



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113993539 A

(43) 申请公布日 2022. 01. 28

(21) 申请号 202080043241.8

(22) 申请日 2020.04.10

(30) 优先权数据

10-2019-0042619 2019.04.11 KR

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.12.03

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/KR2020/004915 2020.04.10

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/209674 KO 2020.10.15

(71) 申请人 高丽大学校产学协力团

地址 韩国首尔特别市

申请人 大邱庆北科学技术院

(72) 发明人 金贤洙 金恩敬 金雪松

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 陈桢

(51) Int.Cl.

A61K 38/16 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A23L 33/17 (2006.01)

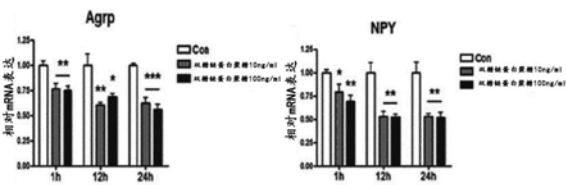
权利要求书1页 说明书7页
序列表2页 附图1页

(54) 发明名称

用于预防或治疗肥胖症的含有双糖链蛋白聚糖作为活性成分的药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及一种用于预防或治疗肥胖症并且包含双糖链蛋白聚糖作为活性成分的药物组合物。根据本发明的双糖链蛋白聚糖通过降低作为食欲促进肽的Agrp和NPY的表达并增加作为食欲抑制肽的POMC的表达来抑制食欲,因此作为治疗肥胖症的药物非常有用。



1. 一种用于预防或治疗肥胖症的药物组合物,所述药物组合物包含双糖链蛋白聚糖作为活性成分。
2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述双糖链蛋白聚糖由SEQ ID NO:1的氨基酸序列表示。
3. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述双糖链蛋白聚糖抑制食欲刺激肽的表达。
4. 根据权利要求3所述的药物组合物,其中所述食欲刺激肽是刺鼠相关蛋白 (AgRP) 或神经肽Y (NPY)。
5. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述双糖链蛋白聚糖增强食欲抑制肽的表达。
6. 根据权利要求5所述的药物组合物,其中所述食欲抑制肽是阿黑皮素原 (POMC)。
7. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述药物组合物能够抑制食欲。
8. 一种用于预防或减轻肥胖症的功能性食物,所述功能性食物包含双糖链蛋白聚糖作为活性成分。
9. 根据权利要求8所述的功能性食物,其中所述双糖链蛋白聚糖由SEQ ID NO:1的氨基酸序列表示。
10. 根据权利要求8所述的功能性食物,其中所述双糖链蛋白聚糖抑制食欲刺激肽的表达。
11. 根据权利要求10所述的功能性食物,其中所述食欲刺激肽是刺鼠相关蛋白 (AgRP) 或神经肽Y (NPY)。
12. 根据权利要求8所述的功能性食物,其中所述双糖链蛋白聚糖增强食欲抑制肽的表达。
13. 根据权利要求12所述的功能性食物,其中所述食欲抑制肽是阿黑皮素原 (POMC)。
14. 根据权利要求8所述的功能性食物,其中所述功能性食物能够抑制食欲。

用于预防或治疗肥胖症的含有双糖链蛋白聚糖作为活性成分 的药物组合物

【技术领域】

[0001] 本发明涉及一种用于预防或治疗肥胖症的含有双糖链蛋白聚糖的药物组合物,并且更具体地涉及能够通过抑制食欲促进肽的表达或促进食欲抑制肽的表达来抑制食欲的双糖链蛋白聚糖用于预防或治疗肥胖症的用途。

【背景技术】

[0002] 肥胖症是由于能量摄入与消耗之间的调节失衡导致过多能量积累而引起的,并且鉴于肥胖症会导致包括诸如高脂血症、糖尿病、动脉硬化和高血压等心血管疾病在内的严重疾病的事实,因此被认为是一种不仅仅为代谢障碍或疾病的危险因素的疾病(Mantzoros等人,J.Clin.Endocrinol.Metab.,85:4000-2,2000)。

[0003] 治疗肥胖症的努力仍在持续,并且除运动疗法和节食外,还出现了肥胖症药物和诸如脂肪抽吸术等外科手术。目前,肥胖症药物主要有两种:一种是抑制脂肪吸收或增加所摄取食物中能量消耗的药物,而另一种是作用于中枢神经系统来抑制食欲的食欲抑制剂。

[0004] 中枢神经系统(CNS),特别是下丘脑,通过整合来自外周器官的营养信号来调节进食和能量消耗,在维持全身能量平衡方面发挥着关键作用。下丘脑弓状核(ARC)由控制能量消耗和体重以及食物摄入的两个不同的神经元群体组成。表达食欲抑制肽阿黑皮素原(POMC)以及可卡因苯丙胺调节转录物(CART)的神经元抑制食物摄入并增加能量消耗,而表达食欲刺激肽刺鼠相关蛋白(AgRP)和神经肽Y(NPY)的神经元促进食物摄入。最近对肥胖症药物的杰出研究促进了作用于中枢神经系统的食欲抑制剂作为治疗肥胖症的新型药物的开发(International Journal of Obesity 37:107-117,2013;Neuropharmacology 63:132-146,2012)。作为代表性的例子,2012年美国FDA批准了两种新食欲抑制剂Belviq(氯卡色林)和Qsymia(含苯丁胺和托吡酯)。此外,作为GLP-1(胰高血糖素样肽)的艾塞那肽(Byetta)和利拉鲁肽(Victoza)目前作为2型糖尿病的治疗剂被批准和销售,并且具有通过增加饱腹感来抑制食欲的作用。韩国医务人员普遍评价,Belviq是一种可以使用而不必担心副作用的药物,但不利的是不能期望实现明显的减肥效果并且价格昂贵,而Qsymia的减肥效果优于Belviq,但由于影响心血管系统和脑的并发症发生率高,尚未引入韩国,也未获欧洲批准使用,不推荐用于心血管疾病患者。因此,仍然缺乏用于治疗肥胖症的足够的食欲抑制剂。

[0005] 同时,双糖链蛋白聚糖是一种具有硫酸软骨素和硫酸皮肤素的杂化链的小蛋白聚糖,其功能尚不清楚。双糖链蛋白聚糖具有12个重复单元,每个重复单元包括含有24个富亮氨酸氨基酸的结构,而与之相似的蛋白聚糖包括饰胶蛋白聚糖(PG-II)和纤调蛋白聚糖,它们在组织分布和与胶原纤维的结合能力方面有明显差异。蛋白聚糖是高度糖基化的蛋白质,并且该术语通常是指其中糖胺聚糖侧链与蛋白质共价结合的一组分子。蛋白聚糖发现于结缔组织中,并且负责各种细胞生理功能(Fisher L.W.等人,J.Biol.Chem.264:4571-4576,1989)。

[0006] 此外,双糖链蛋白聚糖是一种新型的肌细胞因子蛋白,肌细胞因子是一种通过体力活动即运动从骨骼肌中表达、合成或分泌的活性物质(Pedersen等人,Journal of Applied Physiology,103:1093-98,2007)。IL-6是一种代表性的熟知的肌细胞因子,肌细胞因子增强免疫力并防止动脉硬化等。因此,可见运动预防糖尿病的作用是由于分泌诸如双糖链蛋白聚糖等肌细胞因子,并且诸位发明人在先前研究中确定了双糖链蛋白聚糖对糖尿病的预防和治疗作用(KR 10-2018-0007619;KR 10-2019-0007425)。

[0007] 然而,双糖链蛋白聚糖的抑制食欲或减肥作用尚未阐明,并且双糖链蛋白聚糖对肥胖症的功效也完全未知。

[0008] 相应地,诸位发明人尝试开发一种通过作用于食欲调节中枢系统抑制食欲来治疗肥胖症且对人体无害的药物,结果发现双糖链蛋白聚糖可以抑制食欲促进肽的表达并促进食欲抑制肽的表达,因此可用于预防或治疗肥胖症,从而完成本发明。

【发明内容】

[0009] 【技术问题】

[0010] 因此,本发明的一个目的是提供一种用于预防或治疗肥胖症的包含双糖链蛋白聚糖作为活性成分的药物组合物和食物,所述双糖链蛋白聚糖作用于食欲调节中枢系统并具有食欲抑制作用。

[0011] 本发明的另一个目的是提供一种治疗或预防肥胖症的方法,所述方法包括向受试者施用双糖链蛋白聚糖。

[0012] 本发明的另一个目的是提供双糖链蛋白聚糖用于治疗或预防肥胖症的用途。

[0013] 本发明的另一个目的是提供双糖链蛋白聚糖用于制备治疗或预防肥胖症的药物的用途。

[0014] 【技术方案】

[0015] 根据本发明的一个方面,上述和其他目的可以通过提供用于预防或治疗肥胖症的含有双糖链蛋白聚糖作为活性成分的药物组合物来实现。

[0016] 根据本发明的另一方面,提供了一种用于预防或减轻肥胖症的含有双糖链蛋白聚糖作为活性成分的功能性食物。

[0017] 根据本发明的另一方面,提供了一种预防或治疗肥胖症的方法,所述方法包括向受试者施用双糖链蛋白聚糖。

[0018] 根据本发明的另一方面,提供了双糖链蛋白聚糖用于预防或治疗肥胖症的用途。

[0019] 根据本发明的另一方面,提供了双糖链蛋白聚糖用于制备治疗或预防肥胖症的药物的用途。

【附图说明】

[0020] 图1展示了当用双糖链蛋白聚糖处理表达Agrp/NPY的下丘脑细胞系时,食欲刺激肽Agrp和NPY的mRNA表达受抑制。

[0021] 图2展示了当用双糖链蛋白聚糖处理表达POMC的下丘脑细胞系时,食欲抑制肽POMC的mRNA表达增加。

[0022] 图3展示了在由高脂肪饮食诱导的肥胖动物模型中双糖链蛋白聚糖对食物摄入减

少和体重增加抑制的作用。

【具体实施方式】

[0023] 除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语的含义与由本发明所属领域中的技术人员所理解的含义相同。通常,本文所用的命名法是本领域中熟知的,并且是通常使用的。

[0024] 在本发明中,在用双糖链蛋白聚糖处理下丘脑细胞系时,观察到了食欲促进肽表达的抑制和食欲抑制肽表达的促进,从而确定了双糖链蛋白聚糖对肥胖症的治疗作用。

[0025] 下丘脑弓状核 (ARC) 包括参与调节进食行为的两个不同的神经区域,所述两个不同的神经区域包括表达促食欲神经肽刺鼠相关蛋白 (AgRP) 和神经肽Y (NPY) 的神经元,以及表达减食欲神经肽阿黑皮素原 (POMC) 和可卡因苯丙胺调节转录物 (CART) 的神经元。因此,为了在体外确定双糖链蛋白聚糖对进食中枢的作用,在用双糖链蛋白聚糖处理细胞后测量了作为食欲促进肽的AgRP和NPY以及作为食欲抑制肽的POMC的mRNA表达。

[0026] 因此,在一方面,本发明涉及一种用于预防或治疗肥胖症的含有双糖链蛋白聚糖作为活性成分的药物组合物。

[0027] 在本发明中,双糖链蛋白聚糖可以由SEQ ID NO:1的氨基酸序列表示。

[0028] 如本文所用,术语“肥胖症”是指特征在于由于能量失衡导致的体脂过多的病症或疾病。可以通过向受试者施用根据本发明的药物组合物而通过体重减轻来预防或治疗肥胖症。

[0029] 如本文所用,术语“预防”是指可以通过施用根据本发明的药物组合物来抑制或延迟肥胖症发作的任何作用。

[0030] 如本文所用,术语“治疗”是指可以通过施用根据本发明的药物组合物来改善或有益地改变肥胖症症状的任何作用。

[0031] 肥胖症治疗可以应用于任何可能发生肥胖症的哺乳动物,其例子包括但不限于家畜(如牛、猪、绵羊、马、狗和猫)以及人和灵长类动物及哺乳动物,优选是人。

[0032] 如本文所用,术语“施用”是指通过任何适当的方法将预定物质引入受试者中的行为,并且组合物的施用途径可以是任何一般途径,只要所述途径能够将药物递送至靶组织即可。施用途径可以包括但不限于腹膜内施用、静脉内施用、肌肉施用、皮下施用、皮内施用、口服施用、局部施用、鼻内施用、肺内施用、直肠施用等。

[0033] 如本文所用,术语“食欲抑制”是指通过施用双糖链蛋白聚糖来抑制饮食相关肽例如食欲刺激肽的分泌和表达、或促进食欲抑制肽的分泌和表达而抑制食欲或延迟其发作的任何行为。

[0034] 在本发明中,双糖链蛋白聚糖优选抑制食欲刺激肽的表达,并且所述食欲刺激肽优选为刺鼠相关蛋白 (AgRP) 或神经肽Y (NPY),但不限于此。

[0035] 在本发明中,双糖链蛋白聚糖优选增强食欲抑制肽的表达,并且所述食欲抑制肽优选为阿黑皮素原 (POMC),但不限于此。

[0036] 此外,双糖链蛋白聚糖优选减少食物摄入,并且更优选通过抑制食欲来减少食物摄入。

[0037] 在本发明的具体实施方案中,双糖链蛋白聚糖在体外在下丘脑细胞系中抑制食欲

促进肽AgRP和NPY的mRNA表达,并增强食欲抑制肽POMC的mRNA表达,这表明双糖链蛋白聚糖作用于食欲调节中枢系统以通过抑制食欲来治疗肥胖症(图1和图2)。

[0038] 在本发明的另一个实施方案中,向由高脂肪饮食诱导的肥胖症动物模型以每公斤体重1mg的量施用双糖链蛋白聚糖,结果发现体重增加减少了(图3A和图3B),并且双糖链蛋白聚糖施用组展现出的食物消耗率明显低于高脂肪饮食组(图3C和图3D)。此外,在双糖链蛋白聚糖施用组与作为对照组的高脂肪饮食组之间总脂肪重量存在差异(图3E),并且双糖链蛋白聚糖施用组中的股四头肌平均重量远高于高脂肪饮食组中的股四头肌平均重量(图3F)。

[0039] 因此,在本发明中,双糖链蛋白聚糖通过抑制食欲促进肽的表达和促进食欲抑制肽的表达来调节饮食相关通路。这表明双糖链蛋白聚糖通过抑制食欲来减少食物摄入和体重而具有治疗肥胖症的功效,因此可以用作抑制食欲或治疗肥胖症的药物组合物。

[0040] 本发明的药物组合物可以进一步包含通常用于制备药物组合物的适当载体、赋形剂或稀释剂。

[0041] 可以口服或肠胃外施用根据本发明的药物组合物,并且肠胃外施用可以选自皮肤外用、腹膜内注射、直肠内注射、皮下注射、静脉内注射、肌内注射或胸腔内注射,但不限于此。

[0042] 本发明的药物组合物可以配制为以下并作为以下使用:口服配制品,如粉末、颗粒剂、片剂、胶囊、悬浮液、乳液、糖浆或气雾剂,或者外用制剂、栓剂或无菌注射液。可包含在根据本发明的药物组合物中的载体、赋形剂或稀释剂的例子可以包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、木糖醇、赤藓糖醇、麦芽糖醇、淀粉、阿拉伯树胶橡胶、藻酸盐、明胶、磷酸钙、硅酸钙、纤维素、甲基纤维素、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、水、羟基苯甲酸甲酯、羟基苯甲酸丙酯、滑石粉、硬脂酸镁、以及矿物油。在制备配制品时,使用通常使用的稀释剂或赋形剂,如填充剂、增量剂、粘合剂、润湿剂、崩解剂或表面活性剂。用于口服施用的固体配制品可以包括但不限于片剂、丸剂、粉剂、颗粒剂、胶囊等,并且这些固体配制品可以通过将混合的草药药物成分与至少一种赋形剂(例如,淀粉、碳酸钙、蔗糖、乳糖、明胶等)混合来制备。除了简单的赋形剂以外,还使用润滑剂,如硬脂酸镁和滑石粉。用于口服施用的液体配制品可以是悬浮液、口服液体和溶液、乳液、糖浆等,并且可以包括各种赋形剂,如润湿剂、甜味剂、香味剂、防腐剂等,以及水和液体石蜡(它们是常用的简单稀释剂)。

[0043] 用于肠胃外施用的配制品可以包括灭菌的水性溶液、非水性溶剂、悬浮液、乳液、冻干产物和栓剂。此类非水性溶剂和悬浮液的例子包括丙二醇、聚乙二醇、植物油如橄榄油、可注射酯如油酸乙酯等。栓剂的基质可以包括Witepsol、聚乙二醇、Tween 61、可可脂、月桂脂、甘油明胶等。

[0044] 根据本发明的药物组合物的优选剂量(施用量)可以根据患者的病症和体重、疾病的严重程度、以及药物施用的形式、途径和持续时间而变化,并且可以由本领域技术人员考虑到这些因素来确定。例如,可以将本发明的药物组合物以0.00001至1g/kg,更优选0.0001至500mg/kg的日剂量施用,以提供所需作用。可以将本发明的组合物每天施用一次,或者可以在分成多个剂量后分若干次施用。组合物的剂量在任何方面都不限制本发明的范围。

[0045] 可以将本发明的药物组合物作为单一治疗剂施用或与其他治疗剂组合施用,并且可以与常规治疗剂依序或同时施用。此外,可以将药物组合物以单剂量或多剂量施用。考虑

到这些因素,重要的是在不产生副作用的情况下施用足以实现最大功效的最小量。

[0046] 在另一方面,本发明涉及预防或治疗肥胖症的方法,所述方法包括向受试者施用双糖链蛋白聚糖。

[0047] 在另一方面,本发明涉及抑制食欲的方法,所述方法包括向受试者施用双糖链蛋白聚糖。

[0048] 在另一方面,本发明涉及双糖链蛋白聚糖用于预防或治疗肥胖症的用途。

[0049] 在另一方面,本发明涉及双糖链蛋白聚糖用于抑制食欲的用途。

[0050] 在另一方面,本发明涉及双糖链蛋白聚糖用于制备预防或治疗肥胖症的药物的用途。

[0051] 在另一方面,本发明涉及双糖链蛋白聚糖用于制备抑制食欲的药物的用途。

[0052] 如本文所用,术语“受试者”是指患有肥胖症或有肥胖症风险的任何动物,包括人,并且所述疾病可以通过向其施用根据本发明的组合物来有效地预防或治疗。

[0053] 在另一方面,本发明涉及一种用于预防或减轻肥胖症的含有双糖链蛋白聚糖作为活性成分的功能性食物。

[0054] 如本文所用,术语“改善”是指至少降低与待治疗的病症相关的参数的严重程度(例如,症状的程度)的任何作用。

[0055] 在另一方面,本发明涉及预防或治疗肥胖症的方法,所述方法包括向受试者施用双糖链蛋白聚糖。

[0056] 在另一方面,本发明涉及双糖链蛋白聚糖用于预防或治疗肥胖症的用途。

[0057] 在另一方面,本发明涉及双糖链蛋白聚糖用于制备治疗或预防肥胖症的药物的用途。

[0058] 在本发明中,双糖链蛋白聚糖可以由SEQ ID NO:1的氨基酸序列表示。

[0059] 在本发明中,双糖链蛋白聚糖优选抑制食欲刺激肽的表达,并且所述食欲刺激肽优选为刺鼠相关蛋白(AgRP)或神经肽Y(NPY),但不限于此。

[0060] 在本发明中,双糖链蛋白聚糖优选增强食欲抑制肽的表达,并且所述食欲抑制肽优选为阿黑皮素原(POMC),但不限于此。

[0061] 此外,双糖链蛋白聚糖优选减少食物摄入,并且更优选通过抑制食欲来减少食物摄入。

[0062] 当本发明的食物组合物用作食物添加剂时,所述食物组合物可以单独与其他食物或食物添加剂组合使用,并且可以根据常规方法合适地使用。通常,当制备食物或饮料时,基于原料总量,以按重量计15%或更少、优选按重量计10%或更少的量添加本发明的组合物。然而,在出于健康和卫生目的或出于健康调节目的而长期摄入的情况下,所述量可以在上文定义的范围之内,并且将明显的是,所述活性成分的使用量可以超过上述范围,因为关于安全性没有问题。

[0063] 本发明的食物可以按任何形式制备,如功能性食物、营养补充剂、保健食物或食物添加剂。例如,作为保健食物的本发明的组合物可以被制备成茶、果汁或饮料的形式以供饮用,或者可以被颗粒化、胶囊化和粉末化以供摄入。此外,功能性食物可以通过将本发明的组合物添加到以下中来制备:饮料(包括酒精饮料)、水果及其加工食物(例如,罐装水果、瓶装食物、果酱、柑橘酱等)、鱼、肉及其加工食物(例如,火腿、香肠、咸牛肉等)、面包和面条

(例如,乌冬面、荞麦面、拉面、意大利面、通心粉等)、果汁、各种饮品、饼干、Yeot (韩国硬太妃糖)、乳制品(例如,黄油、奶酪等)、食用植物油、人造黄油、植物蛋白、装在蒸煮袋中的食物、冷冻食物、各种调味料(例如,味噌、酱油、其他沙司等)等。

[0064] 所述保健功能性食物包括作为食物组合物的各种形式,如功能性食物、营养补充剂、保健食物、食物添加剂等,并且所述保健功能性食物可以通过以下来提供:根据本领域已知的常规方法,将本发明的组合物制备成各种形式中的任一种,如茶、果汁或饮品,或者进行颗粒化、胶囊化或粉末化,或者将这些化合物或提取物添加到各种食物如饮料、水果和加工食物、鱼、肉和加工食物、面包、面条、调味料等中。

[0065] 健康饮料组合物可以含有另外的成分,如各种风味剂或天然碳水化合物,就像一般饮料一样。天然碳水化合物包括单糖(如葡萄糖和果糖)、二糖(如麦芽糖和蔗糖)以及天然甜味剂(如糊精和环糊精)。此外,可以使用合成甜味剂,如糖精和阿斯巴甜。天然碳水化合物的比例可以由本领域技术人员适当地选择。

[0066] 除了上述成分以外,本发明的组合物还可以含有各种营养素、维生素、电解质、风味剂、着色剂、果胶酸及其盐、藻酸及其盐、有机酸、保护性胶体增稠剂、pH调节剂、稳定剂、防腐剂、甘油、醇、碳酸饮料中使用的碳酸化剂等。此外,本发明的组合物可以含有用于生产天然果汁、果汁饮料和蔬菜饮料的果肉。这些组分可以单独或组合使用。这些添加剂的比例也可以由本领域技术人员适当地选择。

[0067] 在下文中,将参考实施例对本发明进行更详细的描述。然而,对本领域技术人员而言将显而易见的是,提供这些实施例仅仅是为了说明本发明,而不应解释为限制本发明的范围。

[0068] 实施例1:在体外双糖链蛋白聚糖抑制食欲刺激肽表达的确认

[0069] 将表达食欲刺激肽即刺鼠相关蛋白(AgRP)和神经肽Y(NPY)的下丘脑细胞N41(Imperatore等人,Pharmacol.Res.111:600-609,2016;Oh等人,Autophagy 12:2009-2025,2016;Sasaki等人,Endocrinology 151:2556-2566,2010,(Cellutions Biosystems Inc., CLU121))在含有10%FBS和1%青霉素-链霉素的DMEM中在37℃和5%CO₂的气氛中培养。然后,将细胞各自用0ng/ml、10ng/ml和100ng/ml双糖链蛋白聚糖处理,并培养1小时、12小时和24小时。本文使用的对照是用用于溶解双糖链蛋白聚糖的溶液(0.1%BSA)处理的细胞。然后,使用实时PCR测量mRNA表达。

[0070] 如图1所示,结果显示与未用双糖链蛋白聚糖处理的情况相比,用双糖链蛋白聚糖处理明显降低了食欲刺激肽AgRP和NPY的mRNA表达(图1)。

[0071] 实施例2:在体外双糖链蛋白聚糖增强食欲抑制肽表达的确认

[0072] 将表达食欲抑制肽阿黑皮素原(POMC)的下丘脑细胞N43/5(Cai等人,J.Endocrinol.192:605-614,2007;Cakir等人,The Journal of Biological Chemistry 288:17675-17688,2013;Oh等人,Autophagy 12:2009-2025,2016,(Cellutions Biosystems Inc,CLU121))在含有10%FBS和1%青霉素-链霉素的DMEM中在37℃和5%CO₂的气氛中培养。然后,将细胞分别用0ng/ml、10ng/ml和100ng/ml双糖链蛋白聚糖处理,并培养1小时、12小时和24小时。本文使用的对照是用用于溶解双糖链蛋白聚糖的溶液(0.1%BSA)处理的细胞。然后,使用实时PCR测量mRNA表达。

[0073] 如图2所示,结果显示与未用双糖链蛋白聚糖处理的情况相比,用双糖链蛋白聚糖

处理明显增加了食欲抑制肽POMC的mRNA表达(图2)。

[0074] 实施例3:在肥胖症诱导动物模型中双糖链蛋白聚糖的食欲抑制和体重增加抑制作用的确认

[0075] 产生肥胖症诱导动物模型,并使用该模型确定双糖链蛋白聚糖抑制食欲和体重增加的作用。

[0076] 首先,对9只小鼠(C57BL/6J雄性)喂食高脂肪饮食(HFD)4周,以产生肥胖症诱导动物模型。

[0077] 通过以1mg/kg体重的剂量每两天一次向每只小鼠的腹腔中施用双糖链蛋白聚糖来产生双糖链蛋白聚糖施用组。

[0078] 诱导肥胖症后4周,测定高脂肪饮食(HFD)组与施用双糖链蛋白聚糖的高脂肪饮食组(BGN)(以1mg/Kg体重的剂量施用双糖链蛋白聚糖)之间的体重增加差异(图3A)。双糖链蛋白聚糖施用组(BGN)的最终体重明显低于高脂肪饮食组(HFD)的最终体重(图3B)。

[0079] 此外,双糖链蛋白聚糖施用组展现出的食物消耗率明显低于高脂肪饮食组的食物消耗率(图3C和图3D)。

[0080] 总脂肪重量方面存在差异,总脂肪重量计算为高脂肪饮食组与双糖链蛋白聚糖施用组之间的附睾脂肪和皮下脂肪的总和(图3E)。有趣的是,双糖链蛋白聚糖施用组的股四头肌平均重量远高于高脂肪饮食组中的股四头肌平均重量(图3F)。

[0081] 【实用性】

[0082] 根据本发明的双糖链蛋白聚糖通过抑制食欲刺激肽Agrp和NPY的表达并促进食欲抑制肽POMC的表达来诱导食欲抑制,因此作为肥胖症的治疗剂非常有用。

[0083] 尽管已经详细描述了本发明的具体配置,但本领域技术人员应理解,出于说明目的提供本说明书以阐述优选实施方案,并且不应当解释为限制本发明的范围。因此,本发明的实质范围由所附权利要求及其等同物限定。

[0084] 【序列列表自由文本】

[0085] 附有电子文件。

SEQUENCE LISTING

<110> 高丽大学校产学协力团

大邱庆北科学技术院

<120> 用于预防或治疗肥胖症的含有双糖链蛋白聚糖作为活性成分的药物组合物

<130> PF-B2694

<140> PCT/KR2020/004915

<141> 2020-04-10

<150> KR 10-2019-0042619

<151> 2019-04-11

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 394

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> biglycan

<400> 1

```

Met Trp Pro Leu Trp Arg Leu Val Ser Leu Leu Ala Leu Ser Gln Ala
1           5           10           15
Leu Pro Phe Glu Gln Arg Gly Phe Trp Asp Phe Thr Leu Asp Asp Gly
           20           25           30
Pro Phe Met Met Asn Asp Glu Glu Ala Ser Gly Ala Asp Thr Ser Gly
           35           40           45
Val Leu Asp Pro Asp Ser Val Thr Pro Thr Tyr Ser Ala Met Cys Pro
           50           55           60
Phe Gly Cys His Cys His Leu Arg Val Val Gln Cys Ser Asp Leu Gly
65           70           75           80
Leu Glu Phe Met Leu Val Val Gly Val Gly Pro Leu Gly Leu Lys Phe
           85           90           95
Met Leu Val Met Gly Val Gly Pro Leu Gly Leu Lys Ser Val Pro Lys
           100          105          110
Glu Ile Ser Pro Asp Thr Thr Leu Leu Asp Leu Gln Asn Asn Asp Ile
           115          120          125
Ser Glu Leu Arg Lys Asp Asp Phe Lys Gly Leu Gln His Leu Tyr Ala
           130          135          140
Leu Val Leu Val Asn Asn Lys Ile Ser Lys Ile His Glu Lys Ala Phe
145          150          155          160

```

Ser Pro Leu Arg Asn Val Gln Lys Leu Tyr Ile Ser Lys Asn His Leu		
165	170	175
Val Glu Ile Pro Pro Asn Leu Pro Ser Ser Leu Val Glu Leu Arg Ile		
180	185	190
His Asp Asn Arg Ile Arg Lys Val Pro Lys Gly Val Phe Ser Gly Leu		
195	200	205
Arg Asn Met Asn Cys Ile Glu Met Gly Gly Asn Pro Leu Glu Asn Ser		
210	215	220
Gly Phe Glu Pro Gly Ala Phe Asp Gly Leu Lys Leu Asn Tyr Leu Arg		
225	230	235
Ile Ser Glu Ala Lys Leu Thr Gly Ile Pro Lys Asp Leu Pro Glu Thr		
245	250	255
Leu Asn Glu Leu His Leu Asp His Asn Lys Ile Gln Ala Ile Glu Leu		
260	265	270
Glu Asp Leu Leu Arg Tyr Ser Lys Leu Tyr Arg Leu Gly Leu Gly His		
275	280	285
Asn Gln Ile Arg Met Ile Glu Asn Gly Ser Leu Ser Phe Leu Pro Thr		
290	295	300
Leu Arg Glu Leu His Leu Asp Asn Asn Lys Leu Ala Arg Val Pro Ser		
305	310	315
Gly Leu Pro Asp Leu Lys Leu Leu Gln Val Val Tyr Leu His Ser Asn		
325	330	335
Asn Ile Thr Lys Val Gly Val Asn Asp Phe Cys Pro Met Gly Phe Gly		
340	345	350
Val Lys Arg Ala Tyr Tyr Asn Gly Ile Ser Leu Phe Asn Asn Pro Val		
355	360	365
Pro Tyr Trp Glu Val Gln Pro Ala Thr Phe Arg Cys Val Thr Asp Arg		
370	375	380
Leu Ala Ile Gln Phe Gly Asn Tyr Lys Lys		
385	390	

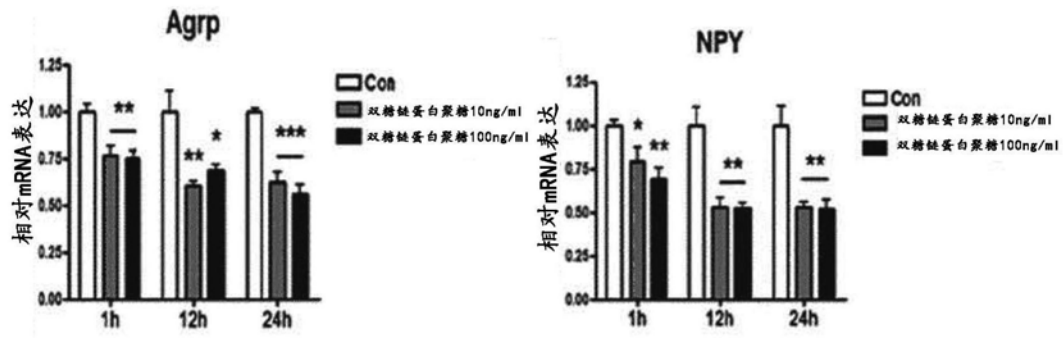


图1

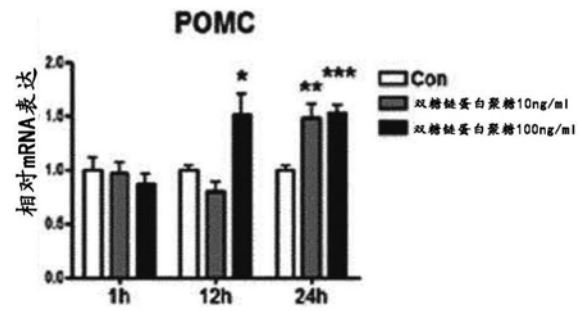


图2

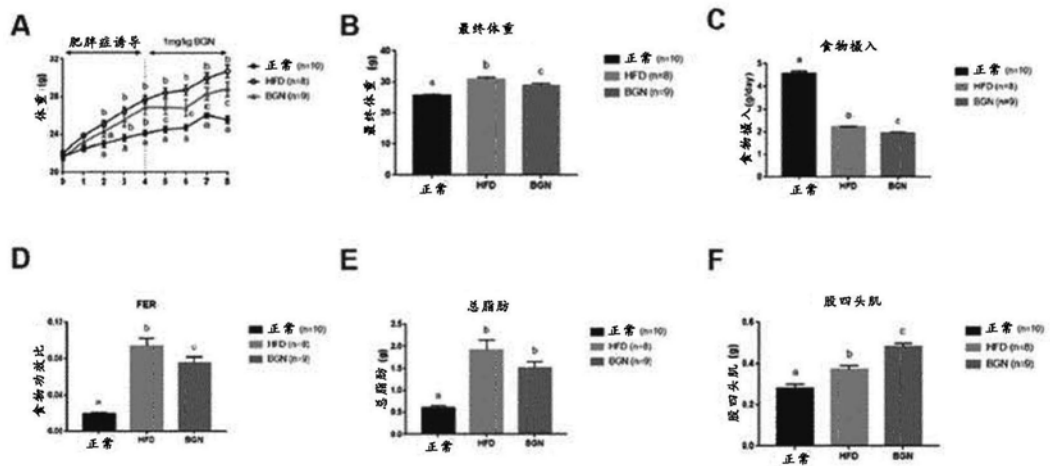


图3