



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년10월10일
(11) 등록번호 10-1905495
(24) 등록일자 2018년10월01일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/355 (2006.01) A23L 33/15 (2016.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/355 (2013.01)
A23L 33/15 (2016.08)
(21) 출원번호 10-2017-0046304
(22) 출원일자 2017년04월10일
심사청구일자 2017년04월10일
(56) 선행기술조사문헌
Hindawi Oxidative Medicine and Cellular
Longevity, Volume 2017, Article ID 3868305,
17 pages(2017.01.24.)*
WO2014030514 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
경희대학교 산학협력단
경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경
희대학교 국제캠퍼스내)
(72) 발명자
임윤숙
서울특별시 동대문구 제기로 131, 105동 2004호
(청량리동, 한신아파트)
이혜지
서울특별시 동대문구 망우로16길 49-6 (휘경동)
(74) 대리인
특허법인 하나

전체 청구항 수 : 총 5 항

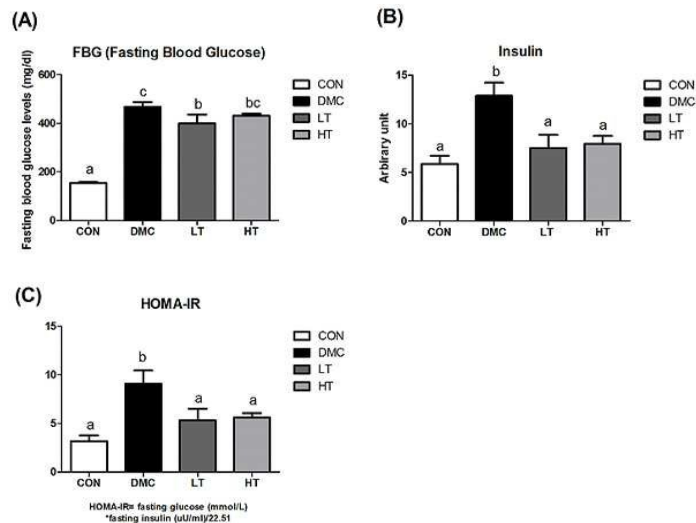
심사관 : 박수진

(54) 발명의 명칭 토코트리에놀을 포함하는 근위축 치료용 약학적 조성물

(57) 요약

본 발명의 일 실시예는 토코트리에놀(tocotrienol)을 유효성분으로 포함하는 근위축 예방 및 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A23V 2002/00 (2013.01)

A23V 2200/316 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2015R1D1A1A01061452

부처명 교육부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 기본연구지원사업

연구과제명 제 2 형 당뇨병과 당뇨 합병증에서 tocotrienol rich fraction (TRF)의 장기 간 염증 관련 crosstalk 기전 규명 : SIRT- NFkB/ Nrf2를 중심으로 한 기전

기 여 율 1/1

주관기관 경희대학교 산학협력단

연구기간 2015.11.01 ~ 2018.10.31

공지예외적용 : 있음

명세서

청구범위

청구항 1

토코트리에놀(tocotrienol)을 유효성분으로 포함하는 인슐린 저항성에 의해 유발된 당뇨병성 근위축증 예방 및 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 당뇨병성 근위축증은 IRS-1의 탈인산화 또는 IRS-1의 분해에 의한 인슐린 저항성에 의해 유발되는 약학적 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서,

pAMPK/AMPK, SIRT1, SIRT3, 및 PGC1- α 의 발현을 증대시키는 약학적 조성물.

청구항 5

제3항에 있어서,

IRS-1, pAkt/Akt, 및 GLUT4의 발현을 증대시키는 약학적 조성물.

청구항 6

토코트리에놀(tocotrienol)을 유효성분으로 포함하는 인슐린 저항성에 의해 유발된 당뇨병성 근위축증 예방 또는 개선용 건강기능식품.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 토코트리에놀을 함유하는 인체 안전성이 우수한 근위축 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 고령화 사회가 지속됨에 따라 당뇨를 포함한 대사성 질환이 점점 증가하고 있는 추세이다. 당뇨는 대표적인 대사성 질환으로 췌장에서 인슐린 분비가 정상적으로 이루어지지 않거나 인슐린 신호전달의 문제로 인해 말초에서 인슐린 반응성이 감소하여 혈당 농도가 높게 유지되는 질병이다. 최근 들어 사회 경제적인 발전으로 인해 우리나라의 당뇨병 인구가 증가하고 있다.

[0003] 2012년 대한당뇨병학회의 보고에 따르면 국내에 당뇨병을 진단받은 성인 인구는 약 320만 명으로 성인 10명 중 1명에 해당하며 성인 10명 중 2명이 당뇨병 전 단계로 보고되고 있다. 본 추세가 지속된다면 2050년도 국내 당뇨병 환자 수는 600만 명에 이를 것으로 추정되고 있다.

[0004] 한편, 당뇨병 환자 중 본인이 당뇨임을 인지하는 경우는 73.4%에 불과하며 특히 30 내지 44세의 젊은 연령층의 약 절반(45.6%)이 본인이 당뇨병임을 인지하지 못하고 있어 당뇨병 치료 지연으로 인해 당뇨 합병증 노출 위험성이 큰 상황이다.

[0005] 다양한 요인으로 발생하는 당뇨병 중 90% 이상을 차지하는 제2형 당뇨는 전 세계적으로도 지속적으로 증가하고 있다. 제2형 당뇨의 치료를 위해 인슐린 민감성을 증가시키는 다양한 약제의 개발에도 불구하고 당뇨 및 당뇨로

인한 합병증의 발병률은 증가하고 있다. 따라서 인슐린 민감성을 증가시켜 혈당을 낮추는 단순한 치료법만으로는 합병증으로의 이행을 예방하는데 어려움이 있다.

- [0006] 전체 당뇨병자의 90% 이상을 차지하는 제2형 당뇨병은 인슐린 분비가 정상적으로 이루어지더라도 양이 충분하지 않거나, 생성된 인슐린이 신체에 효과적으로 작용하지 않아 발생하며 이를 인슐린 저항성(insulin resistance)이라고 한다.
- [0007] 제2형 당뇨병은 식생활의 서구화에 따른 고열량, 고지방, 고단백 식단, 운동부족, 및 스트레스 등의 환경적인 요인이 크게 작용하나, 인슐린 신호전달에 이상이 인슐린 저항성의 주요한 원인이다.
- [0008] 인슐린 저항성의 발생은 인슐린 수용체(insulin receptor; IR) 자체의 결함보다는 수용체 하위 신호전달의 이상, 특히 IRS-1(insulin receptor substrate-1)-associated PI3K 활성의 저해가 주된 원인으로 알려져 있다.
- [0009] IRS-1-associated PI3K 활성은 IRS-1의 티로신 인산화 혹은 IRS-1 단백질양 자체에 의해 조절되며 여러 당뇨 동물 모델 혹은 당뇨 환경에서 IRS-1의 티로신 인산화 단백질양의 감소가 관찰된다.
- [0010] 한편, 근위축증은 근육의 질량 및 기능에 손상을 유발시키는 질환으로써 당뇨, 암, AIDS, 노화 등과 같은 여러 질환에서 함께 발생할 뿐 아니라 발병원인이 명확하게 밝혀지지 않아 예방 또는 치료를 위한 방법이 극히 제한적이다.
- [0011] 당뇨병성 근위축증은 인슐린 신호전달 조절의 문제로 인해 에너지 대사가 저해되어 근육조직의 단백질 합성이 억제되는 동시에 분해가 증가하면서 진행된다. 근위축증이 지속되면 물리적인 신체활동을 정상적으로 할 수 없게 되므로 근손상이 더욱 심화될 수 있다.
- [0012] 당뇨 상황에서 근육의 정상적인 당 흡수에 문제가 생길 뿐 아니라, 근질량의 감소가 수반된다. 근육은 체내 혈당 흡수의 75%를 차지하며, 체질량의 40%를 차지하는 조직이므로 근육에서의 당 흡수 저하와 근질량의 감소는 개체 수준에서 큰 영향을 미치며 결과적으로는 대사질환을 유발할 수 있다. 근육에서의 당 흡수와 근질량은 IRS-1-associated PI3K의 활성에 의해 조절되며, 상기 신호전달에 문제가 생기면 인슐린 저항성이 발생하고 나아가 당뇨 및 근위축증이 야기될 수 있다.
- [0013] 최근 다양한 기능성 소재의 대한 연구들이 활발히 진행되고 있지만 당뇨 합병증에 대한 항산화 영양소 소재 중 토코트리에놀(tocotrienol)을 이용한 연구는 부족한 실정이다.
- [0014] 본 발명자들은 당뇨 합병증 예방 및 완화를 위하여 근육뿐만 아니라 간, 신장의 손상을 효과적으로 완화시킬 수 있는 항산화 영양소 기반의 기능성 소재를 발굴하였으며, 근위축의 예방 및 치료 용도로써 활용하고자 하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0015] 본 발명은 전술한 종래기술의 문제점을 해결하기 위하여 인체 안전성이 우수할 뿐만 아니라 인슐린 저항성에 의한 근위축을 효과적으로 완화하는 항산화 영양소의 신규 용도를 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [0016] 또한, 본 발명은 상기 화합물을 포함하는 근위축 예방 및 치료용 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

- [0017] 본 발명의 일 측면에 따르면, 토코트리에놀(tocotrienol)을 유효성분으로 포함하는 근위축 예방 및 치료용 약학적 조성물이 제공된다.
- [0018] 일 실시예에 있어서, 상기 조성물은 당뇨병성 근위축증을 완화할 수 있다.
- [0019] 일 실시예에 있어서, 상기 당뇨병성 근위축증은 IRS-1의 탈인산화 또는 IRS-1의 분해에 의한 인슐린 저항성에 의해 유발될 수 있다.
- [0020] 일 실시예에 있어서, 상기 조성물은 pAMPK/AMPK, SIRT1, SIRT3, 및 PGC1- α 의 발현을 증대시킬 수 있다.
- [0021] 일 실시예에 있어서, 상기 조성물은 IRS-1, pAkt/Akt, 및 GLUT4의 발현을 증대시킬 수 있다.
- [0022] 본 발명의 다른 측면에 따르면, 토코트리에놀(tocotrienol)을 유효성분으로 포함하는 근위축 예방 또는 개선용 건강기능식품이 제공된다.

발명의 효과

- [0023] 본 발명에 따르면, 상기 근위축 예방 및 치료용 조성물은 천연 식물에서 유래하여 체내 독성이 낮고 근손상을 효과적으로 개선하므로 근위축 예방 및 치료에 유용하게 활용될 수 있다.
- [0024] 본 발명의 효과는 상기한 효과로 한정되는 것은 아니며, 본 발명의 상세한 설명 또는 특허청구범위에 기재된 발명의 구성으로부터 추론 가능한 모든 효과를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

도면의 간단한 설명

- [0025] 도 1은 TRF 투여에 따른 혈당 및 인슐린 농도, 인슐린 저항성의 변화를 측정한 것이다.
- 도 2는 TRF 투여에 따른 체중 및 근질량의 변화를 측정한 것이다.
- 도 3은 TRF 투여에 따른 근섬유 크기의 변화를 관찰한 것이다.
- 도 4는 TRF 투여에 따른 지방세포 크기의 변화를 관찰한 것이다.
- 도 5는 TRF 투여에 따른 근육 내 인슐린 신호전달체계 관련 인자의 발현량을 측정한 것이다.
- 도 6은 TRF 투여에 따른 근육 내 에너지 대사 관련 인자의 발현량을 측정한 것이다.
- 도 7은 TRF 투여에 따른 근육 내 산화적 스트레스 관련 인자의 발현량을 측정한 것이다.
- 도 8은 TRF 투여에 따른 근육 내 염증 반응 관련 인자의 발현량을 측정한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0026] 이하에서는 첨부한 도면을 참조하여 본 발명을 설명하기로 한다. 그러나 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며, 따라서 여기에서 설명하는 실시예로 한정되는 것은 아니다. 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 구비할 수 있다는 것을 의미한다.
- [0027] 달리 정의되지 않는 한, 분자 생물학, 미생물학, 단백질 정제, 단백질 공학, 및 DNA 서열 분석 및 당업자의 능력 범위 안에서 재조합 DNA 분야에서 흔히 사용되는 통상적인 기술에 의해 수행될 수 있다. 상기 기술들은 당업자에게 알려져 있고, 많은 표준화된 교재 및 참고저서에 기술되어 있다.
- [0028] 본 명세서에 포함되는 용어를 포함하는 다양한 과학적 사전이 잘 알려져 있고, 당업계에서 이용가능하다. 본 명세서에 설명된 것과 유사 또는 등가인 임의의 방법 및 물질이 본원의 실험 또는 시험에 사용되는 것으로 발견되나, 몇몇 방법 및 물질이 설명되어 있다. 당업자가 사용하는 맥락에 따라, 다양하게 사용될 수 있기 때문에, 특정 방법학, 프로토콜 및 시약으로 본 발명이 제한되는 것은 아니다.
- [0029] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단수형은 문맥이 명확하게 달리 지시하지 않으면 복수의 대상을 포함한다. 또한, 달리 지시된 바가 없으면, 핵산은 각각 왼쪽에서 오른쪽, 5'에서 3' 방향으로 짝여지고, 아미노산 서열은 왼쪽에서 오른쪽, 아미노에서 카르복실 방향으로 짝여진다. 이하 본 발명을 더욱 상세히 설명한다.
- [0030] 본 발명의 일 측면에 따르면, 토코트리엔올(tocotrienol)을 유효성분으로 포함하는 근위축 예방 및 치료용 약학적 조성물이 제공된다.
- [0031] 상기 근위축은 근육을 사용하지 않음으로써 발생하는 근육 조직의 손실로 인한 근 위축, 근육 자체의 병으로 인한 근 위축, 또는 근육을 지배하는 신경의 손상으로 인한 근 위축일 수 있으며, 바람직하게는 당뇨병성 근위축증일 수 있다.
- [0032] 근위축증의 병리 기전은 아직 명확하게 규명되지 않았으나, 고혈당으로 인한 산화적 스트레스 및 과도한 최종 당산화물 생성으로 인해 각종 염증성 사이토카인, 성장인자 및 혈관조절 인자들의 변화가 유발될 수 있고, 상기 당뇨병성 근위축증은 IRS-1의 탈인산화 또는 IRS-1의 분해에 의한 인슐린 저항성에 의해 유발될 수 있다.
- [0033] 즉, 생체 내 다양한 인자들의 변화로 인해 인슐린 신호전달에 관여하는 인슐린 수용체 소단위 IRS(insulin receptor subunit)의 티로신 인산화가 증가하고, pAkt/Akt의 발현이 감소하며 포도당 수송을 매개하는 GLUT4(glucose transporter 4)의 발현이 감소하면서 조직 내 포도당 이용율이 저하될 수 있다.
- [0034] 포도당 이용율의 저하는 SIRT1(sirtuin1) 및 SIRT3(sirtuin3)를 비롯한 미토콘드리아 합성 관련 인자를 감소시

킴으로써 각 조직의 에너지 대사를 저해하고 조직의 단백질 손상을 증가시켜 당뇨병성 근손상을 야기할 수 있다. 또한 고혈당은 당뇨 합병증 중 심각한 문제를 일으키는 간과 신장 등의 조직에서 산화적 스트레스 및 염증 반응을 유발하고 당뇨 합병증을 더욱 심화시킬 수 있다.

- [0035] 상기 조성물은 pAMPK/AMPK, SIRT1, SIRT3, 및 PGC1- α 의 발현을 증대시킬 뿐만 아니라, IRS-1, pAkt/Akt, 및 GLUT4의 발현을 증대시키므로 당뇨로 인한 합병증을 완화시킬 뿐만 아니라 특히 당뇨로 인한 근위축을 효과적으로 개선할 수 있다.
- [0036] 상기 토크트리엔올(tocotrienol)은 팜 오일 등에 존재하며 불포화 사이드 고리를 갖는 비타민 E의 일 형태이다. 천연 비타민 E는 2가지 형태, 즉 토크페롤 및 토크트리엔올로 존재한다.
- [0037] 상기 토크페롤 및 토크트리엔올은 크로마놀(chromanol) 고리를 보유하고, 패밀리 내 이소폼은 각각 5번, 7번 및 8번 위치에 있는 메틸기의 존재에 따라 α , β , γ , 및 δ 로 구분된다. 상기 토크페롤은 포화된 측쇄를 특징으로 하는 반면, 상기 토크트리엔올은 C-3, C-7 및 C-11에 이중결합을 가진 이소프렌형 측쇄를 보유한다.
- [0038] 상기 토크트리엔올은 토크페롤의 성질과 다른 강력한 신경보호, 항산화, 항암 및 콜레스테롤 저하 성질을 보유하는 것으로 알려져 있으며 토크트리엔올의 불포화 측쇄는 뇌 및 간과 같은 불포화 지방층을 보유한 조직 내 효과적인 침투를 허용한다. 최근 토크트리엔올의 혈관신생억제 기능이 보고된 바 있으며 건강에 유익한 독특한 기능이 있는 것으로 확인되었으나 토크트리엔올은 전체 비타민 E 연구의 극소 부분만을 차지한다.
- [0039] 본 발명자들은 상기 토크트리엔올의 근육, 간, 신장의 손상에 대한 개선 효과를 규명하였으며, 이를 근위축의 예방 및 치료 용도로서 활용하고자 하였다.
- [0040] 한편, 상기 토크트리엔올은 팜(palm) 또는 미강에서 수득된 토크트리엔올 함량이 높은 분획(tocotrienol rich fraction; TRF)의 형태로서 함유될 수 있으며, 상기 토크트리엔올 함량이 높은 분획은 토크트리엔올 뿐만 아니라 토크페롤도 일부 포함할 수 있다. 다만, 상기 토크트리엔올은 인체에 작용하여 근손상 완화 효과가 구현될 수 있을 정도로 일정량 이상 함유되면 족하고 비율이나 함량이 특별히 제한되는 것은 아니다.
- [0041] 상기 화합물은 약제학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 상기 염으로는 약제학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용할 수 있다. 상기 화합물은 당해 기술 분야에서 통상적인 방법에 따라 약제학적으로 허용되는 산 부가염을 형성할 수 있다. 유리산은 유기산 및 무기산이 사용될 수 있으며, 예컨대, 상기 무기산은 염산, 브롬산, 황산, 또는 인산 일 수 있으며, 상기 유기산은 구연산(Citric acid), 초산, 젖산, 주석산(Tartaric acid), 말레인산, 푸마르산(Fumaric acid), 포름산, 프로피온산(Propionic acid), 옥살산, 트리플루오로아세트산, 벤조산, 글루콘산, 메탄설폰산, 글리콜산, 숙신산(Succinic acid), 4-톨루엔설폰산, 벤젠설폰산, 살리실산, 니코틴산, 이소니코틴산, 피콜린산, 글루탐산 또는 아스파르트산일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0042] 한편, 상기 조성물은 경구적 전달, 비경구적 전달의 형태로 투여될 수 있다. 상기 조성물은 전신 또는 국소 투여될 수 있으며, 상기 투여는 경구 투여 및 비경구 투여를 포함할 수 있다. 상기 조성물은 적절한 투여 형태를 제공하도록 적합한 양의 약제학적으로 허용되는 비히클 또는 담체와 함께 제형화될 수 있다.
- [0043] 상기 화합물을 포함하는 조성물은 약학 조성물의 제조에 사용되는 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다.
- [0044] 상기 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 또는 광물유를 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0045] 또한, 상기 조성물은 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제제화 하여 사용할 수 있다.
- [0046] 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예컨대, 전분, 칼슘카보네이트, 수크로스, 락토오스, 또는 젤라틴 등을 혼합하여 조제할 수 있다. 또한, 상기 부형제 이외에 마그네슘 스테레이트, 탈크 같은 윤활제가 사용될 수 있다.
- [0047] 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 사용될 수 있으며, 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.

- [0048] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 사용될 수 있다. 상기 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르가 사용될 수 있다. 상기 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴이 사용될 수 있다.
- [0049] 본 발명의 다른 측면에 따르면, 토코트리에놀(tocotrienol)을 유효성분으로 포함하는 근위축 예방 또는 개선용 건강기능식품이 제공된다.
- [0050] 상기 건강기능식품은 건강기능식품에 관한 법률에 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.
- [0051] 상기 건강기능식품은 정제, 과립, 분말, 캡슐, 액상의 용액 및 환으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나의 제형으로 제조될 수 있다.
- [0052] 상기 건강기능식품은 통상의 식품 첨가물을 포함할 수 있으며, 상기 식품 첨가물은 다른 규정이 없는 한 식품의약품 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 천연 첨가물, L-글루타민산나트륨 제제, 면류첨가알칼리제, 보존료제제, 타르색소제제 등의 혼합제제류를 들 수 있다.
- [0053] 상기 건강기능식품은 근위축의 예방 또는 개선을 위한 식품 및 음료 등에 다양하게 이용될 수 있으며, 예컨대, 각종 식품류, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 건강기능성 보조 식품, 식품 첨가제 등에 사용될 수 있다.
- [0054] 상기 건강기능식품은 근위축의 예방 또는 개선을 목적으로, 전체 중량 대비 1.0 내지 10.0 중량%의 토코트리에놀을 포함할 수 있다. 상기 토코트리에놀의 함량이 1.0 중량% 미만이면 근손상의 개선 효과가 충분히 구현되지 않을 수 있고 10.0 중량% 초과이면 제품 본연의 품질이 구현되지 않거나 비용 효율이 저하되고 예측되지 아니한 부작용을 유발할 수 있다.
- [0055] 또한, 상기 건강기능식품은 근위축의 예방 또는 개선을 목적으로 정제, 과립, 분말, 캡슐, 액상의 용액 및 환으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나의 제형으로 제조 및 가공될 수 있다.
- [0056] 구체적으로 상기 정제 형태의 건강기능식품은 상기 화합물, 부형제, 결합제, 붕해제 및 다른 첨가제와의 혼합물을 통상의 방법으로 과립화한 후, 활택제 등을 넣어 압축 성형하거나, 상기 혼합물을 직접 압축 성형하여 제조할 수 있다. 또한, 상기 정제 형태의 건강기능식품은 필요에 따라 교미제 등을 함유할 수 있으며, 필요에 따라 적당한 제피제로 제피할 수도 있다.
- [0057] 상기 캡슐 형태의 건강기능식품 중 경질캡슐제는 통상의 경질캡슐에 상기 화합물 및 부형제 등의 첨가제와의 혼합물 또는 그의 입상물 또는 제피한 입상물을 충전하여 제조할 수 있으며, 연질캡슐제는 상기 화합물 및 부형제 등의 첨가제와의 혼합물을 젤라틴 등 캡슐기체에 충전하여 제조할 수 있다. 상기 연질캡슐제는 필요에 따라 글리세린 또는 솔비톨 등의 가소제, 착색제, 보존제 등을 함유할 수 있다.
- [0058] 상기 환 형태의 건강기능식품은 상기 화합물, 부형제, 결합제, 붕해제 등의 혼합물을 적당한 방법으로 성형하여 조제할 수 있으며, 필요에 따라 백당이나 다른 적당한 제피제로 제피를, 또는 전분, 탈크 또는 적당한 물질로 환의를 입힐 수도 있다.
- [0059] 상기 과립형태의 건강기능식품은 상기 화합물, 부형제, 결합제, 붕해제 등의 혼합물을 적당한 방법으로 입상으로 제조할 수 있으며, 필요에 따라 착향제, 교미제 등을 함유할 수 있다.
- [0060] 또한, 상기 부형제, 결합제, 붕해제, 활택제, 교미제, 착향제 등에 대한 용어 정의는 당업계에 공지된 문헌에 기재된 것으로 그 기능 등이 동일 내지 유사한 것들을 포함할 수 있다.
- [0061] 이하 실시예를 통해, 본 발명을 더욱 상술하나 하기 실시예에 의해 본 발명이 제한되지 아니함은 자명하다.
- [0062] **실험예 1 : TRF(tocotrienol rich fraction) 투여에 따른 혈당 및 혈장 인슐린농도, 근육무게 변화 측정**
- [0063] 4주령 C57BL6 마우스에 100mg/kg BW 농도의 STZ(streptozotocin)를 2회 투여하고 고지방 식이를 통해 제2형 당

노 모델을 유도하였다.

[0064] 당뇨 마우스에 100mg/kg(low dose of TRF, LT), 300mg/kg(high dose of TRF, HT) 농도의 TRF(tocotrienol>65%, tocopherol>27%, Eisai Food & Chemical co., Ltd., Japan)를 각각 올리브 오일에 녹여 12주 동안 경구 투여하였다. 매주 공복혈당을 측정 하였으며, 혈장에서 인슐린농도를 측정하였다.

[0065] 도 1을 참조하면, 당뇨 대조군(DMC)의 혈당과 인슐린 농도는 정상군(CON)에 비해 높은 수준으로 측정되었다.

[0066] 혈당의 경우 LT군에서 유의적으로 감소하였으며, 인슐린 농도와 인슐린 저항성 지표인 HOMA-IR(homeostatic model assessment estimated insulin resistance)의 경우 TRF 투여군 모두에서 유의적으로 감소하였다.

[0067] 또한, 당뇨 대조군(DMC)에서 근육의 무게가 감소한 반면 TRF 투여군(HT)에서 근육의 감소 현상이 완화되었다(도 2).

[0068] TRF의 위관 영양(gavage)에 의해 혈당 및 인슐린 저항성이 효과적으로 완화되었으며, 상기 결과는 상기 TRF가 당뇨병으로 인한 증가한 혈당, 인슐린 저항성, 근손상을 효과적으로 개선할 수 있음을 있음을 시사한다.

[0069] **실험예 2 : 근육 및 지방 내 조직학적 변화 확인**

[0070] 정상군과 당뇨 대조군에는 올리브 오일을, 당뇨 대조군 중 일부는 100mg/kg(low dose of TRF, LT), 300mg/kg(high dose of TRF, HT) 농도의 TRF를 올리브 오일에 녹여 12주 동안 경구 투여한 후 마우스의 근육 및 지방조직을 이용하여 조직학적 변화를 확인하였다.

[0071] 4% 포르말린에 고정된 근육과 지방조직을 파라핀에 embedding 시킨 후 조직을 7 μ m 두께로 동결 박절하여 조직 절편을 제작 후 H&E(hematoxylin & eosin) 염색하고 광학현미경을 통해 관찰하였다.

[0072] 도 3 및 4를 참조하면, TRF 투여군(LT, HT)에서 근섬유의 크기가 효과적으로 회복되었으며, 당뇨 대조군(DMC)과 비교하여 TRF 투여군(LT, HT)에서 지방세포의 크기가 현저히 감소하였다

[0073] 상기 결과는 상기 TRF가 당뇨병으로 인한 근손상을 완화하고, 지방세포의 크기를 효과적으로 감소시킬 수 있으므로 근위축의 치료 용도로서 활용 가능성을 시사한다.

[0074] **실험예 3 : 근육 내 인슐린 신호전달 기전 및 에너지 대사 관련 인자 측정**

[0075] 정상군과 당뇨 대조군에는 올리브 오일을, 당뇨 대조군 중 일부는 100mg/kg(low dose of TRF, LT), 300mg/kg(high dose of TRF, HT) 농도의 TRF를 각각 올리브 오일에 녹여 12주 동안 경구 투여한 후 마우스의 근육 조직을 이용하여 western blot을 실시함으로써 근육에서 인슐린 신호전달 기전 및 에너지 대사 관련 인자의 발현을 측정하였다.

[0076] 도5 및 6을 참조하면 당뇨 대조군(DMC)과 비교하여 TRF 투여군(LT, HT)에서 IRS-1, pAkt/Akt, GLUT4의 발현 수준이 현저히 증가하였으며, pAPMK/AMPK, SIRT1, SIRT3, PGC1- α 의 발현 수준이 현저히 증가하였다.

[0077] 즉, 상기 TRF의 투여로 인해 당뇨에서 감소한 근육의 인슐린 신호전달체계 및 에너지 대사에 관여하는 인자들의 활성이 회복될 수 있으며, 상기 결과는 상기 TRF가 당뇨로 인한 근위축을 효과적으로 완화시킬 수 있음을 시사한다.

[0078] **실험예 4 : 근육 내 산화적 스트레스 및 염증 반응 관련 인자 측정**

[0079] 정상군과 당뇨 대조군에는 올리브 오일을, 당뇨 대조군 중 일부는 100mg/kg(low dose of TRF, LT), 300mg/kg(high dose of TRF, HT) 농도의 TRF를 올리브 오일에 각각 녹여 12주 동안 경구 투여한 후 마우스의 근육 조직을 통해 western blot을 실시함으로써 근육에서의 산화적 스트레스 및 염증 반응 관련 인자의 발현을 측정하였다.

[0080] 도 7 및 8을 참조하면, 당뇨 대조군(DMC)에 비해 TRF 투여군(LT, HT)에서 4-HNE, nuclear Nrf2, HO-1, nuclear NFkB, TNF- α 의 발현 수준이 현저히 감소하였다.

[0081] 즉, 상기 TRF가 당뇨로 인해 증가한 산화적 스트레스 및 염증 반응을 완화시킬 수 있으며, 상기 결과는 당뇨로 인한 근위축을 효과적으로 완화시킬 수 있음을 시사한다.

[0082] 진술한 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

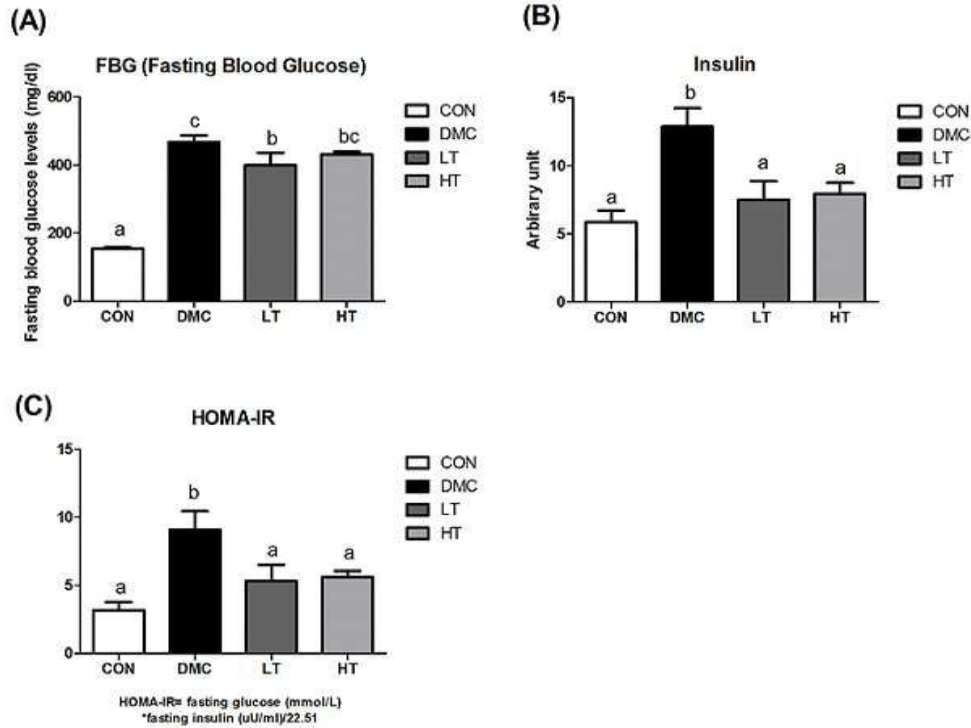
이해해야만 한다. 예를 들어, 단일형으로 설명되어 있는 각 구성 요소는 분산되어 실시될 수도 있으며, 마찬가지로 분산된 것으로 설명되어 있는 구성 요소들도 결합된 형태로 실시될 수 있다.

[0083]

본 발명의 범위는 후술하는 특허청구범위에 의하여 나타내어지며, 특허청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

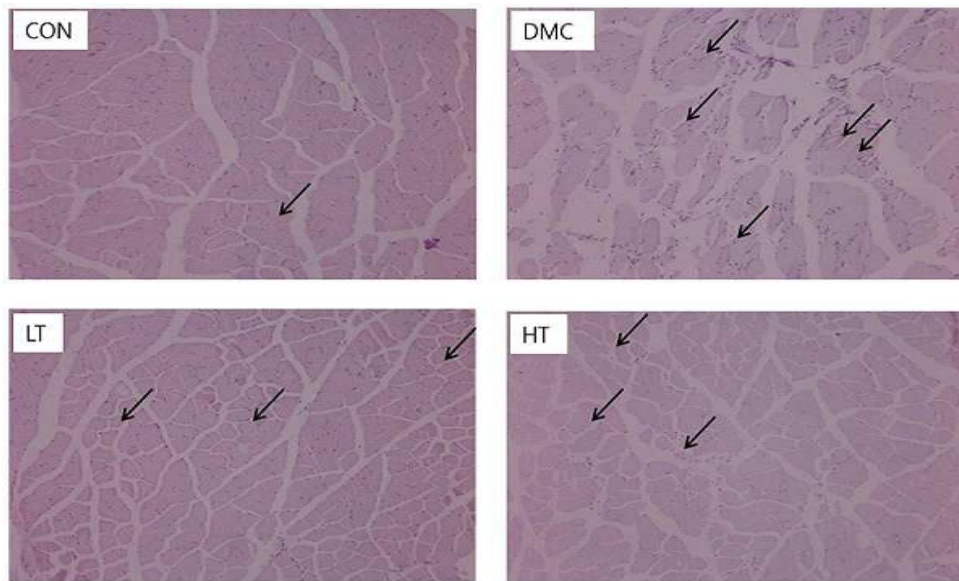
도면1



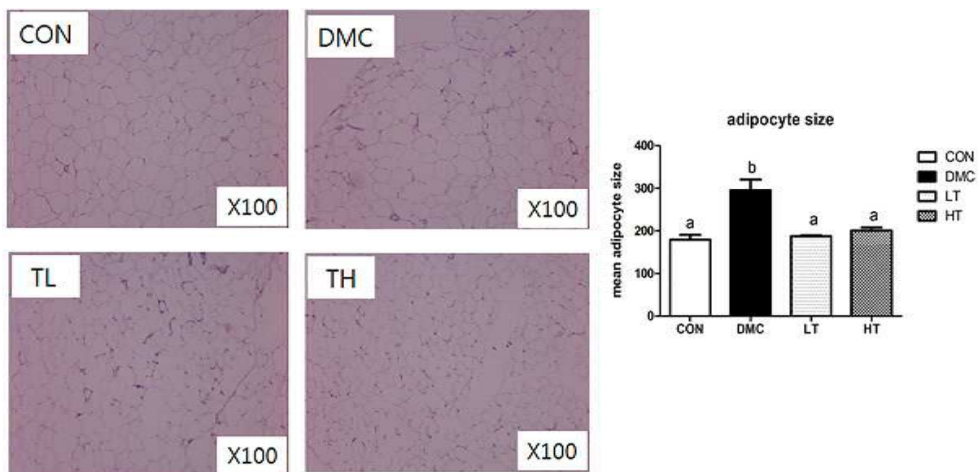
도면2

Group	CON	DMC	LT	HT
Body weight (g)				
<i>before treatment</i>	31.15 ± 1.87 ^a	28.7 ± 2.74 ^{ab}	27.15 ± 3.56 ^a	27.59 ± 2.61 ^a
<i>after treatment</i>	35.59 ± 0.80 ^a	26.59 ± 0.72 ^b	26.80 ± 0.49 ^b	28.52 ± 1.28 ^b
<i>Gain</i>	4.85 ± 0.49 ^c	-2.11 ± 1.11 ^a	-0.35 ± 1.12 ^{ab}	0.93 ± 0.63 ^b
Skeletal muscle (g/kg BW)				
<i>Left</i>	0.58 ± 0.06 ^a	0.43 ± 0.02 ^b	0.49 ± 0.02 ^{ab}	0.52 ± 0.05 ^{ab}
<i>Right</i>	0.57 ± 0.06 ^a	0.40 ± 0.02 ^b	0.49 ± 0.04 ^{ab}	0.53 ± 0.02 ^{ab}
<i>Mean</i>	0.57 ± 0.04 ^a	0.42 ± 0.02 ^b	0.49 ± 0.03 ^{ab}	0.53 ± 0.03 ^a
Food intake(g/day)	2.23 ± 0.77 ^a	2.70 ± 0.13 ^b	3.01 ± 0.12 ^b	2.87 ± 0.14 ^b

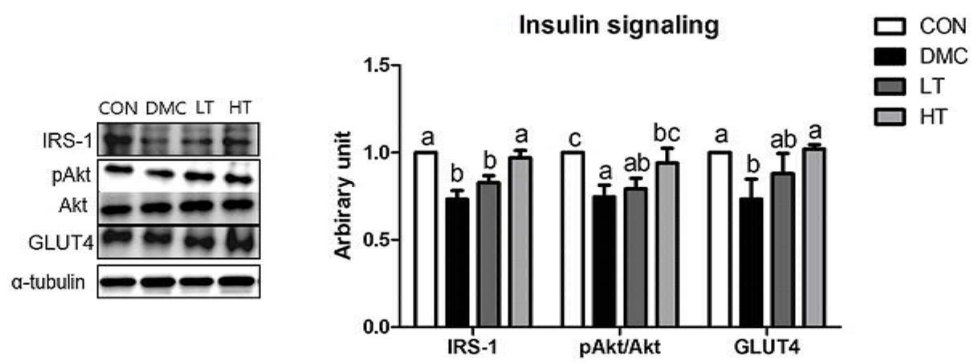
도면3



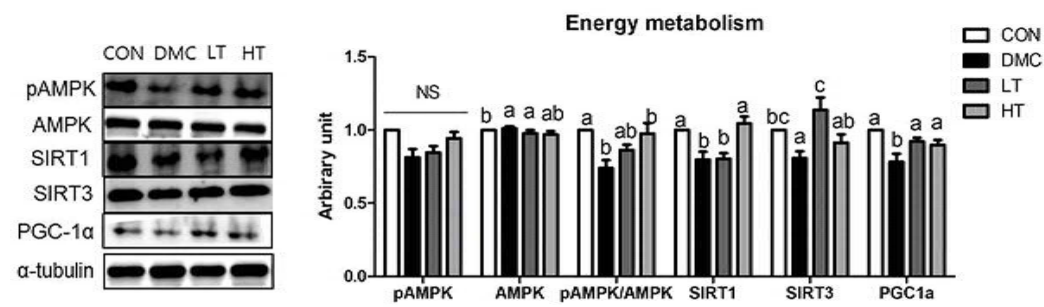
도면4



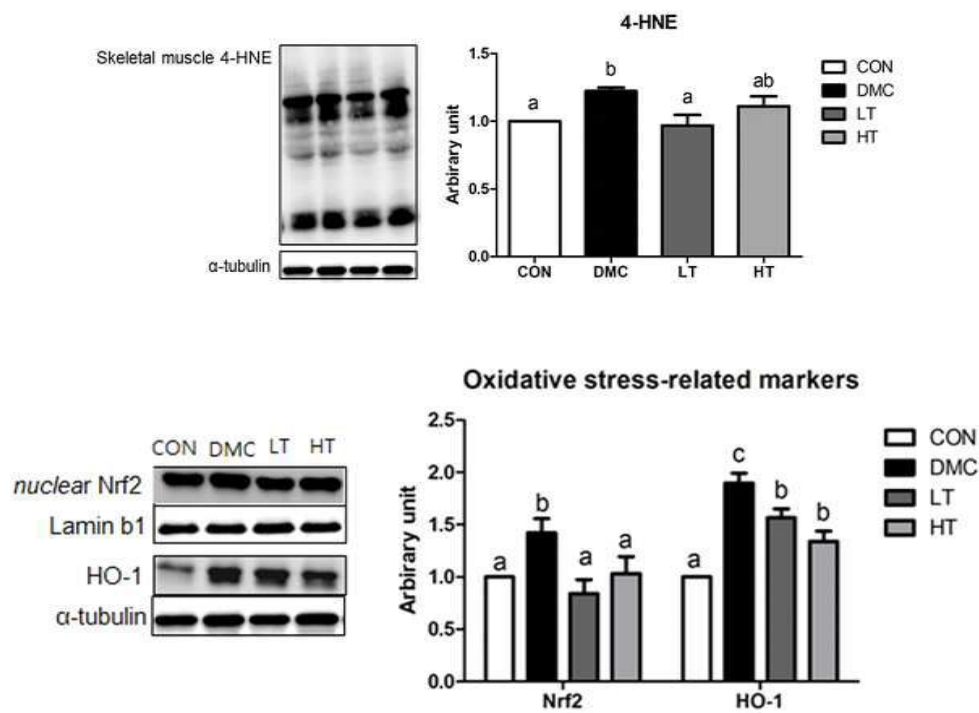
도면5



도면6



도면7



도면8

