인지능력 개선 응용기술 및 프로바이오틱스 적용 식품 소재 개발

Development of Food Products using Probiotics for Cognitive Ability

정재연[1], 김세헌[2], 신용국[1], 오남수[1]*
(Jae Yeon Joung[1], Sae Hun Kim[2], Yong Kook Shin[1], Nam Su Oh[1]*)

[1]서울우유협동조합 중앙연구소, [2]고려대학교 생명과학대학 식품공학과
[1]R&D Center, Seoul Dairy Cooperative
[2]Division of Food Bioscience and Technology, College of Life Science and Biotechnology, Korea University

Ⅰ 서론

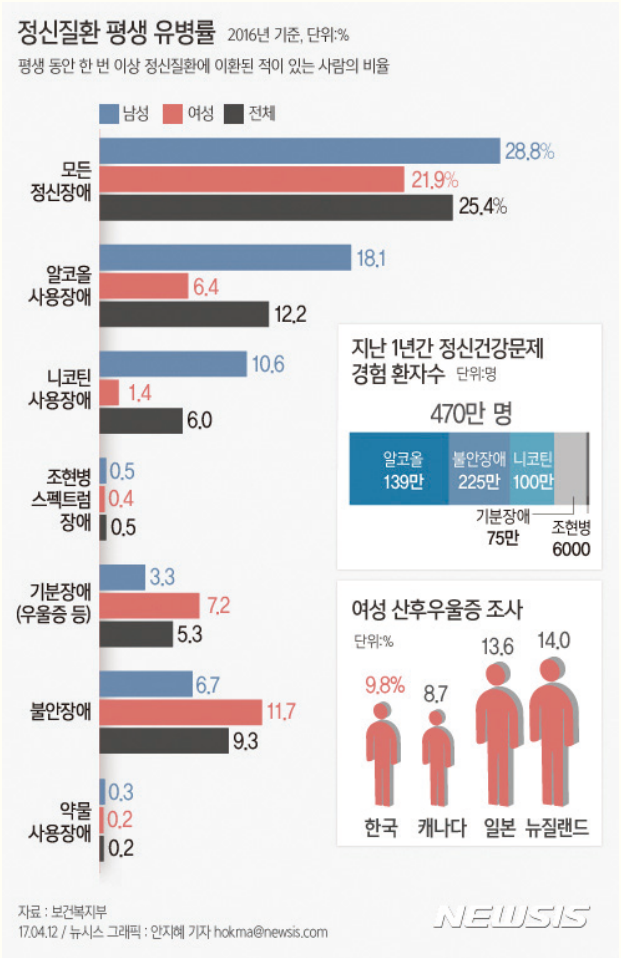
신경정신질환의 유병률은 세계적으로 지속적인 증가추세를 보이며, 이는 환자 개인의 고통뿐만 아니라 사회적 · 경제적 측면에서도 국가적 부담이 되고 있다. 신경정신질환 문제로 인한 경제적 부담은 전체 질병 부담의 약 21%로 암의 1.8배이나, 국가 연구비 투자는 2012년 기준 암에 대한 연구비 지원의 약 1/9에 지나지 않았다. 선진국의 경우 정신질환으로 인한 경제적 문제 해결을 위한 근본적 해결책으로써 전체 보건의료비의 6~10%를 연구비에 투자함으로써 국가적 차원에서 선도적으로 R&D에 나서고 있다. 한국의 경우 신경정신질환에 대한 편견으로 정확한 통계자료는 미비하나, 양극성 장애에 대한 조사 결과, 양극성 장애 환자는 2006년 4만 2,530명에서 2010년 5만 4,792명으로 30% 증가하였고, 진료비 또한 418억원에서 668억원으로 60% 증가한 것으로 집계되었다. 또한 보건복지부에서 시행한 2016년 정신질환실태 역학 조사에 따르면 (그림 1), 최근 1년간 정신질환 유병 환자는 전체 인구의 11.9% (470만명), 우울장애 61만명, 불안장애 224만명에 이르렀다. 우울증, 공황장애, 조현병, 자폐증, ADHD 등의 다른 신경정신질환을 포함한다면 신경정신질환에 대한 경제적 부담은 국가적으로 상당히 클 것으로 사료되며, 환자의 일생 동안 관리해야 하는 신경정신질환의 특성상, 국가뿐만 아니라 개인이 부담해야 하는 예방 및 치료 비용은 갈수록 증가할 것으로 예상된다.

신경정신질환의 발병 원인은 매우 다양하며, 정신적 고통 외에도 인지능력 감소, 치료 · 관리 약물의 부작용 및 이로 인한 비만과 당뇨 등의 대사질환, 알코올 및 약물 중독 등의 다양한 복합적 질병을 수반하기 때문에 신경정신질

*Corresponding author: Nam Su Oh
R&D Center, Seoul Dairy Cooperative,
71 Jungrangcheon-Ro, Jungrang-Gu, Seoul, Republic of Korea
Tel: +82-31-481-0170
Fax: +82-31-491-9179
Email: ohns@seoulmilk.co.kr

환의 발병 핵심 기전이 명확하게 규명되지 않은 실정이다. 또한 이로 인해 신경정신질환의 진단법, 예방 및 치료관리 기술의 개발에도 어려움을 겪고 있다. 따라서 신경정신질환에 대한 대사체 기반 분자기전 연구 및 전임상 · 임상 연구를 통한 적절한 진단법, 예방법, 치료 · 관리법의 확립이 시급하며, 특히 의약품 사용에 대한 부작용 및 의존증 증가의 문제 해결을 위해 장내 미생물 기반 고 기능성 식품을 이용한 신경정신질환의 예방 및 장내 마이크로바이옴과 신경정신질환의 상관 · 인과관계 분석 연구는 이러한 현안해결에 실마리를 제공할 수 있을 것이라 사료된다.

그림 1. 2016년 정신질환실태 역학 조사



(출처: 보건복지부)

II 본문

(1) 장 내 마 이 크 로 바 이 옴 – 장 – 뇌 축 (mibrobiome–gut–brain axis)에 대한 국내외 연구 현황

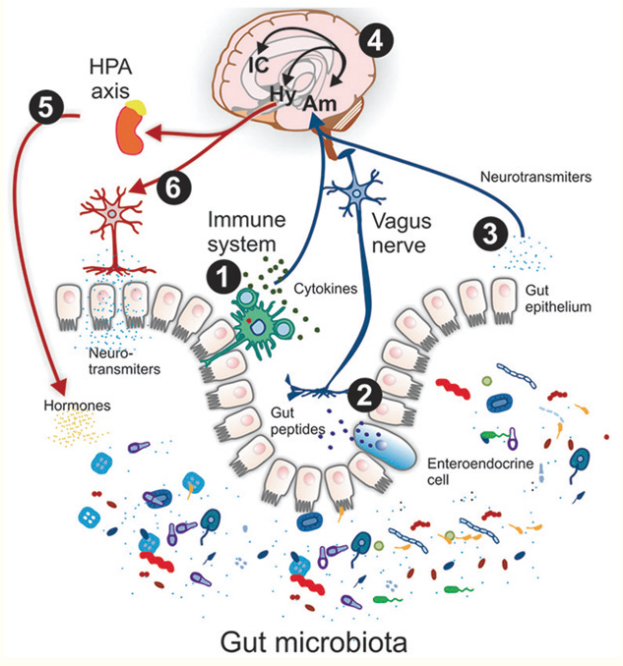
사람의 체내에는 약 10^{14}~10^{15}개의 장내 미생물이 존재하고 있고, 이는 전체 체세포의 10~100배에 이를 정도로 막대한 양이다. 개인의 장내 마이크로바이옴은 생활 습관, 성별, 나이와 같은 다양한 원인에 의해 영향을 받으며 특히, 식품 섭취는 장내 마이크로바이옴 형성과 정착, 우점 등에 미치는 가장 큰 환경적 요인이다. 최근, 식품 섭취를 통해 장내 마이크로바이옴을 개선하여 건강유지 및 개선을 유도한 다양한 연구가 진행되고 있다(Kennedy 등, 2016). 이에 따라 장내 마이크로바이옴–장–뇌 축(microbiome–gut–brain axis)이라는 개념이 도입되었으며, 장내 마이크로바이옴이 직간접적인 경로를 통하여 중추신경계, 내분비계, 면역계, 자율신경계, 장신경계 등과 서로 연관되어 양방향으로 상호작용한다는 연구가 지속적으로 수행되고 있다(그림 2). 장내 마이크로바이옴–장–뇌 축에 대한 연구 결과에 따르면, 장내 마이크로바이옴은 아세틸콜린, 카테콜아민, GABA, 히스타민, 멜라토닌, 세로토닌 같은 신경활성물질과 유사한 물질을 합성하며, 합성된 신경 면역 활성물질은 장–혈관 장벽(gut–blood barrier)과 혈관–뇌 장벽(blood–brain barrier)을 통과하여 중추신경계에 영향을 줄 수 있다. 2004년 Sudo 등이 행한 동물실험에서 경도의 억제 스트레스를 가한 무균쥐에서 과량의 부신피질호르몬, 코르티코스테론 등 스트레스 호르몬이 방출되었으나, 정상 장내 마이크로바이옴을 가진 쥐에서는 정상적인 호르몬 분비가 관찰되었다. 이는 장내 마이크로바이옴이 중추신경계의 핵심 신경내분비 축인 뇌하수체–시상하부–부신피질 축(HPA axis)의 형성에 지대한 영향을 미친다는 중요한 첫 연구였다. 이후 2011년 Neufeld 등의 연구에서도 정상 마이크로바이옴을 가진 쥐에 비해 무균쥐에서 불안행동을 적게 보인

다고 보고하였다. 또한 Heijtz 등은 불안행동을 덜 보인 무균쥐에서 불안과 관련된 핵심 신경전달물질인 세로토닌의 대사율이 현저하게 높았다는 연구 결과를 보고하였다. 이와 같은 장내 마이크로바이옴과 뇌 기능에 대한 다양한 연구 결과에도 불구하고, 현재의 연구 수준은 전임상 단계의 기초 원리 규명 수준이며, 관련 국내 연구 또한 미미한 상황이다. 따라서 장내 마이크로바이옴과 정신건강에 대한 상관 · 인과관계 규명 및 기전 연구와 함께 산업계와 연계한 기능성 식품소재를 활용한 임상 연구가 필요한 실정이다.

(2) 장내 마이크로바이옴을 활용한 신경정신질환 관련 국내외 제품 현황

인류의 수명 연장과 인구 고령화가 본격적으로 진행되면서 건강한 삶과 건강한 노년에 대한 욕구가 증대되고, 대사성 질환 및 노인성 치매 등 신경정신질환의 발병률이 증가함에 따라 이와 관련된 건강기능 식품 및 소재의 개발이 미래 핵심 산업으로 부상하고 있다. 특히 프로바이오틱스의 점유율 증가가 두드러지며, 국내 프로바이오틱스 시장 규모도 2011년에서 2015년까지 연 58%의 빠른 속도로 성장하고 있다. 프로바이오틱스 시장이 증가함에 따라 프로바이오틱스를 활용한 제품으로 유산균 발효유 수준을 넘어 피부 미용이나 아토피 치료, 혈중 콜레스테롤 감소 등 전문적인 효능을 갖춘 제품이 출시되고 있지만, 정신의학 영역에서 프로바이오틱스 제품은 아직 전무한 실정이다. 2016년 현재 국내에서 유통되는 기억력 및 인지기능 개선 건강기능식품은 표 1과 같으며, 시장 규모가 1조 500억원(2016 건강기능식품 국내 시장 규모 동향 분석, 한국식품안전관리진흥원, 2017)으로 추정되고 있다. 그 중 일부를 프로바이오틱스 시장으로 대체한다고 하여도 향후 시장 전망은 밝다고 할 수 있다. 프로바이오틱스 시장은 국내에 국한되지 않고 전세계적으로 빠른 속도로 성장하고 있는 반면, 국외 시장 역시 국내 시장과 마찬가지로 정신건강 개선 기능성 프로바이오틱스 시장은 아직 형성 전이다. 국외 인지기능 개선 건강기능식품 시장은 2016년 기준 12조 3500억원이며, 프로바이오틱스가 일부 대체할 수 있다고 전망되는 바, 프로바이오틱스를 통한 정신건강 및 인지기능 개선 기능성식품 시장이 형성된다면 급속도로 성장할 것으로 예상된다. 따라서 정신건강 개선 및 신경정신질환 예방 · 관리를 위한 프로바이오틱스 및 기능성 식품의 산업적 개발 및 관련 분야의 선도적 위치 선점을 위해서는 국가차원의 연구지원이 시급하다.

그림 2. 장내 마이크로바이옴–장–뇌 축



(출처 : Frontiers in Integrative Neuroscience, 2013)

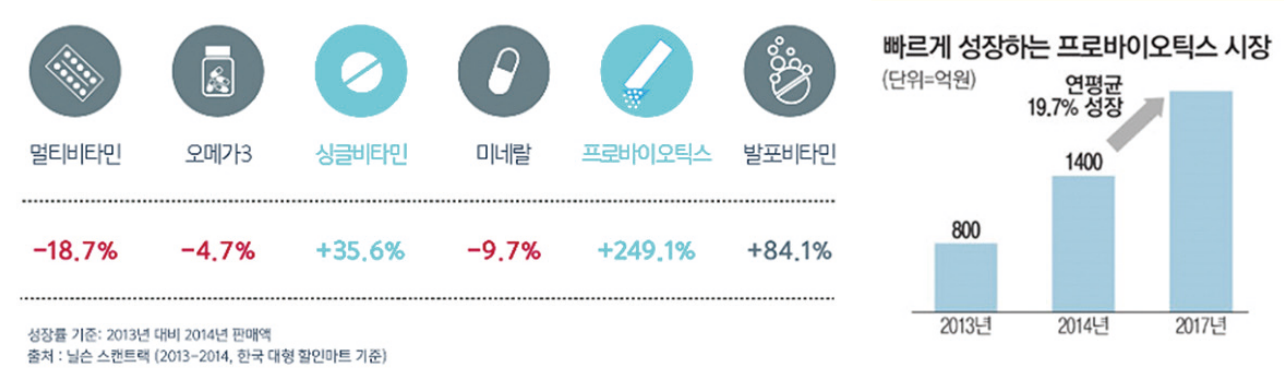
(3) 기능성 식품 소재를 통한 정신건강 및 인지기능 개선 연구

스트레스는 대표적인 신경정신질환의 발병 원인으로, 신경정신질환의 예방 및 치료를 위한 연구에서 뇌기능 저하 유도를 위해 스트레스 모델이 사용된다(Kubera 등, 2011). 스트레스 완화를 위한 기능성 물질로 다양한 식품 유래 물질이 연구되고 있지만, 그 중에서도 우

표 1. 국내 유통되고 있는 기억력 및 인지기능 개선 건강기능식품

제품명	생산업체	판매가격(원)	기능성
조아바이톤	조아제약	20mL * 30 포 = 166,200	기억력 개선에 도움, 지구력 증진에 도움
기억력홍삼	종근당건강	45mL * 30 포 =	피로 개선에 도움, 기억력 개선에 도움, 스트레스로 인한 긴장완화에 도움
메모리플러스(BF-7)	바이오그랜드	각 400mg * 120 캡셀 = 150,000	기억력 개선에 도움
브레인300	브레인트로피아	150mg * 30 캡셀 * 4개입 = 273,000	성인의 기억력 개선에 도움
브레인슈타인	CJ뉴트라	500mg * 240 캡셀 * 2개입 = 198,000	노인의 인지능력 개선에 도움

그림 3. 국내 건강기능식품 시장 내 카테고리 별 성장률



(출처 : 닐슨 스캔트랙, 2014)

유는 오래 전부터 숙면 효과 및 스트레스 완화 효과에 대해 연구되고 있다. 이는 모유를 먹던 기억으로 인한 심리적 안정감과 우유 내 다량 함유되어 있는 트립토판의 숙면 및 완화 기능에서 기인한 것으로 여겨지고 있다(dela Pena 등, 2015). 또한 몇몇 연구에서는 유단백질의 구성성분인 α-lactalbumin이 세로토닌 기능 및 인지기능을 강화시켜준다고 하였으며, α_{s1}-casein은 스트레스에 대처하여 혈압 및 스트레스 호르몬인 코티솔, 세로토닌, GABA 수치의 항상성을 유지시키고 불면증을 완화한다는 임상시험 연구결과를 보고하였다

(Markus 등, 2002; Messaoudi 등, 2005).

이에 따라 본 연구진은 유단백질의 당화(glycation) 및 발효를 통해 스트레스성 뇌 기능 저하 완화 및 예방 연구를 진행하였다. Milk casein과 glucose의 당화반응물을 영유아 분변에서 분리한 기능성 프로바이오틱스(Oh 등, 2018) 균주인 *Lactobacillus rhamnosus* 4B15 균주로 발효하여 발효 당화 케이신을 제조하였으며, 만성 스트레스 마우스 모델을 통해 발효 당화 케이신의 뇌기능 저하 개선 효과를 확인하였다(그림 4~6). 발효 당화 케이신의 섭취는 스트레스로 인한 혈액 내 스트레스 호르몬인 corticosterone의 증가와 세로토닌의 감소를 유의적으로 억제하였다(그림 4. C). 또한 발효 당화 케이신 섭취 그룹에서 뇌 기능의 대표적 마커인 뇌 유래 신경영양인자(brain derivated neurotrophic factor; BDNF)의 발현이 가장 높게 나타났다. 파킨슨병, 알츠하이머병, 헌틴턴병은 신경퇴화(neurodegeneration) 과정에서 일어나는 대표적인 질병이며, 신경퇴화는 점진적인 뉴런의 구조와 기능이 소실되는 것으로 이 과정을 억제하는 것이 신경질환의 예방에 필수적이라고 할 수 있다. 스트레스의 노출은 신경퇴화를 촉진하는 단백질인 cytochrome c, caspase-3, Bax의 발현을 증가시켰으며, 신경퇴화 억제 단백질인 Bcl-2를 감소시켰다. 하지만 발효 당화 케이신의 섭취는 스트레스에 의한 신경퇴화와 관련한 변화를 유의적으로 감소시키는 것을 확인하였다(그림 5. A). 혈액-뇌 장벽(blood-brain barrier) 및 장-혈액 장벽(gut-blood barrier)은 병인성 물질의 혈액 내 유입 및 체내 순환을 막는 기능을 하며, tight junction은 barrier 기능에서 중요한 역할을 한다. 하지만 스트레스로 인해 tight junction을 비롯한 barrier 기능은 약화되며, 본 연구에서도 같은 결과를 확인하였다. 반면, 발효 당화 케이신의 섭취는 스트레스로 인한 뇌와 장에서의 tight junction 관련 단백질인 zo-1, occludin, claudin-5의 발현 감소를 유의적으로 저해하였다(그림 5. B). 스트레스는 위와 같은 생리학적 변화 뿐만 아니라, 행동 변화에도 영향을 끼치는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서도 스트레스로 인해 불안행동이 증가하는 것을 open field test, rotarod test, elevated plus

그림 4. (A) 스트레스 모델을 통한 발효 당화 케이신의 뇌 기능 저하 개선 효과 실험 프로세스, (B) 체중 및 사료섭취량, (C) 혈액 내 corticosterone 및 세로토닌 함량

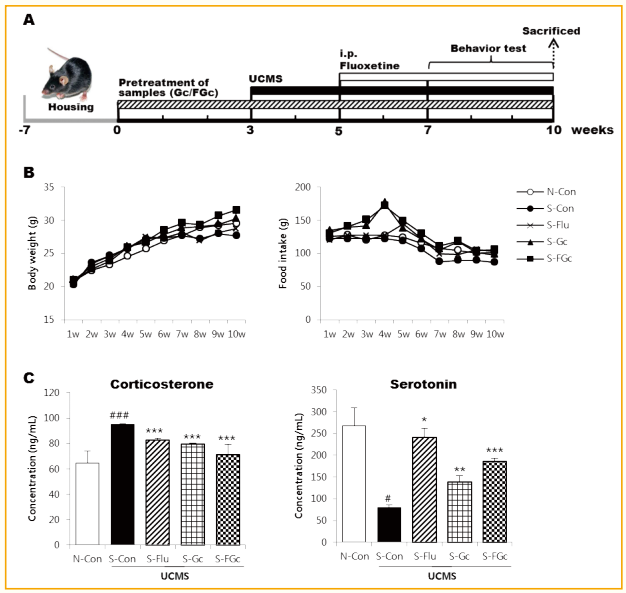


그림 5. (A) 신경퇴화 관련 단백질 발현, (B) 혈관-뇌(blood-brain) 및 장-혈관(gut-blood) barrier 관련 단백질 발현

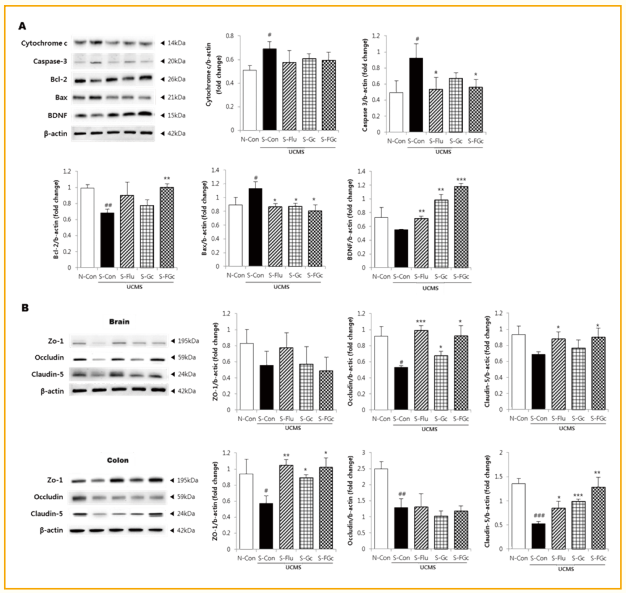
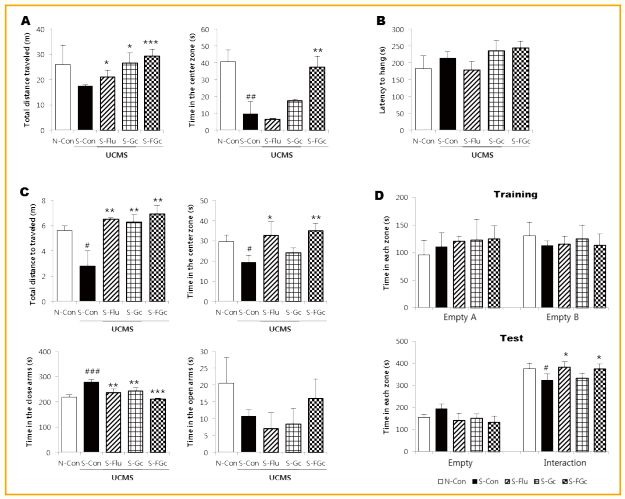


그림 6. 행동실험 (A) open field test, (B) rotarod test, (C) elevated plus maze test, (D) social interaction test



maze test, social interaction test를 통해 확인하였으며, 이와 같은 행동 변화는 발효 당화 케이신의 섭취를 통해 유의적으로 저해되었다(그림 6).

스트레스 마우스 모델을 통한 발효 당화 케이신의 뇌 기능 저하 개선 효과 연구 결과, 만성 스트레스의 노출은 혈액 내 호르몬 불균형 및 신경퇴행과 barrier 기능 저하 등의 생리학적 변화 및 불안행동 증가의 행동 변화에 영향을 주었으며, 발효 당화 케이신의 섭취는 이와 같은 스트레스에 의한 변화를 효과적으로 저해하는 것을 확인하였다. 따라서, 발효 당화 케이신은 스트레스로 인한 뇌 기능 저하 완화 및 신경정신질환의 예방을 위한 기능성 식품소재로써 활용이 가능할 것으로 사료된다.

Ⅲ 결론

퇴행성 질환 및 생활습관형 질환, 스트레스성 정신질환의 증가에 따른 국가 의료비 부담 가중, 소비자의 건강에 대한 관심 고조, 글로벌 식품산업 진출을 위한 신제품 개발 방향 등을 고려할 때 건강기능식품의 수요는 지속적으로 증가될 것으로 전망되며, 기존의 단순한 기능적 효능을 넘어서 특정 질환의 예방 및 개선에 대한 기능적 효능을 가진 제품이 미래 건강기능식품 시장을 주도할 것으로 전망된다. 특히, 전세계적으로 문제가 되고 있는 사회적 스트레스 증가와 인구고령화에 따라 신경정신질환 및 노인성 치매의 발병률이 증가하고 있으며, 정신건강 및 인지능력 개선을 위한 식품 유래 건강기능식품 및 소재 개발과 관련 시장이 형성되기 시작했다. 본문에서는 이러한 신경정신질환의 발병 기전 및 장내 마이크로바이옴과의 상관성에 대한 국내외 연구 및 제품 동향을 소개하였으며, 더불어 우유 단백질과 프로바이오틱스를 접목한 발효 당화 케이신의 정신건강 및 인지능력 개선에 대한 연구결과를 언급하여 과학적 접근을 통한 프로바이오틱스 및 우유 유래 식품 신소재의 정신건강 영역으로의 진입에 대한 가능성을 제시하였다.

이와 같은 선행연구의 시도는 향후 유가공 산업과 연계하여 신규 고부가가치 유제품 및 프로바이오틱스 제품군의 형성을 가능하게 할 것으로 기대하고 있으며, 기능성 축산물의 도입과 침체되어 있는 식품시장의 활성화에 도움을 줄 수 있을 것으로 여겨진다.

참고문헌

1. 한국식품안전관리인증원. 2017. 2016 건강기능식품 국내 시장 규모 동향 분석.
2. dela Peña IJI, Hong E, de la Peña JB, Kim HJ, Botanas CJ, Hong YS, Hwang YS, Moon BS, Cheong JH. 2015. Milk collected at night induces sedative and anxiolytic-like effects and augments pentobarbital-induced sleeping behavior in mice. J Med Food 18: 1255-1261.
3. Heijtz RD, Wang S, Anuar F, Qian Y, Björkholm B, Samuelsson A, Hibberd ML, Forssberg H, Pettersson S. 2011. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. PNAS 108(7): 3047-3052.
4. Kennedy PJ, Murphy AB, Cryan JF, Ross PR, Dinan TG, Stanton C. 2016. Microbiome in brain function and mental health. Trend in Food Sci & Tech 57:289-301.
5. Kubera M, Obuchowicz E, Goehler L, Brzeszcz J, Maes M. 2011. In animal models, psychosocial stress-induced (neuro)inflammation, apoptosis and reduced neurogenesis are associated to the onset of depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 35:744-759.
6. Markus CR, Olivier B, de Haan EH. 2002. Whey protein rich in alpha-lactalbumin increases the ratio of plasma tryptophan to the sum of the other large neutral amino acids and improves cognitive performance in stress-vulnerable subjects. Am J Clin Nutr 75:1051-1056.
7. Messaoudi M, Lefranc-Millot C, Desor D, Demagny B, Bourdon L. 2005. Effects of a tryptic hydrolysate from bovine milk alphaS1-casein on hemodynamic responses in healthy human volunteers facing successive mental and physical stress situations. Eur J Nutr 44:128-132.
8. Montiel-Castro AJ, González-Cervantes RM, Bravo-Ruiseco G, Pacheco-López G. 2013. The microbiota-gut-brain axis: Neurobehavioral correlates, health and sociality. Front Integr Neurosci 7: 70.
9. Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. 2011. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. Neurogastroenterol Motil 23(3):255-e119.
10. Oh NS, Joung JY, Lee JY, Kim Y. 2018. Probiotic and anti-inflammatory potential of *Lactobacillus rhamnosus* 4B15 and *Lactobacillus gasseri* 4M13 isolated from infant feces. PLoS One 13:e0192021.
11. O' Mahony SM, Stilling RM, Dinan TG, Cryan JF. 2015. The microbiome and childhood diseases: Focus on brain-gut axis. Birth Defects Res C Embryo Today 105(4):296-313.
12. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, Kubo C, Koga Y. 2004. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic–pituitary–adrenal system for stress response in mice. J Physiol 558(1):263-275.