

산·학·연 논문

21세기에 필요한 Brain Food

- 마늘의 뇌 기능향상 효과에 대하여 -

New Millennium Food

- Garlic Promots the Function of Human Brain -

김 선 민 (Sun Min Kim)

동신대학교 식품생물공학과

서 론

마늘은 5,000년 이상의 옛날부터 민간 약으로써 전세계에서 이용되었을 뿐만 아니라 고대문명사회에서도 여러 가지 감염증, 기생충, 벌레물림, 창상, 궤양, 종양, 심장병, 두통 등의 치료에 쓰였다는 것이 많은 기록에 남아있다. 마늘에 대한 과학적 연구는 19세기말부터 이루어지기 시작했으나 몇십 년 사이에 비약적인 발전을 이루어 3,000편 이상의 논문이 발표되었다. 이러한 성과는 전통적인 용법을 뒷받침 할만한 이론을 제시함과 동시에 마늘의 새로운 약리작용을 밝혀내고 있다.

최근에는 질병의 치료보다 일차적인 예방이 더 중요하게 인식되어 질병예방에 도움이 되는 소재에 관한 연구가 활발히 이루어지고 있는데 그 대표적인 예가 마늘이 아닌가 싶다. 미국 국립 암 연구소가 1990년부터 실시한 design foods program 중에도 암 예방에 유력한 최고의 소재로 마늘이 선정된 것은 잘 알려진 사실이다. 그밖에도 생활습관병, 심장병, 노화, 치매 등에도 마늘이 유효하다는 연구 보고가 많으나 여기서는 뇌 기능에 관여하는 마늘의 작용에 관한 연구결과를 개괄적으로 소개하고자 한다.

배양신경세포에 대한 작용

西山 등^{1,2)}의 연구에 의하면 마늘이 배양신경세포의 생존율을 높여주는 것으로 밝혀졌다. 태내 rat의 뇌에서 분리한 해마신경세포(海馬神經細胞)의 배양액 중에 숙성마늘(aged garlic)추출액을 첨가하면 0.001mg/ml부터 1mg/ml까지 용량의존적으로 생존율의 상승이 인정되고 있다(그림 1). 뿐만 아니라 신경세포 최장돌기의 분지를 촉진하는 것도 관찰되었다. 그러나 돌기의 길이, 수에는 변화가 없었다.

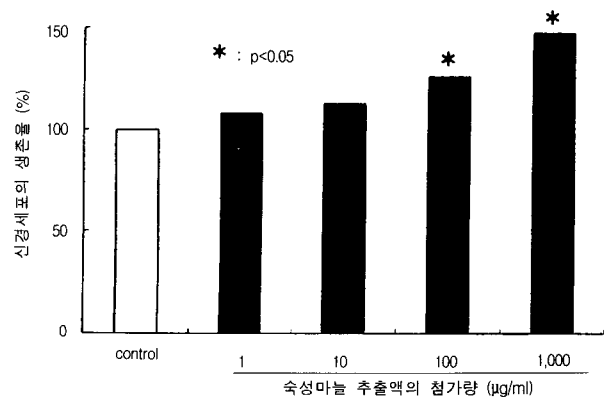


그림 1. 숙성마늘 추출액이 배양신경세포의 생존에 미치는 영향(1,2).

마늘의 특징가운데 한가지가 황화합물이 풍부하다는 것이다. 마늘에서 유래한 황화합물의 신경세포에 대한 생존촉진작용(신경영양효과)에 관한 상세한 검토가 Moriguchi 등(3)에 의해 이루어지고 있다. 그들에 의하면 황과 결합한 allyl기(thioallyl기)의 존재가 활성화에 중요한 역할을 담당하고 있다고 한다. 숙성마늘 추출액에 포함되어 있는 대표적인 수용성 황화합물인 S-allylcystein [$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$]을 배지에 첨가하면 신경세포의 생존율이 상승하고 최장돌기의 분지를 촉진하는 것이 관찰되었다(그림 2). 이때 S-allylcystein은 배지 중의 농도가 100 ng/ml까지는 용량의존적인 효과가 인정되었으나 그 이상의 농도에서는 작용이 소실되었다(그러나 고농도에 있어서도 세포손상 등의 독성은 보이지 않았다.). 한편, S-allylcystein계 황화합물인 S-ethylcystein [$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$]과 S-propylcystein [$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$]은 신경세포의 생존율에 전혀 영향을 미치지 않았다. 또, 황을 포함하지 않은 o-allylserine [$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$]도 효과가 없었다.

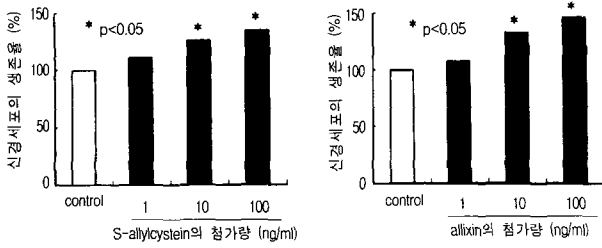


그림 2. S-Allylcystein 및 allixin이 배양신경세포의 생존에 미치는 영향(3,4).

S-allylcystein 이외의 물질로써 신경영양효과를 나타내는 마늘 유래의 황화합물으로써는 S-allylcystein sulfoxide (alliin), γ -glutamyl-S-allylcystein 등이 알려져 있다. 마늘의 냄새성분으로 알려져 있는 지용성 화합물인 diallyl sulfide, diallyl disulfide도 그 효과가 인정되나 수용성 황화합물과 비교하면 작용이 약한 것 같다.

많은 식물이 해충으로부터 자기를 보호하기 위해 phytoalexin을 생산한다. 마늘에도 피부종양의 발생억제, 항변이원성작용 등을 갖는 독특한 페놀화합물인 allixin(3-hydroxy-5-methoxy-6-methyl-2-pentyl-4H-pyran-4-one)이 알려져 있다. Allixin의 신경세포에 대한 작용도 검토되어 allixin이 해마, 대뇌피질, 소뇌 등의 배양세포의 생존 및 최장돌기의 분지를 촉진하는 것으로 나타났다(그림 2)(4). 이때 배지 중의 allixin의 농도가 100ng/ml까지는 용량의존적인 효과를 보이나, 그 이상의 농도에서는 세포가 손상되었다. Allixin 유도체를 이용한 검색결과, 3번 위치의 OH가 활성화, 2번 위치의 alkyl기가 활성화와 독성의 양방에 관여하고 있는 것으로 보고되고 있다.

노화의 억제와 기억학습장애의 개선

노화촉진모델마우스(Senescence Accelerated Mouse : SAM)에는 정상노화를 보이는 SAMR계와 노화촉진과 amyloid 축적을 보이는 SAMP계가 있다. SAMP의 亞系 SAMP8 (학습기능장애를 보이고 뇌간에 해면상변성(海面狀變性)을 나타냄) 및 SAMP10(뇌 전반부에 위축현상을 보임)을 이용한 마늘의 노화, 기억학습 장애에 대한 작용이 齋藤 등의 연구팀에 의해 보고되었다(5-10). 일반 통상사료로 키운 SAMP8의 경우 3개월 제부터 죽기 시작하여 10개월 제까지는 16마리 중 9마리만이 생존하였다(그림 3). 한편, 생후 2개월 제부터 숙성마늘 추출액을 2% 배합한 사료로 키운 SAMP8의 경우는 10개월 제까지 모두 생존하였다.

10개월 제까지 생존하고 있는 SAMP8을 이용한 기억학습시험에 있어서도 숙성마늘 추출액의 투여에 의해 개선

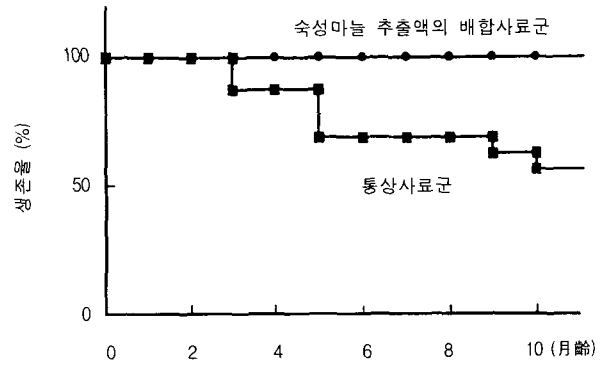
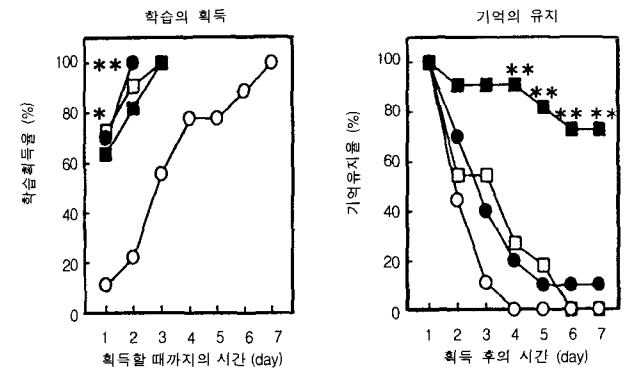


그림 3. 노화촉진 마우스(SAMP8)의 생존에 대한 숙성마늘 추출액의 효과(6).

효과가 인정되었다. 수동적 회피시험(Stepdown)에 있어서 숙성마늘 추출액투여군은 통상사료군에 비교하여 학습획득시간의 실패수가 유의적으로 낮아졌다. 학습획득까지 걸린 시간도 숙성마늘 추출액투여군은 정상노화를 나타내는 SAMR1과 같은 정도까지 회복되었다(그림 4). 기억 유지의 효과는 SAMP8에서는 숙성마늘 추출액투여군이 개선의 영향을 보이는 정도에 그쳤으나, SAMR1에서는 숙성마늘 추출액의 투여에 의해 유의적으로 유지기간이 연장되었다.

뿐만 아니라 숙성마늘 추출액은 조건회피시험에 있어서 조건회피 성공율을 높여 공간학습시험(Morris의 수중미로시험)의 경우 안전대에 다다를 때까지의 시간을 단축시켰다. 즉, 숙성마늘 추출액은 SAMP8의 수명을 연장시키는 것만이 아니라 학습기억장애도 개선시켰다.

뇌 위축을 보이는 SAMP10에 대해서도 똑같이 숙성마늘 추출액을 2% 함유한 사료로 키운 마우스에서 노화의 진행(털의 윤기 소실, 탈모 등)이 억제되는 것으로 관찰되



노화촉진 마우스 SAMP8 : ○ ; 통상사료군, ● ; 숙성마늘추출액 배합사료군
정상노화 마우스 SAMR1 : □ ; 통상사료군, ■ ; 숙성마늘추출액 배합사료군
*, **: 통상사료군과 숙성마늘추출액 배합사료군 사이의 유의차 p<0.05, p<0.01

그림 4. 노화촉진 마우스(SAMP8)의 기억학습장애에 대한 숙성마늘 추출액의 효과(6).

었다. 한편으로, 통상사료군에서는 뇌 전반부에 현저한 위축이 나타났으나 숙성마늘 추출액 투여군에서는 이러한 위축이 억제되었다.

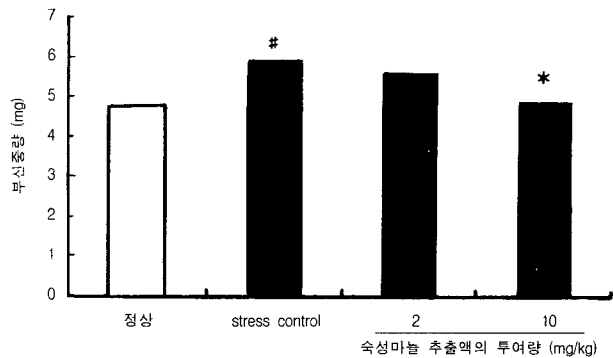
흉선적출(胸線摘出)에 의한 신경내분비계의 변화도 노화의 경우와 비슷한 경향을 보여, 같은 모델을 이용한 마늘의 효과에 대해 보고되었다(5,8). 생후 4주째 흉선을 적출한 마우스를 통상사료와 숙성마늘 추출액 2% 함유사료로 각각 사육하여 10개월 짜에 기억학습 및 신경화학물질에 대한 작용을 검토하였다. 그 결과 통상사료로 사육시킨 흉선적출 마우스는 수동회피 학습시험에 있어서 실패회수가 증가하고 공간학습 시험에 있어서 안전대에 다다르기까지의 시간이 연장되었다. 그러나 숙성마늘 추출액 배합사료로 사육한 마우스는 이러한 학습기억 장애의 현저한 개선이 관찰되었다. 신경화학물질의 검색에 있어서 통상사료군에서는 시상하부의 noradrenalin, dopamine 및 그들의 대사산물의 상승이 인정되었으나 숙성마늘 추출액군에서는 이러한 상승이 완전히 억제되어 흉선을 적출하지 않은 대조 마우스와 같은 정도의 결과를 보였다.

항스트레스 · 신경내분비계에 대한 작용

마늘이 육체적 · 정신적 스트레스에 대해 효과를 나타내는 것이 지금까지의 많은 연구에서 밝혀졌다. 정신적 스트레스에 관한 연구에 일반적으로 사용되고 있는 Communication box를 이용한 실험에서 전기쇼크를 받는 box에 들어가 있는 마우스가 지르는 고탍소리에 의해 인접한 전기쇼크를 받지 않는 box속의 마우스가 정신적인 스트레스를 받게 된다. 이 스트레스에 의해 면역기능 즉, 항체생산이나 NK 활성 등의 저하를 가져온다(11). 숙성마늘 추출액은 이 정신적 스트레스에 의해 저하된 면역기능을 회복시키는 것이 보고되었다.

Stressor에 의한 자극이 교감신경계 및 뇌하수체, 부신계에 작용하여 신경내분비의 변화가 일어나게 된다. 숙성마늘 추출액은 구속 스트레스에 의한 혈청 중 noradrenalin의 상승을 억제하는 것으로 보고되었다(12). ACTH의 상승에 대해서도 억제경향이 인정되고 있다. 2일간의 구속 스트레스(16h/day)에 의해 부신이 비대해지는 것이 관찰되었다. 이러한 비대경향은 숙성마늘 추출액의 투여로 억제되어 10mg/kg 투여군의 부신중량은 스트레스를 받지 않은 마우스와 같은 정도였다(그림 5)(13).

다른 한편으로, 스트레스를 받을 때 증가하는 noradrenalin의 억제와는 반대로 마늘분말을 0.8% 함유하는 고지방사료로 사육한 rat에서는 혈중 noradrenalin의 농도가 상승



: 정상마우스에 대한 유의차(p<0.05), * : stress control에 대한 유의차(p<0.05)
그림 5. 구속스트레스에 의한 부신비대에 대한 숙성마늘 추출액의 효과(13).

하는 것으로 보고되었다(14). 또, 마늘유래의 지용성 황화합물인 diallyl disulfide의 정맥내 투여에 의해서도 noradrenalin이 용량의존적으로 상승하는 것으로 보고 되었다.

신경전달물질 및 그 수용체에 대한 마늘의 영향에 대해서는 Fillion 등의 연구결과(15)를 살펴볼 필요가 있다. 숙성마늘 추출액은 *in vitro* 실험에서 choline, noradrenalin, GABA 등의 신경전달물질이 synapse에 침투하는 것을 억제하는 것으로 나타났다. 동물실험에서는 숙성마늘 추출액의 반복투여에 의해 GABA의 침투가 억제되는 것이 관찰되었다. Serotonin 수용체에 대해서는 매우 흥미있는 마늘의 작용이 발견되었다. Serotonin은 수면, 체온조절, 기억학습, 스트레스, 우울증 등 광범위한 정신적 · 육체적 기능에 작용하고 있다. 5-HT_{1B/1D} 수용체는 신경마디의 탈분극 후에 serotonin의 유리를 제어하는 것으로 알려져 있어 수용체가 활성화되면 serotonin의 유리가 억제되고, 불활성화 되면 유리가 촉진되는 것으로 이해되고 있다. Rat의 뇌막분획(腦膜分劃)을 이용한 *in vitro* 실험에서 숙성마늘 추출액은 5-HT_{1A} 수용체에 대해서는 거의 영향을 미치지 않으나, 5-HT_{1B/1D} 수용체에 serotonin이 결합하는 것을 억제한다. 같은 결과가 serotonin 수용체의 유전자를 도입한 배양세포에서도 인정되었다.

허혈성 뇌장애에 대한 작용

마늘 및 그 성분이 허혈에 의한 뇌장애에 대해서 억제작용을 나타내는 것이 Numagami 등에 의해 보고되었다(16). 뇌허혈 모델을 이용한 실험에서 허혈에 의한 뇌내의 수분량의 증가가 숙성마늘 추출액을 투여하는 것에 의해 억제되었다.

3종류의 마늘유래 황화합물 즉, diallyl sulfide, diallyl

disulfide, S-allylcystein에 대해 검토한 결과 S-allylcystein은 뇌내 수분량의 증가를 억제하였으나 2종류의 지용성 황화합물은 효과가 없었다. 조직학적 검색에 있어서도 S-allylcystein을 투여한 동물에서는 梗塞部の 유의적인 감소가 관찰되었다. 또 허혈 후의 혈류재개시, 활성산소가 생성되는 것이 알려져 있다. 이 생성은 二相性を 나타내는데 S-allylcystein은 第二相의 생성을 현저히 억제시켰다.

항산화물질이 뇌허혈에 의한 장애를 억제하는 것이 보고되고 있어 숙성마늘 추출액 및 S-allylcystein에 의한 억제효과도 이들이 갖는 항산화작용에 의한 것으로 생각되어진다.

결 론

노화의 한가지 요인으로서 활성산소나 free radical의 관여가 제기되고 있다. 마늘, 특히 숙성마늘 추출액이 항산화작용을 갖고 있는 것이 명백해져 노화에 따른 기억학습능의 저하를 억제하는 것과 관계가 있는 것으로 생각된다. 또, 노화에 의해 뇌혈류량이 저하되는 것이 사실이므로 숙성마늘 추출액이 갖는 혈행개선작용은 이 점에 있어서도 뇌기능의 유지에 도움이 되는 것으로 생각되어진다.

마늘이 serotonin 수용체, 특히 5-HT_{1B/1D} 수용체에 serotonin의 결합을 억제하는 것은 매우 흥미롭다. 예를 들면, 육체적·정신적 스트레스에 대한 효과 즉, 스트레스에 의해 저하된 면역기능의 회복 등에 관여하고 있음을 시사하고 있다. 나아가서 잘 알려진 마늘의 자양강장작용의 일부는 serotonin 작동신경계를 개입시킨 마늘의 작용으로도 생각된다.

마늘이 심장병이나 암 등의 생활습관병의 예방에 유효하고 그 작용 메카니즘도 명확히 밝혀지고 있다. 그러나 이러한 것들에 비교하면 마늘의 중추신경에 대한 작용에 관하여 많은 연구가 남아있어 앞으로의 연구추진이 기대된다.

참 고 문 헌

1. Nishiyama, N., Moriguchi, T., Katsuki, H. *et al.* : Effects of aged garlic extract on senescence accelerated mouse and cultured brain neurons. *Int. Acad. Biomed. Drug Res.*, **11**, 253-258(1996)
2. Moriguchi, T., Nishiyama, N., Saito, H. *et al.* : Trophic effect of aged garlic extract(AGE) and its fractions on primary cultured hippocampal neurons from fetal rat brain. *Phytother. Res.*, **10**, 468-472(1996)
3. Moriguchi, T., Matsuura, H., Kodera, Y. *et al.* : Neurotrophic activity of organosulfur compounds having a thioallyl group on cultured rat hippocampal neurons. *Neurochem. Res.*, **22**, 1449-1452(1997)
4. Moriguchi, T., Matsuura, H., Itakura, Y. *et al.* : Allxin, a phytoalexin produced by garlic, and its analogues as novel exogenous substances with neurotrophic activity. *Life Sci.*, **14**, 1413-1420(1997)
5. 西山信好, 齋藤洋 : 老年性記憶障害改善薬開発における生薬の有効性. *Prog. Med.*, **15**, 2219-2227(1995)
6. Moriguchi, T., Saito, H. and Nishiyama, N. : Aged garlic extract prolongs longevity and improves spatial memory deficit in senescence-accelerated mouse. *Biol. Pharm. Bull.*, **19**, 305-307(1996)
7. Moriguchi, T., Takashina, K. and Chu, P-J : Prolongation of life span and improved learning in the senescence accelerated mouse produced by aged garlic extract. *Biol. Pharm. Bull.*, **17**, 1589-1594(1994)
8. 西山信好, 守口徹, 齋藤洋 : 老化および老化に伴う記憶障害に対するニンニクの豫防効果. *新約と臨床*, **45**, 467-473(1996)
9. Nishiyama, N., Moriguchi, T. and Saito, H. : Beneficial effects of aged garlic extract on learning and memory impairment in the senescence-accelerated mouse. *Exp. Gerontol.*, **32**, 149-160(1997)
10. Moriguchi, T., Saito, H. and Nishiyama, N. : Anti-aging effect of aged garlic extract in the inbred brain atrophy mouse model. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **24**, 235-242(1997)
11. Kyo, E. *et al.* : Restoration of psychological stress-induced immune suppression by aged garlic extract. In preparation.
12. Kvetnansky, R., Takasugi, N., Oprsalova, Z. *et al.* : Neuroendocrinological effects of aged garlic extract in control and stressed rats. In "First World Congress on the Health Significance of Garlic and Garlic Constituents" Nutrition International Co., CA, USA, p.46(1990)
13. Ushijima, M., Sumioka, I., Kakimoto, M. *et al.* : Effect of garlic and garlic preparations on physiological and psychological stress in mice. *Phytother. Res.*, **11**, 226-230(1997)
14. Oi, Y., Kawada, T., Kitamura, K. *et al.* : Garlic supplementation enhances norepinephrine secretion, growth of brown adipose tissue, and triglyceride catabolism in rats. *Nutr. Biochem.*, **6**, 250-255(1995)
15. Fillion, G. : Interaction of garlic extract with the central nervous system and in particular with the serotonergic system. In process.
16. Numaguchi, Y., Sato, S. and Ohnishi, S. T. : Attenuation of rat ischemic brain damage by aged garlic extract : A possible protecting mechanism as antioxidants. *Neuro. Int.*, **29**, 135-143(1996)