

Insulin-like Growth Factor System의 생식기능에서의 역할: 자궁편

진주산업대학교 국제축산개발학과
이 철 영

여포와 난포의 성숙, 배란과 착상, 임신의 유지와 태아의 성장·발달, 분만 및 유선발육과 비유 등 일련의 생식현상에서 있어서 성선자극호르몬과 스테로이드 호르몬의 작용이 중추적인 역할을 한다는 사실은 오래 전부터 알려져왔다. 그러나 이러한 일련의 현상에 고전적인 호르몬 외에도 다수의 성장인자가 관여되고 있음이 최근의 연구 결과 밝혀지고 있다. 생식기관에서 성장인자들은 대부분 autocrine/paracrine mode로 작용하여, 성선자극호르몬과 스테로이드 호르몬의 작용을 증대하거나 이들 호르몬 등과 교호적인 작용(synergism)을 한다. 생식기관 내 insulin-like growth factor(IGF) system은 최근 가장 활발히 연구된 분야 중의 하나로 생식의 여러 분야에 걸쳐 중요한 역할을 하고 있음이 밝혀졌다. 본 지면에서는 IGF system에 관한 기본적인 정보를 소개하고 현재까지 보고된 intrauterine IGF system에 관한 연구 결과를 요약하고자 한다.

IGF family는 IGF-I과 IGF-II ligands, 두종류의 IGF receptors(수용체), 그리고 지금까지 밝혀진 6종류의 IGF-binding proteins(IGFBPs)로 이루어져 있다. IGF-I과 IGF-II는 insulin과 상동한 구조를 가진 peptide로서 포도당과 아미노산 운반을 자극하는 등 insulin과 유사한 작용을 한다. 이외에도 IGFs는 mitogens로서 여러 형태의 세포에 걸쳐 세포증식을 자극하고, 세포의 분화(differentiation)와 세포기능의 발현에 관여한다. IGFs는 간과 주로 mesenchymal cells에서 발현되어 endocrine mode는 물론 autocrine/paracrine mode로 거의 모든 조직에 작용한다. IGF 수용체는 두종류가 알려져 있는데 type I IGF receptor는 tyrosine kinase로서 IGF-I과 IGF-II에 공히 high-affinity를 나타내고, 상기한 대부분의 IGFs의 작용을 증대한다. Type II IGF

receptor 혹은 IGF-II/mannose-6-phosphate receptor는 두개의 서로 다른 binding sites를 가지고 있는데 IGF-II binding site는 IGF-II에만 high-affinity를 나타낸다. Type II IGF receptor의 주요 역할은 IGF-II를 lysosomal targeting하여 ligand를 파괴하는데 있다. 생체 내 IGFs는 대부분 IGFBP에 binding되어 있다. IGFBPs는 IGF의 저장/운반체 혹은 IGF action을 조절하는 역할을 하는 것으로 알려져 있으나 개개 IGFBP의 역할에 대해서는 지극히 제한된 정보만이 보고되었다. IGFBPs의 IGF ligands에의 affinity는 IGF receptors의 IGFs에의 affinity보다 크기 때문에 대부분의 *in vitro* 상황 하에서 IGFBPs는 IGF actions을 저해한다. IGFBP에 binding되어 있는 IGF가 어떤 기작에 의해 IGFBP로부터 분리되어 receptor에 binding하는지는 알려지지 않고 있으나, 혈액과 조직액에 들어있는 불특정 IGFBP protease activity는 IGF의 방출과정에서 일역을 하는 것으로 믿어지고 있다. 최근 연구보고에 의하면 특정 *in vitro* 상황 하에서 IGFBP-1, -3, -5 등은 IGF와 무관한 작용도 있다는 증빙이 있어 IGF system의 또 다른 차원을 예고하고 있다.

IGF family의 mRNAs와 proteins은 영장류, 설치류 및 가축의 자궁조직과 conceptus에서 발현되어 자궁과 태아의 성장·발달에 중요한 역할을 한다. 자궁조직의 IGF system의 발현은 gonadal steroids, 국소 생체조절인자 등에 의해 발현시기와 장소의 특이성이 결정되며, 발현된 IGFs와 IGFBPs는 autocrine/paracrine mode로 자궁조직에 작용하기도 하고, 자궁강에 분비되어 conceptus의 성장·발달에 관여한다. 착상을 전후하여 conceptus에서도 IGF system이 발현되는데 개개 IGF family member의 발현 시기는 모

체로부터 유래된 mRNA의 유무, conceptus 자체의 genetic programming, 모체와의 상호작용 등에 의해 결정되고, IGFs의 작용 부위 역시 시간과 장소의 특이성이 있다. 이와같이 conceptus IGF system의 발현이 시간적, 공간적으로 조절되고 있다는 사실은 IGFs가 conceptus의 성장·발달에 일역을 한다는 가설을 간접적으로 지지해 준다. 자궁조직과 conceptus에서 발현된 IGFs는 세포의 증식과 분화, 포도당과 아미노산의 운반과 단백질합성, placental lactogen과 prolactin 등과 같은 유선자극호르몬의 생성을 촉진하고 스테로이드호르몬의 합성에도 관여한다. Conceptus의 성장·발달에 있어서 IGFs의 역할은 embryo의 IGF-I, IGF-II, 혹은 IGF receptor gene을 homologous recombination technique에 의해 파괴(gene targeting)하였을 때의 결과로서 입증되었다. 생쥐의 IGF and/or IGF-II gene 혹은 IGF receptor gene을 파괴했을 때 출생 직후 모두 성

장·발달이 지연되며 출생 시 무게는 정상치의 30-60% 수준에 머물고, 특히 type I IGF receptor gene 혹은 IGF-I과 IGF-II genes를 모두 파괴했을 경우에는 출생 후 곧 치사한다. 자궁 내의 IGFBPs는 IGF ligands를 자궁 내에 제한시키거나 IGFs의 receptor binding을 억제하는 negative regulators 역할을 하는 것으로 믿어지고 있다. 그러나 영장류의 자궁에서 IGFBP-1과 같은 특정 IGFBP는 IGFs보다 월등히 많은 양이 발현·분비되고 있는 것으로 추산되고 있으며, 또한 이 단백질은 decidual cell에서 분비되는 주요 단백질 중의 하나라는 점을 감안할 때 IGFBP-1이 IGF와 무관한 작용이 있을 가능성도 배제할 수 없다. 따라서 IGFBPs의 역할 규명은 IGF system을 이해하는데 중요한 부분을 차지하고 있어 향후 이 분야의 연구에 많은 기대와 촉점이 모여지고 있다.