



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2017-0045247  
 (43) 공개일자 2017년04월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 35/744 (2014.01) A23L 33/135 (2016.01)  
 A61K 31/047 (2006.01) A61K 31/197 (2006.01)  
 A61K 33/30 (2006.01) A61K 35/06 (2015.01)  
 A61K 35/745 (2014.01) A61K 35/747 (2014.01)  
 A61K 38/40 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 35/744 (2013.01)  
 A23L 33/135 (2016.08)

(21) 출원번호 10-2017-7006661

(22) 출원일자(국제) 2015년08월31일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2017년03월09일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2015/074613

(87) 국제공개번호 WO 2016/032000

국제공개일자 2016년03월03일

(30) 우선권주장

JP-P-2014-175907 2014년08월29일 일본(JP)

JP-P-2015-110484 2015년05월29일 일본(JP)

(71) 출원인

**와카모토 세이야꾸 가부시끼가이샤**

일본국 도쿄도 류오쿠 니혼바시혼쵸 2쵸메 2반 2고

(72) 발명자

**츠보타 가즈오**

일본국 치바켄 후나바시시 니시후나 5쵸메 26방 7고

**나카무라 시게루**

일본국 효고켄 도요오카시 가스미 441-7

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

**한양특허법인**

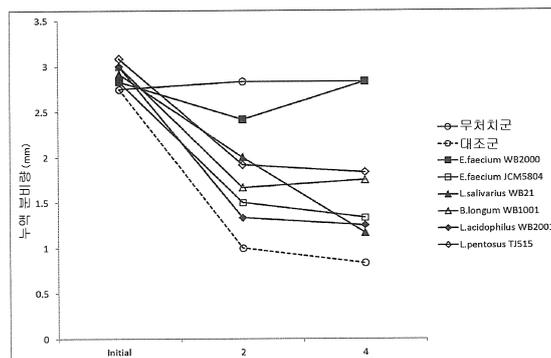
전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 **유산균 함유 조성물**

**(57) 요약**

본 발명은, 유산균 또는 비피더스균과, 유산균 또는 비피더스균의 기능을 높이는 기능을 갖는 성분을 배합한 조성물을 제공한다. 본 발명은, 루테인, 어유, 락토페린, 비타민,  $\gamma$ 아미노부티르산 및 아연으로 이루어지는 균으로부터 선택되는 1 이상의 성분, 및 유산균 또는 비피더스균을 함유하는 조성물에 관한 것이다.

**대표도 - 도13**



(52) CPC특허분류

*A61K 31/047* (2013.01)  
*A61K 31/197* (2013.01)  
*A61K 33/30* (2013.01)  
*A61K 35/06* (2013.01)  
*A61K 35/745* (2013.01)  
*A61K 35/747* (2013.01)  
*A61K 38/40* (2013.01)  
*A23V 2002/00* (2013.01)  
*Y10S 514/912* (2013.01)

(72) 발명자

**사노 유카리**

일본국 도쿄도 추오쿠 니혼바시혼쵸 2쵸메 2반 2고  
와카모토 세이야꾸 가부시끼가이샤 내

**교토 나오미**

일본국 도쿄도 추오쿠 니혼바시혼쵸 2쵸메 2반 2고  
와카모토 세이야꾸 가부시끼가이샤 내

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

루테인, 어유, 락토페린, 비타민,  $\gamma$  아미노부티르산 및 아연으로 이루어지는 균으로부터 선택되는 1 이상의 성분, 및 유산균 또는 비피더스균을 함유하는 조성물.

**청구항 2**

청구항 1에 있어서,  
루테인, 어유, 및 유산균 또는 비피더스균을 함유하는 조성물.

**청구항 3**

청구항 2에 있어서,  
락토페린을 더 함유하는 조성물.

**청구항 4**

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서,  
의약 조성물인 조성물.

**청구항 5**

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서,  
식품 조성물인 조성물.

**청구항 6**

청구항 1 내지 청구항 5 중 어느 한 항에 있어서,  
안구 건조증 치료용 또는 안구 건조증 예방용인 조성물.

**청구항 7**

Streptococcus속, Enterococcus속, Lactobacillus속, 또는 Bifidobacterium속의 미생물을 함유하는, 안구 건조증 치료용 또는 안구 건조증 예방용인 조성물.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은, 유산균을 함유하는 조성물에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 일본에서는, 유산균 제제(製劑)가, 매우 안전성이 뛰어난 정장(整腸)용 의약품으로서 오랜 세월 사용되고 있다. 또, 유산균을 함유하는 정장용의 이른바 건강식품도 다수 시판되고 있다. 또한, 종래부터 건강식품으로서 친숙한, 유산균을 함유하는 요구르트나 발효유가, 배의 상태를 조절하는 특정 보건용 식품의 승인을 받아 주목을 받고 있다. 유럽과 미국에서도, 유산균 함유 식품(프로바이오틱스)은, 정장 효과뿐만 아니라, 다양한 작용을 발휘하여 건강 유지에 효과를 나타내는 대표적인 식품으로서 주목받고, 다수 시판되고 있다. 또, 프로바이오틱스의 제품 개발을 목적으로 한 유산균의 연구도 활발히 행해지고 있다(비특허문헌 1).

[0003] 유산균은, 유당 소화 보조, 장관 병원균 저항성, 대장암 발암 억제, 소장 세균 과잉 증식 억제, 면역 기능

조절, 항알레르기, 혈중 지질 저하, 혈압 저하, 요로 감염 억제, 헬리코박터·파일로리 감염 억제, 간성뇌환 억제 등의, 다양한 기능을 갖는 것이 알려져 있다(비특허문헌 2). 유산균에 의한 치약이 치주병에 대해서도 효과를 나타내는 것이 나타나 있다(비특허문헌 3). 이와 같이, 유산균은 장내 균총뿐만 아니라, 구강, 위를 포함하는 소화관내 균총, 및 질 등의 비노생식기내 균총의 밸런스를 개선함으로써, 유익한 보건 효과를 가져오는 것이 해명되어 왔다.

[0004] 유산균과 마찬가지로, 비피더스균도, 매우 안전성이 뛰어난 정장용 의약품으로서 오랜 세월 사용되고 있고, 비피더스균을 함유하는 정장용의 이른바 건강식품도 다수 시판되고 있다.

[0005] 한편, 디스플레이 화면의 사용시간의 증가, 공조 설비에 의한 공기의 건조, 콘택트 렌즈의 사용 등에 의해, 근래 증가 경향이 있는 질환으로서, 안구 건조증을 들 수 있다. 안구 건조증은, 여러가지 요인에 의해 누액 기능의 저하나 각결막 상피 장해를 수반하는 만성 질환으로서, 눈의 불쾌감이나 시기능 이상을 수반하고, 유럽과 미국 및 일본에서는 성인의 10~20%가 이환되어 있다. 종래, 안구 건조증의 치료를 위해서는, 주로 인공 누액이나 합성 화합물을 점안 투여하여, 누액을 보충하는 방법 또는 누액층을 안정화시키는 방법이 채용되고 있다.

### 선행기술문헌

#### 비특허문헌

- [0006] (비특허문헌 0001) Reuter G.: 장내 플로라와 프로바이오틱스(미츠오카 도모타리 편), 17-39페이지, 학회 출판센터, 1998년  
 (비특허문헌 0002) Sanders ME 및 Huis in't Veld J: Antonie van Leeuwenhoek, 76권, 293-315페이지, 1999년  
 (비특허문헌 0003) 이마이 다츠야: 치주병이 3일만에 좋아지는 유산균 치약, 마키노 출판, 2000년

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

[0007] 이상과 같이 유산균 또는 비피더스균 단독으로도 건강 유지 기능을 갖지만, 유산균 또는 비피더스균과 동시에 다른 성분을 섭취함으로써, 유산균 또는 비피더스균의 기능을 높이는 것이 기대된다. 그런데, 유산균 또는 비피더스균의 효과를 높이기 위해서, 유산균 또는 비피더스균과 그 외의 성분을 조합하는 방법은 지금까지 충분히 검토되어 있지는 않다. 또, 유산균 또는 비피더스균의, 안구 건조증 치료·예방 효과는 충분히 검토되어 있지는 않다. 본 발명은, 유산균 또는 비피더스균, 및 유산균 또는 비피더스균의 기능을 높이는 성분을 함유한 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

#### 과제의 해결 수단

- [0008] 본 발명자들은, 루테인, 어유, 락토페린, 비타민,  $\gamma$ 아미노부티르산 및 아연으로 이루어지는 균으로부터 선택되는 1 이상의 성분이, 유산균 또는 비피더스균의 기능을 높이는 것을 알아내고, 본 발명을 완성시켰다.  
 [0009] 즉, 본 발명은, 루테인, 어유, 락토페린, 비타민,  $\gamma$ 아미노부티르산 및 아연으로 이루어지는 균으로부터 선택되는 1 이상의 성분, 및 유산균 또는 비피더스균을 함유하는 조성물에 관한 것이다.  
 [0010] 상기 조성물은, 루테인, 어유, 및 유산균 또는 비피더스균을 함유하는 것이 바람직하다.  
 [0011] 상기 조성물은, 락토페린을 더 함유하는 것이 바람직하다.  
 [0012] 상기 조성물은, 의약 조성물인 것이 바람직하다.  
 [0013] 상기 조성물은, 식품 조성물인 것이 바람직하다.  
 [0014] 상기 조성물은, 안구 건조증 치료용 또는 안구 건조증 예방용 조성물인 것이 바람직하다.  
 [0015] 또, 본 발명은, Streptococcus속, Enterococcus속, Lactobacillus속, 또는 Bifidobacterium속의 미생물을 함유하는, 안구 건조증 치료용 또는 안구 건조증 예방용 조성물에 관한 것이다.

**발명의 효과**

[0016] 본 발명의 조성물은, 루테인, 어유, 락토페린, 비타민,  $\gamma$  아미노부티르산 및 아연으로 이루어지는 균으로부터 선택되는 1 이상의 성분, 및 유산균 또는 비피더스균을 함유함으로써, 유산균 또는 비피더스균의 기능을 높이는 효과를 나타낸다.

**도면의 간단한 설명**

- [0017] 도 1은, 시험예 1의 결과를 나타낸 도면이다.
- 도 2는, 시험예 2의 결과를 나타낸 도면이다.
- 도 3은, 시험예 3의 결과를 나타낸 도면이다.
- 도 4는, 시험예 4의 결과를 나타낸 도면이다.
- 도 5는, 시험예 5의 결과를 나타낸 도면이다.
- 도 6은, 시험예 6의 결과를 나타낸 도면이다.
- 도 7은, 시험예 7의 결과를 나타낸 도면이다.
- 도 8은, 시험예 8의 결과를 나타낸 도면이다.
- 도 9는, 실시예 2의 슈르머 시험 제1법의 결과를 나타낸 도면이다.
- 도 10은, 실시예 2의 BUT 검사의 결과를 나타낸 도면이다.
- 도 11은, 실시예 2의 플루오레세인 염색에 의한 각막 상피 장해 스코어를 나타낸 도면이다.
- 도 12는, 실시예 2의 DEQS의 결과를 나타낸 도면이다.
- 도 13은, 실시예 3의 유산균 또는 비피더스균의 투여 결과를 나타낸 도면이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0018] 본 발명은, 루테인, 어유, 락토페린, 비타민,  $\gamma$  아미노부티르산 및 아연으로 이루어지는 균으로부터 선택되는 1 이상의 성분, 및 유산균 또는 비피더스균을 함유하는 조성물에 관한 것이다.

[0019] 유산균으로서, 본 발명의 효과를 얻을 수 있으면 특별히 제한은 없지만, Enterococcus속, Streptococcus속, Lactobacillus속, Alkalibacterium속, Atopobacter속, Carnobacterium속, Fructobacillus속, Halolactibacillus속, Isobaculum속, Marinilactibacillus속, Olsenella속, Paralactobacillus속, Pilibacter속, Weissella속, Abiotrophia속, Bavariicoccus속, Granulicatella속, Melissococcus속, Lacticigenium속, Lactococcus속, Leuconostoc속, Oenococcus속, Pediococcus속, Tetragenococcus속, Trichooccus속, Vagococcus속 등의 미생물을 들 수 있다.

[0020] Enterococcus속의 미생물로서는, 본 발명의 효과를 얻을 수 있으면 특별히 제한은 없지만, 구체적으로는, Enterococcus faecium, Enterococcus faecalis 등을 들 수 있고, 보다 구체적으로는, Enterococcus faecium WB2000주(국제 기탁 번호 NITE BP-01913), Enterococcus faecium JCM5804주(이화학 연구소 바이오 리소스 센터 미생물 재료 개발실로부터 입수 가능)를 들 수 있다.

[0021] Streptococcus속의 미생물로서는, 본 발명의 효과를 얻을 수 있으면 특별히 제한은 없지만, 구체적으로는, Streptococcus faecalis(Enterococcus faecium이라고 불리는 경우가 있다), Streptococcus thermophilus 등을 들 수 있다.

[0022] Lactobacillus속의 미생물로서는, 본 발명의 효과를 얻을 수 있으면 특별히 제한은 없지만, 구체적으로는, Lactobacillus salivarius, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactobacillus gasseri, Lactobacillus pentosus, Lactobacillus johnsonii, Lactobacillus leuteri, Lactobacillus sanfranciscensis, Lactobacillus crispatus, Lactobacillus como, Lactobacillus rhamnosus 등을 들 수 있고, 보다 구체적으로는, Lactobacillus salivarius WB21주(국제 기탁 번호 FERM BP-7792), Lactobacillus acidophilus WB2001주(수령 번호 NITE ABP-02109), Lactobacillus pentosus TJ515주(수령 번호 FERM ABP-21798)를 들 수 있다. Lactobacillus acidophilus WB2001주(수령 번호 NITE ABP-02109)는, 독립행정법인 제품

평가 기술 기반 기구 특허 미생물 기탁 센터(우편번호 292-0818 치바현 기사라즈시 가즈사 가마타리 2-5-8 122호실)에, 2015년 8월 28일에 부다페스트 조약에 기초하여 기탁했다. *Lactobacillus pentosus* TJ515주(수령 번호 FERM ABP-21798)는, 독립행정법인 제품 평가 기술 기반 기구 특허 미생물 기탁 센터(우편번호 292-0818 치바현 기사라즈시 가즈사 가마타리 2-5-8 120호실)에, 2015년 8월 18일에 부다페스트 조약에 기초하여 기탁했다.

- [0023] 이들 중에서도, *Streptococcus*속의 미생물이 바람직하고, *Streptococcus faecalis*가 보다 바람직하고, *Streptococcus faecalis* WB2000주인 것이 더 바람직하다.
- [0024] 유산균은, 1종 또는 2종 이상의 균종을 배합하여 이용할 수 있다. 유산균은, 상법에 따라서 임의의 조건으로 배양하고, 얻어진 배양물로부터 원심 분리 등의 집균수단에 의해 분리된 것을 본 발명을 위해서 이용할 수 있다.
- [0025] 유산균의 형태로서는, 유산균, 유산균 함유물, 유산균 배양 여과액 또는 유산균 처리물을 들 수 있다.
- [0026] 유산균으로서, 생균체, 스펀균, 건조균, 사균체 등을 들 수 있다. 유산균 함유물로서는, 유산균 현탁액, 유산균 배양물(균체, 배양 상청액, 배지 성분을 포함한다) 등을 들 수 있다. 유산균 배양 여과액으로서, 유산균 배양물로부터 유산균을 제거한 배양 여과액을 들 수 있다. 유산균 처리물로서는, 유산균, 유산균 함유물, 유산균 배양 여과액의 농축물, 페이스트화물, 건조물(분무 건조물, 동결 건조물, 진공 건조물, 드럼 건조물), 액상물, 회석물 등을 들 수 있다.
- [0027] 유산균의 함유량은, 임의여도 되지만, 통상 0.0001~90질량%이며, 0.001~20 질량%인 것이 바람직하고, 0.01~10질량%인 것이 보다 바람직하다. 또, 유산균의 함유량은, 본 발명의 조성물의 하루 섭취량당, 유산균수로, 100만~1000억개인 것이 바람직하고, 1000만~1000억개인 것이 보다 바람직하고, 1억~1000억개인 것이 더 바람직하다.
- [0028] 본 발명을 위해서, 유산균 대신에 비피더스균을 이용할 수도 있다.
- [0029] 비피더스균으로서, 본 발명의 효과를 얻을 수 있으면 특별히 제한은 없지만, 구체적으로는, *Bifidobacterium* 속의 미생물을 들 수 있다.
- [0030] *Bifidobacterium*속의 미생물로서는, 본 발명의 효과를 얻을 수 있으면 특별히 제한은 없지만, 구체적으로는, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium thermophilum*, *Bifidobacterium pseudolongum*, *Bifidobacterium pseudocatenulatum* 등을 들 수 있고, 보다 구체적으로는, *Bifidobacterium longum* WB1001주(수령 번호 NITE ABP-02108)를 들 수 있다. *Bifidobacterium longum* WB1001주(수령 번호 NITE ABP-02108)는, 독립행정법인 제품 평가 기술 기반 기구 특허 미생물 기탁 센터(우편번호 292-0818 치바현 기사라즈시 가즈사 가마타리 2-5-8 122호실)에, 2015년 8월 28일에 부다페스트 조약에 기초하여 기탁했다.
- [0031] 비피더스균은, 1종 또는 2종 이상의 균종을 배합하여 이용할 수 있다. 비피더스균은, 상법에 따라 임의의 조건으로 배양하고, 얻어진 배양물로부터 원심 분리 등의 집균수단에 의해 분리된 것을 본 발명을 위해 이용할 수 있다.
- [0032] 비피더스균의 형태로서는, 비피더스균, 비피더스균 함유물, 비피더스균 배양 여과액, 또는 비피더스균 처리물을 들 수 있다.
- [0033] 비피더스균으로서, 생균체, 스펀균, 건조균, 사균체 등을 들 수 있다. 비피더스균 함유물로서는, 비피더스균 현탁액, 비피더스균 배양물(균체, 배양 상청액, 배지 성분을 포함한다) 등을 들 수 있다. 비피더스균 배양 여과액으로서, 비피더스균 배양물로부터 비피더스균을 제거한 배양 여과액을 들 수 있다. 비피더스균 처리물로서는, 비피더스균, 비피더스균 함유물, 비피더스균 배양 여과액의 농축물, 페이스트화물, 건조물(분무 건조물, 동결 건조물, 진공 건조물, 드럼 건조물), 액상물, 회석물 등을 들 수 있다.
- [0034] 비피더스균의 함유량은, 임의여도 되지만, 통상 0.0001~90질량%이며, 0.001~20질량%인 것이 바람직하고, 0.01~10질량%인 것이 보다 바람직하다. 또, 비피더스균의 함유량은, 본 발명의 조성물의 하루 섭취량당, 비피더스균수로, 100만~1000억개인 것이 바람직하고, 1000만~1000억개인 것이 보다 바람직하고, 1억~1000억개인 것이 더 바람직하다.
- [0035] 유산균 또는 비피더스균의 기능을 높이기 위해서, 조성물은 루테인, 어유, 락토페린, 비타민,  $\gamma$  아미노부티르산 및 아연으로 이루어지는 균으로부터 선택되는 1 이상의 성분, 및 유산균 또는 비피더스균을 포함한다. 조성물은 루테인, 어유, 및 유산균 또는 비피더스균을 포함하는 것이 바람직하고, 루테인, 어유, 락토페린, 및 유산균

또는 비피더스균을 포함하는 것이 보다 바람직하다.

- [0036] 루테인의 조성물 중의 함유량은, 0.0001~90질량%인 것이 바람직하고, 0.001~70질량%인 것이 보다 바람직하고, 0.01~50질량%인 것이 더 바람직하다. 루테인의 형태로서는, 유리 루테인, 루테인에스테르, 루테인염 등 중 어느 것이어도 된다. 루테인을 포함하는 성분으로서, 메리 골드 추출물 등을 이용해도 된다.
- [0037] 어유의 조성물 중의 함유량은, 0.0001~90질량%인 것이 바람직하고, 0.001~80 질량%인 것이 보다 바람직하고, 0.01~70질량%인 것이 더 바람직하다.
- [0038] 락토페린의 조성물 중의 함유량은, 0.0001~90질량%인 것이 바람직하고, 0.001~80질량%인 것이 보다 바람직하고, 0.01~70질량%인 것이 더 바람직하다.
- [0039] 비타민으로서는, 예를 들면, 비타민 C, 비타민 E, 비타민 A, 비타민 B<sub>2</sub> 등을 들 수 있다. 이들 중에서도, 비타민 C, 비타민 E가 바람직하다. 비타민의 조성물 중의 함유량은, 0.0001~90질량%인 것이 바람직하고, 0.001~70 질량%인 것이 보다 바람직하고, 0.01~50질량%인 것이 더 바람직하다.
- [0040] γ 아미노부티르산의 조성물 중의 함유량은, 0.0001~90질량%인 것이 바람직하고, 0.001~70질량%인 것이 보다 바람직하고, 0.01~50질량%인 것이 더 바람직하다. γ 아미노부티르산을 포함하는 성분으로서, 미배아 추출물 등을 이용해도 된다.
- [0041] 아연의 조성물 중의 함유량은, 0.0001~90질량%인 것이 바람직하고, 0.001~70질량%인 것이 보다 바람직하고, 0.01~50질량%인 것이 더 바람직하다. 아연을 포함하는 성분으로서, 글루콘산 아연 등을 이용해도 된다.
- [0042] 조성물은, 사람 또는 동물이 섭취 가능한 것이면 특별히 한정되지 않고, 예를 들면, 의약 조성물, 식품 조성물로 할 수 있다.
- [0043] 조성물의 투여 형태로서는, 예를 들면, 소프트캡슐제, 캡슐제, 산제, 세립제, 과립제, 정제, 트로키제, 시럽제, 젤리제, 좌제, 크립제, 겔, 연고, 로션, 세정제, 관주액, 액제 등을 들 수 있다. 이들 투여 형태를 취함으로써 안전하게 투여 또는 섭취할 수 있다.
- [0044] 조성물은, 부형제, 결합제, 붕괴제, 코팅제, 활택제, 분산제, 안정화제 등의, 의약 조성물 또는 식품 조성물의 제조 기술 분야에 있어서 통상 사용할 수 있는 첨가제를 더하여, 상법에 따라 제조할 수 있다.
- [0045] 부형제로서는, 예를 들면, 백당, 유당, 만니톨, 글루코오스 등의 당류; 옥수수 전분, 감자 전분, 쌀 전분, 부분 α화 전분 등의 전분류 등을 들 수 있다.
- [0046] 결합제로서는, 예를 들면, 키토산, 텍스트린, 알긴산 나트륨, 카라기난, 구아검, 아라비아검, 한천 등의 다당류; 트래거캔스, 젤라틴, 글루텐 등의 천연 고분자류; 히드록시프로필셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필에틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨 등의 셀룰로오스 유도체; 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐알코올, 폴리비닐아세테이트, 폴리에틸렌글리콜, 폴리아크릴산, 폴리메타크릴산, 아세트산비닐 수지 등의 합성 고분자 등을 들 수 있다.
- [0047] 붕괴제로서는, 예를 들면, 카르복시메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 등의 셀룰로오스 유도체; 카르복시메틸 전분 나트륨, 히드록시프로필 전분, 옥수수 전분, 감자 전분, 쌀 전분, 부분 α화 전분 등의 전분류 등을 들 수 있다.
- [0048] 코팅제로서는, 예를 들면, 디메틸아미노에틸메타크릴레이트·메타크릴산 공중합체, 폴리비닐아세탈디에틸아미노아세테이트, 아크릴산 에틸·메타크릴산 공중합체, 아크릴산 에틸·메타크릴산 메틸·메타크릴산 염화트리메틸암모늄에틸 공중합체, 에틸셀룰로오스 등의 수불용성 고분자; 메타크릴산·아크릴산 에틸 공중합체, 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스아세테이트숙시네이트 등의 장용성 고분자; 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌글리콜 등의 수용성 고분자 등을 들 수 있다.
- [0049] 활택제로서는, 예를 들면, 탈크, 스테아르산, 스테아르산 칼슘, 스테아르산 마그네슘, 콜로이드실리카, 함수 이산화규소, 왁스류, 경화유 등을 들 수 있다.
- [0050] 분산제로서는, 예를 들면, 레시틴, 글리세린 지방산 에스테르, 폴리글리세린 지방산 에스테르 등의 유화제나 구아검 등의 증점 다당류를 들 수 있다.
- [0051] 안정화제로서는, 예를 들면, 밀랍, 글리세린 지방산 에스테르, 경화유 등을 들 수 있다.

- [0052] 조성물은, 필요량을 1회로 투여할 수도 있고, 수회로 나누어 투여할 수도 있다.
- [0053] 본 발명의 조성물을 식품 조성물로 하는 경우, 미리 식품에 첨가해도 되고, 섭취시에 식품에 첨가해도 된다. 식품으로서는, 예를 들면, 요구르트, 젤리, 조정유 등을 들 수 있다. 또, 영양 보조 식품이나 기능성 식품으로서, 단독으로 섭취할 수도 있다.
- [0054] 본 발명의 조성물은, 루테인, 어유, 락토페린, 비타민,  $\gamma$ 아미노부티르산 및 아연으로 이루어지는 균으로부터 선택되는 1 이상의 성분, 및 유산균 또는 비피더스균을 함유함으로써, 유산균 또는 비피더스균의 기능을 높일 수 있다. 본 발명의 조성물의 기능으로서, 안구 건조증 치료 작용, 안구 건조증 예방 작용, 눈의 감염증 예방 작용, 눈의 항상성 유지 작용, 스트레스 경감 작용, 항산화 작용, 안티에이징 작용 등을 들 수 있다.
- [0055] 안구 건조증은, 눈물샘에 있어서의 누액의 분비량의 감소나, 누액 중의 지질이나 뮤신질의 이상에 의한 수분량의 증발 촉진에 의해, 누액의 양이 줄어들어 발생된다. 누액의 감소에 의해서, 각막 표면 및 결막 표면의 만성적인 자극이나 염증이 생기고, 환자의 생활의 질의 저하로 연결된다. 본 발명의 조성물을 섭취함으로써, 안구 건조증에 의해 저하한 누액분비량을 회복시킬 수 있다. 종래, 안구 건조증의 치료를 위해서는, 주로 인공 누액이나 합성 화합물을 점안 투여하여, 누액을 보충하거나 누액층을 안정화시키는 방법이 채용되고 있지만, 본 발명의 조성물은 경구 투여에 의해 안구 건조증의 치료 및 예방을 행하는 것이 가능하고, 투여시의 환자에게의 부담을 경감하는 것이 가능하다.
- [0056] 조성물을 안구 건조증 예방 용도로 사용하는 경우에는, 조성물을 장기간 투여함으로써, 안구 건조증을 예방할 수 있지만, 1일간의 투여로도 안구 건조증을 예방할 수 있다.
- [0057] 조성물을 안구 건조증 치료 용도로 사용하는 경우에는, 안구 건조증 발증 후, 1일 이상 투여함으로써, 안구 건조증을 치료할 수 있다.
- [0058] [실시예]
- [0059] 실시예에 있어서, 본 발명을 구체적으로 설명하지만, 본 발명은 이것만으로 한정되는 것은 아니다.
- [0060] (실시예 1) 유산균 함유 조성물
- [0061] 표 1에 기재된 성분으로 이루어지는 유산균 함유 조성물을 제조했다. 또한, 각 성분은 종래 공지된 것을 이용할 수 있다.

**표 1**

성분	함량 (mg / 300mg)
유산균 분말	5.0
어유	133.5
루테인	1.5
락토페린	67.5
비타민C	20.0
비타민E	4.0
아연	3.52
$\gamma$ 아미노부티르산	0.25
유화제	20.5

- [0062]
- [0063] 이하에 나타내는 피험동물, 스트레스 부하 처치 방법, 누액분비량 측정 방법, 통계 해석 방법을 이용하여, 시험예 1~8을 실시했다.
- [0064] (피험동물)
- [0065] 피험동물로서, 조명 12시간, 실온  $23 \pm 5^\circ\text{C}$ , 상대습도  $60 \pm 10\%$ 의 환경을 유지한 사육실에서 1주간 순화시킨, 7~8주령의 암컷 C57BL/6 마우스를 이용했다.
- [0066] (스트레스 부하 처치 방법)
- [0067] 피험동물을, 1일 1회, 계속 4시간, 호흡/배설 가능한 처치를 실시한 폴리프로필렌제 원심관(용량 약 60mL) 내에

구속하고, 구속중 피험동물의 안면에 송풍(풍속 0.5~1.0m/S)함으로써 스트레스 부하 처치를 행했다. 스트레스 부하 처치 시간 이외는, 케이지내에서 사료(고형사료, 마우스·랫트·햄스터용 사료 MF, 제조원 오리엔탈 효모 공업 주식회사)와 음료수(수돗물)는 자유 섭취로 했다. 시험은 1군 5~6마리로 실시했다.

[0068] (누액분비량 측정 방법)

[0069] 스트레스 부하 처치 전에, 피험동물의 좌우의 외안각에, 각각 면사(존퀵(상표등록), 쇼와약품화학 주식회사)를 15초 삽입하고, 면사가 누액의 침투에 의해 갈색으로 변색된 길이를, 0.5mm의 정밀도로 측정했다. 좌우 눈의 평균치를 개체의 누액분비량으로 했다.

[0070] (통계 해석 방법)

[0071] 데이터의 통계 해석에는, 통계 소프트웨어인 SAS(SAS Institute Inc.제) 및 StatLight(Yukms 주식회사제)를 이용했다. 대조군을 대조로 한 t-test 또는 Dunnett test, 및 처치 전의 군을 대조로 한 paired t-test를 실시했다. 모두 유의 수준은 양측 5%로 하고, P값이 0.05 미만을 유의로 간주했다. 또, 평균치 및 표준 편차를 구했다.

[0072] [시험예 1] 예방 효과 시험 1

[0073] 실시예 1의 조성물을, 스트레스 부하 처치 전일과 스트레스 부하 처치 기간중 10mg/kg 혹은 50mg/kg의 양으로, 또는 스트레스 부하 처치전 5일간과 스트레스 부하 처치 기간 중 10mg/kg의 양으로 1일 1회 경구투여한 피험동물, 및 대조군으로서 실시예 1의 조성물을 투여하지 않은 피험동물에, 스트레스 부하 처치를 3일간 실시했다. 하루하루 피험동물의 누액분비량을 측정하고, 통계 해석을 행했다.

[0074] 결과를 도 1에 나타냈다. 실시예 1의 조성물을 투여하지 않은 피험동물은, 스트레스 부하 처치에 의해 누액분비량이 큰 폭으로 저하했다. 실시예 1의 조성물을 전 투여함으로써, 누액분비량의 저하를 예방할 수 있었다. 실시예 1의 조성물을 단기간에 많이 섭취(전일 50mg/kg)하거나, 섭취량은 적어도 장기간 섭취(5일간 10mg/kg)하는 정도, 누액분비량의 저하를 억제할 수 있고, 안구 건조증 예방 효과가 높은 것이 판명되었다.

[0075] [시험예 2] 예방 효과 시험 2

[0076] 피험동물에 실시예 1의 조성물을, 스트레스 부하 처치 5일 전부터 스트레스 부하 처치 개시 5일 후까지, 매일 10mg/kg을 1일 1회 경구 투여했다. 피험동물에 스트레스 부하 처치를 7일간 실시했다. 하루하루 피험동물 누액분비량을 측정하고, 통계 해석을 행했다.

[0077] 결과를 도 2에 나타냈다. 실시예 1의 조성물을 투여하지 않은 피험동물은, 스트레스 부하 처치에 의해 누액분비량이 큰 폭으로 저하했다. 실시예 1의 조성물을 투여한 피험동물에서는, 투여 기간 중에는 누액분비량의 저하를 억제할 수 있었지만, 투여를 중지하면 누액분비량은 저하했다. 이 결과로부터, 실시예 1의 조성물을 장기간 계속해서 섭취함으로써, 특히 높은 안구 건조증 예방 효과를 달성할 수 있는 것이 판명되었다.

[0078] [시험예 3] 예방 효과 시험 3

[0079] 피험동물에, 실시예 1의 조성물을 0.06%의 농도가 되도록 혼합한 사료를, 스트레스 부하 처치 5일 또는 14일 전부터 스트레스 부하 처치 종료까지 자유 섭취시켰다. 피험동물에 스트레스 부하 처치를 5일간 실시했다. 하루하루 누액분비량을 측정하고, 통계 해석을 행했다.

[0080] 결과를 도 3에 나타냈다. 실시예 1의 조성물을 포함하지 않는 사료를 섭취한 피험동물은, 스트레스 부하 처치에 의해 누액분비량이 큰 폭으로 저하했다.

[0081] 실시예 1의 조성물을 혼합한 사료를 섭취한 피험동물에서는, 섭취 기간이 길 수록, 누액분비량의 저하를 억제할 수 있는 것이 판명되었다. 이 결과로부터, 실시예 1의 조성물을 식사로서 장기간 계속해서 섭취함으로써, 특히 높은 안구 건조증 예방 효과를 달성할 수 있는 것이 판명되었다.

[0082] [시험예 4] 치료 효과 시험 1

[0083] 스트레스 부하 처치 후 누액분비량의 저하가 확인된 피험동물에, 실시예 1의 조성물을 5mg/kg, 10mg/kg 또는 50mg/kg의 양으로, 1일 1회, 9일간 경구 투여했다. 대조군의 피험동물에는, 실시예 1의 조성물을 투여하지 않았다. 실시예 1의 조성물의 투여 기간 중 스트레스 부하 처치를 실시했다. 하루하루 피험동물의 누액분비량을 측정하고, 통계 해석을 행했다.

[0084] 결과를 도 4에 나타냈다. 실시예 1의 조성물을 투여하지 않은 피험동물에서는, 누액분비량은 전혀 회복되지 않았다. 실시예 1의 조성물을 투여한 피험동물에서는, 투여량 및 투여 기간에 따라, 누액분비량이 회복되었다.

이 결과로부터, 안구 건조증을 발증한 후, 실시예 1의 조성물을 섭취함으로써 안구 건조증 치료 효과를 달성할 수 있는 것이 판명되었다.

[0085] [시험예 5] 치료 효과 시험 2

[0086] 스트레스 부하 처치 후, 누액분비량의 저하가 확인된 피험동물에, 실시예 1의 조성물을 50mg/kg의 양으로, 1일 1회, 9일간 경구투여했다. 투여 기간 중 및 투여 종료 후 3일간 스트레스 부하 처치를 실시했다. 하루하루 피험동물의 누액분비량을 측정하고, 통계 해석을 행했다.

[0087] 결과를 도 5에 나타냈다. 스트레스 부하 처치에 의해 저하되어 있던 피험동물의 누액분비량은, 실시예 1의 조성물의 경구투여를 개시하면 회복으로 넘어가고, 실시예 1의 조성물의 경구투여를 계속하면 할수록 회복이 진행되어, 스트레스 부하 처치 전의 값에 가까워졌다. 그 후, 실시예 1의 조성물의 경구투여를 중지하면, 피험동물의 누액분비량은 다시 저하했다. 이 결과로부터, 실시예 1의 조성물은, 계속해서 섭취함으로써, 특히 높은 안구 건조증 치료 효과를 달성할 수 있는 것이 판명되었다.

[0088] (비교예 1)

[0089] 유산균의 안구 건조증 예방 효과를 분명히 하기 위해서, 비교예 1로서, 표 1에 기재된 성분 중 유산균만을 포함하지 않는 조성물을 제조했다.

[0090] [시험예 6] 예방 효과 시험 4

[0091] 실시예 1의 조성물 또는 비교예 1의 조성물을, 피험동물에, 스트레스 부하 처치 전일에 50mg/kg의 양으로 단회 경구투여했다. 대조군의 피험동물에는 스트레스 부하 처치 전일에 본 발명의 조성물을 투여하지 않았다. 스트레스 부하 처치 전일, 스트레스 부하 처치 직전 및 스트레스 부하 처치 익일에, 피험동물의 누액분비량을 측정했다. 누액분비량에 대해서, 통계 해석을 행했다.

[0092] 결과를 도 6에 나타냈다. 실시예 1의 조성물을 경구 투여하지 않은 피험동물은, 스트레스 부하 처치에 의해 누액분비량이 큰 폭으로 저하했다. 비교예 1의 조성물을 경구투여한 피험동물도, 스트레스 부하 처치에 의해 누액분비량이 저하했다. 실시예 1의 조성물을 경구투여한 피험동물은, 스트레스 부하 처치에 의한 누액분비량의 저하는 거의 없었다. 이 결과로부터, 실시예 1의 조성물 중에 유산균을 함유하는 것이 안구 건조증 예방 효과에 중요한 것이 판명되었다.

[0093] [시험예 7] 치료 효과 시험 3

[0094] 장기 스트레스 부하 시험으로부터의 누액분비량 회복(치료) 효과 시험을 행했다. 피험동물에 스트레스 부하 처치를 연속 35일간 실시했다. 스트레스 부하 처치 개시 후 21일째부터 28일째까지, 피험동물에 비교예 1의 조성물을 10mg/kg/단회 경구투여했다. 그 후, 스트레스 부하 처치 개시 후 29일째부터 36일째까지의 1주간, 실시예 1의 조성물을 피험동물에 10mg/kg/단회 경구투여했다. 하루하루 피험동물의 누액분비량을 측정하고, 통계 해석을 행했다.

[0095] 결과를 도 7에 나타냈다. 스트레스 부하 처치 개시 후 21일째부터 28일째까지, 비교예 1의 조성물을 경구투여한 마우스의 누액분비량은, 대조군과 마찬가지로, 스트레스 부하 처치 개시 후 1일째부터 36일째까지 저하된채였다. 한편, 스트레스 부하 처치 개시 후 29일째부터 36일째까지 실시예 1의 조성물을 투여한 피험동물은, 스트레스 부하 처치 개시 후 1일째 이후 저하되고 있던 누액분비량이, 실시예 1의 조성물의 투여를 개시한 스트레스 부하 처치 개시 후 29일째부터 서서히 회복되고, 스트레스 부하 처치 개시 후 35일째에는 스트레스 부하 처치 개시 전의 누액분비량을 초과하기까지 회복되었다. 이 결과로부터, 실시예 1의 조성물 중에 유산균을 함유하는 것이 안구 건조증 치료 효과에 중요하다는 것이 분명해졌다.

[0096] [시험예 8] 치료 효과 시험 4

[0097] 장기 스트레스 부하 처치 시험으로부터의 누액분비량 회복(치료) 효과 시험을 행했다. 피험동물에 스트레스 부하 처치를 연속 40일간 실시했다. 스트레스 부하 처치 개시 후 13일째부터 21일째까지, 피험동물에 실시예 1의 조성물을 50mg/kg/단회 경구투여했다. 스트레스 부하 처치 개시 후 22일째부터 28일째까지 휴약기간으로 하고, 그 후, 29일째부터 40일째까지, 피험동물에 실시예 1의 조성물을 10mg/kg/단회 경구투여했다. 하루하루 피험동물의 누액분비량을 측정하고, 통계 해석을 행했다.

[0098] 결과를 도 8에 나타냈다. 실시예 1의 조성물을 투여하지 않은 피험동물은, 스트레스 부하 처치 개시 후 1일째부터 누액분비량이 저하하고, 그 후, 누액분비량은 전혀 회복되지 않았다. 한편, 실시예 1의 조성물을

50mg/kg/단회 경구투여한 마우스에서는, 스트레스 부하 처치 개시 후 1일째 이후 저하되어 있던 누액분비량이, 스트레스 부하 처치 개시 후 14일째부터 21일째까지 누액분비량이 서서히 회복되었다. 휴약기간 중의 스트레스 부하 처치 개시 후 22일째부터 28일째까지는 누액분비량은 저하 경향을 나타냈지만, 실시예 1의 조성물을 10mg/kg/단회 경구투여한 29일째부터 40일째는 누액분비량이 서서히 회복되었다. 이 결과로부터, 실시예 1의 조성물 중에 유산균을 함유하는 것이 안구 건조증 치료 효과에 중요하다는 것이 판명되었다.

[0099] (실시예 2) 유산균 함유 조성물의 사람에게 대한 효과

[0100] (유산균 함유 조성물 및 그 투여 방법)

[0101] 안구 건조증 자각 증상이 있는 22세부터 59세까지의 남녀 20명에게, 표 2에 기재된 성분을 함유하는 소프트 캡슐을, 1회 2알, 1일 1회 저녁 식사 후에, 8주간 섭취시켰다.

표 2

성분	함량 (m g /알)
어유	266.0
락토파린 농축물	75.0
글루콘산 아연	27.5
비타민C	20.0
메리골드 추출물	7.5
비타민E 함유 식물유	6.0
유산균 분말	5.0
가바 함유 미배아 추출 엑기스	5.0
유화제	38.0

[0102]

[0103] (검사 방법)

[0104] 소프트 캡슐의 섭취 전, 섭취 후의 합계 2회, 안구 건조증의 검사를 행했다. 검사는, 모든 눈에서, 눈증상 3항목(쉬르머 시험 제1법, BUT 검사, 플루오레세인 염색에 의한 각결막 상피 장해 스코어)을 실시하고, 또한 자각 증상 양케이트 2종(안구 건조증 QOL 문진표(DEQS), 11항목의 눈에 관한 자각 증상에 대한 VAS 평가)을 행했다. 쉬르머 시험 제1법, BUT 검사, 플루오레세인 염색에 의한 각결막 상피 장해 스코어는, 2006년 안구 건조증 진단 기준에 따라 검사를 실시했다. DEQS는, 안구 건조증 연구회에서 개발된 문진표를 이용했다.

[0105] (결과 · 고찰)

[0106] 동통 등에 의해 검사를 받을 수 없는 항목이 있던 2명을 제외한, 18명의 결과를 도 9~12, 및 표 3에 나타냈다. 소프트 캡슐 섭취 후는, 눈증상의 검사 결과가 전체 항목에서 개선되었다. 또, 자각 증상 양케이트에 있어서도, 소프트 캡슐 섭취 후는 스코어가 개선되었다. 이로부터, 본 발명의 조성물이, 안구 건조증 증상의 개선에 효과를 나타내는 것이 시사되었다.

표 3

항목	섭취 전	섭취 후
눈이 건조하다	46.04	31.51
눈을 뜨기 힘들다	17.29	11.87
눈에 이물감이 있다	36.14	21.11
눈이 아프다	27.37	20.03
눈이 빨갛다	14.33	13.64
눈곱이 생긴다	26.86	17.08
눈이 가렵다	27.38	14.94
눈이 흐리다	33.42	24.85
눈부시다	23.03	15.91
눈이 무겁다	24.41	14.38
눈이 피곤하다	56.06	36.27

[0107]

[0108] (실시예 3) 유산균 및 비피더스균의, 안구 건조증 치료 또는 예방 효과

[0109] (피험동물)

[0110] 피험동물로서, 조명 12시간, 실온 23±5℃, 상대습도 60±10%의 환경을 유지한 사육실에서 1주간 순화시킨, 7~8주령의 암컷 C57BL/6 마우스를 이용했다.

[0111] (스트레스 부하 처치 방법)

[0112] 피험동물을, 1일 1회, 계속 4시간, 호흡/배설 가능한 처치를 실시한 폴리프로필렌제 원심관(용량 약 60mL) 내에 구속하고, 구속중 피험동물의 안면에 송풍(풍속 0.5~1.0m/S)함으로써 스트레스 부하 처치를 행했다. 스트레스 부하 처치 시간 이외는, 케이지 내에서 사료(고형사료, 마우스·랫·햄스터용 사료 MF, 제조원 오리엔탈 효모공업 주식회사)와 음료수(수돗물)는 자유 섭취로 했다. 시험은 1군 5~6마리로 실시했다.

[0113] (누액분비량 측정 방법)

[0114] 스트레스 부하 처치 전에, 피험동물의 좌우의 외안각에, 각각 면사(준력(상표등록), 쇼와약품화학 주식회사제)를 15초 삽입하고, 면사가 누액의 침투에 의해 갈색으로 변색된 길이를, 0.5mm의 정밀도로 측정했다. 좌우 눈의 평균치를 개체의 누액분비량으로 했다.

[0115] (유산균 및 비피더스균)

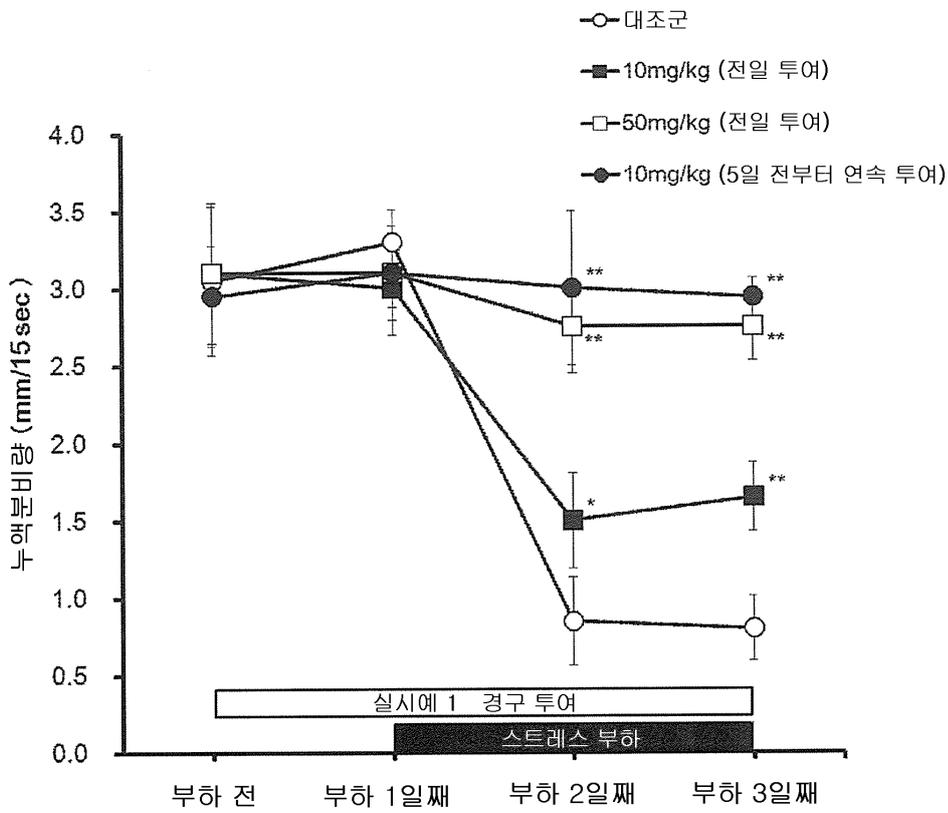
[0116] Streptococcus faecalis WB2000주(세균학 상으로는 Enterococcus faecium WB2000주), Enterococcus faecium JCM5804주, Lactobacillus salivarius WB21주, Lactobacillus acidophilus WB2001주, Lactobacillus pentosus TJ515주, 또는 Bifidobacterium longum WB1001주의 동결 건조 분말을, 개별적으로, 증류수 0.5mL에 0.34mg 포함되도록 현탁했다. 스트레스 부하 처치 전일과 스트레스 부하 처치 기간 중, 상기 현탁액을 동결 건조 분말의 균 17mg/kg의 양으로 1일 1회 경구투여한 피험동물, 및 대조군으로서 상기 유산균 및 비피더스균을 투여하지 않은 피험동물에, 스트레스 부하 처치를 4일간 실시했다. 스트레스 부하 처치 전일, 스트레스 부하 처치 2일째 및 스트레스 부하 처치 4일째에 있어서의 피험동물의 누액분비량을 측정했다.

[0117] (결과·고찰)

[0118] 결과를 도 13에 나타냈다. 대조군의 피험동물은, 스트레스 부하 처치에 의해 누액분비량이 큰 폭으로 저하했다. 상기 유산균 또는 비피더스균을 전 투여함으로써, 누액분비량의 저하를 억제할 수 있어, 안구 건조증 예방 효과를 나타냈다. 특히 Streptococcus faecalis WB2000주는, 다른 균과 비교하여 특히 누액분비량의 저하를 억제할 수 있기 때문에, 높은 안구 건조증 예방 효과를 얻을 수 있는 것이 판명되었다.

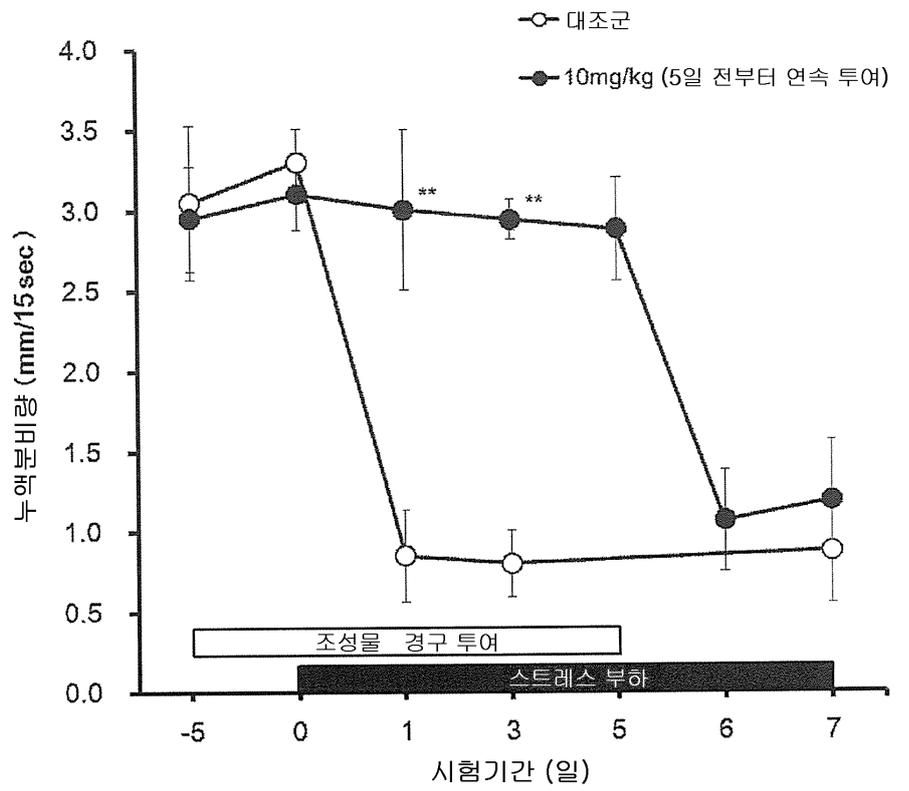
도면

도면1



평균치 ± 표준 편차  
 \* $P < 0.05$  vs 대조군 (Dunnett test) \*\* $P < 0.01$  vs 대조군 (Dunnett test)

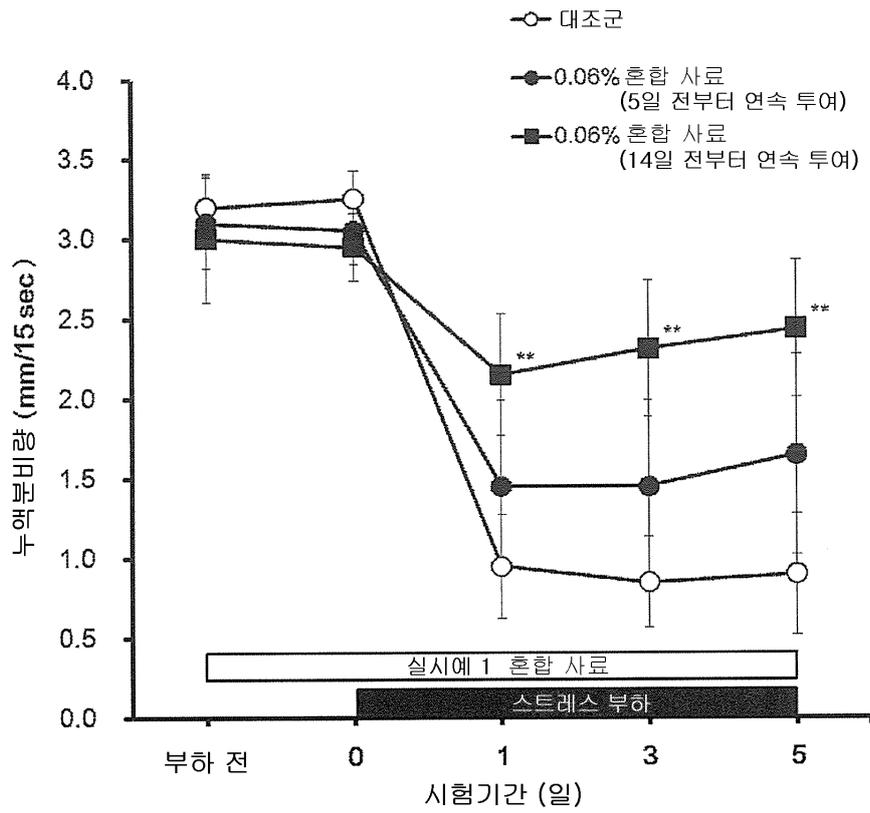
도면2



평균치±표준 편차

\*\*P<0.01 vs 대조군 (t-test)

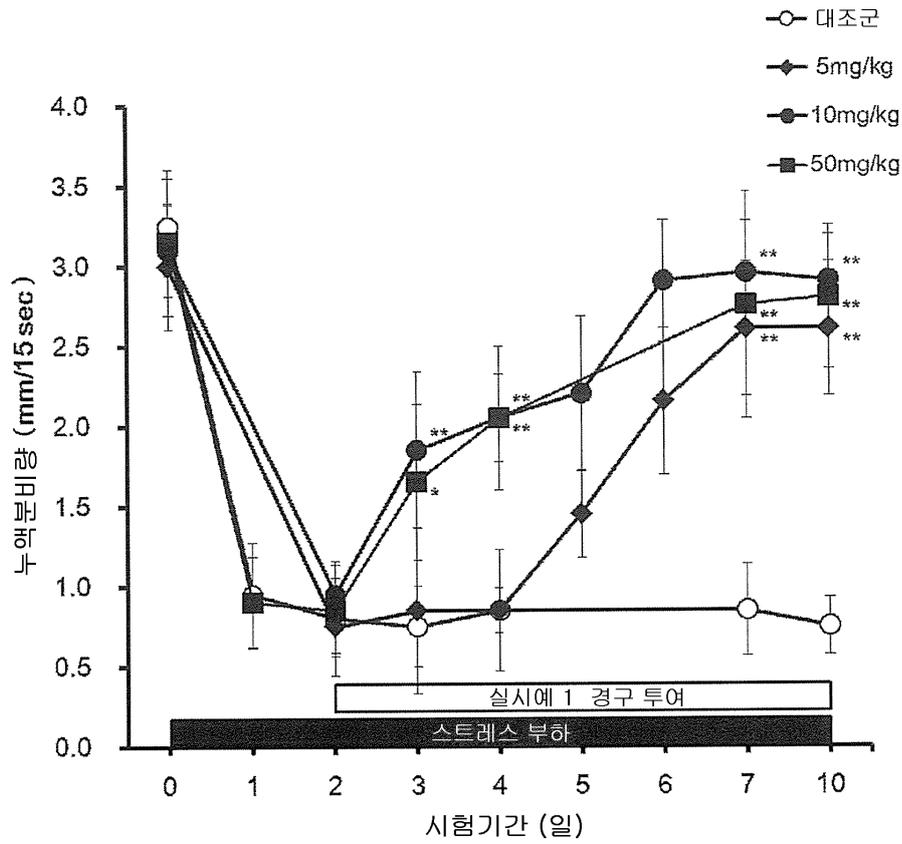
도면3



평균치 ± 표준 편차

\*\*P < 0.01 vs 대조군 (Dunnett test)

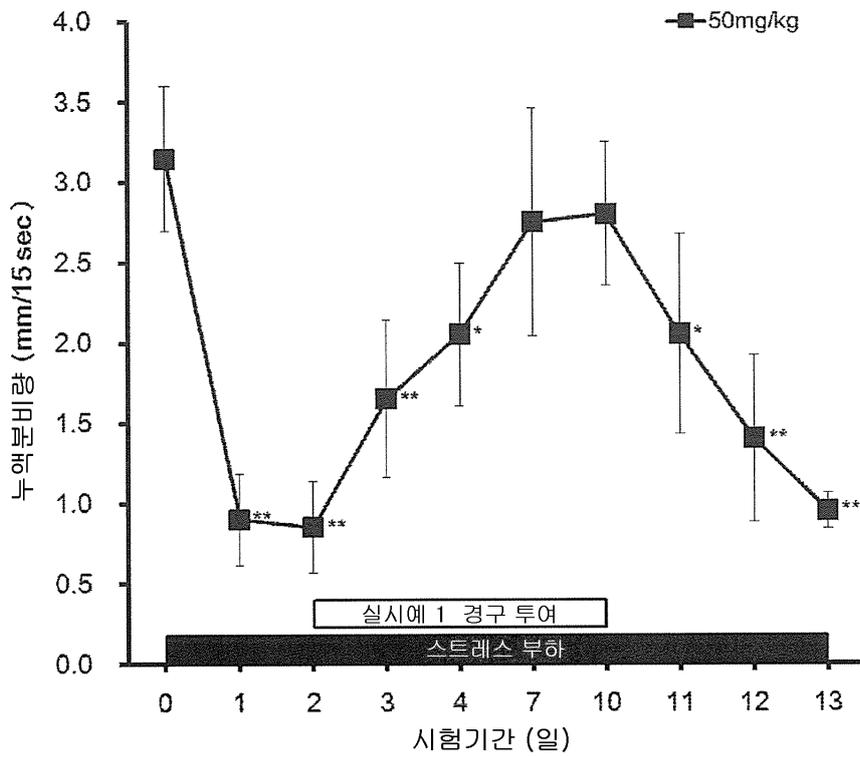
도면4



평균치±표준 편차

\* $P < 0.05$  vs 대조군 (Dunnett test) \*\* $P < 0.01$  vs 대조군 (Dunnett test)

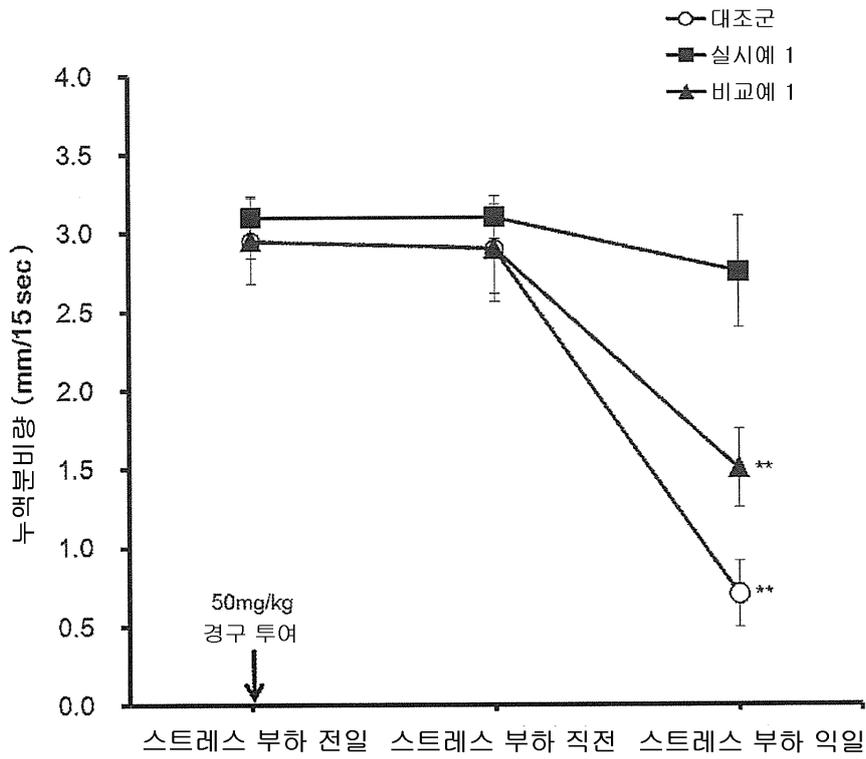
도면5



평균치 ± 표준 편차

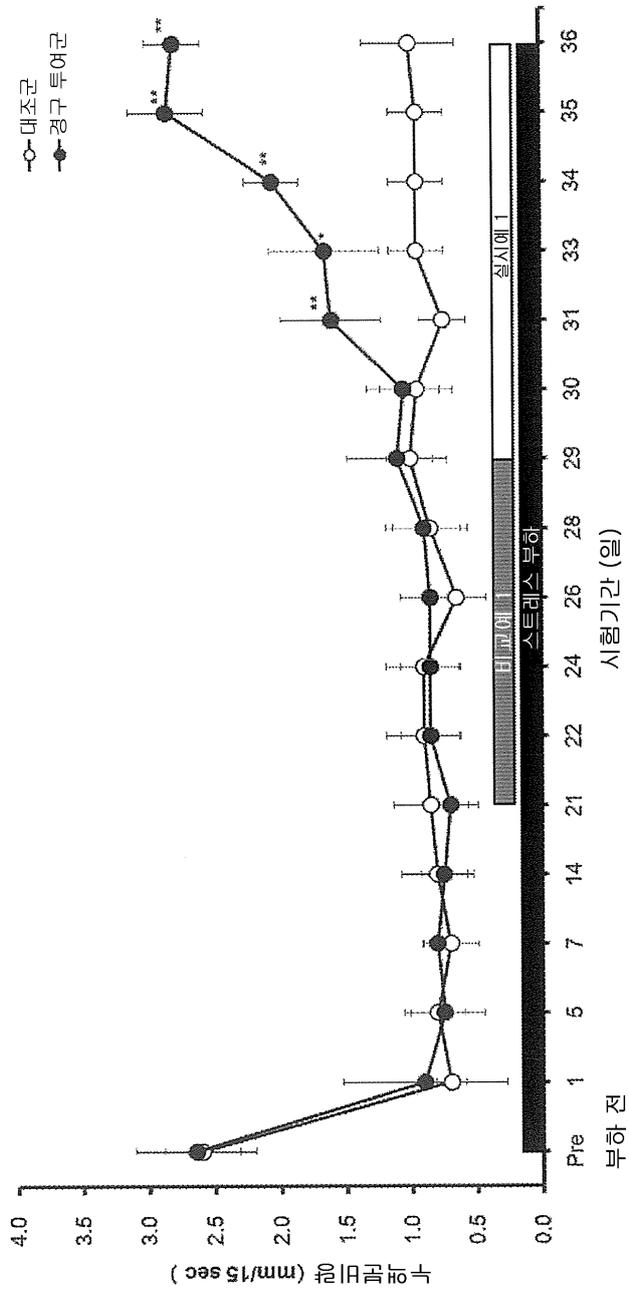
\* $P < 0.05$  vs 초기치(0일치) (Paired t-test) \*\* $P < 0.01$  vs 초기치(0일치) (Paired t-test)

도면6



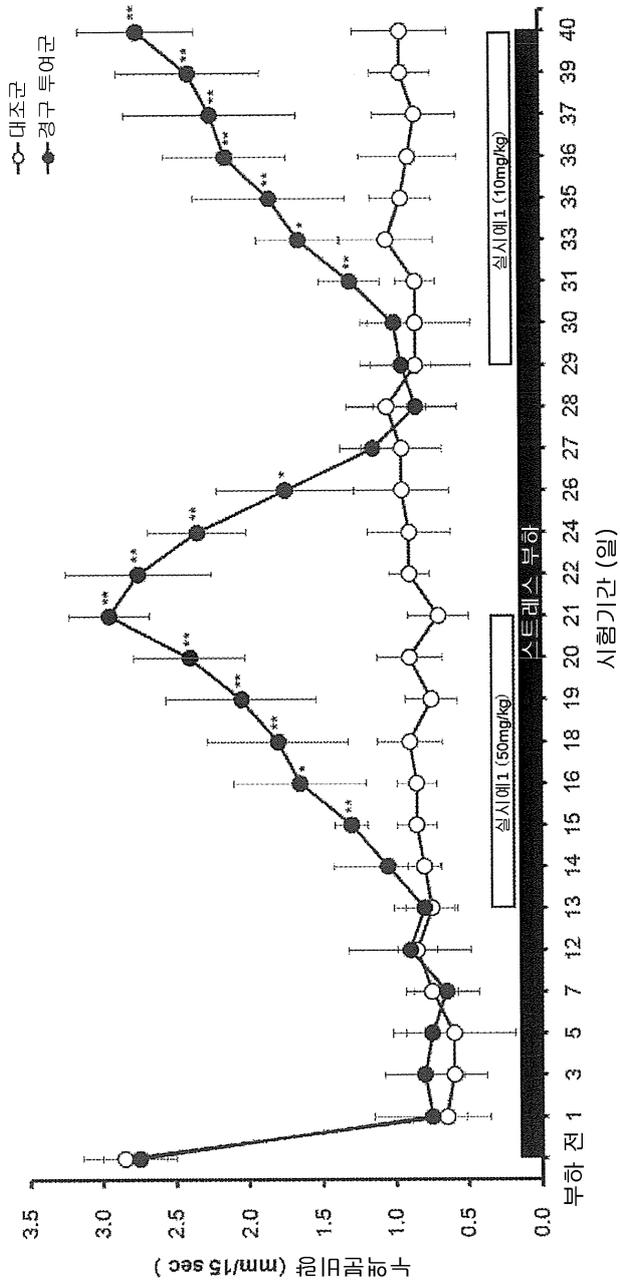
평균치±표준 편차 \*\* $P < 0.01$  vs 스트레스 부하 전일 (Paired t-test)

도면7



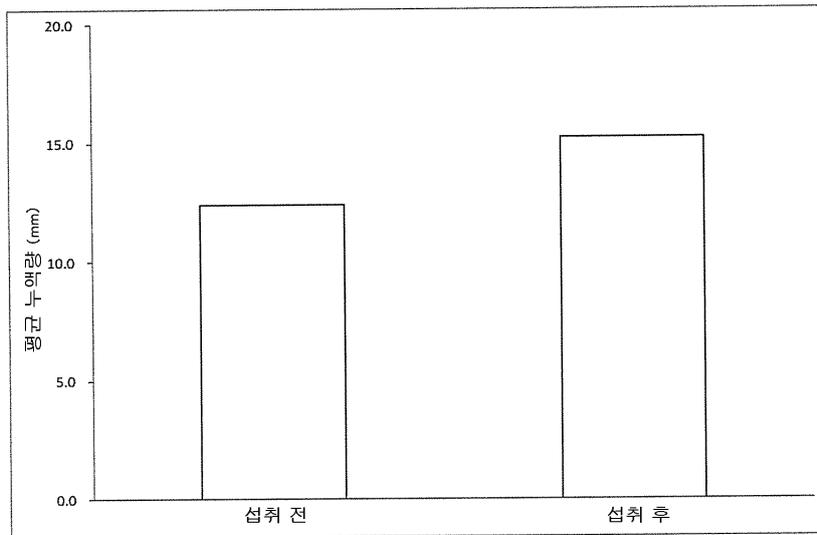
평균치 ± 표준 편차 \* P<0.05 vs 대조군 (t-test) \*\* P<0.01 vs 대조군 (t-test)

도면8

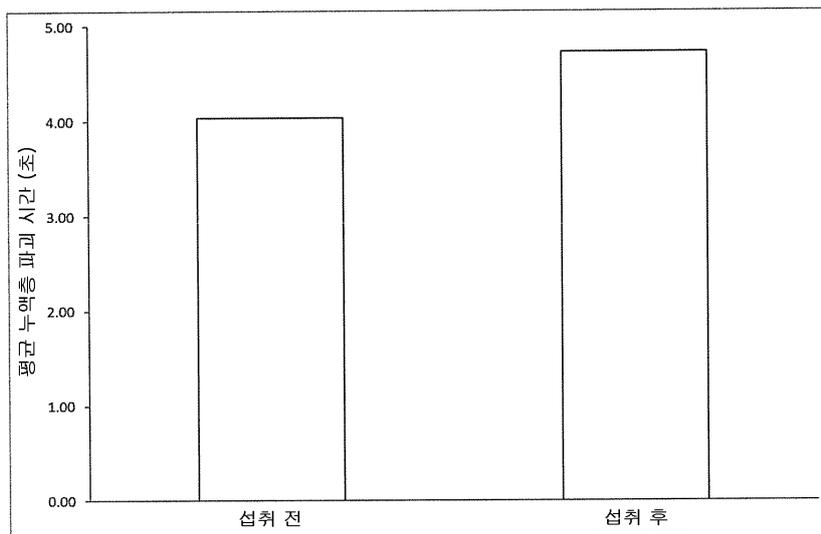


평균치 ± 표준 편차 \*P<0.05 vs 대조군 (Student t-test) \*\*P<0.01 vs 대조군 (Student t-test)

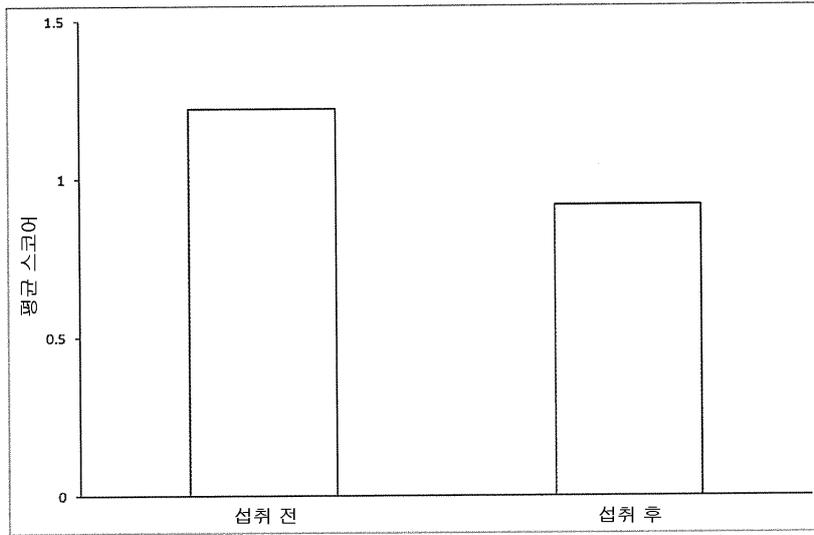
도면9



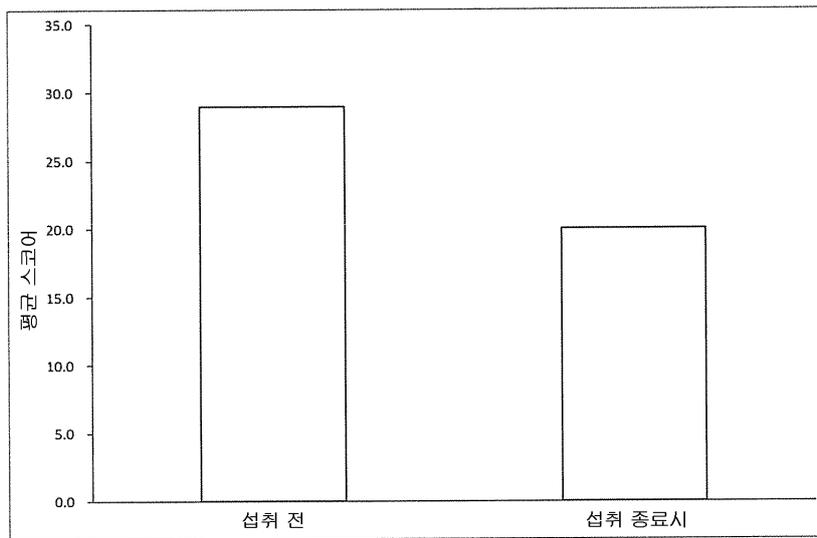
도면10



도면11



도면12



도면13

