

내분비 교란 물질과 핵내 수용체에 대한 국제적인 동향

한 수 남

서울대학교 수의과대학 명예교수

서론

STEROID HORMONE 양의 작용을 가지는 물질은 핵내 수용체를 통해서 표적 세포에 거짓 정보를 전달함으로써 내분비계를 교란한다. 성 STEROID 및 CORTICOID 등의 각각의 홀몬에 대응한 핵내 수용체가 발현되고 있으나, LIGAND가 명확하지 않은 ORPHAN 수용체도 다수 존재하는 것이 명백하여졌다.

핵내 수용체의 담백 구조는 포유류 및 조류에 제한되지 않고, 곤충, 어류, 양서류의 동물류를 초월해서 보존되고 있으며, 이들의 동물에서의 내분비 교란 물질의 영향은 사람의 건강을 생각할 때에는 중요한 정보가 된다.

근년·작년 이후 2년에 걸쳐서 신문과 TV 등에서 다이옥신(DIOXIN)과 BIS PHENOL A 등이 내분비 교란물질(ENDOCRINE DISRUPTOR) 소위 “환경 호르몬”에 대해서 많이 보도되었다.

내분비 교란물질에 의한 생활 환경의 오염에 지표로서, 야생동물의 발생 이상 및 내분비, 면역계의 이상이 전형적인 예로서 몇가지가 알려지고 있다. 우선, 우리 인간의 건강에 대한 내분비 교란 물질의 영향을 생각할 때, 야생 동물에서 발견되는 현상을 어떻게 생각하면 좋을 것일까? 대체로 무척추 동물, 어류, 파충류 등에서 볼 수 있는 내분비 교란 물질의 영향이, 인류의 건강 문제로서의 경고로 되는 것일까?

여기서는 생체내의 STEROID HORMONE 등 수용체의 분자를 중심을 이 문제를 생각하고

저 한다.

사람에서의 면역 조사 및 동물 실험으로서, 내분비 교란 물질은 생식 기능 및 태아 발육 (채기 형성)으로의 영향을 생각하고 있다.

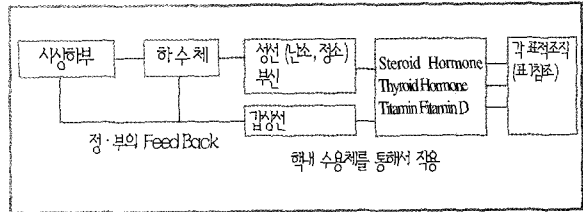
예컨대, 남성에서는 영향으로서 정자수의 감소, 정소 정류 등이 또 여성으로서는 자궁 내막증 및 자궁 근종 등이 의심이 된다. 또, 태아의 자궁 내사, 기형, 유산 등이 모체에 독성을 지적하고 있다. 또, 자궁내 태아에서의 중추 신경계의 영향을 일으키는 가능성도 지적하고 있다.

특히, 유방암 및 전립선암등의 **STEROID HORMONE**의 표적 세포에 있어서 암의 발생과의 관련이 지적되고 있다. 즉, 유방암은 유선 세포의 증식이 **ESTROGEN**의 제어하에 있고, 또 유선 유래의 배양 세포가 **NONYL PHENOL**로서 비특이적으로 증식 자극을 받은 것이 근원이 된다.

1. 내분비계 표적 조직과 작용의 다양성

우리들의 신체의 기능 및 발육은 여러가지의 호르몬으로서 제어되고 있다. 지금까지 내분비 교란 물질로서 문제가 되고 있는 것은 **ESTROGEN**, **ANDROGEN**, 및 **CORTICOID** 등을 대표하는 **STEROID HORMONE**는 저용성의 소분자이고, 반감기는 비교적 길다. 그리고 pg/ml 에서 수십 ng/ml의 저농도에서 작용하며 전신의 모든 세포는 어느 **STEROID HORMONE**의

표적이다. 정상인 신체중에서는 이들의 호르몬은 뇌하수체 호르몬으로서 지배되어 있고, 또 뇌하수체의 기능은 시상하부 호르몬으로서 제어되고 있다.



[그림 1] 핵내 수용체와 결합해서 기능하는 분자의 Feed Back기구, Steroid Hormone 및 갑상선 호르몬은 시상하부, 하수체와의 Feed Back기구로서 내량이 조절되고 있다.

또, 시상하부 및 뇌하수체에서의 **STEROID HORMONE**의 정/부의 **FEED BACK**이 있고, 몸의 성장 및 대사, 기능이 정확히 지배되고 있다. 또, **STEROID HORMONE**의 생합성계는 서로 관련되어 있으며, 가장 미량으로서 생리 작용을 발휘하는 여성 호르몬인 **ESTRADIOL**는 남성 호르몬인 **ANDROSTERONE** 및 여성 호르몬인 **PROGESTERONE**의 전구체 물질로서, 생합성된다.

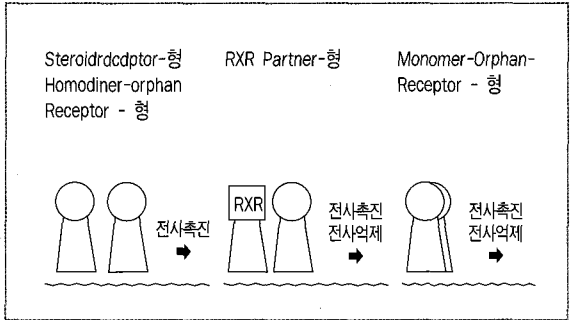
각 단계의 생합성을 하는 효소의 활성화는 각각의 생산 물질의 **FEED BACK** 조절로서 미묘한 조절을 받아서 최종 (**STEROID HORMONE**)의 생성량이 조절되고 있다.

STEROID HORMONE의 표적 조직은 거의 전신에 분포하고 있다.

핵내 수용체의 분류

[표 1]

생체내의 LIGAND			
고전적인 핵내 수용체			
STERIOD RECEPTOR - 형			
GLUCDCORTICOID 수용체	CORTISOMR		
MINENCORTICOID 수용체	ALDOSTERONE		
PROGESTERONE 수용체 α, β	PROGESTERONE		
ANDROGEN 수용체	TESTOSTERONE		
ESTROGEN 수용체 α, β	ESTROGEN		
RXR PARTNER - 형			
RETINOLIC ACID 수용체	RETINOLIC ACID		
VITAMIN D 수용체	VITAMIN D		
THYROID HORMONE RECEPTOR	THYROID HORMONE		
생체내의 LIGAND		발 현 부 위	기능 에 대 해서
ORPGAN 수용체로서 분류된 것			
RXR PARTNER - 형			
PPAR $\alpha, \gamma, \beta/6$	EICOSAID	간장, 신장, 장, 단 구계 세포	GLUCOSE 및 지질 대사에 관여하는 것
LXR α, β	OXISTEROL	간장에서 고발현	Cyp7 α 의 전사를 활성화 하고, 단 집산 CHOLESTEROL 대사를 담당함
CAR, β	ANUROSTANE 대사물	간 장	ANDROSTANE이 억제적인 LIGAND로서 작용, CYP 2B 등의 유전자의 전사 활성을 억제한다.
FXR	단집산	간장, 장, 신장	CYP 7 α 의 전사를 억제한다.
PXR	PREGNANE	간장, 장	CYP 3A4의 활성화를 촉진한다.
HOMODIMER - ORPHAN RECEPTOR - 형			
RXR α, β, γ	DEBENOID	β / 세루도리 세포	청년성 여성 유전의 당뇨병 (MODY)의 원인 유전자의 하나, 내배엽의 형성에 관여 한다.
HNF4	?	간 장	설인두 신경질의 형성에 관여하고 있다.
COUP - TFs			COUP TF II는 발생 과정에 있어서 심장, 혈관 형성에 관여하고 있다.
TR2- II			
MONOMER - ORPHAN RECEPTOR - 형			
FTZ, FT / Ad4BP / SF α NGFI, B / NUR77		성선, 부신, 태반 부신	MULLAR 관 억제 효소 및 STEROID 합성 효소발 현 부신 피질의 STEROID 합성 효소의 발현의 관여
ERR α, β GCNF Rev, Erb ROR	?	배체의 배엽 신경세포, 정소, 란소 간세포 소뇌의 BRUKINE 세포	ERR, 는, 태반 형성에 관여 하고 있다. 신경 발달 및 생식기능에 관여 하고 있다. 신경 분화에 관여 하고 있다.
Tlx	신경세포, 비장	소뇌의 BRUKINE 세포	소뇌의 BRUKINE 세포에 이상이 생겨서 마우스 STAGGERER 변이위 원인 유전자이다.
기 타			
DAX - I AhR	?	성선, 부신, 다이옥신 (DIOXIN)	생식기관의 형성에 관여하고 있다. 다이옥신에 결합한다.



이 STEROID HORMONE의 작용 기전과 같이 핵내 수용체와 같이 결합하는 것으로서 기능하는 다른 분자 및 갑상선 호르몬, 비타민 D,A를 함유하고 있다.

또, 이들의 호르몬 및 지용성 비타민은 생체내에 표적 세포에 작용하는 것은

- (1) 조직의 기능을 조절한다.
- (2) 세포에 불가역적인 변화인 분화를 조절한다.

특히, (2)는 태아로서의 내분비 교란 물질이 특정의 태아기에 작용함으로써 발생, 발육을 받으면, 개체의 생산에 영향을 미치는 것이 된다. 내분비 교란 물질은 “항상성의 유지 및 발생 과정을 제어하는 호르몬의 생산, 방출, 수송, 대사, 수용체와의 결합, 배출을 방해하는 외인성의 물질로서 정의되고 그래서, 결코 내분비 교란 물질은 호르몬으로 불려서는 않된다.

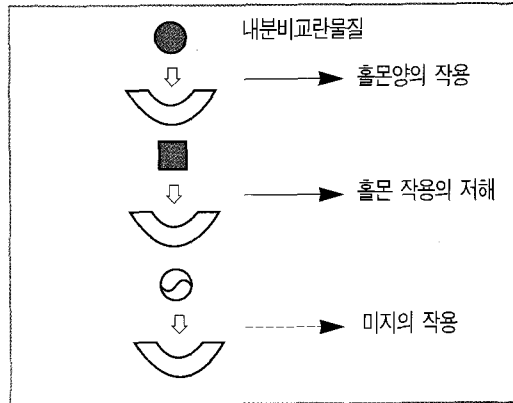
환경 호르몬이라는 호칭은, 생체의 발육 및 기능 조절의 중요한 역할을 하는 호르몬과 같은 쪽인 인상을 주며, 반대로, 환경 호르몬의 유해하다는 인상으로서 생체내 호르몬의 인상의 흠이 되는 두려움이 있다. 여기서는 환경 호르몬이라는 말을 사용하지 않고, 내분비 교란 물질이라고 기술하는 이유이다.

II. 핵내 수용체의 구조와 기능

내분비 교란 물질은, 핵내 수용체와 결합하는 것으로,

- (1) 생체내의 호르몬과 유사한 작용을 한다.
- (2) 생체내의 호르몬과 반대의 작용을 한다.

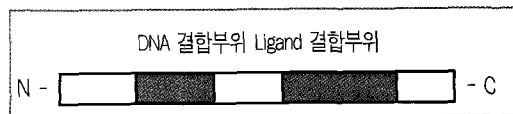
- (3) 생체내의 호르몬의 작용에서 추정할 수 없는 것과 미지의 작용을 하는 경우를 생각하게 된다.



[그림 2-B] 내분비 교란물질의 핵내 수용체와 결합함으로써 일어난다고 생각되는 양식.

1985년에 GLUCOCORTICOID의 수용체에 유전자의 염기 배열이 명백해진 이래, ESTROGEN 등에 STEROID 및 갑상선 호르몬, 그리고 비타민 D 등, 종래의 알려져 있는 거의 모든 호르몬 및 지용성 비타민 모든 핵내 수용체의 구조가 명백해졌다.

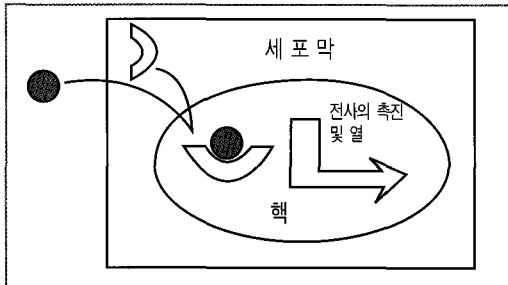
어느 수용체 단백질도 호르몬 및 지용성 비타민 (이것들을 통칭해서 LIGAND라고 한다.)의 결합하는 부위 (LIGAND 결합부)와 DNA와 결합하는 부위 (DNA 결합부)를 포함한 단백질이라는 것이 명백하여졌다.



[그림 2-A] 핵내 수용체의 1차구조, 약 80aminoacid으로 된 DNA로 결합부와 약 250aminoacid로 된 Ligand결합부위를 가지고 있다.

대한수업사

그리고, 세포질에 존재하는 수용체에 LIGAND가 결합하며, 그 LIGAND/수용체 결합물은 핵내에서 특정 유전자의 조절 영역에 결합하여, 유전자 발현을 촉진하거나 억제하거나 하는 세포내 정보 전달 기구가 명백하여지고 있다.



[그림 2-2] 내분비 교란물질의 세포 수준에서 작용기구.
내분비 교란물질은 세포막을 통과하여 핵내 수용체와 결합하고, 표적유전자의 전사를 조절한다.

이들의 수용체는 핵내 수용체 FAMILY MEMBER라고 통칭하며, 각각의 수용체 분자는 핵내 수용체 의 결합은 FAMILY MEMBER LIGAND와 각 수용체 FAMILY MEMBER의 결합은 특이적이고, 또 DNA와의 결합도 표적 유전자에 특이적으로 진행되는 것이며, 홀몬 및 지용성 비타민의 작용이 특이적으로 발휘하는 것이 된다.

이들의 수용체 단백질의 구조는 포유류 및 조류에 한하지 않고, 곤충, 어류, 양서류에서도 동일하며, 동물종을 초월하여서, 홀몬의 작용 기구가 보존되고 있다. 각 FAMILY MEMBER의 구조 유사성에서 현재에서는, 이것들은 진화상, 공통인 분자에서 발달되어 왔다고 생각되고 있다.

III. 핵내 수용체 FAMILY의 작용 기구와 ORPHAN 수용체

핵내 수용체와 유사한 구조를 하고 있다. 먼저 알고 있는 성 STEROID HORMONE (PROGESTERONE, ESTROGEN, TESTOSTERONE) 및 부신 STEROID HORMONE (CORTISOL, ALDOSTERONE), 지용성 비타민 등 기지의 LIGAND와는 결합하지 않는 일련의 단백질 군이 존재한다는 것이 명백하게 되었다.

이들은 ORPHAN 수용체라고 불려지고 있다. 영어의 ORPHAN이라는 것은, GREEK의 에서도 고아를 의미하는 말이다. 이것에 대해서 LIGAND는 옛날부터 알려져 있는 홀몬에 대응한 수용체 고전적 핵내 수용체라고 불려지고 있다.

현재까지는 사람 GENOME중에는 약 50종류의 핵내 수용체 FAMILY가 존재한다는 것이 명백하여지고 있으나, 그 약 반수가 ORPHAN 수용체이다. 고전적 및 ORPHAN 핵내 수용체는 DNA에 결합하는 동안에 DIMER형성 양으로서 STEROID RECEPTER 형, RXR PARTNER 형, HOMODIMER ORPHAN RECEPTER 형, MONOMER ORPHAN RECEPTER 형의 SUB-FAMILY로 대별된다. [표1 참조]

RXR PARTNER 형은, RXR와 HETRODIMER로 해서 형성하고 유전자 활성을 가지는 핵내 수용체이며, 갑상선 홀몬 및 비타민 등에 지용성

물질을 LIGAND로 하는 물질이 많다. HOMODIMER ORPHAN RECEPTER 형은, 이량체를 형성하는 유전자와 결합하는 핵내 수용체이며, ISOFORM 유전자를 가지며, 안전한 이량체로서 간장 및 소장에서 발현하고 있다. HOMODIMER ORPHAN RECEPTER 형은, HOMODIMER ORPHAN RECEPTER 형과 같이 무척추 동물에도 넓이 상동 유전자를 볼 수 있고, 개체의 발생에 초기에서 발현을 볼 수 있는 것이 많다.

최근, 몇 개의 ORPHAN 수용체 MEMBER에 대해서는, LIGAND의 정체가 명백하여졌다.

예컨대, LXR α 는 OXYSTEROL를 LIGAND로 하는 CHOLESTEROL를 단집산으로서 대사하는 역할을 담당하는 것이 명백해 졌다. 동일한 FXR는 단 집산을 LIGAND로 하는 CHOLESTEROL 대사와 HOMEOSTASIS (동적 평형)를 담당하고 있다.

또, PXR 및 CAR는 STEROID HORMONE를 LIGAND로 하여서, STEROID수산화 효소의 전사를 촉진한다는 것이 명백하여 졌다.

또, PPAR α 및 PPAR γ 는 지방 및 GLUCOSE대사에 관여한다고 생각하고 있고, 체내의 LIGAND로서, CYCLOXYKINASE 및 LIPOXYKINASE가 알려져 있다.

그러나, 체내의 유래의 LIGAND로서, 혈중에 LIPOPROTEIN 농도를 낮추는 약물이 PPAR α 의 LIGAND이고 지방 세포에 또, INSULIN 저항성 개선약인 THIOZORELYSIN유도체가 PPAR γ 의

LIGAND이고, 지방 세포의 분화에 관계한다는 것이 명백하여 졌다.

이와 같이 홀몬은 수용체이외, 여러가지 역할을 담당하고 있다는 것이 명백하여 졌다. ORPHAN수용체 중에는 장기 특이성이 높은 것이 있고, 발생 과정에 있어서 불가결한 역할을 하고 있다는 것이 알려져 있다.

예컨대, ERR- β 는 발생과정에 있는 배체의 배엽에 발현하고 있고, ERR- β 마우스에서는 태반 형성의 이상이 났다는 것이 알려져 있다.

또, GENE는 발생과정에 있어서 신경 세포에만 발현하고 있으나, 성숙 세포가 되면은 난소 및 정소의 생식원 세포에도 발현하고 있으나, 신경 발달 및 생식 기능에 관여하고 있다고 알려지고 있다.

이외에도 FTZ-FI 및 DAX-I와 같이 자웅의 생식기관 형성에 결정적인 역할을 하는 것 및 ROR-와 같이 소뇌 신경의 기능 발생을 담당하고 있는 것이 알려져 있다.

IV. 내분비 교란물질의 종류

환경 중에 방출된 내분비 교란물질은, 용도별로서 공업화학품, 농약, 의약품으로 대별된다.

내분비 교란을 가지고 있다고 생각 되는 물질의 분류

[표 2]

용 도	용도목적	대 표 적 인 물 질	작 용
A. ESTROGEN 활성을 목적으로 하여 합성된 것			
약 품	유산 방지약으로서 사용된 피임약	DIETHYLSTILBESTROL (DES) ETINILESTRADIOL	ESTROGEN 작용 ESTROGEN 작용
B. 천연 중에 존재하는 물질			
식물성 ESTROGEN 사람 등 동물의 성 호르몬		GENISTEIN, CUMESTEROL, DIZEIN ESTRONE, 17 β ESTRADIOL	ESTROGEN 작용 ESTROGEN 작용
C. 내분비 작용을 목적으로 하고 있지 않은 화합물 (내분비 교란 물질)			
농 약	제 초 제 살 균 제	ADORASIN, CHLORIDE PHENOXY ACETIC ACID PINCROZOLIN, HEXACHLOROBENZON, BENONIL, DINEBU	항 ANDORAGEN 작용 (PINCROZOLIN) DDT, THORIN 제 ESTROGEN 작용 항 ANDORAGEN 작용 (DDE)
	살 충 제 선저 도료	DDT, DDE, HEXACHLOROHEXAN LINDEN, THORIN제, METHOXYCHLOR, GEVON TINTRIBUTHYL, TINTRIPHENYL	
공업화학품	개면 활성제의 원료 수지의 원료 열매체 PLASTIC의 가조제 STYRENE 제의 미반응물 중 금속	ALKYLPHENOL (NONYLPHENOL) BIS PHENOL A PCB PHTHALIC ACID ESTER STYRENE CADUNIUM, 납, 수은	ESTROGEN 작용 ESTROGEN 작용 ESTROGEN 작용 ESTROGEN 작용
DIOXIN 류	비의도적인 산물	POLYCHLORIC DIBEMZO PARADIOXIDIN (PCDD) POLYCHLORIC BENZOFURAN (PCDF)	AHR 에 결합
다환 방향족 탄화수소	비의도적 산물	BENZOFURAN	AHR 에 결합

이것들의 내분비 교란물질에 모든 것이 공통된 성질로서, 난분해성 즉 지용성에 풍부한 것으로서, 환결 중 및 식물 및 동물등 생물 체내에 축적되기 쉬운 것으로 알려져 있다.

ESTROGEN작용을 목적으로서 합성되는 약품 등 (A)는 식물 ESTROGEN (B)와 같이 당연히 ESTROGEN작용을 가지고 있다. 이것들도 (C)의 내분비 교란물질과 구별해서 생각하지 않으면 안된다. 이 두 종류를 제외한 다른 화합물 (C)는 농약, 공업화학품 등의 목적으로 제조된 것이고, 비의도적인 ESTROGEN작용 물질이다. 그리고 생산량이 팽대하다. 현재, 환경청 등에서 취급하고 있는 약 70종의 내분비 교란물질은 이 범주로서 분류된다. 이것들의 내분비 교란물질은 그 ESTROGEN작용은 비교적 약하다. 내분비 교란 물질의 태반은 농약으로 분류된다. 그 사용에 대해서는 현재 규제되고 있으나, PCB, HEXACHLOROCYCLOHEXAN 및 DDT에 대해서 보면 사용이 중지되고부터 20년 이상이 경과된 현재에도 환경 잔류성이 강하고, 생물에서도 농축도가 높다는 특성에서 저질에서는 변화가 없다는 경향이 있으며, 생물중의 농도 수준은 용이하게 개선되어 있지 않다는 것을 알 수 있다.

공업화학품에 분류되는 것은 생산량이 많은 것이 문제이다. 현재에서는 BISPHENOL A를 포함해서, PLASTIC의 가소제 등에 사용되는 PHTHALIC ACID ESTER류, 개면 활성제의 원료인 NONYL PHENOL STYRENE수지제 용기에서의 STYRENE등은 그 생산량이 연간 수만톤이상이다.

다른 물질과 비교하면은 많다. BIS PHENOL A는

식품의 포장 및 모욕실의 COATING로서 넓이 사용되고 있다. 수용성도 높은 것으로서 환경에서의 공급원이 된다는 것으로 생각된다. PHTHALIC ACID ESTER류도 지금까지 계속적인 조사 결과 물 및 저질의 많은 검체에서 검출되고 있다.

DIOXIN류는 POLYCHLORIC DIBENZO-PARA-DIOXIN (PCDD)과 POLYCHLORIC BENZOFURAN (PCDF)의 총칭이며, 폐기물의 소각과 같이 비의도적으로 생산되고 있는 것으로서 사회적으로 문제가 되고 있다.

사람이 섭취하는 ESTROGEN양 물질이 문제가 되면 환경중에 잔류되는 것 만이 아니다. 현재, 미국에서는 육우의 조기 성숙화를 목적으로서 6종류의 홀몬을 투여하는 것이 인가되었다. 그 중에는 ESTRADIOL, PROGESTRONE, TESTOSTERONE등이 있다.

V. 내분비 교란 물질의 세포내에서의 작용

ESTROGEN수용체 (ER α)의 유전자 파괴 마우스에서는 난포의 저지 및 정자수의 감소가 인정되며, ESTROGEN는 자웅의 생식 기능에 발현에도 중요한 역할을 담당하고 있는 것이 명백하여 지고 있다. ESTROGEN 유사작용을 나타내는 물질로서 DES, PCB, DDT, NONYLPHENOL, BIS PHENOL A 등이 알려져 있다. 이것들은 ESTROGEN수용체와 결합함으로써 ESTROGEN과 유사한 반응을 나타낼 수 있다.

배양세포의 증식능 및 동물 개체의 자궁 중량을 지표로 하는 ESTROGEN 작용의 비교에서는 가장 강한 작용을 나타내는 것이 DES이고, ESTROGEN양은 거의 동일한 정도의 효력을 가지고 있다. 단, 이외의 물질의 효력은 1000배 이하라는 보고가 있다.

ESTROGEN수용체 파괴 마우스에서는 METHOXY CHLOR를 투여하였을 때는 LACTOPHERIN유전자가 유도됨으로서, ESTROGEN수용체를 통하지 않은 SIGNAL 전달기구의 존재가 시사되고 있다.

내분비 교란물질 중에는 ESTROGEN양 이외의 작용도 알려져 있다. 예컨대, PINCROZOLIN 및 ESTROGEN에 작용을 가지는 DDT의 대사물인 DDE등이 있다. 이것은 ANDROGEN RECEPTER와 결합하고, 항 ANDROGEN 작용을 나타낸다. 또, DDT와 거의 동일한 결합능으로, ESTROGEN수용체 및 PROGESTERON수용체의 저해제로서 작용한다는 것이 알려져 있다. 또, NONYL-PHENOL 및 METHOXY-CHOLR의 대사물인 TRICHLOROETHANE는 거의 동일한 결합능으로 ESTROGEN, PROGESTRON, ANDROGEN수용체의 길항제로서 작용한다는 기전이 알려져 있다. 핵내 수용체로서 전사 조절제에는, 다른 전사 인자로서 조절제와 같이 보조인자를 필요로 한다. 전사에 촉진적으로 작용하는 보조인자는 COACTIVATOR 억제적인 작용을 하는 인자는 INHIBITOR라고 말한다. (ESTROGEN 수용체의 COACTIVATOR로서 ERAPs 및 RIPs가 알려져 있다.)

ESTROGEN작용을 나타내는 내분비 교란물질은, 아직 ESTROGEN수용체 자신과의 결합능을

시험하고 있는 단계에 있고, ACTIVATOR 및 INHIBITOR와의 상관 관계는 전혀 불수가 없다. 그러나, 항 ESTROGEN로 4-HYDROXYTHOXYFON를 예로들면, COFACTOR를 통해서 ESTROGEN 응답성 유전자의 활성을 억제한다는 것이 알려져 있다.

이 화합물은 ESTROGEN수용체의 DIMER합성을 가지나, RECEPTOR DIMER와 ACTIVATOR의 상호작용을 촉진한다는 것으로서 전사 활성능을 억제한다. 또, PROGESTRON수용체의 길항제인 RU 476와 같은 양식으로서 전사 활성을 억제한다는 것이 알려져 있다. 내분비 교란물질의 작용의 해명에서는 후보 화합물과 COFACTOR의 상호 작용을 고려할 필요가 있다.

다이옥신(DIOXIN)이 결합하는 ALLYLHYDROCARBON (AHR) 수용체는 상기한 STEROID HORMONE 등의 핵내 수용체와는 구조가 다르며, 다른 FAMILY로 분류되고 있다. AHR는 세포질 중에 있어서 열 SHOCK PROTEIN (HSO90)과 DIMER를 형성하고 있고, 다이옥신과 결합하면은 DIMER는 해리하며, 핵내 이행으로서 ARNT와 HETRO DIMER를 형성한다.

AHR-ARNT = 량체는 유전자 상에 XRE (XENOBIOTIC RESPONSE ELEMENT)라고 불리는 유도적으로 결합해서, 유전자의 발현을 촉진하며, 다이옥신으로서 유도되는 유전자로서 CYP1A1, CTPIA2 등의 약물 대사 효소 및 UDP-GLUCHRONOSYL 전이효소, ALDEHYDE 탈수소효소, GLUTATHIONE-TRANSFERANSE 등이 알려져 있다.

또, 그중에는 AHRR 도 함유되며, AHRR, ARNT = 랑체에 대해서 길항작용을 나타내는 것에서, NEGATIVE FEEDBACK의 조절기능의 경로가 존재한다는 것이 명백하여 졌다. AHR의 KNOCK 마우스에서는 다이옥신에 의한 구계열 및 수신증의 유도가 억제된다는 것을 나타내는 것에서, 다이옥신의 작용이 AHR를 통해서 하는 것이 주요한 경로라고 생각된다. 또, 다이옥신 AHR 복합체는 ESTROGEN으로서 활성화되는 유전자 (CADTHEPSIN 및 PROLACTIN 수용체)의 발현을 억제하는 것으로 알려져 있으며, 간접적으로 항 ESTROGEN 작용을 한다는 것이 알려져 있다.


결 론

야생동물의 생식 및 발생에 정보는 적어도 생물학적으로 활성을 가진 화합물이 동물에서 서식하는 환경 중에 존재하고 있다는 것을 시사하고 있다. 물론, 내분비 교란물질의 자연에 있어서 편재하고 있음으로서 어류를 포함한 수계생물에서의 문제를 포유동물에 직접적으로 해당시킬 수는 없다.

그러나, 가정의 STEROID HORMONE 의 많은 것이 동물의 종류를 넘어서 작용한다는 것도 알려져 있다.

STEROID HORMONE 에서 대표되는 활성물질은 핵내 수용체를 활성화해서 유전자의 발현 조절에 직접 영향을 주는 것은, 핵내 수용체의 구조는 동물의 종류에서도 유사하고 있고, 또, LIGAND 가 동정되어 있지 않은 ORPHAN 수용체를 다수 존재한다는 것이 명백하여지고 있다.

그래서, 핵내 수용체 FAMILY MEMBER는 어느 것도, 유전자 발현의 조절에도 관계하고 있다. 그래서, 무척추 동물을 포함한 야생 동물에서 얻어진 내분비계 및 발생 이상의 지견을 무시할 수는 없을 것이다.

인류는 먼저 수만 종류의 화합물을 생성하여왔다. 광범위하게 존재하는 표적 세포, 기능 조절에서 분화 제어 등에 많은 작용점, 다수의 LIGAND, 다체로운 전사인자 조합으로서의 다체로운 작용기전 등, 핵내 수용체로 부터 생체 제어계로서의 내분비 교란물질의 영향의 해명에 있어서는 많은 곤란이 예상되나, 안심하게 살수 있는 사회를 차세대에 남기기 위해서는 심도있는 연구가 더 필요하다고 사료된다. 

BST에 대하여

부스틴-에스와 바디컨디션(BCS)과의 관계를 알고 싶습니다.

바디컨디션이란 체중의 증감이 아닌 체지방의 축적 정도를 표시하는 것입니다. 젖소는 체지방을 이용하여 우유를 생산하는데 바디컨디션이 3.0 이상이 되면 젖소에 무리없이 큰 효과를 기대할 수 있지만 2.5 이하가 되면 큰 효과를 볼 수 없으며 다음 비유기에 정상적인 상태로 도달되기 어렵고 대사성 질병에 걸릴 확률이 높습니다. 결론적으로 부스틴-에스를 투여할 경우 체내의 체지방 분해가 많아지므로 적정 사양관리가 이루어지지 않을 경우 바디컨디션이 떨어질 수 있습니다.