玖、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於抗過敏性用劑。本發明又關於減低過敏性之使用及減低過敏性之方法。

【先前技術】

日本等多數國家中，過敏性患者年年增加，成人的 3 人之中即有 1 人爲某種過敏性患者。過敏性疾病的作用機制可大致分類成 I 型～IV 型等 4 種類。花粉症等過敏性鼻炎、或支氣管性氣喘、異位性皮膚炎等稱爲免疫球蛋白（IgE）依賴性的 I 型過敏性。當血中的抗原專一性 IgE 抗體增加時，引起過敏性症狀的危險性則提高。

對於 I 型過敏性之發病機制作以下說明，對侵入體內的花粉或灰塵、蟎等抗原產生專一性 IgE 抗體，與肥胖細胞或血中嗜鹼性表面的 Fcε 受體結合而呈敏化狀態。之後再有抗原侵入體內時，抗原與 IgE 結合，形成複合體而引起脫顆粒現象，顆粒中的組胺酸或白三烯（leukotriene）等化學傳達物質被釋出，經由這些作用而產生過敏性症狀。

現今過敏性疾病之治療上主要使用以抗組織胺爲主的化學傳達物質之拮抗劑、與作爲抗炎劑之類固醇用劑。但任一皆非對症治療法，且類固醇用劑因會抑制免疫反應故有副作用產生。又，亦使用經脫顆粒抑制的化學傳達物質游離抑制劑，但至今依舊缺乏對於專一性地減少發病主要

因素之 IgE 抗體的根本治療藥劑。

又，抗過敏性用劑因必須長期連續使用，故期待可容易攝取、且安全性高者。因此，期待一種具有如此特性的新穎抗過敏性用劑。

【發明內容】

本發明的目的在於提供一種抗過敏性用劑、及過敏性減低方法，其爲可減少因 I 型過敏性之發病所引起的 IgE 抗體量，進而改善過敏性體質，容易攝取且安全性高者。

欲解決上述課題，本發明者以不會伴隨大 IgG 的增加下，構築抗原專一性 IgE 顯著增加之老鼠模型，對該模型檢討影響腸管免疫系之各種乳酸菌株之 IgE 量抑制作用時，發現各種乳酸菌中特定者具有特別優良之 IgE 產生抑制作用而完成本發明。

即，本發明提供一種抗過敏性用劑，其特徵爲含有選自嗜酸乳酸桿菌（Lactobacillus acidphilus）所屬乳酸菌、乳酸桿菌屬酵母菌（Lactobacillus fermentum）所屬乳酸菌、及組合這些所成群之乳酸菌作爲有效成分者。

又，本發明所提供的該抗過敏性用劑，其中該嗜酸乳酸桿菌所屬乳酸菌爲選自嗜酸乳酸桿菌 CL0062 株（日本專利寄存號碼 FERM BP-4980）、CL92 株（日本專利寄存號碼 FERM BP-4981）或組合這些所成群者。

且，本發明所提供的該抗過敏性用劑，其中該乳酸桿菌屬酵母菌所屬乳酸菌爲乳酸桿菌屬酵母菌 CP 34 株（日

本專利寄存號碼 FERM BP-8383）。

且，本發明所提供的該抗過敏性用劑，其中該乳酸菌爲，對藉由對鼻部做持續性抗原刺激，增加血中抗原專一性 IgE 抗體之鼻炎模型的老鼠而言，經由經口投予使血中抗原專一性 IgE 抗體減少之乳酸菌。

且，本發明所提供的該特定乳酸菌的使用，其使用於減低過敏性之醫藥製造上。

且，本發明所提供的減低過敏性之方法，爲檢少過敏性者，含有將有效用量的該抗過敏性用劑投予於必須減低之被驗者的步驟。

【實施方式】

本發明的抗過敏性用劑係以含有選自嗜酸乳酸桿菌（Lactobacillus acidphilus）所屬乳酸菌、乳酸桿菌屬酵母菌（Lactobacillus fermentum）所屬乳酸菌、及組合這些所成群之乳酸菌作爲有效成分。

作爲嗜酸乳酸桿菌所屬的乳酸菌，以嗜酸乳酸桿菌 CL0062 株（日本專利（日本國茨城縣筑波市東 1-1-1 中央第 6）寄存號碼 FERM BP-4980，寄存日 1994 年 3 月 4 日）、CL92 株（日本專利（日本國茨城縣筑波市東 1-1-1 中央第 6）寄存號碼 FERM BP-4981，寄存日 1994 年 3 月 4 日）或組合這些所成群者爲特佳。又，乳酸桿菌屬酵母菌所屬乳酸菌爲乳酸桿菌屬酵母菌 CP 34 株（日本專利（日本國茨城縣筑波市東 1-1-1 中央第 6）寄存號碼 FERM

BP-8383，寄存日 2002 年 5 月 23 日）爲特佳。這些 3 菌株，於專利程序上依據微生物寄存的國際性之布達佩斯條約而寄存。有關乳酸桿菌屬酵母菌 CP 34 株的公開利用性之所有限定，因准予專利而消除，又嗜酸乳酸桿菌 CL0062 株及 CL92 株於現今已可被公開利用。

嗜酸乳酸桿菌 CL0062 株具有下述之細菌學性質。

（型態學性質）

1）細胞形狀：桿菌、2）運動性：無、3）孢子：無、4）革氏染色：陽性

（生理學性質）

1）過氧化氫酶：陰性、2）吲哚的生成：陰性、3）硝酸鹽的還原：陰性、4）對氧氣而言：通性厭氣性、5）15℃下生長：無、6）由葡萄糖經純乳酸發酵生成 DL 乳酸，無氣體產生、7）是否由各種糖類產生酸：

葡萄糖 +	蜜二糖 +
乳糖 +	棉籽糖 +
甘露糖 +	甘露醇 －
果糖 +	山梨糖醇 －
半乳糖 +	七葉苷 +
蔗糖 +	水楊苷 +
阿拉伯糖 －	N-乙醯葡糖胺 +
麥芽糖 +	苦杏仁苷 +

（5）

木糖 －	龍膽雙糖 ＋
鼠李糖 －	松三糖 －
纖維二糖 ＋	糊精 ＋
海藻糖 ＋	澱粉 －

嗜酸乳酸桿菌 CL92 株具有下述之細菌學性質。

（型態學性質）

1）細胞形狀：桿菌、2）運動性：無、3）孢子：無、4）革氏染色：陽性

（生理學性質）

1）過氧化氫酶：陰性、2）吲哚的生成：陰性、3）硝酸鹽的還原：陰性、4）對氧氣而言：通性厭氣性、5）15℃下生長：無、6）由葡萄糖經純乳酸發酵生成 DL 乳酸，無氣體產生、7）是否由各種糖類產生酸：

葡萄糖 ＋	蜜二糖 －
乳糖 ＋	棉籽糖 ＋
甘露糖 ＋	甘露醇 －
果糖 ＋	山梨糖醇 －
半乳糖 ＋	七葉苷 ＋
蔗糖 ＋	水楊苷 ＋
阿拉伯糖 －	N-乙醯葡糖胺 ＋
麥芽糖 ＋	苦杏仁苷 ＋
木糖 －	龍膽雙糖 ＋

鼠李糖 －	松三糖 －
纖維二糖 ＋	糊精 －
海藻糖 ＋	澱粉 －

乳酸桿菌屬酵母菌 CP 34 株具有下述之細菌學性質。

（型態學性質）

1）細胞形狀：桿菌、2）運動性：無、3）孢子：無、4）革氏染色：陽性

（生理學性質）

1）過氧化氫酶：陰性、2）對氧氣而言：通性厭氣性、3）由葡萄糖經純乳酸發酵生成 DL 乳酸，無氣體產生、4）是否由各種糖類產生酸：

阿拉伯糖 －	纖維二糖 －
木糖 －	乳糖 ＋
蜜二糖 －	海藻糖 －
鼠李糖 －	苦杏仁苷 －
核糖 ＋	棉籽糖 －
葡萄糖 ＋	松三糖 －
甘露糖 －	甘露糖醇 －
果糖 ＋	山梨糖醇 －
蔗糖 ＋	七葉苷 －
麥芽糖 ＋	水楊苷 －

本發明的抗過敏性用劑中，該乳酸菌的含有比率並無

特別限定，可配合製造上的容易性或一日較佳投予量等而適宜調整，但例如劑型爲液體時，以 1×10^{7} 細胞/ml～1×10^{10} 細胞/ml 爲佳。

本發明的抗過敏性用劑中除該乳酸菌之外可含有其他成分。做爲其他成分可舉出賦形劑等之添加劑、及後述的培養基之成分。

本發明的抗過敏性用劑可由經該乳酸菌於培養基培養而製造。

培養所使用的培養基，僅爲可培養前述乳酸菌的培養基即可，可使用動物乳、脫脂乳、乳清、MRS 培養基、GAM 培養基、BL 培養基、Briggs Liver Broth 或合成培養基等。培養溫度爲 25℃至 50℃，較佳爲 35℃至 42℃。又，培養時間爲 3 小時至 48 小時，較佳爲 8 小時至 12 小時。培養終了後之培養基可直接、或經因應必要之處理製得本發明的抗過敏性用劑。例如，僅爲培養終了後之培養基經離心分離、過濾等集菌之菌體者、將此作爲冷凍乾燥菌體者、再加熱處理之菌體者、菌體破碎物等皆可作爲本發明的抗過敏性用劑。又，將上述者進一步地製劑化者、或添加於飲料、糖錠、麵糰、麵包等種種食品材料等，作爲本發明的抗過敏性用劑。

本發明的抗過敏性用劑之投予方法，雖無特別限定但以經口投予爲佳。投予量爲例如，對人的經口投予時，菌體數以 2×10^{9} 個/日以上，較佳爲 2×10^{10} 個/日，一天一次投予，或分爲數次投予亦可。

本發明的抗過敏性用劑，如後述實施例所確認出之對IgE抗體量可有效地抑制，另一方面，作爲食品以可攝取的菌體作爲有效成分，故安全性亦高。

本發明的過敏性減低方法，含有將有效用量之該抗過敏性用劑投予於必須減低之被驗者的步驟。作爲被驗者可舉出人類及其他哺乳類動物。

本發明的抗過敏性用劑，可有效地減少活體中的IgE抗體量之同時，可容易攝取、且高安全性。因此，可適用於有關IgE抗體量過剩之過敏抑制上。

實施例

以下爲參照實施例對本發明做更詳細的說明，但本發明不受這些限定。

實施例1

（高IgE老鼠的製作）

由日本恰路斯利巴公司購得BALB/c系雄老鼠，以自由攝取CE-2（日本克雷亞公司製作）飼料而飼養。將10μg的卵白白蛋白（以下簡稱爲OVA，西格碼公司製作）及2mg的氫氧化鋁（和光純藥股份有限公司製作）作爲助劑懸浮於300μl的生理食鹽水中。將該懸浮液分別對6週齡的上述10隻老鼠做敏化開始日及第4天的腹腔內投予，進行第一次敏化。OVA溶解於生理食鹽水中至25mg/ml之OVA抗原溶液中浸漬老鼠的鼻子約3秒鐘作

爲第二次敏化。一次操作爲進行 3 回重複，1 天進行 2 次，每天進行至 10 至 16 天，得到高 IgE 老鼠。

於敏化開始日及第 17 天由該高 IgE 老鼠眼底靜脈取出一部份的血，由該血液取得血清樣本。藉由下述測定方法測定出該血清樣本中的 OVA 專一性 IgE（以下簡稱爲 OVA-IgE）、總 IgE 及總 IgG。結果如圖 1（a）～圖 1（c）所示。

由圖 1（a）～圖 1（c）的結果得知，因敏化使血中的總 IgE 及 OVA-IgE 增加量對 IgG 增加量而言顯著大。因此，免疫功能未全體變化下，構築出血中 IgE 及抗原專一性血中 IgE 增加之過敏性模型老鼠。

（血中 OVA-IgE 的測定）

進行夾心 ELISA 法。於 96 孔免疫培養皿（克林古公司製作）的各孔中加入 100μl 含有 10μg/ml 的綿羊抗老鼠 IgE 多株抗體（商品名「AAM11」，大日本製藥股份有限公司製作）之生理食鹽水水溶液，4℃下經 1 晚恆溫培養。培養皿以磷酸緩衝液（含有 137mM NaCl，2.7mM KCl，8.1mM Na_2HPO_4 及 1.5mM KH_2PO_4，以下簡稱爲 PBS）洗淨 3 次後，於孔中滿滿地加入含 0.5%酪蛋白之 PBS，室溫下恆溫培養 3 小時，以 PBS 洗淨 3 次。以 PBS 稀釋至 1/10 的 100μl 血清樣本加入各孔中，於 4℃下經一晚反應。以 PBS 洗淨 4 次，將 100μl 含 10μg/ml 之以生物素化組套（kit，美國・克雷庫斯公司製作）進行生

物素化的 OVA（生物素標示 OVA）之含 0.5%酪蛋白 PBS 溶液加入各孔中，室溫下進行 2 小時反應後，以 PBS 洗淨 5 次。於各孔中加入 100μl 的含 1μg/ml 之鏈狀抗生素蛋白過氧化酶（西格碼公司製作）及 0.5%酪蛋白之 PBS 溶液，室溫下反應 1 小時。培養皿以含 0.1% Tween20 的 PBS 洗淨 5 次後，於各孔中加入 100μl 的含 600μg/ml 之 2,2'-連氮基-雙（3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸）（以下簡稱爲 ABTS，培林格碼漢姆公司製作）及 0.006%的過氧化氫之 0.2M 檸檬酸緩衝液（混合 0.2M 檸檬酸及 0.2M 檸檬酸三鈉之 pH5 液體），於 37℃下進行 3 小時的遮蔽發色反應。反應後測定 OD_{405} 與 OD_{492}，使用 OD_{405}-OD_{492} 的值作爲確實發色值。

另一方面，取出以含 25mg/ml 的 OVA 之生理食鹽水進行 5 次（1 次/週）腹腔內投予之老鼠血液，將這些調製出之血清作爲標準血清。該標準血清以 PBS 稀釋至 1/10，該稀釋液再以未免疫血清進行 2 倍之階梯式稀釋，調製出使用於製作測量曲線之稀釋液體。對這些稀釋液體進行與上述相同之操作而測定出發色值，得到測量曲線。以該測量曲線爲準，求得血清樣本中的 OVA-IgE 量以標準血清中的 OVA-IgE 量作爲 1 時之相對值。

（血中總 IgE 的測定）

於 96 孔免疫培養皿（克林古公司製作）的各孔中加入 50μl 含有 10μg/ml 的綿羊抗老鼠 IgE 多株抗體（商

品名「AAM11」，大日本製藥股份有限公司製作）之生理食鹽水水溶液，4℃下經1晚恆溫培養。培養皿以PBS洗淨3次後，滿滿地加入含0.5%酪蛋白之PBS，室溫下恆溫培養3小時，以PBS洗淨3次。以含0.5%酪蛋白之以PBS稀釋至1/25的50μl血清樣本加入各孔中，於4℃下經一晚反應。以PBS洗淨4次，將50μl含2μg/ml之生物素標示抗老鼠IgE抗體（YAMASA醬油股份有限公司製作）之含0.5%酪蛋白PBS溶液加入各孔中，室溫下進行2小時反應後，以含0.1% Tween20之PBS洗淨5次。於各孔中加入50μl的含1μg/ml之鏈狀抗生素蛋白過氧化酶及0.5%酪蛋白之PBS溶液，室溫下反應1小時。培養皿以含0.1% Tween20的PBS洗淨5次後，於各孔中加入50μl的含300μg/ml之ABTS及0.006%的過氧化氫之0.2M檸檬酸緩衝液（pH5），於室溫下進行20～30分鐘的遮蔽反應。測定OD_{405}。

另一方面，取代血清樣品，使用將老鼠抗DNP-IgE（YAMASA醬油股份有限公司製作）溶解於含0.5%酪蛋白之PBS成種種濃度者，與上述操作相同，得到測量曲線。以該測量曲線爲準，求得血清樣本中的總IgE量。

（血中總IgG的測定）

95孔免疫培養皿（克林古公司製作）的各孔中加入50μl的含1μg/ml之羊抗老鼠IgG（H＋L）抗體（商品名「62-6500」，載美羅公司製作）之生理食鹽水溶液，

4℃下經一晚的恆溫培養，培養皿以PBS洗淨3次後，滿滿加入含0.5%酪蛋白PBS於孔中，室溫下恆溫培養3小時，以PBS洗淨3次。加入50μl以含0.5%酪蛋白之PBS稀釋至1/1000之血清樣品，4℃下經一晚反應，以PBS洗淨4次，各孔中加入50μl的含2μg/ml之鏈狀抗生素蛋白過氧化酶標示抗老鼠IgG（γ）抗體（加倍爾公司製作）及0.5%酪蛋白之PBS溶液，於室溫下反應2小時。以含有0.1% Tween20的PBS洗淨5次後，各孔中加入50μl的含300μg/ml之ABTS及0.006%之過氧化氫之0.2M檸檬酸緩衝液（pH5），室溫下經20～30分鐘的遮蔽反應，測定OD_{405}。

另一方面，取代血清樣本使用純化的老鼠IgG（加倍爾公司製作）以種種濃度溶解於含0.5%酪蛋白之PBS者，進行與上述相同步驟，得到測量曲線。以該測量曲線爲準，算出上述血清樣品中的總IgG量。

實施例2

（各種乳酸菌之效果比較）

將表1所示的各乳酸菌株，以MRS培養基於37℃下進行一晚的前培養，以3000rpm進行10分鐘的離心分離回收菌體。該菌體中添加9%（W/V）還元脫脂乳（含0.1%（W/V）酵母萃取物（DIFCO公司製作）），發酵至37℃下乳可凝固的程度，發酵終了後，測定各發酵乳的總菌數。結果如表1所示。

表　1

菌名	總菌數（cells/ml）
嗜酸乳酸桿菌 CL92（BP-4981）	1.9×10^8
保加利亞乳酸桿菌 CP1812	1.5×10^8
乳酸桿菌屬酵母菌 CP34	5.3×10^8
赫耳維希亞乳酸桿菌 CP790	2.4×10^8
約翰遜乳酸桿菌 CP2551	2.7×10^8
植物乳酸桿菌 CP2172	5.9×10^8
L.rhamnosus ATCC53103	1.0×10^8

其次，與實施例 1 相同的順序製作出高 IgE 老鼠，於敏化第 18 天與實施例 1 相同測定方法測定血中 OVA-IgE。欲使血中 OVA-IgE 量能均等分配，將老鼠平均分配成每 10 隻爲一群。各群的老鼠經敏化第 19 天至第 21 天後，以上述各種發酵乳、未發酵之 9%（W/V）還原脫脂乳、或含 750μg 環磷醯胺而未發酵之 9W/V% 還原脫脂乳分 1 天 1ml，藉由胃探針進行 3 天之強制投予。敏化開始的第 22 天，取出這些老鼠的眼底靜脈，調製出血清，測定血中 OVA-IgE 及總 IgG 量。又，作爲對照組，對於雖進行相同的敏化但未投予任何發酵乳等老鼠，亦相同取出血液，測定出血中 OVA-IgE 及總 IgG 量。結果如圖 2 所示。

如圖 2 所示，對於投予嗜酸乳酸桿菌或乳酸桿菌屬酵

母菌之群而言，有關 OVA-IgE 量與未發酵的脫脂乳相比得到顯著的抑制效果（$p < 0.01$）。另一方面，有關總 IgG 量則無顯著差異（無圖示）。

實施例 3

使用表 2 所示乳酸菌株以外，其他與實施例 2 相同操作。各發酵乳中的總菌數測定結果如表 2 所示。又，血中 OVA-IgE 的測定結果如圖 3 所示。

表　　2

菌名	總菌數（cells/ml）
嗜酸乳酸桿菌 CL0062（BP-4980）	4.40×10^{8}
L.gasseri CP2209	4.30×10^{8}
L.reuteriATCC23272	9.60×10^{8}
短雙叉桿菌 CP2425	1.30×10^{8}

如圖 3 所示，對於投予嗜酸乳酸桿菌的群而言，關於 OVA-IgE 量與未發酵的脫脂乳比較得到顯著的抑制效果（$p < 0.01$）。另一方面，有關血中總 IgG 量則未確認出顯著差異（無圖示）。

實施例 4

（低用量下的效果確認）

將嗜酸乳酸桿菌 CL92 株與乳酸桿菌屬酵母菌 CP 34

株分別以 MRS 培養基中於 37℃下培養一晚。以 3000rpm 進行 10 分鐘離心分離所回收之菌體中添加 MRS 培養基，於 37℃下培養一晚，再次以 3000rpm 進行 10 分鐘離心分離回收菌體。測定各菌數，將菌體懸浮於 9%脫脂乳成 1ml 爲 1×10^6 個，調製出懸浮液。

其次，與實施例 1 相同的順序製作出高 IgE 老鼠，於敏化第 18 天與實施例 1 相同測定方法測定血中 OVA-IgE。欲使血中 OVA-IgE 量能均等分配，將老鼠平均分配成每 10 隻爲一群。各群的老鼠經敏化第 19 天至第 21 天後，將上述懸浮液分 1 天 1ml，藉由胃探針進行 3 天之強制投予。敏化開始的第 22 天，取出這些老鼠的眼底靜脈，調製出血清，測定血中 OVA-IgE 及總 IgG 量。結果如圖 4 所示。

如圖 4 所示，對於投予嗜酸乳酸桿菌 CL92 株或乳酸桿菌屬酵母菌 CP34 株之任意投予群而言，有關 OVA-IgE 量與未發酵的脫脂乳相比得到顯著的抑制效果（$p < 0.01$）。另一方面，有關總 IgG 量則無顯著差異（無圖示）。

未發酵的脫脂乳作爲試料時之 OVA-IgE 量標準值比爲 a，而各懸浮液作爲試料時的 OVA-IgE 之標準值比爲 b 時，投予各懸浮液時的 OVA-IgE 之減少率 d 可由式 $d=1-(b/a)$ 求得。經投予的懸浮液中之菌濃度作爲 s（cells/ml），假設 s 與減少率 d 成比例，該實驗系統中使 OVA-IgE 減半所需之懸浮液中的菌數 x（cells/ml），可由 $x=(s\times0.5)/d$ 求得。由此式子可求得實施例 2～3 所

使用的各菌珠之菌數 x。結果如表 3 所示。

表 3

菌名	必要菌數（cells/ml）
嗜酸乳酸桿菌 CL92（BP-4981）	1.0×10^{6}
保加利亞乳酸桿菌 CP1812	2.0×10^{8}
乳酸桿菌屬酵母菌 CP34	1.4×10^{6}
赫耳維希亞乳酸桿菌 CP790	3.3×10^{8}
約翰遜乳酸桿菌 CP2551	3.5×10^{8}
植物乳酸桿菌 CP2172	7.0×10^{8}
L.rhamnosus ATCC53103	2.9×10^{8}
嗜酸乳酸桿菌 CL0062（BP-4980）	5.0×10^{8}
L.gasseri CP2209	3.1×10^{9}
L.reuteriATCC23272	3.3×10^{9}
短雙叉桿菌 CP2425	1.1×10^{9}

實施例 5

（人類臨床效果）

罹患通年性過敏性鼻炎之 13 名被驗者（平均年齡爲 22.9±6.1 歲，男性 6 名，女性 7 名），經 2 星期的觀察後，以 100ml/日經 4 星期攝取含 8.0×10^{8}～1.3×10^{9}cell/ml 嗜酸乳酸桿菌 CL92 株之發酵乳。經時性地做自覺症狀之問卷調查，將此依據日本過敏學會「過敏性鼻

炎重度分類」將症狀分級化。又，經鼻性地將鼻炎症狀依據日本過敏學會手冊之基准進行診斷。經時性地採血，測定出血液中的 IgE 抗體價。且紀錄試驗期間之最低氣溫。試驗期間被驗者的鼻塞嚴重度、擤鼻子之次數及最低氣溫如圖 5 及圖 6 所示。

試驗期間的最低氣溫之變化激烈，攝取期間開始日（11 月 15 日）爲 14℃，攝取其間終了日（12 月 13）的溫度爲降低至 10℃以上之 3.7℃，此雖爲鼻炎症狀容易惡化之條件，但鼻塞於攝取開始 2 週後有改善之傾向（Wilcoxon test：$p < 0.1$），攝取開始 4 週後表示顯著改善（Wilcoxon test：$p < 0.05$）。對於擤鼻子的次數於攝取開始日起 3 週後有減少的傾向（Wilcoxon test：$p < 0.1$）。又，攝取期間顯示打噴嚏次數減少、鼻竇腫脹的減輕、及血中總 IgE 抗體價減低之傾向。

【圖式簡單說明】

圖 1 表示，實施例 1 中高 IgE 老鼠之血中免疫球蛋白量之變化圖。

圖 2 表示，實施例 2 中對高 IgE 老鼠投予發酵乳時 OVA-IgE 量抑制之實驗結果圖。

圖 3 表示，實施例 3 中對高 IgE 老鼠投予發酵乳時 OVA-IgE 量抑制之實驗結果圖。

圖 4 表示，實施例 4 中對高 IgE 老鼠投予發酵乳時 OVA-IgE 量抑制之實驗結果圖。

圖 5 表示，實施例 5 中對人類投予發酵乳時過敏性抑制之實驗結果圖。

圖 6 表示，實施例 6 中對人類投予發酵乳時過敏性抑制之實驗結果圖。

公告本

749281

圖1

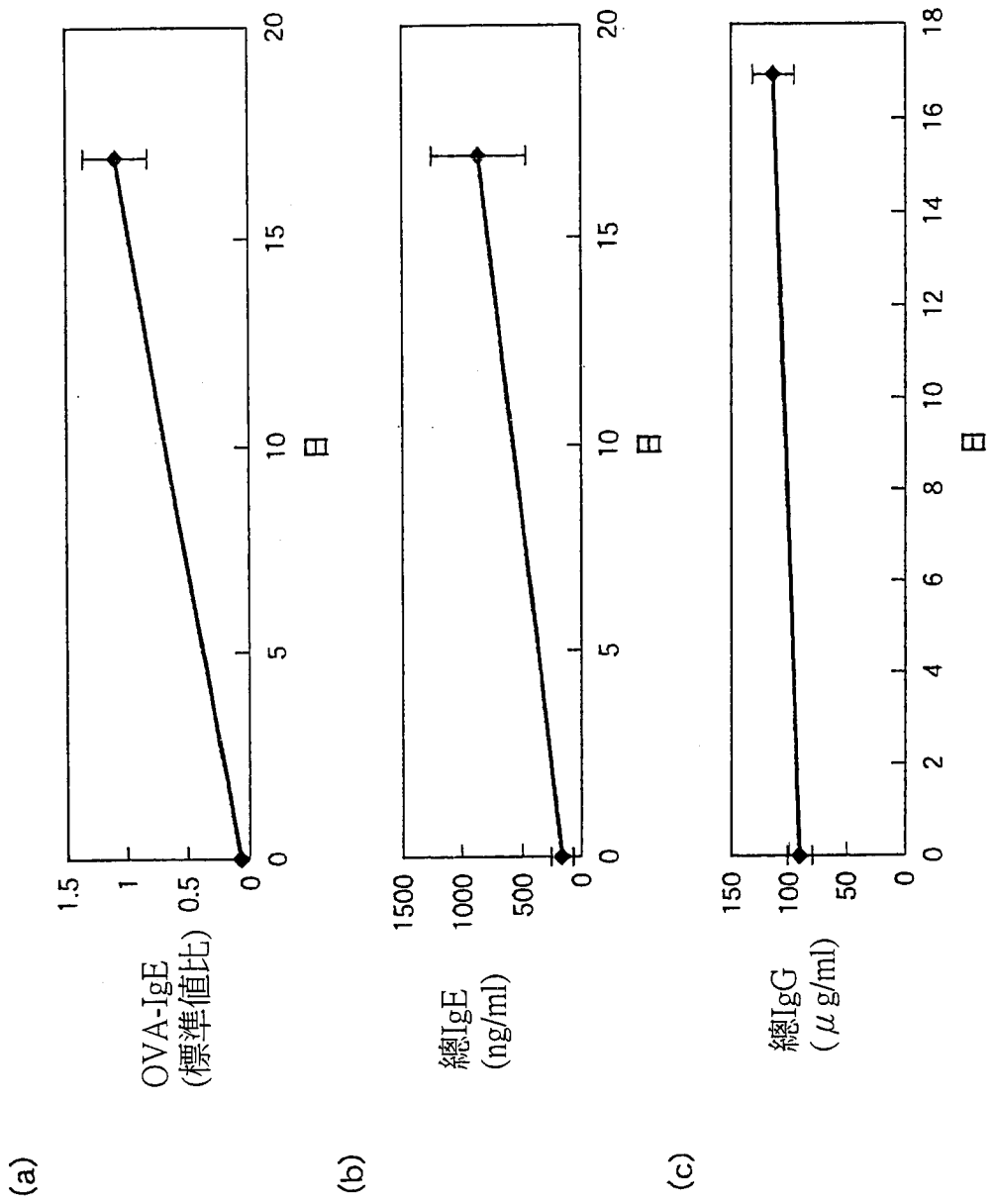
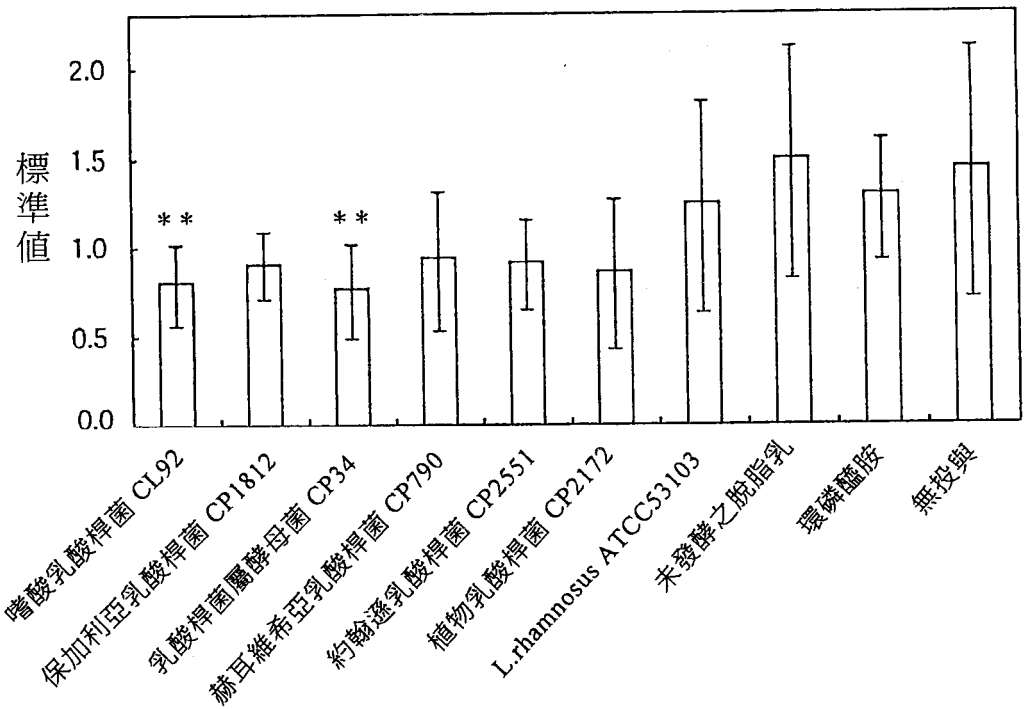
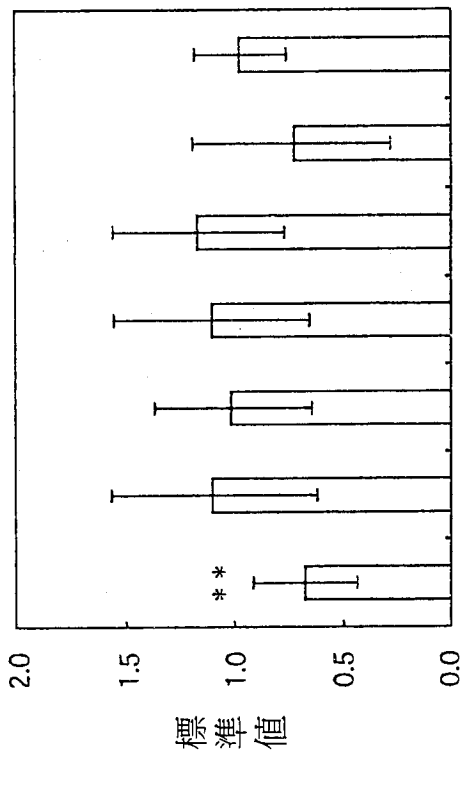


圖2



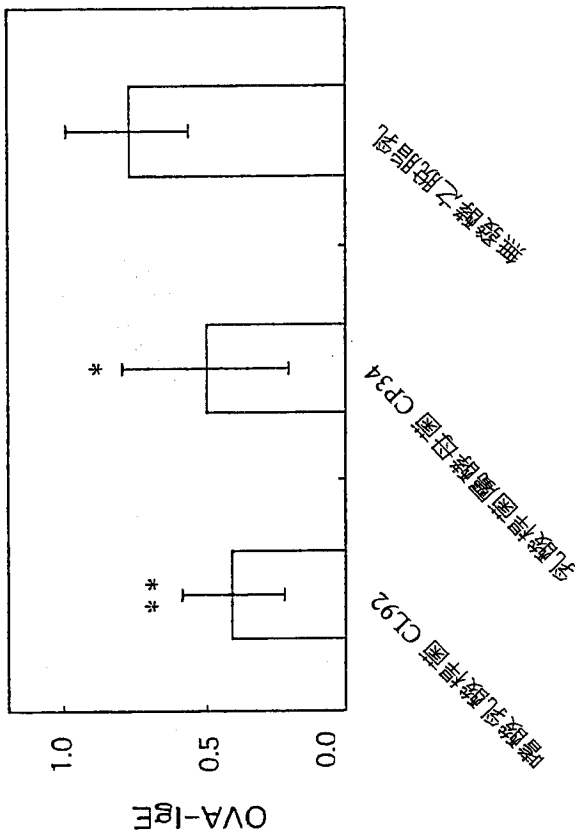
**:對無發酵之脫脂乳的$p<0.01$

圖3



**：對無發酵之脫脂乳的$p<0.01$

圖4



*：對無發酵之脫脂乳的p<0.5
**：對無發酵之脫脂乳的p<0.01

圖5

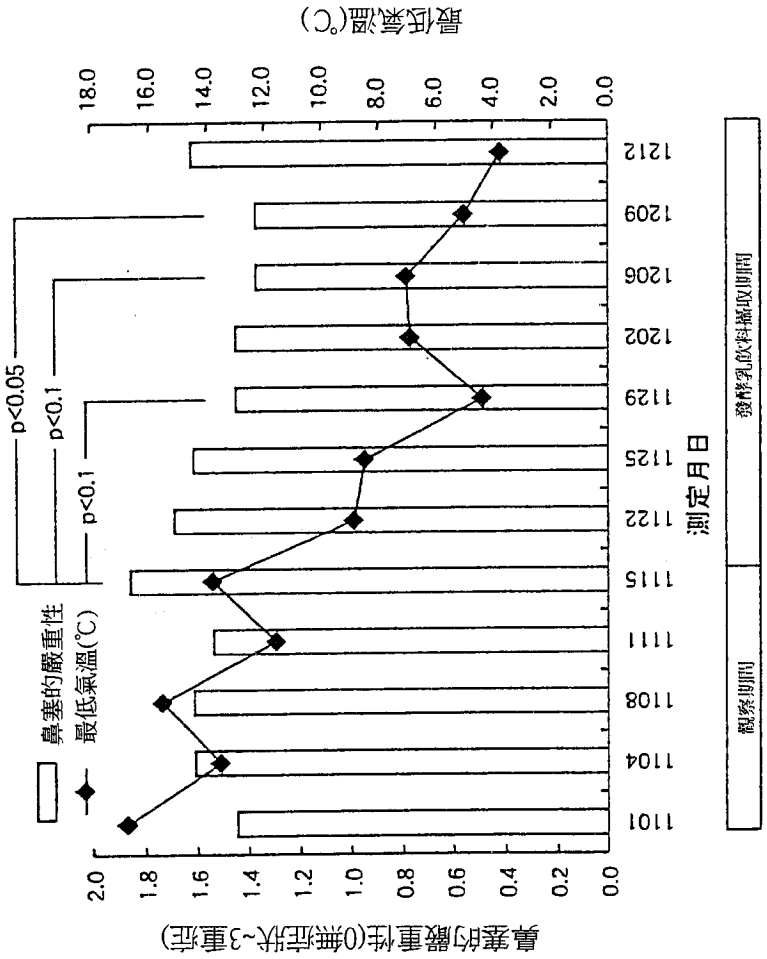
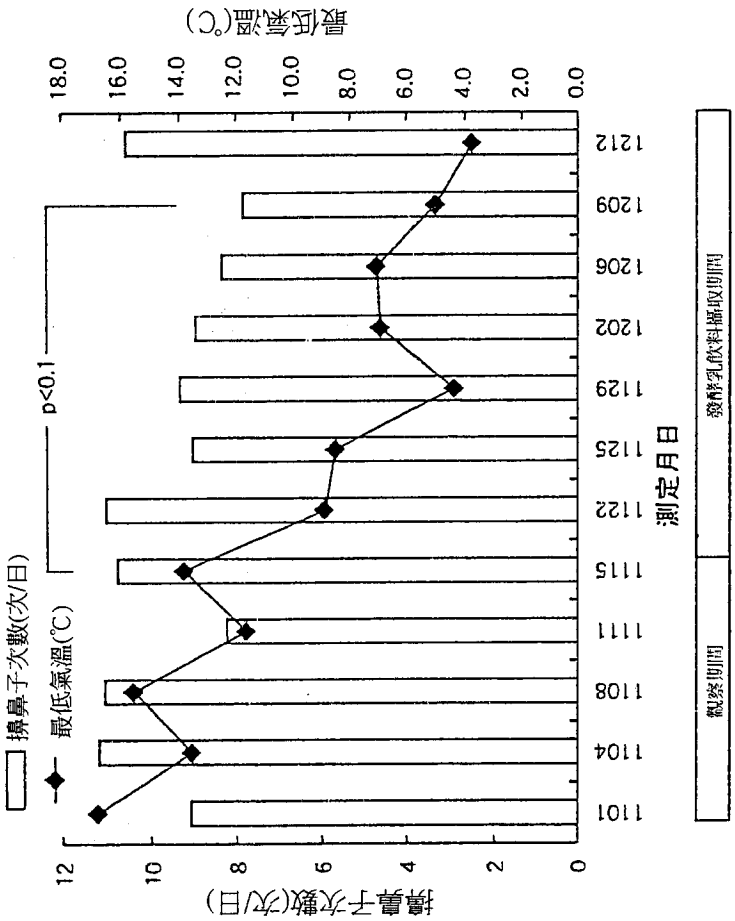

鼻塞的嚴重性(0無症狀~3重症)
最低氣溫(°C)
測定月日
1101
1104
1108
1111
1115
1122
1125
1129
1202
1206
1209
1212
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
1.2
1.4
1.6
1.8
2.0
0.0
2.0
4.0
6.0
8.0
10.0
12.0
14.0
16.0
18.0
鼻塞的嚴重性
最低氣溫(°C)
p<0.1
p<0.1
p<0.05
觀察期間
攝取發酵乳飲料期間

圖6


擤鼻子次數(次/日)
最低氣溫(℃)
擤鼻子次數(次/日)
最低氣溫(℃)
p<0.1
測定月日
1101
1104
1108
1111
1115
1122
1125
1129
1202
1206
1209
1212
觀察期間
發酵乳飲料攝取期間

柒、（一）、本案指定代表圖爲：無

（二）、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

749281

年 月 日修正替換頁

公告本

發明專利說明書

（本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：92117451

※申請日期：92年06月26日 ※IPC分類：A61K 35/66 (2006.01)

壹、發明名稱：

(中) 抗過敏性用劑、使用其減輕過敏性

(英)

貳、申請人：(共 1 人)

1.姓 名：(中) 可爾必思股份有限公司
(英) CALPIS CO., LTD.
代表人：(中) 1.今關博
(英) 1.IMAZEKI, HIROSHI
地 址：(中) 日本國東京都渋谷區恵比寿西二丁目二〇番三號
(英) 20-3, Ebisu-Nishi 2-chome, Shibuya-ku, Tokyo 150-0021 Japan
國籍：(中英) 日本 JAPAN

參、發明人：(共 3 人)

1.姓 名：(中) 山本直之
(英) YAMAMOTO, NAOYUKI
地 址：(中) 日本國神奈川縣相模原市淵野邊五－－－－－－〇 可爾必思股份有限公司基盤技術研究所內
(英) c/o Calpis Co., Ltd., Food Research Laboratory, 5-11-10, Fuchinobe, Sagamihara-shi, Kanagawa 229-0006 Japan

2.姓 名：(中) 石田優
(英) ISHIDA, YUU
地 址：(中) 日本國神奈川縣相模原市淵野邊五－－－－－－〇 可爾必思股份有限公司基盤技術研究所內
(英) c/o Calpis Co., Ltd., Food Research Laboratory, 5-11-10, Fuchinobe, Sagamihara-shi, Kanagawa 229-0006 Japan

3.姓 名：(中) 板東出樹
(英) BANDO, IZUKI
地 址：(中) 日本國神奈川縣相模原市淵野邊五－－－－－－〇 可爾必思股份有限公司基盤技術研究所內

（英）c/o Calpis Co., Ltd., Food Research Laboratory, 5-11-10, Fuchinobe, Sagamihara-shi, Kanagawa 229-0006 Japan

肆、聲明事項:

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利□主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數　順序註記】

1.日本　　；2002/06/26；2002-185897 ☑有主張優先權

■主張專利法第二十六條微生物：

■國內微生物　【格式請依：寄存機構；日期；號碼　順序註記】

1.食品工業發展研究所　2003/08/26；BCRC910229

■國外微生物　【格式請依：寄存國家；機構；日期；號碼　順序註記】

1.日本　　；通商產業省工業技術院生命工學工業技；1994/03/03；FERM BP-4980

2.日本　　；通商產業省工業技術院生命工學工業技；1994/03/03；FERM BP-4981

（英）c/o Calpis Co., Ltd., Food Research Laboratory, 5-11-10, Fuchinobe, Sagamihara-shi, Kanagawa 229-0006 Japan

肆、聲明事項:

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利□主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數　順序註記】

1.日本　　；2002/06/26；2002-185897 ☑有主張優先權

■主張專利法第二十六條微生物：

■國內微生物　【格式請依：寄存機構；日期；號碼　順序註記】

1.食品工業發展研究所　2003/08/26；BCRC910229

■國外微生物　【格式請依：寄存國家；機構；日期；號碼　順序註記】

1.日本　　；通商產業省工業技術院生命工學工業技；1994/03/03；FERM BP-4980

2.日本　　；通商產業省工業技術院生命工學工業技；1994/03/03；FERM BP-4981

年 月 日修正替換頁

伍、中文發明摘要

發明之名稱：抗過敏性用劑、使用其減輕過敏性

本發明提供一種抗過敏性用劑，其特徵爲含有選自嗜酸乳酸桿菌(Lactobacillus acidphilus)所屬乳酸菌、乳酸桿菌屬酵母菌(Lactobacillus fermentum)所屬乳酸菌、及組合這些所成群之乳酸菌作爲有效成分者。該抗過敏性用劑可減少因I型過敏性之發病所引起的IgE抗體量，進而改善過敏性體質，容易攝取且安全性高。又，提供一種減低過敏性之該抗過敏性用劑的使用，及使用該抗過敏性用劑的減低過敏性之方法。

陸、英文發明摘要

發明之名稱：

公告本

年 月 日修(更)正本
96. 8. -3

拾、申請專利範圍

第 92117451 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 96 年 8 月 3 日修正

1.一種抗過敏性用劑，其特徵爲含有選自嗜酸乳酸桿菌（*Lactobacillus acidophilus*）CL0062 株（日本專利寄存號碼 FERM BP-4980）、嗜酸乳酸桿菌（*Lactobacillus acidophilus*）CL92 株（日本專利寄存號碼 FERM BP-4981）、或乳酸桿菌屬酵母菌（*Lactobacillus fermentum*）CP 34 株（食品工業發展研究所寄存編號 BCRC 910229）之至少 1 種的乳酸菌作爲有效成分者。

2.一種乳酸菌的使用，其爲使用於製造減低過敏的醫藥上，其特徵爲使用選自嗜酸乳酸桿菌（*Lactobacillus acidophilus*）CL0062 株（日本專利寄存號碼 FERM BP-4980）、嗜酸乳酸桿菌（*Lactobacillus acidophilus*）CL92 株（日本專利寄存號碼 FERM BP-4981）、或乳酸桿菌屬酵母菌（*Lactobacillus fermentum*）CP 34 株（食品工業發展研究所寄存編號 BCRC 910229）之至少 1 種的乳酸菌。

3. 一種抗過敏性鼻炎的改善劑，其特徵爲含有選自嗜酸乳酸桿菌（*Lactobacillus acidophilus*）CL0062 株（日本專利寄存號碼 FERM BP-4980）、嗜酸乳酸桿菌（*Lactobacillus acidophilus*）CL92 株（日本專利寄存號碼

FERM BP-4981）、或乳酸桿菌屬酵母菌（*Lactobacillus fermentum*）CP 34 株（食品工業發展研究所寄存編號 BCRC 910229）之至少 1 種的乳酸菌作爲有效成分者。

4. 一種 IgE 抗體水準之減低劑，其特徵爲含有選自嗜酸乳酸桿菌（*Lactobacillus acidophilus*）CL0062 株（日本專利寄存號碼 FERM BP-4980）、嗜酸乳酸桿菌（*Lactobacillus acidophilus*）CL92 株（日本專利寄存號碼 FERM BP-4981）、或乳酸桿菌屬酵母菌（*Lactobacillus fermentum*）CP 34 株（食品工業發展研究所寄存編號 BCRC 910229）之至少 1 種的乳酸菌作爲有效成分者。