



(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 201424743 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：102143000

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 11 月 26 日

(51)Int. Cl.：

A61K36/00 (2006.01)

A61K36/75 (2006.01)

A61K31/352 (2006.01)

(30)優先權：2012/12/26

日本

2012-283414

2013/06/28

世界智慧財產權組織

PCT/JP2013/067866

(71)申請人：森永乳業股份有限公司 (日本) MORINAGA MILK INDUSTRY CO., LTD. (JP)

日本

(72)發明人：大塩和孝 OSHIO, KAZUTAKA (JP)；中村浩彦 NAKAMURA, HIROHIKO (JP)；

坂田穩行 SAKATA, YASUYUKI (JP)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 48 頁

(54)名稱

I G F — 1 產生促進劑

(57)摘要

以下列作為 IGF-1 產生促進劑之有效成分：台灣香檬萃取物，較佳為台灣香檬之果實或葉的水及/或有機溶劑萃取物、台灣香檬之果實或葉的超臨界萃取物、或台灣香檬之果實或葉的亞臨界萃取物，以固形物換算含有 0.3 質量%以上之多甲氧基類黃酮的台灣香檬萃取物，例如以固形物換算包含 0.2 質量%以上之陳黃皮酮及/或 0.1 質量%以上之橘皮素的台灣香檬萃取物，或是多甲氧基類黃酮，例如陳黃皮酮、或橘皮素。



(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 201424743 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：102143000

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 11 月 26 日

(51)Int. Cl.：

A61K36/00 (2006.01)

A61K36/75 (2006.01)

A61K31/352 (2006.01)

(30)優先權：2012/12/26

日本

2012-283414

2013/06/28

世界智慧財產權組織

PCT/JP2013/067866

(71)申請人：森永乳業股份有限公司 (日本) MORINAGA MILK INDUSTRY CO., LTD. (JP)

日本

(72)發明人：大塩和孝 OSHIO, KAZUTAKA (JP)；中村浩彦 NAKAMURA, HIROHIKO (JP)；

坂田穩行 SAKATA, YASUYUKI (JP)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 48 頁

(54)名稱

I G F — 1 產生促進劑

(57)摘要

以下列作為 IGF-1 產生促進劑之有效成分：台灣香檬萃取物，較佳為台灣香檬之果實或葉的水及/或有機溶劑萃取物、台灣香檬之果實或葉的超臨界萃取物、或台灣香檬之果實或葉的亞臨界萃取物，以固形物換算含有 0.3 質量%以上之多甲氧基類黃酮的台灣香檬萃取物，例如以固形物換算包含 0.2 質量%以上之陳黃皮酮及/或 0.1 質量%以上之橘皮素的台灣香檬萃取物，或是多甲氧基類黃酮，例如陳黃皮酮、或橘皮素。

發明摘要

※申請案號： 102143000

※申請日： 102. 11. 26

※IPC 分類： A61K 36/00 (2006.01)
A61K 36/75 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

IGF-1 產生促進劑

【中文】

○ 以下列作為 IGF-1 產生促進劑之有效成分：

台灣香檬萃取物，較佳為台灣香檬之果實或葉的水及/或有機溶劑萃取物、台灣香檬之果實或葉的超臨界萃取物、或台灣香檬之果實或葉的亞臨界萃取物，以固形物換算含有 0.3 質量%以上之多甲氧基類黃酮的台灣香檬萃取物，例如以固形物換算包含 0.2 質量%以上之陳黃皮酮及/或 0.1 質量%以上之橘皮素的台灣香檬萃取物，或是多甲氧基類黃酮，例如陳黃皮酮、或橘皮素。

○

【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)

IGF-1 產生促進劑

【技術領域】

[0001] 本發明係關於 IGF-1 產生促進劑。IGF-1 產生促進劑可利用作為醫藥、及食品、飼料。

【先前技術】

[0002] 蛋白質合成受到食品之攝取、運動、睡眠等生理變化的刺激。藉由因此等刺激由腦下垂體分泌之生長激素，標的器官直接或間接地被促進。生長激素間接作動之情形，由受到生長激素刺激之肝臟所分泌之似胰島素生長因子-1 (IGF-1)，透過血液輸送至全身使標的器官作動。已知人體幾乎所有的細胞、尤其是肌肉、骨、肝臟、腎臟、神經、皮膚及肺之細胞受到 IGF-1 的影響。

[0003] 例如，若 IGF-1 與標的器官、組織之各細胞的受容體結合，細胞內開始訊息傳達，訊息傳達之下游有哺乳動物之雷帕黴素標的蛋白質 (mTOR)。已知透過 mTOR 之訊息傳達系統係以作為於哺乳動物之細胞環境中之胺基酸平衡之感應器作動，藉由調節與蛋白質轉譯相關之 2 個重要之調節因子：S6 激酶 1 (S6K1) 及起始因子 4E 結合蛋白質 (4E-BP1) (非專利文獻 1 及非專利文獻

2) 之活性，參與蛋白質合成（專利文獻 1、非專利文獻 3 及非專利文獻 4）。又，已知 S6K1 及 4E-BP1 藉由被磷酸化而被活性化（非專利文獻 5）。

因此，IGF-1 濃度、S6K1 及 4E-BP1 之活性狀態（磷酸化），常用於作為蛋白質合成之指標。

[0004] 蛋白質合成促進相關之專利，有乳清蛋白質水解物（專利文獻 2）、魚類之卵巢膜（專利文獻 3）、 11β -羥基-4-雄固烯-3,17-二酮（專利文獻 4）、來自發芽玄米之固醇配糖體（專利文獻 5）等被報告。

[0005] 如上述，雖然具有蛋白質合成促進作用之成分已知有數種，但台灣香檬萃取物、或陳黃皮酮及橘皮素等之多甲氧基類黃酮具有蛋白質合成促進作用之事係未知的。

[0006] 又，IGF-1 產生促進作用相關之專利，有龍膽苦苷（專利文獻 6）、當藥苦苷（專利文獻 7）、明日葉萃取物及/或葉黃酮-7-O-葡萄糖苷（專利文獻 8）、含有免疫球蛋白 G 之 Fc 區域之分子物種（專利文獻 9）、來自發芽玄米之固醇配糖體（專利文獻 5）、 ϵ -葡萄糖素（專利文獻 10）、芍藥之萃取物（專利文獻 11）等被報告。

[0007] 如上述，雖然具有 IGF-1 產生促進作用之成分已知有數種，但台灣香檬萃取物、或陳黃皮酮及橘皮素等之多甲氧基類黃酮顯示 IGF-1 產生促進作用之事係未知的。

[0008] 另一方面，作為來自植物之健康食品原料，

台灣香檬萃取物備受注目。台灣香檬萃取物所含之陳黃皮酮及橘皮素等之多甲氧基類黃酮，至今有種種效能被發現。例如，陳黃皮酮被報告具有抗高血壓、抗癌作用（專利文獻 12）、心臟疾病預防治療作用（專利文獻 13）、及、抗潰瘍作用（專利文獻 14）等作用。又，橘皮素及陳黃皮酮等之多甲氧基類黃酮被報告具有血管新生抑制作用（專利文獻 15）。進而，台灣香檬等之柑橘類所含類黃酮已知具有血壓上升抑制作用（專利文獻 16）。

[0009] 進而，雖陳黃皮酮及橘皮素有神經突起伸長作用之報告（專利文獻 17），但已知其對於神經突起之伸長之新蛋白質的合成並非必要（非專利文獻 6）。又，專利文獻 17 中雖顯示對如肌肉萎縮性脊髓側索硬化症之神經性末梢機能障礙之治療的可能性，此僅限於起因於神經突起伸長之病理狀態的改善，並無教示對肌肉萎縮之抑制或肌肉蛋白質合成。

[0010] 如上述，雖台灣香檬萃取物、或陳黃皮酮及橘皮素等之多甲氧基類黃酮中被報告有各種效能，但此等之萃取物或物質具有 IGF-1 產生促進作用、或蛋白質合成促進作用之事係未知的。

[0011] 又，以如蘋果等薔薇科植物的果實所含前花青素之多酚作為有效成分的肌肉纖維型轉變抑制劑為已知（專利文獻 18）。然而，此肌肉纖維型轉變抑制劑的有效成分之來自果實的多酚，僅限定於薔薇科果實，而來自薔薇科果實的多酚之多甲氧基類黃酮含量低。

[0012] 如前述之多甲氧基類黃酮在果汁中幾乎不含，而多含於果皮中，因此單單只將果實榨汁，此等多甲氧基類黃酮之含量少。

多甲氧基類黃酮為具有酚羥基被複數甲基化之特殊構造的類黃酮的一種，主要含於柑橘類。如陳黃皮酮、或橘皮素之多甲氧基類黃酮在攝取後於肝臟被代謝。例如，陳黃皮酮藉由大鼠肝之代謝，甲氧基被取代成羥基，4'-OH、7-OH、6-OH、3',4'-diOH、或 6,7-diOH 陳黃皮酮等作為代謝產物被生成。又，由橘皮素被報告有 4'-OH、3',4'-diOH、7,4'-diOH、或 6,7-diOH 橘皮素等作為代謝產物被生成（非專利文獻 7）。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

[0013]

[專利文獻 1] 日本特開 2007-204379 號

[專利文獻 2] 日本特開 2011-160757 號

[專利文獻 3] 專利第 3946238 號

[專利文獻 4] 日本特開 2000-169374 號

[專利文獻 5] 日本特開 2011-157345 號

[專利文獻 6] 日本特開 2009-196989 號

[專利文獻 7] 日本特開 2009-263262 號

[專利文獻 8] 日本特開 2010-150177 號

[專利文獻 9] 國際公開 2009-035055 號

[專利文獻 10] 日本特開 2011-241162 號

[專利文獻 11] 日本特開 2012-121856 號

[專利文獻 12] 國際公開 2006/492734 號

[專利文獻 13] 日本特開 2011-37798 號

[專利文獻 14] 日本特開平 6-72870 號

[專利文獻 15] 日本特開 2004-83417 號

[專利文獻 16] 日本特開 2001-240539 號

[專利文獻 17] 日本特開 2002-60340 號

[專利文獻 18] 日本特開 2006-328031 號

[非專利文獻]

[0014]

[非專利文獻 1] Burnett, P.E. et al., PNAS, 95, 1432-1437 (1998)

[非專利文獻 2] Isotani, S. et al., J. Biol. Chem., 274, 33493-34498 (1999)

[非專利文獻 3] Gingras, A-C. et al., Genes & Dev., 15, 807-826 (2001)

[非專利文獻 4] Fingar, D.C. and Blenis, J., Oncogene, 23, 3151-3171 (2004)

[非專利文獻 5] Exp Cell Res., 253(1), 100-109 (1999)

[非專利文獻 6] Partlow, L.M. and Larrabee, M.G., J. Neurochem., 18, 2101-2118 (1971)

[非專利文獻 7] Koga, N. et al., Biol. Pharm. Bull. 30(12), 2317-2312 (2007)

【發明內容】

[發明欲解決之課題]

[0015] 本發明以提供能安全地攝取之 IGF-1 產生促進劑、及含其之飲食品為課題。

[解決課題之手段]

[0016] 本發明者們，為解決上述課題進行深入研究之結果，發現台灣香檬萃取物、或其成分之多甲氧基類黃酮中，具有優異之 IGF-1 產生促進作用，以至完成本發明。

[0017] 亦即，本發明提供含有多甲氧基類黃酮作為有效成分之 IGF-1 產生促進劑。

本發明之 IGF-1 產生促進劑以前述多甲氧基類黃酮為陳黃皮酮及/或橘皮素作為較佳態樣。

[0018] 又，本發明提供一種 IGF-1 產生促進劑，其係含有以固形物換算包含 0.3 質量%以上之多甲氧基類黃酮的台灣香檬萃取物作為有效成分。

本發明之 IGF-1 產生促進劑，以進而包含使多甲氧基類黃酮水可溶化之包接劑作為作為較佳態樣。

本發明之 IGF-1 產生促進劑，以前述包接劑為環糊精，其含量相對於台灣香檬萃取物之固形物及環糊精的合計量而言為 0.1~95 質量%作為較佳態樣。

又，本發明之 IGF-1 產生促進劑，以含有以固形物換算包含 0.2 質量%以上之陳黃皮酮及/或 0.1 質量%以上之

橘皮素的台灣香檬萃取物作為有效成分作為較佳態樣。

又，本發明之 IGF-1 產生促進劑，以用於蛋白質合成促進作為較佳態樣。

[0019] 本發明進而提供一種飲食品，其以多甲氧基類黃酮之含量為以固形物換算 0.3 質量%以上來包含前述 IGF-1 產生促進劑。

又，本發明提供一種飲食品，其以陳黃皮酮之含量為以固形物換算 0.2 質量%以上來包含前述含有陳黃皮酮之 IGF-1 產生促進劑。

又，本發明提供一種飲食品，其以橘皮素之含量為以固形物換算 0.1 質量%以上來包含前述含有橘皮素之 IGF-1 產生促進劑。

又，本發明提供一種飲食品，其以陳黃皮酮之含量為以固形物換算 0.2 質量%以上及橘皮素之含量為以固形物換算 0.1 質量%以上來包含前述含有陳黃皮酮及橘皮素之 IGF-1 產生促進劑。

[0020] 本發明又提供一種多甲氧基類黃酮之使用，其用於 IGF-1 產生促進劑之製造。

本發明之使用，以前述多甲氧基類黃酮為陳黃皮酮及/或橘皮素作為較佳態樣。

[0021] 又本發明提供一種台灣香檬萃取物之使用，其中該台灣香檬萃取物以固形物換算包含 0.3 質量%以上之多甲氧基類黃酮，其用於 IGF-1 產生促進劑之製造。

本發明之使用，以同時使用使多甲氧基類黃酮水可溶

化之包接劑作為較佳態樣。

又本發明之使用，以前述包接劑為環糊精，其含量相對於台灣香檬萃取物之固形物及環糊精的合計量而言為 0.1~95 質量%作為較佳態樣。

[0022] 又本發明提供一種台灣香檬萃取物之使用，其特徵為該台灣香檬萃取物以固形物換算包含 0.2 質量%以上之陳黃皮酮及/或 0.1 質量%以上之橘皮素，其用於 IGF-1 產生促進劑之製造。

本發明之使用，以 IGF-1 產生促進劑用於蛋白質合成促進作為較佳態樣。

【實施方式】

[0023] 接著，詳細說明本發明之較佳實施形態。但，本發明並不限定於以下之較佳實施形態，本發明的範圍內可自由變更。

本發明之 IGF-1 產生促進劑含有多甲氧基類黃酮作為有效成分。本發明之 IGF-1 產生促進劑之其他形態，含有台灣香檬萃取物，尤其是含有以固形物換算包含 0.3 質量%以上之多甲氧基類黃酮的台灣香檬萃取物作為有效成分。

[0024] 台灣香檬或其萃取物中所含之多甲氧基類黃酮，主要為具有以下述式所表示之構造，具體而言，可舉例陳黃皮酮、橘皮素、5-脫甲基陳黃皮酮、8-脫甲氧基陳黃皮酮（甜橙黃酮 sinensetin）、6-脫甲氧基橘皮素、6-

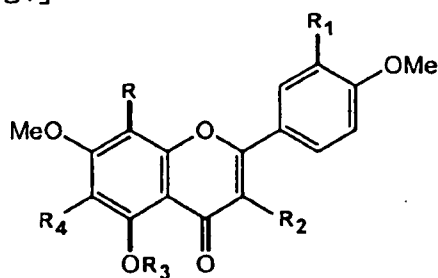
脫甲氧基陳黃皮酮、二氫川陳皮素、5,6,7,8,4-五甲氧基二氫黃酮等。此等之中，以陳黃皮酮及橘皮素較佳。

下述化學式中，R、R1、R2、R3、及 R4 爲，在各陳黃皮酮中，R=OMe、R1=OMe、R2=H、R3=Me、R4=OMe；在橘皮素中，R=OMe、R1=H、R2=H、R3=Me、R4=OMe（惟，Me 表示甲基，OMe 表示甲氧基，H 表示氫原子）。

多甲氧基類黃酮可爲一種，亦可爲任意 2 種以上之混合物。

[0025]

[化1]



（式中，R、R1、R2、及 R4 各自獨立表示氫原子或甲氧基，R3 表示氫原子或甲基。）

[0026] 多甲氧基類黃酮可由柑橘類、其他含有前述物質之植物的果實、葉、根、莖等萃取，亦可藉由化學合成製造。

[0027] 台灣香檬萃取物，例如，可藉由從台灣香檬之果實及/或葉，使用水及/或有機溶劑萃取而製造。有機溶劑可爲含水物。台灣香檬(*Citrus depressa*)爲芸香科之柑

橘類的一種。

[0028] 前述果實及/或葉，可為果實及/葉全體，亦可為其一部分。例如，果實可為果肉或果皮。進而，果實及/或葉可直接使用，亦可為粉碎物，例如，將果實及/或葉微細化至奈米級者。又，果實及/或葉可為果實及/或葉、或是該等之一部分的榨汁殘渣。以下，將該等果實及/或葉、其一部分、該等之粉碎物、及、該等之榨汁殘渣以「台灣香檬果實及/或葉等」記載。

[0029] 又，作為有機溶劑，可舉例甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇等之醇類，乙酸乙酯等之酯類，丙酮、己烷、氯仿、乙醚、乙腈或此等之有機溶劑的含水物、或組合此等之有機溶劑及其含水物的任一者等，但此等之中以乙醇較佳。有機溶劑之含水率並無特別限制，但較佳為0～90質量%，更佳為0～40質量%。

[0030] 有機溶劑萃取中，相對於台灣香檬果實及/或葉等之有機溶劑的量並無特別限制，但台灣香檬果實及/或葉等:有機溶劑之比(重量比)較佳為1:0.5～1:100，更佳為1:1～1:20。

[0031] 萃取的方法並無特別限制，但可舉例例如：於台灣香檬果實及/或葉等加入有機溶劑，較佳為5分～3小時攪拌萃取後，藉由過濾或離心分離等之固液分離手段採取液層之方法。

[0032] 又，萃取後或乾燥步驟之前，添加使多甲氧基類黃酮水可溶化之包接劑較佳。如此之包接劑，被期待

有水可溶化性提升、消化吸收性提升、或風味改善的效果。又，作為包接劑，例如使用環糊精等之包接化合物較佳。包接劑的量，環糊精之情形，相對於所得之台灣香檬萃取物固形物與環糊精的合計量較佳為 0.1～95 質量%，更佳為 1～90 質量%。

[0033] 本發明之台灣香檬萃取物，可藉由超臨界萃取法製造。具體而言，例如，可將台灣香檬之果實及/或葉部分冷凍後粉碎者、或台灣香檬之果實及/或葉部分冷凍乾燥或熱風乾燥成粉末狀者，基於以下（a）～（d）之條件，藉由超臨界萃取法製造。

[0034] （a）萃取溶劑為二氧化碳（Carbon dioxide）、

（b）萃取溫度為 31.1～120℃，較佳為 40～100℃，特別佳為 60～80℃、

（c）壓力為 7.38～60MPa，較佳為 20～40MPa，特別佳為 25～35MPa、

（d）萃取時間為 5～70 分，較佳為 10～50 分，特別佳為 20～30 分。

[0035] 而且，作為前述萃取流體，雖以改善台灣香檬果實及/或葉等之萃取效率的觀點來看，可使用超臨界丙烷、超臨界乙烯、超臨界 1,1,1,2-四氟乙烷等，但以提升飲食品之安全性的觀點來看，以使用二氧化碳（Carbon dioxide）較佳。又，萃取溫度雖可適宜地選擇 31.1℃～120℃之溫度範圍，但為了改善萃取效率，且提高多甲氧

基類黃酮，尤其是陳黃皮酮及/或橘皮素之含量，以 40～100℃ 之範圍較佳，60～80℃ 之範圍更佳。又，壓力以 7.38～60MPa 之範圍較佳，20～40MPa 之範圍更佳。又，本發明中，以改善萃取效率之觀點來看，亦可使用乙醇、水等作為共沸添加劑。

[0036] 萃取時間雖可依溫度與壓力適宜地設定，但可舉例較佳為 10～50 分，更佳為 20～30 分之範圍。

萃取操作可使用市面販售之裝置進行。

[0037] 本發明之台灣香檬萃取物亦可藉由亞臨界萃取法製造。具體而言，例如，可將台灣香檬之果實或葉部分冷凍後粉碎者、或台灣香檬之果實或葉部分冷凍乾燥或熱風乾燥成粉末狀者，基於以下 (a)～(d) 的條件，藉由亞臨界萃取法製造。

[0038] (a) 萃取溶劑為水、

(b) 萃取溫度為 140～374℃，較佳為 140～180℃、

(c) 壓力為 3～22MPa，較佳為 3～10MPa、

(d) 萃取時間為 0～10 分，較佳為 0～5 分。

[0039] 且，所謂萃取時間 0 分，是指從萃取開始上升至目標的萃取溫度後立刻冷卻溫度至萃取開始溫度的意思。

[0040] 亞臨界萃取法中所使用之流體，雖可舉例例如水、二氧化碳，但從提升飲食品之安全性的觀點來看，使用水較佳。

[0041] 在使用水作為萃取流體之情形，萃取溫度雖

可適宜地選擇 140~374℃之溫度範圍，但爲了改善萃取效率，且提高多甲氧基類黃酮，尤其是陳黃皮酮及/或橘皮素之含量，140~180℃之範圍較佳。又，使用水作爲萃取流體之情形，壓力爲 3~10MPa 之範圍較佳。

[0042] 萃取時間雖可依據溫度和壓力適宜地設定，但可舉例較佳爲 0~10 分，更佳爲 0~5 分之範圍。

萃取操作可使用市面販售之裝置進行。

[0043] 如上述，藉由使用水、有機溶劑、或有機溶劑之含水物之萃取法、或超臨界萃取法或亞臨界萃取法所得之萃取物中陳黃皮酮及橘皮素的回收量，相對於台灣香檬果實及或葉等之重量，分別通常約 0.001 質量%至約 3 質量%，及約 0.0001 質量%至約 2 質量%。

[0044] 如上述所得之台灣香檬萃取物，含有以固形物換算爲 0.1 質量%以上，較佳爲 0.3 質量%以上，更佳爲 0.6 質量%以上，再更佳爲 1 質量%以上，再更佳爲 3 質量%以上，特佳爲 10 質量%以上之多甲氧基類黃酮。又，如此之台灣香檬萃取物，包含以固形物換算爲 0.07 質量%以上，較佳爲 0.2 質量%以上，更佳爲 0.4 質量%以上，再更佳爲 0.7 質量%以上，再更佳爲 2 質量%以上，特佳爲 6 質量%以上之陳黃皮酮，及/或以固形分換算爲 0.04 質量%以上，較佳爲 0.1 質量%以上，較佳爲 0.2 質量%以上，再更佳爲 0.4 質量%以上，再更佳爲 1 質量%以上，特佳爲 3 質量%以上之橘皮素。

所謂「以固形物換算」，與「作爲固形物（固形分）」

之量」同義。又，藥劑或食品等「包含以固形物換算 X% 以上」之台灣香檬萃取物、多甲氧基類黃酮、陳黃皮酮、或橘皮素之文句，係指相對於藥劑或食品之固形物而言，台灣香檬萃取物中之固形物、多甲氧基類黃酮、陳黃皮酮、或橘皮素之量為 X% 的意思。

[0045] 萃取物可直接使用或使用濃縮者，溶劑可為一部分或完全去除。尚且，關於濃縮或溶劑之去除，能藉由各種色層分析法、蒸餾、乾固、再結晶等方法實施。尤其是醫藥品或飲食品中不宜含有之有機溶劑，例如甲醇、丙醇、丁醇、乙酸乙酯、丙酮、己烷、氯仿、乙醚等，去除較佳。又，多甲氧基類黃酮，尤其是為了使陳黃皮酮及/或橘皮素之含量提高，萃取物可進行分餾。陳黃皮酮及/或橘皮素等之多甲氧基類黃酮之含量可藉由 HPLC 等測定。

[0046] 如上述之台灣香檬萃取物、或多甲氧基類黃酮，可直接利用作為 IGF-1 產生促進劑（以下亦記載為「本發明之藥劑」）、或飲食品或飼料之有效成分。台灣香檬萃取物、或多甲氧基類黃酮，可以溶液、亦可以藉由常法冷凍乾燥或噴霧乾燥之粉末保存來使用。

[0047] 本發明之藥劑，作為一態樣，可利用作為醫藥或其有效成分。本發明之藥劑，可將台灣香檬萃取物直接，或多甲氧基類黃酮、或陳黃皮酮、及/或橘皮素、或此等之製劑學上容許之製劑擔體組合，經口投予至包含人類之哺乳動物。

[0048] 本發明之藥劑的製劑形態並無特別限定，可例示錠劑（包含糖衣錠、腸溶性包衣錠、口頰錠）、散劑、膠囊劑（包含腸溶性膠囊、軟膠囊）、顆粒劑（包含經包衣者）、丸劑、片劑、脂質體包封劑、液劑、或此等之製劑學上容許之緩釋製劑等。製劑化時作為製劑成分可使用常用的經口藥劑所通用之擔體、賦形劑、結合劑、崩壞劑、潤滑劑、安定劑、矯味矯臭劑、稀釋劑、界面活性劑、溶劑等之添加劑。

[0049] 又，限於不損及本發明之效果，台灣香檬萃取物、或多甲氧基類黃酮，可與已知的、或將來發現之IGF-1產生促進作用、或具有蛋白質合成促進作用之藥劑、或醫藥組成物、已知的、或將來發現之具有肌肉萎縮抑制效果之藥劑、或醫藥組成物併用。併用之醫藥組成物，可作為本發明之藥劑中有效成分之一來含有亦可，不含於本發明之藥劑中作為個別藥劑之組合商品化亦可。

[0050] 作為上述製劑所使用之擔體及賦形劑，可例示乳糖、葡萄糖、白糖、甘露醇、馬鈴薯澱粉、玉米澱粉、碳酸鈣、磷酸鈣、硫酸鈣、結晶纖維素、甘草粉末、龍膽粉末等。作為結合劑可例示例如澱粉、明膠、糖漿、聚乙烯醇、聚乙烯醚、聚乙烯吡咯烷酮、羥基丙基纖維素、乙基纖維素、甲基纖維素、羧基甲基纖維素等。

[0051] 又，作為崩壞劑，可例示澱粉、寒天、明膠粉末、羧基甲基纖維素鈉、羧基甲基纖維素鈣、結晶纖維素、碳酸鈣、碳酸氫鈉、及海藻酸鈉等。

[0052] 進而，作為潤滑劑，可例示硬脂酸鎂、氫化植物油、及聚乙二醇等。作為著色劑，可例示醫藥品中被容許添加之紅色 2 號、黃色 4 號、及藍色 1 號等。

[0053] 錠劑及顆粒劑應需要，可藉由白糖、羥基丙基纖維素、精製蟲膠、明膠、山梨糖醇、甘油、乙基纖維素、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、酞酸纖維素乙酸酯、羥基丙基甲基纖維素酞酸酯、甲基丙烯酸甲酯、及甲基丙烯酸聚合物等被膜。

[0054] 本發明之一態樣為，包含多甲氧基類黃酮、或多甲氧基類黃酮之台灣香檬萃取物的使用，其為用於 IGF-1 產生促進用之醫藥的製造。又，本發明之其他態樣為，用於 IGF-1 產生促進的包含多甲氧基類黃酮、或多甲氧基類黃酮之台灣香檬萃取物。又，本發明之其他態樣為，投予包含多甲氧基類黃酮、或多甲氧基類黃酮之台灣香檬萃取物至動物的 IGF-1 產生促進法。此等之態樣中，台灣香檬萃取物為包含 0.3 質量%以上之多甲氧基類黃酮之台灣香檬萃取物。

[0055] 本發明之藥劑中所含之多甲氧基類黃酮、或包含多甲氧基類黃酮之台灣香檬萃取物的量，雖並無特別限定可適宜地選擇，但例如使用包含多甲氧基類黃酮之台灣香檬萃取物時，作為台灣香檬萃取物中之固形物的量，以成為較佳為 0.01 質量%以上，更佳為 0.1 質量%以上，再更佳為 1 質量%以上，特佳為 10 質量%以上為宜。或是，藥劑中所含之台灣香檬萃取物的量，作為多甲氧基類

黃酮含量，較佳為以固形分換算以成為 0.1 質量%以上，較佳為 0.3 質量%以上，更佳為 0.6 質量%以上，再更佳為 1 質量%以上，再更佳為 3 質量%以上，特佳為 10 質量%以上為宜。雖台灣香檬萃取物之含量上限並無特別限制，但作為台灣香檬萃取物中之固形物的量，例如 95 質量%以下，90 質量%以下，或 50 質量%以下，或是作為多甲氧基類黃酮的量，例如 95 質量%以下，80 質量%以下，60 質量%以下，或 40 質量%以下為宜。

[0056] 又，使用多甲氧基類黃酮時，藥劑中所含之多甲氧基類黃酮的量，以固形物換算以成為 0.001 質量%以上，較佳為 0.01 質量%以上，更佳為 0.1 質量%以上，更佳為 0.3 質量%以上，更佳為 0.6 質量%以上，再更佳為 1 質量%以上，再更佳為 3 質量%以上，特佳為 10 質量%以上為宜。雖多甲氧基類黃酮之含量上限並無特別限制，但例如 95 質量%以下，80 質量%以下，60 質量%以下，40 質量%以下，或 30 質量%以下為宜。

[0057] 又，使用陳黃皮酮作為多甲氧基類黃酮時，藥劑中所含之陳黃皮酮的量，以固形物換算以成為 0.0007 質量%以上，較佳為 0.07 質量%以上，更佳為 0.2 質量%以上，更佳為 0.4 質量%以上，再更佳為 2 質量%以上，特佳為 5 質量%以上為宜。雖陳黃皮酮之含量上限並無特別限制，但例如 95 質量%以下，70 質量%以下，50 質量%以下，30 質量%以下，或 10 質量%以下為宜。

[0058] 又，使用橘皮素作為多甲氧基類黃酮時，藥

劑中所含之橘皮素的量，以固形物換算以成爲 0.0004 質量%以上，較佳爲 0.04 質量%以上，更佳爲 0.1 質量%以上，更佳爲 0.2 質量%以上，再更佳爲 1 質量%以上，特佳爲 2 質量%以上爲宜。雖橘皮素之含量上限並無特別限制，但例如 95 質量%以下，70 質量%以下，50 質量%以下，30 質量%以下，或 10 質量%以下爲宜。

[0059] 使用陳黃皮酮、橘皮素、或其他之多甲氧基類黃酮等、複數種之多甲氧基類黃酮時，藥劑中的含量，可對應上述範圍適宜地設定。例如，使用陳黃皮酮及橘皮素兩者作爲多甲氧基類黃酮時，藥劑中所含之此等化合物的量，雖然至少其中一方滿足上述範圍即可，但兩者化合物皆滿足上述範圍較佳。

[0060] 本發明之藥劑具有 IGF-1 產生促進作用。已知 IGF-1 與中樞神經疾病（阿滋海默症等之認知症等）、心血管系統疾病（心筋梗塞、腦梗塞、高血壓等）、代謝異常疾病（肥胖、糖尿病、脂質異常症等）、消化器、內臟疾病（潰瘍、肝機能低下等）、運動器官疾病（類風溼性關節炎、關節炎等）、皮膚化區域疾病（皮膚老化、脫髮等）、免疫賦活作用（NK 細胞活性化等）等多方面有關（日本特開 2011-157345 號）。

[0061] 藉由本發明之藥劑，可使用於成人之生長激素分泌不全症、生長激素分泌不全性低身高症、中樞神經疾病（阿滋海默症等之認知症等）（Cell Mol Neurobiol. 2010 Apr; 30(3): 347-60、Brain Res. 2009 Dec 15; 1303:

179-94)、心血管系統疾病(心筋梗塞、腦梗塞、高血壓等)(Clin Endocrinol (Oxf). 2005; 63: 470-476、Circulation. 2004; 110: 2260-2265)、代謝異常疾病(肥胖、糖尿病、脂質異常症等)(Brain Res. 2009 Dec 15; 1303: 179-94)、消化器、內臟疾病(潰瘍、肝機能低下等)(J. Surg. Res., 2008; 145: 279-286)、運動器官疾病(類風溼性關節炎、關節炎、肌少症等)(Int J Biochem Cell Biol. 2005 Oct; 37(10): 1974-84)、皮膚化領域疾病(皮膚老化、脫髮等)(Ann Dermatol. 2012 Feb; 24(1): 26-31)等之改善、及、免疫賦活(NK細胞活性化等)等。例如認為藉由IGF-1之水平上升而內臟脂肪降低，作為抗老化或疾病預防、治療等之應用的利用。

[0062] 又，本發明之藥劑透過IGF-1產生促進作用具有蛋白質合成促進作用。本發明之IGF-1產生促進劑之較佳形態中，係用於蛋白質合成促進。因此，本說明書中，「IGF-1產生促進作用」、及「IGF-1產生促進劑」可個別解讀成「蛋白質合成促進作用」、及「蛋白質合成促進劑」。

[0063] 本發明之藥劑，由蛋白質合成促進作用，認為可用於運動表現(sports performance)之提升、成長促進、因健美運動(bodybuilding)等之體格強化、新陳代謝之促進、肌肉之增強、由肌肉萎縮之回復等的利用。

本發明之IGF-1產生促進劑，尤其是用於蛋白質合成促進之IGF-1產生促進劑，排除作為肌肉萎縮抑制劑之用

途較佳。且，前述所謂肌肉萎縮，係指因肌纖維數之減少及肌纖維之容積減少而肌肉量減少之狀態。

[0064] 本發明之藥劑之投予時期並無特別限定，可對應投予對象之狀態適宜地選擇。

[0065] 本發明之藥劑之投予量，依據投予對象之年齡、性別、狀態、其他條件等適宜地選擇。作為台灣香檬萃取物中之固形物的量（mg），每 1 日每 1kg 體重，以較佳為大約成為 0.01～500（mg/kg/日），更佳為 1～250（mg/kg/日）之範圍的量為宜。

[0066] 尚且，作為台灣香檬萃取物中之固形物所含之多甲氧基類黃酮換算量（mg），每 1 日每 1kg 體重，以大約成為 0.03（mg/kg/日）以上，較佳為 0.3（mg/kg/日）以上，更佳為 3（mg/kg/日）以上，特佳為 30（mg/kg/日）以上的量來投予為宜。此情形，以上限為成為 150（mg/kg/日）以下，較佳為 120（mg/kg/日）以下，更佳為 90（mg/kg/日）以下，特佳為 60（mg/kg/日）以下為宜。

[0067] 又，本發明之藥劑之投予量，作為多甲氧基類黃酮的量（mg），每 1 日每 1kg 體重，以大約成為 0.03（mg/kg/日）以上，較佳為 0.3（mg/kg/日）以上，更佳為 3（mg/kg/日）以上，特佳為 30（mg/kg/日）以上的量為宜。投予量之上限以成為 150（mg/kg/日）以下，較佳為 120（mg/kg/日）以下，更佳為 90（mg/kg/日）以下，特佳為 60（mg/kg/日）以下為宜。

[0068] 又作為陳黃皮酮的量 (mg)，每 1 日每 1kg 體重，以大約成為 0.02 (mg/kg/日) 以上，較佳為 0.2 (mg/kg/日) 以上，更佳為 2 (mg/kg/日) 以上，特佳為 20 (mg/kg/日) 以上的量為宜。投予量之上限以成為 90 (mg/kg/日) 以下，較佳為 72 (mg/kg/日) 以下，更佳為 54 (mg/kg/日) 以下，特佳為 36 (mg/kg/日) 以下為宜。

[0069] 又作為橘皮素的量 (mg)，每 1 日每 1kg 體重，以大約成為 0.01 (mg/kg/日) 以上，較佳為 0.1 (mg/kg/日) 以上，更佳為 1 (mg/kg/日) 以上，特佳為 10 (mg/kg/日) 以上的量為宜。投予量之上限以成為 60 (mg/kg/日) 以下，較佳為 48 (mg/kg/日) 以下，更佳為 36 (mg/kg/日) 以下，特佳為 24 (mg/kg/日) 以下為宜。

[0070] 又，投予期間長時，例如 1 個月至數個月，或再以上之情形，藥劑之投予量即使是上述範圍之 1/10~1/100 程度亦可期待有效果。

不論投予期間，藥劑可 1 日 1 次或複數次分開來投予。

[0071] 本發明之藥劑、或其有效成分之台灣香檬萃取物、或是多甲氧基類黃酮，可含有於飲食品（飲料或食品）。

[0072] 又，可於飲食品含有多甲氧基類黃酮、或是包含多甲氧基類黃酮之台灣香檬萃取物、或本發明之藥劑作為有效成分，為 IGF-1 產生促進劑之一態樣，加工作為具有 IGF-1 產生促進作用之飲食品。

[0073] 作為飲食品，只要是不損及多甲氧基類黃酮、或台灣香檬萃取物之效果，可經口攝取之形態或性狀即無特別限制，含有多甲氧基類黃酮、或台灣香檬萃取物以外，可使用用於普通飲食品之原料藉由通常方法來製造。

[0074] 作為如上述之食品，不論液狀、糊狀、凝膠狀固體、粉末等之形態，錠菓、流質食物等之外，可舉例如麵包、通心粉、義大利麵、麵類、蛋糕粉、炸粉、麵包粉等小麥粉製品；速食麵、杯麵、殺菌袋・調理食品、調理罐頭、微波爐食品、即食濃湯・燉物、即食味增湯・湯、濃湯罐頭、冷凍・乾燥食品、其他即食食品等之即食食品類；農產罐頭、果實罐頭、果醬・果皮醬類、漬物、煮豆類、農產乾物類、穀片（穀物加工品）等之農產加工品；水產罐頭、魚肉火腿・香腸、水產漿製品、水產珍味類、佃煮類等之水產加工品；畜產罐頭・糊類、畜肉火腿・香腸等之畜產加工品；加工乳、乳飲料、優酪乳類、乳酸菌飲料類、起司、冰淇淋類、調製乳粉類、鮮奶油、其他乳製品等之乳・乳製品；奶油、人造奶油類、植物油等之油脂類；醬油、味增、醬料類、蕃茄加工調味料、味醃類、食醋類等之基礎調味料；調理混合、咖哩之素類、醬汁類、沙拉醬類、麵醬類、香料類、其他複合調味料等之複合調味料・食品類；素材冷凍食品、半調理冷凍食品、調理過冷凍食品等之冷凍食品；焦糖、糖果、口香糖、巧克力、餅乾(cookie)、餅乾(biscuit)、蛋糕、派、

零食、蘇打餅乾(cracker)、和菓子、米菓子、豆菓子、甜點菓子、果凍、其他菓子等之菓子類；碳酸飲料、天然果汁、果汁飲料、含果汁清涼飲料、果肉飲料、含果粒果實飲料、蔬菜系飲料、豆乳、豆乳飲料、咖啡飲料、茶飲料、粉末飲料、濃縮飲料、運動飲料、營養飲料、酒精飲料、其他嗜好飲料等之嗜好飲料類、嬰兒食品、香鬆、茶泡飯海苔等之其他市售食品等；育兒用調製乳粉；經腸營養食；機能性食品（特定保健用食品、營養機能食品）等。

[0075] 進而，可飼料中含有多甲氧基類黃酮、或是包含多甲氧基類黃酮之台灣香檬萃取物、或本發明之藥劑作為有效成分，為 IGF-1 產生促進劑之一態樣，加工作為具有 IGF-1 產生促進作用之飼料。

飼料之形態並無特別限制，可藉由調配例如玉米、小麥、大麥、黑麥、高粱等之穀類；大豆油粕、菜子油粕、棕櫚油粕、亞麻仁油粕等之植物性油粕類；糠、麥糠、米糠、脫脂米糠等之糠類；玉米蛋白粗粉、玉米醬粉等之製造粕類；魚粉、脫脂乳粉、乳清、黃牛油、牛脂等之動物性飼料類；圓酵母、啤酒酵母等之酵母類；第三磷酸鈣、碳酸鈣等之礦物質飼料；油脂類；單體胺基酸；糖類等來製造。飼料之形態，可舉例例如寵物食品、家畜飼料、養魚飼料等。

[0076] 本發明之飲食品（包含飼料）中所含之多甲氧基類黃酮、或台灣香檬萃取物的量，雖並無特別限定適

宜地選擇即可，但例如，使用包含多甲氧基類黃酮之台灣香檬萃取物時，台灣香檬萃取物中之固形物的量，以成為 1 質量%以上為宜。

或是，飲食品中所含之台灣香檬萃取物的量，多甲氧基類黃酮含量以成為 0.3 質量%以上，較佳為 0.6 質量%以上，更佳為 3 質量%以上，特佳為 10 質量%以上為宜。台灣香檬萃取物之含量上限雖並無特別限制，但台灣香檬萃取物中之固形物的量，例如 95 質量%以下，50 質量%以下，30 質量%以下，20 質量%以下，或 10 質量%以下，或是，多甲氧基類黃酮的量，例如 95 質量%以下，70 質量%以下，60 質量%以下，50 質量%以下，或 40 質量%以下為宜。

[0077] 又，使用多甲氧基類黃酮時，飲食品中所含之多甲氧基類黃酮的量，以固形物換算以成為 0.3 質量%以上，較佳為 0.6 質量%以上，再更佳為 3 質量%以上，特佳為 10 質量%以上為宜。多甲氧基類黃酮之含量上限雖並無特別限制，但例如 95 質量%以下，70 質量%以下，60 質量%以下，50 質量%以下，或 40 質量%以下為宜。

[0078] 又，使用陳黃皮酮時，飲食品中所含之陳黃皮酮的量，以固形物換算以成為較佳為 0.2 質量%以上，更佳為 0.4 質量%以上，再更佳為 2 質量%以上，特佳為 5 質量%以上為宜。陳黃皮酮之含量上限雖並無特別限制，但例如 95 質量%以下，70 質量%以下，50 質量%以下，

30 質量%以下，或 10 質量%以下爲宜。

[0079] 又，使用橘皮素時，飲食品中所含之橘皮素的量，以固形物換算以成爲較佳爲 0.1 質量%以上，更佳爲 0.2 質量%以上，更佳爲 1 質量%以上，特佳爲 2 質量%以上爲宜。橘皮素之含量上限雖並無特別限制，但例如 95 質量%以下，70 質量%以下，50 質量%以下，30 質量%以下，或 10 質量%以下爲宜。

[0080] 又，與本發明之飲食品同時，攝取乳蛋白質（酪蛋白）、乳清蛋白質（乳清）、大豆蛋白質、乳清胜肽、支鏈胺基酸（纈胺酸、白胺酸、異白胺酸）、HMB、麩醯胺酸、精胺酸、鳥胺酸、瓜胺酸、肌酸、肉鹼、核酸（DNA、RNA）、維生素 B6、維生素 C、維生素 D、維生素 E、鋅、鎂、各種多甲氧基類黃酮、各種多酚等之成分時，期待可得到較高之 IGF-1 產生促進效果。此等之成分調配至本發明之飲食品亦可。

[0081] 又，本發明之飲食品（包含飼料），每次單次攝取包含台灣香檬萃取物以固形物換算 5mg 以上，較佳爲 18mg 以上，更佳爲 180mg 以上爲佳。

[0082] 又，本發明之飲食品（包含飼料），每單次攝取，包含多甲氧基類黃酮以固形物換算 1.8mg 以上，較佳爲 18mg 以上，更佳爲 180mg 以上爲佳。

[0083] 又，本發明之飲食品（包含飼料），每單次攝取，包含陳黃皮酮以固形物換算 1.2mg 以上，較佳爲 12mg 以上，更佳爲 120mg 以上爲佳。

[0084] 又，本發明之飲食品（包含飼料），每單次攝取，包含橘皮素以固形物換算 0.6mg 以上，較佳為 6mg 以上，更佳為 60mg 以上為佳。

[實施例]

[0085] 以下，使用實施例具體說明本發明，但本發明並不限定於此等實施例。

[0086]

[實施例 1]

於運動負荷條件下之小鼠，評估台灣香檬萃取物所致之 IGF-1 產生促進的效果。

使用之台灣香檬萃取物（市售品，ARKRAY 公司製），為於由台灣香檬果實之果渣以含水乙醇萃取之萃取物中添加環糊精作為包接劑，其一般規格具有以下之組成。

[0087]

固形物	92 質量%以上
環糊精	50 質量%
多甲氧基類黃酮	10 質量%以上

[0088] 下述實驗中使用之台灣香檬萃取物（包含環糊精）中陳黃皮酮含量為 6.9 質量%、橘皮素含量為 3.4 質量%。

[0089] 雄性 C57BL/6J 小鼠(10 週齡) 預備飼育 1 週，分組成 3 組（對照組：Cont，運動組：Run，運動＋

台灣香檬萃取物投予組：Run+SE）（Cont 組、Run+SE 組 n=8，Run 組 n=7）。

[0090] Run 組、Run+SE 組中，設定 2 週之跑步機運動馴化期間（頻度：3 日/週，階段性的增加運動負荷：梯度 5→20%、速度 5→20m/分、時間 30→60 分/日），之後，實施 10 週之運動負荷（梯度 20%、20m/分、60 分/日、5 日/週）。

[0091] 同時，Cont 組、Run 組之小鼠以標準飼料 AIN-93M（日本 CLEA 股份有限公司製），Run+SE 組以於 AIN-93M 以 1 質量%之比例添加台灣香檬萃取物的飼料，包含運動馴化期間給予飼料 12 週（經口自由攝取）。

[0092] 自飼料變更後 12 週後將小鼠解剖，進行肝臟、及血清之採取。分別藉由即時 PCR、及 ELISA 法，測定肝臟中之 IGF-1 mRNA 的表現量、及、血清中 IGF-1 之濃度。

[0093] 採取之肝臟組織浸漬於 RNA later（Ambion 公司製，組織用 RNA 安定化溶液），4℃靜置一晚，之後進行-20℃保存。使用 QIAGEN 公司之 RNeasy kit 自肝臟組織進行 mRNA 萃取，使用 Applied Biosystems 公司製之 Thermal cycler (Verti)及 High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems 公司製)進行反轉錄得到 cDNA。將此 cDNA 與爲了增幅 IGF-1 cDNA 之引子 (Assay ID Mm004395960_ml：Applied Biosystems 公司

製)，藉由使用 Applied Biosystems 公司製之即時 PCR 裝置（7500 Fast Real-Time PCR system）及 TaqMan Gene Expression Assay (Applied Biosystems 公司製)進行即時 PCR，進行 IGF-1 mRNA 表現量之測定。

使用各 kit 所附操作程序及各裝置所登錄之一般條件實施測定。基因表現量以 Cont 組為 1，相對地定量分析。統計處理，任一者皆使用 Tukey 檢定或 Tukey-kramer 檢定來檢定統計學上之顯著差異。

又，血清 IGF-1 濃度之測定，使用 RSD 公司製之 IGF-1 ELISA kit，依照操作程序進行。

[0094] 表示運動負荷條件下之小鼠中因台灣香檬萃取物投予所致之肝臟 IGF-1 mRNA 表現量（AU）變動的結果於表 1，表示運動負荷條件下之小鼠中因台灣香檬萃取物投予所致之血清 IGF-1 濃度變動的結果於表 2 分別表示。

表 1 及表 2 中分別表示 Cont 為對照組，Run 為運動組，Run+SE 為運動 + 台灣香檬萃取物投予組。

[0095] 肝臟中之 IGF-1 mRNA 表現量，相對於 Cont 組為 1.00 ± 0.27 ，Run 組為 1.23 ± 0.30 ，Run+SE 組為 1.67 ± 0.17 ，Run+SE 組與 Run 組相比增加至 135.7%（ $p < 0.05$ 。惟，S.D.表示標準偏差）。據此，確認了藉由包含多甲氧基類黃酮之台灣香檬萃取物之攝取，促進肝臟中 IGF-1 mRNA 之表現。

[0096]

[表1]

表1

組名	肝臟 IGF-1 mRNA 表現量(AU)	S.D.	
Cont組	1.00	0.27	*1
Run組	1.23	0.30	*1
Run+SE組	1.67	0.17	*1 *1

*1: $p < 0.05$

[0097] 又，血清中之 IGF-1 濃度，相對於 Cont 組為 $101 \pm 56 \text{ ng/mL}$ ，Run 組為 $97 \pm 38 \text{ ng/mL}$ ，Run+SE 組為 $179 \pm 40 \text{ ng/mL}$ ，Run+SE 組與 Run 組相比增加至 184% ($p = 0.09$ 。惟，S.E.表示標準誤差)。

據上述，確認了藉由攝取包含多甲氧基類黃酮之台灣香檬萃取物，促進全身之 IGF-1 產生。

[0098]

[表2]

表2

組名	血清 IGF-1 濃度 (ng/mL)	S.E.	
Cont組	101	56	
Run組	97	38	†1
Run+SE組	179	40	†1

†1: $p = 0.09$

[0099]

[實施例 2]

對於藉由 2 週之尾部懸吊誘導肌肉萎縮之小鼠，評估萎縮後之回復時台灣香檬萃取物、多甲氧基類黃酮、陳黃皮酮、橘皮素之攝取所致之蛋白質合成促進的效果。

[0100] 下述實驗所使用之台灣香檬萃取物與實施例 1 相同。多甲氧基類黃酮使用陳黃皮酮 67 質量%、橘皮素 33 質量%之混合物。

[0101] 雄性 C57BL/6J 小鼠(10 週齡)預備飼育 1 週，分組成 6 組（對照組：Cont，尾部懸吊後標準飼料投予組：Fix，尾部懸吊後台灣香檬萃取物投予組：Fix+SE，尾部懸吊後多甲氧基類黃酮投予組：Fix+PMF，尾部懸吊後陳黃皮酮投予組：Fix+NOB，尾部懸吊後橘皮素投予組：Fix+TAN）（Cont 組、Fix 組、Fix+SE 組、Fix+PMF 組、Fix+NOB 組、Fix+TAN 組 n=8）。

[0102] 預備飼育後，Fix 組、Fix+SE 組進行藉由 2 週之尾部懸吊的肌肉萎縮誘導。此期間，3 組皆經口自由攝取標準飼料 AIN-93M（日本 CLEA 股份有限公司製）。

[0103] 尾部懸吊期間結束後，Cont 組、Fix 組以 AIN-93M，Fix+SE 組以於 AIN-93M 以 1 質量%之比例添加台灣香檬萃取物之飼料，Fix+PMF 組以於 AIN-93M 以 0.1 質量%之比例添加多甲氧基類黃酮（陳黃皮酮 67 質量%、橘皮素 33 質量%之比例混合者；陳黃皮酮、橘皮素之任一者皆為東京化成工業公司製）之飼料，Fix+NOB 組以於 AIN-93M 以 0.07 質量%之比例添加陳黃皮酮（東京化成工業公司製）之飼料，Fix+TAN 組以於 AIN-93M 以 0.04 質量%之比例添加橘皮素（東京化成工業公司製）之飼料，分別給予飼料 3 日（經口自由攝取）。

[0104] 飼料變更後第 4 日將小鼠解剖，評估血清

IGF-1 濃度、腓腸肌中之濾泡抑素 mRNA 表現量、腓腸肌中之 IGF-1 mRNA 表現量、及腓腸肌中之 p70S6K1 的磷酸化 ($\beta + \gamma$) 比例。

濾泡抑素已知結合於 TGF- β 家族 (TGF- β 、活化素、肌肉生長抑制素等)，調節、抑制其活性。尤其是被報告對於 TGF- β 於細胞增殖抑制作用、對於活化素於生長激素之分泌抑制作用、對於肌肉生長抑制素於自幹細胞往脂肪細胞之分化有作用，濾泡抑素被認為藉由阻礙此等之作用，促進蛋白質合成。因此，濾泡抑素 mRNA 表現量成為蛋白質合成之標記。

又，p70S6K1 之磷酸化比例成為蛋白質合成之標記。

[0105] 與實施例 1 同樣地測定血清 IGF-1 濃度。腓腸肌濾泡抑素 mRNA 表現量之測定，自大鼠摘出後肢腓腸肌，除使用 Assay ID Mm00514982_ml : Applied Biosystems 公司製作為引子以外與實施例 1 同樣地測定。p70S6K1 之磷酸化的測定，於 SDS-PAGE 後，轉印至 PVDF 膜，使一次抗體 (p70S6 kinase α (C-18) : Santa Cruz Biotechnology 公司製)、二次抗體 (ECL Anti-Rabbit IgG) 結合，藉由使用 ECL Western blotting Analysis System (GE Healthcare Life Science 公司製) 之化學發光法進行測定。

[0106] 各測定結果表示於表 3~6。

表 3 表示藉由尾部懸吊誘導肌肉萎縮之小鼠中肌肉萎縮回復時之因台灣香檬萃取物投予所致之血清 IGF-1 濃度

的變動，表中分別表示 Cont 為對照組，Fix 為尾部懸吊後、肌肉萎縮回復時之標準飼料投予組，Fix+SE 為尾部懸吊後、肌肉萎縮回復時之台灣香檬萃取物投予組。

表 4 表示藉由尾部懸吊誘導肌肉萎縮之小鼠中肌肉萎縮回復時之因多甲氧基類黃酮投予所致之濾泡抑素 mRNA 表現量的變動，分別表示 Cont 為對照組，Fix 為尾部懸吊後、肌肉萎縮回復時之標準飼料投予組，Fix+PMF 為尾部懸吊後、肌肉萎縮回復時之多甲氧基類黃酮投予組。

表 5 表示藉由尾部懸吊誘導肌肉萎縮之小鼠中肌肉萎縮回復時之因陳黃皮酮投予所致之腓腸肌中之 IGF-1 mRNA 表現量的變動，分別表示 Cont 為對照組，Fix 為尾部懸吊後、肌肉萎縮回復時之標準飼料投予組，Fix+NOB 為尾部懸吊後、肌肉萎縮回復時之陳黃皮酮投予組。

表 6 表示藉由尾部懸吊誘導肌肉萎縮之小鼠中肌肉萎縮回復時之因橘皮素投予所致之腓腸肌中 p70S6K1 之磷酸化比例的變動，分別表示 Cont 為對照組，Fix 為尾部懸吊後、肌肉萎縮回復時之標準飼料投予組，Fix+TAN 為尾部懸吊後、肌肉萎縮回復時之橘皮素投予組。

[0107] 血清中之 IGF-1 濃度，相對於 Cont 組為 $252 \pm 78 \text{ ng/mL}$ ，Fix 組為 $294 \pm 42 \text{ ng/mL}$ 、Fix+SE 組為 $325 \pm 34 \text{ ng/mL}$ ，Fix+SE 組與 Fix 組相比增加至 110.5%（表 3）。因此，雖見到自萎縮回復之過程較平常時 IGF-1 濃度更增加，但藉由攝取台灣香檬萃取物，確認到 IGF-1 濃度進一步上升。因於本試驗為 3 日之攝取，故 Fix 組與

Fix+SE 組之間雖未得到顯著差異，但認為藉由進行長期間之攝取，台灣香檬萃取物能顯示 IGF-1 產生促進作用、及蛋白質合成促進作用。

[0108]

[表3]

表3

組名	血清 IGF-1 濃度 (ng/mL)	S.D.
Cont 組	252	78
Fix 組	294	42
Fix+SE 組	325	34

*2: $p < 0.05$

[0109] 又，濾泡抑素 mRNA 表現量之測定結果，相對於 Cont 組為 1.00 ± 0.27 ，Fix 組為 1.10 ± 0.20 、Fix+PMF 組為 1.30 ± 0.21 ，Fix+PMF 組之濾泡抑素 mRNA 表現量，相對於 Fix 組增加至 118%（表 4）。因此，雖見到自萎縮回復之過程較平常時濾泡抑素 mRNA 表現量更增加，但確認到藉由攝取多甲氧基類黃酮，濾泡抑素 mRNA 表現量進一步上升。因於本試驗為 3 日之攝取，Fix 組與 Fix+PMF 組之間雖未得到顯著差異，但認為藉由進行長期間之攝取，多甲氧基類黃酮能顯示濾泡抑素 mRNA 發現促進作用、及蛋白質合成促進作用。

[0110]

[表4]

表4

組名	濾泡抑素 mRNA 表現量 (AU)	S.D.	
Cont 組	1.00	0.27	*3
Fix 組	1.10	0.20	†2
Fix+PMF組	1.30	0.21	*3 †2

*3: $p < 0.05$
†2: $p = 0.07$

[0111] 腓腸肌中之 IGF-1 mRNA 表現量的測定結果，相對於 Cont 組為 1.00 ± 0.13 ，Fix 組為 1.64 ± 0.15 、Fix+NOB 組為 1.75 ± 0.40 （表 5），Fix+NOB 組之 IGF-1 mRNA 表現量，相對於 Fix 組增加至 107%。因此，雖見到自萎縮回復之過程較平常時 IGF-1 mRNA 表現量更增加，但確認到藉由攝取陳黃皮酮，IGF-1 mRNA 表現量進一步上升。因於本試驗為 3 日之攝取，Fix 組與 Fix+NOB 組之間雖未得到顯著差異，但認為藉由進行長期間之攝取，陳黃皮酮能顯示 IGF-1 產生促進作用、及蛋白質合成促進作用。

[0112]

[表5]

表5

組名	腓腸肌IGF-1 mRNA 表現量 (AU)	S.D.	
Cont 組	1.00	0.13	*4 *5
Fix 組	1.64	0.15	*4
Fix+NOB組	1.75	0.40	*5

*4: $p < 0.01$
*5: $p < 0.01$

[0113] 腓腸肌中 p70S6K1 之磷酸化比例的測定結

果，相對於 Cont 組為 26.4 ± 4.8 ，Fix 組為 42.8 ± 10.2 、Fix+TAN 組為 47.8 ± 11.8 （表 6），Fix+TAN 組之 p70S6K1 磷酸化比例，相對於 Fix 組增加至 112%。因此，雖見到自萎縮回復之過程較平常時 p70S6K1 磷酸化比例更增加，但確認到藉由攝取橘皮素，p70S6K1 磷酸化比例進一步上升。因於本試驗為 3 日之攝取，雖未得到顯著差異，認為藉由進行長期間之攝取，橘皮素能顯示蛋白質合成促進作用。

[0114]

[表6]

表6

組名	腓腸肌 p70S6K1 磷酸化比例 ($\beta+\gamma$) (%)	S.D.	
Cont 組	26.4	4.8	*6 *7
Fix組	42.8	10.2	*6
Fix+TAN組	47.8	11.8	*7

*6: $p < 0.01$
*7: $p < 0.01$

[0115]

[實施例 3]

藉由 2 週之石膏固定誘導肌肉萎縮之大鼠中，評估因台灣香檬萃取物攝取所致之蛋白質合成促進的效果。

下述實驗中所用之台灣香檬萃取物與實施例 1 相同。

[0116] 雄性 SD 大鼠(18 個月齡)預備飼育 1 週，分組成 3 組（對照組：Cont，後肢固定 + 標準飼料投予組：Fix，後肢固定 + 台灣香檬萃取物投予組：Fix+SE）（Cont 組、Fix 組 n=7、Fix+SE 組 n=6）。

[0117] Cont 組、Fix 組之大鼠以標準飼料 AIN-93M（日本 CLEA 股份有限公司製），Fix+SE 組以於 AIN-93M 以 1 質量%之比例添加台灣香檬萃取物之飼料，給予飼料 14 日（經口自由攝取）。

[0118] 給予飼料 14 日後，繼續各自飼料之攝取，Fix 組、Fix+SE 組進行 7 日之石膏固定處置，誘導肌肉萎縮。

[0119] 石膏固定開始後第 8 日將大鼠解剖，摘出右後肢腓腸肌，與實施例 2 同樣地測定 p70S6K1 之磷酸化比例。

[0120] 將表示藉由後肢固定誘導肌肉萎縮之大鼠中因台灣香檬萃取物投予所致之 p70S6K1 之磷酸化比例的變動結果表示於表 7。表 7 中分別表示 Cont 為對照組、Fix 為後肢固定 + 標準飼料投予組、Fix+SE 為後肢固定 + 台灣香檬萃取物投予組。

[0121] 腓腸肌中 p70S6K1 之磷酸化的比例，相對於 Cont 組為 $26.3 \pm 1.9\%$ ，Fix 組為 $23.3 \pm 0.8\%$ 、Fix+SE 組為 $29.0 \pm 2.5\%$ ，Fix+SE 組與 Fix 組相比增加至 124.4%（ $p < 0.05$ ）。根據上述，依據 p70S6K1 之磷酸化比例，亦確認到台灣香檬萃取物具有蛋白質合成之促進作用。

[0122]

[表7]

表7

組名	腓腸肌 p70S6K1 磷酸化比例 ($\beta + \gamma$) (%)	S.D.
Cont 組	26.3	1.9
Fix 組	23.3	0.8
Fix+SE 組	29.0	2.5

*8: $p < 0.05$

[0123]

[實施例 4] 果凍食品

將以下之原料全部溶解於水，混合後，溶解以環糊精包接處理過之陳黃皮酮。將溶解液依照常法殺菌、填充，製造如以下調配之果凍食品(1 個 100g)。所得之果凍食品 1 個份的陳黃皮酮之含量為 70mg。藉由每 1 日 2 個長時間攝取本食品，得到教示透過 IGF-1 產生促進作用之蛋白質合成促進作用的結果。

[0124]

糊精（松谷化學工業公司製）	25.0 質量%
乳清蛋白質（森永乳業公司製）	12.5 質量%
凝膠化劑（三榮源 F.F.I 公司製）	0.3 質量%
檸檬酸（三榮源 F.F.I 公司製）	0.2 質量%
抗壞血酸 N a（DSM 營養公司製）	0.1 質量%
陳黃皮酮（東京化成工業公司製）	0.07 質量%
環糊精（三榮源 F.F.I 公司製）	0.07 質量%
香料（三榮源 F.F.I 公司製）	0.02 質量%
維生素 D（三榮源 F.F.I 公司製）	5.0×10^{-7} 質量%
水	61.74 質量%

[0125]

[實施例 5] 飲料

將以下之原料全部溶解於水，混合後，溶解以環糊精包接處理過之橘皮素。將溶解液依照常法殺菌、填充，製造如以下調配之飲料（1 瓶 350ml）。所得之飲料 1 瓶份的橘皮素之含量為 28mg。藉由每 1 日 2 瓶長期間攝取本食品，得到教示透過 IGF-1 產生促進作用之蛋白質合成促進作用的結果。

[0126]

糊精（松谷化學工業公司製）	7.0 質量%
蛋白質加水分解物（森永乳業公司製）	0.5 質量%
檸檬酸（三榮源 F.F.I 公司製）	0.2 質量%
抗壞血酸 N a（DSM 營養公司製）	0.2 質量%
香料（三榮源 F.F.I 公司製）	0.02 質量%
甜味劑（三榮源 F.F.I 公司製）	0.01 質量%
橘皮素（東京化成工業公司製）	0.008 質量%
環糊精（三榮源 F.F.I 公司製）	0.008 質量%
水	92.054 質量%

[0127]

[實施例 6] 錠菓

將如以下調配之錠菓依照常法打錠，製造 1 粒 250mg 之錠菓。所得之錠菓 1g 中之台灣香檬萃取物含量為 60mg。本原料中使用之台灣香檬萃取物的多甲氧基類黃酮含量為 10%以上，因此多甲氧基類黃酮含量為每 1g 錠

菓有 6mg 之程度。藉由每 1 日 16 粒長期間攝取本食品，得到教示透過 IGF-1 產生促進作用之蛋白質合成促進作用的結果。

[0128]

粉糖（昭和產業公司製）	86.0 質量%
台灣香檬萃取物（ARKRAY 公司製）	6.0 質量%
檸檬酸（三榮源 F.F.I 公司製）	4.0 質量%
香料（三榮源 F.F.I 公司製）	2.0 質量%
乳化劑（花王公司製）	2.0 質量%

[0129]

〔實施例 7〕咀嚼錠

依照常法製造如以下調配之咀嚼錠，製造 1 粒 250mg 之咀嚼錠。所得之咀嚼錠 1g 中之台灣香檬萃取物含量為 200mg。本原料中使用之台灣香檬萃取物的多甲氧基類黃酮含量為 10%以上，因此多甲氧基類黃酮含量為每 1g 咀嚼錠有 20mg 程度。藉由每 1 日 4 粒長期間攝取本食品，得到教示透過 IGF-1 產生促進作用之蛋白質合成促進作用的結果。

[0130]

丁四醇（三菱化學食品公司製）	68.0 質量%
台灣香檬萃取物（ARKRAY 公司製）	20.0 質量%
檸檬酸（三榮源 F.F.I 公司製）	7.0 質量%
滑石（三榮源 F.F.I 公司製）	3.0 質量%
香料（三榮源 F.F.I 公司製）	2.0 質量%

[0131]

[實施例 8] 經腸營養劑 (濃厚流質食物)

將酪蛋白、難消化性糊精以溫水溶解後，與糊精、礦物質混合物、維生素混合物、以環糊精包接之陳黃皮酮混合，與乳化劑同時加入大豆油，使均質化。溶液依照常法殺菌、填充，製造如以下調配之經腸營養劑。且，將下述礦物質混合物、維生素混合物如表 8 所示之量混合。每 1000ml 所得之經腸營養劑的陳黃皮酮含量為 46mg。藉由每 1 日 1000ml 長期間攝取本食品，得到教示透過 IGF-1 產生促進作用之蛋白質合成促進作用的結果。

[0132]

糊精 (松谷化學工業公司製)	15.0 質量 %
酪蛋白鈉 (森永乳業公司製)	4.0 質量 %
大豆油 (太陽油脂公司製)	3.0 質量 %
難消化性糊精 (松谷化學工業公司製)	1.0 質量 %
礦物質混合物	0.3 質量 %
乳化劑 (三榮源 F.F.I 公司製)	0.05 質量 %
維生素混合物	0.02 質量 %
香料 (三榮源 F.F.I 公司製)	0.01 質量 %
陳黃皮酮 (東京化成工業公司製)	0.0046 質量 %
環糊精 (三榮源 F.F.I 公司製)	0.0046 質量 %
水	76.6108 質量 %

[0133]

[表8]

表8

	(/ 1000ml)
礦物質混合物	
Na	900 mg
K	1500 mg
Ca	750 mg
Mg	380 mg
Fe	11 mg
維生素混合物	
β -胡蘿蔔素	1800 μ g
維生素D	5 μ g
α -生育酚	12 mg
維生素B1	1.6 mg
維生素B2	1.8 mg
維生素B6	3 mg
維生素B12	3 μ g
維生素C	100 mg

[0134]

〔實施例 9〕燒成菓子

依照常法製造如以下調配之燒成菓子。所得之食品一食份(50g)之多甲氧基類黃酮的含量為 55mg。藉由本食品之攝取見到蛋白質合成促進效果。藉由每 1 日一食份長期間攝取本食品，得到教示透過 IGF-1 產生促進作用之蛋白質合成促進作用的結果。

[0135]

晶粒砂糖（日新製糖公司製）	30.0 質量%
小麥粉（三榮源 F.F.I 公司製）	30.0 質量%
奶油（森永乳業公司製）	15.0 質量%
全卵醬（太陽化學公司製）	10.0 質量%
乳清胜肽（森永乳業公司製）	9.0 質量%
酪蛋白鈉（TATUA・JAPAN 公司製）	4.5 質量%

台灣香檬萃取物（ ARKRAY 公司製 ）	1.1 質量 %
混合維生素（ 理研維生素公司製 ）	0.2 質量 %
葡萄糖酸鋅（ Oriental 酵母公司製 ）	0.1 質量 %
葡萄糖酸銅（ Oriental 酵母公司製 ）	0.09 質量 %
香料（ 長岡香料公司製 ）	0.01 質量 %
維生素 D（ 理研維生素公司製 ）	5.0×10^{-6} 質量 %

[產業上之可利用性]

[0136] 依據本發明，提供一種 IGF-1 產生促進劑。本發明之 IGF-1 產生促進劑，能作為醫藥來利用。又，本發明之 IGF-1 產生促進劑，因為以台灣香檬中所含之成分作為有效成分，故亦可使用於安全性高之飲食品等。

申請專利範圍

1. 一種 IGF-1 產生促進劑，其特徵為含有多甲氧基類黃酮作為有效成分。

2. 如請求項 1 之 IGF-1 產生促進劑，其中，前述多甲氧基類黃酮為陳黃皮酮及/或橘皮素。

3. 一種 IGF-1 產生促進劑，其特徵為含有以固形物換算包含 0.3 質量%以上之多甲氧基類黃酮的台灣香檬萃取物作為有效成分。

4. 如請求項 3 之 IGF-1 產生促進劑，其中，進而包含使多甲氧基類黃酮水可溶化之包接劑。

5. 如請求項 4 之 IGF-1 產生促進劑，其中，前述包接劑為環糊精，其含量相對於台灣香檬萃取物之固形物及環糊精的合計量而言為 0.1~95 質量%。

6. 如請求項 3~5 中任一項之 IGF-1 產生促進劑，其中，含有以固形物換算包含 0.2 質量%以上之陳黃皮酮及/或 0.1 質量%以上之橘皮素的台灣香檬萃取物作為有效成分。

7. 如請求項 1~6 中任一項之 IGF-1 產生促進劑，其用於蛋白質合成促進。

8. 一種飲食品，其特徵為以多甲氧基類黃酮之含量為以固形物換算 0.3 質量%以上來包含請求項 1~7 中任一項之 IGF-1 產生促進劑。

9. 一種飲食品，其特徵為以陳黃皮酮之含量為以固形物換算 0.2 質量%以上及/或橘皮素之含量為以固形物換

算 0.1 質量%以上來包含請求項 2 或 6 之 IGF-1 產生促進劑。

10. 一種多甲氧基類黃酮之使用，其特徵為用於 IGF-1 產生促進劑之製造。

11. 如請求項 10 之使用，其中，前述多甲氧基類黃酮為陳黃皮酮及/或橘皮素。

12. 一種台灣香檬萃取物之使用，其特徵為該台灣香檬萃取物以固形物換算包含 0.3 質量%以上之多甲氧基類黃酮，其用於 IGF-1 產生促進劑之製造。

13. 如請求項 12 之使用，其中，同時使用使多甲氧基類黃酮水可溶化之包接劑。

14. 如請求項 13 之使用，其中，前述包接劑為環糊精，其含量相對於台灣香檬萃取物之固形物及環糊精的合計量而言為 0.1~95 質量%。

15. 一種台灣香檬萃取物之使用，其特徵為該台灣香檬萃取物以固形物換算包含 0.2 質量%以上之陳黃皮酮及/或 0.1 質量%以上之橘皮素，其用於 IGF-1 產生促進劑之製造。

16. 如請求項 10~15 中任一項之使用，其中，IGF-1 產生促進劑用於蛋白質合成促進。