其為指數期持續期間之一半時間，因此，對後期指數期之引用係指介於滯後期和靜止期之間的時間的後半段）之後的時間。尤其是，本文所使用之術語“後期指數期”係指批式培養過程中介於滯後期和靜止期之間的時間的後四分之一部分。於本發明之一些實施態樣中係在指數期持續期間的 75% 至 85% 之時間點處收穫該培養上清液，最佳地，在指數期約經過六分之五的時間收穫。

[0151] 術語“培養 (cultivation 或 culturing)”係指在合適之培養基上或培養基中繁殖微生物（本例中之微生物為 LGG）。這類培養基可具有多種類型，尤其是如本技藝中慣常使用之液體肉湯。較佳之肉湯為，例如一般用於培養乳桿菌之 MRS 肉湯。MRS 肉湯通常包含聚山梨醇酯、醋酸化物、鎂及錳（其已知可作為用於乳桿菌之特殊生長因子）及豐富營養基。典型之組成物包含（數量以克

/升表示)：來自酪蛋白之腴 10.0；肉萃取物 8.0；酵母萃取物 4.0；D(+)-葡萄糖 20.0；磷酸氫二鉀 2.0；吐溫®80 1.0；檸檬酸三銨 2.0；醋酸鈉 5.0；硫酸鎂 0.2；硫酸錳 0.04。

[0152] 於一些實施態樣中，本發明之培養上清液可被包含在為嬰兒配方之營養組成物中。收穫分泌出之細菌產物帶來的問題是該培養基無法輕易地去除不欲有之成分。具體地說，這關係到用於相對弱勢之個體的營養產品，諸如嬰兒配方或臨床營養。若先將來自培養上清液之特定成分分離出、純化，再應用在營養產品中則此問題不會產生。然而，使用更完整之培養上清液是有需要的。此將用來提供能更佳地反映該益生菌（即，LGG）之天然作用的組成物。然而，人們不能只使用培養上清液本身作為用於欲特定用在嬰兒配方及類似物中之無法存活的益生菌物質之底質。

[0153] 於一些實施態樣中，該從 LGG 培養中收穫之培養上清液不含有營養組成物（諸如嬰兒配方）中所不欲有或不被普遍接受之成分（如可能存在於培養基中者）。在慣常存在於 MRS 肉湯中之聚山梨醇酯方面，用於培養細菌之培養基可包含乳化之非離子性表面活性劑，例如以聚乙氧基化山梨醇酐及油酸為基礎（通常可以吐溫®聚山梨醇酯之形式取得，諸如吐溫®80）。雖然食品（例如冰淇淋）中常發現這些表面活性劑且通常被認為是安全的，但他們在食品管控中並不全被認為是令人滿意，甚至可被

接受用於相對弱勢之個體的營養產品中（諸如嬰兒配方或臨床營養）。

[0154] 因此，於一些實施態樣中，本發明採用其中可避免上述之聚山梨醇酯的培養基。為此，本發明之培養基不含有聚山梨醇酯，諸如吐溫 80。於本發明之較佳實施態樣及／或其實施態樣中，該培養基可包含選自由下列所組成之群組的油性成分：油酸、亞麻籽油、橄欖油、菜籽油、葵花油及彼等之混合物。可理解的是，若實質上或完全避免存有聚山梨醇酯表面活性劑則可取得該油性成分的全部益處。

[0155] 於一些實施態樣中，該培養上清液可具有中性 pH 值，諸如介於 pH 5 和 pH 7 之間的 pH 值，較佳為 pH 6。

[0156] 除了前述者外，應注意的是乳桿菌（包括 LGG）之批式培養法為熟習本技藝之人士可取得之公知常識。因此，這些方法不需要在此進一步解釋。本發明之培養上清液可藉由任何已知之用於從細菌培養物分離培養上清液之技術收穫。這類技術為本技藝中所周知且包括，例如離心、過濾、沉降及類似技術。

[0157] 本發明之營養組成物可以本技藝中已知之任何形式提供，諸如粉劑、凝膠、懸浮液、糊劑、固體、液體、液體濃縮物、可重構成之奶粉替代品或即時使用之產品。於某些實施態樣中，該營養組成物可包含營養補充劑、兒童營養產品、嬰兒配方、人乳強化劑、成長奶或任

何其他經過設計之用於嬰兒或小兒個體的營養組成物。本發明之營養組成物包括，例如經口攝入，促進健康之物質，包括，例如食品、飲料、片劑、膠囊及粉劑。再者，本發明之營養組成物可被標準化成特定之卡路里含量，其可以即時使用之產品形式提供或可以濃縮形式提供。於一些實施態樣中，該營養組成物為粉劑形式，其粒徑係在 5 微米至 1500 微米之範圍內，更佳為在 10 微米至 300 微米之範圍內。

**[0158]** 若該營養組成物為即時使用產品之形式，該營養組成物之滲透重量莫耳濃度可介於約 100 和約 1100 毫滲透重量莫耳濃度/公斤水之間，更典型為約 200 至約 700 毫滲透重量莫耳濃度/公斤水。

**[0159]** 於某些實施態樣中，該營養組成物為低過敏性。於其他實施態樣中，該營養組成物為符合猶太教規的食品（kosher）及／或符合穆斯林教規的食品（halal）。再於進一步之實施態樣中，該營養組成物含有非經遺傳工程改質之成分。於一實施態樣中，該營養調合物不含蔗糖。該營養組成物亦可不含乳糖。於其他實施態樣中，該營養組成物不含有任何中鏈甘油三酯油。於一些實施態樣中，該組成物中不含有角叉菜膠。於其他實施態樣中，該營養組成物不含有所有樹膠。

**[0160]** 本發明之營養組成物並不限於包含本文中具體表列之營養素的組成物。任何營養素均可以該組成物之一部分的形式投遞，以滿足個體之營養需求及／或優化個

體之營養狀態。

[0161] 再者，於一些實施態樣中，該營養組成物為營養完整的，其含有欲作為個體唯一之營養來源的合適類型及量之脂質、碳水化合物、蛋白質、維生素及礦物質。確切的說，該營養組成物可選擇地包含任意數量之蛋白質、肽、胺基酸、脂肪酸、益生菌及／或彼等之代謝副產物、益菌素、碳水化合物及任何可提供個體許多營養和生理助益之其他營養素或其他化合物。進一步說，本發明之營養組成物可包含香料、香料增強劑、甜味劑、色素、維生素、礦物質、治療成分、功能性食品成分、食品成分、加工成分或彼等之組合。

[0162] 本發明之營養組成物可被標準化成特定之卡路含量，其可以即時使用之產品形式提供，或者其可以濃縮形式提供。

[0163] 於一些實施態樣中，本發明之營養組成物為成長奶。成長奶為欲用於 1 歲以上（通常為 1-3 歲、4-6 歲、或 1-6 歲）之兒童的經強化之以乳為底質的飲品。其不為醫療食品，且不欲作為代餐或補充劑來解決特殊之營養缺乏。相反地，成長奶之設計係欲作為多樣化飲食的補充劑，以提供兒童達到持續性每日攝入所有必需維生素和礦物質、大量營養素加上額外之功能性飲食成分（諸如那些具有聲稱之促進健康特性的非必需營養素）的額外保障。

[0164] 根據在地法規及所欲族群之飲食攝入信息，

根據本發明之營養組成物的確切組成在各市場之間可有所變化。於一些實施態樣中，根據本發明之營養組成物係由乳蛋白來源（諸如全脂或脫脂奶），加上用於取得所需之感官性質之添加的糖和甜味劑，以及添加的維生素和礦物質所組成。該脂肪組成物通常係源於乳汁原料。總蛋白之目標可設定為符合人乳、牛乳之數值或較低之數值。總碳水化合物之目標通常設定為提供盡可能少之添加的糖（諸如蔗糖或果糖）來取得可接受的味道。通常，維生素 A、鈣及維生素 D 之添加量為符合區域牛奶的營養貢獻。另外，於一些實施態樣中，維生素和礦物質之添加量可為每一份量提供約 20% 之飲食參考攝入量（DRI）或 20% 之日需值（DV）。再者，根據經鑑定之所欲族群的營養需求、原料貢獻和地區規定，不同市場間之營養數值可有所變化。

**[0165]** 該營養組成物中亦可添加一或多種足量之維生素及／或礦物質以供應個體之每日營養需求。本技藝之一般技術人士應理解維生素及礦物質需求將根據，例如兒童的年齡而有所變化。例如，嬰兒之維生素和礦物質需求可能與年齡介於 1 和 13 歲之間的兒童不同。因此，本實施態樣並不欲將該營養組成物限制在特定之年齡組，而是提供可接受之維生素和礦物質成分的範圍。

**[0166]** 於提供用於兒童之營養組成物的實施態樣中，該組成物可選擇地包括，但不限於一或多種下列維生素或彼等之衍生物：維生素 B<sub>1</sub>（硫胺素、焦磷酸硫胺

素、TPP、三磷酸硫胺素、TTP、鹽酸硫胺素、單硝酸硫胺素)、維生素 B<sub>2</sub> (核黃素、黃素單核苷酸、FMN、黃素腺嘌呤二核苷酸、FAD、乳黃素 (lactoflavin)、卵黃素 (ovoflavin))、維生素 B<sub>3</sub> (菸鹼酸 (niacin)、菸鹼酸 (nicotinic acid)、菸醯胺 (nicotinamide)、菸鹼醯胺 (niacinamide)、菸醯胺腺嘌呤二核苷酸、NAD、菸鹼酸單核苷酸、NicMN、吡啶-3-羧酸)、維生素 B<sub>3</sub> 先質色胺酸、維生素 B<sub>6</sub> (吡哆醇、吡哆醛、吡哆胺、鹽酸吡哆醇)、泛酸 (泛酸鹽、泛醇)、葉酸鹽 (葉酸、葉酸 (folacin)、蝶醯麩胺酸 (pteroylglutamic acid))、維生素 B<sub>12</sub> (鈷胺素、甲鈷胺素、脫氧腺苷鈷胺素、氰鈷胺素、羥鈷胺素、腺苷鈷胺素)、生物素、維生素 C (抗壞血酸)、維生素 A (視黃醇、醋酸視黃酯、棕櫚酸視黃酯、具其他長鏈脂肪酸之視黃酯、視黃醛、視黃酸、視黃醇酯)、維生素 D (骨化醇、膽骨化醇、維生素 D<sub>3</sub>、1,25-二羥基維生素 D)、維生素 E ( $\alpha$ -生育酚、醋酸 $\alpha$ -生育酚、琥珀酸 $\alpha$ -生育酚、菸鹼酸 $\alpha$ -生育酚、 $\alpha$ -生育酚)、維生素 K (維生素 K<sub>1</sub>、葉綠醌、萘醌、維生素 K<sub>2</sub>、甲萘醌 (menaquinone)-7、維生素 K<sub>3</sub>、甲萘醌-4、甲萘醌 (menadione)、甲萘醌-8、甲萘醌-8H、甲萘醌-9、甲萘醌-9H、甲萘醌-10、甲萘醌-11、甲萘醌-12、甲萘醌-13)、膽鹼、肌醇、 $\beta$ -胡蘿蔔素及彼等之任何組合。

[0167] 於提供兒童營養產品 (諸如成長奶) 的實施態樣中, 該組成物可選擇地包括, 但不限於一或多種下列

礦物質或彼等之衍生物：硼、鈣、醋酸鈣、葡萄糖酸鈣、氯化鈣、乳酸鈣、磷酸鈣、硫酸鈣、氯化物、鉻、氯化鉻、吡啶甲酸鉻、銅、硫酸銅（copper sulfate）、葡萄糖酸銅、硫酸銅（cupric sulfate）、氟化物、鐵、羰基鐵、三價鐵、富馬酸亞鐵、正磷酸鐵、研磨鐵、多醣鐵、碘化物、碘、鎂、碳酸鎂、氫氧化鎂、氧化鎂、硬脂酸鎂、硫酸鎂、錳、鋁、磷、鉀、磷酸鉀、碘化鉀、氯化鉀、醋酸鉀、硒、硫、鈉、多庫酯鈉、氯化鈉、硒酸鈉、鉬酸鈉、鋅、氧化鋅、硫酸鋅、及彼等之混合物。礦物質化合物之非限制性示例衍生物包括任何礦物質化合物之鹽、鹼鹽、酯和螯合物。

**[0168]** 礦物質可以鹽之形式（諸如磷酸鈣、甘油磷酸鈣、檸檬酸鈉、氯化鉀、磷酸鉀、磷酸鎂、硫酸亞鐵、硫酸鋅、硫酸銅、硫酸錳及亞硒酸鈉）被添加在成長奶或其他兒童營養組成物中。其他維生素和礦物質可依本技藝所知者添加。

**[0169]** 於一實施態樣中，每一份量之該兒童營養組成物中可含有的維生素 A、C 和 E、鋅、鐵、碘、硒和膽鹼量為對任何指定國家之最大飲食建議量的約 10 至約 50%，或對國家群組之平均飲食建議量的約 10 至約 50%。於另一實施態樣中，每一份量之該兒童營養組成物可供應之維生素 B 量為對任何指定國家之最大飲食建議量的約 10 至 30%，或對國家群組之平均飲食建議量的約 10 至 30%。再於另一實施態樣中，該兒童營養產品中之維生素

D、鈣、鎂、磷及鉀的數量可相當於乳品中所發現者之平均數量。於其他實施態樣中，每一份量之該兒童營養組成物中的其他營養素之存在量可為對任何指定國家的最大飲食建議量之約 20%，或對國家群組之平均飲食建議量的約 20%。

[0170] 本發明之營養組成物可選擇地包括一或多種以下調味劑，包括，但不限於調味之萃取物、揮發油、可可粉或巧克力調味劑、花生醬調味劑、餅乾碎片、香草或任何市售之調味劑。有用之調味劑的實例包括，但不限於純茴香萃取物、仿香蕉萃取物、仿櫻桃萃取物、巧克力萃取物、純檸檬萃取物、純柳橙萃取物、純薄荷萃取物、蜂蜜、仿鳳梨萃取物、仿蘭姆酒萃取物、仿草莓萃取物、葡萄或葡萄籽萃取物、蘋果萃取物、越橘萃取物或香草精；或揮發油，諸如香蜂花油（balm oil）、月桂油、佛手柑油、柏木油（cedarwood oil）、櫻花油、肉桂油、丁香油或薄荷油；花生醬、巧克力調味劑、香草餅乾碎片、奶油糖果、太妃糖及彼等之混合物。調味劑的量根據所使用之調味劑可有很大的變化。調味劑之類型和量可依本技藝所已知者選擇。

[0171] 本發明之營養組成物可選擇地包括一或多種可添加在其中以用來穩定該最終產品之乳化劑。合適之乳化劑的實例包括，但不限於卵磷脂（例如來自卵、或大豆或任何其他植物及動物來源）、 $\alpha$ -乳白蛋白及／或甘油單酯及甘油二酯，及彼等之混合物。熟習本技藝之人士可

輕易明白其他乳化劑，而合適之乳化劑的選擇將部分取決於該調合物及最終產品。

**[0172]** 本發明之營養組成物可選擇地包括一或多種亦可添加在其中以延長產品之貨架期的防腐劑。合適之防腐劑包括，但不限於山梨酸鉀、山梨酸鈉、苯甲酸鉀、苯甲酸鈉、乙二胺四醋酸二鈉鈣及彼等之混合物。

**[0173]** 本發明之營養組成物可選擇地包括一或多種穩定劑。用於實行本發明之營養組成物的合適穩定劑包括，但不限於阿拉伯膠、印度樹膠（ghatti gum）、刺梧桐樹膠（karaya gum）、黃耆膠、瓊脂、紅藻膠（furcellaran）、果阿膠（guar gum）、結冷膠、刺槐豆膠、果膠、低甲氧基果膠、明膠、微晶型纖維素、CMC（羧甲基纖維素鈉）、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、DATEM（甘油單酯及甘油二酯之二乙醯基酒石酸酯）、右旋糖苷、角叉菜膠、CITREM 及彼等之混合物。

**[0174]** 本發明進一步提供用於降低自體免疫性疾病（包括糖尿病）之發病率的方法，該方法係經由提供包含本文所描述之肽成分的營養組成物給標的個體來進行。該方法包含提供包含碳水化合物來源、蛋白質等效來源及脂肪來源之營養組成物給標的個體，其中該蛋白質等效來源包括包含 SEQ ID NO 4、SEQ ID NO 13、SEQ ID NO 17、SEQ ID NO 21、SEQ ID NO 24、SEQ ID NO 30、SEQ ID NO 31、SEQ ID NO 32、SEQ ID NO 51、SEQ ID NO 57、

SEQ ID NO 60 及 SEQ ID NO 63 之肽成分。

[0175] 於一些實施態樣中，該投予標的個體之營養組成物包含蛋白質等效來源，其中 20% 至 80% 之該蛋白質等效來源包含本文所描述之肽成分，且 20% 至 80% 之該蛋白質等效來源包含完整蛋白質、部分水解蛋白質或彼等之組合。

[0176] 於一些實施態樣中，該標的個體可為小兒個體。此外，於一實施態樣中，該提供給小兒個體之營養組成物可為嬰兒配方。本文中所描述並添加在嬰兒配方中之肽成分可選自特定來源且其濃度可經過調整以將健康益處最大化。於此方法之另一實施態樣中，該提供給標的個體之包含所描述的肽成分之營養組成物為成長奶。

[0177] 實施例 3-7 說明在某些體外和體內模型中減少促炎性細胞因子。

### 實施例 3

[0178] 實施例 3 係針對在原代人樹突細胞分析中藉由高度水解之酪蛋白及其大於 500 道耳吞之餾分來抑制促炎性細胞因子。具體的說，該被抑制之促炎性細胞因子包括介白素-12p70 (“IL-12p70”)、干擾素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )、介白素-8 (“IL-8”)、腫瘤壞死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、介白素-6 (“IL-6”) 及介白素-1 $\beta$  (“IL-1 $\beta$ )”。

[0179] 將分離出之 CD14+單核細胞懸浮於 RPMI 培養基中並輔以 10% 經熱滅活之胎牛血清 (“FBS”)、青黴

素/鏈黴素、500 IU/毫升之重組介白素-4 (“rhIL-4”) 及 800 IU/毫升之 rhGM-CSF，並在 37°C 及 5% CO<sub>2</sub> 下，在組織培養瓶中培養 5 天，以允許分化成樹突細胞。

**[0180]** 第 5 天，將細胞以 20,000 細胞/孔之密度接種於在 96 孔 U 底盤中的相同培養基中，再加入最終濃度為 0.007、0.02、0.08 及 0.2% 質量/體積之包含經高度水解的酪蛋白及其大於 500 道耳吞之餾分的水解產物樣本。使用最終濃度為 1 微克/毫升之地塞米松 (“Dex”) 作為用於抑制細胞因子製造的陽性對照組。所有樣本均以生物複本，一式二份進行測試。

**[0181]** 第 6 天，以在不含 GM-CSF 及 IL-4 之培養基 (RPMI +10% FBS +青黴素/鏈黴素) 中的水解產物樣本更新細胞。加入水解產物一小時後，加入 CD4OL+增強劑 (Alexis) 使最終濃度為 0.5 微克/毫升。

**[0182]** 然後，將細胞在 37°C，5% CO<sub>2</sub> 下培育 24 小時，接著收集上清液並儲存於 -20°C 直到根據製造商之指示，使用 Meso Scale Discovery 促炎性細胞因子多重分析來定量細胞因子。

**[0183]** 如第 1-2 圖中所示，高度水解之酪蛋白及該高度水解之酪蛋白之大於 500 道耳吞的餾分可抑制經活化之原代人樹突細胞分泌促炎性細胞因子介白素-12p70 (IL-12p70)。

**[0184]** 如第 3-4 圖中所示，高度水解之酪蛋白及該高度水解之酪蛋白之大於 500 道耳吞的餾分可抑制經活化

之原代人樹突細胞分泌促炎性細胞因子干擾素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )。

[0185] 如第 5-6 圖中所示，高度水解之酪蛋白及該高度水解之酪蛋白之大於 500 道耳吞的餾分可抑制經活化之原代人樹突細胞分泌促炎性細胞因子介白素-8 (IL-8)。

[0186] 如第 7-8 圖中所示，高度水解之酪蛋白及該高度水解之酪蛋白之大於 500 道耳吞的餾分可抑制經活化之原代人樹突細胞分泌促炎性細胞因子腫瘤壞死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )。

[0187] 如第 9-10 圖中所示，高度水解之酪蛋白及該高度水解之酪蛋白之大於 500 道耳吞的餾分可抑制經活化之原代人樹突細胞分泌促炎性細胞因子介白素-6 (IL-6)。

[0188] 如第 11-12 圖中所示，高度水解之酪蛋白及該高度水解之酪蛋白之大於 500 道耳吞的餾分可抑制經活化之原代人樹突細胞分泌促炎性細胞因子介白素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )。

#### 實施例 4

[0189] 實施例 4 係針對在原代人巨噬細胞分析中藉由高度水解之酪蛋白及其大於 500 道耳吞之餾分來抑制促炎性細胞因子腫瘤壞死因子- $\alpha$  (“TNF- $\alpha$ ”)。

[0190] 將分離出之單核細胞懸浮於輔以 10% 經熱滅

活之胎牛血清 (FBS) 及青黴素/鏈黴素的 RPMI 培養基中。加入重組人 M-CSF，使最終濃度為 100 毫微克/毫升，並將細胞在 37°C 及 5% CO<sub>2</sub> 下培育 5 天。

[0191] 第 5 天，將最終濃度為 0.007、0.02、0.08 及 0.2% 質量/體積之包含高度水解之酪蛋白及其大於 500 道耳吞之餾分的水解產物樣本加入帶有 M-CSF 之 RPMI 培養基中。

[0192] 第 6 天，移除包含該水解產物樣本之培養基並以在不含 M-CSF 之培養基中的水解產物樣本更新細胞。加入水解產物一小時後，加入 LPS (大腸桿菌 (0111:84))，使最終濃度成為 10 毫微克/毫升。然後，將細胞在 37°C 和 5% CO<sub>2</sub> 下培育 24 小時，接著收集上清液並儲存於 -20°C 下，直到根據製造商之指示，使用 Meso Scale Discovery TNF- $\alpha$  分析來定量 TNF- $\alpha$ 。

[0193] 如第 13-14 圖中所示，高度水解之酪蛋白及該高度水解之酪蛋白之大於 500 道耳吞的餾分可抑制經活化之原代人巨噬細胞分泌促炎性細胞因子腫瘤壞死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )。

#### 實施例 5

[0194] 實施例 5 係針對在非肥胖型糖尿病 (NOD) 小鼠之迴腸中評估促炎性細胞因子傳信者 RNA 的表現。

[0195] 簡單的說，使用年齡相符之雌性 BALB/C 小鼠作為健康對照組小鼠。若未另外指明，在開始斷奶時使

BALB/C 小鼠維持例常食物，而 NOD 小鼠則維持例常食物或含高度水解之酪蛋白（CH）的飲食調合物。

[0196] 藉由 RNA 分離套組將 RNA 從迴腸樣本分離出。合成 cDNA 並藉由定量性實時 PCR 估計細胞因子之表現。經由運行標準物並以甘油醛-3-磷酸脫氫酶（GAPDH）作為裝載對照組來計算 RNA 之絕對複本數（分子/微克）。

[0197] 從第 15-18 圖中可察知，與年齡相符之健康（BALB/C）對照小鼠相比，NOD 小鼠之迴腸中促炎性細胞因子 IL-1、IL-6、IL-18 及 IL-17 的分泌增加。經餵食高度水解之酪蛋白的飲食之 NOD 小鼠中的這些增加之數量減少。

#### 實施例 6

[0198] 實施例 6 為針對從非肥胖型糖尿病（NOD）小鼠之腸引流淋巴結中分離出之 T 細胞所分泌之促炎性細胞因子的變化形廓之評估。

[0199] 簡單的說，使用年齡相符之雌性 BALB/C 小鼠作為健康對照組小鼠。若未另外指明，在開始斷奶時使 BALB/C 小鼠維持例常食物，而 NOD 小鼠則維持例常食物或含高度水解之酪蛋白（CH）的飲食調合物。

[0200] 以在完整培養基（帶有 10%（體積/體積）FBS、L-麩醯胺 2 毫莫耳/升、100 U/毫升青黴素加鏈黴素之 DMEM）中之與培養板結合的抗 CD3 刺激來自各組小

鼠之經分離出的腸繫膜淋巴結細胞。48 小時後收集上清液餾份，根據製造商之說明以多重細胞因子珠陣列進行細胞因子分析。

**[0201]** 如第 19-21 圖中所示，與年齡相符之健康 (BALB/C) 對照組小鼠相比，來自 NOD 小鼠之腸引流淋巴結 T 細胞的促炎性細胞因子 IFN- $\gamma$ 、IL-4 及 IL-17 的分泌增加。藉由高度水解之酪蛋白的飲食，NOD 小鼠中的這些增加之數量減少。

#### 實施例 7

**[0202]** 實施例 7 為針對小鼠巨噬細胞株中細胞因子分泌的分析。

**[0203]** 將 J774A.1 小鼠巨噬細胞株維持在輔以 10% (體積/體積) 胎牛血清、50 IU/毫升青黴素及 0.5 毫克/毫升鏈黴素之 RPMI-1640 中。將細胞在 37°C 及 5% CO<sub>2</sub> 下培育。

**[0204]** 將濃度為 100 毫克/毫升且通過 0.2 微米尼龍過濾器過濾滅菌之酪蛋白水解產物樣本加入無菌水中，該酪蛋白水解產物樣本包括高度水解之酪蛋白及其大於 500 道耳吞之餾分。亦測試未經過濾滅菌之高度水解的酪蛋白以作為額外的對照組。將細胞以  $1 \times 10^6$  細胞/毫升之密度平皿接種在盤中，與最終濃度為 1 毫克/毫升之水解產物一起培育 1 小時，一式三份。然後，或者以 100 毫微克/毫升 LPS 處理細胞，或者不處理細胞 24 小時，再藉由離心

收集上清液並儲存在  $-20^{\circ}\text{C}$  下。

[0205] 根據製造商之指示，使用用於 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-12p40 及 TNF- $\alpha$  之個別 ELISA 分析來評估上清液中之各細胞因子的濃度。以一式三份測試樣本，並在 GraphPad prism 6 軟體上使用平常之單因子 ANOVA 計算差異之顯著性。p < 0.05 被認為具顯著差異。

[0206] 如第 22-25 圖中可察知，藉由高度水解之酪蛋白（包括在細胞培育前有或無進行無菌過濾者）可減少從以 LPS 刺激之小鼠巨噬細胞分泌促炎性細胞因子 IL-12p40 及 IL-1 $\beta$  (\*p < 0.05)。高度水解之酪蛋白顯著減少促炎性細胞因子 IL-6 之分泌 (\*p < 0.05)。該高度水解之酪蛋白的大於 500 道耳吞之餾分顯著減少促炎性細胞因子 TNF- $\alpha$  之分泌 (\*p < 0.05)。結果亦顯示在第 26 圖之表格格式中。

#### 實施例 8

[0207] 實施例 8 說明高度水解之酪蛋白及高度水解之酪蛋白之大於 500 道耳吞的餾分對胰島素分泌的影響。

[0208] 材料及方法：將胰島素分泌（BRIN-BD11）細胞維持在含有 11.1mM 葡萄糖並輔以 10%（體積/體積）胎牛血清、2mM 麩胺醯胺、50IU/毫升青黴素、0.05 毫克/毫升鏈黴素之 Gibco®RPMI-1640 培養基中，將細胞在  $37^{\circ}\text{C}$ ，含有 5%  $\text{CO}_2$  及 95% 空氣之潮濕大氣下培育。在胰島素分泌實驗方面，將 BRIN BD11 細胞與 1.1 毫莫耳/

升葡萄糖 Krebs 一起培育 40 分鐘。然後，以 (1) 16.7 毫莫耳/升葡萄糖 Krebs 及 10 毫莫耳/升丙胺酸，或 (2) 16.7mM 葡萄糖及 1 毫克/毫升高度水解之酪蛋白處理所有的孔 20 分鐘。在此處理後，除去上清液並冷凍之，直至分析胰島素。使用 Mercodia 超敏感性大鼠胰島素 ELISA 套組 (Mercodia AB, 瑞典 Uppsala) 測量分泌出之胰島素。使用二喹啉甲酸 (BCA) 蛋白質分析測量蛋白質含量並依前述 (Wallace 等人, 2012) 以毫微克胰島素/毫克蛋白質表示濃度。藉由 MTT (3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基-2H-四唑鎬溴化物) 分析來評估細胞存活力。

[0209] 加入具有已知之對  $\beta$ -細胞功能和存活力的不利影響之選定的細胞因子白介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、白介素-23 (IL-23)、干擾素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )，使最終濃度為 10 毫微克/毫升。濃度係經過選擇，以便不引起細胞毒性作用，但造成輕微影響，以允許研究該高度水解之酪蛋白的可能救援效果。

[0210] 在胰島素分泌實驗方面，使用 10mM 丙胺酸及 16.7mM 葡萄糖作為陽性對照組。誘導胰島素分泌多於此陽性對照組之樣本被認為是有效之促分泌劑。

[0211] 第 27 圖描繪當接觸 IL-1 $\beta$  時，高度水解之酪蛋白對胰島素分泌 (n=4) 的影響。數值為平均值 $\pm$ SEM。Glu 代表 16.7mM 葡萄糖，而 Glu/Ala 代表 16.7mM 葡萄糖及 10mM 丙胺酸 (陽性對照組)。進行 Anova 分析，總體統計顯著性  $P < 0.001$ 。事後分析透露出與陽性對照組具顯

著差異 (\*P <0.05)。高度水解之酪蛋白顯示出具有能力以高於陽性對照組之程度顯著促進胰島素分泌。

[0212] 第 28 圖指明高度水解之酪蛋白之大於 500 道耳吞的餾分之對應效果。Glu-IL-1 $\beta$  代表未接觸 IL-1 $\beta$  之葡萄糖對照組，G/A-IL-1 $\beta$  代表未接觸 IL-1 $\beta$  之葡萄糖/丙胺酸對照組，Glu：葡萄糖代表接觸 IL-1 $\beta$  之對照組，且 G/A：葡萄糖/丙胺酸代表接觸 IL-1 $\beta$  之對照組。

[0213] 第 29 圖描繪當接觸 IFN- $\gamma$  時，水解產物樣本對胰島素分泌 (n=4) 的影響。數值為平均值 $\pm$ SEM。Glu 代表 16.7mM 葡萄糖，而 Glu/Ala 代表 16.7mM 葡萄糖及 10mM 丙胺酸 (陽性對照組)。進行 Anova 分析，總體統計顯著性為 P <0.001。事後分析透露出與陽性對照組具顯著差異 (\*P <0.01)。該高度水解之酪蛋白顯示出具有能力以高於陽性對照組之程度顯著促進胰島素分泌。

[0214] 第 30 圖描繪當接觸 IL-23 時，高度水解之酪蛋白對胰島素分泌 (n=4) 的影響。數值為平均值 $\pm$ SEM。Glu 代表 16.7mM 葡萄糖，而 Glu/Ala 代表 16.7mM 葡萄糖及 10mM 丙胺酸 (陽性對照組)。進行 Anova 分析，總體統計顯著性為 P <0.001。事後分析透露出與陽性對照組具顯著差異 (\*P <0.01)。該高度水解之酪蛋白顯示出具有能力以高於陽性對照組之程度顯著促進胰島素分泌。

[0215] 第 31 圖指明該高度水解之酪蛋白之大於 500 道耳吞的餾分相關於 IL-17 之對應效果。G/A-IL-17：葡萄糖/丙胺酸代表未接觸 IL-17 之對照組，Glu：葡萄糖代表

接觸 IL-17 之對照組，且 G/A：葡萄糖/丙胺酸代表接觸 IL-17 之對照組。

### 調合物實施例

[0216] 表 3 提供包括 5 種選自表 1 之肽類及 3 種選自表 2 之肽類的肽成分之示例性實施態樣，其可包含本文所描述之可被納入或加入本文所描述之營養組成物中的肽成分。

表 3. 示例性肽成分之營養變化形廓

用於肽成分之選定的肽類之實例
SEQ ID NO 5
SEQ ID NO 24
SEQ ID NO 33
SEQ ID NO 56
SEQ ID NO 64
SEQ ID NO 13
SEQ ID NO 24
SEQ ID NO 60

[0217] 表 4 提供包括 5 種選自表 1 之肽類、3 種選自表 2 之肽類及至少 10 種選自表 1 之附加肽類之肽成分的示例性實施態樣，其可包含本文所描述之可被納入或加入該營養組成物中的肽成分。

表 4. 示例性肽成分之營養變化形廓

用於肽成分之選定的肽類之實例
SEQ ID NO 13
SEQ ID NO 24
SEQ ID NO 60
SEQ ID NO 5
SEQ ID NO 11
SEQ ID NO 22
SEQ ID NO 25
SEQ ID NO 33
SEQ ID NO 45
SEQ ID NO 46
SEQ ID NO 47
SEQ ID NO 48
SEQ ID NO 52
SEQ ID NO 34
SEQ ID NO 36
SEQ ID NO 61
SEQ ID NO 62
SEQ ID NO 64

[0218] 表 5 提供根據本發明之營養組成物的示例性實施態樣並描述每 100 千卡之份量中所欲包含之各成分的量。

表 5. 示例性營養組成物之營養變化形廓

營養	每 100 千卡	
	最少	最多
蛋白質等效來源(克)	1.8	6.8
脂肪(克)	1.3	7.2
碳水化合物(克)	6	22
益菌素(克)	0.3	1.2
DHA(克)	4	22
$\beta$ 葡聚醣(毫克)	2.9	17
益生菌(cfu)	$9.60 \times 10^5$	$3.80 \times 10^8$
維生素 A(Iu)	134	921
維生素 D(Iu)	22	126
維生素 E(Iu)	0.8	5.4
維生素 K(微克)	2.9	18
硫胺素(微克)	63	328
核黃素(微克)	68	420
維生素 B6(微克)	52	397
維生素 B12(微克)	0.2	0.9
菸酸(微克)	690	5881
葉酸(微克)	8	66
泛酸(微克)	232	1211
生物素(微克)	1.4	5.5
維生素 C(毫克)	4.9	24
膽鹼(毫克)	4.9	43
鈣(毫克)	68	297
磷(毫克)	54	210
鎂(毫克)	4.9	34
鈉(毫克)	24	88
鉀(毫克)	82	346
氯化物(毫克)	53	237
碘(微克)	8.9	79
鐵(毫克)	0.7	2.8
鋅(毫克)	0.7	2.4
錳(微克)	7.2	41
酮(微克)	16	331

[0219] 本專利說明書中所引用之所有參考資料，包括，但不限於所有論文、出版物、專利案、專利申請案、演示、文本、報告、手稿、手冊、書籍、網路貼文、雜誌文章、期刊，等之全部內容在此以引用方式納入本專利說明書中。本文中參考資料的討論只是為了概述由其作者所下之斷言，並非承認任何引用構成先前技藝。本申請人保留質疑所引用之參考資料的準確性和相關性之權利。

[0220] 雖然本揭露內容之實施態樣已使用特定術語、裝置和方法描述，這類描述僅用於說明。所使用之文字是描述，而非限制之文字。可理解的是，本技藝之一般技術人士可在不背離本揭露內容之精神和範圍（這些列於接續之申請專利範圍中）的情況下作出各種改變和變化。此外，應理解的是，各種實施態樣之觀點可以全部或部分互換。例如，雖然已示例用於生產根據那些方法製造之市售無菌液體營養補充劑的方法，仍可以考慮其他用途。因此，所附之申請專利範圍的精神和範圍不應只限於其中所包含之版本的說明。

## 序列表

<110> Mead Johnson 營養有限公司. 亞太  
 <120> 含有肽成分之營養組成物及彼等之用途

<130> MJE00373NP

<160> 64

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 8

<212> PRT

<213> 牛

<400> 1

Ala Ile Asn Pro Ser Lys Glu Asn  
 1 5

<210> 2

<211> 5

<212> PRT

<213> BOVINE

<400> 2

Ala Pro Phe Pro Glu  
 1 5

<210> 3

<211> 6

<212> PRT

<213> 牛

<400> 3

Asp Ile Gly Ser Glu Ser  
 1 5

<210> 4

<211> 7

<212> PRT

<213> 牛

<400> 4

Asp Lys Thr Glu Ile Pro Thr  
 1 5

<210> 5

<211> 5

<212> PRT

<213> 牛

<400> 5

Asp Met Glu Ser Thr  
 1 5

<210> 6

<211> 4

<212> PRT

<213> 牛

<400> 6

Asp Met Pro Ile  
1

<210> 7  
<211> 4  
<212> PRT  
<213> 牛

<400> 7

Asp Val Pro Ser  
1

<210> 8  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 牛

<400> 8

Glu Thr Ala Pro Val Pro Leu  
1 5

<210> 9  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> 牛

<400> 9

Phe Pro Gly Pro Ile Pro  
1 5

<210> 10  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 牛

<400> 10

Phe Pro Gly Pro Ile Pro Asn  
1 5

<210> 11  
<211> 4  
<212> PRT  
<213> 牛

<400> 11

Gly Pro Phe Pro  
1

<210> 12  
<211> 4  
<212> PRT  
<213> 牛

<400> 12

Gly Pro Ile Val  
1

<210> 13  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 牛

<400> 13

Ile Gly Ser Glu Ser Thr Glu Asp Gln  
1 5

<210> 14

<211> 8

<212> PRT

<213> 4

<400> 14

Ile Gly Ser Ser Ser Glu Glu Ser  
1 5

<210> 15

<211> 9

<212> PRT

<213> 4

<400> 15

Ile Gly Ser Ser Ser Glu Glu Ser Ala  
1 5

<210> 16

<211> 6

<212> PRT

<213> 4

<400> 16

Ile Asn Pro Ser Lys Glu  
1 5

<210> 17

<211> 5

<212> PRT

<213> 4

<400> 17

Ile Pro Asn Pro Ile  
1 5

<210> 18

<211> 6

<212> PRT

<213> 4

<400> 18

Ile Pro Asn Pro Ile Gly  
1 5

<210> 19

<211> 9

<212> PRT

<213> 4

<400> 19

Ile Pro Pro Leu Thr Gln Thr Pro Val  
1 5

<210> 20

<211> 4

<212> PRT

<213> 牛

<400> 20

Ile Thr Ala Pro  
1

<210> 21

<211> 4

<212> PRT

<213> 牛

<400> 21

Ile Val Pro Asn  
1

<210> 22

<211> 7

<212> PRT

<213> 牛

<400> 22

Lys His Gln Gly Leu Pro Gln  
1 5

<210> 23

<211> 5

<212> PRT

<213> 牛

<400> 23

Leu Asp Val Thr Pro  
1 5

<210> 24

<211> 6

<212> PRT

<213> 牛

<400> 24

Leu Glu Asp Ser Pro Glu  
1 5

<210> 25

<211> 5

<212> PRT

<213> 牛

<400> 25

Leu Pro Leu Pro Leu  
1 5

<210> 26

<211> 6

<212> PRT

<213> 牛

<400> 26

Met Glu Ser Thr Glu Val  
1 5

<210> 27

<211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 4

<400> 27

Met His Gln Pro His Gln Pro Leu Pro Pro Thr  
 1 5 10

<210> 28  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> 4

<400> 28

Asn Ala Val Pro Ile  
 1 5

<210> 29  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> 4

<400> 29

Asn Glu Val Glu Ala  
 1 5

<210> 30  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> 4

<400> 30

Asn Gln Glu Gln Pro Ile  
 1 5

<210> 31  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> 4

<400> 31

Asn Val Pro Gly Glu  
 1 5

<210> 32  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> 4

<400> 32

Pro Phe Pro Gly Pro Ile  
 1 5

<210> 33  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> 4

<400> 33

Pro Gly Pro Ile Pro Asn  
 1 5

<210> 34  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> 4

<400> 34

Pro His Gln Pro Leu Pro Pro Thr  
 1 5

<210> 35  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> 4

<400> 35

Pro Ile Thr Pro Thr  
 1 5

<210> 36  
 <211> 4  
 <212> PRT  
 <213> 4

<400> 36

Pro Asn Pro Ile  
 1

<210> 37  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> 4

<400> 37

Pro Asn Ser Leu Pro Gln  
 1 5

<210> 38  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> 4

<400> 38

Pro Gln Leu Glu Ile Val Pro Asn  
 1 5

<210> 39  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 4

<400> 39

Pro Gln Asn Ile Pro Pro Leu  
 1 5

<210> 40  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> 4

<400> 40

Pro Val Leu Gly Pro Val

1                    5

<210> 41  
 <211> 4  
 <212> PRT  
 <213> 牛

<400> 41

Pro Val Pro Gln  
 1

<210> 42  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> 牛

<400> 42

Pro Val Val Val Pro  
 1                    5

<210> 43  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> 牛

<400> 43

Pro Val Val Val Pro Pro  
 1                    5

<210> 44  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 牛

<400> 44

Ser Ile Gly Ser Ser Ser Glu Glu Ser Ala Glu  
 1                    5                    10

<210> 45  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 牛

<400> 45

Ser Ile Ser Ser Ser Glu Glu  
 1                    5

<210> 46  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 牛

<400> 46

Ser Ile Ser Ser Ser Glu Glu Ile Val Pro Asn  
 1                    5                    10

<210> 47  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 牛

<400> 47

Ser Lys Asp Ile Gly Ser Glu  
1 5

<210> 48  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> #

<400> 48

Ser Pro Pro Glu Ile Asn  
1 5

<210> 49  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> #

<400> 49

Ser Pro Pro Glu Ile Asn Thr  
1 5

<210> 50  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> #

<400> 50

Thr Asp Ala Pro Ser Phe Ser  
1 5

<210> 51  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> #

<400> 51

Thr Glu Asp Glu Leu  
1 5

<210> 52  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> #

<400> 52

Val Ala Thr Glu Glu Val  
1 5

<210> 53  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> #

<400> 53

Val Leu Pro Val Pro  
1 5

<210> 54  
<211> 4  
<212> PRT  
<213> #

<400> 54

Val Pro Gly Glu  
1

<210> 55

<211> 6

<212> PRT

<213> 牛

<400> 55

Val Pro Gly Glu Ile Val  
1 5

<210> 56

<211> 6

<212> PRT

<213> 牛

<400> 56

Val Pro Ile Thr Pro Thr  
1 5

<210> 57

<211> 4

<212> PRT

<213> 牛

<400> 57

Val Pro Ser Glu  
1

<210> 58

<211> 9

<212> PRT

<213> 牛

<400> 58

Val Val Pro Pro Phe Leu Gln Pro Glu  
1 5

<210> 59

<211> 5

<212> PRT

<213> 牛

<400> 59

Val Val Val Pro Pro  
1 5

<210> 60

<211> 6

<212> PRT

<213> 牛

<400> 60

Tyr Pro Phe Pro Gly Pro  
1 5

<210> 61

<211> 8

<212> PRT  
<213> 牛

<400> 61

Tyr Pro Phe Pro Gly Pro Ile Pro  
1 5

<210> 62  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 牛

<400> 62

Tyr Pro Phe Pro Gly Pro Ile Pro Asn  
1 5

<210> 63  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 牛

<400> 63

Tyr Pro Ser Gly Ala  
1 5

<210> 64  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 牛

<400> 64

Tyr Pro Val Glu Pro  
1 5

## 發明摘要

※申請案號：103109598

※申請日：103年03月14日

※IPC分類：A23L 1/30 (2006.01)  
A23L 1/305 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

含有肽成分之營養組成物類及彼等之用途

Nutritional compositions containing a peptide component and uses thereof

【中文】

本發明關於包含蛋白質等效來源之營養組成物，該蛋白質等效來源包括含有選自本文所揭示之表 1 及 2 之肽類的肽成分。該蛋白質等效來源可進一步包括完整蛋白質、水解蛋白質（其包括部分水解蛋白質）或彼等之組合。本發明進一步關於經由提供該營養組成物給標的個體（其包括小兒個體）來降低自體免疫性疾病及/或糖尿病之發病率的方法。

【英文】

The present disclosure relates to nutritional compositions including a protein equivalent source including a peptide component comprising selected peptides from Tables 1 and 2 disclosed herein. The protein equivalent source may further include intact protein, hydrolyzed protein, including partially hydrolyzed protein, or combinations thereof. The disclosure further relates to methods of reducing the incidence of autoimmune disease and/or diabetes mellitus by providing said nutritional compositions to a target subject, which includes a pediatric subject.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(1)圖。

【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

## 申請專利範圍

1. 一種營養組成物，其包含：

- (i) 碳水化合物來源；
- (ii) 脂肪來源；及
- (iii) 蛋白質等效來源，

其中

- a) 20% 至 80% 之該蛋白質等效來源包括含有 SEQ ID NO 4、SEQ ID NO 13、SEQ ID NO 17、SEQ ID NO 21、SEQ ID NO 24、SEQ ID NO 30、SEQ ID NO 31、SEQ ID NO 32、SEQ ID NO 51、SEQ ID NO 57、SEQ ID NO 60 及 SEQ ID NO 63 之肽成分；且
- b) 20% 至 80% 之該蛋白質等效來源包含完整蛋白質、部分水解蛋白質或彼等之組合。

2. 如申請專利範圍第 1 項之營養組成物，其中該肽成分之存在量為約 0.2 克/100 千卡至約 5.6 克/100 千卡。

3. 如申請專利範圍第 1 項之營養組成物，其中該肽成分進一步包含至少 10 種選自表 1 之附加肽類。

4. 如申請專利範圍第 1 項之營養組成物，其中該蛋白質等效來源包含水解度小於 40% 之部分水解蛋白質。

5. 如申請專利範圍第 1 項之營養組成物，其進一步包含至少一種長鏈多元不飽和脂肪酸。

6. 如申請專利範圍第 5 項之營養組成物，其中該至少一種長鏈多元不飽和脂肪酸係選自下列所組成之群組：

二十二碳六烯酸及花生四烯酸。

7. 如申請專利範圍第 1 項之營養組成物，其進一步包含來自益生菌批式培養過程之指數生長後期的培養上清液，該培養上清液係用於治療或預防由病原體引起之感染。

8. 如申請專利範圍第 1 項之營養組成物，其進一步包含益生菌。

9. 如申請專利範圍第 1 項之營養組成物，其進一步包含益菌素。

10. 如申請專利範圍第 1 項之營養組成物，其中當被投予個體時，該營養組成物降低自體免疫性疾病之發病率。

11. 一種營養組成物，其包含：

- (i) 碳水化合物來源；
- (ii) 脂肪來源；及
- (iii) 蛋白質等效來源；

其中

- a) 20% 至 80% 之該蛋白質等效來源包括含有至少 5 種選自表 1 之肽類及至少 3 種選自表 2 之附加肽類的肽成分；且
- b) 20% 至 80% 之該蛋白質等效來源包含完整蛋白質、部分水解蛋白質或彼等之組合。

12. 如申請專利範圍第 11 項之營養組成物，其包含至少 10 種選自表 1 之附加肽類。

13. 如申請專利範圍第 11 項之營養組成物，其中該蛋白質等效來源包含莫耳質量分佈大於 500 道耳吞之酪蛋白水解產物。

14. 如申請專利範圍第 11 項之營養組成物，其中該蛋白質等效來源包含水解度小於 40% 之部分水解蛋白質。

15. 如申請專利範圍第 11 項之營養組成物，其進一步包含益菌素。

16. 如申請專利範圍第 11 項之營養組成物，其進一步包含來自益生菌批式培養過程之指數生長後期的培養上清液，該培養上清液係用於治療或預防由病原體引起之感染。

17. 一種營養組成物於製備用於降低個體的自體免疫性疾病之發病率的藥物之用途，該營養組成物包含：

碳水化合物來源，

脂肪來源，及

蛋白質等效來源，

其中 20% 至 80% 之該蛋白質等效來源包括含有 SEQ ID NO 4、SEQ ID NO 13、SEQ ID NO 17、SEQ ID NO 21、SEQ ID NO 24、SEQ ID NO 30、SEQ ID NO 31、SEQ ID NO 32、SEQ ID NO 51、SEQ ID NO 57、SEQ ID NO 60 及 SEQ ID NO 63 之肽成分；且其中 20% 至 80% 之該蛋白質等效來源包含完整蛋白質、部分水解蛋白質或彼等之組合。

18. 如申請專利範圍第 17 項之用途，其中該肽成分進一步包含至少 10 種選自表 1 之附加肽類。

19. 如申請專利範圍第 17 項之用途，其中該蛋白質等效來源包含水解度小於 40% 之部分水解蛋白質。





























