(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0087341
(43) 공개일자 2023년06월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A23L 33/10 (2022.01)
(52) CPC특허분류
A23L 33/10 (2022.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-0040299(분할)
(22) 출원일자 2022년03월31일
심사청구일자 2022년03월31일
(62) 원출원 특허 10-2021-0175753
원출원일자 2021년12월09일
심사청구일자 2021년12월09일

(71) 출원인
충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)
(72) 발명자
송민호
대전광역시 중구 계백로1716번길 센트럴파크 306동 1202호
이현승
대전광역시 중구 서문로 96 센트럴파크 206동 1404호
김정태
대전광역시 서구 가수원로 106 은아아파트 303동 901호
(74) 대리인
원대규

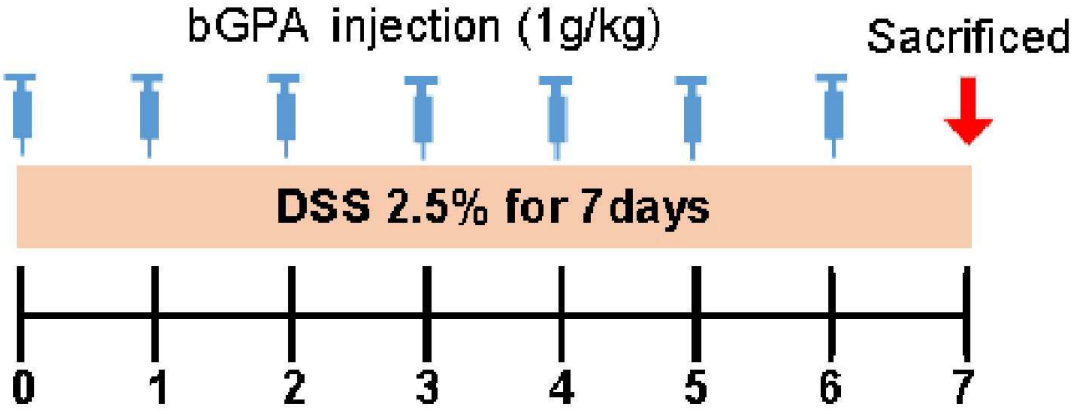
전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 발명의 명칭 **크레아틴 유사체 화합물을 유효 성분으로 포함하는 염증성 장질환의 예방용 식품 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 크레아틴 유사체 화합물을 유효 성분으로 포함하는 염증성 장질환의 예방용 식품 조성물로, 인체 내 안정성이 확보된 화합물을 이용하여, 장의 길이를 유의하게 회복시킬 수 있고, 위장관 투과도(Intestinal permeability)를 회복하고, 항염증성 대식세포 관련 유전자의 발현을 증가하고, 항염증성 사이토카인 유전자의 발현을 증가시킬 수 있다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A23V 2200/32 (2013.01)
A23V 2250/306 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711128801
과제번호 2017R1E1A1A01075126
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 개인기초연구(과기정통부)(R&D)
연구과제명 미토호메시스 기반 에너지 소비향상 기전규명
기 여 율 1/2
과제수행기관명 충남대학교산학협력단
연구기간 2017.11.01 ~ 2022.10.31
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1465033097
과제번호 HR20C0025040021
부처명 보건복지부
과제관리(전문)기관명 한국보건산업진흥원
연구사업명 연구중심병원육성(R&D)
연구과제명 암대사 리프로그래밍 · 유전자 · 면역 치료 플랫폼 구축
기 여 율 1/2
과제수행기관명 충남대학교병원
연구기간 2020.07.16 ~ 2028.12.31

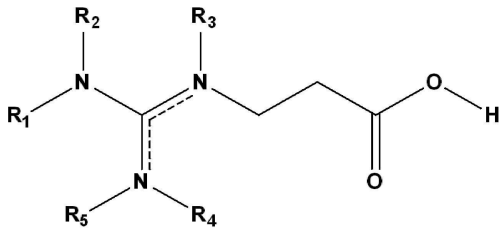
명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 크레아틴 유사체 화합물을 유효 성분으로 포함하는 염증성 장질환의 예방용 식품 조성물:

[화학식 1]



여기서,

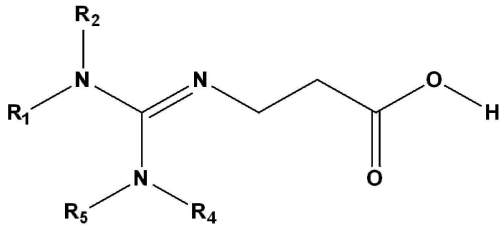
R_1 내지 R_5는 서로 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소, 중수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된 탄소수 1 내지 10의 알킬기, 치환 또는 비치환된 탄소수 2 내지 10의 알케닐기, 치환 또는 비치환된 탄소수 2 내지 10의 알케닐기 및 치환 또는 비치환된 탄소수 6 내지 30의 아릴기로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 2로 표시되는 화합물인 크레아틴 유사체 화합물을 유효 성분으로 포함하는 염증성 장질환의 예방용 식품 조성물:

[화학식 2]



여기서,

R_1, R_2, R_4 및 R_5는 제1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 R_1, R_2, R_4 및 R_5는 수소인 크레아틴 유사체 화합물을 유효 성분으로 포함하는 염증성 장질환의 예방용 식품 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 염증성 장질환은 궤양성 대장염, 크론병(Crohn's disease), 장관형 베체트병, 출혈성 직장 궤양 및 회장낭염(pouchitis)으로 이루어진 군에서 선택되는 크레아틴 유사체 화합물을 유효 성분으로 포함하는 염증성 장질환

의 예방용 식품 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 조성물은 DSS(Dextran Sulfate Sodium)에 의해 대장염이 유도된 마우스에 주입 후, Icam 1, Vcam1, 케모카인(chemokines) 및 항염증성 대식세포 관련 유전자의 발현을 증가하는 크레아틴 유사체 화합물을 유효 성분으로 포함하는 염증성 장질환의 예방용 식품 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 크레아틴 유사체 화합물을 유효 성분으로 포함하는 염증성 장질환의 예방용 식품 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 염증성 장질환(Inflammatory Bowel Disease, IBD)이란 장에서 발생하는 원인 불명의 만성 또는 급성 염증에 의해 일어나는 질병을 지칭한다. 염증성 장질환은 환경적 인자, 유전적 및 면역의 인자에 의해 유발될 수 있으며(Kitahora, T., Familial prevalence of inflammatory bowel disease, Nihon Rinsho, 70 Suppl 1, 44-47, 2012, Lowe, A. M., Roy, P. O., M, B. P., Michel, P., Bitton, A., St-Onge, L., & Brassard, P. Epidemiology of Crohn's disease in Quebec, Canada. Inflamm Bowel Dis, 15(3), 429-435, 2009), 정확한 병인(etiology)은 아직 불명확하다(Toumi, R., Abdelouhab, K., Rafa, H., Soufli, I., Raissi-Kerboua, D., Djeraba, Z., & Touil-Boukoffa, C. (2013). Beneficial role of the probiotic mixture Ultrabiotique on maintaining the integrity of intestinal mucosal barrier in DSS-induced experimental colitis. Immunopharmacol Immunotoxicol, 35(3), 403-409).

[0003] 염증성 장질환(Inflammatory Bowel Disease; IBD)은 궤양성 대장염(Ulcerative Colitis; UC)과 크론병(Crohn's Disease)을 포함하는 만성 장내 염증질환으로서(Shanahan F :Inflammatory bowel disease : immunodiagnostics, immunoothera peutics and ecotherapeutics. Gastroenterol. 120:622-635.2001), 특정한 병인 없이 소화기계에 반복적으로 재발되는 염증과 관련이 있으며, 장강(腸腔)의 항체에 의한 세포벽의 장애나 대장 상피세포의 병원체 및 장내 세균총의 비정상적인 면역반응 등에 의해 촉진되어 소화기계에 염증이 발생하는 것을 의미한다.

[0004] 염증성 장질환은 전세계적으로 발병하는 질환으로서 최근에는 우리나라를 포함하는 아시아 국가, 개발도상국에도 궤양성 대장염으로 고통받는 환자는 지속적으로 증가하고 있다.

[0005] 대표적인 염증성 장질환인 크론병은 구강에서 항문까지 위장관 전체를 침범할 수 있는 만성 난치성 염증성 장질환으로서 체중감소를 수반한다. 유전적 요 인과 환경적 요인에 의해 복합적으로 발병하고 발병 시 평생 지속될 수 있으나 그 원인은 명확하지 않다. 크론병 역시 궤양성 대장염과 마찬가지로 최근 우리나라를 비롯한 동양권에서의 발병률이 지속적으로 증가하고 있다. 이처럼 만성적인 염증성 장질환은 발병 원인이 불분명하고, 지속적인 발병의 증가는 사회적, 경제적 부담을 야기하고 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0006] (특허문헌 0001) KR 10-1103426 B1

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명의 목적은 크레아틴 유사체 화합물을 유효 성분으로 포함하는 염증성 장질환의 예방용 식품 조성물을 제

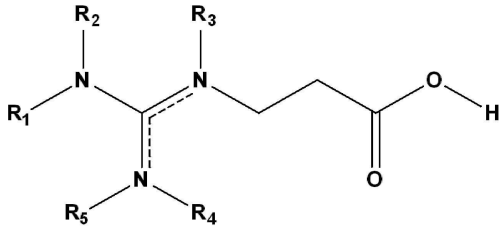
공하는 것이다.

[0008] 본 발명의 다른 목적은 인체 내 안정성이 확보된 화합물을 이용하여, 장의 길이를 유의하게 회복시킬 수 있고, 위장관 투과도(Intestinal permeability)를 회복하고, 항염증성 대식세포 관련 유전자의 발현을 증가하고, 항염증성 사이토카인 유전자의 발현을 증가시킬 수 있는 크레아틴 유사체 화합물을 유효 성분으로 포함하는 염증성 장질환의 예방용 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0009] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명의 일 실시예에 따른 염증성 장질환의 예방용 식품 조성물은 하기 화학식 1로 표시되는 크레아틴 유사체 화합물을 유효 성분으로 포함할 수 있다:

[0010] [화학식 1]

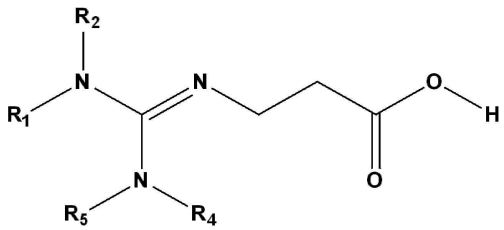
[0011] 

[0012] 여기서,

[0013] R_1 내지 R_5는 서로 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소, 중수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된 탄소수 1 내지 10의 알킬기, 치환 또는 비치환된 탄소수 2 내지 10의 알케닐기, 치환 또는 비치환된 탄소수 2 내지 10의 알케닐기 및 치환 또는 비치환된 탄소수 6 내지 30의 아릴기로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0014] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 2로 표시되는 화합물일 수 있다:

[0015] [화학식 2]

[0016] 

[0017] 여기서,

[0018] R_1, R_2, R_4 및 R_5는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0019] 상기 R_1, R_2, R_4 및 R_5는 수소일 수 있다.

[0020] 상기 염증성 장질환은 궤양성 대장염, 크론병(Crohn's disease), 장관형 베체트병, 출혈성 직장 궤양 및 회장낭염(pouchitis)으로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

[0021] 상기 조성물은 DSS(Dextran Sulfate Sodium)에 의해 대장염이 유도된 마우스에 주입 후, Icam1, Vcam1 및 케모카인(chemokines) 유전자의 발현을 증가시킬 수 있다.

[0022] 본 발명에서 “수소”는 수소, 경수소, 중수소 또는 삼중수소이다.

[0023] 본 발명에서 “할로겐기”는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드이다.

[0024] 본 발명에서 “알킬”은 탄소수 1 내지 40개의 직쇄 또는 측쇄의 포화 탄화수소에서 유래되는 1가의 치환기를 의미한다. 이의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소부틸, sec-부틸, 펜틸, iso-아밀, 헥실 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

[0025] 본 발명에서 “알케닐(alkenyl)”은 탄소-탄소 이중 결합을 1개 이상 가진 탄소수 2 내지 40개의 직쇄 또는 측쇄의 불포화 탄화수소에서 유래되는 1가의 치환기를 의미한다. 이의 예로는 비닐(vinyl), 알릴(allyl), 이소프

로펜일(isopropenyl), 2-부텐일(2-butenyl) 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

[0026] 본 발명에서 “알키닐(alkynyl)”은 탄소-탄소 삼중 결합을 1개 이상 가진 탄소수 2 내지 40개의 직쇄 또는 측쇄의 불포화 탄화수소에서 유래되는 1가의 치환기를 의미한다. 이의 예로는 에티닐(ethynyl), 2-프로파닐(2-propynyl) 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

[0027] 본 발명에서 “아릴”은 단독 고리 또는 2이상의 고리가 조합된 탄소수 6 내지 60개의 방향족 탄화수소로부터 유래된 1가의 치환기를 의미한다. 또한, 2 이상의 고리가 서로 단순 부착(pendant)되거나 축합된 형태도 포함될 수 있다. 이러한 아릴의 예로는 페닐, 나프틸, 페난트릴, 안트릴, 플루오닐, 다이메틸플루오레닐 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

[0028] 본 발명에서 "치환"은 화합물의 탄소 원자에 결합된 수소 원자가 다른 치환기로 바뀌는 것을 의미하며, 치환되는 위치는 수소 원자가 치환되는 위치 즉, 치환기가 치환 가능한 위치라면 한정하지 않으며, 2 이상 치환되는 경우, 2 이상의 치환기는 서로 동일하거나 상이할 수 있다.

발명의 효과

[0029] 본 발명은 인체 내 안정성이 확보된 화합물을 이용하여, 장의 길이를 유의하게 회복시킬 수 있고, 위장관 투과도(Intestinal permeability)를 회복하고, 항염증성 대식세포 관련 유전자의 발현을 증가하고, 항염증성 사이토카인 유전자의 발현을 증가시킬 수 있다.

[0030] 또한, 크레아틴 유사체 화합물을 유효 성분으로 포함하는 염증성 장질환의 예방용 식품 조성물을 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0031] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 DSS 모델의 구축에 관한 도면이다.

도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 마우스의 혈당을 측정한 결과에 관한 것이다.

도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 장의 길이 변화에 관한 사진이다.

도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 장의 길이 변화에 관한 측정 결과이다.

도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 Disease activity score를 측정한 결과이다.

도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 FD-4 permeability 측정 결과이다.

도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 Icam 1 및 Vcam 1의 발현을 측정한 결과이다.

도 8은 본 발명의 일 실시예에 따른 케모카인 유전자들의 발현을 측정한 결과이다.

도 9는 본 발명의 일 실시예에 따른 대식세포의 마커 및 항염증성 대식세포의 마커인 유전자들에 대한 발현을 측정한 결과이다.

도 10은 본 발명의 일 실시예에 따른 염증성 사이토카인 및 항염증성 사이토카인의 발현을 측정한 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032] 이하, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본 발명의 실시예에 대하여 상세히 설명한다. 그러나 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다.

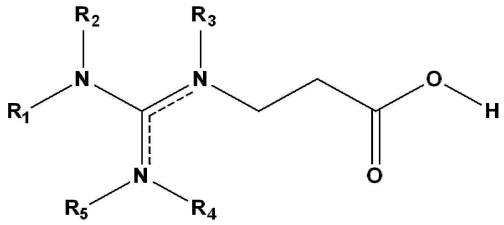
[0033] 상기 "예방"은 동물의 병리학적 세포의 발생 또는 세포의 손상, 소실의 정도의 감소를 의미한다. 예방은 완전할 수 있으며 또는 부분적일 수도 있다. 이 경우에는 개체 내의 병리학적 세포의 발생 또는 신경세포의 사멸이나 손실 등이 염증성 장질환의 예방 및 치료용 조성물을 사용하지 않은 경우와 비교하여 감소하는 현상을 의미할 수 있다.

[0034] 또한, 상기 "치료"는 치료하고자 하는 대상 또는 세포의 천연 과정을 변경시키기 위하여 임상적으로 개입하는 모든 행위를 의미하며, 임상 병리 상태가 진행되는 동안 또는 이를 예방하기 위하여 수행할 수 있다. 목적하는 치료 효과는 질병의 발생 또는 재발을 예방하거나, 증상을 완화시키거나, 질병에 따른 모든 직접 또는 간접적인 병리학적 결과를 저하시키거나, 전이를 예방하거나, 질병 진행 속도를 감소시키거나, 질병 상태를 경감 또는 일

시적 완화시키거나, 예후를 개선시키는 것을 포함할 수 있다. 즉, 상기 치료는 상기 약학 조성물에 의해 염증성 장질환의 증세가 호전되거나 완치되는 모든 행위를 포괄하는 것으로 해석될 수 있으나, 특별히 이에 제한되는 것은 아니다.

[0035] 본 발명의 일 실시예에 따른 염증성 장질환의 예방 또는 치료용 조성물은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 유효 성분으로 포함할 수 있다:

[0036] [화학식 1]

[0037] 

[0038] 여기서,

[0039] R_1 내지 R_5는 서로 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소, 중수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된 탄소수 1 내지 10의 알킬기, 치환 또는 비치환된 탄소수 2 내지 10의 알케닐기, 치환 또는 비치환된 탄소수 2 내지 10의 알케닐기 및 치환 또는 비치환된 탄소수 6 내지 30의 아릴기로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0040] 염증성 장질환(IBD: Inflammatory Bowel Disease)은 넓은 의미로는 장에 염증을 보이는 모든 질환으로 장결핵, 세균이질, 게실염, 방사선 대장염 및 허혈 결장염 등을 포함한다. 하지만, 고유 의미는 특발성 염증성 장질환(idiopathic IBD)을 의미하는 것으로 장에 만성적으로 염증을 일으키는 원인 불명의 질환이다.

[0041] 염증성 장질환의 일 예시로, 궤양성 대장염(ulcerative colitis)과 크론병(Crohn's disease)이 대표적이며, 베체트 장염(intestinal Bechet's disease)은 염증성 장질환 중 서양인에 비해 동양인에게 호발하는 질환이다.

[0042] 상기 궤양성 대장염은 주로 대장만 침범하며 혈변이 일반적인 증상이지만, 크론병은 혈변보다는 복통이 흔하고 대장뿐 아니라 구강에서 항문까지 위장관 전체를 침범하는 것이 특징이다.

[0043] 상기 염증성 장질환의 유병율은 동양에 비해 서양이 높고, 백인 환자가 가장 많고 아시아인은 적은 편이다. 그러나 한국, 일본 및 홍콩에서 염증성 장질환 역학 조사 결과, 최근 아시아에서 발생률이 크게 증가하는 것으로 나타났다. 궤양성 대장염은 전 연령에서 고르게 발생하는 편이지만, 크론병은 사춘기와 성인기에 많이 발생한다. 염증성 장질환은 외피세포의 손상과 장내 염증 반응이 특징적으로 나타난다.

[0044] 현재까지 염증성 장질환의 근본적인 치료법은 없으며, 증상의 완화와 환자의 건강 개선을 목적으로 약물이 개발되고 있다. 약물 치료는 염증성 장질환 치료의 첫 단계이며, 부작용이 적은 항염제부터 시작하여 증상에 따라 점차적으로 강력한 스테로이드 제재, 염증성 사이토카인 억제제, 항균제 등의 면역 기능 조절을 위한 약물을 사용하고 있다.

[0045] 국내의 경우, 항염제의 일종인, 5-ASA(5-acetylsalicylic acid)를 가장 많이 사용한다. 5-ASA 투여 시 효과가 충분치 않으면 스테로이드를 투여하며, 스테로이드에 반응이 없거나 의존적인 환자에게는 면역조절제인 아자티오프린(azathioprine), 6-메르캅토퓨린(6-mercaptopurine) 또는 메토트렉세이트(methotrexate)를 투여한다. 이에 반응하지 않는 환자에게는 인플릭시맙(infliximab) 또는 아달리무맙(adalimumab)과 같은 항-TNF 제제를 사용하며 수술도 고려해야 한다.

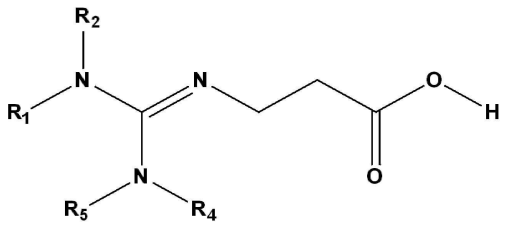
[0046] 가장 많이 사용하는 항염제의 일종인 5-ASA의 작용 기전은 5가지로 추측된다. 첫째, 사이토카인(cytokine) 생성 억제 작용이다. 염증성 장질환 환자는 PPAR- 가 저하되어 있는데 5-ASA가 PPAR- 활성을 증가시키며 이를 통해 사이토카인 NFκB와 TLR(toll-like receptor)를 억제한다. 이밖에 염증성 사이토카인인 IL-1, TNF-α, IL-2, IL-8 등을 억제한다. 둘째, 프로스타글란딘(prostaglandin) 및 류코트린(leukotriene)의 합성을 억제하여 염증반응을 억제한다. 셋째, 프리 라디칼(free radical)을 제거하고 장 점막에서 항산화 효과를 나타낸다. 넷째, 림프구 DNA 생성을 억제하여 T세포와 B세포의 생성을 억제하며, 다섯째, 백혈구의 부착 및 기능을 억제한다. 이러한 다양한 작용으로 광범위한 염증 억제 효과를 발휘한다.

[0047] 다만, 앞서 설명한 바와 같이 염증성 장질환에 대한 근본적인 치료법이 없어, 5-ASA는 증상의 완화를 위한 임시

적인 치료에 불과한 문제가 있다.

[0048] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 2로 표시되는 화합물일 수 있다:

[0049] [화학식 2]

[0050] 

[0051] 여기서,

[0052] R_1, R_2, R_4 및 R_5는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0053] 상기 R_1, R_2, R_4 및 R_5는 수소일 수 있다.

[0054] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 크레아틴(Creatine) 유사체 화합물로, 생체 내에서 소량 생성되며, 크레아틴과 유사한 특징을 가지는 아나로그이다.

[0055] 상기 크레아틴은 세포 내에서 인산화 크레아틴으로 전환되어 에너지가 필요한 상황에서 ADP를 ATP로 전환시키는 에너지 버퍼의 역할을 수행한다. 반면, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 크레아틴과 경쟁적으로 작용하여 인산화되나, 크레아틴에 비해 ATP 전환율이 100배 가량 낮아, 크레아틴 대사의 기능을 억제할 수 있다.

[0056] 상기 염증성 장질환은 궤양성 대장염, 크론병(Crohn's disease), 장관형 베체트병, 출혈성 직장 궤양 및 회장낭염(pouchitis)으로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

[0057] 본 발명에 일 실시예에 따른 염증성 장질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 상기 크레아틴 유사체 화합물을 유효 성분으로 포함하는 염증성 장질환의 예방 또는 치료용 조성물을 포함할 수 있다.

[0058] 상기 약학 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀젼, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.

[0059] 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 화합물은 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제한다.

[0060] 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여 러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.

[0061] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

[0062] 또한, 상기 본 발명의 일 실시예에 따른 약학 조성물의 투여량은 투여경로, 질병의 정도, 성별, 체중, 나이 등에 따라서 증감 될 수 있다. 따라서, 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[0063] 상기 약학조성물은 쥐, 생쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관내(intracerebroventricular)주사에 의해 투여될 수 있다.

[0064] 본 발명에 일 실시예에 따른 염증성 장질환의 예방 또는 치료용 식품 조성물을 상기 크레아틴 유사체 화합물을 유효 성분으로 포함하는 염증성 장질환의 예방 또는 치료용 조성물을 포함할 수 있다. 보다 구체적으로 상기 식품 조성물은 건강기능식품 조성물일 수 있다.

[0065] 상기 건강기능식품은 건강기능식품에 관한 법률 제6727호에 따른 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 제조 및 가공한 식품을 의미할 수 있으며, 상기 기능성은 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건 용도에 유용한 효과를 얻을 목적으로 섭취하는 것을 의미할 수 있으나, 건강의 개선을 위한 목적으로 섭취하는 식품이라면 그 종류가 특별히 제한되는 것은 아니다.

[0066] 상기 건강기능식품은 정제, 과립, 분말, 캅셀, 액상의 용액 및 환으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나의 제형으로 제조될 수 있다.

[0067] 예컨대, 상기 건강보조식품은 산제, 과립제, 정제, 캅셀제, 현탁액, 에멀젼, 시럽제, 액제, 엑스제, 차, 젤리, 엑스, 또는 음료 등으로 제조될 수 있으며, 상기 식품학적으로 허용 가능한 담체 또는 첨가제는 당해 기술분야에서 사용 가능한 것으로 공지되어 있는 임의의 담체 또는 첨가제가 이용될 수 있다.

[0068] 상기 건강기능식품은 통상의 식품 첨가물을 포함할 수 있으며, 상기 식품 첨가물은 다른 규정이 없는 한 식품의 약품 안정청에 승인된 식품 첨가물 공전의 총칙 및 일반시험법 등에 따라 해당 품목에 관한 규격 및 기준에 의하여 적합성 여부를 판단할 수 있다. 상기 식품 첨가물 공전에 기재된 품목은 예컨대 케톤류, 글리신, 구연산칼륨, 니코틴산, 계피산 등의 화학적 합성물, 감색소, 감초추출물, 결정셀룰로오스, 고량색소, 구아검 등의 천연첨가물, L-글루타민산나트륨 제제, 면류첨가알칼리제, 보존료제제, 타르색소제제 등의 혼합제제류를 들 수 있다.

[0069] 상기 건강기능식품은 면역결핍질환, 세균성 및 바이러스성 감염 질환, 종양 등을 포함하는 면역 관련 질환 예방 또는 개선을 위한 식품 및 음료 등에 다양하게 이용될 수 있으며, 각종 식품류, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 건강기능성 보조 식품, 식품 첨가제 등에 사용될 수 있다.

[0070] 실험예 1

[0071] DSS 처리에 의해 유도되는 대장염 모델의 구축

[0072] 8주령 마우스에 도 1과 같은 방식으로 DSS(Dextran Sodium Sulfate, MP Biomedicals, 0216011080)를 7일간 주입하여, 급성 대장염 모델을 유도하였다. 상기 DSS는 장 내 외피세포의 손상을 유도하는 약물로, 기간에 따라 급성 대장염과 만성 대장염을 유도할 수 있다.

[0073] DSS 처리는 구체적으로, 8주령의 마우스를 준비하고, 12.5g의 DSS를 500ml의 물에 혼합하여, 2.5%의 DSS 용액을 제조하였다. DSS 처리군은 마우스에게 2.5%의 DSS 용액을 7일 동안 주입하였다. 몸무게, 대변 일관성(Stool consistency) 및 잠혈(blood occult)는 7일 동안 측정하였다.

[0074] 본 발명의 실험에서는 DSS에 의한 대장염의 심각성을 아래의 변화를 통해 비교하였다.

[0075] 1. 체중감소, 설사의 정도, 혈변의 정도를 합하여 DAI 스코어를 계산함.

[0076] 2. 대장염이 발달함에 따라 나타나는 장의 단축 정도를 측정함.

[0077] 3. DSS에 의해 유도되는 장의 permeability의 변화를 확인함.

표 1

[0078]

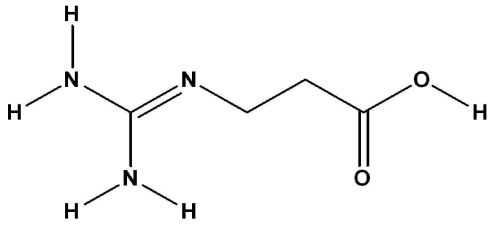
Score	Weight loss(%)	Stool consistency	Blood occult
0	Less than 1	Normal(hard and dry stool)	No blood stool
1	1~5	Semi formed stool(soft stool)	Light radish color
2	5~10	Semi formed stool(soft and adhere to the wall)	Blood occult in the stool
3	10~20	Diarrhea(liquid, irregular form)	Blood in bedding
4	More than 20	Severe diarrhea(liquid, adhering to the anus)	Bloody anus

[0079] 장의 permeability는 마우스를 잡기 4시간 전 FITC-Dextran 4kd(FD4)를 사용하여 측정하였다. 상기 FD4는 장이 손상되었을 때, 혈류를 타고 유입되어 혈액에 흡수되며, 세럼(serum)에서 형광 발색이 강할수록 장벽이 손상된 정도를 나타낸다.

[0080] 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물로, bGPA라고 하며, 이는 BLD

Pharmatech Ltd에서 구입하였다:

[0081] [화학식 3]

[0082] 

[0083] 상기 bGPA의 처방은 1g의 bGPA를 10ml의 정제수(DW)에 혼합하여 사용하였다.

[0084] bGPA 처리군은, 200ul의 bGPA 용액(bGPA water)을 50ul의 PGE에 혼합하고, 투여하였다.

[0085] 상기 bGPA는 7일 동안 마우스의 구강에 공급하였다.

[0086] 도 2는 마우스의 혈당을 측정한 결과에 관한 것으로, DSS에 의해 대장염이 발생하는 경우, 혈변과 설사를 동반하기 때문에 혈당이 떨어지는 것을 관찰할 수 있다. 다만, bGPA를 투여한 경우는 혈당이 유의하게 회복되는 것을 확인할 수 있다.

[0087] 도 3 및 도 4는 장의 길이 변화를 관측한 결과로, 대장염이 발생할 경우, 장의 섬유화가 나타나 장 길이가 짧아지는 것으로 알려지고 있으며, 본 실험의 결과에 의해서도 DSS 모델에서 장의 길이가 현격하게 짧아짐을 확인할 수 있다. 다만, 본 발명의 bGPA를 투약한 그룹에서는 장의 길이가 일부 회복되는 것을 육안으로 확인이 가능하다.

[0088] 실험예 2

[0089] 5-ASA와의 비교

[0090] 대조군으로, 5-ASA를 처리하여 효과를 확인하였다. 5-ASA의 처리는, 40mg의 5-ASA를 1.6ml의 PGE와 혼합하여, 쥐에게 1.25mg/50ul의 용량으로 주입하였다. 5-ASA 처리군은 5-ASA가 혼합된 50ul의 PGE를 200ul의 DW에 혼합하고, 투여하였다. 상기 5-ASA는 bGPA와 동일하게 7일 동안 마우스의 구강에 공급하였다.

[0091] 대조군과 비교한 결과는 도 5 및 6과 같다.

[0092] 상기 도 5는 Disease activity score를 측정한 결과로, 약물의 투여 기간에 따라, 5-ASA는 Disease activity score가 회복되는 구간이 관찰되나, 본 발명의 bGPA는 관찰되지 않았다.

[0093] 다만, 장의 손상 정도를 반영하는 FD-4 permeability 측정 결과(도 6)에서는 bGPA가 5-ASA와 동등한 수준에서 FD-4 permeability가 회복되는 것으로 확인하였다.

[0094] 실험예 3

[0095] 항염증성 대식세포 관련 유전자의 발현 정도 및 항염증성 사이토카인 유전자의 발현 정도 평가

[0096] DSS에 의해 대장염이 유도된 모델에서는 면역 세포를 보충하는 부착 분자(Icam 1, Vcam 1), 케모카인 유전자들의 발현이 증가하였으며, bGPA의 투여 시 더 많은 유전자 발현 증가가 나타남을 확인하였다(도 7 및 도 8).

[0097] 증가한 면역 세포를 특정하고자, 대식세포의 마커로 알려진 F4/80의 발현을 분석하였을 때, DSS-Vehicle에서 F4/80이 증가한 것을 확인하였으며, bGPA의 투여 시 증가폭이 더 크게 나타났다. 특히 항염증성 대식세포의 마커로 알려진 Cd163, Cd206의 발현이 DSS-bGPA 처리군에서 크게 증가하였다(도 9). 이는 증가된 면역세포 중 항염증성 대식세포가 많이 포함되었음을 의미한다.

[0098] 또한, 염증성 사이토카인과 항염증성 사이토카인의 발현을 비교한 결과에서도, 염증성 사이토카인의 발현은 DSS 처리군과 DSS-5ASA 처리군 및 DSS-bGPA 처리군에서 큰 차이가 없는 반면, 항염증성 대식세포에서 많이 분비하여 염증을 억제하고 손상된 조직을 회복시키는 것으로 알려진 Il-4, Il-10의 유전자 발현이 DSS-bGPA 처리군에서 DSS-Vehicle보다 증가하였다(도 10).

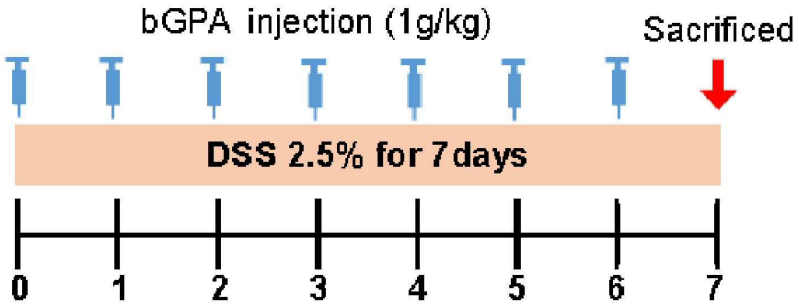
[0099] 특히, 실험 결과 상에서, Il-10의 유전자 발현이 DSS-5ASA 처리군에 비해, 크게 차이가 나타나는 것을 확인할 수 있다. 상기 결과 이외에 다른 실험 결과를 모두 종합하면, bGPA가 항염증성 반응을 통해 대장염 치료에 작용

할 수 있다는 것을 의미한다고 할 것이며, 특히 도 10에 의해서는 5-ASA 불응 환자와 저항성 환자에게 사용되어, 염증성 장질환의 치료 또는 예방 효과를 나타낼 수 있음을 의미한다고 할 것이다.

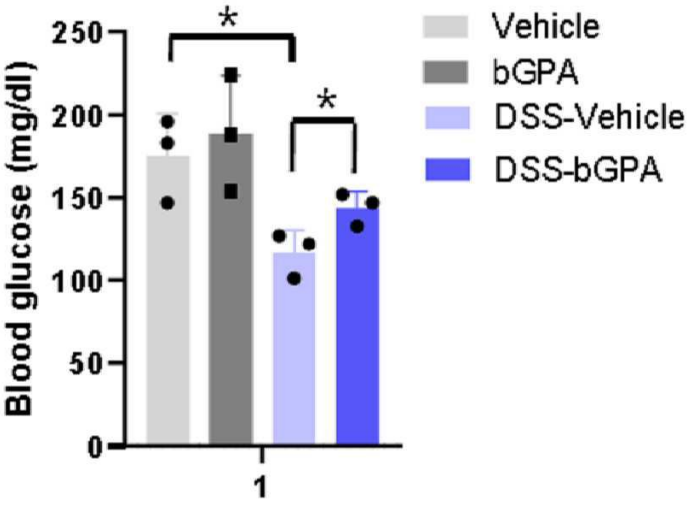
[0100] 이상에서 본 발명의 바람직한 실시예에 대하여 상세하게 설명하였지만 본 발명의 권리범위는 이에 한정되는 것은 아니고 다음의 청구범위에서 정의하고 있는 본 발명의 기본 개념을 이용한 당업자의 여러 변형 및 개량 형태 또한 본 발명의 권리범위에 속하는 것이다.

도면

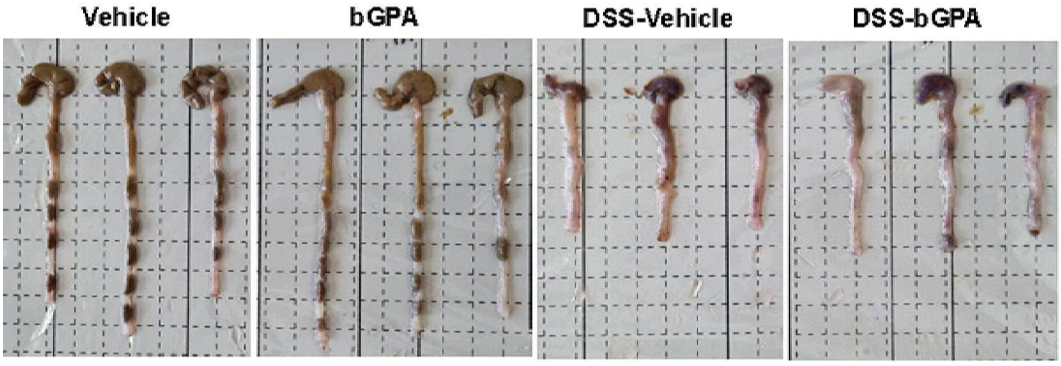
도면1



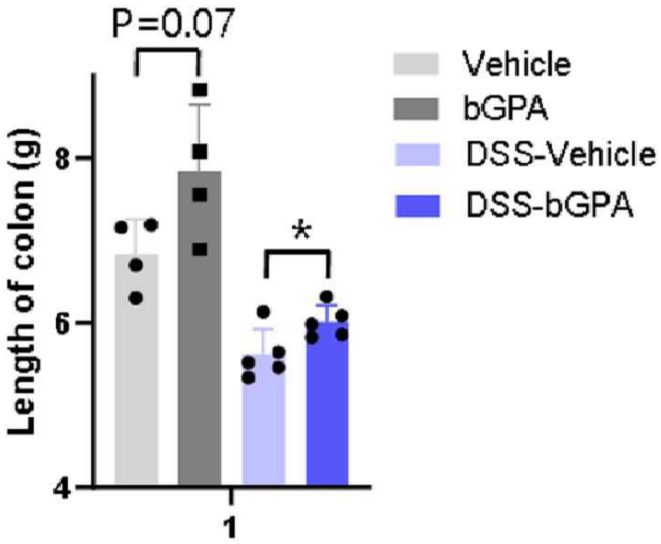
도면2



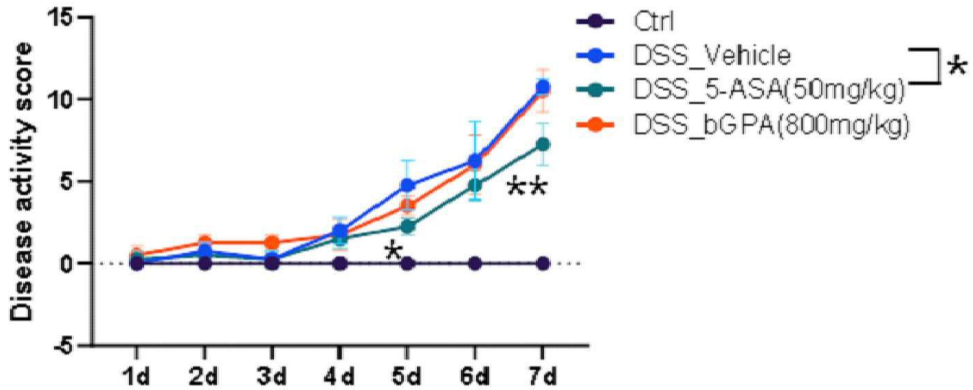
도면3


Vehicle
bGPA
DSS-Vehicle
DSS-bGPA

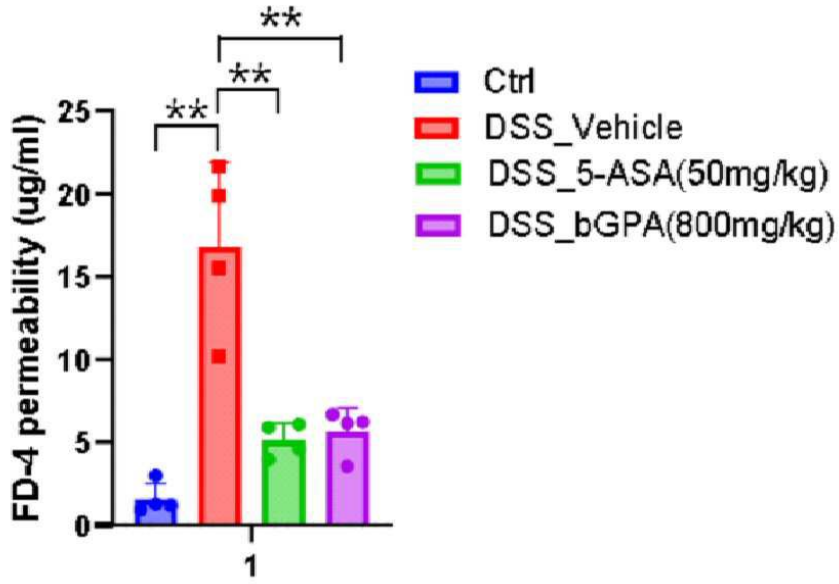
도면4


P=0.07
*
Length of colon (g)
8
6
4
1
Vehicle
bGPA
DSS-Vehicle
DSS-bGPA

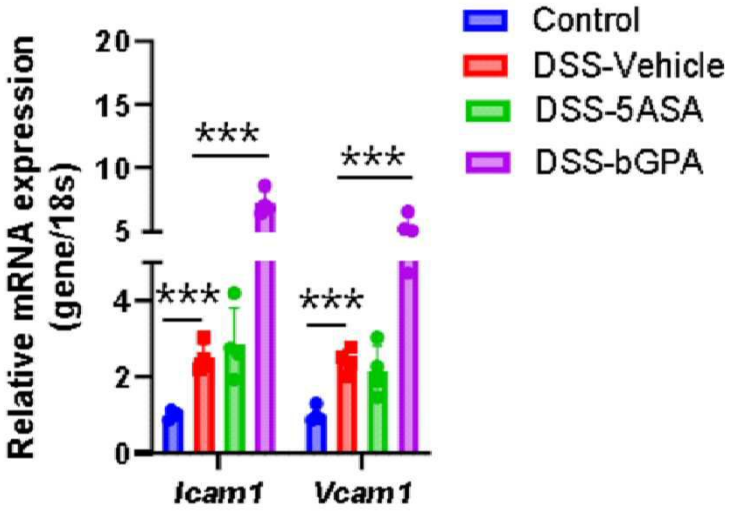
도면5


Disease activity score
15
10
5
0
-5
1d
2d
3d
4d
5d
6d
7d
*
**
*
Ctrl
DSS_Vehicle
DSS_5-ASA(50mg/kg)
DSS_bGPA(800mg/kg)

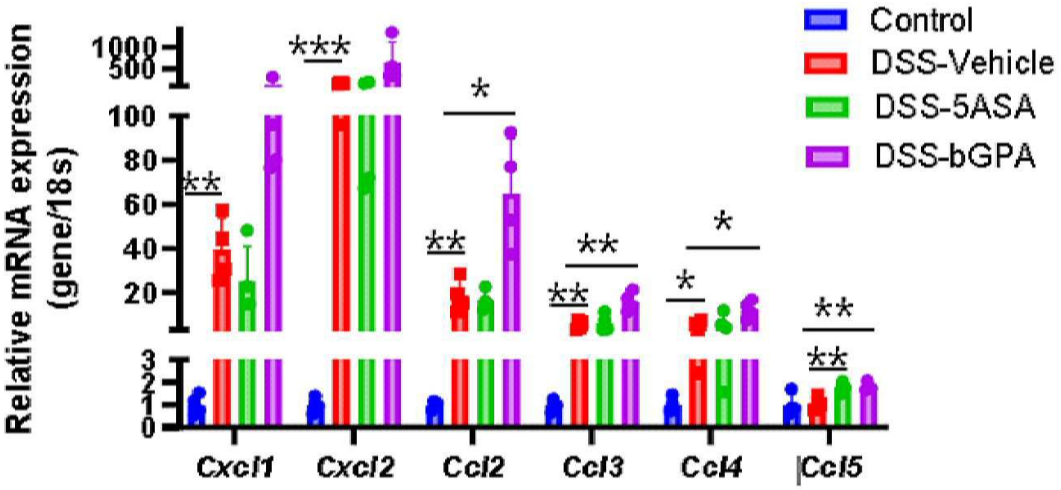
도면6


**
**
**
FD-4 permeability (ug/ml)
25
20
15
10
5
0
1
Ctrl
DSS_Vehicle
DSS_5-ASA(50mg/kg)
DSS_bGPA(800mg/kg)

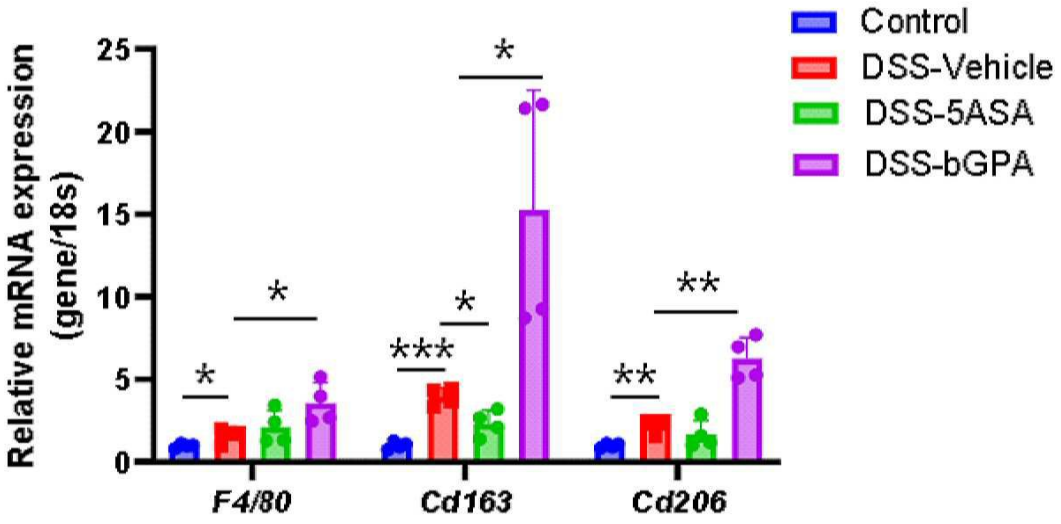
도면7


Relative mRNA expression (gene/18s)
20
15
10
5
4
2
0
***
***
***
***
Icam1
Vcam1
Control
DSS-Vehicle
DSS-5ASA
DSS-bGPA

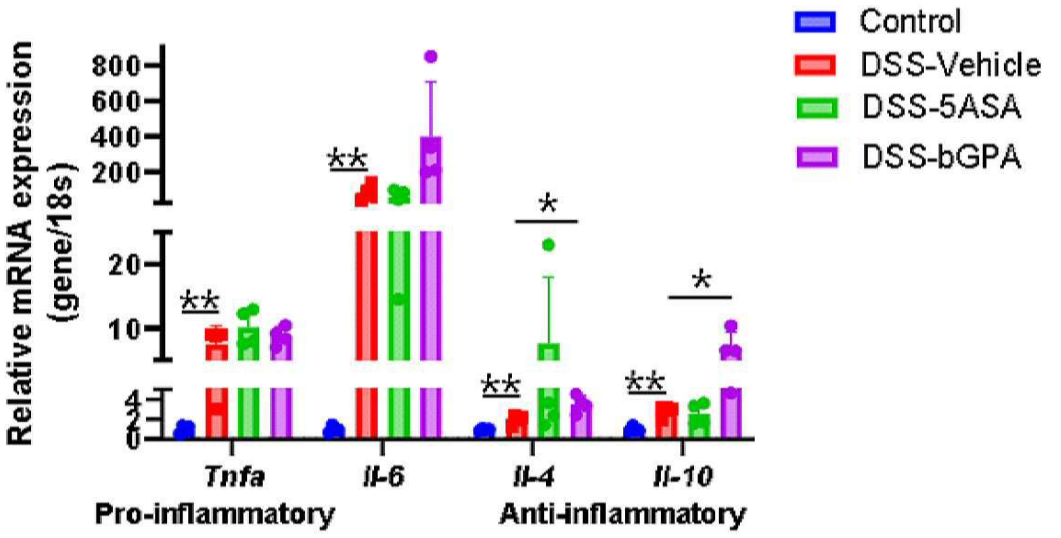
도면8


Control
DSS-Vehicle
DSS-5ASA
DSS-bGPA
Relative mRNA expression (gene/18s)
Cxcl1
Cxcl2
Ccl2
Ccl3
Ccl4
Ccl5

도면9


Control
DSS-Vehicle
DSS-5ASA
DSS-bGPA
Relative mRNA expression (gene/18s)
F4/80
Cd163
Cd206

도면10


Control
DSS-Vehicle
DSS-5ASA
DSS-bGPA
Relative mRNA expression (gene/18s)
Tnfa
Il-6
Il-4
Il-10
Pro-inflammatory
Anti-inflammatory