발생과 생식 제 13권 제 2호, 79~87 (2009)
Dev. Reprod. Vol. 13, No. 2, 79~87 (2009)

수컷 생식에서 옥시토신의 역할

이 성 호†

상명대학교 생명과학과

Role of Oxytocin in Male Reproduction

Sung-Ho Lee†

Dept. of Life Science, Sangmyung University, Seoul 110-743, Korea

ABSTRACT : Due to its well-known function in parturition and milk ejection, oxytocin (OT) has been considered as a 'female neurohypophyseal hormone'. Recent studies, however, clearly indicate that OT has some local roles in male reproduction via both central and peripheral routes. In experimental rodents, OT is released within distinct brain regions in response to social stimuli, and the brain OT receptor (OTR) mediated actions were strongly involved in the regulation of a variety of male behaviors such as mating-associated behaviors. In particular, OT and/or OTR knockout mice provide important clues about the molecular regulatory mechanism of the socio-sexual behaviors. Several lines of evidence also show that OT is synthesized within rodents testis, epididymis and prostate, and the presence of OTRs in these organs. In rodent testes, OT might have a role in the modulation of steroidogenesis via stimulation of the conversion of testosterone (T) to dihydrotestosterone (DHT) by 5alpha-reductase. Similar effects of OT on this androgen conversion were observed in epididymis and prostate suggesting the OT's modulatory role, such as contractility induction, in these androgen-dependent organs. In this context, further investigations on the OT's role in male CNS and reproductive organs are likely to provide better understanding on the complex socio-sexual behaviors and a platform for development of therapeutics to treat some psychological and/or andrological problems.

Key words : Oxytocin(OT), Male sexual behaviors, Knockout mice, Testicular steroidogenesis, 5 alpha-reductase, Contractilities, Therapeutics.

요 약 : 출산과 수유 과정에서의 잘 알려진 기능 때문에, 옥시토신(oxytocin, OT)은 '여성 뇌하수체후엽 호르몬(female neurohypophyseal hormone)'으로 알려져 왔다. 그러나 최근의 연구들에 따르면 OT가 중추신경계와 말초조직 수준에서 수컷 생식을 조절하는 국부적인 기능을 가짐이 알려졌다. 일부 실험용 설치류에서, OT는 사회적인 자극들에 반응하여 뇌의 특정 지역으로 분비되는데, 이 뇌 OT와 그 수용체(OTR)를 매개로한 작용들은 수컷의 다양한 행동, 특히 교미 관련 행동의 조절에 깊이 관여한다. 최근에 개발된 OT와 OTR knockout 생쥐 모델들은 사회적-성적 행동의 분자 조절 기작들에 대한 중요한 실마리들을 제공한다. OT는 또한 설치류의 정소, 부정소, 전립선에서도 합성되며, 이들 조직에서도 OTR이 발현됨이 보고되어왔다. OT는 말초적으로 testosterone(T)을 dihydrotestosterone(DHT)로 전환시키는 5alpha-reductase의 활성조절을 통해 정소의 스테로이드호르몬 합성과 분비에 관여한다. 안드로겐 전환을 유도하는 OT 작용들이 부정소와 전립선에서도 발견되는데, 이는 OT가 이들 안드로겐 의존적인 생식도관의 기능들, 예를 들어 평활근 수축 유도와 같은 기능을 조절함을 시사한다. 이러한 맥락에서, 수컷의 뇌와 생식기관 중추신경계와 생식기관에서의 OT의 기능들에 대한 향후 연구들은 복잡한 사회적-성적 행동에 대한 이해 증진과 심리적 혹은 남성과학적 이상에 대한 치료법 개발에 대한 기반을 제공할 수 있을 것이다.

서 론

총 9개의 아미노산으로 구성된 옥시토신(oxytocin, OT)은

† 교신저자: 서울시 종로구 홍지동 7 상명대학교 생명과학과, (우) 110-743, (전) +82-2-2287-5139, (팩) +82-2-2287-0070, E-mail: shlee@smu.ac.kr

유대류 이상의 포유동물의 경우 1번과 6번의 cystein이 disulfide bridge를 형성하며, neurophysin I과 결합된 프로호르몬 형태로 합성된다(Thackare et al., 2006). OT는 전사체의 양으로는 뇌에서 가장 많이 발현되는 신경펩타이드이며, 구조 및 합성 부위가 유사한 알기닌 바소프레신(arginine vasopressin, AVP)과 함께 시상하부-뇌하수체 후엽 시스템(hypothalamo-neurohypophyseal system)의 필수적인 요소가 된다. OT는 1928년 독일 생물학자 E. Scharrer에 의해 물고기에서 처음 그 존재가 밝혀졌고, TRH와 함께 1950년대 아미노산 서열이 규명된 최초의 신경펩타이드 중 하나였다(Neumann, 2007). 전형적인 OT 뉴런은 비교적 큰 세포체와 긴 축삭을 가지며, 뇌하수체 후엽으로 뻗어나가 신경 말단이 모세혈관과 접한다. 이러한 전신을 순환하는 호르몬으로서의 OT는 약 9천개의 magnocellular neuron들에 의해 합성되어 초당 10 ㎕에 0.13 pg 정도로 분비되는데, 이들 세포체의 대부분은 시상하부의 시상상핵(supraoptic nucleus, SON)과 부뇌실핵(paravnetricular nucleus, PVN)에 모여 있다. 중추신경계에서 작용하는 국부 신경조절물질(neuromodulator)로서의 OT는 시상하부 parvocellular neuron들로부터 변연계의 여러 지역, 중뇌 및 후뇌 핵들로 축삭이 투사하여 분비된다(Campbell, 2008). 한편, 말초조직들, 특히 정소, 부정소, 전립선, 음경, 난소, 자궁 등과 같은 생식조직들에서도 OT가 합성 · 분비 · 작용함이 보고되었는데, 말초적으로 분비된 OT는 뇌혈관장벽(brain-blood-barrier, BBB)을 통과하지 못한다고 알려졌다. OT의 반감기(half-life)는 혈중에서 2~3분, 뇌척수액(CSF)에서는 약 20분, 그리고 뇌에서는 지역마다 차이가 있을 수 있지만 약 1분이다(Jones & Pickering, 1972; North et al., 1982; Mens et al., 1983).

OT는 시상하부에서 자신의 합성을 촉진하는 일종의 양성 되먹임작용을 하는데, 이러한 현상은 외부에서 주입한 OT에 의해서도 나타나며, 특히 분만시 OT mRNA량이 150배까지 폭발적으로 상승함에서 잘 나타난다(Gimpl & Fahrenholz, 2001). 일반적으로 암컷이 수컷보다 높은 혈중 OT 수준을 보인다. OT 합성과 작용에는 에스트로겐 수용체들(estrogen receptors, ERs)이 일정 부분 관여하는데, ERalpha 수용체를 통해서는 편도체(amygdala)에서의 OT 수용체(OT receptor, OTR) 합성을 자극하며, ERbeta 수용체를 통해서는 시상하부에서의 OT 합성을 자극하는 것으로 알려졌다(Broad et al., 2006; Carter, 2007). OT 뉴런의 활성 조절에 있어서, CD38 유전자의 관련성에 대한 흥미로운 보고가 있다(Jin et al., 2007). CD38은 체액성 면역에 관여하는 세포막 관통 당단백질이며, ADP-ribosyl cyclase 활성을 갖고 Ca^{2+} 신호전달물질들의 형성을 매개한다. CD38 knockout($CD38^{-/-}$) 암컷 생쥐의 경우, 사회적으로 관련이 있는 대상(예, 교미 상대나 새끼) 인식능력이 손상되고, 새끼에 대한 보살핌이 감소하며, 수컷의 경우 사회적 행동에 장애가 발생하고, 암수 공히 운동 활성이 증가하였다. 이때 혈중 OT 수준은 급감하였지만 AVP 수준은 변하지 않았는데, 이 $CD38^{-/-}$ 생쥐의 시상하부에 lentiviral vector 시스템을 사용하여 CD38을 전달 · 발현시켰을 때 상기한 사회적 기억과 모성 행동이 회복되었다. $CD38^{-/-}$ 생쥐의 뇌하수체 후엽 OT 신경말단에서는 탈분극에 의한 OT 분비와 세포내 Ca^{2+} 상승이 저해되는데, 이와 유사한 현상은 $CD38^{+/+}$ 생쥐에 CD38 길항제를 투여해도 나타났다. 이러한 증거들은 CD38이 OT 분비와 모성 혹은 사회적 행동 조절에 중요한 역할을 담당함을 보여준 것이다.

OT는 너무나 유명한 출산과 수유 과정에서의 조절기능 때문에 '여성 뇌하수체후엽 호르몬(female neurohypophyseal hormone)'으로 알려져 왔다. 그러나 위에 언급한 CD38 knock-out 생쥐를 사용한 연구와 같이 OT가 중추신경계의 행동 조절에 관여하고, 말초조직 수준에서도 수컷 생식을 조절하는 국부적인 기능이 보고되었다. OT에 의해 조절되는 행동 양상은 크게 세 범주, 즉 1) 암컷의 모성 행동과 암수 한 쌍의 밀접한 관계, 즉 일부일처 관계(pair-bonding), 2) 사회적 인식과 사회적 공포/위협에 대한 대응을 촉진, 3) 사회적 동기 부여와 성 행동으로 나눌 수 있다. 본 논문에서는 포유동물 수컷에 초점을 맞추어 OT의 성행동 조절에 대해 요약하였으며, 정소와 생식도관에서의 생식조절 기능을 추가하였다.

뇌와 수컷 생식기관에서의 OTR 분포

OT에 대한 수용체는 그 사촌 격인 AVP에 대한 수용체(AVPR)가 적어도 3종류가 알려진 것에 비해 단 하나의 유형만이 존재하는 것으로 보인다. OTR은 rhodopsin-type class 1 G-단백질 연관 수용체(G-protein coupled receptor, GPCR) 패밀리에 속하는 7개의 세포막 관통 도메인으로 이루어지는 폴리펩타이드이며, GTP 결합 단백질 중 $G_{q/11}\alpha$와 결합하여 $G\beta\gamma$와 함께 phospholipase-β(PLC-β)의 활성을 촉진하여 그 결과로 inositol 3-phosphate(IP_3)와 1,2-

diacylglycerol(DAG)의 생성을 야기한다(Kimura et al., 1992; Ku et al., 1995). IP_3는 세포내 저장고로부터 Ca^{2+} 방출을 유발하며, 그로 인해 세포내의 다양한 연쇄반응들이 일어나게 된다(Gimpl & Fahrenholz, 2001). OTR은 길항제의 자극에 대해서 다른 GPCR들과 동일하게 신속한 탈감작(desensitization)을 일으키는데, 인간 OTR의 60% 이상이 길항제 자극 후 5~10분 내에 내재화된다(Gimpl & Fahrenholz, 2001). OTR 중 약 10~15%는 caveolae와 같이 콜레스테롤이 풍부한 세포막의 미세 도메인에 존재하는데, OTR-cavelolin 복합체는 세포 표면으로 돌아와 재사용되지 않고 OT에 노출된 후에도 원형질막에 갇혀 남아 있게 된다(Gimpl & Fahrenholz, 2001).

OT가 수컷 생식기능에 있어서 주요 측분비(paracrine) 조절인자로 인정되려면 해당 조직에서 OT가 만들어지고 OT 특이적인 수용체가 존재해야 하는데, 특이적인 OTR의 존재는 종간의 차이가 있기는 하지만 뇌와 수컷 생식도관 조직들에서 확인된다. 흰쥐 태아 뇌세포 배양을 통해 OT 수용체가 시상하부 뉴런과 성상세포(astrocyte)에 존재함이 밝혀졌다(Di-Scala GD & Strosser, 1995). 성체 흰쥐의 경우, OTR이 대뇌 피질 일부, 후각시스템의 전후핵(anterior olfactory nucleus), island of Calleja와 복측 창백(ventral pallidum), 변연계(limbic system)인 bed nucleus, 중앙편도체, 복측 해마이행부(subiculum), 시상하부의 복측내핵(ventromedial nucleus, VMN) 그리고 척수에서 발견된다(Tribollet et al., 1992). 뇌에서의 OTR 분포에서 암수 간 큰 차이는 없지만, AVP 결합부위 또는 AVPR과는 큰 분포 차이가 있다(Barberis & Tribollet, 1996). 흰쥐의 이유기와 사춘기는 발생과정에서 중요한 분기점 중 하나인데, 앞서 언급한 후각시스템과 시상하부 VMN에서의 OTR 발현은 사춘기 이전에는 검출되지 않지만 이후 성체에서 풍부하게 나타나다가 노화가 진행되면 다시 OT 결합부위가 감소한다(Tribollet et al., 1992). 이는 노화가 진행되면서 혈중 테스토스테론이 감소하여 일어나는 현상으로 추정되는데, 상기한 두 부위에서의 OTR 발현은 생식소 성 스테로이드에 의존적이며, 노화 쥐에 테스토스테론을 보충해 주면 정상 성체 수준으로 OTR 발현이 회복되기 때문이다(Arsenijevic et al., 1995). 흥미롭게도, OT가 뇌하수체 전엽에 마치 GnRH처럼 시상하부 조절인자로 작용할 가능성이 보고되었다. 실제로, OT가 정중융기(median eminence, ME)에 위치한 신경말단에서 검출되며, 문맥계를 통해 뇌하수체 전엽으로 전달되고 OTR이 그 부위에 존재함이 보고되었다(Antoni, 1986; Samson & Schell, 1995). OT는 아마도 뇌하수체 전엽에서의 prolactin(Page et al., 1990), ACTH(Legros et al., 1984), 그리고 gonadotropin(Robinson & Evans, 1990)의 분비 조절에 관여하는 것 같다.

비록 종간 차이는 있지만, 포유동물의 여러 종에서 OT가 국부적으로 정소, 부정소 그리고 전립선에서 만들어진다는 증거가 있다(Ivell et al., 1997). 흰쥐의 정소의 OT 농도는 혈중 농도보다 높지만, 전사체는 RT-PCR에 의해서만 검출되었다(Foo et al., 1991). 흰쥐 정소 OT는 Leydig 세포에서 합성되며, gonadotropin과 세정관의 생식상피 활성에 의해 조절되는 것으로 보인다(Nicholson & Jenkin, 1993). 정소내 OT의 기능으로는 세정관 주위의 평활근세포인 myoid 세포에 작용하여 세정관 수축을 촉진시키는 것으로 추정되는데, 실제로 세정관내 정자방출과정(spermiation)인 정자가 생식상피로부터 관 내강으로 들어가는 시기에 OT 반응성이 증가한다. 즉, OT는 정자방출과정의 촉진과 운동성이 없는 정자를 부정소로 수송하는 기능을 담당하는 것으로 보인다(Nicholson & Jenkin, 1993; Assinder et al., 2002). 그런데, OTR보다도 $AVPR_{1a}$이 수 배 더 많이 존재하므로 OT의 수축 자극이 $AVPR_{1a}$를 경유할 가능성은 충분하다(Harris & Nicholson, 1998). 한편, 인간과 흰쥐 부정소에서의 OT 합성과 OTR 존재가 확인되었는데(Filippi et al., 2002b; Harris et al., 1996), OT가 사정시 흰쥐 부정소 미부의 수축을 증가시켜 정관 방향으로 정자를 수송시킨다는 보고가 있다(Hib, 1977). 또한, OT는 VIP와 함께 흰쥐 부정소 두부의 연동운동을 촉진하여 정자가 부정소 미부 쪽 한 방향으로만 수송되도록 한다(Studdard et al., 2002). 인간 전립선에서의 OT 합성(Whittington et al., 2004), 인간과 흰쥐 전립선에서의 OTR 존재(Frayne & Nicholson, 1998; Whittington et al., 2004; Assinder et al., 2004)가 증명되었다. OT는 VIP와 함께 인간과 흰쥐를 포함한 여러 포유동물에서 전립선의 수축활성을 증가시킨다(Bodanszky et al., 1992). 실제로, OT가 아드레너직 촉진제들보다 훨씬 효과적이고 강력한 수축 활성을 유도함이 알려져 있는데, 이는 OT가 사정시 전립선 수축 조절에 관여함을 시사한다.

OT에 의한 수컷 성 행동 조절

OT가 성행동 조절에서 중요한 역할을 담당함은 오래전부

터 알려져 있는데, 역으로 성적 활성은 호르몬성 OT 분비를 야기하는 중요한 자극이며, 인간의 경우는 오르가즘이 그러하다(Stoneham et al., 1985; Carmichael et al., 1987). 암컷의 수유, 새끼 보호를 위한 공격성과 같은 모성행동과 같은 사회적 상호작용의 조절에서 OT가 담당하는 역할을 볼 때, 그리고 성행동이 가장 강력한 사회적 상호작용의 하나라는 점을 고려하면 교미행동이 뇌에서의 OT 시스템에 영향을 주리라는 것은 합당한 추론이다. 실제로, 교미중 암컷 흰쥐의 PVN 지역에서 *c-fos* 발현이 급증하였고, 교미중인 수컷의 PVN에서도 OT 뉴런의 분비가 증가함이 보고되었다(Flanagan et al., 1993). 또한, 뇌의 OT가 생쥐, 흰쥐, 토끼 그리고 원숭이에서 발기능력과 수컷 성행동을 촉진한다는 가설이 있는데(Argiolas & Melis, 2004), PVN이 OT가 자가흥분신경물질(autoexcitatory neuropeptide)로 작용하는 부위, 즉 일종의 autocrine 또는 자가되먹임(self-feedback) 표적이라는 의미이다. 실제로, PVN에 전기자극 또는 흥분독성물질을 투여하여 손상을 줄 경우 OT에 의한 발기능력 증가가 사라진다(Argiolas & Gessa, 1987; Liu et al., 1997). 수컷에서 성행동시 나타나는 내인성 뇌 OT 시스템의 활성화는 스트레스 유발 행동과 신경내분비 반응을 억제하는 부수적인 효과가 있다.

일부일처 관계의 형성 또한 대표적인 사회적-성적 행동 양상이다. 초원 들쥐(prairie vole, *Microtus ochrogaster*)는 신경펩타이드들에 의한 일부일처 관계의 형성과 유지를 연구하는데 매우 적합한 실험동물이다(Young & Wang, 2004). 일부일처 관계인 들쥐의 미상핵 피각(caudate putamen)과 중독·탐닉과 관련된 부위인 측좌핵(nucleus accumbens)에서의 OTR 발현과 복측 창백, 중앙 편도체, 중앙배측 시상(mediodorsal thalamus)에서의 AVPR 발현은 일부일처 관계가 아닌 동물보다 높다(Insel & Shapiro, 1992; Insel et al., 1994). 이들 신경펩타이드는 암수 공히 일부일처 관계 형성을 촉진하지만(Cho et al., 1999), AVP와 OT의 역할은 각각 수컷과 암컷에서 조금 더 중요한 것으로 보인다. OT의 주요 표적 부위에는 자극과 두려움에 대한 감정을 관장하는 측좌핵과 전전두피질(prefrontal cortex)이 포함된다(Young & Wang, 2004).

$OT^{-/-}$ 생쥐와 $OTR^{-/-}$ 생쥐에서의 행동 양상

현재까지 자연적인 OT 돌연변이는 보고된 바 없는데, 이 때문에 OT 돌연변이가 있을 경우 번식에 심각한 영향을 미칠 것으로 추정되어 왔다. 그런데, 암컷 OT knockout(KO), 즉 $OT^{-/-}$ 생쥐의 경우 성적인 성숙, 성 행동 및 출산이 가능하였지만, 젖 분비가 불가능하여 새끼를 키울 수 없었다(Nishimori et al., 1996). 인간의 분만을 돕기 위한 촉진제로 OT가 널리 사용되는 것에서 알 수 있듯이, OT가 분만시 자궁 수축을 유도하는 중요한 역할을 수행함은 분명하지만 적어도 생쥐에서는 분만과정에서 OT를 대체하는 별개의 신경화학조절 과정이 있는 것 같다.

정상 생쥐(wild type)와 $OT^{-/-}$ 생쥐에 OT를 뇌실내(intracerebrovnetricular, icv) 미세 투여할 경우, 털을 다듬는 등의 수컷 몸단장(grooming)이 유의하게 급증하였으며, 특히 $OT^{-/-}$ 생쥐가 정상 생쥐보다도 훨씬 더 큰 증가를 보였다(Amico et al., 2004). 이는 AVP와는 차별적인 OT 고유의 반응이었는데, OT 길항제인 atosiban을 전처리한 후 OT와 AVP를 주입했을 때 AVP에 의한 몸단장 증가는 변화가 없었지만 OT에 의한 증가는 사라지기 때문이다. 이러한 과반응 유도는 OT 유전자 파괴로 인한 리간드 작용의 소실에 의해 OTR의 반응성이 증가하였기 때문으로 해석된다. 암컷 $OTR^{-/-}$ 생쥐의 경우도 생식능력이나 성행동에 이상이 없었고, 정상적인 분만을 보였으나, 수유와 육아에 이상을 보였으며, 수컷 $OTR^{-/-}$ 생쥐는 공격성 증가를 나타냈는데, 이러한 현상은 수컷 $OT^{-/-}$ 생쥐에서도 유사하게 나타났다(Takayanagi et al., 2008). 또한, $OTR^{-/-}$ 생쥐에서는 비만과 함께 추위에 대응하는 체온조절에 이상이 나타났다(Nishimori et al., 2008).

부르스 효과(Bruce's effect)는 임신한 생쥐가 교미가 가능한 새로운 수컷을 접하면 임신이 중단되는 현상을 지칭하는데(Bruce, 1959), 주로 수컷의 오줌에 포함된 페로몬성 물질인 testosterone(T)-의존적 임신차단요인에 의한 사회적-성적 신호를 암컷이 접수하여 일어난다(Lee, 2006). 암컷 $OT^{-/-}$ 생쥐 또는 $AVP_{1b}{}^{-/-}$ 생쥐에게 익숙하거나 낯선 수컷을 각각 인센티브로 대하게 한 결과, OT와 AVP가 부르스 효과를 나타나는데 필요함이 증명되었다(Wersinger et al, 2008).

한편, Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase IIalpha 프로모터를 사용하여 Cre-recombinase와 loxP 부위들 사이의 OTR 유전자를 제거하는 전뇌 특이적(forebrain-specific) conditional KO 생쥐가 개발되었는데, 생후 21~28일부터 중격(septum), 해마(hippocampus), 복측 창백 부위의 OTR 결합이 감소함이 관찰되었다(Lee et al., 2008). 이 생쥐 암컷

의 경우, 일반적인 건강상태, 감각 · 운동 조절기능, 걱정-관련 행동(anxiety-related behaviors), 당 섭취 등에서는 이상이 발견되지 않았는데, 모든 조직/세포 내 OTR 유전자를 파괴하는 종래 방식의 global OTR KO 생쥐와는 달리 젖 분비가 가능했다. 수컷 global OTR KO 생쥐에서 익숙한 암컷 배우자에 대한 사회적 기억이 손상되는 것에 비해, 전뇌 특이적 OTR KO 생쥐는 더욱 기억 손상이 심해 같은 종임은 인식하지만 개별 쥐에 대한 인식은 못하는 것으로 나타났다. 이 연구는 사회적-성적 신호의 인식과정에 전뇌 OTR이 관여함을 증명한 것이다.

OT와 정소 내 스테로이드 합성 · 분비 조절

정소 내에 OT-OTR 시스템이 존재함이 알려지면서 이들이 Leydig 세포의 성 스테로이드 호르몬 합성 · 분비를 조절하리라는 가설이 제안되어왔다. 가장 먼저, AVP와 OT 등 신경뇌하수체(뇌하수체 후엽) 호르몬들이 생식소자극호르몬에 의해 유도된 배양중인 흰쥐 Leydig 세포의 안드로겐 생합성을 직접적으로 억제함, 즉 Leydig 세포에 존재하는 자신들의 수용체에 작용하여 억제를 야기함이 증명되었다(Adashi & Hsueh, 1981). 이후 OT가 프레그네놀론(Pregnenolone)의 대사산물인 C21과 C19 모두를 형성하지 못하게 하여 이 후의 스테로이드 합성 산물인 안드로겐의 생성을 완전히 억제함이 보고되었다(Kwan & Gower, 1988).

성체 흰쥐의 정소에 OT를 장기간(4주) 직접 주사한 결과, 정소와 혈중 T 수준이 유의하게 감소하였지만, T 수준 감소에도 불구하고 정자형성과정의 저해 또는 부정소 정자수의 변화가 수반되지는 않았다(Nicholson et al., 1991). 이 연구는 또한 OT 처리에 의해 정소와 혈중 dihydrotestostone(DHT) 수준이 모두 유의하게 증가함을 증명하였는데, 이 결과는 OT가 5alpha-reductase 활성을 조절하여 T에서 DHT로의 전환을 촉진시키고, 이 때문에 OT를 장기간 정소 내 직접 투여해도 정자형성과정에는 영향이 없는 것으로 추정되었다. 이와 반대인 결과로, 배양중인 생쥐 Leydig 세포에 hCG를 사전 투여하고 T 분비에 미치는 OT의 농도와 시간 의존적 영향을 조사한 결과, 농도와 시간 의존적인 분비 촉진효과가 나타났는데, OT(10^{-6}M) 처리 3시간 경과후 분비가 가장 높았다(Tahri-Joutei & Pointis, 1988). 그런데, 소의 OT 유전자를 과발현하는 형질전환 생쥐의 정소 내 OT 함량은 10배 이상 증가하였는데, 정소내 T와 DHT 수준은 대조군에 비해 유의하게 낮았으며, OT의 과잉생산에도 불구하고 정소의 형태학적 또는 생식지표에는 변화가 나타나지 않았다(Ang et al., 1991; 1994). 이는 상기 연구 결과 중 흰쥐 정소에 직접 OT를 장기투여한 결과와 유사하고 정상 생쥐 Leydig 세포배양에 OT을 단기 처리했을 때 hCG 전처리가 없는 기저 T 분비가 증가했다는 결과와는 배치되는데, 형질전환 생쥐의 정소내 OT 과발현이 장기투여와 동일한 효과를 나타냈을 가능성이 있다. 정소의 스테로이드 형성과정에 미치는 OT와 AVP의 영향을 재평가하기 위해 배양중인 성체 흰쥐 Leydig 세포에 OT, VP, OT 촉진제와 길항제를 10시간 미만으로 단기간 처리한 연구에서, OT(10^{-9}~10^{-5}M) 투여는 기저 T 생산을 농도 의존적으로 유의하게 증가시켰지만 LH로 자극된 T 생산에는 효과가 없었다(Frayne & Nicholson, 1995). 이 연구에서 OT 촉진제(TG-OT; [Thr4, Gly7]-OT) 또한 농도 의존적으로 기저 T 생산 증가를 유발하고 OT 길항제 투여에 의해 TG-OT의 촉진 효과가 억제되므로, 흰쥐 Leydig 세포의 T 생성에 미치는 OT의 효과가 정소내 특이적인 OTR을 통해 조절됨을 강력히 시사하였는데, 실제로 이후 같은 연구자들에 의해 흰쥐 정소 OTR의 존재와 분포양상이 증명되었다(Frayne & Nicholson, 1995).

정소의 스테로이드 생합성 과정에 미치는 OT의 효과와 발생단계와의 상관관계를 조사한 연구에서, 인간의 유아기와 아동기에 해당되는 각각 생후 5~9일과 25일된 미성숙한 흰쥐의 한 쪽 정소를 절제하고 남은 정소내로 직접 OT(20, 50, 200 ng)를 주입한 결과, 체외배양한 Leydig 세포의 기저 T 생산은 유의하게 증가하였고 혈중 T 수준도 증가하였다(Gerendai & Csernus, 1995). 이는 미성숙한 흰쥐의 정소에서도 OT가 T 합성에 있어서 국부적인 자극요인으로 작용할 수 있음을 나타낸다. 종합하면, OT는 어린 동물들에서는 정소의 T 생산을 자극하는 반면, 성체에서는 T 생산을 감소시키면서 DHT의 생산은 증가시키는 양상을 보인다. 그런데, OT와 안드로겐 합성 · 분비와의 관계에서 OT가 뇌하수체 수준에도 영향을 미칠 가능성도 고려해야 한다. 실제로, 앞서 언급한 바처럼 OT가 시상하부-뇌하수체 전엽을 연결하는 문맥계를 통해 gonadotrope를 직접 자극할 수 있고, *in vitro*에서 LH 분비를 증가시킴이 보고되었다(Robinson & Evans, 1990; Evans et al., 1999).

한편, OT가 농도의존적으로 성체 흰쥐 부정소에서의 5alpha-

reductase의 활성을 증가시킴이 보고되었다(Nicholson & Jenkin, 1994). 그런데, DHT는 부정소 기능 조절에 필수적이므로 부정소내 OT와 OTR의 존재는 이들이 부정소 기능 조절에 관여할 가능성을 시사하며, 평활근 수축을 통한 정자 수송이 가장 유망한 기능이다. 이와 유사하게, OT는 흰쥐 전립선에서 5alpha-reductase 활성을 증가시켜 T의 DHT로의 전환을 촉진하는데(Nicholson, 1996), OT는 효소의 직접적인 활성 증가와 동시에 효소 합성 촉진을 야기하는 것 같다(Assinder et al., 2002; 2004). 결론적으로, 전립선내의 OT-OTR 시스템은 T에서 DHT로 전환하는 효율을 바꿈으로서 전립선 기능 조절 - 아마도 사정 관련 분비 조절 - 에 관여하는 것으로 추정된다.

결 론

OT는 다른 신경펩타이드들과는 달리 수용체가 한 종류만 존재하므로, 리간드 결합-세포내 신호전달-기능(행동) 변화로 이어지는 일련의 현상들에 대한 이해가 상대적으로 용이한 편이다. OT가 뇌에서 나타내는 기능에 대한 연구들, 특히 OT와 OTR KO 생쥐에서 나타나는 현상들은 종래 잘 알려진 OT의 '여성적인' 기능 외에도 여러 사회적 행동 조절 기능이 존재함을 보여주는데, 특히 수컷에서의 성행동 유도와 일부일처 관계의 형성 및 유지에 중요한 역할을 한다. 말초조직 수준에서도, OT는 정소내 스테로이드 호르몬 합성·분비 조절능력이 있으며, 기타 부정소와 전립선의 기능 조절에도 관여하는 것으로 보인다. 분만촉진제로 널리 사용되어온 것에서 보듯이, OT는 어느 정도 안정성이 확보된 물질이므로 향후 신경계 이상이나 성기능 부전의 치료제로 사용될 가능성이 높다. 따라서 OT의 수컷/남성 생식과 관련된 기능에 대한 상세한 연구, 예를 들어 시상하부-뇌하수체(전엽)-정소 및 생식도관으로 이루어진 확장된 시스템에서의 효과와 작용 기작에 대한 연구가 이루어질 경우 매우 유용한 정보 제공과 응용을 기대할 수 있을 것으로 예상된다.

인용문헌

Adashi EY, Hsueh AJ (1981) Direct inhibition of testicular androgen biosynthesis by arginine-vasopressin: mediation through pressor-selective testicular recognition sites. Endocrinology 109:1793-1795.

Amico JA, Vollmer RR, Karam JR, Lee PR, Li X, Koenig JI, McCarthy MM (2004) Centrally administered oxytocin elicits exaggerated grooming in oxytocin null mice. Pharmacol Biochem Behav 78:333-339.

Ang HL, Ungofroren H, De Bree F, Foo NC, Carter D, Burbach JP, Ivell R, Murphy D (1991) Testicular oxytocin gene expression in seminiferous tubules of cattle and transgenic mice. Endocrinology 128:2110-2117.

Ang HL, Ivell R, Walther N, Nicholson H, Ungefroren H, Millar M, Carter D, Murphy D (1994) Over-expression of oxytocin in the testis of a transgenic mouse model. J Endocrinol 140:53-62.

Antoni FA (1986) Oxytocin receptors in rat adenohypophysis: evidence from radioligand binding studies. Endocrinology 119:2393-2395.

Argiolas A, Gessa GL (1987) Oxytocin: a powerful stimulant of penile erection and yawning in male rats. Adv Biochem Psychopharmacol 43:153-163.

Argiolas A, Melis MR (2004) The role of oxytocin and the paraventricular nucleus in the sexual behaviour of male mammals. Physiol Behav 83:309-317.

Arsenijevic Y, Dreifuss JJ, Vallet P, Marguerat A, Tribollet E (1995) Reduced binding of oxytocin in the rat brain during aging. Brain Res 698:275-279.

Assinder SJ, Nicholson HD (2004) Effects of steroids on oxytocin secretion by the human prostate *in vitro*. Int J Androl 27:12-18.

Assinder SJ, Rezvani A, Nicholson HD (2002) Oxytocin promotes spermiation and sperm transfer in the mouse. Int J Androl 25:19-27.

Assinder SJ, Johnson C, King K, Nicholson HD (2004) Regulation of 5alpha-reductase isoforms by oxytocin in the rat ventral prostate. Endocrinology 145:5767-5773.

Barberis C, Tribollet E (1996) Vasopressin and oxytocin receptors in the central nervous system. Crit Rev Neurobiol 10:119-154.

Bodanszky M, Sharaf H, Roy JB, Said SI (1992) Contractile activity of vasotocin, oxytocin, and vasopressin on mamma-

lian prostate. Eur J Pharmacol 216:311-313.

Broad KD, Curley JP, Keverne EB (2006) Mother-infant bonding and the evolution of mammalian social relationships. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 361:2199-2214.

Bruce HM (1959) An exteroceptive block to pregnancy in the mouse. Nature 184:105.

Campbell A (2008) Attachment, aggression and affiliation: the role of oxytocin in female social behavior. Biol Psychol 77:1-10.

Carmichael MS, Humbert R, Dixen J, Palmisano G, Greenleaf W, Davidson JM (1987) Plasma oxytocin increases in the human sexual response. J Clin Endocrinol Metab 64:27-31.

Carter CS (2007) Sex differences in oxytocin and vasopressin: implications for autism spectrum disorders? Behav Brain Res 176:170-186.

Cho MM, DeVries AC, Williams JR, Carter CS (1999) The effects of oxytocin and vasopressin on partner preferences in male and female prairie voles (*Microtus ochrogaster*). Behav Neurosci 113:1071-1079.

Di-Scala GD, Strosser MT (1995) Downregulation of the oxytocin receptor on cultured astroglial cells. Am J Physiol Cell Physiol 268:C413-C418.

Evans JJ, Youssef AH, Abbas MM, Schwartz J (1999) GnRH and oxytocin have nonidentical effects on the cellular LH response by gonadotrophs at pro-oestrus. J Endocrinol 163:345-351.

Filippi S, Vannelli GB, Granchi S, Luconi M, Crescioli C, Mancina R, Natali A, Brocchi S, Vignozzi L, Bencini E, Noci I, Ledda F, Forti G, Maggi M (2002) Identification, localization and functional activity of oxytocin receptors in epididymis. Mol Cell Endocrinol 193:89-100.

Flanagan LM, Pfaus JG, Pfaff DW, McEwen BS (1993) Induction of FOS immunoreactivity in oxytocin neurons after sexual activity in female rats. Neuroendocrinology 58:352-358.

Foo NC, Carter D, Murphy D, Ivell R (1991) Vasopressin and oxytocin gene expression in rat testis. Endocrinology 128:2118-2128.

Frayne J, Nicholson HD (1995) Effect of oxytocin on testosterone production by isolated rat Leydig cells is mediated via a specific oxytocin receptor. Biol Reprod 52:1268-1273.

Frayne J, Nicholson HD (1998) Localization of oxytocin receptors in the human and macaque monkey male reproductive tracts: evidence for a physiological role of oxytocin in the male. Mol Hum Reprod 4:527-532.

Gerendai I, Csernus V (1995) Effect of intratesticular administration of oxytocin on testicular steroidogenesis in immature rats. Andrologia 27:291-297.

Gimpl G, Fahrenholz F (2001) The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. Physiol Rev 81:629-683.

Harris GC, Nicholson HD (1998) Stage-related differences in rat seminiferous tubule contractility *in vitro* and their response to oxytocin. J Endocrinol 157:251-257.

Harris GC, Frayne J, Nicholson HD (1996) Epididymal oxytocin in the rat: its origin and regulation. Int J Androl 19:278-286.

Hib J (1977) The *'in vivo'* effects of oxytocin and vasopressin on spontaneous contractility of the rat epididymis. Int J Fertil 22:63-64.

Insel TR, Shapiro LE (1992) Oxytocin receptor distribution reflects social organization in monogamous and polygamous voles. Proc Natl Acad Sci USA 89:5981-5985.

Insel TR, Wang ZX, Ferris CF (1994) Patterns of brain vasopressin receptor distribution associated with social organization in microtine rodents. J Neurosci 14:5381-5392.

Ivell R, Balvers M, Rust W, Bathgate R, Einspanier A (1997) Oxytocin and male reproductive function. Adv Exp Med Biol 424:253-264.

Jin D, Liu HX, Hirai H, Torashima T, Nagai T, Lopatina O, Shnayder NA, Yamada K, Noda M, Seike T, Fujita K, Takasawa S, Yokoyama S, Koizumi K, Shiraishi Y, Tanaka S, Hashii M, Yoshihara T, Higashida K, Islam

MS, Yamada N, Hayashi K, Noguchi N, Kato I, Okamoto H, Matsushima A, Salmina A, Munesue T, Shimizu N, Mochida S, Asano M, Higashida H (2007) CD38 is critical for social behaviour by regulating oxytocin secretion. Nature 446:41-45.

Jones CW, Pickering BT (1972) Intra-axonal transport and turnover of neurohypophysial hormones in the rat. J Physiol 227:553-564.

Kimura T, Tanizawa O, Mori K, Brownstein MJ, Okayama H (1992) Structure and expression of a human oxytocin receptor. Nature 356:526-529.

Ku CY, Qian A, Wen Y, Anwer K, Sanborn BM (1995) Oxytocin stimulates myometrial guanosine triphosphatase and phospholipase-C activities via coupling to G alpha q/11. Endocrinology 136:1509-1515.

Kwan TK, Gower DB (1988) Inhibition of rat testicular microsomal steroidogenesis by oxytocin and metyrapone. Biochem Int 16:629-637.

Lee SH (2006) Mammalian reproduction and pheromones. Devel Reprod 10:159-168.

Lee HJ, Caldwell HK, Macbeth AH, Tolu SG, Young WS 3rd (2008) A conditional knockout mouse line of the oxytocin receptor. Endocrinology 149:3256-3263.

Legros JJ, Chiodera P, Geenen V, Smitz S, Von Frenckell R (1984) Dose-response relationship between plasma oxytocin and cortisol and adrenocorticotropin concentrations during oxytocin infusion in normal men. J Clin Endocrinol Metab 58:105-109.

Liu YC, Salamone JD, Sachs BD (1997) Impaired sexual response after lesions of the paraventricular nucleus of the hypothalamus in male rats. Behav Neurosci 111: 1361-1367.

Mens WB, Witter A, van Wimersma Greidanus TB (1983) Penetration of neurohypophyseal hormones from plasma into cerebrospinal fluid(CSF): half-times of disappearance of these neuropeptides from CSF. Brain Res 262: 143-149.

Neumann ID (2007) Oxytocin: the neuropeptide of love reveals some of its secrets. Cell Metab 5:231-233.

Nicholson HD (1996) Oxytocin: a paracrine regulator of prostatic function. Rev Reprod 1,69-72.

Nicholson HD, Guldenaar SE, Boer GJ, Pickering BT (1991) Testicular oxytocin: effects of intratesticular oxytocin in the rat. J Endocrinol 130:231-238.

Nicholson HD, Jenkin L (1993) Oxytocin and prostatic function. Adv Exp Med Biol 395:529-538.

Nicholson HD, Jenkin L (1994) 5-reductase activity is increased by oxytocin in the rat testis. In: Bartke A (ed.), Function of Somatic Cells in the Testis. Springer Verlag, New York, pp 278-285.

Nicholson H, Jenkin L (1995) Oxytocin and prostatic function. Adv Exp Med Biol 395,529-538.

Nishimori K, Young LJ, Guo Q, Wang Z, Insel TR, Matzuk MM (1996) Oxytocin is required for nursing but is not essential for parturition or reproductive behavior. Proc Natl Acad Sci USA 93:11699-11704.

Nishimori K, Takayanagi Y, Yoshida M, Kasahara Y, Young LJ, Kawamata M (2008) New aspects of oxytocin receptor function revealed by knockout mice: sociosexual behaviour and control of energy balance. Prog Brain Res 170:79-90.

North WG, Gellai M, Hardy G (1982) Oxytocin and oxytocin-associated neurophysin evaluation by RIA in the Brattleboro rat: turnover. Ann N Y Acad Sci 394: 167-172.

Page SR, Ang VT, Jackson R, White A, Nussey SS, Jenkins JS (1990) The effect of oxytocin infusion on adenohypophysial function in man. Clin Endocrinol (Oxf) 32:307-313.

Robinson G, Evans JJ (1990) Oxytocin has a role in gonadotrophin regulation in rats. J Endocrinol 125:425-432.

Samson WK, Schell DA (1995) Oxytocin and the anterior pituitary gland. Adv Exp Med Biol 395:355-364.

Stoneham MD, Everitt BJ, Hansen S, Lightman SL, Todd K (1985) Oxytocin and sexual behaviour in the male rat and rabbit. J Endocrinol 107:97-106.

Studdard PW, Stein JL, Cosentino MJ (2002) The effects of oxytocin and arginine vasopressin *in vitro* on epi-

didymal contractility in the rat. Int J Androl 25:65-71.

Tahri-Joutei A, Pointis G (1988) Time-related effects of arginine vasopressin on steroidogenesis in cultured mouse Leydig cells. J Reprod Fertil 82:247-254.

Takayanagi Y, Kasahara Y, Onaka T, Takahashi N, Kawada T, Nishimori K (2008) Oxytocin receptor-deficient mice developed late-onset obesity. Neuroreport 19:951-955.

Thackare H, Nicholson HD, Whittington K (2006) Oxytocin - its role in male reproduction and new potential therapeutic uses. Hum Reprod Update 12:437-448.

Tribollet E, Dubois DM, Dreifuss JJ, Barberis C, Jard S (1992) Oxytocin receptors in the central nervous system. Distribution, development, and species differences. Ann NY Acad Sci 652:29-38.

Wersinger SR, Temple JL, Caldwell HK, Young WS 3rd (2008) Inactivation of the oxytocin and the vasopressin (Avp) 1b receptor genes, but not the Avp 1a receptor gene, differentially impairs the Bruce effect in laboratory mice(*Mus musculus*). Endocrinology 149:116-121.

Whittington K, Assinder S, Gould M, Nicholson H (2004) Oxytocin, oxytocin-associated neurophysin and the oxytocin receptor in the human prostate. Cell Tissue Res 318:375-382.

Young LJ, Wang Z (2004) The neurobiology of pair bonding. Nat Neurosci 7:1048-1054.

(received 7 May 2009, received in revised form 12 June 2009, accepted 15 June 2009)