

Mono sodium glutamate (MSG) 발효 GABA의 수면유도 효과

김승섭 · 오성호 · 정명훈 · 조석철¹ · 국무창² · 이석호² · 변유량² · 이현용*
강원대학교 BT특성화학부대학 생물소재공학과, ¹경희대학교 피부생명공학센터, ²바이오베

Sleep-Inductive Effect of GABA on the Fermentation of Mono Sodium Glutamate (MSG)

Seung-Seop Kim, Sung-Ho Oh, Myoung-Hoon Jeong, Seok-Cheol Cho¹, Moo-Chang Kook²,
Seok-Ho Lee², Yu-Ryang Pyun², and Hyeon-Yong Lee*

Department of Biomaterials Engineering, College of Bioscience and Biotechnology, Kangwon National University
¹Skin Biotechnology Center, Kyung Hee University
²Biovan Co., Ltd.

Abstract Relatively large amounts of GABA can be produced by the fermentation of rice bran. Therefore, this study was conducted to investigate the effects of GABA on the secretion of melatonin and serotonin for the development of a sleep inductive compound. The secretion levels of melatonin and serotonin from mice were found to be 3.425±0.182 pg/mL and 5.37±0.963 ng/mL, respectively, in response to feeding 120 mg/mL of GABA while they were 2.607±0.41 pg/mL in the control. The secretion of both melatonin and serotonin was increased up to the 13.51% and 34.99%, respectively, when compared to the negative control. However, the feeding of milk alone did not have a great effect on the melatonin and serotonin secretions. Conversely, feeding of milk with GABA enhanced the secretion of serotonin. The amounts of both melatonin and serotonin secreted increased with respect to the increase in GABA concentrations during feeding. Interestingly, the induction level of melatonin was relatively higher than that of serotonin in response to feeding 120 mg/mL of GABA. This is the first study to report that GABA has an ability to induce sleep related hormones in mice; therefore, it has the potential for use as a natural sleep aid.

Key words: GABA, melatonin, serotonin, sleep induction

서 론

최근 신경계통물질인 GABA(gamma-aminobutyric acid)에 대한 관심이 늘고있다. 초기에는 식물과 미생물대사 생산물로만 알려졌었지만 그 후, GABA가 포유류의 중추신경계에 필수구성요소로 알려지면서 활발한 연구가 진행되기 시작했다(1). 최근 연구에 의하면 GABA-receptors가 뇌조직에 주로 존재하고 신경전달물질인 GABA가 리간드로 작용하여 결합되어 중추신경계에서 억제성 신경전달물질로서 작용하며, GABA의 양이 증가되면 전형적으로 정서적 안정과 항 정신불안증, 항 경련 효과를 나타낸다고 한다(2). Lee 등의 연구에 의하면 GABA를 식이한 실험 쥐의 혈압상승 억제 효과가 있었고(3), 그 외에도 스트레스해소, 기억력 증진 효과가 있음이 밝혀졌다(1). 또한 부족할 경우에는 뇌조직의 기질적 병변 또는 기능적 장애로 돌발적인 의식상실, 경련, 정신 또는 감각 장애를 일으키는 간질(epilepsy)을 유발시키기도

하는 것으로 알려졌다(4).

그러나, GABA가 일반곡류에 존재하는 함량은 일반미에 1-40 mg/100 g, 현미에 4-8 mg/100 g, 발아현미에 10-100 mg/100 g으로 자연상태에서의 식물체 GABA 함유량으로는 극히 적어 활용이 어려운 실정이라 연구가 활발히 이루어지지 않고 있다(2). 이의 해결을 위해 mono sodium glutamate(MSG)를 GABA로 전환시키는 김치, 젓갈 등의 젖산균을 비롯해 *Lactobacillus brevis*와 *Lactococcus lactis* 등의 유산균으로 쌀 및 콩을 발효시켜 250-700 mg/100 g의 고농도로 GABA를 생산하는 것으로 보고되었다(5). 따라서, 발효를 통해 GABA의 생산성 증가를 통한 대량 생산이 가능하게 되어 이의 활용에 대한 연구가 필요한 실정이다.

한편, 수면유도에 관련되는 호르몬인 멜라토닌(melatonin, N-acetyl-5-methoxy-tryptamine)과 세로토닌(serotonin, 5-hydroxytryptamine: 5-HT)도 GABA와 유사한 신경전달물질로서 작용하는 물질이다. 송과선(pineal gland)에서 분비되는 멜라토닌은 멜라토닌합성효소(NAT)의 활성이 망막으로부터의 광(light) 정보에 의해 저해되므로 암기에 높고 명기에 낮은 변동을 보인다(6). 세로토닌 또한 신경전달물질로서 멜라토닌과 같이 트립토판을 원료로 하는 항 불안, 항 스트레스, 항 우울증, 항 불면 등 심리적 치료의 측면에서 연구가 많이 진행되고 있는 물질이다(7). 세로토닌의 분비량이 감소되면 폭력적이 되고 우울증뿐만 아니라 공황장애, 사회공포증, 강박증, 식사장애의 증상이 나타난다는 연구도 보고되고 있으며 원활히 분비되었을 시에는 해마(hippocampus)에

*Corresponding author: Hyeon Yong Lee, College of Bioscience and Biotechnology, Kangwon National University, Chuncheon, Gangwon 200-701, Korea
Tel: 82-33-250-6455
Fax: 82-33-256-4819
E-mail: hyeonl@kangwon.ac.kr
Received June 30, 2009; revised October 30, 2009;
accepted October 31, 2009

작용하여 인지능 및 학습능력, 집중력을 높이는 작용을 나타내는 것으로 알려져 있다(8,9).

따라서, GABA가 신경전달계통의 물질인 것에 착안해 많은 사람들이 각종 스트레스와 불안 증세로 인해 불면증에 시달리고 있고, 이로 인해 일상생활에서의 만성피로를 호소하며, 작업효율이 떨어지는 등 다양한 문제를 일으키고 있는 것에 대해 천연 수면 유도제로서 GABA의 적용 가능성에 대해 연구할 필요성이 있다. 이에 따라 본 연구에서는 미배아 발효로 얻어진 GABA가 작용 활성이 비슷한 수면 유도호르몬에도 영향을 줄 것이라는 것에 주목하여 신경안정제뿐만 아니라 수면유도제로서 멜라토닌과 세로토닌의 생성촉진 효과를 알아봄으로서 GABA를 항불면 및 수면 유도 기능성 식품소재로서 활용하기 위한 기초자료를 확보하고자 GABA의 수면유도 효과를 탐색하고자 한다.

재료 및 방법

실험동물

본 실험에서 사용된 동물은 체중 18-20 g의 SPF/VAF outbred mice 4주령 ICR 암컷 흰쥐이며 모두 오리엔트바이오사(Seongnam, Korea)로부터 구입하였다.

사육환경

본 실험을 위해 입수된 동물은 8일간 사육환경에서의 적응 기간을 거쳤다. 적응기간 중 동물의 체중을 측정하고, 선택한 동물들은 평균체중에 맞도록 각 군당 30마리로 최대한 균일하게 분포시켜 온도 22±2°C, 상대습도 50±5%, 환기횟수 10-15회/hr, 조명시간 12시간(오전 7.5시 점등-오후 7.5시 소등) 및 조도 150-300 Lux의 환경조건을 설정하였다(10).

GABA의 제조

본 실험에 사용된 미배아 유래 GABA 소재는 미배아를 10배 열수 추출한 추출액에 GABA 생산 유산균인 *Lactobacillus sakei* B2-16의 생육을 유도하기 위하여 당원 및 질소원으로 설탕 및 효모 추출물을 각각 4%, 2% 첨가한 후 7% 수준의 MSG를 첨가한 배지에 *L. sakei* B2-16을 1% 수준으로 접종한 후 30°C에서 48시간 동안 배양하였다. 배양된 발효액은 0.45 µm filter(Sartorius, Goettingen, Germany)로 여과한 후 분무건조하여 정량한 15%로 고농축된 GABA 시료를 제조하여 시험물질로 사용하였다(11).

GABA와 약물투여

GABA 시료는 증류수 1 mL에 각각 60 mg(GABA60), 120 mg(GABA120), 첫번째 양성대조군으로는 우유 1 mL, 두번째 양성대조군으로는 수면보조제(doxylamine succinate) 10 mg을 증류수 1 mL에 녹여 사용하였고, 음성대조군으로는 증류수 1 mL에 카페인(caffeine) 10 mg을 녹여 경구투여하였다(12).

혈액채취

GABA 시료는 매일 투여하였고, 양성대조군과 음성대조군은 이들 간격으로 다섯 마리씩 임의적으로 선택하여 혈액채취 2시간 전에 투여하였다. 혈액의 채취는 이들 간격으로 각 군마다 다섯 마리씩 이루어졌으며, 혈액은 모세관 채혈튜브를 이용하여 안와정맥총법(retro-orbital sinus bleeding)으로 채취하여 헤파린(heparin) 174 Units으로 0.2 mL를 첨가한 후 3,000 rpm에서 15분간 원심분리를 하여 분리된 혈청 50 µL를 사용하였다(13). 또한, 이렇게 얻어진 혈청은 세로토닌 측정에도 사용되었다.

시약

혈액내 serotonin과 melatonin의 측정을 위해 serotonin ELISA kit와 melatonin ELISA kit는 GENWAY(San Diego, CA, USA)사로부터 구입하였고, 음성대조군인 caffeine은 Samchun pure Chem. (Pyeongtaek, Korea)사로부터 구입하였으며, 양성대조군(positive control)으로 사용된 doxylamine succinate는 Boram Pharm (Ansan, Korea)사로부터 구입하여 사용하였다.

Melatonin 정량

피펫으로 50 µL의 혈청을 ELISA용 well plate에 넣고 50 µL melatonin-biotin과 50 µL의 멜라토닌 항혈청을 가하고, 접착 foil로 싸서 밀봉하여 2-8°C에서 14-20시간 반응시켰다. 상층액을 제거하고 250 µL의 assay buffer로 3번 씻은 후에 잔류액을 제거하였다. 피펫으로 secondary anti-body인 150 µL의 enzyme과 결합시키고 foil로 다시 싸서 상온에서 120분간 반응시킨 후에 washing을 3회 반복하였다. 각각의 well에 200 µL의 para-nitrophenylphosphate (PNPP) 기질용액을 넣은 후, 상온(18-24°C)의 orbital shaker 상에서 30분간 반응시켰다. NPP stop solution(3 M, NaOH)을 50 µL씩 넣어 반응을 중지시킨 다음 405 nm에서 흡광도를 측정하였다(14).

Serotonin 정량

피펫으로 50 µL의 standard와 acylated sample을 ELISA용 well plate에 각각 넣고, 50 µL의 serotonin-biotin과 50 µL의 세로토닌 항혈청을 가하고 plate를 조심스럽게 흔들어 주고 나서, plate를 접착 foil로 싸서 2-8°C에서 16-20시간 반응시켰다. Washing buffer(phosphate buffer)로 3번 세척한 후, washing buffer액을 조심스럽게 제거하였다. 피펫으로 150 µL의 anti biotin를 각 well에 넣은 후에 orbital shaker 위에서 120분간 상온에서 반응시켰다. 그리고 washing buffer(phosphate buffer)로 3번 세척한 후, washing buffer액을 조심스럽게 제거하였다. 각각의 well에 200 µL의 para-nitrophenyl-phosphate(PNPP) substrate solution을 피펫으로 넣은 후 상온(18-24°C)의 orbital shaker상에서 60분간 반응시켰다. PNPP stop solution(3 M, NaOH)을 50 µL씩 넣어 반응을 중지시킨 다음 405 nm에서 흡광도를 측정하였다(14).

통계

본 연구에서 실험값의 통계는 SAS 9.1을 사용하여 student t-test로 검증하였으며 모든 실험값은 평균과 표준편차(mean±standard deviation)로 나타내었다.

결과 및 고찰

Melatonin 정량

GABA 시료 무첨가에 의한 효과를 확인하기 위해 물, 우유, 수면보조제, 카페인을 투여하여 각각 멜라토닌 생성량을 측정했다(Fig. 1). 이 결과 물만 투여한 control군의 혈청 멜라토닌의 양은 2.523±0.442 pg/mL이며, 양성대조군으로 사용된 우유(milk)와 수면보조제(doxylamine succinate)는 각각 2.568±0.478 pg/mL, 3.016±0.447 pg/mL이었다. 또한, 음성대조군으로 사용된 카페인(caffeine)은 2.131±0.483 pg/mL이 측정되었다. GABA 시료 투여 시에는 GABA 60 투여군은 3.209±0.167 pg/mL, GABA 120 투여군은 3.405±0.196 pg/mL, 우유에 녹인 GABA 120 투여군은 3.448±0.222 pg/mL이 생성되었다(Fig. 2). 이와 같은 수치들 %로 나타내었다(Fig. 3). 우유의 경우 melatonin 생성량이 1.8%인데 비하여,

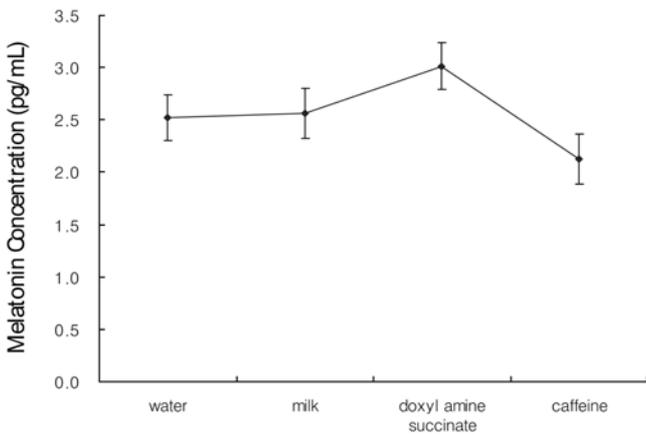


Fig. 1. Secretion of melatonin in the serum of rats by the treatment of water, milk, doxylamine succinate, and caffeine.

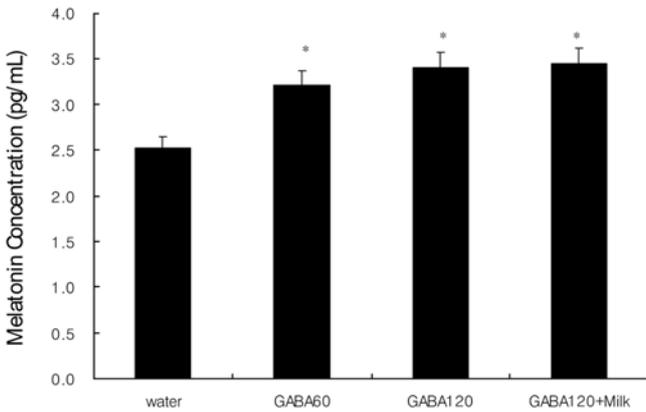


Fig. 2. Melatonin concentrations in the serum of rats by the treatment of GABA products; GABA 60 (GABA products, 60 mg/mL water), GABA 120 (GABA products, 120 mg/mL water), GABA 120+Milk (GABA products, 120 mg/mL milk). (Data are expressed as mean±SD, **p*<0.05 compared to the corresponding control group)

수면보조제인 doxylamine succinate을 섭취시 19.6%의 증가를 나타냈다. 이는 기준에 알려진 바와는 다르게 우유만 단독 처리시 수면유도효과가 없는 것으로 나타났다. 하지만, 음성대조군으로 caffeine을 투여한 경우는 15.5%의 감소효과로 나타나 수면직전에 카페인을 섭취시 확실히 항 수면유도효과가 있음을 확인하였다(Fig. 3). 또한 GABA 60을 섭취시 증가했던 27.2%에 비해 GABA 120일 때 35.0%로 늘어난 것이며 GABA 120와 우유를 동시에 섭취시 36.7%로 나타났다. 따라서, 이 수치는 Hong 등의 산조감맥탕을 쥐에 투여시의 멜라토닌 증가율인 20.4%보다 최고 16% 높은 수치로서 GABA의 멜라토닌 유도효과가 더 높음을 알 수 있었다(15). 이와 함께, 장기 복용시 GABA의 혈중 영향 정도를 보기 위해 투여일별 혈중 멜라토닌 수치를 Fig. 4에 나타냈다. 즉, 지속적인 GABA의 투여에 의한 멜라토닌 평균함량 변화에는 유의성 있는 증가가 있었지만 GABA에 의한 멜라토닌의 누적효과는 확인할 수 없었다. 따라서, GABA의 투여로 인한 흰쥐의 혈액내의 멜라토닌 함량에 영향을 줄 수 있고, 장기적 복용시, 특히 우유와 섭취시 멜라토닌 함량을 증가시킬 수 있음을 확인할 수 있었다. 한편, GABA를 장기 복용함으로써 그 효과를 지속시킬 수 있고 GABA수용체에 대한 지속적인 자극을 통해 천연물질로서의 GABA가 수면유도 및 항불면에 높은 효과가 나타

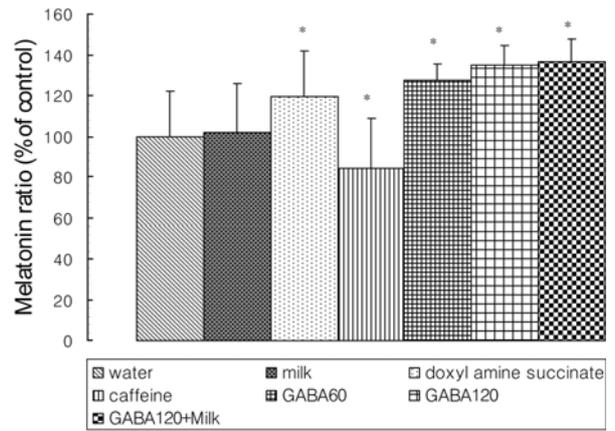


Fig. 3. Comparison of induction of melatonin by treatment of GABA products; GABA 60 (GABA products, 60 mg/mL water), GABA 120 (GABA products, 120 mg/mL water), GABA 120+Milk (GABA products, 120 mg/mL milk), water, milk, doxylamine succinate, and caffeine. (Data are expressed as mean±SD, **p*<0.05 compared to the corresponding control group)

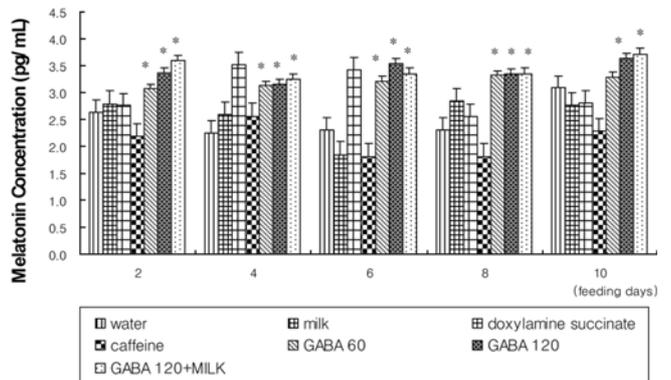


Fig. 4. Melatonin secretion pattern by the treatment of GABA products, water, milk, doxylamine succinate, caffeine in different feeding days; GABA 60 (GABA products, 60 mg/mL in water), GABA 120 (GABA products, 120 mg/mL in water), GABA 120+Milk (GABA products, 120 mg/mL in milk). (Data are expressed as mean±SD, **p*<0.05 compared to the corresponding control group)

날 것으로 생각된다.

멜라토닌 실험과 마찬가지로 세로토닌 측정 실험도 시작 이틀째 되던 날부터 이틀 간격으로 흰쥐의 혈청 내에 생성된 serotonin의 양을 측정하였으며 그 결과는 Fig. 5와 같다. GABA 시료 무첨가에 의한 효과를 확인하기 위해 물, 우유, 수면보조제, 카페인을 투여하여 비교한 결과, 세로토닌 생성량은 물만 투여한 control군의 경우 4.73±0.67 ng/mL, 우유를 투여한 경우 4.75±0.41 ng/mL, 수면보조제를 투여한 경우 4.77±0.56 ng/mL, 카페인을 투여한 경우 4.42±0.80 ng/mL이 측정되었다. 즉, 단독으로 처리한 우유와 수면보조제의 경우에는 세로토닌 분비에 큰 영향을 주지 않지만, 카페인은 세로토닌의 감소를 유도하는 것으로 확인되었다.

Serotonin 정량

GABA를 투여한 후, 흰쥐의 혈청으로부터 serotonin의 양을 측정 한 결과(Fig. 6), GABA 60 투여군은 4.71±1.22 ng/mL, GABA 120 투여군은 5.37±0.96 ng/mL, GABA 120+우유 투여군은 6.34±

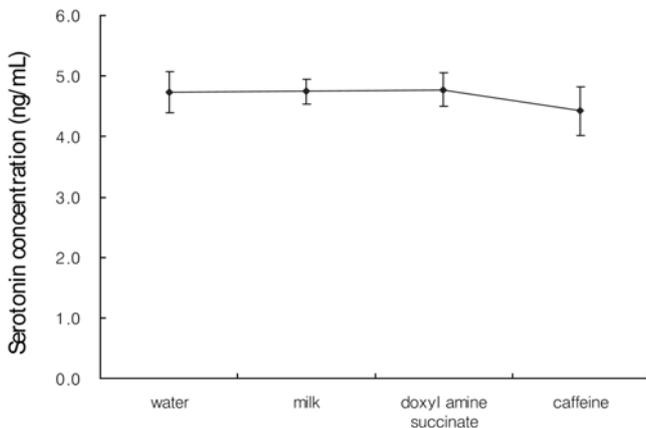


Fig. 5. Secretion of serotonin in the serum of rats by the treatment of water, milk, doxylamine succinate, and caffeine.

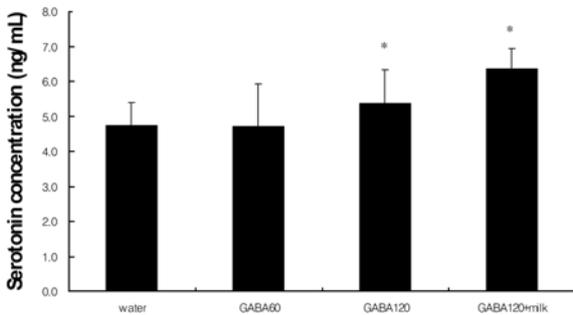


Fig. 6. Serotonin concentrations in the serum of rats by the treatment of GABA products; GABA 60 (GABA products, 60 mg/mL water) GABA 120 (GABA products, 120 mg/mL water), GABA 120+Milk (GABA products, 120 mg/mL milk). (Data are expressed as mean±SD, * p <0.05 compared to the corresponding control group)

0.59 ng/mL이 생성되었다. 이는 GABA 120 mg/mL을 섭취시 증가했던 13.5%에 비해 GABA 농도중 120mg/mL일 때 우유를 동시에 섭취시 34.2%로 늘어난 것이다. 따라서, Fig. 7에서의 이 수치는 Hong 등(15)의 연구에서 산조인탕을 쥐에 투여 후 생성된 serotonin 증가율인 28.2%보다 최고 6.0% 더 높은 수치로서 GABA의 멜라토닌 유도효과가 더 높음을 알 수 있었다. 특히, 우유에 GABA를 녹여 함께 처리했을 시에 그렇지 않았을 때보다 serotonin의 증가율이 약 21.0% 증가하여 GABA를 우유와 함께 섭취하는 것이 바람직할 것으로 생각된다. 장기 복용시 GABA의 혈중 영향 정도를 보기 위해 투여일별 세로토닌 수치를 비교한 결과(Fig. 8), 지속적인 GABA의 투여에 의한 세로토닌 평균함량 변화에는 유의성이 있었으나 GABA 시료 투여에 의한 세로토닌의 누적효과는 확인할 수 없었다. 따라서, GABA의 투여로 인한 흰쥐의 혈액내의 세로토닌 역시 멜라토닌과 같이 누적효과는 확인할 수 없었지만, 장기적으로 복용하거나 우유와 함께 섭취했을 시에 serotonin의 분비를 원활하게 만들어 정신적 안정을 가져와 수면유도 및 항불면 효과를 기대할 수 있음을 확인하였다. 특히, 세로토닌의 경우에는 우유와 함께 처리한 군의 증가율이 높았으며 멜라토닌의 경우에는 우유보다는 GABA에 의한 높은 증가율을 보였다. 또한, 이러한 결과는 Hong 등에 의해 연구된 이선탕, 감맥대조탕, 산조인탕의 멜라토닌과 세로토닌의 분비량과 비교해볼 때 멜라토닌의 증가율은 GABA를 투여했을 때가 더 높았다(15).

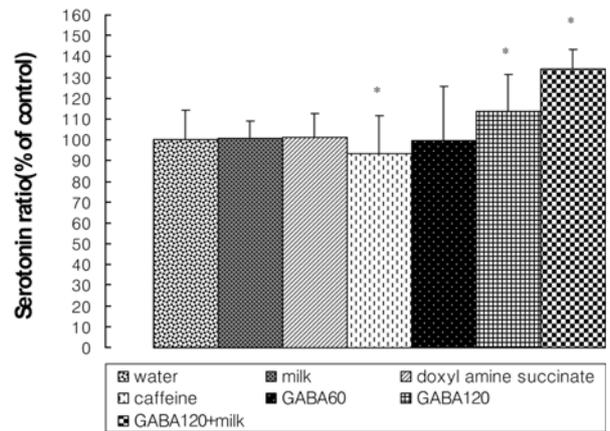


Fig. 7. Comparison of induction of serotonin by treatment of GABA products; GABA 60 (GABA products, 60 mg/mL water), GABA 120 (GABA products, 120 mg/mL water), GABA 120+Milk (GABA products, 120 mg/mL milk), water, milk, doxylamine succinate, and caffeine. (Data are expressed as mean±SD, * p <0.05 compared to the corresponding control group)

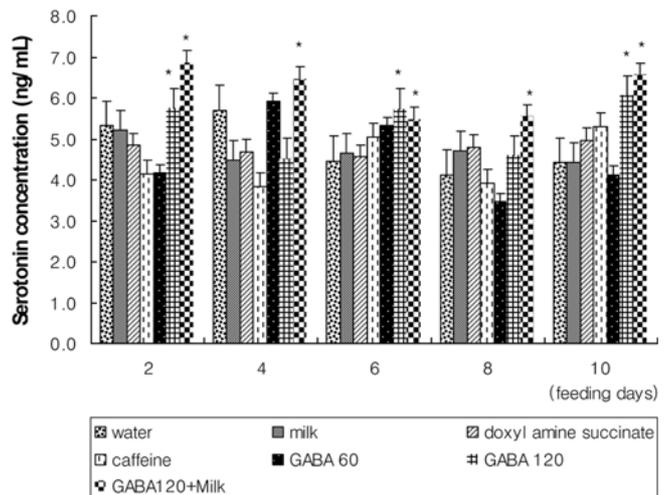


Fig. 8. Serotonin secretion pattern by the treatment of GABA products, water, milk, doxylamine succinate, caffeine in different feeding days; GABA 60 (GABA products, 60 mg/mL water), GABA 120 (GABA products, 120 mg/mL water), GABA 120+Milk (GABA products, 120 mg/mL milk). (Data are expressed as mean±S.D., * p <0.05 compared to the corresponding control group)

이상의 결과로부터, GABA의 섭취가 멜라토닌, 세로토닌과 같은 수면호르몬에 영향을 준다는 것을 확인하였다. 하지만, 아직 GABA를 수면 유도 및 항 불면에 관한 소재로는 적용된 바가 거의 없기 때문에 다른 방법으로 얻어진 GABA나 GABA가 함유된 소재에 대한 수면유도 효과를 살펴보는 실험이 향후 진행되어야 할 것이며, 본 결과를 바탕으로 향후 GABA의 항불면, 신경안정효과 기능을 중점으로 적용이 가능한 소재화가 기대된다.

요 약

미배아 발효로부터 얻은 GABA 시료를 이용하여 양성대조군으로 사용된 우유와 doxylamine succinate, 음성대조군으로 사용된 caffeine, 일반대조군으로 사용된 증류수와 함께 실험군인

GABA 시료를 농도별로 투여하여 실험을 수행하였다. 멜라토닌 함량을 측정 한 결과, 대조군의 2.607 ± 0.410 pg/mL에 비해 GABA 60 mg/mL 투여군은 3.243 ± 0.154 pg/mL, GABA 120 mg/mL 투여군은 3.425 ± 0.182 pg/mL, 우유에 녹인 GABA 120 mg/mL 투여군은 3.464 ± 0.205 pg/mL으로 나타났다. 반면에 GABA 시료의 섭취 기간에 따른 멜라토닌 호르몬의 누적효과는 유의성이 없었다. 세로토닌 함량을 측정 한 결과 대조군의 4.73 ± 0.67 ng/mL에 비해 GABA 60 mg/mL 투여군은 4.71 ± 1.22 ng/mL, GABA 120 mg/mL 투여군은 5.37 ± 0.96 ng/mL, 우유에 녹인 GABA 120 mg/mL 투여군은 6.34 ± 0.59 pg/mL으로 대조군의 평균값과 같거나 비교적 높은 경향을 보였으며 농도별로 유의성이 있음을 확인하였다. 특히, GABA 120 mg/mL 투여시 멜라토닌과 세로토닌 모두 시판되는 수면보조제보다 높은 것으로 나타났다.

감사의 글

본 연구는 2009년도 중소기업청 산학협력실 지원사업(과제번호: 120090680)의 지원에 의해 수행된 결과로 이에 심심한 감사를 드립니다.

문헌

- Kang TJ, Oh SH. Generation and utilization of GABA. *Biowave* 9: 1-18 (2007)
- Mody I, Dekoninck Y, Otis TS, Soltesz I. Bringing the cleft at GABA synapses in the brain. *Trends. Neurosci.* 17: 517-525 (1994)
- Abe Y, Umemura S, Sugimoto K, Hirawa N, Kato Y, Yokoyama T, Iwai J, Ishii M. Effect of green tea rich in γ -aminobutyric acid on blood pressure on Dahl salt-sensitive rats. *Am. J. Hypertens.* 8: 74-79 (1995)
- Namchuk M, Lindsay L, Turck CW, Kanaani J, Baekkeskov S. Phosphorylation of serine residues 3, 6, 10, and 13 distinguishes membrane anchored from soluble glutamic acid decarboxylase 65 and is restricted to glutamic acid decarboxylase $\alpha 6$. *J. Biol. Chem.* 272: 1548-1557 (1997)
- Nomura M, Nakajima I, Fujita Y, Kobayashi M, Kimoto H, Suzuki I, Aso H. *Lactococcus lactis* contains only one glutamate decarboxylase gene. *Microbiol.* 145: 1375-1380 (1999)
- Lee JY, Moon JS, Han BG, Yang HD, Kwon JB, Lee SI, Lee SS. The influence of acute cerebral infarction on the circadian rhythm of melatonin secretion. *J. Korean Neurol. Assoc.* 19: 359-363 (2001)
- Leventhal AG, Wang YC, Pu ML, Zhou YF, Ma Y. GABA and its agonists improved visual cortical function in senescent monkeys. *Science* 300: 812-815 (2003)
- Oh SH, Oh CH. Brown rice extracts with enhanced levels of GABA stimulate immune cells. *Food Sci. Biotechnol.* 12: 248-252 (2003)
- Oh CH, Oh SH. Effect of germinated brown rice extract with enhanced levels of GABA on cancer cell proliferation and apoptosis. *J. Med. Food.* 7: 19-23 (2004)
- Kang SY, Lee KY, Park MJ, Kim YC, Maekelonis GJ, Oh TH, Kim YC. Decursin from *Angelica gigas* mitigates amnesia induced by scopolamine in mice. *Neurobiol. Learn. Mem.* 79 : 11-18 (2003)
- Kook MC, Cho SC, Cheigh CI, Park H, Kim SS, Jeong MH, Pyun YR, Lee HY. Study of γ -aminobutyric acid (GABA) production by *Lactobacillus sakei* B2-16. *Food. Eng. Prog.* 13: 183-189 (2009)
- Yun JO, Kwon KI. Pharmacokinetics of caffeine sensitive and non-sensitive volunteers and in the obese rat and the lean rat. *Korean Pharm. Sci.* 37: 341-348 (1993)
- Zhang DJ, Elswick RK, Miller WG, Bailey JL. Effect of serum-clot contact time on clinical chemistry laboratory results. *Clin. Chem.* 44: 1325-1333 (1998)
- Czeisler CA. Suppression of melatonin secretion in some blind patients by exposure to bright light. *N. Engl. J. Med.* 332: 6-11 (1995)
- Hong YY, Moon IS, Kim DI, Lee TK. A study on melatonin, serotonin change, and behavior in the rats treated with Yiseontang, Gammakdaejeotang, Sanjeotang, and Sanjogammaktang. *J. Orient. Gynecol.* 12: 209-230 (1999)