



# 우유와 카세인분해물의 생리활성

## Bioactivity of casein fragments and bovine milk

김 완 섭  
Woan-Sub Kim

한경대학교 동물생명환경과학과  
Department of Animal Life and Environmental Science,  
Hankyong National University

### 1. 서 론

우유는 생명유지를 위해 필요한 3대 영양소인 단백질, 지방, 탄수화물, 그리고 한국인의 식생활에 부족한 칼슘, 미네랄, 비타민 등이 풍부하게 함유되어 있다. 우유유래 단백질은 영양학적 기능 뿐만 아니라, 생리활성기능을 가지는 소재들이 계속하여 밝혀지고 있다. 우유의 생리활성기능은 면역계, 내분비계, 신경계, 순환기계 등에 작용하는 기능으로, 현대 사회의 다양한 환경변화에 대응하여 우리들의 건강을 유지하게 한다. 지금까지 우유 및 유제품으로부터 얻어진 생리활성물질의 기능연구로는 면역조절작용, 성장작용, 감염방어작용, 혈류의 개선, 고혈압의 개선, 불면의 해소, 칼슘흡수 촉진작용 등 다양하게 보고되어 있다(Kim *et al.*, 2011). 또한 우유를 마시면 대사증후군(metabolic syndrome)과 비만의 요인이 된다고 생각하기 쉽지만 실제로 우유와 유제품을 많이 섭취하는 사람은 섭취하지 않는 사람에 비하여 대사증후군과 비만이 억제

된다는 연구결과들도 최근 많이 보고되고 있다.

현대 사회의 과도한 정신적 스트레스는 정신질환 뿐만 아니라 대사증후군 및 생활습관병의 발생 위험을 상승시키는 원인이 되어 정신적 스트레스를 완화시키는 소재들이 강력히 요구되고 있다. 다행히도 우유와 유제품의 섭취가 정신적 스트레스를 예방할 수 있다는 가능성이 보고되고 있다. 특히 우유 유래의 기능성 펩타이드가 잠재적으로 기여하고 있을 가능성이 있다. 또한 생활 습관의 확립은 소아기부터 시작되기 때문에 소아기에 우유와 유제품을 섭취시켜 영양이 결핍되지 않도록 균형을 잡아주어 생활습관병을 예방하여야 한다.

본 총설에서는 우유성분의 생리활성물질과 우유카세인의 소화효소에 의해 생성된 생리활성 펩타이드에 대해서 서술하였다.

Corresponding author: Woan-Sub Kim  
Department of Animal Life and Environmental Science,  
Hankyong National University, Anseong 456-749, Korea  
Tel: 82-31-670-5122  
E-mail: kimws@hknu.ac.kr

## II. 본 론

### I. 우유 성분의 생리활성기능

우유는 영양성분이 풍부할 뿐만 아니라 여러 가지 다양한 생리활성을 나타내고 있다. 표 1은 우유성분의 생리활성기능을 나열하였다.

의 치료를 촉진하는 것이 보고되었다(Matsumoto *et al.*, 2001; Ushida, 2008).  $\alpha$ -lactalbumin의 위점막 보호작용의 메카니즘으로서 프로스타글란딘 (prostaglandin) 합성촉진작용, 위액 pH상승작용, 위 약량 증가작용, 위운동 조절작용, 위점액 증강작용 등 점막방어에 관한 기구의 활성화에 관여하는 것이 밝혀졌다(Ushida, 2008). 알코올 등의 상해물질에 의한

표 1. 우유성분 유래의 생리활성물질

Origin	Functions	Reporter
$\alpha$ -lactalbumin	감염방어 위점막보호 항로타바이러스 킬슈결합 및 흡수	Inagaki <i>et al.</i> , 2008 Ushida, 2008 Inagaki and Kanamaru, 2011 Greene <i>et al.</i> , 1999
$\beta$ -lactoglobulin	항로타바이러스 레티놀(retinol), vitamin D 및 palmitic acid와의 결합과 운송	Inagaki and Kanamaru, 2011 Flower, 1996
MUC1	항로타바이러스	Kvistgaard <i>et al.</i> , 2004
Lactopholin	항로타바이러스	Inagaki <i>et al.</i> , 2010
Lactoferrin	항균 및 정균, 항바이러스, 항암, 항진균, 항염증 등	Shimazaki, 2000
Osteopontin	면역기능 항로타바이러스	Nagamoto <i>et al.</i> , 2004 Rollo <i>et al.</i> , 2005
LPO	항균 및 정균 항염증 산화스트레스억제	Shin <i>et al.</i> , 2011 Matsushita <i>et al.</i> , 2008 Matsushita <i>et al.</i> , 2008
MCP	항비만	Zemel <i>et al.</i> , 2004
CLA	항비만 항암 항동맥경화 항당뇨 항고혈압	Beruly <i>et al.</i> , 2002b Beruly <i>et al.</i> , 2002a Yamasaki <i>et al.</i> , 2003 Rahman <i>et al.</i> , 2001 Wang <i>et al.</i> , 2003

#### 가. $\alpha$ -lactalbumin

$\alpha$ -lactalbumin은 유청단백질의 약 20-25%를 차지하고, 분자량은 14,100Da의 단백질이다. 우유  $\alpha$ -lactalbumin의 소화관 점막에 대한 작용은 위궤양 치료 약과 동등하게 강한 위점막 보호작용이 있는 것이 발견되었다.  $\alpha$ -lactalbumin이 알코올, 스트레스 및 약물 에 의해 일어나는 급성의 궤양을 예방하고, 만성궤양

위점막 상해는 2개의 경로에서 일어난다. 즉, 상해물질이 직접 작용하여 점막상피를 손상하는 경로와 점막내부의 염증반응을 통한 경로가 있다. 전술의  $\alpha$ -lactalbumin에 의한 점막방어기구의 활성화는 주로 상해물질에 의한 직접적인 점막의 상해에 대해서 방어적으로 작용한다. 그러나 또 다른 경로인 점막염증에 대한  $\alpha$ -lactalbumin의 작용은 대부분 해명되지 않았다.



한편,  $\alpha$ -lactalbumin은 serotonin(5-hydroxytryptamine)의 전구체로 있는 트립토판 함량이 높기 때문에  $\alpha$ -lactalbumin 섭취에 의한 뇌내 세로토닌(serotonin) 함량의 영향이 연구되어 있다. 세로토닌은 기억, 식욕, 수면 등에 관한 신경전달 물질로 있고, 그 조절은 주로 세로토닌의 전구체로 있는 트립토판 조절에 의해 가능하다. 만성스트레스를 받고 있는 사람에게  $\alpha$ -lactalbumin 함유 식사를 섭취시킨 후, 뇌내 세로토닌의 변화의 지표가 되는 프로락틴(prolactin)이 유의적으로 증가하여 우울한 기분을 경감시킨다는 연구결과도 있다(Markus *et al.*, 2000).

### 나. $\beta$ -lactoglobulin

모유에서는 검출되지 않는 단백질인  $\beta$ -lactoglobulin은 유청단백질의 약 50%를 차지하고 분자량은 18,300Da이다. Kushibiki 등(2001)은 송아지에  $\beta$ -lactoglobulin을 강화한 우유를 급여한 결과 혈액 중의 레티놀(retinol) 농도 및 트리글리세리드(triglyceride)의 농도가 높아지는 것을 발견하였고,  $\beta$ -lactoglobulin이 장관 내에서 지용성물질을 운송하는 기능을 가지는 가능성을 시사하였다. 그 외의 기능으로서 Imai(2007)는  $\beta$ -lactoglobulin이 혈중콜레스테롤을 저하시키는 작용이 있다고 보고하였다.

### 다. MUC1(PAS- I)

MUC1은 다양한 조직의 상피세포 끝 쪽에서 발견되고, 유(乳)에 함유되어 있는 MUC1은 유선세포로부터 지방적(脂)이 분비 될 때, 유지방구막을 구성하는 하나의 성분으로 있다(Mather, 2000). MUC1은 분자량 160-200kDa의 거대한 mucin상 당단백질이다. MUC1의 기능으로서, Kvistgaard 등(2004)은 Caco-2 세포에 원숭이 로타바이러스 RRV주를 감염시킨 후, 우유의 유지방구 피막으로부터 정제된 MUC1을 이용한 감염 저해능력을 조사한 결과, MUC1은 원숭이 로타바이러스 RRV주에 대하여 감염억제 활성을 나타내었다고 보고하였으나, 사람 로타바이러스에는 효과가 없었다고 보고하였다. 따라서 앞으로의 연구는 MUC1의 당쇄구조를 중심으로 한 저해에 관한 분자기반 및 메카니즘의 해명과 지방구막 유래의 MUC1과 유청

유래의 MUC1의 기능의 차이에 대해서 보다 많은 연구가 필요하다고 사료된다.

### 라. Lactophorin(LP)

프로테오스펙톤(PP)은 탈지유를 95°C에서 20분 가열한 후, pH 4.6으로 조정 시, 침전되지 않는 내열성의 단백질이다. 이것은 전기영동에 의해 3개의 성분으로 분리되는데 각각 PP-3,5,8로 명명되었다. PP-5와 8은  $\beta$ -casein의 분해물로 판명되었고, PP-3은 지방구막으로부터 유래되었으며, Kanno(1989)는 당을 함유하고 있는 이 단백질을 lactophorin으로 명명하였다. 또한 그는 LP가 우유 유래의 칼슘흡수촉진물질로 있는 카세인인산펩타이드(CPP)와 동등의 칼슘결합력과 칼슘흡수촉진능력을 가지고 있고, 골밀도의 증가를 촉진하는 기능을 가지고 있다고 하였다. LP의 또 다른 기능으로는 사람 로타바이러스의 감염을 저해하는 효과가 보고되었다(Inagaki *et al.*, 2010).

### 마. 락토페린(lactoferrin, Lf)

락토페린은 금속결합성 당단백질로 구성되어 있고, 철의 결합 여부에 따라 아포형(apo-)과 할로형(halo-)으로 나뉘어지고 있다. 할로형 락토페린은 붉은 색을 띠는 반면 아포형 락토페린은 백색을 띠고 있다. 락토페린의 기능으로는 항균작용, 정균작용, 항바이러스작용, 항산화작용, 항암작용, 면역부활작용, 항염증작용, 항진균작용, 스트레스완화작용 등이 알려져 있다(Shimazaki, 2000). 락토페린의 로타바이러스에 대한 억제작용은 Superti 등(2001)의 원숭이 로타바이러스 SA11에 의해서 보고되었다. 로타바이러스에 대한 락토페린의 억제효과는 로타바이러스와 결합하는 세포에 락토페린이 먼저 결합하여 로타바이러스의 흡착을 억제시키는 메카니즘으로 설명된다. 락토페린의 자세한 기능에 대해서는 개정증보판인 최신유가공학(Kim *et al.*, 2011)을 참고하길 바란다.

### 바. Osteopontin(OPN)

Osteopontin은 세포의 기질단백질로 분류되는 산성인산화 당단백질로 있고, 만성적염증, 혈관성질환에 있어서 면역기능분자로 있는 것이 알려져 있다(Wang

and Denhardt, 2008). Rollo 등(2005)은 로타바이러스에 감염된 소장상피세포에서는 OPN mRNA의 발현 수준 및 OPN 단백질의 분비량이 상승하는 것과 OPN 유전자를 결손 시키는 것에 의해 설사증상이 심각하게 나타나고 증상이 오래가는 것을 보고하였다. OPN은 인테그린(integrin)  $\alpha 4\beta 1$  (Bayless and Davis, 2001),  $\alpha v\beta 3$  (Mizuyachi *et al.*, 1991)과 결합하는 것이 알려져 있고, 이들 두 개의 인테그린은 로타바이러스의 세포침입수용체로서 보고되어 있어 바이러스의 표적세포층의 결합장애에 의한 예방기능으로 생각되어진다.

### 사. 락토퍼옥시데이스(LPO)

유청(whey)에 효소로 존재하는 LPO는 유청단백질의 약 0.25-0.5% 함유되어 있고, 분자량은 82,000Da이다. LPO는 우유, 타액, 눈물, 기도점액 등, 주로 포유류의 외분비액에 함유되어 있다(Horigome, 2008). 즉, LPO는 LP시스템에 의한 항균활성을 나타내는 것이 알려져 있다(Shin *et al.*, 2001). LPO는 활성산소를 생성시키고, 그 활성산소가 thiocyanate ion(SCN-)을 산화하여 hydroxythiocyanide(OSCN-)로 변화시킨다(Reiter, 1985). OSCN-가 대장균 등의 균체에 작용하여 살균 또는 정균작용을 한다(Carlsson *et al.*, 1983). 한편 유산균과 같은 그람양성균에서는 OSCN-을 SCN-으로 변환하는 효소가 있어 일시적인 정균상태를 보이거나 곧 증식한다. 이러한 LP시스템은 개발도상국에 있어서 생유의 보존성 향상에 이용된다. 또한 LPO는 발효유제품에 있어서 유통 중 유산균의 계속된 대사에 따른 산도 상승을 억제하는 효과를 나타내고 있다(Nakada *et al.*, 1996). 이것은 LPO를 발효유에 첨가하는 것에 의해 유산균이 생성한 과산화수소가 분해되고, 유중에 존재하는 SCN-와 반응한다. 그때 생긴 OSCN-가 유산균체 막을 통과하여, 유산균의 생육을 저해하지 않고 락토오스로부터 유산의 합성을 억제한다고 생각된다. 또 이 LP시스템을 이용한 발효유제품의 조직은 극히 매끈매끈하고, 맛을 장시간 유지하는 것이 알려져 있다(Hirano *et al.*, 1998). LPO의 항염증작용에 대해서 Matsushita 등(2008)은 Caco-2세포에 대하여 과산화수소에 의한 산화스트레스

를 LPO가 소거하고 Caco-2로부터 산화스트레스에 의해 생산되는 IL-8을 저감하는 것이 발견되었다. 따라서 LPO는 과산화수소를 분해하기 때문에 산화스트레스가 억제된다고 생각된다.

### 아. 마이셀성인산칼슘(MCP)

우유 중에는 약 30mM의 칼슘과 30mM의 인이 존재하고 있다. 칼슘 중에 약 1/3은 용해상으로 존재하고 나머지가 콜로이드상으로 존재하여 카세인마이셀의 구성성분으로 되어있다(Aoki *et al.*, 1988). 한편 인은 유기인과 무기인으로 분리되고, 유기인은 약 8mM로 대부분은 카세인에 인산에스테르로서 결합하고 있다. 무기인은 약 22mM로서, 반은 용해상으로 있고, 나머지 반은 카세인마이셀의 구성성분으로 되어 카세인과 결합하고 있다(Aoki *et al.*, 1988). 카세인마이셀 중에 함유되어 있는 칼슘과 무기인산(Pi)은 MCP로서 카세인에 결합하고 있다. 우유유래 칼슘은 식이유발성 비만의 현저한 감소와 마우스와 인간에 있어서 에너지 제한 중의 체중과 지방의 감소가 현저한 것이 보고되었다(Shi *et al.*, 2001; Zemel, 2003, Zemel *et al.*, 2004). 특히 마이셀성인산칼슘(MCP)은 간장의 지방 축적 및 지방세포의 비대화를 억제하는 것이 밝혀졌다. 이것은 2형 당뇨병 모델마우스에서 MCP의 섭취가 인슐린 상승을 억제하고, 지방세포에서 지방합성이 억제되기 때문이라고 생각된다. MCP는 칼슘대사 호르몬 및 당대사호르몬의 분비를 개입시켜 지질축적을 억제시키는 것으로 추정된다. 즉, MCP와 유당을 포함한 식품으로 있는 유제품의 섭취가 지방축적의 억제 및 내당능의 개선에 상승적 효과가 있는 것으로 시사된다. Sun과 Zemel(2004)은 유제품 이외의 것으로부터 얻은 칼슘과 비교하면 유제품으로부터 제공받은 칼슘이 지질생성의 억제 및 지방분해에 대해 영향이 크고, 특히 유제품의 칼슘이 칼슘 중에서도 항비만에 대하여 가장 큰 영향을 주는 것으로 보고하였다.

### 자. Conjugated Linoleic Acid(CLA)의 기능

CLA는 탄소수 18개로 이중결합을 2개 가지는 지방산으로 있고, 이중결합이 서로 이웃하여 존재하는 공액형 구조를 하고 있다. 또 그들 이중결합 부위 및



기하형(幾何型)(c:cis, t:trans)의 차이에 의해 이성체를 다수 보이고 있다(Sehat *et al.*, 1998). CLA는 반추동물의 제1 위내에 존재하는 혐기성세균 *Butyrivibrio fibrisolvens*의 linoleic acid isomerase에 의한 생체내 수소첨가 경로에 의해 생산된다(Kepler *et al.*, 1966). 따라서 식품에서의 CLA 주요공급원은 반추동물 유래의 유제품과 육류이다. 우유에서 지방 1g당 3-6mg, 치즈에서 4-8mg, 우육에서 3-4mg 정도 함유하고 있다. CLA의 생리활성기능은 항암작용, 항비만작용, 항동맥경화작용, 항당뇨병작용, 항고혈압작용 등의 생리적 작용이 보고되어 있다(Beruly, 2002a,b; Yamasaki *et al.*, 2003; Rahman *et al.*, 2001; Wang *et al.*, 2003).

## 2. 우유단백질 분해에 의한 생리활성기능

### 가. 스트레스완화 펩타이드

식품단백질의 일차구조 중에 다수 함유되어 있는(방향족 아미노산)-Leu로 구성된 di-peptide(Tyr-Leu(YL), Trp-Leu(WL), Phe-Leu(FL) 등)는 의약품에 상응하는 사용량(0.1mg/kg)에서 강한 항불안작용을 나타내는 것이 밝혀졌다(Kanegawa *et al.*, 2010). 특히 WL은 경구투여(0.3g/kg)에서도 그 유효성이 검증되었다. WL은 신경전달물질(serotonin, dopamine, GABA 등)의 유리를 촉진하고, 항불안작용을 나타내는 것이 밝혀졌다(Kanegawa *et al.*, 2010). 이러한 di-peptide들은 표 2에서와 같이 카세인( $\alpha$ -casein,  $\beta$ -casein,  $\kappa$ -casein)과 유청단백질( $\alpha$ -lactalbumin,  $\beta$ -lactoglobulin, bovine serum albumin)에도 보고되어 있고, Tyr-Leu-Glu (YLQ)과 Tyr-Leu-Tyr(YLY)은  $\alpha$ <sub>2</sub>-casein과 혈청알부민(bovine serum albumin)에서 검출된다(표 2).

그 외 우유단백질의 소화효소분해에 의해 얻어진 스트레스완화 펩타이드를 보면 다음과 같다(표 2).  $\alpha$ -casein은 Arg-Tyr-Leu-Gly-Tyr-Leu-Glu( $\alpha$ -casein exorphins), Arg-Tyr-Leu-Gly-Tyr-Leu( $\alpha$ -casein exorphins), 그리고 Tyr-Leu-Gly-Tyr-Leu-Glu( $\alpha$ -casein exorphins)이 보고되어 있다.  $\beta$ -casein에서는 Casomorphin들 (casomorphin-4, 5, 6, 7, 11)과  $\beta$ -

Casokinin-10(Tyr-Gln-Gln-Pro-Val-Gly-Pro-Val-Arg)이 보고되어 있다. 또한, His-Ile-Arg-Leu(HIRL,  $\beta$ -lactotensin), Tyr-Pro-Phe-pro-Gly(YFPFG, casomorphin), 그리고 Tyr-Leu-Tyr-Glu-Ile-Ala-Arg (YLYEIAR)등의 회장수축 및 오피오이드 펩타이드가 항불안작용을 보여주고 있다. 한편, 유청단백질 중에서는  $\alpha$ -lactalbumin에서  $\alpha$ -lactorphin(Tyr-Gly-Leu-Phe)이,  $\beta$ -lactoglobulin에서  $\beta$ -lactorphin(Tyr-Leu-Leu-Phe), 그리고 Bovine Serum albumin에서 serorphin(Tyr-Gly-Phe-Gln-Asn-Ala)이 보고되었다.

### 나. 식욕억제 펩타이드

우유섭취량과 BMI(Body Mass Index)는 오히려 역관계에 있다는 역학조사 결과가 보고되어 있고(Barba *et al.*, 2005), 우유는 비만을 촉진하는 식품으로 분류되어 있지도 않다. 그 이유 중의 하나로서, 우유단백질로부터 파생된 저분자 펩타이드가 식욕을 억제하고 있을 가능성이 있다. 우유단백질이 효소분해에 의해 여러 가지 생리작용을 나타내는 저분자 펩타이드가 분리되어 그 기능이 보고되었지만, 그들 중에는 식욕을 조절하는 펩타이드도 있다(Marczak *et al.*, 2006). His-Ile-Arg-Leu( $\beta$ -lactotensin)(Yamauch *et al.*, 2003)과 Gly-Leu-Phe(GLF)(Gattegno *et al.*, 1988)의 2종류 저분자 펩타이드와 Glycomacropeptide (GMP)가 식욕억제 작용을 나타내는 것으로 알려졌다(표 3).

#### 1) His-Ile-Arg-Leu( $\beta$ -lactotensin)

$\beta$ -lactotensin(30-100mg/kg)의 복강내 투여에 의해 용량의존적인 섭취량의 저하가 인정되었고, 100mg/kg 투여군의 섭취량은 투여 후 20분 및 60분에 있어서 유의적으로 낮은 수치를 나타내었다. 본 펩타이드는 식욕억제작용을 나타내는 것이 명확히 나타났다(Ohinata *et al.*, 2007). Ohinata 등(2007)은  $\beta$ -lactoglobulin의 카이모트립신(chymotrypsin) 소화물로부터 단리된 회장 수축펩타이드로 뇌-장호르몬으로서 잘 알려져 있는 뉴로텐신(neurotensin)에 상동성을 가지고, 2종류의 뉴로텐신수용체 가운데 NT2수용체에 선택적인 작용물질로 있는 것을 밝혀냈고, 또한  $\beta$ -lac-



표 2. 우유단백질의 소화에 의해 생성된 스트레스완화 펩타이드

Origin	Sequence	Reporter
$\alpha_1$ -casein	Tyr-Leu(YL)	Mullally <i>et al.</i> , 1996
	Arg-Tyr-Leu-Gly-Tyr-Leu-Glu( $\alpha$ -casein exorphins)	Loukas <i>et al.</i> , 1983, 1990
	Arg-Tyr-Leu-Gly-Tyr-Leu( $\alpha$ -casein exorphins)	
	Tyr-Leu-Gly-Tyr-Leu-Glu( $\alpha$ -casein exorphins)	
$\alpha_2$ -casein	Phe-Leu(FL)	Kanegawa <i>et al.</i> , 2010
	Tyr-Leu-Tyr(YLY)	Kanegawa <i>et al.</i> , 2010
$\beta$ -casein	Phe-Leu(FL)	Kanegawa <i>et al.</i> , 2010
	Tyr-Pro-Phe-Pro(Casomorphin-4)	Fiat and Jollès, 1989; Schlimme and Meisel, 1995
	Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly(Casomorphin-5)	
	Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro(Casomorphin-6)	
	Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile(Casomorphin-7)	Teschemacher and Brantl, 1994 Meisel and Schlimme, 1994
	Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile-Pro-Asn-Ser-Leu (Casomorphin-11)	
Tyr-Gln-Gln-Pro-Val-Gly-Pro-Val-Arg ( $\beta$ -Casokinin-10)		
$\kappa$ -casein	Phe-Leu(FL)	Kanegawa <i>et al.</i> , 2010
	Tyr-Gly(YG)	Kayser and Meisel, 1996
$\alpha$ -lactalbumin	Tyr-Gly-Leu-Phe( $\alpha$ -lactorphin)	Chiba and Yoshikawa, 1986
	Tyr-Gly(YG)	Mullally <i>et al.</i> , 1996
	Phe-Leu(FL)	Kanegawa <i>et al.</i> , 2010
	Trp-Leu(WL)	Kanegawa <i>et al.</i> , 2010
$\beta$ -lactoglobulin	Tyr-Leu-Leu-Phe( $\beta$ -lactorphin)	Chiba and Yoshikawa, 1986
	Tyr-Leu(YL)	Mullally <i>et al.</i> , 1996
Bovine Serum albumin	Tyr-Leu(YL)	Mullally <i>et al.</i> , 1996
	Tyr-Leu-Gln(YLQ)	Kanegawa <i>et al.</i> , 2010
	Tyr-Leu-Tyr(YLY)	Kanegawa <i>et al.</i> , 2010
	Tyr-Gly-Phe-Gln-Asn-Ala(serorphin)	Tani <i>et al.</i> , 1994

표 3. 우유단백질의 소화에 의해 생성된 식욕억제 펩타이드

Origin	Sequence	Reporter
$\beta$ -lactoglobulin	His-Ile-Arg-Leu( $\beta$ -lactotensin)	Yamauchi <i>et al.</i> , 2003
$\alpha$ -lactalbumin	Gly-Lue-Phe(GLP)	Gattegno <i>et al.</i> , 1998
$\kappa$ -casein	$\kappa$ -caseinglycomaclopeptide	Yvon <i>et al.</i> , 1994

totensin(500mg/kg)은 경구투여에 의해 유의적인 식욕억제작용을 나타내는 것도 밝혀냈다. 더욱이  $\beta$ -lac-

totensin은 30-60nmol/mouse의 뇌실내 투여에 의해 용량 의존적인 식욕억제작용을 나타냄과 동시에



60nmol/mouse의 뇌실내 투여에 의해 위배출능(gastric emptying)을 억제하는 것도 밝혀냈다. 따라서  $\beta$ -lactotensin은 우유단백질 유래의 식욕억제 펩타이드이고, 경구투여에 의해서도 유효성이 인정되고 있다. 그 외  $\beta$ -lactotensin의 기능은 콜레스테롤 저하작용, 담즙산 분비촉진작용, 진통작용, 학습촉진작용 및 공포 학습억제작용을 가지는 것으로 알려져 있다(Ohinata *et al.*, 2007; Yamauchi *et al.*, 2003a,b,2006).

### 2) Gly-Lue-Phe(GLP)

Ohinata 등(2007)은  $\alpha$ -lactalbumin 유래의 Gly-Lue-Phe(GLP)를 100mg/kg 복강내 투여한 결과, 투여 후 20분과 120분에서 유의적인 식욕억제작용을 나타내었다고 보고하였으며, 그 효과는  $\alpha$ -lactalbumin의 용량에 의존적으로 섭취량이 저하하였다고 하였다. 따라서 Gly-Lue-Phe(GLP)는 식욕억제 펩타이드로서 인정되고 있다.

### 3) Glycomacropeptide(GMP)

GMP는 치즈 제조 시, 응유효소인 렌넷에 의해  $\kappa$ -casein으로부터 분리된 분자량이 약 9000Da의 당펩타이드이다. 정맥 주사한 GMP가 위산분비를 억제하는 것은 1970년대 러시아 연구 그룹에 의해 시작되었다. 그 후, 랫트의 시험에서 GMP가 위산분비를 억제하고, 체액의 분비를 촉진시키고, 소화관을 돕는 작용을 하는 cholecystokinin(CCK)의 분비를 높이는 것이 보고되었다(Beucher *et al.*, 1994). 이 효과는 시알산(sialic acid)을 1개 포함하는 GMP가 가장 높고, 시알산 0개 또는 2개 이상 함유한 것은 낮은 효과를 나타내었다. 한편 그리고 Yvon 등(1994)은 공업적으로 제조된 GMP 4g을 사람에게 투여한 결과 위산분비가 약 15% 저감하였다고 보고하였다.

### 다. 면역조절 펩타이드

우유단백질의 소화 효소에 의해 생성된 면역조절 펩타이드는 표 4에 나타내었다. 우유  $\alpha$ s<sub>1</sub>-casein 유래의 1-23영역(Isracidin)과 194-199영역( $\alpha$ -casein exorphins)의 두 영역은 식작용을 촉진하는 펩타이드로 알려져 있다(Lahov, 1996; Elitsur, 1991). 그리고  $\alpha$ s<sub>2</sub>-

casein의 1-32영역(casein phosphopeptide)도 면역조절 펩타이드로 보고되어 있다.

우유  $\beta$ -casein 유래의 면역조절 펩타이드는 60-66영역( $\beta$ -casomorphin-7), casein phosphopeptide(1-25, 1-28, 그리고 1-32)영역, 193-209영역, Leu-Leu-Tyr, Pro-Gly-Pro-Ile-Pro-Asn, 그리고 Thr-Thr-Met-Pro-Leu-Tyr 등이 알려져 있다.

우유  $\kappa$ -casein의 소화에 의해 생겨난 면역조절 펩타이드는 표 4에 보는 바와 같이 분리되어 있다. di-펩타이드(Tyr-Gly)는 B세포와 T세포의 증식을 촉진하고(Meisel, 1997), 25-34영역(casoxiin)은 다형핵백혈구의 식작용을 촉진하는 것으로 보고하였고(Takahashi *et al.*, 1997), 17-21영역(Casecidin)은 저농도에서 B세포 및 T세포의 증식을 억제하고 고농도에서는 세포자연사를 유도한다는 연구 결과가 있다(Matin *et al.*, 2000). 한편,  $\kappa$ -casein에 치즈 제조시에 이용되는 응유효소 키모신을 작용시키면  $\kappa$ -casein의 105번의 Phe와 106번의 Met의 사이가 절단된다. 1-105영역(para- $\kappa$ -casein)은 IgM의 생산을 촉진한다(Yamada *et al.*, 1991). Met106 이후의 펩타이드를 glycomacropeptide(GMP)라 부르며, GMP의 면역기능에 대한 연구는 논문에 따라 다른 결과가 보고되었다. Otani 등(2000)은 마우스 비장세포를 이용하여 mitogen 존재하에서 세포증식을 조사한 결과 GMP는 증식을 억제하는 것으로 보고하였다. 또 Mikkelsen 등(2006)의 보고에도 마우스를  $\kappa$ -casein 및 ovoalbumin 결합 GMP에 면역하면 GMP특이항체 (IgG1, IgG2a, IgM)가 생산되지만 GMP 단독에서는 항체가 생산되지 않았다. Yun 등(1996)의 보고에 의하면 GMP는 LPS로 자극한 마우스 비장세포의 세포수를 약 30% 정도 감소시켰다. Li와 Mine(2004)도 GMP를 펩신 처리하면 세포증식효과는 높았으나 시알산을 제거하면 증식능이 감소함에 따라 폴리펩타이드와 당쇄구조가 관여하는 것으로 결론지었다.

그 외 유청단백질로부터 유래된 면역조절펩타이드로서는  $\alpha$ -lactalbumin 유래의 두펩타이드(Tyr-Gly, Tyr-Gly-Gly)가 있으며, 락토페린으로부터 얻어진 락토페리신(lactoferricin)이 있다(Mattsby-Balter *et al.*, 1996).

표 4. 우유단백질의 소화에 의해 생성된 면역조절 펩타이드

Origin	Sequence	Reporter
$\alpha_{S1}$ -casein	Arg-Tyr-Leu-Gly-Tyr-Leu( $\alpha$ -casein exorphins) 1-23 (Isrcacidin)	Elitsur and Luk, 1991 Lahov and Regelson, 1996
$\alpha_2$ -casein	1-32 (Casein phosphopeptide)	Hata <i>et al.</i> , 1999; Otani <i>et al.</i> , 2000
$\beta$ -casein	Leu-Leu-Tyr	Migliore-Samour and Jollès, 1988
	Pro-Gly-Pro-Ile-Pro-Asn	Schlimme and Meisel, 1995
	Thr-Thr-Met-Pro-Leu-Tyr	Kayser and Meisel, 1996
	Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile( $\beta$ -casomorphin-7) 1-25 (Casein phosphopeptide)	Hata <i>et al.</i> , 1998
	1-28 (Casein phosphopeptide) 1-32 (Casein phosphopeptide) 193-209	Hata <i>et al.</i> , 1999 Coste <i>et al.</i> , 1992
$\kappa$ -casein	Tyr-Gly	Meisel, 1997
	17-21 (Casecidin)	Matin <i>et al.</i> , 2000
	Phe-Phe-Ser-Asp-Lys	Jolles <i>et al.</i> , 1988
	25-34 (Casoxiin C)	Takahashi <i>et al.</i> , 1997
	1-105 (Para- $\kappa$ -casein) 106-169 ( $\kappa$ -caseinglycomacropeptide)	Yamada <i>et al.</i> , 1991 Otani <i>et al.</i> , 2000
$\alpha$ -lactalbumin	Tyr-Gly	Kayser and Meisel, 1996
	Tyr-Gly-Gly	
Lactoferrin	Lactoferricin	Mattsby-Baltzer <i>et al.</i> , 1996

### III. 결론

과도한 정신적 스트레스는 정신질환 뿐만아니라 대사증후군과 생활습관병의 발생 위험을 상승시키는 요인이 된다. 따라서 스트레스가 많은 현대사회에서는 정신적 스트레스를 완화시키는 소재가 강하게 요구되고 있다. 다행히도 우유 및 유제품의 섭취가 생활습관병과 각종 감염에 대해서 예방과 치료 가능성이 있는 것이 보고되었고, 특히 단백질 분해효소에 의한 우유 단백질 유래의 기능성 펩타이드가 잠재적으로 크게 기여할 것으로 사료된다.

대사증후군은 내장지방의 축적으로 지질대사이상, 고혈압, 당대사이상 등의 질환이 개인에게 다수 발생 되는 것에 의해 심혈관질환이 높아지는 상태를 말한다. 대사증후군은 일반적으로 유전적인 인자와 생활환경 인자가 주 원인이다. 최근에는 생활환경인자에 의한 대사증후군이 증가하고 있는 실정이다. 즉, 생활환경

인자로는 섭취에너지량의 증가, 지방에너지 비율의 증가, 운동부족 등으로 인한 인슐린 저항성과 내장지방 축적을 통하여 발증이 촉진된다(Lakka *et al.*, 2002). 따라서 생활환경인자의 개선책으로 식사의 량과 질을 개선하는 것은 대사증후군의 위험인자를 개선하는 것과 연결된다. 그와 같은 배경에서 식품 중의 항비만성분 및 대사증후군을 예방하는 식사인자가 주목되고 연구되고 있다. 우유유래 칼슘은 사람에게 있어서 체중과 지방을 현저하게 감소시킨다고 보고되어 있다(Zamel 2004,2003; Shi *et al.*, 2001; Sun and Zemel, 2004). Sun과 Zemel(2004)은 유제품 이외의 것으로부터 칼슘을 섭취한 것과 비교하면 유제품으로부터 섭취되어 얻어진 칼슘이 지질생성의 억제와 지방분해에 대하여 효과가 컸고, 유제품의 칼슘이 칼슘 중에서도 비만억제에 대하여 가장 큰 영향을 주었다고 보고하였다. 더욱이 우유를 마시는 사람에 대한 역학조사에서도 항비만효과가 있는 것이 알려져 있어(Elbon *et al.*, 1994;





Summerbell *et al.*, 1998), 우유와 유제품을 일상적으로 섭취하는 것은 건강에 유익하다고 생각된다.

한편, 대사증후군 외에 위협을 받고 있는 또 다른 인자가 있다. 우리의 생활환경에는 세균, 바이러스 등의 다양한 병원성 생물이 존재하고 있고, 이들은 언제라도 우리를 감염시킬 수 있다. 그리고 우리의 몸은 언제 이상세포가 발생하여 암을 유발할지 모르는 상태로 생활하고 있다. 따라서 병원성생물 및 이상세포로부터 보호 받을 수 있는 면역기구를 최상의 상태로 유지하여야만 한다. 우리의 몸은 외부로부터 미생물과 바이러스 등의 공격을 받게 되면 자신의 몸을 지키려 하는 고도의 방어시스템을 가지고 있다. 감염의 원인이 되는 것이 우리의 몸에 들어오게 되면 먼저 자연면역이라는 시스템이 작동한다. 자연면역은 식세포와 natural killer(NK)세포 등이 담당하지만 그 효력이 강하지 않기 때문에 획득면역을 발달시켜 감염원에 대하여 특이적인 방어를 하게하고 감염으로부터 회복되게 하여야 한다. 획득면역의 가장 큰 특징 중의 하나가 면역학적 기억으로, 이러한 기억이 있기 때문에 재감염이 일어나지 않는다. 이것은 잘 알려진 항체(면역글로불린)등이 작용한다. 자연면역과 획득면역계의 각각의 물질이 우유와 유제품 중에 함유되어 있고, 특히 이들 단백질의 소화에 의한 면역조절펩타이드가 크게 기여하고 있다.

결론으로서, 우유 단백질의 생리기능을 종합적으로 정리하면 다음과 같다. 1) 감염방어기능(면역글로불린, 락토페린, 라이소자임, 락토퍼옥시테이스, 잔틴옥시테이스, 보체 등), 2) 성장기능(GMP, 카제인소화물), 3) 칼슘흡수촉진기능(CPP), 4) 면역조절기능(락토페린, CPP, α-lactalbumin, lysozyme, 카제인소화물), 5) 혈청콜레스테롤 저하기능 등이 있다. 따라서 우유 성분 및 그의 소화에 의해 생겨난 펩타이드들은 대사증후군, 생활습관병 및 자기면역질환의 예방과 감염예방식품소재로서 이용되어 우리들의 건강 유지를 위하여 크게 기여할 것으로 기대되고 있다.

### 참고문헌

1. Aoki, T., Yamada, N., Kako, Y., and Imamura, T. (1988) Disassociation during dialysis of casein aggregates cross-linked by

colloidal calcium phosphate in bovine casein micelles. *J. Dairy Res.* **55**, 189-195.  
2. Barba, G. Troiano, E. Russo, P. Venezia, A. and Siani, A. (2005) Inverse association between body mass and frequency of milk consumption in children. *Br. J. Nutr.* **93**, 15-19.  
3. Bayless, K. J., and Davis, G. E. (2001) Identification of dual alpha 4 beta 1 integrin binding sites within sites within a 38 amino acid domain in the N-terminal thrombin fragment of human osteopontin. *J. Biol. Chem.* **276**, 13483-13489.  
4. Beruly, M. A. (2002a) Inhibition of carcinogenesis by conjugated linoleic acid: Potential mechanisms of action. *J. Nutr.* **132**, 2995-2998.  
5. Beruly, M. A. (2002b) Dietary conjugated linoleic acid in health: Physiological effects and mechanisms of action. *Annu. Rev. Nutr.* **22**, 505-531.  
6. Beucher, S., Levenez, F., Yvon, M., and Corring, T. (1994) Effects of gastric digestive products from casein on CCK release by intestinal cells in rat. *J. Nutr. Biochem.* **5**, 578-584.  
7. Carlsson, J., Iwami, Y., and Yamada, T. (1983) Hydrogen peroxide excretion by oral streptococci and effect of lactoperoxidase-thiocyanate-hydrogen peroxide. *Infect. Immun.* **40**, 70-80.  
8. Chiba, H. and Yoshikawa, M. (1986) Biologically functional peptides from food proteins: new opioid peptides from milk proteins. In *Protein Tailoring for Food and Medical Uses*, eds R.E.Feeney and J.R. Whitaker. Marcel Dekker, New York, pp.123-153.  
9. Coste, M., Rochet, V., Leonil, J., Molle, D., Bouhallab, S., and Tome, D. (1992) Identification of C-terminal peptides of bovine beta-casein that enhance proliferation of rat lymphocytes. *Immunol. Lett.* **3**, 41-46.  
10. Elbon, M. S., Johnson, A. M., and Fischer, G. J. (1994) Milk consumption in olderamericans. *Am. J. public Healthy*, **88**, 1221-1224.  
11. Elitsur, Y. and Luk, G. D. (1991) Beta-casomorphin(BCM) and human colonic lamina propria lymphocyte proliferation. *Clin. Exp. Immunol.* **85**, 493-497.  
12. Flower, D. R. (1996) The lipocalin protein family: structure and function. *Biochem. J.* **318**, 1-14.  
13. Gattegno, L., Migliore-Samour, D., Saffar, L., and Jollès, P. (1988) Enhancement of phagocytic activity of human monocytic-macrophagic cells by immuno stimulating peptides from human casein. *Immunol. Lett.* **18**, 27-31.  
14. Greene, L. H., Grobler, J. A., Malinovskii, V. A., Tian, J., Azharya, K. R., and Brew, K. (1999) Stability activity and flexibility in α-lactalbumin. *Protein Eng.* **12**, 581-587.  
15. Hata, I., Otani, H., and Higashiyama, S. (1998) Identification of a phosphopeptide in bovine αs<sub>1</sub>-casein digest as a factor influencing proliferation and immunoglobulin production in lymphocyte cultures. *J. dairy Res.* **65**, 569-578.

16. Hata, I., Ueda, J., and Otani, H. (1999) Immunostimulatory action of a commercially available casein phosphopeptide preparation, CPP-III, in cellcultures. *Milchwissenschaft*, **54**, 3-6.
17. Hirano, R., Hirano, M., Oooka, M., Dosako, S., Nakajima, I., and Igoshi, K. (1998) Lactoperoxidase effects on rheological properties of yogurt. *J. Food Sci.* **63**, 35-38.
18. Horigome, A. (2008) A new function of lactoperoxidase in bovine whey: Anti-inflammatory effect. *Milk Sci.* **56**, 109-113. [In Japanese]
19. Imai, T. (2007) Health function and utilization of whey protein. *Milk Sci.* **55**, 227-232. [In Japanese]
20. Inagaki, M. and Kanamaru, Y. (2011) Possible utilization of cow's milk proteins against rotavirus gastroenteritis. *Milk Sci.* **60**, 25-38. [In Japanese]
21. Inagaki, M., Kobayashi, C., Nohara, M., and Kanamaru, Y. (2008) Control of intestinal infection with bovine milk  $\alpha$ -lactalbumin and  $\beta$ -lactoglobulin. *Milk Sci.* **56**, 131-136. [In Japanese]
22. Inagaki, M., Nagai, S., Yabe, T., Nagaoka, S., Minamoto, N., Takahashi, T., Mastuda, T., Nakagomi, O., Nakagomi, T., Ebina, T., and Kanamaru, Y. (2010) The bovine lactophorin C-terminal fragment and PAS6/7 were both potent in the inhibition of human rotavirus replication in cultured epithelial cells and the prevention of experimental gastroenteritis. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **74**, 1386-1390.
23. Jollès, P., Migore-Samour, D., and Parker, F. (1998) Patent Assignee: Rhone-poulence sante, United States Patent, **4 777 243**.
24. Kanegawa, N., Suzuki, C., and Ohinata, K. (2010) Dipeptide Tyr-Leu(YL) exhibits anxiolytic-like activity after oral administration via activating serotonin 5-HT<sub>1A</sub>, dopamine D<sub>1</sub>, GABA<sub>A</sub> receptors in mice. *FEBS Lett.* **584**, 599-604.
25. Kanno, C. (1989) Characterization of multiple forms of lactophorin isolated from bovie milk whey. *J. Dairy Sci.* **72**, 1732-1739.
26. Kayser, H. and Meisel, H. (1996) Stimulation of human peripheral blood lymphocytes by bioactive peptides derived from bovine milk proteins. *FEBS Let.* **383**, 18-20.
27. Kepler, C. R., Hiron, K. P., McNeill, J. J., and Tove, S. B. (1966) Intermediates and products of the biohydrogenation of linoleic acid by *Butyrivibrio fibrisolvens*. *J. Biol. Chem.* **25**, 1350-1354.
28. Kushibiki, S., Hodate, K., Kurisaki, J., Shingu, H., Ueda, Y., Watanabe, A., and Shinoda, M. (2001) Effect of  $\beta$ -lactoglobulin on plasma retiol and triglyceride concentration, and fatty acid composition in calves. *J. Dairy Res.* **68**, 579-586.
29. Kvistgaard, A. S., Pallesen, L. T., Arias, C. F., Lopez, S., Petersen, T. E., Heegaard, C. W., and Rasmussen, J. T. (2004) Inhibitory effects of human and bovine milk constituents on rotavirus infections. *J. Dairy Sci.* **87**, 4088-4096.
30. Lahov, E. and Rgelson, W. (1996) Antibacterial and immunostimulating casein-derived substances from milk: casecidin, isracidin peptides. *Food Chem. Toxicol.* **34**, 131-145.
31. Lakka, H. M., Laaksonen, D. E., Lakka, T. A., Niskanen, L. K., Kumpusalo, E., Tuomilehto, J., and Salonen, J. T. (2002) The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* **288**, 2709-2716.
32. Li, E.W.Y. and Mine, Y. (2004) Immunoenhancing effects of bovine glycomacropeptide and its derivatives on the proliferative response and phagocytic activities of human macrophage like cells, U937. *J. Agri. Food Chem.* **52**, 2704-2708.
33. Loukas, S., Panetsos, F., Donga, E., and Zioudrou, C. (1990) Selective  $\delta$ -antagonist peptides, analogs of  $\alpha$ -casein exorphin, as probes for the opioid receptor. In  $\beta$ -casomorphins and related peptides, eds F. Nyberg and V. Brantl. Fyris-Tryck AB, Uppsala pp. 143-149.
34. Loukas, S., Varoucha, D., Zioudrou, C., Streaty, R. A., and Klee, W. A. (1983) Opioid activities and structures of  $\alpha$ -casein derived exorphins. *Biochem.* **22**, 4567-4573.
35. Marczak, E. D., Ohinata, K., Lipkowski, A. W., and Yoshikawa, M. (2006) Arg-Ile-Tyr(RIY) derived from rapeseed protein decreases food intake and gastric emptying after oral administration in mice. *Peptides*, **27**, 2065-2068.
36. Markus, C. R., Oliver, B., Panhuysen, G. E., van der Gugten, J., Alles, M. S., Tuiten, A., Westenberg, H. G. M., Fekkes, D., Koppeschaar, H. F., and de Haan, E. H. F. (2000) The bovine protein  $\alpha$ -lactalbumin increase the plasma ratio of tryptophan to the other large amino acids, and in vulnerable subjects raises brain serotonin activity, reduces cortisol concentration, and improves mood under stress. *Am. J. Clin. Nutr.* **71**, 1536-1544.
37. Mather, I. H. (2000) A review and proposed nomenclature for major proteins of the milk-fat globule membrane. *J. Dairy Sci.* **83**, 203-247.
38. Matin, M., Monnai, M., and Otani, H. (2000) Isolation and characterization of a cytotoxic pentapeptide, k-casecidin, from bovine K-casein digested with bovine trypsin. *Anim. Sci. J.* **71**, 197-207.
39. Matsumoto, H., Shimokawa, Y., Ushida, Y., Toida, T., and Hayasawa, H. (2001) New biological function of bovine  $\alpha$ -lactalbumin: protective effect against ethanol and stress induced gastric mucosal injury in rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **65**, 1104-1111.
40. Matsushita, A., Son, D.O., Satsu, H., Tanaka, Y., Kawakami, H., Totsuka, M., and Shimizu, M. (2008) Inhibitory effect of lactoperoxidase on the secretion of proinflammatory cytokine interleukin-8 in human intestinal epithelial Caco-2 cells. *Int. Dairy J.* **18**, 932-938.



41. Mattsby-Baltzer, I., Roseanu, A., Motaas, C., Elverfors, J., Engberg, I., and Hanson, L. A. (1996) Lactoferrin or a fragment thereof inhibits the endotoxin induced interleukin-6 response in human monocytic cells. *Ped. Res.* **40**, 257-262.
42. Meisel, H. (1997) Biochemical properties of regulatory peptides derived from milk proteins. *Biopolymers*, **43**, 119-128.
43. Meisel, H. and Schlimme, E. (1994) Inhibitors of angiotensin-converting-enzyme derived from bovine casein(Casokinins). In  $\beta$ -casomorphins and related peptides: recent developments, eds V. Brantl and H. Teschemacher. VCH, Weinheim, pp. 27-33.
44. Migliore-Samour, D., and Jollès, P. (1988) Casein, a prohormone with an immunomodulating role for the newborn?. *Experientia*, **44**, 188-193.
45. Mikkelsen, T. L., Rasmussen, E., Olsen, A., Barkholt, V., and Frøkiær, H. (2006) Immunogenicity of  $\kappa$ -casein and glycomacropeptide. *J. Dairy Sci.*, **89**, 824-830.
46. Mizuyachi, A., Alvarez, J., Greenfield, E. M., Teti, A., Grano, M., Colucci, S., Zanbinib-Zollone, A., Ross, F. P., Teitelbaum, S. L., and Cheresch, D. (1991) Recognition of osteopontin and related peptides by  $\alpha$ v $\beta$ 3 integrin stimulates immediate cell signals in osteoclasts. *J. Biol. Chem.* **266**, 20347-20369.
47. Mullally, M. M., Meisel, H., and FitzGerald, R. J. (1996) Synthetic peptides corresponding to  $\alpha$ -lactalbumin and  $\beta$ -lactoglobulin sequence with angiotensin- I -converting enzyme inhibitory activity. *Biolog. Chem. Hoppe-Seyler*, **377**, 259-260.
48. Nagamoto, T., Ohga, S., Takada, H., Nomura, A., Hikino, S., Imura, M., Ohshima, K., and Hara, T. (2004) Microarray analysis of human milk cells: persistent high expression of osteopontin during the lactation period. *Clin. Exp. Immunol.* **138**, 47-53.
49. Nakada, M., Dosako, S., Hirano, R., Oooka, M., and Nakajima, I. (1996) Lactoperoxidase suppresses acid production in yoghurt during storage under refrigeration. *Int. Dairy J.* **6**, 33-42.
50. Ohinata, K., Sonoda, S., Inoue, N., Yamauchi, R., Wada, K. and Yoshikawa, M. (2007)  $\beta$ -Lactotensin, a neurotensin agonist peptide derived from bovine  $\beta$ -lactoglobulin, enhances memory consolidation in mice. *Peptides*, **28**, 1470-1474.
51. Otani, H., Kihara, Y., and Park, M. (2000) The immunoenhancing property of dietary casein phosphopeptide preparation in mice. *Food Agric. Immunol.* **12**, 165-173
52. Park, Y. W. (2009) Overview of bioactive components in milk and dairy products. Wiley Online Library.
53. Rahman, S. M., Wang, Y. M., Yotsumoto, H., Cha, J. Y., Inoue, S., and Yanagita, T. (2001) Effect of conjugated linoleic acid on serum leptin concentrations, body fat accumulation and beta-oxidation of fatty acid in OLETF Rats. *Nutrition*, **17**, 385-390.
54. Reiter, B. (1985) In "Composition and physiological properties of human milk", ed. by J. Schaub, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, pp.271
55. Rollo, E. E., Hempson, S. J., Bansal, A., Tsao, E., Habib, I., Denhardt, D. T., Mackow, E. R., and Shaw, R. D. (2005) The cytokine osteopontin modulates the severity of rotavirus diarrhea. *J. Virol.* **79**, 3509-3516.
56. Schlimme, E. and Meisel, H. (1995) Bioactive peptides derived from milk proteins. Structural, physiological and analytical aspects. *Nahrung-Food*, **39**, 1-20.
57. Sehat, N., Yurawecz, M. P., Roach, J. A. G., Mossoba, M. M., Kramer, J. K. G., and Ku, Y. (1998) Silver-ion high performance liquid chromatographic separation and identification of conjugated linoleic acid isomers. *Lipids*, **33**, 217-221.
58. Shi, H., Dirienzo, D., and Zemel, M. B. (2001) Effects of dietary calcium on adipocyte lipid metabolism and body weight regulation in energy-restricted aP2-agouti transgenic mice. *FASEB J.* **15**, 291-293.
59. Shimazaki, K. (2000) Lactoferrin: A marvelous protein in milk? *Anim. Sci. J. technol.* (Chikusan Gakkai-ho) **71**, 329-347.
60. Shin, K., Hayasawa, H., and Lönnnerdal, B. (2001) Inhibition of Escherichia coli respiratory enzymes by the lactoperoxidase-thiocyanate antimicrobial system. *J. Appl. Microbiol.* **90**, 489-493.
61. Summerbell, C. D., Watts, C., Hippines, J. P., Garrow, J. S. (1998) Randomised controlled trial of novel, simple, and well supervised weigh reducing diets in outpatients. *BMJ*, **317**, 1487-1489
62. Sun X. and Zemel, M. B. (2004) calcium and dairy products inhibit weight and fat regain during ad libitum consumption following energy restriction in aP2-agouti transgenic mice. *J. Nutr.* **134**, 3054-3060.
63. Superti, F., Siciliano, R., Rega, B., Giansanti, F., Valenti, P., and Antonini, G. (2001) Involvement of lactoferrin metal saturation, sialic acid and protein fragments in the inhibition of rotavirus infection. *Biochem. Biophys. Acta*, **1528**, 107-115.
64. Takahashi, M., Moriguchi, S., Sugauma, H., Shiota, A., Tani, F., Usui, H., Kurahashi, K., Sasaki, R., and Yoshikawa, M. (1997) Identification of Casoxin C an ileum-contracting peptide derived from bovine  $\kappa$ -casein as antagonist for C3a receptors. *Peptides*, **18**, 329-336.
65. Tani, F., Shiota, A., Chiba, H., and Yoshikawa, M. (1994) Serorphin, an opioid peptide derives from bovine serum albumin. In  $\beta$ -Casomorphins and related peptides: recent developments, eds V. Brantl and H. Teschemacher. VCH, Weinheim, pp. 49-53.
66. Teschemacher, H. and Brantl, V. (1994) Milk protein derived atypical opioid peptides and related compounds with opioid

- antagonist activity. In  $\beta$ -casomorphins and related peptides: recent development, eds V. Brantl and H. Teschemacher, VCH, Weinheim, pp. 3-17.
67. Ushida, Y. (2008) Gastroprotective action of  $\alpha$ -lactalbumin. *Milk Sci.* **60**, 25-38. [In Japanese]
  68. Wang, K. X. and Denhardt, D. T. (2008) Osteopontin: Role in immune regulation and stress responses. *Cytokine and Growth factor Reviews*, **19**, 333-345.
  69. Wang, Y. M., Rahman, S. M., Nagao, K., Arao, K., Inoue, N., and Yanagita, T. (2003) Comparison of the effects of triacylglycerol-CLA and free fatty acid-CLA on hepatic lipid metabolism in OLETF obese rats. *J. Oleo. Sci.* **52**, 121-128.
  70. Yamada, K., Ikeda, I., Nakajima, H., Shirahata, S., and Murakami, H. (1991) Stimulation of proliferation and immunoglobulin production of human-human hybridoma by various types of caseins and their protease digests. *Cytotechnology*, **5**, 279-285.
  71. Yamasaki, M., Chujo, H., Hirano, A., Koyanagi, N., Okamoto, T., Tojo, N., Oishi, A., Iwata, T., Yamauchi-Sato, Y., Yamamoto, T., Tsutsumi, K., Tachibana, H., and Yamada, K. (2003) Immunoglobulin and cytokine production from spleen lymphocytes is modulated in C57BL/6J mice by dietary cis-9, trans-11 and trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid. *J. Nutr.* **133**, 784-788.
  72. Yamauchi, R., Ohinata, K., and Yoshikawa, M. (2003)  $\beta$ -lactotensin and neurotensin rapidly reduce serum cholesterol via NT2 receptor. *Peptides*, **24**, 1955-1961.
  73. Yamauchi R., Sonoda S., Jinsmaa Y., Yoshikawa M. (2003) Antinociception induced by  $\beta$ -lactotensin, a neurotensin agonist peptide derived from  $\beta$ -lactoglobulin, is mediated by NT2 and D1 receptor. *Life Sci.* **73**, 1917-1923.
  74. Yamauchi, R., Usui, H., Yunden, J., Takenaka, Y., Tani, F., and Yoshikawa, M. (2003) Characterization of beta-lactotensin, bioactive peptide derived from  $\beta$ -lactoglobulin, as a neurotensin agonist. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **67**, 940-943.
  75. Yamauchi, R., Wada, E., Yamada, D., Yoshikawa, M., and Wada, K. (2006) Effect of  $\beta$ -lactotensin on acute stress and fear memory. *Peptides*, **27**, 3176-3182.
  76. Yun, S. S., Sugita-Konishi, Y., Kumagai, S., and Yamauchi, K. (1996) Glycomacropeptide from cheese whey protein concentrate enhance IgA production by lipopolysaccharide stimulated murine spleen cells. *Ann. Sci. Tech.* **67**, 458-462.
  77. Yvon, M., Beucher, S., Guilloteau, P., Le Huerou-Luron, I., and Corring, T. (1994) Effects of caseinomacropeptide(CMP) on digestion regulation. *Reprod. Nutr. Dev.* **34**, 527-537.
  78. Zemel, M. B. (2003) Mechanisms of dairy modulation of adiposity. *J. Nutr.* **133**, 252S-256S.
  79. Zemel, M. B. (2004) Dietary calcium and dairy modulation of adiposity and obesity risk. *Nutrition Review*, **62**, 125-131.
  80. Zemel, M. B., Thomson, W., Milstead, A., Morris, K., and Campbell, P. (2004) Calcium and dairy accelerate of weight and fat loss during energy restriction in obese adults. *Obes. Res.* **12**, 582-590.
  81. 김겨유 외 12인 (2011) 최신유가공학(개정증보판), 유한문화사, pp. 307-330.