

## 암컷 설치류에서의 생식 노화

이 성 호<sup>†</sup>

상명대학교 생명과학전공

### Reproductive Aging in Female Rodents

Sung-Ho Lee<sup>†</sup>

Department of Life Science, Sangmyung University, Seoul 110-743, Korea

**ABSTRACT** : In all female mammals, reproductive system is one of the first biological systems to show age-related decline. Female mammals in reproductive aging, though the phenomena is somewhat species-specific, start to show declining fertility and changes of numerous physiological functions. This review will present a current information on the aging of the female reproductive hormonal axis and introduce three useful rodent models for studying this field. Middle age(8~12 months old) in female rats and mice is comparable to the stage prior to the entry of menopause in human. In this period pulsatile and surge GnRH secretion from hypothalamus gradually attenuated, then reduced pulsatile and surge LH secretion is followed consequently. This age-related defects in GnRH-LH neuroendocrine axis seem to be highly correlated with the defects in brain signals which modulate the activities of GnRH neuron. Many researchers support the idea which the age-related hypothalamic defects are the main cause of reproductive aging, but some ovarian factors such as inhibin response also could contribute to the induction of reproductive senescence. Some rodent models are quite valuable in studying the reproductive aging. The follitropin receptor knockout(FORKO) mice, both of null and haploinsufficient state, could produce depletion of oocyte/follicle with age. Dioxin/aryl hydrocarbon receptor(AhR) knockout mice also show severe ovarian defects and poor reproductive success early in their life compared to the age-matched normal mice. Further studies on the reproductive aging will be a great help to evaluate the benefits and risks of hormone replacement therapy(HRT) and to improve the safety of HRT.

**Key words** : Reproductive aging, GnRH-LH neuroendocrine axis, Ovarian deficiency, Transgenic models.

**요 약** : 암컷 포유동물의 노화 과정에서 생식계는 체내 여러 시스템 가운데 가장 먼저 기능 저하가 나타난다. 생식 노화(reproductive aging) 과정 중인 암컷 포유동물은 비록 종 특이성이 있지만 주기성(cyclicality)의 소실과 같은 생식 능력의 감소와 함께 여러 기능들의 변화가 동반되면서 궁극적으로 인간의 폐경 현상과 같은 생식 능력 상실이 나타난다. 본 증설은 암컷 포유동물의 생식호르몬 축, 특히 신경내분비 회로의 노화에 대한 정보들과 노화 연구에 유용한 설치류 모델들을 소개하고자 한다. 암컷 설치류의 중년(middle age, 생후 8~12개월)은 인간의 폐경기 진입 직전에 해당되는 시기로, 이 시기에 시상하부 GnRH 분비의 맥동성과 급등(surge)이 현저히 지연되기 시작하고, 곧 이어 뇌하수체 LH 분비의 맥동성과 급등이 역시 약화 내지 지연된다. 노화와 관련된 GnRH-LH 신경내분비 활성화의 결손은 시상하부 GnRH 뉴런의 활성을 조절하는 여러 자극(예, glutamate)들의 변화와 밀접하게 연관되어 있다. 많은 연구자들이 이러한 ‘시상하부 결손(hypothalamic defects)’이 생식 노화의 주된 요인임을 지지하지만, inhibin과 같은 난소 요인의 변화 역시 생식 노화의 유도와 관련된 것으로 보인다. 생식 노화를 연구함에 유용한 몇몇 설치류 모델이 있다; FSH 수용체 녹아웃(follitropin receptor knockout; FORKO) 생쥐 모델의 경우는 homozygous(null) 뿐만 아니라 heterozygous(haploinsufficient) 상태도 노화에 따른 난자/난포의 고갈을 나타낸다. Dioxin/aryl hydrocarbon 수용체 녹아웃(AhRKO) 생쥐 모델도 유사한 상태를 유발할 수 있다. 생식 노화의 기작에 관한 연구는 삶의 질을 높이기 위한 수단들, 예를 들어 호르몬 보충요법(HRT)의 장단점을 평가하고 안전성을 제고하는데 도움이 될 것이다.

## 서 론

생식계(reproductive system)는 암컷 포유동물의 체내 여러 시스템 가운데 노화 과정에서 기능 저하를 가장 먼저 그리고 가장 확실히 보인다. 본 논문에서는 이러한 노화에 따른 생식계의 구조 및 기능의 변화를 편의상 생식 노화(reproductive aging)라 칭하기로 하고, 설치류인 흰쥐와 생쥐를 대상으로 하여 얻어진 정보들을 소개한다. 비록 종 특이성이

<sup>†</sup> 교신저자: 서울시 중로구 홍지동 7, 상명대학교 생물학과, (우) 110-743, (전) +82-2-2287-5139, (팩) +82-2-2287-0070, E-mail: shlee@smu.ac.kr

있지만 암컷 포유동물의 경우, 생식 노화 현상은 일반적으로 주기성(cyclicality)의 상실, 난자/난포의 고갈에 따른 생식력의 점진적인 감소, 난자 질의 저하, 자궁의 결함 그리고 신경내분비 축(neuroendocrine axis) 활성의 변화가 동반된다(Costoff & Mahesh, 1975; Faddy *et al.*, 1983; Wise *et al.*, 1999). 궁극적으로 생식 노화는 난소의 주된 기능들인 난자 생산과 sex steroid 분비 정지이지만, 그 시작은 '시상하부 결함(hypothalamic defect)'이라고 믿는 연구자들이 다수이다. 생식 노화 현상은 일견 사춘기 개시 전후에 보이는 현상들과 역순으로 볼 수 있다. 즉, 주기성이 없는 상태(acyclicity)에서 점차 주기성(cyclicality)을 갖게 되는 과정이 사춘기 개시이며, 반대로 주기성을 상실하는 과정이 생식 노화로, 두 과정의 기저에는 시상하부-뇌하수체 신경내분비 축의 활성 변화가 자리 잡고 있다는 개념이다. 본 논문에서는 생식 노화 과정과 관련된 시상하부 결함의 증거들로, 노화에 따른 GnRH-LH 신경내분비 축의 활성 감소, GnRH 뉴런을 자극의 신호들의 노화에 따른 감소 현상, sex steroid 신호에 의한 되먹임 조절 변화를 소개하고자 한다. 그리고 생식 노화의 연구에 유용한 몇몇 생쥐 모델을 언급하고자 한다.

## 생식 노화와 시상하부 결함

생식 능력을 획득하게 되는 사춘기 개시에 관한 현재 수준의 개념은 (i) 먼저 시상하부 GnRH 뉴런에 대한 억제적 조절인 'gonadostat'가 사라지고 glutamate와 같은 흥분성 신경 전달물질들에 의한 GnRH 뉴런의 활성화가 일어나서 분비, 맥동성(pulsatility) 그리고 급등(surge)이 서서히 증가하게 되고, (ii) 증가된 GnRH 입력에 대한 뇌하수체에서의 FSH와 LH의 반응성 증가가 일어나며, (iii) 이들 gonadotropin에 의해 난소에서의 난포 성장이 촉진되고 분비가 증가된 sex steroid들에 대한 양성 되먹임(positive feedback)이 작동하기 시작한다(Messinis, 2006). 한편, 생식 노화는 사춘기 개시 무렵에 일어나는 시상하부-뇌하수체-난소 호르몬 축(hypothalamus-pituitary-ovary hormonal axis) 상의 변화와 역순인 현상들이 일어나는 것으로 보인다. 흰쥐나 생쥐와 같은 암컷 설치류의 중년(middle-age)은 대략 생후 8~12 개월로 상정할 수 있는데, 이 시기는 인간의 폐경기 진입 직전에 해당되는 시기로서 시상하부 GnRH 분비의 맥동성과 급등이 현저히 지연되고, 곧 이어 뇌하수체 LH의 맥동성과 급등이 약화 지연되면서 점차 주기성을 잃어 가며, 이후 노년기인 생후 17~21개월에는 무주기성(acyclic), 즉 생식주기가 완전히 소실된다(Huang & Meites, 1975; Vom Saal *et al.*,

1994). 이와 같이 규칙적인 주기에서 불규칙한 주기로 전환하는데 기여하는 주된 요인은 '시상하부 결함'으로, 생식 노화의 기작으로 난소 내 난자 집단이 시간이 경과됨에 따라 단순히 고갈되는 것이라는 설명도 가능하지만 이에 대해서는 확실한 고전적인 반증들이 있다. 먼저, 규칙적인 주기를 보이던 정상 흰쥐의 난소를 제거한 뒤 노화된 난소를 신장에 이식했을 때 난포의 성장과 배란이 유도되었다(Peng & Huang, 1972). 또한, 노화된 흰쥐의 제3뇌실에 태아의 시상하부를 이식했을 때 난소 무게의 증가와 난포 형성과정이 재개되었다(Huang, 1988). 그리고 시상하부를 전기적으로 자극하거나 뇌혈관 장벽(brain-blood barrier, BBB)을 통과하는 약물을 투여했을 때 노화 쥐의 생식 능력이 회복되었다(Clemens *et al.*, 1969; Quadri *et al.*, 1973). 이러한 증거들은 생식주기의 정지가 궁극적으로 난포의 고갈에 의한 것이긴 하나, 그 시작인 불규칙한 주기로의 진입은 시상하부-뇌하수체 신경내분비 축의 결함에 의한 것임을 강력히 시사한다. 이 축은 GnRH- gonadotropin(FSH/LH)로 구성되며, 그 상위 조절인자들로는 흥분성(예, glutamate) 또는 억제성(예, GABA) 아미노산계 신경전달물질, 카테콜아민, 신경펩타이드 가운데 neuropeptide Y(NPY), 내인성 오피오이드 펩타이드(endogenous opioid peptide, EOP) 등의 입력을 받으며, 난소로부터의 sex steroid(에스트로겐과 프로게스테론)에 의한 되먹임 조절도 받는다(Moguilevsky & Wuttke, 2001). 그러므로 생식 노화를 유도하는 시상하부 결함에 상기한 여러 입력들과 관련될 가능성을 예견할 수 있다.

## 생식 노화와 관련된 GnRH와 Gonadotropin 분비의 변화

주기성을 잃기 직전의 중년 흰쥐(middle-aged rat)는 proestrus 시기 LH 급등이 젊은 흰쥐에 비해 유의하게 낮아지며, 이때 중앙기저 시상하부(mediobasal hypothalamus, MBH)로부터의 GnRH 분비 맥동성과 급등 역시 감소하였다(Cooper *et al.*, 1980; Zuo *et al.*, 1996; Rubin, 2000). 이는 아마도 노화 흰쥐의 GnRH 펄스 생성기(pulse generator)의 전기활성이 젊은 쥐에서보다 지체되기 때문인 것으로 추정된다(Hall *et al.*, 2000). 이는 폐경 여성의 GnRH 맥동성이 30% 정도 감소된다는 보고에 의해 지지된다(Sano & Kimura, 2000).

생식 노화가 진행되면서 Proestrus 시기의 LH 급등이 지연됨에 비해, estrus 시기에 혈중 FSH 수준이 오히려 상승됨이 보고되었는데, 이는 생식주기가 규칙적에서 불규칙적으로

전이되는 과정의 최초 신호로 받아들여진다(Park *et al.*, 2002). 이러한 생식 노화와 관련된 FSH의 상승은 난소에서 분비되는 *inhibin*의 혈중 수준 감소에 의한 것으로 추정되었다. 실제로 중년 쥐에서의 혈중 *inhibin* 감소가 보고되었으며(DePaolo, 1987), 폐경이 진행 중인 여성에서도 이러한 현상이 나타난다(Sherman *et al.*, 1976). 물론, GnRH 분비와 맥동성의 변화 역시 생식 노화 과정의 FSH 상승에 기여할 수 있을 것으로 추정된다.

## 생식 노화 중 GnRH 뉴런의 활성화 감소

중년 쥐에서의 GnRH 분비 감소는 노화에 따른 GnRH 뉴런 수의 감소나 뉴런 내의 분비 기구의 결함이 생기는 것에 기인하는 것이 아니라 proestrus 시기에 적절한 자극을 받지 못해서인 것으로 보인다. 그 증거로, 뉴런 활성화의 지표인 *c-fos*와 *c-jun*의 발현이 젊은 쥐에 비해 중년 쥐의 GnRH 뉴런에서 유의하게 감소하였다(Lloyd *et al.*, 1994; Rubin *et al.*, 1994). 특히, 시상하부 시각신경 교차상핵(suprachiasmatic nucleus, SCN)에 위치한 일주기 조절자(circadian pacemaker)로부터 분비되는 신경 펩타이드 신호인 vasoactive intestinal peptide(VIP)의 자극에 의한 GnRH 뉴런에서의 *c-fos* 발현이 중년 쥐에서 40% 정도 감소함이 관찰되었는데, 이는 일주기 리듬에 대한 GnRH 반응이 중년 이후 감소함에 대한 설명이 될 수 있다(Krajnak *et al.*, 2001). 아래에 시상하부 GnRH 뉴런의 활성화에 영향을 미치는 신경 전달물질 또는 신경 펩타이드들과 생식 노화와의 상관관계를 기술하였다.

### 1. Glutamate

Glutamate는 aspartate와 함께 중추신경계에서 광범위하게 작용하는 대표적인 흥분성 아미노산계 신경 전달물질이며, 특히 시상하부에 수용체가 많이 분포되어 있다(van den Pol *et al.*, 1990; Brann & Mahesh, 1997). Glutamate 수용체는 크게 ionotropic 수용체와 metabotropic 수용체로 나뉘며, 전자는 다시 N-methyl-d-aspartate(NMDA), kainate, AMPA 수용체로 세분되는데, 이들 모두 시상하부에서 발현되어 GnRH와 LH의 분비 조절에 중요한 역할을 담당한다(Brann & Mahesh, 1997). 중년 쥐에서의 glutamate에 의한 시상하부 GnRH의 분비와 발현은 젊은 쥐의 경우와 비교해서 모두 유의하게 감소하였으며, 이어 LH의 분비 역시 유의하게 감소하였다(Zuo *et al.*, 1996; Gore *et al.*, 2000). 시상하부에서의 glutamate 수용체 아형(NMDAR1, NMDAR2a, NMDAR2b)은 난소로부터의 sex steroid에 의해서 발현이 조절되는데,

중년 쥐에서는 발현이 감소하였고 GnRH 뉴런에서 NMDAR1을 공동 발현하는 경우도 감소하였다(Zuo *et al.*, 1996; Arias *et al.*, 1996; Gore *et al.*, 2000; Gore, 2001).

### 2. 기타 신경 조절물질들

카테콜아민류 신경 전달물질인 노르에피네프린(NE)이나 도파민(DA)이 LH 분비를 조절함은 잘 알려져 있다(Barraclough & Wise, 1982; Barraclough, 1994). 시상하부 GnRH 뉴런에도  $\alpha$ -1과  $\alpha$ -2 수용체가 존재하므로 카테콜아민에 의한 직접적인 조절이 가능하다(Hosny & Jennes, 1998). 흥미롭게도 생후 12~14 개월 된 중년 흰쥐 시상하부에서 NE의 함량과 분비 감소가 보고되었다(Mohankumar *et al.*, 1994, 1995; Wise, 1984). 그런데, 카테콜아민 생합성과정의 rat-limiting enzyme인 tyrosine hydroxylase(TH)의 시상하부에서의 발현이 젊은 쥐와 중년 쥐 사이에 변화가 없으므로 보아 카테콜아민의 생합성 저하보다는 분비 감소가 생식 노화 과정에서의 GnRH-LH 분비 감소에 더 영향을 미치는 것으로 보인다(Temel *et al.*, 2002). 그런데, NE와 DA는 NPY 뉴런에도 존재할 수 있고, NPY와의 시너지 작용으로 GnRH와 LH 분비를 조절함이 보고되었다(Allen *et al.*, 1987; Sahu & Kalra, 1998). 실제로 proestrus 시기 중년 흰쥐의 궁상핵(arcuate nucleus, ARC)과 정중용기(median eminence, ME)의 NPY 함량과 preproNPY mRNA 수준이 젊은 쥐에 비해 감소함은 노화된 쥐에서 NPY 합성에 결함이 나타남을 의미한다(Sahu & Kalra, 1998). 따라서 카테콜아민과는 반대로 NPY는 분비보다는 합성 저하가 생식 노화와 관련된 GnRH-LH 분비 저하에 기여하는 것으로 추정된다. VIP와 NPY가 흥분성 신경 펩타이드로 작용하는 것에 비해 오피오이드 펩타이드(EOP)는 억제성으로 작용한다(Kalra, 1985). EOP는 proestrus 시기 GnRH 뉴런에 작용하는 대표적인 억제 입력으로, LH 분비의 경우 antagonist인 naloxone이나 naltrexone 주사에 의해 증가하고 agonist인 morphine 처리에 의해 감소한다(Petraglia *et al.*, 1986). 지속적으로 estrus 시기만을 보이는 중년 흰쥐에서 naloxone 투여에 의한 LH 증가가 젊은 쥐에 비해 유의하게 감소한다(Field & Kuhn, 1988). 그러나, 반복적으로 naloxone을 투여할 경우, 대략 절반 정도의 동물이 지속적인 estrus 상태가 깨진 채 LH 급등과 배란을 보였다(Field & Kuhn, 1989). 아마도 생식 노화 과정에서의 EOP 기조의 변화는 GnRH-LH 급등을 생성하는데 직접적으로 그다지 필요하지 않은 신경내분비 환경이 형성되는데 기여하는 것으로 보인다.

### 3. Steroid 호르몬 수용체와 되먹임 조절

생식 노화가 진행되면서 먼저 에스트로겐 다음 프로게스테론에 대한 신경 내분비계의 순차적인 반응 상실이 나타난다(Tsai *et al.*, 2004). 이러한 sex steroid의 LH 급등 생성을 위한 되먹임 작용의 약화는 에스트로겐 and/or 프로게스테론 수용체들의 발현 양상의 변화와 연계되리라고 추정된다. 실제로, 생식 노화 과정에서 시상하부의 anteroventral periventricular region(AVPV), 복내측핵(ventromedial nucleus, VMN) 그리고 ARC에서 프로게스테론 수용체 mRNA가 감소함이 보고되었다(Mills *et al.*, 2002). 에스트로겐 수용체(ER- $\alpha$ 와 ER- $\beta$ ) 발현의 경우 생식 노화 과정에서 변화가 없다는 주장과 생후 24개월 된 쥐의 시삭전핵(preoptic nucleus, PON)에서 ER- $\alpha$  발현이 감소하고 일주기와 관계되는 SCN에서의 ER- $\beta$  발현이 사라진다는 반대 보고가 있다(Wilson *et al.*, 2002; Chakraborty *et al.*, 2003). 또한, 시상하부의 GnRH 뉴런 일부에서 ER- $\beta$ 가 발현됨이 보고되었으므로, GnRH 분비 조절의 기작으로는 에스트로겐에 의한 각종 신경전달물질 분비 조절을 통한 간접적인 경로 외에도 에스트로겐의 직접적인 조절경로가 존재하리라 추정할 수 있다(Hrabovsky *et al.*, 2001; Kallo *et al.*, 2001). 이외에도 최근 막 수용체형의 sex steroid 수용체 등 새로운 아형들이 추가로 알려지고 있으므로 생식 노화와 sex steroid에 의한 되먹임 조절의 상관관계를 정확히 이해하기 위해서는 향후 더 많은 연구가 필요하다.

### 4. 생식 노화 과정중 뇌하수체에서의 유전자 발현 변화

난소 절제 후 sex steroid를 보충한 중년 흰쥐와 젊은 쥐를 비교한 최근 연구에서 중년 흰쥐 뇌하수체에서의 gonadotropin subunit와 GnRH 수용체 유전자 발현이 감소하였고, 고아 핵수용체(orphan nuclear receptors)인 Nr5a1(steroidogenic factor-1, SF-1)와 Nr5a2(liver receptor homologue-1) 그리고 follistatin과 inhibin subunit의 발현 감소가 나타났다(Zheng *et al.*, 2007).

### 생식 노화 연구에 유용한 형질 전환 동물 모델들

생식 노화는 시상하부 결함으로부터 유도되지만, 궁극적으로 가시적인 현상은 난포/난자의 점진적인 고갈이다. 비록 흰쥐와 생쥐의 수명이 인간에 비해 현저히 짧지만 노화 연구를 위해서는 길게는 생후 21개월에서 짧게는 8개월 이상의 동물이 필요하다. 그러므로 생식 노화의 연구에 있어서 가장 큰 어려움은 장기간 사육된 동물을 사용해야 하는 것인데,

이는 상당한 기간, 인력 그리고 경비를 요구한다. 따라서 적절한 형질전환동물에 대한 필요가 높은 연구 영역이라 할 수 있다. 노화의 지표인 난포/난자 고갈을 유도하기 위해서는 일차적으로 난포 성장을 유도하는 FSH 신호가 차단되거나 교란된 동물 생산이 고려대상이 된다.

### 1. FORKO 생쥐 모델

암컷 Follitropin(=FSH) 수용체 녹아웃(FORKO) 생쥐는 무배란성 불임이며, 발육이 극도로 저하된 난소로부터의 안드로겐 분비는 정상에 비해 훨씬 높지만, 에스트로겐 분비는 거의 없다(Dierich *et al.*, 1998; Danilovich *et al.*, 2000). 암컷 null 생쥐는 발생 초기부터 지속적인 에스트로겐 결핍 외에도 각종 호르몬 불균형을 나타내어 비만, 골 이상, 심혈관계 장애, 신경손상 등의 노화와 관련된 제반 증상들을 조기에 보이는데, 이는 노인 여성들에서 흔히 나타나는 전형적인 현상들과 대단히 유사하다(Danilovich *et al.*, 2000; 2003). 이처럼 FORKO 생쥐는 노화와 관련된 연구에는 탁월한 모델이지만, 출생부터 불임이고 무주기성인 형질은 생식 노화 연구에 있어서 중대한 결함이 된다. 즉, 동형접합의 돌연변이(null or homozygous mutant) 개체는 실제의 생식 노화 현상을 반영한다고 볼 수 없다. 그 외에도, FSH에 의한 자궁이 부재하므로 적절한 생식세포 형성이 방해되어 출생 2일경에는 난포 내에 존재하지 않는 소수의 난자만이 관찰된다(Balla *et al.*, 2003). 즉, 생식계가 임신중 또는 출생 직후에 악영향을 받는 것으로 보인다.

### 2. 폐경 생쥐(Menopuase Mice) 모델

동형접합(homozygous)인 FORKO 생쥐와는 달리 이형접합(heterozygous), 즉 하나의 FSH 수용체 유전자가 손상된 암컷 생쥐는 비교적 생식 기능의 저하가 약하고 또 그 증상이 시간이 경과함에 따라 나타나는데, 이러한 생쥐는 폐경기 전후의 여성의 생식 기능 상실과 대단히 유사한 표현형을 갖기 때문에 ‘폐경 생쥐’라 칭한다(Danilovich & Sairam, 2005). 생후 3개월의 폐경 생쥐는 적은 수의 한배 새끼를 보이고 교미와 임신 사이의 기간이 매번 임신할 때마다 길어져 6~8회의 출산만이 가능하고, 생후 7개월부터는 주기가 불규칙해지면서 12개월경에는 주기성을 완전히 상실한다(Danilovich & Sairam, 2002).

폐경 생쥐의 난소는 FORKO 생쥐와는 달리 출생부터 생후 3개월까지는 정상 난소와 구별할 수 없다가 이후 난자의 감소가 일어나 생후 12개월경에는 98%의 난자가 소실되는데, 동시기에 정상 난소에서는 여전히 생후 3개월 난소 내 난

자수의 30% 정도를 보유하며, 왕성한 난포형성과정을 보이며 생식 능력을 보유한다(Danilovich *et al.*, 2000). 생후 7개월의 폐경 생쥐의 혈중 FSH 수준은 정상보다 70% 정도 증가하며, LH 수준은 100% 이상 증가하며, 에스트로겐과 프로게스테론 수준은 정상에 비해 50~60% 감소하는데 비해 테스토스테론 수준은 정상 대비 300% 이상 증가한다(Danilovich *et al.*, 2002). 이처럼 주요 생식호르몬 수준들 역시 실제 노화 과정에서 나타나는 수준들과 대단히 흡사하므로, 폐경 생쥐는 생식 노화 연구에 대단히 적합한 모델이라 할 수 있다.

### 3. AhR 녹아웃 생쥐 모델

Dioxin/aryl hydrocarbon 수용체(AhR)는 자연적 또는 인공물질에 결합·반응하는 전자 조절물질로, AhR 활성화는 노화에 수반되는 생식주기 상실을 유도한다(Swanson & Bradfield, 1993; Valdez & Petroff, 2004). 생후 2~2.5개월 인 암컷 AhR 녹아웃 생쥐는 적은 수의 한배 새끼를 보이는데, 3~4번의 생식주기가 경과하면 임신 유지의 어려움, 출산 후 모성 행동의 부재와 수유 부족을 나타낸다(Abbot *et al.*, 1999). 임신 16일부터 생후 2~3일의 AhR 녹아웃 생쥐의 난소는 외견상 정상 난소와 큰 차이가 없지만, 정상에 비해 원시난포(primordial follicle)를 두 배 정도 갖는데 비해 생후 53일의 난소에는 정상에 비해 54% 적은 성숙난포(antral follicle)가 존재한다(Benedict *et al.*, 2000). 따라서 AhR이 매개하는 신호는 임신에서 출생 직후까지는 원시난포 생성을, 그리고 이후에는 성숙난포의 수를 조절하는 기능을 갖는 것으로 보인다. 암컷 AhR 녹아웃 생쥐는 성숙 난포가 적기 때문에 임신 유지와 수유에 필요한 호르몬들을 충분히 생산하지 못하게 되고, 다시 부족한 에스트로겐 생산 때문에 난포 형성 과정이 부진해지는 악순환이 일어난다(Benedict *et al.*, 2003). AhR 녹아웃 생쥐 모델은 전반적으로 생식 노화 현상을 잘 반영하는 표현형을 갖고 있으므로 연구에 적합하지만, 아직까지 AhR 신호의 기능들에 대한 정보가 부족하다는 약점이 있다.

## 결론

흥미롭게도 지난 한 세기 동안 인간의 평균 수명은 거의 2배로 늘어났지만 여성의 생식 노화, 즉 폐경(menopause)은 평균 51세가 계속 유지되고 있다(vom Saal *et al.*, 1994). 최근 중년 이후 높은 삶의 질을 유지하기 위해 호르몬 보충요법(hormone replacement therapy, HRT)이 널리 시도되고

있다(Wise, 2006). 그런데 HRT를 통해 생식 노화와 동반되는 비만 등 여러 문제점들을 경감시키거나 출현의 지연을 피하는 과정에서 때로는 심각한 질환 상태에 빠질 가능성이 있다. 따라서 생식 노화에 대한 체계적인 연구를 통해 이해를 증진시킬 경우 HRT의 장단점이나 안전성에 대한 평가를 내리는데 매우 유용할 것으로 사료된다.

## 인용문헌

- Abbott BD, Schmid JE, Pitt JA, Buckalew AR, Wood CR, Held GA, Diliberto JJ (1999) Adverse reproductive outcomes in the transgenic Ah receptor-deficient mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 155:62-70.
- Allen LG, Crowley WR, Kalra SP (1987) Interactions between neuropeptide Y and adrenergic systems in the stimulation of luteinizing hormone release in steroid-primed ovariectomized rats. *Endocrinology* 121:1953-1959.
- Arias P, Carbone S, Szwarcfarb B, Feleder C, Rodriguez M, Scacchi P, Moguilevsky JA (1996) Effects of aging on N-methyl-d-aspartate(NMDA)-induced GnRH and LH release in female rats. *Brain Res* 740:234-238.
- Balla A, Danilovich N, Yang Y, Sairam MR (2003) Dynamics of ovarian development in the FORKO immature mouse: structural and functional implications for ovarian reserve. *Biol Reprod* 69:1281-1293.
- Barraclough CA (1994) Neurotransmitter regulation of luteinizing hormone-releasing hormone neuronal function. *Acta Biol Hung* 45:189-206.
- Barraclough CA, Wise PM (1982) The role of catecholamines in the regulation of pituitary luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretion. *Endocr Rev* 3:91-119.
- Benedict JC, Lin TM, Loeffler LK, Peterson RE, Flaws JA (2000) Physiological role of the Ah receptor in mouse ovary development. *Toxicol Sci* 56:382-388.
- Benedict JC, Miller KP, Lin TM, Greenfeld C, Babus JK, Peterson RE, Flaws JA (2003) Aryl hydrocarbon receptor regulates growth, but not atresia, of mouse pre-antral and antral follicles. *Biol Reprod* 68:1511-1517.
- Brann DW, Mahesh VB (1997) Excitatory amino acids: evidence for a role in the control of reproduction and

- anterior pituitary hormone secretion. *Endocrine Rev* 18:678-700.
- Chakraborty TR, Hof PR, Ng L, Gore AC (2003) Stereologic analysis of estrogen receptor alpha(ER-alpha) expression in rat hypothalamus and its regulation by aging and estrogen. *J Comp Neurol* 466:409-421.
- Clemens JA, Amenomori Y, Jenkins T, Meites J (1969) Effects of hypothalamic stimulation, hormones, and drugs on ovarian function in old female rats. *Proc Soc Exp Mol Med* 132:561-563.
- Cooper RL, Conn PM, Walker RF (1980) Characterization of the LH surge in middle-aged female rats. *Biol Reprod* 23:611-615.
- Costoff A, Mahesh VB (1975) Primordial follicles with normal oocytes in the ovaries of postmenopausal women. *J Am Geriatr Soc* 23:193-196.
- Danilovich N, Sairam MR (2002) Haploinsufficiency of the follicle-stimulating hormone receptor accelerates oocyte loss inducing early reproductive senescence and biological aging in mice. *Biol Reprod* 67:361-369.
- Danilovich N, Javeshghani D, Xing W, Sairam MR (2002) Endocrine alterations and signaling changes associated with declining ovarian function and advanced biological aging in follicle-stimulating hormone receptor haploinsufficient mice. *Biol Reprod* 67:370-378.
- Danilovich N, Harada N, Sairam MR, Maysinger D (2003) Age-related neurodegenerative changes in the central nervous system of estrogen-deficient follitropin receptor knockout mice. *Exp Neurol* 183:559-572.
- Danilovich N, Babu PS, Xing W, Gerdes M, Krishnamurthy H, Sairam MR (2000) Estrogen deficiency, obesity, and skeletal abnormalities in follicle-stimulating hormone receptor knockout(FORKO) female mice. *Endocrinology* 141:4295-4308.
- DePaolo LV (1987) Age-associated increases in serum follicle-stimulating hormone levels on estrus are accompanied by a reduction in ovarian secretion of inhibin. *Exp Aging Res* 13:3-7.
- Dierich A, Sairam MR, Monaco L, Fimia GM, Gansmuller A, LeMeur M, Sassone-Corsi P (1998) Impairing follicle-stimulating hormone(FSH) signaling *in vivo*: targeted disruption of the FSH receptor leads to aberrant gametogenesis and hormonal imbalance. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:13612-13617.
- Faddy MJ, Gosden RG, Edwards RG (1983) Ovarian follicle dynamics in mice: a comparative study of three inbred strains and an F<sub>1</sub> hybrid. *J Endocrinol* 96:23-33.
- Field E, Kuhn CM (1988) Opioid inhibition of luteinizing hormone release declines with age and acyclicity in female rats. *Endocrinology* 123:2626-2631.
- Field E, Kuhn CM (1989) Opioid antagonist treatment reinstates estrous cycles in middle-aged persistent estrous rats. *Biol Reprod* 40:714-719.
- Gore AC (2001) GnRH neurons, NMDA receptors, and their regulation by steroid hormones across the reproductive life cycle. *Brain Res Rev* 37:235-248.
- Gore AC, Yeung G, Morrison JH, Oung T (2000) Neuroendocrine aging in the female rat: the changing relationship of hypothalamic GnRH neurons and NMDA receptors. *Endocrinology* 141:4757-4767.
- Hall JE, Lavoie HB, Marsh EE, Martin KA (2000) Decrease in gonadotropin-releasing hormone(GnRH) pulse frequency with aging in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 85:1794-1800.
- Hosny S & Jennes L (1998) Identification of alpha-1b adrenergic receptor protein in gonadotropin releasing hormone neurons of the female rat. *J Neuroendocrinol* 10:687-692.
- Hrabovsky E, Steinhauser A, Barbabas K, Shughrue PJ, Petersen SL, Merchenthaler I, Liposits Z (2001) Estrogen receptor-beta immunoreactivity in luteinizing hormone-releasing hormone neurons of the rat brain. *Endocrinology* 142:3261-3264.
- Huang HH (1988) Rejuvenation of the aging hypothalamic-pituitary axis with fetal hypothalamic graft. *Interdiscipl Top Gerontol* 24:141-149.
- Huang HH, Meites J (1975) Reproductive capacity of aging female rats. *Neuroendocrinology* 17:289-295.
- Kallo I, Butler JA, Barkovics-Kallo M, Goubillon ML, Coen CW (2001) Oestrogen receptor beta-immunoreactivity in gonadotropin releasing hormone-expressing neurons: regulation by oestrogen. *J Neuroendocrinol* 13:741-748.
- Karla SP (1985) Neural circuits involved in the control of

- LHRH secretion: a model for estrous cycle regulation. *J Steroid Biochem* 23:733-742.
- Krajnak K, Rosewell KL, Wise PM (2001) Fos induction in GnRH neurons receiving vasoactive intestinal polypeptide innervation is reduced in middle-aged rats. *Biol Reprod* 64:1160-1164.
- Lloyd JM, Hoffman GE, Wise PM (1994) Decline in immediate early gene expression in gonadotropin-releasing hormone neurons during proestrus in regularly cycling, middle-aged rats. *Endocrinology* 139:955-960.
- Messinis (2006) From menarche to regular menstruation: endocrinological background. *Ann N Y Acad Sci* 1092: 49-56.
- Mills RH, Romeo HE, Lu JK, Micevych PE (2002) Site-specific decrease of progesterone receptor mRNA expression in the hypothalamus of middle-aged persistently estrus rats. *Brain Res* 955:200-206.
- Moguilevsky JA, Wuttke W (2001) Changes in the control of gonadotrophin secretion by neurotransmitters during sexual development in rats. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 109:188-195.
- Mohankumar PS, Thyagarajan S, Quadri SK (1994) Correlations of catecholamine release in the medial preoptic area with proestrous surges of luteinizing hormone and prolactin: effects of aging. *Endocrinology* 135:119-126.
- Mohankumar PS, Thyagarajan S, Quadri SK (1995) Cyclic and age-related changes in norepinephrine concentrations in the medial preoptic area and arcuate nucleus. *Brain Res Bull* 38:561-564.
- Park SJ, Goldsmith LT, Weiss G (2002) Age-related changes in the regulation of LH secretion by estrogen in women. *Exp Biol Med* 227:455-464.
- Peng MT, Huang H (1972) Aging of hypothalamic-pituitary-ovarian function in the rat. *Fertil Steril* 23:535-542.
- Petraglia F, Porro C, Facchinetti F, Cicoli C, Bertellini E, Volpe A, Barbieri GC, Genazzani AR (1986) Opioid control of LH secretion in humans: menstrual cycle, menopause and aging reduce effect of naloxone but not morphine. *Life Sci* 38:2103-2110.
- Quadri SK, Kledzik GS, Meites J (1973) Reinitiation of estrous cycles in old constant estrous rats by central acting drugs. *Neuroendocrinology* 11:248-255.
- Rubin BS (2000) Hypothalamic alterations and reproductive aging in female rats: evidence of altered luteinizing hormone-releasing hormone neuronal function. *Biol Reprod* 63:968-976.
- Rubin BS, Lee CE, King JC (1994) A reduced proportion of luteinizing hormone-releasing hormone neurons express Fos protein during the preovulatory or steroid-induced LH surge in middle-aged rats. *Biol Reprod* 51: 1264-1272.
- Sahu A, Kalra SP (1998) Absence of increased neuropeptide Y neuronal activity before and during the luteinizing hormone(LH) surge may underlie the attenuated preovulatory LH surge in middle-aged rats. *Endocrinology* 139:696-702.
- Sano A, Kimura F (2000) Electrical activity of the pulse generator of gonadotropin-releasing hormone in 26-month-old female rats. *Neuroendocrinology* 72:199-207.
- Sherman BM, West JH, Korenman SG (1976) The menopausal transition: analysis of LH, FSH, estradiol, and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women. *J Clin Endocrinol Metab* 42:629-636.
- Swanson HI, Bradfield CA (1993) The AH-receptor: genetics, structure and function. *Pharmacogenetics* 3:213-230.
- Temel S, Lin W, Lakhani S, Jennes L (2002) Expression of estrogen receptor- $\alpha$  and c-Fos in norepinephrine and epinephrine neurons of young and middle-aged rats during the steroid-induced luteinizing hormone surge. *Endocrinology* 143:3974-3983.
- Tsai H, LaPolt PS, Olcott AP, Lu J (2004) Temporal changes occur in the neuroendocrine control of gonadotropin secretion in aging female rats: a role of progesterone. *Biol Reprod* 71:845-852.
- Valdez KE, Petroff BK (2004) Potential roles of the aryl hydrocarbon receptor in female reproductive senescence. *Reprod Biol* 4:243-258.
- van den Pol A, Waurin J, Dudek F (1990) Glutamate: The dominant excitatory transmitter in neuroendocrine regulation. *Science* 250:1276-1278.
- Voim Saal FS, Finch CE, Nelson JF (1994) Natural history and mechanisms of reproductive aging in humans, laboratory rodents, and other selected vertebrates. In: Kno-

- bil E, Neill JD (eds.), The physiology of reproduction. Raven Press, New York, pp 1213-1314.
- Wilson ME, Rosewell KL, Kashon ML, Shughrue PJ, Merchenthaler I, Wise PM (2002) Age differentially influences estrogen receptor-alpha(ER-alpha) and estrogen receptor-beta(ER-beta) gene expression in specific regions of the rat brain. *Mech Ageing Dev* 123:593-601.
- Wise PM (1984) Estradiol-induced daily luteinizing hormone and prolactin surges in young and middle-aged rats: correlations with age-related changes in pituitary responsiveness and catecholamine turnover rates in microdissected brain areas. *Endocrinology* 115:801-809.
- Wise PM (2006) Estrogen therapy: does it help or hurt the adult and aging brain? Insights derived from animal models. *Neuroscience* 138:831-835.
- Wise PM, Smith MJ, Dubal DB, Wilson ME, Krajnak KM, Rosewell KL (1999) Neuroendocrine influences and repercussions of the menopause. *Endocr Rev* 20:243-248.
- Zheng W, Jimenez-Linan M, Rubin BS, Halvorson LM (2007) Anterior pituitary gene expression with reproductive aging in the female rat. *Biol Reprod* 76: 1091-102.
- Zuo Z, Mahesh VB, Zamorano PL, Brann DW (1996) Decreased gonadotropin-releasing hormone neurosecretory response to glutamate agonists in middle-aged female rats on proestrus afternoon: a possible role in reproductive aging. *Endocrinology* 137:2334-2338.