

Growth Factors and Normal Follicular Development

서울의대 산부인과

김 정 구

서 론

난포의 발전은 과립막세포와 난포막세포 (증식, 스테로이드 합성, 성선자극 호르몬에 대한 민감도) 및 난자 (세포질 및 핵성숙)에서의 중요한 형태학적 및 기능적 변화를 포함한다. 성선자극 호르몬이 난포생성에 매우 중요한 역할을 한다고 알려져 왔으나 최근에는 여러 성장인자들이 성선자극 호르몬과 함께 난포발전에 관여함이 밝혀지고 있다.

성장인자들은 내분비 (endocrine), 측분비 (paracrine), 방분비 (autocrine)작용을 통하여 세포의 증식 및 분화에 관여함으로써 morphogenesis, 세포의 성장과 분화, 조직 homeostasis의 유지에 매우 중요한 역할을 한다. 이런 성장인자들은 그들의 구조 및 생물학적 활성에 따라 여러 가지 (family) 즉 epidermal growth factor (EGF)계, transforming growth factor (TGF)계, insulin-like growth factor (IGF), fibroblastic growth factor (FGF), platelet-derived growth factor (PDGF), hematopoietic growth factor인 cytokine계 등이 있는데 이 중에서 난소내 IGF계에 대하여 가장 많이 연구되어 이에 대하여 주로 언급하려고 한다.

인간 난소내 IGF계

IGF계는 IGF (IGF-I과 IGF-II), IGF-binding protein (IGFBP), 수용체 (I형과 II형) 및 IGFBP protease로 구성된다. IGFBP에는 현재 IGFBP-1 - IGFBP-7까지 알려져 있고 이들은 순환계에서 IGFBP의 저장고 또는 조직내 전달 작용을 하거나 조직내에서 IGF의 작용을 조절한다고 알려져 있다. IGF들은 유사분열 작용 및 분화작용을 가진 저분자량의 폴리펩티드이다. 대부분의 IGF작용은 I형 수용체를 통하여 이루어지며 II형 수용체는 IGF-II의 교체 (turnover)에 관여한다고 생각되고 있다.

난소조직내 IGF계는 종 특이적이라고 생각되고 있다. 예를 들면 쥐에서 IGF-I mRNA가 과립막세포, IGF-II mRNA가 난포막 세포에서 발현되는데 반하여 인간에서는 IGF-II가 과립막세포, IGF-I이 난포막세포에서 발현된다. I형과 II형 수용체는 2가지 세포 모두에서 발현된다. 인간의 과립막세포에서 IGF-II의 합성과 분비는 gonadotropin과 c-AMP analogue 및 interleukin-1 (IL-1)에 의해서 영향을 받는다.

난소에서 IGF들은 세포증식과 스테로이드 합성의 자극에 관여한다. 즉 인간의 과립막세포에서 DNA 합성, P450 aromatase 활성을 증가시키고 FSH와 협동적으로 estradiol과 progesterone 생산을 증가시키며 난포막 세포에서도 DNA 및 androgen합성을 증가시키고 난자 성숙에도 관여하는 것으로 알려져 있다. IGF-II 또한 과립막황체세포의 증식과 estradiol 및 progesterone 생산을 자극시킨다. 이와같이 IGF는 난포의 발전기 (developmental stage)에 따

라 과립막세포에 증식 또는 분화작용을 한다. 이에 다른 성장인자들과의 복합적 작용과 세포내 특이적 transcription factor 즉 c-jun 또는 c-myc같은 인자의 농도 등이 관여할 수 있다.

정상 월경주기를 가진 여성에서 순환 IGF-I과 IGF-II 농도가 월경주기 의존성이 없고 growth hormone 수용체 결핍을 가진 Laron-type dwarfism 여성에서 낮은 순환 IGF-I의 농도에 불구하고 배란 및 정상 생식력을 가진다는 것은 순환 IGF-I이 정상 난포발전에 필요한 것은 아니라는 것을 시사하는 소견일 수 있다. Estrogen-우성 (dominant)난포와 androgen-우성 (dominant)난포의 난포액내 IGF-I 농도차이가 없고 난포크기와 상관관계가 없는데 반하여 난포액내 IGF-II 농도는 estrogen-우성난포에서 더 높으며 이들은 월경주기 및 난포크기와 상관관계가 있다고 한다. 이런 결과들은 인간난소에서 IGF-II의 중요성을 강조하는 소견일 수 있다.

인간 난소에서 7가지 IGFBP중 5가지 IGFBP의 존재가 확인되었다. 과립막황체세포에서 IGFBP-1 - IGFBP-4를 분비한다. IGFBP-1은 여성난포 및 황체에서 발견되고 IGFBP-2 - IGFBP-5는 여성난포 및 작은 난포강 난포의 난포막세포에서 발견된다. 과립막세포에서 IGFBP 들 분비에 gonadotropin, insulin, cytokine 등 다른 성장인자들이 영향을 준다. IGFBP의 분비조절이외에 IGF들에 대한 IGFBP의 결합력에 영향을 주는 protease에 의해서 IGF 조절기능이 영향을 받을 수 있다.

IGFBP들은 난소에서 IGF-I의 작용을 조절하거나 직접 작용하여 난포발전에 관여할 수 있다. IGFBP-1은 과립막세포에서 IGF-I에 의해서 유도된 DNA 합성을 억제하고 IGFBP-3는 IGF-I에 의해서 유도된 estradiol 과 progesterone 합성을 억제할수 있다. 또한 난포퇴화에 관여할 수도 있다.

다낭성 난포와 퇴화난포 등의 androgen-우성난포에서 estrogen-우성난포에 비하여 IGFBP-2, IGFBP-4가 매우 높게 나타나고 IGFBP-4 protease가 검출되지 않는다. 이는 IGF계가 FSH에 의해서 조절되는 퇴화과정 및 estrogen-우성난포의 생존과정에 관여 가능성을 시사한다. 즉 estrogen-우성난포에서는 억제적 IGFBP들의 생성이 감소되고 IGFBP protease 및 IGF 생성이 증가되어 free IGF의 증가를 초래하여 이에 의한 과립막세포의 증식 또는 분화 과정이 촉진된다고 생각되고 있다.

기타 난소내 성장인자들

EGF는 인간난자 및 황체에서 관찰되었으나 난포의 과립막세포와 난포막세포에서 발견되지 않는 반면 TGF α 는 난자와 난포의 과립막세포, 난포막세포 및 황체세포에서 관찰되고 EGF 수용체가 난포의 과립막 세포와 난포막 세포에서 관찰되어 TGF α 가 EGF수용체를 통하여 작용할 가능성이 시사되고 있다. EGF에 대한 세포의 반응은 종 및 난포의 발전기에 따라 다르나, 난포에서 성스테로이드 합성에서는 억제인자, 난포세포의 증식에서는 촉진인자로 역할을 하며, 난자의 성숙 및 조직형 plasminogen 활성인자의 자극을 통하여 난구세포의 확장에 관여한다고 생각되고 있다.

TGF β 는 인간난자와 난포 및 황체에서 관찰되고 주로 난포막세포에서 발견된다. TGF β 는

난포성장의 중요한 억제인자이고 분화 조절인자로서는 양가적 작용, 즉 성스테로이드 합성과 성선자극호르몬 수용체 발현을 억제 또는 촉진하기도 하며 난자 성숙에 관여한다. FGF는 일반적으로 TGF β 의 반대작용을 하는 것으로 알려져 있다. 난포 및 황체에서의 혈관 형성에 관여하는 인자로 최근 vascular endothelial growth factor 가 증시되고 있다.

또한 최근 여러종류의 면역적격세포 (immunocompetent cell)와 면역비적격세포(nonimmunocompetent cell)에서 생산되는 cytokine 이라고 불리우는 면역중개자군 중 17 kDa의 IL-1이 난소기능 조절에 상당히 관여하고 있는것이 밝혀지고 있다. IL-1계는 3개의 구조적으로 상관된 폴리펩티드 (polypeptide)들로 구성되며 IL-1 α , IL-1 β , IL-1 수용체 및 IL-1 수용체 길항제 (IL-1 receptor antagonist; IL-1ra)가 이에 속한다. 인간난소내 존재하는 거식세포에서 IL-1이 분비된다고 추측되어 왔으나 최근 배란전 흡인된 난포액내의 과립막황체세포에서 IL-1 α , IL-1 β , 1형 IL-1 수용체, IL-1ra의 전사물 (transcript)이 표현됨을 관찰하여 IL-1계가 인간난소내 존재가 확인되었다. IL-1은 인간의 과립막황체세포, 미성숙 쥐와 돼지의 과립막세포와 쥐의 간질세포에서 종의 차이, 과립막 세포의 분화시기, 기타 실험조건에 따라 그 영향이 다를 수 있을지라도 성스테로이드 호르몬의 생산에 영향을 미치며 이로써 여성난포의 선택, 난포위축, 과립막 세포의 황체화에 관여하고, 토끼 및 미성숙 쥐의 난소를 이용한 체외관류 (in vitro perfusion) 실험에서 IL-1의 배란유도 효과는 hCG와 유사하다고 한다. IL-1은 IGF계를 통하여 작용할 수도 있으며 이러한 IL-1의 작용은 그 수용체를 통하여 증대됨이 시사되고 있다.

결 론

결론적으로 난포성장에 있어서 성장인자들의 정확한 역할은 알려져 있지 않으나 IGF들은 성선자극호르몬의 중개자로 난포세포의 증식 및 분화를 유도하며 이러한 IGF의 작용은 IGFBP들과 protease 등에 의하여 조절되어 난포 성장과 퇴화에 관여 할 수 있고 난포세포에서 EGF는 유사분열인자 (mitogenic factor)로, TGF β 는 분화유도 (differentiation-induction) 인자로 작용하며 IL-1계의 일부 작용이 IGF계를 통하여 이루어질 수 있음이 시사되고 있다. 난포성장과 위축에서의 성장인자들의 역할은 수많은 다른 인자들, 즉 난포세포의 분화기, 다른 성장인자들간의 상호작용, 각 성장인자 계에서의 수용체, 결합단백질, protease간의 상호작용, 각 성장인자의 transcription factor 등에 의해서 영향을 받을 수 있는데 지금까지의 모든 자료는 단편적이어서 향후 이에 대한 많은 연구가 필요하다고 사료된다.