

Extrahypothalamic Expression of Rat Growth Hormone Releasing Hormone(GHRH) : A possible Intrapituitary Factor for Lactotroph Differentiation?

상명대학교 자연과학대학 생물학과

이 성 호

Growth hormone releasing hormone (GHRH)은 44개의 아미노산으로 구성되는 펩타이드 호르몬으로, 고등포유동물의 시상하부에서 합성되어 문맥계를 통해 뇌하수체로 분비되어 전엽에 위치한 somatotroph 또는 somatolactotroph에 작용하여 이들로 부터의 Growth hormone (GH) 분비를 촉진한다. 분비된 GH는 간 등의 체내 여러 목표 기관에 작용하여 성장이나 대사 조절과 같은 다양한 기능을 수행함이 잘 알려져 있다. 시상하부에 존재하는 GHRH의 유전자 염기서열은 다른 Releasing Hormone에 비해 비교적 일찍 알려졌는데, 흰쥐, 생쥐 그리고 사람의 GHRH mRNA의 크기는 약 750 bp로 추정되고 있다. 한편 지난 10년 동안 고전적인 의미에서의 여러 시상하부 Releasing Hormone (예, LHRH, TRH, CRH)들이 뇌의 다른 지역이나 생식소, 태반 등의 조직들에서도 발견됨이 많은 연구자들에 의해 밝혀졌다. 이러한 시상하부의 지역(extrahypothalamic region)에서 발견되는 Releasing Hormone들은 국부조절인자로서의 여러 기능을 수행하고 있음이 밝혀져있거나 추정되고 있다. 최초 GHRH는 acromegaly 환자의 pancreatic tumor로부터 추출, 분리되었는데, 이는 GHRH가 시상하부의 조직에서도 발견 될 수 있다는 가능성을 처음부터 시사하는 것이었다. 실제로 현재까지 GHRH 유전자가 흰쥐, 생쥐 그리고 사람의 태반, 정소, 임파구에서도 발견됨이 보고되었는데, 매우 흥미로운 사실은 GHRH의 mRNA 크기가 각 조직들마다 차이가 난다는 점과 이들 조직에 존재하는 GHRH 펩타이드호르몬의 크기도 시상하부보다 다양하다는 점이다. 이는 다음의 여러 가능성들을 시사하

는 것이었는데, 현재와 이후의 연구 방향을 잘 제시하고 있다. 첫째로, 각 조직은 각각 다른 transcriptional machinery를 사용하여 GHRH 유전자를 발현시킨다. 이는 세포기원이 다르고 생리적으로 상이한 조건하에 있는 각 조직들이 각기 다른 방식으로 GHRH 유전자를 작동시키리라는 가능성이다. 현재까지 흰쥐의 태반과 정소에서 발견되는 GHRH는 시상하부에서 사용되는 promoter로부터 5' 방향으로 10 kb 이상 떨어져 위치한 독특한 promoter를 사용함이 알려져 있다. 난소의 경우 그 mRNA의 크기(>3kb)가 기타 조직에서의 것보다 훨씬 크며, 정소형과 태반형의에도 난소특이적인 promoter를 사용하리라고 추정된다. 둘째로, 각 조직들은 GHRH 유전자 산물들을 각각의 상황에 맞는 다양한 용도로 이용하고 있음을 시사한다. 태반 GHRH는 주로 cytotrophoblast(흰쥐)와 giant trophoblast와 labyrinth(생쥐)에서 발견되며 출산 3-5일전에 최대치를 나타내는데, 그 기능중 하나는 fetal growth hormone과 placental lactogen의 분비를 조절하는 것으로 추정된다. 정소에서는 Leydig cell과 germ cell에서 발견됨이 보고되었는데, 이 정소형 GHRH의 기능 가운데 스테로이드호르몬합성 및 분비조절(steroidogenesis)이 확인되었고, 아마도 정자 형성 과정에도 관여하리라 여겨진다. 본 연구자가 속한 그룹은 GHRH가 흰쥐의 난소 특히 granulosa cell에서도 발견되고, 또 이에 대한 수용체와 결합하여 steroidogenesis를 조절함을 밝힌 바 있다. 셋째로, 한 유전자로부터 나오는 여러 산물, 즉 상이한 크기의 펩타이드들이 기존에 알려진 내분비학적인 기능(예, GH 분비촉진)외의 다

른 기능등을 담당할 가능성이다. 사람의 뇌하수체에서 발견되는 adenoma 유형 가운데 일부에서 여러 크기의 immunoreactive GHRH 펩타이드가 존재함이 보고되었고, 본 연구자들도 몇몇 cancer cell-line에서 GHRH transcript가 존재함을 발견하였는데, 이는 GHRH가 세포분화와 분열과정에 중요한 역할을 담당하고 있음을 시사하는 것이다.

본 연구자들은 정상인 흰쥐의 뇌하수체전엽에서도 GHRH가 발견되고 in vitro 조건하에서 세포 분열을 촉진하며, 흰쥐로부터 유래된 somatolactotroph성질을 갖는 tumor cell인 GHS cell에서도 GHRH 유전자가 발현됨을 관찰하였다. 현재까지 포유동물 뇌하수체에서의 lactotroph로의 분화에 estrogen, vasoactive intestinal peptide(VIP), nerve growth factor(NGF), epidermal growth factor(EGF)등이 관여함이 보고되었으나, 그 상세한 분자생물학적인 기작은 알려져 있지 않다.

뇌하수체전엽을 구성하는 세포군 중에서 so-

matotroph와 lactotroph에 대한 수용체를 갖고 있다. 또한 흥미롭게도 GHRH 수용체와 GH, Prolactin의 promoter에는 공통 POU class의 transcription factor인 pit-1에 대한 binding site가 있다. 본 연구자들은 뇌하수체에서 합성, 분비되는 GHRH가 GH 분비촉진기능 외에도 뇌하수체내 특정 세포들의 분열과 분화조절에 관여하리라고 추측하는데, 후자의 경우 GHRH-GHRH receptor system의 이상(특히 over-expression)이 pituitary hyperplasia의 원인 이거나 또는 그 과정에서 나타나는 특징이 되리라 여겨지며, estrogen과 같은 기존에 알려진 다른 요인들과의 양적인 조화외에도 수용체의 desensitization, 또는 크기가 다른 GHRH 펩타이드에 의한 신호변조, transcription factor (pit-1) 수준에서의 변조 등의 경로를 통해 lactotroph 분화의 여러 단계에서 positive 또는 negative 한 영향을 미치리라고 사료된다. 현재 이러한 가설을 증명하기 위한 실험들이 수행중에 있다.