



REVIEW

멜라토닌의 기능성 및 유제품 활용

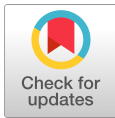
송민유 · 박원서 · 유자연 · 함준상*

농촌진흥청 국립축산과학원

The Potential of Melatonin for the Application in Dairy Products

Minyu Song, Won Seo Park, Jayeon Yoo, and Jun-Sang Ham*

National Institute of Animal Science, RDA, Wanju, Korea



Received: March 27, 2018

Revised: March 30, 2018

Accepted: March 30, 2018

*Corresponding author :

Jun-Sang Ham
National Institute of Animal Science,
RDA, Wanju, Korea.
Tel : +82-63-238-7366,
Fax : +82-63-238-7397,
E-mail : hamjs@korea.kr

Copyright © 2018 Korean Society of Milk 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/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ORCID

Minyu Song
0000-0002-7838-9058
Won Seo Park
0000-0003-2229-3169
Jayeon Yoo
0000-0003-3593-5191
Jun-Sang Ham
0000-0003-4966-6631

Abstract

Melatonin, an indolic tryptophan-derived compound, is secreted rhythmically from the pineal gland, mainly under the regulation of the circadian clock located in the suprachiasmatic nuclei (SCN) of the hypothalamus. Melatonin is widely present in nature, with biological activities in unicellular organisms, plants, and animals. A major function of melatonin is to transmit information to organisms about certain physiological functions in response to daily and seasonal variations in their environment. In this paper, we review a variety of melatonin's functional properties, its occurrence in plants, and its synthesis by yeasts. Fermented milk supplemented with melatonin-rich plants and yeasts can be used for the effective treatment of sleep disorders.

Keywords

melatonin, dairy products, microorganism, tryptophan

서론

멜라토닌(melatonin, N-acetyl-5-methoxytryptamine)은 1958년 Lerner에 의해 소의 송과선에서 발견되었다(Lerner *et al.*, 1958). 멜라토닌은 뇌의 송과선에서 밤에 합성되는 주요 분비물이며, 척추 생리학에서 일주기 생체리듬(circadian rhythm)과 계절 변화를 조절하는 주요 생체리듬 호르몬이다(Reiter, 1991; Barrett and Bolborea, 2012). 멜라토닌은 아미노산의 일종인 트립토판에서 세로토닌으로 두 단계의 효소 전환 과정을 거친 후 arylalkylanmine N-acetyltransferase에 의해 아세틸화되고, 그 다음 hydroxyndole-O-methyltransferase에 의해 멜라토닌이 된다(Stehle *et al.*, 2011). 척추동물에서는 주된 분비샘인 송과선 이외에도 눈의 망막, 골수세포, 혈소판, 위장관, 면역체계 및 피부와 같은 많은 조직과 기관에서 합성되고, 분비되는 호르몬으로 밝혀졌으며(Carrillo-Vico *et al.*, 2004; Champier *et al.*, 1997; Conti *et al.*, 2000; Liu *et al.*, 2004; Slominski *et al.*, 2005), 신체적 기능을 조절하는 중요한 신호 전달 인자로도 작용을 한다(Reppert *et al.*, 1994; Claustrat *et al.*, 2005). 멜라토닌의 결핍 또는 비정상적인 합성은 일주기성 수면장애 및 불면증의 원인이 되며, 암이나 신경질환 등을 야기할 수 있다고 보고되고 있으며, 항산화제(Poeggeler *et al.*, 1994; Ressmeyer *et al.*, 2003; Hardeland *et al.*, 2009; Galano *et al.*, 2011; Galano *et al.*, 2013), 항암제(Lissoni *et al.*, 1993; Sanchez-Hidalgo *et al.*, 2012), 항노화(Reiter, 1992; Poeggeler, 2005) 및 면역조절(Carrillo-Vico *et al.*, 2013; Calvo *et al.*, 2013; Guerrero and Reiter, 1992) 효과를 나타내는 기능적인 다양성을 보여준다. 이러한 멜라토닌은 박테리아, 단세포 생물에서 식물, 척추동물에 이르기까지 모든 유기체에 존재하며, 채소, 과일, 허브

및 종자와 같은 다양한 식품에서 발견된다(Hardeland and Poeggeler, 2003; Tan *et al.*, 2012). 우유에도 멜라토닌이 함유되어 있으며, 착유법을 달리하여 멜라토닌 함량을 높이기 위한 연구들과 수면의 질에 미치는 영향에 대한 연구들이 진행되나 있다.

멜라토닌의 함량이 높은 식품을 섭취하였을 때 혈중 멜라토닌 농도가 증가하는 것으로 볼 때, 식품으로 섭취한 멜라토닌이 기능성 물질로서 생체 내에서 이용 가능함을 의미한다(Sae-Teaw *et al.*, 2013). 그러나, 멜라토닌은 식품첨가물 공전에 등재되지 않아 식품에 첨가할 수 없으며, 이는 외국도 마찬가지이다(MERCOSUL, 2006). 그런데, 와인제조 공정의 발효과정동안 *Saccharomyces*의 대사 과정에서 멜라토닌이 합성된다는 보고(Rodriguez-Naranjo *et al.*, 2011a, b)는 멜라토닌 강화 발효유 제조에 활용이 가능할 것으로 생각된다. 따라서, 본 고에서는 멜라토닌의 다양한 기능성과 식물성 및 우유의 멜라토닌, 그리고 효모에 의한 멜라토닌 합성 관련 연구들에 대해 소개하고자 한다.

본 론

1. 멜라토닌의 기능성

멜라토닌은 인체생리에서 기분, 수면, 체온, 운동 능력, 식품 섭취 패턴, 생물주기 리듬, 그리고 면역 조절 등 광범위한 활성을 보이며(Fig. 1), 멜라토닌의 섭취는 인체 생리의 몇 가지 중요한 측면에서 질환이나 장애에 효과를 나타낼 수 있을 것으로 기대된다. 실제로 멜라토닌은 치료 목적으로 널리 사용되고 있다. 최근에 멜라토닌의 사용은 수면의 질 향상, 시차 완화, 그리고 수면잠복기(sleep onset latency)의 감소로 제한되었다. 그런데, 많은 연구는 멜라토닌이 2형 당뇨병, 심혈관 및 신경퇴화 질환이나 암을 포함하는 노화 및 산화 스트레스와 관련된 여러 가지 질환 예방과 관련이 있다고 결론지었다(Reiter, 1993; Saper *et al.*, 2005; Jan *et al.*, 2009; Paredes *et al.*, 2009; Hardeland, 2012; Witt-Enderby *et al.*, 2006; Mocikova *et al.*, 2000; Maronde and Stehle, 2007; Claustrat *et al.*, 2005; Srinivasan *et al.*, 2005; Waterhouse *et al.*, 1997). 균형된 식단에서 '자연 식품'의 섭취는 인체 건강에 유익한 효과가 있다고 간주된다. 영양학자들이 과일, 야채, 곡류, 견과류, 채소 기름, 그리고 유익한 허브처럼 효과가 증명된 자연 식품의 소비를 권장하여 영양 보충제가 많고 다양하다. 그러므로 멜라토닌의 섭취는 식품의 소비와 관련이 있다. 식물에서 유래한 멜라토닌은 위장에서 흡수되어 혈중 멜라토닌 수준을 변화시킨다. 체리(동결건조분말)를 소비한 사람에서 6-sulfatoxymelatonin이 증가하였으며, 항산화능과 직접적인 관계가 관찰되었다. 자두와 포도 주스 사용시에도 유사한 결과를 얻었다(Gonzalez-Flores *et al.*, 2012; Gonzalez-

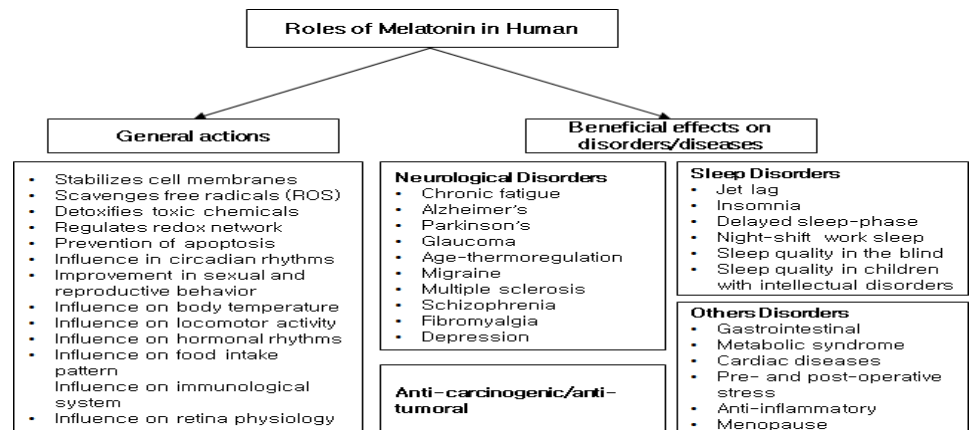


Fig. 1. Roles of melatonin in human physiology (Arnao and Hernandez-Ruiz, 2018).

Flores *et al.*, 2011). 다른 연구에서는 수면효율, 실제 수면 시간, 총 야행성 활동, 그리고 부동성 같은 많은 수면의 질 지표가 개선될 수 있음을 보였다(Garrido *et al.*, 2010; Garrido *et al.*, 2009). 멜라토닌이 풍부한 식물은 생물주기 리듬, 특히 수면의 질에 알려진 역할 때문에 수면 유발을 담당한다. 멜라토닌 혈중 농도는 주간에 mL당 0.01 ng 이하이고, 야간에 0.2 ng 이하이다. 따라서 멜라토닌 함량이 높은 식물의 소비는 수면 장애와 관련하여 건강에 유익할 수 있으며, 멜라토닌이 풍부한 식물의 섭취는 식후 졸음과 관련이 있다(Paredes *et al.*, 2009; Claustrat *et al.*, 2005; Poeggeler, 2005).

시차 완화를 위해 멜라토닌 알약의 섭취는 광범위하다(Herxheimer, 2005; Hardeland *et al.*, 2012). 멜라토닌을 매일 1-300 mg이나 최대 1 g을 30일 동안 복용시 몇몇 경우에 졸음과 두통이 보고되었지만 큰 부작용은 없는 것으로 나타났다(Seabra *et al.*, 2000; Jan *et al.*, 2000; Nordlund and Lerner, 1977). 수면 장애로 고통받는 환자에게 보통 오후 끝이나 잠자러가기 몇 시간 전에 멜라토닌 섭취를 권장한다. 이로 인해 몇몇 환자에서 수면 초기에 멜라토닌 농도가 너무 높을 수도 있다. 인체는 멜라토닌 복용의 약동학에서 많은 변이가 있으므로, 건강한 자원자에서 약동학에 대한 지식을 개선하기 위해 용량, 복용 시간, 그리고 투약 주기뿐만 아니라, 식이 멜라토닌의 상대적 공헌에 대해 더 많은 연구가 필요하다.

2. 식품 중의 멜라토닌

1) 식물성 멜라토닌(Phytomelatonin)

식물성 멜라토닌의 분자구조는 아미노산 트립토판의 인돌아민 유도체로 멜라토닌과 같은 분자이다. 식물에서 식물성 멜라토닌이 발견된 이래로 다양한 야채, 과일, 종자 및 약초, 그리고 야생 식물에서 멜라토닌 검출에 대한 많은 보고가 있었다(Paredes *et al.*, 2009; Arnao, 2014; Feng *et al.*, 2014). 멜라토닌 함량이 높은 식용 식물은 Table 1에 표시하였다. 일반적으로, 멜라토닌 함량에 따른 분류 시도는 매우 어렵고, 데이터는 분석된 물질 g당 pg에서 μg 까지 변이가 다양하다. 이것은 방법상의 문제로 멜라토닌 정량이 정확하지 못하고 또한 식물의 경작 및 보존의 환경 조건을 조절하지 않았기 때문이다. Table 1의 식물성 멜라토닌 함량은 조직 g당 10 ng 이상을 가진 가식 식물을 표시하였다. 현재로 커피콩의 멜라토닌 함량이 가장 높다. 볶은 콩은 더 높은 수치를 보였으며, 우려낸 커피는 mL당 60~78 ng에 달하였다(Ramakrishna *et al.*, 2012). 최대치를 고려하면 사과와 체리도 높은 함량을 보였다. 구기자, 토마토 및 후추 열매와 함께 가지과가 높은 멜라토닌 함량을 보였고, 분석된 포도 중에도 높은 분포도 주목할 만하다. Table 2는 몇몇 방향/약용 식물에서 조직 1 g당 100 ng의 이상을 나타내었다. 백리향(thymus), 세이지(sage), 중국 감초 뿌리, 페퍼민트, 망중화가 건물 1 g당 19 μg 이상의 함량을 보였다. 또한 알로에, 클로버, 서양톱풀, 그리고 현삼이 Table 1에 제시한 대부분의 식용식물보다 훨씬 높은 함량을 보였다. 일반적으로 방향성 및 약용 식물이 종자와 과일보다 높은 함량을 보였으며, 잎, 줄기, 묘목 및 뿌리가 과육보다 높은 함량을 보였다. 숙성 단계 및 수확 후 보존이 멜라토닌 함량에 중요한 요인이며, 과일에서는 결정적이다. 경작조건과 환경요인도 멜라토닌 함량에 영향을 미친다. 온도, 토양 습도, 태양광, 그리고 토양 성분이 식물의 멜라토닌 함량에 작용한다. 예를 들어, 밭에서 재배한 토마토는 배양 챔버에서 자란 토마토보다 최대 3배의 멜라토닌 함량을 보였다(Arnao and Hernandez-Ruiz, 2013).

2) 우유

멜라토닌은 일차적으로 송과선에서 분비되는 중요한 호르몬의 일종이다. 또한, 우유 같은 축산식품에 존재하는 멜라토닌은 인간의 생체 시계를 조절한다(Altun and Ugur-Altun, 2007). 멜라토닌 함량

Table 1. Phytomelatonin content of some edible plant species (Arnao and Hernandez-Ruiz, 2018)

Common name/species	Phytomelatonin content (ng · g ⁻¹ DW or FW) ^a	References
Coffee beans/ <i>Coffea</i> sp.	5,800-6,500 DW	Ramakrishna <i>et al.</i> , 2012
Goji berry/ <i>Lycium barbarum</i> L.	530-103 DW	Chen <i>et al.</i> , 2003; Manchester <i>et al.</i> , 2000
Kidney bean sprouts/ <i>Phaseolus vulgaris</i> L.	529 DW	Aguilera <i>et al.</i> , 2016
White radish/ <i>Raphanus sativus</i> L.	485-0.6 DW	Hattori <i>et al.</i> , 1995; Chen <i>et al.</i> , 2003
Jujube/ <i>Ziziphus jujube</i> Lam.	256 DW	Chen <i>et al.</i> , 2003
White mustard/ <i>Brassica hirta</i> L.	189 DW	Manchester <i>et al.</i> , 2000
Apple/ <i>Malus domestica</i> Borkh.	134-0.4 FW	Hattori <i>et al.</i> , 1995; Lei <i>et al.</i> , 2013
Black mustard/ <i>Brassica nigra</i> L.	129 DW	Manchester <i>et al.</i> , 2000
Sweet cherry/ <i>Prunus avium</i> L.	120-8.0 FW	Zhao <i>et al.</i> , 2013; Gonzalez-Gomez <i>et al.</i> , 2009
Tomato/ <i>Solanum lycopersicum</i> L.	114-0.3 FW	Hattori <i>et al.</i> , 1995; Sturtz <i>et al.</i> , 2011
Fenugreek/ <i>Trigonella foecum-graecum</i> L.	43 DW	Manchester <i>et al.</i> , 2000
Bellpepper/ <i>Capsicum annuum</i> L.	42-9.0 FW	Korkmaz <i>et al.</i> , 2014
Almond/ <i>Prunus amygdalus</i> Batsch.	39 DW	Manchester <i>et al.</i> , 2000
Sunflower/ <i>Helianthus annuus</i> L.	29 DW	Manchester <i>et al.</i> , 2000
Fennel/ <i>Foeniculum vulgare</i> Mill.	28 DW	Manchester <i>et al.</i> , 2000
Grape/ <i>Vitis vinifera</i> L.	18-1.2 FW	Stege <i>et al.</i> , 2010; Vitalini <i>et al.</i> , 2011
Alfalfa/ <i>Medicago sativa</i> L.	16 DW	Manchester <i>et al.</i> , 2000
Cardamom/ <i>Elettaria cardamomum</i> L.	15 DW	Manchester <i>et al.</i> , 2000
Strawberry/ <i>Fragaria ananassa</i> Duch.	11.2-1.4 FW	Sturtz <i>et al.</i> , 2011

Table 2. Phytomelatonin content of some aromatic/medicinal plant species (Arnao and Hernandez-Ruiz, 2018)

Common name/species	Phytomelatonin content (ng · g ⁻¹ DW)	References
Thyme/ <i>Thymus vulgaris</i> L.	38,000	Stege <i>et al.</i> , 2010
Chinese liquorice/ <i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch.	34,000	Afreen <i>et al.</i> , 2006
Sage/ <i>Salvia officinalis</i> L.	29,000	Stege <i>et al.</i> , 2010
St. John's wort/ <i>Hypericum perforatum</i> L.	23,000	Murch and Saxena, 2006
Peppermint/ <i>Mentha piperita</i>	19,500	Chen <i>et al.</i> , 2003
Cat's claw herb/ <i>Uncaria rhynchophylla</i> Miq.	2,460	Chen <i>et al.</i> , 2003
Tokyo violet/ <i>Viola philippica</i> Cav.	2,360	Chen <i>et al.</i> , 2003
Feverfew/ <i>Tanacetum parthenium</i> L.	1,700	Murch <i>et al.</i> , 1997
Mulberry/ <i>Morus alba</i> L.	1,510	Chen <i>et al.</i> , 2003
Aloe/ <i>Aloe vera</i> L.	516	Chen <i>et al.</i> , 2003
Clove/ <i>Syzygium aromaticum</i> L.	446	Chen <i>et al.</i> , 2003
Yarrow/ <i>Achillea millefolium</i> L.	340	Marioni <i>et al.</i> , 2008
Figwort/ <i>Scrophularia ningpoensis</i> Hemsl.	342	Chen <i>et al.</i> , 2003
Korean mint/ <i>Agastache rugosa</i> Kuntz.	300	Chen <i>et al.</i> , 2003
Qin Jiao/ <i>Gentiana macrophylla</i> Pall.	180	Chen <i>et al.</i> , 2003
Scullcap/ <i>Scutellaria amoena</i> C.H.Wright	178	Chen <i>et al.</i> , 2003
Japanese honeysuckle/ <i>Lonicera japonica</i> Thunb	140	Chen <i>et al.</i> , 2003
Curcuma/ <i>Curcuma aeruginosa</i> Roxb.	120	Chen <i>et al.</i> , 2003

은 전체의 수명뿐 아니라, 24시간에도 다양하다. 멜라토닌 농도는 계절에 따라 다양하며, 여름에 비해 겨울에 농도가 높다(Kayumov *et al.*, 2005; Singh *et al.*, 2011; Midau *et al.*, 2010). 우유는 무엇보다 중요한 천연 멜라토닌 공급원이다(Caniato *et al.*, 2003; Paredes *et al.*, 2009; Turek and Gillette, 2004). 근래에 합성 멜라토닌이 사용되고 있으나, 건강과 수면 유도 측면에서 천연 멜라토닌만큼 좋지는 못하다(Richardson, 2005; Perreau-Lenz *et al.*, 2004).

우유는 mL당 대략 5 pg 정도 함유되어 있으며, 여러 가지 착유 기술을 통해 천연적으로 멜라토닌

농도를 높이는 연구들이 수행되었다. Valtonen *et al.*(2001)은 소의 광주기를 조절하여 멜라토닌 함량을 mL당 56.4 pg으로 증가시킬 수 있었으며, Haigh(2003)는 최대 조도 50 lux의 야간 착유로 mL당 35 pg으로 증가시켰다. 혈청 멜라토닌은 낮은 체온을 유지하고 수면을 유도하는데(Dawson and Encel, 1993), 일반 우유보다 10배 높은 멜라토닌(10~40 ng/L, 0.5 L)을 함유한 우유를 섭취한 노인 그룹에서 혈청 멜라토닌 수치의 증가 없이 주간 활동의 유의한 개선을 보여주었다. 따라서 멜라토닌 농축 우유의 섭취로 인한 수면의 질 향상은 주간 활동의 개선을 가져왔다. 그런데, 밤에 혈청 멜라토닌 수치를 정상화하기 위해 0.1~0.3 mg의 멜라토닌 섭취가 필요하다는 것을 고려할 때, 멜라토닌 농축 우유에서 요구되는 멜라토닌 수치는 매우 낮은 편이다(Valtonen *et al.*, 2005). 그런데, 미국 정신장애 진단 및 통계 편람 5판(diagnostic and statistical manual for mental disorders, DSM-5)에 따라 불면증 장애의 기준을 충족시키지 못하는 가벼운 불면증을 경험한 사람들을 대상으로 보통 우유보다 10배 많은 멜라토닌이 함유되어 있는 멜라토닌 농축 우유를 2주 동안 마신 결과를 보면, 멜라토닌 농축 우유를 섭취한 피험자는 일반적인 우유를 섭취한 피험자보다 수면 만족도가 향상되었으며, 엡워스 수면척도(ESS)를 통한 주간 졸림 자가 평가에서 유의적인 개선이 관찰되었다. 이러한 결과로 볼 때, 멜라토닌 농축 우유는 만성 불면증 발병을 막음으로써 비약물 치료를 통한 가능성을 보여주었다(Bae *et al.*, 2016).

개인의 멜라토닌 분비는 나이, 성, 그리고 계절 및 질환 상태에 따라 달라진다(Singh *et al.*, 2011). 나이가 들어감에 따라 멜라토닌 수준이 감소하며, 노인 남성보다는 노인 여성에서 분비가 많다. 멜라토닌 농도는 계절적 변이를 보이며, 여름에 비해 겨울에 높게 보고된다(Midau *et al.*, 2010). 생활양식의 빠른 변화로 현대인의 대부분이 불면증으로 고통받고 있는데, 밤에 따뜻한 멜라토닌 우유 한잔으로 수면장애를 개선할 수 있다. 우유를 열처리하면 멜라토닌 효과를 증진하는 보충효과가 있어 불면증과 수면장애와 같은 문제 해결에 도움이 된다. 밤에 우유를 마시는 것은 질환의 교정뿐만 아니라, 주간 활동성 자극에 도움이 된다(Fonteh *et al.*, 2005, Midau *et al.*, 2010).

3. 미생물의 멜라토닌 합성

맥주와 와인과 같은 음료(Maldonado *et al.*, 2009; Rodriguez-Naranjo *et al.*, 2011a; Gomez *et al.*, 2012)에서 멜라토닌을 확인하기 위해 많은 연구가 수행되었다(Hattori *et al.*, 1995; Dubbels *et al.*, 1995). 포도에서 보고된 멜라토닌의 농도는 Cabernet Franc(Iriti *et al.*, 2006) 0.005 ng/g에서 Merlot(Murch *et al.*, 2010) 150 $\mu\text{g/g}$ 까지 다양하다. 또한, 와인에서는 Chardonnay(Steger *et al.*, 2010) 0.16 ng/mL에서 Tempranillo(Rodriguez-Naranjo *et al.*, 2011b) 130 ng/mL의 범위를 보여준다. 멜라토닌 농도는 와인을 제조하는 과정 중 발효단계에서 증가한다(Rodriguez-Naranjo *et al.*, 2011b). 그러므로, 효모에 의한 역할이 중요해 보인다. 미생물은 트립토판을 질소원으로 사용하여 indolacetic acid, tryptophol 또는 biogenic amines 같은 대사물질을 생산한다. 실제로, *S. cerevisiae*와 *S. bayanus*는 사용된 효모 균주에 따라 Chardonnay 주스에서 126~275 $\mu\text{g/L}$ 의 인돌 화합물을 생성한다. 유산균도 또한 트립토판에서 트립타민을 생성할 수 있다(Arevalo-Villena *et al.*, 2010). 그러나 미생물이 발효제품에서 멜라토닌을 생산하는 역할에 대해서는 알려진 바가 거의 없다. 상업용 효모 스타터는 발효중 가능한 문제를 방지하고, 표준화된 제품을 얻기 위해 일반적으로 사용된다. *Saccharomyces cerevisiae*는 와인 발효에 스타터로 사용되는 주요 종이며, *S. cerevisiae* var. *bayanus*나 *S. uvarum*이 사용되기도 한다. *S. cerevisiae*는 많은 양의 멜라토닌과 methoxyindoles을 합성할 수 있고, 전구체가 있으면 멜라토닌 생산은 더욱 증가한다(Sprenger *et al.*, 1999).

멜라토닌 연구 분야에서 멜라토닌 이성체(MIs)가 자연 상태에서 존재한다는 것은 최근에 매력적인 연구 주제가 되고 있다. 특히, 레드 와인을 포함한 포도 제품에서 화학적 구조가 아직 결정되지 않았지만 이성체가 발견되었다(Rodriguez-Naranjo *et al.*, 2011b; Gomez *et al.*, 2012; Vitalini *et*

al., 2013). 최근 레드 와인에 가장 풍부한 멜라토닌 이성체의 구조를 결정하려는 노력으로 Gardana *et al.* (2014)은 tryptophan ethyl ester(TEE)를 동정하였다. 또한, Vigentini *et al.*(2015)은 멜라토닌 생산이 우수한 3개의 선발된 스트레인(*Saccharomyces cerevisiae* EC1118, *Torulasporea delbrueckii* CBS 1146, 그리고 *Zygosaccharomyces bailii* ATCC 36947)을 2개의 화이트와 2개의 레드 포도 품종을 사용한 와인액에 접종하여 알콜 발효동안 멜라토닌, 멜라토닌 이성체, 그리고 TEE의 생산을 추적한 결과, 양조 조건에서 멜라토닌이 생산되지 않았으며, TEE와 다른 이성체가 높은 농도로 생산되었다고 보고하였다. 반면, 맥주의 양조 과정에서는 멜라토닌이 높은 수준으로 검출되어 맥아가 첨가된 보리와 효모가 맥주의 멜라토닌에 주요한 공헌자로 보고되어(Garcia-Moreno *et al.*, 2013) 알콜 발효 과정에서 효모에 의한 멜라토닌 합성 및 이성체로의 전환에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

결론

멜라토닌은 트립토판에서 유래되는 인돌아민으로 동물, 식물, 과일 등 자연계에 매우 폭넓게 존재하면서 여러 생리적 기능 조절을 담당하는 신호 전달 인자로서 중요한 역할을 한다. 또한, 척추동물에서 일주기 생체리듬, 수면, 체온, 면역, 생식기계, 순환기계 조절 등 다양한 생리기능을 갖는 호르몬으로 작용한다. 수면 장애 및 만성 불면증을 야기하고, 계절성 정서 장애 등 정신의학적 질환은 야간 멜라토닌 양의 감소 또는 합성 부족으로 인해 나타난다고 알려졌다. 멜라토닌의 함량이 높은 식품을 섭취하였을 때 혈중 멜라토닌 농도가 증가한다는 연구 결과를 볼 때, 식품으로 섭취 가능한 멜라토닌은 천연 멜라토닌 소재뿐 아니라, 기능성 물질로서 이용가능 할 것으로 보이며, 멜라토닌이 풍부하게 함유된 식물과 멜라토닌 합성 효모를 이용한 발효유는 수면 장애를 겪는 소비자들에게 유용한 유제품이 될 것으로 생각한다.

감사의 글

본 연구는 농촌진흥청 연구사업(세부과제명: 멜라토닌 합성 미생물 선발 및 유제품 활용 연구, PJ01251101)과 2018년도 농촌진흥청(국립축산과학원) 전문연구원 과정 지원사업에 의해 이루어진 것임.

References

- Afreen, F., Zobayed, S. M. A. and Kozai, T. 2006. Melatonin in glycyrrhiza uralensis: Response of plant roots to spectral quality of light and UV-B radiation. *J. Pineal Res.* 41:108-115.
- Aguilera, Y., Rebollo-Hernanz, M., Herrera, T., Cayuelas, L. T., Rodriguez-Rodriguez, P., de Pablo, A. L. L., Arribas, S. M. and Martin-Cabrejas, M. A. 2016. Intake of bean sprouts influences melatonin and antioxidant capacity biomarker levels in rats. *Food Funct.* 7:1438-1445.
- Altun, A. and Ugur-Altun, B. 2007. Melatonin: therapeutic and clinical utilization. *Int. J. Clin. Pract.*, 61:835-845.
- Arevalo-Villena, M., Bartowsky, E. J., Capone, D. and Sefton, M. A. 2010. Production of indole by wine-associated microorganisms under oenological conditions. *Food Microbiol.* 27:685-690.

- Arnao, M. B. 2014. Phytomelatonin: Discovery, content, and role in plants. *Adv. Bot.* 2014:1-11.
- Arnao, M. B. and Hernández-Ruiz, J. 2013. J. Growth conditions influence the melatonin content of tomato plants. *Food Chem.* 138:1212-1214.
- Arnao, M. B. and Hernandez-Ruiz, J. 2018. The potential of phytomelatonin as a nutraceutical. *Molecules.* 23:pii:E238. doi: 10.3390/molecules23010238.
- Bae, S. M., Jeong, J., Jeon, H. J., Bang, Y. R. and Yoon, I. Y. 2016. Effects of melatonin-rich milk on mild insomnia symptoms. *Sleep Med. Res.* 7:60-67.
- Barrett, P. and Bolborea, M. 2012. Molecular pathways involved in seasonal body weight and reproductive responses governed by melatonin. *J. Pineal Res.* 52:376-388.
- Calvo, J. R., Gonzalez-Yanes, C. and Maldonado, M. D. 2013. The role of melatonin in the cells of the innate immunity: a review. *J. Pineal Res.* 55:103-120.
- Caniato, R., Filippini, R., Piovan, A., Puricelli, L., Borsarini, A. and Cappelletti, E. M. 2003. Melatonin in plants. *Adv. Exp. Med. Biol.* 527:593-597.
- Carrillo-Vico, A., Calvo, J. R., Lardone, P. J., Garcia-Maurino, S., Reiter, R. J. and Guerrero, J. M. 2004. Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: Possible role as intracrine, autocrine, and/or paracrine substance. *FASEB. J.* 18:537-539.
- Carrillo-Vico, A., Lardone, P. J., Alvarez-Sanchez, N., Rodriguez-Rodriguez, A. and Guerrero, J. M. 2013. Melatonin: Buffering the immune system. *Int. J. Mol. Sci.* 14:8638-8683.
- Champier, J., Claustrat, B., Besancon, R., Jouvet, A., Chamba, G. and Fevre-Montange, M. 1997. Evidence for tryptophan hydroxylase and hydroxyindol-O-methyltransferase mRNAs in human blood platelets. *Life Sci.* 60:2191-2197.
- Chen, G., Huo, Y., Tan, D. X., Liang, Z., Zhang, W. and Zhang, Y. 2003. Melatonin in Chinese medicinal herbs. *Life Sci.* 73:19-26.
- Claustrat, B., Brun, J. and Chazot, G. 2005. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med. Rev.* 9:11-24.
- Conti, A., Conconi, S., Hertens, E., Skwarlo-Sonta, K., Markowska, M. and Maestroni, J. M. 2000. Evidence for melatonin synthesis in mouse and human bone marrow cells. *J. Pineal Res.* 28:193-202.
- Dawson, D. and Encel, N. 1993. Melatonin and sleep in humans. *J. Pineal Res.* 15:1-12.
- Dubbels, R., Reiter, R. J., Klenke, E., Goebel, A., Schnakenberg, E., Ehlers, C., Schiwara, H. W. and Schloot, W. 1995. Melatonin in edible plants identified by radioimmunoassay and high performance liquid chromatography-mass spectrometry. *J. Pineal Res.* 18:28-31.
- Feng, X., Wang, M., Zhao, Y., Han, P. and Dai, Y. 2014. Melatonin from different fruit sources, functional sources, and analytical methods. *Trends Food Sci. Technol.* 37:21-31.
- Galano, A., Tan, D. X. and Reiter, R. J. 2011. Melatonin as a natural ally against oxidative stress: A physicochemical examination. *J. Pineal Res.* 51:1-16.
- Galano, A., Tan, D. X. and Reiter, R. J. 2013. On the free radical scavenging activities

- of melatonin's metabolites, AFMK and AMK. *J. Pineal Res.* 54:245-257.
- García-Moreno, H., Calvo, J. R., and Maldonado, M. D. 2013. High levels of melatonin generated during the brewing process. *J. Pineal Res.* 55:26-30.
- Gardana, C., Iriti, M., Stuknyte, M., De Noni, I., and Simonetti, P. 2014. 'Melatonin isomer' in wine is not an isomer of the melatonin but tryptophanethylester. *J. Pineal Res.* 57:435-441.
- Garrido, M., Espino, J., González-Gómez, D., Lozano, M., Cubero, J., Toribio-Delgado, A. F., Maynar-Mariño, J. I., Terrón, M. P., Muñoz, J. L., and Pariente, J. A. 2009. A nutraceutical product based on Jerte Valley cherries improves sleep and augments the antioxidant status in humans. *Eur. e-J. Clin. Nutr. Metab.* 4:e321-e323.
- Gomez, F. J., Raba, J., Cerutti, S. and Silva, M. F. 2012. Monitoring melatonin and its isomer in *Vitis vinifera* cv Malbec by UHPLC-MS/MS from grape to bottle. *J. Pineal Res.* 52:349-355.
- Gonzalez-Flores, D., Gamero, E., Garrido, M., Ramirez, R., Moreno, D., Delgado, J., Valdes, E., Barriga, C., Rodriguez, A. B., and Paredes, S. D. 2012. Urinary 6-sulfatoxy-melatonin and total antioxidant capacity increase after the intake of a grape juice cv. Tempranillo stabilized with HHP. *Food Funct.* 3:34-39.
- Gonzalez-Flores, D., Velardo, B., Garrido, M., González-Gómez, D., Lozano, M., Ayuso, M., Barriga, C., Paredes, S. D., and Rodriguez, A. B. 2011. Ingestion of Japanese plums (*Prunus salicina* Lindl. cv. Crimson Globe) increases the urinary 6-sulfatoxy-melatonin and total antioxidant capacity levels in young, middle-aged and elderly humans: Nutritional and functional characterization of their content. *J. Food Nutr. Res.* 50:229.
- Gonzalez-Gomez, D., Lozano, M., Fernandez-Leon, M., Ayuso, M., Bernalte, M. and Rodriguez, A. 2009. Detection and quantification of melatonin and serotonin in eight sweet cherry cultivars (*Prunus avium* L.). *Eur. Food Res. Technol.* 229:223-229.
- Guerrero, J. M. and Reiter, R. J. 1992. A brief survey of pineal gland-immune system interrelationships. *Endocr. Res.* 18:91-113.
- Haigh, B. S. 2003. Method for producing milk with an enhanced content of naturally expressed melatonin. UK Patent 2 387 009 A.
- Hardeland, R. 2012. Melatonin in aging and disease-multiple consequences of reduced secretion, options and limits of treatment. *Aging Dis.* 3:194-225.
- Hardeland, R. and Poeggeler, B. 2003. Non-vertebrate melatonin. *J. Pineal Res.* 34:233-241.
- Hardeland, R., Madrid, J. A., Tan, D. X. and Reiter, R. J. 2012. Melatonin, the circadian multioscillator system and health: The need for detailed analysis of peripheral melatonin signal. *J. Pineal Res.* 52:139-166.
- Hardeland, R., Tan, D. X. and Reiter, R. J. 2009. Kynuramines, metabolites of melatonin and other indoles: The resurrection of an almost forgotten class of biogenic amines. *J. Pineal Res.* 47:109-126.
- Hattori, A., Migitaka, H., Ligo, M., Yamamoto, K., Ohtani-Kaneko, R., Hara, M., Suzuki, T. and Reiter, R. J. 1995. Identification of melatonin in plants and its effects on

- plasma melatonin levels and binding to melatonin receptors in vertebrates. *Biochem. Mol. Biol. Int.* 35:627-634.
- Herxheimer, A. 2005. Jet lag. *Clin. Evid.* 13:2178-2183.
- Iriti, M., Rossoni, M. and Franco, F. 2006. Melatonin content in grape: myth or panacea? *J. Sci. Food Agric.* 86:1432-1438.
- Jan, J. E., Reiter, R. J., Wasdell, M. B. and Bax, M. 2009. The role of the thalamus in sleep, pineal melatonin production, and circadian rhythm sleep disorders. *J. Pineal Res.* 46:107.
- Jan, J., Hamilton, D., Seward, N., Fast, D., Freeman, R. and Laudon, M. 2000. Clinical trial of controlled-release melatonin in children with sleep-wake disorders. *J. Pineal Res.* 29:34-39.
- Kayumov, L., Casper, R. F., Hawa, R. J., Perelman, B., Chung, S. A., Sokalsky, S. and Shapiro, C. M. 2005 Blocking low-wavelength light prevents nocturnal melatonin suppression with no adverse effect on performance during simulated shift work. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90:2755-2761.
- Korkmaz, A., Deger, O. and Cuci, Y. 2014. Profiling the melatonin content in organs of the pepper plant during different growth stages. *Sci. Hortic.* 172:242-247.
- Lei, Q., Wang, L., Tan, D. X., Zhao, Y., Zheng, X. D., Chen, H., Li, Q. T., Zuo, B. X. and Kong, J. 2013. Identification of genes for melatonin synthetic enzymes in 'Red Fuji' apple (*Malus domestica* Borkh. cv. Red) and their expression and melatonin production during fruit development. *J. Pineal Res.* 55:443-451.
- Lerner, A. B., Case, L. D., Takahashi, Y., Lee, T. H. and Mori, W. 1958. Isolation of melatonin, the pineal factor that lightens melanocytes. *J. Am. Chem. Soc.* 80:2587.
- Lissoni, P., Barni, S., Tancini, G., Rovelli, F., Ardizzoia, A., Conti, A. and Maestroni, G. J. 1993. A study of the mechanisms involved in the immunostimulatory action of the pineal hormone in cancer patients. *Oncology.* 50:399-402.
- Liu, C., Fukuhara, C., Iuvone, P. M. and Tosini, G. 2004. Localization of Aa-nat mRNA in the rat retina by fluorescence *in situ* hybridization and laser capture microdissection. *Cell Tissue Res.* 315:197-201.
- Maldonado, M. D., Moreno, H. and Calvo, J. R. 2009. Melatonin present in beer contributes to increase the levels of melatonin and antioxidant capacity of the human serum. *Clin. Nutr.* 28:188-191.
- Manchester, L. C., Tan, D. X., Reiter, R. J., Park, W., Monis, K. and Qi, W. 2000. High levels of melatonin in the seeds of edible plants. Possible function in germ tissue protection. *Life Sci.* 67:3023-3029.
- Marioni, F., Bertoli, A. and Pistelli, L. 2008. A straightforward procedure to biosynthesize melatonin using freshly chopped *Achillea millefolium* L. as reagent. *Phytochem. Lett.* 1:107-110.
- Maronde, E. and Stehle, J. H. 2007. The mammalian pineal gland: Known facts, unknown facets. *Trends Endocrinol. Metab.* 18:142-149.
- MERCOSUL, 2006. Lista geral harmonizada de aditivos alimentares e suas classes funcionais do Mercosul (MERCOSUL/GMC/RES N° 11/06).



- Midau, A., Kibon, A., Moruppa, S. M. and Augustine, C. 2010. Influence of season on milk yield and milk composition of red Sokoto goats in Mubi area of Adamawa State, Nigeria. *Int. J. Dairy Sci.* 5:135-141.
- Mocikova, K., Mnichova, M., Kubatka, P., Bojkova, B., Ahlers, I. and Ahlersova, E. 2000. Mammary carcinogenesis induced in Wistar: Han rats by the combination of ionizing radiation and dimethylbenz(a)anthracene: Prevention with melatonin. *Neoplasma.* 47:227-229.
- Murch, S. J. and Saxena, P. K. 2006. A melatonin-rich germplasm line of St John's wort (*Hypericum perforatum* L.). *J. Pineal Res.* 41:284-287.
- Murch, S. J., Hall, B. A., Le, C. H. and Saxena, P. K. 2010. Changes in the levels of indoleamine phytochemicals during veraison and ripening of wine grapes. *J. Pineal Res.* 49:95-100.
- Nordlund, J. J. and Lerner, A. B. 1977. The effects of oral melatonin on skin color and on the release of pituitary hormones. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 45:768-774.
- Paredes, S. D., Korkmaz, A., Manchester, L. C., Tan, D. X. and Reiter, R. J. 2009. Phytomelatonin: A review. *J. Exp. Bot.* 60:57-69.
- Paredes, S., Marchena, A., Bejarano, I., Espino, J., Barriga, C., Rial, R., Reiter, R. and Rodriguez, A. 2009. Melatonin and tryptophan affect the activity-rest rhythm, core and peripheral temperatures, and interleukin levels in the ringdove: Changes with age. *J. Gerontol. Biol. Sci.* 64:340-350.
- Perreau-Lenz, S., Pevet, P., Buijs, R., and Kalsbeek, A. 2004. The biological clock: The bodyguard of temporal homeostasis. *Chronobiol. Int.* 21:1-25.
- Poeggeler, B. 2005. Melatonin, aging, and age-related diseases: Perspectives for prevention, intervention, and therapy. *Endocrine.* 27:201-212.
- Poeggeler, B., Saarela, S., Reiter, R. J., Tan, D. X., Chen, L. D., Manchester, L. C. and Barlow-Walden, L. R. 1994. Melatonin—a highly potent endogenous radical scavenger and electron donor: New aspects of the oxidation chemistry of this indole accessed *in vitro*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 738:419-420.
- Ramakrishna, A., Giridhar, P., Sankar, K. and Ravishankar, G. 2012. Melatonin and serotonin profiles in beans of *Coffea* species. *J. Pineal Res.* 52:470-476.
- Reiter, R. J. 1991. Pineal melatonin: Cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr. Rev.* 12:151-180.
- Reiter, R. J. 1992. The ageing pineal gland and its physiological consequences. *Bioessays.* 14:169-175.
- Reiter, R. J. 1993. The melatonin rhythm: Both a clock and a calendar. *Experientia.* 49:654-664.
- Reppert, S. M., Weaver, D. R. and Ebisawa, T. 1994. Cloning and characterization of a mammalian melatonin receptor that mediates reproductive and circadian responses. *Neuron.* 13:1177-1185.
- Ressmeyer, A. R., Mayo, J. C., Zelosko, V., Sainz, R. M., Tan, D. X., Poeggeler, B., Antolin, I., Zsizsik, B. K., Reiter, R. J. and Hardeland, R. 2003. Antioxidant properties of the melatonin metabolite N1-acetyl-5-methoxykynuramine (AMK): Scavenging of

- free radicals and prevention of protein destruction. *Redox. Rep.* 8:205-213.
- Richardson, G. 2005. The human circadian system in normal and disordered sleep. *J. Clin. Psychiatry.* 66:3-9.
- Rodriguez-Naranjo, M. I., Gil-Izquierdo, A., Troncoso, A. M., Cantos, E. and Garcia-Parrilla, M. C. 2011a. Melatonin: A new bioactive compound present in wine. *J. Food Compos. Anal.* 24:603-608.
- Rodriguez-Naranjo, M. I., Gil-Izquierdo, A., Troncoso, A. M., Cantos-Villar, E. and Garcia-Parrilla, M. C. 2011b. Melatonin is synthesised by yeast during alcoholic fermentation in wines. *Food Chem.* 126:1608-1613.
- Sae-Teaw, M., Johns, J., Johns, N. and Subongkot, S. 2013. Serum melatonin levels and antioxidant capacities after consumption of pineapple, orange, or banana by healthy male volunteers. *J. Pineal Res.* 55:58-64.
- Sanchez-Hidalgo, M., Lee, M., de la Lastra, C. A., Guerrero, J. M. and Packham, G. 2012. Melatonin inhibits cell proliferation and induces caspase activation and apoptosis in human malignant lymphoid cell lines. *J. Pineal Res.* 53:366-373.
- Saper, C. B., Scammell, T. E. and Lu, J. 2005. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature.* 437:1257-1263.
- Seabra, M., Bignotto, M., Pinto Jr, L. R. and Tufik, S. 2000. Randomized double blind clinical trial, controlled with placebo, of the toxicology of chronic melatonin treatment. *J. Pineal Res.* 29:193-200.
- Singh, V. P., Sachan, N. and Verma, A. K. 2011. Melatonin milk: A milk of intrinsic health benefit: A review. *Int. J. Dairy Sci.* 6:246-252.
- Slominski, A., Fischer, T. W., Zmijewski, M. A., Wortsman, J., Slominski, R. M. and Tobin, D. J. 2005. On the role of melatonin in skin physiology and pathology. *Endocrine.* 27:137-148.
- Sprenger, J., Hardeland, R., Fuhrberg, B. and Han, S. -Z. 1999. Melatonin and other 5-methoxylated indoles in yeast: presence in high concentrations and dependence on tryptophan availability. *Cytologia.* 64:209-213.
- Srinivasan, V., Maestroni, G. J. M., Cardinali, D. P., Esquifino, A. I., Pandi-Perumal, S. and Miller, S. C. 2005. Melatonin, immune function and aging. *Immune. Ageing.* 2:17.
- Stege, P. W., Sombra, L. L., Messina, G., Martinez, L. D. and Silva, M. F. 2010. Determination of melatonin in wine and plant extracts by capillary electrochromatography with immobilized carboxylic multi-walled carbon nanotubes as stationary phase. *Electrophoresis.* 31:2242-2248.
- Stehle, J. H., Saade, A., Rawashdeh, O., Ackermann, K., Jilg, A., Sebesteny, T. and Maronde, E. 2011. A survey of molecular details in the human pineal gland in the light of phylogeny, structure, function and chronobiological diseases. *J. Pineal Res.* 51:17-43.
- Sturtz, M., Cerezo, A. B., Cantos-Villar, E. and Garcia-Parrilla, M. C. 2011. Determination of the melatonin content of different varieties of tomatoes (*Lycopersicon esculentum*) and strawberries (*Fragaria ananassa*). *Food Chem.* 127:1329-1334.

- Tan, D. X., Hardeland, R., Manchester, L. C., Korkmaz, A., Ma, S., Rosales-Corral, S. and Reiter, R. J. 2012. Functional roles of melatonin in plants, and perspectives in nutritional and agricultural science. *J. Exp. Bot.* 63:577-597.
- Turek, F. W. and Gillette, M. U. 2004. Melatonin, sleep, and circadian rhythms: Rational for development of specific melatonin agonists. *Sleep Med.* 5:523-532.
- Valtonen, M., Kangas, A. P. and Voutilainen, M. 2001. Method for producing melatonin rich milk. Patent Co-operation Treaty WO 01/01784 A1.
- Valtonen, M., Niskanen, L., Kangas, A. P. and Koskinen, T. 2005. Effect of melatonin-rich night-time milk on sleep and activity in elderly institutionalized subjects. *Nord. J. Psychiatry.* 59:217-221.
- Vigentini, I., Gardana, C., Fracassetti, D., Gabrielli, M., Fodschino, R., Simonetti, P, Tirelli, A., and Iriti, M. 2015. Yeast contribution to melatonin, melatonin isomers and tryptophan ethyl ester during alcoholic fermentation of garpe musts. *J. Pineal Res.* 58:388-396.
- Vitalini, S., Gardana, C., Zanzotto, A., Simonetti, P., Faoro, F., Fico, G. and Iriti, M. 2011. The presence of melatonin in grapevine (*Vitis vinifera* L.) berry tissues. *J. Pineal Res.* 51:331-337.
- Vitalini, S., Gardana, C., Simonetti, P., Fico, G. and Iriti, M. 2013. Melatonin, melatonin isomers and stilbenes in Italian traditional grape products and their antiradical capacity. *J. Pineal Res.* 54:322-333.
- Waterhouse, J., Reilly, T. and Atkinson, G. 1997. Jet lag. *Lancet.* 350:1611-1616.
- Witt-Enderby, P. A., Radio, N. M., Doctor, J. S. and Davies, V. L. 2006. Therapeutics treatments potentially mediated by melatonin receptors: Potential clinics uses in the prevention of osteoporosis, cancer and as an adjuvant therapy. *J. Pineal Res.* 41:297-305.
- Zhao, Y., Tan, D. X., Lei, Q., Chen, H., Wang, L., Li, Q. T., Gao, Y. and Kong, J. 2013. Melatonin and its potential biological functions in the fruits of sweet cherry. *J. Pineal Res.* 55:79-88.