

## 수컷 백서에서 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-유도 독성에 대한 홍삼 및 북미삼의 방어 효과의 병리학적 비교

강대영 · 박문일 · 나선영 · 위재준

충남대학교 의과대학 병리학교실  
한국담배인삼공사 연구소

접 수 : 2006년 2월 7일  
게재승인 : 2006년 3월 20일

책임저자 : 강 대 영  
우 301-131 대전시 중구 문화 1동 6  
충남대학교 의과대학 병리학교실  
전화: 042-580-8232  
Fax: 042-581-5233  
E-mail: dykang@cnu.ac.kr

\*본 연구는 2003년도 충남대학교 자체 연구  
비의 지원을 받아 이루어졌음.

### Pathologic Comparative Studies on the Protective Effects by Panax Ginseng and Panax Quinquefolium for Treating 2,3,7,8-tetra- chlorodibenzo-p-dioxin-induced Toxicity in Male Rats

Dae-Young Kang, Moon-Il Park, Sun-Young Na and Jae-Joon Wee<sup>1</sup>

Department of Pathology, Chungnam National University College of Medicine, Daejeon;  
Korea Ginseng & Tobacco Research Institute<sup>1</sup>, Korea

**Background :** Panax ginseng is known to decrease the 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-induced testicular toxicity. Thus, we aimed to reveal the differences between Panax ginseng and Panax quinquefolium extract for their effects on TCDD-induced toxicity. **Methods :** Forty rats were divided into four groups; the control group, the TCDD only group, the TCDD plus Panax ginseng group, and the TCDD plus Panax quinquefolium-treated groups. Ginseng extract was given orally to rats from day one to twenty-one. TCDD was intraperitoneally administered to rats at a single dose of 50  $\mu$ g/kg on the seventh day. The pathologic changes were then examined. The changes of body weight, cholesterol and GOT in the serum were also examined. **Results :** The TCDD toxicity was prominent in the thymus, liver and testis. The thymus showed atrophy and an inverse pattern of lymphocyte density in the cortex and medulla. The liver revealed central necrosis with fatty changes. On electron microscopy, the seminiferous tubules showed destruction of the spermatogonia, clear spaces or vacuolar changes and degeneration in the Sertoli cells or germ cells. The above mentioned TCDD-induced changes were reduced in the rats that were administered with Panax ginseng, whereas Panax quinquefolium did not reduce these changes. **Conclusion :** The protective effects of Panax ginseng on the TCDD-induced toxicity were more effective than those of Panax quinquefolium.

**Key Words :** 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD); Histopathology; Panax ginseng; Panax quinquefolium

최근까지 내분비 교란성 화합물질(환경호르몬)로 밝혀진 화합물질의 수는 무려 130여 종에 이르며, 그 수는 앞으로도 더욱 증가할 전망이다. 내분비 교란성 화합물 중 대표적인 물질로는 dioxin, polychlorinated biphenyls, p,p'-dichlorodiphenyl trichloroethane, tributyltin, biphenol A 등이 있으며, 이 중 가장 대표적인 것은 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)이다. TCDD는 이제까지 인간이 합성한 유기화합물 중 독성이 가장 강하다고 알려져 있다. 또한 TCDD는 화학적으로 매우 안정된 화합물로 물에는 녹지 않는 지용성으로 토양이나 먼지 등에 붙어 거의 반영구적으로 우리 환경에 존재한다. 이렇게 환경에 오염된 TCDD가 체내에 들어오면 지방조직에 축적되며 일부는 소

변 및 담즙으로 배설된다. 그러나 지용성이 매우 강하여 일단 체내에 들어오면 거의 배설되지 않는 것이 특징이다.<sup>1-5</sup>

인체가 장기간 동안 TCDD에 노출될 경우 림프종, 위암, 연조직 육종이 발생하며 생식기계, 심혈관계, 신경계 질환 및 염소여드름(chloracne) 등의 피부질환, 선천성 기형 및 태아 발육 부전 등이 발생하는 것으로 보고되어 있다.<sup>6-11</sup> 이 중 염소여드름이 가장 민감한 표지 지표임과 동시에 주된 증상이며, 소화기계 암 및 전립선암 발생과 통계적 유의성이 있다고 알려져 있다.

동물 실험에서 TCDD가 야기하는 독성으로는 간독성, 당뇨, 암발생, 면역기능 저하, 고지혈증, 생식기 기능저하, 체중감소, 성장억제, 정신 지체 및 행동 변화 등이 보고되어 있다.<sup>11-15</sup>

TCDD로 인한 독성작용 기전은 aryl hydrocarbon 수용체에 의해 중재되는 것으로 알려져 있다. 이 수용체는 간, 고환, 흉선에 많이 있고, 그 외 폐, 지방조직, 신장, 비장 등에도 존재하는 것으로 알려져 있으며, TCDD와 강한 친화성을 보이는 것으로 밝혀져 있다.<sup>1,16</sup>

최근 TCDD 독성을 연구한 결과는 많이 보고되어 있으나,<sup>6-11</sup> 독성을 방어하는 효과 내지 치료에 대한 연구 보고는 드물고,<sup>17-19</sup> 주로 고환과 신경계에 국한하여 연구가 이루어졌다. 방어 효과에 대한 연구는 주로 TCDD 독성으로 유발된 고환 손상에 고려인삼(*Panax ginseng*)을 투여한 효과를 살펴본 것이다. 그리고 관찰 방법도 장기 무게 변화, 간기능 수치, 광학현미경 관찰 등이었으며 전자현미경 관찰은 거의 없었다. 또한 고려인삼의 효능이 널리 알려져 있지만 가격이 비싸기 때문에 값이 아주 싼 북미삼이 밀수되고 있는 실정이다.

이에 본 연구에서는 광학현미경 및 전자현미경 관찰을 통해 백서를 실험동물로 한 TCDD 유도성 병변에 대한 한국인삼과 북미인삼의 방어 효과를 비교 조사하였다.

## 재료와 방법

### 재료

#### 실험동물 및 사육

TCDD의 독성에 대한 홍삼과 북미삼 물추출물의 방어 효과를 비교하기 위하여 6주령이고 몸무게가  $180 \pm 20$  g인 Sprague-Dawley 중 수컷 백서를 사용하였다. 실험동물은 한국 썬타고(경기도 오산)에서 구입하였으며, 구입 후 일주일간 새로운 환경에 적응시킨 다음 본 실험에 사용하였다. 실험동물은 온도:  $23 \pm 1$ 도, 습도: 40-60%, 명암주기: 12시간 조건으로 사육하였다. 사료는 퓨리나(군산, 한국)의 고품 사료를 매일 충분히 공급하였으며, 식수는 제한 없이 공급하였다.

본 실험은 충남대학교병원과 한국인삼연조연구원의 동물실험 위원회의 규정에 따라 실시하였다.

#### 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)의 용액 조제

TCDD (2 mg)는 물에 녹지 않으므로 미량의 DMSO (50  $\mu$ L)와 소량의 아세톤에 녹인 다음 대두유(4.5 mL)로 희석한 것을 stock solution (400  $\mu$ g/mL)으로 하였으며, working solution은 TCDD의 최종 농도가 50  $\mu$ g/mL이 되도록 대두유로 1:9의 비율로 희석하였다.

#### 물추출물의 제조

홍삼 물추출물은 한국담배인삼공사의 정관장홍삼(6년근)을 구입하여 적당한 크기로 절단한 다음 홍삼 무게의 10배 정도의 증류수를 부어 섭씨 85°C에서 24시간 물로 추출하였다. 물추출물

은 여과하여 여액을 냉장실에 보관하고 잔사에 대하여는 다시 증류수를 동일량 부어 3회 반복 추출하였다. 여과액은 감압 농축한 다음 최종 냉동건조하여 사용하였다. 북미삼 물추출물은 위스콘신산 4년근(6년근은 다량 구입할 수 없음)을 구입하여 홍삼과 같은 방식으로 냉동건조하여 사용하였다.

### 방법

#### 홍삼 및 북미삼 물추출물과 TCDD의 투여

홍삼(*Panax ginseng*)과 북미삼(*Panax quinquefolium*)의 물추출물 실험군은 40마리의 백서를 각 군 10마리씩 4개 군으로 분류하였다. 즉 정상대조군(control), TCDD 단독 투여군, TCDD+홍삼물추출물 투여군(TCDD+water extract of *Panax ginseng* (KGWE)) 및 TCDD+북미삼물추출물 투여군(TCDD+water extract of *Panax quinquefolium* (AGWE))으로 분류한 후 정상대조군에는 대두유에 미량의 DMSO와 소량의 아세톤 및 생리식염수를, TCDD 단독투여군에는 TCDD 50  $\mu$ g/kg b.w. (single, i.p.)를 주사하였으며, 두 인삼의 물추출물 투여군에는 TCDD 투여 일주일 전부터 3주간 홍삼과 북미삼의 물추출물을 체중 1 kg당 150 mg씩 경구로 매일 투여하였다.

#### 혈중 SGOT 및 total cholesterol치 측정

측정용 시약키트를 아산제약(기흥, 한국)에서 구입하여 흡광도를 측정하였다. 즉 GOT는 Reitman-Frankel 법에 준하여 측정하였고, 총콜레스테롤은 효소법에 준하여 측정하였다

#### 광학현미경 관찰

실험동물은 실험 22일째 질소흡입 마취하에 심장천자로 혈액을 채취한 후 즉시 도살하였다. 그런 다음 각 장기(폐, 흉선, 간, 비장, 신장, 고환)를 적출하여 깨끗이 세척한 후 10% 중성 포르말린 용액에 고정하여 통상의 방법으로 파라핀에 포매하여 블록을 만들었다. 블록을 4-5  $\mu$ m 두께로 박절하여 헤마톡실린에오신 염색 및 Masson-trichrome 염색을 시행하여 광학현미경 소견을 관찰하였다.

#### 현미경 소견 분석

간의 변화에 대한 소견은 다음과 비교하였다. 즉 각 실험군에 배정된 백서 10마리 중 5마리를 선택하여 병리조직 슬라이드를 제작한 후 각 실험군의 간에 나타난 변화도를 비교하고자, 간세포 파괴 정도 및 지방 변성 정도를 비교하였다. 심한 부위 두 곳을 100배 및 200 배율로 현미경 사진을 촬영하여 소엽에 변화가 없으면 '0', 소엽의 중심정맥 주위(소엽의 중앙 1/3 범위)에 국한해서 변화가 있을 때 '1' 점, 소엽의 2/3 범위(mid-zonal)에 국한해서 변화가 있을 때 '2' 점, 소엽 전체(소엽의 중심정맥에서 문맥주변부)에 걸쳐 미만성으로 변화가 관찰될 때 '3' 점을 주고 합산하여 평균치를 비교하였다.

고환에 대한 실험군 간에 변화 정도를 비교하고자 10마리 중 5마리에 대한 광학현미경 및 전자현미경 소견을 다음과 같이 관찰하였다. 즉 광학현미경 관찰은 400배 하에서 비교하였다. 간 조직과는 다르게 정세관의 변화는 같은 실험동물이라 하더라도 부위마다 변화의 차이가 심해 점수로 비교하기가 어려웠다.

**전자현미경 관찰**

각 실험군중 5마리에서 고환을 적출하자마자 즉시 고환의 변연부와 중심부에서 1 mm 크기의 조직 3개를 세절하였다. 그런 다음 4°C 2.5% glutaraldehyde 용액에 2.5시간 고정한 후 다시 1% osmium tetroxide에 2.5시간 고정하였다. 통상의 방법으로 alcohol에 탈수한 후 Luft 처방에 의한 Epon 혼합물로 포매하였고 50-60 nm 두께로 세절하였다. 그런 다음 uranyl acetate 및 lead citrate로 이중 염색한 후에 Hitachi H-600 전자현미경으로 가속전압 75 KV에서 관찰하였다.

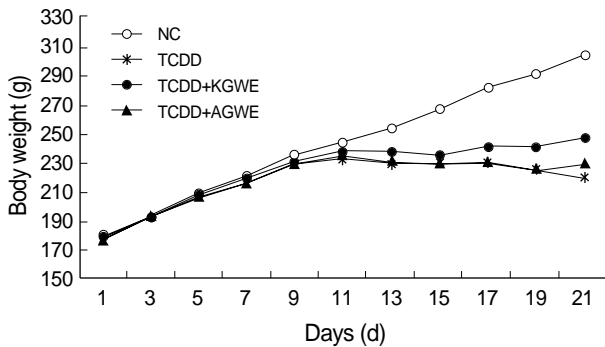
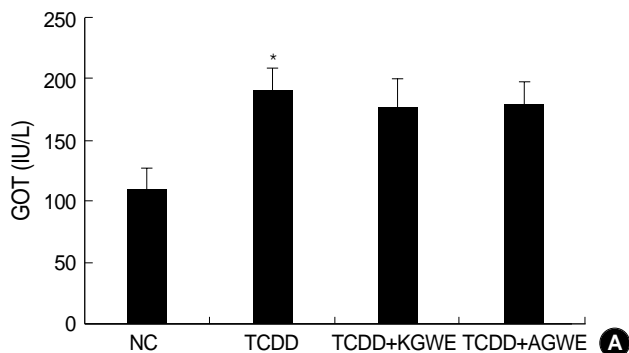


Fig. 1. Effect of ginseng administration on changes of body weight. KGWE and AGWE (150 mg/kg) have been daily administered to rats per oral from day one to twenty-one. TCDD was injected intraperitoneally at the seventh day for one time. NC, normal control; KGWE, water extract of Panax ginseng; AGWE, water extract of Panax quinquefolium.



**통계학적 분석**

체중과 간기능 효소치에 대한 통계학적 분석은 Student t-test를 이용하여 정상대조군과 실험군 간에 group test를 실시한 후 TCDD-단독투여군과 각 물질의 투여군 간의 통계학적 유의차를 분석하여 p값이 0.05 이하일 때 유의성이 있다고 판정하였다.

**결 과**

**체중에 미치는 영향**

실험동물의 체중은 대조군에서는 서서히 증가하였으나, 실험군은 TCDD를 투여한 후 감소하는 경향을 보였다. 홍삼 물추출물 투여군은 TCDD로 유발되는 백서의 체중 감소를 저하시켰으나, 미국삼 물추출물의 저하 효과는 미약하였다(Fig. 1).

**GOT와 cholesterol 치의 변화**

각 군의 실험동물 10마리에서 채취한 검체를 대상으로 검사하여 그 평균치(mean±SD)를 비교하였다.

TCDD 투여에 의해 혈청 GOT 및 총콜레스테롤치가 현저히 증가하였는데, 이에 대한 억제 효과는 홍삼 물추출물이 미국삼보다 좋게 나타났다(Fig. 2).

**병리학적 소견**

홍선, 폐, 간, 비장, 신장 및 고환을 관찰하였다.

**육안 소견**

홍선은 대조군에서 잘 관찰되었으나, TCDD 투여군에서는 위

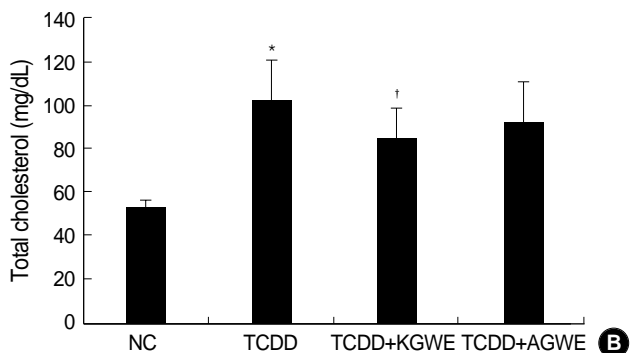


Fig. 2. Effects of ginseng administration on levels of serum GOT (A) and total cholesterol (B). Administration of KGWE attenuated the elevations of SGOT and total cholesterol, compared with those of AGWE. NC, normal control; KGWE, water extract of Panax ginseng; AGWE, water extract of Panax quinquefolium. \*, the levels of Serum GOT and total cholesterol in the TCDD only treated group is significantly increased, compared with that of NC (p<0.05); †, administration of KGWE significantly attenuated the elevation of total cholesterol, compared with that of TCDD only treated group (p<0.05).

축되어 대부분(10마리 중 8마리)에서 육안으로 찾을 수가 없었다. TCDD+KGWE 투여군에서는 일부(10마리 중 4마리)에서 위축된 홍선을 발견할 수 있었다.

폐는 대조군보다 실험군에서 미만성으로 현저하게 고형화되어 단단하였고, 절단면에서 출혈이나 괴사는 관찰되지 않았다.

간은 표면이 얼룩덜룩하게 변색되어 있었다. 절단면은 대조군에서는 균질하게 붉은 색을 보였으나, TCDD 투여군은 불규칙하며 황색 내지 회색을 보였다.

신장은 피막은 잘 유지되어 있었고, 육안 소견상 대조군과 실험군 사이에 차이점을 발견할 수 없었다.

비장은 절단면상 대조군은 짙은 적자색을 보였으나, 실험군은 부분적으로 검붉은 색으로 변색되어 있었다.

고환은 TCDD 투여군에서 대조군에 비해 위축되었다.

**현미경 소견**

간

대조군(Fig. 3A)은 '0', TCDD 단독투여군(Fig. 3B)은 '5.2',

TCDD+KGWE 투여군(Fig. 3C)은 '2.4', TCDD+AGWE 투여군(Fig. 3D)은 '4.0' 점으로 KGWE 투여군은 회복 정도가 양호하였다.

**고환**

광학현미경 관찰 결과 간 조직과는 달리 정세관의 변화는 같은 군의 실험동물 사이에서도 차이가 심해 점수로 비교하기는 곤란하였다. 그래서 400배(대안렌즈 10×, 대물렌즈 40×) 하에서 정세관을 관찰한 결과 대조군(Fig. 4A)은 정세관에 버팀세포, 정조세포(spermatogonia)가 기저막에 잘 배열되어 있고, 정모세포(spermatocyte) 및 정자세포(spermatid)도 잘 관찰되었다. TCDD 단독투여군(Fig. 4B)에서는 정조세포의 변성 내지 탈락 및 미성숙 정모세포가 관찰되었으나 정자세포는 관찰되지 않았다. TCDD+KGWE 투여군(Fig. 4C)에서는 버팀세포와 정조세포가 잘 관찰되고 정세관 내에서 대조군보다 적긴 하지만 정자세포도 관찰되었다. TCDD+AGWE 투여군(Fig. 4D)에서는 기저막에 정조세포의 파괴나 탈락이 관찰되고 정자세포도 매우 적은 수가 관찰되었다.

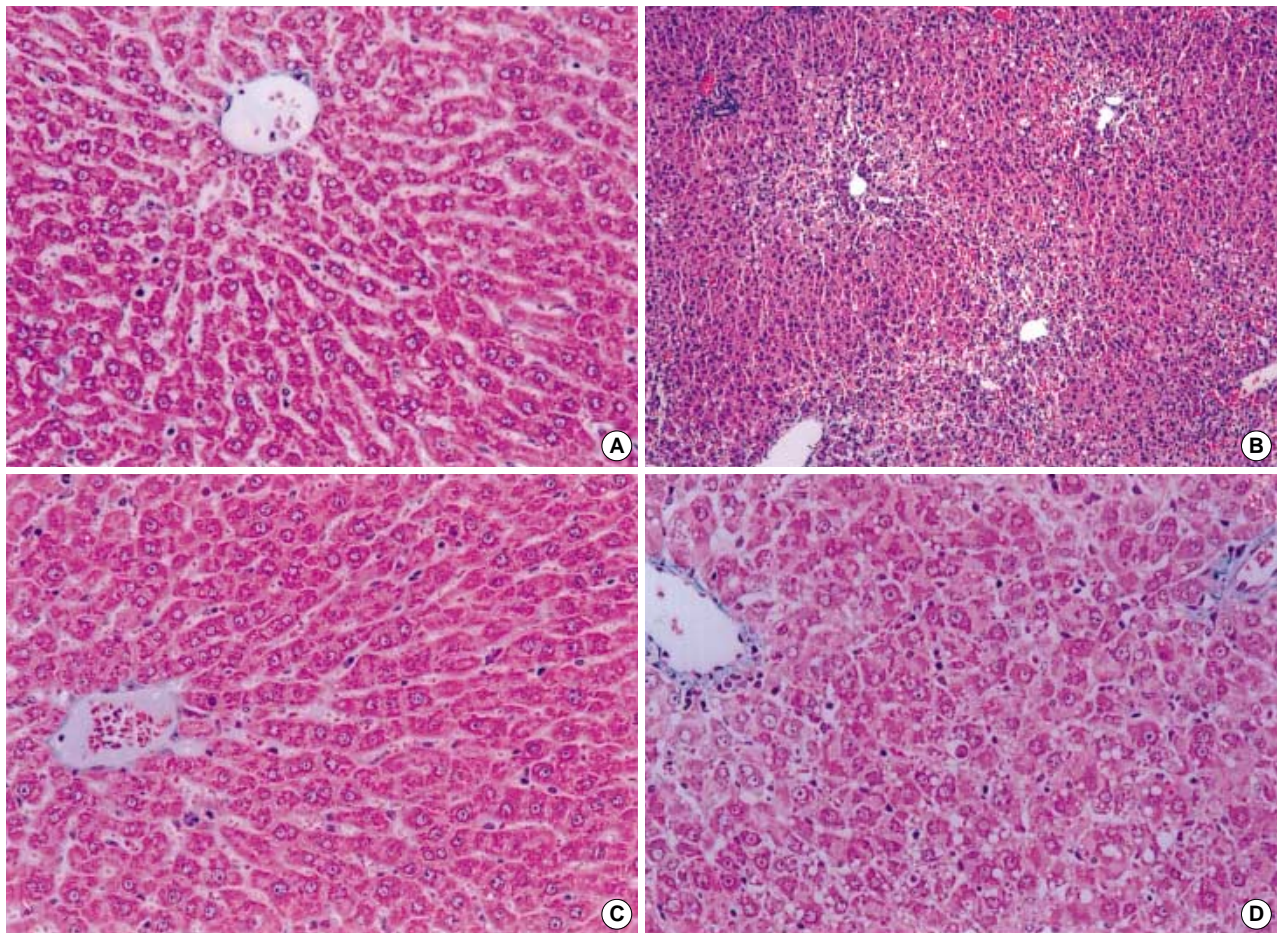


Fig. 3. The lobule of the liver is well preserved in control group at the 3rd week (A). The TCDD only treated group showed central necrosis and fatty change at 3rd week (B). The liver of KGWE administration group showed attenuation of the TCDD-induced toxic change (C), whereas the AGWE administration group did not (D). KGWE, water extract of Panax ginesng; AGWE, water extract of Panax quinquefolium.

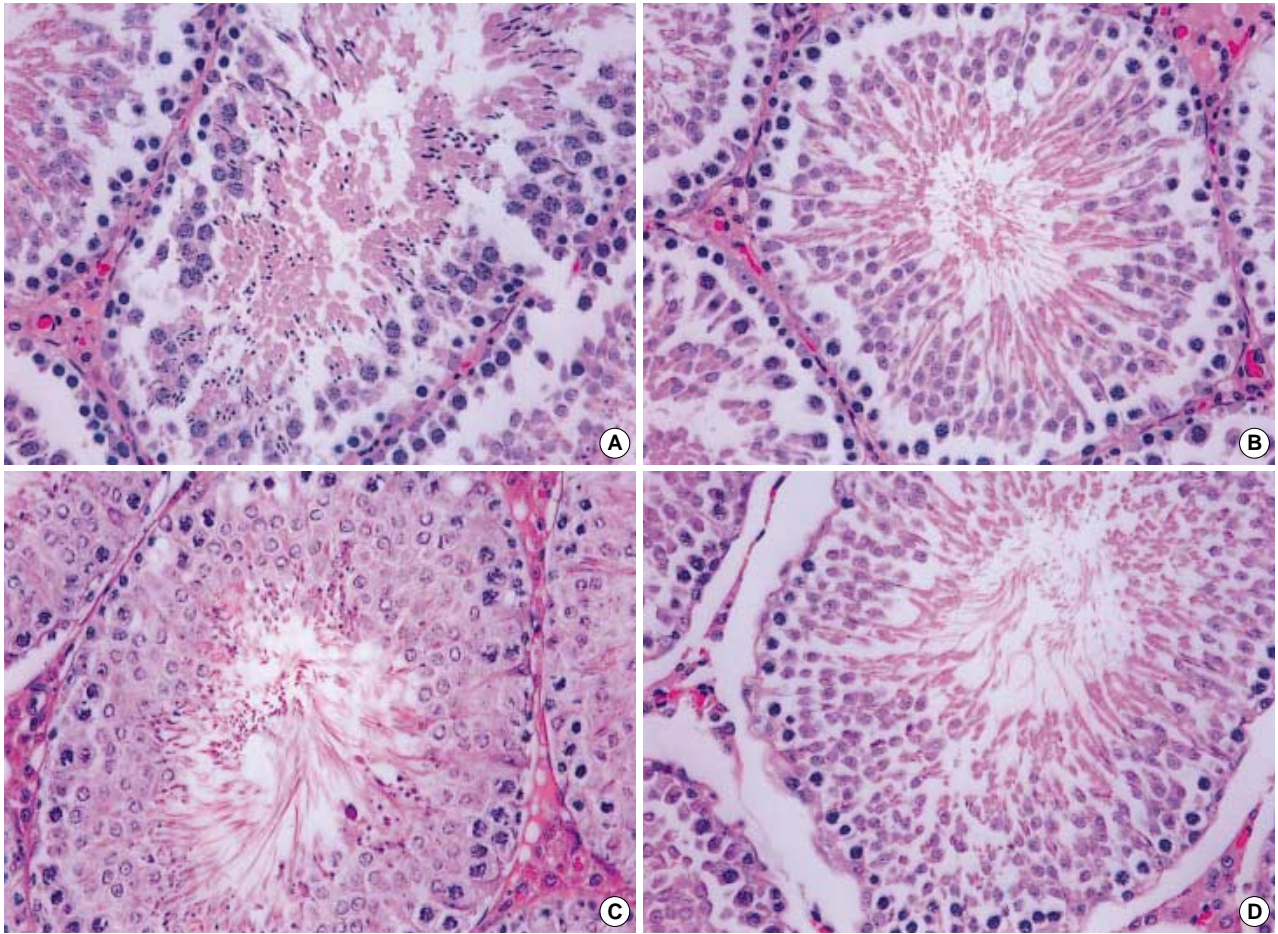


Fig. 4. The seminiferous tubules in the control group (A) showed normal spermatogenesis, whereas those in the TCDD only treated group (B) showed marked decrease of spermatogenesis. The seminiferous tubules of the KGWE treated group (C) showed mild to moderate recovery from the TCDD induced change, whereas those of the AGWE treated group (D) did not.

실험군 간에 전자현미경 소견을 비교하고자 정세관의 기저막이 잘 관찰되는 부위를 선택한 다음, 1,000배로 두 부위를 사진 촬영한 후 인화하여 비교 관찰하였다. 대조군(정상군; Fig. 5A)의 전자현미경 소견은 정세관의 제일 바깥쪽에 기저막이 있고, 기저막과 접촉하여 정조세포와 버팀세포가 있었으며, 그 위쪽으로 정모세포, 원형 정자세포 및 내강 쪽으로 길쭉 정자세포가 관찰되었다. 버팀세포 및 정조세포 사이와, 정조세포와 정조세포 사이의 공간은 치밀하게 잘 유지되어 있었다.

TCDD 단독투여군(Fig. 5B)은 기저막에 부착되어 있는 정조세포의 파괴 및 공포형성이 뚜렷하게 관찰되었다. 정모세포의 일부는 핵이 농축 내지 소실되었고 정모세포와 정모세포 사이나 버팀세포와 정모세포 사이의 간격이 넓어지거나 공포형성이 관찰되었다.

TCDD+KGWE 투여군(Fig. 5C)에서는 TCDD 단독투여군에 비해 변형된 모양이지만 정조세포가 잘 관찰되었고, 정모세포도 대조군과 유사하게 잘 유지되어 있었다. 일부에서는 변형된 정모세포가 관찰되었고 공포형성 및 세포간 간격이 넓어져

있었다.

TCDD+AGWE 투여군(Fig. 5D)에서는 손상된 정조세포가 관찰되었고, 변형된 정모세포가 많이 관찰되었으며, 공포 또는 세포 간 간격이 넓어진 부위가 관찰되었다.

## 폐

대조군(Fig. 6A)에서는 폐포의 구조가 잘 유지되어 있었고, 간질은 미세하게 얇게 보였으며 염증세포의 침윤이 관찰되지 않았다. TCDD 투여군(Fig. 6B)의 경우 여러 염증세포(단핵구, 림프구, 형질세포 및 다형핵 중성세포 등)의 침윤과 섬유모세포의 증식 및 섬유화로 폐 간질이 두꺼워져 있었으며, 군데군데 림프여포 형성도 관찰되는 폐렴 소견을 보였다. 폐포에는 제 2형 폐세포의 증식이 현저하였고, 폐포내에 많은 폐포 탐식구가 관찰되는 등 정상 소견을 보이는 폐 실질은 거의 관찰되지 않았다. 홍삼이나 미국삼추출물을 투여한 군에서도 염증세포의 침윤 및 섬유화가 관찰이 되었다. 홍삼을 투여한 군 중 일부에서는 염증이 없는 부위도 관찰되었고, 미국삼 투여군에 비해 림프여

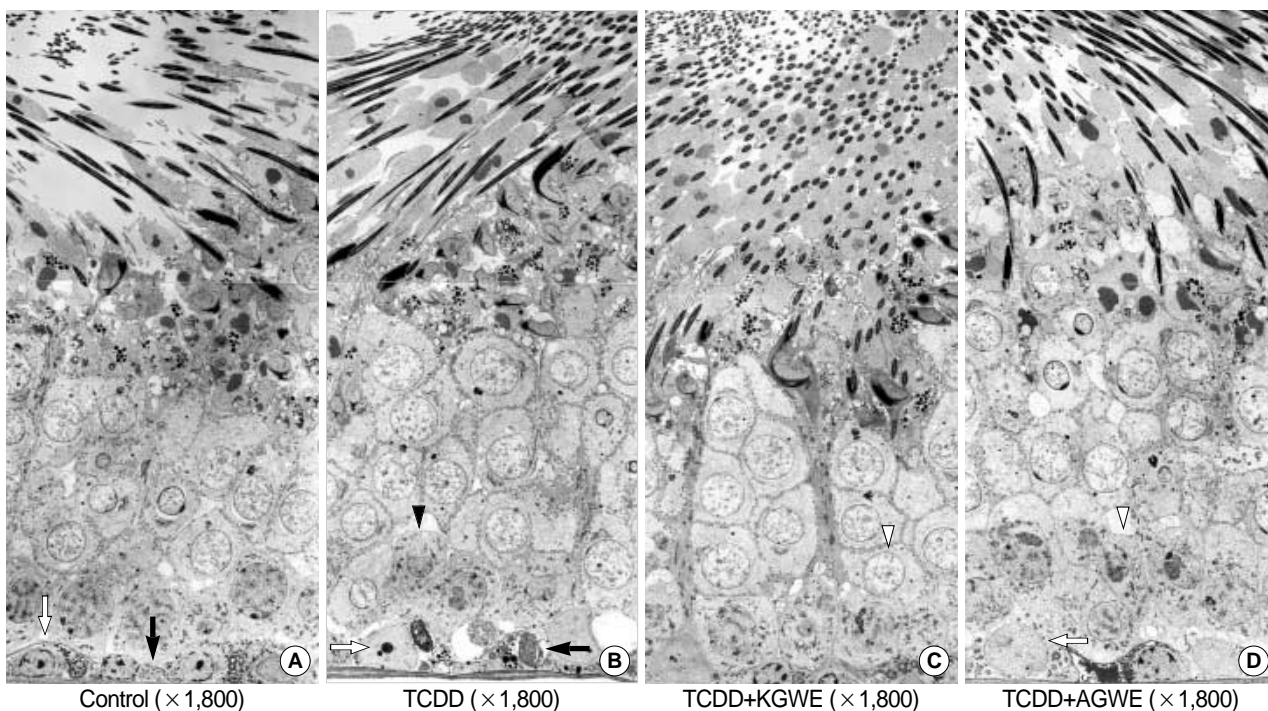


Fig. 5. The seminiferous tubule of the testis in the control group (A) showed normal spermatogonia (black arrow) and Sertoli cells (white arrow) attached to basal lamina, spermatocytes (arrowhead), round spermatid and elongate spermatid. The TCDD only treated group (B) showed destruction and vacuolar degeneration of spermatogonia (black arrow), pyknosis and loss of the spermatocyte nuclei (black arrowhead), widening of the intercellular spaces and degeneration of spermatocytes. The KGWE treated group (C) showed mild to moderate recovery (white arrowhead) from the TCDD induced change, whereas the AGWE treated group (D) did not (white arrowhead); (× 1,800).

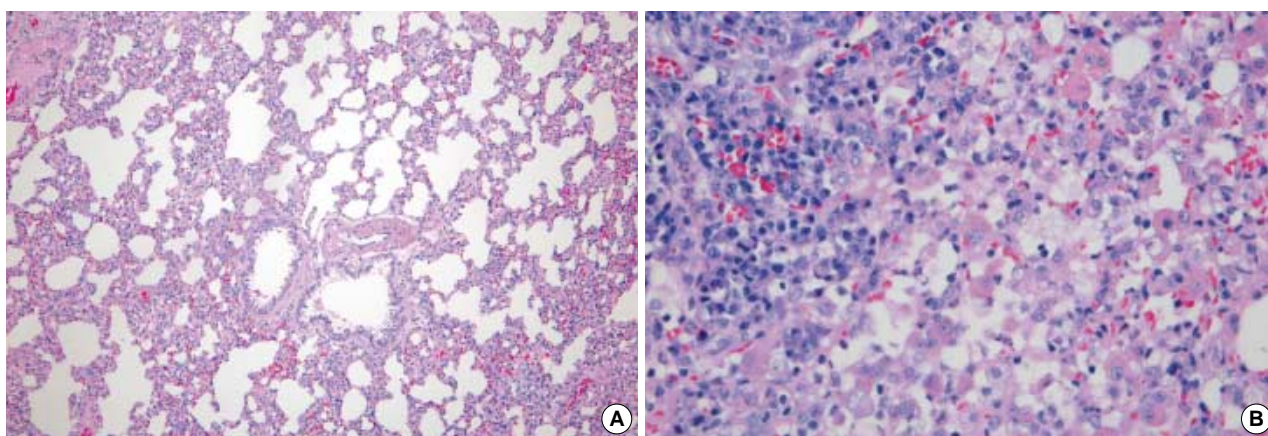


Fig. 6. The lung of the control group (A, × 100) showed normal alveolar structure, whereas the TCDD only treated group (B, × 200) showed massive and diffuse infiltrates of monocytes and polymorphonuclear leukocytes, and proliferation of fibroblasts and type II pneumocytes.

포 형성이 현저하지 않았다.

홍삼

대조군(Fig. 7A)에서는 세포밀도가 높은 피질과 세포밀도가 낮은 수질이 잘 구분되었다. TCDD 단독투여군에서는 대부분 (10마리 중 8마리)에서 육안 검사 시 홍선을 찾을 수가 없었다. 일부 홍선에서는 심한 위축, 피질 두께의 얇아짐, T 림프구 수의

감소, 소포 간벽의 증가, 피질과 수질부의 림프구 밀도가 관찰되었다(Fig. 7B). TCDD+KGWE 투여군 일부(10마리 중 4마리)에서 홍선이 발견되었고, TCDD 단독 투여군에 비해 피질부의 림프구 밀도가 증가하였고 소포 간격이 좁아져있었다(Fig. 7C).

신장

대조군(Fig. 8A)에 비해 TCDD 투여군(Fig. 8B)에서는 세

뇨관 상피세포에 부종이나 공포가 더 많이 관찰되었으며, 광학 현미경 소견상 사구체에서는 특이한 소견을 발견할 수 없었다. 그러나 TCDD 단독투여군과 인삼 추출물 투여군 사이에는 광

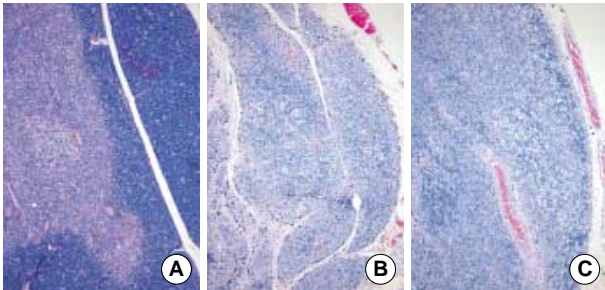


Fig. 7. The thymus of the control group (A) showed the normal non-involved architecture with cortex and medulla. The TCDD only treated group (B) showed lymphocyte depletion in the cortex with an inverse pattern of lymphocyte density between the cortex and medulla areas, and an increase of interlobular septa. The KGWE treated group (C) showed slight recovery from the TCDD induced change.

학현미경 소견상 객관적인 차이점은 발견할 수 없었다.

비장

대조군(Fig. 9A)에서는 적색속질과 백색속질의 경계가 명확하였으나, TCDD 투여군(Fig. 9B)에서는 적색속질 부위에 부분적으로 출혈이 관찰되었고, 혈철소를 탐식한 조직구가 많이 관찰되었다.

그러나 인삼 추출물 투여군과 비교하여 객관적인 차이점은 발견할 수 없었다.

고 찰

1990년대에 이르러 TCDD가 내분비 교란물질(일명 환경호르몬)로 심각한 사회문제를 일으키고 있으며 생식기능장애, 체중 감소, 간독성, 발암작용, 면역기능 저하, 고지혈증, 고혈당 등을 유발하는 것으로 보고하였다.<sup>6-14</sup> 그러나 인간은 환경오염으로

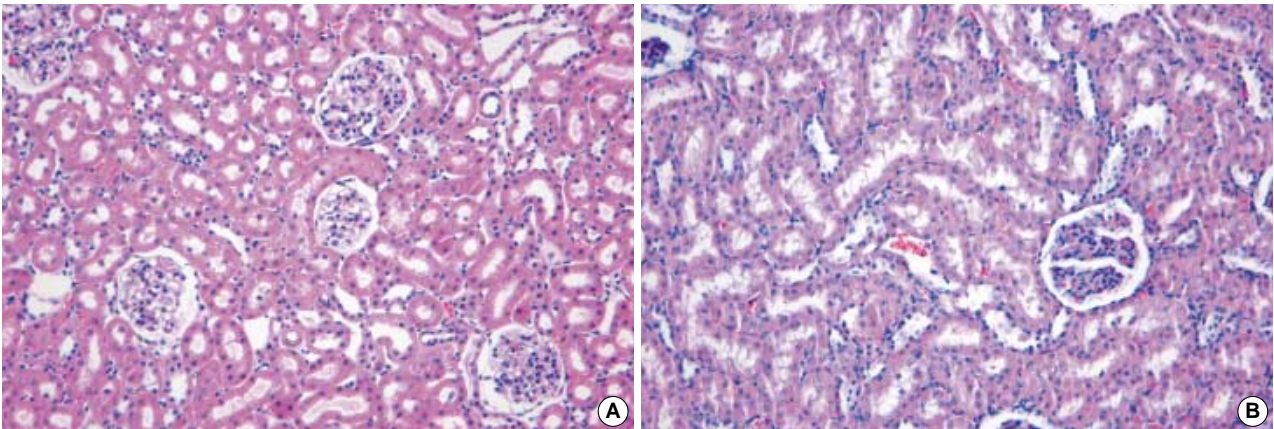


Fig. 8. The kidney of the control group (A, ×100) showed normal glomeruli and tubules, whereas the TCDD treated group (B, ×200) showed marked edema and vacuolar degeneration of tubules.

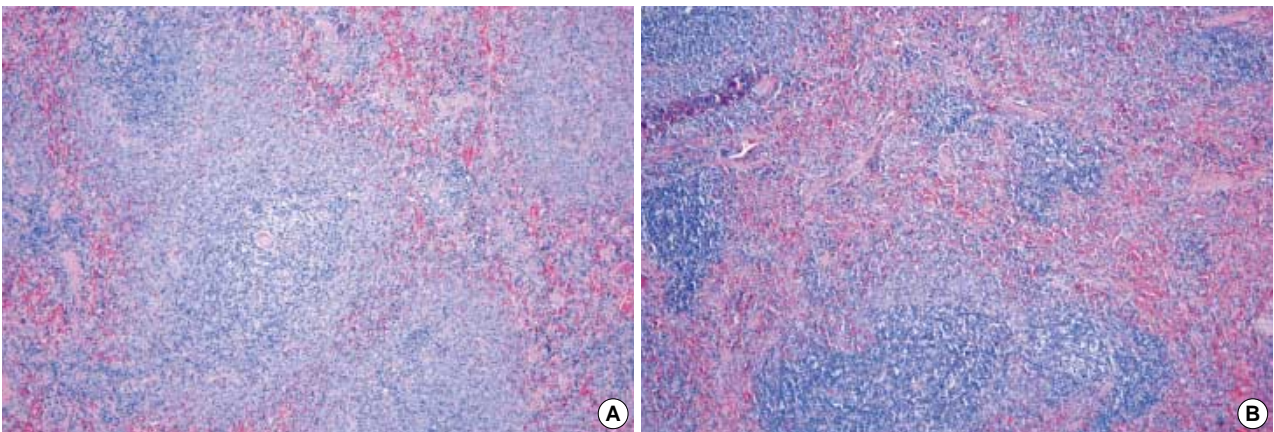


Fig. 9. The spleen of the control group (A) showed normal white pulp and red pulp, whereas the TCDD treated group (B) showed focal hemorrhage with many hemosiderin laden macrophages in the red pulp.

인한 내분비 교란성 화합물의 독성 피해에서 완전히 벗어날 수는 없을 것이다. 가장 적극적인 예방 방법은 지구상에서 환경오염물질 발생을 근절시키는 일이라 하겠으나, 이는 세계 각국의 소극적인 태도로 현실적으로 불가능할 것으로 생각한다.

한편 인삼은 수천 년 전부터 체력증강을 위한 보약으로 이용되어 왔고, 간, 신장 및 심혈관 기능개선, 면역기능 조절 작용, 항암 작용, 고환 독성 방어작용 등이 있는 것으로 보고되어 있다.<sup>17-23</sup>

그래서 본 연구는 TCDD 급성 중독 시 야기되는 독성 병변을 알아보고 아울러 TCDD-유도 독성에 대한 홍삼 물추출물의 방어 효과를 병리학적 소견을 근거로 제시하고자 하였다. 아울러 우리나라 고려인삼의 가격이 상대적으로 비싸기 때문에, 값이 싼 외국삼과의 효능을 비교하고자 미국삼 물추출물을 투여한 후 그 소견을 비교하였다.

TCDD를 백서에 투여한 후 3주 동안 시간 경과에 따라 체중의 변화를 관찰한 결과, TCDD 단독투여군에서는 체중이 현저하게 감소하였다. 그리고 고려인삼과 미국삼 물추출물을 투여한 실험군과 비교했을 때 고려인삼 투여군에서는 미국삼 투여군에 비해 체중감소에 대한 방어효과가 더 우수하였다. 체중감소의 원인으로는 glucose transport의 저하와 지방세포에 존재하는 lipoprotein lipase (LPL) 활성의 저하 등이 알려져 있다.<sup>24</sup> 즉, 지방조직과 췌장에서 포도당 통과가 저해되면 LPL 활성이 저하되어 고지혈증이 유발되고, 근육량이 감소하게 되고, 췌장에서는 인슐린 생산과 분비가 줄어든다. 지방조직에서 포도당 흡수가 지속적으로 저해되면 결국 식욕감퇴가 야기되고 지질합성과 당합성이 저하됨으로써 지방조직과 체중이 감소하는 것으로 알려져 있다. 또한 Kawamoto 등<sup>25</sup>은 LPL의 활성을 저해하는 것은 TCDD가 epidermal growth factor와 수용체의 결합을 저해함으로써 protein kinase C, tyrosine kinase 등과 같은 각종 단백효소를 활성화시키기 때문이라고 하였다.

혈청 GPT, tryglyceride는 예비실험 단계에서는 측정하였으나 정상군과 유의한 차이가 없어, 본 실험에서는 측정하지 않았다. 홍삼 물추출물 투여군에서는 혈청 GOT 증가에 대한 억제 효과가 있었으며, 미국삼 물추출물을 투여하면 억제되는 경향은 있었지만 유의성은 없었다. 총콜레스테롤치는 홍삼 투여 시 뚜렷하게 감소하였지만, 미국삼을 투여했을 때는 뚜렷한 억제 효과가 없었다.

육안적으로 간의 표면 색깔이 변색되어 있었고, 무게는 대조군에 비해 TCDD 투여군에서 다소 증가하였으나, 본 실험에서 통계 분석은 하지 않았다.

일반적으로 간의 중량이 TCDD 중독 시 증가하는 것은 TCDD가 cytochrome p-450 효소계에 영향을 미쳐 유발되는 무과립 세포질세망(SER)의 비대에 따른 간실질세포의 증가 내지 비대에 기인하는 것으로 알려져 있다.<sup>26</sup>

간의 광학현미경 소견을 비교한 결과, 홍삼투여군은 2.4로 대조군 0에 가깝게 나타났고 미국삼투여군은 4.0으로 TCDD 투여

군의 5.2와 차이가 없어 홍삼의 방어 효과가 좋은 것으로 나타났다.

홍삼 물추출물 투여군에서 미국삼 투여군에 비해 TCDD로 유발된 고환의 병리조직학적 변화에 대한 방어 효과가 현저하게 높았다. 즉 홍삼 물추출물 투여군에서는 TCDD 단독 투여군에서 나타났던 변화가 많이 소실된 것은, 홍삼이 TCDD로 유도된 고환의 독성 변화에 방어 효과가 있음을 객관적으로 보여주는 소견이다.

TCDD 유도로 인한 정세관내의 정조세포, 정모세포 및 정자세포 등의 파괴 및 홍삼추출물 투여에 의한 회복 효과는 김, 황 등<sup>17-19</sup>의 연구보고와 유사하다. 이러한 세포 파괴는 정자 성숙 시 버팀세포로부터의 testosterone 및 단백질과 같은 각종 영양분 공급저하에 기인한 것으로 추측된다. 정상대조군에서는 버팀세포 간에 치밀이음부(tight junction)에 의해 연결되어 혈액 내에 들어 있는 이물질이 정세관의 내강 내로 유입되는 것을 차단하는 blood-testis barrier 기능을 하는데, TCDD 투여군에서는 세포사이의 간격이 넓어져 버팀세포 및 생식세포가 심하게 손상되는 것으로 생각한다. 즉 TCDD가 blood-testis barrier를 통과하여 정세관 내 세포를 파괴하며 이로 말미암아 종자세포에 변형이 일어난 것으로 생각한다.

한편 최근에 TCDD에 의한 생식능력 저하가 항산화계의 혼란으로 야기된다는 보고들도 있는데,<sup>27,28</sup> 이는 TCDD가 고환과 정자의 미토콘드리아와 microsomal fraction에서 superoxide dismutase, catalase, glutathione reductase, glutathione peroxidase와 같은 항산화 효소의 활성을 저하시키고, hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 생성과 지질과산화물 증가시킴으로써 oxidative stress를 야기하여 남성생식능력을 저하시킨다는 것이다.

홍삼은 TCDD를 투여한 실험군에서 심하게 위축되어 백서 부검 시 육안으로 잘 찾을 수가 없었다. 대조군의 홍삼은 세포밀도가 높은 피질과 밀도가 낮은 수질이 잘 구분되었으나, TCDD 투여군은 피질 부위의 세포밀도가 감소하고 T 림프구가 소실되는 등, 미만성 위축과 소엽간 사이막의 증가 소견을 보였다. 홍삼 추출물 투여군은 TCDD 투여로 피질의 T 림프구 감소가 일부 회복되었으나, 미국삼 추출물 투여군의 효과는 미약하였다.

Rhile 등<sup>29</sup>은 TCDD가 면역계에 독성을 야기시키는 기전으로 apoptosis 유도에 필수적인 Fas (CD95)와 구조적적합복합체 유전자에 영향을 미치기 때문이라는 사실을 동물 실험을 통하여 증명하였다. 즉 TCDD가 T 림프구에 아포프토시스를 유도하여 소멸시킨다는 것이다. 본 실험의 예비실험으로 실험 초기(1주, 2주)에 아포프토시스를 관찰하기 위한 면역 염색을 실시한 바, 대조군에 비해 TCDD 투여군에서 아포프토시스가 림프절과 흉선 조직에서 현저히 증가함을 관찰할 수 있었다.

TCDD 중독 시 나타나는 변화는 다양하기 때문에, TCDD 독성이 작용하는 기전에 대한 연구는 어려움이 많다. Poland 등<sup>5</sup>은 TCDD의 독성 작용과 aryl hydrocarbon receptor (AhR)의 관계를 보고했다. 즉 AhR는 basic helix-loop-helix/Per-Arnt-



Sim family의 transcription factor이고, TCDD는 AhR에 대한 가장 강력한 리간드라고 하였다. AhR과 리간드가 작용할 때 cytochrome P-450 (P450) 1A1, 1A2 및 1B1 등을 포함한 여러 가지 drug-metabolizing enzymes의 upregulation을 유발하여 독성작용을 일으킨다고 하였다. 이 수용체는 많은 양이 생쥐나 백서의 흉선에 존재하는 것으로 밝혀져 있고, 흉선 이외에도 간, 폐, 지방조직, 신장 및 비장에 존재하는 것으로 알려져 있다.<sup>1</sup>

본 실험에서 흉선, 폐, 간, 신장, 비장 및 고환을 대상으로 조직병리학적 검경을 한 바 주로 흉선, 간, 고환에서 독성 변화가 관찰된 것은 AhR와 관련이 있을 것으로 사료된다.

또한 본 연구에서 저자들은 TCDD 유도 독성 병변에 홍삼과 미국삼의 독성 방어 효과를 알아보고자 하였다. 본 실험 결과 TCDD를 투여하기 전후로 홍삼 물추출물을 투여한 경우 몸무게 감소가 회복되었고, 조직학적으로 간 및 고환에서 보였던 병변이 현저히 줄어드는 것을 형태학적으로 확인하였다.

비록 본 연구가 단기간에 걸친 TCDD 유도 급성 독성 병변에 대한 홍삼과 미국삼의 방어 효과에 대한 연구이기는 하나, 홍삼이 TCDD에 의하여 야기되는 병변 중, 간 및 고환의 독성 병변을 완화시키는 작용이 있음을 광학현미경 및 전자현미경 관찰을 통해 확인할 수 있었다. 특히 TCDD 중독 시 정자가 감소하는 원인이 정소세포의 파괴와 밀접한 관계가 있을 것으로 사료되고, TCDD로 유발된 독성 손상을 방어하는 효과가 미국삼은 미약하고, 홍삼 물추출물이 뛰어난 형태학적으로 확인하였다. 향후 우리나라 홍삼의 효능을 세계적으로 인정받기 위해서는 홍삼의 성분을 분석하기 위한 연구가 계속 이루어져야 할 것이다.

## 참고문헌

- Haschek WM, Rousseaux CG. Fundamentals of toxicologic pathology. 1st ed. New York: Academic Press, 1998; 247-74.
- Amdur MO, Doull J, Klaassen CD. Casarett & Doull's toxicology. 4th ed. New York: Pergamon Press, 1991; 139-66.
- Goldman LR, Harnly M, Flattery J, Patterson DG Jr, Needham LL. Serum polychlorinated dibenzo-p-dioxins and polychlorinated dibenzofurans among people eating contaminated home-produced eggs and beef. Environ Health Perspect 2000; 108: 13-9.
- Wolff MS, Toniolo PG, Lee EW, Rivera M, Dubin N. Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 648-52.
- Poland A, Knutson JC. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and related halogenated aromatic hydrocarbons: examination of the mechanism of toxicity. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1982; 22: 517-54.
- Bertazzi A, Pesatori AC, Consonni D, Tironi A, Landi MT, Zocchetti C. Cancer incidence in a population accidentally exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-para-dioxin. Epidemiology 1993; 4: 398-406.
- Kramarova E, Kogevinas M, Anh CT, et al. Exposure to Agent Orange and occurrence of soft-tissue sarcomas or non-Hodgkin lymphomas: an ongoing study in Vietnam. Environ Health Perspect 1998; 106 (Suppl 2): 671-8.
- Pesatori AC, Zocchetti C, Guercilena S, Consonni D, Turrini D, Bertazzi PA. Dioxin exposure and non-malignant health effects: a mortality study. Occup Environ Med 1998; 55: 126-31.
- McGregor DB, Partensky C, Wilbourn J, Rice JM. An IARC evaluation of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and polychlorinated dibenzofurans as risk factors in human carcinogenesis. Environ Health Perspect 1998; 106 (Suppl 2): 755-60.
- Bertazzi PA, Zocchetti C, Guercilena S, et al. Dioxin exposure and cancer risk: a 15-year mortality study after the "Seveso accident". Epidemiology 1997; 8: 646-52.
- Charnley G, Kimbrough RD. Overview of exposure, toxicity, and risks to children from current levels of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and related compounds in the USA. Food Chem Toxicol 2006; 44: 601-15.
- Hook GE, Haseman JK, Lucier GW. Induction and suppression of hepatic and extrahepatic microsomal foreign-compound-metabolizing enzyme systems by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Chem Biol Interact 1975; 10: 199-214.
- Brewster DW, Madhukar BV, Matsumura F. Influence of 2,3,7,8-TCDD on the protein composition of the plasma membrane of the hepatic cells from the rat. Biochem Biophys Res Commun 1982; 107: 68-74.
- Wu CH, Chen HL, Su HJ, et al. The topical application of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin lacks skin tumor-promoting potency but induces hepatic injury and tumor necrosis factor-alpha expression in ICR male mice. Food Chem Toxicol 2004; 42: 1217-25.
- Theobald HM, Peterson RE. In utero and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin: effects on development of the male and female reproductive system of the mouse. Toxicol Appl Pharmacol 1997; 145: 124-35.
- Baccarelli A, Resatori AC, Masten SA, et al. Aryl-hydrocarbon receptor-dependent pathway and toxic effects of TCDD in humans: a population-based study in Seveso, Italy. Toxicol Lett 2004; 149: 287-93.
- Kim W, Hwang H, Lee H, Song H, Kim S. Panax ginseng protects the testis against 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin induced testicular damage in guinea pigs. BJU Int 1999; 83: 842-9.
- Wee JJ, Kim SK, Hwang SY, Jeong HS, Sung RH. Histopathological study on the protective effect of Korean red ginseng on TCDD-induced acute toxicity in male guinea pig. J Ginseng Res 1999; 23: 222-9.
- Kim YT, Lee HL, Lee SC, et al. Effect of Panax ginseng water extract for treatment of male infertility. Korean J Androl 2002; 20: 94-9.
- Wu XG, Zhu DH, Li X. Anticarcinogenic effect of red ginseng on

- the development of liver cancer induced by diethylnitrosamine in rats. *J Korean Med Sci* 2001; 16 (Suppl 1): 61-5.
21. Yun TK, Lee YS, Lee YH, Kim SI, Yun HY. Anticarcinogenic effect of Panax ginseng C.A. Meyer and identification of active compounds. *J Korean Med Sci* 2001; 16 (Suppl 1): 6-18.
22. Chung CH, Hong SP, Cho SH, *et al.* Influence of total ginseng saponin on contractile responses of vasoconstrictors in the isolated rat aorta. *Korean Circ J* 1999; 29: 976-84.
23. Suh SO, Jung KH, Son GS. The effect of red ginseng on the immune function of gastrointestinal carcinoma. *J Korean Surg Soc* 1997; 52: 155-67.
24. Brewster DW, Matsumura F. Differential effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on adipose tissue lipoprotein lipase activity in the guinea pig, rat, hamster, rabbit, and mink. *Comp Biochem Physiol C* 1989; 93: 49-53.
25. Kawamoto T, Matsumura F, Madhukar BV, Bombick DW. Effects of TCDD on the EGF receptor of XB mouse keratinizing epithelial cells. *J Biochem Toxicol* 1989; 4: 173-82.
26. Kimbrough RD, Carter CD, Liddle JA, Cline RE. Epidemiology and pathology of tetrachlorodibenzodioxin poisoning episode. *Arch Environ Health* 1977; 32: 77-86.
27. Latchoumycandane C, Chitra KC, Mathur PP. The effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the antioxidant system in mitochondrial and microsomal fractions of rat testis. *Toxicology* 2002; 171: 127-35.
28. Latchoumycandane C, Chitra C, Mathur P. Induction of oxidative stress in rat epididymal sperm after exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Arch Toxicol* 2002; 76: 113-8.
29. Rhile MJ, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Role of Fas apoptosis and MHC gene in 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-induced immunotoxicity of T cells. *Toxicology* 1996; 110: 153-67.