202506164

(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 202506164 A

(43)公開日： 中華民國 114 (2025) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：113114764 (22)申請日： 中華民國 113 (2024) 年 04 月 19 日

(51)Int. Cl.： *A61K36/899 (2006.01)* *A61K36/889 (2006.01)*
A61K36/15 (2006.01) *A61P1/00 (2006.01)*
A23L33/10 (2016.01)

(30)優先權：2023/04/20 日本 2023-069368

(71)申請人：日商第三國際股份有限公司 (日本) NO.3INTERNATIONAL CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：金谷智之 KANETANI, TOMOYUKI (JP) ；藤野武彦 FUJINO, TAKEHIKO (JP) ；
馬渡志郎 MAWATARI, SHIRO (JP) ；庭瀨紗明 NIWASE, SHAMIM (JP)

(74)代理人：陳翠華

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：12 項 圖式數：23 共 45 頁

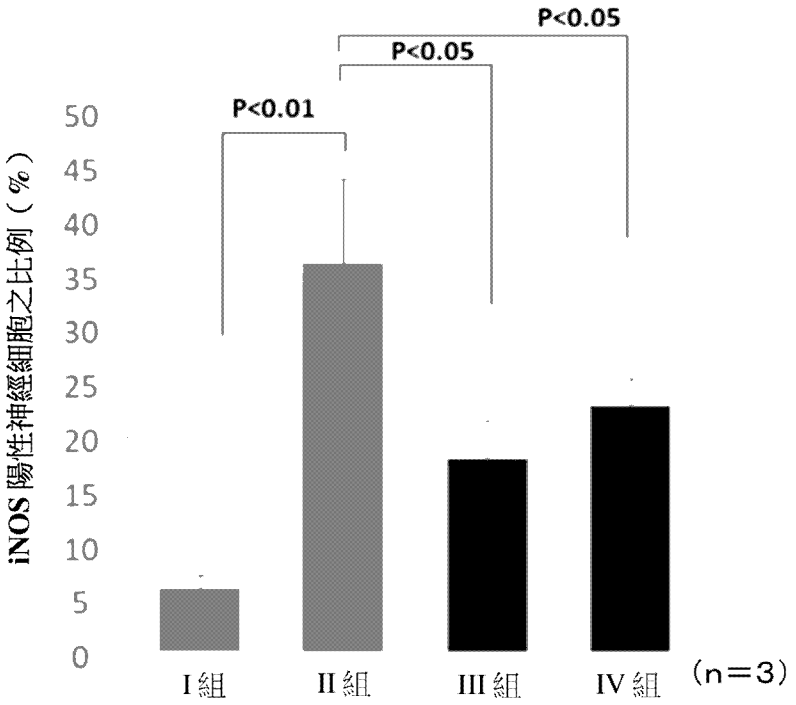
(54)名稱

用於改善神經炎症之組成物、用於改善腦功能之組成物、用於改善脂質代謝之組成物、用於調整腸內菌叢構成比率之組成物及植物炭之用途

(57)摘要

用於改善神經炎症之組成物，其係包含植物炭。

指定代表圖：


P<0.05
P<0.05
P<0.01
iNOS 陽性神經細胞之比例（%）
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
I組
II組
III組
IV組
(n=3)

【第10圖】

【發明摘要】

【中文發明名稱】用於改善神經炎症之組成物、用於改善腦功能之組成物、用於改善脂質代謝之組成物、用於調整腸內菌叢構成比率之組成物及植物炭之用途

【中文】

用於改善神經炎症之組成物，其係包含植物炭。

【指定代表圖】第10圖

【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】用於改善神經炎症之組成物、用於改善腦功能之組成物、用於改善脂質代謝之組成物、用於調整腸內菌叢構成比率之組成物及植物炭之用途

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種神經炎症改善用組成物、腦功能改善用組成物、脂質代謝改善用組成物、腸內菌叢構成比率調整用組成物及植物炭之用途。

【先前技術】

【0002】 糖尿病為一種持續在高血糖狀態之疾病。糖尿病大致分成由用於攝入血糖之胰島素之缺乏或不足所致之第 1 型糖尿病、與由胰島素抵抗性所致之第 2 型糖尿病。在日本，90%～95%之糖尿病患者為第 2 型糖尿病。第 2 型糖尿病除了遺傳性因素以外，亦與飲食過量或運動不足等生活習慣有關。

【0003】 第 2 型糖尿病能夠藉由改變生活習慣或使用藥物來改善或防止惡化。然而，若病情發展，則會引發糖尿病視網膜病變、糖尿病腎病變及糖尿病神經病變等併發症，且在一些情況下，可能需要進行人工透析或截肢等。

【0004】 糖尿病與腸內菌叢之關係逐漸明瞭。例如，非專利文獻 1 係報導於第 1 型糖尿病患者及第 2 型糖尿病患者之腸內菌叢中，厚壁菌門（Firmicutes）之細菌減少，擬桿菌門（Bacteroidetes）之細菌減少。非專

利文獻 2 係報導於第 2 型糖尿病患者之腸內菌叢中，變形菌門（Proteobacteria）之細菌減少。非專利文獻 3 係報導於第 1 型糖尿病患者之腸內菌叢中，疣微菌門（Verrucomicrobia）及放線菌門（Actinobacteria）之細菌減少。

【0005】 近年來，已知活性炭對肥胖及第 2 型糖尿病之效果（非專利文獻 4）。專利文獻 1 係揭露一種用於改善肥胖之功能性食品，其係含有竹炭或備長炭等炭組成物。專利文獻 1 記載藉由攝取該功能性食品，而將腸內菌叢保持在健全之組成。

[現有技術文獻]

[專利文獻]

【0006】 [專利文獻 1]日本第 2019-208461 號專利公開本

[非專利文獻]

【0007】 [非專利文獻 1] Zaky,A.（紮基 A.）等人，The Role of the Gut Microbiome in Diabetes and Obesity-Related Kidney Disease.（腸道微生物群於糖尿病與肥胖相關性腎病中之作用），Int.J.Mol.Sci.（國際分子科學期刊），2021 年，22，9641

[非專利文獻 2] Ahmad,A.（阿哈默德 A.）等人，Analysis of gut microbiota of obese individuals with type 2 diabetes and healthy individuals.（患有第 2 型糖尿病之肥胖者與健康者之腸道微生物群之分析），PLoS ONE，2019 年，14(12)：e0226372

[非專利文獻 3] Murri,M.（穆利 M.）等人，Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children:a case-control

study.（患有第 1 型糖尿病之兒童與健康兒童之腸道微生物群之不同：一項病例對照研究），BMC Med.（BMC 醫學」，2013 年，11：46

[非專利文獻 4] Zhang,X.（張 X.）等人，Acidic Activated Charcoal Prevents Obesity and Insulin Resistance in High-Fat Diet-Fed Mice.（酸性活性炭預防高脂飲食餵養小鼠之肥胖與胰島素抵抗），Front.Nutr.（營養學前沿），2022 年，9：852767

【發明內容】

[發明所欲解決之課題]

【0008】 木炭、竹炭等炭因具有高吸附性，而自以前起便被用於經口有毒物質的淨化、腎衰竭之治療等。炭於生物體內之功能及作用機制（包括其對糖尿病之作用機制）尚不清楚。

【0009】 本發明係鑒於上述實際情況而成，其目的在於基於植物炭之新功能，提供一種用於改善神經炎症之組成物、用於改善腦功能之組成物、用於改善脂質代謝之組成物及用於調整腸內菌叢構成比率之組成物。並且提供一種使用植物炭於製造用於改善神經炎症之組成物等的用途。

[解決課題之手段]

【0010】 本發明之第 1 態樣所涉及之用於改善神經炎症之組成物係包含植物炭。

【0011】 本發明之第 2 態樣所涉及之用於改善腦功能之組成物係包含植物炭。

【0012】 本發明之第 3 態樣所涉及之用於改善脂質代謝之組成物係包含植物炭。

【0013】 本發明之第 4 態樣所涉及之用於調整腸內菌叢構成比率之組成物係包含植物炭，且係用於增加腸內菌叢中之厚壁菌門／擬桿菌門之比。

【0014】 本發明之第 5 態樣所涉及之用於調整腸內菌叢構成比率之組成物係包含植物炭，且係用於增加腸內菌叢中之變形菌門之比例。

【0015】 本發明之第 6 態樣所涉及之用於調整腸內菌叢構成比率之組成物係包含植物炭，且係用於增加腸內菌叢中之放線菌門之比例。

【0016】 本發明之第 7 態樣所涉及之用途為使用植物炭於製造用於改善神經炎症之組成物的用途。

【0017】 本發明之第 8 態樣所涉及之用途為使用植物炭於製造用於改善腦功能之組成物的用途。

【0018】 本發明之第 9 態樣所涉及之用途為使用植物炭於製造用於改善脂質代謝之組成物的用途。

【0019】 本發明之第 10 態樣所涉及之用途為使用植物炭於製造用於調整腸內菌叢構成比率之組成物的用途，其中該用於調整腸內菌叢構成比率之組成物係用於增加腸內菌叢中厚壁菌門／擬桿菌門之比。

【0020】 本發明之第 11 態樣所涉及之用途為使用植物炭於製造用於調整腸內菌叢構成比率之組成物的用途，其中該用於調整腸內菌叢構成比率之組成物係用於增加腸內菌叢中變形菌門之比例。

【0021】 本發明之第 12 態樣所涉及之用途為使用植物炭於製造用於調整腸內菌叢構成比率之組成物的用途，其中該用於調整腸內菌叢構成比率之組成物係用於增加腸內菌叢中放線菌門之比例。

[發明之效果]

【0022】 根據本發明，可基於植物炭之新功能提供一種用於改善神經炎症之組成物、用於改善腦功能之組成物、用於改善脂質代謝之組成物及用於調整腸內菌叢構成比率之組成物。

【圖式簡單說明】

【0023】

第 1 圖係表示實施例 2 所涉及之大鼠腸內菌叢中厚壁菌門細菌數量與擬桿菌門細菌數量之比的圖。

第 2A 圖係表示實施例 2 所涉及之正常對照組（I 組）及糖尿病模型對照組（II 組）中大鼠腸內菌叢中疣微菌門細菌之比例的圖。

第 2B 圖係表示實施例 2 所涉及之糖尿病模型對照組、低溫處理竹炭投予組（III 組）及高溫處理竹炭投予組（IV 組）中大鼠腸內菌叢中疣微菌門細菌之比例的圖。

第 3 圖係表示實施例 2 所涉及之大鼠腸內菌叢中變形菌門細菌之比例的圖。

第 4 圖係表示實施例 2 所涉及之大鼠腸內菌叢中放線菌門細菌之比例的圖。

第 5 圖係表示實施例 3 所涉及之大鼠肝組織影像的圖。

第 6 圖係表示實施例 3 所涉及之大鼠以油紅染色之肝組織面積的圖。

第 7A 圖係表示實施例 4 所涉及之大鼠血漿之 IL-1β 濃度的圖。

第 7B 圖係表示實施例 4 所涉及之大鼠脾臟組織之 IL-1β 濃度的圖。

第 7C 圖係表示實施例 4 所涉及之大鼠腸內組織之 IL-1β 濃度的圖。

第 7D 圖係表示實施例 4 所涉及之大鼠肝組織之 IL-1β 濃度的圖。

第 8 圖係表示實施例 4 所涉及之大鼠經免疫染色之腸上皮細胞的圖。

第 9 圖係表示自第 8 圖獲得之誘導型一氧化氮合成酶（iNOS）之相對螢光強度的圖。

第 10 圖係表示實施例 4 所涉及之大鼠海馬體組織中 iNOS 陽性之神經細胞比例的圖。

第 11 圖係表示實施例 5 所涉及之大鼠經免疫染色之腸上皮影像的圖。

第 12 圖係表示自第 11 圖獲得之脂聯素之相對螢光強度的圖。

第 13 圖係表示實施例 5 所涉及之對腦源性神經營養因子（BDNF）及脂聯素進行免疫染色之大鼠海馬體影像的圖。

第 14A 圖係表示自第 13 圖獲得之 BDNF 相對螢光強度的圖。

第 14B 圖係表示自第 13 圖獲得之脂聯素相對螢光強度的圖。

第 15A 圖係表示實施例 5 所涉及之大鼠血漿中脂聯素濃度的圖。

第 15B 圖係表示實施例 5 所涉及之大鼠肝組織中脂聯素之量的圖。

第 16 圖係表示實施例 5 所涉及之對 Iba-1 及膠質纖維酸性蛋白（Glial fibrillary acidic protein，GFAP）進行免疫染色之大鼠海馬體影像的圖。

第 17A 圖係表示自第 16 圖獲得之 GFAP 陽性之星狀細胞比例的圖。

第 17B 圖係表示自第 16 圖獲得之 Iba-1 陽性之微膠細胞比例的圖。

第 18A 圖係表示實施例 6 所涉及之大鼠中總膽固醇（T-CHO）之血中濃度的圖。

第 18B 圖係表示實施例 6 所涉及之大鼠中 LDL-膽固醇（LDL-C）之血中濃度的圖。

第 18C 圖係表示實施例 6 所涉及之大鼠中之中性脂肪（TG）之血中濃度的圖。

第 19A 圖係表示實施例 6 所涉及之大鼠中丙胺酸轉胺酶（ALT）之血中濃度的圖。

第 19B 圖係表示實施例 6 所涉及之大鼠中硫酸吲哚酚之血中濃度的圖。

第 20 圖係表示實施例 7 所涉及之含椰子炭之樣本離心分離前後之管的圖。

第 21 圖係表示實施例 7 所涉及之含松炭之樣本離心分離前後之管的圖。

第 22 圖係表示實施例 8 所涉及之用於內毒素定量之吸光度的圖。

第 23 圖係表示實施例 9 所涉及之低溫處理竹炭、高溫處理竹炭、松炭及椰子炭之電子顯微鏡影像的圖。

【實施方式】

【0024】 以下，參照圖式對本發明所涉及之實施態樣進行說明。於各圖式中，對相同或同等之部分標註相同之符號。再者，本發明並不以下述實施態樣及圖式為限。再者，於下述實施態樣中，「具有」、「包含」或「含有」等表述亦包含「由…組成」或「由…構成」這一含義。

【0025】（組成物）

本實施態樣所涉及之組成物包含植物炭。植物炭可透過習知方法獲得。植物之種類並無特別限制，且可使用任意種類之任意部位。植物可為剛採集之植物、亦可為採集後經過數天之植物。例如，植物炭除了可列舉為竹

炭、松炭、備長炭、梅炭、梅種炭、白樺炭、楓炭等之外，亦可列舉為由椰子殼製造之椰子炭等活性炭。

【0026】 較佳地，植物炭為竹炭。竹子之種類並無限制，且可使用任何屬於禾本科、竹亞科之植物。不僅可使用一種竹子，亦可使用多種竹子。竹子之實例包括剛竹(Phyllostachys bambusoides)、孟宗竹(Phyllostachys heterocycla f.pubescence)、黑竹(Phyllostachys nigra)、布袋竹(Phyllostachys aurea)、龜甲竹(Phyllostachys heterocycla f.heterocycla)、蓬萊竹(Bambusa multiplex)、業平竹(Semiarundinaria fastuosa)、根曲竹(Sasa kurilensis)、唐竹(Sinobambusa tootsik)、四方竹(Chimonobambusa quadrangularis)、寒竹(Chimonobambusa marmorea)、矢竹(Pseudosasa japonica)、川竹(Pleioblastus simonii)等。

【0027】 植物炭之製造方法係使用竹子作為植物之實例來進行說明。竹炭係藉由對竹子進行加熱處理而獲得。於加熱處理中，例如將竹子維持於200℃至2000℃、250℃至1500℃、300℃至1300℃、400℃至1200℃。加熱處理之溫度較佳為 500℃。加熱處理可於空氣環境下進行，亦可供給氬氣等在空氣相對少之環境下進行，亦可於真空下進行。尤其在真空下以如乾蒸般之狀態對竹子進行加熱為較佳的。加熱處理之時間可適宜設定，為60分鐘至120分鐘、70分鐘至110分鐘、80分鐘至100分鐘或85分鐘至95分鐘。藉由加熱處理所獲得之竹炭係使用習知方法冷卻至室溫。若在真空下進行加熱處理，則可在真空下進行冷卻。

【0028】 可於加熱處理前對竹子進行分割、裁切或粉碎成易於進行加熱處理之大小，亦可於加熱處理後將竹子進行分割、裁切或粉碎。

【0029】 本實施態樣所涉及之組成物係透過習知方法製造並包含植物炭。該組成物係例如包含 0.1 重量%至 99 重量%、1 重量%至 50 重量%、較佳為 1 重量%至 20 重量%之植物炭作為有效成分。

【0030】 如下述實施例所示，該組成物所含有作為有效成分之竹炭至少具有改善神經炎症、改善腦功能、改善脂質代謝及調整腸內菌叢構成比率的作用。更詳細而言，關於改善神經炎症的作用，竹炭係抑制大腦（特別是海馬體）中神經細胞的炎症。進而，竹炭係抑制海馬體中之神經炎症，即微膠細胞及星狀細胞之異常活性。關於改善腦功能的作用，竹炭係增加海馬體中腦源性神經營養因子(Brain-Derived Neurotrophic Factor，BDNF）的表現。BDNF 為神經細胞新生因子及記憶增強因子。

【0031】 關於改善脂質代謝的作用，竹炭係顯著減少肝臟之脂肪含量。進而，竹炭降低血中之總膽固醇、中性脂肪、LDL-膽固醇。關於調整腸內菌叢構成比率的作用，竹炭係增加腸內菌叢中之厚壁菌門／擬桿菌門之比、變形菌門之比例及放線菌門之比例。另外，如下述實施例所示，竹炭係抑制發炎細胞激素，因此具有抗發炎作用。再者，厚壁菌門／擬桿菌門之比係指屬於厚壁菌門之細菌數量：屬於擬桿菌門之細菌數量。另外，變形菌門之比例及放線菌門之比例分別係指屬於變形菌門之細菌數量相對於構成腸內菌叢之細菌數量的比例、以及屬於放線菌門之細菌數量相對於構成腸內菌叢之細菌數量的比例。

【0032】 另外，如下述實施例所示，松炭及椰子炭係吸附酚紅及內毒素。因此，並不限於竹炭，由其他植物製造之植物炭具有上述竹炭之各種作用。

【0033】 根據上述植物炭之各種作用，本實施態樣所涉及之組成物可於各種用途中使用。該組成物例如可用作用於改善神經炎症之組成物、用於改善腦功能之組成物、用於改善脂質代謝之組成物、用於調整腸內菌叢構成比率之組成物及用於抗發炎之組成物。

【0034】 本實施態樣所涉及之組成物例如可為補充品、食品組成物、飲食品、功能性食品、食品添加劑等口服組成物及醫藥組成物。補充品之形態並無特別限制，可為片劑、散劑、顆粒劑、膠囊劑、糖衣錠、膜劑、錠劑、咀嚼劑、溶液、乳液、懸浮液等任意形態。補充品可包含一般作為補充品之任何成分。

【0035】 「功能性食品」係指出於維持健康之目的而攝取之食品或飲料，包含作為保健功能食品之特定保健用食品、功能性標識食品、營養功能食品、健康食品、營養補充食品等。作為功能性食品，較佳為作為保健功能食品之特定保健用食品或營養功能食品。再者，於製成功能性食品之情況下，可於口服組成物中添加食品中所使用之各種添加劑，具體而言可添加著色劑、保藏劑、增黏穩定劑、抗氧化劑、漂白劑、防菌防黴劑、酸味料、甜味料、調味料、乳化劑、強化劑、製造用劑、香料等。

【0036】 功能性食品可為食品、亦可為飲料，並無特別限制，只要能口服即可。作為功能性食品之態樣，例如可列舉飲料、點心、穀類加工品、煉製品、乳製品、調味料等。作為飲料，可例示營養飲料、清涼飲料、紅茶、綠茶等。作為點心，可例示糖果、餅乾、糖錠、口香糖、果凍等。作為穀類加工品，可例示麵、麵包、米飯、比司吉等。作為煉製品，可列舉香腸、火腿、魚糕等。作為乳製品，可列舉奶油、優格等。

【0037】該口服組成物亦可作為食品添加劑而添加於食品中。於該情況下，為了易於添加至食品中，該食品添加劑可為膏劑、凝膠狀劑、散劑、液劑、懸浮劑、乳劑、顆粒劑等。該口服組成物亦可含有水、維生素類、礦物質類、有機酸、有機鹼、果汁、香料、功能性成分、食品添加劑等。該口服組成物可藉由習知方法製造。

【0038】該口服組成物可以 1 日攝取量達到上述攝取量之方式分開收容於一或多個容器中，於該情況下，較佳為於一個容器中收容 1 日量之該口服組成物。

【0039】該口服組成物係以如下態樣提供：在含有植物炭且使用於上述用途的方面，可作為製品而與其他製品區分。例如，於該口服組成物所涉製品之包裝、說明書及宣傳物中之至少一者標識出具有上述各種作用的主旨。

【0040】於將本實施態樣所涉及之組成物作為醫藥組成物之情況下，醫藥組成物並無特別限定，例如為液劑、片劑、顆粒劑、細粒劑、粉劑、藥片、膠囊劑等。該醫藥組成物可為注射劑、口服劑、直腸栓劑、陰道栓劑、經鼻吸收劑、經皮吸收劑、經肺吸收劑、口腔內吸收劑等。較佳地，於該醫藥組成物中除了調配有植物炭之外，亦調配有藥理上可接受之載體。藥理上可接受之載體為各種有機載體物質或無機載體物質。藥理上可接受之載體例如係作為固體製劑中之賦形劑、潤滑劑、結合劑及崩解劑，或液狀製劑中之溶劑、溶解輔助劑、懸浮化劑、等張化劑、緩衝劑、無痛化劑等調配至該醫藥組成物中。另外，視需要，亦可使用防腐劑、抗氧化劑、著色劑及甜味劑等添加物。

【0041】賦形劑例如為乳糖、白糖、D-甘露醇、澱粉、結晶纖維素、輕質無水矽酸等。潤滑劑例如為硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石、膠體二氧化矽等。結合劑例如為結晶纖維素、白糖、D-甘露醇、糊精、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯啶酮等。崩解劑例如為澱粉、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉等。

【0042】溶劑例如為注射用水、醇、丙二醇、聚乙烯二醇等。溶解輔助劑例如為聚乙二醇、丙二醇、D-甘露醇、苯甲酸苄酯、乙醇、三胺基甲烷、膽固醇、三乙醇胺、碳酸鈉、檸檬酸鈉等。懸浮化劑為界面活性劑、親水性高分子等，例如為硬脂基三乙醇胺、月桂基硫酸鈉、月桂基胺基丙酸、卵磷脂、氯化苄烷銨、氯化苯索寧、單硬脂酸甘油酯、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啶酮、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素等。

【0043】等張化劑例如為氯化鈉、甘油、D-甘露醇等。緩衝劑例如為磷酸鹽、乙酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸鹽之緩衝液等。無痛化劑例如為苄醇等。防腐劑例如為對羥基苯甲酸酯類、氯丁醇、苄醇、苯乙醇、脫氫乙酸、山梨酸等。抗氧化劑例如為亞硫酸鹽、抗壞血酸等。

【0044】本實施態樣所涉及之組成物的投予個體為人及非人動物。作為動物，較佳為哺乳類，更具體而言，可列舉狗、貓、牛、豬、馬、羊、鹿等。

【0045】本實施態樣所涉及之醫藥組成物的投予量係根據投予個體之性別、年齡、體重、症狀等而適宜決定。該醫藥組成物係以植物炭達到治療上之有效量的方式投予。所謂有效量，係指獲得所欲結果需要之植物

炭之量，係指實現治療或處置狀態發展之延遲、阻礙、預防、逆轉或治癒所需之量。該醫藥組成物可 1 天 1 次或分成 1 次以上來投予。該醫藥組成物可按照每天、隔天、1 週 1 次、隔週及 1 月 1 次等各種投予頻率給藥。

【0046】 本實施態樣所涉及之組成物可投予至具有神經變性疾病、伴有神經炎症之疾病、伴有腦功能下降之疾病、伴有脂質代謝異常之疾病、伴有腸內菌叢構成比率異常之疾病及發炎性疾病之個體，亦可由該個體攝取。較佳地，該個體係具有糖尿病、尤其是第 2 型糖尿病之個體。

【0047】 於另一實施態樣中，提供一種使用植物炭於製造用於改善神經炎症之組成物、用於改善腦功能之組成物或用於改善脂質代謝之組成物的用途。於又一實施態樣中，提供一種使用植物炭於製造用於調整腸內菌叢構成比率之組成物的用途，前述用於調整腸內菌叢構成比率之組成物係用於增加腸內菌叢中厚壁菌門／擬桿菌門之比；一種使用植物炭於製造用於調整腸內菌叢構成比率之組成物的用途，前述用於調整腸內菌叢構成比率之組成物係用於增加腸內菌叢中變形菌門之比例；或一種使用植物炭於製造用於調整腸內菌叢構成比率之組成物的用途，前述用於調整腸內菌叢構成比率之組成物係用於增加腸內菌叢中放線菌門之比例。

【0048】 藉由以下實施例，進一步具體說明本發明，但本發明並不限於實施例。

[實施例]

【0049】 [實施例 1 竹炭之製造]

作為高溫處理竹炭，使用於 1200℃下經炭化之竹炭（完整竹炭，日本 AIM 公司製造）。以如下方式製造低溫處理竹炭。將採伐之竹子（毛竹）

切成 3 m 左右之長度，靜置約 2 週，去除水分。將脫除水分後之竹子切成 65 cm，使用真空窯於以下步驟 1 至步驟 5 之條件下進行炭化。

步驟 1 於真空下，以約 1 小時上升至 500℃。

步驟 2 維持 500℃，乾蒸竹子約 1 小時 30 分鐘。

步驟 3 於真空下，用氮氣氣體冷卻至 100℃以下，歷時約 2 小時。

步驟 4 於真空下，冷卻至溫度達到 60℃以下。

步驟 5 當窯內溫度下降至 59.9℃時，解除真空狀態，向窯內導入空氣。

【0050】 將自窯中取出之竹炭靜置至室溫後，將竹炭粉碎而獲得粒徑約 10 μm 之竹炭粉末，將該竹炭粉末作為低溫處理竹炭。

【0051】 [實施例 2 由攝取竹炭引起之腸內菌叢變化]

使用 24 隻 7 週齡雄性 ZDF 大鼠（品系名：ZDF-Lepr<fa>/CrlCrlj）（自 KBT 奧利恩塔魯公司購入）。該品系為展現出與成人之第 2 型糖尿病及其併發症相近症狀之模型。預飼養後，隨機分為以下 3 組。使用 Wistar（威斯塔）大鼠作為正常對照。

I 組 正常對照組（n=8）

II 組 糖尿病模型對照組（n=8）

III 組 糖尿病模型、低溫處理竹炭 30 mg/kg 投予組（n=8）

IV 組 糖尿病模型、高溫處理竹炭 30 mg/kg 投予組（n=8）

【0052】 將 I 組至 IV 組之大鼠預飼養 13 週至 20 週齡。於接下來 4 週內，對 III 組之大鼠每週投予 5 次實施例 1 中所製造之低溫處理竹炭，對 IV 組之大鼠每週投予 5 次實施例 1 中所製造之高溫處理竹炭。投予係藉由如下方式進行：分別以每天 30 mg/kg 之用量，使用餵食管口服投予調整成

每次 1 ml 以內之樣本。由於存在因飼養中之異常而排除之個體，故有效病例數變成 I 組為 n=8、II 組為 n=6、III 組為 n=8、IV 組為 n=6。

【0053】 對 I 組至 IV 組之大鼠腸內菌叢進行分析，對由攝取竹炭引起之腸內菌叢變化進行解析。委託科斯莫生物公司，藉由 16s RNA 序列解析來分析糞便的腸內菌叢。

【0054】（結果）第 1 圖係表示 I 組至 IV 組之大鼠腸內菌叢中厚壁菌門之細菌數量：擬桿菌門之細菌數量之比的圖。II 組中厚壁菌門之細菌數量：擬桿菌門之細菌數量之比相較於 I 組非偶然地較低。另外，相較於 II 組，III 組及 IV 組中該比非偶然地較高。根據該情況，顯示出藉由投予竹炭，該比於糖尿病模型之腸內菌叢中提升。另外，顯示出低溫處理竹炭比高溫處理竹炭更有效提升該比。

【0055】 第 2A 圖係表示 I 組及 II 組之大鼠腸內菌叢中疣微菌門之細菌比例的圖。顯示出 II 組中疣微菌門之細菌比例相較於 I 組大幅下降，於糖尿病模型中疣微菌門之細菌比例顯著減少。第 2B 圖係表示 II 組至 IV 組各自之大鼠腸內菌叢中疣微菌門之細菌比例的圖。相對於 II 組，III 組中疣微菌門之細菌比例有增加趨勢。

【0056】 第 3 圖係表示 I 組至 IV 組之大鼠腸內菌叢中變形菌門之細菌比例的圖。顯示出 II 組中變形菌門之細菌比例相較於 I 組增加。相較於 II 組，IV 組中變形菌門之細菌比例非偶然地增加。

【0057】 第 4 圖係表示 I 組至 IV 組之大鼠腸內菌叢中放線菌門之細菌比例的圖。顯示出 II 組中放線菌門之細菌比例相較於 I 組增加。相較於 II 組，IV 組中放線菌門之細菌比例非偶然地增加。根據以上結果，表示竹

炭係透過腸內菌叢發生變化而具有抗糖尿病作用。

【0058】按目區分對腸內菌叢之結構變化進行解析，乳桿菌目（Lactobacillales）之細菌因攝取低溫處理竹炭而增加。雙歧桿菌目（Bifidobacteriales）之細菌因攝取高溫處理竹炭而增加。已知雙歧桿菌目之細菌於糖尿病患者中減少，藉由選擇性地使其增加而顯示出抗糖尿病效果（Cani,P.D.（卡尼,P.D.）等人，Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia.（藉由與內毒素血症相關之機制由腸道微生物群中雙歧桿菌之選擇性增加改善由高脂飲食誘發之小鼠糖尿病），Diabetologia（糖尿病學），2007 年，50：2374-2383）。梭菌目（Clostridiales）之細菌藉由攝取低溫處理竹炭及高溫處理竹炭之任一者而減少。

【0059】伯克氏菌目（Burkholderiales）之細菌藉由攝取低溫處理竹炭而減少。腸桿菌目（Enterobacteriales）及丹毒絲菌目（Erysipelotrichales）之細菌藉由攝取低溫處理竹炭及高溫處理竹炭之任一者而增加。認為丹毒絲菌目之細菌減少為糖尿病之危險因子（Hu,Y.（胡,Y.）等人，Evaluation of different mucosal microbiota leads to gut microbiota-based prediction of type 1 diabetes in NOD mice.（對不同黏膜微生物群進行評估以基於腸道微生物群來預測 NOD 小鼠之第 1 型糖尿病），Sci.Rep.（科學報告），2018 年，8：15451），因此顯示出竹炭之有利效果。

【0060】[實施例 3 由攝取竹炭引起之肝臟之脂肪量變化]

於實施例 2 中投予期間結束後，將 I 至 IV 各組之大鼠分別以 3 隻為單位進行肝組織之油紅染色。另外，測定染色面積。

【0061】（結果）第 5 圖係顯示進行油紅染色後之 I 組至 IV 組之大

鼠肝組織之影像。第 6 圖係顯示肝組織每 10^6 μm^2 之經油紅染色的肝組織染色面積。如第 5 圖及第 6 圖所示，相較於 I 組，II 組之肝組織中染色面積更大，染色濃度亦更濃，因此顯示出脂肪之蓄積明顯多。III 組及 IV 組之肝組織中染色面積相較於 I 組非偶然地較少。根據該情況，表示藉由投予竹炭，可減少糖尿病模型肝組織中之脂肪。

【0062】 [實施例 4 由攝取竹炭引起之炎症標誌物之變化]

於實施例 2 中投予期間結束後，對 I 組至 IV 組之大鼠測定血漿、脾臟組織、腸內組織及肝組織中的介白素 1β（InterLeukin-1β，IL-1β）濃度（BMS630， Invitrogen（英傑）公司製造）。另外，藉由免疫染色對腸上皮細胞及海馬體組織之神經細胞（NeuN 陽性細胞）中 iNOS（誘導型一氧化氮合成酶，inducible Nitric Oxide Synthase）表現進行解析。認為發炎細胞激素會干預第 2 型糖尿病之胰島素抵抗性，IL-1β 及 iNOS 均為炎症標誌物。

【0063】 於組織之免疫染色時，利用切片機將凍結之組織製成 20 μm 厚之切片。利用 4%多聚甲醛將切片固定，於檸檬酸緩衝液中使其沸騰（微波，600 W，10 分鐘）並回收抗原。其後，使用以 TBST 緩衝液稀釋為 1：100 之抗體對切片進行染色（室溫下 1 晚）。以 TBST 緩衝液進行清洗後，使用與螢光結合之二次抗體（綠色為 FITC，紅色為 TRITC）對切片進行染色。使用 DAPI 對細胞核染色。以螢光顯微鏡（Zeiss Axioskop 2（蔡司愛喜斯科普））對經免疫染色之切片進行拍攝。使用抗 NOS2 抗體（PAI-036，Invitrogen 公司製造）進行 iNOS 檢測。

【0064】 （結果）第 7A 圖、第 7B 圖、第 7C 圖及第 7D 圖係分別表

示 I 組至 IV 組之大鼠血漿、脾臟組織、腸內組織及肝組織中之 IL-1β 濃度的圖。II 組之血漿及脾臟組織中 IL-1β 濃度相較於 I 組非偶然地較高，與第 2 型糖尿病患者中 IL-1β 表現增加這一見解一致。III 組及 IV 組之血漿、脾臟組織及腸內組織中 IL-1β 濃度相較於 II 組非偶然地較低。

【0065】 第 8 圖為 I 組至 IV 組之大鼠經免疫染色之腸上皮細胞的圖。於該免疫染色中，以螢光觀察 iNOS 表現。DAPI 為與 DNA 結合之螢光色素。第 9 圖係表示出將第 8 圖之 iNOS 螢光強度數值化、且將 I 組之螢光強度設為 1 時，各組的相對螢光強度（各組 n=5）。於 II 組中，看到 iNOS 顯著表現。於 III 組及 IV 組中，iNOS 表現量相較於 II 組非偶然地較低。

【0066】 第 10 圖係表示對 I 組至 IV 組大鼠海馬體組織之 NeuN 陽性神經細胞進行免疫染色而定量之 iNOS 陽性細胞比例的圖（各組 n=3）。於 II 組中，觀察到 iNOS 顯著表現。於 III 組及 IV 組中，iNOS 之表現量相較於 II 組非偶然地較低。

【0067】 根據該些結果，顯示出藉由投予竹炭，可於血漿、脾臟組織、腸內組織、腸上皮細胞及海馬體組織之神經細胞中減少炎症。表示竹炭之抗發炎作用與抗糖尿病作用相關。

【0068】 [實施例 5 由攝取竹炭引起之脂聯素、腦源性神經營養因子及腦神經炎症變化]

於實施例 2 中投予期間結束後，對 I 組至 IV 組之大鼠進行腸上皮細胞、腦海馬體組織、血漿及肝組織中脂聯素及 BDNF 之表現解析。脂聯素為由脂肪細胞所分泌之激素，且係提高胰島素抵抗性、抑制炎症之抗糖尿病激素。已知脂聯素於第 2 型糖尿病患者中為低值，可以說當血中脂聯素

之濃度高時罹患第 2 型糖尿病之風險低。此外，脂聯素亦有防止高血壓及動脈硬化等作用。已知於神經滋養因子中，BDNF 尤其於糖尿病患者中下降，表示因其血管保護功能下降而加劇糖尿病視網膜病變等併發症。使用抗脂聯素抗體（MA1-054，Invitrogen 公司製造）進行脂聯素檢測。使用抗 BDNF 抗體（ANT-006，alomone labs（愛樂蒙實驗室）製造）進行 BDNF 檢測。使用抗 Iba-1 抗體（富士軟片和光純藥公司製造，019-19741）進行 Iba-1 檢測。使用抗 GFAP 抗體（Sigma-Aldrich（西格瑪奧德里奇）公司製造，c9205）進行 GFAP 檢測。

【0069】（結果）第 11 圖係表示 I 組至 IV 組大鼠之經免疫染色之腸上皮的影像。第 12 圖係表示將第 11 圖之螢光強度數值化且將 I 組之螢光強度設為 1 時，各組大鼠之相對螢光強度（各組 n=5）。相較於 I 組，II 組中脂聯素之表現量非偶然地較少，與糖尿病脂聯素表現減少這一見解一致。另外，相較於 II 組，III 組及 IV 組中脂聯素之表現量非偶然地較高，表示投予竹炭使糖尿病模型之腸中脂聯素的表現量增加。

【0070】第 13 圖係表示 I 組至 IV 組大鼠對 BDNF 及脂聯素進行免疫染色的海馬體影像。第 14A 圖及第 14B 圖係分別表示將第 13 圖之 BDNF 及脂聯素之螢光強度數值化且將 I 組之螢光強度設為 1 時，各組大鼠之相對螢光強度（各組 n=5）。相較於 I 組，II 組之海馬體中 BDNF 及脂聯素表現量亦非偶然地較少。另外，相較於 II 組，III 組及 IV 組中 BDNF 及脂聯素之表現量非偶然地較高，表示出投予竹炭使糖尿病模型之海馬體中 BDNF 及脂聯素的表現量增加。

【0071】第 15A 圖及第 15B 圖係分別表示血漿中脂聯素濃度及肝組

織中脂聯素的量。亦與海馬體同樣地，血漿及肝組織中相較於 I 組非偶然地下降之血漿中脂聯素濃度及肝組織中脂聯素的量，於 III 組及 IV 組中非偶然地增加。已知低分子脂聯素通過血腦屏障（Schon,M.（舍恩,M.）等人，Effects of running on adiponectin, insulin and cytokines in cerebrospinal fluid in healthy young individuals.（跑步對健康年輕個體之腦脊髓液中脂聯素、胰島素及細胞因子之影響），Sci.Rep.（科學報告），2019 年，9：1959），表示由竹炭引起之腸內脂聯素之增加會使腦內的脂聯素增加。

【0072】 第 16 圖係表示 I 組至 IV 組大鼠對 Iba-1 及 GFAP 進行免疫染色的海馬體影像。GFAP 為中間絲蛋白質之一，係於星狀膠質細胞（星狀細胞）中特異性地表現之標誌物。第 17A 圖及第 17B 圖係分別表示第 16 圖中之 GFAP 陽性星狀細胞及 Iba-1 陽性微膠細胞的比例。相較於 I 組，確認到 II 組之海馬體中的神經炎症（即，星狀細胞及微膠細胞之比例大）有異常活性。另一方面，相較於 II 組，III 組及 IV 組中神經炎症之異常活性非偶然地得到抑制。

【0073】 該些結果顯示藉由脂聯素之表現增加而有可能抑制海馬體之炎症。進而，海馬體 BDNF（記憶增強、神經細胞新生因子）表現增加，因此表示攝取竹炭對提高包括阿茲海默症之神經退化性疾病患者之記憶力有效。

【0074】 [實施例 6 血液生化指標之變化]

於自實施例 2 中投予期間結束後，對 I 組至 IV 組大鼠採集血液，委託東方酵母工業公司測定血液生化指標。

【0075】 （結果）第 18A 圖、第 18B 圖及第 18C 圖係分別表示各組

大鼠之 T-CHO、LDL-C 及 TG 的血中濃度。相較於 II 組，III 組及 IV 組中 T-CHO 於統計上非偶然地下降。相較於 II 組，III 組中 LDL-C 及 TG 非偶然地下降。

【0076】 第 19A 圖及第 19B 圖係分別表示各組大鼠之 ALT 及硫酸吲哚酚的血中濃度。相較於 II 組，IV 組中作為脂肪肝標誌物之 ALT 係於統計上非偶然地下降。相較於 II 組，III 組中作為尿毒症物質之硫酸吲哚酚係非偶然地下降。表示攝取竹炭使血中之 T-CHO、TG、LDL-C 及 ALT 下降，此結果係伴隨糖尿病之脂質代謝異常與脂肪肝顯著改善。其機制可能為藉由攝取竹炭而增加脂聯素、減輕全身性炎症。

【0077】 [實施例 7 酚紅去除試驗]

對松炭及椰子炭對培養基中酚紅的去除效果進行評價。松炭係將乾燥後之赤松原木炭化並粉碎而成之粒子（粒度：平均 300 目以下，伊那赤松妙炭（商標）粉末，炭普拉斯萊博公司製造）。椰子炭係將乾燥後之椰子殼炭化並於活化、殺菌後進行粉碎而成之粒子（粒度：平均 300 目以下，功能性椰子殼活性炭粉末，炭普拉斯萊博公司製造）。

【0078】 於管中，將一定量之松炭或椰子探與包含 0.03 重量%酚紅之 DMEM 培養基混合，該管係於 4℃下旋轉 36 小時。繼而，將樣本以 10000 rpm 離心分離 10 分鐘。

【0079】 （結果）第 20 圖係顯示於離心分離前後之混合有椰子炭樣本的管。於 0.5%之濃度時椰子炭有效地去除酚紅。第 21 圖係顯示於離心分離前後之混合有松炭樣本的管。於 2%之濃度時松炭有效地去除酚紅。

【0080】 [實施例 8 內毒素去除試驗]

使用 Pierce Chromogenic Endotoxin Quant Kit（皮爾斯顯色內毒素定量試劑盒）（A39552，Thermo Scientific（賽默科學）公司製造）對實施例 1 中使用之高溫處理竹炭與低溫處理竹炭、以及實施例 7 中使用之松炭及椰子炭對內毒素的去除效果進行評價。於無毒素之水中以 0.5 U/ml 之濃度溶解內毒素。於內毒素溶液中混合 0.5%或 2%（重量/體積）之活性炭。混合後，使裝有樣本之管於 4℃下旋轉 36 小時。繼而，將樣本以 10000 rpm 離心分離 10 分鐘。對於所獲得之上清液，依照試劑盒之說明書，以 ELISA 平板分析儀使用 405 nm 濾光鏡測定色素定量吸光度，對內毒素之濃度進行定量化。

【0081】（結果）第 22 圖係表示吸光度。相較於低溫處理竹炭，高溫處理竹炭的內毒素去除效果更優異。即便於 0.5%之濃度時，椰子炭亦顯示出強的內毒素去除效果。相較於竹炭，松炭顯示出更高的內毒素去除效果。

【0082】[實施例 9 電子顯微鏡觀察]

以電子顯微鏡觀察高溫處理竹炭、低溫處理竹炭、松炭及椰子炭。

【0083】（結果）第 23 圖係表示電子顯微鏡影像。於椰子炭中觀察到很多小粒子，相較於其他炭，該等小粒子孔較多。松炭相較於其他炭呈薄層狀。因此，表示松炭之表面積更多（尤其是相較於竹炭）。顯示相較於椰子炭，高溫處理竹炭及低溫處理竹炭較大、孔少。

【0084】上述實施態樣係用於說明本發明，而非限制本發明之範圍。即，本發明之範圍並非由實施態樣所示而係由申請專利範圍來顯示。而且，於申請專利範圍及與其同等意義之發明範圍內所實施的各種修改係視為在

本發明之範圍內。

[產業上之可利用性]

【0085】本發明係有效用於製造口服組成物、醫藥組成物等。

【符號說明】無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種用於改善神經炎症的組成物，其係包含植物炭。

【請求項2】 一種用於改善腦功能的組成物，其係包含植物炭。

【請求項3】 一種用於改善脂質代謝的組成物，其係包含植物炭。

【請求項4】 一種用於調整腸內菌叢構成比率的組成物，其係包含植物炭，以及其係用於增加腸內菌叢中厚壁菌門（Firmicutes）／擬桿菌門（Bacteroidetes）之比。

【請求項5】 一種用於調整腸內菌叢構成比率的組成物，其係包含植物炭，以及其係用於增加腸內菌叢中變形菌門（Proteobacteria）之比例。

【請求項6】 一種用於調整腸內菌叢構成比率的組成物，其係包含植物炭，以及其係用於增加腸內菌叢中放線菌門（Actinobacteria）之比例。

【請求項7】 一種使用植物炭於製造用於改善神經炎症之組成物的用途。

【請求項8】 一種使用植物炭於製造用於改善腦功能之組成物的用途。

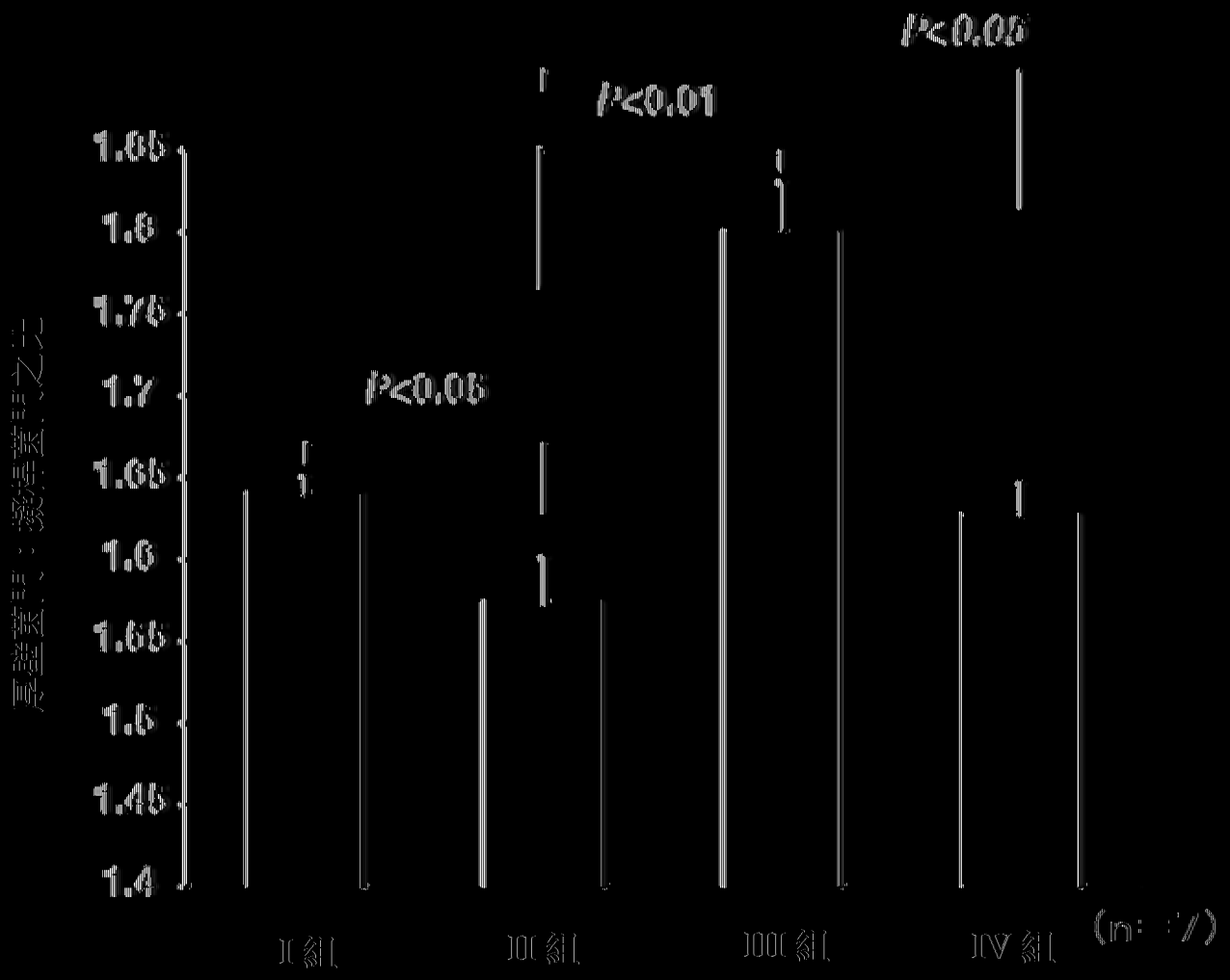
【請求項9】 一種使用植物炭於製造用於改善脂質代謝之組成物的用途。

【請求項10】 一種使用植物炭於製造用於調整腸內菌叢構成比率之組成物的用途，其中該用於調整腸內菌叢構成比率之組成物係增加腸內菌叢中厚壁菌門／擬桿菌門之比。

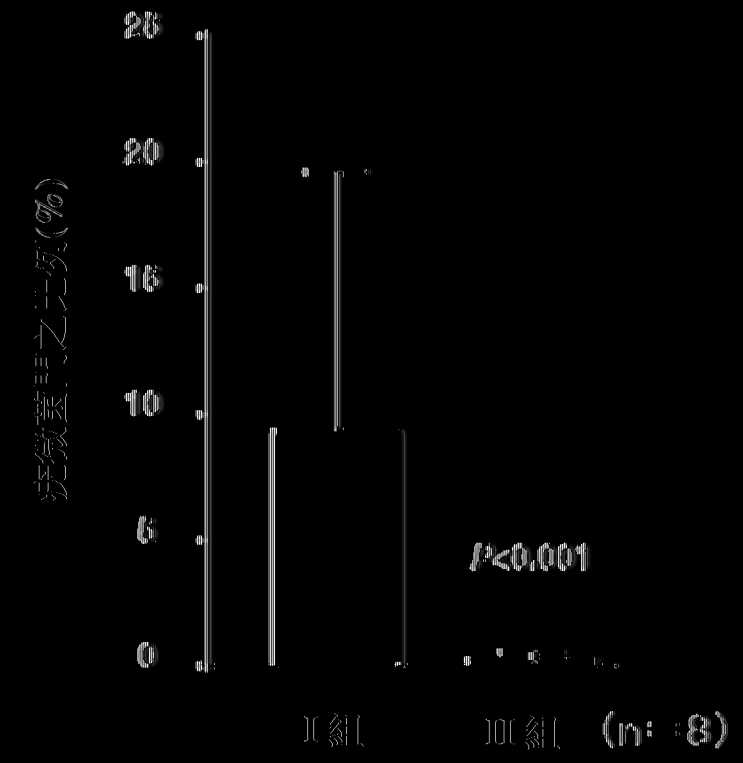
【請求項11】一種使用植物炭於製造用於調整腸內菌叢構成比率之組成物的用途，其中該用於調整腸內菌叢構成比率之組成物係增加腸內菌叢中變形菌門之比例。

【請求項12】一種使用植物炭於製造用於調整腸內菌叢構成比率之組成物的用途，其中該用於調整腸內菌叢構成比率之組成物係增加腸內菌叢中放線菌門之比例。

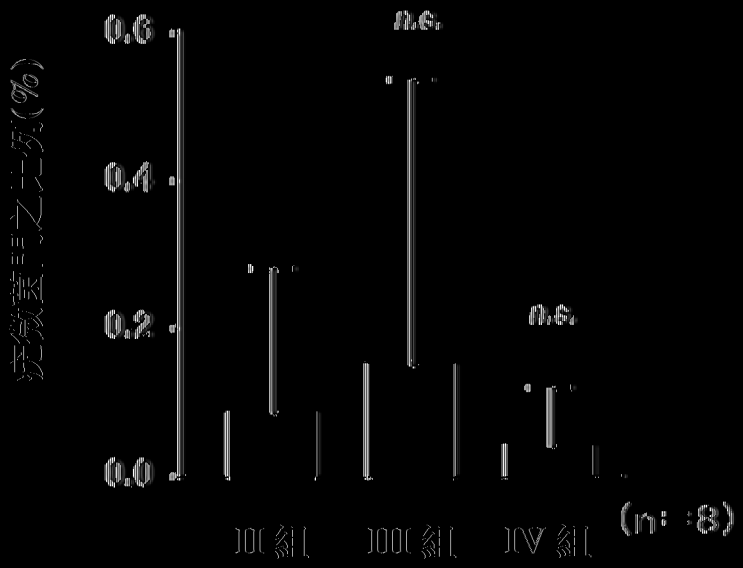
【發明圖式】


P<0.05
P<0.01
P<0.05
1.85
1.8
1.75
1.7
1.65
1.6
1.55
1.5
1.45
1.4
I組
II組
III組
IV組
(n=7)

【第1圖】



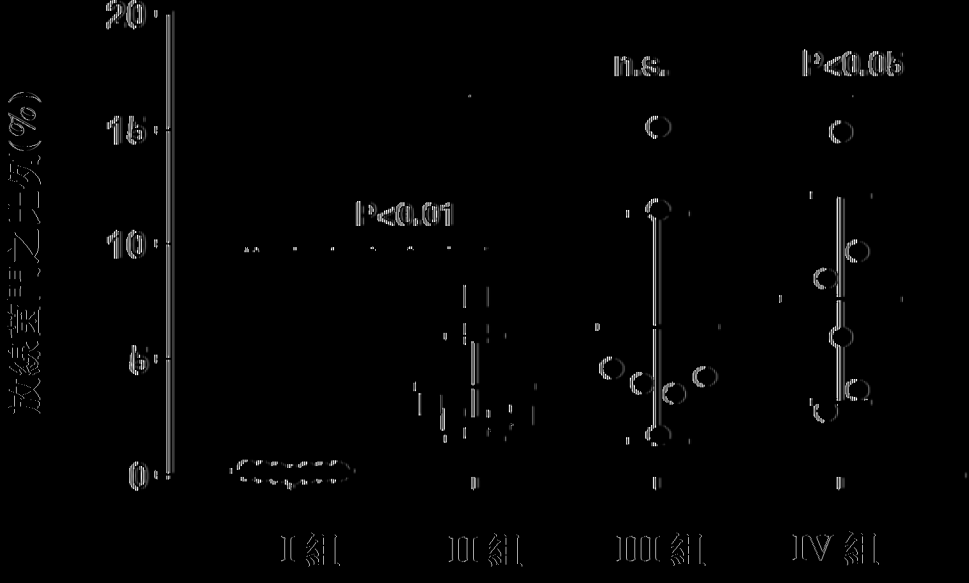
（第2A圖）



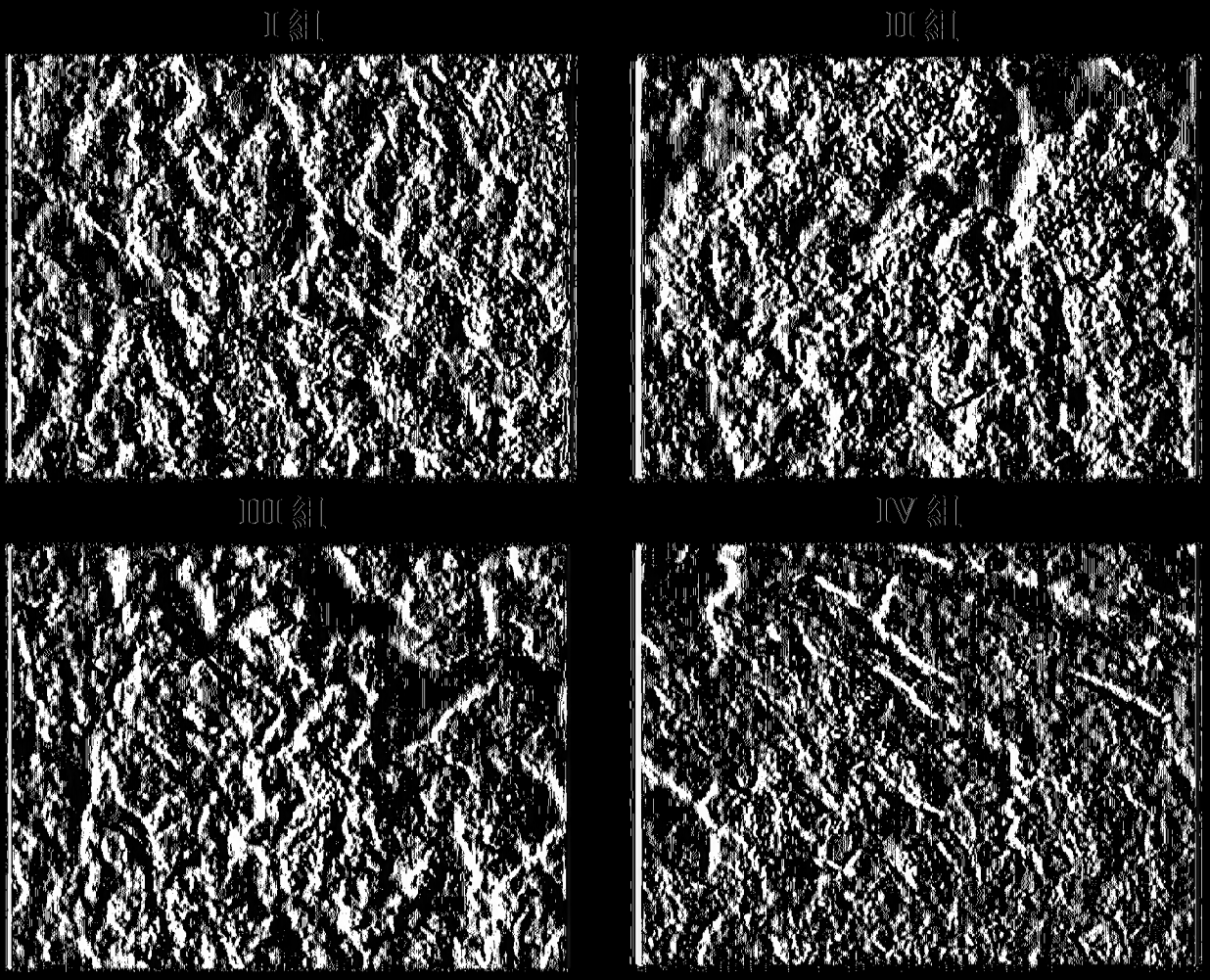
（第2B圖）


40
30
20
10
0
P<0.001
n.s.
P<0.05
I組
II組
III組
IV組

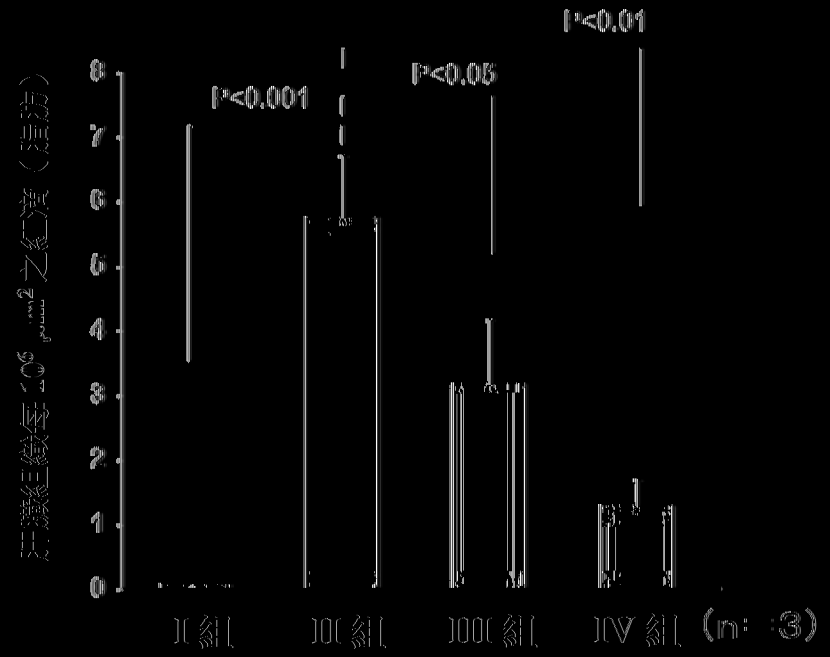
（第3圖）


20
15
10
5
0
P<0.01
n.s.
P<0.05
I組
II組
III組
IV組

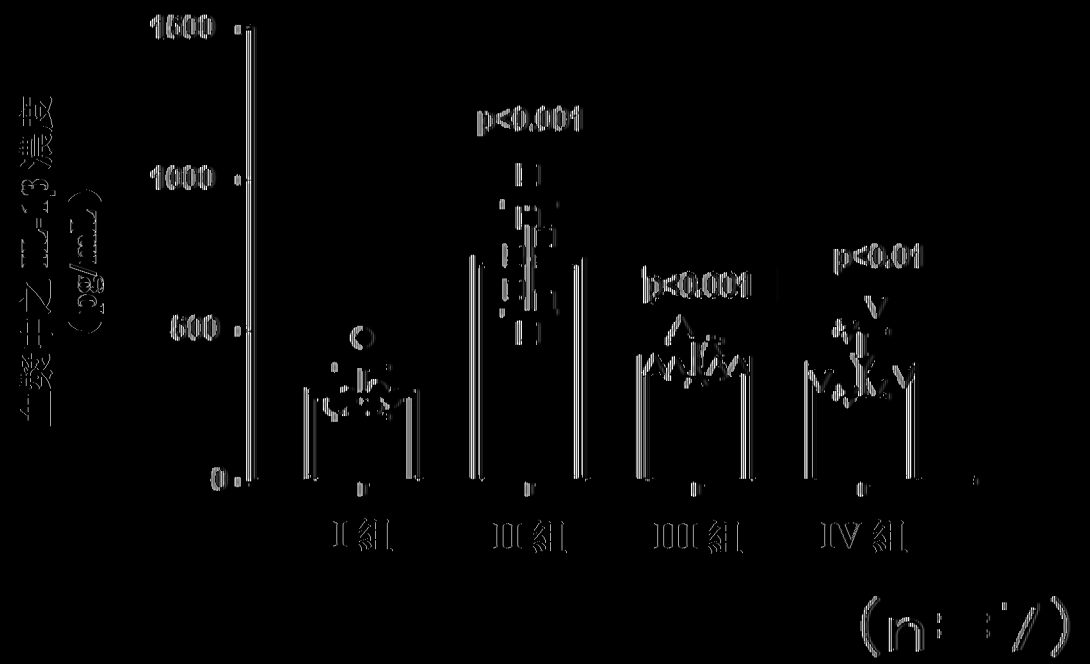
（第4圖）



（第5圖）

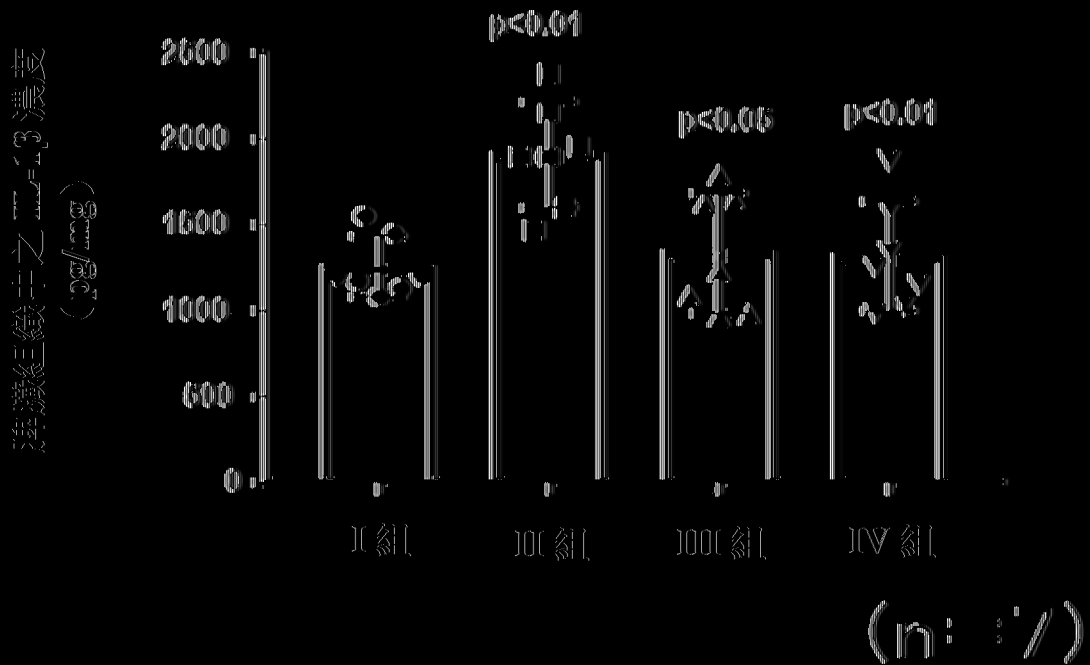


（第6圖）


1600
1000
600
0
p<0.001
p<0.001
p<0.01
I組
II組
III組
IV組

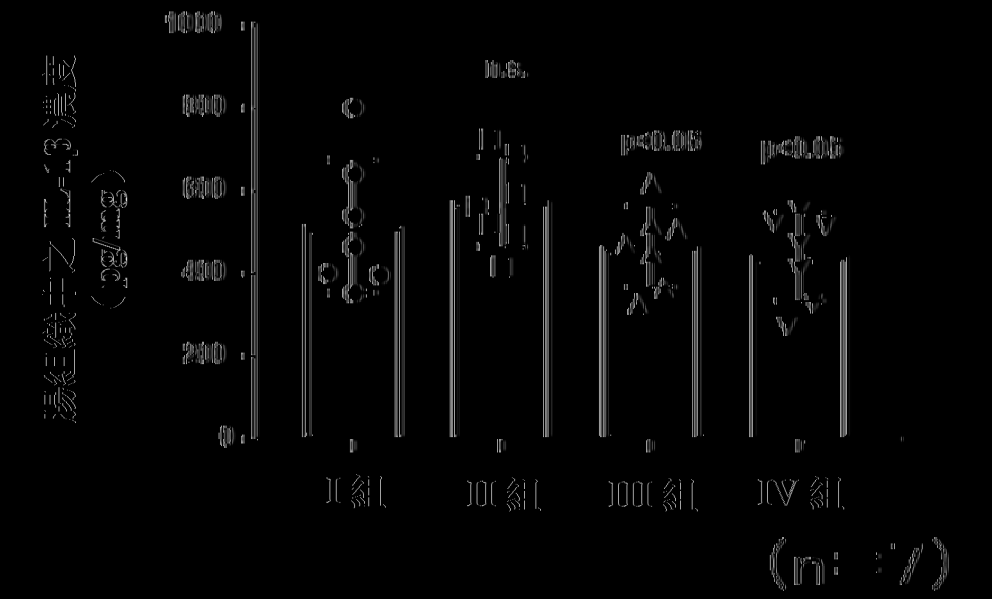
（n：　/）

（第7A圖）

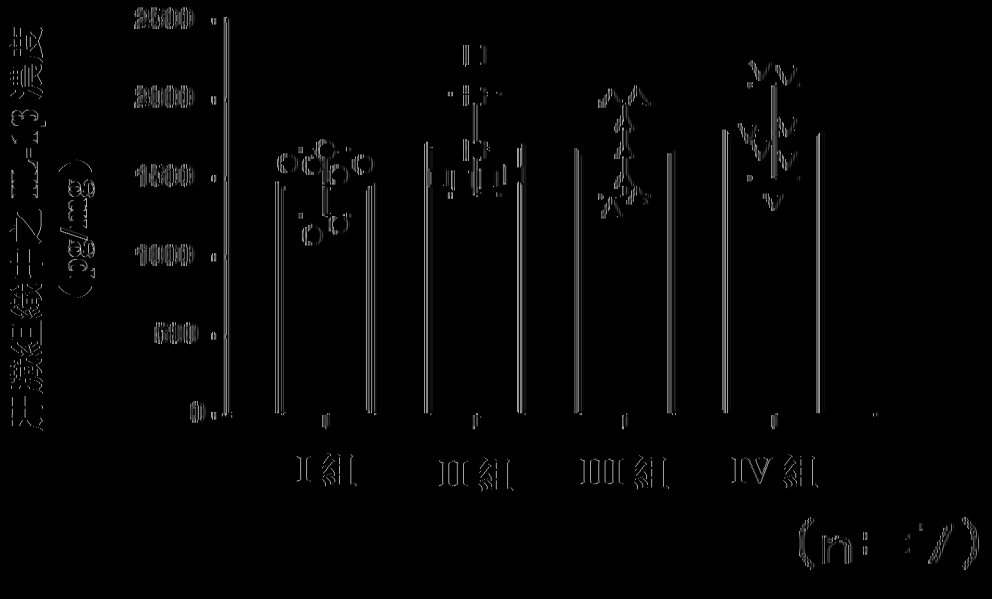

2600
2000
1600
1000
600
0
p<0.01
p<0.05
p<0.01
I組
II組
III組
IV組

（n：　/）

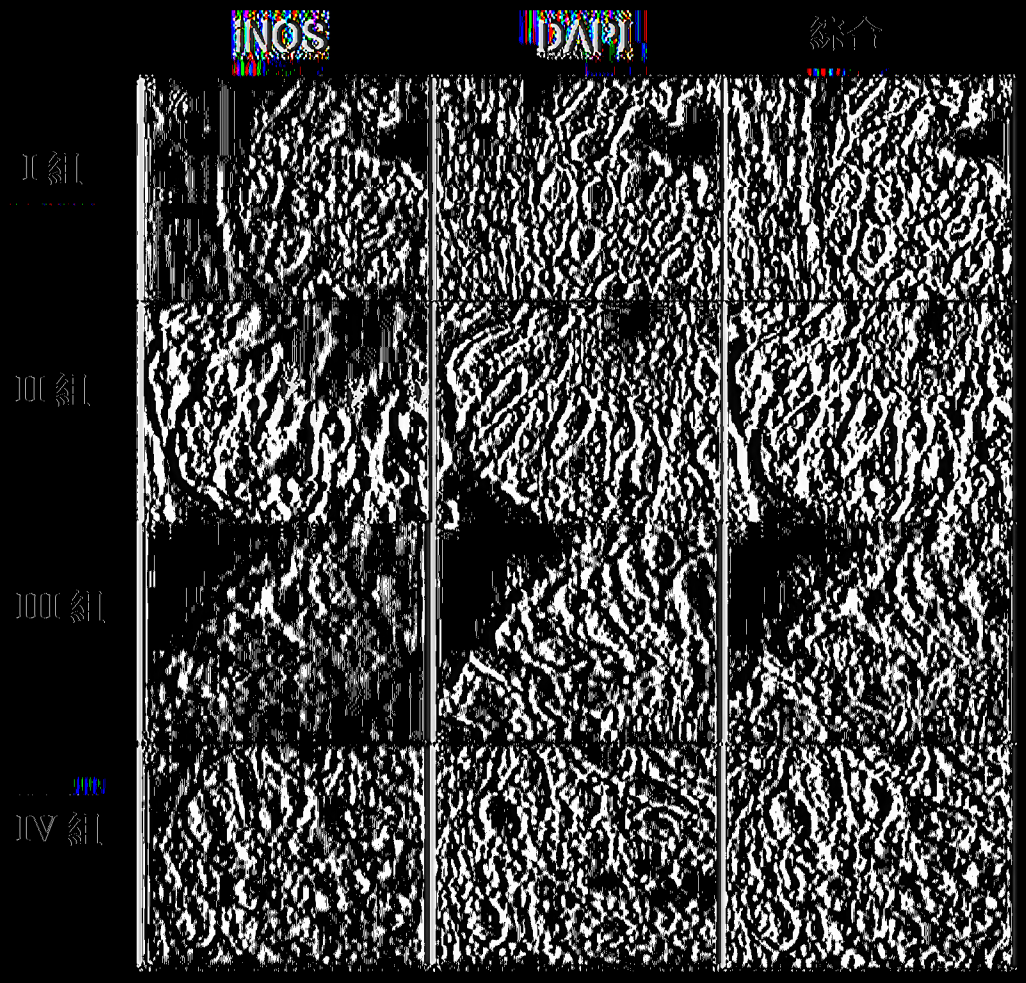
（第7B圖）


肝臟三酸甘油酯含量（mg/g）
1000
800
600
400
200
0
n.s.
p<0.05
p<0.05
I組
II組
III組
IV組
（n：個）

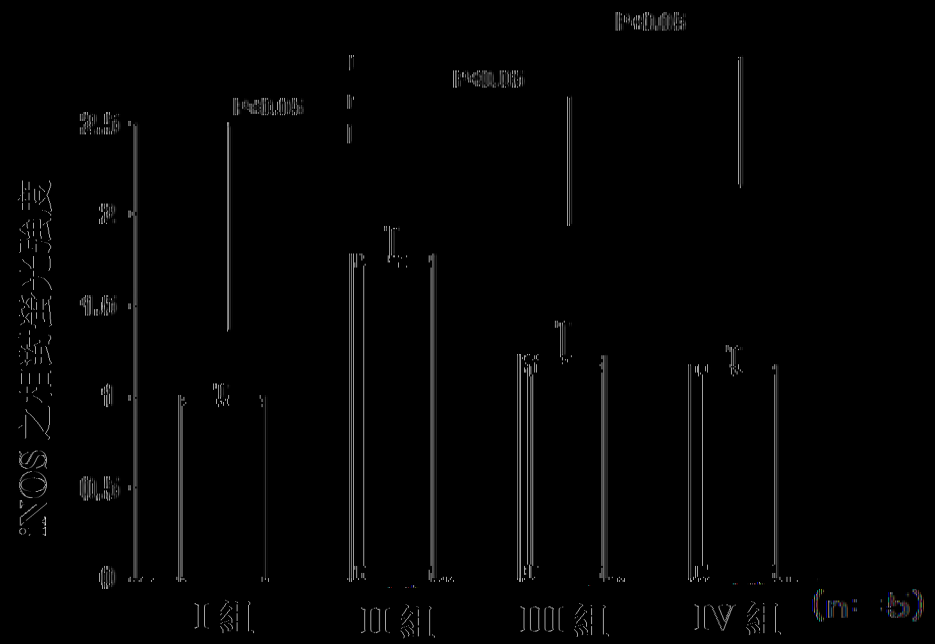
（第7C圖）


肝臟三酸甘油酯含量（mg/g）
2500
2000
1500
1000
500
0
I組
II組
III組
IV組
（n：個）

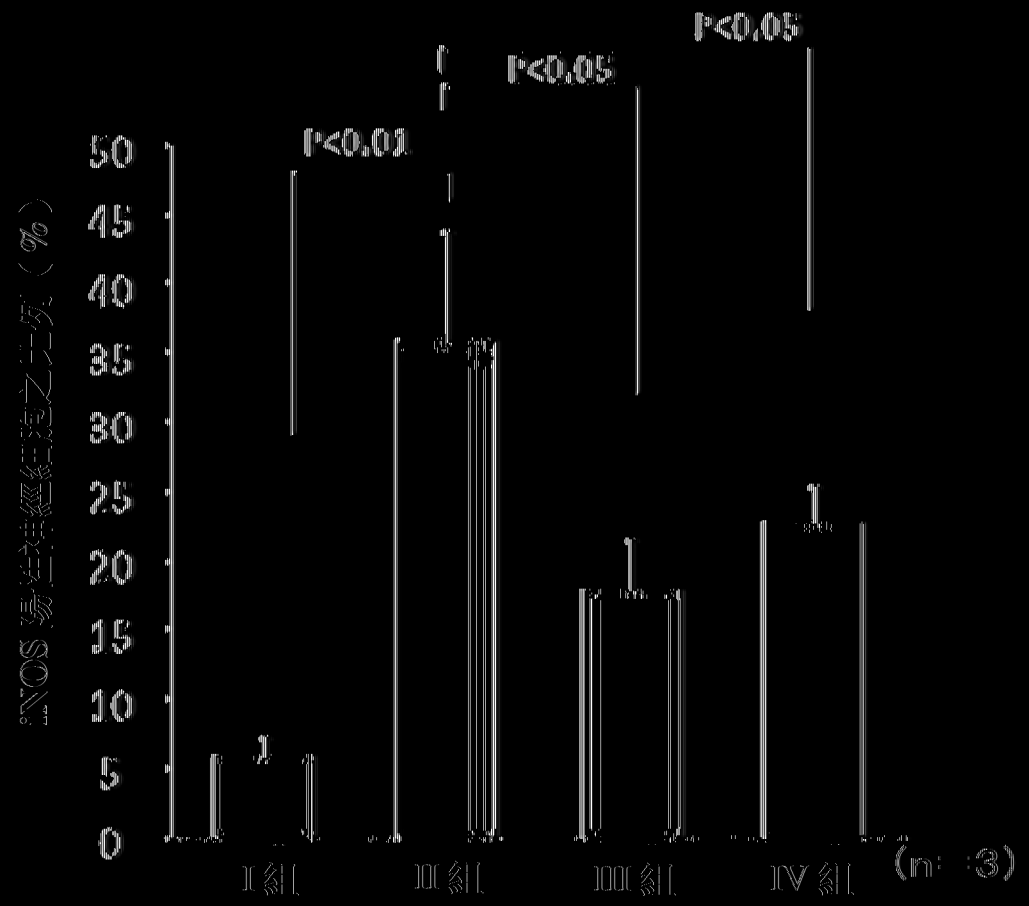
（第7D圖）


iNOS
DAPI
疊合
I組
II組
III組
IV組

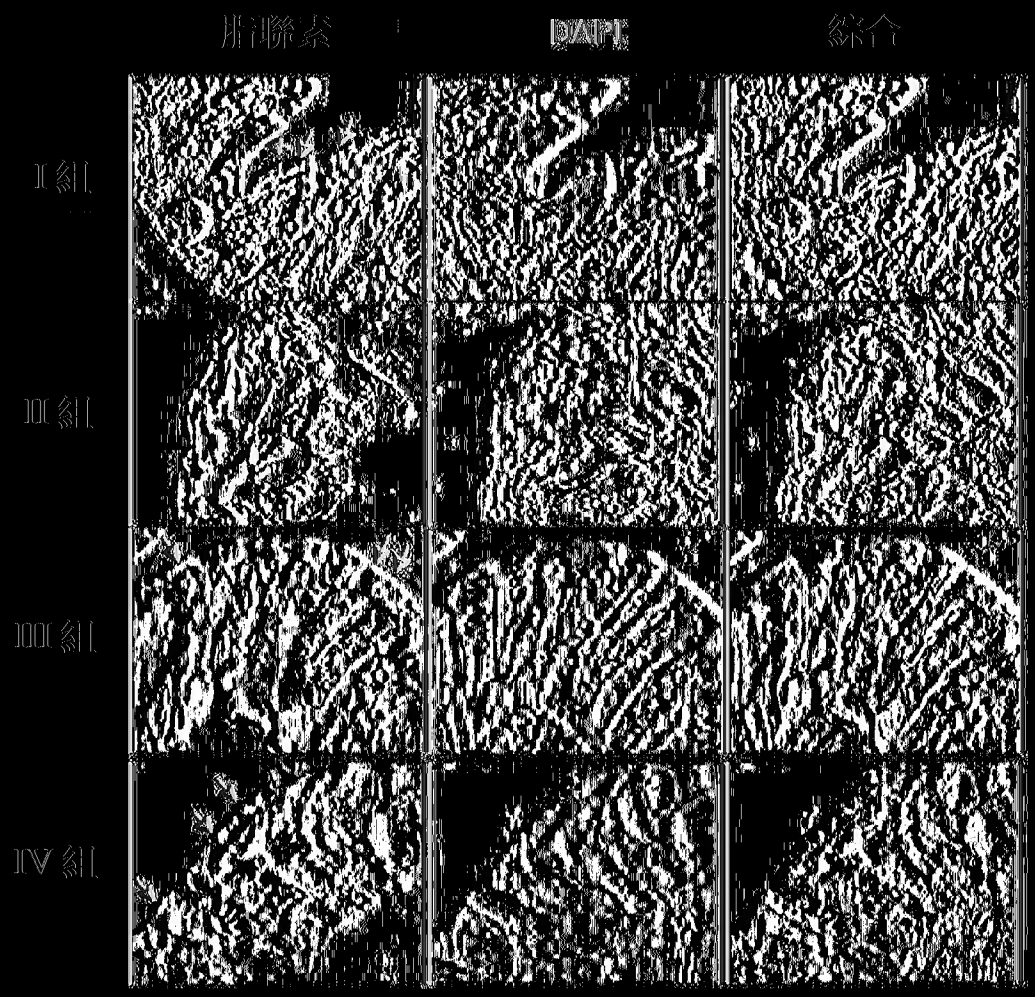
（第8圖）


P<0.05
P<0.05
P<0.05
2.5
2
1.5
1
0.5
0
I組
II組
III組
IV組
(n= 6)

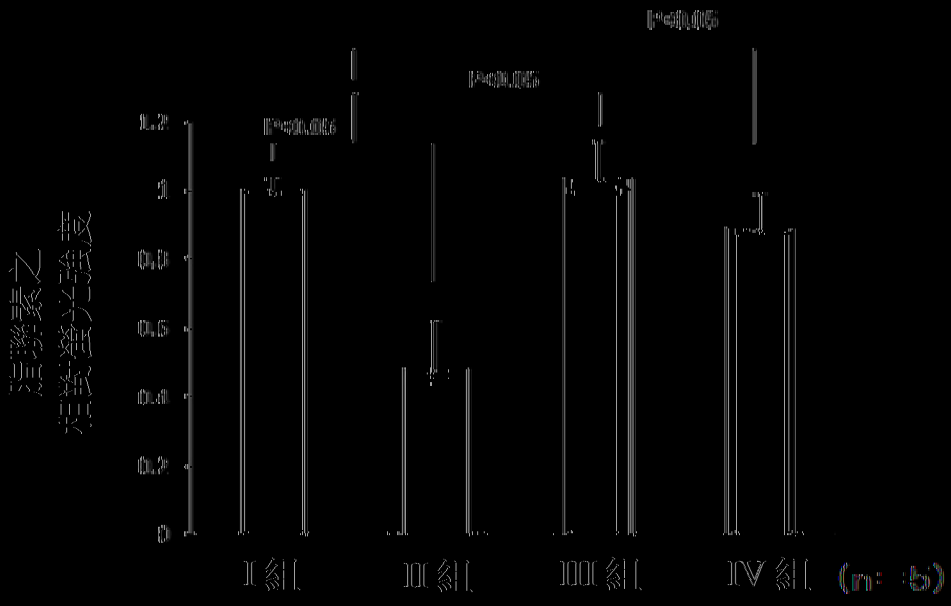
（第9圖）


P<0.05
P<0.05
P<0.01
NOS活性相對值（%）
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
I組
II組
III組
IV組
(n=3)

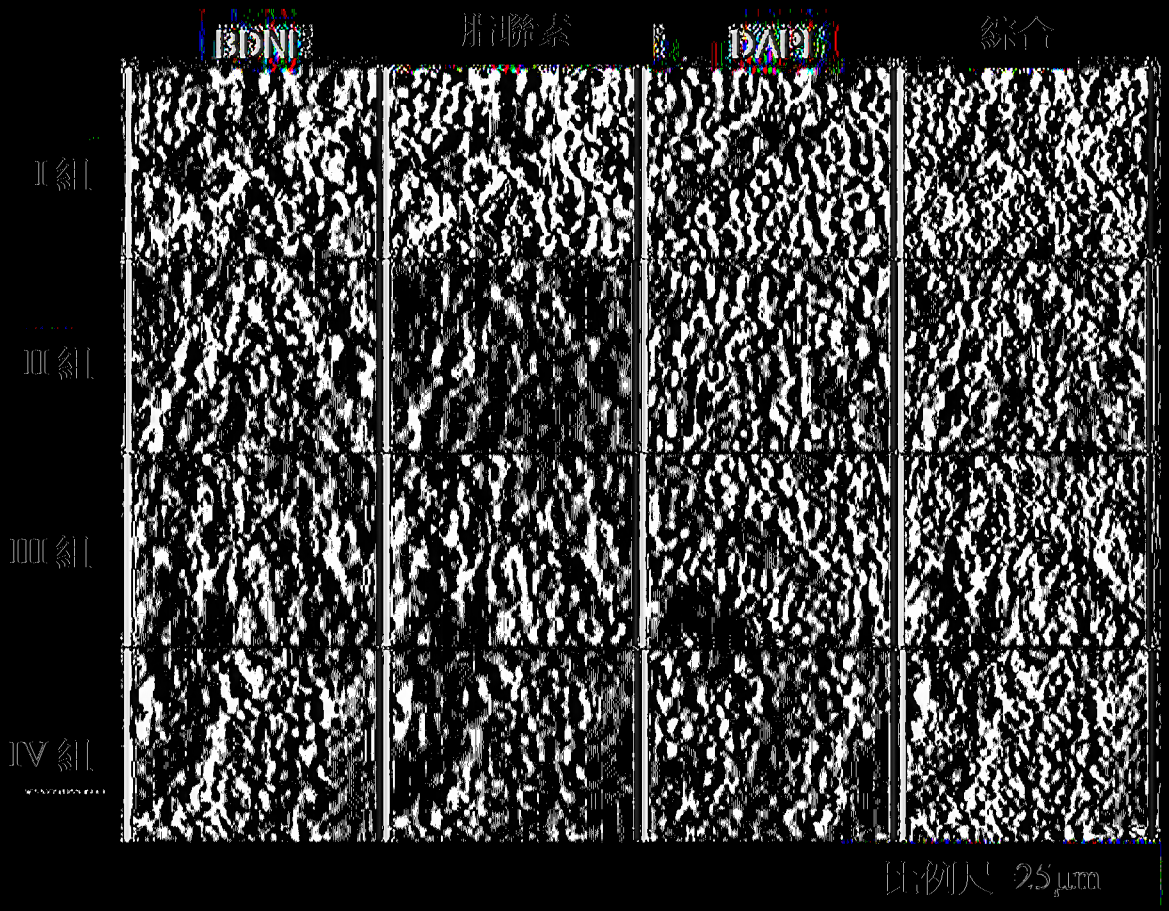
（第10圖）


肝脏素
DAPI
综合
I组
II组
III组
IV组

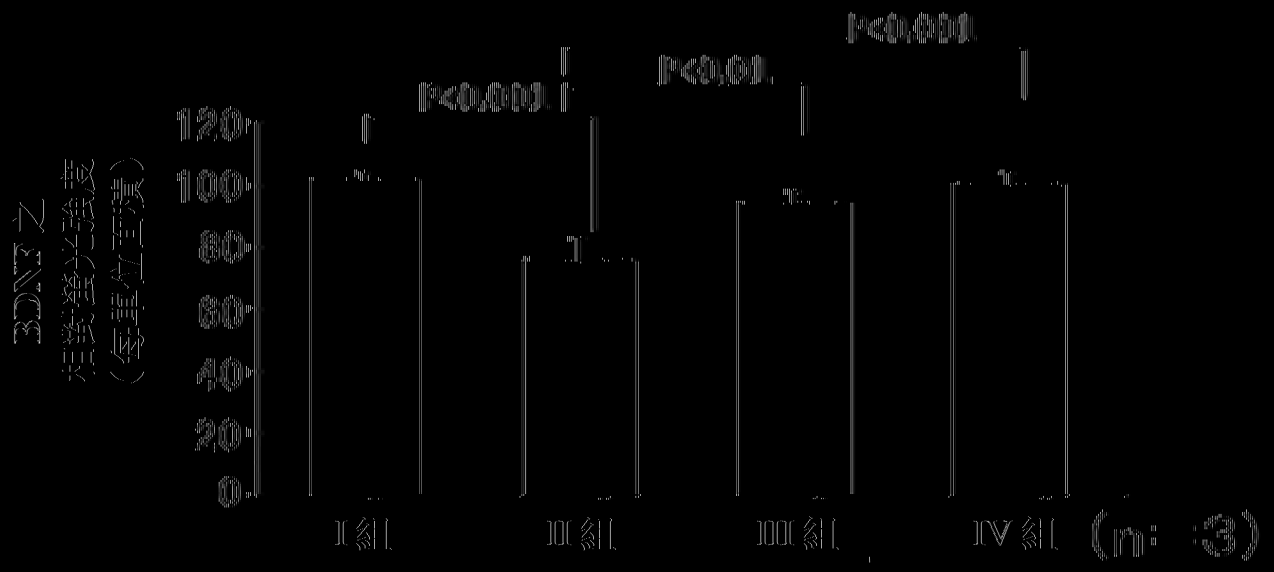
（第11圖）


P<0.05
P<0.05
P<0.05
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
I组
II组
III组
IV组
(n=5)

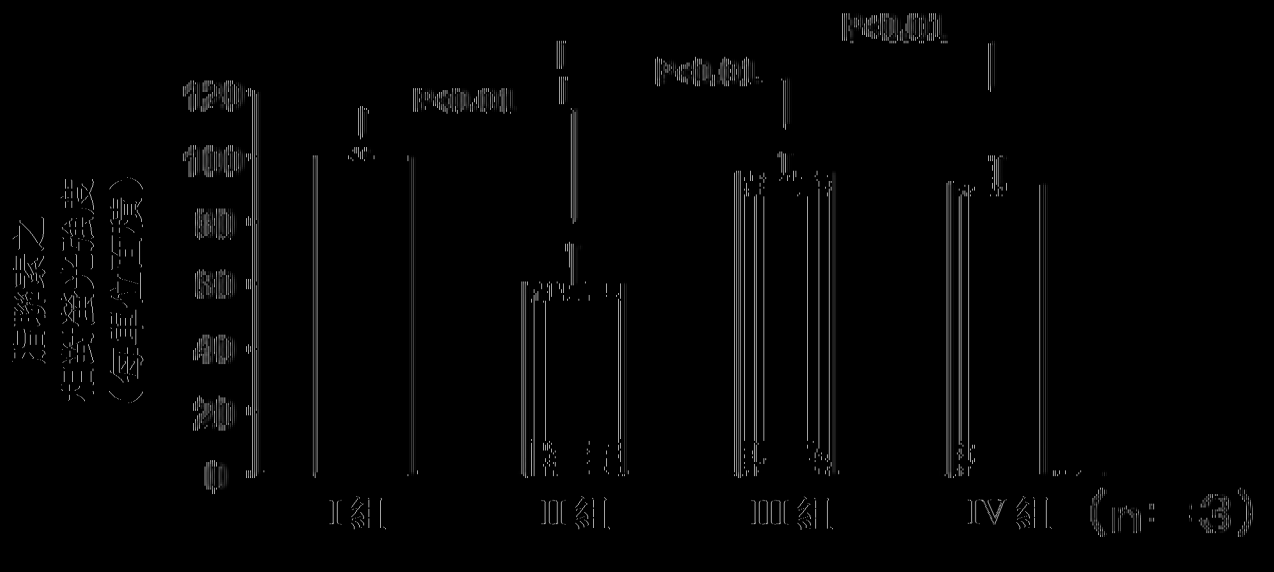
（第12圖）



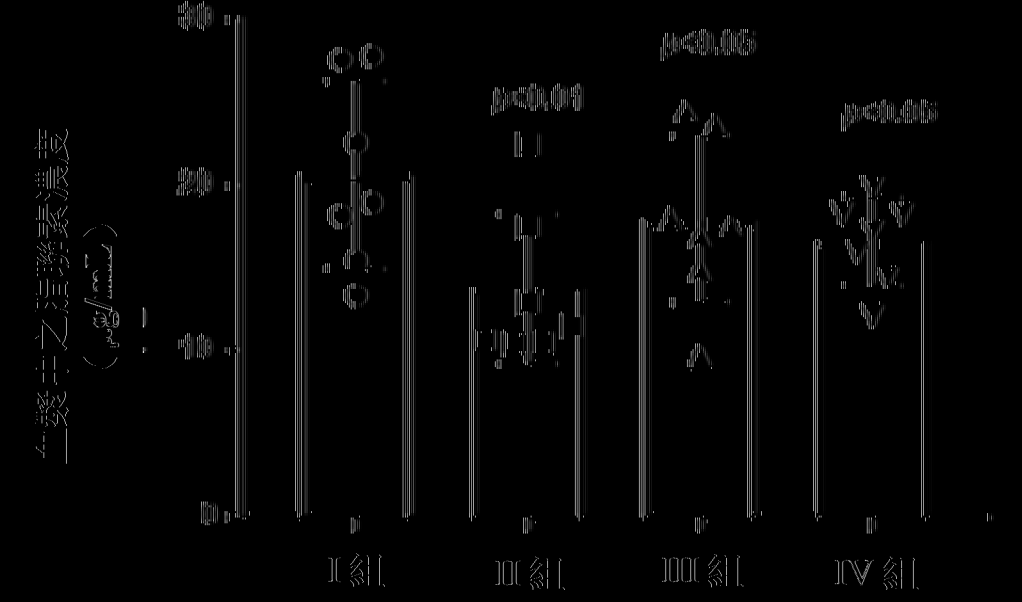
(第13圖)


P<0.001
P<0.001
P<0.001
120
100
80
60
40
20
0
I組
II組
III組
IV組
(n=3)

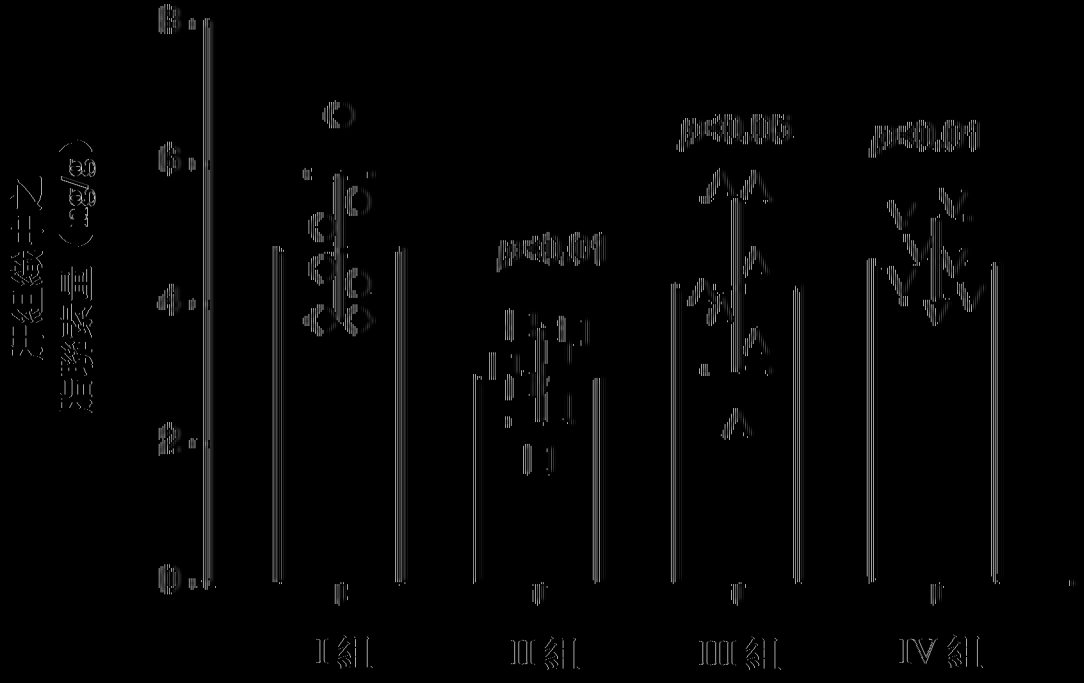
(第14A圖)


P<0.001
P<0.001
P<0.001
120
100
80
60
40
20
0
I組
II組
III組
IV組
(n=3)

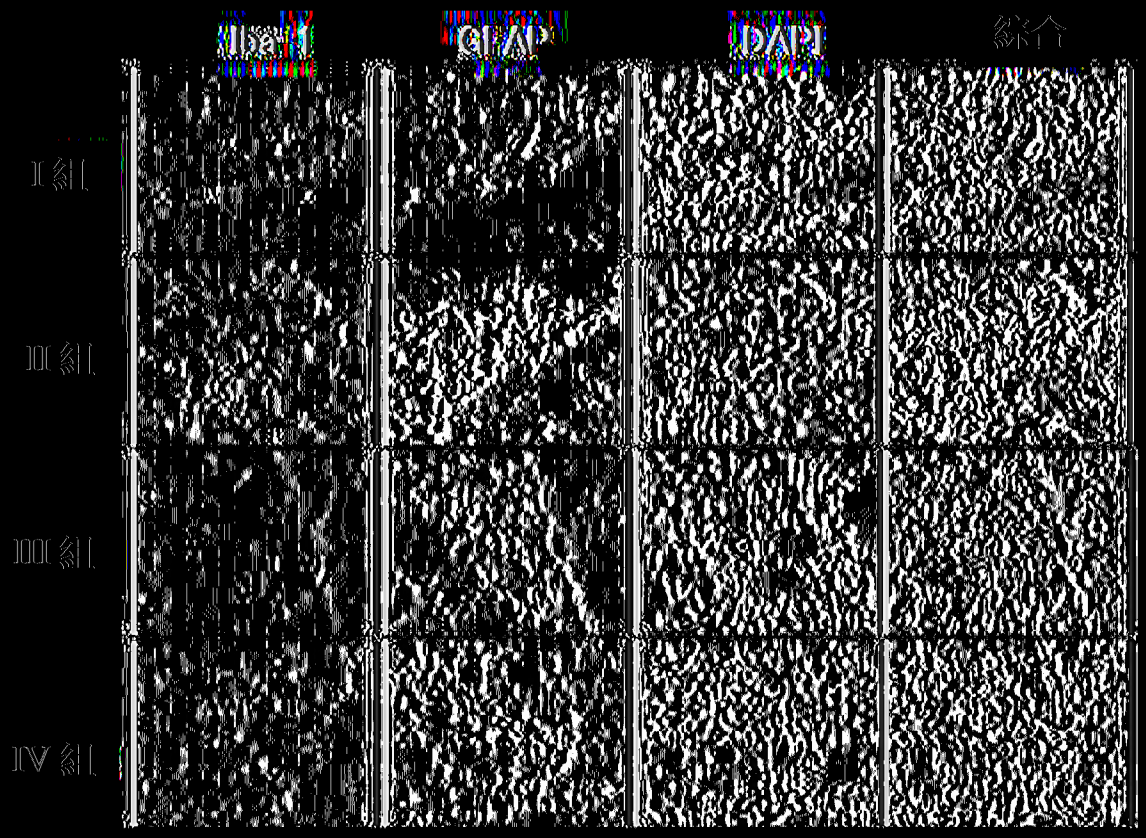
(第14B圖)


30
20
10
0
p<0.01
p<0.01
p<0.05
I組
II組
III組
IV組

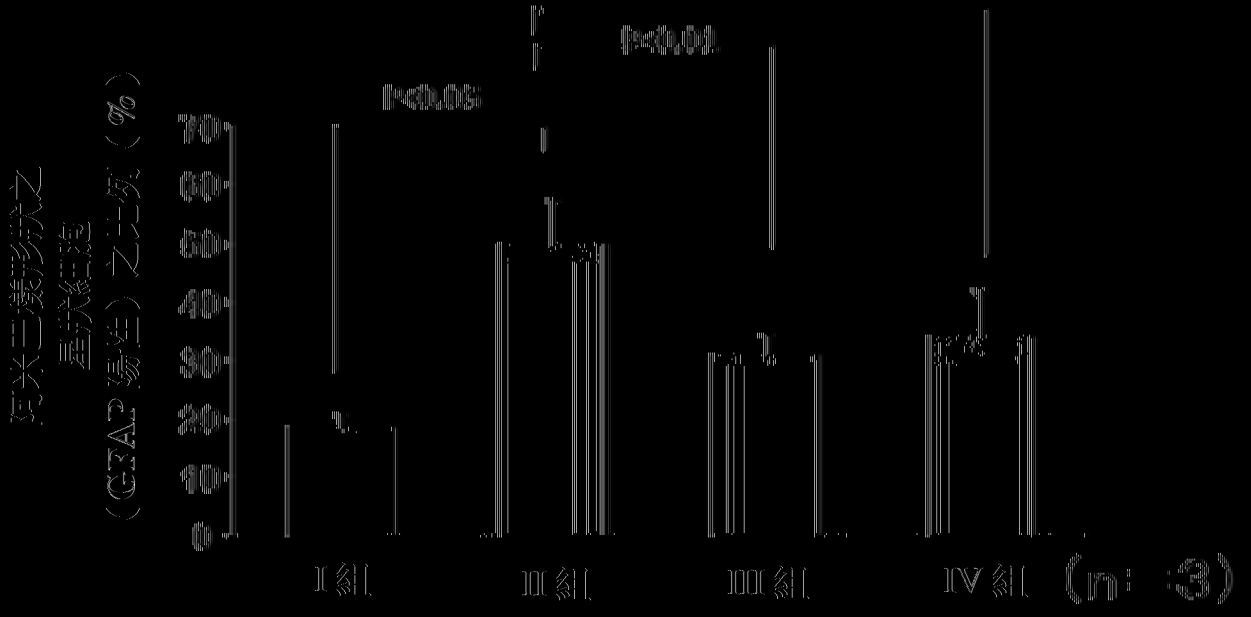
（第15A圖）

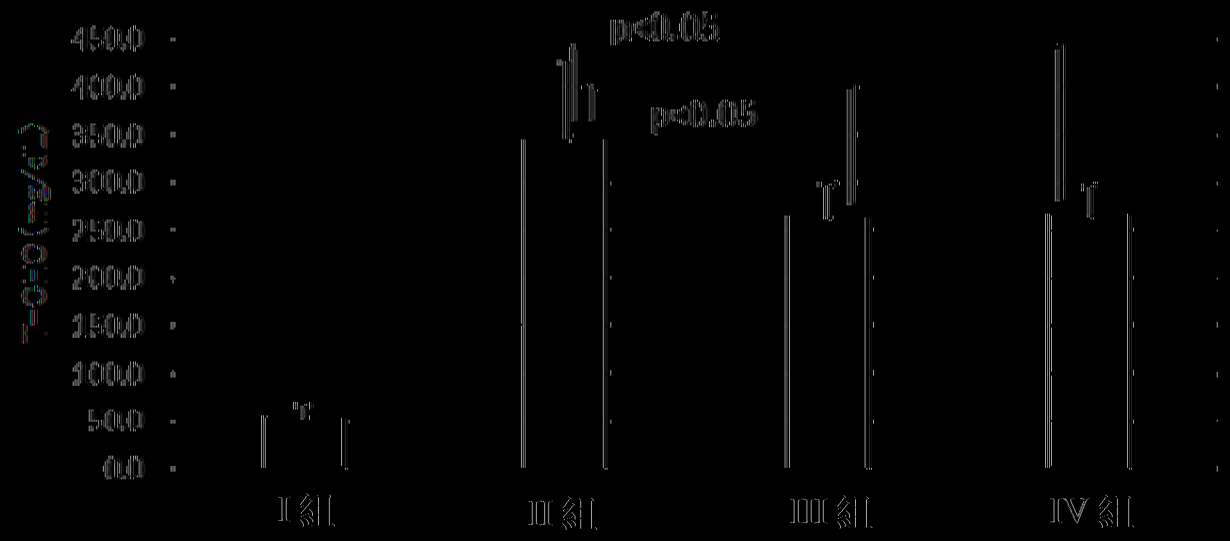

8
6
4
2
0
p<0.01
p<0.05
p<0.01
I組
II組
III組
IV組

（第15B圖）

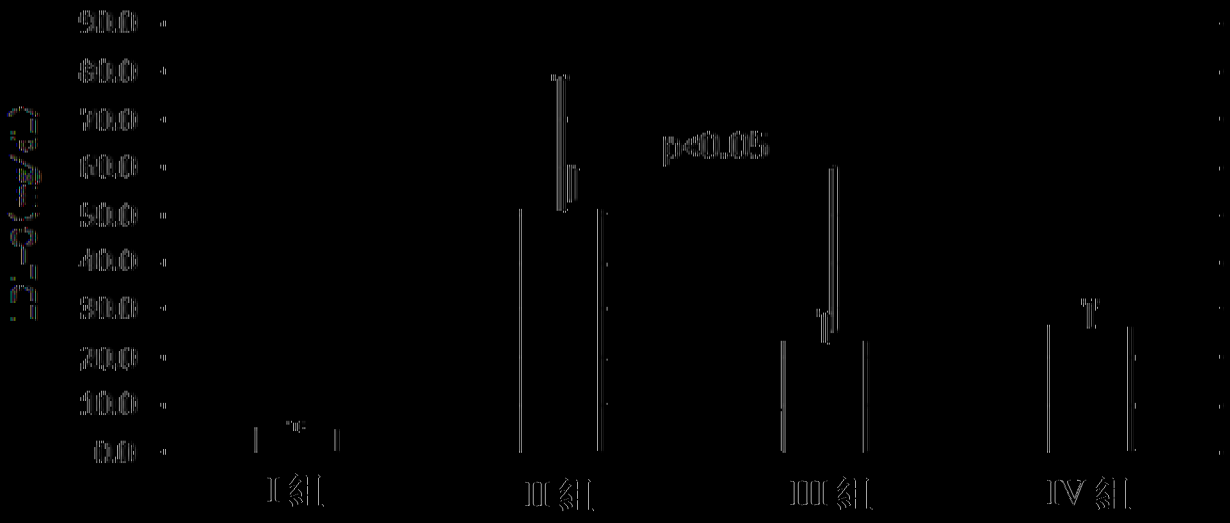


(第16圖)

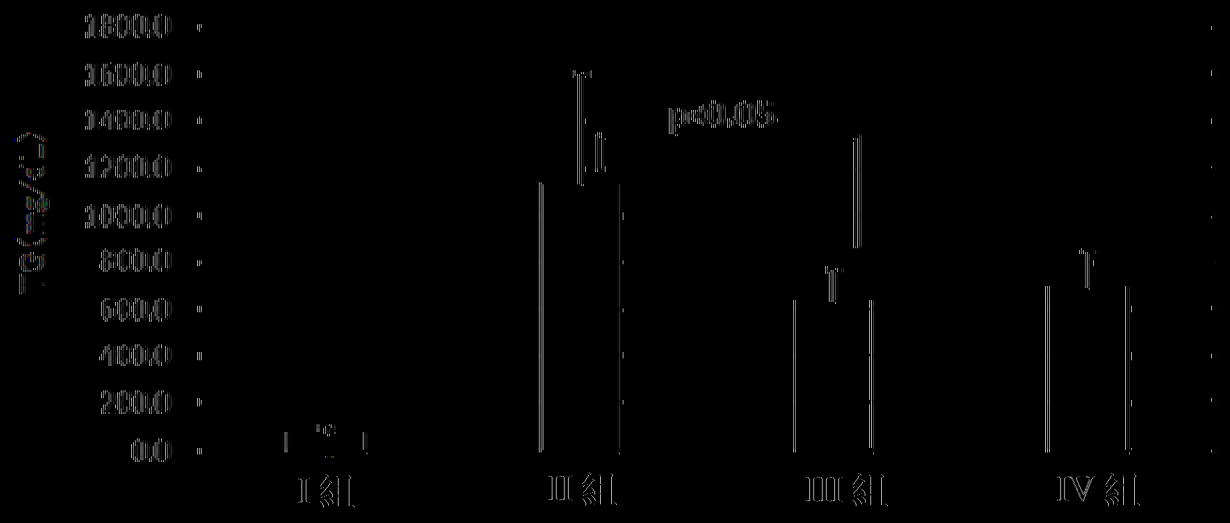

P<0.05
P<0.01
P<0.05
P<0.05
P<0.05



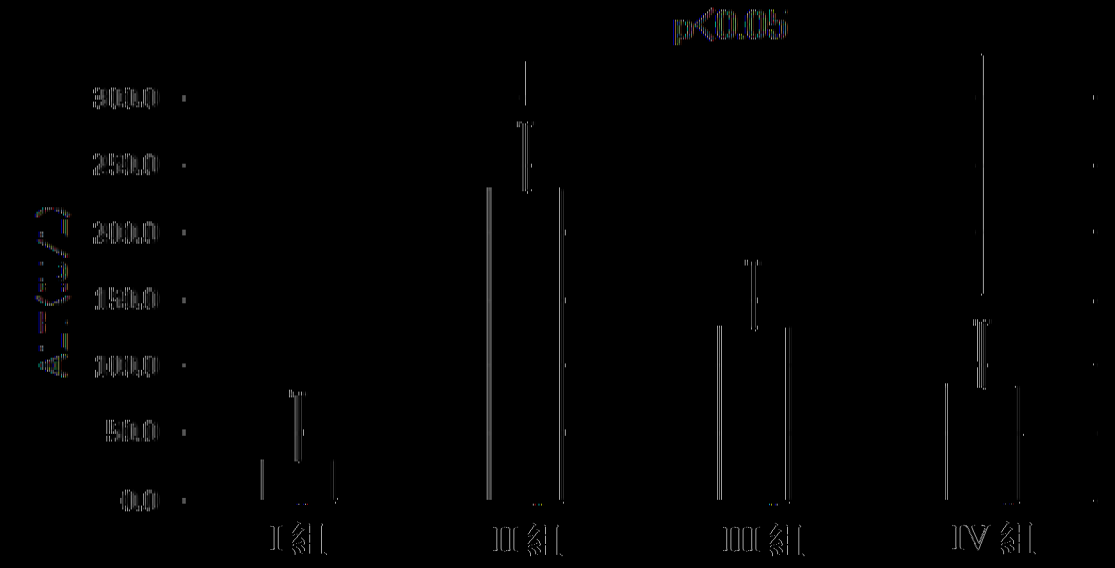
(第18A圖)



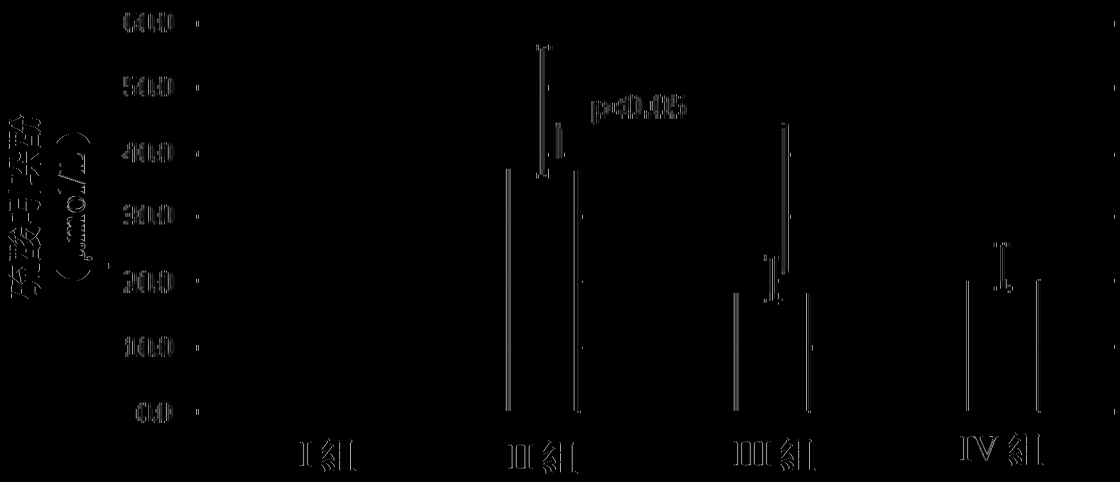
(第18B圖)



(第18C圖)


p<0.05
300.0
250.0
200.0
150.0
100.0
50.0
0.0
I組
II組
III組
IV組

（第19A圖）

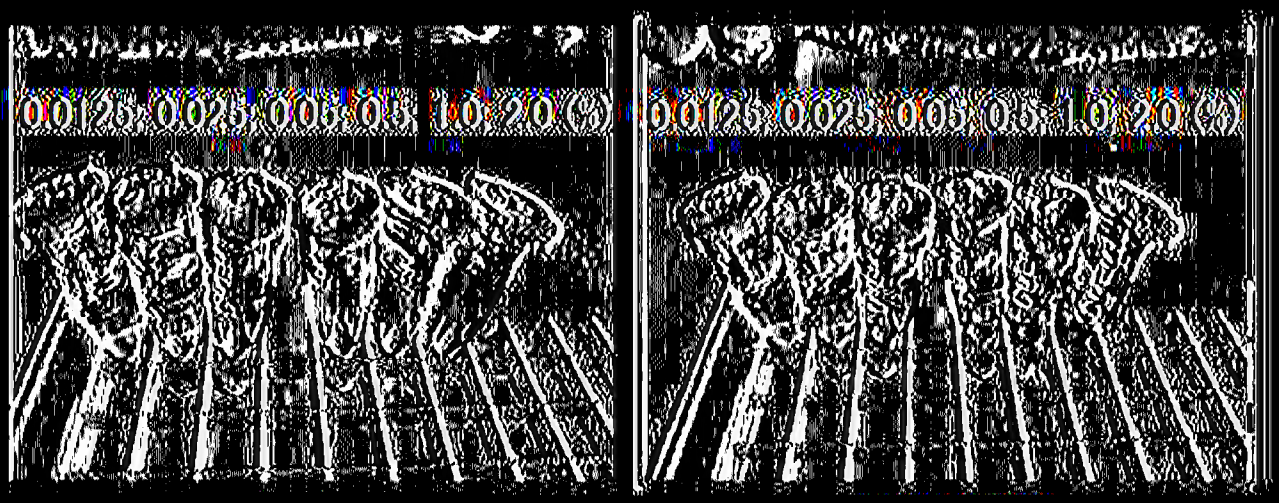

600
500
400
300
200
100
60
p<0.05
I組
II組
III組
IV組

（第19B圖）



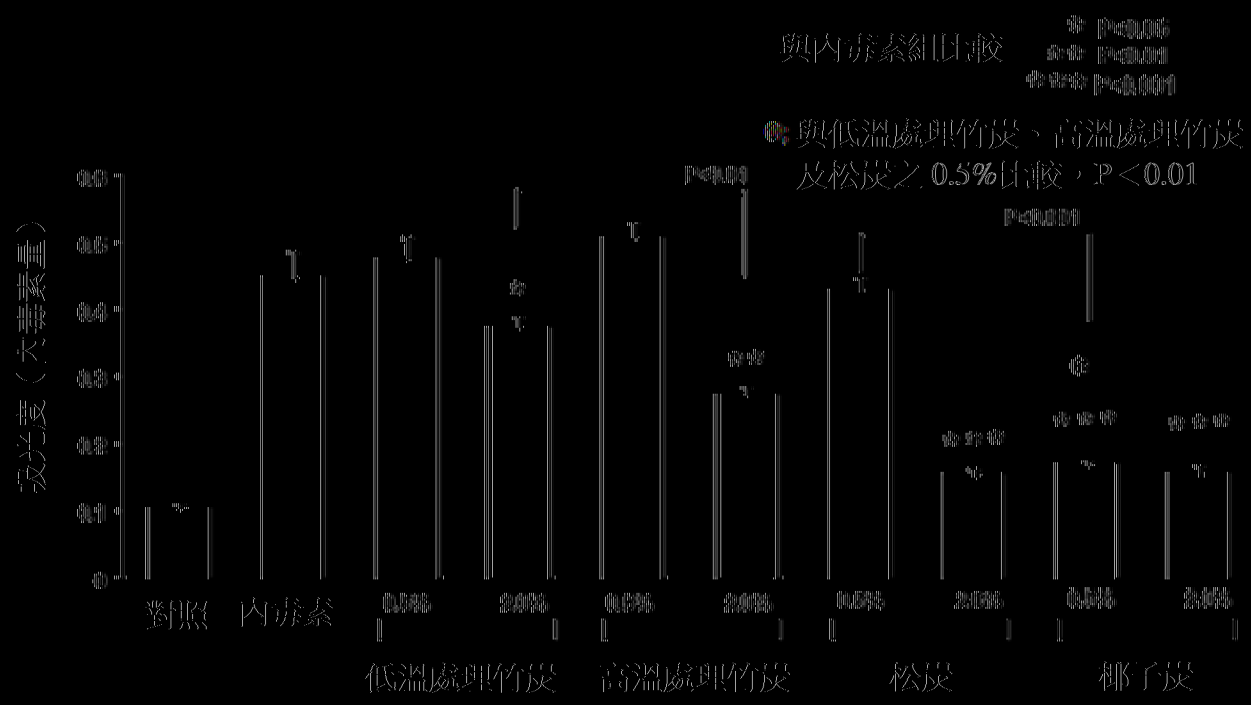
離心分離前　　離心分離後

（第20圖）



離心分離前　　離心分離後

（第21圖）


與內生菌組比較
* P<0.05
** P<0.01
*** P<0.001
# 與低溫炭與竹炭、高溫炭與竹炭及松炭之 0.5%比較，P＜0.01
P<0.01
P<0.01
P<

（第23圖）