

여성 생식기에 있어서의 β -Endorphin에 관한 면역조직학적 연구

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

김정구 · 민응기 · 문신용 · 이진용 · 장윤석

=Abstract=

Immunoreactive β -Endorphin in Female Reproductive Organs

Jung Gu Kim, M.D., Eung Gi Min, M.D., Shin Yong Moon, M.D.,
Jin Yong Lee, M.D. and Yoon Seok Chang, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine,
Seoul National University, Seoul, Korea

The aim of this study was to examine the presence of β -endorphin in female reproductive organs. A total of 104 fresh tissue samples were obtained from normal ovary, tube, endometrium, placenta, amniotic membrane and umbilical cord, and immunostained by the method using biotin-streptavidin amplified system.

The results were as follows :

1. In reproductive age, corpus luteum only showed β -endorphin immunostained cells but no cells in ovaries during proliferative phase of menstrual cycle were stained.
2. Secretory endometrium revealed positive reactions in the cytoplasm of glandular epithelial cells and around the vessels, while proliferative endometrium negative reactions.
3. All the tissues of menopausal women were negative to β -endorphin antibody.
4. In the pregnant women, there are no β -endorphin containing cells in the placenta, amniotic membrane and umbilical cord regardless of gestational age.

서 론

최근 산부인과 영역에 있어서 β -endorphin의 의미 등에 대한 연구가 많이 진행되고 있는 한편 β -endorphin이 뇌하수체 이외의 국소적 분비 가능성에 대한 보고가 발표되고 있다. 실험동물의 경우를 보면 쥐(rat)의 고환 내 Leidig 세포, 양양(ewe) 난소의 난포세포, 새앙쥐(mouse) 난소의 황체세포 등에서 immunoreactive β -endorphin의 존재가 보고되었다^{1,2,3}. 또한 인간의 난소에서 β -endorphin 분비세포가 면역염색방법으로 관찰되었으며⁴, 분비기 자궁내막에서 immunoreactive β -endorphin의 존재가

*본 논문은 서울대학교 의과대학 산부인과학교실 동문회 연구 기금보조로 이루어진 것임.

보고되었다⁵. Petraglia 등⁶은 자궁과 난관의 유출액, 복강액 등에서 β -endorphin의 존재를 보고하였다.

한편 태반 유출물 내에 상당량의 β -endorphin이 포함되어 있다는 것이 보고되었으며⁷⁻¹¹, 뇌하수체의 β -endorphin과 비슷한 peptide를 가진 β -endorphin분자가 배양된 태반세포에서 생합성된다는 것이 관찰되었다¹². 그러나 Reinhaller 등¹³은 종래의 방사면역분석 (radioimmunoassay) 방법이 아닌 peroxidase-antiperoxidase (이하 PAP로 약함) 염색방법으로 태반, 양막 및 제대에서의 β -endorphin 존재를 연구하였으나 어느 곳에서도 발견할 수 없었으므로 adrenocorticotrophic hormone(이하 ACTH로 약함)이나 β -endorphin이 태반에서 합성된다는 종래의 제시에 의심을 가지게 되었다.

이에 저자들은 여성 생식기관에서 β -endorphin의 국소적 분비 가능성을 알아보기 위하여 출산 연령층 및 폐경기 여성에서의 난소, 난관, 자궁내막과 임신 여성의 태반, 양막, 제대 등에서 최근 개발된 biotin-streptoavidin amplified system(이하 B-SAS로 약함)을 이용한 면역염색 방법으로 β -endorphin의 존재 유무를 규명하고자 본 실험에 착수하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

서울대학교 병원 산부인과에 자궁근종 등의 여러가지 부인과적 적응증으로 인하여 개복술 혹은 자궁내막 조직검사 등을 받기 위해 입원 또는 내원한 출산 연령층의 환자 중에서 채취한 조직표본 중 월경주기의 증식기 시기에 있는 정상 난소, 난관 및 자궁내막 조직을 각각 8례, 10례 및 8례, 분비기 시기에 있는 정상 난소 8례, 난관 10례, 자궁내막 10례를 구하였다. 또한 폐경기 여성의 정상 난소, 난관 및 자궁내막조직을 각각 5례씩 구하였으며, 임신 여성에 있어서는 임신 초기에 임신중절을 시행받은 환자의 정상 태반 5례, 임신 중기 때 임신중절을 시행받은 환자의 정상 태반, 양막 및 제대를 각각 5례씩, 임신 말기 여성의 출산시 얻은 정상태반, 양막 및 제대를 각각 5례씩, 총 104례의 조직표본을 연구 대상으로 하였다. 실험의 비교군으로서 5마리의 쥐(rat)에서 채취한 뇌하수체를 사용하였다.

출산 연령층의 여성에 있어서는 32세에서 40세의 연령분포를 보였으며 폐경기 여성의 경우 50세에서 70세까지의 연령분포로 폐경 후 2년에서 20년까지 다양하였다. 임신 여성의 연령분포는 25세에서 35세이었다.

2. 연구 방법

신선한 각 조직에 대하여 paraffin block을 만들어 3 μ 크기로 박절하고 건조시킨 후 탈파라핀 과정을 거친 다음 조직절편을 hematoxylin-eosin염색과 아울러 본 B-SAS를 이용한 HIS-TOGEN (immunohistology kit, BioGenex Laboratories)을 사용하여 면역염색 하였다(Fig. 1).

이미 탈파라핀 과정을 거친 조직절편을 3% H₂O₂용액에 10분간 처치하여 세포내의 내인성

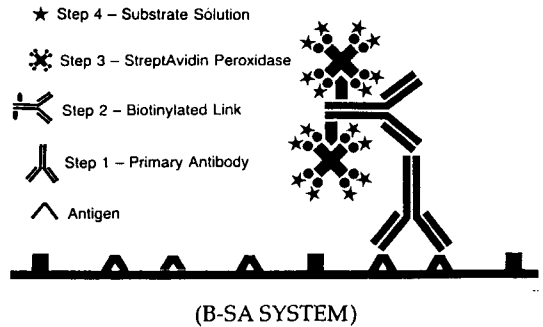


Fig. 1. Test principle of Biotin-StreptoAvidin Amplified system.

peroxidase 활성화를 저지시킨 다음 염소(goat) 혈청을 첨가하여 20분간 처치함으로써 비특이성 반응을 억제시켰다. 1차 항체로 항인체가토항체(anti-human rabbit antibody)를 첨가하여 40분(Step 1), 2차 항체로 biotin처리된 염소항체가토항체(goat anti-rabbit antibody)를 첨가하여 20분간 항온배양(incubation) 하였다(Step 2). 그 후 biotin-streptoavidin 복합체를 첨가(Step 3)하여 역시 20분간 처치하고 Chromogen으로 acetyl-ethyl carbazole용액을 가하여 발색시키고(Step 4), Meyer's hematoxylin으로 대조염색을 시행한 후 glycerol gelatin으로 cover glass를 slide에 견고히 부착시켜 영구 보존이 가능하도록 하였다. 각 단계 사이에는 Tris 완충용액에 15분씩 담그었다. 실험의 정확성을 기하기 위하여 음성 대조군으로 각 대상 조직절편을 비면역체가토혈청을 1차 항체 대신 사용하여 염색 후 모두 음성반응을 얻었으며 결과 판독은 이 분야에 경험이 많은 병리 전문의와 함께 반복 검토하였다.

연구 결과

1. 쥐의 뇌하수체

뇌하수체의 전엽에는 전반적으로 β -endorphin의 분비세포가 고루 나타났으며 간엽의 일부에서도 보였으나 후엽에는 나타나지 않았다(Fig. 2).

2. 출산 연령층 여성의 난소, 난관 및 자궁내막

월경주기 중 분비기 때의 난소에서는 황체세포가 모두 β -endorphin 양성을 나타냈으나 증식기 때의 난소에서 모든 난포 및 기질세포가 음성으로 나타났다(Fig. 3). 난관의 조직표본에

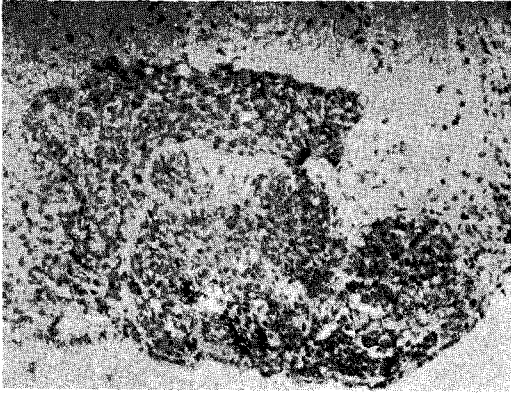


Fig. 2. β -endorphin containing cells(darker color) in pituitary of the rat ($\times 100$).

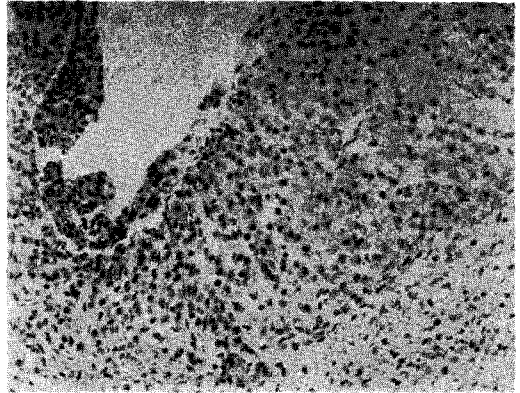


Fig. 3. Corpus luteum showing β -endorphin immunostained cells ($\times 100$).



Fig. 4. Uterine endometrium during secretory phase. A positive reaction is seen in the cytoplasm of the epithelial cells of the glands ($\times 100$).

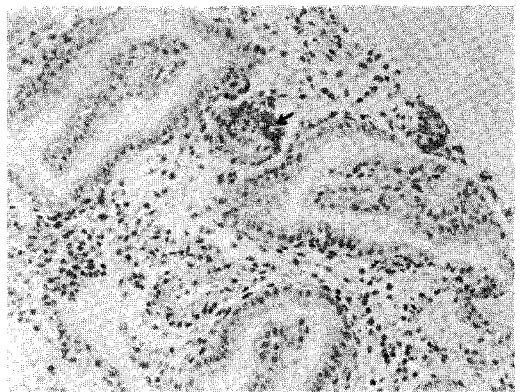


Fig. 5. Uterine endometrium during secretory phase. Positively stained cells (arrow-head) were seen around the vessels ($\times 100$).

서는 월경주기에 관계없이 모두 음성으로 나타났다. 한편 분비기 자궁내막에서는 선상피세포(glandular epithelial cells)의 세포질 및 혈관주위에 때때로 양성반응이 관찰된 반면 증식기의 자궁내막에서는 모두 음성을 보였다(Fig. 4, 5).

3. 폐경기 여성의 난소, 난관 및 자궁내막

폐경기 여성의 경우 난소, 난관 및 자궁내막의 어느 조직표본에서도 β -endorphin이 음성으로 나타났다.

4. 임신 여성의 태반, 양막 및 제대

임신기간과는 관계없이 양막, 제대 및 태반에서 모두 β -endorphin 항체에 대한 음성반응이 관찰되었다.

고 찰

수 세기 전부터 아편제(opiate)가 동통의 경감을 위하여 많이 사용되어 왔다. 1973년 중추신경계에서 아편제 수용체(opiate receptor)가 발견되었고¹⁴⁾ 1974년 내인성 opioid 물질이 발견된 이래^{15,16)} 이들이 여러가지 홀몬작용과 동통지각을 조절하는 신경전달물질(neurotransmitter)로서 작용한다고 알려졌다. β -endorphin이 동통지각을 조절하고 또한 시상하부-뇌하수체 홀몬분비를 조절한다고 하며^{17,18)} 스트레스에 반응하여 뇌하수체에서 β -lipotropin과 ACTH의 분비가 증가된다고 한다. β -endorphin과 ACTH는 모두 공통된 전구체인 pro-opiomelanocortin에서 부터 생성된다는 견해가 지배적인 단계에까지 이르렀으며^{2,23)} 여성에게 있어서는 진통과

분만이 커다란 정신적 육체적 스트레스로 작용하여 ACTH 분비가 증가하며 아울러 β -endorphin 체계가 활성화되어 모체혈장의 β -endorphin치가 증가한다고 한다²⁴⁻²⁷. 또한 제대혈장의 β -endorphin치는 태아곤란증 시 현저히 증가되며²⁸⁻³⁰ 성인에서도 저산소증에 β -endorphin이 관여한다고 보고되고 있다³¹.

β -endorphin의 전구체인 pro-opiomelanocortin은 뇌하수체, 시상하부 등의 중추신경계에서 관찰되며 소화기관, 폐 등의 말초조직에서도 그 존재가 보고되었다³². 이 pro-opiomelanocortin은 분해되어 β -lipotropin, ACTH 등이 생산되고 β -lipotropin이 일련의 단계를 거쳐 β -endorphin을 유리한다고 한다.

최근 실험동물을 이용하여 생식기 조직에서의 β -endorphin 합성 가능성에 대하여 많은 연구가 진행되고 있다. Lim 등²⁵은 암양 난소의 배양된 과립막세포(cultured granulosa cells)에서 β -endorphin을 관찰하였으며, Shaha 등³³도 황체화된 세포 및 임신된 쥐의 난소에서 β -endorphin치가 높아지는 것을 보고하였다. 인간의 경우에서도 Fatma, Petraglia 등^{33,34} 등에 의한 난포액 내 β -endorphin에 대한 연구 결과 난포액 내 β -endorphin치는 혈장, 부강액 내보다 10~15배 정도 높게 나타나고 이는 혈장 내의 β -endorphin치와 유의한 상관관계가 없으나 난포의 크기에 어느 정도 상관된다고 한다. 실제로 다낭성 난소증 환자의 난포액에서 정상인의 것에서 보다 높은 β -endorphin을 측정하였다³³. 더우기 Fatma 등⁴은 인간 난소의 조직표본을 대상으로 하여 avidin-biotin-peroxidase 방법을 사용하여 원발성 난포를 제외한 성숙된 난포 및 황체세포에서 β -endorphin 항체에 대한 양성반응을 관찰하였다. 본 연구에서는 B-SAS 방법으로 난포세포 내에서 β -endorphin의 존재를 발견하지는 못했으나 황체세포에서 β -endorphin의 존재를 확인할 수 있었다. 이러한 사실들은 난소에서의 β -endorphin의 국소적 합성을 암시해 준다.

중추신경계 및 말초혈장 내에 β -endorphin양이 월경주기에 따라 변화될 가능성이 있다는 것이 많은 학자들에 의하여 보고되고 있다. Knuth 등³⁵은 실험쥐를 사용하여 발정주기 중 시상하부 내의 β -endorphin양은 주기적으로 변화하여 발정전기 중 β -endorphin양이 증가되어 혈청 성선자극호르몬치가 증가하기 시작하는 시기에 최

대치에 도달되며 Ishizuka 등³⁶은 이러한 시기에 뇌하수체 간엽 내의 β -endorphin양이 다른 시기보다 더 높다고 보고하였다. 또한 원숭이에서 뇌하수체-문맥 혈류 내의 β -endorphin 농도가 난포기 중반 후반기 및 황체기에 높고 월경 시에 검출되지 않는다는 보고가 있다³⁷. 인간의 경우에도 혈장 내에서 배란일 주위에 β -endorphin이 변화된다고 한다³⁸⁻⁴⁰. 이와 마찬가지로 Stephen 등⁴¹은 쥐의 난소 내의 β -endorphin치는 발정기, 발정후기, 발정정지기, 발정전기 순으로 점차 증가하여 발정전기 시 발정기보다 그 양이 4배 증가된다고 하여 발정주기에 따라 난소 내 β -endorphin양의 변화를 시사하였다. 이러한 β -endorphin의 변화는 성호르몬(sex hormone) 등 여러가지 호르몬 및 스트레스 등에 의한 외부적 인자로 구성된 복합적 요인의 영향에 의한 것이라고 주장되고 있다. 폐경기에서의 난소에서 드물게 황체화된 기질세포에서만 β -endorphin 항체에 대한 양성반응을 보고한 Fatma 등⁴의 결과와 유사하게 저자들의 실험에서는 이런 연령층의 난소에서 양성반응을 관찰할 수 없어서 난소조직 내의 β -endorphin 생산이 성호르몬 등의 내적 호르몬적 환경에 의하여 영향을 받는다고 사료되었다. 따라서 난소에서의 β -endorphin 분비가 난포의 성숙, 배란, 수송(transportation), 황체형성 등에 관여할 수 있는 것으로 사료되나 아직 그 기전이나 생리학적 의미 등이 확실치 않고, 중추 및 말초에서의 gonadotropin과 β -endorphin같은 peptide의 상호관계에 대한 연구도 더 계속되어야 할 것이다.

한편 Petraglia 등⁶에 의하여 난관의 유출액에서 β -endorphin이 측정되었는데 이는 월경주기의 증식기 및 분비기 사이에 유의한 차이가 없다고 하였다. 저자들은 난관세포 내에서의 β -endorphin 합성 가능성을 조사하기 위하여 B-SAS 방법을 이용한 실험 결과 출산 연령층 및 폐경기 여성의 난관조직에서 β -endorphin 항체에 대한 양성반응을 관찰할 수 없었다. 따라서 난관 유출액 내의 β -endorphin은 난관세포에서 직접 합성된 것이라기 보다는 난관 유출액에서 발견되는 다른 성분과 유사하게 혈장 유출액에 그 근원을 둔다고 생각되었다.

최근 면역조직학적 방법에 의해서 자궁내막에서의 β -endorphin 합성 가능성이 암시되고 있다. Wahlström 등⁵은 월경주기의 증식기에서 β -endorphin이 자궁내막 선상피내에 존재하지 않

으나 분비기의 후반 즉 배란 4일째 부터 대부분의 분비기 동안에 자궁내막에 β -endorphin이 존재함을 확인하였는데 저자들의 경우도 분비기 때에서만 선상피세포 및 혈관 주위에서 β -endorphin항체에 대한 양성반응을 관찰할 수 있었다. 또한 자궁분비물의 유출액에서 Petraglia등⁶⁾에 의하여 β -endorphin 및 methionine-enkephalin 등의 opioid peptide가 검출되었는데 그는 출산 연령층의 여성 및 estrogen-progesterone 치료를 받고 있는 폐경기 여성에게서 발견되나 치료를 앓고 있는 폐경기 여성에서는 발견되지 않는다고 주장하고 있다. 그러므로 자궁분비물의 유출액 내 β -endorphin도 중추신경계에서와 마찬가지로 내부호르몬 환경 특히 progesterone 등에 의해서 일부 자궁내막세포에서 합성된 것이라고 생각될 수 있으나 혈관 주위에도 양성반응을 보인 결과로 볼 때 혈액 삼출액(exudate)에 의한 것일 수도 있다는 것을 완전히 배제할 수 없다. 이런 자궁내막 내의 β -endorphin의 존재에 대한 생리학적 역할은 아직 확실히 규명되어 있지 않으나 opioid peptide인 methiorine-enkephalin의 수용체 결합부위(receptor binding site)가 T-림파구(T-lymphocyte)에 존재한다는 사실로⁴²⁾ 볼 때 이런 내인성 peptide가 면역조절기능의 한 역할을 수행할 수도 있다. 즉 국소적 면역반응에 영향을 주어 수정란의 착상등 초기 임신 생리에 중요한 기전으로 작용될 수 있다.

한편 제대혈장, 양수 내에서 검출된 β -endorphin의 근원에 대하여는 태아 및 태반에서 생산되는 것으로 생각되고 있으나^{30,43)} 아직 불확실하다. Nakai 등⁷⁾은 방사면역분석법으로 인간의 태반 유출액에서 β -endorphin 및 β -lipotropin을 발견하면서 그들의 전구체가 태반에 존재할 것이라는 가능성을 제시했다. 이후 여러 학자들에 의해서 태반 유출액 내에 상당량의 β -endorphin이 포함되어 있다는 것이 확인되었으며⁸⁻¹¹⁾ β -endorphin 분자가 배양된 태반세포에서 생합성된다는 것이 관찰되었다. 이에 반하여 Reinhaller등¹³⁾은 태반, 양막 및 제대에서 PAP 염색방법으로 β -endorphin 분비세포를 관찰할 수 없었는데 저자들의 실험에서도 B-SAS방법을 이용하여 동일한 결과를 얻었으며 더우기 이러한 결과는 임신기간과 관계가 없었다. 이렇게 태반 유출액 태반세포 배양과 면역조직학적 방법이 상반된 결과를 보이고 있는데 태반 유출액 등에서는 실험 절차상 제거되지 않은 혈액(seque-

stered blood)에 의해서 영향을 받을 수 있고 면역조직학적 방법의 경우 조직 국소 내에서 β -endorphin이 합성 직후 즉시 분비에 의하여 조직표본 내에서는 면역반응력 (immunoreactivity)이 약해서 음성으로 요인될 수도 있다. 그러나 이런 가능성은 희박하여 태반 양막 및 제대에서 국소적으로 β -endorphin이 합성된다고 보기 보다는 태아 뇌하수체에서의 합성 증가에 의해서 양수 및 제대혈장 내에 β -endorphin이 검출된다고 사료된다.

결 론

저자들은 여성 생식기관에서의 β -endorphin 생성 여부를 알아보기로, 서울대학교 병원 산부인과에 입원 또는 내원한 환자들로 부터 채취한 정상 난소, 난관, 자궁내막 및 태반, 양막, 제대 등의 조직표본 104례를 대상으로, B-SAS를 이용한 염색방법으로 β -endorphin의 존재 여부를 검토하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 출산 연령층 여성의 경우 분비기때의 난소에서는 황체세포에서 모두 β -endorphin이 양성으로 나타났으나 중식기 때의 난소에서는 음성으로 나타났다.
2. 분비기 자궁내막에서 선상피세포 및 혈관 주위에 때때로 양성으로 나타났으나 중식기 자궁내막에서는 모두 음성으로 나타났고 난관의 조직표본에서는 월경주기의 어느 시기에서도 모두 음성으로 나타났다.
3. 폐경기 여성의 경우 난소, 난관 및 자궁내막의 어느 조직표본에서도 β -endorphin이 관찰되지 않았다.
4. 임신기간과는 관계없이 양막, 제대 및 태반에서 모두 β -endorphin을 증명할 수 없었다.

REFERENCES

- 1) Tsong, S.D., Philips, D., Halmi, N., Liotta, A.S., Aargioris, A., Bardin, O.W. and Krieger, D.: *ACTH and β -endorphin-related peptides are present in multiple sites in the reproductive Endocrinol.* 110: 2204, 1982.
- 2) Lim, A.T., Lolait, S., Barlow, J.W., Wai Sum., Zois, I., Toh, B.H. and Funder, J. W.: *Immunoreactive β -endorphin in she-*

- ep ovary. *Nature* 303 : 709, 1983.
- 3) Shaha, C., Margioris, A., Liotta, A.S., Krieger, D.T. and Bardin, C.W. : *Demonstration of immunoreactive β -endorphin and r 3-melanocyte-stimulating hormone-related peptides in the ovaries of noenatal, cyclic and pregnant mice.* *Endocrinol.* 115 : 378, 1984.
 - 4) Fatma, A.A., Rawhi, A.O. and Gamal, H. E. : *Immunoreactive β -endorphin in human ovaries.* *Fertil. Steril.* 45 : 507, 1986.
 - 5) Wahlström, T., Laatikainen, T., Salminen, K. and Leppälüoto, J. : *Immunoreactive β -endorphin is demonstrable in the secretory but not in the proliferative endometrium.* *Life Sci.* 36 : 987, 1984.
 - 6) Petraglia, F., Facchinetti, F., M'Futa, K., Ruspa, M., Bonavera, J.J., Gandolfi, F., and Genazzani, A.R. : *Endogenous opioid peptides in uterine fluid.* *Fertil. Steril.* 46 : 247, 1986.
 - 7) Nakai, Y., Nakao, K., Oli, S., and Imura, H. : *Presence of Immunoreactive β -lipotropin and β -endorphin in human placenta.* *Life Sci.* 23 : 2013, 1978.
 - 8) Demura, R., Odagiri, E., Yoshimura, K. and Jibiki, K., et al. : *Placental secretion of prolactin, ACTH and Immunoreactive β -endorphin during pregnancy.* *Acta. Endocrinol.* 100 : 114, 1982.
 - 9) Odagiri, E., Sherrell, B.J., Mount, C.D., Nicholson, W.E. and Orth, D.N. : *Human placental immunoreactive corticotropin, lipotropin and β -endorphin : Evidence for a common precursor.* *Proc. Natl. Acad. Sci.* 76 : 2027, 1979.
 - 10) Houck, J.C., Kimball, C. and Chang, C. : *Placental β -endorphin-like peptides.* *Sci.* 207 : 78, 1980.
 - 11) Rama Sastry, B.V., Barnwell, S.L., Tayeb, O.S., Janson, V.E. and Owens, L.K. : *Occurrence of methionine-enkephalin in human placental villus.* *Biochem. Pharmacol.* 29 : 475, 1980.
 - 12) Liotta, A.S., Houghten, R. and Krieger, D. : *Identification of a β -endorphin-like peptide in cultured human placental cells.* *Nature* 295 : 593, 1982.
 - 13) Reinhaller, A. and Riss, P. : *Investigation of β -endorphin and adrenocorticotrophic hormone in placenta, Amniotic membrane and umbilical cord using an immunoperoxidase Technique.* *Gynecol. Obstet. Invest.* 19 : 138, 1985.
 - 14) Pert, C.B. and Synder, S.H. : *Opiate receptor : Demonstration in nervous tissue.* *Sci.* 179 : 1011, 1973.
 - 15) Hughes, J. : *Isolation of an endogenous compound from the brain with pharmacological properties similar to morphine.* *Brain Res.* 88 : 295, 1975.
 - 16) Terenius, L. and Wahlström, A. : *Search for an endogenous ligand for the opiate receptor.* *Acta Physiol. Scand.* 94 : 74, 1975.
 - 17) Krieger, D.T. and Martin, J.B. : *Brain peptides part II.* *N. Engl. J. Med.* 304 : 944, 1981.
 - 18) Reid, R.L., Hoff, J.D., Yen, S.S.C. and Li, C.H. : *Effects of endogenous β -endorphin on pituitary secretion and its disappearance rate in normal subjects.*
 - 19) Guillemin, R., Vargo, T., Rossier, J., Minnick, S., Ling, N., Rivier, C., Vale, W., and Bloom, F. : *β -endorphin and adrenocorticotropin and secreted condomittently by pituitary gland.* *Sci.* 197 : 1367, 1977.
 - 20) Höllt, V., Müller, D.A. and Fahlbusch, R. : *β -endorphin in human plasma, basal and pathologically elevated elvels.* *Life Sci.* 25 : 37, 1979.
 - 21) Nakao, K., Oki, S., Tanaka, I., Nakai, Y. and Imura, R. : *Concomittent secretion of -MSM with ACTH and β -endorphin in humans.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 51 : 1205, 1980.
 - 22) Eipper, B.A. and Mains, R.E. : *Existence of a common precursor to ACTH and endorphin in the anterior and intermediate lobes of the rat pituitary.* *J. Supramol. Struct.* 8 : 247, 1978.
 - 23) Nakanishi, S., Inoue, A., Kita, T., Naka-

- mura, M., Chang, A.C.Y., Cohen, S.N. and Numa, S. : *Nucleotide sequence of cloned DNA for bovine corticotropin- β -lipotropin precursor*. *Nature Lond.* 278 : 423, 1979.
- 24) Goland, R.S., Wardlaw, S.L., Stark, R.I. and Frantz, A.G. : *Human plasma β -endorphin during pregnancy, labor and delivery*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 52 : 74, 1981.
 - 25) Fletcher, J.E., Thomas, T.A., and Hill, R. G. : *β -endorphin and parturition*. *Lancet* 1 : 310, 1980.
 - 26) Genazzani, A.R., Facchinetti, F. and Parrini, D. : *β -lipotropin and β -endorphin plasma levels during pregnancy*. *Clinical Endocrinol.* 14 : 409, 1981.
 - 27) Csontos, K., Rust, M., Höllt, V., Mahr, W., Kromer, W. and Teschemacher, H.J. : *Elevated plasma β -endorphin levels in pregnant women and their neonate*. *Life Sci.* 25 : 835, 1979.
 - 28) Goebelsmann, U., Abboud, T.K., Hoffman, D.I. and Hung, T.T. : *Beta-endorphin in pregnancy*. *Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 17 : 77, 1984.
 - 29) Shaaban, M.M., Hung, T.T., Hoffman, D.I., Lobo, R.A. and Goebelsmann, U. : *β -endorphin and β -lipotropin concentrations in umbilical cord blood*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 144 : 560, 1982.
 - 30) Kim, J.G., Lee, J.Y. and Chang, Y.S. : *Immunoreactive β -endorphin in maternal and umbilical cord plasma*. *Seoul J. Med.* 26 : 355, 1985.
 - 31) Yanagida, H. and Corssen, G. : *Respiratory distress and β -endorphin-like immunoreactivity in humans*. *Anesthesiology* 55 : 515, 1981.
 - 32) Yen, S.S.C. and Jaffe, R.B. : *Reproductive endocrinology*. 2nd ed. Chap. 2, 33, 1986.
 - 33) Fatma, A., Aleem, Gamal, H., Eltabbakh, Rawhi, A., Omar, A., and Louis Southren. : *Ovarian follicular fluid β -endorphin levels in normal and polycystic ovaries*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 156 : 1197, 1987.
 - 34) Petraglia, F., Segre, Alberto., Facchinetti, Fabio., Campanini, D., Ruspa, M. and Genazzani, A.R. : *β -endorphin and methionine-enkephalin in peritoneal and ovarian follicular fluids of fertile and postmenopausal women*. *Fertil. Steril.* 44 : 615, 1985.
 - 35) Knuth, U.A., Sikand, G.S., Casunueva, F. F., Havlicek, V. and Friesen, H.G. : *Changes in β -endorphin content in discrete areas of the hypothalamus throughout proestrus and diestrus of the rat*. *Life Sci.* 33 : 1443, 1983.
 - 36) Ishizuka, B., Wilkes, M.M., Stewart, R.D., Rasmussen, D.D. and Yen, S.S.C. : *Increase of β -endorphin concentrations in the plasma and pituitary neurointermediate lobe of the Life Sci.* 31 : 2113, 1982.
 - 37) Wehrenberg, W.B., Wardlaw, S.L., Frantz, A.G. and Ferin, M. : *β -endorphin in hypophyseal portal blood: Variations throughout the menstrual cycle*. *Endocrinol.* 111 : 879, 1982.
 - 38) Vrbicky, K.W., Baumstark, J.S., Wells, I. C., Hilgers, T.W., Kable, W.T. and Elias, C.T. : *Evidence for the involvement of β -endorphin in the human menstrual cycle*. *Fertil. steril.* 38 : 701, 1982.
 - 39) Laatikainen, T., Räisänen, O., Tulenheimo, A. and Salminen, K. : *Plasma β -endorphin and the menstrual cycle*. *Fertil. Steril.* 44 : 206, 1985.
 - 40) Petraglia, F., Meo, G.D., Leo, V.D., Nappi, C., Facchinetti, F. and Ganazzani, A.R. : *Plasma β -endorphin levels in anovulatory states: Changes after treatments for the induction of ovulation*. *Fertil. Steril.* 45 : 185, 1986.
 - 41) Stephen J. Lolait, Domimic J. Autelitano, Alan T.W. Lim, A. Lan Smith, Ban Hock Toh, John W. Funder. : *Ovarian immunoreactive β -endorphin and estrous cycle in the rat*. *Endocrinol.* 117 : 161, 1985.
 - 42) Wybran, J., Appelbroom, T., Famacy, J.P. and Govaerts, A. : *Suggestive evidence for receptors for morphine and methion-*

ineenkephalin on normal blood T-lymphocytes. J. Immunol. 123 : 1068, 1979.

43) 김정구 · 문신용 · 이진용 · 장윤석 : 정상 및

클로미펜 과배란 유도 월경주기에서의 혈청 β -endorphin치의 동태에 관한 연구. 대한 산부회지(1988 게재 예정).