

Methoxychlor투여 흰쥐에 있어서 복분자 술이 Testosterone에 미치는 효과

이성일 · 황인수¹ · 허진¹ · 임채웅¹ · 백병걸^{1*} · 주성민² · 전병훈²

Toyama Medical and Pharmaceutical University, 9300194, Japan, 1: 전북대학교 수의과대학, 2: 원광대학교 한의과대학

Effect of Black Raspberry Wine to Testosterone in Sprague-Dawley Rats Administrated with Methoxychlor

Sung Il Lee, In Soo Whang¹, Jin Hur¹, Chae Woong Lim¹, Byeong Kirl Baik^{1*}, Sung Min Ju², Byung Hun Jeon²

Toyama Medical and Pharmaceutical University, 9300194, Japan, 1: Chonbuk National University, 2: College of Oriental Medicine, Wonkwang University

The study was conducted to investigate per oral (PO) effects of Black raspberry wine on testosterone levels in Sprague-Dawley rats oral administrated with Methoxychlor in order to establish the experimental clinical model for evaluating the influences on the sexual hormones of SD-Rat administrated with Methoxychlor(MET), it was dissolved in acetone and olive oil (1:19), which was administrated orally at doses of 200mg/kg body weight/ day for 7days. Black raspberry wine of 13% alcohol concentration, was prepared from ripen fruits of *Rubus coreanus* fermented with *Saccharomyces cerevisiae*. PO administration of Black raspberry wine for 15 week produced dramatic increases of serum testosterone levels. Increase in the testosterone level was observed, using gamma counter with 125I testosterone, starting from 1 week post administration. Maximum increase in testosterone level was observed at 4 week post administration, $5.18 \pm 0.76 \text{ ng/mL}$, which was 10.1 times higher than before and at 15 weeks post administration it was recorded as $1.67 \pm 0.19 \text{ ng/mL}$ indicating Black raspberry wine as an effective phyto-testosteronic beverage of the future.

Key words : Black raspberry wine, rat, testosterone, *Rubus coreanus* wine, Methoxychlor

서론

한의학에서는 복분자는 수렴성 강정 효능하여 부인 다임, 지성선쇄약 불임, 치여자무자로¹⁾ 열매를 채취, 건조시켜 강정제로 사용되어 왔으며²⁾, 복분자에는 성기능^{3,4)}과 항산화⁵⁾, 항암⁶⁾, 항염증⁷⁾, 항 과민반응제(anaphylaxis)⁸⁾, 혈당 저하⁹⁾, 항균^{10,11)}, 항원충¹²⁾ 그리고 항 바이러스¹³⁾등의 작용에 대하여 연구되고 있다. 수컷에서 혈중 testosterone과 시상하부의 LHRH 호르몬 분비에 영향을 미치며⁴⁾ 복분자술은 수컷 흰쥐 혈청 내 testosterone량을 14.6배 상승¹⁴⁾과 암컷 가토 난포 발달에 직접적으로 영향을 미치는 것³⁾으로 보고 된 바 있다.

산업의 발달은 여러 종류의 환경오염 물질들이 생성되었으며, 동·식물 내에 축적되어, 먹이 사슬을 통하여 사람에게 유입되어 건강을 해치고 있다^{15,16)}. 특히, 농산물의 생산성 향상을 위한 제초제나 살충제와 같은 농약은 환경에 잔류하여 동물의 번식기계에 악영향을 끼치는 항호르몬제로서 염소제제에 대한 관심은 지대하다¹⁷⁾. 환경의 오염을 막기 위한 DDT나 DDVP와 같은 제제의 활용을 규제하면서 MET와 같은 유기염소제가 개발, 사용되고 있으나¹⁸⁾, estrogen과 유사한 작용으로 생식기의 발육 이상, 발암작용이 보고 되고 있다^{19,20)}. 한편 이 물질은 phytoestrogen 으로서 섭취되어 항호르몬 작용을 하는 것으로 알려져 있다²¹⁾.

복분자가 남성의 성기능 증진 효과로 구전되어 오고 있어 실험동물을 이용하여 복분자 술을 투여하면서 정자 형성, 부고환의 발달 그리고 발기 등에 직접적인 작용을 하는 testosterone량의 측정은 복분자 열매에 작용물질의 함유 여부를 알 수 있을 것

* 교신저자 : 백병걸, 전북 전주시 덕진구 덕진동 1가 664-14, 전북대학교
· E-mail : baekbk@chonbuk.ac.kr, · Tel : 063-270-2559
· 접수 : 2005/03/27 · 수정 : 2005/04/28 · 채택 : 2005/05/30

이다. 금번에는 인위적으로 성 호르몬의 생산 장애 물질인 methoxychlor를 투여한 후 복분자 술을 투여하면 testosterone량이 증가하였기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 실험동물 및 사육장

흰쥐(Sprague Dawley rat) 체중 180~200g에 달하는 수컷 쥐 16두를 실내에서 사육하면서 쥐용 사료(퓨리나)와 음료를 무제한 제공하면서 사육장의 환경 조건은 낮 12시간은 햇빛과 인공조명으로 약 300 - 500 Lux되도록 밝기를 조정하였으며(오전 9시부터 오후 9시까지), 밤 12시간(오후 9시부터 익일 9시까지)은 빛을 완전히 차단하였으며, 실내 온도를 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 와 같이 조정하여 실험에 사용하였다.

2. 복분자 술의 제조 및 투여

본 실험에 사용한 복분자 술은 전라북도 고창군 지역에서 재배 생산된 복분자로 고창군 복분자 연구소에서 제조하였다. 즉, 6월에 채취하여 냉동 보관(-20°C)중인 완숙한 40kg의 복분자 열매를 해동시킨 후, 파쇄 하여 잡균 증식 억제와 색소 추출을 위하여 300ppm의 아황산을 첨가하였으며, 24 brix로 보당한 후, 적포도주용 건조 효모(*Saccharomyces cerevisiae*)(상품명 Fermivin)를 넣어서 20~25°C(실내 온도)에서 10일간 발효시켰으며, 발효 후 생긴 앙금 침전물질을 제거하기 위하여 20일 간 실내에 방치한 후, 약 27ℓ의 발효액(이하 복분자 술이라 칭함)을 회수하였다. 이러한 복분자 술의 pH(자동화분석기 960 Titrator PLUS System, Orion, USA), 총산도, 총당도(당도계; Atago, Japan), 그리고 알콜 농도 등을 측정하였고, 제조된 복분자 술을 냉장 보관하였다가 실험에 사용하였다. 복분자술의 투여는 흰쥐를 매일 12시간 절식 및 절수시킨 다음 오전 9시부터 빛을 공급하면서 복분자 술을 9시부터 1시간 제공하여 섭취할 수 있도록 하였다(1일 소비량은 3ml). 복분자 술을 제거한 후 사료와 물을 다시 11시간 제공하였다.

3. 성 기능 저하 유발 물질 투여 방법

성기능 저하 유발 물질로 알려진 MET의 투여는 Latchoumycandane 등(2002)²²에 근거하여 Methoxychlor을 200 mg/kg 되도록 acetone/olive 1:19에 희석하여 카테타를 이용하여 1일 1회씩 7일간 경구 투여하였다²³.

4. 흰쥐의 체중, 간 및 고환 무게 측정

흰쥐의 체중, 간, 고환의 무게는 MET를 투여 전부터 5주까지는 매주 그리고 15주 후 측정하였다. 즉, 흰쥐를 ether로 마취하여 체중을 측정한 후, 희생시켜 채혈하고 복부를 절개하여 간 및 고환의 무게를 측정하였으며, 체중에 대한 비율(%)을 측정하였다.

5. 흰쥐의 혈액 및 간 기능 소견 관찰

흰쥐의 혈액 소견은 MET를 투여하기 전부터 복분자 술을

15주간 투여하면서 5주까지는 1주일 간격 그리고 15주 후에 흰쥐를 희생시켜, 총적혈구수, 총백혈구수, 적혈구 용적비율 등은 Vet ABCTM으로 측정한 한편, Aspartate transaminase(AST)와 Alanine transaminase(ALT) 측정은 AST와 ALT 진단액을 DAICH사 제품(Japan)을 각각 구입하여, HITACHI 7600-110 (HITACHI CO, Japan)으로 측정하였다.

6. Testosterone 호르몬의 측정

MET를 1주간 투여한 후, 복분자 술을 투여하면서 5주까지는 1주일 간격 그리고 15주 후에 흰쥐를 희생시켜 혈청을 분리 -20°C에서 보관하여 Testosterone을 측정하였다. 즉, 분리한 흰쥐의 혈청은 레오딘 생명공학연구소(www.vetlab.co.kr)에 의뢰 Coat- A-Count 방법²⁴으로 측정하였다. 즉, 100 μ l혈청을 125I을 testosterone(DPC, USA)의 부착된 polypropylene tube에 넣고, 37°C에서 3시간 반응시켜 Gamma counter(Cobra II, Packard, USA) 하에서 측정하였다.

결 과

1. 복분자 술의 준비 및 이화학적 특성.

복분자 술은 완숙한 40kg의 복분자 열매를 파쇄 후 300ppm의 아황산을 첨가, 24 brix로 보당한 후 *S. cerevisiae*로 발효시켜 얻는 27ℓ의 복분자 술로서, 이는 pH 3.6 당도 6 brix, 산도 1.25%(주석산 기준) 그리고 알콜 농도는 13.8%인 것을 사용하였다.

2. 흰쥐의 체중 변화

180~200g의 수컷 흰쥐들에게 MET를 7일간 투여 후, 매주 5주간 그리고 15주 후에 측정된 체중은 Table 1과 같다. 즉, MET를 투여하기 전 5두의 체중을 측정된 후, 매주 2두씩 5주까지는 측정하였으며, 15주 후에 3두의 체중을 측정하였다. MET 투여 전과 복분자 술을 투여한 후의 체중은 Table 1에서 보는 바와 같다. 즉, MET투여 전의 체중은 195.6 \pm 4.24gm(n=3)이었으며, 1주간의 MET를 투여한 후, 복분자 술을 1주간 투여한 후의 체중은 193.5 \pm 2.12gm(n=3)이었으며, 2주 후에는 212 \pm 14.14gm(n=2), 3주 후에는 220 \pm 15.55gm(n=5)이었으나, 4주 후에는 208.5 \pm 3.25gm(n=2), 5주 후에는 220.1 \pm 2.33gm(n=2) 그리고 15주 후에는 221.3 \pm 24.67gm (n=3)으로써 체중의 증가를 관찰하였다.

3. 간의 무게 및 비율

MET를 투여한 흰쥐에 있어서 술을 투여하기 전·후의 간의 무게와 체중에 대한 비율은 Table 1에서 보는 바와 같다. 투여 전 5두의 간 무게는 7.25gm로서 체중에 대한 비율은 3.7%에 달하였으며, 복분자 술을 1주간 투여한 후의 간의 무게와 비율은 8.57(n=2)gm, 4.4%이었다. 2주 후에는 8.34gm, 3.9%, 5주와 15주 후에 있어서는 11.24gm과 8.58gm으로서 체중의 약 5.10%와 3.8%에 달하였다.

4. 고환의 무게

MET 투여 흰쥐에게 복분자 술을 투여한 전·후의 고환과 체중과의 무게 비율은 Table 1에 표시한 바와 같다. 즉, MET를 1주간 투여한 후 복분자 술을 투여하기 전의 고환의 무게는 좌, 우 합하여 2.21gm으로서 체중과의 비율은 1.12%에 달하였으며, 복분자 술을 1주간 투여한 후 고환의 총 무게는 2.25gm(1.16%)이었으며, 2주 후에는 2.49gm(1.30%), 3주 후에는 2.76gm(1.17%), 4주 후에는 2.70gm(1.22%), 5주 후에는 2.98gm(1.35%) 그리고 15주간 투여한 경우에는 2.87gm(1.29%)이었다.

Table 1. Distribution number Spragy-Dawley rat and weight of body, liver, testis of experimental rats

Week of Post oral Administration	Before Administration MET	1	2	3	4	5	15
Number of Rat	5	2	2	2	2	2	3
Body weight(gm)	195.6±4.2 4	193.5±2.12	212±14 .14	220±15. 55	208.5 ±3.25	220.1± 2.33	221.3±24. 67
Liver weight(gm) (%)	7.25 (3.7)	8.57 (4.4)	8.34 (3.9)	8.08 (3.6)	7.54 (3.6)	11.24 (5.10)	8.58 (3.8)
Testis weight(gm) (%)	2.21 (1.12)	2.25 (1.16)	2.49 (1.30)	2.76 (1.17)	2.70 (1.22)	2.98 (1.35)	2.87 (1.29)
Testosterone (ng/mL)	0.51±0.43	0.34±0.14	0.25±0.42	1.35±0.85	5.18±0.76	3.84±0.22	1.67±0.19

Rats which were oral administrated with Methoxychlor, were orally administrated with black raspberry wine. (): ratio(%) of liver and testis to body weight

5. Testosterone의 변화

복분자 술을 투여 전에 있어서 흰쥐의 testosterone량은 0.51±0.43ng/mL이었으며, 복분자 술을 투여한 1주 후에는 0.34±0.14ng/mL, 2주 후에는 0.25±0.42ng/mL 그리고 3주 후에는 1.35±0.85ng/mL, 4주 후에는 5.18 ± 0.76 ng/mL 그리고 5주 후에는 3.84±0.22ng/mL로서 투여 전과 비교하여 7.5배 정도가 증가되었으며, 15주 후에는 1.67±0.19ng/mL로 투약 전 보다는 약 3.2배 정도 높게 측정되었다.

6. 혈액치의 변화

MET를 투여한 흰쥐에 복분자 술을 투여한 후의 혈액치는 Table 2에 표시한 바와 같다. 투여 전 흰쥐 5두의 총 적혈구수는 10.57±1.46 x10⁶/mm³이었으며, 복분자 술을 1주간 투여한 후의 적혈구 수는 6.74 ± 0.93 x10⁶/mm³, 3주 후에는 11.00±2.15 x10⁶/mm³, 5주 투여 후는 14.16±2.77 x10⁶/mm³, 15주 후에는 11.67±2.18 x10⁶/mm³로서 관찰되었다. 총 백혈구 수는 복분자 술을 투여 전의 9.28±2.28 x10³/mm³(n=5)에서 복분자 술을 1주간 투여한 후에는 4.76±1.13 x10³/mm³, 3주간 투여한 후에는 23.35±3.81 x10³/mm³로서 염증성 증세를 나타내었다. 투여한 5주 후에는 12.25±2.05 x10³/mm³, 그리고 15주 후에는 9.32±4.36 x10³/mm³로 측정되었다. 적혈구 용적 비율은 투여 전에는 47.3±0.47%이었으나, 5주 후에는 50.5±0.70%이었으며, 15주 후에는 56.2±2.07%로 관찰되었다.

7. 복분자 투여 흰쥐의 간 기능 검사

MET를 투여한 후 복분자 술을 복용한 흰쥐의 혈청을 이용하여 AST와 ALT를 검사하였던 바, Table 2에서 같이 관찰되었다. 즉, 복분자 술을 투여 전 흰쥐의 간의 AST는 248±7.32 IU/L이었으며, ALT는 63.2±4.67IU/L에 달하였다. 복분자 술을 투여한 경우 1주간 투여한 후의 AST와 ALT는 각각 192.5±74.24IU/L와 59.5±31.81 IU/L를 나타냈으며, 특히 AST는 3주 후에는 가장 높아 326±43.84IU/L를 나타내었으나, 4주 후부터는 감소하여 5주 후에는 213±41.01IU/L를 나타내었다, 그리고 ALT는 3주 후에는 67.5±4.94IU/L에서 5주 후에는 65.5±3.53IU/L로서 측정되었다. 그러나 15주 후에는 AST와 ALT는 243.49±12.76IU/L와 61.7±3.27IU/L로 관찰되었다.

Table 2. Hematological parameters of rats which was administrated Black Raspberry wine, treated with MET

Weeks	Blood Profile	RBC (x10 ⁶ /mm ³)	WBC (X10 ³ /mm ³)	Hematocrite (%)	AST IU/L	ALT IU/L
Before Adm. (n=5)		10.57±1.46	9.28± 2.28	47.3±0.47	248±7.32	63.2±4.67
1		6.74±0.93	4.76±1.13	66.5±3.53	192.5±74.24	59.5±31.81
2		8.17±0.63	7.5±0.4.2	59.5±2.12	213.5±14.84	45±8.48
3		11.00±2.15	23.35±3.81	56±2.82	326±43.84	67.5±4.94
4		12.51±0.61	8.65±2.05	54±0.75	213±41.01	65.5±6.36
5		14.16±2.77	12.25±2.05	50.5±0.70	184.5±24.74	65.5±3.53
15		11.67±2.18	9.32±4.36	56.2±2.07	243.49±12.76	61.7±3.27

고찰

산업의 발달은 많은 환경오염 물질들을 생산, 동·식물의 먹이 사슬을 통하여 사람에게 유입되어 건강을 해치고 있다. 특히, 농산물의 생산성 향상을 위한 제초제나 살충제와 같은 농약은 환경에 잔류하여 동물의 번식기계에 악영향을 끼치는 염소제제에 대한 관심은 지대하다^{15,17)}.

본 실험에 사용한 MET는 백 등(2004)³²⁾에서 흰쥐의 수컷에 testosterone의 혈청 내 심한 변화를 야기 시키는 것으로 밝힌 바 있다. 이 물질은 WHO, FAO에서 DDT나 DDVP와 같은 제제의 활용을 규제하면서 그 대용 유기 염소제로 개발, 사용하고 있으나¹⁸⁾, 이는 포유류에는 estrogen과 유사한 작용으로 생식기의 발육 이상¹⁹⁾, 설치류에서는 암 발생의 원인²⁵⁾ 그리고 phytoestrogen으로서 우유로 배설되어 동물에게 항호르몬 작용을 하는 것으로 알려지고 있다²¹⁾. 화학 물질에 의한 내분비계통에 혼란을 야기시키는 물질을 "환경호르몬"이라고 칭하고 있다²⁶⁾. 이들 환경 호르몬 물질 중 성기능에 장애를 일으키는 물질로서는 MET²²⁾, Dioxine²⁸⁾, Bisphenol²⁶⁾, pyrethroid²⁹⁾, lindane의 체내 항산화 효소의 파괴²⁶⁾ 등이 있으며, 내분비 기능 및 형태 손상²⁷⁾, 고환의 비정상적인 발달과 정충의 형성 억제 작용^{26,30)}, 발기부전³¹⁾ 등을 유발하고 있다.

복분자에는 19a-hydroxyursolic acid(coreanogenoic acid) vitamin C 그리고 urolic acid, triterpenoid³²⁾, Triterpene glucogyl ester⁵⁾, flavonoidm과 phenol함유 물질³³⁾등을 함유하고

있으며, 補益肝腎, 固精縮尿 등의 작용이 있으며, 遺精, 임포텐스에는 보조 약으로서 補骨脂, 拘杞子, 免絲子 등과 배합 사용되고 있다. 중국산 복분자(*Rubus chingii*) 열매의 수용성 추출물은 혈액 내 testosterone 량을 증가시키고⁴⁾ 복분자 열매를 이용하여 제조한 술을 투여한 흰쥐에서 testosterone량의 14.6배 증가를 관찰할 수 있었다¹⁴⁾. 강(1997)³⁴⁾은 강소신의학원에서 쥐와 토끼에 복분자를 투여하면 雌激素樣作用이 발생, 여성의 성적 자극을 피하고 있는 것으로 설명하고 있으며, 허(1977)¹⁾는 療男子腎精虛竭 女人無子라고 하여 성적 불완전한 남녀 모두에게 사용됨을 보고한 바 있다. 또한 신(1973)²⁾은 強淫, 建陽, 補肝腎, 益氣力 그리고 女人多孕, 이(1974)³⁵⁾는 여자의 性腺衰弱으로 인한 不孕治療 및 多孕의 목적으로 사용되었다. 쥐나 가토에 복분자를 투여하면 성적 소양작용이 있으며³⁴⁾, 여성 호르몬 분비 작용 등 성 관련 호르몬에 관련이 있다고 볼 수 있을 것이다. 한의학적으로 여성의 불임의 치료제로 사용되고 있는 복분자를 남성의 성 기능 개선을 위한 연구는 흥미 있을 것이다. 지난 50년 동안 남자의 정충 수 감소 정도는 심각하여 1940년도에는 $113 \times 10^6/\text{ml}$ 이었으나, 1990년도에는 $66 \times 10^6/\text{ml}$ 로서 유의적인 감소($P < 0.001$)를 가져오고, 정액 량도 3.40ml에서 2.75ml로 감소되었다고 보고된 바 있다³⁶⁾. Estradiol이나 Flutamide과 같은 물질은 seminiferous cord형성에 관여하는 남성 호르몬이나 여성 호르몬의 수용체에게 어떤 작용을 미치는데, 살충제 DDT의 대사산물인 p,p'-DDE는 남성 호르몬의 androgen 수용체의 부착을 억제하며, Long Evans 쥐에서 100mg/kg/day 투여시 항 남성 호르몬작용을 하며, SD의 수컷에서는 10mg/kg/day를 투여하면 항 남성 호르몬 작용이 나타난다³⁷⁾.

DDT와 구조적으로 유사한 MET는 xenoestrogen물질로서 Leydig cell의 testosterone 생합성을 방해하는데 이 같은 Testosterone의 생산억제는 cytochrome p450 cholesterol side-chain cleavage enzyme과 cholesterol 활용 저하와 직접적인 관련으로 수컷의 불임에 관여할 것으로 보고된 바 있다³⁸⁾. 본 예에서는 15주간 13% 알콜 농도의 복분자 술을 매일 3.5ml를 섭취토록 하였는데도 불구하고 Table 1에서 보는 바와 같이 3주간 투여한 예를 제외한 모든 흰쥐에서 간의 손실이 인정되지 않은 점과 testosterone이 증가되었던 점으로 미루어 보아 복분자 열매가 갖고 있는 물질에 의한 상승으로 보아야 할 것이다.

실험동물을 이용한 실험을 보면 윤(1982)³⁾은 50~55일령의 암컷 가토에 복분자 열매를 끓여 30일간 경구 투여하면서 난소 내 난포의 숫자가 유의성 있는 증가를 육안 및 조직학적으로 입증한 바 있다. 그러나 사람에서의 복분자를 단미로 여자의 불임에 사용된 예는 접할 수 없었지만, 대부분 君藥 혹은 臣藥, 佐藥으로 타약제와 배합하여 사용되고 있다. 그 예를 보면 김(1975)³⁹⁾는 의부전서구사문의 길상원방에서 治女子積年不孕에 복분자 1斗를 군약으로 하여 천마, 柳藥, 丹皮, 桂心, 五味子, 桃花, 白朮, 川芎, 菟絲子 및 猪糞子를 배합 사용하였다. 강소신의학원에서는 발기부전에는 열매를 술에 담아서 매일 3회 복용을 권하고 있다³⁴⁾. 본 실험에서 복분자 술을 3주간 복용한 이후에 호르몬 량이 증가하여 5주에는 $3.84 \pm 0.22 \text{ng/mL}$ 이었으며, 15주 후에는 $1.67 \pm 0.19 \text{ng/mL}$ 이었다. 특히 복분자 술을 투여한 3주후부터

testosterone의 양이 증가하여 4주 후에는 $5.18 \pm 0.76 \text{ng/mL}$ 로 약 10.1배 5주 후에는 $3.84 \pm 0.22 \text{ng/mL}$ 로서 약 7.5배가 증가되었는데 이 같은 량은 Fox 등(2002)⁴⁰⁾에 의하면 이는 흰쥐의 연령과 관계가 있어 66일에는 3ng/mL 이며, 88일령에서는 $< 1 \text{ng/mL}$ 이라고 한 점을 고려하면 복분자 열매를 이용한 복분자 술에는 이 호르몬의 분비 촉진 성분이 함유되었음을 알 수 있다. 일반적으로 알콜은 성기능의 개선에 일부 작용하리라고 기대되지만 알콜이 갖고 있는 부작용으로 간세포의 기능을 관찰하였던 바, Table 2에서와 같이 3주에 유일하게 AST가 $326 \pm 43.84 \text{IU/L}$ 로 높게 측정되었지만 모두 정상적인 범위내의 차이에 불과하였으며⁴⁰⁾, 15주간 투여한 후에 있어서도 마찬가지였다. 더욱이 ALT에서는 45IU/L 에서 67IU/L 의 범위를 유지하고 있어 간의 손상은 없었던 것으로 판단할 수 있었다. 특히 본 예에서 관찰된 바와 같이 MET를 투여한 후 Testosterone의 혈중농도가 투여 전으로 회복되는 데는 5주 이상 소요되고, 200mg/kg 용량으로 7일간 경구 투여하면, 체중감소나 혈액소견에서는 큰 피해를 가져오지 않는 것을 미루어 보아, Sprague Dawley 흰쥐에게 MET를 투여하는 실험모델을 이용하여 성기능 개선제 개발 연구에 활용할 수 있을 것이다.

결 론

고창군에서 재배되고 있는 복분자(*Rubus coreanus*)의 열매를 *Saccharomyces cerevisiae*로 발효시켜 얻은 주정 농도 13%의 복분자 술을 MET를 1주간 투여한 다음 복분자술을 경구 투여한 후, testosterone의 혈청 내 함유량을 125I testosterone gamma counter로 관찰하였던 바, 다음과 같은 결과를 얻었다.

MET를 투여하기 전의 testosterone 량은 $0.51 \pm 0.43 \text{ng/mL}$ 이었으나 1주간 복분자술을 투여한 후의 혈청 내 량은 $0.34 \pm 0.14 \text{ng/mL}$, 3주 후부터는 증가하여 $1.35 \pm 0.85 \text{ng/mL}$, 그리고 4주 후에는 $5.18 \pm 0.76 \text{ng/mL}$ 으로 급격한 상승을 보였으며, 5주 후에는 $3.84 \pm 0.22 \text{ng/mL}$, 그리고 마지막 15주 후에는 $1.67 \pm 0.19 \text{ng/mL}$ 로서 4주째에는 10.1배, 5주째에는 7.5배 상승한 것으로 관찰되었다. 고환의 무게는 투여 전후에 있어서 $2.21 \text{gm} - 2.87 \text{gm}$ 로서 체중의 1.12%, 1.29% 정도를 유지하고 있었다. 간의 무게는 3주째에 염증 증세를 보이고 있어 그 무게나 AST치의 상승이 관찰되었을 뿐 다른 기간에는 모두 정상적인 수치를 나타내고 있었다.

감사의 글

본 연구는 전북 고창군 2003년도 연구개발비 학술용역으로 수행되었음.

참고 문헌

1. 허 준. 동의보감, pp 603, 711, 남선당, 1977.
2. 사 관. 동양의학대사, p 1098, 고문사, 1975.
3. 윤진표. 복분자 전액 투여에 의한 가토의 자궁 및 난포 발육

- 축진에 관한 연구. 원광대학교 대학원 한의학과 학위논문집. 443-465. 1982.
4. Chen, K., Fang, J., Kuang, X., Mo, Q. Effects of the fruit of *Rubus chingii* Hu on hypothalamus - pituitary - sex gland axis in rats. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 21(9):560-562, 1996.
 5. Ono, M., Tateishi, M., Masuoka, C., Kobayashi, H., Igoshi, K., Komatsu, H., Ito, Y., Okawa, M., Nohara, T. A new triterpene glucosyl ester from the fruit of the blackberry(*Rubus allegheniensis*). *Chem. Pharm. Bull.* 51(2):200-202, 2003.
 6. Lee, J.H., Ham, Y.A., Choi, S.H., Im, E.O., Jung, J.H., Im, K.S., Kim, D.K., Xu, Y., Wang, M.W., Kim, N.D. Activity of crude extract of *Rubus crataegifolius* roots as a potent apoptosis inducer and DNA topoisomerase I inhibitor. *Arch. Pharm. Res.* 23(4):338-343, 2000.
 7. Marquina, M.A., Corao, G.M., Araujo, L., Buitrago, D., Sosa, M. Hyaluronidase inhibitory activity from the polyphenols in the fruit of blackberry(*Rubus fruticosus* B.). *Fitoterapia*. 73, 727-729. 2002.
 8. Shin, T.Y., Kim, S.H., Lee, E.S., Eom, D.O., Kim, H.M. Action of *Rubus coreanus* extract on systemic and local anaphylaxis. *Phytother Res.* 16, 508-513, 2002.
 9. Hassan, J., Mhamed, M., Mohamed, E. Hypoglycaemic effect of *Rubus fruticosus* L. and *Globularia alypum* L. in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 81, 351-356, 2002.
 10. 차한수, 박민선, 박기문. 복분자 딸기의 생리활성. *한국식품과학회지*. 33(4):409-415, 2001.
 11. Thiem, B., Goslinska, O. Antimicrobial activity of *Rubus chamaemorus* leaves. *Fitoterapia*. 75, 93-95, 2004.
 12. Alanis, A.D., Calzada, F., Cedillo-Rivera, R., Meckes, M. Antiprotozoal activity of the constituents of *Rubus coriifolius*. *Phytotherapy Research*. 17, 681-682, 2003.
 13. Kim, T.G., Kang, S.Y., Jung, K.K., Kang, J.H., Lee, E., Han, H.M., Kim, S.H. Antiviral activities of extracts isolated from *Terminalis chebula* Retz., *Sanguisorba officinalis* L., *Rubus coreanus* Miq. and *Rheum palmatum* L. against hepatitis B virus. *Phytother Research*. 15, 718-720, 2001.
 14. 백병걸, 임채웅, 이은영, 황인수, 권혁년, 이희곤, 이성일, 이형자, 전병훈. 복분자 술이 흰쥐의 testosterone 분비에 미치는 영향. *동의생리병리학회지*. 18(4):1007-1013, 2004.
 15. Facemire, C.F., Gross, T.S., Guillette, L.J., Jr. Reproductive impairment in the Florida panther: nature or nurture? *Environ. Health Perspect.* 4, 79-86, 1995.
 16. Heindel, J.J. Endocrine disruptors and obesity epidemic. *Toxicological Sciences*, 76, 247-249, 2003.
 17. Leavens, T.L., Sparrow, B.R., Devito, M.J. Lack of antiandrogenic effects in adult male rats following acute exposure to 2,2-bis(4-chlorophenyl)-1,1-dichloroethylene (p,p'-DDE). *Toxicology*, 174, 69-78, 2002.
 18. Smith, E., Andrew, G. Chlorinated Hydrocarbon Insecticides. in *Handbook of Pesticide Toxicology*, Volume 3, Classes of Pesticides. Wayland J. Hayes Jr. and Edward R. Lows, Jr. editors. Academic Press, Inc., NY. 1991.
 19. Stresser, D.M., Kupfer, D. Human cytochrome P450-catalyzed conversion of the proestrogenic pesticide methoxychlor into an estrogen. Role of CYP2C19 and CYP1A2 in O-Demethylation. *Drug Metabolism and Disposition*, 26(9):868-874, 1998.
 20. Chapin, R.E., Harris, M.W., Davis, B.J., Ward, S.M., Wilson, R.E., Mauney, M.A., Lockhart, A.C., Smialowicz, R.J., Moser, V.C., Burka, L.T., Collins, B.J. The effects of perinatal/juvenile methoxychlor exposure on adult rat nervous, immune, and reproductive system function. *Fundum Appl. Toxicol.*, 40, 138-157, 1997.
 21. Sharpe, R.M., Skakkebaek, N.E. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet*. 341, 1392-1395, 1993.
 22. Latchoumycandane, C., Chitra, K.C., Mathur, P.P. The effect of methoxychlor on the epididymal antioxidant system of adult rats. *Reproductive Toxicology*. 16, 161-172, 2002.
 23. 백병걸, 이부웅, 임채웅, 권혁년, 허진, 이은영, 이희곤, 이성일, 김병수, 이형자, 전병훈. Methoxychlor 투여한 흰쥐에 있어서의 testosterone의 변화. *동의생리병리학회지*. 18(4):1163-1168, 2004.
 24. Ismail, A.A., Astley, P., Burr, W.A., Cawood, M., Short, F., Wakelin, K., Wheeler, M.J. The role of testosterone measurement in the investigation of androgen disorders. *Ann. Clin. Biochem.* 23(Pt2):113-134, 1986.
 25. Reuber, M.D. Carcinogenicity and toxicity of methoxychlor. *Environ Health Perspect*, 36, 205-219, 1980.
 26. Chitra, K.C., Latchoumycandane, C., Mathur, P.P. Induction of oxidative stress by bisphenol A in the epididymal sperm of rats. *Toxicology*, 185, 119-127, 2003.
 27. Masutomi, N., Shibutani, M., Takagi, H., Unryama, C., Takahashi, N., Hirose, M. Impact of dietary exposure to methoxychlor, genistein, or diisonoyl phthalate during the perinatal period on the development of the rat endocrine/reproductive systems in later life. *Toxicology*, 192, 149-170, 2003.
 28. Ohsako, S., Miyabara, Y., Sakaue, M., Ishimura, R., Kakeyama, M., Izumi, H., Yonemoto, J., Tohyama, C. Developmental stage - specific effects of perinatal 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin exposure on reproductive organs of male rat offspring. *Toxicological Science*, 66, 283-292, 2002.

29. Kunimatsu, T., Yamada, T., Ose, K., Sunami, O., Kamita, Y., Okuno, Y., Seki, T., Nakatsuka, I. Lack of (anti-) androgenic or estrogenic effects of three pyrethroids(Esfenvalerate, Fenvalerate, and Permethrin) in the Hershberger and uterotrophic assays. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 35, 227-237, 2002.
30. Wistuba, J., Brinkworth, M.H., Schlatt, S., Chahoud, I., Nieschlag, E. Intrauterine bisphenol A exposure leads to stimulatory effects on Sertoli cell number in rats. *Environmental Research*. 91, 95-103, 2003.
31. Gray, L.E., Jr. Kelce, W.R., Monosson, E., Ostby, J.S. Birnbaum LS. Exposure to TCDD during development permanently alters reproductive function in male Long Evans rats and hamsters. Reduced ejaculated and epididymal sperm numbers and sex accessory gland weights in offspring with normal androgenic status. *Toxicology and applied Pharmacology*, 131, 108-118, 1995.
32. Wang, B.G., Zhu, W.M., Li, X.M., Jia, Z.J., Hao, X.J. Rubupungenosides A and B, two novel triterpenoid saponin dimers from the aerial parts of *Rubus pungens*. *J. Nat. Prod.* 63, 851-854, 2000.
33. Mullen, W., Yokota, T., Lean, M.E., Crozier, A. Analysis of ellagitannins and conjugates of ellagic acid and quercetin in raspberry fruits by LC-MSn. *Phytochemistry*. 64, 617-624. 2003.
34. 강소신의학원편. *중약대사전*, pp 2698-2699, 1977.
35. 이상점. *현대한방약물학*. pp 385, 행림서원, 1974.
36. Carlsen, E. Giwercman, A., Keiding, N., Skakkebaek, N.E. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *B. M. J.* 12, 609-613, 1992.
37. You, L., Casanova, M., Archibeque-Engle, S., Sar, M., Fan, L.Q., Heck, H.A. Impaired male sexual development in perinatal Sprague-Dawley and Long-Evans hooded rats exposed in utero and lactationally to p,p'-DDE. *Tox. Sci.*, 45, 162-173, 1998.
38. Blizard, D., Sueyoshi, T., Negishi, M., Dehal, S.S., Kupper, D. Mechanism of induction of cytochrome P450 enzymes by the proestrogenic endocrine disruptor pesticide-Methoxychlor: Interactions of Methoxychlor metabolites with the constitutive androstane receptor system. *Drug Metabolism and disposition*. 29, 781-785, 2001.
39. 김지영. *의부전서*, pp. 9284, 9289, 가국중앙도서관장관, 금영출판사, 1975.
40. Fox, J.G., Cohen, B.J., Loew, F.M. *Laboratory animal medicine*. Academic Press. INC. 121-1349, 2002.