

 (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2012-0116763 (43) 공개일자 2012년10월23일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61K 36/03 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01) (21) 출원번호 10-2011-0034398 (22) 출원일자 2011년04월13일 심사청구일자 2011년04월13일	(71) 출원인 부경대학교 산학협력단 부산광역시 남구 신선로 365 (용당동, 부경대학교) (72) 발명자 김세권 부산광역시 동래구 사직로 80, 쌍용예가아파트 125동 1402호 (사직동) 공창숙 부산광역시 연제구 해맞이로 23, 유럽아시아드아파트 114동 2004호 (거제동) (뒷면에 계속) (74) 대리인 이덕록

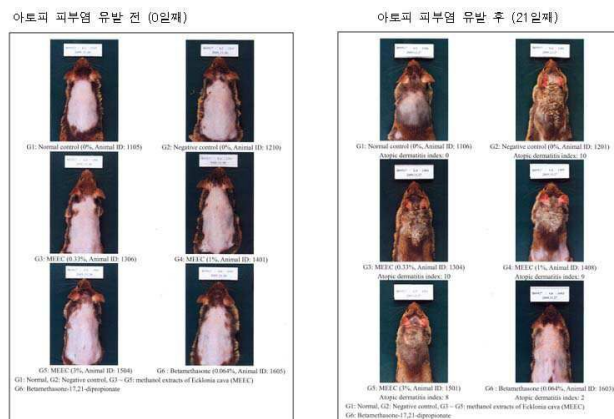
전체 청구항 수 : 총 2 항

(54) 발명의 명칭 감태추출물을 함유하는 알레르기성 피부질환증상 개선용 조성물

(57) 요약

본 발명은 감태추출물의 알레르기성 피부질환증상인 각질형성 및 미란 등 피부증상 개선효과를 확인하기 위하여 수컷 NC/Nga mouse에 Dermatophagoides farinae antigen을 경피 투여하여 아토피 피부염을 유발시키면서 본 발명 감태추출물 추출물을 반복 경피 투여한 후 일반 증상, 아토피 피부염지수, 혈중 IgE 농도를 측정하고 조직병리학적 검사를 실시한 결과, 비교물질 Betamethasone-17,21-dipropionate에 비하여 현저한 개선효과가 있음을 개시한다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

김정애

부산광역시 남구 전포대로76번길 17-8 (문현동)

안별님

부산광역시 부산진구 백양관문로 7, 신주공아파트
211동 104호 (개금동)

박순선

부산광역시 서구 꽃마일로 43, 남성한빛아파트 10
2동 1003호 (서대신동3가)

특허청구의 범위

청구항 1

감태분말의 3배(중량비) 메탄올을 이용하여 교반 추출후 여과한 다음 진공농축하여 제조됨을 특징으로 하는 감태추출물을 유효성분으로 함유하는 알레르기성 피부질환증상 개선용 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 알레르기성 피부질환증상이 홍반, 건조증, 피부부종, 미란, 출혈 중 어느 하나이상의 소견인 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 식용감태추출물을 함유하는 알레르기성 피부질환 개선용 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 과학의 발달에 따른 산업화로 지구 환경의 급격한 변화가 초래되어, 각종 만성 및 난치성 질환이 급속히 증가하고 있는 추세이다. 이중 사람의 몸을 둘러싸고 있는 피부에도 여러 질환들이 유발되고 있으며, 그 중 아토피성 피부염, 만성 두드러기 등과 같은 자가 면역성 질환의 성격이 짙은 알레르기성 피부질환의 빈도가 점차 증가하는 추세를 보이고 있다.

[0003] 최근, 이들 알레르기성 피부질환은 나라, 인종, 연령 등에 따라 차이가 있지만, 우리나라에서도 전체 인구의 1-4% 정도로 점점 증가하고 있는 실정이다. 이 피부질환은 심한 가려움증으로 인한 집중력 저하로 야기되는 학습장애 및 작업능률의 저하를 초래하고, 경우에 따라서는 불면증을 비롯한 정서 및 성격 장애를 유발하기도 한다. 특히, 습진성 피부 병변이 주요 증상인 아토피성 피부염은 정상적인 대인관계나 사회활동에 지장을 줄 수 있고, 건조하고 민감한 피부 때문에 직업 선택에도 제한 요인이 되고 있다. 따라서 이 질환의 치료 및 관리를 위한 적절한 대책이 시급한 상황이지만, 이 질환에 대한 확실한 원인 규명이나 만족할 만한 치료방법이 제시되고 있지 않은 실정이다.

[0004] 과거의 질병 형식과는 달리 신경계, 알레르기, 아토피 등 환경오염의 결과에 기인하는 염증성 유래질환의 비율이 증가하고 있는 추세로 이러한 질병예방에 유용한 제품의 개발이 새로운 고부가가치 산업의 창출을 기대할 수 있다.

[0005] 현재까지의 항알레르기성/항아토피성 치료를 위한 방법은, 대체적으로 피부 수분 유지, 항히스타민제 및 스테로이드 호르몬 제제의 사용, 정서적인 자극제와 같은 악화인자 제거 방법 등이 적절히 병용되어 사용되고 있다. 하지만 항히스타민제와 스테로이드 제제와 같은 치료 약제의 과용이나 오용으로 인한 심한 부작용등의 문제점이 제시되고 있다. 또한 일본 후지사의 FK506과 노바티스의 SDZ-ASM 981은 부작용이 경미한 비스테로이드 제제의 면역 억제제로 임상에서도 매우 높은 효과를 나타내고 있지만, 고가의 약품으로서 그 사용에 경제적인 논란이 문제가 되고 있다.

[0006] 최근, 해양자원을 이용한 항알레르기 활성 검색에 대한 연구보고로는, 해조 다당류에 관한 연구가 보고되고 있을 뿐, 해조류에 대한 구체적인 연구는 많이 이루어지지 않고 있다. 국내의 경우도, 미역, 다시마, 톳의 알긴산 추출물을 이용하여, 고보습, 피부보호막 코팅 및 자외선 차단 효과가 높은 화장품 조성물로 특허를 출원한 바 있으나, 해양자원을 이용한 연구 및 응용제품의 개발에 대한 연구는 아직 시작 단계에 있다.

[0007] 선진국에서 알레르기성 질환 치료의 일환으로 많은 연구가 진행되고 있지만, 해양생물로부터 대대적이고 체계적인 연구 및 해양생물유래 활성물질의 개발은 아직 미비한 실정이다.

[0008] 해양생물을 이용한 항아토피성 알레르기질환치료효과가 있는 기능성 증진 향장품의 연구는 전무한 실정

이다. 특히, 항알레르기성 아토피 치료제의 개발은 막대한 비용과 시간을 요하므로, 보다 개발이 쉽고 빠른 항장품의 개발에 대한 연구는 전략적으로 유용한 제품개발 방법으로 인식되고 있다.

[0009]

이전 연구에서는 만성염증질환의 일환으로 항아토피성 알레르기 피부염의 예방 및 치료를 위한 염증 매개체인 Cytokine의 생성을 억제하거나, 염증매개체의 합성을 조절하는 전사인자들의 활성 및 알레르기성 피부염의 진행을 억제하는 해양 소재의 개발을 통해 산업화를 위한 대량생산 Scale의 생산공정기술 개발 및 제형연구 개발이 진행되었으며, 세포 내에서 항알레르기성 활성을 가지는 생리활성물질의 동정이 이루어졌다. 이는 주로 해조류에서 이루어졌다. 우리나라의 연안에는 매년 60만톤 이상의 해조류가 생산되고 있으며, 이외에도 아직 개발되지 않은 해양동물유래의 자원이 풍부함으로 보다 많은 양의 해양생물자원유래의 후보물질의 확보 및 개발이 가능하다.

[0010]

우리나라의 연안에서는 매년 60만톤 이상의 해조류가 생산되고 있다. 이들 해조류는 오래전부터 식용으로 이용되어 왔으나 대부분이 단순가공에 의해 주로 생산되므로 부가가치가 낮고 소비확대에 문제가 있었다.

[0011]

해조류로부터 고부가가치 제품을 개발하기 위한 상당한 노력이 이루어져 왔지만, 여전히 미흡한 수준이며 개발의 여지는 많다고 할 수 있겠다. 따라서 국내에서 생산되는 양식 해조류나 미이용 해양 자원을 이용하여 다양한 품질특성을 갖는 기능성 제품의 개발은 부가가치 증진에 의한 국내 해양생물 유래 가공 산업의 기술기반 확충이 가능하므로 다량의 해양생물자원유래의 후보물질의 분리 및 개발이 요구된다.

[0012]

과거의 질병형식과는 달리 알레르기, 아토피성 피부염 등은 산업의 발달, 인스턴트화된 식생활, 심각한 환경오염, 유기용매 사용에 의한 새집증후군 등으로 인해 기인되는 질병으로, 21세기에 접어들어 이들 질병의 비율이 계속적으로 증가하고 있는 추세로 이러한 질병예방에 유용한 제품의 개발은 새로운 고부가가치 산업의 창출을 기대할 수 있다.

[0013]

한편, 각질형성, 미란 등의 아토피성 피부염 증상과 같은 알레르기성 질환의 발병추세는 일본, 유럽 등의 선진국뿐만 아니라 여러 후진국에서도 심각하게 발생하고 있어 치료의 일환으로 범세계적으로 연구가 요구되고 있지만, 해상생물로부터 대대적이고 체계적인 연구 및 해양생물유래 활성물질의 개발은 아직 미비한 실정으로 현재, 우리나라에서는 기존에 개발되었던 약물의 안정성, 부작용 방지나 효능 등을 보완할 수 있는 슈도 세라마이드, 스쿠알렌, 갈렌듈라, 정제 동백유외 그 밖의 천연 추출물 등을 이용한 저자극, 고보습, 가려움 완화, 및 억제력을 위한 피부 보습제 등의 제품의 사용이 증가하고 있다. 닥터스 MBA에서는 고삼, 감초, 금은화 추출물과 같은 한약재를 첨가하여, 기존의 제품들보다 보습기능을 한층 강화시킨 아토크린 이라는 제품이 시판되고 있다.

[0014]

그러나, 최근 국내에서의 해양자원을 이용한 항알레르기 활성에 대한 연구로는, 미역, 다시마, 톳의 알긴산 추출물을 이용하여 고보습, 피부보호막 코팅 및 자외선 차단 효과가 높은 화장료 조성물로 특허가 출원된 바 있으나, 해양자원을 이용한 연구 및 응용제품의 개발에 대한 연구는 아직 시작 단계에 있다. 특히, 천연 해양생물 중 해조류는 색소에 근거하여 갈조류(Phaeophyceae), 적조류(Rhodophyceae) 및 녹조류(Chlorophyceae)로 분류된다. 갈조류의 하나인 감태(*Ecklonia cava*: *E. cava*)는 대한민국 및 일본 주변 바다에 서식하고, 항응고제, 항산화제, 항암제 및 매트릭스 메탈로프로테이나아제 (matrix metalloproteinase: MMP) 억제 활성이 있는 것으로 보고되었는데 이 감태 추출물은 천식, 아토피 피부염 등의 원인이 되는 알레르기 반응에 관계하는 인자인 IgE receptor, FcεRI의 발현을 억제하는 것으로 한정하여 알려져 있다. 다른 관련 공지된 문헌으로, '감태에서 추출한 플로로탄닌을 함유하는 아토피 질환의 치료 또는 예방용 조성물이 특허원 10-2007-0108793)' 이 공개되었으나 이는 감태에서 추출한 특정 유효성분인 플로로탄닌류의 특정피부질환인 아토피 치료 또는 예방을 목적으로 하고 있으므로 본 발명과 차별성이 있다. 또, 관련 특허로 '해초 및 야생화를 이용한 기능성 천연비누의 제조방법 (등록번호: 1009511170000)' 이 공지되어 있으나 이는 감태뿐 아니라 여러 해초 및 야생화를 이용하여 천연비누를 제조하는 것으로 본 발명과 차별성이 있다. 이 밖에, 관련 연구로 'Anti-allergic effects of phlorotannins isolated from *Ecklonia cava* (부경대학교 석사학위 논문, 2008)' 이 공지되었으나 이는 항알레르기 효능에 관한 전반적인 내용일 뿐이므로 본 발명과 차이가 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0015] 따라서, 본 발명의 목적은 감태의 유기용매 추출물을 함유하는 알레르기성 피부질환증상의 개선용 조성물을 제공하는 데 있다. 본 발명의 다른 목적은 특히, 감태의 메탄올추출물에는 오메가-3지방산과 항산화물질로서 클로로필이 다량 함유되어 있음을 확인하고 이 같은 물질이 알레르기성 피부질환의 증상에 어떠한 완화효과가 있는지를 관찰분석 평가하는 데 있다.

과제의 해결 수단

- [0016] 상기 본 발명의 목적은 감태 유기용매 추출물을 제조하는 단계와; 알레르기성 피부염 유발 동물모델귀를 준비하는 단계; 대조물질 처리구와 상기 본 발명 실험물질 처리구로 나누어 도포 및 경구투여하는 단계와; 대조구와 실험구 모델귀의 증상, 체중, 피부, 육안병변을 관찰하는 단계와; 관찰결과를 평가함으로써 달성하였다.

발명의 효과

- [0017] 본 발명은 Dermatophagoides farinae antigen에 의한 NC/Nga 마우스의 아토피 피부염 유발 억제 효능시험을 통하여 감태 메탄올 추출물은 아토피 피부염의 주요 병리기전인 IgE 매개성 면역반응에 미치는 효과는 없으나, 아토피와 관련된 피부증상인 각질형성 및 미란, 부종, 홍반 등의 피부질환의 완화에 뛰어난 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

- [0018] 도 1은 본 발명 실험물질과 비교물질의 경구투여결과 피부염 유발전(0일째)과 유발후(21일째)의 NC/Nga mice 비교 사진도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0019] **감태추출물의 제조:** 건조 상태의 감태를 분말화한 다음 시료무게의 3배의 Ethanol과 Methanol을 이용하여 3회 교반 추출하여 여과한 후 회전식 진공농축기를 이용하여 농축후 순도 99.9%로 제조하였다. 본 발명에서는 추출용매로 메탄올을 사용한 경우가 에탄올을 사용한 경우보다 오메가-3지방산과 클로로필을 포함한 다양한 비극성물질의 농도와 수율이 높아 감태의 메탄올 추출물을 공시재료로 사용하였다.

- [0020] **실험동물 및 사육조건:** 동물시험은 (주)바이오톡스텍 (오창, 한국)에서 이루어졌으며, 8주령의 NC/Nga mouse를 Central Lab, Animal Inc. (서울, 한국)로부터 구입하여, 2주간 순화기간을 거친 후 다음 실험에 사용하였다. 동물실의 환경은 표준적인 사육조건으로서 온도 $21 \pm 2^\circ\text{C}$, 습도 44.5~69.3%, 명암주기 12시간으로 유지하였다. 실험동물용 고형사료 (2918C062309MA, Harlan Laboratories Inc., 미국)와 음수 (여과멸균정제수)는 자유식으로 제공하였으며, (주)바이오톡스텍의 동물실험윤리위원회에 의해 승인 하에 (승인번호:Study No, E09748) 동물실험표준작업지침서에 따라 수행하였다.

- [0021] **아토피 피부염의 유발:** Dermatophagoides farinae antigen 성분의 연고 (Biostir AD, Biostir Inc., 일본)를 제품 그대로 사용하였고, 최초 수령 시에 1회 도포량을 소분하여 사용시까지 냉동 보관하였다. 유발물질은 주 2회, 시험기간 내 총 6회에 걸쳐 다음과 같이 투여하여 아토피 피부염을 유발하였다. 1회 투여시, 동물을 마취제 (Ketamin (Lot 9003, Yuhan Co., 한국):Xylazine (Lot 2117H, Bayer Korea Ltd., 한국)=7:3)를 근육주사하여 마취시킨 후, 등 부위의 털을 제모하고 제모제 (Niclean, Ildong Pharmaceutical Co. Ltd., 한국)를 사용하여 털을 완전히 제거하였다. 마취시킨 동물을 약 2~3시간 동안 방치하여 등 부위를 완전히 건조시킨 후, 양쪽 귀의 귓바퀴 부분의 바깥쪽과 등쪽 피부에 균일하게 100 mg/head 씩 유발물질을 도포하였다. 2~6회 투여시에는 제모제를 사용하지 않고 도포부위에 새로 자란 털을 제모한 후 도포부위에 4% sodium dodecyl sulfate (Sigma-Aldrich Inc., 미국) 150 μL 를 분무하여 피부 각질층을 제거한다. 약 2~3시간 동안 방치하여 용액이 완전히 건조되면 위와 같은 방법으로 유발물질을 도포하였다.

[0022] **시험물질 및 비교물질의 조제:** 감태 메탄올추출물을 ethanol (Daejung chemical & Metals Co. Ltd., 한국)을 이용하여 용해시켜, 각각 6.60%, 20.0%, 60.0%의 stock solution을 제조하였으며, betamethasone-17,21-dipropionate (Tokyo Chemical Industry Co. Ltd., 일본)을 ethanol을 이용하여 1.28%의 stock solution을 제조하여 냉장 보관 (3.3~5.9℃)하였다. 준비된 각각의 stock solution 1 ml 당 polyethylene glycol (PEG, Sigma-Aldrich Co, 미국) 19 ml 씩 첨가하여 용해시켜 규정농도로 희석시켜 실험에 이용하였다.

[0023] 본 발명의 실험물질 메탄올 추출물에는 다른 유기용매 추출그룹보다 특히 지질성분으로 필수지방산 오메가-3 지방산과 항산화성 물질인 클로로필이 다량 함유된 특징이 있다.

[0024] **시험군의 구성:** 순환기간 동안의 체중변화를 고려하여 선발된 56마리의 동물을 순환기간 종료일의 체중을 기초하여 각 군의 평균체중이 균등하도록 총 6군으로 군 분리 하였으며, 군구성은 표1과 같다. 투여용량은 (주)바이오텍스에서 실행된 예비시험 (Study No. E09043) 결과를 참고하여 고용량을 3.00%로 설정하였고, 중용량 및 저용량은 공비 3을 적용하여 1.00% 및 0.33%로 설정하였다. 비교물질의 투여용량은 참고문헌을 참고하여 0.064%/head로 설정하였으며, 정상대조군과 음성대조군은 혼합용액 (ethanol:PEG=1:19)을 투여하였다.

[표 1] 시험군의 구성

군	투여용량 (%/head)	투여액량 (mL/head)
정상대조군 ^{a)}	0	0.1
음성대조군 ^{b)}	0	0.1
시험물질투여군1 ^{b)}	0.33	0.1
시험물질투여군2 ^{b)}	1.00	0.1
시험물질투여군3 ^{b)}	3.00	0.1
비교물질투여군 ^{b)}	0.064	0.1

^{a)} 아토피 피부염 비유발군

^{b)} 아토피 피부염 유발군

[0025] **시험물질의 투여:** 시험물질의 임상적용예정경로가 경피임을 감안하여 투여경로를 경피로선택하였으며, 시험물질은 아토피 유발물질 도포개시일부터 3주간, 1일 1회(아토피 유발물질 도포 일에는 도포 완료 약 2시간 후 충분히 건조된 후 실시), 아토피 피부염 유발부위인 귓바퀴 바깥쪽 및 두경부의 피부에 마이크로피펫을 이용하여 균일하게 도포하였다.

[0027] 피부 육안병변 관찰

[0028] <일반증상 관찰> 관찰기간 동안 1회/1일 외관, 행동 및 배설물 등의 일반증상을 관찰하였고, 사망동물의 유무를 확인하였다.

[0029] 관찰기간 동안 정상대조군, 음성대조군, 0.33, 1, 및 3% 용량의 시험물질투여군에서는 이상증상이 관찰되지 않았다. 반면 비교물질투여군에서는 야윽 및 보행이상 증상이 관찰되었다.

[0030] <체중 측정> 도포 전, 후에 주 1회 및 장기의 적출 일에 측정하였다.

[0031] 정상대조군의 경우, 투여 후 3주째까지의 체중은 26.6~29.1 g의 변동을 나냈으며, 이데 대하여 음성대조군은 26.1~27.8 g, 0.33, 1, 및 3% 용량의 시험물질투여군은 각각 25.1~26.9, 24.2~28.0, 26.0~27.3 g, 비교물질투여군은 20.6~25.9 g의 변동을 나타내었다 (표 2). 음성대조군, 0.33, 1, 및 3% 용량의 시험물질투여군의 체중은 투여 후 1~3주째까지 정상대조군과 비교하여 통계학적으로 유의적인 변화가 나타나지 않았다. 반면, 비교물질투여군은 투여 후 1~3주째까지 음성대조군과 비교하여 유의적인 감소를 보였다 ($p<0.01$).

[표 2] 시험기간 동안의 NC/Nga mice의 체중변화

군	체중 (quantitative value, g)			
	아토피 피부염 유발이후 관찰기간 (일)			
	0	7	14	21
정상대조군 ^{a)}	26.6±0.7	28.2±1.3	29.1±1.5	27.3±2.4
음성대조군 ^{b)}	26.7±0.6	27.8±1.1	27.6±0.8	26.1±1.1
시험물질투여군 ¹⁾ ^{b)1)}	26.3±1.3	26.9±1.1	26.8±1.0	25.1±1.2
시험물질투여군 ²⁾ ^{b)2)}	26.4±1.2	27.5±1.4	28.0±1.9	26.8±1.9
시험물질투여군 ³⁾ ^{b)3)}	26.4±1.6	27.2±1.4	27.3±1.4	26.0±1.1
비교물질투여군 ⁴⁾ ^{b)4)}	25.9±1.2	25.5±1.4**	25.0±1.8**	22.9±2.4**

a) 아토피 피부염 비유발군

b) 아토피 피부염 유발군

1) 메탄올추출물 0.33%

2) 메탄올추출물 1%

3) 메탄올추출물 3%

4) Betamethasone-17,21-dipropionate 0.064%

** p<0.01: Significant difference from the negative control group by Dunnett's t-test

[0032]

[0033]

<피부 육안병변 관찰> 아토피 피부염에 대한 육안적 평가는 1회 유발물질 도포 전부터 도포 후 2회/주, 3주간 실시하였다. 각 동물의 양쪽 귀 뒷부분 및 두경부의 피부를 육안으로 관찰하여 다음의 아토피 피부염 지수 (atopic dermatitis index, ADI) 평가기준에 근거하여 각 증상별 평가지수를 기록하였다 (표 3). 사진 촬영 (D70, Nikon, 일본)은 육안적 평가에 대한 참고자료로서 활용하기 위해 도포 전, 후 주 1회 실시하였다. 각 동물의 증상별 아토피 피부염 지수를 합산하여 각 개체의 육안적 아토피 피부염 점수 (Dermatitis score)를 산출하였다. 시험물질투여군의 각 평가시점의 육안적 아토피 피부염 점수는 음성대조군과 비교하여 평가하였다.

[표 3] 아토피 피부염 지수

Sighs	Atopic dermatitis index (ADI)
Erythema/hemorrhage	0: none (0%)
Scarring/dryness	1: mild (1~20%)
Edema	2: moderate (21~50%)
Excoriation/erosion	3: severe (51~100%)

[0034]

[0035]

정상대조군에서는 홍반, 건조증, 피부부종, 미란, 출혈 등의 병변이 관찰되지 않았으나, 음성대조군에서는 투여 후 4일째 (p<0.05), 7일째부터 시험 종료 시까지 (p<0.01) 정상대조군과 비교하여 유의적으로 증가하였다 (표4). 0.33, 1 및 3% 용량의 시험물질투여군의 아토피 피부염 지수는 음성대조군과 비교하여 시험 전 기간 동안 통계적으로 유의적인 변화를 나타내지 않았으나, 3% 용량의 본 발명 시험물질투여군에서는 음성대조군과 비교하여 아토피 피부염지수의 증가가 감소하는 경향을 나타내었다. 반면에 비교물질투여군에서는 투여 7일째 (P<0.05), 11일째부터 시험 종료 시까지 (P<0.01) 음성대조군과 비교하여 아토피 피부염 지수의 증가가 유의적으로 억제되었다.

[표 4] 시험기간 동안의 NC/Nga mice의 아토피지수 변화

	아토피 피부염 지수 (atopic dermatitis index: ADI)						
	아토피 피부염 유발이후 관찰기간 (일)						
	0	4	7	11	14	18	21
정상대조군 ^{a)}	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
음성대조군 ^{b)}	0.0±0.0	0.6±0.7*	4.0±0.8**	6.6±0.7**	8.3±0.9**	8.9±1.5**	8.9±1.1**
시험물질투여군1 ^{b)1)}	0.0±0.0	1.4±0.7	4.0±0.7	8.2±0.8	7.6±1.6	8.7±2.3	9.0±2.0
시험물질투여군2 ^{b)2)}	0.0±0.0	1.0±0.5	3.5±1.1	7.0±1.1	7.3±1.3	7.9±1.9	8.8±1.3
시험물질투여군3 ^{b)3)}	0.0±0.0	1.5±0.5	3.3±0.7	6.7±1.3	7.2±1.8	7.4±1.7	7.4±1.2
비교물질투여군 ^{b)4)}	0.0±0.0	0.8±0.6	2.9±0.9*	2.2±1.4**	1.6±1.3**	1.1±1.1**	1.6±0.9**

^{a)} 아토피 피부염 비유발군

^{b)} 아토피 피부염 유발군

¹⁾ 메탄올추출물 0.33%

²⁾ 메탄올추출물 1%

³⁾ 메탄올추출물 3%

⁴⁾ Betamethasone-17,21-dipropionate 0.064%

* p<0.05, ** p<0.01: Significant difference from the normal control group by Dunnett's t-test

* p<0.05, ** p<0.01: Significant difference from the negative control group by Dunnett's t-test

[0036]

[0037]

육안적 평가에 대한 참고자료로서 활용하기 위해 아토피 유발 물질 도포 전(0일째)와 아토피 유발 물질과 시험물질 및 비교물질을 투여 한 후 (21일째) 사진촬영을 실시한 결과, 도 1과 같이 정상대조군은 홍반, 건조증, 피부부종, 미란, 출혈 등의 병변이 관찰되지 않았으나, 음성대조군에서는 상태가 심각한 것으로 나타났다. 3% 용량의 시험물질투여군에서는 음성대조군과 비교하여 홍반, 건조증, 피부부종, 미란, 출혈 등의 증상의 증가가 감소하는 경향을 나타내었다. 반면에 비교물질투여군에서는 음성대조군과 비교하여 아토피 피부염 증상의 증가가 유의적으로 억제되는 것으로 나타났다.

[0038]

통계처리: 실험에서 얻어진 데이터를 SAS (Version 9.1.3, SAS Institute Inc., 미국)를 사용하여 검정하였다. 체중 및 혈중 IgE 농도는 one-way analysis of variance (ANOVA)를 실시하여 유의성이 관찰되면 Dunnett's t-test의 다중검정을 실시하여 음성대조군에 대한 각 시험물질투여군의 유의성을 확인하였다(p<0.05). 아토피 피부염 지수는 Kruskal-Wallis test를 실시하여 유의성이 관찰되면 음성대조군에 대한 각 시험물질투여군의 유의성을 확인하기 위해 Steel's test의 다중검정을 실시하였다(p<0.05).

[0039]

실험군은 아토피 피부염을 유발하지 않은 정상대조군과 유발군인 음성대조군, 시험물질투여군 (농도를 달리한 3군: 0.33, 1, 3%) 및 비교물질투여군 (0.064%) 등 총 6군으로 설정하였다. 시험물질의 경피 투여는 1일/1회, 3주간 실행하였으며, 정상대조군 및 음성대조군은 부형제인 polyethylene glycol (5%EtOH)를 투여하였다. 아토피 피부염의 유발은 100 mg의 Biostir AD (Dermatophagoides farinae antigen)를 3주간, 6회 경피 투여하여 이루어졌다.

[0040]

관찰기간 동안 1회/1일 일반증상을 관찰하였고, 주 1회 체중을 측정하였으며, 육안적 아토피 피부염지수의 평가는 시험물질 투여 전과 후에 주 2회로 3주간 실시하였다. 관찰기간 종료 후 혈액을 채취하여 혈중 IgE 농도를 측정하였고, 피부조직을 적출하여 조직병리학적 검사를 실시하였다.

[0041]

관찰기간 동안 정상대조군, 음성대조군, 0.33, 1, 3% 시험물질투여군에서는 특이적인 이상증상 및 사망 개체는 발생되지 않았으나 비교물질투여군에서는 투여물질의 부작용으로 인한 야윘, 보행이상 등의 이상증상과 사망개체가 발생하였다.

[0042]

체중은 정상대조군, 음성대조군, 시험물질투여군에서는 유의적인 변화를 보이지 않았으나, 비교물질투여군에서는 투여 후 1주째부터 유의적인 감소를 보였다.

[0043]

혈중 IgE 농도 및 아토피 피부염지수를 측정한 결과, 음성대조군은 정상대조군에 비하여 유의적으로 증가한 반면 시험물질투여에서는 유의적인 차이를 보이지 않았다. 하지만 각질, 미란, 부종 및 홍반 등의 아토피성 피부증상이 음성대조군보다 경미한 경향이 있었다. 비교물질투여군은 음성대조군과 비교하여 혈중 IgE 농도와 아토피 피부염지수가 유의적으로 감소하였으며 이는 비교물질 투여에 의해 면역이 억제되어 IgE 매개성 면역

반응이 감소한 결과로 사료된다.

[0044]

조직병리학적 검사결과, 음성대조군은 정상대조군에 비하여 호중구, 호산구성 세포침윤, 피부비후, 비만세포의 증가가 현저하게 나타났다. 실험물질투여군에서는 음성대조군과 유사한 경향을 나타내었지만, 비교물질투여군에서는 호중구, 호산구성 세포침윤, 피부비후, 비만세포의 증가가 억제되는 것으로 나타났다.

산업상 이용가능성

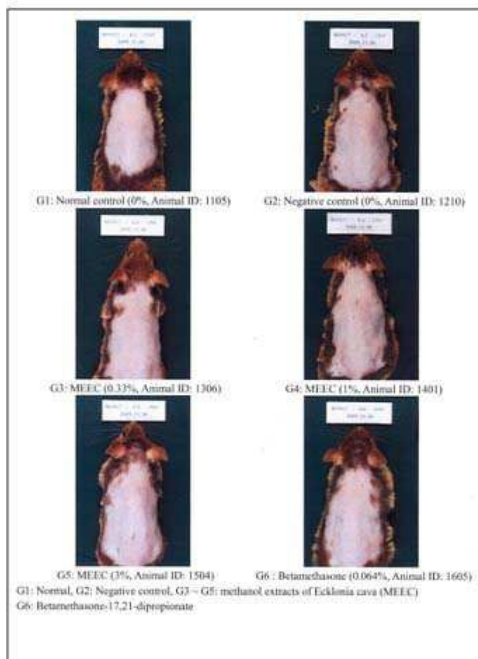
[0045]

이상에서 명백한 바와 같이 본 발명 실험물질인 감태추출물은 알레르기성 피부염의 주요 병리기전인 IgE 매개성 면역반응에 미치는 효과는 없으나, 피부조직에서의 각질형성이 억제되었고 육안적인 아토피 피부염 병소의 감소가 관찰되어 피부질환개선에 뛰어난 효과가 있으며, 체중 감소 등의 부작용이 없이 홍반, 건조증, 피부부종, 미란, 출혈 등의 피부증상의 완화에 뛰어난 효과가 있을 뿐 아니라, 부작용이 없으므로 각질 제거 등의 향장제에도 적합할 것으로 사료되므로 생물의약품소재산업상 매우 유용한 발명인 것이다.

도면

도면1

아토피 피부염 유발 전 (0일째)



아토피 피부염 유발 후 (21일째)

