(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년04월12일
(11) 등록번호 10-1253696
(24) 등록일자 2013년04월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/202 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-7019198
(22) 출원일자(국제) 2006년01월24일
심사청구일자 2011년01월24일
(85) 번역문제출일자 2007년08월22일
(65) 공개번호 10-2007-0104917
(43) 공개일자 2007년10월29일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2006/000106
(87) 국제공개번호 WO 2006/077495
국제공개일자 2006년07월27일
(30) 우선권주장
0500174-8 2005년01월24일 스웨덴(SE)
60/645,604 2005년01월24일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
JP08511533 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
프로노바 바이오파마 너지 에이에스
노르웨이 리사켈 1327 피.오.박스 420
(72) 발명자
브라인, 모르텐
노르웨이 엔-3060 스벨빅 스토르가텐 43
슬레텐, 크누트
노르웨이 엔-0367 오슬로 마조르스투베이엔 15
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인이지

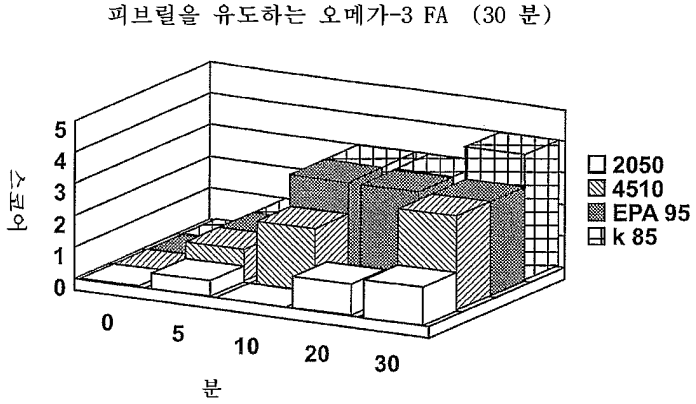
전체 청구항 수 : 총 61 항 심사관 : 신동환

(54) 발명의 명칭 **아밀로이드-관련 질환의 치료용 의약품 또는 식품의 생산을 위한 DHA 함유 지방산 조성물의 용도**

(57) 요 약

본 발명의 아밀로이드-관련 질환을 치료하고/거나 예방하기 위한 의약품 또는 식품의 제조를 위한 적어도 (모두-Z 오메가-3)-4,7,10,13,16,19-도코사헥사엔산 (DHA)을 포함하는 지방산 조성물의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 IgA 신장병증과 같은 아밀로이드-관련 질환을 치료하고/거나 예방하기 위한 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(72) 발명자

웨스터마크, 토르스텐스도터, 구닐라

스웨덴 에스-590 41 림포르사 오프헴 릴제쿨렌

웨스터마크, 페르, 올로프

스웨덴 에스-590 41 림포르사 오프헴 릴제쿨렌

특허청구의 범위

청구항 1

적어도 (모두-Z 오메가-3)-4,7,10,13,16,19-도코사헥사엔산 (DHA) 및 (모두-Z 오메가-3)-5,8,11,14-17-에이코사펜타엔산 (EPA)를 포함하는 지방산 조성물을 포함하며,

상기 지방산 조성물 중의 EPA:DHA의 중량비가 1:X이며, 여기서 X가 1 또는 1을 초과하는,

아밀로이드-관련 질환(amyloidos-related disease)의 치료 또는 예방용 약제 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서, EPA 및 DHA의 조합물이 1:1 내지 1:8의 EPA:DHA 비로 조성물 중에 존재하는 약제 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, EPA 및 DHA의 조합물이 1:1 내지 1:6의 EPA:DHA 비로 조성물 중에 존재하는 약제 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서, EPA 및 DHA의 조합물이 1:2.5의 EPA:DHA 비로 조성물 중에 존재하는 약제 조성물.

청구항 5

제 1 항에 있어서, EPA 및 DHA의 조합물이 20 중량%:50 중량%의 EPA:DHA 비로 조성물 중에 존재하는 약제 조성물.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 지방상 조성물은 아라키돈산(ARA), 도코사펜타엔산, 헤네이코사펜타엔산, 옥타데카텐트라엔산 및 이의 임의의 조합물의 적어도 하나를 더 포함하는 약제 조성물.

청구항 7

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 지방산 조성물은 아라키돈산(ARA)을 더 포함하는 약제 조성물.

청구항 8

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 조성물 중의 지방산이 에스테르화된 형태, 에틸 에스테르 형태, 염 형태 및 유리산(free acid) 형태 중 하나 이상의 형태, 또는 이들의 임의의 조합으로 존재하는 약제 조성물.

청구항 9

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 조성물 중의 지방산이 에틸 에스테르 형태로 존재하는 약제 조성물.

청구항 10

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 DHA 및 EPA 중 어느 하나 이상이 식물, 미생물 및 동물 기원 중 하나 이상의 기원, 또는 이들의 조합으로부터 획득되는 약제 조성물.

청구항 11

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 EPA 또는 DHA 중 일부 또는 전부가 해양유(marine oil)로부터 생산되는 약제 조성물.

청구항 12

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 EPA 또는 DHA 중 일부 또는 전부가 어유(fish oil)로부터 생산되는 약제 조성물.

청구항 13

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 지방산 조성물이 해양유로부터 생산되는 약제 조성물.

청구항 14

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 지방산 조성물이 적어도 트리글리세라이드 형태의 EPA 및 DHA의 조합물로 이루어진 약제 조성물.

청구항 15

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 지방산 조성물이 인간 또는 동물에 경구적으로 투여되는 약제 조성물.

청구항 16

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

1 g 내지 15 g의 상기 지방산 조성물의 일일 복용량을 제공하는 양으로 투여되는 약제 조성물.

청구항 17

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

아밀로이드-억제제 또는 아밀로이드-저감제를 제조하기 위한 약제 조성물.

청구항 18

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 질환이 알츠하이머 질환 또는 치매인 약제 조성물.

청구항 19

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 질환이 IgA 신장병증(nephropathy)인 약제 조성물.

청구항 20

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 질환이 제II형 당뇨병인 약제 조성물.

청구항 21

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 질환이 아밀로이드증, 파킨슨 질환, 만성 염증 질환에 대한 2차적인 신장 아밀로이드증 및 크뢰츠펠트-제이콥 질환의 적어도 하나인 약제 조성물.

청구항 22

적어도 (모두-Z 오메가-3)-4,7,10,13,16,19-도코사헥사엔산 (DHA) 및 (모두-Z 오메가-3)-5,8,11,14-17-에이코

사펜타엔산 (EPA)를 포함하는 지방산 조성물을 포함하며,

상기 지방산 조성물 중의 EPA:DHA의 중량비가 1:X이며, 여기서 X가 1 또는 1을 초과하며,

인간에 대한 투여가 단백질 피브릴(fibril) 또는 플라크(plaque)의 집합체 형성 예방, 침착된(deposed) 피브릴의 감소, 아밀로이드 집합체 감소, 단백질의 접힘 이상의 예방, Aβ-단백질의 생산 감소 또는 단백질 피브릴, 집합체 또는 플라크 형성의 억제 또는 지연을 위한,

아밀로이드-관련 질환(amyloidos-related disease)의 치료 또는 예방용 약제 조성물.

청구항 23

적어도 (모두-Z 오메가-3)-4,7,10,13,16,19-도코사헥사엔산 (DHA) 및 (모두-Z 오메가-3)-5,8,11,14-17-에이코사펜타엔산 (EPA)를 포함하는 지방산 조성물을 포함하며,

상기 지방산 조성물 중의 EPA:DHA의 중량비가 1:X이며, 여기서 X가 1 또는 1을 초과하는 아밀로이드-관련 질환(amyloidos-related disease)의 치료 또는 예방용 식품 또는 식품 첨가물.

청구항 24

제 23 항에 있어서,

EPA 및 DHA의 조합물이 1:1 내지 1:8의 EPA:DHA 비로 조성물 중에 존재하는 식품 또는 식품 첨가물.

청구항 25

제 23 항에 있어서,

EPA 및 DHA의 조합물이 1:1 내지 1:6의 EPA:DHA 비로 조성물 중에 존재하는 식품 또는 식품 첨가물.

청구항 26

제 23 항에 있어서,

EPA 및 DHA의 조합물이 1:2.5의 EPA:DHA 비로 조성물 중에 존재하는 식품 또는 식품 첨가물.

청구항 27

제 23 항에 있어서, EPA 및 DHA의 조합물이 20 중량%:50 중량%의 EPA:DHA 비로 조성물 중에 존재하는 식품 또는 식품 첨가물.

청구항 28

제 23 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 지방산 조성물은 아라키돈산(ARA), 도코사펜타엔산, 헤네이코사펜타엔산, 옥타데카텐트라엔산 및 이의 임의의 조합물의 적어도 하나를 더 포함하는 식품 또는 식품 첨가물.

청구항 29

제 23 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 지방산 조성물은 아라키돈산(ARA)을 더 포함하는 식품 또는 식품 첨가물.

청구항 30

제 23 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 조성물 중의 지방산이 에스테르화된 형태, 에틸 에스테르 형태, 염 형태 및 유리산 형태 중 하나 이상의 형태, 또는 이들의 임의의 조합으로 존재하는 식품 또는 식품 첨가물.

청구항 31

제 23 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 조성물 중의 지방산이 에틸 에스테르 형태로 존재하는 식품 또는 식품 첨가물.

청구항 32

제 23 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 DHA 및 EPA 중 어느 하나 이상이 식물, 미생물 및 동물 기원 중 하나 이상의 기원, 또는 이들의 조합으로부터 획득되는 식품 또는 식품 첨가물.

청구항 33

제 23 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 EPA 또는 DHA 중 일부 또는 전부가 해양유로부터 생산되는 식품 또는 식품 첨가물.

청구항 34

제 23 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 EPA 또는 DHA 중 일부 또는 전부가 어유로부터 생산되는 식품 또는 식품 첨가물.

청구항 35

제 23 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 지방산 조성물이 해양유로부터 생산되는 식품 또는 식품 첨가물.

청구항 36

제 23 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 지방산 조성물이 적어도 트리글리세라이드 형태의 EPA 및 DHA의 조합물로 이루어진 식품 또는 식품 첨가물.

청구항 37

제 23 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 지방산 조성물이 인간 또는 동물에 경구적으로 투여되는 식품 또는 식품 첨가물.

청구항 38

제 23 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 식품 또는 식품 첨가물이 캡슐 형태인 식품 또는 식품 첨가물.

청구항 39

제 23 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 식품 또는 식품 첨가물이 향이 나는 젤라틴 캡슐의 형태인 식품 또는 식품 첨가물.

청구항 40

제 23 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서,

1 g 내지 15 g의 상기 지방산 조성물의 일일 복용량을 제공하는 양으로 투여되는 식품 또는 식품 첨가물.

청구항 41

제 23 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 질환이 알츠하이머 치매인 식품 또는 식품 첨가물.

청구항 42

제 23 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 질환이 IgA 신장병증인 식품 또는 식품 첨가물.

청구항 43

제 23 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 질환이 제II형 당뇨병인 식품 또는 식품 첨가물.

청구항 44

제 23 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 질환이 아밀로이드증, 파킨슨 질환, 만성 염증 질환에 대한 2차적인 신장 아밀로이드증 및 크뢰츠펠트-제이콥 질환의 적어도 하나인 식품 또는 식품 첨가물.

청구항 45

적어도 (모두-Z 오메가-3)-4,7,10,13,16,19-도코사헥사엔산 (DHA) 및 (모두-Z 오메가-3)-5,8,11,14-17-에이코사펜타엔산 (EPA)를 포함하는 지방산 조성물을 포함하며,

상기 지방산 조성물 중의 EPA:DHA의 중량비가 1:X이며, 여기서 X가 1 또는 1을 초과하며,

인간에 대한 투여가 단백질 피브릴(fibril) 또는 플라크(plaque)의 집합체 형성 예방, 침착된(deposed) 피브릴의 감소, 아밀로이드 집합체 감소, 단백질의 접힘 이상의 예방, Aβ-단백질의 생산 감소 또는 단백질 피브릴, 집합체 또는 플라크 형성의 억제 또는 지연을 위한,

아밀로이드-관련 질환(amyloidos-related disease)의 치료 또는 예방용 식품 또는 식품 첨가물.

청구항 46

제 45 항에 있어서,

적어도 (모두-Z 오메가-3)-4,7,10,13,16,19-도코사헥사엔산 (DHA) 및 (모두-Z 오메가-3)-5,8,11,14-17-에이코사펜타엔산 (EPA)를 포함하는 지방산 조성물을 포함하는 알츠하이머 질환의 치료 또는 예방용 식품 또는 식품 첨가물.

청구항 47

제 45 항에 있어서,

EPA 및 DHA의 조합물이 1:1 내지 1:8의 EPA:DHA 비로 조성물 중에 존재하는 식품 또는 식품 첨가물.

청구항 48

제 45 항에 있어서,

EPA 및 DHA의 조합물이 1:1 내지 1:6의 EPA:DHA 비로 조성물 중에 존재하는 식품 또는 식품 첨가물.

청구항 49

제 45 항에 있어서,

EPA 및 DHA의 조합물이 1:2.5의 EPA:DHA 비로 조성물 중에 존재하는 식품 또는 식품 첨가물.

청구항 50

제 45 항에 있어서,

EPA 및 DHA의 조합물이 20 중량%:50 중량%의 EPA:DHA 비로 조성물 중에 존재하는 식품 또는 식품 첨가물.

청구항 51

제 45 항 내지 제 50 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 지방산 조성물은 아라키돈산(ARA), 도코사펜타엔산, 헤네이코사펜타엔산, 옥타데카테트라엔산 및 이의 임의의 조합물의 적어도 하나를 더 포함하는 식품 또는 식품 첨가물.

청구항 52

제 45 항 내지 제 50 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 지방산 조성물은 아라키돈산(ARA)을 더 포함하는 식품 또는 식품 첨가물.

청구항 53

제 45 항 내지 제 50 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 조성물 중의 지방산이 에스테르화된 형태, 에틸 에스테르 형태, 염 형태 및 유리산 형태 중 하나 이상의 형태, 또는 이들의 임의의 조합으로 존재하는 식품 또는 식품 첨가물.

청구항 54

제 45 항 내지 제 50 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 조성물 중의 지방산이 에틸 에스테르 형태로 존재하는 식품 또는 식품 첨가물.

청구항 55

제 45 항 내지 제 50 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 DHA 및 EPA 중 어느 하나 이상이 식물, 미생물 및 동물 기원 중 하나 이상의 기원, 또는 이들의 조합으로부터 획득되는 식품 또는 식품 첨가물.

청구항 56

제 45 항 내지 제 50 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 EPA 또는 DHA 중 일부 또는 전부가 해양유로부터 생산되는 식품 또는 식품 첨가물.

청구항 57

제 45 항 내지 제 50 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 지방산 조성물이 해양유로부터 생산되는 식품 또는 식품 첨가물.

청구항 58

제 45 항 내지 제 50 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 지방산 조성물이 적어도 트리글리세라이드 형태의 EPA 및 DHA의 조합물로 이루어진 식품 또는 식품 첨가물.

청구항 59

제 45 항 내지 제 50 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 지방산 조성물이 인간 또는 동물에 경구적으로 투여되는 식품 또는 식품 첨가물.

청구항 60

제 45 항 내지 제 50 항 중 어느 한 항에 있어서,

1 g 내지 15 g의 상기 지방산 조성물의 일일 복용량을 제공하는 양으로 투여되는 식품 또는 식품 첨가물.

청구항 61

적어도 (모두-Z 오메가-3)-4,7,10,13,16,19-도코사헥사엔산 (DHA) 및 (모두-Z 오메가-3)-5,8,11,14-17-에이코사펜타엔산 (EPA)를 포함하는 지방산 조성물을 포함하며,

상기 지방산 조성물 중의 EPA:DHA의 중량비가 1:X이며, 여기서 X가 1 또는 1을 초과하는 아밀로이드증의 치료 또는 예방용 약제 조성물.

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 여러 양태들을 포함한다. 본 발명의 제 1 양태에 따르면, 아밀로이드-관련(amyloidos-related) 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 신규한 의약품의 용도가 기술된다. 본 발명의 제 2 양태에 따르면, 아밀로이드-관련 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 식품 또는 식품 첨가물의 용도가 기술된다. 더욱이, 본 발명의 제 3 양태에 따르면, 아밀로이드-관련 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 방법이 기술된다. 마지막으로, 본 발명의 제 4 양태에 따르면, 알츠하이머 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 방법이 기술된다. 상기 양태들은 하기 특징들 중 적어도 하나를 기초로 한다: 적어도 (모두-Z 오메가-3)-4,7,10,13,16,19-도코사헥사엔산(DHA)을 포함하는 지방산 조성물, 또는 (모두-Z 오메가-3)-5,8,11,14,17-에이코사펜타엔산(EPA) 및 (모두-Z 오메가-3)-4,7,10,13,16,19-도코사헥사엔산(DHA)의 조합물을 포함하는 지방산 조성물.

배 경 기 술

[0002] 단백질의 생물학적 기능은 단백질의 3차원적 구조에 따르는데, 이러한 구조는 단백질 접힘(folding) 공정 동안 이의 아미노산 서열에 의해 결정된다. 정상 접힘(normal folding)은 성공적인 세포 기능화를 위해 요구되며, 이에 따라 건강을 유지하는데 있어 중요하다. 단백질 접힘 이상(misfolding) 및 구조적 변화가 질환들의 출현 및 진행의 주된 요인이 되는 여러 타입의 질환들이 발견되었다(1).

[0003] 단백질의 접힘 이상은 소위 피브릴(fibril)의 형성을 초래할 수 있다. 단백질 또는 단백질의 단편은 이들의 일반적으로 가용성 형태로부터 불용성 피브릴 또는 플라크(plaque)로 전환되며, 이는 다양한 기관에 축적된다. 이들 집합체의 최종 형태는 종종 아밀로이드(amyloid)로서 알려진 널리-규정된 병리학적 해부학적 형태를 갖는다.

[0004] 단백질의 범위가 이들의 독특하고 특징적인 본래의 폴드(fold)를 수반함에도 불구하고, 질환 상태에서 발견되는 아밀로이드의 피브릴은 이들의 전체 형태에서 매우 유사하다. 인간의 피브릴성 구조(fibrillar conformation)의 경향을 갖는 것으로 알려진 단백질, 소위 전구체 단백질은 21 지수의 리스트로 이루어지고 있으며(3) 그 수는 증가하고 있다. 대개 피브릴 중 단백질은 대략 평균 20 내지 60의 작은 수의 아미노산으로 이루어져 있어

이들을 단백질 보다는 폴리펩티드의 부류로 분류한다.

[0005] 단백질은 대개 알파-헬릭스 및 베타-시트로 이루어져 있다. 그러나, 아밀로이드 피브릴은 대개 베타-시트 물질만을 함유하여 모 단백질과 상이한 분자 물리학적 성질을 제공한다. 정상 단백질이 단백질 분해(proteolysis)에 의한 연속적인 퇴화 공정을 수행하는 동안, 피브릴의 하나의 매우 중요한 특징은 형성되는 즉시 생리학적 조건하에서 필수적으로 파괴될 수 없는 능력을 갖는다는 것이다. 아밀로이드 피브릴은 측쇄의 특이적 상호작용에 의한 것 보다 오히려 주쇄의 아미드와 카르보닐기 간의 수소 결합에 의해 조절되며, 이는 정상 단백질의 구조를 결정한다. 이러한 비정상적 결합은 응집된 상태로부터 폴리펩티드 사슬을 해방시키기 위해 분열되어야 하는 베타-시트의 다수의 수소 결합에 의해 유도되어, 침착 조직으로부터 퇴화 및 적당한 제거에 대한 높은 내성을 초래한다.

[0006] 알파-헬릭스에서 수소 결합이 동일한 가닥 내의 측면 기들 간에 이루어지는 반면, 베타 시트에서 이러한 결합은 한 가닥과 다른 한 가닥 사이에서 이루어진다. 제 2의 베타-가닥이 동일한 단백질의 상이한 영역으로부터, 또는 상이한 분자로부터 유래될 수 있기 때문에, 베타-시트의 형성은 대개 단백질 올리고머화 또는 응집화에 의해 안정화된다. 이러한 방식으로, 접힘 이상의 단백질은 자가-결합하고, 다른 기관의 아밀로이드 집합체에 침착되어 조직 손상 및 기관 기능장애를 유도한다. 침착 공정의 중요한 부분은 임계 농도의 전구체 단백질이 피브릴 형성이 발생하기 전에 존재하여야만 한다는 것이다(4). 또한, 아밀로이드 핵이 발생하자마자 아밀로이드 물질의 응집 및 침착이 증대할 것이다.

[0007] 수많은 전구체 단백질은 직접적으로 피브릴을 변형시키기에 용이하지 않다. 그러나, 전구체 단백질의 펩티드 단편이 모 분자로부터 분해될 때, 이러한 펩티드는 응집에 대해 이들을 보호하기 위한 안정적인 구형의 폴드를 지니지 않는다. 단백질의 접힘은 사슬의 아미노산 서열로부터의 고유한 물리적 성질의 작용이다. 소위 이들의 비-공유 상호작용은 약한 결합력이지만, 단백질내에 다수의 개개 접촉은 큰 에너지 인자 이하로 첨가되어 정상 단백질 접힘을 가능하게 한다. 가장 중요한 힘은 소수성 상호작용이지만 상기 언급된 수소 결합도 매우 중요하다. 약력의 예로는 정전기적 상호작용 및 반 데르 발스힘이 있다. 비공유 상호작용의 수는 어느 정도 단백질 사슬 길이의 기능이며, 이는 펩티드에 대한 단백질 섹션의 접합(splicing)이 보다 낮은 수의 비공유 상호작용으로 인해 덜한 안정성을 갖는 펩티드를 제공함을 의미한다. 정상 접힘력은 보다 약할 것이며, 이는 피브릴의 형성을 지지한다.

[0008] 널리 공지되지 않았지만 정상 접힘 및 안정한 3차원 구조의 유지를 위한 상당히 중요한 점은 지방산의 공유 접합에 의한 단백질 아실화이다(5). 단백질 알부민이 여러 개의 지방산의 분자를 결합시킬 수 있다는 것은 널리 입증되었다. 스테아르산, 팔미트산 및 미리스트산과 같은 포화된 지방산은 진핵 생물 세포에서 단백질에 부착하는 주된 지방산이다(6). 방사성라벨링된 지방산을 사용한 연구로부터, 본 출원인은 각 지방산이 라이신, 글리신 및 아르기닌과 같은 염기성 아미노산과 상호작용하는 지방산을 지닌 단백질의 상이한 부분모집단을 라벨링시킴을 인식하였다. 지방산의 카르복실기는 염기성 아미노산 측쇄와 염 브릿지 또는 수소 결합을 형성한다. 모든 사이트는 거의 선형의 배열을 나타내는 포화된 지방산을 촉진하는 다양한 모양의 실린더형 수소성 채널을 지닌다. 그러나, 결합 포켓은 올레산 및 아라키돈산과 같은 불포화 지방산을 수용하기에 매우 충분하다(7).

[0009] 흥미롭게도 입증된 아밀로이드는 또한 특정 양의 지방산을 함유한다. 트랜스티레틴으로부터 유래된 아밀로이드의 메탄올 추출에 의해, 약 10%의 건식 질량은 가용성으로, 지질 분획의 존재를 나타낸다(8). 가스-크로마토그래피는 상기 언급된 것들과 같은 포화된 지방산 혼합물의 존재를 나타내고, 팔미톨산, 리놀산, 알파-리놀렌산 및 아라키돈산과 같은 폴리불포화된 지방산의 존재를 나타낸다. 지방산의 이러한 패턴은 현대 서양 음식(modern Western diet)에 대해 통상적이고, 이는 매우 씨앗 유래 오일과 함께 유제품 및 육류로부터의 포화된 지방을 기초로 한다. 지방산이 단백질의 정상 접힘의 기능을 지닌다는 것은 매우 명확하다. 지방산이 아밀로이드에서 발견되는 이유는 분명치는 않지만 흥미롭게도 발견된 충분한 지방산은 우리의 음식의 지방과 합동이다. 하나의 전제는 폴리펩티드 또는 단백질에 결합된 몇몇 지방산이 보다 약한 친화력을 지녀서 보다 덜 안정한 사슬을 제공하고, 이에 따라 피브릴성 변형을 용이하게 한다는 가정을 기초로 한다.

[0010] 아밀로이드 침착은 재흡수될 수 있으며, 기관 기능은 아밀로이드생성 단백질의 합성이 정지되는 경우 바뀐다. 아밀로이드가 형성되는 속도와 이의 제거 사이의 미세한 균형이 존재하는 것으로 보인다. 그러므로 전구체(AA)를 필수적으로 제거하지 않고 임계 문턱값 미만의 수준으로 아밀로이드생성 단백질의 농도를 제공하므로써 아밀로이드의 재흡수를 촉진시킬 수 있다. 일반적으로 가용성 전구체 단백질로부터 아밀로이드 피브릴로의 전환 메카니즘의 연구는 변이가 실험실 조건하에서 재생산될 수 있는 사실로부터 이득을 얻는다. 시험관내 실험은 본래 전부 접힌 단백질의 고도로 아밀로이드생성의 부분적으로 접힌 구조로의 전환이 특이적 리간드를 지닌 본

래 단백질을 안정화시키므로써 차단될 수 있음을 나타내고 있다(9). tau-단백질(10) 및 섬 아밀로이드 폴리펩티드(IAPP)(11)과 같은 본래 전구체 단백질을 사용한 다른 실험은 피브릴 및 아밀로이드의 어셈블리에 대한 특정 지방산의 자극화 효과를 나타내고 있다. 시험된 모든 장쇄 지방산은 일부 정도로 어셈블리를 향상시키지만, 보다 큰 자극은 불포화된 형태와 관련되어 있다. 두 문헌은 폴리불포화된 지방산, 예를 들어 아라키돈산, 올레산 및 리놀산, 및 미리스트산이 피브릴 및 아밀로이드 형성에 대한 주장된 효과를 나타낸다고 결론지었다. 그러므로, 우리의 음식물 중의 일반적인 불포화된 지방산이 피브릴 및 아밀로이드의 형성을 자극하고, 결론적으로 알츠하이머 치매, 제 II형 당뇨병 및 신부전과 같은 무능력 질환(disabling disease)을 유도하는 위험을 증가시키는 것으로 보인다.

발명의 상세한 설명

[0011] **발명의 개요**

[0012] 본 발명을 기초로 하여, 여러 양태들이 첨부된 청구범위에 기재되어 있다. 이들 양태는 하기와 같다:

[0013] 1. 아밀로이드-관련 질환, 예를 들어 알츠하이머 질환, IgA 신장병증 및 제 II형 당뇨병의 치료 및/또는 예방을 위한 신규한 의약품의 용도.

[0014] 2. 아밀로이드-관련 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 식품 또는 식품 첨가물의 용도.

[0015] 3. 아밀로이드-관련 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 방법.

[0016] 4. 바람직하게는 피브릴 형성에 대한 예방 및/또는 침착된 피브릴 또는 플라크(아밀로이드로 공지됨)의 감소로 인한 알츠하이머 질환의 특이적 치료를 위한 방법.

[0017] 상기 양태는 하기 특징들 중 적어도 하나를 기초로 한다:

[0018] ● 적어도 (모두-Z 오메가-3)-4,7,10,13,16,19-도코사헥사엔산(DHA)을 포함하는 지방산 조성물.

[0019] ● 적어도 (모두-Z 오메가-3)-4,7,10,13,16,19-도코사헥사엔산(DHA), 및 (모두-Z 오메가-3)-5,8,11,14,17-에이코사펜타엔산(EPA)의 조합을 포함하는 지방산 조성물.

[0020] 본 발명의 제 1 양태에 따르면, 본 발명은 아밀로이드-관련 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 의약품의 생산을 위해 적어도 (모두-Z 오메가-3)-4,7,10,13,16,19-도코사헥사엔산(DHA)을 포함하는 지방산 조성물의 용도에 관한 것이다. 본 발명을 이끌어나가는 연구로부터, 놀랍게도 본 발명에 따른 지방산 조성물이 소위 피브릴 또는 플라크의 형성을 방지하고/거나 아밀로이드로 공지된 침착된 피브릴 또는 플라크를 감소시킨다는 것을 발견하였다. 또한, 주로 DHA를 함유하는 본 발명에 따른 지방산 조성물은 피브릴의 형성을 가장 효과적으로 방해하고/거나 지연시키는 것으로 보이는데, 여기서 DHA는 길항제로서 작용할 수 있다. 동시에, 적어도 두개의 지방산 DHA 및 EPA의 조합물을 함유하는 지방산 조성물은 또한 피브릴 형성에 대해 방해 효과를 나타낸다.

[0021] 또한, 본 발명에 따른 치료는 피브릴 형성의 경향을 예방적 감소시키고 생성된 아밀로이드를 지닌 상황에서 치료적일 수 있다.

[0022] 또한, 바람직하지 않은 조건하에서, 단백질 또는 단백질의 단편은 이들의 대개 가용성 형태로부터 불용성 피브릴 또는 플라크로 전환되며, 이는 간, 신장, 비장, 뇌 및 세포 및 조직에 독성 효과를 유도하는 췌장의 베타 세포와 같은 내분비선을 포함하는 다양한 기관에 축적된다. 이들 집합체의 최종 형태는 종종 아밀로이드로 공지된 널리 규정된 병리학적 해부 형태를 갖는다. 이는 용어 아밀로이드증의 사용이 아밀로이드의 침착과 관련된 수많은 임상학적 병태를 기술하는 이유이다. 따라서, 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "아밀로이드-관련된" 질환은 예를 들어 피브릴 형성의 결과로서 아밀로이드의 침착과 관련된 임상적 병태 또는 질환, 예를 들어 알츠하이머 치매, 제 II형 당뇨병, IgA 신장병증, 만성 면역 질환에 대한 2차적인 신장 아밀로이드증 및 파킨슨 질환을 의미한다.

[0023] 바람직한 구체예에서, 본 발명에 따른 지방산 조성물은 추가로 (모두-Z 오메가-3)-5,8,11,14,17-에이코사펜타엔산(EPA)을 포함한다. 이는 아밀로이드-관련 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 적어도 DHA 및 EPA의 조합물을 포함하는 지방산 조성물을 의미한다. 본 발명의 더욱 바람직한 구체예에서, 본 발명은 지방산 조성물의 용도에 관한 것이며, 여기서 지방산 조성물 중 EPA:DHA의 중량비는 1:X이며, X는 1 또는 이를 초과한다. X는 정수 또는 비정수 중 하나이다.

[0024] 또한, 상기에서 언급된 바와 같이, 본 발명의 바람직한 효과는 DHA에 풍부한 지방산 조성물에 의해 달성된다.

본원에서 용어 "풍부한"은 DHA(EPA 존재하지 않음)를 주로 함유하는 지방산 조성물 및 DHA ≥ EPA의 양인 지방산 조성물을 어느정도 포함한다. 더욱이, 본원에서 용어 "양"은 지방산 조성물의 중량 또는 부피와 관련이 있다.

[0025] 또한, 요망되는 약리학적 및/또는 치료학적 효과는 본 발명에 따른 지방산 조성물에 의해 달성될 수 있다.

[0026] 본 발명의 바람직한 구체예에서, 지방산 조성물 중 EPA 및 DHA는 조성물에 1:1 내지 1:8의 EPA:DHA 비로 존재한다. 더욱 바람직한 구체예에서, 지방산 조성물 중 EPA:DHA 비는 약 1:1 내지 1:6이다. 본 발명의 다른 구체예에서, 지방산 조성물은 DHA-산물이다.

[0027] 또한, 다른 구체예에서, 본 발명에 따른 조성물 중 지방산은 에스테르화된 형태, 에틸 에스테르 형태, 염 형태 유리산 형태 중 적어도 하나, 또는 이의 임의의 조합물로 존재한다. 바람직한 구체예에서, 지방산 조성물은 트리글리세리드 형태의 EPA 및 DHA의 조합물로 이루어진다.

[0028] 다른 구체예에서, 적어도 DHA는 식물, 미생물 및 동물 기원 중 적어도 하나, 또는 이들의 조합으로부터 획득된다. 더욱이, 추가 구체예에서, 적어도 DHA 및 EPA의 조합, DHA 및 EPA 중 적어도 하나를 포함하는 지방산 조성물은 식물, 미생물 및 동물 기원 중 적어도 하나, 또는 이들의 조합으로부터 획득된다. 따라서, 의약품 또는 약제학적 제품은 예를 들어, DHA-함유 미생물 오일 및 미생물 기원으로부터의 DHA-함유 오일 및 해양 기원으로부터의 EPA-함유 오일의 혼합물 중 적어도 하나를 포함하는 지방산 조성물을 포함한다. 또한, 본 발명에 따른 지방산 조성물은 추가적으로 또한 아라키돈산(ARA), 도코사펜타엔산, 헤네이코사펜타엔산 및 옥타데카테트라엔산, 또는 임의의 조합물을 포함할 수 있다. 적절하게는, EPA 및/또는 DHA의 적어도 일부는 해양 오일, 바람직하게는 어유(fish oil)로부터 생산된다. 더욱이, 의약품의 다른 구체예에서, 지방산 조성물은 해양 오일, 예를 들어 어유로부터 생산된다.

[0029] 본 발명의 특정 구체예에서, 지방산 조성물은 트리글리세리드 형태의 적어도 EPA 및 DHA의 조합물로 이루어진다. 더욱이, 지방산 조성물이 인간 또는 동물에, 바람직하게는 경구로 투여됨이 지시될 것이다. 그러나, 본 발명에 따른 의약품은 또한 임의의 다른 경로를 통해 투여하기 위해 생산될 수 있으며, 여기서 활성 성분은 예를 들어, 정맥내, 피하로, 근육내, 비강내, 직장으로, 질로 또는 국소적으로 효과적으로 흡수되고 이용될 수 있다.

[0030] 다른 구체예에서, 상기 지방산 조성물은 인간에 대해 일일 복용량이 1 g 내지 15 g의 상기 지방산 조성물을 제공하는 양으로 투여된다. 바람직한 구체예에서, 2 내지 10 g의 상기 지방산 조성물은 일일에 투여되며, 더욱 바람직하게는 2 내지 8 g의 상기 지방산 조성물이 일일에 투여된다. 본 발명에 따른 의약품 또는 약제 조성물 또는 약제학적 제조물은 또한 다른 물질, 예를 들어 불활성 비히클, 또는 약제학적으로 허용되는 보조제, 담체, 방부제 등을 포함할 수 있으며, 이는 당업자에게 널리 공지되어 있다. 그러나, 의약품은 또한 동물, 예를 들어 애완동물 또는 말에 투여될 수 있다. 더욱이, 의약품이 아밀로이드-억제제 또는 아밀로이드-침착 저감제 중 적어도 하나 일 수 있다.

[0031] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명은 아밀로이드-관련된 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 의약품의 생산을 위해, 인간 또는 동물에 투여시에 단백질 피브릴 또는 플라크의 집합체의 형성을 방해하고/거나 침착된 피브릴을 감소시키는 적어도 (모두-Z 오메가-3)-4,7,10,13,16,19-도코사헥사엔산(DHA)을 포함하는 지방산 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0032] 또한, 본 발명의 구체예에서, 상기 아밀로이드-관련 질환은 알츠하이머 치매이다.

[0033] 본 발명의 다른 구체예에서, 상기 아밀로이드-관련 질환은 IgA 신장병증이다. 본 발명의 특정 구체예에서, 적어도 DHA 및 EPA의 조합을 포함하는 지방산 조성물은 IgA 신장병증의 치료 및/또는 예방을 위해 사용된다. 또한, 본 발명은 IgA 신장병증의 치료 및/또는 예방을 위한 의약품의 생산을 위해, 인간 또는 동물에 투여시에 바람직하게는 단백질 피브릴 또는 플라크의 집합체의 형성을 방해하고/거나 침착된 피브릴을 감소시키는 유효량의 적어도 DHA, 또는 EPA 또는 DHA의 조합물을 포함하는 지방산 조성물의 용도를 포함한다.

[0034] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명은 아밀로이드-관련 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 의약품의 생산을 위해, 적어도 (모두-Z 오메가-3)-4,7,10,13,16,19-도코사헥사엔산(DHA)을 포함하는 지방산 조성물의 용도에 관한 것이며, 질환은 제 II형 당뇨병이다. 바람직한 구체예에서, 상기 지방산 조성물은 추가로 (모두-Z 오메가-3)-5,8,11,14,17-에이코사펜타엔산(EPA)를 포함하며, 예를 들어 지방산은 제 II형 당뇨병의 치료를 위한 적어도 EPA 및 DHA의 조합을 포함한다. 더욱이, 특정 구체예에서, DHA의 양은 EPA의 양 이상이다.

[0035] 더욱이, 본 발명의 다른 구체예에서, 아밀로이드-관련 질환은 아밀로이드증, 파킨슨 질환, 근위축성 측색경화증(amyotrophic lateral sclerosis), 해면상뇌증(spongiform encephalopahty), 예를 들어 크뢰츠펠트-제이콥 질환, 낭성 섬유증(cystic fibrosis), 염증 질환에 대한 2차적인 신장 아밀로이드증 및 직장 아밀로이드증, 및 심근 및 신경 조직에 아밀로이드 침착증(amyloid deposition) 중 적어도 하나이다.

[0036] 본 발명의 제 2 양태에 따르면, 본 발명은 아밀로이드-관련 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 식품 또는 식품 첨가물의 생산을 위한 적어도 (모두-Z 오메가-3)-4,7,10,13,16,19-도코사헥사엔산 (DHA)을 포함하는 지방산 조성물의 용도에 관한 것이다. 본 발명으로 이끄는 연구로부터, 놀랍게도 본 발명에 따른 지방산 조성물이 소위 피브릴 또는 플라크의 형성을 방해하고/거나 아밀로이드로 공지된 침착된 피브릴 또는 플라크를 감소시킨다는 것을 발견하였다. 본 발명의 가장 바람직한 효과는 또한 본원에서 적어도 DHA 또는 DHA에 풍부한 지방산 조성물의 사용에 의해 수행된다. DHA는 피브릴의 형성을 방해하고/거나 지연시키는데 가장 효과적인 것으로 보인다. 동시에, 적어도 두개의 지방산 DHA 및 EPA의 조합을 포함하는 지방산 조성물은 또한 피브릴 형성에 대해 방해 효과를 나타낸다. 또한, 상기에 따른 용도는 상기에서 언급된 바와 동일한 잇점 및 가능성을 초래한다. 본 발명의 따른 치료는 피브릴 형성의 성향을 감소시키는 예방적일 수 있고 생성된 아밀로이드의 상황에서 치료적일 수 있다. "아밀로이드-관련" 질환과 관련한 정의는 또한 본 발명에 따른 식품 또는 식품 첨가물과 관련된 특허 지위에 대해 포함된다.

[0037] 아밀로이드-관련 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 식품 첨가물을 제조하고 판매에서의 한 잇점은 이러한 식품 첨가물이 사람들에게 더욱 용이하게 이용할 수 있다는 것이다. 예방적 목적에서, 이들은 바람직하게는 건강제품 판매점 및/또는 대형마트에서 제품 또는 첨가물로 구매되고, 이들은 의사를 방문할 필요가 없어지게 된다.

[0038] 특정 구체예에서, 본 발명은 아밀로이드-관련 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 식품 또는 식품 첨가물의 생산을 위해 적어도 (모두-Z 오메가-3)-4,7,10,13,16,19-도코사헥사엔산(DHA) 및 (모두-Z 오메가-3)-5,8,11,14,17-에이코사펜타엔산(EPA)를 포함하는 지방산 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0039] 본 발명의 더욱 바람직한 구체예에서, 본 발명은 지방산 조성물 중 EPA:DHA의 중량비가 1:X(여기서, X는 1 또는 이를 초과한다)인 지방산 조성물의 용도에 관한 것이다. 여기서 X는 정수 또는 정수가 아니다. 또한, 중량 감소와 관련한 본 발명의 바람직한 효과는 DHA에 풍부한 지방산 조성물에 의해 수행된다. 본원에서 용어 "풍부한"은 DHA(EPA 존재하지 않음)를 주로 함유하는 지방산 조성물 및 DHA의 양이 EPA 이상인 지방산 조성물을 다소 포함한다. 더욱이, 본원에서 용어 "양"은 지방산 조성물의 중량 또는 부피에 관한 것이다.

[0040] 또한, 요망되는 약리학적 및/또는 치료학적 효과는 본 발명에 따른 지방산 조성물에 의해 달성될 수 있다.

[0041] 본 발명의 다른 구체예에서, 지방산 조성물 중 EPA 및 DHA는 조성물 중에 1:1 내지 1:8의 EPA:DHA 비로 존재한다. 더욱 바람직한 구체예에서, 지방산 조성물 중 EPA:DHA 비는 약 1:1 내지 1:6이다. 본 발명의 특정 구체예에서, 지방산 조성물은 DHA-산물이다.

[0042] 또한, 다른 구체예에서, 본 발명에 따른 조성물 중 지방산은 에스테르화된 형태, 에틸 에스테르 형태, 염 형태 및 유리산 형태 중 적어도 하나, 또는 이의 임의의 조합으로 존재한다. 바람직한 구체예에서, 지방산 조성물은 트리글리세리드 형태의 EPA 및 DHA의 조합물로 이루어진다.

[0043] 또한, 다른 구체예에서, 적어도 DHA는 식물, 미생물 및 동물 기원 중 적어도 하나, 또는 이들의 조합으로부터 획득된다. 바람직한 구체예에서, 적어도 DHA 및 EPA의 조합, DHA 및 EPA 중 적어도 하나를 포함하는 지방산 조성물은 식물, 미생물 및 동물 기원 중 적어도 하나, 또는 이들의 조합으로부터 획득된다. 이에 따라, 식품 또는 식품 첨가물은 예를 들어, DHA-함유 미생물 오일 및 미생물 기원으로부터의 DHA-함유 오일 및 해양 기원으로부터의 EPA-함유 오일의 혼합물 중 적어도 하나를 포함하는 지방산 조성물을 포함한다. 더욱이, 본 발명에 따른 지방산 조성물은 추가적으로 또한 아라키돈산(ARA), 도코사펜타엔산, 헤네이코사펜타엔산 및 옥타데카텐트라엔산, 또는 임의의 조합물을 포함할 수 있다. 적절하게는, EPA 및/또는 DHA의 적어도 일부는 해양 오일, 바람직하게는 어유(fish oil)로부터 생산된다. 또한, 식품 또는 식품 첨가물의 다른 구체예에서, 지방산 조성물은 해양 오일, 예를 들어 어유로부터 생산된다.

[0044] 본 발명의 바람직한 구체예에서, 지방산 조성물은 트리글리세리드 형태의 적어도 EPA 및 DHA의 조합물로 이루어진다. 또한, 지방산 조성물이 인간 또는 동물에, 바람직하게는 경구로 투여됨이 지시될 것이다. 그러나, 본 발명에 따른 식품 또는 식품 첨가물은 또한 상기에서 언급된 바와 같은 임의의 다른 경로를 통해 투여하기 위해 생산될 수 있다.

[0045] 본 발명의 특정 구체예에서, 식품 또는 식품 첨가물은 캡슐의 형태이다. 바람직하게는, 캡슐은 풍미를 더한 것이다. 더욱 바람직하게는, 캡슐은 풍미를 더한 젤라틴 캡슐이다. 이러한 구체예는 또한 캡슐을 포함하며, 여기서 캡슐 및 캡슐화된 지방산 조성물 모두는 풍미를 더한 것이다. 상기에서 언급된 바와 같이 캡슐에 풍미를 더함으로써 캡슐은 사용자가 더욱 선호하게 된다.

[0046] 다른 바람직한 구체예에서, 상기 지방산 조성물은 인간에 대해 일일 복용량이 1 g 내지 15 g의 상기 지방산 조성물을 제공하는 양으로 투여된다. 더욱 바람직한 구체예에서, 2 내지 10 g의 상기 지방산 조성물은 매일 투여되며, 가장 바람직하게는 2 내지 8 g의 상기 지방산 조성물이 매일 투여된다. 본 발명에 따른 식품 또는 식품 첨가물은 또한 다른 물질, 예를 들어 불활성 비히클, 또는 약제학적으로 허용되는 보조제, 담체, 방부제 등을 포함할 수 있으며, 이는 당업자에게 널리 공지되어 있다. 부가적으로, 식품 또는 식품 첨가물은 또한 심지어 동물, 예를 들어 애완동물 또는 말에 투여될 수 있다. 또한, 식품 또는 식품 첨가물은 아밀로이드-억제제 또는 아밀로이드-침착 저감제 중 적어도 하나 일 수 있다.

[0047] 특정 구체예에서, 본 발명은 아밀로이드-관련 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 의약품의 생산을 위해, 인간 또는 동물에 투여시에 단백질 피브릴 또는 플라크의 집합체의 형성을 방해하고/거나 침착된 피브릴을 감소시키는 적어도 (모두-Z 오메가-3)-4,7,10,13,16,19-도코사헥사엔산(DHA)을 포함하는 지방산 조성물의 용도에 관한 것이다. 또한, 본 발명의 구체예에서, 상기 아밀로이드-관련 질환은 알츠하이머 치매 또는 알츠하이머 질환이다. 용어 알츠하이머는 또한 알츠하이머의 잘환의 위험을 지니거나 이의 증상을 나타내는 사람을 포함한다.

[0048] 또한, 바람직하게는 알츠하이머 질환 또는 파킨슨 질환의 예방을 위한 식품을 판매하는 것의 잇점은 식품이 사람에게 앞으로 이들 질환을 발달시키지 않도록 도움을 줄 수 있다는 것이다.

[0049] 또한, 본 발명의 다른 구체예에서, 상기 아밀로이드-관련 질환은 IgA 신장병증이다. 본 발명의 바람직한 구체예에서, 적어도 DHA 및 EPA의 조합을 포함하는 지방산 조성물은 IgA 신장병증의 치료 및/또는 예방을 위해 사용된다. 또한, 본 발명은 IgA 신장병증의 치료 및/또는 예방을 위한 의약품의 생산을 위해, 인간 또는 동물에 투여시에 바람직하게는 단백질 피브릴 또는 플라크의 집합체의 형성을 방해하고/거나 침착된 피브릴을 감소시키는 유효량의 적어도 DHA 또는 EPA 또는 DHA의 조합물을 포함하는 지방산 조성물의 용도를 포함한다.

[0050] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명은 아밀로이드-관련 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 의약품의 생산을 위해, 적어도 (모두-Z 오메가-3)-4,7,10,13,16,19-도코사헥사엔산(DHA)을 포함하는 지방산 조성물의 용도에 관한 것이며, 여기서 상기 질환은 제 II형 당뇨병이다. 바람직한 구체예에서, 상기 지방산 조성물은 추가로 (모두-Z 오메가-3)-5,8,11,14,17-에이코사펜타엔산(EPA)를 포함하며, 예를 들어 지방산은 제 II형 당뇨병의 치료를 위한 적어도 EPA 및 DHA의 조합을 포함한다. 더욱이, 특정 구체예에서, DHA의 양은 EPA의 양 이상이다.

[0051] 또한, 본 발명의 다른 구체예에서, 아밀로이드-관련 질환은 아밀로이드증, 파킨슨 질환, 근위축성 측색경화증, 해면상뇌증, 예를 들어 크뢰츠펠트-제이콥 질환, 낭성 섬유증, 염증 질환에 대한 2차적인 신장 아밀로이드증 및 직장 아밀로이드증, 및 심근 및 신경 조직에 아밀로이드 침착 중 적어도 하나이다.

[0052] 본 발명의 제 3의 양태에 따르면, 본 발명은 적어도 (모두-Z 오메가-3)-4,7,10,13,16,19-도코사헥사엔산 (DHA)을 포함하는 유효량의 지방산 조성물을 인간 또는 동물에 투여하여 아밀로이드-관련 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 방법에 관한 것이다. 본원에서 "유효량"은 또한 지방산 조성물의 치료학적 또는 약리학적 활성 양을 포함한다. 이러한 표현은 요망되는 약리학적 및/또는 치료학적 효과를 초래하는 상기 지방산 조성물의 용량과 관련된다. 상술된 바와 같이, 요망되는 약리학적 및/또는 치료학적 효과는 본발명에 따른 지방산 조성물에 의해 달성된다. 본 발명으로 이끄는 연구로부터, 놀랍게도 본 발명에 따른 지방산 조성물이 소위 피브릴 또는 플라크의 형성을 방해하고/거나 아밀로이드로 공지된 침착된 피브릴 또는 플라크를 감소시킨다는 것을 발견하였다.

[0053] 본 발명의 바람직한 구체예에서, 지방산 조성물은 추가로 (모두-Z 오메가-3)-5,8,11,14,17-에이코사펜타엔산 (EPA)을 포함한다. 더욱 바람직한 구체예에서, 지방산 조성물의 EPA:DHA의 중량비는 1:X이며, 여기서, X는 1 또는 이를 초과한다. 또한, 본 발명의 가장 바람직한 효과는 또한 적어도 DHA 또는 DHA에 풍부한 지방산 조성물의 사용에 의해 수행된다. 동시에, 적어도 두개의 지방산 DHA 및 EPA의 조합을 포함하는 지방산 조성물은 또한 피브릴 형성에 대해 억제 효과를 나타낸다. 또한, 상기에 따른 용도는 상기에서 언급된 바와 동일한 잇점 및 가능성을 초래한다. 이에 따라, 상술된 구체예는 또한 아밀로이드-관련 질환, 예를 들어 알츠하이머 질환, IgA 신장병증, 제 II형 당뇨병, 아밀로이드증, 파킨슨 질환, 만성 염증 질환에 대한 2차적인 신장 아밀로이드증 및 크뢰츠펠트-제이콥 질환의 치료 및/또는 예방과 관련된 본 발명에 따른 방법에 대해 포함된다.

[0054] 본 발명의 제 4 양태에 따르면, 본 발명은 적어도 (모두-Z 오메가-3)-5,8,11,14,17-에이코사펜타엔산(EPA) 및 (모두-Z 오메가-3)-4,7,10,13,16,19-도코사헥사엔산(DHA)의 조합물을 포함하는 지방산 조성물을 인간 또는 동물에 투여하여, 알츠하이머 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 방법에 관한 것이다. 바람직하게는, 환자에게 투여는 단백질 피브릴 집합체의 형성 또는 단백질 또는 단편의 접힘 이상(misfolding)을 방해하고/거나, 아밀로이드의 침착을 감소시킨다.

[0055] 본 발명에 따른 알츠하이머 질환의 치료를 위한 바람직한 방법에서, 이러한 질환은 아밀로이드의 침착에 의해 야기된다. 본 발명의 특정 구체예에서, 알츠하이머 질환을 치료하는 방법은 질환에 걸린 인간에게 효과적으로 알츠하이머를 경감시키는 양의 아밀로이드-침착-저감제를 투여하는 것에 관한 것이다. 바람직하게는, 아밀로이드-침착-저감제는 지방산 DHA 및 EPA의 조합 중 적어도 하나를 포함하는 지방산 조성물이다.

[0056] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 구체예는 인간 또는 동물에 투여시에 아밀로이드의 침착을 예방 또는 감소시킴을 초래하는 바람직하게는 아밀로이드증(amyloidosis)에 의해 야기되는 알츠하이머 질환의 치료 및/또는 예방을 위한, 약제 또는 식품의 제조를 위해 적어도 DHA 및 EPA의 조합을 포함하는 지방산 조성물의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 특정 구체예에서, 지방산 조성물은 적어도 70% 불포화된 오메가-3 지방산을 포함하며, 여기서 지방산 DHA 및 EPA는 약 1:2 내지 2:1의 중량비로 존재한다. 더욱이, 본 발명의 더욱 바람직한 구체예에서, 본 발명은 지방산 조성물의 용도에 관한 것이며, 여기서 지방산 조성물 중 EPA:DHA의 중량비는 1:X이고, 여기서 X는 1 또는 이를 초과한다. X는 X는 정수 또는 비정수 중 하나이다. 또한, 상기에서 언급된 바와 같이, 본 발명의 바람직한 효과는 DHA에 풍부한 지방산 조성물에 의해 달성된다. 본원에서 용어 "풍부한"은 DHA(EPA 존재하지 않음)를 함유하는 1차 지방산 조성물 및 DHA ≥ EPA의 양인 지방산 조성물을 포함한다. 더욱이, 본원에서 용어 "양"은 지방산 조성물의 중량 또는 부피와 관련이 있다. 더욱이, 요망되는 약리학적 및/또는 치료학적 효과는 본 발명에 따른 지방산 조성물에 의해 달성될 수 있다.

[0057] 다른 구체예에서, 본 발명에 따른 조성물 중 지방산은 에스테르화된 형태, 에틸 에스테르 형태, 염 형태 유리산 형태 중 적어도 하나, 또는 이의 임의의 조합으로 존재한다. 바람직한 구체예에서, 지방산 조성물은 트리글리세리드 형태의 EPA 및 DHA의 조합물로 이루어진다. 또한, 다른 구체예에서, 적어도 DHA 및 EPA의 조합, DHA 및 EPA 중 적어도 하나를 포함하는 지방산 조성물은 식물, 미생물 및 동물 기원 중 적어도 하나, 또는 이들의 조합으로부터 획득된다. 이에 따라, 의약품 또는 약제학적 제품은 예를 들어, DHA-함유 미생물 오일 및 미생물 기원으로부터의 DHA-함유 오일 및 해양 기원으로부터의 EPA-함유 오일의 혼합물 중 적어도 하나를 포함하는 지방산 조성물을 포함한다. 또한, 본 발명에 따른 지방산 조성물은 추가적으로 아라키돈산(ARA), 도코사펜타엔산, 헤네이코사펜타엔산 및 옥타데카테트라엔산, 또는 이들의 임의의 조합물을 포함할 수 있다. 적절하게는, EPA 및/또는 DHA의 적어도 일부는 해양 오일, 바람직하게는 어유(fish oil)로부터 생산된다. 적절하게는, 지방산 조성물은 해양 오일, 예를 들어 어유로부터 생산된다.

[0058] 본 발명의 바람직한 구체예에서, 지방산 조성물은 트리글리세리드 형태의 적어도 EPA 및 DHA의 조합물로 이루어진다. 더욱이, 지방산 조성물이 인간 또는 동물에, 바람직하게는 경구로 투여됨이 지시될 것이다. 그러나, 본 발명에 따른 의약품은 또한 임의의 다른 경로를 통해 투여하기 위해 생산될 수 있으며, 여기서 활성 성분은 예를 들어, 정맥내, 피하로, 근육내, 비강내, 직장으로, 질로 또는 국소적으로 효과적으로 흡수되고 이용될 수 있다.

[0059] 다른 구체예에서, 상기 지방산은 인간에 대해 일일 복용량이 1 g 내지 15 g의 상기 지방산 조성물을 제공하는 양으로 투여된다. 바람직한 구체예에서, 2 내지 10 g의 상기 지방산 조성물은 일일에 투여되며, 더욱 바람직하게는 2 내지 8 g의 상기 지방산 조성물이 일일에 투여된다. 본 발명에 따른 제조물은 또한 다른 물질, 예를 들어 불활성 비히클, 또는 약제학적으로 허용되는 보조제, 담체, 방부제 등을 포함할 수 있으며, 이는 당업자에게 널리 공지되어 있다. 또한, 의약품이 아밀로이드-억제제 또는 아밀로이드-침착 저감제 중 적어도 하나 일 수 있다. 또한, 본 발명은 소위 피브릴 또는 플라크의 형성을 초래할 수 있는 단백질 또는 단편의 접힘 이상을 방해하고/거나, 아밀로이드의 침착을 감소시킴으로 인한 알츠하이머 질환을 치료하는 방법에 관한 것이며, 여기서 본 발명에 따른 지방산 조성물은 인간에게 투여된다.

[0060] 마지막으로, 본 발명의 제 5 양태에 따르면, 본 발명은 적어도 (모두-Z 오메가-3)-4,7,10,13,16,19-도코사헥사엔산 (DHA)을 인간 또는 동물에 투여하여, 아밀로이드증의 예방 및/또는 치료를 위한 방법에 관한 것이다.

[0061] 본 발명의 바람직한 구체예에서, 지방산 조성물은 추가로 (모두-Z 오메가-3)-5,8,11,14,17-에이코사펜타엔산 (EPA)를 포함한다. 더욱 바람직한 구체예에서, 지방산 조성물의 EPA:DHA의 중량비는 1:X이며, 여기서, X는 1 또는 이를 초과한다. 본 발명으로 이끄는 연구로부터, 놀랍게도 피브릴 집합체 형성의 억제 또는 방해와 관련

된 가장 바람직한 효과가 적어도 DHA를 포함하는 지방산 조성물에 의해 달성되는 것으로 밝혀졌다. 또한, 적어도 DHA 및 EPA를 포함하는 지방산 조성물(여기서, DHA≥EPA의 양임)은 피브릴 형성에 대해 방해적 효과를 나타낸다. 이에 따라, 이러한 방법은 상기에서 언급된 바와 동일한 잇점을 초래한다. 또한, 상술된 구체예는 아밀로이드증을 치료하는 방법에 대한 것을 포함한다. 마지막으로, 본 발명은 또한 피르빌, 플라크, 또는 아밀로이드 집합체를 억제하기 위한, 적어도 DHA, 바람직하게는 적어도 DHA 및 EPA의 조합을 포함하는 지방산 조성물의 용도를 포함한다.

[0062] 본원에서 사용되는 아밀로이드-관련 병태 또는 질환은 적어도 알츠하이머 질환, 치매, 파킨슨 질환, 근위축성 측색경화증, 해면상뇌증, 예를 들어 크뢰츠펠트-제이콥 질환, 낭성 섬유증, 제 II형 당뇨병, 직장 아밀로이드증, IgA 신장병증, 및 심근 및 신경 조직에 아밀로이드 침착을 포함한다. 이들 질환은 산발적이거나 유전적이거나 심지어 전염적이며, 종종 유전 형태가 매우 조기에 나타날 수 있는 경우에도 인생에서 늦게 발생한다. 각 질환은 특정 단백질과 관련이 있으며, 이들 단백질의 집합체는 질환과 관련된 병리학적 병태의 직접 기원일 것으로 사료된다. 또한, 본 발명의 지방산 조성물을 투여함에 따른 치료 및/또는 예방은 또한, 아밀로이드 집합체의 감소로 인한 치료, 소위 피브릴 또는 플라크의 형성을 초래할 수 있는 단백질의 접힘 이상의 예방, Aβ-단백질(아밀로이드 베타 단백질)의 생산 감소로 인한 치료, 및 단백질 피브릴, 집합체 또는 플라크 형성의 억제 또는 지연으로 인한 예방 및/또는 치료 중 적어도 하나를 포함할 수 있다. 또한, 본 발명은 또한 본 발명에 따른 지방산 조성물을 투여함으로써 피브릴 축적 또는 형성의 억제를 포함한다.

[0063] 추가로, 본원에서 사용되는 용어 "치료"는 치료 또는 경감 목적을 갖는 치료 모두를 의미하며, 아밀로이드-관련 질환의 치료는 단기간 또는 오랜 기간에 이루어질 수 있다. 오랜 기간의 치료는 수주 또는 수년 동안 계속적으로 치료함을 의미한다.

[0064] **도면의 간단한 설명**

[0065] 하기 연구 및 실시예에서, 첨부되는 도면을 참고로 하며, 여기서 도면은 시험관내 및 생체내에서 수행된 연구와 관련된다. 연구는 적어도 DHA를 포함하는 지방산 조성물로의 치료가 피브릴 및 아밀로이드 형성을 억제함을 기술하기 위해 수행되었다. 본원에서 첨부된 도면을 참고로 한다:

[0066] 도 1은 30 분 동안 오메가-3-제조물의 피브릴 형성을 나타낸 것이다. 도 2는 피브릴 억제 DHA-농축물 EPAX 2050 (이는 대략 20% EPA 및 50% DHA를 포함함)과 비교하여, 가장 현저한 피브릴 유도 효과를 갖는 지방산 제조물, 콩유 및 올리브유 간의 피브릴 형성을 나타낸 것이다. 또한, 도 3은 상이한 오메가-3- 제조물과 비교하여 적어도 150 분까지 피브릴 형성에 대해 방해 효과를 나타낸 것이다. 도 4는 올리브유 및 콩유와 비교하여 피브릴 형성에 대한 DHA-농축물의 효과를 나타낸 것이다.

[0067] **바람직한 구체예의 설명**

[0068] 다수의 본 발명의 바람직한 구체예는 DHA에 풍부한 지방산 조성물이 아밀로이드-관련 질환의 치료 및/또는 예방에 효과적임을 기술하기 위해 수행된 것이다.

[0069] 피브릴 형성은 전구체 단백질의 접힘 이상의 결과이다. 정상의 삼차원 구조를 형성하는 중의 이러한 비정상적인 행동에 대한 이유는 전부 밝혀지지 않았다. 종래 기술에서 논의된 바와 같이, 통상적인 폴리불포화된 지방산이 영양학자에 의해 종종 심혈관 질환 및 암을 예방하기 위한 것으로 제안되었고, 실제 전구체 단백질의 접힘 이상의 성향을 증가시킬 수 있으며, 이에 따라 아밀로이드 침착을 유도하는 것으로 보인다. 그러나, 본 발명은 다른 해양 장쇄 폴리불포화된 지방산, 즉 도코사헥사엔산(DHA)이 놀랍게도 IAPP의 자발적 피브릴 형성을 위한 시간을 지연시키므로써 아밀로이드 형성에 대한 방해 효과를 나타내는 결과를 기술하고 있다.

[0070] 본 발명은 자발적으로 피브릴을 형성하는 하나의 합성 전구체 단백질, 합성 IAPP의 실험 결과, 및 인간 IAPP를 생성하는 이식 유전자 동물로부터의 췌장 섬(islet)의 반생체내 실험을 기술하고 있다. 본 발명은 또한 기관 아밀로이드가 염증전문 화합물, 즉 은 니트레이트의 주입에 의해 유도되는 동물에서의 생체내 실험으로부터의 결과를 기술하고 있다. 이러한 펩티드는 아밀로이드 피브릴의 형성을 자극하는 것으로 알려진 지방산 유사 올레산 및 리놀산과의 피브릴 형성에 대한 효과를 비교하여 해양 기원의 유리 지방산과 함께 인큐베이션된다. 또한, 본 발명은 반생체내 모델의 실험 결과를 기술하고 있으며, 여기서 인간 IAPP를 생성하고 자발적으로 베타-콜(call) 아밀로이드를 형성하는 이식 유전자 마우스로부터의 췌장 섬이 제조되고 올레산 및 도코사헥사엔산과 함께 인큐베이션된다.

[0071] 염증 질환이 상이한 기관에서 아밀로이드를 발달시키는 높은 위험, 소위 제 2 아밀로이드 상황을 발생시키는 것은 널리 입증되어 있다. 극도의 염증 상황은 일주일에 한번 은 니트레이트가 주사된 마우스에서 발생되었다.

동물들의 상이한 군은 EPAX(높은 DHA 오메가-3 오일), 순수한 DHA(97% 농축물), 또는 올리브유(약 80% 올레산 함유)로 처리되었다. 대조군은 표준 음식을 제공하였다.

[0072] 제 1의 바람직한 구체예에서, 피브릴 형성에 대한 상이한 오메가-3 제조물의 효과가 연구되었다.

[0073] 제 2 구체예에서, 췌장 섬에서 아밀로이드 피브릴의 침착에 대해, DHA에 풍부한 지방산 조성물(EPAX 2050(높은 오메가-3 오일)), 적어도 DHA 및 EPA를 포함하는 오일(K85: 대략 460 mg EPA 및 375 mg DHA), 및 올리브유가 연구되었다.

[0074] 제 3 구체예에서, 은 니트레이트의 피하 주사에 의해 유도된 제 2 아밀로이드를 지닌 동물에서 EPAX 1050, DHA, 또는 올레산으로의 치료 효과가 연구되었다. 아밀로이드의 침착은 정상 음식이 제공된 동물에서 모니터링되었다. 은 니트레이트를 주사하고 25 주 후에, 현저한 아밀로이드 침착이 대조 동물의 기관에서 발생되었다. 실험은 이후 종료되고 모든 동물이 희생되고 비장이 아밀로이드 침착을 위해 시험되었다.

[0075] **실시예**

[0076] 피브릴 형성에 대한 시험관내 실험

[0077] 첫번째 연구에서, 상이한 오메가-3 제조물의 피브릴 형성에 대한 효과를 연구하였다. 시험관내 피브릴 형성 실험을 작은 유리 시험관에서 수행하였다. 에탄올 중 용해된 지방산의 모액을, 10 mM의 농도로 100% 에탄올 중에 지방산을 용해시켜 제조하였다. 동일한 양의 진한 NaOH와 혼합한 후에, 에탄올의 최종 농도는 3%였다. 하기 표의 지방산 또는 지방산 조합물을 시험하였다.

[0078]

지방산	Mol 중량	10 mM 함유
리놀산(대두유로부터)	278	27.8 mg
올레산(올리브유로부터)	280	28.0 mg
EPAX DHA 농축액, EPAX 2050 (~500 mg DHA/g 및 ~200 mg EPA/g)	301	30.1 mg
EPAX 4510(~450 mg EPA/g)	318	31.8 mg
EPA 95 (~950 mg EPA/g)	302	30.2 mg
K85(~465 mg EPA/g 및 ~375 mg DHA/g)	314	31.4 mg
대조 합성IAPP + 에탄올		

[0079] 자발적으로 피브릴을 형성하는 합성 전구체 단백질, 합성 IAPP를 10 mg/ml의 농도로 디메틸술폭시드(DMSO)에 용해시켰다. 25 μM을 각각의 하나의 지방산과 함께 인큐베이팅하고, 125 μM 농도의 각각의 하나는 증류수 중에 있다. 각 샘플의 1 ㎕ 분취액을 50% 에탄올 중 2% 우라닐 아세테이트로 음성 대비 후 전자 현미경에서 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210 및 240 분 후에 분석하였다. 피브릴의 형성을 전자 현미경 분석으로 분석하고, 30 분 실험 동안 0 내지 5 분 간격으로 임의대로 점수로서 기록하고 240 분 실험에서 1 내지 2 분 간격으로 기록하였다. 도 1은 30 분 동안 오메가-3 제조물의 피브릴 형성을 기술한 것이다. 주로 DHA를 함유한 오메가-3 농축물, EPAX 2050은 피브릴의 자발적인 형성을 억제하거나 지연시키는데 가장 효과적인 것으로 보인다. 또한, 도 2는 피브릴 억제 DHA-농축물 EPAX 2050과 비교하여, 가장 현저한 피브릴 유도 효과를 갖는 지방산 제조물, 올리브유 및 콩유간의 피브릴 형성을 나타낸 것이다. 또한, 피브릴 유도를 또한 240 분 동안 수행하여 DHA-농축물의 피브릴 억제 효과를 정량하였다. 도 3은 피브릴 형성에 대한 억제 효과가 상이한 오메가-3 제조물과 비교하여 실험에서 150 분까지 증명됨을 나타내었다. 유사한 억제를 올리브유 및 콩유와 비교하여 DHA 농축액과의 실험에서 수득하였다(도 4 참조).

[0080] 이에 따라, 이러한 연구는 DHA에 풍부한 지방산 조성물로의 처리가 피브릴 또는 플라크 형성의 억제를 초래함을 나타낸다. 또한, DHA는 피브릴 억제제로서 작용하는 것으로 보인다. 동시에, 본 발명은 또한 적어도 DHA 및 EPA의 조합을 포함하는 생성물의 피브릴 형성에 대한 억제 효과를 나타내고 있으며, 여기서, 바람직하게는 DHA의 양은 EPA 이상의 양이다. 이러한 결과는 또한 콩유 및 올리브유와 비교하여 해양 기원의 오메가-3 생성물의 피브릴 형성에 대한 특이적 억제 효과를 제안한다.

[0081] 췌장 섬에서 아밀로이드 형성에 대한 시험관내 실험

[0082] 두번째 연구에서, 올리브유, 높은 DHA 오메가-3 오일, 및 적어도 DHA 및 EPA를 포함하는 조성물(여기서, EPA≥DHA의 양)의 아밀로이드 침착에 대한 억제 효과를 연구하였다.

[0083] 인간 IAPP 유전자를 수반하는 이식 유전자 마우스는 췌장 섬(11)의 아밀로이드 피브릴의 침착을 연구하기 위해

사용될 수 있다. 이에 따라, 단일 췌장 섬을 이식 유전자 마우스로부터 분리하고 배양하였다. 췌장을 멸균 조건하에서 제거하고, 한크 평형 염에 배치시키고 미세하게 세절하였다. 작은 조각의 조직들을 37도 수욕에서 10분 동안 콜라게나제로 효소적으로 소화시켰다. 이러한 섬들을 개별적으로 현미경하에서 선택하였다. 이후 섬들을 5% 카르본모노옥시드를 함유한 습윤된 공기, 37도에서 10% 우태아 혈청, 페니실린(100 U/ml), 스트렙토마이신(1.1mg/ml) 및 22.0 mM 글루코즈가 보충된 RPMI 1640 매질을 함유한 24 웰 세포 클러스터에서 하룻밤 동안 배양하였다.

[0084] 500 μM의 올리브유, 높은 DHA 오메가-3 오일(EPAX 2050) 및 K85 오일 및 1% 지방산-유리 알부민을 웰에 첨가하고, 섬들을 2 주 동안 RPMI 매질에서 배양하였다. 각 웰에서 약 60개의 섬들이 존재하였다. 모액으로부터의 콩고 레드(congo red)를 웰에 첨가하고, 섬들을 광현미경법을 이용하여 시험하였다. 아밀로이드 침착은 콩고 레드로 염새되었고, 다른 세포 물질은 그렇지 않았다.

[0085] 생존과 관련하여 상이한 섬 군들 간에 차이가 관찰되지 않았다(하기 표 참조).

[0086]

	생존하는 섬의 갯수	
지방산	개시	종료
EPAX 2050	60	50
K85	60	52
올리브유	65	54

[0087] 이러한 연구의 결과는 올리브유 용액에 인큐베이션된 세포 섬의 4% 내지 5%를 세포내 아밀로이드 침착을 지시하는 콩고 레드로 염색하여 나타내었다. 놀랍게도, 단지 섬으로부터의 1%의 세포가 높은 DHA와 인큐베이션되었으며, K85 농축물도 아밀로이드 침착에 대해 억제 효과를 지시하는 콩고 레드로 염색되었다. 그러나, DHA 풍부한 생성물, EPAX 2050TG는 K85(EPA≥DHA)와 비교하여 보다 강력한 효과를 나타내었다. 부가적으로, 이러한 연구의 결과는 아밀로이드-관련 질환의 예방 및 치료가 적어도 DHA를 포함하는 지방산 조성물에 영향을 끼침을 확인하였다.

[0088] 은 니트레이트 주사에 의해 유도된 동물에서 2차 아밀로이드증(amyloidosis)

[0089] 2차 아밀로이드증은 은 니트레이트와 같은 염증 변화를 제공하는 마우스에서 유도될 수 있다. 이를 하기에서 연구하였다.

[0090] 암컷 NMRI 마우스를 0.3 ml의 1% 은 니트레이트 용액으로 피하적으로 25 주 동안 일주일에 한번 주사하였다. 동물에 일일 총 칼로리의 55% 지방 함량을 갖는 주로 해바라기유를 함유하는 고지방 식사를 공급하였다. 각각이 6마리의 동물로 구성된 세 그룹에 상이한 오메가-3 지방산 농축물(개재 그룹) 또는 약 78% 올레산을 함유한 표준 올리브유(올레산 그룹)을 제공하였다. 개재 그룹에서 15%의 지방 함량을 97% 도코사헥사엔산(DHA 그룹) 또는 10% EPA 및 50% DHA를 함유한 EPAX 1050TG으로 교체하였다(EPAX 그룹).

[0091]

DHA 그룹, n=6	EPAX 그룹, n=6	올레산 그룹, n=6
DHA 97% 농축물	10% EPA, 50% DHA	78% 올레산
총 지방의 15%	총 지방의 15%	총 지방의 15%

[0092] 연구를 완료한 후, 마우스를 희생시키고, 비장을 수집하였다. 아밀로이드 확인을 위하여, 각 비장의 절반을 두개의 유리 슬라이드 사이에서 분쇄하고, 두 슬라이드에 걸쳐 균일하게 손상시키고, 실온에서 하룻밤 동안 공기-건조하고, 반면 비장의 다른 절반을 10% 완충된 중성 포르말린 용액으로 고정시키고, 파라핀에 넣었다.

[0093] 공기-건조된 손상된 물질 및 포르말린 고정된 물질로부터의 10-㎛-두께 섹션을 특이적 염료 알칼리성 콩고 레드로 아밀로이드에 대해 염색하였다. 슬라이드를 아밀로이드에 대해 특이적인 밝은 녹색 복굴절에 대한 교차-편광된 광에서 시험하였다. 물질의 측정을 코드화된 슬라이드 상에서 수행하였다.

[0094] 아밀로이드는 올레산 공급된 5마리의 마우스 중 세마리의 비장에서 나타났으며, DHA 공급된 6마리 중 한마리에서, EPAX 공급된 5마리 마우스 중 한마리의 비장에서 나타났다(하기 표 참조). 두마리의 동물은 연구하는 동안 죽었다.

[0095]

DHA 그룹, n=6	EPAX 그룹, n=6	올레산 그룹, n=6
1/6 동물이 아밀로이드를 지님	1/5 동물이 아밀로이드를 지님	3/5 동물이 아밀로이드를 지님

[0096] 명확하게는 제 2 아밀로이드증이 DHA 또는 EPAX 공급된 마우스와 비교할 때 올레산 다이어트 공급된 마우스에서 보다 높은 정도로 발달함을 알 수 있다.

[0097] 그러나, 각 연구에서 존재하는 동물 중 낮은 수로 인해, DHA와 EPAX 그룹 간에 최종 결과를 얻지 못하였다.

[0098] 결론

[0099] 상기 기술된 연구에서, 피브릴을 자발적으로 형성시키는 합성 전구체 단백질 IAPP를 오메가-3 시리즈 및 오메가-6 및 오메가-9의 일련의 지방산으로 시험관내에서 인큐베이션하였다. 주로 DHA를 함유한 오메가-3 농축물은 피브릴의 자발적 형성을 억제하거나 지연시키는 것으로 나타났으며, 오메가-6(콩유) 및 오메가-9(올리브유) 지방산은 피브릴 형성을 유발시키는 것으로 보인다. 마지막 패턴은 종래 실험(10, 11)으로부터 공지된 것이다. 그러나, DHA의 억제 효과는 예상치 못한 발견이다. 다른 오메가-3 지방산은, 몇몇 억제 효과가 오메가-6 및 9 오일과 비교되는 경우 심지어 DHA와 동일한 효과를 갖지 않는다. 또한, 아밀로이드에서, 다른 높은 오메가 농축액, K85를 제외한 이식 유전자 IAPP 생산 마우스 DHA로부터의 섬에 대한 시험관내 모델은 오메가-9 올리브유와 비교하여 현저하게 보다 덜한 범위로 아밀로이드 침착을 유도하였다.

[0100] 동시에, 본 발명은 또한 적어도 DHA 및 EPA의 조합을 포함하는 생성물(여기서, 바람직하게는 DHA≥EPA의 양임)의 피브릴 형성에 대한 억제 효과를 나타내었다.

[0101] 아밀로이드 침착의 억제 효과는, 2차 아밀로이드증이 유도된 은 니트레이트를 지닌 동물에 상이한 지방산 또는 지방산 조합을 제공하므로써 생체내에서 나타낼 수 있다. 치료 후 25 주 후에, EPAX 1050 또는 대략 순수한 DHA가 제공된 동물은 올레산이 제공된 동물과 동일한 범위로 아밀로이드를 발달시키지 않았다. 실제로, 올레산 그룹에서 세마리 동물과 비교하여 DHA 그룹(EPAX1050 및 순수한 DHA)에서의 단지 한마리 동물이 은 니트레이트 주사 후에 아밀로이드를 발달시켰다. 비록 사용된 동물의 수가 통계적 측정을 위해 너무 적지만, 이러한 경향은 DHA 또는 높은 DHA 농축물이 아밀로이드의 발달에 대해 억제함을 명확하게 의미하는 것이다. 시험관내 유도된 데이타와 생체내 데이타와의 조화는 질환 등에 신규한 치료학적 양상을 지시하는 것으로 보인다.

[0102] 본 발명의 발견은 아밀로이드 침착에 의해 야기되는 질환에 대한 신규한 치료학적 양상을 명시하는 것이다. 이러한 치료는 피브를 형성의 경향을 예방적으로 감소시키고, 형성된 아밀로이드의 상황에서 치료적일 수 있다.

[0103] 마지막으로, 이러한 결과는, 아밀로이드-관련 질환, 예를 들어, 알츠하이머 질환, IgA 신장병증 및 제 II형 당뇨병을 위해, 적어도 DHA를 포함하는 지방산 조성물을 포함하는 의약품, 약제 조성물, 식품 또는 식품 첨가물의 용도를 강력하게 지지한다.

[0104] 본 발명은 나타낸 구체예 및 실시예로 제한되지 않을 것이다.

[0105] 참고문헌

1) Zerovnik A. Eur J Biochem 2002;269:3362-3371

2) Merlini G and Belotti V. NEJM 2003;349:583-596

3) Westermark P, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid 2002;9:197-200

4) McLaurin J, Yang D, Yip CM, et al. J Struct Biol 2000;130:259-270

5) Schmidt MFG. Biochim. Biophys. Acta 1989;988:411-426

6) Mclhinney RAJ, Cdadwixk JK, and Pelly SJ. Biochim. 1987;244:109-115

7) Bhattacharya AA. J Mol Biol 2000;303:721-732

8) Hermansen LF, Bergman T, Jörnvall H, et al. Eur J Biochim 1995;227:772-779

9) Miroy GJ, Lai Z, Lashuel HA, et al. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:15051-15056

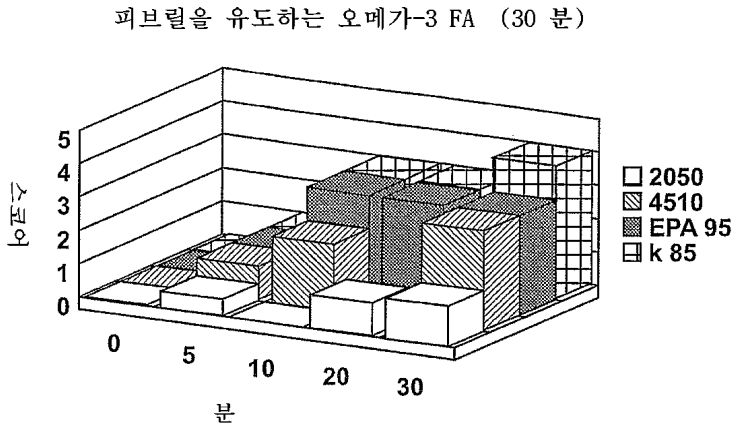
10) Wilson DM and Binder LI. Am J Pathol 1997;150:2181-2195)

11) Ma Z and Westermark GT. Medical Dissertation No. 655, Linkoping, Sweden 2001

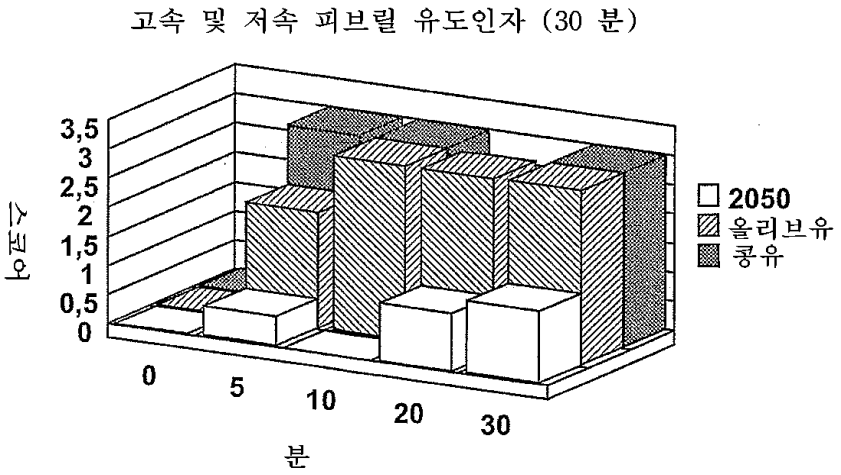
[0106]

도면

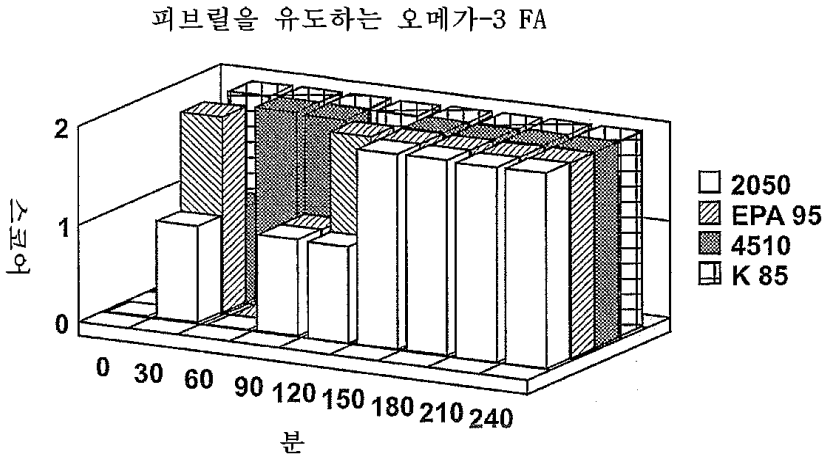
도면1



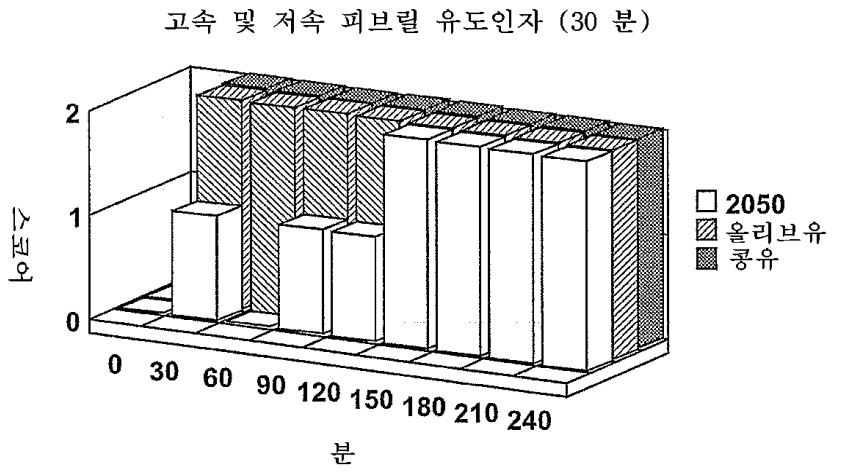
도면2


고속 및 저속 피브릴 유도인자 (30 분)
스코어
3,5
3
2,5
2
1,5
1
0,5
0
0
5
10
20
30
분
2050
올리브유
콩유

도면3


피브릴을 유도하는 오메가-3 FA
스코어
2
1
0
0 30 60 90 120 150 180 210 240
분
2050
EPA 95
4510
K 85

도면4


고속 및 저속 피브릴 유도인자 (30 분)
스코어
2
1
0
0 30 60 90 120 150 180 210 240
분
2050
올리브유
콩유