

임신기의 철 과잉섭취가 어미쥐와 태생쥐의 철 대사와 조직의 산화적 스트레스에 미치는 영향

Effects of Iron Overload during Pregnancy on Iron Metabolism and Oxidative Stress in Maternal and Fetal Rats

박미나*, 이연숙

서울대학교 식품영양학과, 생활과학연구소

Park, Mi-Na* · Lee, Yeon Sook

Institute of Human Ecology, Department of Food and Nutrition,
, Seoul National University

1. 서론

경제수준의 향상과 더불어 건강과 질병에 대한 영양소의 역할에 대한 관심이 증가하면서 자연식품의 섭취보다는 간편한 보충제 복용을 통해서 필요한 영양소를 채우고자 하는 영양태도가 증가하고 있다. 최근 한국인의 비타민 및 무기질 보충제의 복용율은 평균 30-40%로 보고되고 있다. 철(iron)은 체내 필수 미량무기질이지만 과잉섭취시 세포내의 자유기(free radicals) 생성을 촉진시켜 지질과산화(lipid peroxidation), 단백질변성(protein modification) 및 DNA 손상을 일으켜 세포손상을 초래하는 것으로 알려져 있으며, 체내 철의 축적이 당뇨병, 암, 심혈관질환 및 파킨슨이나 알츠하이머 질환과 같은 퇴행성신경질환(neurodegenerative disease)들과 관련성이 높은 것으로 보고되고 있다.

임신기에는 태아 및 태반의 성장, 산모의 혈액량의 증가로 인한 철의 요구도가 증가하므로 임신 중기 이후에 빈혈 예방을 위해 하루 60-120mg의 철 보충제가 권장되고 있다. 그러나 임신, 수유기에는 철의 흡수율이 증가하므로 보충제를 과다 복용할 경우 체내 철 함량이 지나치게 증가할 우려가 있다. 임신동안 철 결핍이 조산율과 저체중아 출산율을 증가시키는 것은 잘 알려져 있지만 상대적으로 지나치게 높은 헤모글로빈 농도, 헤마토크릿(hematocrit) 및 페리틴(ferritin) 함량도 출산력에 해로운 영향을 미친다고 보고되고 있다. 또한 과잉철은 다른 무기질들(Ca, Zn, Cu, Mn)의 흡수에도 영향을 미침이 보고되었다. 따라서 빈혈이 없는 정상 임신부의 경우, 임신 동안 철의 과잉섭취는 모체

조직 뿐만 아니라 태아의 조직 세포내 철 축적을 일으키고 산화적 스트레스를 증가시킬 것으로 예상된다. 그러므로, 본 연구의 목적은 실험동물을 이용하여 임신기 동안의 철 과잉 섭취가 임신쥐와 태생쥐 및 태반 조직의 철 대사와 산화적 스트레스에 미치는 영향과 조직내 다른 무기질 함량에 미치는 영향을 검토하고자 하였다.

2. 연구방법

4주령된 SD(Sprague-Dawley) 암컷과 수컷 흰쥐를 분양 받아서 10주령이 될 때까지 고형사료(pellet diet)를 급여하여 사육하였다. 10주령이 되었을 때, 암컷과 수컷을 교배시켜 임신이 성립된 암컷 흰쥐와 같은 주령의 비임신 암컷 흰쥐에게 식이 중 철 수준이 정상수준(AIN-93G 수준; 35mg/kg Fe diet), 고수준(정상의 10배; 350mg/kg Fe diet) 및 과잉수준(정상의 30배; 1050mg/kg Fe diet)의 3가지 실험식이를 임신 확인일부터 급여하였다. 교배시킨 날을 임신 0일로 정하고 임신 19일째 되는 날, 임신 쥐와 비임신 쥐를 12시간 절식시킨 후, 복강내 마취에 의해 희생시켰다. 혈액은 경동맥에서 채취하였으며, 간, 뇌 및 지라 조직, 태생 쥐와 태반을 적출하여 무게를 재고 분석을 하였다. 실험 기간 동안 체중과 식이섭취량을 측정하고 헤모글로빈, 헤마토크릿, 혈청 철, 트랜스페린 포화도, 조직의 무기질 함량, 간과 태반 조직에서 MDA와 protein carbonyls 함량, 항산화 효소(GPx, GR, Catalase)의 활성, 페리틴과 Cu/Zn-SOD 및 Mn-SOD 단백질, 세포사멸(apoptosis) 관련 단백질(Bax와 Bcl-2)의 발현을 Western blot으로 분석하였다. 분석 결과는 임신과 철의 섭취 수준에 따른 유의성을 two-way ANOVA test 후, $p < 0.05$ 수준에서 Duncan's multiple test로 검증하였다.

3. 결과

1) 체중변화와 식이섭취량

실험 동안 임신쥐의 체중 변화와 식이 섭취량은 철의 섭취 수준에 의해서는 유의적인 차이를 보이지 않았다. 초기 체중에서는 모든 실험군에서 유의적인 차이가 없었으나, 10일 이후부터 임신쥐의 체중이 증가하여 최종 체중은 비임신 대조군에 비해 임신쥐의 체

중이 유의적으로 증가하였다($P<0.01$). 식이 섭취량의 경우도 철 섭취 수준의 영향은 받지 않았으나 비임신 쥐에 비해 임신쥐의 식이 섭취량이 증가하였다.

2) 조직무게

비임신쥐와 임신쥐의 간, 지라, 뇌 조직에서 모두 철의 섭취 수준에 따른 차이는 없었다. 그러나 간의 조직무게가 임신으로 인해 유의적으로 증가하였다($P<0.01$). 태아의 수 (litter size)나 태아 및 태반의 무게 또한 임신쥐의 철 섭취 수준에 따라서 유의적인 차이를 보이지 않았다.

3) 혈액지표의 변화

비임신쥐와 임신쥐에서 철의 섭취 수준에 따라 헤모글로빈과 헤마토크릿, 혈청 철 및 트랜스페린 포화도 값이 차이를 보이지 않았다. 그러나 이들 지표 모두 비임신쥐에 비해 임신쥐에서 유의적으로 낮아졌다($P<0.01$).

4) 조직의 산화적 스트레스

비임신쥐와 임신쥐의 간 조직에서 지질 과산화물인 MDA 농도는 철의 섭취 수준에 따라 유의적인 차이를 보이지 않았다. 반면에 protein carbonyl 농도는 정상 수준에 비해 고수준과 과잉 수준에서 유의적으로 증가하였다($p<0.05$). 태반 조직에서도 임신 쥐의 간에서와 같이 MDA 농도는 철의 수준에 따라 차이를 보이지 않았으나, protein carbonyl 농도가 과잉 철 섭취군에서 유의적으로 증가하였다($p<0.05$).

철의 섭취 수준에 따른 항산화 효소의 활성을 보면, 비임신쥐와 임신쥐 모두 GPx 활성이 과잉 철 섭취군에서 유의적으로 감소하였고($p<0.05$), GR이나 catalase는 차이를 보이지 않았다. 또한 비임신쥐와 임신쥐 사이에 항산화 효소 활성의 차이는 없었다. 태반 조직에서는 GPx 와 Catalase 활성이 과잉 철 섭취군에서 유의적으로 감소하였다 ($p<0.05$).

임신쥐에서 정상 군에 비해 고 수준과 과잉 철 섭취군에서 ferritin 단백질의 수준이 증가하였다. 그러나, 비임신쥐에서는 반대 경향을 보였다. 태반 조직에서는 ferritin 단백질이 고 수준의 철 섭취군에서 가장 증가한 것으로 나타났다.

비임신 쥐와 임신 쥐의 간에서 Cu/Zn-SOD와 Mn-SOD 단백질은 모두 철의 수준에 따라 차이를 보이지 않았다. 그러나, 태반의 Cu/Zn-SOD 단백질은 철의 섭취 수준에 따

라 발현이 현저히 증가한 것으로 나타났고, Mn-SOD는 반대로 감소하였다.

5) 세포사멸 관련 단백질의 발현

간 조직에서 세포사멸 관련 단백질인 Bax와 Bcl-2가 임신쥐에서 철의 섭취 수준이 증가함에 따라 감소하였다. 그러나, 임신쥐에서 Bcl-2 단백질의 감소 폭이 53%인 것에 비해 Bax 단백질의 감소 폭은 25%로 Bax보다 Bcl-2가 훨씬 큰 폭으로 감소하였다. 그리고 태반조직에서 Bax는 철의 섭취 수준에 따른 차이를 보이지 않았으나, Bcl-2는 철 수준의 증가에 따라 유의적인 감소를 보였다.

6) 조직의 무기질 함량

전혈과 뇌 조직의 철 함량은 철의 수준에 따라 유의적인 차이가 없었으나, 비임신쥐에 비해 임신쥐의 철 농도가 유의적으로 낮았다($p < 0.01$). 한편, 철을 저장하는 조직인 간과 지라 조직에서는 비임신쥐와 임신쥐 모두 철의 섭취 수준에 따라 유의적으로 증가하였다($p < 0.01$). 그 증가 폭은 비임신쥐보다 임신쥐에서 훨씬 컸다.

또한, 태반조직과 태아 전체의 철 함량도 정상 철 섭취군에 비해 고 수준과 과잉 수준 섭취군에서 유의적인 증가를 보였다($p < 0.05$). 또한 철 섭취의 증가로 혈액 칼슘의 감소와 간의 아연과 구리 함량 증가, 태아 전체의 칼슘 함량의 감소 및 구리함량의 증가가 나타났다.

4. 결론

결론적으로, 임신기의 철 과잉섭취는 어미쥐의 혈액 성분이나 임신결과(pregnancy outcome)에는 거의 영향을 주지 않았지만, 임신쥐의 간과 태반 조직의 산화적 스트레스를 증가시켜 항산화 효소의 감소를 초래하였다. 인간의 경우 철 결핍이나 과잉에 대한 지표로서 헤모글로빈, 헤마토크릿, 혈청 ferritin 등의 혈액지표만이 그 판단의 근거가 되지만, 본 연구의 결과로 볼 때, 비록 혈액지표에서는 유의적인 변화를 보이지 않았지만 10배와 30배 철 섭취로 간과 지라 조직의 철 축적, 항산화효소의 활성 감소 및 태아의 칼슘 함량 감소, 간과 태반에서 세포사멸 억제요인(antiapoptotic factor)인 Bcl-2 단백질 발현의 감소 등의 영향이 있었다.

따라서, 본 연구 결과는 철 과잉 섭취의 해로운 결과가 지금까지 측정도구로 삼아왔던 혈액지표의 변화 보다는 체내에서 일어나는 조직의 산화적 스트레스의 증가나 다른 미량 무기질의 감소 등에 보다 더 민감하게 반영됨으로서 이들이 중요한 대사지표가 될 수 있음을 시사하였다. 그리고 철 과잉 섭취가 모체뿐만 아니라 태생기 자손에도 영향을 미친 결과로 보아, 빈혈이 없는 정상 임신부의 경우 철 보충제 섭취에 대한 보다 신중한 고려가 필요하다고 사료된다.