



REVIEW

모유 수유와 멜라토닌

송민유 · 박원서 · 유자연 · 함준상*

농촌진흥청 국립축산과학원

Breastfeeding and Melatonin

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

National Institute of Animal Science, RDA, Wanju, Korea



Received: September 19, 2018
Revised: September 20, 2018
Accepted: September 21, 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

Breastfeeding is highly recommended due to its benefits for both the infant and mother; however, most mothers predominantly use formula feed. Breastfeeding affords protection against a wide variety of medical conditions that may emerge at different time points over the lifespan, including hospital admissions for respiratory infections and neonatal fever, offspring childhood obesity, and cancer as well as cardiovascular disease, hyperlipidemia, hypertension, and diabetes. Moreover, breastfeeding is expected to decrease the risk of adolescent depression and other psychopathologies. It is also important for the development of the gut, gut-brain axis, and immune system, and night-time breast milk is likely to have higher antioxidant, anti-inflammatory, and immune regulatory effects due to the impact of breast milk melatonin on the infant's developing microbiome and gut permeability.

Melatonin can be added to a night-time-specific formula feed; however, it is not included in the Korean Food Additive Codex.

Keywords

breastfeeding, melatonin, gut-brain axis

서론

모유 수유는 유아 및 산모에게 여러 가지 장점이 있어 적극 권장되고 있다. 그런데, 모유 수유 비율은 국가간뿐만 아니라, 국가 내에서도 민족에 따라 다양하다(Hendrick과 Potter, 2017). 미국에서 산모의 30%는 완전히 모유 수유를 하고, 30%는 부분적으로 모유 수유를 하며(Smith 등, 2016), 미국과 대부분의 서방국가에서 조제식을 주로 사용한다. 이는 유아의 의학적 상태에 대한 민감성에 영향을 미치며, 결과적으로 상당한 경제적 의미를 내포한다(Walters 등, 2016). 모유 수유는 인생의 다양한 순간에 나타날 수 있는 호흡기 감염과 신생아 발열(Dagvadorj 등, 2016; Netzer-Tomkins 등, 2016), 청소년 비만과 암(Zalewski 등, 2017), 유아 급사 증후군(sudden infant death syndrome, SIDS)(Anderson 등, 2016b) 뿐만 아니라, 심혈관질환, 비만, 고지혈증, 고혈압 및 당뇨(Binns 등, 2016)을 포함하는 다양한 질환을 예방할 수 있다. 이러한 일련의 장점들은 모유 수유가 대사를 조절하는 과정과 그로 인한 자식의 대사 조절장애 및 비만(Moser와 Pike, 2016)의 위험에 미치는 영향에 의해 부분적으로 증대되는 것 같다. 결과적으로, 대사적 조절장애가 성년에 개시되는 질환의 위험을 증가시킨다는 것을 고려하면 모유수유가 알츠하이머와 다른 신경퇴행성 질환의 위험을 감소시킬 것으로 기대된다(Slyepchenko 등, 2016). 대사 조절장애는 또한 우울증의 위험 증가와 강하게 관련이 있으며(Slyepchenko 등, 2016), 모유 수유는 성인 우울증 및 정신질환의 위험을 낮출 것으로 기대된다(Hayatbakhsh 등, 2012). 이러한 모유 수유의 장점은 자식의 우울증에 기여하는 대사 변화를

중재하며, 결과적으로 감수성 유전자 및 생애 의학적 상태의 위험을 결정하는 후생적 발달 과정에 작용할 수 있다. 그런데, 이는 현재의 증거에 기초할 때 간접적으로 연관되어 있음을 주의해야 하며, 더욱 연구가 필요하다(Anderson 등, 2017). 이 원고에서는 모유의 유아 장내에서의 영향과 그에 따른 장-뇌 관계 및 면역 체계의 발달 측면에서 모유 수유의 장점과 이 과정에서 멜라토닌 생성 경로의 역할을 강조하는 고찰을 소개하고자 한다.

본 론

1. 장-뇌 관계

장 투과성의 증가 및 관련 장내 미생물총의 변화는 경화증(Rodriguez 등, 2016), 파킨슨 질환(Anderson 등, 2016a), 치매(Bekkering 등, 2013), 조현병(Severance 등, 2016), 조울증(Hamdani 등, 2015), 자폐증(Iovene 등, 2017), 그리고 우울증(Jiang 등, 2015)과 같은 일련의 의학적 상태와 관련이 있다. 증상 악화 전에 동반되는 잦은 우울증은 장-뇌 관계 변화가 높아진 우울 수준의 발현을 중재할 수도 있음을 제안한다. 일반적 모델은 이러한 장내 미생물총 변화가 광범위한 영향을 유발하고, 증가된 장 투과성이 면역-염증반응의 중요성을 강조한다는 것을 제안한다. 면역-염증 반응의 다수는 증가된 수준의 염증전 사이토카인에 의해 유도된다. 이러한 사이토카인은IDO(indoleamine 2,3-dioxygenase)를 증진시키는데, 이는 트립토판이 세로토닌과 멜라토닌을 생성하는 경로가 아니라, 트립토판 대사산물(TRYCATs)(Morris 등, 2016)의 합성을 포함한 kynurenine 경로로 유도하여 흥분독성 퀴놀린산(quinolinic acid)과 좀더 보호적인 키누레닉산(kynurenic acid)과 같은 면역 및 신경조절적 TRYCATs가 생산될 수 있다. 이러한 TRYCATs의 말초적 증가는 신체화 수준을 증가시킬 뿐만 아니라(Anderson 등, 2012), 키누레닌(kynurenine) 및 키누레닉산(kynurenic acid)의 가용성을 증가시켜 혈관-뇌 장벽에서 흡수되어 중추적 신경조절을 변화시킨다(Speciale 등, 1989). 이러한 IDO 뿐만 아니라 스트레스 호르몬 유발 TDO(tryptophan 2,3-dioxygenase)의 증가는 말초 및 중추 TRYCATs의 증가뿐 아니라, 가용한 세로토닌을 감소시켜 세로토닌이 전구체로 필요한 멜라토닌 생산 반응의 활성을 낮춘다(Maes와 Anderson, 2016). 장 투과성 변화는 면역-염증 반응 조절 뿐만 아니라 신경조절 TRYCATs과 세로토닌 및 멜라토닌 합성 경로 억제를 통해 중심효과를 갖는다는 것이다. 활성 산소(ROS)와 활성 질소(RNS) 증가는 면역-염증 활성 증가와 밀접하게 관련되어 있으며, ROS와 NOS는 염증에 대한 반응에서 유연성 변화를 유발한다. 그런데, 내인성 항산화제가 고갈되거나 충분하지 않은 상태에서 ROS와 RNS는 막에 지방 과산화 매개 손상과 DNA에 산화적 손상을 포함하는 산화 및 질산화 스트레스(O&NS)를 증가시킨다. DNA 손상은 미토콘드리아 기능에 중요한 영향을 미치는 poly(ADP-ribose) polymerase-1을 포함하는 DNA 수리 체계를 유발한다(Bai 등, 2011). 최근의 연구중에 미토콘드리아가 TRYCATs와 멜라토닌 합성과정의 alpha 7 nicotinic receptors(a7nAChR) 및 다이옥신 리셉터, aryl hydrocarbon 리셉터의 상호작용을 위한 중요한 허브가 될지 모른다는 연구도 있다(Anderson, 2018). 그와 같이 이들은 장내 미생물 군총과 숙주의 건강 조건에 따라 나타날 수 있는 병리학적 과정에서 장 투과성 변화와의 관계를 매개하는 중요한 역할자일 수 있다. 궁극적으로 모유 수유가 그러한 과정을 변경시킬 수 있다.

2. 멜라토닌 합성 경로

멜라토닌(Methoxyindole N-acetyl-5-methoxytryptamine)은 대부분의 식물과 동물에 존재한다. 멜라토닌은 포유류 송과선에서 밤에 분비된다는 보고 후 널리 연구되었으며, 멜라토닌이 직접적으로 관련된 생체주기 리듬 조절 과정이 있다(Erren과 Reiter, 2015). 그런데, 멜라토닌은 신경교세포(astrocytes), 태반 세포영양막, 면역세포와 장크롬화친화성 세포(enterochromaffin gut cells)

(Raikhlin 등, 1975; Liu 등, 2007; Lanoix 등, 2008; Muxel 등, 2012)를 포함하는 일련의 세포에서 생산된다. 식후에 장 멜라토닌 합성은 밤에 송과선에서 방출되는 양의 400배 이상이다(Huether, 1993). 최근의 연구는 멜라토닌이 미토콘드리아내에서 생산될 수 있다고 제안되며(He 등, 2016), 모든 미토콘드리아 함유 세포에서 생산될 수 있다고 주장된다(Tan 등, 2013). 멜라토닌은 항산화, 항염증, 항통각 및 면역조절제 뿐만 아니라, 미토콘드리아 기능 최적화와 항산화제 내분비를 포함하는 많은 중요한 효과가 있다. 그러한 효과는 멜라토닌이 신경퇴행 및 정신적 장애뿐만 아니라, 암의 관리를 포함하는 다양한 의학적 상태에서 임상적 효과를 나타낸다. 멜라토닌의 합성에는 트립토판이 tryptophan hydroxylase에 의해 세로토닌으로 전환되는 것이 필요하다. 세로토닌은 arylalkylamine N-acetyltransferase에 의해 NAS(N-acetylserotonin)으로 전환되고, hydroxyindole O-methyltransferase에 의해 멜라토닌으로 전환된다. NAS와 멜라토닌 대사물도 강력한 항산화물질이다. 멜라토닌과 NAS는 양친매성(amphiphilic)이고 세포 외부를 지나 세포막으로 확산될 수 있어 수용체 독립 효과를 가진다. 멜라토닌 합성 경로 활성화는 세로토닌 가용성에 달려 있고, 트립토판에서 TRYCATs를 만드는 스트레스와 면역 활성화 TDO 및 IDO와 같은 요인들은 멜라토닌 합성 경로를 낮춘다. 이와 마찬가지로 만성 스트레스처럼 monoamine oxidase에 의한 세로토닌 분해 요인들은 세로토닌 가용성을 낮춘다. 장-뇌 관계에서 TRYCATs를 증가시키는 변화를 매개하는 요인들도 트립토판에서 세로토닌 합성을 방해하여 멜라토닌 합성경로 활성화를 낮출 것이다. 멜라토닌은 장에서 많이 생산될 뿐만 아니라, 스트레스와 식이요인에 의해 위협받는 장-장벽 온전성 유지에도 작용한다(Anderson과 Maes, 2015). 장내 박테리아의 일종인 *Enterobacter aerogenes*는 멜라토닌에 의해 유의적으로 증가하여(Paulose와 Cassone, 2016), 장내 고수준의 멜라토닌 방출이 마이크로바이옴의 상호작용에 직접적으로 연관이 있음을 나타낸다. 장내 박테리아가 멜라토닌을 합성하는지 숙주의 식이요인인지는 더 연구가 필요하다. 장-장벽 유지에 대한 멜라토닌의 보호는 $\alpha 7nAChR$ 에 의해 증대되며(Sommansson 등, 2013), 수준과 활성화는 멜라토닌에 의해 증진될 수 있다(Markus 등, 2010). 결과적으로 $\alpha 7nAChR$ 길항제인 키누레닌산을 증가시키는 TRYCATs 경로 활성화는 멜라토닌의 장-장벽 효과에 부정적으로 작용한다. 전체적으로, 멜라토닌 합성 경로는 장 조절 뿐만 아니라, 장-뇌 관계의 면역-염증 반응으로 이끄는 반응과 직접적으로 관련되어 있다. TRYCATs와 멜라토닌 합성 경로 및 면역-염증 과정의 상호작용은 모유 성분이 작용하는 장-뇌 관계의 배경을 형성한다.

3. 모유 수유

1) 생리적 과정

생리적 과정에 많은 장점을 주장하는 모유수유의 영향은 집중적인 연구 주제이다. 모유에서 숙주의 면역-관련 인자들은 전임상 연구를 포함하여 모유 수유의 장점을 유도한다고 주장되어 왔다. 실험동물 자료는 엄마의 면역 세포가 유아의 불충분한 후천 면역체계를 보충할 수 있음을 나타내었다(Cabinian 등, 2016). Cabinian 등(2016)은 모유 백혈구가 대부분의 모유 림프구와 함께 Peyer's patches라 불리는 특정 장내 구역을 형성함을 보였다. 이들은 젖에 있는 엄마의 cytotoxic T 세포가 Peyer's patches에서 유아의 미성숙한 후천 면역체계를 보완하여 지속적인 구강 감염 위험을 방어한다고 제안하였다. 그러한 연구는 인체 면역 시스템 발달에서 모유수유 유래 변화를 찾는데 자극을 제공하였다. 전체 세포, 싸이토카인, 케모카인, 면역글로블린(Ig), 라이소자임, 락토페린, 모유 올리고당 및 미생물 균총뿐만 아니라, 프리바이오틱 글리칸 및 다양한 생장 인자를 포함하여 다수의 면역 관련 인자들이 존재하고 이전된다(Newburg와 Walker, 2007; Munblit 등, 2016). 이들 모유 유래 요인들은 유아의 위장 및 면역 체계 발달 역할에 중요하며(Groer 등, 2015), 따라서 유아 장내 변화는 모유 수유 장점의 주요한 중재자로 보인다.

2) 장-뇌 관계의 변화

Sordillo 등(2017)은 유아에 대한 최근 연구에서 4개의 주요 박테리아를 밝혔다; 첫 번째는 Firmicutes(Lachnospiraceae/Clostridiales), 두 번째는 Protobacteria(*Klebsiella/Enterobacter*), 세 번째는 *Bacteroidetes* 그리고 네 번째는 *Veillonella*이다. 이들 그룹을 사용하여 출생전/출생 및 인구통계학적 특성을 독립적 예측변수로 회귀모델을 도출하여 종, 출생 방식, 모유 수유 및 태출 혈액내 비타민 D 수준이 유아 장 마이크로비옴의 구성과 유의적 관계가 있음을 측정하였다(Sordillo 등, 2017). 비록 그러한 단일 연구가 출생전 요인 및 모유수유와 유아의 장내 균총의 관계를 단순화시켰지만, 비타민 D 변이가 멜라토닌 합성 경로에서 세로토닌 가용성을 변화시킬 수 있고, tryptophan hydroxylase를 증가시키는 비타민 D가 세로토닌 합성을 증가시킬 수 있음에 주목할 필요가 있다(Kaneko 등, 2015). 다른 연구는 장내 마이크로바이옴의 조절에 흡연 및 임신중 반려동물 노출과 같은 다른 요인들과의 상호작용을 포함하여 모유수유의 역할을 지지한다. 그러한 자료는 모유 수유를 포함하는 초기 발달 과정과 장-뇌 관계의 변화 및 면역체계 발달 결과와 장 발달의 관련성을 나타낸다. 세계 알레르기 연합은 고위험 임신부에 유아의 면역체계를 변화시켜 후에 알레르기 민감성에 기여할 수 있는 프리바이오틱의 사용을 권장하였다(Forsberg 등, 2016). 그러한 관점은 장 박테리아 활성(Paulose와 Cassone, 2016)을 증가시키는 멜라토닌 증가가 알레르기 위험의 초기 변경에 유용성도 나타낸다. 모유 수유는 일련의 알레르기 감소와 유의적인 관련이 있다(Huang 등, 2017). 그런데, 모유 조성은 조절 요인으로 lacto-N-fucopentaose-III 농도가 낮음($<60 \mu\text{M}$) 모유 수유아는 고농도에 비해 우유 알레르기가 발생되기 쉽다(Seppo 등, 2017). 알레르기는 장내 미생물균총 변화에 의해 장-뇌 관계를 조절하는 하나의 수단으로 치매, 불안, 조울증을 포함하는 일련의 성인-시발 장애와 관련이 있다(Chen 등, 2014; Daulatzai, 2015). Chen 등(2014)은 알레르기 소인이 조현병이나 조울증 환자의 고혈압, 이상지질혈증, 그리고 당뇨의 위험을 높인다는 것을 보였다. 장내 미생물 균총 변화는 그런 대사 증상 관련 요인의 발생과 강한 관련이 있으며, 그런 대사 증상 발현을 감소시키는 정신병 치료에 멜라토닌의 보조적 사용과도 관련이 있다(Anderson과 Maes, 2012). 이러한 멜라토닌의 장점은 장에 의해 매개되고, 이런 환자 그룹의 장내 미생물 균총에 대한 연구가 필요하다. 또한, 모유내 멜라토닌 수준 변화가 관련이 있는지도 중요하다. 전체적으로, 모유의 특정 성분은 후에 장-뇌 관계 및 면역체계 반응 변화에 중요하다. 모유 수유의 다른 관점도 관련이 있다. 예를 들어, 불활성 분비 유전자를 가진 엄마는 모유내 다당류 조성이 바뀐다. Smith-Brown 등(2016)의 최근 연구는 2~3세아의 분비선 상태와 모유수유의 상호작용과 장내 미생물 조성과의 관련에 초점을 맞췄다. 모유수유는 8~15주령의 일상적인 Rotarix 면역에 대한 유아의 반응도 조절한다(Bautista-Marquez 등, 2016). 이들은 모유수유가 장내 로타바이러스 복제와 첫 번째 백신 후의 발산을 줄여줌으로써 변내 백신 발산 및 IgA 혈청반응을 줄인다는 것을 보였다. 이와 같이 모유수유는 면역반응의 변화와 밀접하게 관련되어 있다. 장내 마이크로비옴은 장 투과도를 증가시켜 숙주 면역체계에 영향을 줄 뿐만 아니라, 장내 마이크로비옴이 성인에서 2 kg에 달하는 대사적으로 활성적인 생물량(biomass)으로 미생물 유래 물질들이 숙주의 대사에 유의적으로 영향을 미친다는 것은 주목할 만하다(Mischke와 Plosch, 2016). 숙주는 주요 에너지원으로 단쇄 지방산 뿐만 아니라, 엽산과 비타민을 포함한 일련의 박테리아 대사물을 흡수하여 이용한다(LeBlanc 등, 2013). 그러한 박테리아 대사물들이 히스톤 변형 및 DNA 메틸화를 포함한 포유동물 후생유전과 상호작용하여 숙주의 염색질 상태 및 활성 유전자 발현에 영향을 미친다고 제안하였다(LeBlanc, 2013). 이와 같이 모유수유로 인한 성분의 변화는 일련의 신체적 과정 및 체계에 일련의 복잡한 변화를 가져온다. 일반적으로 전염증성 T helper 1(Th1) 싸이토카인과 항염증성 Th2 싸이토카인을 포함하여 신체적 관련 요인들은 모유내에 가변적으로 존재할 수 있다. 모유내 이들 싸이토카인의 수준 및 비율은 모유의 싸이토카인과 IgA 수준을 유의적으로 변화시키는 항생제 섭취 등과 함께 유아의 장 변화를 포함하여 유아 발달의 여러 측면을 변화시킨다(Garofalo, 2010). 모유의 구성에

영향을 미치는 산모의 장 미생물균총은 유아의 장 발달을 변화시킨다. 다양한 면역 세포를 유인하는 케모카인도 면역반응의 중요한 조절자이며, 여러 가지 케모카인이 모유에 존재하고 있다(Bosire 등, 2007). BDNF(brain-derived neurotrophic factor), GDNF(glial cell line-derived neurotrophic factor), 그리고 NGF(nerve growth factor)를 포함한 많은 성장 인자들이 모유에 존재하며, 임신중독 여성에서 변화가 나타난다. 임신중독은 조현병을 포함하여 자녀의 의학 상태에 광범위한 영향을 미치는 위험 요인이다(Byrne 등, 2007). 유아의 혈청 BDNF 수준은 신경 발달에 관련이 있고, 모유수유가 자녀 인지와 관련이 있다고 주장된다(Nassar 등, 2011). DHA 수준도 유아의 면역 기능관련 여러 마커와 관련이 있다(Richard 등, 2016). DHA(Willemsen 등, 2008)와 GDNF(Meir 등, 2015)는 장벽 유지에 기여하는데, 설치류에서 스트레스 관련 장 투과도 증가는 비만세포(mast cells)에서 분비되는 NGF 증가에 의해 유도되므로 영양적 요인도 증가된 장 투과도와 관련된 유연성 과정과 관련이 있다고 제안되었다. 싸이토카인과 케모카인 같은 모유 유래 영양요인들은 장내 면역세포 시동과 장내 상피 장벽 기능 발달을 도울 뿐만 아니라, 혈관 생성 및 일반적 면역-염증 억제에 기여하므로써 효과를 나타낸다고 주장되었다(Newburg와 Walker, 2007). 모유는 IgA를 포함한 다른 면역 요인들도 고수준으로 함유하고 있다(Weaver 등, 1998). IgA는 특히 점막 면역방어 관점에서 장내에서 중요한 기능을 한다. 유아의 면역체계 발달과정에서 장내 미생물균총은 점막 IgA 분비(sIgA)를 유도하는데 sIgA는 유익한 미생물 선발에 중요하며, 장과 장-뇌 관계 발달에 중요성이 있는 것 같다(McLoughlin 등, 2016). 모유내 이러한 면역 조절 요인들이 유아의 sIgA 반응 발달과 점막 면역 확장에 얼마나 상호작용이 있는지는 현재의 연구주제이다(Planer 등, 2016). 모유내 그러한 요인들의 효과는 미숙아에서 더욱 중요하다(Anderson 등, 2016). 생후 6개월 이내 신생아는 후천성 면역체계가 완성되기 전까지 선천성 면역시스템에 고도로 의존하며, 조산아에서는 gamma-delta T 세포(Gibbons 등, 2009) 활성 증가에 의해 보충된다(Weitkamp 등, 2014). 후천성 면역체계가 발달되면서 gamma-delta T 세포는 장 반응의 중요한 조절자가 된다(Yurchenko 등, 2011). 결과적으로 모유 수유는 유아 gamma-delta T 세포 반응 조절뿐만 아니라, 인생 전체의 후성 면역체계와 gamma-delta T 세포와의 상호작용을 후성적으로 조절한다(Schmolka 등, 2015). 이것이 장에서 높게 발현되어(Tougaard 등, 2015) gamma-delta T 세포와 마이크로바이옴뿐만 아니라(Tougaard 등, 2015), 점막 Th1, Th2, Th17 및 조절 T 세포(Jia 등, 2016; Thomas 등, 2017)를 조절하는 TNF-유사 싸이토카인 TL1A의 수준 변화 및/또는 조절에 의한 것인지는 연구가 필요하다. TL1A의 유도는 NK- κ B(nuclear factor-kappa B) 전사 요인의 활성화를 통하여 모유내 멜라토닌(Shao 등, 2015), DHA(Zhao 등, 2015) 및 NGF(Pencipe, 2014)를 포함한 NK- κ B 조절 인자들이 직접 또는 적절한 미생물균총의 성장에 의해 TL1A를 조절하고, 프로바이오틱스도 NF- κ B 활성 수준 억제작용을 하므로(Dai 등, 2013) TL1A 조절에 영향을 미친다. 모유 수유의 진화는 모유 멜라토닌 수준을 포함한 모유 성분의 생물학적 주기의 조절을 가져왔다(Illnerova 등, 1993). 모유내 많은 요인들이 멜라토닌 조절작용을 할 수 있어, 모유 성분 변화는 장 벽 멜라토닌 유지뿐만 아니라, 장내 멜라토닌 수준을 차별적으로 조절할 수 있다고 주장된다(Sommansson 등, 2013). 예를 들어, 트립토판과 오메가-3 지방산을 포함한 모유성분은 monoamine oxidase 활성을 억제하여 멜라토닌 합성의 전구체인 세로토닌 가용성을 증가시킨다(Chen과 Su, 2012; Anderson과 Maes, 2015). 모유 수유는 유아의 HPA(hypothalamic-pituitary adrenal) 관련 반응을 완화하여(Beijers 등, 2013) 멜라토닌을 제한하는 monoamine oxidase를 증가시킬 수 있는 코르티솔을 지속적으로 억제하는 효과와 같다(Stefanovic 등, 2016). 스트레스가 장 및 장-뇌 관계에 영양을 미쳐 유아의 HPA 축이 예상치 못하게 활성화될 수 있는 것처럼 초기 발달에 대한 연구가 필요하다(Jansen 등, 2010). 또한 산모의 스트레스와 불안이 유아의 HPA 관련 반응을 조절하는 작용도 주목된다(Tollenaar, 2011). 출생전 스트레스가 산모의 출산후 스트레스와 상호작용하여 유아의 미생물균총과 모유의 구성에 어떻게 영향을 미치는지도 더욱

연구가 필요하다.

4. 모유와 멜라토닌

임신기간 동안 태반은 비생물학주기 형태로 멜라토닌 수준을 증가시킨다(Lanoix 등, 2008). 멜라토닌 합성 경로는 산모와 태아뿐 아니라, 태반에 유익하도록 임신중 활성화된다(Soliman 등, 2015). 그러한 지속적인 태반 멜라토닌 공급은 분만시에 산모와 신생아를 위해 중단된다. 태아에서 신생아로의 전환 측면은 태반 멜라토닌에 의한 지속적 보호의 상실이다. 멜라토닌은 산후 질식 및 신생아 패혈증의 경우에 생존성 증가를 포함하여 여러 가지 초기 산후 장점이 적지 않다(Gitto 등, 2001; Aly 등, 2015). 일련의 광범위한 자료는 멜라토닌이 임신중독증을 포함하여 산모와 유아에 유익한 효과가 있음을 보인다(Gitto 등, 2001; Aly 등, 2015; Anderson 등, 2016). 유아가 모유를 중단하는 3~5개월까지는 생물학 주기적으로 멜라토닌을 생산하지 않는다는 것도 주목해야 하며, 이는 아마 유아가 더 이상 모유로부터 멜라토닌을 받지 않거나, 이 연령까지 멜라토닌이 필요하지 않음을 나타낸다. 야간에 송과선 멜라토닌 증가는 모유에서 젖을 빠는 유아로 전이되는 멜라토닌 수준을 증가시킨다(Illnerova, 1993). 결과적으로 야간 모유는 멜라토닌 합성 물질 수준이 높아 유아의 생물학적 리듬을 개발한다. 야간 모유는 멜라토닌의 영향으로 나타나는 유아의 미생물 균총과 장 투과성의 발달로 항산화, 항염증 및 면역 조절효과가 높다(Katzer 등, 2016). 대사 조절장애(Wang 등, 2016)를 포함하여 일련의 아동기 및 성년에 발생하는 장애(Matamoros, 2013)에 대한 장내 미생물 균총의 중요성을 고려하면 야간 모유 멜라토닌은 SIDS(sudden infant death syndrome)를 포함한 일련의 의학적 상태의 병인에 상당한 중요성이 있는 것 같다(Anderson 등, 2016). 모유수유의 생물학적 장점을 지지하는 많은 모유 성분들은 멜라토닌(Rahman 등, 2015) 및 NAS(Iuvone 등, 2014)에 의해 조절되고, 산모의 생물학주기적 멜라토닌 합성 경로 활성화는 다양한 모유 성분의 장점을 조절한다고 주장된다. 많은 유전자의 전사를 조절할 수 있는 microRNAs(Floris 등, 2015)를 포함한 모유 성분 조절자도 생물주기적 변이를 보인다. 멜라토닌 효과의 일부는 모유에서 생물주기 리듬으로 발현되는 miR-16(Thibeau 등, 2016)에 의해 조절되어 모유의 성분 및 효과 결정에 멜라토닌, 생물 리듬 및 mRNAs의 상호작용이 있음을 나타낸다. 산모의 스트레스가 많은 모유 성분(Thibeau 등, 2016) 뿐만 아니라, 장 투과성을 조절하는 것처럼 멜라토닌은 산모와 유아에서 이러한 스트레스 효과를 억제하는데 중요하다. 전체적으로 멜라토닌 합성 경로 조절에서의 변화는 모유 성분 및 그에 따른 유아 장 및 면역체계 조절에 중요한 영향을 미친다.

결론

모유 수유는 유아 및 산모에게 여러 가지 장점이 있어 적극 권장되고 있으나, 모유 수유가 어려운 경우 대부분의 산모는 주로 조제식을 이용하고 있다. 모유 수유는 인생의 다양한 순간에 나타날 수 있는 호흡기 감염과 신생아 발열, 청소년 비만과 암 뿐만 아니라, 심혈관질환, 고지혈증, 고혈압 및 당뇨를 포함하는 다양한 질환을 예방할 수 있다. 또한, 모유 수유는 우울증 및 정신질환의 위험을 낮출 것으로 기대된다. 모유 수유는 장, 장-뇌 관계 및 면역체계 발달에 중요하며, 야간 모유는 멜라토닌의 영향으로 나타나는 유아의 미생물 균총과 장 투과성의 발달로 항산화, 항염증 및 면역 조절 효과가 높다. 현재 멜라토닌은 식품첨가물공전에 포함되어 있지 않지만, 조제식 제조시 모유 수준의 멜라토닌 첨가를 검토할 필요가 있을 것으로 생각한다.

감사의 글

본 연구는 농촌진흥청 연구사업(세부과제명:멜라토닌 합성 미생물 선발 및 유제품 활용 연구, PJ0125

1101)과 2018년도 농촌진흥청(국립축산과학원) 전문연구원 과정 지원사업에 의해 이루어진 것임.

References

- Aly, H., Elmahdy, H., El-Dib, M., Rowisha, M., Awany, M., El-Gohary, T., Elbatch, M., Hamisa, M. and El-Mashad, A. R. 2015. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: A randomized controlled pilot study. *J. Perinatol.* 35:186-191.
- Anderson, G. 2018. Linking the biological underpinnings of depression: Role of mitochondria interactions with melatonin, inflammation, sirtuins, tryptophan catabolites, DNA repair and oxidative and nitrosative stress, with consequences for classification and cognition. *Prog. NeuroPsychol. Bio Psychiatry.* 80:255-266.
- Anderson, G. and Maes, M. 2015. The gut-brain axis: The role of melatonin in linking psychiatric, inflammatory and neurodegenerative conditions. *Adv. Integr. Med.* 2:31-37.
- Anderson, G. and Maes, M. 2012. Melatonin: An overlooked factor in schizophrenia and in the inhibition of anti-psychotic side effects. *Metab. Brain Dis.* 27:113-119.
- Anderson, G., Maes, M. and Berk, M. 2012. Inflammation-related disorders in the tryptophan catabolite pathway in depression and somatization. *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.* 88:27-48.
- Anderson, G., Seo, M., Berk, M., Carvalho, A. F. and Maes, M. 2016a. Gut permeability and microbiota in Parkinson's disease: Role of depression, tryptophan catabolites, oxidative and nitrosative stress and melatonergic pathways. *Curr. Pharm. Des.* 22:6142-6151.
- Anderson, G., Vaillancourt, C., Maes, M. and Reiter, R. J. 2016b. Breastfeeding and melatonin: Implications for improving perinatal health. *J. Breastfeeding Biol.* 1:8-20.
- Anderson, G., Vaillancourt, C., Maes, M. and Reiter, R. J. 2017. Breastfeeding and the gut-brain axis: Is there a role for melatonin? *BioMol. Concepts* 8:185-195.
- Bai, P., Canto, C., Oudart, H., Brunyanszki, A., Cen, Y., Thomas, C., Yamamoto, H., Huber, A., Kiss, B., Houtkooper, R. H., Schoonjans, K., Schreiber, V., Sauve, A. A., Menissier-de, M. J. and Auwerx, J. 2011. PARP-1 inhibition increases mitochondrial metabolism through SIRT1 activation. *Cell Metab.* 13:461-468.
- Bautista-Marquez, A., Velasquez, D. E., Esparza-Agular, M., Luna-Cruz, M., Ruiz-Moran, T., Sugata, K., Jiang, B., Parashar, U., Patel, M. and Richardson, V. 2016. Breastfeeding linked to the reduction of both rotavirus shedding and IgA levels after Roarix immunization in Mexican infants. *Vaccine.* 34:5284-5289.
- Beijers, R., Riksen-Walraven, J. M. and de Weerth, C. 2013. Cortisol regulation in 12-month-old human infants: Associations with the infants' early history of breastfeeding and co-sleeping. *Stress.* 16:267-277.
- Bekkering, P., Jafri, I., van Overveld, F. J. and Rijkers, G. T. 2013. The intricate association between gut microbiota and development of type 1, type 2 and type 3 diabetes. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 9:1031-41.
- Binns, C., Lee, M. and Low, W. Y. 2016. The long-term public health benefits of

- breastfeeding. *Asia Pac. J. Public Health.* 28:7-14.
- Bosire, R., Guthrie, B. L., Lohman-Payne, B., Mabuka, J., Majiwa, M., Wariua, G., Mbori-Ngacha, D., Richardson, B., John-Stewart, G. and Farquhar, C. 2007. Longitudinal comparison of chemokines in breastmilk early postpartum among HIV-1-Infected and uninfected Kenyan women. *Breastfeed Med.* 2:129-138.
- Byrne, M., Agerbo, E., Bennedsen, B., Eaton, W. W. and Mortensen, P. B. 2007. Obstetric conditions and risk of first admission with schizophrenia: A Danish national register based study. *Schizophr. Res.* 97:51-59.
- Cabinian, A., Sinsimer, D., Tang, M., Zumba, O., Mehta, H., Toma, A., Sant'Angelo, D. and Laouar, Y. 2016. Transfer of maternal immune cells by breastfeeding: Maternal cytotoxic T lymphocytes present in breast milk localize in the Peyer's patches of te nursed infant. *PLoS One.* 11:e0156762.
- Chen, M. H., Li, C. T., Lin, W. C., Wei, H. T., Chang, W. H., Chen, T. J., Pan, T. L., Su, T. P. and Bai, Y. M. 2014. A predisposition for allergies predicts subsequent hypertension, dyslipidemia, and diabetes mellitus among patients with schizophrenia or bipolar disorder: A nationwide longitudinal study. *Schizophr. Res.* 159:171-175.
- Chen, H. F. and Su, H. M. 2012. Fish oil supplementation of maternal rats on an n-3 fatty acid-deficient diet prevents depletion of maternal brain regional docosahexaenoic acid levels and has a postpartum anxiolytic effect. *J. Nutr. Biochem.* 23:299-305.
- Dagvadorj, A., Ota, E., Shahrook, S., Baljinnyam, O. P., Takehara, K., Hikita, N., Bavuusuren, B., Mori, R. and Nakayama, T. 2016. Hospitalization risk factors for children's lower respiratory tract infection: A population-based, cross-sectional study in Mongolia. *Sci. Rep.* 6:24615.
- Dai, C., Zheng, C. Q., Meng, F. J., Zhou, Z., Sang, L. X. and Jiang, M. 2013. VSL#3 probiotics exerts the anti-inflammatory activity via PI3k/Akt and NF- κ B pathway in rat model of DSS-induced colitis. *Mol. Cell Biochem.* 374:1-11.
- Daulatzai, M. A. 2015. Non-celiac gluten sensitivity triggers gut dysbiosis, neuroinflammation, gut-brain axis dysfunction, and vulnerability for dementia. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 14:110-131.
- Erren, T. C. and Reiter, R. J. 2015. Melatonin: A universal time messenger. *Neuro. Endocrinol. Lett.* 36:187-192.
- Floris, I., Billard, H., Boquien, C. Y., Joram-Gauvard, E., Simon, L., Legrand, A., Boscher, C., Roze, J. C., Bolanos-Jimenez, F. and Kaeffer, B. 2015. miRNA analysis by quantitative PCR in preterm human breast. *PLoS One.* 10:e0140488.
- Forsberg, A., West, C. E., Prescott, S. L. and Jenmalm, M. C. 2016. Pre- and probiotics for allergy prevention: Time to revisit recommendations? *Clin. Exp. Allergy.* 46:1506-1521.
- Garofalo, R. 2010. Cytokines in human milk. *J. Pediatr.* 156:S36-40.
- Gibbons, D. L., Haque, S. F., Silberzahn, T., Hamilton, K., Langford, C., Ellis, P., Carr, R. and Haysay, A. C. 2009. Neonates harbour highly active gammadelta T cells with selective impairments in preterm infants. *Eur. J. Immunol.* 39:1794-1806.



- Gitto, E., Karbownik, M., Reiter, R. J., Tan, D. X., Cuzzocrea, S., Chiurazzi, P., Cordaro, S., Corona, G., Trimarchi, G. and Barberi, I. 2001. Effects of melatonin treatment in septic newborns. *Pediatr. Res.* 50:756-760.
- Groer, M. W., Gregory, K. E., Louis-Jacques, A., Thibeau, S. and Walker, W. A. 2015. The very low birth weight infant microbiome and childhood health. *Birth Defects Res. C. Embryo Today.* 105:252-264.
- Hamdani, N., Boukouaci, W., Hallouche, M. R., Charron, D., Krishnamoorthy, R., Leboyer, M. and Tamouza, R. 2015. Resolution of a manic episode treated with activated charcoal: Evidence for a brain-gut axis in bipolar disorder. *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* 49:1221-1223.
- Hayatbakhsh, M. R., O'Callaghan, M. J., Bor, W., Williams, G. M. and Najman, J. M. 2012. Association of breastfeeding and adolescents' psychopathology: A large prospective study. *Breastfeed. Med.* 7:480-486.
- He, C., Wang, J., Zhang, Z., Yang, M., Li, Y., Tian, X., Ma, T., Tao, J., Zhu, K., Song, Y., Ji, P. and Liu, G. 2016. Mitochondria synthesize melatonin to ameliorate its function and improve mice oocyte's quality under *in vitro* conditions. *Int. J. Mol. Sci.* 17. pii:E939.
- Hendrick, C. E. and Potter, J. E. 2017. Nativity, country of education, and Mexican-origin women's breastfeeding behaviors in the first 10 months postpartum. *Birth.* 44:68-77.
- Huang, C., Liu, W., Cai, J., Weschler, L. B., Wang, X., Hu, Y., Zou, Z., Shen, L. and Sundell, J. 2017. Breastfeeding and timing of first dietary introduction in relation to childhood asthma, allergies, and airway disease: A cross-sectional study. *J. Asthma.* 54:488-497.
- Huether, G. 1993. The contribution of extrapineal sites of melatonin synthesis to circulating melatonin levels in higher vertebrates. *Experientia.* 49:665-670.
- Illnerova, H., Buresova, M. and Presl, J. 1993. Melatonin rhythm in human milk. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 77:838-841.
- Iovene, M. R., Bombace, F., Maresca, R., Sapone, A., Iardino, P., Picardi, A., Marotta, R., Schiraldi, C., Siniscalco, D., Serra, N., de Magistris, L. and Bravaccio, C. 2017. Intestinal dysbiosis and yeast isolation in stool of subjects with autism spectrum disorders. *Mycopathologia.* 182:349-363.
- Iuvone, R. M., Boatright, J. H., Tosini, G. and Ye, K. 2014. N-acetylserotonin: Circadian activation of the BDNF receptor and neuroprotection in the retina and brain. *Adv. Exp. Med. Biol.* 801:765-771.
- Jansen, J., Beijer, R., Riksen-Walraven, M. and de Weerth, C. 2010. Cortisol reactivity in young infants. *Psychoneuroendocrinology.* 35:329-338.
- Jia, L. G., Bamias, G., Arseneau, K. O., Burkly, L. C., Wang, E. C., Gruszka, D., Pizarro, T. T. and Cominelli, F. 2016. A novel role for TL1A/DR3 in protection against intestinal injury and infection. *J. Immunol.* 197:377-386.
- Jiang, H., Ling, Z., Zhang, Y., Mao, H., Ma, Z., Yin, Y., Wang, W., Tan, W., Tan, Z., Shi, J., Li, L. and Ruan, B. 2015. Altered fecal microbiota composition in patients with

- major depressive disorder. *Brain Behav. Immun.* 48:186-194.
- Kaneko, I., Sabir, M. S., Dussik, C. M., Whitfield, G. K., Karrys, A., Hsieh, J. C., Haussler, M. R., Meyer, M. B., Pike, J. W. and Jurutka, P. W. 2015. 1,25-Dihydroxy-vitamin D regulates expression of the tryptophan hydroxylase 2 and leptin genes: Implication for behavioral influences of vitamin D. *FASEB.* 29:4023-4035.
- Katzer, D., Pauli, L., Mueller, A., Reutter, H., Reinsberg, J., Fimmers, R., Bartmann, P. and Bagci, S. 2016. Melatonin concentrations and antioxidative capacity of human breast milk according to gestational age and the time of day. 32:NP105-110.
- Lanoix, D., Beghdadi, H., Lafond, J. and Vaillancourt, C. 2008. Human placental trophoblasts synthesize melatonin and express its receptors. *J. Pineal Res.* 45:50-60.
- LeBlanc, J. G., Milani, C., de Giori, G. S., Sesma, F., van Sinderen, D. and Ventura, M. 2013. Bacteria as vitamin suppliers to their host: A gut microbiota perspective. *Curr. Opin. Biotechnol.* 24:160-168.
- Maes, M. and Anderson, G. 2016. Overlapping the tryptophan catabolite (TRYCAT) and melatonergic pathways in Alzheimer's disease. *Curr. Pharm. Des.* 22:1074-1085.
- Markus, R. P., Silva, C. L., Franco, D. G., Barbosa, E. M. Jr. and Ferreira, Z. S. 2010. Is modulation of nicotinic acetylcholine receptors by melatonin relevant for therapy with cholinergic drugs? *Pharmacol. Ther.* 126:251-262.
- Matamoros, S., Gras-Leguen, C., Le Vacon, F., Potel, G. and de La Cochetiere, M. F. 2013. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol.* 21:167-173.
- McLoughlin, K., Schluter, J., Rakoff-Nahoum, S., Smith, A. L. and Foster, K. R. 2016. Host selection of microbiota via differential adhesion. *Cell Host Microbe.* 19:550-559.
- Meir, M., Flemming, S., Burkard, N., Bergauer, L., Metzger, M., Germer, C. T. and Schlegel, N. 2015. Glial cell line-derived neurotrophic factor promotes barrier maturation and wound healing in intestinal epithelial cells *in vitro*. *Am. J. Physiol. Gastro-intest. Liver Physiol.* 309:G613-624.
- Mischke, M. and Plosch, T. 2016. The gut microbiota and their metabolites: Potential implications for the host epigenome. *Adv. Exp. Med. Biol.* 902:33-44.
- Morris, G., Carvalho, A. F., Anderson, G., Galecki, P. and Maes, M. 2016. The many neuroprogressive actions of tryptophan catabolites (TRYCATs) that may be associated with the pathophysiology of neuro-immune disorders. *Curr. Pharm. Des.* 22:963-977.
- Munbit, D., Treneva, M., Peroni, D. G., Colicino, S., Chow, L., Dissanayake, S., Abrol, P., Sheth, S., Pamoura, A., Boner, A. L., Geddes, D. T., Boyle, R. J. and Warner, J. O. 2016. Colostrum and mature human milk of women from London, Moscow, and Verona: Determinants of immune composition. *Nutrients.* 8:pil:E695.
- Nassar, M. F., Younis, N. T., El-Arab, S. E. and Fawzi, F. A. 2011. Neuro-developmental outcome and brain-derived neurotrophic factor level in relation to feeding practice in early infancy. *Matern. Child. Nutr.* 7:188-197.
- Netzer-Tomkins, H., Rubin, L. and Ephros, M. 2016. Breastfeeding is associated with decreased hospitalization for neonatal fever. *Breastfeed. Med.* 11:218-221.

- Newburg, D. S. and Walker, W. A. 2007. Protection of the neonate by the innate immune system of developing gut and of human milk. *Pediatr. Res.* 61:2-8.
- Paulose, J. K. and Cassone, V. M. 2016. The melatonin-sensitive circadian clock of the enteric bacterium *Enterobacter aerogenes*. *Gut Microbes.* 7:424-427.
- Pencipe, G., Minnone, G., Strippoli, R., De Pasquale, L., Petrini, S., Caiello, I., Manni, L., De Benedetti, F. and Bracci-Laudiero, L. 2014. Nerve growth factor downregulates inflammatory in human monocytes through TrkA. *J. Immunol.* 192:3345-3354.
- Planer, J. D., Peng, Y., Kau, A. L., Blanton, L. V., Ndao, I. M., Tarr, P. I., Warner, B. B. and Gordon, J. I. 2016. Development of the gut microbiota and mucosal IgA responses in twins and gnotobiotic mice. *Nature.* 534:263-266.
- Rahman, S. A., Castanon-Cervantes, O., Scheer, F. A., Shea, S. A., Czeisler, C. A., Davidson, A. J. and Lockley, S. W. 2015. Endogenous circadian regulation of pro-inflammatory cytokines and chemokines in the presence of bacterial lipopolysaccharide in humans. *Brain Behav. Immun.* 47:4-13.
- Richard, C., Lewis, E. D. and Field, C. J. 2016. Evidence for the essentiality of arachidonic and docosahexaenoic acid in the postnatal maternal and infant diet for the development of the infant's immune system early in life. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 41:461-475.
- Rodriguez, M., Wootla, B. and Anderson, G. 2016. Multiple sclerosis, gut microbiota and permeability: Role of tryptophan catabolites, depression and the driving down of local melatonin. *Curr. Pharm. Des.* 22:6134-6141.
- Schmolka, N., Wencher, M., Hayday, A. C. and Silva-Santos, B. 2015. Epigenetic and transcriptional regulation of $\gamma\delta$ T cell differentiation: Programming cells for responses in time and space. *Semin. Immunol.* 27:19-25.
- Seppo, A. E., Autran, C. A., Bode, L. and Jarvinen, K. M. 2017. Human milk oligosaccharides and development of cow's milk allergy in infants. *J. Allergy Clin. Immunol.* 139:708-711. e5.
- Severance, E. G., Yolken, R. H. and Eaton, W. W. 2016. Autoimmune diseases, gastrointestinal disorders and the microbiome in schizophrenia: More than a gut feeling. *Schizophr. Res.* 176:23-35.
- Shao, G., Tian, Y., Wang, H., Liu, F. and Xie, G. 2015. Protective effects of melatonin on lipopolysaccharide-induced mastitis in mice. *Int. Immunopharmacol.* 29:263-268.
- Slyepchenko, A., Maes, M., Machado-Veira, R., Anderson, G., Solmi, M., Sanz, Y., Berk, M. Kohler, C. A. and Carvalho, A. F. 2016. Intestinal dysbiosis, gut hyperpermeability and bacterial translocation: Missing links between depression, obesity and type 2 diabetes? *Curr. Pharm. Des.* 22:6087-6106.
- Smith-Brown, P., Morrison, M., Krause, L. and Davies, P. S. 2016. Mothers secretor status affects development of childrens microbiota composition and function: A pilot study. *PLoS One.* 11:e0161211.
- Smith, L. A., Geller, N. L., Kellams, A. L., Colson, E. R., Rybin, D. V., Heeren, T. and Corwin, M. J. 2016. Infant sleep location and breastfeeding practices in the United States, 2011-2014. *Acad. Pediatr.* 16:540-549.

- Soliman, A., Lacasse, A. A., Lanoix, D., Sagrillo-Fagundes, L., Boulard, V. and Vailancourt, C. 2015. Placental melatonin system is present throughout pregnancy and regulates villous trophoblast differentiation. *J. Pineal Res.* 59:38-46.
- Sommansson, A., Nylander, O. and Sjoblom, M. 2013. Melatonin decreases duodenal epithelial paracellular permeability via a nicotinic receptor-dependent pathway in rats *in vivo*. *J. Pineal Res.* 54:282-291.
- Sordillo, J. E., Zhou, Y., McGeachie, M. J., Ziniti, J., Lange, N., Laranjo, N., Savage, J. R., Carey, V., O'Connor, G., Sandel, M., Strunk, R., Bacharier, L., Zeiger, R., Weiss, S. T., Weinstock, G., Gold, D. R. and Litonjua, A. A. 2017. Factors influencing the infant gut microbiome at age 3-6 months: Finding from the ethnically diverse vitamin D antenatal asthma reduction trial (VDAART). *J. Allergy Clin. Immunol.* 139:482-491.
- Speciale, C., Hares, K., Schwarcz, R. and Brookes, N. 1989. High-affinity uptake of L-kynurenine by a Na⁺-independent transporter of neutral amino acids in astrocytes. *J. Neurosci.* 9:2066-2072.
- Stefanovic, B., Spasojevic, N., Jovanovic, P., Jasnica, N., Djordjevic, J. and Dronjak, S. 2016. Melatonin mediated antidepressant-like effect in the hippocampus of chronic stress-induced depression rats: Regulating vesicular monoamine transporter 2 and monoamine oxidase A levels. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 26:1629-1637.
- Tan, D. X., Manchester, L. C., Liu, X., Rosales-Corral, S. A., Acuna-Castroviejo, D. and Reiter, R. J. 2013. Mitochondria and chloroplasts as the original sites of melatonin synthesis: A hypothesis related to melatonin's primary function and evolution in eukaryotes. *J. Pineal Res.* 54:127-138.
- Thibeau, S., D'Aopolito, K., Minnick, A. F., Dietrich, M. S., Kane, B., Cooley, S. and Groer, M. 2016. Relationships of maternal stress with milk immune components in African American mothers of healthy term infants. *Breastfeed Med.* 11:6-14.
- Thomas, L. S., Targan, S. R., Tsuda, M., Yu, Q. T., Salumbides, B. C., Haritunians, T., Mengesha, E., McGovern, D. P. and Michelsen, K. S. 2017. The TNF family member TL1A induces IL1A induces IL-22 secretion in committed human Th 17 cells via IL-9 induction. *J. Leukoc. Biol.* 101:727-737.
- Tollenaar, M. S., Beijers, R., Jansen, J., Riksen-Walraven, J. M. and de Weerth, C. 2011. Maternal prenatal stress and cortisol reactivity to stressors in human infants. *Stress.* 14:53-65.
- Tougaard, P., Skov, S., Pedersen, A. E., Krych, L., Nielsen, D. S., Bahl, M. I., Christensen, E. G., Licht, T. R., Poulsen, S. S., Metzdorff, S. B., Hansen, A. K. and Hansen, C. H. 2015. TL1A regulates TCR $\gamma\delta^+$ intraepithelial lymphocytes and gut microbial composition. *Eur. J. Immunol.* 45:865-875.
- Walters, D., Horton, S., Siregar, A. Y., Pitriyan, P., Hajeebhoy, N., Mathisen, R., Phan, L. T. and Rudert, C. 2016. The cost of not breastfeeding in Southeast Asia. *Health Policy Plan.* 31:1107-1116.
- Wang, M., Monaco, M. H. and Donovan, S. M. 2016. Impact of early gut microbiota on immune and metabolic development and function. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 21:380-387.

- Weaver, L. T., Arthur, H. M., Bunn, J. E. and Thomas, J. E. 1998. Human milk IgA concentrations during the first year of lactation. *Arch. Dis. Child.* 78:235-239.
- Weitkamp, J. H., Rosen, M. J., Zhao, Z., Koyama, T., Geem, D., Denning, T. L., Rock, M. T., Moore, D. J., Halpern, M. D., Matta, P. and Denning, P. W., 2014. Small intestinal intraepithelial TCR $\gamma\delta$ ⁺ T lymphocytes are present in the premature intestine but selectively reduced in surgical necrotizing enterocolitis. *PLoS One* 9:e99042.
- Willemsen, L. E., Koetsier, M. A., Balvers, M., Beermann, C., Stahl, B. and van Tol, E. A. 2008. Polyunsaturated fatty acids support epithelial barrier integrity and reduce IL-4 mediated permeability *in vitro*. *Eur. J. Nutr.* 47:183-191.
- Yurchenko, E., Levings, M. K. and Piccirillo, C. A. 2011. CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cells suppress $\gamma\delta$ T-cell effector functions in a model of T-cell-induced mucosal inflammation. *Eur. J. Immunol.* 41:3455-3466.
- Zalewski, B. M., Patro, B., Veldhorst, M., Kouwenhoven, S., Crespo, E. P., Calvo, L. J., Koletzko, B., van Goudoever, J. B. and Szajewska, H. 2017. Nutrition of infants and young children (one to three years) and its effect on later health: A systematic review of current recommendations (EarlyNutrition project). *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 57:489-500.
- Zhao, J., Shi, P., Sun, Y., Sun, J., Dong, J. N., Wang, H. G., Zuo, L. G., Gong, J. F., Li, Y., Gu, L. L., Li, N., Li, J. S. and Zhu, W. M. 2015. DHA protects against experimental colitis in IL-10-deficient mice associated with the modulation of intestinal epithelial barrier function. *Br. J. Nutr.* 114:181-188.