

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷ (11) 공개번호 10-2005-0115874
C07D 311/62 (43) 공개일자 2005년12월08일

(21) 출원번호 10-2005-7015707
(22) 출원일자 2005년08월24일
 번역문 제출일자 2005년08월24일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2004/002576 (87) 국제공개번호 WO 2004/078741
 국제출원일자 2004년03월02일 국제공개일자 2004년09월16일

(30) 우선권주장 JP-P-2003-00055783 2003년03월03일 일본(JP)

(71) 출원인 산에이젠 에후.에후. 아이. 가부시키가이샤
 일본국 오사카후 도요나카시 산와초 1초메 1반 11고

(72) 발명자 즈다 다카노리
 일본 아이치 4680063 나고야시 덴파쿠쿠 오토키키야마 1015곤세루 야
 고토오토키키야마 302
 오사와 도시히코
 일본 아이치 4610023 나고야시 히가시쿠 도쿠가와초 2615-409
 우에노 유키
 일본 기후 5008848 기후시 신메이쵸 2-7-3
 아오키 히로미즈
 일본 오사카 5618588 도요나카시 산와초 1-1-11 산에이젠에후.에후.
 아이. 가부시키가이샤 내
 우티다 고우지
 일본 오사카 5618588 도요나카시 산와초 1-1-11 산에이젠에후.에후.
 아이. 가부시키가이샤 내
 고다 다카토시
 일본 오사카 5618588 도요나카시 산와초 1-1-11 산에이젠에후.에후.
 아이. 가부시키가이샤 내

(74) 대리인 특허법인 신성

심사청구 : 없음

(54) 아디포넥틴 발현촉진제

요약

생활 습관병을 비롯한 여러가지 병태를 예방 또는 개선하기 위해서, 아디포넥틴의 발현을 촉진하고 상승시키는 작용을 갖는 물질 및 그 용도를 제공한다. 시아니딘 및 시아니딘 배당체로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 시아니딘 화합물을 유효성분으로 하는 아디포넥틴 발현촉진제를, 아디포넥틴의 약리작용을 이용한 용도에 사용될 수 있는 의약 또는 식품조성물에 이용한다.

대표도

도 1

색인어

아디포넥틴, 시아니딘, 시아니딘 배당체

명세서

기술분야

본 발명은 아디포넥틴 발현을 촉진하는 작용을 갖는 조성물에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, 본 발명은 피검물(피검자)의 아디포넥틴 유전자 발현을 촉진 또는 증강시킴으로써, 각종 병태에 대해 예방 또는 개선 효과를 발휘할 수 있는 조성물에 관한 것이다.

배경기술

고지방식이나 운동부족 등, 최근 생활 습관의 구미화에 따라, 당뇨병, 고혈압, 고지혈증 또는 동맥경화증 등과 같은 소위 생활 습관병의 증가가 큰 사회문제로 대두되고 있다. 최근의 집중적인 연구 결과, 상기 생활 습관병은 환자고유의 유전적인 체질에 근거하지만, 그 병태(pathology)의 발현에는 여러가지 내분비인자의 생산이 관여하고 있음이 밝혀지고 있다.

아디포넥틴(adiponectin)은 내분비인자 중의 한 개이다. 아디포넥틴은 1996년 마에다(Maeda) 등에 의해 인간 지방조직으로부터 처음으로 분리되었으며, 동물지방조직에서 특이적으로 발현되는 분자량 약 30KDa, 244개의 아미노산 잔기로 이루어진 분비 단백질이다(K.Maeda et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 221, 286-289(1996)). 지금까지 몇몇 그룹의 연구에 의해, 아디포넥틴의 작용이 밝혀졌다. 구체적으로는, 항비만 작용, 항당뇨병 작용, 항동맥경화 작용 및 활성산소생성의 억제작용 등이 알려져 있다(A.H.Berg et al., Nat. Med., 7, 947-953(2001); T.Yamauchi et al., Nat. Med., 8, 1288-1295(2002); Iichiro Shimomura et al., Medical Science Digest, 28(12), 17-20(2002); Toshimasa Yamauchi, Takashi Kadowaki, 실험의학, 20(12)(August), 1762-1767(2002); H.Motoshima et al., Biochemical and Biophysical Research Communications, 315(2004), 264-271).

상기 문헌(실험 의학)에는, 단핵구(monocyte)가 혈관내피세포에 접촉하는 것을 억제하고, 대식세포의 지방질 축적·포말화를 억제하며, 또한 평활근세포의 증식·이동을 억제하는, 지방조직으로부터 분비되어진 아디포넥틴의 작용에 의해 항동맥경화 작용이 이루어짐이 기재되어 있다.

또한, 아디포넥틴은 식후 지방세포로부터 분비되어져 AMP 키나아제(AMPK)를 활성화함으로써 지방산 산화를 촉진하고, 식사에 의해 과잉된 지방이나 당분을 연소시켜 혈당치를 내리지만, 비만에 의해 근육이나 간장 등에 지방이 축적되면 아디포넥틴을 분비하는 지방세포의 기능이 약해지고, 혈액 내 당분의 흡수가 저하되며, 그 결과 당뇨병으로 이어지는 것이 알려져 있다. 즉, 비만이나 고지혈증 등의 지방 과다증과 당뇨병은 아디포넥틴의 작용과 밀접한 관계에 있다.

이와 같이 아디포넥틴의 약리작용은 서서히 해명되고 있고, 이에 따라 아디포넥틴의 뛰어난 약리작용을 의약품도로 이용하기 위해, 아디포넥틴 자체, 또는 그의 유전자를 의약품으로 응용하는 시도도 진행되고 있다.

한편, 시아니딘(cyanidin) 및 그 배당체는 식물로부터 추출되는 안토시아닌계 색소의 함유 성분으로 알려져 있다. 안토시아닌이 항산화 작용, 항변이원성(antimutagenic) 작용, 항종양 작용, 항레양 작용, 혈류증가 작용, 시기능 개선작용, 고혈압 억제작용, 간기능장애 저감작용이 있음이 알려져 왔다(예를 들면, 「안토시아닌 -식품의 색과 건강-」 켄파쿠사, May 10, 2000).

또한, 시아니딘 배당체에 관해서는, 일본국 특허공개 2000-178295호에 시아니딘 배당체가 항종양 작용을 갖고 있음이 기재되어 있다. 상기 공보에는, 고지혈증, 동맥경화증, 당뇨병, 지방간 또는 심근경색 등의 질환을 예방하거나 개선하려면, 시아니딘 배당체를 유효성분으로 하는 식품을 섭취하는 것이 바람직함이 기재되어 있다. 그러나, 약리효과가 실험 데이터에서 객관적으로 나타나 있는 것은 항종양 효과 뿐이며, 비만이나 항당뇨병 작용에 관해서는 약리효과 데이터가 전혀 나타나 있지 않다. 또한, 의학적 지견에 의해서도, 항종양 작용이 비만이나 상기 각종 질환의 개선에 영향을 준다고 생각될 수 없다.

도면의 간단한 설명

도 1은 실시예 1에 있어서, 시아니딘 화합물 [시아니딘(Cy) 또는 시아니딘 배당체(시아니딘 3-O-β-D-글루코사이드; 이하, "시아니딘 3-글루코사이드"(C3G) 또는 "시아니딘 3-O-글루코사이드"라 함)]를 첨가하여 배양한 부고환 지방세포(epididymis adipose cell)에 있어서의 아디포넥틴 mRNA 레벨과 시아니딘 화합물 대신 DMSO 만을 첨가해서 배양한 부고환 지방세포(대조군)에 있어서의 아디포넥틴 mRNA 레벨을 대비한 것이다.

발명의 상세한 설명

발명의 개시

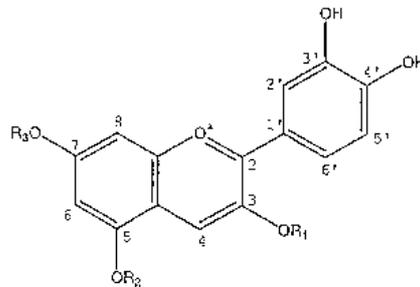
상기한 바와 같이, 최근 지방조직에 특이적으로 존재하는 아디포넥틴이 고지혈증, 동맥경화증 및 당뇨병 등과 같은 생활 습관병의 예방이나 개선과 같은 뛰어난 약리작용이 서서히 해명되고 있다. 따라서, 아디포넥틴 자체 뿐만 아니라, 아디포넥틴의 작용을 증강하거나, 체내 아디포넥틴의 발현이나 분비를 촉진하는 작용을 갖는 물질은, 아디포넥틴의 약리작용에 의거하여 생활 습관병을 비롯한 여러가지 병태의 예방 또는 개선에 유효하게 이용될 수 있다.

본 발명은 상기 발견에 근거하여, 아디포넥틴의 발현을 촉진하고 상승시키는 작용을 갖는 물질 및 그의 용도를 제공하는 것을 목적으로 한다. 이러한 상황에서, 본 발명자들은 예의 연구를 거듭한 결과, 시아니딘 및 시아니딘 배당체가 아디포넥틴의 mRNA 발현을 촉진하는 작용을 갖고, 이들을 사용함으로써 상기 목적을 달성할 수 있음을 발견하였다. 본 발명은 상기 발견에 근거한 것이다.

즉, 본 발명은 하기의 태양을 포함하는 것이다.

1. 시아니딘 및 시아니딘 배당체로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 시아니딘 화합물을 유효성분으로 포함하는 아디포넥틴 발현촉진제.
2. 시아니딘 배당체가, 하기 화학식(1):

화학식 1



(식중, R₁은 유기산이 결합될 수 있는 당이며, R₂ 및 R₃는 동일하거나 또는 상이하고, 수소원자 또는 유기산이 결합될 수 있는 당임)로 표기되는 시아니딘 화합물인 상기 1항에 기재된 아디포넥틴 발현촉진제.

3. 화학식(1)로 표기되는 시아니딘 배당체가, 당으로서 β-D-글루코오스(β-D-glucose), β-D-갈락토오스(β-D-galactose), α-L-람노오스(α-L-rhamnose), β-D-자일로오스(β-D-xylose), β-D-아라비노오스(β-D-arabinose), β-D-글루쿠론산(β-D-glucuronic acid), 루티노오스(rutinose), 소포로오스(sophorose), 겐티오비오스(gentiobiose), 샘부비오스(Sambubiose), 람노오스(rhamnose), 라미나리비오스(laminaribiose), 겐티오투리오스(gentiotriose), 로비노비오스(robinobiose), 2^G-글루코실루티노오스(2^G-glucosylrutinose) 또는 2^G-자일로실루티노오스(2^G-xylosylrutinose)를 함유하는 것인 상기 2항에 기재된 아디포넥틴 발현촉진제.

4. 화학식(1)로 표기되는 시아니딘 배당체가, 당으로서 p-쿠마르산(p-coumaric acid), 카페인산(caffeic acid), 페룰산(ferulic acid), 시나핀산(sinapic acid), p-하이드록시벤조산(p-hydroxybenzoic acid), 갈릭산(gallic acid), 초산(acetic acid), 옥살산(oxalic acid), 말론산(malonic acid), 호박산(succinic acid) 및 말산(malic acid)으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종의 유기산이 결합된 당을 함유하는 것인 상기 2항에 기재된 아디포넥틴 발현촉진제.

5. 화학식(1)로 표기되는 시아니딘 배당체가, 3 위치에 산소원자를 통해서 직접 β-D-글루코오스(단, 상기 β-D-글루코오스는 유기산이 결합된 것이거나, 또는 당이 추가로 결합될 수 있는 것)가 결합되어 있는 시아니딘 화합물인 상기 2항에 기재된 아디포넥틴 발현촉진제.

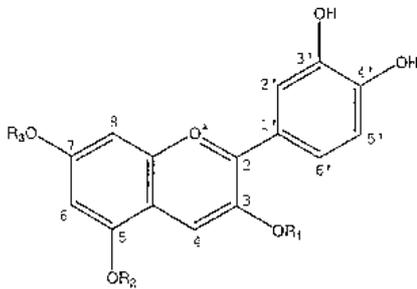
6. 화학식(1)로 표기되는 시아니딘 배당체가, 시아니딘 3-O-β-D-글루코사이드인 상기 2항에 기재된 아디포넥틴 발현촉진제.

7. 시아니딘 화합물이 식물 유래인 상기 1항에 기재된 아디포넥틴 발현촉진제.

8. 식물이 자색 고구마(purple sweet potato), 적색 양배추(red cabbage), 자색 옥수수(purple corn), 엘더베리(elderberry), 스트로베리(strawberry), 보이센베리(boysenberry), 라즈베리(raspberry), 크랜베리(cranberry), 블랙베리(blackberry), 블루베리(blueberry), 차조기(perilla), 적미(red-kerneled rice), 흑미(black-kerneled rice), 검은콩(black soybean), 포도(grape) 또는 히비스쿠스(hibiscus)인 상기 7항에 기재된 아디포넥틴 발현촉진제.

9. 시아니딘 및 시아니딘 배당체로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 시아니딘 화합물을 유효성분으로 포함하는, 아디포넥틴의 약리작용이 이용되는 용도에 사용될 수 있는 의약 또는 식품조성물(단, 시아니딘 화합물이 시아니딘3-O-β-D-글루코사이드인 경우에는, 항비만 또는 항당뇨병의 용도는 제외함).

10. 시아니딘 배당체가, 하기 화학식(1):



(식중, R₁은 유기산이 결합될 수 있는 당이며, R₂ 및 R₃는 동일하거나 또는 상이하고, 수소원자 또는 유기산이 결합될 수 있는 당임)로 표기되는 시아니딘 화합물인 상기 9항에 기재된 의약 또는 식품조성물.

11. 화학식(1)로 표기되는 시아니딘 배당체가, 당으로서 β-D-글루코오스(β-D-glucose), β-D-갈락토오스(β-D-galactose), α-L-람노오스(α-L-rhamnose), β-D-자일로오스(β-D-xylose), β-D-아라비노오스(β-D-arabinose), β-D-글루쿠론산(β-D-glucuronic acid), 루티노오스(rutinose), 소포로오스(sophorose), 겐티오비오스(gentiobiose), 샘부비오스(Sambubiose), 람노오스(rhamnose), 라미나리비오스(laminaribiose), 겐티오투리오스(gentiotriose), 로비노비오스(robinobiose), 2^G-글루코실루티노오스(2^G-glucosylrutinose) 또는 2^G-자일로실루티노오스(2^G-xylosylrutinose)를 함유하는 것인 상기 10항에 기재된 의약 또는 식품조성물.

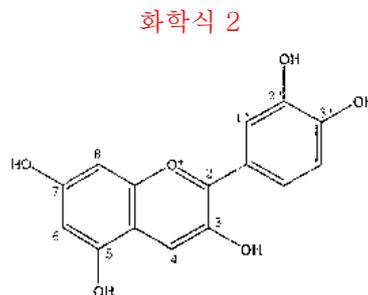
12. 화학식(1)로 표기되는 시아니딘 배당체가, 당으로서 p-쿠마르산(p-coumaric acid), 카페인산(caffeic acid), 페룰산(ferulic acid), 시나핀산(sinapic acid), p-하이드록시벤조산(p-hydroxybenzoic acid), 갈릭산(gallic acid), 초산(acetic acid), 옥살산(oxalic acid), 말론산(malonic acid), 호박산(succinic acid) 및 말산(malic acid)으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종의 유기산이 결합된 당을 함유하는 것인 상기 10항에 기재된 의약 또는 식품조성물.

13. 화학식(1)로 표기되는 시아니딘 배당체가, 3 위치에 산소원자를 통해서 직접 β-D-글루코오스(단, 상기 β-D-글루코오스는 유기산이 결합된 것이거나, 또는 당이 추가로 결합될 수 있는 것)가 결합되어 있는 시아니딘 화합물인 상기 10항에 기재된 의약 또는 식품조성물.
14. 화학식(1)로 표기되는 시아니딘 배당체가 시아니딘 3-O-β-D-글루코사이드인 상기 10항에 기재된 의약 또는 식품조성물.
15. 시아니딘 화합물이 식물 유래인 상기 9항에 기재된 의약 또는 식품조성물.
16. 식물이 자색 고구마(purple sweet potato), 적색 양배추(red cabbage), 자색 옥수수(purple corn), 엘더베리(elderberry), 스트로베리(strawberry), 보이센베리(boysenberry), 라즈베리(raspberry), 크랜베리(cranberry), 블랙베리(blackberry), 블루베리(blueberry), 차조기(perilla), 적미(red-kerneled rice), 흑미(black-kerneled rice), 검은콩(black soybean), 포도(grape) 또는 히비스쿠스(hibiscus)인 상기 15항에 기재된 의약 또는 식품조성물.
17. 아디포넥틴의 약리작용이 생활 습관병의 개선 작용이며, 생활 습관병의 예방 또는 개선에 사용될 수 있는 상기 9항에 기재된 의약 또는 식품조성물.
18. 아디포넥틴의 약리작용이 항비만 작용, 항당뇨병 작용, 항동맥경화 작용 및 활성산소생성 억제작용으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 약리작용이며, 비만, 당뇨병, 동맥경화증, 고혈압증 또는 활성산소에 기인하는 병태의 예방 또는 개선에 사용될 수 있는 상기 9항에 기재된 의약 또는 식품조성물.

이하, 본 발명에 관하여 설명한다.

(1) 아디포넥틴 발현촉진제

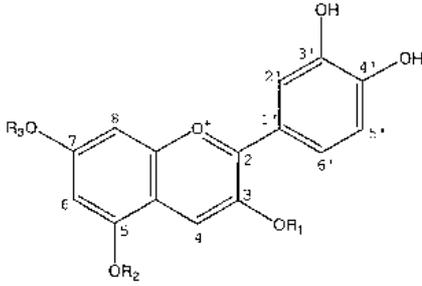
본 발명은 시아니딘 또는 시아니딘 배당체(이하, 본 명세서에서는 이들을 총칭해서 「시아니딘 화합물」 이라고 함)를 유효성분으로 포함하는 아디포넥틴 발현촉진제에 관한 것이다. 본 발명에 있어서 아디포넥틴 발현촉진제는 아디포넥틴 유전자의 발현량(mRNA의 발현량)을 증가시키는 작용을 갖는 것이다. 또한, 아디포넥틴은 본래 동물의 지방조직(지방세포)에서 특이적으로 발현되는 단백질이다. 따라서, 본 발명의 아디포넥틴 발현촉진제는 지방조직(지방세포)에서의 아디포넥틴 발현을 촉진하거나 증가시키는 작용을 갖는 것이 바람직하지만, 지방조직(지방세포)에서의 발현에 한정되지 않으며, 아디포넥틴 유전자의 발현을 촉진하거나 증가시키는데 사용될 수 있는 것은 본 발명의 아디포넥틴 발현촉진제의 범주에 포함된다. 또한, 본 발명의 아디포넥틴 발현촉진제가 상기 범위에 포함되는 한, 시아니딘 또는 그의 배당체를 포함할 수도 있고, 또는 이것들을 포함하는 조성물을 포함할 수도 있다. 또한, 촉진제의 형상, 사용 목적이나 용도에 제한되는 것은 아니다. 상기 아디포넥틴 발현촉진제의 유효성분으로서 사용될 수 있는 시아니딘은, 하기 화학식(2):



로 표기되는 화합물이며, 안토시아니딘(Anthocyanidin) 배당체 색소(안토시아닌계 색소)의 아글리콘(aglycon)으로서, 널리 식물중에 존재하고 있다.

또한, 시아니딘과 같이 아디포넥틴 발현촉진제의 유효성분으로서 사용될 수 있는 시아니딘 배당체는, 상기 시아니딘의 3 위치 수산기에 적어도 1종의 당이 결합된 구조를 갖고 있으며, 안토시아닌계 색소의 색소성분으로서, 시아니딘과 같이 널리 식물중에 존재하고 있다.

시아니딘 배당체로서는, 구체적으로는 하기 화학식(1)로 표기되는 화합물을 들 수 있다:

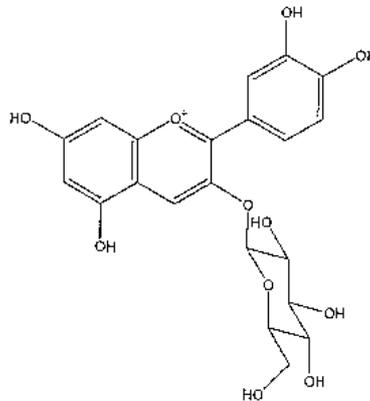


여기에서, 산소원자를 통해서 시아니딘의 3 위치에 결합된 R₁기는, 당을 의미한다. 또한, 산소원자를 통해서 시아니딘의 5 위치 및 7 위치에 결합된 R₂기 및 R₃기는, 모두 수소원자 또는 당이거나, 또는 한쪽은 수소원자이고 다른쪽은 당이다.

여기에서 산소원자를 통해서 시아니딘과 결합되는 당은 모노사카라이드(monosaccharide), 디사카라이드(disaccharide) 또는 트리사카라이드(trisaccharide)일 수 있다. 모노사카라이드로서는, 구체적으로 β-D-글루코오스(β-D-glucose), β-D-갈락토오스(β-D-galactose), α-L-람노오스(α-L-rhamnose), β-D-자일로오스(β-D-xylose), β-D-아라비노오스(β-D-arabinose) 또는 β-D-글루쿠론산(β-D-glucuronic acid); 디사카라이드로서는 루티노오스(rutinose), 소포로오스(sophorose), 겐티오비오스(gentiobiose), 샘부비오스(Sambubiose), 람노오스(rhamnose) 또는 라미나리비오스(laminaribiose); 트리사카라이드로서는 겐티오투리오스(gentiotriose), 로비노비오스(robinobiose), 2^G-글루코실루티노오스(2^G-glucosylrutinose) 또는 2^G-자일로실루티노오스(2^G-xylosylrutinose)를 들 수 있다.

시아니딘의 3 위치에 산소원자를 통해서 결합되는 당은, 바람직하게는 β-D-글루코오스이다. 예를 들면, 시아니딘의 3 위치에 모노사카라이드(글루코오스)가 단독으로 산소원자를 통해서 글루코사이드 결합에 의해 결합된 시아니딘 배당체로서는 하기 화학식(3):

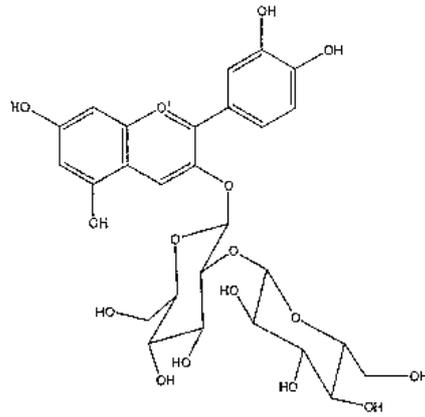
화학식 3



으로 표기되는 시아니딘 3-O-β-D-글루코사이드를 들 수 있다.

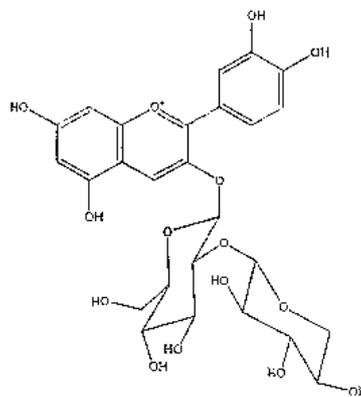
또한, 시아니딘의 3 위치에 디사카라이드가 산소원자를 통해서 글루코사이드 결합에 의해 결합된 시아니딘 배당체로서는, 예를 들면 하기 화학식(4):

화학식 4



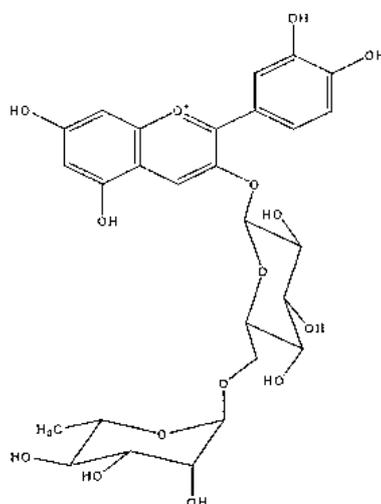
로 표기되는 시아니딘 3-소포로사이드 [3-O-(2-O-(β-D-글루코피라노실)-β-D-글루코피라노실) 시아니딘](cyanidin 3-sophoroside(3-O-(2-O-(β-D-glucopyranosyl)-β-D-glucopyranosyl) cyanidin)), 하기 화학식(5):

화학식 5



로 표기되는 시아니딘 3-쌔부비오시드 [3-O-(2-O-(β-D-자일로피라노실)-β-D-글루코피라노실) 시아니딘](3-Sambubioside (3-O-(2-O-(β-D-xylopyranosyl)-β-D-glucopyranosyl) cyanidin), 및 하기 화학식(6):

화학식 6

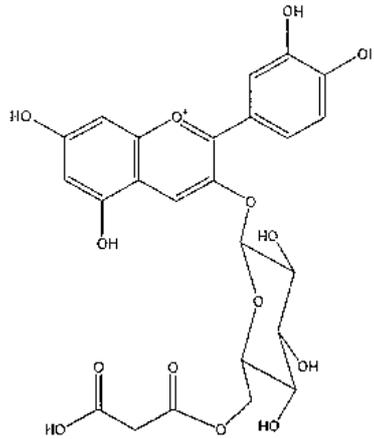


으로 표기되는 시아니딘 3-O-루티노사이드 [3-O-(6-O-(α-L-람노실)-β-D-글루코피라노실) 시아니딘](cyanidin 3-O-rutinoside (3-O-(6-O-(α-L-rhamnosyl)-βD-glucopyranosyl) cyanidin)을 들 수 있다.

또한, 시아니딘에 결합되는 당은, 상기 언급된 다양한 당의 주로 6 위치 수산기에 유기산이 단독 또는 여러개 에스테르 결합된 것일 수 있다. 상기 유기산으로서는, p-쿠마르산, 카페인산, 페롤산 및 시나핀산 등의 방향족 유기산류; p-하이드록시벤조산이나 갈릭산등의 하이드록시벤조산류; 및 초산, 옥살산, 말론산, 호박산 및 말산 등의 지방족 유기산을 예시할 수 있다.

구체적으로는, 하기 화학식(7)로 표기되는, 6 위치에 말론산이 에스테르 결합된 글루코오스가 단독으로 시아니딘의 3 위치에 산소를 통해서 글루코사이드 결합되어 있는 시아니딘 배당체[3-O-(6-O-malonyl--D-glucopyranosyl) cyanidin]:

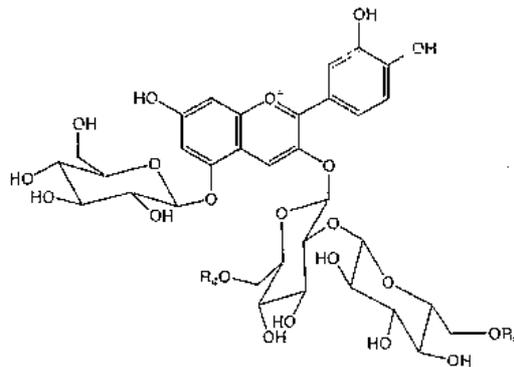
화학식 7



로 표기되는 시아니딘 화합물을 들 수 있다.

또한, 당의 결합부위는 시아니딘의 3 위치에 한하지 않고, 3 위치 이외의 1개 또는 복수 위치일 수 있다. 예를 들면, 결합부위로서, 시아니딘의 5 위치, 7 위치, 3 위치와 5 위치, 3 위치와 7 위치, 5 위치와 7 위치, 또는 3 위치와 5 위치와 7 위치를 들 수 있다. 이와 같이 시아니딘의 복수 위치에 당이 결합된 시아니딘 배당체의 구체적인 예로서, 하기 화학식(8):

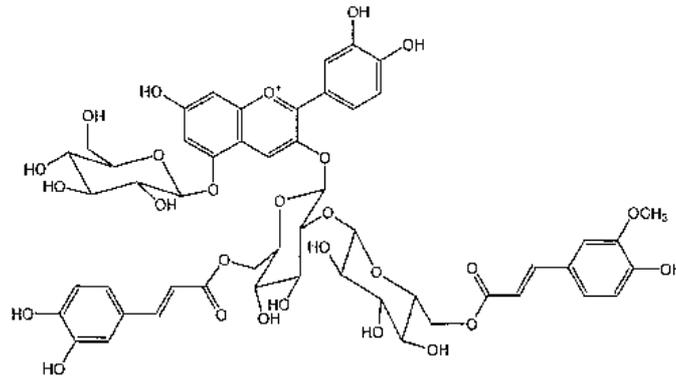
화학식 8



로 표기되는 시아니딘 화합물을 들 수 있다.

여기에서 R₄ 및 R₅는 모두 동시에 수소원자(이 경우의 시아니딘 화합물은, 시아니딘 3-소포로사이드-5-글루코사이드이다) 또는 유기산일 수 있고, 또는 적어도 한쪽은 수소원자, 다른쪽은 유기산 그룹일 수 있다. 예를 들면, R₄ 및 R₅의 양쪽이 유기산 그룹일 경우의 구체적인 예로서, 하기 화학식(9):

화학식 9

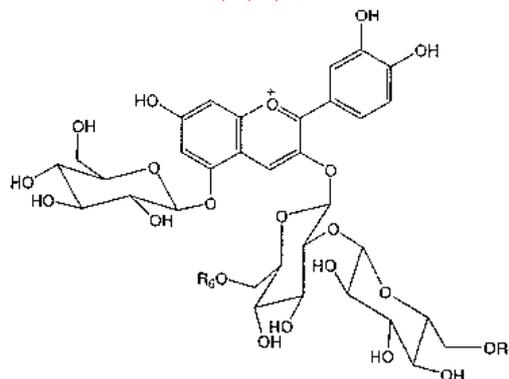


로 나타내지고, R₄는 카페인산 그룹이며, R₅는 페룰산 그룹인 시아니딘 화합물 [3-O-(2-O-(6-O-(E)-페룰릴-β-D-글루코피라노실)-6-O-(E)-카페일-β-D-글루코피라노실)-5-O-(β-D-글루코피라노실) 시아니딘](3-O-(2-O-(6-O-(E)-ferulyl-β-D-glucopyranosyl)-6-O-(E)-caffeyl-β-D-glucopyranosyl)-5-O-(β-D-glucopyranosyl) cyanidin) 을 들 수 있다.

또한, 이들 시아니딘 화합물은, 예를 들면 자색 고구마(*Ipomoea batatas* Poir); 적색 양배추(*Brassica oleracea* L. var. *capitata* L.); 자색 옥수수(*Zea mays* L.); 엘더베리(*Sambucus caerulea* Rafin., *S. canadensis* L., *S. nigra* L.), 스트로베리(*Fragaria X ananassa* Duchesne), 보이센베리(*Rubus strigoosus* Michx.), 라즈베리 [*Rubus idaeus* L.(redraspberry), *R. fruticosus* L.(blackberry)], 크랜베리(*Vaccinium macrocarpon* Ait.) 및 블루베리 [예를 들면, *Vaccinium corymbosum* L.(highbushblueberry), *V. ashei* Reade(rabbiteyblueberry), *V. myrtillus* L.(whortleberry) 등이 포함] 등의 베리류; 차조기(*Perilla ocimoides*(frutescence) L. var. *crispa*); 적미(*Oryza sativa* L.), 흑미(*Oryza sativa* L.) 및 검은콩 [예를 들면, 대두(*Glucine max* Merrill), 강남콩(*Phaseolus vulagaris* L.), 완두콩(*Pisum sativum* L.), 팥(*Pisum sativum* L.), 광저기(*Vigna sinensis* Sav)] 등이 포함] 등의 곡류; 포도 [*Vitis vinifera* L.(유럽종), *V. labrusca* L.(미국종)] 및 히비스커스(*Hibiscus sabdariffa* L. var. *sabdariffa*) 등의 식물에 포함되어 있다고 알려져 있다.

예를 들면, 자색 고구마의 덩이뿌리에는, 하기 화학식(10) 및 표 1에 나타낸 시아니딘 화합물이 포함되어 있다.

화학식 10



[표 1]

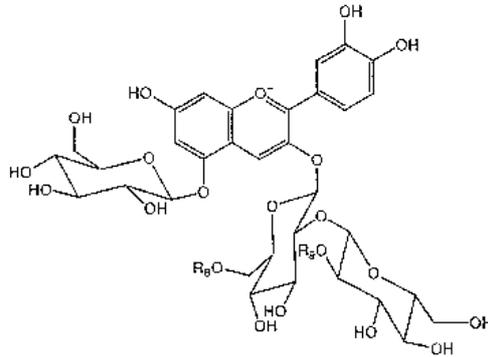
화합물	R ₆	R ₇	화합물명
PSP-1	H	H	3-O-(2-O-β-D-글루코피라노실-β-D-글루코피라노실)-5-O-(β-D-글루코피라노실) 시아니딘
PSP-2	Caf	H	3-O-(6-O-(E)-카페일-2-O-β-D-글루코피라노실-β-D-글루코피라노실)-5-O-(β-D-글루코피라노실) 시아니딘

PSP-3	Caf	Caf	3- <i>O</i> -(2- <i>O</i> -(6- <i>O</i> -(<i>E</i>)-카페일-β-D-글루코피라노실)-6- <i>O</i> -(<i>E</i>)-카페일-β-D-글루코피라노실)-5- <i>O</i> -(β-D-글루코피라노실) 시아니딘
PSP-4	Caf	pHB	3- <i>O</i> -(2- <i>O</i> -(6- <i>O</i> - <i>p</i> -하이드록시벤조일-β-D-글루코피라노실)-6- <i>O</i> -(<i>E</i>)-카페일-β-D-글루코피라노실)-5- <i>O</i> -(β-D-글루코피라노실) 시아니딘
PSP-5	Caf	Fer	3- <i>O</i> -(2- <i>O</i> -(6- <i>O</i> -(<i>E</i>)-페롤릴-β-D-글루코피라노실)-6- <i>O</i> -(<i>E</i>)-카페일-β-D-글루코피라노실)-5- <i>O</i> -(β-D-글루코피라노실) 시아니딘

표에서, 「H」는 수소원자, 「Caf」는 카페인산, 「pHB」는 p-하이드록시벤조산, 「Fer」은 페롤산을 의미한다. 또한, 표의 「PSP」는 Purple Sweet Potato(자색 고구마)의 약어로서, 편의상 본 발명자가 붙인 부호다.

또한, 적색 양배추의 잎에는, 하기 화학식(11) 및 표 2에 나타난 시아니딘 화합물이 포함되어 있다.

화학식 11



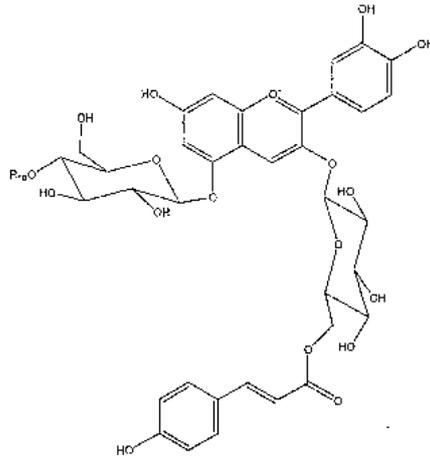
[표 2]

화합물	R ₈	R ₉	화합물명
RC-1	H	H	3- <i>O</i> -(2- <i>O</i> -(β-D-글루코피라노실)-β-D-글루코피라노실)-5- <i>O</i> -(β-D-글루코피라노실) 시아니딘
RC-2	Sin-Glc	H	3- <i>O</i> -(6- <i>O</i> -(4- <i>O</i> -(β-D-글루코피라노실)-(E)-시납실)-2- <i>O</i> -(β-D-글루코피라노실)-β-D-글루코피라노실)-5- <i>O</i> -(β-D-글루코피라노실) 시아니딘
RC-3	pC	H	3- <i>O</i> -(6- <i>O</i> - <i>p</i> -쿠마릴-2- <i>O</i> -(β-D-글루코피라노실)-β-D-글루코피라노실)-5- <i>O</i> -(β-D-글루코피라노실) 시아니딘
RC-4	Fer	H	3- <i>O</i> -(6- <i>O</i> -(E)-페롤릴-2- <i>O</i> -(β-D-글루코피라노실)-β-D-글루코피라노실)-5- <i>O</i> -(β-D-글루코피라노실) 시아니딘
RC-5	Sin	H	3- <i>O</i> -(6- <i>O</i> -(E)-시납실-2- <i>O</i> -(β-D-글루코피라노실)-β-D-글루코피라노실)-5- <i>O</i> -(β-D-글루코피라노실) 시아니딘
RC-6	pC	Sin	3- <i>O</i> -(6- <i>O</i> -(E)- <i>p</i> -쿠마릴-2- <i>O</i> -(2- <i>O</i> -(E)-시납실-β-D-글루코피라노실)-β-D-글루코피라노실)-5- <i>O</i> -(β-D-글루코피라노실) 시아니딘
RC-7	Fer	Sin	3- <i>O</i> -(6- <i>O</i> -(E)-페롤릴-2- <i>O</i> -(2- <i>O</i> -(E)-시납실-β-D-글루코피라노실)-β-D-글루코피라노실)-5- <i>O</i> -(β-D-글루코피라노실) 시아니딘
RC-8	Sin	Sin	3- <i>O</i> -(6- <i>O</i> -(E)-시납실-2- <i>O</i> -(2- <i>O</i> -(E)-시납실-β-D-글루코피라노실)-β-D-글루코피라노실)-5- <i>O</i> -(β-D-글루코피라노실) 시아니딘

표에서, 「H」는 수소원자, 「Sin」은 시나핀산, 「pC」는 p-쿠마르산, 「Fer」은 페롤산, 및 「Sin-Glc」는 시나핀산이 결합된 글루코오스를 의미한다. 또한, 표의 「RC」는 「Red Cabbage(적색 양배추)」의 약어이며, 편의상 본 발명자가 붙인 부호이다.

또한, 차조기의 잎에는, 하기 화학식(12) 및 표 3에 나타난 시아니딘 화합물이 포함되어 있다.

화학식 12



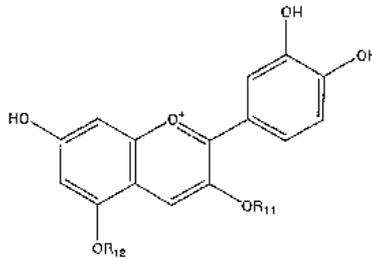
[표 3]

화합물	R ₁₀	화합물명
Shisonin	H	3-O-(6-O-(E)-p-쿠마릴-β-D-글루코피라노실)-5-O-(β-D-글루코피라노실) 시아니딘
Malonylshisonin	Ma	3-O-(6-O-(E)-p-쿠마릴-β-D-글루코피라노실)-5-O-(6-O-말로닐-β-D-글루코피라노실) 시아니딘

표에서, 「H」는 수소원자, 「Ma」는 말론산을 의미한다. 또한, 표의 「Shisonin」 및 「Malonylshisonin」은, 모두 차조기에 포함된 주요 안토시아닌의 명칭 (「시소닌」 「말로닐시소닌」)이다.

또한, 엘더베리의 과실에는 하기 화학식(13) 및 표 4에 나타낸 시아니딘 화합물이 포함되어 있다.

화학식 13



[표 4]

화합물	R ₁₁	R ₁₂	화합물명
EB-1	Xyl-Glc	Glc	3-O-(2-O-(β-D-자일로피라노실)-β-D-글루코피라노실)-5-O-(β-D-글루코피라노실) 시아니딘
EB-2	Glc	Glc	3-O-(β-D-글루코피라노실)-5-O-(β-D-글루코피라노실) 시아니딘
EB-3	Xyl-Glc	H	3-O-(2-O-(β-D-자일로피라노실)-β-D-글루코피라노실) 시아니딘
EB-4	Glc	H	3-O-(β-D-글루코피라노실) 시아니딘

표에서, 「H」는 수소원자, 「Glc」는 글루코오스, 「Xyl」은 자일로스를 의미한다. 또한, 표의 「EB」은 「Elderberry(엘더베리)」의 약어이며, 편의상 본 발명자가 붙인 부호이다.

또한, 자색 옥수수의 종자, 심, 포도의 과피, 히비스커스의 꽃잎 및 꽃받침부에는, 3-O-β-D-글루코피라노실 시아니딘(3-O-β-D-glucopyranosyl cyanidin)이 포함되어 있다. 본 발명의 아디포베크틴 발현촉진제는, 유효성분으로서 상기 시아니딘 및 시아니딘 배당체를 1종 단독으로 함유하고 있어도 좋고, 또는 2종 이상을 임의로 조합하여 함유할 수도 있다. 특별히 제한되지 않지만, 시아니딘 배당체로서 바람직하게는 시아니딘 3-O-β-D-글루코사이드(cyanidin 3-O-β-D-glucoside)가 사용된다. 이들 시아니딘 및 시아니딘 배당체 중에는, 해당 분야에 공지된 방법에 따라서 반합성법 또는 합성법에 의해 취득할 수 있는 것도 있지만, 보통은 식물로부터 취득할 수 있다. 또한, 시아니딘, 시아니딘 3-O-β-D-글루코사이드, 시아니딘 3,5-디-O-글루코사이드, 시아니딘 3-O-루티노사이드는 상업적으로 입수가 가능하다.

식물로부터 시아니딘 및 시아니딘 배당체를 얻을 경우, 그 재료가 되는 식물로서는 시아니딘 또는 시아니딘 배당체를 포함하는 것이면 특별히 제한되지 않는다. 예를 들면, 상기 자색 고구마; 적색 양배추; 자색 옥수수; 엘더베리, 스트로베리, 보이센베리, 라즈베리, 크랜베리, 블랙베리 및 블루베리 등의 베리류; 차조기; 적미, 흑미 및 검은콩 등의 곡류; 포도 및 히비스커스 등을 들 수 있다.

시아니딘 및 시아니딘 배당체를 얻기 위해서, 이들 식물은, 보통 시아니딘 또는 시아니딘 배당체를 포함하는 각 부위, 예를 들면 덩이뿌리, 줄기, 잎, 뿌리, 꽃잎, 과실 또는 종자 등의 부분을 사용할 수 있지만, 식물체 전부를 사용해도 된다. 또한, 시아니딘 또는 시아니딘 배당체를 포함하는 조직의 배양세포를 사용할 수도 있다. 시아니딘 또는 시아니딘 배당체를 포함하는 식물부위로서는, 예를 들면 자색 옥수수의 종자나 심, 적색 양배추나 차조기의 잎, 자색 고구마의 덩이뿌리, 베리류의 과실, 포도의 과피나 과즙, 쌀이나 콩의 종자, 및 히비스커스의 꽃잎이나 꽃받침을 적합하게 예시할 수 있다.

식물로부터 시아니딘 또는 시아니딘 배당체(시아니딘 화합물)를 취득하는 방법은, 특별히 한정되지 않지만, 보통 시아니딘 화합물을 함유하는 식물추출액을 대상으로, 흡착 처리(adsorption treatment), 이온 교환 처리(ion exchange treatment), pH 조정 처리(pH adjustment treatment), 추출 처리(extraction treatment), 막분리 처리(membrane-separation treatment), 또는 염석출 처리(salt precipitation treatment) 등의 통상적인 정제 처리를 1종 또는 2종 이상 적당하게 조합하여 수행함으로써 실시할 수 있다.

시아니딘 화합물을 함유하는 식물추출액은, 구체적으로는 상기 원료식물, 예를 들면 황산, 염산, 인산, 초산 등의 무기산 또는 구연산, 말산, 초산, 유산 등의 유기산을 이용하여 pH 약 1~5, 바람직하게는 pH 약 1~4의 범위가 되도록 조정된 산성의 수성용매 중에 침지하여, 시아니딘 화합물을 함유하는 분류(fraction)를 추출하는 방법을 들 수 있다. 여기서, 식물은 그대로 사용할 수도 있고, 적당한 크기로 절단 또는 파쇄하여 사용할 수도 있다. 또한, 식물은 이러한 다양한 형태의 건조물로 사용될 수도 있다.

추출에 사용되는 수성용매로서는, 물 또는 물과 상용성(compatibility)이 있는 유기용매와 물의 혼합액을 들 수 있다. 상기 유기용매로서 바람직하게는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 헥산올 및 헵탄올 등의 탄소수 1~6, 바람직하게는 1~4의 저급 알코올을 들 수 있다. 바람직하게는 물 또는 물과 에탄올의 혼합액(수용성 에탄올)이 사용될 수 있다.

추출 방법은 특별히 제한되지 않지만, 원료식물을 상기 수성용매에 밤새 또는 수십시간(예를 들면 4~12 시간), 냉침 또는 온침하여 추출하는 방법, 퍼콜레이션(percolation) 방법을 예시할 수 있다.

이와 같은 방법으로 취득된 추출물은, 이후 여과, 공침(coprecipitation) 또는 원심분리 등의 통상적인 고액분리법(solid-liquid-separation method)에 의하여 고형물을 제거한 후, 여과액(상청)을 시아니딘 화합물 함유 식물추출액(수용성 추출물)으로서 회수한다.

이러한 방법으로 취득된 식물추출액은 시아니딘 화합물(시아니딘, 시아니딘 배당체) 뿐만 아니라, 그 밖의 불순물을 포함하고 있다. 따라서, 이후 필요에 따라서 농축한 후, 예를 들면 흡착 처리, 이온 교환 처리, 막분리 처리, pH 조정 처리, 추출 처리, 또는 염석출 처리 등의 통상적인 정제 처리가 수행된다. 이들 정제 처리는 임의로 조합하여 실시할 수도 있고, 또는 하나의 처리를 동일 또는 다른 조건 하에서 되풀이하여 실시할 수도 있다.

흡착 처리로서는, 활성탄, 실리카 겔(silica gel) 또는 다공질 세라믹(ceramic) 등에 의한 흡착 처리, 및 비이온성 흡착 수지 등의 각종 합성수지에 의한 흡착 처리를 들 수 있다.

비이온성 흡착 수지에 의해 추출물을 정제하는 경우에는, 예를 들면 스티렌(Styrene)계의 듀오라이트 S-861(Duolite S-861)(상표 Duolite, Diamond Shamrock Corporation제 U.S.A., 이하 동일함), 듀오라이트 S-862, 듀오라이트 S-863 또는 듀오라이트 S-866; 방향족계의 세파비즈 SP70(Sepabeads SP70)(상표, 미쓰비시화학(주)제, 이하 동일함), 세파비즈 SP700, 세파비즈 SP825, 세파비즈 SP207; 다이아이온 HP10(Diaion HP10)(상표, 미쓰비시화학(주)제, 이하 동일함), 다이아이온 HP20, 다이아이온 HP21, 다이아이온 HP40 및 다이아이온 HP50; 또는 앰버라이트 XAD-4(Amberlight XAD-4)(상표, 오가노사제, 이하 동일함), 앰버라이트 XAD-7, 앰버라이트 XAD-2000을 사용할 수 있다.

이온 교환 처리는, 양이온 교환수지 또는 음이온 교환수지 등의 통상적인 수지를 이용하여 통상적인 방법에 따라서 실시할 수 있다. 예를 들면, 양이온 교환수지로서는, 다이아이온 SK 1B(상표, 미쓰비시화학(주)제, 이하 동일함), 다이아이온 SK 102, 다이아이온 SK 116, 다이아이온 PK 208, 다이아이온 WK10, 다이아이온 WK20 등을, 또한 음이온 교환수지로서는, 다이아이온 SA 10A(상표, 미쓰비시화학(주)제, 이하 동일함), 다이아이온 SA 12A, 다이아이온 SA 20A, 다이아이온 PA 306, 다이아이온 WA 10, 다이아이온 WA 20 등을 예시할 수 있다.

막분리 처리는, 막에 의한 다양한 여과 방법을 의미하는 것이며, 예를 들면 필터막, 한외여과막(ultrafiltration membrane), 역침투막(reverse osmosis membrane) 및 전기투석막(electrodialysis membrane) 등의 기능성 고분자막을 사용하는 여과 처리를 들 수 있다.

pH 조정 처리는, 식물추출액 또는 상기 각종 처리가 이루어진 처리액을 원하는 pH 조건 하에 적용함으로써 실시할 수 있다. 바람직하게는 추출액 또는 처리액을 pH 1~4, 바람직하게는 pH 1~3의 산성조건 하에 노출시켜 산처리 한다.

또한, 추출 처리로서는, 탄산 가스, 에틸렌, 프로판 등을 식물추출액 또는 상기 각종 처리가 이루어진 처리액에 임계점 이상의 온도, 압력 하의 밀폐계 장치내에서 접촉시키는 방법을 들 수 있다.

또한, 식물에 포함되는 시아니딘 화합물의 분석 방법 및 분리된 시아니딘 화합물의 구조결정 방법은 이미 확립되어 있다(예를 들면, 「신판·식용천연색소」 제97-128쪽, 평성 13년 3월 22일 발행, 발행소: 코린). 따라서, 상기 식물로부터의 시아니딘 화합물의 정제 및 분리는 상기 공지된 분석 방법을 이용하고, 또한 질량분석(MS), NMR 및 가수분해 후의 당분석법을 조합시켜서 진행하고 확인할 수가 있다. 또한, 시아니딘 화합물 중, 상기 시아니딘, 시아니딘 3-O-β-D-글루코사이드, 시아니딘 3,5-디-O-글루코사이드, 시아니딘 3-O-루티노사이드는 단품제품으로서 상업적으로 입수가 가능하기 때문에, 상기 제품을 대조 샘플 또는 지표로서 이용하여 정제 분리를 진행시킬 수도 있다.

본 발명의 아디포넥틴 발현촉진제의 유효성분은, 반드시 정제된 시아니딘 화합물일 필요는 없고, 본 발명의 효과를 손상하지 않는 한도 내에서, 부분적으로 정제된 시아니딘 화합물을 사용할 수도 있다. 상기 부분적으로 정제된 시아니딘 화합물로서는, 시아니딘 화합물을 함유하는 상기 식물추출액 또는 그의 정제 처리 분류를 들 수 있다.

본 발명의 아디포넥틴 발현촉진제는, 유효성분으로서 상기 시아니딘 및 시아니딘 배당체로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1종을 함유하는 것이 바람직하나, 그 형상이나 용도가 한정되는 것은 아니다. 바람직하게는 인간이나 동물에 경구적 또는 비경구적으로 투여하는 목적으로 사용될 수 있고, 투여경로에 적합한 형태로 조제될 수 있다. 또한, 제제 중에 포함되는 시아니딘 화합물의 비율(총량으로서)은, 용도나 투여경로에 따라 아디포넥틴 발현촉진제 100중량%에 대하여 0.02~100중량%의 범위 내에서 적당하게 선택할 수 있다.

제제의 구체적인 형태로서는, 피검물(피험자)에 투여할 수 있는 형태이면 제한되지 않으며, 가루약, 정제, 유제, 캡슐제, 과립제, 츄어블(chewable), 물약, 시럽제 등의 경구투여용 형태; 또는 주사제, 점적제, 좌제(suppositories), 첩부제(patches), 크림, 연고, 로션(물약) 등의 비경구투여용 형태를 들 수 있다. 이들 형태에는, 해당 분야에서 공지된 고체 또는 액체 부형제를 이용하여 통상적인 방법에 의해 제조할 수 있다. 고체 부형제로서는, 예를 들면 유당, 자당, 포도당, 옥수수전분, 젤라틴, 전분, 텍스트린, 인산 칼슘, 탄산 칼슘, 합성 및 천연의 규산 알루미늄, 산화 마그네슘, 건조 수산화 알루미늄, 스테아린산 마그네슘, 중탄산 나트륨, 건조 효모를 들 수 있다. 또한, 액체 부형제로서는 물, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 단순 시럽(simple syrup), 에탄올, 에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 소르비톨을 들 수 있다.

또한, 본 발명의 아디포넥틴 발현촉진제는, 원하는 경우 구연산, 인산, 말산 또는 그들의 염 등과 같은 안정화제; 수크랄로오스(sucralose), 아세술팜 칼륨(acesulfame potassium) 등의 고강도 감미료(intense sweetener)나 자당, 과당 등의 감미제; 알코올류, 글리세린 등의 방부제; 완화제(demulcent), 희석제, 완충제, 착향제(flavoring agent) 및 착색제(coloring agent)와 같은 일반적인 첨가제를 배합할 수 있다.

(2) 아디포넥틴의 약리작용을 이용한 의약 또는 식품조성물

또한, 본 발명은 상기 시아니딘 및 시아니딘 배당체로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 시아니딘 화합물을 유효성분으로 하는, 아디포넥틴의 약리작용을 이용한 의약 또는 식품조성물을 제공한다.

상기 의약 또는 식품조성물은, 전술하는 시아니딘 화합물(시아니딘, 시아니딘 배당체)의 아디포넥틴 발현촉진 작용을 이용한 것이다.

즉, 시아니딘 화합물에 의해 인간 또는 동물(인간 이외)의 지방조직내에서의 아디포넥틴의 발현을 촉진시켜, 이에 따라 상승(활성화)한 아디포넥틴의 약리작용을 의약용도 또는 건강유지·증진 등을 주목적으로 하는 식품용도에 응용하려고 하는 것이다.

유효성분으로서 사용되는 시아니딘 화합물로서는, (1)에서 전술한 것을 들 수 있고, 정제되거나 또는 부분적으로 정제된 것일 수 있다. 부분적으로 정제된 화합물로서는 시아니딘 화합물을 함유하는 식물추출액 또는 그의 정제 처리 분류를 들 수 있다.

아디포넥틴의 약리작용으로서, 종래, 항비만 작용, 항당뇨병 작용, 항동맥경화 작용 및 활성산소생성 억제작용 등이 알려져 있다(A.H.Berg et al., Nat. Med., 7, 947-953(2001); T.Yamauchi et al., Nat. Med., 8, 1288-1295(2002); Iichiro Shimomura et al., Medical Science Digest, 28(12), 17-20(2002); Toshimasa Yamauchi, Takashi Kadowaki, 실험 의학, 20(12)(8월호), 1762-1767(2002); H.Motoshima et al., Biochemical and Biophysical Research Communications, 315(2004), 264-271). 여기에서 비만, 당뇨병, 동맥경화증 및 이에 근거하는 고혈압증은 생활 습관병 병태의 예이다. 따라서, 아디포넥틴의 바람직한 약리작용으로서, 생활 습관병의 예방·개선 작용을 들 수 있다. 또한, 본 발명이 대상으로 삼는 아디포넥틴의 약리작용에는, 상기 종래 공지된 약리작용 뿐만 아니라, 장래 밝혀질 약리작용이 포함된다.

본 발명이 대상으로 삼는 의약조성물은, 유효성분으로서 상기 시아니딘 및 시아니딘 배당체로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 시아니딘 화합물을 함유하는 것이 바람직하나, 그 형상이나 용도가 한정되는 것은 아니다. 바람직하게는 인간이나 동물에 경구적 또는 비경구적으로 투여하는 목적으로 사용될 수 있고, 투여경로에 적합한 형태를 갖는 것이다. 제제의 구체적인 형태로서는, 가루약, 정제, 유제, 캡슐제, 과립제, 츄어블, 물약, 시럽제 등의 경구투여용 형태; 또는 주사제, 점적제, 좌제, 첩부제, 크림, 연고, 로션(물약) 등의 비경구투여용 형태를 들 수 있다. 이들 형태는, 해당 분야에서 공지된 고체 또는 액체 부형제를 이용하여 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있다.

본 발명이 대상으로 삼는 식품조성물은, 일반적인 식품보다 적극적인 의미에서의 보건, 건강유지·증진 등의 목적을 가진 식품조성물을 말하고, 바람직하게는 비만, 당뇨병, 동맥경화증, 고혈압증 등과 같은 생활 습관병의 예방, 치료 또는 개선, 또는 활성산소에 기인하는 각종 병태의 예방, 치료 또는 개선을 목적으로 하는 건강식품으로서 사용될 수 있다.

예를 들면, 식품으로서, 전분, 소맥분, 당 및 시럽 등을 원료로 하고 그 자체가 식품으로서 사용가능한 고체, 액체 또는 반고형의 제품, 예를 들면 식빵, 프랑스빵(French bread), 롤빵, 찜빵(steamed bread) 및 베이커리 소성품 등의 빵류; 우동, 냉국수(hiyamugi), 소면, 메밀국수, 중화 국수(Chinese noodles), 스파게티, 마카로니, 비퓌(bifun, 쌀 베르미첼리), 하루삼(harusame, thin potato starch noodles) 및 원톤(wonton) 등의 국수류; 하드 캔디(봉봉, 마블 등을 포함), 소프트 캔디(카라멜, 누가, 구미캔디, 머시멜로우 등을 포함), 드롭 및 타피(taffy) 등의 카라멜류; 하드 크래커, 쿠키, 오카키(okaki, 쌀 크래커) 및 구운 납작과자(senbei) 등의 구운 과자류; 과즙 함유 아이스크림 및 아이스 캔디 등의 빙과류; 추잉껌이나 풍선껌 등의 껌류(판 껌, 당 코팅 알맹이 껌); 그 밖의 고형제품; 분리형 드레싱, 오일 비함유 드레싱 및 소스 등의 풍미조미료; 청량음료, 탄산음료, 과즙음료, 야채음료, 야채·과실음료, 알코올음료, 분말음료, 영양음료 등의 음료류; 콘소메 스프, 포타즈 스프 등의 스프류; 그 밖의 액체제품; 젤리나 요구르트 등의 디저트류; 스트로베리 잼, 블루베리 잼 및 병조림(preserve) 등의 잼류; 그 밖의 반고형제품을 들 수 있다. 본 발명이 대상으로 삼는 식품은, 상기 한 바와 같은 그 자체가 식품으로서 사용될 수 있는 것에 제한되지 않고, 미가공품이나 반가공품도 포함된다. 이들 식품은 각 식품의 제조공정 또는 최종적으로 얻을 수 있는 식품에 시아니딘 화합물 또는 이것을 함유하는 식물추출액 또는 그 정제 처리 분류를 혼합 또는 분무함으로써, 상기와 같은 목적으로 사용될 수 있는 건강식품으로서 조제될 수 있다. 또한, 본 발명이 대상으로 삼는 식품에는, 분말모양, 과립모양, 정제모양, 캡슐제모양 및 드링크 등과 같은 각종 형태의 보충(supplement) 식품이 포함된다.

시아니딘 화합물의 용량은, 복용하는 사람의 건강 상태, 투여방법 및 다른 제제와의 조합 등과 같은 다양한 인자에 의해 변동될 수 있지만, 체중 60kg의 성인을 위해 1일 당, 예를 들면 10~500mg의 범위로 사용되는 것이 바람직하다. 본 발명의 의약조성물 또는 식품조성물은 상기 언급된 1일 투여 용량을 목표로 시아니딘 화합물을 배합 조정할 수 있다.

실시예

이하, 실시예를 들어서 설명하지만, 본 발명은 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

실시예 1

위스타(wistar)계 수컷 래트(체중 160g)를 도살한 후, 부고환 지방조직을 절개해 냈다. 이것을 즉시 콜라게네이즈(collagenase)(sigma사, type II) 1176unit/mL을 포함하는 0.5% 소 혈청알부민(BSA)/30mM HEPES/200nM 아데노신/크랩스 린거 중탄산염(Krebs Ringer bicarbonate buffer)(BSA-KRBH)에 넣고, 37°C에서 90분간 방치했다(이후, 0.5% BSA/30mM HEPES/200nM 아데노신/크랩스 린거 중탄산염 버퍼를 BSA-KRBH로 언급함). 이 조작에 의해 지방세포를 결합조직으로부터 유리시켰다. 이후에 이것을 BSA-KRBH로 4회 세정하고, 수득된 지방세포를 BSA-KRBH 배지에 현탁시켰다.

이후, 이것에 시아니딘(Cy; Funakoshi Co., Ltd.) 또는 시아니딘 3-O-β-D-글루코사이드(이하, 「시아니딘 3-글루코사이드」라 함)(C3G; Funakoshi Co., Ltd.)를 DMSO에 용해한 것을, 시아니딘 또는 시아니딘 3-글루코사이드의 최종농도가 100M 또는 250M이 되도록 각각 첨가했다. 이것을 5% CO₂, 37°C의 조건하에서 24시간 배양하고, 지방세포를 회수했다.

수득된 지방세포로부터, RNA추출 시약 ISOGEN(Nippon Gene Co., Ltd.)을 이용하여, 메뉴얼에 기재되어 있는 방법에 따라 총RNA를 추출했다(<http://www.nippongene.jp/pages/products/extraction/isogen/gen01.html>). 이것을 주형으로 사용하여, 37°C에서 120분 동안 역전사반응을 수행하고, 20 사이클의 PCR로 증폭했다(RT-PCR(Reverse transcription-polymerase chain reaction)법). 구체적으로는, 2.5g의 총RNA를 올리고dT 프라이머와 1.3mM dNTP(deoxynucleoside triphosphates, GIBCO BRL, Grand Island, NY), 10mM DTT(dithiothreitol, GIBCO BRL), 200U RNase inhibitor(GIBCO BRL)를 포함하는 완충액 중에서, 200U MMLV 역전사효소(Moloney murine leukemia virus reverse transcriptase(GIBCO BRL))를 사용하여 37°C에서 120분 동안 역전사반응을 수행하고, 94°C에서 2분 동안 방치하여 반응을 정지시켰다. 생성된 cDNA를 1μM의 5'-프라이머(CTCCACCCAAGGAAACTTGT: 서열번호 1) 및 3'-프라이머(CTGGTCCACATTTTTTTCCT: 서열번호 2)를 포함하는 0.01% 트윈20/0.2mM dNTP/2mM MgCl₂/75mM 트리스 버퍼(Tris buffer, pH 8.8) 중에서 1.5U의 Taq DNA 폴리머레이즈(MBI Fermentas, Lithuania)를 이용하여 PCR사이클[94°C 30초(변성공정) → 58°C 30초(어닐링 공정) → 72°C 30초(신장반응 공정)의 사이클]을 20회 반복하여 증폭시킨 후, 마지막으로 72°C에서 10분간 처리했다.

RT-PCR 산물(502bp)을, DNA사이즈 마커와 함께, 1% 아가로스겔에 어플라이(apply)하고, 트리스-아세테이트-EDTA(Tris-Acetate-EDTA) 버퍼 중에서 100V로 약 30분간 전기영동하였다. 전기영동 후, 겔(gel)을 브롬화 에티디움(ethidium bromide) 용액에 담그고, 15 분동안 흔들어주고 염색한 후, 겔 분석 프로그램(ATTO Lane Analyzer 10H Software Densitograph, Atto Corporation)을 이용하여, 형광강도를 측정했다.

결과를 도 1에 나타내었다. 도 1에서 대조군(control)은 DMSO 만을 첨가한 부고환 지방세포이다. 또한, 도 1의 컨트롤의 mRNA 레벨을 1 이라고 했을 때의, Cy(시아니딘) 또는 C3G(시아니딘 3-글루코사이드) 첨가시의 아디포넥틴 mRNA 레벨을 수치화한 것을 표 5에 나타내었다.

[표 5]

농도	대조군 (DMSO)	시아니딘		시아니딘 3-글루코사이드	
		100 μM	250 μM	100 μM	250 μM
mRNA 레벨	1.0	2.1	2.2	2.7	2.1

도 1 및 표 5의 결과로부터, 시아니딘 및 시아니딘의 배당체인 시아니딘 3-글루코사이드를 지방조직에 가함으로써, 지방 조직 중의 아디포넥틴 mRNA 레벨이 상승하고, 아디포넥틴의 발현이 촉진되는 것이 확인되었다.

아디포넥틴은, 항비만 작용, 항당뇨병 작용 및 항동맥경화 작용 등과 같은 생활 습관병에 대한 개선 작용 및 활성산소생성의 억제작용이 있는 것으로 알려져 있다. 따라서, 시아니딘 및 시아니딘의 배당체는, 체내에서의 아디포넥틴의 발현을 촉진함으로써, 간접적으로 상기 병의 병태와 활성산소에 기인하여 발생하는 각종 병태의 예방 또는 개선에 유효하게 사용될 수 있으리라 생각된다.

실시예 2 아디포넥틴 발현촉진제(1)

물 100L와 황산 450g의 혼합액(pH 2.3)에 자색 옥수수의 심과 종자의 건조물 10kg을 투입하고, 실온 이하에서 하룻밤 방치하여 색소를 추출했다. 추출후, 수득된 추출물을 60메쉬(mesh) 철망에서 여과하고, 수득된 여과액에, 여과 조제(filter aid)(Radiolite 700, 소화화학공업제)를 2%의 비율로 배합하였으며, 두 번째 여과한 후, 자색 옥수수 조추출액(crude extract) 약 100L을 수득하였다.

이 조추출액을, 흡착 수지(스티렌 비닐벤젠 공중합체: Diaion HP20, 미쓰비시화학(주)제) 10L에 SV=1, 온도 20℃의 조건 하에서 통과시키고, 수지를 물 30L(SV=1)에서 세정했다. 또한, 상기 수지에 30v/v% 에탄올/0.2wt/v% 구연산 수용액 15L를 통과시켜(SV=1, 온도 20℃) 용출액(eluate)을 회수했다. 수득된 용출액을 40℃ 이하, 감압 하에서 농축하여, 자색 옥수수 추출액을 수득하였다.

수득된 자색 옥수수 추출액을, 흡착 수지 세파비즈 SP207(미쓰비시화학(주)제) 10L에 SV=1, 온도 20℃의 조건하에서 통과시키고, 수득된 수지를 물 30L(SV=1), 이후 15v/v% 에탄올/0.2wt/v% 구연산 수용액 10L(SV=1)에서 세정했다. 또한, 수지에 25v/v% 에탄올/0.2wt/v% 구연산 수용액 20L를 통과시켜(SV=1, 온도 20℃) 용출액을 회수했다. 이 용출액을 40℃ 이하, 감압 하에서 농축한 후, 분무건조하고, 질은 적색의 분말(자색 옥수수 추출물) 70g을 수득하였다.

상기 분말(자색 옥수수 추출물)에 포함되는 시아니딘 화합물의 종류 및 그 함유량을 통상적인 분석방법(HPLC, MS, NMR 및 가수분해후의 당분석)에 따라서(H.Aoki et al., Foods & Food Ingred. J. Jpn., 199, 41-45(2002), M.M.Giusti et al., J. Agric. Food Chem., 47, 4631-4637(1999), 및 「신관·식용천연색소」 참조)으로 분석한 결과, 이 분말 중에는, 시아니딘 3-글루코사이드가 18.5wt/wt%, 시아니딘 3-(6-말로닐-글루코사이드)가 3.5wt/wt%, 따라서 총 22.0wt/wt%의 시아니딘 화합물이 포함되어 있었다.

상기 분말은, 그대로의 상태; 시아니딘 3-글루코사이드 및 시아니딘 3-(6-말로닐-글루코사이드)의 함유량을 높이도록 정제된 상태; 또는 상기 분말로부터 시아니딘 3-글루코사이드 및 시아니딘 3-(6-말로닐-글루코사이드)를 각각 분리된 상태로, 본 발명의 아디포넥틴 발현촉진제로서 제공될 수 있다.

실시예 3 아디포넥틴 발현촉진제(2)

실시예 2에 있어서, 자색 옥수수의 심과 종자의 건조물 10kg 대신에 적미 10kg을 이용하여, 실시예 2와 동일한 방법으로, 적미로부터 시아니딘 화합물(시아니딘 3-글루코사이드 및 시아니딘 3-(6-말로닐-글루코사이드))을 분리하였다. 이와 같은 방법으로 수득된 시아니딘 화합물은, 본 발명의 아디포넥틴 발현촉진제로서 제공될 수 있다.

실시예 4 식품조성물(1)

실시예 2에서 제조한 질은 적색의 분말(자색 옥수수 추출물)을 아디포넥틴 발현촉진제로서 사용하여, 포도 과즙 20%가 함유된 음료를 제조하였다. 구체적으로는 하기의 방법에 따라 재료를 혼합하고 여과한 후, 250ml의 병에 충전하고, 80℃에서 10분간 살균하여 포도 과즙 20%가 함유된 음료를 제조하였다. 또한, 하기 음료 250ml 중에는, 약 50mg의 시아니딘 화합물[시아니딘 3-글루코사이드:시아니딘 3-(6-말로닐-글루코사이드)=37:7 wt/wt]이 포함되어 있다.

수크랄로오스 0.0136(kg)

5배 농축 포도 투명과즙 4.0

구연산(결정) 0.25

아디포넥틴 발현촉진제 0.10

포도 향 0.10

과일 향 0.10

정수 적당량

합계 100.00 kg

실시에 5 식품조성물(2)

실시에 2에서 제조한 질은 적색의 분말(자색 옥수수 추출물)을 아디포넥틴 발현촉진제로서 사용하여, 무가당 캔디(sugar-free candies)를 제조했다. 구체적으로는 하기의 방법에 따라 재료를 혼합하고, 가열 용해한 후, 성형하여 무가당 캔디를 제조했다. 또한, 하기 캔디 5g 중에는, 약50mg의 시아니딘 화합물[시아니딘 3-글루코사이드:시아니딘 3-(6-말로닐-글루코사이드)=37:7 wt/wt]이 포함되어 있다.

환원 팔라티노오스 60.00(kg)

환원 전분 가수분해물 59.33

수크랄로우스 0.03

구연산(무수) 1.50

구연산 3나트륨 0.07

아디포넥틴 발현촉진제 5.00

포도 향 0.20

정수 30.00

가열 후 함량 100.00 kg

실시에 6 식품조성물(3)

실시에 2에서 제조한 질은 적색의 분말(자색 옥수수 추출물)을 아디포넥틴 발현촉진제로서 사용하여, 드링크 젤리를 제조했다. 구체적으로는 하기의 방법에 따라 재료를 혼합하고, 가열 용해한 후, 용기에 충전하고, 85℃에서 30분간 살균하여 드링크 젤리를 제조했다. 또한, 하기 드링크 젤리 150g 중에는, 약100mg의 시아니딘 화합물[시아니딘 3-글루코사이드:시아니딘 3-(6-말로닐-글루코사이드)=37:7 wt/wt]이 포함되어 있다.

설탕 5.00

과당 포도당 액당 15.00

5배 농축 백포도 과즙 4.00

겔화제(다당류 증점제) 0.20

겔화제(젤란 검) 0.15

구연산 3나트륨 0.10

유산 칼슘 0.10

구연산(무수) 0.18

아디포넥틴 발현촉진제 0.33

포도 향 0.30

정수 적당량

합계 100.00 kg

실시예 7 의약조성물

실시예 2에서 제조한 질은 적색의 분말(자색 옥수수 추출물)을 아디포넥틴 발현촉진제로서 사용하여 하기의 방법으로 재료를 혼합하고, 타블렛팅 머신(tableting machine)에 의해 정제를 제조했다. 또한, 하기 정제 1g 중에는, 약50mg의 시아니딘 화합물[시아니딘 3-글루코사이드:시아니딘 3-(6-말로닐-글루코사이드)=37:7 wt/wt]이 포함되어 있다.

소르비톨 76.75(kg)

자당 지방산 에스테르 0.15

향료 0.1

아디포넥틴 발현촉진제 23.0

합계 100.0 kg

산업상 이용 가능성

본 발명에 의하면, 아디포넥틴의 발현, 특히 체내에서의 아디포넥틴 발현을 촉진하고 상승시킴으로써, 생체가 본래 가지고 있는 아디포넥틴의 약리작용을 효과적으로 이용할 수 있다. 구체적으로, 본 발명은 아디포넥틴의 약리작용에 의하여 비만, 당뇨병, 동맥경화증 및 이것에 근거하는 고혈압증 등과 같은 생활 습관병, 및 활성산소에 기인하는 각종 병태 등, 여러가지 병태의 예방 또는 개선에 유용하다.

(57) 청구의 범위

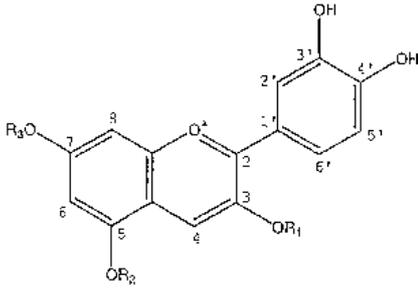
청구항 1.

시아니딘 및 시아니딘 배당체로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1종`의 시아니딘 화합물을 유효성분으로 포함하는 아디포넥틴 발현촉진제.

청구항 2.

제 1항에 있어서,

시아니딘 배당체가, 하기 화학식:



(식중, R₁은 유기산이 결합될 수 있는 당이며, R₂ 및 R₃는 동일하거나 또는 상이하고, 수소원자 또는 유기산이 결합될 수 있는 당임)로 표기되는 시아니딘 화합물인

아디포넥틴 발현촉진제.

청구항 3.

제 2항에 있어서,

화학식(1)로 표기되는 시아니딘 배당체가, 당으로서 β-D-글루코오스, β-D-갈락토오스, α-L-람노오스, β-D-자일로오스, β-D-아라비노오스, β-D-글루쿠론산, 루티노오스, 소포로오스, 겐티오비오스, 샘부비오스, 람노오스, 라미나리비오스, 겐티오투리오스, 로비노비오스, 2^G-글루코실루티노오스 또는 2^G-자일로실루티노오스를 함유하는

아디포넥틴 발현촉진제.

청구항 4.

제 2항에 있어서,

화학식(1)로 표기되는 시아니딘 배당체가, 당으로서 p-쿠마르산, 카페인산, 페롤산, 시나편산, p-하이드록시벤조산, 갈릭산, 초산, 옥살산, 말론산, 호박산 및 말산으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종의 유기산이 결합된 당을 함유하는

아디포넥틴 발현촉진제.

청구항 5.

제 2항에 있어서,

화학식(1)로 표기되는 시아니딘 배당체가, 3 위치에 산소원자를 통해서 직접 β-D-글루코오스(단, 상기 β-D-글루코오스는 유기산이 결합되거나, 또는 당이 추가로 결합될 수 있음)가 결합되어 있는 시아니딘 화합물인

아디포넥틴 발현촉진제.

청구항 6.

제 2항에 있어서,

화학식(1)로 표기되는 시아니딘 배당체가, 시아니딘 3-O-β-D-글루코사이드인 아디포넥틴 발현촉진제.

청구항 7.

제 1항에 있어서,
시아니딘 화합물이 식물 유래인
아디포넥틴 발현촉진제.

청구항 8.

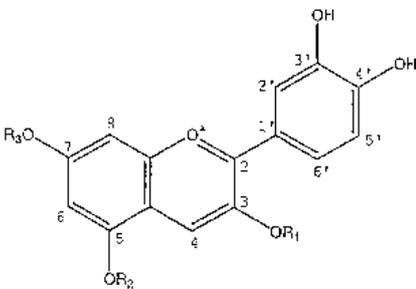
제 7항에 있어서,
식물이 자색 고구마, 적색 양배추, 자색 옥수수, 엘더베리, 스트로베리, 보이센베리, 라즈베리, 크랜베리, 블랙베리, 블루베리, 차조기, 적미, 흑미, 검은콩, 포도 또는 히비스커스인
아디포넥틴 발현촉진제.

청구항 9.

시아니딘 및 시아니딘 배당체로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 시아니딘 화합물을 유효성분으로 포함하는 조성물로서, 아디포넥틴의 약리작용이 이용되는 용도에 사용될 수 있는 의약 또는 식품조성물(단, 시아니딘 화합물이 시아니딘 3-O-β-D-글루코사이드인 경우에는, 항비만 또는 항당뇨병의 용도는 제외함).

청구항 10.

제 9항에 있어서,
시아니딘 배당체가, 하기 화학식:



(식중, R₁은 유기산이 결합될 수 있는 당이며, R₂ 및 R₃는 동일하거나 또는 상이하고, 수소원자 또는 유기산이 결합될 수 있는 당임)로 표기되는 시아니딘 화합물인
의약 또는 식품조성물.

청구항 11.

제 10항에 있어서,

화학식(1)로 표기되는 시아니딘 배당체가, 당으로서 β -D-글루코오스, β -D-갈락토오스, α -L-람노오스, β -D-자일로오스, β -D-아라비노오스, β -D-글루쿠론산, 루티노오스, 소포로오스, 겐티오비오스, 샘부비오스, 람노오스, 라미나리비오스, 겐티오티리오스, 로비노비오스, 2^G-글루코실루티노오스 또는 2^G-자일로실루티노오스를 함유하는

의약 또는 식품조성물.

청구항 12.

제 10항에 있어서,

화학식(1)로 표기되는 시아니딘 배당체가, 당으로서 p-쿠마르산, 카페인산, 페룰산, 시나편산, p-하이드록시벤조산, 갈릭산, 초산, 옥살산, 말론산, 호박산 및 말산으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종의 유기산이 결합된 당을 함유하는

의약 또는 식품조성물.

청구항 13.

제 10항에 있어서,

화학식(1)로 표기되는 시아니딘 배당체가, 3 위치에 산소원자를 통해서 직접 β -D-글루코오스(단, 상기 β -D-글루코오스는 유기산이 결합되거나, 또는 당이 추가로 결합될 수 있음)가 결합되어 있는 시아니딘 화합물인

의약 또는 식품조성물.

청구항 14.

제 10항에 있어서,

화학식(1)로 표기되는 시아니딘 배당체가, 시아니딘 3-O- β -D-글루코사이드인

의약 또는 식품조성물.

청구항 15.

제 9항에 있어서,

시아니딘 화합물이 식물 유래인

의약 또는 식품조성물.

청구항 16.

제 15항에 있어서,

식물이 자색 고구마, 적색 양배추, 자색 옥수수, 엘더베리, 스트로베리, 보이센베리, 라즈베리, 크랜베리, 블랙베리, 블루베리, 차조기, 적미, 흑미, 검은콩, 포도 또는 히비스커스인

의약 또는 식품조성물.

청구항 17.

제 9항에 있어서,

아디포넥틴의 약리작용이 생활 습관병의 개선 작용이며, 생활 습관병의 예방 또는 개선에 사용될 수 있는

의약 또는 식품조성물.

청구항 18.

제 9항에 있어서,

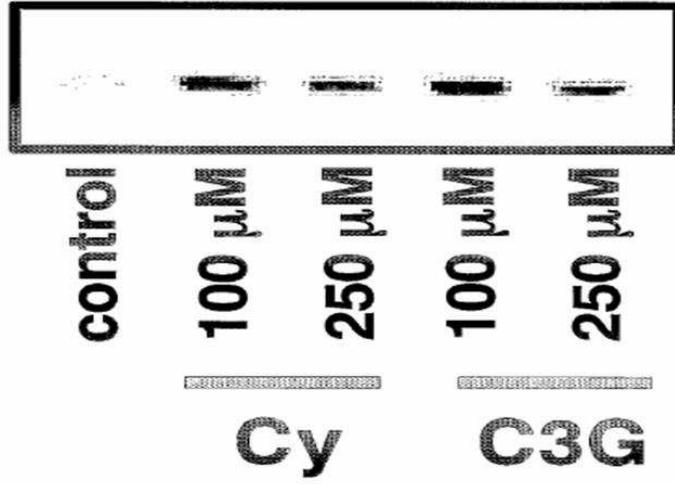
아디포넥틴의 약리작용이 항비만 작용, 항당뇨병 작용, 항동맥경화 작용 및 활성산소생성 억제작용으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 약리작용이며, 비만, 당뇨병, 동맥경화증, 고혈압증 또는 활성산소에 기인하는 병태의 예방 또는 개선에 사용될 수 있는

의약 또는 식품조성물.

도면

도면1

부고환 지방세포내의 아디포넥틴 mRNA 발현 레벨



<110> San-Ei Gen F.F.I., INC.
 <120> ADIPONECTIN EXPRESSION PROMOTER
 <130> P05SG158/KR
 <150> JP2003-055783
 <151> 2003-03-03
 <160> 2
 <170> KopatentIn 1.71
 <210> 1
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Oligonucleotide as 5' primer

<400> 1
 ctccacccaa ggaaacttgt

20

<210> 2

<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Oligonucleotide as 3' primer

<400> 2
ctggtccaca tttttttcct

20