(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0087379
(43) 공개일자 2020년07월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 33/30 (2006.01) *A23L 33/16* (2016.01)
A23L 33/175 (2016.01) *A61K 31/198* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *C12N 5/0793* (2010.01)
C12N 5/0797 (2010.01)
(52) CPC특허분류
A61K 33/30 (2013.01)
A23L 33/16 (2016.08)
(21) 출원번호 10-2019-0003403
(22) 출원일자 2019년01월10일
심사청구일자 2019년01월10일

(71) 출원인
한림대학교 산학협력단
강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동)
(72) 발명자
서상원
대한민국 24230 강원도 춘천시 충열로 32 동부아파트 103동 702호
최보영
강원도 춘천시 동면 만천로 242, 105동 602호 (춘천아이파크아파트)
(74) 대리인
김남혁

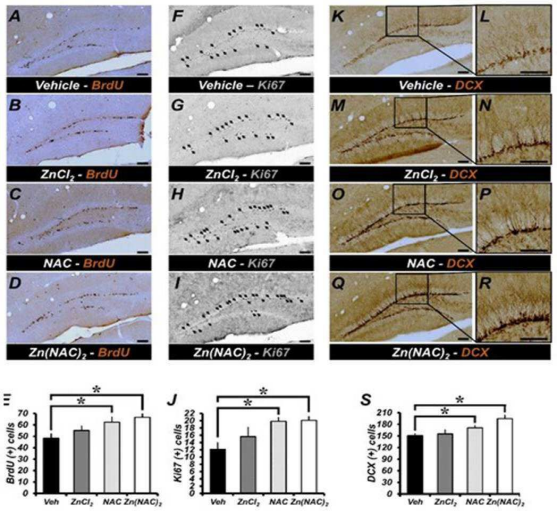
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 **아연 및 NAC를 포함하는 신경발생 촉진용 조성물**

(57) 요 약

본원은, 아연 및 NAC(N-acetyl-L-cysteine)을 유효성분으로 포함하는, 신경발생 촉진용 조성물; 신경전구세포 또는 신경줄기세포의 증식 및 분화 촉진용 조성물; 신경계 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물; 및 신경계 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물에 관한 것이다.

대 표 도 - 도3



(52) CPC특허분류
A23L 33/175 (2016.08)
A61K 31/198 (2013.01)
A61P 25/00 (2018.01)
C12N 5/0619 (2013.01)
C12N 5/0623 (2013.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
A23V 2250/1642 (2013.01)
C12N 2500/22 (2013.01)
C12N 2500/32 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2017M3C7A1028937
부처명	미래창조과학부
연구관리전문기관	한국연구재단
연구사업명	뇌과학원천기술개발사업
연구과제명	아연 독성 제어를 통한 신경손상 억제 및 신경발생 촉진 효과 연구
기 여 율	1/1
주관기관	한림대학교 산학협력단
연구기간	2017.05.01 ~ 2019.12.31

명 세 서

청구범위

청구항 1

아연 및 NAC(N-acetyl-L-cysteine)을 유효성분으로 포함하는, 신경발생 촉진용 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 아연 및 NAC은 연결된 것인, 신경발생 촉진용 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 신경발생 촉진용 조성물은 아연과 NAC이 1:2의 비율로 포함된 것인, 신경발생 촉진용 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 신경발생 촉진용 조성물은 해마(Hippocampus)에서 아연의 양을 증가시키는 것을 특징으로 하는, 신경발생 촉진용 조성물.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 신경발생 촉진은 ERK (extracellular signal-regulated kinase) / CREB (cAMP response element-binding protein) 경로를 통해서 발생되는 것인, 신경발생 촉진용 조성물.

청구항 6

아연 및 NAC(N-acetyl-L-cysteine)을 유효성분으로 포함하는, 신경전구세포 또는 신경줄기세포의 증식 및 분화 촉진용 조성물.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

상기 신경줄기세포 또는 신경전구세포는 체내에서 분리된 또는 내재성 신경줄기세포 또는 신경전구세포인, 신경전구세포 또는 신경줄기세포의 증식 및 분화 촉진용 조성물.

청구항 8

아연 및 NAC(N-acetyl-L-cysteine)을 유효성분으로 포함하는, 신경계 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

상기 신경계 질환은 치매, 파킨슨병, 알츠하이머병, 피크병, 헌팅톤병, 다발성 경화증, 간질, 중풍, 뇌졸중, 허혈성 뇌질환, 기억력 감퇴, 외상성 중추 신경계 질환, 척수 손상 질환, 말초신경손상, 근위축성 축색 경화증, 말초신경질환, 행동 장애, 발달 장애, 정신 지체, 다운증후군 또는 정신분열증으로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 신경계 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 10

아연 및 NAC(N-acetyl-L-cysteine)을 유효성분으로 포함하는, 신경계 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

청구항 11

제 10 항에 있어서,

상기 신경계 질환은 치매, 파킨슨병, 알츠하이머병, 피크병, 헌팅톤병, 다발성 경화증, 간질, 중풍, 뇌졸중, 허혈성 뇌질환, 기억력 감퇴, 외상성 중추 신경계 질환, 척수 손상 질환, 말초신경손상, 근위축성 축색 경화증, 말초신경질환, 행동 장애, 발달 장애, 정신 지체, 다운증후군 또는 정신분열증으로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 신경계 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본원은, 아연 및 NAC(N-acetyl-L-cysteine)을 유효성분으로 포함하는, 신경발생 촉진용 조성물; 신경전구세포 또는 신경줄기세포의 증식 및 분화 촉진용 조성물; 신경계 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물; 및 신경계 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 알츠하이머병이나 파킨슨병과 같은 신경퇴행성 질환들은 주로 노인층이 많이 걸리는데, 사회의 노령화에 따라 그 환자수도 기하급수적으로 늘어나고 있다. 또한, 젊은 층에서도 조기 발현형 신경퇴행성 질환이 드물지 않게 보고되고 있다. 이에 병의 진행을 중단시키거나, 손상된 뇌조직을 회복시키기 위한 여러 치료법의 개발에 많은 관심이 집중되고 있다.

[0004] 아직까지 이러한 신경퇴행성 질환에 대한 확실한 원인들은 규명되지 못했으나, 현재까지 밝혀진 바에 따르면 뇌의 특정 부분(Hippocampus; 해마 혹은 Substantia nigra; 흑질 등)에 존재하는 신경세포들이 파괴되어 발생되는 것으로, 부족해진 신경세포들 간의 네트워크가 망가지게 되어 신경퇴행성 질환의 다양한 증상들이 야기된다고 알려져 있다.

[0005] 이를 치료하기 위해 다양한 분야에서 연구가 이루어지고 있는데, 현재까지는 증상완화와 연관되어 있는 약물들(Memantine: NMDA receptor antagonist, L-DOPA: dopamine mimic drug 등)이 대부분이고, 이외의 약물치료 역시 단기적인 효과에 그치거나 지속적인 투여에 의한 부작용이 발견되어 치료에 적용하기가 어렵고, 일시적으로 증상을 완화시키는 것 이상의 치료효과를 기대하기 어렵다는 등의 문제점이 있다. 따라서, 신경퇴행성 질환의 원인을 치료할 수 있는 치료법이 절대적으로 필요한 실정이다.

[0006] 성인의 뇌에는 신경계 세포들로 분화될 수 있는 능력을 가진 신경줄기세포(neural stem cell: NSC)와 신경전구세포(neural progenitor cells: NPC)가 존재한다. 특히 측뇌실(lateral ventricle)의 뇌실하 영역(subventricular zone)과 해마(hippocampus)의 치상회(dentate gyrus) 부분에 신경줄기세포가 존재하며, 이 부분에서의 신경줄기세포의 분화 및 증식을 통해 일생에 걸쳐 신경발생(neurogenesis)이 이루어진다고 알려져 있다(Cell 132:645-660).

[0007] 신경퇴행성 질환에서는 뇌 신경세포의 손상과 사멸이 일어나므로, NSC와 NPC를 자극하여 손상, 사멸된 신경세포가 정상 기능을 하는 신경세포로 교체되게 하는 것이 신경퇴행성 질환 치료의 근본적 치료법이 될 수 있다. 이러한 접근법에는 환자의 생체에서 NSC와 NPC를 분리하고 이를 시험관내에서 자극하여 신경세포로 분화시켜 환자에게로 이식하는 방식이 포함된다(줄기세포 치료제). 그러나 NSC와 NPC를 생체에서 얻고 환자에 이식하는 것에는 어려움이 따르고, 뇌에 이식된 NSC나 NPC가 뇌에서 빠른 시간 내에 기능을 상실하므로 빈번하게 이식을 수행해야 한다. 그 대안으로서, 신경줄기세포를 환자에게 이식하는 대신 환자에게 약물을 투여하여 환자의 뇌 속에 존재하는 NSC 또는 NPC를 자극하여 분화를 유도함으로써 신경세포를 재생시키는 방법이 최근 제안되었다(J. Med. Chem. 58:2863-2894).

[0008] 또한, 최근 많은 연구에서 아연이 뇌신경 세포의 분화 및 발생에 중요한 역할을 할 것이라는 결과들이 발표되고 있으며, 동물실험을 통하여 아연의 섭취 부족은 기억력과 인지능력의 기능에 밀접한 관계가 있는 해마의 신경발생 및 재생을 억제한다고 보고된 바 있다.

[0009] 현재까지, NAC (N-acetyl-L-cysteine) 및 NAC과 아연의 결합체인 Zn-NAC이 뇌의 해마 내의 아연의 양을 증가시켜 신경발생을 유도할 수 있다는 것에 대해 보고된 것은 없다. 따라서, 본원의 아연 및 NAC를 포함하는 조성물은 신경발생을 촉진할 뿐만 아니라, 이와 관련된 다양한 뇌질환의 치료 또는 예방 용도에도 활용 가능성이 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 본원은, 아연 및 NAC(N-acetyl-L-cysteine)을 유효성분으로 포함하는, 신경발생 촉진용 조성물; 신경전구세포 또는 신경줄기세포의 증식 및 분화 촉진용 조성물; 신경계 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물; 및 신경계 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물에 관한 것이다.

[0012] 그러나, 본원이 해결하고자 하는 과제는 이상에서 언급한 과제로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0014] 본원의 제 1 측면은, 아연 및 NAC(N-acetyl-L-cysteine)을 유효성분으로 포함하는, 신경발생 촉진용 조성물을 제공한다.

[0015] 본원 제 2 측면은, 아연 및 NAC(N-acetyl-L-cysteine)을 유효성분으로 포함하는, 신경전구세포 또는 신경줄기세포의 증식 및 분화 촉진용 조성물을 제공한다.

[0016] 본원 제 3 측면은, 아연 및 NAC(N-acetyl-L-cysteine)을 유효성분으로 포함하는, 신경계 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0017] 본원 제 4 측면은, 아연 및 NAC(N-acetyl-L-cysteine)을 유효성분으로 포함하는, 신경계 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0019] 본원의 구현예들에 따르면, 아연 및 NAC(N-acetyl-L-cysteine)을 유효성분으로 포함하는 조성물은 뇌의 해마내의 아연의 농도를 향상시키고 이를 토대로 신경전구세포 또는 신경줄기세포의 증식 및 분화 촉진하는 효과를 갖

는 바, 상기 조성물을 신경발생 촉진 용도, 신경전구세포 또는 신경줄기세포의 증식 및 분화 촉진 용도 및 신경계 질환 치료 용도로 이용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0021] 도 1은 야생형 마우스와 ZnT3 유전자가 제거된 ZnT3 KO 마우스의 신경전구세포 및 신경모세포 마커의 발현 여부를 나타낸 도면이다. A는 증식세포의 마커로 알려진 BrdU의 투여계획을 나타낸 도면이고, B 내지 D는 야생형 마우스와 ZnT3 KO 마우스의 BrdU 발현수준을 나타낸 도면이고, E 내지 G는 야생형 마우스와 ZnT3 KO 마우스의 Ki67 발현수준을 나타낸 도면이고, H 내지 J는 야생형 마우스와 ZnT3 KO 마우스의 DCX 발현수준을 나타낸 도면이다.

도 2는 야생형 마우스와 ZnT3 유전자가 제거된 ZnT3 KO 마우스의 신경세포 및 성상세포 마커의 발현 여부를 나타낸 도면이다. A는 증식세포의 마커로 알려진 BrdU의 투여계획을 나타낸 도면이고, B 내지 D는 야생형 마우스와 ZnT3 KO 마우스의 BrdU 발현수준을 나타낸 도면이고, E 내지 L은 야생형 마우스의 BrdU, NeuN 및 GFAP 발현수준을 나타낸 도면이고, M 내지 T는 ZnT3 KO 마우스의 BrdU, NeuN 및 GFAP 발현수준을 나타낸 도면이고, U 및 V는 야생형 마우스와 ZnT3 KO 마우스의 BrdU+ NeuN+ 세포 및 BrdU+ GFAP + 세포의 수를 비교한 도면이다.

도 3은 Zn-NAC, ZnC12 또는 비히클이 투여된 마우스의 신경전구세포 및 신경모세포 마커의 발현 여부를 나타낸 도면이다. A 내지 E는 Zn-NAC, ZnC12 또는 비히클이 투여된 마우스의 BrdU 발현수준을 나타낸 도면이고, F 내지 J는 Zn-NAC, ZnC12 또는 비히클이 투여된 마우스의 Ki67 발현수준을 나타낸 도면이고, K 내지 S는 Zn-NAC, ZnC12 또는 비히클이 투여된 마우스의 DCX 발현수준을 나타낸 도면이다.

도 4는 Zn-NAC이 투여된 야생형 마우스 및 ZnT3 KO 마우스의 신경전구세포 및 신경모세포 마커의 발현 여부를 나타낸 도면이다. A 내지 C는 Zn-NAC이 투여된 야생형 마우스와 ZnT3 KO 마우스의 BrdU 발현수준을 나타낸 도면이고, D 내지 F은 Zn-NAC이 투여된 야생형 마우스와 ZnT3 KO 마우스의 Ki67 발현수준을 나타낸 도면이고, G 내지 I는 Zn-NAC이 투여된 야생형 마우스와 ZnT3 KO 마우스의 DCX 발현수준을 나타낸 도면이다.

도 5는 Zn-NAC이 투여된 야생형 마우스 및 ZnT3 KO 마우스의 ERK/CREB 세포신호 전달 활성화 여부를 나타낸 도면이다. A 내지 E는 Zn-NAC 또는 비히클이 투여된 야생형 마우스 및 ZnT3 KO 마우스의 인산화된 ERK 수준을 나타낸 도면이고, F 내지 Y는 Zn-NAC 또는 비히클이 투여된 야생형 마우스 및 ZnT3 KO 마우스의 인산화된 CREB 수준을 나타낸 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성 요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성 요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다. 본원 명세서 전체에서 사용되는 정도의 용어 "약", "실질적으로" 등은 언급된 의미에 고유한 제조 및 물질 허용오차가 제시될 때 그 수치에서 또는 그 수치에 근접한 의미로 사용되고, 본원의 이해를 돕기 위해 정확하거나 절대적인 수치가 언급된 개시 내용을 비양심적인 침해자가 부당하게 이용하는 것을 방지하기 위해 사용된다.

[0023] 본원 명세서 전체에서, 마쿠시 형식의 표현에 포함된 "이들의 조합(들)"의 용어는 마쿠시 형식의 표현에 기재된 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 혼합 또는 조합을 의미하는 것으로서, 상기 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것을 의미한다.

[0024] 본원 명세서 전체에서, "A 및/또는 B"의 기재는 "A 또는 B, 또는 A 및 B"를 의미한다.

[0026] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본원의 구현예 및 실시예를 상세히 설명한다. 그러나, 본원이 이러한 구현예 및 실시예와 도면에 제한되지 않을 수 있다.

[0028] 본원의 제 1 측면은, 아연 및 NAC(N-acetyl-L-cysteine)을 유효성분으로 포함하는, 신경발생 촉진용 조성물을 제공한다.

[0029] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어 "신경발생(Neurogenesis)"은 일반적으로 새 뉴런이 생산되는 것을 의미한

다. 과거에는, 신경발생은 오직 배아기 및 출생 후 초기에만 발생하며, 성인 뇌에서는 어떤 중요한 역할도 하지 않는 것으로 여겨져 왔으나, 최근, 신경발생이 성체인 포유동물의 뇌의 선택된 영역에서도 발생할 수 있고, 상기 영역뿐만 아니라, 손상에 대한 반응으로 다른 영역에서도 자극을 받을 수 있다고 연구되고 있다.

[0030] 신경발생과 관련하여, 중추 신경계 및 말초 신경계 발생 동안, 신경줄기세포는 증식하고, 신경전구세포로 분열하여, 최종적으로는 성인 뇌를 구성하는 세포 유형으로 분화된다. 신경관으로부터 유래된 세포는 중추신경계의 뉴런 및 아교세포를 생기게 하는 반면, 신경능으로부터 유래된 세포는 말초 신경계의 세포를 생기게 한다.

[0031] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어 "신경재생(Neuroregeneration)"은 신경이 다시 새롭게 생겨나는 것을 의미하는 것으로서, 본원 명세서에서 신경재생과 신경발생은 혼용될 수 있다.

[0032] 본원의 일 구현예에 따른 신경발생 촉진용 조성물은 뇌의 해마 내의 아연의 농도를 증가시켜, 이를 통해 신경전구세포의 증식 및 신경세포로의 분화를 촉진시킬 수 있음을 확인하였는 바, 본원의 아연 및 NAC를 포함하는 조성물은 신경발생을 촉진시킬 수 있음을 알 수 있다.

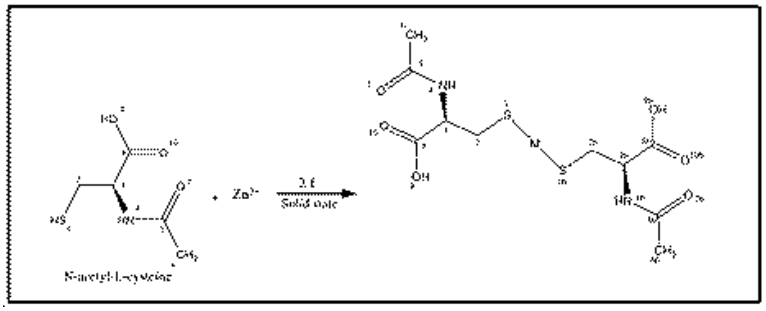
[0033] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어 "아연(Zinc)"은 원자번호 30의 원소로서, 산, 알칼리, 금속에 반응하며, 일반적으로 +2의 산화상태를 나타낸다. 인체 내에서 아연은 세포를 구성하고 생리적인 기능을 다루는 대표적인 무기물 중 하나로서, 구체적으로 성장과 두뇌 발달, 피부 보호, 면역 체계의 적정 활동 유지, 소화, 회복, 미각, 후각과 그 외 많은 신진대사에 반드시 필요하다. 또한, 아연이 결핍된 경우 미각과 후각 둔화와 피부 트러블, 무기력증, 생식능력 저하 등의 증상이 나타나는 것으로 알려져 있다.

[0034] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어 "NAC(N-acetyl-L-cysteine, N-아세틸-L-시스테인)"은 아미노산인 시스테인의 유도체 중 하나로서, 아세틸기가 시스테인의 질소원자에 붙은 형태이다. 상기 NAC은 일반적으로 기관지염 또는 천식 등 호흡기질환에서 객담배출곤란 개선에 사용되며, 추가적으로 아세트아미노펜의 해독에도 사용되는 것으로 알려져 있다.

[0035] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 신경발생 촉진용 조성물에 포함된 아연과 NAC은 연결된 것일 수 있으며, 상호 결합하여 결합체를 형성한 것일 수 있다. 상기 아연-NAC 결합체는 아연이 NAC에 직접적으로 연결된 것일 수 있으며, 아연 및 NAC가 킬레이트로 연결된 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 상기 아연-NAC 결합체는 링커를 통해 간접적으로 연결된 것일 수 있다. 상기 링커는 상기 결합체의 활성을 유지하거나 향상시키는 효과를 나타내게 하는 한 특별히 이에 제한되지 않는다.

[0036] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 신경발생 촉진용 조성물은 아연과 NAC이 1:2의 비율로 포함된 것일 수 있으나, 구체적으로 하기와 같은 화학식으로 표현될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0037] [화학식 1]

[0038] 

[0039] 시스테인 유도체인 NAC은 -SH 기를 가지고, 2가 양이온 금속은 -SH기에 금속:NAC이 1:2 비율로 결합할 수 있으므로, 2가 양이온인 아연은 NAC과 1:2의 비율로 결합하여 존재할 수 있다.

[0040] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 신경발생 촉진용 조성물은 해마(Hippocampus)에서 아연의 양을 증가시키는 것일 특징으로 하는 것일 수 있다.

[0041] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 신경발생 촉진용 조성물은 ERK(extracellular signal-regulated kinase)/CREB(cAMP response element-binding protein) 경로를 통해서 신경 발생을 촉진시키는 것일 수 있다.

[0042] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어 "ERK/CREB 경로"는 세포 내 신호전달 경로 중 하나로서, 세포의 증식과 관련된 메커니즘을 조절하는 것으로 알려져 있다.

[0043] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 신경발생 촉진용 조성물은 ERK/CREB 경로의 ERK 및 CREB 단백질을 인산화시켜, 이를 활성화시키는 것을 확인하였는 바, 상기 조성물은 뇌의 해마내에서 ERK/CREB 경로를 활성화시켜 이를 토대로 신경발생을 촉진시키는 것일 수 있다.

[0044] 본원의 제 2 측면은, 아연 및 NAC(N-acetyl-L-cysteine)을 유효성분으로 포함하는, 신경전구세포 또는 신경줄기세포의 증식 및 분화 촉진용 조성물을 제공한다. 제1측면과 중복되는 내용은 제2측면의 신경전구세포 또는 신경줄기세포의 증식 및 분화 촉진용 조성물에도 공히 적용된다.

[0045] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 신경전구세포 또는 신경줄기세포의 증식 및 분화 촉진용 조성물은 아연과 NAC과 연결된 물질을 포함하는 것일 수 있으며, 상호 결합하여 결합체를 형성한 것일 수 있다. 상기 아연-NAC 결합체는 아연이 NAC에 직접적으로 연결된 것일 수 있으며, 아연 및 NAC가 킬레이트로 연결된 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 상기 아연-NAC 결합체는 링커를 통해 간접적으로 연결된 것일 수 있다. 상기 링커는 상기 결합체의 활성을 유지하거나 향상시키는 효과를 나타내게 하는 한 특별히 이에 제한되지 않는다.

[0046] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 신경전구세포 분화용 조성물은 아연과 NAC이 1:2의 비율로 포함된 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 구체적으로 시스테인 유도체인 NAC은 -SH 기를 가지고, 2가 양이온 금속은 -SH기에 금속:NAC이 1:2 비율로 결합할 수 있으므로, 2가 양이온인 아연은 NAC과 1:2의 비율로 결합하여 존재할 수 있다.

[0047] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어 "신경줄기세포(Neural stem cell, NSC)"는 자기 재생산(self-renewal)이 가능하고, 신경계통 세포로의 분화 능력을 가진 세포로서, 상기 신경줄기세포는 신경세포(neuron), 성상교세포(astrocyte), 및 희소돌기아교세포(oligodendrocyte)로 분화될 수 있다.

[0048] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어 "신경전구세포(Neural progenitor cell 또는 Neural precursor cell)"는 신경계의 여러 가지 세포를 생산할 수 있는 전구세포를 의미하는 것으로서, 즉, 자가복제능을 갖춘 신경전구세포는 신경줄기세포에서 유래하여 분열한다. 따라서, 광의로는 신경줄기세포와 거의 동의어로 사용되는 경우도 있다.

[0049] 본원 명세서 전체에서 "신경줄기세포" 또는 "신경전구세포"는 서로 혼용되어 사용될 수 있으며, 경우에 따라서는 "신경줄기세포"로부터 유래된 세포를 "신경전구세포"라고 지칭할 수도 있다.

[0050] 본원에서 이용 가능한 신경줄기세포 또는 신경전구세포는 포유동물의 초기 배아에서 분리한 배아줄기세포(embryonic stem cell), 배아기의 원시 생식세포에서 분리한 배아생식세포(embryonic germ cell) 및 성체에서 분리한 다능성 성체줄기세포(multipotent adult progenitor cell)에서 유래한 것일 수 있으며, 상기 다능성 성체줄기세포는 제대혈, 골수, 지방, 뇌조직 등의 성체 조직 또는 혈액으로부터 유래된 모든 다능성 성체줄기세포일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0051] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어 "분화(differentiation)"는 세포가 특정 세포로 발달하는 것을 의미하며, 구체적으로 세포가 분열 증식하여 성장하는 동안에 구조나 기능이 특화되는 현상으로, 생물의 세포, 조직 등이 각각에게 주어진 일을 수행하기 위하여 형태나 기능이 변해가는 것을 말한다. 신경줄기세포의 "분화"에는 모세포가 서로 다른 성격을 갖는 두 개의 세포로 분열하는 비대칭 분열(asymmetric division)이 선행하게 되는데, 분열된 세포 중 일부는 모세포와 동일한 줄기세포로 남아 있고 일부는 특정 세포로 분화가 된다. 신경줄기세포의 분화에 이러한 비대칭 분열 과정이 수반된다는 점에서 "신경줄기세포의 분화"는 "증식"의 의미를 포함할 수 있다.

[0052] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어 "증식(proliferation)"은 세포가 분열 증식하는 현상을 의미하는 것으로, 구체적으로 세포가 분열되어 동질의 것이 불어나는 현상 즉 동일한 형태의 세포가 재생산되어 그 수가 늘어나는 경우를 일컫는다.

[0053] 본원의 일 구현예에 따른 상기 신경전구세포 또는 신경줄기세포의 증식 및 분화 촉진용 조성물에서, 상기 신경줄기세포 또는 신경전구세포는 체내에서 분리된 또는 내재성 신경줄기세포 또는 신경전구세포일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0055] 본원의 제 3 측면은, 아연 및 NAC(N-acetyl-L-cysteine)을 유효성분으로 포함하는, 신경계 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다. 제1측면 및 제2측면과 중복되는 내용은 제3측면의 약학적 조성물에도 공히 적

용된다.

[0056] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 신경계 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 아연과 NAC과 연결된 물질을 포함하는 것일 수 있으며, 상호 결합하여 결합체를 형성한 것일 수 있다. 상기 아연-NAC 결합체는 아연이 NAC에 직접적으로 연결된 것일 수 있으며, 아연 및 NAC가 킬레이트로 연결된 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 상기 아연-NAC 결합체는 링커를 통해 간접적으로 연결된 것일 수 있다. 상기 링커는 상기 결합체의 활성을 유지하거나 향상시키는 효과를 나타내게 하는 한 특별히 이에 제한되지 않는다.

[0057] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 신경계 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 아연과 NAC이 1:2의 비율로 포함된 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 구체적으로 시스테인 유도체인 NAC은 -SH 기를 가지고, 2가 양이온 금속은 -SH기에 금속:NAC이 1:2 비율로 결합할 수 있으므로, 2가 양이온인 아연은 NAC과 1:2의 비율로 결합하여 존재할 수 있다.

[0058] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어 "신경계 질환"은 신경계 즉 뇌, 척수, 신경 등에 문제가 생겨 발생하는 질병으로서, 일부 정신병 또한 이에 포함될 수 있다.

[0059] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 신경계 질환은 퇴행성 뇌질환일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0060] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어 "퇴행성 뇌질환(Degenerative brain disease)"은 나이가 들어감에 따라 발생하는 퇴행성 질환 중에서 뇌에서 발생하는 질환을 의미하는 것으로서, 현재까지 알려지지 않은 원인으로 뇌와 척수의 특정 뇌세포군이 서서히 그 기능을 잃고 뇌신경계의 정보전달에 가장 중요한 뇌신경세포의 사멸, 뇌신경세포와 뇌신경세포 사이의 정보를 전달하는 시냅스의 형성이나 기능상의 문제, 뇌신경의 전기적 활동성의 이상적 증가나 감소로 인하여 야기되는 것으로 알려져 있다. 뇌와 척수의 신경세포들은 위치에 따라 매우 다양한 기능을 하고 있어 어느 부위의 신경세포들이 먼저 손상되고 기능을 잃어가느냐에 따라, 또 이러한 기능장애가 어떤 형태로 진행되는가에 따라 매우 다양한 임상 양상을 보이게 된다.

[0061] 본원의 일 구현예에 따른 조성물은 신경줄기세포 또는 신경전구세포의 증식 및 분화를 유도하고 촉진시키므로, 신경세포의 세포수 부족, 세포 손상 또는 세포 사멸 등을 원인으로 하는 상기 신경계 질환에 대한 세포치료에 유용하게 사용할 수 있다.

[0062] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 신경계 질환은 치매, 파킨슨병, 알츠하이머병, 피크병, 헌팅톤병, 다발성 경화증, 간질, 중풍, 뇌졸중, 허혈성 뇌질환, 기억력 감퇴, 외상성 중추 신경계 질환, 척수 손상 질환, 말초신경 손상, 근위축성 축색 경화증, 말초신경질환, 행동 장애, 발달 장애, 정신 지체, 다운증후군 또는 정신분열증으로 이루어진 군에서 선택되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0063] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어 "예방"은 상기 조성물의 투여에 의해 신경계 질환을 억제시키거나 발생을 지연시키는 모든 행위를 의미한다.

[0064] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어 "치료"는 상기 조성물의 투여에 의해 신경계 질환에 의한 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.

[0065] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 신경계 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 아연 및 NAC(N-acetyl-L-cysteine) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 것일 수 있다.

[0066] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 투여용량에서 무독한 염을 의미하며, 무기산, 유기산 또는 무독성 염류 등의 통상 사용되는 염을 포함한다.

[0067] 본원에서 상기 무기산의 예로는 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 아질산, 아인산이 있으나, 이에 제한되지 않으며, 상기 유기산의 예로는 아세트산, 락트산, 구연산, 말산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 주석산, 벤조산, 프탈산, 클루콘산, 삭카린산, 메탄 술폰산(methane sulphonic acid), 에탄 이술폰산(ethane disulphonic acid), 지방족 모노 및 디카복실레이트(aliphatic mono and dicarboxylate), 페닐-치환된 알카노에이트(phenylsubstituted alkanoate), 하이드록시 알카노에이트(hydroxy alkanoate) 및 알칸디오에이트(alkanedioate), 방향족 산류(aromatic acid), 지방족 및 방향족 설폰산류(aliphatic and aromatic sulfonic acid)가 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0068] 상기 무독성 염류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로겐 포스페이트, 디하이드로겐 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트,

아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, 베타-하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 또는 만델레이트가 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0069] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 신경계 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다.

[0070] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용 가능한 담체"란 생물체를 자극하지 않으면서, 주입되는 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 저해하지 않는 담체 또는 희석제를 의미할 수 있다. 본원에 사용 가능한 상기 담체의 종류는 특별히 제한되지 아니하며 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용되고 약학적으로 허용되는 담체라면 어느 것이든 사용할 수 있다. 상기 담체의 비제한적인 예로는, 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 알부민 주사 용액, 덱스트로즈 용액, 말토 덱스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 등을 들 수 있다. 이들은 단독으로 사용되거나 2 종 이상을 혼합하여 사용될 수 있다.

[0071] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 신경계 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 약효를 증가시키지는 않으나 약학적 조성물에 통상 사용되어 냄새, 맛, 시각 등을 향상시킬 수 있는 성분을 추가로 포함할 수 있다. 또한, 본원의 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 추가적으로 포함할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 첨가제는 예컨대, 전분, 젤라틴화 전분, 미결정셀룰로오스, 유당, 포비돈, 콜로이달실리콘디옥사이드, 인산수소칼슘, 락토스, 만니톨, 엿, 아라비아고무, 전호화전분, 옥수수전분, 분말셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 오파드라이, 전분글리콜산나트륨, 카르나우바 납, 합성규산알루미늄, 스테아린산, 스테아린산마그네슘, 스테아린산알루미늄, 스테아린산칼슘, 백당, 덱스트로스, 소르비톨 및 탈크 등이 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0072] 본원의 일 구현예에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 상기 약학적 조성물은 경구 또는 비경구의 여러 가지 제형일 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다.

[0073] 경구 투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트, 수크로오스, 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 액체 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.

[0074] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제 및 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 오일, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔, 마크로골, 트윈 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[0076] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 신경계 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여할 수 있다.

[0077] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어 "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 개체 종류 및 중증도, 연령, 성별, 감염된 바이러스 종류, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료 기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 예를 들어, 상기 조성물 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염은 각각 1일 0.0001 내지 1000 mg/kg으로, 바람직하게는 0.001 내지 100 mg/kg으로 투여할 수 있다.

[0078] 상기 투여는 어떠한 적절한 방법으로 환자에게 본 발명의 조성물을 도입하는 것을 의미하며, 상기 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있다. 구체적으로, 목적하

는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여 시 피부 외용 또는 복강 내 주사, 직장 내 주사, 피하 주사, 정맥 주사, 근육 내 주사 또는 흉부 내 주사 주입방식을 선택할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0079] 본원의 신경계 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 매일 투여 또는 간헐적으로 투여해도 좋고, 1일당 투여 횟수는 1회 또는 2~3회로 나누어 투여하는 것이 가능하다. 두 유효성분이 각각 단제인 경우의 투여횟수는 같은 횟수여도 좋고, 다른 횟수로 해도 된다. 또한, 본원의 약학적 조성물은 신경계 질환의 예방 또는 치료를 위하여 단독으로, 또는 다른 약물 치료와 병용하여 사용할 수 있다. 상기 요소를 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0080] 상기 개체란, 신경계 질환이 발병하였거나 발병할 수 있는 인간과, 원숭이, 소, 말, 양, 돼지, 닭, 칠면조, 메추라기, 고양이, 개, 마우스, 쥐, 토끼 또는 기니아 피그를 포함한 모든 동물을 의미한다. 본원의 약학적 조성물을 개체에게 투여함으로써 상기 질환을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있다면 개체의 종류는 제한 없이 포함된다.

[0081] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 신경계 질환의 예방 또는 치료용 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 신경계 질환의 예방 또는 치료방법을 제공한다.

[0083] 본원의 제 4 측면은, 아연 및 NAC(N-acetyl-L-cysteine)을 유효성분으로 포함하는, 신경계 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다. 제1측면 내지 제3측면과 중복되는 내용은 제4측면의 건강기능식품 조성물에도 공히 적용된다.

[0084] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어 "건강기능(성) 식품(functional food)"은 특정보건용 식품(food for special health use, FoSHU)과 동일한 용어로서, 영양 공급 외에도 생체조절기능이 효율적으로 나타나도록 가공된 의학, 의료효과가 높은 식품을 의미한다. 여기서 기능(성)이라 함은 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건용도에 유용한 효과를 얻는 것을 의미한다. 본원의 건강기능식품 조성물은 당 업계에서 통상적으로 사용되는 방법에 의하여 제조가능하며, 상기 제조시에는 당 업계에서 통상적으로 첨가하는 원료 및 성분을 첨가하여 제조할 수 있다. 또한 상기 식품의 제형 또한 식품으로 인정되는 제형이면 제한 없이 제조될 수 있다. 건강기능식품 조성물은 다양한 형태의 제형으로 제조될 수 있으며, 일반 약품과는 달리 식품을 원료로 하여 약품의 장기 복용 시 발생할 수 있는 부작용 등이 없는 장점이 있고, 휴대성이 뛰어나, 본 발명의 식품은 면역증진 효과를 증진시키기 위한 보조제로 섭취가 가능하다. 건강 식품(health food)은 일반식품에 비해 적극적인 건강유지나 증진 효과를 가지는 식품을 의미하고, 건강보조식품(health supplement food)는 건강보조 목적의 식품을 의미한다. 경우에 따라, 건강기능식품, 건강식품, 건강보조식품의 용어는 혼용될 수 있다.

[0085] 상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 물질을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 드링크제, 육류, 소시지, 빵, 비스킷, 떡, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 알코올 음료 및 비타민 복합제, 유제품 및 유가공 제품 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강기능식품을 모두 포함한다.

[0086] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 건강기능식품 조성물은 식품 조성물에 통상 사용되어 냄새, 맛, 시각 등을 향상시킬 수 있는 추가 성분을 포함할 수 있다. 예들 들어, 비타민 A, C, D, E, B1, B2, B6, B12, 니아신(niacin), 비오틴(biotin), 폴레이트(folate), 판토텐산(panthotenic acid) 등을 포함할 수 있다. 또한, 아연(Zn), 철(Fe), 칼슘(Ca), 크롬(Cr), 마그네슘(Mg), 망간(Mn), 구리(Cu), 크륨(Cr) 등의 미네랄을 포함할 수 있다. 또한, 라이신, 트립토판, 시스테인, 발린 등의 아미노산을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0087] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 건강기능식품 조성물은 방부제(소르빈산 칼륨, 벤조산나트륨, 살리실산, 데히드로초산나트륨 등), 살균제(표백분과 고도 표백분, 차아염소산나트륨 등), 산화방지제(부틸히드록시아니졸(BHA), 부틸히드록시톨류엔(BHT) 등), 착색제(타르색소 등), 발색제(아질산 나트륨, 아초산 나트륨 등), 표백제(아황산나트륨), 조미료(MSG 글루타민산나트륨 등), 감미료(둘신, 사이클레메이트, 사카린, 나트륨 등), 향료(바닐린, 락톤류 등), 팽창제(명반, D-주석산수소칼륨 등), 강화제, 유화제, 증점제(호료), 피막제, 검기초제, 거품억제제, 용제, 개량제 등의 식품 첨가물(food additives)을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 첨가물은 식품의 종류에 따라 선별되고 적절한 양으로 사용될 수 있다.

[0088] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 신경계 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물은 식품에 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효성분의 혼합량은 그의 사용 목적(예방 또는 개선용)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 건강기능식품 중의 상기 조성물의 양은 전체 식품 중량의 0.1 내지 90 중량부로 가할 수 있다. 그러나 건강 유지를 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.

[0089] 본원의 일 실시예에 따른 건강기능식품 조성물은 지시된 비율로 필수 성분으로서 상기 유효물질을 함유하는 외에는 다른 성분에는 특별한 제한이 없으며 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 덱스트린, 시클로덱스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트라이톨 등의 당알코올이다. 상술한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제(타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어, 레바우디오시드 A, 글리시르히진등) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본원의 건강기능식품 조성물 100당 일반적으로 약 1 내지 20 g, 바람직하게는 약 5 내지 12 g이나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0090] 본원의 일 실시예에 따른 건강기능식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 중진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 본원의 건강기능식품 조성물은 천연 과일쥬스 및 과일쥬스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다.

[0091] 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 그렇게 중요하진 않지만 본원의 건강기능식품 조성물 100 중량부 당 0.1 내지 약 20 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

[0092] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 신경계 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물은 아연과 NAC과 연결된 물질을 포함하는 것일 수 있으며, 상호 결합하여 결합체를 형성한 것일 수 있다. 상기 아연-NAC 결합체는 아연이 NAC에 직접적으로 연결된 것일 수 있으며, 아연 및 NAC가 킬레이트로 연결된 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 상기 아연-NAC 결합체는 링커를 통해 간접적으로 연결된 것일 수 있다. 상기 링커는 상기 결합체의 활성을 유지하거나 향상시키는 효과를 나타내게 하는 한 특별히 이에 제한되지 않는다.

[0093] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 신경계 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물은 아연과 NAC이 1:2의 비율로 포함된 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 구체적으로 시스테인 유도체인 NAC은 -SH 기를 가지고, 2가 양이온 금속은 -SH기에 금속:NAC이 1:2 비율로 결합할 수 있으므로, 2가 양이온인 아연은 NAC과 1:2의 비율로 결합하여 존재할 수 있다.

[0094] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 신경계 질환은 퇴행성 뇌질환일 수 있다.

[0095] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 신경계 질환은 치매, 파킨슨병, 알츠하이머병, 피크병, 헌팅톤병, 다발성 경화증, 간질, 중풍, 뇌졸중, 허혈성 뇌질환, 기억력 감퇴, 외상성 중추 신경계 질환, 척수 손상 질환, 말초신경 손상, 근위축성 축색 경화증, 말초신경질환, 행동 장애, 발달 장애, 정신 지체, 다운증후군 또는 정신분열증으로 이루어진 군에서 선택되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0096] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 신경계 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물은 식품학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있다.

[0097] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 신경계 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물은 신경계 질환의 예방 또는 개선을 목적으로 식품, 음료 등의 건강기능식품에 첨가할 수 있다.

[0099] 이하, 본원의 실시예를 상세히 설명한다. 그러나, 본원은 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0101] **[실시예]**

[0103] **실시예 1. 시냅스 소포체 내의 아연 농도와 신경발생의 연관성 확인**

[0104] 해마의 시냅스 소포체 내에서 아연을 운반하는 기능을 하는 것으로 알려진 Zinc transporter 3(ZnT3)의 유전자를 제거한 경우, 뇌의 해마에서의 신경발생이 억제되는지 확인하기 위해 하기와 같은 실험을 수행하였다.

[0105] 구체적으로, 야생형 마우스와 ZnT3 유전자가 제거된 ZnT3 KO(Knock out) 마우스의 뇌의 해마에서의 신경전구세포의 증식변화를 관찰하기 위해, 각 마우스에 4일 동안 하루에 2번씩 BrdU 주입한 후, 5일째 되는 날 상기 마우스의 뇌조직을 적출하였으며(도1 A), 증식세포의 마커로 알려진 BrdU, 신경전구세포의 마커로 알려진 Ki67의 항체 및 신경모세포의 마커로 사용되는 더블코르틴(Doublecortin: DCX) 항체를 이용하여 면역조직화학적으로 관찰하였다.

[0106] 실험 결과, ZnT3 KO 마우스의 BrdU(+), Ki67(+) 또는 DCX(+) 세포는 야생형 마우스보다 현저히 감소된 것으로 관찰되었다(도 1B 내지 J).

[0107] 또한, 야생형 마우스와 ZnT3 KO 마우스의 신경세포 표현형을 확인하기 위해, 각 마우스에 4일 동안 하루에 2번씩 BrdU 주입한 후, 6주째에 뇌조직을 적출하였고(도 2A), 증식세포의 마커로 알려진 BrdU, 신경세포의 마커로 알려진 NeuN의 항체 및 성상세포의 마커로 알려진 GFAP(glial fibrillary acidic protein) 항체를 이용하여 면역조직화학적으로 관찰하였다.

[0108] 실험 결과, ZnT3 KO 마우스의 BrdU(+), NeuN(+) 세포는 야생형보다 감소되었으나, BrdU(+), GFAP(+) 세포는 야생형보다 증가된 것으로 확인되었는 바, 신경세포로의 분화가 감소된 것을 알 수 있다(도 2E 내지 V)

[0109] 상기 실험결과로부터, ZnT3 유전자 제거에 의한 시냅스 소포체 내에 아연의 농도 감소가 뇌의 해마에서 일어나는 신경발생을 억제할 수 있음을 알 수 있다.

[0111] **실시예 2. Zn-NAC 투여에 의한 신경전구세포 증식 및 신경모세포 생성 증가 확인**

[0112] 본원에서 개발한 Zn-NAC 가 신경전구세포의 증식 및 신경모세포 생성을 촉진시킬 수 있는지 확인하기 위하여, 하기와 같은 실험을 수행하였다.

[0113] 구체적으로, i) $ZnCl_2$과 NAC이 모두 포함된 신경발생 촉진 신규 유효물질인 Zn-NAC (20 mg/kg), ii) CHP 없이 아연만 포함된 $ZnCl_2$(20 mg/kg) 및 iii) 아연 없이 NAC 만 포함된 비히클을 각각 2주일간 하루에 한번씩 마우스에 복강 투여하였고, 증식중인 세포를 확인하기 위해 증식세포의 마커로 알려진 BrdU(50 mg/kg)를 Zn-NAC, $ZnCl_2$ 또는 비히클을 투입하고 10일 후부터 연속으로 4일동안 하루에 2번 주입하였고, 2주 째 되는 날 각각 상기 마우스의 뇌조직을 적출하였으며, 증식세포의 마커로 알려진 BrdU, 신경전구세포의 마커로 알려진 Ki67의 항체 및 신경모세포의 마커로 사용되는 더블코르틴(Doublecortin: DCX) 항체를 이용하여 면역조직화학적으로 관찰하였다.

[0114] 실험 결과, Zn-NAC 을 투여한 마우스의 BrdU(+), Ki67(+) 또는 DCX(+) 세포는 $ZnCl_2$ 또는 비히클을 투여한 마우스보다 증가된 것으로 관찰되었는바(도 3), Zn-NAC을 투여하는 것이 아연 또는 NAC를 각각 투여하는 것 보다 신경전구세포 증식 및 신경모세포 발생에 우수한 효과를 나타낸 것을 알 수 있다.

[0115] 또한, 야생형 마우스와 ZnT3 KO 마우스에서의 Zn-NAC 투여 효과를 확인하기 위해, 야생형 마우스와 ZnT3 KO 마우스에 상기와 같이 Zn-NAC (20 mg/kg)을 복강투여 하였고, BrdU, Ki67의 항체 및 DCX 항체를 이용하여 면역조직화학적으로 관찰하였다.

[0116] 실험 결과, 야생형 마우스의 BrdU(+), Ki67(+) 또는 DCX(+) 세포는 ZnT3 KO 마우스보다 증가된 것으로 관찰되었는바(도 4), 시냅스 소포체 내의 아연농도에 영향을 미치는 ZnT3 유전자가 제거된 경우에는 Zn-NAC을 투여하더라도 신경전구세포 증식 및 신경모세포 발생이 촉진되지 않음을 알 수 있다.

[0117] 상기 실험결과로부터, Zn-NAC 투여를 통한 아연의 효과적인 공급으로 뇌의 해마에서 신경발생이 증가됨을 알 수 있다.

[0119] **실시예 3. Zn-NAC 투여에 의한 ERK/CREB 신호전달 경로의 활성화 확인**

[0120] Zn-NAC 투여에 의한 신경발생 촉진이 ERK/CREB 신호전달 경로에 의해 발생하는 것인지 확인하기 위해 하기와 같은 실험을 수행하였다.

[0121] 구체적으로, Zn-NAC 투여로 인해 뇌의 해마에서 새롭게 생성되는 신경발생의 증가가 ERK (Extracellular signal regulated kinase) 및 CREB (cAMP response element-binding protein)의 인산화와 관련된 세포신호전달 경로와 관련성이 있는지 확인하기 위해, 야생형 마우스와 ZnT3 KO 마우스에 신경발생 촉진 신규 유효물질인 Zn-NAC (20 mg/kg) 또는 비히클을 2주일간 하루에 한 번씩 마우스의 복강 내로 투여한 후, 마우스의 조직을 적출하여ERK 및 CREB의 인산화를 확인하였다.

[0122] 그 결과, ZnT3 KO 마우스의 경우, ERK와 CREB의 인산화가 야생형 마우스에 비해 유의하게 감소한 것을 확인하였으며, Zn-NAC를 투여한 경우 야생형 및 ZnT3 KO 마우스 모두에서 ERK와 CREB의 인산화가 증가된 것을 확인하였다.

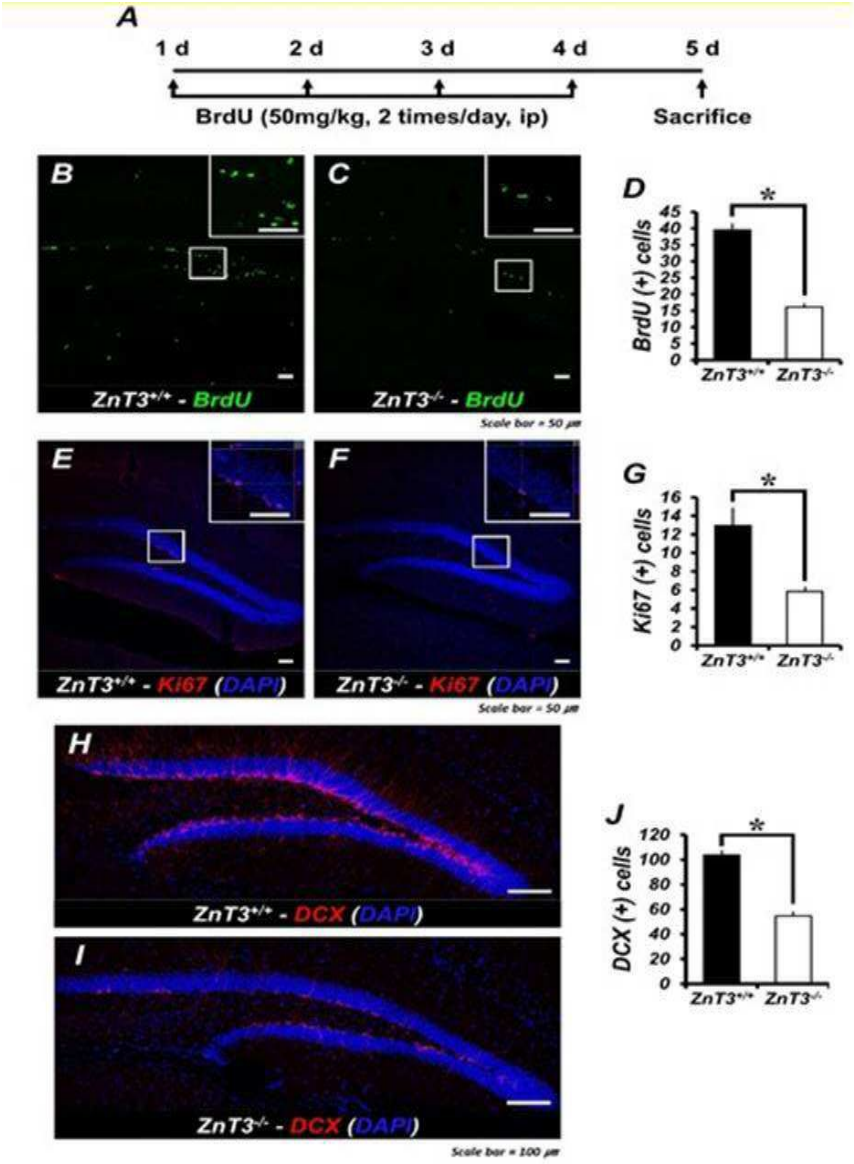
[0123] 상기 실험결과를 토대로, Zn-NAC를 통한 신경발생의 촉진이 ERK/CREB 경로 활성화에 의하여 발생될 수 있음을 알 수 있다.

[0125] 전술한 본원의 설명은 예시를 위한 것이며, 본원이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본원의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 예를 들어, 단일형으로 설명되어 있는 각 구성 요소는 분산되어 실시될 수도 있으며, 마찬가지로 분산된 것으로 설명되어 있는 구성 요소들도 결합된 형태로 실시될 수 있다.

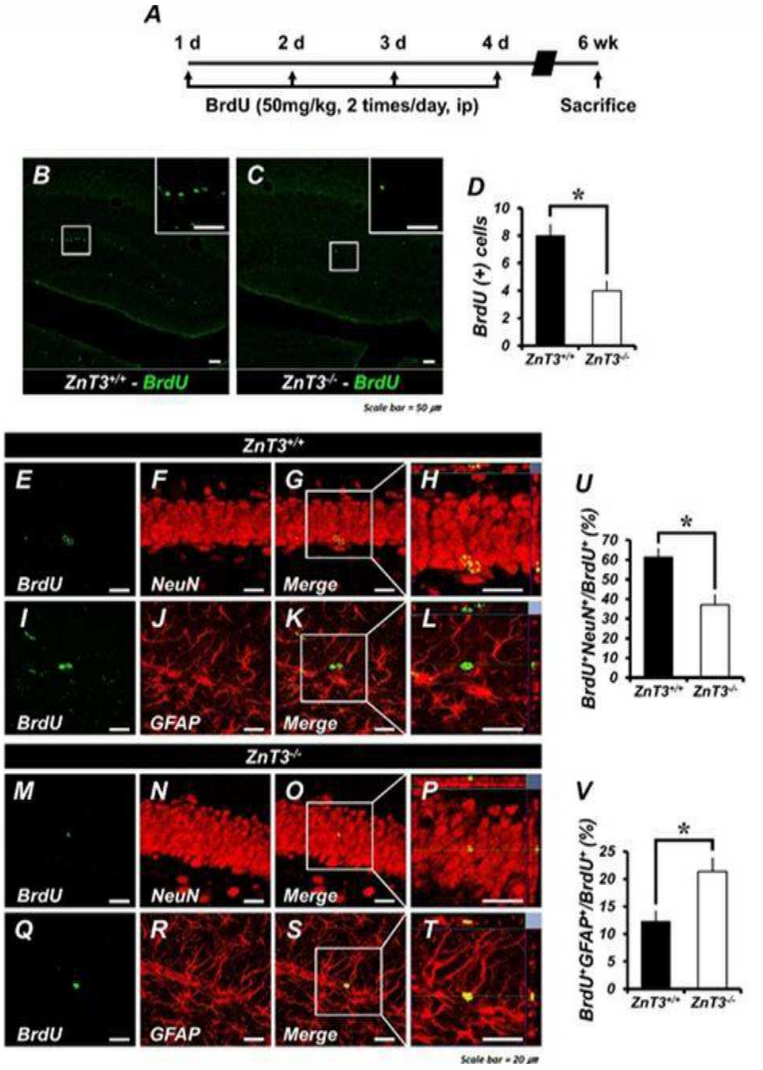
[0127] 본원의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 청구범위에 의하여 나타내어지며, 청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본원의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

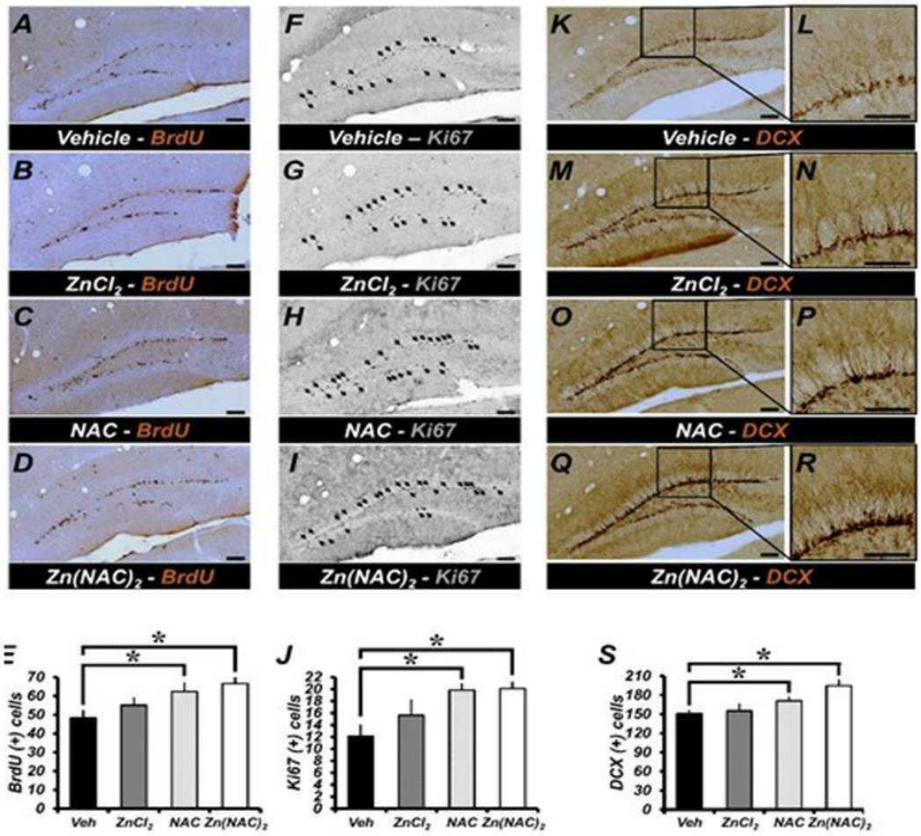
도면1


A
1 d
2 d
3 d
4 d
5 d
BrdU (50mg/kg, 2 times/day, ip)
Sacrifice
B
C
D
ZnT3+/+ - BrdU
ZnT3-/- - BrdU
Scale bar = 50 μm
BrdU (+) cells
ZnT3+/+
ZnT3-/-
E
F
G
ZnT3+/+ - Ki67 (DAPI)
ZnT3-/- - Ki67 (DAPI)
Scale bar = 50 μm
Ki67 (+) cells
H
I
J
ZnT3+/+ - DCX (DAPI)
ZnT3-/- - DCX (DAPI)
Scale bar = 100 μm
DCX (+) cells

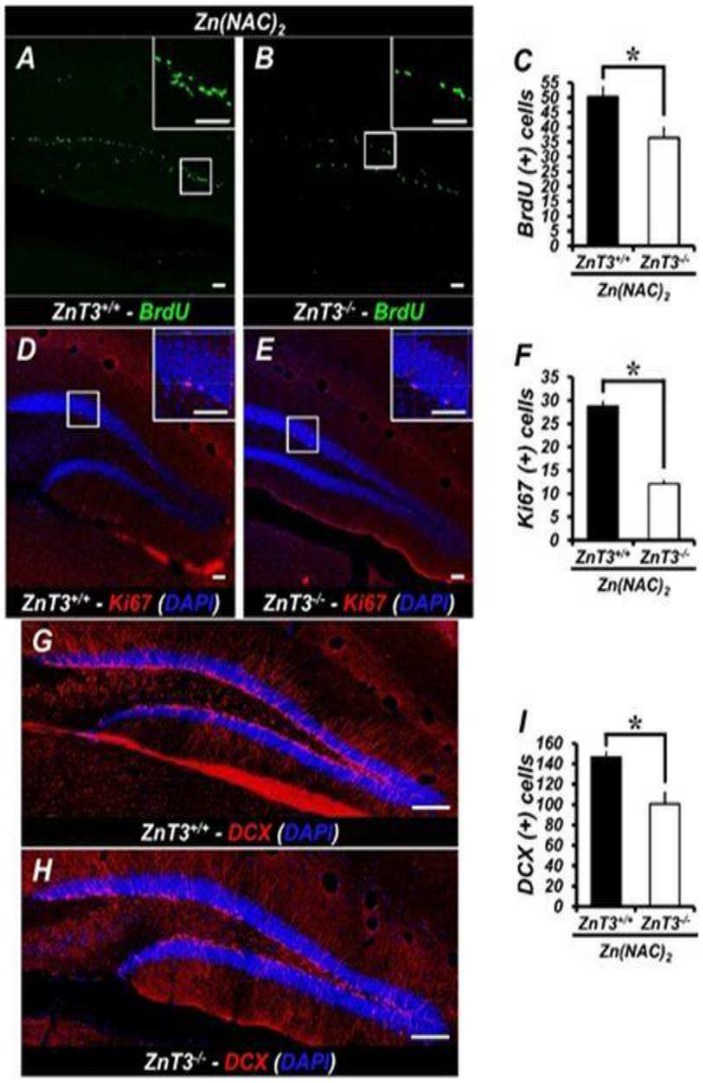
도면2


A
1 d
2 d
3 d
4 d
6 wk
BrdU (50mg/kg, 2 times/day, ip)
Sacrifice
B
C
D
ZnT3+/+ - BrdU
ZnT3-/- - BrdU
BrdU (+) cells
ZnT3+/+
ZnT3-/-
ZnT3+/+
E
F
G
H
BrdU
NeuN
Merge
I
J
K
L
BrdU
GFAP
Merge
U
BrdU+NeuN+/BrdU+ (%)
ZnT3-/-
M
N
O
P
BrdU
NeuN
Merge
Q
R
S
T
BrdU
GFAP
Merge
V
BrdU+GFAP+/BrdU+ (%)

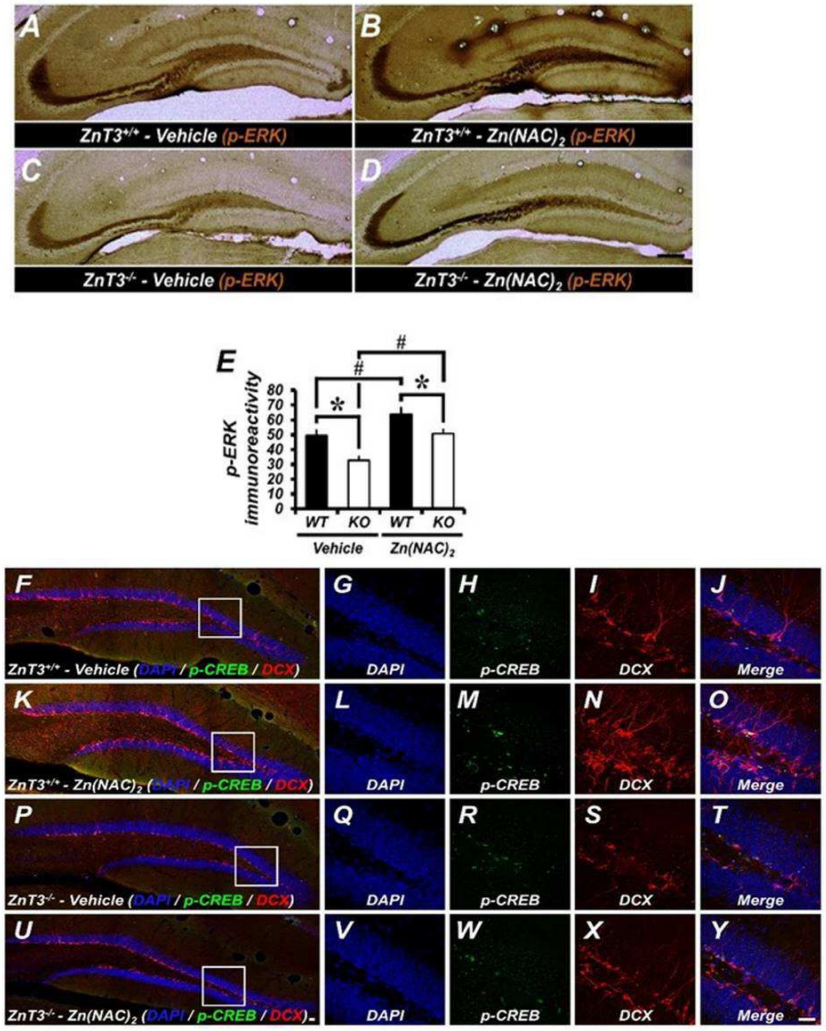
도면3


A
Vehicle - BrdU
B
ZnCl2 - BrdU
C
NAC - BrdU
D
Zn(NAC)2 - BrdU
F
Vehicle – Ki67
G
ZnCl2 - Ki67
H
NAC - Ki67
I
Zn(NAC)2 - Ki67
K
L
Vehicle - DCX
M
N
ZnCl2 - DCX
O
P
NAC - DCX
Q
R
Zn(NAC)2 - DCX
BrdU (+) cells
Ki67 (+) cells
DCX (+) cells
Veh
ZnCl2
NAC
Zn(NAC)2

도면4


Zn(NAC)2
A
B
ZnT3+/+ - BrdU
ZnT3-/- - BrdU
C
BrdU (+) cells
ZnT3+/+ ZnT3-/-
Zn(NAC)2
D
E
ZnT3+/+ - Ki67 (DAPI)
ZnT3-/- - Ki67 (DAPI)
F
Ki67 (+) cells
G
ZnT3+/+ - DCX (DAPI)
H
ZnT3-/- - DCX (DAPI)
I
DCX (+) cells

도면5


A
ZnT3+/+ - Vehicle (p-ERK)
B
ZnT3+/+ - Zn(NAC)2 (p-ERK)
C
ZnT3-/- - Vehicle (p-ERK)
D
ZnT3-/- - Zn(NAC)2 (p-ERK)
E
p-ERK immunoreactivity
80
70
60
50
40
30
20
10
0
WT
KO
WT
KO
Vehicle
Zn(NAC)2
F
ZnT3+/+ - Vehicle (DAPI / p-CREB / DCX)
G
DAPI
H
p-CREB
I
DCX
J
Merge
K
ZnT3+/+ - Zn(NAC)2 (DAPI / p-CREB / DCX)
L
DAPI
M
p-CREB
N
DCX
O
Merge
P
ZnT3-/- - Vehicle (DAPI / p-CREB / DCX)
Q
DAPI
R
p-CREB
S
DCX
T
Merge
U
ZnT3-/- - Zn(NAC)2 (DAPI / p-CREB / DCX)
V
DAPI
W
p-CREB
X
DCX
Y
Merge