

HCG가 자궁운동성에 미치는 영향

II. 흰쥐 발정 주기간의 혈장 성호르몬농도에 미치는 영향*

Effect of Human Chorionic Gonadotrophin on Uterine Motility

II. Effect on Plasma Sex Hormone Level During Estrous Cycle of Rat*

서울대학교 의과대학 생리학교실

성호경 · 조석신** · 고주환** · 안승운*** · 남기웅

서 론

자궁근의 수축성은 난소호르몬들의 영향을 받는다. estrogen에 의하여 증가하며 progesterone에 의하여 억제된다(Clemetson등, 1970; Goldman등, 1973; Ichikawa등, 1970). 안(1974)은 토끼에게 hCG를 투여하였더니 자궁근의 수축성이 감소되었다고하며 이러한 감소는 난소호르몬들의 분비변동에 유래된 것으로 추정하였다. hCG는 그 구조나 성질이 LH와 유사하기때문에 난소 주기의 증가에 LH폭증을 이르지 못하는 경우 LH대신에 hCG를 투여하면 배란을 가능케 한다(Hancock등, 1970). hCG의 효과기는 난소의 성숙여포의 theca interna와 황체조직(Channing등, 1974)이며 작용기전은 2차전령인 cAMP를 통하는 것으로서 LH와 같고 난소 이외의 장기에 작용한다는 증거는 아직 없다. 따라서 hCG를 투여해서 발생하는 성기능의 변동은 거의 모두가 난소를 통한 이차적인 것이라고 생각할 수 밖에 없다. hCG는 토끼에 투여하면 이에 대한 황체가 형성된다. 이러한 황체를 임신한 흰쥐에 투여하면 임신이 중절된다(Moudgal등, 1971; MadhwaRaj등, 1970). 뿐만 아니라 hCG는 흰쥐의 난소 homogenate에 특이하게 결합한다(Ashitaka등, 1973).

위와같은 사실은 사람에게서 생성된 hCG는 흰쥐에도 긍정적으로 작용함을 시사한 것이다. 흰쥐는 사람과 같이 난소주기가 있으며 성선자극 호르몬들이나 난소 호르몬들의 분비는 일중에도 변동이 심하다. 그러나 분비양상은 사람과는 많은 차이가 있다. FSH, LH,

PRL, estradiol, progesterone 등의 정점(peak)이 모두 배란전에 있으며 배란후에는 progesterone이 간기일에 다소 분비될 뿐, estradiol은 혼적의 범주내에서 약간의 변동을 나타낼 뿐이다. 배란후의 황체형성에도 사람에서와는 달리 PRL이 필수적으로 요하며(Malven, 1966), estrogen이 있으면 이를 보강하고 LH가 황체의 기능유지에 크게 이바지한다(Hashimoto, 1969; Armstrong, 1968). LH와 성질이 유사한 hCG는 황체에서의 progesterone분비에 영향을 미칠 것이 예상되며 배란전기에는 상술한 5종호르몬분비에 간섭할 가능성도 있다고 보인다. 이는문은 배란전기일이나 간기일 및 휴경일의 흰쥐에게 hCG를 투여하고 혈중의 estrogen, progesterone과 testosterone농도를 측정함으로써 이들 난소호르몬들의 변동을 검색하고 안(1974)이 관찰한 자궁근의 수축성변동이 이들 호르몬들의 분비변동에 유래한 것이었는지를 검토한 것이다.

실험 방법

실험동물 : 아직 출산의 경향이 없는 성숙한 암흰쥐 중 발정주기가 5일인 것 45마리를 임의선택하여 실험에 제공하였다. 절도말표본에서 발정일을 가려내고 2주기 이상 발정일을 확인하였으며 도중에 주기가 일정치 않은 것들은 일정한 것들로 대체하였다.

실험방법 : 동물들을 대조군, 발정전일에 hCG 20 IU를 근육주사한 hCG-S군과 발정전일부터 매일 hCG를 투여한 hCG-C군의 3군으로 나누었다. hCG투여는 오후 5시를 기준으로 삼았으며 실험기간중 숫쥐와의 혼

*이 논문은 일부분이 CMB(74-332-2)의 보조로 이루어진 것임.

**원자력병원

***충남대학교 의과대학 내과학교실

합사육은 피하였다.

흰쥐의 성호르몬분비는 특히 발정전일에 일간변동이 심할뿐 아니라 종류별증감 시기가 다르므로 본실험에서는 모든 채혈을 오전 10시로 고정하였다. 채혈은 내측안와정맥총에 가늘은 유리관을 삽입하여 흐르는 혈액을 채취하였으며 좌우안와정맥총을 교대로 이용하였다. 채취한 혈액은 즉시로 원침하여 혈장을 분리한 다음 cap tube에 넣어 -20°C 냉동고에 보관하였다가 측정일에 $4\sim 5^{\circ}\text{C}$ 에서 서서히 용해시켜 호르몬측정에 제공하였다.

호르몬 측정방법 : 혈중 progesterone, estrogen 및 testosterone농도 측정은 모두 프랑스 CEA-IRE-SORIN 사제의 방사면역키트를 사용하였다. progesterone은 Kutas등(1972)의 column chromatography를 생략한 간이 방법에 따랐으며 이용한 표지물질은 $1, 2, 6, 7$ ^3H -progesterone이었고 표준 progesterone은 98% 순도의 Ikapharm사제품이었다. 항혈청은 토끼에서 얻은 것이었으며, 항체와의 결합체와 비결합체의 분리는 dextran-charcoal을 사용하였다. estradiol은 Camerson등(1972)의 방법에 따랐으며 표지물질은 $2, 4, 6, 7$ ^3H -estradiol이었고 표준 estradiol은 역시 Ikapharm사의 순도 98%의 것이었다. 항체는 estradiol-6-conjugate with bovine serum albumin으로 토끼에 면역해서 얻은 것이었으며 결합호르몬의 분리는 역시 dextran-charcoal을 사용하였다. testosterone은 Dufau등(1972)의 방법에 따라 측정하였는데 표지물질은 ^3H -testosterone이었고 기타 방법은 상기한 progesterone 및 estrogen과 같은 방식의 것이었다.

유의성검정 : 측정된 값들은 95%신뢰한도를 구하였으며 군간에 상호 중첩이 되지 않는 경우를 95%수준에서의 유의한 차이로 인정하였다.

실 험 성 직

정상발정주기를 이루고 있는 정상흰쥐의 발정전일 오

전 10시의 혈장 progesterone농도는(제 1 도참조) $1195 \pm 632.3\text{pg/ml}$ (평균 $\pm 95\%$ 신뢰범위)이었고 발정일에는 $1653 \pm 630.1\text{pg/ml}$, 간기일에는 $2373 \pm 586.0\text{pg/ml}$, 휴정일에는 $1765 \pm 681.6\text{pg/ml}$ 들로서 간기일까지 증가하다가 휴정일에 저하하는 양상을 보이고 있으나 개체차가 심하여 발정주기간 오전10시의 progesterone농도는 유의한 변동을 보이지는 못하였다. 발정전일에 hCG를 투여하고난 다음에 측정된 값을 보면 발정전일에 1678 ± 445.9 이었고 이치는 대조군과 유의한 차이가 없는 것이었다. 발정일에는 2126 ± 460.6 , 간기일에는 3329 ± 581.0 이었고 휴정일에는 1693 ± 187.6 로서 발정전일에 hCG를 투여하면 간기일의 progesterone농도는 다른 기에 비하여 증가되어있음을 나타내고 있으나 대조군과의 사이에는 증가경향을 보일뿐 유의한 증가라고 말할 만한 수준은 아니었다. 발정전일부터 매일 hCG를 투여받은 흰쥐의 혈장 progesterone농도는 발정전일에 $1468 \pm 530.2\text{pg/ml}$ 였고 발정일에 2306 ± 435.1 , 간기일에 3863 ± 783.8 , 휴정일에 $2693 \pm 187.6\text{pg/ml}$ 들로서 역시 간기일에 가장 높은치를 보여주고 있었으며 이치는 대조군보다 현저히 높았고 휴정일에도 높은치를 보여 주어 대조군이나 hCG-S군에 비하여 증가경향을 나타냈으나 개체차가 심하여 유의한 증가를 인정할 수는 없었다.

CEA사 키트로 측정된 흰쥐의 혈장 estradiol농도는(제 2 도 참조) 간기일에 104.6 ± 18.31 , 휴정일에 128.5 ± 27.68 로서 휴정일에 다소 증가된 감을 주나 재료취급상의 문제점으로 발정전기 및 발정기치를 얻지 못한 것은 유감이었다. hCG-S군에서는 간기에 127.1 ± 21.20 , 휴정기에 128.5 ± 22.27 로서 대조군과의 차이가 인정할 수는 없었고 hCG-C군에서는 각각 141.6 ± 21.85 및 149.2 ± 18.70 등으로서 휴정일치는 대조군에 비하여 증가의 유의성은 겨우 찾을 수는 있었으나 현저한 것은 아니었다. 혈장 testosterone의 농도를 제 3 도에 나타내었다. 발정전일의 혈장 testosterone농도는 $98.9 \pm 19.64\text{pg/ml}$ 이었고 발정일, 간기일 및 휴정일에 각각

Table 1. Plasma Concentration of Estradiol, Progesterone and Testosterone During the Estrous Cycle of Normal Cycling Rat (pg/ml)

	Proestrus	Estrus	Metaestrus	Diestrus
estradiol			104.6 ± 18.31	128.5 ± 27.68
progesterone	1195 ± 632.3	1653 ± 630.1	2373 ± 596.0	1765 ± 681.6
testosterone	98.9 ± 19.64	107.0 ± 16.86	84.81 ± 15.62	97.8 ± 16.39

Note: Values are mean $\pm 95\%$ confidence interval
10 a.m. value, N=15

Table 2. Plasma Concentration of Estradiol, Progesterone and Testosterone During the Estrous Cycle of the Rat with Single hCG Stimulation (pg/ml)

	proestrus	estrus	metaestrus	diestrus
estradiol			127.1±21.20	128.5±22.27
progesterone	1678±445.9	2126±460.6	3329±581.0	1693±187.6
testosterone	111.4±13.25	132.7±14.45	118.1±13.04	124.2±15.21

10 a.m. value, N=15, mean±confidence interval, hCG stimulation performed at the time of proestrus.

Table 3. Plasma Concentration of Estradiol, Progesterone and Testosterone During the Estrous Cycle of the Rat with Continuous hCG Stimulation (pg/ml)

	proestrus	estrus	metaestrus	diestrus
estradiol			141.6±21.85	149.2±18.70
progesterone	1468±530.2	2306±435.1	3863±783.8*†	2694±755.9
testosterone	105.6±14.31	141.7±26.52	188.8±30.59*†	172.89±26.16*†

10 a.m. value, N=15, *: value significantly higher (P<.05, respectively) than the control value, †: than the single stimulation.

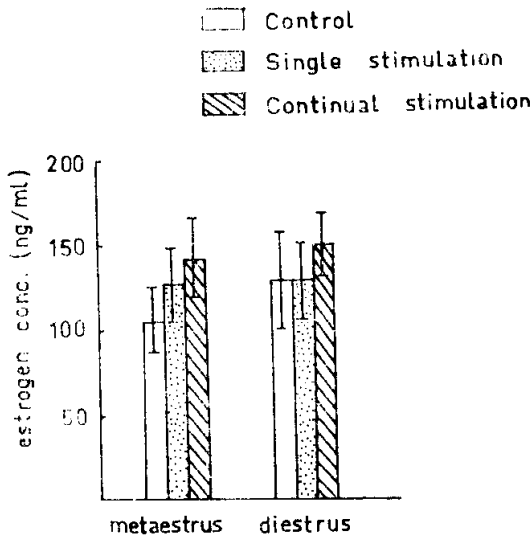


Fig. 1. Effects of hCG stimulation on plasma estrogen levels during latter half of estrous cycle. 10 a.m. values, Ranges are 95% confidence limit, N=15 each.

107.0±16.86, 84.81±15.62, 및 97.8±16.39pg/ml 들로서 적어도 오전 10시의 농도로는 발정주기에 따른 차이는 인정되지 않았다. hCG-S 군에서는 발정전기에 111.4±13.25pg/ml로서 대조군과의 사이에 차이가 없었고, 발정일에 132.7±14.45pg/ml, 간기일에 118.1±13.04pg/ml, 휴정일에 124.2±15.21pg/ml 들이었는데, 발정일에 다소 증가된 값을 주나 그 차이는 오차

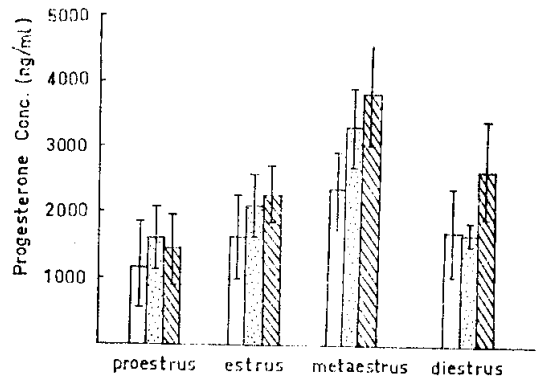


Fig. 2. Effects of hCG stimulation on plasma progesterone levels during estrous cycle.

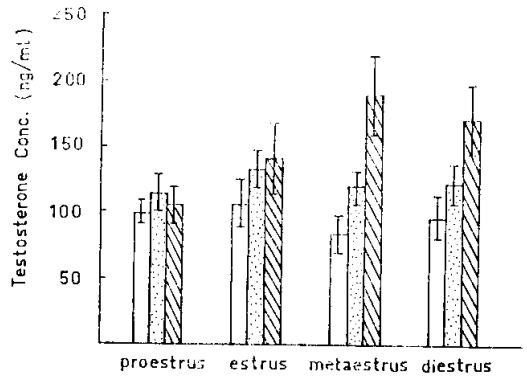


Fig. 3. Effects of hCG stimulation on plasma testosterone levels during estrous cycle.

범위내에 있었다. hCG-C군에서는 발정전일에 105.6 ± 14.31 , 발정일에 141.7 ± 26.52 로서 대조군이나 hCG-S군에 비하여 차이가 없었으나 간기일에는 188.8 ± 30.59 , 휴정일에는 172.89 ± 26.16 로서 대조군 및 hCG-S군에 비하여 현저히 높은치를 보여주고 있었는바, hCG가 간기일이후의 testosterone분비를 증가시킬을 알 수 있었다.

고 찰

흰쥐의 발정주기는 4~5일로서 사람에 비하여 짧다. 배란전일에 5가지 호르몬의 폭증이 모두 있다. estrogen의 폭증이 있고 이어 estrogen에 의한 양성 퇴적이기 전으로 LH의 폭증이 있는 점은 사람에서와 유사하다. 다만 간격이 짧을 뿐이다. 사람이 LH에 의하여 배란을 이르키는데 흰쥐에서는 progesterone의 폭증이 배란에 앞서 있으며 PRL의 폭증도 관찰된다(Butcher 등, 1974).

배란전일 estrogen 절정기간은 잠시에 불과하므로 혈중 estrogen농도는 시간차가 크다. 본실험에서의 관찰은 모두 오전 10시를 기준으로 삼은 것이기 때문에 실제로 발정주기에 따른 차이는 심하지 않았다. hCG를 발정전일에 투여하고 발정일에 측정된 estrogen의 농도는 다소 증가경향을 띠어왔으나 유의한 변동을 보이지는 아니하였다. estrogen은 LH폭증을 도모하는 것으로서 뇌하수체의 전처리(preconditioning)의 역할을 한다고 믿어져 왔지만 estrogen이 절정에 있을때 뇌하수체를 적출하면 estrogen이 180분 이내에 급속히 감소하며 이때 LH를 주면 다시 상승하므로(Hori 등, 1968) estrogen의 절정도 LH의 존재하에서만 이루어진다. 그러나 LH가 과다할 때의 태도는 의문으로 남아있다. 다만 hCG를 투여하면 과배란(superovulation)이 일어남으로(Yoshinaga, 1973) 배란능력이 항진될 뿐 발정일 estrogen의 농도에는 별반 변화를 이르지 않는 것으로 보인다. progesterone은 LH투여후 4시간에 절정에 도달하며 16시간후에는 감소된다(Armstrong, 1968).

LH를 배란전에 투여하면 배란후의 progesterone분비는 현저히 증가하나, 배란전에도 경하게나마 progesterone의 분비증가는 관찰되었다고 한다(Hashimoto 등, 1969). 더구나 LH폭증(surge)전에 progesterone농도는 낮지만 이때 LH를 투여하면 progesterone농도는 증가하므로(Uchida 등, 1969) LH가 progesterone분비를 증가시키는 확실하다. 그러나 흰쥐에서 LH폭증후에 progesterone의 절정이 관찰되었는데 배란전에 LH가 어떻

게 progesterone을 분비시키지는 아직 의문의 단계에 있다. 다만 여포가 성숙된 후에는 뇌하수체를 적출하더라도 progesterone에 의하여 배란은 성립되므로(Lostron, 1971) progesterone이 배란에 중요한 구실을 한다. 본실험에서 발정전일에 hCG를 투여하고 당일과 발정일에 측정된 progesterone의 혈중농도는 다소의 증가경향을 보이었으나 유의한 것은 아니었다. 건전한 흰쥐에서는 별도로 hCG를 투여하더라도 기존 LH에 의한 progesterone분비가 더욱 항진되리라고 기대하기는 아직 어려운 것으로 보인다.

배란후 흰쥐에서의 황체형성은 PRL에 의존한다. 뇌하수체를 적출하고난 다음 곧 PRL을 흰쥐에 투여하면 황체가 형성되며(Malven, 1966), 계속 투여하면 황체 기능이 유지되고 progesterone을 분비시킨다(Hashimoto, 1969). 이때 estrogen을 보충하면 PRL의 황체형성은 더욱 보장된다. 그러나 일반적으로 정상흰쥐의 황체는 별반 그 기능이 활발하지 못하다. PRL은 황체의 구조유지와 난소호르몬의 전구물질인 cholesterol을 황체로 운반하는 역할을 하며 난소호르몬의 생성은 주로 LH에 크게 의존하는 것으로 알려져 있다. 그러나 FSH나 LH없이도 생체밖에서 자율적 황체형성은 이루어지고 PRL만으로도 황체의 기능이 어느정도 유지되므로 LH가 황체유지에 필수적인 것이라고 할 수는 없다. 그러나 LH도 직접 황체를 형성한다는 증거가 있고(Ellsworth 등, 1971), 임신후 황체기능이 왕성한 상태에서 LH의 황체를 투여하면 임신이 중절되는 점으로 보아(Raj 등, 1970), 황체기능유지에 PRL 이외에 LH도 협동으로 작용한다고 볼 수 있다.

hCG는 구조상으로 LH와 유사할 뿐만 아니라 그 작용에 있어서도 LH와 유사하다. LH와 같이 흰쥐의 난소에 특수하게 결합하며(Lee & Ryan, 1972) 황체조직에의 결합은 LH보다 더욱 강하다. 단일 LH투여로 배란시킬 경우 황체기능유지가 어려우나 hCG의 단일투여로 배란을 일으키면 훌륭하게 황체기능을 유지시킨다(Channing, 1973).

hCG로 처리한 흰쥐에서 LH에 의한 estrogen분비증가현상(Horikoshi, 1970)과 배란전에 LH를 별도로 투여하면 배란후에 progesterone의 분비가 현저히 증가되는 점(Hashimoto & Wiest, 1969), 배란전에도 LH폭증후에 progesterone의 심한 증가가 있는 점(Butcher 등, 1974), 건강한 면양에 LH를 투여하면 황체의 무게와 기능이 2배로 연장되는 점(Nalbandon, 1973), hCG로 과배란을 이르키면 progesterone분비가 증가되는 점(Yoshinaga, 1973), 시험관내 황체에 LH나

cAMP를 가하면 progesterone분비가 증가되는점(Channing, 1973). 토끼에서 얻는 hCG황체는 흰쥐에서의 착상을 억제하고 임신초반에 주면 유산을 일으키는 점(MadhwaRaj & Moudgal, 1970), LH를 정맥내로 주사하면 황체의 수명이 연장되는점(Korsh등, 1971)등을 참고할 때 비임신휘쥐에게 LH나 hCG를 투여하던 황체에 estrogen이나 progesterone분비가 증가될 것은 거의 확실하다. 다만 자궁수축에 상반효과를 지닌 양난소호르몬의 분비증가가 의문으로 남아 있는 뿐이다. LH나 hCG의 황체기능증진 또는 progesterone분비능향상기전을 추정할만한 실험적 근거도 여러 보고에서 찾아볼 수 있다. 즉 황체분해 요소라고 알려져 있는 prostaglandin F_{2α}는 자궁에서 생성되고 자궁경맥을 통하여 난소동맥에 이어지며 황체조직에 가서 작용한다(McCracken, 1972). 실제로 흰쥐에게 PGF_{2α}를 투여하면 황체가 분해(luteolysis)되었다고 하며(Behrman, 1971), 임신말기에 보이는 PGF_{2α}의 임신종료효과는 LH투여로 없어지고 난소에서의 progesterone분비 감소영향도 없어졌다는 흰쥐에서의 보고(Fuchs등, 1974)가 있고, PGF_{2α}는 흰쥐의 황체조직에서의 LH결합능력(capacity)을 감소시킴으로써 cAMP나 progesterone합성을 감소시킨다고 한다(Behrman등, 1976). 이와같은 실험결과들을 참고할 때 PGF_{2α}, LH 및 hCG의 수용체가 황체세포에 있으며 PGF_{2α}수용체 결합물이 어느정도 포화되었을때 황체분해를 이끄는지는 아직 알 수 없으나, 적어도 PGF_{2α}와 LH 또는 hCG 사이에는 상호간섭, 억제적으로 작용하리라는 것은 확실하다.

따라서 hCG의 투여는 황체기능을 완성화시키고 황체분해시기를 연장할 것인바 estrogen이나 progesterone분비를 향진시킬 수 있다. 본실험에서 hCG를 별도로 투여한 다음에 estrogen의 혈중농도는 다소의 증가에 그치었으나 progesterone의 분비는 현저히 증가하였고 hCG를 계속 투여한 경우는 더욱 증가현상을 특히 휴정기에서까지 보이고 있었는데 hCG가 정상흰쥐의 황체기능을 향상, 연장시킨 결과라고 생각된다.

estrogen지배하의 자궁은 progesterone 지배하에서의 것보다 Na/K비율이 높으며 자궁내막 세포의 막전압은 지배하는 호르몬에 따라 변동이 생긴다(Clemetson등, 1970). progesterone은 자율적 막전압을 차단하고 평활근사이에서의 전도도 억제한다. progesterone의 비율이 클 경우 estrogen이 많을 때에 비하여 electrical coupling이 감소되었다고 한다(Goldman, 1973).

결국 progesterone은 자궁의 수축성을 감소시키고 estrogen은 증가시킨다.

hCG를 투여하였을때 자궁의 수축성이 감소된 것은(안, 1974) hCG가 황체에 작용하여 cAMP를 매개로한 황체의 기능이 증진되고 연장된 결과 progesterone분비가 증가되었기 때문인 것이라고 볼 수 있다.

물론 혈중 progesterone농도의 변동은 난소 이외에 부신에서의 분비도 중요한 구실을 하는 것이나 hCG가 부신에 작용한다는 증거는 아직 없으므로 본 실험에서의 결과로 볼 때 난소에서의 progesterone분비증가가 자궁수축성을 저하시킨 주요인이라고 볼 수 있다.

여성에서 혈중에 존재하는 testosterone의 60%는 혈중의 androstenedione이 전환된 것이며 나머지 40%도 부신과 난소에서 분비되는 것 이외에 다른 전구물질에서 유래된 것들이 있으므로 실제 난소에서 분비되는 량은 소량에 불과하다.

그러나 난소를 적출하면 혈중 testosterone농도는 현저히 감소하므로(Mikha, 1970) 난소의 testosterone분비도 주목할 것중의 하나이다. 혈중 testosterone농도는 발정주기에 따라 별반 변동하지 않는다(Gandy and Peterson, 1968)고도 하며 Androstenedione과 T농도는 월경주기에 따라 변동하여 황체에 높다는 보고도 있는데(William, 1971) 일정치가 못하다. 그러나 폐경이후에 hCG를 투여하면 혈중 testosterone농도가 유의하게 증가하므로(Vermeulen, 1976) 정상흰쥐에서 hCG에 의한 상술한 estrogen 및 progesterone이외에 testosterone농도를 관찰한 것이다. 정상흰쥐에서 혈중 testosterone농도는 발정주기에 따라 별다른 변동을 보이지 않았는데 Gandy and Peterson(1968)의 사람에서의 성적과 유사하였다. 그러나 hCG를 투여받은 흰쥐의 농도는 특히 발정기와 휴정기에 현저히 증가하였는데 생식능력이 있는 폐경이전의 흰쥐에도 hCG는 testosterone분비를 증가시키되 그 증가는 간기와 휴정기에만 나타남을 볼 수 있었다. 난소에서의 testosterone분비는 stromal cell에서 이루어지는 것으로 추정되고 있을뿐(Savard등, 1965) 기타 부분에서의 분비는 아직 분명치가 못하다. 그러나 estrogen이 활동난소에서만 분비되는데 비하여 testosterone은 양측난소에서 모두 분비되므로 hCG가 이들 난소호르몬분비를 모두 증가시킨다면 testosterone분비 증가비율이 estrogen분비보다 클 수 있다. 그러나 현재로서는 hCG에 의한 testosterone의 분비기전에 대하여는 아는바가 없다.

testosterone이 자궁의 수축성에 영향을 미친다는 증거도 없다. 그러나 testosterone은 혈중에서 estrogen과 같이 SHBG와 결합하며 estrogen의 증가는 SHBG의 혈중농도를 증가시킨다(Burke and Anderson, 1972). 난

소에서 분비된 미량의 testosterone은 estrogen이 증가되면 SHBG의 증가가 뒤따르므로 testosterone의 SHBG와의 결합비율은 커질 것이며 SHBG와 결합한 testosterone은 거의 활성이 없기 때문에 (Anderson, 1974) testosterone의 실제적 작용을 기대하기는 어렵다. 반대로 testosterone분비증가를 감안할 때 hCG투여 후에 경한 estrogen의 분비증가가 있다고 하더라도 estrogen의 자궁수축에의 영향을 크게 기대할 수는 없을 것 같다.

따라서 발정간기의 흰쥐에 hCG를 투여할 때 난소에 steroid호르몬분비는 모두 증가하되 자궁수축성을 저하시키는 progesterone과 그밖에 estrogen의 작용을 감소시키는 testosterone분비가 현저하고 자궁수축을 증진하는 estrogen분비는 미미한 수준에 머무르는 결과 자궁의 수축성은 감소될 수 있다고 고찰되며 hCG에 의한 자궁혈류량의 증가기전도 (성호경, 1979) progesterone 분비증가에 기인한 것이라고 판단된다.

결 론

hCG의 자궁수축성 저하작용이 난소호르몬 분비변동을 통한 것인지를 가려내기 위한 실험을 흰쥐에서 실시하였다.

정상흰쥐에서 발정전일, 발정일, 간기일 및 휴정일 오전 10시에 채혈하여 난소호르몬들의 농도를 측정하였다. 발정전일 오후 5시에 hCG를 투여하고 발정주기 동안의 혈중성호르몬농도의 변동을 관찰하였으며 hCG를 발정전일부터 매일 계속 투여할때의 변동을 아울러 관찰, 상호 비교하였다. 측정한 난소호르몬들은 estradiol, progesterone 및 testosterone등 이었고 모두 방사면역법에 따라 측정, 아래와 같은 결과를 얻었다.

1. 발정주기중 매일 오전 10시에 측정된 혈장 progesterone농도는 주기일에 따라 다소의 증감양상을 나타내었다. 발정일에 다소 높았으며 간기일에는 더욱 증가하였고 휴정일에 감소하였으며 발정전일에는 가장 낮았다.

2. 발정전일에 hCG를 투여한 흰쥐의 progesterone농도는 대조군에 비하여 간기일에만 경한 증가현상을 보일 뿐이었다.

3. hCG를 계속 투여받은 흰쥐의 간기일 혈장 progesterone농도는 대조군에 비하여 현저히 높았으며 휴정일에도 높은치를 보이고 있었으나 휴정일의 차이는 유의한 것이 아니었다.

4. 발정주기후반에 보인 hCG투여군의 혈장 estradiol 농도는 대조군에 비하여 높은 치를 나타내고 있었으나

유의한 차이는 인정되지 않았다.

5. 정상흰쥐의 혈장 testosterone농도는 발정주기에 따라 아무런 변동도 보이지 않았다.

6. 혈장 testosterone농도는 발정전일의 hCG투여로 다소의 증가경향을 띠울 뿐이었으나 계속 투여로 특히 간기일과 휴정일에 현저한 증가반응을 나타내었다.

7. 이상의 성적은 토대로 아래의 사항들을 논급하였다.

a. hCG는 배란후의 난소에 작용하여 progesterone분비를 증가시키되 testosterone분비도 증가시키며 소폭이나마 estrogen분비도 항진시킨다.

b. hCG투여로 야기되는 자궁수축성의 저하는 estrogen의 분비변동보다는 progesterone분비증가에 유래된 결과라고 생각되었다.

c. hCG투여에 의한 혈장 testosterone농도의 증가는 estrogen활성에 영향을 미칠 가능성이 있다고 고찰되었다.

—ABSTRACT—

Effect of Human Chorionic Gonadotrophin on Uterine Motility

II. Effect on plasma sex hormone level during estrous cycle of rat

Ho-Kyung Sung, Suk-Shin Cho,
Joo-Hwan Koh, Soong-Wun Ahn,
Kee-Yong Nam

Department of Physiology,
College of Medicine, Seoul National University

In the previous experiment, one of authors reported that diminished effect of exogenous hCG on the uterine motility is probably due to the alteration of ovarian function.

In this study, the experiment was designed to determine whether diminished uterine motility induced by hCG is mediated through the altered secretion of ovarian steroids.

The cyclic changes in the concentration of plasma estradiol, progesterone and testosterone during estrous cycle were measured in the rats having a regular 5 day-cycle, and the effects of previous hCG administrations on the concentrations were observed.

The rats were divided into three groups, namely, the control, the rats stimulated with hCG on the day of proestrus and the rats stimulated with hCG continuously during the entire estrous cycle.

Peripheral blood collections were performed arbitrarily at 10:00 a.m. on the day of proestrus because of a wide diurnal variation and to fix sampling time throughout the remainder of the estrous cycle.

Values obtained on each day of the cycle were compared with the values observed during another day of the cycle on the one hand, and with the values of another groups on the other hand.

Following were the results:

1. Plasma progesterone levels of normal rats varied somewhat from day to day: the concentration tended to increase on the day of estrus and it was further elevated on the morning of metaestrus and then declined on diestrus.

2. Single stimulation of hCG on the day of proestrus showed a slight increase in plasma progesterone concentration of estrus and metaestrus but the differences were not significant as compared to the control rats.

3. Continuous stimulation of hCG resulted in a marked increase in plasma progesterone concentration especially on the day of metaestrus. Stimulation could still be effective on the day of diestrus although the changes were not so wide.

4. During the latter half of the estrous cycle, there were no significant differences in plasma estradiol levels between the rats with both single or continuous hCG stimulation and control rats, although the levels tended to be higher in the rats with stimulation than in the control animals.

5. There were no significant variations in the mean concentration of testosterone in peripheral blood during the entire estrous cycle of the control rats.

6. Single injection of hCG on the day of proestrus induced an insignificant rise in plasma testosterone level, however, marked elevation was observed by continual stimulation.

7. From above results, the followings are suggested:

a) hCG acts on the ovulated ovary promoting progesterone and testosterone release and to a lesser extent

estrogen.

b) A significant effect of hCG on progesterone secretion rather than estrogen may contribute to the diminished uterine motility.

c) A significant effect of hCG on plasma testosterone concentration could probably modify the estrogen activity.

REFERENCES

- 성호경 등 : 월경 주기간의 수종장기 혈류량에 미치는 HCG의 영향. 미발표 성적. 1979.
- 안승운 : 용모성 성선 자극호르몬이 자궁운동성에 미치는 영향. 서울의대잡지 15(2):101, 1974.
- Anderson, D.D.: *Sex hormone binding globulin(Review Article)*. *Clin. Endocrinol.* 3:69, 1974.
- Armstrong, D.T.: *Gonadotrophins, ovarian metabolism, and steroid biosynthesis. Recent, Progr. Hormone Res.* 24:255, 1968.
- Ashtaka, Y., Tsong, Y.Y. and Koide, S.S.: *Distribution of tritiated human chorionic gonadotrophin in superovulated rat ovary. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 142:395, 1973.
- Behrman, H.R., MacDonald, G.J. and Greep, R.O.: *Regulation of ovarian esters: Evidence for the enzymatic sites of prostaglandin-induced loss of corpus luteum function. Lipids* 6:791, 1971.
- Behrman, H.R., Grinwich, D.L. and Hichens, M.: *Studies on the mechanism of PGF₂ and gonadotrophin interactions on LH receptor function in corpus luteum during luteolysis. In Recent Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research, ed R. Paoletti and B. Samuelsson. pp.655-666, 1976. New York; Raven*
- Burke, C.W., and Anderson, D.C.: *Sex-hormone-binding globulin is an oestrogen amplifier. Nature* 240:38, 1972.
- Butcher, R.L., Collins, W.E. and Fugo, N.W.: *Plasma concentration of LH, FSH, prolactin, progesterone and estradiol-17 throughout the 4-day estrous cycle of the rat. Endocrinology* 94:1704, 1974.
- Cameron, E.H.D., and Jones, D.A.: *Some observations on the measurement of estradiol-17 in human plasma by radioimmunoassay. Steroids* 20:737, 1972.

- Channing, C.P.: *Regulation of luteinization in granulosa cell cultures. In the regulation of mammalian reproduction, ed. S. Segal, R. Crozier, P.A. Corfman and P.G. Condiffe pp.509-518, 1973. Springfield: Charles C. Thomas.*
- Channing, C.P., and Kammerman, C.: *Binding of gonadotrophins to ovarian cells. Biol. Reprod. 10: 179, 1974.*
- Clemetson, C.A.B., Mallikarjunswara, V.R., Moshifeghi, M.M., Carr, J.J. and Wilds, J.H.: *The effects of estrogen and progesterone on the sodium and potassium concentrations of rat uterine fluid. J. Endocrinol. 47:309, 1970.*
- Dufau, M.L.: *Radioimmunoassay of plasma testosterone. Clin. Chim. Acta. 37:109, 1972.*
- Ellsworth, L.R., and Armstrong, D.A.: *Effect of LH on luteinization of ovarian follicles transplanted under the kidney capsule in rats. Endocrinology 88: 755, 1971.*
- Fuchs, A.R., Mok, E. and Sundaram, K.: *Luteolytic effects of prostaglandins in rat pregnancy and reversal by luteinizing hormone. Acta Endocrinol. 76: 584, 1974.*
- Gamdy, H.M., and Peterson, R.W.: *Measurement of testosterone and 17-Ketosteroids in plasma by the double isotope dilution derivative technique, J. Clin. Endocrinol. Metab. 28:949, 1968.*
- Goluman, B.D., and Zarrow, M.X.: *The physiology of progestins. In Handbook of Physiology, Section 7, Endocrinology, Vol II. part I, ed R.D. Greep p.551, 1973. Bethesda: American Physiological Society.*
- Hancock, K.W., Scott, J.S., Stitch, S.R., Levell, M.R., Oakey, R.E. and Ellis F.R.: *Ovulation stimulation. Lancet 2:482, 1970.*
- Hashimoto, I., and Wiest, W.G.: *Correlation of secretion of ovarian steroids with function of a single generation of corpora lutea in the immature rats. Endocrinology 84:873, 1969.*
- Hari, T., Ide, M., and Miyake, T.: *Ovarian estrogen secretion during estrous cycle and under the influence of exogenous gonadotrophins in rats. Endocrinology (Japan) 15:215, 1968.*
- Harikoshi, H., and Wiest, W.G.: *Estrogen secretion by the superovulated rat ovary. Endocrinology 86: 1454, 1970.*
- Ichikawa, S., and Bartoff, A.: *Tissue resistance of the progesterone dominated rabbit endometrium. Am. J. Physiol. 219:1763, 1970.*
- Korsh, F.J., Roche, J.R., Noveroske, J.W., Foster, D.L., Norton, H.W. and Nalhandov, A.V.: *Prolonged maintenance of the corpus luteum of the ewe by continuous infusion of luteinizing hormone. Biol. Reprod. 4:129, 1971.*
- Kutas, M., Chung, A., Bartos, D. and Castro, A.: *A simple progesterone radioimmunoassay without column chromatography. Steroids 20(6):698, 1972.*
- Lee, C.Y., and Ryan R.J.: *Luteinizing hormone receptors: Specific binding of human luteinizing hormone to homogenates of luteinized rat ovaries. Proc. Natl. Acad. Sci. 69:3520, 1972.*
- Lloyd, C.W., and Lobotsky, J.: *Concentration of unconjugated estrogens, androgens and gestagens in ovarian and peripheral venous plasma of women: the normal menstrual cycle. J. Clin. Endocrinol. 3: 155, 1971.*
- Lostroh, A.J.: *Induction of ovulation with 20-OH-progesterone(20-OH-P) in the hypophysectomized rat. Federation Proc. 30:595, 1971.*
- MadhwaRaj, H.G., and Moudgal, N.R.: *Hormonal control of gestation in the intact rat. Endocrinology 86:874, 1970.*
- Malven, P.V., and Sawyer, C.H.: *Formation of new corpora lutea in mature hypophysectomized rats. Endocrinology 78:1259, 1966.*
- McCracken, J.A., Carison, J.C., Glew, M.E., Coding, J.R., Baird, D.T., Green, K. and Samuelsson B.: *Prostaglandin F₂ alpha identified as a luteotrophic hormone in sheep. Nature (New Biol.) 238:129, 1972.*
- Mikhah, G.: *Hormone secretion by the human ovaries. Gynecol. Invest. 1:5, 1970.*
- Moudgal, N.R., MacDonald, G.Z. and Greep, P.O.: *Effect of hCG antiserum on ovulation and corpus luteum formation in the monkey. J. Clin. Endocrinol. Metab. 32:579, 1971.*
- Nalvandov, A.V.: *Control of luteal function in mammals. In Handbook of Physiology, Sect. 7, Vol. II, Part I, ed R.D. Greep p.160, 1973, Bethesda: Ame-*

- rican Physiological Society.*
- Raj, H.G.M., and Moudgal, N.R.: *Hormonal control of gestation in the intact rat. Endocrinology* 86:874, 1970.
- Savard, K., Marsh, J.M. and Rice, B.F.: *Gonadotrophins and ovarian steroidogenesis. Recent Progr. Hormone Res.* 21:285, 1965.
- Vermeulen, A.: *The hormonal activity of the postmenopausal ovary. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 42:247, 1976.
- Uchida, K., Kadowaki, M. and Miyake, T.: *Acute effects of various gonadotrophins and other pituitary hormones on preovulatory ovarian progesterin secretion in hypophysectomized rats. Endocrinology (Japan)* 16:239, 1969.
- Yoshinaga, K.: *Gonadotrophine induced hormone secretion and structural changes in the ovary during the nonpregnant reproductive cycle. In Handbook of physiology, Sect. 7, Vol. II, Part 1, ed R.O. Greep p.381, 1973. Bethesda: American Physiological Society.*