(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0099719
(43) 공개일자 2023년07월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 36/81 (2006.01) *A23L 33/105* (2016.01)
A61K 31/01 (2006.01) *A61P 3/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 36/81 (2013.01)
A23L 33/105 (2016.08)
(21) 출원번호 10-2021-0188198
(22) 출원일자 2021년12월27일
심사청구일자 2021년12월27일

(71) 출원인
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)
(72) 발명자
이성준
서울특별시 강남구 도산대로96길 39, 104동 402호 (청담동,청담공원아파트)
정지현
서울특별시 동대문구 약령시로5길 33-2, 320호 (제기동)
이하림
서울특별시 서초구 신반포로 33길 64 1동 105호
(74) 대리인
특허법인이룸리온

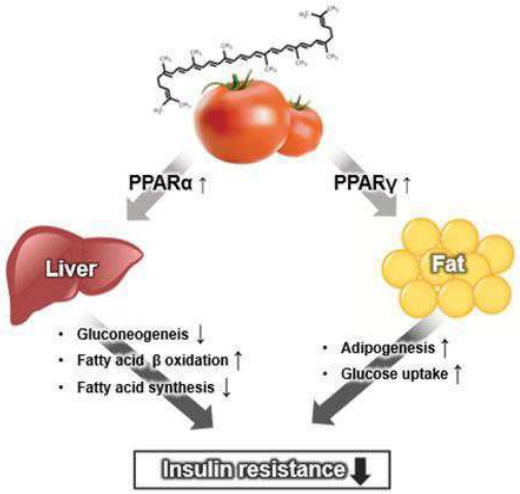
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 **토마토케첩, 토마토 페이스트, 또는 이의 추출물을 유효성분으로 포함하는 대사증후군 관련 질환 예방 또는 치료용 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 토마토케첩, 토마토 페이스트, 또는 이의 추출물을 유효성분으로 포함하는 대사증후군 관련 질환 예방 또는 치료용 조성물 등에 관한 것이다. 본 발명에 따른 토마토케첩, 토마토 페이스트, 또는 이의 추출물은 간세포에서 포도당 및 지질 대사를 조절하고, 지방세포에서 지질 대사를 조절할 뿐만 아니라, 마우스에서 내당능 및 인슐린 저항성을 개선시키는 것을 확인하였는바, 대사증후군 관련 질환의 예방 또는 치료에 유용하게 이용될 수 있을 것으로 기대된다.

대 표 도 - 도11



(52) CPC특허분류
A61K 31/01 (2013.01)
A61P 3/00 (2018.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
A23V 2200/3262 (2013.01)
A23V 2200/328 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

토마토케첩, 토마토 페이스트, 또는 이의 추출물을 유효성분으로 포함하는, 대사증후군 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 추출물은 라이코펜 함량이 추출물 100g 당 200mg 이상인 것을 특징으로 하는, 대사증후군 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 대사증후군 관련 질환은 비만, 고지혈증, 고혈압, 동맥경화, 내당능 장애, 인슐린 저항성 증후군, 및 당뇨로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 대사증후군 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 추출물은 물, C_1 내지 C_4의 알코올, 에틸아세테이트, 클로로포름, 헥산, 및 이들의 혼합용매로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 용매로 추출되는 것을 특징으로 하는, 대사증후군 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 토마토케첩, 토마토 페이스트, 또는 이의 추출물은 내당능 또는 인슐린 저항성을 개선하는 것을 특징으로 하는, 대사증후군 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 추출물은 포도당신생합성을 감소시키는 것을 특징으로 하는, 대사증후군 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 추출물은 지질 대사를 개선하는 것을 특징으로 하는, 대사증후군 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 지질 대사의 개선은 하기 증상 중 하나 이상을 개선하는 것을 특징으로 하는, 대사증후군 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

ⅰ) 지방산 산화 감소;

ii) 지방산 합성 증가;

iii) 지방세포 내 중성지방의 감소; 및

iv) 세포의 포도당 흡수능 감소.

청구항 9

토마토케첩, 토마토 페이스트, 또는 이의 추출물을 유효성분으로 포함하는, 대사증후군 관련 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물.

청구항 10

ⅰ) 토마토케첩 또는 토마토 페이스트를 추출 용매를 이용하여 추출하는 단계;

ii) 상기 단계 i)에서 추출한 추출액을 진공 감압 농축기, 진공 회전 증발기, 및 회전 감압 증발기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나를 이용하여 농축하는 단계; 및

iii) 상기 단계 ⅱ)의 농축물을 건조하여 분말화하는 단계를 포함하는, 토마토 케첩 추출물 또는 토마토 페이스트 추출물의 제조방법으로서,

상기 추출물은 라이코펜 함량이 증가된 것을 특징으로 하는, 제조방법.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 추출물은 라이코펜 함량이 추출물 100g 당 200㎎ 이상인 것을 특징으로 하는, 제조방법.

청구항 12

제10항에 있어서,

상기 추출용매는 물, C_1 내지 C_4의 알코올, 에틸아세테이트, 클로로포름, 헥산, 및 이들의 혼합용매로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 제조방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 토마토케첩, 토마토 페이스트, 또는 이의 추출물을 유효성분으로 포함하는 대사증후군 관련 질환 예방 또는 치료용 조성물 등에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 토마토는 피토케미칼(식물색소)인 카로티노이드를 다량 함유하며, 심혈관질환, 암 등 만성질환의 위험을 낮춘다고 알려져 있다. 토마토는 라이코펜, 베타카로틴, 피토엔 등의 카로티노이드를 함유하며, 이 중 라이코펜의 함유량이 가장 높다. 토마토에 함유된 라이코펜은 강력한 항산화제로서 다양한 건강 기능성 효능을 가진다. 또한, 라이코펜은 자연에서 트랜스 구조로 존재하여 열에 강하고 쉽게 분해되지 않으며, 체내에서 라이코펜의 약 50%가 시스 이성질체 구조로 존재한다.

[0004] 대사증후군은 만성적인 대사 장애로 인하여 내당능 장애, 고혈압, 고지혈증, 비만, 심혈관계 죽상 동맥 경화증, 당뇨 등 여러 가지 질환이 한 개인에게서 한 번에 나타나는 것을 말하며, 주요 원인은 인슐린 저항성 증가로 알려져 있다. 만성질환 환자의 경우 생활 습관 교정만으로는 개선이 어려운 경우가 많아, 지질 저하 약물 투여를 비롯한 관리가 필요하다. 지질 저하 약물의 경우 간 기능 수치 상승 등 합병증 발병 위험이 있으므로, 이를 대체할 치료제 또는 유용한 유효성분을 함유한 식품의 개발이 필요하다.

[0005] 인슐린 저항성은 포도당 대사의 손상을 의미하며, 제2형 당뇨병와 비만의 지표가 된다. 인슐린 저항성이 증가되면 혈중 포도당 증가에 대한 반응이 손상되며, 췌장 베타 세포에서는 고혈당증 극복을 위해 더 많은 인슐린을 분비한다. 이러한 피드백 루프의 손상은 포도당 내성을 증가시키며, 제2형 당뇨병을 포함하는 대사증후군 관련 질환을 유발시킨다. 인슐린 저항성 증가의 주요 요인 중 하나는 혈중 유리 지방산 농도의 증가로 알려져 있다. 간, 근육을 포함한 지방조직 외에도, 비 지방조직에서의 지질 축적은 인슐린 저항성을 증가시킨다. 구체적으로, 비 지방조직에서의 지질 축적은 지방조직의 지방 생성을 저하시켜, 혈중 유리 지방산 농도를 증가시키는 바, 인슐린 저항성을 증가시킨다. 또한, 지방조직에서 분비되는 호르몬의 일종인 아디포넥틴은 지방조직의 유리 지방산 흡수를 높여 직접적으로 인슐린 민감도를 높이는 데, 지방조직의 지방 생성 저하로 인하여 상기 아디포넥틴의 분비가 감소하게 된다.

[0006] 종래의 대사증후군 치료제는 간 기능 수치 상승 등 합병증 발병 위험이 있는 바, 부작용을 줄이기 위하여 천연물질에서 유래한 식품을 이용한 치료제 개발이 필요한 실정이다. 이러한 기술적 배경 하에서, 본 발명자들은 토마토케첩, 토마토 페이스트, 또는 이의 추출물이 간세포에서 포도당 및 지질 대사를 조절하고, 지방세포에서 지질 대사를 조절할 뿐만 아니라, 내당능 및 인슐린 저항성을 개선시키는 것을 확인하여 본 발명을 완성하게 되었다.

선행기술문헌

특허문헌

[0008] (특허문헌 0001) 대한민국 등록특허 제10-1610466호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명은 토마토케첩, 토마토 페이스트, 또는 이의 추출물이 간세포에서 포도당 및 지질 대사를 조절하고, 지방세포에서 지질 대사를 조절할 뿐만 아니라, 내당능 및 인슐린 저항성을 개선시키는 것을 확인하여 대사증후군 관련 질환의 예방, 개선 또는 치료 효과를 확인한 바, 이에 기초하여 본 발명을 완성하였다.

[0010] 이에 본 발명의 목적은 토마토케첩, 토마토 페이스트, 또는 이의 추출물을 유효성분으로 포함하는, 대사증후군 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0011] 본 발명의 다른 목적은 토마토케첩, 토마토 페이스트, 또는 이의 추출물을 유효성분으로 포함하는, 대사증후군 관련 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공하는 것이다.

[0012] 본 발명의 또 다른 목적은 i) 토마토케첩 또는 토마토 페이스트를 추출 용매를 이용하여 추출하는 단계;

[0013] ii) 상기 단계 i)에서 추출한 추출액을 진공 감압 농축기, 진공 회전 증발기, 및 회전 감압 증발기로 이루어진

군으로부터 선택된 하나를 이용하여 농축하는 단계; 및

[0014] iii) 상기 단계 ii)의 농축물을 건조하여 분말화하는 단계를 포함하는, 토마토 케첩 추출물 또는 토마토 페이스트 추출물의 제조방법으로서,

[0015] 상기 추출물은 라이코펜 함량이 증가된 것을 특징으로 하는, 제조방법을 제공하는 것이다.

[0016] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0018] 상기 본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 토마토케첩, 토마토 페이스트, 또는 이의 추출물을 유효성분으로 포함하는, 대사증후군 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0019] 또한, 본 발명은 토마토케첩, 토마토 페이스트, 또는 이의 추출물을 유효성분으로 포함하는, 대사증후군 관련 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

[0020] 또한, 본 발명은 i) 토마토케첩 또는 토마토 페이스트를 추출 용매를 이용하여 추출하는 단계;

[0021] ii) 상기 단계 i)에서 추출한 추출액을 진공 감압 농축기, 진공 회전 증발기, 및 회전 감압 증발기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나를 이용하여 농축하는 단계; 및

[0022] iii) 상기 단계 ii)의 농축물을 건조하여 분말화하는 단계를 포함하는,

[0023] 토마토 케첩 추출물 또는 토마토 페이스트 추출물의 제조방법으로서, 상기 추출물은 라이코펜 함량이 증가된 것을 특징으로 하는, 제조방법을 제공한다.

[0024] 또한, 본 발명은 토마토케첩, 토마토 페이스트, 또는 이의 추출물을 유효성분으로 포함하는 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 대사증후군 관련 질환의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[0025] 또한, 본 발명은 토마토케첩, 토마토 페이스트, 또는 이의 추출물을 유효성분으로 포함하는 조성물의 대사증후군 관련 질환의 예방 또는 치료 용도를 제공한다.

[0026] 또한, 본 발명은 대사증후군 관련 질환의 예방 또는 치료 약제 제조를 위한 토마토케첩, 토마토 페이스트, 또는 이의 추출물의 용도를 제공한다.

[0027] 본 발명의 일 구현예에서 상기 추출물은 라이코펜 함량이 추출물 100g 당 200㎎ 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0028] 본 발명의 다른 구현예에서 상기 대사증후군 관련 질환은 비만, 고지혈증, 고혈압, 동맥경화, 내당능 장애, 인슐린 저항성 증후군, 및 당뇨로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0029] 본 발명의 또 다른 구현예에서 상기 추출물은 물, C_1 내지 C_4의 알코올, 에틸아세테이트, 클로로포름, 헥산, 및 이들의 혼합용매로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 용매로 추출될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0030] 본 발명의 또 다른 구현예에서 상기 토마토케첩, 토마토 페이스트, 또는 이의 추출물은 내당능 또는 인슐린 저항성을 개선할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0031] 본 발명의 또 다른 구현예에서 상기 추출물은 포도당신생합성을 감소시킬 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0032] 본 발명의 또 다른 구현예에서 상기 추출물은 지질 대사를 개선시킬 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0033] 본 발명의 또 다른 구현예에서 상기 지질 대사의 개선은 하기 증상 중 하나 이상을 개선할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다:

[0034] i) 지방산 산화 감소;

[0035] ii) 지방산 합성 증가;

[0036] iii) 지방세포 내 중성지방의 감소; 및

[0037] iv) 세포의 포도당 흡수능 감소.

[0038] 본 발명의 또 다른 구현예에서 상기 추출용매는 물, C_1 내지 C_4의 알코올, 에틸아세테이트, 클로로포름, 헥산, 및 이들의 혼합용매로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

발명의 효과

[0040] 본 발명에 따른 토마토케첩, 토마토 페이스트, 또는 이의 추출물은 간세포에서 포도당 및 지질 대사를 조절하고, 지방세포에서 지질 대사를 조절할 뿐만 아니라, 마우스에서 내당능 및 인슐린 저항성을 개선시키는 것을 확인하였는바, 대사증후군 관련 질환의 예방 또는 치료에 유용하게 이용될 수 있을 것으로 기대된다.

도면의 간단한 설명

[0042] 도 1은 HepG2 간세포 및 3T3-L1 지방세포에서 토마토케첩(TKE) 또는 토마토 페이스트 추출물(TPE) 처리에 따른 세포 생존율을 확인한 결과를 나타낸 것이다.

도 2는 HepG2 간세포에서 토마토케첩 또는 토마토 페이스트 추출물 처리에 따른 포도당신생합성 관련 유전자인 PEPCK(Phosphoenolpyruvate carboxykinase), G6PC(Glucose 6-phosphatase), PC(Pyruvate carboxylase)의 mRNA 발현을 확인한 결과를 나타낸 것이다.

도 3은 HepG2 간세포에서 토마토케첩 또는 토마토 페이스트 추출물 처리에 따른 지방산 산화 지표인 PPARα(Peroxisome proliferator-activated receptor α)와 ACOX1(Peroxisomal acyl-coenzyme oxidase 1)의 mRNA 발현을 확인한 결과를 나타낸 것이다.

도 4는 HepG2 간세포에서 토마토케첩 또는 토마토 페이스트 추출물 처리에 따른 지방산 합성 효소의 변화를 확인한 결과를 나타낸 것이다.

도 5는 HepG2 간세포에서 토마토케첩 또는 토마토 페이스트 추출물 처리에 따른 지방산 합성과 산화 비율의 증감을 확인한 결과를 나타낸 것이다.

도 6은 3T3-L1 지방세포에서 토마토케첩 또는 토마토 페이스트 추출물 처리에 따른 지방세포 형성의 주요인자인 PPARγ(Peroxisome proliferator-activated receptor γ) 및 아디포넥틴(Adiponectin), 에너지 소비의 지표인 Ucp1(Uncoupling Protein-1)의 mRNA 발현을 확인한 결과를 나타낸 것이다.

도 7은 3T3-L1 지방세포에서 토마토케첩 또는 토마토 페이스트 추출물 처리에 따른 세포 내 중성 지방(Intracellular triglyceride)의 농도를 Cobas C111 자동 생화학 분석기로 측정한 결과를 나타낸 것이다.

도 8은 3T3-L1 지방세포에서 토마토케첩 또는 토마토 페이스트 추출물 처리에 따른 세포의 포도당 흡수 정도를 확인한 결과를 나타낸 것이다.

도 9a는 마우스에서 경구 포도당 부하 검사(OGTT; Oral glucose tolerance test)를 통해, 토마토케첩 또는 토마토 페이스트의 1회 경구투여에 따른 내당능 개선 효과를 혈당 수치로 나타낸 것이다.

도 9b는 도 9a의 혈당수치를 혈당 기저치(Basal value)를 통해 %로 환산한 그래프를 나타낸 것이다.

도 9c는 도 9a의 혈당수치를 시간에 대한 적분 값으로 나타낸 AUC(곡선 아래 면적; Area under curve)로 환산한 값을 나타낸 것이다.

도 10a는 마우스에서 인슐린 내성 검사(ITT; Insulin tolerance test)를 통해, 토마토케첩 또는 토마토 페이스트의 1회 경구투여에 따른 인슐린 저항성 개선 효과를 혈당 수치로 나타낸 것이다.

도 10b는 도 10a의 혈당수치를 혈당 기저치를 통해 %로 환산한 그래프를 나타낸 것이다.

도 10c는 도 10a의 혈당수치를 시간에 대한 적분 값으로 나타낸 AUC로 환산한 값을 나타낸 것이다.

도 11은 토마토케첩, 토마토 페이스트, 또는 이의 추출물이 인슐린 저항성을 감소시키는 기전을 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0043] 본 발명의 일 실시예에서는 HepG2 간세포 및 3T3-L1 지방세포에 토마토케첩(TKE) 또는 토마토 페이스트 추출물(TPE)을 처리한 후, 세포의 생존율을 분석하여 토마토케첩 또는 토마토 페이스트 추출물의 세포 독성이 낮은 것을 확인하였다(실시예 2 참조).

[0044] 본 발명의 다른 실시예에서는 HepG2 간세포에 토마토케첩 또는 토마토 페이스트 추출물을 처리한 후, 포도당신생합성에 관여하는 효소인 PEPCK, G6PC, 및 PC의 mRNA 발현이 감소한 것을 확인하였다(실시예 3 참조).

[0045] 본 발명의 또 다른 실시예에서는 HepG2 간세포에 토마토케첩 또는 토마토 페이스트 추출물을 처리한 후, 지방산 산화 지표인 PPARα, ACOX1의 mRNA 발현이 증가하는 것, 지방산 합성 효소가 감소하는 것, 및 지방산 산화 비율이 증가하고 지방산 합성 비율이 감소하는 것을 확인하였다(실시예 4 참조).

[0046] 본 발명의 또 다른 실시예에서는 3T3-L1 지방세포에 토마토케첩 또는 토마토 페이스트 추출물을 처리한 후, 지방세포 형성의 주요인자(PPARγ, 아디포넥틴) 및 에너지 소비의 지표(Ucp1)의 mRNA 발현이 증가하는 것, 세포 내 중성 지방의 농도가 증가한 것, 및 세포의 포도당 흡수가 증가하는 것을 확인하였다(실시예 5 참조).

[0047] 본 발명의 또 다른 실시예에서는 마우스에서 경구 포도당 부하 검사 및 인슐린 내성 검사를 통해 토마토케첩 또는 토마토 페이스트의 1회 경구투여로, 내당능 및 인슐린 저항성이 개선된 것을 확인하였다(실시예 6 참조).

[0048] 따라서, 본 발명자들은 천연 물질에서 유래한 본 발명의 토마토케첩, 토마토 페이스트, 또는 이의 추출물이 부작용이 적고, 간세포에서 포도당 및 지질 대사를 조절하며, 지방세포에서 지질 대사를 조절할 뿐만 아니라, 마우스에서 내당능 및 인슐린 저항성을 개선시키는 것을 확인하였는바, 토마토케첩, 토마토 페이스트, 또는 이의 추출물을 대사증후군 관련 질환 예방 또는 치료에 효과적으로 사용할 수 있음을 확인하였다.

[0050] 이하, 본 발명에 대해 상세히 설명한다.

[0052] 본 발명은 토마토케첩, 토마토 페이스트, 또는 이의 추출물을 유효성분으로 포함하는, 대사증후군 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0053] 또한, 본 발명은 i) 토마토케첩 또는 토마토 페이스트를 추출 용매를 이용하여 추출하는 단계;

[0054] ii) 상기 단계 i)에서 추출한 추출액을 진공 감압 농축기, 진공 회전 증발기, 및 회전 감압 증발기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나를 이용하여 농축하는 단계; 및

[0055] iii) 상기 단계 ii)의 농축물을 건조하여 분말화하는 단계를 포함하는,

[0056] 토마토 케첩 추출물 또는 토마토 페이스트 추출물의 제조방법으로서, 상기 추출물은 라이코펜 함량이 증가된 것을 특징으로 하는, 제조방법을 제공한다.

[0057] 본 명세서에 있어서, 상기 대사증후군 관련 질환은 비만, 고지혈증, 고혈압, 동맥경화, 내당능 장애, 인슐린 저항성 증후군, 및 당뇨로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0058] 본 명세서에 있어서, "대사증후군(Metabolic syndrome)"은 만성적인 대사 장애로 인하여 내당능 장애, 고혈압, 고지혈증, 비만, 심혈관계 죽상 동맥 경화증, 당뇨 등 여러 가지 질환이 한 개인에게서 한 번에 나타나는 것을 말하며, 주요 원인은 인슐린 저항성 증가이다. 만성질환 환자의 경우, 생활 습관 교정만으로는 개선이 어려운 경우가 많아, 지질 저하 약물 투여를 비롯한 관리를 해야 한다. 그러나 지질 저하 약물의 경우 간 기능 수치 상승 등 합병증 발병 위험이 있다.

[0059] 본 명세서에 있어서, "토마토"는 가짓과에 속하는 일년생 반덩굴성 식물열매이다. 우리나라에서는 일년감이라 부르기도 한다. 토마토는 라이코펜, 베타카로틴 등의 항산화 물질, 구연산, 사과산, 호박산, 아미노산, 루틴, 단백질, 당질, 회분, 칼슘, 철, 인, 비타민 A, 비타민 B1, 비타민 B2, 비타민 C, 식이섬유 등의 성분을 함유한다.

[0060] 본 명세서에 있어서, "토마토케첩"은 토마토를 체로 걸러 향신료나 조미료를 가해 만든 것의 총칭이다. 예를

들어, 원료인 토마토를 으깨어 즙을 걸러낸 것에 설탕과 소금 등을 넣어 녹인 다음, 각종 향신료, 식초, 양파, 마늘 등을 넣어 끓인 후 식혀서 만들 수 있다. 상기 향신료는 정향, 계피, 후추, 고추, 마늘, 육두구 등이 사용될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 상기 식초는 사과 또는 파인애플 등의 양조 과일식초를 배합해서 쓸 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 일 실시예에 따르면 상기 토마토케첩은 가정용 토마토케첩에서 당류를 천연감미료로 대체하고, 잔탄검을 제외한 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 상기 천연감미료는 식물의 잎, 종자 등으로부터 추출한 단맛이 있는 첨가물로서, 감초엑스, 감차, 토마틴, 에리스리톨, 알룰로오스 등이 사용될 수 있다.

[0061] 본 명세서에 있어서, “토마토 페이스트”는 잘 익은 토마토를 으깨어 껍질과 씨 등을 없앤 다음 과육과 액즙을 졸여 농축한 것으로 전고형분량이 24% 이상인 것을 말한다. 상기 토마토 페이스트는 액체, 파우더 등의 형태일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 일 실시예에 따르면 파우더 형태일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0062] 본 명세서에 있어서, 상기 토마토케첩 내의 토마토 페이스트는 1 내지 100%(w/v), 10 내지 100%(w/v), 20 내지 100%(w/v), 30 내지 100%(w/v), 40 내지 100%(w/v), 1 내지 90%(w/v), 10 내지 90%(w/v), 20 내지 90%(w/v), 30 내지 90%(w/v), 40 내지 90%(w/v), 1 내지 80%(w/v), 10 내지 80%(w/v), 20 내지 80%(w/v), 30 내지 80%(w/v), 40 내지 80%(w/v), 1 내지 70%(w/v), 10 내지 70%(w/v), 20 내지 70%(w/v), 30 내지 70%(w/v), 40 내지 70%(w/v), 1 내지 60%(w/v), 10 내지 60%(w/v), 20 내지 60%(w/v), 30 내지 60%(w/v), 40 내지 60%(w/v), 1 내지 50%(w/v), 10 내지 50%(w/v), 20 내지 50%(w/v), 30 내지 50%(w/v), 또는 40 내지 50%(w/v)의 함량으로 포함된 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 본 발명의 일 실시예에 따르면 43%(w/v)의 함량으로 포함된 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0063] 본 명세서에 있어서, "추출물"은 상기 토마토케첩 또는 토마토 페이스트의 추출처리에 의하여 얻어지는 추출액, 상기 추출액의 희석액이나 농축액, 상기 추출액을 건조하여 얻어지는 건조물, 상기 추출액의 분리 화학물, 상기 추출액의 조정제물이나 정제물, 또는 이들의 혼합물 등, 추출액 자체 및 추출액을 이용하여 형성 가능한 모든 제형의 추출물을 포함한다. 또한, “추출물”에는 조 추출물, 극성용매 가용 추출물 또는 비극성 용매 가용 추출물 등이 포함될 수 있다.

[0064] 본 명세서에 있어서, 상기 토마토케첩 또는 토마토 페이스트를 추출하는 방법은 특별히 제한되지 아니하며, 당해 기술분야에서 통상적으로 사용하는 방법에 따라 추출할 수 있다. 예를 들어, 초임계추출, 아임계추출, 고온추출, 고압 추출, 초음파추출법 또는 소니케이션 추출법 등의 추출 장치를 이용한 방법 또는 XAD 및 HP-20을 포함한 흡착 수지를 이용하는 방법 등을 이용할 수 있다. 상기 추출 방법의 비제한적인 예로는, 가열추출법, 냉침추출법, 환류냉각추출법, 수증기증류법, 초음파추출법, 소니케이션 추출법, 용출법, 압착법, 용매 추출법 등을 들 수 있으며, 이들은 단독으로 수행되거나 2 종 이상의 방법을 병용하여 수행될 수 있다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 토마토케첩 또는 토마토 페이스트 추출물은 용매 추출법을 사용할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0065] 본 명세서에 있어서, 추출물은 목적에 따라서 추가적으로 통상의 분획 공정을 수행할 수 있으며, 통상의 정제 방법에 따라 정제될 수 있다. 예를 들어, 상기 추출물을 진공 감압 농축하여 물과 섞어서 분획물을 얻을 수 있다. 그 후, 사이즈 배제 크로마토그래피(Size exclusion chromatography), 고성능 액체 크로마토그래피(high-performance liquid chromatography), 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(silica gel column chromatography), 박층 크로마토그래피(thin layer chromatography) 등의 다양한 크로마토그래피를 통해 추가적으로 정제 분획을 얻을 수 있다.

[0066] 본 명세서에 있어서, 상기 추출물은 상기 용매 추출법으로 추출된 추출물을 감압 증류 및 동결 건조 또는 분무건조 등과 같은 추가 과정을 통해 분말화하여 제조할 수 있다. 또한, 상기 추출물을 회전감압증발기를 이용하여 농축할 수 있다.

[0067] 본 명세서에 있어서, 상기 농축은 진공 감압 농축기, 진공 회전 증발기 또는 회전 감압 증발기를 이용할 수 있고, 상기 건조는 감압건조, 진공건조, 비등건조, 분무건조, 동결건조법 등을 수행할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0068] 본 명세서에 있어서, 상기 토마토케첩 또는 토마토 페이스트를 추출하는 데에 사용되는 추출 용매의 종류는 특별히 제한되지 아니하며, 천연물로부터 추출물을 추출하는 당업계에 공지된 통상적인 방법에 따라, 즉, 통상적인 온도, 압력의 조건 하에서 통상적인 용매를 사용하여 추출할 수 있다. 예를 들어, 본 발명에 있어서 상기 토

마토케첩 또는 토마토 페이스트 추출물은 물, C_1 내지 C_4의 알코올, 에틸아세테이트, 클로로포름, 헥산, 및 이들의 혼합용매로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 용매로 추출될 수 있으며, 본 발명의 일 실시예에 따르면 에틸아세테이트 또는 물을 용매로 사용하여 추출할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0069] 본 명세서에 있어서, 상기 에틸아세테이트를 용매로 사용하여 토마토케첩 또는 토마토 페이스트를 추출할 경우, 예를 들어, 1 % 내지 100 % 에틸아세테이트, 1 % 내지 90 % 에틸아세테이트, 10 % 내지 100 % 에틸아세테이트, 10 % 내지 90 % 에틸아세테이트, 20 % 내지 100 % 에틸아세테이트, 20 % 내지 90 % 에틸아세테이트, 30 % 내지 100 % 에틸아세테이트, 30 % 내지 90 % 에틸아세테이트, 40 % 내지 100 % 에틸아세테이트, 40 % 내지 90 % 에틸아세테이트, 50 % 내지 100 % 에틸아세테이트, 50 % 내지 90 % 에틸아세테이트, 60 % 내지 100 % 에틸아세테이트, 60 % 내지 90 % 에틸아세테이트, 70 % 내지 100 % 에틸아세테이트, 70 % 내지 90 % 에틸아세테이트, 또는 75 % 내지 85 % 에틸아세테이트를 사용할 수 있으며, 본 발명의 일 실시예에 따르면 80 % 에틸아세테이트일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0070] 본 명세서에 있어서, 상기 추출물은 라이코펜 함량이 추출물 100g 당 200mg 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0071] 상기 토마토케첩 추출물의 라이코펜 함량은 추출물 100g 당 200mg 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 구체적으로, 상기 토마토케첩 추출물의 라이코펜 함량은 추출물 100g 당 200 내지 1000mg, 210 내지 1000mg, 220 내지 1000mg, 230 내지 1000mg, 200 내지 900mg, 210 내지 900mg, 220 내지 900mg, 230 내지 900mg, 200 내지 800mg, 210 내지 800mg, 220 내지 800mg, 230 내지 800mg, 200 내지 700mg, 210 내지 700mg, 220 내지 700mg 또는 230 내지 700mg일 수 있으며, 본 발명의 일 실시예에 따르면 230.32mg일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0072] 상기 토마토 페이스트 추출물의 라이코펜 함량은 추출물 100g 당 400mg 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 구체적으로, 상기 토마토 페이스트 추출물의 라이코펜 함량은 추출물 100g 당 400 내지 1000mg, 410 내지 1000mg, 420 내지 1000mg, 430 내지 1000mg, 440 내지 1000mg, 450 내지 1000mg, 460 내지 1000mg, 400 내지 950mg, 410 내지 950mg, 420 내지 950mg, 430 내지 950mg, 440 내지 950mg, 450 내지 950mg, 460 내지 950mg, 400 내지 900mg, 410 내지 900mg, 420 내지 900mg, 430 내지 900mg, 440 내지 900mg, 450 내지 900mg, 또는 460 내지 900mg일 수 있으며, 본 발명의 일 실시예에 따르면 467.88mg일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0073] 본 명세서에 있어서, 상기 토마토케첩, 토마토 페이스트, 또는 이의 추출물은 내당능 또는 인슐린 저항성을 개선할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0074] 본 명세서에 있어서, “내당능”은 생체의 포도당 처리능력으로 포도당 내성이라고도 한다. 이는 포도당 부하검사에 의한 혈당곡선으로 나타낸다. 내당능의 저하는 인슐린 분비 또는 작용의 장애를 의미한다.

[0075] 본 명세서에 있어서, “인슐린 저항성(insulin resistance)”은 인슐린에 대한 인체의 반응이 정상적인 기준보다 감소되어 있는 경우를 의미한다. 이는 제2형 당뇨병과 비만 등 대사증후군 관련 질환의 지표가 된다. 인슐린 저항성이 증가되면 혈중 포도당 증가에 대한 반응이 손상되며, 췌장 베타 세포에서는 고혈당증 극복을 위해 더 많은 인슐린을 분비한다. 이러한 피드백 루프의 손상은 포도당 내성을 증가시키며, 제2형 당뇨병을 포함하는 대사증후군 관련 질환을 유발시킨다. 인슐린 저항성 증가의 주요 요인 중 하나는 혈중 유리 지방산 농도의 증가이다. 간, 근육을 포함한 지방조직 외에, 비 지방조직에서의 지질 축적은 인슐린 저항성을 증가시킨다. 구체적으로, 비 지방조직에서의 지질 축적은 지방조직의 지방 생성을 저하시켜, 혈중 유리 지방산 농도를 증가시키는 바, 인슐린 저항성을 증가시킨다. 또한, 지방조직에서 분비되는 호르몬의 일종인 아디포넥틴은 지방조직의 유리 지방산 흡수를 높여 직접적으로 인슐린 민감도를 높이는 데, 지방조직의 지방 생성 저하로 인하여 상기 아디포넥틴의 분비가 감소하게 된다.

[0076] 또한, 본 명세서에 있어서, 상기 토마토케첩 또는 토마토 페이스트 추출물은 포도당신생합성을 감소시키거나, 지질 대사를 개선할 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 상기 지질 대사의 개선은 지방산 산화 증가; 지방산 합성 감소; 지방세포 내 중성지방의 증가; 또는 세포의 포도당 흡수능 증가일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0077] 또한, 본 명세서에 있어서, 상기 토마토케첩 또는 토마토 페이스트 추출물은 포도당신생합성에 관여하는 인자인 PEPCK, G6PC, 및 PC의 mRNA 발현을 감소시킬 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0078] 또한, 상기 토마토케첩 또는 토마토 페이스트 추출물은 지방산 산화 지표인 PPARα, ACOX1의 mRNA 발현을 증가시키고, 지방산 합성 효소를 감소시킬 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0079] 또한, 상기 토마토케첩 또는 토마토 페이스트 추출물은 지방세포 형성의 주요인자인 PPARɣ 및 아디포넥틴, 에너지 소비의 지표인 Ucp1의 mRNA 발현을 증가시킬 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0080] 본 명세서에 있어서, "PPAR(Peroxisome proliferator-activated receptors)"은 핵 수용체로서 유전자의 전사 조절 부위에 결합하여 유전자 발현을 조절하는 전사인자이다. 상기 PPAR은 대사과정에 관여하는 유전자 발현을 조절하는 바, 당뇨, 이상지질혈증, 대사증후군 관련 질환 등 치료제의 주요 타겟이다. PPAR은 PPARα, PPARɣ, PPARβ/δ로 분류된다. 상기 PPARα는 주로 간 조직에서 발현되며, 포도당신생합성을 조절하는 대표적이 전사인자이고, 지방산 및 중성지방 합성과 분해에 관여하는 유전자 발현을 조절한다. 상기 PPARɣ는 주로 지방조직에서 발현되는 전사인자로서, 조직의 혈당 흡수와 지방세포 형성 및 분화를 촉진한다.

[0081] 본 발명의 조성물 내의 상기 토마토케첩, 토마토 페이스트, 또는 이의 추출물의 함량은 질환의 증상, 증상의 진행 정도, 환자의 상태 등에 따라서 적절히 조절 가능하며, 예컨대, 전체 조성물 중량을 기준으로 0.0001 내지 99.9중량%, 또는 0.001 내지 50중량%일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 함량비는 용매를 제거한 건조량을 기준으로 한 값이다.

[0082] 본 발명의 조성물 내의 상기 토마토케첩, 토마토 페이스트, 또는 이의 추출물은 0.01 내지 1000 ㎍/ml, 0.01 내지 800 ㎍/ml, 0.01 내지 600 ㎍/ml, 0.01 내지 400 ㎍/ml, 0.01 내지 200 ㎍/ml, 0.01 내지 150 ㎍/ml, 0.02 내지 1000 ㎍/ml, 0.02 내지 800 ㎍/ml, 0.02 내지 600 ㎍/ml, 0.02 내지 400 ㎍/ml, 0.02 내지 200 ㎍/ml, 0.02 내지 150 ㎍/ml, 0.04 내지 1000 ㎍/ml, 0.04 내지 800 ㎍/ml, 0.04 내지 600 ㎍/ml, 0.04 내지 400 ㎍/ml, 0.04 내지 200 ㎍/ml, 0.04 내지 150 ㎍/ml, 0.06 내지 1000 ㎍/ml, 0.06 내지 800 ㎍/ml, 0.06 내지 600 ㎍/ml, 0.06 내지 400 ㎍/ml, 0.06 내지 200 ㎍/ml, 0.06 내지 150 ㎍/ml, 0.08 내지 1000 ㎍/ml, 0.08 내지 800 ㎍/ml, 0.08 내지 600 ㎍/ml, 0.08 내지 400 ㎍/ml, 0.08 내지 200 ㎍/ml, 0.08 내지 150 ㎍/ml, 또는 0.08 내지 120 ㎍/ml의 농도로 포함된 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0083] 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.

[0084] 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.

[0085] 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.

[0086] 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다.

[0087] 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 4000, 폴리에칠렌글리콜 6000, 유동파라핀, 수소첨가대두유(Lubri wax), 스테아린산알루미늄, 스테아린산아연, 라우릴황산나트륨, 산화마그네슘, 마크로골(Macrogol), 합성규산알루미늄, 무수규산, 고급지방산, 고급알코올, 실리콘유, 파라핀유, 폴리에칠렌글리콜지방산에테르, 전분, 염화나트륨, 초산나트륨, 올레인산나트륨, dl-로이신, 경질무수규산 등의 활택제;가 사용될 수 있다.

[0088] 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.

[0089] 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.

[0090] 본 발명에 따른 유제에는 정제수가 사용될 수 있으며, 필요에 따라 유화제, 보존제, 안정제, 방향제 등이 사용될 수 있다.

[0091] 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.

[0092] 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; 중아황산나트륨($NaHSO_3$) 이산화탄소가스, 메타중아황산나트륨($Na_2S_2O_5$), 아황산나트륨(Na_2SO_3), 질소가스(N_2), 에칠렌디아민테트라초산과 같은 안정제; 소디움비설파이드 0.1%, 소디움포름알데히드설폭실레이트, 치오우레아, 에칠렌디아민테트라초산디나트륨, 아세톤소디움비설파이트와 같은 황산화제; 벤질알코올, 클로로부탄올, 염산프로카인, 포도당, 글루콘산칼슘과 같은 무통화제; 시엠시나트륨, 알긴산나트륨, 트윈80, 모노스테아린산알루미늄과 같은 현탁화제를 포함할 수 있다.

[0093] 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.

[0094] 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.

[0095] 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), 폴리에칠렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다.

[0096] 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.

[0097] 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.

[0098] 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.

[0099] 본 발명의 약학적 조성물은 치료할 질환, 투여 경로, 환자의 연령, 성별, 체중 및 질환의 중등도 등의 여러 관련 인자와 함께 활성성분인 약물의 종류에 따라 결정된다.

[0100] 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.

[0101] 본 발명에서 “투여”란 임의의 적절한 방법으로 개체에게 소정의 본 발명의 조성물을 제공하는 것을 의미한다.

[0102] 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.

[0104] 또한, 토마토케첩, 토마토 페이스트, 또는 이의 추출물을 유효성분으로 포함하는, 대사증후군 관련 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

[0105] 본 발명의 토마토케첩, 토마토 페이스트, 또는 이의 추출물을 식품 첨가물로 사용할 경우, 상기 토마토케첩, 토마토 페이스트, 또는 이의 추출물을 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 토마토케첩, 토마토 페이스트, 또는 이의 추출물은 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.

[0106] 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.

[0107] 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 0.01-0.20 g, 또는 약 0.04-0.10 g 이다.

[0108] 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.

[0109] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 하기 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[0111] **[실시예]**

[0112] **실시예 1. 토마토케첩 추출물 및 토마토 페이스트 추출물의 제조**

[0113] ㈜오뚜기로부터 제공받은 토마토 페이스트 파우더와 실험용 토마토케첩을 이용하여 추출물을 제조하였다. 실험용 토마토케첩은 가정용 토마토케첩에서 당류를 제외하고 천연감미료로 대체하여 만든 것으로, 70% 감미도를 나타내며, 추출 및 농축이 용이하도록 잔탄검을 배제하였다. 또한, 토마토케첩의 토마토 페이스트 함량은 43%(w/v)이다. 구체적으로, 토마토케첩과 토마토 페이스트 파우더를 80% 에틸아세테이트(Ethyl acetate)에 녹여 상온에서 교반하였고, 8시간 동안 3번 반복하여 추출한 용매를 회전 감압 증발기를 이용하여 추출물을 농축하였다. 농축된 추출물을 동결 건조하여 분말화한 후, 추출물로 사용하였다. 추출 전후 라이코펜 함량 변화는 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

[0115]

시료	추출 전		추출 후		회수율
	질량 (g)	라이코펜 (mg/100g)	질량 (g)	라이코펜 (mg/100g)	(%)
토마토 페이스트	20	196.3	3.7871	230.32	18.94
토마토 케첩	80	22.8	1.8861	467.88	2.36

[0117] **실시예 2. 토마토케첩 추출물 및 토마토 페이스트 추출물의 세포 독성 확인**

[0118] 토마토케첩 또는 토마토 페이스트 추출물이 HepG2 간세포 및 3T3-L1 지방세포의 생존율에 미치는 영향을 측정하였다. 구체적으로, HepG2 간세포 및 3T3-L1 지방세포에 상기 실시예 1의 추출물을 1, 10, 100, 및 1000 μg/mL로 각각 처리하였다. 각 추출물은 DMSO(Dimethyl sulfoxide)를 용매로 하였다. 세포 생존율은 MTT법(3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolum bromide assay)으로 측정하였다. 그 결과는 도 1에 나타내었다.

[0119] 도 1에 나타난 바와 같이, 토마토케첩 및 토마토 페이스트 추출물은 정상 세포의 생존율에 영향을 미치지 않는 바, 세포 독성이 낮은 것을 확인할 수 있었다. 이하 실험에서는 세포 생존율 80% 이상을 나타내는 최대 농도인 100 μg/mL를 최대 농도로 선정하여 실험을 진행하였다.

[0121] **실시예 3. 간세포에서 토마토케첩 추출물 및 토마토 페이스트 추출물의 포도당 대사 조절 효과 확인**

[0122] HepG2 간세포에 토마토케첩 및 토마토 페이스트 추출물을 각각 10 μg/mL 또는 100 μg/mL로 처리하여 배양한 후, 총 RNA(total RNA)를 추출하였다. 그 후, ReverTra Ace qPCR RT Master Mix with gDNA Remover kit(Toyobo)를 활용하여 cDNA를 합성하고, THUNDERBIRD SYBR qPCR Mix(Toyobo)를 활용하여 59℃에서 40 사이클 동안 qPCR을 실시하였다. 임계값(Cycle threshold, Ct)은 L32 유전자 발현도와 상대적 발현도를 계산하여 분석

하였다. 또한, 양성 대조군으로 간에서 포도당이 생성되는 것을 막는 효과가 있는 당뇨병 치료제인 메트포민(metformin)을 사용하였다. 음성 대조군에는 아무것도 처리하지 않았다. 그 결과는 도 2에 나타내었다. 또한, 실험에 사용한 프라이머 서열은 하기 표 2에 나타내었다.

[0123] 도 2에 나타난 바와 같이, 포도당신생합성에 관여하는 효소인 PEPCK(Phosphoenolpyruvate carboxykinase), G6PC(Glucose 6-phosphatase), PC(Pyruvate carboxylase)의 유전자 발현이 모두 감소하였다. 이는 토마토케첩 및 토마토 페이스트 추출물이 포도당 대사 조절에 효과가 있다는 것을 의미한다.

표 2

[0125]

Gene	Forward Sequence (5'-3')	Reverse Sequence (5'-3')
hPEPCK	AAC AGG AGG TTC GTG AGA TTC (서열번호 1)	ATG AGG GTG CTA TGT CCT CTT (서열번호 2)
hG6PC	CAG AAT GGG TCC ACC TTG AGA (서열번호 3)	AGC GGA ATG GGA GCA ACT TG (서열번호 4)
hPC	ATG CGC TTC CTG TAT GAG TG (서열번호 5)	GTT GTC TGG GTA GTT GGT GTA G (서열번호 6)

[0127] **실시예 4. 간세포에서 토마토케첩 추출물 및 토마토 페이스트 추출물의 지질 대사 조절 효과 확인**

[0128] **4.1. 지방산 산화 지표의 mRNA 발현 증가 확인**

[0129] 실시예 3과 동일한 방법으로 qPCR을 진행하여, 지방산 산화를 촉진하는 PPARα(Peroxisome proliferator-activated receptor α), 및 지방산 산화 경로의 첫 번째 효소인 ACOX1(Peroxisomal acyl-coenzyme oxidase 1)의 mRNA 발현을 확인하였다. 양성 대조군으로 PPAR-α 작용제인 GW7647을 사용하였다. 음성 대조군에는 아무것도 처리하지 않았다. 그 결과는 도 3에 나타내었다. 또한, 실험에 사용한 프라이머 서열은 하기 표 3에 나타내었다.

[0130] 도 3에 나타난 바와 같이, 음성 대조군에 비해서, 토마토케첩 및 토마토 페이스트 추출물의 처리에 의해 지방산 산화 지표인 PPARα 및 ACOX1의 mRNA 발현이 증가하였다. 특히, 토마토 페이스트 추출물을 처리한 경우, 양성대조군과 비해 ACOX1의 mRNA 발현이 현저하게 증가하였다. 이는 토마토케첩 또는 토마토 페이스트 추출물 처리에 따른 지방산 산화 효과가 우수하다는 것을 의미한다.

표 3

[0132]

Gene	Forward Sequence (5'-3')	Reverse Sequence (5'-3')
hPPARα	ATG CCT GAT TTC CTT CCC TAT (서열번호 7)	ATC TCT GGT GAA GCC AGA ATG (서열번호 8)
hACOX1	TGA GCC GCA GTT GTC TAA AG (서열번호 9)	GGG CTT TGG GT G GA G AAA TA (서열번호 10)

[0134] **4.2. 지방산 합성 효소(Fatty aicd synthase) 감소 확인**

[0135] HepG2 간세포를 6-웰 플레이트에 $5x10^5$ 세포/웰 농도로 분주하고, 토마토케첩 및 토마토 페이스트 추출물을 각각 처리하고 24시간 후, 플레이트의 배지를 실험에 사용하였다. 지방산 합성 효소(FASN; fatty acid synthase) 측정은 FASN Elisa kit(Aviva systems biology, China)를 사용하였다. 키트에 제시된 방법에 따라서 HRP(Horseradish peroxidase)-접합(conjugation)을 실시하고 TMB(3,3’5,5’-Tetramethylbenzidine) 기질(substrate)을 처리한 뒤, 분광 광도계를 이용하여 흡광도를 측정하였다. 흡광도 측정값은 대조군으로 사용한

DMSO 군에 대비하여 나타내었다. 그 결과는 도 4에 나타내었다.

[0136] 도 4에 나타난 바와 같이, 토마토케첩 또는 토마토 페이스트 추출물의 농도 의존적으로 지방산 합성 효소가 감소하였다.

[0138] **4.3. 지방산 산화 및 합성 비율의 증감 확인**

[0139] HepG2 간세포를 24-웰 플레이트에 $2.5x10^5$ 세포/웰 농도로 분주하고 24시간 후, 400 μM의 팔미트산, 및 올레산을 사용하여 lipid loading(L.L) 하였다. 24시간 후, 토마토케첩 및 토마토 페이스트 추출물을 각각 처리하고, 다음 날 지방산 산화(FAO; fatty acid oxidation) 및 합성(FAS; fatty acid synthesis) 비율을 각각 측정하였다. 지방산 산화 측정을 위해 [1-^{14}C]팔미테이트(Palmitate)를 1 시간 동안 처리한 후, 0.5 mM HCl과 0.5 mM NaOH를 동량 섞었다. 그 후, 섬광계수기를 통해 ^{14}C가 표지된 CO_2 를 측정하였다. 지방산 합성 측정을 위해 [1-^{14}C]아세테이트(Acetate)를 1시간 동안 처리한 후, 0.14 M KCl을 이용해 3 번 세척하고 0.5 M NaOH를 처리해 세포를 획득하였다. 90℃에서 90분간 배양한 후, 7 M HCl과 석유 에테르(Petroleum ether)를 첨가해 지질을 추출하고, 용매를 건조하여 섬광계수기를 통해 측정하였다. 양성 대조군으로 GW7647을 사용하였다. 그 결과는 도 5에 나타내었다.

[0140] 도 5에 나타난 바와 같이, 토마토케첩 및 토마토 페이스트 추출물 각각의 처리에 따라서 지방산 산화 비율이 증가한 반면, 지방산 합성 비율은 감소하였다.

[0142] **실시예 5. 지방세포에서 토마토케첩 추출물 및 토마토 페이스트 추출물의 지질 대사 조절 효과 확인**

[0143] **5.1. 지방세포 분화**

[0144] 3T3-L1 지방세포를 24-웰 플레이트에 $3x10^4$ 세포/웰 농도로 분주하고, 10% 우아혈청(Bovine Calf Serum), 및 1% 페니실린-스트렙토마이신(PEST; Penicillin-Streptomycin)이 보충된 DMEM(Dulbecco's modified Eagle's medium) 배지를 사용하여 배양하였다. 다음날 배지를 10% 소태아혈청(FBS; Fetal Bovine Serum), 및 1% PEST이 보충된 DMEM 배지로 바꿔준 후, 1 μM 덱사메타손(Dexamethasone), 0.5 mM 3-이소부틸-1-메틸잔틴(3-Isobutyl-1-methylxanthine), 및 10 μg/mL 인슐린을 처리하였다. 2일 후, 배지를 10% FBS, 및 1% PEST가 보충된 DMEM 배지로 교체하고, 10 μg/mL 인슐린을 처리하였으며, 9일 동안 배양하였다. 배지는 2일에 한 번씩 교체하였다.

[0146] **5.2. 지방세포 형성 및 에너지 소비 관련 지표의 mRNA 발현 증가 확인**

[0147] 실시예 3과 동일한 방법으로 qPCR을 진행하여, 지방세포 분화 및 형성의 주요 인자인 PPARγ(Peroxisome proliferator-activated receptor γ)와 지방세포에서 분비되는 호르몬인 아디포넥틴(Adiponectin)의 mRNA 발현을 확인하였다. 또한, 에너지 소비의 지표인 Ucp1(Uncoupling Protein-1)의 mRNA 발현을 확인하였다. 양성 대조군으로 인슐린 저항성을 개선시키는 로시글리타존(Rosiglitazone)을 사용하였다. 그 결과는 도 6에 나타내었다. 또한, 실험에 사용한 프라이머 서열은 하기 표 4에 나타내었다.

[0148] 도 6에 나타난 바와 같이, PPARγ와 아디포넥틴의 mRNA 발현이 증가하였다 이는 지방세포의 지방 형성이 촉진되었음을 의미한다. 또한, Ucp1의 mRNA 발현은 증가하였는바, 지방세포에서 에너지 소비가 증가했음을 알 수 있다.

표 4

[0150]

Gene	Forward Sequence (5'-3')	Reverse Sequence (5'-3')
mPPARγ	GCA GGA GCA GAG CAA AGA GGT G (서열번호 11)	AAA TAT TGC CAA GTC GCT GTC ATC (서열번호 12)
mAdiponectin	AGC CGC TTA TGT GTA TCG CT (서열번호 13)	GAG TCC CGG AAT GTT GCA GT (서열번호 14)

mUcp1	ACT GCC ACA CCT CCA GTC ATT (서열번호 15)	CTT TGC CTC ACT CAG GTT TGG (서열번호 16)

[0152] **5.3. 세포 내 중성 지방의 증가 확인**

[0153] 실시예 5.1의 3T3-L1 지방세포에 토마토케첩 및 토마토 페이스트 추출물을 각각 24 시간 동안 처리하였다. 이어서 PBS(phosphate buffer saline)로 세척하고, 1 mL PBS를 이용하여 세포를 긁어, 세포를 획득하였다. 그런 다음, 2 mL 튜브로 세포를 옮겨 담고 Folch 용액(클로로포름:메탄올 = 2:1)을 이용하여 지질을 추출하였다. 그 후, 진공 조건 하에, 회전식 감압 증발기를 통해 추출액을 건조하고, 건조된 지질을 2-프로판올(2-propanol)에 녹였다. 그 후, Cobas C111 자동 생화학 분석기(Roche Diagnostic System Inc, Switzel)를 통해 세포 내 중성 지방 수준을 측정하였다. 양성 대조군으로 로시글리타존(Rosiglitazone)을 사용하였다. 그 결과는 도 7에 나타내었다.

[0154] 도 7에 나타난 바와 같이, 토마토케첩 및 토마토 페이스트 추출물 각각에 농도 의존적으로 세포 내 중성 지방(Intracellular triglyceride)의 농도가 증가하였다. 이는 토마토케첩 또는 토마토 페이스트 추출물 처리에 따라 지방세포의 중성 지방 축적이 증가하였음을 의미한다.

[0156] **5.4. 포도당 흡수(Glucose uptake) 증가 확인**

[0157] 3T3-L1 지방세포를 96-웰 플레이트에 $5x10^4$ 세포/웰 농도로 분주한 뒤, 토마토케첩 또는 토마토 페이스트 추출물 처리와 동시에 분화를 유도하였다. 분화가 완료된 후, 4시간 동안 세럼 프리-DMEM(Serum-free DMEM) 배지로 교체하여 배양한 뒤, 40분 동안 저당도 DMEM(low glucose DMEM) 배지로 교체하여 배양하였다. 세포의 포도당 흡수 정도는 EnzoFluo 포도당 흡수 검사 키트(EnzoFluo Glucose uptake assay kit, BioAssay system)를 이용하여 측정하였다. 제조사 지시에 따라 형광 감도는 530/585nm에서 측정하였다. 양성 대조군으로 인슐린을 사용하였다. 그 결과는 도 8에 나타내었다.

[0158] 도 8에 나타난 바와 같이, 세포의 포도당 흡수 정도는 토마토케첩 또는 토마토 페이스트 추출물 처리에 따라 증가하였다.

[0160] **실시예 6. 토마토케첩 및 토마토 페이스트의 내당능 및 인슐린 저항성 개선 효과 확인**

[0161] **6.1. 내당능 개선 효과 확인**

[0162] 내당능 개선 효과를 확인하기 위하여 경구 포도당 부하 검사(OGTT; Oral glucose tolerance test)를 진행하였다. 경구투여용 시료는 토마토 페이스트 파우더와 실험용 토마토케첩을 사용하였다. 토마토 페이스트 파우더는 동량의 토마토케첩과 동일한 농도가 되도록 증류수에 희석하여 사용하였으며, 증류수 200 μL 당 210 mg을 사용하였다. 16시간 동안 7주령 C57BL/6 수컷 마우스를 절식시킨 후, 실험 시작 30분 전에 시료 200 μL를 경구투여 하였고, 30분 후 2 g/kg으로 100 μL의 포도당을 경구투여 하였다. 0, 30, 60, 90 및 120분이 지난 후, 꼬리 채혈을 통해 혈당측정기로 혈당을 측정하였다. 측정한 혈당수치는 도 9a에 나타내었다. 또한, 혈당 기저치(Basal value)를 통해 %로 환산한 그래프를 도 9b에 나타내었다. 또한, 혈당수치를 시간에 대한 적분 값으로 나타낸 AUC(곡선 아래 면적; Area under curve)로 환산한 값을 도 9c에 나타내었다.

[0163] 도 9a 내지 9c에 나타낸 바와 같이, 토마토케첩 또는 토마토 페이스트의 1회 경구투여에 따라 AUC가 감소하였는바, 이는 내당능이 개선되었다는 것을 의미한다.

[0165] **6.2. 인슐린 저항성 개선 효과 확인**

[0166] 인슐린 저항성 개선 효과를 확인하기 위하여 인슐린 내성 검사(ITT; Insulin tolerance test)를 진행하였다. 경구투여용 시료는 실시예 6.1과 동일한 시료를 사용하였다. 6시간 동안 8주령 C57BL/6 수컷 마우스를 절식시킨 후, 실험 시작 30분 전 시료 200 μL를 경구투여 하였다. 이로부터 30분 후 0.75 Insulin units/kg로 제조한 인슐린 100 μL를 복강 주사 투여 하였다. 0, 15, 30, 60, 90 및 120분이 지난 후, 마우스의 꼬리 채혈을 통해

혈당측정기로 혈당을 측정하였다. 측정한 혈당수치는 도 10a에 나타내었다. 또한, 혈당 기저치를 통해 %로 환산한 그래프를 도 10b에 나타내었다. 또한, 혈당수치를 시간에 대한 적분 값으로 나타낸 AUC로 환산한 값을 도 10c에 나타내었다.

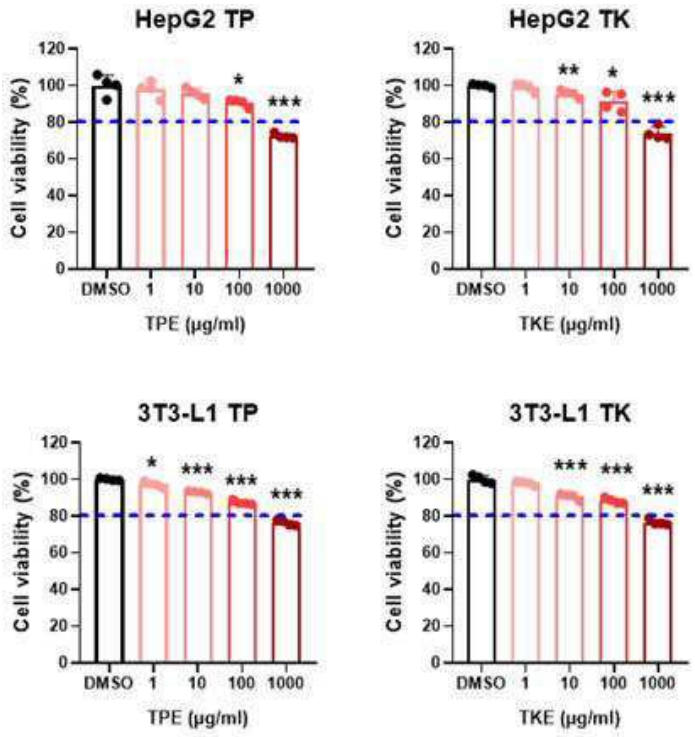
[0167] 도 10a 내지 10c에 나타난 바와 같이, 토마토케첩 또는 토마토 페이스트 1회 경구투여에 따라 AUC가 감소하였는바, 이는 인슐린 저항성이 개선되었다는 것을 의미한다.

[0168] 종합하면, 토마토케첩, 토마토 페이스트, 또는 이의 추출물의 처리에 따라, PEPCK, 및 G6PC의 mRNA 발현, 지방산 합성 효소의 양, 지방산 합성 비율은 감소한 반면, PPARα, ACOX1, PPARɣ, 아디포넥틴, Ucp1의 mRNA 발현, 지방산 산화 비율, 세포 내 중성 지방(Intracellular triglyceride)의 농도, 세포의 포도당 흡수 정도는 증가하였고, 더욱이 내당능 및 인슐린 저항성이 개선되었는바, 본 발명의 토마토케첩, 토마토 페이스트, 또는 이의 추출물을 대사증후군 관련 질환 예방, 개선 및 치료에 효과적으로 이용할 수 있을 것이다.

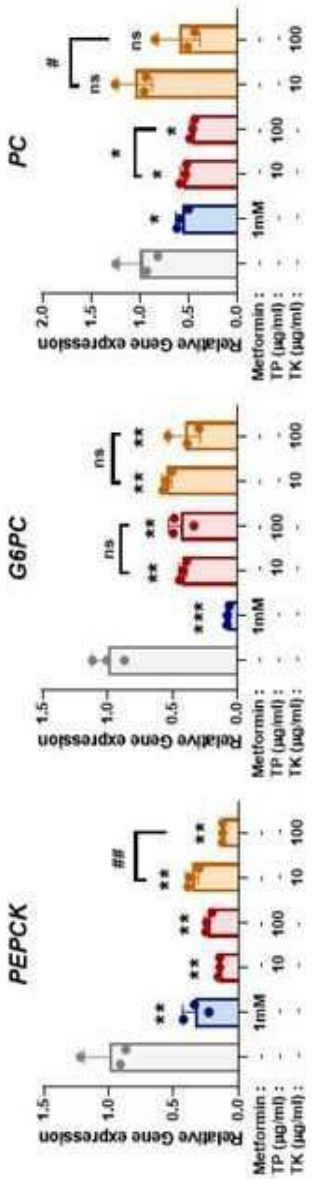
[0170] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가지는 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.

도면

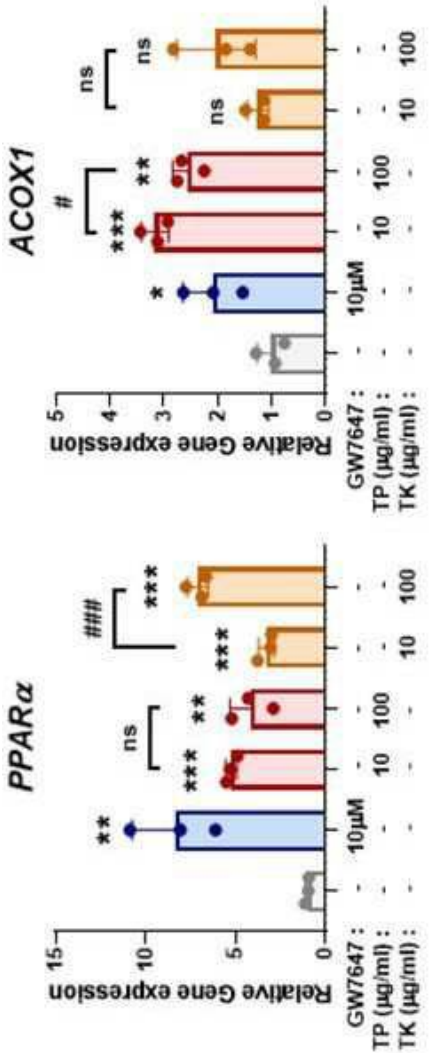
도면1



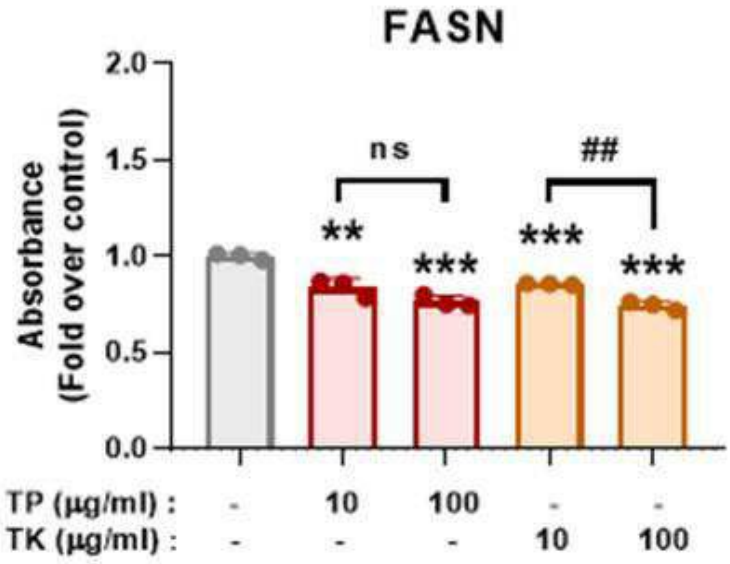
도면2


PEPCK
G6PC
PC
Relative Gene expression
Metformin :
TP (μg/ml) :
TK (μg/ml) :
1mM
10
100
ns
#
##
*
**
***

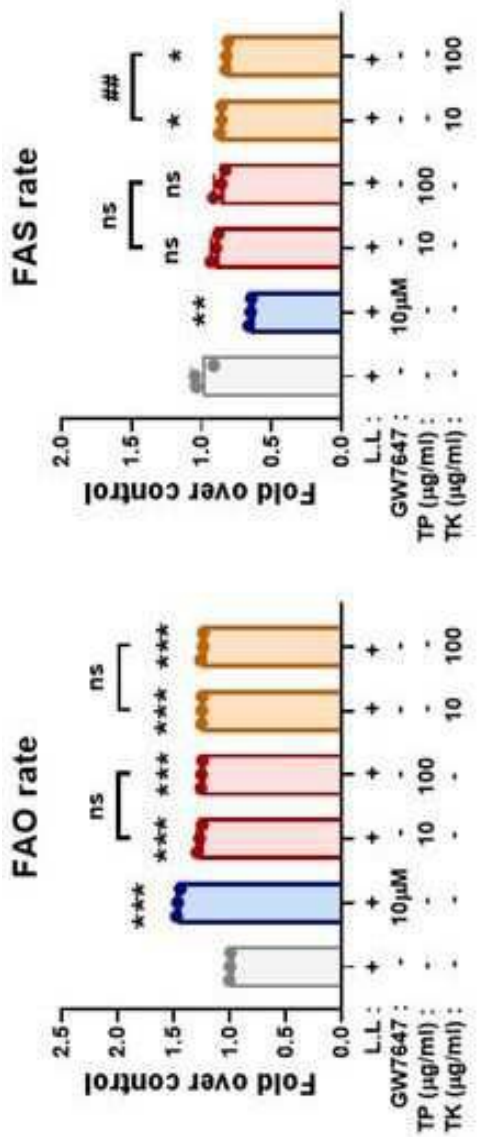
도면3


ACOX1
Relative Gene expression
GW7647 :
TP (μg/ml) :
TK (μg/ml) :
10μM
PPARα
Relative Gene expression
GW7647 :
TP (μg/ml) :
TK (μg/ml) :
10μM

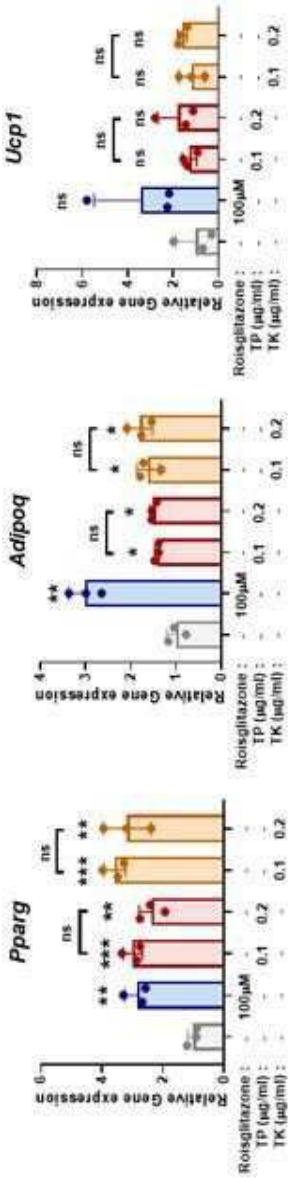
도면4


FASN
Absorbance
(Fold over control)
ns
##
TP (μg/ml) :
TK (μg/ml) :

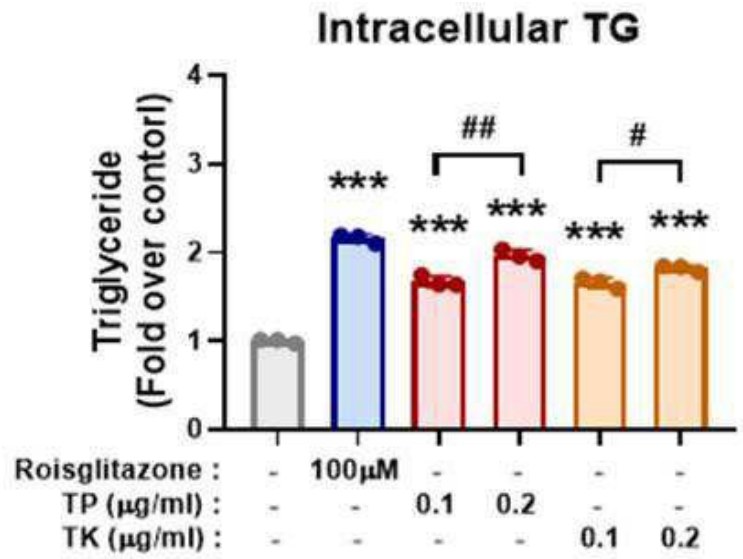
도면5


FAS rate
Fold over control
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
**
ns
ns
ns
ns
*
*
##
L.L :
GW7647 :
TP (μg/ml) :
TK (μg/ml) :
10μM
10
100
10
100
FAO rate
Fold over control
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
***
***
***
***
***
***
ns
ns
L.L :
GW7647 :
TP (μg/ml) :
TK (μg/ml) :
10μM
10
100
10
100

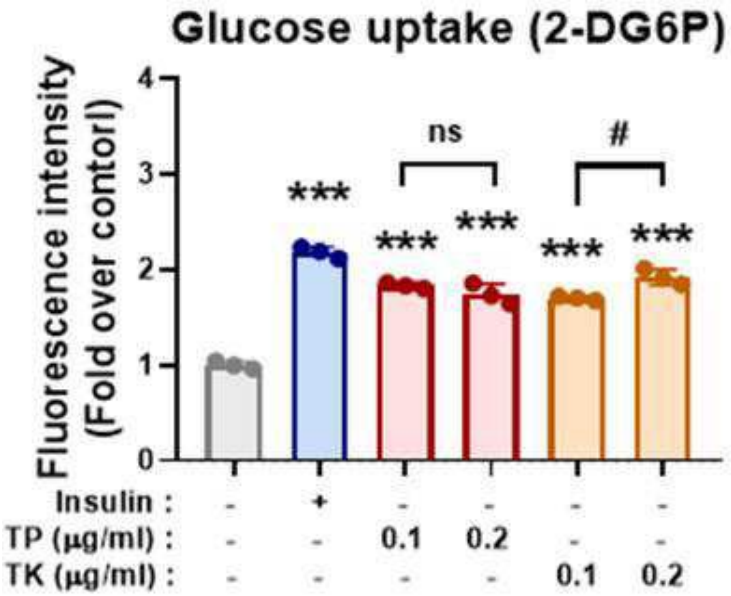
도면6


Pparg
Adipoq
Ucp1
Relative Gene expression
Rosiglitazone :
TP (μg/ml) :
TK (μg/ml) :
100μM
0.1
0.2
ns
*
**
***

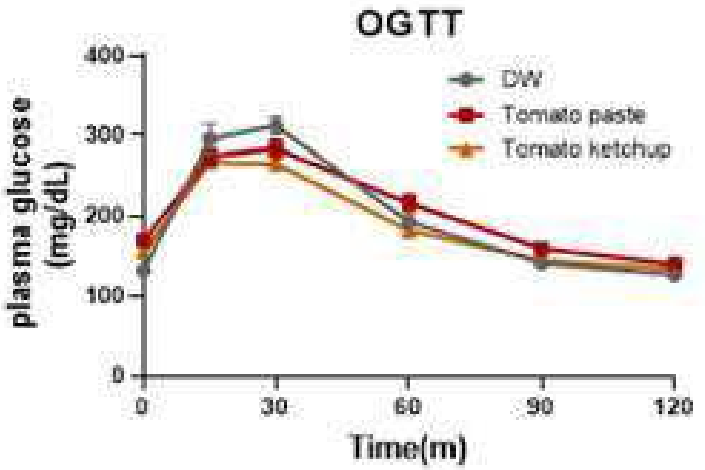
도면7


Intracellular TG
Triglyceride
(Fold over contorl)
0
1
2
3
4
##
#
***
***
***
***
***
Roisglitazone : - 100μM - - - -
TP (μg/ml) : - - 0.1 0.2 - -
TK (μg/ml) : - - - - 0.1 0.2

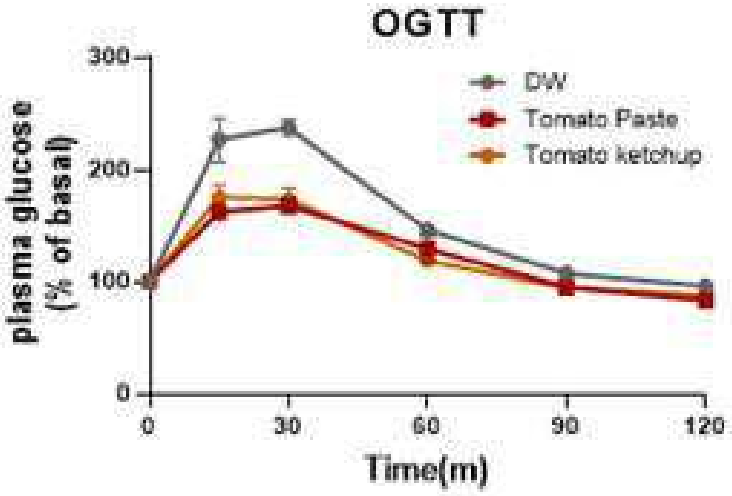
도면8


Glucose uptake (2-DG6P)
Fluorescence intensity
(Fold over contorl)
0
1
2
3
4
ns
#
***
***
***
***
***
Insulin : - + - - - -
TP (μg/ml) : - - 0.1 0.2 - -
TK (μg/ml) : - - - - 0.1 0.2

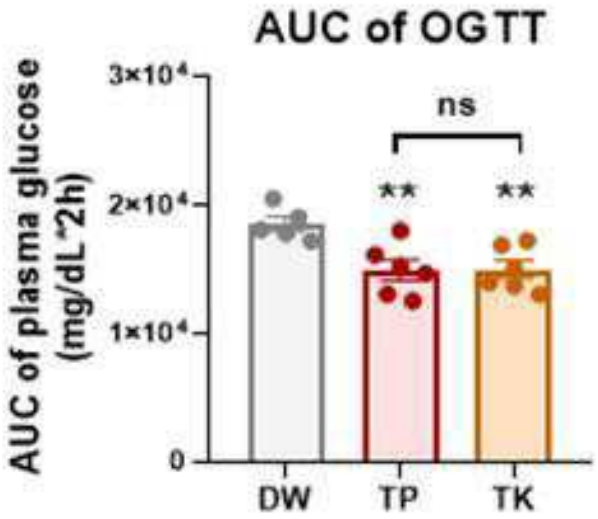
도면9a


OGTT
plasma glucose (mg/dL)
400
300
200
100
0
0
30
60
90
120
Time(m)
DW
Tomato paste
Tomato ketchup

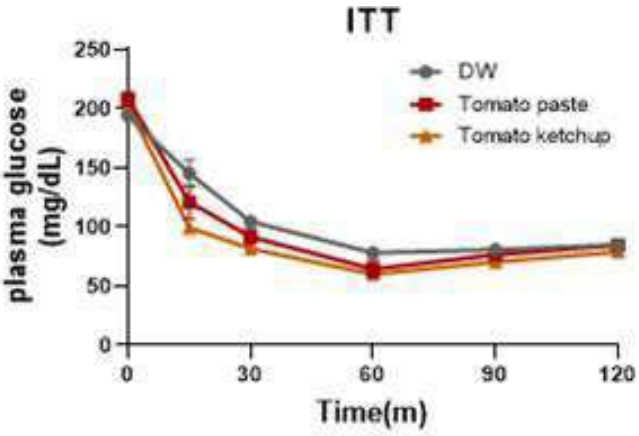
도면9b


OGTT
plasma glucose (% of basal)
300
200
100
0
0
30
60
90
120
Time(m)
DW
Tomato Paste
Tomato ketchup

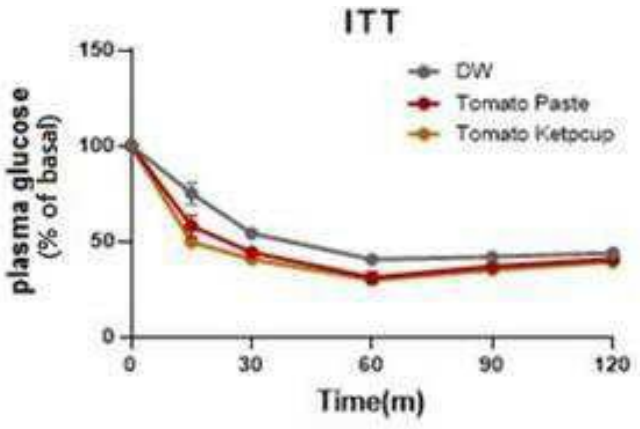
도면9c



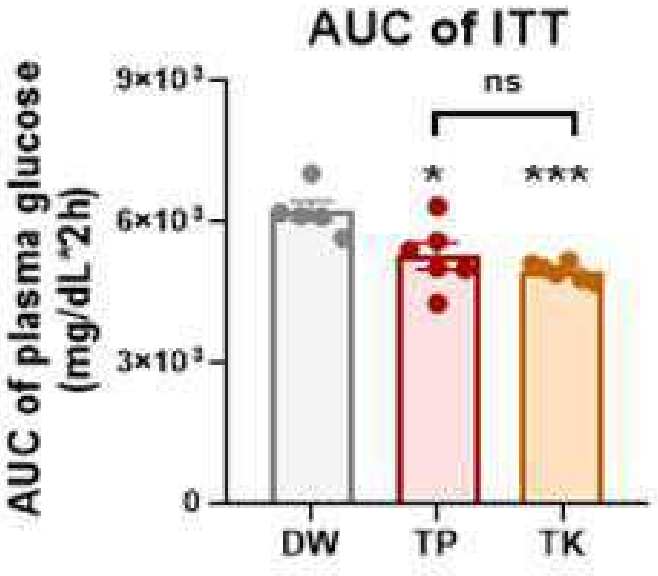
도면10a



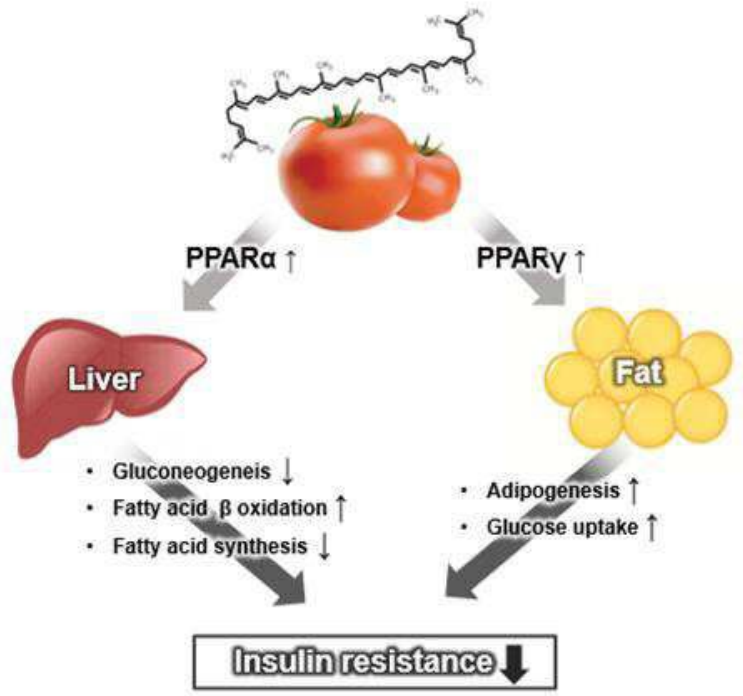
도면10b



도면10c



도면11



서 열 목 록

<110> Korea University Research and Business Foundation

<120> Composition for preventing or treating metabolic syndrome-related diseases comprising of tomato ketchup, tomato paste, or extract thereof as an active ingredient

<130> MP21-154

<160> 16

<170> KoPatentIn 3.0

<210> 1

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hPEPCK_F

<400> 1

aacaggaggt tcgtgagatt c 21

<210> 2

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hPEPCK_R

<400> 2

atgagggtgc tatgtcctct t 21

<210> 3

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hG6PC_F

<400> 3

cagaatgggt ccaccttgag a 21

<210> 4

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hG6PC_R

<400> 4

agcggaatgg gagcaacttg 20

<210> 5

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hPC_F

<400> 5

atgcgcttcc tgtatgagtg 20

<210> 6

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hPC_R

<400> 6

gttgtctggg tagttggtgt ag 22

<210> 7

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hPPARa_F

<400> 7

atgcctgatt tccttcccta t 21

<210> 8

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hPPARa_R

<400> 8

atctctggtg aagccagaat g 21

<210> 9

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hACOX1_F

<400> 9

tgagccgcag ttgtctaaag 20

<210> 10

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hACOX1_R

<400> 10

gggctttggg tggagaaata 20

<210> 11

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> mPPARgamma_F

<400> 11

gcaggagcag agcaaagagg tg 22

<210> 12

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> mPPARgamma_R

<400> 12

aaatattgcc aagtcgctgt catc 24

<210> 13

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> mAdiponectin_F

<400> 13

agccgcttat gtgtatcgct 20

<210> 14

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> mAdiponectin_R

<400> 14

gagtcccgga atgttgcagt 20

<210> 15

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> mUcp1_F

<400> 15

actgccacac ctccagtcat t 21

<210> 16

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> mUcp1_R

<400> 16

ctttgcctca ctcaggtttg g 21