(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년03월16일
(11) 등록번호 10-2089490
(24) 등록일자 2020년03월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 35/64 (2015.01) *A23L 33/10* (2016.01)
A23L 33/105 (2016.01) *A23L 33/17* (2016.01)
A61K 36/232 (2006.01) *A61K 38/17* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 35/64 (2013.01)
A23L 33/10 (2016.08)
(21) 출원번호 10-2018-0140505
(22) 출원일자 2018년11월15일
심사청구일자 2018년11월15일
(56) 선행기술조사문헌
KR1020110108150 A
KR1020070100871 A
KR1020070105679 A

(73) 특허권자
대한민국(농촌진흥청장)
전라북도 전주시 덕진구 농생명로 300 (중동)
한림대학교 산학협력단
강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동)
명지대학교 산학협력단
경기도 용인시 처인구 명지로 116 (남동, 명지대학교)
(72) 발명자
지상덕
경기도 화성시 영통로 27번길 35, 308동 1502호(반월동, 신영통현대아파트)
김기영
전라북도 완주군 이서면 갈산1로 71 이노힐스 아파트 808동 701호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김순웅

전체 청구항 수 : 총 12 항 심사관 : 윤소라

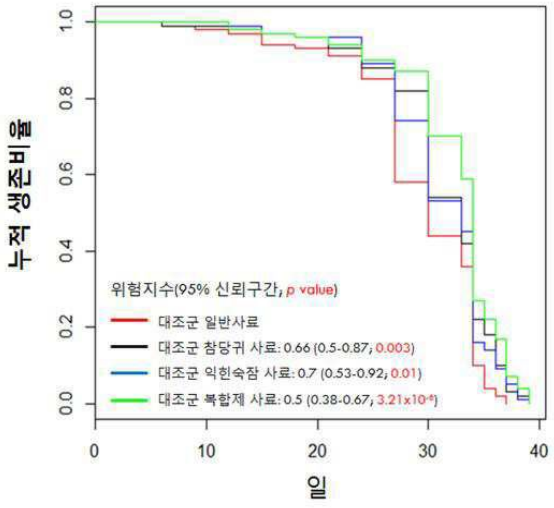
(54) 발명의 명칭 **견사단백질을 갖는 익힌 누에가공물 및 당귀 추출물을 함유하는 기억력 개선용 조성물 또는, 알츠하이머성 치매 예방 및 치료용 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 기억력 개선용 조성물 또는, 알츠하이머성 치매 예방 및 치료용 조성물에 관한 것으로써, 익힌 누에가공물 및 당귀 추출물을 유효성분으로 함유하는 것이 특징이다.

본 발명에 의해, 견사단백질과 뽕잎 유래 기능성물질이 다량 함유된 익힌 누에가공물 및 당귀 추출물에 의한 기억력 개선 및 알츠하이머 치매의 예방 또는 치료용 조성물이 제공됨에 따라, 본 발명을 이용한 각종 건강보조식품 또는 의약품이 개발되어 시판될 것으로 예상되는 바, 이로 인하여 현대사회에 큰 문제로 부각되고 있는 고령화와 고령화로 인한 치매를 근본적으로 예방 및 치료할 수 있을 것으로 기대되며, 아울러 학생, 수험 준비생, 회사원 등 다양한 국민들의 기억력 개선에도 도움을 주게 될 것으로 기대된다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A23L 33/105 (2016.08)
A23L 33/17 (2016.08)
A61K 36/232 (2013.01)
A61K 38/1767 (2013.01)
A61P 25/28 (2018.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
A23V 2200/322 (2013.01)
A23V 2250/542 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자
김남숙
전라북도 완주군 이서면 출판로 25 혁신에코르1단지 105동 1205호
조유영
전라북도 완주군 이서면 출판로 25, 에코르 1단지 102동 303호
김수배
전라북도 전주시 완산구 척동1길 18-3, 원진빌 203호
김성완
인천광역시 서구 청라에메랄드로 30 청라자이 103-301
김종길
전라북도 완주군 이서면 출판로 25, 에코르1단지 101-1402
김영국
경기도 수원시 권선구 매실로19번길 19 쌍용아파트 101-1606
고영호
경기도 안양시 동안구 흥안대로 223번길 47 샘마을 대우아파트 101동 1404호
김아영
인천광역시 남동구 호구포로 739번길 82-1, 3동 202호(구월동, 롯데환타빌)
최보혜
경기도 남양주시 도농로 34 부영그린타운 402동 505호
누겐 푸엉
경기도 안양시 동안구 관평로 170번길 15, 일송빌딩 707호
박현우
경기도 용인시 처인구 백옥대로1068번길 12, 105동 1701호(김량장동, 현대아파트)
서주원
경기도 용인시 처인구 포곡읍 석성로850번길 84, 에버힐스 1단지 1호
김휘
서울특별시 서초구 양재천로13길 28 102동 602호(양재동, 반트하임)
송미경
서울특별시 도봉구 우이천로 38다길 27, A동 401호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 PJ01332401
부처명 농촌진흥청
연구관리전문기관 농촌진흥청
연구사업명 차세대 바이오그린 21사업
연구과제명 익힌 숙잠 원료 표준화 제조공정 개선 및 농가용 표준잠실 설계도 제작
기 여 율 1/1
주관기관 국립농업과학원
연구기간 2018.01.01 ~ 2020.12.31

명 세 서

청구범위

청구항 1

견사단백질을 포함하고 있는 익힌 누에가공물 및 당귀 추출물을 포함하는,

기억력 개선용 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 익힌 누에가공물은 누에전체를 80~125℃의 증기의 열로 100~150분 동안 익혀 견사단백질이 포함된 상태에서 식이용으로 섭취가능한 것이 특징인,

기억력 개선용 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 익힌 누에가공물과 상기 당귀 추출물은 1 : 0.1~1 중량비로 구성되는 것이 특징인,

기억력 개선용 약학 조성물.

청구항 4

견사단백질을 포함하고 있는 익힌 누에가공물 및 당귀 추출물을 포함하는,

알츠하이머성 치매 예방 및 치료용 약학 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 익힌 누에가공물은 누에전체를 80~125℃의 증기의 열로 100~150분 동안 익혀 견사단백질이 포함된 상태에서 식이용으로 섭취가능한 것이 특징인,

알츠하이머성 치매 예방 및 치료용 약학 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 익힌 누에가공물과 상기 당귀 추출물은 1 : 0.1~1 중량비로 구성되는 것이 특징인,

알츠하이머성 치매 예방 및 치료용 약학 조성물.

청구항 7

견사단백질을 포함하고 있는 익힌 누에가공물 및 당귀 추출물을 포함하는,

기억력 개선용 식품 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 익힌 누에가공물은 누에전체를 80~125℃의 증기의 열로 100~150분 동안 익혀 견사단백질이 포함된 상태에서 식이용으로 섭취가능한 것이 특징인,

기억력 개선용 식품 조성물.

청구항 9

제7항에 있어서,

상기 익힌 누에가공물과 상기 당귀 추출물은 1 : 0.1~1 중량비로 구성되는 것이 특징인,

기억력 개선용 식품 조성물.

청구항 10

견사단백질을 포함하고 있는 익힌 누에가공물 및 당귀 추출물을 포함하는,

알츠하이머성 치매 예방 및 개선용 식품 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 익힌 누에가공물은 누에전체를 80~125℃의 증기의 열로 100~150분 동안 익혀 견사단백질이 포함된 상태에서 식이용으로 섭취가능한 것이 특징인,

알츠하이머성 치매 예방 및 개선용 식품 조성물.

청구항 12

제10항에 있어서,

상기 익힌 누에가공물과 상기 당귀 추출물은 1 : 0.1~1 중량비로 구성되는 것이 특징인,

알츠하이머성 치매 예방 및 개선용 식품 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 견사단백질을 갖는 익힌 누에가공물 및 당귀 추출물을 함유하는 기억력 개선용 조성물 또는, 알츠하이머성 치매 예방 및 치료용 조성물에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 기억력 개선 및 알츠하이머성 치매 예방 효능을 나타내는 2가지 물질을 결합함에 따라 단독물질 대비 보다 현저한 효능을 나타내는 견사단백질을 갖는 익힌 누에가공물 및 당귀 추출물을 함유하는 기억력 개선용 조성물 또는, 알츠하이머성 치매 예방 및 치료용 조성물을 제공하는 것이다.

배 경 기 술

[0003] 우리나라는 연도별 출산율이 급속하게 감소하고 있는 상황이다. 2017년에는 1.05명으로 역대 최저수치에 도달하였고 이는 경제협력개발기구 회원국 2015년 평균치인 1.68명에 0.53명이나 미달하는 수치이다. 2017년 12월의 신생아 출생자 수는 25,000명으로 사망자 수 26,900명보다 적었고, 2018년도에는 신생아 출생자 수가 더 줄어들어 1~4월의 출산 신생아 수가 117,300명으로 감소하여 출산율이 1.0미만으로 줄어들 것으로 예측되고 있다. 이렇게 낮은 저 출산율은 우리나라의 총인구가 줄어드는 시점을 2031년에서 2027년으로 앞당길 것으로 예측이 되고 있으며, 이에 따라 노인인구의 비율도 급속하게 증가될 것으로 예측되고 있다.

[0004] 2017년 현재 우리나라의 65세 이상 노인 인구는 14%인 700만 명으로 집계되고 있으며, 상기와 같은 출산율 감소와 노령화 추세가 지속될 경우 2060년경에는 전체인구의 41.0% 정도로 급증할 것으로 예상되고 있는데, 문제는 65세 이상의 노인들은 남은 생애 동안 하나 이상의 만성질환으로 고통을 받는다는 것이다. 그 중에서도 노인들이 가장 두려워하는 질환은 현재까지 완치하는 방법이 개발되지 않은 치매이다. 치매는 크게 알츠하이머 치매, 혈관성 치매, 파킨슨병 치매 등으로 나누어지는데 그 중에서도 60% 이상이 알츠하이머 치매(Alzheimer's disease; AD)로 고통을 받고 있는데, 현재까지 알츠하이머 치매를 예방하거나 완치할 수 있는 치료약이나 방법은 개발되어 있지 않다.

[0005] 중앙치매센터의 분석자료에 따르면 2017년도 치매 환자 수는 724천명에 달하고 2040년도에는 168만 명, 그리고 2050년도에는 212만7천명에 이를 것으로 예측되고 있다. 이에 따른 치매관리 비용의 급격한 증가도 예상이 되는데, 2012년도에 이미 10조 3천억 원이 관리비용이 투입되었고, 2040년도에는 78조 4천억 원, 2050년도에는 134조 6천억 원으로 치매관리비용의 급증이 예상되고 있다. 이에 따라 서울대학교병원이 2008년에 실시한 치매 유병율 조사결과보고서에 따르면 치매 발병을 2년 늦추면 40년 후에는 유병율이 20% 감소할 것으로 예측하고 있어서, 2040년을 기준으로 환산하면 15조 6천억 원의 국가치매관리비용이 경감될 것으로 예측된다.

[0006] 하지만 현재 치매의 치료방법은 근본적인 원인의 해결이 아닌 증상 완화 목적의 처치로서, 발병의 억제, 지연 또는 치료를 위한 물질의 개발이 필요한 상황이다.

[0007] 또한 우리나라는 2015년 현재 학령인구가 755만 9천명에 달할 정도로 수많은 사람이 학업에 정진하고 있다. 이들 학생 이외에도 대학교 졸업생과 회사원들도 다양한 종류의 시험 준비 등을 위해서는 학업을 멀리할 수 없는 상황으로, 이들이 효율적으로 기억력을 증진시킬 수 있다면 학습 성과가 올라가서 원하는 목표를 달성하는데 동력을 줄 수 있을 것이다. 이에 호응하여 다양한 종류의 기억력 개선용 제품이 출시되어 있지만, 효과가 미미하여 소비자들의 요구에 완벽하게 호응하는 제품은 거의 없는 실정이다.

선행기술문헌

특허문헌

[0008] (특허문헌 0001) 1. 대한민국 등록특허 제10-0575229호 '뇌신경질환의 예방 또는 치료용 식품 조성물'

(특허문헌 0002) 2. 대한민국 등록특허 제10-1430387호 '실크 피브로인 유래 펩타이드 및 이를 포함하는 기억력, 학습력, 인지력의 향상 또는 치매의 예방 또는 치료용 조성물'

(특허문헌 0003) 3. 대한민국 공개특허 제10-2003-0049793호 '당귀 추출물을 함유하는 기억력 증진용 식품 소재'

(특허문헌 0004) 4. 대한민국 등록특허 제10-1136361호 '참당귀로부터 분리된 신규 생리활성 물질, 이의 추출방법 및 이를 포함하는 약학 조성물'

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명의 목적은 치매 예방 또는 기억력 개선 효능을 보다 현저하게 높인 견사 단백질을 갖는 익힌 누에가공물 및 당귀 추출물을 함유하는 기억력 개선용 조성물 또는, 알츠하이머성 치매 예방 및 치료용 조성물을 제공하는 데에 있다.

과제의 해결 수단

[0011] 상기 목적을 달성하기 위한 본 발명의 기억력 개선, 알츠하이머성 치매 예방 및 개선용 약학 조성물 또는 식품 조성물은, 익힌 누에가공물 및 당귀 추출물을 포함하는 것이 특징이다.

[0012] 상기 익힌 누에가공물은 견사단백질을 갖고 있는 누에전체를 80~125℃의 증기의 열로 100~150분 동안 익혀 견사단백질이 포함된 상태에서 식이용으로 섭취가능한 것이 특징이다.

[0013] 상기 익힌 누에가공물 및 상기 당귀 추출물은 1 : 0.1~1 중량비로 구성되는 것이 특징이다.

[0014] 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제들은 이상에서 언급한 기술적 과제들로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 다른 기술적 과제들은 아래의 기재로부터 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

발명의 효과

[0016] 본 발명에 의해, 견사단백질과 뽕잎 유래 기능성물질이 다량 함유된 익힌 누에가공물 및 당귀 추출물에 의한 기억력 개선 및 알츠하이머 치매의 예방 또는 치료용 조성물이 제공됨에 따라, 본 발명을 이용한 각종 건강보조식품 또는 의약품이 개발되어 시판될 것으로 예상되는 바, 이로 인하여 현대사회에 큰 문제로 부각되고 있는 고령화와 고령화로 인한 치매를 근본적으로 예방 및 치료할 수 있을 것으로 기대되며, 아울러 학생, 수험 준비생, 회사원 등 다양한 국민들의 기억력 개선에도 도움을 주게 될 것으로 기대된다.

도면의 간단한 설명

[0018] 도 1은 본 발명의 조성물 처리에 따른 정상군 초파리의 기대수명 증대효과를 나타낸 도면이다.

도 2는 본 발명의 조성물 처리에 따른 알츠하이머치매(AD)모델 초파리의 기대수명 증대효과를 나타낸 도면이다.

도 3은 본 발명의 조성물 처리에 따른 신경연접구조 개선효과를 나타낸 도면이다.

도 4는 본 발명의 조성물 처리에 따른 마이토콘드리아 컴플렉스 1~4의 활성도 상승효과를 나타낸 도면이다.

도 5는 본 발명의 조성물 처리에 따른 ATP 생성 능력증진효과를 나타낸 도면이다.

도 6은 단기기억상실제 처리 마우스에 대하여 본 발명의 조성물 처리에 따른 기억력 증진효과를 나타낸 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 이하, 본 발명을 상세하게 설명하며, 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있는 공지 기능 및 구성에 대한 상세한 설명은 생략한다.

[0020] 본 발명은 견사단백질과 뽕잎 유래 기능성물질을 포함하고 있는 익힌 누에가공물 및 당귀 추출물을 포함하는 기억력 개선용 조성물 또는, 알츠하이머성 치매 예방 및 치료용 조성물에 관한 것이 특징이다.

[0021] 설명하면, 상기 견사단백질을 포함하고 있는 익힌 누에가공물(이하, '익힌 숙잠이라고도 함)은, 3면잠, 4면잠 등의 견사단백질을 갖는 모든 누에를 익힌 과정을 통해 제조한 것을 의미한다. 즉, 견사단백질을 갖는 누에는 바람직하게는 4면잠 누에 중 5령3일 이후의 누에부터 또는 숙잠기까지의 누에 중 선택될 수 있다. 이때, 5령3일 이후의 누에로서 바람직하게는 5령4일의 누에부터 사용할 수 있으며, 더 바람직하게는 숙잠기의 누에를 사용하는 것이 가장 좋다. 이는, 5령3일의 누에도 사용할 수는 있으나 5령4일 이후의 누에에 비해서 누에가 갖는 견사단백질은 적으면서도 누에똥의 함량은 더 많기 때문이다. 한편, 숙잠기의 누에라 함은 누에 몸속에 견사단백질이 가득 차 있는 누에로서 고치를 짓기 전의 누에를 의미하는 것으로써, 숙잠기의 누에는 누에똥이 대부분 배출되었기 때문에 약학 조성물 또는 식품 조성물(건강기능식품)의 유효성분으로 사용하기에 가장 적합하다. 또한, 상기 익힌 누에가공물의 누에 품종으로는 어떠한 품종의 누에를 사용하여도 무관하나, 그 중에서도 백견품종, 황견품종(골든실크), 연녹견품종, 연홍견품종 중 어느 하나를 사용하는 것을 특징으로, 더욱 바람직하게 황견품종의 회복효과가 가장 우수하게 나타나는 바, 이를 적용하는 것이 가장 좋다.

[0022] 본 발명에서는 상기와 같은 누에에 함유되어 있는 견사단백질까지 모두 식이섭취 가능하도록 하기 위해 상기 누에를 가공하여 가공물 형태로 제조하여 약학 조성물 또는 식품 조성물(건강기능식품 포함)의 유효성분으로 사용하게 되는데, 이때 상기 누에를 증기의 열로 익혀 사용하며, 바람직하게는 80~125℃의 증기의 열로 100~150분 동안 익혀 견사단백질이 모두 함유되도록 제조하는 것이 특징이다. 즉, 80℃ 미만의 증기 열로 150분을 초과하

여 제조할 경우에는 제조시간이 너무 길어 오히려 견사단백질이 포함된 누에 자체가 갖고 있는 유효성분들이 파괴될 우려가 있으며, 125℃를 초과하여 100분 미만으로 제조할 경우에는 온도가 너무 높아 이 또한, 견사단백질이 포함된 누에 자체가 갖고 있는 유효성분들에 악영향을 미칠 우려가 있기 때문이다.

[0023] 이러한, 상기 익힌 과정 후에는 통상의 방법으로 건조하여 분말형태로 제조하여 사용할 수 있으며, 바람직하게는 열풍건조 또는 진공동결건조 중 선택된 어느 하나를 통해 건조시켜 분말화하는 것이 좋으며, 유효성분의 손실을 최소화하기 위해서는 진공동결건조 방법이 가장 적합하다.

[0024] 상기 분말화는 가정용 믹서기, 해머밀, 롤러밀, 동결분쇄기 등 어떠한 분쇄기를 사용해도 무관하지만, 시료유실의 최소화, 성분 왜곡현상 방지 및 미세분말화를 위해서는 롤러밀 또는 동결분쇄에 의한 방법이 좋다. 보통 가정용 믹서기나 해머밀로 분쇄하면 분말입자의 크기가 0.1㎜정도 이하로 분쇄하기가 매우 어려운데 비하여, 롤러밀로 수차례 반복 분쇄하면 분말화된 입자의 크기가 평균 10㎛ 정도까지 미세분말화가 가능하여 섭취와 제품에 유리하게 작용할 것으로 예상된다.

[0025] 또한, 상기 분말형태 제조 후에는 상기 익힌 누에가공물 분말을 추출물 형태로 제조할 수 있으며, 이때 물, 탄소수 1 내지 4개의 저급 알코올 또는 이들의 혼합용매로 추출하여 제조될 수도 있다. 상기 탄소수 1 내지 4개의 저급 알코올은 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올 및 이소부탄올로 이루어진 군에서 선택될 수 있다. 상기 물, 탄소수 1 내지 4개의 저급 알코올 또는 이들의 혼합용액은 익힌 누에가공물 분말의 중량을 기준 1~40배 부피(1kg 기준 1~40ℓ)를 사용할 수 있으며, 바람직하게는 5~40배 부피를 사용할 수 있다. 상기 추출물의 추출조건은 20~100℃에서 1~48시간일 수 있으며, 상기 과정은 1~4번까지 반복할 수 있다.

[0026] 또 다른 방법으로는, 상기 익힌 누에가공물 분말을 물, 탄소수 1 내지 4개의 저급 알코올 또는 이들의 혼합용매로 추출 농축하여 얻은 추출물에, 물을 가하여 현탁한 후, 바람직하게는 추출물의 중량의 1~1000배, 더 바람직하게는 1~500배, 가장 바람직하게는 1~50배의 물을 가하여 현탁한 후, 상기 현탁물에 헥산, 클로로포름, 에틸아세테이트, 및, 부탄올로 이루어진 군에서 선택되는 용매를 가하여 얻은 분획물로 제조할 수 있다.

[0027] 상기 추출물 또는 이의 분획물의 제조온도는 20 내지 100℃일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 추출 또는 분획 시간은 특별히 제한되는 것은 아니나, 10분 내지 2일 이내에 추출하는 것이 바람직하며, 추출용 기기로는 통상의 추출기기, 초음파분쇄추출기 또는 분획기를 이용할 수 있다. 이렇게 제조된 추출물 또는 분획물은 열풍건조, 감압건조 또는 동결건조하여 용매를 제거할 수 있다. 또한, 상기 추출물 또는 분획물은 칼럼크로마토그래피를 이용하여 정제하여 사용할 수도 있다. 상기 크로마토그래피는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(silica gel column chromatography), 엘에이취-20 컬럼 크로마토그래피(LH-20 column chromatography), 이온교환수지 크로마토그래피(ion exchange resin chromatography), 중압 액체 크로마토그래피(medium pressure liquid chromatography), 박층 크로마토그래피(TLC; thin layer chromatography), 실리카겔 진공 액체 크로마토그래피(silica gel vacuum liquid chromatography) 및 고성능 액체 크로마토그래피(high performance liquid chromatography) 중에서 선택될 수 있다.

[0028] 또한, 상기에서 당귀(*Anegelica gigas Nakai*)는 산형과(Apiaceae) 당귀속(genus Angelica Linnaeus)에 속한 다년생 초본 식물로서, 빈혈회복효과, 면역증강작용이 보고된 바 있으며, 활혈작용과 관련해서는 혈관수축 억제효과 및 혈소판응집억제, 혈관신생촉진, 항산화 작용, 혈중 알코올농도 감소, 항산화능 및 항혈전 기능, 진통작용, 간기능 보호작용, 항암작용, 중추억제 작용, 혈관이완효과, 미백효과에 대한 연구가 보고 된바 있다. 이러한 상기 당귀로는 참당귀(*Angelica gig as Nakai*), 왜당귀(*Angelica acutiloba Kitagawa*) 또는 중국당귀(*Angelica sinensis Diels*)가 사용될 수 있으나, 바람직하게는 참당귀를 사용하는 것이 가장 좋다.

[0029] 이러한 상기 당귀는 본 발명이 목적하는 효능을 얻기 위해 추출물 형태로 제조하여 사용하는 것을 특징으로, 이러한 상기 추출물은 당업계에 공지된 통상적인 방법에 따라 분리될 수 있으나, 당귀의 근경에 메탄올, 에탄올과 같은 저급 알코올, 바람직하게는 95% 에탄올을 가하고 5 내지 80℃, 바람직하게는 30 내지 55℃에서 15분 내지 48 시간, 바람직하게는 30분 내지 12시간 동안 추출하여 감압 건조시킨 후 얻을 수 있다.

[0030] 본 발명에서는 이렇게 제조한 상기 익힌 누에가공물과 상기 당귀 추출물을 함께 혼합된 조성물을 제공함에 따라, 상기 각각의 단독물질 적용대비 혼합 사용시 정상 대조군 동물 모델과 알츠하이머 치매 모델의 기대수명과 건강수명을 모두 증대시키고, 기억력 상실을 예방하고, 신경연접 구조를 개선시키며, 마이토콘드리아의 활성을 증진시켜서 ATP의 생성을 증가시킴으로써 알츠하이머 치매가 예방되고 기억력을 개선하는데 보다 현저한 효능을 나타냄을 확인한 바, 본 발명에서는 기억력 개선용 또는, 알츠하이머성 치매 예방 및 치료용으로써 약학조성물 또는 식품 조성물(건강기능식품)의 유효성분으로 상기 2가지 물질을 함께 사용하는 것이 특징이며, 보다

바람직하게는 상기 익힌 누에가공물과 상기 당귀 추출물을 1 : 0.1~1 중량비로 혼합되는 것을 특징으로, 이는 상기 당귀 추출물이 상기 익힌 누에가공물 중량을 기준으로 0.1 중량비 미만으로 혼합될 경우 본 발명이 목적하는 현저한 효과는 이루기 어렵게 되며, 1 중량비를 초과할 경우에는 초과 함량에 따른 상승된 효능은 얻지 못한다.

[0031] 또한, 상기 본 발명의 약학 조성물에는 상기 익힌 누에가공물 및 상기 당귀 추출물이 혼합된 혼합물이 본 발명의 약학 조성물에 0.001~100 중량%로 하여 첨가될 수 있다. 상기 약학 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀젼, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용 액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 상기 약학 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 덱스트로즈, 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 혼합물에 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, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

[0032] 본 발명의 약학 조성물의 투여량은 치료받을 대상의 연령, 성별, 체중과, 치료할 특정 질환 또는 병리 상태, 질환 또는 병리 상태의 심각도, 투여경로 및 처방자의 판단에 따라 달라질 것이다. 이러한 인자에 기초한 투여량 결정은 당업자의 수준 내에 있으며, 일반적으로 투여량은 100㎎/㎏/일 내지 5000㎎/㎏/일의 범위이다. 더 바람직한 투여량은 1000㎎/㎏/일 내지 3000㎎/㎏/일이다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[0033] 본 발명의 약학 조성물은 쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관내 주사에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 혼합물은 독성 및 부작용이 거의 없으므로 예방 목적으로 장기간 복용시에도 안심하고 사용할 수 있는 약제이다.

[0034] 이때, 상기 익힌 누에가공물 및 당귀 추출물로 이루어진 혼합물은 본 발명이 목적하는 효능을 나타내기 위한 유효한 함량으로, 분말 중량면에서 조성물 총 중량에 대하여 1~100 중량%로 함유하는 것이 바람직하고, 더욱 바람직하게는 10~90 중량%로 함유하는 것이 좋다.

[0035] 또한, 본 발명은 상기 익힌 누에가공물 및 당귀 추출물로 이루어진 혼합물을 포함하여 기억력 개선 또는, 알츠하이머성 치매 예방 및 개선효과를 위한 식품 조성물로도 제공할 수 있다. 이때, 상기 익힌 누에가공물 및 당귀 추출물로 이루어진 혼합물은 본 발명의 식품 조성물에 1~100 중량%로 하여 사용될 수 있다. 본 발명의 식품 조성물은 정제, 캡슐제, 환제 또는 액제 등의 형태를 포함하는 것으로서, 각종 드링크제, 육류, 소세지, 빵, 캔디류, 스넥류, 면류, 아이스크림, 유제품, 스프, 이온음료, 음료수, 알코올 음료, 껌, 차 및 비타민 복합제 등이 있다.

[0036] 이와 같이 본 발명은 학업스트레스에 시달리는 각급학교의 학생을 비롯한 청 장년층과 노인층을 망라한 모든 국민들의 뇌 기능을 개선함으로서 기억력 개선에 큰 도움을 줄 것으로 기대되며, 아울러 알츠하이머 치매를 포함한 신경계질환의 발병을 효과적으로 감소시킴으로서 고령화시대를 살고 있는 국민들의 삶의 질 개선에도 큰 도움을 주고, 나아가서는 국가 치매관리비용 절감에도 큰 기여를 할 것으로 기대된다.

[0038] 이하에서는 실시예를 들어 본 발명에 관하여 더욱 상세하게 설명할 것이나, 이들 실시예는 단지 설명의 목적을 위한 것으로 본 발명의 보호 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다.

[0039] **<실시예 1. 익힌 누에가공물들과 당귀 추출물로 구성된 혼합물 제조>**

[0040] 1) 익힌 누에가공물 제조

[0041] 황색 견사단백질을 갖는 골든실크(일본종계 원종 잠311과 중국종계 원종 잠312를 교배하여 생산한 교배종)를 사육하여 5령7일 전후, 즉 숙잠이 되면 100℃ 수증기로 120~130분 동안 익혀 황견품종 익힌 누에가공물을 제조한 후, 상기 황견품종 익힌 누에가공물을 24시간동안 진공동결건조하여 분말형태로 제조하였다.

[0042] 2) 당귀 에탄올 추출물 제조

[0043] 국산 참당귀를 사용하여 원재료 계량 후 원물대비 10배수의 70%(v/v) 주정을 85℃에서 1회 각 4시간 총 2회 연속 추출 후 추출물을 여과 및 농축 공정을 진행하고 덱스트린 40%(w/w, 전체중량기준)를 배합하여 분무건조를 통해 분말형태로 제조하였다.

[0044] 3) 혼합물 제조

[0045] 상기 1)의 익힌 누에가공물 분말 0.2g/kg과 상기 2)의 당귀 에탄올 추출물 0.16g/kg을 혼합하여 혼합물을 제조하여 하기 실험들의 시료로 적용하였다.

[0047] **<실험예 1. 익히기 전 숙잠 및 익힌 누에가공물 또는 품종별 익힌 누에가공물의 성분 분석 비교>**

[0048] 1) 익히기 전 숙잠 및 익힌 누에가공물 성분 분석 비교

[0049] 익히기 전 숙잠 및 익힌 누에가공물을 각각 0.1㎜ 입자크기를 갖는 해머밀 분쇄물을 통해 주요성분 분석을 실시하여 하기 표 1 및 표 2와 같이 나타내었다.

표 1

[0050]

구분		익힌 누에가공물 (백견)	익히기전 숙잠 (백견)
조성분 (g/100g)	수분	2.85	4.15
	조단백질	68.86	62.43
	조지방	10.99	11.66
	조회분	3.26	3.63
아미노산 (%)	시스테인 (CYS)	0.427	0.463
	메치오닌 (MET)	0.644	0.756
	세린 (SER)	6.757	6.194
	글루탐산 (GLU)	3.824	4.071
	글리신 (GLY)	12.335	9.265
	알라닌 (ALA)	9.778	7.460
	루신 (Leu)	1.983	2.114
	라이신 (Lys)	2.193	2.396
	히스티딘 (His)	1.083	1.160
	아르기닌 (Arg)	1.958	2.123
	프롤린 (Pro)	1.148	1.217
	트립토판 (Trp)	0.425	0.437

표 2

[0052]

구분		익힌 누에가공물 (백견)	익히기전 숙잠 (백견)
지방산 (%)	Oleic acid (C18:1Ω9)	31.22	31.13
	Eicosenoic acid (C20:1Ω9)	0.23	0.28
	불포화지방산	66.79	67.49
	-단가 지방산	32.31	32.23
무기성분 (mg/100g)	Ca(칼슘)	198.90	197.83
	Fe(철)	3.17	8.49
	K(칼륨)	1045.44	1176.37
	Mg(마그네슘)	199.25	211.94
	Mn(망간)	1.60	1.70
	P(인)	688.27	749.79

[0053] 상기 결과를 통해, 익히기 전의 숙잠 내에 있던 각종 구성성분의 함량이 익힌 누에가공물이 되면서 다양하게 변화된 것으로 확인되며, 이러한 익힌 누에가공물의 성분 변화로 인해 상기 익힌 누에가공물이 갖는 약리학적 효과에도 변화가 있을 것임을 확인할 수 있다.

[0055] 2) 누에 품종별 롤러밀 분쇄법을 통한 성분분석 비교

[0056] 원료 유실이 적으면서도 성분변화가 적은 분쇄방법인 롤러밀 분쇄법을 통해 누에 품종별 익힌 누에가공물의 성분분석을 비교해 보았다.

[0057] 그 결과, 하기 표 3 내지 표 8과 같이 나타났다.

표 3

[0058]

익힌 누에가공물의 누에품종별 일반성분 함량(단위 : g/100g)				
구분	백옥잠	골든실크	연녹잠	홍견품종
수분	4.29±0.03c	2.31±0.05b	2.34±0.02b	1.71±0.08a
조단백질	71.92±0.34bc	69.36±0.23a	73.13±0.5c	70.89±0.055b
조지방	13.57±0.11a	15.59±1.005a	14.05±0.065a	15.21±0.925a
조회분	3.48±0.235a	3.43±0.06a	3.50±0.13a	3.97±0.16b
조섬유	2.96±0.05ab	3.10±0.03ab	2.78±0.03a	3.50±0.01b
Sample were analyzed by one-way ANOVA followed by DUNKAN test a.b.c Different letters indicate significant differences at $p < 0.05$				

표 4

[0060]

익힌 누에가공물의 누에품종별 아미노산 함량(단위 : g/100g)				
구분	백옥잠	골든실크	연녹잠	홍견품종
시스테인(CYS)	$0.424±0.002^{a}$	$0.442±0^{b}$	$0.433±0.001^{ab}$	$0.437±0.005^{b}$
메치오닌(MET)	0.690±0.005a	0.778±0.006c	0.725±0.004b	0.730±0.006b
아스파르트산(ASP)	5.129±0.035b	5.092±0.046b	5.299±0.059c	4.871±0.02a
트레오닌(THR)	2.489±0.015b	2.492±0.019b	2.503±0.03b	2.407±0.005a
세린(SER)	7.707±0.029b	6.946±0.106a	7.548±0.059b	7.024±0.046a
글루탐산(GLU)	4.759±0.05ab	4.858±0.043b	4.869±0.067b	4.641±0.009a
글리신(GLY)	12.810±0.017b	11.353±0.238a	12.438±0.044b	11.842±0.091a
알라닌(ALA)	10.220±0.021b	9.342±0.181a	10.177±0.025b	9.687±0.068a
발린(VAL)	2.248±0.017a	2.345±0.018b	2.275±0.006a	2.233±0.002a
이소루신(IIe)	1.064±0.007a	1.145±0.006b	1.082±0.013a	1.080±0.006a
루신(Leu)	1.814±0.02a	1.992±0.018c	1.888±0.016b	1.816±0.007a
타이로신(Tyr)	4.830±0.013b	4.563±0.074a	4.781±0.015b	4.443±0.067a
페닐알라닌(Phe)	1.942±0.029a	2.061±0.017b	1.977±0.024ab	1.937±0.016a

라이신(Lys)	2.544±0.01a	2.669±0.037b	2.621±0.016ab	2.536±0.013a
히스티딘(His)	1.151±0.005a	1.182±0.012a	1.138±0.012a	1.235±0.012b
아르기닌(Arg)	2.118±0.006a	2.171±0.035a	2.134±0.006a	2.108±0.005a
프롤린(Pro)	1.606±0.014a	1.884±0.043b	1.788±0.008b	1.805±0.018b
트립토판(Trp)	0.506±0.008a	0.532±0.005ab	0.542±0.007b	0.517±0.001ab
Sample were analyzed by one-way ANOVA followed by DUNKAN test a.b.c Different letters indicate significant differences at p < 0.05				

표 5

[0062]

익힌 누에가공물의 누에품종별 지방산 함량(단위 : %)				
구분	백옥잠	골든실크	연녹잠	홍견품종
Myristic acid(C14:0)	0.15±0.01a	0.14±0.01a	0.15±0.00a	0.20±0.01b
Palmitic acid(C16:0)	21.87±0.77a	24.24±0.53a	22.03±1.24a	24.94±1.24a
Palmitoleic acid(C16:1n7)	0.74±0.09a	0.83±0.01a	0.73±0.01a	0.73±0.01a
Stearic acid(C18:0)	7.38±0.22a	8.05±0.05ab	7.73±0.36a	8.60±0.36b
Oleic acid(C18:1n9)	25.95±1.82a	25.60±0.38a	25.39±2.37a	26.19±2.37a
Linoleic acid(C18:2n6)	8.16±0.16bc	7.65±0.52b	9.03±0.30c	5.66±0.30a
γ-Linoleic acid(C18:3n6)	0.11±0.0ab	0.16±0.02bc	0.08±0.01a	0.17±0.01c
Linolenic acid(C18:3n3)	35.55±0.91a	33.29±1.85a	34.77±0.21a	33.45±0.21a
Eicosenoic acid(C20:1n9)	0.11±0.01b	0.06±0.01a	0.10±0.00b	0.06±0.00a
불포화지방산	70.62	67.59	70.10	66.26
포화지방산	29.38	32.41	29.90	33.74
Sample were analyzed by one-way ANOVA followed by DUNKAN test a.b.c Different letters indicate significant differences at p < 0.05				

표 6

[0064]

익힌 누에가공물의 누에품종별 무기성분 함량				
구분	백옥잠	골든실크	연녹잠	홍견품종
Ca(mg/100g)	190.01±6.85b	168.75±1.90a	180.69±1.13ab	203.73±7.76c
Cu(mg/100g)	0.59±0.03b	0.49±0.01a	0.48±0.01a	0.50±0.02a
Fe(mg/100g)	2.64±0.09b	1.94±0.03a	1.97±0.04a	3.91±0.48c
K(mg/100g)	608.90±17.48a	586.00±51.24a	650.12±14.75a	647.93±13.19a
Mg(mg/100g)	183.34±4.02ab	189.22±2.84b	172.69±2.09a	176.90±3.53a
Mn(mg/100g)	1.36±0.01a	1.35±0.01a	1.22±0.01b	1.35±0.03a
Na(mg/100g)	34.83±2.11a	39.54±1.69a	35.75±1.49a	39.50±1.65a
P(mg/100g)	388.73±5.86a	405.47±6.89a	388.68±3.28a	386.61±8.47a
Zn(mg/100g)	6.36±0.18c	5.05±0.09a	5.64±0.06b	5.32±0.16ab
S(mg/kg)	4171.63±18.55a	4652.50±21.79b	4318.63±18.54c	4557.00±69.90d
Sample were analyzed by one-way ANOVA followed by DUNKAN test a.b.c Different letters indicate significant differences at p < 0.05				

표 7

[0066]

익힌 누에가공물의 누에품종별 비타민 함량				
구분	백옥잠	골든실크	연녹잠	홍견품종
베타카로틴(ug/100g)	1107.24±69.48a	4026.07±100.52b	1188.98±19.95a	7304.22±157.50c
Vitamin B1(mg/100 g)	0.57±0.01ab	0.59±0.01b	0.54±0.00a	0.63±0.02c
Vitamin B2(mg/100 g)	5.95±0.15b	4.63±0.09a	5.36±0.05a	6.04±0.1c
Vitamin B3(mg/100 g)	4.15±0.05a	4.94±0.12b	4.06±0.05a	4.73±0.16b
Vitamin B6(mg/100 g)	0.55±0.01a	0.52±0.01a	0.51±0.01a	0.67±0.01b
Folic acid(mg/100 g)	0.46±0.01a	0.72±0.01d	0.52±0.01b	0.59±0.01c
Vitamin C(mg/100 g)	10.19±0.11b	11.63±0.14c	9.26±0.11a	12.33±0.05d
Sample were analyzed by one-way ANOVA followed by DUNKAN test a.b.c Different letters indicate significant differences at p < 0.05				

표 8

[0068]

익힌 누에가공물의 누에품종별 기능성분 함량				
구분	백옥잠	골든실크	연녹잠	홍견품종
총폴리페놀 (mg/100 g)	773.43±11.91ab	744.45±15.06a	881.01±18.09c	822.10±26.83b
총플라보노이드 (mg/100 g)	452.60±13.79ab	423.59±3.63a	552.64±21.69c	494.46±16.07b
GABA (mg/100 g)	2.28±0.06b	1.96±0.008a	2.51±0.10c	4.59±0.06b
Sample were analyzed by one-way ANOVA followed by DUNKAN test a.b.c Different letters indicate significant differences at $p < 0.05$				

[0069] 상기 실험결과, 누에 품종별로 익힌 누에분말에 함유된 성분에서 차이가 있으며, 이를 토대로 하기와 같은 효과에서도 품종별로 달리 나타낼 것으로 예측된다. 다시 말해, 익힌 누에가공물에 대하여 누에품종별로 성분을 분석한 결과, 익힌 누에가공물에는 조단백질과 글리신, 알라닌, 세린 등의 아미노산과 리놀렌산을 비롯한 불포화지방산 및 베타카로틴 등의 비타민 등이 다량 함유돼 있고, 인체에 유해한 트랜스지방, 수은 등의 중금속 및 Sucrose 등의 당류는 검출되지 않았다. 그리고, 5령3일 건조누에 및 익히지 않은 숙잠에 비하여 익힌 숙잠이 조단백질과 글리신, 알라닌, 세린 등의 아미노산 함량이 매우 많은 것으로 나타났다. 누에품종별로는 백옥잠, 골든실크, 연녹잠 및 홍견품종 등 모든 품종에서 동일한 모든 성분이 검출되었으며, 각 성분별 함량비교에서는 각 품종별로 상이하게 함유되어 있어 각 누에품종별 기능성에서는 차별성이 있을 것으로 예상되었다.

[0071] **<실험예 2. 본 발명의 실시예 1의 혼합물에 처리에 따른 정상군 초파리의 기대수명 증대효과 확인>**

[0072] 1. 실험방법

[0073] 알츠하이머 치매에 걸리게 되면 기대수명이 크게 감소하는 것으로 보고되고 있는바, 치매에 걸리지 않은 정상 대조군과 알츠하이머 치매에 걸린 시험군에 대하여 초파리 모델을 이용하여 익힌숙잠 분말, 참당귀 추출물 및 실시예 1의 익힌숙잠 분말 + 참당귀 추출물 혼합물(이하, 복합제라 한다.)에 대한 시험을 실시하였다.

[0074] 먼저, 알츠하이머 치매에 걸리지 않은 정상군(대조군)에 대하여 익힌숙잠 분말과 참당귀 추출물의 복합제(실시예 1)가 가지는 기대수명 증가에 대한 상승작용을 확인하기 위한 연구를 진행하였다.

[0075] 설명하면, 인간의 알츠하이머질환을 발병하는 원인 유전자인 Amyloid precusor protein (APP)과 Beta site amyloid precusor protein cleaving eznyme 1 (BACE1)과 Microtubule associated protein tau (MAPT)를 동시에 발현시키는 초파리 모델을 정상사료 또는 10% 실시예 1의 혼합물 사료를 이용하여 배양을 하였다. 배양된 100마리 이상의 성충 초파리를 하나의 바이알에 10마리씩 나누어 넣은 후에 3일 간격으로 모든 초파리가 소멸할 때 까지 살아있는 초파리의 수를 확인하였다. 초파리는 28℃, 상대습도 60%의 조건에서 사육을 하였다. 통계분석은 카플란-메이어 생존분석을 수행하여 통계학적인 차이를 구명하였다.

[0076] 2. 실험결과

[0077] 상기 실험결과 도 1 및 하기 표 9와 같이 나타났다.

표 9

[0078]

처리군	**평균수명 (날)**	**비율**
일반사료	29.29	--
참당귀추출물	31.18	6.8% 증가
익힌숙잠 분말	31.02	5.9% 증가
익힌숙잠/참당귀복합제 (실시예1)	32.32	10.3% 증가

[0079] 상기 표 9 및 도 1에 나타나 있듯이, 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물 복합제(실시예 1)는 익힌숙잠 분말 또는 참당귀 추출물만을 개별적으로 처리한 실험군의 기대수명 증가율에 비하여 1.5~1.7배(3.5 ~ 4.4 %p)로 현저히 증

가됨을 확인하였다.

[0080] 구체적으로 설명하면, 일반사료만을 섭취한 정상 초파리의 경우는 기대수명이 29.29일이었는데, 참당귀 추출물을 섭취한 시험군의 경우에는 기대수명이 31.18일로 6.8% 증가되었고, 위험지수는 0.66 (95% 신뢰구간 (CI): 0.5 ~ 0.87, *p* value = 0.003)으로 통계학적으로 유의하게 감소하였다. 익힌숙잠 분말을 섭취한 시험군의 경우에는 기대수명이 31.02일로 일반사료에 비하여 5.9% 증가하였고, 위험지수는 0.7 (95% CI: 0.53~0.92, *p* value = 0.01)로 일반사료에 비하여 통계적으로 유의하게 감소시켰다. 이에 비하여 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물 복합제(실시예 1)를 포함한 사료를 섭취한 동물의 경우는 기대수명이 32.32일로 10.3% 증가를 하였고, 위험지수는 0.5 (95% CI =0.38~0.67, *p* value = 3.21 x 10^{-6})로 감소함을 확인하였다. 본 결과는 익힌숙잠 분말 또는 참당귀 추출물을 단독으로 처리하는 것 보다, 복합제(실시예 1)로 처리하는 경우에 상호 상승작용으로 각각의 단독 물질만을 처리한 시험구의 기대수명 증가율에 비하여 1.5~1.7배(3.5 ~ 4.4%p)가 더 늘어난 현저한 기대수명의 증가와 더욱 감소된 위험지수를 가짐을 나타내고 있다.

[0082] **<실험예 3. 본 발명의 실시예 1의 혼합물에 처리에 따른 알츠하이머치매(AD)모델 초파리의 기대수명 증대효과 확인>**

[0083] 1. 실험방법

[0084] 알츠하이머치매는 기억력과 사고력 등의 지적능력 상실에 따른 행동변화를 가져오는 질환으로 전체 치매사례의 60% 이상을 차지한다고 알려져 있다. 알츠하이머치매는 직,간접적으로 기대수명을 감소시킨다고 보고되고 있어서, 인간의 알츠하이머치매 원인 유전자 3개를 발현하는 알츠하이머치매모델 초파리를 이용한 연구를 진행하였다.

[0085] 이에, 알츠하이머 치매(Alzheimer's disease; AD)에 걸린 시험군에 대한 기대수명 증가효과를 시험하였다. 이때, 상기 실험예 2와 동일한 실험방법으로 초파리의 기대수명 증대효과를 확인하되, 정상군 초파리 대신 알츠하이머 치매 모델 초파리를 대상으로 기대 수명 증대효과를 확인하였다.

[0086] 2. 실험결과

[0087] 상기 실험결과 도 2 및 하기 표 10과 같이 나타났다.

표 10

[0088]

처리군	평균수명 (날)	비율
일반사료	25.22	--
참당귀추출물	26.01	3.1% 증가
익힌숙잠 분말	26.58	5.4% 증가
익힌숙잠/참당귀복합제 (실시예 1)	28.49	13.0% 증가

[0089] 상기 표 10 및 도 2에 나타나 있듯이, 알츠하이머치매모델 초파리의 경우 정상 대조군(29.29일)에 비하여 기대수명이 25.22일로 13.9% 감소하였는바, 감소된 알츠하이머치매모델 초파리의 기대수명은 참당귀 추출물 단독, 익힌숙잠 분말 단독, 또는 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물 복합제(실시예 1) 처리에 의하여 증가함을 확인하였으며, 특히 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물 복합제(실시예 1)는 단독물질 투여 시험구의 기대수명 증가율에 비하여 2.4~4.2배가 증가하였는바, 이는 정상군의 기대수명에 육박하는 놀라운 상승효과이다.

[0090] 구체적으로 설명하면, 일반사료만 섭취시킨 알츠하이머치매모델 초파리의 기대수명은 25.22일인데 비하여, 참당귀 추출물이 첨가된 사료를 섭취시킨 알츠하이머치매모델 초파리의 기대수명은 26.01일로 3.1% 증가를 하였고, 위험지수도 0.6 (95% CI = 0.46 ~ 0.8, *p* value = 0.0004)으로 통계적으로 유의하게 감소를 하였다. 또한 익힌숙잠 분말이 첨가된 사료를 섭취시킨 알츠하이머치매모델 초파리의 기대수명은 26.58일로 5.4% 증가를 하였고, 위험지수도 0.57 (95% CI = 0.57 ~ 1.0, *p* value = 0.05)로 통계적으로 유의하게 감소를 하였다. 이에 비하여 익힌숙잠 분말/참당귀 복합제를 첨가한 사료를 섭취시킨 알츠하이머치매모델 초파리의 경우는 기대수명이 28.49일로 일반사료만 먹인 알츠하이머치매모델 초파리에 비하여 13.0% 증가를 하였고, 위험지수도 0.48 (95% CI = 0.36 ~ 0.64, p value = 7.6 x 10^{-7})로 통계적으로 유의하게 감소하는 상승효과가 나타났다.

[0091] 결과를 요약하면 익힌숙잠/참당귀 복합제를 첨가한 사료를 섭취시킨 알츠하이머치매모델 초파리의 경우 참당귀

추출물(3.1% 증가)이나 익힌숙잠 분말(5.4% 증가)이 첨가된 사료만을 단독으로 섭취시킨 알츠하이머치매모델 초파리의 기대수명 증가율보다 기대수명이 2.4~4.2배(7.6 ~ 9.9%p) 상승하는 놀라운 효과를 보였는바, 이 결과는 알츠하이머치매모델 초파리에 익힌숙잠/참당귀 복합제(실시예 1)를 투여할 경우 정상군에 육박하는 기대수명을 나타낸 결과로서, 익힌숙잠 분말 과 참당귀 추출물간의 상호 상승작용으로 각각의 물질을 개별적으로 첨가한 사료에 비하여 현저히 증가된 기대수명과 감소된 위험지수를 유도함을 보여주고 있다.

[0093] **<실험예 4. 본 발명의 실시예 1의 혼합물에 처리에 따른 신경연접의 구조변화 확인>**

[0094] 1. 실험방법

[0095] 알츠하이머치매는 인간 뇌의 신경연접 구조이상에 의하여 시작된다고 알려져 있는바, 정상 대조군 초파리와 알츠하이머치매모델 초파리의 신경연접구조 변화에 대한 연구를 진행하였다.

[0096] 먼저, 알츠하이머치매에 걸리지 않은 정상 대조군 초파리 모델의 신경연접구조 변화에 대하여 시험하였다. 이때, 실시예 1의 혼합물을 정상 사료의 구성성분 중 주 단백질원인 효모 총 양의 10%에 달하는 양을 정상사료에 첨가하여 정상 대조군 초파리를 배양하였다. 성충이 되기 전 단계인 유충단계에서 3령 노숙 유충을 Ca^{2+}이 없는 해부용액에서 해부를 한 후, 4% 파라포말알데하이드를 포함하는 산도 7.2의 0.1M 인산완충용액을 이용하여 고정하였다. 고정된 시료는 0.1% 트리톤 엑스-100을 포함한 0.01M 인산완충식염수를 이용하여 3회 10분 간격으로 세척을 진행 한 후, anti-HRP-FITC를 이용하여 신경연접을 염색을 한 후, 형관현미경아래서 신경연접의 수를 확인하였다.

[0097] 또한, 상기 실험방법을 적용하여 알츠하이머 치매에 걸린 초파리 모델의 신경연접 구조 변화에 대하여도 시험하였다.

[0098] 2. 실험결과

[0099] 상기 실험결과, 도 3에 나타나 있듯이 일반사료만을 섭취한 정상 대조군 초파리의 신경연접 구조를 100%로 하여 환산한 결과, 일반사료에 참당귀 추출물을 첨가한 사료만을 섭취한 시험군의 경우는 7.2%가 증가된 신경연접의 수를 가지고 있었으며, 일반사료에 익힌숙잠 분말을 첨가한 사료만을 섭취한 시험군의 경우에는 9.3%가 증가된 신경연접의 수를 가지고 있었다. 이에 비하여 일반사료에 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물을 첨가한 복합제(실시예 1) 사료를 섭취시킨 초파리의 경우는 11.7% 증가된 신경연접의 수를 가지고 있었는바, 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물 복합제(실시예 1)는 참당귀 추출물 또는 익힌숙잠 분말만을 섭취시킨 시험구의 신경연접 증가율에 비하여 1.3~1.6배(2.4~4.5%p)의 증가율을 보이는 현저한 상승효과를 나타냄을 확인하였다.

[0100] 다음으로 알츠하이머치매에 걸린 초파리 모델의 신경연접 구조 변화에 대하여 시험한 결과, 일반사료만을 섭취시킨 AD모델 초파리는 상기 정상 대조군에 비하여 47.9%가 적은 수의 신경연접을 가지고 있음을 확인하였다.

[0101] 이에 AD모델 초파리에 참당귀 추출물이 첨가된 사료를 섭취시킨 결과 일반사료만을 섭취시킨 초파리에 비하여 신경연접의 수가 12.7%증가됨을 알 수 있었고, 익힌숙잠 분말이 첨가된 사료를 섭취시킨 결과에서는 16.5%가 증가된 신경연접을 가지고 있음을 알 수 있었다. 이에 비하여 AD모델 초파리에 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물 복합제(실시예 1) 사료를 섭취시킨 시험구에는 일반사료만을 섭취시킨 시험구에 비하여 22.1%가 증가된 신경연접 숫자를 가지고 있었는바, 이는 참당귀 추출물과 익힌숙잠 분말을 단독으로 섭취시킨 시험구의 신경연접 증가율에 비하여 1.3~1.7배(5.6~9.4%p) 높은 현저히 상승적인 신경연접의 증가율을 보여준 것이다.

[0102] 이러한 결과는 정상 대조군이나 알츠하이머치매모델 모두에서 참당귀 추출물 또는 익힌숙잠 분말을 단독으로 처리하였을 경우에 비하여 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물 복합제(실시예 1)를 처리한 경우 상호작용에 의한 상승효과가 있음을 보여주는 것이다.

[0104] **<실험예 5. 본 발명의 실시예 1의 혼합물에 처리에 따른 마이토콘드리아 컴플렉스 1~4의 활성도 상승효과 확인>**

[0105] 1. 실험방법

[0106] 정상적으로 노화가 진행되더라도 마이토콘드리아의 활성이 떨어져서 ATP생성 능력이 낮아진다고 알려져 있다. 더욱 중요하게는 알츠하이머치매 환자들에게서 공통으로 관찰되는 분자세포 수준의 병인은 마이토콘드리아 기능 이상이 정상인들보다 조기에 나타난다는 것이다.

[0107] 그러므로, 정상 대조군 초파리와 알츠하이머치매 모델 초파리를 각각 일반사료만 섭취시키면서 사육한 경우, 일반사료에 참당귀 추출물을 첨가한 사료를 섭취시키면서 사육한 경우, 일반사료에 익힌숙잠 분말을 첨가한 사료를 섭취시키면서 사육한 경우, 그리고 일반사료에 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물 복합제를 첨가한 사료를 섭취시

키면서 사육한 경우에 변화되는 마이토콘드리아 컴플렉스 1~4까지의 활성을 비교하였다.

[0108] 구체적으로 설명하면, 실시예 1의 혼합물을 섭취시키면서 정상 초파리와 알츠하이머성 치매 초파리를 이용하여 마이토콘드리아 컴플렉스 I에서 IV까지의 기능을 확인하였다. 마이토콘드리아의 주요 기능은 세포의 주요 에너지 물질인 ATP를 생산하는 것으로, 마이토콘드리아의 내막에 존재하는 5개의 respiratory complex들에 의하여 생성이 된다. Complex I에서 IV까지는 산화적 인산화 과정(Oxidative phosphorylation)에 의하여 마이토콘드리아 내막에 전위차를 생성하고 Complex V는 실제로 ATP를 생성 한다. 그러므로 마이토콘드리아 complex 1에서 4까지의 활성을 비교하는 연구를 진행하였다.

[0109] 마이토콘드리아 complex I의 활성검정을 위해서는 초파리 성충의 뇌에서 추출한 마이토콘드리아 10 ml를 182 ml의 활성 검정용 완충용액(25mM PB, 0.35% BSA, 0.06mM DCIP, 0.07mM decylubiquinone, 1mM AA)과 섞어 준 후, 5mM NADH 8 ml와 섞은 후에 37℃에서 30분간 반응을 시킨 후, 600nm에서 4분간 30초 간격으로 흡광도 변화를 측정하여 활성을 5개의 반복시료에서 측정하였다. 마이토콘드리아 complex II의 활성검정을 위해서는 184ml의 활성 검정용 완충용액(80mM PB pH 7.8, 0.1% BSA, 2mM EDTA, 0.2mM ATP, 80mM DCIP, 50 mM decylubiquinone, 1 mM AA, 3 mM rotenone)에 1 ml malonate와 마이토콘드리아 추출액 10 ml를 추가한 후, 37℃에서 30분간 반응을 시킨 후, 600nm에서 4분간 30초 간격으로 흡광도 변화를 측정하여 활성을 5개의 반복시료에서 측정하였다. 마이토콘드리아 complex III의 활성검정을 위해서는 80ml의 활성 검정용 완충용액(50mM Tris-HCl pH 7.5, 4mM NaN3, 0.1mM decylubiquinone, 80 mM Succinate, 2mM KCN, 3 mM rotenone, 40 mM Cytochrome C)에 마이토콘드리아 추출액 10 ml과 효소반응액 10 ml를 추가한 후, 25℃에서 550nm로 30초 간격으로 3분간 측정을 하였다. 마이토콘드리아 complex IV의 활성검정을 위해서는 188ml의 활성 검정용 완충용액(10mM Tris-HCl pH 7.0, 120mM KCl)에 10 ml Ferrocytochrome C substrate (0.22mM Ferrocytochrome과 0.5 mM DTT)와 효소반응액 2 ml 와 마이토콘드리이아 추출액 2 ml를 추가한 후, 25℃에서 550nm로 10초 간격으로 1분간 측정을 함. 5개의 반복시료에서 측정하였다. 군집간의 차이를 ANOVA로 확인 후, Tukey-Kramer post hoc분석을 실시하였다.

[0110] 2. 실험결과

[0111] 상기 실험결과 도 4에 나타나 있듯이, 일반사료에 참당귀 추출물 또는 익힌숙잠 분말만을 단독으로 섭취시키거나 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물 복합제(실시예 1)를 섭취시킨 결과, 정상 대조군 초파리와 알츠하이머치매 모델 초파리 모두에서 마이토콘드리아 컴플렉스 1~4의 활성이 증가됨을 확인할 수 있었으며, 특히 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물 복합제(실시예 1)를 섭취시킨 초파리 모델의 활성이 두드러지게 증가하는 것을 확인하였다.

[0112] 1) 먼저 알츠하이머 치매에 걸리지 않은 정상 대조군에 대한 마이토콘드리아 컴플렉스 활성에 대하여 자세히 설명을 하면 아래와 같다.

[0113] 정상 대조군에 대한 마이토콘드리아 컴플렉스 1 활성의 경우, 일반사료만을 섭취시킨 시험군과 비교하여 참당귀 추출물이 첨가된 사료를 섭취시킨 시험군의 초파리는 20.5%가 증가되었고, 익힌숙잠 분말이 첨가된 사료를 섭취시킨 경우는 33.7% 증가되었다. 이에 비해, 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물 복합제(실시예 1)가 첨가된 사료를 섭취시킨 초파리의 경우는 45.5% 증가되었는바, 이는 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물 복합제가 참당귀 추출물 또는 익힌숙잠 분말 단독처리 시험구의 마이토콘드리아 콤플렉스 1 활성 증가율에 비하여 1.4~2.2배(11.8~25.0%p)로 더 크게 증가하는 현저한 높은 활성으로, 이 결과는 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물 복합제는 익힌숙잠 분말과 참당귀 추출물이 마이토콘드리아 컴플렉스 1의 활성에 상호 보완하여 상승작용을 한다는 결과이다.

[0114] 또한, 정상 대조군에 대한 마이토콘드리아 컴플렉스 2 활성의 경우, 일반사료만을 섭취시킨 시험군과 비교하여 참당귀 추출물이 첨가된 사료를 섭취시킨 시험군의 초파리는 45.9%가 증가하였고, 익힌숙잠 분말이 첨가된 사료를 섭취시킨 시험군 경우는 23.1%가 증가되었다. 이에 비해 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물 복합제(실시예 1)가 첨가된 사료를 섭취시킨 시험군에서는 100.9% 증가되었는바, 이는 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물 복합제가 참당귀 추출물 또는 익힌숙잠 분말 단독처리 시험구의 마이토콘드리아 컴플렉스 2 활성 증가율에 비하여 2.2~4.4배(77.8~55.0%p)가 더 높은 놀라운 활성 증가율로, 이 결과는 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물 복합제는 익힌숙잠 분말과 참당귀 추출물이 마이토콘드리아 컴플렉스 2 활성에 상호 보완하여 상승작용을 한다는 결과이다.

[0115] 또한, 정상 대조군에 대한 마이토콘드리아 컴플렉스 3 활성의 경우, 일반사료만을 섭취시킨 시험군과 비교하여 참당귀 추출물이 첨가된 사료를 섭취시킨 시험군의 초파리는 29.0%가 증가하였고, 익힌숙잠 분말이 첨가된 사료를 섭취시킨 시험군의 경우는 57.7%가 증가되었다. 이에 비하여 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물 복합제가 첨가된 사료를 섭취시킨 시험군에서는 111.2% 증가되었는바, 이는 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물 복합제(실시예 1)가 참당귀 추출물 또는 익힌숙잠 분말 단독처리 시험구의 마이토콘드리아 콤플렉스 3 활성 증가율에 비하여 1.9~3.8

배(53.5~82.2%p)가 더 높은 현저한 활성 증가율로서, 이 결과는 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물 복합제는 익힌숙잠 분말과 참당귀 추출물이 마이토콘드리아 컴플렉스 3 활성에 상호보완하여 상승작용을 한다는 결과이다.

[0116] 또한, 정상 대조군에 대한 마이토콘드리아 컴플렉스 4 활성의 경우, 일반사료만을 섭취시킨 시험군과 비교하여 참당귀 추출물이 첨가된 사료를 섭취시킨 시험군의 초파리는 24.1%가 증가하였고, 익힌숙잠 분말이 첨가된 사료를 섭취시킨 시험군의 경우는 43.7%가 증가되었다. 이에 비하여 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물 복합제(실시예 1)가 첨가된 사료를 섭취시킨 시험군에서는 81.3% 증가되었는바, 이는 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물 복합제가 참당귀 추출물 또는 익힌숙잠 분말 단독처리 시험구의 마이토콘드리아 콤플렉스 4의 활성 증가율에 비하여 1.9~3.4배(37.6~57.2%p)가 더 높은 현저한 활성 증가율로서, 이 결과는 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물 복합제는 익힌숙잠 분말과 참당귀 추출물이 마이토콘드리아 컴플렉스 4 활성에 상호보완하여 상승작용을 한다는 결과이다.

[0117] 또한, 정상 대조군 초파리에서의 마이토콘드리아 컴플렉스 활성을 종합하여 정리하면, 익힌숙잠 분말 또는 참당귀 추출물을 정상 초파리에 단독으로 섭취시킬 경우 마이토콘드리아 컴플렉스 1~4의 활성이 크게 증가되지만, 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물을 복합제(실시예 1)를 처리한 경우에는 마이토콘드리아 컴플렉스 1~4의 활성이 단독 시료만 처리한 시험구보다 현저하게 증가되는 상승작용을 하여 노화가 진행되는 과정에서 알츠하이머 치매를 예방하는데 크게 기여할 수 있을 것으로 판단된다.

[0118] 2) 다음으로 알츠하이머치매 모델 초파리에 참당귀 추출물과 익힌숙잠 분말을 단독 또는 복합제 형태 제조하여 섭취시킨 다음 마이토콘드리아 컴플렉스 1~4의 활성을 비교하였다(도4).

[0119] 그 결과 참당귀 추출물과 익힌숙잠 분말을 단독 또는 복합제로 포함한 사료에서 배양된 알츠하이머치매 모델 초파리의 마이토콘드리아 컴플렉스 1~4의 활성이 증가함을 확인하였고, 복합제의 경우에는 단독시료보다 현저하게 상승된 증가율을 보임을 확인하였다.

[0120] 자세히 설명하면, 알츠하이머치매 모델 초파리에 대한 마이토콘드리아 컴플렉스 1 활성의 경우, 일반사료만을 섭취시킨 시험군과 비교하여 참당귀 추출물이 첨가된 사료를 섭취시킨 시험군의 경우 76.8%가 증가하였고, 익힌숙잠 분말이 첨가된 사료를 섭취시킨 시험군의 경우는 70.2%가 증가되었다. 이에 비하여 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물 복합제(실시예 1)가 첨가된 사료를 섭취시킨 시험군에서는 155.3% 증가되었는바, 이는 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물 복합제가 참당귀 추출물 또는 익힌숙잠 분말 단독처리 시험구의 마이토콘드리아 콤플렉스 1 활성 증가율에 비하여 2.0~2.2배 (78.5~85.1%p)가 더 높은 현저한 활성 증가율로서, 이 결과는 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물 복합제는 익힌숙잠 분말과 참당귀 추출물이 마이토콘드리아 컴플렉스 1 활성에 상호보완하여 상승작용을 한다는 결과이다.

[0121] 또한, 알츠하이머치매 모델 초파리에 대한 마이토콘드리아 컴플렉스 2 활성의 경우, 일반사료만을 섭취시킨 시험군과 비교하여 참당귀 추출물이 첨가된 사료를 섭취시킨 시험군의 경우 100.0%가 증가하였고, 익힌숙잠 분말이 첨가된 사료를 섭취시킨 시험군의 경우는 106.9%가 증가되었다. 이에 비하여 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물 복합제(실시예 1)가 첨가된 사료를 섭취시킨 시험군에서는 214.0% 증가되었는바, 이는 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물 복합제가 참당귀 추출물 또는 익힌숙잠 분말 단독처리 시험구의 마이토콘드리아 콤플렉스 2 활성 증가율에 비하여 2.0~2.1배 (107.1~114.0%p) 더 높은 현저한 활성 증가율로서, 이 결과는 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물 복합제는 익힌숙잠 분말과 참당귀 추출물이 마이토콘드리아 컴플렉스 2 활성에 상호보완하여 상승작용을 한다는 결과이다.

[0122] 또한, 알츠하이머치매 모델 초파리에 대한 마이토콘드리아 컴플렉스 3 활성의 경우, 일반사료만을 섭취시킨 시험군과 비교하여 참당귀 추출물이 첨가된 사료를 섭취시킨 시험군의 경우 168.1%가 증가하였고, 익힌숙잠 분말이 첨가된 사료를 섭취시킨 시험군의 경우는 263.0%가 증가되었다. 이에 비하여 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물 복합제(실시예 1)가 첨가된 사료를 섭취시킨 시험군에서는 324.1% 증가되었는바, 이는 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물 복합제가 참당귀 추출물 또는 익힌숙잠 분말 단독처리 시험구의 마이토콘드리아 콤플렉스 3의 활성 증가율에 비하여 1.2~1.9배(61.1~156.0%p)가 더 높은 현저한 활성 증가율로서, 이 결과는 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물 복합제는 익힌숙잠 분말과 참당귀 추출물이 마이토콘드리아 컴플렉스 3 활성에 상호보완하여 상승작용을 한다는 결과이다.

[0123] 또한, 알츠하이머치매 모델 초파리에 대한 마이토콘드리아 컴플렉스 4 활성의 경우, 일반사료만을 섭취시킨 시험군과 비교하여 참당귀 추출물이 첨가된 사료를 섭취시킨 시험군의 경우 187.6%가 증가하였고, 익힌숙잠 분말이 첨가된 사료를 섭취시킨 시험군의 경우는 126.6%가 증가되었다. 이에 비하여 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물

복합제(실시예 1)가 첨가된 사료를 섭취시킨 시험군에서는 270.4% 증가되었는바, 이는 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물 복합제가 참당귀 추출물 또는 익힌숙잠 분말 단독처리 시험구의 마이트콘드리아 콤플렉스 4 활성 증가율에 비하여 1.4~2.1배 (82.8~143.8%p) 더 높은 현저한 활성 증가율로서, 이 결과는 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물 복합제는 익힌숙잠 분말과 참당귀 추출물이 마이토콘드리아 콤플렉스 4 활성에 상호보완하여 상승작용을 한다는 결과이다.

[0124] 이와 같이, 알츠하이머치매 모델 초파리에서의 마이토콘드리아 컴플렉스 활성을 종합하여 정리하면, 정상 대조군과 알츠하이머 치매 시험군 모두 익힌숙잠 분말 또는 참당귀 추출물을 정상 초파리에 단독시료로 섭취시킬 경우 마이토콘드리아 컴플렉스 1~4의 활성이 크게 증가되었다. 여기에 더하여, 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물 복합제를 처리한 경우에는 마이토콘드리아 컴플렉스 1~4의 활성이 익힌숙잠 분말 또는 참당귀 추출물 단독 처리보다 더 크게 현저하게 증가(최소 61.14%p~최대 156.0%p)되는 놀라운 상승작용을 하여 알츠하이머 치매의 예방 및 치료에 크게 기여할 수 있을 것으로 판단된다.

[0126] **<실험예 6. 본 발명의 실시예 1의 혼합물에 처리에 따른 ATP 생성 능력증진효과 확인>**

[0127] 1. 실험방법

[0128] 위에서 살펴본 마이토콘드리아 컴플렉스의 활성 증가가 ATP 생성에 주는 영향을 확인하기 위하여 일반사료만을 섭취시킨 초파리 뇌의 ATP 양과 비교하여 참당귀 추출물과 익힌숙잠 분말 단독 또는 복합제를 섭취시킨 초파리 뇌의 ATP 양을 비교하였다. 노화가 진행되면 ATP의 생성이 감소된다고 알려져 있는바, 성충 우화 후 7일된 젊은 초파리와 20일된 노화된 초파리의 ATP 양을 비교분석하였다.

[0129] 2. 실험결과

[0130] 상기 실험결과 도 5에 나타나 있듯이, 참당귀 추출물과 익힌숙잠 분말이 단독으로 처리된 시험군의 경우 20일된 노화 초파리의 ATP 양이 일반사료만 섭취한 초파리에 비하여 43.9~52.5%로 증가돼 비록 노화는 진행 되었지만 7일된 젊은 초파리와 비슷한 활력을 보이게 됨을 확인하였으며, 여기에 더하여 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물 복합제(실시예 1)가 처리된 시험구의 경우에는 더욱 더 증가하여 59.9%까지 증가(1.1~1.4배)함으로서 7일된 젊은 초파리보다도 더 높은 활력을 보이는 현저한 상승효과를 나타냄을 확인하였다.

[0131] 자세히 설명을 하면, 일반사료만 먹인 20일된 초파리는 노화가 진행되어 7일된 초파리에 비하여 ATP생성이 31.0% 감소되었지만, 참당귀 추출물이 첨가된 사료를 섭취한 초파리는 일반사료만 섭취한 초파리에 비하여 43.9%가 증가하였고, 익힌숙잠 분말이 첨가된 사료를 섭취한 초파리는 52.5%가 증가하였다. 이에 비하여 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물 복합제(실시예 1)가 첨가된 사료를 섭취한 초파리는 59.9% 증가되었는바, 이는 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물 복합제(실시예 1)가 참당귀 추출물 또는 익힌숙잠 분말 단독처리 시험구의 ATP 생성 증가율에 비하여 1.1~1.4배 (7.4~16.0%p) 더 높은 현저히 증가된 증가율로서, 이 결과는 노화가 진행됨에 따라 나타나는 ATP생성 저해를 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물 복합제(실시예 1)가 처리되었을 때 익힌숙잠 분말 또는 참당귀 추출물 단독 섭취시 보다 더 막아주는 상승작용을 한다는 결과이다.

[0133] **<실험예 7. 본 발명의 실시예 1의 혼합물에 처리에 따른 단기기억력 상실에 대한 기억력 증진효과 확인>**

[0134] 1. 실험방법

[0135] 초기 알츠하이머성 치매의 특징인 단기기억력 상실에 대한 기억력 증진효과를 확인하기 위하여 실험용 마우스에 실시예1의 혼합물을 섭취시키면서 단기기억력 상실제인 스코폴아민을 처리하여 실험하였다. 태어 난지 4주된 수컷 마우스에 황견품종 익힌누에 가공물을 1.0 g/Kg체중의 비율로 3주간 투여를 하였다. 3주간의 투여가 종료된 후, 마우스는 실험 1일차에는 실험 30분 전에 마우스를 실험실로 운반을 하여 적응과정을 거친 후, 수동회피(Passive avoidance)실험기구의 밝은 방에서 2분간 적응을 시켰다. 실험 2일차에는 마우스에 실험을 시작하기 30분 전에 식염수에 녹인 스코폴아민을 0.75mg/Kg체중 비율로 주사를 하였다. 대조군은 동일 량의 식염수를 주사를 하였다. 수동회피 기구의 밝은 방에 마우스를 넣은 후, 30초 후 어두운 방으로 들어가는 통로를 열어주고, 마우스의 꼬리까지 들어가면 0.4mA의 전기충격을 4초간 주었다. 이후 어두운 방으로 들어가는 기간을 측정하였다. 실험 3일째에는 마우스를 밝은 방으로 옮겨 준 후, 어두운 방으로의 통로를 열은 후, 꼬리까지 들어가는 기간을 측정을 하였다. 실험이 끝나면, 대조군과 실험군 간의 차이를 ANOVA와 T-test를 수행하여 통계분석을 실시하였다.

[0136] 2. 실험결과

[0137] 상기 실험결과 도 6에 나타나 있듯이, 일반사료만 섭취시킨 대조군 마우스의 경우에는 2일째 식염수 또는 식염

수+스코폴아민 투여군 모두 어두운 방으로 들어가는데 20.2 ± 5.13 초와 13.1 ± 2.06 초로 큰 차이가 없었지만, 전기충격을 받고 24시간 후인 3일째에는 식염수만 처리된 마우스가 어두운 방으로 들어가는 시간은 284.6 ± 11.69 초로 전기충격에 대한 기억력을 가지고 있었다.

[0138] 이와 비교하여 스코폴아민을 투여한 마우스의 경우는 50.1 ± 11.9 초 만에 어두운 방으로 이동을 하여 전기충격에 대한 기억이 상실됨을 보여준다.

[0139] 이와 비교하여 익힌숙잠 분말을 섭취한 쥐의 경우는 식염수만 투여한 시험군의 조명있는 방에서 머무는 시간이 2일째에 22.1 ± 5.88 초와 3일째 267.6 ± 20.5 초로 일반사료만 섭취시킨 대조군과 큰 차이가 없었다.

[0140] 이에 비하여 스코폴아민을 투여한 시험군의 경우에는 2일째에 22.2 ± 4.1초로 차이가 없지만, 전기 충격 후 3일째는 90.7 ± 17.4 초로 일반사료만 섭취시킨 대조군에 비하여 81.3% 증가한 기억력을 보여주었다.

[0141] 참당귀 추출물을 섭취한 시험군의 경우에는 식염수만 투여한 시험군은 조명된 방에 머무는 기간이 2일째 18.8 ± 4.2 초, 전기충격을 받은 후 3일째 218.2 ±33.4 초로 일반사료만 섭취시킨 대조군 및 익힌숙잠 투여군과 큰 차이가 없었다.

[0142] 하지만, 스코폴아민을 섭취시킨 단기기억상실 유도군의 경우에는 2일째 17.0 ± 4.8 초에서 전기충격 후 3일째에는 90.3 ± 27.7 초로 일반사료만 섭취시킨 대조군에 비하여 기억력이 80.6% 증가되었다.

[0143] 이에 비하여 익힌숙잠 분말과 참당귀 추출물 복합제(실시예 1)를 투여한 실험군의 경우, 식염수만을 처리한 시험군은 조명되는 방에 머무는 시간이 2일째 30.3 ± 8.7 초로 대조군이나 다른 실험군과 통계적으로 차이가 없었지만, 전기충격을 받은 후에는 어두운 방으로 들어가지 않고 조명이 있는 방에 머무르는 시간이 297.5 ± 2.5 초로 증가되었다.

[0144] 그리고 스코폴아민을 섭취시켜 단기기억력 상실을 유도한 시험군의 경우는 조명이 되는 방에 머무는 기간이 2일째는 17.4 ± 3.3 초로 대조군이나 다른 실험군과 차이가 없거나 빨랐지만, 전기충격을 받은 후 3일째에는 130.1 ± 25.4 초로 기억력이 159.7%가 증가되었다.

[0145] 이는 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물 복합제(실시예 1)가 참당귀 추출물 또는 익힌숙잠 분말 단독처리 시험구의 단기기억력 상승율에 비하여 2.0배(76.6~79.1%p) 더 높은 현저한 기억력 회복효과로서, 이 결과는 익힌숙잠 분말/참당귀 추출물 복합제(실시예 1)는 익힌숙잠 분말과 참당귀 추출물이 서로 상호보완작용을 하여 단기기억력 개선에 상승작용을 한다는 결과이다.

[0146] 이와 같이, 본 발명에서는 새로운 형태의 식의약용 원료인 익힌숙잠 분말과 참당귀 추출물 복합제(실시예 1)를 섭취할 경우 우수한 기억력개선효과와 알츠하이머치매의 예방 및 치료효과를 나타낸다는 것으로, 익힌숙잠 분말 또는 참당귀 추출물 단독으로 섭취하는 것에 비하여 보다 더 상승된 효과를 나타낸다는 것이다. 이는 익힌숙잠 분말 또는 참당귀 추출물 복합제(실시예 1)가 서로 다른 신경계 작용기전을 갖고 있어서 복합제 형태로 제조하였을 경우 상호간에 보완작용을 하는 것으로 예상된다.

[0147] 상기 결과로 인하여 현대사회에 큰 문제로 부각되고 있는 고령화와 고령화로 인한 치매를 근본적으로 예방 및 치료할 수 있을 것으로 기대되며, 아울러 학생, 수험 준비생, 회사원 등 다양한 국민들의 기억력 개선에도 도움을 주게 될 것으로 기대되는바, 본 발명을 이용한 기억력개선과 치매의 예방 및 치료용 건강기능식품 및 의약품이 개발되어 시판될 것으로 예상돼 익힌숙잠과 당귀의 새로운 활용도 창출 및 고부가가치화로 건강기능식품 생산업과 양잠산업, 당귀 생산업의 발전과 농업발전에 기여하는 효과가 클 것으로 기대된다.

[0148] **<제제예 1. 약학적 제조>**

[0149] 실시예 1의 혼합물 200g을 락토오스 175.9g, 감자전분 180g 및 콜로이드성 규산 32g과 혼합하였다. 이 혼합물에 10% 젤라틴 용액을 첨가시킨 후, 분쇄해서 14 메쉬체를 통과시켰다. 이것을 건조시키고 여기에 감자전분 160g, 활석 50g 및 스테아린산 마그네슘 5g을 첨가해서 얻은 혼합물을 정제로 만들었다.

[0150] **<제제예 2. 식품 제조>**

[0151] **제제예 2-1. 조리용 양념의 제조**

[0152] 실시예 1의 혼합물 1 중량%를 조리용 양념에 첨가하여 건강 증진용 조리용 양념을 제조하였다.

[0153] **제제예 2-2. 유제품(dairy products)의 제조**

[0154] 실시예 1의 혼합물 0.1 중량%를 우유에 첨가하고, 상기 우유를 이용하여 버터 및 아이스크림과 같은 다양한 유

제품을 제조하였다.

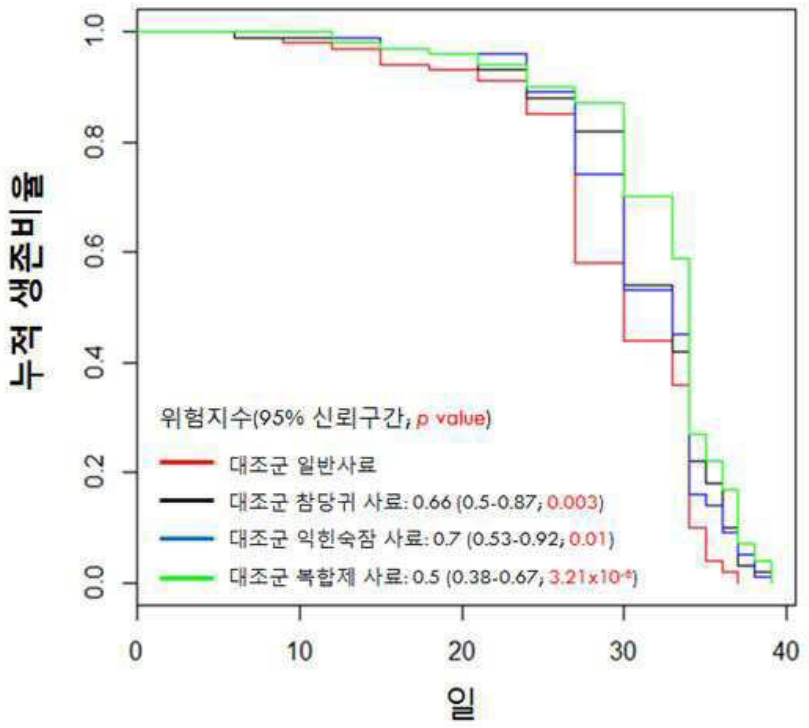
[0155] **제제예 2-3. 야채주스 제조**

[0156] 실시예 1의 혼합물을 토마토주스 또는 당근주스에 첨가하여 건강 증진용 야채주스를 제조하였다.

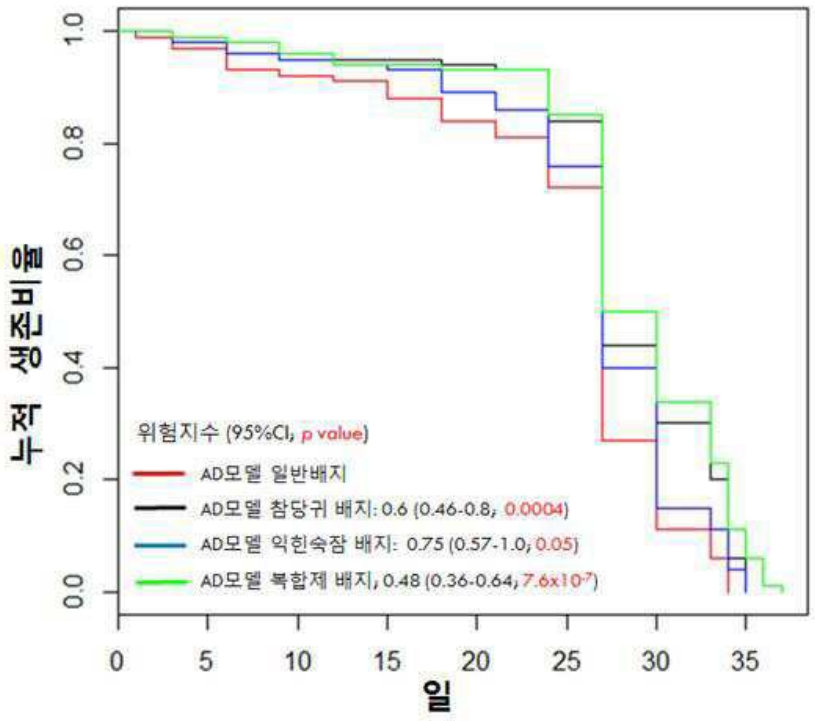
[0157] 상기의 본 발명은 바람직한 실시예를 중심으로 살펴보았으며, 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 본질적 기술 범위 내에서 상기 본 발명의 상세한 설명과 다른 형태의 실시예들을 구현할 수 있을 것이다. 여기서 본 발명의 본질적 기술범위는 특허청구범위에 나타나 있으며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 차이점은 본 발명에 포함된 것으로 해석되어야 할 것이다.

도면

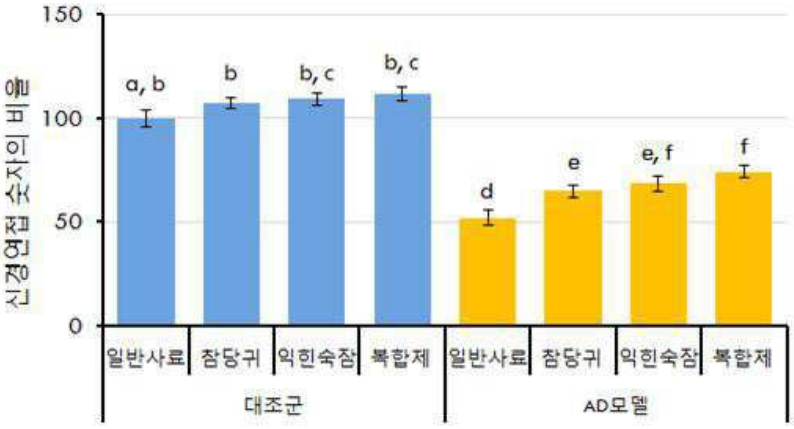
도면1



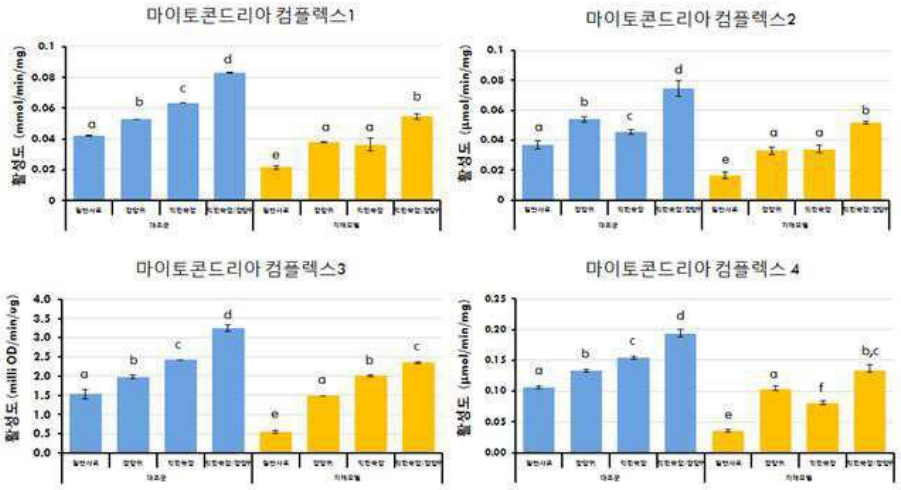
도면2


누적 생존비율
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
5
10
15
20
25
30
35
일
위험지수 (95%CI, p value)
AD모델 일반배지
AD모델 참당귀 배지: 0.6 (0.46-0.8, 0.0004)
AD모델 익힌숙잠 배지: 0.75 (0.57-1.0, 0.05)
AD모델 복합제 배지, 0.48 (0.36-0.64, 7.6x10-7)

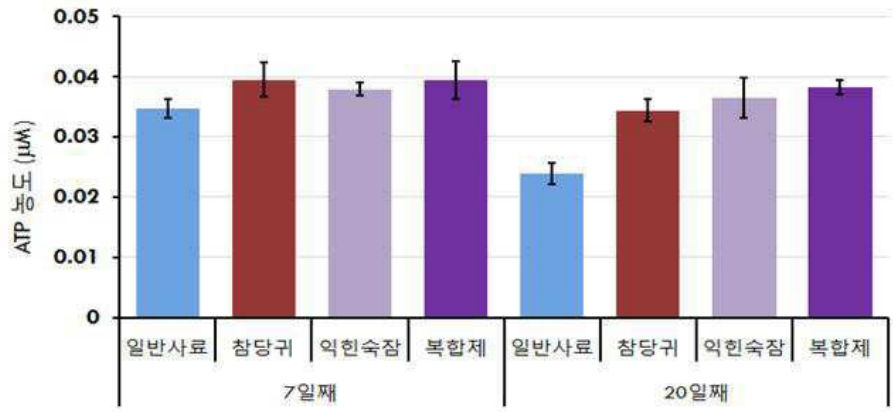
도면3


신경연접 숫자의 비율
150
100
50
0
a, b
b
b, c
b, c
d
e
e, f
f
일반사료
참당귀
익힌숙잠
복합제
일반사료
참당귀
익힌숙잠
복합제
대조군
AD모델

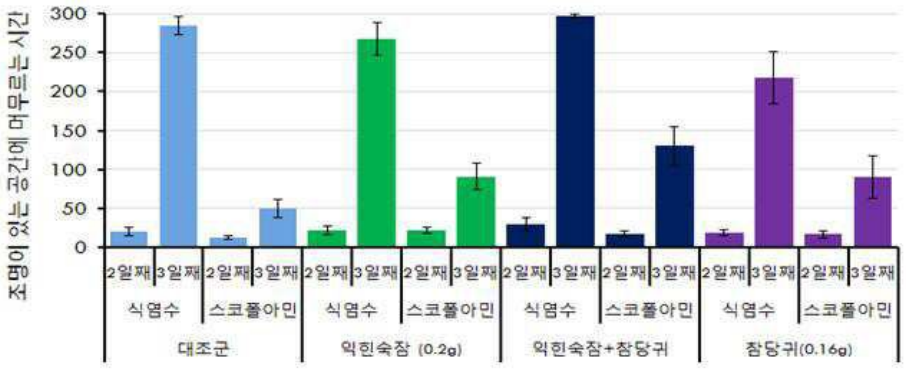
도면4


마이토콘드리아 컴플렉스1
마이토콘드리아 컴플렉스2
마이토콘드리아 컴플렉스3
마이토콘드리아 컴플렉스 4

도면5


ATP 농도 (μM)
일반사료
참당귀
익힌숙잠
복합제
7일째
20일째

도면6


조명이 있는 공간에 머무르는 시간
2일째
3일째
식염수
스코폴아민
대조군
익힌숙잠 (0.2g)
익힌숙잠+참당귀
참당귀(0.16g)