

스코폴라민으로 유도된 마우스의 기억력 손상 모델에서 스피루리나의 인지기능 개선활성

마충제^{1,2*}¹강원대학교 의생명과학대학 생물소재공학과²강원대학교 의생명과학연구소

Cognitive Enhancing Activity of *Spirulina maxima* Extract on Scopolamine-induced Memory Impairment in Mice

Choong Je Ma^{1,2*}¹Department of Medical Biomaterials Engineering, College of Biomedical Science, Kangwon National University,
Chuncheon 24341, Korea²Institute of Bioscience and Biotechnology, Kangwon National University, Chuncheon 24341, Korea

Abstract – Alzheimer’s disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by the gradual loss of memory and learning abilities, making it a leading cause of dementia. *Spirulina maxima* (SM), a nutrient-rich microalga, is widely used as a dietary supplement due to its potential health benefits. Our previous research demonstrated the neuroprotective effects of SM extract in HT22 cells exposed to glutamate-induced toxicity. This study further investigates the cognitive-enhancing potential of SM using a mouse model of scopolamine-induced memory impairment. Spatial memory was assessed using the Morris water maze test, while the passive avoidance test evaluated learning and memory retention. Notably, SM extract significantly improved scopolamine-induced memory deficits and inhibited acetylcholinesterase activity. These findings suggest that SM extract mitigates memory impairment by modulating the acetylcholine signaling pathway. Based on these results, we propose that SM extract holds promise as a potential nutraceutical for improving memory-related disorders.

Keywords – *Spirulina maxima*, Alzheimer’s disease, Cognitive enhancing activity, Acetylcholine esterase

치매는 다양한 요인에 의해 발생하며, 일반적인 뇌 기능 장애로 인해 학습, 추론 및 언어 능력과 같은 인지 기능이 저하되는 광범위한 증상을 포함하고 있다.¹⁾ 알츠하이머병 (AD)은 치매 사례의 50~60%를 차지하고 있으며, 이는 아밀로이드-베타 플라크 형성, 타우 단백질의 과인산화로 인한 신경섬유 엉킴, 그리고 스트레스로 인한 신경세포 사멸이 특징이다.²⁻⁴⁾ 그러나 AD의 명확한 병인이 밝혀지지 않아 효과적인 치료법 개발이 어려운 실정에 있다. AD의 초기 단계에서는 증상이 미미하고 알아차리기 어렵지만, 질병이 진행됨에 따라 여러 뇌 영역에서 신경세포 손상이 발생하여 일상생활 수행에 심각한 장애를 초래한다는 보고가 있다. 현재 AD 치료에 일반적으로 사용되는 약물로는 도네페질, 리바스티그민, 그리고 갈란타민이 알려져 있다.⁵⁻⁸⁾ 이러한 이유로 AD

치료를 위한 안전하고 효과적인 약물을 개발하는 것은 시급한 과제이다. Morris의 수중 미로 시험(Morris Water Maze Test)은 공간 기억과 학습 능력을 평가하는 행동 분석 도구로 일반적으로 사용되고 있다.⁹⁾ 또한, 수동 회피 검사(Passive Avoidance Test)는 단기 기억 학습 또는 장기 기억 학습을 평가하는 데 활용되고 있다.¹⁰⁾ 스피루리나는 전통적으로 지중해 지역에서 식용으로 사용되어 온 해양 조류 식물이다. 남조류에 속하는 미세조류로, 아즈텍 문명 이래로 매우 가치 있는 식용 자원으로 활용되어 왔다. 오늘날에도 건강 보조 식품으로 널리 소비되고 있다.^{11,12)} 스피루리나는 단백질 함량이 매우 높아 식물성 단백질 공급원으로 주목받고 있으며, 다양한 항산화 물질을 포함하고 있다. 대표적인 항산화 성분으로 superoxide dismutase (SOD), 비타민 C 및 E, 베타카로틴, 그리고 피코시아닌(phycoyanin) 등이 있다.^{13,14)} 이러한 항산화 물질은 활성산소를 제거하고 세포 손상을 방지하는 역할을 하여 노화 방지 및 면역력 강화에 기여할 수 있다.¹⁵⁾

*교신저자(E-mail): cjma@kangwon.ac.kr
(Tel): +82-33-250-6565

또한, 스피루리나는 클로로필 a, b, c, d와 같은 다양한 종류의 클로로필을 함유하고 있다. 클로로필은 체내에서 여러 가지 생리활성을 나타내는 것으로 알려져 있으며, 대표적으로 항콜레스테롤 작용, 항암 효과, 조혈 작용, 혈액 신생 촉진 등의 기능을 가지고 있다.¹⁶⁻¹⁸⁾ 이러한 특성 덕분에 스피루리나는 건강 증진을 위한 천연 기능성 식품으로 연구되고 있으며, 다양한 건강식품 및 보충제의 원료로 활용되고 있다.

이전 연구에서 *S. maxima* 추출물이 글루타메이트로 유도된 신경세포 손상으로부터 보호하는 데 유의미한 효과를 나타내는 것으로 밝혀졌다. *S. maxima* 추출물 처리 시, 활성산소종(ROS) 및 칼슘 이온 수치가 감소하였으며, 미토콘드리아 막 전위가 정상 수준으로 유지되었다. 또한, *S. maxima*는 글루타티온 함량과 글루타티온 환원효소 및 글루타티온 과산화효소와 같은 관련 효소들의 활성을 유의하게 증가시키는 것으로 나타났다.¹⁹⁾

본 연구에서는 *S. maxima* 추출물이 스코폴라민으로 유도된 마우스의 기억력 손상에 미치는 인지능력 향상 효과를 평가하고자 하였다. 이를 위해 Morris 수미로 시험 및 수동회피 시험을 실시하였다. 또한, 마우스의 해마조직으로부터 아세틸콜린에스테라제(AChE) 활성을 분석하여 작용 기전을 규명하고자 하였다.

재료 및 방법

식물 재료 - *Spirulina maxima* 분말 시료는 한국해양과학기술원(KIOST)에서 제공받았다. 초음파 추출을 위해 *S. maxima* 분말 50 g을 증류수 1 L에 넣고, 초음파 추출기(AUG-R3-900, ASIA ULTRASONIC, Gyeonggi-do, Korea)를 사용하여 25°C, 40 kHz 조건에서 6시간 동안 처리하였다. 추출이 완료된 용액은 8000 rpm에서 원심분리하여 불순물을 제거한 후, 농축 및 증발 과정을 거쳐 최종적으로 *S. maxima* 추출물을 획득하였다. CJ187W으로 명명된 표본은 강원대학교 천연물 연구실에 보관되어 있다.

시약 및 재료 - 스코폴라민(순도 98% 이상), phosphate-buffered saline (PBS), 카복시메틸셀룰로오스(CMC)는 Sigma (St. Louis, MO, USA)에서 구매하였다. 스코폴라민은 아세틸콜린에스테라제 활성을 증가시켜 알츠하이머형 치매를 유도하는 데 사용되었다. 도네페질(순도 95% 이상)은 Samjin Pharmaceutical Co., Ltd. (Seoul, Korea)에서 제조되었다. 도네페질은 아세틸콜린에스테라제가 아세틸콜린을 분해하는 것을 방지하여 신경세포 내 아세틸콜린의 농도를 유지한다. 도네페질은 일반적으로 기억력과 인지 기능을 향상하는 데 도움을 주는 것으로 알려져 있다.

실험 동물 - 본 연구에서는 인지 기능 개선 활성 평가를 위해 ICR 마우스를 사용하였다. 체중 약 25 g의 4주령 수컷 ICR 마우스는 강원라이프사이언스(Kangwon Life Science

Co., 강원도, 한국)에서 구입하였다. 마우스는 강원대학교 동물실험센터에서 1주일간의 적응 기간을 거쳤으며, 적응 기간 동안 실험실 환경은 온도($23 \pm 1^\circ\text{C}$), 습도(60%), 그리고 12시간 명암주기 조건으로 일정하게 유지되었다. 또한, 실험 동물은 해당 기간 동안 자유롭게 사료와 물을 섭취할 수 있도록 하였다. 모든 동물 실험 및 관리 절차는 강원대학교 동물실험윤리위원회(IACUC, KIIACUC)의 동물관리 및 사용 지침을 준수하였으며, 실험은 ARRIVE 가이드라인에 맞게 진행되었다.

약물 투여 - 마우스는 총 6개의 그룹(n=7)으로 나누어 실험을 진행하였다: 대조군, 스코폴라민 투여군, 양성 대조군(1 mg/kg 도네페질 투여), 그리고 *S. maxima* 투여군(100, 200, 300 mg/kg). *S. maxima* 추출물의 *in vivo* 실험 용량은 *in vitro* 세포 실험 데이터를 기반으로 설정되었으며, 항후 임상 시험 적용 가능성을 고려하여 결정되었다. 실험 기간 동안 독성으로 인한 폐사 사례는 없었다. 또한, *S. maxima* 추출물에 대한 별도의 독성 시험은 수행되지 않았으나, *in vivo* 실험 종료 후 간과 심장을 포함한 장기 검사를 실시한 결과, 대조군과 비교하여 어떠한 이상이나 차이도 관찰되지 않았다. *S. maxima* 추출물 및 도네페질은 스코폴라민 투여 90분 전에 경구 투여하였으며, 이를 통해 예방 및 치료 효과를 보다 효율적으로 평가하고자 하였다. 대조군에는 0.5% CMC 용액만을 투여하였다. 스코폴라민(1 mg/kg)은 생리식염수에 용해한 후, 대조군을 제외한 모든 그룹에 행동 실험 30분 전 마우스의 뇌 부위에 피하로 주사하였다. 스코폴라민은 마우스에 모리스 수중 미로 시험에는 4일 연속으로 투여한 후 매일 실험을 진행하였으며, 수동 회피 시험에서는 실제 시험 당일에도 1회만 투여하였다.

모리스 수미로 시험 - 모리스 수미로 시험을 수행하기 위하여 직경 90 cm, 높이 40 cm의 원형 수조를 사용하였다. 수조에 $20 \pm 1^\circ\text{C}$ 의 따뜻한 물과 500 ml의 흰 우유를 채워 물을 불투명하게 했다. 실험 공간은 4개의 사분면으로 나누었으며, 마우스가 탈출할 수 있는 플랫폼은 한 사분면의 중앙에 위치하도록 배치하였다. 플랫폼은 직경 10 cm, 높이 26 cm의 원기둥 형태이며, 수면 아래 1 cm에 배치되었다.

마우스의 수영 경로, 이동 거리, 속도 등 모든 활동은 스마트 비디오 트래킹 시스템(Smart ver. 2.5.21)과 비디오 카메라를 이용해 실시간으로 모니터링 및 기록하였다. 마우스가 플랫폼에 도달하여 머무를 경우, 그 시간을 escape latency로 기록하였다. 첫째날은 학습 단계(trial)로, 플랫폼 없이 60초간 연습 세션을 진행하였다. 본 실험은 그 후 4일 동안 매일 수행되었으며, 마우스가 120초 이내에 플랫폼을 찾지 못할 경우, 해당 실험 세션은 종료되고 escape latency 값은 120초로 기록되었다. 모든 실험이 종료된 후, 실험에 사용한 마우스는 경추 탈골(cervical dislocation) 방식으로 안락사하였고, 실험에 사용한 마우스의 해마를 적출하여 보관하였다.

수동 회피 시험 - 수동 회피 시험(Passive avoidance test)은 이전 연구를 기반으로 일부 수정하여 진행하였다. 실험 장치는 전기 격자 바닥을 갖춘 동일한 크기(17 cm × 12 cm × 10 cm)의 두 개의 방으로 구성되었으며, 이들 방은 문(guillotine door)으로 연결되어 있었다. 시험은 Acquisition trial, Training trial, Testing trial의 세 단계로 이루어졌다. Acquisition trial은 마우스를 밝은 방에 넣고 자유롭게 탐색하도록 하였다. 40초 후, 자동으로 방 사이의 문이 열렸으며, 마우스가 어두운 방으로 이동하면 문이 자동으로 닫히게 하였다. Training trial에서는 Acquisition trial이 있던 후 24시간이 지난 뒤, 마우스를 다시 밝은 방에 배치한 후 30초 후에 문을 개방하였다. 마우스가 어두운 방에 들어가면 문이 자동으로 닫히고, 발바닥에 2초간(0.1 mA/10 g 체중) 전기 자극을 가하였다. 이러한 시험을 5-6회 반복하였다. Test trial에서는 Training trial을 수행한 뒤 24시간이 지나고 나서, 훈련에 사용된 동일한 마우스를 밝은 방에 다시 배치하였다. 이후 마우스가 어두운 방으로 들어가가기까지의 latency time을 최대 180초까지 측정 후 기록하였다. 모든 실험이 종료된 후, 마우스는 경추 탈골(cervical dislocation) 방식으로 안락사하였다.

아세틸콜린에스터라제 저해 활성 평가 - 아세틸콜린에스터라제(AChE) 저해 활성 시험은 Ellman 방법을 기반으로 일부 변형하여 수행하였다. 모리스 수미로 시험 또는 수동 회피 시험이 종료된 지 30분 이내에 마우스의 뇌 조직을 신속히 적출하였다. 이후 해마(hippocampus)를 분리하고, Tissue Stick (Bioneer Inc., Alameda, CA, US)을 이용하여 sodium phosphate buffer에서 균질화하였다. 해마 균질액을 원심분리하여 얻은 상층액 33 µl, pH 8.0의 phosphate buffer 470 µl, 3 mM의 5,5'-dithio-bis(2-nitrobenzoic acid) (DTNB) 167 µl, 1 mM의 acetylcholine iodide 280 µl을 혼합하여 효소 반응

실험을 진행하였다. *S. maxima* 추출물에 의한 AChE 효소 활성 저해 효과는 분광광도계(BioTek EL808, BioTek Instruments, Winooski, VT, USA)를 이용하여 412 nm에서 흡광도를 측정하여 평가하였다.

통계 - 모리스 수미로 시험, 수동 회피 시험, 그리고 아세틸콜린에스터라제 저해 활성 평가 실험의 결과는 각각 평균 ± 표준 오차(Mean ± S.E.M.)로 표시하였다.

모든 실험 데이터의 통계 분석은 IBM SPSS Statistics V26 (IBM, Armonk, NY, US) 프로그램을 사용하여 one-way ANOVA를 적용하여 수행하였고, Tukey post hoc test를 통하여 검증하였다. 실험군 간의 유의성 검증은 $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$ 수준에서 판별하였다.

결과 및 고찰

모리스 수미로 시험을 통한 공간 기억 개선 활성 측정 - 모리스 수미로 시험을 통하여 *S. maxima* 추출물이 스코폴라민(scopolamine)에 의하여 유도된 마우스의 기억력 손상 모델에서 인지능 개선에 미치는 효과를 평가하였다(Fig. 1). 대조군 마우스는 4일간의 실험 기간 동안 escape latency가 유의미하게 감소하는 경향을 보였으며, 4일 차에는 28.6초의 결과를 얻었다. 반면, 스코폴라민 투여군은 대조군에 비하여 escape latency가 유의성 있게 길어졌으며, 첫째 날 이후에도 개선되지 않고 일정하게 유지되었다. 실험 4일 차, 스코폴라민 투여군에서의 escape latency는 113.2초로 측정되었으며, 이를 통해 본 실험에서 마우스에 가한 스코폴라민의 기억력 손상 유도가 효과적으로 이루어졌음을 확인할 수 있었다. *S. maxima* 추출물의 인지능 개선 효과는 4일간 평가되었으며, 실험 3일차 이후부터 각 농도군에서 유의성 있는 차이가 나

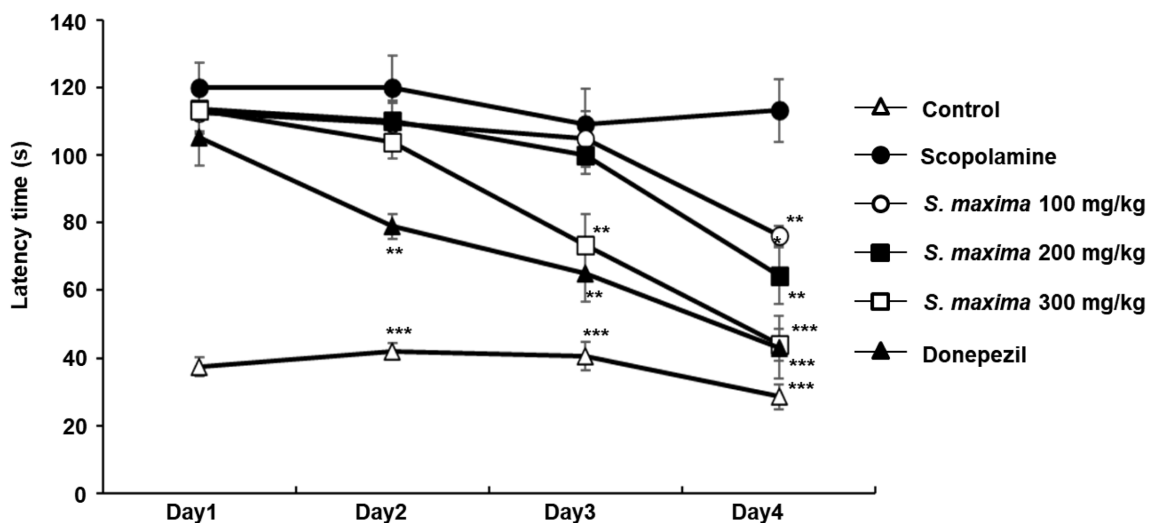


Fig. 1. The effect of *S. maxima* on the spatial memory enhancement. Data means escape latencies ± SD (n=6) (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$ versus scopolamine-treated mice).

타났다.

Donepezil을 투여한 그룹의 escape latency은 3일째 되는 날에 65.1초였으며, 4일차에는 약 43.1초로 유의성 있는 감소를 보였다. *S. maxima* 추출물 투여 그룹은 스코폴라민 처리 그룹과 비교하여 용량 의존적으로 escape latency이 감소하는 경향을 보였다. *S. maxima* 추출물을 300 mg/kg 농도로 투여했을 때 escape latency는 43.9초였다. 또한, 100 mg/kg 및 200 mg/kg의 *S. maxima* 추출물을 투여한 그룹의 escape latency는 각각 76.3초와 64.3초였다(Fig. 1).

대조군에서의 마우스가 플랫폼을 찾기 위하여 수영한 거리는 스코폴라민을 처리한 그룹에 비하여 현저히 짧았다. 구체적으로, 대조군은 539 cm를 이동한 반면, 스코폴라민 처

리 그룹은 978 cm를 이동하였다. *S. maxima* 추출물의 투여는 스코폴라민으로 유도된 기억 손상으로 인해 증가한 수영 거리를 유의성 있게 감소시켰으며, 이는 용량 의존적인 방식으로 나타났다. *S. maxima* 추출물 100 mg/kg, 200 mg/kg, 300 mg/kg을 투여한 그룹에서의 마우스가 수영한 거리는 각각 878 cm, 761 cm, 712 cm였다(Fig. 2).

프로브 테스트를 통하여 마우스가 플랫폼이 있는 목표 사분면에 얼마나 오랫동안 머물렀는지 확인하고자 하였다. 대조군은 스코폴라민 처리 그룹에 비해 목표 사분면에서 더 오랜 시간을 보였다. 구체적으로, 대조군은 목표 사분면에서 28.8초를 머문 반면, 스코폴라민 처리 그룹은 단 9.4초만 머물렀다. *S. maxima* 추출물 투여군은 용량 의존적으로 목표

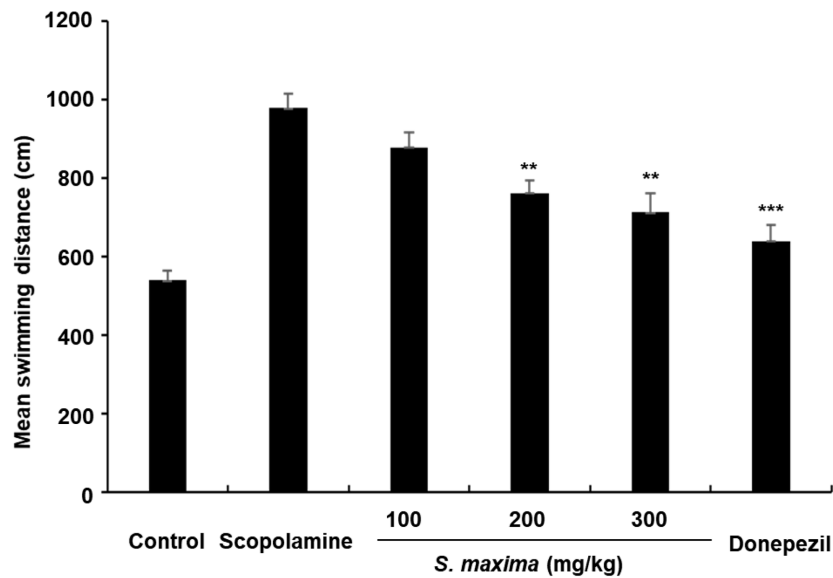


Fig. 2. The effect of *S. maxima* on mean swimming distance to find the platform over 4 days. Data means escape latencies \pm SD (n=6) (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$ versus scopolamine-treated mice).

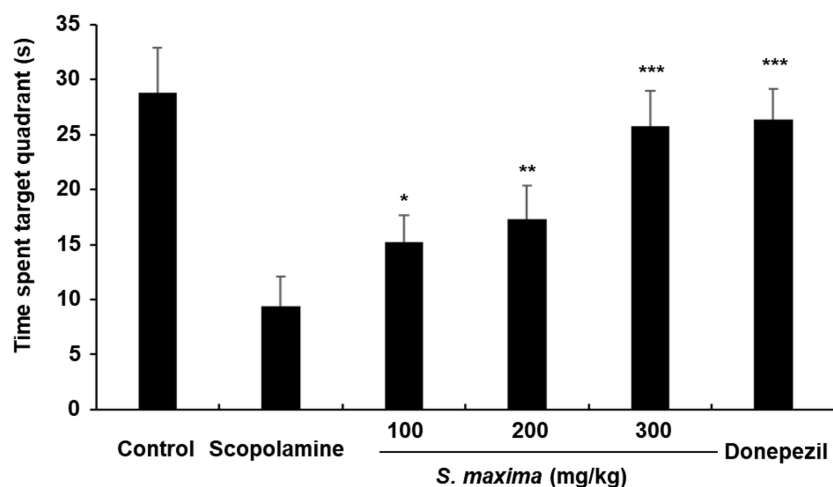


Fig. 3. The effect of *S. maxima* for the probe trial. The time spent in the target quadrant during the probe trial was presented. Data means escape latencies \pm SD (n=6) (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$ versus scopolamine-treated mice).

사분면에서 머무는 시간이 증가하는 효과를 나타냈다. *S. maxima* 추출물 100 mg/kg, 200 mg/kg, 300 mg/kg을 투여한 그룹에서 마우스가 목표 사분면에 머물렀던 시간은 각각 15.2초, 17.3초, 25.8초였다(Fig. 3).

S. maxima 처리 그룹에서 플랫폼을 찾는 시간이 용량 의존적으로 유의성 있게 단축된 것이 기억력의 회복에 의한 효과인지 운동 능력의 향상에 의한 영향인지 확인하기 위하여 마우스의 수영 속도를 측정하였다. 수영속도의 평가 결과, 대조군, 스코폴라민 투여군, *S. maxima* 처리군, 그리고 도네페질 처리군 사이에서 평균 수영 속도에 유의미한 차이는 관찰되지 않았다(Fig. 4). 이러한 결과는 *S. maxima* 추출물의 기억력 개선 효과가 마우스의 운동 능력 향상에 의한 것이 아니라, 공간 기억력의 향상과 관련이 있음을 시사한다.

S. maxima 추출물이 스코폴라민으로 유도된 인지 손상에 대한 보호 효과를 가지는지를 평가하기 위해 공간 기억력과 학습 능력을 측정하는 Morris water maze 테스트를 실시하였다. 스코폴라민은 콜린성 신호 전달을 억제하여 학습 및 기억력 저하를 유발하는 것으로 알려져 있으며, 기존에 연구된 결과에 따르면 스코폴라민에 의하여 마우스의 해마에서 아세틸콜린에스터라제(AChE) 활성 증가한다고 알려진 바가 있다.^{20,21)} Morris water maze 테스트에서 *S. maxima* 추출물은 스코폴라민 처리로 인하여 마우스가 플랫폼을 찾는 데 걸리는 시간이 증가한 것을 용량 의존적으로 유의성 있게 감소시켰으며, 추출물 투여 그룹은 스코폴라민 처리 그룹보다 플랫폼에 도달하기까지 걸리는 수영의 경로가 더 짧아지게 했다. 그런데, 4일 동안 모든 실험군에서 평균 수영 속도에 유의미한 차이가 나타나지 않았다는 점은 *S. maxima* 처리로 인하여 마우스의 escape latency가 짧아진 것은 마우스의 수

영 능력이나 운동 기능의 향상에 의한 것이 아니라 기억력 손상을 회복시킴에 의한 것임을 확인시켜 준다. 또한, *S. maxima* 추출물 처리 그룹이 스코폴라민 처리 그룹보다 플랫폼이 위치한 목표 사분면에서 더 오랜 시간을 머문 점은, 추출물을 투여한 마우스가 플랫폼의 위치를 기억하고 인식했음을 시사한다. 결론적으로, 본 연구 결과는 *S. maxima* 추출물이 Morris water maze 테스트에서 공간 기억력과 학습 능력을 향상시킨다는 것으로 생각할 수 있다.

수동 회피 시험을 통한 학습 기억 개선 활성 측정 - 수동 회피 테스트는 일반적으로 기억의 장기적 강화(long-term potentiation, LTP)를 평가하는 데 사용된다.²²⁾ *S. maxima* 추출물이 지속적인 학습 기억력 향상을 유도하는지를 검증하기 위하여 스코폴라민으로 유도된 기억 손상을 가진 마우스 모델을 사용하여 수동 회피 시험을 수행하였다. 습득 시험(acquisition trial) 동안 모든 그룹에서 대기 시간(latency time)에 유의미한 차이는 나타나지 않았다(Fig. 5). 대조군, 스코폴라민 처리군, 도네페질 처리군의 평균 대기 시간은 각각 2.02초, 2.24초, 2.82초였다. 한편, *S. maxima* 추출물 처리군의 평균 대기 시간은 100 mg/kg, 200 mg/kg, 300 mg/kg 농도에서 각각 2.17초, 2.05초, 2.42초로 나타났다. 이러한 결과는 실험이 모든 그룹에서 동등한 조건에서 시작되었음을 나타낸다.

그러나 시험(test trial) 단계에서 스코폴라민 처리군의 대기 시간(latency time)은 대조군에 비해 유의성 있게 감소하여, 스코폴라민이 마우스에서 효과적으로 기억력의 손상을 유도했음을 확인하였다. 시험 단계에서 대조군의 대기 시간은 39.76초였으며, 스코폴라민 처리군은 약 7.23초의 대기 시간을 나타냈다. 반면, *S. maxima* 추출물 처리군은 100 mg/kg, 200 mg/kg, 300 mg/kg 농도에서 각각 14.66초, 19.43초, 26.98초의

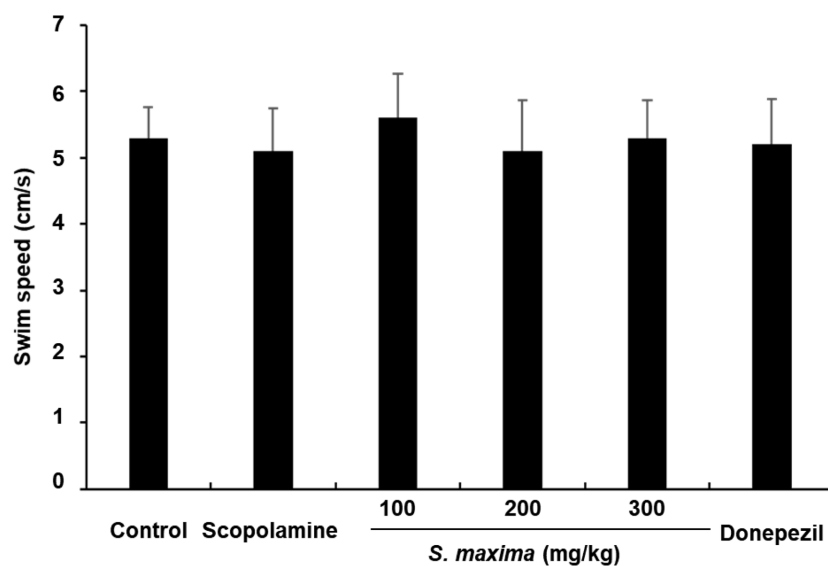


Fig. 4. The effect of *S. maxima* on swim speed to find the platform at fourth day. Data means escape latencies \pm SD ($n=6$). (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$ versus scopolamine-treated mice).

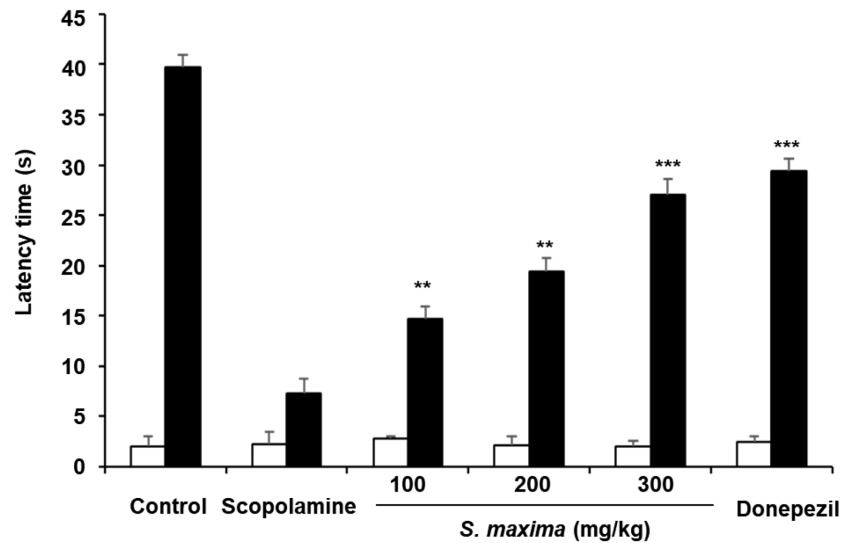


Fig. 5. The effect of *S. maxima* on scopolamine-induced memory impairment in the passive avoidance test. The latency prior to entry to the dark compartment was recorded. Data are mean latency times (s) \pm SD (n=6) (* p < 0.05, ** p < 0.01 and *** p < 0.001 compared with the scopolamine treated group).

스코폴라민에 의하여 줄어든 대기 시간을 유의성 있게 증가시켰다(Fig. 5). 이러한 결과는 *S. maxima* 추출물이 학습 능력을 효과적으로 향상시키고, 스코폴라민 처리로 인한 기억 손상을 회복시키는 데 기여함을 시사한다.

아세틸콜린에스터라제 활성 평가 – Morris water maze 시험과 수동 회피 시험을 마친 후 사용한 마우스로부터 기억과 매우 연관이 있는 뇌의 부위인 해마 부위를 적출하였고, 단백질을 추출하여 AChE 활성에 대한 *S. maxima* 추출물의 억제 효과를 평가하였다. 스코폴라민 처리군에서 AChE 활성은

대조군에 비해 증가하였으나, *S. maxima* 추출물은 용량 의존적으로 AChE 활성을 유의성 있게 억제하였다(p <0.05) (Fig. 6). 스코폴라민 처리군의 AChE 활성은 대조군에 비하여 168.7% 증가하였으며, 반면 *S. maxima* 추출물 처리군에서는 100 mg/kg, 200 mg/kg, 300 mg/kg 농도에서 각각 131.6%, 122.8%, 117.2%로 감소하는 경향을 보였다. *S. maxima* 추출물이 기억력을 향상시키는 메커니즘을 이해하기 위해 효소의 발현과 활성을 면밀히 조사하였다. 학습과 기억에 중요한 역할을 하는 아세틸콜린은 학습에 의한 기억과 공간 기억 모

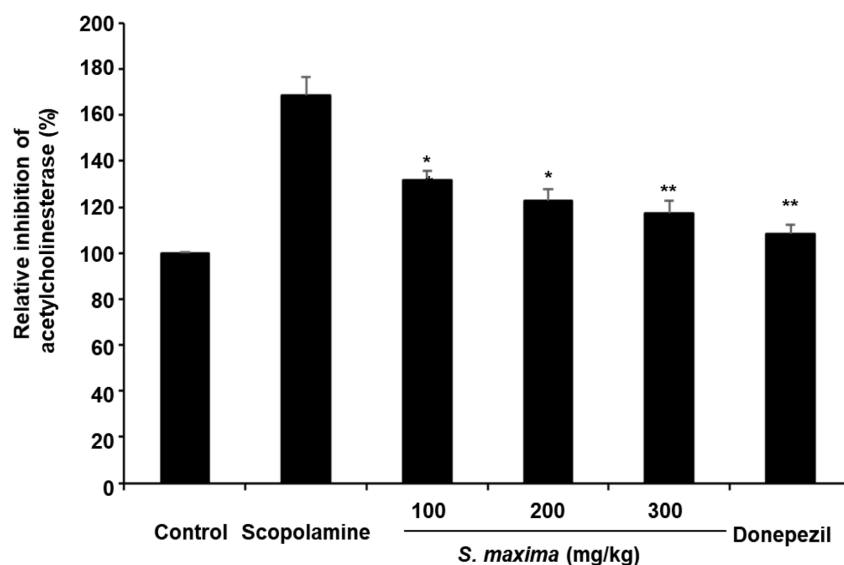


Fig. 6. The effect of *S. maxima* on activity of acetylcholinesterase in the hippocampi of the mice. Data means \pm SD. * p < 0.05, ** p < 0.01 and *** p < 0.001 compared with the scopolamine-treated group (n=3).

두에 영향을 미친다.²³⁾ 알츠하이머병과 같은 신경퇴행성 질환에서는 아세틸콜린 수치가 감소하여 기억 저하를 초래하는 경우가 많다. 연구에 따르면, AChE의 활성 및 발현 증가가 알츠하이머 환자의 아세틸콜린 수치를 감소시키는 것으로 밝혀졌다.²⁴⁾ 이에 따라 AChE는 알츠하이머 치료의 주요 표적이 되었으며, 도네페질(donepezil), 갈란타민(galantamine), 타크린(tacrine)과 같은 여러 억제제가 아세틸콜린 분해를 방지하여 기억 손상을 완화하는 데 사용되고 있다.²⁵⁻²⁷⁾ AChE의 활성 평가를 분석한 결과, *S. maxima* 추출물은 농도 의존적으로 AChE 활성을 억제하는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 *S. maxima* 추출물이 AChE 활성을 저해함으로써 아세틸콜린 수치를 증가시키고, 이를 통해 스코폴라민으로 유도된 기억 손상을 회복시켜 기억력과 인지능을 개선시킬 수 있음을 시사한다.

결 론

결론적으로, 본 연구 결과는 *S. maxima* 추출물이 아세틸콜린에스테라제(AChE) 억제를 통해 농도 의존적으로 스코폴라민에 의해 유도된 마우스의 기억 손상을 완화시켜 인지능을 개선시킬 수 있음을 보여주었다. 이번 연구는 *S. maxima* 추출물이 알츠하이머병과 같은 신경퇴행성 질환을 예방 및/또는 치료할 수 있는 유망한 생약 후보가 될 가능성을 시사한다. 그러나 *S. maxima* 추출물의 인지 기능 향상에 기여하는 특정 활성 화합물은 아직 밝혀지지 않았다. 따라서 이러한 활성 성분을 규명하기 위한 추가 연구가 필요할 것으로 보인다.

사 사

본 연구는 2023년도 교육부의 재원으로 한국기초과학지원연구원 국가연구시설장비진흥센터의 지원을 받아 수행된 연구임(과제번호 2022R1A6C101A739).

인용문헌

- Crapper, D. R. and DeBoni, U. (1978) Brain aging and Alzheimer's disease. *Can. Psychiatr. Assoc. J.* **23**: 229-233.
- Sadigh-Eteghad, S., Sabermarouf, B., Majdi, A., Talebi, M., Farhoudi, M. and Mahmoudi, J. (2015) Amyloid-beta: a crucial factor in Alzheimer's disease. *Med. Princ. Pract.* **24**: 1-10.
- Esch, F. S., Keim, P. S., Beattie, E. C., Blacher, R. W., Culwell, A. R., Oltersdorf, T., McClure, D. and Ward, P. J. (1990) Cleavage of amyloid beta peptide during constitutive processing of its precursor. *Science* **248**: 1122-1124.
- Palop, J. J. and Mucke, L. (2010) Amyloid-beta-induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: from synapses toward neural networks. *Nat. Neurosci.* **13**: 812-818.
- Coyle, J. T., Price, D. L. and Delong, M. R. (1983) Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. *Science* **219**: 1184-1190.
- Melo, J. B., Agostinho, P. and Oliveira, C. R. (2003) Involvement of oxidative stress in the enhancement of acetylcholinesterase activity induced by amyloid beta-peptide. *Neurosci. Res.* **45**: 117-127.
- Jeon, G. B., Lee, S. H., Kwon, Y. S., Beak, J. H., Lee, H. Y. and Ma, C. J. (2022) *Pharmacogn. Mag.* **2013**: 1-7.
- Ballard, C. G. (2002) Advances in the treatment of Alzheimer's disease: benefits of dual cholinesterase inhibition. *Eur. J. Neurol.* **47**: 64-70.
- Vorhees, C. V. and Williams, M. T. (2014) Assessing spatial learning and memory in rodents. *ILAR J.* **55**: 310-332.
- Calhoun, W. H. and Smith, A. A. (1968) Effects of scopolamine on acquisition of passive avoidance. *Psychopharmacologia* **13**: 201-209.
- Deng, R. and Chow, T. J. (2010) Hypolipidemic, antioxidant, and antiinflammatory activities of microalgae spirulina. *Cardiovasc. Ther.* **28**: 33-45.
- Belay, A., Kato, T. and Ota, Y. (1996) *Spirulina (Arthrospira)*: potential application as an animal feed supplement, *J. Appl. Phycol.* **8**: 303-311.
- Simpore, J., Zongo, F., Kabore, F., Dansou, D., Bere, A., Nikiema, J. B., Pignatelli, S., Biondi, D. M., Ruberto, G. and Musumeci, S. (2005) Nutrition rehabilitation of HIV-infected and HIV-negative undernourished children utilizing spirulina, *Ann. Nutr. Metab.* **49**: 373-380.
- Thaakur, S. and Sravanthi, R. (2010) Neuroprotective effect of Spirulina in cerebral ischemia – reperfusion injury in rats. *J. Neural Transm.* 1083-1091.
- Lee, Y. J., Kim, S. H., Kim, J. S., Han, J. A., Seo, H. J., Lim, H. J. and Choi, S. Y. (2005) Studies on simultaneous determination of chlorophyll a and b, pheophorbide a, and beta-carotene in chlorella and spirulina products. *J. Food Hygiene. Safet.* **20**: 141-146.
- McCarty, M. F. (2001) The chlorophyll metabolite phytanic acid is a natural rexinoid-potential for treatment and prevention of diabetes. *Med. Hypotheses* **56**: 217-219.
- Vogel, J., Jonker-Termont D. S., Van Lieshout, E. M., Katan, M. B. and Van der Meer, R. (2005) Green vegetables, red meat and colon cancer: chlorophyll prevents the cytotoxic and hyperproliferative effects of haem in rat colon. *Carcinogenesis* **26**: 387-393.
- Song, B. H., Lee, D. H., Kim, B. C., Ku, S. H., Park, E. J., Kwon, I. H., Kim, K. H. and Kim, K. J. (2014) Photodynamic therapy using chlorophyll-a in the treatment of acne vulgaris: a randomized, single-blind, split-face study. *J. Am. Academy Dermatol.* **71**: 764-771.
- Lee, H. Y., Ryu, G. H., Choi, W. Y., Yang, W. S., Lee, H. W. and Ma, C. J. (2018) Protective effect of water extracted *Spirulina maxima* on glutamate-induced neuronal cell death in

- mouse hippocampal HT22 cell. *Pharmacogn. Mag.* **14**: 242-247.
20. Chen, W. N. and Yeong, K. Y. (2020) Scopolamine, a toxin-induced experimental model, used for research in Alzheimer's disease. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* **19**: 85-93.
21. Tyagi, S. and Thakur, A. K. (2023) Neuropharmacological study on capsaicin in scopolamine-injected mice. *Curr. Alzheimer Res.* **20**: 660-676.
22. Xu, Y., Lin, M. T. and Zha, X. M. (2020) GPR68 deletion impairs hippocampal long-term potentiation and passive avoidance behavior. *Mol. Brain* **29**: 132.
23. Solari, N. and Hangya, B. (2018) Cholinergic modulation of spatial learning, memory and navigation. *Eur. J. Neurosci.* **48**: 2199-2230.
24. Kihara, T. and Shimohama, S. (2004) Alzheimer's disease and acetylcholine receptors. *Acta Neurobiol. Exp. (Wars)* **64**: 99-105.
25. Shin, C. Y., Kim, H. S., Cha, K. H., Won, D. H., Lee, J. Y., Jang, S. W. and Sohn, U. D. (2018) The effects of donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor, on impaired learning and Memory in Rodents. *Biomol. Ther.* **26**: 274-281.
26. Marucci, G., Buccioni, M., Ben, D. D., Lambertucci, C., Valpini, R. and Amenta, F. (2021) Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Neuropharm.* **190**: 108352.
27. Tian, S., Huang, Z., Meng, Q. and Liu, Z. (2021) Multi-target drug design of anti-Alzheimer's disease based on tacrine. *Mini Rev. Med. Chem.* **21**: 2039-2064.

(2025. 3. 18 접수; 2025. 5. 26 심사; 2025. 6. 2 게재확정)