

착상기 Insulin-like Growth Factor System의 역할

이 철 영

진주산업대학교

착상기는 자궁강에 부유된 배와 자궁내막 조직의 왕성한 발달과 이들 두 부위간의 상호작용의 결과 상호 수용적 상태에 도달하여 전자가 후자에 부착하는 기간이다. 이 기간중 자궁내막조직은 세포의 증식과 분화, 혈관형성, 면역세포의 이동 및 배의 생존과 성장발달을 위한 분비활동이 이루어지고, 배 혹은 수태물은 착상을 위한 발달이 계속되어 autocrine 생리조절 물질과 모체와의 교신물질을 분비하고 종에 따라서는 모체의 임신인지 물질을 분비하기도 한다. 이러한 일련의 발달 과정에서 자궁조직과 수태물에서는 다수의 성장인자와 cytokine이 발현되어 estrogen이나 progesterone의 작용을 매개하거나 이들과 교호적인 작용을 하기도 하고 때로는 이들 스테로이드호르몬과 무관한 작용을 하기도 한다. 일괄적으로 이들 성장인자는 세포의 이동, 세포증식의 자극 혹은 억제, 세포의 분화, 임신의 유지, 모체와 수태물간의 교신 및 양 부위의 균형적인 발달에 있어서 중요한 역할을 한다.

Insulin-like growth factor(IGF) system은 IGF-I과 IGF-II 두 개의 ligands, types I과 II 두 종류의 수용체와 여섯 종류 혹은 그 이상의 IGF-binding proteins(IGFBPs)로 이루어진 복합성장인자계이다. 자궁내막과 수태물에서 이들 각각 IGF 구성요소의 발현과 분비는 생리학적 상태(임신단계), 세포의 종류 및 종별 특이성이 있다. 자궁내막은 IGF 수용체가 발현되어 자궁조직에서 분비된 autocrine/paracrine IGFs를 수용하고, 수태물은 배반포기를 전후하여 IGF 수용체가 발현되어 자궁내막세포와 영양막세포에서 분비된 IGFs를 수용한다. 자궁내막은 IGF-I과 IGF-II를 분비하는데 이중 IGF-I은 주로 estrogen에 의해 발현이 촉진되어 estrogen의 세포증식 작용을 매개하는 역할(estromedin)을 한다. 수태물에서의 IGF 발현은 종에 따라 난할기 혹은 배반포기로부터 시작된다. 자궁내막에서 IGFs는 세포의 증식과 분화 및 epidermal growth factor 혹은 prolactin 등과 같은 호르몬물질의 분비를 자극

한다. 수태물에서 IGFs는 세포의 증식과 분화의 자극, 포도당과 아미노산의 운반 자극, 태반형성 및 태반에 의한 스테로이드호르몬과 placental lactogen과 같은 단백질 호르몬의 합성을 자극하기도 한다. 이같은 결과와는 약간 대조적으로 유전자재조합기술에 의해 IGF-I, IGF-II, type I IGF receptor 유전자 중 하나 혹은 두 개가 파괴된 mouse embryo는 임신 10.5일 이후에야 성장발달이 지연된다. 즉 IGF system의 구성요소는 이미 배반포기를 전후하여 발현되기 시작하고 각종 *in vitro* 시험에서 IGF는 embryo의 성장발달을 촉진하였으나 IGF 작용이 결손된 mouse embryo의 성장 지연 시점은 착상이 지난 후 임신 중기부터 나타난다. 그러나 mouse embryo의 IGF 발현 개시점과 IGF 작용이 결손된 mouse embryo의 성장 지연 시점이 다른 이유에 대한 이유는 밝혀지지 않고 있다. 한편 IGF-I이 생식기관의 성장발달과 수태물의 생존 혹은 난포의 성숙과 배란에 필요한 물질이라는 사실은 잘 확인되었다. IGF-I 유전자가 파괴된 homozygous(-/-) mouse는 체조직의 성장발달은 물론 특히 생식기관의 발달이 저해되어 암수 공히 생식불능이 되고, IGFBP-1 hemizygous transgenic mouse는 자궁 내에 IGFBP-1이 과다하게 발현되어 IGF-I의 작용이 저해되고 아마도 그 결과로서 산자수가 줄어든다고 보고되었다. 이 외에도 돼지와 양에서 IGF는 모체의 임신인지 물질 생성을 촉진하기도 한다. 돼지의 배반포에서 IGF-I은 돼지의 임신인지 물질인 estrogen 생성을 촉진하고, 양의 배반포에서 IGF-I과 IGF-II는 교호적으로 양의 임신인지 물질 ovine trophoblast protein-1의 분비를 촉진한다.

IGF의 작용은 IGFBP에 의해서도 조절된다. IGFBP는 역시 자궁조직은 물론 배반포기를 전후하여 수태물에서도 발현·분비되기 시작하여 autocrine/paracrine IGF modulator 역할을 한다. 그러나 자궁내막과 수태물에서 발현되는 IGFBP의 종류, 시기 및 분비와 작용세포의 종류는 종에 따라 다소간의 차이가 있다. 자궁강 내에서 IGFBP는 일반적으로 자궁조직과 수태물의 IGF 작용을 억제하여 자궁내막의 특정 세포의 증식을 억제하거나 수태물 영양막세포의 증식 억제 혹은 자궁조직에의 침투 억제 등의 역할이 제시되었으나 단순한 IGF 작용의 조절 이외의 역할이 있을 가능성도 배제할 수 없다. IGFBP-1의 경우 이 단백질이 hemochorial type 태반을 형성하는 자궁에서만 발현되고 영양류 탈락막세포의 주요 분비 단백질이라는 사실은 이 단백질이

태반형성과 관련된 알려지지 않은 역할이 있을 가능성을 시사해 준다. IGFBP-2는 그 자체로서 혹은 IGF와 교호적으로 자궁상피세포의 증식을 자극한 예도 있고, IGFBP-3는 IGF에 의한 배반포의 성장발달을 증진 시킨 예도 보고되었다. 따라서 이들 두 IGFBPs에 대해서는 수태물의 IGF 이용률을 높이는 역할도 추측해 볼 수 있다. 자궁 내 IGF의 이용률은 IGFBP뿐만 아니라 IGFBP proteases에 의해서도 조절된다. 돼지의 자궁분비액(uterine luminal fluid)은 임신 12일경 수태물이 구형에서 필라멘트형으로 발달되는 과정에서 IGF-I의 분비가 급격히 증가하고 이와 때를 같이 하여 IGFBP proteases가 분비되면서 IGFBPs가 자궁분비액으로부터 사라져 수태물에 의해 직접 이용될 수 있는 free IGF-I의 양이 극대화 된다. 인간의 자궁조직에서도 stromal cell과 탈락막세포는 IGFBP-4 protease를 분비하여 IGF의 작용 혹은 이용률을 조절하는 것으로 보고된 바 있다.

이상의 결과를 종합하면, 임신중 자궁 내 IGF가 자궁조직과 수태물의 성장발달에 있어서 중요한 역할을 한다는 사실은 잘 확인되었다. 그러나 IGF에 의해 제어되는 유전자의 종류 등을 포함한 IGF의 생화학적/분자생물학적 역할과 타 성장인자들과의 상호작용에 대해서는 알려진 바가 거의 없어 이 분야의 보다 많은 연구가 요망된다. 아울러 IGFBP의 역할에 관한 질문에는 아직 명확한 해답이 제시되지 않았고, IGFBP proteases에 관한 연구는 초보 단계에 머물러 있다. 따라서 IGFBP 자체의 역할과 IGFBP proteases의 종류, 제어기전 및 역할 등을 포함한 intrauterine IGF system은 무한한 연구의 장이 열려있다 할 수 있다.