

## Development of functional substances on Alzheimer's disease

허 호 진

경상대학교 농업생명과학연구원/농생명학부 식품공학전공 교수

Phytochemicals have long been known to hold a number of physiological benefits, including antioxidant, anticonvulsant activities and anticancer. The profitable effects of phytochemicals from food sources such as vegetables and fruits, with respect to neurodegeneration, are only beginning to receive increased attention. Alzheimer's disease (AD) is one of the major neurodegenerative diseases for which no treatment is available, and characterized by loss of cognition and memory. Many recent studies show that the brain of AD patient is subjected to increased oxidative stress resulting from free radical damage, and the resulting cellular malfunctions are widely believed to be responsible for neuronal degeneration in AD. In this study, the relative relation between AD and phytochemicals were surveyed.

Keywords : Functional substances, phytochemicals, Alzheimer's disease

### I. 서 론

퇴행성 신경질환의 대부분을 차지하는 노인성 치

매 (Alzheimer's disease; AD)는 기억과 인지력이 상실되는 임상 특성을 가지고 있다. 이들 노인성 치매 환자에게서 발견되는 병변학적인 요소 중 가장 중요한 것으로는 아밀로이드 베타 단백질 (amyloid- $\beta$  protein; A $\beta$  protein)이 있고, 이는 강력한 치매 유발 물질로 보고되고 있다. 더욱이 아밀로이드 베타 단백질에 의한 뇌 세포 독성은 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>를 포함하는 활성 산소종(reactive oxygen species; ROS)의 세포 내 증가와 매우 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있다[1].

퇴행성 신경질환에서 활성산소종 (ROS)의 부정적인 효과는 현재까지 광범위하게 연구되어지고 있다. 뇌는 생리적으로 자체 항산화 체계가 미비하고, 특히 catalase, superoxide dismutase (SOD) 그리고 glutathione peroxidase 같은 항산화 체계의 활성이 상대적으로 낮아서 산화적 스트레스 환경에서 발생하는 superoxide anion (O<sub>2</sub><sup>-</sup>)과 과산화수소 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 등을 쉽게 중화시키지 못하는 것으로 보고되고 있다. 더욱이 뇌를 구성하는 뇌 세포 막은 매우 풍부한 불포화지방산을 함유하고 있는데, 자유라디칼에 의한 뇌 세포 기능의 손상 과정이나 관련 대사에 대해서는 아직 명확하게 밝혀지지 못한 것이 사실이지만, 뇌 세포막에서의 지방 과산화는 가장 중요한 폐해 중의 하나로 나타나고 있다[2, 3].

Phytochemicals는 일반적으로 신선한 과·채류와 그 가공품 등에서 발견되어진다. 그 것들은 항산화·항암·항염증·심혈관성 질환에 대한 개선 및 치료 효과 등 다양한 생리활성 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 폴리페놀류 등을 포함한 다양한 항산화 소재로서의 phytochemicals는 아밀로이드 베타 단백질에 의해 유발되는 산화적 뇌 세포 독성을 방지함으로써 노인성 치매 예방 및 개선에 긍정적인 효과를 나타내는 것으로 보고되고 있다. 그러므로 본 내용에서는, 항산화성 phytochemicals가 갖는 노인성 치매의 예방 및 개선 효과에 대해 고찰함으로써 기능성 소재로서의 그 중요성을 살펴보고자 한다[4, 5].

### 가. 노인성치매 (Alzheimer's disease)와 아밀로이드 베타 단백질 ( $A\beta$ -protein)

신경퇴화 증상과 산화적 스트레스 (oxidative stress)가 발생하는 AD 뇌 조직은  $A\beta$  단백질의 침착과 깊이 연관되어 있음이 보고되어지고 있다. 비록  $A\beta$  단백질에 의한 자유라디칼 (free radical)형성에 대한 과정은 명백하게 밝혀지고 있지는 못하지만,  $A\beta$  단백질은 뇌신경세포에 접촉하거나 침투하여 세포막으로부터 산소 의존적인 자유라디칼을 생성하게 유도하여 지방과 단백질의 과산화를 유발시킨다[6]. 뇌의 해마상 세포 (hippocampal neuron)연구에서  $A\beta$ 가  $H_2O_2$ 의 생성·축적을 유도시킨다는 연구는 상기의 내용을 증명해 준다[7]. 더욱이 단백질의 산화적 변성, 세포막에서의 지질 과산화 발생 그리고 DNA 산화의 증가 현상 또한 AD 환자의 뇌 해부를 통해 밝혀지고 있다[8]. 코파카 등[9]에 의하면, 산화적인 스트레스에 노출된 세포막 인지질 성분이  $A\beta$  단백질의 섬유성  $\beta$  구조(fibrillar  $\beta$ -sheet)형성을 촉진시키고 그러므로 세포막에서의 지질 과산화가 AD 발병에 중요한 영향을 미칠 수 있다는 사실을 보여주었다. 또한 신경세포와 성상세포 (astrocyte) 연구에서, 올리고머  $A\beta$  단백질 (oligomeric  $A\beta$ ) 처

리는 농도 및 시간에 비례하여 신경세포막으로부터 지질 성분이 방출 되는 것을 증가시킨다는 보고가 있다[10]. 이는  $A\beta$  단백질에 의해 생성된 각종 산화적 스트레스에 의해 세포막이 파괴되어 ion-motive ATPase의 저해, 칼슘이온에 대한 항상성 유지의 파괴, 세포 신호전달의 파괴, apoptotic pathway 등의 이상 증상이 초래되고 결국 이러한 이유들로 인하여 신경세포가 사멸될 수 있음을 보여준다[11].

### 나. 산화적 스트레스 (oxidative stress)에 대한 뇌 조직의 취약성

뇌는 다른 조직에 비해서 산화적 손상에 대해 비정상적으로 매우 민감하고, 뇌 신경세포막에서의 과산화에 대한 많은 연구들은 이를 뒷받침해준다[12-14]. 왜냐하면 뇌에는 쉽게 과산화될 수 있는 지방산 (arachidonic acid, docosahexaenoic acid)이 많은 반면에 이들을 과산화로부터 막아줄 수 있는 항산화 시스템이 부족하기 때문이다[12]. 간과 비교했을 때  $H_2O_2$ 를  $H_2O$ 와  $O_2$ 로 중화시켜 줄 수 있는 카탈라아제 (catalase) 활성이 10% 정도에 불과하다[13]. 더구나 뇌에는 특정부위에 철 (Fe)성분이 고농도로 존재하고, 일반적으로 고농도의 ascorbate를 역시 갖고 있다. 만약 세포가 파괴된다면 철-ascorbate 혼합물이 쉽게 생성될 수 있고 이 혼합물은 뇌 세포막에 비정상적인 pro-oxidants로 작용될 것이다[14].

### 다. 항산화제와 노인성 치매 (Alzheimer's disease)

신경세포에 대한 산화적인 손상은 AD 발병에 매우 중요한 역할을 할 수 있다. 그러므로 산화적인 스트레스를 경감시키거나 항산화 능력을 증가시키는 치료법은 AD 발병을 예방하거나 또는 개선시킬 수 있을 것으로 판단된다. 전임상 실험에서 은행잎 추출물 (Ginkgo biloba extracts)은  $H_2O_2$ 가 유도하는 산화적인 손상으로부터 신경세포를 보호하는 것으로 보고되었고[15], 은행잎 추출물 EGb761 (Ginkgo

*biloba* extracts EGb761)을 52주간 AD 환자에게 복용 (120 mg/day)시켰을 때는 뚜렷한 개선효과를 보였다 [16]. 또한 AD 실험 모델에서, 항산화 효과를 갖는 멜라토닌 (melatonin)은 ROS에 의해 유도되는 신경 손상으로부터 세포를 보호해주는 것으로 나타났다 [17]. 항산화제인 비타민 E와 idebenone (Coenzyme Q<sub>10</sub> analog)은 A $\beta$  단백질이 발생시키는 산화적 신경 독성과 그 결과로서의 인지능력 저하가 신경세포주와 동물모델 연구를 통하여 개선될 수 있음을 보여 주었다[18]. Monoamine oxidase B 저해제로서의 selegiline (10 mg/day)과 항산화제로서의 비타민 E를 각각 (2,000IU/day) 또는 병행한 AD 환자에 대한 치료 연구에서는 이들이 AD 발병을 상당기간 지연시켜 줄 수 있음을 나타냈다[19]. 결국 항산화제나 자유라디칼 소거 특성을 갖는 물질 또는 소재는 AD의 예방과 개선 효과가 있을 것으로 보인다.

자연적으로 생성되는 비 영양성분으로서의 phytochemicals들이 항산화제로서의 생리적인 효과를 갖고 있는 것은 많은 연구를 통해서 보고되는 결과이다. 일반적으로 신선한 과·채류 및 그 가공품에 많이 포함되어 있는 식물유래 저분자성 화합물은 암·심혈관성 질환과 같은 몇몇 만성 질환에 효과가 있는 것으로 밝혀지고 있다. 폴리페놀 성분은 주요한 식물유래 저분자성 화합물 중의 하나로서 이 역시 항산화성을 포함한 다양한 생리활성을 갖고 있어서 자유라디칼 (superoxide radical anions, singlet oxygen, lipid peroxy radicals)을 소거할 수 있다. 주요 폴리페놀 성분 중 차류·적포도주·양파·사과 등의 과·채류에 다량 함유되어 있는 플라보노이드 (flavonoids)도 관상동맥성 심장질환의 위험을 크게 줄임과 동시에 항산화 효과를 갖는 것으로 보고되고 있다[20]. 사과의 경우, 유용한 식물유래 저분자성 화합물로서 flavonol glycosides, phenolic acids, catechins, dihydrochalcones, procyanidins 등을 함유하고 있고 이들 성분은 항산화성과 항암성이 있는 것으로 보고되어지고 있다[21, 22].

## 라. 식물유래 저분자성 화합물 (phytochemicals) 과 노인성 치매 (Alzheimer's disease)

다양한 사과 품종에 대한 항산화 효과를 비타민 C와 비교하여 조사하였다[20]. 품종에 따라 상대적 인 결과를 보였지만, 모든 품종에서 일정량의 폴리페놀 성분이 검출되었고, 이들에 의한 높은 항산화 효과가 관찰되었다. 특히 사과에 함유된 주요 폴리페놀 성분 중 quercetin은 비타민 C보다 약 3배 높은 항산화 효과를 지니고 있었다. 최근 연구는 flavonoids가 음식으로 섭취되어 체내에서 항산화제로서의 기능을 포함한 각종 생리활성 효과를 충분히 나타낼 수 있음을 보여준다. 특히 사과 등에 다량 함유되어 있는 것으로 알려진 quercetin 배당체는 소화기에 존재하는 hydrolase 등에 의해 당 부분이 분리되어 aglycon의 형태로 흡수되는 것이 또한 보고되고 있다[23, 24].

인체에서 존재하는 주요 산화적 스트레스는 O<sub>2</sub><sup>-</sup>와 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>를 들 수 있는데, 비록 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>가 비 라디칼성 물질이지만, O<sub>2</sub><sup>-</sup>는 음이온 채널을 통해서만 세포막을 통과하는 반면 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>는 세포막을 상대적으로 쉽게 투과할 수 있기 때문에 그 것에 의한 세포독성이 더 심각하다고 할 수 있다[25]. 실험동물 (aged transgenic mice)과 신경세포주 (PC12 cell)를 대상으로 한 연구는 노인성치매의 발병 물질로서의 A $\beta$  단백질과 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에 의해 유도되는 산화적인 스트레스가 신경세포와 조직을 파괴하는 현상을 보고하였다 [26]. 이에 대해 동일한 신경세포주 (PC12 cell) 연구에서, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에 의해 유도되는 산화적인 스트레스가 사과의 quercetin에 의해 상당부분 감소되고 더불어 신경세포를 산화적인 손상으로부터 보호해줄 수 있는 결과를 보였다[27]. 실험동물의 해마상 세포주 (mouse hippocampal neuron)를 대상으로 한 또 다른 연구에서 [28]는, quercetin이 glutamate에 의해 유도되는 산화적 스트레스로부터 뇌 신경세포를 보호한다는 결과를 보였다.

뇌 미세혈관의 내피 (endothelium of brain microvessels)에 의해 형성되는 blood-brain barrier (BBB)는 약물이 중추신경계 (CNS)에 전달되는데 있어서 선택적인 물질투과 조절 막으로서의 기능을 갖는다. 그러므로 뇌 조직으로의 약물 투과성은 BBB의 소수성 또는 지용성과 같은 물리적인 특성에 의해 조절된다[29]. 최근 연구는 quercetin이 뇌의 특정 부위로 투과될 수 있는 연구 결과를 발표하였다[30]. 결국 사과 등을 포함한 식물성 소재에 포함된 phytochemicals에 속하는 quercetin이 뇌의 BBB를 통과하여 항산화 효과를 비롯한 각종 생리활성 기능을 나타내고, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 등에 의해 발생하는 산화적 스트레스를 방지함으로써 궁극적으로는 뇌 신경세포를 보호해 줄 수 있음을 추측할 수 있다.

## II. 결 론

활성산소종 (ROS)은 노인성 치매 (AD)와 같은 신경퇴행성 질환의 발병에서 매우 중요한 역할을 수행하고 있다. 그러므로 식품에 함유된 비타민류나 phytochemicals 중의 폴리페놀 성분은 합성 약물이 갖는 각종 부작용을 대체할 수 있는 비교적 안전한 항산화 관련 질병 조절에 있어서의 기능성 소재로 각광받고 있다. 특히 사과를 포함한 과·채류는 천연 항산화 효과를 갖는 phytochemicals을 다수 함유하고 있고, 이의 섭취를 꾸준히 유지하는 것만으로도 산화적 스트레스에서 유발될 수 있는 만성질환 (신경퇴행성 질환으로서의 AD 등)의 예방에 상당한 효과가 있을 수 있음을 알 수 있다.

비록 많은 연구에서 phytochemicals들에 대한 유용한 생리적 기능성이 연구되어지고 있지만, 여기에는 여전히 몇 가지의 의문점이 있을 수 있다. 그 중 정확히 어떤 성분이 생리활성 효과를 갖고 있는지와 특정 성분이 포함된 식품을 어떻게 선택하여

소비할 수 있는지에 대한 가이드라인에 대한 질문이 그 것이다. 이에 대한 정확한 해답은 아직 없는 것이 사실이다. 다만 과·채류와 같은 식품에 얼마나 많은 유용성분 (phytochemicals)이 들어 있는지와, 특정 과·채류와 같은 식물성 식품을 얼마나 음식으로 섭취하는 지에 대한 연구를 바탕으로 간접적인 기준을 마련할 수 있을 것이다. 예를 들어, 시금치 등에는 상당히 많은 비타민과 미네랄 성분이 함유되어 있지만 이 식품의 함유 성분이 우리에게 주는 영향은 미비하다. 그러나 토마토의 경우 상대적으로 적은양의 비타민과 미네랄 등을 함유하고 있지만 그 소비량이 매우 커서 우리에게 미치는 영향은 상대적으로 클 수 있다[31]. 최근 연구에 의하면 [22], 서구인의 경우 성인 한 사람이 하루 섭취하는 폴리페놀 성분은 약 0.5~1 g 정도이고, 이의 섭취는 그 대부분이 사과, 오렌지, 바나나, 감자 그리고 토마토의 섭취에서 이루어진다고 보고되고 있다.

결국 각종 식물유래 phytochemicals이 항산화 효과와 더불어 노인성 치매 (AD)와 같은 만성 질환에 효과가 있는 것으로 판단되지만, 유효한 효과를 나타내는 데 필요한 정확한 섭취 가이드라인 (하루 섭취량 등)은 아직 마련되지 못하고 있다. 그러므로 특정 성분 또는 식품만을 다량 섭취하는 것보다 유용성분 (phytochemicals)이 함유된 다양한 식품을 꾸준히 섭취하는 것이 노인성 치매 (AD)와 같은 만성 질환의 예방 및 치료에 적절할 것으로 판단된다.

## III. 참고 문헌

1. S. Varadarajan, S. Yatin, M. Aksenova and D.A. Butterfield. 2000. J Struct Biol 130: 184-208.
2. M. Grundman and P. Delaney. 2002. P Nutr Soc 61: 191-202.
3. R.A. Floyd and J.M. Carney. 1992. Ann Neurol 32: S22 - S27.

4. G. Cao, E. Sofic and R.L. Prior. 1996. *J Agric Food Chem* 44: 3426-3431.
5. H.J. Heo, D.O. Kim and C.Y. Lee. 2005. Apple phenolics and Alzheimer's disease. In *Oxidative stress and age-related neurodegeneration*. Y. Luo and L. Packer Ed. Taylor & Francis Group. New York. pp 247-263.
6. K. Hensley, N. Hall, R. Subramaniam, P. Cole, M. Harris, M. Aksenov, W.R. Markesbery and D.A. Butterfield. 1995. *J Neurochem* 65: 2146 - 2156.
7. S. Varadarajan, S. Yatin, M. Aksenova and D.A. Butterfield. 2000. *J Struct Biol* 130: 184 - 208.
8. K. Halverson, P.E. Fraser, D.A. Kirschner and P.T. Lansbury Jr. 1990. *Biochemistry* 29: 2639 - 2644.
9. V. Koppaka and P.H. Axelsen. 2000. *Biochemistry* 39: 10011 - 10016.
10. M. Michikawa, J.S. Gong, Q.W. Fan, N. Sawamura and K. Yanagisawa. 2001. *J Neurosci* 21: 7226 - 7235.
11. A. Monji, H. Utsumi, T. Ueda, T. Imoto, J. Yoshida, S. Hashioka, K. Tashiro and N. Tashiro. 2001. *J Neurochem* 77: 1425 - 1432.
12. L. Sokoloff, G.G. Fitzgerald and E.E. Kaufman. 1997. Determinants of the availability of nutrients to the brain. In *Nutrition and the brain* J.R. Wurtman and J.J. Wurtman Ed. Raven Press. New York. pp 87 - 139.
13. R.A. Floyd and J.M. Carney. 1992. *Ann Neurol* 32: S22-S27.
14. S.L. Marklund, N.G. Westman, E. Lundgren and G. Roos. 1982. *Cancer Res* 42: 1955-1961.
15. Y. Oyama, L. Chikahisa, T. Ueha, K. Kanemaru and K. Noda. 1996. *Brain Res* 712: 349 - 352.
16. P.L. Le Bars, M.M. Katz, N. Berman, T.M. Itil, A.M. Freedman and A.F. Schatzberg. 1997. *J Am Med Assoc* 278: 1327 - 1332.
17. M.A. Pappolla, Y.J. Chyan, B. Poeggeler, B. Frangione, G. Wilson, J. Ghiso and R.J. Reiter. 2000. *J Neural Transm* 107: 203 - 231.
18. H.M. Huang, H.C. Ou and S.J. Hsieh. 2000. *Life Sci* 66: 1879 - 1892.
19. M. Sano, C. Ernesto, R.G. Thomas, M.R. Klauber, R. Melville, K. Schafer, M. Grundman, P. Woodbury, J. Growdon, C.W. Cotman, E. Pfeiffer, L.S. Schneider and L.J. Thal. 1997. *N Engl J Med* 336:1216 - 1222.
20. M.G.L. Hertog, E. Feskens, P.C.H. Hollman, M.B. Katan MB and D. Kromhout. 1993. *Lancet* 342: 1007-1011.
21. K.W. Lee, Y.J. Kim, D.O. Kim, H.J. Lee and C.Y. Lee. 2003. *J Agric Food Chem* 51: 6516-6520.
22. R.H. Liu. 2003. *Am J Clin Nutr* 78: 517S-520S.
23. A.J. Day, J.M. Gee, M.S. DuPont, I.T. Johnson and G. Williamson. 2003. *Biochem Pharmacol* 65: 1199-1206.
24. V. Crespy, C. Morand, C. Besson, C. Manach, C. Demigne and C. Remesy. 2001. *J Nutr* 131: 2109-2114.
25. G. Multhaup, T. Ruppert, A. Schlicksupp, L. Hesse, D. Beher, C.L. Masters and K. Beyreuther. 1997. *Biochem Pharmacol* 54: 533 - 539.
26. J.M. Shoffner, M.D. Brown, A. Torroni, M.t. Lott, M.F. Cabell, S.S. Mirra, M.F. Beal, C.C. Yang, M. Gearing, R. Salvo, R.L. Watts, J.L. Juncos, L.A. Hansen, B.J. Crain, M. Fayad, C.L. Reckord and D.C. Wallace. 1993. *Genomics* 17: 171-184.
27. H.J. Heo and C.Y. Lee. 2004. *J Agric Food Chem* 52: 4514-4517.
28. K. Ishige, D. Schubert and Y. Sagara. 2001. *Free Radic Biol Med* 30:433-446.
29. K.A. Yodium, M.S. Dobbie, G. Kuhnle, A.R. Proteggente, N.J. Abbott and C.A. Rice-Evans. 2003. *J Neurochem* 85: 180-192.
30. K.A. Yodium, M. Zeeshan Qaiser, D.J. Begley, C.A. Rice-Evans and N.J. Abbott. 2004. *Free Radic Biol Med* 5: 592-604.
31. J.J. Putnam and J.E. Allshouse. 1994. *Food consumption, prices, and expenditures (1970-1993)*. Washington, DC: Department of Agriculture