

Role of Sex Differentiation and Sex Steroid Hormones

박 귀 례
국립독성연구원

성분화와 성호르몬의 역할

국립독성연구원
박귀례

성분화의 프로세스

염색체 성	성염색체(X,Y) Y염색체 유무로 결정 X염색체 수는 무관
유전자 성	경소결정인자(TDF) SRY 유전자 작용의 유무에 의존
성선 성	SRY에 의해 미분화성선은 경소로, 배우자는 경자가 없 SRY가 없어, 미분화성선은 난소로, 배우자는 난자가 됨
성기 성	안드로겐, MF 분비에 의한 內性器, 外性器의 남성화 안드로겐, MF가 없으면 內性器, 外性器의 여성화
뇌에서의 성	안드로겐에 의한 뇌작용의 규정
사회성 성	출생시의 성별 환경에 의한 호르몬의 성 규정
심리성 성	사회생활상의 성으로 개인으로의 성장과 동시에 발달

염색체의 성

- 성의 결정은 Y염색체의 유무에 의한
- 45XO 핵형 여성-Turner 증후군
- 47XXY의 핵형 남성-Klinefelter 증후군
- 성염색체 수적 이상의 경우 성기능 이상 초래
- Turner 증후군: 표현형은 여성, 선천성 불임, 단신, 미분화 생식선, 심장기형등 각종 기형을 가진 성선발육 장애,
- Klinefelter 증후군: 표현형은 남성, 선천성 불임, 환자는 환관형 체질, 여성형 유방, 세경관의 성유화와 초자화, Leydig 세포의 기능장애 및 중첩, gonadotropin의 뇨 중배설 증가,

유전자의 성

- 성결정 유전자 발현과정이 중요
- Y chromosome SRY gene expression 성분화 유도
- SRY는 위상염색체 영역(pseudoautosomal region)에서 X염색체와 교차→XX남성
- SRY는 태생초기(7주 전후) 미분화성선에서 발현, 경소로
- SRY유전자 미발현, 미분화 성선, 난소로 분화
- DNA 결합단백, transcription factor,
- point mutation, DNA 결합능 소실, 성결정능이 상실
- transgenic mouse, SRY에 의해 경소 유도 spermatogenesis 진행, XX 수컷 마우스 발생 가능, SRY가 TDF인 것 증명

성선의 성(1)

- 성결정 key point, 성결정인자 SRY가 TDF작용,
- 미분화 성선, 경소로 분화 남성화 cascade 단계
- 태아기 경소가 결정적 역할
- Jost, 토끼 태생초기 경소적출, XY개체, 표현형 여성임을 증명
- 46XY임에도 XY pure gonadal dysgenesis(XY여성)의 경우, 內性器, 外性器 모두 여성형, Turner 증후군과 신체적 특징 유사,
- 원인: SRY 결손, 혹은 SRY가 존재, SRY에 point mutation 또는 frame shift mutation등으로 TDF 작용을 못하게 되어 여성화

성선의 성 (2)

- SRY유전자 이상없는 XY형과 확인→ 다른 유전자 이상 고려 호르몬 유사시 테스트로 확인이 적고, gonadotropin이 많은 hypogonadotropic hypogonadism의 경우로서 에스트로겐, 프로게스테론의 부약도 출혈, 25%의 환자에서 성선기능항진증(gonadoblastoma) 발생 보고→에방의 조직도 핵감염을 이용한 성선추출 요구
- 여성은 XX유전자형으로 SRY가 없어 경소로 유도되지 않고, 미분화된 성선은 난소로 유도
- 여성은 남성과는 달리 난소결정인자상 불임 미동경, 미분화성선은 전부 난소로 분화, TDF의 존재에 의해 남성화의 cascade가 작용하여 경소가 분화
- 난소분화와 동시에 primordial germ cell 이동→oogonium으로 분화 -8주-20주에 세포분열 반복, primary oocyte형성, 교합막세포가 분화 원시난포형성과 동시에 1감수분열 시작 감수분열은 전연히 진행, 출생시 정지, 이후 휴지기(meiotic arrest), 휴지기 난포세포는 germinal vesicle이 형성됨, 난포세포수는 20주 전후에 peak로 약 500만개, 출생시 약 200만개 정도, 감수분열 유지기 상단
- 경소 원시생식세포는 경조직세포로 분화

표현형의 성과 뇌의 성(1)

- 성선의 성분화로 內性體와 外性體 분화
- Wolffian duct: 中腎管유래 性管원기로 발육, 남성에서 경소상체, 정관, 경낭으로 분화, 여성에서는 퇴화.
- Mullerian duct: 性管원기로 여성에서 자궁, 난관, 질상부로 분화, 남성에서는 퇴화.
- 尿生殖溝은 Mullerian duct 하단부와 접촉, 질관 형성. 남성에서는 경소에서 분비되는 Mullerian inhibitor factor(MIF)와 안드로겐에 의해 억제. 경소 Sertoli cell에서 분비되는 MIF로 Mullerian duct 퇴화, Leydig cell에서 분비되는 안드로겐에 의해 Wolffian duct가 남성 內性體로, cloaca가 外性體, 전립선으로 분화.

표현형의 성과 뇌의 성(2)

- 안드로겐이 뇌에 작용, 중추신경은 남성형으로 변형 주기성을 잃게됨. Testosterone 분비 12주에 peak, 20주 이후 저하. 안드로겐과 MIF에 의해 外性體 성결정.
- 여성은 태이기에 경소에서 분비된 안드로겐과 MIF의 작용을 받지 않아 여성으로 분화, Mullerian duct는 자궁 등 여성 內性體로 분화, Wolffian duct는 안드로겐의 작용을 받지 않아 퇴화. Cloaca로부터 여성 外性體가 분화되며, 중추신경은 주기성을 갖고 여성형으로 변. 外性體가 여성형이나 질이 관찰되지 않은 경우 있음.
- Mullerian duct 하단부 발생이상은 기능을 하고 있는 자궁이 있음에도 질 결손증 또는 질 폐색증으로 불경열 유출장애가 일어남. 적당진단, 초음파진단 등에 의해 자궁, 질 확인진단

표현형의 성과 뇌의 성(3)

- Rokkiansky-Kuster-Hauser증후군 높은 빈도, Mullerian duct의 발생이상에 의한 洞藏腔이 미발육한 경우, 자궁이 결손된 경우에도 난소는 존재.
- 경소 여성화증후군: 짙은 있으나, 주머니모양으로 자궁 일부가 없다. 염색체검사시 핵형이 46XY, 성선은 양측경소를 갖고 있으며, testosterone 분비되나, 안드로겐 수용체의 이상에 의한 성선의 성과 표현형이 일치하지 않으며, 外性體는 여성형인 경우도 있음. Wolffian duct는 안드로겐 작용을 받지 못해, 경소상체, 정관, 경낭에 분화하지 못하고 퇴화되며, MIF가 분비되므로 Mullerian duct도 발육하지 못해, 자궁, 난관이 없으며, 尿生殖溝은 완전한 질관을 형성하지 않는다.

표현형의 성과 뇌의 성(4)

- 선천성부신기능증후군(先天性肾上腺皮质增生)은 태이기부터 androgen 과잉에 의해 外性體가 남성형. 주로 21-hydroxylase 또는 17- α -hydroxylase 등의 cortisol생합성계의 효소장해가 원인, cortisol의 생성이 저하되어 뇌하수체의 feedback이 작용하지 않아 ACTH가 과잉 분비된다. 결과, 부신피질이 과형성되어 안드로겐의 분비 과잉상태가 되며, 증상은 남성화가 주 특징이나, 부신피질이 불성을 보이는 것은 성선의 분화 또는 기능 발현보다 늦어 外性體 자체는 여성형을 보인다.
- 일반적으로 자궁은 존재하나, 남포가 발육하지 않는 원발성 무월경 증상을 나타낸다.
- Cortisol의 보충요법으로 ACTH를 억제시켜, 안드로겐의 과잉을 방지한다. 조기에 발견, 치료하는 경우에는 월경이 시작되며, 임신도 가능하다.

사회상의 성과 심리상의 성

- 사회상의 성은 출생시 성별 판정으로 호르몬의 성 결정. 잘못된 경우에는 그 후의 일생을 좌우하는 것으로 판정이 어려우면 염색체 검사도 시행.
- 사회상의 성에 의해 심리상의 성이 개인에게서 오래 배양된다.
- 성 분화의 이상을 가진 환자의 진로사, 사회생활, 심리상의 성을 충분히 고려해야 한다.
- 환자의 염색체 성, 성선의 성과 사회생활에서 얻어진 성과 다를 수 있다.
- 환자에 신중한 접근 자세가 필요하다. 환자 자신의 신체 및 임신가능성 등 바쁜 이해가 필요

성분화이상(원발성무월경)의 감별과 치료

- 원발성 무월경: 18세를 지나도 월경이 없는 것. 성분화 이상, 내분비계에 문제가 있다.
- 초기치료를 시 개선될 수도 있으며, 통상 초경연령을 감안해 15-18세에 검역 대상이 된다.
- 가족력, 병력, 신장, 체중 등의 전신조건, 외음부, 유방 등 국소조건, 핵형등 감별진단
- 치료법: Kaufmann법 등의 여성호르몬 보충요법. 특수한 예를 제외하고는 임신 불가능.
- XY여성 경우도 수정란이식을 통한 출산 보고. 자궁의 임신유지기능은 적당함 호르몬요법에 의해 정상기 능이 가능.

성 분화에 관여하는 유전자(1)

- WT-1과 Ad4BP/SF-1은 성분화 cascade에서 중요 역할
- WT-1은 Wilms종양 핵심유전자, 암억제유전자의 기능, 남성안플림, 신부전, Wilms종양이 합병으로 일어나는 Denys-Drash증후군의 책임유전자, 비노생식기의 분화에 광범위하게 관련
- Ad4BP(SF-1: steroidogenic factor-1)은 스테로이드 생산효소인 P450(11 β)유전자의 전사인자. 성선, 부신들 스테로이드 생산조각의 발현 외에 뇌하수체에서 발현.

성 분화에 관여하는 유전자(2)

- Knock-out 마우스에서도 성선, 부신 뇌하수체 이상 관찰 비노생식기 발생시 비노생식용기가 공통의 기원 이러한 유전자는 단순히 성선 분화 제어리보다 SRY보다 상류의 위치에서 비노생식기의 발생을 제어.
- Knock-out 마우스에서, WT-1의 경우 성선과 신장의 분화가 거의 결손되어 있으나, Ad4BP의 경우 성선과 부신의 결손이 보이지 않고 성선분화라는 점에서 WT-1의 경우보다 조금 전방되어 있는 상태이므로, WT-1이 Ad4BP보다 먼저 작용
- 이는 쪽에서도 knock-out 마우스에서는 생식용기가 형성되지 않고, SRY를 가진 개체에서도 고통이 발생하지 않고 표현형은 이상함. Ad4BP의 knock-out에서는 고통의 분화경향이 보이지 않으므로, SRY보다 뒤에 작용하는 것으로 보는 관점도 있다.
- 성 분화의 cascade의 경로를 밝히기 위해서는 이러한 유전자의 해석이 필요하다.

성 분화에 관여하는 유전자(3)

- SRY는 TDF로서 성 분화 제어 역할, 이 유전자의 결손이나 point mutation 등의 이상에 의해 XY여성 생김. SRY는 성의 결정 및 분화에 MIF와 관련성 있음.
- MIF는 정소의 Sertoli cell에서 분비되어 Mullerian duct를 퇴화, 발생기에서 SRY와 MIF의 발현시기가 가까워, SRY가 MIF의 promotor 영역에 결합하는 전사인자로 작용.
- MIF는 여성의 경우 태아기에는 발현이 없으나, 사춘기 이후 월경에서 검출, 폐경이후 저하.
- 생산원: 과립막세포로 난세포의 감수분열을 억제작용.

성 분화에 관여하는 유전자(4)

- DSS(dosage sensitive sex reversal)X염색체 short arm에 있는 성의 결정유전의 계열(Ogata 주장, Bardoni 명명): 유전적으로 남성 X short arm부족 형태이 성 분화 장애.
- DAX-1은 DSS-AHC critical region on the X chromosome gene 1은 부신지형성(adrenal hypoplasia congenital, AHC)의 핵심유전자인 동시에, X염색체 short arm에 존재하는 DSS 유력 후보.
- DAX-1이 성선형성등에 관여하는 것으로 현재 강력한 시사되고 있지만, DSS로서 가능하고 있는지는 아직 밝혀지지 않았다
- SOX9는 Sry의 HMG box와 높은 상동성을 가진 유전자로(Sry-type HMG box), 성전환을 동반한 골형성부전증(compomic dysplasia: CD)에서 SOX9의 유전자 변이가 발견되어 SOX9가 골형성 또는 정소분화에 중요한 역할

성 분화의 프로세스

염색체 성	성염색체(X,Y) Y염색체 유무로 결정 X염색체 수는 무관
유전자 성	정소결정인자(TDF) SRY 유전자 작용의 유무에 의존
성선 성	SRY에 의해 미분화성선인 정소도, 배우자는 정자가 될 SRY가 없어, 미분화성선인 난소도, 배우자는 난자가 될
성기 성	안드로젠, MIF 분비에 의한 男性體, 女性體의 발생과 안드로젠, MIF가 없으면 內性體, 外性體의 여성화
뇌에서의 성	안드로젠에 의한 뇌작용의 규정(여성은 주기성을 가짐)
사회성 성	출생시의 성별 환경에 의한 효력상의 성 규정
심리성 성	사회생활상의 성으로 개인으로의 성장과 동시에 발달

뇌의 성 분화

성의 암수 차이

- 성주기성, 성 행동의 pattern, 성중추 신경기능 : 중추 신경계에서 생식선자극호르몬의 분비조절과 성 행동의 발현에 관여하는 부위로 시상하부에서 주기적으로 분비, 수컷은 주기성이 없다.
- 성호르몬은 출생전후(주산기)의 밀정시기에 작용, 가소성이 풍부한 미발달 상태의 신경조직에 작용, 뉴런의 형태와 시냅스 결합 pattern의 발달 과정 결정
- 성 중추 신경회로에 구조적인 암수의 차가 생겨, 생식 신경내분비 기능의 암수의 성차에 반영.
- 랫드의 시상하부 공상핵, 복내측핵의 시냅스 연구를 통해, 성 중추 신경회로의 성 분화에 대한 성호르몬의 작용기전과 인간 뇌의 암수의 성차의 발현에 대한 성호르몬의 관련성

신경핵의 성분화 및 성호르몬(1)

- 랫드 內側 視束前野에 암수의 성차가 있는 신경핵(성격이항핵,SDN-POA)을 발견(Golakey동).
- SDN-POA은 수컷이 암컷보다 크고, neuron수도 암컷에 비해 많다.
- SDN-POA의 기능은 수컷 랫드의 성행동을 조절.
- SDN-POA 크기는 안드로젠의 의해 결정, 신생자 암컷 랫드에 안드로젠을 투여하면 SDN-POA은 수컷과 같은 크기.
- 랫드 腹背의 종관기와 3노실 주위층에 있는 전복측뇌실주위핵(AVPN-POA)은 생식선자극호르몬 주기적인 분비조절에 관여 부위로, 이 핵은 암컷의 경우 크기가 수컷보다 크고, neuron의 수도 수컷보다 많은데 이러한 암수의 성차는 주산기의 성호르몬에 의존
- 연구결과를 종합하여 보면 주산기 성호르몬이 neuron 발생, 이동을 조절, 신경핵의 암수의 성차를 일으킨다

신경핵의 성분화 및 성호르몬(2)

- 성호르몬이 apoptosis에 의한 신경 세포사를 유발,결과 neuron의 크기가 다른 性的 二형核이 생길 가능성이 높다
- 신생자 암컷 랫드에 에스트로젠 또는 안드로젠을 투여하면, AVPN-POA에서는 세포사가 유발되며, 역으로 SDA-POA에서는 억제된다
- 5일령 암컷 랫드에 estradiol benzoate 투여하면, 24시간 후 AVPN-POA에서 apoptosis가 유의적으로 증가, 에스트로젠에 의한 apoptosis 유발이 AVPN-POA에서는 촉진, SDA-POS에서는 억제, 서로 다른 neuron 군이 에스트로젠에 대한 유전자 발현의 반응성이 다를 수 시사한다.
- 사람의 전시상하부에서 성격각성에 관여하는 신경핵의 크기 비교 시 남성 신경핵의 크기가 크다
- 시상하부 암컷에 있는 4개의 신경핵(前腹床下野 間質核, INAH-1~4)를 동정하여 남성과 여성의 INAH를 비교하여 본 결과, 남성의 INAH-3와 2가 여성의 것보다 각각 2배, 2배인 것으로 보고 (Allen 등).

성 중추의 시냅스 형성과 성호르몬(1)

- 랫드 시상하부 공상핵(ARCN)과 복측내핵(VMN)의 신경아세포는 임신17일까지 세포분열을 완료, 그후에는 세포분열에 의한 세포수의 증가는 일어나지 않음
- 시냅스 수는 성후 발달과정에서 현저하게 증가.
- 신생기 ARCN 시냅스수는 성체에 비해 아주 적으나, 성성숙기(성후 45일령)까지 증가하여 성체의 수준.
- 신생기 랫드의 ARCN, POA, VMN 등의 신경망은 성체의 신경망과 비교하면 현저하게 미발달한 상태로, 축삭 및 수상돌기가 미숙한 상태이며 세포간 간격이 넓다. 시냅스의 출현 빈도도 아주 낮고, 미숙한 시냅스가 많다
- 미숙한 신경망은 성호르몬의 작용에 의해 사춘기 이후 생식신경 내분비기능을 제어하는 신경회로로 형성하게 된다

성중추 시냅스형성과 성호르몬(3)

- 신생자 암컷 랫드에 에스트로젠을 투여하면 ARCN의 시냅스형성 촉진.
- 출생일-30일간 에스트로젠 투여실험에서 6, 31, 150일령 랫드의 ARCN의 신경망을 조사하면, 6일령 투여군의 ARCN 신경망 세포간 간격은 대조군에 비해 감소, 이것은 에스트로젠이 축삭과 수상돌기의 발육, 분화촉진, 시냅스 결합을 증가함을 시사.
- 실재, 31일령의 투여군은 ARCN의 시냅스 수가 대조군의 약 2.5배로, 성체와 같은 수준.

성중추 시냅스형성과 성호르몬(4)

- 신생자 암컷 랫드 POA를 난소적용 성체 암컷 랫드의 제 3노실 내에 이식 후, 에스트로젠을 투여,이식조직 시냅스 형성이 촉진
- 두정엽 피질조직을 이식한 대조군은 크기가 증가하지 않음.
- 이러한 에스트로젠의 작용은 신경조직에 대한 일반적인 작용이 아니라, POA와 같이 에스트로젠 수용체를 가진 neuron이 많은 부위를 기권배양하거나, neuron을 배양 시 배지에 에스트로젠 또는 안드로젠을 첨가하면 신경돌기의 생명이 촉진된다는 보고.

시냅스 결합패턴의 성분화 기구

- 포드의 POA의 背内側部, ARC, VMN, 腹交又上核 등의 시냅스 결합패턴에 암수의 성차가 인정.
- VMN에서는 에스트로진 수용체항유 neuron의 분포가 다르며, 腹外側部에 에스트로진 수용체 항유 neuron이 많고, 背内側部에는 적다
- 암 부위의 시냅스 결합패턴을 조사해보면 에스트로진 수용체 항유 neuron이 풍부할 腹外側部에서는 시냅스 결합패턴이 암수의 성차가 있으나, 背内側部에는 암수의 성차가 인정되지 않는다
- 정상 수컷 형태의 腹外側部의 시냅스 수는 정상 암컷에 비해 많으며, 출생 일대에 경수를 축합한 수컷의 시냅스는 정상 수컷과 비슷한 수준
- 시냅스 결합 패턴의 암수의 성차에 신경기의 성호르몬이 관여하고 있는 것은 POA 및 ARC에서와 마찬가지로이다 성 중추의 각 영역에서 시냅스 결합의 차이가 있는 것을 시사하고 있다.
- 이러한 암수의 성차는 성체의 발달 호르몬환경에 의존하거나, 유전적으로 결정되는 것이 아니라, 성호르몬이 주산기에 암 중추의 성호르몬 수용체를 가진 neuron에 작용한 결과, 신경회로의 배선에 암수의 성차가 생긴 것으로 사료된다

성호르몬이 주산기 성중추 시냅스형성에 영향을 미쳐 암수간 다른 시냅스 결합패턴이 생기는가?

- 신경기 ARC, VMN의 신경망은 미발달한 상태로, 축삭과 수상돌기의 발달 및 분화도 미숙한 상태이고 시냅스의 수도 적다
- 신경기의 ARC와 VMN에는 에스트로젠 수용체가 있는 neuron이 풍부하여 에스트로젠이 이 부위에서 시냅스 형성속진 효과를 보이고,
- 신경 마우스와 랫드의 POS를 함유한 시상하부의 일부를 기관배양하거나, neuron을 단층배양하여 에스트로젠이나 안드로젠을 첨가하면 신경돌기의 성장이 현저하게 촉진
- 주산기 성중추내의 미발달 신경망은 성호르몬에 대한 높은 민감도로 성호르몬은 전신신경조직의 성장속진시킨 자극기동성.

성호르몬이 주산기 성중추 시냅스 형성에 영향을 미쳐 암수간 다른 시냅스 결합패턴이 생기는?(2)

- 성호르몬 수용체를 가진 감수성 neuron과 비감수성 neuron이 있음.
- 성호르몬은 감수성 neuron에 작용, 축삭성장을 촉진, 비감수성 neuron의 축삭보다 빨리 성장.
- 암 neuron이 같은 표적 neuron과 시냅스에 결합한다. 가령시, 성호르몬 감수성 neuron은 성호르몬의 자극을 받아 빨리 축삭을 뻗어 미발달하는 다른 시냅스를 형성한다고 추측 가능
- 주산기 생식선내분비조절에 관여하는 신경회로 구축시, 성호르몬은 축삭, 수상돌기의 신장 및 시냅스 형성 촉진에 관여하는 구조 단백질의 유치가 발현에 항구적인 영향을 주며, 성호르몬의 존재에 의하여 성적이 다른 신경회로가 형성되어, 성 중추의 시냅스결합패턴에 암수의 성차가 생겨, 생식선내분비조절의 기능적 성분화에 반영되고 있는 것으로 생각되어진다

사람 뇌의 성분화

- 태아기 안드로젠의 량
- 남성 태아에서는 안드로젠이 임신 8주경부터 분비 시작, 임신 16주를 최고로 임신 28주경까지 다량 분비
- 태아기에 노출된 안드로젠이 뇌를 남성화하도록 하는 것으로 생각되어진다. 사암에 있는 전신상하부간질액(INAH-1~4)이 높은발현수치에도 있는데, 수컷 편송이의 INAH-3는 암컷의 것보다 컸다
- 임신 중 안드로젠을 주사하면 태어난 암컷 편송이의 INAH-3의 크기는 수컷과 유사.
- 이러한 사실은 앞에서 언급한 사람의 INAH의 크기의 암수의 성차도 태아기의 안드로젠의 영향을 받고 있을 가능성을 보여준다.

놀이에서의 암수의 성차(1)

- 뿔은털렌송이 새끼는 놀이에서 암수의 성차를 보임.
- 수컷 새끼는 남아와 같이 활발하고 거친 행동을 보이나, 암컷 새끼의 경우 어린 새끼를 대상으로 얼마같은 행동을 하여 사람의 소꿉놀이와 유사한 놀이를 하는 것이 관찰됨.
- 임신 중의 뿔은털렌송이에 안드로젠을 주사하면 태어난 암컷은 수컷의 행동을 보임.
- 암컷 새끼에 성후 안드로젠을 주사하여도 놀이방법의 변화가 없음.
- 임신 중에 어미원송이에 주사한 안드로젠이 태자의 뇌에 작용하여 태어난 암컷 새끼 편송이의 행동 패턴을 바꾼 것으로 생각되고 안드로젠이 작용하는 시기가 태아기이다.

놀이에서의 암수의 성차(2)

- 태아기의 성호르몬환경이 변하는 광범한 선천성부신과형성증은 선천적으로 부신에서 부신과성호르몬이 만들어지지 않아 대신 남성호르몬이 태아기에 다량으로 분비되는 별(21-hydroxylase결손증)으로 여아에서 발생할 경우 태아기에 과잉 안드로젠이 뇌에 작용
- 부신과형성증 여아 11인을 관찰하여 태아기의 안드로젠이 어린이의 놀이형태에 어떠한 영향을 미치는지를 조사한 보고가 있다
- 정상 남아와 과 여아의 놀이형태를 구분하면 유아기의 남아는 공룡, 로봇, 견차, 자동차 등으로 놀지만, 여아는 그림그리기, 줄리기, 종이접기 등을 하고 본다. 관찰한 11인의 어린이가 총 9인이 유아기에 남아형을 표현하여, 어린이 놀이 차이도 태아기의 안드로젠이 중요한 역할을 하고 있음이 알려졌다.

놀이에서의 암수의 성차(계속)

- 부신과형성증의 여아는 정상적인 여아에 비해 공간인지능력이 뛰어나며, 남아가 좋아하는 연구(자동차, 비행기 등의 움직임)는 연구, Lego와 같은 조립연구)를 좋아함.
- 여아의 경우 대지와 집이 있고, 꽃이 피고, 나무가 있으며, 하늘에는 태양이 빛나고, 나비 또는 새가 날아다니며, 자신으로 생각되는 예쁜 옷을 입은 소녀가 서 있는 그림을 주로 그리고.
- 남아의 경우 로켓, 비행기, 자동차 등을 그린다.
- 副腎過形成증의 여아는 남아처럼 자동차 등의 그림을 그리는 경우가 있다. 그림을 그리는 뇌내작용의 형성에 안드로젠이 작용할 가능성이 충분히 고려된다.
- 副腎過形成증의 연구에서 뇌의 남성화에는 태아기의 안드로젠이 밀이 관련되어 있는 것으로 생각되어지고 있다.

선천성 부신과형성증

- 선천적으로 부신에서 부신피질호르몬이 만들어지지 않아 대신 남성호르몬이 태아기에 다량으로 분비되는 병(21-hydroxylase결손증)
- 여아에서 발병할 경우 태아기에 과잉 안드로젠이 눈에 작용.

Sexual behavior(1)

- 선천성부신과형성증 또는 태아기에 DES에 노출된 여성의 분자의 성적지향은 성적공상 또는 성적관계가 양성애 또는 동성애적 경향이 높았다.
- 부신과형성증 34인의 여성 환자가 남성과 연애하는 경우 남성 파트너와의 성적 관계 유무를 조사.
- 남성과 성관계를 가진 경우는 환자의 정상적인 자매에 비해 약 1/3로 감소.
- 여성 파트너와의 관계 지속 여부 조사 결과 환자의 정상적인 자매의 경우 0%인 반면 환자군의 경우 약 20% 높은 경향.
- 일부에 DES를 투여함으로써 인해 생식기의 암 및 발달이상을 유발하였다.
- DES는 뇌에도 영향을 미친다고 하는 논문이 보고되어 있다.

Sexual behavior(2)

- AIDS로 사망한 동성애 남성 19인, 이성에 남성 16인, 이성에 여성 6인의 INAH를 조사한 결과, INAH-3 크기에서 차이를 보였는데, 동성애 남성의 INAH-3의 크기가 이성에 남성의 약 절반 크기로 이성의 여성과 비슷한 크기였다.
- 그러면 왜 남성의 동성애자에서는 INAH-3의 크기가 이성의 그것보다 작은 것일까?
- 남성의 sexual behavior 는 태아기의 안드로젠 영향?
- 주산기에 뇌를 성 분화시키는 충분한 양의 안드로젠이 정소에서 분비되지 않으면 정상적인 뇌의 성 분화를 유발하지 않는 것으로 사료된다.

Sexual behavior(3)

- 동물시험 에, 임신캣데에 스트레스를 가하면 태어난 수컷 랫드의 성행동이 여성화한다.
- 이는 태자 정소에서 안드로젠 분비량이 스트레스에 의해 감소하여 뇌의 성 분화가 정상적으로 일어나지 않은 것으로 생각됨.

Sexual behavior(4)

- 스트레스에 의한 수컷 랫드의 성 행동의 여성화현상으로 남성의 동성애를 설명하려는 연구가 있었다
- 동독에서 1932년부터 1953년에 태어난 865명의 남성 동성연애자를 면접조사한 결과, 1941년부터 47년까지 (특히 1944-45년) 태어난 남성이 동성애자가 되는 비율이 높았다
- 제2차 세계대전 후로 이 시기 임신 여성은 전쟁 또는 남편과의 별거 및 사별로 인한 심한 스트레스에 의해 태아의 정소에서 분비되어지는 안드로젠이 감소하여 태아에 뇌의 성 분화가 정상적으로 일어나지 않음.
- 결과 동성애자 남성의 뇌가 남성화되지 않았을 것으로 추측된다.

공격성과 안드로젠(1)

- 수컷 마우스는 공격적이다.
- 성체에서 경수를 적출하면 공격행동을 보이지 않고, 안드로젠을 투여하면 공격성이 회복하였다.
- 암컷마우스는 통상 우수하고, 공격성을 보이지 않으나, 안드로젠을 주사하여도 공격성을 보이지 않는다.
- 뇌질과 안드로젠이 공격행동에 관여할 중요한 역할을 하고 있으며, 뇌의 안드로젠에 대한 반응성이 암수에서 다를 것이 밝혀졌다.
- 마우스의 공격행동은 주산기의 안드로젠에 의해 바뀌는 것이 밝혀졌다.

공격성과 안드로젠(2)

- 수컷마우스의 공격행동에는 개체차가 있다.
- 4-5수컷의 태자가 쥐 자궁에서 자라고 있는 경우 자궁 내의 태자 양쪽 모두가 수컷이거나, 암컷, 또는 한쪽이 수컷인 경우가 있는데, 출생에경월에 제왕절개하여 확인한 다음 성숙한 이후의 공격행동을 조사하였다.
- 결과, 자궁 속에서 수컷의 태자의 사이에서 자란 수컷이 최초로 공격성이 강하였으며, 암수 중의 안드로젠량을 측정하면 암컷태자 옆의 수컷보다 안드로젠량이 많아 자신의 경수에서 분비된 안드로젠에 암컷의 태자에서 분비된 안드로젠이 더해져 작용하는 것으로 사료된다. 태자에게 안드로젠이 작용한 것이 공격성을 더욱 증가시키는 쪽으로 작용한다고 하였다.

공격성과 안드로젠(3)

- 사람에서도 태아기의 안드로젠이 공격성을 강하게 하는데, 유사방지를 위하여 임부에 합성황체호르몬을 투여한 경우 중 안드로젠 작용을 가진 18-nore 17- α ethynyl testosterone과 ethynodiol이 투여된 경우를 조사하였다.
- 태아기에 안드로젠 작용이 있는 합성황체호르몬에 노출된 17인의 여아에서 공격성이 정상여아보다 높고, 정상 남아 수준에 이르렀다.
- 호르몬투여를 받은 8인의 남아에서는 공격성이 정상 남아보다 현저히 높았다.
- 사람에서도 안드로젠이 공격적인 뇌를 만들 가능성이 시사되었다. 같은 경향이 선천성부신과형성증의 여아에서도 인정되며 공격성이 높았다.

내분비계 장애물질과 태아의 뇌 발달

- 지금까지 알려진 것별 67종의 합성화학물질이 성호르몬 작용을 갖고 있으며, 생식기의 발달 등에 영향을 미치는 것으로 알려지고 있다.
- 태아기의 성호르몬이 뇌발달에 깊이 관여하고 있어 내분비계 장애물질이 모친을 통해 태아의 뇌에 작용하여 태어난 아기의 성격지향, 놀이방법, 공격행동 등에 변화를 일으킬 가능성이 있는 것으로 생각되어지고 있다.
- 빛드를 이용한 실험에서 태자기부터 신생기까지 다이옥신(2,3,7,8-TCDD)에 노출된 수컷 빛드는 성숙한 후부터 암컷의 성 행동을 보임
- 다이옥신이 노출된 시기에 수컷 빛드의 활동 안드로젠 농도가 저하되는 것으로 미루어 다이옥신은 간접적으로 뇌의 성 분화에 영향을 주어 수컷 빛드의 뇌를 암컷형으로 바꾼 것으로 사료된다.