

## 첨 단 의 학

# Melatonin

최근 전 세계, 특히 미국의 매스컴을 통해 소위 melatonin붐이 일고있다. Melatonin은 전문잡지는 물론 일간지, 주간지 등 할 것 없이 대서특필하고 있으며 부작용없이 모든 병을 고칠 수 있는 '기적의 약'으로 인식되어가고 있다. 단순하게는 수면유도효과와 시차 적응효과를 비롯하여 심지어는 정력제, 항암 효과, 젊어지는 약으로까지 우상화되고 있는 실정이다. 더구나 까다로운 미국의 FDA에서도 아직까지는 melatonin을 건강보조식품으로 분류하여 일반인들이 마음대로 살 수 있어서 엄청난 파급효과를 불러일으키고 있다. 그렇다면 이러한 유행병적 melatonin 우상이 과연 의학적 근거가 있는지, 아니면 단순한 사이비성 망상에 불과한 것인지? 실제로 melatonin의 작용은 무엇이며 치료제로서의 가치는 있는지? 일선에서 환자를 대하고 있는 의사의 입장에서 현재까지 melatonin의 실상을 알 필요가 있을 것이다. 이번 대한의사협회지에서 melatonin의 효과를 '첨단의학' 분야에 게재하게 된 것도 이러한 유행을 반영한 것으로 생각된다. 그러나 melatonin은 최근에 발견되거나 또는 합성된 물질도 아니고 이미 오래전부터 잘 알려진 송과선에서 분비되는 하나의 호르몬이다. 불란서의 철학자인 데카르트(1596~1650)는 17세기에 송과선을 '영혼의 중심(seat of soul)'으로 표현한 바 있으나 송과선 및 melatonin의 역할이 뚜렷하지 않아 의학적으로는 오래동안 무시되어온 물질이다. 최근 30여년동안 송과선의 생리 및 melatonin의 역할에 관하여 많은 연구가 행하여지고 특히 melatonin수용체가 확인됨에 따라 이 분야에 급격한 발전을 보이고 있다. 송과선은 여러 신경내분비계-생식계축에 작용하여 여러 장기 및 기능의 조절에 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀지고 있다. Melatonin에 대한 대중적인 흥미와는 별도로 이에 대한 기초 및 임상연구는 이 호르몬의 주 작용인 생체시계의 조절기능(zeitgeber(time-giver))에 중점을 두고 있다. 최근의 연구는 melatonin 수용체와 시상하부의 시각교차 위핵(suprachiasmatic nucleus : SCN)



金 景 煥

延世醫大 藥理學敎室

□ 핵심용어 : melatonin, 허실, 1일 주기, 수면유도, 계절적 생식기능

에 존재하는 생체시계에 대한 melatonin의 작용을 응용하여 노인에서의 수면장애치료에 시도되고 있다.

특히 노인에서의 수면장애에 대한 효과는 치료학적으로 매우 만족할만한 단계이다(1).

Melatonin의 생성과 분비는 매우 뚜렷한 1일 주기(circadian rhythm)를 보이며 이는 혈중농도 변동과 일치한다. 포유류에서 melatonin 주기는 SCN에 존재하는 생체시계에 의해 나타난다. SCN 시계는 망막을 통해 들어오는 빛의 신호에 따라 하루 24 시간동안 명암주기에 동조하고 있다. SCN시계는 이러한 주기적인 신호를 다접합 신경경로를 거쳐 송과선에 보내게 되며 이에 따라 melatonin이 분비되게 된다. Melatonin의 생성과 분비는 수면과는 상관없이 빛에 의해 억제되고 어둠에 의해 촉진된다(2).

Melatonin 분비주기에는 교감신경이 중요하며 자율신경병증이 있는 당뇨병에서는 이러한 주기가 나타나지 않는다. 송과선의 분비세포에는 교감신경이 분포되어 있어 어둠에서는 신경전달물질인 nor-epinephrine이 유리되어 아드레날린성  $\beta$ -수용체를 경유하여 tryptophane을 섭취하고 melatonin을 합성하게 한다.  $\beta$ -수용체는 흥분성 G단백(Gs 단백질)을 경유하여 adenylyl cyclase를 활성화하여 세포내 cAMP합성을 증가시키고 궁극적으로 melatonin 합성을 촉진하게 한다. 혈중 melatonin은 대부분이 송과선에서 유래되며 따라서 송과선을 절제하면 혈중 melatonin은 매우 낮아 전혀 측정되지 않기도 한다(3).

송과선에서 melatonin은 5-hydroxytryptamine (serotonin)이 N-acetylation된 후 다시 O-methylation되어 생성되며 이 과정에서 serotonin N-acylase가 melatonin합성의 속도조절효소이다.

Melatonin은 간에서 6-hydroxymelatonin으로 대사되고 glucuronide(20~30%) 또는 sulfate(60~70%)와 포합되며 6-sulfatoxymelatonin은 상관성이 높으므로 송과선 기능검사에는 소변내 6-sulfatoxymelatonin을 지표로 쓸 수 있다(4).

## Melatonin 수용체

다양한 melatonin의 작용을 매개하는 수용체에 관하여는 최근에야 그 특성과 수용체 종류 등이 알려지게 되었다. 방사면역법으로 강한 melatonin 효현제인 2-[ $^{125}$ I] iodomelatonin에 대하여 높은 친화성을 보이는 수용체(ML<sub>1</sub> 수용체)의 분포와 melatonin의 작용을 나타내는 부위가 일치함이 보고됨으로 melatonin의 약리작용 및 기전규명에 큰 진전을 보게 되었다(5).

Melatonin 수용체는 최소한 ML<sub>1</sub> 수용체와 ML<sub>2</sub> 수용체가 세포막에 존재한다고 확인되고 있다. ML<sub>1</sub> 수용체는 친화성이 높은(pM 정도의 친화도) 수용체로서 뇌조직과 포유류에서 melatonin의 1일 주기 반응을 매개하는 SCN, 생식기능을 조절하는 광주기성(光週期性) 동물의 시상하부, 망막에서 발견되며 그 외 대뇌피질과 수면효과를 매개하는 시상(thalamus) 등에서도 발견된다. 신경조직 외의 ML<sub>1</sub> 수용체는 뇌하수체의 선하수체 용기부(pars tuberalis)와 설치류에서 체온조절기능을 가진 대뇌동맥에서도 발견된다. ML<sub>1</sub> 수용체는 G-단백연결수용체에 속하는 것으로 adenylyl cyclase를 억제한다.

ML<sub>2</sub> 수용체는 nM정도의 친화도를 지니고 있으며 현재로는 햄스터의 뇌, 고환, 콩팥 등 일부조직에서만 발견되고 있고 이의 생리적 기능은 확실하지 않다. ML<sub>2</sub> 역시 G-단백을 경유하여 phosphoinositide의 가수분해를 촉진한다(1).

## Melatonin의 효과

### 1. 생체 1일 주기

Melatonin의 중요한 생리기능은 1일 주기에 대한 역할과 낮의 길이가 달라지는데 따른 계절적 생체반응조절에 대한 역할이다. Melatonin은 외부의 밝기와 잘 조화를 이루면서 생체시계를 조절하고 있다.

그러나 생체시간 조절에 대한 melatonin의 작용은 밝기에 따른 조절보다 약하다. 자연적인 생체시간 조절에서 melatonin은 주로 태아의 발생초기에 빛을 통한 망막경유신호가 없을 때 중요한 역할을 한다. 즉, 망막-SCN 경로가 아직 확립되지 않은 태생기에는 어머니로부터 생성된 melatonin이 발생중인 SCN에 시간정보를 주게 된다. 따라서 태아의 시간은 이같은 어머니-태아사이의 신호교환에 의해 출생후 신생아의 생체시계가 작용할 때까지 외부세계에 맞추어지게 된다(2, 6).

Melatonin의 분비는 어린이에서 가장 높고 성인부터는 감소하기 시작하여 노인에서는 거의 melatonin 분비주기를 볼 수 없다. 또한 노인에서는 1일 주기를 조절하는 SCN의 빛에 대한 감수성이 매우 높아지므로 melatonin의 분비가 감소될 수 있다.

1일 주기에 대한 melatonin의 작용을 바탕으로 최근에는 여행시 시차현상(jet lag)과 기타 1일 주기에 따른 수면장애에 효과적으로 이용되고 있다.

1일 주기에 대한 melatonin 효과는 투여시간이 중요하다. 즉, 1일 주기 중 극히 제한된 부분(시간)만 조절이 가능하다. 예를들면 지연성 불면증후군(Syn-drome of delayed sleep phase insomnia; 수면기간은 정상이나 원하는 시간에 잠들지 못하므로 아침에는 직장출근 등으로 충분한 수면을 취하지 못한 상태에서 깨어나게 되어 피로와 졸림, 불쾌감 등이 계속되는 상태)에 melatonin 5mg을 삼들기 원하는 시간 2시간전에 경구투여하면 쉽게 잠들 수 있고 또 아침에 상쾌한 상태로 일찍 일어나 정상적인 활동을 할 수 있다고 한다. 그러나 melatonin의 반감기가 20~50분인 점을 감안할 때 melatonin을 수면제로 보기는 힘들다. 오히려 이같은 작용은 melatonin이 수면에 이르게 하는 "sleep-gate"를 열 때까지 2~3시간동안 일련의 과정을 유발한다고 보는 것이 타당하다. 수면유도에 대한 melatonin의 작용은 1일 주기에 대한 효과와는 별개로 체온조절 기전을 통해 나타난다고 한다. 나아가 밤근무 직후 또는 일자 변경선을 넘은 해외여행시 melatonin의

분비는 밝음과 어두움의 주기보다는 생체시계에 더 의존한다. 여행시 melatonin을 시간에 맞추어 투여하면 새로운 외부환경에 생체시계가 맞추어지게 되므로 시차현상은 훨씬 약화된다. 또한 주야간 교대 근무자들에게 수면시간을 동조시켜 일의 능률을 높이기 위해서도 melatonin을 시도하고 있다.

Melatonin은 독성이 없고 지용성이 높아서 하루 100mg, 심지어 300mg까지 사용하기도 하나 생리적 혈중농도인 10ng% 이하를 나타내는 0.1~0.3mg 투여로도 수면유도효과를 볼 수 있다. 그러나 투여 시간에 따라 melatonin의 수면유도작용이 차이가 많으므로 현재 매스컴을 통한 과장된 수면유도효과는 철저한 임상시험을 통해 치료법을 정립할 필요가 있다.

## 2. 계절적 생식기능 변동

낮의 길이가 달라지는데 따른 생체의 계절적 반응(광주기 반응; photoperiodic response) 조절에 대한 melatonin의 효과는 특히 번식률이 계절적 차이를 보이는 동물에서 뚜렷하다. 낮의 길이가 짧아지는 가을철에는 야간에 높은 혈중 melatonin치가 보다 오래동안 지속하게 된다. 이같은 신호는 동물로 하여금 계절을 알게 하며 따라서 신경내분비축은 털의 색깔과 양, 성장, 대사, 생식기능에 영향을 주게 된다. 해가 긴 계절에 번식하는 햄스터같은 설치류에서는 지속적으로 melatonin이 많이 분비되는 겨울철이 되면 성선자극호르몬 유리호르몬(gonadotrophin releasing hormone; GnRH) 분비가 억제되고 이로서 수컷에서는 고환 위축이 나타나고 암컷은 발정기가 없어진다. 그러나 해가 짧은 계절에 번식하는 양과 같은 반추류 동물은 오히려 지속적으로 melatonin에 노출시키면 생식기능을 촉진시킨다. 그러므로 melatonin은 생식기능 촉진물질이나 생식기능 억제물질로 보기보다는 오히려 계절적 번식주기 조절물질로 보는 것이 타당하다. 사람에서는 계절적 번식차이가 있는 동물과는 달리 melatonin에 대한 반응기전이 다르며 이는 melatonin 수용체가 이들

동물과는 달리 뇌하수체의 용기부에 없기 때문이다 (3, 7).

### 3. 종양 억제

Melatonin은 사람 유방 세포주인 MCF-7과 흰쥐 유방암의 성장을 억제함이 보고되었으며 MCF-7에 대한 성장억제는 생리농도인  $10^{-9}$ M에서 가장 효과적이고 생체내에는 저녁에 투여하는 것이 가장 효과적이라고 하였다. Estrogen 수용체 양성이고 progesterone 수용체 양성인 유방암환자는 혈중 melatonin 농도가 낮다.

Melatonin은 estrogen 수용체 유전자의 전사를 억제하여 mRNA 표현을 억제한다. 아울러 melatonin의 항산화작용과 혈중 자연살세포 촉진 및 스트레스성 면역억제를 길항하므로 이들 종양에 도움이 될 수 있다고 보고되고 있다. 그러나 아직 이에 대한 연구는 초보단계이며 그 결과 역시 일정하지 못하다(8).

## Melatonin 효과의 허상

### 1. 노화 및 항산화효과

최근에 일반인으로부터 가장 주목받고 선종을 일으키고 있는 melatonin의 효과는 노화방지내지 젊어지게 한다는 것이다. 이러한 부분은 melatonin을 합성할 수 없는 유전적 결함이 있는 생쥐(BALB/c, C57BL/6, NZB종)에서의 실험결과를 잘못 해석한 것으로 전혀 과학적이지 못하다. 즉 이러한 melatonin 결핍 생쥐에 약리학적 용량의 melatonin을 투여한 경우 NZB와 BALB/c 생쥐에서 20%의 수명연장을 보였다는 것이다. 같은 연구자들이 melatonin을 생성할 수 있는 C3H/He종 생쥐에 비슷한 용량의 melatonin을 투여한 경우 생식기관 종양으로 오히려 수명이 단축되었다고 보고하고 있다. 그러므로 melatonin을 생성하는 사람이나 다른 동물에서 melatonin이 수명을 연장한다는 것은 근거가

없는 가상의 주장일 뿐이다.

Melatonin의 항산화효과 역시 너무 과장된 것으로 이 물질이 AIDS는 물론 Alzheimer병까지 고칠 수 있는 기적의 약으로 미화되고 있다. Melatonin은 생체내 또는 생체의 실험에서 대량을 투여하면 hydroxy 및 peroxy유리기를 제거하는 효과가 있는 것은 사실이며 이를 치료에 응용할 가능성은 생각할 수 있다. 즉 melatonin은 혈액-뇌 장벽을 잘 통과하므로 뇌신경세포에 골고루 분포하며 특히 지질 과산화의 초기단계는 물론 이로 인한 연쇄반응을 억제하는 유일한 항산화제라는 것이다. 또한 melatonin은 glutathione보다 hydroxy 유리기 제거효과가 좋고 비타민 E보다 peroxy 유리기 제거작용이 강하다는 것이다. 그러나 이러한 효과를 얻기 위하여는 생리적인 농도( $10^{-9}$ M 이하)의 100만배나 되는  $10^{-3}$ M 정도가 되어야 한다. 따라서 melatonin의 항산화효과는 현재 생리적인 역할을 하는 고친화성 수용체를 거쳐 나타난다고 생각하기는 어렵다(9).

## 결 론

아직까지 melatonin의 정확한 역할에 대하여는 규명하여야 될 부분이 많으나 melatonin 및 송과선의 생리학적 중요성은 무시할 수 없다.

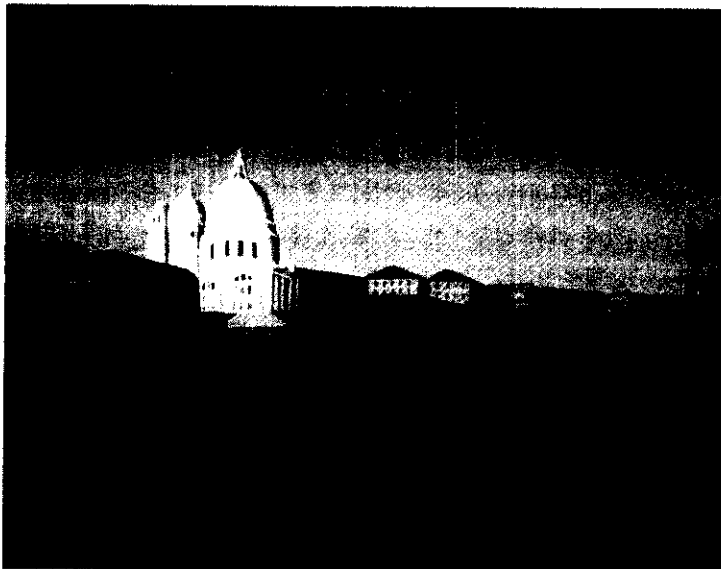
현재로서는 melatonin의 1일 주기에 대한 작용 및 수면유도효과는 치료용용 가능성이 높다고 본다. 특히 현대사회는 경쟁이 심하고 국제여행이 빈번한 만큼 업무효율을 향상시키고 생체시계를 쉽게 동조시킨다는 것은 매우 매력적인 작용이며 나아가 노인연령이 증가한만큼 노인에서 심각한 수면유도를 해결할 수 있다면 큰 의학적 진전이라고 생각한다. 그러나 melatonin의 효과는 철저한 임상시험을 거쳐 그 효과와 부작용, 적응증, 용량 등의 확립이 필요하다.

## 참 고 문 헌

1. Hagan RM, Oakley NR : Melatonin comes of

- age? Trends Pharmacol Sci 1995 ; 16 : 81-83
2. Webb SM, Puig-Domingo M : Role of melatonin in health and disease. Clin Endocrinol 1995 ; 42 : 221-234
3. Wilkinson CW : Eudocrine rhythms and the pineal gland. In Textbook of physiology 21st ed. Matt ed. Patton HD, Fuchs AF, Hillie B, Scher AM, Steiner R, Saunders. 1989 ; 1250-1261
4. Matthews CD, Guerin MV, Wang X : Human plasma melatonin and urinary 6-sulphatoxymelatonin : studies in natural annual photoperiod and in extended darkness. Clinical Endocrinology 1991 ; 45 : 21-27
5. Dubocovich ML : Melatonin receptors : Are there multiple subtypes? Trends Pharmacol Sci 1995 ; 16 : 50-56
6. Reppert SM, Weaver DR, Ebisawa T : Cloning and characterization of a mammalian melatonin receptor that mediates reproductive and circadian responses. Neuron 1994 ; 1 : 1177-1185
7. Dahlitz M, Alvarea B, Vignau J, English J, Arendt J, Parker JD : Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. Lancet 1991 ; 337 : 1121-1124
8. Blask DE, Wilson ST, Lemus-Wilson AM : The oncostatic and oncomodulatory role of the pineal gland and melatonin. Advances in Pineal Research, 1994 ; 7 : 235-241
9. Reppert SM, Weaver DR : Melatonin madness. Cell 1995 ; 83 : 1059-1062

「베니스港 風景(이탈리아)」(12號 油畫)



金炳魯 作(강동구 길동 94 녹십자의원)