

九、發明說明

相關專利及專利申請案之交叉參考資料

本申請案為非臨時申請案並主張 2007 年 2 月 28 日提出申請之美國臨時專利申請案號 60/904,122 (其全部內容併入本文作為參考資料) 之優先權。

【發明所屬之技術領域】

本發明大抵關於用於治療或預防全身性發炎之方法。

【先前技術】

發炎反應為身體被感染劑入侵、抗原挑戰或物理、化學或外傷傷害後修復及維持恆定狀態的企圖。局部發炎係包含在特殊部位並可顯示出多種不同之症狀，包括紅、腫、熱及痛。

雖然發炎反應通常被認為係對傷害之健康反應，但若其未被適當調節則免疫系統可出現不利之生理反應。在此情況中，身體之正常保護性免疫系統可經由將健康組織當作被感染或異常來處理而對其本身之組織造成傷害。或者，若出現受傷，則發炎反應可能與引起傷害之處理不成比例。當此種情況發生時，發炎反應可較該作用劑本身所產生者對身體造成更多傷害。

發炎反應已被發現部分係由表現增加之前發炎及抗發炎細胞活素所組成。細胞活素為涉及協調免疫及發炎反應以及特殊免疫細胞族群間之聯繫的低分子量、生物活性蛋

白質。許多類型之細胞在發炎反應期間製造細胞活素，這些細胞包括：嗜中性白血球、單核細胞及淋巴球。

在發炎部位所產生之細胞活素可藉由多種機制影響發炎反應。然而，若前發炎反應未被抗發炎細胞活素成功壓制則可發生失控之全身性發炎。

相對於局部性發炎，全身性發炎廣佈於全身。此類型之發炎可包括特殊部位之局部性發炎，但亦可能結合一般之“似感冒”症狀，包括發熱、發冷、疲倦或無活力、頭痛、無食慾及肌肉僵硬。全身性發炎可導致蛋白質降解、分解代謝及高度代謝。因此，重要器官（諸如肌肉、心臟、免疫系統及肝臟）之構造及功能可能被危及且可能造成多重器官衰竭及死亡。Jeschke, et al., *Insulin Attenuates the Systemic Inflammatory Response to Thermal Trauma*, Mol. Med. 8 (8) : 443-450 (2002)。雖然對於全身性發炎之機制的了解已取得極大進展，但由此病症所造成之死亡率仍高得令人無法接受。

通常，該細胞活素反應是否為前發炎或抗發炎反應係取決於定居於腸腔內之個別微生物在任何特殊時點之平衡。吾人熟知腸道之黏膜表面定居著非常大、複雜且為動態聚集之微生物。腸道菌叢之組成沿著消化道及不同之微生物地（諸如表皮黏膜層、腺窩之深黏膜層表皮細胞表面）而改變。特殊菌落係取決於外在因子及內部因子，包括腔內可利用之分子、黏液品質及宿主-微生物和微生物-微生物交互作用。Murch, S.H., *Toll of Allergy Reduced by*

Probiotics, Lancet, 357 : 1057-1059 (2001) 。

這些組成腸道菌叢之微生物主動涉及免疫反應。其與表皮交互作用之情況為二位夥伴互蒙其利（互利共生）之關係或為對一位夥伴有利但對另一方無害（片利共生）之情況。Hooper, *et al.*, *How Host-Microbial Interactions Shape the Nutrient Environment of the Mammalian Intestine*, Annu. Rev. Nutr. 22 : 283-307 (2002) 。

事實上，相當多之證據浮現，顯示出小腸菌叢與小腸黏膜中多樣之細胞群間有強烈之交互作用或“串擾（cross-talk）”。

• Bourlioux, *et al.*, *The Intestine and its Microflora are Partners for the Protection of the Host : Report on the Danone Symposium “The Intelligent Intestine,” held in Paris, June 14, 2002*, Am. J. Clin. Nutr. 78 : 675 (2003) ；

• Hooper, L.V. & Gordon, J.I., *Commensal Host - Bacterial Relationships in the Gut*, Sci. 292 : 1115 (2001) ；

• Haller, *et al.*, *Non-Pathogenic Bacteria Elicit a Differential Cytokine Response by Intestinal Epithelial Cell/Leucocyte Co-Cultures*, GUT 47 : 79 (2000) ；

• Walker, W.A., *Role of Nutrients and Bacterial Colonization in the Development of Intestinal Host Defense*, J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 30 : S2 (2000) 。

另外，腸道菌叢顯示出可在成人體內引起局部及全身性層級之特殊免疫反應。Isolauri, E., *et al.*, *Probiotics : Effects on Immunity*, Am. J. Clin. Nutr. 73 : 444S-50S (

2001)。

已知嬰兒之腸道菌叢的發展遠少於成人之腸道菌叢。雖然成人之菌叢係由接近 500 種菌株之超過 10^3 個微生物所組成，這些菌叢中某些有害，某些有利，而嬰兒僅含有一部分此等微生物（絕對數目及品種之多樣性均如此）。嬰兒出生時具有無菌之腸道，但自產道（其初始環境）及其攝入之飲食取得小腸菌叢。由於新生命之腸道菌叢群非常不穩定，嬰兒腸道中之害菌及益菌很難維持微妙的平衡，因此降低了免疫系統正常運作之能力。

餵食配方乳之嬰兒特別難維持此種平衡，因為餵食配方乳及餵食母乳之嬰兒的腸道中之細菌品種有些不同。餵食母乳之嬰兒的糞便主要含有比非德氏菌（*Bifidobacterium*），而鏈球菌及乳桿菌則較少。相反地，餵食配方乳之嬰兒的菌叢則較多樣，包含比非德氏菌和類桿菌以及較多之致病菌種，葡萄球菌、大腸桿菌及梭狀桿菌。餵食母乳和餵食配方乳之嬰兒的糞便中的多種比非德氏菌種亦不相同。現已提出多種造成餵食母乳和餵食配方乳之嬰兒的糞便菌叢不同的因子，包括人乳中之蛋白質含量較低且組成不同、人乳中之磷含量較低、人乳中之寡醣較多樣且母乳中有多種體液及細胞免疫功能之傳介子。Agostoni, et al., *Probiotic Bacteria in Dietetic Products for Infants: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition*, J. Pediatr. Gastro. Nutr. 38: 365-374 (Apr. 2004)。

由於餵食配方乳之嬰兒的菌叢如此不穩定，而腸道菌叢大量參與刺激腸道免疫力，餵食配方乳之嬰兒較可能發展出發炎疾病。許多影響嬰兒之主要疾病，包括慢性肺病、白質軟化症、新生兒腦膜炎、新生兒肝炎、敗血症及壞死性腸炎本質為發炎性。根據該特殊疾病，伴隨出現之發炎可出現在特殊器官（諸如肺、大腦、肝臟或小腸）中，或者，發炎本質上確實為全身性。

例如：慢性肺病引起肺臟內之組織發炎，而新生兒腦膜炎涉及大腦和脊柱襯裡細胞之發炎。白質軟化症係由發育中之大腦的腦室周圍區的發炎傷害造成。壞死性腸炎造成小腸發炎，而此可造成一部分或全部小腸損壞。且新生兒肝炎涉及嬰兒早期發生之肝臟發炎。敗血症（亦稱為全身性發炎反應症候群）為一種由產毒細菌造成血流無法克服之感染所引起的嚴重疾病。此疾病中，血流中的病原將引起全身之發炎反應。

早產及病情嚴重之嬰兒亦代表在發展腸道免疫力及預防全身性發炎上的嚴峻挑戰。早產或病情嚴重之嬰兒通常係立即置入無菌保溫箱中，這些嬰兒在其中可維持不暴露在健康之足月兒於正常情況下所暴露之細菌群中。此點可能延遲或損害天然群集過程。這些嬰兒常亦接受廣效抗生素之治療，此廣效抗生素將殺死企圖群集在嬰兒腸道之片利共生的細菌。另外，這些嬰兒常經由嬰兒配方而非母乳來提供營養。這些因子各自可能造成嬰兒腸道菌叢不正常發展而造成或促成威脅生命之全身性發炎。

近年已建議在餵食配方乳之嬰兒的飲食中補充益生菌，以助長有益之微生物群集在腸道。益生菌為可帶給宿主健康益處之存活的微生物。Fuller, R. *Probiotics in Man and Animals*, J. Appl. Bacteriol. 66 : 365-78 (1989) 。

雖然存活之益生菌可能使腸道菌叢正常化，但已發表之評估其在早產兒及免疫抑制嬰兒體內的安全性之研究很少。這些特殊族群具有不成熟之腸道防禦屏障，因而增加腔內細菌轉位的風險，造成感染風險可能提高。在許多情況中，並不建議免疫抑制患者、心臟手術後之患者、胰臟官能障礙患者或有血便之患者使用存活之益生菌。免疫抑制個體因補充益生菌而使亡之報告至少有一例。MacGregor G., et al. *Yoghurt biotherapy : contraindicated in immunosuppressed patients?* Postgrad Med J. 78 : 366-367 (2002) 。

因此，對於免疫抑制患者或早產兒而言，提供可治療或預防全身性發炎之非存活性補充品將有所助益。活益生菌對熱、濕度及光敏感，理想上應冷藏以維持存活力。即使如此小心，典型之益生菌的耐儲時間仍相當短。存活益生菌之非存活替換品可規避冷藏之必要性且可提供具較長耐儲時間的產品。然後，該產品可分佈至全世界可不需要可隨手取得之冷藏室。益生菌之非存活性替換品與其他食品組成分交互作用之風險（諸如發酵及產品味道、質地和新鮮度改變）亦較少。因此，提供包含投給餵食配方乳之嬰兒去活化之益生菌，以減輕或預防該嬰兒之全身性發炎

的方法將會有所助益。

【發明內容】

發明摘要

因此，簡單地說，本發明針對用於治療、預防或減輕個體之全身性發炎的新穎方法，該方法包含投給個體治療上有效量之去活化的 LGG。

於其他較佳體系中，本發明係針對一種用於製造供治療、預防或減輕個體之全身性發炎的藥物之方法，其特徵在於使用每天每公斤體重約 1×10^4 至 1×10^6 個去活化之鼠李醣乳酸桿菌 GG (*Lactobacillus rhamnosus* GG) (LGG) 之細胞同等物作為藥學活性物質。

於其他較佳體系中，本發明係針對一種用於治療、預防或減輕個體之呼吸道發炎的新穎方法，該方法包含投給個體治療上有效量之去活化的 LGG。

於其他較佳體系中，本發明係針對一種用於減輕或預防個體內系統性釋出一或多種前發炎性細胞活素或趨化素的方法，該方法包含投給個體治療上有效量之去活化的 LGG。

於另一較佳體系中，本發明包含用於預防個體內 $I\kappa B$ 表現之泛素化的方法，該方法包含投給個體治療上有效量之去活化的 LGG。再者，本發明可包含用於減少個體內 $NF\kappa B$ 轉位之方法，該方法包含投給個體治療上有效量之去活化的 LGG。

於一特殊之較佳體系中，本發明係針對一種用於治療、預防或減輕個體之全身性或呼吸道發炎的方法，該方法包含投給個體治療上有效量之去活化的 LGG 與至少一種 LCPUFA 及/或至少一種存活之益生菌。於特殊之較佳體系中，該 LCPUFA 可為二十二碳六烯酸（DHA）或花生四烯酸（ARA）。

在數種可藉本發明取得之利益中，本發明可用來減輕或預防全身性發炎。本發明可減輕肝臟、血漿、肺臟及小腸之發炎。另外，本發明減輕或預防多種不同之前發炎性細胞活素及趨化素（包括間白素 1β （IL- 1β ）、IL-8、CINC-1 及與生長相關之致癌基因（GRO/KC）之量）釋出。由於本發明可用來改良發炎情況，因此，本發明亦可預防有害之感染或疾病開始。

較佳體系之詳細說明

現在將詳細參照本發明之較佳體系，下文中列舉其一或多種實例。各實例係用於解釋本發明，而非限制本發明。事實上，熟習此技術之人士可清楚察知可在不悖離本發明之範圍或精神之下進行多種不同的修改及變化。例如，作為某一較佳體系之部分所說明或描述之特性可應用於另一較佳體系中而再產生另一較佳體系。

因此，本發明係意欲涵蓋於後附之申請專利範圍及其均等物之範圍內之該等修改及變化。本發明之其他目的、特性及觀點揭示於下列詳細說明或可從其中顯明。本技藝

之一般技術人士了解本討論內容僅為示範之較佳體系的描述而不欲限制本發明之較寬闊的觀點。

本文中使用的下列縮寫：LGG，鼠李糖乳酸桿菌 GG；LCPUFA，長鏈多不飽和脂肪酸；LPS，脂多醣；IL，間白素；CINC-1，由細胞活素誘導之嗜中性白血球趨化因子-1；GRO/KC，與生長相關之致癌基因；ELISA，酶連結免疫吸附分析；RT-PCR，逆轉錄聚合酶鏈反應；ANOVA，方差分析；SD，標準差；RMS，老鼠乳汁替代品；TLRs，類鐸受體；核因子 κ B，NF- κ B；EPA，二十碳五烯酸；DHA，二十二碳六烯酸；ARA，花生四烯酸。

“去活化之益生菌”或“去活化之 LGG”等詞意指該益生菌或 LGG 有機體之代謝活性或生殖力被減弱或破壞。然而，該“去活化之益生菌”或“去活化之 LGG”在細胞層級仍保留至少一部分其生物醇-蛋白質及 DNA/RNA 構造。此文所使用之“去活化”一詞與“非存活”同義。

“益生菌”一詞意指可發揮有益於宿主健康之效果的活、活性的或能存活的微生物。

“益生菌”一詞意指可刺激益生菌之生長及/或活性的不可消化之食品成分。

此文所使用之“治療”一詞意指緩和、改良或治療疾病、病症或疾病或病況之症狀。

“減輕”一詞意指範圍、量或程度減少。

“預防”一詞意指透過某些作用停止或阻礙疾病、病症或疾病或病況之症狀。

此處所使用之“全身性”一詞意指關於或影響整個身體。

“治療上有效量”一詞意指可改良或矯正疾病、病症或疾病或病況之症狀的量。

“早產”一詞意指在懷孕 37 週前出生的嬰兒。

“嬰兒”一詞意指小於約 1 歲之人類。

“兒童”一詞意指介於約 1 至 12 歲之人類。於某些較佳體系中，兒童係指介於約 1 至 6 歲之人類。於其他較佳體系中，兒童係指介於約 7 至 12 歲之人類。

此處所使用之“嬰兒配方”一詞意指可藉由成爲人乳替代品來滿足嬰兒之營養需求的組成物。

根據本發明現已發現一種用於治療或預防全身性發炎之新穎方法。該方法包含投給個體治療上有效量之去活化的 LGG。於某些較佳體系中，該個體爲嬰兒。

先前欲有效投服去活化之益生菌的企圖有實質上的阻礙。例如：柯傑文 (Kirjavainen, P.) 等人報告將活 LGG 與經加熱去活化之 LGG 相比較時，將近 40% 之補充之去活化之 LGG 的兒童曾經歷嚴重腹瀉。 *Probiotic Bacteria in the Management of Atopic Disease: Underscoring the Importance of Viability*, J. Ped. Gastro. 36: 223-227 (2003)。在安慰劑或存活之 LGG 組中並無不良反應之報導 (上述文獻第 225 頁)。因爲腹瀉主要與發炎有關，柯傑文之研究指出去活化之 LGG 確實可能引起胃腸道發炎。事實上，該研究指出“熱去活化過程可能引起表面肽變

性及表現熱休克蛋白質，因此，將 LGG 加熱去活化來修改 LGG 之免疫刺激性質時將引起發炎反應並因此增加腸子之滲透性。”（上述文獻第 226 頁）。相反地，本發明者研發一種透過投服去活化之 LGG 來治療或預防全身性發炎之新穎方法。

LGG 為一種自健康人類小腸菌叢分離出之益生菌種。其揭示於授與 Gorbach 等人之美國專利第 5,032,399 號（其全文併為此文之參考資料）中。LGG 對大部分抗生素具抗性，在酸及膽汁之存在下可保持穩定並強力附著於人類小腸道之黏膜細胞上。其在大部分個體中可存活 1-3 天且在 30% 之個體中可存活至多 7 天。除了其群集能力外，LGG 亦可有利地影響黏膜免疫反應。LGG 係存放在美國典型微生物菌種保藏中心，編號為 ATCC 53103。

本發明中係使用已經過去活化之 LGG。去活化作用可透過本技藝目前已知之任何方法或欲發展之方法產生。去活化作用可經由，例如熱處理、冷凍乾燥、紫外線、 γ 射線、壓力、化學破壞或機械破壞完成。例如：LGG 可經由貯存在 80°C 至 100°C 間 10 分鐘而藉加熱處理去活化。LGG 亦可經由在距離 30 瓦特 UVC 燈之 5 公分處以紫外線經由放射線照射 5 分鐘來去活化。或者，可經由在距離鈷 60 來源之 20 公分處藉 γ 射線經由放射線照射以 2kg-格雷（Gray）（kGy）將 LGG 去活化。

於本發明之方法中，治療上有效量之去活化之 LGG 為足夠減輕或預防個體之全身性發炎的量。此量可能相當

於每天每公斤體重約 1×10^4 至 1×10^{12} 細胞同等物。於另一較佳體系中，此量可能相當於每天每公斤體重約 1×10^6 至 1×10^9 細胞同等物。再於另一較佳體系中，本發明包含每天每公斤體重投服約 1×10^8 細胞同等物。

於本發明之某些較佳體系中，該個體需要治療、減輕或預防全身性發炎。該個體可能因遺傳傾向、飲食、生活型態、疾病、病症，等而處於全身性發炎之風險中。例如：早產或免疫抑制嬰兒可能處於全身性發炎之風險中，因此，可能需要這類治療、減輕或預防。

於某些較佳體系中，可給予嬰兒或兒童該去活化之 LGG 以預防、治療或減輕全身性發炎。於一較佳體系中，該嬰兒可為小於 1 歲。於另一較佳體系中，該兒童可為介於約 1 至 6 歲之間。再於另一較佳體系中，該兒童可為介於約 7 至 12 歲之間。

本發明之方法中所投服之去活化的 LGG 之形式並無嚴格限制，只要所投服者為治療上有效量。於某些較佳體系中，去活化之 LGG 係經由錠劑、藥丸、膠囊化、橢圓形藥錠、膠囊錠、膠囊、油滴或藥袋投給個體。於此方法之較佳體系中可將去活化之 LGG 補充品與其他營養補充品（諸如維他命）一起食入或與 LCPUFA 補充品（諸如 DHA 或 ARA）一起食入。

於另一較佳體系中係將去活化之 LGG 包囊在糖、脂肪或多醣中。再於另一較佳體系中係將去活化之 LGG 加入食品或飲品中並食用之。該食品或飲品可為兒童之營養

品，諸如成長配方、成長乳、飲料、乳汁、優格、果汁、以果汁為底質之飲料、可咀嚼之錠劑、餅乾、薄脆餅或奶粉，或者該產品可為嬰兒之營養品，諸如嬰兒配方。

於一較佳體系中，該用於本發明之嬰兒配方含有完整營養且含有合適類型及量之脂質、碳水化合物、蛋白質、維生素及礦物質。該脂質或脂肪之量通常可在約 3 至約 7 克/100 千卡間變動。該蛋白質之量通常可在約 1 至約 5 克/100 千卡間變動。該碳水化合物之量通常可在約 8 至約 12 克/100 千卡間變動。蛋白質之來源可為任何本技藝中所使用者，如：脫脂乳、乳清蛋白、酪蛋白、大豆蛋白、水解蛋白質、胺基酸，等。碳水化合物之來源可為任何本技藝中所使用者，如：乳糖、葡萄糖、玉米糖漿固體、麥芽糊精、蔗糖、澱粉、稻米糖漿固體，等。脂質之來源可為任何本技藝中所使用者，如：脫脂乳、乳清蛋白、酪蛋白、大豆蛋白、水解蛋白質、胺基酸，等。脂質之來源可為任何本技藝中所使用者，如：蔬菜油，諸如棕櫚油、大豆油、棕櫚液油、椰子油、中鏈三酸甘油脂、高油酸葵花油、高油酸紅花油，等。

為了方便可使用市售之嬰兒配方。例如：可在嬰兒美[®] (Enfamil[®])、嬰兒美[®]早產兒配方、含鐵之嬰兒美[®]、不含乳糖配方[®] (Lactofree[®])、營養美素[®] (Nutramigen[®])、哺力美[®] (Pregestimil[®]) 及寶素比[®] (ProSobee[®]) (可自美國伊利諾州 Evansville 美強生 (Mead Johnson) 公司取得) 中補充合適量之去活化的 LGG 來執行本發明之

方法。

於本發明之一較佳體系中可將去活化之 LGG 與一或多種可存活及/或去活化之益生菌組合以治療或預防餵食配方乳之嬰兒體內之全身性發炎。本較佳體系中可接受本技藝中已知之任何存活或去活化之益生菌，惟其該益生菌可達到所欲之結果。於特殊之較佳體系中，該可存活及/或去活化之益生菌係選自乳桿菌或比非德氏菌。

若將活益生菌與去活化之益生菌組合投服，則該活益生菌之量可相當於每天每公斤體重約 1×10^4 至 1×10^{12} 菌落形成單位 (cfu)。於另一較佳體系中，該活益生菌可包含每天每公斤體重約 1×10^6 至 1×10^9 cfu。再於另一較佳體系中，該活益生菌之量可包含每天每公斤體重約 1×10^8 cfu。

於本發明之另一較佳體系中可將去活化之 LGG 與一或多種益生菌組合以治療或預防餵食配方乳之嬰兒體內之全身性發炎。本較佳體系中可接受本技藝中已知之任何益生菌，惟其該益生菌可達到所需之結果。本發明之益生菌可包含乳果糖、半乳-寡糖、果寡糖、異麥芽-寡糖、大豆寡糖、乳蔗糖、木-寡糖及龍膽-寡糖。

於本發明之另一較佳體系中該嬰兒配方可含有其他活性劑，諸如長鏈多不飽和脂肪酸 (LCPUFA)。合適之 LCPUFA 包括，但不限於： α -次亞麻油酸、 γ -次亞麻油酸、次亞麻油酸、亞麻酸、二十碳五烯酸 (EPA)、ARA 及 DHA。於一較佳體系中係將去活化之 LGG 與 DHA 一起投

服。於另一較佳體系中係將去活化之 LGG 與 ARA 一起投服。再於另一較佳體系中係將去活化之 LGG 與 DHA 和 ARA 一起投服。市售之含有 DHA、ARA 或其組合之嬰兒配方中可補充去活化之 LGG 並用於本發明中。例如：可購買含有有效量之 DHA 和 ARA 的嬰兒美[®]LIPIL[®]並可在其中補充以去活化之 LGG 再用於本發明中。

於一較佳體系中係將 DHA 和 ARA 與去活化之 LGG 一起投服以治療嬰兒體內之全身性發炎。於此較佳體系中，ARA：DHA 之重量比通常為約 1：3 至約 9：1。於本發明之一較佳體系中此比例係約 1：2 至約 4：1。而於另一較佳體系中，該比例係約 2：3 至約 2：1。於一特殊之較佳體系中，該比例係約 2：1。於本發明之另一特殊較佳體系中該比例係約 1：1.5。於其地較佳體系中，該比例係約 1：1.3。再於其他較佳體系中該比例係約 1：1.9。於一特殊較佳體系中，該比例係約 1.5：1。再於另一較佳體系中該比例係約 1.47：1。

於本發明之某些較佳體系中，DHA 之量係介於約 0.0% 至 1.00 重量%之脂肪酸。

該 DHA 之量可為約 0.32 重量%。於某些較佳體系中，該 DHA 之量可為約 0.33 重量%。於另一較佳體系中，該 DHA 之量可為約 0.64 重量%。於另一較佳體系中，該 DHA 之量可為約 0.67 重量%。再於另一較佳體系中，該 DHA 之量可為約 0.96 重量%。而於進一步之較佳體系中該 DHA 之量可為約 1.00 重量%。

於本發明之較佳體系中，該 ARA 之量係介於約 0.0 重量%至 0.67 重量%之脂肪酸。於另一較佳體系中，該 ARA 之量可為約 0.67 重量%。於另一較佳體系中，該 ARA 之量可為約 0.5 重量%。再於另一較佳體系中，該 DHA 之量係介於約 0.47 重量%至 0.48 重量%之脂肪酸。

於本發明之一較佳體系中，該 DHA 之有效量通常係每天每公斤體重介於約 3 毫克至約 150 毫克。於本發明之一較佳體系中，該量為每天每公斤體重介於約 6 毫克至約 100 毫克。於另一較佳體系中，該量為每天每公斤體重介於約 10 毫克至約 60 毫克。再於另一較佳體系中，該量為每天每公斤體重介於約 15 毫克至約 30 毫克。

於本發明之一較佳體系中，該 ARA 之有效量通常係每天每公斤體重介於約 5 毫克至約 150 毫克。於本發明之一較佳體系中，該量為每天每公斤體重介於約 10 毫克至約 120 毫克。於另一較佳體系中，該量為每天每公斤體重介於約 15 毫克至約 90 毫克。再於另一較佳體系中，該量為每天每公斤體重介於約 20 毫克至約 60 毫克。

用於本發明之嬰兒配方中之 DHA 的量通常係在約 5 毫克/100 千卡至約 80 毫克/100 千卡間變動。於本發明之一較佳體系中，DHA 的量係在約 10 毫克/100 千卡至約 50 毫克/100 千卡間變動；而於另一較佳體系中，係在約 15 毫克/100 千卡至約 20 毫克/100 千卡間變動。於本發明之一特殊較佳體系中，DHA 的量係約 17 毫克/100 千卡。

用於本發明之嬰兒配方中之 ARA 的量通常係在約 10

毫克/100 千卡至約 100 毫克/100 千卡間變動。於本發明之一較佳體系中，ARA 的量係在約 15 毫克/100 千卡至約 70 毫克/100 千卡間變動。於另一較佳體系中，ARA 之量係在約 20 毫克/100 千卡至約 40 毫克/100 千卡間變動。於本發明之一特殊較佳體系中，ARA 的量係約 34 毫克/100 千卡。

用於本發明之補充以含有 DHA 和 ARA 之油的嬰兒配方可利用本技藝中已知之標準技術製造。例如：其可經由取代等量之正常存於配方中之油（諸如高油酸葵花油）來加入。另一實例為：可經由取代等量之正常存於不含 DHA 和 ARA 之配方中的剩餘全部脂肪混合物來加入含有 DHA 和 ARA 之油。

DHA 和 ARA 之來源可為本技藝所已知之任何來源，諸如海產油、魚油、單細胞油、蛋黃脂質、大腦脂質，等。DHA 和 ARA 可為天然形式，惟其剩餘之 LCPUFA 來源不會對嬰兒造成任何實質有害之影響。或者，DHA 和 ARA 可以精緻形式使用。

於本發明之較佳體系中，DHA 和 ARA 之來源為如美國專利案第 5,374,567 號；5,550,156；及 5,397,591（其揭示內容全部併為此文之參考資料）中所教示之單細胞油類。然而，本發明並不僅限於這類油。

於一較佳體系中，該 LCPUFA 來源含有 EPA。於另一較佳體系中，該 LCPUFA 來源實質上不含 EPA。例如：於本發明之一較佳體系中，該嬰兒配方含有少於約 16 毫克

EPA/100 千卡；於另一較佳體系中係含有少於約 10 毫克 EPA/100 千卡；再於另一較佳體系中係含有少於約 5 毫克 EPA/100 千卡。於一特殊之較佳體系中實質上不含有 EPA。於另一較佳體系中該配方不含有 EPA，甚至是微量之 EPA 亦不存在。

威信，去活化之 LGG 與 DHA 及 / 或 ARA 之組合可提供含有這些作用劑之配方的抗發炎性質互補或協同之效果。不欲受限於本學說或任何其他學說，威信，去活化之 LGG 係經由預防抑制性- κ B (I κ B) 之泛素化來 (部分) 賦予抗發炎效果。在正常細胞中，I κ B 結合胞漿內之核因子- κ B (NF κ B)。當發生 I κ B 泛素化時會釋出 NF κ B，進入細胞核內並活化負責發炎反應之基因。此特殊交互作用及所產生之基因表現的轉變被認為涉及發炎之調整。威信，去活化之 LGG 防止 I κ B 泛素化以藉此防止 NF κ B 釋出，並減輕或預防發炎。

相反地， ω -3 脂肪酸 (諸如 DHA) 被認為係透過改變泛稱為類花生酸 (eicosanoid) 之自脂肪酸衍生的前發炎性傳介物的製造來涉入抗發炎作用。位於細胞膜之磷脂集合庫中之 ω -6 脂肪酸 (諸如 ARA) 係在發炎反應期間釋出並釋放游離 ARA 集合庫。然後，此 ARA 集合庫藉二種類型之酶 (稱為脂氧合酶及環氧化酶) 作用而產生特殊之類花生酸譜，包括 2 系列之前列腺素類，諸如前列腺素、血栓素及白三烯。

已知這些類花生酸在許多細胞類型及器官中具有過度

之前發炎性作用。已知在此過程之數種步驟中，富含 ω -3 脂肪酸（諸如 EPA 及 DHA）之飲食為 ω -6 脂肪酸之競爭者，因此可減輕 ARA 之前發炎效果。例如： ω -3 脂肪酸調整 ω -6 脂肪酸延長成 ARA，ARA 併入細胞膜磷脂集合庫中及自 ARA 製造前發炎性類花生酸。因此，DHA 和 ARA 之組合可提供區別但互補之作用來減輕數種組織中之發炎反應。

另外，於本發明之某些較佳體系中係將活 LGG 與去活化之 LGG 彼此組合投服。咸信，活 LGG 與去活化之 LGG 的組合可對含有這些作用劑之配方的抗發炎性質提供互補或協同之效果。不欲受限於本學說或任何其他學說，活益生菌（諸如 LGG）被認為部分係透過與特殊免疫細胞表面上之稱為類鐸受體（TLRs）之特殊受體交互作用來賦予抗發炎效果。介於活 LGG 及這些受體間之直接或間接交互作用起使一胞內信號轉導串聯反應，此反應造成這些靶的細胞之基因表現改變。此特殊交互作用及所產生之基因表現的改變和其他細胞作用被認為涉及調整發炎。由於活 LGG 與去活化之 LGG 據信係透過不同機制操作，因此，咸信，這些組成分之組合可提供互補或協同之抗發炎效果。

另外，於本發明之某些較佳體系中係將活 LGG、去活化之 LGG 及至少一種 LCPUFA 一起投服。由於活 LGG、去活化之 LGG 及 LCPUFA 據信係各自透過不同機制操作，因此，咸信，這些組成分之組合可對含有這些作用劑之

配方的抗發炎性質提供互補或協同之效果。

於本發明之一較佳體系中，該個體為餵食配方乳之嬰兒。於一較佳體系中，該嬰兒係自出生即餵食配方乳。於另一較佳體系中，該嬰兒係自出生即餵食母乳直至小於一歲，之後，改餵食配方乳並於此時開始補充去活化之 LGG。

於本發明之特殊較佳體系中，該方法包含治療或預防餵食配方乳之早產兒體內之全身性發炎。於此方法中可將去活化之 LGG 以嬰兒配方之形式或任何其他合適之形式投給早產兒。另外，若需要時可將去活化之 LGG 與 DHA、ARA 及 / 或一或多種活益生菌一起投給早產兒以創造潛在之協同抗發炎效果。

於本發明之方法中，去活化之 LGG 可減少或預防系統性釋出一或多種前發炎性細胞活素或趨化素。此文所使用之“前發炎性”細胞活素或趨化素包括那些本技藝中已知之涉及向上調節發炎反應者。這些實例包括，但不限於： $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 、 IL-6 、 IL-8 、 IL-18 及 GRO/KC 。

趨化素為一群可使發炎處之白血球自血液往組織移動的細胞活素。當製造過量時，趨化素可導致健康組織受損。與生長相關之致癌基因 (GRO/KC) 為一種可補充免疫細胞至發炎處之趨化素。其為老鼠中由細胞活素誘導之嗜中性白血球趨化因子 (CINC-1) 的人類對應部分且在功能上與間白素-8 一族有關。

於本發明之另一較佳體系中，去活化之 LGG 顯示出

可抑制核因子 κB (NF κB) 之轉位。NF κB 為所有細胞類型中所發現之主要轉錄因子，其被認為在發炎之起始上扮演重要角色。在大部分細胞中，NF- κB 在細胞質中係以潛伏、去活化之抑制性 κB (I κB) -結合複合物之形式存在。當細胞接受任何一大群胞外信號（諸如來自細胞活素、細菌抗原或自由基者）時，NF- κB 快速進入細胞核並活化負責發炎反應之基因。在發炎開始時抑制 NF κB 顯示出可減少發炎反應。Lawrence, *et al.*, *Possible New Role for NF κB in the Resolution of Inflammation*, *Nature Med.* 7: 1291 (2001)。因此，經由本發明之去活化 LGG 補充品來抑制 NF κB 可協助減輕或預防全身性發炎。

從實例中可知，去活化之 LGG 顯示出可減輕餵食配方乳之嬰兒的全身性發炎。當補充以 LGG 時，餵食配方乳之大鼠嬰兒中的 CINC-1 及不同之細胞活素的量可降低至類似於餵食母乳之大鼠嬰兒的量。

從實例中可知去活化之 LGG 亦顯示出可顯著降低 IL-8 之產量、減少 NF- κB 轉位並增加小腸上皮組織中 I κB 之產製。令人驚訝地，本發明者發現去活化之 LGG 可同時防止 I κB 泛素化，而活 LGG 則無此作用。

下列實例描述本發明之多種不同的較佳體系。熟習本技藝之人士在考量專利說明書或執行如此處所揭示之本發明後可清楚明白其他在此文之申請專利範圍內之較佳體系。本專利說明書與實例僅欲用於示範，本發明之範圍及精神係藉實例後附之申請專利範圍指明。除非另外指出，實

例中之所有百分比係以重量計。

【實施方式】

實例 1

此實例說明去活化之 LGG 對餵食配方乳之新生幼鼠體內之全身性發炎的效果。

材料 & 方法

在二個分別之實驗中將史普格-道利 (Sprague-Dawley) (塔可尼 (Taconic) 公司, 紐約州 Germantown) 幼鼠任意分配至 4 組胃造口餵食組中, 每組 5 隻: 對照組 (無 LPS 或 LGG)、LPS 組、LPS 加活 LGG 組及 LPS 加去活化之 LGG 組。使用同齡之母鼠餵養的幼鼠作為參考對照組。利用大鼠嬰兒人工飼育 (pup-in-the-cup) 模型在幼鼠生下來第 7 天開始胃造口餵食。胃造口餵食管為由每節長 24 公分之聚乙烯製管材料所構成之插入幼鼠胃中的管。在異氟烷之麻醉下置入胃造口管。將定時控制針筒式幫浦 (timer-controlled syringe pumps) 連接餵食管並設定成在每一小時之前 20 分鐘以重量倚賴性之流速餵食大鼠。

在 2 天之適應期間以大鼠母乳替代品 (RMS) 餵食經胃造口餵食之幼鼠。適應期過後給予一組 RMS 餵食組每天每公斤體重 1×10^8 之去活化 LGG 的細胞同等物補充品。LGG 係經由致命性熱處理來去活化。給予第二組每天每公斤體重 1×10^8 cfu/升之活 LGG 補充品。第三組係餵食不含

任何類型 LGG 之 RMS。持續供給這些飼料 6 天。所有胃造口餵食組均接受等量之脂肪及碳水化合物，而蛋白質組成分則類似於正常生長所需之量。使用同齡之母鼠餵養的幼鼠作為參考對照組。

經由震盪混合將來自大腸桿菌 0127:B8 (LPS; 密蘇里州聖路易市，史格馬 (Sigma) 公司) 之脂多醣 (LPS) 溶解在水中使濃度成為 2 毫克/毫升。在開始人工餵食後 2 天開始經由胃造管給予胃造管餵食組 0.25 至 0.5 毫克/公斤/天之 LPS。給予幼鼠 LPS 補充品 6 天。在先驅研究 (pilot study) 中決定此劑量，以造成偶然之發抖及毛髮直立和體重增加不良，但其與 6 天內之死亡率明顯增加無關。

在 6 天處置期結束時以過量之戊巴比妥鈉麻醉幼鼠。移除小腸並分成三部分：迴腸、空腸及十二指腸，將其貯存在 -80°C 以供進行酶分析和 ELISA，或將其固定在用於小腸形態學之 10% 中性的緩衝福馬林中。將肺臟、肝臟及血漿貯存在 -80°C 以供進行酶分析和 ELISA。

使用 Sigmastat 統計軟體 (SPSS, 伊利諾州芝加哥市) 來分析體重, CINC-1 之 ELISA 結果及細胞活素/趨化素多重化分析結果。所有數據係記錄成平均值 \pm 標準差 (SD)。使用各組間之單因子變異分析 (ANOVA) 來測定所有治療組間是否出現顯著差異。當 ANOVA 具 $p < 0.05$ 之顯著性時執行 Holm-Sidak 方法以進行成對比較。

結果 & 討論

生長

本實例說明 LGG 對胃造口餵食後之幼鼠的生長效果。在胃造口餵食後每日為幼鼠稱重並將其與由母鼠餵養之參考動物相比較。由母鼠餵養之動物較以 LPS 處置之胃造口餵食的幼鼠生長快速。提供以 LPS 處置之經由胃造口餵食的幼鼠活 LGG 或去活化之 LGG 並不會改良體重增加的情形。

CINC-1

活 LGG 及去活化之 LGG 可降低本發明中 CINC-1 之量。藉由用於大鼠中與生長相關之致癌基因 /CINC-1 的 TiterZyme 酶免疫計量分析套組 (Immunometric Assay kits) 來決定 CINC-1 之量 (Assay Designs, 密西根州 Ann Arbor)。自肝臟、小腸、血漿及肺臟中之全部組織的細胞萃取物分離出組織樣本。在 450nm 處測定吸收並利用自線性標準曲線衍生之公式計算濃度。

如第 1 圖至第 3 圖中所示, ELISA 之結果顯示出 LPS 可增加肝臟、肺臟及血漿中之 CINC-1 的量。活 LGG 及去活化之 LGG 均可減少肝臟 (第 1 圖) 及血漿 (第 2 圖) 中由 LPS 誘導之 CINC-1 的產製 ($p < 0.05$), 肺臟中亦顯示此趨勢 ($p = 0.09$) (第 3 圖)。

第 1 圖說明當與 LPS 組比較時, 活 LGG 補充品可降低肝臟中之 CINC-1 的量約 50%。然而, 與 LPS 組比較時

，去活化之 LGG 補充品可降低肝臟中之 CINC-1 的量約 75%。因此，去活化之 LGG 較活 LGG 對肝臟之 CINC-1 量具有明顯較大之降低效果，此表示一種較強之抗發炎效果。類似地，第 2 圖說明在去活化之 LGG 組的血漿中之 CINC-1 量較活 LGG 組中者低。活 LGG 與去活化之 LGG 使肺臟中之 CINC-1 的量降低至類似程度（第 3 圖）。

GRO/KC

如第 4 和 5 圖所示，該細胞活素多重化分析顯示出肝臟及肺臟中之 GRO/KC 量的降低程度類似。去活化之 LGG 所降低之肝臟中 GRO/KC 之量較活 LGG 為多，此表示其具較強之抗發炎效果（第 4 圖）。活 LGG 及去活化之 LGG 二者可將肺臟中 GRO/KC 之量降低至類似程度（第 5 圖）。

本實驗中所觀察到之肺臟中 CINC-1 及 GRO/KC 量降低表示去活化之 LGG 的抗發炎效果可延伸至遠端器官。因此，去活化之 LGG 的抗發炎效果本質上確實為全身性。

去活化之 LGG 補充品將肝臟中之 CINC-1 的量降低至確實低於由母乳餵養之幼鼠的 CINC-1 之量。在肺臟及血漿中，去活化之 LGG 將 CINC-1 之量降低至非常類似於由母乳餵養之幼鼠的量。這些結果顯示出去活化之 LGG 具有將餵食配方乳之大鼠嬰兒體內之全身性發炎降低至類似於（在某些情況中係低於）由母乳餵養之大鼠嬰兒的能力

細胞活素 & 趨化素

活及去活化之 LGG 亦降低細胞活素及趨化素之量。自 LINCO 研究公司（美國密蘇里州，St.Charles）購得多樣小珠套組（Multiplex bead kits）。藉由套組分析之細胞活素/趨化素包括：顆粒細胞-巨噬細胞群落刺激因子（GMCSF）、干擾素- λ （IFN- λ ）、間白素- 1α （IL- 1α ）、IL- 1β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70、IL-18、單核細胞趨化蛋白-1（MCP-1）、GRO/KC（大鼠 CINC-1）及 TNF- α 。多重化分析係根據製造者之說明書進行。利用由製造者提供之參考濃度產生各細胞活素/趨化素之標準曲線。藉 MasterPlex 定量軟體（MiraiBio 公司，美國加州 Alameda）分析原始數據（平均螢光強度）以取得濃度值。

如第 6 圖中所示，以 LPS 處置之經胃造口餵食之幼鼠肝臟中的 IL- 1β 量明顯較對照組幼鼠增加。活 LGG 及去活化之 LGG 明顯減弱由 LPS 誘導之 IL- 1β 量提高。事實上，去活化之 LGG 所降低之 IL- 1β 的量多於由活 LGG 補充品所降低之量。去活化之 LGG 將 IL- 1β 之表現降低至與對照組的程度類似。因此，此部分之實驗進一步說明去活化之 LGG 的抗發炎活性。

總結之，這些結果顯示出去活化之 LGG 補充品可減輕全身性發炎。再者，該結果顯示出去活化之 LGG 將餵

食配方乳之大鼠嬰兒的全身性發炎減輕至與餵食母乳之大鼠嬰兒類似的程度。此點係透過將去活化之 LGG 處置組與完全餵食母乳組進行比較來說明於此文中所描述的結果中。在數種情況中，投服去活化之 LGG 可產生非常類似於母乳餵食組之發炎反應。

實例 2

本實例進一步說明去活化之 LGG 對餵食配方乳之新生幼鼠之發炎的效果。

以 1×10^8 cfu/升之活 LGG 或經 UV 去活化之 LGG 預先處理小腸上皮細胞，再藉由 ELISA 測量由 500 奈克/毫升鞭毛蛋白 (Flagellin) 刺激所造成之 IL-8 的產製情形。藉由西方點墨及免疫沈澱法測量 $I\kappa B$ 及泛素化之 $I\kappa B$ (UbQ- $I\kappa B$) 的表現。藉由免疫螢光染色評估 NF κB 之局部化。

實驗期間，鞭毛蛋白誘導細胞 IL-8 之產製明顯增加 ($p < 0.05$)。預先以活 LGG 或經 UV 去活化之 LGG 處理再以鞭毛蛋白刺激之細胞顯示出在 IL-8、NF κB 核轉位、 $I\kappa B$ 及 UbQ- $I\kappa B$ 中有明顯改變 ($p < 0.05$)。結果顯示於表 1 中。向上指之箭頭代表參數增加而向下指之箭頭代表參數減少。

表 1

由於存活或去活化之 LGG 補充品造成之表現改變

	IL-8	NFκB 轉位	IκB	UbQ-IκB
僅有鞭毛蛋白	↑	↑	↓	↑
活 LGG	↓	↓	↑	↑
去活化之 LGG	↓	↓	↑	↓

如表 1 中所示，鞭毛蛋白引起小腸上皮細胞性 IL-8 之產製明顯增加 ($p < 0.05$)。在活 LGG 及去活化之 LGG 之存在下，IL-8 之產製被明顯向下調節。另外，以鞭毛蛋白刺激之細胞顯示出 NFκB 核轉位，而此點可藉由活 LGG 及去活化之 LGG 來防止。鞭毛蛋白減少 IκB 之產製，但此作用可經由以活 LGG 及去活化之 LGG 預先處理來逆轉 ($p < 0.05$)。鞭毛蛋白及活 LGG 可增加 UbQ-IκB ($p < 0.05$)，但去活化之 LGG 則減少 UbQ-IκB。

此實例說明活 LGG 及去活化之 LGG 可有效減少 IL-8 (一種前發炎性細胞活素) 之產製，因此具有抗發炎效果。由於鞭毛蛋白及活 LGG 可增加 UbQ-IκB，但去活化之 LGG 減少 UbQ-IκB，因此，去活化之 LGG 似乎係透過防止 IκB 泛素化之機制運作而活 LGG 則不。因此，本實例進一步說明活 LGG 及去活化之 LGG 似乎係透過不同機制運作，若將其一起投服時可能具有協同效果。

本發明顯示出可減輕肝臟、血漿及肺臟中之發炎。由於本發明可用來改良發炎狀況，其亦可預防有害之感果或疾病開始。

本專利說明書中所列之所有參考資料（包括，但不限於所有論文、刊物、專利案、專利申請案、發表文章、課本、報告、手稿、小冊子、書本、網路張貼之文章、雜誌論文、期刊，等）的全文併為本專利說明書之參考資料。此文中參考資料之討論僅欲摘要其作者之主張，並未承認有任何參考資料構成習知技藝。申請者保留挑戰所列舉之參考資料的正確性及適切性之權利。

本發明之這些及其他修改和變化可由本技藝之一般技術人士執行而不悖離本發明之精神及範疇（其更特別列於後附之申請專利範圍內）。另外，需了解：不同較佳體系之觀點可全部或部分交換。再者，熟習此技術之人士可領會前述內容僅用於示範而不欲如後附之申請專利範圍般限制本發明。因此，後附之申請專利範圍的精神及範疇不應侷限於其中所包含之較佳變體的描述。

【圖式簡單說明】

為了更完整了解本發明，現在參考下列說明與附屬圖形。

第 1 圖說明利用酶連結免疫吸附分析（ELISA）測量活 LGG 及去活化之 LGG 對肝臟中由細胞活素誘導之嗜中性白血球趨化因子-1（CINC-1）肽之產製的效果。去活化之 LGG 係標示為“熱-LGG”。

第 2 圖說明利用酶連結免疫吸附分析（ELISA）測量活 LGG 及去活化之 LGG 對血漿中由細胞活素誘導之嗜

中性白血球趨化因子-1 (CINC-1) 肽之產製的效果。去活化之 LGG 係標示為“熱-LGG”。

第 3 圖說明利用酶連結免疫吸附分析 (ELISA) 測量活 LGG 及去活化之 LGG 對肺臟中由細胞活素誘導之嗜中性白血球趨化因子-1 (CINC-1) 肽之產製的效果。去活化之 LGG 係標示為“熱-LGG”。

第 4 圖說明利用細胞活素多重化分析 (multiplex assay) 測量活 LGG 及去活化之 LGG 對肝臟中與生長相關之致癌基因 (GRO/KC) 之產製的效果。去活化之 LGG 係標示為“熱-LGG”。

第 5 圖說明利用細胞活素多重化分析測量活 LGG 及去活化之 LGG 對肺臟中與生長相關之致癌基因 (GRO/KC) 之產製的效果。去活化之 LGG 係標示為“熱-LGG”。

第 6 圖說明利用細胞活素多重化分析測量活 LGG 及去活化之 LGG 對肝臟中 IL-1 β 之量的效果。去活化之 LGG 係標示為“熱-LGG”。

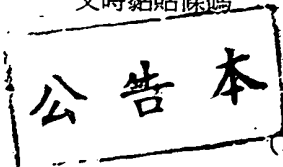
七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：第(1) 圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無

(此處由本局於收
文時黏貼條碼)

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：097106847

※申請日期：97 年 02 月 27 日

※IPC 分類：A61K 35/14 (2015.01) A61K 31/202 (2006.01)

一、發明名稱：

(中) 鼠李糖乳酸桿菌 GG (LGG) 於治療、預防或減輕全身性發炎之用途
 (英) Use of LGG for treating, preventing or reducing systemic inflammation

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 美強生營養品美國控股公司
 (英) MJN U.S. HOLDINGS LLC

代表人：(中) 1. 克瓦天 科菲
 (英) 1. KWARTENG, KOFI B.

地址：(中) 美國伊利諾州格倫夫由愛國者大道 2701 號 4 樓
 (英) 2701 Patriot Blvd., 4th Floor, Glenview, Illinois 60026, U.S.A.

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

三、發明人：(共 4 人)

1. 姓名：(中) 羅伯特 麥克邁宏
 (英) MCMAHON, ROBERT J.

國籍：(中) 美國
 (英) U.S.A.

2. 姓名：(中) 威廉 羅素
 (英) RUSSELL, WILLIAM MICHAEL

國籍：(中) 美國
 (英) U.S.A.

3. 姓名：(中) 烏朵 赫爾茲
 (英) HERZ, UDO

國籍：(中) 德國
 (英) GERMANY

4.姓名：(中)約瑟夫 紐
(英)NEU, JOSEF
國籍：(中)美國
(英)U.S.A.

四、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.美國 ; 2007/02/28 ; 60/904,122 有主張優先權

4.姓名：(中)約瑟夫 紐
(英)NEU, JOSEF
國籍：(中)美國
(英)U.S.A.

四、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.美國 ; 2007/02/28 ; 60/904,122 有主張優先權

五、中文發明摘要

發明之名稱：鼠李醣乳酸桿菌 GG (LGG) 於治療、預防或減輕全身性發炎之用途

本發明係針對用於治療或預防個體之全身性發炎的新穎方法。該方法投給個體治療上有效量之去活化的鼠李醣乳酸桿菌 GG(LGG)。

六、英文發明摘要

發明之名稱：Use of LGG for treating, preventing or reducing systemic inflammation

The present invention is directed to a novel method for treating or preventing systemic inflammation in a subject. The method administering to the subject a therapeutically effective amount of inactivated LGG.

十、申請專利範圍

1. 一種去活化之鼠李糖乳酸桿菌 GG (*Lactobacillus rhamnosus* GG) (LGG) 於製造嬰兒或兒童的營養品之用途，該營養品係用於治療、預防或減輕兒童或嬰兒之全身性發炎，其中該營養品包含之 LGG 的量能有效提供每天每公斤體重 1×10^4 至 1×10^{10} 去活化之 LGG 細胞同等物，其中該去活化之 LGG 係藉由至少一種選自冷凍乾燥、紫外線照射、 γ 射線照射、壓力、化學破壞、機械破壞或彼等之多種組合的方法去活化。

2. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中存在之去活化之 LGG 的量係每天每公斤體重 1×10^6 至 1×10^9 細胞同等物。

3. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中存在之去活化之 LGG 的量係每天每公斤體重 1×10^8 細胞同等物。

4. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該營養品進一步包含至少一種其他去活化之益生菌，該益生菌選自比非德氏菌 (*Bifidobacterium*) 或乳酸桿菌 (*Lactobacillus*)。

5. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該營養品進一步包含至少一種存活之益生菌，該益生菌選自比非德氏菌或乳酸桿菌。

6. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該營養品另包含至少一種長鏈多不飽和脂肪酸 (LCPUFA)，該 LCPUFA 選自 DHA 或 ARA。

7. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該嬰兒為早產兒。