

Embryonic Development & Its Role for Implantation

서울의대 산부인과

문 신 용

과거에는 태아를 임신의 수동적 주체 혹은 기생물로서 생각해 왔으나, 배아를 중심으로 한 분자 생물학의 발달로 배아를 역동적 주체로서 이해하게 되었다.

착상에 있어서 가장 중요한 것은 배아의 발육과 자궁내막의 발달이 조화를 이루어야 한다는 점이다.

배아는 포배기(blastocyst stage)까지 발달이 되어야 하고 자궁은 배아에서 나오는 자극에 반응하여 영양막 세포가 쉽게 붙을 수 있도록 상피세포와 기질세포에서 변화가 일어나서 탈락막이 형성(decidua formation)되어야 한다. 착상 실패에 의하여 많은 배아가 소실된다는 사실을 생각할 때 배아의 발달 과정 및 배아가 착상시 극복해야 하는 정상적인 과정을 이해하는 것은 매우 중요한 일이라 사료된다.

1. 배아의 발달

착상은 포배기에 이루어지며 포배(blastocyst)는 trophoctoderm과 그 아래쪽으로 상실배(morula)의 inner cells에서 기원된 inner cell mass(이하 ICM으로 약함)의 두 가지 세포군으로 구성된다. trophoctoderm은 자궁과 반응하여 착상에 관여하는 반면, ICM은 ectoderm(외배엽), endoderm(내배엽) 및 mesoderm(중배엽) 등 배아 조직의 근간이 된다.

Trophoctoderm은 상피 세포이며 cell polarity(세포 극성)을 갖는다. apical cytoplasm에 coated endocytotic vesicles이나 pits가 풍부해지고 endoplasmic reticulum과 골지체의 농도 증가가 있을 때 세포극성을 갖게 된다.

ICM은 trophoctoderm cells의 cytoplasmic

projections에 의해 둘러싸여 있는 한 미분화 상태로 남아 있게 되며 transforming growth factor(TGF- β)와 같은 growth factors에 의해 영향을 받게 된다.

II. 착상 과정

착상 과정은 포유류내에서도 차이가 있지만, blastocyst의 착상은 공통적인 양상을 보인다. 사실상 착상이란 자궁내막과 trophoctoderm 두 조직간에 일어나는 일련의 복합적인 상호 반응의 결과로 요약될 수 있을 것이다.

1) Shedding of the zona pellucida

착상 직전까지 포배는 투명대(zona pellucida)에 싸여 있게 되며, 포배의 성장에 따라 투명대가 파열되거나 부화(hatching)되어 없어지기도 하고 자궁이나 배아에서 나온 단백 분해 효소에 의해 분해되기도 한다.

2) Pre-contact stage and blastocyst orientation

Trophoblast와 자궁 상피세포와의 접촉은 아직 없으며 자궁강 세척에 의해 포배가 쉽게 분리될 수 있는 시기이다. 사람의 blastocyst는 자궁 조직과의 접촉없이 3일간 자궁강의 체액에서 자유로이 머물면서 hatching(부화)후 착상을 시도한다.

blastocyst는 자궁내막과 근접할 때 포배의 ICM쪽이 자궁내막 상피와 마주보면서 근접하는데 이것을 orientation이라 하고 blastocyst가 자궁내막의 어떤 부위에 접근할 것인가도 문제가 되는데 이것을 positioning이라 한다. 포배의 orientation과 positioning은 종특이성을 보이며

이것이 잘못되면 배아가 살아남지 못한다.

3) Attachment stage

Attachment과정은 다시 apposition과정과 adhesion 과정으로 나눈다.

adhesion이란 blastocyst의 trophoctoderm 세포막이 적극적으로 관여하는 단계로 양 세포간의 ECM이 제거되고 세포 표면끼리 결합 한 다음 새로운 ECM을 생성하여 서로 공유하는 단계이므로 자궁세척으로 blastocyst를 분리할 수 없다. 사람의 경우 trophoblast와 자궁 세포사이에 특수한 세포결합인 desmosomes이 형성된다.

Apposed blastocyst가 자궁내막 상피세포와 adhesion을 성사시키기 위한 변화 과정으로 ① trophoctoderm 표면에 microvilli 형성 ② trophoctoderm 표면에 glycoprotein 분비 ③ trophoctoderm polarity의 변화 ④ 'trophoblast glue' : oncofetal fibronectin(onfFN) 생성 ⑤ proteinase 분비(urokinase-type plasminogen activator와 metalloproteinase) : ECM 분자 용해 ⑥ proteinase inhibitor 분비(plasminogen activator inhibitor(PAF-1,2)) : ECM의 용해 중지

4) Endometrial invasion : penetration

Penetration이란 trophoctoderm이 자궁내막의 상피세포, 기저막, 기질 및 혈관 등을 관통하는 과정을 말한다. blastocyst는 penetration을 위하여 자궁내막과 adhesion 한 시기에 syncytiotrophoblast (이하 ST로 약함)를 형성하여야 한다. 기저막은 ECM의 복합물이므로 ST가 분비하는 효소에 의하여 분해가 가능하다. 다음은 기질과 혈관을 뚫고 들어가 syncytium의 lacunae가 모체혈액으로 채워지게 된다. 따라서, ST는 착상기 동안 높은 침윤성을 구비하여야 하며 효과적인 invasion을 위해 1) growth factor, 2) angiogenesis factor, 3) anticlotting factor등을 분배한다.

사람의 경우 자궁 상피세포가 conceptus를 둘러싸서 decidual reflexa를 형성하게 되는 interstitial implantation을 한다. intrusion에 의해 세포를 파괴하거나 분해시키지 않고 ST의 가느다란 process가 자궁내막의 여러 층에 존재하는 상피세포들 사이를 파고 들어간 다음 ST

의 process가 증창되면서 그 공간을 통과하여 기저막에 도달한다.

유전학적으로 다른 조직인 trophoblast와 자궁의 세포가 어떻게 상기한 바와 같이 긴밀한 접촉이 이루어지는지는 잘 모른다. 그러나, 단핵 세포인 trophoblastic cell이 침윤 직전에 syncytium으로 분화되는 것으로 보아 이러한 변화가 세포 이동 및 거부반응을 막아주는 역할과 유관할 것으로 생각되고 있다.

결론적으로 착상의 각 단계별 소요시간 및 분화여부에 관계없이 일반적인 과정은 공통적이다. 세포표면에서 일어나는 변화들이 cell adhesion과 recognition의 기본적인 기전일 것으로 생각된다.

III. 착상에 관여하는 인자

1. 호르몬

사람이나 고릴라, 침팬지 등에서는 배란 후 estradiol의 생성이 크게 증가를 보인다. 그러나, 착상에 있어서 estradiol은 보조적인 역할을 담당할 뿐 자궁내막의 형태학적 분화를 일으키지 못하며 심지어는 착상의 방해 요인으로도 작용할 수 있다.

한편 progesterone은 거의 모든 species에서 착상시 고농도를 필요로 하며 황체기 초기에 분비되는 estrogen도 특정 수준의 progesterone/estradiol ratio를 유지하기 위해 소량 존재해야 될 것으로 생각되고 있다. 대부분의 species에서 자궁내막 세포(기질세포, 상피세포)들은 난소 호르몬에 대해 각기 다른 반응을 보인다. 사람의 경우 배란 직전 estrogen의 surge로 황체 중기동안 estradiol과 progesterone의 수용체 형성이 synchronous하지 않게 된다. 배란후 황체기동안 progesterone의 작용으로 수용체는 점차 감소를 보이며 이러한 작용이 착상에 관여될 것으로 생각된다.

2. Embryonic signals

착상되기 전부터 배아는 모체가 인식하도록

“signals”(신호)을 보낸다. 이러한 신호로는 “platelet activating factor”(PAF), histamine, prostaglandins 과 기타 glycoproteins 등이 있으며 이들이 어떻게 관여하는지는 명확치 않다. 황체에서 estrogen 이 분비되지 않는 species에서는 배아에서 착상 시 estrogen을 분비할 수 있다고 하나, 모든 species에서 착상시 estrogen의 역할이 증명된 것은 아니며 catechol-estrogen이 관여한다는 보고도 있다.

species간에 기전의 차이는 있겠지만, 배아는 황체 기능을 사전에 충분히 유도하기 위해서 이미 착상전에 황체기능을 강화시키는 메시지를 보내는 것으로 알려지고 있다. 영장류에서는 착상하기 이전인 월경 22-24일에 벌써 혈중 progesterone치가 증가하는 소견을 보이며 양에서는 착상 이전에 trophoblast protein-1(oTP-1)이 분비되는데 이는 자궁내막의 황체 용해 물질인 PGF_{2α}를 억제함으로써 황체 수명을 연장하는 역할을 한다. 사람에서는 이와 비슷한 물질이 만들어진다는 보고는 없으나, 6-8 cell zygote가 hCG를 생성함으로써 황체에 메시지를 보낼 가능성이 있다.

3. Uterine receptivity와 Decidualization

배아와 자궁내막사이에 어떤 신호가 교환된다고 하나 착상되기 전, 후에는 각기 독립적으로 분화되는 면을 보인다. 동물실험에서 blastocyst가 자궁상피 세포에 attachment하는 특정한 시간대에 존재한다는 사실을 알게 되었다. 이러한 “implantation window”의 개념은 상기한 특정 시간대가 지나면 자궁내막의 불용기가 생겨 blastocyst의 attachment가 불가능해 진다는 것이다. 불용기는 progesterone의 조절을 받는 inhibitory proteins 합성과 유관하다. 사람의 blastocyst는 월경주기 20-23일 사이에 attachment가 가능하다.

Decidualization의 기전에 대한 많은 연구가 있었으나 아직 모호하다. 배아에서 decidual reaction을 유도하기 위해 모종의 물질을 분비하는 것으로 알려지고 있으며 이에 관여되는 물질로 estrogen, histamine, prostaglandins(PGE₂, PGF_{2α}), leukotrienes, platelet-activating factor(PAF),

early pregnancy factor(EPF), plasminogen activator, transforming growth factor-β (TGF-β) 등이 있다.

Decidual reaction은 혈관투과성의 변화, 세포 증식 및 분화를 동반하므로 histamine, leukotrienes 과 PAF 등이 혈관투과성의 변화를 가져오며 prostaglandins은 혈관투과성 및 decidual cell의 생성과 관련되는 것으로 알려져 있다.

사람에서는 decidual cell이 월경주기 말에 spiral arterioles주위에서 나타나며 다른 species와는 달리 적당한 양의 estrogen-progesterone이 있어야만 decidual reaction이 일어날 수 있다.

decidual cell은 glycogen과 lipid가 풍부하여 배아성장에 필요한 영양을 공급해 주며 또한 trophoblast가 침윤하지 않도록 방어막의 역할을 담당하여 착상 초기에 배아가 모체의 IgG, microorganism과 immunocompetent cell 등에 노출되지 않도록 해준다. 결론적으로 decidual reaction은 호르몬 조절하에 자궁내막의 염증성 반응에 대한 적응의 결과일 수 있다.

4. 면역기전의 변화

모체에 의한 배아의 착상거부 기전을 억제하는 두 가지 가능한 가설이 제시되고 있다.

- ① 배아 스스로 면역억제 능력을 갖는다.
- ② 모체내에 suppressor cells의 기능이 활성화 된다.

생쥐에서 착상전 후의 면역 반응은 4일간의 peri-implantation phase와 5일간의 post-implantation phase가 다르다고 한다. 사람의 경우도 이 생쥐의 면역반응과 유사할 것으로 생각되고 있다.

1) Peri-implantation phase

Innate immune system으로 종양이나 배아세포와 같은 primitive cell을 확인하고 죽이는 세포로 구성되며, effector cell로는 macrophage, natural killer(NK) cell, natural cytotoxic(NC) cell 등으로 이들은 항원에 의한 감작이 없이 작동한다. 이를 방어하기 위한 배아의 반응으로

- ① trophoblast 자체가 insusceptibel해진다.
- ② 모체의 adaptive immune system과 innate immune system을 모두 억제시킨다.

-- 생쥐에서는 이 시기에 H19 gene product가 생성되어 모체의 면역계를 억제

③ 모체내에 suppressor cell의 기능을 활성화시킨다.

-- 사람의 착상 전 자궁내막에서 large non-specific suppressor cell이 증명된다.

2) Post-implantation phase

Extraembryonic fetal tissue가 maternal tissue와 직접 접촉하는 시기로 trophoblast의 항원이 문제가 된다. 생쥐에서는 착상 직전 trophoblast에서 major histocompatibility complex(MHC) class 1-G 항원이 표현되며 class II MHC 항원은 임신기간 중 표현되지 않는다. 그러므로 class 1-G 항원이 CTL(cytotoxic T-lymphocyte)의 공격을 유도하게 된다.

배아의 방어방법으로 다음과 같은 것을 생각할 수 있다.

① 강인한 trophoblast를 만든다. -- 태아에 침입한 모체세포 제거

② Trophoblast cell에서 cytolytic action을 억제하는 분자를 생성 -- 모체의 effector cell(CTL, antibody-dependent K cell, NK cell, LAK)의 공격에 대항

③ 자궁내막에 suppressor cell의 출현을 유도 -- 착상시기에 많은 수의 large granulated cell(LGC)이 자궁내막에 출현(CD56이라는 강력한 cell adhesion molecule을 생성)

④ delayed type hypersensitivity(cellular immunity) 억제 -- decidua에 macrophage와 lymphocyte의 출현 방지

⑤ 모체의 blocking antibody 형성 유도

-- 모체 임파구의 표면 항원 수용체와 결합 혹은 trophoblast의 표면 항원과 결합하여 감작된 모체의 임파구에 의한 공격을 회피

-- trophoblast의 성장을 촉진하는 growth promoting cytokine의 형성

-- 자궁내막 조직에 suppressor cell을 유도하여 배아를 보호하는 역할

결론적으로 배아는 스스로의 정상적인 발달 과정을 통하여 자궁내막의 변화를 일으킬 뿐 아니라, 또한 모체의 면역기전으로부터 스스로를 보호할 능력을 갖추게 되므로 건강치 못한 배아는 자연도태된다.