(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0028790
(43) 공개일자 2020년03월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 36/63 (2006.01) *A23L 33/105* (2016.01)
A61P 19/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 36/63 (2013.01)
A23L 33/105 (2016.08)
(21) 출원번호 10-2018-0107390
(22) 출원일자 2018년09월07일
심사청구일자 2018년09월07일

(71) 출원인
조선대학교산학협력단
광주광역시 동구 필문대로 309 (서석동)
(72) 발명자
김도경
광주광역시 북구 호동로 99, 101동 1506호(문흥동, 우성아파트)
김재성
전라남도 화순군 화순읍 쌍충로 14, 108동 405호 (화순산이고운)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
리앤목특허법인

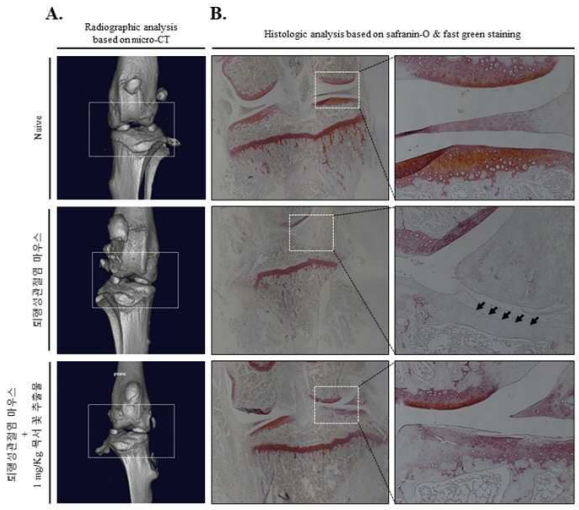
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **목서 추출물을 함유하는 관절염의 예방 또는 치료용 조성물**

(57) 요 약

목서 추출물을 함유하는 관절염의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 일 양상에 따른 목서 추출물은 관절 연골 퇴행성 효소를 억제하고, 상기 효소에 의한 세포외기질의 구성성분의 분해 및 소실을 억제할 수 있을 뿐만 아니라, 관절 내 염증성 인자를 억제함으로써 관절염의 예방, 또는 치료, 관절 건강의 개선에 유용하게 사용될 수 있는 효과가 있다.

대 표 도 - 도6



(52) CPC특허분류
A61P 19/02 (2018.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
A23V 2200/306 (2013.01)
(72) 발명자
강경록
부산광역시 해운대구 해운대로 361, 101동 801호(우동, 센텀삼환아파트)
조인아
광주광역시 남구 효덕로 291, 103동 204호(송하동, 금호타운)
조승식
광주광역시 광산구 수등로94번길 31, 103동 2302호(신가동, 수완대성베르힐아파트)
임향이
전라남도 목포시 백년대로375번길 32, 204동 705호(옥암동, 하당금호아파트)

명 세 서

청구범위

청구항 1

목서(*Osmanthus fragrans*) 추출물을 유효성분으로 함유하는 관절염의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 목서는 목서의 꽃, 줄기, 잎, 열매, 또는 뿌리인 것인 약학적 조성물.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 추출물은 물, 알코올 또는 이들의 혼합물의 추출물인 것인 약학적 조성물.

청구항 4

청구항 3에 있어서, 상기 알코올은 C1 내지 C4 저급 알코올인 것인 약학적 조성물.

청구항 5

청구항 3에 있어서, 상기 알코올은 주정 알코올인 것인 약학적 조성물.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 상기 추출물은 열수 추출, 냉침 추출, 환류 추출, 여과 또는 초음파 추출하는 것인 약학적 조성물.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 퇴행성 관절염, 류마티스 관절염, 건선관절염, 세균성 관절염, 라임 관절염, 유착성 관절낭염, 강직성 척추염, 결관절 주위염, 다발성 관절염, 통풍성 관절염, 혈우병성 관절염, 변형성 골관절염, 관절 인대 손상, 반월상 연골판 손상, 감염으로 인한 관절염 및 박리성 골연골염으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나인 것인 약학적 조성물.

청구항 8

청구항 1에 있어서, 상기 목서 추출물은 NO, iNOS, COX-2, 및 PGE_2로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상의 발현을 억제하는 것인 약학적 조성물

청구항 9

청구항 1에 있어서, 상기 목서 추출물은 GM-CSF, INF-γ, IL-1α, IL-1β, IL-4, IL-6, TNFα, MCP-1, MIP-3α, β-NGF, VEGF, 및 CINC-2로 이루어진 군으로부터 선택되 어느 하나 이상의 발현 또는 활성을 억제하는 것인 약학적 조성물.

청구항 10

청구항 1에 있어서, 상기 목서 추출물은 프로테오글리칸의 손실을 억제하거나, 아그레칸(aggrecan) 또는 제II형 콜라겐의 발현 또는 활성의 감소를 억제하는 것인 약학적 조성물.

청구항 11

목서(*Osmanthus fragrans*) 추출물을 유효성분으로 함유하는 관절염의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

청구항 12

청구항 11에 있어서, 상기 목서는 목서의 꽃, 줄기, 잎, 열매, 또는 뿌리인 것인 건강기능식품 조성물.

청구항 13

청구항 11에 있어서, 상기 관절염은 퇴행성 관절염, 류마티스 관절염, 건선관절염, 세균성 관절염, 라임 관절염, 유착성 관절낭염, 강직성 척추염, 결관절 주위염, 다발성 관절염, 통풍성 관절염, 혈우병성 관절염, 변형성 골관절염, 관절 인대 손상, 반월상 연골판 손상, 감염으로 인한 관절염 및 박리성 골연골염으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나인 것인 건강기능식품 조성물.

청구항 14

목서(*Osmanthus fragrans*) 추출물을 유효성분으로 함유하는 관절 건강의 개선을 위한 건강기능식품 조성물.

청구항 15

청구항 14에 있어서, 상기 목서는 목서의 꽃, 줄기, 잎, 열매, 또는 뿌리인 것인 건강기능식품 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 목서 추출물을 함유하는 관절염의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 퇴행성 관절염은 대표적인 노인퇴행성 관절질환으로써 점진적인 관절연골퇴행성으로 기인된 만성관절 통증을 동반하게 된다. 65세 이상 노령인구의 약 85%이상이 겪고 있는 질환으로 남성과 비교하여 여성에서 30%이상 높은 발병율을 나타내고 있다. 퇴행성 관절염에 대한 명확한 병리학적 원인은 밝혀지지 않고 있으나, 최근 연구는 자연적인 노화과정으로 기인된 생체 내 염증 증가로 인한 관절연골 퇴행성이 제기 되고 있다. 또한 당뇨 및 고혈압 등의 만성대사질환을 포함하여, 비만으로 인한 무릎관절 내 초과 하중, 무리한 관절운동, 개인적인 유전적 특징 및 외과적 관절손상 등이 관절연골퇴행성과 밀접한 병리적 관련성이 있음이 제시되고 있다. 그러나, 이러한 다양한 퇴행성 관절염 병리적 인자들이 단독 또는 복합적으로 작용하고 있음에 따라 퇴행성관절염에 대한 명확한 병리적 기전이 불분명하여 현재까지 이에 대한 임상적 치료제 또한 부재된 실정이다. 현재 퇴행성 관절염에 대한 치료는 만성관절 통증을 완화에 중점을 두고 있으며, 이를 위한 체중감량, 관절물리치료 및 외과적 인공관절치환술 등이 이루어지고 있는 실정이다. 따라서, 퇴행성관절염은 관절연골 퇴행성 예방을 통한 만성관절 통증 발생 예방과 관련된 예방의학적 측면이 부각되고 있다.

[0003] 퇴행성 관절염 예방은 생체 내 관절연골퇴행성관련 유도인자의 발현억제를 통한 관절연골 퇴행성 효소(cartilage degrading enzymes) 발현억제로 관절연골을 구성하고 있는 세포외기질(extracellular matrix)의 점진적인 파괴를 예방하거나, 관절연골의 세포외기질 구성물질인 프로테오글리칸 소실 억제 또는 증가시키는 방법이 고려되고 있으며, 최종적으로는 관절연골 퇴행성 억제를 통한 만성관절 통증 발생을 억제하는데 있다. 관절연골퇴행성 유도물질로써는 자연적인 노화과정(폐경 포함)으로 인하여 생체 내 증가되는 NO, iNOS, COX-2, 및 PGE_2 등을 포함하는 염증유도물질과 이로 인하여 증가되는 IL-1β, TNFα 및 IL-6 등을 포함하는 다양한 염증성 사이토카인이 있고, 이들의 발현 증가로 매개되는 관절연골 퇴행성 효소 발현에 의해 관절연골을 구성하고 있는 세포외기질의 점진적인 파괴가 발생하게 된다. 뿐만 아니라, 증가된 염증유도물질 및 염증성 사이토카인은 다양한 생체경로를 통하여 염증성 관절통증 유발물질로 작용하게 된다. 따라서, 퇴행성 관절염에 대한 예방의학적 방법으로써 생체 내 염증유도물질 발현억제를 통한 다양한 염증성 사이토카인의 발현을 억제시켜 관절연골 퇴행성 효소 발현을 억제시킴으로써 관절연골보호 및 만성관절통증 완화가 제기되고 있다. 한편, 목서는 식물계, 속씨식물문, 쌍떡잎식물강, 용담목, 물푸레나무과, 목서속에 속하는 식물로써 꽃은 암수딴그루로 직경 5㎜ 정도이며, 백색으로 잎겨드랑이에 모여 달리고 길이 7-10 ㎜의 꽃자루가 있으며 9월에 개화한다. 목서 꽃은 방향성 물질을 함유하여 은은한 향을 가지고 있어, 국내를 비롯한 중국 및 일본 등에서 식재 및 관상용으로 풍부하게 자생 또는 재배되고 있을 뿐만 아니라 꿀이 많아 꿀을 따는 밀원식물로써 재배되고 있다. 특히, 목서 꽃은 한국식품의약품안전처 식품원료 목록에 등재되어 있어 식품으로써 사용이 가능할 뿐만 아니라 다양한 화차 및 꿀차로 가공되어 음용되고 있다.

[0004] Xiong 등(Med Food. 2016, 19(1):54-61)은 목서 꽃 추출물이 d-갈락토오스에 의해 매개되는 노화과정으로부터 항노화 효능을 보고 하였다. 그러나 최근까지 목서 추출물에 의한 관절염 예방에 대한 효능은 보고되지 않음에

따라 목서의 약리작용을 토대로 하여 노령층의 관절기능 유지로 사회적 활동보장하기 위한 관절염 예방 관련 식품 또는 의약품 개발이 필요한 실정이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 일 양상은 목서(*Osmanthus fragrans*) 추출물을 유효성분으로 함유하는 염증성 질환 또는 관절염의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0006] 다른 양상은 목서(*Osmanthus fragrans*) 추출물을 유효성분으로 함유하는 염증성 질환 또는 관절염의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공하는 것이다.

[0007] 또 다른 양상은 목서(*Osmanthus fragrans*) 추출물을 유효성분으로 함유하는 염증성 질환 또는 관절 건강의 개선을 위한 건강기능식품 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 일 양상은 목서(*Osmanthus fragrans*) 추출물을 유효성분으로 함유하는 염증성 질환 또는 관절염의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0009] 본 명세서에서 용어 "치료 (treat)"는 자연 치유에 비하여 단축된 시간에 상처가 치유되는 것을 의미할 수 있다. 상기 치료는 관절염 또는 관절 건강의 개선 및/또는 완화를 포함할 수 있다. 또한, 상기 치료는 관절염 또는 관절 건강 및/또는 관절과 관련된 질환의 치료를 모두 포함하는 것일 수 있다.

[0010] 본 명세서에서 용어 "약제학적 유효량" 또는 "유효성분"은 질환, 장애 또는 병태, 또는 그의 하나 이상의 증상의 경감, 진행 억제 또는 예방에 충분한 본원에서 제공되는 발명을 실시하는 과정에서 이용되는 조성물의 임의의 양을 의미할 수 있다.

[0011] 상기 목서 추출물은 상기 목서 전초, 그 일부분, 또는 이들로부터 유래된 재료로부터 용매에 의하여 추출된 추출물일 수 있다. 예를 들면, 상기 목서는 목서의 꽃, 줄기, 잎, 열매, 뿌리 또는 그의 조합일 수 있고, 상기 목서는 목서의 꽃, 줄기, 잎, 열매, 뿌리 또는 그의 조합의 추출물일 수 있다. 일 구체예에 있어서, 상기 목서 추출물은 목서의 꽃 추출물일 수 있다.

[0012] 상기 추출물은 물, 알코올 또는 이들의 혼합물의 추출물일 수 있다. 상세하게는 상기 용매는 물, 알콜, 예를 들면, C1-C6 알콜, 예를 들면, C1-C4 알콜 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 상기 C1-C6 알콜은 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 1,3-프로판디올, 부탄올, 펜탄올, 헥산올 등일 수 있다. 상기 용매는 예를 들면, 물과 알콜의 혼합물 즉 알콜 수용액일 수 있다. 알콜 수용액의 알콜 농도는 1 내지 99.5 (v/v)%, 예를 들면, 10 내지 99.5 (v/v)%, 1 내지 70(v/v)%, 1 내지 40(v/v)%, 5 내지 25(v/v)%, 7 내지 20(v/v)%, 5 내지 25(v/v)%, 또는 10 내지 20(v/v)%일 수 있다. 상기 알코올은 또한 주정 알코올일 수 있다.

[0013] 상기 추출은 상기 목서 전초, 그 일부분, 또는 이들로부터 유래된 재료에 대하여 상기 추출 용매를 3 내지 10 (부피/중량)배, 예를 들면, 3 내지 7 (부피/중량)배, 3 내지 5 (부피/중량)배, 5 내지 10 (부피/중량)배, 또는 4 내지 10배 첨가하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들면, 상기 목서 전초, 그 일부분, 또는 이들로부터 유래된 재료 1kg에 대하여 상기 추출 용매를 3 내지 10 L 첨가하는 것을 포함할 수 있다.

[0014] 상기 추출물은 열수 추출, 냉침 추출, 환류 추출, 여과 또는 초음파 추출하는 것일 수 있다. 상세하게는 상기 추출은 가온된 액체 추출, 가압된 액체 추출 (pressurized liquid extraction: PLE), 초음파 도움을 받은 추출 (microwave assisted extraction: MAE), 아임계 추출 (subcritical extraction: SE), 또는 이들의 조합에 의하여 수행될 수 있다. 상기 아임계 추출은 아임계 수추출 (subcritical water extraction: SWE)일 수 있다. 아임계 수추출은 초가열된 수추출 (superheated water extraction) 또는 가압된 열수 추출 (pressurized hot water extraction: PHWE)라고도 한다. 상기 가온된 액체 추출은 환류 추출일 수 있다.

[0015] 상기 추출은 4℃ 내지 70℃, 예를 들면, 4℃ 내지 50℃, 4℃ 내지 40℃, 4℃ 내지 30℃, 10℃ 내지 70℃, 15℃ 내지 70℃, 20℃ 내지 70℃, 4℃ 내지 50℃, 10℃ 내지 50℃, 4℃ 내지 40℃, 4℃ 내지 30℃, 10℃ 내지 40℃, 10℃ 내지 35℃, 또는 10℃ 내지 30℃에서 수행하는 것일 수 있다. 상기 추출 시간은 선택된 온도에 따라 달라질 수 있는데 1 시간 내지 2개월, 예를 들면, 1 시간 내지 1개월, 1 시간 내지 15일, 1 시간 내지 10일, 1 시간 내지 5일, 1 시간 내지 3일, 1 시간 내지 2일, 1 시간 내지 1일, 5 시간 내지 1개월, 5 시간 내지 15일, 5 시간

내지 10일, 5 시간 내지 5일, 5 시간 내지 3일, 5 시간 내지 2일, 5 시간 내지 1일, 10 시간 내지 1개월, 10 시간 내지 15일, 10 시간 내지 10일, 10 시간 내지 5일, 10 시간 내지 3일, 또는 10 시간 내지 2일일 수 있다. 상기 추출은 상기 용매 중에 목서 전초, 그 일부분, 또는 이들로부터 유래된 재료를 혼합하고 일정 시간 동안 방치하는 것을 포함할 수 있다. 상기 방치는 적당한 교반을 포함할 수 있다. 상기 추출은 1회 이상, 예를 들면, 1 내지 5회 반복될 수 있다.

[0016] 상기 추출은 식물체 잔사 및 추출액을 여과 등의 알려진 방법에 의하여 분리할 수 있다. 상기 추출은 또한 얻어진 추출액으로부터 감압 농축과 같은 알려진 방법에 의하여 용매를 제거하는 것을 포함할 수 있다. 상기 추출은 또한 얻어진 추출물을 동결건조와 같은 건조에 의하여 건조 추출물을 제조하는 것을 포함할 수 있다.

[0017] 상기 관절염은 퇴행성 관절염, 류마티스 관절염, 건선관절염, 세균성 관절염, 라임 관절염, 유착성 관절낭염, 강직성 척추염, 결관절 주위염, 다발성 관절염, 통풍성 관절염, 혈우병성 관절염, 변형성 골관절염, 관절 인대 손상, 반월상 연골판 손상, 감염으로 인한 관절염 및 박리성 골연골염으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나인 것일 수 있다.

[0018] 상기 염증성 질환은 피부염, 결막염, 치주염, 비염, 중이염, 인후염, 편도염, 폐렴, 위궤양, 위염, 크론병, 대장염, 치질, 건초염, 건주위염, 근육염, 간염, 방광염, 신장염, 및 다발성 경화증로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나인 것일 수 있다.

[0019] 특정 이론에 제한됨이 없이, 관절염은 관절강의 활액 내 과발현된 관절연골퇴행성 효소에 의해 관절연골을 구성하고 있는 세포외기질의 점진적인 분해 및 소실에 의해 발생할 수 있다. 일 구체예에 있어서, 상기 목서 추출물은 관절연골 퇴행성 효소의 발현 또는 활성을 억제하는 것일 수 있다. 상기 관절연골 퇴행성 효소의 예는 MMP (예를 들면, MMP-1, MMP-3, 또는 MMP-13), ADAMTS-4 또는 ADAMTS-5 등을 포함할 수 있다.

[0020] 특정 이론에 제한됨이 없이, 관절염은 관절강의 활액 내 과발현된 관절연골퇴행성효소에 의해 관절연골을 구성하고 있는 세포외기질의 구성성분인 프로테오글리칸, 아그레칸(aggrecan) 또는 제II형 콜라겐의 점진적인 분해 및 소실에 의해 기인할 수 있다. 일 구체예에 있어서, 상기 목서 추출물은 프로테오글리칸의 손실을 억제하거나, 아그레칸(aggrecan) 또는 제II형 콜라겐의 발현 또는 활성의 감소를 억제하는 것일 수 있다.

[0021] 특정 이론에 제한됨이 없이, NO, iNOS, COX-2 및 PGE2는 관절연골퇴행성 유도 및 통증전달 물질이다. 일 구체예에 있어서, 상기 목서 추출물은 NO, iNOS, COX-2, 및 PGE2로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상의 발현을 억제하는 것일 수 있다.

[0022] 특정 이론에 제한됨이 없이, 관절염은 자연적인 생체 노화에 따른 관절강 내 염증성 인자의 증가로 인하여 관절연골퇴행성효소 발현을 통한 점진적인 관절연골을 구성하고 있는 세포외기질의 파괴로 기인할 수 있다. 일 구체예에 있어서, 상기 목서 추출물은 염증성 사이토카인, 케모카인, 또는 성장인자의 발현 또는 활성을 억제하는 것일 수 있다. 상기 염증성 사이토카인 케모카인 또는 성장인자의 예는 GM-CSF, INF-γ, IL-1α, IL-1β, IL-4, IL-6, TNFα, MCP-1, MIP-3α, β-NGF, VEGF, 또는 CINC-2를 포함할 수 있다.

[0023] 따라서, 상기 목서 추출물은 상기의 효과를 가짐으로써, 염증성 질환 또는 관절염의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

[0024] 상기 조성물은 조성물 총 중량에 대하여 0.001 중량% 내지 80 중량%, 예를 들면, 0.01 중량% 내지 60 중량%, 0.01 중량% 내지 40 중량%, 0.01 중량% 내지 30 중량%, 0.01 중량% 내지 20 중량%, 0.01 중량% 내지 10 중량%, 0.01 중량% 내지 5 중량%, 0.05 중량% 내지 60 중량%, 0.05 중량% 내지 40 중량%, 0.05 중량% 내지 30 중량%, 0.05 중량% 내지 20 중량%, 0.05 중량% 내지 10 중량%, 0.05 중량% 내지 5 중량%, 0.1 중량% 내지 60 중량%, 0.1 중량% 내지 40 중량%, 0.1 중량% 내지 30 중량%, 0.1 중량% 내지 20 중량%, 0.1 중량% 내지 10 중량%, 또는 0.1 중량% 내지 5 중량%의 목서 추출물을 포함할 수 있다.

[0025] 상기 조성물은 약제학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체를 추가적으로 포함할 수 있다. 상기 희석제는 유당, 옥수수 전분, 대두유, 미정질 셀룰로오스, 또는 만니톨, 활택제로는 스테아린산 마그네슘, 탈크, 또는 그 조합일 수 있다. 상기 담체는 부형제, 붕해제, 결합제, 활택제, 또는 그 조합일 수 있다. 상기 부형제는 미결정 셀룰로오즈, 유당, 저치환도 히드록시셀룰로오즈, 또는 그 조합일 수 있다. 상기 붕해제는 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘, 전분글리콜산 나트륨, 무수인산일수소 칼슘, 또는 그 조합일 수 있다. 상기 결합제는 폴리비닐피롤리돈, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오즈, 히드록시프로필셀룰로오즈, 또는 그 조합일 수 있다. 상기 활택제는 스테아린산 마그네슘, 이산화규소, 탈크, 또는 그 조합일 수 있다.

[0026] 상기 조성물은 경구 또는 비경구 투여 제형으로 제형화될 수 있다. 경구 투여 제형은 과립제, 산제, 액제, 정제, 캅셀제, 건조시럽제, 또는 그 조합일 수 있다. 비경구 투여 제형은 주사제, 또는 피부외용제일 수 있다.

[0027] 피부외용제는 크림, 겔, 연고, 피부 유화제, 피부 현탁액, 경피전달성 패치, 약물 함유 붕대, 로션, 또는 그 조합일 수 있다. 상기 피부외용제는 통상 화장품이나 의약품 등의 피부외용제에 사용되는 성분, 예를 들면 수성성분, 유성성분, 분말성분, 알코올류, 보습제, 증점제, 자외선흡수제, 미백제, 방부제, 산화방지제, 계면활성제, 향료, 색제, 각종 피부 영양제, 또는 이들의 조합과 필요에 따라서 적절하게 배합될 수 있다. 상기 피부외용제는, 에데트산이나트륨, 에데트산삼나트륨, 시트르산나트륨, 폴리인산나트륨, 메타인산나트륨, 글루콘산 등의 금속봉쇄제, 카페인, 탄닌, 벨라파밀, 감초추출물, 글라블리딘, 칼린의 과실의 열수추출물, 각종생약, 아세트산토코페롤, 글리틸리틴산, 트라넥삼산 및 그 유도체 또는 그 염등의 약제, 비타민 C, 아스코르브산인산마그네슘, 아스코르브산글루코시드, 알부틴, 코지산, 글루코스, 프룩토스, 트레할로스 등의 당류등도 적절하게 배합할 수 있다.

[0028] 다른 양상은 목서(*Osmanthus fragrans*) 추출물을 유효성분으로 함유하는 관절염의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[0029] 또 다른 양상은 목서(*Osmanthus fragrans*) 추출물을 유효성분으로 함유하는 관절 건강의 개선을 위한 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[0030] 상기 건강식품 조성물은 목서 추출물 단독 또는 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효 성분의 혼합양은 사용 목적 (예방, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 식품 또는 음료의 제조시에 본 명세서의 조성물은 원료에 대하여 15 중량부 이하의 양으로 첨가될 수 있다. 상기 건강식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 건강식품의 종류 중 음료 조성물은 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상기 천연 탄수화물은 포도당, 과당과 같은 모노사카라이드, 말토스, 슈크로스와 같은 디사카라이드, 및 덱스트린, 사이클로덱스트린과 같은 폴리사카라이드, 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 감미제로서는 타우마틴, 스테비아 추출물과 같은 천연 감미제나, 사카린, 아스파르탐과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다. 상기 건강식품 조성물은 또한 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, 또는 그 조합을 함유할 수 있다. 상기 건강식품 조성물은 또한, 천연 과일쥬스, 과일쥬스 음료, 야채 음료의 제조를 위한 과육, 또는 그 조합을 함유할 수 있다.

[0031] 다른 양상은 유효한 양의 상기한 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 개체의 관절염을 예방 또는 치료하는 방법, 또는 개체의 관절 건강을 개선하는 방법을 제공한다. 상기 조성물에 대해서는 상술한 바와 동일하다.

[0032] 투여는 당업계에 알려진 방법에 의하여 투여될 수 있다. 투여는 예를 들면, 경구, 정맥내, 근육내, 경피(transdermal), 점막, 코안 (intranasal), 기관내 (intratracheal) 또는 피하 투여와 같은 경로로, 임의의 수단에 의하여 개체로 직접적으로 투여될 수 있다. 상기 투여는 전신적으로 또는 국부적으로 투여될 수 있다. 상기 투여는 관절염이 존재하는 부위에 국소적으로 투여하는 것일 수 있다.

[0033] 상기 개체는 포유동물, 예를 들면, 사람, 소, 말, 돼지, 개, 양, 염소, 또는 고양이일 수 있다.

[0034] 상기 투여는 목서 추출물을 개체당 0.1 mg 내지 1,000 mg, 예를 들면, 0.1 mg 내지 500 mg, 0.1 mg 내지 100 mg, 0.1 mg 내지 50 mg, 0.1 mg 내지 25 mg, 1 mg 내지 1,000 mg, 1 mg 내지 500 mg, 1 mg 내지 100 mg, 1 mg 내지 50 mg, 1 mg 내지 25 mg, 5mg 내지 1,000 mg, 5 mg 내지 500 mg, 5 mg 내지 100 mg, 5 mg 내지 50 mg, 5 mg 내지 25 mg, 10mg 내지 1,000 mg, 10 mg 내지 500 mg, 10 mg 내지 100 mg, 10 mg 내지 50 mg, 또는 10 mg 내지 25 mg을 투여하는 것일 수 있다.

발명의 효과

[0035] 일 양상에 따른 목서 추출물은 관절연골 퇴행성 효소를 억제하고, 상기 효소에 의한 세포외기질의 구성성분의 분해 및 소실을 억제할 수 있을 뿐만 아니라, 관절 내 염증성 인자를 억제함으로써 관절염의 예방, 또는 치료, 관절 건강의 개선에 유용하게 사용될 수 있는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

[0036] 도 1은 일 구체예에 따른 목서 꽃 추출물의 세포독성 및 세포생존능 분석 결과를 나타낸 도면이다; a: 목서 꽃 추출물의 세포 독성 분석; b: 목서 꽃 추출물의 세포 생존능 분석.

도 2a는 일 구체예에 따른 목서 꽃 추출물이 관절연골퇴행성 효소를 억제하는지 여부를 웨스턴 블랏으로 확인한 도면이다.

도 2b는 일 구체예에 따른 목서 꽃 추출물이 관절연골퇴행성 효소를 억제하는지 여부를 젤라틴 자이모그래피로 확인한 도면이다.

도 3은 일 구체예에 따른 목서 추출물의 관절 내 프로테오글리칸의 분해 및 손실 억제 활성을 나타낸 도면이다.

도 4는 일 구체예에 따른 목서 꽃 추출물이 NO, iNOS, COX-2 및 PGE_2의 발현에 미치는 영향을 분석한 결과이다; a: 상대적 NO 생성량, b: PGE_2의 생성량; iNOS 및 COX-2의 발현 분석.

도 5는 일 구체예에 따른 목서 꽃 추출물이 관절연골 조직 내 염증성 인자의 발현 여부를 확인한 도면이다.

도 6은 일 구체예에 따른 목서 꽃 추출물의 인 비보(in vivo) 활성을 나타낸 사진이다; a: 마이크로 CT; b: 조직병리학적 분석.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037] 이하 본 발명을 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0038] **실시예 1. 목서 꽃 추출물의 제조**

[0039] 한국식품의약품안전처 식품원료 목록으로 등재되어있는 목서 꽃을 수집하여 평량한 후 3배 부피의 식품원료로 추출가능 용매인 80% 주정알코올을 가하였다. 이후 72시간 동안 상온에서 1차 추출하여 상등액을 회수시킨 후 다시 3배의 80% 주정알코올에 1주간 상온에서 2차 추출하여 상등액을 회수하였다. 이후 회수된 상등액을 40℃로 조절된 증류장치에서 에탄올을 회수시킨 후 최초상등액의 약 1/5 부피의 조추출물을 회수하였다. 회수된 조추추출을 -80℃로 조절된 초저온냉동고에서 동결시킨 후 동결건조장치에서 동결건조를 실시하여 최초 목서 꽃 무게의 약 0.8%의 건조된 추출물을 회수하였다 (회수율 0.8%).

[0040] 아울러, 이후의 실험에서는 식품의약품안전처 건강기능식품 기능성평가 가이드 "뼈/관절 건강에 도움" 편(발간등록번호 11-1470000-002751-01)에 제시된 평가에 따라 상기 제조한 목서 꽃 추출물의 효능을 확인하였다.

[0041] **실험예 1. 목서 추출물의 세포독성 및 세포 생존능 분석**

[0042] 목서 꽃 추출물의 세포 독성 및 세포 생존능을 마우스 섬유아세포 NIH3T3 및 랫트 무릎관절유래 초대배양 연골세포에서 MTT 분석을 수행하였다.

[0043] 구체적으로, 상기 각각의 세포주를 대상으로 상기 목서 꽃 추출물 10 ~ 200㎍/mL를 처리한 후 24시간 동안 반응시켜 MTT 세포독성분석법에 따라 수행하였다. 또한 마우스 섬유아세포 NIH3T3 및 랫트 무릎관절유래 초대배양 연골세포에 목서 꽃 추출물 25 및 50㎍/mL로 투여한 후 24시간 동안 반응시킨 후 Cell Live/Dead assay를 수행하여 세포 생존능을 분석하였다. 세포 생존능은 세포막 투과성을 지니고 있으며 살아있는 세포의 세포질에 존재하는 에스터라아제에 의해 분해된 후 녹색의 형광을 나타내는 그린 칼세인(green calcein) AM, 및 세포사멸로 인하여 형성된 세포막 및 핵막의 결손부위를 통하여 염색체 내 DNA와 결합하여 세포핵을 붉은색 형광으로 염색시키는 에티디움 호모다이머(etidium homodimer)-1을 사용하여 분석하였다. 이 때 살아있는 세포의 경우 녹색 형광으로 염색되고, 사멸된 세포의 경우 붉은색 형광으로 염색된다. 상기의 결과는 도 1에 나타내었다.

[0044] 도 1은 일 구체예에 따른 목서 꽃 추출물의 세포독성 및 세포생존능 분석 결과를 나타낸 도면이다; a: 목서 꽃 추출물의 세포 독성 분석; b: 목서 꽃 추출물의 세포 생존능 분석.

[0045] 도 1a에 나타낸 바와 같이, 일 구체예에 따른 목서 꽃 추출물을 농도별로 NIH3T3 및 초대배양 연골세포에 투여하였을 때 세포독성은 목서 꽃 추출물이 투여되지 않은 대조군과 유의한 차이가 나타나지 않았다.

[0046] 도 1b에 나타낸 바와 같이, 일 구체예에 따른 목서 꽃 추출물을 농도별로 NIH3T3 및 초대배양 연골 세포에 투여하였을 때 대조군과 비교하여 유의적인 세포사멸현상이 나타나지 않음을 확인하였다.

[0047] 이상의 결과로, 목서 꽃 추출물은 세포독성을 나타내지 않은 안전한 식품원료임을 평가할 수 있었다.

[0048] **실험예 2. 목서 추출물의 관절연골퇴행성 효소 발현억제 활성 분석**

[0049] 퇴행성 관절염은 관절강의 활액 내 과발현된 관절연골퇴행성 효소에 의해 관절연골을 구성하고 있는 세포외기질의 점진적인 분해 및 소실에 의해 발생할 수 있다. 대표적인 관절연골 퇴행성효소로는 MMP-13, MMP-3, MMP-1, ADAMTS-4 및 ADAMTS-5 등이 있다. 이에, 본 실험예에서는 목서 꽃 추출물이 관절연골퇴행성 효소인 MMP-13, MMP-1, 및 MMP-3의 발현을 억제하는지 여부를 확인하였다.

[0050] 구체적으로, 25 및 50㎍/mL 농도의 목서 꽃 추출물을 관절연골퇴행성 유도 인자인 IL-1β가 처리되거나 처리되지 않은 랫트 무릎관절 유래 초대배양 연골세포에 처리한 후 24시간 동안 배양하였다. 이후에, IL-1β에 의해 생성된 관절연골퇴행성 효소 MMP-13, MMP1, 및 MMP-3의 발현을 웨스턴 블랏을 통해 확인하였고, 그 결과를 도 2a에 나타내었다.

[0051] 또한, 25 및 50㎍/mL 농도의 목서 꽃 추출물을 관절연골퇴행성 유도 인자인 IL-1β가 처리되거나 처리되지 않은 랫트 무릎관절 유래 초대배양 연골세포에 처리한 후 24시간 동안 배양하였다. 이후에, IL-1β에 의해 생성된 관절연골퇴행성 효소(Activated MMPs) 활성을 젤라틴 자이모그래피(gelatin zymography)를 통해 확인하였고, 그 결과를 도 2b에 나타내었다.

[0052] 도 2a는 일 구체예에 따른 목서 꽃 추출물이 관절연골퇴행성 효소를 억제하는지 여부를 웨스턴 블랏으로 확인한 도면이다.

[0053] 도 2b는 일 구체예에 따른 목서 꽃 추출물이 관절연골퇴행성 효소를 억제하는지 여부를 젤라틴 자이모그래피로 확인한 도면이다.

[0054] 도 2에 나타낸 바와 같이, 일 구체예에 따른 목서 꽃 추출물이 처리되지 않은 대조군과 비교하여 목서 꽃 추출물은 관절연골퇴행성효소인 MMP-13, MMP-1, 및 MMP-3의 발현이 억제되었을 뿐만 아니라 관절연골퇴행성 유도인자인 IL-1β에 의해 증가된 관절연골퇴행성효소의 발현을 농도의존적으로 억제시키는 것을 알 수 있었다.

[0055] 이상의 결과로, 일 구체예에 따른 목서 추출물은 관절연골퇴행성 예방 및 치료에 유용하게 사용될 수 있음을 알 수 있었다.

[0056] **실험예 3. 목서 추출물의 프로테오글리칸(proteoglycan) 손실 억제 활성 분석**

[0057] 퇴행성 관절염은 관절강의 활액 내 과발현된 관절연골퇴행성효소에 의해 관절연골을 구성하고 있는 세포외기질의 주요 구성성분인 프로테오글리칸의 점진적인 분해 및 소실에 의해 기인되게 된다. 따라서 본 실험예에서는 일 구체예에 따른 목서 꽃 추출물이 프로테오글리칸의 분해 및 손실 억제 활성이 있는지 확인하였다.

[0058] 구체적으로, 랫트의 무릎관절 연골조직을 적출하여 50㎍/mL 농도의 목서 꽃 추출물을 관절연골퇴행성 유도 인자인 IL-1β가 처리되거나 처리되지 않은 랫트 무릎관절연골조직에 처리하였다. 이후에 7일 동안 배양하여 4% 파라포름알데히드에 7일 동안 조직 고정한 후 파라핀에 포매하여 5㎛ 두께로 절편을 제작하여 형태적 변형여부를 확인하였다. 형태적 변형 여부는 일반적인 조직학적 염색방법인 H&E 염색과 프로테오글리칸 염색에 사용되는 일반적인 조직학적 염색방법인 사파린-O & 패스트 그린(fast green) 염색을 수행하여 조직학적 분석을 수행하였고, 그 결과는 도 3에 나타내었다.

[0059] 구체적으로, 랫트의 무릎관절 연골조직을 적출하여 50㎍/mL 농도의 목서 꽃 추출물을 관절연골퇴행성 유도 인자인 IL-1â가 처리되거나 처리되지 않은 랫트 무릎관절연골조직에 처리하였다. 이후에 7일 동안 배양하여 4% 파라포름알데히드에 7일 동안 조직 고정한 후 파라핀에 포매하여 5㎛ 두께로 절편을 제작하였다. 프로테오글리칸 염색에 사용되는 일반적인 조직학적 염색방법인 사파린-O & 패스트 그린(fast green) 염색을 수행하여 조직학적 분석을 수행하였고, 그 결과는 도 3에 나타내었다.

[0060] 도 3은 일 구체예에 따른 목서 추출물의 관절 내 프로테오글리칸의 분해 및 손실 억제 활성을 나타낸 도면이다.

[0061] 도 3에 나타낸 바와 같이, 목서 꽃 추출물이 처리된 랫트 무릎관절 연골조직은 대조군과 비교하여 진하게 사파린-O(붉은색)에 염색된 프로테올글리칸이 확인된 반면, 관절연골퇴행성 유도 인자인 IL-1β가 처리된 랫트 무릎관절연골조직에서는 극심한 프로테오글리칸 손실이 확인되었다. 그러나 목서 꽃 추출물 및 IL-1β가 처리된 랫트 무릎관절연골조직에서는 IL-1β만 처리된 랫트 무릎관절연골조직과 비교하여 프로테오글리칸 손실이 억제되어 있음을 확인하였다.

[0062] 따라서 목서 꽃 추출물은 관절연골퇴행성 유도 인자인 IL-1β의 관절연골조직 구성물질인 프로테오글리칸의 분

해 및 손실 억제시킴으로써 관절 내 연골 형성을 촉진하여 관절연골의 퇴행성을 예방 또는 지연시킴을 확인하였다

[0063] **실험예 4. 목서 추출물의 NO, iNOS, COX-2 및 PGE_2 억제 활성 분석**

[0064] 관절연골퇴행성 유도 및 통증전달물질로 iNOS, COX-2 및 PGE_2로 알려져 있다. 특히 식품의약품안전청건강기능식품 기능성평가 가이드 "뼈/관절 건강에 도움" 편(발간등록번호 11-1470000-002751-01)에는 iNOS의 경우 iNOS에 의해 관절강 내 과발현된 NO는 관절연골세포괴사 및 통증 등의 2차적인 부작용을 일으키므로 iNOS 및 NO의 억제는 골관절염 치료에 중요하다고 기술되어있으며, COX2 및 PGE_2는 관절질환이 있을 때 관절조직에서 과도하게 발현됨에 따라 이들의 농도감소는 골관절염 개선을 위해 중요하다고 기술되어있다. 따라서 본 실험예에서는 일 구체예에 따른 목서 꽃 추출물이 iNOS, COX-2 및 PGE_2에 미치는 영향을 분석하였다.

[0065] 구체적으로, 관절연골퇴행성 유도 인자인 IL-1β 처리되거나 처리되지 않은 랫트 무릎관절 유래 초대배양 연골세포에 목서 꽃 추출물을 각각 25 및 50μg/mL로 투여한 후 24시간 동안 반응시킨 후 NO의 농도변화는 일반적인 NO 분석법인 Griess assay를 수행하였으며, iNOS 및 COX-2의 발현은 각각 이들에 상응되는 특이적 항체를 이용한 western blot을 수행하였고, PGE_2의 발현분석은 Prostaglandin E2 Parameter Assay Kit (R&D systems)을 사용하여 분석하였다. 상기의 실험 결과는 도 4에 나타내었다.

[0066] 도 4는 일 구체예에 따른 목서 꽃 추출물이 NO, iNOS, COX-2 및 PGE_2의 발현에 미치는 영향을 분석한 결과이다; a: 상대적 NO 생성량, b: PGE_2의 생성량; iNOS 및 COX-2의 발현 분석.

[0067] 도 4에 나타낸 바와 같이, 목서 꽃 추출물이 처리되지 않은 대조군과 비교하여 목서 꽃 추출물은 NO 생성을 억제되었을 뿐만 아니라 관절연골퇴행성 유도인자인 IL-1β에 의해 증가된 NO 농도 및 PGE_2농도를 농도 의존적으로 억제시키는 것을 알 수 있었다. 또한, 목서 꽃 추출물이 처리되지 않은 대조군과 비교하여 목서 꽃 추출물은 iNOS 및 COX-2의 발현을 억제하였을 뿐만 아니라, 관절연골 퇴행성 유도인자인 IL-1β에 의해 증가된 iNOS 및 COX-2의 발현을 농도의존적으로 억제시키는 것을 알 수 있었다.

[0068] **실험예 5. 목서 추출물의 염증성 사이토카인, 케모카인 및 성장인자 억제 활성 분석**

[0069] 퇴행성관절염은 자연적인 생체 노화에 따른 관절강 내 염증성 인자의 증가로 인하여 관절연골퇴행성효소 발현을 통한 점진적인 관절연골을 구성하고 있는 세포외기질의 파괴로 기인되게 된다. 따라서 본 실험예에서는 일 구체예에 따른 목서 꽃 추출물이 염증성 사이토카인, 케모카인 및 성장인자에 미치는 영향을 분석하였다.

[0070] 구체적으로, 50μg/mL 농도의 목서 꽃 추출물을 관절연골퇴행성 유도 인자인 IL-1β가 처리되거나 및 처리되지 않은 랫트 무릎관절 유래 초대배양 연골세포에 24시간 동안 처리하였다. 이후에, 각각의 랫트 무릎관절 유래 초대배양연골세포로부터 단백질을 분리한 후 랫트 사이토카인 항체 어레이 C1(RayBiotech, Inc., Norcross, GA, USA)을 이용하여 제조사의 분석방법에 따라 분석을 수행하였고, 그 결과를 도 5에 나타내었다.

[0071] 도 5는 일 구체예에 따른 목서 꽃 추출물이 관절연골 조직 내 염증성 인자의 발현 여부를 확인한 도면이다.

[0072] 도 5에 나타낸 바와 같이, 관절연골퇴행성 유도인자인 IL-1β이 처리된 랫트 무릎관절유래 초대배양연골세포에서 증가되었던 GM-CSF, INF-ɣ, IL-1α, IL-1β, IL-4, IL-6, TNFα, MCP-1, MIP-3α, CINC-2, VEGF 및 β-NGF 등이 목서 꽃 추출물에 의해 유의적으로 감소됨을 알 수 있었다. 상기의 결과로, 목서 추출물은 다수의 염증성 사이토카인, 케모카인 및 성장인자를 억제하여 퇴행성 관절염의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있음을 알 수 있었다.

[0073] **실험예 6. 목서 추출물의 관절염 동물모델의 활성 분석**

[0074] 퇴행성관절염이 진행되면 관절연골이 파괴되어 proteoglycan 손실이 일어나게 됨에 따라 복용에 따른 관절연골의 proteoglycan 손실 억제는 퇴행성관절염 개선에 중요한 마커가 된다. 이에 따라 식품의약품안전청 건강기능식품 기능성평가 가이드 "뼈/관절 건강에 도움" 편(발간등록번호 11-1470000-002751-01)에는 퇴행성관절염동물에 복용 후 조직병리학적 변화 관찰 및 방사선계측분석을 제시하고 있다. 본 실험예에서는 목서 꼭 추출물이 관절염 동물모델에서 관절염의 예방 또는 치료 효과가 있는지 분석하였다.

[0075] 먼저, 퇴행성 관절염 동물모델을 제작하기 위해 마우스(BALB/c)의 무릎관절 내측 반월판을 불안정 유도(destabilization of medial meniscus) 시켰다. 이후에, 상기 제작된 퇴행성 관절염 동물 모델에 8주간 1mg/Kg

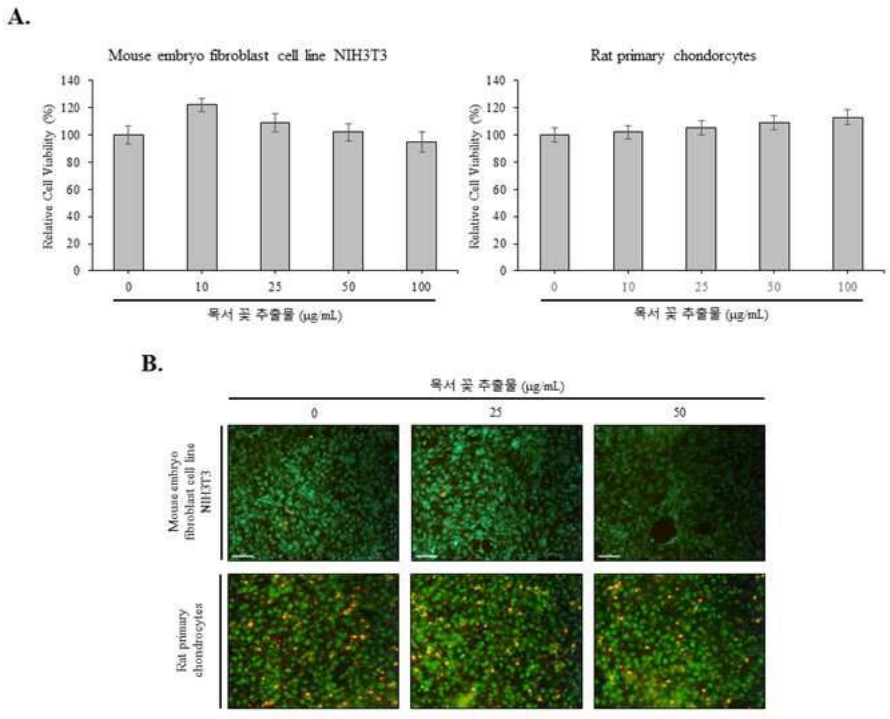
의 목서 꽃 추출물을 구강투여하였다. 이후에, 무릎관절을 적출하고 4% 포름알데하이드에 조직 고정 후 마이크로 CT(소동물용 단층촬영장치, Quantum GX microCT Imaging System, PerkinElmer)를 활용한 방사선계측분석을 실시하였다. 또한, 상기 동물모델에서 연골 조직을 적출하여 상기 실시예 5와 동일한 방법으로 조직병리학적 분석을 수행하였고, 상기 결과를 도 6에 나타내었다.

[0076] 도 6은 일 구체예에 따른 목서 꽃 추출물의 인 비보(in vivo) 활성을 나타낸 사진이다; a: 마이크로 CT; b: 조직병리학적 분석.

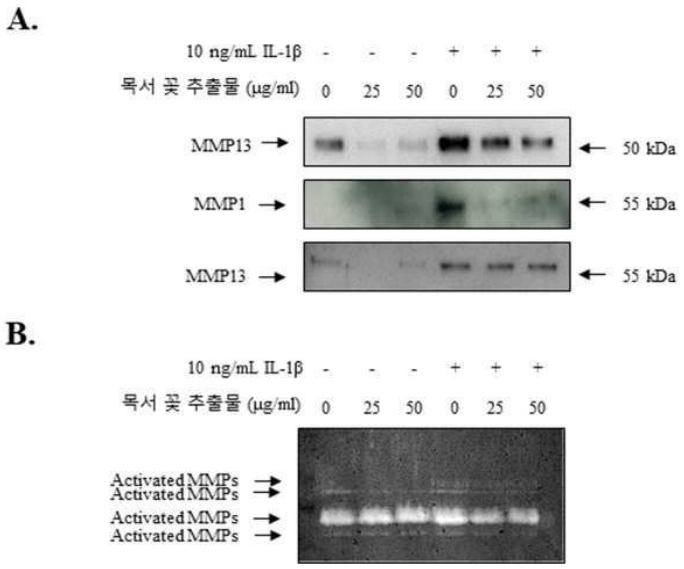
[0077] 도 6a에 나타낸 바와 같이, 대조군(naive)의 경우 무릎관절의 대퇴골(femur) 및 경골(tibia)의 표면에 손상이 없는 반면, 무릎관절 내측 반월판 불안정 유도를 통한 퇴행성 관절염이 유도된 퇴행성 관절염 마우스의 경우 대퇴골 및 경골의 표면이 손상되어 있음을 확인할 수 있었다. 그러나 목서 꽃 추출물이 구강투여된 퇴행성 관절염 마우스의 경우 목서 꽃 추출물이 구강투여 되지 않은 퇴행성관절염 마우스와 비교하여 경미한 대퇴골 및 경골 표면 손상이 확인되었다. 이상의 결과로, 목서 꽃 추출물이 관절연골 퇴행성을 억제시킴으로써 관절연골 하부에 위치된 대퇴골 및 경골의 연골하골(subchondral bone)의 변형을 억제시켜 관절연골 퇴행성의 억제 효능이 있음을 알 수 있었다. 또한, 도 6b에 나타낸 바와 같이, 대조군의 경우 대퇴골 및 경골에 위치된 무릎 관절 연골의 프로테오글리칸이 확인된 반면, 무릎관절 내측 반월판 불안정 유도를 통한 퇴행성관절염이 유도된 퇴행성관절염 마우스의 경우 내측 반월판 절개가 이루어진 경골에 위치된 관절연골에서 극심한 프로테오글리칸 손실이 확인되었을 뿐만 아니라 경골의 연골하골에 극심한 골 변형 또는 손실이 확인되었다. 그러나 목서 꽃 추출물이 구강투여된 퇴행성 관절염 마우스의 경우 목서 꽃 추출물이 구강투여 되지 않은 퇴행성 관절염 마우스와 비교하여 경미한 대퇴골 및 경골 표면에 위치한 연골에서의 프로테오글리칸 손실이 확인되었다. 이상의 결과로, 퇴행성관절염 동물모델에서 목서 꽃 추출물 구강투여에 의한 관절연골 퇴행성 억제, 즉 퇴행성 관절염의 예방 또는 치료 효능을 확인하였다.

도면

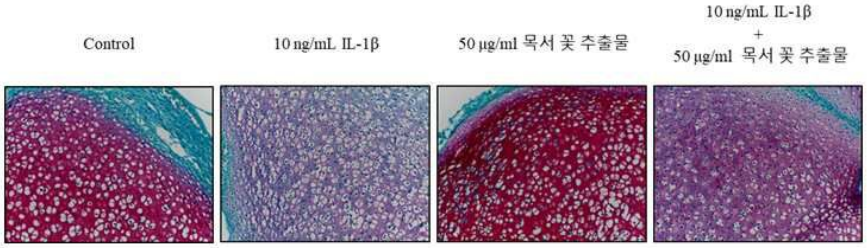
도면1



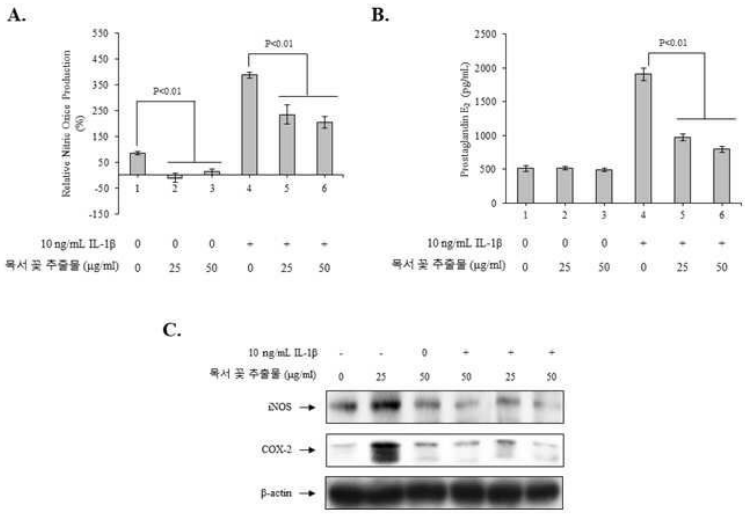
도면2


A.
10 ng/mL IL-1β - - - + + +
목서 꽃 추출물 (μg/ml) 0 25 50 0 25 50
MMP13
50 kDa
MMP1
55 kDa
MMP13
55 kDa
B.
10 ng/mL IL-1β - - - + + +
목서 꽃 추출물 (μg/ml) 0 25 50 0 25 50
Activated MMPs
Activated MMPs
Activated MMPs
Activated MMPs

도면3

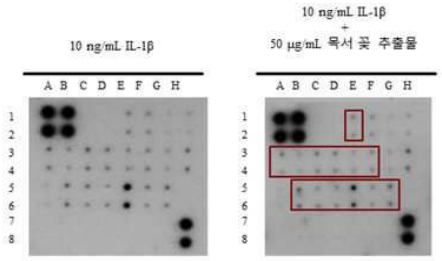

Control
10 ng/mL IL-1β
50 μg/ml 목서 꽃 추출물
10 ng/mL IL-1β
+
50 μg/ml 목서 꽃 추출물

도면4


A.
Relative Nitric Oxide Production (%)
P<0.01
P<0.01
10 ng/mL IL-1β 0 0 0 + + +
목서 꽃 추출물 (μg/ml) 0 25 50 0 25 50
B.
Prostaglandin E2 (pg/mL)
P<0.01
10 ng/mL IL-1β 0 0 0 + + +
목서 꽃 추출물 (μg/ml) 0 25 50 0 25 50
C.
10 ng/mL IL-1β - - 0 + + +
목서 꽃 추출물 (μg/ml) 0 25 50 50 25 50
iNOS
COX-2
β-actin

도면5

	A	B	C	D	E	F	G	H
1	POS	POS	NEG	NEG	CINC-2	CINC-3	CNTF	Fractalkine
2	POS	POS	NEG	NEG	CINC-2	CINC-3	CNTF	Fractalkine
3	GM-CSF	INF-γ	IL-1α	IL-1β	IL-4	IL-6	IL-10	LIX
4	GM-CSF	INF-γ	IL-1α	IL-1β	IL-4	IL-6	IL-10	LIX
5	Leptin	MCP-1	MIP-3α	β-NGF	TIMP-1	TNFα	VEGF	BLANK
6	Leptin	MCP-1	MIP-3α	β-NGF	TIMP-1	TNFα	VEGF	BLANK
7	BLANK	BLANK	BLANK	BLANK	BLANK	BLANK	BLANK	POS
8	BLANK	BLANK	BLANK	BLANK	BLANK	BLANK	BLANK	POS



도면6

