

랫드에 있어 녹용 알콜 추출물의 TCDD-유발 고환 독성 방어 효과

최경운¹ · 황석연² · 김시관^{1*}

¹건국대학교 의료생명대학 생명과학부

²충북대학교 의과대학 부속병원 임상병리실

Ethanol Extract of Antler Velvet Attenuates Testicular Toxicity Induced by 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) in Rats

Kyung-Yun Choi¹, Seock-Yeon Hwang² and Si-Kwan Kim^{1*}

¹Dept. of Life Science, College of Biomedical & Health Science,
Konkuk University, Chungbuk 380-701, Korea

²Dept. of Pathology, Chungbuk National University Hospital, Chungbuk 361-763, Korea

Abstract

This study was carried out to investigate the biological effect of deer's antler velvet on the testicular toxicity of rats exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD). Thirty male rats were divided into three equal groups. The control group received vehicle (DMSO/acetone/soybean oil mixture) and saline; single dose of 50 µg/kg body weight TCDD was injected intraperitoneally into the single TCDD-treated and test group. Test group received ethanol extract of antler velvet (EAV) at daily dose of 20 mg/kg body weight for 5 weeks from one week before TCDD exposure. Decrease in body weight increment was less remarkable in test group compared with that of TCDD-treated group. TCDD-induced decrease in testicular weight, microtubular diameter and Johnsen's score, and lesion were significantly alleviated by the treatment of EAV. This result led us to the conclusion that antler velvet can attenuate TCDD-induced testicular toxicity in rats.

Key words: 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD), ethanol extract of antler velvet (EAV), testicular toxicity

서 론

고려 인삼과 녹용은 옛부터 보혈 강장제로 한의학에서 매우 귀중한 약재로 애용되어 왔다. 인삼의 경우 30여 년간의 지속적 연구 결과 남성 성기능 증진, 면역기능 증진, 고지혈증 예방, 다이옥신-유발 고환 독성 방어, 암 발생 예방, 당뇨병 개선, 기억력 증진, 간 기능 회복 등과 같은 다양한 약리효능이 밝혀지고 있다(1-7). 지금까지 보고된 고려 인삼에 관한 연구 논문은 무려 4,000여 편에 달한다. 그 결과로 고려인삼은 명실 공히 자타가 공인하는 한국의 특산품으로 자리매김 되었으며 전 세계적으로 그 품질과 효능의 우수성을 인정받고 있을 뿐만 아니라 생약재중에서는 최고의 강장제로 유럽에서는 의약품으로 승인되었다(8).

한편, 녹용은 혈압강하 효과, 조혈기능, 고콜레스테롤 혈증 개선 작용, 항 스트레스 효과(9-12) 등이 있다고 보고되고 있지만 수적이나 질적인 면에서 부족하여 녹용의 효능을 국제적으로 인정받기에는 부족한 형편이다. 녹용은 전 세계 생산량의 80%를 한국에서 소비한다고 알려져 있다. 2003년

말 현재 국내에서는 약 14만 5천두의 사슴을 사육하고 있으나 뉴질랜드, 러시아, 몽고, 중국 등의 국가로부터 엘크(elk) 혹은 마록(rheideer) 녹용을 대량 수입하고 있다. 국내산 녹용은 소비되지 않아 재고가 누적되는데 많은 양을 수입하는 현 시점에서 국산 녹용의 소비장려를 위해서는 "약효성분이 무엇이며 조성 면에서 어떤 차이가 있고 국산 녹용에 더 많이 함유되어 있을 뿐만 아니라 동물실험을 수행한 결과 이런 저런 면에서 국산 녹용의 효능이 외국산에 비하여 뛰어나다"라는 결과를 과학적으로 계량화하여 보여 줄 필요성이 있다고 사료된다.

녹용의 약리활성 성분으로는 갱글리오사이드(ganglioside), 판토크린(pantocrin: 70% 에탄올 추출물), 아미노산, 인산칼슘, 탄산칼슘, 콜라겐, 인지질, 콘드로이틴(chondroitin), 글루코사민(glucosamine), 하이알루론산(hyaluronic acid) 등이 알려져 있다(13). 그러나 이들 대부분은 녹용에만 특이적으로 함유되어 있는 성분이 아니며 판토크린 역시 구성 화합물이 구명되지 않아 이들 성분이 녹용 특유의 성분인지 확인할 수 없다. 또한 대부분 다른 식품에도 다량 함유되어

*Corresponding author. E-mail: skkim@kku.ac.kr
Phone: 82-43-840-3574, Fax: 82-43-840-3929

있는 무기물과 단백질 및 지질 성분에 불과하므로 녹용의 다양한 약리효능을 대변하기는 어렵다.

녹용은 옛부터 강장효과가 탁월하다고 알려져 있으나 강장효과란 어느 특정 장기에만 선택적으로 작용하여 효과를 나타내는 것이 아니라 신체 전반에 걸쳐 복합적으로 영향을 미쳐 비특이적(non-specifically)으로 효능을 나타내는 것이 특징이다. 따라서 녹용의 보혈, 강장효과를 과학적으로 뒷받침하려면 생식기, 면역계, 조혈계에 미치는 효과는 물론, 항피로 시험, 항 스트레스 시험, 기억력 증진 효과 등과 같이 다양한 분야의 연구를 수행하여야 한다. 이러한 관점에서 볼 때 우선적으로 하나의 실험으로 녹용의 다양한 효능을 1차 탐색할 수 있는 모델이 매우 중요하리라 사료된다.

이와 같은 취지에서 본 연구팀은 녹용의 다양한 효능을 검증하기 위하여 체중감소, 고지혈증, 고혈당, 면역기능 저하, 생식독성 등 다양한 독성을 야기하는 것으로 알려진 다이옥신(2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin, TCDD) 독성 모델을 이용하였다. 녹용의 강장효과를 입증하기 위하여 본 동물모델을 도입하게 된 배경은 1) 다이옥신은 생식기능을 교란하는 환경호르몬으로 알려져 있으며 독성이 일부 장기에서 선택적으로 유발되는 것이 아니라 생식기를 비롯하여 간, 신장, 췌장, 비장, 흉선, 골수 등에 대하여 광범위하게 야기(14)되므로 다양한 장기에 대한 녹용의 효능을 조사할 수 있다는 점, 2) 다이옥신은 생식독성(3)이 매우 강하며 최근 전 세계적으로 문제시되고 있는 정자의 질 저하에 매우 신빙성 있는 원인 물질로 알려져 있어 만약 녹용이 다이옥신-유발 고환독성에 대해 방어효과가 있다면 국산 녹용의 효능을 전 세계적으로 홍보하는데 크게 기여할 수 있다는 점 때문이다.

재료 및 방법

실험 동물

체중 180±20 g의 수컷 랫드(Sprague-Dawley계)는 대한

바이오 링크(충북 음성)로부터 구입하여 1주간 당 연구실의 동물 사육실 환경에 적응시킨 다음, 실험에 사용하였다. 사육 조건은 온도 23±1°C, 습도 50±10%, 명암주기 12시간으로 유지되는 항온, 항습 사육실에서 사육하였다. 랫드의 사육에 있어서는 제일제당(주)의 랫드용 고품사료를 충분히 공급하였으며, 식수는 제한 없이 급여하였다. 모든 동물 실험은 건국대학교의 동물실험 지침에 따라 수행하였다.

녹용 에탄올 추출물 조제 및 투여

충북 충주시 충주호 주변에서 방목 사육한 5년생 매화록으로부터 녹용(2 kg)을 채집하여 -70°C에서 동결한 다음 약 3 mm의 두께로 절편을 만들고 다시 -70°C에서 얼린 후 동결 건조하였다. 건조한 절편 녹용 일부(50 g)와 주정 1 리터를 삼각플라스크에 넣은 다음 85°C에서 3시간, 3회 환류 추출한 후 여과, 농축, 동결 건조(Labconco, Kansas city, MO, USA) 함으로서 10 g의 주정 추출물을 얻었다.

실험군은 총 30마리의 랫드를 각 군 10마리씩 총 3개군 즉, 정상대조군(control; CO), TCDD-단독투여군(TCDD alone; TA), 녹용 에탄올 추출물 투여군(TCDD+EAV; TE)으로 나누었다(Fig. 1). 녹용 에탄올 추출물(EAV)은 기존대로 5주간 연속하여 경구 투여할 경우 식도에 염증을 유발할 수 있으므로 보다 안전한 복강 주사 방법을 택하였다. 즉, EAV를 멸균수에 초음파 처리로 현탁시켜 매일(20 mg/kg body weight) 복강내 주사하였다. 한편 CO와 TA는 녹용 대신 saline을 매일 시험군과 동일량 투여했다.

다이옥신 조제 및 투여

다이옥신은 AccuStandard Inc.(New Haven, CT, USA)로부터 순도 99.1% 이상의 화합물을 구입하였다. 다이옥신(1 mg)은 미량의 DMSO(50 µL)와 소량의 아세톤(450 µL)에 용해, 초음파 처리한 다음 대두유로 희석, 최종농도가 50 µg/mL이 되도록 하여 50 µg/kg body weight의 용량(투여액량 기준 1 mL/kg)으로 하는 한편 CO는 다이옥신 대신 vehicle

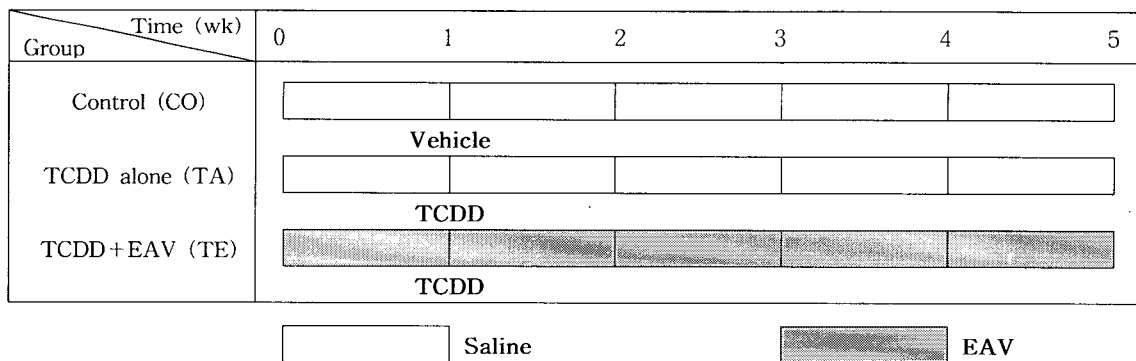


Fig. 1. The experimental protocol.

Thirty male rats were divided into three equal groups. The control group received vehicle (DMSO/acetone/soybean oil mixture) and saline; single dose of 50 µg/kg body weight TCDD was injected intraperitoneally into the single TCDD-treated and test group. Test group received ethanol extract of antler velvet (EAV) at daily dose of 20 mg/kg body weight for 5 weeks from one week before TCDD exposure.

(DMSO/아세톤/대두유 혼합액)을 동일량 복강내 주사하였다. 다이옥신과 vehicle의 투여는 EAV 투여 시점부터 1주후 1회 하였다.

체중 증가율 및 고환 중량 측정

체중은 1주 간격으로 측정하였으며 고환의 중량은 도살 하루 전부터 절식시킨 랫드를 에테르로 마취한 다음 고환을 적출하고 고환을 싸고 있는 지방 조직 및 부고환을 제거한 후 측정하였다.

병리조직 관찰

고환조직의 병변을 관찰하기 위하여 부검 시 육안적인 병변을 관찰한 후, 적출한 고환조직을 고정액이 잘 침투하도록 일정한 크기로 세절한 다음 Bouin 용액에서 72시간 동안 고정하였다. 고정된 고환조직은 일반적인 조직 처리 및 파라핀 포매과정을 거친 후 회전박절기를 이용하여 4 μm의 절편을 만들어 slides를 제작하였다. 제작된 조직 slides를 hematoxylin & eosin(H&E)으로 염색한 후 광학현미경으로 병리학적 상태를 관찰하였다. 정세관(semiferous tubules) 크기는 현미경에 부착된 미세자로 한 slide 당 100개씩을 측정하여 각 group의 평균값을 구하였고, 정세관 수와 정자 수 또한 위와 같은 방법으로 100개를 조사하였을 때 정자를 함유한 정세관 수를 %로 산출하였으며, 정자수/정세관은 크기가 비슷한 정세관 30개/개체를 골라 그 속에 함유된 정자수를 조사하여 평균값으로 표시하였다. 한편, 고환의 병리 조직학적 소견은 Johnsen's scoring system에 준하여 계량화하였다(15). 즉, Table 1에서 보는 바와 같이 정세관내에서 정자 생성이 활발한 상태를 "10"으로 하였으며 정자가 전혀 관찰되지 않는 상태를 "1"로 하여 총 10단계로 나누어 정량화하였다.

통계처리

각 실험군 10마리로부터 얻은 결과는 mean±SD으로 나타내었고 실험군간 유의성 검정은 Student's t-test를 이용하여 통계분석한 후 신뢰구간(p value)이 0.01 및 0.05보다 작은 경우 통계학적으로 의의가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

체중 및 고환 중량에 미치는 효과

Fig. 2에서 보는 바와 같이 TA는 다이옥신 노출 1주부터 체중 증가가 현저히 둔화되기 시작하여 2주부터는 오히려 감소하기 시작하며 4주에는 CO 체중(348 g)의 61.1%에 불과하였다. TE 역시 다이옥신 투여로 체중 증가는 현저히 억제되나 TA와 비교하여 볼 때 억제 정도는 현저히 경감되었으며 다이옥신 노출 4주의 체중은 CO의 77%에 육박함으로써 녹용은 다이옥신으로 인하여 야기되는 체중 감소를 유의하게 개선시키는 것으로 나타났다.

TA의 고환 중량은 CO의 64.0%에 불과한 반면 TE에 있어서는 다이옥신에 노출되었음에도 불구하고 녹용의 투여로 고환의 중량은 CO의 87.8%를 나타냄으로서 녹용의 투여는 다이옥신에 의하여 야기되는 고환 위축(atrophy)을 유의하게 억제한다는 사실을 알 수 있었다(Table 2, p<0.01~0.05). 또한, 체중에 대한 고환의 상대 중량비(TW/BW)를 조사한 결과 CO가 1.04이었으며 TA는 1.06을 나타냄으로서 두 실험군 간에는 차이가 없었다. 이에 반하여 TE의 TW/BW는 1.2로서 CO의 115.4%, TA의 113.2%에 달하였다(p<

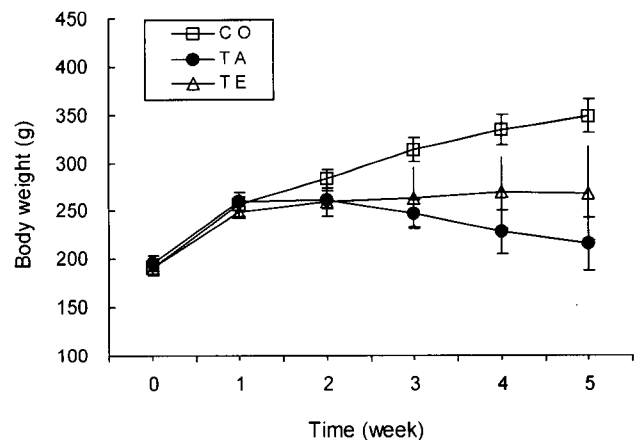


Fig. 2. Body weight increment. Footnotes as in Fig. 1.

Table 1. Johnsen's scoring system

Score	Description of scoring system
10	Complete spermatogenesis with many spermatozoa (determined by head form); germinal epithelium organized in regular thickness leaving an open lumen
9	Many spermatozoa present but germinal epithelium disorganized with marked sloughing or obliteration of lumen
8	Only a few spermatozoa present (<5 to 10)
7	No spermatozoa but many spermatids present
6	No spermatozoa and only a few spermatids present (<5 to 10)
5	No spermatozoa and no spermatids but several or many spermatocytes present
4	Only a few spermatocytes (<5) but no spermatids or spermatozoa present
3	Spermatogonia are the only germ cells present
2	No germ cells, but sertoli cells are present
1	No cells in tubular section

Table 2. Effect of EAV on testicular indices of rats exposed to TCDD

Group (n=10)	Body weight (BW) (g)	Testis weight (TW) (g)	TW/BW (%)
CO	348.4±17.6	3.61±0.25	1.04±0.05
TA	215.7±27.7 [#]	2.31±0.76 [#]	1.06±0.25
TE	268.4±48.6 ^{**}	3.17±0.59 ^{**}	1.20±0.24 ^f

Footnotes as in Fig. 1. [#] and ^{##} indicate $p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively when compared with CO. * and ** indicate $p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively when compared with TA. Statistical analysis was carried out by Student's *t*-test. Data were obtained from 10 animals for each group and expressed in mean ± SD.

0.01~0.05).

병리학적 소견에 미치는 효과

CO에서는 정세관, Leydig's cell 등이 기저막(basal lamina)에 잘 정돈된 상태로 존재하고 있었으며, tubule 내에는 각 단계별 정모 세포층과 그 위에 spermatid, 그리고 또 그 위에 정자세포가 관찰되었다. Sertoli 세포 및 생식세포와 생식세포 사이에 intercellular space도 잘 보존되어 있었다(Fig. 3).

반면, TA의 경우 정세관의 크기가 CO의 79.7%에 불과하였고, 정세관 가장자리에 존재하는 세포수도 감소하였으며, 기저막 두께의 변화와 관 주위의 섬유화가 일부 관찰되었다. TA에서 관내의 정자수도 CO에 비하여 현저히 적었으나 TE에서는 다이옥신에 의한 고환 조직의 병변 억제에는 물론 정자의 생성도 거의 정상에 가까울 정도로 회복되어 있음을 알 수 있었다.

또한, Johnsen's score에서 TA는 7.1인 반면 TE는 9.7로 다이옥신에 의한 고환 조직의 병변 및 정자생성은 저하가 유의하게 개선되었다(Table 3, $p < 0.01$). TE의 정세관 크기

는 CO 대비 96.3%를 나타냈고, 정자를 함유하고 있는 정세관의 비율은 CO가 89%인 반면 TA에 있어서는 61%에 불과하였으며 TE는 92%로 CO와 차이가 없었다($p < 0.05$). 정자수/정세관에 있어서도 TA는 CO의 67.4%에 불과하였으나 TE는 111.1%로서 다이옥신에 노출되었음에도 불구하고 정자생성 능력은 정상 수준을 유지하고 있음을 알았다($p < 0.05$).

고 찰

다이옥신과 같은 환경호르몬은 내분비계를 교란하는 물질로 우리나라의 경우 1998년 내분비계 장애물질 대책 협의회를 발족하여 세계야생보호기금이 지정한 67종과 일본 국립약품식품위생연구소가 지정한 143종을 환경호르몬 유발물질로 지정하였다. 환경호르몬의 공식 명칭은 "외인성 내분비 교란물질"이며 이들은 기존의 독성화학물질들보다 훨씬 저 농도에서 독성을 야기할 수 있다. 이들 대부분은 비극성 지용성이므로 주로 생체 내 지방조직에 축적되며, 먹이사슬을 통하여 순환된다. 따라서 먹이 사슬의 정점에 위치한 인간은 하부에서 농축된 환경호르몬을 섭취하게 되므로 그 독성으로 인한 피해는 더욱 심각할 수 있다(16).

환경호르몬은 내분비 조절인자들과 작용하여 호르몬에 민감한 조직과 생식기에 암과 같은 퇴행성 만성질환을 일으킬 수 있다는 점에서 그 심각성이 대두되고 있다(17). 내분비 교란성 화합물로는 dioxin, PCB, DDT, tributyltin, bisphenol A, 4-octyl phenol, atrazine, DES 등을 들 수 있으나, 이중 가장 대표적인 화합물이 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin(TCDD)으로 알려져 있다(18). 이들 화합물은 성호르몬 특히 에스트로젠과 유사한 작용을 하므로 내분비계를 혼란시키며, 그 결과 체중 감소, 생식계 및 면역장애 및 암 발생 유발 등이 보고되고 있다(3,19-21).

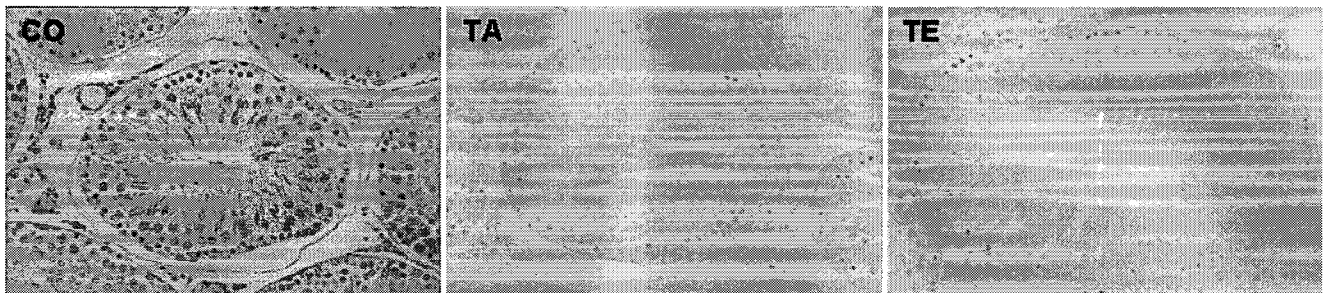


Fig. 3. Light micrographs of seminiferous tubules (H&E, ×200).

Table 3. Effect of EAV on spermatogenesis-related parameters of rats exposed to TCDD

Group (n=10)	CO	TA	TE
Johnsen's score	10.0±0.0	7.1±0.2 [#]	9.7±0.3 ^{**}
Seminiferous tubular diameter (μm)	217±15	173±21 [#]	209±13 ^{**}
% of tubule with spermatozoa	89±9%	61±4% [#]	92±6% [*]
Number of spermatozoa/tubule	1,682±121	1,134±136 [#]	1,868±176 [*]

Footnotes as in Fig. 1 and Table 2.

한편, 녹용은 사슴의 각화되지 않은 어린 뿔을 지칭하며, 중국 최초의 본초서인 *Shennong-Bencao-Jing*에 수록되었고 한국, 중국, 일본을 비롯한 동남아 국가에서 인삼과 함께 가장 고귀한 강장제로 널리 사용되어 왔다. 이처럼 녹용은 2,000년이란 약용 역사를 가지고 있음에도 불구하고 그 효능이 현대 과학적으로 밝혀져 있지 않고 다만 소수의 학자에 의하여 조혈기능과 간장에 대한 효능(10,11) 등이 보고되었으나 연구 수준은 아직 초보단계라 할 수 있다.

본 실험에 앞서 본 연구 목적과 부합된 다이옥신 적정 투여 용량을 결정하기 위한 예비실험을 수행하였다. 즉, 다이옥신 투여 후 4주간 폐사율은 0%이나 고환의 중량 감소는 물론 정자 생성 기능이 현저히 억제되는 다이옥신의 투여량을 조사하였다. 랫드 24마리를 각 군 6마리씩, 총 4개군으로 나누어 0, 40, 50, 60 µg/kg body weight의 다이옥신을 복강내 주사하였을 때 4주간 사망하지는 않으나, 고환의 중량이 감소하고 정자생성능이 현저히 저하되며 조직 병변이 뚜렷한 투여량 즉, 50 µg/kg body weight으로 결정하였다(data not shown). 녹용의 투여량 역시 예비실험을 통하여 20 mg/kg body weight가 다른 투여군(5, 10, 40 mg/kg body weight)에 비해 양호하였으므로 이를 적정 투여량으로 결정하였다(data not shown).

본 연구를 통하여 녹용의 알콜 추출물은 다이옥신에 의하여 야기되는 체중 감소를 유의하게 억제하는 한편 고환 독성, 즉 고환 중량 감소, 정세관의 위축, 정자를 함유하고 있는 정세관의 비율 및 정세관 하나당 정자수 감소 등을 유의하게 개선한다는 사실을 알았다. 또한 TE의 고환 중량/체중은 1.20를 나타냄으로서 TA의 1.06 및 CO의 1.04에 비하여 높은 수치를 나타냈다. 이는 녹용이 다이옥신에 의하여 유발되는 고환 독성에 대하여 비교적 선택적이라는 사실을 의미한다 하겠다. 정자 생성과 관련된 각종 지표(Johnsen's score) 역시 이러한 사실을 뒷받침한다 하겠다.

이상의 결과로부터 녹용은 다이옥신에 의하여 유발되는 고환 독성을 현저히 방어할 수 있다고 판단된다.

요 약

본 연구는 다이옥신(2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, TCDD)에 노출된 랫드에 있어 녹용의 고환 독성에 대한 방어 효과를 조사하기 위하여 수행되었다. 실험은 30마리의 수컷 랫드를 10마리씩 3개군으로 나누어 정상대조군(CO)에는 vehicle을 TCDD-단독투여군(TA)과 녹용 에탄올 추출물(EAV) 투여군(TE)에는 50 µg/kg body weight의 다이옥신을 일회 복강내 주사하였다. TE는 다이옥신 노출 1주 전부터 녹용 에탄올 추출물을 20 mg/kg body weight씩 5주 동안 매일 복강 주사하였다. TA에서는 다이옥신에 의한 체중감소(CO 대비 61.1%)가 현저하였으며 TE 역시 체중은 감소(CO 대비 77.0%)하였으나 TA와 비교해 볼 때 그 정도

는 유의하게 경감되는 것을 알 수 있었다. 다이옥신(TCDD)에 의하여 야기되는 고환 중량, 정세관의 직경 및 Johnsen's score의 감소와 고환조직의 병변은 녹용 에탄올 추출물 투여에 의하여 유의하게 경감되었다. 이상의 결과로 보아 녹용은 랫드에 있어 다이옥신에 의하여 야기되는 고환 독성을 경감시킬 수 있다고 판단한다.

감사의 글

본 논문은 산업자원부 지원 지역협력연구센터사업(건국대학교 바이오 식·의약 연구센터, R12-2003-003-02001-0)의 지원에 의해 얻은 결과임.

문 헌

1. Choi HK, Seong DH, Rha KH. 1995. Clinical efficacy of Korean red ginseng for erectile dysfunction. *Int'l Impotence Res* 7: 181-186.
2. Scaglione F, Ferrapa F, Dugnai S, Falchi M, Santoro G, Fraschini F. 1990. Immunomodulatory effects of two extracts of *Panax ginseng* C.A. Meyer. *Drug Exptl Clin Res* 16: 537-542.
3. Kim W, Hwang S, Lee H, Song H, Kim S. 1999. *Panax ginseng* protects the testis against 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin induced testicular damage in guinea pigs. *British J Urol Int'l* 83: 842-849.
4. Yun TK, Choi SY. 1990. A case-control study of ginseng intake and cancer. *Int'l J Epidemiol* 19: 871-876.
5. Sotaniemi EA, Haapakoski E, Rautio A. 1995. Ginseng therapy in non-insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care* 18: 1373-1375.
6. Jin SH, Park JK, Nam KY, Park SN, Jung NP. 1999. Korean ginseng saponins with low ratios of protopanaxadiol and protopanaxatriol saponin improve scopolamine-induced learning disability and spatial working memory in mice. *Ethnopharmacol* 66: 123-129.
7. Oura H, Yokozawa T. 1994. Actions of radix ginseng in liver cells. *Biomedicine & Therapeutics* 28: 21-28.
8. Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J. 2000. *Herbal Medicine, Expanded Commission E Monograph*. Integrative Medicine Communications, Newton, MA, USA, p 170-177.
9. Tsujibo H, Miyake Y, Maruyama K, Inamori Y. 1987. Hypotensive compounds isolated from an alcohol extract of the unossified horn of *Cervis elaphus* L var xanthopyugus Milne-Edwang (Rokujo). Isolation of lysophosphatidylcholine as a hypotensive principle and structure-activity study of related compounds. *Chem Pharm Bull* 35: 654-659.
10. Kim KW, Park SW. 1982. A study on the hematopoiesis action of deer horn extract. *Korea Biochem J* 15: 151-157.
11. Yong JI. 1976. Studies on deer horn: The effect of deer horn on the liver and other organs of cholesterol administered rabbits. *J Korea Pharm Sci* 6: 26-42.
12. Han SH. 1970. Influence of antler (deer horn) on the enterochromaffin cells in the gastrointestinal mucosa of rats exposed to starvation, heat, cold and electric shock. *J Catholic Medical College* 19: 157-165.
13. Kang CK, Kim SW. 1989. A study on the biochemical and nutritional inquiry of antler. *Korea J Food & Nutr* 2: 65-

- 71.
14. Peterson RE, Theobald HM, Kimmel GL. 1993. Developmental and reproductive toxicity of dioxins and related compounds; cross-species comparisons. *Crit Rev Toxicol* 23: 283-335.
 15. Johnsen SG. 1970. Testicular biopsy score count: a method for registration of spermatogenesis in human testes, normal values and results in 335 hypogonadal males. *Hormones* 1: 2-25.
 16. Safe S, Astroff B, Harris B. 1996. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) and related compounds as antiestrogens; characterization and mechanism of action. *Pharmacol Toxicol* 69: 400-409.
 17. Wassom JS, Huff JE, Loprieno N. 1977/1978. A review of the genetic toxicology of chlorinated dibenzo-*p*-dioxins. *Mutat Res* 47: 141-160.
 18. Poland A, Knuston JC. 1982. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin and related halogenated aromatic hydrocarbons; examination of the mechanism of toxicity. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 22: 517-554.
 19. Jones G, Butler WH. 1974. A morphological study of the liver lesion induced by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in rats. *J Pathol* 112: 93-97.
 20. Yoo YS. 1999. Endocrine disruptor. *Korea Society of Environmental Administration* 5: 331-337.
 21. Kim YC. 2000. Developmental and reproductive toxicity of dioxins and related compounds. *J NERI* 5: 373-397.

(2005년 7월 27일 접수; 2005년 9월 23일 채택)