



우유 유래 미량 기능성 소재 최근 연구 개발 동향

강 신 호

서울우유 중앙연구소

Recent Research and Development of Minor Active Components Derived from Milk

Shin-Ho Kang

R & D Center, Seoul Dairy Cooperative, Ansan 425-839, Korea

ABSTRACT

Milk components and their derivatives are a rich source of bioactive substances and play a central role in the development of functional foods. Many scientific evidences have shown that milk proteins have a biological health-promoting functionality. However, in recent times, dairy calcium and growth factors derived from milk have been misunderstood to cause diseases such as osteoporosis or cancer. This review focuses on the importance of milk-derived growth factors and some minor active components and briefly considers the emerging trends of personalized nutrition in future dairy research and development.

Keywords : active components, milk, growth factors, personalized nutrition

서 론

최근 일부에서 제기되는 anti-dairy 또는 anti-milk의 움직임으로 국내에서도 낙농 및 유가공 산업에 미치는 부정적인 영향이 문제되고 있으며, 이와 관련한 출판물도 종종 출간되고 있는 실정이다. 일례로 한 프랑스 기자는 우유 칼슘과 성장발달의 지표물질로 알려진 인슐린 유사 성장인자(Insulin-like growth factor-1; IGF-1) 두 가지 물질을 주로 지적하면서, 유제품이 골다공증을 예방하지 못하며, 더 나아가 암 발생과도 연관이 있다는 이론을 펼치고 있다(티에리 수카르, 2009). 자연이 주는 가장 위생적이고도 완벽에 가까운 식품인 우유가 도전을 받고 있는 것이다. 본고에서는 우유의 건전성과 영양학적 중요성을 다시 재조명하고자 우유 유래 성장인자 중 인체 성장발달의 지표물질이나, 논란이 일고 있는 IGF-1의 기본적인 특성 및 관련 연구에 대해 알아보고, 최근 기능성식품 또는 기능성축산물 시장의 성장과 더불어 많은 잠재

성을 가진 미량 기능성 소재 중 수면유도 호르몬으로 알려진 melatonin과 항암소재로 주목 받는 α -lactalbumin-oleic acid 복합체 등 기능성 소재에 대해 언급하고, 유제품과 nutrigenomics 적용 동향에 대해서 간략히 고찰하고자 한다.

본 론

1. 호르몬과 비슷한 성질을 갖는 우유 내 인슐린 유사 성장인자(IGF-1) 논란

성장인자는 세포의 성장과 분화된 기능을 주도하는 이종(異種)의 단백질과 펩타이드 그룹으로 구성되어 있다. 우유는 복잡하고도 생물학적 활성을 가지는 다양한 성장인자를 가지고 있다. 일반적으로 성장인자의 효능은 잠재적인 기능성 소재의 원천으로써 많은 관심을 끌어 왔다. 대부분의 초유는 높은 함량의 성장인자를 가지고 있으며, 비유기가 진행됨에 따라 그 수준은 정상범위까지 크게 감소하기 시작한다. 초유 및 우유 유래 성장인자(예: 인슐린, 인슐린 유사 성

* Corresponding author: Shin-Ho Kang, R & D Center, Seoul Dairy Cooperative, Ansan 425-838, Korea. E-mail: shkang@seoulmilk.co.kr

장인자, 상피세포 성장인자, 신경 성장인자 등)는 간접적으로 위장관의 성장에 관여할 뿐만 아니라, 결과적으로 신생아의 전반적인 성장과 발달에 관여하게 된다(Table 1, Table 2). 성장인자의 특성과 그 작용 메카니즘은 호르몬과 유사하기 때문에 대부분의 성장인자의 함량은 비유기, 산차, 동물의 영양상태와 같은 요인들에 의해 달라진다(Collier *et al.*, 1991; Juskevich & Guyer, 1990; Campbell & Baumrucker, 1989; Adams *et al.*, 2000; Bell *et al.*, 1998).

성장인자 중 가장 널리 알려진 Insulin-like growth factor-1 (IGF-1)은 사람과 젖소의 혈액 또는 우유 내 분자구조가 동일한데, 기능으로는 근육과 조직의 발달에 필수적이며, 상처치유과정, 혈당량조절, 지방의 산화에 관여하는 물질로 초유에 다량 함유되어 있다(Zapf *et al.*, 1984; Rechler & Brown,

1988; Ross, 1997). 아프리카 피그미 족의 작은 키는 혈중 IGF-1 농도가 일반인에 비해 크게 낮기 때문이다(Hadley, 1996). 한편, 우유 내 IGF-1 농도는 상유로 이행되면서 사람의 모유보다 함량이 낮은 것으로 보고되고 있다(Baxter *et al.*, 1984; Vega *et al.*, 1991).

Kang 등(2007)은 자연상태에서 존재하는 IGF-1의 농도는 사양조건에 따라 유의적인 상관관계가 있었으나($P < 0.05$), 산차, 비유기, 원유 내 단백질 수준 및 체세포 수와의 유의적인 상관관계는 발견하지 못하였다고 보고하였으며, 시유, 분유의 유통기간 중 IGF-1 함량 변화는 유의성이 없는 것으로 나타났으나, 발효유의 경우는 첨가 후 12일 간 저장한 결과, 모든 처리군에서 유의적인 IGF-1 함량의 감소 경향을 나타내었다고 보고한 바 있어 유산균에 의한 IGF-1 이용 가능성을 시사하였다(Kang 등, 2006). 국내에서도 초유분말 및 농축 WPC 등의 형태로 주로 조제분유, 영유아 제품, 스포츠 헬스용 제품 및 키 성장관련 의약품 등에 IGF-1의 함량 표시 및 키 성장, 근육발달 등과 관련한 기능성으로 판매되고 있다.

최근 Melnik(2009)은 위와 같은 특성을 갖는 우유 및 우유 단백질 유래 인슐린 유사 성장인자(IGF-1)가 만성 서구형 질환의 유발가능성을 제거하였으며, 앨러지, 아토피, 여드름, 비만, 암, 동맥경화, 신경퇴행 등 지금까지의 연구결과와는 상반된 의견을 제시하였다. 하지만 국내 연구조사결과 중 전립선 암을 실험으로 IGFBP-3의 농도가 증가할수록 발생 위험이 감소하고, 더욱이 고 위험군인 서양인을 대상으로 한 meta-analysis를 동양인에게 직접 적용하는 것은 무리가 있는 것으로 보고하였다(김 등, 2009).

Table 1. Concentration ranges in growth factors reported for bovine colostrum and milk (Pouliot and Gauthier, 2006)

Growth factor	Concentration (ngmL ⁻¹) ^a	
	Colostrum	Milk
Epidermal growth factor	4~325	1~150
Betacellulin	<5	<5
Insulin-like growth factor- I	100~2000	5~100
Insulin-like growth factor- II	150~600	5-100
Transforming growth factor- β 1	10~50	<5
Transforming growth factor- β 2	150~1150	10~70
Fibroblast growth factor	NA ^b	<1
Platelet-derived growth factor	NA	NA

^a Data from Gauthier *et al.* (2006)

^b NA: Present but concentration data not available.

Table 2. Health promoting effects associated with growth factor extracts (Pouliot and Gauthier, 2006).

Health target	Application	Models	Authors
Skin disorders	Wound repair	<i>In vitro</i> , rats	Rayner <i>et al.</i> (2000)
		<i>In vitro</i>	Ballard <i>et al.</i> (1999)
	Leg ulcers	Humans	Smithers (2004)
	Psoriasis	Humans	Poulin <i>et al.</i> (2006)
Gut health	Crohn's disease	NA ^a	Johnson and Playford (1988a,b)
		NA	Huggett <i>et al.</i> (1993)
	Intestinal mucositis	Humans	Fell <i>et al.</i> (2000)
		Rats	Howarth <i>et al.</i> (1996)
Bone health	Bone resorption (osteoporosis)	Hamsters	Clarke <i>et al.</i> (2002)
		Humans	Toba <i>et al.</i> (2000, 2001)
Other	Cytoprotection against chemotherapy	<i>In vitro</i>	Taylor <i>et al.</i> (2001)
	Oral tolerance	Rats	Penttilä <i>et al.</i> (2001)

^a NA: The references cited are patents and no details on the models are given.

또한 20~50대 한국 남성에서 연령 증가에 따른 내분비 기능을 조사한 결과, 혈중 IGF-1과 testosterone의 농도는 나이가 들에 따라 감소하며, 내장지방이 과잉 축적될 경우 IGF-1 농도는 감소됨으로써, 근육량에도 영향을 줄 것으로 예측하였다(허 등, 1998). 우유가 미치는 IGF-1의 긍정 또는 부정적인 영향은 동전의 앞 뒷면과 같아 dose dependant한 성격을 가질 수 있으므로, anti-dairy 옹호론자에 대한 명백한 대응 자료 확보를 위해서라도 향후 이와 관련한 과학적 임상 연구가 필요하다 할 것이다.

2. 우유 내 기능성 호르몬의 또 다른 실례 ; 멜라토닌 (Melatonin)

멜라토닌은 뇌의 송과선에서 트립토판을 원료로 생산되는 호르몬이다. 멜라토닌의 합성과 분비는 빛에 의해 억제되고 어둠에 의해 촉진되는데, 이것은 멜라토닌이 일주기성 리듬과 다양한 신체 기능의 조절과 관련되어 있기 때문이다. 멜라토닌은 밤 동안 분비되고 잠을 잘 자도록 도와주는 호르몬으로, 늦은 시간까지 빛을 쬐게 되면 이의 생성이 억제되고 잠을 제대로 이루지 못하게 된다(홍승철, 2008).

지금부터 약 100여 년 전 전구가 발명된 이래로 지구상의 생태계는 밤과 낮의 정상적인 일주기리듬에 교란이 오게 되었으며, 이로부터 비롯된 ‘빛 공해(light pollution)’는 인간을 포함한 대도시 주변의 자연생태계도 심각하게 교란하고 있다(Stokkan *et al.*, 2001; 조세형, 2008). 한편, 교대근무에 종사하는 사람들은 낮과 밤이 수시로 바뀌는 생활 속에서 생리적 리듬 주기가 파괴되고, 야간에 빛에 노출되게 되어 멜라토닌 생성이 억제되고 수면유도가 어려워져, 유방암과 대장암의 유병률과의 관련성도 보고되고 있다(이 등, 2007).

멜라토닌은 약이 아닌 건강식품이므로 미국에서도 그 심사기준과 관리가 약보다 덜 엄격하다. 따라서 생산과 유통 체계가 잘 확립되어 있지 않아 일부 해외여행을 다녀온 사람들이 불면증으로 수면제 복용을 매우 꺼리는 사람들이 사 오기도 한다. 국내에서 멜라토닌은 공식적으로 수입과 판매가 금지되어 있다.

우유와 치즈 등 유제품은 아미노산의 일종인 트립토판을 함유하고 있는 훌륭한 식품으로서 수면유도호르몬인 멜라토닌과 신경의 흥분을 낮추어 뇌를 진정시키는 세로토닌(serotonin)의 분비가 늘어나 빨리 잠들게 할 수 있으며, 밤에 착유한 국내 원유의 멜라토닌 함량을 방사면역법으로 측정 한 결과, 일반 우유보다 약 3~4배 그 함량이 높은 결과를 얻을 수 있었다(Fig. 1, Fig. 2). 한 가지 흥미로운 연구는 웃음이 모유 내 멜라토닌 함량을 높여준다는 보고인데, 이 연구결과에 따르면 찰리 채플린의 희극인 모던타임즈를 시청한 후 아토피성 습진을 앓는 엄마와 건강한 엄마 모두 멜라

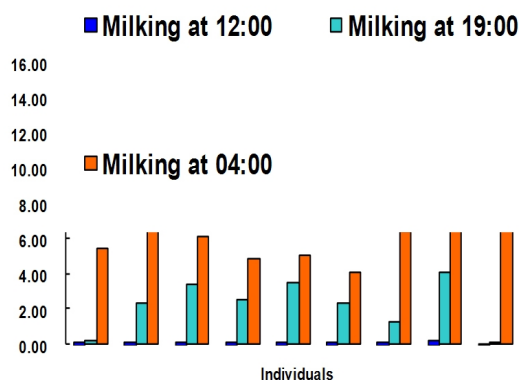


Fig. 1. Mean melatonin contents of individual milk samples by different milking time (n=30, Kang *et al.*, 2009).

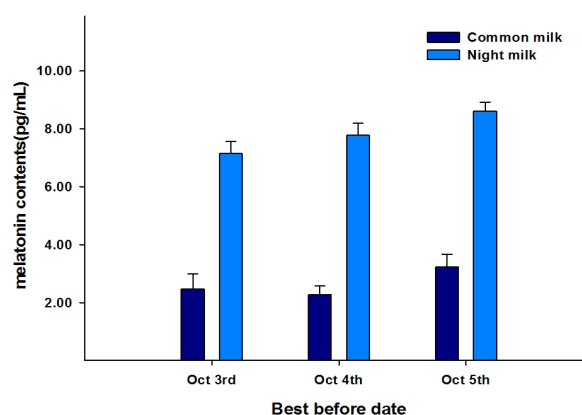


Fig. 2. Comparison of melatonin contents of ordinary and night time milk products (n=30, Kang *et al.*, 2009).

토닌 함량이 높은 모유를 생산하였으며, 이 모유를 섭취한 유아의 알러지 현상이 감소되었다고 하였다(Kimata, 2007). 이외에도 algae, fungi, 그리고 식물의 각식부위에도 멜라토닌이 분포하고 있는 것으로 알려지고 있지만(phytomelatonin), 그 농도 및 활성은 매우 낮은 것으로 여겨진다(Claustrat *et al.*, 2005).

3. α -Lactalbumin의 재발견 ; 항암소재로서의 HAMLET, BAMLET

최근 연구에서 인유 또는 우유 속에서 발견되는 HAMLET (Human Alpha-lactalbumin Made Lethal to Tumour Cells) 또는 BAMLET(Bovine Alpha-lactalbumin Made Lethal to Tumour Cells)라고 알려진 물질은 방광암을 앓고 있는 환자를 대상으로 한 치료에서, 이 물질을 처방 후 오줌을 통해 죽은 암세포가 배출된다고 보고되고 있다(Jonas *et al.*, 2005; Jonas *et al.*, 2005; Mossberg *et al.*, 2010). HAMLET은 모유가 처음 분비될 때는 α -lactalbumin은 native 상태로 존재하고, 올레



Fig. 3. HAMLET is formed by a two-step procedure. First, α -lactalbumin is partially unfolded by removing the calcium ion (red) with EDTA or acid. Second, oleic acid is bound to the protein and HAMLET is formed (Mok *et al.*, 2007).

인산은 triglycerides에 결합해 있기 때문에 존재하지 않는다. 모유 수유 신생아의 위의 조건이 산성이고, Ca^{2+} 이 용출되면서 단백질이 unfolding 상태가 된다. 한편, 장내 lipase가 triglycerides를 가수분해함으로써 올레인산이 형성되고, 최종 HAMLET을 이룬다는 이론이다(Fig. 3). HAMLET은 지방산이 없는 unfolded protein과 비교할 때보다 안정하기 때문에 위장관에서 안정한 것으로 보인다(Casbarra *et al.*, 2004). 실험실 조건에서 낮은 pH 처리 후 형성되는 apo α -lactalbumin과 지방산인 올레인산의 복합체를 만들기 위한 연구 보고가 있으며(Pettersson *et al.*, 2006), tumor cell의 apoptosis를 유도하는 기능을 가지고 있다(Mossberg *et al.*, 2010).

우유 내 α -lactalbumin은 모유보다는 그 함량이 적지만 우유 유청 단백질의 약 23%를 차지하는 바, 치즈웨이 등 부산물의 이용가능성은 매우 고무적이라고 할 수 있다. 단, 모유 이외의 우유 BAMLET에 대한 연구는 아직까지는 극히 제한적이므로(Rammer *et al.*, 2010), 우유 유래 α -lactalbumin과 지방산 복합체에 대해서 보다 깊은 연구가 필요할 것으로 여겨진다.

4. 개인별 맞춤 영양학(Personalized Nutrition) 시대의 도래와 유제품과의 관계

사람의 유전적 형성과 개인의 영양학적 요구를 연구하는 학문이 영양 유전체학(nutrigenomics)으로서, 개인별로 유전적 다형화(polymorphism)를 야기하는 특정 효소나 단백질의 합성 또는 조절을 위한 유전적 코드가 서로 다르다는 데서 기인한다.

서로 다른 single nucleotide polymorphisms(단일염기다형성, SNPs)를 가지는 개인들은 몇몇 식품성분에 다르게 반응하고, nutrigenomics는 이러한 영양소들이 개인의 유전자에 어떻게 반응하는가에 대한 분야로서 personalized nutrition이라는 광의의 개념과 같이 쓰이고 있다(Boland, 2009). 예를 들면 유당 분해 능력과 관련하여 유럽인의 경우 약 9,000년 전 C-13910T SNP가 lactase phlorizin hydrolase(LCH) 유전자에

대해 promoter 역할을 하여, lactase persistence(지속성)의 결과를 낳은 것으로 보고 있다(Enattah *et al.*, 2002). 유제품 분야에서의 사례는 우유 β -lactoglobulin에 대한 알러지가 있는 유아를 위한 가수분해 유단백을 사용한 예라든가 제1형 당뇨병 및 허혈성 심장질환과 관련한 β -casein A2 type의 유전자만을 지닌 우유의 개발 등이 그 선례이나 후자의 경우 명백한 이론적 근거가 부재하여 큰 호응을 얻지 못하고 뉴질랜드와 미국에서만 한시적으로 판매된 바 있다(Boland, 2009).

Nutrigenomics는 향후 10~20년 간 선진국 식품시장에서 큰 영향을 미칠 것으로 예측하고 있으며(Oliver, 2005), 현재가 기능성 식품(functional foods)의 시대라면 향후에는 인간 유전체 프로젝트의 성공, 영양관련정보에 대한 접근 용이성 등이 영양과학에 강력한 요소로 작용할 것으로 보고 있다(조은진, 2004).

결론

우유 자체에 존재하는 호르몬 유사물질의 성장촉진, 항비만 등의 기능이나 우유단백질과 지방산 등 다른 영양소와의 결합으로 항암 기능을 가진 우유 유래 소재 등은 최근 많은 주목을 받고 있으나, 전자의 경우, 일각에서는 오히려 위해성 논란도 제기되는 실정이다. 향후 국내에서도 개인 맞춤형 건강을 지향하는 선진국형 사회가 도래하면서 심혈관 건강, 면역 및 항암효과에 대한 연구 등과 관련하여 이들 우유 유래 생리활성 물질에 대한 옥석 가리기 또는 재해석도 이루어질 것으로 보인다.

참고문헌

1. Adams, N. R., Briegel, J. R., Thompson, M. J. and Sammels, L. M. 2000. Metabolic hormones and tissue concentrations of mRNA for IGF- I in lines of sheep that differ in their protein synthesis response to feed intake. *J. Endocrinol.* 167:315-320.
2. Baxter, R. C., Zaltsman, Z. and Turtle, J. R. 1984. Immunoreactive somatomedin-C/insulin-like growth factor I and its binding protein in human milk. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 58:955-959.
3. Bell, A. W., Bauman, D. E., Beerman, D. H. and Harrel, R. J. 1998. Nutrition, development and efficacy of growth modifiers in livestock species. *J. Nutrition.* 128:360-363.
4. Boland, M. 2009. Milk proteins: The future. *Milk proteins: from expression to food.* Elsevier Inc.

5. Campbell, P. G. and Baumrucker, C. R. 1989. Insulin-like growth factor-I and its association with binding proteins in bovine milk. *J. Endocrinol.* 120:21-29.
6. Casbarra, A., Birolo, L., Infusini, G., Dal Piaz, F., Svensson, M., Pucci, P., Svanborg, C. and Marino, G. 2004. Conformational analysis of HAMLET, the folding variant of human α -lactalbumin associated with apoptosis. *Protein Sci.* 13: 1322-1330.
7. Claustrat, B., Brun, J. and Chazot, G. 2005. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Medicine Reviews.* 9:11-24.
8. Collier, R. J., Miller, M. A., Hildebrandt, J. R., Torkelson, A. R., White, T. C., Madsen, K. S., Vicini, J. L., Eppard, P. J. and Lanza, G. M. 1991. Factors affecting insulin-like growth factor-I concentration in bovine milk. *J. Dairy Sci.* 74:2905.
9. Enattah, N. S., Sahi, T., Savilahti, E., Terwiliger, J. D., Peltonen, L. and Jarvela, I. 2002. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat. Genet.* 30(2): 233-237.
10. Hadley, Mac. E. 1996. *Endocrinology*, 4th ed. Univ of Arizona Tucson, Arizona. US.
11. Jonas, F., Mossberg, A., Nilsson, H., Svanborg, C., Akke, M. and Linse, S. 2005. Compact oleic acid in HAMLET. *FEBS Letters.* 579:6095-6100.
12. Jonas, F., Mossberg, A., Nilsson, H., Svanborg, C. and Linse, S. 2005. Stability of HAMLET - A kinetically trapped α -lactalbumin oleic acid complex. *Protein Science.* 14:329-340.
13. Juskevich, J. C. and Guyer, C. G. 1990. Bovine growth hormone: Human food safety evaluation. *Science.* 249:875-884.
14. Kang, S. H., Kim, J. U., Kim, Y., Han, K. S., Lee, W. J., Imm, J. Y., Oh, S., Park, D. J., Moon, Y. I. and Kim, S. H. 2007. Changes in the levels of insulin-like growth factors (IGF-I and IGF-II) in bovine milk according to the lactation period and parity. *Asian-Aust. J. Anim. Sci.* 20(1):119-123.
15. Kang, S. H., Kim, J. U., Imm, J. Y., Oh, S. and Kim, S. H. 2006. The effects of dairy processes and storage on insulin-like growth factor-I (IGF-I) content in milk and in model IGF-I-fortified dairy products. *J. Dairy Sci.* 89:402-409.
16. Kang, S. H. et. al. 2009. Evaluation of melatonin contents in milk under different milking time and manufacturing process. 2009 IDF World Dairy Summit (Poster Session).
17. Kimata, H. 2007. Laughter elevates the levels of breast-milk melatonin. *J. Psychosom. Res.* 62(6):699-702.
18. Melnik, B. C. 2009. Milk - The promoter of chronic Western diseases. *Medical Hypotheses*, 631-639.
19. Mok, K. H., Pettersson, J., Orrenius, S. and Svanborg, C. 2007. HAMLET, protein folding and tumor cell death. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 354:1-7.
20. Mossberg, A., Hou, Y., Svensson, M., Holmqvist, B. and Svanborg, C. 2010. HAMLET treatment delays bladder cancer development. *The Journal of Urology.* 183:1590-1597.
21. Oliver, D. 2005. The future of nutrigenomics. Institute for the Future Report SR-899, Palo Alto, Ca.: Institute for the Future.
22. Pettersson, J., Mossberg, A. and Svanborg, C. 2006. α -Lactalbumin species variation, HAMLET formation, and tumor cell death. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 345:260-270.
23. Pouliot, Y. and Gauthier, S. F. 2006. Milk growth factors as health products: Some technological aspects. *International Dairy Journal* 16:1415-1420.
24. Rammer, P., Groth-Pedersen, L., Kirkegaard, T., Daugaard, M., Rytter, A., Szyniarowski, P., Høyer-Hansen, M., Povlsen, L. K., Nylandsted, J., Larsen, J. E. and Jaattela, M. 2010. BAMLET activates a lysosomal cell death program in cancer cells. *Mol. Cancer. Ther.* 9(1):24-32.
25. Rechler, M. M. and Brown, A. L. 1988. Insulin-like growth factor binding proteins : Gene structure and expression. *Growth Reg.* 2:55-68.
26. Ross, C. 1997. The somatogenic hormones and insulin-like growth factor-I: stimulators of lymphopoiesis and immune function. *Endocrine Reviews.* 18(2):157-179.
27. Stokkan, K. A., Yamazaki, S., Tei, H., Sakaki, Y. and Menaker, M. 2001. Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. *Science.* 291:490-493.
28. Vega, J. R., Gibson, C. A., Skaar, T. C., Hadsell, D. L. and Baumrucker, C. R. 1991. Insulin-like growth factor (IGF)-I and -II and IGF binding proteins in serum and mammary secretions during the dry period and early lactation in dairy cows. *J. Anim. Sci.* 69:2538-2547.
29. Zapf, J., Schmidt, C. and Froesch, E. 1984. Biological and immunological properties of insulin-like growth factors IGF-I and II. *Clin. Endocrinol.* 13:3-30.
30. 김정현, 박관진, 배정범, 여은결, 변석수, 이은식. 2009. 한국인에서 혈중 Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) 및

- IGF-Binding Protein-3와 전립선암과의 관련성. *Korean Journal of Urology* 50(7):642-648.
31. 이정탁, 이경종, 박재범, 이규원, 장규엽. 2007. 일개 대학병원 간호사의 교대근무와 수면장애와의 관련성. *대한산업의학회지*. 19(3):223-230.
32. 조세형. 2008. 산화성 스트레스와 일주기리듬. *Biochemistry and Molecular Biology News*. 6월호:1-8.
33. 조은진. 2004. 영양유전체학의 임상적 이용. *대한임상건강증진학회 춘계학술대회*.
34. 티에리 수카르. 2009. 우유의 역습. (주)알마.
35. 허갑범, 이현철, 김희선, 이종호. 1998. 한국 남성에서 연령증가에 따른 내분비 기능과 내장지방 및 대퇴근육량과의 상관성. *Korean Journal of Medicine* 54(3):406-414.
36. 홍승철. 2008. 수면과 불면증. *메디칼업저버* 427, pp. 18.

(2010년 10월 4일 접수; 2010년 11월 5일 채택)