



(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 201733607 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：106100494

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 01 月 06 日

(51)Int. Cl.：

A61K38/00 (2006.01)

A61K36/48 (2006.01)

A61K35/20 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/01/08

日本

2016-002493

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

日本

(72)發明人：渡辺 啓志 WATANABE, HIROSHI (JP)；鈴木寿栄 SUZUKI, TOSHIHIDE (JP)；
 田 満 広 ZEIDA, MITSUHIRO (JP)；伊藤雅史 ITO, MASAFUMI (JP)；藤田泰典
 FUJITA, YASUNORI (JP)；川上恭司郎 KAWAKAMI, KYOJIRO (JP)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：4 共 35 頁

(54)名稱

神經性疾病之預防用組成物

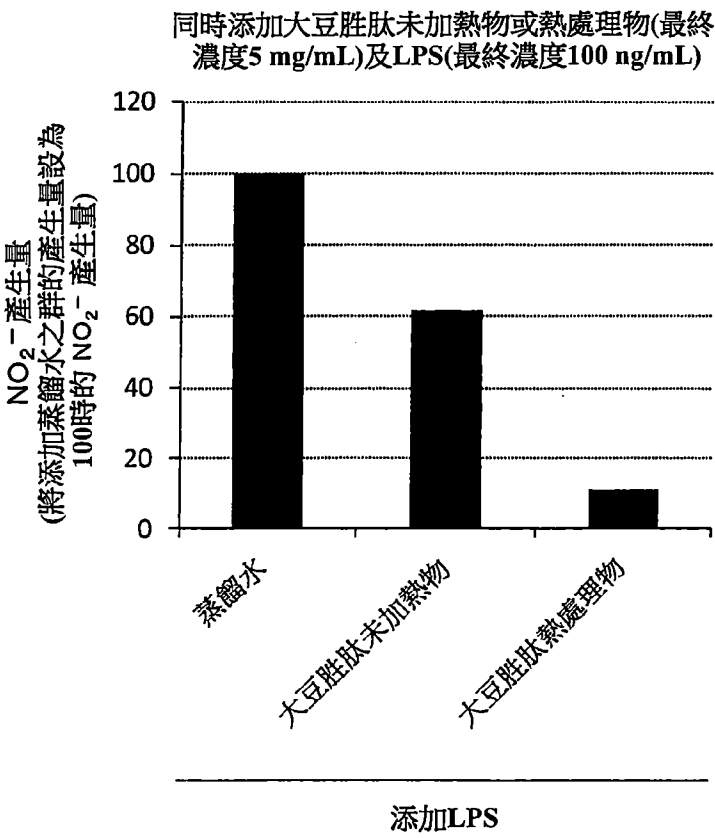
(57)摘要

本發明提供一種神經性疾病之預防用組成物、用以預防神經性疾病之素材的使用、及預防神經性疾病之方法。

本案發明人發現動植物性胜肽的熱處理物具有神經性疾病之預防效果。本發明係提供一種用以預防失智症、精神分裂症、阿茲海默症、帕金森綜合症、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症等神經性疾病的新穎手段。

指定代表圖：

第 2 圖



發明摘要

※申請案號：106100494

※申請日：106 年 01 月 06 日

※IPC 分類：

【發明名稱】(中文/英文)

神經性疾病之預防用組成物

【中文】

本發明提供一種神經性疾病之預防用組成物、用以預防神經性疾病之素材的使用、及預防神經性疾病之方法。

本案發明人發現動植物性胜肽的熱處理物具有神經性疾病的預防效果。本發明係提供一種用以預防失智症、精神分裂症、阿茲海默症、帕金森綜合症、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症等神經性疾病的新穎手段。

【英文】

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(2)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

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)

神經性疾病之預防用組成物

【技術領域】

本發明係有關於一種神經性疾病之預防用組成物。更詳而言之，係有關於一種含有動植物性胜肽熱處理物作為有效成分的神經性疾病之預防用組成物、用以預防神經性疾病之動植物性胜肽熱處理物的使用、及利用動植物性胜肽熱處理物的神經性疾病之預防方法。

【先前技術】

隨著高齡化社會的到來，神經性疾病患者數的增加在現代社會中已成嚴重問題。前述神經性疾病係一種起因於存在於腦或脊髓之特定神經細胞群的機能降低或死亡所衍生的疾病。作為代表性的神經性疾病，可舉出失智症、精神分裂症、阿茲海默症、帕金森綜合症、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症等。已有人報導這些神經性疾病的發病係與起因於小神經膠質細胞的活化之神經細胞的發炎有關（非專利文獻 1 及 2）。例如，非專利文獻 3 及 4 中報導，小神經膠質細胞的活化涉及失智症或精神分裂症的發病。又，非專利文獻 5 及 6 中報導，起因於伴隨小神經膠質細胞的活化而分泌的一氧化氮或發炎性細胞激素之神經細胞的發

炎涉及阿茲海默症或帕金森綜合症的發病。再者，亦有人報導小神經膠質細胞涉及肌肉萎縮性脊髓側索硬化症（非專利文獻 7）。

前述神經性疾病由於有潛伏期長，且發病後不易治療之特性，因此發病前的預防極為重要。另一方面，自神經性疾病發病前長期攝取人工合成的化合物，由於有表現無法預期之副作用的疑慮，因而不佳。從而，便企望開發出一種安全且能長期攝取的有效成分。

[先前技術文獻]

[非專利文獻]

[非專利文獻 1] Cell, 140(6), 918-934 (2010)

[非專利文獻 2] 福岡醫誌, 100(7), 243-247 (2009)

[非專利文獻 3] 慢性發炎與精神分裂症，分子精神醫學, Vol.14, No.1 (2014)

[非專利文獻 4] Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, Vol.2015, Article ID 768049 (2015)

[非專利文獻 5] Journal of Alzheimer's Disease, 42, 587-605 (2014)

[非專利文獻 6] Journal of Agricultural and Food Chemistry, 63, 3472-3480 (2015)

[非專利文獻 7] 生化學，第 85 卷，第 1 號，p.1 (2013)

【發明內容】**[發明所欲解決之課題]**

本發明之課題在於提供一種神經性疾病之預防用組成物、用以預防神經性疾病之素材的使用、及預防神經性疾病之方法。

[解決課題之手段]

本案發明人等鑒於上述問題而致力進行研究的結果發現動植物性胜肽的熱處理物具有神經性疾病之預防效果。又，發現動植物性胜肽的熱處理物具有抑制由小神經膠質細胞分泌一氧化氮之效果，其結果，認定動植物性胜肽的熱處理物具有抑制小神經膠質細胞活化之作用及神經細胞之發炎抑制作用，終至完成本發明。

亦即，本發明係有關於以下者，但不限定於此。

(1) 一種神經性疾病之預防用組成物，其係含有動植物性胜肽熱處理物作為有效成分。

(2) 如(1)之神經性疾病之預防用組成物，其中動植物性胜肽熱處理物為動植物性胜肽的高溫高壓處理物。

(3) 如(1)或(2)之神經性疾病之預防用組成物，其中高溫高壓處理物為以在 100℃ 以上且 0.101 MPa 以上之高溫高壓處理而得者。

(4) 如(1)～(3)中任一項之神經性疾病之預防用組成物，其中動植物性胜肽為大豆胜肽或乳清胜肽。

(5) 如(1)～(4)中任一項之神經性疾病之預防

用組成物，其係具有神經細胞之發炎抑制作用。

(6) 如(1)～(5)中任一項之神經性疾病之預防用組成物，其係具有抑制由小神經膠質細胞分泌一氧化氮之作用。

(7) 如(1)～(6)中任一項之神經性疾病之預防用組成物，其係具有抑制小神經膠質細胞活化之作用。

(8) 如(1)～(7)中任一項之神經性疾病之預防用組成物，其係具有失智症之預防效果。

(9) 如(1)～(7)中任一項之神經性疾病之預防用組成物，其係具有精神分裂症之預防效果。

(10) 如(1)～(7)中任一項之神經性疾病之預防用組成物，其係具有阿茲海默症之預防效果。

(11) 如(1)～(7)中任一項之神經性疾病之預防用組成物，其係具有帕金森綜合症之預防效果。

(12) 如(1)～(7)中任一項之神經性疾病之預防用組成物，其係具有肌肉萎縮性脊髓側索硬化症之預防效果。

(13) 一種前述神經性疾病之預防用組成物，其係附有與神經性疾病之預防有關之機能之標示的如(1)～(12)中任一項之神經性疾病之預防用組成物，

機能之標示為選自由「降低神經性疾病之發病風險」、「降低失智症之發病風險」、「降低阿茲海默症之發病風險」、「降低帕金森綜合症之發病風險」、「降低精神分裂症之發病風險」、及「降低肌肉萎縮性脊髓側索

硬化症之發病風險」所成群組者。

(14) 一種動植物性胜肽熱處理物的使用，其係用以預防神經性疾病。

(15) 一種預防神經性疾病之方法，其係使用動植物性胜肽熱處理物作為有效成分。

[發明之效果]

根據本發明，可提供一種具有神經性疾病之預防效果的組成物。由於本發明之組成物所含之動植物性胜肽熱處理物其安全性較高，本發明之組成物可謂市場上的利用價值極高。又，透過攝取本發明之組成物，可獲得抑制由小神經膠質細胞分泌一氧化氮之效果、抑制小神經膠質細胞活化之效果及神經細胞之發炎抑制效果等，藉此可發揮失智症預防效果、精神分裂症預防效果、阿茲海默症預防效果、帕金森綜合症預防效果、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症預防效果等。

【圖式簡單說明】

第 1 圖係顯示在同時添加大豆胜肽熱處理物（最終濃度 1 mg/mL）及 LPS（最終濃度 100 ng/mL）的條件下之由 BV2 小神經膠質細胞分泌之一氧化氮代謝物的產生量（將添加蒸餾水之群的產生量設為 100 時的 NO_2^- 產生量）。

第 2 圖係顯示在同時添加大豆胜肽熱處理物（最終濃

度 5 mg/mL) 及 LPS (最終濃度 100 ng/mL) 的條件下之由 BV2 小神經膠質細胞分泌之一氧化氮代謝物的產生量 (將添加蒸餾水之群的產生量設為 100 時的 NO_2^- 產生量)。

第 3 圖係顯示在同時添加乳清胜肽熱處理物 (最終濃度 1 mg/mL) 及 LPS (最終濃度 100 ng/mL) 的條件下之由 BV2 小神經膠質細胞分泌之一氧化氮代謝物的產生量 (將添加蒸餾水之群的產生量設為 100 時的 NO_2^- 產生量)。

第 4 圖係顯示在同時添加乳清胜肽熱處理物 (最終濃度 5 mg/mL) 及 LPS (最終濃度 100 ng/mL) 的條件下之由 BV2 小神經膠質細胞分泌之一氧化氮代謝物的產生量 (將添加蒸餾水之群的產生量設為 100 時的 NO_2^- 產生量)。

【實施方式】

[實施發明之形態]

本發明一形態為一種含有動植物性胜肽熱處理物作為有效成分的神經性疾病之預防用組成物。

1.動植物性胜肽

本說明書中「動植物性胜肽」可為動物性胜肽或植物性胜肽。本說明書中「動物性胜肽」，若非特別合先敘明，則意指藉由對來自動物之蛋白質或含蛋白質的動物體

實施已知之分解處理（藉由熱或壓力之分解處理、藉由酸或鹼之分解處理、藉由酵素之分解處理等）予以低分子化而生成的胜肽。又，本說明書中「植物性胜肽」，若非特別合先敘明，則意指藉由對來自植物之蛋白質或含蛋白質的植物體實施已知之分解處理（藉由熱或壓力之分解處理、藉由酸或鹼之分解處理、藉由酵素之分解處理等）予以低分子化而生成的胜肽。此外，本說明書中「動植物」係包含「動物」及「植物」。

本發明之動植物性胜肽可為由來自動植物之蛋白質或含蛋白質的動植物體取得的 1 種胜肽，也可為 2 種以上之胜肽的混合物。構成動植物性胜肽的胺基酸個數不特別限定，較佳為 2～數十個，更佳為 2～數個（即寡肽）。

本發明中，動植物性胜肽較佳使用分子量 5000 以下之胜肽的比例較高者，更佳使用分子量 3000 以下之胜肽的比例較高者，特佳使用分子量 1000 以下之胜肽的比例較高者。於此，所稱「胜肽的比例較高」，係指動植物性胜肽全體的至少 50% 屬於該胜肽的狀態。該分子量的測定可利用本領域具有通常知識者所熟知的方法及裝置（HPLC 等）來進行。

本發明之動植物性胜肽不特別限定，可適宜利用豆類、種子類、芋類等來自植物之胜肽；或乳清、胎盤、膠原蛋白等來自動物之胜肽。作為豆類，可舉出例如大豆、紅豆、黑豆等。作為種子類，可舉出例如大麥、小麥（含小麥胚芽）、麥芽、芝麻、米等。作為芋類，可舉出例如

番薯、馬鈴薯等。此等當中，於本發明中較佳為大豆及乳清。此外，於本說明書中，就來自於特定之動植物的動植物性胜肽，有時省略「來自」之記載。例如，若為「來自大豆之胜肽」時，有時將其稱為「大豆胜肽」。此時，係兩者可互換地使用。

動植物性胜肽可藉由將來自動植物之蛋白質或含蛋白質的動植物體以向來周知之方法進行分解處理而得。作為所述分解處理，可舉出藉由熱或壓力之分解處理、藉由酸或鹼之分解處理、藉由酵素之分解處理等。在任一種處理中，皆可使用水或乙醇等作為溶媒，若為例如藉由加熱之分解處理，可例示 100℃ 以上的溫度、30 分～數小時之條件。此外，此加熱處理亦可與上述之動植物性胜肽熱處理物的加熱處理同時進行。又，若為藉由酵素之分解處理，則可視其目的適宜使用各種的蛋白質分解酵素（蛋白酶）。

動植物性胜肽可使用採用周知之方法自行調製者，亦可使用市售品。作為市售之植物性胜肽，可舉出例如 HINUTE AM、HINUTE DC、HINUTE HK（以上為不二製油公司製）等的大豆胜肽、ORYZA PEPTIDE-P60（Oryza Oil&Fat Chemical 公司製）等的米胜肽、GLUTAMINE PEPTIDE GP-1N、GLUTAMINE PEPTIDE GP-N（以上為 Nisshin Pharma 公司製）等的小麥胜肽、Sesame peptide KM-20（KISCO 公司製）等的芝麻胜肽。作為市售之動物性胜肽，可舉出例如 Whey Peptide HW-3（MEGMILK

SNOW BRAND 公司製)、Whey Peptide Peptigen IF-3090 (Arla Foods 公司製) 等的乳清胜肽、森永乳業公司製之 Casein Peptide CU2500A、Health-support 公司製之胎盤胜肽、Nitta Gelatin 公司製之膠原胜肽等。

2. 動植物性胜肽熱處理物

動植物性胜肽熱處理物可藉由將動植物性胜肽在液體中進行高溫加熱處理而得。該高溫加熱處理不特別限定，較佳的是除高溫條件外，再加上高壓條件之條件下的處理。作為高溫加熱處理及高溫高壓處理中的液體，可適合使用純水，惟亦可使其適宜含有乙醇等有機溶媒。又，亦可藉由對萃取溶媒添加礦物質分來適宜調整硬度。

本說明書中所稱「高溫加熱處理」，係指在 100℃ 以上的溫度且超過大氣壓的壓力下進行一定時間的處理之意。作為高溫高壓處理裝置，可配合條件使用耐壓性萃取裝置或壓力鍋、高壓釜等。

高溫加熱處理中的溫度，只要是 100℃ 以上則不特別限定，較佳為 105℃ 以上、110℃ 以上、115℃ 以上、120℃ 以上、125℃ 以上、130℃ 以上、或 135℃ 以上。又，該溫度較佳為 170℃ 以下、165℃ 以下、160℃ 以下、155℃ 以下、150℃ 以下、145℃ 以下、或 140℃ 以下。典型上，該溫度為 100℃ ~ 170℃，較佳為 110℃ ~ 150℃，更佳為 120℃ ~ 140℃。此外，以此溫度而言，在使用耐壓性萃取裝置作為加熱裝置時，係表示測定萃取管柱的出口溫度所

得的值；在使用高壓釜作為加熱裝置時，則表示測定壓力容器內之中心溫度的溫度所得的值。

高溫高壓的壓力，只要是超過大氣壓的壓力則不特別限定，較佳為 0.101 MPa 以上、0.15 MPa 以上、0.2 MPa 以上、0.25 MPa 以上、或 0.3 MPa 以上。又，該壓力較佳為 0.79 MPa 以下、0.75 MPa 以下、0.7 MPa 以下、0.65 MPa 以下、0.6 MPa 以下、0.55 MPa 以下、0.5 MPa 以下、0.48 MPa 以下。典型上，該壓力為 0.101 MPa~0.79 MPa，較佳為 0.101 MPa~0.60 MPa，更佳為 0.101 MPa~0.48 MPa。

高溫加熱處理時間，只要可獲得所期望的處理物則不特別限定，較佳為 15 分~600 分左右，更佳為 30 分~500 分左右，再更佳為 60 分~300 分左右。

本發明中用於獲得動植物性胜肽熱處理物的更適合的高溫處理條件，係例如在將橫軸設為時間 (min.)、將縱軸設為溫度 (°C) 的座標系中，在由以下座標系 (i) ~ (vi) 所包圍之時間及溫度的範圍內保持的高溫處理：
 (i) (170°C, 30 min.)、(ii) (150°C, 30 min.)、
 (iii) (115°C, 180 min.)、(iv) (105°C, 480 min.)、
 (v) (135°C, 480 min.)、(vi) (150°C, 180 min.)。

與用於獲得動植物性胜肽熱處理物之動植物性胜肽的溫度、壓力及時間有關的處理條件不特別限定，例如可如下設定：

(溫度、壓力、時間) =

(105°C ~ 170°C、0.101 MPa ~ 0.79 MPa、15 分 ~ 600 分)、
 (105°C ~ 170°C、0.101 MPa ~ 0.79 MPa、30 分 ~ 500 分)、
 (105°C ~ 170°C、0.101 MPa ~ 0.79 MPa、60 分 ~ 300 分)、
 (105°C ~ 170°C、0.15 MPa ~ 0.48 MPa、15 分 ~ 600 分)、
 (105°C ~ 170°C、0.15 MPa ~ 0.48 MPa、30 分 ~ 500 分)、
 (105°C ~ 170°C、0.15 MPa ~ 0.48 MPa、60 分 ~ 300 分)、
 (110°C ~ 150°C、0.101 MPa ~ 0.79 MPa、15 分 ~ 600 分)、
 (110°C ~ 150°C、0.101 MPa ~ 0.79 MPa、30 分 ~ 500 分)、
 (110°C ~ 150°C、0.101 MPa ~ 0.79 MPa、60 分 ~ 300 分)、
 (110°C ~ 150°C、0.15 MPa ~ 0.48 MPa、15 分 ~ 600 分)、
 (110°C ~ 150°C、0.15 MPa ~ 0.48 MPa、30 分 ~ 500 分)、
 (110°C ~ 150°C、0.15 MPa ~ 0.48 MPa、60 分 ~ 300 分)、
 (120°C ~ 140°C、0.101 MPa ~ 0.79 MPa、15 分 ~ 600 分)、
 (120°C ~ 140°C、0.101 MPa ~ 0.79 MPa、30 分 ~ 500 分)、
 (120°C ~ 140°C、0.101 MPa ~ 0.79 MPa、60 分 ~ 300 分)、
 (120°C ~ 140°C、0.15 MPa ~ 0.48 MPa、15 分 ~ 600 分)、
 (120°C ~ 140°C、0.15 MPa ~ 0.48 MPa、30 分 ~ 500 分)、
 (120°C ~ 140°C、0.15 MPa ~ 0.48 MPa、60 分 ~ 300 分) 等。

本發明中動植物性胜肽熱處理物可使用可提供上述之處理條件的裝置來調製。作為此種裝置，可舉出例如本領域具有通常知識者所熟知的耐壓性萃取裝置、壓力鍋及高壓釜等，但不特別限定於此等。又，動植物性胜肽熱處理物亦可於加熱處理前及/或後進行過固液分離。藉由進行

固液分離之處理，可回收液體部分，而能夠僅以固體來取用。固液分離可使用濾液及/或離心分離等的手段。又，動植物性胜肽熱處理物亦可於加熱處理後進一步實施過精製處理。藉由進行精製處理，可濃縮動植物性胜肽熱處理物所含的特定成分。動植物性胜肽熱處理物的精製處理可利用周知之方法及裝置來進行。再者，動植物性胜肽熱處理物亦可於加熱處理前及/或後進一步進行過澄清化處理。澄清化處理可利用周知之方法及裝置來進行，透過該處理可增大添加動植物性胜肽熱處理物的組成物的設計自由度。又，動植物性胜肽熱處理物亦可利用周知之方法及裝置進行過冷凍乾燥或粉末化。另外，本發明中的動植物性胜肽熱處理物之製造方法能以國際公開第 2014/200000 號所記載的方法為參考。

3.環狀二肽或其鹽

動植物性胜肽熱處理物可藉由將動植物性胜肽進行高溫加熱處理或高溫高壓處理而得，透過該處理，大量的環狀二肽或其鹽即含於動植物性胜肽熱處理物中。亦即，本發明中動植物性胜肽熱處理物，其特徵之一為含有環狀二肽或其鹽。較理想為不受特定的理論所侷限，而動植物性胜肽熱處理物中由於含有大量的環狀二肽或其鹽，該環狀二肽或其鹽可作為神經性疾病之預防用組成物的有效成分。此外，於本說明書中，有將環狀二肽或其鹽一併單稱為環狀二肽。

本說明書中所稱環狀二肽，係指特徵為以胺基酸為構成單位，且具有胺基酸的胺基與羧基經脫水縮合而生成的二酮哌嗪結構之二肽。因此，環狀二肽係有別於直鏈狀的二肽。

環狀二肽的鹽係包含藥理學上可容許的任意的鹽（包含無機鹽及有機鹽）。作為此種鹽，可舉出例如鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽、銨鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、有機酸鹽（乙酸鹽、檸檬酸鹽、馬來酸鹽、蘋果酸鹽、草酸鹽、乳酸鹽、琥珀酸鹽、富馬酸鹽、丙酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、苦味酸鹽、苯磺酸鹽、三氟乙酸鹽等）等，但不限定於此等。

動植物性胜肽熱處理物所含之環狀二肽或其鹽的量係隨動植物性胜肽熱處理物的種類等而異，不特別限定；例如，動植物性胜肽熱處理物中每單位布里克氏（Brix）之環狀二肽或其鹽的總量較佳為 $20000\mu\text{g}/100\text{g/Bx}$ 以上、 $25000\mu\text{g}/100\text{g/Bx}$ 以上、 $30000\mu\text{g}/100\text{g/Bx}$ 以上，更佳為 $35000\mu\text{g}/100\text{g/Bx}$ 以上。又，該總量較佳為 $10000\text{mg}/100\text{g/Bx}$ 以下、 $5000\text{mg}/100\text{g/Bx}$ 以下、 $2000\text{mg}/100\text{g/Bx}$ 以下，更佳為 $1000\text{mg}/100\text{g/Bx}$ 以下。典型上，本發明中的動植物性胜肽熱處理物所含之環狀二肽或其鹽的總量較佳為 $20000\mu\text{g}/100\text{g/Bx} \sim 10000\text{mg}/100\text{g/Bx}$ ，更佳為 $30000\mu\text{g}/100\text{g/Bx} \sim 5000\text{mg}/100\text{g/Bx}$ ，再更佳為 $35000\mu\text{g}/100\text{g/Bx} \sim 1000\text{mg}/100\text{g/Bx}$ 。

當環狀二肽為鹽的形態時，係換算為游離體（自由

體) 後再算出上述含量。

作為本發明中之動植物性胜肽熱處理物的較佳形態，可例示麥芽胜肽熱處理物及乳清胜肽熱處理物。以下，就此等熱處理物中的環狀二肽詳細加以敘述。

3-1.大豆胜肽熱處理物

作為原料的大豆(學名: *Glycine max*)可不限品種或產地等地使用，亦可使用粉碎品等的加工品階段者。大豆中的蛋白質一般而言占約3成。由於大豆蛋白質不若茶葉蛋白質般有較多的水不溶性蛋白質，因此不需要去除水溶性蛋白質的前處理，只要視需求進行即可。若無去除水溶性蛋白質的前處理時，則能以一鍋化(One-Pot)反應更簡便地製造含有高濃度環狀二肽的大豆胜肽熱處理物。

本發明中的大豆胜肽熱處理物係以每單位 Bx 的含量為 $10\mu\text{g}/100\text{g}/\text{Bx}$ 以上含有未含於以往的大豆蛋白分解物(大豆胜肽)之屬環狀二肽的 Cyclo(Ala-Gln)、Cyclo(Ala-Ala)、Cyclo(Ser-Tyr)、Cyclo(Gly-Trp)、Cyclo(Val-Val)、Cyclo(Trp-Tyr)、Cyclo(Leu-Trp)及 Cyclo(Phe-Phe)的任一種以上。

又，本發明中的大豆胜肽熱處理物係分別以 $0.1\text{ppm}/\text{Bx}$ ($10\mu\text{g}/100\text{g}/\text{Bx}$) 以上的濃度含有 Cyclo(Ala-Gln)、Cyclo(His-Pro)、Cyclo(Ala-Ala)、Cyclo(Gly-Pro)、Cyclo(Ser-Tyr)、Cyclo(Pro-Thr)、Cyclo(His-Phe)、Cyclo(Ala-Pro)、Cyclo(Phe-

Ser) 、Cyclo (Gly-Leu) 、Cyclo (Gly-Phe) 、Cyclo (Gly-Trp) 、Cyclo (Asp-Phe) 、Cyclo (Val-Pro) 、Cyclo (Pro-Tyr) 、Cyclo (Met-Pro) 、Cyclo (Val-Val) 、Cyclo (Leu-Pro) 、Cyclo (Trp-Tyr) 、Cyclo (Phe-Pro) 、Cyclo (Leu-Trp) 、Cyclo (Leu-Phe) 、Cyclo (Leu-Leu) 及 Cyclo (Phe-Phe) 。較佳為以 0.5ppm/Bx 以上，更佳為 0.7ppm/Bx 以上，再更佳為 0.9ppm/Bx 以上，特佳為 1.0ppm/Bx 以上，特佳為 1.2ppm/Bx 以上的濃度含有上述之環狀二肽各者的大豆胜肽熱處理物。再者，可分別以 0.1ppm/Bx (10 μ g/100g/Bx) 以上，較佳為 0.2ppm/Bx 以上，更佳為 0.3ppm/Bx 以上的濃度使其含有 Cyclo (Leu-Leu) 、Cyclo (Leu-Phe) 、Cyclo (Ser-Tyr) 及 Cyclo (Pro-Thr) 。

此大豆胜肽熱處理物（尤為以大豆或其粉碎物為原料而得的熱處理物）儘管含有已知為苦味較強之環狀二肽的 Cyclo (Leu-Pro) 、Cyclo (Phe-Pro) 及 Cyclo (Leu-Trp) ，但仍可降低其苦味。調製含有相同濃度的 Cyclo (Leu-Pro) 及 Cyclo (Phe-Pro) 之水溶液時，由於會感到較強的苦味，茲認為共存的其他環狀二肽或來自大豆之成分會相加或相乘性地緩和 Cyclo (Leu-Pro) 、及 Cyclo (Phe-Pro) 及 Cyclo (Leu-Trp) 的苦味。特別是，具苦味之環狀二肽 Cyclo (Leu-Pro) 、Cyclo (Phe-Pro) 及 Cyclo (Leu-Trp) 的總量 (B) 相對於 Cyclo (Leu-Leu) 與 Cyclo (Leu-Phe) 的總量 (A) 之比例 [(B) /

(A) 〕為 1.0 以下 (較佳為 0.8 以下 , 更佳為 0.6 以下 , 特佳為 0.5 以下) 的大豆胜肽熱處理物為苦味經顯著降低的含環狀二肽之熱處理物 , 可口服施用之。

本發明之大豆胜肽熱處理物中每單位 Bx 之環狀二肽或其鹽的總量較佳為 $20000\mu\text{g}/100\text{g/Bx}$ 以上、 $25000\mu\text{g}/100\text{g/Bx}$ 以上、 $30000\mu\text{g}/100\text{g/Bx}$ 以上 , 更佳為 $35000\mu\text{g}/100\text{g/Bx}$ 以上。又 , 該總量較佳為 $10000\text{mg}/100\text{g/Bx}$ 以下、 $5000\text{mg}/100\text{g/Bx}$ 以下、 $2000\text{mg}/100\text{g/Bx}$ 以下 , 更佳為 $1000\text{mg}/100\text{g/Bx}$ 以下。典型上 , 本發明之大豆胜肽熱處理物中每單位 Bx 之環狀二肽或其鹽的總量較佳為 $20000\mu\text{g}/100\text{g/Bx} \sim 10000\text{mg}/100\text{g/Bx}$, 更佳為 $30000\mu\text{g}/100\text{g/Bx} \sim 5000\text{mg}/100\text{g/Bx}$, 再更佳為 $35000\mu\text{g}/100\text{g/Bx} \sim 1000\text{mg}/100\text{g/Bx}$ 。

本發明之大豆胜肽熱處理物較佳以高濃度含有 Cyclo (Leu-Leu) 、 Cyclo (Leu-Phe) 、 Cyclo (Ser-Tyr) 及 Cyclo (Pro-Thr) 。具體而言 , 相對於大豆胜肽熱處理物中的環狀二肽總量 , Cyclo (Leu-Leu) 為 8% 以上 (重量基準) 、 Cyclo (Leu-Phe) 為 8% 以上、Cyclo (Ser-Tyr) 為 6% 以上的熱處理物。大豆胜肽熱處理物中 , 此等的濃度分別為 0.1ppm/Bx ($10\mu\text{g}/100\text{g/Bx}$) , 較佳為 5.0ppm/Bx 以上 , 更佳為 6.0ppm/Bx 以上 , 再更佳為 7.0ppm/Bx 以上。特佳的是 Cyclo (Leu-Leu) 及 Cyclo (Leu-Phe) 的含量為 10.0ppm/Bx 以上 , 較佳為 12.0ppm/Bx 以上。此等的上限不特別限定 , 較佳為

500ppm/Bx 以下、400ppm/Bx 以下，更佳為 350ppm/Bx 以下，再更佳為 300ppm/Bx 以下左右。

3-2. 乳清胜肽熱處理物

乳清胜肽的原料不特別限定，可舉出例如屬乳清蛋白質的 WPC（乳清蛋白濃縮物）、WPI（乳清蛋白分離物）等。乳清胜肽係指將此等乳清蛋白質以酵素等分解而得者。分解度係有高有低，分解度愈低，則乳臭味愈強而有溶解後的液性為不透明（白濁）之傾向。另一方面，分解度愈高則溶解時的液性愈呈透明，但有苦味、澀味增加的傾向。

乳清胜肽熱處理物係藉由將乳清胜肽進行高溫加熱處理或高溫高壓處理而得，透過該處理，大量的環狀二肽或其鹽即含於乳清胜肽熱處理物中。亦即，本發明中乳清胜肽熱處理物，其特徵之一為含有環狀二肽或其鹽。

又，本發明中的乳清胜肽熱處理物係分別以 0.1ppm/Bx（10 μ g/100g/Bx）的濃度含有 Cyclo（Arg-Leu）、Cyclo（Leu-Lys）、Cyclo（Ala-Leu）、Cyclo（Glu-Pro）、Cyclo（Ile-Pro）、Cyclo（Val-Phe）、Cyclo（Asp-Glu）、Cyclo（Thr-Lys）、Cyclo（Lys-Lys）、Cyclo（Lys-Phe）、及 Cyclo（Thr-Tyr）。較佳為以 0.5ppm/Bx 以上，更佳為 0.7ppm/Bx 以上，再更佳為 0.9ppm/Bx 以上，特佳為 1.0ppm/Bx 以上，特佳為 1.2ppm/Bx 以上的濃度含有上述之環狀二肽或其鹽各者的

乳清胜肽熱處理物。

本發明之乳清胜肽熱處理物中每單位 Bx 之環狀二肽或其鹽的總量較佳為 20000 μ g/100g/Bx 以上、25000 μ g/100g/Bx 以上、30000 μ g/100g/Bx 以上，更佳為 35000 μ g/100g/Bx 以上。又，該總量較佳為 10000mg/100g/Bx 以下、5000mg/100g/Bx 以下、2000mg/100g/Bx 以下，更佳為 1000mg/100g/Bx 以下。典型上，本發明之乳清胜肽熱處理物中每單位 Bx 之環狀二肽或其鹽的總量較佳為 20000 μ g/100g/Bx $\sim$ 10000mg/100g/Bx，更佳為 30000 μ g/100g/Bx $\sim$ 5000mg/100g/Bx，再更佳為 35000 μ g/100g/Bx $\sim$ 1000mg/100g/Bx。

本發明中的乳清胜肽熱處理物較佳以高濃度含有 Cyclo (Arg-Leu)、Cyclo (Leu-Lys)、Cyclo (Ala-Leu)、Cyclo (Glu-Pro)、Cyclo (Ile-Pro)、Cyclo (Val-Phe)、Cyclo (Asp-Glu)、Cyclo (Thr-Lys)。乳清胜肽熱處理物中，此等的濃度分別為 0.1ppm/Bx (10 μ g/100g/Bx) 以上，較佳為 5.0ppm/Bx 以上，更佳為 6.0ppm/Bx 以上，再更佳為 7.0ppm/Bx 以上。此等的上限不特別限定，較佳為 500ppm/Bx 以下、400ppm/Bx 以下，更佳為 350ppm/Bx 以下，再更佳為 300ppm/Bx 以下左右。

4.神經性疾病之預防用組成物

本發明一形態為一種含有動植物性胜肽熱處理物作為

有效成分的神經性疾病預防組成物。

本發明之組成物中的動植物性胜肽熱處理物的含量，只要是如考量其投予形態、投予方法等，而能夠獲得本發明所期望效果的量即可，不特別限定。例如，動植物性胜肽熱處理物的含量，相對於本發明之組成物的總重量為 0.10 重量%以上，較佳為 0.20 重量%以上，更佳為 0.40 重量%以上。又，動植物性胜肽熱處理物的含量，相對於本發明之組成物的總重量為 50 重量%以下，較佳為 10 重量%以下，更佳為 5.0 重量%以下。典型上，動植物性胜肽熱處理物的含量，相對於本發明之組成物的總重量為 0.10 重量%~50 重量%，較佳為 0.20 重量%~10 重量%，更佳為 0.4 重量%~5.0 重量%。此外，若非特別合先敘明，則本說明書中所使用的「重量%」係指重量/重量 (w/w)。

4-1.作用機制

腦中存有屬中樞神經系統的構成細胞之一的小神經膠質細胞，其透過腦損傷部位的清掃機能或抗原呈現機能等，負責腦內的免疫防禦。此小神經膠質細胞一旦受到各種刺激而活化，便會釋出發炎性細胞激素、一氧化氮、活性氧等液性因子，而引起存在於腦內之神經細胞的發炎。然後，因神經細胞的發炎，而促進失智症、精神分裂症、阿茲海默症、帕金森綜合症、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症等神經性疾病的發病。從而，只要可抑制小神經膠質細胞之活化、發炎性細胞激素或一氧化氮、活性氧等液性

因子自小神經膠質細胞的釋放，便可抑制神經細胞的發炎，其結果，可發揮失智症、精神分裂症、阿茲海默症、帕金森綜合症、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症等神經性疾病之預防效果。

4-2.其他成分

本發明之神經性疾病之預防用組成物，依據其形態，除動植物性胜肽熱處理物以外，亦可含有任意的添加劑、通常使用的任意成分。作為此等添加劑及/或成分的實例，除維生素 E、維生素 C 等的維生素類、礦物質類、營養成分、香料等的生理活性成分外，尚可舉出在製劑化中摻混的賦形劑、黏合劑、乳化劑、張力劑（等滲壓劑）、緩衝劑、助溶劑、防腐劑、安定化劑、抗氧化劑、著色劑、凝固劑、或塗覆劑等，但不限定於此等。

4-3.用途

本發明之神經性疾病之預防用組成物，透過使其含有前述之動植物性胜肽熱處理物作為有效成分，可抑制發炎性細胞激素、一氧化氮、活性氧等液性因子自小神經膠質細胞的釋放，尤為一氧化氮的釋放。藉此，可發揮抑制腦內神經細胞的發炎之效果。從而，透過攝取本發明之組成物，可獲得起因於神經細胞之發炎性異常的疾病，例如失智症、阿茲海默症、帕金森綜合症、精神分裂症、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症等神經性疾病之預防效果。

本發明之神經性疾病之預防用組成物可例如對含有動植物性胜肽熱處理物的原料，視需求添加溶劑、分散劑、乳化劑、緩衝劑、安定劑、賦形劑、黏結劑、崩解劑、或潤滑劑等，依循周知之方法製劑化成錠劑、顆粒劑、散劑、粉末劑、或膠囊劑等的固形劑或一般的液劑、懸浮劑或乳劑等的液劑等。此等組成物可直接與水等共同服用。又，調製成可容易地摻混的形態（例如粉末形態或顆粒形態）後，例如，可作為醫藥品的原材料使用。

就本發明而言，作為其一例，能以製劑之形態提供，但不限定於本形態。亦可將該製劑直接以組成物，或者以包含該製劑的組成物提供。作為其一例，能以醫藥等的形態提供，但不限定於本形態。作為本發明之組成物，可舉出醫藥組成物、飲食品組成物、食品組成物、飲料組成物、化妝用組成物等，但不限定於此等。作為食品組成物的非限定性實例，可舉出機能性食品、健康輔助食品、營養機能食品、特別用途食品、特定保健用食品、營養輔助食品、膳食療法用食品、健康食品、補充劑、食品添加物等。

本發明之神經性疾病之預防用組成物對於治療用途（醫療用途）或非治療用途（非醫療用途）均可應用。具體而言，可舉出作為醫藥品、準醫藥品及化妝料的使用；又，可舉出作為藥事法上雖非屬於此等，但明示或暗示性地訴求神經性疾病預防效果、失智症預防效果、阿茲海默症預防效果、帕金森綜合症預防效果、精神分裂症預防效

果、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症預防效果等之組成物的使用。

本發明，在另一方面，係有關於一種附有與神經性疾病之預防有關之機能之標示的前述神經性疾病之預防用組成物。此種標示或機能標示不特別限定，可舉出例如「預防神經性疾病」、「降低神經性疾病之發病風險」、「預防失智症」、「降低失智症之發病風險」、「預防阿茲海默症」、「降低阿茲海默症之發病風險」、「預防帕金森綜合症」、「降低帕金森綜合症之發病風險」、「預防精神分裂症」、「降低精神分裂症之發病風險」、「預防肌肉萎縮性脊髓側索硬化症」、或「降低肌肉萎縮性脊髓側索硬化症之發病風險」等。本說明書中，如該標示及機能標示之標示可附加於組成物本身，亦可附加於組成物的容器或包裝上。

本發明之神經性疾病之預防用組成物能以因應其形態的適當方法來攝取。作為攝取方法，可舉出例如採內用（口服用）、外用、注射等的方法，但只要可發揮本發明所期望之效果，則其方法不特別限定。此外，本說明書中所稱「攝取」，係以包含攝取、服用或飲用等的全部形態使用。

本發明之神經性疾病之預防用組成物的施用量係依據其形態、投予方法、使用目的及作為攝取對象之患者或患病動物的年齡、體重、症狀適時設定，非為一定。就本發明中之動植物性胜肽熱處理物的有效人類攝取量而言，雖

非為一定，例如，按體重 50kg 的人類每日較佳為 500mg 以上，更佳為 1000mg 以上。又，投予可在所期望的攝取量範圍內，於 1 日內分作單次或數次來進行。投予時間亦為任意者。此外，所稱動植物性胜肽熱處理物的有效人類攝取量，係指對人類顯示有效之效果的動植物性胜肽熱處理物的攝取量。

本發明之神經性疾病之預防用組成物的施用對象較佳為人類，惟亦可為牛、馬、羊等的家畜動物、犬、貓、兔等的寵物動物或小鼠、大鼠、豚鼠、猴子等的實驗動物。以人類以外的動物為對象進行投予時，對小鼠每 1 個體約 20g 之每日的用量係因組成物中之有效成分的含量、施用對象的狀態、體重、性別及年齡等條件而異，通常，動植物性胜肽熱處理物的投予量較佳為 100 mg/kg 以上，更佳為 1000 mg/kg 以上。

5.用以預防神經性疾病之動植物性胜肽熱處理物的使用

本發明一形態為一種動植物性胜肽熱處理物之用以預防神經性疾病的使用。

本發明之動植物性胜肽熱處理物的使用係包含用以預防例如失智症、阿茲海默症、帕金森綜合症、精神分裂症、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症等的使用，但不限定於此等。又，該使用為針對人類或非人類動物的使用，可為治療性的使用或非治療性的使用。於此，所稱「非治療性」，係指不包含醫療行為，亦即藉由治療之對人體的處

理行為之概念。

6. 預防神經性疾病之方法

本發明一形態係提供一種包含對需要預防神經性疾病之對象，以動植物性胜肽熱處理物作為有效成分投予治療有效量的預防神經性疾病之方法。此外，所稱需要預防神經性疾病之對象，係與本發明之神經性疾病之預防用組成物的前述投予對象相同。

此外，本說明書中所稱治療有效量，係指使上述對象攝取本發明之動植物性胜肽熱處理物時，與未予攝取的對象相比，更可預防神經性疾病的量。就具體的有效量而言，係隨投予形態、投予方法、使用目的及對象的年齡、體重、症狀等適時設定，非為一定。

於本發明之方法中，可直接投予動植物性胜肽熱處理物，或者將其調成含有動植物性胜肽熱處理物的組成物來投予，以達到前述治療有效量。

根據本發明之方法，可預防神經性疾病而不會產生副作用。

[實施例]

以下，根據實施例對本發明更詳細地加以說明，惟本發明之範圍不受此限定。本領域具有通常知識者可對本發明之方法施以種種變更、修飾而使用，且此等亦包含於本發明之範圍。

實施例 1：大豆胜肽熱處理物的調製

作為植物性胜肽係使用大豆胜肽，在液體中進行高溫高壓處理而製成大豆胜肽熱處理物。具體而言，係對 3g 的大豆胜肽（HINUTE AM，不二製油公司製）添加 15ml 的蒸餾水，予以置入高壓釜（TOMY SEIKO 公司製），施加 135℃、0.31 MPa、3 小時高溫高壓處理。又，作為比較例，係調製使用相同胜肽而未進行高溫高壓處理的大豆胜肽未加熱物。

實施例 2：乳清胜肽熱處理物的調製

作為動物性胜肽係使用乳清胜肽，在液體中進行高溫高壓處理而製成乳清胜肽熱處理物。具體而言，係對 3g 的 Whey Peptide Peptigen IF-3090（Arla Foods 公司製，平均分子量 300～400）、平均分子量 440 的乳清胜肽、或 Casein Peptide CU2500A（森永乳業公司製，平均分子量 375）添加 30ml 的蒸餾水，予以置入高壓釜（TOMY SEIKO 公司製），施加 135℃、0.31 MPa、3 小時高溫高壓處理。又，作為比較例，係調製使用相同胜肽而未進行高溫高壓處理的乳清胜肽未加熱物。此外，第 3 圖及第 4 圖所記載之乳清胜肽未加熱物 3 及熱處理物 3 係來自 Whey Peptide Peptigen IF-3090；乳清胜肽未加熱物 5 及熱處理物 5 係來自平均分子量 440 的乳清胜肽；乳清胜肽未加熱物 7 及熱處理物 7 則來自 Casein Peptide

CU2500A。

實施例 3：由小神經膠質細胞衍生之一氧化氮（NO）的產生量的評定（同時添加大豆或乳清胜肽熱處理物、及 LPS）

在添加大豆或乳清胜肽熱處理物的條件下，評定由 LPS 刺激 BV2 小神經膠質細胞產生之一氧化氮的抑制效果。在 96 井盤中，對各井播種各 100 μ L 的以添加有 10% FBS 之 DMEM 培養基調整成 2.0×10^5 細胞/mL 之濃度的 BV2 小神經膠質細胞。在播種 24 小時後以 LPS（最終濃度 100 ng/mL）與環狀二肽（最終濃度 5 mg/mL）同時添加。進一步於 24 小時後回收培養上清液，藉由 Griess 分析法測定一氧化氮的代謝物量（ NO_2^- ）（n=2）。Griess 分析法係使用 Griess Reagent System（與 Promega cat.#G2930 相同之組成品）來進行。

將結果示於第 1 圖～第 4 圖。實驗的結果，如第 1 圖及第 2 圖所示，藉由同時添加大豆胜肽熱處理物與 LPS，起因於 LPS 刺激之一氧化氮的代謝物（ NO_2^- ）自 BV2 小神經膠質細胞的產生，顯然隨大豆胜肽熱處理物的濃度增加而獲抑制。再者，由添加大豆胜肽熱處理物而抑制起因於 LPS 刺激之一氧化氮的代謝物（ NO_2^- ）自 BV2 小神經膠質細胞的產生之程度，與大豆胜肽未加熱物相比亦顯然較高。

又，如第 3 圖及第 4 圖所示，藉由同時添加乳清胜肽

熱處理物與 LPS，起因於 LPS 刺激之一氧化氮的代謝物（ NO_2^- ）自 BV2 小神經膠質細胞的產生，顯然隨乳清胜肽熱處理物的濃度增加而獲抑制。另一方面，同時添加乳清胜肽未加熱物與 LPS 時，則未看出抑制起因於 LPS 刺激之一氧化氮的代謝物（ NO_2^- ）自 BV2 小神經膠質細胞的產生之效果。

從而，顯然大豆或乳清胜肽熱處理物可顯著抑制起因於 LPS 刺激之一氧化氮自 BV2 小神經膠質細胞的產生。

[產業上可利用性]

本發明係提供一種含有動植物性胜肽熱處理物作為有效成分的神經性疾病之預防用組成物。從而，本發明由於可提供一種用以預防失智症、精神分裂症、阿茲海默症、帕金森綜合症、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症等神經性疾病的新穎手段，產業上的利用性極高。

申請專利範圍

1.一種神經性疾病之預防用組成物，其係含有動植物性胜肽熱處理物作為有效成分。

2.如請求項 1 之神經性疾病之預防用組成物，其中動植物性胜肽熱處理物為動植物性胜肽的高溫高壓處理物。

3.如請求項 1 或 2 之神經性疾病之預防用組成物，其中高溫高壓處理物為以在 100℃ 以上且 0.101 MPa 以上之高溫高壓處理而得者。

4.如請求項 1～3 中任一項之神經性疾病之預防用組成物，其中動植物性胜肽為大豆胜肽或乳清胜肽。

5.如請求項 1～4 中任一項之神經性疾病之預防用組成物，其係具有神經細胞之發炎抑制作用。

6.如請求項 1～5 中任一項之神經性疾病之預防用組成物，其係具有抑制由小神經膠質細胞分泌一氧化氮之作用。

7.如請求項 1～6 中任一項之神經性疾病之預防用組成物，其係具有抑制小神經膠質細胞活化之作用。

8.如請求項 1～7 中任一項之神經性疾病之預防用組成物，其係具有失智症之預防效果。

9.如請求項 1～7 中任一項之神經性疾病之預防用組成物，其係具有精神分裂症之預防效果。

10.如請求項 1～7 中任一項之神經性疾病之預防用組成物，其係具有阿茲海默症之預防效果。

11.如請求項 1～7 中任一項之神經性疾病之預防用組

成物，其係具有帕金森綜合症之預防效果。

12.如請求項 1～7 中任一項之神經性疾病之預防用組成物，其係具有肌肉萎縮性脊髓側索硬化症之預防效果。

13.一種前述神經性疾病之預防用組成物，其係附有與神經性疾病之預防有關之機能之標示的如請求項 1～12 中任一項之神經性疾病之預防用組成物，

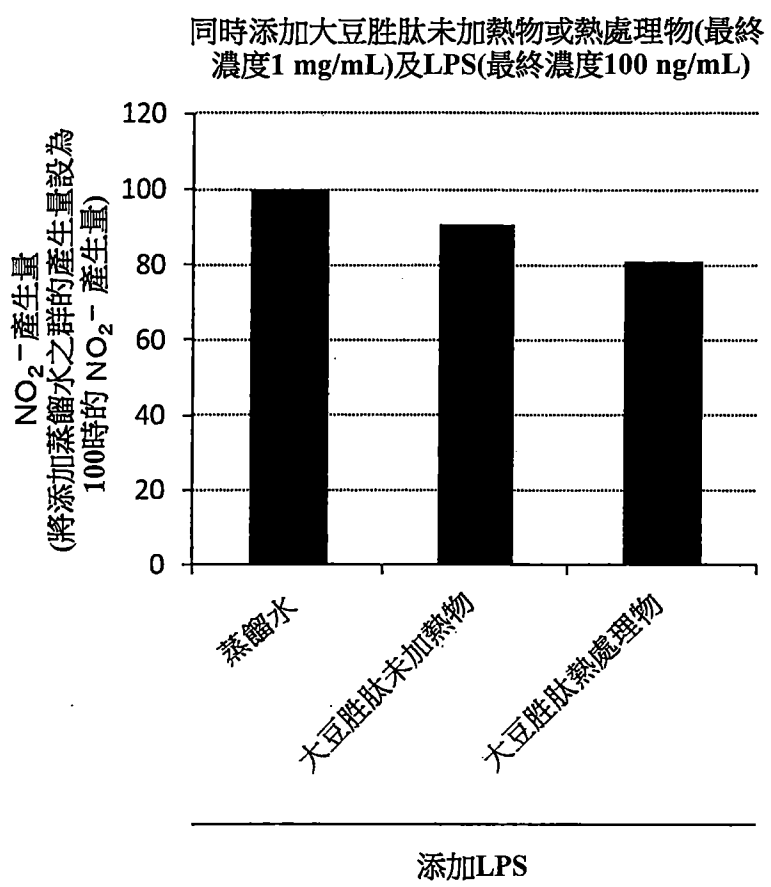
機能之標示為選自由「降低神經性疾病之發病風險」、「降低失智症之發病風險」、「降低阿茲海默症之發病風險」、「降低帕金森綜合症之發病風險」、「降低精神分裂症之發病風險」、及「降低肌肉萎縮性脊髓側索硬化症之發病風險」所成群組者。

14.一種動植物性胜肽熱處理物的使用，其係用以預防神經性疾病。

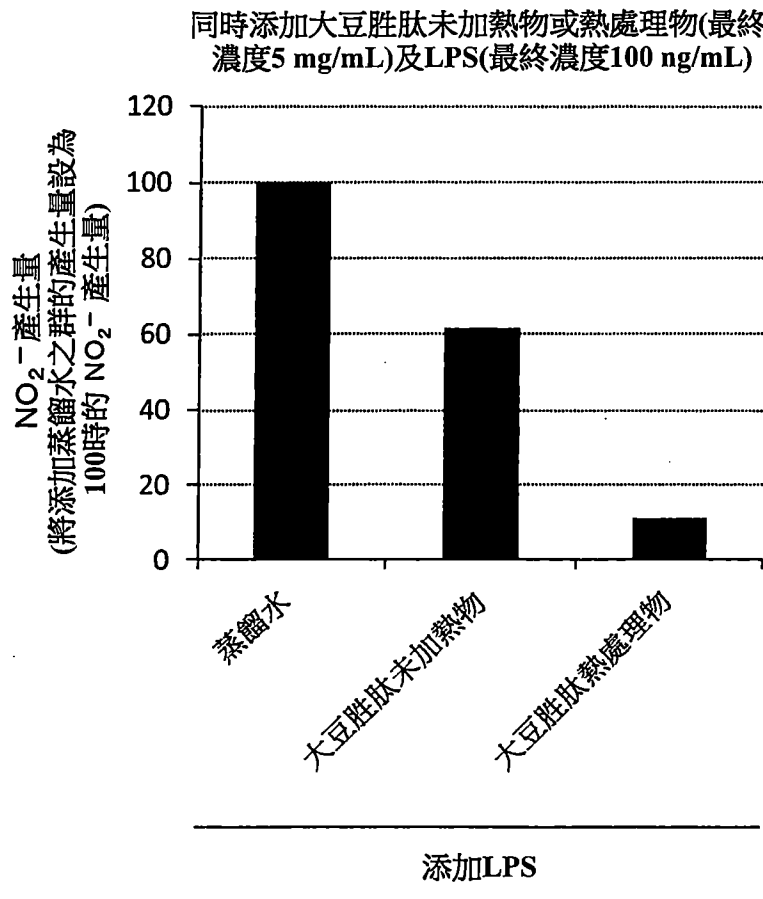
15.一種預防神經性疾病之方法，其係使用動植物性胜肽熱處理物作為有效成分。

圖 式

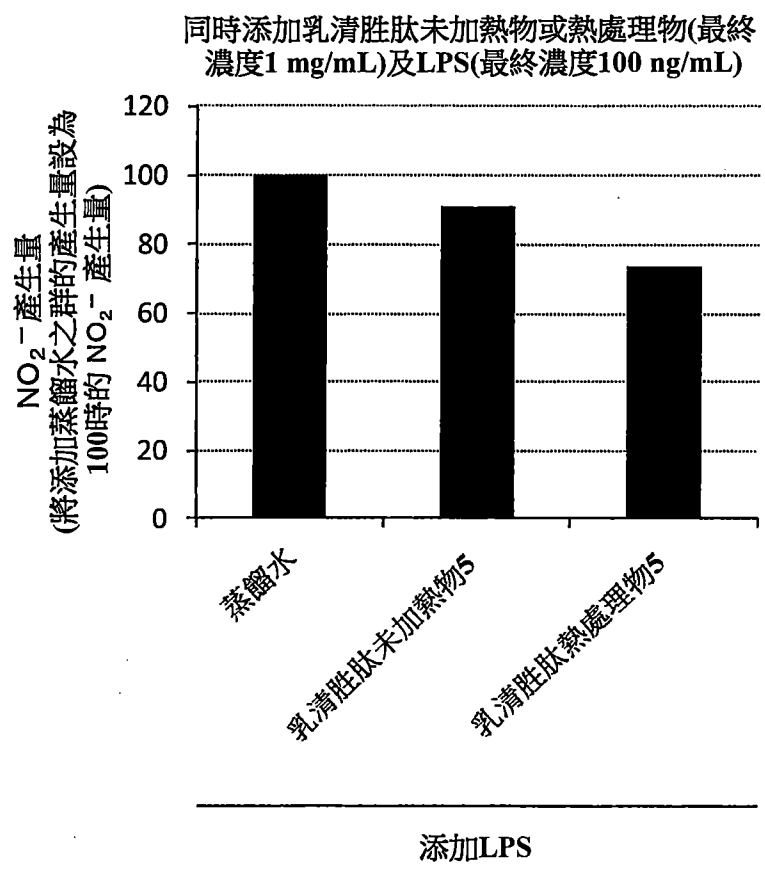
第 1 圖



第 2 圖



第 3 圖



第 4 圖

