

홍삼 투여가 TBTO의 성호르몬 활성에 미치는 영향

최한영
서울보건대학 환경보건과

Effect on Sex hormone activity of TBTO against injected red Ginseng extract

Han-Young Choi
Department of Environmental Health, Seoul Health College

Abstract

The purpose of this study finds out the effect of red ginseng extract (1.0g/kg) on TBTO (10, 20, and 40mg/kg) which poisons against some organs like thyroids gland, liver, kidney, testis, ovary, sex hormone activity of rats are examined by gastric tubing for 3 weeks.

The weight of each organ in treated group were increased, especially liver in female and those of testis in males were significantly increased at 10, 20 and 40mg/kg ($P<0.05$, $P<0.01$). In case of sex hormone activity of each sex, the estradiol activity of female and testosterone activity of males were significantly decreased rather than the control group ($P<0.05$, $P<0.01$)

According to between the TBTO treated group and 10+rGe group of the testosterone activity each sex were significantly increased ($P<0.01$).

Key words: TBTO, Testosterone, Estradiol, Ginseng extract

*Corresponding author E-mail : choihan@shjc.ac.kr

1. 서 론

환경호르몬이란 환경에 노출된 화학물질이 생체내로 유입되어 마치 호르몬처럼 작용한다는 의미에서 만들어 졌으며 학술적으로 널리 사용되는 용어는 내분비교란물질이다. 세계자연보호기금(WWF)에서는 자연계에 노출된 환경호르몬의 종류를 67종으로 선정하고 있다.

이중 합성화합물류에 속하는 유해화학물질 중 최근 Dioxin, PVC, DDT, Bisphenol A, 및 선저도료나 어망, 어구 등에 사용되는 TBT 화합물이 문제시 되고 있다.

내분비교란물질로 알려진 tributyltin (TBT) 화합물의 생태계 교란 현상은 '80년대 초 영국과 프랑스에서 참굴(Crassostrea gigas)의 폐각기형과 개체군의 감소를 통해 처음 보고¹⁾ 되었고, 연이은 독성시험을 통하여 TBT 화합물이 굴의 성장 억제와 폐각기형을 일으키고 치패의 성장에 영향을 미치며, 홍합의 성장 속도를 감소시키고, 홍합유생의 높은 사망률을 유도한다는 것이 밝혀졌다.³⁻⁵⁾ 또한 복조류에 imposex를 일으키는 것이 밝혀지면서 이를 TBT 화합물의 유용한 생물지표로서 활용되고 있다.

이 같은 합성화합물의 환경호르몬 물질은 비단 생식기능에 제한되는 것이 아니며, 캐나다 퀘벡주 북부의 이누이트족의 어린이 들처럼 면역력이 떨어져 호흡계 질환과 중이염에 시달리고 있고, 타 지역에 비해 모유의 PCB 농도가 7~10배 높다는 점이 밝혀졌다. Impos-sex를 일으키는 기전에 대해서는 정확히 밝혀지지 않았으며, 단지 환경호르몬 물질이 천연호르몬 같이 행동한다는 모방설, 봉쇄설 등 몇몇 가설에 기인하는 것으로 알려져^{6,7)} 있을 뿐 충분히 검증되지 않은 상황이다.

따라서 본 연구는 TBT화합물중에서도 독성이 강하다고 알려진 bis(tributyltin) oxide(TBTO)를 랫드에 투여하여 성호르몬 물질의 활성을 분석하고, 또한 홍삼엑기스

(rGe)를 투여하여 TBTO 증독에 미치는 해독 작용을 조사 연구한 결과 의의있는 지견을 얻었기에 보고한다.

II. 실험재료 및 방법

1. 실험동물 및 시약

대한실험동물센터에서 공급 받는 Sprague-Dawley계 랫드를 암(수 각각 42마리 (체중 수컷: 130~170g, 암컷: 120~160g) 씩을 실험실 환경에서 적응시킨 후 체중에 따라 난 피법으로 1군당 6마리씩 총 7군으로 나누어 3주간 실험에 사용하였다. 실험기간중 물과 사료는 제한없이 공급하여 사육실의 온도는 20± 2℃로 유지하고 자연채광 하에서 랫드용 케이지에 넣어 사육하였다. 시약중 TBTO (sp ≍ 1.17)는 스위스 Fluka 화학사, kit, testosterone kit coat-A count 및 estradiol kit coat-A-count는 미국 Diagnostic 제조회사 제품을 각각 사용하였다.

2. 실험방법

1) 약물투여

(1) 대조군: olive oil을 5.0mg/kg씩 주입관을 통해 경구 투여하였다.

(2) TBTO 투여군: TBTO를 각각 10mg/kg, 20mg/kg 및 40mg/kg이 되도록 TBTO를 olive oil에 녹여 대조군과 같은 방법으로 투여하였다.

(3) TBTO 와 rGe병용투여군: (2)의 투여군에 각각 rGe를 1.0g/kg씩을 동시 투여하였다.

2) LD₅₀치 측정

체중 150~200g의 건강한 수컷 Sprague-Dawley계 랫드에 TBTO를 경구투여한 다음 24시간 이후의 처사 유무를 관찰하여 Litchfield-Wilcoxon⁸⁾법에 따라 LD₅₀치를

구하였다.

3) 체중 및 각 조직기관 중량 측정

최종약물투여 24시간 후의 체중을 측정하고 랫드를 ether로 마취시키고 신속히 복부 정중선을 절개하여 복부 대동맥에서 채혈하였다. 채혈 후 갑상선, 간장, 신장, 정소 및 난소의 원형을 유지하면서 생리 식염수용액으로 깨끗이 씻어 여지로 수분을 제거한 다음 즉시 각 조직기관의 중량을 측정하였다.

4) Testosterone 및 estradiol 분석

혈청을 각 testosterone kit coat-A-count 및 estradiol kit coat-A-count에 의한 γ -counter에서 활성을 분석하였다.

III. 결과 및 고찰

1. LD₅₀치

TBTO를 일정하게 랫드에 경구투여하고 24시간후의 치사유무를 관찰하여 Litchfield-Wilcoxon 법에 의하여 구한 LD₅₀치는 189mg/kg이었다. 이는 Yoshizuka⁹⁾ 등의

Wistar계 수컷에 대한 근육주사 투여한 LD₅₀치 1920mg/kg 보다는 10배정도 낮은 수치였다. 그러나 Funahashi¹⁰⁾등의 Spargue-Dawley 랫드에 대한 경구투여한 LD₅₀ 치 197mg/kg와는 유사하였다.

이는 투여방법과 동물종류의 차이에 따라 LD₅₀치가 다르게 나타난 것으로 사료된다.

2. 체중 및 각 조직기관 중량변화

Table 1에서 보는 바와 같이 3주후에 체중증가율은 암·수 다같이 대조군에 비하여 TBTO 투여군에서 감소하는 경향을 나타내었으며 특히 수컷에서는 대조군의 34.3% 증가에 비하여 TBTO를 10mg/kg, 20mg/kg 및 40mg/kg 투여군에서 각각 19.9%, 12.9%, 7.5%로 증가하여 유의성 있는 감소를 나타내어 TBTO 의 독성에 기인한 것으로 사료된다 (P<0.01).

한편 rGe를 병용투여한 군에서는 다소 체중증가율을 보였으며 특히 수컷의 경우 TBTO 20mg/kg + rGe 1.0g/kg 투여군에서 유의한 증가율을 나타내어 rGe 에 의한 TBTO해독작용이라 사료된다.

Table 1. Effect of TBTO on each organ weighs in rats for 3 weeks

		Control	TBTO oral does (mg/kg) ^a					
		(5.0ml/kg)	10	20	40	10+rGe ^b	20+rGe	40+rGe
Males								
Body	Initial	155.6±3.1	155.6±5.0	159.0±6.5	153.6±3.5	153.6±0.5	166.6±1.5	163.3±3.5
Weight	Final	209.0±6.7	186.5±5.0	179.6±6.0	130±9.1	191.6±6.5	198.0±3.6	191.6±5.7
Thyroid gl.		0.049	0.069 *	0.067 *	0.082 *	0.067	0.072	0.084
Liver		3.349	4.276 *	3.529 *	4.222	4.109	4.175	4.786
Kidney		0.440	0.418	0.358 **	0.469	0.509 *	0.458 *	0.543
Testes		0.707	0.771 *	0.761 *	0.930 *	0.735	0.649	0.869
Females								
Body	Initial	140.3±1.5	147.0±10.2	134.3±2.5	135.3±1.5	133.0±3.6	131.0±6.0	135.6±2.1
Weight	Final	181.3±2.3	187.3±5.8	164.0±7.5	124.9±1.8	170.0±6.8	157.0±5.6	129.1±1.0
Thyroid gl.		0.067	0.064	0.069	0.093 *	0.073	0.102 **	0.108
Liver		3.546	4.161 **	4.398 **	5.133 **	3.937	4.577	4.678
Kidney		0.396	0.414	0.384	0.448 **	0.404	0.419	0.426
Testes		0.038	0.043	0.026 *	0.035	0.035	0.036 *	0.023

Each value represents the mean ± SD of data from 6 rats/group

a : TBTO, b : red ginseng (1.0g/kg)

Significant difference between control and treated group, TBTO treated and rGe group

(* : P<0.05, ** : P<0.01).

Table 2. Effect of TBTO on serum hormone in rats for 3 weeks

	Control (5.0ml/kg)	TBTO oral does (mg/kg) ^a					
		10	20	40	10+rGe ^b	20+rGe	40+rGe
Males							
Testosterone (ng/ml)	0.16±0.03	0.12±0.03**	0.08±0.04	0.02±0.005*	0.15±0.05**	0.12±0.03	0.03±0.01*
Estradiol (pg/ml)	21.56±1.43	20.60±5.50	26.23±5.60	30.26±9.80	17.56±6.87	23.36±2.95	27.03±4.30
Females							
Testosterone (ng/ml)	0.013±0.005	0.013±0.005**	0.01±0.001**	0.013±0.005**	0.013±0.005**	0.06±0.02**	0.043±0.005
Estradiol (pg/ml)	27.63±0.66	25.36±5.05*	23.23±3.85**	20.60±2.68**	31.33±3.90	25.53±5.10	21.26±4.00*

Each value represents the mean ± SD of data from 6 rats/group

a : TBTO, b : red ginseng (1.0g/kg)

Significant difference between control and treated group, TBTO treated and rGe group

(*P<0.05, **P<0.01).

각 조직기관의 중량변화는 TBTO의 투여량 증가에 따라 대조군에 비해 암·수 모두 증가되었다. 특히 수컷에서는 신장을 제외한 조직기관에서 유의성이 인정되었으며 (P<0.05) 암컷에서도 유의성 있게 증가 되었다 (P<0.01). 또한 TBTO 투여량 변화에 따른 rGe 일정량 병용 투여군에서는 갑상선 을 제외한 암·수 모두 중량이 원상태로 감소 하는 경향을 나타내었는데 이는 rGe가 조직 의 활성변화에 영향을 준 결과라고 사료되나 유의성은 없었다. Wester ¹¹⁾ 등은 TBTO의 2년간 만성독성실험에서 갑상선, 간장, 신장 및 난소 등의 중량은 증가하였고 고환은 감소 하였다고 보고하였다. 또한 Krajnc ¹²⁾ 등은 4주간 TBTO를 고농도로 정규적 투여군에서 간장, 신장이 유의하게 증가한다고 보고 하였다. 본 연구에서도 대조군에 비하여 각 TBTO 암·수 모든 투여군에서 Wester ¹¹⁾,

Krajnc ¹²⁾ 등의 결과와 유사하였다.

3. 성 hormone 물질 활성

Table 2에서 보는 바와 같이 TBTO를 10m/kg, 20mg/kg 및 40mg/kg씩 투여량을 증가한 결과 수컷의 혈청 중 testosterone은 대조군의 0.16ng/kg에 비해 각각 0.12ng/ml 0.08ng/ml 및 0.02ng/ml로 유의성 있는 감소현상을 나타내었다.

또한 암컷의 estradiol도 대조군의 27.63 pg/ml 에 비해 각각 25.36pg/ml, 23.23 pg/ml 및 20.60pg/ml로 역시 유의성 있는 감소를 나타내었다.

한편 수컷의 estradiol 성분은 TBTO의 투여량 증가에 따라 증가하는 경향을 나타 내어 testosterone과는 반대현상을 보이고 있으며 암컷의 testosterone은 거의 변화가

없었다. 한편 rGe병용 투여군에서는 수컷의 testosterone 함량과 암컷의 testosterone 및 estradiol 분비량은 유의성 있게 회복되었음을 알 수 있다.

IV. 결 론

TBTO 독성물질을 랫드에 3주간 투여하고, 해독 효과를 보기 위하여 홍삼엑기스를 첨가하여 각 조직 무게 변화와 성호르몬 물질 활성변화를 관찰한 결과 다음과 같았다.

1. 체중은 대조군에 비하여 암·수 모두 TBTO 투여 군에서 유의성 있는 감소율을 나타내었다($P < 0.01$). 또한 각 기관 중량은 암·수 모두 TBTO 처리군에서 감소현을 제외한 나머지 조직 기관에서 증가하였다.

2. 성 호르몬 물질은 TBTO 투여에 따라 수컷의 testosterone 과 암컷의 estradiol 의 함량이 대조군에 비하여 유의성 있는 감소를 나타내었다 ($P < 0.05$, $P < 0.01$).

3. 각 TBTO 투여에 따른 10+rGe 투여군에서는 암·수 모두 Testosterone 함량이 유의성 있게 증가 되었다($P < 0.01$).

참 고 문 헌

1. Stephenson, M. D. A field bioassay approach to determining tributyltin toxicity to oysters in California Mar, Environ, Res 32, 51-59, 1991.
2. Lawler. I. A. and aldrech, J. C. Sub-lethal effects of bis(tri-n-butyltin) oxide on Crassostrea gigas spat, Mar. Poll. Bull, 18(6), 274-279, 1987.
3. Bryan, G. W, Gibbs P. E. hummer

- stone, L.G. and Burt, G. R. The decline of the gastropod Nucella lapillus around South-West England: evidence for the effect of tributyltin from antifouling paints. J. Mar. Bio. Ass. U.K. 66, 611-640, 1986.
4. Horicuchi, T, Shiraiishi, H, Shmizu, M., Yamasaki, S. and Morita, M. ImPOSEX and organotin compounds in this clavigera and T. Bronni in Japan. J. Mar. Biol. Ass. U.K. 74, 651-669, 1994.
5. Ten Halies-Tjabbes, C, Kemp, J. P. and Boon, J. P. InPOSEX in whelks (Buccinum undatum) from the open North sea : Relation to shipping traffic intensities. Mar. Poll. Bull., 28(5), 311-313, 1994
6. Kavlock, R, J., et al. Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors, A report of the U.S EPA-Sponsored workshop, Environ, Health Persh. 104 suppl, 4, 714-740, 1996.
7. Toppari, J, et al. Male reproductive Health and environmental xonoe stogents, Environ. Health Persp. 104 suppl 4, 714-808, 1996.
8. Litchfield, J. J and wilcoxon, F. A Simplified method of evaluating does-effect experiments. J. Phamacol. Exp. Therap., 96, 99-113, 1949.
9. Mitsuaki, Yoshizuka., et al. Studies on the hepatotoxicity induced by bis (tributyl tin)oxide. Arch, Toicol., 66, 182-187, 1992.
10. Norio Funahashi, Isao Iwasaki and Genshiro IDE. Effect of Bis(tri-n-butyl tin)oxide of Endocrine and cynphaid

- organs of male rats, *Acta, pathologica.* 30(6), 955-966, 1980.
11. Wester, P. W., Krajnc, E. I. Van Leeuwen, F. X. R., Loeber, J. G., Van Der Heijden C. A., Vaessen, H. A. M., G., and Hellenam, P. W. chronic toxicity and carcinogenicity of bis(tri-n-butyltin) oxide (TBTO) in the rat, *Food Chem, Toxicol.* 28. 179-180, 1990.
12. Krajnc, E. I., P.W. Wester. J. G. Loeber, F. X. R. Van Leeuwen, J. G. Vos, H. A. M. G. Vaessen, and C. A. van der Heijden. Toxicity of bis(tri-n-butyltin)oxide (TBTO) in the rat. I. Short-term effects on general parameters and on the endocrine and lymphoid systems, *Tox. Appl. Pharm.*, 75, 363-386, 1984.