Proc 3rd Symp Kor Soc Dev Biol, Feb 6, 1998, pp. 5-9.

인간 난포 발달과 IGF System
(IGF System in Human Folliculogenesis)

김 석 현
서울대학교 의과대학 산부인과학교실

서 론

정상적인 난소내 난포의 성장과 발달에 있어 초기에는 성선자극호르몬(gonadotropin)이 필요하지 않으나 점차적으로 성선자극호르몬 의존성으로 전환된다. 월경주기 중 황체기에서 다시 난포기 초기로 이행하는 동안 다수의 난포들이 4-6 mm 정도로 성장하는데 이들은 모두 FSH의 영향을 받는다. 난포기 중기에는 혈중 FSH 농도가 감소됨에 따라 우성난포가 선택(selection)되며, 나머지 난포들은 모두 퇴화(atresia)된다. 우성난포는 특징적으로 과립막세포(granulosa cell)에서 생성 분비되는 aromatase 및 estradiol(E_2)이 매우 증가되어 있다. IGF(insulin-like growth factor)를 포함한 intraovarian modulator인 성장인자(growth factor)들은 aromatase를 활성화시키는 등 FSH의 작용을 증진시키는 역할을 하는데 이는 모두 우성난포에서 일어나게 된다. 우성난포의 선택 기전은 정확하게 알려져 있지는 않지만 나머지 난포들이 퇴화하는 것은 apoptosis 기전에 의하며, 역시 여기에도 여러 성장인자들이 관여되어 있다(Hsueh et al., 1994). 한편 다낭성 난소증(polycystic ovarian syndrome, PCOS)에서는 난포의 동원(recruitment) 및 성장은 잘 일어나지만 특징적으로 우성난포가 형성되지 않아 무배란이 유발되는데 상기한 여러 성장인자들이 다낭성 난소증의 병태생리에 관여되어 있을 것으로 인지되고 있다(Guidice, 1995). 본 고찰에서는 IGF-I, IGF-II, IGF receptors, IGF binding proteins(IGFBPs), IGF proteases 등으로 이루어진 IGF system의 정상 난포 발달에 있어서의 생리학적 역할에 관하여 살펴보고, 이를 다낭성 난소증 환자에게 적용하여 보았다.

정상 난포 발달에서 IGF system의 역할

1. IGF peptides

인간 난소에서의 주된 IGF는 IGF-II로서 주로 배란전 과립막세포에서 생성된다. 과립막세포의 배양실험에서 IGF-II mRNA의 발현과 그 peptide인 IGF-II의 생성은 성선자극호르몬 및 cAMP에 의하여 조절되는 것으로 알려져 있다. 인간 난소에서 IGF 수용체의 mRNA는 과립막세포 및 난포막세포(theca cell)에서 모두 발현된다. 생체내에서 IGF-II가 주로 작용함에도 불구하고 대부분의 체외실험은 IGF-I을 다루고 있다.

그러나 어떠한 IGF가 작용하든지 이들은 모두 type I 수용체를 통하여 작용이 나타난다. IGF의 난소에 대한 작용은 mitogenesis 및 steroidogenesis를 촉진하는 것이며, 이들은 단독으로, 혹은 성선자극호르몬과 함께 작용한다. 성선자극호르몬을 투여할 경우 난포액내에서 IGF-I 및 IGF-II가 모두 발견된다. 최근 실험에 의하면 estrogen-dominant 및 androgen-dominant 난포 모두에서 IGF-I이 유사한 농도로 발견되는데 반하여 IGF-II 농도는 estrogen-dominant 난포에서 더 높게 나타난다. 이러한 결과는 난포액내 IGF-II는 주로 과립막세포에서, 난포액내 IGF-I은 주로 혈청의 삼출액(transudate)에서 기원함을 시사하는 소견이다. 정상 여성에서 월경주기에 따른 혈중 IGF-I 및 IGF-II 농도의 변동은 없는 것으로 보인다. 혈중 IGF-I이 정상적인 난포 발달에 있어서 중요하지 않다는 것은 Laron-type dwarfism이나 성장호르몬(growth hormone, GH) 수용체 결핍 환자에서 배란 및 임신이 가능하다는 사실에서도 추론할 수 있다(Dor et al., 1992). 이러한 환자들에서는 혈중 성장호르몬이 매우 증가되어 있음에도 불구하고 혈중 및 난포액내 IGF-I은 거의 발견되지 않으며, IGF-II의 농도는 정상 여성의 1/4 정도에 불과하다. 이와 같은 연구 보고들로 미루어 보아 혈중 IGF-I은 정상 난포 발달에 있어서 중요하지 않으며, 특히 인간 난소에서는 IGF-II가 상대적으로 더 중요할 것으로 사료된다.

2. IGFBPs

최근까지 발견된 IGFBPs는 모두 6가지로서 이중 IGFBP-1, -2, -3, -4, -5의 5가지 IGFBP가 인간 난소에서 발견되었다. IGFBP-1, -2, -3, -4는 정상 월경주기를 지닌 여성의 난포액내에 존재하며, 황체화된 난포, 즉 황체에서는 IGFBP-1, -2, -3이 분비된다. 난포액내 IGFBP는 난소 자체에서의 생성과 혈청 삼출액으로부터 모두 기원하는 것으로 보인다. IGFBP-1은 배란 직전 LH surge 후 우성난포의 과립막세포에서 발견되며, IGFBP-1 mRNA의 발현은 특히 황체에서 증가되어 있다. IGFBP-2, -3, -4, -5는 난포막세포에서 발현된다. 체외실험 등에 근거하여 IGFBP는 생체내에서 IGF의 작용을 조절하는 역할을 하는 것으로 인지되고 있다. 즉 IGFBP-1은 과립막세포에서 IGF-I에 의한 [^{3}H]-thymidine 결합을 억제하고, IGFBP-1 및 -3은 IGF-I에 의한 과립막세포에서의 E_2, progesterone 생성을 억제하는 등 IGF-I의 작용을 방해할 뿐만 아니라 정상적인 난포 발달을 저해한다. 정상 월경주기를 지닌 여성에서 난포액내 IGFBP의 분포는 난포의 기능적 상태(functional status)에 따라 상이하다. 즉 androgen-dominant 난포에서는 estrogen-dominant 난포에 비하여 IGFBP-2, -4가 더 많이 발견되며, in situ hybridization 연구에 의하면 퇴화된 난포에서 IGFBP-2 mRNA의 발현이 증가되어 있는 등 androgen-dominant 난포에서는 IGFBP가 고농도로 존재하여 활성형의 IGF를 감소시키는 것으로 사료된다. 또한 IGFBP-1이 LH surge 후에 발현되는 것으로 보아 IGFBP-1은 황체에서의 IGF-II의 작용을 조절하는 것으로 보인다. IGF system은 apoptosis 기전과 관련된 난포의 퇴화에도 작용하는데(Hsueh et al., 1994), 체외실험에서 apoptosis는 성

선자극호르몬과 IGF-I에 의하여 억제되고, IGFBP의 존재하에 촉진된다.

IGFBP의 생성은 성선자극호르몬 및 IGF에 의하여 억제되며, activin-A에 의하여 증가된다. 일반적으로 IGFBP의 고농도는 활성형 IGF의 감소와 연관이 있는 한편 IGFBP protease는 일종의 metalloserine proteinase로서 IGFBP를 분해하여 IGF에 대한 IGFBP의 친화성을 감소시킨다. 최근 연구 보고에 의하면 IGFBP-4 protease는 estrogen-dominant 난포에서는 발견되었지만 androgen-dominant 난포에서는 발견되지 않았으며 (Chandrasekher et al., 1995), IGFBP-5 protease도 과립막세포에서 발견되었다. Estrogen-dominant 난포에서 IGFBP-4 protease에 의한 IGFBP-4의 분해는 활성형의 IGF를 극대화시켜 성선자극호르몬과 함께 난소내 스테로이드 생성과 난포 발달에 관여하는 것으로 알려져 있다(Guidice, 1995).

다낭성 난소증에서 IGF system의 역할

1. 다낭성 난소증의 임상양상 및 병태생리

다낭성 난소증은 1935년 처음으로 기술되었으며, 여성의 무배란 원인 중 가장 흔한 원인으로서 hyperandrogenemia, 만성 무배란 및 희발월경, 혹은 무월경을 특징으로 하는 증후군이다. 다낭성 난소증은 이학적 검사상 흔히 다모증을 동반하고, 호르몬검사 소견으로 LH가 증가된 양상을 보이며, 비만한 여성 뿐만 아니라 마른 여성에서도 흔히 고인슐린증(hyperinsulinism)을 동반하고, 초음파검사 소견으로는 많은 수의 작은 난포들과 간질의 비후(stromal thickness)가 관찰된다. 다낭성 난소증 환자의 난소에서는 난포의 발달 과정 중 초기 단계는 정상적으로 이루어지지만 우성난포의 선택이 장애를 받아 배란전 성숙난포의 발달이 이루어지지 않아 많은 작은 크기의 동난포(antral follicle)들이 축적되게 된다. 다낭성 난소증 환자에서의 배란유도는 대부분의 경우 anti-estrogen 제제에 반응을 보이지만 30% 정도에서는 성선자극호르몬의 투여를 필요로 하며, 성선자극호르몬에 저항성을 나타내는 경우도 자주 관찰된다.

다낭성 난소증의 발생 기전은 그동안 수많은 연구가 진행되었음에도 불구하고 아직까지 확실하게 규명되어 있지는 않다. 다낭성난소증 환자의 혈중 및 난포액내 활성형 FSH 농도가 정상 여성의 배란전 범위내에 있다는 연구 결과, 난포내에서 E_2 생성이 거의 이루어지지 않고, aromatase의 활성도도 현저히 감소되어 있지만 이러한 난포에서 과립막세포를 분리하여 체외실험에서 FSH를 주입한 결과 aromatase의 활성도 증가가 일어났다는 연구 결과 등은 다낭성 난소증에서 관찰되는 난포 발달의 정지가 난포내에서 국소적으로 생성되는 성장인자, 혹은 성장인자 억제제에 의한 결과일 것이라는 가설을 강력하게 뒷받침한다. 이러한 인자들이 난포 발달에 필요한 FSH의 역치(threshold)를 높여 상대적으로 성선자극호르몬에 대한 저항성을 유발하며, 무배란에 이르게 하는 것으로 알려져 있다. 인슐린과 IGF system이 다낭성 난소증의 발생 기전에 관여할 것으로 사료되며, 특히 고농도의 인슐린은 증가된 LH와 함께 난소의 난포막세포에 작용

하여 난포에서의 androgen 생성율 증가시키는데 기여한다. 또한 난포내에서는 IGFBP가 증가되어 과립막세포의 aromatase 활성도를 억제한다(Guidice, 1995).

2. 다낭성 난소증과 난소내 IGF system

체외실험에서 IGF는 과립막세포의 증식과 aromatase의 활성도를 증가시키지만 다낭성 난소증 환자의 난소내에서는 이러한 과정이 결여되어 있으므로 이는 과립막세포의 내재된 결함, IGF와 FSH의 부족, IGF와 FSH의 억제인자 등에서 기인할 수 있을 것으로 추론할 수 있다. 이후 다낭성 난소증 환자의 과립막세포는 생체내에서 aromatase를 거의 생성하지 않지만 체외에서는 FSH나 IGF-I에 반응을 잘 한다는 연구 결과 등으로 미루어 다낭성 난소증의 발생 기전은 호르몬 부족 그 자체, aromatase의 FSH나 IGF-I에 대한 반응도 저하 등이 원인이 아니라 작은 동난포에서 분비되는 특정 물질이 IGF 및 FSH의 aromatase 생성 자극을 억제하는 것으로 규명되고 있으며, 최근 IGFBP가 이러한 후보물질로서 주된 관심을 끌고 있다. 다낭성 난소증 환자의 난포내 IGFBP의 조성은 정상 여성의 androgen-dominant 난포내 조성과 유사하여 IGFBP-2, -4가 증가되어 있으며, 또한 건강한 estrogen-dominant 난포에서 측정되는 IGFBP-4 protease는 다낭성 난소증 난포에서는 측정되지 않는다.

3. IGF system in transsexual model

성 전환을 위하여 고농도의 남성호르몬을 투여받았던 여성에서 제거된 난소를 검사한 결과 다낭성 난소증 환자의 난소와 유사하게 많은 수의 작은 난포들과 hyperthecosis의 소견이 관찰되었으며, 이러한 여성의 난포액내 androgen의 농도는 다낭성 난소증 환자 및 정상 여성의 androgen- dominant 난포액내 농도와 유사하였다. 최근 성 전환 여성에서의 IGF system에 관한 연구에 의하면 이러한 여성의 난포액내 IGF-I과 IGF-II의 농도는 정상 여성의 androgen-dominant 난포와 비교하여 유의한 차이가 없었고, 난포액내 IGFBP의 조성도 정상 여성 및 다낭성 난소증 환자의 androgen-dominant 난포액내 조성과 매우 유사하였다. 또한 IGFBP-4 protease는 성 전환을 위하여 고농도의 남성호르몬을 투여받았던 여성의 난포에서는 거의 발견되지 않았는데 이는 estrogen-dominant 난포에서의 증가된 활성도와는 대조적인 결과이다(Chandrasekher et al., 1995). 이와 같은 연구 결과 IGFBP의 증가 및 IGFBP protease의 감소가 작은 동난포 단계 이상의 난포 발달을 억제할 것으로 사료된다.

결 론

체외실험에서 IGF가 과립막세포와 난포막세포의 증식 및 스테로이드 생성을 촉진시킨다는 사실은 IGF system이 생체내에서도 중요한 역할을 할 것이라는 점을 시사한다.

또한 IGF의 작용에 대한 IGFBP의 억제 기능에 관한 연구 결과들을 종합하면 이러한 물질들이 난포 발달을 억제하여 무배란을 초래하는 역할을 한다고 생각된다. 따라서 IGF system은 난포의 성장 및 발달 단계에 있어서 androgen-dominant 난포에서 estrogen-dominant 난포로의 선택 및 전환 기전을 이해하는데 있어서 핵심적인 위치에 있다. 난포의 발달 단계에서 우성난포의 선택이 이루어지면 나머지 난포들은 퇴화하게 되는데 다낭성 난소증에서는 이와 같은 우성난포의 선택이 이루어지지 않아 많은 수의 난포들은 발달이 정지된 상태를 유지하게 되는 한편 이러한 난포들은 외인성, 혹은 증가된 내인성 FSH의 자극이 있게 되면 발달을 계속할 수 있는 능력을 지니고 있다. 여러 동물실험 및 인체실험을 종합하면 IGF system은 난포 발달 중 우성난포의 선택 시기에 작용하여 과립막세포에 대한 FSH의 자극 효과를 강화시키는 역할을 할 것으로 생각된다. 그러나 IGF system의 기능이 우성난포 선택의 원동력이 되는 것인지, 아니면 우성난포 선택의 결과인지는 아직까지 명확하지 않다.

향후 다낭성 난소증의 병태생리 등을 이해하기 위해서는 IGF system이 난포막세포에 미치는 영향에 관한 연구가 더 진행되어야 하며, 난포의 동원, 성장, 선택 및 스테로이드 생성 단계 등에 있어서 IGF system에 더불어 여러 성장인자 및 cytokine이 복합적으로 관여하므로 이러한 인자들의 상호작용에 관한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

Chandrasekher YA, Van Dessel HJHM, Fauser BCJM, Guidice LC (1995): Estrogen- but not androgen-dominant human follicular fluid contains insulin-like growth factor binding protein-4 protease. J Clin Endocrinol Metab 80:2734-2739.

Dor J, Ben Shlomo I, Lunenfeld B, Pariente C, Levron D, Karasik A, Seppala M, Mashiach S (1992): Insulin-like growth factor-I(IGF-I) may not be essential for ovarian follicular development: evidence from IGF-I deficiency. J Clin Endocrinol Metab 74:539-546.

Guidice LC (1995): The insulin-like growth factor system in normal and abnormal human ovarian follicle development. Am J Med 98:48-54.

Guidice LC, Van Dessel HJHM, Cataldo NA, Chandrasekher YA, Yap OWS, Fauser BCJM (1995): Circulating and ovarian IGF binding proteins: potential roles in normo-ovulatory cycles and in polycystic ovarian syndrome. Prog Growth Factor Res 6:397-408.

Hsueh AJW, Billig H, Tsafriri A (1994): Ovarian follicle atresia: a hormonally controlled apoptotic process. Endocr Rev 15:707-724.