

Beneficial Effects of Nano-sized Bee Pollen on Testosterone-induced Benign Prostatic Hyperplasia in Rodents

Jia Bak¹, Hae-In Pyeon¹, Soojeong So², Seunghyun Lee³, Seungmin Lee², Hwa-Jin Suh², Jae Seon Kang¹, Yun-Sik Choi¹ and Il Kyung Chung^{3*}

¹Department of Pharmacy, Kyungsoong University, Nam-Gu, Busan 48434, Korea

²Research Center, Natural Science Biotechnology Co., Ltd., Gyeongsan-si, Gyeongsangbuk-do 38542, Korea

³Department of Biotechnology, Daegu Catholic University, Gyeongsan, Gyeongbuk 38430, Korea

Received January 16, 2018 / Revised April 3, 2018 / Accepted April 4, 2018

Bee pollen is one of many types of alternative remedies, and it has been used for a long time throughout the world. It has numerous health effects, including antifungal, antibacterial, and antioxidant properties, immune modulation, enhanced cell proliferation, and even anti-carcinogenic effects. This study was designed to elucidate the effects of bee pollen on benign prostatic hyperplasia in rodents. For this experiment, we used nano-sized bee pollen produced through wet-grinding technology, thereby the extraction efficiency of the active ingredients in the bee pollen was significantly enhanced. First, we found that nano-sized bee pollen significantly reduced the size of prostates enlarged by chronic testosterone administration. In addition, nano-sized bee pollen significantly reduced the plasma concentration of the prostate-specific antigen (PSA). Interestingly, nano-sized bee pollen did not reduce the testosterone-induced increase in the plasma concentration of prostaglandin E₂ (PGE₂). The beneficial effects of nano-sized bee pollen in reducing both the size of the prostate and the plasma concentration of PSA was comparable to that of dutasteride. Finally, nano-sized bee pollen did not cause damage in LNCaP cells which are androgen-sensitive human prostate adenocarcinoma cells. Together, these data indicate that nano-sized bee pollen may be able to be used as a good alternative remedy for the treatment of benign prostatic hyperplasia.

Key words : Bee pollen, benign prostatic hyperplasia, dutasteride, prostate specific antigen, prostaglandin E₂

서 론

양성전립선비대증(benign prostatic hyperplasia)은 하부요로증상(lower urinary tract symptom)을 유발하는 질환으로 60세 이상 남성의 약 50% 또는 80세 이상 남성의 약 80%가 경험하는 것으로 알려져 있다[17]. 전립선의 비대는 요로를 통한 소변의 배출을 어렵게 하여 빈뇨, 절박뇨(urinary urgency), 야뇨증(nocturia), 배뇨지연(urinary hesitancy) 등을 유발한다. 전립선이 지속적으로 비대해 짐에 따라 결국 소변정체(urinary retention)가 일어날 수 있고 이는 결국 신장의 손상과 수술이 필요한 상태에까지 이르게 된다[17]. 현재 양성전립선비대증은 주로 5 α reductase를 억제하여 dihydrotestosterone의 생성을 낮추거나 α 1 수용체를 차단하여 방광 입구의

평활근을 이완시키는 방법을 통해 치료한다[6]. 그러나 최근에는 선진국을 중심으로 증상이 가벼운 환자의 경우 약용식물요법을 사용하는 빈도가 증가하고 있으며 호주, 프랑스 및 독일 등에서는 그 빈도가 약 90%에 육박하고 있다[4].

벌 화분은 꿀벌에 의해 생산되는 천연물로서 꿀벌이 채취한 꽃가루를 자신의 침과 함께 응집시켜 만든 작은 덩어리를 말한다[5]. 최근의 보고에 의하면 건조된 벌 화분은 단백질, 탄수화물, 지방의 비율이 각각 32.8%, 40.7%, 그리고 12.8%에 이르며 그 외에도 비타민과 플라보노이드류를 비롯하여 다양한 활성성분을 함유하고 있다[5, 9]. 그러나, 벌 화분은 산이나 알칼리에 저항성이 크고 소화관에서도 잘 분해되지 않는 두터운 외피로 둘러싸여 있어 경구로 투여할 때 생체이용률이 매우 낮다[3]. 이러한 단점을 극복하기 위하여 본 연구진은 이전의 연구에서 습식나노공정을 도입하였다[5]. 구체적으로, 벌 화분을 습식나노공정을 통해 분쇄하였을 때 총 페놀의 추출이 11.9배 증가하고 항산화효과도 약 6.7배 증가하는 것을 증명하였다[5]. 흥미롭게도 벌 화분은 아직까지 과학적 근거가 확실하지는 않지만 미국과 유럽에서 경도 양성전립선비대증 환자의 증상 완화 목적으로 사용되고 있다[13]. 그러나 앞서 제시하였듯이 벌 화분은 경구로 투여 시 생체이용률이 매우 낮아 그 효능이 충분히 발휘되기 어렵다. 따라서 본 연구진은 습식나

*Corresponding author

Tel : +82-53-850-3178, Fax : +82-53-359-6821

E-mail : chungik@cu.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

노분쇄 공정을 거친 나노화 별 화분을 활용하여 양성전립선비대증에의 적용 가능성을 연구하고자 하였다.

재료 및 방법

실험동물

흰쥐(Sprague Dawley, male, 6 weeks old, Koatech, Kyungki-do, South Korea)를 표준 온도($22\pm 1^\circ\text{C}$) 및 습도($50\pm 1\%$)와 빛 조절 환경(오전 8시 점등, 오후 8시 소등)에서 사료와 물을 충분히 공급하며 사육하였다. 실험동물은 실험실환경에서 1주일간 순화한 후 사용하였다. 동물 연구는 미국 NIH 가이드라인(NIH publication No. 80-23, 1996년 수정)에 준하여 실시하였으며 동물실험윤리위원회의 승인을 받아 진행하였다(연구-17-010A).

나노화 별 화분의 제조

나노화 별 화분의 제조 방법은 이전의 논문에서 소개되었다[5]. 구체적으로, 별 화분 450 g을 멸균 증류수로 현탁하여 부피를 3 l (15%)로 맞춘 후 Rotate Mill (RRG200, Armstec. Ind. Co., Ltd., Korea)을 이용하여 5시간 동안 분쇄하였다. 나노분쇄물의 입자를 현미경으로 확인하여 충분히 분쇄된 것을 확인한 후 실험에 사용하였다.

양성전립선비대증의 유도

양성전립선비대증은 Swaroop 등[15]의 연구 방법에 따라 유도하였다. 구체적으로, 실험동물을 대조군(8 마리)과 양성전립선비대증 유도군(24 마리)으로 나누었고, 양성전립선비대증 유도군은 각 8마리씩 배정하여 질환군, 양성대조군 및 나노화 별 화분 투여군으로 나누었다. 양성전립선비대증 유도군은 testosterone (3 mg/kg, 5% DMSO + 95% peanut oil, TCI, Japan)을 피하로 주 5회, 3주간 주사하였고 대조군은 5% DMSO/95% peanut oil을 주사하였다. 질환군, 양성대조군 및 나노화 별 화분 투여군은 각각 1% ethanol, dutasteride (0.01 mg/kg in 1% ethanol solution), 그리고 나노화 별 화분(0.4 g/kg)을 경구투여(2 ml/kg) 하였다. 각 군에서 testosterone은 약물투여 30분 후 주사하였고, 대조군은 1% ethanol (2 ml/kg)을 경구투여하고 30분 후 5% DMSO/95% peanut oil 혼합 용액을 피하로 주사하였다. 마지막 약물 투여 1일 후 이산화탄소를 이용하여 안락사를 유도한 후 혈액 분석을 위하여 하대정맥에서 혈액을 채취하고 전립선을 분리하여 무게를 측정하였다.

혈중 전립선 특이 항원(Prostate specific antigen, PSA)과 Prostaglandin E₂ (PGE₂) 농도 측정

PSA와 PGE₂는 혈청을 분리하여 분석하였다. 혈청을 분리하기 위하여, 채취한 혈액을 시험관에 넣고 응고가 일어날 때

까지 실온에 방치하였다. 응고물을 제거한 후 3,000 rpm, 4°C 조건에서 15분간 원심분리하였다. 혈청분리관으로 혈청을 분리한 후 Rat Ultra-sensitive Prostate Specific Antigen elisa kit (Mybiosource, San Diego, CA), Rat Prostaglandin E₂ (PG-E₂) elisa kit (Mybiosource)의 실험방법에 따라 진행하였다.

세포 배양 및 독성 평가

LNCaP-LN3 세포는 10% FBS, 1% penicillin/streptomycin이 첨가된 RPMI 1640 배지에 1×10^5 cells/well의 밀도로 배양하였다(37°C, 5% CO₂). 나노화 별 화분의 세포에 미치는 독성은 배양 24시간 후에 0.1% 나노화 별 화분 또는 0.04 μM dutasteride를 6시간 동안 처치 후 LDH release assay 또는 MTT assay를 이용하여 평가하였다. LDH release assay는 LDH cytotoxicity assay kit (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI)의 프로토콜에 따라 진행하였다. MTT assay는 thiazyl blue tetrazolium bromide (MTT, 1 mg/ml, Sigma, St. Louise, MO)를 배지에 넣어 3시간 동안 반응시킨 후 DMSO에 녹여 540 nm에서 흡광도를 분석하였다.

Lipopolysaccharide에 의한 염증 유도 반응 실험

생쥐(C57BL/6, male, 8 weeks old, Koatech, Kyungki-do, South Korea)를 군 당 6마리씩 총 4 군으로 분류하여 나노화 별 화분(0.1%)을 포함하는 사료(TODOBIO, South Korea)와 정상사료를 각각 2 군씩 섭취하도록 하였다. 사료 제공 3주 후 나노화 별 화분을 포함하는 사료 섭취군과 정상사료 섭취군에서 각 1군씩 lipopolysaccharide (LPS, 10 mg/kg)를 복강내 투여하였고 나머지 각 1군씩은 생리식염수를 복강내 투여하였다. LPS 또는 생리식염수 투여 1시간 후에 이산화탄소를 이용하여 안락사 시킨 후 하대정맥에서 혈액을 채취하여 혈액 자동분석기(ADVIA 2120, Siemens, 독일)를 이용하여 분석하였다.

통계분석

통계처리는 analysis of variance (ANOVA)를 이용하여 유의수준을 0.05($p<0.05$)로 하여 검정하였다.

결 과

나노화 별 화분의 양성전립선비대증 증상 완화 효과

양성전립선비대증은 수컷 흰쥐(Sprague Dawley, 7 weeks old)에 주 5회 피하로 testosterone 3 mg/kg을 주사하여 유도하였다. 양성전립선비대증의 유도는 총 3주간 진행하였으며 나노화 별 화분, dutasteride 또는 용매인 1% ethanol을 경구투여하고 30분 후에 testosterone을 피하로 주사하였다. Dutasteride와 나노화 별 화분은 임상에서 성인에게 투여되는 용량을 고려하여 각각 0.01 mg/kg, 0.4 g/kg으로 용량을 설정하였

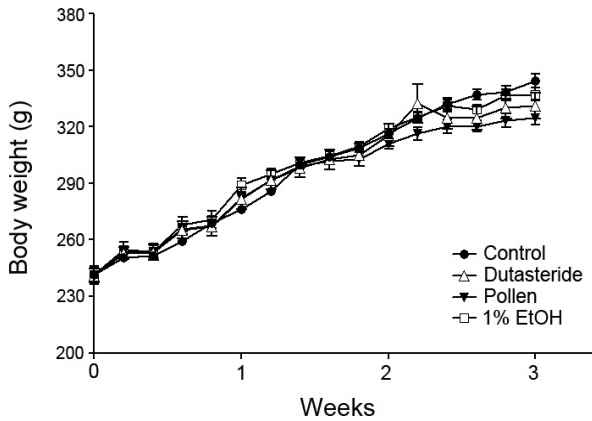


Fig. 1. Change in body weight. The rats were administered 1% ethanol (control group), 1% ethanol (benign prostatic hyperplasia-induced group), dutasteride (0.01 mg/kg in 1% ethanol), or nano-sized bee pollen (0.4 g/kg) for 3 weeks. In the 1% ethanol (benign prostatic hyperplasia-induced group)-, dutasteride- or nano-sized bee pollen-treated animals, testosterone was administered subcutaneously 30 minutes after oral administration. Data are expressed as mean \pm SEM.

다. Fig. 1에 나타난 바와 같이 1% ethanol, dutasteride 그리고 나노화 벌 화분을 3주간 투여한 결과 체중의 유의한 차이는 보이지 않았다.

각각의 약물을 3주간 투여 후 흰쥐를 안락사 하여 전립선을 분리 후 무게를 측정하였다. 그 결과 정상 흰쥐에 비하여 1%

ethanol을 투여한 양성전립선비대증 유도군에서 전립선의 크기가 유의하게 증가하였다. 반면 dutasteride와 벌 화분을 투여한 군에서는 testosterone 투여에 의한 전립선 크기 증가가 억제되었다(Fig. 2).

혈중 PSA와 PGE₂ 농도에 미치는 영향

벌 화분에 의한 양성전립선비대증 완화 효과의 기전을 알아보기 위하여 PSA와 PGE₂의 혈중 농도를 조사하였다. 먼저 전립선 특이 항원은 양성전립선비대증 유도에 의해 뚜렷하게 증가하였다. 그러나 나노화 벌 화분을 투여한 군에서는 유의하게 감소하였으며 전립선 특이 항원의 감소에 미치는 효과는 dutasteride와 비교할 때 나노화 벌 화분이 보다 뚜렷하였다(Fig. 3A). 다음으로 혈장 PGE₂의 농도를 측정하였다. 그 결과 testosterone 투여에 의해 혈장 PGE₂ 농도는 평균 약 65% 증가하였다. 반면 dutasteride 투여에 의해 PGE₂의 농도가 감소하는 경향을 보였으나 나노화 벌 화분 투여에 의해서는 거의 영향을 받지 않았다. 그러나 통계적으로는 유의한 결과를 얻지 못하였다(Fig. 3B).

염증 반응에 대한 나노화 벌 화분의 효과

PGE₂는 염증반응을 매개하는 것으로 잘 알려져 있으며 양성전립선비대증에서도 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다[7]. 본 연구결과에서 나노화 벌 화분은 testosterone 투여에 의해 증가하는 PGE₂에 영향을 미치지 않았으며 이는 나노화 벌 화분은 염증 반응에 크게 영향을 미치지 않음을 의미할

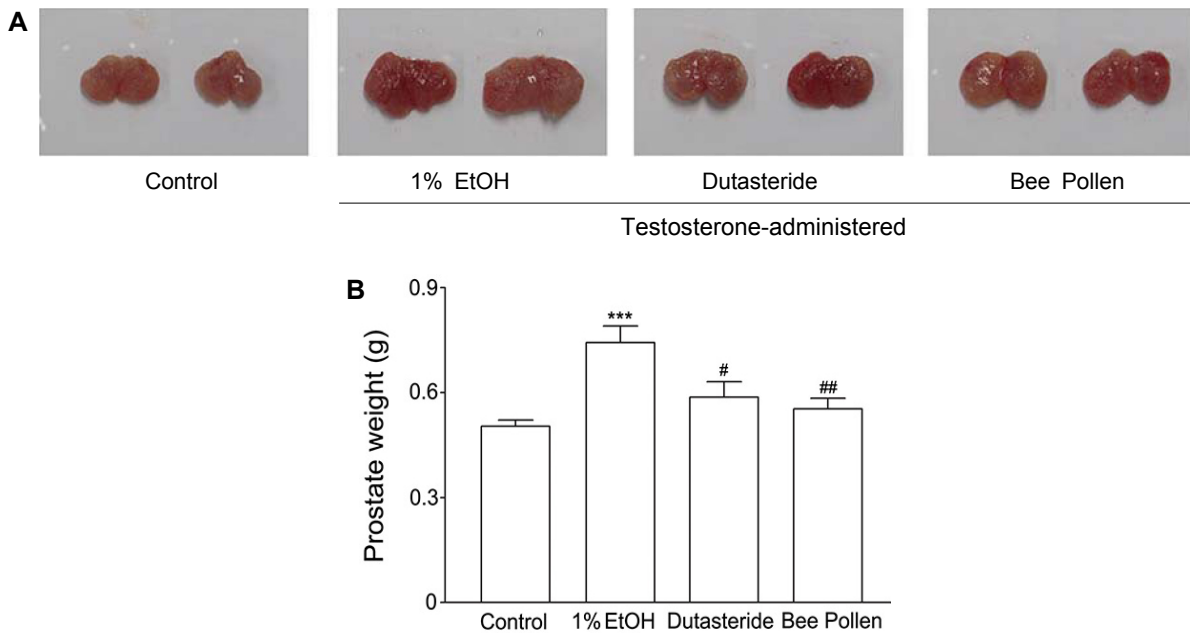


Fig. 2. The effect of nano-sized bee pollen in reducing the size of the prostate. A. Representative image of the prostates from each group. B. The administration of testosterone significantly increased the size of the prostates. Administration of dutasteride or nano-sized bee pollen reduced the size of the prostates. Data are expressed as mean \pm SEM. *** $p < 0.001$ compared to the control and # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$ compared to the 1% ethanol-treated group.

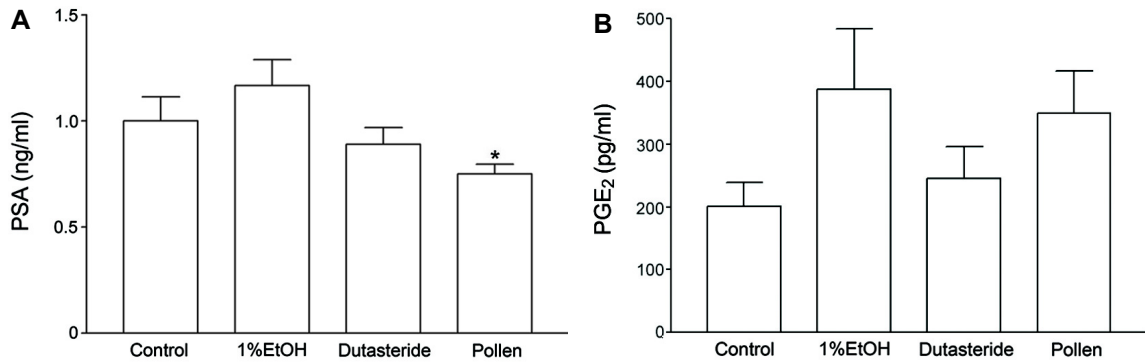


Fig. 3. Plasma concentration of prostate-specific antigen and prostaglandin E₂. A. The plasma concentration of prostate-specific antigen was increased by administration of testosterone. However, it was significantly recovered by administration of nano-sized bee pollen. B. Mean plasma concentration of prostaglandin E₂ was increased by administration of testosterone. Although dutasteride reduced the mean concentration of prostaglandin E₂, nano-sized bee pollen did not have significant effect. Data are expressed as mean ± SEM. **p*<0.05 compared to the 1% ethanol-administered group.

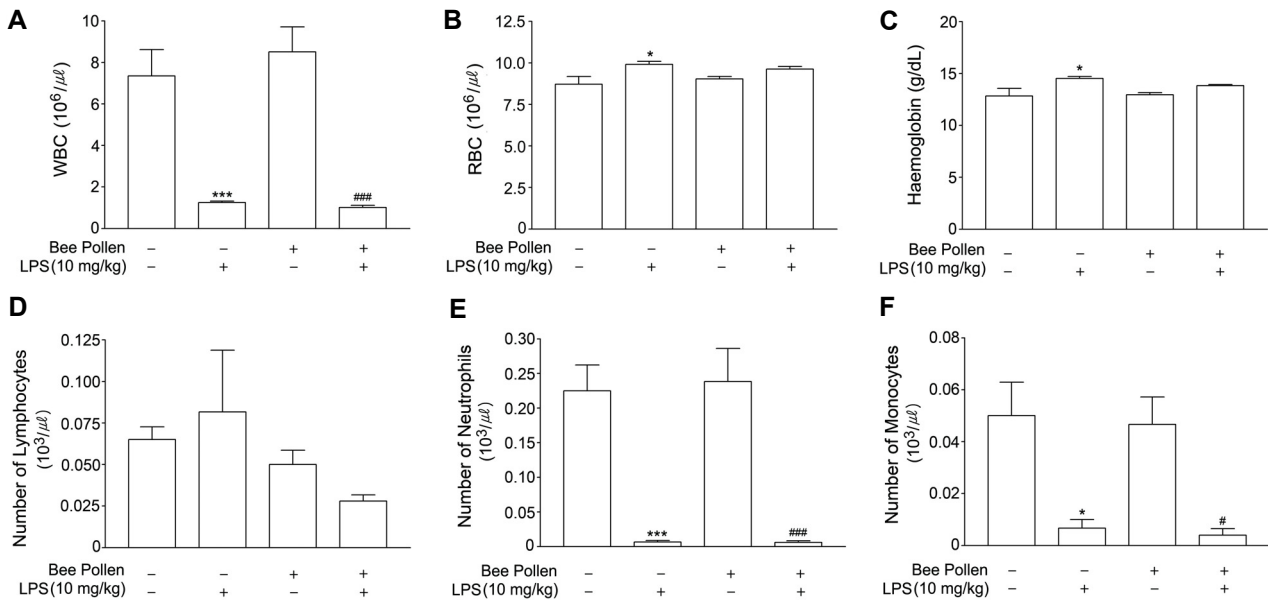


Fig. 4. Effect of nano-sized bee pollen on inflammation. Either nano-sized bee pollen-containing chow or normal chow was provided for 3 weeks; inflammation was induced by the injection of LPS. A. The number of white blood cells was significantly reduced by LPS injection in both groups, but there was no significant difference between the two groups. B. The number of red blood cells was slightly increased by LPS injection in both groups, but there was no significant difference between the two groups. C. The concentration of hemoglobin was slightly increased by LPS injection in both groups, but there was no significant difference between the two groups. D. The number of lymphocytes was slightly changed by LPS injection in both groups, but there was no significant difference between the two groups. E. The number of neutrophils was significantly reduced by LPS injection in both groups, but there was no significant difference between the two groups. F. The number of monocytes was significantly reduced by LPS injection in both groups, but there was no significant difference between the two groups. Data are expressed as mean ± SEM. * *p*<0.05, *** *p*<0.001 compared to the control animals (negative to both nano-sized bee pollen and LPS) and # *p*<0.05, ### *p*<0.001 compared to the nano-sized bee pollen-administered control (nano-sized bee pollen positive and LPS negative).

수 있다. 이를 보다 구체적으로 알아보기 위하여 PGE₂의 증가를 비롯하여 염증 반응을 유도하는 LPS를 이용하였다. 이를 위하여 나노화 벌 화분을 3주간 사료에 포함하여 섭취하고 10 mg/kg LPS를 복강 내 투여하였다. LPS 투여 한 시간 후

혈액을 채취하여 분석한 결과 정상 상태에서의 적혈구, 백혈구, 헤모글로빈, 적혈구 용적률, 호중구, 임파구, 단핵구 수치에서 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 4). 또한 정상군과 나노화 벌 화분 투여군에서 LPS를 투여했을 때 백혈구의 수치가

크게 감소하나 두 군에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 이러한 결과를 PGE₂ 결과와 함께 볼 때 나노화 벌 화분의 장기 투여에 의해 염증 반응은 유의한 변화를 보이지 않음을 보여준다. 본 실험에서 경구투여 시 투여 기구에 의한 손상에 따른 염증 유발 가능성을 제거하기 위하여 나노화 벌 화분을 포함하는 사료를 제작하였으며, 나노화 벌 화분을 섭취한 동물들은 평균 180 mg/day/kg의 벌 화분을 섭취한 것으로 나타났다.

나노화 벌 화분의 전립선 세포에 미치는 영향

나노화 벌 화분에 의한 전립선 크기 감소가 나노화 벌 화분의 독성에 의한 효과인지 여부를 알아보았다. 이를 위하여 인간 전립선 유래 세포인 LNCaP 세포에 dutasteride (0.01 μM) 또는 나노화 벌 화분을 0.1%로 배지에 첨가하여 세포의 생존을 분석하였다. 먼저 LDH release assay로 분석한 결과 0.1% 나노화 벌 화분 처리군에서 유의한 차이가 없었다(Fig. 5A). 반면, MTT assay에서는 0.1% 나노화 벌 화분 처리군에서 유의하게 증가하였다(Fig. 5B). 이러한 결과는 나노화 벌 화분이 독성을 나타내지는 않으며 오히려 세포보호 효과 또는 세포의 증식을 촉진할 가능성을 제시한다. 또는, 벌 화분의 특정 성분이 MTT assay 분석에 영향을 미쳤을 가능성도 생각해 볼 수 있다. 이러한 가능성을 고려하여 LNCaP 세포 없이 배지에 나노화 벌 화분을 0.1% 첨가하여 MTT assay를 진행하였다. 그 결과 Fig. 5에 보는 바와 같이 나노화 벌 화분의 첨가에 따라 결과 값이 증가하지 않음을 확인하였다.

고 찰

이전의 연구에서 본 연구진은 나노화 공정을 통해 벌 화분에서 활성성분의 추출률을 획기적으로 향상시킬 수 있음을 처음으로 밝혔다. 이를 바탕으로 본 연구에서는 나노화 벌 화분이 현재 양성전립선비대증의 대표적 치료요법으로 이용되고 있는 dutasteride와 비교할 수 있을 만큼 좋은 효능이 있음을 밝혔다. 기전 연구를 통해 나노화 벌 화분이 전립선 특이 항원의 혈중 농도를 낮추는 것을 확인하였다. 그러나 나노화 벌 화분은 본 연구에 사용된 농도에서 전립선 유래 세포의 하나인 LNCaP세포의 살상을 유도하지 않으며 염증 반응에도 영향을 미치지 않음을 확인하였다.

벌 화분은 항균, 식욕 향상, 면역 조절, 비만, 관절염, 체내 해독작용, 혈중 콜레스테롤 저하 등에 효과가 있는 것으로 알려져 있다[2, 12, 16]. 양성전립선비대증과 관련해서는 아직까지 많은 연구가 진행되지는 않았으나 독보리 화분(rye grass pollen)을 이용한 임상시험 결과를 보면 벌 화분 투여 후 12-24 주 동안 자가 평가에 의해 판단할 때 야뇨증을 감소시키는 등 뚜렷한 증상 완화가 보고되었다[10, 11]. 이러한 결과에도 불구하고 아직까지 양성전립선비대증에 대한 벌 화분의 효과

를 깊이 있게 연구한 논문은 발표된 바 없다.

벌 화분은 예로부터 다양한 생리활성이 있는 것으로 잘 알려졌음에도 불구하고 그 활용도가 매우 제한적이었다. 그 이유는 매우 두텁고 안정한 외피(exine)로 둘러싸여 있어 생물의 소화효소뿐만 아니라 산, 알칼리, 기계적 압력 등에 의해 잘 분해되지 않으며 벌 화분을 그대로 섭취할 때 생체이용률이 10-15%에 불과한 것으로 알려져 있다[9]. 이러한 단점을

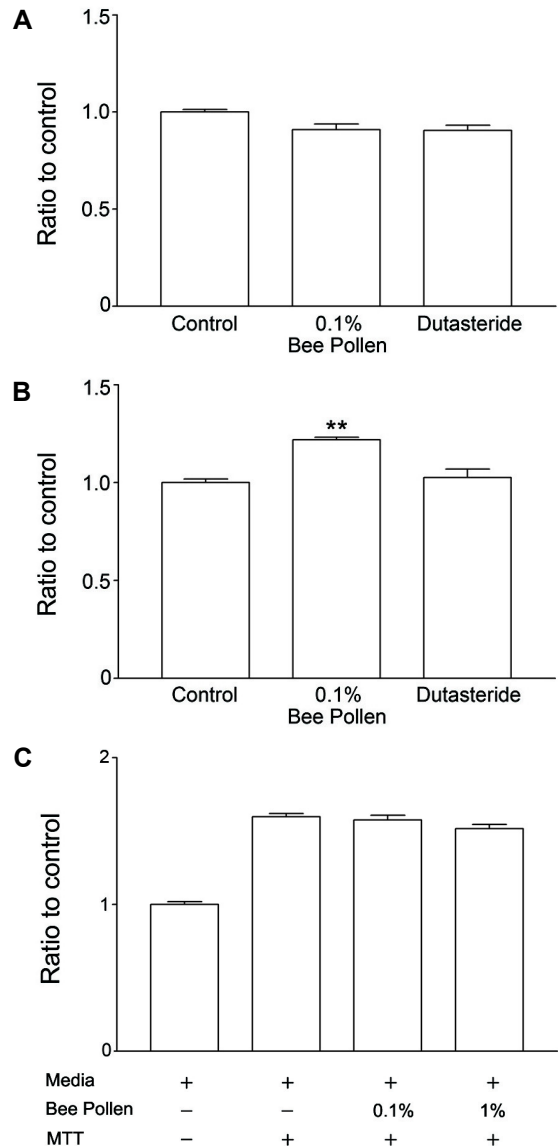


Fig. 5. LNCaP cells viability. A. LDH release was measured 6 hours after incubation with medium containing 0.04 μM dutasteride, or 0.1% nano-sized bee pollen. B. MTT assay was performed 6 hours after incubation with medium containing 0.04 μM dutasteride, or 0.1% nano-sized bee pollen. C. MTT assay was performed 6 hours after incubation with medium containing 0.1% or 1% nano-sized bee pollen without LNCaP cells. Data are expressed as mean±SEM. ** p<0.01 compared to the control.

극복하기 위하여 최근 들어 활성 성분의 추출 방법에 관한 연구들이 다양하게 진행되고 있다[1, 8]. 본 연구진은 이전의 연구에서 습식나노분쇄 공정을 처음으로 도입하였다. 그 결과 나노분쇄 시간의 증가에 따라 평균 입자의 크기를 약 200 nm 로까지 비교적 균질하게 분쇄할 수 있음을 밝혔고 이러한 공정을 통해 총 페놀 화합물의 추출률을 11.9배 증가시키고 항산화 활성도 ABTS 측정법과 DPPH 라디칼 소거능 시험법을 통해 분석할 때 각각 6.78배와 3.24배 증가함을 증명하였다[5]. 이러한 활성의 획기적 향상을 바탕으로 피부에 직접 적용 시 피부 거칠기, 보습, 눈가의 주름 등의 개선과 미백 효과 등이 있음을 임상시험을 통해 밝혔다[14].

본 연구에서는 나노화 별 화분의 경구투여를 통해 양성전립선비대증의 증상 개선 효과를 처음으로 증명하였다. 본 연구에서 사용한 dutasteride와 별 화분의 용량은 각각 성인에서 실제 투여되는 용량을 흰쥐의 무게로 환산하여 투여하였다. 따라서 본 연구에서 얻은 결과는 연구를 위해 고용량을 투여한 것이 아닌 임상에서 사용하는 용량을 투여한 것이므로 실제 환자에게도 동일하게 적용될 수 있다. 주목할 점으로 이러한 농도에서 dutasteride 대비 나노화 별 화분이 전립선의 성장을 보다 효과적으로 억제하였고 전립선 특이 항원의 혈중 농도 감소 효과도 보다 뚜렷하였다. 반면 통계적으로 유의성은 보이지 않았으나 dutasteride는 PGE₂의 혈장 농도를 현저하게 감소시켰으나 나노화 별 화분은 거의 영향을 미치지 않았다. 이와 같이 염증 반응에 미치는 효과를 보다 명확히 하기 위해 LPS 투여에 대한 나노화 별 화분의 영향을 평가한 결과 염증 반응에 거의 영향을 미치지 않았다. 이러한 결과는 나노화 별 화분이 dutasteride와는 작용 기전이 다를 수 있음을 의미한다.

본 연구에서 나노화 별 화분을 LNCaP 세포에 0.1%로 처치했을 때 LDH release assay와 MTT assay에서 세포 독성이 관찰되지 않았다. 이러한 결과는 피부 세포인 CCD-986sk 세포를 이용한 연구에서도 유사하게 관찰되었다[14]. 또한 해마 신경세포를 1차 배양하여 진행한 실험에서도 나노화 별 화분이 신경세포 보호 효과가 있음을 확인하였다(unpublished data). 반면에 별 화분 추출물이 PC-3 세포를 포함하여 LNCaP 세포 등 다양한 전립선 암세포의 사멸을 유도함이 보고되었다. 그러나 해당 연구는 별 화분을 100% 에탄올로 추출한 후 진공으로 농축하고 다시 chloroform으로 추출한 용액을 50-100 µg/ml 농도로 24시간 동안 배양하여 얻은 결과이다[18]. 본 연구에 사용한 별 화분은 증류수만 첨가하여 나노화 공정을 진행하여 얻은 것이므로 실험 결과의 차이는 세포 배양 조건의 차이는 물론 추출과정에서의 화학 반응이나 잔류 용매에 의한 영향 등에 의한 효과가 있을 수 있다.

종합하면, 본 연구를 통해 나노화 별 화분이 임상에서 사용하는 용량에서 양성전립선비대증 증상을 완화시킬 수 있음을 증명하였다. 특히 dutasteride 대비 전립선 크기 증가와 전립

선 특이 항원의 생성을 보다 효과적으로 억제함을 관찰하였다. 반면에 PGE₂를 비롯하여 염증 반응은 억제하지 않음을 관찰하였다. 이러한 결과는 아직까지 그 작용기전은 확실치 않으나 나노화 별 화분이 양성전립선비대증 환자가 새로운 대체요법으로 사용할 수 있음을 보여준다.

감사의 글

이 논문은 2015년 경상북도와 경북과학기술진흥센터의 창조경제선도기술개발사업의 지원을 받아 수행된 연구임 (SF315011A).

References

1. Ares, A. M., Valverde, S., Bernal, J. L., Nozal, M. J. and Bernal, J. 2018. Extraction and determination of bioactive compounds from bee pollen. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **147**, 110-124.
2. Baltrušaitytė, V., Venskutonis, P. R. and Čkštarytė, V. 2007. Radical scavenging activity of different floral origin honey and beebread phenolic extracts. *Food Chem.* **101**, 502.
3. Bogdanov, S. 2015. Pollen: production, nutrition and health: A review. www.bee-hexagon.net.
4. Buck, A. C. 1996. Phytotherapy for the prostate. *Br. J. Urol.* **78**, 325-326.
5. Choi, Y. S., Suh, H. J. and Chung, I. K. 2016. Enhanced extraction of bioactive compounds from bee pollen by wet-grinding technology. *J. Life Sci.* **6**, 651-656.
6. Cohen, S. A. and Parsons, J. K. 2012. Combination pharmacological therapies for the management of benign prostatic hyperplasia. *Drugs Aging* **29**, 275-284.
7. Cordaro, M., Impellizzeri, D., Siracusa, R., Gugliandolo, E., Fusco, R., Inferrera, A., Esposito, E., Di Paola, R. and Cuzzocrea, S. 2017. Effects of a co-micronized composite containing palmitoylethanolamide and polydatin in an experimental model of benign prostatic hyperplasia. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **329**, 231-240.
8. Kim, S. B., Jo, Y. H., Liu, Q., Ahn, J. H., Hong, I. P., Han, S. M., Hwang, B. Y. and Lee, M. K. 2015. Optimization of extraction condition of bee pollen using response surface methodology: correlation between anti-melanogenesis, antioxidant Activity, and phenolic content. *Molecules* **20**, 19764-19774.
9. Komosinska-Vassev, K., Olczyk, P., Kaźmierczak, J., Mencner, L. and Olczyk, K. 2015. Bee pollen: chemical composition and therapeutic application. *Evid. Based Complement Alternat. Med.* **2015**, 297425.
10. MacDonald, R., Ishani, A., Rutks, I. and Wilt, T. J. 2000. A systematic review of Cernilton for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* **85**, 836-841.
11. McNicholas, T. and Kirby, R. 2011. Benign prostatic hyperplasia and male lower urinary tract symptoms (LUTS). *BMJ Clin. Evid.* **26**, 2011.

12. Morais, M., Moreira, L., Feás, X. and Estevinho, L. M. 2011. Honeybee-collected pollen from five Portuguese Natural Parks: Palynological origin, phenolic content, antioxidant properties and antimicrobial activity. *Food Chem. Toxicol.* **39**, 1096.
13. Nickel, J. C. 2006. The overlapping lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia and prostatitis. *Curr. Opin. Urol.* **16**, 5-10.
14. Pyeon, H. I., Bak, J., Seok, J. I., So, S., Suh, H. J., Oh, M., Kim, S., Yang, C. E., Chung, I. K. and Choi, Y. S. 2017. Effects of nano-sized bee pollen as a new cosmetic ingredient. *Asian J. Beauty Cosmetol.* **15**, 1-9.
15. Swaroop, A., Bagchi, M., Kumar, P., Preuss, H. G. and Bagchi, D. 2015. Safety and efficacy of a novel Prunus do-mestica extract (Sitoprin, CR002) on testosterone-induced benign prostatic hyperplasia (BPH) in male Wistar rats. *Toxicol. Mech. Methods* **25**, 653-664.
16. Ulbricht, C., Conquer, J., Giese, N., Khalsa, K. P., Sklar, J., Weissner, W. and Woods, J. 2009. An evidence-based systematic review of bee pollen by the Natural Standard Research Collaboration. *J. Diet Suppl.* **6**, 290-312.
17. Van Asseldonk, B., Barkin, J. and Elterman, D. S. 2015. Medical therapy for benign prostatic hyperplasia: a review. *Can. J. Urol.* **22**, Suppl 1:7-17.
18. Wu, Y. D. and Lou, Y. J. 2007. A steroid fraction of chloroform extract from bee pollen of *Brassica campestris* induces apoptosis in human prostate cancer PC-3 cells. *Phytother. Res.* **21**, 1087-1091.

초록 : 테스토스테론-유도 양성전립선비대증에서 나노화 벌 화분의 효능 연구

박지아¹ · 편해인¹ · 소수정² · 이승현³ · 이승민² · 서화진² · 강재선¹ · 최윤식¹ · 정일경^{3*}
 (¹경성대학교 약학과, ²㈜엔에스비, ³대구가톨릭대학교 생명공학과)

벌 화분은 오랫동안 전 세계적으로 이용되어 온 대체요법 중 하나이다. 벌 화분은 항진균 및 항균작용, 항암작용, 면역조절, 그리고 세포의 증식 등 다양한 생리활성을 갖고 있는 것으로 알려져 있다. 본 연구는 설치류를 이용하여 벌 화분의 양성전립선비대증의 개선 효과를 밝히기 위해 진행되었다. 벌 화분은 활성 성분의 추출물을 극대화하고, 생체 흡수율을 높이기 위하여 나노 크기로 분쇄하여 이용하였다. 먼저, 나노 크기의 벌 화분은 만성 testosterone 투여에 의한 전립선 크기 증가를 유의하게 완화하였다. 게다가 나노 크기의 벌 화분은 혈중 전립선 특이 항원의 농도를 뚜렷하게 감소시켰다. 흥미롭게도 나노 크기의 벌 화분은 testosterone에 의한 혈중 prostaglandin E₂ 증가에는 유의한 영향을 미치지 않았다. 이러한 나노 크기 벌 화분의 약리 효능은 dutasteride의 효과와 유사하였다. 마지막으로 나노 크기의 벌 화분은 androgen-반응성 인간 전립선 샘암종 세포인 LNCaP 세포의 손상을 유도하지 않았다. 이러한 결과를 종합하면, 나노화 된 벌 화분은 양성전립선비대증의 치료에 대체요법으로 이용될 수 있을 것으로 기대된다.