

방사선에 의한 장점막 손상에 대한 5-Androstenediol의 보호효과

한국원자력의학원 실험병리연구실*, 동남권원자력의학원 연구센터†, 전남대학교 수의과대학 수의해부학실험실‡, 한국원자력의학원 방사선종양학과§

김중선*† · 이승숙* · 장원석* · 이선주* · 박선후* · 조수연* · 문창종‡ · 김성호‡ · 김미숙§

목적: 본 연구에서는 방사선에 의한 장점막 손상에 대한 5-androstenediol (5-AED)의 장점막 보호효과 여부를 마우스 위장관 조직에서 평가하여 방사선 보호제로서의 적용가능성을 모색하고자 하였다.

대상 및 방법: 30마리의 C3H/HeN 마우스를 대조군, 방사선 조사군, 방사선 조사 전 5-AED 처리군으로 나누어, 5 Gy와 10 Gy 전신방사선 조사하였다. 5-AED는 방사선 조사 24시간 전에 체중 당 50 mg/kg으로 피하 주사하였다. 10 Gy 전신 방사선 조사 후 3.5일에 마우스를 희생하여 공장조직을 채취하여 소장염 생존, 용모의 개수, 용모의 높이, 소장염의 크기, 10개 장상피세포 당 기저층의 길이를 측정하여 장점막 손상정도를 비교 평가하였다. 또한 apoptosis의 발생빈도수는 5 Gy 방사선 조사 후 12시간에 TUNEL 방법으로 검수하였다.

결과: 10 Gy 방사선조사 전 5-AED 투여군에서, 방사선 조사군과 비교하여, 소장염의 소실이 상대적으로 적고 용모의 높이가 유의성 있게 증가하였다. 5-AED 전처치군에서 소장염의 크기가 방사선 조사군에 비교하여 증가하였고, 10개의 장 상피세포 당 기저층 길이는 5-AED 전처치군에서 감소함을 관찰하여 소장조직의 방사선 손상에 대해 5-AED의 보호효과가 있음을 확인하였다. 방사선 조사 시 증가한 apoptosis에 대해서는 5-AED의 투여가 유의성 있는 감소 효과를 나타내지 못하였다.

결론: 5-AED 투여는 방사선에 의한 소장점막의 형태학적인 손상변화에 대해 보호효과가 있으며, 이러한 결과는 방사선 조사 전 5-AED 투여가 방사선에 의한 장점막 손상에 대한 보호약물로 활용될 수 있는 가능성을 제시한다.

핵심어: 5-Androstenediol, 방사선, 소장염, 위장관 장애

서 론

방사선조사는 항암 치료에 널리 사용되고 있으나, 방사선 조사과정에서 정상 조직에 손상을 유발하여 여러 부작용을 야기한다. 방사선은 분화와 증식이 왕성한 세포에 민감하여, 위장관은 방사선에 가장 민감한 장기 가운데 하나이다. 방사선에 의한 위장관 장애는 소장염(intestinal crypt) 세포 소멸의 결과로 이해되며, 이러한 소장염의 손상은 소장염모의 소실과 소장의 기능상실을 유도하여 오심, 구토, 복통, 설사 등의 임상적 문제를 일으키고 탈수 및 전해질

불균형 등으로 인한 흡수 불량과 영양실조를 야기한다.¹⁾ 이러한 방사선 조사에 의한 위장관 장애를 억제함으로써 방사선치료 환자들에서 치료순응도 및 치료효율을 높일 수 있다.^{2,3)} 따라서 방사선에 의한 위장관 손상의 예방 및 경감을 위한 보호제의 개발이 중요한 문제로 대두되고 있다. 다양한 약물들이 방사선 조사에 의한 장애를 극복하기 위해 연구되고 있으며, 이러한 약물들은 유효용량에서 수반되는 강한 독성 또는 미미한 효과에도 불구하고 암의 방사선 치료 분야 등에 시도되고 있다.⁴⁾

5-androstenediol (5-AED)는 부신 피질에서 생성되는 호르몬의 변형체로, 최근 미국 국방 방사선 생물학 연구소에서 방사선 피폭 이전에 투여하여 피폭 후 생존율을 높일 수 있다는 동물실험 결과를 발표하였으며, 방사선 오염지역으로 군사투입 전 방호제로 사용하고자 연구가 진행 중이다.^{5~10)} 5-AED는 골수축진제로 사용되는 granulocyte colony stimulation factor (G-CSF)에 비하여 가격이 저렴하고

이 논문은 2010년 4월 13일 접수하여 2010년 7월 1일 채택되었음.
책임저자: 이승숙, 한국원자력의학원 실험병리연구실
Tel: 02)970-1268, Fax: 02)970-2430
E-mail: ssllee@kcch.re.kr

본 연구는 교육과학기술부의 한국원자력의학원 일반사업 연구비 지원에 의해 수행됨.

대량구입이 용이하다는 장점이 있으나, 생존율과 골수영향에 관한 5-AED 연구가 주를 이루며 위장관 손상에 대한 효과에 관해서는 알려진 바 없다.

본 연구에서는 5-AED의 방사선에 의한 소장점막 손상에 대한 개선 효과를 평가하기 위하여 마우스를 이용하여 전신에 방사선을 조사하고 소장에서의 손상관련 변화를 평가하였다.

대상 및 방법

1. 실험동물 및 실험군 편성

실험에 사용된 동물은 중앙실험동물에서 공급하는 7주령의 수컷 C3H/HeN 마우스이며, 25±2 g 내외의 동물을 사용하였다. 동물사양은 auto controller에 의해, 온도 23±2°C, 습도 50±5%, 조명시간 12시간 day cycle로 유지되는, 원자력의학원의 실험동물 사양실 clean room에서 이루어졌으며, 멸균된 사료를 3중 필터로 정수한 물과 함께 급식시켰다. 모든 동물실험은 한국원자력의학원의 동물실험윤리위원회의 승인 하에 수행되었다. 마우스 30마리를 10 Gy 조사그룹과 5 Gy 조사그룹으로 나누고 각 군당 5마리씩 정상 대조군, 방사선 조사군 및 방사선 조사 전 5-AED 투여군으로 나누었다.

2. 방사선 조사 및 5-AED 투여

방사선 조사는 Tiletamine/Zolazepam (Zoletile 50[®], Virbac Korea, Korea)과 Medetomidin (Domitor[®], Pfizer Animal Health Korea, Korea)를 이용하여 마우스를 마취시킨 후 마우스 보정틀에 고정하여 조사하였으며, ⁶⁰CO Gamma-ray irradiation unit (Theratron 780, AECL, Ontario, Canada)을 이용하였다. 방사선 조사는 131 cGy/min의 선량률로 10 Gy와 5 Gy를 전신 조사하였다. 약물 투여는 polyethylene glycol 400에 녹인 5-AED (Steraloids, San Diego, CA, USA)를 kg 당 50 mg의 용량으로 1회 피하주사 하였다.^{5,8)} 일반 대조군과 방사선 대조군에 경우 polyethylene glycol만을 같은 방법으로 투여하였다.

3. 소장의 조직학적인 평가

Kim 등¹¹⁾의 연구에서 이용한 방사선 조사에 의한 위장관 손상 평가 방법을 적용하였으며, 소장의 조직학적인 평가를 위하여 10 Gy 방사선 조사 후 3.5일에 마우스를 희생시키고 공장 부위를 채취하였다. 각 마우스당 8개의 공장편을 종결하여 채취하였으며 통상적인 방법으로 파라핀포매 후 절편을 제작하여 Hematoxylin-Eosin 염색을 실시하

였다. 소장염 생존평가는 각 마우스당 8개의 종결된 소장점막에서 소장염과 용모의 수를 광학현미경으로 측정하고 실험군별 평균 및 편차를 구하였다. 또한 각 마우스 당 20개씩, 용모의 높이와 소장염의 크기를 측정하였고 10개 장상피세포 당 기저막 길이를 측정하였다. 모든 지표는 영상분석장치(Leica QWin, Leica Microsystems, Wetzlar, Germany)를 사용하였다.

4. Apoptosis 측정

Apoptosis 평가를 위하여 5 Gy 방사선 조사 후 apoptosis 빈도가 가장 증가하는 시기인 방사선조사 후 12시간에,¹²⁾ 마우스의 공장부분을 채취하고 마우스당 8개의 소장편을 통상적인 방법에 따라 파라핀 포매하여 절편을 만들었다. DNA fragment 측정을 위한 in situ apoptosis detection kit (APOPTAG TM, Oncor, Gaithersburg, MD, USA)를 사용한 in situ DNA end-labeling (ISEL)을 실시하였다. ISEL technique은 표본 슬라이드에 terminal deoxynucleotidyl transferase를 첨가하여 fragmented DNA에 digoxigenin-nucleotides를 부착시키고 anti-digoxigenin-peroxidase antibody를 면역염색법으로 결합시킨 후 diaminobenzidine (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA)를 사용하는 통상적인 방법으로 peroxidase enzyme 부위를 발색시켰다. 마우스 마리 당 40개의 소장염을 광학현미경으로 관찰하였으며, 측정에 사용된 소장염은 편측세포수가 17개 이상으로 paneth cell과 내강이 확연히 나타나는 정확히 종결된 것을 선택하였고 소장염의 paneth cell을 제외한 4번째 세포까지를 기저부(base)로 하여 apoptotic cell을 기저부와 전체 소장염에서 관찰되는 총수로 구분하여 산출하였다. 여러 개의 apoptotic body가 그 크기와 형태를 고려할 때 한 세포의 잔류물로 나타날 때는 한 개의 세포로 측정하였다.^{11~13)}

결 과

1. 소장의 조직학적 변화

소장 단면 상 소장염의 숫자는 방사선 조사군에서 급격히 감소하였으며, 방사선 조사 전 5-AED 투여군에서 생존 소장염의 수가 방사선 조사군과 비교하여 현저히 증가하였다(Fig. 1A, B, Table 1). 정상 대조군과 비교하여 소장염의 크기는 방사선 조사군에서 증가하였으며, 방사선 조사군에 비하여 5-AED의 전 처리 소장염의 크기가 더욱 증가하는 경향을 보였으나 유의성은 없었다(Fig. 1C, D, Table 1). 소장염모의 수는 방사선 조사군과 5-AED 병용투여군 모두 정상 대조군과 비교하여 감소하였으나, 두 군 간의

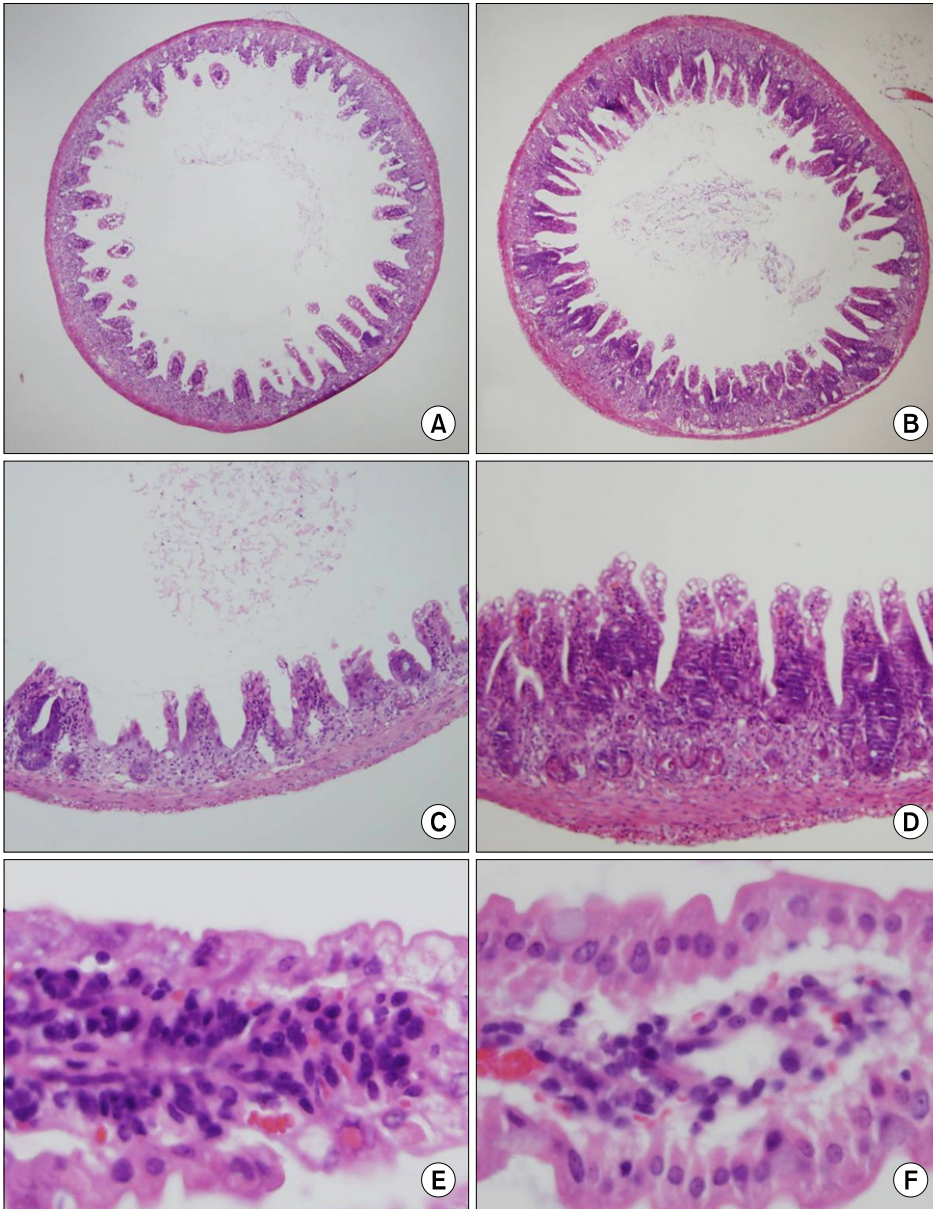


Fig. 1. Photomicrographs of the villus height (A, B), crypt survival (C, D) and length of basal lamina of 10 enterocytes (E, F) in the jejunal circumference on the H&E stained section of mouse intestine at 3.5 days after 10 Gy γ -irradiation. The 5-androstendiol (5-AED) treated group (B, D) with 10 Gy exhibited a greater villi length when compared with the irradiation control group (A, C). The 5-AED treated group (B, D) with 10 Gy exhibited significantly higher number of crypts in the jejunal circumference than irradiation control group (A, C). The 5-AED treated group (F) exhibited a shorter basal lamina length, compared with 10 Gy irradiation control group (E). (A, B, $\times 100$; C, D, $\times 400$; E, F, $\times 1,000$).

차이는 관찰되지 않았다(Table 1). 용모의 높이는 방사선 조사에 의해 현저히 감소하였으며, 방사선 조사군에 비하여 5-AED 전처리군의 경우 유의성 있게 증가하였다(Fig. 1A~D, Table 1). 10개의 장상피 세포 당 기저층의 길이는 정상 대조군에 비해 방사선 조사군에서 증가하였으며, 5-AED 전처리군에서 방사선 조사군과 비교하여 유의성 있게 감소하였다(Fig. 1E, F, Table 1).

2. Apoptosis 측정

Apoptotic cell은 소장움의 기저부에서 주로 관찰되었고, ISEL 염색에서 peroxidase가 염색된 양성 세포 및 apoptotic

body가 관찰되었다. 이러한 ISEL 양성세포는 Hematoxylin-Eosin 염색에서 세포질에 호산성 변화와 핵의 응축 및 분절된 핵분절을 확인하였다. 5 Gy 방사선 조사 후 12 시간에 소장움에서 측정된 apoptosis의 발생빈도가 정상 대조군에 비하여 증가하였으며, 대부분의 apoptotic cell은 소장움의 기저부에서 관찰되었다. 5-AED 병용투여군에서는 apoptosis가 방사선조사군에 비교하여 약간 감소하였으나 유의성은 없었다(Table 2).

Table 1. Effect of 5-androstenediol Treatment on the Histologic Change of Small Intestine from Mice at 3.5 Days Following 10 Gy γ -irradiation

| | Sham | IR (10 Gy) | 5-AED*+IR (10 Gy) |
|---|------------|------------|------------------------|
| No. of crypts/circumference | 120.1±3.7 | 14±2.6 | 20.6±1.9 [†] |
| Crypt depth (μ m) | 85.2±4.1 | 111.0±5.2 | 126.9±5.4 |
| No. of villi/circumference | 37.1±0.7 | 33.7±2.3 | 33.1±3.4 |
| Villus height (μ m) | 390.3±18.0 | 92.3±3.0 | 114.2±7.4 [†] |
| Basal lamina length (μ m/10 enterocytes) | 47.1±1.8 | 127.6±13.1 | 87.9±5.2 [†] |

Data are shown as mean±SEM ([†]p<0.05 vs. IR control group). *5-androstenediol.

Table 2. Effect of 5-androstenediol (5-AED) Treatment on the Number of Apoptotic Cells Per Crypts from Mice at 12 Hours Following 5 Gy γ -irradiation

| | Apoptotic cells per crypt | |
|-------------------------------|---------------------------|-----------|
| | Base | Total |
| Sham control | 0.08±0.02 | 0.11±0.02 |
| IR* (5 Gy) | 2.98±0.18 | 3.54±0.19 |
| 5-AED [†] +IR (5 Gy) | 2.72±0.17 | 3.26±0.19 |

Data are shown as mean±SEM.

*whole body γ -irradiation, [†]5-androstenediol.

고안 및 결론

본 실험에서는 방사선 조사에 의한 소장 점막 손상에 대한 5-AED의 보호효과를 감마선을 조사한 마우스 소장의 형태학적인 변화 및 apoptosis 측정을 통하여 확인하였다.

방사선 조사에 의한 위장관 장애는 소장에서의 apoptosis 발생 및 줄기세포 손상에 의한 장점막 변성 결과로 발생된다.¹⁴⁾ 최소한 소장 줄기세포가 한 개 이상 생존했을 때 소장 생존이 가능하기 때문에 위장관 줄기세포의 생존은 방사선조사에 의한 위장관 손상 회복에 매우 중요하다.¹⁾ 일반적으로 방사선 노출에 의한 소장의 소멸은 2일 이내에 나타나고 방사선 조사 후 3~4일 후에 생존해 있는 위장관 줄기세포의 재생에 의하여 새로운 소장의 형태를 보이게 된다.¹⁵⁾ 이러한 소장 재생이 소장 점막 상피 재생에 도움을 주는 것으로 알려져 있다. 이번 연구 결과에서도 10 Gy 방사선 조사 후 3.5일에 소장의 확인한 감소를 확인하였다. 이에 비교하여, 5-AED 투여군에서는 소장의 숫자가 유의하게 증가된 것을 볼 때 위장관 줄기

세포의 생존을 통해 소장 재생이 효과적으로 유도되는 것으로 추정된다. 본 연구에서 5-AED 투여가 유의성 있게 소장의 생존을 개선시켰으므로 소장점막 재생효과를 나타내는 것으로 보인다.

기존 보고에 의하면 방사선 조사에 의한 위장관 장애 평가는 소장의 apoptosis 발생 및 소장의 빈도와 용모 길이를 통해 평가가 이루어져 왔다.^{11~16)} 본 연구에서도 방사선 조사는 소장에서의 apoptosis 발생을 증가시키고, 용모 퇴축과 점막 두께 감소 및 소장 숫자 감소의 소견을 보여, 기존의 보고와 유사한 결과이다.^{11~13)} 10 Gy 방사선 조사 후 소장의 크기가 증가되었는데, 이는 방사선 자극에 의해 대형의 소장이 형성된 결과로 생각된다. 최근 장손상 측정의 새로운 지표로 알려진^{11,16)} 용모상피세포 기저판 길이 변화는 장 손상 시 소장으로부터 상피의 부족을 보충하는 재생과정이 충분치 못하여, 이를 극복하고자 세포의 부착 길이가 증가 되는 현상으로서, 여러 원인에 의한 장손상 평가 지표로 적용될 수 있을 것이다.¹¹⁾ 본 연구에서도 방사선 조사에 의해 용모 상피세포의 기저판 길이가 급격히 증가되었고, 장손상의 다른 지표에 비해 방사선 조사대조군 및 5-AED 전 처리군 모두에서 가장 현저한 변화를 나타낸 항목으로서 장 손상 평가지표로서 적절한 것으로 판단된다. 특히 이 지표는 다른 지표와 비교하여 작은 조직으로도 손상 평가가 가능하여 실제 임상 적용되고 있는 위장관 생검 시에도 적용이 가능할 것으로 판단된다.

5-AED의 방사선 손상에 대한 보호효과는 조혈조직의 보호 또는 회복 및 면역증강 등의 관점에서 연구가 진행되고 있으며, 조혈장기의 장애극복효과에 관한 연구가 주를 이룬다.^{5~10)} 기존 연구에 따르면 5-AED는 G-CSF, granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) 등의 사이토카인의 분비를 유도하고, 이를 통해 면역을 증진시키고 조혈장애를 극복하는 것으로 보고되었다.^{8,9)}

이전 연구에 따르면 G-CSF는 텍스트란에 의한 위장관 장애에 대해 점막을 보호하고,¹⁷⁾ 실험적인 염증성 위장관 질환에서도 면역력 증강과 항염증 효과를 통해 세균감염을 억제하고 질환을 치료하였다.¹⁸⁾ 또한 G-CSF는 방사선에 의한 위장관손상도 억제하는 것으로 보고되어 있다.¹⁹⁾ GM-CSF 역시 구강점막 손상에 대한 보호효과가 제시되었고 임상에서 적용하여 환자에서 치료효과가 확인되었으며,²⁰⁾ 방사선 조사에 의한 위장관 장애에도 보호효과가 알려져 있다.²¹⁾ 5-AED에 의하여 분비되는 이러한 사이토카인들은 각각 위장관 장애에 보호효과를 보이므로, 이들의 작용이 본 연구의 방사선 장점막 손상 보호 효과를 나타낼 것으로 추정된다. 비록 이번 연구에 사용한 방사선량과 5-AED 용

량에서는 apoptosis에 대한 유효성 있는 결과는 얻지 못하였으나, G-CSF 및 GM-CSF는 일부 장기에서 anti-apoptotic effect를 통해 방사선의 장애를 억제하는 것으로 알려져 있으므로^{17,22,23} 추가적인 연구가 필요하다.

본 연구를 통하여, 조혈계에 대한 방사선 보호효과를 보이는 5-AED의 투여가 소장염 생존 및 위장관 상피보호를 통하여, 방사선 조사에 의한 위장관 손상에도 보호효과가 있음을 제시하였고, 이는 5-AED가 기존에 보고된 조혈 장기 이외에 위장관 손상등과 같은 다양한 장기에서도 방사선 보호물질로 응용될 수 있음을 시사한다.

참 고 문 헌

- Potten CS, Wilson JW, Booth C. Regulation and significance of apoptosis in the stem cells of the gastrointestinal epithelium. *Stem Cells* 1997;15:82-93
- Jagetia GC. Radioprotective potential of plants and herbs against the effects of ionizing radiation. *J Clin Biochem Nutr* 2007;40:74-81
- Monti P, Wysocki J, van der Meeren A, Griffiths NM. The contribution of radiation-induced injury to the gastrointestinal tract in the development of multi-organ dysfunction syndrome or failure. *BJR Suppl* 2005;27:89-94
- Herodin F, Drouet M. Cytokine-based treatment of accidentally irradiated victims and new approaches. *Exp Hematol* 2005;33:1071-1080
- Whitnall MH, Elliott TB, Harding RA, et al. Androstenediol stimulates myelopoiesis and enhances resistance to infection in gamma-irradiated mice. *Int J Immunopharmacol* 2000;22:1-14
- Whitnall MH, Wilhelmsen CL, McKinney L, Miner V, Seed TM, Jackson WE 3rd. Radioprotective efficacy and acute toxicity of 5-androstenediol after subcutaneous or oral administration in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2002;24:595-626
- Whitnall MH, Villa V, Seed TM, et al. Molecular specificity of 5-androstenediol as a systemic radioprotectant in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2005;27:15-32
- Singh VK, Shafran RL, Inal CE, Jackson WE 3rd, Whitnall MH. Effects of whole-body gamma irradiation and 5-androstenediol administration on serum G-CSF. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2005;27:521-534
- Singh VK, Grace MB, Jacobsen KO, et al. Administration of 5-androstenediol to mice: pharmacokinetics and cytokine gene expression. *Exp Mol Pathol* 2008;84:178-188
- Stickney DR, Dowding C, Authier S, et al. 5-androstenediol improves survival in clinically unsupported rhesus monkeys with radiation-induced myelosuppression. *Int Immunopharmacol* 2007;7:500-505
- Kim SH, Lee HJ, Kim JS, et al. Protective effect of an herbal preparation (HemoHIM) on radiation-induced intestinal injury in mice. *J Med Food* 2009;12:1353-1358
- Lee HJ, Kim JS, Moon C, Kim JC, Jo SK, Kim SH. Relative biological effectiveness of fast neutrons in a multi-organ assay for apoptosis in mouse. *Environ Toxicol* 2008;23:233-239
- Moon C, Kim SH, Kim JC, et al. Protective effect of phlorotannin components phloroglucinol and eckol on radiation-induced intestinal injury in mice. *Phytother Res* 2008;22:238-242
- Potten CS, Grant HK. The relationship between ionizing radiation-induced apoptosis and stem cells in the small and large intestine. *Br J Cancer* 1998;78:993-1003
- Booth C, Booth D, Williamson S, Demchyshyn LL, Potten CS. Teduglutide ([Gly2]GLP-2) protects small intestinal stem cells from radiation damage. *Cell Prolif* 2004;37:385-400
- Driak D, Osterreicher J, Vavrova J, Rehakova Z, Vilasova Z. Morphological changes of rat jejunum after whole body gamma-irradiation and their impact in biodosimetry. *Physiol Res* 2008;57:475-479
- Kudo T, Matsumoto T, Nakamichi I, et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor reduces colonic epithelial cell apoptosis and ameliorates murine dextran sulfate sodium-induced colitis. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:689-697
- Hommel DW, Meenan J, Dijkhuizen S, Ten Kate FJ, Tytgat GN, Van Deventer SJ. Efficacy of recombinant granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) in experimental colitis. *Clin Exp Immunol* 1996;106:529-533
- Ryu MR, Chung SM, Kay CS, Kim YS, Yoon SC. Radioprotective effects of granulocyte-colony stimulating factor in the jejunal mucosa of mouse. *J Korean Soc Ther Radiat Oncol* 2001;19:45-52
- von Bultzingslowen I, Brennan MT, Spijkervet FK, et al. Growth factors and cytokines in the prevention and treatment of oral and gastrointestinal mucositis. *Support Care Cancer* 2006;14:519-527
- Makkonen TA, Minn H, Jekunen A, Vilja P, Tuominen J, Joensuu H. Granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) and sucralfate in prevention of radiation-induced mucositis: a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:525-534
- Kim JS, Lee SS, Jeon BS, Jang WS, Moon CJ, Kim SH. Protection of spermatogenesis against gamma ray-induced damage by granulocyte-colony stimulating factor in mice. *Andrologia*. Forthcoming 2010
- Lan X, Qu H, Yao W, Zhang C. Granulocyte-colony stimulating factor inhibits neuronal apoptosis in a rat model of diabetic cerebral ischemia. *Tohoku J Exp Med* 2008;216:117-126

Abstract

Protective Effects of 5-Androstendiol (5-AED) on Radiation-induced Intestinal Injury

Joong-Sun Kim, Ph.D.^{*†}, Seung-Sook Lee, M.D., Ph.D.^{*}, Won-Suk Jang, M.S.^{*}, Sun-Joo Lee, A.S.^{*}, Sunhoo Park, M.D., Ph.D.^{*}, Soo-Youn Cho, M.D., Ph.D.^{*}, Changjong Moon, Ph.D.[†], Sung-Ho Kim, Ph.D.[†] and Mi-Sook Kim, M.D., Ph.D.[§]

^{*}Laboratory of Experimental Pathology, Korea Institute of Radiological & Medical Sciences, Seoul,

[†]Research Center, Dongnam Institute of Radiological & Medical Sciences, Busan,

[‡]Department of Veterinary Anatomy, Chonnam National University College of Veterinary Medicine, Gwangju,

[§]Department of Radiation Oncology, Korea Institute of Radiological & Medical Sciences, Seoul, Korea

Purpose: We examined the radioprotective effects of 5-androstendiol (5-AED), a natural hormone produced in the reticularis of the adrenal cortex, as a result of intestinal damage in gamma-irradiated C3H/HeN mice.

Materials and Methods: Thirty mice (C3H/HeN) were divided into three groups; 1) non-irradiated control group, 2) irradiated group, and 3) 5-AED-treated group prior to irradiation. Next, 5-AED (50 mg/kg per body weight) was subcutaneously injected 24 hours before irradiation. The mice were whole-body irradiated with 10 Gy for the histological examination of jejunal crypt survival and the determination of the villus morphology including crypt depth, crypt size, number of villi, villus height, and length of basal lamina, as well as 5 Gy for the detection of apoptosis.

Results: The 5-AED pre-treated group significantly increased the survival of the jejunal crypt, compared to irradiation controls ($p < 0.05$ vs. irradiation controls at 3.5 days after 10 Gy). The evaluation of morphological changes revealed that the administration of 5-AED reduced the radiation-induced intestinal damages such as villus shortening and increased length of the basal lamina of enterocytes ($p < 0.05$ vs irradiation controls on 3.5 day after 10 Gy, respectively). The administration of 5-AED decreased the radiation-induced apoptosis in the intestinal crypt, with no significant difference between the vehicle and 5-AED at 12 hours after 5 Gy.

Conclusion: The results of this study suggest that the administration of 5-AED has a protective effect on intestinal damage induced by γ -irradiation. In turn, these results suggest that 5-AED could be a useful candidate for radioprotection against intestinal mucosal injury following irradiation.

Key Words: 5-Androstenediol, Radiation, Intestinal crypt, Intestinal injury