

남성화된 암컷 생쥐에서 Testosterone이 통각예민도에 미치는 영향

전명호* · 김명정*[†] · 박제민* · 양구범* · 이국희* · 장세헌* · 강철중*

Antinociceptive Effect of Testosterone in Androgenized Female Mice

Myongho Chon, M.D.,* Myungjung Kim, M.D.,*[†] Jemin Park, M.D.,*
Gubeum Yang, M.D.,* Kookhee Lee, M.D.,*
Saeheon Jang, M.D.,* Cheoljoong Kang, M.D.*

국문 초록

연구목적 :

본 연구는 암컷 생쥐에서 출생직후 testosterone에 노출시키면 testosterone과 연관된 통각억제계의 발달이 영향을 받으며 성인기의 testosterone 투여는 통각예민도를 감소시킨다는 가설을 검증하기 위하여 시행되었다.

방 법 :

출생직후 testosterone에 노출시켜 남성화된 Institute for Cancer Research계 암컷생쥐 30마리와, 남성화 시키지 않은 정상 암컷생쥐 25 마리를 84일간 성장 시킨후 testosterone 1mg/kg를 1일 1회 3일간 투여하였다. testosterone 투여전후 통각 예민도를 tail flick latency로 실험 84일과 86일에 측정하였다.

결 과 :

- 1) 실험 84일째 기저통각 예민도는 남성화군이 2.7 ± 0.4 초로서 대조군의 3.3 ± 1.1 초에 비하여 유의하게 예민하였다.
- 2) 실험 84일째 testosterone 주사 후의 유해 감각 예민도는 남성화군이 5.2 ± 0.9 초로서 대조군의 4.6 ± 1.8 초에 비하여 유의하게 둔감하였고 두 군 모두에서 기저 통각 예민도에 비하여 유의하게 둔하여졌으나 남성화군에서 둔화의 정도가 유의하게 컸다.
- 3) 실험 86일째 testosterone 주사 전 통각 예민도는 남성화군이 4.8 ± 1.9 초로서 대조군의 3.9 ± 1.2 초에 비하여 유의하게 둔감하였다.
- 4) 실험 86일째 testosterone 주사 후 통각 예민도는 남성화군이 5.9 ± 0.9 초로서 대조군의 4.9 ± 1.5 초에 비하여 유의하게 둔감하였고 두군 모두에서 주사전에 비하여 유의하게 둔하여 졌으나 둔화의 정도에는 차이가 없었다.
- 5) 실험 84일과 비교하여 실험 86일째 주사전 통각 예민도의 변화는 남성화군이 2.1 ± 1.0 초로서 대조군의 0.5 ± 1.3 초에 비하여 유의하게 둔하여 졌으나 주사후 통각예민도의 변화는 유의하지 않았다.

*부산대학교 의과대학 정신과학교실

Psychiatric Department, College of Medicine, Pusan National University, Pusan, Korea

[†]Corresponding author

결 론 :

이상의 결과에서 저자는 testosterone연관 통각억제계가 존재할 것이고 이 통각억제계의 발달은 신생 아기에 testosterone 투여로 강화되며 성장후 이 통각억제계의 활성화는 testosterone이 매개할 가능성을 제시한다.

중심 단어 : 신체화장애 · 유해감각 예민도 · 테스토스테론.

서 론

통증의 지각은 내인성 통각억제계의 영향을 받는데 Watkins와 Mayer¹⁾는 내인성 통각억제 기전을 신경성/호르몬성과 이편성/비이편성의 두 축의 조합으로 정리한 바 있다. 성에 따라서 여러 유해자극에 대한 통각억제 정도와 기전이 다르다는 보고^{2,10)}들은 성호르몬이 통각억제계에 관여할 가능성을 시사하고 있다.

신체화장애 여성 환자와 정상 여성사이에 혈청 testosterone치는 차이가 없으나 정상 여성과는 달리 신체화 장애 환자에서는 혈청 testosterone치와 통각역치 사이에 유의한 정 상관관계가 있다는 보고¹¹⁾가 있는데 이는 testosterone이 통각억제계와 연관이 있으며 같은 성이라도 질환에 따라서 성호르몬과 관련된 통각억제계에 차이가 있음을 시사한다.

출생직후 암컷 쥐에게 testosterone을 투여하면 정상 암컷 쥐에 비하여 통각 예민도(pain sensitivity)가 증가하고 naloxone 투여시 정상 암컷 쥐는 통각 예민도가 예민화 되는데 남성화된 암컷 쥐는 통각 예민도가 예민화되지 않는다는 보고²⁾가 있다. 또 비이편성 통각억제기전의 하나인 찬물 강제수영후의 통각둔화현상은 성에 따라 그 기전이 다르며¹²⁾ 출생직후 testosterone에 노출된 암컷 생쥐는 정상 암컷 생쥐에 비하여 찬물 강제수영 후 통각둔화의 정도가 크다는 보고¹³⁾가 있다.

이상의 연구결과들은 출생직후의 암컷 쥐를 testosterone에 노출시키면 정상 암컷과는 다르게 통각억제 기전이 발달한다는 것을 시사한다. 그래서 출생직후의 암컷 생쥐를 testosterone에 노출시키면 testosterone과 연관된 통각억제기전이 발달한다는 가정하에 이를 검증하기 위하여 본 연구를 착수 하였다.

만일 출생직후 암컷 생쥐에서 testosterone의 노출이 정상 암컷과는 다르게 testosterone과 연관된 통각

억제계를 발달시킨다면 testosterone에 노출된 암컷 생쥐는 성인기에서는 testosterone치가 낮아서 그 통각억제계의 역할이 미미할 것이나 외부에서 testosterone이 투여되면 testosterone과 연관된 통각억제계의 발달이 적은 정상 암컷에 비하여 통각 예민도가 더 둔감해질 것이다. 또 testosterone과 연관된 통각억제기전의 발달이 정상적인 암컷 생쥐의 통각억제계의 발달을 방해한다면 정상 암컷 생쥐에 비하여 남성화된 암컷 생쥐는 기저 통각예민도가 예민할 것이다. 그러나 testosterone과 연관된 통각억제기전의 발달이 정상적인 암컷 생쥐의 다른 통각억제계의 발달을 방해 안하고 추가적으로 발달한다면 정상 암컷 생쥐에 비하여 남성화된 암컷 생쥐는 기저 통각예민도가 둔감해지거나 적어도 예민화 되지는 않을 것이다.

따라서 본 연구는 (1) 출생직후 testosterone에 노출시켜 남성화된 암컷 생쥐와 대조군 사이에 기저 통각예민도를 측정하여 차이가 있는지 (2) 성장후에 testosterone 투여전후에 통각 예민도를 측정하여 그 변화의 양상을 검토하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 실험 동물

실험동물은 Institute for cancer research계 암수 생쥐를 1상자에 2마리씩 넣고 사육시켰으며 그 사이에 새끼 생쥐가 출산되면 수컷 아버 생쥐와 수컷 새끼 생쥐를 분리시키고 어미 생쥐와 암컷 새끼 생쥐를 4주간 같이 사육하다가 이후 어미생쥐를 분리시켰다. 암컷 새끼 생쥐는 출생 후부터 12주간 물과 사료를 자유롭게 섭취하도록 하면서 사육하다가 실험 하루 전에 실험실로 옮겼다. 실험이 끝나면 원래 사육실로 되돌려 보내졌고, 사육상자 구성원은 변동이 없었다. 동물들은 생활소음에 노출되었고 별도의 일주기 조절은 하지 않았

다. 모든 실험은 오후 2시부터 6시 사이에 하였다.

2. 방법

실험 첫날 즉 출생 후 24시간 이내에 암컷 새끼 생쥐를 무작위로 남성화군(N=30)과 대조군(N=25)으로 구분하여 남성화군은 100µg의 testosterone propionate를 복강내에 주사하였고 대조군은 같은 용량의 생리식염수를 주사하였다.

실험 84일째 남성화군과 대조군 모두 기저 통각예민도와 testosterone 주사후의 통각 예민도를 측정하였다. 통각 예민도는 tail flick test로 측정하였고, Kelly와 Franklin¹⁴⁾의 방법을 변형하여 사용하였다. 우선 생쥐를 내경 3cm, 외경 4cm, 높이 7.5cm의 원통형의 mouse holder에 넣고 먼저 상온의 물에 생쥐의 꼬리를 담구었다가 꺼냄으로서 꼬리가 물에 잠기는 것에 적응하도록 하였다. 그 후 꼬리 끝 5cm을 52±1°C의 물에 담긴 순간부터 생쥐가 꼬리를 칠때까지의 시간(tail flick latency : TFL)을 초시계로 0.1초 단위로 측정하였다. 꼬리가 화상을 입지 않도록 하기 위해서 최장 15초까지만 관찰하였고 측정이 끝난 즉시 상온의 물에 꼬리를 담귀 식혔다. 기저통각 예민도는 3회 측정하였고 각 측정기간 사이 1분의 간격을 두고 측정하였다. 그 직후 두 군 모두에 testosterone propionate 1mg/kg를 복강내 주사하였고 주사후 30분후에 다시 같은 방법으로 통각예민도를 1분 간격으로 3회 측정하였다.

실험 85일째에는 두 군 모두에게 testosterone propionate 1mg/kg를 복강내 주사하고 통각 예민도는 측정하지 않았다.

실험 86일째에는 두 군 모두 통각예민도를 1분의 간격을 두고 3회 측정후 testosterone propionate 1mg/kg를 복강내 주사하였고 주사하고 30분후에 다시 같은 방법으로 통각예민도를 1분의 간격으로 3회 측정하였다.

3. 통계분석

남성화군과 대조군을 하나의 집단 요인으로 보고 testosterone 주사전후와 반복주사효과를 두 개의 개체내 요인으로 보고 반복측정 변량분석하였다. 사후검증은 필요에 따라 자료를 나누어 반복측정 변량분석 하거나 t-test 혹은 paired t-test로 하였다. 유의수준 0.05를 택하여 양측검증 하였고 원도우 사회과학 통계프로그램(SPSS) 8.0판을 사용하였다.

결 과

각군의 실험 일에 따른 testosterone 주사 전후의 TFL값을 Table 1과 Fig. 1에 정리하였다. TFL이 길수록 통각에 둔감하다고 해석하였다.

우선 출생직후 testosterone 노출 여부를 하나의 집단요인(Group)으로 보고 주사 전후(Inj)와 반복주사효과(Day)라는 두 개의 반복측정 요인에 대한 변량분석을 하였다.

그 결과 집단효과(Group : $F_{1,53}=4.73$, $p=0.034$)와 주사전후효과(Inj : $F_{1,53}=225.07$, $p=0.000$)와 반복주사효과(Day : $F_{1,53}=47.00$, $p=0.000$)가 유의하였고 집단간 주사 전후 효과(Group×inj : $F_{1,53}=11.65$, $p=$

Table 1. Antinociceptive effect of testosterone in androgenized(N=30) and control(N=25) female mice

Day	Control			Androgenized		
	Before	After	ΔTFL ₁	Before	After	ΔTFL ₁
84	3.3±1.1	4.6±1.8	1.3±1.0	2.7±0.4*	5.2±0.9**	2.5±0.8*
86	3.9±1.2	4.9±1.5	1.0±1.0	4.8±1.9*	5.9±0.9*	1.1±1.1
ΔTFL ₂	0.5±1.3	0.2±1.1		2.1±1.0*	0.7±1.2	

mean±SD sec.

Repeated measured ANOVA, whole

Group : $F_{1,53}=4.73$, $p=0.034$; Inj : $F_{1,53}=225.07$, $p=0.000$; Day : $F_{1,53}=47.00$, $p=0.000$; Group×inj : $F_{1,53}=11.65$, $p=0.001$; Group×Day : $F_{1,53}=15.29$, $p=0.000$; Inj×Day : $F_{1,53}=22.59$, $p=0.000$; Group×Inj×Day : $F_{1,53}=8.83$, $p=0.004$.

After : TFL after injection of testosterone propionate 1mg/kg.

Before : TFL before injection of testosterone propionate 1mg/kg.

ΔTFL₁ : TFL change after injection.

ΔTFL₂ : TFL change of the day.

* : $p<0.01$ /** : $p<0.05$ independent t-test, two tailed, control vs. Androgenized.

After<Before in both groups($p<0.01$ paired t-test, two tailed).

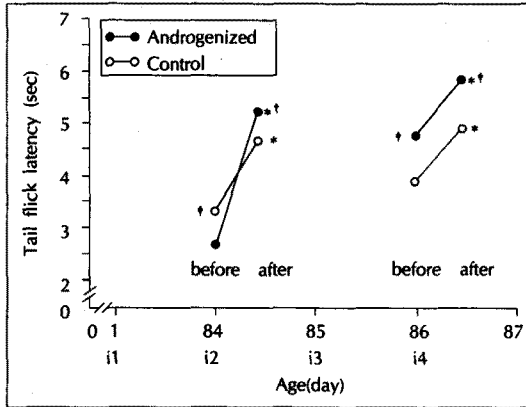


Fig. 1. Antinociceptive effect of testosterone in androgenized(N=30) and control(N=25) mice. On the first day within 24hr after birth, female pups were injected with testosterone propionate 100 μ g or normal saline i.p.(i1). Nociceptive sensitivity was measured by tail flick latency on the day 84 before after injection of testosterone propionate 1mg/kg i.p. (i2). Testosterone propionate 1mg/kg was injected i.p. on the day 85(i3). The same procedure performed on the day 84 was repeated on the day 86(i4). * : p<0.01 in paired t-test, two tailed(compared with before treatment of testosterone) † : p<0.05/p<0.01 in independent t-test, two tailed(compared with other group)

0.001), 집단간 반복주사효과(Group \times Day : $F_{1,53}=15.29, p=0.000$), 주사전후-반복주사 상호작용(Inj \times Day : $F_{1,53}=22.59, p=0.000$)과 집단-주사전후-반복주사 상호작용(Group \times Inj \times Day : $F_{1,53}=8.83, p=0.004$)등이 유의하였다.

실험 84일째 측정된 기저TFL은 대조군이 3.3 \pm 1.1초 남성화군은 2.7 \pm 0.4초로서 남성화군의 통각 예민도가 유의하게 예민하였다(p<0.01).

Testosterone 주사후 대조군의 TFL은 4.6 \pm 1.8초 남성화군은 5.2 \pm 0.9초로서 남성화군의 통각 예민도가 유의하게 둔감하였고(p<0.05) 주사전후의 TFL의 변화는(Δ TFL_i) 대조군이 1.3 \pm 1.0초 남성화군이 2.5 \pm 0.8초로서 남성화군이 유의하게 더 둔감해 졌다(p<0.01).

실험 86일째 testosterone 주사전 대조군의 TFL은 3.9 \pm 1.2초 남성화군은 4.8 \pm 1.9초로서 남성화군이 유의하게 둔감하였고(p<0.01) testosterone 주사후 대조군의 TFL은 4.9 \pm 1.5초 남성화군은 5.9 \pm 0.9초로서 남성화군이 유의하게 둔감하였으며(p<0.01) 주사전후의 TFL의 변화는(Δ TFL_i)군간에 유의한 차이가 없었다.

84일과 비교하여 실험 86일째 주사전 TFL의 변화는

대조군에서 0.5 \pm 1.3초 남성화군은 2.1 \pm 1.0초로서 유의한 차이가 있었다. 주사후 TFL의 변화는 유의하지 않았다.

각 군내에서 testosterone 주사전에 비하여 주사후의 TFL은 유의하게 증가하여(p<0.01) testosterone 주사후 통각예민도는 두군 모두에서 둔화되었다.

고 찰

본 연구의 결과 기저유해 감각 예민도는 출생직후 testosterone에 노출된 암컷생쥐가 정상 암컷 생쥐에 비하여 예민하였는데 이는 testosterone과 연관된 통각억제계의 발달이 정상적인 암컷 생쥐의 testosterone과 연관되지 않은 다른 모든 통각억제계에 추가하여 발달한다기 보다는 정상적 통각억제계의 발달을 방해한다고 추론할수 있을 것이다.

실험 84일째 testosterone 주사 30분 후의 통각억제 효과는 두군 모두에서 나타났으나 출생직후 testosterone에 노출된 암컷생쥐에서 정상 암컷생쥐에 비하여 통각억제의 정도가 유의하게 컸다. 이는 testosterone이 주사 30분 후 두군 모두에서 통각억제 효과를 보이나 출생후 testosterone에 노출된 암컷 생쥐는 testosterone과 연관된 통각억제계가 더 잘 발달되어 있어 통각억제의 정도가 더 높은 것으로 해석할 수 있을 것이다. 즉 암컷 생쥐에서 출생 직후의 testosterone의 노출은 정상적인 여타 통각억제기전의 발달을 저해시키고 testosterone과 연관된 통각억제계를 발달 시킴으로써 성장후에 낮은 testosterone 상태에서는 활성화되지 못하나 외부에서 testosterone이 투여되면 활성화되어 testosterone과 연관된 통각억제계가 상대적으로 발달정도가 낮은 정상 암컷 생쥐에서보다 높은 정도의 통각억제를 보이는 것으로 해석할 수가 있을 것이다.

실험 86일째 testosterone 주사전 통각 예민도는 남성화군이 유의하게 둔하였으며 84일의 기저통각 예민도와 비교하여 통각억제의 정도는 남성화군이 유의하게 컸는데 이는 testosterone에 의한 통각억제효과가 주사 30분 후에는 양군 모두에서 나타나지만 1일 1회 2일간 반복 주사한 후에는 대조군에서는 통각억제효과가 없었지만 같은 조건의 남성화군에서는 통각억제 효과가 유의하게 있었던 것으로 볼 수 있어 남성화군의 testosterone연관 통각억제기전이 대조군에 비하여 활

성화되어 있다는 것을 다시 확인시켜주는 결과로 해석할 수 있을 것이다.

실험 86일째 주사 후 통각 예민도는 남성화군이 대조군에 비하여 높았으며 주사전후의 통각억제 정도는 양군간에 유의한 차이가 없어 같은 정도로 둔하여 졌는데 이는 1일 1회 2일간의 반복주사후 남성화군에서 이미 통각의 둔화가 대조군에 비하여 유의하게 둔화되어 있었기 때문인 것으로 생각된다.

현재 출생직후 testosterone의 투여가 내인성 통각억제계에 미치는 영향에 대한 연구는 거의 없는 실정이다. 1993년 Mogil 등에 의하면 출생직후에 testosterone에 노출된 암컷 쥐는 정상 암컷쥐에 비하여 비아편성 통각억제계가 작용하는 잔물 강제수영후 통각의 둔화정도가 크고, 이때 NMDA 수용체 길항제를 투여하면 정상 암컷쥐에서는 통각둔화에 변화가 없는데 반하여, 남성화된 암컷 쥐에서는 통각둔화가 차단된다는 보고¹³⁾가 있다.

한편 1994년 Molina 등²⁾은 남성화된 암컷쥐는 정상 암컷쥐에 비하여 유효자극에 예민하다는 보고를 하였고 이는 본 연구의 결과와 같다. 또 naloxone투여후 정상암컷쥐는 통각 예민도가 예민해지는데 비하여 남성화된 암컷쥐는 유효자극에 대하여 예민해지지 않는다는 보고를 하였다.

이상의 결과를 놓고 볼때 현재로서는 출생직후 testosterone의 노출에 의한 testosterone 연관 통각억제계가 어떠한 내인성 통각억제계에 영향을 주는지는 알 수가 없지만 정상 암컷 생쥐에서는 존재하지 않거나 혹은 존재하더라도 그 역할이 상대적으로 적은 testosterone연관 통각억제계가 존재하며 이 통각억제계의 발달은 신생아기의 testosterone 투여로 강화되고 이 통각억제계의 활성화는 testosterone이 매개하는 것으로 생각된다.

Testosterone이 통각에 미치는 영향에 대한 동물 실험들은 서로 상반된 결과들을 보고 하였다. 1980년대 Rao와 Saifi^{15,16)}의 연구에서는 testosterone이 통각을 예민화 시키는 효과가 있다고 보고하였다. 그러나 최근 Pednekar와 Mulgaonker¹⁷⁾는 흰쥐를 거세하면 통각역치가 낮아지고 testosterone을 투여하면 정상화된다고 하였고 Forman 등¹⁸⁾도 같은 결과를 보고 하였다. 그런데 이런 실험들은 testosterone치가 높은 수컷에서 거세나 주사등을 통하여 testosterone을 변화시킨

후 통각예민도를 관찰 하였기 때문에 testosterone치가 낮은 암컷쥐와 남성화된 암컷쥐에서 testosterone투여후 통각예민도를 관찰한 본 연구결과를 해석하는데 이용하기는 부적절하며 testosterone을 3일에서 4주까지 장기적으로 투여한 후의 결과들이므로 testosterone의 단기효과를 해석하는 데에도 부적절하다.

박재홍 등¹¹⁾은 신체화장애에서는 testosterone과 통각역치 사이에 유의한 정 상관관계가 있다는 것을 보고한바 있는데 이는 환자와 정상인 사이에는 통각예민도의 조절 기능이 다르다는 것을 시사하며 정상인의 통각억제계는 testosterone의 역할이 미미한 반면에 신체화장애에서는 정상적인 통각억제계에 장애가 있어 testosterone이 통각억제에 관여하는 비중이 상대적으로 증가할 가능성을 제시한 바 있다.

신체화장애 환자는 정상인에 비하여 통각에 대한 역치가 낮다는 보고¹⁹⁾가 있는데 만일 신체화장애 환자들이 출생직후 어떠한 이유에서든지 testosterone과 연관된 통각억제계가 발달하고 다른 내인성 통각억제계의 발달이 상대적으로 미약하다면 정상인에 비하여 기저 유효 감각예민도는 예민할 것이고 testosterone을 투여한다면 testosterone과 연관된 통각억제계가 활성화 하여 통각에 대하여 둔감해질 것이라는 것을 추측해 볼 수 있어 향후 신체화장애 환자의 치료에 본 연구결과를 응용해 볼수도 있을 것으로 사료된다.

또 신체화 장애 환자는 같은 정도의 동통을 호소하는 우울증 아군 즉 유효통 우울증에 비하여 β -endorphin 치가 증가하지 않는다는 보고²⁰⁾는 이 질환에서는 통증에 대한 아편성 통각억제 기전의 활성화에 장애가 있음을 시사하는데 향후 출생직후 testosterone의 노출이 여러 통각억제계중 어떤 통각억제계 발달에 영향을 주는지에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결 론

실험 결과, 출생 직후 testosterone에 노출된 암컷 쥐는 성장 후 기저 통각예민도가 정상 암컷 쥐 보다 예민하고, 외부 testosterone 투여에 대한 통각예민도의 둔화 정도가 크다는 것을 알 수 있었다. 이러한 결과는 태아 발달단계 중 특정 시기에 testosterone에 노출되면 testosterone 의존형 통각조절계가 발달되는데, 여성인 경우 성장 후 체내 testosterone은 적으므로 이

통각조절계가 기능을 잘 하지 못할 가능성이 있음을 시사한다. 신체화장애가 여성에게 많고, 통증을 많이 호소하며, 통각예민도가 정상 여성 보다 예민하고, 여성 환자의 혈청 testosterone치가 통각예민도와 정상관한다는 이전 보고들을 함께 고려할 때, 여아 발달 중 testosterone에 노출된 것이 여성 신체화장애의 생물학적 병인 중 하나가 될 수 있음을 조심스럽게 제안한다.

REFERENCES

- 1) Watkins LR, Mayer DJ(1982) : Organization of endogenous opiate and nonopiate pain control systems. *Science* 216 : 1185-1192
- 2) Molina N, Bedran de Castro MTB, Bedran de Castro JC(1994) : Sex-related differences in the analgesic response to the rat tail immersion test. *Braz J Med Biol Res* 27 : 1669-1672
- 3) Bodnar RJ, Romero MT, Kramer E(1988) : Organismic variables and pain inhibition : Roles of gender and aging. *Brain Research Bulletin* 21 : 947-953
- 4) Baamonde AI, Hidalgo A, Andress-Trelles F(1989) : Sex related differences in the effect of morphine and stress on visceral pain. *Neuropharmacology* 28 : 967-970
- 5) Beatty WW, Fessler RG(1975) : Ontogeny of sex differences in open-field behavior and sensitivity to electric shock in the rat. *Physiology & Behavior* 16 : 413-417
- 6) Aloisi AM, Steenbergen HL, Van de poll NE, Farabollini F(1994) : Sex-dependent effects of restraint on nociception and pituitary-adrenal hormones in the rat. *Physiology & Behavior* 55 : 789-793
- 7) Romero MT, Bodnar RJ(1986) : Gender differences in two forms of cold-water swim analgesia. *Physiology & Behavior* 37 : 893-897
- 8) Romero MT, Kepler KL, Cooper ML, Komisaruk BR, Bodnar RJ(1986) : Modulation of gender-specific effects upon swim analgesia in gonadectomized rats. *Physiology & Behavior* 40 : 39-45
- 9) Romero MT, Kepler KL, Bodnar RJ(1988) : Gender determinants of opioid mediation of swim analgesia in rats. *Pharmacology Biochemistry & Behavior* 29 : 705-709
- 10) Romero MT, Cooper ML, Komisaruk BR, Bodnar RJ(1988) : Gender-specific and gonadectomy-specific effects upon swim analgesia : Role of steroid replacement therapy. *Physiology & Behavior* 44 : 257-265
- 11) 박재홍, 김명정, 박제민, 김용기, 한귀원, 박성화, 윤경일, 정영인, 김성근(1998) : 신체형 장애에서의 testosterone과 통각역치의 상관관계. *정신신체의학* 6(1) : 22-27
- 12) Mogil JS, Sternberg WF, Kest B, Marek P, Liebeskind JC(1993) : Sex differences in the antagonism of swim stress-induced analgesia : effect of gonadectomy and estrogen replacement. *Pain* 53 : 17-25
- 13) Sternberg WF, Mogil JS, Kest B, Page GG, Leong Y, Yam V, Liebeskind JC(1995) : Neonatal testosterone exposure influences neurochemistry of non-opioid swim stress-induced analgesia in adult mice. *Pain* 63 : 321-326
- 14) Kelly SJ, Franklin KBJ(1985) : An increase in tryptophan in brain may be a general mechanism for the effect of stress on sensitivity to pain. *Neuropharmacology* 24 : 1019-1025
- 15) Rao SS, Saifi AQ(1981) : Effect of testosterone on threshold of pain. *Indian J Physiol Pharmacol* 25 : 387-388
- 16) Rao SS, Saifi AQ(1984) : Influence of testosterone on morphin analgesia in albino rats. *Indian J Physiol Pharmacol* 29 : 103-106
- 17) Pednekar JR, Mulgaonker VK(1995) : Role of testosterone on pain threshold in rats. *Indian J Physiol Pharmacol* 39 : 423-424
- 18) Forman LJ, Tingle V, Estilow S, Cater J(1989) : The response to analgesia testing is affected by gonadal steroid in the rat *Life Science* 45 : 447-454
- 19) 김명정(1984) : 신체화 장애와 주요 우울증 간의 통각역치와 내성치 비교. *부산의대학술지* 24 : 145-150
- 20) 김명정(1986) : 신체화 장애와 우울증의 혈장 β -endorphin양 면역 반응치 비교. *부산의사회지* 22 : 1-6

Antinociceptive Effect of Testosterone in Androgenized Female Mice

Myongho Chon, M.D., Myungjung Kim, M.D., Jemin Park, M.D.,
Gubeum Yang, M.D., Kookhee Lee, M.D., Sacheon Jang, M.D.

Psychiatric Department, College of Medicine, Pusan National University, Pusan, Korea

Objects : Aimed to test the hypothesis that neonatal testosterone exposure in female mice influences the development of testosterone-related pain inhibitory system and that testosterone administered in adulthood decreases the pain sensitivity.

Methods : Thirty androgenized(testosterone propionate 100 μ g ip within 24 hrs after birth) adult female and twenty five control(normal saline 100 μ g ip within 24 hrs after birth) adult female mice were injected with testosterone propionate 1mg/kg/day for 3 consecutive days from 84th experimental days. Nociceptive sensitivity was measured before and after treatment of testosterone by tail flick latency on 84th and 86th experimental days.

Results :

1) On the 84th experimental day, basal nociceptive sensitivity was significantly higher in the androgenized group(2.7 ± 0.4 sec) as compared to the control group(3.3 ± 1.1 sec).

2) Testosterone treatment on the 84th experimental day significantly lowered nociceptive sensitivity in both androgenized(5.2 ± 0.9 sec) and control groups(4.6 ± 1.8 sec). However the effect was significantly greater in the androgenized group.

3) Nociceptive sensitivity on 86th experimental day before administration of testosterone was significantly lower in the androgenized group(4.8 ± 1.9 sec) as compared to the control group (3.9 ± 1.2 sec).

4) Testosterone treatment on the 86th experimental day significantly lowered the nociceptive sensitivity in both groups, but the androgenized group(5.9 ± 0.9 sec) showed significantly lower post-treatment nociceptive sensitivity as compared to the control group(4.9 ± 1.5 sec).

5) Nociceptive sensitivity was decreased significantly after injection of testosterone once a day for two consecutive days in the androgenized group($\Delta 2.1 \pm 1.0$ sec), but not in the control group($\Delta 0.5 \pm 1.3$ sec).

Conclusions : There may be a testosterone-related pain inhibitory system, the development of which is enhanced by exposure to testosterone in the neonatal period, and the activity of which is also mediated by testosterone in the later life.

KEY WORDS : Somatization disorder · Nociceptive sensitivity · Testosterone.