

임신기간동안의 Pantothenic Acid 결핍식이가 어미쥐 및 새끼쥐의 Pantothenic Acid 대사에 미치는 영향*

송 요 숙

우석대학교 식품영양학과

Pantothenic Acid Status in Pups and Dams Fed Pantothenic Acid Deficient Diet during Gestation

Song, Yosook

Department of Food and Nutrition, Woosuk University, Chonbuk, Korea

ABSTRACT

This study was to see if pregnant rats fed a pantothenic acid (PA) deficient diet for whole 3 weeks gestation would produce pups comparable to the normal controls, at the cost of maternal tissue PA concentration ([PA]) or coenzyme A content ([Co A]). Compared to the controls, dams fed a PA deficient diet tended to decrease weight gain, and produced pups with lower body, liver and brain weight ($p < 0.05$). Postpartum dam's blood [PA] decreased more in PA deficient group than control ($p < 0.05$, PA deficient : 2.52 ± 0.66 to 0.77 ± 0.23 uM, control : 2.58 ± 0.52 to 1.45 ± 0.68 uM), although Hb concentration did not differ between two groups. Pup's blood [PA] at birth was lower in PA deficient group than control group (1.75 ± 0.27 uM vs. 3.90 ± 0.76 uM, respectively, $p < 0.05$) and 2~3 times that of postpartum dams in both two groups. [Co A] and [PA] in pup's tissues were 23~68% of dams in both groups, in spite of the higher [PA] in pups than in dams. The lower blood [PA] of PA deficient group than the control was associated with reduced [Co A] in dam's liver and brain, and with depressed organ [PA] in pups. These data suggest that Co A metabolism differs between pups and dams ; the pups were more adversely affected than dams by the dietary PA deficiency of dams during gestation. (Korean J Nutrition 29(2) : 206~212, 1996)

KEY WORDS : pantothenic acid · gestation · coenzyme A.

서 론

Pantothenic acid(PA)는 주로 coenzyme(Co A) 및 acyl carrier protein(ACP)의 구성 성분으로써 생명 유지, 정상적인 생식(reproduction) 및 성장에 필수적인 비타민 B 복합체의 하나이다^{1~4)}.

채택일 : 1996년 1월 9일

*본 연구는 1992년도 한국과학재단 해외 Post-Doc. 연수 지원으로 수행된 것임

사람에게서는 자연적인 PA 결핍 증상이 보고된 바 없지만 동물실험 결과에서 보면 PA결핍 식이를 섭취한 흰쥐에서 성장 지연^{5~6)}뿐만 아니라 혈액내 PA 수준이 낮아지는 것^{5~7,8)}으로 알려져 있다. PA로부터 합성되어지는 Co A는 PA결핍 식이 섭취시에 동물의 조직내 수준이 낮아진다는 보고^{9~10)}가 있는 반면, 심장 및 신장 조직내의 그 수준은 정상으로 유지되면서 PA수준만 낮아진다는 보고^{11~12)}도 있다. 또 choline과 함께 acetyl Co A로부터 합성되어지는 뇌의 acetylcholine(ACh)은 PA결핍 쥐에서 그 합성이 유의적으로 감소되었으며¹³⁾, PA 보

총시에는 그 합성이 증가하여¹³⁾¹⁴⁾ 동물에게 PA의 결핍은 PA뿐만 아니라 그 대사 기능에 관련된 Co A 및 ACh에도 영향을 미친다고 여겨져 동물에게는 충분한 양의 PA가 필수적임을 알 수 있다.

특히 모체와 태아가 서로 분리될 수 없는 상태인 임신 기간에는 비임신시보다 영양소 필요량 및 대사율이 증가 하므로 더 많은 양의 PA를 필요로 한다는 보고도 많이 있어서, 흰쥐²⁾ 및 guinea pig³⁾에게 임신기간 동안 PA의 결핍은 어미쥐 및 새끼쥐에서 resorption(재흡수) 및 출생시 저체중 등의 여러가지 병발증 및 결손증상을 보였다고 보고되었다. 그러나 임신 동물에서 PA의 결핍이 PA뿐만 아니라 PA로 부터 합성되는 Co A 및 ACh에 미친 영향에 대한 보고는 거의 없었다. 또한 자연적인 PA결핍 증상이 보고된 바 없는 사람에게서도 임신부에 있어서는 혈중 PA수준이 비임신부보다 낮다고 보고되고 있다¹⁵⁻¹⁸⁾.

따라서 본 연구는 생리적인 stress인 임신기간에는 비임신기간에 비하여 모체 및 태아의 건강유지를 위하여 더 많은 양의 PA를 필요로 하며 여러 종류의 효소 반응에 필수적인 Co A의 작용도 활발하게 일어나는 시기이므로 임신기간 동안 PA결핍 식이의 섭취가 어미쥐 및 그 새끼쥐의 체내 PA, Co A 함량 및 ACh 합성에 미치는 영향에 대해 알아보고자 시도되었다.

실험 재료 및 방법

1. 실험 동물 및 식이

평균체중 230.9g의 Sprague-Dawley종 암컷 흰쥐를 구입하여 1 마리당 luteinizing hormone releasing hormone(Sigma chemical) 50ug을 0.2ml의 0.1% bovine serum albumin 용액에 녹여 피하 주사한 후¹⁹⁾ 같은 종의 수컷 흰쥐(체중 280~300g)와 12시간 명암 주기를 유지하면서 mate시킨 후 vaginal smears²⁰⁾에 의해 임신을 확인하였다. 임신이 확인된 임신 첫날 흰쥐 24마리를 체중에 따른 난과법에 의해 8마리씩 PA결핍 식이군(평균 체중 231.4±35.0g), PA결핍에 따른 식이 섭취량 저하에 의한 영향을 조절하기 위한 PA결핍 식이군에 대한 paired-feeding군(평균 체중 230.8±35.1g), PA가 첨가된 대조군(평균 체중 230.6±34.5g)의 3군으로 나누어 임신 19일까지는 1마리씩 stainless steel cage에서 분리 사육한 후, acryl cage(속박 cage)에 각 1마리씩 옮겨 분만시까지 사육하였다. 각 군당 평균 임신 사육기간은 각각 19.6±1.1, 19.4±1.6, 19.5±0.6일이었다.

실험 식이의 구성은 PA결핍 식이군의 식이를 PA free casein 등을 사용하며 AIN-76(semi-purified)조

성으로 구성하면서 vitamin mixture중 PA를 전혀 첨가하지 않았고, paired-feeding군 및 대조군의 식이는 PA결핍 식이군의 식이 구성에 D-calcium pantothenate를 12mg/kg diet이 되도록 첨가하였다.

사육실의 환경은 온도 70~72°F, 습도 65±5%로 유지하였으며 명암은 12시간 주기로 조절하였다.

실험 전 기간에 걸쳐 식이는 PA결핍 식이군과 대조군에는 제한없이 공급하였고 paired-feeding군에는 PA결핍 식이군의 섭취량만큼 대조군의 식이를 공급하였으며, 물은 3군 모두 제한없이 공급하였다.

어미쥐의 체중은 임신 첫날, 임신 1주째, 2주째, 속박 cage에 옮긴 임신 19일째, 분만 직후에 측정하였고, 분만 직후 체중에서 임신 첫날 체중을 감하여 임신기간 동안의 체중증가량을 산출하였다. 분만 직후 식이그릇을 제거하고 새끼를 어미로부터 분리한 후 새끼의 출생체중을 측정하였다.

2. 시료 채취 및 분석 방법

어미쥐는 군을 분류한 직후 실험 식이를 섭취하기 이전에 꼬리에서 혈액을 채취하였고, 분만 직후 식이그릇을 제거하고 새끼도 격리시킨 후 단두에 의해 회생시켰으며, 회생 직후 단두 부위로 부터 항 응고제로 처리된 tube에 혈액을 채취하였다. 혈액 채취후 즉시 심장, 신장, 간, 뇌 등의 장기를 채취하여 무게를 측정한 후 혈액과 함께 장기 모두를 분석시까지 냉동 보관하였다. 새끼쥐 역시 출생직후 체중을 측정한 후 곧바로 단두에 의해 회생 시켜 항 응고제로 처리된 tube에 혈액을 채취하였고, 그 즉시 간과 뇌를 채취하여 무게를 측정한 후 혈액 및 장기 모두 분석시까지 냉동 보관하였다.

어미쥐 및 새끼쥐의 혈액내 hemoglobin(Hb) 함량은 Sigma kit를 사용하여 분광광도계 540nm에서 흡광도를 측정하여 비색정량하였다.

어미쥐 및 새끼쥐의 혈액 및 간과 뇌 조직의 총 PA함량을 측정하였다. 혈액은 0.5ml씩을 채취하여 빠르게 3번을 얼리고 녹힘을 번갈아 실시하여 용혈시킨 후, 간 및 뇌 조직은 중류수로 균질화시킨 후, 혈액 및 조직 모두 alkaline phosphatase와 pantetheinase의 2개의 효소로 처리하여 총 PA를 free PA로 분해시킨²¹⁾ 다음 free PA 함량을 측정하는 Wyse 등²²⁾에 의해 개발된 RIA(radioimmuno assay)법에 의해 총 PA함량을 측정하였다.

간 및 뇌 조직의 free Co A함량은 조직을 perchloric acid로 균질화시킨 다음 acyl Co A synthetase 및 [¹⁴C]palmitic acid를 첨가한 후 조직내의 free Co A와 함께 생성된 [¹⁴C]palmitoyl-Co A의 량으

로 free Co A 량을 측정하는 Knights 등²³⁾의 radioisotopic enzyme assay법에 의해 분석하였다.

뇌의 ACh 합성은 뇌 조직을 EDTA 완충액으로 균질화시킨 후 Triton X-100으로 ACh 합성 효소 choline acetyltransferase를 추출시킨 다음 Physostigmine으로 ACh 분해 효소인 choline esterase 작용을 억제시키면서²⁴⁾ [¹⁴C]pyruvate와 choline을 첨가하여 뇌 조직 내의 choline acetyltransferase에 의한 ACh 합성을 [¹⁴C]pyruvate 량으로 측정하는 Rivera-Calimlim 등¹⁴⁾의 radiochemical assay법에 의해 측정하였다.

3. 자료 처리 방법

모든 자료는 PA결핍 식이군, paired-feeding군, 대조군당 각각 분만이전에 죽은 어미쥐 3마리, 1마리, 2마리를 제외한 5, 7, 6마리 및 그들이 분만한 새끼쥐를 대상으로 평균 및 표준편차를 구하였다.

임신 기간 동안의 평균 총 식이 섭취량이 PA결핍 식이군에서 355.6±44.5g, 대조군에서 355.0±24.1g이었다. 이것을 1일의 평균 식이 섭취량으로 환산하여도 각각 18.1±1.7g, 18.1±1.1g으로 PA결핍 식이군과 대조군 사이에 차이를 보이지 않았다. 이것은 PA가 첨가된 대조군의 식이를 섭취한 paired-feeding 군과 대조군 사이에는 식이의 구성 및 섭취량에 전혀 차이를 보이지 않은 것이므로 paired-feeding군과 대조군을 합하여 대조군 1군으로 처리한 후 t-test에 의해 PA결핍 식이군과의 평균간의 유의성을 검증하였다. 그리고 조직내 Co A 함량과 PA 함량 및 ACh 합성간의 상관 관계를 Pearson's 상관계수로 분석하였다.

결과 및 고찰

본 논문의 결과는 임신기간 동안의 PA 결핍 유무에 따른 어미쥐 및 새끼쥐의 1) 체중 및 장기무게 2) 혈액 및 장기내의 PA대사 상태에 대해 제시하고자 한다.

1. 체중 및 장기무게

먼저 임신기간 동안 PA결핍에 따른 어미쥐의 체중 증가 및 장기 무게에 대한 결과는 Table 1에 제시하였다. 체중 증가량을 보면 본 연구에서는 식이 섭취량이 PA결핍에 의해 감소를 보이지 않아 PA결핍 식이군과 대조군 사이의 식이 섭취량이 같음에도 불구하고 총 체중 증가량이 유의적인 차이는 없지만 PA결핍 식이군에서 더 낮은 경향을 보였다. 장기무게는 간, 뇌, 신장, 심장 모두 두군간에 차이를 보이지 않아 체중 증가량이 PA결핍 식이군에서 낮은 경향을 보인 것과는 상관이

없게 나타났다. 이것은 PA결핍 식이 섭취시 식이 섭취량 감소로 인하여 성장기 동물에서는 성장 지연을²⁽³⁾⁶⁾ 보고²⁵⁾ 등과는 다른 양상을 보인 것이다. 즉 임신시에는 PA결핍에 대한 체내 대사 적응이 비 임신시와는 다르게 나타난 것으로써 PA결핍으로 인하여 어미쥐의 식이 섭취량이 감소되지 않았고, 그로 인하여 어미쥐의 장기무게도 영향을 받지 않았다고 여겨지며 단지 태아의 성장을 의미하는 임신중 체중 증가량만 감소 경향을 보였다고 생각한다.

Table 1. Body weight gain and postpartum organ weight of dams

	PA ¹⁾ deficient	Control	P
Gestation period(day)	19.6 ± 1.14 ²⁾	19.5 ± 1.19	NS ³⁾
Daily diet intake(g)	18.1 ± 1.68	18.2 ± 1.37	NS
Total body weight gain(g)	132.3 ± 13.2	147.1 ± 15.6	NS
Liver weight(g)	10.27 ± 1.18	10.63 ± 1.14	NS
Brain weight(g)	1.58 ± 0.05	1.58 ± 0.08	NS
Kidney weight(g)	1.83 ± 0.06	1.82 ± 0.15	NS
Heart weight(g)	0.98 ± 0.09	0.95 ± 0.08	NS

1) PA : pantothenic acid 2) Mean±SD

3) Not significant

다음 임신기간 동안 PA결핍 식이를 섭취한 흰쥐의 태아 성장을 보기 위하여 새끼쥐의 출생시 체중 및 장기 무게를 측정한 결과는 Table 2와 같다. 평균 새끼수는 PA결핍군에서 12.2마리이고 대조군에서 12.3마리로 두 군간에 차이가 없었으나 출생시 평균 체중은 PA결핍 식이군 및 대조군에서 각각 새끼당 5.75±0.53g, 6.41±0.49g으로 유의적인 차이를 보였고 간 및 뇌의 출생시 무게도 두군간에 유의적인 차이를 보여 PA결핍 식이군에서 대조군 보다 작았다. 이것은 PA의 결핍은 수정난의 착상보다는 그 이후의 태아의 성장에 더 영향을 미친다고 할 수 있다. 또한 Table 1에서 본 바와 같이 임신기간 동안 PA결핍 식이가 어미쥐의 장기 무게에 영향을 미치지 않은 것과 비교하면 새끼쥐의 경우 장기 무게의 감소를 포함하여 전체적인 출생시의 체중도 감소를 가져와 임신기간 동안 PA결핍은 어미쥐보다 태아의 성장에 더 큰 영향을 미친다고 할 수 있다.

Table 2. Birth body and organ weight of pups

	PA ¹⁾ deficient	Control	P
Litter size(No.)	12.2 ± 2.3 ²⁾	12.3 ± 2.4	NS ³⁾
Birth weight(g)	5.75 ± 0.53	6.41 ± 0.49	< 0.03
Liver weight(g)	0.23 ± 0.01	0.26 ± 0.02	< 0.05
Brain weight(g)	0.21 ± 0.00	0.22 ± 0.01	< 0.04

1) PA : pantothenic acid 2) Mean±SD

3) Not significant

2. 혈액 및 장기내의 PA 대사 상태

임신기간 동안의 PA 결핍에 따른 어미쥐 및 새끼쥐의 PA 대사 상태를 보기 위하여 그 합성에 PA cofactor가 필수적인 Hb의 함량을 측정하였고, 혈액, 간 및 뇌 조직의 총 PA 함량을, 간 및 뇌 조직의 free Co A 함량과 뇌 조직에서의 ACh 합성을 살펴 보았다.

1) Hb 함량과 혈액내 총 PA 함량

Hb 및 혈중 총 PA 함량을 분석한 결과는 Table 3과 같다.

먼저 어미쥐의 경우 임신기간 동안의 PA 상태 변화를 보기 위하여 임신 첫 날과 분만 직후의 Hb 및 혈중 총 PA 함량을 측정하였다. 임신전의 혈중 PA 상태를 보기 위하여 임신 첫 날에 측정한 Hb 및 혈중 총 PA 함량은 두군 사이에 전혀 차이가 없게 나타났다. 임신기간 동안의 PA 결핍에 따른 PA 상태를 보기 위하여 분만 직후의 Hb 및 혈중 총 PA 함량을 분석한 결과 Hb 함량은 두군 사이에 차이가 없었으나 혈중 총 PA 함량은 두군 간에 유의적인 차이를 보여 PA 결핍군에서는 0.77 ± 0.23 umol/L, 대조군에서는 1.45 ± 0.68 umol/L로 PA 결핍군에서 매우 낮았다. 한편 분만 직후의 Hb 및 혈중 총 PA 함량을 임신 첫 날과 비교한 결과 Hb 함량이 PA 결핍 식이군 및 대조군 모두 임신 첫 날보다 낮은 경향을 보였으며, 특히 혈중 총 PA 함량은 두군 모두 임신 첫 날보다 매우 낮아 임신기간 동안에는 임신전보다 PA의 필요량이 더 증가한다고 생각한다.

다음 새끼쥐의 경우도 Hb 및 혈중 총 PA 함량이 분만 직후의 어미쥐와 같은 경향을 보여 Hb 수준은 PA 결핍에 따른 차이를 보이지 않아 두군간에 차이가 없었지만 혈중 총 PA 함량은 두군간에 유의적인 차이를 보여 PA결핍군에서 1.75 ± 0.27 uM, 대조군에서 3.90 ± 0.76 uM로 나타나 PA 결핍 식이군에서 대조군보다 낮았다. 또한 이 새끼쥐의 혈중 총 PA 수준을 분만 직후의 어미쥐의 값과 비교하여 보면 PA 결핍 식이군 및 대조군에서 평균 어미쥐의 227% 및 269% 수준으로 나타나

새끼쥐에서 어미쥐 보다 2~3배 높은 양상을 보여 임신 기간에는 어미쥐의 정상적인 PA 상태 유지뿐만 아니라 태아의 정상 성장을 위하여 더 많은 양의 PA가 필요하다고 여겨진다.

이상의 결과로 보면 임신기간 동안 PA결핍은 어미쥐의 식이 섭취량 및 장기 무게에는 영향을 미치지는 않지만 어미쥐의 PA 대사에 영향을 미쳐 태아로의 PA 운반의 감소 및 이로 인한 태아의 혈중 PA 수준의 감소를 가져와 출생시 새끼쥐의 체중 및 장기무게의 감소등 태아의 성장 지연을 가져왔다고 볼 수 있다. 이것은 임신 후반기에는 혈중 PA 수준이 낮아져 PA의 필요량이 더 증가한다는 보고 등^{3)16~18)}과도 일치하는 결과라고 생각된다.

2) 조직내 총 PA, free Co A 함량 및 ACh 합성

임신기간 동안 PA결핍에 따른 어미쥐 및 새끼쥐의 조직내 총 PA 함량 및 PA로 부터 합성되어지는 Co A 함량, 그리고 choline과 함께 Co A로부터 합성되어지는 뇌 조직내 ACh합성에 대해 분석한 결과는 Table 4 및 5이다.

먼저 조직내 PA함량 분석 결과를 보면 간 및 뇌 조직 내의 PA함량이 어미쥐와 새끼쥐가 서로 다른 양상으로 나타나 어미쥐는 간 및 뇌조직 모두 PA결핍군과 대조군 두군 사이에 유의적인 차이를 보이지 않은 반면(Table 4) 새끼쥐는 유의적인 차이를 보여 PA 결핍군에서 대조군보다 낮았다(Table 5). 이것은 앞에서 지적하였듯이 본 연구에서 임신기간 동안 PA결핍 식이를 섭취한 어미쥐의 체중 증가량 및 장기 무게가 대조군에 비하여 낮지 않았고(Table 1), 이 어미쥐가 분만한 새끼쥐를 대조군의 새끼쥐와 비교하면 평균 새끼수는 같고 단지 출생시 체중만 낮았던 결과(Table 2)와 함께 고려하여 보면 Giroud²⁷⁾의 임신한 환쥐의 PA결핍 식이를 섭취한 결과 어미쥐 간의 PA가 대조군의 40%로 감소했을 때 태아는 사망했으며, 어미쥐에서는 PA결핍 증상이 보이지 않아도 태아에서는 기형胎生이 나타난다는 보고와 상관성이 있는 결과라고 생각한다. 즉 이것은 출생 전후의 동물의

Table 3. Hemoglobin(Hb) and total pantothenic acid(PA) concentration in blood of dams and pups

	PA deficient	Control	P
Dams : At the 1st day of gestation			
Hb(g/dL)	$15.07 \pm 1.36^1)$	15.44 ± 1.03	NS ²⁾
Blood total PA(umol/L)	2.52 ± 0.66	2.58 ± 0.52	NS
Postpartum			
Hb(g/dL)	14.12 ± 1.78	14.46 ± 2.00	NS
Blood total PA(umol/L)	0.77 ± 0.23	1.45 ± 0.68	< 0.05
Pups : At birth			
Hb(g/dL)	12.82 ± 1.05	12.20 ± 1.13	NS
Blood total PA(umol/L)	1.75 ± 0.27	3.90 ± 0.76	< 0.001

1) Mean \pm SD 2) Not significant

Table 4. Postpartum total pantothenic acid(PA) and free coenzyme A(Co A) concentrations, and acetylcholine(ACh) synthesis in organ tissues of dams (unit : nmol/g tissue)

	PA deficient	Control	P
Liver Total PA	484.3 ± 121.9 ^b	521.6 ± 126.3	NS ²⁾
	Free Co A	121.7 ± 23.5	168.1 ± 36.8 < 0.
Brain Total PA	57.0 ± 7.0	72.6 ± 22.8	NS
	Free Co A	30.6 ± 6.0	51.4 ± 14.3 < 0.
	ACh	0.41 ± 0.08	0.49 ± 0.09 NS

1) Mean±SD

2) Not significant

Table 5. Birth total pantothenic acid(PA) and free coenzyme A(Co A) concentrations, and acetylcholine(ACh) synthesis in organ tissues of pups (unit : nmol/g tissue)

	PA deficient	Control	P
Liver Total PA	209.7 ± 53.5 ^b	326.9 ± 63.4	< 0.02
	Free Co A	71.8 ± 12.2	113.3 ± 21.8 < 0.02
Brain Total PA	16.1 ± 5.5	48.7 ± 17.4 < 0.002	
	Free Co A	11.9 ± 1.9	11.4 ± 4.3 NS ²⁾
	ACh	0.22 ± 0.04	0.29 ± 0.08 < 0.06

1) Mean±SD

2) Not significant

PA필요량은 급증한다는 보고 등³⁾⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾과도 일치하는 것이며 태아는 어미쥐가 PA 결핍증을 보이지 않을 때에도 더 영향받기 쉽다는 것을 의미한다.

다음 조직내 free Co A 함량은 PA 결핍에 따라 어미쥐는 두군 사이에 유의적인 차이를 보여 간 및 뇌 조직 모두 PA 결핍군에서 대조군보다 낮았다(Table 4). 이것은 PA결핍 식이를 섭취한 동물에서 간을 포함한 조직내 Co A 함량이 낮았다는 보고 등⁹⁾⁽¹⁰⁾⁽³⁰⁾⁽³¹⁾과 일치하였으며, 또한 조직내의 PA함량과 Co A 함량과의 상관 관계를 분석한 본 연구 결과 Table 6에서 보는 바와 같이 간 및 뇌조직 모두에서 유의적인 상관을 보이지 않아 Karasawa 등³²⁾ 및 Robishaw 등³³⁾의 Co A합성은 그 조직내의 PA 수준과는 관련이 없다는 보고와도 일치한 결과라고 여겨져 PA결핍 식이는 조직내 PA 수준의 감소를 보이지 않고도 Co A 합성을 감소시킨다고 볼 수 있다. 한편 Beinlich 등³⁴⁾은 Co A 합성의 감소는 PA의 운반 및 인산화의 감소에 의해 일어나나 그 조절은 조직마다 매우 다르다고 보고 하였고, Spector³⁵⁾도 PA에서 Co A로의 전환이 혈액-뇌 장벽(blood-brain barrier)의 운반 단계에서 조절되는 것이 아니라고 보고하였으며, Reibel 등²⁶⁾은 PA결핍 식이를 섭취한 성숙한 숫컷 쥐의 조직내 Co A 수준은 정상 수준으로 유지된다는 보고 등으로 미루어 보면 임신기간 동안의 PA결핍은 단순히 조직에서의 Co A 합성의 감소 뿐만 아니라 Co A 분해의 증가를 가져와 대조군에 비하여 PA결핍군에서 간 및 뇌 조직의 PA함량은 감소하지 않으면서 Co A함량은

Table 6. Correlation coefficients of free coenzyme A(Co A) contents with pantothenic acid(PA) concentration and acetylcholine(ACh) synthesis in organ tissues of dams and pups, respectively

	PA ¹⁾		Brain ACh ¹⁾
	Liver	Brain	
Dams : Liver CoA	0.1095	-	-
	Brain CoA	-	0.0723 0.1175
Pups : Liver CoA	0.5236*	-	-
	Brain CoA	-	0.1050 0.4995*

1) Used dams' PA and brain ACh in dams, and those of pups in pups.

* p < 0.05

낮은 결과를 보였다고 생각할 수 있다.

한편 새끼쥐의 조직내 free Co A 함량은 Table 5에서 보는 바와 같다. 간 조직의 Co A 함량은 간내 PA 함량과 유의적인 정의 상관을 보였고(Table 6), 임신기간 동안 PA 결핍 식이 섭취시 간 및 뇌 조직내의 Co A 합성 감소 및 분해의 증가로 인하여 조직내 Co A 함량은 감소하였지만 PA 함량은 대조군과 차이를 보이지 않은 어미쥐와는 달리 새끼쥐에서는 간 조직내의 Co A 함량뿐만 아니라 PA 함량도 대조군보다 유의적으로 낮게 나타나(Table 5) 새끼쥐의 조직내 Co A의 대사가 어미쥐와는 다른 양상을 보인 것으로 Co A 분해보다는 합성이 더 영향을 받았다고 생각되며 어미쥐보다는 새끼쥐가 PA 결핍의 영향이 더 크다고 볼 수 있다. 한편 뇌 조직내의 Co A 함량은 PA결핍에 따른 유의적인 차이를 보이지 않았다(Table 5). 이것은 Smith 등³⁶⁾의 PA결핍 식이를 섭취한 쥐의 간내 Co A 함량은 감소하였지만 뇌 조직내 Co A 함량은 변화가 없었다는 보고와 일치하였으나 간 조직내의 Co A 대사와는 다른 양상을 보여 이에 대한 연구는 더 필요한 것이다. 특히 새끼쥐의 경우 혈중 PA 농도가 어미쥐의 혈중 PA 농도의 2~3배이었음에도(Table 3) 불구하고 조직내 PA 및 Co A 농도는 두군 모두 어미쥐의 조직내 PA 및 Co A 농도의 23~68% 수준을 나타내(Table 4, 5) 새끼쥐의 Co A 대사는 어미쥐와는 다르다고 볼 수 있다.

Choline과 함께 acetyl CoA로 부터 합성되어지는 뇌 조직내의 ACh 합성을 본 결과는 Table 4 및 5와 같다. 어미쥐의 경우 뇌조직의 Co A함량이 PA결핍에 따른 유의적인 차이를 보였음에도 불구하고 PA결핍군과 대조군사이에 뇌 조직내 ACh 합성이 유의적인 차이를 보이지 않았다(Table 4). 이것은 Rivera-Calimlim¹³⁾의 ACh합성이 PA결핍 쥐에서 유의적으로 감소했으며, PA를 보충시킨 결과 ACh 합성이 증가했다는 보고와는 다르게 나타났다. 이것은 본 연구 결과 뇌 조직내의 Co A 함량과 ACh 합성과의 상관관계를 분석한 결과 유의

|인 상관을 보이지 않았고(Table 6), Spector 등³⁵⁾³⁷⁾³⁸⁾은 brain으로의 PA운반은 출생시에 발달되는 것으로 생각되는 포화운반체계(saturable transport system)에 의해 일어나기 때문에 뇌 조직내 PA의 축적이 간 및 다른 조직과는 다르게 이루어지며 Co A 대사도 조절되지 못한다는 보고로 미루어 임신기간 동안의 뇌에서의 ACh 합성은 Co A뿐만 아니라 임신에 따른 stress 및 대사 양상등의 변화와 같은 다른 인자의 영향을 받는다고 생각된다.

새끼쥐 역시 뇌에서의 ACh합성이 어미쥐에서와 마찬가지로 PA결핍 식이군 및 대조군 두군간에 유의적인 차이를 보이지 않았다. 이것은 새끼쥐에서는 어미쥐와는 달리 ACh의 구성물질인 뇌 조직내의 Co A함량이 두군간에 유의적인 차이가 없었고(Table 5), ACh 합성과의 상관관계는 유의적인 정의 상관을 보인 것(Table 6)과 관련있는 결과라고 생각한다. 이상에서 살펴본 바와 같이 어미쥐와 새끼쥐의 뇌 조직내의 PA 대사 상태는 서로 다르게 나타나 그 다른 대사 기전에 대한 연구는 더욱 실행되어져야 한다고 본다.

요약 및 결론

본 연구는 임신한 흰쥐에게 임신 전 기간동안 pantothenic acid(PA) 결핍식이를 섭취시킨 후 분만 직후의 어미쥐와 그 새끼쥐의 PA 대사상태를 대조군과 비교한 결과 PA 결핍 식이군에서 보인 결과는 다음과 같다.

1) 어미쥐의 식이 섭취량 및 간, 심장, 신장, 뇌의 무게는 대조군과 같았고, 태아의 성장을 의미하는 체중증가량만 감소 경향을 보였다. 반면 새끼쥐의 경우 그 수는 대조군과 차이가 없었으나 출생시 체중 및 간, 뇌의 무게가 대조군보다 낮아 임신 기간동안 PA의 결핍은 어미쥐보다는 새끼쥐에, 착상보다는 그 이후의 태아의 성장에 더 영향을 미친다고 볼 수 있다.

2) Hb 농도는 어미쥐 및 새끼쥐 모두 대조군과 차이가 없었으나, 혈중 총 PA 농도는 어미쥐 및 새끼쥐 모두 대조군보다 낮았다. 한편 새끼쥐의 혈중 PA 농도는 두 군 모두 어미쥐의 혈중 PA 농도의 2~3배 수준이었다.

3) 조직의 free Co A 및 총 PA 농도를 보면, 어미쥐의 경우 간과 뇌의 Co A 농도는 대조군보다 낮았으나 PA 농도에는 차이가 없어 PA가 결핍되면 간 및 뇌 등에서의 Co A 합성은 감소되며 오히려 분해는 촉진된다 고 여겨진다. 새끼쥐의 경우 간과 뇌의 PA 농도는 대조군보다 낮았고, Co A 농도는 간에서는 낮았으나 뇌에서는 차이가 없어 Co A 대사가 어미쥐와는 다른 양상을 보였다. 특히 새끼쥐의 조직내 PA 및 Co A농도는 혈중

PA 농도와는 반대로 두군 모두에서 어미쥐의 조직내 PA 및 Co A 농도의 23~68% 수준을 보였다.

4) 뇌의 acetylcholine(ACh) 합성은 어미쥐 및 새끼쥐 모두 유의적인 차이를 보이지 않았으나 대조군보다 낮은 경향으로 나타났다.

이상의 결과로 보면 임신기간 동안 PA 결핍은 어미쥐뿐만 아니라 그 새끼쥐도 영향을 받는 것으로 나타났고, 특히 새끼쥐는 어미쥐보다 성장 발달 및 PA 대사 상태가 더 나쁜 영향을 받는 것으로 나타나 어미쥐 및 새끼쥐는 서로 다른 PA 대사 기전을 보였으며, 어미쥐 및 새끼쥐의 정상적인 PA 대사 상태(PA, Co A, ACh 등)를 유지하기 위하여 임신한 흰쥐에게 PA는 반드시 필요하다고 생각되며 임신부의 적절한 PA 요구량에 대한 연구는 계속되어져야 한다고 여겨진다. 따라서 앞으로 아직 우리나라에서는 권장량이 정해지지 않은, 그리고 부족이 염려되지 않는 것으로 알려진 PA의 필요량, 특히 임신부에 있어서의 필요량 결정에 대한 연구가 필요하다고 생각된다.

Literature Cited

- Hodges RE, Bean WB, Ohlson MA, Bleiler R. Human pantothenic acid deficiency produced by omega-methyl pantothenic acid. *J Clin Invest* 38 : 1421, 1959
- Nelson MM and Evans HM. Pantothenic acid deficiency and reproduction in the rat. *J Nutr* 31 : 497-507, 1946
- Hurley LS, Volkert NE, Eichner JT. Pantothenic acid deficiency in pregnant and non-pregnant guinea pigs, with special reference to effects on the fetus. *J Nutr* 86 : 201-208, 1965
- Fry PC, Fox HM, Tab HG. Metabolic response to a pantothenic acid deficiency diet in humans. *J Nutr Sci Vitaminol* 22 : 339-346, 1976
- Hatano M. Pantothenic acid deficiency in rats. *J Vitaminol* 8 : 143-159, 1962
- Sheppard AJ, Johnson BC. Pantothenic acid deficiency in the growing calf. *J Nutr* 61 : 195-205, 1957
- Bates CA, Chenoweth WL, Song WO. Quantitative analysis of pantothenic acid content of various rat blood components. *FASEB* 1 : 1489, 1987
- Wu D and Song WO. Distribution of pantothenic acid in the rat. *FASEB* 2(5) : A1434, 1988
- Narrow CM, Milner RE, Kendrick ZV, Smith CM. The effect of pantothenate deficiency in mice on ketone body production during starvation and exercise. *Fed Proc* 40 : 864, 1981
- Olson RE and Kaplan NO. The effect of pantothenic acid deficiency upon the coenzyme A content and pyruvate u-

- tilization of rat and duck tissues. *J Biol Chem* 175 : 515-529, 1948
- 11) Reibel DK, Wyse BW, Berkich DA, Palko WM, Neely JR. Effects of diabetes and fasting on pantothenic acid metabolism in rats. *Am J Physiol* 240 : E597-E601, 1981
 - 12) Reibel DK, Wyse BW, Berkich DA, Neery JR. Regulation of coenzyme A synthesis in heart muscle. Effects of diabetes and fasting. *Am J Physiol* 240 : H606-H611, 1981
 - 13) Rivera-Calimlim L. Pantothenic acid and brain acetylcholine. *Clin Pharmacol Ther* 35 : 269, 1981
 - 14) Rivera-Calimlim L, Hartley D, Osterhout D. Effects of ethanol and pantothenic acid on brain acetylcholine synthesis. *Br J Pharmacol* 95 : 77-82, 1988
 - 15) Srinivasan V and Belavady B. Nutritional status of pantothenic acid in Indian pregnant and nursing women. *Int J Vitam Nutr Res* 46 : 443, 1976
 - 16) Cohenour SH and Calloway DH. Blood, urine and dietary pantothenic acid levels of pregnant teenagers. *Am J Clin Nutr* 25 : 512-517, 1972
 - 17) Ishiguro K. Blood pantothenic acid content of pregnant women. *Tohoku J Exp Med* 78 : 7-10, 1962
 - 18) Song WO, Wyse BW and Hansen RG. Pantothenic acid status of pregnant and lactating women. *J Am Diet Assoc* 85(2) : 192-198, 1985
 - 19) Mottola MF and Christopher PD. Effects of maternal exercise on liver and skeletal muscle glycogen storage in pregnant rats. *J Applied Physiol* 71 : 1015-1019, 1991
 - 20) Petty C. Impregnation procedures. In : Research Techniques in the rat, p66, Charles C Thomas, Springfield, 1991
 - 21) Wittwer C, Wyse BW, Hansen RG. Assay of the enzymatic hydrolysis of pantetheine. *Anal Biochem* 122 : 213-222, 1982
 - 22) Wyse BW, Wittwer C, Hansen RG. Radioimmunoassay for pantothenic acid in blood and other tissues. *Clin Chem* 25 : 108-111, 1979
 - 23) Knights KM, Drew R. A radioisotopic assay of picomolar concentrations of coenzyme A in liver tissue. *Anal Biochem* 168 : 94-99, 1988
 - 24) Fonnum F. A rapid radiochemical method for the determination of choline acetyltransferase. *J Neurochem* 24 : 407-409, 1975
 - 25) Barboriak JJ, Krehl WA, Cowgill GR. Pantothenic acid requirement of the growing and adult rat. *J Nutr* 61 : 13-21, 1957
 - 26) Reibel DK, Wyse BW, Berkich DA, Neely JR. Coenzyme A metabolism in pantothenic acid-deficient rats. *J Nutr* 112 : 1144-1150, 1982
 - 27) Giroud A. The nutrition of the embryo. *Charles C Thomas*, pp107-108, 1970
 - 28) Novelli G, Kaplan N, Lipmann F. The liberation of pantothenic acid from coenzyme A. *J Biol Chem* 177 : 97-107, 1949
 - 29) Unna K, Richards G. Relationship between pantothenic acid requirement and age on the rat. *J Nutr* 23 : 545-553, 1942
 - 30) Srinivasan V and Belavady B. Alterations in gluconeogenesis in experimental pantothenic acid deficiency. *Indian J Biochem Biophys* 13 : 387-890, 1976
 - 31) Hurley L, Volkert N. Pantothenic acid and coenzyme A in the developing guinea pig liver. *Biochem Biophys Acta* 104 : 372-376, 1965
 - 32) Karasawa T, Yoshida K, Furukawa K, Hosoki K. Feedback inhibition of pantothenate kinase by coenzyme A and possible role of the enzyme for the regulation of cellular coenzyme A level. *J Biochem* 71 : 1065-1067, 1972
 - 33) Robishaw JB, Neely JR. Coenzyme A metabolism. *Am J Physiol* 248 : E1-E9, 1985
 - 34) Beinlich CJ, Robishaw JD, Neely JR. Metabolism of pantothenic acid in heart of diabetic animals. *J Mol Cell Cardiol* 21 : 641-650, 1989
 - 35) Spector R. Pantothenic acid transport and metabolism in the central nervous system. *Am J Physiol* 250 : R292-R297, 1986
 - 36) Smith CM, Israel BC, Iannucci J, Marino KA. Possible role of acetyl CoA in the inhibition of CoA biosynthesis by ethanol in rats. *J Nutr* 117 : 452-459, 1987
 - 37) Spector R. Development and characterization of pantothenic acid transport in brain. *J Neurochem* 47 : 563-568, 1986
 - 38) Spector R, Sivesind C, Kinzenbow D. Pantothenic acid transport through the blood-brain barrier. *J Neurochem* 47 : 966-971, 1986