

흰쥐의 젖내기에 미치는 글루타민산디에틸 에스테르(GDEE)의 영향

민병하, 박영철

동물에서 젖내기과정은 뇌하수체전엽에서 분비되는 호르몬들인 젖선자극호르몬(PRL)과 성장호르몬(GH), 갑상선자극호르몬(TSH)에 의해 조절된다.

젖내기에서 중요한 역할을 하는 젖선자극호르몬, 성장호르몬, 갑상선자극호르몬의 합성과 분비는 시구하부의 리베린과 스타틴의 영향을 받으며 이것의 분비는 시구하부모노아민성신경원들의 영향을 받는다.

시구하부의 도파민(DA)성신경원과 노르아드레날린(NA)성신경원들은 뇌하수체에서 젖선자극호르몬, 성장호르몬, 갑상선자극호르몬의 생성분비에 부정적영향을 주며 세로토닌(ST)성신경원들은 이 호르몬들의 생성분비를 촉진한다.[1]

우리는 대뇌피질에서 피질하구조물들에서 흥분성신호를 내보내는 글루타민산(Glu)활동성신경원들을 봉쇄하면 시구하부의 도파민성신경원, 노르아드레날린성신경원, 세로토닌성신경원들의 활성을 조절할수 있을것이라고 보고 글루타민산의 길항체인 글루타민산디에틸에스테르(GDEE)를 적용하여 Glu접수체를 봉쇄하는 방법으로 Glu성신경원을 억제함으로써 시구하부에서 도파민성신경원과 노르아드레날린성신경원의 활성을 낮추고 세로토닌성신경원의 활성을 높여 젖량을 늘이기 위한 연구를 하였다.

재료와 방법

실험재료로는 몸질량이 180~200g되는 《Wistar》계통의 흰쥐를 리용하였다.

어미흰쥐가 새끼를 낳은 다음 5일 지나서 대조무리와 시험무리로 나누었는데 어미흰쥐 한마리에 6~7마리의 새끼들이 포함되도록 하였다.

시험무리에는 GDEE를 매일 한번씩 몸질량 1kg당 500 μ g 적용하였다. 대조무리의 동물들에는 같은 체적의 생리식염수를 먹이였다. 10일간 GDEE를 주입한 후 동물을 죽이고 시구하부와 뇌하수체를 떼내어 젖선자극호르몬과 성장호르몬함량, 시구하부의 모노아민함량을 측정하였다.

시구하부의 모노아민(도파민, 노르아드레날린, 세로토닌)함량은 형광분석방법으로 측정하였고 뇌하수체의 젖선자극호르몬과 성장호르몬함량은 폴리아크릴아미드겔전기영동법으로 측정하였다.[2, 4]

한편 흰쥐에서 뇌하수체와 시구하부를 떼낼 때 갑상선을 함께 떼내어 검사지표들을 분석하였다.

검사지표로는 갑상선세포세포의 높이, 세포강과 세포의 직경을 보았다. 갑상선조직의 수용성단백질과 RNA의 함량은 선행방법[3, 4]에 준하여 정량하였다.

흰쥐의 젖량측정방법은 다음과 같다.

매일 아침 먹이를 준 다음 9시에 어미로부터 새끼를 떼내어 새끼보관칸에 보관하였다. 오후 3시에 전자천평을 리용하여 한배 새끼들의 총몸질량을 측정하고 어미흰쥐에게 넣어준 다음 30min간 젖을 빨게 하고 다시 새끼들을 떼내어 몸질량을 측정하였다.

젖빨기 전과 젖빨 후 새끼흰쥐들의 몸질량차를 젖량으로 보았다.[2]

결과 및 논의

우리는 먼저 젖내는 흰쥐에 GDEE를 10일간 주입할 때 시구하부의 모노아민함량변화를 보았다.(표 1)

표 1. 젖내는 흰쥐에 GDEE를 10일간 주입할 때 시구하부의 도파민, 노르아드레날린, 세로토닌, 5-옥시인돌초산의 함량변화

무리	날자/d	도파민 ($\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$)	노르아드레날린 ($\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$)	세로토닌 ($\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$)	5-옥시인돌초산 ($\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$)
시험전($n=14$)	—	715 ± 81	842 ± 79	456 ± 54	357 ± 35
대조($n=26$)	5	736 ± 65	873 ± 82	426 ± 37	368 ± 43
	10	854 ± 74	967 ± 87	415 ± 39	370 ± 41
시험($n=28$)	5	$435^* \pm 36(59)$	$503^* \pm 49(58)$	$567^* \pm 52(133)$	$505^* \pm 62(137)$
	10	$476^* \pm 41(56)$	$452^{**} \pm 46(47)$	$616^* \pm 58(148)$	$513^* \pm 48(138)$

* $p<0.05$, ** $p<0.01$, 괄호안의 수자는 대조에 비한 비율(%)임

표 1에서 보는바와 같이 젖내는 흰쥐에 GDEE를 10일간 주입할 때 대조무리에서 시구하부의 도파민함량은 시험 5일에는 대조무리에 비하여 59%, 시험 10일에는 56%로 감소하였다. GDEE의 영향에 의하여 시구하부의 노르아드레날린함량도 시험무리에서 시험 5일과 10일에 대조무리에 비하여 58, 47%로 유의성있게 감소하였다. 시구하부의 세로토닌함량에 미치는 GDEE의 영향은 도파민과 노르아드레날린과는 반대였다. 시험 5일과 10일에 GDEE의 영향에 의하여 시험무리에서 시구하부 세로토닌함량은 대조에 비해 133, 148%로, 5-옥시인돌초산의 함량은 137, 138%로 증가하였다.

다음 젖내는 흰쥐에 GDEE를 적용할 때 뇌하수체의 젖선자극호르몬함량변화를 본 결과는 표 2와 같다.

표 2. 젖내는 흰쥐에 GDEE를 10일간 적용할 때 뇌하수체에서 젖선자극호르몬함량변화

무리	날자/d	뇌하수체질량 /mg	뇌하수체의 젖선자극 호르몬총량/ μg	젖선자극호르몬함량 ($\mu\text{g} \cdot \text{mg}^{-1}$)
시험전($n=14$)	—	6.8 ± 0.4	298 ± 14	43.8 ± 0.3
대조($n=26$)	5	6.7 ± 0.3	302 ± 29	45.1 ± 0.2
	10	6.5 ± 0.2	316 ± 31	48.6 ± 0.4
시험($n=28$)	5	$8.3^* \pm 0.4(124)$	$395^* \pm 23(131)$	$47.6 \pm 0.3(106)$
	10	$8.1^* \pm 0.3(125)$	$465^* \pm 40(147)$	$59.4^* \pm 0.6(122)$

* $p<0.05$, 괄호안의 수자는 대조에 비한 비율(%)임

표 2에서 보는바와 같이 젖내는 흰쥐에 GDEE를 10일간 적용할 때 우선 시험무리의 뇌하수체질량이 대조무리에 비하여 125% 증대되었다. 이와 함께 시험무리에서 뇌하수체의 젖선자극호르몬총량과 조직 1mg당 젖선자극호르몬함량도 현저히 증가하였다.

다음 젖내는 흰쥐에 GDEE를 10일간 적용할 때 뇌하수체 성장호르몬함량변화를 본 결과 표 3과 같다.

표 3. 젖내는 흰쥐에 GDEE를 10일간 적용할 때 뇌하수체 성장호르몬함량의 변화

무리	날자/d	뇌하수체질량 /mg	뇌하수체안의 성장호르몬총량 / μg	성장호르몬함량 /($\mu\text{g} \cdot \text{mg}^{-1}$)
시험전(n=14)	—	6.8 ± 0.4	163 ± 13	23.9 ± 1.9
대조(n=26)	5	6.7 ± 0.3	182 ± 15	27.2 ± 2.0
	10	6.5 ± 0.2	191 ± 17	29.4 ± 3.1
시험(n=28)	5	$8.3^* \pm 0.4(124)$	$196 \pm 18(108)$	$23.6 \pm 1.8(87)$
	10	$8.1^* \pm 0.3(125)$	$235^* \pm 12(123)$	$29.0 \pm 2.2(99)$

* $p < 0.05$, 괄호안의 수자는 대조에 비한 비율(%)임

표 3에서 보는바와 같이 GDEE를 젖내는 흰쥐에 10일간 적용할 때 뇌하수체의 성장호르몬총량이 대조에 비하여 유의성있게 증대되었다. 성장호르몬은 젖의 합성에서 중요한 역할을 하며 GDEE가 성장호르몬의 양을 증대시킨다는것은 젖의 합성을 촉진할수 있다는것을 보여준다.

이상의 실험자료들을 종합하여보면 GDEE는 프로락토스타틴의 역할을 하는 시구하부도파민의 함량을 낮추고 세로토닌신경원의 활성을 높임으로써 뇌하수체에서 젖선자극호르몬과 성장호르몬의 합성과 분비를 촉진한다.

다음 우리는 뇌하수체-갑상선계의 기능에 미치는 GDEE의 영향을 보았다.

갑상선호르몬은 세포의 물질대사활성과 에너르기생성을 강화함으로써 다양한 생리적 작용을 나타내며 젖내는 동물의 젖분비기능조절에서도 커다란 역할을 한다. 젖먹이는 동물에서 갑상선의 기능이 낮아지면 젖량이 줄어들뿐아니라 젖속의 기름질함량도 감소된다는 연구결과[1]가 발표되었다.

우리는 먼저 흰쥐에서 갑상선의 조직학적구조에 미치는 GDEE의 영향을 보았다.(표 4)

표 4. 젖내는 흰쥐에서 갑상선의 조직학적구조에 미치는 GDEE의 영향

구분	려포세포의 높이 / μm	려포강의 직경 / μm	려포의 직경 / μm
대조(n=10)	5.9 ± 0.3	34.2 ± 1.6	42.2 ± 1.2
시험(n=10)	$7.1^* \pm 0.5(120)$	$27.3^* \pm 1.4(80)$	$45.3 \pm 2.1(107)$

* $p < 0.05$, 괄호안의 수자는 대조에 비한 비율(%)임

표 4에서 보는바와 같이 GDEE를 10일간 적용할 때 갑상선려포세포의 높이는 높아지고 려포강의 직경은 작아지는데 이것은 GDEE가 갑상선의 기능을 자극한다는것을 보여준다.

다음으로 GDEE가 흰쥐갑상선의 리보핵산 및 단백질함량에 미치는 영향에 대하여 보았다.(표 5)

표 5. 갑상선의 리보핵산과 단백질함량에 미치는 GDEE의 영향

구분	갑상선의 질량/mg	갑상선의 RNA 함량 /($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)	갑상선의 단백질 함량 /($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)
대조(n=10)	205.0 ± 11.5	11.3 ± 1.5	9.9 ± 1.3
시험(n=10)	$289.0^* \pm 12.3(141)$	$20.0^* \pm 1.9(177)$	$18.0^* \pm 2.3(182)$

* $p < 0.05$, 괄호안의 수자는 대조에 비한 비율(%)임

표 5에서 보는바와 같이 젖내는 흰쥐에 GDEE를 적용할 때 갑상선의 질량은 141%, 갑상선의 RNA함량은 177%, 단백질함량은 182%로 현저히 증가하였다. 이것은 GDEE가 갑상선에서 단백질합성을 촉진한다는것을 보여준다.

다음 우리는 흰쥐에 글루타민산디에틸에스테르를 적용할 때 젖량변화를 보았다.(표 6)

표 6. 어미흰쥐의 젖량에 미치는 GDEE의 영향

무리	시험시작전 젖량 /(g·마리 ⁻¹)	GDEE적용때 젖량/(g·마리 ⁻¹)				
		2d	4d	6d	8d	10d
대조(n=10)	1.4±0.1	1.5±0.2	2.1±0.3	2.2±0.4	2.1±0.3	2.0±0.1
시험(n=10)	1.4±0.1	1.7±0.2 (113)	2.7*±0.2 (128)	2.7*±0.3 (123)	2.9*±0.2 (138)	2.7*±0.3 (135)

* $p<0.05$, 괄호안의 수자는 대조에 비한 비율(%)임

표 6에서 보는바와 같이 어미흰쥐에 GDEE를 적용할 때에 시험무리에서 대조무리에 비하여 젖분비량이 늘어났는데 시험 4일부터 대조에 비하여 123%이상으로 유지되었다.

다음으로 어미흰쥐에 GDEE를 적용할 때 새끼흰쥐들의 몸질량변화를 본 결과는 표 7과 같다.

표 7. 어미흰쥐에 GDEE를 적용할 때 새끼들의 몸질량변화

무리	시험시작전 질량/(g·마리 ⁻¹)	GDEE적용때 새끼몸질량/(g·마리 ⁻¹)				
		2d	4d	6d	8d	10d
대조(n=65)	9.2±0.2	10.6±0.3	12.3±0.1	14.1±0.3	15.1±0.4	16.9±0.6
시험(n=65)	9.3±0.3	11.6*±0.2 (109)	13.8*±0.4 (112)	16.2*±0.4 (115)	17.7*±0.5 (117)	19.4*±0.4 (115)

* $p<0.05$, 괄호안의 수자는 대조에 비한 비율(%)임

표 7에서 보는바와 같이 어미흰쥐에 GDEE를 적용할 때 대조에 비하여 새끼흰쥐들의 몸질량이 현저히 증가되었다. 이것은 GDEE가 젖량을 늘이는것과 함께 새끼들의 성장에 유리하도록 젖질을 개선한다는것을 보여준다.

이상의 실험결과들은 글루타민산디에틸에스테르가 시구하부의 도파민함량을 낮추고 세로토닌성신경원의 활성을 높임으로써 뇌하수체에서 성장호르몬과 젖선자극호르몬, 갑상선자극호르몬의 분비를 증대시키고 그 결과 어미흰쥐에서 젖량을 증대시켜 새끼들의 성장을 촉진한다는것을 보여준다.

맺는말

1) GDEE는 흰쥐의 시구하부에서 도파민함량과 노르아드레날린함량을 낮추고 세로토닌의 함량을 높인다.

2) GDEE는 흰쥐의 뇌하수체에서 성장호르몬, 젖선자극호르몬, 갑상선자극호르몬의 합성 및 분비를 촉진한다.

3) GDEE는 젖내는 어미흰쥐에서 젖량을 늘임으로써 새끼들의 성장을 촉진한다.

참 고 문 헌

- [1] P. R. Larsen et al.; Williams Textbook of Endocrinology, Elsevier Science, 300~340, 1480~1492, 2003.
- [2] J. A. Loraine et al.; Hormone Assays and Their Clinical Application, Williams & Wilkins, 121~145, 258~370, 1971.
- [3] Neeraj Kumar Agrawal et al.; Thyroid Hormone, Intechopen. Com, 345~370, 2012.
- [4] Catzel Dallia et al.; Protein Expression and Purification, 32, 1, 126, 2003.

주제104(2015)년 2월 5일 원고접수

Effect of Glutamic Acid Diethylester on the Lactation of Rats

Min Pyong Ha, Pak Yong Chol

We have studied the effect of glutamic acid diethylester, the antagonist against the glutamic acid in the synapse of glutamic acid-active neuron, on the lactation of rats. GDEE increases synthesis and secretion of growth hormone (GH), prolactin (PRL) and thyroid-stimulating hormone (TSH) by increasing the activity of serotonin-active neuron, whereas decreasing the content of dopamine and noradrenaline. So when treating GDEE into lactating rats, the milk amount of female and body weight of infants increase.

Key words: glutamic acid diethylester, GH, PRL, TSH, monoamine, lactation, rat