

## Folliculogenesis 과정에서의 Intraovarian Factors의 역할

조 동 제

연세대학교 의과대학

Folliculogenesis 를 난포의 성장과 그에 동반되는 기능의 변화로 이해한다면 이는 결국 난소 내의 체세포나 생식세포의 세포증식과 분화와 그에 따른 홀몬 생산에 관한 내용이 될수 밖에 없다. 아직까지는 folliculogenesis 과정의 이해와 관심이 주로 홀몬 수준에서 논의 되어 왔다고 할 수 있다. 그러나 홀몬의 상호작용만으로는 모든 현상들이 설명될 수 없었으며 홀몬이외의 어떤 국소적인 요소들의 역할이 있어야함을 생각해 왔다. 오래전 부터 난소내에 국한되어 생산되고 작용하는 국소적 요소들이 있음이 알려져 있었으며 이들을 난소의 autocrine 혹은 paracrine factors 들이라고 불려져왔다. 이러한 난소의 국소적 요소들은 동물의 종류에 따라 차이가 많으며 그 작용에도 차이가 있기 때문에 인간에서 연구 발표된 결과들을 중심으로 논의해 보기로 한다. 또한 이런 국소적인 요소들은 정도의 차이는 있겠으나 신체의 어떤 조직이나 세포에서도 생산될 수 있는 것이지만 난소에서의 국소적인 생산과 작용에만 국한해 논하고자 하는 것이다. 이 요소들 중에는 생식세포에 영향을 미치는 요소도 있을수 있겠으나 체세포에 영향을 미치는 요소들이 많다. 이번 시간에는 난소의 체세포들에서 국소적으로 생산되며 영향을 미치는 요소들에 관해서 고찰해 보고자 한다.

난소내의 이런 국소적 요소들은 단독적으로 작용하기 보다는 홀몬과 연관하여서 그 기능이 발휘되는 것이 특징이라고 할 수 있다. 홀몬의 작용을 촉진하는 수도 있으며 억제하는 역할도 있음이 알려지고 있는 것이다. 그 동안 난소내에서 홀몬작용 만으로 잘 이해되지 않아 어떤 국소적인 요소들의 역할이 있을 것으로 생각되어온 현상들이 많았다. 그런 현상으로 초기의 난포성장 과정, 그후의 dominant follicle의 출현과 atretic change 등을 생각할 수 있을 것이며 이외에도 국소적 요소들의 역할로 홀몬의 작용을 좀더 정교하게 조정하는 기능을 생각할 수 있을 것이다. 난소의 국소적 요소들을 이해하기 위해서는 그 요소들을 생산하는 세포와 작용하는 세포에 대해 관심을 갖아야한다. 난소의 성숙과정에 관여하는 난소의 체세포들이란 결국 theca-interstitial cell과 granulosa cell 이란 두 가지 세포들의 모임으로 생각할 수 있다. 이 두 종류의 세포들 각각에서 생산되는 국소적 요소들이 동일한 세포에 작용할 수도 있으며 때로는 다른 종류의 세포에 작용하는 경우도 생각할 수 있다. 즉, granulosa cell에서 생산된 국소적 요소가 granulosa cell 자체에 영향을 미쳐서 자체의 세포수 조정에 관여할 수도 있으며 theca cell에 대한 영향도 생각할 수 있다는 것이다. 반대로 theca cell 의 국소적 요소가 theca cell 자체에 미치는 영향을 생각할 수도 있으며 granulosa cell 에 미치는 영향도 고려해야 한다는 것이다.

난소내에서는 수많은 국소적 요소들이 있을 것이지만 주로 체세포들의 증식과 분화, chemotactic action 이나 angiogenesis 등의 역할과 함께 난소홀몬생산과 분비에 영향을 미치는 growth factors 로 알려진 요소가 있는가 하면 체세포들의 기능인 홀몬 생산에만 주로 영향을 미치는 것으로 알려진 immunefactor 인 cytokine 와 neuropeptides 등이 있음이 확인되고 있다.

이런 모든 국소적 요소들에 대해서 논의 할 수는 없으므로 아직까지 비교적 연구가 많이 이루어진 난소의 국소적 요소들이라 할 수 있는 IGF, TGF- $\beta$ , cytokine, neuropeptides인  $\beta$ -endorphin, angiogenesis에 관여하는 것으로 알려진 Endothelin 등에 국한해서 논의 하고자 한다.

Ovarian follicle 에는 IGFS의 수용체인 type I 과 type II receptor 가 theca cell 과 granulosa cell 에서 모두 발견되나 사람의 난소에서는 type II receptor가 type I receptor 보다 훨씬 많이 있는 것으로 알려져 있다.

또한 IGFS 의 carier 의 역할을 하는 IGFBPS 는 6가지 종류가 있는데 사람의 난소에서는 IGF $\beta$ -6 를 제외하고는 theca cell 이나 granulosa cell 에서 생산되는 것으로 알려져 있다. IGFBPS 가 많으면 IGFS 와 결합하여 IGFS 의 작용이나 능력을 떨어뜨린다고 이해되고 있다.

인간에서 IGF-I 은 theca cell에서 생산되는 것으로 알려져 있다. 이것의 주역할은 granulosa cell 에서 aromatase activity 의 유도, E2 생산과정 및 preovulatory phase 에서의 LH receptors 형성에 관여한다. 아울러 IGF-I 은 IGFBPS을 억제하여 IGF 작용을 극대화한다고 알려져 있다. IGF-II 는 theca cell 에서도 생산되나 주로 granulosa cell 과 luteinized granulosa cell 에서 많이 발견된다. IGF-II 역시 Type-II receptor 에 작용하여 IGFBPS 의 생산을 억제하여 IGF-II 의 작용을 극대화 한다고 이해되고 있다.

TGF- $\beta$  는 theca cell과 granulosa cell 모두에서 생산된다. Theca cell 에서 생산된 TGF- $\beta$  는 theca interstitial cell에서 autocrine phassion으로 작용하여 androgen 생성을 촉진하며 paracrine phassion으로 granulosa cell에 작용하여 세포의 증식과 분화에 영향을 미침으로써 FSH에 의한 LH receptor 유도와 progesterone 생성과정에 관여하는 것으로 알려져 있다.

Interleukin-I 은 난소에서 국소적으로 생산될 수도 있는 것으로 알려져 있으며 난소의 somatic cell 과 macrophage 가 생산해 관여 할 것으로 생각된다.

이 cytokine 이 염증반응에 관여한다는 것은 잘 알려져있다. 배란이란 하나의 염증반응 과정으로 생각할 수 있을 것이다. 배란직전에 interleukin-I 의 생산이 증가하며 이것이 PGS 생성에 관여할 뿐 아니라 배란 과정에서의 효소생성에 관여 할 것으로 추정된다.

이외에도 IFN- $\alpha$ 는 granulosa cell 에서 hCG 이나 FSH 의 작용에 의한 cAMP 의 활성을 억제한다고 보고되고 있으며 IL-I 과 TNF 도 FSH 에 의한 cAMP 활성을 억제한다고 한다. 결국 많은 종류의 cytokine 들이 luteal cell 에서의 홀몬 생산을 조정하는데 영향을 미친다고 할 수 있다.

Neuropeptides 인  $\beta$ -endorphin은 luteal cell과 preovulatory follicular fluid 에서 높은 농도를 보이며  $\beta$ -endorphin의 변화는 progesterone의 농도와 연관성이 있다고 보고되고 있다. 이들은 FSH 에 의한 홀몬생산을 더욱 촉진시키는 것으로 생각하고 있으며 결국 난소 홀몬생산에 관여한다는 것이 확인되고 있다.

Endothelin은 vasoconstriction 작용이 있는 것으로 알려져왔으나 premature luteinization을 suppress 할 뿐 아니라 progesterone 생성을 억제한다고 알려지고 있다.

이상에 열거한 난소의 국소적 요소들은 아직까지 비교적 많이 연구되어 있는 것들에 불과하다고 할 수 있다. 이외에도 난소내에는 수많은 국소적으로 작용하는 요소들이 있을 것이며 현재 이에 대한 연구가 진행되고 있는 과정에 있으므로 앞으로 이들의 역할에 대한 좀더 깊은 이해가 가능해질 것으로 생각된다.

## 참고 문헌

1. Dor J, Costritsci N, pariente C, Rabinovici J, Mashiach, Lunenfeld B, Kaneiti H, Seppala M, Roistinen R, Karasik A: Insulin-like growth factor-I and follicle-stimulating hormone suppress insulin-like growth factor binding protein-1 secretion by human granulosa-luteal cells: *J Clin Endocrinol Metab* 75:969, 1992.
2. Fukuoka M, Yasuda K, Emi N, Fujiwara H, Iwai M, Takakura K, Kanzaki H, Mori T: Cytokine modulation of progesterone and estradiol secretion in cultures of luteinized human granulosa cells: *J Clin Endocrinol Metab* 75:254, 1992.
3. Hill D: Growth factors and their cellular actions, : *J Reprod Fertil* 85:723, 1989.
4. Giudice LC: Insulin-like growth factors and ovarian follicular development: *Endocr Rev* 13:641, 1992.
5. Petraglia F, Di Meo G, Storchi R, Segre A, Facchinetti F, Szalay S, Volpe A, Genazzani AR: proopiomelanocortin-related peptides and methionine encephalin in human follicular fluid: changes during the menstrual cycle: *Am J Obstet Gynecol* 157:142, 1987.
6. Kokia E, Hurwitz A, Ricciarelli E, Tedeschi C, Resnick CE, Mitchell MD, Adashi EY: Interleukin-1 stimulates ovarian prostaglandin biosynthesis: evidence for heterologous contact-independent cell-cell interaction: *Endocrinology* 130:3095, 1992.
7. Dodson WC, Schomberg DW: The effect of transforming growth factor- $\beta$  on follicle-stimulating hormone-induced differentiation of cultured rat granulosa cells: *Endocrinology* 120:512, 1987.
8. Tedeschi C, Hazum E, Kokia E, Ricciarelli E, Adashi EY, Payne DW: Endothelin-1 as a luteinization inhibitor: inhibition of rat granulosa cell progesterone accumulation via selective modulation of key steroidogenic steps affecting both progesterone formation and degradation: *Endocrinology* 131:2476, 1992.