


메틸수은 노출이 흰쥐의 태반 효율과 태아 성장에 미치는 영향

이채관[†] 

인제대학교 의과대학 환경·산업의학연구소 & 부산백병원 직업환경의학과

Effects of Methyl Mercury Exposure on Placental Efficiency and Fetal Growth Retardation in Rats

Chae Kwan Lee[†]

Institute of Environmental and Occupational Medicine & Department of Occupational and Environmental Medicine, Busan Paik Hospital, Inje University

ABSTRACT

Objectives: Some animal studies have reported that methyl mercury causes developmental toxicities such as placental and fetal weight loss, but the mechanism is still unclear. This study aimed to investigate the developmental toxicities of methyl mercury, focusing on placental endocrine function and fetal growth retardation in rats.

Methods: Positively same-time-mated female Sprague-Dawley rats were purchased on gestational day (GD) eight and treated with 0, 5, 10 and 20 ppm of methyl mercury (n=5) dissolved in tap water from GD eight through 19. During treatment, the drinking water (methyl mercury) intake and body weight of each pregnant rat was measured daily. On day 19, caesarean sections were performed and blood samples were collected. Developmental data such as placental and fetal weights, fetus numbers, and placental efficiency (fetal weight/placental weight) were also collected. Placental prolactin-growth hormone (PRL-GH) family, such as placental lactogen (PL) -Iv, II, and prolactin-like protein (PLP) -B, levels in serum were analyzed by ELISA. Also, placental tissues were assigned to histochemistry.

Results: The mean cumulative methyl mercury exposure for the 5, 10, and 20 ppm groups were 2.37, 4.63, and 9.66 mg, respectively. The mean daily exposure of the 5, 10, and 20 ppm groups were 0.24, 0.47, and 0.97 mg, respectively. Maternal body weight increased in accordance with GD. There was no significant difference in weight gain among the experimental groups. Histopathologic changes were not observed in placental tissues among the experimental groups. However, mean placental and fetal weights were lower in the 10 and 20 ppm exposed groups compared to the control. Placental efficiency was also lower in the 10 and 20 ppm exposed groups compared to the control. Serum PL-Iv and II levels were lower in the 10 and 20 ppm exposed groups than the control, in accordance with the changing pattern of placental and fetal weights and placental efficiency.

Conclusion: The inhibitory effects of methyl mercury on the serum levels of placental PRL-GH family such as PL-Iv and II may be secondary leads to the reduction of placental efficiency and fetal growth retardation in rats.

Key words: Fetal growth, methyl mercury, placental efficiency, Placental prolactin-growth hormone

[†]**Corresponding author:** Institute of Environmental and Occupational Medicine & Department of Occupational and Environmental Medicine, Busan Paik Hospital, Inje University, 75 Bokji-ro, Busanjin-gu, Busan 47392, Republic of Korea, E-mail: lck3303@hanmail.net

Received: 10 June 2020, Revised: 19 June 2020, Accepted: 20 June 2020

I. 서 론

수은은 티올(-SH)과 같은 음이온과의 친화력이 강해 아미노산과 공유결합을 형성하여 체내에 분포하게 된다.¹⁾ 사고나 직업적 노출을 제외하면 일반인의 경우 주로 음식물 섭취를 통한 노출, 특히 해산물 중 먹이사슬의 높은 위치를 차지하는 음식물 섭취 등의 경로로 노출된다.²⁾ 국립환경과학원의 국민환경보건기초조사 연보자료에 의하면 우리 국민의 혈중 수은 기하평균 농도는 3.08 µg/L (2013~2015년), 3.11 µg/L (2015~2017년)로 비슷한 시기 미국(0.94 g/L)의 약 3배, 독일(0.58 µg/L)과 캐나다(0.69 µg/L)의 약 4~5배 이상 높은 수치를 나타내었다.³⁾ 특히 해안 도시들의 혈중 수은 농도가 더 높았는데, 울산이 4.59 µg/L로 가장 높았고 제주 4.19 µg/L, 경남 3.93 µg/L 순으로 그 뒤를 이었다. 그리고 특정 도서나 해안지역의 경우 독일연방환경청이 지정한 “지속적 관찰이 요구되는 농도”인 HBM (Human Biological Monitoring) II (혈액 15 µg/L)를 초과하는 비율이 3.8%인 것으로 보고하였다.⁴⁾

임신기간 동안 모체를 통해 고농도의 수은에 간접적으로 노출될 경우 태아에서 신경계 독성을 일으킬 수 있으며, 지능지수(IQ)가 저하하고 언어 수행능력의 감소와 함께 기억력 장애와 행동결핍 등의 이상을 보인다는 보고가 있다.^{5,6)} 성인의 경우는 심혈관계 질환의 위험을 높이고, 내분비계에도 영향을 미치는 것으로 보고되었다.⁷⁾ 그리고 산모를 대상으로 수행한 조사결과에 의하면 혈중 총 수은농도 보다 제대혈에서의 총 수은농도가 약 1.5~1.8배 높으며,⁸⁾ 이러한 사실은 임신기간 동안 태아가 모체에 비해 상대적으로 높은 농도의 수은에 노출됨을 의미한다.⁹⁾

최근의 동물실험연구에서 메틸수은 노출은 태아의 성장을 지연시킨다는 보고가 있었다.¹⁰⁾ 그리고 국내에서 시행한 코호트연구에서는 제대혈 내 수은 농도가 높을수록 출생 시 신생아의 체중이 감소하는 경향을 보인다는 보고도 있었다.^{11,12)} 그러나 지금까지의 수은의 독성에 관한 연구는 대부분이 신경계독성 중심으로 수행되었으며, 임신기간 동안 태아의 성장에 미치는 영향에 관한 연구는 부족한 상태이다.

태반은 포유동물의 발생에 특이적인 기관으로써 임신 초기에 형성되어 출산 직후 자궁으로부터 탈락된다. 임신기간 동안 태반의 영양막세포(trophoblast

cell)들에서는 뇌하수체에서 분비되는 성장호르몬(GH)과 유사한 기능의 placental lactogens (PLs),¹³⁾ 그리고 뇌하수체의 프로락틴(prolactin)과 유사한 기능의 prolactin like protein (PLPs)¹⁴⁾ 등의 호르몬들을 분비한다. 이러한 태반의 호르몬들은 뇌하수체에서 분비되는 프로락틴 및 성장호르몬과 유전자 염기서열, 단백질 구조 및 기능이 유사하기 때문에 공동조상의 단백질에서 기원한 것으로 알려져 태반의 프로락틴-성장호르몬(placental PRL-GH)으로 불리며,¹⁵⁾ 임신기간 동안 모체와 태아간의 생리활성조절에 관여하여 태반의 효율과 태아의 성장에 중요한 역할을 한다.^{16,17)}

이 연구에서는 동물실험을 통하여 메틸수은 노출이 태반의 프로락틴-성장호르몬 분비와 같은 내분비 기능과 태아의 성장에 미치는 영향을 조사하고자 하였으며, 이를 위하여 메틸수은 노출량에 따른 태반과 태아의 무게, 그리고 태반의 효율(placental efficiency: 태아 무게/태반 무게)등의 발생학적 자료와 태반의 프로락틴-성장호르몬 3종의 농도를 비교하였다.

II. 재료 및 방법

1. 실험동물 관리

같은 날 임신을 확인한 SPF (specific pathogen free) 급 Sprague-Dawley 흰쥐를 20마리 구입하였다 (OrientBio, Sungnam, Korea). 사료와 물은 실험기간 동안 자유롭게 공급하였으며, 광조건은 명기 12시간, 암기 12시간이었다. 사육실의 온도는 25°C로 유지하였으며 기타 실험동물관리 관련 사항은 인체대학교 동물실험윤리위원회 운영규칙을 준수하여 수행하였다.

2. 메틸수은 노출

임신 8일의 실험동물을 무작위로 5마리씩 4군으로 구분하였다(대조군, 5, 10, 20 ppm 노출군). 메틸수은(CH₃HgCl, MW: 251.08 g, Sigma Aldrich)은 1,000 ppm 표준용액을 증류수로 제조한 후 수돗물로 5, 10, 20 ppm 농도로 희석한 후 각 군별로 음용수로 공급하였다. 노출기간은 임신 8일부터 19일까지였으며, 같은 기간 대조군은 수돗물을 공급하였다. 매일 일정한 시간에 실험동물의 무게와 마신 물

의 양을 측정해 노출된 수은의 양을 계산하였다. 노출농도는 메틸수은의 태아에 대한 LD50 (16.5 mg/kg/day) 실험과 기타 이 연구와 유사한 형태의 연구 자료를 참고하였다.^{6,10,18,19)}

3. 혈액과 태반 시료 채취

임신 19일에 수술용 이산화탄소(CO₂) 가스로 실험 동물을 마취시킨 후 제왕절개 하였다. 호르몬농도 분석을 위하여 복대동맥에서 혈액을 채취한 후 혈청을 얻기 위하여 혈청분리용 튜브(5 mL)에 각각 분주하였다. 상온에서 20분간 방치 후 2,500 g에서 15분간 원심분리한 후 혈청을 수거하여 -70°C에 보관하였다. 조직병리학적 조사를 위하여 각 동물별로 3개씩의 태반을 무게를 측정된 후 무작위로 선택하여 포르말린 용액에 고정하였다.

4. 발생학적 자료 조사

발생학적 자료를 수집하기 위하여 각 개체의 자궁을 적출한 후 생존한 태아의 수, 사망한 태아의 수, 태반과 태아의 무게를 측정하였다. 태반의 효율은 태아의 무게/태반의 무게로 계산하였다. 태반과 태아의 무게는 양막을 벗기고 수분을 제거한 후 측정하였다.

5. 조직병리학적 조사

포르말린에 고정한 태반 조직을 파라핀 용액으로 고정화한 후 820 Histocut Rotary Microtome을 이용하여 6 µm 두께로 절단한 뒤 Digital Tissue Float을 이용하여 주름을 펴고 슬라이드-위머 위에서 유리 슬라이드에 부착시켰다. 탈 파라핀 과정에는 Coplin jar를 이용하였으며, H&E (hematoxylin & eosin)로 염색하였다. 제작한 조직슬라이드는 광학현미경으로 관찰한 후 사진촬영하였다.

6. 호르몬 농도 분석(ELISA)

혈청 중 태반의 프로락틴-성장호르몬(PRL-GH) 농도 분석은 임신 19일경에 혈액 중 높은 농도를 나타낸다고 알려진 PL-IV, II와 PLP-B 등 3종을 선정하였으며,^{14,20)} 모든 분석(ELISA) 절차는 제조업체의 지침에 따라 수행하였다(Cusabio Biotech., Hubei, China). 표준 시료 또는 분석용 시료(100 µL; 이후 500배 희석)를 각각의 플레이트(96 well, BioNeer, Daejeon, Korea)에 첨가한 후 제공된 접착스트립으

로 덮고 37°C에서 2시간 동안 배양하였다. 액체를 제거한 후 100 µL의 biotin-antibody (1X)를 첨가한 후 37°C에서 1시간 동안 배양하였다. 각 플레이트를 세척완충액(200 µL)으로 3회 반복 세척한 후 Horseradish (HRP)-avidin (1X) 100 µL를 첨가하여 37°C에서 1시간 동안 배양하는 과정을 5회 반복하였다. 3,3',5,5'-Tetramethyl benzidine (TMB) 90 µL를 각각의 플레이트에 첨가하고 37°C 암실에서 20분 동안 배양하였다. Stop solution 50 µL을 각각의 플레이트에 첨가한 후 마이크로 플레이트리더(450 nm로 설정)로 측정하였다. 전체 실험은 3회 반복하였고, 자료는 평균±SD (대조군=1.0)로 나타내었다. 3회 분석을 수행한 PL-IV, II, PLP-B의 반복변이계수는 각각 12.8, 11.7, 10.6%였다.

7. 통계 처리

실험군 간 평균값 비교는 ANOVA (one-way analysis of variance)를 수행하였으며, 실험군 간 태반과 태아 무게 및 태반의 효율 비교는 Kruskal-Wallis test를 수행하였다. 자료의 통계적 유의성 기준은 p<0.05였다. 통계분석에는 SPSS 23.0 Software Package (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였다.

III. 결 과

1. 수은 노출량

Fig. 1은 임신 8일에서 18일까지의 각 군별 평균 일일 수은 노출량과 누적 수은 노출량을 나타낸 것이다. 수은 노출량은 노출 농도에 따라 증가하였으며, 각 군별로는 5 ppm군은 노출기간 동안 총 2.37 mg, 10 ppm군은 총 4.63 mg, 20 ppm군은 총 9.66 mg의 메틸수은에 노출되었다. 군별 일일 평균 노출량은 5 ppm군이 0.24 mg (최저 0.16 mg에서 최고 0.34 mg), 10 ppm군이 0.47 mg (최저 0.35 mg에서 최고 0.70 mg), 20 ppm군이 0.97 mg (최저 0.83 mg에서 최고 1.12 mg)이었다.

2. 모체의 체중 변화

Fig. 2는 임신 일령에 따른 각 군의 체중 변화를 나타낸 것이다. 모든 군은 임신 기간 동안 체중이 지속적으로 증가하였으며, 수은 노출농도에 따른 각 군 간의 체중 변화는 유의한 차이를 나타내지 않았다.

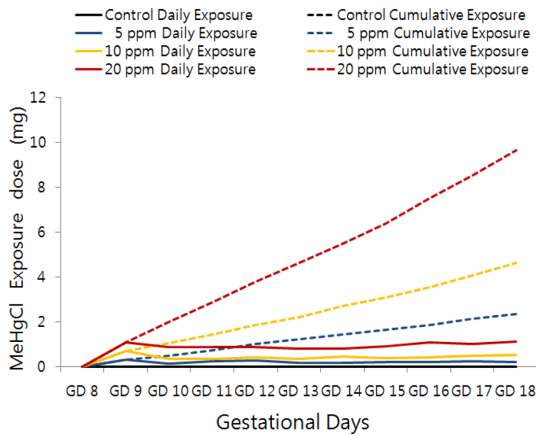


Fig. 1. MeHgCl exposure dose. Drinking water ingestion containing MeHgCl was measured everyday from GD 8 to GD 18

3. 태반의 조직학적 소견

Fig. 3은 태반의 조직병리학적 관찰 결과이다. 노출 농도에 따른 실험군간 태반의 유의미한 조직병리학적 소견은 관찰되지 않았다.

4. 태아의 수, 태반과 태아의 무게, 태반의 효율

Table 1은 각 군별 태아의 수, 태반과 태아의 무게, 그리고 태반의 효율을 나타낸 것이다. 임신 19일에

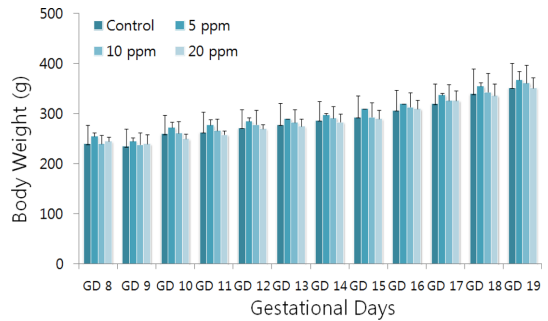


Fig. 2. Change of maternal body weight. Maternal body weight was measured every day from GD 8 to GD 19

생존한 태아의 수는 5 ppm군이 가장 많았으며, 20 ppm군이 가장 적었다. 사망한 태아의 수는 20 ppm군에서 가장 많았다. 태반과 태아의 무게는 대조군에 비하여 5 ppm군은 변화가 없었으나, 10 ppm과 20 ppm군($p < 0.05$)에서는 감소하였다. 태아의 무게를 태반의 무게로 나눈 태반의 효율 역시 10 ppm과 20 ppm군($p < 0.05$)에서 대조군에 비하여 감소하였다.

5. 혈청 중 태반의 프로락틴-성장호르몬(PRL-GH) 농도

Fig. 4는 각 군간 태반의 프로락틴-성장호르몬 3종

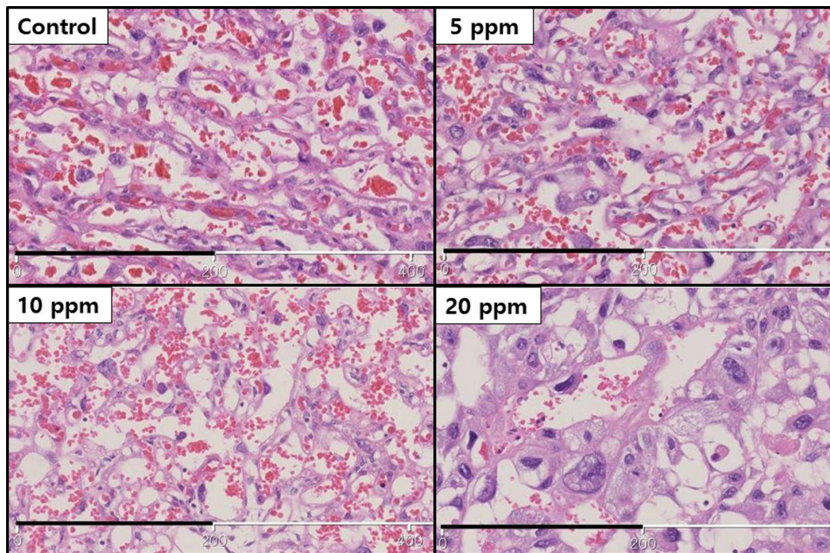


Fig. 3. Histopathological analysis of placental tissue. Black bars indicate 200 µm

Table 1. Placental and fetal weight, and placental efficiency (mean±SD)

Parameter	Control	5 ppm	10 ppm	20 ppm
Number of pregnant rat	5	5	5	5
Number of live fetus	12.45±1.76	13.12±1.58	11.67±2.31	11.33±2.58
Number of dead fetus	0.54±0.12	0.47±0.10	0.56±0.14	0.61±0.14
Placenta weight (g)	0.52±0.02	0.52±0.02	0.50±0.03	0.48±0.02*
Fetal weight (g)	2.75±0.13	2.76±0.11	2.63±0.12	2.50±0.12*
Placental efficiency (fetal weight/placenta weight)	5.29±0.08	5.31±0.09	5.26±0.08	5.20±0.08*

Statistical analyses were carried out using litters as units (n=5).

*Significantly different from control (p<0.05)

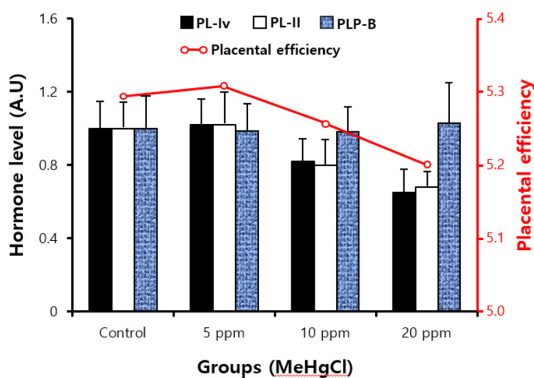


Fig. 4. Serum placental Prolactin-Growth hormone (PRL-GH) levels and placental efficiency. Blood sample was collected from abdominal aorta. Hormone level of control samples were set to reference value as 1.0. The changing pattern of 2 placental PRL-GH (PL-Iv and PL-II) levels among the experimental groups showed similar with that of placental efficiency. CV of all data were less than 25%.

의 혈청 농도를 분석한 결과와 Table 1에 제시한 태반의 효율(placental efficiency)을 함께 나타낸 것이다. 분석한 PL-Iv, II, PLP-B 호르몬 모두 대조군과 비교하여 5 ppm군에서는 변화가 없었다. PL-Iv와 PL-II의 농도는 10 ppm과 20 ppm군에서 노출농도에 따라 감소하는 경향을 나타내었다. 그러나 PLP-B의 농도는 10 ppm과 20 ppm 노출군에서도 노출농도와 무관하게 변화가 없었다. 메틸수은 노출에 따른 PL-Iv와 PL-II 호르몬의 농도 변화는 Table 1에서 제시한 태반의 효율(placental efficiency)의 변화와 유사한 결과를 나타내었다.

IV. 고찰

이 연구와 유사한 이전의 동물실험 연구들에서 메틸수은 노출에 따른 태반과 태아의 성장 지연효과에 관한 보고가 있었으며,^{10,11)} 이 연구에서는 이러한 성장지연을 포함한 독성의 기전을 태반의 내분비 기능을 중심으로 조사하였다. 주요한 결과로 메틸수은은 임신한 흰쥐 태반의 프로락틴-성장호르몬(PRL-GH; PLIv, PL-II)의 농도를 감소시켰으며, 이 결과는 태반과 태아의 무게를 기반으로 산출한 태반의 효율과도 노출농도에 따라 유사한 변화 경향을 나타내었다.

출생 이후 성장호르몬(GH)을 분비하여 개체의 성장을 조절하는 뇌하수체와 같이 임신기간 동안은 태반이 뇌하수체가 형성되지 않은 태아에 대하여 성장을 조절하는 내분비 중추의 역할을 수행한다. 그리고 이 과정에는 태반의 프로락틴-성장호르몬들이 작용하여 스테로이드 호르몬의 분비와 해당 수용체 활성을 조절하고, 태아와 모체와의 물질 교환 및 생리 활성 조절 등 임신 유지와 태아의 성장을 포함한 발생과정에 관여 한다고 알려져 있다.¹⁶⁾ 따라서 임신 중 스테로이드 호르몬의 대사교란은 태아와 모체와의 생리활성 조절에 문제를 야기하고 태아의 성장에 교란요인으로 작용할 수 있을 것이다. 이 연구에서 조사한 호르몬들 중 PL-Iv는 태아의 면역계와 연관된 Nb₂ lymphoma 세포 등의 분화를 촉진한다고 보고되었으며, PL-II는 프로게스테론 분비를 촉진하며, 에스트로겐 수용체 유전자의 발현에 관여하는 등 스테로이드 호르몬 대사에 관여한다고 보고되었다.^{21,22)} 그리고 PLP-B는 태반 형성과 성장에 관여한다고 보고되었다.^{23,24,25)} 이러한 연구들에 의하면 임신기간 동

안 모체를 통한 수은 노출은 PL-II 농도를 감소시키고 이는 태반의 내분비 기능에서 스테로이드 호르몬과 그 수용체의 대사를 교란시킬 수 있음을 의미한다. 그리고 메틸수는 노출에 의한 태반의 PL-IV 호르몬 농도 감소 또한 스테로이드 호르몬 대사와 함께 태아의 면역계 발달을 교란시킴으로써 궁극적으로는 태아 성장을 지연시키는 요인으로 작용할 수 있음을 의미한다.

이 연구에서 제시한 PL-IV, II 농도 감소와 태아의 성장지연에 관한 결과들을 바탕으로 메틸수은의 발생독성기전을 설명하기 위해서는 이들 호르몬 분비 교란 기전에 대한 추가적인 연구가 필요하다. 이 연구와 유사한 형태의 동물실험모델을 적용하고 카드뮴과 과불화합물을 노출시켜 수행한 선행 연구에서 이 연구의 결과와 같이 카드뮴과 과불화합물 노출이 태반의 PL-IV, II, PLP-C 등 프로락틴-성장호르몬 농도를 감소시키고, 태반과 태아 성장을 억제하는 유사한 결과를 보고한바 있다.^{16,26} 그러나 이 두 물질에 관한 실험에서는 노출에 따른 태반의 해부병리학적 변화 소견을 관찰할 수 있었고, 아울러 PL-IV, PL-II, PLP-C 등 태반의 프로락틴-성장호르몬들의 발현유도인자(trans-acting factor)로 알려진 Pit-1 유전자의 발현을 억제하는 등 태반의 프로락틴-성장호르몬의 분비 억제에 대한 독성기전을 확인할 수 있었다.^{16,26} Pit-1 유전자는 뇌하수체의 lactotroph 세포의 프로락틴과 somatotroph 세포의 성장호르몬 유전자 발현을 유도하는 인자로서,^{27,28} 뇌하수체 뿐 아니라 임신기간 동안에는 태반에서도 발현되어 태반의 프로락틴-성장호르몬 유전자들의 발현에도 조절인자로 작용한다.²⁹ 이 연구의 수은 노출 실험에서도 PL-IV, II와 같은 태반의 프로락틴-성장호르몬의 농도가 감소되는 결과는 카드뮴이나 과불화합물의 실험결과와 유사하였으나 이와 관련한 독성기전은 다르게 관찰되었다. 수은 노출실험에서는 태반의 조직병리학적 소견과 Pit-1 유전자의 발현에서 유의한 변화를 관찰할 수 없었다(Pit-1 결과는 제시하지 않음). 이러한 차이점으로 보아 수은에 의한 독성기전은 이전의 연구에서 보고한 카드뮴이나 과불화합물의 경우와는 기전이 다를 것으로 생각된다.

수은 노출에 의한 PL-IV, II 등 태반의 프로락틴-성장호르몬의 농도감소와 태아 성장지연에 대한 연구진의 하나의 가설은 수은 노출에 의한 태반을 구

성하는 영양막세포의 분화 교란이다. 태반은 주로 영양막세포(trophoblast cell)로 구성되며 착상 후 임신이 진행됨에 따라 영양막세포는 decidua 세포, glycogen trophoblast 세포, trophoblast giant 세포, spongiotrophoblast 세포 등의 특성화된 종류의 영양막세포로 분화한다. 그리고 이들 임신 시기별로 분화된 세포들은 각각 다양한 종류의 프로락틴-성장호르몬들을 분비한다.^{20,30} 따라서 이들 영양막세포의 분화는 태반의 프로락틴-성장호르몬의 발생과정에서의 역할과 직접적으로 연결된다. 이 연구에서 결과로 제시한 PL-IV, II, 그리고 PLP-B의 경우 이들을 분비하는 주요한 영양막세포의 종류가 다르다. PL-IV와 II의 경우 spongiotrophoblast 세포와 trophoblast Giant 세포에서 주로 분비한다. 그러나 PLP-B의 경우 주로 spongiotrophoblast 세포에서만 분비한다.²⁰ 이러한 사실과 이 연구의 결과를 연계하여 추정 가능한 가설은 수은 노출이 태반의 프로락틴-성장호르몬들을 분비하는 영양막세포들의 분화를 교란할 수 있다는 것이다. 향후 이러한 가설을 설명하기 위하여 임신말기(GD 19-20) 분화가 이루어진 태반 조직에 대하여 trophoblast Giant 세포를 포함한 영양막세포들의 분포와 빈도를 포함한 영양막세포의 조직병리학적 조사가 필요하다.

임신 기간 동안 태반과 난소에서는 다량의 에스트로겐과 프로게스테론이 분비되는데 이 중 특히 에스트로겐은 태반을 구성하는 영양막세포의 분화 과정에 중요한 인자로 작용한다.³¹ 아울러 일부이긴 하지만 수은의 에스트로겐 유사작용에 대한 연구결과도 있으므로,³² 수은 노출에 의한 에스트로겐 농도 변화에 대한 조사 또한 독성기전을 설명하는데 중요한 자료가 될 수 있을 것이다.

이 연구의 제한점으로는 사용한 동물의 수가 적어 결과의 통계적 유의성이 낮다는 점이다. 그러나 수은 노출에 의한 태반과 태아의 성장지연에 대한 원인 중 하나로 PL-IV, II와 같은 태반의 프로락틴-성장호르몬의 농도 감소, 그리고 태반의 효율 감소와의 유사성을 제시한 점, 그리고 그 기전을 설명할 수 있는 연구 가설을 제시한 점은 이 연구의 장점이며, 향후 수행할 태반의 영양막세포 분화와 스테로이드호르몬 농도에 대한 결과들은 수은 노출이 태반과 태아 성장지연에 미치는 독성기전을 설명하는데 유용한 자료를 제공할 수 있을 것이다.

V. 결론

이 연구에서는 음용수를 통하여 메틸수은에 노출된 임신한 흰쥐에서 태반과 태아의 무게, 태반의 효율 등 발생학적 자료와 혈청 중 PL-IV, II, PLP-B 등 태반의 프로락틴-성장호르몬(PRL-GH)들의 농도, 그리고 태반에 대한 조직병리학적 조사를 수행하여 다음과 같은 결과들을 관찰하였다.

대조군에 비하여 10 ppm과 20 ppm의 중-고농도 메틸수은 노출군에서 태반과 태아의 무게가 감소하였으며, 태반의 효율도 감소하였다. 그리고 PL-IV, II와 같은 태반의 프로락틴-성장호르몬의 농도도 감소하였으며, 노출 농도에 따른 이들 호르몬의 감소 경향은 태반의 효율과 유사하였다.

이러한 결과들로 보아 메틸수은 노출은 태반의 내분비기능과 태아의 성장에 관여하는 태반의 프로락틴-성장호르몬들의 농도를 감소시킴으로써 태반의 효율을 떨어뜨리고, 궁극적으로 태아 성장 지연의 원인으로 작용할 수 있을 것이다.

References

1. Stacey NH, Klaasen CD. Comparison of the effects of metals on cellular injury and lipid peroxidation in isolated rat hepatocytes. *J Toxicol Environ Health*. 1980; 7: 139-147.
2. Roman HA, Walsh TL, Coull BA, Dewailly É, Guallar E, Hattis D, et al. Evaluation of the cardiovascular effects of methylmercury exposures: current evidence supports development of a dose-response function for regulatory benefits analysis. *Environ Health Perspect*. 2011; 119: 607-614.
3. NIER (National Institute of Environmental Research). Annual report of the National Environmental Health Survey (KoNEHS). 2018.
4. NIER (National Institute of Environmental Research). Annual report of the National Environmental Health Survey (KoNEHS). 2012.
5. Rice DC, Schoeny R, Mahaffey K. Methods and rationale for derivation of a reference dose for methylmercury by the U.S. EPA. *Risk analysis: an official publication of the Society for Risk Analysis*. 2003; 23: 107-115.
6. Yanga Z, Zhaoa Y, Lia Q, Shaoa Y, Yua X, Congb W, et al. Developmental exposure to mercury chloride impairs social behavior in male offspring dependent on genetic background and maternal autoimmune environment. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2019; 370: 1-13.
7. Kabuto M. Acute endocrine effects of a single administration of methylmercury chloride (MMC) in rats. *Endocrinol Jpn*. 1986; 33: 683-690.
8. Vahter M, Akesson A, Lind B, Bjors U, Schutz A, Berglund M. Longitudinal study of methylmercury and inorganic mercury in blood and urine of pregnant and lactating women, as well as in 71 umbilical cord. *Environmental Research*. 2000; 84: 186-194.
9. Curle R, Persaud A. In vivo evaluation of teratogenesis and cytogenetic changes following methylmercuric chloride treatment. *The Anatomical Record*. 1987; 219: 289-295.
10. Weng Z, Liu Z, Zhang S, Tao H, Ji X. Zinc Protection in Fetal Rats for Maternal Mercury Exposure-Induced Growth Retardation Is Probably Associated With S100B Expression. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017; 43: 73-77.
11. Kim DS, Ahn SC, Chung HU, Kwon YM, Choi KH. A Study on Schoolchildren's Mercury Exposure and Related Health Effects in High Mercury Exposure Areas in Korea. *J Environ Health Sci*. 2015; 41: 268-276.
12. Kim BM, Lee BE, Hong YC, Park H, Ha M, Kim YJ, et al. Mercury levels in maternal and cord blood and attained weight through the 24 months of life. *Sci Total Environ*. 2011; 410: 26-33.
13. Robertson MC, Cosby H, Fresnoza A, Cattini PA, Shiu RP, et al. Expression, purification, and characterization of recombinant rat placental lactogen-I: a comparison with the native hormone. *Endocrinology*. 1994; 134: 393-400.
14. Dai G, Liu B, Szpirer C, Levan G, Kwok SC, et al. Prolactin-like protein-C variant: complementary deoxyribonucleic acid, unique six exon gene structure, and trophoblast cell-specific expression. *Endocrinology*. 1996; 137: 5009-5019.
15. Forsyth I. Prolactin, growth hormones, and placental lactogens: an historical perspective. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 1997; 2: 3-6.
16. Lee CK, Kang SG, Lee JT, Lee SW, Kim JH, Son BC et al. Effects of perfluorooctane sulfuric acid on placental PRL-family hormone production and fetal growth retardation in mice. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2015; 401: 165-172.
17. Li J, Zhang N, Zhang Y, Hu X, Gao G, Ye Y, et al. Human placental lactogen mRNA in maternal plasma play a role in prenatal diagnosis of abnor-

- mally invasive placenta: yes or no? *Gynecol Endocrinol.* 2019; 35: 631-634.
18. Lee JH. Methylmercuric chloride (MMC) and reduction of the fetal ossification in fisher-334 rats furing organogenesis. *J Environ Health Sci.* 2001; 27: 73-87.
 19. Oliveira CS, Oliveira VA, Costa LM, Pedroso TF, Fonseca MM, Bernardi JS, et al. Inorganic Mercury Exposure in Drinking Water Alters Essential Metal Homeostasis in Pregnant Rats Without Altering Rat Pup Behavior. *Reprod Toxicol.* 2016; 65: 18-23.
 20. Simmons DG, Rawn S, Davies A, Hughes M, Cross JC. Spatial and temporal expression of the 23 murine Prolactin/Placental Lactogen-related genes is not associated with their position in the locus. *BMC Genomics.* 2008; 9: 352-373.
 21. Thordarson G, Galosy S, Gudmundsson GO, Newcomer B, Sridaran R, et al. Interaction of mouse placental lactogens and androgens in regulating progesterone release in cultured mouse luteal cells. *Endocrinology.* 1997; 138: 3236-3241.
 22. Telleria CM, Zhong L, Deb S, Srivastava RK, Park KS, et al. Differential expression of the estrogen receptors alpha and beta in the rat corpus luteum of pregnancy: regulation by prolactin and placental lactogens. *Endocrinology.* 1998; 139: 2432-2442.
 23. Conliffe PR, Simmen RC, Buhf WC, Shiverick KT. Cloning of a novel rat placental prolactin-like protein C-related cDNA. *Mol Reprod Dev.* 1995; 41: 167-176.
 24. Cohick CB, Xu L, Soares MJ. Prolactin-like protein-B: heterologous expression and characterization of placental and decidual species. *J Endocrinol.* 1997; 152: 291-302.
 25. Rasmussen CA, Orwig KE, Vellucci S, Soares MJ. Dual expression of prolactin-related protein in decidua and trophoblast tissues during pregnancy in rats. *Biol Reprod.* 1997; 56: 647-654.
 26. Lee CK, Lee JT, Yu SJ, Kang SG, Moon CS et al. Effects of cadmium on the expression of placental lactogens and Pit-1 genes in the rat placental trophoblast cells. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2009; 298: 11-18.
 27. Bodner M, Karin M. A pituitary-specific transacting factor can stimulate transcription from the growth hormone promoter in extracts of non-expressing cells. *Cell.* 1987; 50: 267-275.
 28. Bamberger AM, Bamberger CM, Pu LP, Puy LA, Loh YP, et al. Expression of pit-1 messenger ribonucleic acid and protein in the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80: 2021-2026.
 29. Lee CK, Kang HS, Lee BJ, Kang HM, Choi WS, et al. Effects of dopamine and estrogen on the regulation of Pit-1 alpha, Pit-2 beta and PL-II gene expression in the rat placenta. *Mol Cells.* 1998; 8: 205-211.
 30. Roby KF, Soares MJ. Trophoblast cell differentiation and organization: role of fetal and ovarian signals. *Placenta.* 1993; 14: 529-545.
 31. Cronier L, Guibourdenche J, Niger C, Malassine A. Oestradiol stimulates morphological and functional differentiation of human villous cytotrophoblast. *Placenta.* 1999; 20: 669-676.
 32. Zhanag X, Wang Y, Zhao Y, Chen X. Experimental study on the estrogen-like effect of mercuric chloride. *Biometals.* 2008; 21: 145-150.

<저자정보>

이채관(교수)