(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0120878
(43) 공개일자 2020년10월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/16 (2006.01) *A23L 33/17* (2016.01)
A61P 3/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 38/16 (2013.01)
A23L 33/17 (2016.08)
(21) 출원번호 10-2020-0044054
(22) 출원일자 2020년04월10일
심사청구일자 2020년04월10일
(30) 우선권주장
1020190042619 2019년04월11일 대한민국(KR)

(71) 출원인
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)
재단법인대구경북과학기술원
대구 달성군 현풍읍 테크노중앙대로 333
(72) 발명자
김현수
서울특별시 노원구 중계4동 131번지
신민정
서울특별시 강남구 영동대로 230, 3동 101호 (대치동, 우성1차아파트)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이처영, 장제환

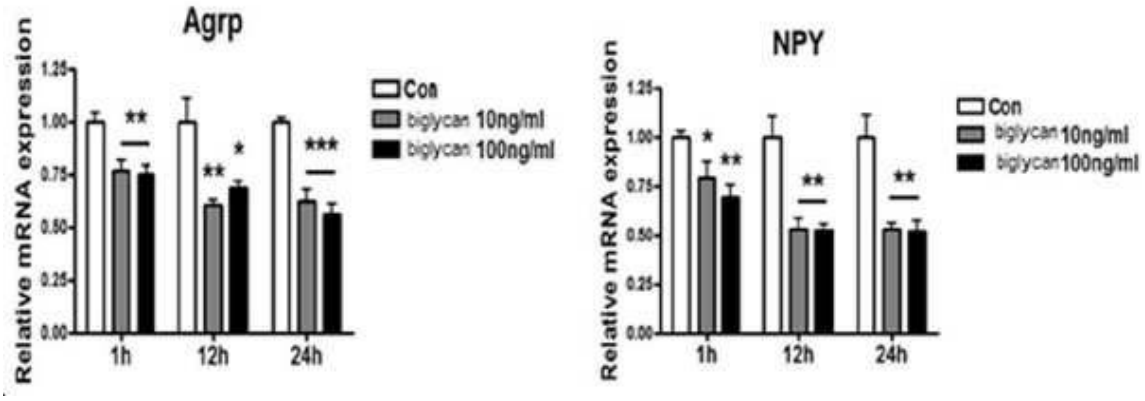
전체 청구항 수 : 총 14 항

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

(57) 요 약

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

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61P 3/04 (2018.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
A23V 2200/332 (2013.01)
(72) 발명자
김은경
대구광역시 달성군 현풍읍 테크노중앙대로 333 뇌인지과학 DGIST E4 314호 (상리)
김설송
경상남도 진주시 천수로298번길 10, 901호 (신안동, 대화리네르빌)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2019030070
과제번호	2017R1A2B2004483
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	중견연구자지원사업
연구과제명	뇌 시상하부 신경세포의 자가포식에 의한 신규 식욕조절 기전 연구
기 여 율	1/1
과제수행기관명	대구경북과학기술원
연구기간	2019.03.01 ~ 2020.02.29

명 세 서

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.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 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.

배 경 기 술

[0003] 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 발생될 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).

[0004] 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.

[0005] 중추 신경계 (CNS), 특히 시상하부는 말초 기관으로부터의 영양 신호를 통합하여 섭식과 에너지 소비를 조절함으로써 전신 에너지 항상성을 유지하는 데 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 Exernatide (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.

[0006] 한편, 비글리칸(biglycan)은 콘드로이틴황산/데르만탄황산의 혼성사슬이 있는 소형의 프로테오글리칸으로, 기능은 잘 알려져 있지 않다. 류신이 많은 24개의 아미노산을 포함한 구조로 12회 반복배열이 있으며, 유사한 프로테오글리칸에는 데코린(PG-II)과 피브로모듈린 등이 있는데, 조직분포와 콜라겐 섬유와의 결합능에서 뚜렷한 차이가 있다. 프로테오글리칸은 매우 많이 당화된 단백질로 글리코사미노글리칸 곁사슬이 단백질에 공유결합한 분자군의 총칭이다. 프로테오글리칸은 결합조직에서 발견되며, 다양한 세포생리기능을 담당한다 (Fisher L.W *et al.*, *J. Biol. Chem.* 264:4571-4576, 1989).

[0007] 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 마이오카인으로는 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).

[0008] 하지만, 비글리칸의 식욕억제 작용 또는 체중 감량 효과는 밝혀지지 않은 상태이며, 비만에 대한 비글리칸의 효능은 전혀 알려진 바가 없다.

[0009] 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.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 본 발명의 목적은 식욕 조절 중추에 작용하여 식욕억제 효과를 나타내는 비글리칸 (biglycan)을 유효성분으로 함유하는 비만의 치료용 약학 조성물 및 식품을 제공하는데 있다.

[0012] 본 발명의 다른 목적은 비글리칸(biglycan)을 투여하는 단계를 포함하는 비만의 치료 또는 예방 방법을 제공하는데 있다.

[0013] 본 발명의 또 다른 목적은 비만의 치료 또는 예방을 위한 비글리칸(biglycan)의 용도를 제공하는데 있다.

[0014] 본 발명은 또 다른 목적은 비만의 치료 또는 예방용 약제 제조를 위한 비글리칸(biglycan)의 사용을 제공하는데 있다.

과제의 해결 수단

[0016] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 비글리칸(biglycan)을 유효성분으로 함유하는 비만의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0017] 본 발명은 또한, 비글리칸(biglycan)을 유효성분으로 함유하는 비만의 예방 또는 개선용 기능성 식품을 제공한다.

발명의 효과

[0019] 본 발명에 따른 비글리칸은 식욕촉진 펩타이드인 Agrp 및 NPY의 발현 억제 및 식욕억제 펩타이드인 POMC의 발현

증가를 통해 식욕억제를 유도하므로, 비만의 치료제로 매우 유용하다.

도면의 간단한 설명

[0021] 도 1은 비글리칸을 시상하부 세포주에 처리하여 식욕촉진 펩타이드인 Agrp 및 NPY의 mRNA 발현 억제를 확인한 것이다.

도 2는 비글리칸을 시상하부 세포주에 처리하여 식욕억제 펩타이드인 POMC의 mRNA 발현 증가를 확인한 것이다.

도 3은 고지방 식이로 유도된 비만 동물 모델에서 비글리칸에 의한 식이 감소 및 체중 증가 억제효과를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] 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.

[0023] 본 발명에서는 시상하부 세포주에 비글리칸을 처리하여 식욕촉진 펩타이드의 발현 억제 및 식욕억제 펩타이드의 발현 증가를 확인하고, 비글리칸의 비만 치료 효과를 규명하였다.

[0024] 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.

[0025] 따라서, 본 발명은 일관점에서 비글리칸(biglycan)을 유효성분으로 함유하는 비만의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

[0026] 본 발명에 있어서, 상기 비글리칸은 서열번호 1의 아미노산 서열로 표시되는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0027] 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.

[0028] 본 발명의 용어 "예방"이란, 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여로 비만의 발병을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 의미한다.

[0029] 본 발명의 용어 "치료"란, 본 발명의 약학 조성물을 투여함으로써, 비만의 증세가 호전되거나 이롭게 변경시키는 모든 행위를 의미한다.

[0030] 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.

[0031] 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, 직장내 투여 등이 될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0032] 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.

[0033] 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.

[0034] 본 발명에 있어서, 상기 비글리칸은 식욕억제 펩타이드의 발현을 증가시키는 것이 바람직하며, 상기 식욕억제 펩타이드는 POMC (proopiomelanocortin)인 것이 바람직하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0035] 또한, 상기 비글리칸은 음식 섭취량을 감소시키는 것이 바람직하고, 구체적으로 식욕을 억제하여 음식섭취량을 감소시키는 것이 보다 바람직하다.

[0036] 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).

[0037] 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).

[0039] 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.

[0040] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다.

[0041] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 경구 또는 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여시 피부 외용 또는 복강내주사, 직장내주사, 피하주사, 정맥주사, 근육내 주사 또는 흉부내 주사 주입방식을 선택하는 것이 바람직하며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0042] 본 발명에 따른 약학적 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀젼, 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 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 혼합생약재에 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.

[0043] 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 위텝솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

[0044] 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.

[0045] 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.

[0047] 본 발명은 또 다른 관점에서, 비글리칸 (biglycan)을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 비만의 예방 또는 치료 방법에 관한 것이다.

[0048] 본 발명은 또 다른 관점에서, 비글리칸 (biglycan)을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 식욕을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

[0049] 본 발명은 또 다른 관점에서, 비글리칸 (biglycan)을 비만의 예방 또는 치료에 사용하는 용도에 관한 것이다.

[0050] 본 발명은 또 다른 관점에서, 비글리칸 (biglycan)을 식욕 억제에 사용하는 용도에 관한 것이다.

[0051] 본 발명은 또 다른 관점에서, 비만의 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한 비글리칸 (biglycan)의 용도에 관한 것이다.

[0052] 본 발명은 또 다른 관점에서, 식욕억제용 약제의 제조를 위한 비글리칸 (biglycan)의 용도에 관한 것이다.

[0053] 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.

[0055] 본 발명은 또 다른 관점에서, 비글리칸 (biglycan)을 유효성분으로 함유하는 비만의 예방 또는 개선용 기능성 식품에 관한 것이다.

[0056] 본 발명의 용어 “개선”이란 치료되는 상태와 관련된 파라미터, 예를 들면 증상의 정도를 적어도 감소시키는 모든 행위를 의미한다.

[0057] 본 발명에 있어서, 상기 비글리칸은 서열번호 1의 아미노산 서열로 표시되는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0058] 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.

[0059] 본 발명에 있어서, 상기 비글리칸은 식욕억제 펩타이드의 발현을 증가시키는 것이 바람직하며, 상기 식욕억제 펩타이드는 POMC (proopiomelanocortin)인 것이 바람직하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0060] 또한, 상기 비글리칸은 음식 섭취량을 감소시키는 것이 바람직하고, 구체적으로 식욕을 억제하여 음식섭취량을 감소시키는 것이 보다 바람직하다.

[0061] 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.

[0062] 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, 쥬스 및 드링크의 형태로 제조하여 음용하도록 하거나, 과립화, 캡슐화 및 분말화하여 섭취할 수 있다. 또한, 기능성 식품으로는 음료(알콜성 음료 포함), 과실 및 그의 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.

[0063] 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, 쥬스, 드링크의 형태로 제조하거나, 과립화, 캡슐화, 분말화 하거나, 이러한 화합물 또는 추출물을 음료, 과실 및 가공식품, 어유, 육류 및 그 가공식품, 빵류, 면류, 조미료 등 각종 식품에 첨가하여 제조함으로써

제공될 수 있다.

[0064] 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, 슈크로스와 같은 디사카라이드, 및 덱스트린, 사이클로덱스트린과 같은 천연 감미제나, 사카린, 아스파르탐과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 당업자의 선택에 의해 적절하게 결정될 수 있다.

[0065] 상기 외에 본 발명의 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 조성물은 천연 과일쥬스, 과일쥬스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율 또한 당업자에 의해 적절히 선택될 수 있다.

[0067] 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.

[0068] **실시예 1: 생체 외 (*in vitro*)에서 비글리칸에 의한 식욕촉진 펩타이드의 발현 억제 확인**

[0069] 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℃ 5% CO_2 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 발현은실시간 중합효소연쇄반응 (real-time PCR)을 이용하여 측정하였다.

[0071] 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).

[0073] **실시예 2: 생체 외(*in vitro*)에서 비글리칸에 의한 식욕억제 펩타이드의 발현 증가 확인**

[0075] 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℃, 5% CO_2 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 발현은실시간 중합효소연쇄반응 (real-time PCR)을 이용하여 측정하였다.

[0076] 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).

[0078] **실시예 3: 비만유도 동물 모델에서의 비글리칸에 의한 식욕억제 및 체중증가 억제 효과 확인**

[0079] 비만유도 동물 모델을 제작하여 비글리칸에 의한 식욕억제 및 체중증가 억제효과를 확인하였다.

[0080] 먼저 마우스(C57BL/6J male) 9 마리에 대하여, 고지방식이(HFD, high fat diet)를 4주간 급여하여 비만유도 동물모델을 확립하였다.

[0081] 비글리칸 투여군의 경우는 이틀에 한번씩 1mg/kg 체중의 dose로 마우스의 복강에 비글리칸을 투여하였다.

[0082] 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).

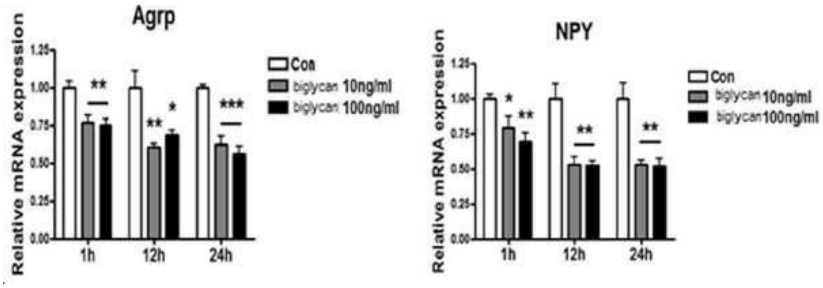
[0083] 덧붙여, 비글리칸 투여군은 고지방식이군에 비하여 현저히 낮은 음식 소비율을 나타내었다(도 3C 및 도3D).

[0084] 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).

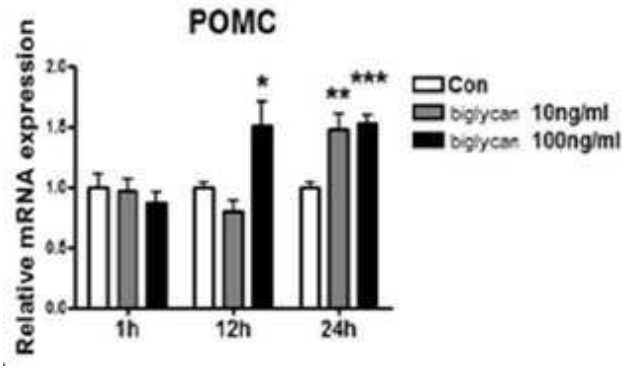
[0086] 이상으로 본 발명 내용의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시 양태일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

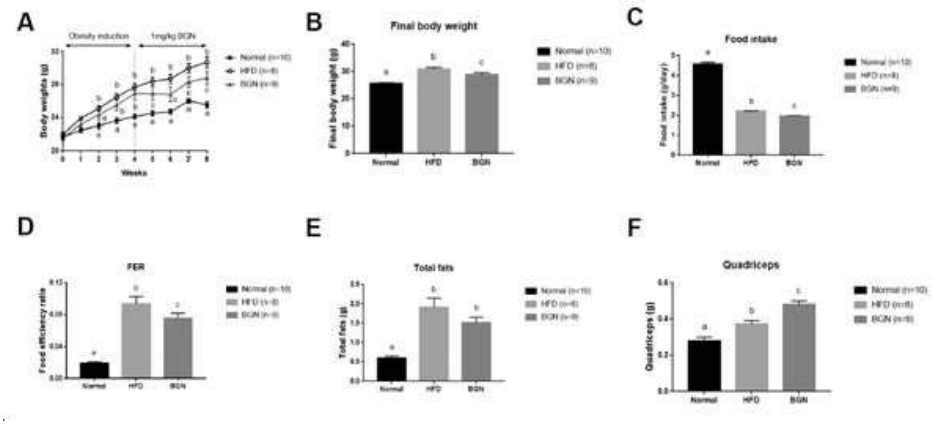
도면1



도면2



도면3



서 열 목 록

<110> Korea University Research and Business Foundation

<120> Composition for Preventing or Treating Obesity Comprising Biglycan

<130> P20-B057

<150> KR 10-2019-0042619

<151> 2019-04-11

<160> 1

<170> KoPatentIn 3.0

<210> 1

<211> 394

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> biglycan

<400> 1

Met Trp Pro Leu Trp Arg Leu Val Ser Leu Leu Ala Leu Ser Gln Ala
1 5 10 15

Leu Pro Phe Glu Gln Arg Gly Phe Trp Asp Phe Thr Leu Asp Asp Gly
20 25 30

Pro Phe Met Met Asn Asp Glu Glu Ala Ser Gly Ala Asp Thr Ser Gly
35 40 45

Val Leu Asp Pro Asp Ser Val Thr Pro Thr Tyr Ser Ala Met Cys Pro
50 55 60

Phe Gly Cys His Cys His Leu Arg Val Val Gln Cys Ser Asp Leu Gly

65 70 75 80

Leu Glu Phe Met Leu Val Val Gly Val Gly Pro Leu Gly Leu Lys Phe

85 90 95

Met Leu Val Met Gly Val Gly Pro Leu Gly Leu Lys Ser Val Pro Lys

100 105 110

Glu Ile Ser Pro Asp Thr Thr Leu Leu Asp Leu Gln Asn Asn Asp Ile

115 120 125

Ser Glu Leu Arg Lys Asp Asp Phe Lys Gly Leu Gln His Leu Tyr Ala

130 135 140

Leu Val Leu Val Asn Asn Lys Ile Ser Lys Ile His Glu Lys Ala Phe

145 150 155 160

Ser Pro Leu Arg Asn Val Gln Lys Leu Tyr Ile Ser Lys Asn His Leu

165 170 175

Val Glu Ile Pro Pro Asn Leu Pro Ser Ser Leu Val Glu Leu Arg Ile

180 185 190

His Asp Asn Arg Ile Arg Lys Val Pro Lys Gly Val Phe Ser Gly Leu

195 200 205

Arg Asn Met Asn Cys Ile Glu Met Gly Gly Asn Pro Leu Glu Asn Ser

210 215 220

Gly Phe Glu Pro Gly Ala Phe Asp Gly Leu Lys Leu Asn Tyr Leu Arg

225 230 235 240

Ile Ser Glu Ala Lys Leu Thr Gly Ile Pro Lys Asp Leu Pro Glu Thr

245 250 255

Leu Asn Glu Leu His Leu Asp His Asn Lys Ile Gln Ala Ile Glu Leu

260 265 270

Glu Asp Leu Leu Arg Tyr Ser Lys Leu Tyr Arg Leu Gly Leu Gly His

275 280 285

Asn Gln Ile Arg Met Ile Glu Asn Gly Ser Leu Ser Phe Leu Pro Thr

290 295 300

Leu Arg Glu Leu His Leu Asp Asn Asn Lys Leu Ala Arg Val Pro Ser

305 310 315 320

Gly Leu Pro Asp Leu Lys Leu Leu Gln Val Val Tyr Leu His Ser Asn
325 330 335
Asn Ile Thr Lys Val Gly Val Asn Asp Phe Cys Pro Met Gly Phe Gly
340 345 350
Val Lys Arg Ala Tyr Tyr Asn Gly Ile Ser Leu Phe Asn Asn Pro Val
355 360 365
Pro Tyr Trp Glu Val Gln Pro Ala Thr Phe Arg Cys Val Thr Asp Arg
370 375 380

Leu Ala Ile Gln Phe Gly Asn Tyr Lys Lys
385 390