

착상 및 태반 발달과정에 따른 영양막세포의 역할

차의과학대학교 의생명과학과

김 기 진*

Role of Trophoblast in Implantation and Placenta Development

Gi Jin Kim*

Department of Biomedical Science, CHA University School of Medicine, Seoul, Korea

The placenta, which is a temporary organ derived from the fetus during pregnancy, is critical to support fetus development via optimal regulation between mother and fetus. Trophoblast as a major cell population of the placenta is one of the earliest to differentiate and shows an extensive proliferation or/and differentiation up to the formation of the placenta. The role of the trophoblast show dynamic changes from early embryo implantation to placentation during pregnancy. Implantation of the blastocyst into the endometrium of the maternal uterus is mediated by invasion of the differentiated trophoblast (e.g. syncytiotrophoblast) from the trophectoderm. During pregnancy, the unique role of the trophoblast is to invasion, eroding, and metastasizing in the placenta as well as to ensure appropriate bidirectional nutrient or waste flow required for growth and maturation of the embryo. The dysfunction of the trophoblast during pregnancy can result in several gynecological diseases including preeclampsia and congenital malformation in neonatal medicine. Therefore, trophoblasts act as a conclusive factor in placental and fetal development. This brief review outlines the classification of trophoblast and its function in the placenta during pregnancy. Also, we introduce the latest research in trophoblast for implantation and the placenta development, and the application potential of trophoblast for infertility and obstetrical diseases.

[Korean. J. Reprod. Med. 2010; 37(3): 181-189.]

Key Words: Placenta, Trophoblast, Implantation, Invasion, Infertility

태반은 정자와 난자가 수정된 후 발생된 포배 (blastocyst)의 바깥 부분에 존재하는 영양외배엽 (trophectoderm)으로부터 유래한 영양막세포 (trophoblast)의 증식과 분화에 의해 발생하는 태아 기원의 장기이다.¹ 임신기간 동안 일시적으로 생성된 태반은 태아의 발생 및 발달에 필요한 영양 성분, 노폐물, 그리고 산소 등이 탯줄을 통하여 산모와 태아

에게 전달될 수 있도록 매개체 역할을 할 뿐 아니라 태반 내 다양한 세포들에서 자체적으로 다양한 호르몬을 포함한 생리활성 물질들을 합성과 분비를 수행함으로써 임신기간 동안 태아와 자궁의 성장에 중요한 역할을 하며, 태반은 정상적인 분만 시 태아 체중의 약 25% 내외까지 증식된다고 알려져 있다.²

영양막세포는 태반을 형성하는 대표적인 세포로, 배아 (blastos: germinator)에 영양공급 (trophein: to feed)을 한다는 그리스 어원처럼, 발생 초기부터 포배의 가장 자리에 위치하면서 포배 내 태아로 발달될 수 있는 세포내괴 (inner cell mass)에 배아 발생 (embryogenesis)관련 신호전달과 영양물질을 제

접 수 일: 2010년 9월 7일, 수정일: 2010년 9월 13일
 게재확정일: 2010년 9월 20일
 주관책임자: 김기진, 우) 135-097 서울특별시 강남구 역삼동 606-16, 차의과학대학교 의생명과학부
 Tel: (02) 3468-3687, Fax: (02) 538-4102
 e-mail: gjkim@cha.ac.kr
 *본 연구는 보건복지가족부 보건의료기술연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임 (과제번호 A084923).

공하고, 착상 초기 모체의 자궁내막에 존재하는 탈락막세포 (decidual cells)와의 상호작용을 통하여 자궁내막층으로 침윤하여 성공적인 착상을 유도함으로써 임신 유지와 태아의 발달에 중요한 역할을 한다. 영양막세포는 크게 용모 (villi)에 존재하는 용모성 영양막세포 (villous trophoblast)와 태반의 세포외기질 내 존재하는 용모외성 영양막세포 (extravillous trophoblast)로 구분될 수 있으며, 분화 (differentiation)에 따라, 세포영양막세포 (cytotrophoblast)와 합포영양막세포 (syncytiotrophoblast)로 구분될 수 있다.³ 특히, 포배 시기에 존재하는 영양막세포는 세포영양막세포로 분열과 증식력이 왕성하고 다른 종류의 영양막세포로 분화할 수 있는 가능성을 갖고 있어 영양막 줄기세포라고도 명명된다.⁴ 이러한, 세포영양막세포는 착상 초기 급격히 세포영양막세포가 세포간 합체 (cell-to-cell fusion) 기전을 통하여 합포영양막세포로 분화되면서 모체의 자궁내막세포와 상호작용으로 안정적인 착상이 이루어질 수 있도록 기능을 한다.

또한, 영양막세포는 태아의 발달뿐 아니라 태반 발달 시기에 따라 필요한 여러 물질들의 발현 정도를 조절하고, 임신 초기 자궁내막층에 존재하는 모체의 관상동맥 (spiral artery)의 혈관 구조를 변형 시킴으로써 복잡한 그물망 형태의 혈관 구조를 갖는 태반의 혈관 구조 형성에 결정적인 역할을 하는 것으로 알려져 있다.⁵ 따라서, 태반 발달 단계별 영양막세포의 기능부전에 따른 태반의 기형적인 구조 발생이 태반의 기능부전으로 연결되고, 이에 따른 태반 내 혈관내피세포의 기능저하, 그리고 영양막세포의 세포자멸사 (apoptosis)와 세포증식 (proliferation) 간의 부조화 등에 의해 직, 간접적으로 태아의 성장 발달에 영향을 미쳐 심각한 성장 장애를 비롯한 다양한 태아의 발달에 손상을 초래할 수 있고, 혈관 확장을 통한 태반 발달에 중요할 뿐 아니라 산과질환에도 영향을 주는 중요한 요소이다.^{3,6} 그렇지만, 최근까지 출산 후 적출되는 태반에 대한 연구가 시작되는 실정에서, 임신 초기인 착상 단계와 임신기간 동안의 태반 발달에서의 영

양막세포의 역할에 대한 연구는 미흡한 실정으로, 최근 들어 영양막세포관련 연구의 필요성이 대두되었다. 본 고찰에서는 다양한 영양막세포들의 기능을 이해하기 위해 분류 및 그 종류별 특징 등을 살펴보고, 착상 단계와 태반 발달에 따른 영양막세포의 고유한 역할에 대해 알아보고 향후 활용될 수 있는 연구 분야에 대해 알아보하고자 한다.

1. 영양막세포의 분류 및 특징

영양막세포는 영양막 줄기세포 (trophoblast stem cell)라고 명명될 수 있는 세포영양막세포로부터 분열, 세포 융합, 분화, 그리고 위치한 주변의 환경에 따라 다양한 영양막세포들로 구분된다 (Figure 1). 영양막세포는 태아로부터 기원한 정상적인 세포임에도 불구하고 분화 (differentiation)에 따른 침윤성 (invasion)과 이수성 (aneuploidy) 등, 암세포와 유사한 특징을 가지고 있다.³ 특히, 태반 내 존재하는 영양막세포의 위치에 따라 용모성 영양막세포와 태반의 세포외기질 내 존재하는 용모외성 영양막세포로 구분될 수 있으며, 분화 (differentiation) 여부에 따라 세포영양막세포와 합포영양막세포로 구분될 수 있다. 용모 (villi)의 basal lamina, 혹은 cell columns 등과 같은 fetoplacental mesenchymae의 basal lamina에 존재하는 용모성 세포영양막세포는 분열능력이 높은 일종의 줄기세포의 기능을 갖고 있으면서, 세포영양막세포는 O₂의 분압이 낮은 저산소 상태에서 hypoxia inducible factor-1 α 의 발현이 증가, human achaete/scute homologue (Hash)-2 유전자와 Id-2 유전자의 발현 증가로 그 분열능력이 유지가 되면서 자연적인 분화가 억제된다.^{7,8} 이러한 세포영양막세포는 Hash-2 유전자의 발현이 감소되고, syncytin 유전자의 증가, activator protein-2 유전자 등의 증가, 그리고 세포간 융합을 통하여 합포영양막세포로 분화가 진행되는 반면, transforming growth factor (TGF)- β 와 endoglin의 감소와 wntless-type MMTV integration site family (Wnt) signaling의 활성화, 그리고 주변 환경에 따라 이동과 침윤능력을

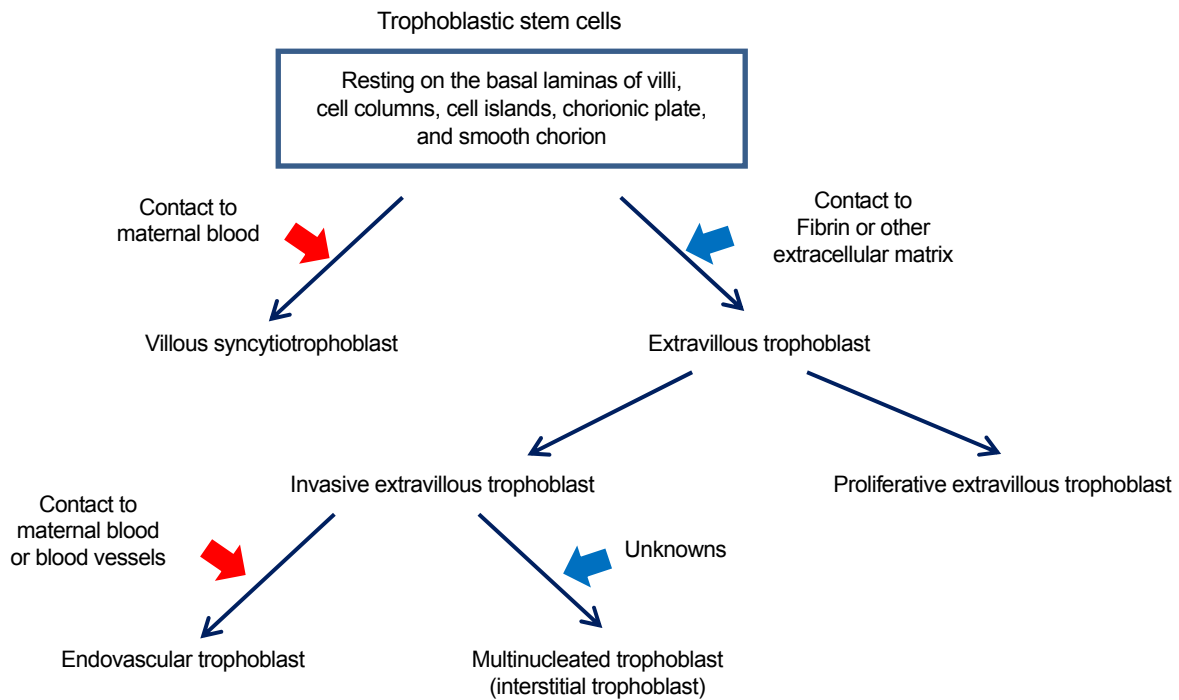


Figure 1. Nomenclature of the various subtypes of trophoblast cells depends on differentiation of trophoblast (modified by Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of the human placenta. 4th ed. New York: Springer; 2000).

Gi Jin Kim. Role of Trophoblast in Implantation and Placenta Development. Korean J Reprod Med 2010.

갖는 용모외성 영양막세포로 분화된다.^{9,10}

용모성 영양막세포는 용모의 외벽을 싸고 있는 용모성 합포영양막세포로, 착상 초기 모체의 자궁내막에 침윤하면서 임상에서도 착상 성공유무를 확인할 수 있는 진단 마커로 활용되는 human chorionic gonadotropin를 분비할 뿐 아니라 태아 발달과 태반 발달에 관여되는 다양한 물질들의 합성과 분비를 하는 실질적인 세포라 할 수 있다. 또한, 임신기간 동안 모체와 태아 간의 물질 이동 시 태아 발달에 유해한 물질들의 이동을 조절하는 태반장벽 (placental barrier) 역할을 한다. 용모성 합포영양막세포로서 기능을 다한 합포영양막세포는 syncytial fusion에 의해서 다핵 (aggregated nuclei)을 갖는 syncytial knots을 형성하면서 세포의 노화 단계를 거쳐 세포사멸 기전으로 태반 내 혈액으로 apoptotic nuclei가 배출되는 과정을 갖는다. 이렇게 제거된 부분의 합포영양막세포 손실은 용모의 기질 내에 존재하는 세포영양막세포의 빠른 분열과

분화로 다시 보완된다.

한편, 태반 조직 내 fibrin 혹은 다른 extracellular matrix (ECM)과의 접촉된 영양막세포는 용모외성 영양막세포로 구분되는데, 이 세포의 특징은 침윤하는 능력을 갖고 있고, 혈액 및 혈관과의 접촉으로 혈관 내로 침윤되어 혈관 확장을 유도하는 혈관 내 영양막세포 (endovascular trophoblast)와 전반적인 태반 내 ECM으로 침윤되는 간질성 영양막세포 (interstitial trophoblast) 등으로 침윤되는 위치에 따라 구분된다. 이러한, 용모외성 영양막세포는 착상 시 모체 자궁내막층에 존재하는 다양한 면역세포들과의 상호작용을 통해서 침윤능이 조절되는데, 모체 면역시스템에서 태아유래 영양막세포에 대한 과도한 면역반응은 uterin NK cell들이 분비하는 interferon-gamma (INF- γ), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin (IL) 등과 같은 다양한 사이토카인들의 분비를 촉진시켜 cytotoxic T cell의 활성도를 높임으로써 침윤중인 영양막세포를 공격하여 침윤

억제를 유도한다. 이러한 현상은 부절절한 태반형성 (placentation)을 유발하여, 태아의 발달에 영향을 미칠 수 있는 자간전증 (pre-eclampsia), 링 성장 제한 (intrauterine growth restriction, IUGR) 등과 같은 산과질환을 유발한다.^{11~13}

2. 착상 단계에서의 영양막세포의 역할

수정된 배아는 7일 전, 후 모체의 자궁내막층으로 착상이 이루어진다. 이때, 포배의 바깥 부위에

Table 1. Key factors regulating trophoblast cells functions (Referred to the reference Lunghi L, et al. Control of human trophoblast function. *Reprod Biol Endocrinol* 2007; 5: 6)

Factors	Sources	Effects		
		Proliferation	Migration	Invasiveness
Adhesion molecules	Trophoblast		↑↓	↑↓
Angiopoietins	Deciduas, trophoblast		↑	
Colony stimulating factor-1	Placenta, decidua	↑		
Decorin	Decidua	↓	↓	↓
Epidermal growth factor	Deciduas, trophoblast	↑		↑
Endothelin	Placental blood vessels, CT, ST, EVT		↑	
Hepatocyte growth factor	Decidua, trophoblast		↑	↑
Insulin-like growth factor II	Trophoblast		↑	↑
Insulin-like growth factor binding protein I	Decidua		↑	↑
Melanoma cell adhesion molecule	Uterin smooth muscle cells		↓	
Metalloproteinases	Trophoblast			↑
Nodal	Placenta	↑		
Hypoxia				↑↓
Urokinase-type plasminogen activator	Trophoblast		↑	↑
Prostaglandin E2	Deciduas, trophoblast	↓	↑↓	
15-F2t-Isoprostanes	Decidua			↓
Placenta growth factor	Trophoblast	↑		
Transforming growth factor-β	Deciduas, trophoblast, uNK cells	↓	↓	↓
Tumor necrosis factor-α	Deciduas, uNK cells, decidual macrophages		↓	
Vascular endothelial growth factor	Deciduas, trophoblast	↑		

Gi Jin Kim. Role of Trophoblast in Implantation and Placenta Development. *Korean J Reprod Med* 2010.

존재하는 세포영양막세포가 합포영양막세포로 빠른 분화가 유도되면서, 모체의 자궁내막층으로의 침윤이 일어나는데, 이를 착상 (implantation)이라 한다.^{14,15} 영양막세포가 자궁내막에 착상하는 위치는 포배의 위치를 잡아주는 자궁내막에 pinopode가 존재하는 부위로, 자궁내막세포에서 분비되는 인테그린 (integrin)을 포함한 다양한 사이토카인들이 분비될 뿐 아니라 포배의 영양막세포에서도 성공적인 착상을 위해 인테그린 등과 같이 다양한 부착 성분 (adhesion molecule)들이 발현되고,¹⁶ 자궁내막 내로 침윤하기 위한 matrix metalloproteinases (MMPs) 등의 발현이 증가된다. 특히, 착상 초기 (10~12주)는 배아가 착상된 자궁내막 내의 혈관 구조가 발달되지 못한 상태로, 배아의 주변 환경의 산소 분압은 정상 대기 분압인 20% ($pO_2=140$ mm Hg)보다 훨씬 낮은 6~8% 정도의 분압 (40 mm Hg)으로 유지되는데,^{17,18} 낮은 분압은 영양막세포의 세포영양막세포에서 합포영양막세포로의 분화를 촉진하고, 침윤능력을 향상시켜 모체 자궁내막 내에 존재하는 관상동맥혈관으로 이동을 촉진하게 된다. 따라서, angiogenic potential을 갖는 영양막세포 요인들은 저산소 상태 (hypoxia)에 의해 활성화된다.¹⁹ 착상 단계에서 영양막세포의 기능은 크게 증식, 이동, 그리고 침윤 등으로 구분될 수 있는데, 이러한 영양막세포의 기능을 조절하는 인자는 대표적으로 부착 성분 (adhesion molecule), 성장요소 (growth factor), 혈관형성 인자 (angiogenic factors), MMPs, 그리고 저산소증 (hypoxia) 등으로 구분될 수 있으며, 요약하면 Table 1과 같다.^{8,20} 착상 단계 시 영양막세포가 갖는 고유한 특징 중 하나인 침윤능력은 암세포가 아닌 정상 세포가 침윤능을 갖는 것은 매우 이례적인 것으로, 이는 영양막세포가 분비하는 다양한 MMPs에 의한 것으로, 영양막세포에서의 MMPs 분비는 활성화된 MMPs를 포함하여 uPA, plasminogen, thrombin, 그리고 elastase 등에 의해 조절될 수 있다. *In vitro* 연구를 통해서도, 탈락막 (deciduas)층을 지나 모체의 혈관 구조로의 침윤에 MMP-2와 MMP-9의 발현이 중요한 역할을 하는 것이 확인되

었다.²¹ 이러한, 영양막세포의 침윤을 조절하는 대표적인 신호전달체계로는 Janus kinase/signal transducers and activators of transcription (JAKs-STAT) pathway가 알려져 있는데, 착상 과정 시 주변 자궁내막층에서 분비되는 다양한 사이토카인과 영양막세포에서 분비되는 사이토카인들, 특히, IL-6, IL-11, human hepatocyte growth factor, leukaemia inhibitory factor, 그리고 granulocytes-macrophage-colony stimulating factors 같은 다양한 사이토카인에 의해서 JAKs-STAT pathway가 활성화되면서, 인산화된 STAT3에 의해서 영양막세포의 침윤이 증가된다.²²

3. 태반 발달 단계에서의 영양막세포의 역할

태반은 복잡한 혈관 구조로 형성된 장기로, 임신 기간 동안 태아의 발달에 필요한 여러 영양분과 노폐물, 그리고 산소 등을 운반한다. 따라서, 임신 초기 활발한 혈관형성 기전을 통하여 임신기간 동안 형성된 혈관들의 기능은 태아의 발달뿐 아니라 태반 발달과 기능에 중요한 역할을 하므로, 혈관형성과 기능의 중요성으로 볼 때 임신 상태를 일종의 pro-angiogenic state라고도 할 수 있다.²³ 따라서, 착상 후 태아가 발달되면서 이에 따라 자궁 내 태반의 성장도 임신 말기에는 태아 체중의 약 25% 전후까지 비율이 증가되므로, 임신기간 동안의 부적절한 혈관형성은 산과질환을 유발하는 대표적 요인으로 보고되고 있다.²⁴ 영양막세포의 침윤은 정상적인 태반형성 (placentation)의 중요한 요인으로, intervillous space와 maternal blood flow간의 적절한 혈관 구조를 형성한다. 특히, 모체의 탈락막 조직 (decidual tissues)과 자궁내막층에 존재하는 관상동맥 (spiral artery)으로의 용모외성 영양막세포 침윤은 암세포의 침윤과도 유사한 형태지만, 임신 초기에만 국한되어 있는 특징을 갖고 있으며 자궁내막층의 하단의 1/3 부위까지만 진행되는 제한된 침윤으로, 과도한 침윤은 양성종양의 일종인 용모암 (choriocarcinoma)으로 진행된다.²⁵ 특히, 이러한 임신 초기 영양막세포의 침윤은 착상이 처음 이루어

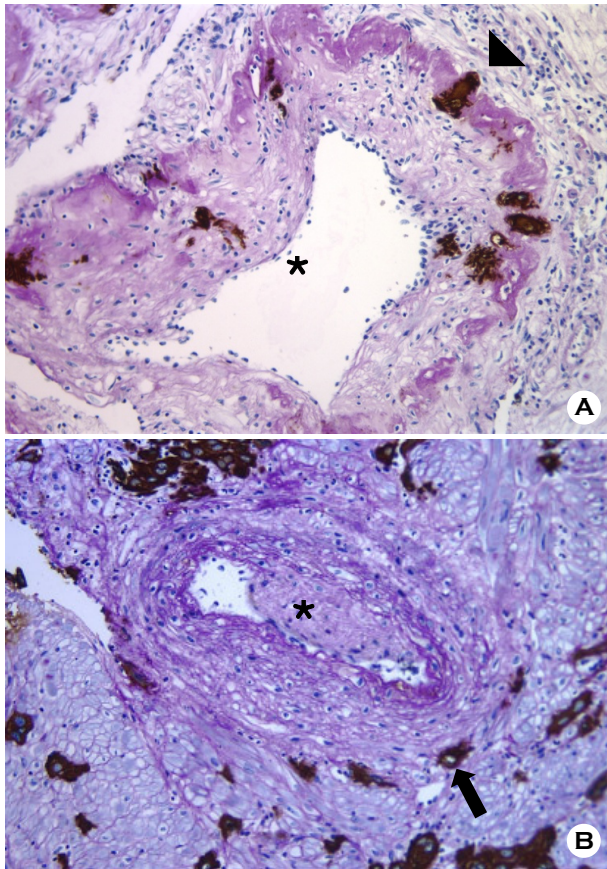


Figure 2. Remodeling of spiral artery in placental bed biopsy tissues between normal and pre-eclampsia. Transformation of spiral artery in placental bed biopsy between normal (A) and pre-eclampsia (B). *means spiral artery. Spiral artery stained by Periodic acid-Schiff (PAS) staining. Brown colors are trophoblast cells for positive to cytokeratin 7 antibody, which is a marker of trophoblast. Arrowhead and arrow mean endovascular trophoblast in the endothelium of spiral artery and interstitial trophoblast, respectively ($\times 200$).

Gi Jin Kim. Role of Trophoblast in Implantation and Placenta Development. Korean J Reprod Med 2010.

지는 위치인 placental bed에서 혈관의 확장 (spiral artery remodeling)에 중요한 역할을 하는데, 정상적인 임신 상태에서는 이 관상동맥 (spiral artery)의 확장이 영양막세포가 혈관내피세포로의 침윤을 통하여 이루어진다. 따라서, placental bed 부위에서의 부적절한 혈관 내 영양막세포의 침윤으로 인한 혈관 확장의 실패는 곧 태반의 혈관형성 및 혈류공급에 영향을 주므로 IUGR 혹은 자간전증 (pre-

eclampsia) 등과 같은 초기 발병되는 산과질환의 유발하는 주요 원인이 된다.²⁶ 임신 초기 혈관 내 영양막세포의 관상동맥 (spiral artery)으로의 침윤 불충분으로 혈관 확장이 이루어지지 않는 상태에서는 혈류량의 감소로 인한 저산소 상태가 오래 유지되면서 태반 내 산화적 스트레스로 인해 soluble Flt-1이 증가되고, 모체의 자궁내막세포의 변화, 과도한 합포영양막세포의 세포자멸사 (apoptosis), 그리고 모체에서의 면역체계에서의 이상 등이 유발되면서 결국 임신 중반 이후에 자간전증의 증상인 고혈압 (140/90 mm Hg), 단백뇨 (300 mg 이상/24시간뇨), 그리고 부종 등이 유발된다. 특히, 자간전증은 임신 중반 이후 산모에게서 나타나는 고혈압, 단백뇨, 그리고 부종 등을 통하여 진단되며, 전체 임신부의 약 5% 이상의 발현빈도를 나타내며, 산모와 신생아의 사망률이 높은 대표적인 고위험 산과질환이다.^{27,28} 현재까지 알려진 자간전증관련 병인학적 원인은 임신 초기 유전적인 요인, 산모의 면역학적 요인, 낮은 산소 분압과 같은 외부 환경적인 요인 등으로 구분될 수 있다. 또한 아직까지 잘 밝혀지지 않은 요인들로 인한 태반의 기능저하에 따른 혈관내피세포의 기능저하, 그리고 영양막세포의 세포사멸과 세포증식 간의 불조화 등에 의해 자간전증이 유발된다고 알려져 있으나, 가장 큰 병인학적 요인으로 영양막세포의 부적절한 침윤관련 혈관내피세포의 기능부전이다 (Figure 2). 하지만, 현재까지 자간전증의 진단 및 치료를 위한 진단 마커 및 치료 방법이 없는 실정으로 더 많은 연구가 필요한 실정이다.^{29,30}

그 외에도 모체와 태아 간의 중간 매개체인 태반에서의 영양막세포의 기능은 모체의 자궁내막층과 혈액 내 존재하는 면역세포들과의 상호작용을 통하여 임신 유지뿐 아니라 태아의 발달을 조절하는 역할을 한다. 특히, 영양막세포에서의 human leukocyte antigen-G 발현은 모체의 면역시스템에서 외부물질 (foreign body)로 인식되는 태아를 회피 혹은 모체의 면역세포의 공격을 억제하는 역할을 하는 요인으로 성공적인 임신 유지에 중요한 요

인이며, 영양막세포의 표면에서의 CXC-chemokine receptor (CXCR)1과 CXCR3 등의 발현과 CXCR8, CCL3, 그리고 CXCL12 등과 같은 사이토카인의 분비는 영양막세포의 이동 (migration)에 중요한 역할을 하는 요인들이다.^{31,32} 그러나, 태반 발달의 시기 및 위치별 역동적인 역할을 하는 영양막세포에 대한 연구는 여전히 많은 부분 연구할 분야로 남아 있다.

맺음말

영양막세포는 태반의 발달에 중요한 역할을 하는 대표적인 세포로, 이 세포들은 임신 초기 착상 시기부터 임신 말기 태반에 이르기까지 지속적인 증식, 분열, 분화, 세포사멸 등의 역동적인 단계를 거쳐 태반의 발달과 기능을 조절하는 중요한 역할을 한다. 따라서, 다양한 기능을 갖는 영양막세포에 관련된 연구는 증식, 이동, 침윤, 세포간 융합을 통한 염색체 이수성 (aneuploidy), 그리고 분화에 따른 세포사멸사 등에 관한 기전 연구가 진행되어 왔다. 그러나, 아직도 정확한 분자생물학적 기전규명이 확립되지 않은 채로 더 많은 연구가 필요한 분야이다. 또한, 인체유래 태반 조직 확보의 제한으로 인체유래 태반 내 영양막세포에 대한 연구는 한정되어 있는 실정이다. 특히, 인체유래 태반과 설치류를 포함한 실험 동물유래의 태반은 해부학적 및 구조학적 큰 차이를 갖기 때문에 동물유래 태반 내에 존재하는 영양막세포의 종류와 기능에도 차이가 있어, 동물 태반을 이용한 영양막세포의 기능이 인간유래 태반 내 존재하는 영양막세포의 기능을 대변할 수 있는지는 아직도 학계에서 논란 중이다.^{33,34}

따라서, 이러한 제한을 극복하고자 최근 영양막 줄기세포에 관한 관심이 증가되고 있다. 영양막 줄기세포는 자가 증식능 (self-renewal)을 갖고 있으며, 합포영양막세포 (syntithiotrophoblast), 간질성 영양막세포 (interstitial trophoblast), 혈관 내 영양막세포 (endovascular trophoblasts) 등과 같은 다양한 영양막

세포로 분화 가능하기 때문에 분화된 영양막세포의 기능 분석 및 분화 과정별 기전 연구에 활용할 수 있는 장점을 갖고 있다.³⁵ 또한, 영양막 줄기세포를 이용한 연구 분야는 임신 초기 배아 발생 기전, 영양막세포의 분화 조절 기전, 침윤 기전, 산과 질환관련 기전, 그리고 착상 장애 등을 유발하는 불임 기전을 연구할 수 있는 좋은 모델로 활용 가능하다. 특히, 인간 배아줄기세포로부터 유래된 세포영양막 줄기세포 (cytotrophoblast stem cells)은 착상 시와 유사한 침윤능을 보임으로써 착상 기전 연구를 포함한 산과질환관련 임상 연구의 새로운 분야를 제시하였다.³⁶ 이처럼, 영양막세포의 기능과 기전 연구에 필요한 새로운 *in vitro* 시스템을 통한 관련 인자들의 상호관계를 규명할 수 있다면, 임신 초기 착상 단계로부터 태아의 발달 및 산과질환으로의 진행을 예측하고 예방할 수 있는 기초자료로 활용될 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

1. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. The developing human: clinically oriented embryology. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2008.
2. Craven CM, Zhao L, Ward K. Lateral placental growth occurs by trophoblast cell invasion of decidual veins. *Placenta* 2000; 21: 160-9.
3. Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of the human placenta. 4th ed. New York: Springer Verlag; 2000.
4. Spitalieri P, Cortese G, Pietropolli A, Filareto A, Dolci S, Klinger FG, et al. Identification of multipotent cytotrophoblast cells from human first trimester chorionic villi. *Cloning Stem Cells* 2009; 11: 535-56.
5. Harris LK. Review: Trophoblast-vascular cell interactions in early pregnancy: how to remodel a vessel. *Placenta* 2010; 31(Suppl): S93-8.
6. Jeon SY, Lee HJ, Park JM, Jung HM, Yoo JK, Lee JS, et al. Increased immortalization-upregulated protein 2 (IMUP-2) by hypoxia induces apoptosis of the trophoblast and pre-eclampsia. *J Cell Biochem* 2010; 110: 522-30.
7. Morrish DW, Dakour J, Li H. Life and death in the placenta:

- new peptides and genes regulating human syncytiotrophoblast and extravillous cytotrophoblast lineage formation and renewal. *Curr Protein Pept Sci* 2001; 2: 245-59.
8. Lunghi L, Ferretti ME, Medici S, Biondi C, Vesce F. Control of human trophoblast function. *Reprod Biol Endocrinol* 2007; 5: 6.
 9. Caniggia I, Taylor CV, Ritchie JW, Lye SJ, Letarte M. Endoglin regulates trophoblast differentiation along the invasive pathway in human placental villous explants. *Endocrinology* 1997; 138: 4977-88.
 10. Adjaye J, Huntriss J, Herwig R, BenKahla A, Brink TC, Wierling C, et al. Primary differentiation in the human blastocyst: comparative molecular portraits of inner cell mass and trophectoderm cells. *Stem Cells* 2005; 23: 1514-25.
 11. Lash GE, Otun HA, Innes BA, Percival K, Searle RF, Robson SC, et al. Regulation of extravillous trophoblast invasion by uterine natural killer cells is dependent on gestational age. *Hum Reprod* 2010; 25: 1137-45.
 12. Gonen-Gross T, Goldman-Wohl D, Huppertz B, Lankry D, Greenfield C, Natanson-Yaron S, et al. Inhibitory NK receptor recognition of HLA-G: regulation by contact residues and by cell specific expression at the fetal-maternal interface. *PLoS One* 2010; 5: e8941.
 13. Clark DA, Chaouat G, Wong K, Gorczynski RM, Kinsky R. Tolerance mechanisms in pregnancy: a reappraisal of the role of class I paternal MHC antigens. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63: 93-103.
 14. Red-Horse K, Zhou Y, Genbacev O, Prakobphol A, Foulk R, McMaster M, et al. Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface. *J Clin Invest* 2004; 114: 744-54.
 15. Blomberg L, Hashizume K, Viebahn C. Blastocyst elongation, trophoblastic differentiation, and embryonic pattern formation. *Reproduction* 2008; 135: 181-95.
 16. Franchi A, Zaret J, Zhang X, Bocca S, Oehninger S. Expression of immunomodulatory genes, their protein products and specific ligands/receptors during the window of implantation in the human endometrium. *Mol Hum Reprod* 2008; 14: 413-21.
 17. Caniggia I, Winter J, Lye SJ, Post M. Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia. *Placenta* 2000; 21(Suppl A): S25-30.
 18. James JL, Stone PR, Chamley LW. The regulation of trophoblast differentiation by oxygen in the first trimester of pregnancy. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 137-44.
 19. Dubinsky V, Poehlmann TG, Suman P, Gentile T, Markert UR, Gutierrez G. Role of regulatory and angiogenic cytokines in invasion of trophoblastic cells. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63: 193-9.
 20. Jovanovic M, Stefanoska I, Radojic L, Vicovac L. Interleukin-8 (CXCL8) stimulates trophoblast cell migration and invasion by increasing levels of matrix metalloproteinase (MMP)2 and MMP9 and integrins alpha5 and beta1. *Reproduction* 2010; 139: 789-98.
 21. Isaka K, Usuda S, Ito H, Sagawa Y, Nakamura H, Nishi H, et al. Expression and activity of matrix metalloproteinase 2 and 9 in human trophoblasts. *Placenta* 2003; 24: 53-64.
 22. Fitzgerald JS, Poehlmann TG, Schleussner E, Markert UR. Trophoblast invasion: the role of intracellular cytokine signalling via signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3). *Hum Reprod Update* 2008; 14: 335-44.
 23. Grazul-Biliska AT, Borowicz PP, Johnson ML, Minten MA, Bilski JJ, Wroblewski R, et al. Placental development during early pregnancy in sheep: vascular growth and expression of angiogenic factors in maternal placenta. *Reproduction* 2010; 140: 165-74.
 24. Reynolds LP, Grazul-Biliska AT, Redmer DA. Angiogenesis in the female reproductive organs: pathological implications. *Int J Exp Pathol* 2002; 83: 151-63.
 25. Shih IM, Kurman RJ. The pathology of intermediate trophoblastic tumors and tumor-like lesions. *Int J Gynecol Pathol* 2001; 20: 31-47.
 26. Brosens IA. Morphological changes in the utero-placental bed in pregnancy hypertension. *Clin Obstet Gynaecol* 1977; 4: 573-93.
 27. Whitley GS, Dash PR, Ayling LJ, Prefumo F, Thilaganathan B, Cartwright JE. Increased apoptosis in first trimester extravillous trophoblasts from pregnancies at higher risk of developing preeclampsia. *Am J Pathol* 2007; 170: 1903-9.
 28. Verloren S, Geusens N, Morton J, Verhaegen I, Hering L, Herse F, et al. Inhibition of trophoblast-induced spiral artery remodeling reduces placental perfusion in rat pregnancy. *Hypertension* 2010; 56: 304-10.
 29. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998;

- 179: 1359-75.
30. Kalkunte S, Lai Z, Norris WE, Pietras LA, Tewari N, Boij R, et al. Novel approaches for mechanistic understanding and predicting preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2009; 83: 134-8.
31. Apps R, Murphy SP, Fernando R, Gardner L, Ahad T, Moffett A. Human leucocyte antigen (HLA) expression of primary trophoblast cells and placental cell lines, determined using single antigen beads to characterize allotype specificities of anti-HLA antibodies. *Immunology* 2009; 127: 26-39.
32. Li C, Houser BL, Nicotra ML, Strominger JL. HLA-G homodimer-induced cytokine secretion through HLA-G receptors on human decidual macrophages and natural killer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 5767-72.
33. Carter AM. Animal models of human placentation: a review. *Placenta* 2007; 28(Suppl A): S41-7.
34. Beghin D, Delongas JL, Claude N, Farinotti R, Forestier F, Gil S. Comparative effects of drugs on P-glycoprotein expression and activity using rat and human trophoblast models. *Toxicol In Vitro* 2010; 24: 630-7.
35. Oda M, Shiota K, Tanaka S. Trophoblast stem cells. *Methods Enzymol* 2006; 419: 387-400.
36. Harun R, Ruban L, Matin M, Draper J, Jenkins NM, Liew GC, et al. Cytotrophoblast stem cell lines derived from human embryonic stem cells and their capacity to mimic invasive implantation events. *Hum Reprod* 2006; 21: 1349-58.

= 국문초록 =

태반 (placenta)은 임신기간 동안에만 존재하는 태아유래 일시적인 기관으로, 모체와 태아간의 정확한 조절 기전을 통해 태아의 발달을 수행하는 중요한 기관이다. 영양막세포 (trophoblast)는 임신 초기 빠른 분열 및 분화 과정을 거쳐 태반을 형성하는 주요 세포이다. 영양막세포의 역할은 초기 배아 착상 시기부터 40주간의 임신기간 동안 태반의 형성 과정에서 다양하게 변화된다. 착상은 모체 자궁내막층으로의 포배의 가장 밖에 존재하는 분화된 영양막세포 (예, 합포영양막세포)의 침윤에 의해 이루어진다. 또한, 영양막세포는 임신기간 동안 배아의 성숙과 발달에 필요한 영양분과 노폐물 등을 모체와 태아 양방향으로 적절하게 전달할 뿐 아니라 태반 내에서 침윤과 다양한 물질들의 합성 혹은 분비에 관련된 대사작용에 관여한다. 이 기간 동안 영양막세포의 기능 이상은 태아의 선천적인 기형뿐 아니라 자간전증 등을 포함하는 다양한 산과질환을 유발하기도 한다. 그러므로, 영양막세포는 태반과 태아의 발달에 결정적인 요인으로 작용한다. 본 고찰에서는 다양한 영양막세포들의 기능을 이해하기 위해 분류 및 그 종류별 특징 등을 살펴보고, 착상 단계와 태반 발달에 따른 영양막세포의 고유한 역할에 대해 알아보고 향후 활용될 수 있는 연구 분야에 대해 알아보려고 한다.

중심단어: 태반, 영양막세포, 착상, 침윤, 불임
