



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0059905
(43) 공개일자 2025년05월07일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 31/122</i> (2006.01) <i>A23L 33/105</i> (2016.01)
 <i>A61P 27/02</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 31/122</i> (2013.01)
 <i>A23L 33/105</i> (2016.08)</p> <p>(21) 출원번호 10-2023-0143982
 (22) 출원일자 2023년10월25일
 심사청구일자 2023년10월25일
 기술이전 희망 : 기술양도</p> | <p>(71) 출원인
 경희대학교 산학협력단
 경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)</p> <p>(72) 발명자
 오명숙
 서울특별시 강동구 고덕로 333, 103동 2903호
 어혜윤
 서울특별시 중랑구 동일로148길 28, 401호
 김진희
 서울특별시 동대문구 왕산로 288, 501호</p> <p>(74) 대리인
 위병갑</p> |
|--|---|

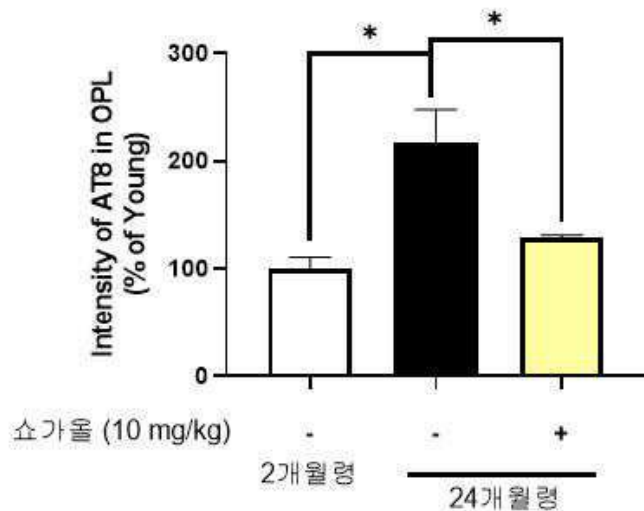
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 **쇼가올을 유효성분으로 포함하는 타우 단백질 관련 노인성 안질환의 예방 또는 치료용 조성물**

(57) 요약

본 발명은 쇼가올을 유효성분으로 포함하는 타우 단백질 관련 노인성 안질환의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로서, 본 발명의 쇼가올은, 노화로 인한 병인 타우 단백질 안질환 동물모델에서, 망막 두께를 증가시켜, 황반색소 밀도를 개선시키고, 망막 바깥얼기층 내 시냅스 가소성을 증가시키는 것을 확인하였다. 또한, 노화로 인한 망막 내 증가된 타우 단백질을 감소시켜, 타우 단백질 관련 노인성 안질환을 개선시키는 것을 확인하였다.

대표도 - 도4



(52) CPC특허분류

A61P 27/02 (2018.01)

A23V 2002/00 (2023.08)

A23V 2200/30 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711065924
과제번호	2017R1A5A2014768
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	이공분야기초연구사업/선도연구센터지원사업/기초의과학분야(MRC)
연구과제명	뉴로바이오타 연구센터
기 여 율	50/100
과제수행기관명	경희대학교 산학협력단
연구기간	2021.03.01 ~ 2024.02.29

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1345358690
과제번호	2022R1A6A3A01087061
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	이공분야기초연구사업> 기초연구기반구축사업> 학문후속세대양성> 박사후국내연수
연구과제명	장내 타우 병리 중심으로 고지방식이에 따른 알츠하이머병 발병 기전 연구
기 여 율	50/100
과제수행기관명	경희대학교 산학협력단
연구기간	2022.09.01 ~ 2024.08.31

명세서

청구범위

청구항 1

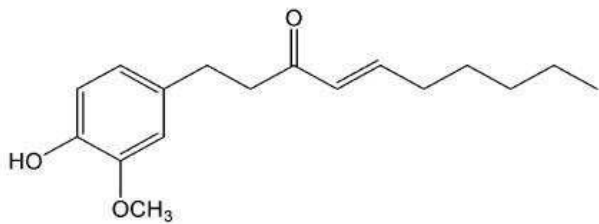
쇼가올(shogaol)을 유효성분으로 포함하는 노인성 안질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 쇼가올은 하기 화학식 1로 표시되는 것인, 조성물

[화학식 1]



청구항 3

제 1항에 있어서,

상기 쇼가올은, 망막 두께를 증가시키는 것인, 조성물.

청구항 4

제 3항에 있어서,

상기 망막 두께를 증가시키는 것은 외과립층(Outer nuclear layer) 또는 내과립층(Inner nuclear layer)의 두께를 증가시키는 것인, 조성물.

청구항 5

제 3항에 있어서,

상기 망막 두께를 증가시키는 것은, 망막 내 황반색소 밀도를 증가시키는 것인, 조성물.

청구항 6

제 1항에 있어서,

상기 쇼가올은 시냅스 가소성을 증가시키는 것인, 조성물.

청구항 7

제 6항에 있어서,

상기 시냅스 가소성을 증가시키는 것은, PSD95의 발현을 증가시키는 것인, 조성물.

청구항 8

제 1항에 있어서,

상기 쇼가올은, 타우(tau) 단백질 인산화를 억제시키는 것인, 조성물.

청구항 9

제 8항에 있어서,

상기 타우 단백질 인산화를 억제시키는 것은 타우 단백질 인산화 인자인 AT8의 발현을 억제시키는 것인, 조성물.

청구항 10

제 1항에 있어서,

상기 노인성 안질환은 타우 단백질 병인 안질환인 것인, 조성물.

청구항 11

제 1항에 있어서,

상기 노인성 안질환은 황반 변성, 녹내장, 당뇨병 망막병증, 망막색소변성증, 맥락막 신생혈관막, 포도막염, 근시 변성, 안구 종양, 중심 망막 정맥 폐쇄, 피부홍조, 안구 혈관신생, 중심 장액 망막병증, 안구건조증, 중심 망막 동맥 폐쇄 및 낭포 황반 부종으로 이루어진 군에서 선택된 것인, 조성물.

청구항 12

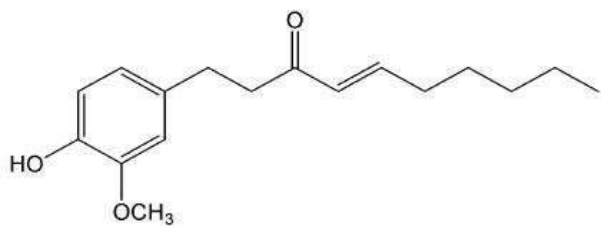
쇼가올(shogaol)을 유효성분으로 포함하는 노인성 안질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물.

청구항 13

제 12항에 있어서,

상기 쇼가올은 하기 화학식 1로 표시되는 것인, 조성물

[화학식 1]



발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, 쇼가올을 유효성분으로 포함하는 타우 단백질 관련 노인성 안질환의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 황반변성이란 안구의 신경 조직인 망막에서 가장 중요한 부위인 황반이 어떤 원인에 의해서 세포의 성질이 변화되어 시력저하, 실명 등의 병변을 일으키는 경우를 말한다. 황반변성은 노화에 의해 가장 흔하게 발생한다. 노화에 의한 황반변성을 나이관련 황반변성(Age-related macular degeneration, AMD 또는 ARMD)이라하며, 노화에 의해 황반의 세포와 혈관의 기능이 떨어지면 망막에서 나오는 노폐물들이 처리되지 않고 망막 아래에 쌓이게 되면서 신생혈관이 생기는 등의 변화가 일어나 시력에 영향을 미치게 된다. 나이관련 황반변성은 서구에서 65세 이상 인구에서 실명을 일으키는 원인 중 가장 흔한 원인이며, 우리나라는 최근 노인 인구의 증가로 발생률이 점점 늘고 있다. 2010년 국민건강영양통계에 따르면 나이관련 황반변성의 유병율은 남성 40대 1.4%, 50대 4.6%, 60대 10.2%, 70대 이상 14.8%로 나타나고 여성 40대 1.1%, 50대 4.7%, 60대 11.8%, 70대 이상 20.2%로 연령의 증가와 함께 유병율도 높아지는 것으로 조사되었다. 이와 같이 황반변성은 60세 이상의 노인들에게서 많이 발생하고 젊은 사람에게서는 잘 나타나지 않기 때문에 나이는 가장 중요한 원인이 된다. 또 다른 중요한 원인은 흡연이다. 그리고 비만, 심혈관계 질환, 고혈압, 고지혈증, 고지방 섭취 등도 발병의 원인이 된다. 환경적 요인으로서는 자외선에서의 노출 등이 중요한 원인으로 거론되고 있다. 운동, 레저 등 야외 활동이 활발해서 황반 변성

의 원인이 될 수 있는 자외선에 많이 노출되는 것도 중장년층에서 황반변성이 증가하고 있는 이유이다. 통계청에 따르면 우리나라 노인인구 비율은 2010년 11%에서 2018년 14%인 고령사회, 2025년 21%로 초고령화사회에 진입할 것으로 예측하고 있으며, 이에 따라 노인관련 질병에 대한 많은 관심이 집중될 것으로 보인다.

[0003] 타우 단백질은 철도의 연결 철근처럼 미세소관을 안정화시키는 데 필요한 물질로서 타우 단백질이 과도하게 축적되면 미세소관이 붕괴되면서 정상 신경세포의 네트워크가 와해되는 것으로 알려져 있다. 타우 단백질이 축적되는 원인으로는 타우 단백질에 인이 과도하게 부착되어 인산화로 인한 중량체를 형성하는 데에 있다. 이들 타우 단백질이 축적되고 신경세포의 응집으로 인한 질환을 타우병증(tauopathy)이라 불리고 있으며 여러 가지의 퇴행성 질환의 원인으로 지목되고 있다.

[0004] 한편, 생강의 매운맛을 내는 성분 중 쇼가올은 화학식이 $C_{17}H_{24}O_3$ 로서 항암·항산화 작용이 있어 신경계 종양세포의 성장을 억제한다고 보고된바 있다. 특히 진저롤과 쇼가올 두 성분은 유전자가 활성 산소에 의해 손상받기 전 단계에서 활성산소를 제거한다. 즉, 생강은 활성 산소를 제거하는 항산화 효과가 우수하고 활성 산소에 의한 유전자 손상을 차단함으로써 항암효과를 나타내며 해열과 진통 및 강력한 항염증 효과가 있다. 또한, 진저롤과 쇼가올은 중추신경계를 진정시키고 위 점막을 자극하여 위액 분비를 증가시키고 소화 작용을 촉진하며 구토를 억제하는 기능이 있다. 쇼가올은 진저롤보다 좀 더 강력한 항염증과 진통 효과가 있어 관절염에 효과적이며, 또한 진저롤과 쇼가올 등의 생강 성분은 강력한 살균 작용을 가지고 있는 것으로 알려져 있다.

[0005] 이에 본 발명자들은, 쇼가올이 타우 단백질 관련 노인성 안질환에 대한 개선 효과를 확인하여, 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명의 목적은 쇼가올(shogaol)을 유효성분으로 포함하는 노인성 안질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0007] 본 발명의 다른 목적은 쇼가올(shogaol)을 유효성분으로 포함하는 노인성 안질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 쇼가올(shogaol)을 유효성분으로 포함하는 노인성 안질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0009] 또한, 본 발명은 쇼가올(shogaol)을 유효성분으로 포함하는 노인성 안질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0010] 본 발명의 쇼가올은, 노화로 인한 병인 타우 단백질 안질환 동물모델에서, 망막 두께를 증가시켜, 황반색소 밀도를 개선시키고, 망막 바깥열기층 내 시냅스 가소성을 증가시키는 것을 확인하였다. 또한, 노화로 인한 망막 내 증가된 타우 단백질을 감소시켜, 타우 단백질 관련 노인성 안질환을 개선시키는 바, 관련 산업에 유용하게 이용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0011] 도 1은 본 발명의 쇼가올의 처리에 따른 노령쥐 망막 내 외과립층의 두께를 정량화한 도이다.

도 2는 본 발명의 쇼가올의 처리에 따른 노령쥐 망막 내 내과립층의 두께를 정량화한 도이다.

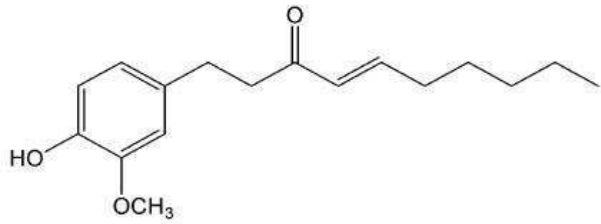
도 3은 본 발명의 쇼가올의 처리에 따른 망막 바깥열기층 내 시냅스 가소성을 PSD95의 발현으로 확인한 도이다.

도 4는 본 발명의 쇼가올의 처리에 따른 망막 바깥열기층 내 타우 단백질의 인산화를 AT8의 발현으로 확인한 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0012] 이하 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 실시예들을 상세히 설명한다. 이하의 설명에 있어, 당업자에게 주지 저명한 기술에 대해서는 그 상세한 설명을 생략할 수 있다. 또한, 본 발명을 설명함에 있어서, 관련된 공지 기능 또는 구성에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우에는 그 상세한 설명을 생략할 수 있다. 또한, 본 명세서에서 사용되는 용어(terminology)들은 본 발명의 바람직한 실시예를 적절히 표현하기 위해 사용된 용어들로서, 이는 사용자, 운용자의 의도 또는 본 발명이 속하는 분야의 관례 등에 따라 달라질 수 있다.
- [0013] 따라서 본 용어들에 대한 정의는 본 명세서 전반에 걸친 내용을 토대로 내려져야 할 것이다. 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.
- [0014] 본 발명은 쇼가울(shogaol)을 유효성분으로 포함하는 노인성 안질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0015] 본 발명에서 사용되는 용어 “예방”은 본 발명의 조성물의 투여로 특정 질환의 증상을 억제하거나 진행을 지연시키는 모든 행위를 의미한다.
- [0016] 본 발명에서 사용되는 용어 “치료”는 본 발명의 조성물의 투여로 특정 질환의 증상을 호전 또는 이롭게 변경시키는 모든 행위를 의미한다.
- [0017] 본 발명의 약학 조성물에는 유효성분 이외에 보조제(adjutant)를 추가로 포함할 수 있다. 상기 보조제는 당해 기술분야에 알려진 것이라면 어느 것이나 제한 없이 사용할 수 있으나, 예를 들어 프로인트(Freund)의 완전 보조제 또는 불완전 보조제를 더 포함하여 그 효과를 증가시킬 수 있다.
- [0018] 본 발명에 따른 약학 조성물은 유효성분을 약학적으로 허용된 담체에 혼입시킨 형태로 제조될 수 있다. 여기서, 약학적으로 허용된 담체는 제약 분야에서 통상 사용되는 담체, 부형제 및 희석제를 포함한다. 본 발명의 약학 조성물에 이용할 수 있는 약학적으로 허용된 담체는 이들로 제한되는 것은 아니지만, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다.
- [0019] 본 발명의 약학 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 또는 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.
- [0020] 제제화할 경우에는 통상 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 그러한 고형 제제는 유효성분에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면 전분, 칼슘 카르보네이트, 수크로스, 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데, 일반적으로 사용되는 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수용성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제 및 좌제가 포함된다. 비수용성용제, 현탁제로는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브유와 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔(witepsol), 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0021] 본 발명에 따른 약학 조성물은 개체에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식이 예상될 수 있는데, 예를 들면 경구, 정맥, 근육, 피하, 복강 내 주사에 의해 투여될 수 있다.
- [0022] 본 발명에 따른 약학 조성물의 투여량은 개체의 연령, 체중, 성별, 신체 상태 등을 고려하여 선택된다. 상기 약학 조성물 중 포함되는 유효성분의 농도는 대상에 따라 다양하게 선택할 수 있음은 자명하며, 바람직하게는 약학 조성물에 0.01 ~ 5,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 농도로 포함되는 것이다. 그 농도가 0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 미만일 경우에는 약학 활성이 나타나지 않을 수 있고, 5,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 를 초과할 경우에는 인체에 독성을 나타낼 수 있다.
- [0023] 본 발명의 일실시예에 따르면, 상기 쇼가울은 하기 화학식 1로 표시되는 것일 수 있다.

[0024] [화학식 1]



[0025]

[0026] 본 발명의 상기 화학식 1의 쇼가올(shogaol)은 쇼가올 또는 6-쇼가올로도 칭해지며, 그 화학명이 (E)-1-(4-히드록시-3-메톡시페닐)덱-4-엔-3-온[(E)-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)dec-4-en-3-one]으로 칭해지며, 생강(*Zingiber officinale*) 또는 건강(dried *Zingiber officinale*)으로부터 분리될 수 있고, 유럽특허 제EP1506958호 등을 비롯한 다양한 합성방법이 공지되어 있다.

[0027] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 더 포함할 수 있다.

[0028] 상기 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은, 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 및 이와 유사한 것 없이 인간 및 하급 동물의 조직과 접촉에 사용되는 것이며 합리적인 장점/단점 비에 비례하는 이들 염을 의미한다. 예를 들어, S. M. Berge et al.는, J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19에 상세하게 약제학적으로 허용가능한 염을 설명하고 있으며, 참조로서 여기 통합되어 있다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은, 적당한 무기 및 유기산 및 염기로부터 유도된 것들을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한, 무독성 산부가염의 예들은, 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기산, 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산과 같은 유기산으로 형성되거나, 또는 이온 교환과 같은 당해 기술분야에서 사용된 다른 방법을 사용하여 형성된 아미노기의 염이다. 다른 약제학적으로 허용가능한 염은, 아디페이트, 알지네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비셀페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로 펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세포스페이트, 글루코네이트, 헤미셀페이트, 헥타노에이트, 헥사노에이트, 히드로요오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올리에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼셀페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 발레르에이트 염, 및 이와 유사한 것을 포함한다.

[0029] 적당한 염기로부터 유도된 염은, 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^+(C_{1-4}\text{알킬})_4$ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 소듐, 리튬, 포타슘, 칼슘, 마그네슘, 및 이와 유사한 것을 포함한다. 게다가 약제학적으로 허용가능한 염은, 적당한 때, 무독성 암모늄, 4기 암모늄, 및 할라이드, 히드록시드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급알킬 술포네이트 및 아릴 술포네이트와 같은 상대이온을 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다.

[0030] 본 발명의 일실시예에 따르면, 상기 쇼가올은, 망막 두께를 증가시키는 것일 수 있고, 상기 망막 두께를 증가시키는 것은 외과립층(Outer nuclear layer) 또는 내과립층(Inner nuclear layer) 두께를 증가시키는 것일 수 있다.

[0031] 본 발명의 일실시예에 따르면, 상기 망막 두께를 증가시키는 것은, 망막 내 황반색소 밀도를 증가시키는 것일 수 있다.

[0032] 본 발명의 "황반색소(macular pigment)"는 청색광으로 유도되는 손상을 억제하기 위한 황반 내 색소이다. 황반색소가 과도한 청색광에 노출되어, 청색광에 대한 보호효과가 소실되면, 각종 망막변성 질환이 유도되고, 황반변성과 같은 망막변성 질환에서, 황반색소의 밀도를 유지 또는 증가시키는 것이, 망막변성 질환에서 중요한 약리기전인 것이 알려져 있다.

[0033] 본 발명의 일실시예에 따르면, 상기 쇼가올은 시냅스 가소성을 증가시키는 것일 수 있고, 상기 시냅스 가소성을

증가시키는 것은, PSD95의 발현을 증가시키는 것일 수 있다.

- [0034] 본 발명의 "시냅스 가소성(synaptic plasticity)"은 시냅스가 세포 수준이나 분자 수준에서 변하는 능력을 뜻하며, 세포 수준에서의 가소성은 신경세포가 새로운 시냅스 연결을 형성하는 것을 뜻한다. 분자 수준에서의 가소성은 시냅스 전 축상이 한 종류 이상의 신경전달물질을 시냅스 후 가지돌기로 방출하는 것을 뜻하며, 시냅스 가소성은 시냅스가 활동의 증가 또는 감소에 반응하여 시간이 지남에 따라 강화 또는 약화되는 능력이다.
- [0035] 본 발명의 "시냅스 후 밀도 단백질(postsynaptic density protein 95, PSD95)"은 시냅스 가소성 및 장기 강화에 관여하여, 시냅스 변화의 안정화에 중요한 역할을 하는 단백질이다.
- [0036] 본 발명의 일실시예에 따르면, 상기 쇼가울은, 타우(tau) 단백질 인산화를 억제시키는 것일 수 있고, 상기 타우 단백질 인산화를 억제시키는 것은 타우 단백질 인산화 인자인 AT8의 발현을 억제시키는 것일 수 있다.
- [0037] 본 발명의 "타우(tau) 단백질"은 세포 내 미세소관(microtubule, 마이크로튜블)과 관계되어 다양한 단백질을 생성하는 유전자(gene)인 MAPT(microtubule-associated protein tau)에서 생성되는 단백질로서, 타우 단백질은 신경전달물질(neurotransmitter)의 수송 통로인 미세소관의 안정성을 유지하는 역할을 주로 하므로 중추신경계(central nervous system, CNS)의 신경세포(neurons)에 많이 존재한다. 타우 단백질은 과인산화로 인해 미세소관에서 분리되어 나오게 되면, 응집되어 신경세포에 독성을 유발할 수 있고, 과인산화 타우 단백질은 세포 내에서 독성을 유도하고, 타우 단백질의 분리로 인해 안정성이 떨어진 미세소관의 기능 저하로, 분리되어진 세포의 사멸을 유도하게 된다.
- [0038] 본 발명의 "AT8"은 타우 단백질의 인산화를 인지하는 항체로서, AT8은 pSer202/pThr205의 인산화를 인지한다. AT8은 타우 단백질 응집체를 형성하기 이전의 초기단계의 병변과 관련되어 있는 것이 알려지면서, 타우 단백질의 인산화를 검출하기 위한 마커로 이용되고 있다.
- [0039] 본 발명의 일실시예에 따르면, 상기 노인성 안질환은 타우 단백질 병인 안질환인 것일 수 있다.
- [0040] 본 발명의 일실시예에 따르면, 상기 노인성 안질환은 황반 변성, 녹내장, 당뇨성 망막병증, 망막색소변성증, 맥락막 신생혈관막, 포도막염, 근시 변성, 안구 종양, 중심 망막 정맥 폐쇄, 피부홍조, 안구 혈관신생, 중심 장액 망막병증, 안구건조증, 중심 망막 동맥 폐쇄 및 낭포 황반 부종으로 이루어진 군에서 선택된 것일 수 있으며, 바람직하게는 황반 변성이나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0042] 또한, 본 발명은 쇼가울(shogaol)을 유효성분으로 포함하는 노인성 안질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.
- [0043] 본 발명에서 사용되는 용어 “개선”은 치료되는 상태와 관련된 파라미터, 예를 들면 증상의 정도를 적어도 감소시키는 모든 행위를 의미한다.
- [0044] 본 발명의 식품 조성물은 본 발명의 유효성분을 함유하는 것 외에 통상의 식품 조성물과 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다.
- [0045] 상술한 천연 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 텍스트린, 시클로텍스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 상술한 향미제는 천연 향미제 (타우마틴), 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등) 및 합성 향미제 (사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다. 본 발명의 식품 조성물은 상기 약학적 조성물과 동일한 방식으로 제제화되어 기능성 식품으로 이용하거나, 각종 식품에 첨가할 수 있다. 본 발명의 조성물을 첨가할 수 있는 식품으로는 예를 들어, 음료류, 육류, 초콜릿, 식품류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 사탕류, 아이스크림류, 알코올 음료류, 비타민 복합제 및 건강보조식품류 등이 있다.
- [0046] 또한 상기 식품 조성물은 유효성분인 추출물 외에 여러 가지 영양제, 비타민, 광물 (전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증진제 (치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그밖에 본 발명의 식품 조성물은 천연 과일 주스 및 과일 주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다.
- [0047] 본 발명의 기능성 식품 조성물은 노인성 안질환의 예방 또는 치료 목적으로, 정제, 캡슐, 분말, 과립, 액상, 환

등의 형태로 제조 및 가공될 수 있다. 본 발명에서 '건강기능성 식품 조성물'이라 함은 건강기능식품에 관한 법률 제6727호에 따른 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 제조 및 가공한 식품을 말하며, 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건용도에 유용한 효과를 얻을 목적으로 섭취하는 것을 의미한다. 본 발명의 건강기능식품은 통상의 식품 첨가물을 포함할 수 있으며, 식품 첨가물로서의 적합 여부는 다른 규정이 없는 한, 식품의약품안전청에 승인된 식품 첨가물 공전의 총칙 및 일반시험법에 따라 해당 품목에 관한 규격 및 기준에 의하여 판정한다. 상기 '식품 첨가물 공전'에 기재된 품목으로는 예를 들어, 케톤류, 글리신, 구연산칼슘, 니코틴산, 계피산 등의 화학적 합성물; 감색소, 감초추출물, 결정셀룰로오스, 고량색소, 구아검 등의 천연첨가물; L-글루타민산나트륨 제제, 면류첨가알칼리제, 보존료 제제, 타르색소제제 등의 혼합제제류 등을 들 수 있다. 예를 들어, 정제 형태의 건강기능식품은 본 발명의 유효성분을 부형제, 결합제, 붕해제 및 다른 첨가제와 혼합한 혼합물을 통상의 방법으로 과립화한 다음, 활택제 등을 넣어 압축 성형하거나, 상기 혼합물을 직접 압축 성형할 수 있다. 또한 상기 정제 형태의 건강기능식품은 필요에 따라 교미제 등을 함유할 수도 있다. 캡셀 형태의 건강기능식품 중 경질 캡셀제는 통상의 경질 캡셀에 본 발명의 유효성분을 부형제 등의 첨가제와 혼합한 혼합물을 충전하여 제조할 수 있으며, 연질 캡셀제는 본 발명의 유효성분을 부형제 등의 첨가제와 혼합한 혼합물을 젤라틴과 같은 캡셀기체에 충전하여 제조할 수 있다. 상기 연질 캡셀제는 필요에 따라 글리세린 또는 소르비톨 등의 가소제, 착색제, 보존제 등을 함유할 수 있다. 환 형태의 건강기능식품은 본 발명의 유효성분과 부형제, 결합제, 붕해제 등을 혼합한 혼합물을 기존에 공지된 방법으로 성형하여 조제할 수 있으며, 필요에 따라 백당이나 다른 제피제로 제피할 수 있으며, 또는 전분, 탈크와 같은 물질로 표면을 코팅할 수도 있다. 과립 형태의 건강기능식품은 본 발명의 유효성분의 부형제, 결합제, 붕해제 등을 혼합한 혼합물을 기존에 공지된 방법으로 입상으로 제조할 수 있으며, 필요에 따라 착향제, 교미제 등을 함유할 수 있다.

[0049] 이하, 본 발명을 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명한다. 이들 실시예는 단지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 국한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

[0051] <제조예 1> 쇼가울의 준비

[0052] 본 발명의 쇼가울의 타우(Tau) 단백질 관련 노인성 안질환 개선 효과를 확인하기 위하여, 쇼가울을 준비하였다. 구체적으로 쇼가울은 생강(*Zingiber officinale*)으로부터 분리될 수 있으며, 구체적인 합성 방법은 유럽특허 EP1506985호에 공지되어 있다. 본 발명에서 사용한 쇼가울은 Selleckchem (USA)에서 구입하여 사용하였다.

[0054] <실시예 1> 쇼가울의 노령쥐 망막 두께 증가 확인

[0055] 본 발명의 쇼가울의 타우 단백질 관련 노인성 안질환 개선효과를 확인하기 위하여, 노화로 인해 감소된 외과립층 두께 증가 효과를 확인하였다. 구체적으로 자연적으로 노화된 24개월령의 C57BL/6 노령쥐에 쇼가울을 28일간 매일 1회 zonde를 사용하여 경구투여하였다. 그 후 실험 종료 시점에서 마우스를 인도적으로 희생하고, 안구를 적출한 후 수득한 안구시료를 4% 파라포름알데하이드(paraformaldehyde)에 24시간 동안 고정하고, Tissue-Tek O.C.T. Compound에 동결 및 10 micrometer 두께로 삭절하였다. 삭절 직후 염색용 슬라이드에 올려 망막의 전체층을 Hematoxylin & Eosin 법으로 염색하여 외과립층(Outer nuclear layer)의 두께를 측정하였다. 대조군으로는 동량의 DMSO만 경구투여한 Vehicle 군을 이용하였다.

[0056] 또한, 동일한 방법으로, 내과립층(Inner nuclear layer)의 두께를 확인하였다.

[0058] 그 결과, 도 1에 나타난 바와 같이, Vehicle 군과 비교하여, 쇼가울을 투여한 군에서는, 외과립층의 두께가 유의적으로 증가하였다.

[0059] 또한, 내과립층 두께를 측정한 결과, Vehicle 군과 비교하여, 쇼가울을 투여한 군에서, 내과립층의 두께 또한 유의적으로 증가한 것을 확인하여(도 2), 쇼가울이 외과립층 및 내과립층 두께 증가를 통한 황반색소 밀도 개선 효과를 확인하였다.

[0061] <실시예 2> 쇼가울의 망막 내 시냅스 가소성 증가 효과 확인

[0062] 본 발명의 쇼가울의 타우 단백질 관련 노인성 안질환 개선효과를 확인하기 위하여, 시냅스 가소성 증가를 확인하였다. 안구 내에서 광수용체로부터 전달되는 시각 신호를 망막 신경절 세포들로 직간접적으로 전파하는데 망막 내 신경세포의 적절한 시냅스 생성 즉 시냅스 가소성이 필수적이다. 따라서 황반변성에서는 시냅스 가소성이 감소하므로 시력 회복에 있어서 시냅스 가소성 증가 여부가 주요한 지표로 사용된다. 구체적으로, 상기 실시예 1에서 수득된 마우스 망막 조직 중, 망막 바깥열기층(outer plexiform later, OPL) 내 시냅스 가소성 인자인 PSD95의 발현을 면역형광염색법으로 확인하였다. 먼저, 절편조직을 10% 소혈청 알부민(bovine serum albumin), 10% NGS(normal goat serum) 및 0.3% 트리톤 X-100(TritonTM X-100)이 포함된 인산완충생리식염수(phosphate-buffered saline) 용액에서 1시간 동안 블록(blocking)하고, 세척한 후, 섭씨 4도에서 항-PSD95 항체와 오버나잇 반응시켰다(overnight incubation). 이후 세척하여 실온에서 2차 항체와 1시간 반응시킨 후, 다시 세척하고, 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI)를 30분간 염색한 후 슬라이드를 봉입하였다. 염색슬라이드를 형광현미경으로 촬영하여 GFP 발현 정도를 측정하였으며, 대조군으로는, 2개월령의 어린 C57BL/6 마우스와, 쇼가울을 투여하지 않은 군인 음성 대조군을 이용하였다.

[0064] 그 결과, 도 3에 나타난 바와 같이, 2개월령의 마우스와 비교하여, 24개월령의 노령쥐의 OPL에서는 PSD95의 발현이 현저히 감소되어 있었으나, 쇼가울을 투여하면, 감소된 PSD95의 발현이 유의적으로 증가하는 것을 확인하여, 쇼가울이 망막 내 시냅스 가소성을 증가시키는 것을 확인하였다.

[0066] <실시예 3> 쇼가울의 망막 내 시냅스 가소성 증가 효과 확인

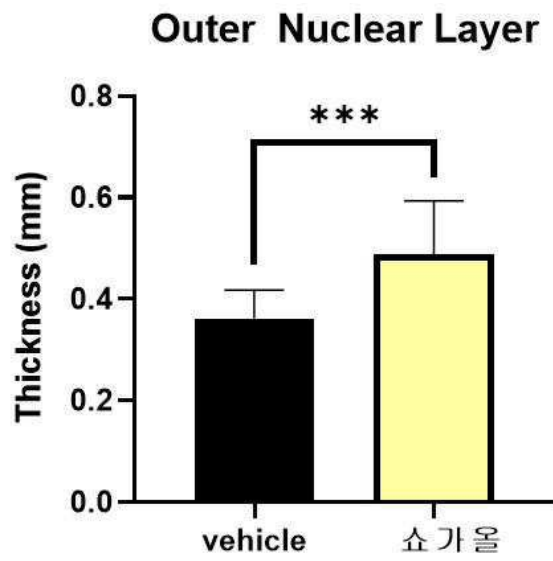
[0067] 본 발명의 쇼가울의 타우 단백질 관련 노인성 안질환에서 타우 단백질을 감소시키는지 확인하였다. 구체적으로 상기 실시예 2의 각 군의 마우스로부터 수득된 OPL 내 타우 인산화 인자인 AT8을 면역형광염색법으로 확인하였다.

[0069] 그 결과 도 4에 나타난 바와 같이, 2개월령의 마우스와 비교하여, 24개월령의 노령쥐의 OPL에서는 타우 인산화 인자인 AT8이 현저히 증가하였으나, 쇼가울을 투여하면, 증가된 AT8이 현저히 감소하여, 쇼가울이 타우 단백질을 감소시키는 것을 확인하였다.

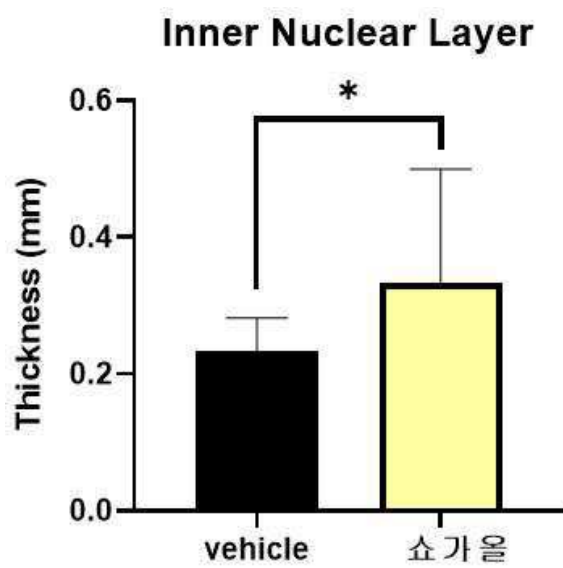
[0071] 따라서, 본 발명의 쇼가울은, 노화로 인한 병인 타우 단백질 안질환 동물모델에서, 망막 두께를 증가시켜, 황반색소 밀도를 개선시키고, 망막 바깥열기층 내 시냅스 가소성을 증가시키는 것을 확인하였다. 또한, 노화로 인한 망막 내 증가된 타우 단백질을 감소시켜, 타우 단백질 관련 노인성 안질환을 개선시키는 것을 확인하였다.

도면

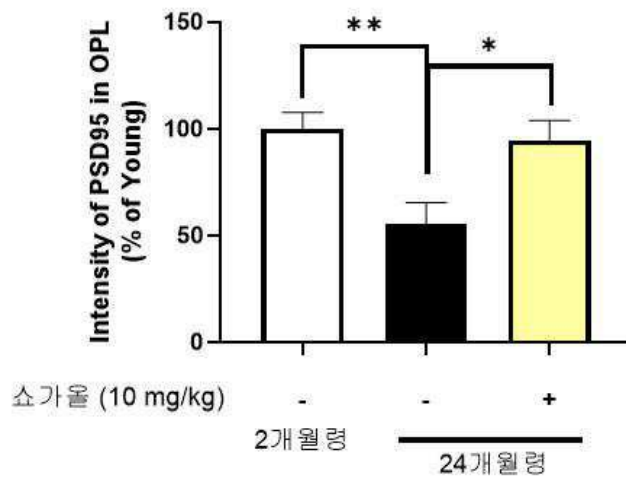
도면1



도면2



도면3



도면4

