



(21)申請案號：108128218

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 08 月 08 日

(51)Int. Cl. : *A23L33/105 (2016.01)*

A61K31/353 (2006.01)

(30)優先權：2018/08/10 日本

2018-151540

(71)申請人：日商三得利控股股份有限公司(日本) SUNTORY HOLDINGS LIMITED (JP)
日本

(72)發明人：富貴澤伸哉 FUKIZAWA, SHINYA (JP)；野中裕司 NONAKA, YUJI (JP)；山下麻衣 YAMASHITA, MAI (JP)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：12 項 圖式數：3 共 31 頁

(54)名稱

抑制血糖值上升之組成物及抑制血糖值上升之方法

(57)摘要

本發明係以提供一種以對熱呈穩定的物質作為有效成分的抑制血糖值上升之組成物；攝取之時間點不限定於飯前或進食中，可抑制飯後血糖值的上升的抑制血糖值上升之組成物及抑制血糖值上升之方法為目的。

本發明係有關於以異黃腐醇作為有效成分的抑制血糖值上升之組成物等。



202017486

【發明摘要】

【中文發明名稱】

抑制血糖值上升之組成物及抑制血糖值上升之方法

【中文】

本發明係以提供一種以對熱呈穩定的物質作為有效成分的抑制血糖值上升之組成物；攝取之時間點不限定於飯前或進食中，可抑制飯後血糖值的上升的抑制血糖值上升之組成物及抑制血糖值上升之方法為目的。

本發明係有關於以異黃腐醇作為有效成分的抑制血糖值上升之組成物等。

【 指 定 代 表 圖 】 無
【 代 表 圖 之 符 號 簡 單 說 明 】 無

【 特 徵 化 學 式 】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

抑制血糖值上升之組成物及抑制血糖值上升之方法

【技術領域】

【0001】本發明係有關於一種抑制血糖值上升之組成物。本發明又有關於一種抑制血糖值上升之方法及用以抑制血糖值上升之異黃腐醇的用途。

【先前技術】

【0002】糖尿病係指以胰島素作用不足造成慢性高血糖狀態為主要特徵的代謝疾病群，近年來隨其患者數及高危險群的增加，由醫療費用增加等觀點而言，以先進國家或新興國家為中心已成其社會問題。作為達到預防及改善糖尿病的發病之途徑，在過去的大規模臨床試驗等當中既已顯示，以限制飲食量(總攝取能量)或中度運動等介入生活習慣係屬有效。然而，長時間強行介入其生活習慣，對於當事者而言常會伴有身體上的負擔，從而便要求身體上的負擔較少的糖尿病發病預防方法或改善方法。

【0003】由於糖尿病所引起的持續慢性高血糖狀態為特徵性併發症發病的原因，因此糖尿病診療指南(日本糖尿病學會)中亦記載，正常的血糖控制對長期預後的改善甚為重要。作為血糖控制之指標，可舉出空腹時血糖值、飯後血糖值、HbA1c等；其中亦有升糖負荷後2小時後的

血糖值與死亡率顯示正相關之報導(非專利文獻1)，而研判飯後高血糖狀態的導正，亦即抑制攝取含碳水化合物之食品後的血糖值上升有其臨床上的意義。作為預防飯後高血糖的方法之一，由抑制醫療費用之觀點而言，咸認活用機能性食品係屬有益，例如訴求可抑制飯後的血糖值上升之效果的特定保健用食品或機能性標示食品既已在市面上販售。然而，其大部分為抑制在小腸之物理性糖吸收者、或為會抑制將多糖類或雙糖類分解成單糖類之消化酵素的機能者，而有攝取之時間點限定於飯前或進食中等課題。

【0004】屬大麻科植物且作為啤酒之原料使用的啤酒花(學名：*Humulus lupulus*)所含之成分，已知有黃腐醇。黃腐醇為分子式以 $C_{21}H_{22}O_5$ 表示之多酚的一種，於多酚當中係分類為「異戊烯基查耳酮」。

【0005】非專利文獻2中顯示，對攝取高脂肪食品之模型小鼠以60mg/kg/day持續投予黃腐醇時，空腹時血糖值會下降。又，其中報導以30或60mg/kg/day持續投予黃腐醇時，空腹時之血中胰島素值會下降。此外，非專利文獻3中顯示，對攝取高脂肪食品之模型小鼠以飲用水中以10mg/L混有黃腐醇之條件長期飼養時，血糖值會下降。又，專利文獻1中，對糖尿病模型小鼠使用以1%的比例混有高含量黃腐醇素材之飼料飼養時，顯示可抑制糖耐性試驗中的血糖值上升之結果。如非專利文獻2、3及專利文獻1所示之此等結果為使其持續攝取黃腐醇之結果，並未報導單次攝取黃腐醇所產生的效果。

【0006】諸如上述，有諸多報導顯示黃腐醇可降低血糖值，惟黃腐醇其結構會隨著加熱而不可逆地轉換為異黃腐醇。尤其是有人報導在啤酒的製造過程中，其大部分會轉變為異黃腐醇。此外，在要求長期保存時確保與機能性有關之成分量的特定保健用食品或機能性標示食品等當中，特別是期望提供穩定性高的物質及組成物。

【0007】黃腐醇與異黃腐醇雖然均具有異戊烯基，惟前者係具有查耳酮骨架、後者則具有黃烷酮骨架作為部分結構，經報導顯示彼此不同的物理化學性質及生理活性。非專利文獻4中記載，就抗癌作用，黃腐醇極為有效，但異黃腐醇則極弱。從而，並不容易根據與黃腐醇的生理活性有關之資訊來類推異黃腐醇的生理活性。

【0008】關於異黃腐醇，未有報導顯示血糖值上升抑制作用。專利文獻2中雖顯示黃腐醇或啤酒花渣滓無水乙醇萃取物可促進有助於胰島素抗性(未充分發揮胰島素的作用之狀態)的改善之來自3T3-L1脂肪細胞的生理活性物質脂連蛋白分泌，但未顯示異黃腐醇有無對脂連蛋白分泌產生之作用、或評定對血糖值造成之影響的數據。而且，就專利文獻2之實施例所記載之萃取條件(40℃)，由於未達到黃腐醇轉換成異黃腐醇之溫度，咸認啤酒花渣滓無水乙醇萃取物之異黃腐醇的含量極小，可謂無法確定異黃腐醇是否有作用。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【 0009 】

[專利文獻 1]日本特開 2006-306800 號公報

[專利文獻 2]日本特表 2009-518429 號公報

[非專利文獻]

【 0010 】

[非專利文獻 1]Lancet 1999 354 ; 617-621

[非專利文獻 2]Arch Biochem Biophys. 2016 1 ; 599 :
22-30.

[非專利文獻 3]J Nutr Biochem. 2017 45 ; 39-47.

[非專利文獻 4]Free Radical Bio Med. 2015 89 ; 486-
497.

【發明內容】

[發明所欲解決之課題]

【 0011 】基於上述社會背景，而要求可實現抑制飯後高血糖且亦可使用於飲食品的物質及方法。較佳為要求：亦可活用於要求長期保存時確保與機能性有關之成分量的特定保健用食品或機能性標示食品等、對熱呈穩定且有助於抑制血糖值上升的物質。又，較理想為攝取之時間點不限定於飯前或進食中，可抑制飯後血糖值上升的物質。

【 0012 】本發明係以提供一種以對熱呈穩定的物質作為有效成分的抑制血糖值上升之組成物為目的。又，本發明係以提供一種攝取之時間點不限定於飯前或進食中，可抑制飯後血糖值的上升的抑制血糖值上升之組成物為目

的。本發明又以提供抑制血糖值上升之方法等為目的。

[解決課題之手段]

【0013】本案發明人等為解決上述課題而致力進行研究的結果，首次發現異黃腐醇具有血糖值上升抑制作用。異黃腐醇為熱穩定性高於黃腐醇的化合物。異黃腐醇係顯示較黃腐醇更強的血糖值上升抑制作用。又，異黃腐醇僅以單次攝取並無法顯示血糖值上升抑制作用，需藉由持續攝取方可顯現血糖值上升抑制作用，因此可謂並非以物理方式抑制源自碳水化合物之糖的吸收，而是以除此之外的作用機制來顯示抑制血糖值上升之效果。因此，用以獲得飯後血糖值的上升抑制效果之異黃腐醇攝取之時間點不限定於飯前或進食中。異黃腐醇其顯示血糖值上升抑制作用且飲料適用性亦優良。因此，藉由摻混異黃腐醇，可開發出有助於維持、增進健康的機能性飲料等。

【0014】亦即，雖非限定於此，本發明係有關於以下之抑制血糖值上升之組成物、抑制血糖值上升之方法等。

[1]一種抑制血糖值上升之組成物，其係以異黃腐醇作為有效成分。

[2]如上述[1]之抑制血糖值上升之組成物，其係用以抑制飯後血糖值的上升。

[3]如上述[1]或[2]之抑制血糖值上升之組成物，其係需持續攝取者。

[4]如上述[1]～[3]中任一項之抑制血糖值上升之組成

物，其係用以預防或改善飯後高血糖所引起的狀態或疾病。

[5]如上述[1]～[4]中任一項之抑制血糖值上升之組成物，其為飲食品。

[6]如上述[1]～[5]中任一項之抑制血糖值上升之組成物，其為飲料。

[7]如上述[6]之抑制血糖值上升之組成物，其中上述飲料為茶系飲料、咖啡飲料、酒精飲料、無酒精啤酒風味飲料、碳酸飲料、機能性飲料、果實・蔬菜系飲料、乳性飲料、豆乳飲料或蔬果風味水。

[8]如上述[1]～[7]中任一項之抑制血糖值上升之組成物，其係附加有「抑制飯後血糖值的上升」、「穩定飯後血糖值的上升」、「降低血糖值」、「供注意血糖值者」、「供注意飯後血糖值者」及「改善血糖值容易上升之體質」的1或2種以上之標示。

[9]一種抑制血糖值上升之方法，其係使對象攝取或對其投予異黃腐醇。

[10]如上述[9]之抑制血糖值上升之方法，其係持續使對象攝取或對其投予異黃腐醇。

[11]一種異黃腐醇的用途，其係用以抑制血糖值上升。

[12]如上述[11]之用途，其係持續使對象攝取或對其投予異黃腐醇。

[發明之效果]

【0015】根據本發明，可提供一種以對熱呈穩定的物質作為有效成分的抑制血糖值上升之組成物。又，根據本發明，可提供一種攝取之時間點不限定於飯前或進食中，可抑制飯後血糖值的上升的抑制血糖值上升之組成物。根據本發明，可提供一種抑制血糖值上升之方法。

【圖式簡單說明】

【0016】

圖1為表示單次投予異黃腐醇或黃腐醇之各群之投予葡萄糖後之血糖值的變動的圖表。

圖2為表示持續投予異黃腐醇或黃腐醇之各群之投予葡萄糖後之血糖值的變動的圖表(#： $p<0.05$ vs.高脂肪食品群)。

圖3為表示持續投予異黃腐醇或黃腐醇之各群之血中葡萄糖濃度的時間曲線下面積(AUC)的圖表(++： $p<0.01$ vs.普通食品群)。

【實施方式】

【0017】本發明之抑制血糖值上升之組成物係以異黃腐醇作為有效成分。

【0018】如後述之實施例所示，攝取(投予)異黃腐醇之小鼠，與未攝取之小鼠相比，可抑制葡萄糖攝取後的血糖值上升。從而，異黃腐醇係具有抑制血糖值上升之作

用。如攝取異黃腐醇，則可抑制飯後的血糖值上升。又，異黃腐醇所產生之抑制血糖值上升之效果係藉由持續攝取異黃腐醇而得。因此，為了獲得抑制血糖值上升之效果，例如抑制飯後血糖值的上升之效果而攝取異黃腐醇時，異黃腐醇之攝取時間點不限定於飯前或進食中，可於任意時間點攝取。

【0019】異黃腐醇可例如由啤酒花(*Humulus lupulus*)萃取物，經過加熱等程序來調製。藉由將啤酒花萃取物加熱，可於該萃取物中生成異黃腐醇。啤酒花萃取物一般係對啤酒花的雌花以溶劑進行萃取，並視需求經由與純化有關的程序所調製而成，可藉由周知之啤酒花萃取物的調製方法而得。作為萃取方法，可舉出例如使用乙醇溶劑之萃取法，其係作為用於啤酒釀造之啤酒花萃取物的調製法所使用者。啤酒花萃取物係於市面販售，亦可使用市售啤酒花萃取物。用以使異黃腐醇生成之啤酒花萃取物的加熱係以80～140℃(更佳為85～100℃)進行15分鐘～5小時(更佳為20分鐘～3小時)為佳。用以調製異黃腐醇之啤酒花萃取物的純化係以周知方法來實施。作為純化方法，可舉出例如使用HPLC或吸附管柱等，或利用溶解度的變化之析出等方法。又，異黃腐醇亦可藉由將黃腐醇加熱使其進行異構化來製造。此時的加熱溫度可採用較佳為80～140℃(更佳為85～100℃)、15分鐘～5小時(更佳為20分鐘～3小時)。藉由異構化處理而得之異黃腐醇可視需求藉由周知的方法(例如過濾、減壓濃縮、冷凍乾燥等)經濃縮或純

化。

【0020】異黃腐醇係含於天然物或飲食品且具食用經驗的化合物。因此，基於安全性觀點，咸認異黃腐醇例如每日攝取亦幾乎不成問題。從而，根據本發明，可提供一種包含高安全性之成分作為有效成分的抑制血糖值上升之組成物、抑制血糖值上升之方法。

此外，異黃腐醇經報導在例如 100℃ 的高溫條件下亦呈穩定。根據食品衛生法，作為清涼飲料水等的規格基準，已訂定有殺菌條件，例如對於 pH4.0 以上者 (pH4.6 以上且水分活性超過 0.94 者除外)，需於 85℃ 下加熱 30 分鐘。若考量到此種殺菌步驟中的成分轉換時，則咸認異黃腐醇的飲料適用性極高。

從而，根據本發明，可提供顯示血糖值上升抑制作用、對熱呈穩定且有助於維持、增進健康的各種機能性食品、機能性飲料等。又，根據本發明，可提供攝取之時間點不限定於飯前或進食中，可發揮抑制血糖值上升之效果，例如抑制飯後血糖值上升之效果的各種機能性食品、機能性飲料等。

【0021】為了抑制血糖值上升，異黃腐醇可使用於例如抑制飯後血糖值的上升。本發明之抑制血糖值上升之組成物，透過以異黃腐醇作為有效成分，可發揮抑制血糖值上升之效果，例如適用於抑制飯後血糖值的上升。若使用本發明之抑制血糖值上升之組成物，則可預防或改善飯後高血糖。本發明之抑制血糖值上升之組成物由於可預防或

改善飯後高血糖，而能夠使用於預防或改善飯後高血糖所引起的狀態或疾病。飯後高血糖係指攝取碳水化合物後血糖值變高之症狀。飯後高血糖所引起的狀態或疾病可舉出例如糖尿病、動脈硬化症、神經疾病、腎病、視網膜病變。本發明之抑制血糖值上升之組成物係有用於預防或改善此類狀態或疾病。本說明書中狀態或疾病的預防係指防止狀態或疾病的發生、延緩狀態或疾病的發生、降低狀態或疾病的發生率、減輕狀態或疾病發生的風險等。狀態或疾病的改善係指使對象由狀態或疾病康復、減輕狀態或疾病的症狀、延緩或防止狀態或疾病的惡化等。

本發明之抑制血糖值上升之組成物可僅以異黃腐醇作為有效成分。

【0022】 本發明之抑制血糖值上升之組成物可應用於治療用途(醫療用途)或非治療用途(非醫療用途)之任一種。

本發明之抑制血糖值上升之組成物可採飲食品、醫藥、準醫藥品、飼料等形態。本發明之抑制血糖值上升之組成物其本身可為用於抑制血糖值上升之飲食品、醫藥、準醫藥品、飼料等，亦可為摻混於此等而使用的素材或製劑等。

本發明之抑制血糖值上升之組成物，就其一例能以製劑之形態提供，但不限定於本形態。可將該製劑直接作為組成物，或以包含該製劑之組成物提供。本發明之抑制血糖值上升之組成物亦可稱為血糖值上升抑制劑。

基於充分獲得本發明之效果之觀點，本發明之抑制血糖值上升之組成物較佳為口服用組成物。作為口服用組成物，可舉出飲食品、口服用醫藥、準醫藥品、飼料，較佳為飲食品或口服用醫藥，更佳為飲食品。

【0023】本發明之抑制血糖值上升之組成物係包含異黃腐醇作為有效成分者。本發明之抑制血糖值上升之組成物，只要不損及本發明之效果，則除異黃腐醇外，亦可含有任意之添加劑、任意之成分。此等添加劑及成分可配合組成物的形態等來選擇，可使用一般能使用於飲食品、醫藥、準醫藥品、飼料、飼料添加劑等者。

將本發明之抑制血糖值上升之組成物製成飲食品、醫藥、準醫藥品、飼料等時，其製造方法不特別限定，可根據一般方法來製造。又，包含異黃腐醇的抑制血糖值上升之組成物，例如於其製造中，亦可藉由進行摻混啤酒花萃取物，並將該啤酒花萃取物加熱之步驟來製造。

【0024】例如將本發明之抑制血糖值上升之組成物製成飲食品時，可對異黃腐醇摻混可使用於飲食品之成分(例如食品素材、視需求而使用之食品添加物等)而製成各種飲食品。飲食品不特別限定，可舉出例如一般的飲食品、健康食品、健康飲料、機能性標示食品、特定保健用食品、病患用飲食品。上述健康食品、機能性標示食品、特定保健用食品等可製成例如細粒劑、錠劑、顆粒劑、散劑、膠囊劑、嚼錠劑、糖漿、液劑、流質食物等的各種製劑形態。

【0025】諸如上述，由於異黃腐醇對熱呈穩定，因此本發明之抑制血糖值上升之組成物能以各種飲料之形態來提供。作為本發明之抑制血糖值上升之組成物之較佳形態的一例，可舉出飲料。

飲料可為無酒精飲料、酒精飲料任一種。無酒精飲料可舉出例如茶系飲料、咖啡飲料、無酒精啤酒風味飲料、碳酸飲料、機能性飲料、果實・蔬菜系飲料、乳性飲料、豆乳飲料、蔬果風味水等。

【0026】當本發明之抑制血糖值上升之組成物為飲料時，較佳為茶系飲料、咖啡飲料、酒精飲料、無酒精啤酒風味飲料、碳酸飲料、機能性飲料、果實・蔬菜系飲料、乳性飲料、豆乳飲料或蔬果風味水。

當本發明之抑制血糖值上升之組成物為茶系飲料時，較佳為紅茶飲料或無糖茶飲料。無糖茶飲料可舉出綠茶飲料、烏龍茶飲料、麥茶飲料、糙米茶飲料、薏仁茶飲料、無糖紅茶飲料等。

當本發明之抑制血糖值上升之組成物為咖啡飲料時，較佳為容器裝咖啡或液態咖啡。

【0027】酒精飲料可舉出啤酒、啤酒系飲料、啤酒及啤酒系飲料以外的酒精飲料。

當本發明之抑制血糖值上升之組成物為啤酒系飲料時，較佳為發泡酒或類啤酒飲料。

當本發明之抑制血糖值上升之組成物為啤酒及啤酒系飲料以外的酒精飲料時，較佳為燒酒、氣泡酒、利口酒、

雞尾酒、烈酒、威士忌。

【0028】本說明書中所稱「無酒精啤酒風味飲料」，係指具有啤酒般的風味之碳酸飲料，一般為未發酵之無酒精類型者，其實質上不含酒精。於此，無酒精啤酒風味飲料並未排除含有無法檢測出之程度的極微量酒精的飲料。

【0029】當本發明之抑制血糖值上升之組成物為碳酸飲料時，較佳為可樂風味飲料、透明碳酸飲料、薑汁啤酒、果汁系碳酸飲料、含乳類碳酸飲料或無糖碳酸飲料。

當本發明之抑制血糖值上升之組成物為機能性飲料時，較佳為運動飲料、能量飲料、健康補給飲料或袋裝果凍飲料。

【0030】當本發明之抑制血糖值上升之組成物為果實・蔬菜系飲料時，較佳為100%果實飲料、含果實飲料、低含量果汁冷飲、含果粒果實飲料或果肉飲料。

當本發明之抑制血糖值上升之組成物為乳性飲料時，較佳為牛乳、優格飲品、乳酸菌飲料或含乳類冷飲。

當本發明之抑制血糖值上升之組成物為豆乳飲料時，較佳為豆乳或大豆飲料。

【0031】飲料的形態不特別限定，可作成容器裝飲料。容器裝飲料的容器不特別限定，可採用任何形態及材質的容器，例如可使用鋁罐、鋼罐等金屬製容器；寶特瓶等樹脂製容器；紙袋等紙容器；玻璃瓶等玻璃製容器；酒桶等木製容器等一般所使用的容器之任一種。對此類容器填充飲料並予以密封，可獲得容器裝飲料。

【0032】將本發明之抑制血糖值上升之組成物製成醫藥或準醫藥品時，例如可對異黃腐醇摻混藥理學上可容許之載體、視需求添加之添加劑等而製成各種劑形之醫藥或準醫藥品。此種載體、添加劑等只要是可使用於醫藥或準醫藥品之藥理學上可容許者即可，可舉出例如賦形劑、黏合劑、崩解劑、潤滑劑、抗氧化劑、著色劑等的1或2種以上。作為醫藥或準醫藥品的投予(攝取)形態，可舉出口服、經腸、經黏膜、注射等；基於更充分獲得本發明效果之觀點，較佳為口服投予形態。將抑制血糖值上升之組成物製成醫藥時，較佳作成口服用醫藥。用於口服投予之製劑的劑型可舉出液劑、錠劑、散劑、細粒劑、顆粒劑、糖衣錠、膠囊劑、懸浮液、乳劑、嚼錠劑等。用於非口服投予之製劑的劑型可舉出注射劑、吸入劑、輸液劑、栓劑、經皮吸收劑、鼻噴劑、眼藥水、乳膏劑、凝膠、洗劑等。醫藥亦可為非人類動物用醫藥。

【0033】將本發明之抑制血糖值上升之組成物製成飼料時，例如只要將異黃腐醇摻混於飼料中即可。飼料中亦包含飼料添加劑。飼料可舉出例如供牛、豬、雞、羊、馬等食用之家畜用飼料；供兔子、大鼠、小鼠等食用之小動物用飼料；供犬、貓、小鳥等食用之寵物食品等。

【0034】本發明之抑制血糖值上升之組成物中的異黃腐醇的含量不特別限定，可依據其形態等來設定。異黃腐醇的含量，例如在抑制血糖值上升之組成物中較佳為0.0001重量%以上，更佳為0.001重量%以上；又，較佳為

90重量%以下。於一形態中，異黃腐醇的含量，在抑制血糖值上升之組成物中較佳為0.0001～90重量%，更佳為0.001～90重量%。於一形態中，將本發明之抑制血糖值上升之組成物製成飲食品、醫藥、準醫藥品、飼料等時，異黃腐醇的含量係以取上述範圍為佳。

抑制血糖值上升之組成物所含之異黃腐醇可藉由例如高效液相層析儀(HPLC)或LC-MS/MS來定量。

【0035】本發明之抑制血糖值上升之組成物能以配合其形態的適當方法來攝取或投予。基於充分獲得本發明效果之觀點，本發明之抑制血糖值上升之組成物較佳為口服攝取(口服投予)。

【0036】本發明之抑制血糖值上升之組成物的攝取量(亦可稱投予量)不特別限定，只要是如可獲得抑制血糖值上升之效果的量(有效量)即可，只要依據投予形態、投予方法、對象的體重等適宜設定即可。於一形態中，以人類(成人)為對象使其口服攝取或對其投予時，抑制血糖值上升之組成物的攝取量，以異黃腐醇計，每日按體重60kg較佳為1～200mg，更佳為5～60mg。較佳將上述量分作1日1次以上，例如1日1次～數次(例如2～3次)來使其攝取。攝取本發明之抑制血糖值上升之組成物的時間點不特別限定，只要以1日1次以上，於任意之時間點攝取即可。於一形態中，本發明之抑制血糖值上升之組成物可為使成人按體重每60kg，每日攝取上述量的異黃腐醇用之口服用組成物。

【0037】異黃腐醇可藉由持續地攝取(投予)而提高抑制血糖值上升之效果。從而，於較佳形態中，本發明之抑制血糖值上升之組成物係需持續攝取者。於本發明一實施形態中，抑制血糖值上升之組成物較佳持續攝取2週以上，更佳持續攝取3週以上。

【0038】攝取本發明之抑制血糖值上升之組成物的對象(亦可稱為投予對象)不特別限定。較佳為人類或非人類哺乳動物，更佳為人類。

就攝取本發明之抑制血糖值上升之組成物的對象，較佳為需要或希望抑制血糖值上升之對象，更佳為需要或希望抑制飯後血糖值上升之對象。攝取本發明之抑制血糖值上升之組成物的對象非限定於糖尿病患者或糖尿病高危險群。本發明之抑制血糖值上升之組成物可例如針對血糖值於空腹時為126mg/dL以上、或口服葡萄糖耐性試驗(OGTT)2小時值為200mg/dL以上之高血糖症的人，以治療目的使用本發明之抑制血糖值上升之組成物。又，亦可針對例如OGTT2小時值為140～199mg/dL的人(前兆式)，為了預防糖尿病的惡化而使用本發明之抑制血糖值上升之組成物。本發明之抑制血糖值上升之組成物，為了預防或改善高血糖狀態，亦可針對健康者使用。

本發明之抑制血糖值上升之組成物係包含含於天然物或飲食品的高安全性成分作為有效成分。此外，本發明之抑制血糖值上升之組成物藉由持續地攝取，可發揮抑制血糖值上升之效果。又，本發明之抑制血糖值上升之組成物

其攝取之時間點不限定於飯前或進食中，可於任意之時間點攝取。因此，本發明之抑制血糖值上升之組成物係有用於作為藉由使例如上述糖尿病患者、糖尿病高危險群、前兆式糖尿病患者、注意飯後高血糖狀態的人、健康者等日常攝取，可抑制血糖值上升，而使用於糖尿病的預防或改善用之健康食品、機能性標示食品等。

【0039】本發明之抑制血糖值上升之組成物上亦可附加有根據血糖值上升抑制作用之機能的標示。

本發明之抑制血糖值上升之組成物上亦可附加有例如「抑制飯後血糖值的上升」、「穩定飯後血糖值的上升」、「降低血糖值」、「供注意血糖值者」、「供注意飯後血糖值者」及「改善血糖值容易上升之體質」的1或2種以上之標示。

本發明一實施形態中，本發明之抑制血糖值上升之組成物較佳為附加有上述機能之標示的飲食品。又，上述標示亦可為用以獲得上述機能之意旨的標示。

【0040】使對象攝取或對其投予異黃腐醇的抑制血糖值上升之方法亦包含於本發明中。

抑制血糖值上升之方法較佳為飯後抑制血糖值上升之方法。

本發明亦包含攝取或投予異黃腐醇之預防或改善飯後高血糖所引起之狀態或疾病的方法。異黃腐醇可使用於藉由抑制飯後血糖值上升，而預防或改善飯後高血糖所引起的狀態或疾病。

上述方法可為治療性方法或非治療性方法。「非治療性」係指不包含醫療行為，亦即人類之手術、治療或診斷之概念。

【0041】在上述抑制血糖值上升之方法及預防或改善飯後高血糖所引起之狀態或疾病的方法中，基於獲得抑制血糖值上升之效果之觀點，係以持續使對象攝取或對其投予異黃腐醇為佳。上述方法中的對象較佳為人類或非人類哺乳動物，更佳為人類。

【0042】本發明亦包含以下用途。

一種異黃腐醇的用途，其係用以抑制血糖值上升。

上述使用較佳為用以抑制飯後血糖值的上升之用途。

本發明亦包含一種異黃腐醇的用途，其係用以預防或改善飯後高血糖所引起的狀態或疾病。

上述的用途較佳為對人類或非人類哺乳動物，更佳為對人類的用途。用途可為治療性用途或非治療性用途。

就上述用途，基於獲得抑制血糖值上升之效果之觀點，係以持續使對象攝取或對其投予異黃腐醇為佳。

【0043】就上述方法及用途，在持續使對象攝取或對其投予異黃腐醇時，較佳持續攝取或投予2週以上，更佳持續攝取或投予3週以上。攝取或投予異黃腐醇的時間點不特別限定。只要以1日1次以上，例如1日1次～數次(例如2～3次)對對象投予或使其攝取異黃腐醇即可。較佳為口服投予或攝取異黃腐醇。

【0044】就上述方法及用途，只要對對象投予或使其

攝取可獲得抑制血糖值上升之效果的量(亦可稱為有效量)之異黃腐醇即可。異黃腐醇的較佳攝取量或投予對象等係與上述本發明之抑制血糖值上升之組成物的情形相同。異黃腐醇可直接投予或攝取，亦能以包含異黃腐醇之組成物來投予或攝取。例如，可投予或攝取上述本發明之抑制血糖值上升之組成物。

此外，異黃腐醇可使用於用以抑制血糖值上升之飲品、醫藥、準醫藥品、飼料等的製造。於一形態中，本發明亦包含一種異黃腐醇的用途，其係用以製造抑制血糖值上升之組成物。

[實施例]

【0045】以下示出更具體地說明本發明之實施例。此外，本發明非僅限定於此等實施例。

【0046】一系列動物實驗係遵守動物愛護管理法暨其他相關法令，經過公司內動物實驗委員會的審查並基於由機關長官所認可的計畫來實施。

【0047】

<調製例1>

黃腐醇及異黃腐醇的調製

由啤酒花萃取物(Asama Chemical股份有限公司製)，依以下方法分離出異黃腐醇及黃腐醇並加以純化。亦即，藉由順相管柱層析、逆相管柱層析、分取HPLC純化，以啤酒花萃取物為原料分別純化出異黃腐醇及黃腐醇，並藉

由 HPLC 分析確認純度為 95% 以上。此外，在 HPLC 分析中，管柱係使用 Develosil C30-UG-5(野村化學股份有限公司)，檢測器的紫外線吸收測定波長係採 280nm(異黃腐醇)及 350nm(黃腐醇)。

將所得異黃腐醇及黃腐醇分別作為標準品(皆為純度 95% 以上)，使用於以下實驗。

【 0048 】

<參考例 1>

異黃腐醇之單次攝取所產生之血糖值上升抑制作用的評定

依以下程序探討單次攝取異黃腐醇對攝取葡萄糖後之血糖值上升所造成的影響。

【 0049 】

(群構成)

將本試驗中的群構成(群名稱、被測物質、被測物質的投予量)示於表 1。黃腐醇及異黃腐醇係使用調製例 1 中所得之標準品(純度 95% 以上)。表中的「投予量」為體重每 1kg 之被測物質的投予量(mg)。被測物質的投予係使用混有被測物質與溶劑的投予液。溶劑係使用 0.5 重量%羧甲基纖維素鈉(CMC)水溶液。另外，投予液量係取 10mL/kg。葡萄糖的攝取係使用 50 重量%葡萄糖水溶液。

【 0050 】

[表 1]

群NO.	群名	被測物質	投予量 (mg/kg)
1	控制組	無	0
2	黃腐醇 (XN) 30mg/kg	黃腐醇	30
3	黃腐醇 (XN) 60mg/kg	黃腐醇	60
4	異黃腐醇 (IXN) 30mg/kg	異黃腐醇	30
5	異黃腐醇 (IXN) 60mg/kg	異黃腐醇	60

【 0051】

(馴養及分群)

購入小鼠 (C57BL/6J，公，7週大，日本CREA股份有限公司)並進行檢疫及馴養1週後，從一般狀態觀察中未看出異常的動物中，以6小時斷食時血糖值為基準來選擇動物。選出之動物係依照根據馴養期間結束時的體重之分層隨機分派，分成表1所示群構成中的各群(按每1群n=9)。

【 0052】

(糖耐性試驗)

分群後，對各群如表1所表記地口服投予被測物質，自此30分鐘後以按每體重1kg為1g的方式使其口服攝取葡萄糖，並隨時間經過自尾靜脈抽血。抽血後迅速用Glutest Neo Sensor(三和化學研究所股份有限公司製)測定血糖值。

【 0053】

(統計解析)

統計處理係使用 Microsoft Office Excel 2003來實施。顯著性差異檢定係於 Control群與各群之間進行 Dunnett多重比較檢定，顯著水準係採 5%。

【 0054】

(結果)

圖 1 示出表示各群之攝取葡萄糖後之血糖值的變動的圖表。圖 1 之圖表係以攝取葡萄糖後(攝取葡萄糖時：0分鐘)之各時點之各群的血糖值的平均值 $\pm$ 標準誤差(n=9)表示。圖 1 中的 XN 為黃腐醇、IXN 為異黃腐醇。圖 1 中，○為 Control 群、□為黃腐醇 30mg/kg 群、■為黃腐醇 60mg/kg 群、△為異黃腐醇 30mg/kg 群、▲為異黃腐醇 60mg/kg 群。

與 Control 群相比較，在任何時點均未看出單次攝取黃腐醇或單次攝取異黃腐醇所產生的顯著的血糖值上升抑制作用。

【 0055】

<實施例 1>

持續攝取異黃腐醇所產生之血糖值上升抑制作用的評定

採用高脂肪食品攝取模型小鼠依以下程序探討持續攝取異黃腐醇對攝取葡萄糖後之血糖值上升所造成的影響。

【 0056】

(群構成)

將本試驗中的群構成(群名、基礎飼料、被測物質、

被測物質的投予量)示於表2。此外，表中，普通食品係使用「控制組飼料」(D12450J)，60kcal%高脂肪食品則是使用「超高脂肪飼料」(D12492)(以上為Research Diets公司製)。黃腐醇及異黃腐醇係使用調製例1中所得之標準品(純度95%以上)。表中的「投予量」為體重每1kg每日之被測物質的投予量(mg)。被測物質的投予係與參考例1相同，使用混有被測物質與溶劑(0.5重量%CMC水溶液)的投予液。另外，投予液量係取10mL/kg，以被測物質投予日的最新體重為基準算出投予量及液量。葡萄糖的攝取係使用50重量%葡萄糖水溶液。

【 0057 】

[表 2]

群NO.	群名	基礎飼料	被測物質	投予量 (mg/kg/day)
1	普通食品	普通食品	無	0
2	高脂肪食品	60kcal% 高脂肪食品	無	0
3	黃腐醇 (XN) 30mg/kg	60kcal% 高脂肪食品	黃腐醇	30
4	黃腐醇 (XN) 60mg/kg	60kcal% 高脂肪食品	黃腐醇	60
5	異黃腐醇 (IXN) 30mg/kg	60kcal% 高脂肪食品	異黃腐醇	30
6	異黃腐醇 (IXN) 60mg/kg	60kcal% 高脂肪食品	異黃腐醇	60

【 0058 】

(馴養及分群)

購入小鼠(C57BL/6J，公，7週大，日本CREA股份有

限公司)並進行檢疫及馴養1週後，從一般狀態觀察中未看出異常的動物中，以體重變化為基準來選擇動物。選出之動物係依照根據馴養期間結束時的體重之分層隨機分派，分成表2所示群構成中的各群(按每1群 $n=8$)，在可自由攝取既定的基礎飼料及水的狀況下進行飼養。被測物質係以1日1次進行口服投予3週。

【0059】

(糖耐性試驗)

在被測物質投予最終日斷食6小時後，以按每體重1kg為1g的方式使其口服攝取葡萄糖，並隨時間經過自尾靜脈抽血。抽血後迅速用Glutest Neo Sensor(三和化學研究所股份有限公司製)測定血糖值。

【0060】

(統計解析)

統計處理係使用Microsoft Office Excel 2003來實施。顯著性差異檢定係在普通食品群與高脂肪食品群之間以Student之t檢定進行(顯著水準1%($p<0.01$))，並於高脂肪食品群及除普通食品以外的各群之間進行Dunnett多重比較檢定(顯著水準5%($p<0.05$))。

【0061】

(結果)

圖2示出表示各群之攝取葡萄糖後之血糖值的變動的圖表(#： $p<0.05$ vs.高脂肪食品群)。圖2之圖表係以攝取葡萄糖後(攝取葡萄糖時：0分鐘)之各時點之各群的血糖

值的平均值 $\pm$ 標準誤差($n=8$)表示。圖2中，○為普通食品群、●為高脂肪食品群、□為黃腐醇30mg/kg群、■為黃腐醇60mg/kg群、△為異黃腐醇30mg/kg群、▲為異黃腐醇60mg/kg群。

圖2中雖未示出，而就高脂肪食品群與普通食品群之血糖值的比較，在任何時點皆可看出顯著差異($p<0.01$)。又，圖3示出表示各群之血中葡萄糖濃度的時間曲線下面積(AUC)的圖表(++： $p<0.01$ vs. 普通食品群)。圖3所示結果為從攝取葡萄糖(0分鐘)至120分鐘後之血中葡萄糖濃度之時間曲線下面積(AUC)的平均值 $\pm$ 標準誤差($n=8$)。圖2及圖3中的XN為黃腐醇、IXN為異黃腐醇。

【0062】就黃腐醇30mg/kg群及60mg/kg群，與高脂肪食品群相比皆未看出顯著的血糖值上升抑制作用($p<0.05$)。

另一方面，就異黃腐醇30mg/kg群，與高脂肪食品群相比可看出血糖值上升抑制傾向($p<0.10$)，且就異黃腐醇60mg/kg群可看出顯著的血糖值上升抑制作用。由以上顯示，異黃腐醇係具有血糖值上升抑制作用，且其作用與黃腐醇相比較強。

[產業上可利用性]

【0063】本發明係有用於飲食品領域、醫藥領域等。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種抑制血糖值上升之組成物，其係以異黃腐醇作為有效成分。

【第2項】

如請求項1之抑制血糖值上升之組成物，其係用以抑制飯後血糖值的上升。

【第3項】

如請求項1或2之抑制血糖值上升之組成物，其係需持續攝取者。

【第4項】

如請求項1～3中任一項之抑制血糖值上升之組成物，其係用以預防或改善飯後高血糖所引起的狀態或疾病。

【第5項】

如請求項1～4中任一項之抑制血糖值上升之組成物，其為飲食品。

【第6項】

如請求項1～5中任一項之抑制血糖值上升之組成物，其為飲料。

【第7項】

如請求項6之抑制血糖值上升之組成物，其中前述飲料為茶系飲料、咖啡飲料、酒精飲料、無酒精啤酒風味飲料、碳酸飲料、機能性飲料、果實・蔬菜系飲料、乳性飲料、豆乳飲料或蔬果風味水。

【第8項】

如請求項1～7中任一項之抑制血糖值上升之組成物，其係附加有「抑制飯後血糖值的上升」、「穩定飯後血糖值的上升」、「降低血糖值」、「供注意血糖值者」、「供注意飯後血糖值者」及「改善血糖值容易上升之體質」的1或2種以上之標示。

【第9項】

一種抑制血糖值上升之方法，其係使對象攝取或對其投予異黃腐醇。

【第10項】

如請求項9之抑制血糖值上升之方法，其係持續使對象攝取或對其投予異黃腐醇。

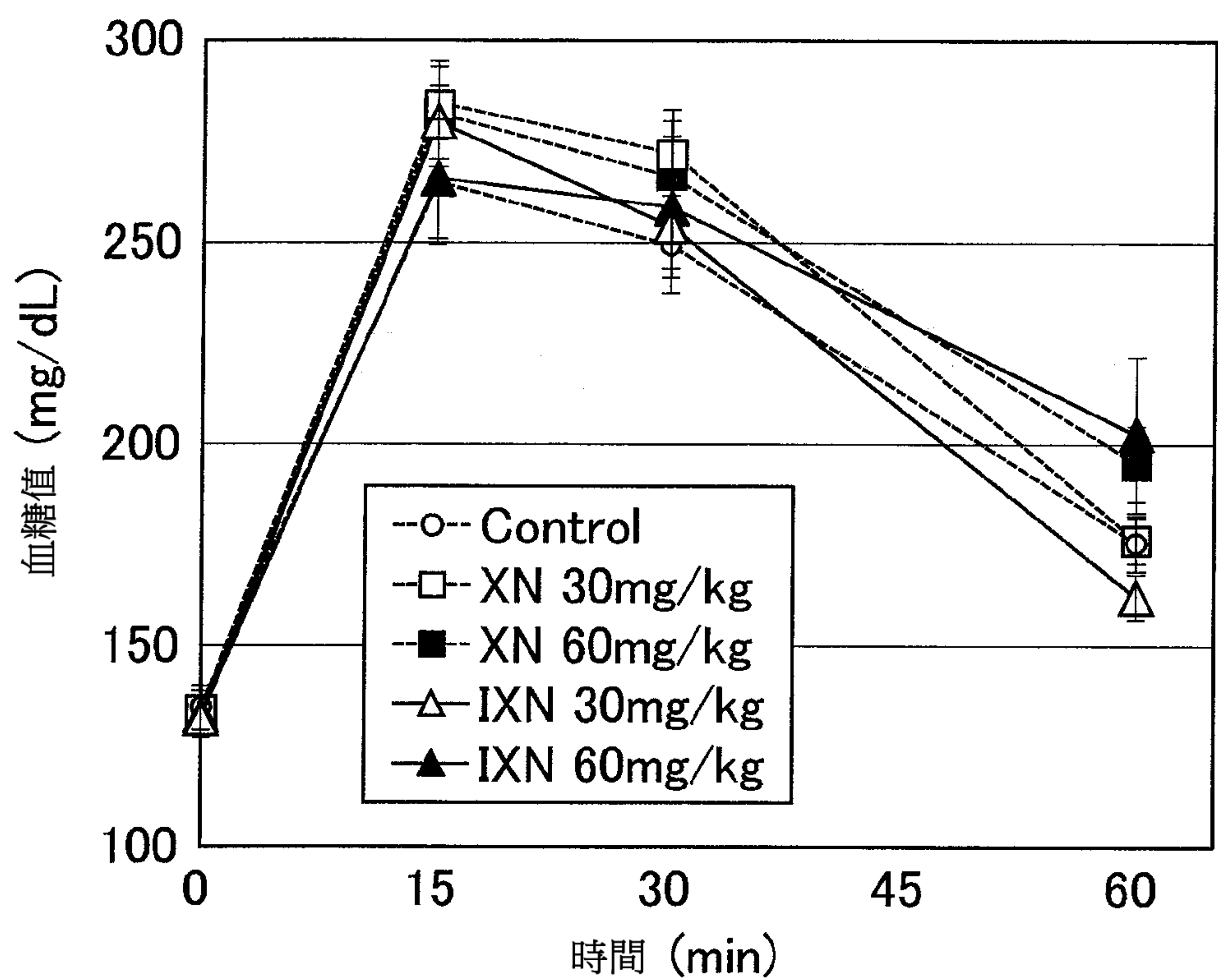
【第11項】

一種異黃腐醇的用途，其係用以抑制血糖值上升。

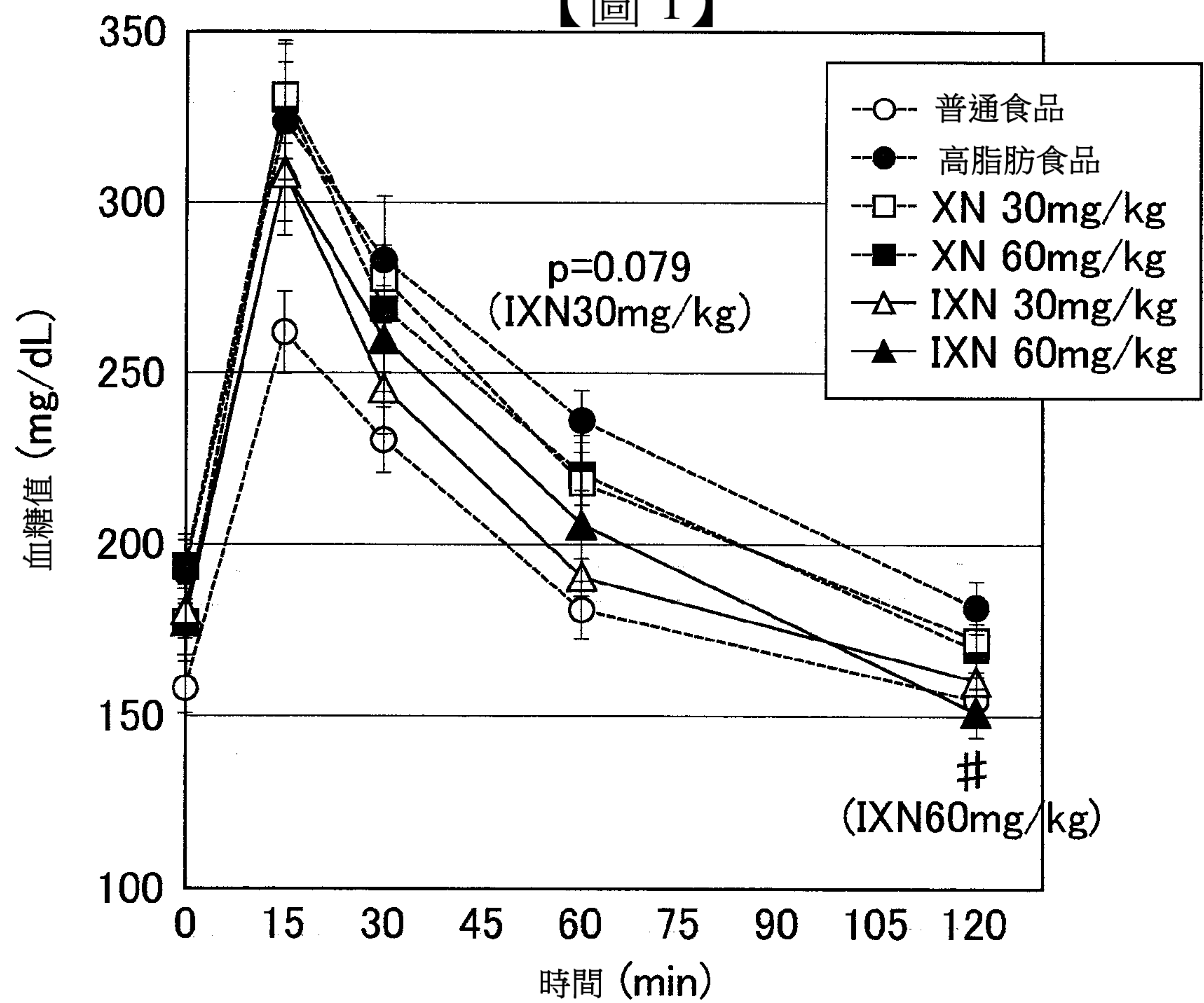
【第12項】

如請求項11之用途，其係持續使對象攝取或對其投予異黃腐醇。

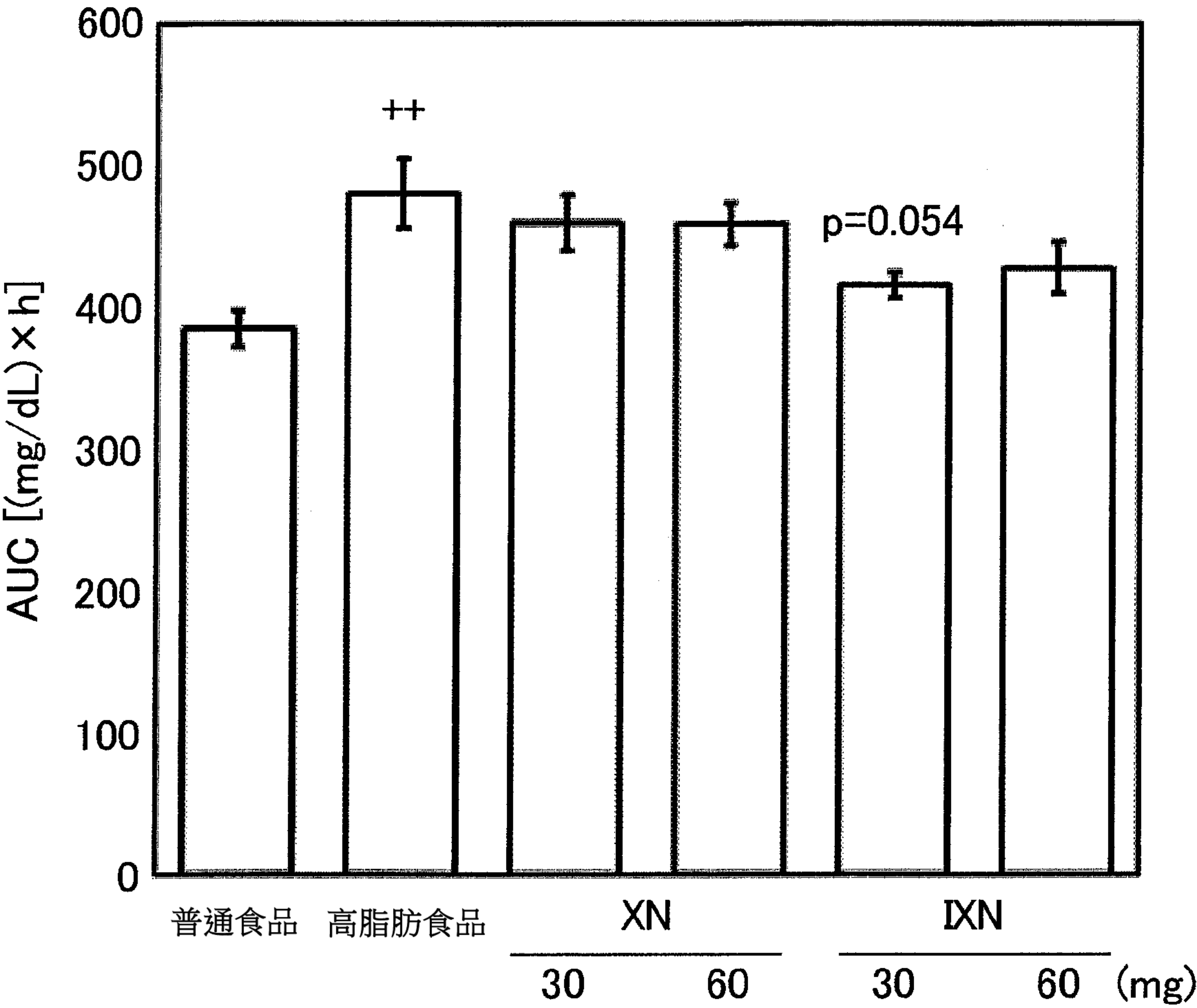
【發明圖式】



【圖 1】



【圖 2】



【圖 3】