

## 외인성 insulin-like growth factor-I이 육계의 성장에 미치는 영향

이호일 · 이문준\* · 이대열\*\* · 김영안\*\*\* · 강창원 · 전승기

전북대학교 수의과대학 수의 생리학교실

이리 농공 전문 대학\*

전북대학교 의과대학 소아과학교실\*\*

우석대학교 약학부\*\*\*

(1994년 5월 13일 접수)

### The effects of exogenous insulin-like growth factor-I on broiler chicken growth

Ho-il Lee, Moon-joon Lee\*, Dae-yeoul Lee\*\*, Young-ann Kim\*\*\*,

Chang-won Kang, Seung-ki Chon

*College of Veterinary Medicine, Chonbuk National University.*

*Iri Agricultural and Technical College\*,*

*Medical school, Chonbuk National University\*\*,*

*Faculty of pharmacy, Woosuk University.\*\*\**

(Received May 13, 1994)

**Abstracts** : Insulin-like growth factor-I(IGF-I) plays an important role in the regulation of mammalian and poultry growth. IGF-I has many actions in different tissues, which include metabolic, mitogenic, and differentiative actions. IGF-I induces insulin-like effects - such as increased cell glucose uptake and glycogen synthesis, however several physiological actions of IGF-I may not have been identified yet.

In order to investigate the effect on growth in broiler chicken treated with exogenous insulin-like growth factor-I, 30 chickens were injected 50 $\mu$ g recombinant human IGF- I (rhIGF- I) per kg body weight as experimental group and 30 chickens saline subcutaneously as control, 3 times according to ages from 2 to 35 days. We established radioimmunoassay method by which we can measure chicken IGF- I (cIGF- I) as in rhIGF- I assay.

The results obtained were as follows;

1) The dilution curve showed in parallelism between rhIGF- I and cIGF- I in the Sep-pak C<sub>18</sub> cartridge plasma extracts.

2) The body weight of broiler chicken were significantly increased at 31 days(1,176.50 $\pm$ 99.79g) and 35 days(1,252.84 $\pm$ 125.21g) of age in treatment groups, compared with control group(1,011.88 $\pm$ 140.22g, 1,111.32 $\pm$ 153.67g). The liver and kidney weights on 35 days(35.24 $\pm$ 5.18g, 11.05 $\pm$ 1.47g) were significantly higher in rhIGF- I treated group than control group(30.95 $\pm$ 4.04g, 10.01 $\pm$ 1.60g)

3) The plasma concentration of IGF- I and total protein in rhIGF- I treated group were 58.17 $\pm$ 1.69 ng/ml, 3.75 $\pm$ 0.62 g/dl respectively compared with control group 45.70 $\pm$ 1.64ng/ml, 2.32 $\pm$ 0.53 g/dl.

\* 본 논문은 1993년도 학술진흥 재단에 의하여 연구되었음.

The results suggest that exogenous rhIGF- I increased total body weight, liver and kidney weights in broiler chicken, and it may increase IGF- I and total protein concentration in serum.

**Key words :** IGF- I , broiler chicken growth, liver, RIA, kidney, protein.

## 서 론

1957년 Salmon과 Daughaday<sup>1</sup>가 성장에 관여하는 단백질이 sulphate factor에 의하여 조절되어진다고 최초로 보고한 이후 이러한 성장에 관여하는 peptide의 생화학적 특성과 분자량이 약 7 KDa 이라고 Jakob et al<sup>2</sup>이 1968년에 보고하였다.

1969년 Van Wky<sup>3</sup>은 mitogenic peptide factor를 가지고 있는 물질을 물소와 쥐의 간세포에서 처음 분리하였으며, 1978년 Rinderknecht와 Humbel<sup>4</sup>이 mitogenic peptide factor를 가지고 있는 물질을 somatomedin-C 라고 명명 하였으며 그 이후 이 물질을 insulin-like growth factor I(IGF- I)과 IGF- II로 구분하였다.

IGF- I은 7,648 Da이고, single-chain polypeptide를 3개의 disulfated bond를 가지고 있으며, 포유동물 및 가금 등에서 세포의 성장 및 분화를 조절하는데 중요한 역할을 하고 있다. IGF- I은 간 및 신장 등 여러조직에서 합성되며 혈중에서는 대부분이 결합단백질과 결합된 상태로 존재한다. 이러한 성장에 관여하는 IGF- I은 autocrine, paracrine 및 endocrine 등의 기전을 통하여 IGF- I이 분비됨에 따라 혈액내 IGF- I의 농도를 증가시키고 이러한 증가는 모든 세포의 성장 및 분화를 촉진시킨다고 Freesch et al<sup>6</sup>, Hizaka et al<sup>7</sup>, Blair et al<sup>8</sup> 및 Guler et al<sup>9</sup>에 의하여 보고되었다. 이러한 분열원질성 작용 및 대사성 작용을 갖고 있는 IGF- I은 간장 및 신장을 포함한 골격 조직, 연부조직 등에서 대부분 성장 호르몬의 효과를 중재하는 것으로 알려져 있다<sup>10,11</sup>. 최근 Dawe et al<sup>5</sup>은 닭의 혈청에서 IGF- I과 IGF- II를 분리하였으며, 혈중내 IGF- I은 세포내 glucose의 섭취와 glycogen 합성의 증가에 따라 증가한다고 보고하였다<sup>12</sup>. 1990년 Ballard et al<sup>13</sup>은 영양 상태 변화나 연령 증가에 따라 IGF- I의 혈중농도가 현저하게 변화함을 보고 하였으나 아직 성장에 대한 자극 조절 요인이 명확하게 밝혀지지는 않았다.

따라서 본 저자는 육계에서 recombinant human IGF- I (rhIGF- I)을 이용하여 IGF- I의 radioimmunoassay (RIA)를 재확립하고 외인적으로 rhIGF- I을 3차례 피하 주하여 육계의 체중 및 각 장기의 성장 정도를 관찰하고 이에따른 IGF- I의 혈중농도 및 혈청 총단백질량의 변동을 관찰하기 위하여 본 연구를 실시하였다.

## 재료 및 방법

본 연구는 육계 (broiler chicken)의 유추를 제2일령, 11일령 및 21일령에 3차에 걸쳐 체중 kg당 rhIGF- I 50 $\mu$ g을 피하주사하여 제35일령에 모든 육계의 체중, 신장과 간장의 무게를 측정하고 이 때의 chicken IGF- I의 혈중농도와 총단백질량을 측정하였다.

**실험동물 :** 고창양계에서 2일된 유추 중 건강하다고 인정되는 유추 30마리를 대조군으로 생리적 식염수를 3차에 걸쳐 피하주사 하였으며, 또한 실험군으로 30마리를 rhIGF- I을 3차에 걸쳐 피하주사하여 본 실험을 실시하였다.

**혈액채취 및 보관 :** 대조군과 실험군을 제35일령에 모두 절두하여 혈액을 채취한 후 3,000rpm에서, 15분간 원심분리하여 혈장을 분리하고 분리한 혈장은 -70 $^{\circ}$ C에서 실험시까지 냉동 보관하였다.

IGF- I의 tracer 제조 : Chloramin-T method를 약간 변형시킨 방법으로써 0.2 M sodium phosphate buffer (pH 7.4) 10 $\mu$ l에 rhIGF- I 1 $\mu$ g을 첨가한 후<sup>125</sup> Iodine (Amersham, Burkinghamshire, England) 1 mCi를 첨가하고, chloramin-T(Kodac, USA) 0.04mg/10 $\mu$ l를 넣어서 신속히 혼합한 후 cellulose CF-11(Bio-Rad, CA, USA) column에 이 혼합물을 가한다음 barbital buffer로 column을 세척하였다. 그 후 12% bovine serum albumin buffer로 column을 용출시켜 fraction collector를 이용하여 시험관당 20 방울을 받아서  $\gamma$ -counter (Packard, ILL, USA)로 cpm을 측정하였다. 높은 방사 활성도에 의한 rhIGF- I tracer의 파괴를 방지하기 위하여 각각 분획한 시험관의 용출 용액을 3 $\times$ 10<sup>6</sup> cpm이 되도록 각각 분주하여 -70 $^{\circ}$ C에 냉동 보관하였다.

시료의 전처리 : 혈중 IGF binding protein(IGFBPs)으로 부터 IGF- I을 분리하기위한 전처리로써 혈장을 Sep-pak C<sub>18</sub> cartridge(Waters, MA, USA)를 사용하여 농축시켰다. 이 과정을 간단히 기술하면, 우선 시료 0.2ml에 1.3ml의 1% trifluoroacetic acid(TFA, Sigma, MO, USA)를 첨가하여 10분간 정체시켜 free form과 bound form을 분리시킨 다음, 4ml의 100% acetonitrile과 0.1% TFA 4ml로 활성화시킨 Sep pak C<sub>18</sub> cartridge에 시료를

가하고 다시 4ml의 0.1% acetonitrile로 씻어 냈다. Cartridge에 흡착된 IGF-1은 3ml의 100% acetonitrile과 0.1% TFA 용액으로 용출하여 speed-vac concentrator (Savant, NY, USA)을 이용하여 동결 건조시켰다.

Tracer를 분리하기 위한 chromatography : rhIGF-1의 tracer가 7.5 KDa의 분획에서 나오는가를 정확하게 측정, 확인하기 위하여 Sephadex G-75 column (Bio-Rad, CA, USA)을 이용하였다. 먼저 이 column을 0.1M tris buffer(pH 7.4)로 평형시킨 후 rhIGF-1 tracer 20,000 cpm과 blue dextran(2,200 KDa), cytochrome C(14 KDa), Atropetin III (3 KDa)를 혼합하여 column에 가하고 상기 buffer로 용출시켜 fraction collector를 이용하여 시험관당 60 방울을 수집하여 각각의 시험관에 있는 방사선을  $\gamma$ -counter로 측정하였다.

방사면역측정법 (radioimmunoassay, RIA) : RIA buffer로 0.02M  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 0.15M NaCl, 0.1% sodium azide 및 0.5% bovine serum albumin이 함유되어 있는 0.02M sodium phosphate buffer용액을 사용하였다.

전처리하여 추출한 시료를 100 $\mu$ l의 RIA 완충용액에 제조성하고 Drs. LE Underwood & JJ Van(Wky University of North Carolina at Chapel Hill)에 의하여 조제된 것을 미국 National Hormone and Pituitary Program을 통하여 공급받은 polyclonal IGF-1 antibody를 1,250배로 희석하여 50 $\mu$ l첨가한 후, 1시간 동안 실온에서 방치하였다. 그 후 100 $\mu$ l에 20,000 cpm되게 시험관에 tracer를 첨가한 후 4 $^\circ$ C에서 18시간 반응시킨 다음 protein carrier로써 horse serum 50 $\mu$ l를 넣은 후 20% polyethylene glycol(PEG #8000, Sigma, MO, USA)을 1ml 첨가하여 3,000 rpm에 30분간 원심분리 함으로써 bound form과 free form을 분리하였다. 분리된 bound form은  $\gamma$ -counter로 방사면역활성도를 측정하였다.

총단백질양 측정 : 혈장 총단백질량은 Lowry's method<sup>14</sup>에 의하여 측정하였다.

통계처리 : 측정된 결과는 mean  $\pm$  SE로 나타내었고 두 group간의 차이는 Student's t-test를 이용하였으며, p 값이 0.05이하인 경우를 유의한 차이로 인정하였다.

## 결 과

방사면역측정법의 확립 : rhIGF-1을 이용하여 육계의 혈중 IGF-1의 농도를 측정할 수 있는 방사면역 측정법을 재확립하고자 cellulose CF-11 column을 이용하여 iodination을 실시하였던 바 시험관당 20방울 수집시 7번째의 시험관에서 매우 건강한 tracer를 얻을 수

있었다. 이를 다시 sephadex G-75 column을 통하여 용출시켰을 때 30번째(60 drop/tube) 시험관 즉 7.5 KDa에서 peak가 나타남을 관찰할 수 있었다(Fig 1).

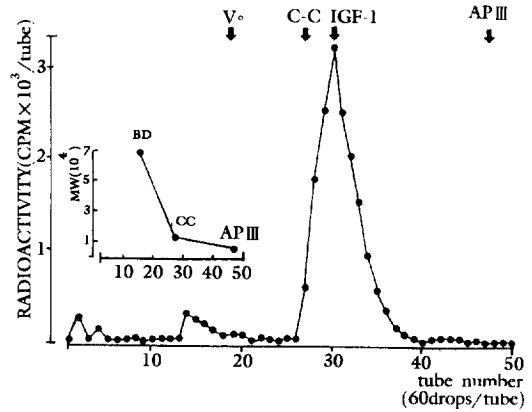


Fig 1. Molecular profile of <sup>125</sup>I-rhIGF-I using sephadex G-75 column, 1.0 $\times$ 100Cm in 0.02 M PBS. Vc, void volum: C-C; Cytochrome-C: B.D, blue dextran: AP III, atropetin III: IGF-1, insulin-like growth factor 1.

이 조제한 tracer를 항체와 경쟁적으로 결합(B/Bo)한 결과 rhIGF-1 농도의 변화에 따른 표준곡선과 시료의 dilution curve가 평행하게 나타남을 관찰할 수 있었다(Fig 2).

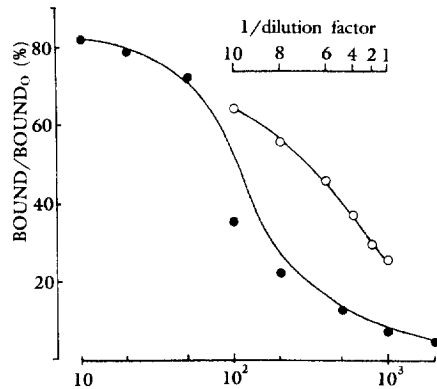


Fig 2. Specificity and sensitivity of the IGF-I radioimmunoassay. Radiolabeled human recombinant IGF-I was as tracer with horse serum in protein carrier. The competing ligands were recombinant human IGF-I(●), chicken IGF-I(○).

**체중의 변화** : 체중당 rhIGF-1 50 $\mu$ g을 35일 동안 제 2일령, 11일령 및 21일령에 3차에 걸쳐 피하주사한 결과 제 11일령과, 21일령에서는 육체체중에서 유의한 차이를 인정할 수 없었으나 3차 주사한 이후인 제 31일령과 35일령에서 rhIGF-1 을 피하주사한 실험군에서는 체중이 각각 1,176.50 $\pm$ 99.59 g, 1,252.84 $\pm$ 125.21 g 인 반면, 생리적 식염수를 주입한 대조군에서 1,101.88 $\pm$ 140.22 g, 1,111.32 $\pm$ 153.67 g 으으로써 실험군에서 유의한 증가가 있었고, 대조군에 비하여 실험군에서 연령이 증가함에 따라 현저한 체중의 증가를 관찰할 수 있었다(Fig 3).

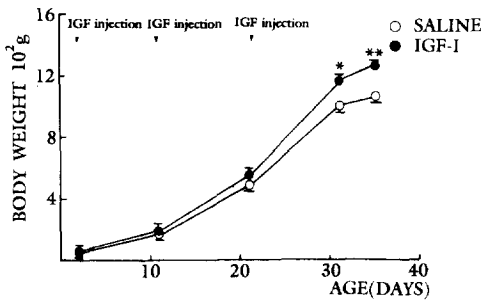


Fig 3. Change of body weight after injection of rhIGF-I(50 $\mu$ g). Values given are the mean  $\pm$  SE. \*, P>0.05 \*\*; P>0.01.

**간 및 신장의 변화** : 제 35일령에 도체검사를 실시하여 간장과 신장의 무게를 측정하였다. 대조군의 간장 무게는 30.95 $\pm$ 5.8 g 이었고, 실험군에서는 35.24 $\pm$ 5.18 g 으로 유의한 차이를 확인할 수 있었으며, 신장은 대조군이 10.11 $\pm$ 1.60 g, 실험군이 11.05 $\pm$ 1.47 g 으로 간장에서와 마찬가지로 유의한 차이를 관찰할 수 있었다(Fig 4).

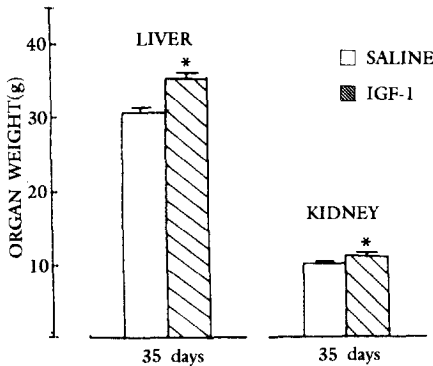


Fig 4. Change of liver and kidney weights at 35 days after injection of rhIGF-I, \*, P>0.05.

**혈중 IGF-1 의 농도 및 총단백질량 측정** : 성장촉진에 가장 중요한 요소가 되는 IGF-1 의 혈중농도는 생리적 식염수를 주사한 대조군은 45.70 $\pm$ 1.64ng/ml 이었으나 rhIGF-1 을 주사한 실험군에서는 58.317 $\pm$ 1.69 ng/ml로 대조군에 비해 유의하게 높았고, Lowry's method로 분석한 총단백질량에서는 대조군이 2.32 $\pm$ 0.52 g/dl, 실험군이 3.75 $\pm$ 0.63 g/dl로써 두 group간의 유의한 차를 관찰 할 수 있었다(Fig 5).

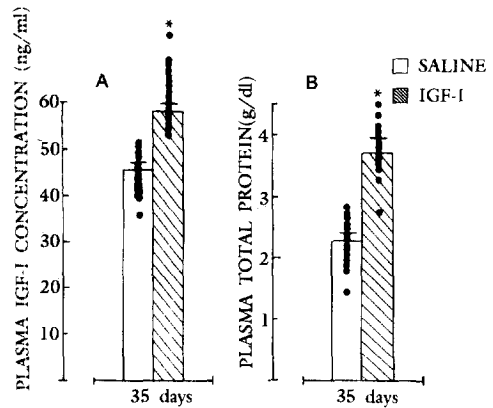


Fig 5. Plasma chicken IGF-I (A) and total protein (B) concentration after the injection of rhIGF-I. 3 times according to ages from 2 to 35 days. \*, P>0.05.

## 고 찰

포유동물 및 가금 등에서 성장을 조절하는 성장 호르몬은 말초조직에서 insulin-like growth factor-1 (IGF-1)을 통하여 세포의 성장과 분화에 관여하는데 이러한 성장호르몬은 뇌하수체 전엽의 somatotropin에서 생성, 저장, 분비되며 시상하부의 성장 호르몬 유리인자(GHRF)에 의해 분비가 촉진되고 somatostatin에 의해 억제된다는 사실은 잘 알려져 있다<sup>10,11</sup>.

이러한 분열원질성 작용 및 대사성 작용을 갖고 있는 IGF-1은 신장 및 간을 포함한 골격조직, 연부조직 등에서 대부분의 성장호르몬의 효과를 중재하는 것으로 알려져 있다<sup>11,15</sup>. 정상 포유동물 및 가금의 혈중에 순환하고 있는 전체 IGF-1의 대부분이 간장에서 유래되고<sup>23</sup> 신장에서는 혈관 간세포 및 집합세포관 세포에서 생성, 분비되는 것으로 알려져 있으며<sup>16,17</sup>, 조직의 IGF-1은 주로 국소적으로 생성된 것이다. 혈중에 존재하는 대부분의 IGF-1은 IGF binding proteins (IGFBPs)과 결합된 형태로 존재하는데, 지금까지 6개의 IGFBP가 알려져

있다 (IGFBP1 - 6)<sup>18,19,20,21,22</sup>. 이중 혈중에 IGFBP-3가 주된 결합단백인데, IGFBP-3는 IGFs와 결합하여 주로 150KDa complex를 이루고 있다. IGF-1은 IGFBP이외에 IGF-1 특이 수용체인 IGF type-1 수용체와 높은 특이성 및 친화성을 가지고 결합하고 있는데, 이 IGF type-1 수용체는 tyrosine kinase 수용체로써 이 수용체를 통하여 대사성 효과 및 분열원질원성 효과가 중재된다. 1979년 Pym과 Nicholls<sup>23</sup>은 음식물 섭취 증가와 체중의 증가에 따라 1-7주간 닭에서 IGF-1의 농도를 측정할 바, 1주에는 IGF-1의 혈중 농도가 증가하지 않다가 3-7주에서 IGF-1의 현저한 증가를 보고하였다. 1989년 Phillip et al<sup>24</sup>은 닭에서, 1986년 Hizuka et al<sup>7</sup>은 사람에서 외인적으로 rhIGF-1을 피하로 주사한 후 3-4시간 이후에 혈청 IGF-1 농도가 정점에 오르다가 점점 떨어져 정상 농도로 되돌아간다는 보고를 하였다. 1990년 Ballard et al<sup>13</sup>은 닭에서 1-7주사이에 체중이 증가함에 따라 혈중 IGF-1 농도가 2-3배 증가함을 보고하였고, 또한 24시간 동안 금식을 시켰을 경우에는 정상치보다 2.5배 IGF-1의 분비가 억제됨을 보고하였다. 또한 Florini과 Roberts<sup>25</sup> 및 Micheal et al<sup>26</sup>은 흰쥐에서 연령이 증가함에 따라 IGF-1의 혈중 농도와 체중이 증가함을 관찰하였고, Jefferey et al<sup>27</sup>은 흰쥐에서 somatomedin-C를 주입하였을 경우 신장과 간장의 무게가 현저하게 증가함을 관찰하였다. 그러나 1991년 Mcguinness와 Cogburn<sup>28</sup>은 닭에서 외인적으로 IGF-1을 주입하였을 경우에 체중 증가를 관찰할 수 없다고 보고하였고, Hizuka et al<sup>7</sup>은 역시 사람에서 IGF-1의 1차 주입 후 2시간에 혈중 농도가 정점에 오르다가 억제됨을 보고하였고, Guler et al<sup>29</sup>은 IGF-1을 주입하였을 경우 주입후 15분후에 혈중 농도가 정점에 도달했다가 급격히 억제된다고 보고하였다. 본 실험에서는 rhIGF-1을 3차 주사한 후인 제 31-35일령에서 대조군에 비하여 실험군에서 체중, 신장 및 간장 무게의 현저한 증가를 보여 이는 Jefferey et al<sup>27</sup>의 보고와 일치하였으며, Mcguinness et al<sup>28</sup>과 Hizuka et al<sup>7</sup>의 결과와는 차이를 보였다. 이러한 차이는 외인적인 IGF-1의 사용량이나 IGF-1의 주입회수에 기인될 것으로 사료된다. 1990년 Ballard et al<sup>13</sup>은 3-7주의 닭에서 IGF-1의 혈중농도가 41.3±1.3ng/ml임을 관찰하였고, Florini et al<sup>25</sup>는 IGF-1의 혈중 농도는 30-45ng/ml이라고 보고 하였다. 본 연구에서도 rhIGF-1의 혈중 농도는 대조군에서는 상기연구자들과 별다른 차이를 발견할 수 없었으나 피하로 rhIGF-1을 주입한 실험군에서는 대조군에 비하여 현저한 증가를 보였으며, 이러한 혈중 IGF-1의 상승은 외인적인 IGF-1의 효과에 의하여 이루어진 것은 아닐 것으로 사료된다. 외

인적으로 IGF-1을 피하주사하면 일시적으로 혈중 IGF-1의 농도가 상승되었다가 수시간 이내에 정상치로 떨어지는데 본 실험에서는 마지막으로 IGF-1을 주사한 후 14일후에 혈중 IGF-1을 측정하였으므로, 외인적으로 주사한 IGF-1에 의한 일시적인 혈중 IGF-1의 상승이 아니라 오히려 현저한 체중 증가 및 간장, 신장의 무게 증가에 따른 IGF-1의 생성 증가에 기인될 것으로 생각된다.

한편 Irfan<sup>30</sup>은 12주된 암탉에서 혈청 총단백질량은 4.08g/100ml, Brandt et al<sup>31</sup>은 3.36±0.25g/100ml이라고 보고하였다. 본 연구에서는 총 단백질량은 전 연구자와의 차이는 확인할 수 없었으나 rhIGF-1을 주입한 실험군이 대조군에 비하여 총 단백질량 역시 증가함으로써 외인적인 rhIGF-1의 주입이 육체의 체중, 신장과 간장 및 혈중 IGF-1의 증가 뿐만 아니라 혈장 총단백질량에도 영향을 미친다는 것을 알 수 있었다.

Human IGF-1과 Chicken IGF-1은 human IGF-1의 70개 아미노산 sequence 중 serine(26), leucine(38), histidine(39), lysine(40), glutamine(41), isoleucine(50), proline(64)의 8개 아미노산이 다르기 때문에 rhIGF-1을 항원으로 이용하여 육체의 혈청 IGF-1을 측정할 수 있는지를 알아보려고 방사면역측정법을 실시하였는데, 일찌기 Ballard et al<sup>13</sup>은 rhIGF-1과 cIGF-1의 cross reactivity가 50% 정도이고 이에따른 dose-response curve를 관찰할 수 있다고 보고하였다. 본 연구에서도 tracer의 조제나 분석 방법상 차이 즉 protein carrier로써 horse serum을 사용함으로써 육체의 혈청 IGF-1의 농도를 감소시킴에 따라 standard인 IGF-1의 농도 곡선과 평행하게 나타나는 것으로 보아 육체의 혈중 IGF-1의 분석이 가능함을 확인할 수 있었다.

따라서 육체에서 외인적으로 35일 동안 rhIGF-1을 3차에 걸쳐 long-term으로 피하 주사한 결과 육체의 체중이 증가하였고 혈중내 IGF-1 농도 및 총 단백질량도 증가하였으며, 신장과 간장의 무게 증가도 확인할 수 있었다.

## 결 론

육체에서 외인적으로 1, 2, 3 차 연속적으로 rhIGF-1을 주사함으로써 아래와 같은 결론을 얻었다.

1) rhIGF-1을 항원으로 사용하여 육체의 혈중내 IGF-1의 농도의 분석이 가능하였으며, 표준곡선과 육체혈장의 dilution curve가 평행하게 나타남을 관찰하였다.

2) rhIGF- I 을 피하주사함으로써 제 11일령 및 21일령에서는 체중의 증가를 관찰할 수 없었으나, 제31일령 및 35일령에서는 실험군이 각각 1,176.50±99.59 g, 1,252.84±125.21 g, 대조군이 1,101.88±140.22 g, 1,111.33±153.61 g으로써 대조군에 비하여 실험군에서 현저한 체중증가를 확인하였다.

3) 제35일령의 육체를 도체검사한 결과 간장과 신장의 무게가 실험군에서는 각각 35.24±5.15 g, 11.05±1.47 g 이었고, 대조군에서는 30.95±5.80 g, 10.11±1.60 g으로써 대조군에 비하여 유의한 증가를 관찰하였다.

4) 제35일령의 육체 혈중 IGF- I 의 농도는 실험군이 58.32±1.69ng/ml이었으며, 대조군이 45.70±1.64 ng/ml 으으로써 실험군에서 혈중 IGF- I 농도의 증가가 관찰되었고, 혈중 총단백질양도 대조군에서 2,32±0.53 g/dl, 실험군에서는 3.75±0.62 g/dl로 실험군에서 총단백질량의 유의한 증가가 관찰되었다.

따라서 외인적으로 rhIGF- I 을 1, 2, 3차 피하주사함으로써 육체의 체중은 제 11일령과 제 21일령에는 증가하지 않았지만, 제 31일령 및 35일령에서 체중 및 간장, 신장무게의 증가를 관찰할 수 있었으며, 이에 따라 혈중 IGF- I 과 총 단백질량의 증가도 확인할 수 있었다.

## 참 고 문 헌

1. Salmon Wd, Dauhaday WH. A hormonally control serum factor which stimulates sulphate incorporation by cartilage in vitro. *J Lab Clin Med* 1957; 49: 825-836.
2. Jakob A, Hauri CH, Froesch ER. Nonsuppressible insulin-like activity in human serum. III. Differentiation of two distinct molecules with nonsuppressible IIA. *J Clin Invest* 1968; 12: 231-245.
3. Van Wky JJ. The somatomedins : Biological actions and physiologic control mechanisms. *Horm Prot Pept* 1984; 12: 81-125.
4. Rinderknecht E, Humbel RE. The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *J Biol Chem* 1978; 253: 2769-2776.
5. Dawe SR, Francis GL, Mcnana PJ, et al. Purification, partial sequences and properties of chicken insulin-like growth factors. *J Endocrinol* 1988; 117:

- 173-181.
6. Froesch ER, Schmid C, Schwander J, et al. Actions of insulin-like growth factors. *Annu Rew Physiol* 1985; 47: 443-467.
7. Hizuka N, Takano I, Shigume K, et al. Insulin-like growth factor- I stimulates growth in normal growing rats. *Eur J Pharmacol* 1986; 125: 143-146.
8. Blair HT, Mccutcheon SN, Mackenzie DDS, et al. Genetic selection for insulin-like growth factor- I in growing mice is associated with altered growth. *Endocrinol* 1988; 123: 1690-1692.
9. Guler HP, Zapf J, Scheiwiller E, et al. Recombinant human insulin-like growth factor- I stimulates growth and has distinct effects on organ size in hypophysectomized rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 4889-4893.
10. Daughaday WH, Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum and tissue concentration. *Endou Rev* 1989; 10: 68-91.
11. Nisseley SP, Rechler MM. Insulin-like growth factors. Biosynthesis receptors and carrier protein. In : CH, ed. *Hormonal protein and peptides*. New York : Academic press 1985; 12: 128-208.
12. Hirschberg R. IGF- I and dKidney. *J Lab Clin Med* 1993; 122: 636-638.
13. Ballard FJ, Johnson RJ, Owens PC, et al. Chicken insulin-like growth factor- I : Amino acid sequence, radioimmunoassay, and plasma levels between strains and during growth. *General & Comparative Endocrinol* 1990; 79: 459-468.
14. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, et al. Protein me asurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193: 265-275.
15. Daughaday WH, Rotwein P. Insulin-like growth factor I and II peptide, messenger ribonucleic acid and gene structure, serum and tissue concentration. *Endo Res* 1989; 10: 68-91
16. Aron DC, Rosenzweig JL, Abbound HA. Synthesis and binding of insulin-like growth factor I by human glomerular mesangial cell. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 585-591.
17. Aron DC, Saadi HF, Nye CN, et al. Secretion of

- insulin-like growth factor I and its binding protein by collecting duct cells. *Kidney Int* 1991; 39: 27-32.
18. Rosenfeld RG, Lamson G, Pham H. Insuline-like growth factor binding protein. *Recent Progr Horm Res* 1990; 46: 99-163.
  19. Ballard J, Baxter RC, Binoux M. On the nomenclature of the IGF binding proteins. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989; 121: 751-752.
  20. Mohan S, Bautista CM, Wergedal J, et al. Isolation of an inhibitory insulin-like growth factor (IGF) binding protein from bone cell-conditioned medium : A potential local regulator of IGF action *Proc Natl Sci USA* 1989; 83: 38-42.
  21. Roghan MR, Hossenlopp R, Lepage P, et al. Isolation from human cerebrospinal fluid of a new insulin-like growth factor binding protein with a selective affinity for IGF- II . *FEBS Lett* 1989; 255: 253-258.
  22. Keifer MC, Loh RS, Bauer DM, et al. Molecular cloning of a new human insulin-like growth factor binding protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 176: 219-225.
  23. Pym RAE, Nicholls PJ. Selection for food conversion in broilers Direct and correlated responses to selection for body weight gain, food consumption and food conversion ratio. *Brit Poult Sci* 1979; 20: 73-86.
  24. Phillip DKL, Andrew P, Marthak R, et al. Insulin (IGF)- I and IGF-binding activity in normal and fast-growing chickens. *Life Sci* 1989; 45: 2465-2470.
  25. Florini JR, Roberts SB. Effect of rat age on blood levels of somatomedin-like growth factors. *J Gerontology* 1989; 35: 23-30.
  26. Michael V, Florini JR, Prinz PN. Somatomedin-C levels in healthy young and old rat: Relationship to peak and 24-hours intergrated levels of growth hormone. *J Gerontology* 1985; 40: 2-7.
  27. Jeffrey D, Turner JN, Peter J. Interaction between hypersomatotropism and age in the wister-furth rat. *Growth* 1986; 50: 402-417.
  28. Mcguinnes MC, Cogburn LA. Response of young broiler chickens to acute injection of recombinant-derived human insulin-like growth factor- I . *Domestic Animal Endocrinol* 1991; 8: 611-620.
  29. Guler HP, Zapf J, Froesch ER. Short-term metabolic effects of recombinant human insulin-like growth factor I in healthy adults. *Proc Natl Sci USA* 1987; 317: 137-140.
  30. Irfan M. The electrophoretic pattern of serum protein in normal animal. *Res Vet Sci* 1967; 8: 137-141.
  31. Brandt LW, Cleg E, Andrews AC. The effect of age and degree of maturity on the serum protein of the chicken. *Dep Chem state college, Manhattan, Kansas* 1950; 105-111.