

에스트로겐이 진피섬유아세포의 증식 및 교원질합성에 미치는 영향의 다양성

신승한 · 원창훈 · 한승규 · 김우경

고려대학교 의과대학 성형외과학교실

Variable Effect of Estrogen on Fibroblast Proliferation and Collagen Synthesis by Gender and Age

Seung Han Shin, M.D., Chang Hoon Won, M.D.,
Seung Kyu Han, M.D., Woo Kyung Kim, M.D.

Department of Plastic Surgery, Korea University College of
Medicine, Seoul, Korea

It was assumed that the effect of estrogen on wound healing would be variable according to patient's gender and age since estrogen is a sex steroid. This study was designed to determine the variability of the effect of estrogen on proliferation of human dermal fibroblasts and collagen synthesis which are most important in wound healing considering patient's gender and age.

Fibroblasts were isolated from the dermis of female patients in premenstrual, menstrual, or postmenopausal age group and that of male patients. The isolated fibroblasts were cultivated in the presence of estrogen (1.0 µg/ml). The cells were seeded at 5.0×10^3 cell/well in Dulbecco's Modified Eagle's Medium/Ham's F-12 nutrient including 5% fetal bovine serum in 96-well plates. The cells were incubated for 3 days. For fibroblast proliferation MTT assay method was used. To measure the production of collagen, the collagen type I carboxy-terminal propeptide enzyme immunoassay was carried out.

Estrogen stimulated the proliferation of fibroblasts in female patients, but not in male patients. The greatest cell proliferation and collagen synthesis was seen at women in menstrual and postmenopausal age.

These results demonstrated that effects of estrogen on dermal fibroblast proliferation and collagen synthesis were variable with gender and age.

Key Words: Estrogen, Fibroblast, Collagen synthesis

Received November 29, 2004

Revised April 7, 2005

Address Correspondence: Seung Kyu Han, M.D., Department of Plastic Surgery, Korea University Guro Hospital, 97 Guro-dong, Guro-gu, Seoul 152-703, Korea Tel: (02) 818-6698 / Fax: (02) 868-6698 / E-mail: pshan@kumc.or.kr

I. 서 론

폐경여성들의 hormone replacement therapy(HRT) 시 흔히 사용되고 있는 estrogen은 피부에도 여러가지 영향을 준다. 폐경여성에서의 estrogen 결핍은 피부의 혈관화와 진피 교원질 조직을 감소시키는데^{1,2} 폐경 후 첫 5년간 30%의 콜라겐이 감소하며 이후 20년간 해마다 2.1%의 콜라겐이 감소한다. 국소적으로 사용하는 estrogen cream의 도포는 폐경기 여성의 안면부 피부 노화방지에 효과가 있으며, 전신적으로 사용하는 HRT시에도 진피내 콜라겐 양을 증가시키며 연령에 따라 증가하는 피부 신장성을 감소시킨다고 알려져 있다. 또한 폐경여성의 피부에서는 피부내의 교원질 감소를 예방함으로써 피부의 두께를 유지하고, hyaluronic acid와 mucopolysaccharide의 양을 증가시켜 피부에 보습 효과를 제공한다.³

창상치유과정도 세포증식, 신생혈관화, 교원질 등 피부 조직의 세포외기질합성이라는 측면에서 볼 때 노화방지와 기본적인 맥락을 같이 한다. 실제로 폐경여성에서 estrogen 투여가 창상치유나 압창(Pressure sore) 및 정맥궤양의 예방 등에 효과가 있다는 보고도 있다.^{4,5} 그러나 폐경기에 접어들지 않은 여성이나 남성 환자에서 estrogen의 투여가 창상치유에 미치는 효과에 대한 연구는 아직 없는 상태이다. 본 연구의 목적은 estrogen의 투여가 창상치유에 있어 가장 필수적이고 중요한 과정인 진피섬유아세포의 증식, 세포외기질합성 등 창상치유능에 대한 반응이 성별 및 연령에 따라 어떻게 다른지를 규명하는 것이다.

II. 재료 및 방법

가. 섬유아세포 추출

외상으로 인해 부분층피부를 받는 질병 없는 정상환자들의 잉여 피부조직에서 표피를 제거한 후 진피만을 채취하였다. 환자군은 초경 전의 소아여성군, 가임기의 여성군, 폐경기의 여성군, 성인남성군 등 4군으로 나누며 각 군당 2명의 환자가 포함되도록 하였다. 섬유아세포 추출 과정은 이전의 실험에서와 같은 방법과 조건으로 시

행하였다.⁶

나. Estrogen 혼합하에서 섬유아세포의 배양

본 실험에서는 96 well 배양기에 각 well당 5% FBS, 5×10^3 개의 섬유아세포 및 선행연구에서 창상치유능에 가장 효과적이었던 농도인 $1 \mu\text{g/ml}$ 의 estrogen(Wyeth-Ayerst Co, Philadelphia, PA, U.S.A.)을 포함한 DMEM/F-12 배양액 $200 \mu\text{l}$ 를 넣고 배양을 시작하였다. 실험군은 초경 전의 소아여성군(1, 5세), 가임기의 여성군(17, 37세), 폐경기의 여성군(62, 70세), 성인남성군(21, 54세) 등 4군으로 나누어 실험하였다(제 1군: 1세, 5세의 소아여성군, 제 2군: 17세, 37세의 가임기여성군, 제 3군: 62세, 70세의 폐경기여성군, 제 4군: 21세, 54세의 성인남성군).

각 군의 대조군은 5% FBS를 포함한 DMEM/F-12배지에 estrogen을 혼합하지 않은 상태로 배양하였다.

다. 섬유아세포의 증식 비교

배양 3일째 되는 날 세포수를 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide(MTT; Sigma, St. Louis, U.S.A.) 방법을 이용하여 spectrophotometer로 측정하였다. 간단히 설명하면 살아있는 세포내의 mitochondrial dehydrogenase효소가 노랑색의 수용성인 MTT기질을 균청색의 비수용성인 formazan crystal로 변화시키는 정도를 측정하는 것이다. 방법은 pH 7.5의 조건하에서 DPBS와 혼합하여 5 mg/ml 의 농도로 MTT용액을 만든 후 이를 $0.2 \mu\text{l}$ 의 filter로 소독하고 $100 \mu\text{l}$ 세포배양액당 $10 \mu\text{l}$ 의 양으로 96 well 세포배양액에 첨가하고 3시간 동안 37°C , 5% CO_2 배양기에서 배양하였다. 0.04 M HCl in propan-2-ol 용액 $100 \mu\text{l}$ 를 첨가하고 shaker에서 5분간 흔들어 준 후 ELISA reader로 570 nm 에서의 흡광도를 판독하였다. Optical density 값을 실제 세포수로의 환산을 위한 standard curve는 실험에 사용했던 세포를 well당 2×10^3 , 5×10^3 , 1×10^4 , 2×10^4 개로 처리하여 만들었다.

라. 섬유아세포의 교원질합성 비교

각 군의 교원질 합성 측정은 창상치유의 세포외기질 중 가장 중요한 제 1형 교원질의 양을 collagen type I carboxy-terminal propeptide(CICP) assay방법을 이용하여 시행하였다. 이 방법은 교원질 합성 시 procollagen의 extension peptide가 떨어져 나간 후 collagen fibril로 변화해 가는 원리를 이용하여 교원질의 양을 측정하는 것이다. 삼중나선구조인 교원질은 처음에는 더 큰 분자구조의 전구물질인 procollagen의 형태로 합성된다. 즉 procollagen은 성숙된 교원질의 양쪽끝의 amino-기와 carboxy-기에 extension peptide들이 붙어있는 형태인데 여기에 특이 prote-

ase들이 작용하여 extension peptide(혹은 propeptide)들을 끊어냄으로써 비로소 성숙한 교원질로 변화한다. 이때 떨어져 나가 배양액에서 순환하고 있는 이들 extension peptide들의 양을 측정함으로써 실제 생성되는 교원질의 양을 측정하는 것이다. 사용한 kit는 Metra CICP assay (Quidel, CA, U.S.A.) EIA kit 였으며 배양용기 coating은 murine monoclonal anti-CICP antibody였고, 2차 항체는 rabbit polyclonal anti-CICP antibody, enzyme conjugate는 alkaline phosphatase에 conjugate된 goat anti-rabbit IgG antibody가 사용되었다. Standard curve는 0, 1, 2, 5, 20, 80 ng/ml의 CICP로 제작되었고 405 nm 파장에서의 흡광도를 ELISA reader로 측정하였다.

이렇게 측정된 교원질의 양은 각 군별로 평균치를 산출하여 비교하였는데 이때 세포배양액에 포함되어 있는 FBS 원래의 교원질양을 배제하기 위하여 섬유아세포가 혼합되지 않은 대조군 4 well을 만들고 이들의 평균치를 산출하여 각 군들의 평균치에서 감하였다. 또한 이렇게 산출된 각 군의 평균치에 실제 사용했던 배양액의 양인 $200 \mu\text{l}/1 \text{ ml}$ 를 곱한 후 각 군의 세포수의 평균치로 나누어 실제 세포당 교원질의 생성치를 산출하였다.

마. 통계처리

모든 결과는 평균과 표준 편차로 표현하였고, 실험군과 대조군과의 비교는 2 independent sample test인 Mann-Whitney U test를 사용하였다.

III. 결 과

가. 섬유아세포의 증식 비교

Estrogen을 넣지 않은 대조군에 비해 실험군의 섬유아세포 증가폭은 제 1군 5.6%($p < 0.01$), 제 2군 17.8%($p < 0.01$), 제 3군 30.2%($p < 0.01$), 제 4군 -0.8%였다(Table I, Fig. 1).

나. 섬유아세포의 교원질합성 비교

실험에 사용했던 5% FBS안에 원래 존재했던 교원질의 평균양은 5 ng/ml 였으며, 이를 감한 각 군의 교원질 합성 정도도 제 4군을 제외한 모든 실험군에서 대조군보다는 좋은 결과를 나타내었는데 estrogen을 넣지 않은 대조군에 비해 실험군의 섬유아세포 교원질 합성 증가폭은 제 1군 4.2%($p < 0.05$), 제 2군 29.6%($p < 0.01$), 제 3군 33.6%($p < 0.01$), 제 4군 -1.5%였다(Table II, Fig. 2). 세포당 분비된 교원질의 양은 제 2군, 즉 가임기여성군에서 최고 증가폭을 나타내었다(Table III, Fig. 3).

Table I. Cell Numbers of Human Dermal Fibroblasts in a 96-well Plate after 3 Days' Incubation with or without Estrogen

	Premenstruation		Menstruation		Postmenopausal		Men	
	Control	Estrogen	Control	Estrogen	Control	Estrogen	Control	Estrogen
Cell number ($\times 10^4$ /well)	1.64	1.67	1.45	1.86	1.29	1.69	1.04	1.06
	1.65	1.66	1.31	1.5	1.2	1.65	1.03	1.07
	1.63	1.74	1.45	1.6	1.28	1.74	1.21	1.01
	1.61	1.71	1.4	1.7	1.31	1.68	1.04	1.14
	1.61	1.69	1.57	1.81	1.3	1.65	1.45	1.39
	1.62	1.68	1.31	1.77	1.29	1.69	1.31	1.44
	1.6	1.67	1.65	1.81	1.33	1.66	1.33	1.31
	1.59	1.84	1.57	1.7	1.32	1.69	1.4	1.33
Mean \pm SD	1.62 \pm 0.02	1.71 \pm 0.06	1.46 \pm 0.12	1.72 \pm 0.12	1.29 \pm 0.04	1.68 \pm 0.03	1.23 \pm 0.17	1.22 \pm 0.17
p-value	0.001		0.003		0.001		1	

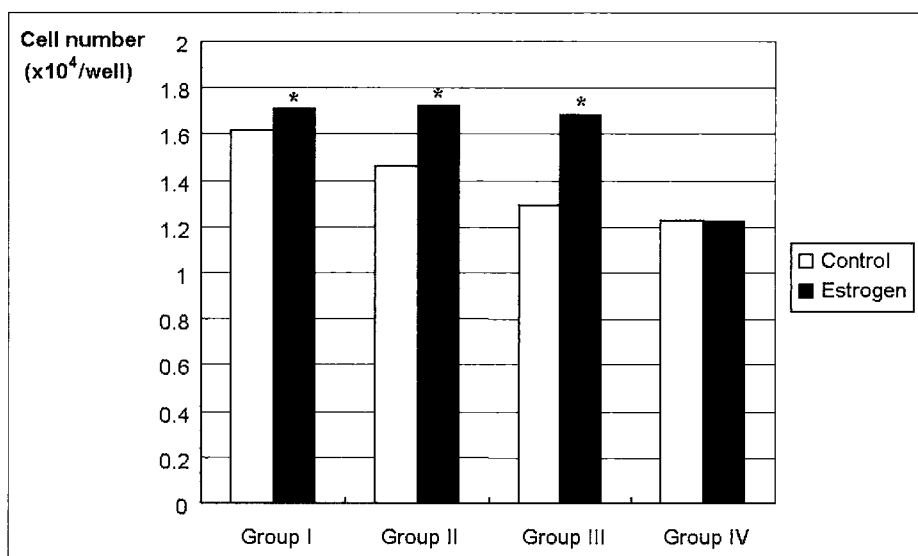


Fig. 1. Cell numbers of human dermal fibroblasts in a 96-well plate after 3 days' incubation with or without estrogen(*p-value < 0.05).

Table II. Collagen Concentration in a 96-well Plate after 3 Days' Incubation with or without Estrogen

	Premenstruation		Menstruation		Postmenopausal		Men	
	Control	Estrogen	Control	Estrogen	Control	Estrogen	Control	Estrogen
Collagen (ng/ml)	159	175	142	186	152	199	119	125
	171	175	156	197	142	190	131	118
	168	175	139	191	144	199	127	129
	170	168	148	199	146	207	125	120
	169	178	146	193	146	188	133	147
	170	175	155	199	144	190	149	140
	155	168	159	199	155	203	147	142
	170	180	169	213	140	187	147	141
Mean \pm SD	167 \pm 6	174 \pm 4	152 \pm 10	197 \pm 8	146 \pm 5	195 \pm 8	135 \pm 11	133 \pm 11
p-value	0.025		0.001		0.001		0.562	

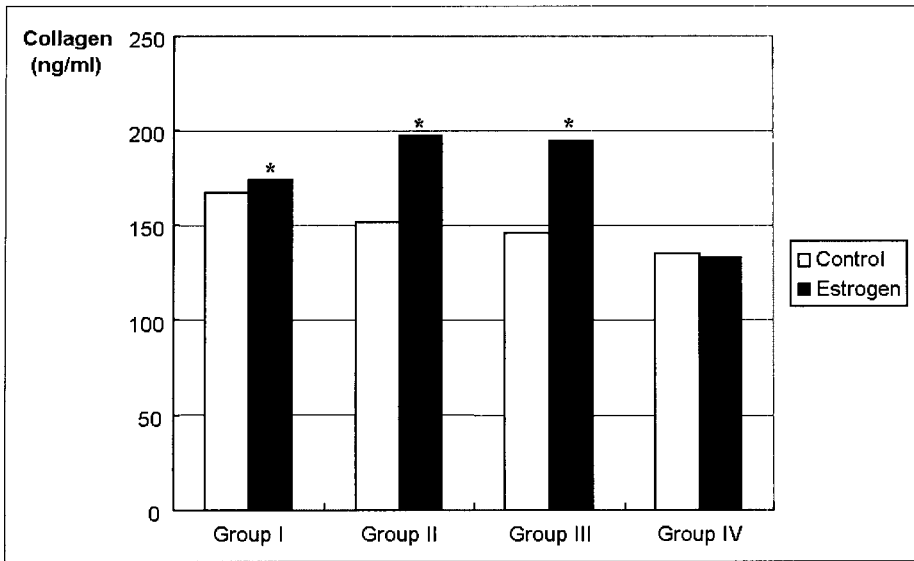


Fig. 2. Collagen concentration in a 96-well plate after 3 days' incubation with or without estrogen (*p-value<0.05).

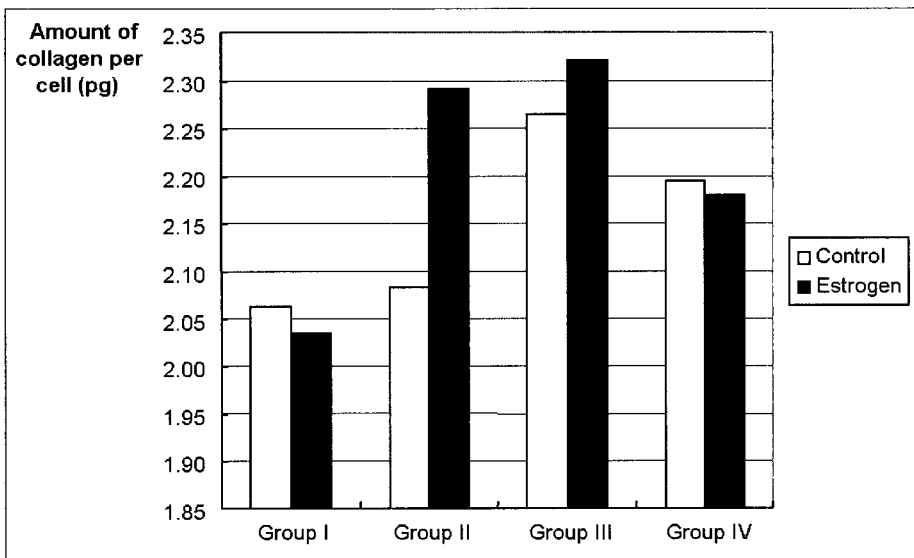


Fig. 3. Amount of collagen synthesis per fibroblast.

Table III. Amount of Collagen Synthesis per Fibroblast

	Premenstruation		Menstruation		Postmenopausal		Men	
	Control	Estrogen	Control	Estrogen	Control	Estrogen	Control	Estrogen
Amount of collagen per cell(pg)	2.062	2.035	2.082	2.291	2.264	2.321	2.195	2.18

IV. 고 찰

본 연구에서는 estrogen이 진피섬유아세포와 교원질 합성에 미치는 영향을 성별 및 연령에 따라 비교, 분석하고자 하였다. 진피섬유아세포의 증식과 교원질의 합성은 피부의 노화과정 및 창상치유에 중요한 요소들로서 특히 섬

유아세포로부터 생합성되는 교원질은 결합조직의 70%를 차지하며 창상 장력의 원동력이 된다.

나이 들에 따라 피부가 얇아지는 것이나 주름의 생성은 섬유조직 중 교원섬유의 양적 감소가 가장 주된 요소라고 알려져 있다. 폐경기때 피부두께가 감소되는 것은 조직학적으로 확인되었으며, 표피 또한 얇아지고 rete ridge가 소

실된다.³ 이러한 변화가 ERT(estrogen replacement therapy)에 의해 호전되므로, estrogen의 부족에 의해 생기는 것으로 알려지게 되었다. 이러한 estrogen에 의한 임상적 효과를 증명하기 위한 시도가 이루어져 왔으며, 1996년 Callas 등⁷은 HRT를 받은 여성과 받지 않은 여성의 피부 두께를 B-mode ultrasound high-resolution echography로 비교하여, HRT를 받은 98명의 폐경기 여성에서 피부 두께의 증가를 관찰하였다. 그 외 HRT를 받은 여성의 피부 두께 증가를 다양한 방법으로 측정한 연구가 발표되어 왔으며,⁸ 최근에 이러한 나이에 따른 피부 변화는 호르몬의 교원질, 탄력 섬유, 하이알루로닉산에 대한 영향에 의한 것으로 받아들여지고 있다. 나이에 따른 피부 교원질의 감소는 폐경기 후 첫 몇 년 동안 급격하게 진행되는데 특히 폐경기 후 5년 내에 피부 교원질의 약 30%가 소실된다. 이러한 피부 교원질의 감소는 ERT에 의해 호전되며, 1983년 Brincat 등⁸은 HRT를 받은 여성이 그렇지 않은 여성보다 피부 교원질이 48% 높게 나타났으며, Varila 등⁹은 HRT를 받은 여성의 제 1형 교원질 증가를 확인하였고, Savvas 등¹⁰은 HRT를 받은 여성의 제 3형 교원질의 증가를 발표하였다.

지금까지의 많은 연구결과를 종합해 볼 때, estrogen은 특히 폐경기 이후 estrogen의 부족으로 인하여 생기는 변화된 피부에 중대한 영향을 미쳐, 교원질의 합성을 증가시키고 얇아진 피부의 두께를 개선시킬 뿐만 아니라 창상치유 과정을 촉진시키는데 중요한 역할을 하고 있다.¹¹ Estrogen이 피부에 작용하는 정확한 기전은 밝혀지지 않았으나, 새로운 기술의 발달로 estrogen에 의한 피부세포 수준에서의 변화 등의 연구가 가능할 것이다.

저자는 estrogen이 교원질 합성에 가장 중요한 세포인 진피섬유아세포의 증식과 세포외기질 중 가장 중요한 구성 요소인 교원질 중 피부에서 80%를 차지하는 제 1형 교원질의 합성에 미치는 영향을 알아본 선행연구⁶에서 estrogen은 정상 인체조직 진피섬유아세포의 증식 및 교원질의 합성을 촉진하였으며, 그 정도는 estrogen 농도 1.0 µg/ml에서 최고치를 나타내었음을 알 수 있었다.

이번 실험에서는 1 µg/ml의 estrogen을 혼합한 결과 세포 증식, collagen 합성 등 진피섬유아세포의 창상치유능이 남성의 경우에는 별 변화가 없었으나, 소아 여성군에서는 $p < 0.05$ 에서, 가임기 여성군과 폐경기 여성군에서는 $p < 0.01$ 에서 통계적으로 유의있는 증가를 보였다. 즉 진피섬유아세포의 증식과 collagen 합성이 소아 여성군의 경우 각각 5.6%, 4.2% 증가한 반면, 가임기 여성군의 경우 17.8%, 29.6%, 폐경기 여성군의 경우 30.2%, 33.6%의 증가를 보여 여성군 내에서도 가장 큰 증가폭을 보였다. 따라서 혈중 성호르몬 농도가 다른 성별 및 연령에 따라 estrogen의 효과에 차이가 있음을 알 수 있었다.

그러나 남성에서는 testosterone이 세포내에서 dihydro-testosterone으로 변환되고 이것이 다시 aromatase에 의해 estradiol로 변환되는 등 여성과는 그 작용 과정에 차이가 있으므로 여성과 같은 estrogen 농도에서 진피섬유아세포의 작용 능력을 비교했다는 것은 문제점으로 지적될 수 있다. 이에 대하여 더 많은 연구가 진행되어야 할 것으로 사료되나 남성에서의 estrogen 투여는 androgen에 대한 estrogen의 비율을 증가시켜 여성형 유방을 유발할 수도 있으며, 특히 내분비계 종양이나 유방암이 있는 환자에서는 증상을 악화시킬 수 있는 등 임상적 사용에는 제한점이 있어 본 연구는 그 사용 효과의 비효율성을 재차 확인했다고 할 수 있다.

임상적으로 estrogen은 폐경기증후군으로 고생하는 여성들에게 오랫동안 사용되어 왔고, 현재 심장질환, 골다공증 등의 위험을 줄이는 것으로 알려져 있다. 본 실험은 estrogen의 투여가 창상치유에 있어 가장 필수적이고 중요한 과정인 진피 섬유아세포의 증식과 세포외기질합성에 대한 반응이 성별 및 연령에 따라 어떻게 다른지 규명하는 것이기에, estrogen을 폐경기 여성의 피부의 창상 등을 치료하거나 노화된 피부에 미용적 목적으로 적용하는데 도움이 될 것으로 생각된다. 그러나 estrogen은 성호르몬이므로 이에 대한 조직의 반응도 일률적이지 아니고, 과량사용 시 오심, 체중 증가, 유방 동통, 비정상적인 출혈, 담즙결석 등의 부작용이 나타날 수 있으며 특히 유방암과 자궁 내막암, 자궁 근종 및 선종 등을 유발할 수 있어 임상적으로 최소한의 농도로 최대의 효과를 나타낼 수 있도록 사용하는 것이 중요할 것으로 생각된다.

기존에 성장인자를 비롯한 창상치유를 촉진시킬 수 있는 많은 물질들이 밝혀져 있으나 대부분 실험단계에서 사용되는 것들이며 실제 안정성이 확보되어 임상적으로 환자들에게 사용되는 물질은 드문 실정이나, estrogen은 이미 내복약, 주사약, 크림제 등 여러 형태로 임상적 사용이 되고 있는 물질로서 본 연구는 창상치유에 대한 estrogen의 효과가 성별 및 연령에 따라 어떻게 다른지 알아봄으로써 필요한 환자에 적절히 사용할 수 있을 경우 임상적 유용성이 클 것으로 사료된다.

본 연구에서 estrogen은 남성군을 제외한 모든 연령의 여성군에서 정상 인체조직 진피섬유아세포의 증식 및 교원질의 합성을 촉진하였으며, 그 정도는 폐경기 여성군과 가임기 여성군에서 최고치를 나타내었다. 따라서 estrogen의 투여는 남성보다는 여성에서 섬유아세포의 증식과 교원질의 합성에 영향을 미쳤으며, 여성군 내에서는 폐경기 및 가임기 여성에게 가장 큰 효과를 보인다고 하겠다.

Estrogen이 창상치유에 미치는 영향의 기전에 관하여는 세포 내 estrogen의 수,^{2,12} 세포의 FGF분비,¹³ 세포의 TGF beta에 대한 반응,¹¹ collagenase 등 matrix metallopro-

teinase 등의 합성¹⁴ 등이 원인이라는 여러 가설이 있을 뿐 아직 확실한 정설이 없는 바 본 연구는 이에 대한 계속적인 연구에 기초자료를 제시하였다 하겠다.

V. 결 론

저자는 본 연구를 통해 estrogen이 교원질 합성에 가장 중요한 세포인 진피섬유아세포의 증식과 세포외기질 중 가장 중요한 구성 요소인 교원질 중 피부에서 80%를 차지하는 제 1형 교원질의 합성에 미치는 영향을 성별 및 연령에 따라 어떻게 다른지 알아보았다.

Estrogen은 남성군을 제외한 소아, 가임기 및 폐경기의 여성군에서 정상 인체조직 진피섬유아세포의 증식 및 교원질의 합성을 촉진하였으며, 그 정도는 폐경기 여성군과 가임기 여성군에서 최고치를 나타내었다. 따라서 estrogen의 투여는 남성보다는 여성에서 섬유아세포의 증식과 교원질의 합성에 영향을 미쳤으며, 여성군 내에서는 폐경기 및 가임기 여성에게 가장 큰 효과를 보인다고 하겠다.

REFERENCES

- Dubey RK, Gillespie DG, Jackson EK, Keller PJ: 17Beta-estradiol, its metabolites, and progesterone inhibit cardiac fibroblast growth. *Hypertension* 31: 522, 1998
- Ankrom MA, Patterson JA, D'Avis PY, Vetter UK, Blankman MR, Sponseller PD, Tayback M, Robey PG, Shapiro JR, Fedarko NS: Age-related changes in human oestrogen receptor alpha function and levels in osteoblasts. *Biochem J* 333: 787, 1998
- Phillips TJ, Demircay Z, Sahu M: Hormonal effects on skin aging. *Clin Geriatr Med* 17: 661, 2001
- Concina P, Sordello S, Barbacanne MA, Elhage R, Pieraggi MT, Fournial G, Plouet J, Bayard F, Arnal JF: The mitogenic effect of 17beta-estradiol on *in vitro* endothelial cell proliferation and on *in vivo* reendothelialization are both dependent on vascular endothelial growth factor. *J Vasc Res* 37: 202, 2000
- Margolis DJ, Knauss J, Bilker W: Hormone replacement therapy and prevention of pressure ulcers and venous leg ulcers. *Lancet* 23 359: 675, 2002
- Won CH, Han SK, Kim WK: Effect of estrogen on fibroblast proliferation and collagen synthesis. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 31: 385, 2004
- Callas A, Vaillant L, Lecomte P, Berson M, Gall Y, Lorette G: Does hormonal skin aging exist? A Study of the influence of different hormone therapy regimens on the skin of postmenopausal women using non-invasive measurement techniques. *Dermatology* 193: 289, 1996
- Brincat M, Yuen AW, Studd JW, Montgomery J, Magos AL, Savvas M: Response of skin thickness and metacarpal index to estradiol therapy in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 70: 538, 1987
- Varila E, Rantala I, Oikarinen A, Risteli J, Reunala T, Oksanen H, Punnonen R: The effect of topical oestradiol on skin collagen of postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 102: 985, 1995
- Savvas M, Bishop J, Laurent G, Watson N, Studd J: Type III collagen content in the skin of postmenopausal women receiving oestradiol and testosterone implants. *Br J Obstet Gynaecol* 100: 154, 1993
- Ashcroft GS, Dodsworth J, van Boxtel E, Tarnuzzer RW, Horan MA, Schultz GS, Ferguson MW: Estrogen accelerates cutaneous wound healing associated with an increase in TGF-beta levels. *Nat Med* 3: 1209, 1997
- Bentley JP, Brenner RM, Linstedt AD, West NB, Carlisle KS, Rokosova BC, MacDonald N: Increased hyaluronate an collagen biosynthesis and fibroblast estrogen receptors in macaque sex skin. *J Invest Dermatol* 87: 668, 1986
- Fujimoto J, Hori M, Ichigo S, Tamaya T: Ovarian steroids regulate the expression of basic fibroblast growth factor and its mRNA in fibroblasts derived from uterine endometrium. *Ann Clin Biochem* 34: 91, 1997
- Sato T, Ito A, Mori Y, Yamashita K, Hayakawa T, Nagase H: Hormonal regulation of collagenolysis in uterine cervical fibroblasts. Modulation of synthesis of procollagenase, prostromelysin and tissue inhibitor of metalloproteinases(TIMP) by progesterone and oestradiol-17 beta. *Biochem J* 275: 645, 1991