



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년12월18일
(11) 등록번호 10-1213065
(24) 등록일자 2012년12월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A23L 1/29 (2006.01) A23L 1/30 (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-0012556
(22) 출원일자 2011년02월11일
심사청구일자 2011년02월11일
(65) 공개번호 10-2012-0092470
(43) 공개일자 2012년08월21일
(56) 선행기술조사문헌
JP2006328056 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
서울대학교산학협력단
서울특별시 관악구 관악로 1 (신림동)
(72) 발명자
양 희
서울특별시 송파구 가락동 21-6 가락2차쌍용아파트 103-1401
이기원
경기도 성남시 분당구 정자일로 177, C동 609호 (정자동, 분당인텔리지2)
이형주
서울특별시 서초구 남부순환로 2311-12, 109동 1302호 (방배동, 래미안방배아트힐)
(74) 대리인
특허법인태동

전체 청구항 수 : 총 8 항

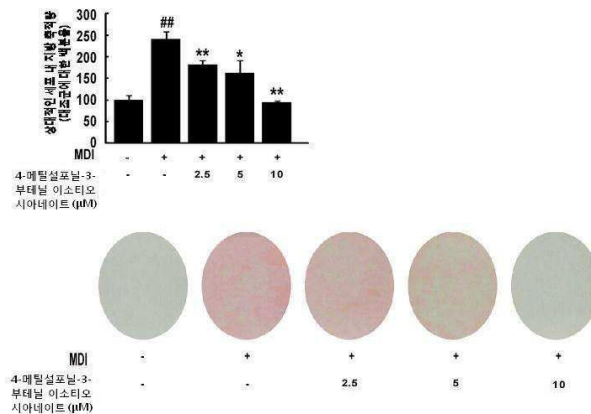
심사관 : 엄금희

(54) 발명의 명칭 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트 또는 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트의 전구체 또는 유도체를 함유하는 비만 예방용 식품 조성물 또는 비만 치료용 약학조성물

(57) 요약

본 발명은 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트(4-methylsulfinyl-3-butenyl isothiocyanate) 또는 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트 전구체 또는 유도체를 유효성분으로 함유하는 것을 특징으로 하는 비만 예방용 식품 조성물 및 비만 치료용 약학 조성물에 관한 것으로, 지방 축적 억제 효과, 지방 세포로의 분화시 발현되는 중요한 전사인자인 PPAR γ 의 발현 저해 효과를 발휘하는 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트를 유효성분으로 함유함으로써 우수한 비만 예방 또는 치료효과를 발휘한다.

대표도 - 도1



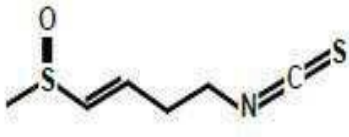
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 2010-0029233
부처명 교육과학기술부
연구사업명 중견연구자지원사업(도약연구)
연구과제명 식품소재용 분자구조 변환기술
주관기관 건국대학교 산학협력단
연구기간 2010.09.09 ~ 2015.08.31

특허청구의 범위

청구항 1

다음의 화학식 2로 표기되는 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트(4-methylsulfinyl-3-butenyl isothiocyanate)를 유효성분으로 함유하는 것을 특징으로 하는 비만 예방용 식품 조성물

[화학식 2]



청구항 2

제1항에 있어서,

4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트(4-methylsulfinyl-3-butenyl isothiocyanate)는,

비만 예방용 식품 조성물 대비 0.1 중량%~50 중량% 포함되는 것을 특징으로 하는 비만 예방용 식품 조성물

청구항 3

제1항에 있어서,

4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트(4-methylsulfinyl-3-butenyl isothiocyanate)는,

농도가 10 μM~1mM인 것을 특징으로 하는 비만 예방용 식품 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

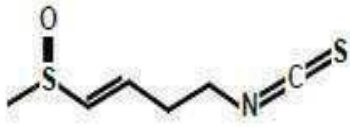
비만 예방용 식품 조성물은,

육류, 곡류, 카페인 음료, 일반음료, 초콜렛, 빵류, 스낵류, 과자류, 피자, 젤리, 면류, 껌류, 아이스크림류, 알코올성 음료, 술, 비타민 복합제 및 그 밖의 건강보조식품류 중 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 비만 예방용 식품 조성물

청구항 5

다음의 화학식 2로 표기되는 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트(4-methylsulfinyl-3-butenyl isothiocyanate)를 유효성분으로 함유하는 것을 특징으로 하는 비만 치료용 약학조성물

[화학식 2]



청구항 6

제5항에 있어서,

4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트(4-methylsulfinyl-3-butenyl isothiocyanate)는,

비만 치료용 약학 조성물 대비 0.1 중량% 내지 50 중량% 포함되는 것을 특징으로 하는 비만 치료용 약학 조성물

청구항 7

제5항에 있어서,

4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트(4-methylsulfinyl-3-butenyl isothiocyanate)는,

농도가 10 μM-1 mM인 것을 특징으로 하는 비만 치료용 약학 조성물.

청구항 8

제5항에 있어서,

비만 치료용 약학 조성물은,

경고제(PLASTERS), 과립제(GRANULES), 로션제(LPTIONS), 리니먼트제(LINIMENTS), 리모나데제(LEMONADES), 방향수제(AROMATIC WATERS), 산제(POWDERS), 시럽제(SYRUPS), 안연고제(OPHTHALMIC OINTMENTS), 액체(LIQUIDS AND SOLUTIONS), 에어로솔제(AEROSOLS), 엑스제(EXTRACTS), 엘릭실제(ELIXIRS), 연고제(OINTMENTS), 유동엑스제(FLUIDEXTRACTS), 유제(EMULSIONS), 현탁제(SUSPESIONS), 전제(DECOCTIONS), 침제(INFUSIONS), 점안제(OPHTHALMIC SOLUTIONS), 정제(TABLETS), 좌제(SUPPOSITORIES), 주사제(INJECTIONS), 주정제(SPIRITS), 카타플라스마제(CATAPLSMA), 캡셀제(CAPSULES), 크림제(CREAMS), 트로키제(TROCHES), 토크제(TINCTURES), 파스타제(PASTES), 환제(PILLS), 연질 또는 경질 젤라틴 캡셀 중 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 비만 치료용 약학조성물

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 비만 예방용 식품 조성물 또는 비만 치료용 약학 조성물에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트 또는 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트 전구체 또는 유도체를 유효성분으로 함유하는 비만 예방용 식품 조성물 또는 비만 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 세계인구 중 약 25%에 해당하는 17억 명이 현재 과체중(BMI> 25)이고, 주요 시장인 미국, 유럽, 일본의 1억2천 명을 포함한 서구지역의 3억 명 이상이 비만환자(BMI> 30)로 분류되고 있다. 아울러 현재 세계적으로 어린이 5명 중 1명이 소아비만에 해당되며, 그 숫자도 급속도로 증가하고 있어 소아비만이 심각한 사회문제로 대두되고 있다. 소아비만은 혈중 콜레스테롤과 중성지방의 수치가 높아 생활습관병으로 불리는 당뇨, 고혈압, 뇌

졸중 등의 주요 원인이 되고, 소아비만의 80% 이상이 성인비만으로 연결되어 나이가 들수록 비만으로 인한 건강상의 문제는 더욱 심각해질 수 있다. 이에 따라 각종 비만 및 고지혈증, 지방간 또는 당뇨 등의 대사성 질환이 급증하고 있다.

[0003] 삭제

[0004] 삭제

[0005] 삭제

[0006] 또한, 지방이 많을수록 성호르몬 분비가 자극되어 나이에 비해 사춘기가 빨리 찾아와 성장장애를 가져올 수 있으며, 혈액순환 및 영양공급에도 영향을 미쳐 성장저해요소의 원인이 된다.

[0007] 따라서 체중 조절 및 여러 고지혈증, 지방간 또는 당뇨 등의 대사성 질환의 예방 차원에서 이러한 비만을 해결할 필요성이 점점 증가하고 있다.

[0008] 비만 치료방법으로 식이요법이나 운동요법은 시간과 노력이 많이 소요되고 실행이 어렵기 때문에 효과가 없을 경우, 비만치료제를 사용할 수 있으며 현재 널리 알려져 있는 주요 비만 치료제로는 제니칼, 리덕틸 등이 있다.

[0009] 올리스타트(orlistat)를 주원료로 하는 제니칼은 세계최초의 비만 치료제로서 리파아제의 작용을 억제하여 지방흡수를 억제시키고, 총콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤 농도 감소, 혈당 개선효과를 보인다고 알려져 있으나 지방변, 장내가스발생, 복부팽만감 등의 부작용이 있다.

[0010] 한편, 시부트라민(sibutramine)을 주원료로 하는 리덕틸은 1997년 FDA의 승인을 받아 세계 30여개 국가에서 판매 중인 제품으로 교감신경계의 세로토닌과 노르아드레날린의 재흡수를 억제하여 고농도로 유지함으로써 식욕저하 및 포만감을 유도하는 효능이 있으나 두통, 구갈, 식욕부진, 불면, 변비 등의 부작용이 알려져 최근 유럽 뿐아니라 국내에서도 금지된 제품이다.

[0011] 이러한 합성 항비만 치료제들이 여러 부작용을 나타내며 한계를 보임에 따라 비교적 안전하다고 생각되는 천연활성물질에 대한 가치가 새롭게 부각되고 있고, 최근에는 앞의 여러 부작용을 수반하는 합성물에 비해 인체 안전성이 훨씬 높은 천연물을 이용한 비만 예방 연구가 많이 진행 중이다. 이 중 대표적인 것으로 대두류에 많이 포함된 제니스틴(genistein)을 이용한 비만 치료제가 있다(M. Zhang *et. al.*, *Phytother Res.* 23(5):713-8, 2009; H.J. Park *et. al.*, *J Nutr Biochem.* 20(2):140-8, 2009).

[0012] 하지만 제니스틴보다 효과가 좋은 비만 예방 및 치료용 천연물의 발굴 및 그에 대한 연구가 여전히 필요한 실정이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

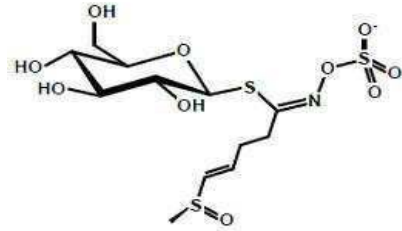
[0013] 이에 본 발명은 항비만 효과가 있는 천연활성물질을 새롭게 발굴하여 비만 예방용 식품 조성물 또는 비만 치료용 약학 조성물로 개발하여 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

[0014] 상기의 목적을 달성하기 위해 본 발명은 다음의 화학식 1 내지 3 중 어느 하나로 표기되는 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트(4-methylsulfinyl-3-butenyl isothiocyanate) 또는 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트 전구체 또는 유도체를 유효성분으로 함유하는 것을 특징으로 하는 비만 예방용 식품 조성물을 제공한다.

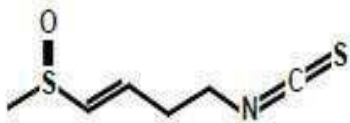
[0015] 또한, 본 발명은 다음의 화학식 1 내지 3 중 어느 하나로 표기되는 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트(4-methylsulfinyl-3-butenyl isothiocyanate) 또는 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트 전구체 또는 유도체를 유효성분으로 함유하는 것을 특징으로 하는 비만 치료용 약학 조성물을 제공한다.

화학식 1



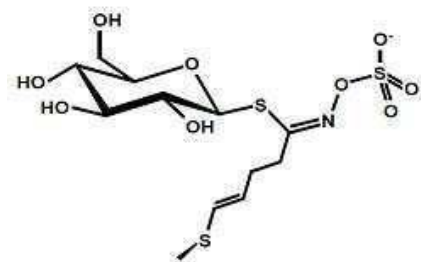
[0016]

화학식 2



[0017]

화학식 3



[0018]

[0019] 이하, 본 발명의 과제 해결 수단에 대해 상세히 설명하고자 한다.

[0020] 본 발명자들은 비만을 억제하는 생리활성물질을 탐색하는 과정에서 무 씨, 배무채 등의 십자화과 식물에 다량 함유되어 있는 파이토케미칼(phytochemical)인 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트(4-methylsulfinyl-3-butenyl isothiocyanate) 또는 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트 전구체 또는 유도체에 주목하게 되었다.

[0021] 무 씨, 배무채 등에는 글루코시놀레이트(glucosinolate) 성분들이 존재하는데, 그 중 배무채에 다량 함유된 글루코라페닌(glucoraphenin)이 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트(4-methylsulfinyl-3-butenyl isothiocyanate)의 전구체로써 알려져 있다. 글루코라페닌(glucoraphenin)은 또 다른 글루코시놀레이트(glucosinolate)와 같이 절단, 분쇄, 저작과 같은 분해과정에서 효소인 미로시나제(myrosinase)에 의해 이소티오시아네이트(isothiocyanate)인 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트로 전환된다. 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트의 구조식은 C₆H₉NOS₂이고 분자량은 175.3 g/mol이다.

[0022] 현재까지 알려진 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트(4-methylsulfinyl-3-butenyl

isothiocyanate) 또는 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트 전구체 또는 유도체의 주요 생리기능은 항산화 및 항암작용이다. 여러 'human carcinoma cell line'에서 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트가 풍부하게 함유된 헥세인(hexane)으로 추출한 'R. sativus root' 추출물을 25 µg/ml 처리시 종양억제유전자(tumor suppressor gene)인 p53 단백질과 상관없이 세포자가사멸 신호전달시스템(apoptotic signaling pathway) 관련 유전자들을 조절하여 세포자가사멸(apoptosis)을 유도함으로써 암세포의 증식을 억제하는 효과를 나타내었다 (Beevi SS *et al. Plant Foods Hum Nutr.* 2010 Sep;65(3):200-9.).

[0023] 한편, 우리 몸의 최초 단계 세포인 줄기 세포에서 지방 세포로 분화되는 과정은 크게 코미트먼트(Commitment), 미토틱 클로날 익스팬션(Mitotic Clonal Expansion), 터미널 디퍼런시에이션(Terminal Differentiation)의 세부분으로 나뉜다. 줄기세포에서 코미트먼트(commitment)를 거치면 지방 전구 세포(pre adipocyte)가 되고, 이것이 미토틱 클로날 익스팬션(Mitotic Clonal Expansion)을 거쳐 세포 숫자를 늘린 후 터미널 디퍼런시에이션(Terminal Differentiation)을 통해 세포 내 지방량을 늘리게 된다.

[0024] 미토틱 클로날 익스팬션(Mitotic Clonal Expansion)은 지방 전구 세포가 2~4배로 증식하는 것을 말하며, 지방 분화 시 거쳐야하는 필수적인 과정이다(Q.Q. Tang *et al., Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(1):44-9, 2003). 그리고 이 과정에서 중요한 전사인자로 작용하는 것이 C/EBPβ (CCAAT/enhancer-binding protein β)이다. 이 전사인자에 결함이 있는 쥐의 경우 지방 분화가 일어나지 않는다고 보고되어 있다(Q.Q. Tang *et al., Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(3):850-5, 2003).

[0025] 터미널 디퍼런시에이션(Terminal Differentiation)은 분화된 지방세포(adipocyte)가 세포 내에 지방의 양을 늘려나가는 과정이며, 이 과정을 촉진하는 중요한 전사인자로는 C/EBPα (CCAAT/enhancer-binding protein α)와 PPARγ (Peroxisome proliferator-activated receptor γ)가 있다(E.D. Rosen *et al., Mol Cell*, 4(4):611-7, 1999). C/EBPα와 PPARγ는 상호 조절(Cross-regulation)을 통해 지방 전구 세포가 지방 세포로 분화하는 것을 조절한다(Z. Wu *et al., Mol Cell*, 3(2):151-8, 1999).

[0026] 본 발명은 인체 안전성이 확보된 항비만 성분의 개발을 위해 예의 노력하였고, 그 결과 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트(4-methylsulfinyl-3-butenyl isothiocyanate)에 항비만 효과가 있음을 규명하였다. 본 발명은 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트의 비만 예방 및 치료 효과에 대해 확인하기 위해 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트(4-methylsulfinyl-3-butenyl isothiocyanate)의 지방 축적 억제 효과, 지방 세포로의 분화 시 발현되는 중요한 전사인자인 PPARγ의 발현 저해 효과를 측정하였는데, 세포 내 지방 축적량을 감소시키고, PPARγ의 발현을 저해하는 것을 확인할 수 있었다.

[0027] 본 발명에 유효성분으로 함유되는 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트(4-methylsulfinyl-3-butenyl isothiocyanate) 또는 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트 전구체 또는 유도체는 시판되고 있는 화합물로서 쉽게 구입 가능하며, 십자화과 식물로부터 유래된 것을 사용할 수도 있다.

[0028]

[0029] 한편, 본 발명은 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트(4-methylsulfinyl-3-butenyl isothiocyanate) 또는 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트 전구체 또는 유도체를 유효성분으로 함유하는 것을 특징으로 하는 비만 예방용 식품 조성물을 제공하는데, 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트(4-methylsulfinyl-3-butenyl isothiocyanate) 또는 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트 전구체 또는 유도체는 바람직하게 비만 예방용 식품 조성물 대비 0.1 중량%~50 중량% 포함되는 것이 좋다. 0.1 중량% 미만일 경우에는 그 효과가 미비하고, 50 중량%를 초과하는 경우에는 사용량 대비 효과 증가가 미미하여 비경제적이다.

[0030] 한편, 본 발명의 비만 예방용 식품 조성물에 함유되는 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트(4-methylsulfinyl-3-butenyl isothiocyanate) 또는 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트 전구체 또는 유도체의 농도는 바람직하게 10 µM~1 mM인 것이 좋다.

[0031] 한편, 본 발명의 비만 예방용 식품 조성물은 바람직하게 육류, 곡류, 카페인 음료, 일반음료, 초콜렛, 빵류, 스낵류, 과자류, 피자, 젤리, 면류, 껌류, 아이스크림류, 알코올성 음료, 술, 비타민 복합제 및 그 밖의 건강보조식품류 중 선택되는 어느 하나인 것이 좋으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0032] 한편, 본 발명은 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트(4-methylsulfinyl-3-butenyl

isothiocyanate) 또는 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트 전구체 또는 유도체를 유효성분으로 함유하는 것을 특징으로 하는 비만 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0033] 본 발명의 비만 치료용 약학 조성물에 포함되는 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트(4-methylsulfinyl-3-butenyl isothiocyanate) 또는 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트 전구체 또는 유도체의 함량은, 예방 및 치료제의 사용방법, 복용자의 상태, 질환의 종류 및 질환의 중증 정도에 따라 바람직하게 조절하는 것이 좋다. 본 발명의 조성물에서 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트(4-methylsulfinyl-3-butenyl isothiocyanate) 또는 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트 전구체 또는 유도체의 함량은 비만 치료용 약학 조성물 대비 0.1 중량%~50 중량% 일 수 있으나, 반드시 이에 한정되는 것은 아니다. 그러나 그 함량이 0.1 중량% 미만인 경우 비만 치료 효과가 미비할 수 있으며, 50 중량% 초과하는 경우에는 사용량 대비 효과 상승률이 낮아 비경제적일 수 있다.

[0034] 한편, 본 발명의 비만 치료용 약학 조성물에 함유되는 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트(4-methylsulfinyl-3-butenyl isothiocyanate) 또는 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트 전구체 또는 유도체의 농도는 바람직하게 10 μM~1 mM인 것이 좋은데, 반드시 이에 한정되지는 아니한다.

[0035] 한편, 본 발명의 비만 치료용 약학 조성물은 유효성분 이외에 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 더욱 포함할 수 있다. 사용가능한 담체, 부형제 또는 희석제로는, 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 자이리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸하이드록시벤조에이트, 프로필하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유가 있으며, 이들은 1종 이상 사용될 수 있다. 또한, 예방 및 치료제가 약제인 경우 충전제, 향응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제 또는 방부제 등이 추가적으로 포함될 수 있다.

[0036] 한편, 본 발명의 비만 치료용 약학 조성물의 제형은 사용방법에 따라 바람직한 형태일 수 있으며, 특히 포유동물에 투여된 후 활성 성분의 신속, 지속 또는 지연된 방출을 제공할 수 있도록 당업계에 공지된 방법을 채택하여 제형화 하는 것이 좋다. 구체적인 제형의 예로는 경고제(PLASTERS), 과립제(GRANULES), 로션제(LPTIONS), 리니먼트제(LINIMENTS), 리모나데제(LEMONADES), 방향수제(AROMATIC WATERS), 산제(POWDERS), 시럽제(SYRUPS), 안연고제(OPHTHALMIC OINTMENTS), 액체(LIQUIDS AND SOLUTIONS), 에어로솔제(AEROSOLS), 엑스제(EXTRACTS), 엘릭실제(ELIXIRS), 연고제(OINTMENTS), 유동엑스제(FLUIDEXTRACTS), 유제(EMULSIONS), 현탁제(SUSPENSIONS), 전제(DECOCTIONS), 침제(INFUSIONS), 점안제(OPHTHALMIC SOLUTIONS), 정제(TABLETS), 좌제(SUPPOSITORIES), 주사제(INJECTIONS), 주정제(SPIRITS), 카타플라스마제(CATAPLASM), 캡셀제(CAPSULES), 크림제(CREAMS), 트로키제(TROCHES), 톨크제(TINCTURES), 파스타제(PASTES), 환제(PILLS), 연질 또는 경질 젤라틴 캡셀 중 선택되는 어느 하나일 수 있다.

[0037] 한편, 본 발명의 비만 치료용 약학 조성물의 투여량은 투여방법, 복용자의 연령, 성별 및 체중, 및 질환의 중증도 등을 고려하여 결정하는 것이 좋다. 일 예로, 본 발명의 피부염증 및 피부질환 예방 및 치료제는 유효성분을 기준으로 하였을 때 1일 0.1 내지 100 mg/kg(체중)으로 1회 이상 투여가능하다. 그러나 상기의 투여량은 예시하기 위한 일 예에 불과하며, 복용자의 상태에 따라 의사의 처방에 의해 변화될 수 있다.

발명의 효과

[0038] 상기에서 살펴본 바와 같이, 본 발명의 비만 예방용 식품 조성물 또는 비만 치료용 약학 조성물은 지방 축적 억제 효과, 지방 세포로의 분화시 발현되는 중요한 전사인자인 PPAR γ 의 발현 저해 효과를 발휘하는 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트(4-methylsulfinyl-3-butenyl isothiocyanate) 또는 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트 전구체 또는 유도체를 유효성분으로 함유하기 때문에 우수한 비만 예방 또는 치료 효과를 발휘한다.

도면의 간단한 설명

[0039] 도 1은 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트의 지방 축적 억제 효과를 나타낸 것으로, 라인 1은 무처리 대조군, 라인2는 MDI 처리군, 라인 3은 MDI와 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트 2.5 μM 처리

군, 라인 4는 MDI와 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트 5 μM 처리군, 라인 5는 MDI와 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트 10 μM 처리군이다.

도 2는 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트가 지방 세포 분화 중 어떤 과정을 저해하는지 규명하기 위해 실시한 실험의 결과에 대한 도이다.

도 3은 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트의 PPAR γ 발현 억제 효과를 나타낸 것으로, 라인 1은 무처리 대조군이고 라인 2는 MDI 처리군, 라인 3은 MDI와 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트 2.5 μM 처리군, 라인 4는 MDI와 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트 5 μM 처리군, 라인 5는 MDI와 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트 10 μM 처리군 이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0040] 이하, 본 발명의 구성 및 작용에 대해 하기 실시예에서 더욱 상세히 설명하지만, 본 발명의 권리범위가 하기 실시예에만 한정되는 것은 아니고, 이와 등가의 기술적 사상의 변형까지를 포함한다.

[0041] 실험예 1: 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트의 지방 축적 억제 효과 측정

[0042] 실험예 1에서는 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트의 지방 축적 억제 효과를 분석하기 위하여 지방 전구세포를 분화시킨 후, 오일 레드 오 스테이닝(Oil Red O staining)[K. Tobe *et. al.*, *FEBS Lett*, 215(2):345-9, 1987]을 수행하였다.

[0043] 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트(LKT, USA)가 MDI(Methylisobutylxanthine)에 의한 지방세포의 분화 및 성장에 미치는 영향을 평가하기 위해 지방 전구 세포인 3T3-L1 세포(입수처: 미국세포주은행(ATCC))를 24-웰 플레이트(well plate)에 씨딩(seeding)하고 10% 우아 혈청(Bovine Calf Serum; BCS)과 안티바이오틱-안티마이코틱(Antibiotic-antimycotic) 10ml/L이 첨가된 DMEM(Dulbecco-modified Eagle medium) 배지를 사용하여 37°C, 10% CO₂ 배양기(Forma Scientific Co., Marjetta, OH, USA)에서 컨플루언트(confluent)한 상태로 자랄 때까지 배양시켰다.

[0044] 컨플루언트한 상태로 자란 3T3-L1 세포를 1% 페니실린-스트렙토마이신, 1% 비 필수 아미노산, 10% 우태아 혈청(Fetal bovine serum)을 포함한 DMEM 배지에 MDI{0.5 mM 아이소부틸-메틸잔틴(isobutyl-methylxanthine), 1 μM 덱사메타손(dexamethason) 및 5 μg/ml 인슐린}가 더 첨가된 배양액에서 이틀간 배양하여 분화된 지방세포(differentiation adipocyte)로 만든 후, 1% 페니실린-스트렙토마이신, 1% 비 필수 아미노산, 10% 우태아 혈청(Fetal bovine serum)을 포함한 DMEM 배지에 5 μg/ml 인슐린을 더 포함하는 DMEM 배양액에서 이틀간 더 배양시키면서 성숙한 지방세포(mature adipocyte)로 분화시켰다. 그 후에는 1% 페니실린-스트렙토마이신, 1% 비 필수 아미노산, 10% 우태아 혈청(Fetal bovine serum)만 포함한 DMEM 배양액으로 교체하면서 이틀간 더 배양하여 완전히 분화된 지방세포를 형성시켰다.

[0045] 3T3-L1세포에 MDI를 첨가하여 분화시키는 첫날부터 이틀 간격으로 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트를 2.5, 5, 10 μM 농도로 배양액에 처리하였다. 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트는 DMSO에 녹여서 사용하였으며, 총 6일간 배양하여 분화가 완성된 시점에 배양액을 제거하고 분화된 지방세포에 함유된 지방구를 염색하였다. 이를 위해 35-40% 포름알데히드(formaldehyde) 500 μl로 처음엔 5분 동안 석션(suction)한 후, 15분 동안 고정시킨 다음, 60% 이소프로판올(isopropanol)로 세척하고, 오일 레드 오 용액(Oil Red O solution)을 넣고 15분 동안 염색시켰다. 15분 후, 용액을 제거하고, PBS로 2번 세척한 후, 500 μl의 이소프로판올(2-프로판올)(isopropanol(2-propanol))에 녹인 후, 515 nm에서 O.D 값을 측정하였다.

[0046] 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트를 3T3-L1 세포에 처리한 결과(도 1), 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트의 처리로 인해 세포 내 지방 축적량이 농도 의존적으로 감소함을 확인할 수 있었고, 지방 억제 천연물로 잘 알려진 제니스틴에 비해 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트가 8배 이상의 효능을 가지는 것을 확인할 수 있었다

[0047] 한편, 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트가 지방 세포 분화 중 어떤 과정을 저해하는지 규명하기 위해 추가 실험을 실시한 결과(도 2), 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트에 의한 지방 축적 저해 효과는 미토틱 클로날 익스팬션(Mitotic Clonal Expansion)이 일어나는 0일에서 2일 사이에 발휘됨을 알 수 있었다.

[0048] **실험예 2: 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트의 PPAR γ 발현 저해 효과 측정**

[0049] 본 실험예 2에서는 지방 세포로의 분화 시 발현되는 가장 중요한 전사인자들 중 하나인 PPAR γ 의 발현에 대해 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트가 미치는 영향을 살펴보기 위하여 웨스턴 블랏팅(Western Blotting)[B.L. Upham *et. al.*, *Carcinogenesis*. 18:37-42, 1997]을 수행하였다.

[0050] 지방 전구 세포인 3T3-L1 세포를 10% 우태아 혈청(Fetal Bovine Serum; FBS)과 안티바이오틱-안티마이코틱(Antibiotic-antimycotic) 10 ml/L를 함유한 DMEM 배지에 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트를 농도별로 처리한 후, 각 6일 동안 배양하였다. 배양된 세포로부터 단백질을 추출하기 위하여 1 mM 페닐메틸설포닐프루오라이드(Phenylmethylsulfonyl fluoride, PMSF)을 포함하는 20% SDS로 추출하였다. 단백질 함량은 'DC assay kit[Bio-Rad Corp., Richmond, CA, USA]'를 이용하여 결정하였다. 각각의 단백질 추출물들로부터 약 60 μ g에 해당하는 단백질을 10% SDS-PAGE에 넣어 전기 영동하여 분리하였다. PPAR γ 항체[Cell Signaling, Beverly, MA]를 이용하여 반응시킨 후, ECL 키트[Amersham, Life Science, Denver, USA]를 이용하여 감지하였다.

[0051] 측정결과(도 3), 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트에 의해서 PPAR γ 의 밴드가 농도 의존적으로 감소함을 확인하였다.

[0052]

[0053] **실시예 1: 비만 치료용 약제 조성물 제조**

[0054] 실시예 1에서는 하기와 같이 비만 치료용 약제 조성물을 제조하였다.

[0055] (1) 산제 제조

[0056] 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트(4-methylsulfinyl-3-butenyl isothiocyanate) 또는 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트 전구체 또는 유도체 2g에 유당 1g을 혼합하고, 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

[0057] (2) 정제 제조

[0058] 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트(4-methylsulfinyl-3-butenyl isothiocyanate) 또는 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트 전구체 또는 유도체 100mg, 옥수수전분 100mg, 유당 100mg 및 스테아린산 마그네슘 2mg을 혼합한 후 통상의 정제 제조방법에 따라 타정하여 정제를 제조하였다.

[0059] (3) 캡슐제 제조

[0060] 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트(4-methylsulfinyl-3-butenyl isothiocyanate) 또는 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트 전구체 또는 유도체 100mg, 옥수수전분 100mg, 유당 100mg 및 스테아린산 마그네슘 2mg을 혼합한 후 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[0061] (4) 주사제 제조

[0062] 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트(4-methylsulfinyl-3-butenyl isothiocyanate) 또는 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트 전구체 또는 유도체 100mg에 주사용 증류수 적량을 가하여 용해시키고, pH를 약 7.5로 조절한 다음 2ml 용량의 앰플에 충전 및 멸균시하여 주사제를 제조하였다.

[0063] **실시예 2: 비만 예방용 식품 조성물 제조**

[0064] 실시예 2에서는 하기와 같이 비만 예방용 식품 조성물을 제조하였다.

[0065] (1) 선식 제조

[0066] 현미, 보리, 찹쌀, 울무를 공지의 방법으로 알파화시켜 건조시킨 것을 배전한 후 분쇄기로 입도 60메쉬의 분말로 준비하였다. 검정콩, 검정깨 및 들깨 각각을 공지의 방법으로 찌서 건조시킨 후 배전 및 분쇄하여 입도 60메쉬의 분말로 준비하였다. 이후, 현미 30 중량%, 울무 15 중량%, 보리 20 중량%, 찹쌀 9 중량%, 들깨 7 중량%, 검정콩 8 중량%, 검정깨 7 중량%, 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트(4-methylsulfinyl-3-

butenyl isothiocyanate) 또는 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트 전구체 또는 유도체 3 중량%, 영지 0.5 중량% 및 지황 0.5 중량%을 혼합하여 선식을 제조하였다.

[0067] (2) 츄잉껌 제조

[0068] 껌 베이스 20 중량%, 설탕 76.9 중량%, 향료 1 중량%, 물 2 중량% 및 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트(4-methylsulfinyl-3-butenyl isothiocyanate) 또는 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트 전구체 또는 유도체 0.1 중량%를 배합하여 통상의 방법으로 츄잉껌을 제조하였다.

[0069] (3) 캔디 제조

[0070] 설탕 60 중량%, 물엿 39.8 중량%, 향료 0.1 중량% 및 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트(4-methylsulfinyl-3-butenyl isothiocyanate) 또는 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트 전구체 또는 유도체 0.1 중량%를 배합하여 통상의 방법으로 캔디를 제조하였다.

[0071] (4) 비스킷 제조

[0072] 박력 1급 25.59 중량%, 중력 1급 22.22 중량%, 정백당 4.80 중량%, 식염 0.73 중량%, 포도당 0.78 중량%, 팜쇼트닝 11.78 중량%, 암모니움 1.54 중량%, 중조 0.17 중량%, 중아황산나트륨 0.16 중량%, 쌀가루 1.45 중량%, 비타민 B₁ 0.0001 중량%, 비타민 B₂ 0.0001 중량%, 밀크향 0.04 중량%, 물 20.6998 중량%, 전지분유 1.16 중량%, 대용분유 0.29 중량%, 제일인산칼슘 0.03 중량%, 살포염 0.29 중량% 및 분무유 7.27 중량%와 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트(4-methylsulfinyl-3-butenyl isothiocyanate) 또는 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트 전구체 또는 유도체 1 중량%를 배합하여 통상의 방법으로 비스킷을 제조하였다.

[0073] (5) 건강음료 제조

[0074] 꿀 0.26 중량%, 치옥토산아미드 0.0002 중량%, 니코틴산아미드 0.0004 중량%, 염산리보플라빈나트륨 0.0001 중량%, 염산피리독신 0.0001 중량%, 이노시톨 0.001 중량%, 오르트산 0.002 중량%, 물 98.7362 중량% 및 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트(4-methylsulfinyl-3-butenyl isothiocyanate) 또는 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트 전구체 또는 유도체 1 중량%를 배합하여 통상의 방법으로 건강 음료를 제조하였다.

[0075] (6) 소시지 제조

[0076] 돈육 65.18 중량%, 계육 25 중량%, 전분 3.5 중량%, 대두단백 1.7 중량%, 식염 1.62 중량%, 포도당 0.5 중량% 및 글리세린 1.5 중량%와 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트(4-methylsulfinyl-3-butenyl isothiocyanate) 또는 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트 전구체 또는 유도체 1 중량%를 배합하여 통상의 방법으로 소시지를 제조하였다.

[0077] (7) 건강보조식품 제조

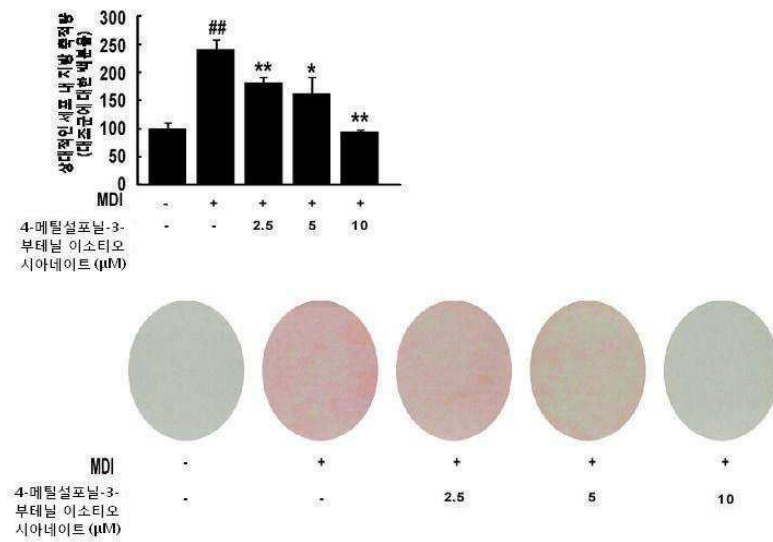
[0078] 스피루리나 55 중량%, 구아검효소 분해물 10 중량%, 비타민 B₁ 염산염 0.01중량%, 비타민 B6 염산염 0.01 중량%, DL-메티오닌 0.23 중량%, 스테아린산 마그네슘 0.7 중량%, 유당 22.2 중량% 및 옥수수전분 1.85 중량%와 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트(4-methylsulfinyl-3-butenyl isothiocyanate) 또는 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트 전구체 또는 유도체 10 중량%를 배합하여 통상의 방법으로 정제형 건강보조식품을 제조하였다.

[0079] (8) 주류 제조

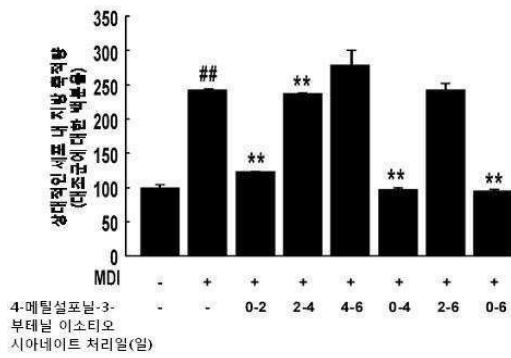
[0080] 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트(4-methylsulfinyl-3-butenyl isothiocyanate) 또는 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트 전구체 또는 유도체 0.5 중량%를 소주, 맥주, 양주 또는 과일주와 혼합하여 에멀전 상태로 만든 후, 진공상태에서 7,000rpm으로 15분간 원심분리하거나 고속믹서기로 9,000rpm에서 혼합하여 4-메틸설포닐-3-부테닐 이소티오시아네이트 혼합물이 함유된 주류를 제조하였다.

도면

도면1



도면2



도면3

