

# 弗素가 發育中인 白鼠顎下腺의 Catecholamine에 미치는 影響

서울大學校 齒科大學

丁 東 均 · 李 相 信

## THE EFFECT OF FLUORIDE ON THE CATECHOLAMINE LEVELS IN THE SUBMANDIBULAR GLANDS OF THE DEVELOPING RATS.

Dong Kyun Cheong, D.D.S., Ph.D. · Sang Sin Lee, D.D.S.

*Dept. of Oral Pharmacology, College of Dentistry Seoul National University.*

### Abstract

Catecholamine levels were determined in the submandibular glands of new born rats treated with physiological saline solution or large doses of sodium fluoride (10mg/kg) for varying periods of time.

In control group, catecholamine levels were gradually increased from fifth day of life until twenty-fifth day of life.

When fluoride treatment was started on the fifth day after birth and continued daily to the thirty-fifth day of life, decreased catecholamine levels were observed on the fifth, fifteenth, twenty-fifth day which showed significantly the lowest levels through all experiments, and thirty-fifth day. Daily fluoride treatment from the fifteenth through the thirty-fifth day after birth induced the decreased catecholamine levels which were higher than the levels in submandibular glands of rats treated from the fifth day to the thirty-fifth day after birth with NaF.

These experiments suggest that fluoride may be affecting catecholamine biosynthetic mechanisms which were developing during the fifteenth to twenty-fifth day of life.

### 緒 論

弗素는 齶齒豫防效果로 因해 上水道에 混合하여 生體

에 投與하고 있을 뿐 아니라 Osteoprosis의 治療藥으로서도 比較的大量을 投與하고 있다. 이와같이 硬組織에 對한 強力한 作用이 있을뿐만 아니라 大量 投與時에는 生體의 酵素作用을 抑制하고 여러 臟器에도 여러 가지의

毒作用이 있음은 周知의 事實이다<sup>2)</sup>.

한편 發育中에 있는 幼白鼠 心筋肉의 Catecholamine 濃度는 出生後로부터 20日까지 漸次 增加되는데 白鼠의 成熟過程과 더불어 이期間에 Catecholamine 生合成過程이 進行되는것으로 推測된다. 心筋內 Catecholamine 의 이런 增加率은 여러 要因에 依하여 變化된다<sup>3)</sup>.

이런點을 감안하여 發育期間中의 白鼠 唾液腺內 Catecholamine 濃度의 變化와 이에 미치는 弗素의 影響을 觀察코져 하였다.

### 實驗材料 및 方法

白鼠는 出生後 母乳와 一定飼料로서 飼育하였고 飲料水는 自由롭게 取하도록 하였다. NaF는 10mg/kg 體重의 用量으로 다음에 計劃에 依하여 每日 1回 午後4時부터 7時 사이에 腹腔內 注射하였다.

第一群: 正常群으로서 生後 5일부터 35일까지 0.9% NaCl 溶液을 投與한 群

第二群: 實驗群으로서 生後 5일부터 35일까지 NaF 를 投與한 群

第三群: 實驗群으로서 生後 15일부터 35일까지 NaF 를 投與한 群

白鼠는 生後 6日 16日 26日 36日 의 午後1時부터 3時 사이에 斷頭로서 犧牲되었다.

Catecholamine (Norepinephrine)은 Crout變法<sup>3)</sup>과 Anton 및 Sayre變法<sup>4)</sup>에 依하여 Aminco-Bowman Spectrophotometer로 測定하였다. 本測定法으로 Recoveries가 73~79%였기때문에 여기에 따라 測定值를 修正하였다.

顎下腺中 Catecholamine (Norepinephrine) 濃度의 一回測定을 위해서 3~6 마리의 Rat를 犧牲시켜 標本을 수집하였다. 動物이 成長함에 따라 唾液腺의 重量이 增加하므로 Catecholamine 定量을 爲해서 必要로되는 唾液腺의 數는 減少되었다. 一回定量을 위해 必要한 動物數와 定量回數는 別表에 있는 바와 같다.

NaF는 Baker Chemical Company의 產品이며 注射液은 0.9% NaCl 溶液으로 마련하였다.

實驗結果는 Student's t-test<sup>5)</sup>에 依해서 處理하였다.

### 實驗成績

本實驗에서 使用한 大量의 NaF 10mg/kg의 投與로 生後 5일부터 35日까지의 白鼠 成長率에 그다지 큰 影響은 미치지 는 못하였고 實驗期間에 動物은 健康하였고 繁殖과 行動에 있어 아무런 異常도 發見할수 없었다<sup>6,7)</sup>.

Table I. Number of determinations and number of animals (in parenthesis) per determination.

Group	Days after Birth			
	5	15	25	35
Control	5(30)	8(32)	5(20)	5(15)
5~35		4(16)	5(20)	7(21)
15~35			6(24)	7(21)

Table II.  $\mu\text{g/gm}$  Catecholamine levels of submaxillary gland in control and NaF treated infants

Group	Day after Birth			
	5	15	25	35
Control	0.42+ $\pm 0.036$	0.79 $\pm 0.038$	1.06 $\pm 0.037$	0.98 $\pm 0.04$
5~35		0.70 $\pm 0.031$	0.55※ $\pm 0.032$	0.68※※ $\pm 0.035$
15~35			0.84 $\pm 0.033$	0.73 $\pm 0.032$

+ : Mean  $\pm$  Standard Error

※ : Significantly different from control ( $p < .01$ )

※※ : Significantly different from control ( $p < .05$ )

正常群顎下腺中 Catecholamine 濃度는 生後 5日에  $0.42\mu\text{g/gm}$ , 15日에  $0.79\mu\text{g/gm}$ , 25日에  $1.06\mu\text{g/gm}$ 로서 漸次 增加하였으나 35日에는  $0.98\mu\text{g/gm}$ 로서 25日值와 類似하였다.

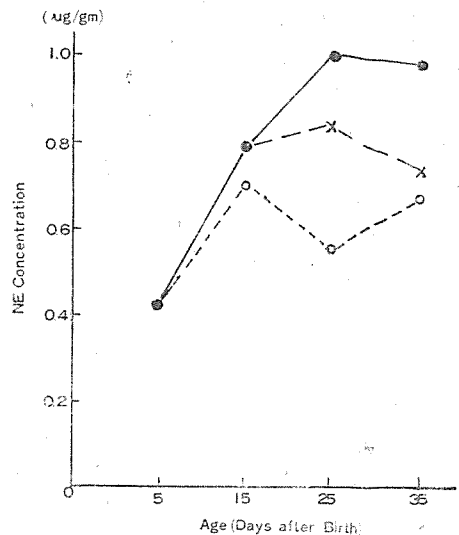


Fig. NE levels of submandibular gland in controls, ; rats treated with sodium fluoride from 15 to 35 days after birth, o---o; and in rats treated with sodium fluoride from 15 to 35 days after birth, x---x

NaF (10mg/kg)를 生後 5일부터 35일까지 投與한 群 (第二群)에서는 生後 15일에 0.70 $\mu$ g/gm 25일에 0.55 $\mu$ g/gm, 35일에 0.68 $\mu$ g/gm로서 生後25일의 Catecholamine値는 正常群値의 거의50%까지 減少하였다가 35日에는 正常群値의 70%에 이르렀다. 이는 NaF 投與後 10일부터 20日 사이에 Catecholamine 生合成機轉이 顯著하게 抑制되었다가 後 20일부터 30日까지 사이에 漸次 恢復되는 傾向을 보였다고 하겠다.

NaF(10mg/kg)를 生後 15일부터 35일까지 投與한 群 (第三群)에서는 生後 25일에 0.84 $\mu$ g/gm 35일에 0.73 $\mu$ g/gm로서 生後 25日群은 正常群 Catecholamine 濃度の 約80% 35日에는 約74%까지 減少하였다.

以上の 實驗成績으로 보아 顎下腺에서의 Catecholamine 合成機轉은 生後5일부터 15日까지 가장 旺盛하였으며 NeF에 依한 合成機轉의 抑制効果는 15일부터 25日 사이에 가장 顯著하였다.

## 考 察

幼白鼠顎下腺의 Catecholamine 濃度는 出生으로 부터 生後 25日까지 漸次 增加하였다가 35日에는 以上 增加하지 못하였다. 이것은 幼白鼠의 成長에 따라 顎下腺이 成熟되며 이와 並行하여 Catecholamine 生合成率은 生後 25日까지 繼續 增加되어 이 무렵에 成熟이 完了되는 것으로 思料된다. 이에 比해서 心筋에 있어서는 生後 5일에 0.4 $\mu$ g/gm까지 增加하였다가 6일부터 10日까지는 增加하지 않았으나 11일부터 다시 增加되어 15日, 25日, 35日에는 各各 0.58 $\mu$ g/gm, 0.7 $\mu$ g/gm 및 0.8 $\mu$ g/gm로서<sup>2)</sup> 唾液腺의 Catecholamine 增加가 25일에 中止되는데 比하여 心筋은 35日까지 增加하고 있다. 또한 Liver에서는 生後 15日까지 Catecholamine 量이 增加하는데 比해서 腎에서는 生後 25日까지 Catecholamine 量이 增加되어<sup>3)</sup> 顎下腺의 Catecholamine 增加率과 類似하다. 이와같이 出生後로부터의 Catecholamine 增加率은 臟器에 따라 差異가 있는 듯 하다. Catecholamine 合成機轉은 營養狀態에 따라서도 影響을 받게 되기 때문에 毒作用을 나타내는 化學物質이 Catecholamine 合成機轉에 影響을 미칠 수 있다는 것을 推測할 수 있다.

大量的 NaF를 長期間 投與할수록 Catecholamine 合成機轉이 더욱 뚜렷하게 抑制되는 것이 當然할 듯 하나 本實驗에서는 第二群의 25日(20日間 投與한 群)에서 가장 顯著하게 抑制되었고 35日에는 25日值보다 오히려 높았다. 第三群에서는 出生後 35日(20日間 投與한 群)에서 가장 顯著하게 抑制되었으나 第二群의 25日제의 抑制率보

다는 抑制程度가 弱하였다.

體重을 規準으로 投與期間 및 投與量이 第二群의 25日제와 第三群의 35日제의 白鼠群에 있어 同一하였음에도 不拘하고 第二群의 25日제 犧牲시킨 白鼠顎下腺中 Catecholamine 濃度가 더욱 적었다는 것은 生後 15일부터 25日까지 사이에 이루어지는 重要한 Catecholamine 合成機轉部分을 F가 強力하게 抑制하기 때문인 듯 하다. 第二群에서 35日제의 Catecholamine 濃度가 25日제의 것보다 높았든 것은 25日以後엔 F에 對한 動物의 耐性이 增加하였거나 解毒機轉이 增加한데 理由가 있는 듯 하다. F의 解毒機轉은 腎을 통한 排泄 또는 骨吸收에 依해서 進行되는데 骨吸收에 依한 解毒機轉은 投與期間이 延長될수록 減退된다는 것은 周知의 事實이다. 丁은<sup>4)</sup> 幼白鼠에게 20mg/kg의 F를 生後 5일부터 35日까지 投與한 結果 25日까지의 死亡率이 61%였는데 比하여 35日까지의 死亡率이 67%에 不過하다고 報告하였다. 한편 Kep-linger<sup>5)</sup>는 Mice, Rats, Rabbits에 여러 用量의 F를 反覆吸入시켜 肺, 腎, 肝 등에 對한 毒性을 觀察한 結果 一回 投與群에 比해서 反覆投與群에서 오히려 적은 毒性을 보임으로써 이 實驗動物들은 F에 對한 耐性을 獲得한 것이라고 보고하였다. 이런點으로 보아 F의 反覆投與는 F에 對한 臟器의 耐性을 誘發하는 듯 하다.

## 結 論

發育中에 있는 幼白鼠顎下腺中의 Catecholamine 濃度를 測定하기 위하여 生後 5日, 15日, 35日의 白鼠顎下腺中의 Catecholamine 濃度를 測定하였고 이 濃度變化에 미치는 大量의 NaF(10mg/kg)의 效果를 觀察하기 위하여 第一群은 生後 5일부터 35日까지 0.9% 食鹽水를 每日 一回 腹腔內 注射하여 對照群으로 하였고 第二群은 生後 5일부터 35日까지 10mg/kg의 F를 腹腔內 注射하였고 第三群은 生後 15일부터 35日까지 10mg/kg NaF를 每日 一回 腹腔內 注射하여 生後 5日, 15日, 25日, 35일에 顎下腺內 Catecholamine 濃度를 測定한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

1) 正常白鼠群에 있어서 生後 5日, 15日, 25日, 35日의 顎下腺 Catecholamine 濃度는 各各 0.42 $\mu$ g/gm, 0.79 $\mu$ g/gm, 1.06 $\mu$ g/gm, 0.98 $\mu$ g/gm 로서 生後 25日까지 漸次 增加하였다.

2) 10mg/kg NaF를 生後 5일부터 35日까지 1回 腹腔內 注射한 群에 있어서는 生後 15日, 25日, 35일에 各各 0.70 $\mu$ g/gm, 0.55 $\mu$ g/gm, 0.68 $\mu$ g/gm 로서 生後 25日에 Catecholamine 生合成을 가장 顯著하게 억제하였다.

3) 10mg/kg NaF를 生後 15일부터 35일까지 1日 1回 腹腔內 注射한 群에서는 生後 25日, 35日에 各各 0.84  $\mu\text{g}/\text{gm}$ , 0.73  $\mu\text{g}/\text{gm}$ 로서 Catecholamine 生合成은 抑中하였으나 그다지 顯著하지 못하였다.

(本 研究를 遂行하는데 協助를 아끼지 않았든 高麗大學校 醫科大學 藥理學敎室 千然淑 副敎授에게 深謝하는 바이다.)

### REFERENCES

- 1) J. H. Simons : Fluorine Chemistry. Vol. iv. Chapter 1. 2~365, 1965.
- 2) F. W. Hegennis, J. Diliberto and V. Distefano: Effect of growth velocity on cardiac norepinephrine content in infant rats. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 133, 1413~1416, 1970
- 3) J. R. Crout. In: Standard Methods of Clinical Chemistry (D. Seligson, ed.), Vol.3, p.62. Academic Press, New York.
- 4) A. H. Anton and D. R. Sayre: A study of the factors affecting the aluminum oxide-trihydroxyindole procedures for the analysis of catecholamines. J. pharmacol. Exp. Ther. 138, 360, 1963.
- 5) G. W. Snedecor: Statistical Methods, 5th ed., Iowa State Univ. Press, Ames, Iowa.
- 6) 丁東均: 弗素가 發育中인 白鼠硬組織의 無機質 代謝 및 弗素沈着度에 미치는 影響에 關한 研究, 대한치과의사회지 10, 213~223, 1972.
- 7) D. K. Cheong and Erling Johansen: The uptake of systemically administered fluoride by developing rat molars, No. 592, IADR abstracts, 1970.
- 8) Y. S. Cheon: Effect of sodium fluoride on catecholamine concentrations in tissues from developing rats. Toxicology and Applied pharmacology. 24, 468~473, 1973.
- 9) M. L. Keplinger: Effects from repeated short-term inhalation of fluorine. Toxicology and Applied pharmacology. 14, 192~200, 1969.

≫≫≫ 여러先生님께서 依賴하신 ≪≪≪

≫≫≫ 各種 技工物을 迅速, 正確, 精密하게 ≪≪≪

≫≫≫ 誠心껏 製作해 드리겠습니다. ≪≪≪

## 삼 광 치 과 기 공 소

代 表 權 寧 哲

서울特別市 鍾路區 鍾路 4街 10番地

電 話 (74) 4 2 8 3

## 성 북 치 과 기 공 소

任 虎 淳

서울特別시 성북구 삼선동 4가 343

전화 (94) 6 2 7 7