Dev. Reprod. Vol 5, No 2, 2002(Suppl). pp 20

Diethylstilbestrol의 랫드 신생기 노출이 생식기관 발달에 미치는 영향

국립독성연구소 특수독성부 내분비독성과

김형식, 신재호, 김태성, 문현주, 강일현, 김인영, 김선규, 장혜진, 한순영

최근 야생생물 뿐만 아니라 사람의 내분비계에 장애를 유발하는 화학물질(일명, 내분비계장애물질)의 위해성에 대한 새로운 관심이 집중되면서 이에 대한 많은 연구가 진행중에 있다. 그 결과 이들 물질들은 생체내 항상성 유지와 성장, 발육, 생식기관 발달 등을 조절하는 호르몬의 생성, 분비, 이동, 대사 및 수용체와의 결합 등을 방해함으로써 극 미량에서도 생식기능에 이상을 가져올 뿐만 아니라 차세대의 생식기 발달에도 영향을 미칠 가능성이 있다고 제시되고 있다. 지금까지 알려져 내분비계장애물질의 에스트로겐 활성에 대해서는 많은 연구가 진행되어 있으나 항안드로겐 활성에 대해서는 매우 미비하다. 일반적으로 에스트로겐은 수컷 및 암컷의 생식 기관의 발달 및 기능유지에 있어서 매우 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으나 고용량에서는 오히려 항안드로겐성 작용을 나타낸다. 특히, 생식기관의 발달 및 성성숙 등에 미치는 영향에 있어서는 에스트로겐성 물질이 항안드로겐성 물질 보다 오히려 심각한 위해 영향을 미칠 가능성이 있다. 가장 대표적인 예로 합성 에스트로겐인 diethylstilbestrol(DES)에 노출된 임산부에서 차산자의 생식기관 발달에 장애를 유발하는 것으로 잘 알려져 있으나 그 작용기전에 대해서는 아직까지 명확하지 않다. 따라서, 본 연구에서는 DES를 수컷 랫드 신생자에 투여한 후 생식기관의 발달에 미치는 영향을 평가함으로써 내분비계장애물질의 독성작용기전을 이해하고자 한다.

Sprague-Dawley계 랫드 신생자에 DES(0.05, 0.1, 0.2μg/animal)를 생후 5일부터 15일까지 피하로 연속 투여한 후 31일(immature) 및 42일(puberty)에 각각 부검하여, 체중 증가량, 정소하강시기, 생식기관의 발달(정소, 부고환, 전립선, 정낭선, 항문올림근 및 뇨도구선), 혈중 호르몬(testosterone)함량 등에 미치는 영향을 조사하였다. 또한 고환 및 전립선에서 이들 생식기관발달에 중요한 역할을 하는 스테로이드 호르몬 수용체(androgen receptor 및 estrogen receptor)의 함량변화와 testosterone 의존적으로 steroidogenesis에 관여하는 SF-1유전자 발현을 측정함으로써 그 상관성을 검토하였다.

생후 31일에 부검시 DES(0.05, 0.1, 0.2μg/animal)투여군에서는 모든 생식관련장기 (고환, 부고환, 전립선, 정낭선, 항문올림근 및 뇨도구선) 무게가 용량-의존적으로 유의하게 감소하였다. 또한 vas deferens의 길이는 DES 0.2μg투여군에서 대조군에 비해 유의하게 감소하였다. DES는 또한 정소하강시기를 용량-의존적으로 지연시키는 경향을 나타내었다. 일반적으로 정소하강은 testosterone-의존적으로 유도되며 이들 결과는 본 연구에서 혈중 testosterone 함량변화가 생식관련장기의 변화와 유사하게 DES투여에 의해 용량-의존적으로 유의하게 감소하는 것과 일치하였다. 스테로이드 호르몬 수용체 발현에 있어서 DES는 고환 및 전립선에서 AR 발현을 증가시키는 경향을 보였으며, ERα 및 ERβ의 발현도 약간 증가하는 경향을 나타내었다. SF-1 발현은 testosterone 함량변화와 유사하게 농도-의존적으로 감소되었다. 생후 42일에 부검시 DES 투여군에서는 대조군에 비해 여전히 모든 생식관련장기(고환, 부고환, 전립선, 정낭선, 항문올림근 및 뇨도구선)중량 및 혈중 testosterone 함량이 회복되지 않고 유의하게 감소되었다. 또한 고환 및 전립선에서 AR 발현에 있어서는 31일에 부검한 결과와 유사하게 농도 의존적으로 증가하는 경향을 보였으며, ERα(정소) 및 ERβ(전립선)는 각각 증가하는 경향을 나타내었다. 또한 SF-1 발현에 있어서는 미성숙시기에서와 유사하게 농도-의존적으로 감소되었다.

본 시험 결과, DES를 랫드 신생기 동안 노출시 정소하강 시기를 지연시켰으며, 생식기관의 발달에 위해한 영향을 미친다는 것을 알 수 있었다. 특히, 이와 같은 손상지표는 회복되지 않고 성성숙시기까지 지속되며, 호르몬 생성에도 영향을 미친다는 것을 알 수 있었다. 따라서, 본 연구 결과는 에스트로겐 활성을 갖는 내분비계장애물질을 신생기에 노출시 내분비계 호르몬의 합성 및 생식관련장기의 발달에 지속적인 영향을 미칠 가능성이 있다는 것을 제시한다.