

Rhythmic Control and Physiological Functional Significance of Melatonin Production in Circadian Rhythm

Min Gyun Kim[†], Seul Ki Park[†] and Soon Cheol Ahn^{*}

Department of Microbiology and Immunology, Pusan National University School of Medicine, Yangsan 626-870, Korea

Received August 22, 2013 / Revised August 25, 2013 / Accepted August 27, 2013

Circadian rhythm is controlled by hormonal oscillations governing the physiology of all living organisms. In mammals, the main function of the pineal gland is to transform the circadian rhythm generated in the hypothalamic suprachiasmatic nucleus into rhythmic signals of circulating melatonin characterized by a largely nocturnal increase that closely reflects the duration of night time. The pineal gland has lost direct photosensitivity, but responds to light via multi-synaptic pathways that include a subset of retinal ganglion cells. Rhythmic control is achieved through a tight coupling between environmental lighting and arylalkylamine-N-acetyltransferase (AANAT) expression, which is the rhythm-controlling enzyme in melatonin synthesis. Previous studies on the nocturnal expression of AANAT protein have described transcriptional, post-transcriptional, and post-translational regulatory mechanisms. Molecular mechanisms for dependent AANAT expression provide novel aspects for melatonin's circadian rhythmicity. Extensive animal research has linked pineal melatonin for the expression of seasonal rhythmicity in many mammalian species to the modulation of circadian rhythms and to sleep regulation. It has value in treating various circadian rhythm disorders, such as jet lag or shift-work sleep disorders. Melatonin, also, in a broad range of effects with a significant regulation influences many of the body's physiological functions. In addition, this hormone is known to influence reproductive, cardiovascular, and immunological regulation as well as psychiatric disorders.

Key words : Pineal gland, melatonin, arylalkylamine-N-acetyltransferase, sleep disorders, circadian rhythm

배 경

모든 생명체에 있어서 낮과 밤, 계절의 변화는 생존에 큰 영향을 주고, 변화에 대한 적응 과정은 생명체의 생리적 기능 유지에 매우 중요하다. 따라서 하루 주기(일주기) 및 계절의 변화에 따라 작용하는 호르몬들에 대한 많은 연구가 이어져왔다. 지금으로부터 40여 년 전, 송과체(pineal gland)에 대한 연구가 처음으로 알려졌고, 그 주 생성물인 멜라토닌에 대한 연구가 병행되었다[33]. 멜라토닌은 자연계에 매우 폭넓게 존재하면서 여러 생리적 기능 조절을 담당하는 신호전달 기전의 중요 물질로서 역할을 한다는 사실이 밝혀졌다[53]. 이러한 멜라토닌은 단세포 생물에서 식물, 척추동물에 이르기까지 모든 유기체에서 발견되었으며[25, 26], 척추동물에서는 주된 분비샘인 송과체 이외에도 눈의 망막, 골수세포, 혈소판, 위장관,

피부나 림프절 등에서도 분비가 된다는 사실 역시 밝혀졌다[9, 12, 13, 15, 43, 56].

멜라토닌의 합성과 분비는 어두울 때 촉진되고 밝은 상태에서는 억제되며, 빛의 존재 유무에 따른 24 시간 일주기(circadian rhythm)에 관여하며 신체 내 생성 양의 주기적 변화를 통해 신체의 생리적 기능에 여러 변화를 발생 시킨다[21, 36]. 특히 척추동물에 있어서 멜라토닌의 주기적 합성 변화가 매우 공통적으로 나타난다는 사실이 연구되었다[21]. 따라서 멜라토닌은 척추동물에 있어서 일주기 리듬의 주요한 표지인 자라 볼 수 있다.

멜라토닌은 일반적으로 뇌의 송과체에서 트립토판으로부터 만들어진다. 이러한 멜라토닌 합성의 주기적 변화는 내인성의 조절기전에 따라 발생한다고 알려져 있으며, arylalkylamine-N-acetyltransferase (AANAT) 단백질의 발현의 정도에 따라 변화한다고 밝혀졌다[21]. 여러 연구에서 여러 단계의 단백질 합성 과정에 따른 분석을 통해, AANAT 단백질의 야간 발현 증가는 전사 단계, 전사 후 단계, 번역 단계, 번역 후 단계에서 AANAT의 생합성이 조절된다는 것이 밝혀졌다[4, 23, 31, 32].

멜라토닌의 생리적 기능 역시 매우 다양하여 그 영역이 일주기 및 한 해의 주기적 변화의 신호 전달에 그치지 않고 여러 신체적 기능을 조절하는 중요한 신호 전달 인자로 작용을 한

[†]Authors contributed equally.

^{*}Corresponding author

Tel : +82-51-510-8092, Fax : +82-55-382-8090

E-mail : ahnsc@pusan.ac.kr

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.

다[14]. 이러한 여러 기능적 연관성에 의해 멜라토닌의 결핍 혹은 비정상적 합성이 일주기성 수면장애 및 불면증의 원인이 되고 나아가 암이나 퇴행성 신경질환, 면역관련 질환을 야기할 수 있다고 보고되고 있다[47, 57, 58].

이번 총설을 통해 멜라토닌의 주기적 합성 및 분비 조절과 관련하여 AANAT 전사에서부터 AANAT 단백질의 발현까지의 조절 기전 및 내인성 분비 기전에 대한 보다 최신의 정보를 소개하고, 최종적으로는 멜라토닌의 생리학적 기능에 대해 잘 알려진 수면, 체온 조절, 일주기 및 계절 리듬의 조절을 비롯하여 현재 많은 연구가 진행 중인 생식기계, 면역계, 정신의학적 영역에서의 생리적 중요성을 알아보고자 한다.

멜라토닌의 생합성 조절

멜라토닌의 빛/어둠에 따른 주기적 생합성 조절

송과체에서 멜라토닌을 생성할 때 중요한 조절 인자들은 하루 주기 동안 밝고 어둠에 따라 변화한다. 대부분의 연구에서 멜라토닌의 합성은 낮보다 어두운 밤에 높으며 일반적으로 건강한 성인 어른에서 멜라토닌의 농도를 측정된 결과, 오후부터 그 농도가 증가하기 시작하여 측정 최저치인 5 pg/ml를 넘어서게 되고, 자정에 그 수치가 최고치에 도달하였다가 잠에서 깨어나기 직전부터 감소하기 시작하였다. 이러한 수치의 변화는 주야의 밝기 변화가 정상적인 상태에서 일주기 동안 매우 안정적으로 유지된다. 그러므로 야간의 멜라토닌 농도는 내인성 시간 조절 체계에서의 중요한 시점 표지자 역할을 하게 된다[45]. 따라서 빛의 자극은 야간의 멜라토닌 농도를 급격히 낮출 수 있으며, 이러한 제한은 빛의 노출 양에 비례하고 더불어 자극되는 빛의 스펙트럼의 위치에 따라 달라지게 된다. 일반적으로 높은 세기의 빛에 의해 멜라토닌의 생성은 강하게 억제되었으며, 또한 낮은 빛의 세기에서도 멜라토닌의 생성은 억제되었다[42, 45](Fig. 1). 반면, 시각적인 자극 없이

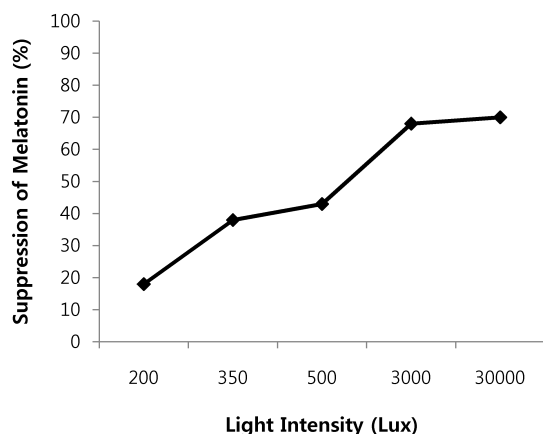


Fig. 1. Maximum percentage suppression of melatonin by light of different intensities: Regressed intensity - response curve. (Modified from: McIntyre [45].)

멜라토닌의 농도는 24 시간 주기와 약간 차이 나는 주기성을 보인다. 또한 멜라토닌의 일주기성 변화는 지속적인 암흑 상태에서도 일부 주기성을 보이는 것으로 보아 내인성 인자들의 작용으로 주기성이 유지된다는 사실을 알 수 있다. 이러한 주기성은 좌우 눈의 신경이 교차하는 곳의 위쪽에 위치한 신경핵인 suprachiasmatic nucleus (SCN)을 통해 조절되고 신호가 전달되는 것으로 알려졌으며, 주기성을 유지하고 빛/어둠의 주기적 변화를 감지하여 동기화시키는 역할을 한다[34]. SCN으로 가는 신호는 눈의 망막에서 하나의 시냅스만을 가지는 retino hypothalamic tract (RHT)를 통해 전달되며 전달된 신호는 gamma-aminobutyric acid (GABA) 신호 형태로 paraventricular nucleus (PVN)의 자율신경계 영역으로 전달된다. 최종적으로 송과체에 신호가 도달하게 되어 norepinephrine (NE)을 분비하게 된다[30, 46].

멜라토닌의 분자생물학적 생합성 조절

멜라토닌 생합성은 송과체 내에서의 효소적 조절에 의해 이루어진다[26]. 그 전구체라 할 수 있는 트립토판이 혈액으로부터 얻어지고 세로토닌으로 전환된 후, 속도 제한 효소로 알려진 AANAT에 의해 N-아세틸세로토닌으로 바뀌게 된다[35]. 최종적으로 N-아세틸세로토닌이 hydroxyindole O-methyltransferase의 작용에 의해 멜라토닌으로 전환되게 된다(Fig. 2A). 이러한 멜라토닌의 생합성 조절에는 송과체에 신호전달 과정에서 증가하는 것으로 알려진 NE도 관여를 한다. NE의 분비가 신경절 말단에서 야간에 주로 증가하게 되고 베타-아드레날린성 수용체에 결합하여 cyclic adenosine monophosphate (cAMP)의 증가를 유도한다. 이렇게 증가된 cAMP에 의해 멜라토닌 합성 단계에 관여하는 효소 단백질의 형성이 촉진된다. 여기에는 앞서 속도 제한 효소로 알려진 AANAT가 대표적인 예라 할 수 있다[35]. 따라서 이를 정리해보면 cAMP의 인산화 작용에 의한 AANAT 번역 증가 및 활성화에 따른 멜라토닌의 합성 증가가 가장 주된 분자생물학적 생합성 조절 기전이다(Fig. 2B). 최근 들어 멜라토닌 합성의 주기성에 대한 접근에 있어서 송과체 내의 신경학적 조절과 더불어 AANAT 단백질의 합성의 주기적 조절 기전을 통해 이해하려는 노력이 시도되고 있다. 과거에는 주로 앞서 언급된 cAMP에 의한 AANAT DNA의 전사 단계에서의 조절 및 AANAT 단백질 분해를 주된 조절 기전으로 이해되어왔다[4, 23]. 그러나 최근에는 분자생물학적 기법의 발달을 통해 특정 번역 인자들에 의해 AANAT mRNA의 번역이 촉진되거나 오히려 불안정화를 유발시켜 mRNA의 분해가 유도되어 AANAT 단백질 합성이 조절되는 기전의 연구가 활발히 진행되고 있다[31, 32].

AANAT 주기적 전사 조절 기전

멜라토닌의 주기적 합성에서 분자 수준 조절은 cAMP 신호

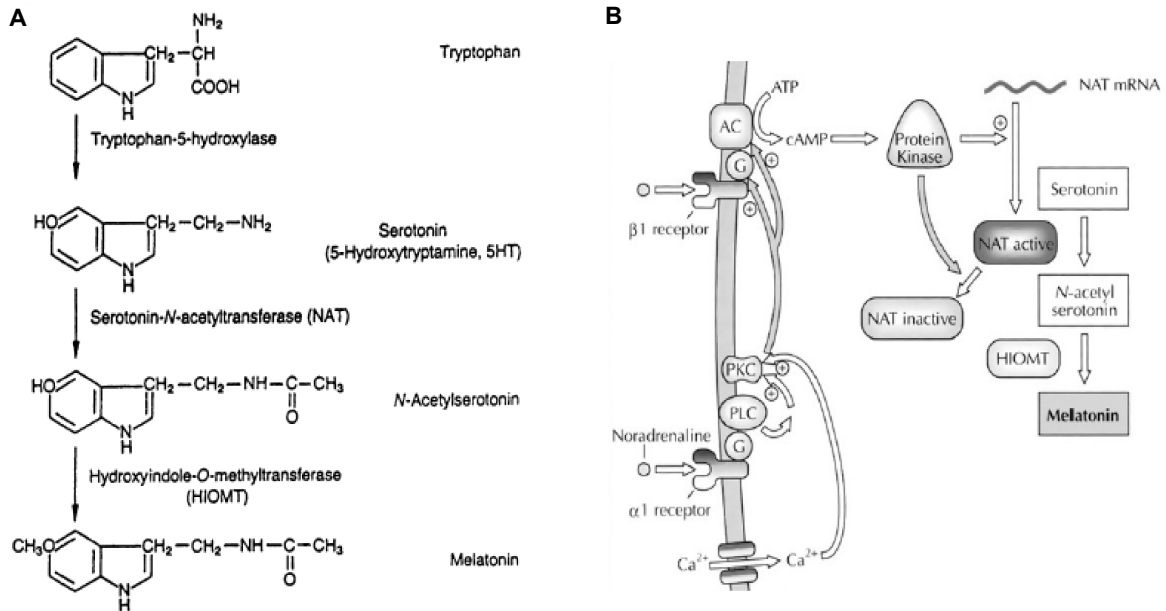


Fig. 2. Biosynthesis of melatonin. (A) Chemical structure and synthesis of melatonin. (Modified from: Arendt [1].) (B) Adrenergic regulation of melatonin biosynthesis in a pineal gland cell. (Modified from: Takahashi [60].) AC, adenylate cyclase; G, G protein; PKC, protein kinase C; NAT, N-acetyltransferase; HIOMT, hydroxyindole-O-methyltransferase.

전달 체계에 의해 활성화되는 대표적 전사 인자인 cAMP response element-binding protein (CREB) 유전자에 의해서 나타난다. CREB 유전자에 의한 피드백 순환 과정은 일정한 주기성을 나타내어 주기적으로 분비되는 호르몬 합성의 조절 작용을 담당한다. 조절 기전을 자세히 살펴보면, 야간 시간대에 아드레날린성 신호가 증가하게 되고 이에 따라 protein kinase A (PKA)의 활성화가 우선적으로 나타나게 된다. PKA에 의해 CREB 산물에 인산화가 이루어져 전사 촉진인자로 작용을 하게 되고 AANAT 전사를 촉진시키는 것과 더불어 CREB 유전자의 P2 촉진자에도 결합을 하여 inducible cAMP early repressor (ICER) 합성을 유도하게 된다[19]. 이렇게 합성된 ICER는 AANAT 전사 인자의 기능을 억제하며, 피드백 작용을 통해 자신의 합성을 억제하기도 한다. 특히 ICER의 경우 수면이 거의 종료되는 시점에서 그 분비가 매우 증가한다는 사실도 알려졌다[60]. 따라서 인산화된 CREB와 ICER의 단백질 농도에 따라서 AANAT 촉진자의 전사 활성화를 결정하게 된다. 최근에는 이와 더불어 Aurora C 단백질이 노르에피네프린의 자극에 의해 송과체에서 증가하는 점을 밝히고, Aurora C에 의해서 히스톤의 인산화가 유도되어 히스톤 변형이 나타나 AANAT 전사 기전이 시작되는 것으로 밝혀졌다[51](Fig. 3A). 또한 다양한 전사 조절 복합체들이 밝혀졌는데 그 예로 Transducer of regulated CREB protein 2 (TORC2)가 인산화된 CREB의 전사를 촉진하는 활성인자의 역할을 하며, CREB에 의해 전사가 촉진되는 새로운 산물인 salt-inducible kinase-1 (SIK1)이 활성인자 작용을 억제한다는 것이다[61](Fig. 3B).

단백질의 주기적 분해 기전

멜라토닌의 증가는 AANAT의 단백질 활성화에 따라 결정된다고 알려졌다. 빛에 노출되거나 베타-아드레날린성 수용체 차단체에 의해서 AANAT의 활성이 감소하게 되는데, mRNA의 감소가 나타나지 않는 상황에서도 AANAT의 활성이 감소하는 양상을 보여 단백질의 발현 수준에서의 조절이 아닌 단백질 활성 수준에서 조절된다고 볼 수 있다[23]. 이러한 조절은 cAMP에 의해 AANAT 단백질이 안정화되었다가 그 활성이 감소하면서 AANAT 단백질 분해가 촉진되는 것으로 나타났다 [23, 29]. 따라서 cAMP는 전사를 촉진하는 것과 더불어 AANAT 활성을 유지하는 데에도 관여하는 것으로 알려졌다 (Fig. 2B).

AANAT mRNA 주기적 번역 조절 기전

AANAT 단백질 합성 정도를 조절하는 데에는 mRNA의 주기적 번역이 중요한 역할을 하고, 이러한 조절은 AANAT의 5' untranslated region (UTR)에 존재하는 internal ribosome entry site (IRES) 및 그 짝인 heterogenous nuclear ribonucleoprotein (hnRNP) Q에 의해서 나타난다. IRES는 mRNA에 리보솜의 결합을 유도하여 번역을 조절한다[24]. 송과체에서 hnRNP Q는 자정에 매우 증가하여 번역을 유도하게 되는데, 임의로 hnRNP Q의 작용을 차단시킨 결과 IRES 영역의 활성도가 감소하여 AANAT 단백질 합성이 감소하게 되었다[32]. 따라서 AANAT mRNA 5' UTR 영역의 IRES와 hnRNP Q와의 상호작용에 따라 야간의 단백질 발현 유도 작용이 멜라토닌의 주기적 합성에 영향을 준다는 사실이 밝혀졌다.

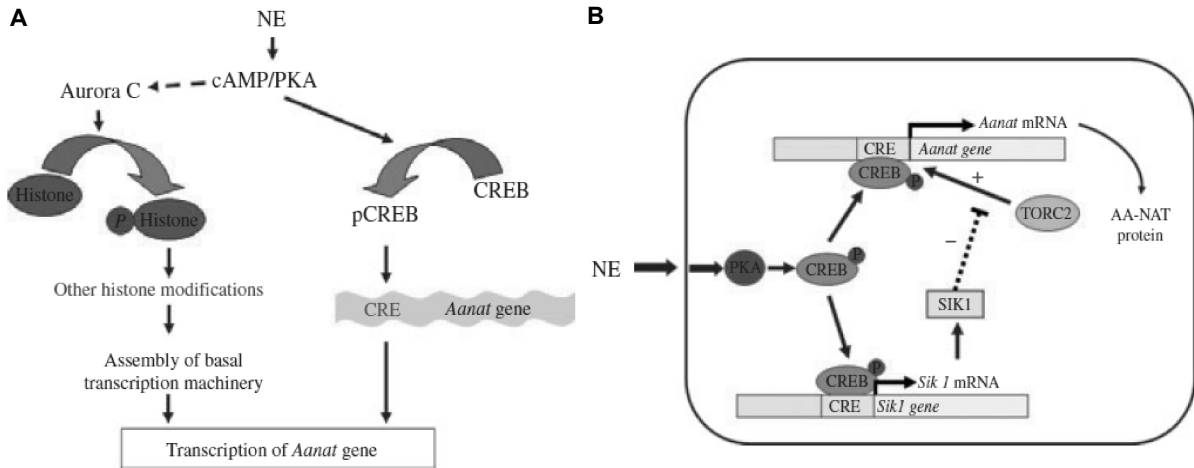


Fig. 3. The role of histone modifications on norepinephrine (NE) stimulated *AANAT* transcription. (A) In the rat pineal gland, NE stimulates *AANAT* transcription by cAMP response element-binding protein (CREB). (Modified from: Price DM [51].) Phosphorylated CREB (pCREB) then induces *AANAT* transcription by interacting with the cAMP response element (CRE) on the promoter of *AANAT*. Also depicted is the recent finding that the NE/cAMP/ Protein kinase A (PKA) pathway also causes histone phosphorylation by activating Aurora C, an established histone kinase. It is proposed that histone phosphorylation may initiate a series of histone modifications that promote basal transcriptional machinery assembly which impact on the transcription of *AANAT*. (B) Role of salt-inducible kinase-1 (Sik1) in regulating *AANAT* transcription. (Modified from: Takemori H [31].) The phosphorylation of CREB by the NE/PKA signaling pathway, besides stimulating *AANAT* transcription, also induces the transcription of *Sik1* gene through interacting with CRE on its promoter. The product of the *Sik1* gene, SIK1, can suppress the transcription of *AANAT* gene by coactivator of CREB, transducer of regulated CREB protein 2 (TORC2).

AANAT mRNA의 주기적 분해 기전

일반적으로 mRNA의 분해는 3' UTR 영역에 작용하는 RNA interference (RNAi)에 의해 나타나고[27], 송과체 내의 AANAT mRNA의 분해에는 이와 더불어 hnRNP R, hnRNP Q, hnRNP L가 함께 작용하여 일어난다. AANAT mRNA의 양은 자정을 넘어서면서 감소하고 위 인자들은 반대로 증가하게 되는데, 위 인자들을 임의로 증가시킨 후 AANAT의 mRNA 양의 반감기를 확인한 결과 빠른 속도로 분해되어 반감기가 크게 감소하였다. 따라서 위의 세 인자들이 주기적인 멜라토닌의 생합성을 조절하여 발현 양을 감소시키는 데 주된 역할을 하는 것으로 밝혀졌다[31].

멜라토닌의 생리학적 중요성

여러 동물 연구에서 송과체에서 분비되는 멜라토닌은 계절의 낮과 밤의 길이에 따라 주기성이 변화한다고 밝혀졌고, 이를 통해 동물의 일주기 리듬 및 수면이 조절된다. 이와 더불어 생식기계 및 심혈관계, 면역체계를 비롯한 신경정신의학적 질환과 관련된 임상적인 분야에 이르기까지 멜라토닌이 밀접한 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다. 동물실험을 통한 연구 결과를 사람에게 충분히 적용시키기에는 한계가 있지만 멜라토닌의 여러 생리적 조절 기능에 대한 이해는 인체의 전체적인 일주기 변화에 대한 적응 기전 및 여러 신체 질환의 발생 기전을 이해하는 데에 중요하다고 볼 수 있다.

계절에 따른 주기적 순환

대부분의 척추동물에서 계절 변화에 따른 낮의 길이에 반비례하여 야간의 멜라토닌 분비량은 변화한다. 이러한 멜라토닌 분비 기간은 우리 신체에 광주기에 대한 정보를 주어 앞서 언급하였던 생식기계를 비롯하여 각종 신체 대사 및 생리적 기능에 영향을 주게 된다[1]. 최근 실내 형광등 사용의 증가에 따라 계절에 따른 광주기 기간의 변화가 크지 않았지만, 사람에게 있어서 광주기에 대한 반응 능력은 그대로 유지되고 있다 [65]. 임의적으로 여름의 광주기 기간을 짧게 하였을 때 멜라토닌 신호의 길이가 늘어났으며, 실험실 내에서 긴 시간의 어둠에 노출시킨 결과 멜라토닌의 생성 양이 늘어난다는 사실이 확인되었다[66](Fig. 4). 이와 더불어, 광주기에 사람이 반응을 한다는 추가적인 증거로 주로 늦은 가을이나 겨울에 우울한 기분이 시작되어 봄과 여름 사이에 자연스럽게 정상화되는 계절 정서 장애(계절 우울증)가 유발된다는 것이 밝혀졌다[54].

일주기에 따른 신체적인 변화

사람의 수면과 각성은 일정한 주기에 따라 반복을 한다. 멜라토닌은 일주기 리듬을 조절하는 내인성 인자로서 주기를 동기화하고 일정하게 유지하는 역할을 하게 된다. 이러한 일주기 리듬 조절에서 멜라토닌 역할의 증거로 일주기에 따른 신체의 변화를 통해 파악할 수 있는데, 대표적인 예로서 수면 시간 및 체온의 변화를 들 수 있다. 또한 시차증이나 교대 근무를 하는 집단의 25%에서 일주기 리듬 수면 장애를 겪고 있는

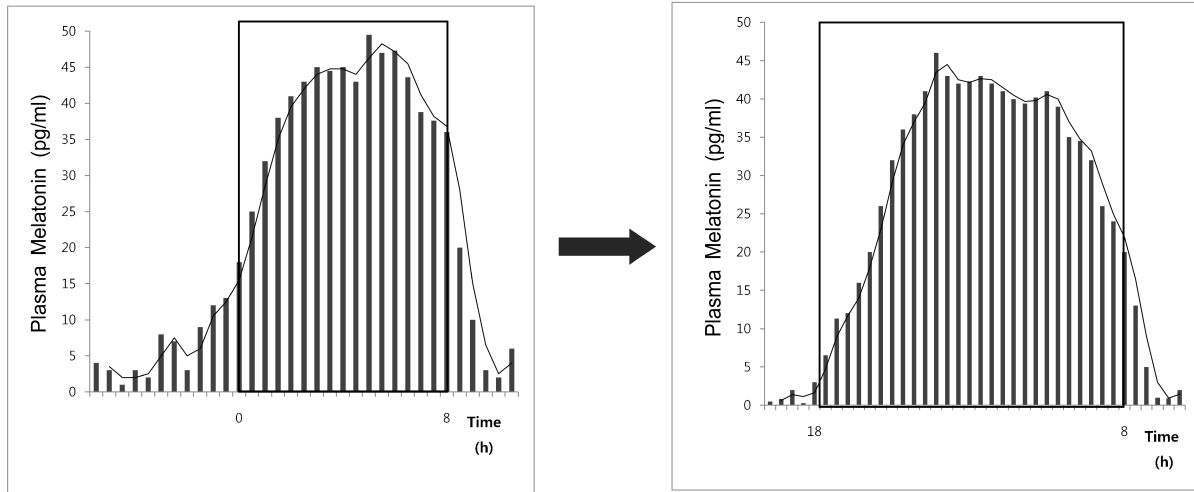


Fig. 4. The nightly phase of active melatonin (MT) secretion all expanded when the duration of night was lengthened from 8 (top) to 14 h (bottom). (Modified from: Wehr TA [66].) The dark phase of each photoperiod schedule is indicated by a open rectangle. MT levels is measured on the day following the last night of each photoperiod schedule during a 24-h period in which the subjects remained continuously awake in constant dim light.

데, 이러한 급격한 주야 시간 변화에 따른 신체 주기의 적응에도 멜라토닌이 역할을 한다[39].

멜라토닌과 수면과의 연관성을 밝히기 위한 연구는 다수 시도되었다. 하지만 멜라토닌이 수면의 질에 기여하는 정도나 수면에서 깨어나는 시기의 조절 등 일주기를 조정하고 유지시키는 세부적인 기전에 대해서는 아직 제대로 밝혀지지 않았다. 다만, 몇몇 맹인에 있어서 일주기 리듬은 주야의 순환과는 다른 주기성을 가지는 사실도 알려졌다. 또한 멜라토닌이 수면을 안정화시키는 데에는 기여한다고 밝혀졌으며[35], 맹인들을 대상으로 한 실험의 일부에서 매일 일정 양의 멜라토닌 투여를 통해 24 시간의 내인성의 멜라토닌 주기가 형성되는 사실이 확인되었다[40]. 일반적으로 멜라토닌은 수면 2 시간 전부터 분비가 증가되기 시작하므로 이를 수면의 시작을 위한 준비 과정으로 판단할 수도 있다[37].

야간의 높은 멜라토닌 농도는 깊은 수면을 유도하나, 농도가 낮아지게 될 경우에는 수면 유지가 힘든 형태의 불면증이 발생하게 된다. 특히, 수면에서 각성으로 가는 시간 및 횟수, 빠른 기상 시간 등이 주로 멜라토닌 생성이 낮아졌을 때 나타나는 일차성 불면증의 증상이라고 알려져 있다[16]. 불면증과 멜라토닌의 연관성에 대한 여러 연구가 시도되어 만성 일차성 불면증 환자를 대상으로 하여 멜라토닌 농도를 측정할 결과, 정상보다 낮은 수치로 측정되어 불면증과 멜라토닌과의 연관성을 유추해 볼 수 있다[28].

또한 멜라토닌의 생성이 증가하면서 야간의 체온 역시 함께 변화하게 되는데, 멜라토닌 생성과 분비의 증가에 따라 정상 야간 중심 체온이 감소하였다[10]. 특히, 수면이 시작되는 시점에서 중심 체온과 피부 온도의 변화가 함께 나타나고, 일반 성인을 대상으로 한 야간 멜라토닌의 생성 억제를 통해 중심

체온의 증가를 확인할 수 있었다[55, 59].

생식기계, 면역계, 순환기계 질환

송과체에 종양이 발생한 후 생식기계의 발달이 변화하는 것에 대한 연구 과정에서 멜라토닌과 생식기계의 연관성에 대한 논의가 시작되었다[7]. 동물 실험을 통해서 멜라토닌 분비의 증가에 따라 생식기의 활성도가 증가한다고 밝혀졌으나 [1], 사람에 있어서의 연관성에 대해서는 아직 논쟁 중이다. 일반적으로 2차 성징 및 사춘기 시기가 시작되면서 멜라토닌이 감소하며[2], 성조숙증이 있는 환아는 멜라토닌 농도가 상대적으로 낮고 2차 성징이 지연되는 환아에 있어서는 치료 후 멜라토닌의 농도가 낮아졌다[64]. 또한 성선기능저하증 및 불임인 여성, 남성 모두에서 멜라토닌 농도가 높게 나타났다 [6]. 하지만 자세한 조절 기전뿐만 아니라 멜라토닌의 사람 생식기 활성화에 대한 영향 등은 앞으로도 추가적인 연구가 필요하다고 사료된다.

멜라토닌의 면역 조절 작용에 대한 연구는 멜라토닌의 감소에 의해 비장과 가슴샘의 기능이 억제되어 T 세포 매개 면역 작용이 저하된다는 사실이 발견되면서 시작되었다[44]. 또한, 보조 T 세포 및 IL-2 역시 지속적인 멜라토닌 투여를 통해 증가되었으며[11], IL-1의 생성 조절 작용에도 멜라토닌이 관여하는 것으로 밝혀졌다[22]. 멜라토닌이 면역계에 작용하는 근거로서 림프 기관에서 발견되는 다수의 멜라토닌 수용체를 통해 그 기전을 유추할 수 있다[50]. 이와 더불어 멜라토닌은 이차적으로 면역억제를 유도하게 되는 corticosterone의 작용을 억제하고 활성산소를 감소시키는 항산화 물질로도 그 역할이 알려졌다[52].

순환기계에서 나타나는 일주기 동안의 주기적 변화에 대한

연구는 많이 알려져 있다. 일반적으로 멜라토닌의 분비가 증가하는 야간에는 낮 시간대에 비해 혈압은 낮아지고 심장 박동 수 및 심박출량 역시 감소하나 혈관의 저항은 증가하는 것으로 나타났다[63]. 또한 멜라토닌 농도가 낮아지는 새벽에는 심근 경색 및 뇌 경색의 발생이 증가하는 추세를 보였다[5].

신경정신의학적 질환

멜라토닌 농도와 정신의학적 질환과의 연관성에 대한 연구는 가장 다양하게 진행되었다. 여러 연구에서 야간에 멜라토닌 농도가 낮은 경우 기분 부전증 및 우울증의 원인이 된다는 사실이 밝혀졌다. 감정이나 인지 기능에 있어서 정신지체 증상과 멜라토닌의 연관성을 분석한 결과, 일정한 광주기가 유지 되지 않는 집단에서 계절 정서 장애(seasonal affected disorder; SAD)가 많이 발생한다는 사실이 확인되었다[8, 49, 67]. 또한 이러한 계절 정서 장애의 경우, 멜라토닌의 절대적 양이 아닌 주야의 주기성에 따른 멜라토닌의 리듬적 분비가 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다[41]. 이러한 사실은 아침 시간대에 밝은 빛을 임의로 가하여 야간의 멜라토닌의 양과는 무관하게 멜라토닌의 주기성만을 조절한 연구 결과에서 계절 정서 장애 증상이 개선되었다는 점에서 이를 증명할 수 있었다[62]. 반면, monoamine oxidase (MAO) 저해제를 사용하는 우울증 집단에서는 저해제의 투약에 의해 AANAT 활성이 증가하게 되어 궁극적으로 멜라토닌 합성이 증가된다고도 알려졌다[38]. 또한, 정신분열병 역시 멜라토닌의 주기적 분비에 문제가 발생할 경우 호발하는 것으로 밝혀졌다[18]. 뿐만 아니라 수면 장애와 피로 등의 우울증 증상을 주로 동반하는 섬유근육통 역시 멜라토닌의 생성이 감소됨으로써 주로 나타난다고 알려졌다[68]. 정신의학적 질환과 더불어 멜라토닌 생성 이상이 신경계에 여러 변화를 야기하여 여러 질환을 유발하게 한다. 위에 언급된 섬유근육통과 같이 나타날 수도 있지만 더 크게는 뇌 내의 기능 변화를 야기하게 된다. 멜라토닌 감소에 의한 뇌실 내 압력의 증가 및 동맥순환계 흐름의 변화가 발생하여 급성 허혈성 경색, 뇌출혈 및 뇌동맥류 파열이 발생하게 된다[20]. 베르니케-코사코프중후군나 알코올에 의한 중추 신경 계통의 손상이 있는 환자 군에서는 야간 멜라토닌 양의 증가가 충분하지 못하였다[68]. 또한, 간질 발작을 하는 환자에게 멜라토닌을 투여하여 멜라토닌의 절대적 양을 증가시킨 결과 간질 발작이 감소하는 양상이 확인되었다[17]. 최근에는 알츠하이머, 특히 노인성 치매의 진행 과정에서 멜라토닌 양이 감소하고 증폭되는 정도와 시점의 변화가 서로 연관성이 있음이 확인되어 멜라토닌을 이용하여 노인성 치매를 치료하는 많은 연구들이 진행되고 있다[48].

결론 및 고찰

일주기 및 계절의 변화에 적응하기 위해 조절되는 호르몬들에 대한 많은 연구가 이루어져왔다. 40여 년 전, 송과체에 대한

소개가 처음으로 이루어진 이후부터 주 생성물이자 분비 물질인 멜라토닌의 구조에서부터 생합성 과정 및 조절을 통한 생리적 역할에 이르기까지 다양한 연구가 진행되었다. 그 결과, 아직 정확한 기전이 충분히 밝혀지지 않는 않지만, 사람의 수면을 조절하고 체온이나 생체 주기를 결정짓는 데에 멜라토닌의 주기적 생성과 분비가 중요한 역할을 한다는 사실이 증명되었다. 즉, 멜라토닌은 자연계에 매우 폭넓게 존재하면서 여러 주기적 생리적 기능 조절을 담당하는 신호전달 기전의 중요 물질로서 역할을 하고 있다. 멜라토닌의 주기적 합성과 분비는 어두울 때 촉진되며 밝은 상태에서는 억제되어 빛의 존재 유무에 따른 24시간 주기에 관여하여 신체의 생리적 기능에 여러 변화를 발생 시키는 것으로 알려져 있다. 그러므로 멜라토닌은 일주기 리듬의 주요한 표지인자라 볼 수 있다. 일반적으로 멜라토닌은 뇌의 송과체에서 트립토판으로부터 만들어지게 되며, 여러 합성 단계에서 다양한 효소들이 촉매인자로서 작용을 한다. 가장 주된 인자로 AANAT 단백질이 알려져 있고 이를 기반으로 멜라토닌 합성의 분자생물학적 합성 조절 연구가 진행되었다. 최근 들어 분자생물학적 연구 기법의 발전으로 AANAT 단백질의 야간 발현 증가를 조절하는 여러 단계의 단백질 합성 과정이 분석되었다. 그 결과, 전사 단계의 인산화로 인한 전사 촉진에서부터 번역 단계, 번역 후 단계에서의 AANAT 단백질의 분해에 이르기까지 여러 단계에서 멜라토닌을 생합성하는 주기적 조절 기전이 밝혀졌다. 사람의 일주기에 관여하여 수면 및 체온을 조절하는 주된 호르몬으로서 그 영역이 일주기 및 한 해의 주기적 변화의 신호 전달에 그치지 않고 여러 신체적 기능을 조절하는 중요한 신호 전달 인자로서 작용을 하는 것이 알려졌다. 야간 멜라토닌의 합성 부족이 일주기성 수면장애 및 불면증을 야기하고 나아가 생식기계에 변화를 주어 성조숙증을 유발하고 암이나 알츠하이머와 같은 퇴행성 신경질환, 면역관련 질환까지 야기하는 것으로 보고되었다. 또한 기분 저하증이나 계절성 정서 장애 등의 다양한 정신의학적 질환 역시 야간 멜라토닌 양의 감소나 주기성의 소실로 인해 나타난다고 알려졌다. 따라서 최근 멜라토닌을 이용하여 다양한 인체 질환들을 치료하는 시도들이 새롭게 진행되고 있는 추세이다. 그러나 생체 실험이나 동물 실험을 진행 시 일부에서는 안전성과 유효성이 항상 보장된 것은 아니므로 주의해서 시도되어야 할 것이다. 나아가 인체 질환과 멜라토닌의 양 또는 주기성과의 연관성에 대해 자세한 기전을 이해하려는 시도가 이루어진다면 임상 의학적 이용의 폭이 더 넓어질 것으로 기대한다.

감사의 글

이 논문은 부산대학교 자유과제 학술연구비(2년)에 의하여 연구되었음.

References

1. Arendt, J. 1995. *Melatonin and the Mammalian Pineal Gland*, pp. 1-14, 1th ed., Chapman & Hall: New York, NY 10119, USA.
2. Attanasio, A., Borrelli, F. and Gupta, D. 1985. Circadian rhythms in serum melatonin from infancy to adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* **61**, 388-390.
3. Axelrod, J. 1974. The pineal gland: a neurochemical transducer. *Science* **184**, 1341-1348
4. Baler, R., Covington, S. and Klein, D. C. 1997. The rat arylalkylamine N-acetyl transferase gene promoter cAMP activation via a cAMP-responsive element - CCAAT complex. *J Biol Chem* **272**, 6979-6985.
5. Behar, S., Reicher-Reiss, H., Zion, M., Kaplinsky, E., Mandelzweig, L. and Goldbourt, U. 1993. Circadian variation and possible external trigger of onset of myocardial infarction. *Am J Med* **94**, 395-400.
6. Berga, S. L., Mortola, J. F. and Yen, S. S. 1988. Amplification of nocturnal melatonin secretion in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* **66**, 242-244.
7. Binkley, S. 1988. *The Pineal: Endocrine and Nonendocrine Function*, pp. 134-148, 1th ed., Prentice Hall: Englewood Cliffs, NJ, USA.
8. Brown, G. M. 1995. Melatonin in psychiatric and sleep disorders: therapeutic implication. *CNS Drugs* **3**, 209-226.
9. Bubenik, G. A. 2002. Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. *Dig Dis Sci* **47**, 2336-2348.
10. Cagnacci, A. 1996. Melatonin in relation to physiology in adult humans. *J Pineal Res* **21**, 200-213.
11. Caroleo, M. C., Frasca, D. and Doria, G. 1992. Melatonin as immunomodulator in immunodeficient mice. *Immunopharmacology* **23**, 81-89.
12. 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.
13. Champier, J., Claustrat, B., Besancon, R., Jouvret, A., Chamba, G. and Fevre-Montange, M. 1997. Evidence for tryptophan hydroxylase and hydroxyindol-O-methyl- transferase mRNAs in human blood platelets. *Life Sci* **60**, 2191-2197.
14. Claustrat, B., Brun, J. and Chazot, G. 2005. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* **9**, 11-24.
15. 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.
16. Dement, W. C., Miles, L. E. and Carskadon, M. A. 1982. White paper on sleep and aging. *J Am Geriatr Soc* **30**, 25-30.
17. Fauteck, J. D., Bockmann, J., Bockers, T. M., Wittkowski, W. and Wolf, P. 1995. Melatonin reduces low-Mg²⁺ epileptiform activity in human temporal slices. *Exp Brain Res* **107**, 321-325.
18. Ferrier, I. N., Arendt, J., Johnstone, E. C. and Crow, T. J. 1982. Reduced nocturnal melatonin secretion in chronic schizophrenia: relationship to body weight. *Clin Endocrinol* **17**, 181-187.
19. Foulkes, N. S. and Sassone-Corsi, P. 1996. Adaptive inducibility of CREB as transcriptional memory of circadian rhythm. *Nature* **381**, 83-85.
20. Gallerani, M., Manfredini, R., Ricci, L., Coccorullo, A., Goldoni, C. and Fersini, C. 1993. Chronobiological aspects of acute cerebrovascular diseases. *Acta Neurol Scand* **87**, 482-487.
21. Ganguly, S., Coon, S. L. and Klein, D. C. 2002. Control of melatonin synthesis in the mammalian pineal gland: the critical role of serotonin acetylation. *Cell Tissue Res* **309**, 127-137.
22. Garcia-Maurino, S., Gonzalez-Haba, M. G., Calvo, J. R., Goberna, R. and Guerrero, J. M. 1998. Involvement of nuclear binding sites for melatonin in the regulation of IL-2 and IL-6 production by human blood mononuclear cells. *J Neuroimmunol* **92**, 76-84.
23. Gastel, J. A., Roseboom, P. H., Rinaldi, P. A., Weller, J. L. and Klein, D. C. 1998. Melatonin production: Proteasomal proteolysis in serotonin N-acetyl transferase regulation. *Science* **279**, 1358-1360.
24. Gebauer, F. and Hentze, M. W. 2004. Molecular mechanisms of translational control. *Nat Rev Mol Cell Biol* **5**, 827-835.
25. Hardeland, R. and Fuhrberg, B. 1996. Ubiquitous melatonin-presence and effects in unicells, plants and animals. *Trends Comp Biochem Physiol* **2**, 25-45.
26. Hardeland, R. and Poeggeler, B. 2003. Non-vertebrate melatonin. *J Pineal Res* **34**, 233-241.
27. Hardin, P. E., Hall, J. C. and Rosbash, M. 1990. Feedback of dorsophila perios gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels. *Nature* **343**, 536-640.
28. Hajak, G., Rodenbeck, A., Staedt, J., Bandelow, B., Huether, G. and Rütger, E. 1995. Nocturnal plasma melatonin in patients suffering from chronic primary insomnia. *J Pineal Res* **19**, 116-122.
29. Hershko, L. A. and Ciechanover, A. 1996. Ubiquitination occurs via amino group of lysines in target proteins and is required to target many proteins for proteasomal degradation. *Annu Rev Biochem* **61**, 761.
30. Kalsbeek, A., Garidou, M. L., Palm, I. F., Van der Vliet, J., Simonneaux, V., Pevet, P. and Buijs, R. M. 2000. Melatonin sees the light: blocking GABA-ergic transmission in the paraventricular nucleus induces daytime secretion of melatonin. *Eur J Neurosci* **12**, 3146-3154.
31. Kim, T. D., Kim, J. S., Kim, J. H., Chae, H. D., Woo, K. C. and Kim, K. T. 2005. Rhythmic serotonin N-acetyltransferase mRNA degradation is essential for the maintenance of its circadian oscillation. *Mol Cell Biol* **25**, 3232-3246.
32. Kim, T. D., Woo, K. C., Cho, S., Ha, D. C., Jang, S. K. and Kim, K. T. 2007. Rhythmic control of AANAT translation by hnRNP Q in circadian melatonin production. *Genes Dev* **21**, 797-810.
33. Klein, D. C. 1985. *Photoperiodism, Melatonin and the Pineal*,

- pp. 38-56, Ciba Foundation symposium 117., Ciba Foundation: Newark, NJ 07101, USA.
34. Klein, D. C. and Moore, R. Y. 1979. Pineal N-acetyltransferase and hydroxyindole- O-methyltransferase: control by the retinohypothalamic tract and the suprachiasmatic nucleus. *Brain Res* **174**, 245-262.
 35. Klein, D. C. 2004. The 2004 Aschoff / Pittendrigh lecture: Theory of the origin of the pineal gland-- a tale of conflict and resolution. *J Biol Rhythms* **19**, 264-279.
 36. Korf, H. W., Schomerus, C. and Stehle, J. H. 1998. The pineal organ, its hormone melatonin and the photoneuroendocrine system. *Adv Anat Embryol Cell Biol* **146**, 1-100.
 37. Lavie, P. 1997. Melatonin: role in gating nocturnal rise in sleep propensity. *J Biol Rhythms* **12**, 657-665.
 38. Lewis, A. J., Kerenyi, A. N. and Feuer, G. 1990. Neuropharmacology of pineal secretions. *Drug Metab Interact* **8**, 247-312.
 39. Lewy, A. J., Ahmed, S., Latham Jackson, J. M. and Sack, R. L. 1992. Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase - response curve. *Chronobiol Int* **9**, 380-392.
 40. Lewy, A. J., Hasler, B. P., Emens, J. S. and Sack, R. L. 2001. Pretreatment circadian period in free-running blind people may predict the phase angle of entrainment to melatonin. *Neurosci Lett* **313**, 158-160.
 41. Lewy, A. J., Sack, R. L. and White, D. M. 1987. The phase-shift hypothesis for bright light's therapeutic mechanism of action: theoretical considerations and experimental evidence. *Psychopharmacol* **23**, 349-353.
 42. Lewy, A. J., Wehr, T. A., Newsome, D. A. and Markey, S. P. 1980. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* **210**, 1267-1269.
 43. 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.
 44. Maestroni, G. J. 1993. The immunoendocrine role of melatonin. *J Pineal Res* **14**, 1-10.
 45. McIntyre, I. M., Norman, T. R. and Burrows, G. D. 1989. Human melatonin suppression by light is intensity dependent. *J Pineal Res* **6**, 151-156.
 46. Meijer, J. H. and Rietveld, W. J. 1989. The neurophysiology of the suprachiasmatic circadian pacemaker in rodents. *Physiol Rev* **69**, 671-702.
 47. Pandi-Perumal, S. R., Zisapel, N., Srinivasan, V. and Cardinali, D. P. 2005. Melatonin and sleep in aging population. *Exp Gerontol* **40**, 911-925.
 48. Pappolla, M. A., Chyan, Y. J., Frangione, B., Ghiso, J. and Reiter, R. J. 2000. An assessment of the antioxidant and anti-amyloidogenic properties of melatonin: implications for Alzheimer's disease. *J Neural Trans* **107**, 203-231.
 49. Partonen, T. 1998. Extrapineal melatonin and exogenous serotonin in seasonal affective disorder. *Med Hypotheses* **51**, 441-442.
 50. Poon, A. M. and Pang, S. F. 1996. Melatonin: A universal photoperiodic signal with diverse action. *Front Horm Res* **21**, 71-83.
 51. Price, D. M., Kanyo, R., Steinberg, N., Chik, C. L. and Ho, A. K. 2009. Nocturnal activation of aurora C in rat pineal gland: its role in the norepinephrine-induced phosphorylation of histone H3 and gene expression. *Endocrinology* **150**, 2334-2341.
 52. Reiter, R. J. 1998. Cytoprotective properties of melatonin: presumed association with oxidative damage and aging. *Nutrition* **14**, 691-696.
 53. 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.
 54. Rosenthal, N. E., Sack, D. A., Gillin, J. C., Davenport, Y., Mueller, P. S. and Wehr, T. A. 1984. Seasonal affective disorder: a description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* **41**, 72-80.
 55. Shochat, T., Haimov, I. and Lavie, P. 1998. Melatonin--the key to the gate of sleep. *Ann Med* **30**, 109-114.
 56. 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.
 57. 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.
 58. Srinivasan, V., Pandi-Perumal, S. R., Maestroni, G. J., Esquifino, A. I., Hardeland, R. and Cardinali, D. P. 2005. Role of melatonin in neurodegenerative diseases. *Neurotox Res* **7**, 293-318.
 59. Strassman, R. J., Qualls, C. R., Lisansky, E. J. and Peake, G. T. 1991. Elevated rectal temperature produced by all-night bright light is reversed by melatonin infusion in men. *J Appl Physiol* **71**, 2178-2182.
 60. Takahashi, J. S. 1994. Circadian rhythms. ICER is nicer at night (sir!). *Curr Biol* **4**, 165-168.
 61. Takemori, H., Kajimura, J. and Okamoto, M. 2000. TORC-SIK cascade regulates CREB activity through the basic leucine zipper domain. *FEBS J* **274**, 3202-3209.
 62. Terman, J. S., Terman, M., Lo, E. S. and Cooper, T. B. 2001. Circadian time of morning light administration and therapeutic response in winter depression. *Arch Gen Psychiatry* **58**, 69-75.
 63. Veerman, D., Imholz, B., Wieling, W., Wesseling, K. and Van Montfrans, G. A. 1995. Circadian profile of systemic hemodynamics. *Hypertension* **26**, 55-59.
 64. Waldhauser, F., Boepple, P. A., Schemper, M., Mansfield, M. J. and Crowley, W. F. Jr. 1981. Serum melatonin in central precocious puberty is lower than in age-matched prepubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* **73**, 793-796.
 65. Wehr, T. A., Duncan, W. C. Jr., Sher, L., Aeschbach, D., Schwartz, P. J., Turner, E. H., Postolache, T. T. and Rosenthal, N. E. 2001. A circadian signal of change of season in patients with Seasonal Affective Disorder. *Arch Gen Psychiatry* **58**, 1108-1114.
 66. Wehr, T. A., Sack, D. A., Jacobsen, F., Tamarkin, L., Arendt,

J. and Rosenthal, N. E. 1986. Phototherapy of seasonal affective disorder: time of day and suppression of melatonin are not critical for antidepressant effect. *Arch Gen Psychiatry* **43**, 870-875.

67. Wetterberg, L. 1985. Melatonin and affective disorders. *Ciba Found Symp* **117**, 235-265.

68. Wikner, J., Hirsch, U., Wetterberg, L. and Röjdmark, S. 1998. Fibromyalgia--a syndrome associated with decreased nocturnal melatonin secretion. *Clin Endocrinol* **49**, 179-183.

초록 : 주기적 리듬 조절에 의한 멜라토닌 생산과 생리적 기능의 중요성

김민균 · 박슬기 · 안순철*

(부산대학교 의학전문대학원 미생물학 및 면역학 교실)

일주기 리듬은 모든 살아있는 유기체의 생리현상을 지배하는 호르몬의 변화에 의해서 조절된다. 포유동물에서 송과체의 주된 기능은 시상 하부 시교차 상핵에서 발생하는 일주기 리듬을 주로 어두울 때 증가하는 순환성 멜라토닌의 리듬 신호로 변화시키는 것이다. 송과체는 직접적인 광감도는 없지만, 망막신경절세포로 하부조직을 포함하는 멀티 시냅스 경로를 통하여 빛에 반응한다. 주기적인 리듬 조절은 주위환경의 빛과 멜라토닌 생성의 리듬 조절 효소인 arylalkylamine-N-acetyltransferase (AANAT)의 발현과 긴밀한 관계를 통해 이루어진다. 이전 실험에서 AANAT 단백질이 어두울 때의 발현이 전사 조절, 전사 후 조절, 번역 후 조절 메커니즘으로 설명되었다. AANAT 단백질 발현에 관한 분자적 기전은 멜라토닌의 일주기 리듬에 대한 새로운 견해를 제공한다. 광범위한 동물 연구에서 많은 포유류의 계절 리듬을 위한 송과체 멜라토닌은 일주기 리듬의 조절과 수면 조절에 관련이 있는 것으로 알려졌다. 이것은 시차증이나 교대 근무 수면 장애와 같은 일주기 리듬 수면 장애를 치료하는 데 있어서 가치가 있다. 또한 멜라토닌은 다른 영역에도 영향을 미치는데 특히 몸의 생리적 기능을 조절하는데 영향을 미친다. 게다가 정신의학적 질환뿐만 아니라 생식기 질환, 심혈관 질환, 면역 조절 질환도 이 호르몬에 의해 영향을 받는 것으로 밝혀졌다.