(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0175703
(43) 공개일자 2024년12월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 36/282 (2006.01) *A23L 33/105* (2016.01)
A61P 21/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 36/282 (2013.01)
A23L 33/105 (2016.08)
(21) 출원번호 10-2024-0075692
(22) 출원일자 2024년06월11일
심사청구일자 2024년06월11일
(30) 우선권주장
1020230075243 2023년06월13일 대한민국(KR)

(71) 출원인
경희대학교 산학협력단
경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)
(72) 발명자
김기영
경기도 용인시 수지구 푸른솔로 49, 706동 1302호 (죽전동, 도담마을7단지뜨리에체아파트)
(74) 대리인
특허법인태백

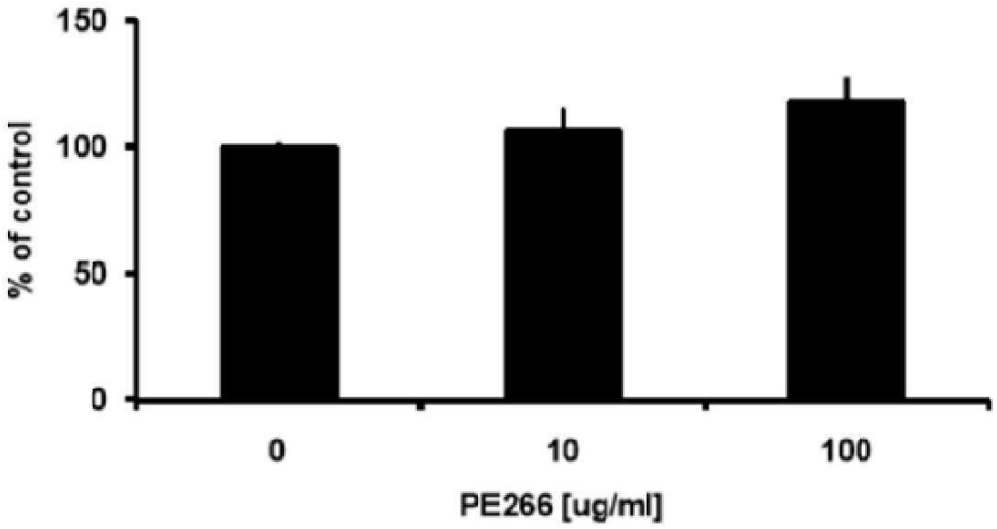
전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 **인진쑥 추출물을 유효성분으로 함유하는 근육 활성과 근육량 증진, 근육질환 예방 또는 근 기능 개선용 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 인진쑥 (*Artemisia campestris*) 추출물을 유효성분으로 포함하는 근육질환 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것에 관한 것으로, 상기 추출물이 근육세포 관련 유전자 발현 조절, 근관 형성 촉진 등을 통해 근육 분화를 촉진하는 것을 확인함으로써, 근육질환 예방, 치료 또는 개선; 운동 수행 능력 향상; 및 근아세포의 근육세포로의 분화 촉진의 용도로써 유용하게 활용될 수 있다.

대 표 도 - 도22



(52) CPC특허분류
A61P 21/00 (2018.01)
A23V 2002/00 (2023.08)
A23V 2200/316 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

인진쑥 (*Artemisia campestris*) 추출물을 유효성분으로 포함하는 근육질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 추출물은 물, (C1~C4) 알코올 또는 이들의 혼합용매로 추출한 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 추출물은 근아세포의 근육세포로의 분화, 근육형성 (myogenesis) 및 근관 (myotube) 형성을 촉진하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 근육질환은 근육감소증 (sarcopenia), 근위축증 (muscular atrophy), 근이영양증 (muscular dystrophy), 근무력증 (myasthenia), 악액질 (cachexia) 및 긴장감퇴증 (atony)으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 5

인진쑥 추출물을 유효성분으로 포함하는 근육질환 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

청구항 6

인진쑥 추출물을 유효성분으로 포함하는 운동수행능력 향상용 건강기능식품 조성물.

청구항 7

인진쑥 추출물을 유효성분으로 포함하는 근아세포의 근육세포로의 분화 촉진용 시약 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 인진쑥 (*Artemisia campestris*) 추출물을 유효성분으로 함유하는 근육 활성과 근육량 증진, 근육질환 예방 또는 근 기능 개선용 조성물을 제공한다.

배 경 기 술

[0002] 뼈와 근육은 인체를 구성하는 중요한 요소로서 근골격계를 이루며, 인체의 구조적인 형태를 잡아 줄 뿐만 아니라 사람을 포함한 생명체의 움직임을 가능하게 한다.

[0003] 근육은 근섬유(근육 세포) 다발로 구성되어 있으며 운동 능력 제공뿐만 아니라 뼈, 관절, 내장 등의 신체 기관을 지켜주기도 하며 호르몬을 분비하기도 하는 등 다양한 역할을 한다.

[0004] 근육은 신체 등의 온갖 움직임을 담당하는 관절의 중요 구성 요소로서 관절의 움직임을 조절할 뿐만 아니라 결합을 유지하기도 한다. 관절들의 결합에 있어 인대의 기능이 매우 중요하며, 결합에 관여하는 거의 모든 기능이 인대에 의하여 담당한다고 생각하기 쉽지만, 근육에 의한 수축력이 없으면 관절의 결합력 또한 유지되기가 쉽지 않다. 이는 뇌졸중 등에 의하여 신체가 마비된 환자에게서 자주 보이는 현상으로, 반신이 마비된 환자의 경우 마비된 부위를 슬링에 걸어두지 않게 되면 근육의 수축력이 팔의 무게를 상쇄시켜주지 못해 어깨 관절이 탈구되기도 한다.

[0005] 근육은 중배엽의 분화에 따라 발생하는 조직으로, 골격 근육, 심장 근육, 내장 근육 등으로 구성되어 있으며 각

기관의 형태 유지 및 운동력을 제공하여 움직임이 가능하게 한다. 이들 중 골격 근육은 근육세포인 근섬유(myoblast)로 구성되어 있으며, 전체 체중의 40 % 정도를 차지하고 있다. 이러한 근육은 사용이 적다든지, 또는 노인들과 같이 지속적으로 사용하지 않게 되면 기능이 저하 될 뿐만 아니라 근육량이 감소하게 되어 쉽게 피로를 느끼게 된다. 이렇게 사용이 줄게 되면 피로감이 쉽게 발생하여 또한 사용이 줄게 되고 결국에는 노화의 증상 중 하나인 근력 감소 및 운동성 감소로 인한 삶의 질 감소를 일으키게 되어 노인 인구 증가와 함께 중요한 사회 문제가 되고 있다. 그뿐만 아니라 사고 등으로 입원한 환자에게 있어서도 운동량의 감소로 인하여 회복 시간이 증가하는 문제가 발생하고 있어 이에 따른 의료비용 증가 등의 사회 문제가 발생하고 있다.

[0006] 근육은 생체 조직이므로 손상이 작은 경우는 Healing 작용에 따라 자연적으로 치유되고 복구되며, 의도적으로 운동 등을 통하여 적당한 양의 스트레스를 가한다든지 근육 발달에 관여하는 인자를 계속 발현시키게 됨으로 근육량의 증가와 강한 근육으로 발달할 수 있다.

[0007] 지속적인 운동은 운동에 필요한 근섬유의 크기와 수, 근육의 발달에 관여하는 단백질 합성을 조절하여 근육량을 증가시킬 뿐만 아니라 에너지를 생산하는 세포 소기관인 미토콘드리아에 의한 ATP합성을 증가시키며, 또한 미토콘드리아의 생합성을 증가시킨다. 따라서 근육량의 증가와 미토콘드리아 생합성 등은 근육의 기능을 결정하는 주요한 요소로서 운동 수행 능력과 연관된다.

[0008] 근력은 무게 또는 힘에 대하여 근육이 한 번에 최대로 낼 힘을 의미하며, 근육의 능력을 나타내기도 한다. 근육이나 근조직이 한 번에 발휘할 수 있는 최대의 힘이다. 운동 수행 능력이란 이러한 근력을 이용하여 운동을 수행하는 능력을 의미한다. 이러한 근력은 근육의 소실, 노화 또는 운동량 감소에 의한 근육량 감소 및 피로, 각종 질병, 스트레스, 영양 불균형, 술 또는 흡연 등으로 인하여 약화 될 수 있다. 이렇게 야기된 근력의 약화는 결과적으로 운동 수행 능력을 떨어지게 하며, 운동 수행 능력 감소는 계속적으로 근력 감소를 일으켜 더욱 운동 수행 능력 감소를 초래하는 악영향을 주게 되어, 운동 능력 감소, 체력 저하, 다양한 성인 질환의 증가, 삶의 질 감소 등을 일으키게 된다.

[0009] 따라서 노인 인구의 지속적인 증가와 입원 환자의 꾸준한 증가로 인한 운동 수행 능력이 저하된 인구의 증가가 나타나게 되고, 이러한 현상은 삶의 질과 의료비용의 증가와 깊은 상관관계가 있으므로 이러한 현상을 감소시킬 필요가 있다.

[0010] 근위축 (Muscle atrophy)은 비활동, 산화적스트레스, 만성 염증에 의해 근육량이 감소하여 발생하는 근육의 약화 및 퇴행을 의미하며, 근육 기능과 운동 능력을 약화한다. 이 경우 근 기능을 결정짓는 가장 중요한 요소는 근육량이며, 이는 단백질 합성과 분해의 균형에 의해 유지되어야 하지만, 근위축증은 단백질 분해가 합성보다 더 일어날 때 발생한다.

[0011] 인진쑥은 국화과인 국화과에서 흔히 볼 수 있는 식물로, 유라시아와 북미가 원산지이지만, 우리나라에도 넓게 분포하는 것으로, 식용하며 포기 전체를 이뇨제로 쓰거나 황달에 효과가 있음, 호흡기 기능 강화, 호흡기 질환 개선, 등에 대해서는 알려져 있으나, 근육량 증가 및 근감소에 대해 전혀 알려진 바가 없다.

선행기술문헌

특허문헌

[0012] (특허문헌 0001) 1. 대한민국 공개특허 제10-2012-0131337호.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 본 발명의 목적은 인진쑥 (*A. campestris*) 추출물을 유효성분으로 포함하는 근육질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 데에 있다.

[0014] 본 발명의 또 다른 목적은 인진쑥 추출물을 유효성분으로 포함하는 근육질환 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공하는 데에 있다.

[0015] 본 발명의 또 다른 목적은 인진쑥 추출물을 유효성분으로 포함하는 운동 수행 능력 향상용 건강기능식품 조성물을 제공하는 데에 있다.

[0016] 본 발명의 또 다른 목적은 인진쑥 추출물을 유효성분으로 포함하는 근아세포의 근육세포로의 분화 촉진용 시약 조성물을 제공하는 데에 있다.

과제의 해결 수단

[0017] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 인진쑥 추출물을 유효성분으로 포함하는 근육질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0018] 또한, 본 발명은 인진쑥 추출물을 유효성분으로 포함하는 근육질환 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[0019] 또한, 본 발명은 인진쑥 추출물을 유효성분으로 포함하는 운동 수행 능력 향상용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[0020] 또한, 본 발명은 인진쑥 추출물을 유효성분으로 포함하는 근아세포의 근육세포로의 분화 촉진용 시약 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0021] 본 발명은 인진쑥 추출물을 유효성분으로 포함하는 근육질환 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것으로, 근육세포 관련 유전자 발현 조절, 근관 형성 촉진 등을 통해 근육 분화를 촉진하는 것을 확인함으로써, 근육질환 예방, 치료 또는 개선; 운동 수행 능력 향상; 및 근아세포의 근육세포로의 분화 촉진의 용도로써 유용하게 활용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0022] 도 1은 인진쑥 추출물에 의한 myoD의 발현변화를 나타낸다.

도 2는 인진쑥 추출물에 의한 myogenin의 발현변화를 나타낸다.

도 3은 인진쑥 추출물에 의한 NRF-1의 발현변화를 나타낸다.

도 4는 인진쑥 추출물에 의한 Tfam의 발현변화를 나타낸다.

도 5는 인진쑥 추출물에 의한 CytC의 발현변화를 나타낸다.

도 6은 인진쑥 추출물에 의한 Cox2의 발현변화를 나타낸다.

도 7은 인진쑥 추출물에 의한 Cox4의 발현변화를 나타낸다.

도 8은 인진쑥 추출물에 의한 ATG5g1의 발현변화를 나타낸다.

도 9는 인진쑥 추출물에 의한 SDHb의 발현변화를 나타낸다.

도 10은 인진쑥 추출물에 의한 UCP1의 발현변화를 나타낸다.

도 11은 인진쑥 추출물에 의한 SIRT1의 발현변화를 나타낸다.

도 12는 인진쑥 추출물에 의한 PGC1-α의 발현변화를 나타낸다.

도 13은 인진쑥 추출물에 의한 ERR-α의 발현변화를 나타낸다.

도 14는 인진쑥 추출물에 의한 PPAR-β의 발현변화를 나타낸다.

도 15는 인진쑥 추출물에 의한 PPAR-δ의 발현변화를 나타낸다.

도 16은 인진쑥 추출물에 의한 TSC1의 발현변화를 나타낸다.

도 17은 인진쑥 추출물에 의한 TSC2의 발현변화를 나타낸다.

도 18은 인진쑥 추출물에 의한 MuRF1의 발현변화를 나타낸다.

도 19는 인진쑥 추출물에 의한 Atrogin-1의 발현변화를 나타낸다.

도 20은 인진쑥 추출물에 의한 근 기능 관련 단백질 변화 확인한 결과를 나타낸다.

도 21은 인진쑥 추출물에 의한 근육세포 내 ATP의 함량 변화를 나타낸다.

도 22는 인진쑥 추출물에 의한 근육세포 성장 변화를 나타낸다.

도 23은 이진쑥 추출물에 의한 쥐의 수영 능력 상승을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.

[0024] 본 명세서에서 사용되는 용어는 본 발명에서의 기능을 고려하면서 가능한 현재 널리 사용되는 일반적인 용어들을 선택하였으나, 이는 당 분야에 종사하는 기술자의 의도 또는 판례, 새로운 기술의 출현 등에 따라 달라질 수 있다. 또한, 특정한 경우는 출원인이 임의로 선정한 용어도 있으며, 이 경우 해당되는 발명의 설명 부분에서 상세히 그 의미를 기재할 것이다. 따라서 본 발명에서 사용되는 용어는 단순한 용어의 명칭이 아닌, 그 용어가 가지는 의미와 본 발명의 전반에 걸친 내용을 토대로 정의되어야 한다.

[0025] 수치 범위는 상기 범위에 정의된 수치를 포함한다. 본 명세서에 걸쳐 주어진 모든 최대의 수치 제한은 낮은 수치 제한이 명확히 쓰여 있는 것처럼 모든 더 낮은 수치 제한을 포함한다. 본 명세서에 걸쳐 주어진 모든 최소의 수치 제한은 더 높은 수치 제한이 명확히 쓰여 있는 것처럼 모든 더 높은 수치 제한을 포함한다. 본 명세서에 걸쳐 주어진 모든 수치 제한은 더 좁은 수치 제한이 명확히 쓰여 있는 것처럼, 더 넓은 수치 범위 내의 더 좋은 모든 수치 범위를 포함할 것이다. 본 명세서에 제공된 제목은 다양한 면 또는 전체적으로 명세서의 참조로서, 아래의 구현 예를 제한하는 것으로 이해되어서는 안 된다.

[0026] 본 발명은 인진쑥 추출물을 유효성분으로 포함하는 근육질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0027] 상기 추출물은 물, (C1~C4) 알코올 또는 이들의 혼합용매로 추출한 것일 수 있고, 바람직하게는 상온에서 40℃ 미만의 저온의 물 또는 60℃ 이상의 고온의 물을 용매로 하여 추출한 것일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0028] 또한, 상기 추출물은 근아세포의 근육세포로의 분화, 근육형성(myogenesis) 및 근관(myotube) 형성을 촉진할 수 있다.

[0029] 상기 근육질환은 근육 손상, 근 기능 저하, 근육 소모 또는 근육 퇴화로 인하여 유발된 것일 수 있다.

[0030] 또한, 상기 근육질환은 근육감소증(sarcopenia), 근위축증(muscular atrophy), 근이영양증(muscular dystrophy), 근무력증(myasthenia), 악액질(cachexia) 및 긴장감퇴증(atony)으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0031] 상기 근육 손상은 근육 좌상(muscle strain), 근육 파열(muscle rupture), 근육 열상(muscle tearing), 타박상(contusion), 염좌(distortion), 회전근개 증후근(roator cuff syndrome) 및 근육염(myositis)으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0032] 본 발명의 약학 조성물은 당해 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있는 방법에 따라, 약제학적으로 허용되는 담체를 이용하여 제제화함으로써 단위 용량 형태로 제조되거나 또는 다용량 용기 내에 내입시켜 제조될 수 있다.

[0033] 상기 약제학적으로 허용되는 담체는 제제시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토스, 덱스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸 히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘, 미네랄 오일 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 약학 조성물은 상기 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제 등을 추가로 포함할 수 있다.

[0034] 본 발명에 있어서, 상기 약학 조성물에 포함되는 첨가제의 함량은 특별히 한정되는 것은 아니며 통상의 제제화에 사용되는 함량 범위 내에서 적절하게 조절될 수 있다.

[0035] 상기 약학 조성물은 수용액, 현탁액, 유탁액 등과 같은 주사용 제형, 환약, 캡슐, 과립, 정제, 크림, 젤, 패취, 분무제, 연고제, 경고제, 로션제, 리니멘트제, 파스타제 및 카타플라스마제로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 피부 외용제 형태로 제형화될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0036] 본 발명의 약학 조성물은 제형화를 위해 추가로 있는 약학적으로 허용 가능한 담체 및 희석제를 포함할 수

있다. 상기 약학적으로 허용 가능한 담체 및 희석제는 전분, 당 및 만니톨과 같은 부형제, 칼슘 포스페이트 등과 같은 충전제 및 증량제, 카르복시메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 등과 같은 셀룰로오스 유도체, 젤라틴, 알긴산염, 폴리비닐 피롤리돈 등과 같은 결합제, 활석, 스테아린산 칼슘, 수소화 피마자유 및 폴리에틸렌글리콜과 같은 윤활제, 포비돈 및 크로스포비돈과 같은 붕해제, 폴리소르베이트, 세틸알코올, 글리세롤 등과 같은 계면활성제를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 상기 약학적으로 허용 가능한 담체 및 희석제는 대상체에게 생물학적 및 생리학적으로 친화적인 것일 수 있다. 희석제의 예로는 염수, 수용성 완충액, 용매 및/또는 분산제(dispersion media)를 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0037] 본 발명의 약학 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구 투여(예를 들어, 정맥 내, 피하, 복강 내 또는 국소에 적용)할 수 있다. 경구 투여일 경우, 정제, 트로키제(troches), 로젠지(lozenge), 수용성 현탁액, 유성 현탁액, 조제 분말, 과립, 에멀젼, 하드 캡슐, 소프트 캡슐, 시럽, 엘릭시르제 등으로 제형화될 수 있다. 비경구 투여일 경우, 주사액, 좌제, 호흡기 흡입용 분말, 스프레이용 에어로졸제, 연고, 도포용 파우더, 오일, 크림 등으로 제형화 될 수 있다.

[0038] 본 발명의 약학 조성물의 투여량은 환자의 상태, 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이 체질 특이성, 제제의 성질, 질병의 정도, 조성물의 투여시간, 투여방법, 투여기간 또는 간격, 배설율 및 약물 형태에 따라 그 범위가 다양할 수 있으며, 이 분야 통상의 기술자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 예컨대, 약 0.1 내지 10,000mg/kg의 범위일 수 있으나 이제 제한되지 않으며, 하루 일회 내지 수회에 나누어 투여될 수 있다.

[0039] 상기 약학 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여되거나 비경구 투여(예를 들면, 정맥 내, 피하 내, 복강 내 또는 국소에 적용)될 수 있다. 본 발명의 약학 조성물의 약학적 유효량 및 유효 투여량은 약학 조성물의 제제화 방법, 투여 방식, 투여 시간, 투여 경로 등에 의해 다양해질 수 있으며, 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 목적하는 치료에 효과적인 투여량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 본 발명의 약학 조성물의 투여는 하루에 1회 투여될 수 있고, 수회에 나누어 투여될 수도 있다.

[0041] 또한, 본 발명은 인진쑥 추출물을 유효성분으로 포함하는 근육질환 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[0042] 본 발명은 통상적으로 이용되는 식품으로써 일반적으로 사용될 수 있다.

[0043] 본 발명의 식품 조성물은 건강기능식품으로서 사용될 수 있다. 상기 “건강기능식품”이라 함은 건강기능 식품에 관한 법률에 따른 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 제조 및 가공한 식품을 의미하며, “기능성”이라 함은 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건용도에 유용한 효과를 얻을 목적으로 섭취하는 것을 의미한다.

[0044] 상기 건강기능식품 조성물은 통상의 식품 첨가물을 포함할 수 있으며, 상기 “식품 첨가물”로서의 적합 여부는 다른 규정이 없는 한, 식품의약품안전처에 승인된 식품 첨가물 공전의 총칙 및 일반시험법 등에 따라 해당 품목에 관한 규격 및 기준에 의하여 판정한다.

[0045] 상기 “식품 첨가물 공전”에 수재된 품목으로는 예를 들어, 케톤류, 글리신, 구연산칼륨, 니코틴산, 계피산 등의 화학적 합성물, 감색소, 감초추출물, 결정셀룰로오스, 고량색소, 구아검 등의 천연첨가물, L-글루타민산나트륨 제제, 면류첨가알칼리제, 보존료제제, 타르색소제제 등의 혼합제제류들을 들 수 있다.

[0046] 본 발명의 식품 조성물은 정제, 캡슐, 분말, 과립, 액상, 환 등의 형태로 제조 및 가공할 수 있다. 예를 들어, 캡슐 형태의 건강기능 식품 중 경질 캡슐제는 통상의 경질 캡슐에 본 발명에 따른 조성물을 부형제 등의 첨가제와 혼합 및 충진 하여 제조할 수 있으며, 연질 캡슐제는 본 발명에 따른 조성물을 부형제 등의 첨가제와 혼합하고 젤라틴 등 캡슐기제에 충진하여 제조할 수 있다. 상기 연질 캡슐제 는 필요에 따라 글리세린 또는 소르비톨 등의 가소제, 착색제, 보존제 등을 함유할 수 있다.

[0047] 상기 부형제, 결합제, 붕해제, 활택제, 교미제, 착향제 등에 대한 용어 정의는 당업계에 공지된 문헌에 기재된 것으로 그 기능 등이 동일 내지 유사한 것들을 포함한다. 상기 식품의 종류에는 특별한 제한이 없으며, 통상적인 의미에서의 건강 기능식품을 모두 포함한다.

[0048] 본 발명에서 용어 “예방”은 본 발명에 따른 조성물의 투여로 상기 근육질환을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 말한다.

[0049] 본 발명에서 용어 “치료”는 본 발명에 따른 조성물의 투여로 상기 근육질환의 증세가 호전되거나 이롭게 변경하는 모든 행위를 말한다.

[0050] 본 발명에서 용어 “개선”은 본 발명의 조성물을 개체에 투여하거나 섭취시켜 상기 근육질환의 나쁜 상태를 좋게 하는 모든 행위를 의미한다.

[0052] 또한, 본 발명은 인진쑥 추출물을 유효성분으로 포함하는 운동 수행 능력 향상용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[0054] 또한, 본 발명은 상기 약학 조성물에 의한 근육질환 예방 또는 치료방법을 제공한다.

[0056] 또한, 본 발명은 상기 조성물에 의한 운동 수행 능력을 향상시키는 방법을 제공한다.

[0058] 또한, 본 발명은 상기 추출물을 유효성분으로 포함하는 근아세포의 근육세포로의 분화 촉진용 시약 조성물을 제공한다.

[0060] 또한, 본 발명은 상기 시약 조성물을 처리하는 단계를 포함하는, 근아세포의 근육세포로의 분화 촉진 방법을 제공한다.

[0062] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예 등을 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예 등은 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예 등에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 실시예 등은 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[0064] **[실시예 1] 인진쑥 추출물의 제조**

[0065] 건조된 인진쑥 0.6 kg을 분쇄하여 추출 용기에 넣고 정제수를 10배수로 넣은 후 60 ℃에서 3시간 동안 교반하여 추출하였다. 추출액은 여과지로 여과한 후 여액이 완전히 증발할 때까지 50 ℃에서 감압 농축하여 인진쑥 추출물 (이하, PE266이라함)을 제작하였다. 이에 따른 수율은 약 49.59 %로 나타났다.

[0067] **[실시예 2] 인진쑥 추출물에 의한 근 기능 개선 관련 유전자 발현 변화 실험**

[0068] C2C12은 immortalized mouse myoblast cell line으로 높은 혈청 컨디션 (high serum conditions)에서 성장이 매우 빠르며, 낮은 혈청 컨디션 (low serum conditions)에서 근아세포 (myoblasts)로 분화가 잘 일어나기 때문에 이전부터 근육세포 분화에 자주 사용되고 있는 세포이다. 즉, 낮은 혈청 컨디션 (low serum conditions) 또는 starvation에서 단핵 근아세포 (mononucleated myoblasts)들끼리 융합으로 다핵 근관 (multinucleated myotubes)이 만들어지고 근육생성 (myogenesis)를 통해 수축성 골격근 세포 (contractile skeletal muscle cell)로 분화가 진행된다. 따라서 근아세포 (myoblasts)의 분화에 관련된 기계적 생화학적 경로 (mechanistic biochemical pathway)의 분석을 위한 다양한 단백질 또는 유전자 발현 연구에 사용될 수 있다.

[0069] 근 기능 개선 및 이에 따른 운동 수행 능력의 변화를 확인하기 위하여 C2C12 세포를 5일 동안 분화시킨 후, 각 인진쑥 추출물 10 ug/ml 또는 100 ug/ml을 24시간 처리하였다. 그 후 세포를 Trizol을 사용하여 RNA를 추출하였다. 이를 cDNA 합성을 위해 Reverse transcriptase (Nanohelix)를 이용하여 cDNA 합성한 후, 표 1의 올리고머를 사용하여 qRT-PCR (CFX Connect Real-Time PCR Detection System, Bio-Rad)을 실시하였다.

표 1

[0070]

Gene	Direction	Sequence (5’→3’)
MyoD	Forward	CCGTGTTTCGACTCACCAGA
	Reverse	GTAGTAGGCGGTGTCGTAGC
Myogenin	Forward	GAGGAAGTCTGTGTCGGTGG
	Reverse	CCACGATGGACGTAAGGGAG
NRF-1	Forward	CTTCATGGAGGAGCACGGAG
	Reverse	ATGAGGCCGTTTCCGTTTCT
Tfam	Forward	GAGCGTGCTAAAAGCACTGG
	Reverse	CCACAGGGCTGCAATTTTCC
CytC	Forward	GGGCCTCGTTAGTGCAGCAGG
	Reverse	GGGCTCCCAGAAAAGGTTGCCT
COX2	Forward	ACGAAATCAACAACCCCGTA
	Reverse	GGCACAACGACTCGGTTATC
COX4	Forward	ACTACCCCTTGCCTGATGTG
	Reverse	GCCCACAACTGTCTTCCATT
ATP5g1	Forward	TGGGGACCAGGGCAGCCATT
	Reverse	AGGGCTTGCTGCCCACACAT
SIRT1	Forward	TGCCATCATGAAGCCAGAGA
	Reverse	AACATCGCAGTCTCCAAGGA
SDHb	Forward	ACTGGTGGAACGGAGACAAG
	Reverse	GTTAAGCCAATGCTCGCTTC
PGC-1α	Forward	GTCCTTCCTCCATGCCTGAC
	Reverse	GACTGCGGTTGTGTATGGGA
UCP1	Forward	CGGAAACAAGATCTCAGCCG
	Reverse	CTGACCTTCACGACCTCTGT
ERRα	Forward	GAGGTGGACCCTTTGCCTTT
	Reverse	GGCTAACACCCTATGCTGGG
PPARα	Forward	ATCCAGGGTTCAGTCCAGTG
	Reverse	GCTTAGGGACAGTGACAGGT
PPARβ	Forward	GTTCCTCTGACCCTGTCCTC
	Reverse	CCAGCAAGTTTCAAGCCACT
TSC1	Forward	TTATCCATCCTCTCGCTGCT
	Reverse	AGGTGCTGCTTCCCTGACT
TSC2	Forward	ATGGATGTTGGCTTGTCCTC
	Reverse	CAGGCAGTTGTAGCAGACCA
MuRF1	Forward	CCGGACGGAAATGCTATGGA
	Reverse	AGCCTGGAAGATGTCGTTGG
Atrogin-1	Forward	ATGTCTGGAGGTCGTTTCCG
	Reverse	CGTCTTCGTGTTCCTTGCAC
GAPDH	Forward	AACTTTGGCATTGTGGAAGG
	Reverse	GGATGCAGGGATGATGTTCT

[0072] myoD와 myogenin는 근육 분화에 관여하는 근육세포에 특이적인 근원성 조절 인자 (myogenic regulatory factors)로 muscle의 분화를 촉진하는 것으로 알려져 있으며, 새로운 근 섬유 (muscle fibers)의 형성과 골격근량 (skeletal muscle mass)의 증가를 유도하는 것으로 알려져 있다. 인진쑥 추출물에 의한 myoD 와 myogenin의 발현은 100 ug/ml을 처리하였을 경우 각 2.13 배 (도 1)와 1.12배 (도 2) 증가함을 확인하였다. 이 근원성 조절 인자 (myogenic regulatory factors)의 발현 증가는 근육세포의 분화를 유도하여 근 섬유 (muscle fibers)의 형성과 골격근량 (skeletal muscle mass)의 증가를 유도하여 근 기능 개선에 매우 중요한 역할을 수행하게 될 뿐만 아니라, 근육세포 손상이 일어날 때 손상 치유를 유도할 수도 있어 근육세포 보호에 영향을 줄 수 있음을 확인했다.

[0074] NRF-1 (Nuclear respiratory factor 1)은 산화적 인산화 (oxidative phosphorylation)와 미토콘드리아 생물 발생 (mitochondrial biogenesis)를 조절하는 유전자 발현을 조절하는 매우 중요한 전사 인자로 알려져 있으며, NRF-1은 Tfam (Mitochondrial transcription factor A)를 조절하는 것으로 알려져 있다. Tfam은 미토콘드리아의 전사 인자로 미토콘드리아 유전자의 전사 조절과 미토콘드리아 게놈 (genome)의 복제를 조절하는 중요한 전사로 알려져 있다. 또한, CytC (mitochondrial cytochrome C), Cox2 (Cytochrome c oxidase subunit 2) 및 Cox4 (Cytochrome c oxidase subunit 4)는 전자전달계를 구성하는 단백질로 전자전달계를 통해 에너지 전달에 중요한 ATP의 합성에 관여하고 있다. 따라서 이 단백질의 발현 증가는 전자전달계를 활성화함을 의미한다. ATG5g1 (Mitochondrial ATP synthase lipid-binding protein)은 미토콘드리아의 ATP 합성효소의 한 부분으로 ATP의 합성에 관여하는 단백질이다. SDHB (Succinate dehydrogenase [ubiquinone] iron-sulfur subunit, mitochondrial)는 미토콘드리아 막 (mitochondrial membrane)에서 succinate의 산화에 관여하는 효소를 암호화하고 있으며, 구연산 주기 (Citric Acid Cycle)와 전자전달계에 관여하고 있는 효소이다. UCP1은 Thermogenin (uncoupling protein 1)으로 알려져 있으며 세포 호흡의 언커플링 (uncoupling)을 유도하여, 기질 산화 (substrate oxidation)의 속도를 증가시켜 상대적으로 적은 양의 ATP만 생성이 되도록 한다.

[0075] 따라서, 인진쑥 추출물에 의한 NRF-1의 발현 증가 (2.52 배 증가; 도3)는 세포 성장과 세포 호흡에 관여하는 단백질의 발현에 관여하는 전사 인자의 발현의 증가를 의미하며, 이는 Tfam의 발현을 증가 (1.611배, 도 4)시켜 미토콘드리아 유전자의 전사 조절과 미토콘드리아 게놈의 복제 등을 활성화하여 근육세포의 활성을 증가시킴을 의미한다. 전자전달계를 구성하는 CytC (1.105배, 도 5)와 Cox2 (4.35배 100ug/ml, 도 6), Cox4 (1.899배, 도 7)유전자 발현을 증가시킴을 확인하였다. 또한 미토콘드리아의 ATP synthase의 한 부분을 암호화하는 ATG5g1 유전자의 발현 증가(1.24배, 도 8)는 에너지 전달체인 세포내의 ATP 합성이 증가함을 의미하며 에너지 전달체의 증가로 인하여 세포 활성이 증가할 수 있음을 알 수 있었다. 또한 SDHb의 발현 증가 (1.324배, 도 9)와 UCP1의 발현 감소 (0.81배, 도 10)는 세포 내의 세포 호흡과 구연산 주기 (Citric Acid Cycle), 전자전달계에 관여하는 효소들로 이들의 발현 조절을 통하여 세포 내의 ATP 합성을 증가시킴을 알 수 있었다. 이렇게 ATP의 양이 조절됨으로 세포는 세포 활성이 증가하고 이는 근육세포 활성과 근 기능 조절에 중요하게 작용할 수 있음을 확인했다.

[0077] AMPK (5' AMP-activated protein kinase 또는 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase)는 세포 내 에너지 수준이 감소할 경우 글루코스와 지방산 (Fatty acid)의 세포 내로의 수송과 산화 (Oxidation)를 증가시켜 세포 내 에너지의 항상성을 유지하게 시켜주는 역할을 하는 효소이다. SIRT1은 sirtuin (silent mating type information regulation 2 homolog) 1으로 metabolic regulatory transcription factor PGC1-α/ ERR-α 복합 단백질을 디아세틸화 (deacetylation) 시켜 활성을 조절하기도 한다. PPARs (Peroxisome proliferator-activated receptors)는 핵 호르몬 수용체 수퍼패밀리 (nuclear hormone receptor superfamily)에 속하는 리간드 활성화 전사 인자 (ligand-activated transcription factor)로 PPAR-α/β (peroxisome proliferator-activated receptor-α/β)는 지방산 대사 (fatty acids metabolism)을 조절한다.

[0078] 이를 토대로 인진쑥 추출물 처리로 발현 정도를 확인했고, 골격근 (skeletal muscle)에서 sirtuin 1 (SIRT1)의 발현을 1.713배 (도 11) 증가시키며, 증가한 SIRT1은 PGC-1α (1.86배, 도 12), ERR-α(1.172배, 도 13) 와 PPAR-β/α (1.08배 증가, 0.78배 감소, 각 도 14와 도 15)의 발현과 활성을 변화시켜, 글루코스와 지방산 (fatty acid)의 흡수 및 산화 (oxidation)을 증가시켜 에너지 항상성을 유지시켜 주는 데 이바지하고 미토콘드리아 생물 발생 (mitochondrial biogenesis)를 증가시킬 수 있음을 확인했다.

[0079] TSC1 (Tuberous sclerosis 1)는 하마르틴 (hamartin)으로 불리기도 하며, chaperone Hsp90 (heat shock protein-90)의 ATPase 활성을 저해하는 co-chaperone으로 작용한다. 또한 TSC1은 TSC2 (Tuberous Sclerosis Complex 2, Tuberin)와 TSC complex를 이루며 GTPase-activating protein (GAP)로 작용하여 mTOR signaling을 Negative하게 조절한다. Mammalian target of rapamycin (mTOR)은 mechanistic target of rapamycin 또는 FK506-binding protein 12-rapamycin-associated protein 1 (FRAP1)등으로 불리기도 하며, cell growth, cell proliferation, cell motility, cell survival, protein synthesis, autophagy, 전사 등을 조절한다. 특히 skeletal muscle mass를 조절하는 기능이 있음이 알려져 있다. 이를 토대로 인진쑥 추출물 처리로 발현 정도를 확인했고, TSC1/2의 발현 감소(0.53배, 0.48배, 각 도 16과 도 17)는 mTOR signaling을 활성화하여 세포 활성과 근육량을 증가시키는 데 이바지할 것으로 예상할 수 있었다.

[0081] 또한, 근단백질 분해를 저해하는지 확인하기 위하여 MuRF1과 atrogin-1의 발현을 확인하였다. 그 결과, 도 19 및 20에 따를 때, TNF-α에 의해 근단백질 분해에 관여하는 MuRF1과 atrogin-1의 발현이 증가했지만, 인진쑥 추출물을 처리함에 따라 MuRF1과 atrogin-1의 발현 수준이 감소한 것을 확인할 수 있었다.

[0083] **[실시예 3] 인진쑥 추출물에 의한 근 기능 개선 관련 단백질 발현 변화 실험**

[0084] 근 기능 개선 및 이에 따른 운동 수행 능력의 변화를 확인하기 위하여 C2C12 세포를 5일 동안 분화시킨 후, 각 인진쑥 추출물 10 ug/ml 또는 100 ug/ml을 24시간 처리하였다. 그 후 세포를 modified RIPA buffer를 이용하여 파쇄한 다음 각 조건 별 20 ug의 단백질을 분석에 사용하였다. 각 ERK(sc-135900: santa cruz) p-ERK(9101S:Cell Signaling), mTOR (sc-8319: santa cruz) p-mTOR(2971:Cell signaling), p70S6k (sc-230: santa cruz), p-p70S6k (sc-11759: santa cruz), p38 (sc-535: santa cruz), p-p38 (sc-17852-R: santa cruz), p-AMPK(4186:Cell signaling), GAPDH (sc-25778: santa cruz) 1차 항체를 사용하여 분석하였다.

[0085] ERKs (Extracellular signal-regulated kinases) 또는 classical MAP kinases (ERK1/2)는 감수분열, 유사분열, 유사분열 후 기능 및 세포 증식 (meiosis, mitosis, postmitotic functions and cell proliferation) 등을 조절하는 인산화 효소이다. 인진쑥 추출물에 의하여 ERK1/2의 인산화가 증가하였으며 (도 20), 이는 근육세포의 분열과 성장을 조절함을 알 수 있었다.

[0086] 또한, mTOR의 인산화의 증가 (도 20)는 TSC1/2의 발현 감소 (0.53배, 0.48배)와 함께 mTOR signaling을 활성화하여 세포 활성과 근육량을 증가시키는데 기여할 것으로 확인했다.

[0087] S6K1 (Ribosomal protein S6 kinase beta-1)는 p70S6K (p70S6 kinase, p70-S6K)로도 알려 있으며, PI3 kinase pathway에서 리보솜 (ribosomal) 단백질의 합성을 조절한다. 인진쑥 추출물에 의하여 p70S6K의 인산화가 증가한 것 (도 20)은 ribosomal 단백질 합성의 증가와 이에 따른 단백질 합성의 증가를 알 수 있었다.

[0088] p38는 P38 mitogen-activated protein kinases로, 비록 muscle stem cells에서 노화 등에 의하여 발현이 비정상적으로 계속적으로 활성화되면 근육의 재생을 억제하기도 하지만, 적당한 양의 발현 증가는 세포 분화를 촉진할 수 있다. 따라서, 인진쑥 추출물에 의하여 p38의 인산화 증가(도 20)는 근육세포의 분화에 영향을 주어 근육량 증가에 기여함을 알 수 있었다.

[0089] 또한, AMPK (5' AMP-activated protein kinase)의 인산화 증가 (도 20)는 SIRT1, PGC1-α, ERR-α 그리고 PPAR-β/α의 발현 조절과 함께 글루코스와 지방산 (fatty acids) 세포 내로의 수송과 대사 (metabolism)을 조절하여 미토콘드리아 생물 발생 (mitochondrial biogenesis)를 증가시킬 수 있음을 확인했다.

[0091] **[실시예 4]인진쑥 추출물에 의한 C2C12 세포내의 ATP양 변화**

[0092] 상기 인진쑥 추출물에 의한 C2C12 세포내의 ATP양을 측정하기 위하여, 분화된 세포를 상온에서 2X ATP detection reagent를 넣어준 다음, Mitochondrial ToxGlo™ Assay(Promega) kit를 사용하여 Luminescence를 측정하였다. 그 결과, 인진쑥 추출물은 농도에 의존적으로 세포 내의 ATP양을 증가시킴을 확인하였으며 (도 21), 25ug/ml의 농도에서 약 55%의 증가를 확인하였다. 이는 상기 결과와 같이 미토콘드리아의 활성을 증가시켜 근기능 개선 및 근육세포 활성을 증가시킴을 확인하였다.

[0094] **[실시예 5]인진쑥 추출물에 의한 세포 성장 변화**

[0095] 상기 인진쑥 추출물에 의한 세포 성장을 확인하기 위하여 C2C12세포에 각 10 ug/ml, 100 ug/ml을 처리한 후 MTT assay를 수행하였다. 각 10^3 cells의 세포를 96-well tissue culture plates (SPL)의 각 well에 넣은 후 DMSO에 용해된 각 물질을 표시된 농도로 culture plates에 추가하였다. 대조군 DMSO는 최대 농도가 0.2%를 초과하지 않도록 각 plates에 투입하였으며, 48시간 경과 후 100㎕ 5mg/㎖ MTT (sigma Cat. M2128)를 투입한 후, 2시간 동안 37℃ 반응시켰다. 배지를 제거 후 0.1ml의 DMSO를 투입하고 10분 동안 반응시킨 후 microplate reader (BioTek Instruments, Korea)를 이용하여 540 nm 흡광도에서 활성을 측정하였다.

[0096] 그 결과, 도 22에 나타난 바와 같이, 인진쑥 추출물을 처리한 결과 대조군에 비해 세포의 양이 농도 의존적으로

증가함을 확인하였다. 따라서 인진쑥 추출물은 근육세포의 양을 증가시킬 수 있음을 확인하였다.

[0098] **[실시예 6]인진쑥 추출물에 의한 마우스의 운동 능력 향상**

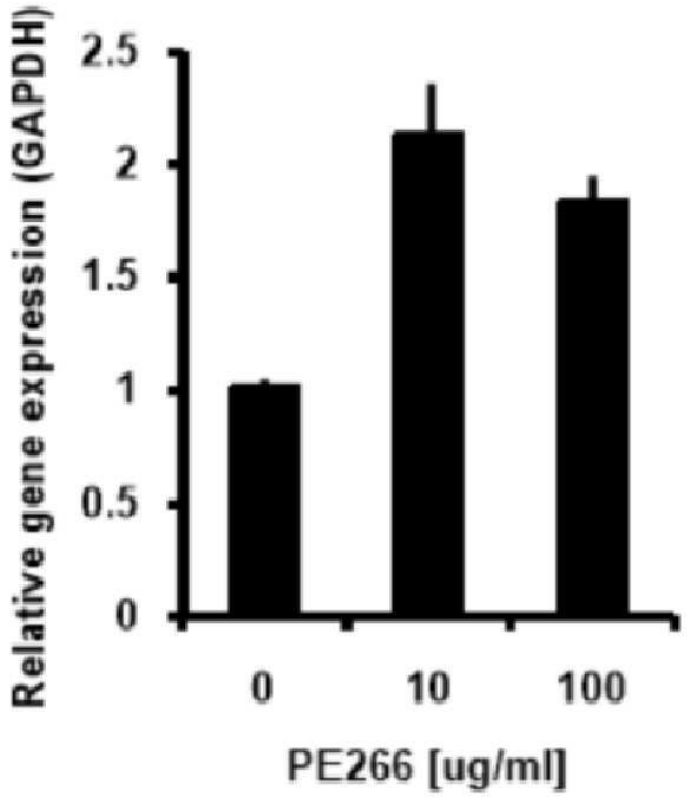
[0099] 인진쑥 추출물의 생체내 효능을 확인하기 위해 동물실험을 진행하였다. BALB/cAnNTac 6주령을 사용하였으며, 구매 후 1주일 동안 적응 기간을 주었다. 이후 3그룹으로 나누어 8주 동안 식용수에 인진쑥 추출물을 섞어 자율급수하였다. 그룹은 대조군 (0mg/Kg), 50mg/Kg, 100mg/Kg으로 무작위로 나누었으며, 8주 후 근기능 향상 확인을 위해 수영 능력 테스트를 진행하였다. 투명한 플라스틱 원통형 수조 (직경 21.5cm, 높이 25cm)에 23~25° C로 물 온도를 유지하였다. 한 마리씩 물에 넣으며, 탈진하여 다리를 움직일 힘이 없을 때까지 시간을 측정하였다. 그 결과, 도 23에 나타난 바와 같이, 인진쑥 추출물을 처리한 결과 대조군에 비해 쥐의 수영 지속시간이 증가함을 확인하였다. 따라서 인진쑥 추출물은 근육세포의 양을 증가시킬 수 있으며, 이에 따라 운동 지속 능력이 향상됨을 확인하였다.

[0101] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 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.

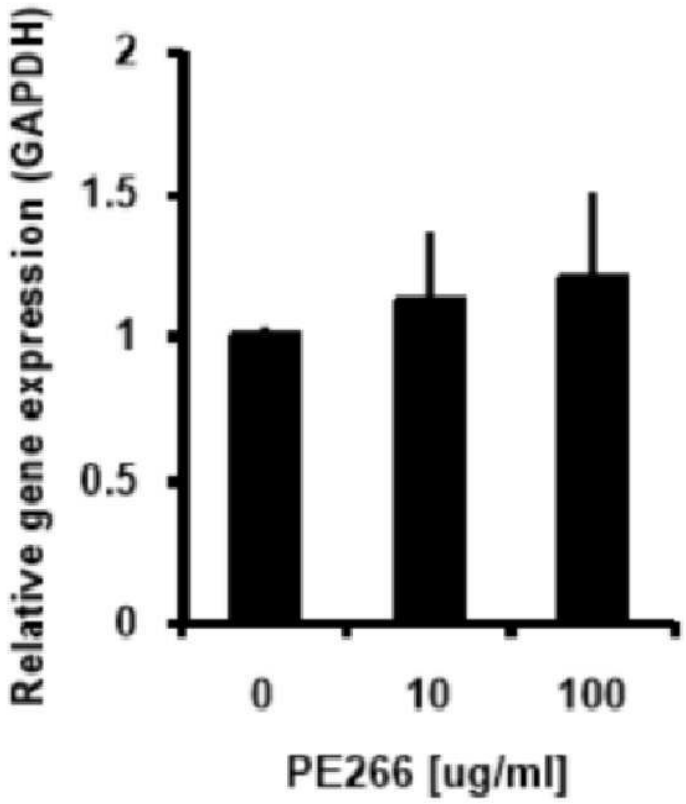
[0102] 본 발명의 범위는 후술하는 청구범위에 의하여 나타내어지며, 청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

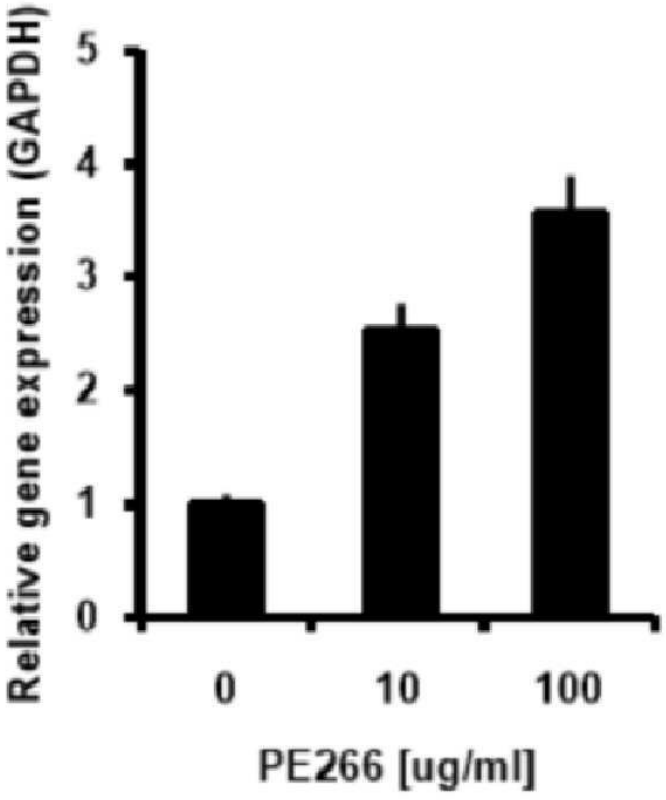
도면1



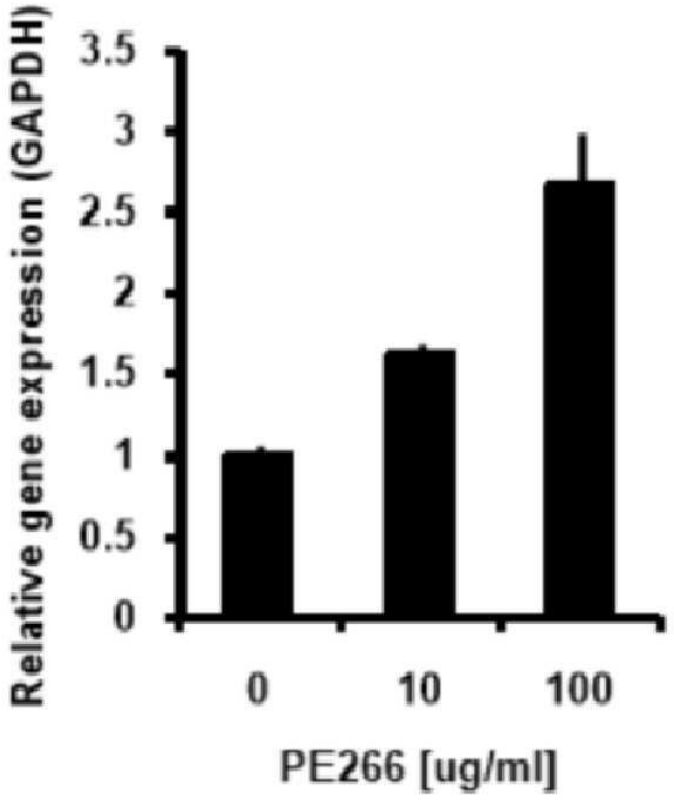
도면2


Relative gene expression (GAPDH)
2
1.5
1
0.5
0
0
10
100
PE266 [ug/ml]

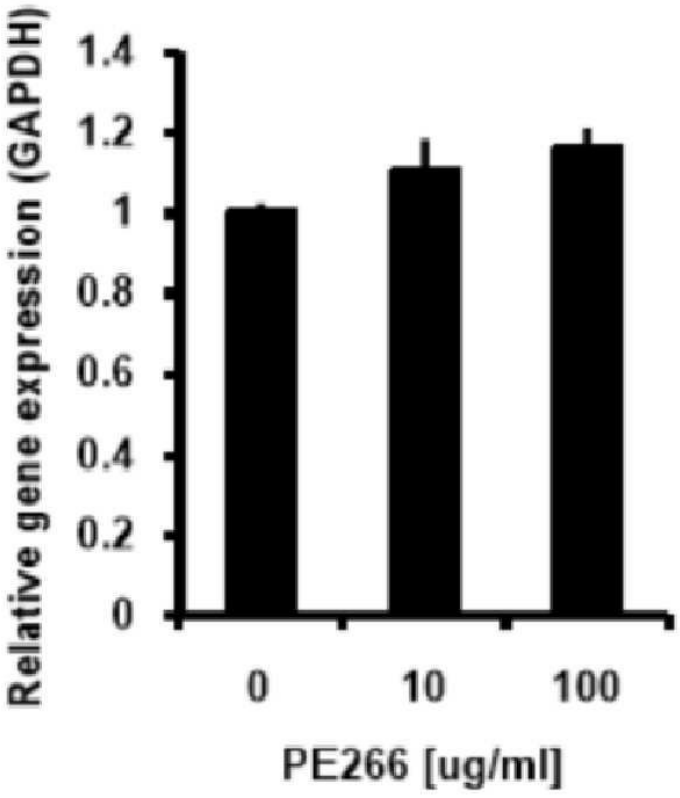
도면3


Relative gene expression (GAPDH)
5
4
3
2
1
0
0
10
100
PE266 [ug/ml]

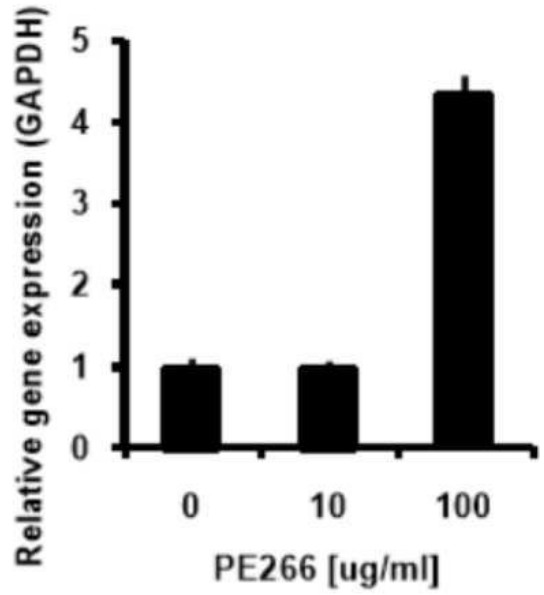
도면4


Relative gene expression (GAPDH)
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
10
100
PE266 [ug/ml]

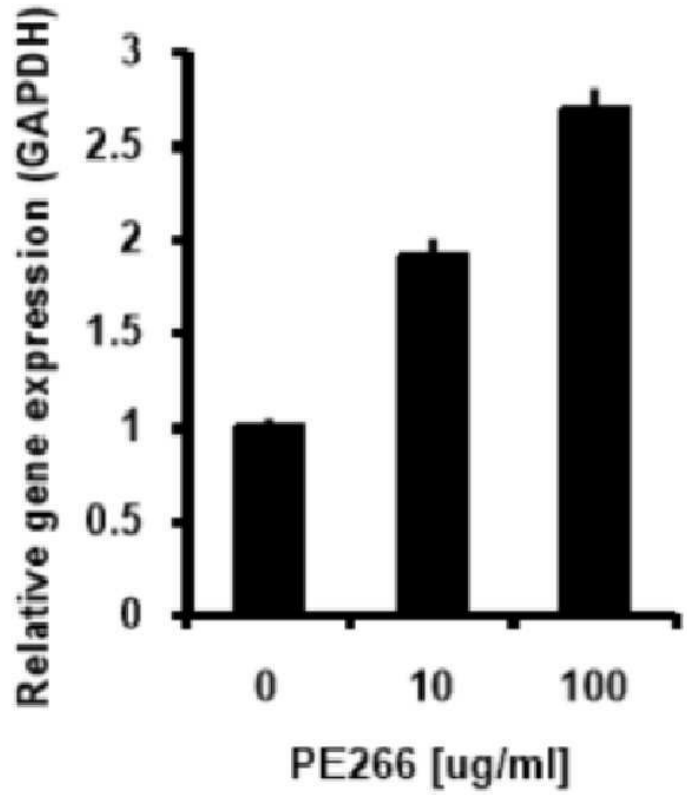
도면5


Relative gene expression (GAPDH)
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0
10
100
PE266 [ug/ml]

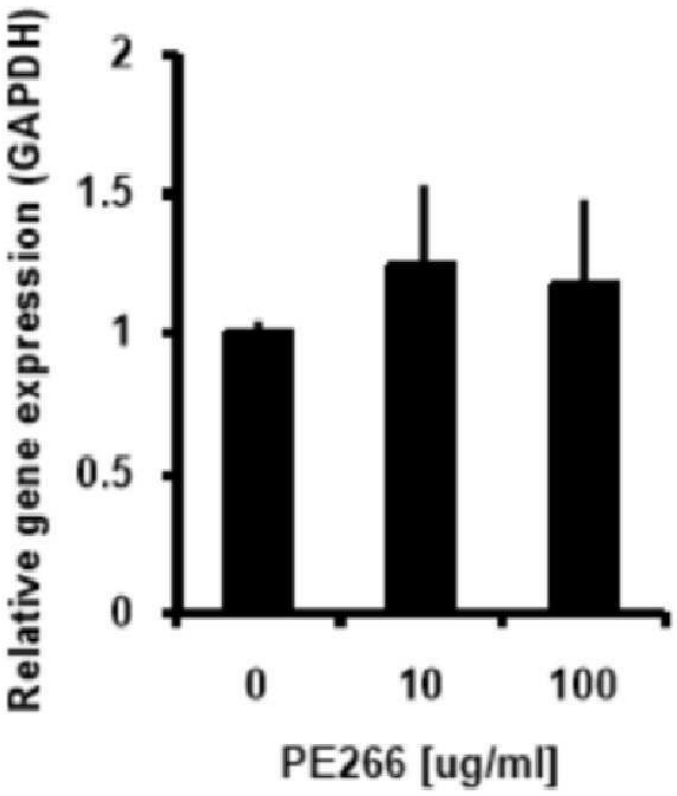
도면6


Relative gene expression (GAPDH)
5
4
3
2
1
0
0
10
100
PE266 [ug/ml]

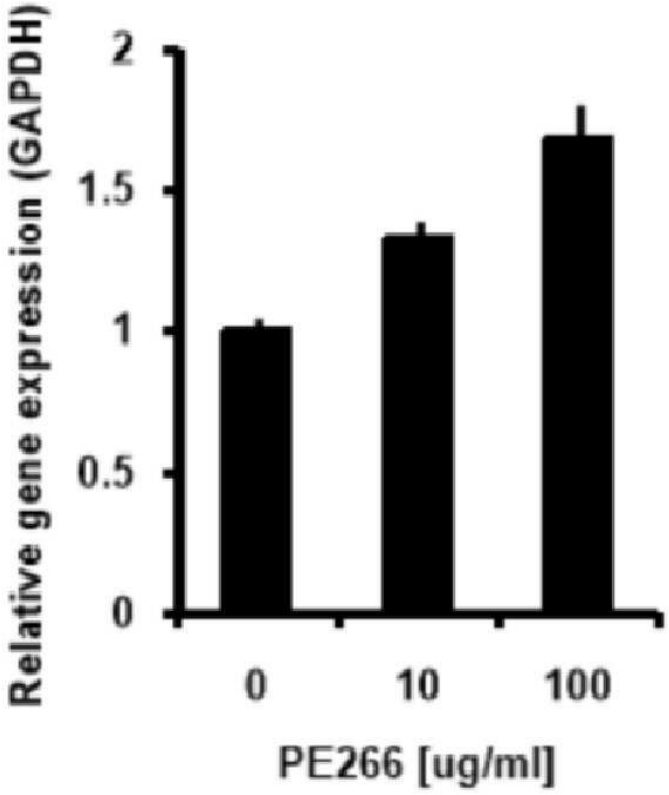
도면7


Relative gene expression (GAPDH)
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
10
100
PE266 [ug/ml]

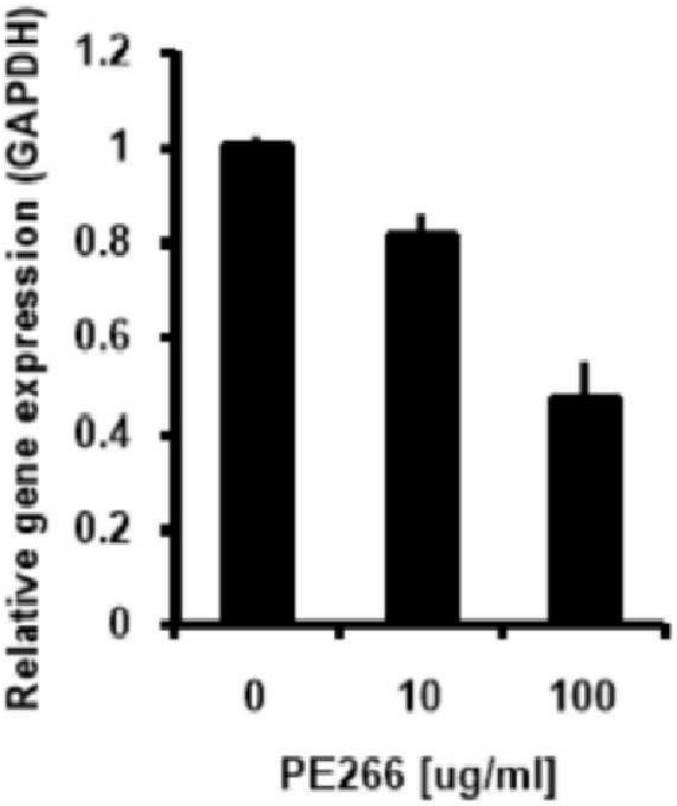
도면8


Relative gene expression (GAPDH)
2
1.5
1
0.5
0
0
10
100
PE266 [ug/ml]

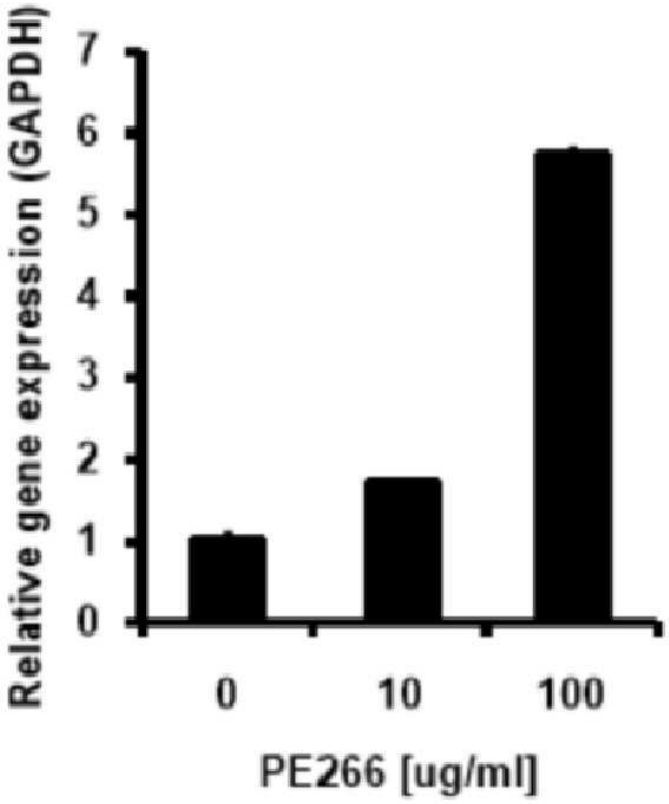
도면9


Relative gene expression (GAPDH)
2
1.5
1
0.5
0
0
10
100
PE266 [ug/ml]

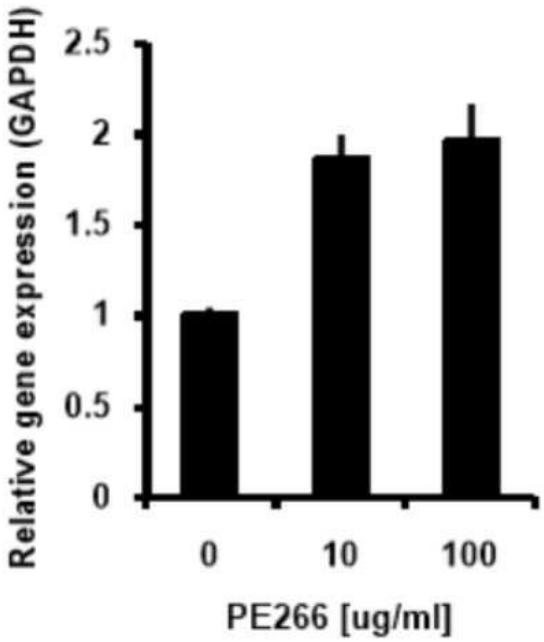
도면10


Relative gene expression (GAPDH)
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0
10
100
PE266 [ug/ml]

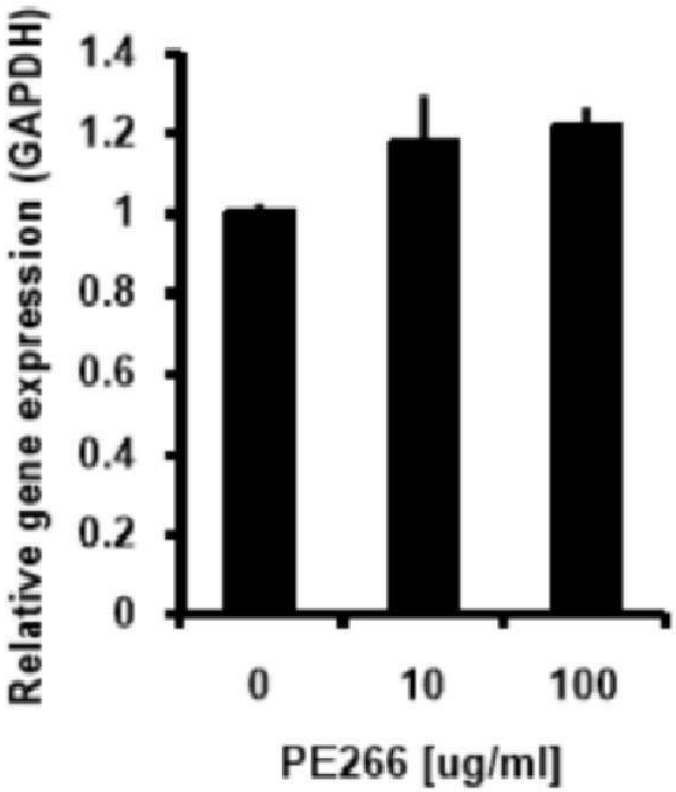
도면11


Relative gene expression (GAPDH)
7
6
5
4
3
2
1
0
0
10
100
PE266 [ug/ml]

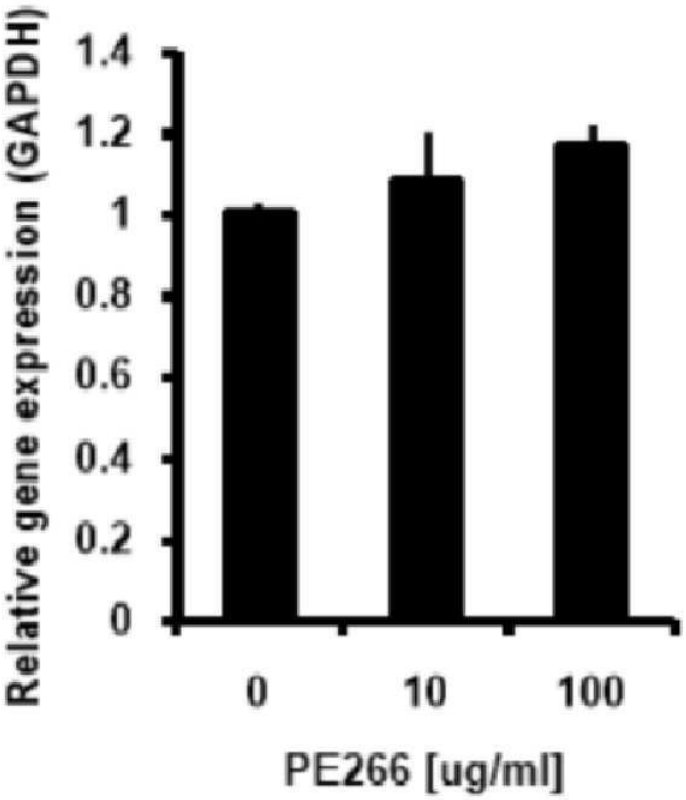
도면12


Relative gene expression (GAPDH)
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
10
100
PE266 [ug/ml]

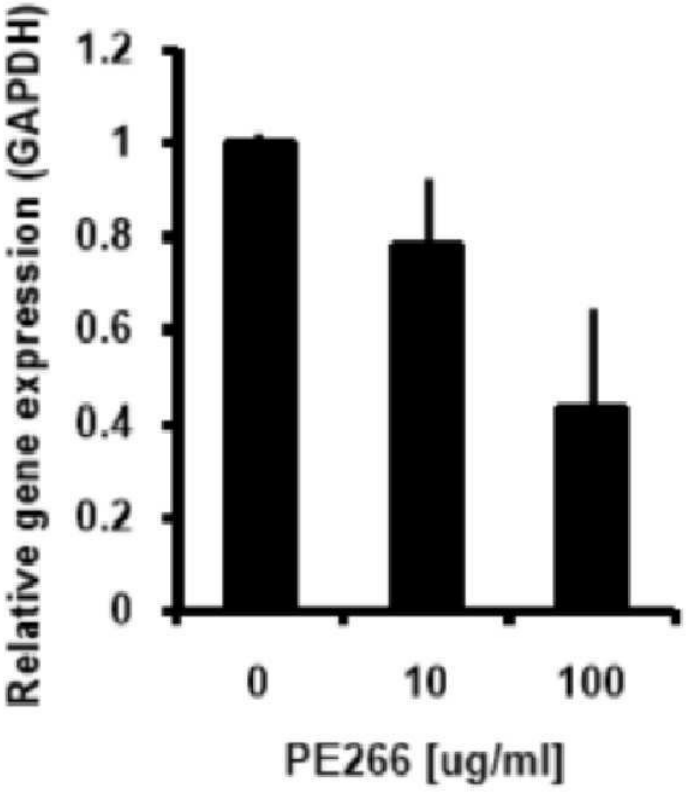
도면13


Relative gene expression (GAPDH)
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0
10
100
PE266 [ug/ml]

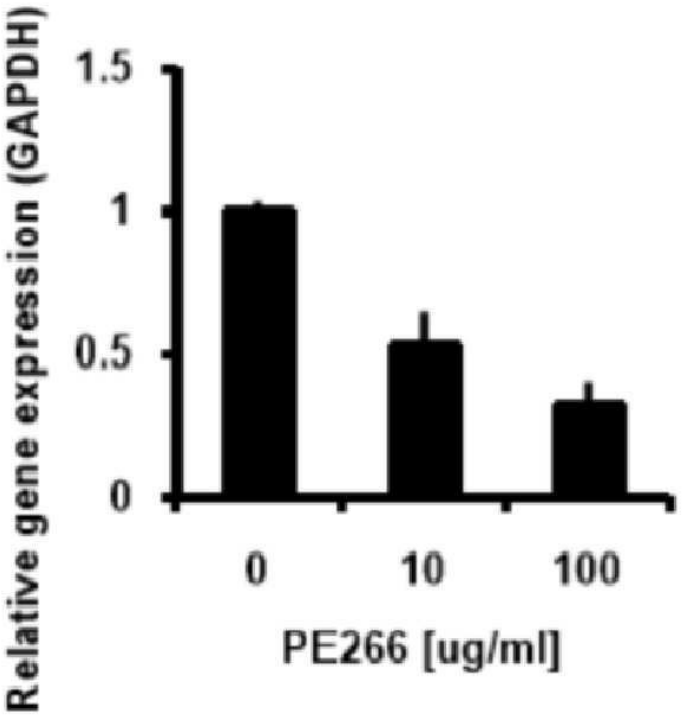
도면14


Relative gene expression (GAPDH)
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0
10
100
PE266 [ug/ml]

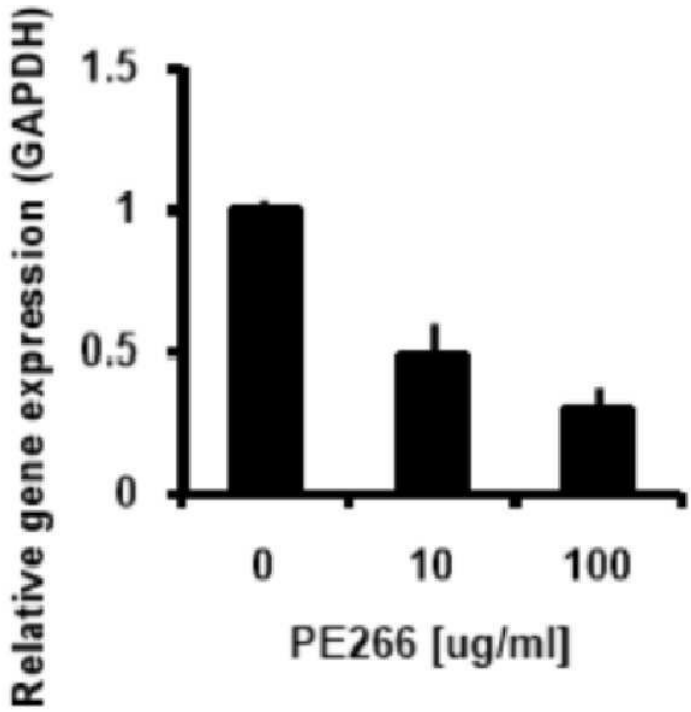
도면15


Relative gene expression (GAPDH)
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0
10
100
PE266 [ug/ml]

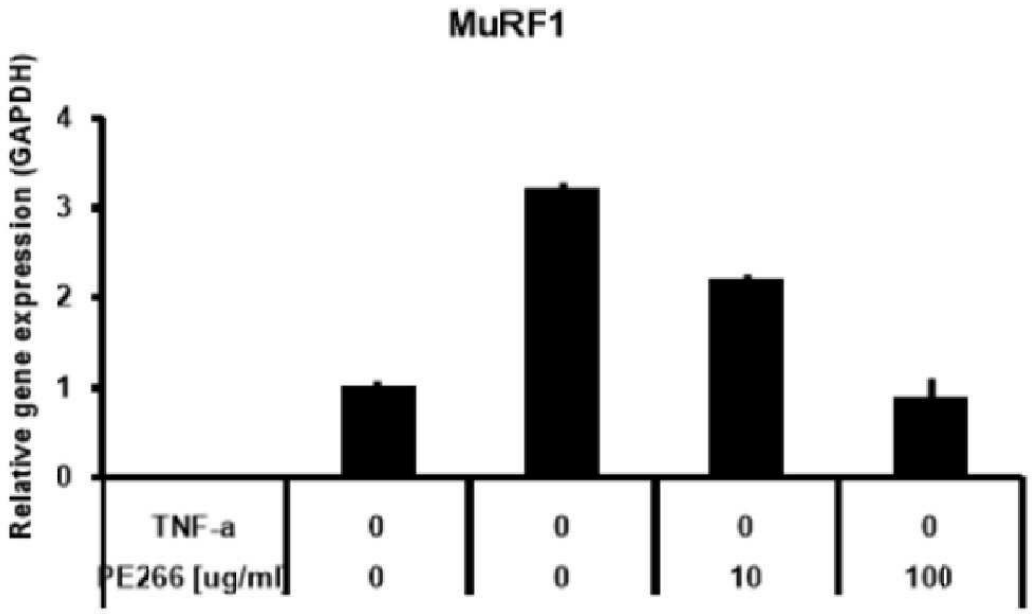
도면16


Relative gene expression (GAPDH)
1.5
1
0.5
0
0
10
100
PE266 [ug/ml]

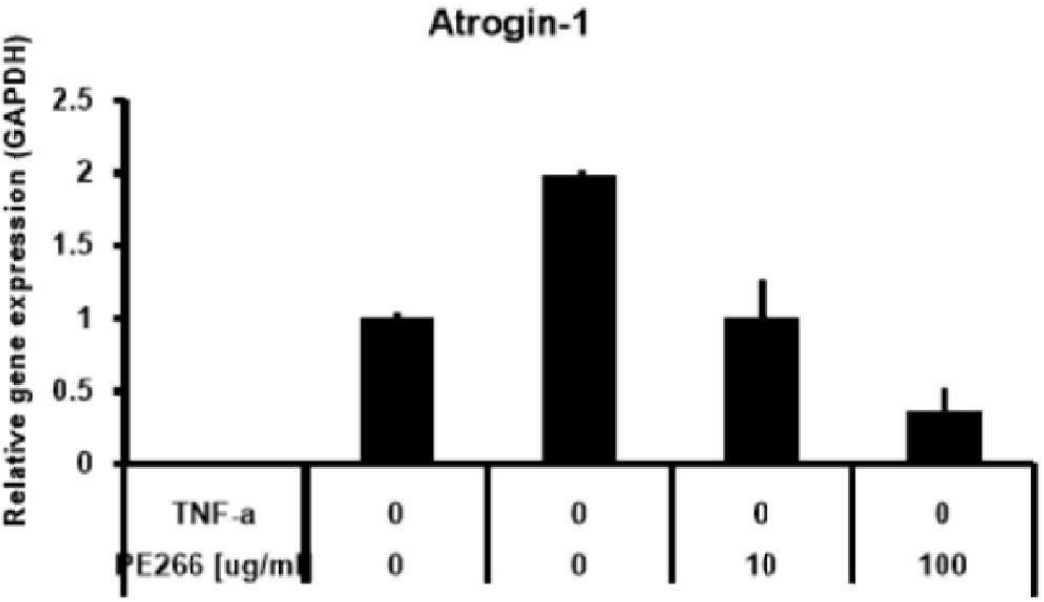
도면17


Relative gene expression (GAPDH)
1.5
1
0.5
0
0
10
100
PE266 [ug/ml]

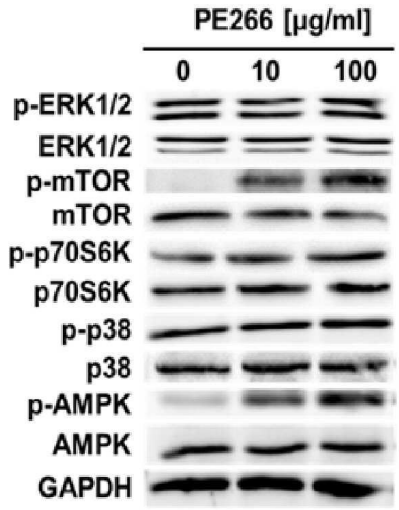
도면18


MuRF1
Relative gene expression (GAPDH)
4
3
2
1
0
TNF-a
PE266 [ug/ml]
0
0
0
0
0
0
10
100

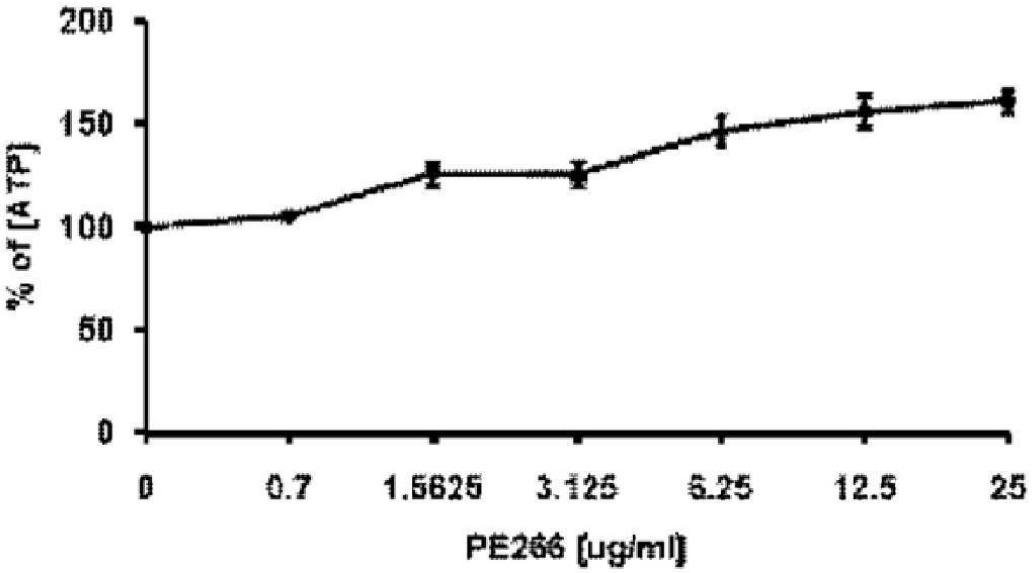
도면19


Atrogin-1
Relative gene expression (GAPDH)
2.5
2
1.5
1
0.5
0
TNF-a
PE266 [ug/ml]
0
0
0
0
0
0
10
100

도면20


PE266 [μg/ml]
0
10
100
p-ERK1/2
ERK1/2
p-mTOR
mTOR
p-p70S6K
p70S6K
p-p38
p38
p-AMPK
AMPK
GAPDH

도면21


200
150
100
50
0
% of [ATP]
0
0.7
1.5625
3.125
5.25
12.5
25
PE266 [ug/ml]

도면22

