

# The Roles of Dietary Polyphenols in Brain Neuromodulation

Hyeyoung Lee<sup>1</sup> and Heeseob Lee<sup>2,3\*</sup>

<sup>1</sup>Division of Applied Bioengineering, Dong-Eui University, Busan 47340, Korea

<sup>2</sup>Department of Food Science and Nutrition, Pusan National University, Busan 46241, Korea

<sup>3</sup>Kimchi Research Institute, Pusan National University, Busan 46241, Korea

Received November 14, 2018 / Revised November 25, 2018 / Accepted November 25, 2018

Over recent years, it has become evident that the central nervous system bidirectionally interacts with the gastrointestinal tract along the gut-brain axis. A series of preclinical studies indicate that the gut microbiota can modulate central nervous system function through a multitude of physiological functions. Polyphenols are ubiquitous plant chemicals included in foods such as fruits, vegetables, tea, coffee and wine, and their consumption is directly responsible for beneficial health effects due to antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial, immunomodulatory, anticancer, vasodilating, and prebiotic-like effects. There is increasing evidence that dietary polyphenol can contribute to beneficial effects in neuronal protection acting against oxidative stress and inflammatory injury as well as in cognitive functions. In this paper, we overview the neuroprotective role of dietary polyphenols especially focusing on the neuroinflammation and neurovascular function by interaction with the gut microbiome. Polyphenol metabolites could directly act as neurotransmitters crossing the blood-brain barrier and modulating the cerebrovascular system or indirectly modulating gut microbiota. In addition, evidence suggests that dietary polyphenols are effective in preventing and managing neurological disorders, such as age-related cognitive decline and neurodegeneration, through a multitude of physiological functions. Dietary polyphenols are increasingly envisaged as a potential nutraceuticals in the prevention and treatment of neurological disorders, because they possess the ability to reduce neuroinflammation, to improve memory and cognitive function and to modulate the gut microbiota.

**Key words** : Gut-brain axis, gut microbiota, neurological disorders, nutraceuticals, polyphenols

## 서 론

미생물은 인체의 구강, 피부, 생식기, 호흡기, 위장관 등에 광범위하게 존재하고 있으며, 특히 위장관(gastrointestinal tract, GI tract)에는 1,000 종 이상의 다른 미생물이 1 g 당  $10^{14}$ 의 농도로 군집을 이루고 있다[33, 77]. 또한, 위장관 내에 존재하는 미생물의 무게는 성인의 경우 약 1.5 kg에 달하는 것으로 알려져 있으며[5], 위장관은 장내미생물에게 안정된 거주지로서의 역할 뿐만 아니라, 식품, 장내 세포 및 미생물간의 상호관계가 이루어지는 복잡한 에코시스템(ecosystem)으로 간주되고 있다[93]. 건강한 성인의 대장(large intestine)에는 Firmicutes와 Bacteroidetes의 phyla에 해당하는 혐기성 세균이 주를 이루고 있고, 이외에도 Actinobacteria, Proteobacteria 및 Verrucomicrobia 등의 phyla에 해당하는 세균이 존재하며[22,

28, 34, 45], 인체 내에서 가장 높은 농도인 1 g 당  $10^{11-12}$ 로 미생물이 존재하여 가장 활발한 대사활동을 하고 있다[22, 33].

장내미생물은 위장관내에서 서식하고 있기 때문에 장내 건강과 밀접한 것으로 간주되어 왔으며, 장내미생물과 관련된 연구는 장내 건강에 도움을 주는 비피더스, 유산균 등과 같은 프로바이오틱스(probiotics)와 프로바이오틱스의 생육에 도움을 주는 인자인 프리바이오틱스(prebiotics)에 대한 연구를 위주로 진행되었다. 프로바이오틱스에 대한 개념은 '미생물에 의해 생성되어 성장을 촉진시키는 인자[46]'에서 '충분한 양을 섭취하였을 때 숙주에게 유익을 주는 살아있는 유기체[23]'로 변화되었으며, 최근에는 '건조세포나 발효산물의 형태로 투여하여 숙주의 장내균총을 개선하여 좋은 영향을 주는 단일 또는 복합형태의 생균제'로 범위가 확장되어 연구가 진행되고 있다[92].

비만이 장내 마이크로비오타(gut microbiota)와 연관이 있다는 사실이 규명된 이후에는[79], 전 세계적으로 장내 미생물과 다양한 질병에 대한 연구가 폭발적으로 증가하였다. 최근에는 장내 마이크로비오타의 변화는 아토피와 같은 면역 관련 질병뿐만 아니라 비만, 고혈압, 당뇨, 고지혈증 등과 같은 대사성 증후군 및 이와 연관된 질환의 발병 기전에 중요한 역할을 하고 있다는 연구가 지속적으로 발표되고 있다[40].

병원성 미생물의 감염에 따른 급성기반응(acute phase re-

### \*Corresponding author

Tel : +82-51-510-2838, Fax : +82-51-583-3648

E-mail : heeseoble@pusan.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.

action)으로 신경 면역과 관련된 증상인 우울증 및 인지 장애가 수반된다는 사실은 오랫동안 인식되어 왔다[15]. 그러나, 병원성 미생물뿐만 아니라 공생관계의 장내 미생물이 중추신경계(central nerve system, CNS) 활동에 영향을 미칠 수 있다는 사실은 뇌과학과 행동 연구에서 '패러다임 전환'을 불러 일으켰다[51]. 또한 미생물과 뇌의 상호 작용에 대한 최근의 발견은 정신 병리학 조사에 대한 접근법에 있어서 커다란 변화를 초래하여 정신 건강 장애에 대한 새로운 치료 접근법으로서 큰 잠재력을 지닌 장내 미생물을 타겟으로 한 사이코바이오틱스(psychobiotics)의 개발에 박차를 가하게 되었다[20]. 최근에는 항산화 효과로 신경 보호 기능이 있는 폴리페놀 화합물과 프로바이오틱스 조합에 의한 효과적인 장내 미생물 환경 개선과 신경 보호 효능에 대한 연구가 이루어지고 있다.

본 총설에서는 인체 건강에 유익한 영향을 주며 프리바이오틱스의 역할로 장내 미생물 환경 조절에 기여하기 때문에 과학적인 관심이 높은 물질중의 하나인 폴리페놀 화합물의 신경 보호 효과에 대한 작용 메커니즘과 노화 관련 인지 기능 저하 및 신경 퇴행과 같은 신경계 질환에 대한 효능을 제시하였다. 이를 통해 폴리페놀 화합물의 신경계 질환의 예방 및 치료에 대한 기능성 식품으로서의 가능성을 제시하고자 한다.

## 본 문

### 장-뇌 축(gut-brain axis)

전통적으로 장내 미생물은 자폐 스펙트럼 장애(autism spectrum disorder)를 제외하고는 뇌와 관련된 질환과 관련이 없는 것으로 알려져 있었다. 그러나 최근 들어 장과 뇌의 소통에 대한 관심이 증폭되고 있으며, 이와 관련된 많은 연구들이 진행되고 있다[51]. 현재로서는 장내 마이크로비오타(gut microbiota)와 뇌의 소통과 관련된 메커니즘이 이론적으로 명확하게 확립된 것은 아니지만, 일반적으로 장내 미생물은 신경계(장-뇌의 자율신경계), 내분비계, 면역체계, 장내 미생물에 의한 대사산물 및 혈액-뇌 장벽 등을 통하여 뇌에 영향을 주는 것으로 판단하고 있다(Fig. 1) [85]. 이러한 장과 뇌 사이의 양방향 소통을 장-뇌 축(gut-brain axis) 가설이라고 한다[14, 54]. 초기의 과민성대장증후군(irritable bowel syndrome)과 관련된 연구에서 출발하여, 불안(anxiety), 우울증(depression) 등과 같은 기분장애(mood disorder)뿐만 아니라 최근에는 노화와 관련된 신경퇴행성 질환(neurodegenerative disease)에서의 인지기능과 관련된 연구들이 보고되고 있다[86].

### 폴리페놀 화합물(polyphenols)

폴리페놀 화합물은 과일, 채소, 시리얼, 차류, 커피, 와인 등과 같은 식품에 존재하는 천연의 화합물로서, 자외선, 활성산소, 포식자 등과 같은 외부환경으로부터 자신을 보호하는 역할을 하는 식물체의 2차 대사산물로서 알려져 있다[17, 64].

폴리페놀 화합물은 수산기로 치환된 벤젠 고리 구조를 가지고 있으며, 화학적 구조에 따라서 플라보노이드(flavonoid)와 비플라보노이드(nonflavonoid)로 분류된다[17]. 플라보노이드는 플라본(flavone), 플라보놀(flavonol), 플라반-3-올(flavan-3-ol), 이소플라본(isoflavone), 플라바논(flavanone)과 안토시아니딘(anthocyanidin)으로 분류되며 C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>의 공통구조를 갖는 폴리페놀 화합물이다[17, 27]. 반면에 비플라보노이드는 페놀산(phenolic acid, C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub>), 리그난(lignin, C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 및 스틸벤(stilbene, C<sub>6</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)과 같은 구조적으로 다른 화합물을 포함하고 있다[24]. 폴리페놀 화합물은 일반적으로 포도당이나 람노스(rhamnose)와 같은 당이 하이드록실 그룹을 통해 결합된 배당체로 존재하거나[6, 50], 당이 부착되지 않은 비배당체로 존재한다[50]. 폴리페놀 화합물이 풍부한 식품은 항산화, 항염증, 항균, 면역조절, 항암, 혈관 확장 및 프리바이오틱스 관련 효과를 보이고 있어 잠재적인 기능성 식품으로 간주되고 있으며[56], 장기간 섭취할 경우 심혈관 질환, 당뇨병, 골다공증 및 신경 퇴행성 질환의 발병에 대해 예방 효과를 나타낸다[2, 32]. 따라서 폴리페놀 화합물은 인체 건강에 유익한 영향을 주기 때문에 과학적인 관심이 높은 물질중의 하나이다.

### 폴리페놀 화합물과 신경 보호 메커니즘

신경의 노화는 중추신경, 말초신경 및 신경 줄기세포 기능의 점진적인 저하를 나타내며, 이러한 과정은 신경 퇴행을 초래하여 노화과정에서 인지, 감각 및 운동 장애의 주요 원인으로 간주될 수 있다[25]. 노화와 관련된 신경 퇴행은 만성 신경염증, 산화 스트레스, 미토콘드리아 기능 손상, 신경 세포 사멸의 활성화, 단백질 응집체의 침착으로 인한 누적 손상과 관련된 세포 및 분자 메커니즘으로 설명되어 진다[26]. 신경 퇴행의 발병은 증상이 나타나기 이전에 시작되기 때문에 증상이 나타난 시점에서는 신경세포가 이미 파괴되었으므로 치료의 효과가 거의 미미하거나 없게 된다[25].

폴리페놀 화합물의 뇌 건강 증진 효과는 이전의 *in vitro* 결과들에서 자유 라디칼종을 직접 제거하여 세포 손상을 줄이는 능력에 기인 한 것이라고 보고되고 있으나, 그러한 항산화 활성을 발휘하는 것으로 밝혀진 폴리페놀 화합물의 농도는 식이를 통해 달성될 수 있는 것보다 상당히 높은 농도가 필요하며, 많은 폴리페놀 화합물이 항산화 효과를 발휘하기 전에 대사가 일어나므로 생물학적 이용 가능성이 매우 제한적이다[26, 87]. 최근 폴리페놀 화합물은 뇌 질환의 예방 및 치료에서 신경염증 및 산화 스트레스에 직접적인 영향을 줄 수 있으며[37, 68, 75], 기억 및 인지 기능을 향상시킬 수 있는 것으로 보고되고 있으며[37, 75], 또는 장-뇌 축의 장내 마이크로비오타의 조절을 통해 간접적으로 영향을 주는 것으로 알려지고 있다(Fig. 1) [68]. 폴리페놀 화합물의 뇌에 대한 직접적인 영향은 혈액-뇌 장벽을 넘어 약물 작용을 촉진하기 위해 충분히 높은 농도로 뇌에 도달해야 하므로 직접적인 효과는 제한적일 것

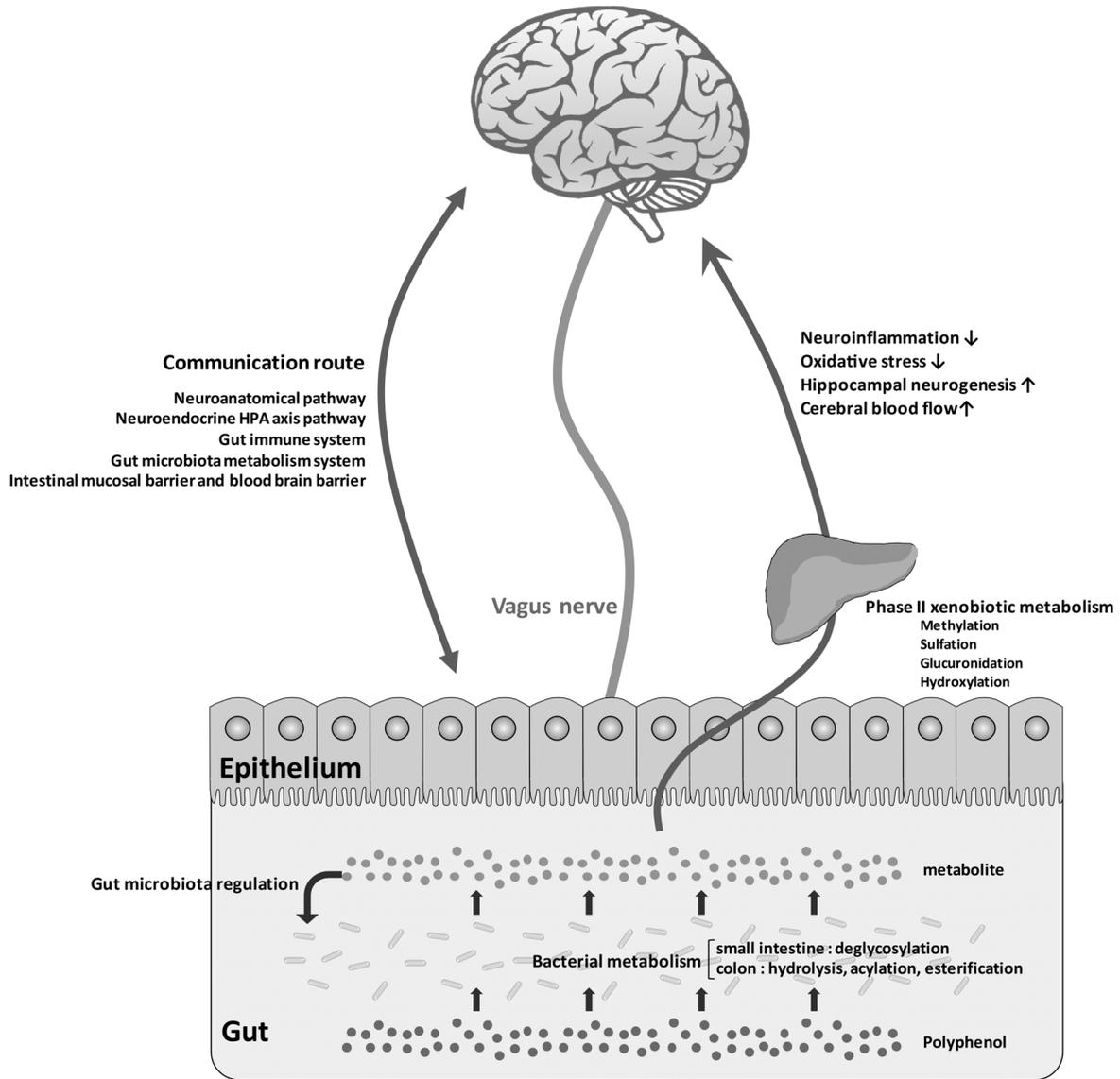


Fig. 1. The gut-brain axis. Five possible bidirectional communication routes between gut and brain, routes for dietary polyphenols and their metabolites, and the modulation of gut-brain axis by dietary polyphenols are illustrated. Adapted from [25, 59, 71, 85].

로 간주되고 있으며, 식이로 섭취된 폴리페놀 화합물은 장내에서 고농도로 유지될 수 있기 때문에 폴리페놀 화합물의 생체내에서의 작용은 간접적으로 일어날 가능성이 더 높은 것으로 여겨진다[71]. 따라서, 아래에서는 폴리페놀 화합물의 신경계 질환을 예방할 수 있는 메커니즘과 관련하여 신경전달 경로의 자극, 신경 염증의 감소, 뇌 혈관 기능의 향상 및 장내 미생물과의 상호작용에 대하여 설명하고자 한다.

#### 신경전달 경로의 자극

폴리페놀 화합물은 신경 전달 물질 및 다른 신호 전달 물질이 결합하는 수용체와 상호 작용함으로써 세포 신호 전달 경로를 가장 직접적으로 조절한다[37]. 즉, 폴리페놀 화합물은

신경세포 사멸을 조절하는 신호 전달 캐스케이드를 조절하고, 특정 유전자의 발현을 조절하며, 미토콘드리아 활동에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다[81]. 특히 최근의 연구 결과에서, 폴리페놀 화합물은 mitogen-activated protein kinase (MAPK) 1과 2 및 세포막 수용체에 의해 매개되는 extracellular signal-regulated kinase (ERK) 경로에 영향을 주는 것으로 알려지고 있다[61]. (-)-Epicatechin (EC)과 hesperetin을 처리한 경우 대뇌피질의 신경세포에서 ERK 1/2의 활성이 증가 되었으며[70, 80], (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG)에 있어서는 6-hydroxydopamine을 처리한 신경세포에서 ERK 1/2의 활성이 회복되었다[44]. 폴리페놀 화합물에 의한 ERK 경로의 활성화는 신호 전달 경로를 통해 cAMP response element binding

protein (CREB)과 같은 전사인자의 활성을 증가시켜 궁극적으로 brain-derived neurotrophic factor (BDNF)와 같은 신경활성인자(neurotrophic factors)의 발현을 증가시킨다. 이러한 과정은 궁극적으로 장기적인 기억력 강화의 바탕이 되는 시냅스의 가소성(synaptic plasticity)과 신경전도를 증가시키게 된다 [35, 37, 78]. 또한, 폴리페놀 화합물은 phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)에 의해 조절되는 protein kinase B (PKB) 경로를 상향조절(up-regulation)하는 것으로 알려져 있으며, hesperitin에 의해 활성화된 PI3K/PKB는 결과적으로는 apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1), Bad, caspase-9, caspase-3와 같은 신경세포 사멸과 관련된 단백질의 활성을 저해하는 것으로 보고되고 있다[80]. PI3K/PKB의 상향조절은 nutrient-sensing target of rapamycin (TOR) 신호 전달 경로를 증가시키거나 내피세포의 nitric oxide (NO) synthase (eNOS)의 발현 증가에 따른 NO 생성을 증가시킨다[39, 88].

### 신경 염증의 감소

조직 손상에 대한 정상적인 염증 반응은 더 광범위한 손상으로부터 조직을 보호하는데, 특히 뇌 손상에 대한 뇌의 보호를 위해 염증반응은 매우 중요하다. 그러나 circulatory pro-inflammatory cytokine 증가로 유도되는 신경 염증의 만성적인 상향조절(up-regulation)은 결과적으로 신경 손상을 일으키는데 기여하게 된다[1]. 만성적인 신경 염증은 적절한 신경 기능을 방해하고, 일시적 기억 손상을 유도하며, 아밀로이드 베타(A $\beta$ ) 플라크의 병리적인 축적 및 확산에 영향을 주게 된다. 종양 괴사인자(TNF- $\alpha$ )와 같은 pro-inflammatory cytokine의 만성적인 활성화는 염증 반응의 증폭을 통해 신경 손상에 기여하게 된다[12]. 신경계의 일차 면역 세포인 미세아교세포(microglia)의 지속적인 활성화의 결과로 인한 신경 염증 및 손상된 pro-inflammatory cytokine의 방출은 다발성경화증(multiple sclerosis), 파킨슨병(Parkinson's disease)과 같은 신경 퇴행성 질환과 치매 및 노화에 따른 인지기능의 저하와 관련된 신경 손상에 기여하게 된다[29].

폴리페놀 화합물은 심혈관 질환과 종양 형성의 병인에 관여하는 염증성 캐스케이드의 감소를 통해 만성적인 신경 염증과 관련된 신호 전달 경로의 활성을 선택적으로 억제하게 된다 [30]. 폴리페놀 화합물은 TNF- $\alpha$  및 IL-1 $\beta$ 를 포함하는 염증성 cytokine의 미세아교세포의 활성화를 억제하고, 아교세포(glia)의 활성화에 반응하여 iNOS 유도 및 이에 따른 NO 생성을 억제하고, 활성화된 아교세포에서의 NADPH oxidase의 활성화 및 이에 따른 ROS 생성을 억제하며, 신경 아교세포 및 신경 신호 전달 경로의 조절을 통한 NF- $\kappa$ B와 같은 전염증성 전사 인자의 활성을 하향조절(down-regulation)하는 것으로 보고되고 있다[76]. 이러한 효과는 위에서 언급한 염증 및 세포 사멸 반응에 관여하는 MAPK 및 기타 kinase 경로의 개별적인 요소를 포함하여, 폴리페놀 화합물이 신경 및 신경 아교세포의 신호 전달 경로의 여러 구성 요소의 활성을 조절하는 능력

과 연관되어 있다[76, 30]. 폴리페놀 화합물이 풍부한 açai 과일의 펠프는 미세아교세포에서 염증 반응을 감소시키고, MAPK와 TOR 경로 모두를 억제함으로써 유도된 스트레스로부터 신경세포를 보호하는 것으로 나타났다[62, 63].

### 뇌 혈관 기능의 향상

혈관 시스템의 무결성(integrity)은 연령이 증가함에 따라서 중요하게 되며, 당뇨병, 흡연, 고혈압 및 동맥 경화와 같은 혈관 건강 및 기능 저하와 관련된 위험 요소는 알츠하이머를 비롯한 여러 유형의 치매와 연관되어 있다[8]. eNOS를 통한 NO synthase 활성의 조절은 노화와 관련된 신경 보호 및 신경 회복에 기여할 수 있고 특히 뇌 발달 중 국소 혈류, 혈관 신생 증가를 유도하는 것으로 알려져 있다[39, 88]. 폴리페놀 화합물은 eNOS 합성의 조절 통해 혈관 내피 기능, 혈압 및 혈소판 응집과 같은 말초 혈관의 기능을 향상시키고, 또한 뇌의 혈류량 및 신경 활동에 대한 혈류 역학적 반응을 유리하게 조절한다. 특히, 폴리페놀 화합물과 관련된 혈관 확장, 대뇌 혈류 및 NO 합성 증가는 해마(hippocampus)의 혈관 신생과 신경 발생, 학습, 기억 및 신경 보호에 관여하는 과정과 관련되어 있는 것으로 보고되고 있다[82, 88].

### 장내 미생물과의 상호작용

위장관은 에너지 대사 조절, 섭취된 식품에 존재하는 잠재적인 독성물질에 대한 장벽 역할, 면역 체계 지원 등 인체 내의 건강을 보호하고 증진시키는 데 중요한 역할을 한다. 식이로 섭취된 폴리페놀 화합물은 위장관에 직접적인 영향을 줄 수 있으며, 특히 장내 미생물과 상호 작용할 수 있다. 또한, 섭취된 폴리페놀 화합물은 위와 장에서 고농도로 존재하여 이 후 간에서 처리되기 전까지 잠재적인 항산화 효과를 포함하여 가장 직접적인 효과를 나타낼 수 있다[26].

식이로 섭취된 폴리페놀 화합물은 총 섭취량의 약 5-10%(주로 단량체 및 이량체 구조)가 일반적으로 deglycosylation 후에 소장에서 직접적으로 흡수된다[47]. 소장에서 흡수되지 않은 폴리페놀 화합물(전체 섭취량의 90-95%)은 대장 내의 미생물에 의한 효소작용으로 생리학적 중요한 성질을 가지는 대사산물로 순차적으로 변환된다[7]. 미생물에 의한 폴리페놀 화합물의 대사과정에서 glycoside 결합의 가수분해 및 heterocyclic backbone의 분해과정을 동반하게 된다[3]. 일단 폴리페놀 화합물의 유도체가 소장이나 대장에 흡수 될 수 있는 형태로 전환되면, 장상피세포(enterocyte)에서 methylation, sulfation, hydroxylation 및 glucuronidation 등과 같은 phase II 변형을 거쳐서 종종 O-glucuronide 또는 O-sulfonate 형태로 전환된다. 중합체 형태의 폴리페놀 화합물은 소장에서 분해 흡수되지 않고 대장 내의 미생물에 의해 대사되어 phase II 변형을 위해 상피 세포로 흡수되어 methyl, glucuronide 및 sulfate 유도체와 같은 수용성을 가지는 대사산물로 전환된다 [11]. 장상피세포에서 변형된 대사산물은 문맥을 통해 혈류로

들어가고 간을 거쳐서 담즙을 통해 배출되거나 혈류를 통해 뇌를 포함한 말초 신경으로 전달된다(Fig. 1) [49]. 식이로 섭취된 폴리페놀 화합물이 장내 미생물에 의한 대사과정을 거쳐서 생성된 phenolic acid 계열의 물질이 혈류에 존재하고 있다는 연구 결과가 보고 되고 있으며[11], 약동학(pharmacokinetics) 연구를 통해서 일부 폴리페놀 화합물의 대사산물은 혈류에 24-48시간 정도까지 체류할 수 있는 것으로 알려졌다[4]. 특히 Wang 등은 포도씨에서 추출한 폴리페놀 화합물을 마우스에 경구 투여한 경우, 일부의 폴리페놀 화합물 대사산물이 혈장 뿐만 아니라 뇌에 마이크로 몰 수준의 농도로 존재한다고 보고하였다[84].

혈류에 흡수된 폴리페놀 화합물의 대사 산물은 다양한 생리 활성을 나타내는 것으로 보고되고 있다. 안토시아닌의 대사 산물은 TNF $\alpha$ 에 의해 활성화 된 내피 세포(endothelial cell)에 대한 단핵구(monocyte)의 부착을 약화시켜 초기 단계에서 죽상 동맥경화증의 발병을 예방하는 데 중요한 역할을 할 수 있다고 제안하였다[41]. 폴리페놀 화합물의 대사 산물을 조합하여 처리한 경우 IL-1 $\beta$  분비를 현저하게 감소시켜 항염증의 효과에 대한 연구 결과와 안토시아닌의 대사 산물인 페놀산을 처리한 동물 실험에서는 아밀로이드 베타(A $\beta$ )의 축적을 방해한다는 연구가 보고되고 있다[19, 84].

폴리페놀 화합물은 특정 미생물의 생육을 저해 또는 증가시켜서 장내 미생물의 조성을 변화시킬 수 있는 것으로 알려져 있다[25]. 폴리페놀 화합물은 장내 유익균인 비피더스와 유산균의 생육을 증가시키는 반면 유해균인 *Clostridium perfringens*와 *C. histolyticum*의 생육을 억제시키는 것으로 알려져 있다[21]. 또한 식이로 섭취된 폴리페놀 화합물은 glycan-degrading enzyme을 상대적으로 많이 보유하고 있는 Firmicutes의 생육을 증가시켜 건강한 성인의 장내에 존재하는 Bacteroides와 Firmicutes의 비율을 조절하는 것으로 보고 되고 있다[65]. 장내세균불균형(dysbiosis)은 장내 항상성의 변화로 유발되는 장내 마이크로비오타의 불균형을 의미하며 장염 및 만성 장질환과 관계가 있는 것으로 알려져 왔다[71]. 그러나 최근에는 장내세균불균형이 장질환 이외에도 비만, 당뇨, 자폐 스펙트럼 장애 및 암과 연관성이 있는 것으로 제기되고 있다[16]. 고지방식이로 유도된 장내세균불균형 마우스 모델에서 안토시아닌이 풍부한 블랙베리 추출물을 경구적으로 투여한 경우 장내 마이크로비오타의 조절을 통한 장내세균불균형을 억제하고 이러한 장내 환경 변화가 신경 염증의 감소와 연관되어 있다고 보고하였다[48].

### 폴리페놀 화합물과 신경계 질환

폴리페놀 화합물은 해마의 신경 발생 및 뇌 혈류와 같은 요인의 조절을 통해 기억 및 인지 기능을 향상시킬 수 있는 것으로 보고되고 있다[37, 74]. Rendeiro 등은 순수한 플라보노이드로 처리한 18개월 된 랫트의 해마에서 brain-derived neuro-

trophic factor (BDNF)의 증가에 따른 공간 기억 능력이 개선된다고 보고하였다[66]. 기억 및 인지 기능의 향상과 관련된 임상연구로 50-80세의 건강한 성인을 대상으로 한 임상 연구에서 resveratrol을 투여한 경우 기억력의 향상과 해마의 기능적인 향상을 보였고[89], 건강한 노인을 대상으로 안토시아닌과 안토시아닌이 함유되어 있는 포도주스를 제공한 경우 언어구사 능력과 공간 기억 능력의 향상 되었으며[42], 폐경기의 여성을 대상으로 이소플라본을 제공한 경우 위약군에 비하여 향상된 인지능력을 보였다[13].

뇌 혈류와 관련된 임상연구로는 건강한 젊은 성인과 노인을 대상으로 한 임상 연구에서 폴리페놀 화합물이 풍부한 블루베리 음료를 제공한 경우 후두 피질(occipital cortex), 전두엽(frontal lobe), 마루엽(parietal lobe)과 같은 환자 뇌의 특정 부위에서 뇌 혈류가 활발하게 되어 인지 능력에 긍정적인 영향을 주었으며[67], 건강한 노인과 젊은 성인의 신경 영상 연구에서 flavanol이 풍부한 코코아의 섭취를 통해 인지 작업과 관련된 대뇌 혈류를 현저하게 향상시켰으며[72], 또한 건강한 성인에서 high-flavonoid citrus drink 섭취 2시간 후에 대조군에 비해 중간과 오른쪽 아래 이마이랑(frontal gyrus)의 혈류가 유의하게 증가하였다[9, 43, 72, 73]. 이러한 효과는 노화와 신경 변성에서 뇌 혈류가 손상되기 때문에[10], 뇌 혈류를 촉진시키는 화합물은 혈관 신생과 해마에서 새로운 신경 세포의 성장을 증가시킬 수 있는 것으로 알려져 있다[75].

신경 염증 및 산화 스트레스는 밀접하게 관련되어 있으며, 전형적으로 알츠하이머 및 파킨슨병과 같은 신경 퇴행성 질환에 관여하는 것으로 알려져 있다[71]. 다양한 폴리페놀 화합물을 제공하는 인간 대상 연구에서 폴리페놀 화합물을 섭취한 그룹의 메타 분석결과 염증성 바이오 마커인 TNF- $\alpha$ 가 크게 감소하였고[60], 40 mg의 resveratrol을 경구 투여한 임상 시험에서는 산화 스트레스, 단핵 세포(mononuclear cell)에서의 proinflammatory kinase의 발현, proinflammatory transcription factor인 NF- $\kappa$ B의 활성화 및 하류 proinflammatory cytokine의 농도가 감소하였다[31]. Moussa 등은 최근의 인간 임상 시험 결과들이 이전에 도출된 전임상 연구의 결과를 뒷받침하며 resveratrol이 알츠하이머와 같은 신경 퇴행성 장애 치료에 대해 잠재력을 보인다고 하였다[55]. Curcumin과 apigenin은 *in vitro*와 동물실험을 통해 중추 신경계에 대한 항염증 활성이 입증된 폴리페놀 화합물의 예가 될 수 있다[83]. 또한, Spencer 등은 luteolin, quercetin, rutin, genistein, daidzein 등과 같은 폴리페놀 화합물의 경우에도 *in vitro*와 *in vivo* 실험을 통해서 신경 염증을 감소시킴으로써 신경 보호 효과를 나타낸다고 보고하였다[76].

우울증(depression)은 성인 5명 중 1명에게 나타나는 보편적인 기분장애(mood disorder) 중 하나이다[38]. 스트레스는 우울증의 병태생리학적측면에서 핵심 요소이며, 우울증 환자는 dexamethasone challenge test에서 코티솔(cortisol) 수치 상

증, 뇌척수액(cerebrospinal fluid)에서의 corticotrophin releasing factor (CRF)의 수치 증가 및 음성 되먹임 기능 이상과 같은 시상하부-뇌하수체-부신축(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA axis)의 장애를 나타내며, 혈장의 proinflammatory cytokines 상승이 우울증을 앓고 있는 환자들에게서 보고되고 있다[57]. 또한, 스트레스는 여러 종류의 포유 동물에서 해마 신경 발생의 가장 강력한 음성 조절 인자 중 하나로 알려져 있다[53]. 해마는 내분비 기능의 조절에 영향을 미쳐 HPA 축에 대한 음성적인 조절을 촉진한다고 알려져 있다[36]. Catechin, curcumin, resveratrol과 같은 다양한 폴리페놀 화합물이 마우스와 인간을 대상으로 한 연구에서 항우울제와 유사한 효과를 보인다고 보고하고 있으며[52, 69, 90, 91, 94], 코코아 폴리페놀 화합물이 풍부한 다크 초콜릿 음료를 고농도로 중년의 성인에게 제공한 경우 인지기능의 개선을 나타나지 않았지만 기분에서 평온함과 만족감이 긍정적으로 평가되었다[58]. Dias 등은 이러한 효과는 식이로 섭취된 폴리페놀 화합물이 해마 신경 발생의 조절을 통해 부분적으로 불안과 우울증에 긍정적인 영향을 미치는 것으로 판단하고 있다[18].

## 결 론

장내 미생물에 대한 연구는 장 건강과 연관된 연구로부터 출발하여 만성질환과의 연관성을 거쳐 현재에는 뇌 건강과 연관된 연구로 패러다임이 전환되고 있는 시점이다. 즉, 식이 섭취가 장내 마이크로비오타에 영향을 주게 되고 생성된 대사산물이 직·간접적으로 인지 기능, 기분 장애, 신경 염증 관련 질환 등과 같은 뇌 건강에 영향을 주는 것으로 알려지고 있다. 폴리페놀 화합물은 과일, 채소, 시리얼, 차류, 커피, 와인 등과 같은 식품에 존재하는 천연의 화합물로서 항산화 능력이 우수하여 다양한 생리활성과 관련된 연구들이 많이 진행되고 있는 식품소재중의 하나이다. 본 논문에서는 폴리페놀 화합물의 뇌 건강과 관련된 측면에서의 작용 메커니즘과 관련된 최근의 연구 결과를 기반으로 고찰하였다. 폴리페놀 화합물은 염증과 관련된 세포 신호 전달 경로와 상호작용을 하고, 신경 염증의 감소와 산화 스트레스에 직접적인 영향을 주어 기억 및 인지 기능을 향상시킬 수 있다. 그러나, 폴리페놀 화합물은 장내에서 가장 높은 농도로 존재하여 장내 미생물의 조절 및 대사산물을 통해 간접적으로 뇌 건강에 영향을 주고 있는 것으로 보이며 이를 지지하는 연구가 이뤄질 것으로 보인다. 따라서, 폴리페놀 화합물은 뇌 건강의 개선 및 예방을 위한 좋은 소재로 간주될 수 있다. 현재까지 많은 연구들이 진행되고 있지만 폴리페놀 화합물이 뇌 질환과 관련된 치료제의 대안으로 활용되기 위해서는, 폴리페놀 화합물과 장-뇌 축을 통한 뇌 건강에 대한 메커니즘에 대한 직접적이고 명확한 이해가 더욱더 요구되는 시점이다.

## 감사의 글

이 논문은 부산대학교 기본연구지원사업(2년)에 의하여 연구되었음.

## References

1. Agostinho, P., Cunha, R. A. and Oliveira, C. 2010. Neuroinflammation, oxidative stress and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Curr. Pharm. Des.* **16**, 2766-2778.
2. Arts, I. C. W. and Hollman, P. C. H. 2005. Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies. *Am. J. Clin. Nutr.* **81**, 317-325.
3. Aura, A. M., Martin-Lopez, P., O'Leary, K. A., Williamson, G., Oksman-Caldentey, K. M., Poutanen, K. and Santos-Buelga, C. 2005. *In vitro* metabolism of anthocyanins by human gut microflora. *Eur. J. Nutr.* **44**, 133-142.
4. Aura, A. M. 2008. Microbial metabolism of dietary phenolic compounds in the colon. *Phytochem. Rev.* **7**, 407-429.
5. Bäckhed, F., Ley, R. E., Sonnenburg, J. L., Peterson, D. A. and Gordon, J. I. 2005. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* **307**, 1915-1920.
6. Biasi, F., Astegiano, M., Maina, M., Leonarduzzi, G. and Poli, G. 2011. Polyphenol supplementation as a complementary medicinal approach to treating inflammatory bowel disease. *Curr. Med. Chem.* **18**, 4851-4865.
7. Bowey, E., Adlercreutz, H. and Rowland, I. 2003. Metabolism of isoflavones and lignans by the gut microflora: a study in germ-free and human flora associated rats. *Food Chem. Toxicol.* **41**, 631-636.
8. Breteler, M. M. 2000. Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective. *Neurobiol. Aging* **21**, 153-160.
9. Brickman, A. M., Khan, U. A., Provenzano, F. A., Yeung, L. K., Suzuki, W., Schroeter, H., Wall, M., Sloan, R. P. and Small, S. A. 2014. Enhancing dentate gyrus function with dietary flavanols improves cognition in older adults. *Nat. Neurosci.* **17**, 1798-1803.
10. Brown, W. R. and Thore, C. R. 2011. Cerebral microvascular pathology in ageing and neurodegeneration. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* **37**, 56-74.
11. Calani, L., Dall'Asta, M., Derlindati, E., Scazzina, F., Bruni, R. and Del Rio, D. 2012. Colonic metabolism of polyphenols from coffee, green tea, and hazelnut skins. *J. Clin. Gastroenterol.* **46**, S95-S99.
12. Calder, P. C., Albers, R., Antoine, J. M., Blum, S., Bourdet-Sicard, R., Ferns, G. A., Folkerts, G., Friedmann, P. S., Frost, G. S., Guarner, F., Løvik, M., Macfarlane, S., Meyer, P. D., M'Rabet, L., Serafini, M., van Eden, W., van Loo, J., Vas Dias, W., Vidry, S., Winkhofer-Roob, B. M. and Zhao, J. 2009. Inflammatory disease processes and interactions with nutrition. *Br. J. Nutr.* **101**, S1-45.
13. Casini, M. L., Marelli, G., Papaleo, E., Ferrari, A., D'Ambrosio, F. and Unfer, V. 2006. Psychological assessment of the effects of treatment with phytoestrogens on postmenopausal

- women: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled study. *Fert. Steril.* **85**, 972-978.
14. Cryan, J. F. and Dinan, T. G. 2012. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat. Rev. Neurosci.* **13**, 701-712.
  15. Dantzer, R. 2009. Cytokine, sickness behavior, and depression. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* **29**, 247-264.
  16. DeGruttola, A. K., Low, D., Mizoguchi, A. and Mizoguchi, E. 2016. Current understanding of dysbiosis in disease in human and animal models. *Inflamm. Bowel Dis.* **22**, 1137-1150.
  17. Del Rio, D., Rodriguez-Mateos, A., Spencer, J. P., Tognolini, M., Borges, G. and Crozier, A. 2013. Dietary (poly) phenolics in human health: Structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antioxid. Redox Signal.* **18**, 1818-1892.
  18. Dias, G. P., Cavegn, N., Nix, A., do Nascimento Bevilacqua, M. C., Stangl, D., Zainuddin, M. S., Nardi, A. E., Gardino, P. F. and Thuret, S. 2012. The role of dietary polyphenols on adult hippocampal neurogenesis: molecular mechanisms and behavioural effects on depression and anxiety. *Oxid. Med. Cell Longev.* **2012**, 541971.
  19. di Gesso, J. L., Kerr, J. S., Zhang, Q., Raheem, S., Yalanchili, S. K., O'Hagan, D., Kay, C. D. and O'Connell, M. A. 2015. Flavonoid metabolites reduce tumor necrosis factor- $\alpha$  secretion to a greater extent than their precursor compounds in human THP-1 monocytes. *Mol. Nutr. Food Res.* **59**, 1143-1154.
  20. Dinan, T. G., Stanton, C. and Cryan, J. F. 2013. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol. Psychiatry* **74**, 720-726.
  21. Dueñas, M., Muñoz-González, I., Cueva, C., Jiménez-Girón, A., Sánchez-Patán, F., Santos-Buelga, C., Moreno-Arribas, M. V. and Bartolomé, B. 2015. A survey of modulation of gut microbiota by dietary polyphenols. *Biomed. Res. Int.* **2015**, 850902.
  22. Eckburg, P. B., Bik, E. M., Bernstein, C. N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., Gill, S. R., Nelson, K. E. and Relman, D. A. 2005. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* **308**, 1635-1638.
  23. FAO/WHO. 2002. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. Report of a joint FAO/WHO working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. April 30-May 1. Ontario, Canada.
  24. Farzaei, M. H., Rahimi, R. and Abdollahi, M. 2015. The role of dietary polyphenols in the management of inflammatory bowel disease. *Curr. Pharm. Biotechnol.* **16**, 196-210.
  25. Filosa, S., Di Meo, F. and Crispi, S. 2018. Polyphenols-gut microbiota interplay and brain neuromodulation. *Neural Regen. Res.* **13**, 2055-2059.
  26. Flanagan, E., Müller, M., Hornberger, M. and Vauzour, D. 2018. Impact of flavonoids on cellular and molecular mechanisms underlying age-related cognitive decline and neurodegeneration. *Curr. Nutr. Rep.* **7**, 49-57.
  27. Fraga, C. G., Galleano, M., Verstraeten, S. V. and Oteiza, P. I. 2010. Basic biochemical mechanisms behind the health benefits of polyphenols. *Mol. Aspects Med.* **31**, 435-445.
  28. Frank, D. N. and Pace, N. R. 2008. Gastrointestinal microbiology enters the metagenomics era. *Curr. Opin. Gastroenterol.* **24**, 4-10.
  29. Frank-Cannon, T. C., Alto, L. T., McAlpine, F. E. and Tansey, M. G. 2009. Does neuroinflammation fan the flame in neurodegenerative diseases. *Mol. Neurodegener.* **4**, 47.
  30. García-Lafuente, A., Guillamón, E., Villares, A., Rostagno, M. A. and Martínez, J. A. 2009. Flavonoids as anti-inflammatory agents: implications in cancer and cardiovascular disease. *Inflamm. Res.* **58**, 537-552.
  31. Ghanim, H., Sia, C. L., Abuaysheh, S., Korzeniewski, K., Patnaik, P., Marumganti, A., Chaudhuri, A. and Dandona, P. 2010. An antiinflammatory and reactive oxygen species suppressive effects of an extract of polygonum cuspidatum containing resveratrol. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **95**, E1-8.
  32. Graf, B. A., Milbury, P. E. and Blumberg, J. B. 2005. Flavonols, flavonones, flavanones and human health: epidemiological evidence. *J. Med. Food* **8**, 281-290.
  33. Harris, K., Kassis, A., Major, G. and Chou, C. J. 2012. Is the gut microbiota a new factor contributing to obesity and its metabolic disorders? *J. Obes.* **2012**, 879151.
  34. Hattori, M. and Taylor, T. D. 2009. The human intestinal microbiome: a new frontier of human biology. *DNA Res.* **16**, 1-12.
  35. Impey, S., Smith, D. M., Obrietan, K., Donahue, R., Wade, C. and Storm, D. R. 1998. Stimulation of cAMP response element (CRE)-mediated transcription during contextual learning. *Nat. Neurosci.* **1**, 595-601.
  36. Jankord, R. and Herman, J. P. 2008. Limbic regulation of hypothalamo-pituitary-adrenocortical function during acute and chronic stress. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1148**, 64-73.
  37. Kennedy, D. O. 2014. Polyphenols and the human Brain: plant "secondary metabolite" ecologic roles and endogenous signaling functions drive benefits. *Adv. Nutr.* **5**, 515-533.
  38. Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., Rush, A. J., Walters, E. E. and Wang, P. S. 2003. The epidemiology of major depressive disorder: results from the national comorbidity survey replication (nCS-r). *Jama* **289**, 3095-3105.
  39. Khurana, S., Venkataraman, K., Hollingsworth, A., Piche, M. and Tai, T. C. 2013. Polyphenols: benefits to the cardiovascular system in health and in aging. *Nutrients* **5**, 3779-3827.
  40. Kim, Y. H. 2016. Probiotics, prebiotics, synbiotics and human health. *BT News* **23**, 17-22.
  41. Krga, I., Monfoulet, L. E., Konic-Ristic, A., Mercier, S., Glibetic, M., Morand, C. and Milenkovic, D. 2016. Anthocyanins and their gut metabolites reduce the adhesion of monocyte to TNF $\alpha$ -activated endothelial cells at physiologically relevant concentrations. *Arch. Biochem. Biophys.* **599**, 51-59.
  42. Krikorian, R., Nash, T. A., Shidler, M. D., Shukitt-Hale, B. and Joseph, J. A. 2010. Concord grape juice supplementation improves memory function in older adults with mild cognitive impairment. *Br. J. Nutr.* **103**, 730-734.
  43. Lamport, D. J., Pal, D., Moutsiana, C., Field, D. T., Williams, C. M., Spencer, J. P. and Butler, L. T. 2015. The effect of

- flavanol-rich cocoa on cerebral perfusion in healthy older adults during conscious resting state: a placebo controlled, crossover, acute trial. *Psychopharmacology* **232**, 3227-3234.
44. Levites, Y., Youdim, M. B., Maor, G. and Mandel, S. 2002. Attenuation of 6-hydroxydopamine (6-OHDA)-induced nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) activation and cell death by tea extracts in neuronal cultures. *Biochem. Pharmacol.* **63**, 21-29.
  45. Ley, R. E., Turnbaugh, P. J., Klein, S. and Gordon, J. I. 2006. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* **444**, 1022-1023.
  46. Lilly, D. M. and Stillwell, R. H. 1965. Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science* **147**, 747-748.
  47. Manach, C., Williamson, G., Morand, C., Scalbert, A. and Remesy, C. 2005. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* **81**, 230S-242S.
  48. Marques, C., Fernandes, I., Meireles, M., Faria, A., Spencer, J. P. E., Mateus, N. and Calhau, C. 2018. Gut microbiota modulation accounts for the neuroprotective properties of anthocyanins. *Sci. Rep.* **27**, 11341.
  49. Marín, L., Miguélez, E. M., Villar, C. J. and Lombó, F. 2015. Bioavailability of dietary polyphenols and gut microbiota metabolism: antimicrobial properties. *Biomed. Res. Int.* **2015**, 905215.
  50. Martin, K. R. 2010. Polyphenols as dietary supplements: A double-edged sword. *Nutr. Diet. Suppl.* **2**, 1-12.
  51. Mayer, E. A., Knight, R., Mazmanian, S. K., Cryan, J. F. and Tillisch, K. 2014. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J. Neurosci.* **34**, 15490-15496.
  52. Messaoudi, M., Bisson, J. F., Nejdi, A., Rozan, P. and Javelot, H. 2008. Antidepressant-like effects of a cocoa polyphenolic extract in Wistar-Unilever rats. *Nutr. Neurosci.* **11**, 269-276.
  53. Mirescu, C. and Gould, E. 2006. Stress and adult neurogenesis. *Hippocampus* **16**, 233-238.
  54. Montiel-Castro, A. J., González-Cervantes, R. M., Bravo-Ruiseco, G. and Pacheco-López, G. 2013. The microbiota-gut-brain axis: neurobehavioral correlates, health and sociality. *Front. Integr. Neurosci.* **7**, 70.
  55. Moussa, C., Hebron, M., Huang, X., Ahn, J., Rissman, R. A., Aisen, P. S. and Turner, R. S. 2017. Resveratrol regulates neuro-inflammation and induces adaptive immunity in Alzheimer's disease. *J. Neuroinflammation* **14**, 1-10.
  56. Mrduljaš, N., Krešić, G. and Bilušić, T. 2017. Polyphenols: Food sources and health benefits, pp. 23-41. In: Chavarri, M. (ed.), *Functional Food-Improve Health through Adequate Food*. IntechOpen: Rijeka, Croatia.
  57. O'Brien, S. M., Scott, L. V. and Dinan, T. G. 2004. Cytokines: abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment. *Hum. Psychopharmacol.* **19**, 397-403.
  58. Pase, M. P., Scholey, A. B., Pipingas, A., Kras, M., Nolidin, K., Gibbs, A., Wesnes, K. and Stough, C. 2013. Cocoa polyphenols enhance positive mood states but not cognitive performance: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Psychopharmacol.* **27**, 451-458.
  59. Pasinetti, G. M., Singh, R., Westfall, S., Herman, F., Faith, J. and Ho, L. 2018. The role of the gut microbiota in the metabolism of polyphenols as characterized by gnotobiotic mice. *J. Alzheimers Dis.* **63**, 409-421.
  60. Peluso, I., Raguzzini, A. and Serafini, M. 2013. Effect of flavonoids on circulating levels of TNF- $\alpha$  and IL-6 in humans: a systematic review and metaanalysis. *Mol. Nutr. Food Res.* **57**, 784-801.
  61. Pipingas, A., Silberstein, R. B., Vitetta, L., Rooy, C. V., Harris, E. V., Young, J. M., Frampton, C. M., Sali, A. and Nastasi, J. 2008. Improved cognitive performance after dietary supplementation with a pinus radiata bark extract formulation. *Phytother. Res.* **22**, 1168-1174.
  62. Poulouse, S. M., Fisher, D. R., Larson, J., Bielinski, D. F., Rimando, A. M., Carey, A. N., Schauss, A. G. and Shukitt-Hale, B. 2012. Anthocyanin-rich açai (*Euterpe oleracea* Mart.) fruit pulp fractions attenuate inflammatory stress signaling in mouse brain BV-2 microglial cells. *J. Agric. Food Chem.* **60**, 1084-1093.
  63. Poulouse, S. M., Fisher, D. R., Bielinski, D. F., Gomes, S. M., Rimando, A. M., Schauss, A. G. and Shukitt-Hale, B. 2014. Restoration of stressor-induced calcium dysregulation and autophagy inhibition by polyphenol-rich açai (*Euterpe* spp.) fruit pulp extracts in rodent brain cells *in vitro*. *Nutrition* **30**, 853-862.
  64. Puupponen-Pimiä, R., Aura, A. M., Oksman-Caldentey, K. M., Myllärinen, P., Saarela, M., Mattila-Sandholm, T. and Poutanen, K. 2002. Development of functional ingredients for gut health. *Trends Food Sci. Tech.* **13**, 3-11.
  65. Rastmanesh, R. 2011. High polyphenol, low probiotic diet for weight loss because of intestinal microbiota interaction. *Chem. Biol. Interact.* **189**, 1-8.
  66. Rendeiro, C., Vauzour, D., Rattray, M., Waffo-Teguo, P., Merillon, J. M., Butler, L. T., Williams C. M. and Spencer, J. P. 2013. Dietary levels of pure flavonoids improve spatial memory performance and increase hippocampal brain-derived neurotrophic factor. *PLoS One* **8**, e63535.
  67. Rendeiro, C., Rhodes, J. S. and Spencer, J. P. 2015. The mechanisms of action of flavonoids in the brain: direct versus indirect effects. *Neurochem. Int.* **89**, 126-139.
  68. Sandhu, K. V., Sherwin, E., Schellekens, H., Stanton, C., Dinan, T. G. and Cryan, J. F. 2017. Feeding the microbiota-gut-brain axis: Diet, microbiome, and neuropsychiatry. *Transl. Res.* **179**, 223-244.
  69. Sathyapalan, T., Beckett, S., Rigby, A. S., Mellor, D. D. and Atkin, S. L. 2010. High cocoa polyphenol rich chocolate may reduce the burden of the symptoms in chronic fatigue syndrome. *Nutr. J.* **9**, 55.
  70. Schroeter, H., Spencer, J. P., Rice-Evans, C. and Williams, R. J. 2001. Flavonoids protect neurons from oxidized low-density-lipoprotein-induced apoptosis involving c-Jun N-terminal kinase (JNK), c-Jun and caspase-3. *Biochem. J.* **358**, 547-557.
  71. Serra, D., Almeida, L. M. and Dinisa, T. C. P. 2018. Dietary polyphenols: a novel strategy to modulate microbiota-gut-brain axis. *Trends Food Sci. Technol.* **78**, 224-233.
  72. Sorond, F. A., Lipsitz, L. A., Hollenberg, N. K. and Fisher,

- N. D. 2008. Cerebral blood flow response to flavanol-rich cocoa in healthy elderly humans. *Neuropsychiatr. Dis. Treat* **4**, 433-440.
73. Sorond, F. A., Hurwitz, S., Salat, D. H., Greve, D. N. and Fisher, N. D. 2013. Neurovascular coupling, cerebral white matter integrity, and response to cocoa in older people. *Neurology* **81**, 904-909.
74. Spencer, J. P. 2008. Flavonoids: modulators of brain function? *Br. J. Nutr.* **99**, ES60-77.
75. Spencer, J. P. 2009. Flavonoids and brain health: multiple effects underpinned by common mechanisms. *Genes Nutr.* **4**, 243-250.
76. Spencer, J. P., Vafeiadou, K., Williams, R. J. and Vauzour, D. 2012. Neuroinflammation: modulation by flavonoids and mechanisms of action. *Mol. Aspects Med.* **33**, 83-97.
77. The Human Microbiome Project Consortium. 2012. A framework for human microbiome research. *Nature* **486**, 215-221.
78. Tully, T., Bourtchouladze, R., Scott, R. and Tallman, J. 2003. Targeting the CREB pathway for memory enhancers. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2**, 267-277.
79. Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R. and Gordon, J. I. 2006. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* **444**, 1027-1031.
80. Vauzour, D., VafeiAdou, K., Rice-Evans, C., Williams, R. J. and Spencer, J. P. 2007. Activation of pro-survival Akt and ERK1/2 signalling pathways underlie the anti-apoptotic effects of flavanones in cortical neurons. *J. Neurochem.* **103**, 1355-1367.
81. Vauzour, D. 2012. Dietary polyphenols as modulators of brain functions: biological actions and molecular mechanisms underpinning their beneficial effects. *Oxid. Med. Cell Longev.* **2012**, 914273.
82. Vauzour, D. 2014. Effect of flavonoids on learning, memory and neurocognitive performance: relevance and potential implications for Alzheimer's disease pathophysiology. *J. Sci. Food Agric.* **94**, 1042-1056.
83. Venigalla, M., Gyengesi, E. and Münch, G. 2015. Curcumin and Apigenin - novel and promising therapeutics against chronic neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Neural. Regen. Res.* **10**, 1181-1185.
84. Wang, D., Ho, L., Faith, J., Ono, K., Janle, E. M., Lachcik, P. J., Cooper, B. R., Jannasch, A. H., D'Arcy, B. R., Williams, B. A., Ferruzzi, M. G., Levine, S., Zhao, W., Dubner, L. and Pasinetti, G. M. 2015. Role of intestinal microbiota in the generation of polyphenol-derived phenolic acid mediated attenuation of Alzheimer's disease beta-amyloid oligomerization. *Mol. Nutr. Food Res.* **59**, 1025-1040.
85. Wang, H. X. and Wang, Y. P. 2016. Gut microbiota-brain axis. *Chin. Med. J.* **129**, 2373-2380.
86. Westfall, S., Lomis, N., Kahouli, I., Dia, S. Y., Singh, S. P. and Prakash, S. 2017. Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. *Cell. Mol. Life Sci.* **74**, 3769-3787.
87. Williams, R. J., Spencer, J. P. and Rice-Evans, C. 2004. Flavonoids: antioxidants or signalling molecules? *Free Radic. Biol. Med.* **36**, 838-849.
88. Williams, R. J. and Spencer, J. P. E. 2012. Flavonoids, cognition, and dementia: actions, mechanisms, and potential therapeutic utility for alzheimer disease. *Free Radic. Biol. Med.* **52**, 35-45.
89. Witte, A. V., Kerti, L., Margulies, D. S. and Floel, A. 2014. Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults. *J. Neurosci.* **34**, 7862-7870.
90. Xu, Y., Ku, B. S., Yao, H. Y., Lin, Y. H., Ma, X., Zhang, Y. H. and Li, X. J. 2005. The effects of curcumin on depressive-like behaviors in mice. *Eur. J. Pharmacol.* **518**, 40-46.
91. Xu, Y., Wang, Z., You, W., Zhang, X., Li, S., Barish, P. A., Vernon, M. M., Du, X., Li, G., Pan, J. and Ogle, W. O. 2010. Antidepressant-like effect of trans-resveratrol: involvement of serotonin and noradrenaline system. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **20**, 405-413.
92. Yoon, J. A. and Shin, K. O. 2017. Studies on the function of lactic acid bacteria and related yeasts in probiotics: a review. *Kor. J. Food Nutr.* **30**, 395-404.
93. Zoetendal, E. G., Vaughan, E. E. and de Vos, W. M. 2006. A microbial world within us. *Mol. Microbiol.* **59**, 1639-1650.
94. Zhu, W. L., Shi, H. S., Wei, Y. M., Wang, S. J., Sun, C. Y., Ding, Z. B. and Lu, L. 2012. Green tea polyphenols produce antidepressant-like effects in adult mice. *Pharmacol. Res.* **65**, 74-80.

## 초록 : 뇌 신경조절에서의 식이 폴리페놀 화합물의 역할

이혜영<sup>1</sup> · 이희섭<sup>2,3\*</sup>

(<sup>1</sup>동의대학교 바이오응용공학부, <sup>2</sup>부산대학교 식품영양학과, <sup>3</sup>부산대학교 김치연구소)

최근의 연구결과를 통해서 중추 신경계와 위장관은 장-뇌 축을 따라서 양방향의 상호작용이 일어나고 있다는 것이 분명해지고 있다. 전임상 연구로부터 장내 마이크로비오타가 다양한 생리적 기능을 통해서 중추 신경계의 기능을 조절할 수 있음이 밝혀지고 있다. 폴리페놀 화합물은 과일, 채소, 차, 커피, 와인과 같은 식품에 존재하는 식물 유래의 물질로, 항산화, 항염증, 항균, 면역 조절, 항암, 혈관 확장 및 프리마이오틱스와 유사한 효과를 보유하고 있어 식이를 통해 섭취할 경우 건강에 직접적인 효과를 나타낸다. 최근 들어 폴리페놀 화합물이 인지 기능뿐만 아니라 산화적 스트레스 및 염증성 손상에 대해 작용하는 신경 보호에 유익한 효과를 줄 수 있다는 증거가 보고되고 있다. 본 총설에서는 신경 세포 신호 전달 경로의 자극, 신경 염증, 혈관 기능 및 장내 마이크로비오타의 상호작용에 따른 폴리페놀 화합물의 신경 보호 효과와 관련된 작용 메커니즘에 대한 일반적인 개요를 제시한다. 폴리페놀 화합물의 대사 산물은 혈액-뇌 장벽을 가로 지르는 신경 전달 물질을 이용하고 뇌 혈관 시스템을 조절하여 작용하거나, 간접적으로 장내 마이크로비오타에 작용한다. 또한, 폴리페놀 화합물은 노화 관련 인지 기능 저하 및 신경 퇴행과 같은 신경계 질환을 다양한 생리 기능을 통해 효과적으로 관리할 수 있다는 사실이 제시되고 있다. 폴리페놀 화합물은 신경 염증을 감소시키고 기억과 인지 기능을 향상 시키며 장내 마이크로비오타를 조절하는 능력을 지니고 있기 때문에 신경계 질환의 예방 및 치료에 있어 잠재적인 기능성 식품으로 주목 받을 것으로 기대된다.