

Physiology and Biological Actions of Prolactin

서울의대 산부인과

문 신 용

I. 서론.

프로락틴은 뇌하수체 전엽의 mammotrope에서 분비되는 펩타이드 호르몬으로서 뇌하수체 호르몬 중에서도 가장 다양한 기능을 지니고 있다. 1928년에 최초로 유즙분비기능을 가진 물질로서 발견되었고 그 이후 1980년대에 인간의 프로락틴 유전자가 클론화되어 그 염기서열이 밝혀졌으며, 프로락틴은 growth hormone과 chorionic somatomammotropin과 함께 하나의 유전자가족(gene family)이라고 한다(Cooke et al., 1980; Cooke et al., 1982). 프로락틴은 면역기능, 수분 및 이온의 조절, 성장과 발달, 생식기능 등의 다양한 기능을 가지고 있다.

인간에서는 프로락틴이 다른 포유동물과 달리 단일 유전자에 코딩되어 있다. 그러나 프로락틴-관련 단백질(prolactinrelated protein)은 여러 형태가 발견되는데 이것은 전사 및 해독 후의 변형(posttranscriptional and posttranslational modification)으로 생성되는 것이다. 인간의 프로락틴은 주로 뇌하수체에서 분비되지만 그이외에도 uterine myometrium, placental decida에서도 합성되는 것으로 알려져 있다. 임신중 태반에서 분비되는 프로락틴의 경우는 양수에 농축되어 양수의 양과 osmolarity를 조절하는 기능을 수행한다(Kletzky et al., 1985). 프로락틴의 동위체(isoforms)들은 인간에서 많이 기술되었으나 기능적인 면에서의 중요성은 아직 불분명한 상태이다.

II. Physiology

1. 프로락틴의 분비양상

1) 일간변이(diurnal variation)

다른 뇌하수체 호르몬과 같이 프로락틴은 박동성 분비를 하며 하루동안 약 14회의 박동 또는 95분마다 1회의 박동성을 나타낸다. 또한 이봉적인(bimodal pattern) 분비양상을 보여 초저녁에 작은 peak를 보이고 수면이 시작되면서 다시 상승하기 시작하여 수면의 중간에 최고의 peak(major nocturnal peak)를 이룬다(Van Cauter et al., 1981). 수면과 circadian component에 따라 프로락틴이 분비되고, 만약 prolactinoma가 생기면 박동성 분비는 유지하나, 일간변이는 소실된다. 시상하부가 손상되어도 프로락틴은 박동성 분비를 지속하므로 이러한 박동성 분비는 mammotrope자체 내에서 조절하는 것으로 보고되었다(Samuels et al., 1991).

2) 스트레스와 프로락틴의 분비

운동이나 전신마취, 수술, 인슐린-유발성 저혈당증(insulin-induced hypoglycemia) 등의 스트레스에 프로락틴은 최고 5배 까지도 분비가 증가된다. 보통 이에 따른 분비증가가 여성의 경우가 남성보다 더 크다(Noel et al., 1972).

3) 월경주기에 따른 프로락틴의 분비

뇌하수체 프로락틴의 분비는 사춘기 이전보다 이후가, 남성보다 여성에서 더 많다. 이러한 차이는 혈중 에스트로겐의 농도에 따라 나타나는 것으로 생각되며 대체로 난포기보다 황체기에 프로락틴의 농도가 더 높다. 또한 황체기에는 프로락틴의 기저 농도와 분비박동의 빈도가 감소된다. 월경주기동안에 GnRH도 프로락틴의 분비에 영향을 주며, 황체기에는 LH의 농도와 동일한

분비형태를 이룬다. 프로락틴은 분비양상보다 그 혈중농도가 정상적인 배란기능을 유지하는데 중요하다. 자궁내막의 탈락막에서 분비되는 프로락틴은 황체기 말기로 갈수록 증가되며 월경을 하게 되면 탈락막에서 분비되는 프로락틴이 월경과 함께 배출되어 버린다.

4) 임신중의 프로락틴 분비

임신초기에 혈중 프로락틴의 농도는 상승하기 시작하여 임신기간 중 에스트로젠의 증가와 함께 증가된다. 따라서 임신말기에는 비임신시 보다 프로락틴의 농도가 10배로 상승되며 임신의 마지막 몇 주 동안에는 감소하기 시작한다. 임신기간에는 프로락틴 분비의 일간변이나 박동성 분비양상은 유지되나 박동의 진폭(amplitude)은 증가된다. 분만개시 2시간전에 프로락틴이 약 50%로 감소되며 분만직후에 갑자기 상승하다가 2시간경에 최고를 이루며 8시간후에는 감소한다. 산욕기에 점차 감소하여 분만 4주후에는 정상 비임부와 같은 농도를 유지한다. 이것은 프로락틴의 분비 박동의 진폭이 감소된 것으로 박동의 빈도는 변화가 없다. 반면 양수에서는 임신 17-25주경에 최고의 농도를 이루나 36주경에 최저의 농도를 이룬다. 양수의 프로락틴의 근원은 decidua로써 (Kletsy et al., 1992) 혈중농도와 양수내의 농도가 차이를 보이는 것은 조절유전자가 다르다는 것을 의미한다.

5) 수유중의 프로락틴 분비

분만 이후 프로락틴의 농도는 수유량과 무관하며, bromocriptine의 투여로 완전히 프로락틴의 생성을 차단한다면 수유는 완전히 중단된다. Suckling을 하면 정상적으로 급격히 프로락틴의 분비가 증가되어 기저치보다 최고 8배까지 상승하며 2-3시간 후에는 감소된다. Suckling에 의한 이런 프로락틴의 반복적인 상승은 지속적인 수유에 필수적인 것으로 여겨진다. 수유를 하지 않게 되면 프로락틴의 농도가 완전히 기저치로 되면서 약 11주 후에는 배란이 시작된다. 수유에 의한 고프로락틴혈증이 직접적으로 무배란에 관여하는지는 아직 불명명하다(McNeilly et al., 1988).

2. 프로락틴 분비의 조절기전

1) 내분비적인 조절

① 에스트로젠

프로락틴은 여러 호르몬과 시상하부의 조절인자에 의하여 조절된다. 에스트로젠은 프로락틴의 분비를 자극하는 것으로 알려져 있으며 임상적인 증거로써 여성과 남성에서 프로락틴의 기저치의 차이와, 임신 중 프로락틴이 상승하는 것 등을 들 수 있다. 에스트로젠의 작용기전은 세가지로써 첫째, ma - mm trope의 분화를 자극하고 둘째, 프로락틴의 유전자 발현을 상승시키며 셋째, 신경내분비적인(neuroendocrine) 조절로 프로락틴의 분비를 상승시킨다. Mammatrope와 somatotrope의 사이에는 전환단계(interconversion)인 mammosomatrope가 있어 뇌하수체의 25-50%를 구성하며 발달과정중 growth hormone을 분비한다고 여겨진다(Voss et al., 1992). 이러한 mammosomatrope의 분화과정에 에스트로젠이 어떤 작용을 하는지는 알 수 없지만 ovarian steroid가 interconversion에 관여한다고 한다. 수컷 쥐에 에스트로젠을 투여하면 프로락틴-분비세포는 증가되나 somatotrope의 수는 감소된다. 따라서 에스트로젠은 mammatrope로의 분화과정에 영향을 주어 프로락틴 분비를 증가시킨다(Boockfor et al., 1986). 에스트로젠의 투여로 수컷쥐나 난소가 절제된 암컷쥐 모두에서 프로락틴 mRNA가 증가함을 볼 수 있었다(Ryan et al., 1979). 또한 에스트로젠은 뇌하수체에서 dopamine과 dopamine의 수용체는 감소시키고 TRH 수용체는 증가시켜 시상하부에 대한 뇌하수체의 반응을 변화시킨다.(Cramer et al., 1979).

② 인슐린과 릴랙신(relaxin)

인슐린은 생리적인 농도에도 동물의 뇌하수체와 human decidua에서 프로락틴의 분비를 증가시킨다(Stanley et al., 1988; Prager et al., 1988; Thraikill et al., 1989). 한편 프로락틴은 부신의 베타세포(β -cell)에 mitotic effect를 나타내는데 이것은 아마도 프로락틴이 임신중 혈당의 항상성을 유지시키는데 중요하리라고 여겨진다. 이러한 상호조절은 feedback loop로 연결되어 작용하는 것으로 생각된다. 인슐린과 구조적으로 관련된 re-laxin은 원숭이에서는 프로락틴과 growth hormone의 분비를 자극하나 인간에서는 growth hormone 분비에

만 영향을 준다(Emmi et al., 1991).

2) 신경내분비적 조절

신경내분비적 조절에 대한 일반적인 실험모델은 suckling에 의한 것이다. Suckling에 의해 CNS에 자극이 전달되면 시상하부의 신경세포는 portal vessel에 hypophy siotropic hormone을 분비하여 뇌하수체의 프로락틴 분비를 유발한다. 수면 및 스트레스와 관련된 두뇌 활동도 프로락틴의 분비에 관여 한다.

① PIFs(prolactin-inhibiting factors)

** Dopamine **

시상하부는 뇌하수체 프로락틴의 분비에 주로 억제적인 조절을 하고 있기 때문에 뇌하수체 기등을 절제(pituitary stalk section)하거나 뇌하수체 조직을 배양하면 프로락틴의 분비가 증가된다. Dopamine은 가장 중요한 PIF로 뇌하수체의 mammatrope에 있는 세포표면에 자신의 수용체를 통하여 작용한다. Tuberoinfundibular dopamine(TIDA)체계는 medial basal hypothalamus의 궁상핵(arcuate nucleus)에서 기시하여 median eminence와 뇌하수체기둥까지 연결되어 있으며 뇌하수체 전엽까지는 직접적인 신경의 연결은 없다(BenJonathan et al., 1989). 단지 위 신경세포에 의하여 분비된 dopamine이 long portal vessel을 따라 뇌하수체전엽에 전달된다(Baertschi et al., 1980). 궁상핵에서 유래된 dopamine은 일부 뇌하수체후엽에서도 발견되며 이는 short portal vessel을 통하여 뇌하수체 전엽으로 이동하여 역시 프로락틴의 분비를 조절한다(Leong et al., 1983).

Dopamine이 프로락틴의 분비를 억제하는 기전은 여러 가지가 있다. 첫째, mammatrope 표면의 D2 dopamine 수용체에 작용, 수용체와 연결된 adenylate cyclase를 억제하여 세포내 c-AMP를 감소시킨다. 둘째, mammatrope에 작용하여 활동전압(action potential)을 떨어뜨리면 세포막을 통한 칼슘이동과 세포내 칼슘농도를 감소시키게 되어, 결국 프로락틴의 분비를 감소시킨다(Israel et al., 1985). 셋째, 뇌하수체에서 mammatrope가 사용할 free arachidonic acid와 phosphoinositide를 감소시켜 프로락틴의 분비를 감소시키는 것이다(Jarvis et al., 1988).

Table 1. Factors With Putative PRF or PIF Activity

| PRF | PIF |
|-------------------------------------|----------------------------------|
| TRH | Dopamine |
| VIP | GABA |
| Serotonin | GAP ^b |
| Oxytocin | Somatostatin |
| Angiotensin II | α -Melanocyte stimulating |
| Vasopressin-associated glycopeptide | hormone |
| β -Endorphin | Neurotensin ^a |
| Met-enkephalin | Bradykinin ^a |
| Neurotensin ^a | Achetylcholine |
| Bombesin | Gastrin |
| GnRH | |
| Vasopressin | |
| Substance P | |
| Epidermal growth factor | |
| Fibroblast growth factor | |
| Cholecystokinin | |
| Peptide PHI-27 | |
| Bradykinin ^a | |
| Neurophysin II | |
| Leumorphin | |
| α -Neoendorphin | |
| β -Neoendorphin | |
| Dynorphin | |
| α Subunit of LH | |
| Vasotocin | |
| Melatonin | |
| Histamine | |

^a These factors have been shown to have both stimulatory and inhibitory effects in different systems.

^b Gonadotropin-releasing hormone associated peptide

그 이외 많은 PIFs 물질이 알려져있다(표 1. 참조). 프로락틴은 다른 호르몬의 분비를 유발하지 않기 때문에 고전적인 되먹임 조절기전은 없는 것으로 알려져 있다. 다만 프로락틴 자체가 시상하부에서 자신의 수용체와 결합하여 프로락틴의 분비를 결과적으로 억제하는 조절을 한다(Voogt et al., 1971).

② PRFs(prolactin-releasing factors)

Suckling, 스트레스, 에스트로겐에 대한 반응으로 프로락틴의 폭발이 되는 기전은 아직 확실치않다. 에스트로겐의 경우는 dopamine의 분

비를 감소시키기 때문으로 설명하고 있다. PRF로 알려진 여러물질중에서 TRH는 직접적으로 프로락틴 유전자의 전사(gene transcription)에 작용, 프로락틴의 분비를 증가시킨다. 시상하부에서 분비되는 VIP(vasoactive intestinal peptide)는 프로락틴의 mRNA를 상승시켜 PRFs로 작용하며 그의 많은 물질들이 PRFs로 알려져있다(표 1. 참조).

III. 유전자의 구성과 조절기전 (genomic organization and regulation)

프로락틴 및 growth hormone, chorionic somatomammotropin, placental growth hormone 등은 진화과정중 서로 연관성이 있는 폴리펩타이드 호르몬들의 가족(family)이며 이들의 유전자는 5개의 exon과 4개의 intron을 지닌다. 서로 아미노산이나 핵산서열의 유사성을 보이지만 인간의 프로락틴과 growth hormone의 유전자들은 분산되어 있어 프로락틴은 6번 염색체에(Owerbach et al., 1981), growth hormone-관련 유전자 5개는 17번 염색체에 존재한다(Owerbach et al., 1980). 인간의 프로락틴은 단일유전자에 코딩되어 있으며 프로락틴-관련 단백질은 태아의 성장과 발달, 태반에서 수분 및 이온의 이동, 자궁내막의 성장과 발달, 수유에 대비한 유선의 준비에 기여한다(Soares et al., 1991). 참고로 마우스의 경우 프로락틴-관련 유전자가 최소한 4개가 밝혀져 있고 고양이의 경우 최소 8개가 발견되어 있다.

1. 프로락틴 동위체 (prolactin isoforms)

1) 분해된 프로락틴(cleaved prolactin)

프로락틴은 단일유전자로부터 생성되거나 전사 및 해독후 변형으로 여러 가지의 동위체를 나타낸다. 인간의 프로락틴은 199개의 아미노산으로 구성되며 23 kD의 분자크기를 가지고, 한 개의 커다란 고리와 두 개의 작은 고리를 disulfide bond로써 만들고 있다. 프로락틴의 구조중 커다란 고리부분을 효소분해함으로써 분해된 프로락틴(cleaved prolactin)을 얻을 수 있으며, 분해된 프로락틴은 두 개의 사슬로 나뉘어져 각각 8 kD과 16 kD의 분자크기를 나타낸다(Sinha

et al., 1985). 분해된 동위체는 본래의 프로락틴과 서로 다른 수용체를 통하여 작용한다. 본래의 프로락틴은 간, 유선, 전립선 등에 수용체가 존재하며, 16 kD-프로락틴 수용체는 콩팥, 뇌, 간에서 발견된다. 작용효과에 있어서도 서로 상반되어 23-kD 프로락틴은 성장을 촉진시키나, 16 kD-프로락틴은 FGF-mediated endothelial growth를 억제하는 성장억제효과를 나타낸다.

2) 당화 프로락틴 (glycosylated prolactin)

당화 프로락틴은 25 kD의 분자크기를 나타내고 인간의 뇌하수체 프로락틴중 25%를 차지하며 역시 혈청에서도 존재한다. 임신시 양수에 존재하는 프로락틴중에는 대부분이 당화 프로락틴 형태이다. Ovine에서 당화 프로락틴은 비당화 프로락틴보다 bioactivity가 작은 것으로 보고된 바 있다(Markoff et al., 1988). 그 이외 phosphorylated 또는 deamidated 형태의 프로락틴 동위체가 있으며 이들의 생물학적 기능은 아직 불확실하다.

2. 유전자적 조절

1) 프로락틴 유전자 촉진자(prolactin gene promoter)의 조절

조직에 특이적인 핵 DNA와 결합하는 단백질을 'transactivator'라고도 하는데 이들은 특정세포에서 주어진 유전자의 전사활동을 결정한다. Mammatrope의 경우 프로락틴 유전자의 전사를 조절하는 transactivator protein을 pit-1이라고 한다. 프로락틴 유전자에서 촉진자(promotor)내의 상류(upstream)에는 RNA 중합효소의 활성을 조절하는 부위가 있다. Pit-1이 결합하는 이 부위는 에스트로젠 수용체과 반응하여 전사를 조절하는 '에스트로젠 반응요소(estrogen response element: ERE)'에 근접하여 있다. 단백질 pit-1에 mutation이 있는 dwarfism환자를 관찰한 결과 프로락틴, growth hormone, TSH가 모두 결핍되어 있어 pit-1은 시상하부에서 최소한 3가지의 세포 발달에 중요한 영향을 미친다고 볼 수 있다(Li et al., 1990).

2) 프로락틴 유전자의 내분비적 조절기전

여러 호르몬이 뇌하수체 프로락틴 유전자의 발현을 조절한다(표2 참조). 프로락틴 유전자의 촉진자는 여러 호르몬과 반응하는 부위를 가지고 있으며 대부분의 호르몬이 상기 pit-1과 상호작용하여 프로락틴 유전자의 발현을 조절한다.

① 스테로이드 호르몬

에스트로젠은 프로락틴 유전자 발현을 자극하는 효과를 나타낸다. 이것은 ERE가 pit-1 결합부위의 근처에 있어 그 상호작용으로 유전자의 전사를 증진시키기 때문이다. Glucocorticoid는 프로락틴 유전자의 발현을 억제시키는데, 마찬가지로 프로락틴 유전자 촉진자에 억제적인 glucocorticoid 반응요소가 있어서 pit-1과 glucocorticoid 수용체가 상호작용함으로써 프로락틴 유전자 발현을 억제한다고 설명할 수 있다.

② 갑상선 호르몬

촉진적 또는 억제적인 TRE(negative or positive thyroid hormone response element)가 프로락틴 유전자 촉진자의 말단근처에 위치하므로 갑상선 호르몬의 수용체와의 상호작용으로 프로락틴 유전자의 발현을 촉진시키거나 억제할 수 있다.

③ Dopamine

Dopamine은 프로락틴 유전자의 발현을 억제시키는데 이것은 mammotrope내에 adenylate cyclase를 방해하여 c-AMP를 저하시키기 때문이다. 프로락틴 유전자의 발현을 억제하는 dopamine의 또 다른 기전은 pit-1유전자 자체의 전사(transcription)를 억제하는 것이다.

④ TRH

TRH는 직접적으로는 TRH반응요소(TRH response element; TRHRE)를 통하여, 간접적으로는 세포내 칼슘의 농도를 높임으로써 프로락틴 유전자의 전사를 빠르게 촉진시키는 효과를 나타낸다. 뿐만아니라 뇌하수체에서 protein kinase C를 매개로 프로락틴의 분비를 직접 자극하기도 한다.

Table 2. Hormonal regulation of the Prolactin gene

| STIMULATORY | INHIBITORY |
|----------------------|------------------------------|
| Estradiol | Dopamine |
| TRH | Glucocorticoids |
| Epiernalgrowthfactor | Transforming growth factor-β |

IV. 뇌하수체 프로락틴의 생합성 및 대사

1. 개체발생

프로락틴은 태반을 통과하지 못하나 태아의 뇌하수체는 모체의 영향없이 발달한다. 6주째의 태아의 뇌하수체에서 이미 프로락틴이 발견되며 12주경에는 뇌하수체전엽과 median eminence상에 혈관이 생성되면서 프로락틴이 분비되기 시작한다. Mammatrope와 somatotrope의 전구단계 세포인 mammosomatotrope가 태생 12주에 관찰되며 15-20주경에는 숫자가 증가되고 26주 이후에는 감소한다. mammosomatotrope가 감소되는 동시에 mammatrope수는 증가하여 프로락틴의 농도가 상승하며 만삭에는 최고의 농도에 도달한다. 태아 프로락틴의 태아성장에 대한 기능은 아직 불확실하며, 태아의 폐발달에 관여할 가능성이 제시되고 있다.

2. 합성과 분비

프로락틴은 라이보솜(ribosome)에서 생성된 후, 골지체로 이동되어 당화(glycosylation)와 분비과립(secretory granule)의 형태로 저장된다. 분비과립은 성숙되면서 점점 커지고 진행되며, 세포의 표면으로 이동한다. 프로락틴은 두가지의 방법으로 분비되는데 첫번째는 상기의 형성된 분비과립이 다른 호르몬이나 분비촉진물질(secretagogue)에 따라 반응하는 방식이고, 두번째는 분비과립을 형성하지 않고 생성된 직후 빠르게 배출되는 방식이다.

3. 대사

정상인에서 프로락틴의 대사적 제거속도(metabolic clearance rate)는 약 70ml/min로 신장

에서 주로 제거 된다. 만성신부전증 환자에서는 프로락틴의 농도가 상승되는데 그 원인은 다양하여 제거속도의 감소, 프로락틴 분비의 상승, mammatrope의 dopamine에 대한 불감증 등이다.

V. 탈락막의 프로락틴 (decidual prolactin)

프로락틴의 분비는 뇌하수체전엽뿐만 아니라 임신된 자궁의 기저탈락막, 비임신자궁의 월경제 22-28일째 탈락성 자궁내막, 그리고 자궁근층(myometrium)에서도 프로락틴이 생성된다. 탈락막의 프로락틴과 양수의 프로락틴은 고도로 당화(glycosylation)되어 있어 양수의 프로락틴은 탈락막에서 유래된 것임을 시사한다.

탈락막의 프로락틴은 mRNA유전암호나 아미노산 서열이 뇌하수체 프로락틴과 일치한다. 그러나 뇌하수체의 프로락틴 유전자에 비교하여 보면 exon 1(exon 1p)의 상류위치에 alternative exon 1(exon 1d)이 더 있는 관계로 탈락막의 프로락틴 mRNA는 150 nucleotides나 더 길다. 그러나 해독되지 않는 부위(untranslation region)가 있어서 똑같은 프로락틴을 분비하여도, alternative exon 1과 함께 alternative 촉진자를 이용하여 프로락틴 유전자 발현의 조절을 조직마다 특이적으로 할 수 있다는 점에서 주목할 만하다.

탈락막의 프로락틴 분비조절은 뇌하수체에서와는 다르다. 탈락막의 프로락틴은 분비과립으로 저장되어있지 않아 dopamine, bromocriptine, TRH에 의한 분비조절기전이 없다.

그 이외 호르몬의 조절로써 비임신자궁의 자궁내막기질에서는 프로게스테론이 프로락틴의 분비를 촉진시키나 임신말기의 프로락틴의 지속적인 분비에 프로게스테론은 필요치 않다. 에스트라디올은 프로게스테론의 분비 촉진기능에 억제효과를 나타낸다. Decidual PIF, lipocortin-1, arachidonic acid는 프로락틴의 분비를 억제시키고, decidual PRF, IGF-1, insulin, endothelin, relaxin등은 분비를 자극한다.

VI. 프로락틴의 생물학적인 역할

1. 작용기전

1) 신호전달(signal transduction)

프로락틴은 먼저 세포표면의 수용체에 강한 친화력으로 결합하면서 작용한다. 유방, 간, 신장, 부신, 난소, 자궁, 태반, 고환, 전립선, seminal vesicle, 시상하부, 맥락총, 뇌, 장, 단핵구 등에 수용체가 존재하며, 프로락틴 친화성 결합단백이 간, 신장, 유선 조직의 세포질에서 관찰된다. 프로락틴의 수용체의 구조는 알려져 있으나 신호전달체계는 아직 확실치 않다. 그러나 다양한 작용을 수행하기 위해서는 여러 가지의 신호전달체계가 존재할 것이며 아마도 guanine nucleotide-binding protein(G protein)을 통하여 작용할 것으로 추측된다. 수용체의 인산화나 수용체의 세포안쪽 단백질부분이 신호전달에 중요하다. Growth hormone이 IGF-I를 상승시키는 것과 같이 프로락틴은 세포분열 촉진인자인 'Syn-actin'을 간에서 분비시켜 함께 다양한 생물학적인 역할을 나타낸다(McNeilly et al., 1985).

2. 생식학적 역할 (reproductive actions)

1) 남성

남성에서의 프로락틴은 LH 수용체를 유지시켜 정상적인 testosterone 농도를 유지하는 기능을 한다. 프로락틴이 상승되면 성기능의 장애가 유발되는데 성욕의 감퇴, 발기부전, 이차성 성선저하증이 발생한다. 이러한 효과는 testosterone의 치료만으로는 완화되지 않는다고 한다(Drago et al., 1984).

2) 여성

① 난소

여성의 경우는 프로락틴이 난소의 기능에 매우 중요한 작용을 한다. 쥐에서 프로락틴은 초기임신시 황체유지 기능을 담당하는데, 이는 황체에서 LH 수용체를 유지시켜 황체세포의 증식과 프로게스테론의 합성을 자극시켜주기 때문이다. 수유중인 경우에서처럼 프로락틴이 상승되어 있으면 난포의 발달은 억제되고, 난소에서 프로게스테론 생성이 저해되며 aromatase 활성도 감소되어 에스트로젠 생성이 감소된다(Dorington et al., 1981). 또한 상승된 프로락틴은 시상하부

에서 LH의 분비박동의 진폭(pulse amplitude)와 빈도를 감소시킨다(Cohen-Becker et al., 1986).

② 유방

임신말기에 프로락틴은 에스트로젠 및 프로그스테론과 합동적으로 수유에 대비한 유방을 준비시킨다. 이 시기에는 유선의 표피세포에서 프로락틴의 수용체가 20배 이상 증가되며 프로락틴은 glucocorticoid와 함께 작용하여 다른 milk protein과 casein의 합성을 증가시킨다. 임신중 프로그스테론은 프로락틴이 유도하는 유전자의 발현을 억제하기 때문에 분만시 프로그스테론이 소퇴되는 것은 수유의 시작에 매우 중요한 과정이 된다. 분만 이후 프로락틴은 감소되어 분만후 6주경에는 거의 임신 이전의 농도로 감소하게 되지만 suckling에 의한 간헐적인 프로락틴의 상승만으로도 수유에는 충분하다(Brumsted et al., 1990).

모유의 프로락틴은 모체의 혈중 농도와 비례하게 배설되며 모유를 먹는 신생아의 장을 통하여 흡수된다. 프로락틴의 수용체가 신생아의 장에서도 발견되므로 프로락틴은 활성화된 상태로 그대로 흡수되어 신생아에서 장의 운동성, 칼슘의 이동, 장에서의 수분과 이온의 이동 및 조절기능에 관여한다고 여겨진다.

3. 삼투압조절기능 (osmoregulation)

여러 동물에서 프로락틴은 수분과 이온의 흡수에 관여함으로써 삼투압을 조절한다고 한다. 인간에서는 신장에서도 프로락틴과 그 수용체가 생성됨이 밝혀져 신장에 국소적인 작용을 한다고 추측된다. 쥐의 실험에서는 신장으로 프로락틴을 관류하였을 때 sodium, potassium 및 수분의 배설이 감소된다고 하였다.

양수의 프로락틴은 태반막(placental membrane)의 태아측에서 모체측으로의 수분이동을 억제하여 저농도의 양수에도 불구하고 태아의 탈수를 방지하는 역할을 한다.

4. 면역계에 대한 역할 (immune regulation)

프로락틴은 주로 조혈을 자극하고 림프구의 성

숙을 유도한다. 시상하부를 절제한 쥐에서 접촉감응성(contact sensitivity)에 이상과 항체생성의 장애등 면역이상을 나타내었으나 growth hormone 과 프로락틴의 투여로 회복되었다. 프로락틴을 감소시키는 bromocriptine을 투여하면 macrophage와 T-림프구의 기능이 억제될 수 있다(Bernton et al., 1988). 장기이식환자에서는 장기거부현상 이전에 프로락틴이 상승하며, 면역억제제인 cyclosporin A는 프로락틴의 기능을 억제한다. 따라서 프로락틴의 주표적세포는 림프구이며 cell-mediated immunity와 humoral immunity를 모두 자극한다.

프로락틴의 mRNA는 단핵구에서, 수용체 mRNA는 단핵구와 림프구에서 각각 발견됨으로써 프로락틴이 autocrine과 paracrine방식으로 면역기능에 관여함을 시사한다. 프로락틴은 IL-2(interleukin-2)에 의한 clonal T-cell의 증식에 필수적이며 프로락틴의 항체를 투여하면 림프구의 증식이 차단되므로 프로락틴은 아마도 자가면역질환의 발생에도 관여할 것으로 사료되며 앞으로 이에 대한 많은 연구가 필요하다.

References

- Baertschi AJ. Portal vascular route from hypophyseal stalk/neural lobe to adenohypophysis. *Am J Physiol* 1980,239, R463-9.
- Ben-Jonathan N, Arbogast LA, Hyde JF. Neuroendocrine regulation of prolactin release. *Prog Neurobiol* 1989,33,399-447.
- Bernton E, Meltzer MS, Holaday J. Suppression of macrophage activation and T-lymphocyte function in hypoprolactemic mice. *Science* 1988,239,401-4.
- Boockfor FR, Hoefler JP, Frawley LS. Estradiol induces a shift in cultured cells that release prolactin or growth hormone. *Am J Physiol* 1986,250,E103-5.
- Brumsted JR, Riddick DH. The endocrinology of the mammary gland. In: Hindle WH, ed. *Breast disease for gynecologists*. East Norwalk, CT: Appleton & Lange; 1990,21-8.
- Cohen-Becker IR, Selmanoff M, Wise PM. Hyperprolactinemia alters the

frequency and amplitude of pulsatile luteinizing hormone secretion in the ovariectomized rat. *Neuroendocrinology* 1986,42,328-33.

Cooke NE, Baxter JD. Structural analysis of the prolactin gene suggests a separate origin for its 5' end. *Nature (London)* 1982,297,603-6.

Cooke NE, Coit D, Weiner RI, Baxter JD, Martial J. Structure of cloned DNA complementary to rat prolactin messenger RNA. *J Biol Chem* 1980,255,6502-10.

Cramer OM, Parker CR, Porter JC. Estrogen inhibition of dopamine release into hypophyseal portal blood. *Endocrinology* 1979,104,419-22.

Dorington J, Gore-Langton RE. Prolactin inhibits oestrogen synthesis in ovary. *Nature(London)* 1981,290,600-2.

Drago F. Prolactin and sexual behavior: a review. *Neurosci Biobehav Rev* 1984,8,433-9.

Emmi AM, Skurnick J, Goldsmith LT, et al. Ovarian control of pituitary hormone secretion in early human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1991,72,1359-63.

Israel J-M, Jaquet P, Vincent J-D. The electrical properties of isolated human prolactin-secreting adenoma cells and their modification by dopamin. *Endocrinology* 1985,117,1448-55.

Jarvis WD, Judd AM, MacLeod RM. Attenuation of anterior pituitary phosphoinositide phosphorylase activity by the D2 dopamine receptor. *Endocrinology* 1988,123,2793-9.

Kelly PA, Djiane J, Katoh M et al., The interaction of prolactin with its receptors in target tissues and its mechanism of action. *Recent Prog Horm Res* 1984,40,379-439.

Kletzky OA. Maternal and fetal prolactin. *Semin Reprod Endocrin* 1992,10,282-6.

Kletzky OA, Rossman F, Bertolli SI, Platt LD, Mishell DR. Dynamics of human chorionic gonadotrophin, prolactin, and growth hormone in serum and

amniotic fluid throughout normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1985,151,878-84.

Leong DA, Frawley LS, Neill JD. Neuroendocrine control of prolactin secretion. *Annu Rev Physiol* 1983,45,109-27.

Li S, Crenshaw EB, Rawson EJ, Simmons DM, Swanson LW, Rosenfeld MG. Dwarf locus mutants lacking three pituitary cell types results from mutations in the POU-domain gene *pit-1*. *Nature(London)* 1990,347,528-33.

Markoff E, Sigel MB, Lacour N, Seavey BK, Friesen HG, Lewis UJ. Glycosylation selectively alters the biological activity of prolactin. *Endocrinology* 1988,123,1303-6.

Maurer RA. Estradiol regulates the transcription of the prolactin gene. *J Biol Chem* 1982,257,2133-5.

McNeilly A. Suckling and the control of gonadotropin secretion. In: Knobil E, Neill JD, eds. *The physiology of reproduction*. New York: Raven Press 1988,2,2337-9.

McNeilly AS, Friesen HG. Presence of a nonlactogenic factor in human serum which synergistically enhances prolactin-stimulated growth of Nb2 rat lymphoma cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1985,61,408-11.

Nicoll CS. Physiological actions of prolactin. In: Knobil E, Sawyer WH, eds. *Handbook of Physiology* (section 7, vol. IV, part 2). Washington, DC: American Physiologic Society, 1974,253-92.

Noel GL, Suh HK, Stone JG, Frantz AG. Human prolactin and growth hormone release during surgery and other conditions of stress. *J Clin Endocrinol Metab* 1972,35,840-51.

Owerbach D, Rutter WJ, Cooke NE, Martial JA, Shows TB. The prolactin gene is located on chromosome 6 in humans. *Science* 1981,212,815-6.

Owerbach D, Rutter WJ, Martial JA, Baxter JD. Gene for growth hormone, chorionic somatomammotropin and a growth hormone-like gene are located on

the chromosome 17 in humans. *Science* 1980,209,289-91.

Prager D, Yamashita S, Melmed S. Insulin regulates prolactin secretion and messenger ribonucleic acid levels in pituitary cells. *Endocrinology* 1988,122, 2946-52.

Raymond V, Beaulieu M, Labrie F, Boissier J. Potent antidopaminergic activity of estradiol at the pituitary level on prolactin release. *Science* 1978,200, 1173-5.

Ryan R, Shupnik MA, Gorski J. Effect of estrogen on preprolactin messenger ribonucleic acid sequences. *Biochemistry* 1979,18,2044-8.

Samuels MH, Kleinschmidt-Demasters B, Lillehei K, Ridgway EC. Pulsatile prolactin secretion in hyperprolactinemia due to presumed pituitary stalk interruption. *J Clin Endocrinol Metab* 1991,73,1289-93.

Sinha YN, Gilligan TA, Lee WA, Hollingsworth D, Markoff E. Cleaved prolactin: evidence for its occurrence in human pituitary gland and plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1985,60,239-43.

Soares MJ, Faria TN, Roby KF, Deb S. Pregnancy and the prolactin family of hormones: coordination of anterior pituitary, uterine, and placental expression. *Endocr Rev* 1991,12,402-23.

Stanley F. Stimulation of prolactin gene expression by insulin. *J Biol Chem* 1988,263,13444-8.

Thraikill KM, Golander A, Underwood LE, Richards RG, Handwerger S. Insulin stimulates the synthesis and release of prolactin from human decidual cells. *Endocrinology* 1989,124,3010-4.

Urbanek M, MacLeod JN, Cooke NE, Liebhaber SA. Expression of a human growth hormone (hGH) receptor isoform is predicted by tissue-specific alternative splicing of exon 3 of the hGH receptor gene transcript. *Mol Endocrin* 1992,6, 279-87.

Van Cauter E, L'Hermite M, Copinschi G, Refetoff S, Desir D, Robyn C. Quantitative analysis of spontaneous variations of plasma prolactin in normal man. *Am J Physiol* 1981,241,E355-63.

Voss JW, Rosenfeld MG. Anterior pituitary development: short tails from dwarf mice. *Cell* 1992,70,527-30.