

# 수컷 생쥐에서 에스트로겐 수용체 촉진제의 농도별 투여에 의한 부속 생식샘의 형태학적 변화

조영국, 한지연<sup>1</sup>, 조현욱<sup>1,\*</sup>

서영대학교 임상병리과, <sup>1</sup>순천대학교 생명산업과학대학 생물학과

## Morphological Changes of Accessory Genital Organs Induced by Treatment with Different Concentration of Estrogen Receptor Agonist in the Male Mouse

Young Kuk Cho, Ji Yeon Han<sup>1</sup> and Hyun Wook Cho<sup>1,\*</sup>

Department of Laboratory Medicine, Seoyeong University, Gwangju 500-742, Korea  
<sup>1</sup>Department of Biology, College of Bio-industry Science, Suncheon National University,  
Suncheon 540-742, Korea

(Received October 22, 2011; Revised December 22, 2011; Accepted December 23, 2011)

### ABSTRACT

The aim of the present study is to validate the effects of treatment with different concentration of estrogen receptor alpha agonist, propyl pyrazole triol (PPT) on the weight and histological structure in the accessory reproductive organs (ventral prostate, seminal vesicle and preputial gland) of male mouse. Treated groups received different doses of PPT 0.01 mg, 0.1 mg and 1.0 mg per week respectively, for 3, 5, and 8 weeks. In general, the weight of reproductive organs was increased in PPT 0.01 mg and 0.1 mg treatment, however decreased in PPT 1.0 mg treatment. Epithelial tissues in the ventral prostate were changed from simple columnar epithelium to squamous or cuboidal epithelium in the treated groups. On week 3, PPT groups caused decrease of epithelial cell height in the ventral prostate. Lumen of the seminal vesicle was narrowed in the treated group. Epithelial cell height of seminal vesicle was reduced in the PPT treatment. Acinus tissue of preputial gland in PPT 1.0 mg treatment was dramatically atrophied than that of control group. These results are useful as a reference to determine the administration concentration of PPT in experiments for understanding the physiological functions of estrogen in the male.

**Keywords** : Preputial gland, Propyl pyrazole triol, Seminal vesicle, Ventral prostate

### 서론

스테로이드 계열의 호르몬인 에스트로겐의 일차적 기능은

생식기능을 활성화시키고 유지하는 것으로 최근 에스트로겐과 결합하는 수용체의 기능에 관심이 집중되어 왔다(Couse & Korach, 1999, 2004). 에스트로겐은 암컷 생식계 내에서 수용체와 비공유 복합체를 형성함으로써 생리적 대사의 조

이 논문은 순천대학교 대학자체(일반) 학술연구비 공모과제로 연구되었음.

\* Correspondence should be addressed to Dr. Hyun Wook Cho, Department of Biology, College of Bio-industry Science, Suncheon National University, Suncheon 540-742, Korea. Ph.: (061) 750-3614, Fax: (061) 750-3208, E-mail: hwcho@suncheon.ac.kr

절기능을 담당하는 것으로 알려져 있으며, 또한 수컷 내에서도 생식기관인 부정소, 수출소관, 전립샘, 정낭 등에서 그 기능이 발현되는 것으로 보고되어 있다 (Hess et al., 1997; Cho et al., 2003). 체내 에스트로겐 기능발현의 기작은 에스트로겐 수용체 (estrogen receptor, ER)와 결합을 통해 형성된 복합체가 목표 유전자의 프로모터와 작용하여 전사수준을 조절함으로써 이루어진다 (Han et al., 1999). ER은 핵 수용체의 한 종류로 핵에 존재하고 있으며, 에스트로겐과 결합 후 핵 속의 DNA에 결합하여 프로게스테론 수용체 (progesterone receptor, PR), 성장인자 등 유전자 발현에 관여하여 조직의 성장과 분화에 영향을 미친다 (Kuiper et al., 1996). 지금까지 알려져 있는 ER의 종류는 ER 알파 (estrogen receptor alpha, ER $\alpha$ )와 그 이후 발견된 ER 베타 (estrogen receptor beta, ER $\beta$ )가 있다 (Couse & Korach, 1999; O'Donnell et al., 2001). 수용체의 발현양상은 종류에 따라 다소 차이가 있으나, ER $\alpha$ 는 주로 암컷 생식기관에, ER $\beta$ 는 정소나 전립샘과 같은 수컷의 생식기관과 난소에서 각각 발현된다고 알려져 있다. 따라서 ER $\alpha$ 와 ER $\beta$ 는 발현정도에 차이는 있으나 암컷과 수컷의 생식기관에 두 수용체 모두 존재하는 것으로 보고되고 있다 (Mosselman et al., 1996).

지금까지 동물 체내에 있는 에스트로겐의 기능을 규명하기 위한 다양한 연구로써 ER $\alpha$ 가 유전적으로 결핍된 ( $\alpha$  estrogen receptor knockout,  $\alpha$ ERKO) 생쥐 (Couse & Korach, 1999; Hess, 2003)를 이용하거나, 또는 ICI 182,780과 같은 ER 저해제를 투여하여 연구하기도 하였다 (Oliveira et al., 2001, 2003; Cho et al., 2003). 또한 선택적 ER 조절제 (selective estrogen receptor modulator, SERM)를 활용하여 수용체와 결합과정에서 촉진제 (agonist) 및 억제제 (antagonist)의 역할을 분석하는 실험을 통해 ER의 생물학적 기능을 규명하기도 하였으며 (Kraichely et al., 2000; Han & Cho, 2009; Han et al., 2011), 수컷생식기관의 부속생조직을 면역조직화학적 (immunohistochemistry) 방법으로 염색 후 수용체의 존재유무를 광학현미경을 통해 확인하는 방법도 연구되었다 (Yamashita, 2004).

본 실험에서 사용한 SERM인 propyl pyrazole triol (PPT)는 ER $\alpha$  촉진제로서 수용체와 높은 친화성을 나타내며 ER $\beta$ 에 비해 ER $\alpha$ 와 410배 혹은 1,000배 이상의 높은 친화성이 있는 것으로 알려져 있다 (Stauffer et al., 2000; Sun et al., 2002). 본 연구에서는 이 PPT를 농도별로 각각 3주, 5주, 8주에 걸쳐 투여한 후 수컷 생쥐 부속생식샘인 전립샘, 정낭 및 포피샘의 무게와 세포형태학적 변화를 관찰하였다. 이러한 실험결과를 통해, 에스트로겐 촉진제 PPT를 이용하여 수컷 생쥐 내 에스트로겐 기능을 규명하는 다양한 실험 과정에 있어서 필요한 PPT 농도 결정에 참고자료로 활용될 수 있을 것으로 생각된다.

## 재료 및 방법

### 1. 실험동물

8주령 수컷 생쥐 C57BL/6((주)오리엔트바이오에서 구입) 48마리를 사육실 환경에서 2주간 사육하여 순응시킨 후 실험에 사용하였다. 본 실험은 순천대학교 동물실험윤리위원회의 승인 하에 표준작업지침서에 따라 수행되었으며 사육실 조건은  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ,  $50 \pm 5\%$ 의 상대습도와 12시간의 명암 주기를 유지하고 물과 사료(천하제일사료, 대전)는 자유롭게 섭취하도록 하였다. 실험동물은 대조군 (n=12)과 처리군 (n=36)으로 나누었으며 처리군은 ER $\alpha$  촉진제인 PPT (4,4',4''-(4-propyl-[1H]-pyrazole-1,3,5-triyl)tris-phenol, Tocris Cookson Ltd.)의 투여 농도 (0.01 mg, 0.1 mg, 1.0 mg)에 따라 3군으로 나눈 후 각각 12마리씩 배정하였다. 대조군은 매주 1회씩 castor oil 0.3 mL를 목덜미에 피하주사 하였으며, 처리군은 PPT를 각 농도별로 castor oil 0.3 mL에 vortex로 희석한 다음 매주 1회씩 목덜미에 피하주사 하였다. 실험동물은 약물 투여 3주, 5주, 8주 후에 4% glutaraldehyde로 관류하여 희생시켰다. 관류 희생 방법은 먼저 생쥐 한 마리당 헤파린 0.1 mL를 주입하고, 이어서 100 mg/kg 농도로 펜토 탈소디움 (주식회사 중외제약)을 주입하여 마취시켰다. 그 후 복강 및 흉강을 동시에 절개하여 심장을 노출시키고 곧바로 4% glutaraldehyde를 생쥐의 좌심실에 관류용 바늘을 찔러 넣어 peristaltic pump로 20분간 관류하여 희생시켰다.

### 2. 부속 생식샘 무게 측정

관류 희생시킨 후 수컷 생쥐의 부속생식샘인 복부 전립샘, 정낭, 포피샘을 적출하여 관류 용액과 동일한 4% glutaraldehyde에  $4^\circ\text{C}$  상태로 보관하고, 필요한 때에 사용하였다. 생식샘의 무게 변화를 확인하기 위해 각각의 기관을 여과지에 올려 건조시킨 후, 곧바로 1개의 복부 전립샘, 1개의 정낭, 1개의 포피샘 무게를 각각 측정하고 그 평균값을 구하였다.

### 3. 조직표본 제작

현미경용 조직표본을 만들기 위해 면도칼로 각 부속샘을 잘라서 적절한 크기의 조직을 만들었다. 이 조직을 0.01 M phosphate buffer (pH 7.4)로 세척한 후, 농도 순으로 ethanol을 거쳐 JB-4에 포매하였다. 포매된 조직은 microtome으로 2.5  $\mu\text{m}$  두께의 절편을 제작하였으며, periodic acid-Schiff (PAS)와 hematoxylin으로 이중 염색하였다. 절편을  $35^\circ\text{C}$  slide warmer에서 건조시킨 다음 permount로 봉입하여 조직 표본을 제작하였다.

4. 조직학적 분석

각 부속샘의 조직학적 변화를 확인하기 위해 광학 현미경에 부착된 SPOT digital camera (Model No. 11.2 Color Mosaic, Diagnostic Instruments Inc.)를 이용하여 조직표본을 촬영한 후 Video Test Image Analysis System을 이용하여 각 부속샘 조직의 형태학적 변화를 조사하였다. 조직표본에서 각각의 전립샘, 정낭의 내강 (lumen)과 접하고 있는 단층상피세포의 변화를 확인하기 위해, 그 상피세포의 기저막에서부터 자유면까지의 수직높이를 측정하였는데 부속샘마다 30개의 상피세포 높이를 측정하고 그 평균을 구하였다. 포피샘의 경우, 내강과 접한 상피조직이 단층 또는 중층상피로 되어 있고 또 세포의 높이가 아주 불규칙하여 상피세포의 높이를 측정하지 않았다.

대조군과 처리군의 통계학적 분석은 Microsoft Office Excel의 one-way ANOVA Test를 활용하였으며, P value 0.05 미만을 유의한 차이가 있는 것으로 하였다.

결 과

1. 부속생식샘의 무게 변화

대조군에 비해 농도별로 투여한 PPT의 처리군의 경우 3, 5, 8주 동안의 전 실험기간 동안에 복부 전립샘의 무게가 증가하는 경향을 나타내었지만, 상대적 고농도인 PPT 1.0 mg 처리 후 3주의 경우, 대조군과 같거나 8주째에서는 대조군에 비해 감소하는 경향을 나타내었다. 투여 농도별로 살펴보면, 처리군 3주째 전립샘의 무게는 PPT 농도 0.01 mg에서 무게 7.05 mg, 농도 0.1 mg에서 무게 6.72 mg, 농도 1.0 mg에서 무게 5.43 mg처럼, PPT 처리 농도가 높아질수록 전

립샘 무게가 감소하는 경향을 보였으며, 8주째에서도 동일한 양상을 보였다 (Table 1).

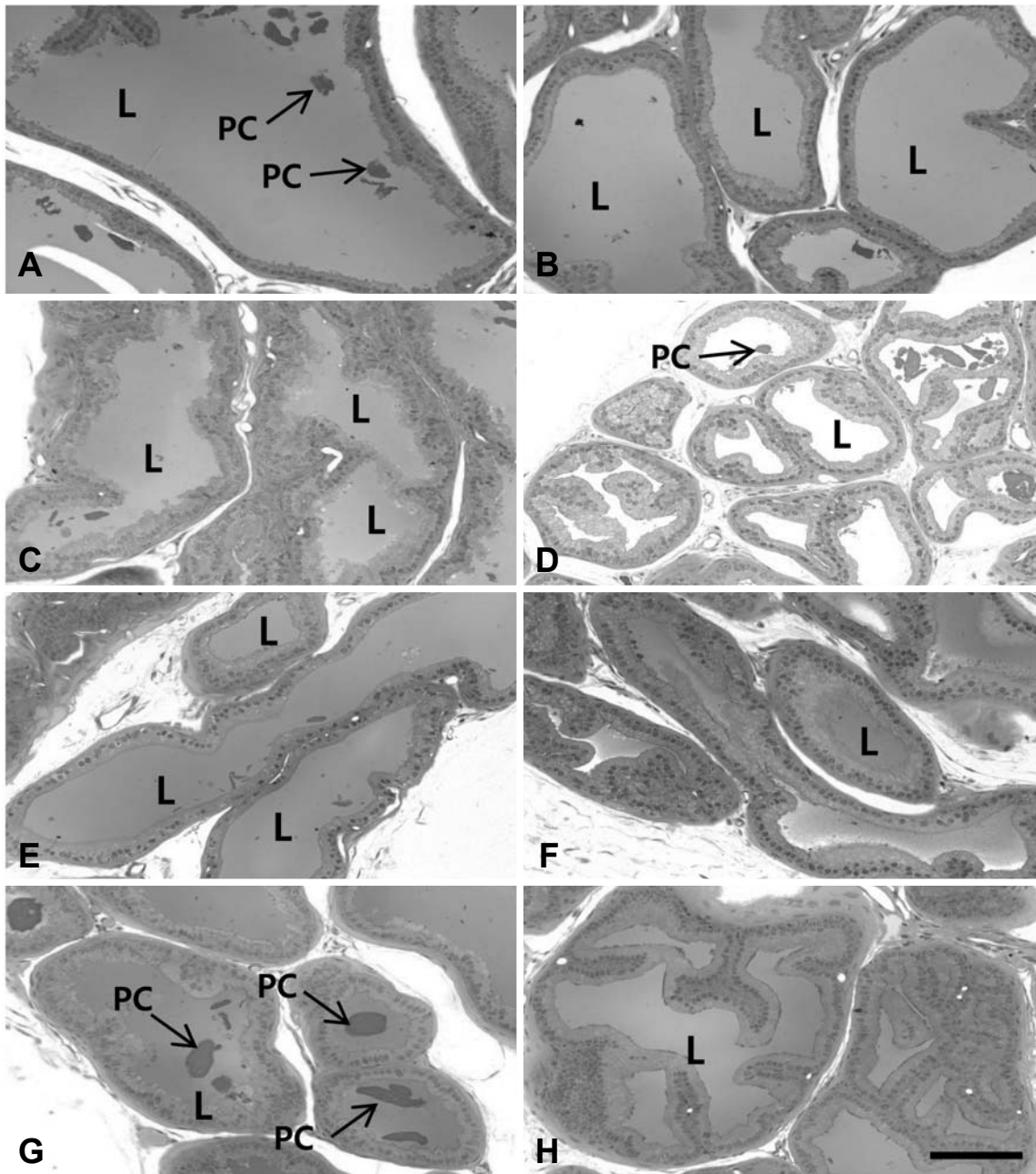
PPT 처리 기간별로 살펴보면, 농도 0.01 mg 처리의 경우 3주째에서는 전립샘 무게가 7.05 mg, 5주째에 11.75 mg, 8주째에 9.60 mg으로 나타났고, 이것은 전립샘 무게가 5주째까지 증가했다가 8주째에서는 감소하였다는 것을 나타낸다. 이런 양상은 PPT 0.1 mg 처리군의 전립샘 무게 6.72 mg (3주), 11.28 mg (5주), 9.53 mg (8주)에서 볼 수 있는 것처럼, PPT 0.01 mg 처리군과 동일한 전립샘 무게의 변화 양상을 나타내었다. PPT 1.0 mg 처리군의 경우도 마찬가지로 3주째에 비해 전립샘 무게가 증가하였다가 (5주) 감소하는 (8주) 경향을 보였다.

전체적으로 보면 정낭의 경우, 대조군에 비해 PPT 처리군의 무게가 투여 기간별로, 그리고 농도별로 조금씩 다르게 나타났다. 구체적으로 살펴보면, 3주째 정낭 대조군 무게 67.00 mg에 비해 PPT 처리 농도 0.01 mg에서 정낭 무게 62.86 mg, 처리 농도 0.1 mg에서 정낭 무게 67.13 mg, 처리 농도 1.0 mg에서 정낭 무게 31.17 mg으로 나타났다. 이처럼 3주째 대조군에 비해 PPT 처리군 정낭의 무게가 0.1 mg에서는 증가하고 나머지 처리군 농도에서는 감소하는 경향을 보였다. 이런 양상은 5주째 실험에서도 동일하게 나타났다. 8주째 실험의 경우, 대조군 정낭 무게 73.80 mg에 비해 PPT 1.0 mg 처리군에서는 정낭 무게가 24.90 mg으로 나타나 급격하게 감소하였다. 한편으로 PPT 농도 0.01 mg 처리군의 경우 3주째에서는 62.86 mg, 5주에서는 71.25 mg, 8주에서는 83.40 mg으로 나타나 실험기간이 길어질수록 정낭 무게가 증가하는 경향을 보였다. PPT 농도 0.1 mg 처리군에서도 기간이 길어질수록 정낭 무게가 증가하는 동일한 양상을 보였다. 그러나 1.0 mg 처리군의 경우 3주 31.17 mg에 비해 8주 24.90 mg으로 나타나, 정낭 무게가 감소하는 경향을 보

**Table 1.** Concentration effects of PPT on the reproductive organ weight of control and treated groups throughout 3, 5, and 8 weeks post treatment

Weight (mg)	Group	Post treatment (week)		
		3	5	8
Ventral prostate	Control	5.43 ± 2.34	7.50 ± 2.60	7.50 ± 2.60
	PPT 0.01 mg	7.05 ± 1.47	11.75 ± 2.89	9.60 ± 2.36
	PPT 0.1 mg	6.72 ± 2.41	11.28 ± 2.77	9.53 ± 1.92
	PPT 1.0 mg	5.43 ± 1.08	11.50 ± 4.14	7.35 ± 3.47
Seminal vesicle	Control	67.00 ± 18.16	73.80 ± 14.31	73.80 ± 14.31
	PPT 0.01 mg	62.86 ± 6.70	71.25 ± 10.45	83.40 ± 15.36
	PPT 0.1 mg	67.13 ± 10.45	77.90 ± 10.68	99.93 ± 2.69*
	PPT 1.0 mg	31.17 ± 14.41*	43.30 ± 29.29	24.90 ± 13.81*
Preputial gland	Control	22.68 ± 17.81	19.44 ± 13.30	19.44 ± 13.30
	PPT 0.01 mg	22.99 ± 6.66	31.21 ± 10.01	37.74 ± 9.59
	PPT 0.1 mg	31.88 ± 12.30	27.98 ± 7.59	31.09 ± 5.72
	PPT 1.0 mg	14.88 ± 3.22	25.13 ± 9.28	17.25 ± 3.78

Values represent mean ± SD.  
\*P < 0.05 compared with control group.



**Fig. 1.** Photomicrographs of ventral prostate on week 3 post treatment from control (A) and PPT treated groups of 0.01 mg (B), 0.1 mg (C) and 1.0 mg (D). Photomicrographs on week 5 post treatment from control (E) and PPT 1.0 mg (F), and on week 8 from control (G) and PPT 1.0 mg (H). Lumen of ventral prostate was narrowed in the treated group compared with control. L, lumen; PC, proconcretion. Bar size=100 $\mu$ m.

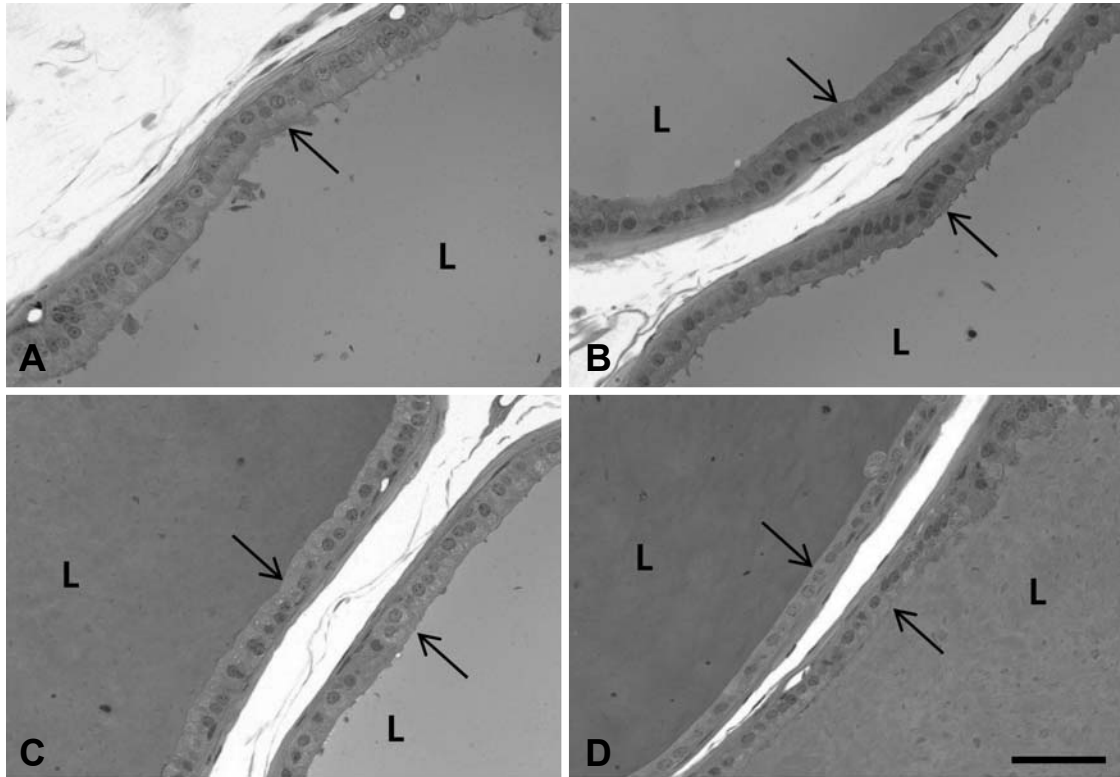
였다.

포피샘 무게를 보면, 3주째의 경우 대조군 22.68 mg에 비해 PPT 0.01 mg 처리군의 포피샘 무게 22.99 mg, PPT 0.1 mg 처리군의 포피샘 무게 31.88 mg로 나타나 처리군 농도가 높아질수록 무게가 증가하였지만 PPT 1.0 mg 처리군에서는 14.88 mg으로 나타나 감소되었다. 8주째의 경우에도 대조군에 비해 PPT 0.01 mg 처리군과 0.1 mg 처리군에서는

포피샘 무게가 증가하였지만 1.0 mg 처리군에서는 감소하였다. 5주째의 경우, 대조군에 비해 PPT 처리군 모든 농도에서 포피샘 무게가 증가되는 경향을 보였다.

## 2. 복부 전립샘의 조직학적 변화

현미경으로 관찰한 3주째 대조군의 복부 전립샘의 경우, 도관의 내강(duct lumen)에 들어 있는 물질이 PAS에 중등



**Fig. 2.** Higher magnification of ventral prostate cell height on week 3 post treatment from control (A) and PPT treated groups of 0.01 mg (B), 0.1 mg (C) and 1.0 mg (D). Epithelial cell height (arrows) lining to the lumen was decreased in the treated group. L, lumen. Bar size=50µm.

**Table 2.** Concentration effects of PPT on the epithelial cell height of ventral prostate and seminal vesicle from control and treated groups throughout 3, 5, and 8 weeks post treatment

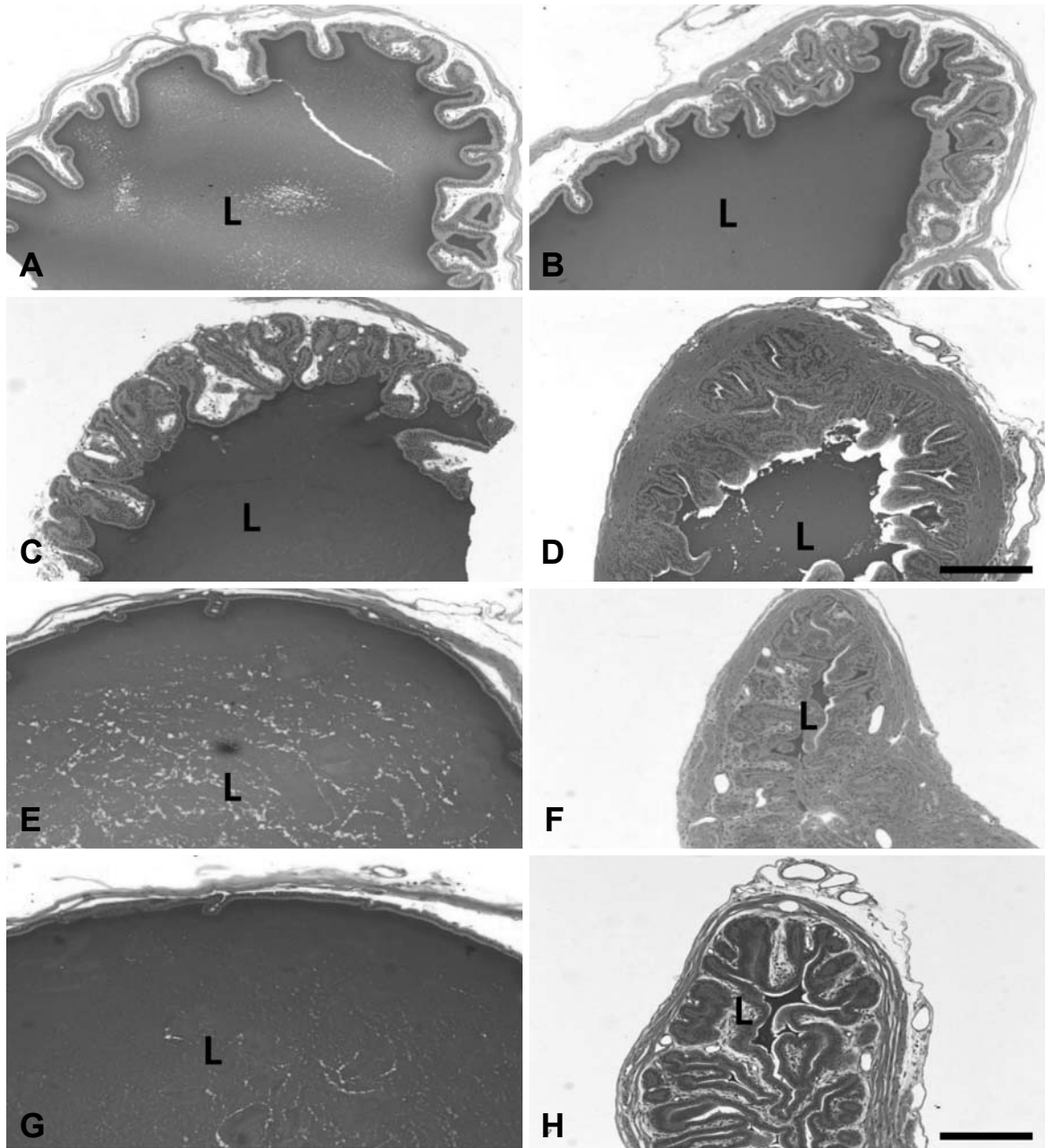
Epithelial cell height (µm)	Group	Post treatment (week)		
		3	5	8
Ventral prostate	Control	18.74 ± 1.83	15.64 ± 1.71	15.93 ± 2.49
	PPT 0.01 mg	17.13 ± 1.76*	15.06 ± 2.16*	15.37 ± 1.70*
	PPT 0.1 mg	17.02 ± 1.86*	15.03 ± 1.99*	15.21 ± 2.73*
	PPT 1.0 mg	16.80 ± 1.70*	15.21 ± 2.05	15.37 ± 2.01
Seminal vesicle	Control	20.15 ± 2.51	16.62 ± 2.79	19.48 ± 2.84
	PPT 0.01 mg	20.22 ± 2.06	15.87 ± 2.68*	18.01 ± 2.42*
	PPT 0.1 mg	18.35 ± 2.50*	15.79 ± 2.59*	17.89 ± 2.29*
	PPT 1.0 mg	17.30 ± 2.12*	15.72 ± 1.96*	15.32 ± 2.83*

Values represent mean ± SD.  
\*P < 0.05 compared with control group.

도의 붉은 색깔로 염색되어 나타났다. 내강에 따라서는 PAS에 더욱 강하게 염색되어 나타나는 타원형, 길쭉한 형태, 원형 등 다양한 모양의 전립샘결석 (proconcretion)이 관찰되기도 하였다 (Fig. 1). 내강을 둘러싸고 또한 접하고 있는 상피층은 주로 원주상피세포로 구성되어 있었다. 이 상피세포 핵 위쪽의 세포질에는 내강에 전립샘 용액을 분비하는 많은 수의 분비공포 (secretory vacuole)가 존재하였다. 그리고 상피세포의 자유면에는 PAS에 강하게 염색되는 물

질이 있어서 띠 모양으로 나타났다 (Fig. 2). 이러한 조직학적 형태는 5주와 8주째의 대조군에서도 유지되었다.

3주째 PPT 0.01 mg 처리군의 경우, 대조군에 비해 내강의 면적이 약간 감소되는 경향을 보였으며 내강 주위의 원주상피세포 높이는 대조군의 18.74µm에 비해 17.13µm로 나타나 유의하게 감소되었다 (Table 2). 처리군의 전립샘결석, 내강의 PAS 양성물질, 상피세포 자유면의 강한 PAS 양성물질, 상피세포의 핵 위쪽에 있는 세포질 내 공포의 존재 등



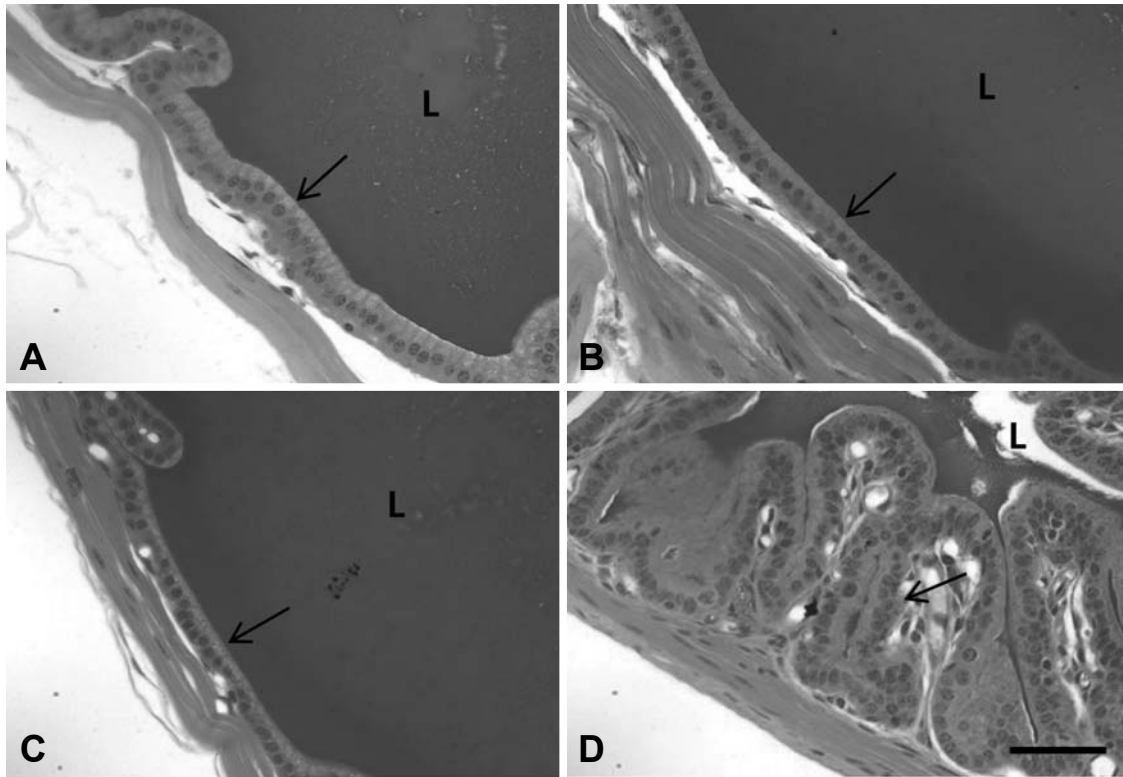
**Fig. 3.** Photomicrographs of seminal vesicle on week 3 post treatment from control (A) and PPT treated groups of 0.01 mg (B), 0.1 mg (C) and 1.0 mg (D). Photomicrographs on week 5 post treatment from control (E) and PPT 1.0 mg (F), and on week 8 from control (G) and PPT 1.0 mg (H). Lumen of seminal vesicle was narrowed in the treated group compared with control. L, lumen. Bars size=100  $\mu$ m (A-D) and 200  $\mu$ m (E-H).

은 대조군과 유사하였다. 3주째 PPT 0.1 mg 처리군과 1.0 mg 처리군의 경우, 0.01 mg 처리군보다 상피세포 높이가 좀 더 감소되는 경향을 보였으며 내강의 면적도 줄어들었다. PPT 1.0 mg 처리군의 경우, 원주상피세포 높이가 감소되어서 입방상피세포 형태를 나타내었다. 5주째와 8주째의 대조군의 경우, 3주째 대조군에 비해 원주상피세포 높이가 줄어들었으며 그 외 조직학적 형태는 3주째 대조군과 유사하였

다. 5주째와 8주째의 PPT 1.0 mg 처리군의 내강 면적이 감소되는 것처럼 다른 조직학적 형태도 3주째 PPT 처리군과 유사한 양상으로 나타났다.

### 3. 정낭의 조직학적 변화

3, 5 및 8주째의 전 실험기간에 걸쳐 정낭 대조군의 내강에는 PAS 양성물질이 가득 들어 있었으며, 주로 원주상피가



**Fig. 4.** Higher magnification of seminal vesicle cell height on week 3 post treatment from control (A) and PPT treated groups of 0.01 mg (B), 0.1 mg (C) and 1.0 mg (D). Epithelial cell height (arrows) lining to the lumen was decreased in the treated group. L, lumen. Bar size=50  $\mu$ m.

내강을 둘러싸고 있었다. 특히 이런 상피조직과 접하는 내강의 PAS 양성물질의 염색 세기는 내강의 중심보다 상피조직과 접하는 내강의 주변부 쪽에 더 강하게 나타났다(Fig. 3). 원주상피세포의 핵 위쪽부터 자유면에 이르는 세포질 부위에 분비물을 포함하고 있는 vacuole이 풍부하게 분포하고 있었다. 3주째 PPT 처리군의 경우, 투여농도가 높아질수록 상피세포의 핵 위쪽 세포질 내 vacuole의 수가 감소되어 관찰되었다. 특히, PPT 1.0 mg 처리군에서는 내강의 급격한 감소와 관련되어 상피조직이 움푹처럼 주름진 형태로 나타났다(Fig. 4). 이런 고농도 처리군의 조직학적 형태는 5주와 8주째 PPT 농도별 처리군에서도 유사하게 나타났다. 3주째 대조군의 원주상피세포 평균높이는 20.15  $\mu$ m로 나타났으며, PPT 0.01 mg 처리군은 20.22  $\mu$ m, 0.1 mg 처리군은 18.35  $\mu$ m, 1.0 mg 처리군은 17.30  $\mu$ m로 나타나 0.01 mg 처리군 외는 높이가 감소되었다. 5주와 8주째의 PPT 처리군에서도 대조군에 비해 상피세포 높이가 유의하게 감소되었으며 특히 1.0mg 처리군에서 가장 많이 감소되었다(Table 2).

#### 4. 포피샘의 조직학적 변화

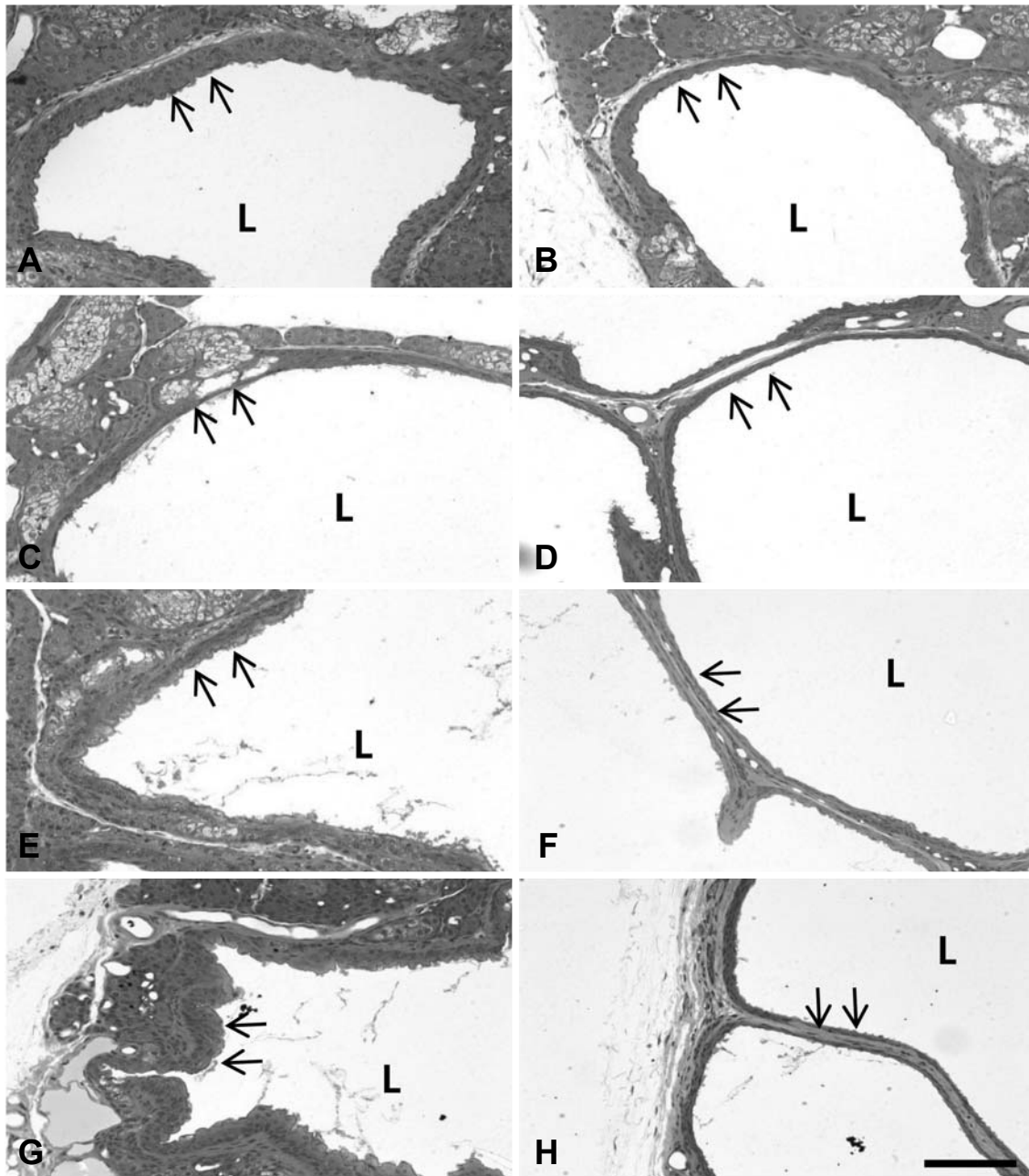
3주째 대조군의 경우, 포피샘의 중층편평상피 세포의 자유면 쪽 세포질이 불규칙하게 내강으로 돌출되어 있어서

상피 높이를 측정하지 않았다. 다른 부속샘과 다르게 포피샘 내강에는 PAS 양성물질이 존재하지 않았다. 상피세포 자유면 일부에 PAS 양성물질이 선처럼 나타나기도 하였다. 상피조직 아래에 포피샘의 대부분을 차지하는 샘포(acinus) 조직은 얇은 결합조직으로 둘러싸여 엷으로 구성되어 있었다(Fig. 5). 그리고 샘포 조직은 납작한 기저샘포세포, 중간샘포세포, 내강으로 열려 있는 성숙한 비대샘포세포의 3층으로 구성되어 있었다(Fig. 6). 5주와 8주째 포피샘의 대조군 조직학적 구조도 3주째 대조군과 유사하였다.

3주째 PPT 0.01 mg 처리군의 경우, 대조군에 비해 상피조직 아래의 샘포 조직이 더 발달되어 나타났다. 그러나 1.0 mg 처리군에서는 내강이 확대되면서 내강을 둘러싸고 있는 상피조직의 두께도 감소되었다. 5주와 8주째 PPT 1.0 mg 처리군은 3주와 유사하게 내강이 확대되고 상피의 두께가 감소되었으며 특히 샘포 조직이 퇴화 위축되어 잘 관찰되지 않았다.

#### 고 찰

항체를 이용하여 특정세포를 면역 염색한 후 광학현미경을 통해 관찰한 결과에서 ER $\beta$ 의 경우 전립샘, 정낭을 구성

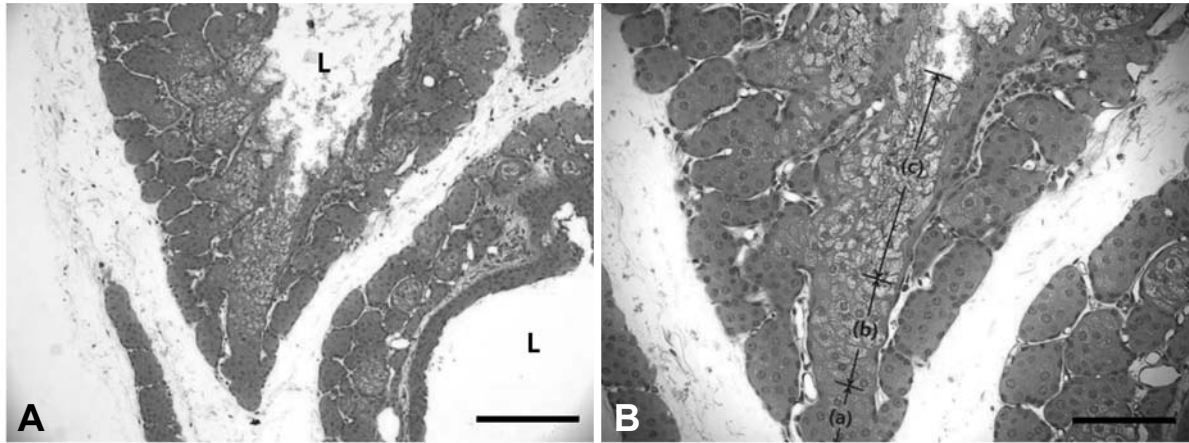


**Fig. 5.** Photomicrographs of preputial gland on week 3 post treatment from control (A) and PPT treated groups of 0.01 mg (B), 0.1 mg (C) and 1.0 mg (D). Photomicrographs on week 5 post treatment from control (E) and PPT 1.0 mg (F), and on week 8 from control (G) and PPT 1.0 mg (H). Epithelial cell height (double arrows) lining to the lumen was decreased in the treated group. L, lumen. Bar size=100  $\mu$ m.

하는 상피세포에 많이 분포하나  $ER\alpha$ 는 이들 기관에 존재하지 않는다는 보고도 있다 (Saunders et al., 1997; Lau et al., 1998). 그러나 특별히 전립샘을 면역염색했을 경우, 상피조직 아래의 기질세포에 비해 상피세포에  $ER\alpha$ 가 더 우세하게 나타난다고 하였고 (Yamashita, 2004), 또 다른 보고에는 기질세포에  $ER\alpha$ 가 더 우세하게 나타난다고 하였다 (Schulze & Barrack, 1987; Prins & Birch, 1997; Lau et al., 1998; Ris-

bridge et al., 2001b). 이런 보고를 볼 때 상피세포와 기질세포 모두에  $ER\alpha$ 가 존재한다고 할 수 있으며, 따라서 상피세포나 기질세포가 직접적으로 에스트로겐이나 또는 SERM의 영향을 받는다고 볼 수 있다. 본 연구에서는 SERM의 한 종류인  $ER\alpha$  촉진제 PPT를 주 1회씩 수컷 생쥐에 3주, 5주, 8주에 걸쳐 농도별로 피하주사 후 복부 전립샘, 정낭, 포피샘의 무게 및 이들 조직의 형태학적 변화를 관찰하였다.





**Fig. 6.** Photomicrographs of preputial gland on week 3 post treatment from PPT treated group of 0.01 mg. (A) Preputial gland was mainly consisted of acinus tissue. (B) Higher magnification of A photograph. Each acinus is composed by 3 layers, basal acinar cells (a), intermediate acinar cells (b) and mature acinar cells (c). L, lumen. Bars size=200 μm (A) and 100 μm (B).

전립샘은 동물에 따라 형태가 다양한데 설치류는 3개의엽 즉, 앞 전립샘 (anterior prostate 또는 coagulating gland로도 알려져 있음), 배측 전립샘 (dorsolateral prostate), 복부 전립샘 (ventral prostate)으로 구성되어 있다 (Bhatia-Gaur et al., 1999). 엽에 따라 에스트로겐과 안드로겐 호르몬에 대한 민감성이 서로 다른 것으로 알려져 있는데 복부 전립샘은 안드로겐에 좀 더 민감하고, 앞 전립샘은 에스트로겐에 좀 더 민감한 것으로 알려져 있다 (Risbridger et al., 2001a; Jarred et al., 2002). 생쥐의 경우, 전립샘에 ER $\alpha$ 와 ER $\beta$ 가 비슷한 양으로 존재한다고 하였다 (Couse et al., 1997). 생쥐를 이용한 본 실험에서는 다른 엽에 비해서 적출하기가 편리한 복부 전립샘을 재료로 사용하였다.

기존의 보고에 의하면 생후 8주된 성체 흰쥐에 합성에스트로겐 (estradiol valerate) 8 μg을 1주일에 3회씩 1개월 피하 주사하고 그 결과를 보면, 복부 전립샘의 무게는 대조군 209 mg에 비해 59 mg으로 급격하게 감소되었다고 하였다 (Boockfor & Blake, 1997). 또 처리군의 샘 내강 (glandular lumen)이 파괴되거나 면적이 줄어들었으며, 내강에 면한 상피조직은 낮은 입방형이거나 편평상피로 된다고 하였다. 앞의 실험에서 혈장의 호르몬 농도 변화를 조사해 보면, 대조군에 비해 처리군에서는 테스토스테론이 급격하게 감소되어 나타났다고 하였다 (Blake & Boockfor, 1997). 즉, 생식기관의 구조와 기능을 유지하는데 테스토스테론이 필요하며 이 호르몬이 감소되어 전립샘, 정낭의 크기가 감소하고, 조직형태가 파괴된 것으로 보고하였다.

이와 관련되어 본 실험실에서 기존에 보고한 결과에 의하면, 상대적 고농도인 PPT 4 mg을 주 1회씩 3, 5, 8주 동안 성체 생쥐에 투여한 경우, 대조군에 비해 각각 32.4%, 75.7%, 74.9%의 비율로 복부 전립샘 무게가 감소되었다 (Han & Cho, 2009). 그리고 이번 본 실험의 경우에는, 대조

군에 비해 PPT 0.01 mg 처리군에서 전 실험기간 동안 복부 전립샘 무게가 가장 많이 증가되었으며, 0.1 mg 처리군에서도 전립샘 무게가 증가되었다. 3주째 PPT 1.0 mg 처리군의 경우, 대조군과 복부 전립샘 무게가 같았으며, 5주째 PPT 처리군에서는 대조군에 비해 증가하였고 8주째 처리군에서는 대조군에 비해 감소되었다. 이처럼 PPT 4 mg 처리군과 같이 고농도로 투여한 경우에는 전립샘 무게가 급격하게 감소하고, 이와 반대로 PPT 0.01 mg 또는 0.1 mg 처리군과 같이 비교적 상대적으로 낮은 농도에서는 전립샘 무게가 증가되는 이중적인 현상이 관찰되었다. 이런 면을 설명하기 위한 방법으로서, 에스트로겐이 전립샘의 성장과 분화에 억제와 자극효과의 2가지를 모두 나타낸다고 하였는데 (Lau et al., 1998), 이런 현상은 투여한 PPT의 특정 농도에 따라 혈중의 테스토스테론 농도가 증가하거나 감소되고, 이에 따라 그 부속기관 무게가 증가하거나 감소되는 것으로 이해할 수 있을 것 같다. 이와 같은 결과에 비추어, 본 실험의 PPT와 같은 물질을 각각 다른 농도로 투여했을 경우에도 보고된 합성 에스트로겐을 투여한 경우처럼 유사한 기작에 의해 전립샘의 무게 변화가 일어났을 것으로 생각된다.

흰쥐 전립샘의 경우, 에스트로겐 작용은 기질에 위치하는 ER $\alpha$ 와, 상피세포에 존재하는 ER $\beta$ 를 통해 매개된다고 하였다. 그리고  $\alpha$ ERKO와  $\beta$ ERKO의 생쥐 연구를 통해 밝혀진 중요한 사실은 기질세포에 있는 ER $\alpha$ 가 전립샘의 발생을 매개하는 주요한 ER이라고 하였다 (Prins et al., 2006). 3주 동안 합성 에스트로겐 종류인 diethylstilbestrol (DES)을 투여한 생쥐의 앞 전립샘을 재료로 사용한 경우, 원주세포로 되어 있던 상피조직이 DES에 의해 편평상피로 전환되며, 이런 현상에는 상피세포와 기질세포에 있는 ER $\alpha$ 를 통한 DES영향에 의한 것이라고 하였다. 그리고 ER $\alpha$ 를 통하여 DES가 작용하는 데는 상피세포-기질세포의 상호작용이 중

요하다고 하였다(Risbridger et al., 2001b). 기질세포에 있는 ER $\alpha$ 에 의해 상피조직변성이 일어나는지(Prins et al., 2001), 또는 상피세포-기질세포에 있는 ER $\alpha$ 의 상호작용에 의해 일어나는지(Risbridger et al., 2001b) 하는 그 차이는 재료로 사용한 전립샘 부위, 즉 앞 전립샘 또는 복부 전립샘을 사용한 것과 연구자들이 사용한 실험방법 상의 차이에 의한 것으로 보고되었다(Prins et al., 2001). 출생 직후에 생쥐에 매일 DES 2  $\mu$ g을 투여하고 6개월이나 1년 후에 희생시켜 복부 전립샘을 관찰해 보면 전립샘 기질부위의 증가, 간질 조직에 침투한 임파구 집단, 상피세포의 과형성, 핵이 커지거나 또는 다양한 크기로 되거나 질은 염색과 같은 이상형성이 나타난다고 하였다. 그리고 이런 현상은 성장 중인 전립샘의 기질 세포에 있는 ER $\alpha$ 를 통하여 매개된다고 하였다(Prins et al., 2001). 에스트로겐에 의해 전립샘 구조가 변화되는 기작으로서(출생 직후에 에스트로겐을 투여한 실험), 상피세포에 위치하였던 androgen receptor (AR)가 없어지고, 상피조직 아래에 있는 기질세포에는 극히 낮은 수준으로 AR이 존재함으로써 발생 중인 전립샘의 안드로젠 신호 회로를 감축(dampening)시키게 된다고 하였다. 그리고 에스트로겐에 의해 기질세포의 ER $\alpha$ 는 상향조절되고 또 높은 수준으로 발현되며, 기질세포에 PR이 유도된다는 것이다. 이로 인해 상피세포의 크기가 작아지고 또 상피세포의 수도 감소되는 것으로 보고되었다. 이처럼 에스트로겐이 안드로젠-우세 조직이었던 발생 중인 전립샘을 에스트로겐, 프로게스테론에 의해 조절되는 조직으로 전환시켰다고 하였다(Prins et al., 2006). 수용체 및 호르몬 농도 변화와 관련된 또 다른 보고로서, 성체 생쥐에 DES를 고농도로 투여할 경우, 전립샘의 퇴화를 일으키고, 전립샘 상피를 편평상피로 전환시킨다고 하였다(Jarred et al., 2002). 이렇게 줄어든 전립샘의 크기는 안드로젠 농도가 감소한 것과 관련 있으며, 편평상피로 전환된 것은 에스트로겐을 매개하는 ER $\alpha$ 의 직접적인 반응에 의한 것이라고 보고하였다. 전립샘의 편평상피화는 중층편평상피를 형성하고, cytokeratin 10의 합성 변화를 일으키는 기저세포 증식과 관련 있어 보인다고 하였다. 분자 생물학적인 면에서 보면, estradiol-17 $\beta$  (E $_2$ ) 투여로 인해 흰쥐의 전립샘에서 ER $\alpha$ 와 ER $\beta$ 의 mRNA 발현이 급격하게 감소되었다고 하였다(Lau et al., 1998). 그런 감소가 전립샘 상피의 위축과 관련될 수도 있고, 아니면 에스트로겐이 직접적으로 ER의 발현에 억제 작용을 할 수도 있다고 하였다.

본 실험에서 3주째 복부 전립샘의 경우, 내강과 접하고 있는 원주상피세포의 높이는 대조군에 비해 PPT 처리군에서는 농도가 높아질수록 감소되었으나, 실험 5주와 8주째의 경우에는 PPT 1.0 mg보다 0.1 mg 처리군에서 가장 많이 감소되었다. 이런 PPT에 의한 결과는 기존의 보고에서 볼 수 있는 것처럼 합성 에스트로겐을 투여한 결과와 유사한 양

상을 보였다고 할 수 있다. 즉, 에스트로겐 투여에 의한 현상처럼(Prins et al., 2006) PPT에 의해 상피세포에 있던 AR이 감소되고, 동시에 기질세포에 있던 AR도 감소되어 ER $\alpha$ 의 발현이 증가하면서 상피세포의 높이가 감소된 것으로 보인다. 이를 해석해 보면, 합성 에스트로겐, PPT 모두 전립샘의 기질세포와 상피조직에 있는 ER $\alpha$ 의 매개 작용에 의해서, 그리고 이로 인한 테스토스테론 혈중농도 감소와 같은 호르몬 변화에 의해서 전립샘의 상피세포 변화가 유발된 것이 아닌가 생각된다.

다음으로 정낭을 재료로 한 연구를 보면, Wistar 흰쥐 정낭 상피세포의 경우, ER $\alpha$ 는 나타나지 않고 ER $\beta$ 는 매우 약하게 출현하는 것으로 보고되어 있다(Yamashita, 2004). 출생 후부터 생쥐에 에스트로겐 작용을 나타내는 DES 2  $\mu$ g을 매일 4, 8, 12, 18개월 동안 투여하면 대조군에 비해 정낭의 크기도 줄어들고 체중에 대한 정낭의 상대적인 무게도 감소된다고 하였다(Prins et al., 2001). 농도별 투여일 경우, 출생 2일째부터 12일까지 이틀 간격으로 흰쥐에 DES를 농도별로 피하주사한 후 성체가 된 출생 83~91일째에 희생시켜 조사를 해보면, 상대적 고농도인 10  $\mu$ g를 투여한 흰쥐에서는 체중에 대한 정낭의 상대적 무게가 대조군에 비해 급격하게 감소되었으며, 10 ng과 같은 저농도에서는 정낭의 무게가 증가하는 경향을 보였다고 하였다(Goyal et al., 2003). 이와 연관된 혈장의 테스토스테론 농도를 조사해 보면 고농도인 10  $\mu$ g를 투여한 흰쥐에서는 유의하게 감소되었고, 10 ng의 저농도에서는 증가하는 경향을 보였다고 하였다. 본 실험의 PPT 0.1 mg 처리군의 경우, 3, 5, 8주의 전 투여기간 동안에 대조군에 비해 정낭의 무게가 증가하는 경향을 보였지만, PPT 1.0 mg 처리군에서는 대조군에 비해 감소하는 경향을 보였다. 본 실험의 정낭 무게의 경우에도 전립샘 결과처럼 PPT 농도에 따라 상반된 작용이 나타난 것이 아닌가 여겨진다.

호르몬 수용체 변화에 대한 연구로서, DES 투여로 인해 정낭 기질세포 ER $\alpha$ 의 면역염색 세기가 증가되었으며, 동시에 기질의 PR 면역염색발현도 증가되었다고 하였다(Williams et al., 2001). 이와 같이 정낭의 발생 변화와 PR 발현의 유도가 관련되어 있고 또 정상적으로는 수컷의 생식 조직에 PR이 발현되지 않기 때문에, 정낭의 변화에 대한 가능한 표지인자로서 PR 발현의 유도 여부를 이용할 수 있다는 것이다. 세포학적인 면에서 보면, 합성 에스트로겐에 의해 성체 흰쥐 정낭의 상피조직이 원주상피세포에서 편평 또는 입방상피세포로 변화되었다고 하였다(Boockfor & Blake, 1997). 본 실험의 경우에도 PPT 농도가 높아짐에 따라 대조군의 원주상피에서 처리군의 입방상피 조직으로 변화되었다. 즉, ER 촉진제인 PPT가 에스트로겐 투여와 유사한 효과를 보였다고 할 수 있다. 따라서 PPT에 의해 혈액 내 테스토스테론 농도변화, 또는 ER $\alpha$ 의 발현이 증가되면서 이와

연관되어 PR의 발현이 유도되고, 이에 따른 결과로 상피세포 유형이 변화된 것이 아닌가 생각된다.

생쥐의 포피샘은 성적 유인, 군집 생활하는 암컷들의 발정주기 동조화, 공격적 행동과 같은 중요한 사회적 생활 형태에 영향을 주는 여러 가지 페로몬을 생산하는 변형된 피지샘이다(Radaelli et al., 2010). 본 실험의 경우 조직학적으로 보면, 상피조직 아래에는 샘포 조직이 있고, 이 조직은 기저샘포세포층(증식하는 세포층으로서 커다란 핵이 특징), 중간샘포세포층(핵이 있는 세포로 되어 있으며 지질분비물을 저장하는 세포로 된 층), 비대샘포세포층(성숙한 세포로서 내강으로 열려 있는 세포로 구성된 층)의 3층으로(Ago et al., 1995; Gourbal & Gabrion, 2006) 구성되어 있었다. 그리고 이 샘포 조직들은 얇은 결합조직 막으로 둘러 싸여져엽(lobule)으로 구분되어 나타났다. 본 실험에서는 내강에 면한 상피조직이 아주 불규칙하여 상피세포의 높이를 측정하지는 않았다. 현미경 관찰 상으로는 PPT의 농도가 낮은 0.01 mg의 PPT 처리 농도에서는 샘포 조직이 발달되어 나타났지만 1.0 mg의 높은 농도에서는 상피세포의 높이가 감소되고, 상피조직 아래의 샘포 조직이 급격히 퇴화 위축되었다. 이러한 결과는 본 실험의 전립샘, 정낭의 경우처럼 같은 기작에 의해 나타난 현상으로 설명할 수 있을 것으로 보인다.

에스트로겐은 미세 용모의 길이 및 세포의 세포골격이나 모양에 영향을 미친다고 하였다(Sapino et al., 1986). 에스트로겐 수용체를 촉진하는 물질을 피하 주사한 본 실험에서도 처리군의 기관을 구성하는 상피조직, 결합조직과 같은 구조와 세포의 변화에서 에스트로겐 투여와 유사한 영향을 확인할 수 있었다. 전립샘과 정낭의 상피세포 높이는 대조군과 비교하여 점차 감소하는 경향을 나타냈으며, PPT의 농도가 증가함에 따라 변화가 더 큰 경향을 보였다. 상피세포의 모양은 전립샘의 경우 원주상피에서 편평상피나 입방상피로 변화되었다. 정낭은 PPT 처리군의 농도가 1 mg에서 조직의 크기가 크게 감소하였으며 이로 인하여 내강도 축소하였고 상피세포 높이 역시 감소하였다. 포피샘의 경우 상피 내 조직이 위축됨에 따라 내강이 점차 확대되는 경향을 보였다.

결론적으로 ER 촉진제인 PPT 1.0 mg과 같은 상대적 고농도 처리군에서는 수컷 생쥐 부속생식샘의 무게가 감소하며, 또한 전립샘, 정낭, 포피샘의 상피세포의 높이도 줄어들어 상피주위에 있는 조직도 축소하는 경향을 보였다. 상대적으로 낮은 PPT 0.01 mg 또는 0.1 mg 투여 농도에서는 부속샘의 무게가 증가하는 경향을 나타내기도 하였다. 이러한 결과에 따르면, PPT를 활용하여 에스트로겐의 기능을 규명하기 위한 다양한 실험에서 PPT의 농도가 실험과정상 중요하게 고려될 수 있는 사항중 하나로 생각된다. 그리고 수컷 생식기관 내에서 에스트로겐이 나타내는 여러 가지 생리학

적 기능을 이해하는데도 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

## 참 고 문 헌

- Ago A, Gonda T, Kawakami K, Sahata H: Morphological studies on preputial gland of mice. 1. Light and transmission electron microscopic observations of preputial gland in male mice. *Exp Animal* 43 : 645-649, 1995.
- Bhatia-Gaur R, Donjacour AA, Scivolino PJ, Kim M, Desai N, Young P, Norton CR, Gridley T, Cardiff RD, Cunha GR, Abate-Shen C, Shen MM: Roles for *Nkx3.1* in prostate development and cancer. *Genes & Development* 13 : 966-977, 1999.
- Blake CA, Boockfor FR: Chronic administration of the environmental pollutant 4-tert-octylphenol to adult male rats interferes with the secretion of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin, and testosterone. *Biol Reprod* 57 : 255-266, 1997.
- Boockfor FR, Blake CA: Chronic administration of 4-tert-octylphenol to adult male rats causes shrinkage of the testes and male accessory sex organs, disrupts spermatogenesis, and increases the incidence of sperm deformities. *Biol Reprod* 57 : 267-277, 1997.
- Cho HW, Nie R, Carnes K, Zhou Q, Sharief NAQ, Hess RA: The antiestrogen ICI 182,780 induces early effects on the adult male mouse reproductive tract and long-term decreased fertility without testicular atrophy. *Reprod Biol Endocrinol* 1 : 57, 2003.
- Couse JF, Korach KS: Estrogen receptor null mice: What have we learned and where will they lead us ? *Endocrine Rev* 20 : 358-417, 1999.
- Couse JF, Korach KS: Estrogen receptor- $\alpha$  mediates the detrimental effects of neonatal diethylstilbestrol (DES) exposure in the murine reproductive tract. *Toxicol* 205 : 55-63, 2004.
- Couse JF, Lindzey J, Grandien K, Gustafsson JA, Korach KS: Tissue distribution and quantitative analysis of estrogen receptor- $\alpha$  (ER $\alpha$ ) and estrogen receptor- $\beta$  (ER $\beta$ ) messenger ribonucleic acid in the wild-type and ER $\alpha$ -knockout mouse. *Endocrinol* 138 : 4613-4621, 1997.
- Gourbal BEF, Gabrion C: Histomorphological study of the preputial and clitoral glands in BALB/c mice with experimental *Taenia crassiceps* infections. *J Parasitol* 92 : 189-192, 2006.
- Goyal HO, Robateau A, Braden TD, Williams CS, Srivastava KK, Ali K: Neonatal estrogen exposure of male rats alters reproductive functions at adulthood. *Biol Reprod* 68 : 2081-2091, 2003.
- Han HJ, Jung JC, Taub M: Response of primary rabbit kidney proximal tubule cells to estrogens. *J Cell Physiol* 178 : 35-43, 1999.
- Han JY, Cho HW: Effects of estrogen receptor  $\alpha$ -selective agonist propyl pyrazole triol on the morphology of accessory genital glands of male mouse. *Korean J Microscopy* 39 : 17-25, 2009. (Korean)
- Han JY, Cho YK, Cho HW: Concentration effect of estrogen recep-

- tor- $\alpha$  selective agonist on the morphology of reproductive organs of the male mice. *Korean J Microscopy* 41 : 37-45, 2011. (Korean)
- Hess RA, Bunick D, Lee KH, Bahr J, Korach KS, Lubahn DB: A role for oestrogens in the male reproductive system. *Nature* 390 : 509-512, 1997.
- Hess RA: Estrogen in the adult male reproductive tract. *Reprod Biol Endocrinol* 1 : 52, 2003.
- Jarred RA, McPherson SJ, Bianco JJ, Couse JF, Korach KS, Risbridger GP: Prostate phenotypes in estrogen-modulated transgenic mice. *Trends in Endocrinol & Metabolism* 13 : 163-168, 2002.
- Kraichely DM, Sun J, Katzenellenbogen JA, Katzenellenbogen BS: Conformational changes and coactivator recruitment by novel ligands for estrogen receptor- $\alpha$  and receptor- $\beta$ : Correlations with biological character and distinct differences among SRC coactivator family members. *Endocrinol* 141 : 3534-3545, 2000.
- Kuiper GGJM, Enmark E, Peltö-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JA: Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. *PNAS* 93 : 5925-5930, 1996.
- Lau KM, Leav I, Ho SM: Rat estrogen receptor- $\alpha$  and - $\beta$ , and progesterone receptor mRNA expression in various prostatic lobes and microdissected normal and dysplastic epithelial tissues of the Noble rats. *Endocrinol* 139 : 424-427, 1998.
- Mosselman S, Polman J, Dijkema R: ER  $\beta$  identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett* 392 : 49-53, 1996.
- O'Donnell L, Robertson KM, Jones ME, Simpson ER: Estrogen and spermatogenesis. *Endocrine Rev* 22 : 289-318, 2001.
- Oliveira CA, Carnes K, Franca LR, Hess RA: Infertility and testicular atrophy in the antiestrogen-treated adult male rat. *Biol Reprod* 65 : 913-920, 2001.
- Oliveira CA, Nie R, Carnes K, Franca LR, Prins GS, Saunders PTK, Hess RA: The antiestrogen ICI 182,780 decreases the expression of estrogen receptor-alpha but has no effect on estrogen receptor-beta and androgen receptor in rat efferent ductules. *Reprod Biol Endocrinol* 1 : 75, 2003.
- Prins GS, Birch L: Neonatal estrogen exposure up-regulates estrogen receptor expression in the developing and adult rat prostate lobes. *Endocrinol* 138 : 1801-1809, 1997.
- Prins GS, Birch L, Couse JF, Choi I, Katzenellenbogen B, Korach KS: Estrogen imprinting of the developing prostate gland is mediated through stromal estrogen receptor  $\alpha$ : Studies with  $\alpha$ ERKO and  $\beta$ ERKO mice. *Cancer Res* 61 : 6089-6097, 2001.
- Prins GS, Huang L, Birch L, Pu Y: The role of estrogens in normal and abnormal development of the prostate gland. *Ann NY Acad Sci* 1089 : 1-13, 2006.
- Radaelli E, Manarolla G, Pisoni G, Ballo A, Aresu L, Spraciari P, Maggi A, Caniatti M, Scanziani E: Suppurative adenitis of preputial glands associated with *Corynebacterium mastitidis* infection in mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci* : 69-74, 2010.
- Risbridger GP, Wang H, Frydenberg M, Cunha G: The metaplastic effects of estrogen on mouse prostate epithelium: Proliferation of cells with basal cell phenotype. *Endocrinol* 142 : 2443-2450, 2001a.
- Risbridger G, Wang H, Young P, Kurita T, Wong YZ, Lubahn D, Gustafsson J-A, Cunha G: Evidence that epithelial and mesenchymal estrogen receptor- $\alpha$  mediates effects of estrogen on prostatic epithelium. *Dev Biol* 229 : 432-442, 2001b.
- Sapino A, Pietribiasi F, Bussolati G, Marchisio P: Estrogen and tamoxifen-induced rearrangement of cytoskeletal and adhesion structures in breast cancer MCF-7 cell. *Cancer Res* 46 : 2526-2531, 1986.
- Saunders PT, Maguire SM, Gaughan J, Millar MR: Expression of oestrogen receptor beta (ER beta) in multiple rat tissues visualized by immunohistochemistry. *J Endocrinol* 154 : R13-16, 1997.
- Schulze H, Barrack E: Immunocytochemical localization of estrogen receptors in the normal male and female canine urinary tract and prostate. *Endocrinol* 121 : 1773-1783, 1987.
- Stauffer SR, Coletta CJ, Tedesco R, Nishiguchi G, Carlson K, Sun J, Katzenellenbogen BS, Katzenellenbogen JA: Pyrazole ligands: Structure-affinity/activity relationships and estrogen receptor- $\alpha$ -selective agonists. *J Med Chem* 43 : 4934-4947, 2000.
- Sun J, Huang YR, Harrington WR, Sheng S, Katzenellenbogen JA, Katzenellenbogen BS: Antagonists selective for estrogen receptor  $\alpha$ . *Endocrinol* 143 : 941-947, 2002.
- Williams K, Fisher JS, Turner KJ, McKinnell C, Saunders PTK, Sharpe RM: Relationship between expression of sex steroid receptors and structure of the seminal vesicles after neonatal treatment of rats with potent or weak estrogens. *Environ Health Perspect* 109 : 1227-1235, 2001.
- Yamashita S: Localization of estrogen and androgen receptors in male reproductive tissues of mice and rats. *Anat Rec Part A* 279A : 768-778, 2004.

### < 국문초록 >

에스트로겐 수용체 알파 촉진제인 propyl pyra zole triol (PPT)를 투여하여 복부 전립샘, 정낭, 포피샘과 같은 수컷 생쥐 부속생식샘의 무게 및 조직학적 구조에 미치는 영향을 조사하였다. 본 연구에서는 성체 수컷 생쥐를 대상으로 casor oil에 각각 0.01 mg, 0.1 mg, 1 mg의 농도로 희석한 PPT를 주 1회씩 3, 5, 8주 동안 피하주사 한 후 부속생식샘의 무게 및 조직학적 변화를 관찰하였다. 전체적으로 부속생식샘의 무게가 PPT 0.01 mg과 0.1 mg 처리군에서 증가하였지만, PPT 1.0 mg 처리군에서는 감소하였다. 전립샘의 상피조직은 대조군의 원주상피에서 처리군의 평편상피 또는 입방상피 형태로 변화하였다. PPT 처리군의 3주째부터 전립샘의 상피세포의 높이가 감소하였다. 정낭의 내강면적은 처리군에서 줄어든 형태로 나타났다. PPT 처리군에서 정낭의 상피세포의 높이는 감소되었다. PPT 1.0 mg 처리군에서는 포피샘의 샘포조직이 급격하게 위축되었다. 이러한 결과는 수컷 생쥐의 에스트로겐에 대한 생리적 기능을 이해하기 위한 실험에서 PPT 농도를 결정하는 데에 참고 자료로 활용될 수 있을 것으로 생각된다.