

출생 전 스트레스에 의해 프로그램된 후생학적 반응 : F₁ 수컷 흰쥐 모델

이 성 호[†]

상명대학교 생명과학전공

Epigenetic Responses Programmed by Prenatal Stress : F₁ Male Rat Model

Sung-Ho Lee[†]

Dept. of Life Science, Sangmyung University, Seoul 110-743, Korea

ABSTRACT : The efficient strategies to cope with unpredictable and/or harmful environmental changes have been developed by every organism in order to ensure its survival and continuity of its own species. As a result, all living things on earth maintain dynamically internal stability via a process termed 'homeostasis' among physiological parameters despite of external environment changes. Stress is an emotional and physical response to threat homeostasis. Stress may have not only transient but rather permanent effect on the organism; recent evidence clearly shows that prenatal stress could organize or imprint permanently physiological systems without any change in genetic codes, a process known as 'epigenetic programming'. In this review, a series of reproduction-associated events occurred in prenatally stressed male rats such as alteration in the structure of sexually dimorphic brain regions, modification of neurotransmitter metabolism, changes in reproductive endocrine status, and finally, disorders of sexual behavior will be introduced. The fetal brain is highly sensitive to prenatal programming and glucocorticoids in particular have powerful brain-programming properties. The chronic hyperactivation of fetal brain by maternal stress-induced glucocorticoid input will provide new program via increasing the neuroplasticities. This 'increased neuroplasticities' will be the basis for the 'increased phenotypic plasticities' rendering the organism's better adaptation to environmental challenges. In conclusion, organism who experienced 'harsh' environment in his fetal life seems to give up a certain portion of reproductive competence to make good chance of survival in his future life by epigenetic (re)programming.

Key words : Homeostasis, Prenatal stress, Epigenetic programming, Reproduction-associated events, Neuroplasticity.

요 약 : 지구상의 모든 생명체들은 자신의 생존과 종의 영속성을 보장하기 위해 우호적이지 않은 환경 변화에 대응하기 위한 효과적인 전략을 발전시켜왔다. 그 결과, 생명체들은 환경요인들의 변화에도 불구하고 체내 생리적 환경의 역동적인 평형, 즉 항상성(homeostasis)을 유지해 나간다. 스트레스는 항상성을 위협하는 정서적 그리고 물리적 반응이다. 스트레스는 일시적일 뿐만 아니라 거의 영구적인 영향을 개체에 줄 수 있는데, 특히 출생전 스트레스는 유전 코드의 변경없이 성체의 기능과 구조를 바꿀 수 있는 '후생학적 프로그래밍'을 할 수 있음이 최근의 연구들에 의해 알려졌다. 본 논문에서는 출생 전 스트레스를 받은 수컷 흰쥐에서 나타나는 생식과 연관된 일련의 사건들, 예를 들어 성적 이형현상을 보이는 뇌 지역의 변화, 신경전달물질 대사의 수정, 생식내분비 상태의 변화, 그리고 마지막으로 성행동의 이상들을 소개한다. 태아의 뇌는 출생전 프로그래밍에 극히 민감한데, 특히 글루코코티코이드는 강력한 뇌-프로그래밍 능력을 갖고 있다. 모체 스트레스에 의해 유도된 글루코코티코이드 입력에 의한 태아 뇌의 지속적인 과도 활성화는 신경 가소성을 증가시키는 새로운 프로그램을 제공할 것이다. 그리고 증가한 신경 가소성은 환경 도전 속에서 개체가 더 잘 적응하도록 하는 증가된 표현형의 가소성에 대한 기초가 될 것이다. 결론적으로, '혹독한' 환경을 태아기에 경험한 개체는 미래에 자신의 생존 가능성을 높이기 위해 번식능력을 일부 포기하도록 후생학적으로 (재)프로그래밍하는 것으로 추정된다.

항상성(Hoemostasis)과 알로스타시스(Allostasis)

[†] 교신저자: 서울시 종로구 홍지동 7, 상명대학교 생물학과, (우) 110-743,
(전) 02-2287-5139, (팩) 02-394-9585, E-mail: shlee@smu.ac.kr

지구상의 모든 생명체들은 자신의 생존과 종의 영속성을

보장하기 위해 우호적이지 않은 환경 변화에 대응하기 위한 효과적인 전략을 발전시켜왔다. 그 결과, 생명체들은 환경요인들의 끊임없는 변화와 압력에도 불구하고 체내 생리적 환경의 복잡하고 역동적인 평형, 즉 항상성(homeostasis)을 유지해 나간다. 항상성이란 외부 변화에도 불구하고 내적인 생리적 변수들 간의 안정성(stability) 유지를 목표로 정교하게 조절되는 과정들을 의미하며, 성공적인 적응을 위해 이러한 조절 시스템은 진화과정 동안 선택되어왔다. 내적인 평형은 서로 상호 밀접하게 연관된 생리조절 시스템인 신경계, 내분비계 그리고 면역계에 의해 유지되는데, 이들은 생명이 지속되는 동안 연속적으로 활성화되는 감시망으로 기능하며, 각각 신경전달물질, 호르몬/신경호르몬 그리고 사이토카인을 특화된 연락 수단으로 소통한다(Viltart & Vanbesien-Mailliot, 2007).

스트레스는 항상성이 위협받음을 지각하는 상태를 말하는데, 스트레스를 유발하는, 즉 생명체의 항상성을 교란시키는 비우호적인 환경 압력을 스트레스 요인(stressor)이라 한다. 스트레스는 개체의 건강과 수명을 조절하는 결정적인 요인이며, 나아가 삶의 질과 사회적인 적응에도 지대한 영향을 미친다. 예를 들어, 인간의 잘 알려진 스트레스 요인인 일주기 리듬의 지속적인 교란은 해당 개체로부터 다양한 스트레스 대응 반응들을 이끌어내는데, 초기에 수면 장애와 심박·혈압 및 체온의 변화, 에너지 대사 및 섭식 행동의 변화 등이 나타나며, 장기적으로는 면역반응의 저하와 종양 발생 빈도의 증가, 우울증 증가, 노화 등 심각한 위험이 초래된다(Maywood et al., 2006). 스트레스에 노출된 개체의 항상성을 유지하기 위한 일련의 대응들은 공학으로부터 차용한 개념인 음성 피드백(negative feedback) 조절로 흔히 설명된다. 환경 변화에 대응하여 피드백 회로상의 각 구성요소들에 입·출력되는 자극/신호의 세기 또는 양은 일정한 범위 내에서 변동되는데, 그 범위 설정값(set-point)은 최초의 값이 영속되는 것이 아니라 환경 및 상위 구성요소로부터의 자극의 성질, 강도 그리고 기간에 따라 역동성을 나타내어 가변적으로 된다. 이러한 항상성의 복잡한 조절기작을 설명하기 위해 알로스타시스(allostasis) 개념이 등장하였다. 알로스타시스는 예측 불가능하거나 급격한 환경 변화에 개체가 능동적으로 대처하는 근본적인 과정, 즉 '변화속의 안정성 유지'라는 개념이다. 앞서 언급한 바처럼 항상성은 곧 체내 생리조절 시스템의 안정성을 추구하는 것인데, 바로 알로스타시스에 의해 달성된다.

따라서 항상성이 생명을 유지해 가는데 필수적인, 다소 고정적인 개념이라면, 알로스타시스는 생명이 시작되어 환경에 노출된 이래 이 항상성을 균형있게 유지해 나가는, 동적인 개념이라 할 수 있다(McEwen & Wingfield, 2003). 생존을 위해 매일 혹은 매 계절마다 통상적으로 요구되는 것 - 예, 먹이 획득을 위한 이동, 번식 등 - 에 지속적으로 대응하기 위한 알로스타시스의 결과를 알로스타시스 부하(allostatic load)라 하며, 이를 위해 잉여 에너지의 체내 저장과 같은 일이 나타난다. 그런데 개체가 질병과 같이 예측하지 못한 환경요인에 노출되면 부하가 극적으로 커지는데, 이러한 상태를 알로스타시스 과부하(allostasis overload)라 하며, 만약 이 과부하를 더 이상 견디지 못하는 지경에 도달하면 병적인 상태에 돌입하게 된다. 부언하면, 스트레스로부터 보호하거나 회피하려는 대응 상태를 알로스타시스 부하와 과부하라고 할 수 있다.

스트레스 대응 기구와 스트레스에 대한 후생학적 프로그래밍

스트레스가 가해지면 신경계와 신경내분비계 그리고 면역계의 반응들이 정연하게 동원되어 적응/생존 기능을 증진시키고, 궁극적으로는 안정적인 평형상태로 되돌아가게 한다. 물리적 혹은 정서적 스트레스가 감지되면 중추 및 말초 회로가 작동되는데, 시상하부-뇌하수체-부신 축(hypothalamus-pituitary-adrenal axis, H-P-A axis), 교감신경계, 뇌간(brainstem), 변연계 스트레스 고리(limbic stress loop)가 주 구성요소이다. 스트레스에 대한 정보는 시상하부의 paraventricular nuclei (PVN)에 입력되어 corticotropin-releasing hormone(CRH)와 vasopressin(VP)을 문맥계를 통해 뇌하수체로 분비시키면 뇌하수체 전엽에서는 proopiomelanocortin(POMC) 유전자가 활성화되고 adrenocorticotropin(ACTH)가 분비되어 부신피질을 자극하여 글루코코티코이드(인간의 경우는 코르티솔, 설치류는 코르티코스테론)의 분비를 촉진하며, 이 글루코코티코이드는 스트레스 대응과 체내 각종 대사 조절에 관여함은 물론 뇌의 해마에 존재하는 글루코코티코이드 수용체(GR)와 미네랄로코티코이드 수용체(MR)에 결합하여 시상하부 PVN의 CRH와 VP 생산과 뇌하수체 전엽의 ACTH 분비를 감소시켜 H-P-A 축의 기저 활성을 유지시키는 음성 피드백 작용을 담당한다(De Kloet et al., 1998). 이외에 혈액 내

corticosteroid-binding protein(CBG)는 free glucocorticoid의 생물학적인 작용을 감소시킨다. 또한, 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase(11 β -HSD) type 1와 type 2 효소는 코르티코스테론으로의 전환과정에서 정반대로 작용하여 H-P-A 축 활성을 조절한다(Vieau et al., 2007). 정상적인 경우 모체의 코르티코스테론 수준은 태아의 수준보다 훨씬 높지만 태반에 존재하는 type 2 11 β -HSD에 의해 불활성인 11-dehydro코르티코스테론으로 전환되기 때문에 태아에게 영향을 주지 않는다. 그러나 임신중에 스트레스를 가하면 태반내 type 2 11 β -HSD 발현과 효소활성이 감소하여 장벽 기능을 상실하게 되고, 태아에게 다량의 코르티코스테론이 노출되어 스트레스로 작용한다(Mairesse et al., 2007). 흥미롭게도, 정상 생쥐의 경우 임신 후기에 태반 내 type 2 11 β -HSD 발현이 극적으로 감소하는데, 그 결과 태반을 통과하는 코르티코스테론의 증가가 쉽게 일어나게 되어 일종의 ‘프로그래밍’ 현상이 쉽게 일어나는 것으로 보인다(Murphy et al., 2002; Holmes et al., 2006).

최근 후생학적인 기작(epigenetic mechanism)에 대한 이해, 즉 유전 코드를 바꾸지 않고도 지속적인 유전자 발현 조절을 통해 생리 기능의 안정적인 변화를 유도하는 ‘프로그래밍’에 대한 보고들이 계속되고 있다. 태아에게 출생 직전엔 스트레스에 매우 민감한 시기인데, 이 기간의 스트레스는 이후 삶에서의 성장, 대사, 번식 그리고 면역반응 등과 같은 행동과 생리 기능에 지대한 영향을 미친다(Seckl, 2001). 이러한 출생전 가소성(prenatal plasticity)은 태아가 최적의 자궁 외부 환경조건에 대비하기 위해 모체 단독 혹은 모체와 태아에 공동으로 작용하는 환경 요인들이 조직이나 기관에 발휘하는 기능상의 설정값을 변경시키기 위한 것으로 추정된다. 예를 들어, 저체중으로 태어난 신생아의 경우 성체가 되어 type2 당뇨병이나 고혈압과 같은 일부 질병들이 매우 높게 일어난다는 보고가 있는데(Barker, 2004), 이와 같은 자궁내 성장 지연(intrauterine growth retardation, IUGR)과 성인병 발병간의 연관으로부터 위해한 환경 요인들이 자궁내 태아 조직 발생 프로그램에 작용하여 성체의 기능 부전이나 질병을 초래한다는 태아기 프로그래밍 가설(fetal programming hypothesis)이 제시되었다(Gluckman et al., 2005; Meaney et al., 2007).

현재까지 스트레스에 의한 흰쥐 뇌 기능의 태아기 프로그래밍에 대해 상당량의 증거들이 축적되어왔다. 예를 들어 임

신한 어미를 낳는 원통형 플렉시글래스에 일정 시간 넣어 두는 비교적 손쉬운 실험 모델인 속박(restraint) 또는 부동(immobilization) 스트레스 모델을 사용한 경우만 한정해도 태어난 수컷의 (i) H-P-A 축 기능장애(Henry et al., 1994; Koehl et al., 1999), (ii) 대사 및 면역 기능장애(Vallée et al., 1996; Vanbesien-Mailliot et al., 2007), (iii) 섭식 행동 장애(Vallée et al., 1996), (iv) 수면 장애(Dugovic et al., 1999), (v) 불안-우울 장애(Vallee et al., 1997; Morley-Fletcher et al., 2003), (vi) 약물 오용(Deminiere et al., 1992), (vii) 학습 및 기억 장애(Vallée et al., 1999) 등에 대한 보고들이 있다.

이러한 장애들은 (a) 출생 전 스트레스 - (b) 모체/태아의 HPA 축 활성에 의한 glucocorticoid 과분비 - (c) 뇌의 기능적, 구조적 변화라는 방식으로 프로그래밍되었다고 해석되며, 특히 신경세포의 가소성(neuroplasticity)에 대한 좋은 예가 되어 그 상세한 분자적 기작에 대한 연구들도 활발히 진행 중이다. 간단히 살펴보면, 모체 스트레스에 반응하기 위한 해마의 GR 발현의 증가는 ① 세로토닌 전환의 증가로부터 시작되어, ② 세로토닌의 수용체(5-HT₇ type) 결합, ③ 세포 내 cAMP의 증가와 protein kinase A(PKA) 활성 증가, ④ 전사조절물질인 nerve growth factor inducible protein-A(NGFI-A)의 GR 유전자 결합의 순서로 일어난다(McCormick et al., 2000; Weaver et al., 2007). 또한, 해마의 GR 발현은 일반적인 후생학적 조절기작처럼 DNA methylation(Razin, 1998)과 chromatin 구조 변화(Kadonaga, 1998)에 의해 조절된다.

본 논문은 출생 전 스트레스에 의한 수컷 흰쥐의 성행동과 생식 내분비 패턴에 대한 연구들을 소개하고자 하는데, 이는 출생 전의 글루코코르티코이드 샤워(glucocorticoid shower)에 의해 뇌의 프로그래밍이 정상과는 다른 방식으로 일어나 후생학적인 반응을 초래하리라는 가설을 기반으로 하는 것이다. 그런데 태아 뇌에서 aromatase에 의해 전환된 에스트로겐이 수컷형 뇌를 결정하고(McCarthy, 1994), 신생아기 수컷에 에스트로겐을 주사하면 성체기 성행동이 변화한다는 보고(Feder & Whalen, 1965)로 알 수 있듯이, 성 스테로이드 호르몬의 태아/신생아기 프로그래밍 효과에 대한 정보는 스트레스 및 부신피질호르몬에 의한 뇌 기능 조절 연구들보다도 더 방대하다. 따라서 출생 전 스트레스에 의한 수컷 흰쥐의 성행동과 생식 내분비 패턴의 프로그래밍 과정에서 정소로부터의 테스토스테론과 부신으로부터의 글루코코르티코

이드가 각각 어떤 역할을 담당하고 어떤 상관관계를 형성하는 지는 흥미로운 주제가 될 것이다.

출생전 스트레스에 의한 생식 관련지표들의 변화

설치류에서 임신중 모체에 가한 스트레스에 의해 수컷 새끼의 성행동 양상을 탈남성화(demasculinization) 또는 여성화(feminization) 시킬 수 있고, 이 과정에서 글루코코르티코이드가 중요한 역할을 담당하리라는 가설이 제기된 이래 이를 검증하는 일련의 연구들이 수행되었다. 임신한 흰쥐 모체에 ACTH(20 IU/day), 코르티코스테론(7 mg/kg BW, 1일 3회) 또는 dexamethasone(DEX; 0.1 mg/kg BW, 1일 1회)을 처리한 모델에서, DEX와 CORT에 의해 태어난 수컷 새끼의 생식기-항문 거리(anogenital distance, AGD)가 비정상임이 관찰되었고, 스트레스 처리군에서 태어난 수컷들의 성체에 암컷에 의해 유발되는 수컷 성행동 발현이 저하되었으며, 이 때 DEX 처리군을 제외하고는 다른 정상 수컷(stud)에 대한 암컷 성행동 양상인 롤도시스 지수(lordosis quotient)는 변화가 없었다(Holson et al., 1995). 이 결과는 출생전 DEX 노출에 의해 탈남성화가 유발되어 수컷 새끼의 성체기 성행동이 영향을 받음을 시사하였다. 임신 14~19일 동안 DEX (0.1mg/kg BW, 1일 1회)을 투여한 유사한 연구에서, 생후 35일된 DEX 처리군 수컷은 대조군에 비해 혈중 테스토스테론 수준이 유의하게 감소(45.6%)하였지만 LH 수준은 변화가 없었는데, 이는 모체의 높은 부신피질호르몬 수준에 반응하여 분화/발생중인 태아 생식소 세포에서 직접적인 프로그래밍이 일어나 Leydig 세포의 성스테로이드 호르몬 합성과 분비에 영향을 미침을 시사한다(Page et al., 2001). 그런데, 수컷 흰쥐에서 성행동의 동기 부여와 교미는 뇌의 nucleus accumbens로부터의 도파민 분비와 밀접한 연관이 있다. 임신 15일에서 19일까지 매일 두 시간씩 부동 스트레스를 가한 결과, 성체에 교미대상 선호도에서 훨씬 탈남성화되어 성적으로 자극된 암컷에 대한 관심을 적게 보였으나 수컷에 관심을 보이는 여성화 경향을 보이지는 않았으며, 암컷과의 교미 활성이 현저히 떨어졌는데, 이때 nucleus accumbens로부터의 도파민 분비 양상은 변하지 않았다(Wang et al., 2006). 이는 출생전 스트레스가 수컷 흰쥐의 성적 동기 부여에 있어서 여성화가 아닌 탈남성화를 유도함을 나타내는 결과였다. 임신한 생쥐에 하루 3회씩 빛, 열, 소음 스트레스를

가한 결과, 수컷 새끼의 교미대상 선호도 조사에서 암컷 선호도는 감소하고 수컷 선호도는 증가하였으며, 마운팅 간 소요시간의 증가와 횡수의 감소, 삽입 간 소요시간의 증가와 삽입 횡수의 감소, 롤도시스 횡수와 지수의 증가가 관찰되었다(Meek et al., 2006). 이는 부신피질호르몬과 같은 호르몬성 물질 투여가 없이도 임신전 스트레스만으로도 수컷 새끼의 교미대상 선호도를 유의하게 변화시킬 수 있음을 보인 것이다. 또한, 이 연구에서 스트레스에 노출된 수컷 생쥐가 탈남성화는 물론 여성화까지도 보였는데, 이러한 선행 연구들과의 결과 차이는 흰쥐와 생쥐라는 종간 차이 또는 스트레스의 종류, 강도, 빈도, 노출 시점과 기간 등에 따라 나타나는 반응의 차이로 추정되는데, 후자의 경우 아마도 일종의 임계수준까지는 탈남성화가 일어나고 그 수준을 넘어서면 여성화까지 진행되는 것으로 생각된다.

한편, 임신 17일부터 19일까지의 흰쥐에 hydrocortisone acetate(1.5 mg/kg BW, 1일 1회) 투여한 모델에서, 출생시 체중 감소, 성숙 지연을 의미하는 AGD 축소 지연, 성체기 혈중 테스토스테론 감소, 저정량 무게 감소, 교미후 F₂ 세대의 유산률 증가, 교미시 마운팅 횡수 감소 등이 보고되었는데, 이는 임신 후기에 스트레스에 노출될 경우, 중추신경의 불완전한 남성화가 초래되어 장기간 생식 능력과 성행동 이상이 나타날 수 있음을 시사한다(Pereira et al., 2003). 저자들의 후속 연구에서 임신 후기에 hydrocortisone에 노출될 경우, 성체기 수컷의 부신, 정소, 정관의 무게 감소, 혈중 테스토스테론 수준 감소, 그리고 카테콜아민류에 대한 저정량의 반응(예, 장력 측정)이 유의하게 감소함이 관찰되었는데, 임신 후기의 스트레스가 출생후 H-P-A 축의 이상을 야기하지는 않았지만 시상하부의 불충분한 남성화와 같이 H-P-G 축의 활성을 변화시켜 혈중 LH와 테스토스테론 감소, 이어 생식기관의 무게 감소 등 사춘기 지연이 초래됨을 보고하였다(Pereira & Piffer, 2005).

지난 20여년 동안 포유류의 뇌에서 해부학적으로 성적 이형성을 보이는 지역과 성/교미 행동 및 생식내분비지표들 간의 상관관계에 대한 정보가 많이 축적되었다(Gorski, 1985; Döhler, 1991; Hofman & Swaab, 1991). 대표적으로 수컷에서 더 발달되는 지역이 sexually dimorphic nucleus of the preoptic area(SDN-POA)이고, 암컷에서 더 발달되는 지역은 anteroventral periventricular nucleus(AVPV)이다. 출생전 스트레스에 의해 수컷 새끼의 SDN-POA가 유의하게 축

소되고, 성체기에 수컷 교미행동이 감소하며, 혈중 테스토스테론 수준이 감소함이 보고되었다(Anderson et al., 1986). 그런데, 이 연구에서 비록 어미를 통해 스트레스를 받았어도 SDN-POA 지역의 부피가 감소하지 않은 수컷은 대조군과 동일한 성적 활성을 보였는데, 이때의 SDN-POA 부피는 낮은 성적 활성을 보이는 동물의 것보다 2배 정도 컸고, 동일한 상관관계가 혈중 테스토스테론 수준과 성적 활성 간에도 나타났다. 유사한 연구에서, 임신 마지막 주에 빛과 속박 스트레스를 매일 3회 45분간 가한 흰쥐에서 태어난 수컷 새끼의 SDN-POA의 부피는 대조군 수컷보다는 작았지만 암컷보다는 컸고, 임신 18~19일에 수컷 태아에서 관찰되는 혈중 테스토스테론 수준 증가가 지연되었다(Kerchner & Ward, 1992). 수컷 새끼의 뇌 분화에 있어서 SDN-POA의 불완전한 남성화는 모체에 가해진 스트레스에 의해 새끼의 혈중 테스토스테론 수준이 억제되어 야기될 가능성을 시사한다. 또한, 임신 마지막 주에 걸쳐 열-빛-속박 스트레스를 복합적으로 매일 3회 45분간 가한 흰쥐에서 태어난 생후 90일된 수컷 가운데 교미 행동을 보이지 않는 개체들의 경우 대조군에 비해 SDN-POA가 유의하게 축소되었으나 교미를 하는 개체들의 경우는 크기가 차이가 없었으며, 대조군에서도 교미행동을 보이지 않는 개체들의 경우는 그렇지 않은 대조군 개체보다 유의하게 작은 SDN-POA를 보유하고 있었으며, 여성형 지표인 APVP 지역은 반대로 스트레스를 받은 수컷에서 유의하게 커지는 여성화를 보였다(Rhees et al., 1999). 이 결과, 역시 성행동과 뇌의 성적 이형 구조들 간의 강한 상관관계를 나타낸 것이다.

스트레스에 의한 수컷 새끼 뇌의 여성화 내지 탈남성화에 관여하는 신경전달물질 체계에 대한 연구들은 비교적 오래전부터 시작되었다. 1980년대 초에 출생전 스트레스에 의해 뇌의 특정지역의 세로토닌, 5-hydroxyindoleacetic acid(5-HIAA) 그리고 노르에피네프린(NE)의 변화가 관찰되었고, 이들과 혈중 코르티코스테론 수준과 상관관계가 있음이 보고된 바 있고(Peters, 1982), 임신 마지막 주에 매일 1시간 동안 속박 스트레스를 가한 결과 생후 10일경 수컷의 POA 내의 NE 함량과 mediobasal hypothalamus(MBH) 내의 5-HIAA 함량이 대조군에 비해 유의하게 증가하였고, 결국 POA 내 NE와 5-HIAA 함량과 MBH 내 도파민 함량의 암수간 차이가 사라졌다(Reznikov & Nosenko, 1996). 아마도 출생전 스트레스를 받은 수컷의 뇌에서 성적이형성을 보이는 지역내의

카테콜아민과 세로토닌 대사의 이상이 성분화와 신경내분비 기능의 장기적인 장애와 밀접한 관련이 있는 것으로 추정된다.

유사한 모델(임신 15~21일에 매일 1시간 부동 스트레스)을 사용한 연구에서도 출생전 스트레스는 생후 10일된 새끼의 시상상핵(suprachiasmatic nucleus, SCN) 부피를 감소시켜 수컷 특유의 성적이형성을 나타내지 않게 하였으며, POA와 MBH에서의 신경전달물질 대사의 성적이형성도 차단하였는데, hydrocortisone(임신 마지막 주에 매일 5 mg 투여) 주사에 의해서도 대단히 유사한 효과가 관찰되었다(Reznikov et al., 1999). 출생전 스트레스가 생식, 성행동 그리고 신경전달물질 대사에 미치는 영향을 조사한 연구에서, 임신 18~22일 동안 매일 1회 1시간씩 속박 스트레스를 가한 결과, 대조군에 비해 수컷 새끼의 체중, 생식기관의 무게 그리고 정자 관련 지표(예, 수와 부정소내 이동 시간 등)는 변화가 없었으나 부신의 무게가 감소하였고, 혈중 코르티코스테론 수준은 증가한 반면 테스토스테론 수준은 감소하였으며, 성행동 지표에서 최초 마운팅까지 소요시간과 삽입소요시간이 유의하게 연장되었고, 사정 회수가 감소하였다(Geraldine et al., 2005). 이때 선조체 모노아민 수준을 측정할 결과 vanilmandelic acid(VMA)와 도파민, 세로토닌과 그 대사체인 5-HIAA의 함량이 스트레스를 받은 수컷 새끼에서 유의하게 감소하였는데, 이는 모체 스트레스에 의한 F₁ 수컷의 생식능력 변화에 도파민과 세로토닌 신경전달물질이 매개함을 시사한다.

이러한 일련의 연구들은 성특이적으로 분화하는 뇌의 구조와 기능이 성행동과 신경내분비 조절에 미치는 임신중 모체의 스트레스와 밀접한 상관관계가 있음을 보여주는 것이다. 스트레스에 의한 수컷 새끼 뇌의 탈남성화는 모노아민 외에 내인성 오피오이드(endogenous opioid) 신호체계에 의해서도 매개되는 것으로 보이는데, 임신 마지막 주에 매일 1시간씩 속박 스트레스를 받은 생후 10일된 수컷 뇌에서의 aromatase와 5 α -reductase 활성과 카테콜아민 함량에서 나타나는 성적이형성의 지연이나 소실 효과가 스트레스를 가하기 전에 오피오이드 수용체 길항제인 naltrexone을 주사하면 사라짐이 보고되었다(Reznikov et al., 2005). 뇌의 5 α -reductase(isoform I)은 신경 스테로이드 합성에 관여하는 효소인데, 임신 15~18에 매일 속박 스트레스를 가한 모델에서, 임신 19일째 수컷 태아의 대뇌피질과 시상하부내의 5 α -reductase의 활성이 감소하였다가 출생 5일 후에는 대뇌피

질, 해마, 시상하부에서 대조군에 비해 증가함이 관찰되었다 (Ordyan & Pivina, 2005). 따라서 출생전 스트레스는 수컷 새끼의 뇌에서 카테콜아민, 세로토닌, 내인성 오피오이드 그리고 신경스테로이드 등으로 형성된 회로의 구성과 기능을 변화시켜 성체기의 생식능력과 성행동에 영향을 미치는 것으로 추정된다.

결 론

태아의 뇌는 출생전 프로그래밍에 대단히 민감한데, 특히 부신피질로부터의 글루코코티코이드는 강력한 뇌-프로그래밍 능력을 갖고 있다. 모체 스트레스에 의해 유도된 글루코코티코이드 입력에 의한 태아 뇌의 지속적인 과도 활성화는 신경 가소성을 증가시키는 새로운 프로그램을 제공한다. 이렇게 증가한 신경 가소성은 예측 불가능하거나 비우호적인 환경 변화들 속에서 개체가 더 잘 적응하도록 하는 증가된 표현형의 가소성(phenotypic plasticity)에 대한 기초가 될 것이다. 표현형의 가소성은 환경적인 압력에 대한 조화와 대응을 극대화하기 위해 특정 생물체들이 발생과 분화과정에서 미세조정(fine-tuning)한 결과로 나타나며, 궁극적으로 그 생명체가 감내할 수 있는 범위 내에서 생존을 보장하는 잠재력이 된다(Agrawal, 2001). 출생전 스트레스에 의해 성체기 F₁ 수컷의 생식지표 및 성행동 양상이 악화되는 경향을 보임은 태아기에 '협약한 곳'으로 예측된 미래 세상을 살아가기 위해 일정 부분 생식 능력을 포기하는 (재)프로그래밍에 기인하는 것으로 추정된다.

인용문헌

- Agrawal AA (2001) Phenotypic plasticity in the interactions and evolution of species. *Science* 294:321-326.
- Anderson RH, Fleming DE, Rhees RW, Kinghorn E (1986) Relationships between sexual activity, plasma testosterone, and the volume of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in prenatally stressed and non-stressed rats. *Brain Res* 370:1-10.
- Barker DJ (2004) The developmental origins of chronic adult disease. *Acta Paediatr Suppl* 93:26-33.
- De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M (1998) Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev* 19:269-301.
- Deminière JM, Piazza PV, Guegan G, Abrous N, Maccari S, Le Moal M, Simon H (1992) Increased locomotor response to novelty and propensity to intravenous amphetamine self-administration in adult offspring of stressed mothers. *Brain Res* 586:135-139.
- Döhler KD (1991) The pre- and postnatal influence of hormones and neurotransmitters on sexual differentiation of the mammalian hypothalamus. *Int Rev Cytol* 131: 1-57.
- Dugovic C, Maccari S, Weibel L, Turek FW, Van Reeth O (1999) High corticosterone levels in prenatally stressed rats predict persistent paradoxical sleep alterations. *J Neurosci* 19:8656-8664.
- Feder HH, Whalen RE (1965) Feminine behavior in neonatally castrated and estrogen-treated male rats. *Science* 147:306-307.
- Gerardin DC, Pereira OC, Kempinas WG, Florio JC, Moreira EG, Bernardi MM (2005) Sexual behavior, neuroendocrine, and neurochemical aspects in male rats exposed prenatally to stress. *Physiol Behav* 31;84: 97- 104.
- Gluckman PD, Hanson MA, Pinal C (2005) The developmental origins of adult disease. *Matern. Child Nutr* 1:130-141.
- Gorski RA (1985) Sexual dimorphisms of the brain. *J Anim Sci* 61 Suppl 3:38-61.
- Henry C, Kabbaj M, Simon H, Le Moal M, Maccari S (1994) Prenatal stress increases the hypothalamo-pituitary-adrenal axis response in young and adult rats. *J Neuroendocrinol* 6:341-345.
- Hofman MA, Swaab DF (1991) Sexual dimorphism of the human brain: myth and reality. *Exp Clin Endocrinol* 98:161-170.
- Holmes MC, Abrahamsen CT, French KL, Paterson JM, Mullins JJ, Seckl JR (2006) The mother or the fetus? 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 null mice provide evidence for direct fetal programming of behavior by endogenous glucocorticoids. *J Neurosci* 26:

- 3840-3844.
- Holson RR, Gough B, Sullivan P, Badger T, Sheehan DM (1995) Prenatal dexamethasone or stress but not ACTH or corticosterone alter sexual behavior in male rats. *Neurotoxicol Teratol* 17:393-401.
- Kadonaga JT (1998) Eukaryotic transcription: an interlaced network of transcription factors and chromatin-modifying machines. *Cell* 92:307-313.
- Kerchner M, Ward IL (1992) SDN-MPOA volume in male rats is decreased by prenatal stress, but is not related to ejaculatory behavior. *Brain Res* 581:244-251.
- Koehl M, Darnaudéry M, Dulluc J, Van Reeth O, Le Moal M, Maccari S (1999) Prenatal stress alters circadian activity of hypothalamo-pituitary-adrenal axis and hippocampal corticosteroid receptors in adult rats of both gender. *J Neurobiol* 40:302-315.
- Mairesse J, Lesage J, Breton C, Bréant B, Hahn T, Darnaudéry M, Dickson SL, Seckl J, Blondeau B, Vieau D, Maccari S, Viltart O (2007) Maternal stress alters endocrine function of the fetoplacental unit in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 292:E1526-1533.
- Maywood ES, O'Neill J, Wong GK, Reddy AB, Hastings MH (2006) Circadian timing in health and disease. *Prog Brain Res* 153:253-269.
- McCarthy MM (1994) Molecular aspects of sexual differentiation of the rodent brain. *Psychoneuroendocrinol* 19:415-427.
- McCormick JA, Lyons V, Jacobson MD, Noble J, Diorio J, Nyirenda M, Weaver S, Ester W, Yau JL, Meaney MJ, Seckl JR, Chapman KE (2000) 5'-heterogeneity of glucocorticoid receptor messenger RNA is tissue specific: differential regulation of variant transcripts by early-life events. *Mol Endocrinol* 14:506-517.
- McEwen BS, Wingfield JC (2003) The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Horm Behav* 43:2-15.
- Meaney MJ, Szyf M, Seckl JR (2007) Epigenetic mechanisms of perinatal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal function and health. *Trends Mol Med* 13:269-277.
- Meek LR, Schulz KM, Keith CA (2006) Effects of prenatal stress on sexual partner preference in mice. *Physiol Behav* 89:133-138.
- Murphy VE, Zakar T, Smith R, Giles WB, Gibson PG, Clifton VL (2002) Reduced 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity is associated with decreased birth weight centile in pregnancies complicated by asthma. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1660-1668.
- Ordyan NE, Pivina SG (2005) Effects of prenatal stress on the activity of an enzyme involved in neurosteroid synthesis during the "critical period" of sexual differentiation of the brain in male rats. *Neurosci Behav Physiol* 35:931-935.
- Page KC, Sottas CM, Hardy MP (2001) Prenatal exposure to dexamethasone alters Leydig cell steroidogenic capacity in immature and adult rats. *J Androl* 22: 973-980.
- Pereira OC, Piffer RC (2005) Puberty installation and adrenergic response of seminal vesicle from rats exposed prenatally to hydrocortisone. *Life Sci* 77:1381-1390.
- Pereira OC, Arena AC, Yasuhara F, Kempinas WG (2003) Effects of prenatal hydrocortisone acetate exposure on fertility and sexual behavior in male rats. *Regul Toxicol Pharmacol* 38:36-42.
- Peters DA (1982) Prenatal stress: effects on brain biogenic amine and plasma corticosterone levels. *Pharmacol Biochem Behav* 17:721-725.
- Razin A (1998) CpG methylation, chromatin structure and gene silencing—a three-way connection. *EMBO J* 17: 4905-4908.
- Reznikov AG, Nosenko ND (1996) Early postnatal changes in sexual dimorphism of catecholamine and indoleamine content in the brain of prenatally stressed rats. *Neuroscience* 70:547-551.
- Reznikov AG, Nosenko ND, Tarasenko LV (1999) Prenatal stress and glucocorticoid effects on the developing gender-related brain. *J Steroid Biochem Mol Biol* 69:109-115.
- Reznikov AG, Nosenko ND, Tarasenko LV (2005) Opioids are responsible for neurochemical feminization of the brain in prenatally stressed male rats. *Neuro Endocrinol*

- Lett 26:35-38.
- Rhees RW, Al-Saleh HN, Kinghorn EW, Fleming DE, Lephart ED (1999) Relationship between sexual behavior and sexually dimorphic structures in the anterior hypothalamus in control and prenatally stressed male rats. *Brain Res Bull* 50:193-199.
- Seckl JR (2001) Glucocorticoids, ageing and nerve cell damage. *J Neuroendocrinol* 12:709-710.
- Vallée M, MacCari S, Delli F, Simon H, Le Moal M, Mayo W (1999) Long-term effects of prenatal stress and postnatal handling on age-related glucocorticoid secretion and cognitive performance: a longitudinal study in the rat. *Eur J Neurosci* 11:2906-2916.
- Vallée M, Mayo W, Maccari S, Le Moal M, Simon H (1996) Long-term effects of prenatal stress and handling on metabolic parameters: relationship to corticosterone secretion response. *Brain Res* 712:287-292.
- Vanbesien-Mailliot CC, Wolowczuk I, Mairesse J, Viltart O, Delacre M, Khalife J, Chartier-Harlin MC, Maccari S (2007) Prenatal stress has pro-inflammatory consequences on the immune system in adult rats. *Psychoneuroendocrinol* 32(2):114-124.
- Vieau D, Sebaai N, Léonhardt M, Dutriez-Casteloot I, Molendi-Coste O, Laborie C, Breton C, Deloof S, Lesage J (2007) HPA axis programming by maternal undernutrition in the male rat offspring. *Psychoneuroendocrinol* 32 Suppl 1:S16-20.
- Viltart O, Vanbesien-Mailliot CC (2007) Impact of prenatal stress on neuroendocrine programming. *Scient World J* 7:1493-1537.
- Wang CT, Shui HA, Huang RL, Tai MY, Peng MT, Tsai YF (2006) Sexual motivation is demasculinized, but not feminized, in prenatally stressed male rats. *Neuroscience* 138:357-364.
- Weaver IC, D'Alessio AC, Brown SE, Hellstrom IC, Dymov S, Sharma S, Szyf M, Meaney MJ (2007) The transcription factor nerve growth factor-inducible protein a mediates epigenetic programming: altering epigenetic marks by immediate-early genes. *J Neurosci* 27:1756-1768.