



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년06월14일
(11) 등록번호 10-2408554
(24) 등록일자 2022년06월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 36/185 (2006.01) A23L 33/105 (2016.01)
A61P 25/22 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 36/185 (2013.01)
A23L 33/105 (2016.08)
(21) 출원번호 10-2021-0138399
(22) 출원일자 2021년10월18일
심사청구일자 2021년10월18일
(56) 선행기술조사문헌
KR1020140058272 A
KR101898250 B1
Korean Journal of Food Preservation, 2020,
27(6), 817-828*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
재단법인 전남바이오산업진흥원
전남 나주시 동수농공단지길 30-5, (동수동)
(72) 발명자
배동혁
광주광역시 남구 재중로 11, 108동 1206호 (양림동, 양림1단지휴먼시아)
오둘리
전라남도 화순군 화순읍 광덕로 202 부영5차아파트 503동 203호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
최석진

전체 청구항 수 : 총 4 항

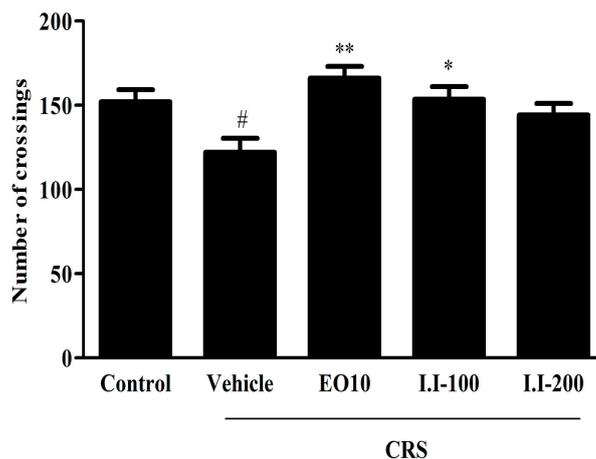
심사관 : 민경난

(54) 발명의 명칭 감탕나무(*Ilex integra* Thunb.) 잎 추출물을 포함하는 스트레스성 질환의 예방 또는 치료용 조성물

(57) 요약

우리나라의 천연 식물자원을 활용할 목적으로 천연원료인 감탕나무(*Ilex integra* Thunb.)를 이용하여 독성 및 부작용 없이 안전하게 사용될 수 있는 스트레스성 질환의 예방 또는 치료용 조성물 및 건강기능식품 조성물을 제공한다. 본 발명의 감탕나무(*Ilex integra* Thunb.) 잎 추출물을 유효성분으로 포함하는 조성물은 만성 구속스트레스로 유도된 생쥐의 해마 (HC)와 전전두피질 (PFC)에서 ERK 및 AKT에 대한 단백질 발현 수준이 control군에 비해 구속스트레스군 (CRS)에서 감소하였고, p-ERK 및 p-AKT 단백질 발현이 증가시킴으로서 스트레스성 질환의 예방 또는 치료 효과를 갖는다.

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

A61P 25/22 (2018.01)
A61P 25/24 (2018.01)
A61P 43/00 (2018.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
A23V 2200/30 (2013.01)

(72) 발명자

김유진

전남 장흥군 장흥읍 건산남부길 31, 102동 403호

김영욱

전라남도 장흥군 장흥읍 동교3길 53

오교녀

광주 서구 월드컵4강로 28번길 50-18, 101동 406호

신자원

전라남도 장흥군 장흥읍 진골목길 4, 리치빌 306호

최은진

전라남도 담양군 무정면 내당길 31-2

김문중

광주광역시 광산구 월계로 109 211-504

이슬기

전라남도 순천시 이수로 224-29(덕암동, 현대아파트) 102동 811호

고해주

전남 해남군 해남읍 영빈로78-18 정하에코하임 105동1601호

홍지애

광주광역시 동구 계림로 30번길 15, 푸른길 두산위브 203동 402호

정창식

전라남도 화순군 화순읍 대리길 41, 107동 1002호 (화순광신프로그램스)

최철웅

광주광역시 서구 풍암순환로 54, 106동 1807호

이학성

대전광역시 유성구 엑스포로 448(전민동, 엑스포아파트) 106-1205

오득실

광주광역시 남구 용정길 49(주월동, 신영루체빌 아파트) 101-1003

박중석

전라남도 나주시 그린로 276(빛가람동, 빛가람엘에이치4단지아파트) 408-302

조지웅

전라남도 나주시 강변2길 20(STX칸 중우하나린아파트) 106-2403

명세서

청구범위

청구항 1

감탕나무(*Ilex integra* Thunb.) 잎 열수 추출물을 유효성분으로 포함하는 것을 특징으로 하는 스트레스성 우울증 또는 스트레스성 불안장애의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

제1항의 약학적 조성물이 0.01 내지 99.9 중량%의 양으로 포함되는 것을 특징으로 하는 스트레스성 우울증 또는 스트레스성 불안장애의 예방 또는 치료용 약학적 제제

청구항 5

제4항에 있어서, 약학적 제제는 정제, 캡슐제, 연질 캡슐제, 과립제, 액제 중에서 선택되는 어느 하나의 형태로 제조되는 것을 특징으로 하는 스트레스성 우울증 또는 스트레스성 불안장애의 예방 또는 치료용 약학적 제제

청구항 6

감탕나무(*Ilex integra* Thunb.) 잎 열수 추출물을 유효성분으로 포함하는 스트레스성 우울증 또는 스트레스성 불안장애의 예방 또는 개선용 건강 기능성 식품조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 부작용이 문제될 가능성이 낮은 천연물 소재를 이용한 스트레스성 질환의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 상세하게는 감탕나무(*Ilex integra* Thunb.) 잎 추출물을 포함하는 스트레스성 질환의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 스트레스는 예로부터 만병의 근원으로 일컬어지고 있으며, 특히 현대사회에서는 학업, 업무, 결혼, 육아 등의 사회적 요인, 날씨, 교통 등의 주변환경적 요인 등 다양한 원인으로 인하여 남녀노소를 불문하고 과도하게 발생하여 중요한 사회적 문제로 인식되고 있다.

[0003] 스트레스 요인으로는 크게 외적 요인과 내적 요인으로 구분할 수 있다. 외적 요인으로는 소음, 강력한 빛, 열, 한정된 공간과 같은 물리적 환경, 무례함, 명령, 타인과의 충돌과 같은 사회적 관계, 조직사회, 실직 등과 같은 개인적 사건 등을 들 수 있다.

[0004] 내적 요인으로는 카페인 섭취, 흡연, 수면부족, 과도한 스케줄 등의 생활습관, 비관적인 생각, 비현실적인 기대, 완벽주의 등과 같은 개인특성이 있을 수 있다. 이러한 스트레스 요인이 너무 과도하거나 오래 지속되는 경우 또는 개인이 스트레스 상황을 극복할 힘이 약화되어 있는 경우 각종 정신질환으로 발전할 수 있다. 또한, 스트레스는 신체질환의 발생 원인이나 악화 요인으로도 작용할 수 있다.

[0005] 스트레스 반응을 수행하는 시상하부-뇌하수체-부신계(HPA axis) 및 교감신경의 항진은 심각한 만성질환, 우울증, 신경성 식욕감퇴, 망상-강박장애, 공황장애 같은 질병을 초래한다. 또한, 장기간의 스트레스에 노출되면 해마 내 신경세포의 소실이 오며 학습과 기억에 심각한 영향을 미친다.

- [0006] 불안증(anxiety)은, 통상 6개월 이상에 걸쳐 지속적이고 회복되지 않는 신경과민, 긴장, 근심 등을 나타내는 정신적인 질환으로서, 특별한 이유없이 정상적인 반응 이상으로 사소한 사건 하나하나에도 극도의 불안을 느끼게 된다.
- [0007] 우울장애(depressive disorder)는 의욕 저하와 우울감을 주요 증상으로 하여 다양한 인지, 정신 또는 신체적 증상을 일으켜 일상 기능의 저하를 가져오는 질환으로, 우울증이라고도 한다.
- [0008] 현재까지 보고되고 사용되고 있는 우울증 치료제는 행복감과 사랑을 느끼게 하는 호르몬이라고 알려진 세로토닌(serotonin)의 재흡수를 억제하여 혈중 세로토닌 농도를 증가시킴으로 일시적인 기분전환 효과를 통해 우울증 치료효과를 유도하는 약물들이 있다.
- [0009] 그러나 세로토닌 재흡수 억제제의 경우, 환자의 절반정도만이 증상이 호전될 뿐만 아니라 미국정신과 협회(APA) 권장사항에 의하면, 증상 호전을 위해서는 최소 4개월 이상의 복용기간이 요구되고, 환자에 따라서는 2년 내지 3년 동안 계속 복용하여야 하는 문제점이 있다.
- [0010] 또한, 상기 세로토닌 재흡수 억제제의 경우, 상기 약의 복용을 끊었을 경우 대부분 증상이 6개월 내지 12개월 이내 재발함이 관찰되었고 부작용 또한 심각한 수준인 것으로 알려져 있다.
- [0011] 따라서, 부작용이 문제될 가능성이 낮은 천연물 유래로 우울증에 대해 장기적이고 효과적으로 치료할 수 있는 스트레스 질환용 제제의 개발이 계속적으로 요구되고 있다.
- [0012] 한편, 감탕나무(*Ilex integra* Thunb.)는 감탕나무과의 상록 활엽 소교목으로 우리나라 전라남도, 경상남도, 제주도 등지의 바닷가 산기슭에 자생하고 있다. 감탕나무는 껍질을 찢어 물에 담가 두면 아교나 송진처럼 끈끈한 감탕이 된다고 해서 붙여진 이름이다. 예전에는 감탕나무 껍질과 잎을 약재로 사용하였으나 요즘은 짙은 녹색의 잎사귀와 열매가 아름다워서 관상용으로 많이 재배되고 있다. 감탕나무의 효능은 항균작용, 화상치료, 요로감염 치료에 사용되어 왔다고 전해지고 있다.
- [0013] 본 발명의 발명자들은 스트레스성 질환에 효과적인 천연물에 대하여 연구 하던 중, 감탕나무 잎 추출물이 만성 구속스트레스로 유도된 생쥐의 해마(HC)와 전전두피질(PFC)에서 ERK 및 AKT에 대한 단백질 발현을 확인한 결과로 해마(HC)와 전전두피질(PFC)부위에서 인산화된 ERK 및 AKT 단백질 발현 수준이 control군에 비해 구속스트레스군(CRS)에서 감소하는 경향을 확인하였고, p-ERK 및 p-AKT 단백질 발현이 증가하는 경향을 확인함으로써 감탕나무(*Ilex integra* Thunb.) 추출물이 스트레스성 질환의 예방 또는 치료 효과가 있음을 확인하여 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0014] (특허문헌 0001) 한국 등록특허공보 제10-189825호, 감탕나무(*Ilex integra*) 추출물을 포함하는, 티로시나제 저해 활성에 의한 피부 미백용 화장품 조성물.
- (특허문헌 0002) 한국 등록특허공보 제10-1456182호, 감탕나무 추출물을 유효성분으로 함유하는 혈관신생 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.
- (특허문헌 0003) 한국 등록특허공보 제10-1595515호, 일년봉(*Erigeron annuus* (L.) Pers) 추출물을 유효성분으로 함유하는 스트레스성 질환의 예방 또는 치료용 조성물
- (특허문헌 0004) 한국 등록특허공보 제10-2239947호, 세파로토신을 유효성분으로 포함하는 인지 기능 장애 및 스트레스성 질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0015] 우리나라의 천연 식물자원을 활용할 목적으로 천연원료인 감탕나무(*Ilex integra* Thunb.)를 이용하여 독성 및 부작용 없이 안전하게 사용될 수 있는 스트레스성 질환의 예방 또는 치료용 조성물 및 건강기능식품 조성물을 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

[0016] 본 발명은 감탕나무(*Ilex integra* Thunb.) 잎 추출물을 유효성분으로 포함하는 스트레스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물 및 건강기능식품을 제공한다. 상기 감탕나무 잎 추출물은 물, 에탄올, 메탄올 이들의 혼합물로 추출된 것 중에서 선택되는 1종 이상을 추출용매로 가용한 추출물인 것이며, 본원발명의 스트레스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물 및 건강기능식품은 감탕나무(*Ilex integra* Thunb.) 잎 추출물을 포함하는 조성물이 0.01 내지 99.9 중량%의 양으로 포함되는 것을 특징으로 한다.

[0017] 또한, 상기 건강기능성 식품은 정제, 캡슐제, 연질 캡슐제, 과립제, 액제 중에서 선택되는 어느 하나의 형태로 제조되며, 상기 스트레스성 질환은 스트레스성 우울증 또는 스트레스성 불안장애인 것인 스트레스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물 및 건강기능식품을 제공한다.

발명의 효과

[0018] 감탕나무(*Ilex integra* Thunb.) 잎 추출물을 유효성분으로 포함하는 조성물은 만성 구속스트레스로 유도된 생쥐의 해마 (HC)와 전전두피질 (PFC)에서 ERK 및 AKT에 대한 단백질 발현 수준이 control군에 비해 구속스트레스군 (CRS)에서 감소하였고, p-ERK 및 p-AKT 단백질 발현이 증가시킴으로서 스트레스성 질환의 예방 또는 치료 효과를 갖는다.

도면의 간단한 설명

- [0019] 도 1은 본 발명의 사용된 감탕나무 잎 원물 및 열수추출물을 나타낸 것이다.
- 도 2는 본 발명의 감탕나무 잎 추출물이 만성 구속스트레스로 유도된 생쥐에서 forced swimming test (FST)에 대한 효과를 나타낸 그래프이다.
- 도 3은 본 발명의 감탕나무 잎 추출물이 만성 구속스트레스로 유도된 생쥐에서 open field test (OFT) 에 대한 효과를 나타낸 그래프이다.
- 도 4는 본 발명의 감탕나무 잎 추출물이 만성 구속스트레스로 유도된 생쥐에서 스트레스 호르몬 수준에 대한 효과를 나타낸 그래프이다.
- 도 5는 본 발명의 감탕나무 잎 추출물이 만성 구속스트레스로 유도된 생쥐의 해마 (HC) 및 전전두피질 (PFC) 부위에서 신경전달물질인 세로토닌, 노르에피네프린, 도파민 수준에 대한 효과를 나타낸 그래프이다.
- 도 6은 본 발명의 감탕나무 잎 추출물이 만성 구속스트레스로 유도된 생쥐의 해마 (HC) 부위에서 ERK 및 AKT 인산화 수준에 미치는 효과를 나타낸 그래프이다.
- 도 7은 본 발명의 감탕나무 잎 추출물이 만성 구속스트레스로 유도된 생쥐의 전전두피질 (PFC)부위에서 ERK 및 AKT 인산화 수준에 미치는 효과를 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0020] 1. 감탕나무 잎 열수 추출물의 제조
- [0021] 감탕나무 잎 100 g을 증류수 2 L를 가하고, 환류추출기를 이용하여 100℃에서 3시간 동안 가열하여 추출하였다. 상기 추출된 열수 추출물을 감압 농축 및 동결 건조하여 16.3 g을 얻었다. 도 1은 본 발명의 사용된 감탕나무 잎 원물 및 열수추출물을 나타낸 것이다.
- [0022] 2. 실험동물 및 사육
- [0023] 감탕나무 잎 추출물의 스트레스성 질환 억제능 평가를 위하여 실험동물로서 생후 6주령 된 수컷 C57BL/6 마우스를 ㈜샘타코 (SAMTACO, Korea)부터 구입하여 동물 사육실에서 일정한 조건 (온도: 22±2℃, 습도: 50±5%, 명암: 12시간 light/dark cycle)으로 일주일간 적응시킨 후 사용하였다.
- [0024] 3. 감탕나무 잎 추출물을 이용한 만성 구속 스트레스 (Chronic restraint stress, CRS)에서의 항우울 동물행동 실험
- [0025] 만성 구속 스트레스 (CRS)는 3주간 하루 6시간 동안 (a.m 11시 ~ p.m 5시) 높이 20 cm, 직경 7 cm 의 아크릴 상자에 마우스를 넣어서 지속적인 구속 스트레스를 부여하였다. 감탕나무 잎 추출물은 각 농도별로 매일 동일시

간에 구속 스트레스를 주기 30분 전에 경구 투여하였으며, 대조군 (control)은 동일 부피의 saline을 투여하였고, 비교군으로는 항우울제로 사용되는 에스시탈로프람 옥살산염을 경구 투여하였다.

[0026] 3주간의 구속 스트레스에 의한 자극이 끝난 다음 날에 동물행동평가는 진행하였으며, Forced swimming test (FST)를 평가하기 전에 Open field test (OFT)를 먼저 측정하였다. FST 평가가 끝난 다음에 부검하여 전혈채취 및 적출한 뇌 조직은 해마 (hippocampus)와 전전두피질 (prefrontal cortex)로 바로 분리하여 -80℃에 보관하여 실험에 사용하였다.

[0027] Forced swimming test (FST)는 본 시험 (post-swim) 전날에 예비실험 (pre-swim)으로 원통모양의 수조 (직경 20 cm, 높이 40 cm)에 25℃ 내외의 수돗물을 실린더 바닥에서부터 15 cm까지 부은 후, 생쥐를 집어넣고 15분간 강제로 수영을 시키고, 물에서 건져 올려 마른 수건으로 닦고 사육상자로 돌려보냈다.

[0028] 본 시험 (post-swim)날 실린더에 생쥐를 넣고 6분 동안 강제 수영을 시행하면서 비디오 촬영을 하였다. 기록된 영상에서 최초 1분간을 제외하고, 나머지 5분 동안 동물의 행동을 3가지로 분류하여 분석하였는데, 동물이 얼굴을 포함한 상체의 일부분만 수면 위로 드러낸 채 약간의 움직임만 나타낼 뿐 물 위에 떠 있는 행동 (부동자세, immobility behavior), 실린더 주위를 수평 방향으로 움직이면서 앞발과 뒷발을 물장구를 치는 행동 (수영, swimming behavior), 벽을 향해 앞발을 물 밖으로 차올리는 다소 격렬하게 움직이면서 벽을 긁는 행동 (기어오르기, climbing behavior)으로 구분하여 각각의 시간을 측정하였다.

[0029] 도 2는 본 발명의 감탕나무 잎 추출물이 만성 구속스트레스로 유도된 생쥐에서 forced swimming test (FST)에 대한 효과를 나타낸 그래프이다. 도 1에 도시된 바와 같이, 3주간 CRS 부여와 각각의 약물을 처치가 끝난 다음 날에 FST를 시행한 결과, 부동시간은 control군 (198.17±2.34 초)과 비교하여 볼 때 구속스트레스군 (CRS)은 252.21±2.37 초, 양성대조군 에스시탈로프람 옥살산염 (EO 10mg/kg p.o)은 203.53±4.70 초, 감탕나무 잎 추출물 (I.I-100 및 200 mg/kg p.o)은 각각 230.85±4.71 초, 184.49±6.78 초로 감탕나무 잎 추출물 200 mg/kg 투여군에서 유의성 있는 감소를 확인하였다 ($P < 0.01$).

[0030] 그리고 수영 시간은 control군 (96.66±2.70 초)과 비교하여 볼 때 구속스트레스군은 45.86±4.29 초, 양성대조군 에스시탈로프람 옥살산염은 91.82±3.89 초, 감탕나무 잎 추출물 200 mg/kg에서 109.19±7.32 초로 유의성 있는 수영시간이 증가함을 확인하였다 ($P < 0.01$). 또한, 기어오르기 시간은 control군 (11.95±1.11 초)과 비교하여 볼 때 구속스트레스군은 6.60±0.48 초, 양성대조군 에스시탈로프람 옥살산염은 15.14±1.66 초, 감탕나무 잎 추출물 (I.I-100 및 200 mg/kg p.o)은 각각 25.42±3.44 초, 14.81±2.15 초로 증가적인 경향을 확인하였다.

[0031] Open field test (OFT) 는 실험동물의 활동성을 측정하는 평가법으로 동물의 활동성이 약물의 항불안 및 항우울 작용에 미치는 효과를 확인하는 실험방법이다. OFT 박스는 바닥면에 25분획되어 있는 직경 60 cm x 높이 20 cm의 네모난 상자에 실험동물을 한 마리씩 넣어서 5분간 자발적으로 이동한 칸의 횡수를 측정하여 각 군마다 평균값을 이용하여 활동성을 비교하였다.

[0032] 도 3은 본 발명의 감탕나무 잎 열수추출물이 만성 구속스트레스로 유도된 생쥐에서 open field test (OFT)에 대한 효과를 나타낸 그래프이다. 도 3에 도시된 바와 같이, control군 (152.00±2.93 칸)에 비해 구속스트레스군 (CRS, 122.00±3.14 칸)에서 이동한 칸 횡수가 감소하였으며, 그에 반해 양성대조군 에스시탈로프람과 감탕나무 잎 추출물 (I.I-100 및 200 mg/kg p.o)은 각각 166.00±3.51 칸, 153.50±3.11 칸, 144.20±2.54 칸으로 구속스트레스군보다 활동성이 증가함을 확인할 수 있었다.

[0033] 상기에서 살펴본 바와 같이, 본 발명의 감탕나무 잎 추출물은 사지를 전혀 움직이지 않는 부동시간을 감소시키므로 항우울 효과가 뛰어나게 관찰되었다.

[0034] **4. 감탕나무 잎 추출물을 이용한 만성 구속 스트레스 (Chronic restraint stress, CRS)에서 혈청 내 스트레스호르몬 측정**

[0035] 3주간 구속스트레스 자극과 약물 투여한 다음날, 생쥐로부터 혈청 (serum)를 분리하여 시상하부-뇌하수체-부신축 (HPA axis) 조절과 연관되는 코르티코트로핀 방출호르몬 (corticotrophin releasing hormone, 이하 CRH), 부신피질자극호르몬 (adrenocorticotropic hormone, 이하 ACTH) 및 스트레스호르몬인 코르티코스테론 (corticosterone, 이하 CORT)를 Abnova ELISA kit를 사용하여 제조사의 지시에 따라 측정하였다.

[0036] 도 4는 본 발명의 감탕나무 잎 추출물이 만성 구속스트레스로 유도된 생쥐에서 스트레스 호르몬 수준에 대한 효과를 나타낸 그래프이다. 스트레스 호르몬인 코르티코스테론 수치를 확인한 결과, control군 (129.52±29.82

pg/ml)과 비교하여 구속스트레스군(CRS)에서 488.54 ± 48.59 pg/ml로 유의적으로 증가하였으며, 그에 반해 양성 대조군 에스시탈로프람 옥살산염은 156.77 ± 27.00 pg/ml, 감탕나무 잎 추출물 (I.I-100 및 200 mg/kg p.o)은 각각 219.51 ± 32.53 pg/ml, 101.63 ± 28.73 pg/ml로 감탕나무 잎 200 mg/kg 투여군에서 유의적으로 감소됨을 확인하였다 (도 4A).

[0037] HPA axis 조절과 연관되는 CRH 및 ACTH 수준을 확인한 결과, 각 control군 (16.97 ± 0.78 pg/ml 및 429.43 ± 14.86 pg/ml)에 비하여 구속스트레스군에서 36.10 ± 3.89 pg/ml 및 673.31 ± 4.15 pg/ml로 유의적으로 증가하였으며 ($P < 0.01$ and $P < 0.001$), 감탕나무 잎 추출물 200 mg/kg 투여군에서 19.99 ± 0.72 pg/ml 및 514.90 ± 15.06 pg/ml 으로 유의적으로 CRH 및 ACTH 수준을 감소시켰다.

[0038] 상기에서 살펴본 바와 같이, 본 발명의 감탕나무 잎 추출물은 만성 구속 스트레스에 의해 유발되는 HPA축 기능 장애로 증가되는 CRH, ACTH 및 스트레스 호르몬인 corticosterone level을 유의적으로 감소시킴을 확인하였다.

[0039] **5. 감탕나무 잎 추출물을 이용한 만성 구속 스트레스 (Chronic restraint stress, CRS) 에서의 해마 (hippocampus)와 전전두피질 (prefrontal cortex) 내 신경전달물질 측정**

[0040] 3주간 구속스트레스 자극과 약물 투여한 다음날, 적출한 뇌의 해마 (HC)와 전전두피질 (PFC)에서 신경전달물질 (serotonin, dopamine, norepinephrine)에 미치는 영향을 확인하였다.

[0041] 도 5는 본 발명의 감탕나무 잎 추출물이 만성 구속스트레스로 유도된 생쥐의 해마(hippocampus, HC)와 전전두피질 (prefrontal cortex, PFC) 부위에서 신경전달물질인 세로토닌 (serotonin), 노르에피네프린 (norepinephrine), 도파민 (dopamine) 수준에 대한 효과를 나타낸 그래프이다.

[0042] 도 5에 도시된 바와 같이, 해마 (HC) 및 전전두피질 (PFC) 부위에서 신경전달물질 (serotonin, norepinephrine, dopamine) 수준은 control군에 비해 구속스트레스군 (CRS)에서 유의적으로 감소하는 경향을 확인할 수 있었다. 특히, 전전두피질 (PFC) 부위에서 감탕나무 잎 추출물 200 mg/kg 투여군이 CRS군과 비교하여 세로토닌, 노르에피네프린, 도파민 수준이 유의적으로 증가함을 확인하였다 ($P < 0.05$).

[0043] **6. 감탕나무 잎 추출물을 이용한 만성 구속 스트레스 (Chronic restraint stress, CRS) 에서의 해마 (hippocampus)와 전전두피질 (prefrontal cortex)부위에서 ERK 및 AKT 단백질 발현 확인**

[0044] 3주간 구속스트레스 자극과 약물 투여한 다음날, 적출한 뇌의 해마 (HC)와 전전두피질 (PFC)에서 ERK 및 AKT에 대한 단백질 발현 수준에 미치는 영향을 확인하기 위하여 western blot 시험법을 실시하였다.

[0045] 도 6과 7은 본 발명의 감탕나무 잎 추출물이 만성 구속스트레스로 유도된 생쥐의 해마 (HC)와 전전두피질 (PFC)에서 ERK 및 AKT에 대한 단백질 발현을 확인한 결과로 해마 (HC)와 전전두피질 (PFC)부위에서 인산화된 ERK 및 AKT 단백질 발현 수준이 control군에 비해 구속스트레스군 (CRS)에서 감소하는 경향을 확인할 수 있었으며, 감탕나무 잎 추출물 100 및 200 mg/kg 투여군 (I.I-100 및 200 mg/kg p.o)에서는 구속스트레스군과 비교하여 해마와 전전두피질 부위에서 p-ERK 및 p-AKT 단백질 발현이 증가하는 경향을 확인하였다.

산업상 이용가능성

[0046] 본 발명은 감탕나무(*Ilex integra* Thunb.)를 이용하여 독성 및 부작용 없이 안전하게 사용될 수 있는 스트레스 성 질환의 예방 또는 치료용 조성물 및 건강기능식품 조성물을 제공함으로써 독성 및 부작용 없이 안전하게 사용될 수 있는 약물 및 건강기능성 식품 생산이 가능하여 산업상 이용가능성이 있다.

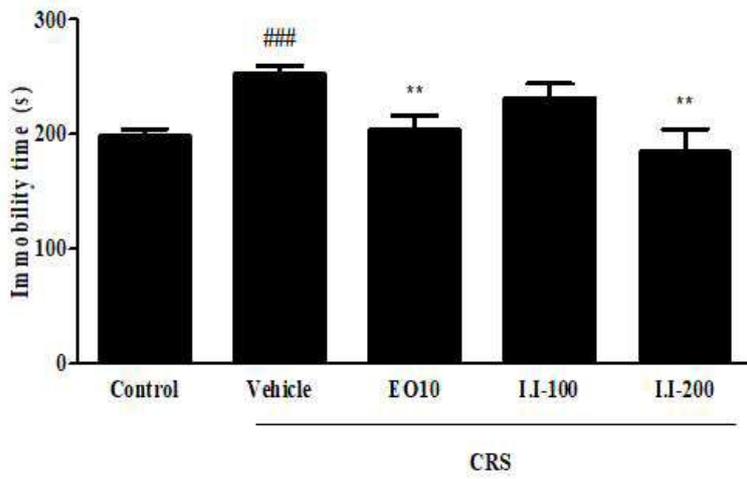
도면

도면1

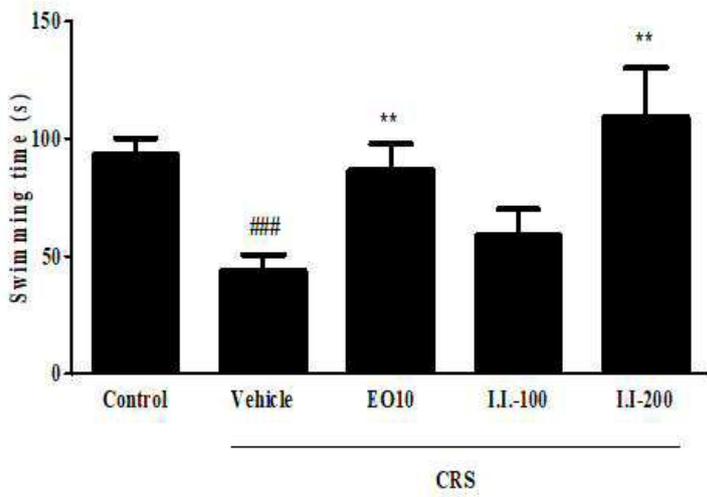


도면2

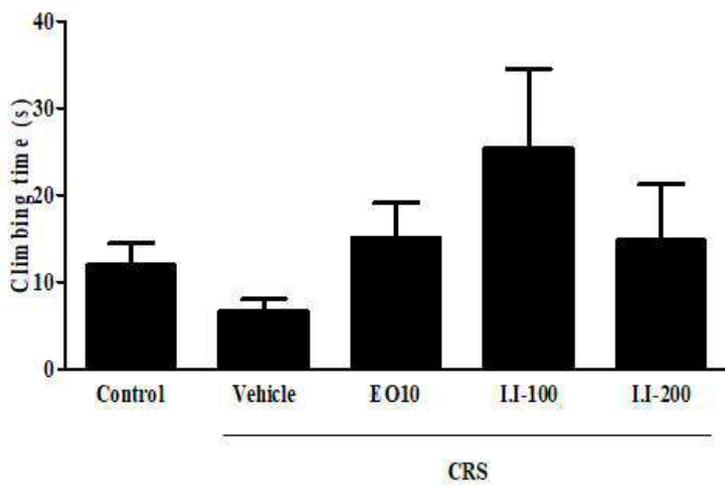
A



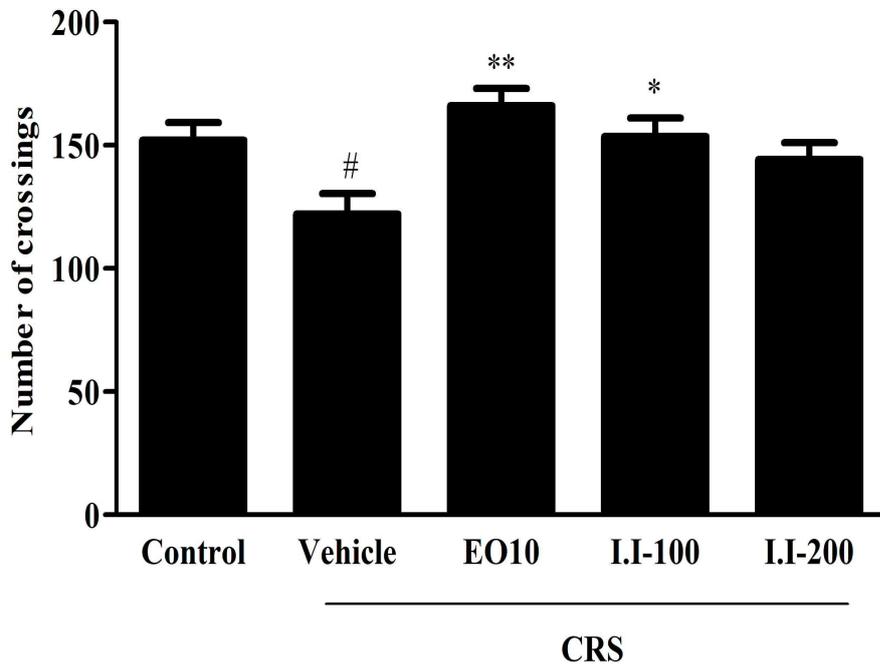
B



C

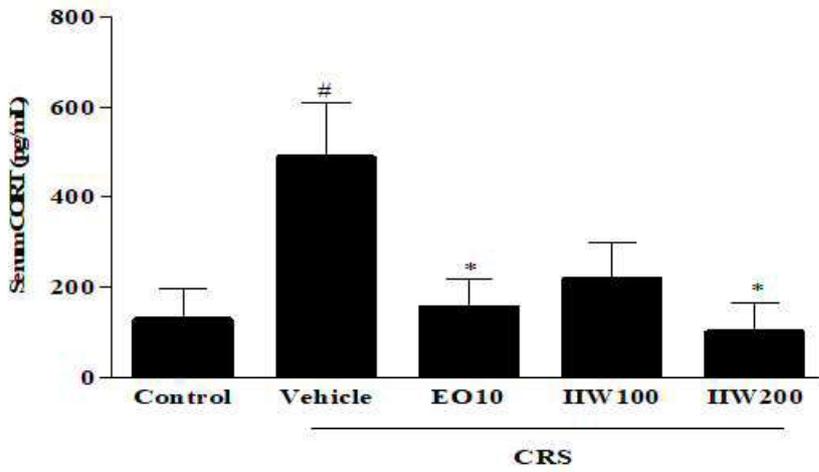


도면3

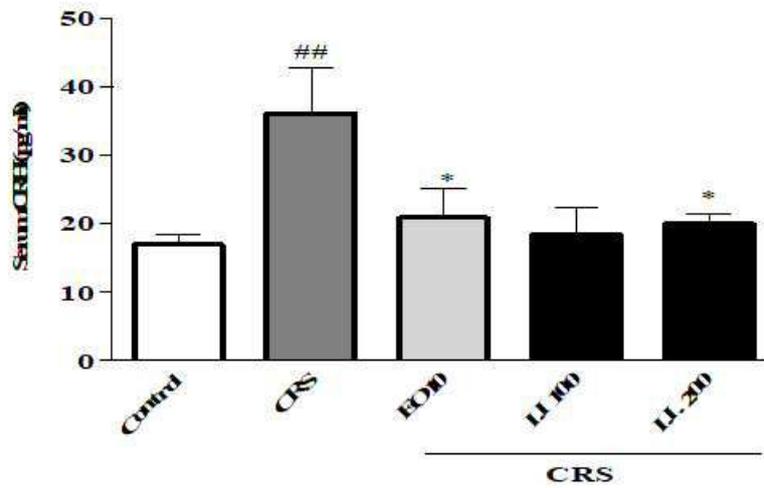


도면4

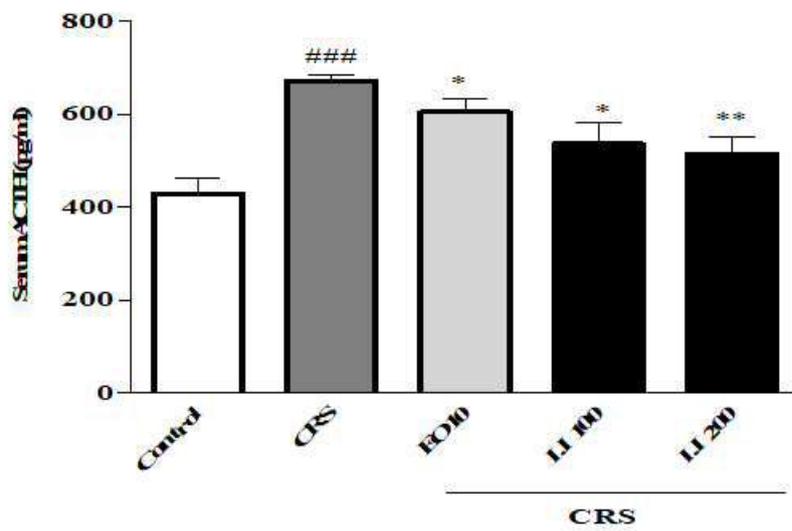
A



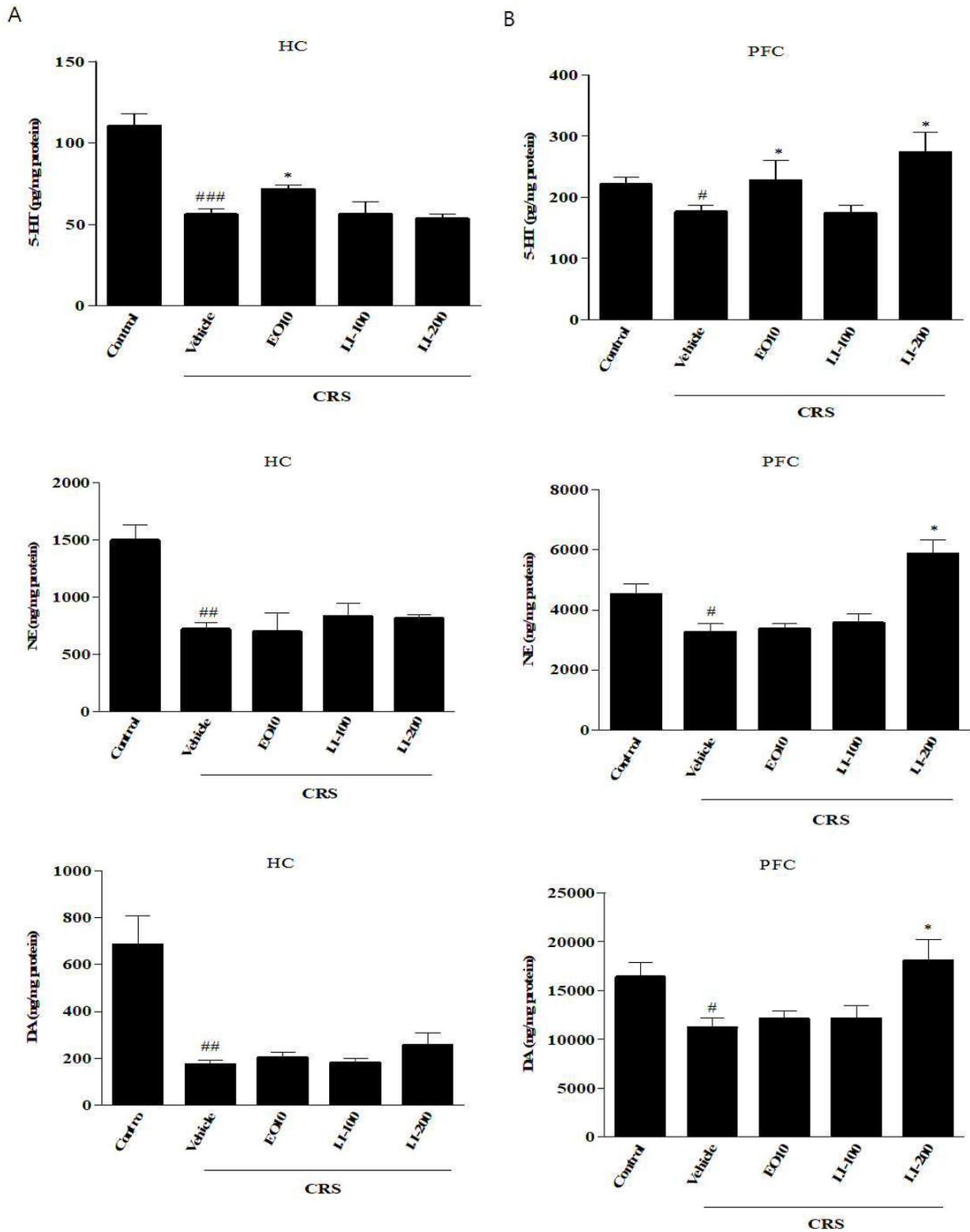
B



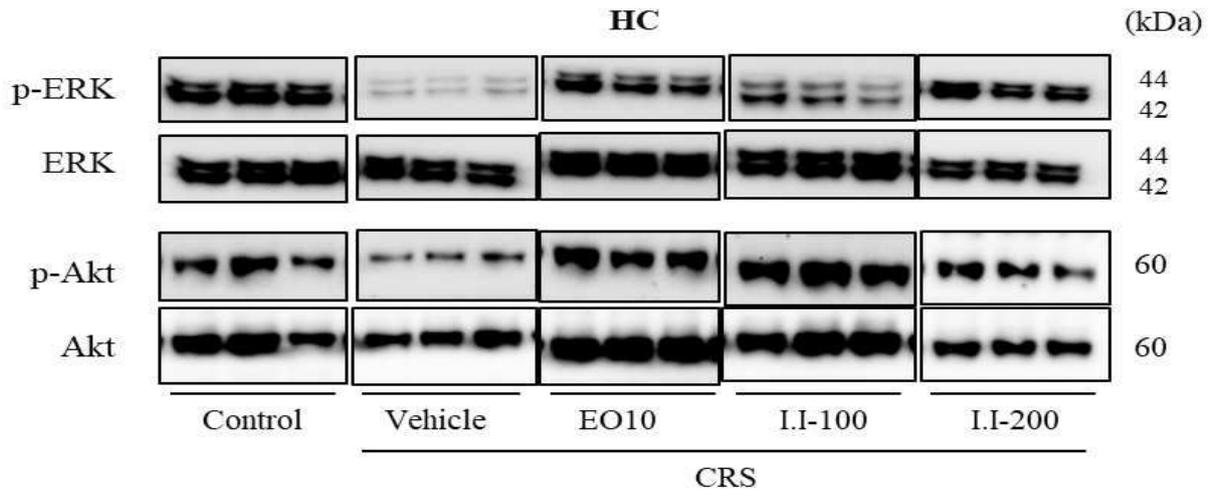
C



도면5



도면6



도면7

