



2020 년 10 월 15 일 (15.10.2020) WIPO | PCT

(51) 국제특허분류:

A61K 38/16 (2006.01)

A23L 33/17 (2016.01)

A61P 3/04 (2006.01)

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2020/004915

(22) 국제출원일:

2020 년 4 월 10 일 (10.04.2020)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2019-0042619 2019 년 4 월 11 일 (11.04.2019) KR

(71) 출원인: 고려대학교 산학협력단 (KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION)

[KR/KR]: 02841 서울시 성북구 안암로 145, Seoul (KR).

재단법인대구경북과학기술원 (DAEGU GYEONG-

BUK INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLO-

GY) [KR/KR]: 42988 대구시 달성군 현풍읍 테크노중앙

대로 333, Daegu (KR).

(72) 발명자: 김현수 (KIM, Hyeon Soo); 01716 서울시 노

원구 덕릉로86길 29-25, Seoul (KR). 김은경 (KIM,

Eun-Kyoung); 42988 대구시 달성군 현풍읍 테크노중앙

대로 333 #E4-314, Daegu (KR). 김철송 (KIM, Seol-

song); 52693 경상남도 진주시 천수로298번길 10 #901,

Gyeongsangnam-do (KR).

(74) 대리인: 이치영 등 (LEE, Cheo Young et al.); 06210 서울

시 강남구 언주로 430 16층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국

내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT,

AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,

CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC,

EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU,

ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ,

LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK,

MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역

내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE,

LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,

ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유

럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,

FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK,

MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI

(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML,

MR, NE, SN, TD, TG).

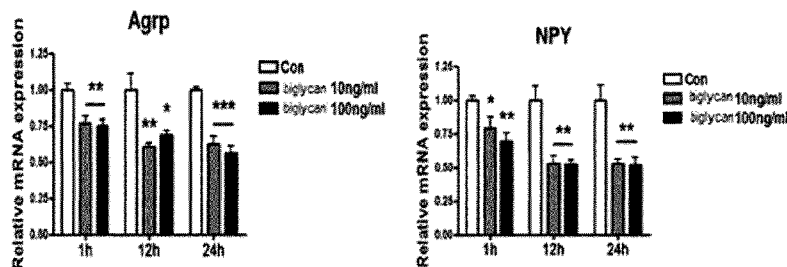
공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

— 명세서의 서열목록 부분과 함께 (규칙 5.2(a))

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTING OR TREATING OBESITY CONTAINING BIGLYCAN AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 발명의 명칭: 비글리칸을 유효성분으로 함유하는 비만의 예방 또는 치료용 약학 조성물



(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition which is for preventing or treating obesity, and contains biglycan as an active ingredient. Biglycan according to the present invention induces appetite suppression by suppressing the expression of Agrp and NPY, which are appetite promoting peptides, and increasing the expression of POMC, which is an appetite suppressing peptide, and thus is very useful as a medicine for treating obesity.

(57) 요약서: 본 발명은 비글리칸 (biglycan) 을 유효성분으로 함유하는 비만의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것으로, 본 발명에 따른 비글리칸은 식욕촉진 펩타이드인 Agrp 및 NPY 의 발현 억제 및 식욕억제 펩타이드인 POMC 의 발현 증가를 통해 식욕억제를 유도하므로, 비만의 치료제로 매우 유용하다.



WO 2020/209674 A1

명세서

발명의 명칭: 비글리칸을 유효성분으로 함유하는 비만의 예방 또는 치료용 약학 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 비글리칸(biglycan)을 유효성분으로 함유하는 비만의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것으로, 더욱 자세하게는 식욕촉진 펩타이드의 발현 억제 또는 식욕억제 펩타이드의 발현 증가를 유도하여 식욕을 억제할 수 있는 비글리칸의 비만 예방 또는 치료 용도에 관한 것이다.

[2]

배경기술

- [3] 비만은 에너지의 축적과 방출 조절의 불균형으로 인하여 과도한 에너지가 체내에 축적되어 발생하는 것으로, 비만으로 인해 고지혈증, 당뇨, 동맥경화, 고혈압 등과 같은 심혈관계질환 등의 심각한 질환이 발생할 수 있다는 사실에 의해 비만은 단순한 대사 장애나 질병의 위험 인자를 넘어 하나의 질환으로 여겨지고 있다 (Mantzoros *et al*, *J Clin Endocrinol Metab*, 85:4000-2, 2000).
- [4] 비만을 치료하기 위한 노력이 그간 계속되어 운동요법, 식이요법 외에 비만치료제, 지방흡입술과 같은 수술요법까지 등장하게 되었다. 현재 비만치료제는 크게 두 가지 종류로, 하나는 이미 섭취된 음식에 대하여 지방의 흡수를 억제하거나 에너지 소모를 증가시키는 약물이고 다른 하나는 중추신경에 작용해 식욕을 억제하는 `식욕억제제`이다.
- [5] 중추 신경계 (CNS), 특히 시상하부는 말초 기관으로부터의 영양 신호를 통합하여 섭식과 에너지 소비를 조절함으로써 전신 에너지 항상성을 유지하는데 중요한 역할을 한다. 시상하부의 궁상핵 (Arcuate nucleus of the hypothalamus; ARC)은 음식 섭취뿐만 아니라 에너지 소비량 및 체중을 조절하는 두 개의 뚜렷한 신경구역으로 구성되어 있다. 식욕억제 펩타이드인 POMC(pro-opiomelanocortin)와 CART(cocaine and amphetamine regulated transcript)는 음식물 섭취를 억제하고 에너지 소비량을 증가시키는 반면에, 식욕촉진 펩타이드인 AgRP(agouti-related protein)와 NPY(neuropeptide Y)를 발현하는 뉴런은 음식 섭취를 촉진한다. 이에 최근 비만에 관한 비약적인 약물개발연구로 인하여 식욕조절 중추인 중추신경에 작용하는 식욕억제제들이 새로운 비만치료 약물제제들로 개발되고 있다(International Journal of Obesity 37:107-117, 2013; Neuropharmacology, 63:132-146, 2012). 대표적인 예로 미국 FDA는 2012년 벨빅 (Belviq;locarserin)과 큐시미아 (Qsymia; Phentermine + Toiramide)라는 2개의 새로운 식욕억제제를 허가하였다. 또한, GLP-1(Glucagon-Like peptide) 펩타이드인 Exenatide (Byetta)와 Liraglutide (Victoza)는 현재 제2형 당뇨병 치료제로 허가, 판매되고 있으며 포만감을

증가시켜 식욕을 억제하는 효능이 있다. 국내 의료진의 평가에 따르면 벨빅의 전반적인 평가는 부작용 없이 편안하게 쓸 수 있는 약물이지만 현저한 체중감량 효과를 기대할 수 없고 약값이 비싸다는 단점이 있다. 큐시미아는 벨빅에 비하여 체중감량 효과는 뛰어나지만 아직 국내 진입 전이고, 유럽에서는 심혈관 뇌질환을 이유로 사용허가가 나지 않아 심혈관 질환이 있는 환자에게는 권고되지 않고 있다. 이처럼 아직까지 비만 치료를 위해 적절한 식욕억제제가 부족한 실정이다.

- [6] 한편, 비글리칸(biglycan)은 콘드로이틴황산/테르만탄황산의 혼성사슬이 있는 소형의 프로테ोग글리칸으로, 기능은 잘 알려져 있지 않다. 류신이 많은 24개의 아미노산을 포함한 구조로 12회 반복배열이 있으며, 유사한 프로테ोग글리칸에는 테코린(PG-II)과 피브로모듈린 등이 있는데, 조직분포와 콜라겐 섬유와의 결합능에서 뚜렷한 차이가 있다. 프로테ोग글리칸은 매우 많이 당화된 단백질로 글리코사미노글리칸 결사슬이 단백질에 공유결합한 분자군의 총칭이다. 프로테ोग글리칸은 결합조직에서 발견되며, 다양한 세포생리기능을 담당한다 (Fisher L.W *et al.*, *J. Biol. Chem.* 264:4571-4576, 1989).
- [7] 또한, 비글리칸은 새로운 마이오카인(myokine) 단백질 중 하나로, 마이오카인은 신체활동, 즉 운동에 따라 골격근으로부터 발현되거나 합성, 분비되는 활성물질이다(Pedersen *et al.*, *Journal of Applied Physiology*, 103: 1093-98, 2007). 대표적인 마이오카인으로 IL-6가 알려져 있고, 이러한 마이오카인은 면역력을 높이고, 동맥경화 등을 예방한다. 따라서, 운동에 의해 당뇨 등이 예방되는 효과는 비글리칸과 같은 마이오카인의 분비에 의한 것임을 알 수 있으며, 본 발명자들은 이전 연구에서 비글리칸의 당뇨 예방 및 치료 효과를 확인하였다 (KR 10-2018-0007619; KR 10-2019-0007425).
- [8] 하지만, 비글리칸의 식욕억제 작용 또는 체중 감량 효과는 밝혀지지 않은 상태이며, 비만에 대한 비글리칸의 효능은 전혀 알려진 바가 없다.
- [9] 이에, 본 발명자들은 인체에 무해하면서 식욕조절 중추에 작용하여 식욕억제를 통한 비만 치료가 가능한 약물을 개발하기 위해 노력한 결과, 비글리칸이 식욕촉진 펩타이드의 발현을 억제하고, 식욕억제 펩타이드의 발현은 증가시키는 것을 밝힘으로써, 비만의 예방 또는 치료에 사용될 수 있음을 확인하고 본 발명을 완성하게 되었다.

[10]

[11] **발명의 요약**

[12] 본 발명의 목적은 식욕 조절 중추에 작용하여 식욕억제 효과를 나타내는 비글리칸 (biglycan)을 유효성분으로 함유하는 비만의 치료용 약학 조성물 및 식품을 제공하는데 있다.

[13] 본 발명의 다른 목적은 비글리칸(biglycan)을 투여하는 단계를 포함하는 비만의 치료 또는 예방 방법을 제공하는데 있다.

[14] 본 발명의 또 다른 목적은 비만의 치료 또는 예방을 위한 비글리칸(biglycan)의

용도를 제공하는데 있다.

- [15] 본 발명은 또 다른 목적은 비만의 치료 또는 예방용 약제 제조를 위한 비글리칸(biglycan)의 사용을 제공하는데 있다.
- [16] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 비글리칸(biglycan)을 유효성분으로 함유하는 비만의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [17] 본 발명은 또한, 비글리칸(biglycan)을 유효성분으로 함유하는 비만의 예방 또는 개선용 기능성 식품을 제공한다.
- [18] 본 발명은 또한, 비글리칸(biglycan)을 투여하는 단계를 포함하는 비만의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.
- [19] 본 발명은 또한, 비만의 치료 또는 예방을 위한 비글리칸(biglycan)의 용도를 제공한다.
- [20] 본 발명은 또한, 비만의 치료 또는 예방용 약제 제조를 위한 비글리칸(biglycan)의 사용을 제공한다.

[21]

도면의 간단한 설명

- [22] 도 1은 비글리칸을 시상하부 세포주에 처리하여 식욕촉진 펩타이드인 AgRP 및 NPY의 mRNA 발현 억제를 확인한 것이다.
- [23] 도 2는 비글리칸을 시상하부 세포주에 처리하여 식욕억제 펩타이드인 POMC의 mRNA 발현 증가를 확인한 것이다.
- [24] 도 3은 고지방 식이로 유도된 비만 동물 모델에서 비글리칸에 의한 식이 감소 및 체중 증가 억제효과를 나타낸 것이다.

[25]

발명의 상세한 설명 및 바람직한 구현예

- [26] 다른 식으로 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어들은 본 발명이 속하는 기술분야에서 숙련된 전문가에 의해서 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 일반적으로 본 명세서에서 사용된 명명법은 본 기술분야에서 잘 알려져 있고 통상적으로 사용되는 것이다.
- [27] 본 발명에서는 시상하부 세포주에 비글리칸을 처리하여 식욕촉진 펩타이드의 발현 억제 및 식욕억제 펩타이드의 발현 증가를 확인하고, 비글리칸의 비만 치료 효과를 규명하였다.
- [28] 시상하부의 궁상핵(arcuate nucleus of the hypothalamus; ARC)은 신경펩타이드(neuropeptide)로서 식욕촉진(orexigenic) AgRP(agouti-related protein) 및 NPY(neuropeptide Y)를 발현하는 뉴런과 식욕억제(anorexigenic) POMC(pro-opiomelanocortin) 및 CART(cocaine and amphetamine regulated transcript)를 발현하는 뉴런을 포함한 먹이 행동의 조절에 관여하는 두 개의 뚜렷한 신경 영역을 포함하고 있다. 이에, 생체 외에서 비글리칸이 섭식 중추에 미치는 영향을 알아보기 위하여, 비글리칸을 세포에 처리한 후 식욕촉진

- 펩타이드 AgRP, NPY 및 식욕억제 펩타이드 POMC의 mRNA 발현을 측정하였다.
- [30] 따라서, 본 발명은 일관점에서 비글리칸(biglycan)을 유효성분으로 함유하는 비만의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.
- [31] 본 발명에 있어서, 상기 비글리칸은 서열번호 1의 아미노산 서열로 표시되는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [32] 본 발명의 용어 "비만"이란, 에너지 불균형에 의하여 과다한 체지방을 가진 상태(condition) 또는 질환(disease)을 의미한다. 본 발명에 따른 약학 조성물을 개체에 투여함으로써 체중을 감량하여 비만을 예방 또는 치료할 수 있다.
- [33] 본 발명의 용어 "예방"이란, 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여로 비만의 발병을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 의미한다.
- [34] 본 발명의 용어 "치료"란, 본 발명의 약학 조성물을 투여함으로써, 비만의 증세가 호전되거나 이롭게 변경시키는 모든 행위를 의미한다.
- [35] 상기 비만 치료는 비만이 발생할 수 있는 임의의 포유 동물에 적용이 가능하며, 그 예로 인간 및 영장류뿐만 아니라, 소, 돼지, 양, 말, 개 및 고양이 등 가축을 제한없이 포함하나, 바람직하게는 인간일 수 있다.
- [36] 본 발명에서 "투여"는 어떠한 적절한 방법으로 환자에게 소정의 물질을 도입하는 것을 의미하며, 상기 조성물들의 투여 경로는 약물이 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있다. 복강내 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 피하 투여, 피내 투여, 경구 투여, 국소 투여, 비강내 투여, 폐내 투여, 직장 내 투여 등이 될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.
- [37] 본 발명의 용어 "식욕억제"는 비글리칸의 투여로 식이 관련 펩티드, 예를 들어 식욕촉진 펩타이드의 분비 및 발현을 억제 또는 식욕억제 펩타이드의 분비 및 발현을 촉진시켜 식욕을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 의미한다.
- [38] 본 발명에 있어서, 상기 비글리칸은 식욕촉진 펩타이드의 발현을 억제하는 것이 바람직하며, 상기 식욕촉진 펩타이드는 AgRP (agouti-related protein) 또는 NPY (neuropeptide Y)인 것이 바람직하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [39] 본 발명에 있어서, 상기 비글리칸은 식욕억제 펩타이드의 발현을 증가시키는 것이 바람직하며, 상기 식욕억제 펩타이드는 POMC (proopiomelanocortin)인 것이 바람직하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [40] 또한, 상기 비글리칸은 음식 섭취량을 감소시키는 것이 바람직하고, 구체적으로 식욕을 억제하여 음식섭취량을 감소시키는 것이 보다 바람직하다.
- [41] 본 발명의 구체적인 실시예에서, 생체 외 (*in vitro*) 시상하부 세포주에서 비글리칸에 의하여 식욕촉진 펩타이드 AgRP 및 NPY의 mRNA 발현이 억제되고, 식욕억제 펩타이드 POMC의 mRNA 발현이 증가함으로써, 비글리칸이 식욕조절 중추에 작용하여 식욕억제를 통한 비만 치료가 가능함을 확인하였다 (도 1 및 2).
- [42] 본 발명의 또다른 실시예에서는 고지방식이로 비만이 유도된 동물 모델에서, 1mg/Kg 체중의 비글리칸 투여한 결과, 체중증가가 감소되는 것을 확인하였으며(도 3A 및 도 3B), 비글리칸 투여군은 고지방식이군에 비하여

현저히 낮은 음식 소비율을 나타내었다(도 3C 및 도3D). 아울러, 총지방 무게에 있어서는 대조군인 고지방식이군에 비해, 비글리칸 투여군에서 무게에 차이가 있었으며(도 3E), 비글리칸 투여군의 대퇴사두근의 평균무게가 고지방식이군에 비하여 현저히 높게 나타났다(도 3F).

[43]

[44] 따라서, 본 발명은 비글리칸이 식욕촉진 펩타이드의 발현을 억제하고, 식욕억제 펩타이드의 발현을 증가시켜 식이관련 경로를 조절하며, 이로 인해 식욕억제를 통한 음식 섭취량 감소 및 체중 감소로 비만에 대한 효과가 있음을 확인하였으므로, 상기 비글리칸을 식욕억제용 또는 비만 치료용 약학적 조성물로 사용할 수 있다.

[45] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다.

[46] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 경구 또는 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여시 피부 외용 또는 복강내주사, 직장내주사, 피하주사, 정맥주사, 근육내주사 또는 흉부내 주사 주입방식을 선택하는 것이 바람직하며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[47] 본 발명에 따른 약학적 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 상기 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 덱스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 혼합생약제에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 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.

[48] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로콜, 트윈(tween) 61, 카카오지,

라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

- [49] 본 발명에 따른 약학적 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 그러나, 바람직한 효과를 위해서, 상기 조성물은 1일 000001 내지 1 g/kg으로, 바람직하게는 00001 내지 500 mg/kg으로 투여하는 것이 바람직하나 이에 한정되지 않는다. 상기 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [50] 본 발명의 약학 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있다. 그리고 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기 요소를 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하다.
- [51]
- [52] 본 발명은 또 다른 관점에서, 비글리칸 (biglycan)을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 비만의 예방 또는 치료 방법에 관한 것이다.
- [53] 본 발명은 또 다른 관점에서, 비글리칸 (biglycan)을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 식욕을 억제시키는 방법에 관한 것이다.
- [54] 본 발명은 또 다른 관점에서, 비글리칸 (biglycan)을 비만의 예방 또는 치료에 사용하는 용도에 관한 것이다.
- [55] 본 발명은 또 다른 관점에서, 비글리칸 (biglycan)을 식욕 억제에 사용하는 용도에 관한 것이다.
- [56] 본 발명은 또 다른 관점에서, 비만의 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한 비글리칸 (biglycan)의 용도에 관한 것이다.
- [57] 본 발명은 또 다른 관점에서, 식욕억제용 약제의 제조를 위한 비글리칸 (biglycan)의 용도에 관한 것이다.
- [58] 본 발명의 용어 "개체"란 비만이 이미 발병하였거나 발병할 가능성이 있는 인간을 포함한 모든 동물을 의미하고, 본 발명의 조성물을 개체에게 투여함으로써, 상기 질환을 효과적으로 예방 및 치료할 수 있다.
- [59]
- [60] 본 발명은 또 다른 관점에서, 비글리칸 (biglycan)을 유효성분으로 함유하는 비만의 예방 또는 개선용 기능성 식품에 관한 것이다.
- [61] 본 발명의 용어 "개선"이란 치료되는 상태와 관련된 파라미터, 예를 들면 증상의 정도를 적어도 감소시키는 모든 행위를 의미한다.
- [62] 본 발명은 또 다른 관점에서, 비글리칸(biglycan)을 투여하는 단계를 포함하는 비만의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.
- [63] 본 발명은 또 다른 관점에서, 비만의 치료 또는 예방을 위한 비글리칸(biglycan)의 용도에 관한 것이다.
- [64] 본 발명은 또 다른 관점에서, 비만의 치료 또는 예방용 약제 제조를 위한

비글리칸(biglycan)의 사용에 관한 것이다.

[65]

[66] 본 발명에 있어서, 상기 비글리칸은 서열번호 1의 아미노산 서열로 표시되는 것을 특징으로 할 수 있다.

[67] 본 발명에 있어서, 상기 비글리칸은 식욕촉진 펩타이드의 발현을 억제하는 것이 바람직하며, 상기 식욕촉진 펩타이드는 AgRP (agouti-related protein) 또는 NPY (neuropeptide Y)인 것이 바람직하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[68] 본 발명에 있어서, 상기 비글리칸은 식욕억제 펩타이드의 발현을 증가시키는 것이 바람직하며, 상기 식욕억제 펩타이드는 POMC (proopiomelanocortin)인 것이 바람직하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[69] 또한, 상기 비글리칸은 음식 섭취량을 감소시키는 것이 바람직하고, 구체적으로 식욕을 억제하여 음식섭취량을 감소시키는 것이 보다 바람직하다.

[70] 본 발명의 식품 조성물을 식품 첨가물로 사용할 경우, 상기 조성물을 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 일반적으로, 식품 또는 음료의 제조 시에 본 발명의 조성물은 원료에 대하여 15중량% 이하, 바람직하게는 10중량% 이하의 양으로 첨가된다. 그러나 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.

[71] 본 발명의 식품은, 기능성 식품(functional food), 영양 보조제(nutritional supplement), 건강식품(health food) 및 식품 첨가제(food additives) 등의 모든 형태로 제조할 수 있다. 예를 들면, 건강식품으로는 본 발명의 조성물을 차, 주스 및 드링크의 형태로 제조하여 음용하도록 하거나, 과립화, 캡슐화 및 분말화하여 섭취할 수 있다. 또한, 기능성 식품으로는 음료(알콜성 음료 포함), 과일 및 그 가공식품(예: 과일통조림, 병조림, 잼, 마말레이드 등), 어류, 육류 및 그 가공식품(예: 햄, 소시지, 콘비프 등), 빵류 및 면류(예: 우동, 메밀국수, 라면, 스파게티, 마카로니 등), 과즙, 각종 드링크, 쿠키, 엿, 유제품(예: 버터, 치즈 등), 식용식물유지, 마가린, 식물성 단백질, 레토르트 식품, 냉동식품, 각종 조미료(예: 된장, 간장, 소스 등) 등에 본 발명의 조성물을 첨가하여 제조할 수 있다.

[72] 상기 건강 기능식품 또한, 식품조성물로써 기능성 식품, 영양보조제, 건강식품, 식품 첨가제 등의 다양한 형태를 포함하는 것이며, 당업계에 공지된 통상적인 방법에 따라 다양한 형태, 예컨대, 앞서 언급한 본 발명의 조성물을 차, 주스, 드링크의 형태로 제조하거나, 과립화, 캡슐화, 분말화 하거나, 이러한 화합물 또는 추출물을 음료, 과일 및 가공식품, 어유, 육류 및 그 가공식품, 빵류, 면류, 조미료 등 각종 식품에 첨가하여 제조함으로써 제공될 수 있다.

[73] 본 발명의 건강음료 조성물은 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물은

포도당, 과당과 같은 모노사카라이드, 말토스, 슈크로스과 같은 디사카라이드, 및 텍스트린, 사이클로텍스트린과 같은 천연 감미제나, 사카린, 아스파르탐과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 당업자의 선택에 의해 적절하게 결정될 수 있다.

[74] 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 과일주스, 과일주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율 또한 당업자에 의해 적절히 선택될 수 있다.

[75]

[76] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 예시하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지 않는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

[77]

[78] 실시예 1: 생체 외 (*in vitro*)에서 비글리칸에 의한 식욕촉진 펩타이드의 발현 억제 확인

[79] 식욕촉진 펩타이드 AgRP (agouti-related protein) 및 NPY (neuropeptide Y) 를 발현하는 시상하부 세포 N41 (Imperatore *et al.*, *Pharmacol Res* 111:600-609, 2016; Oh *et al.*, *Autophagy* 12:2009-2025, 2016; Sasaki *et al.*, *Endocrinology* 151:2556-2566, 2010, (Cellutions Biosystems Inc, CLU121))을 10 % FBS 및 1 % 페니실린-스트렙토 마이신이 포함된 DMEM 배지로 37°C, 5% CO₂ 조건에서 배양하였다. 그 다음, 비글리칸 0ng/ml, 10ng/ml 및 100 ng/ml을 각각 처리하고 1 시간, 12 시간 및 24시간 동안 각각 배양하였다. 대조군으로 비글리칸을 용해시킬 때 사용한 용액 (0.1% BSA)을 처리한 세포를 사용하였다. 그 후, mRNA 발현은 실시간 중합효소연쇄반응 (real-time PCR)을 이용하여 측정하였다.

[80]

[81] 그 결과, 도 1에 나타낸 바와 같이, 비글리칸을 처리한 경우 비글리칸을 처리하지 않은 경우에 비하여 식욕촉진 펩타이드인 AgRP 및 NYP의 mRNA 발현이 현저하게 감소된 것을 확인하였다 (도 1).

[82]

[83] 실시예 2: 생체 외 (*in vitro*)에서 비글리칸에 의한 식욕억제 펩타이드의 발현 증가 확인

[84]

[85] 식욕억제 펩타이드는 POMC(proopiomelanocortin)를 발현하는 시상하부 세포 N43/5 (Cai *et al.*, *J Endocrinol* 192:605-614, 2007; Cakir *et al.*, *The Journal of*

biological chemistry 288:17675-17688, 2013; Oh *et al.*, *Autophagy* 12:2009-2025, 2016, (Cellutions Biosystems Inc, CLU121))를 10 % FBS 및 1 %

페니실린-스트렙토 마이신이 포함된 DMEM 배지로, 37°C, 5% CO₂ 조건에서 배양하였다. 그 다음, 비글리칸 0ng/ml, 10ng/ml 및 100 ng/ml을 각각 처리하고 1 시간, 12 시간 및 24시간 동안 각각 배양하였다. 대조군으로 비글리칸을 용해시킬 때 사용한 용액 (0.1% BSA)을 처리한 세포를 사용하였다. 그 후, mRNA 발현은 실시간 중합효소연쇄반응 (real-time PCR)을 이용하여 측정하였다.

- [86] 그 결과, 도 2에 나타낸 바와 같이, 비글리칸을 처리한 경우 비글리칸을 처리하지 않은 경우에 비하여 식욕억제 펩타이드인 POMC의 mRNA 발현이 현저하게 증가한 것을 확인하였다 (도 2).

[87]

- [88] 실시예 3: 비만유도 동물 모델에서의 비글리칸에 의한 식욕억제 및 체중증가 억제 효과 확인

- [89] 비만유도 동물 모델을 제작하여 비글리칸에 의한 식욕억제 및 체중증가 억제효과를 확인하였다.

- [90] 먼저 마우스(C57BL/6J male) 9 마리에 대하여, 고지방식이(HFD, high fat diet)를 4주간 급여하여 비만유도 동물모델을 확립하였다.

- [91] 비글리칸 투여군의 경우는 이틀에 한번씩 1mg/kg 체중의 dose로 마우스의 복강에 비글리칸을 투여하였다.

- [92] 비만 유도 4주 후, 고지방식이군(HFD, high fat diet)과 비글리칸 투여 고지방식이군(BGN) (1mg/Kg 체중의 비글리칸 투여) 사이에서 체중 증가에서 차이가 확인되었다(도 3A). 최종 체중은 비글리칸 투여군(BGN)이 고지방식이군(HFD)보다 현저히 낮았다(도 3B).

- [93] 덧붙여, 비글리칸 투여군은 고지방식이군에 비하여 현저히 낮은 음식 소비율을 나타내었다(도 3C 및 도3D).

- [94] 부고환 지방과 피하지방의 합으로 계산한 총지방 무게에 있어서는 고지방식이군 및 비글리칸 투여군에서 차이가 있었다(도 3E). 흥미롭게도, 비글리칸 투여군의 대퇴사두근의 평균무게가 고지방식이군에 비하여 현저히 높게 나타났다(도 3F).

[95]

산업상 이용가능성

- [96] 본 발명에 따른 비글리칸은 식욕촉진 펩타이드인 AgRP 및 NPY의 발현 억제 및 식욕억제 펩타이드인 POMC의 발현 증가를 통해 식욕억제를 유도하므로, 비만의 치료제로 매우 유용하다.

[97]

- [98] 이상으로 본 발명 내용의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시

양태일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

[99]

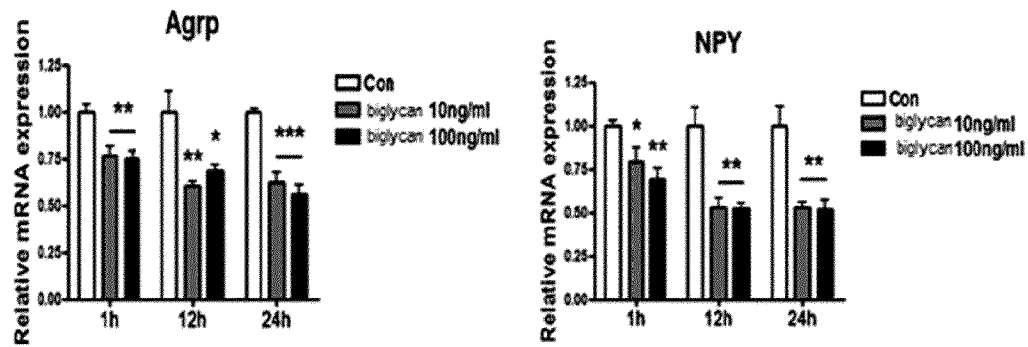
서열목록 Free Text

[100] 전자파일 첨부하였음.

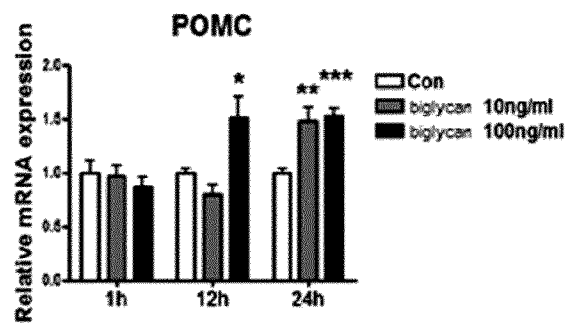
청구범위

- [청구항 1] 비글리칸 (biglycan)을 유효성분으로 함유하는 비만의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 비글리칸은 서열번호 1의 아미노산 서열로 표시되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 비글리칸은 식욕촉진 펩타이드의 발현을 억제하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.
- [청구항 4] 제3항에 있어서, 상기 식욕촉진 펩타이드는 AgRP (agouti-related protein) 또는 NPY (neuropeptide Y)인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.
- [청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 비글리칸은 식욕억제 펩타이드의 발현을 증가시키는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.
- [청구항 6] 제5항에 있어서, 상기 식욕억제 펩타이드는 POMC (proopiomelanocortin)인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.
- [청구항 7] 제1항에 있어서, 식욕억제능을 가지는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.
- [청구항 8] 비글리칸 (biglycan)을 유효성분으로 함유하는 비만의 예방 또는 개선용 기능성 식품.
- [청구항 9] 제8항에 있어서, 상기 비글리칸은 서열번호 1의 아미노산 서열로 표시되는 것을 특징으로 하는 기능성 식품.
- [청구항 10] 제8항에 있어서, 상기 비글리칸은 식욕촉진 펩타이드의 발현을 억제하는 것을 특징으로 하는 기능성 식품.
- [청구항 11] 제10항에 있어서, 상기 식욕촉진 펩타이드는 AgRP (agouti-related protein) 또는 NPY (neuropeptide Y)인 것을 특징으로 하는 기능성 식품.
- [청구항 12] 제8항에 있어서, 상기 비글리칸은 식욕억제 펩타이드의 발현을 증가시키는 것을 특징으로 하는 기능성 식품.
- [청구항 13] 제12항에 있어서, 상기 식욕억제 펩타이드는 POMC (proopiomelanocortin)인 것을 특징으로 하는 기능성 식품.
- [청구항 14] 제8항에 있어서, 식욕억제능을 가지는 것을 특징으로 하는 기능성 식품.

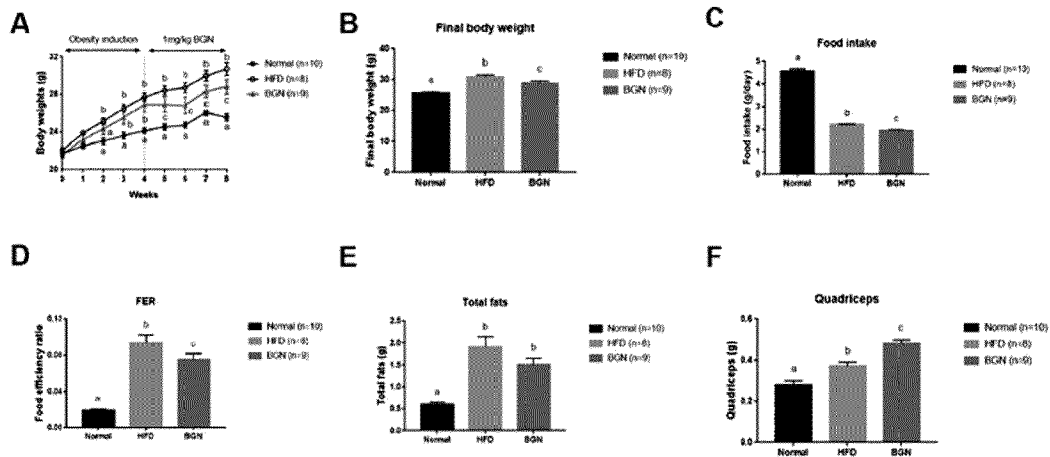
[도1]



[도2]



[도3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2020/004915

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 38/16(2006.01)i, A61P 3/04(2006.01)i, A23L 33/17(2016.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 38/16; A61K 38/00; A61K 38/28; A61P 3/04; A23L 33/17

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above

Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: biglycan, obesity, Appetite, peptide, AgRP (agouti-related protein), NPY (neuropeptide Y), POMC (proopiomelanocortin)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WARD, M. et al. Regulation of pre-adipocyte proliferation and apoptosis by the small leucine-rich proteoglycans, biglycan and decorin. Cell proliferation. 2011, vol. 44, pages 343-351 See abstract; figures 4-6; page 347.	1,3-8,10-14
Y		2,9
Y	NCBI. GenBank accession no. AAA52287.1. biglycan [Homo sapiens]. (01 August 2016) See the entire document.	2,9
A	LUO, N. et al. Neuropeptide Y and agouti-related peptide mediate complementary functions of hyperphagia and reduced energy expenditure in leptin receptor deficiency. Endocrinology. 2011, vol. 152, no. 3, pages 883-889 See abstract.	1-14
A	HIROSE, S. et al. Attenuation of obesity-induced inflammation in mice orally administered with salmon cartilage proteoglycan, a prophylactic agent. Biochemical and biophysical research communications. 2017, vol. 484, pages 480-485 See abstract.	1-14



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 24 JULY 2020 (24.07.2020)	Date of mailing of the international search report 24 JULY 2020 (24.07.2020)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2020/004915

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0616536 B1 (LA JOLLA CANCER RESEARCH FOUNDATION) 17 March 1999 See abstract; claims 1-4.	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2020/004915

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
EP 0616536 B1	17/03/1999	AT 177644 T	15/04/1999
		AU 3242993 A	28/06/1993
		AU 670770 B2	01/08/1996
		AU 7051896 A	16/01/1997
		CA 2124591 A1	10/06/1993
		DE 69228700 T2	09/09/1999
		DK 0616536 T3	11/10/1999
		EP 0616536 A1	28/09/1994
		FI 942622 A	03/06/1994
		JP 07-504650 A	25/05/1995
		JP 2004-043507 A	12/02/2004
		JP 3854307 B2	06/12/2006
		NO 942072 L	03/08/1994
		WO 93-10808 A1	10/06/1993

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 38/16(2006.01)i, A61P 3/04(2006.01)i, A23L 33/17(2016.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 38/16; A61K 38/00; A61K 38/28; A61P 3/04; A23L 33/17

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 비글리칸 (biglycan), 비만 (obesity), 식욕 (Appetite), 펩타이드 (peptide), AgRP (agouti-related protein), NPY (neuropeptide Y), POMC (proopiomelanocortin)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	WARD, M. 등, 'Regulation of pre-adipocyte proliferation and apoptosis by the small leucine-rich proteoglycans, biglycan and decorin', Cell proliferation, 2011, 44권, 페이지 343-351 초록; 도면 4-6; 페이지 347	1,3-8,10-14
Y		2,9
Y	NCBI, GenBank accession no. AAA52287.1, 'biglycan [Homo sapiens]' (2016.08.01) 전체 문헌	2,9
A	LUO, N. 등, 'Neuropeptide Y and agouti-related peptide mediate complementary functions of hyperphagia and reduced energy expenditure in leptin receptor deficiency', Endocrinology, 2011, 152권, 3호, 페이지 883-889 요약	1-14
A	HIROSE, S. 등, 'Attenuation of obesity-induced inflammation in mice orally administered with salmon cartilage proteoglycan, a prophylactic agent', Biochemical and biophysical research communications, 2017, 484권, 페이지 480-485 요약	1-14

☒ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

"D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌

"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후 "X"에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일

2020년 07월 24일 (24.07.2020)

국제조사보고서 발송일

2020년 07월 24일 (24.07.2020)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

정다원

전화번호 +82-42-481-5373



C (계속). 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	EP 0616536 B1 (LA JOLLA CANCER RESEARCH FOUNDATION) 1999.03.17 요약; 청구항 1-4	1-14

국제조사보고서에서
인용된 특허문헌

공개일

대응특허문헌

공개일

EP 0616536 B1

1999/03/17

AT 177644 T

1999/04/15

AU 3242993 A

1993/06/28

AU 670770 B2

1996/08/01

AU 7051896 A

1997/01/16

CA 2124591 A1

1993/06/10

DE 69228700 T2

1999/09/09

DK 0616536 T3

1999/10/11

EP 0616536 A1

1994/09/28

FI 942622 A

1994/06/03

JP 07-504650 A

1995/05/25

JP 2004-043507 A

2004/02/12

JP 3854307 B2

2006/12/06

NO 942072 L

1994/08/03

WO 93-10808 A1

1993/06/10