

Rat의 성주기에 따른 난포의 수와 형태변화

이 의 주 · 광 수 동 *

경상대학교병원 조직병리과
경상대학교 수의과대학, 동물의학연구소 *
(1999년 1월 29일 접수)

Numerical and morphologic changes of ovarian follicles in each stage of estrus cycle in rats

Yoi-joo Lee, Soo-dong Kwak *

*Department of Histopathology, Gyeongsang National University Hospital
Institute of Animal Medicine, College of Veterinary Medicine, Gyeongsang National University **
(Received Jan 29, 1999)

Abstract : This study was designed to investigate the number of the growing and mature follicles in each stage of estrus cycle in mature rats.

Eighteen mature rats(Sprague-Dawley, initially 190~230gm) were randomly allotted into 4 groups(proestrus, estrus, metestrus, and diestrus) according to estrus cycles.

The uteri and ovaries of rats were collected and then alternative sections of paraffin embedding ovaries were stained with H-E. Numbers of large, middle and small follicles or only large and middle follicles from secondary and tertiary follicles were investigated by LM photography of preparations.

Small follicles were defined as secondary follicles with 2~5 cell layers of granulosa cells surrounding the oocyte, and middle follicles were defined as secondary follicles with more than 5 cell layers or with early signs of antral cavity or with more than one small cleft on either side of the oocytes and large follicles were defined as tertiary follicles with a single medium or large antral cavity.

The number of follicles in a pair ovary per rat was appeared to be ranged from 207 to 370 and the mean number of these follicles was 270.4 ± 52.6 and the mean number of follicles per ovary was 134.9 ± 32.0 .

The mean number of large, middle and small follicles per ovary was appeared to be 16.4 ± 4.4 ($12.2 \pm 3.3\%$), 36.2 ± 8.6 ($26.8 \pm 6.4\%$), and 82.7 ± 24.0 ($61.3 \pm 17.8\%$), respectively.

The mean number of large and middle follicles in each stage group of estrus cycle was appeared to be 17.8 ± 2.1 and 38.3 ± 7.4 at proestrus stage group, 15.7 ± 5.2 and 38.0 ± 10.0 at

estrus stage group, 16.5 ± 3.5 and 33.8 ± 7.0 at metestrus stage group, 16.7 ± 5.8 and 29.7 ± 5.5 at diestrus group, respectively.

In histological findings of large follicles during each estrus cycle, the large follicles in proestrus group contain single small antrum, thick granulosa cell layers, and were $300\sim 500\mu\text{m}$ in diameter and were growing follicles with PCNA-positive cells in the granulosa cell layers, and other luteinizing follicles of proestrus cycle stage were decreased in size and were thicker in wall thickness and more luteinized than those in metestrus and diestrus stage groups.

The large follicles in estrus stage group contain thick granulosa cell layers and nonprominent cumulus-oocyte complexes in antrum, and were $400\sim 700\mu\text{m}$ in diameter and were growing follicles with PCNA-positive cells in the granulosa cell layers.

The large follicles in metestrus and diestrus stage groups contain enlarged antrums, thinner layers of walls and prominent cumulus-oocyte complexes, and were $700\sim 950\mu\text{m}$ in diameter, and were nongrowing follicles without PCNA-positive cells or another large follicles contain cells with dark stainability and distinct boundary.

Key words : follicles, numbers, estrus cycles, PCNA, rats.

서 론

동물의 난소에는 많은 난포들을 함유하고 있으며 이들 난포의 난자는 동물의 수정란 이식, 복제동물의 생산 등에 많은 수를 필요하게 되므로 난자를 채취하기 위한 방법과 시기에 대하여 많이 연구된 바 있다¹⁻⁵.

그러나 1회의 성주기에 동원되어 배란되는 난포수의 조사는 대부분은 난소의 표면에 팽출된 난포의 수나 황체의 수로 조사하거나 착상된 배포의 수를 회수하여 추정하게 된다⁶⁻¹⁷. 더우기 랫드나 마우스는 부검후 성숙한 난포수만의 조사도 크기가 너무 작아 육안적 조사가 불가능하다. 더우기 난소 내부에 얼마나 많은 난포가 매 성주기마다 발달이 시작되어 그 중에 몇개가 배란되는지의 대한 조사는 과배란 유기 등 난자를 수집하여야 할 여러가지 연구에 중요한 근본이 된다. 그러나 랫드나 마우스에서 발달하는 난포수의 정확한 조사는 난소의 전체 조직의 연속절편을 통하여 관찰하여야 하는 어려움이 있어 거의 이루어지지 않고 있다.

동물에 성호르몬으로 과배란을 유기할 때 많은 난자가 배란되나 배란난자의 수가 많아질수록 그중에 불량한 난자의 율은 더 높아진다. 그래서 난소내 정상난포와

퇴축난포 또는 난포낭종을 가능한 초기에 현미경적으로 구별하려고 여러가지 방법이 연구된 바 있다. 이들 방법은 난포 및 난자의 형태학적, 생화학적 염색성 등에 대하여 연구된 바 있으나 그 중에도 주로 조직학적 방법이 가장 많이 응용되고 있다. 퇴축난포의 조직학적 구별은 난포내 과립세포의 불규칙한 배열과 상호균열, 핵농축, 난포강내 부유, 투명대의 불규칙한 형태, 난포막의 비대 및 불규칙한 형태 등의 소견으로 규정하고 있다¹⁸⁻²⁰. 그러나 실제 조직학적 관찰에서는 한계가 불명확한 점이 너무 많고 퇴축이 일어나는 초기에는 정상난포와 구별이 불가능하다.

근래에는 증식세포 핵의 항원(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)에 대한 항체인 상업용 PCNA 항체(mAb)나 bromodeoxyuridine의 mAb를 적용하여 면역조직화학적 방법으로 증식세포만을 염색할 수 있는 방법이 개발되어 상처치유 연구, 암의 연구 등에 이용되고 있다²¹⁻²³.

본 연구는 정상 랫드에서 개체별 매 성주기별로 진행되는 난포의 형태와 수의 변화를 조사하고 성장난포는 과립막세포가 분열증식하며 퇴축난포는 증식하지 않는 점을 착안하여 PCNA 항체에 의해 성주기에 따라 나타나는 배란 대상 큰 난포들에 대해 정상난포 여부를 조사한 바를 보고코자 한다.

재료 및 방법

실험동물 선발 : 임신경력이 없는 성숙단계의 랫드 암컷(Sprague-Dawley, SD, 190~230gm) 20두에서 질상피의 도말검사로써 4~5일의 정상적 성주기가 2회 이상 계속 되는 것을 대상으로 하였다.

H-E 염색에 의한 관찰 : 각 성주기에 도달한 랫드를 ether로 마취하여 4% neutral buffered paraformaldehyde로 관류하고 개복하여 양측 난소와 자궁을 채취한 후 주위 지방조직을 제거하고 10% 중성 formalin으로 재고정하고 난소 전체를 5~6 μ m 정도의 두께로 paraffin 격 연속절편을 만들어 H-E 염색을 실시하여 성주기별로 큰 난포들의 형태를 관찰하는 한편 난소내 난포의 수를 조사하기 위하여 난소조직절편 4~5개 마다 현미경의 최저배율(6.25~10 \times)의 시야로 전체면의 현미경 사진을 촬영한 후에 다시 현미경 하에서 각 조직내 나타난 2차 난포 이상에서 난포의 크기에 따라 랫드 12두수의 난소는 소난포(2~4층의 과립막세포를 가진 2차 난포), 중난포(5층 이상이면서 과립막세포들 사이에 난포열이 있거나 없는 2차 난포), 대난포(난포열이 모여서 하나의 큰 난포강이 형성된 3차 난포와 성숙된 3차 난포)로 구분하고 8수의 난소는 중난포와 대난포만을 대상으로 난포의 위치를 현미경 사진과 대조하며 그려 넣고 전체 난포의 수를 분류하여 집계하였다.

면역염색에 의한 관찰 : 앞의 H-E 염색법과 같은 방법으로 paraffin 절편을 만들어 면역조직화학적 방법에 따라 1차 항체는 1:50~1:100으로 희석한 PCNA mAb(Onco-gene Science)를, 2차 항체는 1:50~1:100으로 희석한 goat anti-mouse IgG(Sigma)를, 3차 항체는 mouse PAP(Sigma)를 각각 1:50~1:100배 액으로 희석하여 사용하거나 또는 2차 항체부터는 Vectastain elite ABC kit(Vector Lab)를 사용한 후 발색제는 DAB substrate kit(Vector Lab)를 사용하여 발색토록 한 후 hematoxylin으로 대조염색을 하여 황갈색으로 발색된 과립막세포를 보유한 난포를 정상난포로 간주하였다.

결 과

정상적으로 발정주기가 계속되고 있는 SD 랫드에서 성주기별, 개체별로 발달하고 있는 난포의 수와 형태의

차이를 알아보기 위하여 난소 전체를 paraffin 격 연속절편을 만들어 H-E 염색을 한 후 난포의 크기에 따라 3단계로 나누어 그 수를 조사하고 난포형태를 비교 관찰하였던 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

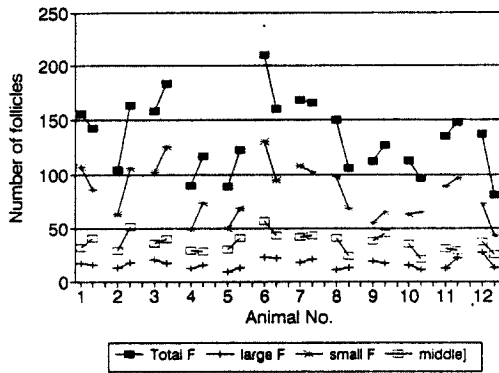
성주기별로 대난포와 중난포의 평균수는 Graph 1과 같이 발정전기는 17.8 ± 2.1 개와 38.3 ± 7.4 개였고, 발정기는 15.7 ± 5.2 개와 38.0 ± 10.3 개였고, 발정후기는 16.5 ± 3.5 개와 33.8 ± 7.0 개였고, 발정정지기는 16.7 ± 5.8 개와 29.7 ± 5.5 개였다.

Graph 1. Numbers of follicles per ovary in each stage of estrus cycle. proest : proestrus, metest : metestus, diestr : diestr, F: follicle.

개체별 양측 난포의 수는 Graph 2와 같이 최고 370개에서 최소 207개의 범위로 이 평균은 270.4 ± 52.6 (mean \pm SD)개였고, 난소당 난포의 수는 최소 81개에서 최고 210개의 범위로 이 평균은 134.9 ± 32.0 개였고 각 개체별

Graph 2. Numbers of follicles per rat.

차이는 최대 163개의 차이가 있었고 양측 난소의 차이는 Graph 3과 같이 2~86개의 범위로 그 평균은 30.0 ± 23.9 개였다. 난포들 중에 난포의 크기별 수는 난소당 대난포는 16.4 ± 4.4 개($12.2 \pm 3.3\%$), 중난포는 36.2 ± 8.6 개(26.8 ± 6.4



Graph 3. Comparison of follicle numbers in a pair ovary per rat.

%), 소난포는 82.7 ± 24.0 개($61.3 \pm 17.8\%$) 였다.

난소내 배란의 대상이 되는 대난포들에 대해 성주기별로 조직학적 차이를 조사한 바 발정전기에서는 전단계의 황체화 하는 난포는 크기가 작아지고 황체화가 더 진행되었고 새로 발달하는 난포는 크기가 $300\sim 500\mu\text{m}$ 정도로 하나의 작은 난포강이 형성되고 PCNA 양성반응세포가 많이 출현하여 성장이 왕성한 난포로 인정되었다(Fig 5).

발정기에는 큰 난포들은 과립막 세포벽의 세포층의 수가 10~30층 정도로 가장 두텁고 난구가 난포강내에 완전 돌출하지 않은 편이고 난포의 직경은 $400\sim 700\mu\text{m}$ 정도 였다(Fig 1). 면역염색에서 PCNA 양성반응세포가 관찰되고 있어 이 단계의 난포는 과립막세포 증식이 계속되며 성장이 진행되고 있는 것을 알 수 있었다(Fig 6).

발정후기와 발정정지기에는 난포강이 증대되고 난포벽이 얇아져서 과립막세포층이 5~20층으로 되고 난포의 크기가 가장 커서 직경이 $700\sim 950\mu\text{m}$ 정도 였고(Fig 2~4) 면역염색에서 발정후기에는 일부의 대난포에서 PCNA 양성반응세포가 출현하였으나 대부분의 대난포에서는 관찰되지 않았고 발정정지기에는 거의 관찰되지 않아 성장이 정지되고 있는 상태였고(Fig 7~8) 이 단계로 이행하는 초기에는 극소수의 난포에서는 핵의 붕괴, 융해현상도 관찰되었다. 일부는 세포의 염색성이 짙어져 세포경계가 명확해졌고 난포벽과 난포강의 경계가 명확해지고 황체세포화 단계로 되고 있었다.

이상에서 발정전기와 발정기에는 큰 난포들의 성장이 진행되고 있었고 발정후기와 발정정지기에는 난포가 최대의 크기에 도달하여 과립막세포의 증식이 일어나지

않고 난포강이 확대되고 난포벽이 팽대된 상태이거나 과립막세포의 황체세포화가 일어나고 있었다.

고 찰

난포의 분류는 난포의 크기, 과립막세포의 층수, 난포강의 유무, 난포의 퇴축여부 등에 따라 다양하게 분류하고 있다. 일반적으로 난포의 크기에 따라 원시난포, 1차 난포, 2차 난포, 3차 난포로 분류하며 원시난포와 1차 난포는 편평상피에서 입방상피로 변화하는 단계의 한계를 구별하기가 곤란하여 1차 난포로 포함하는 경우가 많다. 본 조사에서는 성장이 시작된 2차 난포 이상을 대상으로 하여 소난포와 중난포 및 대난포의 3종으로 구분하여 분류 조사하였다.

난소내에 함유된 난포수에 대하여는 보고자에 따라 조사방법에 따라 차이가 많다. 한쪽 난소의 함유된 난포수에 대하여는 Douglas *et al*⁷은 mink에서 2차 난포는 127.2 ± 23.3 개에서 223.0 ± 33.0 개, 3차 난포는 17.7 ± 4.1 개에서 57.3 ± 14.0 개 였다고 하였고 Kaur와 Guraya⁹은 Mole 랫드에서 난소당 87.6 ± 11.9 개에서 111.0 ± 11.6 개 였다고 하였고 Indian Mole 랫드에서 108.0 ± 5.7 개 내지 152.6 ± 28.6 개 였다고 하였고 Butcher와 Kirkpatrick-Keller⁶은 SD 랫드에서 난소당 307~356개 였다고 한 바 있다. 본 조사에서는 랫드의 각 성주기에서 난소당 난포수의 평균은 134.9 ± 32.0 개로 Douglas *et al*⁷의 보고와 Butcher와 Kirkpatrick-Keller⁶의 보고 보다는 낮은 수치이나 Kaur와 Guraya⁹의 보고와는 유사하였다.

성주기별로 배란되는 난포의 수를 정확히 알기는 불가능하나 일반적으로 모든 큰 성숙난포가 배란될 것으로 믿고 있다. Van Cappellen *et al*¹⁵은 Wistar 랫드에서 성주기당 120개 강난포가 동원되어 그중 10% 정도(12개)가 배란되며 발정전기와 발정기에는 대난포가 증가하고 발정정지기에는 대난포가 배란된다고 하였고 Wiesak *et al*¹⁶은 도축장 돼지 난소에서 임신 12, 20, 30일과 발정 12일째에 2mm 이상 되는 난포수는 차이가 없었다고 하였다.

1회에 배란되는 난포수를 보통 황체나 난관에서 회수한 난자의 수로써 배란된 난포의 수를 추정하게 된다. 난소당 황체의 수에 대해서는 랫드에서 Guerre *et al*⁸은 20.5 ± 2.1 개, Meyer *et al*¹¹은 임신 6일째 $11.6\sim 13.8$ 개, Meredith *et al*¹⁰은 임신 9일째 14.1 ± 0.4 개에서 15.3 ± 0.9 개 범위였다고 하였고 난자와 태아의 수에 대하여서는

Shiota *et al*¹⁴는 랫드에서 마리당 발정시 채취한 난자의 수는 18.5 ± 2 개 였으나 임신 10일째는 태아수는 15.4 ± 0.3 개로 감소하였다고 하였다. 본 조사에서는 난소당 대난포의 수는 16.4 ± 4.4 개로 위 황체의 수와 유사하였다.

모든 대난포가 전부 착상되어 배란되지 않을 가능성도 있으므로 난자와 태아의 수는 황체의 수보다 적고 태아의 수는 난자의 수보다 적을 가능성이 많다. 한 등¹⁷도 마우스에서 황체의 수보다 난자의 수가 적었다고 한 바 있다. 또 황체의 수를 난자나 태아의 수에 비교할 때는 황체수는 한쪽 난소에 발생된 수이고 난자와 태아의 수는 양쪽 난소에서 발달한 수이므로 2배수한 수와 비교해야 한다.

성주기별 난포의 수의 차이에 대하여는 Kaur와 Guraya⁹은 성숙한 랫드에서 강난포의 크기에는 언급없이 강난포의 수가 발정전기 12.5 ± 2.5 개, 발정기에는 14.7 ± 1.2 개, 발정후기 7.0 ± 2.1 개, 발정정지기 16.3 ± 2.5 개 였고 임신 중에도 14~30개의 강난포가 있었다고 하였고 Butcher와 Kirkpatrick-Keller⁶는 SD 랫드에서 발정정지기에는 작은 난포($70 \sim 110 \mu\text{m}$)가 증가하고 발정기에는 큰 난포($> 400 \mu\text{m}$)가 증가한다고 하였고 Wiesak *et al*¹⁶는 돼지에서 성주기때 보다는 임신중에 큰 난포가 더 많다고 하였고 Pedersen *et al*¹⁹은 마우스에서 임신기간과 성주기 동안에도 중단없이 매일 14~19개의 난포가 발달을 시작하여 성장과 퇴축이 계속되고 있다고 하였다.

본 조사에서는 성주기별 대난포의 수는 15.7개에서 17.8개로 성주기마다 전체 대난포의 수의 변화는 적었다. 이러한 결과는 성주기별로 난포의 크기변화가 주이고 수의 변화는 개체에 따라 차이가 있음을 추정할 수 있다.

성주기별 대난포의 크기변화에 대하여는 Van Cappellen *et al*¹⁵은 Wistar 랫드에서 발정기는 $255 \sim 350 \mu\text{m}$ 크기의 난포가, 발정정지기에는 $350 \sim 575 \mu\text{m}$ 크기의 난포가 많았고 $575 \mu\text{m}$ 이상 가장 큰 난포들은 발정정지기와 발정 전기에 있고 배란은 발정정지기에 된다고 하였다.

난포의 퇴축에 관하여는 Butcher와 Kirkpatrick-Keller⁶는 SD 랫드에서 $100 \mu\text{m}$ 이하이거나 $400 \mu\text{m}$ 이상의 난포는 퇴축율이 낮고 발정기에는 큰 난포는 퇴축하는 것이 거의 없다고 하였고 Nicoll¹³는 성장하는 난포는 방선관이 뚜렷하다고 하였고 Nayudu *et al*¹²는 건강한 난포는 성장속도가 빠른 난포이고 과립막세포의 배열이 잘된 난포라고 하였다.

본 조사에서는 발정기에는 대난포의 크기가 $400 \sim 700 \mu\text{m}$ 로 과립막세포층이 두텁고 난구가 완전 돌출하지 않았고 PCNA 양성반응세포를 보유하고 있어 발달이 계속하고 있는 난포임을 알 수 있었다. 발정후기와 발정정지기의 대난포는 난포강이 확대되어 난포벽이 더 좁아졌고 양성반응세포의 보유가 없어 배란 직전이거나 과립막세포의 염색성이 짙고 세포경계가 더 명확하여 황체화 하고 있는 단계로 생각되었다.

결론

정상적으로 성주기가 계속되고 있는 SD 랫드에서 성주기별 발달하고 있는 난포의 크기에 따라 그 수를 조사하고 난포형태를 비교 관찰하였던 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

개체별 양측 난소의 평균 난포수는 최고 370개에서 최소 207개의 범위로 이 평균은 270.4 ± 52.6 개 였고 난소당 난포의 평균수는 134.9 ± 32.0 개 였고 난포수의 최대 차이는 개체별로는 163개, 각 개체의 양측 난소의 차이는 86개 였다. 난소당 난포의 크기별 수는 대난포는 16.4 ± 4.4 개($12.2 \pm 3.3\%$), 중난포는 36.2 ± 8.6 개($26.8 \pm 6.4\%$), 소난포는 82.7 ± 24.0 개($61.3 \pm 17.8\%$) 였다.

성주기별로는 대난포와 중난포의 수는 발정전기에는 17.8 ± 2.1 개와 38.3 ± 7.4 개 였고, 발정기는 15.7 ± 5.2 개와 38.0 ± 10.3 개 였고, 발정후기는 16.5 ± 3.5 개와 33.8 ± 7.0 개 였고, 발정정지기는 16.7 ± 5.8 개와 29.7 ± 5.5 개 였다.

성주기별로 배란의 대상이 되는 큰 난포의 조직학적 차이를 조사한 바 발정전기에서는 전단계의 황체화하는 난포는 크기가 작아지고 난포벽이 두터워지고 황체화가 더 진행되었고 새로 발달하는 난포는 난포강이 형성되고 직경이 $300 \sim 500 \mu\text{m}$ 정도 였고 PCNA 양성반응세포가 많이 출현하여 성장이 왕성한 난포였다.

발정기에는 큰 난포들은 과립막세포벽의 세포층이 두텁고 난구가 난포강내에 완전 돌출하지 않은 편이고 난포의 직경은 $400 \sim 700 \mu\text{m}$ 정도이며 면역염색에서 PCNA 양성반응세포가 출현하여 난포벽 세포의 증식이 계속되는 성장난포였다.

발정후기와 발정정지기에는 난포강이 증대되고 난포벽이 얇아졌고 난구가 난포강내에 돌출하고 난포의 직경은 증대되어 $700 \sim 950 \mu\text{m}$ 정도 였고 면역염색에서 PCNA 양성반응세포가 출현하지 않는 성장이 정지된 난포이거나

나 세포의 염색성이 짙어지고 경계가 명확해졌고 난포 었다.
벽과 난포강의 경계가 명확해져 황체세포화 단계로 되

Legends for figures

- Fig 1. In a ovary of estrus stage, many large follicles with thick granulosa cell layers and nonprominent cumulus-oocyte complexes in antrum are seen. H-E. Bar = 656 μ m.
- Fig 2. In a ovary of metestrus stage, many large follicles with enlarged antrum, thinner or a little thick layers of walls are seen. H-E stain. Bar = 656 μ m.
- Fig 3. Higher magnification of upper area in Fig 2. H-E stain. Bar = 404 μ m.
- Fig 4. In a ovary of diestrus stage, several large follicles with large antrum and a little thick layers of luteinizing granulosa cells are seen. H-E stain. Bar = 656 μ m.
- Fig 5. In ovary of proestrus stage, two growing middle follicles with more numbers of PCNA-positive cells in the granulosa cell layers are seen. Immunostain using PCNA antibody. Bar = 164 μ m.
- Fig 6. In a ovary of estrus stage, a growing large follicle(left) and a growing small follicle with PCNA-positive cells, and a atretic large follicle(right) are seen. Immunostain using PCNA antibody. Bar = 82 μ m.
- Fig 7. In a ovary of metestrus stage, several atretic or growing large follicle without or with PCNA-positive cells are seen. Immunostain using PCNA antibody. Bar = 410 μ m.
- Fig 8. A higher power of the upper middle area in Fig 7. A growing large follicle with PCNA-positive cells and a atretic large follicle without these cells in ovary of metestrus stage are seen. Immunostain using PCNA antibody. Bar = 164 μ m.

참 고 문 헌

1. Billig H, Chun SY, Eisenhauer K. Gonadal cell apoptosis: hormone-regulated cell demise. *Human Reprod Update*, 2(2):103-117, 1996.
2. Bo WJ, Krueger WA, Rudeen PK. Effects of ethanol on superovulation in the immature rat following pregnant mare's serum gonadotropin(PMSG) or PMSG and human chorionic gonadotropin treatment. *Biology of Reproduction*, 28:956-96, 1983.
3. Bo GA, Hockley DK, Nasser LF. Superovulatory response to a single subcutaneous injection of follitropin-V in beef cattle. *Theriogenology*, 42:963-975, 1994.
4. Braw RH, Tsafiriri A. Effect of PMSG on follicular atresia in the immature rat ovary. *J Reprod Fert*, 59:267-272, 1995.
5. Yamamoto M, Ooe M, Kawaguchi M. Superovulation in the cow with a single intermuscular injection of FSH dissolved in polyvinylpyrrolidone. *Theriogenology*, 41:747-755, 1994.
6. Butcher RL, Kirkpatrick-keller D. Patterns of follicular growth during the four-day estrus cycle of the rat. *Biol Reprod*, 11:280-286, 1984.
7. Douglas DA, Pierson RA, Murphy BD. Ovarian follicular development in mink(*Mustela vison*). *J Reprod Fert*, 100:583-590, 1994.
8. Guerre EF, Clark M, Muse KN. Intrabursal administration of protein kinase or proteinase inhibitors effects on ovulation in the rat. *Fertil Steril*, 56:126-133, 1991.
9. Kaur P, Guraya SS. Follicular growth and kinetics during the estrus cycle, pregnancy and postpartum in the indian mole rat. *Am J Anat*, 166:469-482, 1983.
10. Meredith S, Butcher RL. Role of decreased numbers of follicles on reproductive performance in young and aged rats. *Biol Reprod*, 32:788-794, 1985.
11. Meyer GT, Bruce NW. Quantitative cell changes and vascularization in the early corpus lutein of the pregnant rat. *Anat Rec*, 197:369-374, 1980.
12. Nayudu PL, Osborn SM. Factors influencing the rate of preantral and antral growth of mouse ovarian follicles *in vitro*. *J Reprod Fert*, 95:349-362, 1992.
13. Nicoll ME, Racey PA. Follicular development, ovulation, fertilization and fetal development in tenures. *J Reprod Fert*, 74:47-55, 1985.
14. Shiota K, Seong HH, Noda K. 20 α -hydroxysteroid dehydrogenase activity in rat placenta. *Endocrine J*, 40(6):673-681, 1993.
15. Van Cappellen WA, Osman P, Meijs-Roelofs HAM. Model of antral follicle dynamics during the 5-day cycle in rats based on measurement of antral follicle inflow. *J Reprod Fert*, 99:57-63, 1993.
16. Wiesak T, Hunter MG, Foxcroft GR. Ovarian follicular development during early pregnancy in the pig. *Am Reprod Science*, 29:17-24, 1992.
17. 한용만, 강만중, 이철상 등. 사람 성장 호르몬 유전자 발현하는 형질전환 생쥐의 불임성. 가축번식학회지, 16(3):225-237, 1992.
18. Chiras DD, Greenwald GS. Analysis of ovarian follicular development and thymidine incorporation in the cyclic golden hamster. *Anat Rec*, 157:309-317, 1980.
19. Pedersen T, Peters H. Follicle growth and cell dynamics in the mouse ovary during pregnancy. *Fertil Steril*, 22(1):42-52, 1971.
20. 김종용, 김성인, 윤용달. 생쥐, 쥐 및 돼지의 난소내 난포의 폐쇄에 관한 조직화학적 연구. 한국가축번식학회지, 16(2):165-173, 1992.
21. 고편옥, 광수동. 성 hormone이 rat 자궁발달에 미치는 영향에 대한 proliferating cell nuclear antigen 항체의 면역조직화학적 연구. 대한수의학회지, 37(2):281-289, 1997.
22. 광수동. 17 β -estradiol이 progesterone target cell 분포에 미치는 영향에 대한 면역조직화학적 연구. 2. 면역조직화학적 방법에 의한 증식세포수의 영향에 대하여. 대한수의학회지, 36(1):101-108, 1996.
23. 박성식, 광수동. Progesterone이 rat 자궁과 난소의 증식세포 분포에 미치는 영향에 대한 면역조직화학적 연구. 대한수의학회지, 35(2):217-228, 1995.