

# 뇌 인지기능과 건강기능식품 자원으로서의 식물성 생리활성 물질

Cognitive Function in Brain and  
Phytochemicals as Functional Food Resources

허 호 진  
HO JIN HEO

경상대학교 응용생명과학부, 농업생명과학연구원  
Division of Applied Life Science, Institute of Agriculture and Life Science,  
Gyeongsang National University

## I. 서론

국내 소비자의 소득 수준이 점차 높아지면서 생활의 여유가 생기고, 건강이 인생에서 가장 중요한 지표로 자리매김하면서 건강 및 유지에 대한 관심과 욕구는 점차 증가하고 있다. 고령화 인구가 사회적으로 확대되면서 노화 현상을 피부로 체감하는 중·장년층뿐 아니라 20-30대 젊은 계층 또한 건강에 대한 문제라면 큰 관심을 나타낸다. 따라서 현재를 살아가는 사람들은 젊고 건강하게 오래 살기 위한 실천 방안으로 건강관리를 위한 다양한 활동을 하고 있고, 이와 같은 건강관리의 중요한 먹거리 수단으로 건강기능식품을 선택하고 있다. 실제로 건강관리의 수단이 무엇인지는 설문조사에서 운동이나 정기적 건강검진 등외에 식사 조절이나 영양제를 비롯한 건강기능식품의 섭취 등에 대한 응답률이 높게 나타나고 있어, 개인이 손쉽게 실행할 수 있는 건강관리 방법으로서 건

강기능식품이 중요한 역할을 담당하고 있는 것으로 보고되고 있다(1).

건강기능식품이란 인체에 유익한 생리활성 기능을 지닌 원료나 성분을 정제나 캡슐, 분말, 과립, 액상, 환, 가공제품 등의 형태로 제조한 식품을 총칭한다. 국내에서는 식품의약품안전청이 인체 생리활성(기능성)과 안전성을 인증한 제품만 ‘건강기능식품’이라는 문구를 쓸 수 있도록 규제하고 있다. 건강기능식품은 각국의 이해와 규정이 조금씩 달라 기능성 식품(Functional food), 영양보조식품(Nutritional supplement), 영양학적 생리활성 물질(Nutraceutical) 등의 용어로 혼용되어 사용되고 있다. 과거에는 영양보충용 제재로서의 (종합)비타민제 정도만이 건강기능식품으로 생각되었다면, 최근에는 다양한 성분과 효능을 앞세운 새로운 제품들이 지속적으로 등장하고 있다. 이러한 배경에는 고령화, 만성질환의 증가 등 소비자 수요 측면의 변화 외에도, 건강기능식품의 자체 효

Corresponding Author: Ho Jin Heo  
Division of Applied Life Science, Institute of Agriculture and Life Science,  
Gyeongsang National University, Jinju, Gyeongnam 660-701, Korea  
TEL: +82-55-772-1907  
FAX: +82-55-772-1909  
E-mail: hjher@gnu.ac.kr

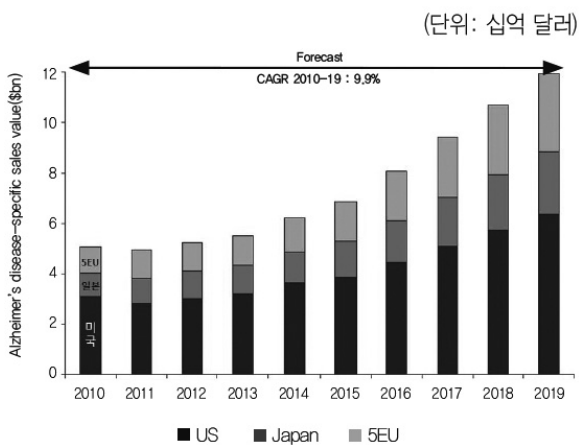
과에 대한 과학적 근거 제시와 신 가공기술 개발, 관련 법규 마련 등이 큰 역할을 한 것으로 보고되고 있다(1). 이러한 건강기능식품 시장의 빠른 성장 속도는 ‘건강 지향적 소비자’의 증가에 따라 지속·확대될 것으로 사료된다. 관련 연구 조사에 의하면, 소비자의 약 60%는 평소 건강에 대한 관심이 매우 높았으며, 미국의 Food Marketing Institute의 조사에서는 소비자의 약 65%가 식품 섭취를 통해 건강 상태를 조절하는 특성이 있는 것으로 보고됐다(2).

2011년 세계 건강기능식품 시장규모는 약 890억 달러이며, 향후 2016년에는 약 1200억 달러를 상회할 것으로 보고되고 있다. 특히 개발도상국에서의 성장률이 향후 2016년까지 약 12%의 수준을 유지할 것으로 예상된 반면 선진국들은 약 3%의 낮은 성장률을 유지할 것으로 예상되어, 향후 세계 건강기능식품 시장은 이들 개발도상국에 의해 주도될 것으로 보인다. 이러한 개발도상국과 선진국간의 관련 시장 성장률 차이는 건강기능식품의 수요가 해당 국가 인구 구조나 소득 등의 요인에 많은 영향을 받는 소비특성에 기인한 것이며, GDP의 성장률이 상대적으로 높고 인구 고령화가 급속히 진행되고 있는 개발도상국의 추세가 반영된 것으로 해석되고 있다(1,2).

국내 건강기능식품 시장의 2011년 생산액은 약 13,682억원으로, 국내 내수시장을 중심으로 빠르게 성장하고 있는 것으로 판단된다. 전체 생산액 중 국내 판매 금액이 약 13,126억원(95.9%), 수출액은 약 556억원(4.1%)으로 내수시장이 상대적으로 큰 비중을 차지하고 있는 실정이다. 국내 건강기능식품 중 홍삼 관련 제품이 가장 큰 소비시장을 형성하고 있으며, 2011년 전체 건강기능식품 생산액의 약 52.6%(7천억원)를 차지하는 것으로 나타났다(2). 또한 소비자의 다양한 요구에 따른 새로운 기능성 원료를 이용한 ‘개별인정형’ 제품의 시장이 새롭게 부각되고 있다. 2011년도 개별인정형 제품은 전년 대비 약 27.1% 성장한 1,435억 원 정도로 이중 생산액 1위는 간 건강 제품(약 532

억원)이었으며, 그 다음으로 면역기능에 도움을 주는 제품(약 179억원), 관절/뼈건강 제품(약 153억원)순으로 나타났다(2). 결국 기존에 존재하는 건강기능식품 원료에서 벗어나 더욱 우수하고 안전한 생리활성 조절 효과를 가진 개별인정형 건강기능식품 원료가 도출되면 시장을 새롭게 창출할 수 있는 잠재적 부가가치가 내재되어 있어 관련 기업들이 개별인정형 신규 원료를 연구·개발하는데 노력하고 있는 것으로 사료된다.

국내 인구의 고령화 및 노화 현상의 등장은 현재 우리 사회가 당면한 심각한 사회 문제임과 동시에 이의 현명한 해결을 통해 국민복지 증진 및 국가 산업의 ‘신성장동력’ 창출 momentum으로 인식되는 양면성을 갖고 있는 것으로 사료된다. 차세대 인류 복지의 실현을 위해서는 개인의 생명 연장 뿐만 아니라, 사람다운 삶을 유지시켜 줄 과학 기술에 대한 소비자의 기대와 요구가 증가되고 있는 실정이다. 인간다운 건강한 삶을 유지하기 위해 생명 중추인 뇌를 이해하고 뇌 활동 장애를 극복하는 것이 미래 과학 기술의 핵심적 요소로 대두되고 있다. 더불어 급속한 고령화 사회 진입으로 뇌질환 치료, 관련 장애극복, 인지능력 활용을 통한 상품·서비스의 기능 향상, 사회문제 해결을 위해 뇌 연구의 중요성이 어느 때보다 요구되어지고 있는 시점이라 판단된다. 국가 차세대 성장동력 및 신산업 창출을 위한 유망분야로 뇌질환 예방 및 치료, 뇌기능 향진 등 관련 핵심 연구를 통해 신시장 개척에 따른 고부가가치 창출을 목표로 1998년 ‘뇌연구촉진법’이 제정되어 분야 간 통합 및 융합 연구가 강화되고 있고, ‘제2차 뇌연구촉진기본계획(2008-2017)’에서는 다양한 사회적 환경 변화를 고려하여 ‘뇌 인지기능 등 정신활동’에 대한 포괄적 이해를 충족할 수 있는 연구를 기획·실천하고 있는 실정이다(3). 또한 세계적 인구구조의 변화로 퇴행성 뇌질환으로 고통 받는 관련 인구는 지속적으로 증가할 것으로 예상되고 특히 알츠하이머형 치매(Alzheimer's disease)의 발생 규모는 2019년까지 연평균 약 9.9% 정도로 지속될



5EU: 프랑스, 독일, 이탈리아, 스페인, 영국  
 출처: 'Pipeline and Commercial Insight(41 p), Datamonitor (2010.11-12)

그림 1. 주요국(미국, 일본, EU) 알츠하이머형 치매(Alzheimer's disease)의 시장규모

것으로 보고되고 있다(그림 1). 특히 우리나라는 전 세계에서 고령화 속도가 가장 빠르게 진행되고 있어 향후 퇴행성 뇌질환 및 대표적 노인성질환으로서 뇌혈관 질환(우리나라 주요 사망 원인 중 2위)에 대한 건강기능식품 및 예방·치료제 수요가 급증할 것으로 전망된다(3). 따라서 본 논문에서는 새로운 건강기능식품 또는 원료로서의 식물성 생리활성소재(phytochemicals)의 뇌 인지기능 관련 연구현황 및 그 효과 등을 소개하여 잠재적 고부가가치 산업화 가능성을 제시하고자 한다.

## II. 산화적 스트레스(oxidative stress)로서의 자유라디칼(free radicals) 생성

정상적인 인체 내 대사과정에서도 산화적 스트레스(oxidative stress)를 유발시킬 수 있는 자유라디칼(free radicals)이 생성된다는 것은 이미 잘 알려진 연구내용이다. 더불어 만성 감염성 질환, 면역반응으로서의 염증반응 등은 우리 신체의 각 조직에서 free radical의 생성을 더욱 촉진시키는 것으로 보고되고 있다. 특히 인체에 병원성 바이러

스나 박테리아가 유입되면 이를 억제하기 위한 대식세포(macrophage, granulocyte 등) 등의 생리활동이 활성화되어 free radical이 과도하게 발생되게 되며, 이를 통해 인근 정상조직의 손상이 일부 발생되게 된다(4). 최근 연구결과에 의하면, 이러한 과도한 염증반응이 퇴행성 뇌신경질환으로서의 알츠하이머형 치매(Alzheimer's disease: AD)를 유발하는 중요한 원인 중의 하나로 보고되고 있으며 AD의 임상적 특징으로서 뇌 신경세포 손상에 의한 초기 인지능력 및 기억능력의 저하가 발생되게 된다(5).

특히 만성 스트레스가 free radical 생성 및 신경퇴화 증상 유발에 미치는 연구가 최근 활발히 진행되고 있고, 이러한 인체 내 발생하는 스트레스의 주된 역할은 뇌 조직에서의 면역 관련 물질인 cytokine의 증가로 밝혀지고 있다. 육체적이거나 정신적인 원인으로 인해 발생하는 만성 스트레스는 인체 내 신경조직에서 과량의 free radical 발생을 유발하는데, AD와 함께 대표적인 퇴행성 뇌신경질환의 일종인 파킨슨 질환(Parkinson's disease)은 뇌 조직에서의 도파민(dopamine) 분해 대사에 의해 생성되는 6-hydroxydopamine에 의한 free radical의 과잉 생성과 관련이 있는 것으로 보고되고 있다(6). 또한 스트레스는 glutamate와 aspartate와 같은 인체 내 생리학적 흥분성 물질의 분비를 촉진시켜 실험동물(rat)의 뇌 시상하부(hypothalamus)에서 지질 과산화 반응을 촉진하는 것으로도 밝혀졌고, 이러한 지질 과산화물은 뇌 조직의 다양한 부분(대뇌피질, 소뇌, 척수 등)에서 관찰되었다(7,8).

마지막으로 각종 가공식품 및 조리식품 등에 활용되는 첨가물에 해당되는 MSG(monosodium glutamate) 등도 장기간 섭취하여 인체 조직이 노출될 때 체내에서 free radical 생성을 증진시킬 수 있으며 특히 뇌 조직에서도 증가될 수 있는 것으로 나타났다(9). 어린 동물을 활용한 연구에서는 2차 성장기(adolescence)까지 고농도의 glutamate를 섭취시켰을 때 뇌 조직에서의 지질 과산화물의 급속

한 증가를 관찰하였고(10), 이러한 식품 첨가물에 포함된 glutamate는 신경세포의 glucose 섭취를 억제하여 궁극적으로 생체 내 에너지인 ATP 생산을 감소시키는 것으로 나타났다. 이러한 대사의 결과는 신경세포의 흥분성을 과도하게 향상시키며 free radical에 대한 반응 민감성도 매우 높아지는 결과를 초래하는 것으로 나타났고, 특히 free radical이 역으로 glutamate의 조직 내 농도를 증가시키는 악순환을 초래하여 신경세포의 사멸 내지는 괴사를 유발시키는 것으로 나타났다(11).

우리의 뇌 조직은 free radical이 유발하는 oxidative stress에 대해 매우 취약한 구조를 가지고 있다. 뇌 조직의 기능이 크게는 신호전달을 통한 생명현상의 조절과 함께 부분적으로는 인지기능 및 기억능력 등을 담당하는 관계로 신경세포의 밀도가 상대적으로 매우 높고 뇌 신경세포를 구성하는 불포화지방산(polyunsaturated fatty acid) 농도 역시 높다. 불포화지방산의 구조 상 oxidative stress에 취약하여 지질 과산화의 발생 등이 상대적으로 쉽게 일어남으로서 뇌 신경세포의 사멸 또는 괴사가 발생할 수 있다. 또한 뇌 조직은 인체에서 흡입하는 산소의 약 20% 가량을 활용하고 이는 체중의 2-4% 정도에 달하는 것으로 보고되고 있으며, 노화와 함께 척수에 축적되는 철분 이온의 농도가 높아짐에 따라 oxidative stress가 쉽게 발생하는 것으로 나타나고 있다(12). 결국 인체 내 대사과정과 다양한 식품 첨가물의 섭취로 인해 발생하는 2-3차 대사산물에 의해 free radical이 발생할 수 있으며, 이로 인한 oxidative stress의 발생과 뇌 조직 손상 등은 인지기능 및 기억능력 등의 저하를 유발시킬 수 있는 중요한 원인 중의 하나로 판단된다.

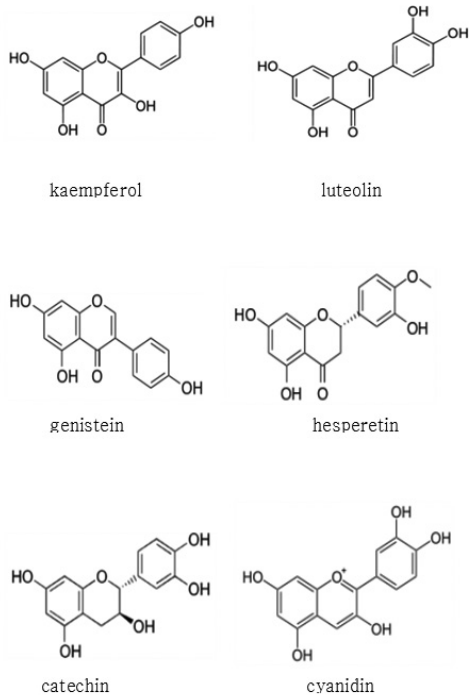
### III. 식물유래 생리활성 물질(phytochemicals)과 인지기능

지금까지 구조가 밝혀지고 동정된 식물유래 생리활성 물질(phytochemicals)로서의 폴리페놀 화합물(polyphenolic compounds: flavonoids etc.)은 약

4000여종 이상으로 보고되고 있다(13). 이들 폴리페놀 화합물은 지난 수십 년 동안 다양한 방법과 목적으로 연구되어지고 있지만, 최근 들어 인체 건강 유지에 대한 긍정적인 생리학적 효과로 말미암아 그 관심도가 매우 높아지고 있는 실정이다. 그러나 이에 대한 연구의 대부분이 oxidative stress를 저해할 수 있는 천연 항산화기능에 국한되었던 것이 또한 사실이지만, 최근 연구에서 식물성 식품을 통해 인체에 유입될 수 있는 폴리페놀 섭취로 인해 인체 내 항산화 기능의 향상과 함께 oxidative stress에서 유발될 수 있는 각종 손상을 방지함으로써 다양한 생리활성 조절 및 효능을 기대할 수 있게 되었다. 이는 일부 인체 내 생리활성 효능에 대해서는 연구되어 그 결과가 보고되었지만 뇌 조직과 그 기능에 대한 연구는 상대적으로 미흡한 실정이다(14-16).

최근의 전임상 연구(preclinical study and epidemiology)는 식물성 폴리페놀류 중 플라보노이드(flavonoid) 성분이 노화로 인한 퇴행성 뇌 신경질환이나 인지 기능의 저하 예방 등에 상당한 효과를 갖는 것으로 보고되고 있다. 아직 플라보노이드의 섭취와 뇌 조직에서의 효능 사이의 상관관계가 명확하게 밝혀지고 있지는 못하지만, 플라보노이드 성분이 신경 세포 내부에서 신호전달(intracellular neuronal and glial signaling) 과정에 연관되어 있거나 또는 대뇌 혈관 시스템(cerebral vascular system) 등에 영향을 준대거나 또는 free radical 등과 같은 다양한 신경 세포에 손상을 줄 수 있는 물질들과 신경 염증 반응 등에 관여하기 때문인 것으로 보고되고 있다. 이들 플라보노이드류는 식물성 식품 중의 대표적인 폴리페놀 화합물로서 다양한 식물성 식품 자원에서 발견되고 있고, 특히 과채류·cereal·차류·와인 그리고 과즙 음료 등이 주요 공급 식품 원으로 알려지고 있다(17). 구조적으로 플라보노이드류는 두 개의 aromatic carbon ring과 benzopyran(A and C rings) benzene ring(B ring)으로 구성되어 있고, C ring의 산화(oxidation) 정도, ring 구조의 hydroxylation(-OH) 양상, 그리고 3번





출처: WIKIPEDIA(The Free Encyclopedia), <http://en.wikipedia.org>

그림 2. 식물성 식품을 통해 섭취할 수 있는 주요 플라보노이드류

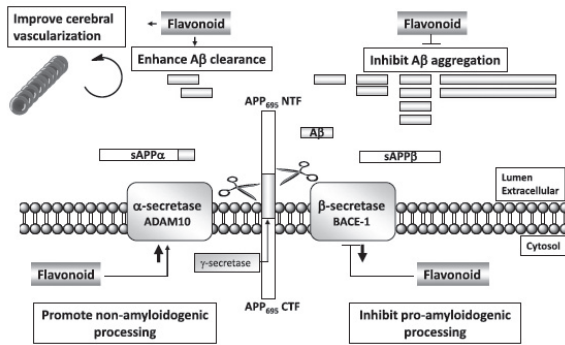
위치에서의 치환 상태에 따라 그 다양성이 나타난다(17). 식물성 식품을 통해 섭취할 수 있는 주요 플라보노이드류(그림 2)는 양파, 부추, 브로콜리 등에 다량 함유된 플라보놀류(flavonols: kaempferol, quercetin etc.)가 존재하고, 파슬리와 셀러리 등에 존재하는 플라본류(flavones: apigenin, luteolin etc.), 콩과 콩 식품 등에 존재하는 이소플라본류(isoflavones: daidzein, genistein etc.), 감귤류와 토마토 등에 존재하는 플라바논류(flavanones: hesperidin, naringenin etc.), 녹차와 와인 그리고 초콜릿 등에 존재하는 플라바놀류(flavanols: catechin, epicatechin, epigallocatechin, epigallocatechin gallate etc.), 마지막으로 레드 와인파 베리류 등에 존재하는 안토시아닌류(anthocyanidins: pelargonidin, cyanidin, malvidin etc.)가 있다. 특히 흥미로운 것은 생리활성 효과가 연구되고 있는 다양한 식물성 식품 기원 플라보노이드류는 인체 내 소장파 대장, 간 그

리고 각종 세포 내에서 분해·대사 되어 본래 식품 내에 존재할 때의 구조와는 다른 다양한 형태로 인체 내에 존재하는 것으로 보고되고 있다(18-22).

상기 플라보노이드류의 신경시스템에서의 생리활성 효과는 자체가 갖고 있는 전형적인 항산화 작용에서 직접 기인되는 것 보다는 항산화 효과에서 비롯되는 신경세포를 보호, 신경세포 기능의 향상, 그리고 신경세포 생성 및 재생 등에 영향을 미치는 것에 기인되는 것으로 판단된다(20,21). 실제 최근 연구에 의하면, 생리적으로 낮은 농도의 플라보노이드류 처리에 의해 신경세포 보호 효과가 관찰되고 있으며 이는 플라보노이드류가 신경세포의 내부 신호전달 시스템(neuronal/glial intracellular signaling pathways)과 상호 반응함으로써 free radical과 같은 oxidative stress 유발 물질로부터 보호되며, 신경세포 분화 및 기억 능력 개선 등의 효과가 이루어지는 것으로 나타나고 있다(21,23,24)

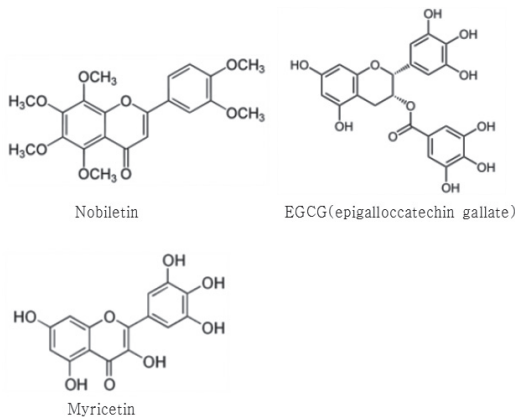
## IV. Flavonoids와 치매

식물성 식용 자원에서 기인되는 플라보노이드류가 풍부한 식품과 보충제는 뇌신경질환으로서의 AD와 파킨슨 질환 등과 같은 퇴행성 신경질환의 예방 등에 상당한 효과가 있을 것으로 보인다. 최근 연구에서는 플라보노이드류를 포함한 식물성 폴리페놀이 풍부한 과채류 및 레드 와인을 포함한 관련 가공식품의 섭취가 AD의 발병을 늦추어주는 결과를 나타냈다(25,26). 이는 이전의 연구 결과로서, 고농도의 플라보노이드 섭취가 치매 증상의 예방에 도움을 줄 수 있다는 연구(27,28)와 유사한 결과로 결국 위의 연구 결과들을 종합해 볼 때 식물성 식품에서 기인되는 플라보노이드류가 풍부한 식품 및 보충제의 섭취가 퇴행성 뇌신경 질환인 AD의 발병 예방에 효과가 있을 수 있다는 가능성을 제시하고 있다고 판단된다(29). 최근에는 유전적으로 AD 질환 특성을 갖는 동물모델(transgenic mouse model for AD)을 활



출처: Free Radic. Biol. Med. 52: 35-45 (2012)

그림 3. Aβ 단백질에 의한 질환 발생에 있어서 플라보노이드류의 조절 효과. 플라보노이드류는 α-secretase (ADAM10)의 활성도를 증가시키거나 또는 β-secretase의 활성도를 감소시켜 APP로부터 비정상적 Aβ 단백질의 생성을 감소시킨다. 더불어 비응집성 Aβ 단백질의 생성 역시 유도하여 Aβ 단백질의 섬유화를 방해하고, 금속이온과 chelation 화합물을 형성할 수 있는 효과를 통해 Aβ 단백질의 질환 유도성 응집물 생성을 저해한다. 또한 대뇌 혈류의 흐름을 개선시켜 뇌 조직에서 형성된 Aβ 단백질의 농도를 감소시키는 잠재 효과 역시 내포하고 있다(peripheral sink mechanism).



출처: WIKIPEDIA(The Free Encyclopedia), <http://en.wikipedia.org>

그림 4. Nobiletin, EGCG, myricetin의 구조

용하여 플라보노이드류를 포함한 폴리페놀이 풍부한 식품의 섭취가 AD의 발병에 미치는 효과 또는 관련 기작을 연구하기 위한 시도가 다양하게 전개되고 있다. 실 예로서, AD의 유전적 유발원인 APP(amyloid precursor protein) 돌연변이 관련 유전

적 변형 모델을 활용한 연구에서 녹차에 다량 함유된 EGCG(epigallocatechin gallate)를 6개월 동안 경구 섭취시켰을 때 APP 돌연변이에서 기인되는 Aβ(amyloid β) 단백질 유도성 치매 발생 현상이 감소되는 결과를 보였다(30). 또한 역시 녹차에 함유된 플라바놀류인 카테킨(catechins)을 실험동물에게 장복시켰을 때 공간 인지능력과 기억능력의 향상이 나타나는 것도 보고되었다(31).

이상의 효과는 연구 과정을 통해 밝혀진 명백한 사실로서의 기작은 아니지만 아마 동물실험(*in vivo*) 및 생리학적 조건 실험(*in vitro*) 등을 통한 결과에 비추어볼 때, 녹차에 풍부한 epigallocatechin gallate(EGCG)의 처리가 APP 대사에 관여하는 중요한 효소로서의 α-secretase의 활성을 증가시키는 것에서 기인되는 것으로 추측되고 있다(32). 더불어 EGCG가 금속이온과의 chelation 활성 증가로 인해 APP의 유전적 이상 대사에서 생성되는 Aβ 단백질의 비정상적인 응집(amyloid plaque)과 섬유화(fibrillization)를 방해함으로써 상기 효과를 발휘하는 것으로도 보고되고 있다(33). 또한 EGCG는 Aβ 단백질의 비정상적인 응집을 분자량이 더 작은 비독성 응집물로 전환시키는 효과를 가진 것으로도 보고되고 있다(34)(그림 3). 다만 식이섭취를 통한 EGCG의 이러한 효과가 AD 환자의 뇌 조직에서 실제 발생될 수 있을 것인가에 대한 문제는 확인할 수 없을 것이다. 왜냐하면 상기 효과의 유도를 위해서는 *in vitro* 실험에서 micromolar 수준의 농도가 필요한데 이는 *in vivo* 실험에서 쉽게 적용될 수 없는 수준으로 판단되기 때문이다(29). EGCG의 효과로 보고되는 Aβ 단백질에 대한 항응집 효과(anti-amyloidogenic activity)는 단지 EGCG에 국한되지 않고 다른 플라보노이드류 이와 유사한 효과를 갖는 것으로 보고되고 있는데 대표적으로 myricetin(flavonols)의 효과를 들 수 있다(35). Gallic acid와 카테킨류가 풍부한 포도씨 추출물(catechin rich grape seed polyphenolic extract: GSPE)을 5개월 투여한 동물실험에서도 Aβ 단백질에 의한 비정상적인 응집물의 감소를 통해 인

지능력의 감소가 억제됨이 역시 보고되었다(36). 감귤류에 함유된 플라본류로서 methoxyl group(-OCH<sub>3</sub>)을 다량 함유한 nobiletin 또한 상기와 유사한 효과를 가는 것으로 연구된 바 있다(37)(그림 4). 그러나 상기 연구 결과들이 반드시 A $\beta$  단백질의 변화 그 자체에 직접적인 효과를 발휘함으로써 인지능력 개선 등의 가능성을 보여주는 것이라기보다는, A $\beta$  단백질의 비정상적인 응집 및 섬유화를 유발하는 생리학적 원인 또는 유도물질(*tau protein* etc.) 등에 영향을 미침으로서 효과가 발생하는 것으로 판단된다. 결국 정확한 작용 기작은 분명하게 밝혀지지 못한 상태이지만, 플라보노이드류가 AD 질환에서 인지능에 긍정적인 효과를 발휘할 수 있는 것은 여러 가지 최근 연구 결과들을 고려할 때 항A $\beta$  단백질 효과(anti-A $\beta$  effect)라고 유추할 수 있을 것이다(29). 주로 과채류를 포함한 식물성 식품 자원 등에 내재된 생리활성 물질인 폴리페놀류의 긍정적인 효과에서 기인되는 질환(AD etc.) 유도성 인지능력 개선에 대한 가능성을 확인할 수 있는 부분이며, 이에 대한 보다 적극적인 기초 연구 및 관련 건강기능식품 개발 등의 산업화 연구가 필요한 이유이다.

## V. Flavonoids와 인지기능

최근의 많은 연구 결과들이 플라보노이드류가 풍부한 식품의 섭취가 인지능력 개선에 도움을 줄 수 있을 것으로 보고하고 있다. 대표적으로 인체를 대상으로 한 다양한 연구(observational and interventional studies) 역시 이러한 식품의 정기적인 장복이 인지능력 개선에 도움이 될 수 있을 것으로 보고하고 있다(38). 특히 콩과 콩 가공 식품에 다량 함유되어 있는 플라본류(isoflavones: genestein, daiazein etc.)의 인지능력 및 기억력 개선 효과에 대한 연구도 보고되고 있다(39). 이들 플라본류(isoflavones)의 효과는 여성 호르몬인 estrogen이 뇌 조직에서 영향을 발휘하는 것과 유사한 것으로 보고되고 있으며, 더불어 뇌신경세포에서의

신호전달 물질인 아세틸콜린(acetylcholine: ACh)과 뇌신경세포를 자극하는 물질(neurotrophic factor)인 BDNF(brain-derived neurotrophic factor) 그리고 인지능과 기억력 중추인 뇌 해마조직(hippocampus)과 대뇌 피질(frontal cortex)에서의 뇌신경세포 성장 인자(nerve growth factor: NGF)의 합성 등에도 긍정적인 영향을 주는 것으로 보고되고 있다(40,41).

또한 인체를 대상으로 플라보노이드류가 비교적 풍부하게 함유된 식품으로서 와인, 베리류, 코코아 등의 정기적 또는 제한적 섭취가 인지능력 개선에 도움을 줄 수 있다는 연구(observational study)와 함께(42), 치매(AD)를 갖는 노인인구 및 AD가 없는 노인인구에서의 은행잎(*Ginkgo biloba*) 추출물의 효과 연구(43,44), 그리고 젊고 건강한 성인 여성을 대상으로 한 코코아의 섭취 연구(45)도 보고되고 있는 실정이다. 인체 연구와 함께, 기억과 학습 능력 개선에 대한 플라보노이드류의 동물 실험 효능 평가 연구 결과도 매우 다양하게 진행되어 보고되고 있다. 이와 관련하여 포도, 석류, 딸기, 블루베리(1-2% w/w freeze-dried fruit/fruit juice)와 식물성 식품에 존재하는 정제된 물질로서의 플라보노이드류(epicatechin, quercetin) 역시 기억 및 학습 능력 개선에 효과(rapid and slow memory acquisition, long-term reference memory, reversal learning memory etc.)가 있음이 밝혀지고 있다(46-48). 구체적으로, 안토시아닌(anthocyanins)과 플라바놀(flavanols)이 풍부하게 함유된 딸기와 블루베리 그리고 블랙베리 추출물은 설치류를 활용한 동물 실험에서 인지 행동 결핍 개선 효과와 노화 관련 중추신경계 기능 퇴화를 지연시키는 효과가 연구되었고, 특히 블루베리 추출물은 노화로 인한 공간 인지 능력(spacial working memory)의 퇴화를 개선시키는 것으로 나타났다(47,49-51). 결국 이들 최근 연구가 보여주는 결과는, 식물성 생리활성 물질로서의 플라보노이드류가 풍부한 식품 또는 이들 추출물(정제 플라보노이드류 함유)의 섭취는 인지능력 및 기억능력 개선에 도움을 줄 수

있으며 특히 노화로 인한 뇌신경 세포의 기능 저하 역시 지연시킬 수 있음을 동물실험 등을 통해 보여주고 있다.

## VI. 맺음말

세계보건기구가 공중보건의 우선 과제로 선정한 치매와 파킨슨병이 빠르게 확산되는 추세이다. 특히 국내 ‘노인장기요양보험대상’에 해당하는 4대 질병(치매, 뇌혈관질환, 파킨슨병, 기타 퇴행성 질환) 중 진료 건수가 가장 많은 질병은 뇌혈관질환이지만, 최근 들어 뇌 조직에서 인지기능의 급격한 저하를 유발하는 치매와 파킨슨병으로 진료 받는 사람이 급증하는 것으로 조사되고 있다. 65세 이상 인구의 치매 유병률은 2012년 기준 9.1%로 추산되지만 2050년에는 13.2%로 증가할 것으로 전망되고 있으며, 또한 이러한 퇴행성 질환이 40-50대 중장년층과 더불어 30대 청년층에서도 확산되는 것으로 보고되고 있는 것에 사회적 심각성이 존재한다고 하겠다. 2010년 기준 40-50대 중장년층 중 노인성질환으로 진료 받은 사람은 약 22만 3000명으로 2005년 대비 1.3배 증가되고 있는데, 이 중 상당수에서 치매, 파킨슨병이 증가하고 있는 추세이다(52). 결국 개인 및 사회적 의료비 지출의 증가와 함께 근로 가능 인구의 감소에 따른 국가적 문제 해결 및 대처를 위해 정부는 차세대 성장동력 및 신산업 창출을 위한 유망분야로 뇌질환 예방 및 치료, 뇌기능 향진 등 관련 핵심 연구를 수행하고자 구체적 실천 노력(뇌연구촉진기본계획(2008-2017)) 등을 기획·운영하고 있다(3).

식물성 생리활성물질로서의 폴리페놀(플라보노이드류 포함)은 매우 다양한 생리활성 효과를 갖는 것으로 보고되고 있고 특히 항산화 효과를 기반으로 뇌 조직에서 신경세포 활성화 촉진 및 보호 효과 등을 통해 인지기능과 기억능력 개선 등에 우수한 기능을 보이는 것으로 나타났다. 특히 앞서 언급했던 플라보노이드가 풍부한 식품(flavonoids-rich food)으로서 베리류와 코코아 등의

정기적인 섭취는 노화와 연관된 기억력과 인지 기능 감퇴의 개선과 치매 발병 예방 등에 효과가 있을 것으로 유추된다. 반면 이들 플라보노이드류 섭취가 뇌신경 세포에서 작용하는 명확한 기작과 인지기능 개선 등과의 관계를 설명하기에는 현재의 연구 결과들이 다소 제한적이어서 여전히 풀어야 할 과제가 존재하며 이를 위해 다양하고 체계적인 동물실험 및 임상 연구(intervention studies)가 지속되어야 할 것이다. 특히 뇌 조직에서 인지기능과 기억능력에 중요한 역할을 수행하는 해마조직(hippocampal region)의 부피와 밀도 변화, 신경 줄기세포에서의 변화(neuronal stem cell), 신경과 신경 접합부위의 유연성 변화(synaptic plasticity) 그리고 뇌 혈류 변화 등의 연구(29)는 직접적인 상관관계를 증명하는데 매우 유용한 연구가 될 것으로 판단된다.

## 참고문헌

1. Ko EJ. Functional food as a high valued market. LG Business Insight 7(6): 43-48 (2011)
2. Lee KH, Kim SB. Global trend of functional food industry. Center for Health Industry Information & Statistics 36: 1-8 (2012)
3. Lee CM. Implication and trend of research for brain function. Korea Institute of S&T Evaluation and Planning 08:1-32 (2011)
4. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. Proc. Natl. Acad. Sci. 90: 7915-7922 (1993)
5. Aisen PS, Davis KL. Inflammatory mechanisms in Alzheimer's disease: implications for therapy. Am. J. Psych. 151: 1105-1113 (1994)
6. Spencer JP, Jenner A, Aruoma OI. Intense oxidative DNA damage promoted by L-DOPA and its metabolites. Implications for neurodegenerative diseases. FEBS Lett. 353: 246-250 (1994)
7. Moghaddam B. Stress preferentially increases extraneural levels of excitatory amino acids in the prefrontal cortex: comparison to hippocampus and basal ganglion. J. Neurochem. 60: 1650-1657 (1993)
8. Liu J, Wang X, Shigenaga M. Immobilization stress causes oxidative damage to lipid, protein and DNA in the brain of rats. FASEB J. 10: 1532-1538 (1996)
9. Choudhary P, Malik VB, Puri S, Ahluwalia P. Studies on the effect of monosodium glutamate on hepatic microsomal





- lipid peroxidation, calcium, ascorbic acid and glutathione and its dependent enzymes in adult male mice. *Toxicol. Lett.* 89: 71–6 (1996)
10. Williams RJ, Maus M, Stella N. Reduced glucose metabolism enhances the glutamate-evoked release of arachidonic acid from striatal neurons. *Neurosci.* 74: 461–468 (1996)
  11. Creasy WA, Malawista SE. Monosodium glutamate-inhibition of glucose uptake in brain as a basis for toxicity. *Biochem. Pharm.* 20: 2917–2920 (1971)
  12. Gerlach M, Ben-Shachar D, Reiderer P, Youdim MD. Altered brain metabolism of iron as a cause of neurodegenerative diseases. *J. Neurochem.* 63: 793–807 (1994)
  13. Macheix JJ, Fleuriet A, Billot J. *Fruit phenolics*. Boca Raton, FL: CRC Press Inc. (1990)
  14. Eastwood MA. Interaction of dietary antioxidants in vivo: how fruit and vegetables prevent disease? *QJM* 92: 527–530 (1999)
  15. Hollman PC, Katan MB. Health effects and bioavailability of dietary flavonols. *Free Radic. Res.* 31: S75–S80 (1999)
  16. Hollman PCH, Hertog MGL, Katan MB. Analysis and health effects of flavonoids. *Food Chem.* 57: 43–46 (1996)
  17. Manach C, Scalbert A, Morand C, Remesy C, Jimenez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.* 79: 727–747 (2004)
  18. Manach C, Williamson G, Morand, C, Scalbert, A, Remesy C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 81: 230S–242S (2005)
  19. Williamson G, Manach C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. II. Review of 93 intervention studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 81: 243S–255S (2005)
  20. Spencer JP. Beyond antioxidants: the cellular and molecular interactions of flavonoids and how these underpin their actions on the brain. *Proc. Nutr. Soc.* 69: 244–260 (2010)
  21. Spencer JP. The impact of flavonoids on memory: physiological and molecular considerations. *Chem. Soc. Rev.* 38: 1152–1161 (2009)
  22. Spencer JP. The impact of fruit flavonoids on memory and cognition. *Br. J. Nutr.* 104 (Suppl. 3): S40–S47 (2010)
  23. Spencer JP. The interactions of flavonoids within neuronal signalling pathways. *Genes Nutr.* 2: 257–273 (2007)
  24. Williams RJ, Spencer JP, Rice-Evans C. Flavonoids: antioxidants or signalling molecules? *Free Radic. Biol. Med.* 36: 838–849 (2004)
  25. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, Berr C, Tzourio C, Dartigues JF, Alperovitch A. Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City Cohort Study. *Neurology* 69: 1921–1930 (2007)
  26. Dai Q, Borenstein AR, Wu Y, Jackson JC, Larson EB. Fruit and vegetable juices and Alzheimer's disease: the Kame Project. *Am. J. Med.* 119: 751–759 (2006)
  27. Ono K, Condron MM, Ho L, Wang J, Zhao W, Pasinetti GM, Teplow DB. Effects of grape seed-derived polyphenols on amyloid beta-protein self-assembly and cytotoxicity. *J. Biol. Chem.* 283: 32176–32187 (2008)
  28. Hirohata M, Hasegawa K, Tsutsumi-Yasuhara S, Ohhashi Y, Ookoshi T, Ono K, Yamada M, Naiki H. The anti-amyloidogenic effect is exerted against Alzheimer's beta-amyloid fibrils in vitro by preferential and reversible binding of flavonoids to the amyloid fibril structure. *Biochemistry* 46: 1888–1899 (2007)
  29. Spencer JP, Williams RJ. Flavonoids, cognition, and dementia: Actions, mechanisms, and potential therapeutic utility for Alzheimer's disease. *Free Radic. Biol. Med.* 52: 35–45 (2012)
  30. Rezaei-Zadeh K, Arendash GW, Hou H, Fernandez F, Jensen M, Runfeldt M, Shytle RD, Tan J. Green tea epigallocatechin-3-gallate (EGCG) reduces beta-amyloid mediated cognitive impairment and modulates tau pathology in Alzheimer transgenic mice. *Brain Res.* 1214: 177–187 (2008)
  31. Li Q, Zhao HF, Zhang ZF, Liu ZG, Pei XR, Wang JB, Li Y. Long-term green tea catechin administration prevents spatial learning and memory impairment in senescence-accelerated mouse prone-8 mice by decreasing A $\beta$ <sub>1–42</sub> oligomers and upregulating synaptic plasticity-related proteins in the hippocampus. *Neuroscience* 163: 741–749 (2009)
  32. Lin CL, Chen TF, Chiu MJ, Way TD, Lin JK. Epigallocatechin gallate (EGCG) suppresses beta-amyloid-induced neurotoxicity through inhibiting c-Abl/FE65 nuclear translocation and GSK3 beta activation. *Neurobiol. Aging* 30: 81–92 (2009)
  33. Mandel SA, Amit T, Kalfon L, Reznichenko L, Weinreb O, Youdim MB. Cell signaling pathways and iron chelation in the neurorestorative activity of green tea polyphenols: special reference to epigallocatechin gallate (EGCG). *J. Alzheimers Dis.* 15: 211–222 (2008)
  34. Bieschke J, Russ J, Friedrich RP, Ehrnhoefer DE, Wobst H, Neugebauer K, Wanker EE. EGCG remodels mature alpha-synuclein and amyloid-beta fibrils and reduces cellular toxicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107: 7710–7715 (2010)
  35. Ono K, Yoshiike Y, Takashima A, Hasegawa K, Naiki H, Yamada M. Potent anti-amyloidogenic and fibril-destabilizing effects of polyphenols *in vitro*: implications for the prevention and therapeutics of Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 87: 172–181 (2003)
  36. Wang J, Ho L, Zhao W, Ono K, Rosensweig C, Chen L, Humala N, Teplow DB, Pasinetti GM. Grape-derived polyphenolics prevent A $\beta$  oligomerization and attenuate cognitive deterioration in a mouse model of Alzheimer's

- disease. *J. Neurosci.* 28: 6388–6392 (2008)
37. Onozuka H, Nakajima A, Matsuzaki K, Shin RW, Ogino K, Saigusa D, Tetsu N, Yokosuka A, Sashida Y, Mimaki Y, Yamakuni T, Ohizumi Y. Nobiletin, a citrus flavonoid, improves memory impairment and A $\beta$  pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 326: 739–744 (2008)
  38. Spencer JP. Flavonoids: modulators of brain function? *Br. J. Nutr.* 99: ES60–ES77 (2008)
  39. Macready AL, Kennedy OB, Ellis JA, Williams CM, Spencer JP, Butler LT. Flavonoids and cognitive function: a review of human randomized controlled trial studies and recommendations for future studies. *Genes Nutr.* 4: 227–242 (2009)
  40. Henderson VW. Estrogen-containing hormone therapy and Alzheimer's disease risk: understanding discrepant inferences from observational and experimental research. *Neuroscience* 138: 1031–1039 (2006)
  41. Pan Y, Anthony M, Clarkon TB. Evidence for up-regulation of brain-derived neurotrophic factor mRNA by soy phytoestrogens in the frontal cortex of retired breeder female rats. *Neurosci. Lett.* 261: 17–20 (1999)
  42. Nurk E, Refsum H, Drevon CA, Tell GS, Nygaard HA, Engedal K, Smith AD. Intake of flavonoid-rich wine, tea, and chocolate by elderly men and women is associated with better cognitive test performance. *J. Nutr.* 139: 120–127 (2009)
  43. Le Bars PL, Velasco FM, Ferguson JM, Dessain EC, Kieser M, Hoerr R. Influence of the severity of cognitive impairment on the effect of the *Ginkgo biloba* extract EGb 761 in Alzheimer's disease. *Neuropsychobiology* 45: 19–26 (2002)
  44. Mix JA, Crews Jr. WD. An examination of the efficacy of Ginkgo biloba extract EGb761 on the neuropsychologic functioning of cognitively intact older adults. *J. Altern. Complement. Med.* 6: 219–229 (2000)
  45. Francis ST, Head K, Morris PG, Macdonald IA. The effect of flavanol-rich cocoa on the fMRI response to a cognitive task in healthy young people. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 47: S215–S220 (2006)
  46. Wang Y, Wang L, Wu J, Cai J. The in vivo synaptic plasticity mechanism of EGb 761-induced enhancement of spatial learning and memory in aged rats. *Br. J. Pharmacol.* 148: 147–153 (2006)
  47. Joseph JA, Shukitt-Hale B, Denisova NA, Bielinski D, Martin A, McEwen JJ, Bickford PC. Reversals of age-related declines in neuronal signal transduction, cognitive, and motor behavioral deficits with blueberry, spinach, or strawberry dietary supplementation. *J. Neurosci.* 19: 8114–8121 (1999)
  48. Joseph JA, Shukitt-Hale B, Denisova NA, Prior RL, Cao G, Martin A, Taglialatela G, Bickford PC. Long-term dietary strawberry, spinach, or vitamin E supplementation retards the onset of age-related neuronal signal-transduction and cognitive behavioral deficits. *J. Neurosci.* 18: 8047–8055 (1998)
  49. Casadesus G, Shukitt-Hale B, Stellwagen HM, Zhu X, Lee HG, Smith MA, Joseph JA. Modulation of hippocampal plasticity and cognitive behavior by short-term blueberry supplementation in aged rats. *Nutr. Neurosci.* 7: 309–316 (2004)
  50. Shukitt-Hale B, Cheng V, Joseph JA. Effects of blackberries on motor and cognitive function in aged rats. *Nutr. Neurosci.* 12: 135–140 (2009)
  51. Andres-Lacueva C, Shukitt-Hale B, Galli RL, Jauregui O, Lamuela-Raventos RM, Joseph JA. Anthocyanins in aged blueberry-fed rats are found centrally and may enhance memory. *Nutr. Neurosci.* 8: 111–120 (2005)
  52. Lee SC. The preview and trend on senile disease. *SERI Economic Focus* 391 (2012)