

## 달맞이꽃 종자유 투여가 수컷마우스의 성기능에 미치는 영향

신속정 · 이정호\*

전북대학교 의과대학 미생물학교실

### Improving Effect of Evening Primrose Oil on the Sexual Functions of Male Mice

Sook-Jeong Shin and Jeong-Ho Lee\*

Department of Microbiology, Chonbuk National University Medical School, Chonju 561-182, Korea

**Abstract** – The present study was undertaken to evaluate the effect of evening primrose oil (EPO) on the male sexual functions. EPO (daily 0.5 ml/mouse) was orally intubated for 28 consecutive days to experimental ICR mice, and same vol. of vehicle to control mice. On the 14th and 28th experimental day, the testis weight, number of complete intromissions and mating, serum testosterone and cGMP levels, prostaglandin levels of penile corpus cavernosum smooth muscle cells, and NO-productive activity of endothelial cells were determined. The weight of body and testis, the number of complete intromissions during the 3-hour period were somewhat increased in EPO treated mice than those of control. The number of sperm-positive females and testosterone level in serum were increased in experimental groups. The serum cGMP level was significantly increased but the NO production of ionomycin-stimulated HUVEC cells was not affected when EPO was added into cultures. These results suggest that oral administration of EPO enhanced the sexual functions of male mice, and EPO could be developed as a tonic improving sexual functions.

**Key words** – evening primrose, cGMP, prostaglandin, nitric oxide, testosterone

원만한 성생활은 결혼의 만족도, 가족간의 조화와 유대 등 삶의 질과 심리적인 행복에 많은 영향을 미친다.<sup>1)</sup> 성기능은 나이가 들어감에 따라 점차 감소할 뿐만 아니라 고혈압, 당뇨, 척추손상 등 기질적(organic) 문제와 스트레스와 같은 심리적인(psychogenic) 문제 등에 의하여 영향을 받는다. 그 결과 발기부전(erectile dysfunction, ED), 사정 불량, 성욕(libido)과 오르가즘의 소실 등의 증상이 나타나며, 그 중 ED가 가장 심각한 문제로 대두되고 있다.<sup>2)</sup> 18-70세의 남성을 대상으로 한 역학조사들에 의하면 미국인의 52%,<sup>3)</sup> 프랑스인의 39%,<sup>4)</sup> 영국인의 17-19%<sup>5)</sup>가 ED 양성이었으며, 그 양성율은 매년 증가 추세에 있고 입원을 요하는 환자 또한 매년 3만명 이상이 된다고 한다.<sup>6)</sup> 과거에는 ED가 생명과는 무관하여 질병으로 간주되지 않았을 뿐만 아니라 오히려 금기시 되어 ED에 대한 토론이나 연구 및 치료 등이 양성화되지 않았으나, 최근에는 사회생활에서 오는 스트레스의 증가로 젊은층에서 ED 환자가 늘고, 심리적인 요인

보다는 기질적인 인자가 주로 관여한다는 사실이 인지되면서 사회적 문제로 대두되고 있다.

ED는 크게 심리적인 ED와 기질적 ED로 대별된다. 심리적인 ED에 대한 치료법으로는 counselling, sex therapy, sensate focus의 단련, 심리적 요법, phytochemicals (tribestan, 인삼, 비타민 등)이 있으며 그 결과는 비교적 양호한 편이다. 기질적 ED에 대한 치료는 외과적 방법과 약물요법(PGE<sub>1</sub>, sildenafil, nitrate, yohimbin, trazodone, apomorphine, phentolamine 등 200여종)이 있다. 그러나 외과적 요법은 주로 약물요법에 반응하지 않는 중증의 ED에만 적용되고, 약물요법은 적용하는 약물의 지속기간이 한시적이며, 대부분의 약물이 부작용을 일으켜 만족할만한 효과를 기대할 수 없다.<sup>7)</sup> 따라서 아직도 많은 수의 환자는 처방을 받아야 하는 번거러움과 용기의 결여, 약효 지속성의 결여, 투약의 복잡성과 부작용 등으로 일반적으로 대부분 의학적으로 접근을 회피하고 소위 정력증강제라고 하는 기능성 식품을 선호하고 있다.

달맞이꽃(evening primrose, EPO, 月見草, 夜來香)은 비늘꽃과에 속하는 귀화식물로, 옛부터 아메리칸 인디언들의 약

\*교신저자(E-mail) : ljh0718@chonbuk.ac.kr  
(FAX) : 063-270-3068

초로서 염증이거나 발진이 있는 상처에 도포제로, 내복함으로써 천식이나 감명을 예방하는데 사용되었고, 영국에서는 이를 고귀한 약이라는 의미로 “King's cure all”이라고 까지 불리어졌다.<sup>8)</sup> 주 유효성분은 linoleic acid와  $\gamma$ -linolenic acid이며, 이들이 prostaglandin (PG)의 대사경로에 관여함으로써 효능이 발현된다고 한다.<sup>9)</sup> PG의 생합성 경로에서 linoleic acid를 기본물질로 하여 dihomogamma-linolenic acid로부터 PG 계열이 만들어 지고, arachidonic acid로부터 PG II 계열이, 그리고 eicosapentaenoic acid로부터 PG 계열이 만들어진 다.<sup>10)</sup> 이와 같은 대사경로에 관여하는 효소들 중에 특히 linoleic acid를  $\gamma$ -linolenic acid로 전환시키고  $\alpha$ -linolenic acid를 octadecatetraenoic acid로 전환시켜 주는 효소 ( $\delta$ -6-desaturase)는 당뇨병, 알콜, 방사선, 육식 또는 나이가 들어 감에 따라 그 활성이 억제된다.<sup>11)</sup> 따라서 일반 음식물로부터 쉽게 공급되는 arachidonic acid로부터 PG 계열은 쉽게 합성되는 반면, dihomogamma-linolenic acid에서 합성되는 PG 계열은 합성되지 못하기 때문에 체내의 PG의 균형이 깨지게 되므로 비만, 성인병, 노화 등의 제반 질환이 생기게 된다. 그러므로  $\gamma$ -linolenic acid를 다량 함유하고 있는 달맞이꽃 종자유<sup>12)</sup>를 외인성으로 제공(투여)함으로써 PG 계열, 특히 발기에 밀접히 관여한다고 알려져 있는 PGE<sub>1</sub>을 생성케 하여 EPO가 성기능에도 영향하리라는 것을 강력히 시사함에도 불구하고 아직까지 EPO가 성기능에 미치는 영향에 관한 연구보고는 없다.

본 실험은 prostaglandin의 전구물질인  $\gamma$ -linolenic acid가 다량 함유되어 있다고 알려져 있는 달맞이꽃 종자유를 제조하여 수컷 마우스에 투여하고 마우스의 체중변화, 고환 무게의 증가, 교미의 빈도와 성공도를 측정함과 아울러 발기에 밀접히 관여하는 testosterone,<sup>13,14)</sup> PGE,<sup>15,16)</sup> cGMP,<sup>17,18)</sup> 그리고 nitric oxide(NO)<sup>19,20)</sup>의 농도를 측정하여 달맞이꽃 종자유가 성기능에 미치는 영향을 평가하여 그 결과를 보고하고자 한다.

## 재료 및 방법

**시료** - 달맞이꽃(*Oenothera biennis*, evening-primrose) 종자 2 kg을 채취한 후, 이를 압착하여 약 200 ml의 달맞이꽃 종자유(이하 EPO라 함)를 얻어 냉장고에 보관하며 사용하였다. In vitro 실험에서는 EPO를 DMSO에 용해하여 RPMI 1640으로 희석한 다음 여과하여 사용하였다.

**실험동물과 시료의 투여** - 이유 후부터 자웅을 격리시켜 사육한 생후 7-8주된 ICR 마우스를 실험에 공시하였다. 모든 마우스는 pellet 사료와 수돗물을 공급하고 실내온도 22±1°C, 습도 55±5%, 명암주기 12시간의 일정한 환경에서 가능한 한 스트레스를 받지 않도록 사육하였다. 모든 실험은 생리식염수를 투여한 대조군과 EPO를 투여한 군으로

나누고, EPO의 투여는 수컷 마우스를 대상으로 0.5 ml/mouse씩 1일 1회 일정한 시각에(오후 6시) 경구삽관투여(oral intubation) 하였다.

**마우스 체중과 고환(testis)의 무게 측정** - 체중이 같은 마우스를 매일 같은 시간에 식염수 또는 EPO를 투여하고, 투여 1주, 2주 그리고 4주에 각 마우스의 체중을 측정하였으며, 고환의 무게는 2주간 투여한 마우스를 경추탈골하여 희생시킨 후 Ann 등의 방법<sup>21)</sup>을 참조하여 고환을 적출하고 그 무게를 측정하였다.

**Sexual behavior의 평가** - 마우스의 sexual behavior는 Zheung 등<sup>22)</sup>이 실시한 방법에 준하여 수컷 마우스의 교미 능력과 암 마우스 질 외부의 정충 양성율로 평가하였다. 교미 능력을 평가하기 위해서는 수컷마우스에 식염수 또는 EPO를 각각 14일간 투여한 후 마지막 투여 30분에 수컷:암컷의 비율을 1:2로 하여 한 cage에 넣고 적색 전등이 켜있는 암실에 안치한 다음 3시간동안 관찰하여 교미횟수를 기록하였다. 정충 양성율의 판정은 먼저 암 마우스에 estradiol benzoate (5  $\mu$ g/mouse, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO)를 mating 48시간 전에 피하로 주사한 다음 progesterone (0.5  $\mu$ g/mouse, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO)을 mating 5시간 전에 피하주사하여 발정을 유도하였다. 그 후 mating은 이들 암 마우스에 처리 14일된 위 각군 수컷 마우스를 마지막 처리 30분에 5:1의 비율로 넣어 오후 6시에 암실에 안치한 다음 익일 6시에 각 암 마우스의 질 분비물을 도말하여 현미경으로 관찰한 다음 정충이 검출될 경우 양성으로 판정하였다.

**혈청내 free testosterone의 농도 측정** - 식염수 또는 EPO를 투여 후 14일에 안와후정맥으로부터 채혈하여 혈청을 분리한 후 혈청 내 free testosterone의 농도를 free testosterone ELISA kit (KMI Diagnostics, Inc., Suite P Minneapolis, MN)를 사용하여 회사에서 지시한 방법으로 측정하였다.

**PGE의 농도측정** - 각 군 마우스를 투여 14일에 경추탈골하여 희생시킨 후 Hedlund 등의 방법<sup>17)</sup>을 참조하였다. 간기하면 하부치골부(lower pubic bone)에 부착되어 있는 음경해면체(crura corpus cavernosum)를 신속히 적출하여 2 ml의 냉 Krebs액(NaCl, 133 mM; KCl, 4.7 mM; CaCl<sub>2</sub>, 2.5 mM; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1.4 mM; NaHCO<sub>3</sub>, 1.63 mM; MgSO<sub>4</sub>, 0.6 mM; glucose, 7.7 mM)에 넣었다. 이어 Pinna 등의 방법<sup>41)</sup>에 따라 해면체를 두장의 slide glass로 압착하여 조직을 마쇄시킨 다음, 유리로 된 작은 병에 분주하여 5% CO<sub>2</sub>, 37°C에 가볍게 진탕하면서 20분간 방치하였다. 그 후, 배지 상층을 얻어 각 상층액 내의 PGE 1의 농도를 prostaglandin screening EIA kit (Cayman Chemical Co., Ann Arbor, MI)를 사용하여 회사에서 지시한 방법으로 측정하였다.

**혈청내 cGMP의 농도 측정** - 식염수 또는 EPO를 투여

후 14일에 안와후정맥으로 부터 채혈하여 혈청을 분리하였다. 혈청 내 비특이단백의 제거하기 위하여 각 혈청 200 µ에 냉 ethanol 0.8 ml을 넣어 vortex mixing한 후 실온에 5분간 방치하여 이를 1500×g로 10분간 원심시켰다. 그 후 상층만을 취하여 vacum centrifugation (speed vac)하여 완전히 건조시킨 다음, 인산완충액으로 원래의 량(200 µ)으로 재부유시켰다. 이와 같이 비특이단백을 제거한 각 혈청내의 cGMP의 농도는 cyclic GMP enzyme immunoassay kit (Cayman Chemical Co., Ann Arbor, MI)를 이용하여 지시한 방법대로 측정하고 이를 표준시료의 농도별 흡광도에 대비하여 가검물 내의 cGMP량을 계산하였다.

**Nitric Oxide(NO)의 생산능 측정** - NO 생산능 측정에 사용한 세포는 Keiichi 등의 방법<sup>23)</sup>을 참조하여 계대중인 사람 제대동맥세포(HUVEC)를 계대 3회에 Hank's balanced salts solution (HBSS, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO)으로 3회 세척하고, 세포를 1×10<sup>6</sup> cells의 농도로 우태이혈청이 10% 함유된 RPMI 1640에 부유시켜 collagen-coated 24 well plates에 분주하여 37°C에 30분간 부치시켰다. 그 후 여기에 1 µM의 ionomycin (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO)로 자극하고 EPO (50 µl/ml)를 첨가하여 48시간 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 조건하에서 배양한 다음 상층액을 얻었다. 상층액 내의 NO의 측정은 Granger 등의 방법<sup>24)</sup>에 따라 nitrite를 NO 생성지표로 하여 측정하였다.

**결 과**

**EPO의 투여에 의한 체중 및 고환 무게의 변화** - EPO를 투여한 마우스의 체중은 식염수만을 투여한 대조군에 비하여 증가되었으며, 그 증가의 정도는 투여기간이 경과함에 따라 현저하였다. 고환의 무게는 EPO 투여군에서 대조군에 비해 다소 증가된 경향을 보였으나 유의한 차이는 없었다 (Table I).

**EPO가 교접능력(intramission)에 미치는 영향** - EPO를 14일간 투여한 수컷 마우스 1마리와 성숙한 암 마우스 2마리씩을 암실에 놓은 후 3시간동안 수컷 마우스의 교미횟수를 조사하였던 바, 대조군(15.2±2.1)에 비해 EPO 투여군(41.3±3.6)에서 현저히 증가되었다. 한편 이들 수컷 마우스를 estradiol benzoate와 progesterone로 전처리한 암 마우스

**Table II.** Effect of evening-primrose oil (EPO) on the sexual behaviour and mating performance of male mice

Group	No. of intromission	No. of sperm-positive female
Control	15.2±5.6	1.5±0.3
EPO	40.3±8.5*	2.1±0.5*

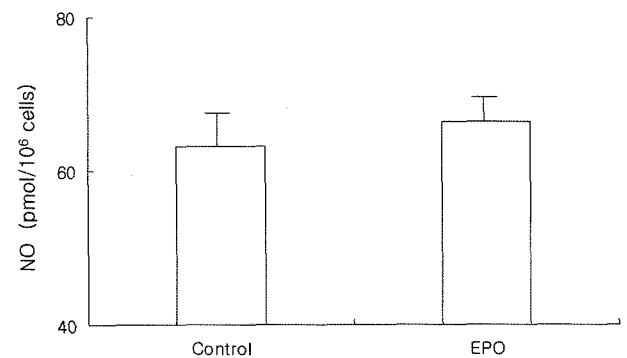
Mice were orally intubated with EPO (0.5 ml/mouse) for 14 consecutive days.

No. of intramission represents the frequency of complete intromissions during a 3-hr period. Sperm-positive female means the number of sperm containing female cohabitated with a male mouse overnight.

\*significantly different from control at p<0.05.

와 1:5의 비율로 넣고 12시간 암실에 놓은 후 암 마우스의 질 외부부를 도말하여 정충유무를 검경하였던 바(Table II), 정충양성을 또한 EPO 투여군에서 대조군에 비하여 현저히 증가되었다.

**혈중 testosterone농도의 변화** - 대조군 및 EPO를 14일간 투여한 마우스로부터 채혈하여 혈청 내 free testosterone의 농도를 측정하였다. 그 결과 혈중 testosterone의 농도는 대조군에 비하여 EPO 투여군에서 유의하게 증가 되었다 (Fig. 1).

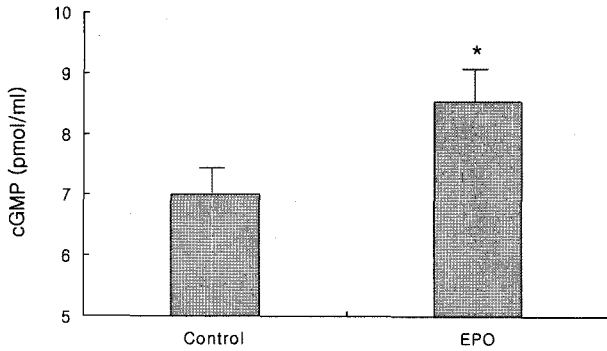


**Fig. 1.** Effect of evening-primrose oil (EPO) on calcium-dependent NO production of HUVEC cells. Cell were treated with EPO(50 µl/ml) and were stimulated with ionomycin (1 µm/ml) at time of culture initiation, and were incubated for 48 hrs. Nitrite in the culture supernatant was measured by Griess method. Each column represents the mean±S.E. of triplicates. \*significantly different from control at p<0.05.

**Table I.** Effect of evening-primrose oil (EPO) on the increase of body and testis weight

Treatment	Body weight (g)				Testis weight (mg)
	Initial	1 wk	2 wk	4 wk	4 wk
Control	30.5±0.5	31.1±0.3	31.5±0.5	32.3±0.5	23.6±8.6
EPO	30.7±0.3	31.4±0.4	32.1±0.4	33.7±0.3*	24.5±4.9

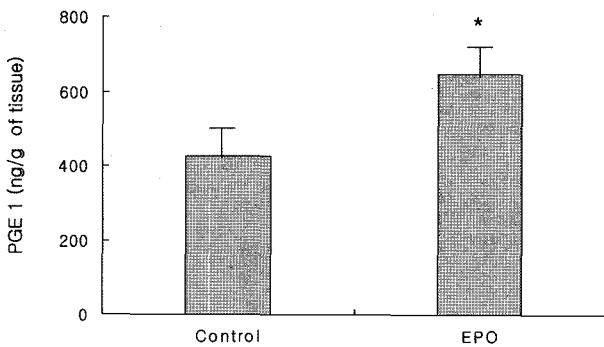
Mice were orally intubated with EPO (0.5 ml/mouse) for 14 consecutive days. Each value represents the mean±S.E. of 10 mice. \*significantly different from control at p<0.05.



**Fig. 2.** Effect of evening-primrose oil (EPO) on cGMP levels of mice. Mice were orally intubated with EPO (0.5 ml/mouse) for 14 consecutive days. cGMP level in serum was measured using cGMP ELISA kit.

Each column represents the mean±S.E. from each group.

\*significantly different from control at  $p < 0.05$ .



**Fig. 3.** Effect of evening-primrose oil (EPO) on the prostaglandin production of mouse penile corpus cavernosum smooth muscle cells. Mice were orally intubated with EPO (0.5 ml/mouse) for 14 consecutive days. Corpus cavernosum was surgically removed from each mouse, and was squeezed in krebs solution. The cells were incubated for 20 min and PGE levels in sup was measured.

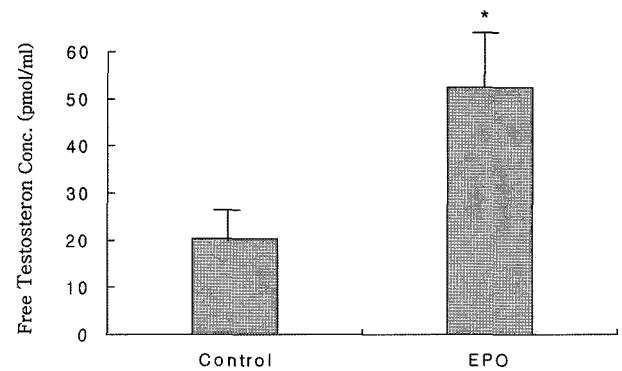
Each column represents the mean±S.E. each group.

\*significantly different from control at  $p < 0.05$ .

**음경해면조직의 PGE의 농도변화** - 대조군 및 EPO를 14일간 투여한 마우스로부터 음경을 적출하여 압착분쇄한 다음, 이들 세포로부터 유리된 PGE의 농도를 측정하였다. 그 결과 Fig. 2에서와 같이 EPO를 투여한 군에서는 PGE의 농도가 현저히 증가되었다.

**혈중 cGMP의 농도변화** - 대조군 및 EPO를 14일간 투여한 마우스로부터 채혈하여 혈청을 분리한 후, 혈청 내 cGMP의 농도를 측정하였던 바(Fig. 3), cGMP의 농도는 EPO 처리군에서 대조에 비하여 증가되었다.

**HUVEC의 NO 생산에 미치는 영향** - HUVEC를 ionomycin으로 자극함과 동시에 EPO를 첨가하여 48시간 배양한 후 배양상층을 얻어 상층액내의 NO 농도를 측정하였



**Fig. 4.** Effect of evening-primrose oil (EPO) on the serum level of free testosterone. Mice were orally intubated with EPO (0.5 ml/mouse) for 14 consecutive days. Free testosterone level in serum was measured by free testosterone ELISA kit.

Each column represents the mean±S.E. from each group.

\*significantly different from control at  $p < 0.05$ .

다. 그 결과 Fig. 4에서와 같이 EPO 처리군에서의 NO의 농도는 ionomycin 만으로 자극한 대조와 유의한 차이를 보이지 않았다.

## 고 찰

발기 (penile erection)는 복잡한 신경맥관성 과정을 통하여 penile cavernosal helicine arteries 및 음경해면체 평활근의 이완과 동시에 음경동맥이 교합 (veno-occlusion)됨으로써 corporal sinusoid에 혈액이 정체되는 현상<sup>25)</sup>을 말하며, 여기에는 여러 인자가 관여하지만 NO가 가장 주된 매개인자로 작용한다.<sup>26)</sup> NO는 음경혈관내피와 음경평활근의 비아드레날린성-, 비콜린성-신경말단으로부터 유리된 후 중추와 말초신경계에 signaling molecule로 작용하여 음경동맥을 직접 확장시킴과 아울러 간접적으로 guanylate cyclase의 형성을 촉진시켜 음경 평활근의 이완을 유도하여 발기를 유발시킨다. 즉, NO에 의한 평활근의 이완은 NO가 평활근세포에서 5'-guanosine triphosphate (GPT)를 3'5'-cyclic guanosine monophosphate (cGMP)로 변환시키는 guanylate cyclase의 형성을 촉진시키고, 이어 guanylate cyclase에 의하여 cGMP-의존성 세포 내 변조가 일어나 세포 내 칼슘의 감소와 K<sup>+</sup>의 전도를 일으켜 결과적으로는 혈관 평활근의 이완이 유도된다. NO의 생산은 nitric oxide synthase (NOS) 계열의 효소를 매개로 하여 유발되는데, 이들 효소가 여러 단계의 산화-환원반응 (redox reactions) 경유하여 L-arginine을 L-citrulline으로 전환시키는 과정에서 NO가 만들어 진다. NOS의 isoform에는 유도성 NOS (iNOS)와 본질적 NOS (cNOS)가 있다. iNOS는 대식세포가 면역반응의 일환으로 특이 cytokine에 의하여 활성화될 때 생성되지만, endothelial NOS (eNOS)나 neuronal NOS (nNOS)와 같은 cNOS는 본질적으

로 내피세포나 신경세포에서 생성되는데 이들 cNOS와 결합하는 세포내 칼슘과 calmodulin의 농도가 증가하면 생성이 활성화된다. 실험적 연구에 의하면, 발기에는 cNOS가 관여하며, 또한 nNOS가 결여된 transgenic mice에서도 골반 신경자극에 의한 발기가 발현된다는 연구결과<sup>27)</sup>로 미루어 cNOS 가운데도 특히 eNOS가 발기에 관여한다는 것을 알 수 있다.<sup>28)</sup>

본 실험에서 HUVEC을 ionomycin으로 자극함과 동시에 EPO를 처리하였던 바(Fig. 1), EPO는 NO생산에 유의한 영향을 미치지 못하였으나, EPO를 14일간 처리한 수컷 마우스의 혈청 내 cGMP 생산능은 대조군에 비해 현저히 증가하였다(Fig. 2). EPO군에서의 cGMP의 증가는 EPO가 NO생산에 유의한 영향을 미치지 못한 연구결과(Fig. 1)와는 서로 상치하지 못하고 있으나, EPO가 PGE의 생산을 촉진시킨 본 실험결과(Fig. 3)와 평활근세포에 있는 specific G-protein coupled PGE receptor가 PGE에 의하여 활성화되면 adenylyl cyclase와 cAMP의 생산이 촉진된다는 보고로<sup>29)</sup> 미루어 EPO가 adenylyl cyclase의 생성을 촉진시켜 cGMP의 생산을 촉진시켰을 가능성, 그리고 EPO가 cAMP의 생산을 촉진시켜 생산된 cAMP가 다시 adenylyl cyclase의 생성을 촉진시키고 동시에 cGMP의 분해에 관여하는 phosphodiesterase의 생성을 억제시킨 결과 또는 cAMP의존성 protein kinase의 효소활성을 변조시켜 cGMP의 생산이 증가되었을 가능성 등 몇 가지 가능성을 생각할 수는 있다.

Klinge와 Sjostran<sup>30)</sup>는 PGF<sub>2α</sub>가 음경해면체, 음경동맥 그리고 음경의 평활근을 수축시켜 발기에 관여한다고 보고하였다. 음경 해면조직은 PGF<sub>2α</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub> 등 다양한 PG를 생산한다. 그 가운데 PGF<sub>2α</sub>, PGI<sub>2</sub> 및 TXA<sub>2</sub>는 음경해면조직을 수축시키나, PGE<sub>1</sub>과 PGE<sub>2</sub>는 발기를 촉진시킨다.<sup>31)</sup> 음경조직 내에는 다양한 PG 수용체가 있는데, 그 가운데 PGE<sub>1</sub>에 대한 수용체가 정상인이나 발기부전 환자에서 모두 발기에 가장 중요한 수용체로 작용한다. PGE<sub>1</sub>의 발기작용은 penile adrenergic nerves로부터 noradrenaline의 분비를 억제시키고, 음경조직의 cAMP의 생성을 촉진시킴에 의하여 일어난다. 본 실험에서 EPO를 14일간 투여한 마우스의 음경해면체 평활근의 PGE<sub>1</sub> 합성능은 현저히 증가되었다(Fig. 3). 이와 같은 결과는 전술한 바와 같이 EPO 내에 다량의 PG전구물질이 함유되어 있기 때문이었으리라고 생각되어 사람에서도 EPO의 상용은 성기능을 향진시킬 것으로 사료되지만 이를 확신하기 위해서는 EPO가 각종 PG의 생산 그리고 각 PG에 대한 음경조직 내 특이수용체 발현 정도 등 보다 많은 실험이 요망된다.

성기능은 testosterone의 level과는 일반적으로 무관하지만, 이의 감소에 의한 libido의 소실은 결과적으로 심리적인 성기능 저하를 초래한다. 성선 기능저하 환자는 피로, 의기소침, 근력약화, 자신감의 상실을 초래한다. 일반적으로 활성화

testosterone의 농도가  $\leq 70$  ng/d이거나 총 testosterone의 농도가  $\leq 300$  ng/d이면 성선기능저하증 환자로 분류한다. 이러한 환자에게는 testosterone을 투약하는데 투약을 받은 환자는 일반적으로 정신적인 성욕은 증가되나 외부자극에 의한 발기반응은 영향을 받지 않는다.<sup>35)</sup> 본 실험에서 EPO를 투여하면 대조에 비하여 활성화 testosterone의 농도 2배정도 증가되었다(Fig. 4). 이와 같은 EPO에 의한 활성화 testosterone의 증가는 이들이 발기를 촉진시킬 뿐만 아니라 libido도 크게 향상시킬 수 있는 가능성을 제시한다. 따라서 이를 확인하고자 이들을 14일간 투여한 마우스의 교미횟수와 정충양성을 그리고 고환의 무게를 측정하였던 바(Table I), 교미회수는 혈중 활성화 testosterone의 농도와 비례하여 EPO 투여군에서 현저히 높은 빈도를 보였고, 정충양성율(Table II)은 대조에 비하여 시료 투여군에서 유의하게 증가되었으나 고환의 무게는 대조군에 비해 유의한 차이가 없었다.

이와 같은 실험들은 EPO가 모두 음경조직에서의 NO, cGMP, PGE 그리고 활성화 testosterone 등의 생성 및 분비에 관여하여 결과적으로 성기능을 증강시킴을 실험적으로 입증할 수 있는 결과라고 사료되며, EPO를 성기능을 향진시키는 건강보조식품으로 개발할 수 있는 가능성을 제시한다.

## 결 론

본 연구는 PGE가 발기에 관여한다는 이론을 바탕으로 PGE의 전구물질이 다량 함유되어 있다고 알려진 달맞이꽃 종자유 (EPO)가 성기능에 어떠한 영향을 미치는가를 밝히기 위하여 계획되었다. 실험대상 동물은 ICR계 수컷마우스를 사용하였으며, 공시한 세포는 HUVEC과 마우스로부터 직접 추출한 음경해면조직의 평활근 세포를 사용하였다. EPO의 투여는 경구삽관에 의하여 1일 1회 14일간 투여하였다. 성기능 증강효과의 평가는 고환의 무게, 교미횟수, 혼숙시킨 암마우스 질외부의 정충양성율, 혈중 활성화 testosterone의 농도, 음경 평활근의 PGE 농도, 혈중 cGMP의 농도 그리고 혈관내피세포의 NO생산능 등을 측정하여 실시하였다. EPO의 투여결과 다음과 같은 성적을 얻었다.

1. 체중은 다소 증가 되었으나, 고환의 무게에는 유의한 차이가 없었다.
2. 교미횟수 및 정충양성을 모두 현저히 증가되었으며, 특히 정충양성율은 대조군에 비해 약 2배 정도의 증가율을 보였다.
3. 혈중 활성화 testosterone의 농도는 약 2.3배 증가되었다.
4. 음경평활근의 PGE 생산능은 유의하게 증가되었다.
5. 혈중 cGMP 농도가 증가되었다.
6. HUVEC에서의 NO 생산능은 유의한 차이를 보이지 않았다.

이상의 결과는 EPO는 NO, cGMP, PGE 및 활성 testosterone 생산 등 여러 경로를 통하여 수컷 마우스의 성기능을 증강시킴을 제시한다.

### 인용문헌

1. Adaikan, P.G., Chong, Y.S., and Chew, S.L. (2000) Male dysfunction. *Current Obstetrics Gynaecol.* **10**: 23-28.
2. Hanson-Divers, C., Jacson, S.E., Lue, T.F., Craford, S.Y., and Rosen, R.C. (1988) Health outcome variables important to patients in the treatment of erectile dysfunction. *J. Urol.* **159**: 1541-1547.
3. Felderman, H.A., Goldstein, I., and Hatzichristou, D.G. (1994) Importance and its medical and psychosocial correlates: Results of the massachusetts male aging study. *J. Urol.* **151**: 54-61.
4. Virag, R. and Beck-Archlly, I. (1997) Nosology, epidemiology, clinical quantification of erectile dysfunction. *Revue De Medicine Internet.* **1**: 10s-13.
5. Read, S., King, M., and Watson, J. (1997) Sexual dysfunction in primary care. Prevalence, characteristics and detection by the general practitioner. *J. Public Health Medicine.* **19**: 387-391.
6. Shabsigh, R., Fisher, I. J., and Scott, F.B. (1988) Evaluation of erectile importance. *Urology* **32**: 88-90.
7. Kaiser, F. (2002) The merck of Geriatrics. sexual dysfunction in man. 201-207. Merck & Co., Whitehouse station NJ USA.
8. Kunkel, S.L., Ogawa, H., Ward, P.A., and Zurier, R.B. (1981) Suppression of chronic inflammation by evening primrose oil. *Prog. Lipid Res.* **20**: 885-891.
9. Horrobin, D.F. (1986) Essential fatty acid and prostaglandin metabolism in Sjogren's syndrome, systemic sclerosis and rheumatoid arthritis. *Scad. J. Rheumatol. Suppl.* **61**: 242-248.
10. Kernoff, P.B.A., Willis, A.L., and Stone, K.L. (1977) Prostaglandins. *Br. Med.* **2**: 1441-1446.
11. ManKu, M.S., Horrobin, D.F., morse, N., Kyte, V., Jenkins, K., Wright, S., and Burton, J.L. (1982) Reduced levels of prostaglandin precursors in the blood of atopic patients: defective delta-6-desaturase function as a biochemical basis for atopy. *Prostaglandins Leukot. Med.* **9**: 615-622.
12. Horrobin, D.F. and Manku, M.S. (1990) Clinical biochemistry of essential fatty acids; Omega 6-fatty acids: pathology and roles in clinical medicine. *New York Liss.* 21-54.
13. Alexander, G.M. and Sherwin, B.B. (1991) The association between testosterone, sexual arousal, and selective attention for erotic stimuli in man. *Horm. Behav.* **25**: 367-381.
14. Alexander, G.M., Swerdloff, R.S., Wang, C., Davidson, T., McDonal, V., and Steiner, B. (1997) Androgen-behavior correlations in hypogonadal men and eugonadal men. 1. Mood and response to auditory sexual stimuli. *Horm. Behav.* **31**: 110-119.
15. Khan, M.A., Thompson, C.S., Sullivan, M.E., Jere, J.Y., Mikhailidis, D.P., and Organ, R.J. (1999) The role of prostaglandin in the etiology and treatment of erectile dysfunction. *Prostaglandins, Leukotrienes. Essential Fatty Acids* **60**: 169-174.
16. Minhas, S., Cartiedge, J., and Eardley, I. (2000) The role of prosta-glandins in penile erection. Prostaglandins, Leukotrienes. *Essential Fatty Acids* **62**: 137-146.
17. Hedlund, P., Aaszodi, A., Pfeifer, A., Alm, P., Hofmann, F., and Ahmad, M. (1997) Erectile dysfunction in cyclic GMP-dependent kinase 1-deficient mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **97**: 2349-2354.
18. Kim, N.N., Huang, Y.H., Moreland, R.B., and Traish, A. (2000) Cross-regulation of intracellular cGMP and cAMP in cultured human corpus cavernosum smooth muscle cells. *Molec. Cell Biol. Res. Comm.* **4**: 10-14.
19. Champion, H.C., Bivalacqua, T.J., and Hyman, A. L. (1999) Gene transfer of endothelial endothelial nitric oxide synthase to the penis augments erectile responses in the aged rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **96**: 11648-11652.
20. Nelson, R.J., Kriegsfeld, L.J., Dawson, V.L., and Dawson, T.M. (1997) Effect of nitric oxide on neuroendocrine function and behavior. *Frontiers in Neuroendocrinol.* **18**: 463-491.
21. Ann, S.C., Elizabeth, V.H., and Alison, S.F. (1977) Anabolic androgenic steroid effects on the sexual behavior of intact male rats. *Horm. Behav.* **31**: 35-46.
22. Zheung, B.L., He, K., Kim, C.H., Rogers, L., Shao, Y., Huang, Z.Y., Lu, Y., Yan, S.J., and Qion, L. (2000) Effect of a lipidic extract from *Lepidium meyenii* on sexual behavior in mice and rats. *Urology* **55**: 598-602.
23. Keiichi, H., Toshino, N., and Takeshi, M. (1995) Up-regulation of nitric oxide synthase by estradiol in human aortic endothelial cells. *FEBS Letters* **360**: 291-293.
24. Granger, D.L., Hibbs, J.B., and Perfect, J.B. (1990) Metabolic rate of L-arginine in relation to microbistatic capability of murine macrophage. *J. Clin. Invest.* **85**: 264-273.
25. Krane, R.J., Goldstein, I., and Saenz, D.I. (1989) Impotence. *N. Eng. J. Med.* **321**: 1648-1659.
26. Champion, H.C., Bivalacqua, T.J., Hyman, A.L., Ignarro, L. J., Hellstrom, W.J., and Kadowitz, P.J. (1999) Gene transfer of endothelial nitric oxide synthase to the penis augments erectile responses in the aged rat. *Pro. Natl. Acad. Sci. USA* **96**: 11648-11652.
27. Burnett, A.L. (1997) Nitric oxide in the penis: Physiology and pathology. *J. Urol.* **157**: 320-324.
28. Musicki, B. and Burnett, A.L. (2006). eNOS function and dysfunction in the penis. *Exp. Biol. Med.(Maywood)* **231(2)**: 154-165.
29. Vaddaidi, K.S. (1981) The use of gamma-linolenic acid and linoleic acid to differentiate between temporal lobe epilepsy and schizophrenia. *Prostaglandins Med.* **6**: 375-379.

30. Klinge, E. and Sjostrand, N.O. (1977) Comparative study of some isolated smooth muscle effectors of penile erection. *Acta Physiol. Scand.* **100**: 354-367.
31. Hedlund, H. and Andersson, K. (1985) Contraction and relaxation induced by some prostanoids in isolated human penile erectile tissue and cavernous artery. *J. Urol.* **134**: 1245-1250.
32. Bancroft, J. and Wu, F.C. (1983) Changes in erectile responsiveness during androgen replacement therapy. *Arch. Sexual Behav.* **12**: 59-66.

(2006년 4월 5일 접수)