



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0027972
(43) 공개일자 2025년02월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 35/747 (2015.01) A23L 33/135 (2016.01)

A61P 25/28 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 35/747 (2013.01)

A23L 33/135 (2016.08)

(21) 출원번호 10-2023-0109005

(22) 출원일자 2023년08월21일

심사청구일자 2024년06월18일

(71) 출원인

건국대학교 산학협력단

서울특별시 광진구 능동로 120, 건국대학교내 (화양동)

주식회사 메타매스

서울특별시 광진구 능동로 120, 기술혁신관 304호(화양동, 건국대학교)

(뒷면에 계속)

(72) 발명자

이충환

서울특별시 송파구 송파대로8길 42, 1204동 302호

김수현

서울특별시 중랑구 봉화산로3길 48, 203호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

위병갑

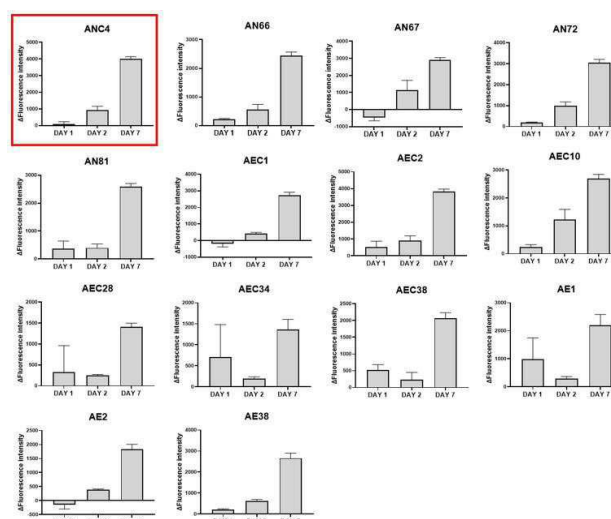
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 신규한 락토바실러스 퍼멘텀 균주를 유효성분으로 포함하는 인지기능 장애의 예방 또는 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은, 신규한 락토바실러스 퍼멘텀 균주를 유효성분으로 포함하는 인지기능 장애의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로서, 본 발명의 신규한 락토바실러스 퍼멘텀 균주는, 기억력 및 인지기능 감퇴와 관련된 최종 당화 산물 및 메틸글리옥살의 생성을 억제하는 것을 확인하였다. 또한, T 림프구의 증식 및 장 건강을 개선시켜, 장내 환경을 개선시키는 것을 확인하였다. 또한, 메틸글리옥살로 장내 불균형이 유도되어 기억력 및 인지기능이 감퇴된 동물모델에서, 인지기능을 개선시키고, 장 손상을 억제하는 것을 확인하였다. 또한, 스크폴라민 또는 LPS로 기억력 감퇴가 유도된 동물모델에서 인지기능을 개선시키는 것을 확인하였다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 25/28 (2018.01)

A23V 2002/00 (2023.08)

A23V 2200/322 (2013.01)

A23V 2400/143 (2023.08)

(71) 출원인

가천대학교 산학협력단

경기도 성남시 수정구 성남대로 1342 (복정동)

경희대학교 산학협력단

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)

(72) 발명자

이나래

서울특별시 강동구 동남로79길 26, 109동 1502호

김선여

서울특별시 강남구 삼성로51길 37, 110동 2202호

홍성민

인천광역시 미추홀구 경인로435번길 6, 302호

김선혁

경기도 남양주시 불암로 337, 5103동 1402호

오명숙

서울특별시 강남구 삼성로 151, 1동 305호

김진희

서울특별시 동대문구 왕산로 288, 501호

김진세

서울특별시 동대문구 회기로25길 10, 412호

명세서

청구범위

청구항 1

신규한 락토바실러스 퍼멘텀(*Lactobacillus fermentum*) EFEL6804를 유효성분으로 포함하는 인지기능 장애의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804는 기탁번호 KCTC15072BP인 것인, 조성물.

청구항 3

제 1항에 있어서,

상기 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804는 최종 당화 산물(advanced glycation end-product, AGE) 또는 메틸글리옥살(methylglyoxal)의 생성을 억제시키는 것인, 조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서,

상기 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804는 T 림프구 증식을 증가시키는 것인, 조성물.

청구항 5

제 1항에 있어서,

상기 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804는 장 손상을 보호하는 것인, 조성물.

청구항 6

제 5항에 있어서,

상기 장 손상은 장 분비세포가 감소된 것인, 조성물.

청구항 7

제 6항에 있어서,

상기 장 분비세포 감소는 MGO로 유도되는 것인, 조성물.

청구항 8

제 1항에 있어서,

상기 인지기능 장애는 알츠하이머병, 정신분열증, 파킨슨병, 헌팅톤병, 피크병, 크로이츠펔트-야콥병, 우울증, 불안증, 뇌졸중, 뇌 허혈증, 뇌염, 건망증, 외상성 뇌손상, 베르니케 코르사코프 신드롬, 뇌전증, 간질, 해마 경화증, 뇌 노쇠증, 치매, 전측두엽 변성, 정상 뇌압 수두증, 기억상실 및 학습장애로 이루어진 군에서 선택된 것인, 조성물.

청구항 9

신규한 락토바실러스 퍼멘텀(*Lactobacillus fermentum*) EFEL6804를 유효성분으로 포함하는 인지기능 장애의 예방 또는 개선용 식품조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, 신규한 락토바실러스 퍼멘텀 균주를 유효성분으로 포함하는 인지기능 장애의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 프리바이오틱스, 프로바이오틱스 및 포스트바이오틱스는 동물 건강 및 영양에 유익을 부여하는 다양한 물질을 기술하기 위해 사용되는 비교적 새로운 용어이다. 통상적으로, 용어 프리바이오틱은 유익한 건강 효과를 유도하는 동물 소화계 내 박테리아의 성장 또는 활성을 자극하는 물질을 지칭한다. 프리바이오틱스는 호스트에게 건강상의 유익을 부여하는 위장 내 미생물총(microflora)의 조성 및 활성 양쪽에서 특정 변화를 일으키는 선택적으로 발효된 성분일 수 있다. 프로바이오틱스는 일반적으로 장내 세균 균형에 기여하여 결과적으로 건강을 유지하는 역할을 하는 미생물을 지칭한다. 락토바실러스(*Lactobacillus*) 및 비피도박테리움(*Bifidobacterium*)과 같은 많은 종의 락트산 박테리아(LAB)가 일반적으로 프로바이오틱스로서 고려되지만, 일부 종의 바실러스(*Bacillus*) 및 일부 효모 또한 적합한 후보로 밝혀졌다. 포스트바이오틱스는, 비생존성(non-viable) 박테리아 생성물 또는 호스트에서 생물학적 활성을 갖는 프로바이오틱 유기체 유래 물질대사 부산물을 지칭한다.

[0003] 동물 건강 및 영양을 향상시키기 위한 프로바이오틱스의 사용은 다양한 질환 또는 건강에 대하여 효과가 있는 것이 알려지고 있다. 추가로, 프리바이오틱스 및 포스트바이오틱스는 생 미생물의 이용에 대한 잠재적인 대안 또는 부가적 치료요법을 제공한다. 면역 반응의 조절, 보다 구체적으로 국소적 및 전신적 수준에서 염증 반응을 제어하는 사이토카인의 발현을 조절하는 것에서의 이의 역할에 대한 프리바이오틱스, 프로바이오틱스 및 포스트바이오틱스의 영향의 이해가 증대되고 있다. 예를 들어 프로바이오틱 박테리아의 섭취는 국소 전염증성사이토카인의 생성을 감소시킴으로써 내장(gut) 점막에서 면역학적 배리어를 잠재적으로 안정시킬 수 있다. 또한, 프로바이오틱 치료요법에 의한 자생(indigenous) 미생물총 특성의 변화는, 크론병, 음식물 알레르기, 및 아토피성 습진의 인간 특성에서의 일부 면역학적 교란 (disturbance)을 반전시키는 것으로 나타났다.

[0004] 한편, 인지기능 장애는 치매 등과 같은 퇴행성 뇌 질환은 신경퇴화(neurodegeneration)에 의해 기억을 하거나 사고를 할 수 있는 능력이 점차 감퇴하여 일상생활에 영향을 줄 정도에 이르게 되는 질환을 말한다. 고령화 사회로 진입하면서 의학적, 경제·사회학적 부담을 유발하는 주요 원인 중 하나로 대두되고 있으며, 2015년 기준으로 전 세계 약 4,700 만명의 환자가 발생하고 있고, 60세 이상의 인구에서 이러한 질병 유병률은 약 7 %로 추산되고 있다.

[0005] 치매 외에도 고혈압, 운동부족 등 현대 생활에서 찾아오기 쉬운 질환 및 증상으로 인하여 인지기능 장애가 나타날 수 있다. 특히 최근 들어 전 연령에서 환자가 빠르게 증가하고 있는 우울증의 경우 인지기능 장애와 연관성이 가장 높은 것으로 알려져 있다. 따라서, 건강한 일상생활을 영위하기 위한 수단으로서 인지기능 장애의 개선 및 신경세포 보호를 위한 방법의 개발이 필요하다.

[0006] 인지기능 장애와 같이 약물을 장기 복용하면서 지속적으로 관리해야 하는 질환의 경우에는 부작용을 줄이는 것이 중요한 과제 중 하나이다. 한 예로, 국내에서 치매 치료에 보편적으로 사용되고 있는 도네페질은 근육통, 식욕감퇴 외에도 심할 경우 환각, 복부 장애 등의 부작용을 초래할 수 있어 새로운 치매치료제의 개발이 시급하다. 따라서, 인지기능 장애와 관련된 질환에서 합성의약품보다 부작용이 적은 천연물 의약품의 개발은 환자들에게 큰 도움이 될 수 있다.

[0007] 이에 본 발명자들은, 신규한 락토바실러스 퍼멘텀 균주를 분리하고, 분리된 균주가 기억력, 인지기능 및 항우울 효과가 있는 것을 확인하여, 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명의 목적은 신규한 락토바실러스 퍼멘텀(*Lactobacillus fermentum*) EFEL6804를 유효성분으로 포함하는 인지기능 장애의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0009] 본 발명의 다른 목적은 신규한 락토바실러스 퍼멘텀(*Lactobacillus fermentum*) EFEL6804를 유효성분으로 포함하는 인지기능 장애의 예방 또는 개선용 식품조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0010] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 신규한 락토바실러스 퍼멘텀(*Lactobacillus fermentum*) EFEL6804를 유효성분으로 포함하는 인지기능 장애의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0011] 또한, 본 발명은 신규한 락토바실러스 퍼멘텀(*Lactobacillus fermentum*) EFEL6804를 유효성분으로 포함하는 인지기능 장애의 예방 또는 개선용 식품조성물을 제공한다.

발명의 효과

- [0012] 본 발명의 신규한 락토바실러스 퍼멘텀 균주는, 기억력 및 인지기능 감퇴와 관련된 최종 당화 산물 및 메틸글리옥살의 생성을 억제하는 것을 확인하였다. 또한, T 림프구의 증식 및 장 건강을 개선시켜, 장내 환경을 개선시키는 것을 확인하였다. 또한, 메틸글리옥살로 장내 불균형이 유도되어 기억력 및 인지기능이 감퇴된 동물모델에서, 인지기능을 개선시키고, 장 손상을 억제하는 것을 확인하였다. 또한, 스코폴라민 또는 LPS로 기억력 감퇴가 유도된 동물모델에서 인지기능을 개선시키는 바, 관련 산업에 유용하게 이용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0013] 도 1은 본 발명의 신규한 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804 균주 및 대조 균주와 메틸글리옥살(methylglyoxal, MGO)이 반응하여 생성된 반응 생성물의 형광강도를 나타낸다.
- 도 2는 본 발명의 신규한 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804 균주 및 대조 균주의 최종당화산물 (AGEs) 파쇄 효과를 나타낸 것이다.
- 도 3은 황색포도상 구균의 알파톡신으로 유도된 장 분비 세포의 손상이 유도된 세포에서 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804 균주 및 대조 균주의 세포 보호 효과를 나타낸 도이다.
- 도 4는 MGO처리 장내 환경 불균형 유도 기억력 감퇴 동물모델에, 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804 균주 및 대조 균주의 효과를 확인하기 위한 실험 과정을 도식화한 것이다.
- 도 5는 MGO처리 장내 환경 불균형 유도 기억력 감퇴 동물모델에, 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804 균주 및 대조 균주의 처리에 따른, 장 길이 증가를 확인한 도이다(A: 장 길이 정량화, B: 장 길이 육안 관찰).
- 도 6은 MGO처리 장내 환경 불균형 유도 기억력 감퇴 동물모델에, 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804 균주의 처리에 따른 우울증 개선 효과를, 강제 수영 테스트로 부동 시간으로 확인한 도이다.
- 도 7은 MGO처리 장내 환경 불균형 유도 기억력 감퇴 동물모델에, 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804 균주의 대사체 처리에 따른 인지기능 개선을 신물질 인식 테스트로 확인한 도이다.
- 도 8은 스코폴라민 유도 기억력 감퇴 동물모델에서의 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804 균주의 인지기능 개선 효과를 확인하기 위한 실험 과정을 도식화한 것이다.
- 도 9는 스코폴라민 유도 기억력 감퇴 동물모델에서의 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804 균주의 인지기능 개선을, Y-미로 테스트로 확인하여 정량화한 도이다(A: 총 변경 정량화, B: 자발적 변경 정량화).
- 도 10은 LPS 유도 기억력 감퇴 동물모델에서의 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804 균주의 인지기능 개선 효과를 확인하기 위한 실험 과정을 도식화한 것이다.
- 도 11은 LPS 유도 기억력 감퇴 동물모델에서의 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804 균주의 인지기능 개선 효과를 신물질 인식 테스트로 확인한 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0014] 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.

- [0015] 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.
- [0016] 본 발명은 신규한 락토바실러스 퍼멘텀(*Lactobacillus fermentum*) EFEL6804를 유효성분으로 포함하는 인지기능 장애의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0017] 본 발명에서 사용되는 용어 “예방”은 본 발명의 조성물의 투여로 특정 질환의 증상을 억제하거나 진행을 지연시키는 모든 행위를 의미한다.
- [0018] 본 발명에서 사용되는 용어 “치료”는 본 발명의 조성물의 투여로 특정 질환의 증상을 호전 또는 이롭게 변경시키는 모든 행위를 의미한다.
- [0019] 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.
- [0020] 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.
- [0021] 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.
- [0022] 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 위텍솔(witepsol), 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0023] 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.
- [0024] 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 조성물 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.
- [0025] 본 발명의 일실시예에 따르면, 상기 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804는 기탁번호 KCTC15072BP인 것일 수 있다.
- [0026] 본 발명의 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804(*Lactobacillus fermentum* EFEL6804)는 생물자원센터 KCTC에 기탁하여, 2022.09.01. 일자로 기탁번호 KCTC 15072BP를 부여받았다.
- [0027] 본 발명의 일실시예에 따르면, 상기 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804는 최종 당화 산물(advanced glycation end-product, AGE) 또는 메틸글리옥살(methylglyoxal)의 생성을 억제시키는 것일 수 있다.
- [0028] 상기 "최종 당화 산물(advanced glycation end-product, AGE)"은 당에 노출된 결과로 당화된 단백질 또는 지질을 뜻한다. 최종 당화 산물은, 인지기능 장애, 당뇨병, 만성 신장 질환 및 알츠하이머병과 같은 퇴행성 질환의 발병 또는 악화와 관련된 것이 알려져 있으며, 노화의 바이오 마커로 이용되고 있다.
- [0029] 상기 "메틸글리옥살(methylglyoxal, MGO)"은 피루브산의 환원 유도체로서, 최종 당화 산물 생성에 관여하는 유

기 화합물이다. 메틸글리옥살은 노인에 있어서 인지 기능 감소 및 뇌 위축의 원인으로 알려져 있으며, MGO는 기억력 및 인지 기능 감퇴와, 행동학적 장애를 유도하는 것이 알려져 있다.

[0030] 본 발명의 일실시예에 따르면, 상기 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804는 T 림프구 증식을 증가시키는 것일 수 있다.

[0031] 본 발명의 일실시예에 따르면, 상기 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804는 장 손상을 보호하는 것일 수 있으며, 상기 장 손상은 장 분비세포가 감소된 것일 수 있고, 상기 장 분비세포 감소는 MGO로 유도되는 것일 수 있다.

[0032] 본 발명의 일실시예에 따르면, 상기 인지기능 장애는 알츠하이머병, 정신분열증, 파킨슨병, 헌팅톤병, 피크병, 크로이츠펔트-야콥병, 우울증, 불안증, 뇌졸중, 뇌 허혈증, 뇌염, 건망증, 외상성 뇌손상, 베르니케 코르사코프 신드롬, 뇌전증, 간질, 해마 경화증, 뇌 노쇠증, 치매, 전측두엽 변성, 정상 뇌압 수두증, 기억상실 및 학습장애로 이루어진 군에서 선택된 것일 수 있다.

[0034] 또한, 본 발명은 신규한 락토바실러스 퍼멘텀(*Lactobacillus fermentum*) EFEL6804를 유효성분으로 포함하는 인지기능 장애의 예방 또는 개선용 식품조성물을 제공한다.

[0035] 본 발명에서 사용되는 용어 “개선”은 치료되는 상태와 관련된 파라미터, 예를 들면 증상의 정도를 적어도 감소시키는 모든 행위를 의미한다.

[0036] 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.

[0037] 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, 초코렛, 식품류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 사탕류, 아이스크림류, 알코올 음료류, 비타민 복합제 및 건강보조식품류 등이 있다.

[0038] 또한 상기 식품 조성물은 유효성분인 추출물 외에 여러 가지 영양제, 비타민, 광물 (전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 중진제 (치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 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.

[0039] 본 발명의 기능성 식품 조성물은 인지기능 장애의 예방 또는 치료 목적으로, 정제, 캡셀, 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 일반시험법 등에 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 기준에 공지된 방법으로 성형

하여 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.

[0041] 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.

[0043] <실시예 1> 신규 락토바실러스 퍼멘텀의 분리, 배양 및 대사체 추출물 분리

[0044] 본 발명의 포스트바이오틱 균주를 분리하였다. 구체적으로 충북대학교 효소발효공학실험실에서 제공받은, 무증자 막걸리에서 분리하였다. 무증자 막걸리를 10배수 희석으로 10^4 내지 10^5 로 희석하고, 선택배지인 Bromophenol Blue를 포함하는 MRS agar(BPB-MRS agar, 5% raffinose) plate에 100 μ l 평판도말(spreading)한 후 37℃에서 48시간동안 배양하였다. 그 후 배양된 콜로니(colony)를 수득하여, 균주를 분리하였다. 분리된 균주는, 16s rRNA를 분석하였다.

[0045] 그 결과, 분석된 16s rRNA로, 본 발명의 무증자 막걸리 유래의 신규 분리 균주는, 락토바실러스 퍼멘텀(*Lactobacillus fermentum*) 균주인 것을 확인하였으며, 신규한 균주를 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804(*Lactobacillus fermentum* EFEL6804, ANC4)으로 명명하였다.

[0046] 또한, 상기 분리한, 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804(*Lactobacillus fermentum* EFEL6804)는 생물자원센터 KCTC에 기탁하여, 기탁번호 KCTC 15072BP를 부여받았다. 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804 (*Lactobacillus fermentum* EFEL6804)를 포함하여 총 14종의 유산균 균주 (표 1)에 대하여 De Man, Rogosa, Sharpe broth (MRS broth) (55g/L)에 0.05% cysteine을 첨가한 배양배지를 121℃에 15분간 멸균하여 사용하였다. 전배양된 균주를 0.D 1.0 (약 2×10^8 CFU/mL)으로 조정 한 후 500 μ l를 50ml 배양배지에 접종하여 37℃에 24시간 정치 배양하였다.

[0047] 배양액을 원심분리하여 얻은 pellet에 80% 유기 용매 (Acetonitrile:Methanol:Water= 2:2:1) 4ml를 첨가하여 freeze-thaw cycle 및 균질화 과정을 거쳐 대사체를 추출하였다. 원심 분리하여 얻은 상등액을 0.22 μ m 실린지 필터 여과 후 원심 농축하여 고형물 형태의 대사체 추출물을 얻었다. 그리고 미생물의 유효성분을 포함한 대사체 추출물을 이용하여 프로바이오틱스 균주의 인지기능 장애 예방 및 치료 효과에 대하여 조사하였다.

[0049] <실시예 2> 신규 락토바실러스 퍼멘텀의 메틸글리옥살 (methylglyoxal, MGO) 포획능 분석 : 형광강도 분석

[0050] MGO는 당화 유도 물질 중 하나이며, AGE 생성을 유도하고, MGO 및 AGE는 기억력 감퇴와 우울증에 영향을 준다고 보고되었기에, 본 발명에서 분리한 신규한 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804(*Lactobacillus fermentum* EFEL6804, ANC4) 균주의 최종당화산물 생성 이전의 전구체인 MGO를 포획하는 능력을 갖는지를 확인하고자 하였다.

[0051] MGO를 phosphate buffered saline (PBS, Cat no. 10010023, pH 7.4)에 첨가하여 혼합물을 제조하였다. 상기 혼합물 (MGO+PBS)에 본 발명에 이용된 프로바이오틱스 균주 추출물 (표 1)들을 250 μ g/mL의 농도로 처리한 후, 37℃에서 1, 2, 7일 동안 각각 반응시킨 후 배양하였다. 반응 생성물의 형광강도 (flourescence intensity)를 VICTOR™ X3 multilabel plate reader를 이용하여 355 nm의 여기 파장 및 460 nm의 방출 파장에서 측정하였다. 각 화합물에 대해 얻어진 형광강도를 하기 표 2 및 도 1에 나타내었다.

표 1

Species	분양기관	Strain	Sample name
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	KGMB	KGMB03278	AN66
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	KGMB	KGMB06190	AN67
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	KGMB	KGMB06376	AN72
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	KGMB	KGMB04384	AN81
<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>	KGMB	KGMB00831	AE38
<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>	충북대	LBP-27	AEC28
<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>	충북대	LBP-33	AEC34
<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>	충북대	LBP-37	AEC38
<i>Limosilactobacillus fermentum</i>	충북대	EFEL6804	ANC4
<i>Limosilactobacillus fermentum</i>	충북대	LBF-3	AEC1
<i>Limosilactobacillus fermentum</i>	충북대	LBF-4	AEC2
<i>Limosilactobacillus fermentum</i>	충북대	LBF-12	AEC10
<i>Enterococcus faecalis</i>	충북대	KGMB03575	AE1
<i>Enterococcus faecalis</i>	충북대	KGMB04217	AE2

[0052]

[0054]

MGO 생성을 비교하여 본 결과, 본 발명의 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804 균주 추출물을 처리한 ANC4 균에서, MGO와 반응에 따른 형광 발현이 7일 차에서 가장 강하게 발현되는 바 (도 1 및 표 2), 본 발명의 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804 균주가 기억력 및 우울증과 관련된 AGE 생성 및 MGO 억제 활성이 우수한 것을 확인하였다.

표 2

	ΔFluorescence intensity		
	Day1	Day2	Day7
ANC4	95	942	4004
AN66	210	559	2443
AN67	-473	1139	2899
AN72	188	986	3044
AN81	362	401	2592
AEC1	-180	430	2744
AEC2	516	920	3832
AEC10	248	1225	2692
AEC28	327	250	1410
AEC34	715	194	1368
AEC38	518	232	2067
AE1	997	300	2200
AE2	-142	386	1840
AE38	220	634	2667

[0055]

[0057]

<실시예 3> 신규 락토바실러스 퍼멘텀의 메틸글리옥살 유래 최종당화산물 (MGO-AGEs)의 파쇄효능 확인

[0058]

본 실시예에서는 락토바실러스 퍼멘텀 및 대조균주들의 최종당화산물 (AGEs)의 파쇄 효과를 확인하였다.

[0059]

MGO를 소 혈청 알부민 (BSA)와 혼합하여 최종당화산물 (MGO-AGEs)을 생성한 후, 0.5 mg/mL 최종당화산물에 프로바이오틱스 균주 추출물 (표 1)들을 250 μg/mL의 농도로 24시간 동안 처리하였다. 반응 후, TNBSA (2,4,6,-

trinitrobenzene sulfonic acid), 4% 소듐바이카보네이트 (sodium bicarbonate), 10% 소듐 도데실 설페이트 (sodium dedecyl sulfate) 및 1N 염산용액을 포함하는 시약을 첨가하였다. 마이크로플레이트 리더기를 이용하여 최종당화산물의 분해물인 유리 아민 (free amine)의 양을 335 nm에서 측정하여, 최종당화산물의 분해 정도를 확인하였다.

[0061] 그 결과, 도 2에 나타난 바와 같이, 본 발명의 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804 균주를 처리한 ANC4 군에서, Free amines의 억제능이 가장 우수한 것을 확인하였다.

[0063] <실시예 4> 신규 락토바실러스 퍼멘텀의 면역 세포 증식 효과 확인

[0064] 인지기능을 담당하는 신경계와 면역계는 체내 항상성 조절의 주요한 시스템이며, 면역계와 신경계 사이의 상호작용은 체계적인 기능을 유지하는데 중요하다. 따라서 T 세포의 증식력은 저하된 면역력을 정상적인 수준으로 끌어올려, 균형있는 신경계 기능을 유지하게끔 할 수 있다. 본 발명에서 분리한 신규 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804(*Lactobacillus fermentum* EFEL6804, ANC4) 균주의 면역 증진 효과를 확인하기 위하여, T 림프구 증식 효과를 확인하였다. 1.0×10^6 cells/ml의 사람 T림프구 유래 Molt-4 세포주를 96well plate에 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804을 포함한 프로바이오틱스 균주 추출물 (표 1)을 100 µg/ml농도로 첨가하여 96시간 동안 37 °C에서 배양하였다. 이후 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide (MTT) 시약을 1 mg/ml로 처리하였다. 4시간 후 Dimethyl sulfoxide (DMSO)로 포마즌을 풀어준 후 570 nm에서 흡광도를 측정하여 % of control 방식으로 나타내었다.

표 3

	% of CON		% of CON
CON	100	AEC10	102.157
AN66	107.404	AEC28	81.6252
AN67	105.281	AEC34	114.747
AN72	97.1479	AEC38	118.864
AN81	83.9667	AE1	94.5097
ANC4	119.595	AE2	85.8584
AEC1	118.37	AE38	84.3558
AEC2	111.01	P/C	259.817

[0065]

[0067] 그 결과, 상기 표 3에 나타난 바와 같이, 본 발명의 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804 균주를 처리한 ANC4 군에서는, T 세포 증식율이 대조군(CON) 대비 119.59% 증가하였으며, 평가된 14종의 프로바이오틱스 균주 중에서 가장 우수한 것을 확인하였다.

[0069] <실시예 5> 장 분비세포 보호 효과 확인

[0070] α-hemolysin은 장출혈성 대장균이 주로 분비하는 물질로, 그 구조가 알츠하이머의 병리학적 물질인 아밀로이드 베타 올리고머와 유사하다. 또한 장세포 독성을 유도하여 장내 균주 불균형을 유도하고, 이를 통해 기억력 저하 및 인지기능 감소, 우울증 등이 유도될 수 있다. 따라서 본 발명의 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804 균주가 알파 독소인 α-hemolysin에 의한 장 분비세포 사멸에 대한 보호하는 효과를 확인하였다. 마우스 장분비세포 유래 STC-1 세포주를 96 well plate에 1×10^6 cells/ml로 48시간 동안 배양한 후, 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804을

포함하여 5종의 프로바이오틱스 균주 추출물을 100 μ g/ml 농도로 처리하여 1시간 추가 배양하였다. 이후 α -hemolysin을 처리하여 23시간 동안 배양한 후 MTT 시약을 1 mg/ml로 4시간 동안 반응시켰다. 그 다음으로 DMSO를 처리하여 포마즌을 풀어준 후 570 nm에서 흡광도를 측정하여 % of control 방식으로 나타내었다.

[0072] 그 결과, 도 3에 나타난 바와 같이, 대조군인 CON군과 비교하여, 알파톡신이 처리된 군에서는 장 분비 세포의 생존율이 현저히 감소하였으나, 본 발명의 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804 균주를 처리한 ANC4 군에서는 감소된 세포 생존율이 유의적으로 증가하였다. 또한, 4종의 프로바이오틱스 균주와 비교하여, 세포생존율이 ANC4 군주에서 유의적으로 증가된 것을 확인하였다.

[0074] <실시예 6> MGO 유도 장 손상 억제 확인

[0075] 본 발명의 신규한 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804 균주가 MGO로 유도된 장 손상을 억제할 수 있는지 확인하였다. 구체적으로, 메틸글리옥살(methylglyoxal, MGO)로 기억력 감퇴가 유도된 동물모델에서, 기억력 및 인지기능을 개선시키는지 확인하였다. 메틸글리옥살은 노인에 있어서 인지 기능 감소 및 뇌 위축의 원인으로 알려져 있으며, MGO는 기억력 및 인지 기능 감퇴와, 행동학적 장애를 유도하는 것이 알려져 있다. 이에, MGO 유도 기억력 감퇴 동물모델을 제작하였으며, 구체적으로, 마우스를 7일간 안정화 시킨 후, 본 발명의 본 발명의 프로바이오틱스 균주 추출물인 ANC4, AE38 및 AN81을 하루 1번 1회 50 mg/kg의 농도로 2주간 경구투여하였으며, 동시에 MGO를 60 mg/kg의 농도로 주 2회 대장 내 주입 하였다. 경구투여가 종료되는 시점으로부터 강제 수영 테스트(forced swim test) 및 신물질 인지 검사(novel object recognition test)를 수행하였다. 전체적인 실험 과정은 도 4에 나타내었으며, 대조군으로는 정상 대조군인 Control 군(NOR)과 음성 대조군으로 MGO만을 주입한 MGO군을 이용하였다. 행동실험 종료 후, 쥐를 인도적으로 희생하여 장 조직을 수득하였다. 수득된 장 조직의 길이로, MGO 유도 장 손상 억제효과를 비교하였다. 대조군으로는 정상 대조군인 Normal 군(NOR) 및 MGO만을 처리한 MGO군을 이용하였다.

[0077] 그 결과, 도 5에 나타난 바와 같이, NOR 군과 비교하여, MGO 군에서는 장길이가 현저히 감소하였으나, 본 발명의 ANC4를 처리한 군에서는 감소한 장 길이가 유의적으로 증가하였으며, 3종의 프로바이오틱스 균주 중에서도 유의적으로 장 길이가 증가되어, MGO 유도 장 손상 억제 효과가 우수한 것을 확인하였다.

[0079] <실시예 7> 항우울 효과 확인-강제 수영 테스트

[0080] 본 발명의 신규한 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804 균주의 항우울 효과를 확인하기 위하여, 구체적으로, 상기 실시예 6의 동물모델에서, 실험 시작 24일차에 강제 수영 검사(forced swimming test)를 수행하였다. 쥐들은 직경 25 cm 높이 50 cm의 투명한 아크릴 원통에 30 cm 높이로 수온 23℃의 물을 채운 뒤에 쥐들을 물에 빠뜨리고 2분간 적응 시킨뒤에 4분간 동안 기록하였다.

[0082] 그 결과, 도 6에 나타난 바와 같이, NOR 군과 비교하여, MGO 군에서는 부동 시간(immobility time, seconds)이 현저히 증가하였으나, 신규한 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804 균주 (ANC4)를 투여한 군에서는 증가된 부동 시간이 감소하여, 우울증과 관련된 행동학적 증상을 개선시키는 것을 확인하였다.

[0084] <실시예 8> 신규 락토바실러스 퍼멘텀의 기억력 및 인지기능 개선 효과 확인

[0085] 본 발명의 신규한 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804 균주의 인지기능 개선 효과를 확인하기 위하여, 신물질 인지 검사(novel object recognition test)를 수행하였다. 구체적으로, 상기 실시예 6의 동물모델에서, 실험 시작 22일차에 신물질 인지 검사를 수행하여, 기억력 및 인지기능 개선 효과를 평가하였다. 실험 첫날 쥐들을 45×45×50 cm의 상자에 두 개의 물체를 넣고 3분 동안 적응할 수 있도록 적응시켰다. 그 다음날 두 개의 물체 중 한 개의 물체를 새로운 물체로 바꾼 후 새로운 물체에 대한 반응시간을 3분 동안 기록하였다.

[0087] 그 결과, 도 7에 나타난 바와 같이, NOR 군과 비교하여, MGO 군에서는 선호물 대비 신물질에 대한 탐색 시간이 감소하여, 인식능(recognition %)이 감소하였으나, 본 발명의 ANC4 군에서는 인식능이 현저히 증가하여, 신규한 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804 군주가 기억력 및 인지기능을 개선시키는 것을 확인하였다.

[0089] <실시예 9> 기억력 감퇴 동물모델에서의 기억력 및 인지기능 개선 확인

[0090] <9-1> 스코폴라민 유도 기억력 감소 동물모델

[0091] 본 발명의 신규한 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804 군주의 기억력 및 인지기능 개선 효과를 확인하기 위하여, 스코폴라민(scopolamine)으로 인지기능 저하가 유도된 동물모델을 이용하였다. 구체적으로 마우스에 본 발명의 신규한 락토바실러스 퍼멘텀 군주 추출물을 50 mg/kg의 농도로 경구투여하고, 30 분 후 스코폴라민을 1.1 mg/kg의 농도로 복강 주사하였다. 주사 30분 후 8분간의 Y-미로(Y-maze) 내 각 arm 마다의 방문을 분석하여, 마우스의 인지기능을 평가하였다. 구체적인 실험 방법은 도 8에 나타내었으며, 각 실험군은 하기 표 4에 나타내었다.

표 4

Groups	Drug inf. (p.o.)	Toxin inf. (i.p.)	N
CON	1X saline	1X saline	6
SCO	1X saline	Scopolamine (1.1 mg/kg)	6
ANC4	ANC4 (50 mg/kg)	Scopolamine (1.1 mg/kg)	6
DNZ	Donepezil (5 mg/kg)	Scopolamine (1.1 mg/kg)	6

[0092]

[0094] 그 결과, 도 9에 나타난 바와 같이, 각 군의 마우스에서 총 변경총 변경(total entry)은 유의적인 차이가 없었으며, CON 군과 비교하여, SCO 군에서는 자발적 변경(spontaneous alternation)이 현저히 감소하여, 기억력 및 인지기능이 감소하였으나, 본 발명의 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804 군주를 투여한 ANC4 군에서는 자발적 변경이 유의적으로 증가한 것을 확인하여, 기억력 및 인지기능을 증가시키는 것을 확인하였다.

[0096] <9-2> LPS 장기 투여 기억력 감퇴 모델

[0097] 본 발명의 신규한 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804 군주의 기억력 및 인지기능 개선 효과를 확인하기 위하여, 지질다당체(lipopolysaccharide, LPS)로 기억력 및 인지기능 저하가 유도된 동물모델을 이용하였다. 구체적으로 마우스에 본 발명의 신규한 락토바실러스 퍼멘텀 군주 추출물을 50 mg/kg의 농도로 1일 1회 18일간 경구투여 하였으며, LPS를 1 mg/kg의 농도로 군주 투여 8일 차부터 1일 1회 총 10회 투여하였다. 그 후 상기 실시예 7과 동일하게 총 8분간의 신 물질 인지검사(novel object recognition test)를 수행하여, 기억력 및 인지기능 개선 효과를 확인하였다. 구체적인 실험 방법은 도 10에 나타내었으며, 각 실험군은 하기 표 5에 나타내었다.

표 5

Groups			
Groups	Drug inf. (p.o.)	Toxin inf. (i.p.)	N
CON	1X saline	1X saline	8
LPS	1X saline	LPS (1000 ug/kg)	8
ANC4	ANC4 (50 mg/kg)	LPS (1000 ug/kg)	8
DNZ	Donepezil (1.5 mg/kg)	LPS (1000 ug/kg)	8

[0098]

[0100]

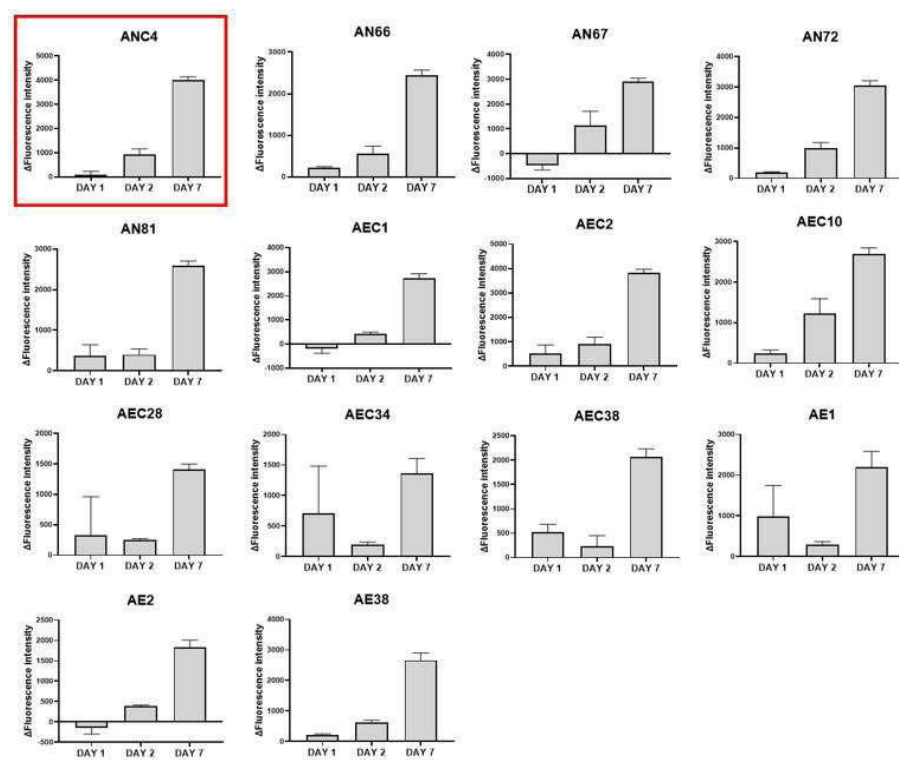
그 결과, 도 11에 나타난 바와 같이, CON 군과 비교하여, LPS 군에서는 선호물 대비 신물질에 대한 탐색 시간이 감소하여, 인식능(recognition %)이 감소하였으나, 본 발명의 ANC4 군에서는 인식능이 현저히 증가하여, 신규한 락토바실러스 퍼멘텀 EFEL6804 군주가 기억력 및 인지기능을 개선시키는 것을 확인하였다.

[0102]

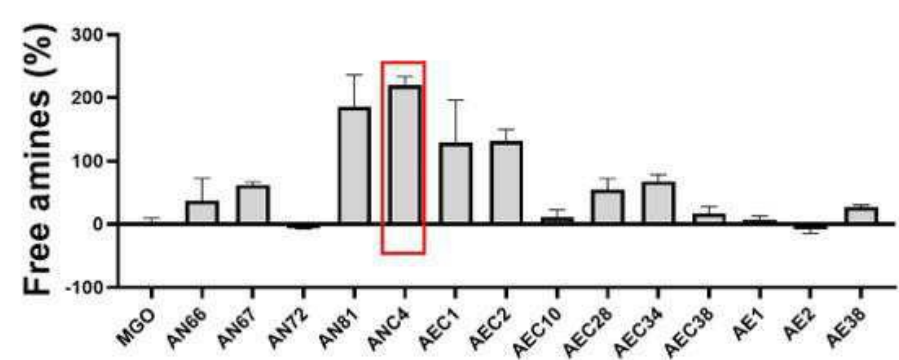
따라서, 본 발명의 신규한 락토바실러스 퍼멘텀 군주는, 기억력 및 인지기능 감퇴와 관련된 최종 당화 산물 및 메틸글리옥살의 생성을 억제하는 것을 확인하였다. 또한, T 림프구의 증식 및 장 건강을 개선시켜, 장내 환경을 개선시키는 것을 확인하였다. 또한, 메틸글리옥살로 장내 불균형이 유도되어 기억력 및 인지기능이 감퇴된 동물 모델에서, 인지기능을 개선시키고, 장 손상을 억제하는 것을 확인하였다. 또한, 스크폴라민 또는 LPS로 기억력 감퇴가 유도된 동물모델에서 인지기능을 개선시키는 것을 확인하였다.

도면

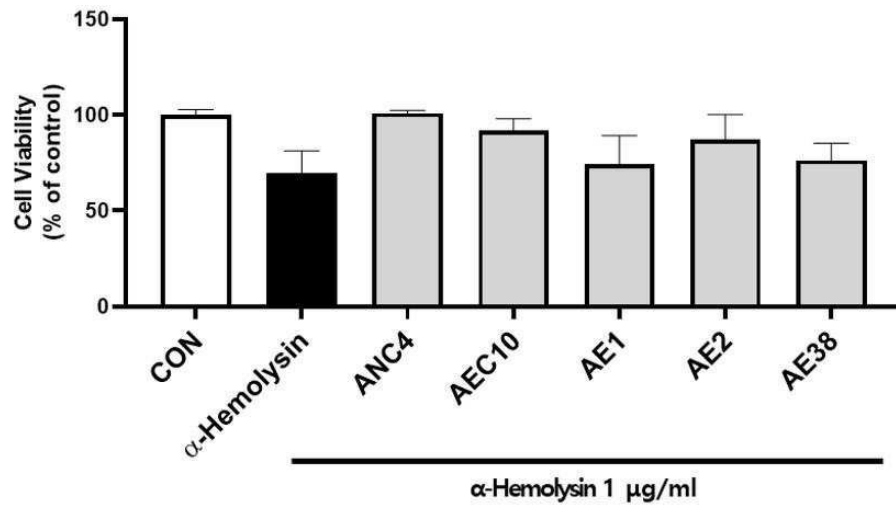
도면1



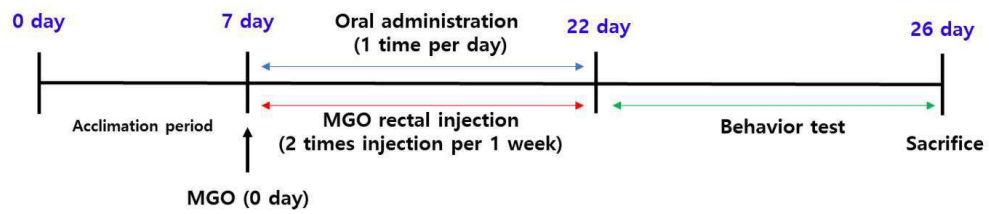
도면2



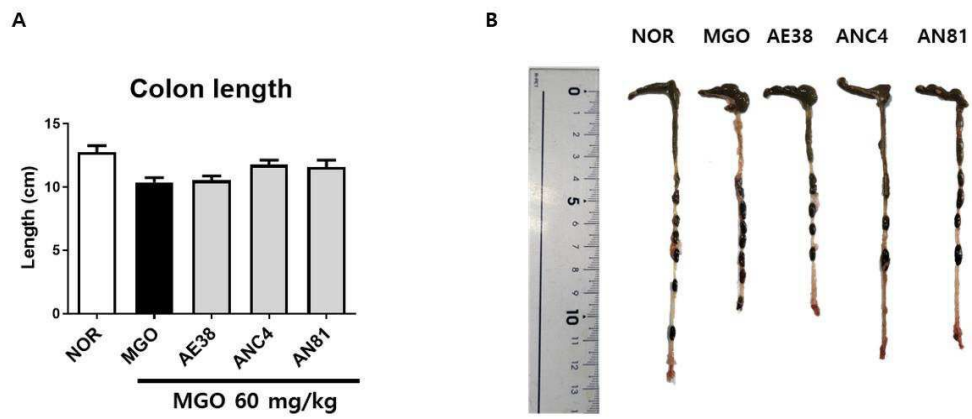
도면3



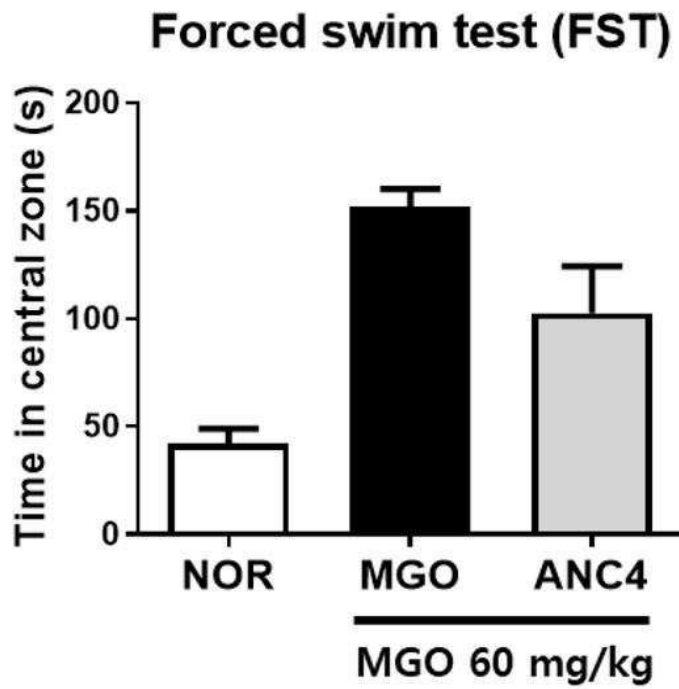
도면4



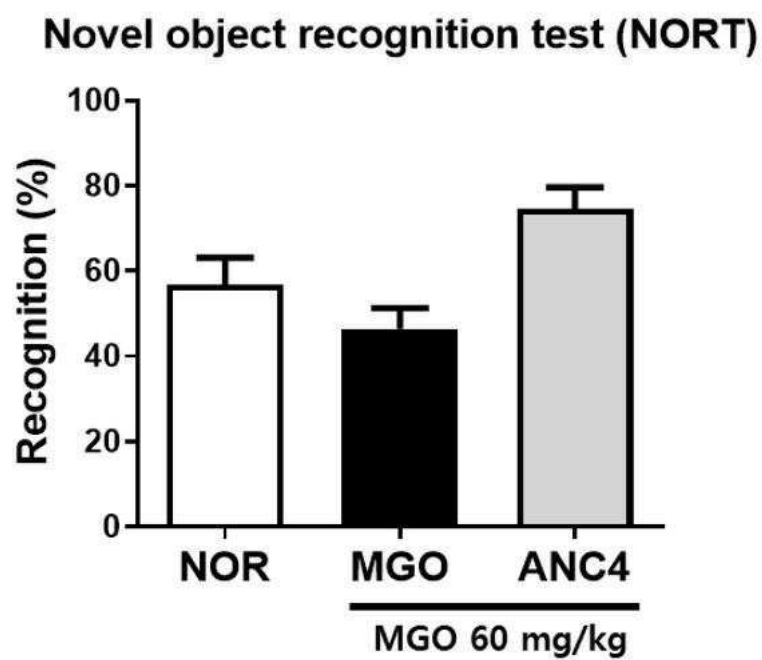
도면5



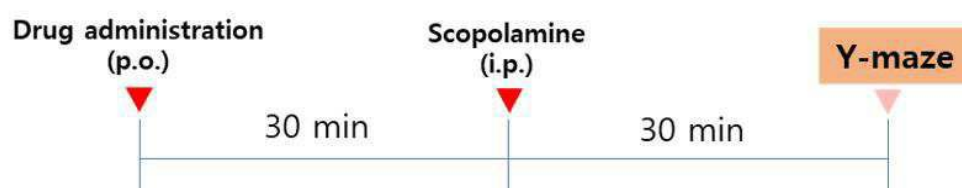
도면6



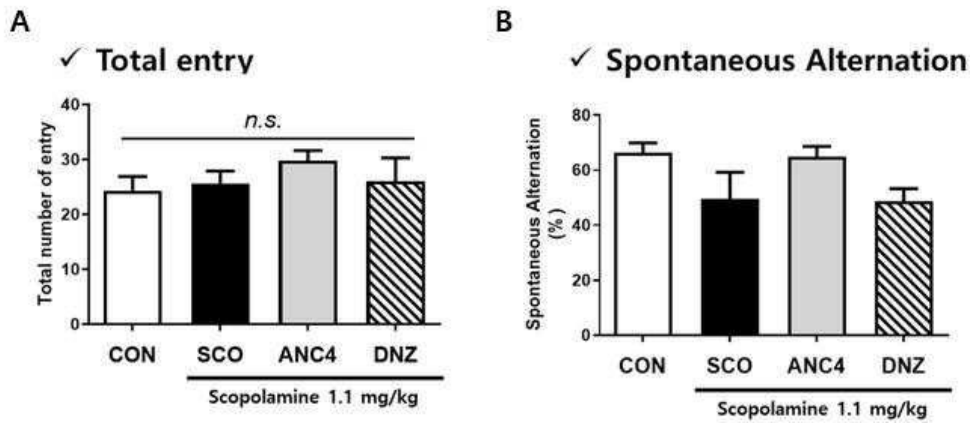
도면7



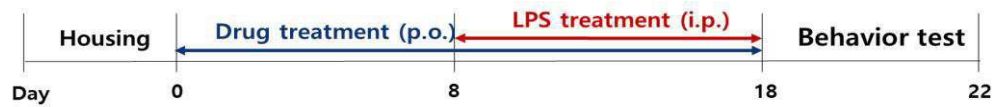
도면8



도면9



도면10



도면11

