

Testosterone propionate, dihydrotestosterone, nandrolone decanoate가 마우스 정낭선의 phosphocreatine과 creatine의 농도에 미치는 영향

이 항

서울대학교 수의과대학
(1995년 2월 15일 접수)

The effects of testosterone propionate, dihydrotestosterone,
nandrolone decanoate on the levels of phosphocreatine and creatine in the
mouse seminal vesicle

Hang Lee

College of Veterinary Medicine, Seoul National University
(Received Feb 15, 1995)

Abstract : Creatine(Cr) and phosphocreatine(PCr), the important mediators of intracellular high-energy phosphate buffer system, were found in the tissues of mouse seminal vesicle and also in the extracellular fluids of seminal vesicle secretion. This study was performed to confirm that the secretion and accumulation of Cr and PCr is regulated by testosterone and its 5 α -reduced metabolite, 5 α -dihydrotestosterone(DHT). In addition, the effect of nandrolone decanoate(ND), a synthetic anabolic steroid, on the levels of Cr and PCr in the seminal vesicle was compared with those of testosterone propionate(TP) and DHT. Male Swiss-Webster mice were castrated and three groups of the castrates were treated with daily injection(sc) of same molar dose(1.45×10^{-8} mol/g BW) of TP, DHT, or ND. All three androgens rapidly increased weights of seminal vesicle tissue and fluid, and also increased concentrations of Cr and PCr in the tissue and fluid. However, ND was least effective in increasing seminal vesicle weights, whereas ND was as effective as, or in some cases, more effective than, TP or DHT in increasing Cr and PCr levels in the tissue and fluid. The results confirm that the accumulation of Cr and PCr in the seminal vesicles is regulated by testosterone and DHT, and also suggest that the effects of androgens on seminal vesicle growth and secretory activity may be differentiated.

Key words : phosphocreatine, seminal vesicle, testosterone, dihydrotestosterone, nandrolone

서 론

Creatine(Cr)과 phosphocreatine(PCr)은 척추동물의

세포내 에너지 대사에 있어 매우 중요한 역할을 하고 있는 화합물들이다. 즉, Cr은 creatine kinase(CK)의 작용에 의하여 ATP의 γ -위치의 고에너지 인산기를 전달

받아 PCr로 전환되고 고에너지 인산기가 유리된 ATP는 ADP로 변환된다. 이렇게 형성된 PCr은 세포내 ATP 형태의 에너지 수준이 저하될 경우 고에너지 인산기를 다시 ADP에 전달시켜 용이하게 ATP를 재생산하여 세포내 ATP 수준을 일정하게 유지시켜 주는 에너지 완충제로서의 역할을 한다¹². 따라서 Cr과 PCr은 세포내 APT 수준의 변화가 심하고 에너지 요구량이 많은 조직, 즉 근육세포나 뇌세포와 같은 조직에서 주로 발견되고 있다. 예를 들어 마우스의 골격근에서는 약 23.2 μ mol/g wet wt. 수준의 Cr과 약 17.2 μ mol/g 수준의 PCr이 존재하며 뇌조직에는 약 8.5 μ mol/g의 Cr, 약 3.5 μ mol/g의 PCr이 존재한다^{3,4,5}. 최근에 이 Cr과 PCr이 설치류의 웅성 생식기도에서 높은 농도로 존재한다는 것이 알려지면서 이 기관에서 이들이 하는 역할에 대한 관심이 고조되고 있다⁶. 예를 들어 마우스의 정낭선액에는 5.6 μ mol/g 수준의 PCr과 22.8 μ mol/g 수준의 Cr이 존재하며, 특히 이 정낭선액의 PCr은 세포외액에 PCr이 존재하는 유일한 경우로 알려져 있다. 세포외액에서의 Cr과 PCr의 역할은 자세히 알려져 있지 않지만, 마우스의 정낭선에 이 화합물들이 축적되는 과정이 testosterone에 의하여 조절된다는 것을 밝혀져 있다; 거세된 숫마우스에서의 정낭선조직의 Cr 농도는 정상 마우스의 12%, PCr은 정상 마우스의 34%에 불과하나 testosterone을 투여한 후 이 수치는 급격히 상승하여 정상 대조군의 수치를 증가하였다⁷. 이러한 실험결과는 정낭선에서의 PCr과 Cr 분비 과정이 정낭선액과 정액 내의 여러 다른 성분들처럼 androgen의 직접적인 영향 하에 있다는 것을 강력히 시사하며, 따라서 Cr과 PCr의 농도변화는 androgen의 효과를 측정할 수 있는 하나의 지표가 될 수 있음을 말해 주고 있다^{8,9}.

Dihydrotestosterone(DHT)은 5 α -reductase에 의하여 testosterone이 환원되어 형성되는 testosterone의 활성화된 형태(active form of testosterone)이다. 정낭선을 포함하는 대부분의 웅성 생식기관에서 testosterone은 5 α -reductase에 의하여 DHT로 변환이 되고, 이 DHT가 세포핵 내 androgen receptor와 결합하여 유전자 발현을 조절한다^{10,11}.

Nandrolone(19-nortestosterone)은 인공적으로 만들어진 합성 anabolic steroid로써 일부 운동선수들에 의하여 anabolic effect를 가져오기 위하여 종종 남용되어 왔다. Nandrolone은 testosterone과는 달리 5 α -reductase에 의하여 환원이 용이하게 되지 않고 또 환원이 된 형태는 androgen 수용체와 친화도(affinity)가 낮아 생식기능에는 커다란 영향을 주지 않는 반면에 tes-

tosterone이 직접 작용하는 것으로 알려져 있는 근육조직 등에 선택적으로 anabolic 효과를 야기시킨다고 생각되어지고 있다^{12,13}. 따라서 본 연구에서는 정낭선에서의 Cr과 PCr 축적이 DHT에 의해서 조절이 되는지를 확인하고, 또한 Cr과 PCr의 농도변화를 부생식선의 분비활동에 대한 androgen 효과의 하나의 지표로 삼아 인공합성 steroid인 nandrolone이 부생식선인 정낭선의 분비활동에 미치는 영향을 조사하였다. 숫마우스를 거세한 후 각 실험군별로 testosterone propionate(TP), DHT, nandrolone decanoate(ND)를 각각 같은 물 용량 투여하고 정낭선 조직과 정낭선액에서의 Cr과 PCr의 농도변화를 enzymatic assay와 spectrophotometry, fluorometry로 측정하였던 바, TP와 DHT의 Cr과 PCr 축적효과는 거의 비슷하여, 예상대로 이 조직에서 Cr과 PCr 분비활동은 DHT 형태로 작용하는 testosterone의 지배를 받는 것을 추측할 수 있었다. 그리고 ND는 정낭선 조직의 성장에 미치는 영향에서는 TP나 DHT보다 효과가 적었으나 정낭선의 Cr과 PCr의 축적에는 TP나 DHT와 비슷하거나 오히려 더 효과적이었다.

재료 및 방법

실험동물 및 실험처리 : 숫 Swiss-Webster 마우스(6-7주령)를 실험동물로서 사용하였으며 12시간씩의 주야 조절, 항온·항습 상태에서 사용하였다. 거세수술은 sodium pentobarbital 마취(65mg/kg BW) 하에 음낭 절개를 하여 실시하였다. 거세된 동물들은 수술후 14-16일 동안 사육하면서 회복되도록 하였다. 세 가지 다른 androgen의 영향을 보기 위하여 거세 마우스들을 3개의 실험군으로 나누어 각 실험군(16-20마리)의 마우스들에 각기 같은 물 용량(1.45 $\times 10^{-8}$ mol/g BW)의 TP(5.0 μ g/g BW), DHT(4.2 μ g/g BW), 혹은 ND(6.2 μ g/g BW)를 매일 피하로 투여하였다. TP와 DHT 투여 마우스군은 첫 투여 후 2, 3, 4, 6일 만에 각 4마리씩을 희생시켰고, ND투여군은 첫 투여 후 2, 4, 6일째에 역시 각 4마리씩 희생시켰다. 4마리의 거세 마우스는 호르몬 투여를 하지 않았으며 첫 호르몬 투여시 대조군으로 사용하였다.

조직추출 : 마우스들은 CO₂를 이용하여 질식사시켰고 복부절개로 정낭선을 노출시킨 후 정낭선의 기저부분을 forcep으로 결찰 후 제거하였다. 정낭선액의 젤화를 촉진시키기 위하여 잘라 낸 정낭선은 얼음으로 미리 냉각시킨 phosphate-buffered saline(PBS; 150mM

NaCl; 20mM phosphate, pH 7.2)에 2~3분간 담그어 두었다. 정낭선과 치밀하게 결합하고 있는 coagulating gland와 결합조직들을 조심스럽게 분리한 후, 반투명한 겔을 형성한 정낭선액은 정낭선의 첨단부로부터 손가락으로 조심스럽게 압박을 가하여 정낭선 기저부분의 절단 부위를 통하여 분출되도록 하였으며, 그 내용물은 1.5mL polypropylene microcentrifuge tube에 담아 즉시 액체질소를 이용하여 급속동결시켰다. 정낭선액과 정낭선 조직 시료의 오염을 방지하기 위하여 마지막 남은 약간의 정낭선액은 취하지 않고 압박 방법으로 분출하여 제거하였다. 시료들은 추출시까지 -70°C에서 보관하였고, Lowry와 Passonneau의 perchloric acid-KOH 방법에 의하여 acid-soluble phosphate compound를 조직에서 추출하였다¹⁴. 간략히 설명하면, 일린 정낭선 조직과 정낭선액을 그 4배량의(v/w) 0.6N perchloric acid와 섞어 유발과 유봉을 이용하여 고운 분말 상태로 갈았으며, 이 추출 분말을 4°C에서 녹여 10분간 10,000×g에서 원심분리하여 얻은 상층액에 같은 양의 0.6N KOH를 넣어 중화시키고, 이 HClO₄-KOH 추출물을 10,000×g에서 10분간 다시 원심분리하여 상층액을 얻었다. 이 추출물(pH 8-9)은 즉시 분석되거나 분설될 때까지 다시 -70°C에서 보관하였다.

ATP, PCr, 그리고 Cr 분석 : PCr은 Lowry와 Passonneau의 직접 형광검출법에 의하여 분석하였다¹⁴. 즉, 10-20mL의 정낭선 혹은 정낭선액 HClO₄-KOH 추출물에 1.0mL의 ATP assay mixture(50mM Tris-HCl, pH 8.1; 1.0mM MgCl₂; 0.5mM dithiothreitol; 50μM NADP⁺; 100μM glucose; 1.0μg/mL hexokinase; 0.03U/mL glucose-6-phosphate dehydrogenase)를 넣고 연쇄 효소반응에 의하여 추출물 내의 ATP가 NADPH로 변환됨으로 발생하는 형광량을 Sequioa-Turner model 450 digital fluorometer(Sequoia-Turner Corporation, 미국)로 측정하였다. NB360 filter(360nm peak)과 SC415 filter(450nm peak)을 각각 excitation과 emission filter로 사용하였다. ATP에 의한 형광량이 더 이상 증가하지 않게 되었을 때 creatine kinase(CK; 0.9U/mL 최종농도)와 ADP(100mM 최종농도)를 동일한 시료에 첨가하여 PCr이 NADPH로 변환됨으로써 증가하는 형광량을 측정하였다. 이렇게 하여 얻은 형광량을 이미 농도를 알고 있는 ATP와 PCr의 표준 형광곡선과 비교하여 시료의 농도를 계산하였다. Cr은 이미 설명되어 있는 대로 *a*-naphthol-diacetyl 방법으로 측정하였다^{15,16}. 즉, 4°C로 냉각되어 있는 시험관에 들어 있는 50mL의 시료 혹은 표준액에 0.7mL의 냉각된

증류수, 0.3mL의 1.0% *a*-naphthol, 0.15mL의 diacetyl 용액, 그리고 0.3 mL의 증류수를 차례대로 가하였다. 교반 후 시험관은 30분간 실온에서 방치되었으며 그 후 525nm에서 흡광도를 측정하였다. 효소와 시약들은 Sigma사(미국)에서 구입하여 사용하였다.

통계처리 : TP, DHT, NDL 각 처리군 간의 Cr, PCr 농도의 유의성 있는 차이를 확인하기 위하여 각 처리군 간에 Student-Newman Keuls multiple comparison test를 실시하였다.

결 과

거세수술 2주일 후 정낭선액을 제거한 정낭선 조직

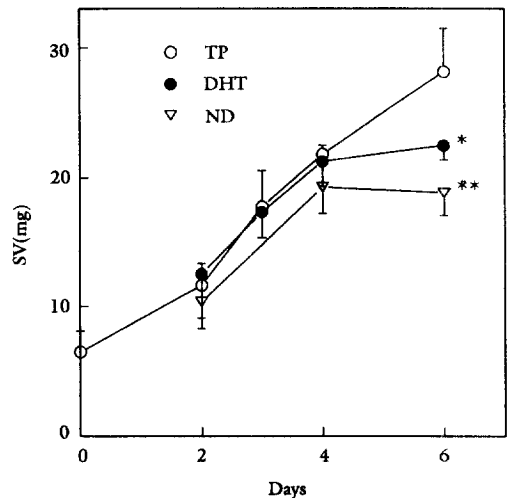


Fig 1. Wet weights of seminal vesicle tissue(SV) from castrated mice treated with various androgens. Equal molar dose(1.45×10^{-5} mol/g BW) of testosterone propionate(TP; 5.0μg/g BW), dihydrotestosterone(DHT; 4.2μg/g BW), and nandrolone decanoate(ND; 6.2μg/g BW) were administered daily. Groups of 4-6 mice were sacrificed on the designated days and the seminal vesicles from which the fluids were removed were analyzed. Error bars represent standard deviations.

* Significantly different(p<0.05) from values of TP treated group.

** Significantly different(p<0.01) from values of TP treated group.

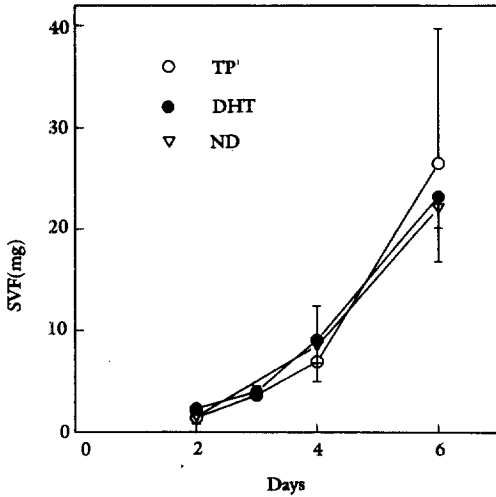


Fig 2. Wet weights of seminal vesicle fluid(SVF) from castrated mice treated with various androgens. Animals were treated as described in Fig 1. Error bars represent standard deviations.

의 증량은 거세하지 않은 정상 대조군의 평균 29.5 ± 5.1 (SD)mg에 비하여 6.5 ± 1.6 mg으로 줄어들었으나 여러 androgen을 투여한 2일에서 4일 후까지는 모두 급격한 증량을 하였다. 6일째에 TP 투여군은 계속 증가 양상을 보였지만 DHT와 ND 투여군은 4일째와 비슷한 수준을 유지하였고, 이 때 TP 투여군과 DHT 투여군은 $p < 0.05$ 수준에서, 그리고 TP 투여군과 ND 투여군은 $p < 0.01$ 수준에서 유의성 있는 차이를 보였다(Fig 1). 정상대조군의 정낭선액 중량은 108.0 ± 29.6 mg이었으나 거세 2주일 후 그 양을 전혀 검출할 수 없었다. 정낭선액의 양은 androgen 투여 후 지속적으로 증가하여 6일째에는 22.1에서 26.5mg 사이의 수치를 보였고 각 투여군 사이에 유의성 있는 차이는 보이지 않았다(Fig 2).

정낭선액을 제외한 정낭선 조직의 PCr 농도는 정상 대조군의 3.2 ± 0.8 nmol/mg wet wt.에서 거세 2주일 후 1.2 ± 0.5 nmol/mg 수준으로 줄었으며, Cr 농도 역시 14.6 ± 1.8 nmol/mg에서 1.2 ± 0.2 nmol/mg 수준으로 감소하였다(Fig 3, 4). Fig 3과 Fig 4의 그래프에 나타나 있는 바와 같이 androgen 투여 후 PCr과 Cr 농도는 급격히 증가하기 시작하여 6일째에도 계속 증가 추세에 있었으나 TP와 ND의 4일과 6일째 투여군 사이의 정낭선 조직의 PCr 농도 차이를 제외하고는 TP, DHT, ND 투여군 사이에 유의성 있는 차이를 관찰할

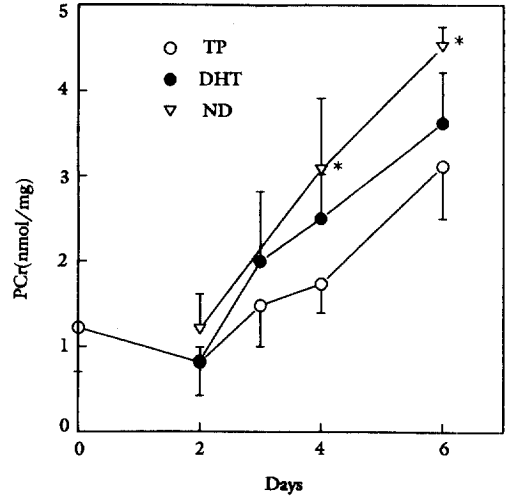


Fig 3. Phosphocreatine(PCr) levels of seminal vesicle tissues from castrated mice treated with various androgens. Animals were treated as described in Fig 1. Phosphocreatine in seminal vesicle tissues was analyzed by coupled enzymatic assay as described in Materials and Methods. Error bars represent standard deviations. * Significantly different($p < 0.05$) from values of TP treated group.

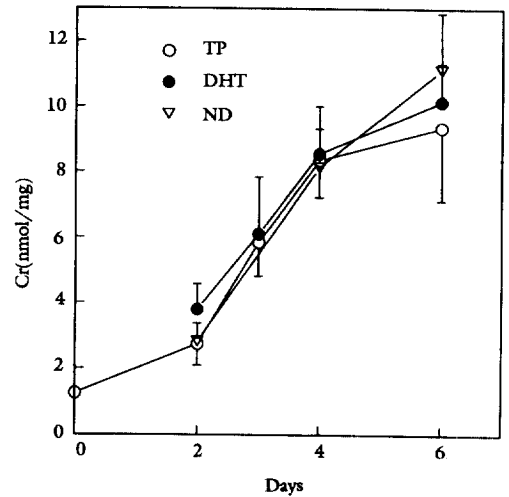


Fig 4. Creatine(Cr) levels of seminal vesicle tissue from castrated mice treated with various androgens. Animals were treated as described in Fig 1. Creatine in seminal vesicle tissues was analyzed by α -naphthol-diacetyl method as described in Materials and Methods. Error bars represent standard deviations.

수 없었다. 4일과 6일째의 ND 투여군의 정낭선 PCr 농도는 TP 투여군의 PCr 농도보다 유의성 있게 높았다 ($p < 0.05$).

정낭선액은 거세 2주일 후 탐지수준(limit of detection) 이하로 존재하였기 때문에 PCr과 Cr의 농도를 측정할 수 없었으나 androgen 투여 후 2일과 3일에는 약 간량의 내용액이 형성되어 각 투여군의 마우스 정낭선액을 각기 모아 분석을 할 수 있었다(Fig 5, 6). 정상 대조군 마우스 정낭선액의 PCr과 Cr의 농도는 각각 $5.3 \pm 0.8 \text{ nmol/mg}$ 과 $25.1 \pm 3.7 \text{ nmol/mg}$ 이었다. 거세 2주후 androgen 투여를 시작한 지 2일째에 PCr의 농도는 모든 실험군이 2.5 nmol/mg 에서 3.1 nmol/mg 정도였으며 4일째에는 7.2 nmol/mg 에서 10.0 nmol/mg 사이의 분포를 보였고, 6일째에 이르러 TP 투여군은 $8.5 \pm 0.7 \text{ nmol/mg}$ 의 농도를 보였지만 DHT 투여군과 ND 투여군은 $11.0 \pm 1.2 \text{ nmol/mg}$ 와 $10.7 \pm 1.7 \text{ nmol/mg}$ 로서 비슷한 수준을 보여, DHT 투여군 혹은 ND 투여군이 TP 투여군보다 높았지만 유의성은 관찰할 수 없었다(Fig 5). 정낭선액의 Cr 농도 변화도 PCr의 농도 변화와 비슷한 양상을 보여 2일째와 4일째에 세 실험군 사이에 유의성 있는 차이가 없었고 6일째에는 TP

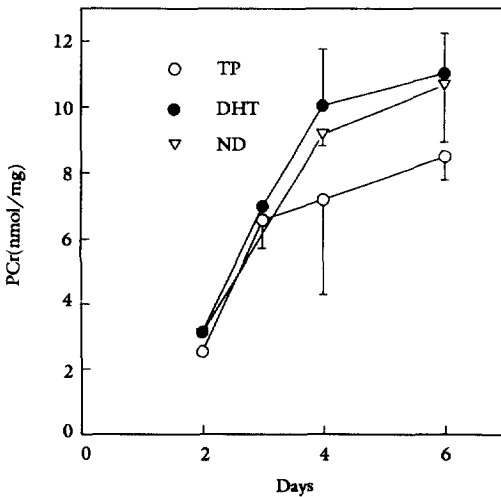


Fig 5. Phosphocreatine(PCr) levels of seminal vesicle fluid from castrated mice treated with various androgens. Animals were treated as described in Fig 1. Phosphocreatine in seminal vesicle fluids was analyzed by coupled enzymatic assay as described in Materials and Methods. Error bars represent standard deviations.

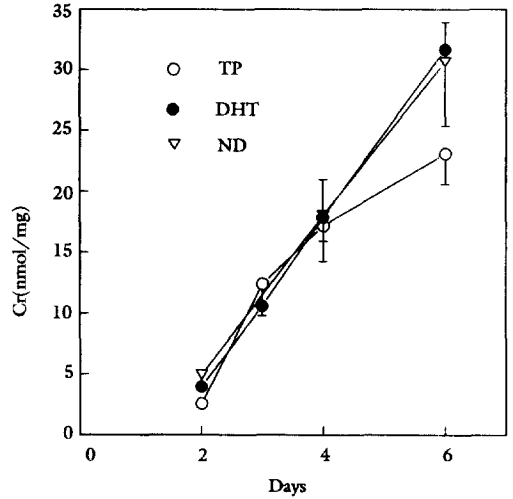


Fig 6. Creatine(Cr) levels of seminal vesicle fluid from castrated mice treated with various androgens. Animals were treated as described in Fig 1. Creatine in seminal vesicles were analyzed by α -naphthol-diacetyl method as described in Materials and Methods. Error bars represent standard deviations.

투여군($23.1 \pm 2.5 \text{ nmol/mg}$)은 DHT($31.7 \pm 2.2 \text{ nmol/mg}$)나 ND($30.7 \pm 5.3 \text{ nmol/mg}$) 투여군에 비하여 낮은 농도를 가지었으나 역시 유의성은 없었다(Fig 6). 따라서 androgen 투여 전 기간에 걸쳐 세 종류의 서로 다른 androgen 투여군 사이의 정낭선액 Cr 혹은 PCr 농도 차이에 유의성은 없었다.

고 찰

세포 내의 에너지 원충제로서 중요한 역할을 담당하고 있는 Cr과 PCr이 마우스의 정낭선 조직과 정낭선액의 세포외액에 다량으로 존재하고 있으며, 이 정낭선에서의 Cr과 PCr 축적은 정낭선 상피세포에 의한 분비작용에 의한 결과일 것으로 추정되고 있다^{2,7}. 본 실험은 정낭선에서의 Cr과 PCr의 농도가 testosterone과 그 대사산물 DHT에 의하여 조절된다는 것을 확인하고, 이 사실을 이용하여 하나의 anabolic steroid인 nandrolone이 정낭선의 성장과 분비작용에 미치는 영향을 자연의 androgen과 비교하였다. 정낭선, 전립선을 포함한 남성 부생식선들은 androgen 의존성 기관들로서 그 발

생, 분화, 유지를 위하여 androgen의 공급을 반드시 필요로 하며 그 주된 공급원은 정소이다^{8,10,11} 따라서 거세수술 후 이 기관들은 급속히 퇴축하나 이 과정은 가역적으로서 외부에서 androgen을 다시 공급하면 정상적 크기로 회복될 수 있다. 본 실험에서의 TP 투여에 의한 거세 마우스의 정낭선 성장곡선은 이미 알려져 있는 자료와 상당히 일치하고 있다(Fig 1)^{17,18}.

TP와 그 활성화된 형태인 DHT는 비슷하게 거세 마우스의 정낭선 조직과 정낭선액의 중량을 증가시키었으나 androgen 투여 6일째 TP 투여군의 정낭선 조직의 중량은 DHT 투여군에 비해 유의성 있게($p < 0.05$) 높았다. 일반적으로 생식기관에서 testosterone은 5 α -reductase에 의하여 비가역적으로 환원되어 DHT의 형태로 작용한다고 알려져 있다. 따라서 DHT의 형태로 직접 투여된 androgen은 testosterone 형태보다 부생식선의 성장에 더 큰 효과를 보인다^{19,20}. 그러나 본 실험에서 androgen 투여 6일째 DHT 투여군이 TP 투여군에 비하여 정낭선조직 중량이 낮은 것은 아마도 투여된 TP는 ester 형태인데 비하여 DHT는 steroid만의 형태이기 때문으로 추측이 된다. Ester 형태의 steroid는 그 fatty acid 부분이 더 길수록 주사 부위에서의 흡수 속도가 저하되어 반감기가 길어지므로 더 오래 작용할 수 있는 것으로 생각되고 있다²¹.

ND도 DHT나 TP와 비슷하게 정낭선의 중량을 유도하였으나 투여 6일째에 ND 투여군의 정낭선의 무게는 TP나($p < 0.01$) DHT 투여군에($p < 0.05$) 비하여 유의성 있게 적었다(Fig 1). 이것은 ND와 같은 anabolic steroid가 생식기관에 미치는 영향이 testosterone과 같은 androgen에 비하여 적다는 지금까지 알려진 사실과 일치한다^{12,22}. ND가 근육 등의 조직에 대한 anabolic 효과는 크지만 생식기관에 대한 androgenic 효과는 상대적으로 적은 이유는 이러한 조직들에 분포되어 있는 5 α -reductase를 비롯한 androgen 대사효소의 수준, 그리고 androgen의 대사물과 androgen receptor간의 친화도와 연관이 있는 것으로 설명되고 있다^{12,22}. 즉 testosterone은 정낭선, 전립선 등과 같은 부생식선에서 5 α -reductase에 의하여 수용체와 친화도가 훨씬 큰 DHT가 되지만, ND는 5 α -reductase에 의하여 환원이 잘 되지 않을 뿐더러, 환원이 되더라도 오히려 수용체에 대한 친화도가 낮아진다. 반면에 근육과 같이 5 α -reductase가 존재하지 않는 조직에서는 testosterone과 ND는 그 자체로서 androgen 수용체와 결합하게 되고, 이 경우 testosterone보다 수용체에 대한 친화도가 큰 ND가 더 큰 효과를 나타내게 된다고 보고되어 있다¹².

본 실험에서 정낭선액량의 증가에 미치는 각 androgen의 영향에는 유의성 있는 차이가 없었다(Fig 2). 또한 정낭선 조직과 정낭선액의 Cr과 PCr 농도 증가에 미치는 ND의 효과는 TP나 DHT의 효과와 유의성 있는 차이가 없거나 혹은 정낭선 조직 PCr의 경우, ND 투여군이 TP나 DHT 투여군보다 더 높은 것으로 나타나 있다(Fig 3, 4, 5, 6). 이것은 정낭선의 성장을 촉진시키는 androgen의 작용기전과 정낭선액의 성분을 분석시키는 기전에는 차이가 있을 수 있으며, 두 작용은 분리될 수도 있음을 시사한다. 예를 들어 5 α -reductase의 분포가 정낭선 조직 전체와 분비작용을 일으키는 상피조직 사이에 차이가 있을 수 있을 것이며, 그렇다면 androgen이 부생식선 전체의 성장을 촉진시키는 작용과 상피세포에서 분비작용을 촉진시키는 작용은 5 α -reductase의 분포에 따라 분리가 될 수 있을 것이다.

보통 'anabolic steroid'라고 불리는 자연의 혹은 인공으로 합성된 steroid는 androgenic 효과는 최소화 하고 anabolic 효과는 최대화하여 androgenic 효과에 따르는 부작용을 줄이고 cachexia, 빈혈 등의 치료 목적에 사용하고자 개발되었으나 어느 anabolic steroid 이든지 androgenic 효과를 전혀 배제할 수는 없다²². 많은 운동선수들이 근육을 발달시키고 더 높은 기록을 얻고자 이러한 anabolic steroid를 다량으로 오용하여 왔으며 여기에 따른 심장혈관성 질병이나 간기능 부전 그리고 생식기능에의 악영향 등 여러가지 부작용들이 보고되어 있다^{13,23}. 그리고 여성의 경우 체형의 남성화가 진행되며, 남성의 경우 anabolic steroid가 FSH와 LH의 분비를 억제시키고 자연적인 testosterone의 생산을 가로막아 정자수와 감소와 정소 중량의 감소를 가져올 수 있다. 본 실험은 Cr과 PCr의 농도를 하나의 지표로 삼아 ND가 정낭선의 성장을 촉진시키는 효과는 TP나 DHT에 비하여 현저히 낮으나, 정낭선에서 적어도 Cr 혹은 PCr의 축적, 분비를 일으키는 면에서 TP나 DHT와 큰 차이가 없음을 알려주고 있다. 이것은 anabolic steroid가 부생식선의 활동에도 직접적인 영향을 일으킬 수 있음을 보여주고 있어 이러한 약물의 오용이 부생식선과 같은 생식기능에 어떠한 부작용을 일으키는지 더 조사하여야 할 필요성을 제기하고 있다.

정낭선 조직과 정낭선액의 Cr과 PCr 농도에 관해 DHT 투여군과 TP 투여군 사이에는 유의할 만한 차이가 없었는데 이는 5 α -reductase의 활성이 높은 정낭선에서 testosterone은 DHT의 형태로 작용한다는 사실을 확인시켜 준다.

결 론

본 실험에서는 거세된지 2주일된 숫 마우스에 TP, DHT, ND를 같은 물 용량(1.45×10^5 mol/g BW) 투여하여 그 정낭선 조직과 정낭선액의 증량변화를 관찰하였으며, Cr과 PCr의 농도변화를 coupled enzymatic assay, fluorometry, 그리고 spectrophotometry를 이용하여 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 마우스 정낭선 조직과 정낭선액에서의 Cr과 PCr의 분비와 축적은 testosterone과 DHT에 의하여 조절됨을 확인하였다.

2. 인공합성 anabolic steroid인 ND가 정낭선 조직의 증량 증가를 촉진시키는 효과는 TP나 DHT에 비하여 낮았으나, ND가 정낭선액의 증량과 Cr과 PCr의 정낭선 조직내 축적 및 분비에 미치는 효과는 TP나 DHT와 같거나 더 높았다. 이러한 결과는 androgen이 정낭선의 성장에 미치는 효과와 분비활동에 미치는 효과의 기전은 다를 수 있으며, 이 두 가지 효과가 분리될 수 있음을 시사한다.

3. 이와 같이 개체의 androgen 상태에 따른 정낭선 내의 Cr과 PCr의 농도변화는 서로 다른 여러 androgen이 정낭선의 분비활동에 미치는 영향을 분석할 수 있는 유용한 지표가 될 수 있다고 생각된다.

사 사

이 논문실험의 입안에 커다란 영향을 주시고 작고하신 고 M. R. Iyengar 교수님께 이 논문을 바칩니다. 실험과정에 여러가지 도움을 주신 이정화, 이문한 선생님께 감사드리며 통계처리에 도움을 준 김영석, 김종호 군에게도 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. Watts DC. Creatine kinase(adenosine 5'-triphosphate-creatine phosphotransferase). In: Boyer PD ed. *The enzymes, vol. 8* New York: Academic Press. 1973; 383-455.
2. Iyengar MR. Creatine kinase as an intracellular regulator. *J Muscle Res Cell Motility* 1984; 5: 527-534.
3. Beis I, Newsholme A. The contents of adenine nucleotides, phosphagens and some glycolytic intermediates in resting muscles from vertebrates and invertebrates. *Biochem J* 1975; 152 : 23-32.
4. Marescau B, De Deyn P, Wiechert P, et al. Comparative study of guanidino compounds in serum and brain of mouse, rat, rabbit, and man. *J Neurochem* 1992; 46: 717-720.
5. Ennor AH, Morrison JF. Biochemistry of the phosphagens and related guanidines. *Physiological reviews* 1985; 38: 631-674.
6. Lee HJ, Fillers WS, Iyengar MR. Phosphocreatine, an intracellular high-energy compound, is found in the extracellular fluid of the seminal vesicles in mice and rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 7265-7269.
7. Lee H, Gong C, Wu S, et al. Accumulation of phosphocreatine and creatine in the cells and fluid of mouse seminal vesicles is regulated by testosterone. *Biol Reprod* 1991; 540-545.
8. Setchell BP, Maddocks S, Brooks DE. Anatomy, vasculature, innervation, and fluids of the male reproductive tract. In: Knobil E, Neill JD eds. *The Physiology of Reproduction*. New York, NY: Raven Press, 1994; 1063-1175.
9. Mann T, Lutwak-Man C. Secretory function of the prostate, seminal vesicle, Cowper's gland and other accessory organs of reproduction. In: *Male Reproductive Function and Semen*. New York: Springer-Verlag, 1981; 171-193.
10. Williams-Ashman HG. Regulatory features of seminal vesicle development and function. *Curr Top Cell Reg* 1983; 22: 201-275.
11. Luke MC, Coffey DS. The male sex accessory tissues: Structure, androgen action, and physiology. In: Knobil E, Neill JD eds. *The Physiology of Reproduction*. New York: Reven Press, Ltd., 1994; 1435-1487.
12. Bergink EW, Geelen JAA, Turpijn EW. Metabolism and receptor binding of nandrolone and testosterone under in vitro and in vivo conditions. *Acta Endocrinol[Suppl](Kbh)* 1985; 271: 31-37.
13. Lukas SE. Current perspectives on anabolic-androgenic steroid abuse. *Trends Pharmacol Sci* 1993; 14: 61-68.

14. Lowry OH, Passonneau JV. *Enzymatic Analysis: A Practical Guide*. Totowa, NJ: Humana Press, 1993;
15. Eggleton P, Elsdon SR, Gough N. The estimation of creatine and diacetyl. *Biochem J* 1843; 37: 526-529.
16. Iyengar MR, Coleman DW, Butler TM. Phosphocreatinine, a high-energy phosphate in muscle, spontaneously forms phosphocreatine and creatine under physiological conditions. *J Biol Chem* 1985; 260: 7562-7567.
17. Okamoto S, Ogasawara Y, Yamane T, et al. Proliferative response of mouse seminal vesicle epithelium to androgen and estrogen, assayed by incorporation of [¹²⁵I]iododeoxyuridine. *Endocrinology* 1982; 110: 1796-1803.
18. Yamane T, Kitamura Y, Terada N, et al. Proliferative response of seminal vesicle cells to androgen and estrogen in neonatally castrated mice. *J Steroid Biochem* 1986; 24: 703-708.
19. Lesser B, Bruchovsky N. The effects of testosterone, 5 α -dihydrotestosterone and adenosine 3',5'-monophosphate in cell proliferation and differentiation in rat prostate. *Biochim Biophys Acta (Amst)* 1973; 308: 426.
20. Tuohimaa P. Control of cell proliferation in male accessory sex glands. In: Spring-Mills E, Hafez ESE eds. *Male Accessory Sex Glands*. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1980; 131-153.
21. van-der-Vies J. Pharmacokinetics of anabolic steroids. *Vien Med Wochenschr* 1993; 143: 366-368.
22. Kopera H. The history of anabolic steroids and a review of clinical experience with anabolic steroids. *Acta Endocrinol [Suppl](Kbh)* 1985; 271: 11-18.
23. Lamb DR. Anabolic steroids in athletics: How well do they work and how dangerous are they? *Am J Sports Med* 1984; 12: 31-27.