(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0147536
(43) 공개일자 2022년11월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/39 (2019.01) *A23K 20/147* (2016.01)
A23L 33/17 (2016.01) *A61K 38/06* (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 38/39 (2013.01)
A23K 20/147 (2016.05)
(21) 출원번호 10-2022-0052000
(22) 출원일자 2022년04월27일
심사청구일자 2022년04월27일
(30) 우선권주장
1020210054546 2021년04월27일 대한민국(KR)

(71) 출원인
경북대학교 산학협력단
대구광역시 북구 대학로 80 (산격동, 경북대학교)
(72) 발명자
권은영
대구광역시 북구 동북로 345, 108동 806호(복현동, 복현푸르지오)
한영지
대구광역시 북구 동북로 163, 105동 304호
김지은
대구광역시 동구 화랑로 109, 우왕아파트 나동 203호
(74) 대리인
이명진

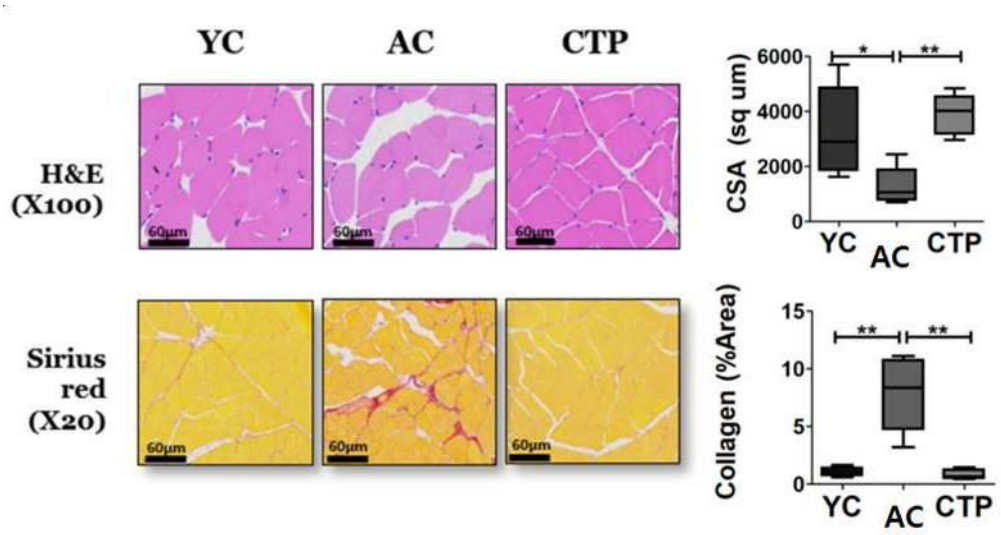
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 **저분자 콜라겐을 유효성분으로 포함하는 근감소증의 예방 또는 개선용 식품 조성물 및 약학적 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 저분자 콜라겐을 유효성분으로 포함하는 근감소증(sarcopenia) 예방, 개선, 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 저분자 콜라겐은 근육 단백질의 분해를 억제하고, 근육량 증가를 통해 근력 강화 효과를 나타낼 수 있는바, 근감소증의 예방, 개선 또는 치료에 유용하게 이용될 수 있을 것으로 기대된다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A23L 33/17 (2016.08)
A61K 38/06 (2013.01)
A61P 21/00 (2018.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
A23V 2200/316 (2013.01)
A23V 2250/5422 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1345320429
과제번호 2020R1I1A1A01067942
부처명 교육부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 이공학학술연구기반구축(R&D)
연구과제명 딥러닝방식의 인공지능을 활용한 멀티오믹스 분석으로 알룰로스의 노인성 근감소증 제어기작 규명
기 여 율 50/100
과제수행기관명 경북대학교
연구기간 2020.06.01 ~ 2023.05.31
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1345322912
과제번호 2020R1I1A3074694
부처명 교육부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 이공학학술연구기반구축(R&D)
연구과제명 근육-갈색지방-장내미생물 간 총체적 연계성 분석을 통한 근감소성 비만 제어용 천연물 소재의 효능평가
기 여 율 50/100
과제수행기관명 경북대학교
연구기간 2020.06.01 ~ 2023.05.31

명 세 서

청구범위

청구항 1

저분자 콜라겐을 유효성분으로 포함하는 근감소증 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 저분자 콜라겐은 평균 분자량이 1000 dalton 이하인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 저분자 콜라겐은 상기 약학적 조성물에 포함되는 저분자 콜라겐 전체량 기준으로 글리신-프롤린-하이드록실프롤린(Glycine-Proline-Hydroxyproline)의 아미노산 서열을 갖는 콜라겐 트리펩티드를 2 ~ 10 중량% 포함하는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 저분자 콜라겐은 하기 특징 중 하나 이상을 만족시키는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물:

a) IGF-1(insulin-like growth factor 1)의 발현을 증가시킴;

b) 마이오스타틴(Myostatin) 발현을 억제시킴;

c) 근력 감소를 억제시킴; 및

d) 근육량을 증가시킴.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 약학적 조성물은 근감소증이 염려되는 30대 이상의 사람을 대상으로 사용되기 위한 것인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 6

저분자 콜라겐을 유효성분으로 포함하는 근감소증 예방 또는 개선용 식품 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 식품 조성물은 건강기능성 식품 조성물인 것을 특징으로 하는, 식품 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서,

상기 저분자 콜라겐은 평균 분자량이 1000 dalton 이하인 것을 특징으로 하는, 식품 조성물.

청구항 9

제6항에 있어서,

상기 저분자 콜라겐은 상기 식품 조성물에 포함되는 저분자 콜라겐 전체량 기준으로 글리신-프롤린-하이드록실프롤린(Glycine-Proline-Hydroxyproline)의 아미노산 서열을 갖는 콜라겐 트리펩티드를 2 ~ 10 중량% 포함하는 것을 특징으로 하는, 식품 조성물.

청구항 10

제6항에 있어서,

상기 저분자 콜라겐은 하기 특징 중 하나 이상을 만족시키는 것을 특징으로 하는, 식품 조성물:

a) IGF-1(insulin-like growth factor 1)의 발현을 증가시킴;

b) 마이오스타틴(Myostatin) 발현을 억제시킴;

c) 근력 감소를 억제시킴; 및

d) 근육량을 증가시킴.

청구항 11

제6항에 있어서,

상기 식품 조성물은 근감소증이 염려되는 30대 이상의 사람을 대상으로 사용되기 위한 것인 것을 특징으로 하는, 식품 조성물.

청구항 12

저분자 콜라겐을 유효성분으로 포함하는 근감소 예방 또는 개선용 사료 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 저분자 콜라겐은 평균 분자량이 1000 dalton 이하인 것을 특징으로 하는, 사료 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 저분자 콜라겐을 유효성분으로 포함하는 근감소증 (sarcopenia) 예방, 개선, 또는 치료용 조성물 등에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 2015년 유엔의 세계 인구 전망(World population prospects : the 2015 revision)에 의하면 2015년 9억 1000만 명이었던 60세 이상의 인구는 2030년 약 14억 명으로 증가할 것이며, 2050년에는 21억 명에 이를 것으로 추정하고 있다. 또한, 80세 이상의 초 고령 노년층은 2050년에 약 4억 3400만 명에 달할 것이며 이러한 증가는 향후 수십 년간 지속될 것으로 전망하고 있다.

[0004] 국내의 경우, 2000년에 65세 이상의 인구가 전체 인구의 7.2%에 달해 고령화 사회(aging society)에 들어선 이후, 2015년에는 고령사회(aged society)로 접어들었고, 2026년에는 노인인구의 비율이 20.8%에 달해 초 고령사회(post-aged society)에 진입한다는 것이 통계청의 전망이다. 특히, 우리나라는 고령사회 또는 초 고령사회까지 도달하는 기간이 매우 빠르게 접근하고 있는 것이 큰 문제점으로 지적되고 있다.

[0005] 이러한 노인 인구의 증가는 노동 인구 감소에 따른 생산성 저하로 이어질 수 있으며, 또한, 노화로 인한 체력 감소로 노인의 삶의 질이 낮아질 수 있어, 이에 대한 다양한 해결 방안이 필요한 실정이다.

[0006] 한편, 노화(aging)란 생물의 신체기능이 시간의 흐름에 따라 퇴화하는 현상으로, 인간의 경우 80세가 되면 청각은 30%, 혈액 박출량은 45%, 폐활량은 60%, 근육량은 50% 감소하는 것으로 알려져 있다.

[0007] 노화에 따른 대표적인 생리적 변화는 근육량 및 근력 감소이다. 근육량 감소는 40대 이후부터 발생하여 70대까지 10년에 약 8%의 감소가 일어나는 것으로 알려져 있으며, 이후에는 급격한 감소가 발생하여 10년에 최대 15%까지 발생하는 것으로 알려져 있다.

[0008] 노인성 근감소증(age-related sarcopenia)은 직접적인 근력 감소를 유발하여 각종 신체 기능의 감소 및 장애로 인해 사망의 위험성을 증가시킬 뿐 아니라 신진대사의 감소 및 면역력 저하 등 고혈압, 당뇨, 관절염, 비만, 암 등과 같은 대사성 질환의 유병률을 높이는 원인이므로 노인성 근감소증(age-related sarcopenia)을 예방 또는 치료할 수 있는 다양한 치료용 조성물에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0010] (특허문헌 0001) 대한민국 등록 특허 제10-1771486호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 본 발명자들은 근감소증, 특히 노인성 근감소증을 효과적으로 치료할 수 있거나 또는 그의 진행을 효과적으로 둔화시킬 수 있는 제제를 개발하기 위하여 예의 연구 노력한 결과, 저분자 콜라겐이 운동을 하기 어려운 노화 마우스에서 운동 없이도 근육량 및 근력을 증가시키는 것을 확인함으로써 근감소증을 효율적으로 개선할 수 있음을 확인하여 본 발명을 완성하였다.

[0012] 이에, 본 발명의 목적은 저분자 콜라겐을 유효성분으로 포함하는 근감소증 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0013] 본 발명의 다른 목적은 저분자 콜라겐을 유효성분으로 포함하는 근감소증 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공하는 것이다.

[0014] 본 발명의 또 다른 목적은 저분자 콜라겐을 유효성분으로 포함하는 근감소 예방 또는 개선용 사료 조성물을 제공하는 것이다.

[0016] 그러나, 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또

다른 과제들은 아래의 기재로부터 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0018] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 저분자 콜라겐을 유효성분으로 포함하는 근감소증 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0019] 또한, 본 발명은 저분자 콜라겐을 유효성분으로 포함하는 근감소증 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

[0020] 또한, 본 발명은 저분자 콜라겐을 유효성분으로 포함하는 근감소 예방 또는 개선용 사료 조성물을 제공한다.

[0021] 본 발명의 일 구현예로, 상기 저분자 콜라겐은 평균 분자량이 1000 dalton 이하일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0022] 본 발명의 다른 구현예로, 상기 저분자 콜라겐은 상기 약학적 조성물, 식품 조성물, 또는 사료 조성물에 포함되는 저분자 콜라겐 전체량 기준으로 글리신-프롤린-하이드록실프롤린(Glycine-Proline-Hydroxyproline)의 아미노산 서열을 갖는 콜라겐 트리펩티드를 2 ~ 10 중량% 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0023] 본 발명의 또 다른 구현예로, 상기 저분자 콜라겐은 하기 특징 중 하나 이상을 만족시킬 수 있으나, 이에 제한되지 않는다:

[0024] a) IGF-1(insulin-like growth factor 1)의 발현을 증가시킴;

[0025] b) 마이오스타틴(Myostatin) 발현을 억제시킴;

[0026] c) 근력 감소를 억제시킴; 및

[0027] d) 근육량을 증가시킴.

[0028] 본 발명의 또 다른 구현예로, 상기 약학적 조성물 또는 식품 조성물은 근감소증이 염려되는 30대 이상의 사람을 대상으로 사용되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0029] 본 발명의 또 다른 구현예로, 상기 식품 조성물은 건강기능성 식품 조성물일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0030] 또한, 본 발명은 저분자 콜라겐을 유효성분으로 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는 근감소증 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[0031] 또한, 본 발명은 저분자 콜라겐을 유효성분으로 포함하는 조성물의 근감소증 예방 또는 치료 용도를 제공한다.

[0032] 또한, 본 발명은 저분자 콜라겐의 근감소증 치료용 약제의 제조를 위한 용도를 제공한다.

발명의 효과

[0034] 본 발명의 저분자 콜라겐은 근육 단백질의 분해를 억제하고, 근육량 증가를 통해 근력 강화 효과를 나타낼 수 있는바, 근감소증의 예방, 개선 또는 치료에 유용하게 이용될 수 있을 것으로 기대된다.

도면의 간단한 설명

[0036] 도 1a는 YC(young control) 군, AC(aging control) 군, 및 CTP(collagen tripeptide) 군 마우스들의 왼쪽 뒷다리 두께를 측정한 결과를 나타낸 도면이다 (##p<0.01 vs. CTP, *p<0.05 vs. YC, **p<0.01 vs. YC).

도 1b는 YC군, AC군, 및 CTP군 마우스들의 전신 인장력을 측정한 결과를 나타낸 도면이다 (*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, 이하 동일).

도 1c는 YC군, AC군, 및 CTP군 마우스들의 대퇴사두근(quadriceps, 좌측), 전방 경골(tibialis anterior, 중간), 및 비복근(gastrocnemius, 우측) 조직의 중량을 측정한 후 체중 100g 당 중량으로 나타낸 도면이다.

도 1d는 YC군, AC군, 및 CTP군 마우스들의 비복근 조직에 대해 H&E 염색(좌측 상단) 및 Sirius red 염색(좌측

하단)을 수행한 결과, 및 비복근 조직의 근육 단면적(cross-sectional area; CSA, 우측 상단) 및 콜라겐 면적을 측정한 결과를 나타낸 도면이다.

도 2a는 YC군, AC군, 및 CTP군 마우스들의 IGF-1 및 마이오스타틴(Myostatin) 발현을 IHC 분석으로 확인한 결과를 나타낸 도면이다.

도 2b는 YC군, AC군, 및 CTP군 마우스들의 Akt, PI3K, mTOR, PGC1-α 및 이들의 인산화 변이체의 단백질 수준을 측정한 결과를 나타낸 도면이다.

도 3a는 YC군, AC군, 및 CTP군 마우스들의 신주위(perirenal), 장간막(mesenteric), 후복막(retroperitoneum), 피하(subcutaneous), 견갑간(interscapular) 및 부고환(epididymal) WAT(White Adipose Tissue), 및 견갑간 BAT(Brown Adipose Tissue)에서 지방 조직 중량을 측정한 결과를 나타낸 도면이다.

도 3b는 YC군, AC군, 및 CTP군 마우스들의 visceral fat(내장 지방), 총 지방 조직 중량, 총 근육 조직 중량, 및 체중 100g 당 근육 조직 중량을 확인한 결과를 나타낸 도면이다.

도 3c는 YC군, AC군, 및 CTP군 마우스들의 비복근(quad)의 근육 지질 프로파일을 확인한 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037] 본 발명자들은 근감소증, 특히, 노인성 근감소증을 효과적으로 치료할 수 있거나 또는 그의 진행을 효과적으로 둔화시킬 수 있는 제제를 개발하기 위하여 예의 연구 노력한 결과, 저분자 콜라겐이 운동을 하기 어려운 노화 마우스에서 운동 없이도 근육량 및 근력을 증가시키는 것을 확인함으로써 근감소증을 효율적으로 개선할 수 있음을 확인하여 본 발명을 완성하였다.

[0039] 이하, 본 발명에 대해 상세히 설명한다.

[0041] 본 발명은 저분자 콜라겐을 유효성분으로 포함하는 근감소증 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0042] 본 명세서에서 “저분자 콜라겐”이란 어피, 돈피 등에서 유래된 콜라겐을 효소 분해하여 얻은 저분자량의 펩티드를 의미한다. 일반적으로, 콜라겐은 분자량에 따라 고분자 콜라겐과 저분자 콜라겐으로 나눌 수 있으며, 고분자 콜라겐은 일반적으로 분자량 3,000 dalton(Da) 이상의 것을 의미하고, 저분자 콜라겐은 분자량 1,000 Da 이하의 것을 의미한다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 저분자 콜라겐은 글리신-프롤린-하이드록시프롤린(Glycine-Proline-Hydroxyproline; GPH) ≥ 3.2% 및 콜라겐 트리펩티드≥ 30%를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0043] 상기 저분자 콜라겐은 체내에서 분해가 어려워 체내 생체 이용률이 떨어지는 고분자 콜라겐보다 분자량이 작아(1,000 Da 이하) 체내 흡수량, 흡수 속도가 뛰어나 피부, 뼈, 근육, 모발 등에서의 체내 생체 이용률이 높다.

[0044] 본 발명에 있어서, 상기 저분자 콜라겐은 어피 유래 콜라겐을 효소 분해한 것일 수 있으며, 바람직하게는 어피 유래 콜라겐을 비-병원성 Bacillus collagenase-type protease로 효소 분해한 것일 수 있다.

[0045] 본 발명에 있어서, 상기 저분자 콜라겐은 평균 분자량이 1000 dalton 이하, 900 dalton 이하, 800 dalton 이하, 700 dalton 이하, 600 dalton 이하, 500 dalton 이하, 400 dalton 이하, 또는 300 dalton 이하일 수 있으며, 200 내지 700 dalton, 200 내지 650 dalton, 200 내지 600 dalton, 200 내지 550 dalton, 200 내지 530 dalton, 200 내지 500 dalton, 200 내지 450 dalton, 200 내지 400 dalton, 250 내지 400 dalton, 250 내지 450 dalton, 250 내지 500 dalton, 250 내지 530 dalton, 250 내지 550 dalton, 250 내지 600 dalton, 300 내지 600 dalton, 300 내지 550 dalton, 300 내지 530 dalton, 300 내지 500 dalton, 300 내지 450 dalton, 300 내지 400 dalton, 350 내지 400 dalton, 350 내지 450 dalton, 350 내지 500 dalton, 400 내지 500 dalton, 450 내지 500 dalton, 또는 500 dalton일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0046] 본 발명에 있어서, 상기 저분자 콜라겐은 본 발명에 따른 조성물에 포함되는 상기 저분자 콜라겐 전체량 기준으로 글리신-프롤린-하이드록시프롤린(Glycine-Proline-Hydroxyproline; GPH)의 아미노산 서열을 갖는 콜라겐 트리펩티드를 2 ~ 10 중량%, 2 ~ 9 중량%, 2 ~ 8 중량%, 2 ~ 7중량%, 2 ~ 6 중량%, 3 ~ 9 중량%, 3 ~ 8 중량%, 3 ~ 7 중량%, 3 ~ 6 중량%, 3 ~ 5 중량%, 3 ~ 4 중량%, 3.2 ~ 7 중량%, 3.2 ~ 6 중량%, 3.2 ~ 5 중량%, 또는 3.2

중량% 이상 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0047] 상기 "글리신-프롤린-하이드록시프롤린(Glycine-Proline-Hydroxyproline; GPH)의 아미노산 서열을 갖는 콜라겐 트리펩티드"는 3개의 아미노산인 글리신, 프롤린, 하이드록시프롤린이 나선형으로 반복해서 연결된 트리펩티드로 체내 콜라겐 구조와 동일하여 소화과정 이전에 흡수될 수 있으므로 체내 흡수율이 높아 적은 용량의 저분자 콜라겐으로 근감소증을 예방, 개선, 또는 치료할 수 있다.

[0048] 본 발명에 있어서, 상기 저분자 콜라겐은 하기 특징 중 하나 이상을 만족시킬 수 있으나, 이에 제한되지 않는다:

[0049] a) IGF-1(insulin-like growth factor 1)의 발현을 증가시킴;

[0050] b) 마이오스타틴(Myostatin) 발현을 억제시킴;

[0051] c) 근력 감소를 억제시킴; 및

[0052] d) 근육량을 증가시킴.

[0053] 본 발명에서, "IGF-1(insulin-like growth factor 1)"은 소마토메딘-C(somatomedin-C)이라고도 불리는 인슐린 유사 성장인자 1으로 어린 시절의 성장기 발달에 세포 증식의 촉진과 관련해서 중요한 역할을 하는 인슐린과 분자 구조가 유사한 호르몬이며, 근육과 뼈의 발달과 유지에 중요한 역할을 한다. 특히, IGF-1은 PI3k/Akt 신호전달을 활성화함으로써 근육 단백질 합성을 자극하는 mTOR의 발현을 자극할 수 있으므로, 노화 진행으로 IGF-1 발현이 감소하는 경우 근육량의 감소에 영향을 준다.

[0054] 또한, Akt가 인산화되는 경우, 단백질 분해를 위해 골격근에서 발현되며 마이오스타틴 신호를 매개하여 myogenesis를 조절하는 역할을 하는 atrogin1 및 MuRF-1 발현의 중요한 조절자인 FoxO3 발현을 억제하며, 이를 통해 근육 단백질의 분해가 억제된다.

[0055] 본 발명에서, "마이오스타틴(Myostatin)"은 근육 성장을 조절하는 단백질로서 transforming growth factor-β(TGF-β)계열에 속하는 성장분화 인자(growth and differentiation factor-8, GDF-8)다. 마이오스타틴은 액티빈 수용체 제2형과 직접 결합하며 Smad 신호전달 기작에도 영향을 주는 것으로 알려져 있으며, 마이오스타틴의 활성을 억제할 경우, 근육 분화가 촉진되어 다양한 대사성 질환의 개선에 중요한 역할을 한다.

[0056] 본 명세서에서 “근력 증가” 또는 “근력 감소 억제”는 골격근량의 증가 또는 근기능의 향상으로 인하여 전체적인 근력이 증가되는 현상을 말하며, 특정 질병의 환자군에 제한되는 효과를 말하는 것은 아니다.

[0057] 본 명세서에서 “근육량 증가”는 신체 성분 중에서도 특히 근육의 성장을 향상시키는 것으로, 육체적 운동 및 지구력 향상을 통해 근육량을 증가시킬 수 있고, 근육 증가 효과를 가지는 물질을 체내에 투여하는 방식으로 근육량을 증가시킬 수 있으며, 근육의 종류는 제한되지 않는다.

[0058] 본 명세서에서 “근감소증(sarcopenia)”은 근육량 및 근력이 감소하는 퇴행성 질환으로, 정상적인 노화 과정에서 나타나는 근육 소실과 달리, 비정상적으로 급격히 근육량이 감소하는 질환을 말한다. 이러한 근감소증은 노화에 의한 일차성 근감소증(Primary sarcopenia)과 다양한 원인들에 의한 이차성 근감소증(Secondary sarcopenia)으로 나누어 지는데, 이차성 근감소증의 원인으로는 영양결핍, 활동 저하, 장기 부전, 약물, 염증, 악성 질환, 또는 내분비 대사질환 등이 있다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 본 발명에 있어서, 근감소증은 노화에 의한 일차성 근감소증일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0059] 상기 “노화에 의한 일차성 근감소증(Primary sarcopenia)” 또는 “노인성 근감소증(age-related sarcopenia)”은 노화가 진행됨에 따라 근섬유의 크기와 수가 감소하여 근육의 밀도가 감소하고 기능이 점차적으로 약화되어 근육이 감소되는 질환을 의미한다.

[0060] 본 발명에 있어서, 상기 조성물은 근감소증이 염려되는 30대 이상의 사람을 대상으로, 바람직하게는 근감소증이 염려되는 40대 이상의 사람을 대상으로, 더욱 바람직하게는 근감소증이 염려되는 50대 이상의 사람을 대상으로, 더 더욱 바람직하게는 근감소증이 염려되는 60대 이상의 사람을 대상으로 사용될 수 있으며, 근감소증이 염려되는 사람이라면 연령에 제한 없이 모두 사용될 수 있다.

[0061] 본 명세서에서 “유효성분”은 단독으로 목적으로 하는 활성을 나타내거나 또는 그 자체는 활성이 없는 담체 등과 함께 목적으로 하는 활성을 나타낼 수 있는 성분을 의미한다.

[0062] 본 발명에서 “약학적 조성물”은 질병의 예방 또는 치료를 목적으로 제조된 것을 의미하며, 각각 통상의 방법

에 따라 다양한 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 예컨데, 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀젼, 시럽 등의 경구형 제형으로 제형화활 수 있고, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용할 수 있다.

[0063] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다. 상기 부형제는 예를 들어, 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제, 흡착제, 보습제, 필름-코팅 물질, 및 제어방출첨가제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.

[0064] 본 발명에 따른 약학적 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 서방형 과립제, 장용과립제, 액제, 점안제, 엘실릭제, 유제, 현탁액제, 주정제, 트로키제, 방향수제, 리모나아데제, 정제, 서방형정제, 장용정제, 설하정, 경질캅셀제, 연질캅셀제, 서방캅셀제, 장용캅셀제, 환제, 틴크제, 연조엑스제, 건조엑스제, 유동엑스제, 주사제, 캡슐제, 관류액, 경고제, 로션제, 파스타제, 분무제, 흡입제, 패취제, 멸균주사용액, 또는 에어로졸 등의 외용제 등의 형태로 제형화하여 사용될 수 있으며, 상기 외용제는 크림, 젤, 패치, 분무제, 연고제, 경고제, 로션제, 리니멘트제, 파스타제 또는 카타플라스마제 등의 제형을 가질 수 있다.

[0065] 본 발명에 따른 약학적 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 덱스트로즈, 수크로스, 올리고당, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다.

[0066] 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다.

[0067] 본 발명에 따른 정제, 산제, 과립제, 캡슐제, 환제, 트로키제의 첨가제로 옥수수전분, 감자전분, 밀전분, 유당, 백당, 포도당, 과당, 디-만니톨, 침강탄산칼슘, 합성규산알루미늄, 인산일수소칼슘, 황산칼슘, 염화나트륨, 탄산수소나트륨, 정제 라놀린, 미결정셀룰로오스, 덱스트린, 알긴산나트륨, 메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 카올린, 요소, 콜로이드성실리카겔, 히드록시프로필스타치, 히드록시프로필메칠셀룰로오스(HPMC) 1928, HPMC 2208, HPMC 2906, HPMC 2910, 프로필렌글리콜, 카제인, 젖산칼슘, 프리모젤 등 부형제; 젤라틴, 아라비아고무, 에탄올, 한천가루, 초산프탈산셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스칼슘, 포도당, 정제수, 카제인나트륨, 글리세린, 스테아린산, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 메칠셀룰로오스나트륨, 메칠셀룰로오스, 미결정셀룰로오스, 덱스트린, 히드록시셀룰로오스, 히드록시프로필스타치, 히드록시메칠셀룰로오스, 정제쉘락, 전분호, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈 등의 결합제가 사용될 수 있으며, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 옥수수전분, 한천가루, 메칠셀룰로오스, 벤토나이트, 히드록시프로필스타치, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 알긴산나트륨, 카르복시메칠셀룰로오스칼슘, 구연산칼슘, 라우릴황산나트륨, 무수규산, 1-히드록시프로필셀룰로오스, 덱스트란, 이온교환수지, 초산폴리비닐, 포름알데히드처리 카제인 및 젤라틴, 알긴산, 아밀로오스, 구아르고무(Guar gum), 중조, 폴리비닐피롤리돈, 인산칼슘, 겔화전분, 아라비아고무, 아밀로펙틴, 펙틴, 폴리인산나트륨, 에칠셀룰로오스, 백당, 규산마그네슘알루미늄, 디-소르비톨액, 경질무수규산 등 붕해제; 스테아린산칼슘, 스테아린산마그네슘, 스테아린산, 수소화식물유(Hydrogenated vegetable oil), 탈크, 석송자, 카올린, 바셀린, 스테아린산나트륨, 카카오지, 살리실산나트륨, 살리실산마그네슘, 폴리에칠렌글리콜(PEG) 4000, PEG 6000, 유동파라핀, 수소첨가대두유(Lubri wax), 스테아린산알루미늄, 스테아린산아연, 라우릴황산나트륨, 산화마그네슘, 마크로골(Macrogol), 합성규산알루미늄, 무수규산, 고급지방산, 고급알코올, 실리콘유, 파라핀유, 폴리에칠렌글리콜 지방산에테르, 전분, 염화나트륨, 초산나트륨, 올레인산나트륨, dl-로이신, 경질무수규산 등의 활택제;가 사용될 수 있다.

[0068] 본 발명에 따른 액제의 첨가제로는 물, 묽은 염산, 묽은 황산, 구연산나트륨, 모노스테아린산슈크로스류, 폴리옥시에칠렌소르비톨지방산에스텔류(트윈에스텔), 폴리옥시에칠렌모노알킬에텔류, 라놀린에텔류, 라놀린에스텔류, 초산, 염산, 암모니아수, 탄산암모늄, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 프롤아민, 폴리비닐피롤리돈, 에칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨 등이 사용될 수 있다.

[0069] 본 발명에 따른 시럽제에는 백당의 용액, 다른 당류 혹은 감미제 등이 사용될 수 있으며, 필요에 따라 방향제, 착색제, 보존제, 안정제, 현탁화제, 유화제, 점조제 등이 사용될 수 있다.

[0070] 본 발명에 따른 유제에는 정제수가 사용될 수 있으며, 필요에 따라 유화제, 보존제, 안정제, 방향제 등이 사용될 수 있다.

[0071] 본 발명에 따른 현탁제에는 아카시아, 트라가칸타, 메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 미결정셀룰로오스, 알긴산나트륨, 히드록시프로필메칠셀룰로오스(HPMC), HPMC 1828, HPMC 2906, HPMC 2910 등 현탁화제가 사용될 수 있으며, 필요에 따라 계면활성제, 보존제, 안정제, 착색제, 방향제가 사용될 수 있다.

[0072] 본 발명에 따른 주사제에는 주사용 증류수, 0.9% 염화나트륨주사액, 링겔주사액, 덱스트로스주사액, 덱스트로스+염화나트륨주사액, 피이지(PEG), 락테이티드 링겔주사액, 에탄올, 프로필렌글리콜, 비휘발성유-참기름, 면실유, 낙화생유, 콩기름, 옥수수기름, 올레인산에칠, 미리스트산 이소프로필, 안식향산벤젠과 같은 용제; 안식향산나트륨, 살리실산나트륨, 초산나트륨, 요소, 우레탄, 모노에칠아세트아마이드, 부타졸리딘, 프로필렌글리콜, 트윈류, 니정틴산아미드, 헥사민, 디메칠아세트아마이드와 같은 용해보조제; 약산 및 그 염(초산과 초산나트륨), 약염기 및 그 염(암모니아 및 초산암모니움), 유기화합물, 단백질, 알부민, 펩톤, 검류와 같은 완충제; 염화나트륨과 같은 등장화제; 아황산수소나트륨($NaHSO_3$) 이산화탄소가스, 메타중아황산나트륨($Na_2S_2O_5$), 아황산나트륨(Na_2SO_3), 질소가스(N_2), 에칠렌디아민테트라초산과 같은 안정제; 소디움비설파이드 0.1%, 소디움포름알데히드 설폭실레이트, 치오우레아, 에칠렌디아민테트라초산디나트륨, 아세톤소디움비설파이트와 같은 황산화제; 벤질알코올, 클로로부탄올, 염산프로카인, 포도당, 글루콘산칼슘과 같은 무통화제; 시엠시나트륨, 알긴산나트륨, 트윈 80, 모노스테아린산알루미늄과 같은 현탁화제를 포함할 수 있다.

[0073] 본 발명에 따른 좌제에는 카카오지, 라놀린, 위텝솔, 폴리에틸렌글리콜, 글리세로젤라틴, 메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스, 스테아린산과 올레인산의 혼합물, 수바날(Subanal), 면실유, 낙화생유, 야자유, 카카오버터+콜레스테롤, 레시틴, 라네트왁스, 모노스테아린산글리세롤, 트윈 또는 스판, 임하우젠(Imhausen), 모놀렌(모노스테아린산프로필렌글리콜), 글리세린, 아뎁스솔리두스(Adeps solidus), 부티룸 태고-G(Buytyrum Tego-G), 세베스파마 16 (Cebes Pharma 16), 헥사라이드베이스 95, 코토마(Cotomar), 히드록코테 SP, S-70-XXA, S-70-XX75(S-70-XX95), 히드록코테(Hydrokote) 25, 히드록코테 711, 이드로포스탈 (Idropostal), 마사에스트라리움(Massa estrarium, A, AS, B, C, D, E, I, T), 마사-MF, 마수폴, 마수폴-15, 네오수포스탈-엔, 파라마운드-B, 수포시로(OSI, OSIX, A, B, C, D, H, L), 좌제기제 IV 타입 (AB, B, A, BC, BBG, E, BGF, C, D, 299), 수포스탈 (N, Es), 웨코비 (W, R, S, M ,Fs), 테제스터 트리글리세라이드 기제 (TG-95, MA, 57)와 같은 기제가 사용될 수 있다.

[0074] 경구 투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 추출물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스티레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다.

[0075] 경구 투여를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜 (propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다.

[0076] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명에 있어서, "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다.

[0077] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 본 발명이 속하는 기술분야에 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0078] 본 발명의 약학적 조성물은 개체에게 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구 복용, 피하 주사, 복강 투여, 정맥 주사, 근육 주사, 척수 주위 공간(경막내) 주사, 설하 투여, 볼점막 투여, 직장 내 삽입, 질 내 삽입, 안구 투여, 귀 투여, 비강 투여, 흡입, 입 또는 코를 통한 분무, 피부 투여, 경피 투여 등에 따라 투여될 수 있다.

[0079] 본 발명의 약학적 조성물은 치료할 질환, 투여 경로, 환자의 연령, 성별, 체중 및 질환의 중등도 등의 여러 관

련 인자와 함께 활성성분인 약물의 종류에 따라 결정된다.

[0080] 또한, 본 발명은 저분자 콜라겐을 유효성분으로 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는 근감소증 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[0081] 또한, 본 발명은 저분자 콜라겐을 유효성분으로 포함하는 조성물의 근감소증 예방 또는 치료 용도를 제공한다.

[0082] 또한, 본 발명은 저분자 콜라겐의 근감소증 치료용 약제의 제조를 위한 용도를 제공한다.

[0083] 본 발명에서 "개체"란 질병의 치료를 필요로 하는 대상을 의미하고, 보다 구체적으로는 인간 또는 비-인간인 영장류, 생쥐 (mouse), 쥐 (rat), 개, 고양이, 말, 및 소 등의 포유류를 의미한다.

[0084] 본 발명에서 "투여"란 임의의 적절한 방법으로 개체에게 소정의 본 발명의 조성물을 제공하는 것을 의미한다.

[0085] 본 발명에서 "예방"이란 목적하는 질환의 발병을 억제하거나 지연시키는 모든 행위를 의미하고, "치료"란 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여에 의해 목적하는 질환과 그에 따른 대사 이상 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미하며, "개선"이란 본 발명에 따른 조성물의 투여에 의해 목적하는 질환과 관련된 파라미터, 예를 들면 증상의 정도를 감소시키는 모든 행위를 의미한다.

[0087] 또한, 본 발명은 저분자 콜라겐을 유효성분으로 포함하는 근감소증 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

[0088] 본 발명의 식품 조성물에 포함되는 저분자 콜라겐은 전술한 바와 같다.

[0089] 본 발명의 저분자 콜라겐을 식품 첨가물로 사용할 경우, 상기 저분자 콜라겐을 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용할 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용할 수 있다. 유효성분의 혼합양은 사용 목적(예방, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 식품 또는 음료의 제조시 본 발명의 저분자 콜라겐은 원료에 대하여 15 중량% 이하, 또는 10 중량% 이하의 양으로 첨가될 수 있다. 그러나, 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.

[0090] 상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 물질을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소세지, 빵, 쵸코렛, 캔디류, 스넥류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알콜 음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강기능식품을 모두 포함한다.

[0091] 본 발명에 따른 건강음료 조성물은 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물은 포도당 및 과당과 같은 모노사카라이드, 말토오스 및 수크로오스와 같은 디사카라이드, 덱스트린 및 시클로덱스트린과 같은 폴리사카라이드, 및 자일리톨, 소르비톨 및 에리트리톨 등의 당알콜이다. 감미제로서는 타우마틴, 스테비아 추출물과 같은 천연 감미제나, 사카린, 아스파르탐과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 mL당 일반적으로 약 0.01-0.20g, 또는 약 0.04-0.10g 이다.

[0092] 상기 외에 본 발명의 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 조성물은 천연 과일쥬스, 과일쥬스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 크게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부 당 0.01-0.20 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

[0093] 본 발명에 있어서, 상기 식품 조성물은 건강기능성식품 조성물일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0094] 본 명세서에 있어서, "건강기능식품"이란 특정보건용 식품(food for special health use, FoSHU)와 동일한 용어로, 영양 공급 외에도 생체조절기능이 효율적으로 나타나도록 가공된 의학, 의료효과가 높은 식품을 의미하는데, 상기 식품은 사코페니아의 예방 또는 개선에 유용한 효과를 얻기 위하여 정제, 캡슐, 분말, 과립, 액상, 환 등의 다양한 형태로 제조될 수 있다.

[0095] 본 발명의 건강기능식품은 당업계에서 통상적으로 사용되는 방법에 의하여 제조가능하며, 상기 제조 시에는 당

업계에서 통상적으로 첨가하는 원료 및 성분을 첨가하여 제조할 수 있다. 또한 일반 약품과는 달리 식품을 원료로 하여 약품의 장기 복용 시 발생할 수 있는 부작용 등이 없는 장점이 있고, 휴대성이 뛰어날 수 있다.

[0097] 또한, 본 발명은 저분자 콜라겐을 유효성분으로 포함하는 근감소 예방 또는 개선용 사료 조성물을 제공한다.

[0098] 본 발명의 사료 조성물에 포함되는 저분자 콜라겐은 전술한 바와 같다.

[0099] 본 발명에 따른 저분자 콜라겐을 유효성분으로 포함하는 사료는 당업계에 공지된 다양한 형태의 사료로 제조 가능하며, 바람직하게는 농후사료, 조사료 또는 특수사료가 포함될 수 있다.

[0100] 농후사료에는 밀, 귀리, 옥수수 등의 곡류를 포함하는 종자 열매류, 곡물을 정제하고 남은 부산물로서 쌀겨, 밀기울, 보릿겨 등을 포함하는 겨류, 콩, 유체, 깨, 아마인, 코코야자 등을 채유하고 얻은 부산물인 깻묵류와 고구마, 감자 등에서 녹말을 뺀 나머지인 녹말찌꺼기의 주성분인 잔존녹말질류 등의 찌꺼기류, 어분, 물고기 찌꺼기, 어류에서 얻은 신선한 액상물(液狀物)을 농축시킨 것인 피쉬 솔루블(fish soluble), 육분(肉粉), 혈분, 우모분, 탈지분유, 우유에서 치즈, 탈지유에서 카제인을 제조할 때의 잔액인 훼이(whey)를 건조한 건조훼이 등의 동물질사료, 효모, 클로렐라, 해조류 등이 있다.

[0101] 조사료에는 야초, 목초, 풋베기 등의 생초(生草)사료, 사료용 순무, 사료용 비트, 순무의 일종이 루터베어거 등의 뿌리채소류, 생초, 풋베기작물, 곡실(穀實) 등을 사일로에 채워 놓고 젖산 발효시킨 저장사료인 사일리지(silage), 야초, 목초를 베어 건조시킨 건조, 종축용(種畜用) 작물의 짚, 콩과 식물의 나뭇잎 등이 있다.

[0102] 특수사료에는 패각, 암염 등의 미네랄 사료, 요소나 그 유도체인 디우레이드 이소부탄 등의 요소사료, 천연사료 원료만을 배합했을 때 부족하기 쉬운 성분을 보충하거나, 사료의 저장성을 높이기 위해서 배합사료에 미량으로 첨가하는 물질인 사료첨가물, 식이보조제 등이 있다.

[0103] 한편, 본 발명에 따른 사료 조성물은 사료 첨가제를 포함하거나 사료 첨가제일 수 있다.

[0104] 본 발명에서 용어 "사료 첨가제" 란 영양소 보충 및 체중감소 예방, 사료 내 섬유소의 소화 이용성 증진, 유질 개선, 번식장애 예방 및 수태율 향상, 하절기 고온 스트레스 예방 등 다양한 효과를 목적으로 사료에 첨가하는 물질을 말한다. 본 발명의 사료 첨가제는 사료관리법상의 보조사료에 해당하며, 탄산수소나트륨(중조), 벤토나이트(bentonite), 산화마그네슘, 복합광물질 등의 광물질제제, 아연, 구리, 코발트, 셀레늄 등의 미량 광물질인 미네랄제제, 케로틴, 비타민 E, 비타민 A, 비타민 D, 니코틴산, 비타민 B 복합체 등의 비타민제, 메티오닌, 리이산 등의 보호아미노산제, 지방산 칼슘염 등의 보호지방산제, 생균제(유산균제), 효모배양물, 곰팡이 발효물 등의 생균, 효모제 등이 추가로 포함될 수 있다.

[0105] 본 발명에 따른 사료 조성물은 근감소를 예방, 개선 또는 치료를 목적으로 하는 개체이면 특별히 한정되지 않고, 어떠한 것이든 적용 가능하다. 상기 개체는 동물, 예를 들어 비-영장류 (예를 들면, 소, 돼지, 말, 고양이, 개, 래트(Rat) 및 마우스) 및 영장류 (예를 들면, 원숭이, 예를 들어 사이노몰구스(cynomolgous) 원숭이 및 침팬지)를 비롯한 포유동물을 나타낸다.

[0106] 또 다른 구체예에서, 상기 개체는 반려동물(예를 들면, 개 또는 고양이 등)일 수 있다.

[0107] 생활 수준의 향상 및 반려동물에 대한 인식의 변화로 반려동물의 건강을 증진시킬 수 있는 기능성 사료에 대한 관심 또한 증대되고 있는 추세로 종이나 생활환경에 따라 다소 차이가 있으나, 반려동물 또한 나이가 들어감에 따라 운동량의 감소로 근육량 및 근력이 감소하는 문제점이 있으므로 근감소 예방 또는 개선을 위해 본 발명에 따른 사료 조성물이 적용될 수 있다.

[0108] 본 발명에 따른 사료 조성물의 복용량은 개체의 종(species), 크기(size), 무게(weight), 나이(age)와 같은 다수의 요인들에 좌우될 수 있다. 원칙적으로, 전형적인 복용량은 개체/일 당 0.001 내지 10g의 범위일 수 있다.

[0110] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실험예 및 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실험예 및 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실험예 및 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[0112] **[실험예]**

[0113] **실험예 1. 실험재료**

[0114] 본 실험에 사용된 저분자 콜라겐(약 500 Da, CTP)은 메기(catfish) 어피 젤라틴에서 추출하여 비-병원성 Bacillus collagenase-type protease(Amicogen Inc., Jinju, South Korea)로 분해시킨 단백질이다. 일반적인 콜라겐 가수분해물은 평균 분자량 2000 Da 이상으로 1% 미만의 콜라겐 트리펩티드를 포함하고 있고, GPH(Gly-Pro-Hyp)를 포함하고 있지 않은 반면, 저분자 콜라겐은 GPH ≥ 3.2% 및 콜라겐 트리펩티드≥ 30%를 포함하고 있다.

[0115] 콜라겐 트리펩티드란 아미노산 3개(글리신(Gly)-x-y)가 연결되어 있는 작은 콜라겐(분자량이 보통 200 ~ 500 Da)을 말하며, 분자량이 작아 체내로 쉽게 흡수될 수 있다.

[0117] **실험예 2. 동물실험**

[0118] C57BL/6J 마우스(n=12, 12개월) 및 6마리의 수컷 C57BL/6J 마우스(8주령)를 JA BIO(Suwon, South Korea)에서 구입하였다. 동물을 온도(20 - 23 ℃)와 빛(12시간의 명/암 주기)이 조절된 공간에서 사육하였으며, 구입 후, 7일 동안 펠릿화된 상업용 비정제 사료를 급여하였다. 12개월령의 노화 마우스를 무작위로 2그룹으로 나누고 표 1에 나타낸 바와 같이, 12주 동안 각 실험 식단을 급여하였다. 구체적으로, AC(aging control)군(n=6, 음성 대조군, American Institute of Nutrition AIN93G Semisynthetic Diet), 및 CTP(collagen tripeptide, 저분자 콜라겐)군(n=6, AIN93G + 0.2% CTP)으로 나누었다. YC(young control)군(n=6, YC, American Institute of Nutrition AIN93G Semisynthetic Diet) 또한 표 1에 표시된 바와 같이 12주 동안 실험 식단을 급여하였다.

[0119] 실험 기간 동안 증류수에 자유롭게 접근할 수 있도록 하였으며, 사료 섭취량은 매일 기록하였고, 체중은 매주 측정하였다.

표 1

Ingredient(g)	YC (AIN-93G)	AC (AIN-93G)	AC + 0.2% CTP
Casein	200	200	200
Corn Starch	397.5	397.5	397.5
Sucrose	100	100	100
Maltodextrin	132	132	132
Cellulose	50	50	48
Soybean Oil	70	70	70
Mineral Mix	25	25	25
Vitamin Mix	10	10	10
TBHQ, antioxidant	0.014	0.014	0.014
L-Cystine	3	3	3
Cholin Bitartrate	2.5	2.5	2.5
CTP	-	-	**2**
Total (g)	1000	1000	1000
Calorie (Kcal/g)	3948	3948	3956

***Mineral Mix (AIN-93G) (gram/kg)**: Calcium Carbonate 357, Monopotassium Phosphate 196%, Potassium Citrate Monohydrate 70.78, Sodium Chloride 74, Potassium Sulfate 46.6, Magnesium Oxide 24, Ferric Citrate 6.06, Zinc Carbonate 1.65, Manganese Carbonate 0.63, Copper Carbonate 0.3, Potassium Iodate 0.01%, Sodium Selenate, Anhydrous 0.0103, Ammonium Molybdate.4H2O 0.00795, Sodium Metasilicate 9H2O 1.45, Chromium Potassium Sulfate.12H2O 0.275, Lithium Chloride 0.0174, Boric Acid 0.08145, Sodium Fluoride 0.0635, Nickel Carbonate 0.0318, Ammonium Vanadate 0.0066, Powdered Sugar 221

†**Vitamin mix (AIN-93G) (gram/kg)**: Nicotinic Acid 3.00, D-Calcium Pantothenate 1.60, Pyridoxine HCl 0.70, Thiamine HCl 0.60, Riboflavin 0.60, Folic Acid 0.20, D-Biotin 0.02, Vitamin B12 (0.1% triturated in mannitol) 2.50, a-Tocopherol Powder (250 U/gm) 30.00, Vitamin A Palmitate (250,000 U/gm) 1.60, Vitamin D3 (400,000 U/gm) 0.25, Phylloquinone 0.075, Powdered Sucrose 959.655

[0120]

[0122] **실험예 3. 전신 인장력 측정**

[0123] Digital force gauge (FGJN.FGP Series, JM Instruments corp., Seoul, South Korea)를 사용하여 마우스의 전신 인장력을 측정하고 평가하였다. 전신 인장력을 측정하기 위하여, 5일 간의 연습 후, 매일 각 마우스의 인장력을 측정하여 평균 최대 인장력 값을 그램(g)으로 계산하였다.

[0125] **실험예 4. 왼쪽 뒷다리 두께 측정**

[0126] 왼쪽 뒷다리 두께는 4주마다 Blutec digital caliper(BD500)(BLUETEC, Seoul, South Korea)를 사용하여 측정하였다.

[0128] **실험예 5. 조직병리학적 분석 및 면역조직화학적 분석**

[0129] 마우스에서 비복근(gastrocnemius muscle) 조직을 제거하여 10% 포르말린 완충액에 고정하였다. 고정된 비복근 근육 조직을 파라핀 포매를 위해 관례적으로 처리하였으며, 4 μm 섹션으로 준비하여 H&E 및 Sirius red로 염색하였고, IGF-1(Insulin-like growth factor 1) 및 Myostatin에 대해 면역조직화학을 수행하였다. 20배의 배율로 Moti slide scanner를 사용하여 슬라이드를 관찰하였다. 조직병리학적 분석 및 면역조직화학적 분석은 이전에 알려진 방법을 기초로 실시하였다.

[0131] **실험예 6. 근육 지질 프로파일 분석**

[0132] 비복근의 근육 지질을 추출한 후, 건조된 지질 잔류물을 중성지방(triglyceride; TG), 총 콜레스테롤(total cholesterol; TC) 및 지방산(fatty acid; FA) 측정을 위해 1 mL의 에탄올에 용해시켰다. 유화(emulsification)를 위해, Triton X-100 및 나트륨 콜레이트(sodium cholate) 용액을 200 μL의 용해된 지질 용액에 첨가하였다. TG 및 TC의 효소 분석은 상용 키트(Asan Pharm Co., Seoul, Republic of Korea)를 사용하여 수행하였다. FA는 enzymatic assay(ABcam, Cambridge, USA)을 사용하여 측정하였다.

[0134] **실험예 7. 웨스턴 블롯 분석**

[0135] 세포질과 막의 단백질 양은 Bradford 방법으로 정량하였다. 단백질을 10% SDS-polyacrylamide gel에 로딩하고, Tris-glycine buffer에서 1시간 동안 전기영동을 수행하였다. 나일론 멤브레인으로 옮기고 Ponceau 용액으로 밴드의 위치를 확인한 후 멤브레인을 실온에서 60분간 blocking buffer(1×TBS, 0.1% Tween-20, 5% 탈지유)로 블로킹한 다음 1차 항체와 함께 4 ℃에서 밤새 인큐베이션하였다. 각각의 1차 항체(Primary antibody)를 표 2에 기재된 바와 같이, 5% 탈지유에 희석하였다. 세척 후, 막을 TBST buffer(25 mM Tris-base, 155 mM NaCl, 0.1% Tween-20)에서 30분 동안 인큐베이션하고 1시간 동안 실온에서 항-토끼 IgG(Amersham, UK) 또는 항-염소 IgG(ABcam, USA) 2차 항체(Secondary antibody)와 인큐베이션하였다. TBST 완충액으로 막을 30분 동안 세척한 다음, ECL 키트(Pierce Chemical Co., IL)를 사용하여 면역반응성 밴드를 생성하고 밴드의 분자량을 확인하였다. 사용한 항체 목록은 표 2에 나타내었다.

표 2

Primary antibody	Primary antibody dilution	Secondary antibody	Secondary antibody dilution
GAPDH	1:1000	anti-rabbit lgG	1:10000
PGC1α	1:1000	anti-rabbit lgG	1:10000
p-Akt	1:1000	anti-rabbit lgG	1:10000
Akt	1:1000	anti-rabbit lgG	1:10000
p-PI3K	1:1000	anti-rabbit lgG	1:10000
PI3K	1:1000	anti-rabbit lgG	1:10000
mTOR	1:1000	anti-rabbit lgG	1:10000
TNF-α	1:1000	anti-rabbit lgG	1:10000

[0136]

[0138] **실험예 8. 통계 분석**

[0139] 데이터는 평균±표준 오차(SE)로 표시하였다. 모든 통계 분석은 IBM SPSS Statistics 26(SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하여 수행하였다. YC군과 AC군 간의 통계적 차이는 Mann Whitney U t-test을 사용하여 분석하였다. Kruskal-Wallis test를 사용하여 노화 그룹(AC군 및 CTP군) 간의 차이를 분석한 후, Dunn's Multiple Comparison test를 수행하였다. 다른 위 첨자를 가진 데이터는 Kruskal-Wallis post-hoc test에 따라 상당히 다릅니다. 0.05 미만의 p-값은 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

[0141] **[실시예]**

[0142] **실시예 1. 체중, 식이효율(Food efficiency ratio; FER), 및 장기 중량에 대한 콜라겐의 효과**

[0143] 표 3(* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$은 YC vs AC/## $p < 0.01$은 CTP vs AC, BWG: 체중 증가량)에 나타낸 바와 같이, 체중(BW) 또는 사료 섭취량(Food Intake)에서 노화 그룹(AC군, 및 CTP군) 간에 유의한 차이는 나타나지 않았다. 사료 섭취량 및 에너지 섭취량(Energy Intake)은 AC군에 비해 YC군에서 유의하게 감소하였다. 반면, 노화 그룹(AC군 및 CTP군) 사이에서는 유의한 차이를 나타내지 않았다. 장기 중량의 경우, 간 중량은 다른 군들에 비해 AC군에서 더 높은 반면, 신장 중량은 다른 군들에 비해 AC군에서 유의하게 낮았다.

표 3

	YC	AC	CTP
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD
Initial BW (g)	24.70 ± 0.48	36.50 ± 0.47***	36.27 ± 0.41
Final BW (g)	30.06 ± 0.50	42.01 ± 0.85***	40.40 ± 0.87
Total BWG (g)	5.36 ± 0.24	5.52 ± 0.67	3.78 ± 0.89
Food Intake (g/day)	3.17 ± 0.08	3.50 ± 0.09*	3.32 ± 0.08
Energy Intake (kcal/day)	12.53 ± 0.32	13.82 ± 0.34*	13.09 ± 0.30
FER	0.04 ± 0.00	0.03 ± 0.00	0.03 ± 0.01
Liver (g/100g BW)	3.16 ± 0.05	3.97 ± 0.09**	3.24 ± 0.06##
Kidney (g/100g BW)	1.00 ± 0.01	0.89 ± 0.01**	1.02 ± 0.04##

[0144]

[0146] **실시예 2. 노화 마우스에서 근감소에 대한 콜라겐의 효과**

[0147] 왼쪽 뒷다리 두께 측정 결과, 도 1a에 나타낸 바와 같이, 실험 4주차까지 모든 노화 그룹(AC군 및 CTP군)에서 왼쪽 뒷다리의 두께가 증가하였다. 이후, 노화 그룹은 왼쪽 뒷다리의 두께가 전반적으로 감소한 반면 YC군은 8주차에 비해 12주차까지 왼쪽 뒷다리의 두께가 증가하였다. 다만, CTP군의 왼쪽 뒷다리의 두께는 AC군에 비해 4주차부터 유의하게 증가하는 것을 확인할 수 있었다.

[0148] 전신 인장력 측정 결과, 도 1b에 나타낸 바와 같이, YC군에 비해 AC군의 전신 인장력은 노화로 인해 감소하였으나, AC군의 전신 인장력 감소는 저분자 콜라겐의 섭취로 유의하게 개선된 것으로 나타났다.

[0149] 근육 중량 측정 결과, 도 1c에 나타낸 바와 같이, 대퇴사두근(quadriceps), 전방경골근(tibialis anterior), 및 비복근(gastrocnemius)의 중량은 YC군에 비해 AC군에서 유의하게 감소하였다. 그러나, CTP군의 경우, AC군에 비해 전방경골근과 대퇴사두근의 중량이 유의하게 더 높았다.

[0150] 근육량의 감소가 실제 근섬유 면적 감소의 결과인지 확인하기 위해 비복근의 단면을 확인하고자 하였다. 이에 따라, 근육 조직의 품질을 평가하기 위해 비복근 조직에 H&E 및 Sirius red 염색을 수행하였다. 도 1d에 나타낸 바와 같이, H&E 염색 결과, AC군은 YC군에 비해 근섬유가 작았으며 근섬유 사이에 빈 공간이 있는 것을 확인할 수 있었다. 또한, AC군에서 비대성(hypertrophic) 변화에 대한 경향을 확인할 수 있었으며, CTP군에서 증가된 콜라겐 점유 영역에 대한 감소를 확인할 수 있었다.

[0152] **실시예 3. 근육 단백질 발현과 관련된 단백질 합성 및 분해에 대한 콜라겐의 효과**

[0153] 도 2a에 나타낸 바와 같이, 비복근(gastrocnemius)에 대한 면역조직화학적 분석에서 비복근 근섬유에서 IGF-1(Insulin-like Growth Factor 1; 단백질 합성의 상류 인자)의 발현 수준은 YC군에 비해 AC군에서 유의하게 감소한 반면, 저분자 콜라겐의 섭취로 이러한 감소가 억제된 것을 확인할 수 있었다. 또한, 도 2b에 나타낸 바와 같이, PI3K, Akt 및 mTOR를 포함하는 IGF-1 하류 인자의 발현 및 활성화는 AC군에 비해 CTP군에서 변화되었으며 AC군과 비교하여 mTOR 발현이 현저히 증가한 것을 확인할 수 있었다.

[0154] 한편, 도 2a에 나타낸 바와 같이, 비복근 섬유에서 myostatin(단백질 분해의 상류 인자)의 발현은 YC군에 비해 AC군에서 유의하게 증가된 반면, 이러한 증가는 저분자 콜라겐의 섭취로 억제된 것을 확인할 수 있었다.

[0156] **실시예 4. 지방 조직 중량 및 근육 지질 프로파일에 대한 콜라겐의 효과**

[0157] 각 군의 지방 조직의 중량을 측정하여 도 3a에 나타냈다. 혈관내(intervascular) 지방 조직(도 3a에 나타내지 않음)을 제외한 모든 유형의 지방 조직의 중량이 YC군에 비해 AC군에서 유의하게 증가한 것으로 나타났으며, 노화로 인한 AC군에서 지방 중량의 증가는 저분자 콜라겐의 보충으로 억제된 것을 확인할 수 있었다.

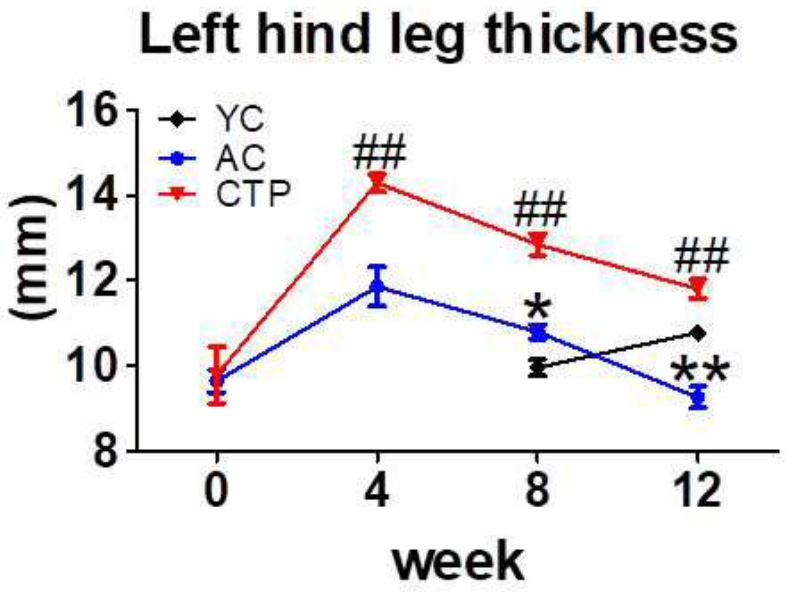
[0158] 근육 조직에 대한 지방 조직 중량의 증가 효과를 확인하기 위해 총 근육 조직 중량과 총 지방 조직 중량의 비율을 계산하였다. 그 결과, 도 3b에 나타낸 바와 같이, 총 근육 조직 중량의 경우, YC군에 비해 AC군에서 감소하였으나, CTP군에서 AC군에 비해 유의하게 증가하였다. 유사하게, 근육/지방 조직 중량비는 YC군에 비해 AC군에서 유의하게 낮았고, 이러한 감소는 저분자 콜라겐 보충으로 억제된 것을 확인할 수 있었다.

[0159] 또한, 12주 간의 실험 식이 급여 후 비복근의 근육 지질 프로파일을 확인한 결과, 도 3c에 나타낸 바와 같이, TG, TC, 및 FA 수준이 YC군에 비해 AC군에서 유의하게 증가하였으며, AC군에서 이러한 증가가 저분자 콜라겐의 섭취로 억제된 것을 확인할 수 있었다.

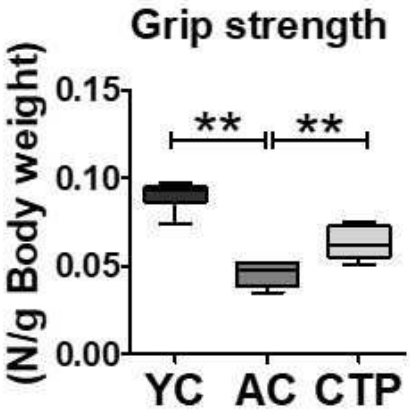
[0161] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.

도면

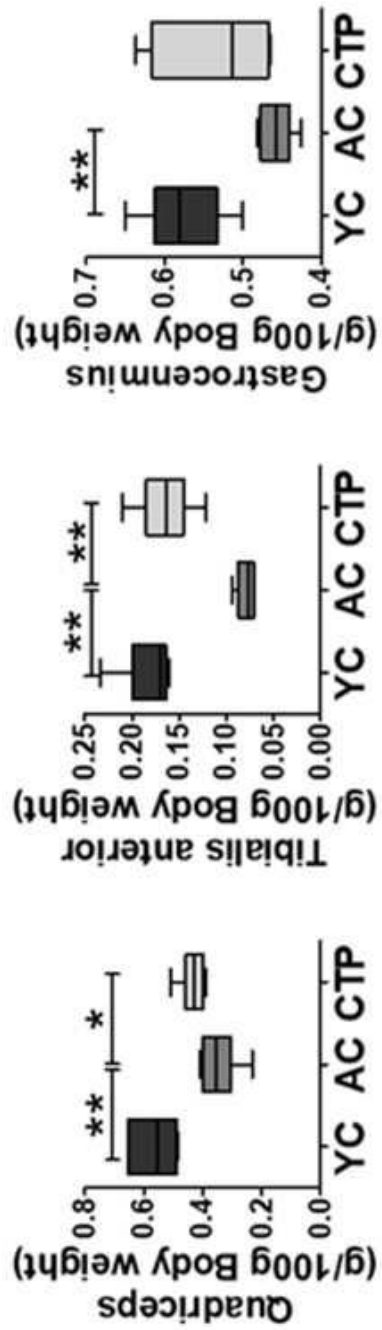
도면1a



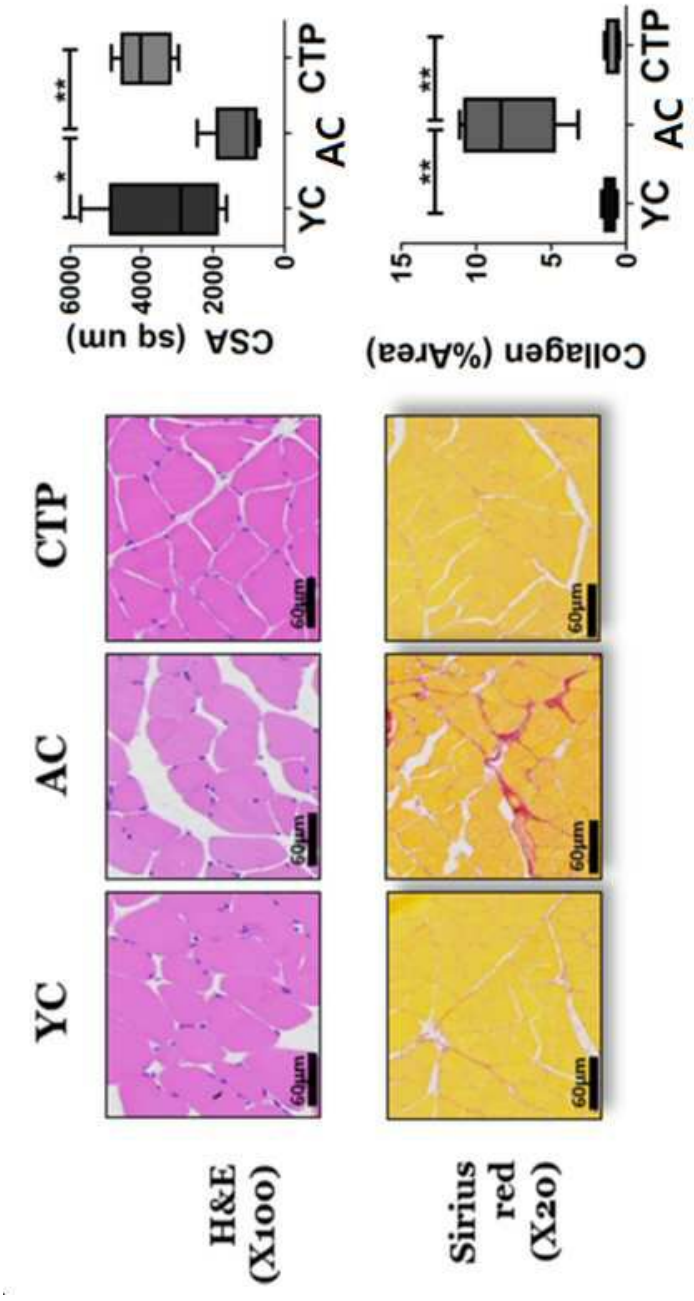
도면1b



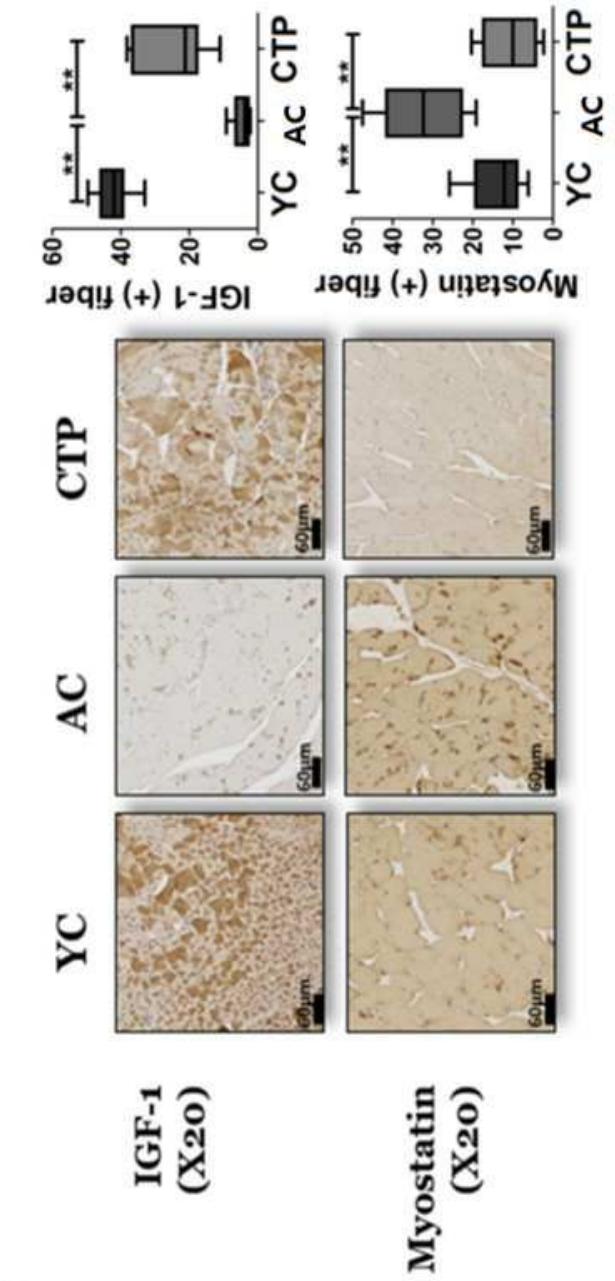
도면1c


Gastrocenmius
(g/100g Body weight)
0.7
0.6
0.5
0.4
**
YC
AC
CTP
Tibialis anterior
(g/100g Body weight)
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
**
**
YC
AC
CTP
Quadriceps
(g/100g Body weight)
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
**
*
YC
AC
CTP

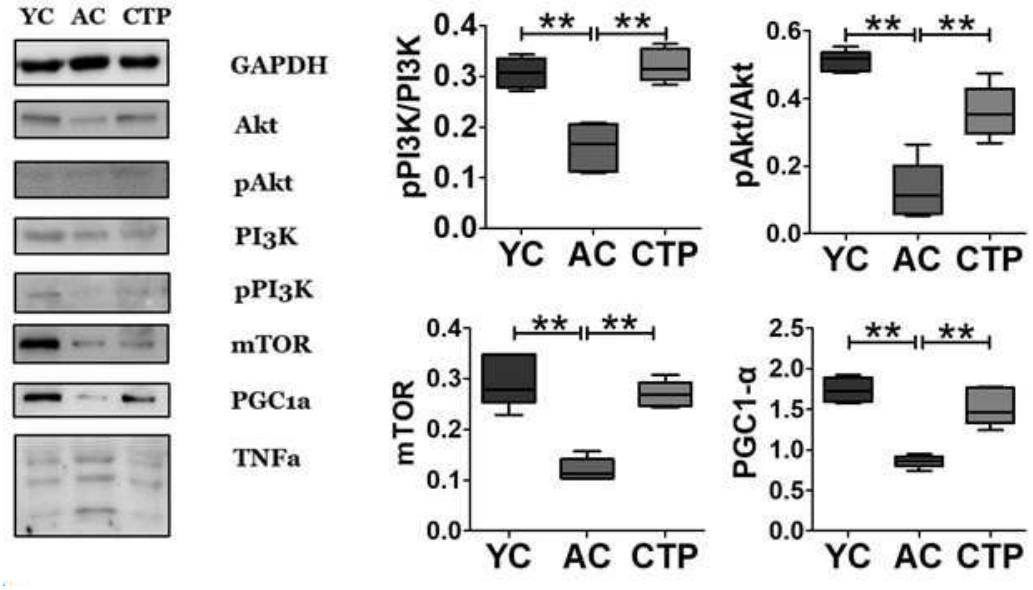
도면1d


YC
AC
CTP
H&E (X100)
Sirius red (X20)
60μm
CSA (sq um)
6000
4000
2000
0
*
**
YC
AC
CTP
Collagen (%Area)
15
10
5
0
**
**
YC
AC
CTP

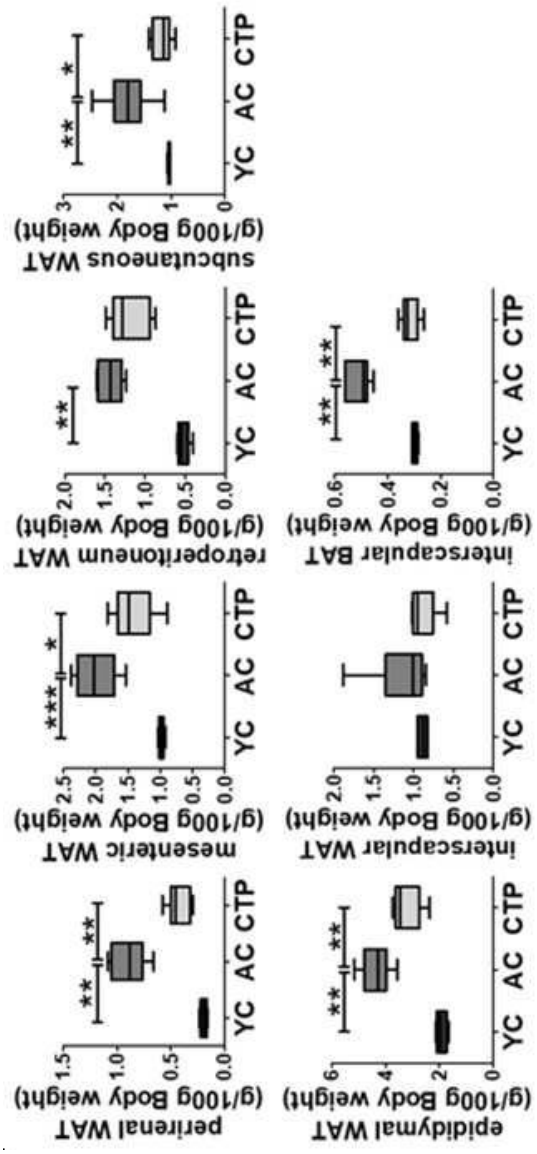
도면2a


IGF-1 (+) fiber
Myostatin (+) fiber
YC
AC
CTP
IGF-1 (X20)
Myostatin (X20)
60μm

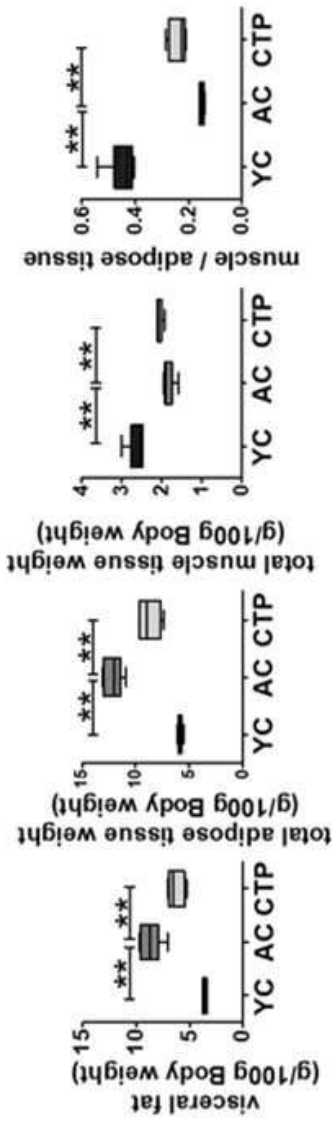
도면2b


YC AC CTP
GAPDH
Akt
pAkt
PI3K
pPI3K
mTOR
PGC1a
TNFa
pPI3K/PI3K
pAkt/Akt
mTOR
PGC1-α
**
YC AC CTP

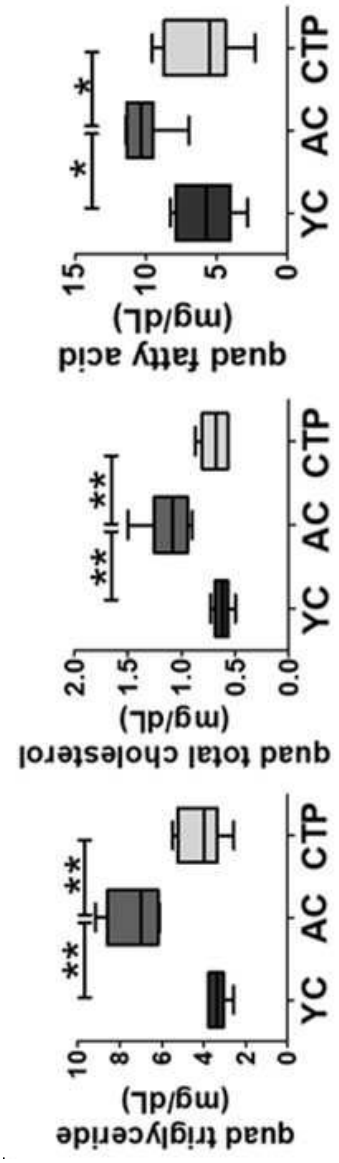
도면3a


epididymal WAT
(g/100g Body weight)
YC
AC
CTP
interscapular WAT
(g/100g Body weight)
YC
AC
CTP
perirenal WAT
(g/100g Body weight)
YC
AC
CTP
mesenteric WAT
(g/100g Body weight)
YC
AC
CTP
interscapular BAT
(g/100g Body weight)
YC
AC
CTP
retroperitoneum WAT
(g/100g Body weight)
YC
AC
CTP
subcutaneous WAT
(g/100g Body weight)
YC
AC
CTP

도면3b


visceral fat
(g/100g Body weight)
total adipose tissue weight
(g/100g Body weight)
total muscle tissue weight
(g/100g Body weight)
muscle / adipose tissue
YC AC CTP
**
**

도면3c


quad triglyceride
(mg/dL)
0
2
4
6
8
10
YC
AC
CTP
**
**
quad total cholesterol
(mg/dL)
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
YC
AC
CTP
**
**
quad fatty acid
(mg/dL)
0
5
10
15
YC
AC
CTP
*
*