(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2012 년 12 월 6 일 (06.12.2012)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2012/165888 A2

(51) 국제특허분류:
A61K 36/67 (2006.01) *A61P 3/00* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2012/004325

(22) 국제출원일: 2012 년 5 월 31 일 (31.05.2012)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2011-0052190 2011 년 5 월 31 일 (31.05.2011) KR
10-2011-0052191 2011 년 5 월 31 일 (31.05.2011) KR
10-2011-0053484 2011 년 6 월 2 일 (02.06.2011) KR

(71) 출원인 (US 을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): **씨제이 제일제당 (주) (CJ CHEILJEDANG CORP.)** [KR/KR]; 서울특별시 중구 남대문로 5 가 500 CJ 빌딩, 100-749 Seoul (KR). **연세대학교 산학협력단 (INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION, YONSEI UNIVERSITY)** [KR/KR]; 서울특별시 서대문구 연세로 50 연세대학교, 120-749 Seoul (KR).

(72) 발명자; 겸
(75) 발명자/출원인 (US 에 한하여): **김경진 (KIM, Kyung-Jin)** [KR/KR]; 서울특별시 강남구 도곡 1 동 941-6 5 층, 135-859 Seoul (KR). **김민선 (KIM, Min-Sun)** [KR/KR]; 서울특별시 종로구 내수동 파크팰리스 103 동 1603 호, 110-901 Seoul (KR). **황재관 (HWANG, Jae-Kwan)** [KR/KR]; 경기도 고양시 덕양구 화정동 870 은빛마을 553-1104, 412-270 Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: **이덕록 (LEE, Duck-Rog)**; 서울특별시 강남구 역삼동 669-17 예일패트빌딩 예일국제특허법률사무소, 135-915 Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

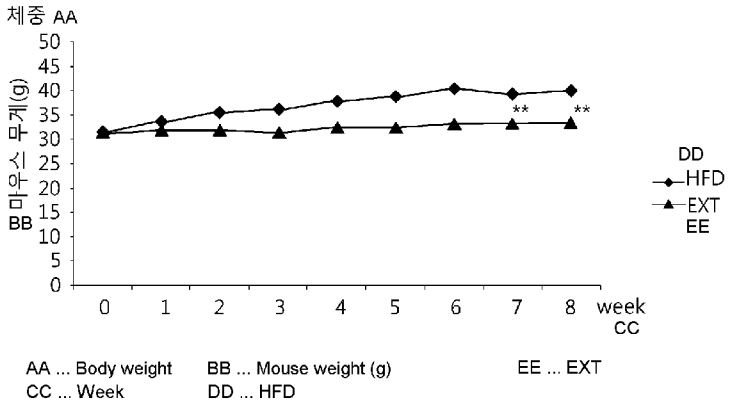
(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,

[다음 쪽 계속]

(54) **Title**: COMPOSITION FOR TREATING OBESITY AND DIABETES AND FOR INCREASING MUSCLE MASS AND IMPROVING CAPACITY FOR EXERCISE, COMPRISING EXTRACTS OF PIPER RETROFRACTUM VAHL. FRUITS AS ACTIVE INGREDIENTS

(54) **발명의 명칭** : 파이퍼 레트로프락텀 열매추출물을 유효성분으로 포함하는 항비만, 항당뇨 및 근육량 증대및 운동력 향상용 조성물

[Fig. 1]



(57) **Abstract**: The present invention relates to a food composition, and to a pharmaceutical composition, which exhibit anti-obesity effects by means of a thermogenesis produced by an activity of a UCP of fat cells, which exhibit anti-diabetes effects by means of an improved insulin resistance, increase muscle mass, and improve capacity for exercise. More particularly, the present invention relates to a novel use of a composition containing extracts of piper retrofractum, and to the food composition or pharmaceutical composition which exhibit anti-obesity effects by means of decreased body weight and body fat, exhibit anti-diabetes effects by means of ameliorated insulin resistance through the reduction of blood glucose and blood insulin, increase muscle mass by increasing an energy source being supplied to the muscles, and improve the capacity for exercise including increased endurance.

(57) **요약서**:

[다음 쪽 계속]

WO 2012/165888 A2

TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))

본 발명은 지방세포의 UCP 활성으로 인한 발열작용으로 항비만, 인슐린 저항성 개선으로 항당뇨 그리고 근육량 증대 및 운동수행능력을 향상하는 조성에 효과적인 식품 및 약제 조성물에 관한 것으로, 구체적으로는 파이퍼 레트로프락텀(Piper retrofractum Vahl.)의 추출물을 함유하는 조성물의 신규 용도에 관한 것으로, 체중 및 체지방 감소를 통한 항비만, 혈당, 혈중 인슐린 저하를 통한 인슐린 저항성 개선으로 항당뇨 그리고 근육의 에너지원의 공급을 증대시켜 근육량을 늘리고 지구력 증진을 포함한 운동수행능력 향상에 관한 식품 조성물 또는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

명세서

발명의 명칭: 파이퍼 레트로프락텀 열매추출물을 유효성분으로 포함하는 항비만, 항당뇨 및 근육량 증대및 운동력 향상용 조성물

기술분야

[1] 본 발명은 비만 및 당뇨의 예방 및 치료, 그리고 근육량 증대 및 운동력 향상을 위한 조성물, 더욱 상세하게는 파이퍼 레트로프락텀(Piper retrofractum Vahl.)의 추출물을 함유하는 조성물의 신규 용도에 관한 것으로, 인체의 발열작용을 증대시켜 체중과 체지방을 감소시키며, 인체의 혈당과 인슐린 수준을 저감하는 항당뇨 기능과 더불어 인체 근육의 에너지원의 공급을 증대시켜 근육량을 늘리고 지구력을 포함한 운동수행 능력향상에 적합한 기능성 식품 조성물 또는 약학적 조성물을 제공한다.

배경기술

[2] 2010년 경제협력개발기구(OECD)의 비만 보고서에 의하면 한국의 성인 비만율(BMI: 30이상)은 4% 이며, 30%는 과체중(BMI: 25~30)인 것으로 나타났다. 세계적으로 비만인구는 2억 5000만 명에 달하고, 오는 2025년에 이르면 3억 명 이상 될 것으로 예측되고 있다. 비만의 치료를 위해서는 섭취 열량 대비 소비되는 열량을 증가시켜 체내의 에너지를 소비할 수 있는 방법을 고안해야 한다. 체내에서 에너지를 소비할 수 있는 방법은 신체적 운동(exercise)과 발열작용(thermogenesis)에 의해서다. 일정 강도 이상의 규칙적 운동이 필요하며, 운동과 관련된 유전자의 활성화를 통해 그 효율을 늘릴 수 있는 방안이 많이 연구되고 있다. 발열작용은 미토콘드리아 내에 존재하는 운반 단백질의 일종인 UCP(uncoupling protein)가 protein leak를 증가시켜 uncoupling oxidation을 통해서 ATP 생성 없는 열 생산을 발생시킨다. 이 중 UCP 1는 갈색지방조직(BAT, Brown adipose tissue)에 UCP 2와 UCP 3는 근육 및 지방조직에 존재하면서 신체 에너지의 항상성을 조절시키는 역할을 하고 있다. 또한 비만한 경우 체내 대사 상태가 비만하지 않은 경우 대비 지방 대사, 당 대사가 달라지며, 이는 인슐린 저항성 (insulin resistance)에 의해 인슐린이 제대로 역할을 하지 못해 나타나게 된다. 지속적인 인슐린 저항성은 결국 당뇨를 초래하게 만들어, 비만에 의한 당뇨는 상당 환자에게 보고되고 있다.

[3] 현재 개발된 대표적인 항비만 의약품인 리덕틸과 제니칼의 경우 목마름, 어지럼증 혹은 복부 팽만감, 지방변 등의 다양한 부작용을 보이고 있어, 최근에는 이러한 화학적 합성품이 아닌 식물 추출물과 같이 부작용은 적으면서 안전성이 높은 천연물을 이용한 기능식품을 개발하고자 하는 연구가 활발히 진행되고 있다.

[4] 이에 전통적으로 동남아시아에서 사용되고 있는 약용식물 중 파이퍼 레트로프락텀(*Piper retrofractum Vahl.*)의 추출물을 비만 유도 동물에게 장기간

섭취시킨 후 체중 및 체지방량을 측정한 결과, 유의적으로 감소하였고, 이는 지방세포의 UCP 활성으로 인한 열 발생으로 사료된다.

[5] 항비만 약용식물 추출물 중 보이차 조성물은 10-2001-22510호에, 박과식물 추출물은 10-2003-87280호에, 홍삼추출물은 10-2006-115006호에, 해국지상부추출물은 10-2007-56192호에, 누룩치추출물은 10-2006-38254호에, 포도나무수피추출물은 10-2007-82438호, 결명자추출물은 10-2006-91698호에 각각 공지되었다.

[6] 당뇨병은 크게 제1형과 제2형으로 나뉘며, 주로 성인에게 나타나는 제2형 당뇨병의 경우 인슐린 분비 저하와 인슐린 저항성으로 인해 생기며, 인슐린 수용체의 감소, 인슐린 수용체 기질-1(IRS-1, insulin receptor substrate-1)의 세포 내 결핍 tyrosine kinase 활성도 결핍 등의 다양한 원 인에 의해 발병되는 것으로 알려져 있다. 특히 여러 대사 이상을 수반하며, 당뇨병성 망막, 신부전, 당뇨족 등의 합병증을 동반하는 만성질환 중 하나로 선진국일수록 발생 빈도수가 높다.

[7] 트로글리타존(troglitazone), 피오글리타졸(pioglitazoe) 및 로지글리타존(rogigaltazone)과 같은 TZD계열 약제는 타 당뇨병 치료제에 비해 부작용이 적게 알려져 있으나 아직까지 간독성 및 비만 등의 부작용을 일으키는 물질로 알려져 있다.

[8] 최근에는 이러한 화학적 합성품이 아닌 식물 추출물과 같이 부작용은 적으면서 안전성이 높은 천연물을 이용하여 기능식품을 개발하고자 하는 연구가 활발히 진행되고 있다.

[9] 차가버섯 자실체 추출물의 항당뇨효과는 10-2005-36879호에, 오리나무 추출물의 항당뇨효과는 10-2002-48813호, 말굽버섯추출물의 항당뇨효과는 10-2003-69748호에, 뽕잎추출물의 항당뇨효과는 10-2004-82926호에 각각 공지되어 있다.

[10] 과체중자이거나 비만인 혹은 정상체중이지만 체지방량이 높은 사람의 경우, 근육량을 증대시키고 체지방을 감소시킴으로써 당뇨, 고혈압 등의 대사성 증후군을 예방 및 치료할 수 있으며, 근육량의 증대로 기초대사 에너지가 증가되어 요요현상 없는 효율적인 다이어트가 가능하다. 근육량의 증대를 위해서는 운동, 식이요법 및 운동능력 향상 보조제 (ergogenic aids) 등이 사용되고 있으며, 운동능력 향상을 위한 기능성 식품과 관련된 연구는 동서양을 막론하고 활발하게 수행되고 있다. 한편, 스테로이드, 카페인, 탄산수소나트륨 및 구연산나트륨 등과 같은 화학적 화합물을 포함하는 보조제는 일정량 이상 복용하면 운동 수행능력을 현저히 증가시킬 수 있으나 상기와 같은 약물은 치명적인 부작용을 수반하여 궁극적으로 건강을 해치게 되는 부작용이 따를 수 있다.

[11] 더욱 구체적으로는, 근육의 에너지원으로써 사용되는 혈중의 유리지방산(FFA)과 근육내 저장되어 있던 IMTG(intra-muscular triglyceride)가 에너지로 전환되기 위해서는 마이토콘드리아 내로 이동되어야 한다. 이를

위해서는 carnitine palmitoyltransferase-1 (CPT-1)의 활성이 중요한 역할을 하며, β-oxidation을 위해 long-chain fatty acids가 마이토콘드리아 내로 전달하는데 있어서도 중요한 조절자 역할을 한다고 알려져 있다.

[12] ACC는 세포 에너지원의 변화를 감지하는 기계적 역할을 하는 5'AMP-activated protein kinase(AMPK)에 의해 인산화되고 비활성화 된다. 운동을 하게 되면 AMPK의 활성이 증가되며, 이는 ACC를 인산화하여 활성이 억제되고 malonyl-CoA의 농도를 감소시킨다. CPT-1 의 억제자인 malonyl-COA 의 감소는 CPT-1 의 활성을 유도하여 마이토콘드리아로 에실화(acylate)된 지방산의 유입을 증가시킨다.

[13] 최근에는 이러한 화학적 합성품이 아닌 식물 추출물과 같이 부작용은 적으면서 안전성이 높은 천연물을 이용하여 기능식품을 개발하고자 하는 연구가 활발히 진행되고 있다.

[14] 근육증가용 제제로는 국내특허원 10-2005-709019호가 공지되어 있고, 운동수행 능력증강용 식품 조성물은 10-2003-38486호에 개시되어 있다. 또, 스포츠과학 인삼제품은 10-1997-12503호에, 운동지속능력 향상용 식이조성물은 10-2007-104898호에 각각 공지된 바 있다.

[15] 본 발명의 약용식물 파이퍼 레트로프럭탐은 후추과(piperaceae family) 식물로서, 동남 아시아에서 자생하는 식물로서 본 발명에서는 열매부분을 사용하였다.

[16] 상기 식물은 전통적으로 향신료, 조미료, 복부 및 장 질환의 치료제 및 추위 노출시의 발열효과에 의한 체온 보존제로 사용되고 왔다. 파이퍼 레트로프럭탐의 아마이드(amide)성분으로는 레트로프락타마이드 A(retrofractamide A), 레트로 프락타마이드 B(retrofractamide B,pipericide), 레트로프락타마이드 C(retrofractamide C), 피페린 (piperine), 구이닌신(guineensine), 메틸 피레레이트(methyl piperate), 펠리토린(pelliorine), 파이퍼 롱귀미닌 (piperlonguminine) 등이 함유되어 있으며, 항산화, 항균, 살충효과, 약물의 생체이용성 증진 및 혈관확장에 의한 발열 효과를 나타내는 것으로 보고된 바 있다.

[17] 그러나 본 발명에서와 같이 UCP활성으로 인한 발열작용에 의한 체중 및 체지방 감소 효과, 공복 혈당 및 혈중 인슐린 농도를 떨어뜨려 당뇨를 예방 및 치료 효과, 그리고 AMPK 활성으로 인한 ACC 억제 및 CPT-1 활성 증가로 인한 근육량 증대 및 운동량 증진 효과에 대해서는 지금까지 보고된 바가 없다.

[18] 본 발명에서는 동남아시아에서 자생하고 있는 약용식물 중 파이퍼 레트로프락텀(*Piper retrofractum Vahl.*) 열매의 추출물을 비만유도동물에게 장기간 섭취한 후 체중 및 체지방량을 측정한 결과 유의적으로 감소시켰으며, 혈당 및 혈중 인슐린 농도를 떨어뜨려 항당뇨 효과가 있는 것을 확인하였다. 즉, 7주간 High Fat diet를 실험동물에 급여하여 비만 및 당뇨 상태를 유도한 후, 8주 동안 파이퍼 레트로프락텀을 투여한 결과, 체중 및 체지방 감소효과를 관찰할 수

있었으며, 혈중의 당(glucose) 및 인슐린 농도가 떨어지는 것을 관찰할 수 있었다. 이러한 결과는 비만 및 당뇨 예방 및 치료제로서 항비만 및 항당뇨 기능성 식품 조성물 또는 약학적 조제물로서 사용 가능함을 시사하였다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[19] 따라서, 본 발명의 목적은 파이퍼 레트로프럭탐(*Piper retrofractum Vahl.*) 열매의 추출물을 유효성분으로 함유하는 조성물 및 이를 포함하는 약제학적 조성물을 제공하는 데 있다.

과제 해결 수단

[20] 본 발명의 상기 목적은 파이퍼 레트로프럭탐의 열매로부터 추출물을 얻는 단계와 상기 추출물을 비만 및 당뇨 모델 쥐에 투여하여 항비만 및 항당뇨 효과 및 근육량과 운동능력향상 실험을 수행하고 그 결과를 평가하는 단계를 통하여 달성하였다.

발명의 효과

[21] 본 발명에 따른 파이퍼 레트로프럭탐 추출물을 함유한 조성물은 체중 및 체지방을 감소시켜 비만을 예방 및 치료할 수 있으며 혈당 및 혈중 인슐린 농도를 떨어뜨려 당뇨를 예방하고 동시에 근육량 증대 및 운동능력 향상에 뛰어난 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

[22] 도 1은 본 발명에 따른 파이퍼 레트로프럭탐 추출물의 처리 여부에 따른 마우스 체중 감소 효과를 나타내었다. 그래프 위에 ** 로 표시한 것은 one-way ANOVA의 사후검정인 Tukey's Multiple Comparison Test 를 통해 * $p<0.05$, ** $p<0.01$ 에서 유의함을 나타낸다.

[23] 도 2는 본 발명에 따른 파이퍼 레트로프럭탐 추출물의 처리 여부에 따른 마우스의 체지방 감소를 나타낸 것이다. 막대그래프 위에 ** 로 표시한 것은 one-way ANOVA의 사후검정인 Tukey's Multiple Comparison Test 를 통해 * $p<0.05$, ** $p<0.01$ 에서 유의함을 나타낸다.

[24] 도 3은 본 발명에 따른 파이퍼 레트로프럭탐 추출물의 처리 여부에 따른 마우스 지방 세포(3T3-L1)에서 웨스턴 블랏을 이용하여 UCP3 단백질의 활성 증진 여부를 나타낸 것이다.

[25] 도 4은 본 발명에 따른 파이퍼 레트로프럭탐 추출물의 처리 여부에 따른 마우스의 공복 혈당이 감소하는 것을 나타낸 것이다. 막대그래프 위에 ** 로 표시한 것은 one-way ANOVA의 사후검정인 Tukey's Multiple Comparison Test 를 통해 * $p<0.05$, ** $p<0.01$ 에서 유의함을 나타낸다.

[26] 도 5는 본 발명에 따른 파이퍼 레트로프럭탐 추출물의 처리 여부에 따른 마우스의 공복 인슐린 농도가 감소되는 것을 나타낸 것이다. 막대그래프 위에 ** 로 표시한 것은 one-way ANOVA의 사후검정인 Tukey's Multiple Comparison Test

를 통해 * p<0.05, ** p<0.01 에서 유의함을 나타낸다.

[27] 도 6은 본 발명에 따른 파이퍼 레트로프럭탐 추출물의 처리 여부에 따른 마우스에서 HOMA-IR 이 감소됨을 나타낸 것이다.

[28] 도 7는 본 발명에 따른 파이퍼 레트로프럭탐 추출물의 처리 여부에 따른 마우스의 간에서 웨스턴 블랏을 이용하여 IRS-1 단백질의 활성 증진 여부를 나타낸 것이다.

[29] 도 8은 본 발명에 따른 파이퍼 레트로프럭탐 추출물의 처리 여부에 따른 마우스 대퇴부 근육의 PET/CT scan 사진을 통해 근육을 나타낸 것이다.

[30] 도 9는 본 발명에 따른 파이퍼 레트로프럭탐 추출물의 처리 여부에 따른 마우스 대퇴부 근육의 부피량을 나타낸 것이다. 막대그래프 위에 ** 로 표시한 것은 one-way ANOVA의 사후검정인 Tukey's Multiple Comparison Test 를 통해 ** p<0.01 에서 유의함을 나타낸다.

[31] 도 10은 본 발명에 따른 파이퍼 레트로프럭탐 추출물의 처리 여부에 따른 마우스 근육 내 중성지방(IMTG)이 에너지원으로 사용됨으로써, 그 함량이 줄어듬을 나타낸 것이다.

[32] 도 11은 본 발명에 따른 파이퍼 레트로프럭탐 추출물의 처리 여부에 따른 마우스에서 트레드밀을 이용하여 운동력 증진 효과를 나타낸 것이다. 막대그래프 위에 * 로 표시한 것은 one-way ANOVA의 사후검정인 Tukey's Multiple Comparison Test 를 통해 * p<0.05 에서 유의함을 나타낸다.

[33] 도 12는 본 발명에 따른 파이퍼 레트로프럭탐 추출물의 처리 여부에 따른 마우스 근육에서 웨스턴 블랏을 이용하여 pAMPK, pACC, CPT-1 단백질의 활성 증진 여부를 나타낸 것이다.

발명의 실시를 위한 형태

[34] 본 발명에 따른 파이퍼 레트로프락텀 추출물을 포함하는 조성물은 체중 및 체지방 감소효과에 의하여 비만을 예방 및 치료할 수 있으며, 혈당 및 혈중 인슐린 농도를 떨어뜨려 당뇨를 예방 및 치료할 수 있으며, 근육 내 에너지원을 사용하기 용이하도록 하는 유전자를 조절함으로써 (AMPK 활성, ACC 억제 및 CPT-1의 활성) 근육량을 증대시키고, 운동능력을 향상시킬 수 있다.

[35] 본 발명에 따른 다른 실시예로서, 상기 파이퍼 레트로프락텀 열매추출물은 유기 용매 추출물이나 단독 이산화탄소 혹은 이산화탄소와 유기용매를 함께 사용한 초임계 추출물로서 얻을 수 있다.

[36] <실시예> 추출방법

[37] 건조시킨 파이퍼 레트로프락텀 열매분말을 4배 내지 10배의 추출 용매와 함께 추출장치에 넣고 12시간 이상 방치하여 하거나 초임계 추출하고 이를 농축기로 농축 및 건조하여 추출물을 얻는다.

[38] 상기 추출용매로는 정제수(water), 메탄올(methanol), 에탄올(ethanol), 프로판올(propanol), 이소프로판 올(isopropanol), 부탄올(butanol),

아세톤(acetone), 에테르(ether), 벤젠(benzene), 클로로포름 (chloroform), 에틸아세테이트(ethyl acetate), 메틸렌클로라이드(methylenechloride), 헥산(hexane), 시클로헥산(cyclohexane), 석유 에테르(petroleum ether) 또는 이들의 혼합물 등의 다양한 용매들이 가능하며, 바람직하게는 에탄올을 사용할 수 있다. 이외에도 상기 파이퍼 레트로프락텀 열매 성분을 유효 성분으로 추출하기에 적절한 용매는 별다른 제한 없이 사용 가능하다.

[39] 본 발명은 또한 상기 조성물을 이용한 항비만 및 항당뇨 기능성 건강식품 및 약제 조성물을 제공한다. 상기 건강식품 및 약제 조성물은 본 발명에 따른 파이퍼 레트로프락텀 열매추출물을 포함하기 때문에, 인체지방세포의 UCP 활성기전으로, 체중 및 체지방을 감소시켜 비만을 예방 및 치료할 수 있으며, 혈당 및 혈중 인슐린 농도를 떨어뜨려 인슐린 저항성(insulin resistance)을 개선시켜서 당뇨를 예방 및 치료할 수 있다. 또한 별도로 운동을 하지 않아도 AMPK 활성 증진, ACC 억제 및 CPT-1의 활성증진으로 인해 유산소 운동의 에너지 공급원인 지방을 근육 내 마이토콘드리아내로 이동시켜 근육량을 증대시키고, 운동능력을 향상시켜 운동 mimic 효과를 나타낼 수 있다.

[40] 본 발명의 항비만 기능성 건강식품 및 약학적 조성물을 경구 투여하는 경우, 경구 투여용 담체와 함께 당업계에 공지된 방법에 따라 분말, 과립, 정제, 환제, 당의 정제, 캡슐제, 액제, 겔제, 시럽제, 현탁액, 웨이퍼등의 형태로 제형화될 수 있다. 적합한 담체의 예로는 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨 및 말티톨 등을 포함하는 당류와 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분 및 감자 전분 등을 포함하는 전분류 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 나트륨 카르복시메틸셀룰로도즈 및 하이드록시 프로필메틴-셀룰로즈 등을 포함하는 셀룰로즈류 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈 등과 같은 충전제가 포함될 수 있다. 또한 경우에 따라 가교결합 폴리비니리롤리돈, 한천, 알긴산 또는 나트륨 알지네이트 등을 붕해제로 첨가할 수 있다. 나아가 상기 약학적 조성물은 항응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제 및 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.

[41] 이하, 실험예 등을 통해 본 발명을 더욱 상술하지만, 하기 실험예 등은 본 발명을 예시하기 위한 것이며, 본 발명의 권리범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

[42] [실험예 1] 동물모델에서 체중 및 체지방 측정

[43] <1-1> 실험동물 및 사료

[44] 항비만 및 항당뇨 실험에서 사용된 고지방 식이는 40% fat calorie이며, 파이퍼 레트로프락텀 추출물은 마우스 체중 kg당 100mg (EXT 100)으로 포함시켰다. 5주령의 수컷 C57BL/6J 마우스를 고지방 대조군(HFD군)과 섭취용량에 따른 추출물 투여군(EXT군) 임의 배치한 후, 1주일간 실험 동물실 환경에 적응시켰다. 7주 동안 High Fat Diet 를 급여 시킨 후, 8주 동안 Vehicle 혹은 Vehicle로 분산시킨 추출물을 강제급여 시켰다.

[45] 운동능력향상실험에서 사용된 고지방 식이는 40% fat calorie이며, 파이퍼

레트로프락텀 추출물은 마우스 체중 kg당 100mg (PRE100) 혹은 300 mg(PRE300)으로 포함시켰다. 5주령의 수컷 C57BL/6J 마우스를 고지방 대조군(HFD군) 및 섭취용량에 따른 추출물 투여군 2군으로(PRE100과 PRE300군) 임의 배치한 후, 1주일간 실험 동물실 환경에 적응시켰다. 모든 그룹의 동물은 7주 동안 High Fat Diet 를 급여 시킨 후, 8주 동안 Vehicle 혹은 Vehicle로 분산시킨 추출물을 강제급여 시켰다.

[46] <1-2> 체중 및 체지방 측정

[47] 8주 동안 Vehicle 혹은 Vehicle로 분산시킨 추출물을 강제급여 후 희생직전 체중을 측정하였으며, 희생 후 부고환지방을 적출하여 무게를 측정하였다.[도 1과 2]

[48] [실험예 2] 동물모델에서 혈당, 인슐린 및 HOMA-IR 측정

[49] <2-1> 혈당 및 인슐린 측정

[50] 본 발명의 파이퍼 레트로프락텀 열매추출물을 8주간 섭취시킨 후, 6시간 동안 사료 공급을 중단하고 마우스 꼬리 절단을 통한 소량의 혈청(serum)을 이용하여 혈당 및 인슐린을 측정하였다. 실험 결과, 도 4과 5에서 보듯이 대조군(HFD)에 비해서 실험물질인 파이퍼 레트로프락텀 추출물을 섭취 시킨 EXT100군에서 유의하게 감소함을 알 수 있었다.

[51] <2-2> HOMA-IR 측정

[52] 위 <2-1>의 혈당과 인슐린 측정값을 통해 HOMA-IR 값을 산출하였다. 계산식은 다음과 같다.

[53] HOMA-IR = FBG (mg.dL) x FI (ng/ml) x 0.0717225161669606

[54] 파이퍼 레트로프락텀 추출물 섭취군은 도 6에서 보듯이 대조군(HFD)에 비해서 실험물질인 파이퍼 레트로프락텀 추출물을 섭취 시킨 EXT100군에서 유의하게 감소하여 인슐린 저항성이 개선됨을 알 수 있다.

[55] [실험예 3] 동물모델에서 근육 부피, 근육 지방 및 운동능력 향상 평가

[56] <3-1> 근육 부피 측정

[57] 파이퍼 레트로프락텀 추출물을 8주간 섭취시킨 후 micro PET/CT (positron emission tomography/Computed tomography, INVEON, Siemens, USA)를 이용하여, 최종 근육 부피를 측정한 결과, 도 8과 9에서 보듯이 고지방식이 대조군(HFD)에 비해서 실험물질인 파이퍼 레트로프락텀 추출물을 섭취 시킨 PRE100군과 PRE300군에서 200%가 유의하게 증가함을 알 수 있었다.

[58] <3-2> 근육 지방 함량 측정

[59] 파이퍼 레트로프락텀 추출물을 8주간 섭취시키고 희생하여 근육 적출 후, Hematoxylin and eosin (H&E) 염색을 하여 지방 함량을 관찰하였다. 그 결과, 도 10에서와 같이 고지방 식이 대조군(HFD)에 비해서 추출물을 섭취시킨 PRE100군과 PRE300군에서 유의하게 감소함을 알 수 있었다. 이는 근육 내 저장되어 있던 IMTG(intra-muscular triglyceride)가 에너지로 전환되어 감소되었다는 것을 알 수 있게 한다.

[60] <3-3> 운동능력 향상 평가

[61] 파이퍼 레트로프락텀 추출물을 8주간 섭취시킨 후 트레이드밀을 이용하여 운동력을 평가하였다. 분당 11 m의 속도로 측정하였으며, 그 결과, 도 4에서와 같이 고지방식이 대조군(HFD)에 비해서 추출물을 섭취시킨 PRE100군과 PRE300군에서 유의하게 증가함을 알 수 있었다 [도 11].

[62] [실험예 4] 동물모델에서 항비만, 항당뇨, 운동능력향상과 관련된 유전자의 단백질 발현 증진 효과

[63] <4-1> 열발생을 통한 항비만과 관련된 유전자의 단백질 발현 증진 효과

[64] 3T3-L1 지방세포에 열흘 정도 인슐린, Dexamethasone, IBMX 를 처리하여 지방이 형성되게 분화시킨 후, 파이퍼 레트로프락텀 추출물 처리 후, 웨스턴 블랏(western blot)을 통해 UCP 단백질 발현을 확인하였으며[도 3], α-tublin으로 단백질 로딩량이 각 시료 별로 일정함을 나타내었다.

[65] <4-2> 항당뇨와 관련된 유전자의 단백질 발현 증진 효과

[66] 파이퍼 레트로프락텀 열매추출물을 8주간 섭취시킨 마우스의 간을 적출한 후, 웨스턴 블랏(western blot)을 통해 IRS-1의 단백질 발현 증가를 확인하였으며[도 7], α-tublin으로 단백질 로딩량이 각 시료 별로 일정함을 나타내었다.

[67] <4-3> 운동능력향상과 관련된 유전자의 단백질 발현 증진 효과

[68] 파이퍼 레트로프락텀 추출물을 8주간 섭취시킨 후 대퇴부의 근육을 적출한 후, 웨스턴 블랏(western blot)을 통해 pAMPK, pACC, CPT-1 의 단백질 발현을 확인하였으며[도 12], α-tublin 으로 단백질 로딩량이 일정함을 나타내었다. 그 결과, pAMPK, pACC, CPT-1의 단백질 발현량 증가를 알 수 있다.

산업상 이용가능성

[69] 이상에서 명백한 바와 같이, 본 발명은 레트로프락텀 열매추출물 유래의 항비만 기능성 조성물을 제공하는 효과가 있으며, 특히 지방세포의 UCP 활성에 의한 열발생 기전을 특징으로 하는 체중 및 체지방 감소효능이 있는 기능성 조성물과 혈당, 혈중 인슐린 저하기전을 특징으로 하는 인슐린 저항성 개선용 항당뇨 기능성 조성물 특히, IRS-1 활성기전을 특징으로 하는 인슐린 저항성 개선용 항당뇨 기능성 식품 및 약제학적 조성물을 제공하는 뛰어난 효과가 있다. 동시에 AMPK 활성으로 인한 ACC 억제 및 CPT-1 활성 증가를 특징으로 하는 근육량 증대, 운동량 향상 및 피로회복용 기능성 식품 및 약제학적 조성물을 제공하는 뛰어난 효과가 있으므로 보건의약상 매우 유용한 발명인 것이다.

청구범위

[청구항 1] 약용식물 파이퍼 레트로프락텀(Piper retrofractum Vahl.) 열매의 추출물을 유효성분으로 함유하고 체중 및 체지방 감소기전을 특징으로 하는 항비만 기능성 식품 조성물.

[청구항 2] 제 1항에 있어서,
상기 파이퍼 레트로프락텀 추출물은 열매의 분말을 유기 용매 추출하거나 초임계 추출하는 것을 특징으로 하는 항비만 기능성 식품 조성물.

[청구항 3] 파이퍼 레트로프락텀 열매의 추출물을 유효성분으로 함유하고 지방세포의 UCP 활성에 의한 열발생기전을 특징으로 하는 항비만 약제학적 조성물.

[청구항 4] 제 3항에 있어서, 상기 조성물이 체중 및 체지방 감소 기전을 특징으로 하는 항비만 건강 보조 의약 부외품.

[청구항 5] 제 3항에 있어서, 상기 파이퍼 레트로프락텀 열매의 추출물은 조성물 총 중량에 대하여 0.001 내지 80 중량 %의 함량으로 포함되어 있는 것을 특징으로 하는 체중 및 체지방 감소기전을 특징으로 하는 항비만 약제학적 조성물.

[청구항 6] 제 1항 기재의 조성물이 분말, 과립, 정제, 캅셀, 시럽제 또는 음료 중 어느 하나의 형태인 것을 특징으로 하고 지방세포의 UCP 활성으로 인한 발열작용에 의한 체중 및 체지방 감소 기전을 특징으로 하는 항비만 기능성 식품 조성물.

[청구항 7] 약용식물 파이퍼 레트로프락텀(Piper retrofractum Vahl.) 열매의 추출물을 유효성분으로 함유하고 혈당, 혈중 인슐린 저하기전을 특징으로 하는 인슐린 저항성 개선용 항당뇨 기능성 식품 조성물.

[청구항 8] 제 7항에 있어서, 파이퍼 레트로프락텀 추출물은 열매의 분말을 유기 용매 추출하거나 초임계 추출하는 것을 특징으로 하는 항당뇨 기능성 식품 조성물.

[청구항 9] 파이퍼 레트로프락텀 열매의 추출물을 유효성분으로 함유하고 IRS-1 활성기전을 특징으로 하는 인슐린 저항성 개선용 항당뇨 약제학적 조성물.

[청구항 10] 제 9항에 있어서, 상기 조성물이 혈당, 혈중 인슐린 저하기전을 특징으로 하는 인슐린 저항성 개선용 항당뇨 건강 보조 의약 부외품.

[청구항 11] 제 9항에 있어서, 상기 파이퍼 레트로프락텀 열매의 추출물은 조성물 총 중량에 대하여 0.001 내지 80 중량 %의 함량으로 포함되어 있는 것을 특징으로 하는 혈당, 혈중 인슐린 저하기전을 특징으로 하는 인슐린 저항성 개선용 항당뇨 약제학적 조성물.

[청구항 12] 제 7항 기재의 조성물이 분말, 과립, 정제, 캅셀, 시럽제 또는 음료 중 어느 하나의 형태인 것을 특징으로 하는 혈당, 혈중 인슐린 저하기전을 특징으로 하는 인슐린 저항성 개선용 항당뇨 기능성 식품 조성물.

[청구항 13] 약용식물 파이퍼 레트로프락텀(Piper retrofractum Vahl.) 열매의 추출물을 유효성분으로 함유하고 근육량 증대, 운동능력향상 및 피로회복 기전을 특징으로 하는 건강 기능성 식품 조성물.

[청구항 14] 제 13항에 있어서,
파이퍼 레트로프락텀 추출물은 열매의 분말을 유기 용매 추출하거나 초임계 추출하는 것을 특징으로 하는 건강 기능성 식품 조성물.

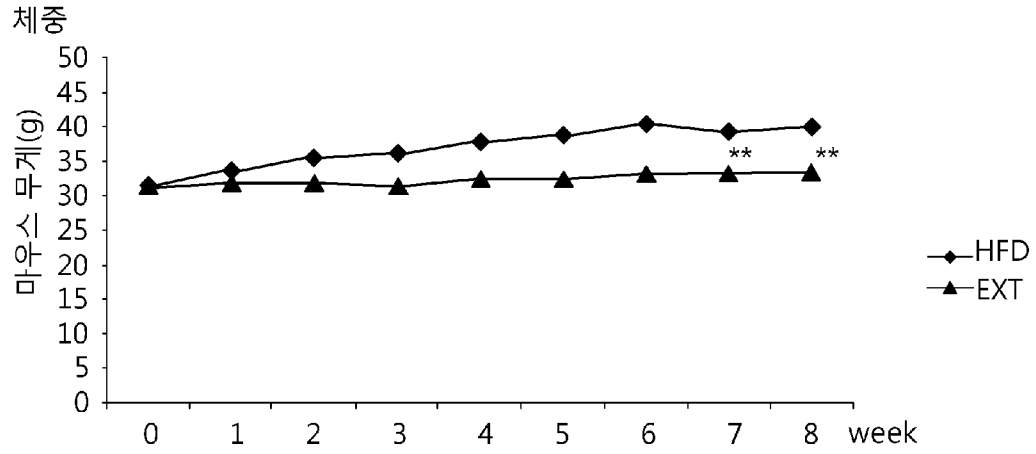
[청구항 15] 파이퍼 레트로프락텀 열매의 추출물을 유효성분으로 함유하고 AMPK 활성기전을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

[청구항 16] 제 15항에 있어서,
상기 조성물은 근육량 증대, 운동력 향상 및 피로회복을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

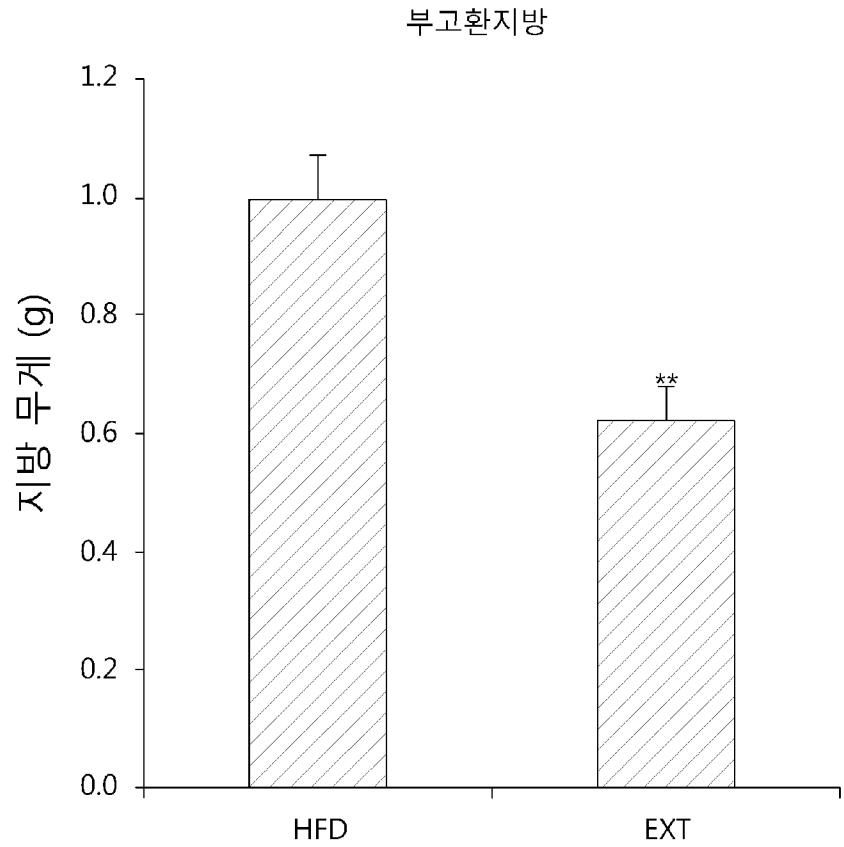
[청구항 17] 제 15항에 있어서,
상기 파이퍼 레트로프락텀 열매의 추출물은 조성물 총 중량에 대하여 0.001 내지 80 중량 %의 함량으로 포함되어 있는 것을 특징으로 하는 근육량 증대, 운동력 향상 및 피로회복 기전을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

[청구항 18] 제 13항 기재의 조성물이 분말, 과립, 정제, 캅셀, 시럽제 또는 음료 중 어느 하나의 형태인 것을 특징으로 하는 근육량 증대, 운동력 향상 및 피로회복 기전을 특징으로 하는 건강 기능성 식품 조성물.

[Fig. 1]



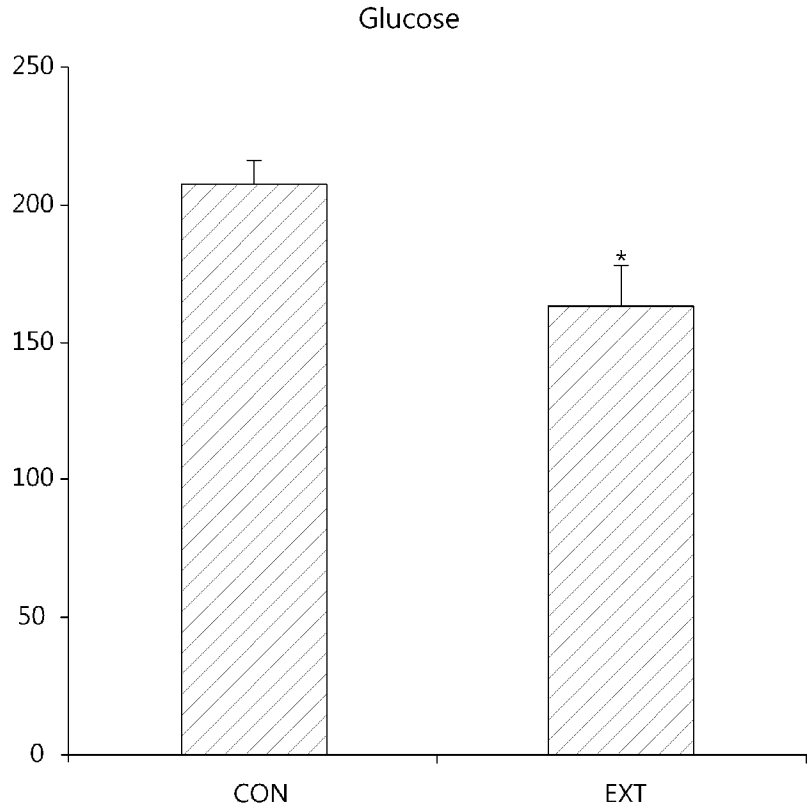
[Fig. 2]



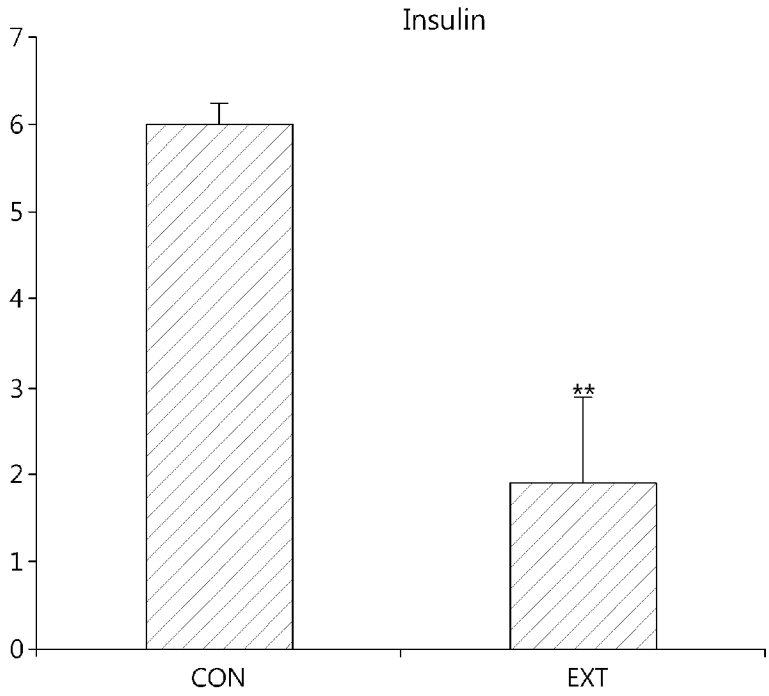
[Fig. 3]



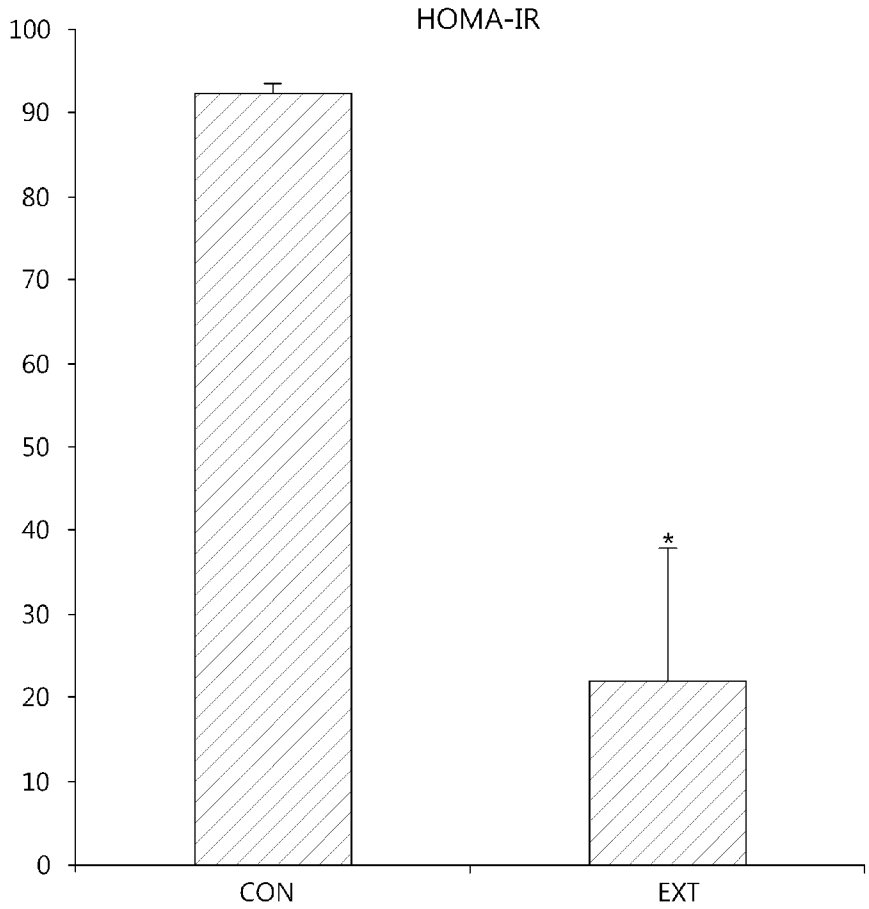
[Fig. 4]



[Fig. 5]



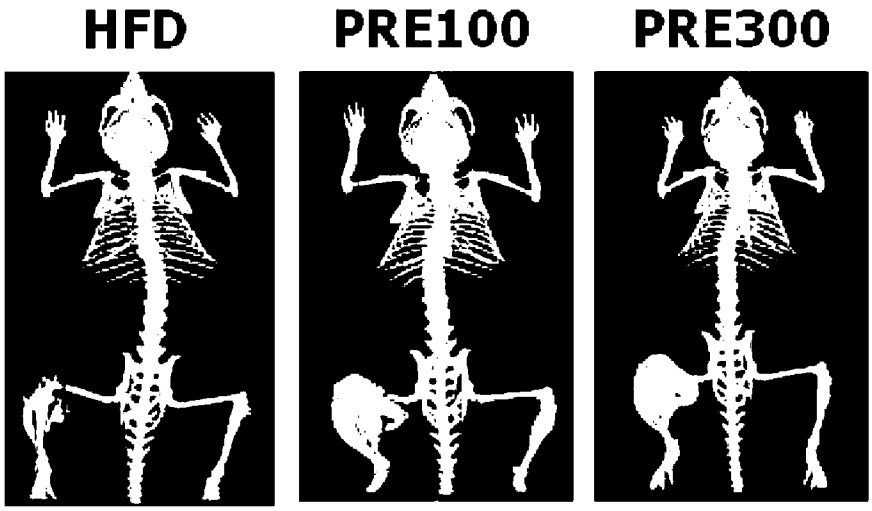
[Fig. 6]


HOMA-IR
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
*
CON
EXT

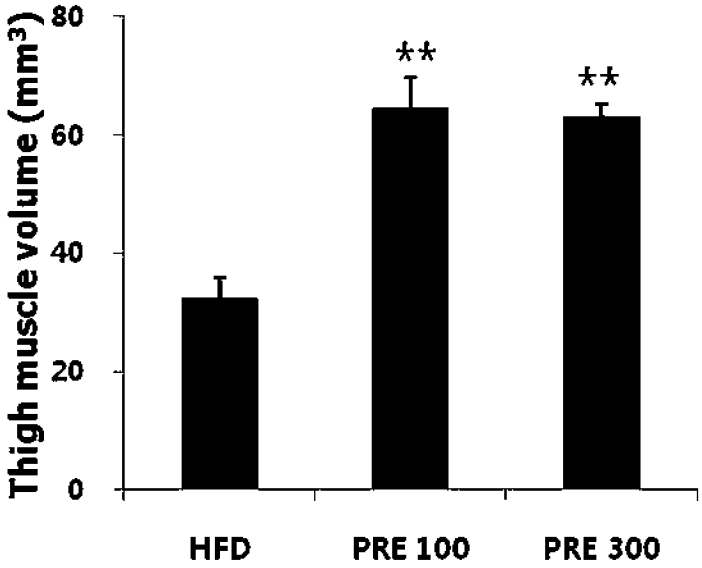
[Fig. 7]


HF
EXT
IRS-1
α-tublin

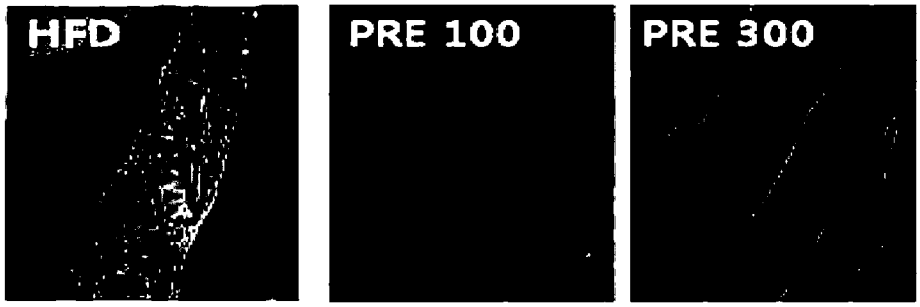
[Fig. 8]



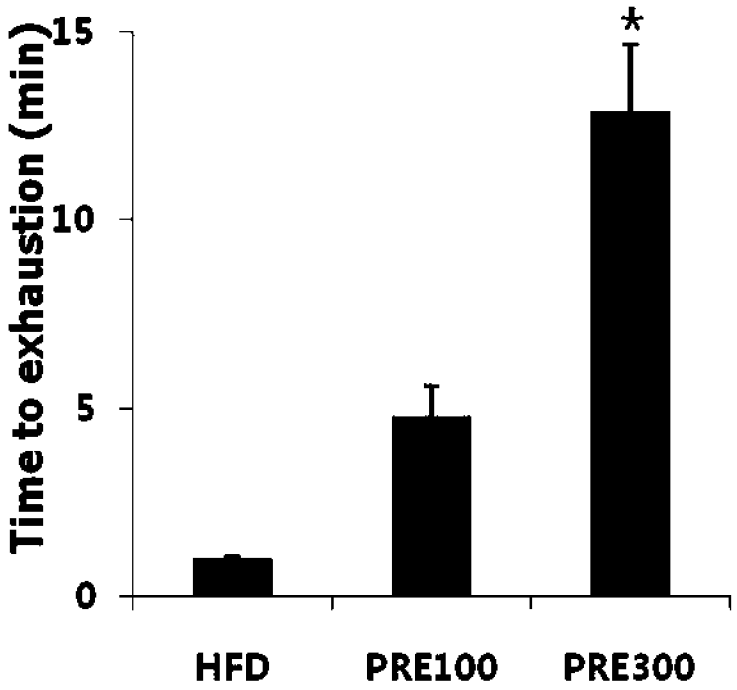
[Fig. 9]



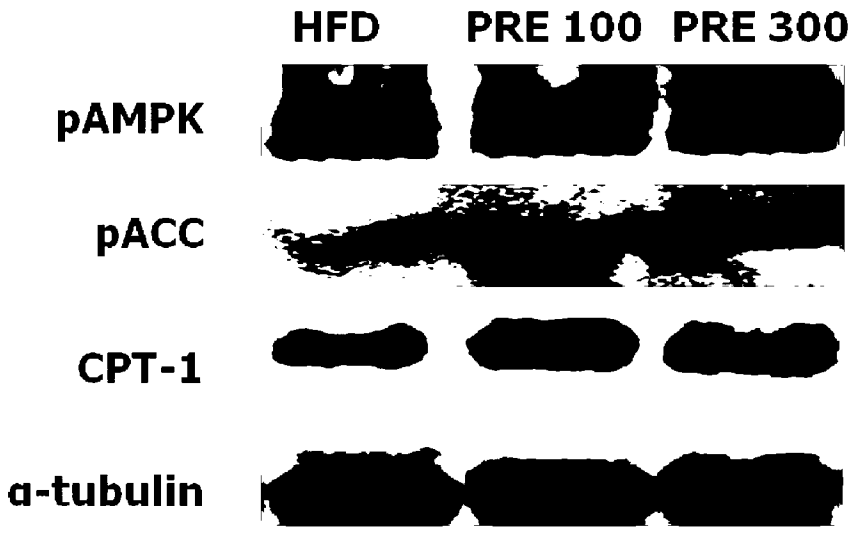
[Fig. 10]



[Fig. 11]


Time to exhaustion (min)
15
10
5
0
*
HFD
PRE100
PRE300

[Fig. 12]


HFD
PRE 100
PRE 300
pAMPK
pACC
CPT-1
α-tubulin