



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0047880
(43) 공개일자 2020년05월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 36/634 (2006.01) A23L 33/105 (2016.01)
A61K 31/365 (2006.01) A61K 31/7048 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 36/634 (2013.01)
A23L 33/105 (2016.08)

(21) 출원번호 10-2018-0128369

(22) 출원일자 2018년10월25일

심사청구일자 2018년10월25일

(71) 출원인

경희대학교 산학협력단

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)

(72) 발명자

백남인

경기도 화성시 동탄순환대로21길 53 1306동 403호(청계동, 롯데캐슬 알바트로스)

이영근

경기도 수원시 영통구 영통로90번길 4-27 109동 2003호(망포동 늘푸른 벽산아파트)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인한얼

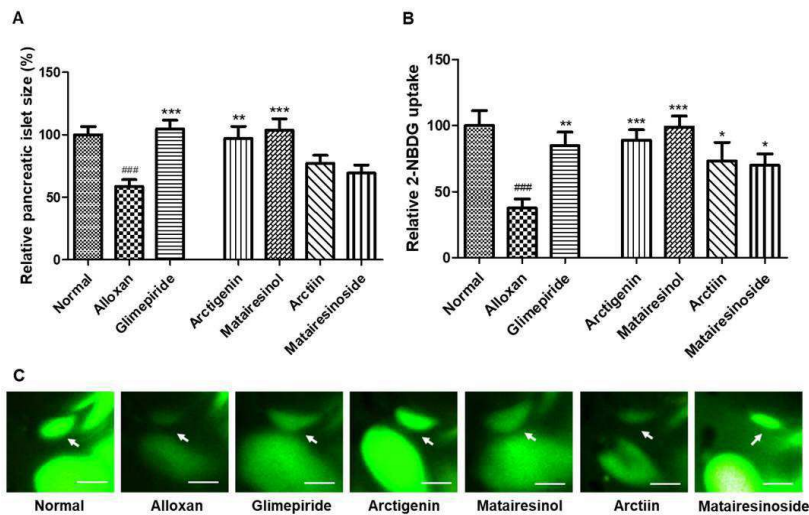
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 개나리 꽃 추출물 또는 이의 발효물을 포함하는 당뇨병 예방 또는 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 개나리 꽃 추출물 또는 이의 발효물을 포함하는 당뇨병 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 구체적으로 개나리 꽃 추출물 또는 이의 발효물을 포함하는 당뇨병 예방 또는 치료용 약학 조성물; 당뇨병 예방 또는 개선용 건강기능식품 및 개나리 꽃 추출물 또는 이의 발효물을 인간을 제외한 개체에 투여하는 단계를 포함하는 당뇨병 예방 또는 치료방법에 관한 것이다. 본 발명에 따른 개나리 꽃 추출물 또는 이의 발효물은 우수한 β -세포 회복 효과를 가지므로 당뇨병 예방 또는 치료용 조성물로 용이하게 사용될 수 있다.

대 표 도 - 도3



(52) CPC특허분류

A61K 31/365 (2013.01)

A61K 31/7048 (2013.01)

A61P 3/10 (2018.01)

A23V 2002/00 (2013.01)

A23V 2200/328 (2013.01)

A61K 2236/19 (2013.01)

(72) 발명자

강동호

서울특별시 마포구 광성로6길 16 (신수동)

남윤희

경기도 수원시 권선구 금호로 55 1동 101호 (금곡
동, 장미빌라)

박정은

서울특별시 강동구 양재대로136길 30 (명일동)

명세서

청구범위

청구항 1

개나리 꽃 추출물 또는 이의 발효물을 포함하는 당뇨병 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 개나리 꽃 추출물 또는 이의 발효물은 악티게닌 (arctigenin), 악틴 (arctiin), 마타이레시놀 (matairesinol) 또는 마타이레시노사이드 (matairesinoside)를 포함하는 것인, 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 추출물은 물, 탄소수 1내지 4의 저급 알코올 및 이들의 혼합 용매로 구성되는 군으로부터 선택되는 용매로 추출한 추출물인 것인, 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 발효물은 상기 추출물에 BGP-1 효소를 반응시켜 수득한 것인, 약학 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 발효물은 상기 추출물 대비 악티게닌 또는 마타이레시놀의 함량이 증가된 것인, 약학 조성물.

청구항 6

개나리 꽃 추출물 또는 이의 발효물을 포함하는 당뇨병 예방 또는 개선용 건강기능식품.

청구항 7

개나리 꽃 추출물 또는 이의 발효물을 인간을 제외한 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 당뇨병 예방 또는 치료 방법.

청구항 8

악티게닌, 악틴, 마타이레시놀 및 마타이레시노사이드로 구성된 군으로부터 선택되는 리그난 화합물을 포함하는 당뇨병 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 리그난 화합물은 개나리 꽃으로부터 분리된 것인, 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 발명은 개나리 꽃 추출물 또는 이의 발효물을 포함하는 당뇨병 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 구체적으로 개나리 꽃 추출물 또는 이의 발효물을 포함하는 당뇨병 예방 또는 치료용 약학 조성물; 당뇨병 예방 또는 개선용 건강기능식품; 개나리 꽃 추출물 또는 이의 발효물을 인간을 제외한 개체에 투여하는 단계를 포함하는 당뇨병 예방 또는 치료방법 및 개나리 꽃으로부터 화합물을 분리하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0003] 현재 우리나라는 급격한 경제성장으로 인해 서구화된 식이습관과 영양분의 과잉으로 질병의 양상이 크게 변화하고 있으며 과거와는 달리 동맥경화, 고혈압, 암, 비만 및 당뇨병 등의 만성 퇴행성 질환이 주요 사망 원인으로 대두되고 있다.
- [0004] 특히 당뇨병과 그로 인한 합병증의 발병율이 급격히 증가하고 있는 추세이다. 당뇨병 발병율은 1970년대 인구의 1% 미만이었던 것이 1990년대 이후에는 인구 10만 명당 17.2명이 당뇨병에 의해 사망하고 있으며, 앞으로도 당뇨병의 발병율은 계속 증가할 것으로 추정되고 있다. 당뇨병은 고혈당과 그로 인한 대사 장애가 장기간 지속되어 발병하는 만성 대사 질환으로서, 당뇨병은 제1형과 제2형으로 구분되는데, 제1형 당뇨병은 인슐린을 생산하지 못하여 발생하고, 제2형 당뇨병은 인슐린은 분비되나 세포가 인슐린에 대한 저항성(insulin resistance)을 갖게 되어 발생한다. 제2형 당뇨병에서 인슐린 분비에는 이상이 없기 때문에 인슐린 비의존성 당뇨병(non-insulin dependent diabetes mellitus)이라고도 한다. 제2형 당뇨병은 고열량·고단백 식단 섭취 및 운동 부족으로 인한 비만과 복합적으로 나타나는 경우가 많으며, 그 외에 유전적 요인, 감염, 특정 약제, 췌장 수술 등에 의해서도 발생할 수 있다. 제2형 당뇨병의 정확한 원인 및 발병 기전에 대해서는 아직 완전히 규명되어 있지 않다.
- [0005] 최근 당뇨병의 치료방법이 발달됨에 따라 당뇨병 환자의 평균 수명이 연장되고 급성 대사성 합병증으로 인한 사망률이 급격하게 감소되고는 있지만 당뇨병성 만성 합병증의 발생이 증가함으로 인해 당뇨병 합병증은 당뇨병 치료 그 자체보다 더 큰 문제점으로 지적되고 있다.
- [0006] 당뇨병의 치료법은 약물요법, 운동요법 및 식이요법이 있으며 환자의 증상에 따라 인슐린 약제와 각종 혈당제가 사용되고 있다. 그러나 당뇨병은 간에서의 당 생성 과다, 인슐린 저항성, 근육과 지방 세포 등에서 당 처리 능력 감소 등의 특징을 나타내는 복합적인 질병이므로 특정 치료법만으로는 여러 가지 부작용의 유발을 막을 수 없다. 이 중 약물요법은 인슐린 및 화학물질을 사용하고 있어 약물 복용에 따라 부작용과 환자의 내성에 끊임없는 문제가 되고 있기 때문에, 최근에는 당뇨병 치료에 있어 식이가 가능하며 부작용이 적은 천연물을 이용하여 당뇨병을 치료하기 위한 연구가 필요한 실정이다.
- [0007] 이러한 배경하에, 본 발명자들은 당뇨병을 치료하기 위한 조성물을 개발하기 위해 연구한 결과, 개나리 꽃 추출물 또는 이의 발효물이 손상된 랭게르한스섬의 β -세포를 회복시키는 것을 확인함으로써, 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0009] 본 발명의 하나의 목적은 개나리 꽃 추출물 또는 이의 발효물을 포함하는 당뇨병 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 것이다.
- [0010] 본 발명의 다른 하나의 목적은 개나리 꽃 추출물 또는 이의 발효물을 포함하는 당뇨병 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공하는 것이다.

[0011] 본 발명의 또 다른 하나의 목적은 개나리 꽃 추출물 또는 이의 발효물을 인간을 제외한 개체에 투여하는 단계를 포함하는 당뇨병 예방 또는 치료방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0013] 상기 목적을 달성하기 위해, 본 발명의 하나의 양태는 개나리 꽃 추출물 또는 이의 발효물을 포함하는 당뇨병 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0014] 본 발명에서 용어, "개나리 꽃"은 개나리(*Forsythia koreana*)의 꽃을 의미한다. 상기 개나리 꽃의 추출물이 항산화 효과가 있음은 공지된 바 있으나, 당뇨 치료 효과에 대해서는 공지된 바 없으며, 본 발명자들에 의해 최초로 규명되었다.

[0015] 상기 개나리 꽃은 상업적으로 판매되는 것을 구입하거나, 자연에서 채취 또는 재배된 것을 사용할 수 있다.

[0016] 본 발명에서 용어, "추출물"은 상기 개나리 꽃을 추출 처리하여 얻어지는 추출액, 상기 추출액의 회석액이나 농축액, 상기 추출액을 건조하여 얻어지는 건조물, 상기 추출액의 조정제물이나 정제물, 또는 이들의 혼합물 등, 추출액 자체 및 추출액을 이용하여 형성 가능한 모든 제형의 추출물을 포함한다.

[0017] 상기 개나리 꽃을 추출하는 방법은 특별히 제한되지 않으며, 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용하는 방법에 따라 추출할 수 있다. 상기 추출 방법의 비제한적인 예로는, 열수 추출법, 초음파 추출법, 여과법, 환류 추출법 등을 들 수 있으며, 이들은 단독으로 수행되거나 2종 이상의 방법을 병용하여 수행될 수 있다.

[0018] 또한, 상기 개나리 꽃을 추출하는데 사용되는 추출 용매의 종류는 특별히 제한되지 않으며, 당해 기술 분야에서 공지된 임의의 용매를 사용할 수 있다. 상기 추출 용매의 비제한적인 예로는 물, 탄소수 1 내지 4의 알코올 또는 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있으며, 이들은 단독으로 사용되거나 1종 이상 혼합하여 사용될 수 있다. 구체적으로, 메탄올 또는 에탄올 수용액이 사용될 수 있으며, 상기 메탄올 또는 에탄올 수용액은 70 내지 90%(v/v), 더욱 구체적으로 75 내지 85%(v/v), 가장 구체적으로 80%(v/v) 메탄올 또는 에탄올일 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.

[0019] 본 명세서에서, 상기 개나리 꽃 추출물은 FKFM(MeOH extract from *F. koreana* flowers)과 혼용될 수 있다.

[0020] 본 발명에서 용어, "발효물"은 개나리 꽃 추출물을 발효시켜 수득한 것일 수 있으며, 구체적으로 대장균의 조효소, 보다 구체적으로 BGP-1 효소를 반응시켜 수득한 것일 수 있다.

[0021] 상기 발효물은 상기 추출물 대비 악티게닌 또는 마타이레스놀의 함량이 증가된 것일 수 있다. 구체적으로, 상기 발효물은 상기 추출물의 발효과정에서 리그난 배당체(lignan glycoside)인 악틴 또는 마타이레스노사이드가 효소 반응에 의해 당을 잃고 리그난 비당체(lignan aglycone)인 악티게닌 또는 마타이레스놀로 전환됨으로써 악티게닌 또는 마타이레스놀의 함량이 증가된 것일 수 있다.

[0022] 본 발명의 일 실시예에서는, 개나리 꽃 추출물과 발효물의 화합물 함량을 측정한 결과, 개나리 꽃 추출물과 비교하여 개나리 꽃 추출물 발효물에서 악티게닌 및 마타이레스놀의 함량이 증가한 것을 확인하였다 (도 2).

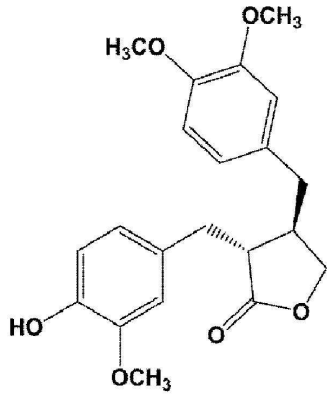
[0023] 본 명세서에서, 상기 개나리 꽃 추출물 발효물은 FKFM-BGP1과 혼용될 수 있다.

[0025] 상기 개나리 꽃 추출물 또는 이의 발효물은 악티게닌 (arctigenin), 악틴 (arctiin), 마타이레스놀 (matairesinol) 또는 마타이레스노사이드 (matairesinoside)를 포함하는 것일 수 있다.

[0026] 본 발명의 구체적인 일 실시예에서는, 개나리 꽃 추출물 또는 이의 발효물을 컬럼 크로마토그래피를 통해 분획하여 악티게닌, 악틴, 마타이레스놀 및 마타이레스노사이드의 4종 화합물을 분리하였다 (도 1).

[0027] 본 발명에서 용어, "악티게닌 (arctigenin)"은 하기 화학식 1로 표시되는 것일 수 있다. 악티게닌은 리그난 비당체로서, 우영의 뿌리에 포함되어 있다고 알려져 있다.

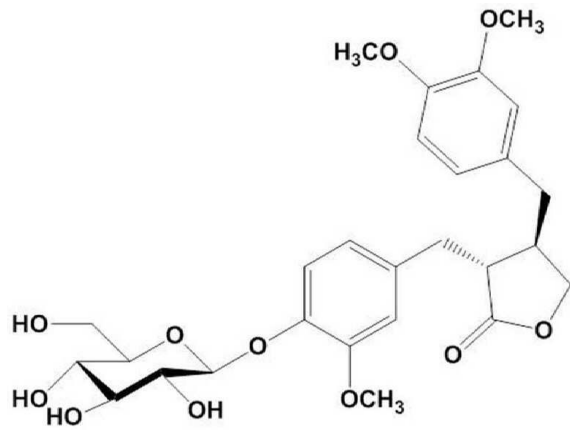
[0028] [화학식 1]



[0030]

[0032] 본 발명에서 용어, "악틴 (arctiin)"은 하기 화학식 2로 표시되는 것일 수 있다. 악틴은 2,3-디벤질부티로락톤계 리그난 배당체로서, 우영의 종자에 포함되어 있다고 알려져 있으며, 이를 가수 분해하면 D-글루코오스와 악티게닌이 생성된다.

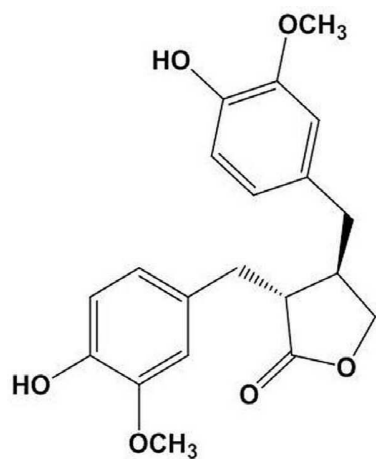
[0033] [화학식 2]



[0034]

[0036] 본 발명에서 용어, "마타이레스놀 (matairesinol)"은 하기 화학식 3으로 표시되는 것일 수 있다. 마타이레스놀은 리그난 비당체로서, 소나무과, 홍화씨 등에 포함되어 있다고 알려져 있다.

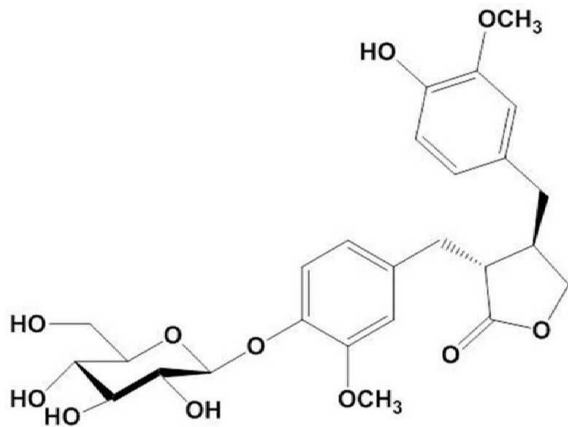
[0037] [화학식 3]



[0038]

[0040] 본 발명에서 용어, "마타이레스노사이드 (matairesinoside)"는 하기 화학식 4로 표시되는 것일 수 있다. 마타이레스노사이드는 리그난 배당체로서, 마삭줄, 당개나리 등의 식물에서 분리되고 있다.

[0041] [화학식 4]



[0042]

[0044] 상기 리그난은 개나리 꽃 추출물 또는 이의 발효물을 물, 탄소수 1 내지 4의 알코올 등의 극성 용매; 헥산 (Hexane), 에틸 아세테이트(Ethyl acetate) 등의 비극성 용매; 또는 이들의 혼합용매로 분획하여 수득한 분획물 일 수 있다.

[0045] 본 발명에서 용어, "분획물"은 여러 다양한 구성 성분들을 포함하는 혼합물로부터 특정 성분 또는 특정 성분 그룹을 분리하기 위하여 분획을 수행하여 얻어진 결과물을 의미한다.

[0046] 상기 분획물을 얻는 분획 방법은 특별히 제한되지 않으며, 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용하는 방법에 따라 수행될 수 있다. 상기 분획 방법의 비제한적인 예로는, 다양한 용매를 처리하여 수행하는 용매 분획법, 일정한 분자량 컷-오프 값을 갖는 한외 여과막을 통과시켜 수행하는 한외여과 분획법, 다양한 크로마토그래피(크기, 전하, 소수성 또는 친화성에 따른 분리를 위해 제작된 것)를 수행하는 크로마토그래피 분획법, 및 이들의 조합 등이 있다.

[0047] 또한, 상기 분획물을 얻는데 사용되는 분획 용매의 종류는 당해 기술 분야에서 공지된 임의의 용매를 사용할 수 있다. 상기 분획 용매의 비제한적인 예로는 물, 탄소수 1 내지 4의 알코올 등의 극성 용매; 헥산(Hexane), 에틸 아세테이트(Ethyl acetate) 등의 비극성 용매; 또는 이들의 혼합용매 등을 들 수 있다. 이들은 단독으로 사용되거나 1종 이상 혼합하여 사용될 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 구체적으로, 물, 메탄올, 부탄올, 헥산, 에틸아세테이트 또는 이들의 혼합용매가 사용될 수 있다.

[0048] 본 발명의 일 실시예에서는, 건조한 개나리 꽃을 80% 메탄올을 이용하여 개나리 꽃 추출물을 수득하였고, 상기 추출물을 물, 메탄올, 부탄올, 헥산, 에틸아세테이트 또는 이들의 혼합용매로 분획하여 악티게닌, 악틴, 마타이레스놀 및 마타이레스노사이드를 분리하였다 (도 1).

[0049] 본 발명에서 용어, "리그난(lignan)"은 식물에서 발견되는 폴리페놀(polyphenol)의 일부로서, 에스트로젠과 유사한 화학구조로 콜레스테롤에서 합성되는 스테로이드 화합물이다. 55개 이상의 식물군에 존재하며 항생제와 병원균 및 박테리아에 대한 방어 분자로 작용한다. 리그난은 피토에스트로젠(phytoestrogen)의 일종으로, 에스트로젠과 유사한 역할을 하는 식물성 에스트로젠이다. 리그난은 섬유층 밑에 있는 단일 세포층으로 섬유소와 단단히 결합되어 있는 과실의 껍질에 풍부하다. 인체에서 역학 및 생리학 연구 결과에 따르면 리그난은 제II형 당뇨병과 암 예방에 긍정적인 효과를 나타낼 수 있고 에스트로젠 관련된 암을 발생률을 감소시킬 수 있다. 또한 인체의 골다공증을 감소하거나 예방할 수 있다. 리그난의 종류에는 엔트리리그난 (enterlignan), 엔테디올 (enterdiol)과 엔테로락톤(enterolactone)이 있다.

[0050] 본 발명에서 용어, "당뇨병"은 인슐린의 분비량이 부족하거나 정상적인 기능이 이루어지지 않는 등의 증상으로 인해 고혈당과 그로 인한 대사 장애가 장기간 지속되어 발병하는 만성 대사 질환으로서, 당뇨병은 제1형과 제2형으로 구분되는데, 제1형 당뇨병은 인슐린을 생산하지 못하여 발생하고, 제2형 당뇨병은 인슐린은 분비되나 세포가 인슐린에 대한 저항성(insulin resistance)을 갖게 되어 발생한다.

- [0051] 특히 제1형 당뇨병의 경우, 대사 장애와 같은 요인으로 인해 췌장의 랑게르한스섬을 구성하며 인슐린을 합성하는 β -세포가 손상되어 인슐린을 생산하지 못하는 것이 원인이 되어 발생하는 당뇨병이다.
- [0052] 본 발명에 따른 개나리 꽃 추출물 또는 이의 발효물은 손상된 β -세포를 회복시켜 당뇨병을 치료하는 것일 수 있다.
- [0053] 본 발명의 일 실시예에서는, 개나리 꽃 추출물 또는 이의 발효물을 알록산으로 당뇨를 유도한 제브라피시에 처리하고 제브라피시의 췌장을 분석한 결과, 당뇨를 유도한 후 개나리 꽃 추출물 또는 이의 발효물을 처리한 실험군은 당뇨를 유도한 대조군과 비교하여 췌장의 랑게르한스섬 크기가 증가하였으며, 특히 개나리 꽃 추출물 발효물이 개나리 꽃 추출물보다 우수한 회복 효과를 나타내는 것을 확인하였다 (도 4).
- [0054] 또한, 상기 개나리 꽃 추출물 또는 이의 발효물의 당뇨 치료 효과는 악티게닌 또는 마타이레시놀에 의한 효과일 수 있다.
- [0055] 본 발명의 일 실시예에서는, 개나리 꽃 추출물 또는 이의 발효물에서 분리한 리그난 4종의 랑게르한스섬 회복 효과를 확인한 결과, 악티게닌 및 마타이레시놀이 유의적인 랑게르한스섬 회복 효과를 나타내는 것을 확인하였다 (도 3).
- [0056] 본 발명의 다른 일 실시예에서는, 개나리 꽃 추출물 및 이의 발효물의 4종 리그난에 대한 함량을 분석한 결과, 개나리 꽃 추출물과 비교하여 개나리 꽃 추출물 발효물에서 악티게닌 및 마타이레시놀의 함량이 현저히 증가한 것을 확인하였다 (도 2).
- [0057] 본 발명에서 용어, "예방"은 본 발명에 따른 개나리 꽃 추출물 또는 이의 발효물을 포함하는 조성물의 투여로 당뇨병의 증상을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 말한다.
- [0058] 본 발명에서 용어, "치료"는 본 발명에 따른 개나리 꽃 추출물 또는 이의 발효물을 포함하는 조성물의 투여로 당뇨병의 증상이 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 말한다.
- [0059] 본 발명에서 사용된 용어 "약학 조성물"이란, 질병의 예방 또는 치료를 목적으로 제조된 것을 의미하며, 각각의 통상의 방법에 따라 다양한 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 예컨대, 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽 등의 제형으로 제형화할 수 있고, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 구체적으로, 점안투여하기 적합한 형태, 예를 들어, 점안제, 크림제, 연고제, 젤제 또는 로션제로 제형화하여 사용될 수 있다.
- [0060] 상기 본 발명의 조성물은, 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 또는 희석제를 추가로 포함하는 창상 예방 또는 치료용 약학 조성물의 형태로 제조될 수 있는데, 상기 담체는 비자연적 담체(non-naturally occurring carrier)를 포함할 수 있다.
- [0061] 본 발명에서, 상기 약학 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.
- [0062] 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 상업 추출물과 이의 분획물들에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는 데 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(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0063] 본 발명의 약학 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구, 비경구, 직장, 국소, 경피, 정맥 내, 근육 내, 복강 내, 피하 등으로 투여할 수 있으며, 약학 조성물의 유효성분은 투여받을 대상의 연령, 성별, 체중, 병리 상태 및 그 심각도, 투여 경로 또는 처방자의 판단에 따라 달라질 것이다. 이러한 인자에 기초한 적용량 결정은 당업자의

수준 내에 있으며, 이의 1일 투여 용량은 예를 들어 0.1 mg/g/일 내지 100 mg/g/일, 보다 구체적으로는 5 mg/g/일 내지 50 mg/g/일이 될 수 있고, 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.

- [0065] 본 발명의 다른 하나의 양태는 개나리 꽃 추출물 또는 이의 발효물을 포함하는 당뇨병 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공한다.
- [0066] 본 발명에서 용어, "개나리 꽃", "추출물", "발효물", "당뇨병"은 상기에서 설명한 바와 같다.
- [0067] 건강기능식품 (functional food)이란, 특정보건용 식품 (food for special health use, FoSHU)과 동일한 용어로, 영양 공급 외에도 생체조절기능이 효율적으로 나타나도록 가공된 의학, 의료효과가 높은 식품을 의미하는데, 상기 식품은 암 전이 억제에 유용한 효과를 얻기 위하여 정제, 캡슐, 분말, 과립, 액상, 환 등의 다양한 형태로 제조될 수 있다.
- [0068] 본 발명의 건강기능식품은 식품학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 것일 수 있다.
- [0069] 본 발명의 개나리 꽃 추출물 또는 이의 발효물을 포함하는 조성물을 첨가할 수 있는 식품의 종류에는 별다른 제한이 없으며, 예를 들어 각종 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 건강보조 식품류 등이 있다. 상기 식품 조성물에는 당뇨 치료 효과에 방해가 되지 않는 다른 성분을 추가할 수 있으며, 그 종류는 특별히 제한되지 않는다. 예를 들어, 통상의 식품과 같이 여러 가지 생약 추출물, 식품학적으로 허용가능한 식품보조첨가제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다.
- [0070] 상기 식품보조첨가제는 각 제형의 건강기능식품을 제조하는데 첨가되는 것으로서 당업자가 적절히 선택하여 사용할 수 있다. 예를 들어 여러 가지 영양제, 비타민, 광물 (전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증진제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등이 포함되지만, 상기 예들에 의해 그 종류가 제한되는 것은 아니다.
- [0071] 이때, 상기 식품에 포함되는 추출물의 함량은 특별히 이에 제한되지 않으나, 식품 조성물의 총 중량에 대하여 0.01 내지 100 중량%, 보다 바람직하게는 1 내지 80 중량%로 포함될 수 있다.
- [0072] 식품이 음료인 경우에는 100 ml를 기준으로 1 내지 30 g, 바람직하게는 3 내지 20 g의 비율로 포함될 수 있다. 또한, 상기 조성물은 식품 조성물에 통상 사용되어 냄새, 맛, 시각 등을 향상시킬 수 있는 추가 성분을 포함할 수 있다. 예를 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) 등의 미네랄을 포함할 수 있다. 또한, 라이신, 트립토판, 시스테인, 발린 등의 아미노산을 포함할 수 있다. 또한, 방부제 (소르빈산 칼륨, 벤조산나트륨, 살리실산, 데히드로초산나트륨 등), 살균제 (표백분과 고도 표백분, 차아염소산나트륨 등), 산화방지제 (부틸히드록시아니솔 (BHA), 부틸히드록시톨루엔 (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, 겔 기초제, 거품억제제, 용제, 개량제 등의 식품 첨가물 (food additives)을 첨가할 수 있다. 상기 첨가물은 식품의 종류에 따라 선별되고 적절한 양으로 사용된다.
- [0073] 본 발명의 건강기능식품은 당업계에서 통상적으로 사용되는 방법에 의하여 제조가능하며, 상기 제조 시에는 당업계에서 통상적으로 첨가하는 원료 및 성분을 첨가하여 제조할 수 있다. 또한 일반 약품과는 달리 식품을 원료로 하여 약품의 장기 복용 시 발생할 수 있는 부작용 등이 없는 장점이 있고, 휴대성이 뛰어나다.
- [0075] 본 발명의 또 다른 하나의 양태는, 개나리 꽃 추출물 또는 이의 발효물을 인간을 제외한 개체에 투여하는 단계를 포함하는 당뇨병 예방 또는 치료방법을 제공한다.
- [0076] 본 발명에서 용어, "개나리 꽃", "추출물", "발효물", "당뇨병"은 상기에서 설명한 바와 같다.
- [0077] 본 발명에서 사용되는 용어, "개체"란, 당뇨병이 발병되었거나 발병할 가능성이 있는 인간을 포함한 모든 동물

을 의미할 수 있다. 상기 동물은 인간뿐만 아니라 이와 유사한 증상의 치료를 필요로 하는 소, 말, 양, 돼지, 염소, 낙타, 영양, 개, 고양이 등의 포유동물일 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0078] 본 발명의 상기 예방 또는 치료 방법은 구체적으로, 당뇨병이 발병하였거나 발병할 위험이 있는 개체에 상기 조성물을 약학적으로 유효한 양으로 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0079] 본 발명에서 사용된 용어, "투여"는 어떠한 적절한 방법으로 환자에게 본 발명의 약학적 조성물을 도입하는 것을 의미하며, 본 발명의 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 경구 또는 비경구의 다양한 경로를 통하여 투여될 수 있다.

[0081] 본 발명의 또 다른 하나의 양태는, 악티게닌, 악틴, 마타이레시놀 및 마타이레시노사이드로 구성된 군으로부터 선택되는 리그난 화합물을 포함하는 당뇨병 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0082] 본 발명에서 용어, "악티게닌", "악틴", "마타이레시놀", "마타이레시노사이드", "리그난"은 상기에서 설명한 바와 같다.

[0083] 상기 리그난 화합물은 개나리 꽃으로부터 분리된 것일 수 있다.

[0084] 본 발명의 구체적인 일 실시예에서는, 개나리 꽃 추출물을 분획하여 수득한 악티게닌, 악틴, 마타이레시놀 및 마타이레시노사이드를 알록산 처리한 제브라피시 유생에 투여하고 랑게르한스 섬 크기를 측정된 결과, 악티게닌과 마타이레시놀을 투여한 실험군은 알록산만을 처리한 대조군과 비교하여 랑게르한스 섬의 크기가 증가한 것을 확인하였다 (도 3).

발명의 효과

[0086] 본 발명에 따른 개나리 꽃 추출물 또는 이의 발효물은 우수한 β -세포 회복 효과를 가지므로 당뇨병 예방 또는 치료용 조성물로 용이하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0088] 도 1은 개나리 꽃 추출물에서 분리한 4종 화합물의 화학 구조를 나타낸 도면이다; arctigenin: 악티게닌, arctiin: 악틴, matairesinol: 마타이레시놀, matairesinoside: 마타이레시노사이드, β -Glc: β -D-글루코피라노실기.

도 2는 LC-ESI-MS 크로마토그램을 이용하여 개나리 꽃 추출물 및 이의 발효물에서 4종 화합물의 함량을 분석한 그래프이다; (A) FKFM의 리그난 함량 분석 결과, (B) FKFM-BGP1의 리그난 함량 분석 결과, FKFM: 개나리 꽃 추출물, FKFM-BGP1: 개나리 꽃 추출물 발효물.

도 3은 알록산을 처리한 제브라피시에 4종의 리그난을 처리하여 β -세포의 회복 효과를 확인한 그래프이다; (A) 각 실험군의 랑게르한스섬 크기, (B) 각 실험군의 2-NBCG 흡수 수준, (C) 각 실험군의 랑게르한스섬 이미지, Normal: 정상군, Alloxan: 알록산 (음성대조군), Glimepiride: 글리메피리드 (양성대조군).

도 4는 알록산을 처리한 제브라피시에 개나리 꽃 추출물 또는 이의 발효물을 처리하여 β -세포의 회복 효과를 확인한 그래프이다; (A) 각 실험군의 랑게르한스섬 크기, (B) 각 실험군의 2-NBCG 흡수 수준, (C) 각 실험군의 랑게르한스섬 이미지, NOR: 정상군, AX: 알록산 (음성대조군), FKFM: 개나리 꽃 추출물, FKFM-BGP1: 개나리 꽃 추출물 발효물.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0089] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 예시하기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지 않는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

[0091] **실시예 1. 개나리 꽃 추출물 및 분획물 유래 화합물의 분리**

[0092] 건조된 개나리 꽃 (962g)을 80% 메탄올 (MeOH, 33L X 2)을 이용하여 실온에서 24시간 동안 추출하였고, 이를 여과 및 농축시켰다. 이후, 수득한 메탄올 추출물에 물(500 ml)을 연속적으로 부었고, n-부탄올(n-BuOH, 450 ml X 2) 및 에틸 아세테이트(EtOAc, 500 ml X 2)를 이용하여 추출하였다. 상기 추출물들을 농축시켜 EtOAc 분획물(FKE, 45g), n-BuOH 분획물(FKB, 110g) 및 물 분획물(FKW, 395g)의 잔류물을 얻었다.

[0093] 분획물의 수득 후 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 화합물을 분리하였다.

[0094] 구체적으로, 상기 EtOAc 분획물을 SiO₂ c.c.(SiO₂ Column chromatography, ϕ 12 X 17 cm)을 이용하여 *n*-헥산-EtOAc(10:1→2:1→1:1, 각각 14 l) → CHCl₃-MeOH-물(30:3:1→20:3:1→10:3:1→65:35:10, 각각 15 l)로 용출하였고, 12개의 분획물(FKE-1 ~ FKE-12)을 얻었다.

[0095] 상기 12개의 분획물 중에서, FKE-10 분획물[1.9 g, 용리액/총 부피(Ve/Vt) 0.072-0.088]을 SiO₂ c.c.(ϕ 4.5 X 15 cm)을 이용하여 CHCl₃-EtOAc(10:1→3:1, 각각 5.6 l)로 용출하였고, 19개 분획물(FKE-10-1 ~ FKE-10-19)의 분획물을 얻었다.

[0096] 상기 19개의 분획물 중에서, FKE-10-10 분획물[127.8 mg, Ve/Vt 0.043 - 0.050]을 ODS c.c.(ϕ 3 X 6 cm)을 이용하여 아세톤-물(1:3→1:1, 각각 730 ml)로 용출하였고, 6개의 분획물(FKE-10-10-1 ~ FKE-10-10-6)을 얻었다. 이후, 상기 6개의 분획물 중 FKE-10-10-2 분획물에서 아티게닌(arctigenin)[119.2 mg, Ve/Vt 0.082-0.110, TLC(Kieselgel 60 F₂₅₄) R_f 0.62, CHCl₃-EtOAc(1:1), TLC(RP-18F_{254S}) R_f 0.72, 아세톤-물(3:1)]을 분리하였다.

[0097] 또한, 상기 19개의 분획물 중에서, FKE-10-14 분획물[220.0mg, Ve/Vt 0.736-0.780]을 ODS c.c.(ϕ 2.5 X 5 cm)를 이용하여 아세톤-물(2:1→1:1, 각각 2.2 l)로 용출하였고, 8개의 분획물(FKE-10-14-1 ~ FKE-10-14-8)을 얻었으며, 상기 8개의 분획물 중 FKE-10-14-2 분획물[69.0 mg, Ve/Vt 0.736-0.780]을 SiO₂ (ϕ 2 X 10 cm) 컬럼을 이용하여 CHCl₃-EtOAc(5:1, 500 ml)로 용출하였고, 3개의 분획물(FKE-10-14-2-1 ~ FKE-10-14-2-3)을 얻었다. 이후, 상기 3개의 분획물 중 FKE-10-14-2-3 분획물에서 마타이레스놀(matairesinol)[12.9 mg, Ve/Vt 1.000, TLC(Kieselgel 60 F₂₅₄) R_f 0.50, CHCl₃-EtOAc(3:1), TLC(RP-18F_{254S}) R_f 0.53, 아세톤-물(2:1)]을 분리하였다.

[0098] 또한, 상기 n-BuOH 분획물을 SiO₂ 수지 (ϕ 11 x 15 cm)를 사용하여 크로마토그래피를 수행하고 CHCl₃-MeOH-H₂O (30:3:1→20:3:1→10:3:1, 각각 43 L) → EtOAc-*n*-BuOH-H₂O (4:5:1, 45 L)로 용출하였고 15개의 분획물(FKB-1 ~ FKB-15)을 얻었으며, 아티닌(arctiin)[8.0 g, Ve/Vt 0.038-0.070, TLC (Kieselgel 60 F₂₅₄) R_f 0.45, CHCl₃-MeOH-H₂O (15:3:1), TLC (RP-18 F_{254S}) R_f 0.65, 아세톤-물 (1:1)]을 분리하였다.

[0099] 또한, 상기 15개의 분획물 중에서, FKB-3 분획물[20.8 g, Ve/Vt 0.071-0.122]을 SiO₂ c.c. (ϕ 2 x 10 cm)를 이용하여 CHCl₃-MeOH-H₂O (25:3:1→10:3:1, 각각 3 L)로 용출하였고 14개의 분획물(FKB-3-1 ~ FKB-3-14)을 얻었으며, 마타이레스노사이드(matairesinoside)[8.8 g, Ve/Vt 0.855-0.909, TLC (Kieselgel 60 F₂₅₄) R_f 0.45, CHCl₃-MeOH-H₂O (10:3:1), TLC (RP-18 F_{254S}) R_f 0.52, 아세톤-물 (2:3)]를 분리하였다.

[0100] 실시예 1에서 분리한 4 종류의 리그난의 구조는 도 1에 나타낸 바와 같다.

[0102] **실시예 2. 개나리 꽃 메탄올 추출물(FKFM)의 발효**

[0103] **2-1. 균주의 배양**

[0104] 대장균 종자 배양물을 화염 접종 방법(flame inoculation method)을 사용하여 무균적으로 5 l 발효기로 옮겼다. 발효 배지는 펩톤 20g · L⁻¹, 효모 엑스 12g · L⁻¹, NaCl 10g · L⁻¹, KH₂PO₄ 1.5g · L⁻¹, K₂HPO₄ 2.3g · L⁻¹ 및 MgSO₄ · 7H₂O 0.25g · L⁻¹로 구성되었다. 대장균 배양물은 단백질 생산을 최적화하기 위해 조작하였다. pH는 4 mol · L⁻¹ 및 1 mol · L⁻¹ HCl로 7.0±0.2로 조절하였다. 용존 산소 (DO)는 교반기 rpm을 먼저 증가시킨 후 공기를 20% 이상으로 설정하였다. 온도는 37℃에서 9시간 동안 조절한 후 30℃로 변경하였다. 이소프로필 β-D-1-티오갈락토피라

노시드 (IPTG)를 첨가하여 단백질 발현을 유도하였다. 건조 세포 중량 (DCW) 샘플을 분석을 위해 주기적으로 채취하였다.

[0106] 2-2. 조효소 BGP1의 준비

[0107] 원심분리기(Ihnil, Daejeon, Korea)를 이용하여 4℃, 6000 rpm에서 15분간 세포를 수확하였다. 그 후, 세포 펠렛을 3XM(g) 부피의 pre-cool 1X PBS 완충액 (pH 7.0)에 현탁시키고, 효소를 고압 균질화기로 4℃에서 3회 추출하였다. 효소 추출 후 시료를 4℃, 10,000rpm에서 20분 동안 원심분리한 후 상층액을 조효소 용액으로 수집하였다.

[0109] 2-3. BGP1을 이용한 개나리 꽃 추출물의 효소처리

[0110] 1XPBS에 포함된 pNP-β-D-glucopyranoside (pNPG)를 사용하여 BGP1 효소의 활성을 측정하였다. BGP1 효소에 pNPG를 반응시킨 후, 50mM Na₂CO₃를 첨가하여 반응을 중지시켰다. pNP의 방출은 마이크로플레이트 판독기로 405 nm에서 반응의 흡광도를 측정함으로써 즉시 결정되었다. 한 단위의 활성은 분당 1 μmol의 pNP를 생성하는 데 필요한 단백질의 양으로 정의되었다. 그 후, BGP1 조효소를 pH 7.0 및 37℃에서 FKFM과 반응시켰다. 24시간 반응 후, 물로 포화된 n-부탄올 200 μl로 생체 전환된 FKFM (FKFM-BGP1)을 추출하였다. 부탄올 층은 TLC 실험으로 확인하였다.

[0112] 2-4. LC / MS 실험을 통한 FKFM 및 FKFM-BGP1 내 리그난의 정량 분석

[0113] 실시예 1에서 수득한 4종의 화합물을 각각 1mg씩 정밀히 달아 MeOH에 용해시켜 1.0mg/mL 농도의 원액을 얻었다. 보정 곡선은 4가지 농도 (125, 50, 25, 12.5 μg/mL)로 각 표준에 대해 제작되었다. 표준 용액으로부터 생성된 평균 면적 (n=3)을 농도에 대해 플로팅하여 보정 방정식을 수립하였다. FKFM 및 FKFM-BGP1의 n-BuOH 층 모두에서 각 화합물의 정량 분석을 위해 하기와 같이 HPLC 실험을 수행하였다. 추출물을 0.22 μm 멤브레인 필터로 여과하고 진공 증발시켰다. 분획 용액 (1.0 mg/mL)의 10 μL 분취액을 HPLC 시스템에 주입하였다. 분석은 Agilent G1314B UV 검출기 (280 nm)가 있는 Agilent technology 1200 시리즈 (일본 도쿄)를 사용하여 수행하였다. 컬럼은 YMC-triart C18 (100 mm X 2.0 mm, 입자 크기 3 μm)이었다. 이동상은 H₂O 중의 0.1% FA (용매 A) 및 아세트나이트릴 중 0.1% FA (용매 B)로 이루어졌으며 다음의 기울기 용출 및 용매 B의 농도로 0.4 mL/분의 유속으로 용리되었다. 5% → 13% (15 분) → 17% (18 분) → 17% (20 분) → 25% (25 분) → 100% (37 분) → 100% (40 분). 정량 분석은 3번 반복되었다.

[0114] 그 결과, 도 2에 나타낸 바와 같이, 개나리 꽃 추출물의 경우 악틴 및 마타이레시노사이드의 함량이 높고 악티게닌 및 마타이레시놀의 함량이 적은 것을 확인할 수 있는 반면, 개나리 꽃 추출물 발효물의 경우, 개나리 꽃 추출물 대비 악틴 및 마타이레시노사이드의 함량이 감소하였으며, 악티게닌 및 마타이레시놀의 함량이 현저히 증가한 것을 확인할 수 있었다.

[0116] 실시예 3. 알록산으로 유도된 랑게르한스섬에서 개나리 유래 리그난의 회복 효과 분석

[0117] 실시예 1에서 분리한 개나리 유래 리그난의 당뇨 치료 효과를 확인하기 위해, 제브라피시의 유생에 당뇨병성 화학 물질로 알려져 있으며 랑게르한스섬(Langerhans islets)의 β-세포량을 감소시키는 것으로 보고된 알록산을 처리하여 랑게르한스섬 손상을 유발하고 4종의 개나리 유래 리그난을 각각 처리하여 랑게르한스섬의 회복 효과를 분석하였다.

[0118] 구체적으로, 제브라피시 유생을 정상군, 알록산 유도군, 알록산 유도 후 화합물 처리군으로 분류하였으며, 수정 후 5일 된 야생의 제브라피시 유생을 24웰 플레이트에 위치하고 정상군을 제외한 실험군을 600 μM의 알록산에 3시간 동안 노출시켜 랑게르한스섬 손상을 유발하였다. 그 후, 각 리그난 10 μM을 제브라피시 유생에 12시간 동안 처리하고 40 μM 2-NBDG에 30분 동안 염색한 후, 0.03% 해수 용액에 20분 동안 세척하였다. 염색된 랑게르한스섬은 형광현미경으로 관찰하였으며, Focus Lite 및 Image J software를 사용하여 분석하였다.

[0119] 그 결과, 도 3에 나타낸 바와 같이, 알록산 처리는 정상군에 비해 41.4 % (p < 0.0001)로 랑게르한스섬의 크기를

유의하게 감소시켰다 (도 3a, c). 글리메피리드(양성 대조군)로 처리한 랑게르한스섬의 크기는 알록산 유도군에 비해 78.8 % ($p < 0.0001$) 증가했다. 리그난 배당체(lignin glycoside)인 악틴과 마타이레스노사이드는 알록산 유도군에 비해 랑게르한스섬 크기가 약간 증가하였으나 통계적 유의성은 없었다. 그러나 리그난 비당체(lignin aglycone)인 악티게닌과 마타이레스놀은 랑게르한스섬의 크기를 각각 65.8% ($p = 0.0014$)와 77.2% ($p = 0.0001$)로 증가시켰다 (도 3a, c). 이러한 회복 효과는 양성 대조군인 글리메피리드와 거의 동일했다.

[0120] 또한, 2-[N-(7-니트로벤조-2-옥사-1,3-디아졸-4-일)아미노]-2-데옥시글루코스 (2-NBDG)를 사용하여 제브라피시 모델에서 포도당 섭취를 평가하였다. 2-NBDG는 C-2 위치의 아미노기가 변형된 포도당에서 유래된 형광 염료이며 (Oshioka et al., 1996), 포도당을 흡수하는 세포의 능력을 측정하기 위해 당뇨 연구에서 널리 사용된다. 랑게르한스섬의 2-NBDG 흡수 수준을 측정하기 위해, 픽셀 강도 (녹색) 수준을 나타내는 Image J software의 히스토그램을 0 내지 255의 범위로 사용하였다.

[0121] 알록산 처리군은 정상군에 비해 상대적으로 2-NBDG 흡수를 유의하게 감소시킨 반면, ($p=0.0002$), 그 외 실험군은 알록산 처리군에 비해 글리메피리드 처리군이 47.19% ($p=0.0015$), 악티게닌 처리군이 51.39% ($p=0.0002$), 마타이레스놀 처리군이 61.28% ($p=0.0003$), 마타이레스노사이드 처리군이 35.56% ($p=0.0265$), 악틴 처리군이 32.28% ($p=0.0203$) 만큼 2-NBDG 흡수를 증가시킨 것을 확인하였다 (도 3b, c). 이 실험을 통해 제브라피시에서 알록산에 의해 유도된 랑게르한스섬 손상에 대한 치료 물질로서의 4가지 리그난의 효능을 확인하였다.

[0123] 실시예 4. 알록산으로 유도된 랑게르한스섬에서 FKFM 또는 FKFM-BGP1의 회복 효과 분석

[0124] FKFM 또는 FKFM-BGP1의 당뇨 치료 효과를 확인하기 위해, 실시예 3과 동일한 방법을 사용하였으며, FKFM 또는 FKFM-BGP1은 1 $\mu\text{g/mL}$ 처리하여 랑게르한스섬 회복 효과를 확인하였다.

[0125] 그 결과, 도 4에 나타난 바와 같이, FKFM 또는 FKFM-BGP1 처리군에서 알록산 유도군에 비해 랑게르한스섬 크기가 28.3%, $p=0.0495$ 및 58.5%, $p=0.0010$ 으로 유의하게 증가하였다. 특히, FKFM-BGP1은 FKFM 대비 23.6% 더 많은 랑게르한스섬 크기를 증가시켰으며(그림 4a, c), 2-NBDG 흡수 수준 또한 알록산 처리군 대비 FKFM 및 FKFM-BGP1 처리군이 각각 49.10% ($p=0.0047$) 및 64.86% ($p=0.0004$)의 유의적인 증가를 나타내어 (도 4b, c), FKFM 또는 FKFM-BGP1 또한 알록산으로 유도된 랑게르한스섬 손상에 대한 치료 효과를 확인할 수 있었다.

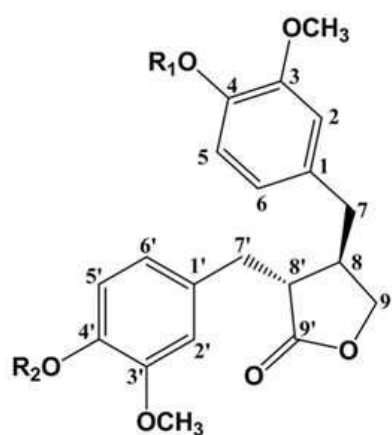
[0127] 종합하면, FKFM 또는 FKFM-BGP1은 알록산으로 유도된 랑게르한스섬 손상에 대한 치료 효과를 가지며, 이는 FKFM 또는 FKFM-BGP1에 포함된 리그난인 악티게닌, 악틴, 마타이레스놀 및 마타이레스노사이드에 의한 효과임을 유추할 수 있다. 또한, FKFM의 발효물인 FKFM-BGP1의 경우, FKFM과 비교하여 그 효과가 보다 더 높은 것을 확인할 수 있으며, 이는 발효과정에서 악티게닌 및 마타이레스놀의 함량이 증가됨에 의한 효과임을 유추할 수 있다.

[0128] 따라서, 본 발명에 따른 FKFM, FKFM-BGP1 또는 이로부터 유래된 리그난을 포함하는 조성물은 랑게르한스섬 손상에 대한 치료 효과를 가지며, 당뇨 치료용 조성물로 사용될 수 있다.

[0130] 본 명세서는 본 발명의 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자이면 충분히 인식하고 유추할 수 있는 내용은 그 상세한 기재를 생략하였으며, 본 명세서에 기재된 구체적인 예시들 이외에 본 발명의 기술적 사상이나 필수적 구성을 변경하지 않는 범위 내에서 보다 다양한 변형이 가능하다. 따라서 본 발명은 본 명세서에서 구체적으로 설명하고 예시한 것과 다른 방식으로 실시될 수 있으며, 이는 본 발명의 기술 분야에 통상의 지식을 가진 자이면 이해할 수 있는 사항이다.

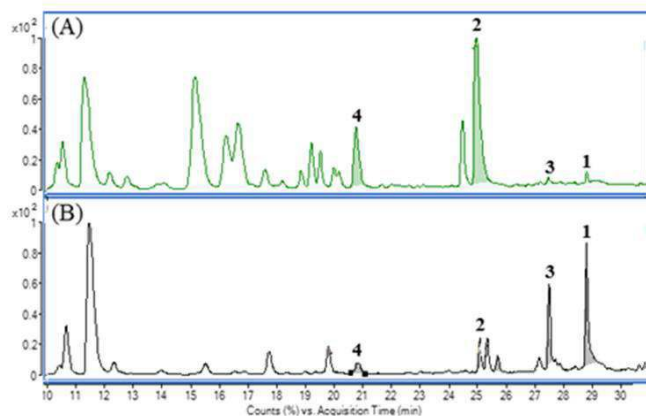
도면

도면1



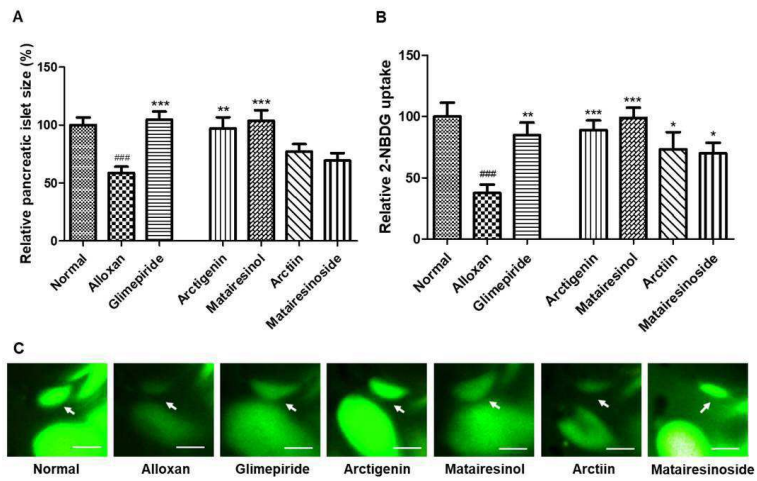
	R ₁	R ₂
arctigenin (1)	CH ₃	H
arctiin (2)	CH ₃	β -Glc
matairesinol (3)	H	H
matairesinoside (4)	H	β -Glc

도면2



	RT (min)	M.W.	observed molecular ion (<i>m/z</i>)	Content (%)	
				FKFM	FKFM-BGP1
arctigenin (1)	29.17	372	371 [M-1] ⁻	0.01±0.01	2.42±0.01
arctiin (2)	25.18	534	*578 [M+44] ⁻	1.01±0.01	0.13±0.01
matairesinol (3)	27.25	358	357 [M-1] ⁻	0.01±0.01	1.15±0.01
matairesinoside (4)	20.89	520	519 [M-1] ⁻	1.42±0.01	0.32±0.01

도면3



도면4

