

Review Article

우유 성분의 기능성과 이를 활용한 국내 기능성 원료 및 건강기능식품 현황

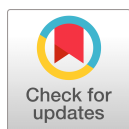
강근우[†] · 임재웅[†] · 이재근[†] · 한성구^{*}

건국대학교 상허생명과학대학 축산식품생명공학과

Bioactive Properties of Milk Components and Its Application in Functional Food Products in Korea

Keun Woo Kang[†], Jae Woong Lim[†], Jae Geun Lee[†] and Sung Gu Han^{*}

Dept. of Food Science and Biotechnology of Animal Resources, Konkuk University, Seoul 05029, Republic of Korea



Received: Oct. 13, 2023

Revised: Dec. 28, 2023

Accepted: Mar. 19, 2024

[†]These authors are equally contributed to this work.

*Corresponding author :

Sung Gu Han

Dept. of Food Science and
Biotechnology of Animal
Resources, Konkuk University,
Seoul 05029, Republic of Korea.
Tel: +82-2-450-0526,
E-mail: hansg@konkuk.ac.kr

ORCID

Keun Woo Kang

<https://orcid.org/0009-0007-6108-7639>

Jae Woong Lim

<https://orcid.org/0009-0001-5216-6286>

Jae Geun Lee

<https://orcid.org/0009-0008-5574-7802>

Sung Gu Han

<https://orcid.org/0000-0002-1485-861X>

Abstract

Historically recognized as a valuable nutritional source, milk contains essential carbohydrates, proteins, and fats that play diverse functional roles in the human body. While the functional roles of milk nutrients and their derivatives are acknowledged, the corresponding functional foods for each milk component remain inadequately documented in Korea. This review aims to describe the functional roles of milk components and their derivatives, as well as assess the landscape of functional food products available in the Korean market. Milk components demonstrate noteworthy functions such as preventing muscle wasting, fortifying bones, aiding in weight control, stabilizing nerves, and serving as prebiotics. Despite these known functions, there exists a plenty of functional substances within milk that have not been comprehensively investigated. Presently, only a limited number of milk-derived functional ingredients are registered in Korea, with a few making their way into commercialization. To advance this field, scientists and industries need research effort to uncover novel functions of milk ingredients and subsequently introduce innovative products to the market. This proactive approach not only promises to broaden the spectrum of functional ingredients but also stands to positively impact the domestic health functional food market and the dairy industry. The development and introduction of new products derived from milk may hold the potential to significantly contribute to the diversification of functional ingredients, fostering a healthier and more robust health food market.

Keywords

functional food, whey protein, casein, lactose, prebiotics

서론

국내 건강기능식품 시장 규모는 2023년 6조 2천 억 원으로 5년전인 2019년 대비 약 27% 증가하였다(한국건강기능식품협회, 2023). 식품의약품안전처 (이하 식약처)에 따르면 건강기능식품에서의 기능성이란 “인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건 용도에 유용한 효과를 얻는 것”을 의미한다. 우유는 이러한 영양소 기능과 생리학적 기능을 만족하는 식품이면서 기능성 식품의 소재로 활용될 수 있다는 연구가 다수 존재한다. 완전식품인 우유에는 단백질, 탄수화물, 지방 이외에도 비타민, 효소 등의 성분이 존재하며 한국인의 영양 권장량을 충족시켜줄 수 있는 효과적인 식품인 동시에 포유류가 처음으로 섭취하게 되는 식품으로 높은 생물가의 단백질과 필수 미네랄 등 중요한 성분들을 다량 함유하고 있다 (Koo *et al.*, 2020; Pereira *et al.*, 2014).

우유의 영양소 중 우유 고유의 탄수화물과 단백질인 lactose, whey protein 그리고 casein protein은 일반적인 영양원으로서의 기능과 더불어 다양한 생리활성 작용을 할 수 있는 특수성을 가지고 있다. Lactose는 우유에 존재하는 당질 성분으로 다양한 유도체로 활용되어 식품 및 의약품 사업에 활용되고 있다. Lactose는 혈당 조절, 면역 기능에 도움을 준다고 알려져 있으며, 최근에는 장내 유익균의 형성에 도움을 주는 프리바이오틱스로 각광받고 있다 (Enrique *et al.*, 2019). 우유의 단백질은 대부분 whey protein과 casein protein로 구성되어 있으며, whey protein에는 α -lactalbumin, β -lactoglobulin, immunoglobulin 등이 있다. Whey protein은 체내에서 근감소증 예방, 혈압 강하 작용 등에 도움을 준다. 또한 whey protein 중 transferrin의 한 종류인 lactoferrin은 체중 감량과 뼈 강화에 도움을 준다. Casein protein은 α_{s1} -casein, α_{s2} -casein, β -casein, κ -casein 그리고 β -casein의 절단 형태인 γ -casein 등이 있다. Casein protein은 micelle 형태로 구성되어 체내 갈습 공급원이 될 수 있으며, peptide 형태로 가수분해된 casein 가수분해물은 혈압 강하, 신경 안정과 같은 다양한 생리활성 기능을 할 수 있는 것으로 연구되었다. 이와 같은 우유의 영양학적, 기능적 우수성은 다양한 기능성 식품 소재 개발에 우유 또한 충분한 가능성이 있다는 것을 시사한다. 본고에서는 우유의 유용 성분 중 lactose와 유단백 등을 중심으로 각 성분의 기능성 작용에 대해서 알아보고, 이를 활용한 국내 건강기능식품 개발 사례를 조사하여 이를 통해 우유의 기능성 원료의 잠재력을 확인하고자 한다.

본론

Whey Protein의 기능성과 활용가능성

Whey protein은 탈지유를 20°C, pH 4.6으로 처리하여 침전되는 casein을 제거한 whey에 함유된 가용성 단백질을 말하며 대표적으로 β -lactoglobulin, α -lactalbumin 등이 있다. Whey protein에는 다양한 기능이 존재한다고 알려졌으나 현재까지 국내 기능성 원료로서 인정받은 whey protein의 기능은 근감소증 방지 및 근육 증진에 관한 것이다.

Whey protein 가수분해물은 영양가가 높은 식이 단백질로, 골격 근량과 근육 기능의 저하를 일으키는 근감소증을 예방하는 데 도움을 줄 수 있다. Shin *et al.*(2020)의 연구에 의하면, 쥐에게 4가지 다른 whey protein 가수분해물을 투여하고 변화를 관찰한 결과 수용성 whey protein 가수분해물(이하 WP-S)을 투여한 쥐에서 가장 큰 악력, 근육량, 근섬유 단면적 증가가 나타났는데, 이는 WP-S가 근육합성을 촉진하는 phosphoinositide 3-kinase(PI3K)-protein kinase B(Akt)- mammalian target of rapamycin(mTOR) 경로의 촉진 및 근단백질의 분해를 유도하는 PI3K-Akt-forkhead box O(FoxO) 경로의 억제, 그리고 쥐 근육 내 myosin heavy chain(MyHC)의 발현 증가와 MyHC isoform의 발현 변화에 의한 것으로 확인되었다. 또한, whey protein은 다른 단백질 공급원에 비해 생체 이용률이 높고 분지 사슬 아미노산 및 leucine의 함유량이 많아 근육 단백질 합성을 강화하고 근육 단백질 분해를 약화한다고 알려져 있다. Naclerio and Seijo(2019)의 연구에 따르면 WPC, WPI, 그리고 WPH 등의 whey protein은 고용량의 필수아미노산과 leucine이 함유되어 근육 단백질 합성에 좋은 공급원이 될 수 있다. Kang *et al.*(2020)의 연구에 따르면 leucine 함량이 높은 단백질을 섭취할 시 근육량 증가에 효과를 보이며 특히 50-65세 피험자에게 높은 효과를 이끌어냈다. 이러한 사실은 whey protein이 근육 보충 및 근 감소 예방을 위한 기능성 식품의 원료로 활용가치가 높으며, 특히 중장년층 이상의 건강 보조 성분으로의 가치가 있다는 것을 의미한다.

한편 whey protein은 혈압 강하 작용을 한다. Whey protein은 동맥 확장을 개선하여 심혈관계 질환의 위험을 감소시키며, whey peptide 가수분해물은 혈관을 수축시켜 간접적으로 혈압을 높이는 효소인 angiotensin-converting enzyme (이하 ACE)의 활성을 저해하여 심장 수축 및 혈압 강하에 효과를 나타내며, β -lactoglobulin에서 유래한 다양한 whey peptide는 혈압 상승을 억제한다(Jang, 2015; Mansinbhai, 2023). 또한 whey protein에서 유래한 물질인 lactokinin은 ACE의 활성을 억제하여 혈압을 상당히 낮출 수 있다(Palabićak *et al.*, 2023).

Whey protein과 그 가수 분해물은 항산화 물질로 작용할 수 있다. α -Lactalbumin은 상당량의 tryptophan으로 구성되어 높은 수준의 항산화 특성을 갖는데, whey protein 성분에 세포가 직접적으로 노출될 경우 glutathione과 같은 세포 내 산화 방지제가 증가한다. 또한, 상업적인 whey 제품 WPC, WPI와 β -lactoglobulin, α -lactalbumin 등에서 파생된 여러 합성 peptide는 산화 방지 활성을 가지며, 유단백질 그 자체보다 chymotrypsin을 통해 생성된 가수분해물이 항산화 효능이 더 뛰어난 것으로 보고되었다(Corrochano *et al.*, 2019; Stobiecka *et al.*, 2022).

그 외에도 whey protein 및 그 가수분해물에는 항종양, 항비만 작용, 항염증 작용, 알러지 개선 그리고 면역력 향상 등의 기능이 존재한다고 보고되었다(Ha *et al.*, 2021; Kim, 2018; Liu *et al.*, 2023; Nassar *et al.*, 2023; Rai and Priyadarshini, 2022).

상기한 whey protein이 지닌 다양한 기능에 비해 whey protein은 근육 보충 및 근감소증 예방의 기능으로만 기능성 원료로 사용된다. 이에 따라 기능성 식품의 성분표에서 '단백질'이라고 기능성 원료로 표시되어 있고 기능성 내용으로는 '① 근육, 결합조직 등 신체조직의 구성성분 ② 효소, 호르몬, 항체의 구성에 필요 ③ 체내 필수 영양성분이나 활성물질의 운반과 저장에 필요 ④ 체액, 산-염기의 균형 유지에 필요 ⑤ 에너지, 포도당, 지질의 합성에 필요' 등 총 5가지가 존재하는데 이는 식약처 식품안전나라가 제공하는 건강기능식품 정보의 단백질 기능성 내용이다. 위와 같은 내용만으로는 제품에 사용된 단백질이 whey protein인지 다른 원재료에서 얻어진 단백질인지 명확히 알 수 없으므로 소비자가 기능성 원료 및 기타 원료를 유심히 읽어봐야 한다. Table 1은 whey protein이 기능성 원료로 사용된 기능성 식품이다. 2023년 7월 27일 (주)네오오레마 익산공장과 매일헬스뉴트리션(주)에서 개별 인정형 원료인 '저분자유청단백가수분해물'을 식품안전나라에 등록하였으나 비교적 최근 등록된 기능성 원료이므로 아직 이를 활용한 제품은 존재하지 않는다.

Lactoferrin의 기능성과 활용가능성

Whey protein 성분 중 당단백질인 lactoferrin은 혈중 철 농도를 조절하는 transferrin protein의 일종이다(Coccolini *et al.*, 2023). Kell *et al.*(2020)의 연구에 따르면 lactoferrin은 철과 결합한 후 다양한 수용체를 통해 세포, 혈청, 담즙 및 뇌척수액으로 이동할 수 있으며 항세균과 항바이러스성을 가진다. 또한 표적 세포의 수용체와 상호작용을 통해 생물학적 활성을 발휘하고 숙주 방어의 중요한 기전으로 작용한다. 이와 같은 기작이 체내에서 발휘되기 위해서는 단백질인 lactoferrin이 경구 섭취된 후 위에서 pepsin에 의해 분해되지 않고 소장에 도달해야 하므로 위의 소화

작용에 대한 저항성을 가져야 한다. 이런 문제를 해결하기 위해 단백질 의약품에 이용되는 polyethylene glycol 코팅 기술을 적용한 경구 의약품 형태로 만들거나 shellac을 코팅재로 사용한 초임계 이산화탄소 기반 particles from gas saturated solutions 기술을 통해 캡슐화를 하는 등의 방법이 알려져 있다(Ono *et al.*, 2021; You *et al.*, 2021).

Lactoferrin은 지방구 합성을 촉진하는 유전자를 저해하여 지방 합성을 감소시킨다. 일본 라이온사가 발표한 연구에 따르면 lactoferrin은 지방구막에 부착되어 효소에 의한 지방구 분해를 막아주는 perilipin2를 줄이고 지방 분해효소의 활성을 증가시키는 cAMP의 농도를 늘리는 작용을 통해 지방 분해를 촉진한다. 또한 비만 일본인 남녀에게 8주 동안 lactoferrin 정제를 복용시킨 결과 체지방량, 체중, BMI, 허리둘레가 감소한 결과를 통해 lactoferrin과 지방 축적 조절의 상관관계를 볼 수 있었다(Ono *et al.*, 2010). Lactoferrin은 뼈 강화 및 건강에도 도움을 줄 수 있다. Ilesanmi-Oyelere *et al.*(2020)의 연구에 따르면 whey protein, 특히 그 중 milk based protein (이하 MBP)은 뼈 형성을 촉진하고 뼈 흡수를 억제할 수 있다는 것이 확인되었는데, 이는 MBP 보충에 의해 골 형성이 촉진되고 골 흡수가 억제될 수 있음을 시사한다. 또한 You *et al.*(2021)의 연구에 따르면 lactoferrin은 파골세포 분화를 억제하여 골 형성을 도와주며, 골아세포에 대하여 동화 인자로 작용하고, 골아세포의 활성을 돕는 cytokine으로써 골형성 단백질과 염기성인 유아 세포 증식 인자로 작용한다.

그 외에도 lactoferrin의 대표적인 기능은 면역 향상 및 세균 감염 억제에 있다. Lactoferrin은 선천 면역 체계의 중요한 구성 요소 중 하나로 그람양성 및 그람음성 세균에 대한 항세균 작용과 DNA 및 RNA 바이러스에 대한 항바이러스성 활동을 한다(Zarzosa-Moreno *et al.* 2020). 또한, lactoferrin은 체내 철분과 결합하여 세균 성장을 억제하고 독립적으로 세균 부착 및 세포 진입을 억제함으로써 염증으로 인한 철 항상성 시스템의 변화에 대응하는 기능을 제공하며, 자외선에 의한 피부 손상과 염증 반응을 억제하고 섬유아세포의 콜라겐 생성을 촉진하는 기능이 있어 피부 개선에도 도움을 줄 수 있다. 염증성 피부 질환과 여드름이 있는 18~30세 환자에게 lactoferrin이 함유된 우유를 섭취하게 한 결과 때 피부 상태가 개선되었고 위약 대조군보다 여드름과 피부 염증이 감소했다(Cutone *et al.*, 2017; Podgórska *et al.*, 2021).

Lactoferrin은 2가지 형태로 개별 인정형 원료로 인정받고 있으나 이 둘의 명칭은 서로 다르다. 하나는 2013년 라이온코리아(주)에서 개발한 Lactoferrin(우유정제단백질)으로 체지방 감소에 도움을 줄 수 있다. 나머지 하나는 주영엔에스(주)에서 개발한 유단백추출물이며 원재료가 lactoferrin으로 뼈 건강에 도움을 줄 수 있다.

Table 1. Use of whey proteins for functional food products in Korea

제품명	제품사진	제조사	기능성 성분	기능성
셀렉스 프로틴		매일유업(주) 아산공장	단백질, 칼슘, 비타민 D 등	<ul style="list-style-type: none"> 근육, 결합조직 등 신체조직의 구성성분, 효소, 호르몬, 항체의 구성에 필요. 뼈와 치아 형성에 필요, 골다공증 발생 위험 감소에 도움을 줌. 칼슘과 인이 흡수되고 이용되는데 필요, 뼈의 형성과 유지에 필요
셀렉스 코어프로틴 락토프리		매일유업(주) 아산공장	단백질, 칼슘, 비타민 D 등	<ul style="list-style-type: none"> 근육, 결합조직 등 신체조직의 구성성분, 효소, 호르몬, 항체의 구성에 필요. 뼈와 치아 형성에 필요, 골다공증 발생 위험 감소에 도움을 줌. 칼슘과 인이 흡수되고 이용되는데 필요, 뼈의 형성과 유지에 필요
메가프로틴 유청단백질		코스맥스바이오(주)	단백질, 칼슘, 비타민 D 등	<ul style="list-style-type: none"> 근육, 결합조직 등 신체조직의 구성성분, 효소, 호르몬, 항체의 구성에 필요. 뼈와 치아 형성에 필요, 골다공증 발생 위험 감소에 도움을 줌. 칼슘과 인이 흡수되고 이용되는데 필요, 뼈의 형성과 유지에 필요
제트맥스WPH		코뉴	단백질	<ul style="list-style-type: none"> 근육, 결합조직 등 신체조직의 구성성분 효소, 호르몬, 항체의 구성에 필요 체내 필수 영양성분이나 활성물질의 운반과 저장에 필요 체액, 산-염기의 균형 유지에 필요 에너지, 포도당, 지질의 합성에 필요
제트맥스웨이		코뉴	단백질	<ul style="list-style-type: none"> 근육, 결합조직 등 신체조직의 구성성분 효소, 호르몬, 항체의 구성에 필요 체내 필수 영양성분이나 활성물질의 운반과 저장에 필요 체액, 산-염기의 균형 유지에 필요 에너지, 포도당, 지질의 합성에 필요

Table 2에는 lactoferrin과 유단백추출물이 기능성 원재료로 첨가된 기능성 식품을 정리하였다.

Casein Protein의 기능성과 활용가능성

우유 내 casein은 micelle 형태로 존재하여 우유에 다양한 특성을 부여하며, 필수 아미노산의 주요 공급원이 될 수 있는 영양가 높은 유단백질이다(Vargas-Bello-Pérez *et al.*, 2019). 기본적인 micelle 형태의 casein은 체내 칼슘 공급원으로 작용한다. 우유에 풍부하게 함유된 칼슘은 casein micelle 형태로 섭취되어 골밀도 강화, 골다공증 예방, 콜레스테롤 흡수 감소 및 체중과 혈압 조절 등의 기능을 한다. Galas *et al.*(2013)에 따르면, 칼슘은 대장암 유발 인자인

담즙산과의 반응으로 불용성 염을 형성하여 대장암을 억제할 수 있다. 한편 소화 기관이나 미생물에 의해 생성되는 단백질 분해효소, 혹은 미생물의 발효에 의해 생성된 casein 가수분해산물은 다양한 생리 활성 기능을 갖는 것으로 알려져 있다. 이들은 두 개 이상의 아미노산으로 존재하여 면역 조절, 혈압 강하, 신경 안정 등 여러 가지 기능성을 갖는다. 일부 casein 가수분해물은 체내 면역 조절 기능에 관여하는데, 특정 casein 가수분해물은 림프구 증식과 대식세포 활성을 촉진시키는 것으로 나타났으며, α_{s1} -casein 가수분해 산물인 isracidin과 caseicidin은 항균 작용을 통해 면역에 기여하는 것으로 밝혀졌다(Javed *et al.*, 2022; Olsen *et al.*, 2023; Wan *et al.*, 2021).

Table 2. Use of lactoferrin for functional food products in Korea

제품명	제품사진	제조사	기능성 성분	기능성
스키니랩 락토페린다이어트 300		코스맥스바이오㈜	락토페린, 비타민 D, 비오틴	<ul style="list-style-type: none"> • 체지방 감소에 도움을 줄 수 있음 • 칼슘과 인이 흡수되고 이용되는데 필요, 뼈의 형성과 유지에 필요, 골다공증발생 위험 감소에 도움을 줌 • 지방, 탄수화물, 단백질 대사와 에너지 생성에 필요
살사라진 락토페린 다이어트		코스맥스바이오㈜	락토페린, 비타민 B ₁ , 비타민 B ₂ 등	<ul style="list-style-type: none"> • 체지방 감소에 도움을 줄 수 있음. • 탄수화물과 에너지 대사에 필요. • 체내 에너지 생성에 필요
빠바 락토페린		코스맥스바이오㈜	락토페린, 비타민 B ₁ , 비타민 B ₂ 등	<ul style="list-style-type: none"> • 체지방 감소에 도움을 줄 수 있음. • 탄수화물과 에너지 대사에 필요. • 체내 에너지 생성에 필요.
라이필 락토페린 핏 다이어트		(주)비오팜	락토페린, 비타민 C, 나이아신 등	<ul style="list-style-type: none"> • 체지방 감소에 도움을 줄 수 있음 • 결합조직 형성과 기능 유지에 필요, • 철의 흡수에 필요 • 항산화 작용을 하여 유해산소로부터 세포를 보호하는데 필요 • 체내 에너지 생성에 필요
빠엔엠비피(MBP2)		주식회사 네츄럴웨이	유단백추출물	<ul style="list-style-type: none"> • 뼈 건강에 도움을 줄 수 있음.

Casein 가수분해물의 기능성과 활용가능성

Casein 가수분해물의 혈압강하 기능성 또한 다양한 연구를 통해 규명되었다. 특정 casein 가수분해물은 ACE의 작용을 저해하는데, ACE는 혈관을 확장시키는 bradykinin 효소를 비활성화하고, angiotensin I을 혈관을 수축시키는 angiotensin II로 전환하여 혈압을 높인다(Nielsen *et al.*, 2023). ACE의 작용을 저해하여 혈압 강하 기능을 하는 casein 가수분해물 중 대표적인 것으로 VPP(Val-Pro-Pro), IPP(Ile-Pro-Pro)의 순서를 가진 peptide가 있으며, 2006년 처음 식약처의 인정을 받아 기능성 성분으로 등록되었다. Adams *et al.*(2020)의 연구에서 유산균의 protease에 의

해 casein이 가수분해되어 생성된 VPP와 IPP가 ACE를 저해하는 것으로 확인되었다. 또한, VPP와 IPP는 혈관 기능개선을 통해서 혈압조절에 도움을 줄 수 있다. VPP와 IPP의 섭취가 혈관건강에 미치는 영향에 대한 연구결과, 위 물질들이 혈관 내피 및 동맥 기능을 개선하는 효과를 가지며 혈관 확장을 유도하는 물질의 생성을 돕는 것으로 확인되었다(Okamoto *et al.*, 2020; Song *et al.*, 2020). Casein 가수분해물은 opioid peptide로 작용하여 신경 안정 및 숙면에 영향을 줄 수 있다. 그중 최초로 우유에서 발견되어 가장 효과적이라고 알려져 있는 것은 β -casomorphins(BCMs)로, 매우 약한 morphine의 성질을 갖는 것으로 알려져 있다(Tyagi *et*

al., 2020). 이것을 장 내에서 체내로 흡수할 수 있는 신생아의 경우 일반적인 장내 기능 조절과 더불어 신경 안정 효과까지 기대할 수 있는 것으로 밝혀졌다(Woodford, 2021). 한편, casein 가수분해물 중에는 신경계의 기능에 영향을 미치는 다양한 neuropeptide가 존재하는데, 그중 α_{s1} -casein의 분해산물인 α -Casozepein은 신경 안정과 더불어 수면 질 개선에 도움을 준다. α -Casozepein은 γ -amino butyric acid(이하 GABA)과 유사한 기작으로 신경 안정 기능을 갖는다. GABA는 중추신경계의 억제성 신경전달물질로, 신경 조직의 GABA-a receptor와 결합하여 Cl^- 이온을 신경세포 내부로 이동시켜 신경을 억제한다. 이처럼 신경 억제 효과를 유발하거나 상승시키는 약물들은 신경 안정 및 항경련제로 이용된다(Kim and Yoon, 2023). α -Casozepein의 경우 GABA와 유사하게 GABA-a receptor와 결합하여 신경 안정 효과를 갖는다(Yayeh et al., 2018). α -Casein의 trypsin 가수분해 산물인 α -Casozepein은 쥐를 이용한 연구를 통해 항불안 작용을 할 수 있는 것으로 밝혀졌으며, 수면 장애가 있는 사람들을 대상으로 α -Casozepein을 투여한 결과 전반적인 수면의 질이 개선된 것으로 보고되었다(Kim et al., 2019; Qian et al., 2021; Thiagarajah et al., 2022). α -Casozepein은 현재 'Lactium'이라는 이름으로 프랑스 Ingredia사에서 제조되어 수면 질 개선에 도움을 줄 수 있는 건강기능식품의

원료로 이용되며, 식약처에도 그 기능성을 인정받아 기능성 성분으로 고시되어 있다.

식품안전나라에 따르면 식약처에 등록된 lactium을 이용한 건강기능식품은 2023년 8월 기준 50개이며 매년 증가하는 추세를 보인다. 개별인정원료로의 '락티움'을 이용하여 수면 개선 효과를 고시한 제품의 경우 (주)노바렉스의 제품이 다수를 차지하였으며, 고시형 원료를 이용한 제품의 경우 다른 수면 개선 효과를 갖는 기능성 성분을 첨가하거나 신경 안정 효과만을 언급하기도 하였다. 한편 VPP-IPP를 이용한 건강기능식품의 경우 과거 (주)노바렉스에서 제조한 '보음 씨클라케어 카제인 가수분해물' 하나뿐이며, 현재는 판매하고 있지 않다. 하지만 국민건강보험공단과 여러 연구에서 확인할 수 있듯이 국내 고혈압 환자 수는 2017년 이후 지속적으로 증가하고 있으며, 노령 인구와 그에 따른 노인성 고혈압 증가가 우려된다. 이런 상황에서 casein 가수분해물을 활용한 혈압 강하 기능이 있는 제품의 시장 전망은 밝을 것으로 사료된다(국민건강보험공단, 2022; Ahn et al., 2019).

Table 3에 최근 2년간 등록된 lactium과 casein 가수분해물을 이용한 건강기능식품 중 10개를 선정하여 각 제품의 제조사, 첨가된 기능성 성분 및 기능성을 정리하였다.

Table 3. Use of lactium and VPP-IPP for functional food products in Korea

제품명	제품사진	제조사	기능성 성분	기능성 및 유의사항
답슬립 알파		(주)노바렉스	유단백가수분해물 (락티움)	<ul style="list-style-type: none"> • 수면의 질 개선에 도움을 줄 수 있음
셀로맥스 아잘드링크		(주)노바렉스	유단백가수분해물 (락티움)	
닥터에스더 락티움 플러스		(주)노바렉스	유단백가수분해물 (락티움), 셀레늄	<ul style="list-style-type: none"> • 수면의 질 개선에 도움을 줄 수 있음 • 유해산소로부터 세포를 보호하는 데 필요
슬립메이트 락티움		(주)노바렉스	유단백가수분해물 (락티움), 셀레늄, 아연	<ul style="list-style-type: none"> • 수면의 질 개선에 도움을 줄 수 있음 • 유해산소로부터 세포를 보호하는 데 필요 • 정상적인 면역기능 및 세포분열에 필요

Table 3. Continued

제품명	제품사진	제조사	기능성 성분	기능성 및 유의사항
유티헬스 굿나잇케어 락티움		(주)노바렉스	유단백가수분해물 (락티움), 테아닌	<ul style="list-style-type: none"> • 수면의 질 개선에 도움을 줄 수 있음 • 스트레스로 인한 긴장완화에 도움을 줄 수 있음
애틀미 꿀잠락티움		콜마비엔에이치(주) 음성공장	유단백가수분해물 (락티움), 테아닌, 비타민 B ₆ 외 1개	<ul style="list-style-type: none"> • 수면의 질 개선에 도움을 줄 수 있음 • 스트레스로 인한 긴장완화에 도움을 줄 수 있음 • 스트레스로 인한 긴장완화에 도움을 줄 수 있음 • 단백질 및 아미노산 이용에 필요, 혈액의 호모시스테인 수준을 정상으로 유지하는 데 필요 등
마인드 비타 수면엔 락티움		콜마비엔에이치(주)음 성공장	유단백가수분해물 (락티움), 비타민 B ₁ , 비타민 B ₂ 외 1개	<ul style="list-style-type: none"> • 수면의 질 개선에 도움을 줄 수 있음 • 탄수화물과 에너지 대사에 필요 • 체내 에너지 생성에 필요 등
센트룸 프로바이오 나이트케어		에스에스바이오팜(주)	유단백가수분해물 (락티움), 프로바이오틱스, 비타민 B ₆	<ul style="list-style-type: none"> • 수면의 질 개선에 도움을 줄 수 있음 • 단백질 및 아미노산 이용에 필요, 혈액의 호모시스테인 수준을 정상으로 유지하는 데 필요 • 유산균 증식 및 유해균 억제, 배변활동 원활, 장 건강에 도움을 줄 수 있음
릴렉스 토박한팩		(주)노바렉스	유단백가수분해물 (락티움), 테아닌, 비타민 B ₆ 외 4개	<ul style="list-style-type: none"> • 수면의 질 개선에 도움을 줄 수 있음 • 스트레스로 인한 긴장완화에 도움을 줄 수 있음 • 스트레스로 인한 긴장완화에 도움을 줄 수 있음 • 단백질 및 아미노산 이용에 필요, 혈액의 호모시스테인 수준을 정상으로 유지하는 데 필요 등
리피어라		(주)노바렉스	유단백가수분해물 (락티움), 셀레늄, 판토텐산, 비타민 B ₁ , 엽산, 은행잎추출물, 비오틴 등	<ul style="list-style-type: none"> • 수면의 질 개선에 도움을 줄 수 있음 • 유해산소로부터 세포를 보호하는 데 필요 • 지방, 탄수화물, 단백질 대사과 에너지 생성에 필요

Galacto-oligosaccharide의 기능성과 활용가능성

Galacto-oligosaccharide(이하 GOS)는 lactose의 파생물로서, β -galactosidase에 의해 lactose가 transgalatotsylation되는 과정에서 생성된다(Archana *et al.*, 2023). GOS는 소화효소에 저항성을 가지고 있어 체내에서 프리바이오틱스로 작용한다. GOS는 소화효소에 의해서 분해되지 않고 장까지 이동하여 *Bifidobacteria*, *Lactobacillus*와 같은 프로바이오틱스에 의해서 이용될 수 있으며 이들 미생물의 개체 수를 증가시킬 수 있다(Wang *et al.*, 2023).

High purity-GOS(HP-GOS)의 *in vitro*, *in vivo* 실험에서는 HP-GOS를 규칙적으로 섭취할 경우 프로바이오틱스의 일종인 *Lactobacillus*와 *Bifidobacterium*의 장내 생존율이 증가하며 프로바이오틱스 유산균들의 장내 성장에 도움을 줄 수 있고, 화장에서 GLP-1과 PYY를 암호화하는 mRNA의 발현을 유의미하게 증가시켜 음식 섭취 후 식욕을 효과적으로 조절하는 데에도 영향을 미쳤다(Hong *et al.*, 2016).

GOS는 면역력 증강에도 도움을 준다. GOS의 섭취는

*Bifidobacteria*와 *Lactobacillus*의 개체 수를 늘리고 장내 미생물 환경을 개선하는데, *Bifidobacteria*와 같은 유익균의 증가는 장에서 *Clostridium*과 같은 부패균의 증가를 길항적으로 억제하며 장내 pH를 낮추게 된다. 이러한 작용은 감염, 설사, 암 예방에 효과가 있으며 Natural Killer cell의 기능을 향상시키고 염증 유발 cytokine 수치를 감소시킨다(Chaves e Souza *et al.*, 2022). 또한, GOS는 장관병원성 대장균이 장내 세포에 부착하는 것을 억제할 수 있으며 대장염의 염증반응에 효과가 있다는 사실이 밝혀졌다(Jawad *et al.*, 2023; Park *et al.*, 2021).

GOS의 피부 개선 효과는 장내 유해균의 억제와 관련이 있다. *E. coli*와 같은 장내 유해균의 억제를 통해 Phenol과 같은 독성물질 생성을 감소하고 건성피부와 아토피, 여드름 등의 피부병 발병을 감소시킨다(Mei *et al.*, 2022). 최근 연구결과에 따르면 Collagen-tripeptide(이하 CTP)와 GOS를 3:1, 1:1, 1:3의 비율로 혼합한 약물을 경구 섭취한 경우 UV 조사 대조군에 비해 피부의 광보호 효과가 뛰어난 것으로 나타났다. 이는 CTP와 함께 GOS를 섭취하였을 때 세포 외 기질관련 유전자발현과 염증 관련 cytokine의 분비량, 장내 미생물 구성의 변화, 맹장 단쇄지방산의 함량이 변화하고, 이를 통해 피부의 광보호 효과가 증대된 것으로 밝혀졌다(Han *et al.*, 2022).

Table 4는 GOS가 사용된 국내 건강기능식품을 보여준다. 식약처에 기능성 원료로 등록된 GOS는 크게 두 가지가 있다. 장기능 개선으로 기능성을 인증받은 '갈락토올리고당 분말(Bimuno® GOS Powder)'과 피부개선으로 기능성을 인증받은 '갈락토올리고당(네오고스 P-70)'이다. Bimuno® GOS Powder를 기능성 원료로 사용하는 제품은 현재 존재하지 않으며, GOS의 특성상 대부분의 경우 프리바이오틱스 제품에 기타 원재료로 함유되어 있는 경우가 많다. 하지만, GOS의 장 건강 개선기능이 충분히 입증되어있는 만큼 관련 GOS를 기능성 원료로 활용한 관련 제품개발이 활발하게 이루어질 것으로 기대된다. 네오고스 P-70은 피부건강에 도움을 줄 수 있는 개별인정형 원료로 인증 받았다. 관련 제품으로는 분말형태의 GOS와 동일 제조 업체에서 만든 '스킨벨런스 제로'가 있다.

Lactulose의 기능성과 활용가능성

Lactulose는 galactose와 fructose으로 구성된 이당류로 주로 우유의 살균 조건 중 UHT과정에서 소량 생성된다. GOS와 유사하게 β -galactosidase에 의해서 분해되지 않고 대장까지 이동한 후 유산균, *Bifidobacterium*등과 같은 미생물에 의해 분해되면서 단당류, 휘발성 지방산, 메탄 등의 물질을 생산한다. 위와 같은 물질들은 장내 pH를 낮추며 부패균의 생장을 억제하고 장내 높은 삼투압을 형성하여 대변의 수분함량을 높게 하고 대장 운동을 촉진하여 변비완화에 도움을 준다(Faerber *et al.*, 2022).

Lactulose는 장내 pH 저하를 유도해서 체내 암모니아 수치를 감소시켜 뇌병증 치료에 도움을 준다(Mukherjee *et al.*, 2022). 위의 기능 이외에도 lactulose가 미네랄 흡수 촉진, 제2형 당뇨병 예방에 도움을 주며, 장내 염증성 종양의 발생을 억제할 수 있다는 연구가 존재한다(Chu *et al.*, 2022; Hiraishi *et al.*, 2022). Lactulose 가공 시에는 주로 분말 형태로 만든 후 2차 가공하게 된다. 2023년 8월 기준으로 식약처에 등록된 lactulose 분말 관련 제품은 총 12가지이다. 대부분의 제품이 lactulose를 프리바이오틱스 목적으로 가공한 분말 형태의 유산균 제품이며 남양유업의 '이너케어 장 프로텍트'와 같은 발효유 형태의 제품과 서흥의 '락추로스 구미젤리'와 같은 젤(Gel) 형태의 제품도 존재한다. Table 5에 lactulose 분말을 이용한 국내 건강기능식품을 정리하였다.

Tagatose의 기능성과 활용가능성

자연계에서 소량 존재하는 유당 파생물인 tagatose(D-tagatose)는 galactose의 keto형태 당으로 fructose의 구조 이성질체이며 주로 치즈, 발효유와 같은 우유를 활용한 유제품에 소량으로 존재하는 것으로 알려져 있다. 설탕에 비해서 절반의 칼로리를 가지고 있지만 같은 당도를 가지고 있어 저칼로리감미료로 주로 사용되며 구강으로 섭취된 양의 20%만이 간에서 완전히 분해되며 80%는 체외로 배출되게 된다(Lu *et al.*, 2007; Ibrahim, 2018). Tagatose는 저칼로리감미료 이외에도 프리바이오틱스로 작용할 수 있다. Tagatose는 장에서 프리바이오틱스로 작용하여 유산균 수를 증가시켜 인체에 유익한 영향을 준다(Gupata, 2023).

또한, tagatose는 혈당을 조절하는데 도움을 준다. Tagatose의 Glycemic Index(이하 GI)지수는 약 3정도로 포도당이나 빵과 같은 식품에 비해 낮다(Khuwjitjaru *et al.*, 2018). 낮은 GI지수는 혈당 수치의 급격한 상승을 막을 수 있으며 당뇨에 도움을 줄 수 있다. 지금까지 밝혀진 체내에서 tagatose의 혈당 조절 기작은 tagatose가 glucose가 소장에서 부착되는 것을 직접적으로 막는 것과, glycogen 합성 효소인 glucokinase를 활성화하여 혈중 glycogen 합성을 촉진하고 glycogen 대사효소와 소장 내 탄수화물 분해 효소의 작용을 저해하는 것을 통해 체내 혈당 증가를 막는 것이다(Guerrero-Wyss *et al.*, 2017).

Tagatose는 CJ제일제당에서 출시한 분말형태의 제품이 존재한다. CJ제일제당의 '타가토스 분말'은 식약처에서 건강기능식품으로 인증을 받았다. Tagatose를 활용한 건강기능식품 제품은 존재하지 않지만 이를 활용한 식음료는 존재하는데, 2023년 기준으로는 판매하고 있지는 않지만 매일유업 '마시는 퓨어'와 닥터 '아사이베리 에이드'에 tagatose가 함유되어 있다. Table 6에 관련 제품을 정리하였다.

Table 4. Use of GOS(galactooligosaccharide) for functional food products in Korea

제품명	제품사진	업소명	기능성 성분	기능성 및 특징
아임헬씨 프로바이오틱스 아연셀렌		대웅생명과학	<ul style="list-style-type: none"> 건조 효모 산화아연 유산균혼합분말 	<ul style="list-style-type: none"> 유산균 증식 및 유해균 억제, 배변활동 원활, 장건강에 도움을 줄 수 있음 정상적인 면역기능, 세포분열에 필요 유해산소로부터 세포 보호
듀오락 바이오가드		(주)셀바이오텍	<ul style="list-style-type: none"> <i>Bifidobacterium breve</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>Lactobacillus plantarum</i> 비타민 D₃ 혼합제제 	<ul style="list-style-type: none"> 칼슘과 인이 흡수되고 이용되는데 필요 뼈의 형성과 유지에 필요 골다공증 발생 위험 감소 정상적인 면역기능, 세포분열에 필요 장건강에 도움을 줄 수 있음
하이뮤스킨케어 포스트바이오틱스		일동바이오사이언스	<ul style="list-style-type: none"> 산화아연 <i>Lactobacillus rhamnosus</i> IDCC3201 열처리 배양건조물 	<ul style="list-style-type: none"> 면역과민반응에 의한 피부상태 개선에 도움을 줄 수 있음 정상적인 면역기능과 세포분열에 필요
장부심 프로바이오틱스		(주)비엘헬스케어 2공장	<ul style="list-style-type: none"> 프로바이오틱스 산화아연 	<ul style="list-style-type: none"> 유산균 증식 및 유해균 억제, 배변활동 원활, 장 건강에 도움을 줄 수 있음 정상적인 면역기능과 세포분열에 필요
락토픽 로얄		종근당	<ul style="list-style-type: none"> <i>Limosilactobacillus fermentum</i> <i>Lactococcus lactis</i> <i>Streptococcus thermophilus</i> 	<ul style="list-style-type: none"> 유산균 증식 및 유해균 억제, 배변활동 원활, 장건강에 도움 정상적인 면역기능, 세포분열에 필요
갈락토올리고당 분말(네오고스P-70)		(주)엠에스씨	<ul style="list-style-type: none"> 갈락토올리고당 분말 	<ul style="list-style-type: none"> 자외선에 의한 피부손상으로부터 피부건강에 도움을 줄 수 있음 (Type-1 콜라겐 증가, 피부 보습 효과) GOS 2차 가공이 아닌 분말형태의 제품
스킨밸런스 제로	-	(주)엠에스씨	<ul style="list-style-type: none"> 갈락토올리고당 분말 	<ul style="list-style-type: none"> 자외선에 의한 피부손상에 도움

Table 5. Use of lactulose for functional food products in Korea

제품명	제품사진	제조사	기능성 성분	기능성 및 특징
락토픛 플러스 듀얼바이오틱스		종근당 건강	<ul style="list-style-type: none"> <i>Streptococcus thermophilus</i> <i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i> <i>Bifidobacterium longum</i> 락추로스 파우더 	<ul style="list-style-type: none"> 유산균 증식, 유해균 억제에 도움을 줄 수 있다. 배변활동과 장건강에 도움
워너버닝 다이어트 α		서흥	<ul style="list-style-type: none"> 비타민 B₆ 염산염 녹차추출분말 비타민 E 혼합제제 분말 락추로스 파우더 	<ul style="list-style-type: none"> 항산화, 체지방 감소, 혈중콜레스테롤 개선 단백질 및 아미노산 이용에 필요, 호모시스테인 수준 유지 유익균 증식, 유해균 억제 도움
락추로스 구미젤리		서흥	<ul style="list-style-type: none"> 락추로스 파우더 	<ul style="list-style-type: none"> 유익균 증식, 유해균 억제에 도움을 줄 수 있음
이너케어 장 프로텍트		남양유업	<ul style="list-style-type: none"> 프로바이오틱스 분말 프로바이오틱스 혼합유산균 6종 락추로스 파우더 	<ul style="list-style-type: none"> 유익균 증식, 유해균억제에 도움 유산균 증식 및 유해균 억제, 배변활동 원활에 도움을 줄 수 있음, 장건강에 도움
엑티비아 장 솔루션 골드		풀무원 다논주식회사	<ul style="list-style-type: none"> 프로바이오틱스 락추로스 파우더 	<ul style="list-style-type: none"> 유산균 증식, 유해균 억제, 배변활동, 장건강 원활 정상적인 면역기능에 필요
장앤 더블 액션		성이바이오 주식회사	<ul style="list-style-type: none"> 난소화성말토덱스트린 락추로스 파우더 	<ul style="list-style-type: none"> 유익균 증식 및 유해균 억제 (생리활성 2등급) 배변활동에 도움

Table 6. Use of tagatose for food products in Korea

제품명	제품사진	제조사	기능성 성분	기능성 및 특징
타가토스		CJ제일제당	타가토스	<ul style="list-style-type: none"> 건강기능식품 인증 완료 혈당강하 효과
마시는퓨어 ¹⁾		매일유업	-	<ul style="list-style-type: none"> 타가토스 함유 농후발효유
아사이 베리에이드 ¹⁾		담터	-	<ul style="list-style-type: none"> 분말형태 음료베이스 타가토스 27%함유

¹⁾These products are not functional foods.

결론

우유는 영양소의 기능과 생리활성 기능을 모두 가지고 있고 3대 영양소인 탄수화물, 단백질, 지방뿐만 아니라 비타민, 무기질을 함유한 식품 소재다. 그 중 whey protein은 근육 보충, 혈압 강하, 항산화 등의 기능이 존재한다. 이중 현재 기능성 원료로 인정받은 기능은 근육 보충인데 whey protein, 특히 그 가수분해물은 생체이용률과 leucine 함량이 높아 근육 단백질 합성을 강화하고 근육 단백질 분해 작용을 약화한다. 이러한 작용을 통해 whey protein은 근감소증을 예방하고 근육 보충을 할 수 있다. 그러나 현재 '유청 단백질'이라는 이름으로 기능성 원료가 고시되어 있지 않기 때문에 소비자가 whey protein 기반 건강기능식품을 섭취하려면 소비자가 직접 원료를 확인해야 할 필요성이 있다.

Whey protein의 가수분해물 중 일부인 lactoferrin 또한 기능성 원료로 인정받았다. 이때 lactoferrin은 개별 인정형 원료로 2가지가 존재하는데 하나는 lactoferrin(우유정제단백질)이며 다른 하나는 유단백추출물이다. 이 둘은 서로 다른 기능으로 작용하는데 전자는 perilipin2를 줄이고 cAMP를 늘려 체중 감량 기능을 가지고 있으며 후자는 MBP 보충 등을 통해 뼈 강화 기능을 보유하고 있다. 이 두 성분은 같은 성분이지만 다른 기능으로 인정받았기 때문에 소비자의 구분이 필요하다. 그 외에도 lactoferrin은 피부 건강이나 면역력에 좋은 영향을 줄 수 있다.

Casein protein의 가수분해물은 면역 조절, 혈압 조절, 신경 안정 등의 효과가 있다. Casein 가수분해물은 ACE의 작용을 저해하여 혈압 강하 역할을 할 수 있는데 VPP와 IPP와 같은 펩타이드는 혈관 기능을 개선하는 데 도움이 되며 혈관 확장을 유도하는 물질을 생성하는데 도움을 준다. 또한 casein 가수분해물 중 β -casomorphins나 α -casozepine과 같은 casein 분해 산물은 신경 안정과 수면 개선에 도움이 되는 것으로 보고되었다.

우유 소재 탄수화물 중 GOS, lactulose, tagatose 등은 다양한 기능을 가지고 있는데 이들은 모두 glucose와 galactose로 구성된 lactose의 파생물이다. GOS는 프리바이오틱스 역할을 통해 면역력 증진에 도움이 된다. 또한 장내 유해균을 억제하여 독성 물질 감소를 통해 피부 건강 개선에, 특히 피부의 광보호에 큰 도움을 준다고 보고되었다. Galactose와 fructose으로 구성된 lactulose는 프리바이오틱스의 역할을 하며 부패균의 성장을 억제 및 장내 높은 삼투압을 형성하여 대변의 수분함량을 높게 하고 대장 운동을 촉진하여 변비 완화에 도움을 준다. 그 외에도 뇌병증 치료 등에도 도움을 줄 수 있다. 유제품에 소량 존재하는 tagatose는 저칼로리 감미료, 프리바이오틱스 등으로 작용할 수 있고 혈당을 낮출 수 있다.

한국건강기능식품협회의 자료에 따르면 2023년 관련 시장 성장률은 전년도 대비 0.9%로 2019년 이후 매년 5-10%의 성장률을 보였던 것에 비해 성장세가 둔화되고 있다. 이런 상황을 극복하기 위해서는 기능성 원료의 다변화와 다양한 제품 개발이 필요하다. 우

유는 상술한 내용에서 알 수 있듯, 다양한 기능성 성분을 함유하고 있다는 점에서 활용가치가 뛰어나다고 할 수 있다. 그러나 현재 국내에 존재하는 기능성 원료 중 우유 유래 성분들은 그 다양한 기능에 비해 인정된 기능들이 매우 한정적이며 제품화가 이루어진 성분도 일부에 불과하다. 우유 속에는 다양한 생리활성 물질이 존재하기 때문에 lactose, 유단백 등 이미 기능성이 입증된 성분 이외에도 많은 성분들이 추후 제품으로 활용될 가능성이 높다. 예를 들어 유지방 유래 성분들 중 기능성이 존재하는 공액리놀레산(CLA)과 milk ceramide 등은 현재 기능성 원료로 인정받지 않았다. 이러한 성분들은 추후 연구개발을 통해 활용될 것으로 사료되며 실제로 우유 내 극미량 존재하는 milk ceramide는 현재 기능성 식품 검증을 받고 있다.

국내 건강기능식품 시장의 성장세는 둔화되었지만 적극적인 연구가 동반된다면 우유 유래 기능성 원료의 다양화와 신제품 개발을 통해 어려움을 극복해 나갈 수 있을 것이다. 우유 내 기능성 물질들에 대한 다양한 생리활성 기능들이 연구되고 식약처에서 신규 기능과 성분들을 추가로 인정한다면 건강기능식품 시장의 성장을 활성화하고, 낙농업계의 발전에 기여할 수 있을 것으로 기대된다.

References

1. 국민건강보험공단 (2022) 2021 건강보험통계연보.
2. 안계택, 진선아, 정진옥 (2019) 고혈압의 진단 및 치료: 대한고혈압학회 진료지침을 기반으로. *J Korean Neurol Assoc.* **37**, 123-134.
3. 한국건강기능식품협회 (2023) 2023 건강기능식품 시장현황 및 소비자 실태 조사.
4. Adams C, Sawh F, Green-Johnson JM, Jones Taggart H and Strap JL (2020) Characterization of casein-derived peptide bioactivity: Differential effects on angiotensin-converting enzyme inhibition and cytokine and nitric oxide production. *J. Dairy Sci.* **103**(7), 5805-5815.
5. Archana SR, Ajay N, Hima AS, Pooja KR, Nandini AN, Venkatesh SJ, Veena SM, Niyonzima F, Anantharaju KS and Sunil SM (2023) Biotechnology of Microbial Enzymes. 2th ed, pp. 497-523.
6. Chu N, Ling J, Jie H, Leung K and Poon E (2022) The potential role of lactulose pharmacotherapy in the treatment and prevention of diabetes. *Front Endocrinol. (Lausanne).* **13**, 956203.
7. Coccolini C, Berselli E, Blanco-Llamero C, Fathi F, Oliveira MBP, Krambeck K and Souto EB (2023). Biomedical and nutritional applications of lactoferrin. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, **29**(5), 71.
8. Corrochano AR, Buckin V, Kelly PM and Giblin L (2018) Invited review: Whey proteins as antioxidants and promoters of cellular antioxidant pathways. *J. Dairy Sci.* **101**(6), 4747-4761.
9. Corrochano AR, Sariçay Y, Arranz E, Kelly PM, Buckin V and Giblin L (2019) Comparison of antioxidant activities of bovine whey proteins before and after simulated gastrointestinal digestion. *J. Dairy Sci.* **102**(1), 54-67.
10. Dela Peña IJI, Kim HJ, de la Peña JB, Kim MK, Botanas CJ, You KY, Woo TS, Lee YS, Jung JC, Kim KM and Cheong JH (2016) A tryptic hydrolysate from bovine milk α_{s1} -casein enhances pentobarbital-induced sleep in mice via the GABAA receptor. *Behav. Brain Res.* **313**, 184-190.
11. E Souza AFC, Gabardo S and Coelho RDJS (2022). Galactooligosaccharides: Physiological benefits, production strategies, and industrial application. *Journal of Biotechnology*, **359**, 116-129.
12. Faerber V, Kuhn KS, Svehlikova E, Kuchinka-Koch A and Pieber TR (2022) Oral lactulose-A safe and effective strategy for the management of constipation in individuals with impaired glucose tolerance and diabetes. *Archives of Gastroenterology Research*, **3**(1), 1-8.
13. Galas A, Augustyniak M and Sochacka-Tatara E (2013) Does dietary calcium interact with dietary fiber against colorectal cancer? A case-control study in Central Europe. *Nutr. J.* **12**, 134.
14. Gupta, C. (2023) Prebiotic properties of low-calorie sweeteners. haemophilia, *Food and Health*, **5**(2), 9.
15. Ha DJ, Kim J, Kim S, Go GW and Whang KY (2021) Dietary whey protein supplementation increases immunoglobulin G production by affecting helper T cell populations after antigen exposure. *Foods*. **10**(1), 194.
16. Han K, Hong KB, Ahn Y, Jo K, Jung J and Suh HJ (2022)

- Effects of collagen-tripeptide and galacto-oligosaccharide mixture on skin photoaging inhibition in UVB-exposed hairless mice. *Ph Photochem Photobiol.* **98**(5), 1172-1181.
17. Hiraishi K, Zhao F, Kurahara LH, Li X, Yamashita T, Hashimoto T, Matsuda Y, Sun Z, Zhang H and Hirano K (2022) Lactulose modulates the structure of gut microbiota and alleviates colitis-associated tumorigenesis. *Nutrients*, **14**(3), 649.
 18. Hirota T, Nonaka A, Matsushita A, Uchida N, Ohki K, Asakura M and Kitakaze M (2011) Milk casein-derived tripeptides, VPP and IPP induced NO production in cultured endothelial cells and endothelium-dependent relaxation of isolated aortic rings. *Heart Vessels*. **26**(5), 549-556.
 19. Hirota T, Ohki K, Kawagishi R, Kajimoto Y, Mizuno S, Nakamura Y and Kitakaze M (2007) Casein hydrolysate containing the antihypertensive tripeptides Val-Pro-Pro and Ile-Pro-Pro improves vascular endothelial function independent of blood pressure-lowering effects: contribution of the inhibitory action of angiotensin-converting enzyme. *Hypertens. Res.* **30**(6), 489-496.
 20. Hong KB, Kim JH, Kwon HK, Han SH, Park Y and Suh HJ (2016) Evaluation of prebiotic effects of high purity galactooligosaccharides *in vitro* and *in vivo*. *Food Technology and Biotechnology*. **2**, 156-163.
 21. Ilesanmi-Oyelere BL and Kruger MC (2020) The role of milk components, pro-, pre-, and synbiotic foods in calcium absorption and bone health maintenance. *Frontiers in Nutrition*, 182.
 22. Javed H, Arshad S, Arif A, Shaheen F, Seemab Z, Rasool S, Ramzan HS, Arsalan HM, Ahmed S and Watto JI (2022) Comparison of extraction methods and nutritional benefits of proteins of milk and dairy products: A review. *Czech. J. Food Sci.* **40**(5), 331-344.
 23. Jawad I, Bin Tawseen H, Irfan M, Ahmad W, Hassan M, Sattar F, Awan FR, Khaliq S, Akhtar N, Akhtar K, Anwar MA and Munawar N (2023) Dietary supplementation of microbial dextran and inulin exerts hypocholesterolemic effects and modulates gut microbiota in BALB/c mice models. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**(6), 5314.
 24. Kang Y, Kim N, Choi YJ, Lee Y, Yun J, Park SJ, Park HS, Chung YS and Park YK (2020) Leucine-enriched protein supplementation increases lean body mass in healthy Korean adults aged 50 years and older: A Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients*. **12**(6) 1816.
 25. Kell DB, Heyden EL, and Pretorius E (2020) The biology of lactoferrin, an iron-binding protein that can help defend against viruses and bacteria. *Front Immunol.* **11**, 1221.
 26. Khuwijitjaru P, Milasing N and Adachi S (2018) Production of D-tagatose: A review with emphasis on subcritical fluid treatment. *SEHS*. **12**(3), 159-167.
 27. Kim HJ, Kim JY, Lee SY, Kim BS, Kwon EJ, Lee JE, Chun MY, Lee CY, Boulrier A, Oh SK and Lee HW (2019) A Double-blind, randomized, placebo-controlled cross-over clinical study of the effects of alpha-s1 casein hydrolysate on sleep disturbance, *Nutrients*, **11**(7) 1466.
 28. Kim HN, Ahn SI, Jhoo JW and Kim GY (2018) Comparison of allergic parameters between whey protein concentrate and its hydrolysate in rat basophilic leukemia (RBL)-2H3 Cells. *Korean J. Food Sci. Anim. Resour.* **38**(4), 780-793.
 29. Kim K and Yoon H (2023) Gamma-aminobutyric acid signaling in damage response, metabolism, and disease. *Int. J. Mol. Sci.* **24**(5), 4584.
 30. Koo R, Park K, Noh M and Moon J (2020) Bioactive components of milk as complete food to modern people. *Food Industry and Nutrition*. **25**(1), 29-32.
 31. Liu E, Yang M, Li Q, Cheng Q, Wang Y, Ye L, Tian F, Ding H, Ling Y, Xia M, Ji ZS and Li W (2023) Antitumor activity of a whey peptide-based enteral diet in C26 colon tumor-bearing mice. *Journal of Food Science*, **88**(10), 4275-4288.
 32. Lu Y, Levin GV and Donner TW (2008) Tagatose, a new antidiabetic and obesity control drug. *Diabetes Obes. Metab.* **10**, 109-134.
 33. Mansinbhai CH, Sakure A, Liu Z, Maurya R, Das S, Basaiawmoit B, Bishnoi M, Kondepudi KK, Padhi S, Rai AK, Mishra BK and Hati S (2023) Anti-inflammatory,

- ACE inhibitory, Antioxidative activities and release of novel antihypertensive and antioxidative peptides from whey protein hydrolysate with molecular interactions. *Journal of the American Nutrition Association*, **42**(4), 371-385.
34. Marion GW, Samuel DA and Lisse AD (2018) D-Tagatose is a promising sweetener to control glycaemia: A new functional food. *International Biomed. Res. Int. I.* **2018**, 8718053.
35. Mei Z, Yuan J and Li D (2022) Biological activity of galacto-oligosaccharides: A review. *Frontiers in Microbiology*, **13**, 993052.
36. Mukherjee S and John S (2022) Lactulose. Published on 7.11, StatPearls Inc, USA.
37. Naclerio F and Seji M (2019) Whey protein supplementation and muscle mass: Current perspectives. *Dove. Medical Press.* **11**, 37-48.
38. Nakamura Y, Yamamoto N, Sakai K, Okubo A, Yamazaki S and Takano T (1995) Purification and characterization of angiotensin I-converting enzyme inhibitors from sour milk, *J. Dairy. Sci.* **78**(4), 777-783.
39. Nassar AY, Meligy FY, Abd-Allah GM, Khallil WA, Sayed GA, Hanna RT, Nassar GAY and Bakkar, S. M. (2023). Oral acetylated whey peptides (AWP) as a potent antioxidant, anti-inflammatory, and chelating agent in iron-overloaded rats' spleen. *Journal of Functional Foods*, **102**, 105444.
40. Nielsen SD, Liang N, Rathish H, Kim BJ, Lueangsakulthai J, Koh JW, Qu Y, Schulz HJ and Dallas DC (2023) Bioactive milk peptides: an updated comprehensive overview and database. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2023 July 28, 1-20.
41. Okamoto K, Kawamura S, Tagawa M, Mizuta T, Zahid HM and Nabika T (2020) Production of an antihypertensive peptide from milk by the brown rot fungus *Neolentinus lepideus*. *Eur. Food Res. Technol.* **246**, 1773-1782.
42. Olsen W, Liang N and Dallas DC (2023) Macrophage-Immunomodulatory actions of bovine whey protein isolate, glycomacropeptide, and their *in vitro* and *in vivo* digests. *Nutrients*. **15**(23), 4942.
43. Ono K, Sakai H, Tokunaga S, Sharmin T, Aida TM, and Mishima K (2020) Encapsulation of lactoferrin for sustained release using particles from gas-saturated solutions. *Processes*. **9**(1), 73.
44. Ono T, Murakoshi M, Suzuki N, Iida N, Ohdera M, Iigo M, Yoshida T, Sugiyama K, and Nishino H (2010) Potent anti-obesity effect of enteric-coated lactoferrin: Decrease in visceral fat accumulation in Japanese men and women with abdominal obesity after 8-week administration of enteric-coated lactoferrin tablets. *Br. J. Nutr.* **104**(11), 1688-1695.
45. Osama I (2018) A new low calorie sweetener D-tagatose from lactose in cheese whey as a nutraceutical value-added product. *J. Food Sci. Technol.* **1**, 1.
46. Palabiçak B, Akin M, Akin M and Çelikel A (2023) Bioactive peptides and their presence in some milk species. *Harran Üniversitesi Mühendislik Dergisi*, **8**(2), 159-166.
47. Park HR, Eom DH, Kim JH, Shin JC, Shin MS and Shin KS (2021) Composition analysis and oral administered effects on dextran sulfate sodium-induced colitis of galactooligosaccharides bioconverted by *Bacillus circulans*, *Carbohydr. Polym.* **270**, 118389.
48. Paula CP (2014) Milk nutritional composition and its role in human health, *Nutrition*. **30**, 619-627.
49. Podgórska A, Puścion-Jakubik A, Markiewicz-Żukowska R, Gromkowska-Kępka KJ and Socha K (2021) Acne vulgaris and intake of selected dietary nutrients—a summary of information. *Healthcare* **9**(6), 668
50. Qian J, Zheng L, Su G, Huang M, Luo D and Zhao M (2021) Identification and screening of potential bioactive peptides with sleep-enhancing effects in bovine milk casein hydrolysate. *J. Agric. Food Chem.* **69**(38), 11246-11258.
51. Rai C, Priyadarshini P (2023) Whey protein hydrolysates improve high-fat-diet-induced obesity by modulating the brain-peripheral axis of GLP-1 through inhibition of DPP-4 function in mice. *Eur. J. Nutr.* **62**, 2489-2507.
52. Rosa L, Cutone A, Lepanto MS, Paesano R and Valenti P (2017) Lactoferrin: A natural glycoprotein involved

- in iron and inflammatory homeostasis. *Int. J. Mol. Sci.* **18**(9), 1985.
53. Rycroft CE, Fooks LJ and Gibson GR (1999) Methods for assessing the potential of prebiotics and probiotics. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* **2**, 481-484.
 54. Shin JE, Park SJ, Ahn SI and Choung SE (2020) Soluble whey protein hydrolysate ameliorates muscle atrophy induced by immobilization via regulating the PI3K/Akt pathway in C57BL/6 Mice. *Nutrients.* **12**(11), 3362.
 55. Song T, Lv M, Zhang L, Zhang X, Song G, Huang M, Zheng L and Zhao M (2020) The protective effects of tripeptides VPP and IPP against small extracellular vesicles from angiotensin II-induced vascular smooth muscle cells mediating endothelial dysfunction in human umbilical vein endothelial cells. *J. Agr. Food Chem.* **68**(47), 13730-13741.
 56. Stobiecka M, Król J and Brodziak A (2022) Antioxidant activity of milk and dairy products. *Animals*, **12**(3), 245.
 57. Thiagarajah K, Chee HP and Sit NW (2022) Effect of alpha-s1-casein tryptic hydrolysate and L-theanine on poor sleep quality: A double blind, randomized placebo-controlled crossover trial. *Nutrients.* **14**(3), 652.
 58. Tyagi A, Daliri EB, Kwami Ofori F, Yeon SJ and Oh DH (2020) Food-derived opioid peptides in human health: A review. *Int. J. Mol. Sci.* **21**(22), 8825.
 59. Vargas-Bello-Pérez E, Márquez-Hernández RI and Hernández-Castellano LE (2019) Bioactive peptides from milk: animal determinants and their implications in human health. *J. Dairy Res.* **86**(2), 136-144.
 60. Wan GY, Lam KM, Wong II, Fong P and Meng LR (2021) Extraction of antibacterial peptides against *Helicobacter pylori* from bovine milk casein. *Arch. Med. Sci.* **18**(2), 376-381.
 61. Wang K, Duan F, Sun T, Zhang Y and Lu L (2023) Galactooligosaccharides: Synthesis, metabolism, bioactivities and food applications. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* **12**, 1-17.
 62. Woodford KB (2021) Casomorphins and gliadorphins have diverse systemic effects spanning gut, brain and internal organs. *Int. J. Environ. Res. Pu.* **18**(15), 7911.
 63. Yayeh T, Leem YH, Kim KM, Jung JC, Schwarz J, Oh KW and Oh SK (2018) Administration of alpha s₁-casein hydrolysate increases sleep and modulates GABAA receptor subunit expression. *Biomol. Ther.* **26**(3), 268-273.
 64. You YO, Kim MJ and Kim HJ (2021) Effects of lactoferrin administration on tooth eruption and bone remodeling in newborn rats. *Korean Journal of Oral Anatomy*, **42**(1), 107-113.
 65. Zarzosa-Moreno D, Avalos-Gómez C, Ramírez-Textcalco LS, Torres-López E, Ramírez-Mondragón R, Hernández-Ramírez JO, Serrano-Luna J and de la Garza M (2020) Lactoferrin and its derived peptides: an alternative for combating virulence mechanisms developed by pathogens. *Molecules*, **25**(24), 5763.