pISSN 2733-4554
eISSN 2733-4562

J. Dairy Sci. Biotechnol. 2026;44(3):124-150
https://doi.org/10.22424/jdsb.2026.44.3.124

REVIEW

유제품 유래 생리활성물질에 의한 반려견과 반려묘의 인지기능 개선: 신경생물학적 기전, 장-뇌축 및 근거 기반 기능성 영양학적 활용

천정환[1†] · 서건호[2†] · 송광영[3*]

[1]강원대학교 농업생명과학대학 식품생명공학과
[2]건국대학교 수의과대학 및 원헬스연구소
[3]대구한의대학교 반려동물보건학과 및 반려동물산업학과

Dairy-Derived Bioactive Components for Cognitive Improvement in Dogs and Cats: Neurobiological Mechanisms, the Microbiota-Gut-Brain Axis, and Evidence-Based Functional Nutritional Applications

Jungwhan Chon[1†], Kun-Ho Seo[2†], Kwang-Young Song[3*]

[1]Department of Food Science and Biotechnology, College of Biotechnology and Bioscience, Kangwon National University, Chuncheon, Korea
[2]College of Veterinary Medicine and Center for One Health, Konkuk University, Seoul, Korea
[3]Department of Companion Animal Health and Department of Pet Industry, Daegu Haany University, Gyeongsan, Korea

Received: July 19, 2026
Accepted: September 15, 2026

†These authors contributed equally to this study.

*Corresponding author :
Kwang-Young Song
Department of Companion Animal Health and Department of Pet Industry, Daegu Haany University, Gyeongsan, Korea
Tel : +82-53-819-1605
Fax : +82-53-819-1273
E-mail : drkysong@gmail.com

Copyright © 2026 Korean Society of Dairy Science and Biotechnology.
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ORCID
Jung-Whan Chon
https://orcid.org/0000-0003-0758-6115
Kun-Ho Seo
https://orcid.org/0000-0001-5720-0538
Kwang-Young Song
https://orcid.org/0000-0002-5619-8381

Abstract

Advances in veterinary medicine, preventive healthcare, and nutrition have extended the lifespan of companion animals. This has increased the prevalence of cognitive dysfunction syndromes (CDS) in aging dogs and cats. CDS in dogs and cats shares pathological features with human Alzheimer's disease, including β-amyloid accumulation, abnormal tau pathology, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, neuroinflammation, and synaptic degeneration. Because current therapies primarily alleviate clinical signs, nutritional strategies for maintaining cognitive function have gained importance. Dairy-derived bioactive components, including milk fat globule membrane, lactoferrin, α-lactalbumin, bioactive peptides, milk oligosaccharides, and fermentation-derived postbiotics, have attracted attention for their potential neuroprotective, antioxidant, immunomodulatory, and microbiota-modulating properties. Human and preclinical evidence suggests that these components may support neuronal membrane integrity, synaptic plasticity, myelination, immune homeostasis, and intestinal barrier function, partly through the microbiota-gut-brain axis. Studies on nutritional interventions such as medium-chain triglycerides, omega-3 fatty acids, antioxidants, and multinutrient diets have reported improvements in certain cognitive and behavioral outcomes in aged dogs. However, direct clinical evidence of dairy-derived bioactive components in companion animals remains limited. Additionally, the proposed pathway linking microbiota modulation, short-chain fatty acids, neuroinflammation, and cognition has not been fully validated. This review critically evaluates the current evidence on CDS and dairy-derived bioactive components, their proposed neurobiological mechanisms, and their interactions with the microbiota-gut-brain axis. It also discusses their translational potential as functional pet foods and priorities for species-specific clinical trials, mechanistic studies, ingredient standardization, safety assessments, and industrial applications.

Keywords

cognitive dysfunction syndrome (CDS), dairy-derived bioactive components, milk fat globule membrane (MFGM), microbiota-gut-brain axis, companion animals

서 론

반려동물의 평균수명이 지속적으로 증가함에 따라 노령성 질환의 발생 빈도 역시 빠르게 증가하고 있다[1-5]. 특히 수의학의 발달, 예방의학의 확대, 영양관리의 개선 및 보호자의 관심 증가로 반려견과 반려묘의 기대수명이 크게 연장되면서 노화와 관련된 신경퇴행성 질환이 중요한 임상적 문제로 대두되고 있다[2-5].

최근에는 단순한 수명(lifespan)의 연장이 아니라 건강수명(health span)의 유지가 반려동물 의료의 중요한 목표로 인식되고 있으며, 그 중심에는 인지기능 유지가 자리하고 있다[2,5,6]. 반려견과 반려묘에서 발생하는 인지기능저하증후군(cognitive dysfunction syndrome, CDS)은 사람의 알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD)과 임상적·신경병리학적으로 유사한 특징을 나타내는 대표적인 노령성 신경퇴행성 질환이다[3-9].

CDS에서는 Aβ(β-amyloid)의 축적, 산화스트레스 증가, 만성 신경염증, 미토콘드리아 기능장애, 시냅스 기능저하 및 신경세포 소실이 복합적으로 발생하며, 이러한 변화는 기억력 저하, 공간인지능력 감소, 학습능력 저하, 수면-각성주기 이상, 사회적 행동 변화 및 불안 증가 등 다양한 임상증상으로 이어진다[3-6,8]. 특히 노령견의 뇌에서는 사람과 유사한 형태의 Aβ가 뇌실질과 뇌혈관에 축적되며, 뇌 조직의 Aβ42 농도는 인지기능장애 평가점수와 상관관계를 나타내는 것으로 보고되었다[8,10].

Tau 병리 역시 반려동물 CDS의 중요한 연구대상이다. 노령견에서는 synaptosome 내 tau 과인산화와 신경염증이 인지기능 손상과 연관되는 것으로 보고되었으나, 사람의 AD에서 관찰되는 전형적인 신경섬유 엉킴(neurofibrillary tangles)은 상대적으로 드물거나 불완전하게 형성된다[4,8,11]. 고양이에서는 연령 증가에 따라 Aβ 침착과 과인산화 tau가 관찰되며, 일부 개체에서는 신경섬유 엉킴과 유사한 병변도 보고되어 AD의 자연발생 비교동물모델로서 가치가 제시되고 있다[9,12,13].

Aβ와 tau의 비정상적 축적은 microglia와 astrocyte의 활성화를 유도하고 염증성 신호를 증가시켜 시냅스 손상과 신경세포 기능저하를 촉진할 수 있다[4,5,11,13]. 또한 노령견의 뇌에서는 단백질, 지질 및 핵산의 산화손상이 증가하며, 이러한 산화스트레스는 미토콘드리아 에너지 생성 저하와 상호작용하여 인지기능 저하를 악화시키는 것으로 제시된다[4,5,8]. 다만 Aβ 침착 정도와 임상적 인지장애의 중증도가 모든 개체에서 일관되게 일치하는 것은 아니므로, CDS는 Aβ 단독 병리보다는 tau 변화, 신경염증, 산화손상, 뇌혈관 변화 및 대사장애가 함께 작용하는 다인성 질환으로 이해하는 것이 적절하다[4,5,8,10,11].

이러한 병태생리학적 유사성으로 인해 반려견은 사람의 정상적 뇌 노화, 경도인지장애 및 AD 연구를 위한 대표적인 자연발생 동물모델로 활용되고 있다[4,5,8,10,11]. 반려견은 사람과 생활환경을 공유하고 유전적 다양성을 가지며, 자연적인 노화과정에서 인지저하와 Aβ 병리를 나타낸다는 장점이 있다[4,8,10]. 고양이 역시 Aβ와 tau 병리, 신경세포 소실 및 뇌 위축을 자연적으로 나타내므로 비교신경병리학적 가치가 높지만, 행동평가법과 대규모 임상자료가 부족하여 반려견보다 연구가 제한적인 실정이다[9,12,13].

현재 CDS 관리는 행동교정, 환경풍부화(environmental enrichment), 약물치료 및 영양관리 등을 병행하는 방식으로 이루어지고 있으나, 질병의 신경퇴행 과정을 근본적으로 중단하거나 회복시키는 치료법은 아직 확립되지 않았다[2,4-6,9]. 환경풍부화는 규칙적인 신체활동, 사회적 자극, 인지과제 및 생활환경 조정을 통해 기능저하를 완화하는 데 도움을 줄 수 있지만, 진행된 CDS에서는 단독으로 충분하지 않을 수 있다[2,5,9]. 이러한 한계로 인해 최근에는 질병의 예방과 진행 지연을 목적으로 하는 기능성 영양소(nutraceuticals)에 대한 관심이 크게 증가하고 있다[2-6].

특히 장기간 급여할 수 있고 산화스트레스, 에너지대사, 염증 및 시냅스 기능과 같은 여러 병태경로를 동시에 조절할 가능성이 있는 식이성 기능성 소재는 노령 반려동물의 건강관리 전략에서 중요한 위치를 차지하고 있다[2,3,5,6]. 다만 기능성 영양소의 효과는 성분, 용량, 급여기간, 질병 단계 및

인지기능 평가방법에 따라 달라질 수 있으므로, 보호자 설문뿐 아니라 객관적인 인지과제와 생체표지자를 포함한 임상검증이 필요하다[2,5,6].

유제품은 단백질, 지방, 무기질 및 비타민을 공급하는 대표적인 식품일 뿐 아니라 다양한 생리활성 물질을 함유하고 있는 기능성 식품 원료이기도 하다[1,14-16]. 최근 연구에서는 MFGM(milk fat globule membrane), lactoferrin, α-lactalbumin, bioactive peptides 및 milk oligosaccharides 등의 유제품 유래 성분이 신경세포 보호, 면역조절, 항산화 작용, 장내미생물 조절 및 인지기능 유지에 기여할 가능성이 제시되고 있다[1,14-16]. 이러한 성분들은 각각 독립적으로 작용할 뿐 아니라 microbiota-gut-brain axis를 매개로 장내미생물, 장 장벽, 면역계 및 중추신경계 사이의 상호작용을 조절함으로써 신경계 항상성 유지에 기여할 가능성이 있다[1,16-18].

특히 MFGM은 인지기능과 관련하여 가장 활발하게 연구되고 있는 유제품 유래 생리활성물질 중 하나이다[14,15]. MFGM은 인지질(phospholipids), 스핑고지질(sphingolipids), 갱글리오사이드(gangliosides), 콜레스테롤, 당단백질(glycoproteins) 및 막단백질 등으로 구성되어 있으며, 이들 성분은 신경세포막의 구조와 유동성, 수초(myelin) 형성, 시냅스 기능 및 세포 간 신호전달에 관여한다[1,14,15].

사람과 전임상동물을 대상으로 한 연구에서는 MFGM 보충이 신경발달, 수초화 및 일부 인지기능 지표에 긍정적인 영향을 미칠 가능성이 보고되었다[6,14,15]. 그러나 노령 반려견과 반려묘에서 MFGM 단독 보충이 CDS를 예방하거나 개선한다는 직접적인 임상근거는 아직 제한적이므로, 반려동물에서의 적용 가능성은 생물학적 개연성과 사람·전임상 연구를 토대로 한 연구가설로 해석해야 한다[2,6,14,15].

또한 장내미생물이 면역, 대사 및 신경계 기능에 영향을 미치는 것으로 밝혀지면서 유제품 성분과 장-뇌축의 상호작용에 관한 연구도 활발히 진행되고 있다[1,16-18]. 유제품 유래 올리고당, probiotics 및 postbiotics는 장내미생물의 구성과 대사기능을 조절하고 단쇄지방산(short-chain fatty acids, SCFAs)을 비롯한 미생물 대사산물의 생성을 변화시켜 장 장벽과 점막면역의 항상성을 지원할 가능성이 있다[1,16-18]. 이러한 장내 변화는 전신 염증과 신경염증을 간접적으로 조절하여 인지기능 유지에 기여할 수 있으나, 유제품 성분에서 시작하여 SCFA 증가와 CDS 개선으로 이어지는 전체 인과경로가 노령 반려동물에서 직접 입증된 것은 아니다[1,16-18].

따라서 본 총설에서는 반려견과 반려묘의 CDS에 관여하는 Aβ 축적, tau 변화, 산화스트레스, 신경염증, 미토콘드리아 기능장애 및 시냅스 손상 등의 병태생리를 정리하고, 유제품 유래 생리활성물질의 특성과 잠재적 신경보호 기전을 종합적으로 고찰하고자 한다. 특히 MFGM을 중심으로 lactoferrin, α-lactalbumin, bioactive peptides 및 milk oligosaccharides의 생리학적 기능을 비교·분석하고, 장-뇌축을 통한 인지기능 조절 기전을 통합적으로 논의한다.

아울러 사람 및 전임상 연구에서 도출된 근거와 반려동물에서 직접 확인된 근거를 구분하여 평가하고, 노령견과 노령묘를 위한 기능성 유제품의 개발 가능성, 근거 수준, 임상시험 설계 및 향후 연구 방향을 제시하고자 한다.

반려견과 반려묘에 있어서 인지기능저하증후군(Cognitive Dysfunction Syndrome in Dogs and Cats)

1. 반려동물의 고령화와 인지기능저하증후군

최근 수의학의 발전, 예방의학의 확대, 영양관리 수준의 향상 및 반려동물에 대한 보호자의 관심 증가로 인해 반려견과 반려묘의 평균수명이 지속적으로 연장되고 있다[2,6]. 이에 따라 노령성 질환의 발생률 또한 증가하고 있으며, 그중에서도 CDS는 노령 반려동물에서 삶의 질을 크게 저하시키는 대표적인 신경퇴행성 질환으로 인식되고 있다[2,6].

CDS는 사람의 AD와 유사한 병리학적 및 임상적 특징을 나타내며, 자연적으로 발생하는 신경퇴행성 질환으로서 사람의 AD 연구를 위한 중요한 비교모델로 활용되고 있다. 이러한 특성으로 인해 CDS는 반려동물의 건강수명(health span)을 결정하는 중요한 요인으로 평가되고 있다[2-6,8].

개에서는 약 8세 이후부터 CDS의 발생 빈도가 점차 증가하며, 11세 이상의 노령견에서는 30% 이상에서 다양한 인지기능 이상이 보고되고 있다[6]. 일부 연구에서는 14세 이상의 반려견에서 절반 이상이 하나 이상의 인지기능 이상 증상을 보이는 것으로 보고하였다[6]. 반면 반려묘에서는 연구가 상대적으로 부족하지만, 11-14세의 고양이에서도 약 30%가 인지기능 이상을 나타내며, 15세 이상에서는 그 발생률이 더욱 증가하는 것으로 알려져 있다[6,9].

노령 반려동물의 인지기능 저하는 단순한 생리적 노화가 아니라 진행성 신경퇴행 과정으로 이해되고 있으며, 조기 진단과 적절한 영양관리, 환경관리 및 행동학적 중재를 통해 질병의 진행을 지연시키는 것이 중요하다고 보고되고 있다[2,4-6].

2. 임상증상

CDS의 임상증상은 사람의 치매와 매우 유사하며 일반적으로 DISHAA로 요약된다[4,6,12].

- D(disorientation): 방향감각 상실
- I(interaction changes): 사회적 상호작용 변화
- S(sleep-wake alteration): 수면-각성주기 이상
- H(house soiling): 배변습관 변화
- A(activity alteration): 활동성 감소 또는 증가
- A(anxiety): 불안 증가

이러한 증상은 단독으로 나타나기보다는 복합적으로 발생하며 질병이 진행될수록 악화된다[4,6]. 초기에는 보호자가 단순한 노화로 오인하기 쉽지만, 시간이 지남에 따라 학습능력과 기억력이 현저히 감소하고 보호자와의 상호작용도 줄어들게 된다[6]. 특히 야간 배회, 반복행동, 공간인지 장애, 명령수행능력 저하 등은 보호자의 삶의 질에도 상당한 영향을 미치는 것으로 알려져 있으며, 최근에는 이러한 행동학적 변화에 대한 체계적인 평가가 CDS의 조기 진단과 질병 진행 정도를 판단하는 중요한 임상적 지표로 활용되고 있다[2,5,6].

3. 병태생리

CDS의 병태생리는 사람의 AD와 매우 유사하며, Aβ의 축적, tau 단백질의 이상 인산화, 산화스트레스 증가, 만성 신경염증 및 시냅스 기능 저하가 복합적으로 작용하는 것으로 알려져 있다[3-6,8,10,11].

가장 대표적인 변화는 Aβ의 축적이다[3,6]. Aβ는 신경세포 외부에 침착되어 시냅스 기능을 저하시킬 뿐 아니라 미세아교세포(microglia)를 활성화하여 만성적인 신경염증을 유발한다[3,6]. 최근에는 뇌조직 내 Aβ의 축적 정도가 인지기능 저하의 심각도와 유의한 상관관계를 보이며, tau 단백질의 과인산화 역시 시냅스 기능 저하와 신경염증을 더욱 악화시키는 중요한 병리기전으로 보고되고 있다[10,11].

이러한 염증반응은 TNF-α, IL-1β, IL-6 등의 염증성 사이토카인 분비를 증가시키고 결국 신경세포의 기능 저하와 세포사멸을 촉진한다[3,6]. 또한 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)의 과도한 생성으로 인한 산화스트레스는 노령동물의 뇌에서 중요한 병리기전으로 작용한다[3,6]. 뇌는 산소 소비량이 매우 높은 기관이므로 산화손상에 특히 취약하며, 세포막의 지질과산화, 단백질 변성 및 DNA 손상이 신경세포 기능을 저하시킨다[3,6]. 미토콘드리아 기능장애는 ATP 생성 감소와 ROS 증가를 동시에 초래하여 이러한 악순환을 더욱 심화시킨다[3,6]. 이와 함께 시냅스 소실과 신경전달계의 기능 이상은 학습과 기억능력 저하를 유발하며, 이러한 변화는 Aβ 축적과 신경염증이 상호작용하면서 인지기능 저하를 더욱 가속화하는 것으로 알려져 있다[4,5,8,10,11].

노령견과 노령묘에서는 포도당 이용능력이 감소하는 것도 중요한 특징이다[6]. 신경세포는 포도당을 주요 에너지원으로 이용하는데, 노화와 함께 포도당 대사가 저하되면서 에너지 부족이 발생하고 이는 학습과 기억에 필수적인 시냅스 기능을 약화시킨다[6]. 최근에는 중쇄지방산(medium chain fatty acid, MCT)이 이러한 에너지 부족을 보완할 수 있는 대체 에너지원으로 주목받고 있으며, 여러 연구에서 인지기능 개선 효과가 보고되고 있다[6].

4. 사람의 알츠하이머병과의 비교

반려견과 반려묘의 CDS는 사람의 AD와 병리학적으로 높은 유사성을 보이며, 특히 자연적으로 발생하는 Aβ 침착과 노화 관련 신경병리의 특성으로 인해 사람의 AD 연구를 위한 중요한 비교모델로 활용되고 있다[3-6,8].

두 질환 모두 Aβ 축적, 신경세포 소실, 시냅스 감소, 뇌 위축, 산화스트레스 증가 및 만성 신경염증을 공통적으로 나타낸다[3,6]. 이러한 유사성 때문에 반려견은 자연발생 AD 모델로 널리 활용되고 있으며, 최근에는 반려묘 역시 노령성 인지장애 연구모델로서의 가치가 주목받고 있다[3,6,9,12,13].

그러나 사람과 달리 반려견과 반려묘에서는 완전한 형태의 신경섬유 엉킴(neurofibrillary tangles)은 상대적으로 드물게 관찰된다. 그럼에도 불구하고 최근 연구에서는 노령견과 노령묘에서 tau 단백질의 이상 인산화와 초기 신경병리 변화가 확인되어 사람의 AD와 유사한 병리학적 연속성을 보여주는 것으로 보고되고 있다[3,6,11-13].

그럼에도 불구하고 임상증상과 주요 병리기전은 매우 유사하므로 반려동물을 대상으로 한 영양학적 접근은 사람의 신경퇴행성 질환 연구에도 중요한 정보를 제공할 수 있다[3,6].

5. 영양학적 접근의 필요성

현재 승인된 약물은 증상 완화에는 일정 부분 도움이 되지만 질병의 진행을 근본적으로 억제하지는 못한다[2,6]. 이에 따라 최근에는 Aβ 축적, 신경염증 및 산화스트레스와 같은 병태생리를 조절할 수 있는 영양학적 접근이 질병 예방과 진행 지연을 위한 중요한 전략으로 주목받고 있다[2,4-6].

이에 따라 최근에는 질병 예방 및 진행 지연을 목표로 하는 기능성 영양소(nutraceuticals)에 대한 관심이 크게 증가하고 있다[2,6,17]. 특히 장기간 급여가 가능하고 안전성이 높은 영양학적 접근은 노령 반려동물 관리에서 중요한 전략으로 평가된다[2,6,17]. 오메가-3 지방산, 항산화 비타민, 중쇄지방산, 항산화 식물성 추출물과 함께 유제품 유래 생리활성물질(MFGM, lactoferrin, α-lactalbumin, bioactive peptides, milk oligosaccharides)은 신경세포 보호와 장-뇌축 조절을 동시에 유도할 수 있는 유망한 기능성 소재로 주목받고 있다[1,7,14-18].

유제품 유래 생리활성물질과 인지기능 개선

현재까지의 근거는 주로 사람, 설치류 및 어린 돼지를 대상으로 수행된 연구에서 확보되었으며, 노령견과 노령묘에서 유제품 유래 생리활성 성분의 인지기능 개선 효과를 직접 검증한 연구는 매우 제한적이다[4,5,9]. 또한 MFGM 관련 연구 역시 전임상 연구와 영유아 대상 임상연구가 대부분으로, 노화성 신경퇴행성 질환을 대상으로 한 대규모 임상적 근거는 아직 충분하지 않다. 따라서 이러한 결과를 반려동물에 직접 일반화할 때에는 신중한 해석이 필요하다. 그럼에도 불구하고 현재까지 보고된 기전 연구와 전임상 결과는 MFGM 및 유제품 유래 생리활성 성분이 노령 반려동물의 인지기능 유지와 CDS의 영양학적 관리에 활용될 가능성을 뒷받침하는 생물학적 근거를 제공한다[4,5,8-13]. 향후에는 이러한 가능성을 검증하기 위한 종 특이적이고 장기간에 걸친 임상연구가 필요하다[4,5,9].

1. 유제품의 생리활성물질

유제품은 단순한 영양공급원을 넘어 다양한 생리활성물질(bioactive components)을 함유한 기능성 식품 소재로 인식되고 있다[1,14,15,17]. 우유에는 단백질, 지방, 탄수화물 및 무기질과 같은 필수 영양소뿐 아니라 MFGM, lactoferrin, α-lactalbumin, bioactive peptides, milk oligosaccharides, phospholipids, sphingolipids, gangliosides 및 extracellular vesicles 또는 exosomes 등 다양한 기능성 성분이 존재한다[1,14,15,17].

이들 성분 또는 그 소화·대사산물은 실험조건과 생체이용률에 따라 면역조절, 항균, 항산화 및 항염증 활성을 나타낼 수 있으며, 장내 환경과 신경계의 발달 및 기능에 영향을 줄 가능성이 있다[1,2,14-18]. 특히 MFGM, 유청단백질 및 milk oligosaccharides는 신경발달, 세포막 구성, 장 장벽 기능 및 장내미생물 생태계 조절과의 관련성을 중심으로 연구되고 있는 주요 유제품 유래 기능성 소재이다[1,2,14,15,17].

최근에는 이들 성분이 사람의 신경발달과 노화성 인지저하뿐 아니라 반려견과 반려묘의 인지기능 유지에 활용될 가능성도 제시되고 있다. 그러나 노령 반려동물을 대상으로 한 직접적인 임상 근거는 아직 충분하지 않으므로, 현재의 연구 결과는 잠재적 활용 가능성을 뒷받침하는 수준으로 해석하는 것이 적절하다[3-6,8,9,12,13,17].

우유의 주요 생리활성 성분은 유청단백질(whey proteins), MFGM을 포함한 유지방 분획(milk fat fraction), milk oligosaccharides와 같은 당질 성분 및 단백질의 소화·발효 과정에서 유리되는 bioactive peptides로 구분할 수 있다[1,7]. 이러한 성분은 각각 서로 다른 생리활성을 나타내는 동시에 면역계, 장내미생물 및 신경계 사이의 상호작용에 직·간접적으로 영향을 줄 수 있으며, 이를 통해 신경계 항상성과 microbiota-gut-brain axis의 조절에 기여할 가능성이 있다[1,2,7,16,18].

2. MFGM(milk fat globule membrane)

최근 인지기능과 관련하여 가장 활발하게 연구되는 유제품 유래 생리활성물질 중 하나는 MFGM이다[6,14,15,17]. MFGM은 유선 상피세포에서 분비된 유지방구(milk fat globule)의 표면을 둘러싸는 나노미터 수준의 복합 막 구조로, 일반적으로 단일층과 이중층이 결합한 삼중막 형태로 설명된다[14,15]. 문헌에 따라 차이가 있으나 소의 MFGM 두께는 대략 10-20 nm 범위로 보고되며, 한 총설에서는 약 15 nm의 삼중막 구조로 기술하였다[15].

MFGM은 phospholipids, sphingolipids, gangliosides, cholesterol, glycoproteins 및 다양한 막단백질로 구성되어 있다[1,14,15,17]. MFGM은 유지방구의 응집과 효소적 분해를 억제하여 우유의 유화 상태를 안정화하는 물리적 기능을 수행하는 동시에, 그 구성성분을 통해 면역조절과 신경발달에 관련된 생리활성을 나타낼 가능성이 있다[14,15,17].

MFGM의 주요 극성지질에는 PC(phosphatidylcholine), PE(phosphatidylethanolamine), PS(phosphatidylserine), PI(phosphatidylinositol) 및 SM(sphingomyelin)이 포함된다[14,15,17]. 이들 극성지질은 세포막의 구조와 유동성, 막단백질의 기능 및 세포 신호전달에 관여하며, 뇌 조직과 신경세포막의 정상적인 기능 유지에도 중요하다[15,17]. 특히 sphingomyelin은 수초의 주요 지질 성분 중 하나이며, gangliosides는 신경세포막과 시냅스에 풍부하게 존재하여 신경세포의 성장, 인식 및 신호전달 과정에 관여한다[14,15,17].

MFGM에 포함된 phospholipids와 gangliosides를 보충한 일부 영유아 연구에서는 뇌 수초화, 신경전도 및 신경발달과 관련된 일부 지표의 개선 가능성이 보고되었다[15,17]. 또한 일부 설치류 모델에서는 MFGM 섭취 후 해마 치아이랑의 신경세포 수 증가, 시냅스 형성 관련 단백질 발현의 변화 및 공간기억 수행의 개선이 관찰된 바 있다[14,17]. 그러나 모든 연구가 일관된 결과를 나타내는 것은 아니며, 일부 어린 돼지 연구에서는 해마 지질 조성이나 단기기억에서 유의한 차이가 관찰되지 않았다[17].

따라서 현재까지 보고된 MFGM의 잠재적 기능은 신경세포막의 구성과 안정성 지원, 시냅스 형성 및 신경전달 관련 경로의 조절, 수초 형성과 신경전도 지원, 일부 학습·기억 관련 지표에 대한 영향, 염증성 반응과 산화스트레스 관련 지표의 조절 및 장 장벽과 장내 환경에 대한 잠재적 영향으로 정리할 수 있다[14,15,17].

특히 일부 설치류 연구에서는 MFGM 보충 후 해마 치아이랑의 신경세포 수 증가와 함께 시냅스 형성 및 인지과정과 관련된 단백질 발현의 변화가 보고되었다[14,17]. 다만 노령견과 노령묘에서 MFGM 단독 보충에 따른 기억력 유지 또는 CDS 관련 행동지표의 개선 효과를 직접 검증한 임상시험은 아직 부족하다. 따라서 반려동물에서의 적용 가능성은 전임상 연구와 다른 연령 및 동물종에서 확보된 결과에 근거한 잠재적 가설로 제시하고, 향후 종 특이적 임상시험을 통해 검증하는 것이 타당하다[2,4-6,9].

3. MFGM(milk fat globule membrane)의 인지기능 관련 잠재적 작용기전

현재까지의 전임상 및 일부 임상 연구를 바탕으로 제시된 MFGM의 인지기능 관련 잠재적 작용기전은 다음과 같이 정리할 수 있다.

1) 신경세포막의 구성과 안정성 지원

Phospholipids와 sphingolipids는 신경세포막의 주요 구성요소로서 막의 유동성, 투과성 및 막단백질의 기능을 조절한다[14,15,17]. 따라서 MFGM 유래 극성지질의 공급은 신경세포막의 구조적 완전성과 세포 신호전달에 필요한 지질 환경을 유지하는 데 기여할 가능성이 있다[15,17]. 다만 식이로 섭취한 MFGM 성분이 신경세포막에 직접 편입되어 전기적 신호전달의 효율을 증가시킨다는 인과관계는 아직 충분히 확립되지 않았으며, 추가적인 기전 연구가 필요하다[17].

2) 수초 형성과 신경전도에 대한 잠재적 지원

Sphingomyelin과 복합 sphingolipids는 수초의 주요 구성성분으로, 축삭의 절연과 효율적인 신경전도에 중요한 역할을 한다[14,15,17]. MFGM에 포함된 phospholipids, sphingomyelin 및 gangliosides를 보충한 일부 연구에서는 뇌 수초화, 신경전도 및 행동발달과 관련된 지표의 개선이 보고되었다[15]. 그러나 이러한 효과를 특정 성분에 의한 oligodendrocyte 활성 증가만으로 설명하기는 어려우며, MFGM에 포함된 여러 지질과 단백질이 복합적으로 작용했을 가능성이 있다[15,17].

3) 시냅스 형성과 가소성 관련 경로의 조절 가능성

Gangliosides와 phospholipids는 신경세포막의 지질미세영역, 수용체 기능 및 세포 간 신호전달에 관여하여 시냅스 형성과 가소성에 영향을 줄 수 있다[14,15,17]. 일부 설치류 연구에서는 MFGM 보충이 시냅스 형성 및 신경전달과 관련된 유전자와 단백질의 발현을 변화시키고 공간기억 수행을 개선한 것으로 보고되었다[14,17]. 다만 MFGM이 synaptic vesicle의 형성이나 neurotransmitter의 분비를 직접 증가시킨다고 단정하기에는 현재의 근거가 충분하지 않으므로, 시냅스 형성과 신호전달 관련 경로에 영향을 줄 가능성이 있다고 기술하는 것이 적절하다[14,17].

4) 신경염증 관련 반응의 조절 가능성

MFGM의 phospholipids, sphingolipids 및 glycoproteins는 염증 관련 신호경로를 조절할 가능성이 있다[14]. 노화촉진 SAMP8 마우스 연구에서는 MFGM 보충 후 뇌의 TNF-α 발현 감소와 항염증성 조절인자인 TGF-β1 발현 증가가 보고되었다[14]. 또한 MFGM 구성성분이 NLRP3 inflammasome 활성과 관련된 염증반응에 영향을 줄 가능성도 제시되었다[14].

그러나 MFGM이 뇌에서 TNF-α, IL-1β 및 IL-6를 모두 일관되게 감소시킨다는 근거는 제한적이며, 사이토카인에 대한 효과는 동물모델, 연령, 투여량 및 MFGM 제제의 조성에 따라 달라질 수 있다. 따라서 MFGM의 신경염증 관련 작용은 특정 염증 지표와 신호경로에 대한 잠재적 조절 가능성으로 제시하는 것이 적절하다[10,11,14,17].

반려견의 인지기능 저하에서는 Aβ 축적, tau 단백질의 과인산화 및 신경염증이 주요 병리학적 변화로 보고되고 있으며, 이러한 병리기전을 조절할 수 있는 영양학적 소재에 대한 연구 필요성이 제기된다[10,11]. 다만 현재까지 MFGM이 이러한 병리학적 표적을 직접 조절한다는 근거는 제한적이다.

5) 장내 환경 및 장-뇌축에 대한 잠재적 영향

MFGM과 그 구성 glycoproteins 및 복합지질은 일부 실험모델에서 장내 병원체의 상피세포 부착을 방해하고 장 점막 장벽 및 면역반응과 관련된 지표에 영향을 줄 수 있는 것으로 보고되었다[14,15]. 이러한 장내 환경 및 점막 면역의 변화는 전신 염증과 신경계 기능에 간접적으로 영향을 줄 가능성이 있으므로, MFGM과 microbiota-gut-brain axis 사이의 잠재적 연관성이 연구되고 있다[6,14].

다만 MFGM이 장내미생물의 다양성과 SCFA 생성을 증가시키고, 그 결과 혈액-뇌 장벽을 안정화하여 신경염증을 감소시킨다는 일련의 연속적인 기전은 아직 충분히 확립되지 않았다[14,17]. 따라서 현 단계에서는 MFGM이 장 장벽과 면역 항상성에 영향을 줌으로써 장-뇌축 조절에 기여할 가능성이 있다고 기술하는 것이 적절하다[14,17].

4. Lactoferrin

Lactoferrin은 우유, 특히 초유에 풍부하게 존재하는 약 80 kDa의 철 결합 glycoprotein이다[1]. Lactoferrin은 선천면역계의 구성요소로서 철 격리, 병원체 결합 억제 및 면역반응 조절을 통해 항균·항바이러스·항염증 작용을 나타낸다[1,16]. 또한 철에 의해 촉진되는 산화반응을 제한하고 염증 관련 신호를 조절할 수 있어, 산화스트레스와 만성염증이 관련된 질환의 기능성 소재로 연구되고 있다[1,16]. 일부 세포 및 설치류 연구에서는 lactoferrin 또는 lactoferrin 유래 펩타이드가 신경세포 생존, 신경발생 및 염증반응에 영향을 줄 가능성이 보고되었다[1,2]. Lactoferrin은 수용체 매개 운반기전을 통해 혈액-뇌 장벽을 통과할 가능성이 일부 실험모델에서 제시되었다. 그러나 경구 섭취한 bovine lactoferrin이 소화관에서 분해되지 않은 상태로 흡수되어 유효한 농도로 뇌조직에 도달하는지는 아직 명확하지 않으며, 그 생체이용률과 조직 분포는 소화, 흡수, 동물종, 연령 및 제형에 따라 달라질 수 있다[1]. 또한 일부 세포 및 동물모델에서는 lactoferrin 또는 그 유래 펩타이드가 microglia 활성, 산화스트레스 및 BDNF 관련 신경영양 경로에 영향을 줄 가능성이 제시되었다. 그러나 이러한 결과는 주로 전임상자료에 근거하며, 경구 섭취 후 나타나는 직접적인 중추신경계 작용인지 또는 장내 환경과 전신 면역반응을 통한 간접적인 작용인지는 아직 명확하지 않다[1,2]. 따라서 노령견과 노령묘의 CDS에 대한 lactoferrin의 효과를 논의할 때에는 확립된 치료효과로 표현하기보다, 철 결합, 항산화 및 면역조절 작용과 전임상 연구에서 제시된 잠재적 신경보호 가능성에 근거한 후보 소재로 제시하는 것이 적절하다[1,4-6,9]. 노령동물에서 산화스트레스와 만성 신경염증이 인지기능 저하의 주요 병리기전으로 작용한다는 점을 고려하면, lactoferrin의 철 결합, 항산화 및 면역조절 기능은 영양학적으로 중요한 연구 대상이 될 수 있다[3-5,7,10-13].

5. α-Lactalbumin

α-Lactalbumin은 유청단백질의 주요 성분 중 하나이며, 필수아미노산과 상대적으로 높은 수준의 tryptophan을 제공하는 양질의 단백질이다[1,2]. Tryptophan은 serotonin 합성의 전구체이고, serotonin은 다시 melatonin 합성 경로와 연결되므로 기분, 스트레스 반응, 수면-각성 조절 및 일부

인지기능과 관련된다[2]. 사람을 대상으로 한 일부 연구에서는 α-lactalbumin 섭취가 혈장 tryptophan과 다른 large neutral amino acids의 비율을 높여 뇌의 serotonin 이용 가능성에 영향을 줄 수 있는 것으로 보고되었다[2]. 또한 α-lactalbumin 섭취 후 스트레스 상황에서 기분과 cortisol 반응이 개선되거나, 다음 날의 주의력과 각성도가 향상된 연구 결과가 보고된 바 있다[5]. 설치류 연구에서도 α-lactalbumin이 풍부한 식이가 serotonin 관련 대사, 불안 관련 행동 및 수면에 영향을 줄 가능성이 제시되었다[2]. 따라서 α-lactalbumin은 tryptophan-serotonin 경로를 통해 행동 안정성, 수면 및 인지기능을 간접적으로 지원할 가능성이 있다[5]. 그러나 노령견이나 노령묘에서 α-lactalbumin 급여가 뇌 serotonin 합성 또는 CDS 관련 증상을 직접 개선한다는 근거는 아직 부족하므로, 반려동물에 적용하기 위해서는 종별 대사 특성, 적정 급여량 및 장기 안전성을 검증하는 연구가 필요하다[2,4-6,9].

6. Bioactive peptides

우유 단백질은 위장관 소화, 효소적 가수분해 또는 미생물 발효 과정에서 다양한 bioactive peptides를 방출할 수 있다[1,2,7]. 이들 펩타이드는 아미노산 서열과 분자량에 따라 항산화, 항균, ACE(angiotensin-converting-enzyme) 억제, 항염증 및 면역조절 활성을 나타낼 수 있다[1,2,7]. 일부 유제품 유래 펩타이드는 세포 및 동물실험에서 산화스트레스와 염증 관련 지표를 감소시키거나 신경전달 관련 경로에 영향을 주는 것으로 보고되었으며, 이를 통해 신경세포 기능을 조절할 가능성이 제시되고 있다[2,7]. 초유 유래 proline-rich polypeptide 복합체인 colostrinin은 일부 설치류 연구에서 학습 및 기억 관련 행동지표에 영향을 준 것으로 보고되었으며, 사람의 AD를 대상으로 한 초기 임상시험도 수행된 바 있다[2]. 그러나 임상적 유효성을 확립하기에는 연구 규모와 근거가 제한적이다. 또한 펩타이드의 생리활성은 소화 안정성, 흡수율, 혈중 반감기 및 표적 조직 도달성에 따라 달라질 수 있으며, 시험관 내에서 확인된 활성이 생체 내 인지기능 개선으로 직접 이어지는 것은 아니다[1,2]. 따라서 반려동물용 기능성 식품 개발을 위해서는 활성 펩타이드의 구조 동정, 소화 후 생체이용률, 적정 투여량, 표적 조직 도달성 및 장기간 안전성을 검증해야 한다[1,3-5,9].

7. Milk oligosaccharides

Milk oligosaccharides는 숙주 소화효소에 의해 완전히 분해되지 않고 대장에 도달하여 특정 장내미생물에 이용될 수 있는 복합 탄수화물이다[1]. Milk oligosaccharides는 그 구조적 특성과 장내미생물의 대사능에 따라 일부 *Bifidobacterium*을 비롯한 특정 saccharolytic bacteria의 선택적 이용과 성장을 지원할 수 있다. 또한 일부 올리고당은 병원체의 장 상피세포 부착을 방해하고 장 점막 면역반응을 조절할 가능성이 있다[1,16]. Milk oligosaccharides 또는 관련 프리바이오틱 성분의 미생물 발효는 acetate를 포함한 SCFAs와 기타 미생물 대사산물의 생성 양상에 영향을 줄 수 있으며, 이러한 변화는 장내 환경, 점막 면역 및 장 장벽 기능의 조절과 관련될 가능성이 있다[1,16]. 어린 돼지를 대상으로 한 일부 연구에서는 human milk oligosaccharides의 급여가 장내미생물 구성과 점막 면역반응의 변화와 연관되었으며, 특정 감염모델에서 설사의 지속기간 감소가 보고되었다[16]. 반려견에서는 fructooligosaccharides와 같은 프리바이오틱 성분이 분변 세균총과 발효산물에 영향을 줄 수 있다는 연구가 보고되었으나, 이러한 결과를 milk oligosaccharides의 효과와 동일하게 간주할 수는 없다[16]. 장내미생물과 그 대사산물은 면역계, 미주신경 및 순환계를 통해 중추신경계와 상호작용할 수 있으므로, milk oligosaccharides가 장-뇌축을 통해 신경염증과 인지기능에 간접적으로 영향을 줄 가능성이 제시된다[1,6,16,18]. 그러나 반려견과 반려묘에서 milk oligosaccharides가 SCFA 생성을 증가시키고, 이를 통해 CDS를 예방하거나 개선한다는 직접적인 임상 근거는 아직 부족하다[4-6,9,16,18]. 따라서 향후 연구에서는 반려견과 반려묘의 종별 장내미생물 특성, milk oligosaccharides의 구조와 급여량, 미생물 대사산물, SCFA와 염증 관련 지표 및

인지행동 평가를 함께 포함하는 장기간 임상시험이 필요하다[4-6,9,16,18]. 특히 장내미생물 변화, SCFA 생성, 장 장벽과 혈액-뇌 장벽의 기능, 신경염증 및 인지기능 개선으로 이어지는 전체 경로가 노령 반려동물에서 연속적으로 검증된 것은 아니므로, 이러한 기전은 확립된 인과관계가 아니라 현재의 연구 결과를 바탕으로 제안된 잠재적 작용경로로 해석하는 것이 적절하다[4,5,8-13].

장-뇌축을 통한 유제품 유래 생리활성물질의 인지기능 개선 기전

현재까지 유제품 유래 생리활성 성분의 섭취가 장내미생물총의 조성 변화, SCFAs 생성 증가 및 신경염증 조절을 거쳐 노령 반려동물의 인지기능 개선으로 이어지는 일련의 기전을 노령견과 노령묘에서 직접 검증한 연구는 아직 충분하지 않다. 따라서 현재의 근거는 전임상 연구와 사람 및 타 동물종에서 축적된 연구 결과를 바탕으로 제시된 기전적 연관성을 뒷받침하는 수준으로 해석하는 것이 적절하다. 그럼에도 불구하고, 장-뇌축(gut-brain axis)을 매개로 한 장내미생물 조절, SCFAs의 신경보호 효과 및 신경염증 완화에 관한 연구 결과는 유제품 유래 생리활성 성분이 노령 반려동물의 인지기능 유지와 CDS의 영양학적 관리에 기여할 가능성을 시사한다. 이러한 가능성을 보다 명확히 규명하기 위해서는 노령견과 노령묘를 대상으로 한 종 특이적 기전 연구와 무작위 대조 임상시험(randomized controlled trials, RCTs)의 축적이 필요하다.

1. 장-뇌축의 개념

최근 신경과학과 영양학 분야에서는 microbiota-gut-brain axis가 인지기능, 행동 및 신경퇴행성 질환의 발생과 진행에 관여하는 중요한 생물학적 네트워크로 인식되고 있다[2,16]. 장-뇌축은 장내미생물, 장관 상피와 장신경계, 면역계, 내분비계 및 중추신경계가 상호작용하는 양방향 신호전달 체계로 정의된다[2,16]. 장과 뇌 사이의 신호는 미주신경을 비롯한 신경경로, cytokines와 면역세포, 장호르몬, 미생물 대사산물 및 neurotransmitters와 그 전구물질을 통해 전달된다[2,16]. 장내미생물은 serotonin, dopamine, γ-aminobutyric acid 및 glutamate와 관련된 대사경로에 영향을 미칠 수 있으며, 이러한 변화는 감정, 스트레스 반응, 학습, 기억 및 사회적 행동과 연관될 수 있다[2]. 반대로 중추신경계도 자율신경계와 신경내분비계, 면역계 및 enterochromaffin cell을 통해 장 운동, 점액 분비, 투과성 및 장내 환경을 변화시킬 수 있다[2].

따라서 장-뇌축은 장에서 뇌로만 작용하는 단방향 경로가 아니라, 장과 뇌가 지속적으로 상호조절하는 양방향 체계이다[2]. 사람에서는 장내미생물 불균형이 불안과 우울, Parkinson's disease 및 Alzheimer's disease를 포함한 여러 신경정신·신경퇴행성 질환과 연관된 것으로 보고되고 있다[2].

반려견과 반려묘에서도 장내미생물 변화가 위장관질환, 대사질환, 행동장애 및 일부 신경질환과 연관된다는 근거가 축적되고 있다[2,16]. 노화에 따라 장내미생물의 구성과 대사기능이 변화할 수 있으며, 일부 연구에서는 미생물 다양성과 장 장벽 기능의 변화가 보고되고 있다. 이러한 변화는 만성 저등급 염증과 연관될 가능성이 제시되고 있다[2,16]. 그러나 노령동물에서 *Bifidobacterium*과 *Lactobacillus*가 모든 개체에서 일관되게 감소한다고 단정하기는 어렵고, 종, 사료, 생활환경, 약물 사용 및 건강상태에 따라 변화 양상이 달라질 수 있다[2,16]. 장내미생물 불균형은 장 상피의 tight junction을 손상시키고 장 투과성을 증가시켜 lipopolysaccharide와 같은 미생물 유래 성분의 전신 노출을 증가시킬 수 있다[6,16,18]. 이러한 변화는 전신 염증과 중추신경계의 면역반응에 영향을 주어 microglia 활성, 산화스트레스 및 시냅스 기능장애를 촉진할 가능성이 있다[2-5,8-13]. CDS에서는 Aβ 침착, 산화손상, 미토콘드리아 기능장애 및 신경염증이 관찰되지만, 장내 dysbiosis가 반려견과 반려묘의 CDS를 직접 유발한다는 인과관계는 아직 확립되지 않았다[2-5,8-13,17]. 따라서 장내미생물 변화는 CDS의 가능한 조절인자 또는 진행 보조인자로 이해하는 것이 현재의 근거 수준에 부합한다[2,3,17].

2. 유제품과 장내미생물 조절

유제품에는 장내미생물과 장 점막 기능을 조절할 수 있는 milk oligosaccharides, glycomacropeptide, lactoferrin, MFGM, 발효유 미생물 및 미생물 유래 대사산물이 포함될 수 있다[1,6,7,14-16,18]. Milk oligosaccharides는 숙주 소화효소에 의해 완전히 분해되지 않고 대장에 도달하여 일부 장내미생물에 선택적으로 이용될 수 있다[1]. 특히 일부 *Bifidobacterium*은 milk oligosaccharides를 이용할 수 있는 효소와 운반체를 보유하고 있어, 우유 올리고당이 해당 균주의 선택적인 이용과 성장을 지원할 수 있는 것으로 보고되고 있다[1]. 그러나 모든 milk oligosaccharides가 *Bifidobacterium*과 *Lactobacillus*를 동일하게 증가시키는 것은 아니며, 그 효과는 올리고당의 구조와 미생물 종 및 균주에 따라 달라진다[1].

반려견과 반려묘를 대상으로 한 연구에서는 fructooligosaccharides와 같은 비소화성 탄수화물이 분변 미생물과 발효대사산물의 구성을 변화시킬 수 있는 것으로 보고되었다[16]. 반려견에서는 FOS 보충이 *Bifidobacterium*의 성장을 증가시킨 연구가 있으며, 고양이에서는 FOS와 pectin이 *Lactobacillus*를 증가시키고 일부 잠재적 병원성 세균을 감소시킨 결과가 보고되었다[16]. 다만 이러한 FOS 연구 결과를 bovine milk oligosaccharides의 효과와 동일한 것으로 해석해서는 안 된다[1,16]. Glycomacropeptide는 κ-casein의 효소적 분해에서 생성되는 glycosylated peptide로, 병원체 부착 억제와 장내 환경 조절 등의 생리활성이 제시되고 있다[1]. Lactoferrin은 철을 결합하여 일부 병원성 미생물이 이용할 수 있는 철의 가용성을 감소시키고, 미생물 세포막 및 숙주 면역계와 상호작용함으로써 항균작용을 나타낸다[1,16]. Lactoferrin은 장 상피 기능과 점막 면역 항상성 유지에 기여할 가능성이 있으나, 그 효과는 lactoferrin의 철 포화도, 소화 정도, 용량 및 동물의 연령에 따라 달라질 수 있다[1]. MFGM에 포함된 glycoproteins와 glycolipids는 병원체의 장 상피 부착을 방해하고 장 점막 장벽 기능과 면역반응에 영향을 줄 가능성이 있는 것으로 보고되고 있다[14,15]. MFGM과 prebiotic blend를 함께 공급한 설치류 연구에서는 초기 스트레스에 의해 유발되는 microbiota-gut-brain axis 변화가 일부 완화된 것으로 보고되었다[17].

또 다른 설치류 연구에서는 MFGM 보충이 장내미생물 조성과 후대의 신경발달 및 인지기능에 영향을 준 것으로 보고되었다[10]. 그러나 노령견과 노령묘에서 MFGM이 장내미생물 다양성을 높이고 그 결과 CDS를 개선한다는 직접적 임상 근거는 아직 부족하다[2,4,5,9,17]. 발효유는 사용된 균주와 제조조건에 따라 probiotics, 비활성 미생물, 세포벽 성분, 유기산 및 bioactive peptides를 제공할 수 있다[6,16,18]. 따라서 유제품이 장내미생물에 미치는 영향은 특정 단일 성분보다 올리고당, 단백질, 극성지질 및 발효산물이 복합적으로 작용한 결과일 가능성이 있다[1,6,14-16,18].

3. Short-chain fatty acids의 역할

장내미생물은 발효 가능한 탄수화물과 올리고당을 이용하여 acetate, propionate 및 butyrate와 같은 SCFAs를 생성한다[6,16,18]. Acetate는 말초혈액에서 비교적 높은 농도로 검출되며, propionate는 주로 간 대사에 이용되고, butyrate는 colonocyte의 주요 에너지원으로 사용된다[16]. SCFAs는 장 상피세포의 에너지 공급뿐 아니라 수분과 전해질 흡수, 장 점막 면역 및 tight junction 유지에 관여한다[6,16,18]. 특히 butyrate는 colonocyte의 에너지원으로 작용하고 장 상피 재생과 장 장벽의 완전성을 지원한다[6,16,18]. SCFAs는 G-protein-coupled receptor를 활성화하거나 histone deacetylase 활성을 억제함으로써 면역세포와 신경계 관련 유전자 발현을 조절할 수 있다.

Butyrate와 acetate를 포함한 일부 SCFAs는 혈액순환을 통해 중추신경계에 간접적 또는 직접적으로 영향을 미칠 가능성이 제시되고 있으나, 이러한 효과는 SCFA의 종류, 농도 및 실험모델에 따라 차이가 있을 수 있다. 그러나 "butyrate가 혈액-뇌 장벽을 충분한 농도로 통과하여 microglia를 직접 억제한다"는 표현은 투여량, 생리적 농도 및 동물모델에 따라 달라지므로 신중하게 기술해야 한다.

SCFAs는 장 장벽을 강화하고 전신 염증을 낮추는 간접경로와, 면역세포 및 신경교세포 신호를 변화시키는 경로를 통해 신경염증에 영향을 줄 가능성이 있다[2,6,10,11,16,18]. Butyrate가 TNF-α, IL-1β 및 IL-6와 같은 염증성 cytokines의 발현을 감소시킬 수 있다는 전임상 근거가 존재하지만, 그 효과가 노령견과 노령묘의 뇌에서도 동일하게 나타나는지는 아직 확인되지 않았다[6,18]. 또한 butyrate의 histone deacetylase 억제작용은 BDNF 발현과 synaptic plasticity에 영향을 줄 수 있는 잠재적인 기전으로 제시되고 있으나, 이러한 결과는 주로 전임상 연구에 근거하며 노령 반려동물에서의 직접적인 검증은 아직 부족하다. 따라서 SCFAs는 노령 반려동물의 만성 염증과 인지기능 저하를 조절할 가능성이 있는 매개물질로 제시하되, 직접적인 CDS 치료효과는 추가 검증이 필요하다고 기술하는 것이 적절하다[2,4,5,8-13,17,18].

4. Postbiotics와 인지기능

Postbiotics는 2021년 국제 합의에 따라 숙주에게 건강상 이점을 제공하는 비활성 미생물 및 그 구성성분을 포함하는 제제로 정의된다[18]. 따라서 postbiotics를 단순히 "미생물이 생성한 모든 대사산물"과 동일하게 정의하는 것은 현재의 합의 정의와 완전히 일치하지 않는다[18]. Postbiotic 제제에는 열처리 등으로 비활성화된 미생물 세포, 세포벽 성분 및 일부 미생물 유래 물질이 포함될 수 있다[16,18]. 관련 기능성 성분으로 peptidoglycan, teichoic acid, lipoteichoic acid, β-glucan, mannan-oligosaccharides, bacteriocins, extracellular polysaccharides 및 유기산 등이 논의되고 있다[16,18]. Postbiotics는 살아 있는 미생물의 생존성을 유지할 필요가 없어 제조와 저장 중 안정성이 높고, 면역저하 동물에서 미생물 전위 또는 항생제 내성 유전자 전달과 관련된 위험을 낮출 수 있다는 장점이 있다[18]. 그러나 모든 postbiotic 제품의 안전성이 자동으로 보장되는 것은 아니며, 사용 균주, 비활성화 방법, 잔류성분, 용량 및 제품 표준화가 평가되어야 한다[9]. Postbiotics는 병원성 미생물의 부착과 biofilm 형성을 억제하고 장내미생물 균형을 지원할 가능성이 있다[9]. 또한 tight junction 관련 단백질의 발현을 조절하고 장 상피세포의 증식과 생존을 지원하여 장 장벽 기능을 강화할 수 있다[18]. 일부 postbiotic 제제에서는 extracellular polysaccharides와 비활성 미생물 성분이 IL-1β, IL-6 및 TNF-α와 같은 염증 관련 지표를 감소시키고 IL-10의 분비를 증가시키는 항염증 효과가 보고되었으나, 이러한 효과는 사용된 균주와 제제의 특성에 따라 차이가 있을 수 있다[18]. Postbiotics는 활성산소 제거와 항산화 방어체계 조절을 통해 세포의 산화손상을 낮출 가능성도 있다[18].

반려묘에서는 비활성화된 *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* 보충이 장 투과성 지표인 diamine oxidase와 LPS를 감소시키고 장 장벽의 완전성을 향상시킨 것으로 보고되었다[18]. 성묘를 대상으로 한 일부 연구에서는 postbiotic을 포함한 yogurt 또는 sodium butyrate 보충 후 TNF-α, IL-6 및 IL-1β와 같은 염증 관련 지표가 감소하였다[18]. 성견에서는 *Saccharomyces cerevisiae* fermentation product가 분변 *Bifidobacterium*을 증가시키고 Clostridium, phenol 및 indole 농도를 감소시킨 것으로 보고되었다[2,18]. 또한 반려견 분변을 이용한 *in vitro* 발효모델에서는 비활성 유산균과 효모 성분을 포함한 혼합물이 SCFA 생성과 미생물 다양성을 증가시켰다[9]. 그러나 이 결과는 *in vitro* 연구이므로 실제 노령견에서 동일한 장내미생물 변화나 인지기능 개선이 나타난다고 단정할 수 없다[9]. 현재 반려견과 반려묘에서 postbiotics가 행동이나 CDS를 직접 개선하는지를 평가한 연구는 매우 제한적이다[18]. 따라서 postbiotics는 장 장벽, 염증 및 산화스트레스 조절을 통해 장-뇌축에 간접적으로 영향을 줄 수 있는 후보 소재로 평가할 수 있으나, 인지기능 개선 효과는 향후 임상시험을 통해 검증되어야 한다[2,4,5,8-13,18].

5. 유제품 유래 생리활성물질과 장-뇌축의 통합 기전

현재까지의 연구를 종합하면 유제품 유래 생리활성물질이 인지기능에 영향을 미치는 과정은 하나의 직선적 경로보다는 여러 경로가 동시에 작용하는 복합 네트워크로 이해해야 한다[1,2,6,14-18].

현재까지 보고된 연구결과를 종합하면, 유제품 유래 생리활성물질의 인지기능 개선 효과는 다양한 생물학적 경로가 상호작용하는 복합적인 기전에 의해 설명될 수 있으며, 이를 Fig. 1에 가설적 통합모델(hypothetical integrated model)로 제시하였다. Fig. 1은 유제품 유래 생리활성 성분이 미생물-장-뇌축(microbiota-gut-brain axis)을 통해 노령 반려동물의 인지 건강에 영향을 미칠 수 있는 것으로 제안되는 기전을 개략적으로 나타낸 것이다. MFGM, 우유 올리고당, 락토페린, 글리코매크로펩타이드, 생리활성 펩타이드, 그리고 발효유 유래 프로바이오틱스 및 포스트바이오틱스는 장내미생물과 미생물 대사산물을 조절하고, 장 장벽의 무결성 및 면역 항상성 유지, 전신 염증과 산화 스트레스 완화, 중추신경계 항상성 및 신경가소성 유지에 기여함으로써 건강한 인지 노화를 지원할 가능성이 있는 것으로 제안된다. 다만, 이러한 기전은 주로 사람, 설치류 및 돼지를 대상으로 한 연구 결과를 바탕으로 제시된 것으로, 노령 반려견과 반려묘에서 이를 직접 검증한 근거는 아직 제한적이다.

다만, Fig. 1에서 제시한 장내미생물 조성의 변화, SCFAs 생성 양상의 변화, 혈액-뇌 장벽 항상성 유지, microglia 활성 조절, BDNF 관련 경로의 조절 및 인지기능 유지로 이어질 가능성이 있는 일련의 과정은 현재까지 노령 반려견과 반려묘에서 연속적으로 검증된 기전은 아니다[4,5,8-13]. 각 단계에 대한 과학적 근거는 사람, 설치류 및 다양한 전임상 연구에서 축적되고 있으나, 반려동물에서는 일부 개별 기전에 대한 연구만 제한적으로 보고되어 있으며, 이들 경로를 하나의 연속적인 생물학

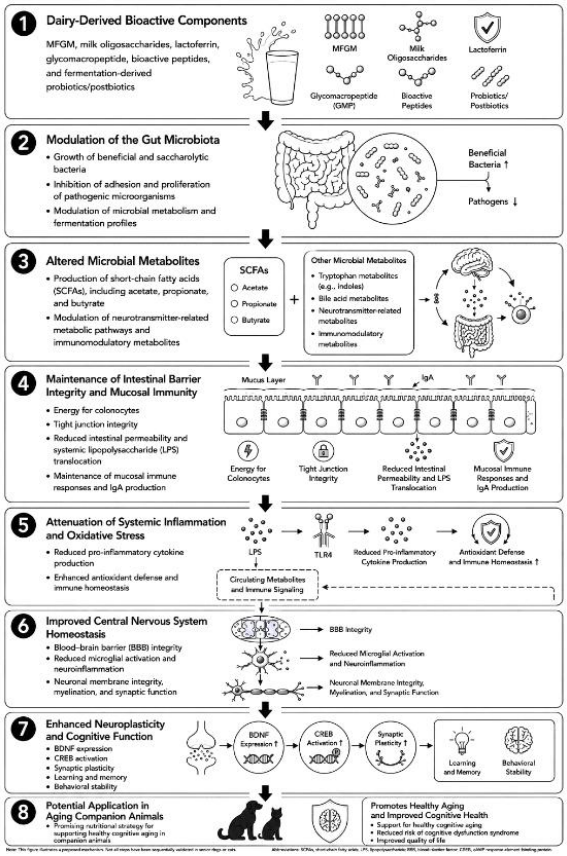


Fig. 1. Proposed mechanisms by which dairy-derived bioactive components modulate the microbiota-gut-brain axis to support cognitive health in aging companion animals. Proposed mechanism based on current evidence; not all mechanistic steps have been validated in aging dogs or cats. BBB, blood-brain barrier; BDNF, brain-derived neurotrophic factor; CREB, cAMP response element-binding protein; GMP, glycomacropeptide; IgA, immunoglobulin A; LPS, lipopolysaccharide; MFGM, milk fat globule membrane; SCFAs, short-chain fatty acids; TLR4, toll-like receptor 4.

적 과정으로 입증한 연구는 아직 부족하다. 따라서 본 논문에서 제시한 Fig. 1의 도식은 확립된 작용기전을 의미하는 것이 아니라, 현재까지의 연구 결과를 종합하여 제안한 가설적 통합모델(hypothetical integrated model) 또는 제안된 작용기전(proposed mechanism)으로 해석하는 것이 타당하다. 향후 노령 반려견과 반려묘를 대상으로 한 종단적(longitudinal) 연구와 기능성 유제품 원료를 이용한 중재시험(intervention studies)을 통해 각 단계의 인과관계와 생리학적 연계성이 검증될 필요가 있다.

6. 유제품 유래 생리활성물질의 통합적 작용과 장-뇌축 기반 기능성 영양 전략

장-뇌축은 유제품 유래 성분의 장내 작용과 신경계 작용을 연결할 수 있는 중요한 통합적 개념이다[2,4,5,8-13,17]. MFGM, lactoferrin, α-lactalbumin, milk oligosaccharides 및 bioactive peptides는 서로 다른 생리활성을 나타내지만, 생체 내에서는 장내미생물, 장 장벽, 면역계, 대사계 및 신경계와 동시에 상호작용할 가능성이 있다[1,2,6,7,14-18]. MFGM은 신경세포막, 수초 및 시냅스 기능과 관련된 극성지질을 공급할 가능성이 있으며, 장 장벽과 장내 환경에도 영향을 줄 가능성이 있다[4,5,8,14,15,17]. Milk oligosaccharides는 일부 장내미생물에 선택적으로 이용되어 장내 발효와 미생물 대사산물의 생성 양상에 영향을 줄 수 있으며, lactoferrin은 항균 및 면역조절 작용을 통해 장 점막의 면역 항상성 유지에 기여할 가능성이 있다[1]. α-Lactalbumin은 tryptophan 공급과 serotonin 관련 대사경로에 영향을 줄 가능성이 있으며, 이를 통해 수면과 행동 조절에 간접적으로 기여할 수 있다. Bioactive peptides는 항산화 및 항염증 활성을 나타낼 가능성이 있으며, 신경세포 기능 유지에 간접적으로 기여할 수 있다[1,7]. 발효유 유래 probiotics와 postbiotics는 장내미생물, 장 장벽 및 면역반응을 조절하는 보완적 소재로 활용될 가능성이 있다[2,6,16,18]. 이론적으로는 상호보완적인 기능을 가진 여러 성분을 조합한 복합제제가 다양한 병태생리 기전에 동시에 작용할 가능성이 있으나, 이러한 효과를 입증하기 위해서는 단일 성분과의 비교 및 장기간 안전성을 포함한 추가적인 임상 검증이 필요하다. 그러나 복합제제는 개별 성분의 효과를 구분하기 어렵고, 성분 간 길항작용, 적정 용량, 소화 안정성 및 제품 간 표준화 문제가 발생할 수 있다. 따라서 "복합 기능성 유제품이 단일 성분보다 더 타당하다"고 단정하기보다는, 복합제제가 유망한 개발전략이지만 단일 성분 및 복합 성분의 비교시험이 필요하다고 결론짓는 것이 적절하다. 향후 연구에서는 노령견과 노령묘를 대상으로 표준화된 MFGM과 milk oligosaccharides, lactoferrin 및 postbiotics의 단독·복합 효과를 비교해야 한다. 또한 임상시험에는 DISHAA 또는 검증된 CDS 설문, 객관적 인지과제, 분변 microbiome 및 metabolome, SCFAs, 장 투과성 지표, 염증성 cytokines, 산화스트레스 지표 및 신경계 biomarker를 함께 포함해야 한다[2,3,6,17]. 이러한 다중지표 접근은 유제품 유래 생리활성물질이 장-뇌축을 통해 실제로 반려동물의 인지기능에 영향을 주는지를 규명하는 데 필요하다[4,5,8-13].

개와 고양이에서 유제품 유래 생리활성물질의 인지기능 개선 효과

현재 노령견·노령묘의 인지기능을 대상으로 한 영양학적 연구는 증가하고 있지만, 임상시험의 대부분은 MCT, 오메가-3 지방산, 항산화제 및 복합 기능성 사료에 집중되어 있다. 반면 MFGM, lactoferrin, α-lactalbumin 및 milk oligosaccharides를 단독으로 평가한 반려동물 임상시험은 매우 제한적이다. 따라서 본 장에서는 반려동물에서 직접 확인된 근거와 사람·설치류 연구에서 외삽된 잠재적 기전을 구분해 기술하는 것이 필요하다.

1. 노령견과 노령묘에서의 영양학적 연구

노령견은 사람의 AD와 행동학적·신경병리학적 유사성을 나타내기 때문에 노화성 인지기능 저하

와 영양학적 중재를 연구하는 자연발생 동물모델로 활용되고 있다[2,4-6,8,10,11]. 고양이도 Aβ 침착, 뇌 위축 및 신경세포 소실과 같은 노화성 변화를 나타내지만, 고양이를 대상으로 한 인지기능 중재 연구는 개에 비해 현저히 부족하다[2,6,9,12,13]. 최근 체계적 문헌고찰에서는 2002년부터 2023년까지 발표된 노령견·노령묘 대상 임상시험 30편을 분석하였으며, 이 가운데 27편은 개, 2편은 고양이를 대상으로 하였고 나머지 1편은 두 종을 포함하였다[6]. 오메가-3 지방산, MCT, S-adenosylmethionine, homotaurine, apoaequorin 및 일부 복합 기능성 식이가 인지기능에 긍정적인 영향을 나타낼 가능성이 보고되었다[6]. 그러나 항산화제나 식물 추출물의 효과는 모든 연구에서 일관되지 않았으며, 사용 용량, 시험 기간, 대상동물의 건강상태 및 인지평가 방법에 따라 결과가 달라졌다[6]. 특히 MCT는 노화에 따라 감소하는 뇌의 포도당 이용을 보완할 수 있는 ketone body의 전구체로 제안되어 왔으며, 일부 반려견 임상시험에서 비교적 일관된 인지 관련 지표의 개선이 보고되었다[6]. 두 건의 질적 수준이 높은 반려견 임상시험에서는 사료에 약 5.5%-6.5%의 MCT를 90일 동안 포함했을 때 일부 인지과제 수행이 개선된 것으로 평가되었다[6].

항산화제, 미토콘드리아 보조인자, 오메가-3 지방산 및 기타 기능성 성분을 함께 포함한 복합식이는 일부 연구에서 학습과 기억 관련 지표의 개선 가능성이 보고되었다[6]. 하지만 복합조성 때문에 개별 성분의 독립적인 효과를 판단하기는 어렵다[6]. 또한 반려견 임상시험은 표본 수가 작고, 대조군이나 시험 전 표준화 식이가 없거나, 객관적 인지과제와 보호자 설문이 일치하지 않는 경우가 있어 결과 해석에 주의가 필요하다[6]. 현재까지 MFGM, lactoferrin 또는 α-lactalbumin을 노령견이나 CDS 환견에게 단독으로 투여하여 인지기능을 평가한 충분한 임상자료는 확인되지 않는다[6,17]. 따라서 이들 유제품 유래 성분은 반려동물에서 효과가 확립된 중재라기보다, 사람과 전임상연구를 근거로 향후 검증이 필요한 기능성 후보물질로 분류하는 것이 적절하다[1,6,14,15,17].

2. MFGM(milk fat globule membrane)의 잠재적 인지기능 개선 효과

MFGM은 유제품 유래 생리활성물질 중 인지기능과 관련하여 가장 활발하게 연구되는 소재 중 하나이다[14,15,17]. MFGM은 phosphatidylcholine, phosphatidylethanolamine, phosphatidylserine, sphingomyelin과 같은 극성지질과 gangliosides, cholesterol 및 다양한 glycoproteins를 함유한다[1,14,15,17]. 이들 성분은 신경세포막, 수초 및 시냅스막을 구성하거나 막 관련 신호전달에 관여하므로 신경발달 및 인지기능과 관련된 생물학적 타당성을 갖는 것으로 여겨진다[14,15,17].

영유아를 대상으로 한 일부 임상시험에서는 MFGM이 첨가된 조제분유 섭취 후 신경발달 또는 특정 인지영역에서 긍정적인 결과가 보고되었다[14,15,17]. MFGM과 lactoferrin을 함께 포함한 조제분유를 영아기에 섭취한 아동을 추적한 연구에서는 5.5세 시점의 지능과 실행기능을 포함한 일부 인지영역에서 개선이 보고되었다[14]. 그러나 이러한 연구는 성장기 영유아를 대상으로 하였으며, MFGM 외에 lactoferrin, LC-PUFA(long-chain polyunsaturated fatty acids), prebiotics 또는 기타 영양소가 함께 사용된 경우가 있어 MFGM만의 효과로 해석하기 어렵다[14,17]. 노인을 대상으로 한 MFGM 및 milk polar lipid 임상연구는 영유아 연구보다 적으며, 연구 대상, 제제 조성, 용량 및 평가방법이 이질적이어서 기억력과 실행기능에 대한 효과가 일관되게 확립되지는 않았다[14,15,17].

노화 설치류에서는 milk polar lipids가 해마의 insulin resistance 및 synaptic signaling을 개선하거나, 일부 설치류 연구에서는 MFGM 투여 후 해마 치아이랑의 신경세포 수 증가와 시냅스 형성 관련 단백질 발현의 변화가 보고되었다[17]. 이러한 결과는 MFGM이 신경세포막 구성, 수초화, 시냅스 기능 및 신경염증 관련 경로에 영향을 줄 가능성을 뒷받침한다[10,11,14,15,17]. 다만 MFGM이 노령견의 신경세포막 유동성을 직접 회복시키거나 신경전달 효율을 증가시킨다는 임상적 근거는 아직 없다. Phosphatidylserine은 인지기능 관련 보충제로 연구되어 왔지만, MFGM 내 함량과 실제 섭취량이 노령견의 뇌 기능에 충분한 영향을 미치는지는 별도의 용량-반응 연구가 필요하다. 따라서 MFGM은 구성성분과 전임상 근거를 고려할 때 반려견용 인지건강 소재로서 높은 연구

잠재력을 갖지만, 현재 단계에서 "가장 효과적인 원료" 또는 "효과가 입증된 원료"로 평가하기는 어렵다[6,14,15,17]. 향후에는 표준화된 MFGM 제제를 사용하여 CDS 환견을 대상으로 무작위·이중맹검·위약 대조 시험을 수행할 필요가 있다[4,5,9].

3. Lactoferrin의 잠재적 신경보호 효과

Lactoferrin은 우유와 초유에 존재하는 약 80 kDa의 철 결합 glycoprotein으로, 철 항상성, 항균방어 및 점막면역 조절에 관여한다[1]. Lactoferrin은 철을 결합함으로써 철 의존성 병원체의 성장을 제한하고, 산화환원반응에 이용될 수 있는 유리철을 감소시켜 산화스트레스를 조절할 가능성이 있다[1]. 또한 세포 및 설치류 연구에서는 lactoferrin이 염증신호, 신경세포 생존 및 신경발생 관련 경로에 영향을 미칠 가능성이 보고되었다[1]. Lactoferrin은 수용체 매개 운반기전을 통한 혈액-뇌 장벽 통과 가능성이 제시된 후보 단백질로 연구되고 있으나, 경구 섭취한 bovine lactoferrin이 소화되지 않은 상태로 반려동물의 뇌에 도달하는 정도는 확립되지 않았다[1]. 따라서 "lactoferrin이 혈액-뇌 장벽을 통과하여 microglia를 억제한다"는 문장은 다음과 같이 완화하는 것이 적절하다. Lactoferrin은 전임상연구에서 혈액-뇌 장벽의 수용체 매개 운반과 신경보호 가능성이 제시되었으나, 경구 섭취 후 반려동물에서 이러한 효과가 직접 확인된 것은 아니다[1]. 전임상연구에서는 산화스트레스와 염증반응 및 신경영양 관련 경로에 영향을 미칠 가능성이 보고되었다[1]. Lactoferrin과 BDNF 관련 신경영양 경로에 영향을 줄 가능성도 일부 전임상모델에서 제시되고 있다. 동물종, lactoferrin의 기원, 투여경로와 용량에 따라 결과가 달라질 수 있다. 사람의 신경퇴행성 질환에서 lactoferrin의 변화 또는 보충효과가 연구되고 있으나, 경도인지장애나 AD에 대한 치료효과가 확립된 상태는 아니다.

반려견과 반려묘에서 lactoferrin을 투여하여 CDS, 객관적 기억과제 또는 DISHAA 증상을 평가한 직접적인 임상시험은 매우 제한적이다[1,4-6,9]. 따라서 lactoferrin은 항산화·항염증·면역조절 특성을 기반으로 한 신경보호 후보 소재로 평가하되, 노령 반려동물에서의 유효용량, 장기간 안전성 및 실제 인지효과를 검증해야 한다.

4. α-Lactalbumin과 신경전달물질

α-Lactalbumin은 소 우유 유청단백질의 주요 성분 중 하나이며, 식품 단백질 중 tryptophan 함량이 높은 단백질로 알려져 있다[1,7]. Tryptophan은 serotonin의 전구체이며, serotonin은 melatonin 합성경로와 연결되어 기분, 스트레스 반응 및 수면-각성 조절에 관여한다[7]. α-Lactalbumin 섭취는 혈장 tryptophan과 다른 large neutral amino acids의 비율을 높여 tryptophan의 뇌 유입과 serotonin 관련 대사에 영향을 줄 가능성이 있다[7]. 사람을 대상으로 한 연구에서는 고농도의 α-lactalbumin 보충 후 혈장 tryptophan 이용률, 스트레스 상황에서의 기분, 아침 각성도 및 일부 인지과제가 개선된 결과가 보고되었다[7].

설치류에서도 α-lactalbumin이 풍부한 식이가 뇌 serotonin 분비와 불안 또는 수면 및 행동 관련 지표에 영향을 줄 가능성이 보고되었다[7]. 그러나 사람 대상 연구에 사용된 α-lactalbumin의 양은 일반 우유에서 자연적으로 섭취할 수 있는 양보다 훨씬 많았으며, 기능성 효과를 기대하려면 표준화된 고함량 제제가 필요할 수 있다[7]. 노령견의 CDS에서는 수면-각성주기 변화와 불안이 주요 증상에 포함되므로, α-lactalbumin이 tryptophan-serotonin 경로를 통해 간접적으로 기여할 가능성이 있다[4-7]. 다만 최근까지도 반려견의 tryptophan 관련 임상시험에서 명확한 인지기능 개선이 확인되지는 않았다[6]. Tryptophan은 serotonin뿐 아니라 kynurenine pathway를 통해 neuroprotective 또는 neurotoxic 대사산물로 전환될 수 있으므로, 단순히 섭취량을 늘리는 것이 항상 인지기능 개선으로 이어지는 것은 아니다[6]. 따라서 α-lactalbumin은 tryptophan 공급을

통해 수면과 스트레스 및 serotonin 관련 경로를 조절할 가능성이 있으나, 노령견·노령묘의 CDS에 대한 직접적인 효능은 아직 검증되지 않았다고 하는 것어 더 정확하다[6,7].

5. Milk oligosaccharides와 장-뇌축

Milk oligosaccharides는 숙주의 소화효소에 의해 완전히 분해되지 않고 대장에 도달하여 특정 장내미생물의 기질로 이용될 수 있는 복합 탄수화물이다[1]. 특정 milk oligosaccharides는 이를 이용할 수 있는 효소체계를 가진 일부 *Bifidobacterium*의 선택적인 이용과 성장을 지원할 수 있다[1]. 다만 모든 milk oligosaccharides가 *Bifidobacterium*과 *Lactobacillus*를 동일하게 증가시키는 것은 아니며, 효과는 올리고당 구조와 숙주의 장내미생물 구성에 따라 달라진다. 장내미생물이 올리고당을 발효하면 acetate, propionate 및 butyrate를 포함한 SCFA를 포함한 다양한 미생물 대사산물의 생성 양상에 영향을 줄 수 있다[1,2,16,18]. 이러한 미생물 대사산물은 장 장벽, 면역반응 및 장-뇌축의 신호전달에 영향을 줄 가능성이 있다[2,16,18]. 그러나 장내미생물 다양성이 높아지는 것 자체가 항상 인지기능 향상을 의미하지는 않으며, 특정 기능성 미생물과 대사산물의 변화가 더 중요한 평가대상이 될 수 있다. 반려견과 반려묘에서는 FOS, GOS 및 기타 프리바이오틱스가 분변 미생물과 SCFA에 영향을 줄 수 있다는 자료가 있지만, 이러한 결과를 milk oligosaccharides의 인지기능 효과와 동일시해서는 안 된다[2,16]. 현재 노령견 또는 노령묘에게 milk oligosaccharides를 급여하고 장내미생물, SCFA와 인지행동을 동시에 평가한 직접적인 임상시험은 부족하다[4,5,9]. 따라서 milk oligosaccharides는 장-뇌축 조절을 통해 인지건강을 지원할 가능성이 있는 후보 소재이지만, 종별 미생물 이용성, 유효용량 및 장기간 효과를 검증해야 한다.

6. Bioactive peptides의 잠재적 효과

우유의 casein과 whey protein은 소화효소, 발효미생물 또는 가공효소의 작용을 통해 다양한 bioactive peptides를 방출할 수 있다[1,7]. 이들 펩타이드 중 일부는 시험관 및 전임상연구에서 항산화, 항염증 및 ACE 억제 활성이 보고되어 있으며, 항균 또는 면역조절 활성을 나타냈다[1,7]. 초유에서 유래한 proline-rich polypeptide 복합체인 colostrinin은 설치류의 학습 및 기억 관련 행동지표에 영향을 준 것으로 보고되었고, 사람의 AD를 대상으로 한 초기 임상시험도 보고되었다[7]. 그러나 bioactive peptides는 위장관 소화 안정성, 흡수율, 혈중 반감기 및 혈액-뇌 장벽 도달성에 따라 생체 내 효과가 크게 달라질 수 있다. 또한 특정 펩타이드의 시험관 내 항산화능이 노령견의 신경세포 보호나 CDS 개선으로 직접 이어진다고 볼 수는 없다. 따라서 반려동물 적용을 위해서는 펩타이드 서열과 활성의 표준화, 소화 후 생체이용률 및 실제 인지행동 효과를 함께 검증해야 한다.

최근 기능성 유제품 유래 생리활성물질은 장-뇌축(gut-brain axis), 산화스트레스 억제, 신경염증 조절 및 신경세포 보호와 관련된 다양한 기전을 통해 인지기능 개선에 기여할 수 있는 후보 소재로 주목받고 있다[4,5,8-13]. 다만 이러한 기전은 대부분 전임상 연구를 기반으로 제안된 것으로, 반려동물 특히 노령견과 노령묘의 CDS에 대한 직접적인 근거는 아직 충분하지 않다[4,5,9]. Table 1에서는 주요 유제품 유래 생리활성물질의 인지기능 관련 작용기전과 반려동물에서의 근거 수준을 비교·정리하였다.

제안된 작용기전은 주로 사람, 설치류, 세포 및 기타 전임상 연구에서 도출되었다. 노령견과 노령묘의 CDS에 대한 직접적인 임상효능은 아직 확립되지 않았다[1,2,6,14-18].

Fig. 2는 유제품 유래 생리활성물질이 직접적인 영양학적 작용과 장내미생물-장-뇌축(microbiota-gut-brain axis)을 매개로 노령 반려동물의 인지기능 유지에 기여할 수 있는 잠재적 기전을 개념적으로 제시한 것이다. MFGM, lactoferrin, α-lactalbumin, milk oligosaccharides, 생리활성 펩타이드 및 발효유 유래 probiotics/postbiotics는 장내 유익균과 미생물 대사활동을 조절하여 SCFAs와 기타 미생물 대사산물의 생성 양상에 영향을 줄 수 있으며, 장 장벽과 점막 면역을 유지함으로써 전신

Table 1. Proposed cognitive mechanisms of dairy-derived bioactive components and current level of evidence in companion animals

Bioactive component	Primary biological functions	Proposed mechanisms related to cognitive function	Direct evidence in dogs and cats	Research & development potential
Milk fat globule membrane (MFGM)	Supplies polar lipids and membrane proteins; supports gut barrier and immune function	May support neuronal membrane structure and synaptic function, regulation of neuronal signaling, and attenuation of neuroinflammation	Very limited	High
Lactoferrin	Iron binding, antimicrobial, antioxidant, and immunomodulatory activities	May reduce oxidative stress and neuroinflammation; may support neurotrophic signaling pathways	Very limited	Moderate to high
α-Lactalbumin	Source of tryptophan and cysteine	May support serotonin-related pathways through increased tryptophan availability; may improve sleep and stress regulation	No direct studies with α-lactalbumin; indirect evidence from tryptophan supplementation	Moderate
Milk oligosaccharides	May selectively support beneficial gut microbiota; supports intestinal barrier function	Modulates the microbiota–gut–brain axis through microbial metabolites	No direct evidence for cognitive function	Moderate to high
Bioactive peptides	Antioxidant, anti-inflammatory, and immunomodulatory activities	May reduce oxidative stress and inflammatory signaling; potential neuroprotective effects	Very limited	Moderate
Fermentation-derived postbiotics	Regulates intestinal barrier integrity, immune responses, and gut microbiota	Indirect neuroprotection through reduction of systemic inflammation and oxidative stress	Evidence available for gut health, but cognitive studies remain insufficient	Moderate to high

Research and development potential (high, moderate, or low) was qualitatively assessed based on the availability and consistency of published evidence, biological plausibility, ingredient standardization, product applicability, and species-specific validation. These ratings indicate relative research and product-development potential and should not be interpreted as levels of evidence for clinical efficacy or as confirmation of efficacy in dogs or cats.

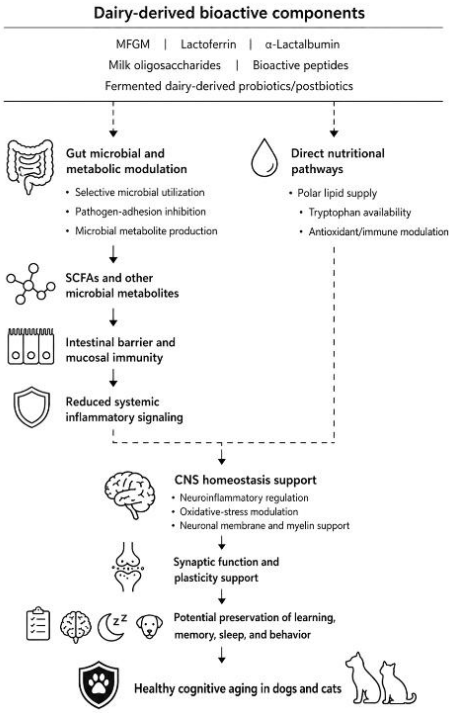


Fig. 2. Proposed direct and microbiota-mediated mechanisms through which dairy-derived bioactive components may support cognitive function in aging dogs and cats. Solid arrows indicate mechanisms supported by current evidence, whereas dashed arrows represent proposed pathways that have not yet been directly validated in companion animals.

염증과 산화스트레스를 완화할 가능성이 있다. 이러한 변화는 중추신경계의 항상성 유지, 신경염증 감소 및 신경세포막과 수초(myelin)의 안정성 유지에 간접적으로 기여하며, 궁극적으로 시냅스 기능과 신경가소성(neuroplasticity)을 지원하여 학습능력, 기억력, 수면 및 행동 기능의 유지에 긍정적인 영향을 미칠 수 있다[10,11]. 또한 MFGM의 극성지질, α-lactalbumin의 tryptophan, lactoferrin의 항산화·면역조절 활성과 같은 일부 성분은 장내미생물의 변화와는 독립적인 직접 영양학적 경로를 통해서도 중추신경계 기능을 지원할 가능성이 제시되고 있다. 결과적으로 이러한 직·간접적인 기전은 노령견과 노령묘의 건강한 인지 노화(healthy cognitive aging)를 촉진하고 CDS의 예방 또는 진행 지연에 기여할 수 있는 복합 영양전략의 이론적 기반을 제공한다[4,5,8-13].

기능성 반려동물 유제품 개발 전략과 산업적 활용

본 장에서는 반려동물 nutraceuticals 분야를 중심으로 유제품 유래 생리활성물질의 산업적 활용 가능성을 고찰하였으며, 시장 성장 동향과 함께 기능성 원료의 제품 설계, 임상적 근거, 제조기술, 안전성 평가 및 표시·규제 전략을 종합적으로 다루었다. 이에 따라 본 내용은 반려동물 펫푸드 시장 전반보다는 nutraceuticals 제품 개발과 유제품 유래 생리활성물질의 기술적 활용 및 상용화 전략에 초점을 맞추어 서술하였다.

1. 기능성 반려동물 식품 시장의 성장

최근 반려동물 산업은 기본적인 영양 공급을 중심으로 한 사료 시장에서 건강 유지, 만성질환 관리 및 건강수명 연장을 목표로 하는 기능성 식품과 nutraceuticals 시장으로 확대되고 있다[2,6]. 반려동물을 가족 구성원으로 인식하는 pet humanization의 확산은 보호자가 반려동물 식품의 성분, 제조과정, 안전성 및 과학적 근거에 더 높은 관심을 갖게 하는 주요 사회적 요인으로 작용하고 있다[2]. 보호자들은 단순한 기호성뿐 아니라 영양적 적절성, 원료의 품질, 자연 유래 성분 및 특정 건강효과를 고려하여 제품을 선택하는 경향을 보인다[2]. 이러한 변화에 따라 오메가-3 지방산, prebiotics, probiotics, 식물 추출물, 항산화 성분 및 기타 nutraceuticals가 반려동물 식품에 폭넓게 적용되고 있다[2,6,16,18].

최근 논문에 의하면, 세계 반려동물 nutraceutical 시장을 2023년 약 60억 달러 규모로 제시하고 2035년에는 105억 달러를 초과할 가능성을 언급하였으나, 이는 해당 총설이 인용한 시장조사 자료에 근거한 전망치이므로 해석에 주의가 필요하다[2]. 노령 반려동물의 증가에 따라 인지기능, 장 건강, 면역기능, 관절 건강, 피부 건강 및 대사건강을 표적으로 하는 기능성 제품에 대한 연구와 상업적 관심도 증가하고 있다[2,6]. 특히 노령견과 노령묘의 CDS는 단일 병태기전보다 Aβ 축적, tau 병리, 신경염증, 산화스트레스, 에너지대사 장애 및 신경세포 기능저하가 복합적으로 관여하므로, 여러 경로를 동시에 조절하는 기능성 식이의 개발 필요성이 제기되고 있다[4-6,8-13]. 기존의 인지건강용 반려동물 제품은 MCT, 오메가-3 지방산, 항산화제, 비타민, 식물 추출물 및 복합 영양식에 주로 의존해 왔다[6].

반면 MFGM, lactoferrin, α-lactalbumin, milk oligosaccharides 및 유제품 유래 bioactive peptides는 사람과 전임상연구에서 다양한 기능성이 제시되면서 새로운 반려동물용 원료 후보로 관심을 받고 있다[1,7,14,15,17]. 우유 유래 성분은 단백질과 지질의 영양적 가치 외에도 항균, 면역조절, 장 장벽 지원, 항산화 및 신경기능 관련 활성을 제공할 가능성이 있다는 점에서 산업적 차별성을 가질 수 있다[1,14,15,17]. 그러나 반려동물에서의 직접적인 임상근거는 아직 제한적이므로, 현재 단계에서는 “효능이 입증된 기능성 원료”보다 “임상개발 가치가 높은 후보 원료”로 표현하는 것이 적절하다[4-6,9].

2. 유제품 기반 기능성 소재의 산업적 가치

1) MFGM(milk fat globule membrane)

현재까지 연구된 유제품 유래 소재 가운데 MFGM은 원료 접근성, 생리활성 및 제형 활용성을 고려할 때 산업적 활용 가능성이 높은 유망한 후보 소재로 평가된다[1,14,15,17]. MFGM은 phospholipids, sphingolipids, gangliosides, cholesterol, glycoproteins 및 막단백질을 포함하는 복합구조이다[1,14,15,17]. 이러한 구성성분은 신경세포막, 수초 및 시냅스 관련 기능을 지원할 가능성이 있으며, 일부 전임상연구에서는 신경염증과 인지 관련 지표에 긍정적인 변화가 보고되었다[14,15,17]. MFGM의 현재 주요 상업적 활용 분야는 영유아용 조제식이며, 최근에는 식품첨가제, 천연 유화제, encapsulation material 및 전달체로도 활용 범위가 확대되고 있다[14]. MFGM은 버터 제조에서 생성되는 buttermilk, 무수유지 생산 중 발생하는 butter serum 및 치즈 제조의 부산물인 whey에서 회수할 수 있다[1,15]. 특히 buttermilk는 MFGM 구성성분이 비교적 풍부하며, cheese whey에도 잔류지방과 MFGM 단백질이 포함되어 있어 고부가가치 원료의 공급원으로 활용할 수 있다[15].

MFGM-rich powder는 원료의 분리, 농축, 증발 및 spray drying을 통해 생산할 수 있으며, microfiltration, ultrafiltration, diafiltration 및 supercritical fluid extraction 등이 주요 처리 기술로 연구되고 있다[1,14,15]. 하지만 casein micelle과 MFGM fragment의 크기가 유사하고, 분리 과정에서 지질과 단백질이 손실될 수 있어 고순도 MFGM을 경제적으로 생산하는 데 기술적 어려움이 존재한다[1]. 현재 MFGM을 손실 없이 순수하게 분리하는 표준화된 단일 공정은 확립되지 않았으며, buttermilk 또는 whey를 이용한 microfiltration과 diafiltration의 조합이 비교적 실용적인 방법으로 평가된다[1]. 또한 고온, 강한 전단력, turbulence, 냉동·해동과 같은 공정은 MFGM 구조를 손상시키고 지방 산화, 단백질 변성 및 인지질 손실을 유발할 수 있다[15].

따라서 반려동물 제품에 적용할 때에는 MFGM의 총 함량뿐 아니라 polar lipid 조성, 단백질 변성도, 산화 안정성 및 lot 간 균일성을 관리해야 한다.

2) Lactoferrin

Lactoferrin은 철 결합, 항균 및 면역조절 특성을 갖는 고부가가치 유청 단백질로서 식품, 영유아 제품, 구강관리, 건강보조제품 및 반려동물 제품에 이미 활용되고 있다[1]. 한 제품 데이터 분석에서는 lactoferrin의 반려동물 제품 적용 비중이 2016년 1.8%에서 2020년 4.4%로 증가한 것으로 보고되었으나, 이는 제품 출시 데이터에 기반한 제한적 시장지표이다[1]. Lactoferrin은 양이온 교환 chromatography를 포함한 여러 방법으로 분리할 수 있으며, 이 가운데 cation-exchange 방식은 이미 산업적으로 활용되고 있다[1]. 그러나 lactoferrin은 위산과 소화효소 및 가열에 의해 활성이 저하될 수 있으므로, 장용성 코팅, microencapsulation 또는 단백질·다당류 복합체를 이용한 보호기술이 필요할 수 있다[1]. 산업적으로는 고순도 원료가 비교적 고가이므로, 전 제품에 고용량으로 적용하기보다 목표기능과 유효용량에 맞춘 프리미엄 제품 또는 복합제제로 활용하는 방식이 현실적이다.

3) α-Lactalbumin

α-Lactalbumin은 tryptophan과 cysteine이 풍부하며 용해성과 가공적성이 비교적 우수한 유청단백질이다[1]. α-Lactalbumin은 기능성 단백질 원료뿐 아니라 안정제, 점도조절제, gel 형성소재 및 bioactive compound 전달체로 활용될 가능성이 있다[1]. 특히 α-lactalbumin nanotube는 열처리와 일부 가공조건에서 높은 안정성을 보여 식품 및 nutraceutical 전달체로 연구되고 있다[1]. 다만 반려동물 인지건강 제품에서는 α-lactalbumin 자체보다 실제 tryptophan 공급량과 다른 large neutral amino acids의 비율을 함께 고려해야 한다.

4) Milk oligosaccharides와 bioactive peptides

Bovine milk oligosaccharides는 일부 human milk oligosaccharides와 유사한 구조를 포함하고 있어 프리바이오틱 기능성 소재로 관심을 받고 있다[1]. 산업적 분리는 지방 제거, 단백질 침전, lactose 분해, membrane separation 및 chromatography를 조합하여 수행할 수 있다[1]. 일부 대규모 또는 pilot-scale 공정에서는 주요 bovine milk oligosaccharides의 높은 회수율과 순도가 보고되었으나, 구조적 다양성과 lactose 제거비용 때문에 상업화에는 여전히 기술적·경제적 과제가 남아 있다[1]. 유제품 유래 bioactive peptides는 casein, whey 및 초유 단백질의 효소분해 또는 발효를 통해 생산할 수 있다[1,7]. 그러나 peptide 원료의 산업적 가치는 시험관 내 활성만으로 판단할 수 없으며, 활성서열, 소화 안정성, 흡수율, 맛, 쓴맛, 제조 수율 및 장기간 안전성을 함께 평가해야 한다.

3. 반려동물용 기능성 유제품 개발 전략

첫째, 적응증과 대상동물을 먼저 정의해야 한다.

제품 개발은 "노령 반려동물용"이라는 넓은 범주보다 다음과 같이 대상과 목적을 구체적으로 설정하는 것이 바람직하다.

- 인지저하 위험이 높은 중년 이후 개
- 초기 CDS 증상이 있는 노령견
- 수면-각성주기 이상이나 불안이 있는 노령동물
- 장내 dysbiosis와 만성염증 위험이 높은 개체
- 노령묘용 인지·장 건강 보조제품

반려견과 반려묘는 영양대사, 식이기호성 및 필수영양소 요구량이 다르므로 동일한 제형을 두 종에 그대로 적용해서는 안 된다. 특히 고양이는 높은 단백질 요구량과 특이한 아미노산 대사를 가지고 있으므로 유제품 성분의 첨가가 완전균형식의 영양균형을 방해하지 않도록 설계해야 한다.

둘째, MFGM 중심의 다중표적 제형을 개발할 수 있다.

MFGM은 신경세포막과 수초 관련 polar lipids를 공급하는 중심 원료로 고려할 수 있다[14,15,17]. 여기에 lactoferrin, α-lactalbumin, omega-3 fatty acids, milk oligosaccharides 또는 postbiotics를 조합하면 면역반응, 산화스트레스, tryptophan 대사 및 장내 환경을 서로 보완적으로 표적화할 가능성이 있다. 그러나 이러한 복합제제가 단일 성분보다 우수한 효과를 나타내는지는 직접적인 비교 임상시험을 통해 검증될 필요가 있다[1,6,16,18]. 다만 여러 성분을 조합한다고 해서 자동으로 상승효과가 발생하는 것은 아니며, 소화과정에서의 상호작용, 흡수 경쟁, 기호성 저하 및 비용 증가 가능성이 있다. 따라서 개발 초기에는 단일 성분, 2성분 조합 및 다성분 조합을 비교하는 단계적 시험이 필요하다. 복합제제의 유효성은 단순히 개별 성분의 문헌상 유효용량을 합산하기보다 실제 최종제품에서의 생체이용률과 안정성을 기준으로 평가해야 한다.

셋째, 발효유보다는 '반려동물 적합 발효 매트릭스'를 설계해야 한다.

요구르트, 발효유 및 whey fermentate는 제조공정과 후처리 조건에 따라 살아 있는 probiotics, 비활성 미생물, 발효 대사산물 및 bioactive peptides를 포함할 수 있으며, 실제 구성은 제품과 제조공정에 따라 달라질 수 있다[16,18]. 그러나 일반 사람용 요구르트를 반려동물용 기능성 제품으로 직접 전환하는 것은 바람직하지 않다. 반려견과 반려묘에서는 유당 소화능력이 개체별로 다르고, 일반 유제품의 지방·당·열량이 간식 과잉이나 위장관 증상을 유발할 수 있기 때문이다. 따라서 저유당 또는 무유당 원료, 열처리 postbiotic, spray-dried fermentate 또는 동결건조 분말 형태가 제품 안정성과 급여 편의성 면에서 더 적합할 수 있다. Probiotic을 적용할 경우 균주의 종과 strain level을 명시하고, 보증균수와 유통기한 말기의 생존성을 관리해야 한다. Postbiotic 제품은 균주, 비활성화 공정, 활성표지물질 및 유효용량을 표준화해야 한다[18].

넷째, 연령·체중·품종을 고려한 precision nutrition이 필요하다.

노화성 인지저하는 연령뿐 아니라 체중, 체지방, 활동량, 품종, 중성화 여부, 기존 식이 및 동반질환의 영향을 받는다[6]. 따라서 소형견과 대형견에 단순히 같은 농도의 제품을 제공하기보다 대사체중을 기준으로 용량을 설정하는 방안을 고려해야 한다. 제품은 중년기 예방형, 초기 인지저하 관리형 및 중등도 CDS 보조형으로 세분화할 수 있다. 그러나 현재 품종별 MFGM 또는 lactoferrin 요구량 자료는 없으므로, precision nutrition이라는 용어가 실제 임상데이터보다 앞서 사용되지 않도록 주의해야 한다.

다섯째, 기능성 유제품 유래 생리활성 성분의 산업화에서는 제형(formulation)의 선택이 매우 중요한 요소이다.

동일한 기능성 원료라도 제형에 따라 안정성, 생체이용률, 기호성, 보호자의 급여 편의성, 제조비용 및 상업적 적용 가능성이 달라질 수 있다. 특히 반려견과 반려묘의 섭취 행동과 제품 특성을 고려하여 기능성 성분의 활성을 유지하면서도 충분한 기호성과 급여 편의성을 확보할 수 있는 제형을 선택해야 한다. 또한 제품 개발 단계에서는 제조공정의 경제성, 저장 안정성 및 최종 제품의 임상적 유효성을 함께 고려하는 것이 중요하다. Table 2에 반려동물 기능성 제품에서 활용되는 주요 제형의 특성과 산업화 과정에서 고려해야 할 장점과 한계를 요약하였다.

MFGM phospholipids는 liposome과 nanostructure 제작에 활용될 수 있으며, 친수성·지용성 성분의 동시 encapsulation과 장내 표적 방출 가능성이 연구되고 있다[14]. 다만 반려동물 식품에서 nano-delivery 기술을 사용할 경우 안전성, 입자특성, 소화 후 거동 및 관련 규제요건을 별도로 평가해야 한다.

여섯째, 제조공정 중 활성 유지가 필요하다.

Extrusion, retort, pasteurization, spray drying 및 장기저장은 lactoferrin과 α-lactalbumin의 구조, MFGM 단백질 및 polar lipids의 산화상태에 영향을 줄 수 있다[1,15]. 따라서 원료 투입시점, 가공온도, 수분활성, 산소 노출, 포장재 및 항산화 시스템을 최적화해야 한다. MFGM 제품은 phospholipid 함량뿐 아니라 sphingomyelin, phosphatidylserine 및 ganglioside 함량을 지표성분으로 설정할 수 있다. Lactoferrin 제품은 단백질 함량뿐 아니라 iron saturation, intact protein 비율 또는 항균활성과 같은 기능성 지표를 검토할 수 있다. Milk oligosaccharide 원료는 lactose와 단당류 잔류량, 주요 oligosaccharide profile 및 미생물학적 품질을 관리해야 한다.

일곱째, 기호성과 소화 내약성을 검증해야 한다.

유제품 단백질과 peptide hydrolysate는 쓴맛 또는 특이취를 나타낼 수 있고, polar lipid 농축물은 산화취에 민감할 수 있다. 따라서 two-bowl preference test뿐 아니라 장기간 실제 급여 시

Table 2. Advantages and limitations of different formulation types for functional companion animal products

Formulation type	Advantages	Major limitations
Complete diet	Provides consistent daily intake through regular feeding; high owner compliance; suitable for long-term supplementation	Requires reformulation of the entire diet; high development and clinical validation costs
Functional treats	High palatability; easy supplementation without changing the main diet; convenient for daily use	Heat processing may reduce bioactive stability; excessive intake may increase caloric consumption
Powder	Flexible dosage adjustment; can be mixed with various foods; relatively simple manufacturing process	Compliance depends on owner administration; uneven mixing and reduced palatability may occur
Soft chews	Excellent palatability and convenience; enables accurate daily dosing; high consumer acceptance	Sensitive to heat and moisture; stability of bioactive compounds may decrease during storage
Capsules/tablets	Accurate dosing; suitable for high-purity bioactive ingredients; good product stability	Administration can be difficult, particularly in cats and some dogs; lower owner compliance
Fermented liquid products	High palatability; suitable for delivering probiotics and postbiotics; supports gut health	Limited shelf life; requires strict microbial and preservative control; cold-chain distribution may be necessary
Microencapsulated powder	Protects bioactive compounds from degradation; improves gastrointestinal delivery and controlled release	Higher manufacturing costs; complex processing and quality control

섭취량, 구토, 설사, 변 상태 및 보호자 순응도를 평가해야 한다. 제품 개발 시 유당, casein, whey protein 및 지방에 대한 개체별 소화 내약성도 확인해야 한다. 식품 알레르기나 adverse food reaction이 의심되는 개체에는 우유 단백질 함유제품의 적용을 신중히 해야 한다.

여덟째, 임상근거를 확보해야 한다.

현재 반려견과 반려묘에서 기능성 영양소 연구는 시험설계와 인지평가 방법의 이질성이 크고, 대조군과 표준화 식이가 없는 연구도 많다[4-6,9]. 향후 시험은 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 사전 sample size 산출 및 표준화된 기초식이를 포함해야 한다[6]. 반려견 연구에서는 DISHAA, CCDR 또는 Canine Dementia Scale과 같은 보호자 설문과 객관적 인지과제를 함께 사용하는 것이 권장된다[6].

평가변수는 다음을 포함하는 것이 좋다.

- 학습, 기억, 주의 및 인지유연성
- 수면-각성주기와 불안행동
- 활동량과 보호자-동물 상호작용
- 분변 microbiome 및 metabolome
- SCFAs와 장 투과성 지표
- 염증성 cytokines 및 산화스트레스 지표
- 혈중 또는 비침습적 신경퇴행 biomarker(예: Aβ 및 tau 관련 지표)[10-13]
- 안전성, 기호성 및 체중 변화

임상시험은 단기간 행동변화뿐 아니라 효과의 지속성, 중단 후 변화 및 6-12개월 이상의 장기 안전성을 평가해야 한다.

아홉째, 기능성 표시와 마케팅 문구를 근거 수준에 맞춰야 한다.

반려동물에서 직접 입증되지 않은 성분에 대해 "CDS 치료", "치매 예방" 또는 "기억력 회복"과 같은 표현을 사용하는 것은 부적절하다. 초기 제품에서는 다음과 같은 구조·기능 중심의 표현이 더 타당하다.

- "노령 반려동물의 정상적인 인지건강 유지 지원"
- "신경세포막 구성에 필요한 polar lipids 공급"
- "장내 환경과 정상적인 면역기능 지원"
- "건강한 노화와 활력 유지 지원"

구체적인 health claim은 최종제품 자체를 대상으로 한 임상시험 결과와 해당 국가의 사료·동물용 보조제품 규정에 따라 결정해야 한다.

4. 향후 산업 전망

기능성 반려동물 식품과 nutraceutical 분야는 pet humanization, 반려동물 고령화 및 예방적 건강관리 수요의 증가에 따라 성장 가능성이 높은 분야로 평가된다[2,6]. 유제품 산업은 buttermilk, butter serum, whey 및 colostrum과 같은 원료에서 MFGM, lactoferrin, oligosaccharides 및 bioactive peptides를 분리하여 고부가가치 소재로 전환할 수 있다[1,14,15]. 이는 기존에 상대적으로 저부가가치로 활용되던 낙농 부산물의 valorization과 순환경제 측면에서 의미가 있다. 특히 buttermilk와 whey는 MFGM과 polar lipids의 공급원으로 활용할 수 있으며, membrane filtration과 supercritical extraction 기술의 발전은 원료의 농축과 분획화를 가능하게 한다[1,14,15]. Bovine milk oligosaccharides도 whey permeate에서 회수할 수 있어 부산물의 고도 활용 가능성을 제공하지만, 선택적 분리와 정제비용이 상업화의 주요 제약요인이다[1].

유제품 유래 기능성 성분은 다음과 같은 산업영역으로 확장될 수 있다.

- 노령견·노령묘용 완전균형식
- 인지·행동 건강용 soft chew와 보조제

- 장-뇌축을 표적으로 한 synbiotic 또는 postbiotic 제품
- 동물병원 전용 임상영양 제품
- MFGM 기반 encapsulation 및 전달 시스템
- 반려동물용 기능성 간식과 발효분말
- 맞춤형 구독식 및 biomarker 기반 precision nutrition

그러나 상업적 성공을 위해서는 원료의 기능성뿐 아니라 원가, 공급 안정성, 표준화, 산화안정성, 기호성, 제조적합성 및 규제준수 여부가 함께 충족되어야 한다.

고순도 lactoferrin이나 ganglioside-rich fraction은 가격이 높을 수 있으므로, 제품의 목표가격과 기능성 용량 사이의 균형이 중요하다. MFGM과 dairy bioactives는 사람용 제품에서 축적된 제조기술을 활용할 수 있다는 장점이 있지만, 이를 반려동물에 적용할 때에는 CDS의 병태생리와 종별 특성을 고려한 안전성 및 유효성을 별도로 입증해야 한다[4,5,8-13]. 따라서 인지기능을 목표로 하는 기능성 반려동물 유제품은 임상적 근거, 원료의 표준화 및 경제성이 확보될 경우 유망한 차세대 반려동물 영양제품 분야로 발전할 가능성이 있다[19-22]. 현 단계에서는 다음 조건이 충족될 때 산업적 가치가 현실화되기 위해서는 표준화된 원료 생산, 종 특이적 임상근거 확보, 제조공정의 최적화 및 규제 기준에 부합하는 품질관리가 함께 이루어져야 한다.

Table 3에서 요약한 바와 같이, 기능성 유제품 원료의 성공적인 산업화를 위해서는 표준화된 원료의 확보와 안정적인 제조공정 구축을 기반으로, 종별 적정 용량의 과학적 설정, 최종 제품에 대한 임상적 유효성 검증, 과학적 근거에 기반한 건강기능 표시(health claim)의 적용, 그리고 유가공 부산물의 고부가가치화를 통한 경제성 확보가 함께 이루어져야 한다.

결론 및 향후 연구 방향

반려동물의 평균수명 연장과 함께 CDS는 임상수의학과 반려동물 영양학 분야에서 중요한 연구 주제로 자리 잡고 있다. CDS는 Aβ 축적, tau 병리, 산화스트레스, 만성 신경염증, 미토콘드리아 기능장애 및 시냅스 기능 저하가 복합적으로 작용하는 진행성 신경퇴행성 질환으로, 사람의 AD와 병태생리학적 유사성을 보인다. 현재 이용 가능한 치료법은 주로 임상증상의 완화와 삶의 질 유지에 초점을 두고 있으며, 질병의 진행을 근본적으로 억제하는 치료법은 아직 확립되지 않았다. 이러한 한계는 질병의 예방과 건강수명(health span) 연장을 목표로 하는 영양학적 중재의 필요성을 더욱 강조하고 있다.

Table 3. Industrialization strategies for functional dairy-derived ingredients in companion animals

Ingredient	Major sources	Expected functions	Product applications	Key industrial challenges
Milk fat globule membrane (MFGM)	Buttermilk, butter serum, whey	May support neurodevelopment and cognitive health, regulates intestinal barrier integrity	Powder, soft chews, complete diets, liposomal formulations	Low yield, oxidation susceptibility, processing damage, lack of standardized composition
Lactoferrin	Whey, colostrum	Antimicrobial activity, Supports iron homeostasis, immune modulation	Capsules, powder, microencapsulation	High production cost, thermal stability, gastrointestinal stability
α-Lactalbumin	Whey protein fraction	Tryptophan source, may support neurotransmitter-related pathways and protein nutrition	Powder, beverages, snacks, supplements	Limited bioavailability, amino acid balance optimization
Milk oligosaccharides	Milk permeate, whey permeate	May exert prebiotic effects, enhancement of gut barrier function	Powder, synbiotics, functional feeds	Lactose removal, purification process, production cost
Bioactive peptides	Casein, whey, colostrum hydrolysates	Potential antioxidant and anti-inflammatory activities	Protein hydrolysates, fermented powders	Bitterness, standardization of bioactivity, bioavailability
Probiotics /postbiotics	Fermented milk or whey	May modulate gut microbiota and immune function	Freeze-dried cultures, heat-treated fermented products	Strain specificity, viability, standardization of postbiotic activity

본 총설에서 고찰한 바와 같이, MFGM, lactoferrin, α-lactalbumin, milk oligosaccharides, bioactive peptides 및 postbiotics를 포함한 유제품 유래 생리활성물질은 신경세포막 유지, 항산화 및 면역조절, 신경염증 관련 경로의 조절, 장내미생물 생태계의 변화, 그리고 microbiota-gut-brain axis를 통한 간접적인 신경계 항상성 유지에 기여할 가능성이 있는 기능성 소재로 주목받고 있다. 특히 milk oligosaccharides와 postbiotics는 장내미생물의 조성과 대사기능을 변화시키고, SCFAs를 포함한 미생물 대사산물의 생성에 영향을 줄 가능성이 있으며, 이러한 변화는 장-뇌축을 매개로 신경계 기능에 영향을 미칠 수 있는 중요한 기전으로 제시되고 있다. 그러나 이러한 연속적인 작용기전이 노령 반려견과 반려묘에서 실제로 검증된 연구는 아직 제한적이며, 현재의 근거는 주로 사람, 설치류 및 일부 대동물 모델에서 축적된 결과에 기반하고 있다. 따라서 현 단계에서 이들 성분은 CDS의 치료 소재라기보다 과학적 타당성을 갖춘 유망한 영양학적 후보 소재로 이해하는 것이 적절하다.

특히 MFGM은 다양한 극성지질과 막단백질을 동시에 제공하는 복합 생리활성 소재로서 현재까지 가장 풍부한 전임상 연구가 축적되어 있으며, 신경세포막과 시냅스 기능 유지, 신경염증 관련 경로 및 장-뇌축과의 연관성 측면에서 높은 연구 가치를 가진다. Lactoferrin, α-lactalbumin, milk oligosaccharides, bioactive peptides 및 postbiotics 역시 각각 면역 항상성, tryptophan 대사, 장내미생물 조절, 항산화·항염증 활성 및 장내 환경 개선과 관련된 상호보완적인 특성을 나타내므로, 향후에는 단일 성분보다 복합 기능성 제형(multicomponent formulation)의 가능성을 평가하는 연구가 더욱 중요할 것으로 판단된다. 다만 이러한 복합제제가 실제로 단일 성분보다 우수한 효과를 나타내는지는 표준화된 비교 임상시험을 통해 검증되어야 하며, 각 성분의 기여도와 상호작용에 대한 기전 연구도 함께 수행되어야 한다.

향후 연구에서는 첫째, 품종, 연령, 식이 및 동반질환을 고려한 장기간 RCTs를 수행하여 실제 임상적 유효성을 검증해야 한다. 둘째, 기능성 성분의 최적 용량, 급여 기간, 생체이용률 및 제형에 따른 안정성을 규명하고, 원료의 표준화와 품질관리를 위한 기준을 마련해야 한다. 셋째, 장내미생물, 미생물 대사산물, SCFAs, 혈액-뇌 장벽 기능, 신경염증, 신경영양인자 및 인지행동 변화를 통합적으로 평가하는 multi-omics 기반 연구를 통해 microbiota-gut-brain axis의 작용기전을 보다 체계적으로 규명할 필요가 있다. 넷째, 혈액, 눈물, 영상 및 디지털 행동평가를 활용한 객관적 바이오마커를 개발하여 기능성 영양소의 효과를 정량적으로 평가할 수 있는 표준화된 플랫폼을 구축해야 한다. 다섯째, 산업적 활용을 위해서는 원료의 표준화, 제조공정의 최적화, 장기 안전성, 기호성, 경제성 및 규제 적합성을 함께 고려한 제품 개발 전략이 요구된다.

본 총설의 의의는 유제품 유래 생리활성 성분을 개별 기능성 소재로 소개하는 데 그치지 않고, 장내미생물, 미생물 대사산물, SCFAs 및 microbiota-gut-brain axis를 통합한 다중표적(multitarget) 영양학적 접근이라는 개념적 틀을 제시하였다는 점에 있다. 이러한 접근은 단일 병태기전을 표적으로 하는 기존 전략을 넘어, 신경계와 장내 환경을 동시에 고려하는 새로운 영양학적 패러다임을 제안한다는 점에서 학술적 의미가 있다.

종합하면, 유제품은 단순한 영양 공급원을 넘어 다양한 생리활성물질을 제공하는 기능성 식품 소재이며, 이들 성분은 신경계와 장내 환경을 동시에 고려하는 다중표적 영양학적 접근의 가능성을 제시하고 있다. 특히 MFGM을 중심으로 한 유제품 유래 생리활성물질은 노령 반려동물의 인지기능 유지와 건강수명 연장을 위한 차세대 기능성 영양소로 발전할 잠재력을 가지고 있다. 향후 종 특이적 기전 연구와 표준화된 임상시험을 통해 과학적 근거가 축적된다면, 유제품 기반 기능성 반려동물 영양소는 노령 반려동물의 건강수명 연장을 위한 근거 기반 영양관리 전략으로 발전할 수 있을 것으로 기대된다. 더 나아가 이러한 연구는 기능성 낙농소재의 고부가가치 활용을 촉진하고, 반려동물 영양학, 신경과학 및 낙농식품과학을 융합하는 새로운 연구 분야를 확장하는 동시에, One Health 관점에서 사람과 반려동물의 건강한 노화를 연결하는 차세대 기능성 식품 개발의 학술적·산업적 기반을 마련할 것으로 기대된다.

Conflict of Interests

The authors declare no potential conflict of interest.

감사의 글

이 논문은 2026년도 교육부의 재원으로 한국연구재단 기초연구사업의 지원을 받아 수행된 연구입니다(RS-2026-25493892). 본 연구는 또한 중소기업기술정보진흥원(TIPA, Korea)이 지원하는 산학연 콜라보 R&D 사업(과제번호: RS-2026-25531231)의 지원을 받아 수행되었습니다.

References

1. Lin T, Meletharayil G, Kapoor R, Abbaspourrad A. Bioactives in bovine milk: chemistry, technology, and applications. Nutr Rev. 2021;79:48-69.
2. Nicotra M, Iannitti T, Di Cerbo A. Nutraceuticals, social interaction, and psychophysiological influence on pet health and well-being: focus on dogs and cats. Vet Sci. 2025;12:964.
3. Winiarczyk D, Winiarczyk M. Proteomic analysis of tear film in dogs and cats: emerging biomarkers of xognitive dysfunction and neurodegenerative disorders. Animals. 2026;16:930.
4. Prpar Mihevc S, Majdič G. Canine cognitive dysfunction and Alzheimer's disease: two facets of the same disease? Front Neurosci. 2019;13:604.
5. Dewey CW, Davies ES, Xie H, Wakshlag JJ. Canine cognitive dysfunction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2019;49:477-499.
6. Blanchard T, Eppe J, Mugnier A, Delfour F, Meynadier A. Enhancing cognitive functions in aged dogs and cats: a systematic review of enriched diets and nutraceuticals. GeroScience. 2025;47:2925-2947.
7. Camfield DA, Owen L, Scholey AB, Pipingas A, Stough C. Dairy constituents and neurocognitive health in ageing. Br J Nutr. 2011;106:159-174.
8. Head E. A canine model of human aging and Alzheimer's disease. Biochim Biophys Acta. 2013;1832:1384-1389.
9. Sordo L, Gunn-Moore DA. Cognitive dysfunction in cats: update on neuropathological and behavioural changes plus clinical management. Vet Rec. 2021;188:e3.
10. Urfer SR, Darvas M, Czeibert K, Sándor S, Promislow DEL, Creevy KE, et al. Canine cognitive dysfunction (CCD) scores correlate with amyloid beta 42 levels in dog brain tissue. GeroScience. 2021;43:2379-2386.
11. Smolek T, Madari A, Farbakova J, Kandrac O, Jadhav S, Cente M, et al. Tau hyperphosphorylation in synaptosomes and neuroinflammation are associated with canine cognitive impairment. J Comp Neurol. 2016;524:874-895.
12. Fiock KL, Smith JD, Crary JF, Hefti MM. β-Amyloid and tau pathology in the aging

feline brain. J Comp Neurol. 2020;528:108-113.
13. Sordo L, Martini AC, Houston EF, Head E, Gunn-Moore D. Neuropathology of aging in cats and its similarities to human Alzheimer's disease. Front Aging. 2021;2:684607.
14. Nie C, Zhao Y, Wang X, Li Y, Fang B, Wang R, et al. Structure, biological functions, separation, properties, and potential applications of milk fat globule membrane (MFGM): a review. Nutrients. 2024;16:587.
15. Raza GS, Herzig KH, Leppäluoto J. Milk fat globule membrane: a possible panacea for neurodevelopment, infections, cardiometabolic diseases, and frailty. J Dairy Sci. 2021;104:7345-7363.
16. Saettone V, Biasato I, Radice E, Schiavone A, Bergero D, Meineri G. State-of-the-art of the nutritional alternatives to the use of antibiotics in humans and monogastric animals. Animals. 2020;10:2199.
17. Luque-Uría Á, Calvo MV, Visioli F, Fontecha J. Milk fat globule membrane and its polar lipids: reviewing preclinical and clinical trials on cognition. Food Funct. 2024;15:6783-6797.
18. Zhang J, Liu W, Zhang H, Wang J, Zhang R, Wang X, et al. Postbiotics: research progress in Canines and Felines. Microbiol Res. 2026;17:123.
19. Di Cerbo A, Morales-Medina JC, Palmieri B, Pezzuto F, Cocco R, Flores G, et al. Functional foods in pet nutrition: focus on dogs and cats. Res Vet Sci. 2017;112:161-166.
20. Wang B, Timilsena YP, Blanch E, Adhikari B. Lactoferrin: structure, function, denaturation and digestion. Crit Rev Food Sci Nutr. 2019;59:580-596.
21. Lönnerdal B, Iyer S. Lactoferrin: molecular structure and biological function. Annu Rev Nutr. 1995;15:93-110.
22. Blanchard G, Priymenko N, Oh WS. Nutrition and aging in dogs and cats: assessment and dietary strategies. J Vet Sci. 2025;26:S96-S124.