



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0142756
(43) 공개일자 2024년10월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/352 (2006.01) A23K 20/121 (2016.01)
A23L 33/10 (2022.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/352 (2023.05)
A23K 20/121 (2016.05)

(21) 출원번호 10-2023-0037188

(22) 출원일자 2023년03월22일

심사청구일자 2023년03월22일

(71) 출원인

경희대학교 산학협력단

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)

(72) 발명자

이봄비

경기도 남양주시 경춘보학2길 30, 102동 1501호

(74) 대리인

특허법인정진

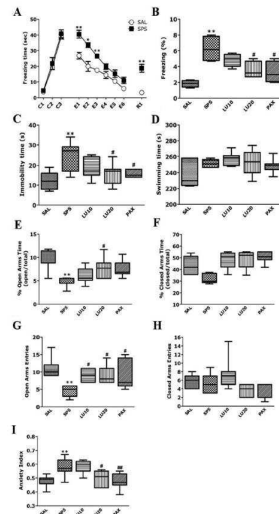
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 루테올린을 포함하는 외상 후 스트레스 장애의 예방 또는 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 루테올린(luteolin) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 외상 후 스트레스 장애의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 대한 것으로, 본 발명의 루테올린을 외상 후 스트레스를 유발한 동물 모델에 처리한 경우, 공포로 인한 경직 반응을 완화시키고, 외상 후 스트레스 장애에 대해 우수한 치료 효과를 나타냄을 확인한 바, 이를 외상 후 스트레스 장애 예방, 개선 또는 치료를 위한 다양한 분야에 유용하게 활용할 수 있다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

A23L 33/10 (2022.01)

A61P 25/00 (2018.01)

A61P 43/00 (2018.01)

A23V 2002/00 (2023.08)

A23V 2200/322 (2013.01)

A23V 2250/30 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711166293

과제번호 2020R1A2C1100975

부처명 과학기술정보통신부

과제관리(전문)기관명 한국연구재단

연구사업명 개인기초연구(과기정통부)

연구과제명 외상 후 스트레스 장애에 의한 불안감, 공포, 우울증에서 신경염증 및 시냅스 가소성 조절을 통한 트라우마 스트레스 제어에 대한 침자극의 효능 검증 및 작용기전 규명

기 여 율 1/1

과제수행기관명 경희대학교 산학협력단

연구기간 2020.09.01 ~ 2023.02.28

명세서

청구범위

청구항 1

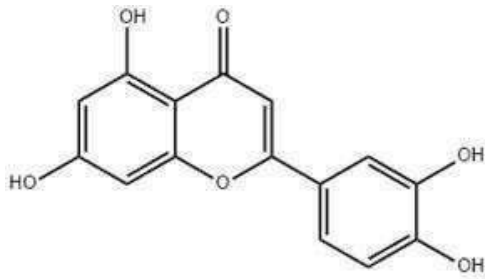
루테올린(luteolin) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 외상 후 스트레스 장애의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 루테올린은 하기 화학식 1로 표시되는 것인, 약학적 조성물.

[화학식 1]



청구항 3

제 1항에 있어서,

상기 루테올린은 15 내지 40 mg/kg로 개체에 투여되는 것인, 약학적 조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서,

상기 루테올린은 외상 후 스트레스 장애에 의해 증가된 혈장 코르티코스테론(corticosterone) 수준을 감소시키고, 감소된 세로토닌(Serotonin, 5-HT) 농도를 증가시키며, 증가된 노르아드레날린(noradrenaline) 농도를 감소시키는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 5

제 1항에 있어서,

상기 루테올린은 외상 후 스트레스 장애에 의해 감소된 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor) 및 미네랄로코르티코이드 수용체(mineralocorticoid receptor)로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상의 유전자의 mRNA 또는 상기 유전자로부터 발현되는 단백질의 발현을 증가시키는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 6

제 1항에 있어서,

상기 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체를 추가로 포함하는 것인, 약학적 조성물.

청구항 7

루테올린(luteolin) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 외상 후 스트레스 장애의 예방 또는 개선용 식품 조성물.

청구항 8

루테올린(luteolin) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 외상 후 스트레스 장애의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

청구항 9

루테올린(luteolin) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 외상 후 스트레스 장애의 예방 또는 개선용 사료첨가용 조성물.

청구항 10

제 1항에 따른 약학적 조성물을 인간을 제외한 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 외상 후 스트레스 장애의 예방 또는 치료 방법.

청구항 11

제 10항에 있어서,

상기 투여는 루테올린을 15 내지 40 mg/kg으로 투여하는 것인, 치료방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 루테올린을 포함하는 외상 후 스트레스 장애의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 대한 것이다.

배경 기술

[0003] 외상 후 스트레스 장애(Post-traumatic stress disorder, PTSD)는 외상 및 스트레스 관련 장애로 재분류된 불안 장애로서, 생명을 위협하는 상황에 있어서 발생한 공포에 의해 야기될 수 있다. 주로 일상 생활에서 경험할 수 있는 사건에서 벗어난 사건들, 예로 천재지변, 화재, 전쟁, 신체적 폭행, 고문, 성폭행, 인질사건, 학대, 그 밖의 대형사고 등을 겪은 뒤에 발생한다. 증상이 나타나는 시기는 개인에 따라 다른데, 충격 후 즉시 시작될 수도 있고 수일, 수주, 수개월 또는 수년이 지나고 나서도 나타날 수 있다.

[0004] PTSD의 증상은 과민반응(hyperalertness, hyperarousal)과 충격의 재경험(re-experience or intrusion), 감정 회피(avoidance) 또는 마비(emotional numbness) 등으로 나타난다. 또한, 두통이나 소화불량, 구토, 위통, 수전증, 호르몬의 변화로 인하여 알레르기과 같은 현상이 발생할 수 있고, 이별 불안, 학교 공포, 외부인 공포 등 다양하게 나타날 수 있다. 비현실적인 감정 때문에 알코올과 약물에 의존하여 남용 및 중독으로 이어지는 경우가 있고, 자율신경계 장애가 나타나며, 때로는 환각이 보이고, 해리성 장애나 공황 발작이 같이 나타날 수

있다.

[0005] PTSD의 치료에는 인지치료, 행동치료, 최면치료, 집단치료, 약물치료, 신경차단 치료요법 등의 방법이 사용되며, 약물치료에는 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant), 단가아민 산화효소억제제(MAO inhibitor) 또는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(Selective Serotonin Reuptake Inhibitors; SSRIs) 등의 항우울제가 주로 사용된다.

[0006] 상술한 SSRIs의 대표적인 예로, 프로작(Prozac)이란 상품명을 갖는 플루옥세틴(Fluoxetine)을 들 수 있다. 다만, SSRIs는 인지 장애, 체중 증가, 성기능 장애, 진정, 의존증 및 금단 증상을 포함하여 그 효능을 제한하는 부작용을 나타냄에 따라, 장기간의 치료 시 보다 안전한 약물을 사용하고자 하는 노력이 이루어지고 있다.

[0007] 한편, 루테올린(Luteolin)은 플라보노이드 폴리페놀 화합물로, 이끼, 양치식물, 구과 식물, 속씨식물 등의 많은 식물군으로부터 발견되며, 루테올린을 포함하는 음식으로는 약용식물인 민들레를 비롯하여 당근, 고추, 셀러리, 올리브 오일 등이 있다. 루테올린은 산화방지제이자 매우 우수한 자유 라디칼 소거제로서 항산화, 항염증, 항암, 신경보호, 심장보호 등 다양한 생물학적 반응에 영향을 주는 것으로 알려져 있으나, 루테올린의 외상 후 스트레스 장애에 대한 예방, 개선, 또는 치료 효과에 대해서는 아직 공지된 바 없다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명의 발명자들은 외상 후 스트레스 장애에 대해 치료 효과를 보이는 물질을 탐색하던 중, 루테올린이 우수한 치료 활성을 보임을 확인하여 본 발명을 완성하였다.

[0010] 따라서 본 발명의 목적은 외상 후 스트레스 장애의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0011] 본 발명의 다른 목적은 외상 후 스트레스 장애의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공하는 것이다.

[0012] 본 발명의 또 다른 목적은 외상 후 스트레스 장애의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공하는 것이다.

[0013] 본 발명의 또 다른 목적은 외상 후 스트레스 장애의 예방 또는 개선용 사료첨가용 조성물을 제공하는 것이다.

[0014] 본 발명의 또 다른 목적은 외상 후 스트레스 장애의 예방 또는 치료 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0016] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 루테올린(luteolin) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 외상 후 스트레스 장애의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0017] 또한 상기 다른 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 루테올린(luteolin) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 외상 후 스트레스 장애의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

[0018] 또한 상기 또 다른 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 루테올린(luteolin) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 외상 후 스트레스 장애의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[0019] 또한 상기 또 다른 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 루테올린(luteolin) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 외상 후 스트레스 장애의 예방 또는 개선용 사료첨가용 조성물을 제공한다.

[0020] 또한 상기 또 다른 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 본 발명에 따른 약학적 조성물을 인간을 제외한 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 외상 후 스트레스 장애의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

발명의 효과

[0022] 본 발명에 따르면 루테올린을 외상 후 스트레스 장애를 유발한 동물 모델에 처리한 경우, 공포로 인한 경직 반응을 완화시켰으며, 외상 후 스트레스 장애에 의해 증가된 혈장 CORT 수준을 감소시켰고, 감소되었던 5-HT 농도를 증가시켰으며, 증가되었던 NE 농도를 감소시켰고, GR 및 MR mRNA 발현을 증가시켰으며, GR 단백질 발현 수준

의 감소를 완화시켜 외상 후 스트레스 장애에 대해 우수한 치료 효과를 나타냄을 확인한 바, 이를 외상 후 스트레스 장애 예방, 개선 또는 치료를 위한 다양한 분야에 유용하게 활용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0024] 도 1은 식염수(saline) 처리된 정상 실험군(saline-treated normal, SAL)과 단일의 지속적 스트레스(single prolonged stress)가 가해진 실험군(SPS)의 체중(도 1A) 및 자당(sucrose) 섭취량(도 1B) 분석 결과이다. 도 1에 있어서, 각 실험군당 7마리의 동물모델을 사용하였으며, 평균 $\pm$ SEM이고, *는 SAL 실험군대비 $p<0.05$, **는 SAL 실험군대비 $p<0.001$, ***는 SAL 실험군대비 $p<0.001$ 의 통계적 유의성을 나타낸다.

도 2는 SPS에 의하여 PTSD가 유도된 동물 모델에서, 공포-유사 증상에 대한 루테올린의 영향을 확인한 결과로, 공포 반응(Fear Conditioning Test, FCT)에서 컨디셔닝(conditioning (C1~C3)), 소멸(extinction (E1~E6)), 및 단기 회상(short-term recall(R1)에 대한 루테올린의 경직 반응(freezing behavior)에 대한 영향(도 2A) 및 단기 회상동안 경직된 시간의 백분율(도 2B)를 확인하였다. 더불어 강제 수영 테스트(forced swimming test, FST)에서 부동 시간(immobility time (도 2C) 및 수영 시간(도 2D)를 확인하였다. 또한 EPM(Elevated plus maze) 테스트에서 개방 구역(arms)에서 보낸 시간(도 2E), 비개방 구역에서 보낸 시간(도 2F), 개방 구역 진입 횟수(도 2G), 비개방 구역 진입 횟수(도 2H) 및 불안 지수(anxiety index) (도 2I)를 확인하였다. 이에 있어, 각 실험군당 7마리의 동물모델을 사용하였으며, 평균 $\pm$ SEM이고, *는 SAL 실험군대비 $p<0.05$, **는 SAL 실험군대비 $p<0.01$ 의 통계적 유의성을 나타내고, #는 SPS 실험군대비 $p<0.05$, ##는 SPS 실험군대비 $p<0.01$ 의 통계적 유의성을 나타낸다..

도 3은 외상 후 스트레스 장애에 의해 발현이 변화된 인자에 루테올린이 미치는 영향을 확인한 결과로, 14일 동안 SPS에 노출된 실험 동물의 혈장(plasma)의 CORT(도 3A), ACTH(도 3B), CRH(도 3C)의 레벨과 PEC에서의 5-HT의 농도(도 3D), HIP에서의 5-HT의 농도(도 3E), AMY에서의 5-HT의 농도(도 3F) 및 PFC에서의 NE 농도(도 3G), HIP에서의 NE 농도(도 3H), AMY에서의 NE 농도(도 3I)를 확인한 결과이다. 각 실험군당 3~4 마리의 동물모델을 사용하였으며, 평균 $\pm$ SEM이고, *는 SAL 실험군대비 $p<0.05$, **는 SAL 실험군대비 $p<0.01$ 의 통계적 유의성을 나타내고, #는 SPS 실험군대비 $p<0.05$ 의 통계적 유의성을 나타낸다.

도 4는 SPS에 의해 유발된 해마 장애가 있는 동물모델에 루테올린이 미치는 영향을 확인한 결과로, 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR) 및 미네랄로코르티코이드 수용체(mineralocorticoid receptor, MR) mRNA 발현을 확인하였고(도 4A), 각 실험군의 GR의 상대적 mRNA 발현, 각 실험군의 MR의 상대적 mRNA 발현 및 GR/베타-액틴(β -actin) 비율을 나타내었다(도 4B). 더불어 루테올린 처리 후 HIP에서 GR의 활성화 확인하였다(도 4C). 도 4A에 있어서, 실험군당 4마리의 동물모델을 사용하였고, 평균 $\pm$ SEM로 나타내었다. 도 4B에 있어서, 실험군 당 3~4 마리의 동물 모델을 사용하였으며, 평균 $\pm$ SEM이고, *는 SAL 실험군대비 $p<0.05$, #는 SPS 실험군대비 $p<0.05$ 의 통계적 유의성을 나타낸다.

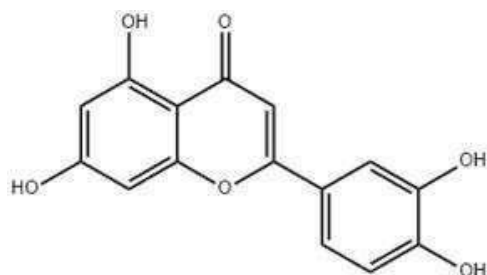
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025] 이하, 본 발명에 대해 상세히 설명한다.

[0026] 본 발명은 루테올린(luteolin) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 외상 후 스트레스 장애의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0027] 본 발명에 있어서, 상기 “루테올린”은 하기 화학식 1의 구조를 갖는 화합물을 의미한다.

[0028] [화학식 1]



[0029]

- [0030] 본 발명에 있어서, 상기 약학적 조성물은 일부 당업자가 예상 가능한 범위의 루테올린 유도체를 포함할 수 있으며, 본 발명에서의 동일한 효과가 있는 한 제한 없이 포함된다. 루테올린은 이를 포함하는 추출물에서 수득될 수 있다. 또한, 공지의 방법으로 합성해서 사용 가능하다.
- [0031] 본 발명의 용어, "외상 후 스트레스 장애(Post-traumatic stress disorder, PTSD) "는 충격적인 사건을 경험한 후, 비정상적인 정신 신체 증상이 지속적으로 나타나는 질환을 의미한다. 미국 정신의학회(American Psychiatric Association)의 정신장애 진단 통계편람(DSM-IV-TR)에서 제시한 기준을 만족하는 경우, 외상 후 스트레스 장애로 진단한다. 질환이 발병되는 시기는 개인마다 다르며, 충격 후 즉시 시작될 수도 있고 수일, 수주, 수개월 또는 수년이 지나고 나서도 나타날 수 있다. 주요 증상으로는, 해리 현상, 공황 발작, 환청 등의 지각 이상, 공격적 성향, 충동조절 장애, 우울증, 약물 남용, 집중력 및 기억력 저하 등의 인지기능 문제 등이 해당된다.
- [0032] 외상 후 스트레스 장애 환자의 내측 전두엽 피질(medial prefrontal cortex, PFC)과 해마(hippocampus, HIP)에서는 세로토닌(Serotonin, 5-HT)이 감소하고 노르아드레날린(noradrenaline, NE)이 증가한다. 또한 코르티코스테론(corticosterone, CORT)이 상승하며, 이는 HIP 및 편도체(amygdala, AMY)에서 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR) 및 미네랄로코르티코이드 수용체(mineralocorticoid receptor, MR)의 발현을 감소시켜 음성 피드백 메커니즘(negative feedback mechanism)의 변경 및 시상하부-뇌하수체-부신 축(Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, HPA 축)의 기능 장애를 초래한다. 또한 CORT는 HPA 축의 조절 장애로 인해 증가하여 불안과 같은 행동 변화를 야기할 수 있다.
- [0033] 본 발명의 실시예에 따르면, 루테올린을 외상 후 스트레스 장애를 유발한 동물모델에 복강내 주사한 결과, 공포로 인한 경직 반응이 완화되었으며, 외상 후 스트레스 장애에 의해 증가된 혈장 CORT 수준이 감소되었고, 감소되었던 5-HT 농도가 증가되었으며, 증가되었던 NE 농도가 감소되었고, GR 및 MR mRNA 발현이 증가되었으며, GR 단백질 발현 수준의 감소가 완화되어 외상 후 스트레스 장애에 대해 우수한 치료 효과를 나타냄을 확인하였다.
- [0034] 또한, 본 발명의 실시예 전반에 걸쳐서 양성 대조군으로써 기존에 외상 후 스트레스 장애 치료제로 시판되고 있는 파록세틴(paroxetine, PAX)을 사용하였으며, 루테올린은 파록세틴과 유사하거나 더 우수한 외상 후 스트레스 장애 치료 효과를 나타냄을 확인함으로써, 본 발명의 루테올린은 기존의 치료제를 대체하여 사용될 수 있음을 알 수 있었다.
- [0035] 본 발명의 용어, "약학적으로 허용 가능한 염"은 양이온과 음이온이 정전기적 인력에 의해 결합하고 있는 물질인 염 중에서도 약제학적으로 사용될 수 있는 형태의 염을 의미하며, 통상적으로 금속염, 유기염기와 염, 무기산과의 염, 유기산과의 염, 염기성 또는 산성 아미노산과의 염 등이 될 수 있다. 예를 들어, 금속염으로는 알칼리 금속염(나트륨염, 칼륨염 등), 알칼리 토금속염(칼슘염, 마그네슘염, 바륨염 등), 알루미늄염 등이 될 수 있고; 유기염기와 염으로는 트리에틸아민, 피리딘, 피롤린, 2,6-루티딘, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 시클로헥실아민, 디시클로헥실아민, N,N-디벤질에틸렌디아민 등과의 염이 될 수 있으며; 무기산과의 염으로는 염산, 브롬화수소산, 질산, 황산, 인산 등과의 염이 될 수 있고; 유기산과의 염으로는 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프탈산, 푸마르산, 옥살산, 타르타르산, 말레인산, 시트르산, 숙신산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산 등과의 염이 될 수 있으며; 염기성 아미노산과의 염으로는 아르기닌, 라이신, 오르니틴 등과의 염이 될 수 있고; 산성 아미노산과의 염으로는 아스파르트산, 글루탐산 등과의 염이 될 수 있다.
- [0036] 본 명세서에서 사용된 용어 "치료"는 유익하거나 바람직한 임상 결과를 얻기 위한 접근법으로서, 본 발명의 목적을 위해 유익하거나 바람직한 임상적 결과를 감지 가능하거나 가능하지 않거나를 불문하고, 또한 부분적이든 전체적이든 상관없이 증상의 완화, 질환 정도의 감소, 질환의 안정화된(즉, 더 나빠지지 않는) 상태, 질환 진행의 지연 또는 속도감소, 질환 상태의 개선 또는 일시적 완화 및 경감을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 따라서, 치료는 치료법적 치료 및 예방적인 차원의 것들 모두를 가리키며, 치료할 필요가 있는 것들은 이미 질환을 가지고 있는 상태뿐만 아니라 질환이 예방되어야 할 상태를 포함한다. 또한 본 발명의 약학적 조성물을 개체에 투여하여 외상 후 스트레스 장애의 증세가 호전되도록 하거나 이롭게 되도록 하는 모든 행위를 의미할 수 있다.
- [0037] 본 발명에서 사용된 용어 "예방"은 본원에 따른 조성물의 투여 또는 도포로 본 조성물이 효과가 있는 질환의 발병을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 의미한다. 외상 후 스트레스 장애의 예방, 개선 또는 치료 효과가 있는 본 발명의 조성물은 외상 후 스트레스 장애의 초기 증상, 또는 나타나기 전에 복용 또는 투여할 경우 이러한 질환

환을 예방할 수 있다는 것은 당업자에게 자명할 것이다.

- [0038] 본 발명의 약학적 조성물은 외상 후 스트레스 장애가 발병되거나, 발병할 가능성이 있는 “개체”에 투여될 수 있으며, 상기 “개체”는 인간을 포함한 모든 동물을 의미할 수 있다.
- [0039] 본 발명의 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. 본 발명의 약학적 조성물은, 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 추가로 포함할 수 있는데, 상기 담체는 비자연적 담체(non-naturally occurring carrier)를 포함할 수 있다. 상기 약학적 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 텍스트로즈, 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 본 발명의 루테올린에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로스 또는 락토오스, 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. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 경직건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 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.
- [0040] 또한, 상기 약학적 조성물의 투여량은 사용목적, 질환의 중독도, 환자의 연령, 체중, 성별, 기왕력, 또는 유효성분으로서 사용되는 물질의 종류 등을 고려하여 당업자가 결정할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 약학적 조성물은 성인 1인당 1 mg/kg 내지 200 mg/kg, 구체적으로 1 mg/kg 내지 100 mg/kg, 더욱 구체적으로 15 내지 40 mg/kg로 투여할 수 있고, 더욱더 구체적으로는 20 mg/kg로 투여할 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다. 또한 본 발명의 조성물의 투여빈도는 특별히 이에 제한되지 않으나, 1일 1회 투여하거나 또는 용량을 분할하여 수회 투여할 수 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [0041] 본 발명의 일실시예에 따르면 외상 후 스트레스 장애를 유발한 동물모델에 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 루테올린을 복강내투여한 결과, 20 mg/kg의 루테올린을 투여한 경우, 양성 대조군인 PAX를 투여한 실험군과 유사 또는 더 향상된 치료 효과를 보임을 확인하였다.
- [0042] 또한 본 발명은 상기 약학적 조성물을 인간을 제외한 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 외상 후 스트레스 장애의 예방 또는 치료방법을 제공한다.
- [0043] 이때, 상기 “외상 후 스트레스 장애”, “예방” 및 “치료”에 대한 설명은 상기에서 서술한 바와 같다.
- [0044] 상기 개체는 외상 후 스트레스 장애가 발병되거나 또는 발병될 가능성이 있는 개체를 의미한다. 본 발명의 약학적 조성물은 외상 후 스트레스 장애의 예방 또는 치료 효과를 나타내므로, 이를 개체에 투여하는 단계를 포함하는 본 발명의 방법은 외상 후 스트레스 장애의 예방 또는 치료에 유용하게 활용될 수 있다.
- [0045] 본 발명의 용어, “투여”는 적절한 방법으로 개체에게 상기 조성물을 도입하는 것을 의미한다.
- [0046] 본 발명의 약학적 조성물은 쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있으며, 비경구, 경구 모두 사용할 수 있다.
- [0047] 비경구 투여를 위한 형태로는 치약, 구강세정제, 국소 투여제(크림, 연고, 드레싱 용액, 분무제, 기타 도포제등) 등을 들 수 있다. 상기 국소 투여제의 제형의 일 예로는, 본 발명에 따른 외상 후 스트레스 장애를 예방 또는 치료하기 위한 약학적 조성물을 수용성 고분자를 포함하는 필름 또는 패치에 고정하여 치아 및 주변 부위에 부착할 수 있도록 제형화한 것일 수 있다.
- [0048] 본 발명에 있어서, 외상 후 스트레스 장애를 예방 또는 치료하기 위한 약학적 조성물은 유효성분인 루테올린 외에, 외상 후 스트레스 장애의 치료 효과 상승을 위하여 이미 안전성이 검증되고 외상 후 스트레스 장애 치료 효과를 갖는 것으로 공지된 임의의 화합물이나 천연 추출물을 추가로 포함할 수 있다.
- [0049] 더불어 본 발명은 루테올린(luteolin) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 외상 후 스트레스 장애

의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

- [0050] 또한 본 발명은 루테올린(luteolin) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 외상 후 스트레스 장애의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.
- [0051] 본 발명에 따른 식품 조성물은 기능성 식품(functional food), 영양 보조제(nutritional supplement), 건강식품(health food), 식품 첨가제(food additives) 등의 모든 형태를 포함한다.
- [0052] 본 발명에 있어서 용어, "건강기능식품"이란 건강보조의 목적으로 특정성분을 원료로 하거나 식품 원료에 들어 있는 특정성분을 추출, 농축, 정제, 혼합 등의 방법으로 제조, 가공한 식품을 말하며, 상기 성분에 의해 생체 방어, 생체리듬의 조절, 질병의 방지와 회복 등 생체조절기능을 생체에 대하여 충분히 발휘할 수 있도록 설계되고 가공된 식품을 말하는 것으로서, 질병의 예방 또는 건강의 회복 등과 관련된 기능을 수행할 수 있는 것을 말한다.
- [0053] 본 발명의 용어, "개선"은 루테올린을 포함하는 조성물의 투여로 치료되는 상태와 관련된 파라미터, 예를 들면 증상의 정도를 적어도 감소시키는 모든 행위를 의미한다.
- [0054] 본 발명에 따른 루테올린은 우수한 외상 후 스트레스 장애 치료 효과를 나타내므로, 외상 후 스트레스 장애의 예방 또는 개선을 목적으로 건강기능식품 조성물에 포함될 수 있으며, 상기 건강기능식품 조성물은 일상적으로 섭취하는 것이 가능하기 때문에 외상 후 스트레스 장애의 예방 또는 개선에 대하여 높은 효과를 기대할 수 있다.
- [0055] 본 발명에 따른 식품 조성물 또는 건강기능식품 조성물은 당업계에 공지된 통상적인 방법에 따라 다양한 형태로 제조할 수 있다.
- [0056] 예를 들면, 건강식품으로는 본 발명의 루테올린을 과립화, 캡슐화 및 분말화하여 섭취하거나 차, 주스 및 드링크의 형태로 제조하여 음용하도록 할 수 있다. 또한, 본 발명의 루테올린을 외상 후 스트레스 장애 예방, 개선 또는 치료 효과가 있다고 알려진 공지의 물질 또는 활성 성분과 함께 혼합하여 조성물의 형태로 제조할 수 있다.
- [0057] 또한, 기능성 식품으로는 음료(알콜성 음료 포함), 과일 및 그의 가공식품(예: 과일통조림, 병조림, 잼, 마멀레이드 등), 어류, 육류 및 그 가공식품(예: 햄, 소시지콘비이프 등), 빵류 및 면류(예: 우동, 메밀국수, 라면, 스파게티, 마카로니 등), 과즙, 각종 드링크, 쿠키, 엿, 유제품(예: 버터, 치즈 등), 식용식물유지, 마아가린, 식물성 단백질, 레토르트 식품, 냉동식품, 각종 조미료(예: 된장, 간장, 소스 등) 등에 본 발명의 루테올린을 첨가하여 제조할 수 있다.
- [0058] 본 발명의 식품 조성물 중 상기 본 발명의 루테올린의 바람직한 함유량으로는 이에 한정되지 않지만 예를 들어 최종적으로 제조된 식품 중 0.01 내지 80 중량%일 수 있으며, 바람직하게는 최종적으로 제조된 식품 중 0.01 내지 50 중량%일 수 있다.
- [0059] 또한, 본 발명의 식품 조성물을 식품 첨가제의 형태로 사용하기 위해서는 분말 또는 농축액 형태로 제조하여 사용할 수 있다.
- [0060] 더불어 본 발명은 루테올린(luteolin) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 외상 후 스트레스 장애의 예방 또는 개선용 사료첨가용 조성물을 제공한다.
- [0061] 본 발명의 용어 "사료"란, 동물이 먹는 임의의 천연 또는 인공 구정식, 한끼식 등 또는 상기 한끼식의 성분을 의미하며, 본 발명에 따른 루테올린을 포함하는 사료첨가용 조성물은 당업계에 공지된 다양한 형태의 사료로 제조가능하며, 바람직하게는 농후 사료, 조사료 및/또는 특수사료가 포함될 수 있으나, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0062] 본 발명에서 용어, "사료첨가용 조성물"은 "사료첨가제"를 의미할 수 있으며, 이는 동물에 있어 질병 증상의 완화, 영양소 보충 및 체중감소 예방, 사료 내 섬유소의 소화 이용성 증진, 유질개선, 번식장애 예방 또는 수태율 향상, 하절기 고온 스트레스 예방 등 다양한 효과를 목적으로 사료에 첨가하는 물질을 포함한다.
- [0063] 본 발명의 사료첨가용 조성물은 사료관리법상의 보조사료에 해당하며, 탄산수소나트륨, 벤토나이트(bentonite), 산화마그네슘, 복합광물질 등의 광물질제제, 아연, 구리, 코발트, 셀레늄 등의 미량 광물질인 미네랄제제, 케로틴, 비타민 A D, E, 니코틴산, 비타민 B 복합체 등의 비타민제, 메티오닌, 라이신 등의 보호아미노산제, 지방산 칼슘염 등의 보호지방산제, 생균제(유산균제), 효모배양물, 곰팡이 발효물 등의 생균, 효모제 등이 추가로 포함

될 수 있다.

[0064] 상기 사료 중 농후사료로는 밀, 귀리, 옥수수 등의 곡류를 포함하는 종자열매류, 곡물을 정제하고 얻는 부산물로서 쌀겨, 밀기울, 보릿겨 등을 포함하는 겨류, 콩, 유채, 깨, 아마인, 코코야자 등을 채유하고 얻는 부산물인 깻묵류와 고구마, 감자 등에서 녹말을 뺀 나머진인 녹말찌꺼기의 주성분인 잔존녹말질류 등의 찌꺼기류, 어분, 물고기찌꺼기, 어류에서 얻은 신선한 액상물(液狀物)을 농축시킨 것인 피시솔루블(fish soluble), 육분(肉粉), 혈분, 우모분, 탈지분유, 우유에서 치즈, 탈지유에서 카제인을 제조할 때의 잔액인 웨이(whey)를 건조한 건조웨이 등의 동물질사료, 효모, 클로렐라, 해조류가 있으나 이에 제한되지 않는다.

[0065] 상기 사료 중 조사료로는 야초, 목초, 풋배기 등의 생초(生草)사료, 사료용 순무, 사료용 비트, 순무의 일종인 루터베어거 등의 뿌리채소류, 생초, 풋배기작물, 곡실(穀實) 등을 사일로에 채워 놓고 젖산발효시킨 저장사료인 사일리지(silage), 야초, 목초를 베어 건조시킨 건초, 종축용(種畜用) 작물의 짚, 콩과 식물의 나뭇잎이 있으며, 이에 제한되지 않는다. 특수사료에는 굴껍데기, 암염 등의 미네랄 사료, 요소나 그 유도체인 디우레이드 이소부탄 등의 요소사료, 천연사료원료만을 배합했을 때 부족하기 쉬운 성분을 보충하거나, 사료의 저장성을 높이기 위해서 배합사료에 미량으로 첨가하는 물질인 사료첨가물, 식이보조제가 있으나 이에 제한되지 않는다.

[0066] 본 발명에 따른 상기 사료첨가용 조성물은 당업계에 공지된 다양한 사료 제조방법에 따라 적절한 유효 농도 범위에서 루테올린을 첨가하여 제조 가능하다.

[0067] 본 발명에 따른 사료 첨가제는 외상 후 스트레스 장애 예방 또는 개선을 목적으로 하는 개체이면 제한없이 적용 가능하다. 예를 들면, 원숭이, 개, 고양이, 토끼, 모르모트, 랫트, 마우스, 소, 양, 돼지, 염소 등과 같은 비인간 동물, 조류 및 어류 등 어느 개체에도 적용이 가능하다.

[0069] 상술한 본 발명의 내용은 상호 모순되지 않는 한, 서로 동일하게 적용되며, 당해 기술분야의 통상의 기술자가 적절한 변경을 가해 실시하는 것 또한 본 발명의 범주에 포함된다.

[0071] 이하 본 발명을 실시예를 통해 상세하게 설명하나 본 발명의 범위가 하기 실시예로만 한정되는 것은 아니다.

[0073] 실험예 1. 실험방법

[0074] 1-1. 동물 모델 준비 및 루테올린(luteolin, LU) 투여

[0075] 실험동물은 생후 6~7주령의 수컷 Sprague-Dawley rat(200~220g; Samtaco Animal Co., Seoul, Korea)를 사용하였다. 모든 실험 방법 및 절차는 경희대학교 동물 관리 및 사용 위원회(KHUASP(SE)-21-045)의 승인을 받아 수행하였고, 모든 실험실 절차 및 동물실 환경은 실험실 동물 관리 및 사용에 대한 지침에 따라 수행하였다. 실험군은 0.9% 식염수에 용해한 10 또는 20 mg/kg의 LU(Sigma-Aldrich Chemical Co., St. Louis, MO, USA)를 외상 후 스트레스 장애(Post-traumatic stress disorder, PTSD)를 유발한 동물모델에 14일 동안 1일 1회 복강내(intraperitoneally, i.p.) 주사하여 준비하였다. 더불어 PAX(paroxetine, Sigma-Aldrich) 15mg/kg를 상기와 동일한 방법으로 복강내 주사한 양성 대조군을 준비하였다. 더불어 식염수(saline)를 처리한 정상 실험군과 PTSD만 유발한 실험군을 준비하였다.

[0077] 1-2. 단일의 지속적 스트레스(single prolonged stress, SPS)에 의한 PTSD 유발

[0078] 상기 실시예 1-1의 동물 모델을 2시간 동안 고정하고 20분 동안 강제로 수영을 시킨 다음 15분 동안 휴식을 취하게 하였다. 휴식 후 2~3%의 이소플루란(isoflurane)에 의식을 잃을 때까지 노출시켜 PTSD를 유발시켰다. 민감화(sensitization)를 위해 실험동물을 우리에 7일 동안 홀로 두었다. 자당 선호도 테스트(sucrose preference test)를 위해 물과 자당 용액(1%, w/v)의 섭취량을 3시간 동안 측정하였다.

[0080] 1-3. 행동(Behavioral) 테스트

[0081] 공포 반응(Fear Conditioning Test, FCT)을 평가하기 위해 PTSD 동물 모델을 조절된 챔버(조절된 자극

(stimuli)[CS, 가청 경보(audible alarm)]; 30초, 85dB)에서 5분 동안 적응시킨 후 단일 전기 발 쇼크(single electric foot shock)(무조건(unconditioned) 자극[US], 2초, 0.5mA)를 가하였다. 24시간 후, 동물 모델이 CS에 잠시 재노출되었을 때, 선행 문헌에 기재된 방법과 동일한 방법으로 5분 동안 경직 반응(freezing responses)을 측정하였다(J Gin Res. 44:644-654. 참고).

[0082] 우울증 유사 행동(depression-like behavior)을 확인하기 위한 강제 수영 테스트(forced swimming test, FST)를 수행하기 위하여, 동물 모델을 수조(직경 20cm×높이 50cm)에서 5분 동안 강제로 수영하도록 하였다. 수영을 하지 않고 표류하는 동물 모델은 선행 문헌에 기재된 바와 같이, 우울한 상태인 것으로 평가하였다(J Gin Res. 44:644-654. 참고).

[0083] 더불어 EPM(Elevated plus maze) 테스트를 위한 장치를 설명하는 선행 문헌(J Gin Res. 44:644-654. 참고)을 참고하여 불안 유사 행동을 평가하였다. 이를 위해 동물 모델을 미로 중앙에 놓고 5분간 테스트하였다. 2개의 개방 구역(open arms)과 비개방 구역(closed arms)에 머무른 시간과 방문 횟수를 측정하였다. 특정 구역 내에 동물이 자신의 네 발을 올려두었을 때, 구역으로 진입한 것으로 정의하였다. 미로에서의 행동은 S-MART 프로그램(PanLab, Barcelona, Spain)을 이용해 측정하였다. 또한, 개방 구역 및 비개방 구역 모두에 진입한 총 횟수에 대하여 개방 구역에 진입한 횟수가 상대적으로 증가한 경우에 불안(anxiety)이 감소된 것으로 정의하였고, 구역에 진입한 총 횟수는 운동 활동(locomotor activity) 변화의 지표로서 사용하였다.

[0085] **1-4. 신경전달물질(neurotransmitter) 수준을 평가하기 위한 효소결합 면역흡착 분석(Enzyme-linked immunosorbent assay)**

[0086] CORT(corticosterone; Novus Biologicals, LLC., Littleton, CO, USA), ACTH(adrenocorticotrophic hormone; Abcam, Cambridge, UK) 및 CRH(corticotropin-releasing hormone; Biocompare, South San Francisco, CA, USA)의 혈장(plasma) 수준 및 내측 전두엽(medial prefrontal cortex, PFC), 해마(hippocampus, HIP) 및 편도체(amygdala, AMY)에서의 5-HT(Serotonin; Abcam) 및 NE(noradrenaline; Novus BIOLOGICALS)의 농도를 ELISA를 이용하여 측정하였다.

[0088] **1-5. 총 RNA 준비 및 역전사 중합 효소 연쇄 반응(reverse transcriptionpolymerase chain reaction)**

[0089] PTSD 동물 모델의 뇌에서 분리한 HIP에 TRIzol 시약(Sigma-Aldrich)을 첨가하여 총(total) RNA를 수득하였다. 역전사 반응(reverse transcription reaction)을 통해 RNA를 cDNA로 합성한 후, 선행문헌((J Gin Res. 44:644-654.참고.)에 기재된 방법으로 PCR을 수행하였다. PCR 반응 결과를 확인하기 위해 1.5% 아가로오즈 겔에서 전기영동을 수행하였다.

[0091] **1-6. 웨스턴 블롯(Western blot) 분석**

[0092] HIP에서 GR(glucocorticoid receptor) 단백질을 검출하기 위해 PTSD 동물 모델의 뇌에서 총 단백질을 추출했다. 단백질 농도는 colorimetric protein assay kit(Bio-Rad, Hercules, CA, USA)를 사용하여 측정하였다. 마우스 GR 항체(1:500; Cell Signaling, Danvers, MA, USA)와 함께 인큐베이션한 후, 멤브레인(membrane)을 호스래디쉬 퍼옥시다아제(horseradish peroxidase)가 접합된 염소 항-마우스(goat anti-mouse) IgG 2차 항체(Santa Cruz Biotech, Santa Cruz, CA, USA)와 함께 인큐베이션하였다. 화학발광(chemiluminescent) 키트(Super Signal West Pico, Pierce, Rockford, IL, USA)를 사용하여 GR 단백질을 검출하였다.

[0093] 단백질 함량은 강화된 화학발광 검출 시스템(enhanced chemiluminescence detection system, Santa Cruz)을 사용하여 분석하였고, 밀도는 Tina 2.1 프로그램을 사용하여 측정하였다.

[0095] **1-7. 통계 분석**

[0096] 데이터는 평균 $\pm$ 표준 오차(mean $\pm$ standard error)로 표시하였다. 실험군간의 통계적 차이를 테스트하기 위해 SPSS 소프트웨어(버전 23.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하여 일원 분산 분석(one-way analysis of variance)을 수행한 후 Tukey의 사후 테스트(Tukey's post hoc test)를 수행하였다. $P < 0.05$ 를 통계적으

로 유의한 것으로 간주하였다.

[0098] 실시예 1. SPS가 체중과 자당 섭취량에 미치는 영향 확인

[0099] SPS에 노출된 PTSD 동물 모델은 식염수(saline) 처리된 정상 실험군(saline-treated normal, SAL)에 비해 시간 경과에 따른 체중 변화에서 유의미한 감소를 보였다(각각 $t = 7.455$, $p < 0.05$, $p < 0.01$ 및 $p < 0.001$; 도 1A). 이러한 체중 변화는 SPS에 노출된 후 2일째에 유의한 차이를 보였다. 더불어 SPS에 노출된 PTSD 동물 모델은 SAL 그룹과 비교하여 7일과 14일에 자당 섭취량이 크게 감소하였다(각각 $t = 4.884$, $p < 0.05$ 및 $p < 0.01$; 도 2B).

[0100] 즉, PTSD 동물 모델은 SPS에 노출된 후 PTSD로 인해 현저한 생리적 변화와 무쾌감증(anhedonia)을 보였다.

[0102] 실시예 2. SPS에 의한 행동 변화에 대한 LU의 영향

[0103] FCT에서 SPS에 노출된 PTSD 동물 모델은 공포 자극(조건 시험; C1~C3)에 대해 SAL 실험군($t = 0.623$, $p = 0.575$)과 유사한 패턴의 경직 반응을 보였다(도 2A). 공포 소거(fear both extinction, E1~E6)와 공포 소거 회상(fear extinction recall, R1; 단기 회상(short-term recall)) 동안 SPS에 노출된 PTSD 동물 모델은 SAL 실험군 대비 경직 반응이 유의하게 증가하였다(각각 $p < 0.05$ 및 $p < 0.01$). 반면, 20 mg/kg LU를 투여한 실험군은 SPS 실험군 대비 공포 소거 회상 동안 경직 반응을 유의하게 감소시켰다($p < 0.05$; 도 2B). 특히 20 mg/kg LU를 투여한 실험군의 경직 반응은 PAX 실험군과 유사했다. FST에서 SPS에 노출된 PTSD 동물 모델은 SAL 실험군에 비해 경직 반응 시간이 유의하게 증가하였으나($p < 0.01$; 도 2C), 20 mg/kg LU를 투여한 실험군은 SPS 실험군 대비 경직 반응 시간이 유의하게 감소되었다($p < 0.05$). 20 mg/kg LU를 투여한 실험군의 경직 반응 시간은 PAX 실험군과 유사하였다. 모든 실험군 간에 수영 시간의 차이는 없었다($F_{4, 34} = 2.621$, $p = 0.054$; 도 2D).

[0104] EPM 테스트에 있어서, SPS에 노출된 PTSD 동물 모델의 개방 구역에 소요된 시간의 백분율과 항목 수는 SAL 실험군에 비해 크게 감소했다($p < 0.01$; 도 2E, 도 2G). 20 mg/kg LU를 투여한 실험군은 SPS 실험군과 비교하여 구역 진입에 소요된 시간의 백분율과 진입 횟수가 상당히 증가되었다($p < 0.05$). 20 mg/kg LU를 투여한 실험군의 개방 구역에 대한 항목 수는 PAX 실험군의 항목 수와 비슷했다. 모든 실험군의 비개방 구역에서 보낸 시간과 입장 횟수는 차이가 없었다(각각 $F_{4, 34} = 1.163$, $p = 0.347$ 및 $F_{4, 34} = 1.352$, $p = 0.274$, 도 2F, 도 2H). 특히 20 mg/kg LU를 투여한 실험군의 경우, SPS 실험군에 비해 현저히 감소된 불안 지수를 보였다($p < 0.05$, 도 2I).

[0106] 실시예 4. LU가 HPA 축 활성화 및 SPS에 의해 유도된 신경전달물질(neurotransmitter) 변화에 미치는 영향

[0107] SPS에 노출된 PTSD 동물 모델은 SAL 실험군에 비해 혈장 CORT 수준이 유의하게 증가했다($p < 0.01$; 도 3A). 더불어 SAL 실험군과 비교하여 SPS에 노출된 PTSD 동물 모델은 혈장 ACTH 수준이 유의하게 증가했지만($p < 0.05$; 도 3B) 혈장 CRH 수준에는 유의한 차이가 없었다($p = 0.983$; 도 3C). 그러나 20 mg/kg LU를 투여한 실험군은 SPS 실험군에 비해 혈장 CORT 수준이 유의하게 감소되었다($p < 0.05$). 유사하게, PAX 실험군은 SPS 실험군에 비해 혈장 CORT 수준이 유의하게 감소되었다($p < 0.05$). SPS에 노출된 동물 모델은 SAL 실험군과 비교하여 PFC 및 HIP에서 5-HT 농도가 유의하게 감소했지만($p < 0.05$; 도 3D, 도 3E), AMY에서는 5-HT 농도에 유의한 차이가 없었다($p = 0.195$; 도 3F). 그러나 20 mg/kg LU를 투여한 실험군은 SPS 실험군에 비해 PFC와 HIP에서 5-HT 농도가 유의하게 증가되었다($p < 0.05$). 유사하게, PAX 실험군의 동물 모델은 SPS 실험군에 비해 PFC 및 HIP에서 5-HT 농도가 유의하게 증가되었다($p < 0.05$). SPS에 노출된 PTSD 동물 모델은 SAL 실험군과 비교하여 PFC 및 HIP에서 NE 농도가 유의하게 증가되었지만(각각 $p < 0.05$ 및 $p < 0.01$; 도 3G, 도 3H), 그러나 AMY에서는 NE 농도에서 유의한 변화가 관찰되지 않았다($p = 0.102$; 도 3I). 더불어 20 mg/kg LU를 투여한 실험군은 SPS 실험군과 비교하여 PFC 및 HIP에서 NE 농도가 유의하게 감소되었다($p < 0.05$).

[0109] 실시예 5. SPS에 의해 유도된 GR 및 MR mRNA 발현에 대한 LU의 영향

[0110] SPS에 노출된 동물 모델은 SAL 실험군에 비해 HIP에서 GR 및 MR(mineralocorticoid receptor) mRNA 발현이 유의하게 감소되었다($p < 0.05$; 도 4A 및 도 4B). 20 mg/kg LU를 투여한 실험군은 SPS 실험군 대비 HIP에서 GR 및

MR mRNA 발현이 증가되었다(각각 $p = 0.428$ 및 $p = 0.071$).

[0111]

[0112] 실시예 6. SPS에 의한 해마의 GR 활성화에 대한 LU의 영향

[0113]

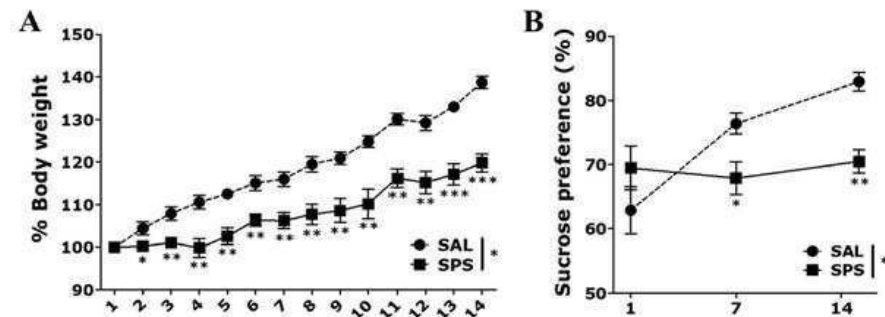
해마 조직에서 GR의 단백질 발현 수준에 대한 LU의 효과는 웨스턴 블로팅을 통해 확인하였다. SPS 실험군은 SAL 실험군에 비해 HIP에서 GR 단백질 발현 수준이 감소되었지만($p=0.126$, 도 4C), 20 mg/kg LU를 투여한 실험군은 SPS에 의해 유도된 GR 단백질 발현 수준의 감소를 완화시킴을 확인하였다($p=0.965$).

[0115]

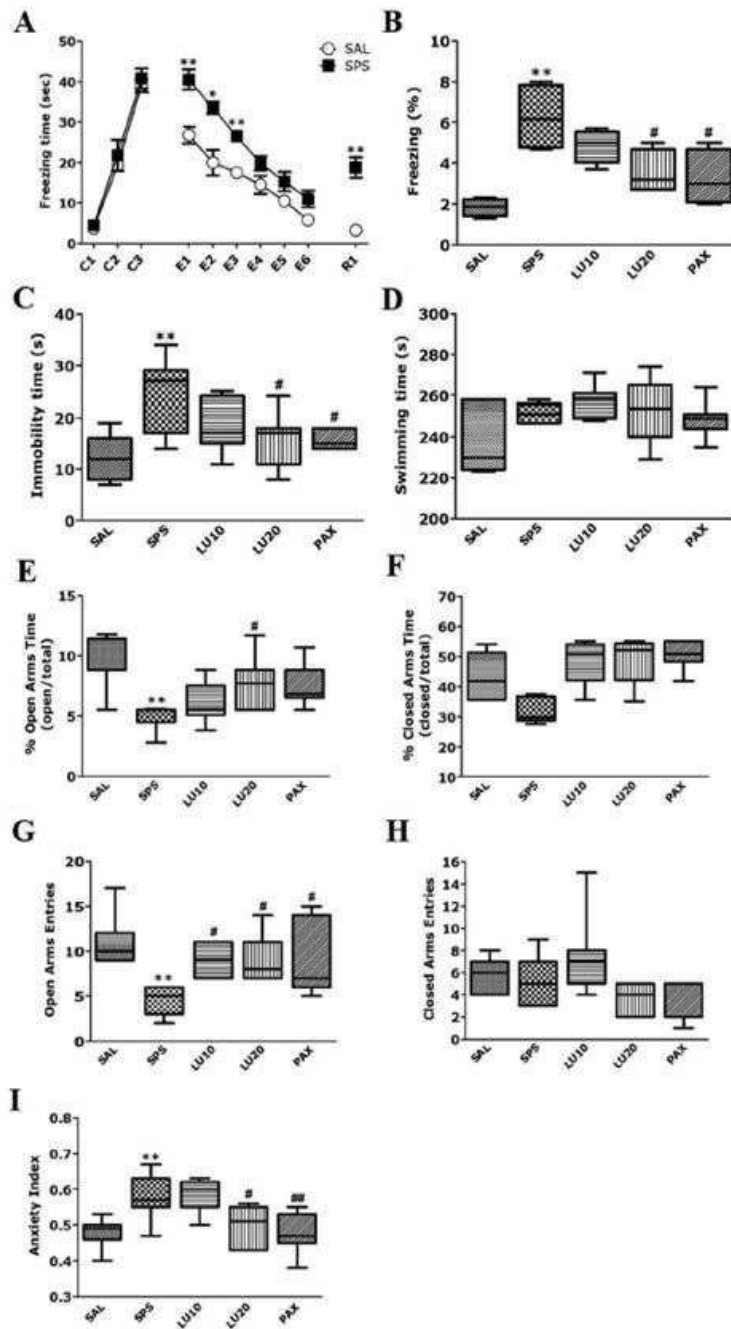
종합적으로 본 발명에 따르면 루테올린을 외상후 스트레스를 유발한 동물 모델에 처리한 경우, 공포로 인한 경직 반응을 완화시켰으며, PTSD에 의해 증가된 혈장 CORT 수준을 감소시켰고, 감소되었던 5-HT 농도를 증가시켰으며, 증가되었던 NE 농도를 감소시켰고, GR 및 MR mRNA 발현을 증가시켰으며, GR 단백질 발현 수준의 감소를 완화시켜 외상 후 스트레스 장애에 대해 우수한 치료 효과를 나타냄을 확인한 바, 이를 외상 후 스트레스 장애 예방, 개선 또는 치료를 위한 다양한 분야에 유용하게 활용할 수 있다.

도면

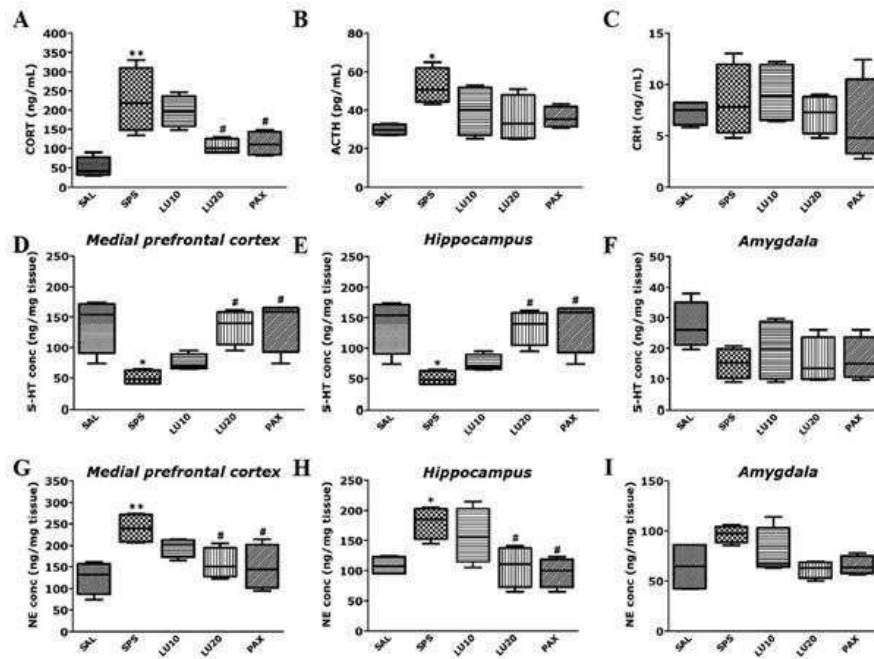
도면1



도면2



도면3



도면4

