

유기주석화합물의 독성에 대한 홍삼의 방어효과 - 면역 및 성호르몬물질 중심으로 -

최 한 영

서울보건대학 환경보건학과

The protective effect of Red Ginseng on the organotin compounds(TBTO) poison : Focusing on the Immunity and sex hormone

Han Young Choi

Department of Environment Health, Seoul Health college

Abstract

This study was carried out effect of red ginseng extract(1.0 g/kg) on organotin compounds (10, 20 and 40 mg/kg) which poisons against some organs like

thyroid gland, liver, kidney, testis, ovary, serum immunity and sex hormone activity of rats were examined by gastric tubing for 3 weeks. The weight of each organ in TBTO treated group were significantly increased other organs which excepted kidney in males and only liver in females.($p < 0.05$, $p < 0.01$) In case of Immunity activity of each sex, IgM level was small change comparison with that of control group in all sex. but IgG level was significantly decreased females rather than males comparison with that of control group.($p < 0.05$, $p < 0.01$) In case of sex hormone activity, the testosterone activity of males and the estradiol activity of females were significantly decreased rather than the control group. on the other hand, red ginseng treated group was only significantly increased estradiol activity.($p < 0.05$, $p < 0.01$)

Key word : Organotin(TBTO), red Ginseng, Immunity, Sex hormone

I. 서 론

유기주석화합물은 주로 PVC안정제, 각종 플라스틱첨가제, 산업용촉매 등으로 대량 이용되고있으며 또한, 살충제, 살균제, 곰팡이 활동억제제, 목재 보존제 등으로 널리 사용되어 생태계에 독성작용이 미치는 것으로 알려졌다.¹⁾ 특히 그 중에도

(tributyltin)oxide, (TBTO) 물질의 생태교란 현상은 '80년초 영국과 프랑스에서 참굴(*Crassostrea gigas*)의 패각기형과 개체군의 감소를 통해 처음 보고 되었고²⁾, 연이은 독성시험을 통하여 tributyltin(TBT)화합물이 굴의 성장억제와 패각기형을 일으키고 치패의 성장에 영향을 미치며, 홍합의 성장속도를 감소시키고, 홍합유생의 높은 사망률을

유도한다는 것이 밝혀졌고,³⁻⁵⁾ 이같은 유기주석화합물의 내분비교란물질은 비단 생식기능에 제한되는 것이 아니며, 캐나다 퀘벡주 북부의 이누이트족의 어린이 처럼 면역력이 떨어져 호흡계질환과 중이염에 시달리고 있고, 타 지역에 비해 모유의 PCB농도가 높다는 점이 밝혀졌다.^{6,7)}

따라서 본 연구는 유기주석화합물 중에서도 독성에 강하다고 알려진 TBTO(bis tributyltin)oxide를 랫드에 투여하여 면역 및 성호르몬물질의 활성을 분석하고, 또한 홍삼을 투여하여 유기주석 독성에 미치는 방어효과를 얻었기에 그 결과를 보고한다.

II. 실험재료 및 방법

1. 실험동물 및 시약

대한실험동물센터에서 공급받은 Sprague-Dawley계 랫드를 암수 각각 42마리 체중 수컷:130~170 g, 암컷:120~160 g)씩을 실험실 환경에서 적응시킨후 체중에 따라 난괴법으로 1군당 6마리씩 총 7군으로 나누어 3주간 실험에 사용하였다. 실험기간중 물과 사료는 제한 없이 공급하며 사육실

의 온도는 20±2℃로 유지하고 자연채광하에서 랫드용 케이지에 넣어 사육하였다. 시약중 TBTO(sp 녹 1.17)는 스위스 Fluka 화학사, 홍삼엑기스는 한국담배인삼공사제품을 사용하였다. IgM kit 및 IgG kit는 독일 Behring사, testosterone kit coat-A count 및 estadiol kit coat-A count는 미국 Diagnostic 제조회사 제품을 각각 사용하였다.

2. 실험방법

(1) 약품투여

1) 대조군: olive oil을 5.0 mg/kg, 1회/2일씩 3주간 주입관을 통해 경구투여 하였다.

2) TBTO 투여군 : TBTO를 각각 10 mg/kg 20 mg/kg 및 40 mg/kg이 되도록 TBTO를 olive oil에 녹여 대조군과 같은 방법으로 투여하였다.

3) TBTO와 홍삼 병용투여군: (2)의 투여군에 각각 홍삼엑기스를 1.0 g/kg씩을 동시 투여하였다

(2) LD50치 측정

체중 150~200 g의 건강한 50마리 수컷 Sprague-Dawley계 랫드에 TBTO를 경구투여한 다음 24시간 이후의 치사유무를 관찰하여 Litchf-

Table 1. Effects of TBTO on organ weight in rats for 3 weeks

| | | Control (5.0ml/kg) | TBTO oral does(mg/kg) ^{a)} | | | | | |
|-------------|---------|-----------------------|-------------------------------------|-----------|-----------|----------------------|-----------|-----------|
| | | | 10 | 20 | 40 | 10+rGe ^{b)} | 20+rGe | 40+rGe |
| Males | | | | | | | | |
| Body weight | initial | 155.6±3.1 | 155.6±5.0 | 159.0±6.5 | 153.6±3.5 | 153.6±3.5 | 166.6±1.5 | 165.3±3.5 |
| | final | 209.0±6.7 | 186.5±5.0 | 179.6±6.0 | 165.2±9.1 | 191.6±6.5 | 198.0±3.6 | 179.3±5.7 |
| Thyroid gl. | | 0.049 | 0.067* | 0.069* | 0.082* | 0.067 | 0.072 | 0.084 |
| Liver | | 3.349 | 3.529* | 4.025* | 4.276* | 3.501 | 3.985 | 4.198 |
| Kidney | | 0.440 | 0.441 | 0.448 | 0.469 | 0.440 | 0.445 | 0.460 |
| Testes | | 0.707 | 0.761* | 0.795* | 0.930** | 0.753 | 0.762 | 0.869 |
| Females | | | | | | | | |
| Body weight | initial | 140.3±1.5 | 147.0±1.2 | 134.3±2.5 | 135.3±1.5 | 133.0±3.6 | 131.0±6.0 | 135.6±2.1 |
| | final | 181.3±2.3 | 187.3±5.8 | 164.0±7.5 | 145.7±1.8 | 170.3±6.8 | 157.0±5.6 | 146.4±1.0 |
| Thyroid gl | | 0.067 | 0.067 | 0.069 | 0.093* | 0.073 | 0.078 | 0.108 |
| Liver | | 3.546 | 4.161** | 4.398** | 5.133** | 3.937 | 4.108 | 4.678 |
| Kidney | | 0.396 | 0.414 | 0.429 | 0.448** | 0.404 | 0.419 | 0.426 |
| Ovary | | 0.038 | 0.040 | 0.042 | 0.045 | 0.039 | 0.040 | 0.044 |

Each value represents the mean ±S.D of data from 6 rats/group

a : TBTO, b : red ginseng extract(1.0 g/kg) Significant difference between control and treated group, TBTO treated and rGe group(*P <0.05, **P <0.01).

ield-Wilcoxon⁸⁾ 법에 따라 LD50치를 구하였다.

(3) 체중 및 각 조직기관 중량 측정

최종약물투여 24시간 후의 체중을 측정하고 랫드를 ether로 마취시키고 신속히 복부 정중선을 절개하여 복부 대동맥에서 채혈하였다. 채혈후 갑상선, 간장, 신장, 정소 및 난소의 원형을 유지하면서 생리 식염수용액으로 깨끗이 씻어 여지로 수분을 제거한 다음 즉시 각 조직기관의 중량을 측정하였다.

(4) IgM 및 IgG분석

혈청을 각 testosterone kit coat-A-count 및 estradiol kit coat-A-count에 의한 γ -counter에서 활성을 분석하였다.

감소하였고, 홍삼병용 투여군에서는 유의하지는 않았지만 다소 원상태로 증가하였다. 또한, 각 기관 조직무게 비는 TBTO 투여군에서대조군과 비교하면 각 조직무게 비는 유의하게 증가하였다.($P < 0.05$, $P < 0.01$) 이는 wester¹⁰⁾등, Krajnc¹¹⁾등에 의한 독성의 양에는 차이가 있지만 각 조직의 무게가 증가한 것과 유사한 경향이었다. 또한, 홍삼병용 투여군에서 홍삼첨가량에 의한 각 조직무게는 정상상태에 가까운 쪽으로 증가하였으나, 고농도 투여군(40 mg/kg)에서는 증가량이 둔감되었다. 이상과 같이 TBTO처리군이 대조군에 비해 증가한 것은 TBTO독성에 영향을 받는 것으로 생각되며, 특히 홍삼투여군에서 각 기관이 원 상태로 둔감된 것으로 보아 이는 홍삼작용으로 인한 각 조직의 활성변화에 영향을 준 것으로 사료된다.

III. 결과 및 고찰

1. LD50치

TBTO를 일정량씩 랫드에 경구투여하고 24시간 후의 치사유무를 관찰하여 Litchfield-Wilcoxon법에 의하여 구한 LD50치는 189 mg/kg이었다. 이는 Funahashi⁹⁾ 등의 Sprague-Dawley 랫드에 대한 경구투여한 LD50치 197 mg/kg와 유사하였다.

2. 체중 및 각 조직기관 중량변화

Table 1에서와 같이 체중은 TBTO 투여군에서

3. 면역활성에 미치는 영향

Table 2에서 보는 바와 같이 대조군에 비하여 TBTO의 10 mg/kg 및 20 mg/kg 투여군에서 IgM는 암수 모두 대조군의 27.3 mg/dl와 유사하였으나 40 mg/kg 투여군에서는 약간 증가하는 경향은 있었으며 유의성은 없었다. 한편 홍삼 병용투여군에서는 TBTO 40 mg/kg + rGe 1.0 g/kg 병용투여군에서 암수 모두 유의성 있는 감소를 나타내었다.($P < 0.05$)

Table 2. Effects of TBTO on serum immunity in rats for 3 weeks

| | Control (5.0ml/kg) | TBTO oral does(mg/kg) ^a | | | | | |
|----------------|-----------------------|------------------------------------|-------------|------------|---------------------|------------|-------------|
| | | 10 | 20 | 40 | 10+rGe ^b | 20+rGe | 40+rGe |
| Males | | | | | | | |
| IgM(mg/dl) | 27.3±0.26 | 27.3±0.12 | 27.3±0.15 | 30.6±0.53 | 27.3±0.12 | 27.3±0.15 | 27.6±0.32* |
| IgG(mg/dl) | 28.4±0.7 | 26.0±1.36 | 26.7±2.01 | 28.8±0.55 | 31.7±1.38 | 26.2±1.79 | 28.8±0.93 |
| Females | | | | | | | |
| IgM(mg/dl) | 27.3±0.16 | 27.4±0.30 | 27.4±0.2 | 28.8±0.55 | 27.3±0.15 | 27.3±0.2 | 27.3±0.26* |
| IgG(mg/dl) | 36.7±1.5 | 30.6±1.62** | 25.3±3.68** | 23.2±3.55* | 33.8±1.16** | 27.2±4.32* | 30.3±2.05** |

Each value represents the mean ±SD of data from 6 rats/group a : TBTO, b : red ginseng extract(1.0 g/kg) Significant difference between control and treated group, TBTO treated and rGe group(* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$).

Table 3. Effects of TBTO on serum hormone in rats for 3 weeks

| | Control (5.0ml/kg) | TBTO oral does(mg/kg) ^a | | | | | |
|-------------------|-----------------------|------------------------------------|-------------|-------------|---------------------|------------|-------------|
| | | 10 | 20 | 40 | 10+rGe ^b | 20+rGe | 40+rGe |
| Males | | | | | | | |
| Testosterone | 0.66±0.08 | 0.54±0.05 | 0.49±0.06** | 0.46±0.04** | 0.15±0.08 | 0.14±0.06 | 0.13±0.05 |
| (ng/ml) Estradiol | 28.4±0.7 | 26.0±1.36 | 22.7±2.09 | 28.8±0.55 | 31.7±1.38 | 22.2±1.79 | 28.8±0.93 |
| (pg/ml) | | | | | | | |
| Females | | | | | | | |
| Testosterone | 0.14±0.04 | 0.13±0.05 | 0.12±0.06 | 0.12±0.04 | 0.15±0.08 | 0.14±0.06 | 0.13±0.05 |
| (ng/ml) Estradiol | 36.7±1.5 | 30.6±1.62** | 25.3±3.68** | 23.2±3.55* | 33.8±1.16** | 27.2±4.32* | 30.3±2.05** |
| (pg/ml) | | | | | | | |

Each value represents the mean ±SD of data from 6 rats/group a : Bis(tri-n-butyltin) oxide, b : red Ginseng extract(1.0 g/kg) Significant difference between control and treated group, TBTO treated and rGe group (*P <0.05, **P <0.01).

IgG에 있어서는 암컷의 경우 각 TBTO투여군에서 대조군 36.7 mg/dl에 비해 유의성 있는 감소를 보였으며 (P<0.01, P<0.05), 홍삼 병용투여군에서는 유의성있게 회복되었음을 알 수 있다(P<0.01, P<0.05). Fiske¹²⁾ 등과 Hokin¹³⁾ 등에 의해 제시된 면역계는 흉선 및 점액상 등가성 유해임파구(T 및 B세포)로 구성되어 있으며 IgM의 생물학적 기능은 면역반응이 초기에 나타나며 동종 응집소가 생기며 감염증가와 세포억제감소가 일어나는 것으로 알려져 있다. 한편, IgG의 생물학적 기능이상은 2차 면역반응도중 1차적으로 합성, 혈관의 조직으로 쉽게 확산되고 간장질환, 만성간염의 증가등 B세포 억제감소가 생기는 것으로 알려져 있다.

본 연구에서도 Krajnc¹¹⁾등의 보고한 암.수 Wistar계 랫드에 TBTO를 4주간 사료로 고농도 투여한 결과에서 IgG는 감소하였고 IgM은 증가한다고 한 결과와 유사하였다. 또한 Wester¹⁰⁾등의 TBTO (0.5 mg/kg, 5 mg/kg 및 50 mg/kg)을 106 주간 실험에서 고농도군의 IgM이 대조군에 비해 현저하게 증가하였고, 암컷의 고농도 처리군에서는 IgG 기능이 저하된다고 보고한 것과 일치하였다. 또한 Vos¹⁴⁾ 등은 TBTO를 in vitro 실험결과 IgM 및 IgG가 감소하였으나 유의하지는 않다고 보고한 것과 본 연구와 유사하였다.

TBTO와 홍삼 병용투여한 군에서는 암컷의 경우 IgG를 제외하고는 거의 활성의 변화가 나타나지 않는 것으로 보아 면역반응초기에 활성이 없는 것으로 사료된다.

4. 성 hormone 물질 활성

Table 3에서 보는 바와 같이 TBTO를 10 mg/kg, 20 mg/kg 및 40 mg/kg씩 투여한 결과 수컷의 혈청중 testosterone은 대조군의 0.66 ng/ml에 비해 각각 0.54 ng/ml, 0.49 ng/ml 및 0.46 ng/ml로 유의성 있는 감소현상을 나타내었다. (P<0.05, P<0.01). 또한, 암컷의 estradiol도 대조군의 36.7 pg/ml에 비해 각각 30.6 pg/ml, 25.3 pg/ml 및 23.2 pg/ml로 역시 유의성 있는 감소를 나타내었다. (P<0.05, P<0.01). 한편, 수컷의 estradiol 성분은 TBTO의 투여량 증가에 따라 크나큰 차이가 없었다. 한편, 홍삼 병용투여군에서는 암컷의 estradiol 성분만이 유의성 있게 회복 되었음을 알 수 있다 (P<0.05, P<0.01).

IV. 결 론

TBTO 독성물질을 rat에 3주간 투여하고, 해독

효과를 보기 위하여 홍삼엑기스를 첨가하여 각 조직 무게변화, 면역 및 성호르몬 물질 활성변화를 관찰한 결과 다음과 같았다.

1. 체중은 대조군에 비하여 암수 모두 TBTO 투여군에서 감소율을 나타내었다. 또한, 각 기관 중량은 수컷에서는 신장을 제외한 나머지와 암컷의 간 만이 유의하게 증가하였다.($P < 0.05$, $P < 0.01$)

2. 면역활성도에 있어서는 IgM은 암수 모두 TBTO 처리군이 대조군에 비해 큰 활성의 변화는 없었다. 그러나 IgG는 수컷보다 암컷에서 TBTO처리군은 대조군에 비해 유의하여 감소하였고, 홍삼병용투여군에 있어서는 암컷의 IgG에서 유의성 있는 증가로 회복 되었다.($P < 0.05$, $P < 0.01$)

3. 성호르몬 물질은 TBTO 투여에 따라 수컷의 testosterone과 암컷의 estradiol의 함량이 대조군에 비하여 유의성 있는 감소를 나타내었다. 또한, 홍삼 병용투여군에서는 암컷의 estradiol 함량만이 유의성 있게 증가되었다.($P < 0.05$, $P < 0.01$)

참 고 문 헌

- Stephenson, M. D. : A field bioassay approach to determining tributyltin toxicity to oysters in California, Mar, Environ, Res. 32, 51-59, 1991.
- Lavler, I. A. and Aldrech, J. C. : Sub-lethal effects of bis(tri-n-butyltin) oxide on *Crassostrea gigas* spat, Mar. Poll. Bull., 18(6), 274-278, 1987.
- Bryan, G. W., Gibbs, P. E., Hummer stone, L. G. and Burt, G. R. : The decline of the gastropod *Nucella lapillus* around South-West England, evidence for the effect of tributyltin from antifouling paints. J. Mar. Biol. Ass. U.K., 66, 611-640, 1986.
- Horiguchi, T., Shiraiishi, H., Shmizu, M., Yamazaki, S. and Morita, M. : Imposex and organotin compounds in this clavigera and *T. bronni* in japan, J. Mar. Biol. Ass. U.K., 74, 651-669, 1994.
- Ten Hallers-Tjabbes, C., Kemp, J. P. : and Boon, J. P. Imposex in whelks (*Buccinum undatum*) from the open North sea : Relation to shipping traffic in tesities, Mar. Poll. Bull., 28(5), 311-313, 1994.
- Kavlock, R. J., et al. : Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors, A report of the U.S EPA-Sponsored workshop, Environ, Health persp. 104 suppl., 4, 714-740, 1996.
- Toppari, J., et al. : Male reproductive health and environmental xenoestrogens, Environ, Health Persp. 104 suppl., 4, 714-803, 1996.
- Litchfield, J. J. and Wilcoxon, F. : A Simplified method of evaluating does-effect experiments. J. Pharmacol. Exp. Therap., 96, 99-113, 1949.
- Norio Funahashi, Isao Iwasaki and Eenshiro IDE. : Effect of Bis(tri-n-butyl tin) oxide of endocrine and cynphaid organs of male rats, Acta, pathologica., 30(6), 955-966 1980.
- Wester, P. W., Krajnc, E. I., Van Leeuwen, F. X. R., Loeber, J. G., Van Der Heijden, C. A., Vaessen, H. A. M. G., and Hellenam, P. W. : Chronic toxicity and carcinogenicity of bis(try-n-butyltin) oxide (TBTO) in the rat. Food Chem, Toxicol, 28, 179-106, 1999.
- Krajnc, E. I., P.W. Wester, J. G. Loeber, F. X. R. Van Leeuwen, J. G. Vos, H. A. M. G. Vaessen, and C. A. Van der Heijden. : Toxicity of bis(tri-n-butyltin) oxide (TBTO) in the rat. I. Short-term effects on general parameters and on the endocrine and lymphoid systems. Tox. Appl. pharm, 75, 363-386, 1984.
- Fiske, C. H., and subbarow, Y. : The colorime-tric determination of phosphorus. J.Biol. chem., 66, 375-400, 1925.

13. Hokin, L.E., Dahl, J. L., Deupree, J. D., Diwon. J. F., Hackney. J. F., and Perdue, J. F. : Studies on the characteization of the sodiumpostassium transport of adenosine triphosphatase X, Purification of the enzyme from the rectal gland of squalas acanthias, J. Biol. Chem., 248, 2593-2605, 1973.
14. Vos, J. G., Deklerk, A., Krajnc, E. I., Van Loveren. H., and Roxing, J. : Immunotoxicity of bis(tri-n-butyltin) oxide in the rat, Toxicol. Appl. Pharmacol., 105, 144-155, 1990.