

High-Dose Melatonin: What the Evidence Supports

What 10 to 20 mg buys, from receptor saturation to the mitochondrion

Benjamin Michael Haire

For sleep, the benefit of melatonin plateaus at roughly 4 mg. Everything above that rests on mechanisms that were measured at concentrations an oral dose may not reach. I trace the pharmacology, the clinical evidence for sleep, cancer, brain, skin and hair, and the mitochondrial question, and I separate what the literature shows from what I am inferring.

~4 mg

dose at which sleep-onset and total-sleep-time gains peak across 26 randomized trials¹

+2.5 h

extra time above a fixed threshold from a tenfold dose, if the half-life is about 45 minutes (model, Figure 2)

RR 0.46

fatigue with melatonin in the 2025 Cochrane review of cancer trials; survival not established¹¹

8 of 11

human hair studies reporting benefit, all with topical melatonin¹⁶

The short answer

- **Sleep: the benefit plateaus near 4 mg.** A dose-response meta-analysis of 26 randomized trials found sleep-onset latency and total sleep time improve up to about 4 mg a day and no further.¹ At 10 to 20 mg the extra dose mostly buys duration, not a larger effect.
- **The rest of the case lives at micromolar concentrations.** Radical scavenging, NRF2 activation and much of the anticancer and neuroprotective work are reported at about 1 μ M and above, several orders of magnitude over the nocturnal plasma level. One 2026 review argues that conventional oral dosing cannot sustain that exposure, and another group notes the receptors are desensitized in that range.^{6,8}
- **Cancer is the one signal at 20 mg, and it is weak.** Older meta-analyses are strongly positive; the 2025 Cochrane review rates the evidence very low certainty, with fatigue the one outcome that probably improves.^{9,10,11}
- **Skin and hair: topical beats oral.** The human data are almost all topical, and the mouse hair mechanism is receptor-dependent, the pathway a modest oral dose already occupies.^{15,16,17}
- **Mitochondria are the strongest non-sleep case,** but the protection looks mostly indirect: receptor signaling, Bcl-2 and permeability-pore control, and SIRT3-SOD2 activation, not stoichiometric radical scavenging. Everything is preclinical.^{20–27}

Outcome	Human evidence	What the mechanism rests on	Confidence
Sleep onset and duration	26-RCT dose-response meta-analysis, plateau near 4 mg ¹	MT1/MT2 signaling, well characterized	High at 0.5 to 4 mg; nothing shows added benefit at 10 to 20 mg
Cancer, adjuvant	Positive older meta-analyses at 20 mg; Cochrane 2025: very low certainty ^{9,10,11}	Oncostatic, immune and antioxidant effects, mostly in vitro	Low
Neuroprotection	No disease-modifying effect shown (MS review); small sleep-driven gains ⁴	Mitochondrial and receptor signaling in rodents ^{21,22}	Low
Longevity	None in humans	Antioxidant and circadian arguments	Very low
Skin, oral	No good oral trials found	Skin makes melatonin and expresses MT1/MT2 ¹⁸	Very low
Hair, topical	Pilot RCT; 8 of 11 studies positive ^{15,16}	Wnt/ β -catenin, receptor-dependent in mice ¹⁷	Low
Greying	None found	Melanocyte-stem-cell oxidative stress (background)	Very low

Evidence ledger. Confidence is my own grading of the evidence described in the sections below.

1 What a bigger dose actually changes

The first question about 20 mg is what the extra 16 mg does. For a receptor-mediated hormone with nanomolar affinity, the answer is that it moves you off the steep part of the dose-response curve and onto the flat part, where more drug mostly extends how long the receptors stay occupied.

The dose-response meta-analysis is the cleanest evidence. Across 26 double-blind trials in healthy volunteers and people with insomnia, the effect on sleep-onset latency and total sleep time rose gradually and peaked at 4 mg a day. Timing mattered too: giving the dose about three hours before the desired bedtime predicted a bigger effect than the common 2 mg at 30 minutes.¹ A separate pediatric neuropsychiatric meta-analysis reached a similar plateau, with maximal efficacy between 2 and 4 mg.²

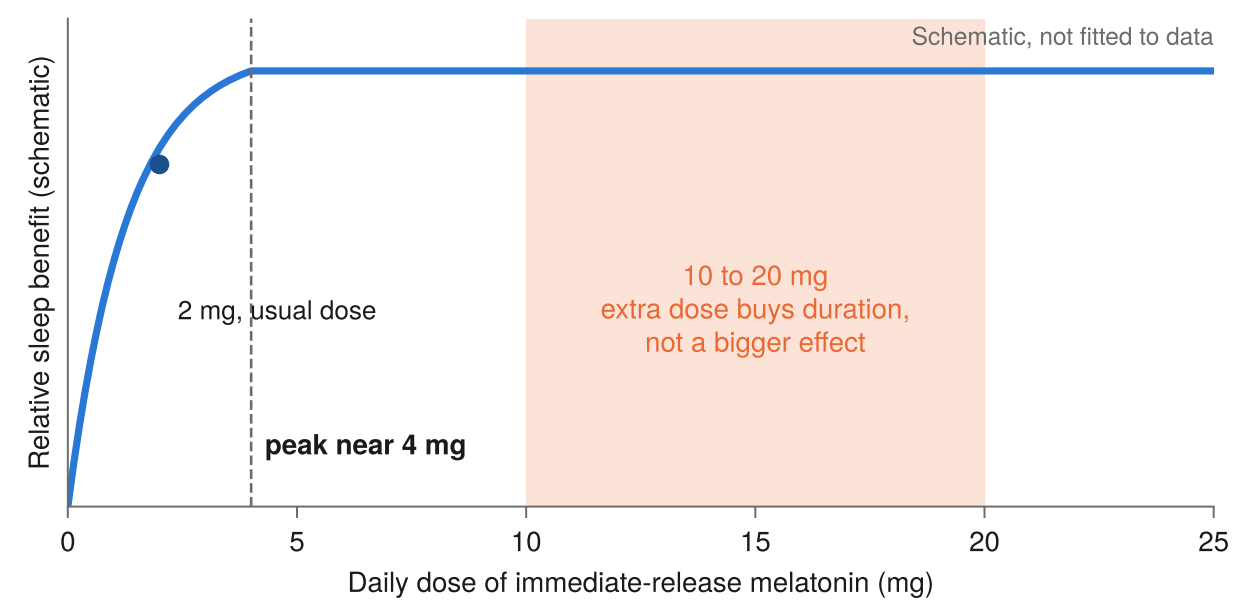


Figure 1: Where 10 to 20 mg sits on the sleep dose-response curve. Schematic, drawn to the finding that benefit rises and peaks at about 4 mg a day; it is not a fit to trial data.¹ The shaded band marks the dose range in question.

Pharmacokinetics explain why. The half-life of immediate-release melatonin is about 45 minutes, so a tenfold dose adds only about 3.3 half-lives (the base-2 logarithm of 10), roughly 2.5 hours more time above any fixed threshold. That is an extension of the same effect, not a stronger one.

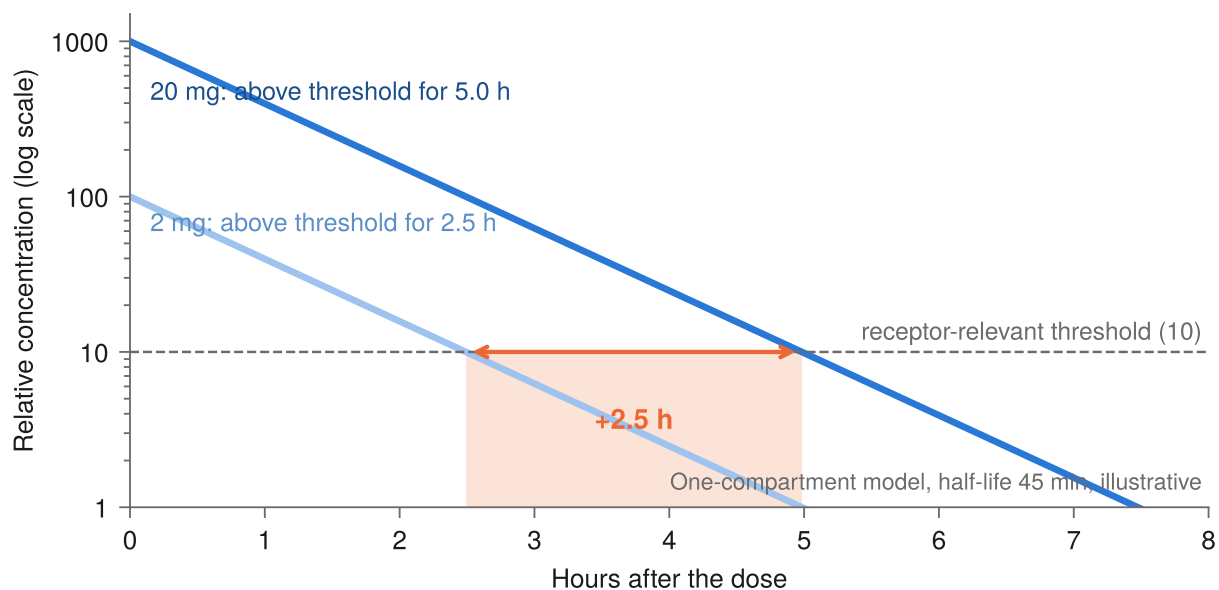


Figure 2: What ten times the dose buys, in time. Illustrative one-compartment model with a fixed 45-minute half-life and linear kinetics, normalized so the 2 mg dose starts at 100 and the receptor-relevant threshold is 10. Real kinetics include an absorption phase, a large between-person spread and saturable first-pass metabolism.

Background knowledge, not retrieved

Oral bioavailability averages about 15%, with a large spread driven by CYP1A2. Inhibitors such as fluvoxamine and ciprofloxacin can raise exposure several-fold, and the enzyme induction from tobacco smoke disappears within weeks of quitting, so levels at a fixed dose can climb. Nicotine alone does not induce CYP1A2. At 10 to 20 mg this variance matters more than the dose itself.

2 Sleep and the clock

The one signal in favor of higher doses comes from a small meta-analysis in Parkinson's disease: five randomized trials, 206 patients. Doses above 4 mg improved the Pittsburgh Sleep Quality Index by 2.90 points (95% CI 1.78 to 4.02) against 1.26 (not significant) for 4 mg or less, and immediate-release beat prolonged-release.³ That is a between-trial subgroup comparison in a single disease, so it is hypothesis-generating. Short treatment (4 weeks) worked; 8 to 12 weeks did not reach significance.

The less-groggy morning that some people report on IR 20 mg compared with 6 mg SR fits the kinetics: SR is built to hold levels into the morning, IR clears within hours. It is also the reason the dose-response data matter. If the benefit is saturated, the main thing a high IR dose changes is how long the signal persists.

Background knowledge, not retrieved

Melatonin shifts the circadian clock according to a phase-response curve: given in the evening it advances the clock, given in the early morning it delays it. A high dose that lingers into the morning can overlap the delay zone and blunt the advance, while 0.3 to 0.5 mg already advances the clock about as well. Commonly reported side effects at high doses are vivid dreams, morning grogginess, headache and a transient fall in core temperature. If maintenance is the goal, prolonged-release or a split dose extends exposure more cleanly than going to 20 mg IR.

3 Receptor biology and the exposure problem

MT1 and MT2 are high-affinity G protein-coupled receptors. Agonist exposure drives β -arrestin recruitment, after which the receptor is internalized and G-protein signaling stops; this is described directly for MT1.⁵ In rats, a hemorrhage-and-resuscitation model with 1 mg/kg intravenous melatonin or ramelteon showed a 50% fall in hepatic MT1 protein, possibly by desensitization, although hemorrhage itself also contributed.⁷ I found no human data showing tolerance to the hypnotic effect, so desensitization is a plausible concern, not a demonstrated one.

The sharper question is what happens at the other end. Many of melatonin's celebrated actions, direct antioxidant effects, NRF2 activation and antiresorptive effects, are reported at about 1 μ M or more. A 2026 review puts these four to six orders of magnitude above nocturnal plasma levels, attributes them increasingly to receptor-independent chemistry shared with structurally unrelated antioxidants, and concludes that sustained exposure at or above 1 μ M is not attainable by conventional oral dosing.⁸ Another group found no effect of melatonin in standard immuno-inflammation cell models and noted that the reported effects appear at 1 μ M and beyond, where the receptors are desensitized by internalization.⁶ Note that Lin's review concerns bone and Boutin's concerns inflammation; I am applying the exposure argument by analogy to the other outcomes.

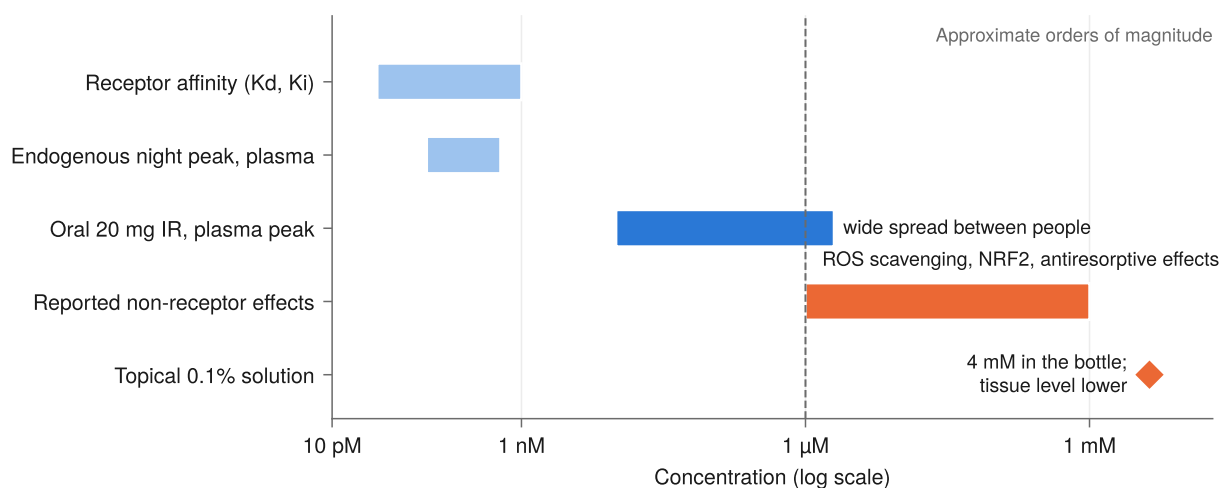


Figure 3: The exposure ladder. Approximate orders of magnitude on a log axis. Receptor affinity, endogenous night plasma and the oral 20 mg peak are from background knowledge and carry wide uncertainty; the micromolar threshold for non-receptor effects follows references 6 and 8. Tissue levels, especially in mitochondria and skin, can differ from plasma.

4 Cancer

The positive trials behind the 20 mg figure are older and small. An eight-trial meta-analysis (761 patients), in which every trial used 20 mg orally alongside chemotherapy or radiotherapy, reported a one-year survival risk ratio of 1.90, higher remission rates and less thrombocytopenia, neurotoxicity and fatigue.⁹ A 21-trial analysis found a one-year mortality risk ratio of 0.63.¹⁰ An early 80-patient randomized pilot at 20 mg a day found less thrombocytopenia and less malaise and asthenia, with no effect on alopecia or vomiting.¹⁴

The 2025 Cochrane review is the counterweight. It covers 30 randomized trials and 5,093 participants, with 28 at high risk of bias. Survival was not established; fatigue probably falls (RR 0.46, moderate certainty) and nausea may fall (low certainty), and it concludes that no firm decision for or against adjunctive use can be made.¹¹ A 19-trial meta-analysis found no effect on quality of life, sleep, fatigue or pain.¹² For prevention, a small meta-analysis linked low melatonin to breast cancer, but that is observational and does not show that supplementation prevents anything.¹³

How I read it

Twenty milligrams is the dose behind the positive trials, but the trials are small, heterogeneous and largely at high risk of bias. That makes the survival signal a hypothesis, not an effect. It is evidence for patients already on treatment, not for prevention in healthy people, and it is not a substitute for any therapy.

5 Neuroprotection and longevity

The preclinical case is strong: melatonin supports mitochondrial function and reduces apoptosis and neuroinflammation in many rodent models (the mitochondrial section below covers what that rests on). The translation problem is dose. Rodent studies commonly use 10 to 100 mg/kg, while 20 mg in an adult is about 0.3 mg/kg, and the micromolar brain exposure behind many in vitro effects is out of reach orally.

The human evidence is mostly indirect. A multiple-sclerosis systematic review of 10 studies (435 participants, doses 0.5 to 300 mg a day) found no reduction in relapse, disability progression or new MRI activity, and rated certainty low or very low for every outcome. Small studies hinted at gains in sleep, fatigue and mood. Doses of 0.5 to 25 mg a day were generally tolerated; at 300 mg a day three of four participants developed raised transaminases, which recurred on rechallenge in one.⁴ Beyond that, an early 3 mg migraine report exists,²⁹ and from background knowledge, delirium prevention trials are small and mixed and a 300 mg a day rectal ALS trial showed safety but no efficacy.

For longevity, rodent lifespan results are inconsistent and I know of no human lifespan or healthspan data. Any plausible human benefit runs through sleep quality and circadian alignment. A 2024 review claims anti-aging effects across brain and skin, but it is a narrative review of mechanisms and preclinical work.¹⁹

6 Skin, hair, greying and visible aging

Skin. Skin synthesizes melatonin and expresses its receptors, and melatonin has antioxidant, DNA-repair and UV-protective properties there.¹⁸ I found no good randomized trials of oral melatonin for wrinkles, elasticity or collagen, though my searches here were noisy. From background knowledge, topical application before UV exposure reduced erythema in small human studies. Benefit from systemic dosing is largely inferred, and better sleep may be the more realistic route to better-looking skin.

Hair loss. In a double-blind pilot, 0.1% topical melatonin applied daily for six months to 40 women raised anagen rate in occipital hair in androgenetic alopecia ($n = 12$, $P = 0.012$) and in frontal hair in diffuse alopecia ($n = 28$, $P = 0.046$), with plasma melatonin staying below the physiological night peak.¹⁵ A 2023 review found 11 human studies, eight with positive results for topical use in androgenetic alopecia, at 0.0033% to 0.1% once daily for 90 to 180 days, versus 1.5 mg orally twice daily.¹⁶ In mice, melatonin promoted regeneration through Wnt/ β -catenin signaling in dermal papillae and follicle stem cells, and the receptor antagonist luzindole suppressed it, pointing to a receptor-dependent mechanism.¹⁷ Oral 20 mg did not prevent chemotherapy-induced alopecia.¹⁴

Greying. My search returned nothing usable. Background biology says pigment loss reflects melanocyte-stem-cell depletion and oxidative stress, which makes melatonin a plausible in vitro protector, but I know of no human trial.

Practical read

If hair or skin is the goal, topical melatonin has more human data than raising the oral dose. Because the hair mechanism looks receptor-mediated, I would not expect much extra from going above a few milligrams by mouth.

7 Is mitochondrial protection direct radical scavenging?

Partly, but probably not mainly. Mitochondria are the best non-sleep case for an oral dose, and the literature I retrieved points to a mix of local accumulation, receptor signaling inside the organelle, and enzyme activation, with direct scavenging contributing an unknown and probably minor share.

How melatonin might get in, and what it does when it does

Uptake. In human cancer cell lines (PC3 and U118), PEPT1 and PEPT2 localized to the mitochondrial membrane and carried melatonin into mitochondria, where its accumulation induced apoptosis.²⁰ That is the only paper my search returned for this question, from one group, in cancer cell lines, and I read only the abstract. It shows a transport route exists in those cells; it does not show human tissue concentrations.

The receptor inside the organelle. Suofu and colleagues found MT1, its G protein and β -arrestins on and within neuronal mitochondria, and reported that melatonin is synthesized in the mitochondrial matrix and released to activate that pool of MT1, which inhibits stress-induced cytochrome c release and caspase activation. Overexpressing mitochondrial MT1 reduced ischemic brain injury in mice.²¹ They call this “automitocrine” signaling. In a mouse model of ALS, melatonin blocked mitochondrial cytochrome c release, delayed onset and mortality, and the disease itself was accompanied by loss of MT1 in the spinal cord.²²

Apoptosis machinery. In cell work, melatonin allowed Bax to reach the mitochondria but blocked its activation, relocalized Bcl-2 to the organelle, and lost its effect when Bcl-2 was silenced.²³ In frozen-thawed ram sperm, melatonin inhibited opening of the mitochondrial permeability transition pore, and an MT1 antagonist abolished that while an MT1 agonist mimicked it; PI3K and GSK-3 β inhibition reduced the agonist's effect, suggesting an MT1-PI3K-Akt-GSK-3 β route.²⁴ A related finding in isolated rat hearts used agomelatine, an MT1/MT2 agonist that also blocks 5-HT_{2C} receptors, so it is only partly informative about melatonin itself.²⁵

SIRT3 and SOD2. In mouse Sertoli cells, arsenic reduced SIRT3 and drove mitochondrial ROS, and melatonin relieved this by reducing SOD2 acetylation.²⁶ In rats exposed to decabromodiphenyl ether, melatonin in drinking water improved mitochondrial quality control through SIRT1/SIRT3/FOXO3a.²⁷ These are enzyme-activation mechanisms: they amplify the cell's own antioxidant system rather than consuming radicals stoichiometrically.

Where “direct ROS action” is shaky

Melatonin is routinely described as a very effective scavenger that reacts directly with free radicals, and the traumatic-brain-injury paper I retrieved opens with exactly that claim; yet even there the measured protection involved calcium entry through TRPM2 channels, not scavenging alone.²⁸ The standard quantitative objection is that at nanomolar to low-micromolar tissue levels, stoichiometric scavenging must compete with SOD2, glutathione peroxidase and the peroxiredoxins, which are far more abundant and kinetically faster. I searched for a paper making that argument and did not find one, so it rests on background knowledge, not a retrieved source.

What this means for a high oral dose

If protection runs through MT1 signaling, the receptor-saturation argument applies inside the mitochondrion too: a dose that already occupies MT1 gains little from being larger. If it runs through accumulation in the organelle, the open question is human mitochondrial concentration, which has not been measured. Enzyme induction through SIRT3 is the route most compatible with sub-micromolar exposure. One further unresolved point: if mitochondria make their own melatonin next to their own receptor,²¹ how much an exogenous dose adds to that local pool is unknown.

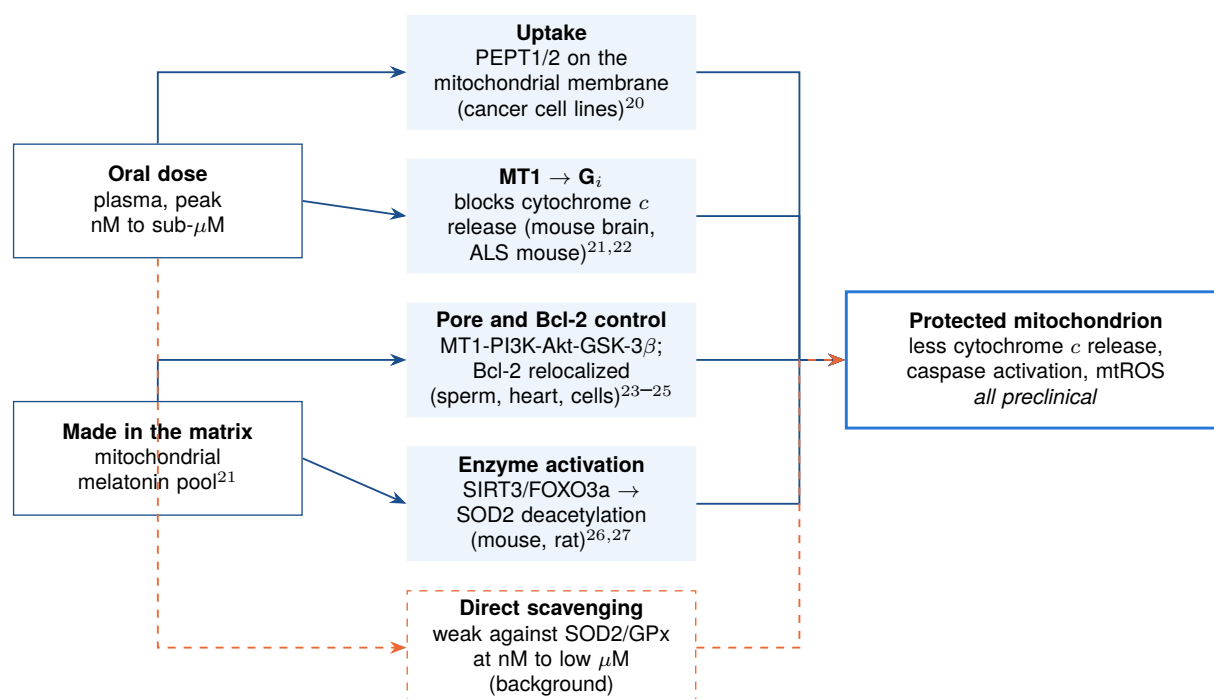


Figure 4: Four routes to mitochondrial protection, with the model each rests on. Solid arrows are reported in the cited work; the dashed arrow is the direct-scavenging route, which I judge weakest at realistic tissue concentrations. Every step is preclinical.

8 Safety and practical considerations

Points worth knowing

- **Hepatic signal at very high doses.** At 300 mg a day, three of four treated participants in MS trials developed raised transaminases, resolved on withdrawal and recurring on rechallenge in one.⁴ Doses of 0.5 to 25 mg a day were generally tolerated, but reporting was incomplete.
- **Chronic nightly 20 mg has little long-term safety data.** The trials behind the cancer signal were short-term and in patients under supervision.
- **Interactions change exposure more than dose does.** CYP1A2 inhibitors raise levels sharply, and stopping smoking lifts levels at a fixed dose (background knowledge). Any change to a multi-drug regimen is worth making with the prescriber, who can see the whole list.
- **Glucose.** From background knowledge, nighttime melatonin can impair glucose tolerance in some people, including carriers of MTNR1B risk variants, so timing relative to meals is worth watching.
- **Hair or skin as the goal:** topical routes reach local concentrations oral dosing cannot, and that is where the human data are.

9 How good is the evidence?

- **Quality is low where the claims are largest.** The cancer trials are small and mostly high risk of bias; the Parkinson's signal is a subgroup of five trials; the hair trial is a pilot of 40 women.^{3,11,15}
- **Most mechanisms are preclinical and at high concentrations.** Mouse, rat and cell work dominates the mitochondrial literature, and human tissue pharmacokinetics are essentially unmeasured.
- **Several statements here are background knowledge.** Half-life, bioavailability, CYP1A2 effects, the phase-response curve and the scavenging-kinetics argument were not retrieved from a source, and the Sources note says so.

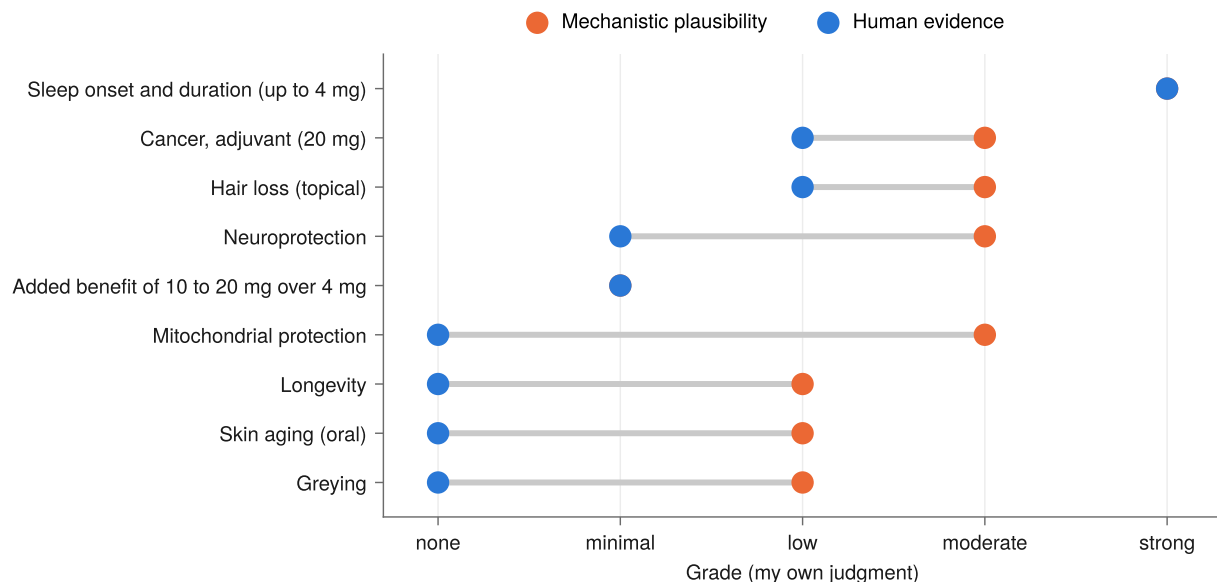


Figure 5: Mechanistic plausibility against human evidence, by outcome. My own grading on a 0 to 4 scale from the sources reviewed here. The gap between the two dots is the translation problem: the more the mechanism leads the human data, the more the result is upside you cannot count on.

- **Searches were not exhaustive.** Skin and greying searches were noisy, so I may have missed trials.

For sleep, the evidence supports a few milligrams taken early, and a larger immediate-release dose mostly lengthens exposure rather than strengthening it. Beyond sleep, the biology is credible and coherent, mitochondria most of all, but the evidence is lopsided: strong in cells and rodents, thin in people, and tied to concentrations an oral dose may not reach. I would treat everything past sleep as upside you cannot count on, and the strongest remaining human signal, adjunctive cancer care, as a question for an oncologist and not a supplement decision.

References

1. Cruz-Sanabria F, Bruno S, Crippa A, et al. Optimizing the time and dose of melatonin as a sleep-promoting drug: a systematic review of randomized controlled trials and dose-response meta-analysis. *J Pineal Res* 76:e12985, 2024. doi:10.1111/jpi.12985
2. Bruno S, Cenerini G, Lo Giudice L, et al. Optimizing timing and dose of exogenous melatonin administration in neuropsychiatric pediatric populations: a meta-analysis on sleep outcomes. *Sleep Med Rev* 84:102158, 2025. doi:10.1016/j.smrv.2025.102158
3. Zrineh A, Akwan R, Elsharkawy MM, et al. The effect of melatonin on sleep quality and daytime sleepiness in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med* 131:106540, 2025. doi:10.1016/j.sleep.2025.106540
4. Nabil Y, Ghazou A, Abodabesh S, et al. Melatonin supplementation in multiple sclerosis: a systematic review of clinical, imaging, biomarker, and safety outcomes. *Front Neurol* 17:1889519, 2026. doi:10.3389/fneur.2026.1889519
5. Dupré C, Legros C, Boutin JA. Functionality of melatonin receptors: recruitment of β -arrestin at MT₁. *Methods Mol Biol* 2550:195–199, 2022. doi:10.1007/978-1-0716-2593-4_24
6. Boutin JA, Hamon de Almeida V, Coussay N, et al. Melatonin facts: melatonin lacks immuno-inflammation boosting capacities at the molecular and cellular levels. *Biochimie* 222:195–202, 2024. doi:10.1016/j.biochi.2024.03.010
7. Mathes AM, Heymann P, Ruf C, et al. Endogenous and exogenous melatonin exposure attenuates hepatic MT₁ melatonin receptor protein expression in rat. *Antioxidants* 8(9):408, 2019. doi:10.3390/antiox8090408
8. Lin CC, Hou YC, Hsiao PJ, Lu KC. The circadian-melatonin axis in bone remodeling: receptor-dependent signaling, receptor-independent actions, and translational constraints. *Biomolecules* 16(9):1232, 2026. doi:10.3390/biom16091232
9. Wang YM, et al. The efficacy and safety of melatonin in concurrent chemotherapy or radiotherapy for solid tumors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012. doi:10.1007/s00280-012-1828-8
10. Seely D, Wu P, Fritz H, et al. Melatonin as adjuvant cancer care with and without chemotherapy: a systematic review and

- meta-analysis of randomized trials. *Integr Cancer Ther*, 2012. doi:10.1177/1534735411425484
11. Yu ZY, Peng RY, et al. Melatonin in cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev*, 2025. doi:10.1002/14651858.CD010145.pub2
 12. Fan R, et al. Effect of melatonin on quality of life and symptoms in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 2022. doi:10.1136/bmjopen-2022-060912
 13. Veiga ECA, et al. Repercussions of melatonin on the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Rev Assoc Med Bras*, 2019. doi:10.1590/1806-9282.65.5.699
 14. Lissoni P, Tancini G, et al. Treatment of cancer chemotherapy-induced toxicity with the pineal hormone melatonin. *Support Care Cancer*, 1997. doi:10.1007/BF01262569
 15. Fischer TW, et al. Melatonin increases anagen hair rate in women with androgenetic alopecia or diffuse alopecia: results of a pilot randomized controlled trial. *Br J Dermatol*, 2004. doi:10.1111/j.1365-2133.2004.05685.x
 16. Babadjouni A, Reddy M, Zhang R, Raffi J, et al. Melatonin and the human hair follicle. *J Drugs Dermatol* 22(3), 2023. doi:10.36849/JDD.6921
 17. Niu YL, Li YK, et al. Melatonin promotes hair regeneration by modulating the Wnt/ β -catenin signalling pathway. *Cell Prolif*, 2024. doi:10.1111/cpr.13656
 18. Slominski AT, et al. Melatonin: a cutaneous perspective on its production, metabolism, and functions. *J Invest Dermatol*, 2018. doi:10.1016/j.jid.2017.10.025
 19. Bocheva G, Bakalov D, et al. The vital role of melatonin and its metabolites in the neuroprotection and retardation of brain aging. *Int J Mol Sci*, 2024. doi:10.3390/ijms25105122
 20. Huo X, Wang C, et al. Human transporters, PEPT1/2, facilitate melatonin transportation into mitochondria of cancer cells: an implication of the therapeutic potential. *J Pineal Res*, 2017. doi:10.1111/jpi.12390
 21. Suofu Y, et al. Dual role of mitochondria in producing melatonin and driving GPCR signaling to block cytochrome c release. *PNAS*, 2017. doi:10.1073/pnas.1705768114
 22. Zhang Y, Cook A, Kim J, et al. Melatonin inhibits the caspase-1/cytochrome c/caspase-3 cell death pathway, inhibits MT1 receptor loss and delays disease progression in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Dis*, 2013. doi:10.1016/j.nbd.2013.03.008
 23. Radogna F, Cristofanon S, Paternoster L, et al. Melatonin antagonizes the intrinsic pathway of apoptosis via mitochondrial targeting of Bcl-2. *J Pineal Res*, 2008. doi:10.1111/j.1600-079X.2007.00532.x
 24. Fang Y, et al. Melatonin improves cryopreservation of ram sperm by inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening. *Reprod Domest Anim*, 2020. doi:10.1111/rda.13771
 25. Jia P, Liu C, et al. Agomelatine protects against myocardial ischemia reperfusion injury by inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening. *Am J Transl Res*, 2018 (no DOI listed).
 26. Niu FW, Liu MD, et al. Mitochondrial ROS-associated integrated stress response is involved in arsenic-induced blood-testis barrier disruption and protective effect of melatonin. *Environ Int*, 2025. doi:10.1016/j.envint.2025.109346
 27. Gao L, Shen J, et al. Melatonin ameliorates decaBDE-induced autism-relevant behaviors through promoting SIRT1/SIRT3/FOXO3a-dependent mitochondrial quality control. *Antioxidants* 15:405, 2026. doi:10.3390/antiox15030405
 28. Yürüker V, Nazıroğlu M, et al. Reduction in traumatic brain injury-induced oxidative stress, apoptosis, and calcium entry in rat hippocampus by melatonin: possible involvement of TRPM2 channels. *Metab Brain Dis*, 2014. doi:10.1007/s11011-014-9623-3
 29. Peres MFP, Zukerman E, et al. Melatonin, 3 mg, is effective for migraine prevention. *Neurology*, 2004. doi:10.1212/01.wnl.0000134653.35587.24

What I checked. References 1 to 29 were retrieved from PubMed and I worked from their abstracts and metadata, not the full texts, so effect sizes are as the abstracts report them. First authors, journals and years come from the PubMed records; volume and page numbers are omitted where I did not retrieve them. Reference 25 has no DOI in its record. Reference 14 is a 1997 pilot trial. A 2005 critical appraisal of reference 15 exists, but its abstract was unavailable to me and I have not read its argument. Reference 8 is a bone-remodeling review and reference 6 is an inflammation study; I apply their exposure argument to other outcomes by analogy.

What is from background knowledge, not retrieved. The half-life of about 45 minutes, oral bioavailability of about 15%, CYP1A2 variance and inhibitors, the phase-response curve and morning-overlap argument, the plasma concentration ranges in Figure 3, the kinetic argument that direct scavenging cannot compete with SOD2 and glutathione peroxidase, topical UV-erythema data, the human glucose-tolerance signal, IARC night-shift classification, and rodent dosing ranges. I searched for a paper making the kinetic argument and did not find one. Figures 1 and 2 are illustrative models, and the grades in Figure 5 are my own judgment.

Scope. This review has not been peer reviewed and no original data were collected. It is a research review, not medical advice.

高用量メラトニンのエビデンス

10~20 mgで何が得られるのか。受容体の飽和からミトコンドリアまで

ベンジャミン・マイケル・ヘア (Benjamin Michael Haire)

睡眠に対するメラトニンの効果は、おおよそ4 mgで頭打ちになる。それを超える部分は、経口投与では届かないかもしれない濃度で測定された機序に依存している。本稿では、薬理、睡眠・がん・脳・皮膚・毛髪の臨床エビデンス、そしてミトコンドリアの問いをたどり、文献が示していることと私自身の推論とを区別する。

約4 mg

26件のランダム化試験で、入眠潜時と総睡眠時間の改善が頭打ちになる用量¹

+2.5時間

半減期を約45分とした場合に、10倍の用量で増える「閾値を超えている時間」(モデル、図2)

RR 0.46

がん試験に対する2025年のコクラン・レビューで、疲労が減る。生存への効果は確立せず¹¹

11件中8件

効果ありと報告したヒトの毛髪研究。いずれも外用メラトニン¹⁶

結論を先に

- 睡眠：効果は4 mg付近で頭打ちになる。**26件のランダム化試験の用量反応メタ解析では、入眠潜時と総睡眠時間は1日4 mg程度まで改善し、それ以上は改善しなかった。¹10~20 mgでは、増えた分の用量は効果を大きくするのではなく、主に持続時間を延ばす。
- 残りの根拠は、マイクロモル濃度にある。**ラジカル消去、NRF2の活性化、抗がん作用や神経保護作用の多くは約1 μ M以上で報告されており、夜間の血漿濃度より何桁も高い。経口投与ではその曝露を維持できないとする2026年のレビューが1本あり、別の研究グループは、その濃度域では受容体が脱感作されていると指摘している。^{6,8}
- 20 mgで見られるシグナルはがんだけで、しかも弱い。**古いメタ解析は強い陽性だが、2025年のコクラン・レビューはエビデンスの確実性を「非常に低い」とし、改善する可能性が高いのは疲労だけである。^{9,10,11}
- 皮膚と毛髪：経口より外用。**ヒトのデータはほぼすべて外用であり、マウスの毛髪での機序は受容体依存、つまり少量の経口投与でもすでに占有される経路である。^{15,16,17}
- ミトコンドリアは睡眠以外で最も有力な根拠。**ただし保護は主に間接的で、受容体シグナル、Bcl-2と透過性遷移孔の制御、SIRT3-SOD2の活性化であり、化学量論的なラジカル消去ではなさそう。すべて前臨床である。²⁰⁻²⁷

アウトカム	ヒトのエビデンス	機序の根拠	確信度
入眠と睡眠時間	26件のRCTによる用量反応メタ解析。 4 mg付近で頭打ち ¹	MT1/MT2シグナル。よく解明されて いる	0.5～4 mgでは 高い。10～20 mgでの上乗せ効 果を示すものは ない
がん（補助療 法）	20 mgの古いメタ解析は陽性。コクラ ン2025：確実性は非常に低い ^{9,10,11}	抗腫瘍・免疫・抗酸化作用。大半は試 験管内	低い
神経保護	疾患修飾効果は示されず（多発性硬化 症レビュー）。睡眠由来の小さな改 善 ⁴	げっ歯類でのミトコンドリアと受容体 のシグナル ^{21,22}	低い
長寿	ヒトでは皆無	抗酸化と概日リズムからの推論	非常に低い
皮膚（経口）	質の高い経口試験は見つからず	皮膚はメラトニンを産生し、MT1/ MT2を発現する ¹⁸	非常に低い
毛髪（外用）	パイロットRCT。11件中8件が陽 性 ^{15,16}	Wnt/ β -カテニン。マウスでは受容体依 存 ¹⁷	低い
白髪	見つからず	色素幹細胞の酸化ストレス（背景知 識）	非常に低い

エビデンス一覧。確信度は、以下の各節で述べるエビデンスについての私自身の評価である。

1 用量を増やすと何が変わるのか

20 mgについてまず問うべきは、増えた16 mgが何をするのかである。ナノモル単位の親和性をもつ受容体介在性のホルモンでは、答えは次のとおりだ。用量反応曲線の急な部分から平坦な部分へ移るだけで、それ以上の薬は、受容体が占有され続ける時間を延ばすことに主に使われる。

最も明快なエビデンスは用量反応メタ解析である。健康なボランティアと不眠症の人を対象とした26件の二重盲検試験で、入眠潜時と総睡眠時間への効果は徐々に大きくなり、1日4 mgでピークに達した。タイミングも重要で、就寝予定の約3時間前に服用すると、一般的な「就寝30分前に2 mg」より大きな効果が予測された。¹小児の神経精神疾患を対象とした別のメタ解析でも同様の頭打ちがみられ、最大の効果は2～4 mgの間にあった。²

薬物動態がその理由を説明する。即放性メラトニンの半減期は約45分なので、10倍の用量で増える半減期は2を底とする10の対数、約3.3回分にすぎず、一定の閾値を超えている時間はおよそ2.5時間延びるだけである。これは同じ効果の延長であって、より強い効果ではない。

取得していない背景知識

経口バイオアベイラビリティは平均で約15%で、CYP1A2に由来する大きな個人差がある。フルボキサミンやシプロフロキサシンなどの阻害薬は曝露量を数倍に高めうる。喫煙による酵素誘導は禁煙後数週間で消えるため、同じ用量でも血中濃度が上がることがある。ニコチン単独ではCYP1A2は誘導されない。10～20 mgでは、この個人差のほうが用量そのものより重要である。

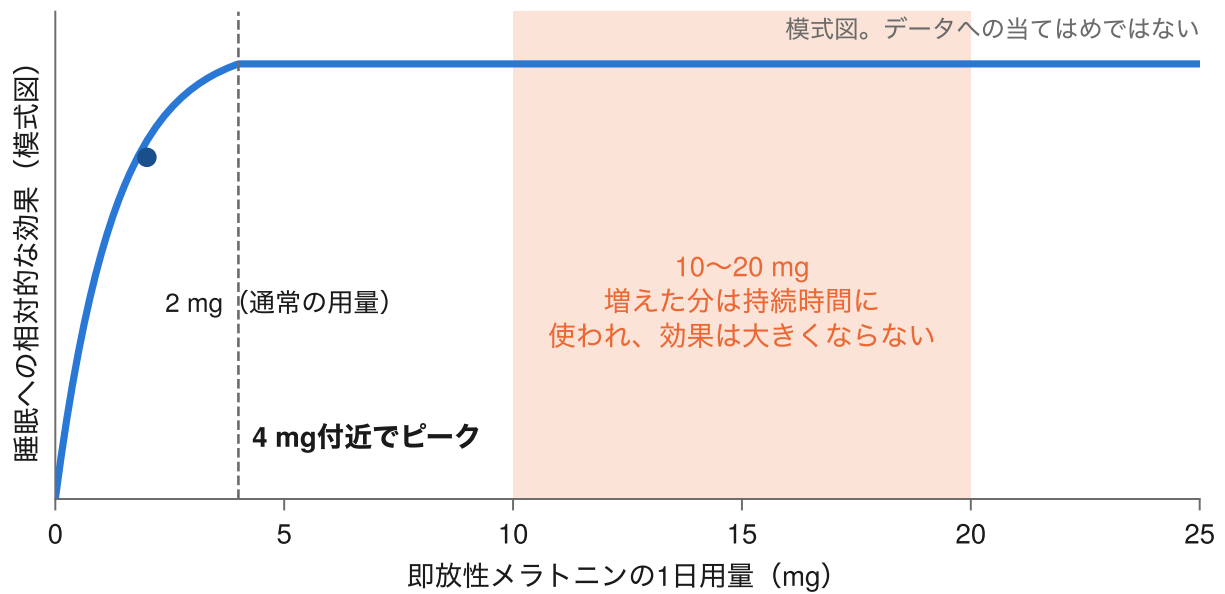


図 1: 睡眠の用量反応曲線上での10~20 mgの位置。効果が上昇して1日4 mg付近でピークに達するという所見に沿って描いた模式図であり、試験データへの当てはめではない。¹網掛けの帯は、検討している用量の範囲を示す。

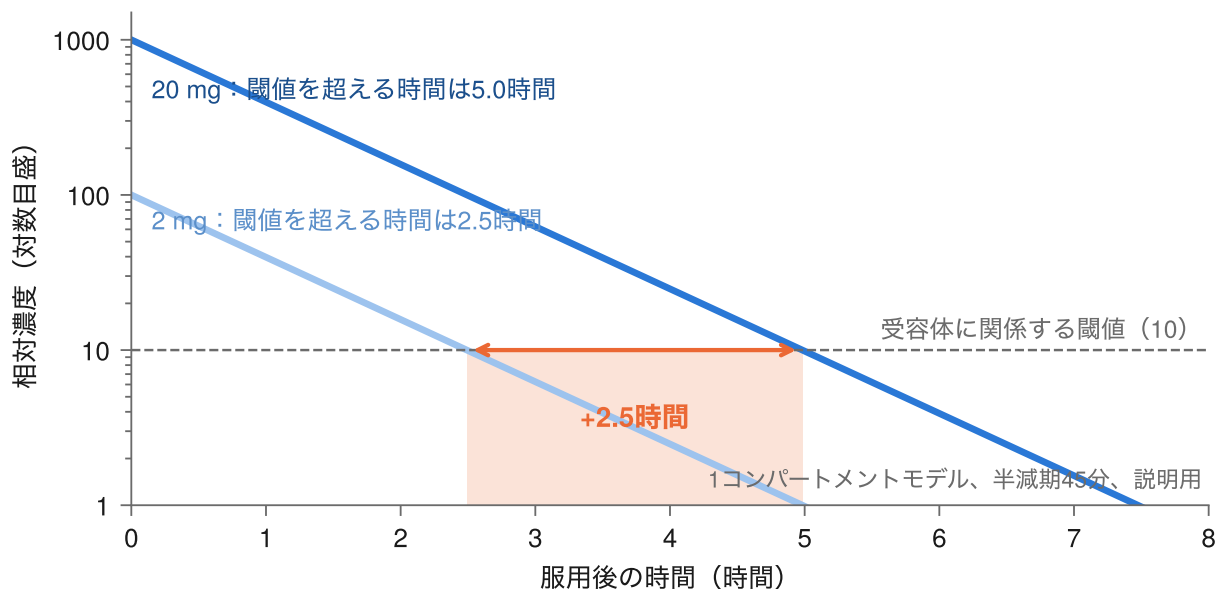


図 2: 10倍の用量が時間として買うもの。半減期45分で一定、線形の動態を仮定した1コンパートメントの説明用モデル。2 mgの用量が100から始まり、受容体に関する閾値が10になるように正規化した。実際の動態には、吸収相、大きな個人差、飽和性の初回通過代謝が含まれる。

2 睡眠と体内時計

高用量に有利な唯一のシグナルは、パーキンソン病を対象とした小規模なメタ解析（ランダム化試験5件、患者206人）から得られた。4 mgを超える用量では、ピッツバーグ睡眠質問票が2.90点（95%信頼区間1.78～4.02）改善したのに対し、4 mg以下では1.26点（有意差なし）で、即放性は徐放性を上回った。³これは単一の疾患での、試験間のサブグループ比較なので、仮説生成にとどまる。短期（4週間）の投与では効果があったが、8～12週間では有意に達しなかった。

IR 20 mgでは6 mgのSRより朝のぼんやり感が少ないという報告があり、これは薬物動態と整合する。SRは朝まで血中濃度を保つよう設計されており、IRは数時間で消失する。だからこそ用量反応のデータが重要になる。効果が飽和しているなら、高用量IRが主に変えるのは、シグナルが続く長さである。

取得していない背景知識

メラトニンは位相反応曲線に従って体内時計を動かす。夕方に服用すれば時計を進め、早朝に服用すれば遅らせる。朝まで残る高用量は遅らせる領域と重なり、前進効果を弱めることがある。一方、0.3～0.5 mgでもすでに同程度に時計を進められる。高用量で一般に報告される副作用は、鮮明な夢、朝のぼんやり感、頭痛、一過性の深部体温低下である。睡眠の維持が目的なら、20 mgのIRにするより、徐放製剤や分割投与のほうが曝露をきれいに延ばせる。

3 受容体生物学と曝露の問題

MT1とMT2は高親和性のGタンパク質共役型受容体である。作動薬にさらされると β -アレスチンが動員され、受容体は内在化してGタンパク質シグナルが止まる。これはMT1について直接記述されている。⁵ラットの出血・蘇生モデルで、メラトニンまたはラメルテオン1 mg/kgを静脈内に投与すると、肝臓のMT1タンパク質が50%減少した。脱感作による可能性があるが、出血そのものも寄与していた。⁷催眠作用への耐性を示すヒトのデータは見つからなかったもので、脱感作は妥当な懸念であっても、実証された事実ではない。

より鋭い問いは、反対側の端で何が起きるかである。メラトニンの注目される作用の多く、すなわち直接的な抗酸化作用、NRF2の活性化、骨吸収抑制作用は、約1 μ M以上で報告されている。2026年のレビューは、これらを夜間の血漿濃度より4～6桁高いとし、構造の異なる抗酸化物質と共通する、受容体非依存的な化学反応によるものと考える傾向が強まっていると述べ、1 μ M以上の持続的曝露は通常の経口投与では達成できないと結論している。⁸別の研究グループは、標準的な免疫・炎症の細胞モデルでメラトニンの効果を認めず、報告されている効果は1 μ M以上で現れ、その濃度では受容体が内在化によって脱感作されていると指摘した。⁶ただし、Linのレビューは骨、Boutinの研究は炎症を扱っており、私はこの曝露の議論を類推として他のアウトカムに当てはめている点に注意してほしい。

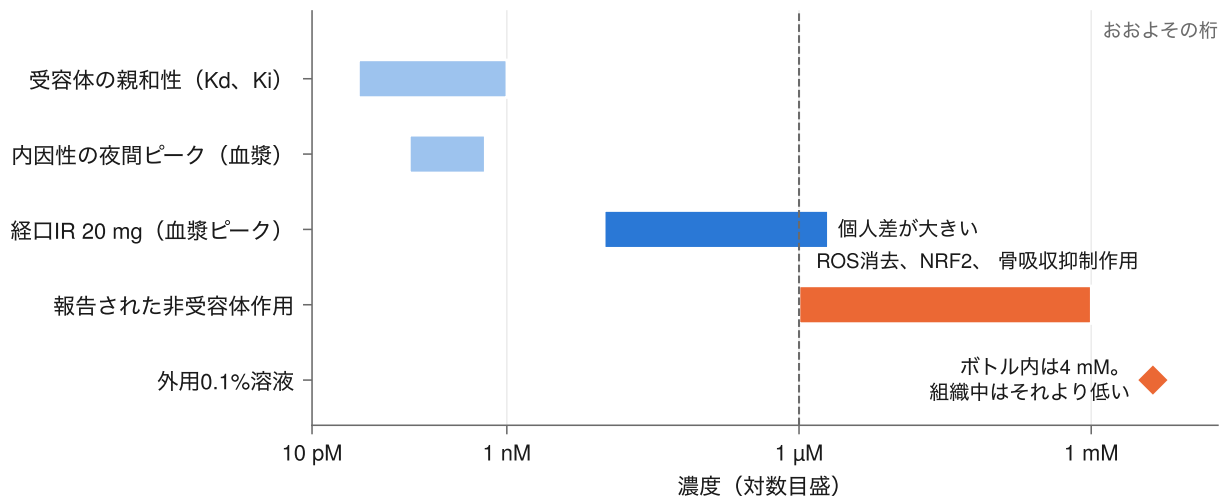


図3: 曝露のはしご。対数軸上のおおよその桁。受容体の親和性、夜間の内因性血漿濃度、経口20 mgのピークは背景知識によるもので、不確かさが大きい。非受容体作用のマイクロモルの閾値は参考文献6と8に従う。組織中濃度、特にミトコンドリアと皮膚では血漿と異なりうる。

4 がん

20 mgという数字の根拠になった陽性の試験は、古く小規模である。8件の試験のメタ解析（761人）では、すべての試験が化学療法または放射線療法に併用して20 mgを経口投与しており、1年生存のリスク比は1.90、寛解率は高く、血小板減少、神経毒性、疲労は少なかった。⁹21件の試験の解析では、1年死亡のリスク比は0.63だった。¹⁰初期の80人のランダム化パイロット試験（1日20 mg）では、血小板減少と倦怠感・無力感が少なく、脱毛や嘔吐には影響がなかった。¹⁴

2025年のコクラン・レビューが対抗する証拠である。ランダム化試験30件、参加者5,093人を扱い、そのうち28件はバイアスのリスクが高かった。生存への効果は確立されず、疲労は減る可能性が高く（RR 0.46、確実性は中等度）、吐き気も減るかもしれない（確実性は低い）、補助療法として使うか否かについて確かな判断はできないと結論している。¹¹19件の試験のメタ解析では、生活の質、睡眠、疲労、痛みへの効果は認められなかった。¹²予防については、小規模なメタ解析がメラトニン低値と乳がんの関連を示したが、これは観察研究であり、補給で何かが予防できることを示すものではない。¹³

私の読み

20 mgは陽性試験の背景にある用量だが、試験は小規模で不均質、大半がバイアスのリスクが高い。そのため生存のシグナルは効果ではなく仮説にとどまる。すでに治療中の患者に関するエビデンスであって、健康な人の予防を支持するものではなく、いかなる治療の代わりにもならない。

5 神経保護と長寿

前臨床の根拠は強い。多くのげっ歯類モデルで、メラトニンはミトコンドリア機能を支え、アポトーシスと神経炎症を減らす（その根拠は後のミトコンドリアの節で扱う）。橋渡しの障害は用量である。げっ歯類の研究では10～100 mg/kgがよく使われるのに対し、成人の20 mgは約0.3 mg/kgにすぎず、多くの試験管内効果の背景にある脳内のマイクロモル曝露は、経口では届かない。

ヒトのエビデンスは大半が間接的である。多発性硬化症の系統的レビュー（10件の研究、参加者435人、用量は1日0.5～300 mg）では、再発、障害の進行、新たなMRI病変の減少は認められず、すべてのアウ

トカムで確実性は低いか非常に低いとされた。小規模な研究は、睡眠、疲労、気分の改善を示唆した。1日0.5~25 mgは概ね忍容されたが、1日300 mgでは4人中3人でトランスアミナーゼが上昇し、1人では再投与で再発した。⁴そのほか、3 mgの片頭痛予防に関する初期の報告がある。²⁹背景知識として、せん妄予防の試験は小規模で結果が割れており、1日300 mgの直腸投与によるALS試験は安全性を示したものの有効性は示さなかった。

長寿については、げっ歯類の寿命の結果は一貫せず、ヒトの寿命や健康寿命のデータは私の知る限りない。ヒトで見込まれる利益があるとすれば、睡眠の質と概日リズムの整合を通じたものである。2024年のレビューは脳と皮膚にわたる抗加齢作用を主張しているが、機序と前臨床研究を扱うナラティブレビューである。¹⁹

6 皮膚、毛髪、白髪、その他の見た目の加齢

皮膚。皮膚はメラトニンを合成し、その受容体を発現しており、そこでメラトニンは抗酸化、DNA修復、紫外線防御の作用をもつ。¹⁸しわ、弾力、コラーゲンに対する経口メラトニンの質の高いランダム化試験は見つからなかったが、今回の検索はノイズが多かった。背景知識として、紫外線曝露前の外用は、小規模なヒト研究で紅斑を減らした。全身投与による皮膚への利益は、大部分が推論であり、睡眠の改善のほ

うが、肌をよく見せるうえでは現実的な経路かもしれない。

脱毛。二重盲検のパイロット試験では、40人の女性に0.1%の外用メラトニンを6か月間毎日塗布したところ、男性型脱毛症では後頭部の毛で成長期の割合が上昇し（ $n = 12$, $P = 0.012$ ）、びまん性脱毛では前頭部の毛で上昇した（ $n = 28$, $P = 0.046$ ）。血漿メラトニンは生理的な夜間ピークを超えなかった。¹⁵2023年のレビューはヒトの研究11件を見だし、うち8件が男性型脱毛症に対する外用で陽性だった。用量は0.0033%~0.1%を1日1回、90~180日で、比較対象は1.5 mgを1日2回経口である。¹⁶マウスでは、メラトニンは毛乳頭と毛包幹細胞でのWnt/ β -カテニンシグナルを介して再生を促し、受容体拮抗薬のルジンドールがそれを抑えたので、受容体依存的な機序が示唆される。¹⁷経口20 mgは化学療法による脱毛を防がなかった。¹⁴

白髪。検索では使える結果が得られなかった。背景となる生物学では、色素の消失はメラノサイト幹細胞の枯渇と酸化ストレスを反映するとされ、メラトニンは試験管内で保護する可能性があるが、ヒトでの試験は私の知る限りない。

実用的な読み

毛髪や皮膚が目的なら、経口用量を増やすより、外用メラトニンのほうがヒトのデータは多い。毛髪の機序は受容体介在性に見えるため、経口で数mgを超えて増やしても、さほどの上乗せは期待しない。

7 ミトコンドリア保護は直接的なラジカル消去か

一部はそうだが、主たる機序ではおそらくない。ミトコンドリアは、経口投与にとって睡眠以外で最も有力な根拠であり、私が取得した文献は、局所への蓄積、細胞小器官内での受容体シグナル、酵素の活性化の組み合わせを示している。直接的な消去が占める割合は不明で、おそらく小さい。

どのように入り、入ったら何をするのか

取り込み。ヒトのがん細胞株（PC3とU118）では、PEPT1とPEPT2がミトコンドリア膜に局在してメラトニンをミトコンドリア内へ運び、蓄積したメラトニンがアポトーシスを誘導した。²⁰この問いについて

検索で得られた論文はこれだけで、単一の研究グループによる、がん細胞株での結果であり、私は要旨しか読んでいない。これらの細胞に輸送経路があることは示すが、ヒトの組織濃度を示すものではない。

細胞小器官内の受容体。Suofuらは、MT1とそのGタンパク質、 β -アレスチンが、神経細胞のミトコンドリアの上と内部に存在することを見いだした。メラトニンはミトコンドリアのマトリックスで合成されて放出され、そのMT1を活性化し、ストレスによるシトクロムcの放出とカスパーゼの活性化を抑えると報告した。ミトコンドリアのMT1を過剰発現させると、マウスの虚血性脳損傷が軽減した。²¹彼らはこれを「automitocrine（自己ミトコンドリア分泌）」シグナルと呼ぶ。ALSのマウスモデルでは、メラトニンがミトコンドリアのシトクロムc放出を遮断し、発症と死亡を遅らせた。疾患そのものに脊髄でのMT1の喪失が伴っていた。²²

アポトーシス機構。細胞実験では、メラトニンはBaxがミトコンドリアに達するのは許す一方でその活性化を妨げ、Bcl-2をこの細胞小器官へ再局在させ、Bcl-2をサイレンシングするとその効果は失われた。²³凍結融解したヒツジ精子では、メラトニンがミトコンドリア膜透過性遷移孔の開口を抑え、MT1拮抗薬がそれを消し、MT1作動薬が再現した。PI3KとGSK-3 β の阻害は作動薬の効果を弱め、MT1-PI3K-Akt-GSK-3 β 経路が示唆された。²⁴単離ラット心臓での関連する知見はアゴメラチンを用いたもので、これはMT1/MT2作動薬であると同時に5-HT_{2C}受容体の遮断薬でもあるため、メラトニンそのものについては部分的にしか参考にならない。²⁵

SIRT3とSOD2。マウスのセルトリ細胞では、ヒ素がSIRT3を減らしてミトコンドリアのROSを増やし、メラトニンはSOD2のアセチル化を減らすことでこれを和らげた。²⁶デカプロモジフェニルエーテルに曝露したラットでは、飲水に加えたメラトニンが、SIRT1/SIRT3/FOXO3aを介してミトコンドリアの品質管理を改善した。²⁷これらは酵素の活性化による機序であり、化学量論的にラジカルを消費するのではなく、細胞自身の抗酸化系を増強する。

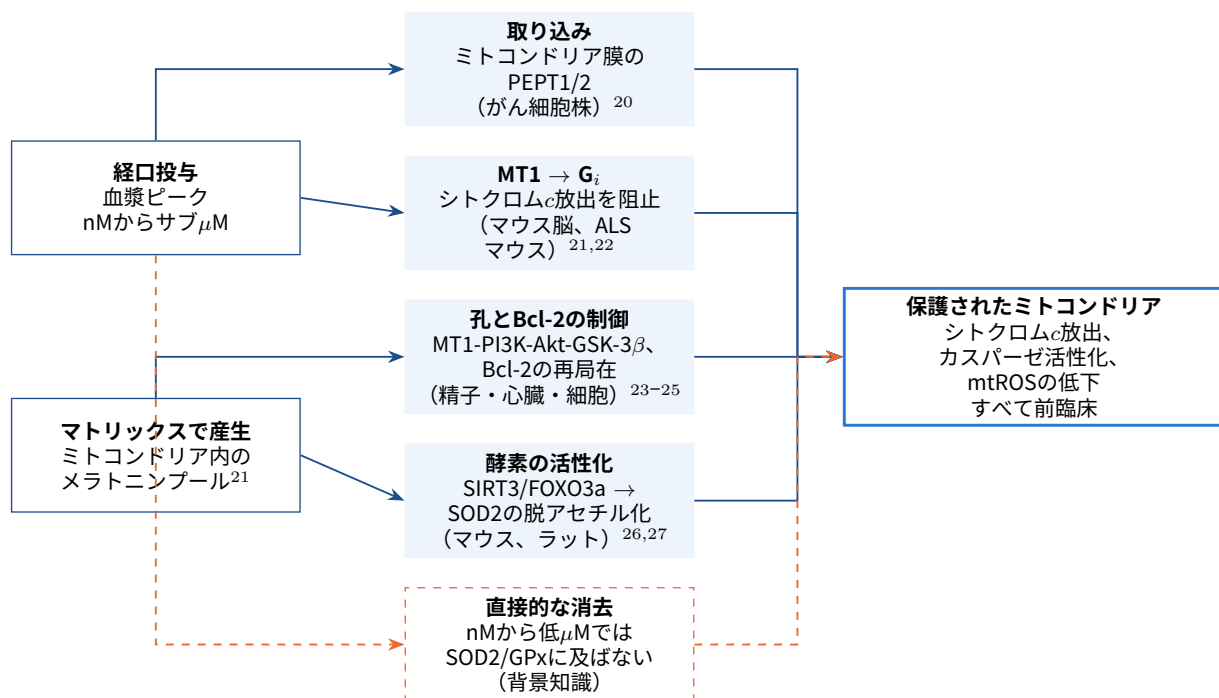


図4: ミトコンドリア保護への4つの経路と、それぞれが依拠するモデル。実線は引用した研究で報告された経路、破線は直接的なラジカル消去の経路で、現実的な組織濃度では最も弱いと私は判断している。すべての段階が前臨床である。

「直接的なROS作用」が怪しいところ

メラトニンはしばしば、フリーラジカルと直接反応する非常に有効な消去剤と説明される。私が取得した外傷性脳損傷の論文もまさにその主張で始まるが、そこでも測定された保護には、消去だけでなく、

TRPM2チャンネルを介したカルシウム流入が関与していた。²⁸標準的な定量的反論は、ナノモルから低マイクロモルの組織濃度では、化学量論的な消去は、はるかに量が多く速度論的にも速いSOD2、グルタチオンペルオキシダーゼ、ペルオキシレドキシンと競合しなければならない、というものである。この議論を述べた論文を検索したが見つからなかったもので、これは取得した文献ではなく背景知識に基づく。

高用量の経口投与についての意味

保護がMT1シグナルを介するのなら、受容体飽和の議論はミトコンドリアの内部にも当てはまる。すでにMT1を占有している用量は、増やしてもほとんど得るものがない。細胞小器官への蓄積を介するのなら、未解決の問いはヒトのミトコンドリア内濃度であり、これは測定されていない。SIRT3を介した酵素誘導は、マイクロモル未満の曝露と最も整合する経路である。もう一つ未解決の点がある。ミトコンドリアが自分の受容体の隣で自らメラトニンをつくるのなら、²¹外から入れた用量がその局所プールにどれだけ上乗せされるのかは不明である。

8 安全性と実用上の考慮点

知っておきたい点

- ・ **非常に高い用量での肝臓のシグナル。** 多発性硬化症の試験では、1日300 mgで治療を受けた4人中3人にトランスアミナーゼの上昇がみられ、中止で回復し、1人では再投与で再発した。⁴1日0.5~25 mgは概ね忍容されたが、報告は不完全だった。
- ・ **毎晩20 mgを長期に続けた場合の安全性データはほとんどない。** がんのシグナルの背景にある試験は、短期で、監督下の患者を対象としたものだった。
- ・ **用量より、相互作用のほうが曝露を大きく変える。** CYP1A2阻害薬は血中濃度を大きく上げ、禁煙は同じ用量での濃度を押し上げる（背景知識）。複数の薬を使っている場合の変更は、全体の処方を把握している処方医とともに行うのがよい。
- ・ **血糖。** 背景知識として、夜間のメラトニンは一部の人の、MTNR1Bのリスク変異の保有者を含め、耐糖能を悪化させるため、食事との時間関係に注意する価値がある。
- ・ **毛髪や皮膚が目的の場合：** 外用なら、経口では届かない局所濃度に達でき、ヒトのデータもそこにある。

9 エビデンスはどれほど確かか

- ・ **主張が大きいところほど質が低い。** がんの試験は小規模で大半がバイアスのリスクが高い。パーキンソン病のシグナルは5件の試験のサブグループ、毛髪の試験は女性40人のパイロットである。^{3,11,15}
- ・ **機序の大半は前臨床で、高濃度での結果である。** ミトコンドリアの文献はマウス、ラット、細胞での研究が中心で、ヒトの組織内薬物動態はほぼ測られていない。
- ・ **本稿の記述のいくつかは背景知識である。** 半減期、バイオアベイラビリティ、CYP1A2の影響、位相反応曲線、消去の速度論的議論は出典から取得したものではなく、出典の注記にもそう記してある。
- ・ **検索は網羅的ではない。** 皮膚と白髪の検索はノイズが多く、試験を見落とした可能性がある。

睡眠については、エビデンスが支持するのは、早めに服用する数mgであり、より大きな即放性の用量は、効果を強めるのではなく曝露を長くするだけである。睡眠を超える

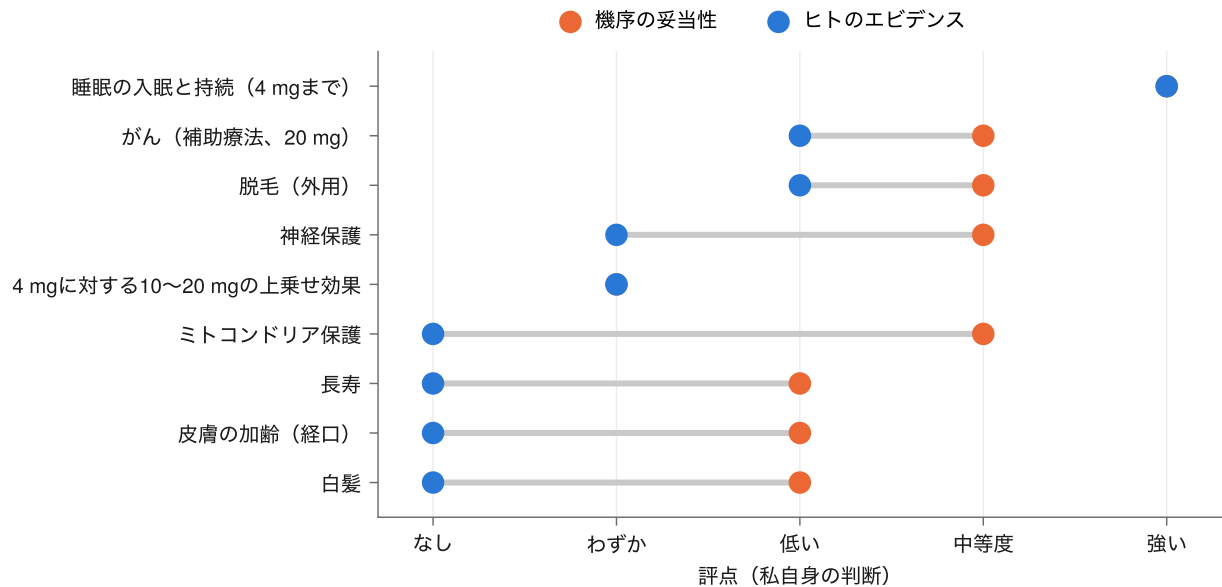


図 5: アウトカム別の、機序の妥当性とヒトのエビデンス。本稿で検討した資料に基づく、0~4の尺度での私自身の評価。二つの点の隔たりが、橋渡しの問題である。機序がヒトのデータを先行するほど、その結果は当てにできない上乗せにすぎなくなる。

と、生物学的には筋が通っていて整合的であり、ミトコンドリアが最も有力だが、エビデンスは偏っている。細胞とげっ歯類では強く、ヒトでは薄く、経口投与では届かないかもしれない濃度に結びついている。睡眠以外はすべて、当てにできない上乗せとして扱い、残る最も強いヒトのシグナルである補助的ながん治療は、サプリメントの判断ではなく、腫瘍内科医に相談すべき問いだを考える。

参考文献

1. Cruz-Sanabria F, Bruno S, Crippa A, et al. Optimizing the time and dose of melatonin as a sleep-promoting drug: a systematic review of randomized controlled trials and dose-response meta-analysis. *J Pineal Res* 76:e12985, 2024. doi:10.1111/jpi.12985
2. Bruno S, Cenerini G, Lo Giudice L, et al. Optimizing timing and dose of exogenous melatonin administration in neuropsychiatric pediatric populations: a meta-analysis on sleep outcomes. *Sleep Med Rev* 84:102158, 2025. doi:10.1016/j.smr.2025.102158
3. Zrineh A, Akwan R, Elsharkawy MM, et al. The effect of melatonin on sleep quality and daytime sleepiness in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med* 131:106540, 2025. doi:10.1016/j.sleep.2025.106540
4. Nabil Y, Ghazou A, Abodabesh S, et al. Melatonin supplementation in multiple sclerosis: a systematic review of clinical, imaging, biomarker, and safety outcomes. *Front Neurol* 17:1889519, 2026. doi:10.3389/fneur.2026.1889519
5. Dupré C, Legros C, Boutin JA. Functionality of melatonin receptors: recruitment of β -arrestin at MT1. *Methods Mol Biol* 2550:195-199, 2022. doi:10.1007/978-1-0716-2593-4_24
6. Boutin JA, Hamon de Almeida V, Coussay N, et al. Melatonin facts: melatonin lacks immuno-inflammation boosting capacities at the molecular and cellular levels. *Biochimie* 222:195-202, 2024. doi:10.1016/j.biochi.2024.03.010
7. Mathes AM, Heymann P, Ruf C, et al. Endogenous and exogenous melatonin exposure attenuates hepatic MT1 melatonin receptor protein expression in rat. *Antioxidants* 8(9):408, 2019. doi:10.3390/antiox8090408
8. Lin CC, Hou YC, Hsiao PJ, Lu KC. The circadian-melatonin axis in bone remodeling: receptor-dependent signaling, receptor-independent actions, and translational constraints. *Biomolecules* 16(9):1232, 2026. doi:10.3390/biom16091232
9. Wang YM, et al. The efficacy and safety of melatonin in concurrent chemotherapy or radiotherapy for solid tumors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012. doi:10.1007/s00280-012-1828-8

10. Seely D, Wu P, Fritz H, et al. Melatonin as adjuvant cancer care with and without chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Integr Cancer Ther*, 2012. doi:10.1177/1534735411425484
11. Yu ZY, Peng RY, et al. Melatonin in cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev*, 2025. doi:10.1002/14651858.CD010145.pub2
12. Fan R, et al. Effect of melatonin on quality of life and symptoms in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 2022. doi:10.1136/bmjopen-2022-060912
13. Veiga ECA, et al. Repercussions of melatonin on the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Rev Assoc Med Bras*, 2019. doi:10.1590/1806-9282.65.5.699
14. Lissoni P, Tancini G, et al. Treatment of cancer chemotherapy-induced toxicity with the pineal hormone melatonin. *Support Care Cancer*, 1997. doi:10.1007/BF01262569
15. Fischer TW, et al. Melatonin increases anagen hair rate in women with androgenetic alopecia or diffuse alopecia: results of a pilot randomized controlled trial. *Br J Dermatol*, 2004. doi:10.1111/j.1365-2133.2004.05685.x
16. Babadjouni A, Reddy M, Zhang R, Raffi J, et al. Melatonin and the human hair follicle. *J Drugs Dermatol* 22(3), 2023. doi:10.36849/JDD.6921
17. Niu YL, Li YK, et al. Melatonin promotes hair regeneration by modulating the Wnt/ β -catenin signalling pathway. *Cell Prolif*, 2024. doi:10.1111/cpr.13656
18. Slominski AT, et al. Melatonin: a cutaneous perspective on its production, metabolism, and functions. *J Invest Dermatol*, 2018. doi:10.1016/j.jid.2017.10.025
19. Bocheva G, Bakalov D, et al. The vital role of melatonin and its metabolites in the neuroprotection and retardation of brain aging. *Int J Mol Sci*, 2024. doi:10.3390/ijms25105122
20. Huo X, Wang C, et al. Human transporters, PEPT1/2, facilitate melatonin transportation into mitochondria of cancer cells: an implication of the therapeutic potential. *J Pineal Res*, 2017. doi:10.1111/jpi.12390
21. Suofu Y, et al. Dual role of mitochondria in producing melatonin and driving GPCR signaling to block cytochrome c release. *PNAS*, 2017. doi:10.1073/pnas.1705768114
22. Zhang Y, Cook A, Kim J, et al. Melatonin inhibits the caspase-1/cytochrome c/caspase-3 cell death pathway, inhibits MT1 receptor loss and delays disease progression in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Dis*, 2013. doi:10.1016/j.nbd.2013.03.008
23. Radogna F, Cristofanon S, Paternoster L, et al. Melatonin antagonizes the intrinsic pathway of apoptosis via mitochondrial targeting of Bcl-2. *J Pineal Res*, 2008. doi:10.1111/j.1600-079X.2007.00532.x
24. Fang Y, et al. Melatonin improves cryopreservation of ram sperm by inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening. *Reprod Domest Anim*, 2020. doi:10.1111/rda.13771
25. Jia P, Liu C, et al. Agomelatine protects against myocardial ischemia reperfusion injury by inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening. *Am J Transl Res*, 2018 (no DOI listed).
26. Niu FW, Liu MD, et al. Mitochondrial ROS-associated integrated stress response is involved in arsenic-induced blood-testis barrier disruption and protective effect of melatonin. *Environ Int*, 2025. doi:10.1016/j.envint.2025.109346
27. Gao L, Shen J, et al. Melatonin ameliorates decaBDE-induced autism-relevant behaviors through promoting SIRT1/SIRT3/FOXO3a-dependent mitochondrial quality control. *Antioxidants* 15:405, 2026. doi:10.3390/antiox15030405
28. Yürüker V, Nazıroğlu M, et al. Reduction in traumatic brain injury-induced oxidative stress, apoptosis, and calcium entry in rat hippocampus by melatonin: possible involvement of TRPM2 channels. *Metab Brain Dis*, 2014. doi:10.1007/s11011-014-9623-3
29. Peres MFP, Zukerman E, et al. Melatonin, 3 mg, is effective for migraine prevention. *Neurology*, 2004. doi:10.1212/01.wnl.0000134653.35587.24

確認した範囲。参考文献1～29はPubMedから取得し、本文ではなく要旨とメタデータに当たった。したがって効果量は要旨が報告するとおりである。筆頭著者、雑誌、年はPubMedの記録に基づき、取得できなかった巻・ページは省いた。参考文献25の記録にはDOIがない。参考文献14は1997年のパイロット試験である。参考文献15に対する批判的吟味（2005年）は存在するが、その要旨は入手できず、議論の内容は確認していない。参考文献8は骨のリモデリングのレビュー、参考文献6は炎症の研究であり、その曝露の議論を他のアウトカムに類推として当てはめている。

取得せず、背景知識によるもの。半減期約45分、経口バイオアベイラビリティ約15%、CYP1A2による個人差と阻害薬、位相反応曲線と朝への持ち越しの議論、図3の血中濃度の範囲、直接的なラジカル消去はSOD2やグルタチオンペルオキシダーゼに速度論的に太刀打ちできないという議論、局所塗布での紫外線紅斑のデータ、ヒトの耐糖能への影響、IARCの夜勤分類、げっ歯類の投与量の範囲。この速度論的議論を述べた論文を検索したが見つからなかった。図1と図2は説明用のモデルであり、図5の評点は私自身の判断である。

範囲。このレビューは査読を受けておらず、独自のデータは収集していない。研究レビューであり、医療上の助言ではない。