

Cadmium으로 유발된 흰쥐 간독성에 대한 스쿠알렌 효과

김 중 세* 윤 중 식
조선대학교 자연과학대학 생물과학부

Effects of Squalene on Mouse Liver Toxicity with Cadmium

Jong-Se Kim and Jung-Sik Yoon
Department of Biological Sciences, College of Natural Sciences, Chosun University
(Received January 25, 2000)

ABSTRACT

This study aims to demonstrate the effect of squalene (SQ), one of the natural chelator, on the ultrastructural changes in the mouse liver caused by CdCl₂.

A total of 40 healthy ICR that weighted 30 gm (± 2 gm) was used for experiment.

The experimental group was divided into two groups; group A and B. The group A administrated CdCl₂ (4.0 mg/kg) to the intraperitoneal. The group B administrated CdCl₂ (4.0 mg/kg) to the intraperitoneal treated with SQ (180 mg/kg, 2 time/day). Each group was observed at 24, 48, 72, 96 hours after injected CdCl₂.

The results were as follows:

1. Group A

Nuclear membrane was observed very irregular at the 24 hours and keep rounded-shape from 48 hours. Mitochondria were observed destruction of inner cavity to the 72 hours and some showed inner cavity destruction at 96 hours. RER (rough endoplasmic reticulum) showed the dilation of inner cavity all the around and reformed typical lamellae from 72 hours. Lysosome were observed in the cytoplasm from 24 hours. From 72 hours, glycogen showed over cytoplasm.

2. Group B

Nuclear membrane was observed regular at overall the time. Mitochondria showed normal shapes (round, rod) at overall the time. To 48 hours, inner cavity of rER dilated and destructed lamellae. But from 72 hours, observed typical lamellae of rER. Lysosome were observed from 24 hours. And glycogen showed from 24 hours.

These results suggest that squalene attenuates the toxic effect of the CdCl₂ in the mouse liver.

Key words : Cadmium Chloride, Chelator, Mouse, Squalene, Ultrastructural Changes, Liver

이 논문은 1998학년도 조선대학교 학술연구비의 지원을 받아 연구되었음.

* Correspondence should be addressed to Dr. Jong-Se Kim, Department of Biological Science, College of Natural Sciences, Chosun University, #375 Seosuk-dong, Kwangju, 501-759, Korea. Ph.: (062) 230-6641, FAX : (062) 230-4326

Copyright 2000 Korean Society of Electron Microscopy

서 론

중금속중에서도 Cadmium (이하 Cd하 함)은 수은, 안티몬, 비소와 더불어 그 독성이 강하여 생체내에 흡수되면 수년 내지 수십년의 생물학적 반감기를 갖고 있으며, 부식되지 않는 성질 때문에 전기도금(세계 생산량의 50%), Cd-bearing 합금, Paint의 색소, Cadmium-Nickel battery, PVC plastic의 안정제, 원자로의 제어봉 등 각종 공업원료로 사용되어진다(Klaassen & Wong, 1981; Andersen, 1984; Shukla & Singhal, 1984).

대부분의 Cd은 간과 신장에 축적되어 세뇨관과 사구체에 손상을 가하여 단백뇨(Piscator 1962, 1966), 당뇨(Shukla & Singhal, 1984) 및 효소뇨 증상을 나타내고(Axelsson, 1968), 간장기능의 저하를 초래한다고 하였다(Shaikh & Lucis, 1972). 이 외에도 Cd의 중독으로 인해 호흡기 장애(Takenaka et al., 1983), 골연화증(Itokawa, 1973), 빈혈(Berlin, 1961; Fox et al., 1971), 고혈압(Schroeder & Vinton, 1962; Schroeder, 1965; Thind et al., 1970; Perry & Yunice, 1965), 고혈관사(Gunn et al., 1966; Parizek & Zahor, 1956; Powell et al., 1964) 및 성장 억제작용(Webster, 1978) 등이 나타난다.

따라서 Cd 중독의 예방 및 치료방법에 대한 많은 연구 결과에 의하면, 치사량 투여후 동물의 생존율을 향상시키기 위한 처치로 노분비 증가에 의한 Cd의 배출을 촉진시키거나 여러 조직내에서 Cd을 착화시키는 chelating agents를 구강 혹은 복강 투여하였다(Cantilena & Klaassen, 1981).

Squalene (hexamethyltetracosahexane, $C_{30}H_{50}$; 이하 SQ라 함)은 심해상어의 간에서 추출되는데 콜레스테롤 합성 과정 중 mevalonate의 인산과정후 farnesyl pyrophosphate를 거쳐 합성되고, squalene epoxide와 lanosterol을 거쳐 콜레스테롤이 합성되어지는데 탄화수소 사슬들이 이중결합을 갖고 있어 불안정하며 쉽게 산화될 수 있다(Saint-Lenger et al., 1986).

SQ은 여러 식물에서도 합성되며 동물에서는 주로 간에서 합성이 이루어지며 피부, 복부지방조직, 피하지방조직, 림프절, 췌장 및 심장근 등에 다량 포함되

어 있다. 한편 SQ은 6개의 이중결합이 있어 산소 이온과 쉽게 결합할 수 있기 때문에 유해 산소를 제거할 수 있다고 보고되었다(Liu et al., 1976).

또한 SQ은 심장 활동력의 증가, 상처 치유, 혈관의 확장, 동맥 경화의 억제 작용을 하기 때문에 건강 식품으로 사용되어지고 있다(Budiarso, 1990). Squalene synthetase (SQS)는 콜레스테롤 생합성 과정에 관여하는 효소로서, LDL (low density lipoprotein)의 혈중농도를 낮추기 위한 개선제로 사용하기 위하여 연구가 진행되고 있다(McTaggart et al., 1996).

사람에게 SQ을 투여한 후 흡수 정도와 혈청내 SQ의 농도에 관한 연구(Stranberg et al., 1990), 조혈 조직의 높은 방사선 감수성에 따른 적혈구 세포막에서 sterol과 SQ 함량의 변화에 따른 연구(Palamarchuk, 1990), 흰쥐의 간세포에서 SQ의 합성에 관여하는 세포소기관에 관한 연구 보고(Kostas et al., 1993)가 있었으며, Desai et al.(1996)에 의하면 종양을 갖고 있는 생쥐에 SQ을 포함하는 화합물인 Roindex를 처치했을 때 처치군의 33.34%에서 종양 증식이 억제되었다고 보고하였다.

Storm et al.(1993)은 C_3H 수컷 생쥐에서 2%의 SQ이 함유된 먹이를 먹인 후 방사선을 조사하였을 경우 대조군보다 훨씬 오래 생존하였다고 하였다. Tilvis & Miettinen(1983)에 의하면 1%의 SQ이 함유된 먹이를 먹은 흰쥐는 SQ와 methylsterol이 현저하게 증가한다고 보고하였다.

따라서 본 실험에서는 카드뮴이 흰쥐의 간에 미치는 독성에 대한 SQ의 방어효과를 투과 전자현미경을 통하여 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 실험동물

본 실험에 사용한 실험동물은 체중이 30 ± 2 gm내외의 외관상 건강한 ICR계 웅성 mouse를 구입하여, polycarbonate cage ($40 \times 25 \times 17$ cm)에 담아 온도 $23 \pm 2^\circ C$, 습도 $50 \pm 5\%$ 의 최적 환경조건을 유지시킨 실험실의 animal cage (HB-404AS)에서 사육하였다. 실험동물을 CdCl₂ 단독투여군(A군)과 SQ- 본 실험에 사용한 실험동물은 체중이 30 ± 2 gm 내외의 외관상

건강한 ICR계 웅성 mouse이었고, polycarbonate cage (40×25×17 cm)에 담아 온도 23±2°C, 습도 50±5%의 최적 환경조건을 유지시킨 본 실험실의 animal cage (HB-404AS)에서 사육하였다. 먼저 실험동물을 염화수은 단독투여군(A군)과 SQ-CdCl₂ 동시투여군(B군)으로 구분하였고, 다시 24, 48, 72, 96시간 경과군으로 구분하였다.

2. 실험동물 처치

Cd 단독투여군은 CdCl₂을 2차 증류수에 희석시켜 복강투여 (4.0 mg/kg)하였다. SQ와 CdCl₂ 동시투여군은 SQ (180 mg/kg, 2회/1일)과 CdCl₂을 복강으로 주사 (4.0 mg/kg)하였다. SQ는 세모(주)제품을 사용하였다.

3. 전자현미경적 관찰

실험동물은 24, 48, 72, 96시간 간격을 두고 경추탈구로 희생시킨 후, 간조직의 일부를 적출하였다. 적출된 간조직은 신속하게 1 mm³의 크기로 잘라서 2.5% glutaraldehyde 용액에서 2시간 전고정하였다. 전고정한 후 완충액 (pH 7.4, 0.1 M cacodylate 완충액, 4°C)을 사용하여 3회 수세하였다. 1% osmium tetroxide (OsO₄) 용액으로 2시간 후고정한 후, 동일 완충액으로 3회 수세하였다. 저농도의 ethanol (50%)로부터 ethanol 계열하에 탈수하고, propylene oxide를 사용하여 치환시켰다. Epon mixture를 만들어 propylene oxide와 1:1, 1:2로 3시간씩 침투시켰으며, epon mixture 완충액에서 overnight 후 포매하였다. 그리고 37°C에서 12시간, 45°C에서 12시간, 60°C에서 48시간 동안 열중합하였다. Epon block을 1 μm로 박절하여 1% toluidine blue로 염색한 후 광학현미경으로 관찰하여 특정부위를 정하고 삭정한 다음, diatome을 부착시킨 ultramicrotome (MT-7000)으로 60 nm의 초박절편을 만들어 uranyl acetate와 lead citrate로 이중염색하여 투과전자현미경 (JEOL, JEM-100CX II)으로 가속전압 80 kV하에서 관찰하였다.

결 과

1. CdCl₂ 단독 투여군 (A군)

24시간군은 핵막이 매우 불규칙하였다. 사립체는

내강이 파괴된 채로 관찰되었다. 과립형질내세망은 내강이 팽대되었고 층판구조가 일부 분절되었다. 용해소체가 세포질에서 다수 관찰되었다 (Fig. 1). 48시간군의 핵은 대체로 원형을 유지하였고, 사립체는 일부에서 내외막이 파괴된채로 관찰되었다. 과립형질내세망은 24시간군과 동일한 소견을 보였다. 세포막 경계부위에서 무과립형질내세망이 관찰되었다 (Fig. 3). 72시간군의 사립체는 48시간대와 비슷한 형태로 나타났다. 과립형질내세망은 내강이 팽대되고, 일부에서 층판구조를 형성하였다. 또한 glycogen과 용해소체가 세포질에서 관찰되었다 (Fig. 5). 96시간대에서는 핵은 원형을 유지하였고, 사립체는 정상적인 것과 내외막이 파괴된 것이 관찰되었다. 과립형질내세망은 층판구조를 형성하였지만 일부 내강이 팽대되었다. 그리고 2차 용해소체와 glycogen이 96시간군에서 관찰되었다 (Fig. 7).

2. SQ와 CdCl₂ 동시투여군 (B군)

24시간군의 핵막은 약간 불규칙적인 형태를 보였다. 사립체는 정상적인 모양을 하였고, 과립내형질세망은 층판구조가 분절된 소견을 보였다. 세포질에서 무과립형질내세망, 지방적, 용해소체, 그리고 glycogen이 관찰되었다 (Fig. 2). 48시간대에서 사립체는 정상적인 소견을 나타내었다. 과립형질내세망은 층판구조를 형성하였지만 내강이 팽대되었다. 그리고 세포질에서 무과립형질내세망과 glycogen이 관찰되었다 (Fig. 4). 72시간군과 96시간군에서 핵과 사립체는 48시간군과 동일한 소견을 보였고, 과립형질내세망은 전형적인 층판구조가 관찰되었다. 그리고 용해소체와 glycogen이 세포질에서 관찰되었다 (Figs. 6, 8).

고 찰

1948년에 Cd 중독시 심한 단백뇨를 동반한 tubular dysfunction이 있다는 사실이 보고된 이래 (Piscator, 1966), 이 물질은 산업의 발달과 함께 의학적으로 많은 학자들의 연구대상이 되어왔다. Cd은 주로 폐나 위장관을 통해 들어와 간에서 대사되고 신장을 통하여 배설되기 때문에 이들 장기에 관한 임상·의학적인 연구들 (Stowe et al., 1972; Cook et al., 1974)이 주로

다루어져왔고, 더불어 Cd이 고환괴사(Powell et al., 1964; Gunn et al., 1966)와 동맥경화증이나 고혈압(Schroeder & Vinton, 1962; Schroeder, 1965; Thind et al., 1970; Perry et al., 1976) 등 심맥관계 질환 및 성장의 억제와 중추신경계 출혈(Cook et al., 1974), amyloidosis와 빈혈(Fox et al., 1971; Waalkes et al., 1988) 등 인체내 여러 기관에 걸쳐 광범위하게 질병을 유발하는 독성물질로 밝혀지고, 더 나아가서는 발암물질로서 암을 일으키기도 하여 최기물질로서 선천성 기형을 유발하기 때문에 이 분야의 연구도 활발히 진행되고 있다.

그러나 이들 연구의 대부분이 임상학적 측면에 치우치는 경향이 있어 Cd이 질병을 일으키는 기전을 명확하게 이해하는 데는 다소 어려움이 따르고, 이를 규명하기 위한 미세구조적 연구는 매우 드문 상태(Chiquoine, 1964; Hoffmann et al., 1975)이다. 더욱이 SQ을 이용한 Cd제거에 관한 미세구조적, 형태학적 및 조직학적 연구는 거의 없는 실정이기에 간세포와 간조직에서의 SQ이 Cd을 제거하는 효과를 광학현미경적 및 투과전자현미경적으로 밝히고자 본 연구를 실시하였다.

Hoffman et al. (1975)은 흰쥐 정맥내에 Cd (0.6 mg/100 g, bw)을 주사한 다음 간과 신장을 광학 및 전자현미경으로 관찰한 결과 Cd 투여후 8시간대에 실험동물의 50%에서 초기병변이 나타났다고 하였다. 16시간대에서는 90~95%의 동물에서 간과 신장에서 병변이 야기됨을 관찰하였다고 보고하였다. 간의 경우 소엽중 중간 구역에 있는 간세포의 국소성 괴사, 과립형질내세망(rough endoplasmic reticulum)의 퇴화, 무과립형질내세망(smooth endoplasmic reticulum)의 확장, 사립체(mitochondria)의 퇴행성 변화, 별모양큰포식세포(Kupffer cell)의 증가, 동모양혈관(sinusoidal capillary)과 동모양혈관주위공간(space of Disse)의 아교섬유(collagenous fiber) 및 염색세포의 침윤이 확인되었다고 하였다.

Faeder et al. (1977)은 Cd을 각 농도별로 8주에 걸쳐 1주일에 3일씩 처치한 후 6주째에 간조직에서 과립형질내세망의 팽대와 결합조직섬유속의 증식현상을 전자현미경으로 관찰하였다고 서술하였다. Dudley et al. (1984)은 Cd (3.9 mg/kg, iv) 투여 1~2시간후에

LM상에서 실질세포 팽윤의 확산과 감소된 세포질호염기성을 관찰하였다. 6시간후에는 부가역적인 세포피괴사가 나타났다고 보고하였다. 1시간째에 감소된 리보솜과 함께 과립형질내세망의 팽대, 핵소체의 응축과 염색질주위과립의 수적인 증가가 관찰되었다. 4시간째에는 사립체에서 기질과립과 구별되는 전자밀도가 높은 구조가 나타났으며, 균질한 섬유성 물질이 세포질에서 관찰되었다. 6시간대에는 과립형질내세망의 심각한 팽대와 소포형성, 과립형질내세망에서 리보솜의 분리, 사립체의 팽윤과 막내에 전자밀도가 높은 구조가 출현하였고, 핵의 내막과 외막사이 공간의 팽윤현상이 일어났다고 하였다. 10시간째에는 퇴행성 변화 즉, 핵의 농축, 응축된 핵소체와 응집된 염색질이 덩어리를 이루는 현상 및 사립체의 심한 팽윤이 나타났으나, cristae는 나타나지 않았다. 그리고 대부분에서 어둡게 염색된 물질을 포함하고 있었다고 하였다. 또한 과립형질내세망의 주된 변형은 심한 소포형성이었다.

본 실험에서도 CdCl₂ 단독투여군 24시간대와 48시간대에 핵막은 불규칙하였고, 사립체와 과립형질내세망의 내강이 팽대된 소견을 보였다. 그리고 96시간대까지 과립형질내세망은 내강이 팽대되고 일부에서 층판구조를 보여 Hoffman (1975)의 실험결과와 일치하였고, Faeder & Dudley (1977)의 결과와는 시간적인 차이는 있지만 거의 유사한 결과를 나타냈다.

Cantilena & Klaassen (1981, 1982)은 방사성 Cd (1 mg/kg, iv)을 투여 후 diethylentriaminepentaacetic acid (DTPA), 2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA), EDTA를 시간대별로 투여한 결과, 72시간대의 처치보다 동시 처치시에 chelating의 효과가 더 큰 것으로 나타났고, 조직중의 Cd 농도에 있어서도 Cd 투여 후에 동시 처치한 군에서 간과 신장을 포함한 대부분의 조직중 Cd 농도가 확실히 감소하였다고 하였다.

본 실험에서도 SQ와 CdCl₂ 동시투여군 24시간대에서 핵막은 약간 불규칙하였고, 사립체는 정상적인 소견을 보였다. 과립형질내세망의 내강 팽대는 관찰되지 않았다. 그리고 72시간대의 과립형질내세망은 전형적인 층판구조를 갖추었다. 24시간군과 48시간군의 사립체가 정상적인 형태로 관찰되었고, 과립형질내세망은 전형적인 층판구조가 관찰되어 위 실험의 결과

와 일치된 소견을 보였다.

Tilvis & Miettinen (1980)은 인간의 지방조직은 특이하게도 SQ의 농도가 다른 포유동물에 비해 높게 나타나며 20%는 세포내에 부착된 *microsome*에 존재하며 *microsome*의 존재는 SQ가 막계형성에 빠르게 작용한다고 보고하였다.

본 실험에서도 투여 후 48시간군에서 정상적인 소견은 SQ와 CdCl₂ 동시투여군에서 단독투여군보다 훨씬 빠른 회복을 보였으며, 회복시 *microsome*내의 SQ가 작용하여 막계형성이 빠르게 진행되었다고 사료되며 이러한 점에서 Tilvis & Miettinen (1980)의 결과와 일치하였다.

Kim et al. (1997)은 SQ과 항암제 (Adriamycin)의 병용투여가 항암제에 의한 세포독성의 억제에 미치는 영향을 연구하여 항암제만을 투여한 후 24시간과 48시간대에 간세포의 세포소기관중 과립형질내세망과 무과립형질내세망의 수조가 매우 팽대되어 나타났으며, 사립체의 내막과 외막의 분리 및 파괴 현상을 관찰하였다. 한편 동시투여군은 24시간에서 과립형질내세망은 수조가 매우 팽창되어 있었다. 48시간에서는 과립형질내세망 수조의 팽대 현상은 관찰되지 않았다고 하였다.

본 실험도 단독투여군에서 24시간대에 사립체는 내막과 외막이 파괴된 채로 관찰되었다. 그리고 과립형질내세망의 내강이 팽대되었으며 증판구조가 일부 분절된 소견을 보였다. 그러나 동시투여군에서는 48시간대에 사립체는 정상적인 소견을 보였다. 그리고 과립형질내세망은 증판구조를 형성하였고, 무과립내세망은 정상적인 형태로 관찰되어 위 실험의 결과와 유사한 것으로 사료된다.

이상의 결과는 SQ이 세포에 독성을 야기하는 Cd를 착화하여 간에서 다른 기관으로 이동시키거나, Cd이 신장을 통하여 체외로 배설되는 효과 때문인 것으로 추측된다. 그래서 결과적으로 SQ이 Cd의 착화제로 작용하였다고 사료된다. 향후 SQ과 중금속류의 착화에 대한 생화학적, 생리학적인 연구가 뒤따라야 한다고 생각된다.

참 고 문 헌

Andersen O: Chelation of cadmium. Environ. Health Perspect 54 : 249-266, 1984.

Axelsson B, Dahlgren SE, Piscator M: Renal lesions in rabbit after long term exposure to cadmium. Arch Environ Health 17 : 24-28, 1968.

Berlin M, Fredricsson B, Linge G: Bone marrow changes in chronic cadmium poisoning in rabbits. Arch Environ Health 3 : 176-184, 1961.

Budiarso IT: Fish oil versus olive oil. Lancet 336 : 1313-131, 1990.

Cantilena LR, Klaassen CD: Comparison of the effectiveness of several chelators after a single administration on the toxicity, excretion and distribution of cadmium. Toxicol Appl Pharmacol 58 : 452-460, 1981.

Cantilena JrLR, Klaassen CD: Decreased effectiveness of chelation therapy with time after acute cadmium poisoning. Toxicol Appl Pharmacol 63 : 173-180, 1982.

Chiquoine AD: Observation on the early events of cadmium necrosis of the testis. Anat Rec 149 : 23-36, 1964.

Colucci V, Winge D, Krason J: Cadmium accumulation in rat liver. Arch Environ Health 30 : 153-157, 1975.

Cook JA, Marconi EA, Di Luzio NR: Lead, cadmium and endotoxin interaction: Effect in mortality and hepatic function. Toxicol Appl Pharmacol 28 : 292-302, 1974.

Desai KN, Wei H, Lamartiniere CA: The preventive and therapeutic potential of the squalene-containing compound, Roindex, on tumor promotion and regression. Cancer Lett 101(1) : 93-96, 1996.

Din W, Frazier M: Protective effect of metallothionein on cadmium toxicity in isolated rat hepatocytes. Biochem J 230 : 395-402, 1985.

Dudley RE, Svoboda DJ, Klaassen CD: Time course of cadmium-induced ultrastructural changes in rat liver. Toxicol Appl Pharmacol 76 : 150-160, 1984.

Elinder CG, Kjellstrom T, Lind B, Linnman L, Piscator M, Sundstedt K: Cadmium exposure from smoking cigarettes: Variations with time and country where purchased. Environ Res 32 : 220-227, 1983.

Faeder EJ, Chaney SQ, King LC, Hinner TA, Bruce R, Fowler BA: Biochemical and ultrastructural changes in livers of cadmium-treated rats. Toxicol Appl Pharmacol 39 : 473-487, 1977.

Fassett DW: Cadmium: Biological effect and occurrence in the environment. Ann Rev Pharmacol Toxicol 15 : 425-435, 1975.

Fox MRS, Fry BEJr, Harland BA, Schertel ME, Weeks CE:

- Effect of ascorbic acid on cadmium toxicity in the young coturnix. *J Nutr* 101 : 1295-1306, 1971.
- Frazier JM, Puglese J: Dose dependence of cadmium kinetics in the rat liver following intravenous injection. *Toxicol Appl Pharmacol* 43 : 461-474, 1978.
- Goering PL, Klaassen CD: Altered subcellular distribution of cadmium following cadmium pretreatment: Possible mechanism of tolerance to cadmium-induced lethality. *Toxicol Appl Pharmacol* 70 : 195-203, 1983.
- Gunn SA, Gould TC, Anderson WAD: Protective effect of thiol compounds against cadmium induced vascular damage to testis. *Proc Soc Exp Biol Med* 122 : 1036-1039, 1966.
- Hoffman EO, Cook JA, Di Luzio NR, Coover JA: The effect of acute cadmium administration in the liver and kidney of the rat. *Lab Invest* 32(5) : 655-664, 1975.
- Itokawa Y, Aberg T: Bone changes in experimental chronic cadmium poisoning. *Arch Environ Health* 26 : 241-244, 1973.
- Klaassen CD: Effect of metallothionein on hepatic disposition of metals. *Amer J Physiol* 234(1) : E47-E53, 1978.
- Klaassen CD, Wong KL: Cadmium toxicity in the newborn rat. *Can J Physiol Pharmacol* 60 : 1027-1036, 1981.
- Kostas DS, Shackelford JE, Shechter I, Jing G, Conrad D, Keller GA, Krisans SK: Subcellular localization of squalene synthase in rat hepatic cells. *J Biol Chem* 268(17) : 12825-12836, 1993.
- Lewis GP, Jusko WJ, Coughlin LL, Hartz S: Contribution of cigarette smoking to cadmium accumulation in man. *Lancet* 1 : 291-292, 1972.
- Liu GCK, Ahrens JrEH, Scribman PH, Crouse JR: Measurement of squalene in human tissues and plasma. *J Lipid Res* 17(1) : 38-45, 1976.
- Mctaggart F, Brown GR, Davidson RG, Freeman S, Holdgate GA, Mallion KB, Mirrees DJ, Smith GJ, Ward WH: Inhibition of squalene synthase of rat liver by novel 3' substituted equinulidines. *Biochem Pharmacol* 51(11) : 1477-1478, 1996.
- Moreau T, Iellouch J, Juguët B, Festy B, Oressaud G, Claude JR: Blood cadmium levels in a general male population with special reference to smoking. *Arch Environ Health* 38(3) : 163-167, 1983.
- Parizek J, Zahor Z: Effect of cadmium salts on testicular tissue. *Nature* 177 : 1036-1037, 1956.
- Palamarchuk VI: Characteristics of the radiation-induced changes in the content of sterols and squalene on the lymphoid system tissues and erythrocyte of rats. *Radio-biologia* 30(3) : 321-327, 1990.
- Perry HM Jr, Yunice A: Acute pressor effects of intra-arterial cadmium and mercuric ions in anesthetized rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 120 : 805-808, 1965.
- Perry HM Jr, Thind GS, Perry EF: The biology of cadmium. *Med Clin North Am* 60 : 759-769, 1976.
- Piscator M: Proteinuria in chronic cadmium poisoning. I. An electrophoretic and chemical study of urinary and serum proteins from workers with chronic cadmium poisoning. *Arch Environ Health* 4 : 607-621, 1962.
- Piscator M: Proteinuria in chronic cadmium poisoning. II. An electrophoretic and immunoelectrophoretic studies on urinary proteins from cadmium workers, with special reference to the excretion of low molecular weight proteins. *Arch Environ Health* 12 : 335-344, 1966.
- Powell GW, Miller WJ, Morton JD, Clifton CM: Influence of dietary cadmium level and supplemental zinc on cadmium toxicity in the bovine. *J Nutr* 84 : 205-214, 1964.
- Reynolds ES: The use of citrate at high pH and an electron opaque stain in electron microscopy. *J Cell Biol* 17 : 208-213, 1963.
- Saint-Leger D, Bague A, Cohen E, Chivot M: A possible role for squalene in the pathogenesis of acne. *Brit J Dermatol* 114 : 535-542, 1986.
- Schroeder HA, Vinton WH Jr: Hypertension induced in rats by small doses of cadmium. *Am J Physiol* 202(3) : 515-518, 1962.
- Schroeder HA: Cadmium as a factor in hypertension. *J Chron Dis* 18 : 647-656, 1965.
- Shaikh ZA, Lucis OJ: Cadmium and zinc binding in mammalian liver and kidneys. *Arch Environ Health* 24 : 419-425, 1972.
- Shukla GS, Singhal RL: The present status of biological effects of toxic metals in the environment: lead, cadmium and manganese. *Can J Physiol Pharmacol* 62 : 1015-1031, 1984.
- Storm HM, Oh SY, Kuner BF, Norton S: Radioprotection of mice by dietary squalene. *Lipids* 28(6) : 555-559, 1993.
- Stowe HD, Wilson M, Goyer RA: Clinical and morphologic effect of oral cadmium toxicity in rabbits. *Arch Pathol* 94 : 389-405, 1972.

- Stranberg TE, Tilvis RS, Miettinen TA: Metabolic variables of cholesterol during squalene feeding in humans: comparison with cholestyramine treatment. *J Lipids Res* 31(9): 1637-1643, 1990.
- Suzuki Y, Yoshikawa H: Effects of cadmium injection on Intracellular distribution of essential metals in rat liver. *Ind Health* 10:93-106, 1972.
- Takenaka S, Oldiges H, Konig H, Hochrainer D, Oberdorster G: Carcinogenicity of cadmium chloride aerosols in W rats. *JNCI* 70:367-373, 1983.
- Teare FW, Read PR, Pyttel RB, Jasansky PA: Short and long-term cadmium distribution in rat livers after different routes of administration. *Arch Environ Health* 33: 53-58, 1978.
- Thind GS, Karreman G, Stephan KF, et al.: Vascular reactivity and mechanical properties of normal and cadmium-hypertensive rabbits. *J Lab Clin Med* 76:560-568, 1970.
- Tilvis RS, Miettinen TA: Squalene, methlysterol, and cholesterol levels in human organs. *Arch Pathol Lab Med* 104: 35-40, 1980.
- Tilvis RS, Miettinen TA: Dietary squalene increase tissue sterols and fecal bile acid in the rat. *Lipids* 18: 32-36, 1983.
- Waalkes MP, Rehm S, Riggs CW, Bare RM, Dever DE, Poirier LA, Wenk ML Henneman Jr, Balaschak MS: Cadmium carcinogenesis in mice Wista [Crl: (WI)BR] rats: Dose-response analysis of tumor induction in the prostate and testes and at the injection site. *Cancer Research* 48: 4566-4663, 1988.
- Webster WS: Cadmium induced fetal growth retardation in

the mouse. *Arch Environ Health* 33:36-42, 1978.

< 국문초록 >

본 연구의 목적은 CdCl₂이 간 미세조직에 일으키는 독성에 대한 SQ의 억제효과를 연구하는데 있다. 본 실험에서는 총 40마리의 건강한 ICR계 mouse를 사용하였다. 실험군은 먼저 2개군(group A, and B)으로 구분하였다. A군에는 CdCl₂ (40 mg/kg)을 복강투여 하였다. B군에는 SQ (180 mg/kg, 2회/일)과 CdCl₂ (4.0 mg/kg)을 동시 복강 투여하였다. 각 군은 24, 48, 72, 96시간째에 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. A군 : 핵막은 24시간대에서 매우 불규칙하게 관찰되었고, 48시간대부터는 대체로 원형을 유지하였다. 사립체는 72시간까지 내강이 파괴된 채로 관찰되었고, 96시간대에는 일부에서만 내강 파괴가 관찰되었다. 괴립형질내세망은 내강이 전 시간대에 걸쳐 팽대된 소견을 보였고, 72시간대부터 층판구조를 형성하였다. 용해소체가 24시간대부터 세포질에서 관찰되었고, 72시간대부터는 글리코겐이 관찰되었다.

2. B군 : 핵막은 전 시간대에 걸쳐 비교적 규칙적인 형태를 보였다. 사립체는 전반적으로 원형, 세장형 등 정상적인 형태로 관찰되었다. 괴립형질내세망은 48시간대에서 내강이 팽대되었고 층판구조가 일부 분절된 소견을 보였지만, 72시간부터는 전형적인 층판구조가 관찰되었다. 용해소체와 glycogen은 24시간대부터 관찰되었다.

이상의 결과를 종합하면 SQ이 mouse 간세포에 미치는 카드뮴의 독성을 감소시키는 것으로 사료된다.

FIGURE LEGENDS

Abbreviations

N: nucleus

M: mitochondria

G: glycogen

rER: rough endoplasmic reticulum

* Each scale bar on the figures equals 1 μm .

Fig. 1. Electron micrograph of hepatic cells at 24 hours of CdCl_2 treated mouse. Mitochondria showed destruction (\rightarrow). Lysosome observed in the cytoplasm (\blacktriangleright).

Fig. 2. Electron micrograph of hepatic cells at 24 hours of CdCl_2 and SQ simultaneous treated mouse. Smooth endoplasmic reticulum showed scattering (\triangleright).

Fig. 3. Electron micrograph of hepatic cells at 48 hours of CdCl_2 treated mouse. Cell membrane showed (\downarrow).

Fig. 4. Electron micrograph of hepatic cells at 48 hours of CdCl_2 and SQ simultaneous treated mouse.

Fig. 5. Electron micrograph of hepatic cells at 72 hours of CdCl_2 treated mouse.

Fig. 6. Electron micrograph of hepatic cells at 72 hours of CdCl_2 and SQ simultaneous treated mouse.

Fig. 7. Electron micrograph of hepatic cells at 96 hours of CdCl_2 treated mouse.

Fig. 8. Electron micrograph of hepatic cells at 96 hours of CdCl_2 and SQ simultaneous treated mouse.







