

가임신 흰쥐 자궁조직 분화에 미치는 난소 스테로이드 호르몬의 영향

이화여자대학교 의과대학 의학과

김 성 레

The Effect of the Ovarian Steroid Hormone on the Differentiation of the Pseudopregnant Rat Uterus

Sung Rye Kim

College of Medicine, Ewha Womans University

= Abstract =

The present investigation has been undertaken to elucidate the differentiation mechanism the uterus which is the environment of the embryo development, by demonstrating the role of ovarian steroids hormone in the decidualization of the pseudopregnant rat uterus.

To determine the effect of ovarine steroids and artificial stimulation (trauma) on the differentiation of the uterine endometrium and decidualization for implantation, attempt was made to measure concentrations of serum estradiol(E_2), progesterone(P_4) and nuclear P_4 receptor in the traumatized and non-traumatized uterine tissue of the pseudopregnant rat.

The results obtained are as followings : The concentration of serum E_2 on day 9(implantation stage) was similar in both of intact pseudopregnant rat(47.63pg/ml) and normal pregnant rat(40.71pg/ml). And among the treated groups, E_2 concentration was highest in the E_2 treated group in comparison with intact control group(relative value; 73.27%). The concentration of serum P_4 was also highest in the P_4 treated group(23.12pg/ml). Relative value of P_4 treated group in comparison with intact group(24.88pg/ml) was 92.93%.

The nuclear P_4 receptor levels in the artificial traumatized groups were higher compared with the non-traumatized control groups.

This study, therefore, clearly demonstrates that the methods for inducing pseudopregnant (vagina tapping; 120/min) and inducing decidualization(oil injection; 0.1ml/uterine horn) appear to be effective, P_4 appears to be effective in the differentiation of the uterine endometrial tissue for the implantation process.

Concentration of serum P_4 seems to be well correlated with the level of the nuclear P_4 receptor during the early embryo development.

These results seem to be well correlated with ALPase activities in the normal and pseudopregnant rat uterus shown in the previous study.

* 본 연구는 1994학년도 이화여자대학교 교수연구비 지원에 의해 수행 되었음.

서 론

포유류의 생식과 발생의 조절은 시상하부-뇌하수체-생식소-생식수관을 주축으로하여 복잡하나 정교하게 조절된 호르몬의 되먹임작용(feedback regulation)에 의한 배외적인 조절과 배아자체에 의해서 조절된다. 난자가 수란관 상부에서 수정되고 난할을 거듭하여 포배기에 이르러 자궁에 도달하여 착상하기까지는 5-6일이 걸린다. 수란관과 자궁동 자성 생식수관은 사춘기 이후 복잡하고 정교하게 조절된 생식 호르몬의 영향하에 주기적인 변화를 하는데 이중 수란관은 난자의 수정과 초기 배발생이 일어나는 환경이 되며 수정이후 초기배아의 발생에 필요한 영양물질 및 생리활동을 조절하는 기능을 갖는다(Stone et al., 1980; Odor et al., 1983). 자궁 역시 배아를 착상시킬 호조건의 환경을 갖추기 위하여 대사활동과 분화작용이 활발하게 일어난다. 특히 배아가 자궁내막층에 착상을 하기 위해서는 배아와 내막층간에 상호인식이 필수적이어서(Psychoyos, 1979; Finn & Martin, 1969) 양호한 상태의 배아와 receptive uterus, 두 가지가 모두 중요한 조건으로 embryo development와 uterine receptiveness가 synchrony를 이룰때에만 착상이 성공적으로 이루어진다.

배아의 착상은 uterine epithelium과 접촉을 시작하는 apposition과 그 후의 adhesion, invasion을 거쳐 firm attachment되는 네단계의 과정을 거치게 된다. 이러한 일련의 과정을 거치는 동안에 trophoblast는 invasive해지기 위해서 자궁은 receptive해지기 위해 자궁내막의 비후성과 같은 조직학적 변화와 단백질의 합성과 분비양상의 변화가 함께 수반된다(Sutton et al., 1989; Kim et al., 1986; 1991; 1992). 이와같이 복합적인 조절작용의 영향하에서 초기 배아 발생과정은 종합적이고도 광범위한 기초자료가 없이는 그 조절작용을 규명하는 일은 어려운 과제이다. 착상조절기작을 규명하려는 일련의 연구에서 배아의 착상 임신 유지 그리고 분만을 위한 환경여건을 갖추어야 하는 중요한 시기의 자궁은 여러요인의 영향을 받고 있으나 그 중 난소 호르몬에 의한 영향이 큰 것으로 알려져 있다.

포유류 배아의 발생과정에서 착상전 초기배아

의 성장및 분화는 특정 유전자의 발현과(Telford et al., 1990) 이를 조절하는 호르몬(Rosenblum et al., 1989) 및 성장인자(Kane et al., 1992; Yang et al., 1993a,b)등에 의해 조절되는 것으로 밝혀져 있다.

그러나 착상시기의 자궁조직 분화와 초기배아 발생에 미치는 영향등이 단편적으로 발표되고 있어 종합적인 검토없이 착상조절기작을 밝힐 수가 없다. 그러므로 본인은 장기적으로 이 분야의 연구를 지속하고 있다. 그간의 연구결과를 종합적으로 검토해보면 착상전 자궁조직 분화의 표지효소(Aitken, 1977)로 알려진 알칼리성 phosphatase(alkaline phosphatase ; ALPase)의 활성이 착상전 자궁조직 분화의 준비단계에서 estrogen(E_2)의 분비양상과 자궁조직의 nuclear estradiol receptor양이 서로 상응하는 관계가 있음을 보고한바 있으며(Kim et al., 1983) 자궁내막조직의 E_2 와 progesterone(P_4)의 표적세포가 각기 다르며 이들 호르몬이 ALPase 활성에 미치는 시기가 다르다는 것과 E_2 는 착상을 유도하는데, P_4 는 자궁이 착상을 준비하는데 결정적 역할을 하는 것을 관찰하였다(Kim et al., 1986). 한편 생쥐와 흰쥐에서 포배기 배아가 자궁내막 조직에 착상할 때 어떻게 같은 자궁각에서도 antimesometrium을 인식하고 착상하게 되는지를 관찰하고자 착상시기에 자궁내막조직의 착상부위와 비착상부위에서 ALPase의 활성을 관찰한바 착상시기에 착상부위에서 더욱더 높게, 특히 P_4 의 영향이 큰 것을 알수 있었다. 한편 탈락막 형성에 미치는 영향을 관찰하고자 가임신을 유발시킨 흰쥐에서 인위적 자극(trauma)으로 탈락막 형성을 유도하였을 때 착상부위 분화는 착상시기부터 현저해지며 특히 P_4 호르몬의 영향이 크다는 것과 배아 아닌 인위적 자극으로도 탈락막 형성 유도가 가능하다는 것을 확인하였다(Kim, 1991).

그러므로 본 연구에서는, 가임신의 탈락막 형성 유발요인과 그 기전을 밝힘으로서 초기배아 발생에 미치는 환경요인이 되는 자궁조직 분화의 기전을 밝히고자 한다. 가임신을 유도한 흰쥐 자궁의 탈락막 형성에 미치는 여러요인을 분석하기 위해 포배기 배아 이외의 인위적 자극을 주고 난소 호르몬을 처리한 후 혈청내 E_2 , P_4 호르몬 양과 인위적 자극을 가한 자궁과 자극을 받지 않은 자궁조직 세포핵의 P_4 수용체 농도를 측정하여 그간 발표된 자궁내막조직 분화의 표지가

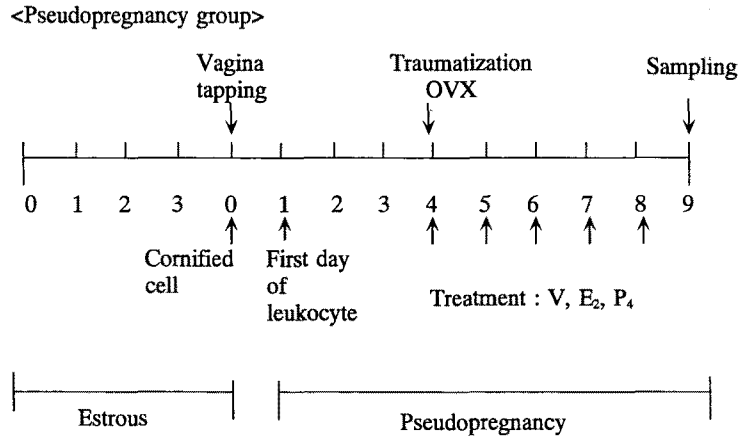


Fig. 1. Experimental scheme. OVX: Ovaryectomy, V: Vehicle(0.1ml sesame oil), E₂: 17 β -estradiol(1 μ g/0.1ml sesame oil), P₄: Progesterone(2mg/0.1ml sesame oil).

되는 ALPase의 활성과의 관계를 비교 검토하고자 한다.

재료 및 방법

1. 실험동물

가임신(pseudopregnancy) 유도과 탈락막(decidua) 형성을 유도하기 위해 생후 2-3개월된 성숙한 Sprague-Dawley계의 흰쥐 암컷을 실험진행전에 조명장치(14시간 조명, 10시간 소등)가 되어있는 곳에서 일정기간 적응시킨 후 그림 1과 같이 처리하여 사용하였다.

1) 대조군(Intact pseudopregnancy):

자궁질부에서 각화된 세포(cornified cell)가 관찰되는 시기를 Day 0으로 하고 이때 자궁경부를 tapping(120회/분)하여 가임신을 유도한 후 다음날 아침 leukocyte가 관찰되면 이를 가임신 제 1일(Day 1)로 하였다. 가임신 제 4일(Day 4)에 자궁을 traumatization 한 후 가임신 제 9일(Day 9)에 sampling하였다.

2) 처리군(Ovariectomized pseudopregnancy):

Day 4에 traumatization한 후 난소를 제거(OVX)하고 Vehicle(V), Estradiol(E₂), Progesterone(P₄)를 각각 처리하였다.

2. 실험방법

가임신 유도: 그림 1과 같이 정상 성주기를 나타내는 암컷 흰쥐를 발정전기에 자궁경부를 tapping하여 가임신을 유도한 후 다음날 아침 leu-

kocyte가 관찰되면 가임신 제 1일로 하였다.

탈락막 형성 유도: 그림 1과 같이 가임신 제 4일에 탈락막 형성 유도를 위하여 한쪽 자궁의 수란관과 자궁 연결부위에 sesame oil(0.1ml/개체)을 주입하여 traumatization을 하였다.

난소제거: 가임신 제 4일에 Nembutal solution (0.1ml/100g)을 복강주사하여 마취시킨 후 배복측 부분 절개 수술로 양쪽 난소를 제거하였다.

난소 호르몬 처리: 가임신 제 4일에 난소제거 후 E₂(1 μ g/개체)와 P₄(2mg/개체)를 각각 24시간 간격으로 피하주사하였다. E₂와 P₄는 ethyl alcohol로 용해시킨 후 sesame oil에 녹여 사용하였다.

시료채취: 각 실험군에 5마리의 동물을 사용하며 동일한 실험을 3회 반복하였다. 실험에 쓰일 각 실험군의 흰쥐는 ether로 마취하고,

채혈: 난소 호르몬의 혈청농도를 측정하기 위하여 복부 중앙선을 따라 절개하여 심장을 노출시킨 후 heparin으로 처리된 병에 개체별로 채혈한 후 500 x g에서 20분(4 $^{\circ}$ C)간 원심분리시킨 후, 상등액의 혈청을 측정할때까지 -70 $^{\circ}$ C에 보관하였다.

자궁적출: 자궁내막조직의 P₄ 수용체 농도를 측정하기 위하여 자궁을 적출하여 ice-cold saline으로 적셔진 흡착지 위에서 여분의 지방, 혈액을 깨끗이 제거한 후 자궁내막액을 flushing out시키고 자궁내막조직만 모아 -70 $^{\circ}$ C에 보관하였다.

혈청내 스테로이드 호르몬의 정량: 혈청내 스테로이드의 정량은 방사면역 측정법(Yoon, 1981)을 이용한다. 즉 저온냉동기에 저장하였던 시료

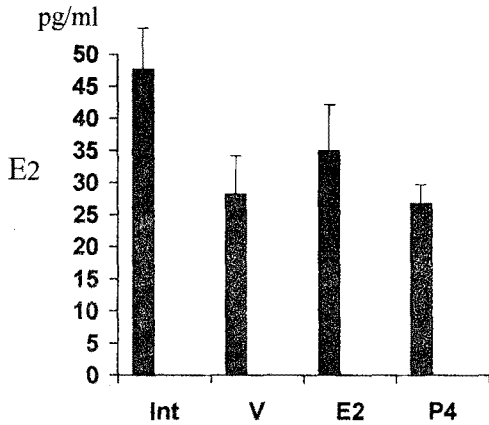


Fig. 2. Concentration of Estradiol in the serum of the pseudopregnant rats(pg/ml). Int: Intact control, V: Vehicle, E₂: 17 β -estradiol (1 μ g/0.1ml sesame oil), P₄: Progesterone (2mg/0.1ml sesame oil). Bar indicates the mean value \pm standard error.

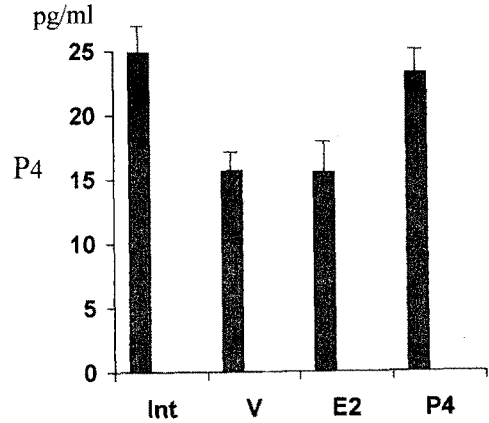


Fig. 3. Concentration of Progesterone in the serum of the pseudopregnant rats(pg/ml). The abbreviations are the same as in Fig 2.

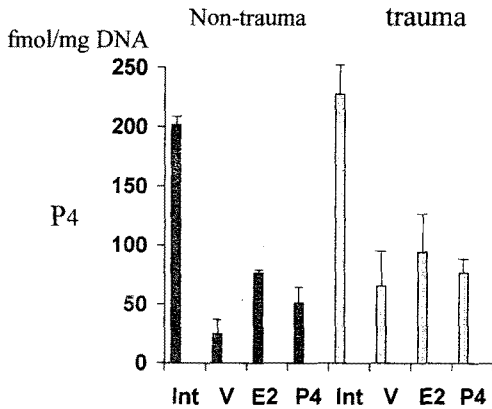


Fig. 4. Concentration of Progesterone Receptor in the pseudopregnant rat uterus (fmol/mg DNA). The abbreviations are the same as in Fig 2.

들을 4 $^{\circ}$ C에서 녹인 후 각각 50 μ l 씩을 취하여 10ml의 diethyl ether로 스테로이드를 추출한 후에 DPBS에 녹여 적절한 배율로 희석하여 정량하였다.

Progesterone 수용체의 측정: 자궁내막을 homogenizer로 30초의 간격을 두고 5초씩 4회 균질하여 분쇄한 시료를 4 $^{\circ}$ C, 1000 x g에서 10분간 원심 분리하였다. 침전물을 다시 2회 분쇄하고, Nitex Nylon mesh 100으로 여과하여 원심분리한 후 nuclear suspension(0.15-0.3mg DNA/ml)을 만들었다. DNA 정량은 Hoechst 33258을 이용하여 Labarca와 Paigen(1980)의 방법으로 정량하였다. Nuclear suspension 100 μ l에 50 μ l의 3 H-R5020(1-20nM)을

넣고 4 $^{\circ}$ C에서 2시간 동안 반응시키며 비특이성 결합을 측정하기 위해 200배의 progesterone과 반응시켰다. 결합형을 분리하기 위하여 buffer로 세척하고 1ml의 ethanol을 넣고 12시간 동안 반응시킨 후 4 $^{\circ}$ C, 1500 x g로 5분간 원심분리하여 0.5ml의 상등액을 취하여 scintillation fluid(Toluene 500ml, Triton X-100 250ml, PPO 3.75g, POPOP 0.047g) 10ml을 넣고 방사능을 측정하였다.

각 실험에서 측정된 실험치의 통계적 유의성 검정은 student's t-test로 하였다.

결 과

본 연구는 초기배아 발생기간 중 자궁내막조직 착상부위 분화와 배아의 착상부위 인식간의 조절기작을 규명하고자 가임신을 유도한 흰쥐에서 난소 스테로이드 호르몬의 영향을 관찰하였다.

혈중 estradiol의 농도 (그림 2)

가임신 제 9일의 혈중 E₂의 농도를 그림 2에 표시하였다. 난소를 제거하지 않은 intact 대조군에서 E₂ 농도는 47.63 pg/ml을, 가임신 제 4일에 난소를 제거하고 vehicle 처리군에서는 28.17pg/ml, E₂ 처리군에서는 34.90 pg/ml, P₄ 처리군에서는 26.71pg/ml을 나타내고 있어 난소를 제거하지 않은 대조군에서 가장 높은 농도가, 그리고 처리군중에서는 E₂ 처리군에서 E₂ 농도가 제일 높았다.

혈중 progesterone의 농도 (그림 3)

가임신 제 9일의 혈중 P₄의 농도를 그림 3에 나타내었다. 가임신 제 9일의 Intact 대조군에서 P₄의 농도는 24.88pg/ml이나 난소제거 vehicle 처리군에서는 15.60pg/ml, E₂ 처리군에서는 15.45pg/ml을 나타내어 대조군보다 유의한 차이(P<0.05)로 감소하고 있으며 P₄ 처리군에서는 23.12pg/ml로 대조군과 유사한 농도를 나타내어 P₄ 농도는 P₄ 처리군에서 제일 높게 나타나고 있다.

자궁조직 세포핵의 progesterone 수용체 농도 (그림 4)

본인등의 그간의 연구, 즉 Alkaline phosphatase (ALPase) 활성관찰에서 착상부위 분화는 착상시기부터 현저해지며 특히 P₄의 영향이 큰 것을 관찰하였으므로 P₄의 작용기작을 조사하고자 탈락막 유도군(trauma)과 유도하지 않은 대조군(non-trauma) 자궁조직에서 P₄ 수용체 농도를 관찰하여 그림 4에 나타내었다.

자궁조직 세포핵의 P₄ 수용체 농도는 탈락막 유도를 하지 않은(non-trauma) 대조군 중 Intact군에서는 201.5 fmol/mgDNA을, 한편 난소제거 vehicle 처리군에서는 25.0 fmol/mgDNA을, E₂ 처리군에서는 76.5fmol/mgDNA을, P₄ 처리군에서는 51.0 fmol/mgDNA을 나타내고 있어 Intact군에 비해 난소제거 처리군이 유의한 차이(P<0.05)로 감소되었다.

한편 탈락막 유도군(trauma)에서는 Intact군에서 P₄ 수용체 농도가 228.0 fmol/mgDNA를 나타내며 난소제거 vehicle 처리군에서는 65.5 fmol/mgDNA을, E₂ 처리군에서는 94.5fmol/mgDNA을, P₄ 처리군에서는 77.0 fmol/mgDNA을 나타내고 있어 탈락막 유도를 시행한 자궁조직에서 탈락막 유도를 하지 않은 자궁조직보다 각 실험군에서 높은 P₄ 수용체를 나타내었다.

고 찰

수란관과 자궁등 자성 생식수관은 사춘기 이후 복잡하고 정교하게 조절된 생식호르몬의 영향하에 주기적인 변화를 하게 하는데 수란관 상부에서 수정이 이루어진 후 초기배 발생이 진행되는 동안 자궁은 배아를 착상시킬 호조건의 환경을 갖추기 위하여 대사활동과 분화작용이 활발하게 일어난다. 배아의 착상은 자궁 표피내막 층과 접촉을 시작하는 apposition과 그 후의 adhesion, invasion을 거쳐 firm attachment되는 네 단계

의 과정을 거치게 된다. 이러한 일련의 과정을 거치는 동안에 trophoblast는 invasion해지기 위해서, 자궁은 receptive해지기 위해서 자궁내막의 비후성과 같은 조직학적 변화와 단백질의 합성과 분비양상의 변화가 함께 수반된다(Sutton et al., 1989; Kim et al., 1986; 1991; 1992). 이와같이 복합적인 조절작용의 영향하에서 초기배아 발생 과정이 진행되므로 포유류의 생식과 발생현상은 종합적이고도 광범위한 기초자료가 없이는 그 조절작용을 규명하는 일은 어려운 과제이다.

그러나 착상시기 자궁조직의 분화와 초기배아 발생에 미치는 영향등이 단편적으로 발표되고 있어 종합적인 검토 없이는 착상조절기작을 밝힐 수가 없다. 그러므로 본인은 이 분야의 연구를 지속해오고 있으며 그 결과를 종합해보면 착상전 자궁조직 분화의 표지효소(Aitken, 1977)로 알려진 ALPase의 활성이 E₂의 분비양상과 자궁조직 nuclear estradiol receptor양과 서로 상응하는 관계가 있는 것으로 밝혀졌다(Kim et al., 1983). 또한 자궁내막조직에 존재하는 E₂와 P₄의 표적세포가 각기 다르며 E₂는 착상을 유도, P₄는 자궁이 착상을 준비하는데 결정적 역할을 하는 것을 관찰하였다(Kim, 1986). 한편 생쥐와 흰쥐의 포배기 배아는 antimesometrium에 착상하는데 어떤 기작으로 배아가 antimesometrium을 인식하고 착상하게 되는지 알려져 있지 않으므로 본인등(1990)은 착상시기에 자궁내막 조직의 착상부위와 비착상부위에서 ALPase의 활성을 관찰한바 착상부위 분화는 착상시기부터 현저해지며 착상부위에서 더욱더 높게, 특히 P₄의 영향이 큰 것을 알 수 있었다.

한편 탈락막 형성에 미치는 영향을 관찰하고자 가임신을 유발시킨 흰쥐에서 인위적 자궁(trauma)으로 탈락막(decidua) 형성을 유도하였을 때 자극을 받은 자궁쪽에서 착상부위 분화가 현저해지며, 특히 P₄ 호르몬의 영향이 큰 것을 확인하였으므로 배아 아닌 인위적 자극으로도 탈락막 형성 유도가 가능한 실험방법이 결정되었다(Kim, 1991).

그러므로 본 연구에서는 가임신 흰쥐의 탈락막 형성 유발요인과 그 기전을 밝힘으로써 초기배아 발생에 미치는 환경요인이 되는 자궁조직 분화의 기전을 밝히고자 가임신을 유도한 흰쥐 자궁의 탈락막 형성에 미치는 여러요인을 포배기 배아 이외의 인위적 자극을 주고 난소호르몬

(E₂, P₄)을 처리한 후 혈청내 E₂, P₄ 호르몬 양(그림 2, 3)과 인위적 자극을 받은 자궁(trauma)과 자극을 받지 않은 자궁조직(non-trauma)에서 P₄ 수용체 농도를 측정, 분석하였다(그림 4).

가임신 제9일째 Intact 대조군의 혈청내 E₂ 농도(47.63pg/ml)는 정상임신 9일째 농도(40.71pg/ml)와 유사한 농도를 나타내는데 이는 가임신을 유발시킨 임신 제9일이 정상임신 제9일과 같은 생식 생리적 조건에 도달한 것을 의미하는 결과이다. 이는 가임신군의 trauma를 받은 자궁(316.6 nmole)과 정상임신 제9일 antimesometrium(343.2 nmole)에서 같은 ALPase 활성을 나타냈던 결과(Kim, 1991)와 일치하는 결과로 가임신 유도가 정상임신과 같은 효과를 나타냈음을 시사해준다.

한편 처리군 중 E₂ 농도도 E₂ 처리군(34.90pg/ml)에서 intact 대조군과의 비교치 73.27%가, vehicle 처리군(59.14%)과 P₄ 처리군(54.69%)에 비해 가장 높게 나타나는 결과는 본인이 앞서 행한 연구(1990)에서 정상임신 제6일에서 혈청내 E₂ 농도를 관찰하였을 때 E₂ 처리군에서 가장 높게 나타난 결과와 일치하는 결과이다.

또한 P₄의 혈청내 농도도 P₄ 처리군(23.12pg/ml)에서 대조군(24.88pg/ml)과의 비교치가 92.93%를 나타내고 있어 P₄ 처리군의 P₄ 농도가 Intact군과 유사하게 높아지고 있는데 이는 본인의 앞선 연구(Kim, 1991)에서 ALPase 활성 역시 P₄ 처리군에서 가장 높은 활성을 나타냈던 결과와 일치한다. 특히 trauma를 가한 자궁에서 P₄의 영향이 높았었는데 이러한 결과들은 임신기간중 탈락막 형성 즉, 착상에 P₄의 영향이 큰 것을 의미해주는 결과이다.

한편 핵내 P₄ 수용체 농도를 자극(trauma)을 받은 자궁조직과 자극을 받지 않은(non-trauma) 자궁조직에서 측정된 결과 자극을 받은 쪽의 모든 실험군이 자극을 받지 않은 쪽보다 높은 농도를 나타내고 있는데 이는 정상임신군의 착상부위(antimesometrium)가 비착상부위(mesometrium)보다 P₄ 수용체 농도가 높으면서 ALPase 활성 역시 높았던 결과(Kim, 1992)와 일치하는 결과로 이는 본실험의 가임신 유도가 효과적이었다는 것과 인위적자극(trauma)도 정상배아와 같은 자극을 주어 자궁내막조직 분화에 효과적인 영향을 미쳤다는 것으로 사료된다.

이는 탈락막 형성 유발에 trauma가 효과적이라

는 것과 특히 progesterone의 영향이 크다는 것을 시사하는 결과이다. 이러한 결과는 Yochim(1975)이 progesterone은 자궁으로 하여금 착상을 준비하게 하고 임신을 유지하도록 하는데 결정적 역할을 한다고 한 결과와도 일치하는 결과이다. 본실험을 통하여 본인이 행한 가임신 유도 방법, 즉 자궁경부를 자극(tapping, 120회/분)하여 가임신을 유도한 방법과 자궁각에 배아 아닌 인위적 자극(oil주입 ; 0.1ml/개체)을 주어 탈락막(decidua)을 유발시킨 방법이 효과적이라는 것과 P₄가 탈락막 형성에 효과적이라는 것을 확인할 수 있었으며 이러한 연구결과는 정상임신군과 가임신군의 자궁조직에서 ALPase 활성을 측정 한 이전의 연구결과와도 상응하는 것이다. 이는 P₄의 작용기작은 표적세포 핵내 수용체에 결합된 후 유전인자를 활성화하여 필요한 단백질을 합성, 대사작용을 활발하게 하여 배아발생을 조절하는 환경여건을 갖추게 될 것이라는 것을 재확인해준 결과이다.

결 론

초기배아 발생에 미치는 환경요인이 되는 자궁조직 분화의 작용기전을 규명하고자 가임신을 유도한 흰쥐 자궁의 탈락막 형성에 미치는 여러 요인을 조사하였다.

배아 이외 인위적 자극(trauma)을 주고 난소 호르몬 estradiol(E₂)와 progesterone (P₄)을 처리한 후 혈청내 E₂, P₄ 농도를, 그리고 인위적 자극(trauma)을 가한 자궁과 자극을 주지 않은(non-trauma) 자궁조직 세포핵에서 P₄ 수용체를 측정하였다.

가임신 제9일 혈청내 E₂ 농도가 Intact 대조군과 정상임신 제9일 농도와 유사하였으며 E₂ 처리군에서 E₂ 농도가 가장 높아서 대조군과의 비교치가 73.27%를 나타내었다. P₄ 농도 역시 P₄ 처리군에서 가장 높아서 대조군과의 비교치가 92.93%이었다.

자궁내막 조직세포핵의 P₄ 수용체 농도가 인위적 자극을 받은 쪽의 모든 실험군에서 자극을 받지 않은 대조군에 비해 높게 나타나고 있다.

이는 탈락막 형성 유발에 trauma가 효과적이라는 것과 특히 P₄의 영향이 크다는 것을 시사한다.

인 용 문 헌

- Aitken RJ: Changes in the protein content of mouse uterine flushings during normal pregnancy and delayed implantation, and after ovariectomy and oestradiol administration. *J Reprod Fert* 1977, 50, 29-36.
- Finn CA, Martin L: Hormone secretion during early pregnancy in the mouse. *J Endocrinol* 1969, 45, 57-65.
- Kane MT, Carney EW, Ellington JE: The role of nutrients, peptide growth factors and co-culture cells in developmet of preimplantation embryos in vitro. *Theriogenology* 1992, 38, 297-313.
- Kim SR, Kang SG, Ryu KJ, Cho WK: Estrogen and progesterone levels in peripheral plasma and the concentration of nuclear estradiol receptor in uterine endometrium at the early pregnant rats. *The Ewha Med J* 1983, 6, 261-268.
- Kim SR : The effects of ovarian steroid hormones on the alkaline phosphatase activity in the luminal epithelial and stromal cells of early pregnancy rat uterus. *Kor Res Inst Better Living* 1986, 37, 183-193.
- Kim SR, Choi GJ: A study on the differentiation of the reproductive organs at early pregnant rats. *The Ewha Med J* 1990, 13, 127-138.
- Kim SR: A study on the differentiation of the implantation sites in the pseudopregnant rat uterus. *Kor J Zool* 1991, 32, 479-490.
- Kim SR, Yoon YD, Kim MK: The effect of progesterone on differentiation of implantation sites during early embryonic development of the rat. *Kor J Zool* 1992, 35, 526-533.
- Odor DL, Gaddum-Rosse P, Rumeley RE: Secretory cells of the oviduct of the pig tailed monkey, *Macaca nemestrana*, during the menstrual cycle and after estrogen treatment. *Am J Anat* 1983, 166, 149-172.
- Psychoyos A: The hormone interplay controlling egg implantation in the rat. In: *Adv Reprod Physiol* (2nd ed), London: Logos-Academic, 1979, 257-278.
- Rosenblum IY, Farber M, Ramos K, Pritchard ML: Hormonal signalling mechanism: the role of protein phosphorylation in early development. In: Rosenblum IY, Heyner S, eds. *Growth factors in mammalian development*. New York: CRC Press, 1989, 33-46.
- Stone SL, Huckle WR, Oliphant G: Identification and hormonal control of reproductive tract-specific antigens present in rabbit oviductal fluid. *Gamete Res* 1980, 3 169-177.
- Sutton R, Nancarrow CD, Wallace ALC, Rigby NW: Identification of an oestrus-associated glycoprotein in oviductal fluid of the sheep. *J Reprod Fert* 1989, 72, 415-422.
- Telford NA, Waltson AJ, Schultz GA: Transition from maternal to embryonic control in early mammalian development. *Mol Reprod Dev* 1990, 26, 90-100.
- Yang BK, Yang X, Foote RH: Effect of growth factors on preimplantation mouse embryos. *J Reprod Fert* 1993a, 85, 575-582.
- Yang BK, Yang X, Foote RH: Effect of growth factors on morula and blastocyst development of in vitro matured and in vitro fertilized bovine oocytes. *Theriogenology* 1993b, 40, 521-530.
- Yochim JM: Development of the progestational uterus. *Biol Reprod* 1975, 12, 106-133.
- Yoon YD: The hormonal levels of the short luteal phase in Korean women:(I) LH, FSH, estradiol and progesterone. *J Basic Sci*, 1981, 1, 154-166.