韓國受精卵移植學會誌(2003) 第 18 卷 第 2 號
Korean J. Emb. Trans. (2003) Vol. 18, No. 2, pp. 163~169

〈연구노트〉

성선기능과 IGF

장규태† · 윤성일 · 현병화 · 성환후[1]
한국생명공학연구원 영장류자원실

The Ovarian IGF System

K. T. Chang†, S. I. Yun, B. H. Hyun and H. H. Seong[1]
Laboratory of Primate Research, Korea Research Institute Bioscience and Biotechnology

Ⅰ. 서 론

포유동물에 있어서 난소의 기능은 난포의 발육과 함께 수반되는 난자의 배출, 황체형성 및 임신의 성립·유지로 집약되어진다. 또한 성스테로이드 호르몬(sex steroid hormone)의 분비기관으로서, 즉 암컷으로서 quality of life를 보존·유지하는 의미로서 최근에는 강조되고 있다.

난소 기능의 중요한 조절인자는 하수체 전엽에서 유래하는 gonadotropin 이라는데 대하여 이견은 없지만, 최근 난소 주변에서 분비되어지는 다양한 조절인자가 gonadotropin과 협조하여 난소기능을 조절하고 있다는 사실이 잘 알려져 있다. 이러한 조절인자들은 난포의 발육상황에 따라 각각 반응하고 gonadotropin과 함께 난포의 증식이나 기능분화에 아주 밀접하게 관련되어 작용하는 것으로 사료된다. 본 원고에서는 insulin like growth factor (IGF)의 난소 기능조절에 관하여 보고된 내용을 정리하였다.

Ⅱ. 본 론

1. 난포발육에 있어서 IGF-1

난포는 원시난포로부터 recruitment되어, 약 3번의 성주기에 걸쳐 발육되어지지만, 99.9%의 난포는 발육의 다양한 과정을 거치면서 폐쇄난포로 되어지며, 겨우 0.1%의 난포만이 주석난포로서 배란에 도달하게 된다. 난소에 있어서 국지적으로 존재하고 있는 인자가 이러한 난포의 선택과 발육에 관여하고 있으며, 최근 랫드의 난소에 IGF system에 관하여 많이 보고되고 있다.

2. 난소에 있어서 IGF-1 및 수용체의 발현과 조절계

랫드(rat)나 돼지(porcine)에서는, 발육의 stage에 관계하는 발육난포의 과립막세포에는 IGF-1의 m-RNA가 고농도로 발현하고 있지만(Hammond 등, 1985; Samaras 등, 1992), 폐쇄난포에서는 IGF-1의 발현량이 현저하게 감소하고 있고, 난포의 발육·유지에는 IGF-1의 지속적인 발현이 필요한 것으로 알려져 있다. 한편, 사람의 경우 난소에 있어서 IGF-1의 발현은 거의 관찰되지 않아, 포유동물 중에서도 종에 따라 난소 IGF-1 system에 다소 차이가 있는 것으로 사료된다. 난소에 있어서 IGF-1의 발현은 FSH(follicle-stimulating hormone), LH (luteinizing hormone)등의 하수체 호르몬이나 estrogen 및 성장호르몬에 의하여 촉진되어지는 것으로 보고하고 있다(Hsu와 Hammond, 1987; Hammond 등, 1988). 그리고 IGF-1의 type-I receptor는 과립막세포, 협막간질세포(theca interstitial cells) 및 난소에 있어서 mRNA와 단백질로서 발현이 되어질 뿐만 아니라, FSH, LH, β_2-adrenergic substance, prostaglandin E_2 등의 cAMP(cyclic adenosine 3',5'-

[1] 농촌진흥청(International Technical Cooperation Center, Rural Development Administration, Suwon 441-707, Korea)
† Correspondence : E-mail : changkt@kribb.re.kr

monophosphate)를 활성화 시킨 인자에 의하여 up regulation 되어지는 것으로 보고되고 있다(Adashi 등, 1988; Hernandez 등, 1988; Parmer 등, 1991).

3. IGF-1의 생리학적 작용

1) 세포증식 작용

과립막세포수는 난포기 초기의 원시난포로부터 성숙난포 기간에 걸쳐 비교적 단기간에 증가한다. FSH나 estrogen이 대표적인 증식촉진물질로 알려져 있지만, 난포기 초기에는 이러한 호르몬의 농도가 비교적 낮고, 국소적인 증식인자의 존재가 추측되어지고 있다. 최근 IGF-1이 EGF(epidermal growth factor)나 FGF(fibroblast growth factor)와 함께 과립막세포의 증식에 촉진적으로 작용한다는 것이 잘 알려져 있으며, insulin도 이와 같이 증식촉진적으로 작용하지만, 난포내 농도를 비교해 보면 오히려 IGF-1이 생리적 의의가 높으며, insulin의 *in vitro* system에서의 증식작용은 IGF-1 수용체를 경유하여 작용할 가능성이 높다.

2) 과립막세포의 기능분화에 미치는 영향

IGF-1 단독으로 과립막세포의 기능분화에 미치는 영향은 proteoglycan이나 inhibin의 분비 촉진작용에 한정되어 있다(Adashi 등, 1988; Resnick 등, 1998). 그렇지만, FSH의 존재하에서는 다음과 같이 수반되어지는 FSH의 여러 작용을 증폭시킨다는 사실이 알려져 있다(그림 1).

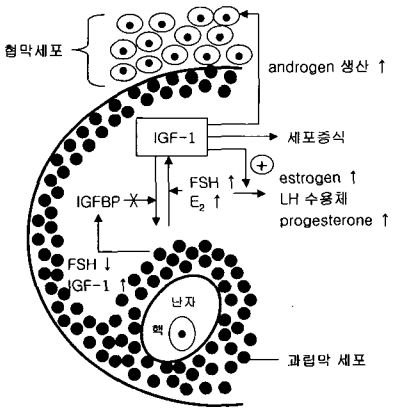

그림 1. 과립막 세포의 있어서 IGF-1의 작용

(1) Aromatase의 활성

Aromatase는 estrogen 분비에 있어서 key-enzyme으로 알려져 있지만, 과립막세포계 배양계에 있어서, FSH에 의하여 유도되어진 aromatase 활성은 IGF-1의 동시첨가에 의하여 5배 이상 증가한다고 보고되고 있다(Adashi 등, 1986; Choi 등, 1996). IGF-1과 FSH의 상승작용에 대한 한 일례로서, IGF-1과 FSH의 cAMP 분비 작용을 증강시키는 것으로 알려져 있다.

(2) LH 수용체의 유도

과립막세포는 난포발육의 과정에서 LH 수용체의 발현이 증가하고, 배란현상에 이어 일어나는 황체형성에는 충분한 LH 수용체의 발현에 필수불가결한 인자로 알려져 있다. 종전에는 FSH가 LH 수용체 유도에 주요한 인자로 작용한다고 인식되고 있었지만, IGF-1이 FSH에 의하여 LH 수용체를 유도한다고 보고되고 있다(Adashi 등, 1988; Adashi와 Resnick, 1987).

(3) Progesterone의 분비

IGF-1은 estradiol이나 FSH와 상승효과를 발휘하고, progesterone 분비를 촉진하는 작용도 가지고 있다. 이러한 mechanism은 progesterone 합성의 중요한 step의 한 과정인 cholesterol side chain cleavage 활성을 높여주면서, LDL(low-density lipoprotein)에 의하여 혈중으로부터 유리되어진 sterol 기질의 재합성이 증가되어지는 것으로 알려져 있다(Veldhuis와 Rodgers, 1987; Sekar 등, 2000).

3) 협막간질세포(TIC)에 대한 작용

IGF-1은 단독으로 협막세포에 있어서 progesterone이나 androgen의 분비를 높여주며, 또한 hCG(human chorionic gonadotropin)에 의하여 자극되어진 progesterone, androstendione, estradiol 및 testosterone의 분비를 증강시키는 작용도 가지고 있다.

4. 황체와 IGF-1

사람이나 소의 황체에는 IGF-1 수용체가 존재하고 있다. FSH로 전처리한 과립막세포는 LH나 β_2-

adrenergic substance에 의하여 progesterone 분비가 자극되어지지만, IGF-1은 이러한 효과를 보다 증대시킴으로서 황체기능의 활성작용을 가지는 것으로 알려져 있다. 그리고, 최근의 임상연구 결과에 의하면 배란유도제로 알려져 있는 clomiphene 투여에 의하여 황체세포의 IGF-1 수용체가 증가한다는 것이 밝혀졌다. 이러한 clomiphene은 배란유도 효과 이외에 황체기능부전증에 있어서도 progesterone 분비를 촉진하는 작용이 있는데, 이러한 mechanism은 황체조직에 있어서 IGF-1 수용체의 증량 효과가 관여하고 있다는 것을 의미한다. Oxytocin은 황체조직에서 분비되어져, luteolytic한 기능을 발휘하는 것으로 추정되고 있는데, 이때 IGF-1은 oxytocin 분비를 증대하여 황체의 life span을 조절하는 것으로 추정되고 있다(Schams 등, 2001) .

5. IGF-2와 난소

사람에 있어서는 과립막 세포 및 협막세포에 있어서 IGF-1의 발현은 잘 알려져 있지만, IGF-2는 미성숙한 antral follicle의 협막세포와 주석세포의 과립막 세포에서 강하게 발현되고 있으며, 사람의 경우에 있어서는 IGF-1보다는 오히려 IGF-2가 중요하게 작용하고 있는 것으로 알려져 있다. IGF-2의 수용체는 각 stage별에 따른 난포의 협막세포와 과립막세포의 쌍방에 발현되고 있다(El-Roeiy 등, 1993; El-Roeiy 등, 1994). 이상과 같이 미성숙한 antral follicle에서 IGF-2는 협막세포에 관하여서는 *autocrine*으로, 과립막세포에 있어서는 *paracrine*으로 작용하고, 주석세포의 과립막 세포에 있어서는 autocrine으로 작용한다고 알려져 있다.

6. IGFBP와 난소

IGFBP(insulin like growth factor binding protein)는 혈청 중이나 난포액 중에 존재하고 있으며, IGF의 작용을 조절하고 있는 것으로 보고되어 있다(Ui 등, 1989). *In vitro*에 있어서 IGFBP-2, 3, 4, 5 및 6이 과립막세포의 *steriodgenesis*를 제어하는 것으로 알려져 있으며, 난소에 있어서 IGFBP는 IGF-1의 작용을 제어하고 있을 가능성이 높다고 보고하고 있다(Erickson 등, 1994). 현재 IGFBP는

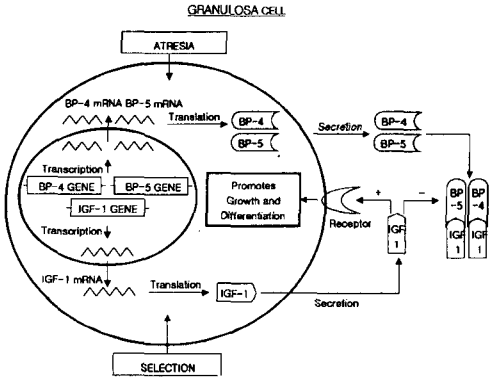

그림 2. 난포발육 및 폐쇄에 있어서 IGF system의 역할

십수종이 알려져 있지만, 전술한 바와 같이 6종류 IGFBP subtype이 난소에 있어서의 국소적인 역할에 관하여서는 랫드에서 얻어진 보고들을 종합하여 특히 IGFBP-6까지 도표화하였다(그림 2).

1) IGFBP-1

양수로부터 추출되어진 GH 비의존성의 단백질로 알려져 있으며, 사람에서는 성인 liver, 태반 탈락막, 자궁내막, 태아의 liver 등에서 mRNA의 발현이 보고되어 있다. 한편 랫드 난소에서는 검출되어 있지 않지만 사람에서는 황체 과립막 세포에서 검출되어져, hCG에 의하여 분비가 증가되는 것으로 알려져 있다. IGFBP-1은 조직 특이적으로 발현되며, 특히 임신중의 혈중에서 최고치를 나타내며, 주로 야간에서부터 다음날 아침까지 peak를 나타낸다(Eisenhauer 등, 1995)

2) IGFBP-2

랫드 BRL-3A(rat liver cell line) 세포주에서 처음으로 분리 · 추출되어졌으며, TIC가 분화형으로 되어 2차 난포후기부터 3차 난포기 이후에 걸쳐서 발현되어 분화형 TIC의 molecular marker로 잘 알려져 있다. 배란후 TIC가 황체 협막세포로 되면 IGFBP-2는 소실한다. 특히, 랫드에서 하수체를 적출한 liver의 IGFBP-2의 mRNA는 증가하지만, GH의 mRNA 수준은 변화하지 않는 것으로 나타나, 별도의 인자가 regulate하고 있는 것으로 보고하고 있다(Kutoh 등, 1995).

3) IGFBP-3

성숙 랫드에서는 황체의 luteolysis에 의하여 IGFBP-3의 mRNA가 증가되나, IGF-1의 저해 작용에 의하여 progesterone 합성을 억제하는 것으로 알려져 있다. 사람의 혈중 IGFBP-3, 2 및 1의 농도는 각각 100 nM/L, 5 nM/L 및 2 nM/L로서 IGFBP-3는 중요한 결합 단백질로서 기능을 가지고 있다. 혈중에는 7.5 kDa의 IGF-1 및 IGF-2 (gamma-subunit)가 53 kDa의 BP-3 (beta-subunit)와 결합하고, 산(acid)에 불안정한 84 kDa의 단백질 (alpha-subunit)과 결합하여 150 kDa의 복합체를 형성하고 있다(그림 3 및 4). 혈중 IGFBP-3는 IGF-1과 같이 성성숙(puberty) 전에는 낮은 수준이나 점차 증가하기 시작하여 성성숙기(puberty)에 이르면 peak에 도달하며, 또한 GH 의존성으로 알려져 있다(Baxter외 Dai, 1991).

4) IGFBP-4

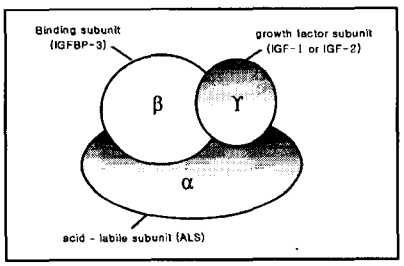

그림 3. 혈액 중에서의 3량체 모델

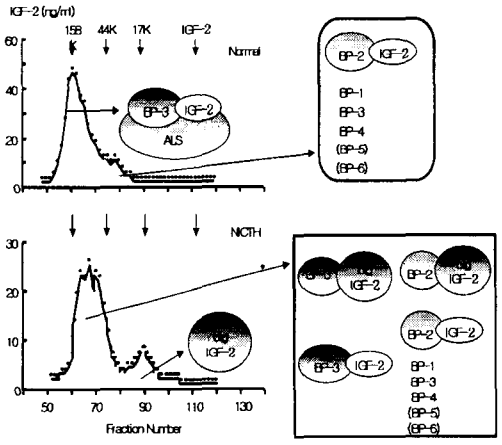

그림 4. NICTH에서의 혈중 IGF-II의 용출 pattern

IGFBP-4는 사람의 골수 세포주(TE-89)로부터 IGF-1의 작용을 억제하는 단백질로서 발견되어 랫드에서는 난포액 및 혈청으로부터 분리·추출되었다. 한편, IGFBP-4의 mRNA는 난포강을 가진 비교적 성숙한 폐쇄난포(arretic antral follicle)와 황체에서 발현되며, 발육난포, 난(ova) 협막세포에서는 발현되지 않아 폐쇄난포에 IGFBP-5와 함께 세포사(apoptosis)에 관여하는 것으로 보고되고 있다 (Wandji 등, 1998).

5) IGFBP-5

랫드에서는 혈청, 사람에 있어서는 골수세포로부터 1991년에 분리·동정되어진 BP(binding protein)이다. IGFBP-5는 세포외 막(extracelluar matrix)에 주로 발현되며, 난포강을 가지고 있지 않은 미성숙 폐쇄난포(atretic preantral follicle)와 atretic antral follicle의 과립막 세포에서 발현되어 미성숙 난포의 폐쇄에 관계하고 있으며, 한편 FSH는 과립막 세포 유래의 BP-5 protease 활성을 유도하는 것으로 알려져 있다. 랫드에 있어서 kidney>lung>heart>stomach>intestine 순으로 발현된다(Onoda 등, 1995; Liu 등, 1996).

6) IGFBP-6

랫드의 과립막 세포에 있어서 IGFBP-6은 협막간질 세포나 난소내의 혈관 평활근에서 발현되나 기능은 잘 알려져 있지 않다. 다른 BP에서 나타나는 FSH에 의한 steroid 합성을 억제하는 작용으로서 IGFBP-6은 극히 낮다고 알려져 있다(Suh 등, 1994). 특히, IGFBP-6의 경우 난소에 있어서 그 역할은 다른 BP에 비하여 아직 잘 알려져 있지 않다.

7. 다낭포성 난포 증후군(PCOS)과 IGF

PCOS(polycystic ovary syndrome)는 무배란으로서 난소기능부전으로 인하여 불임, 비만 및 남성화를 수반하는 증후군으로서, 난소가 다낭포 형성으로 인하여 비대하여 있다. 내분비학적으로는 gonadotropin 중 특히, 혈중 LH 수치가 높게 나타나고 LH의 LHRH에 대한 반응성으로 분비가 항진되어 있었다. 그리고 testosterone, androstendione, dehydroepiandrosterone sulfate (DHAS) 등의 androgen

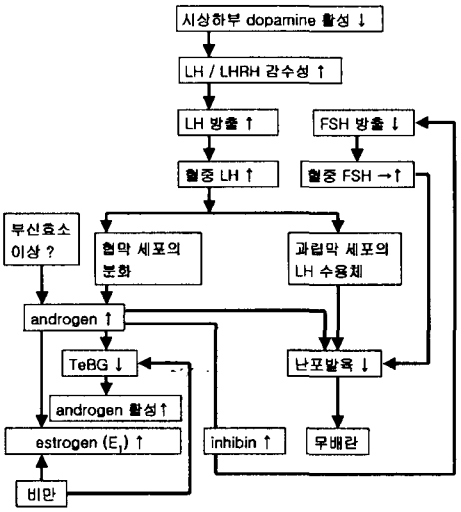

그림 5. PCOS의 병태

이 상승하는 것이 특징이다. 이러한 증세에 있어서 난소기능부전은 puberty전에 발병되어 지속되는 경우가 많으며, 내당능이 저하하고 있는 경우도 있으며, insulin의 많은 분비량이 난소의 협막세포의 증식을 촉진함으로서 androgen의 과잉분비가 난포의 정상적인 성숙을 억제하여 무배란을 일으키는 것으로 추측되고 있다(Ohyama 등, 1997). 또한 PCOS의 일부는 혈중 IGF-1의 분비량이 높게 나타나지만, IGFBP-1의 혈중 수준은 비만을 수반한 PCOS 경우에는 오히려 낮게 나타나는데 이러한 원인은 과잉 분비된 insulin에 의하여 IGFBP-1의 분비가 억제되기 때문이다. 그리고 IGF-1이 PCOS 병태에 미치는 영향에 대하여서는 아직 불투명한 부분이 많다. 한편, Ohyama 등(1997)은 insulin 자체도 난소에 있어서 androgen 분비를 항진시키지만, IGF-1 수용체를 up-regulation 함으로서 IGF-1의 작용이 활성화되어 androgen 분비를 촉진시킬 가능성도 있다고 하였다(그림 5).

Ⅲ. 결 론

IGF, IGF 수용체 및 IGFBP는 포유동물의 다양한 조직에서 분비하여 다양한 기능을 가지고 있으나 생식선에서 분비하여 생식내분비의 기능에 중요하게 작용하고 있는 것으로 알려져 있다. 특히, 난소의 기능조절에서는 난소의 일부분에서 분비되어, paracrine/autocrine으로 난소기능에 다양한 조절인자로서 작용하고 있다. 난포는 성주기에 반응하여 단기간 내에 증식함과 동시에 기능이 분화되어 성숙배란을 일으킨다. 이와 같이 난소기능에 있어서 복잡한 난포발육의 mechanism 제어현상에는 gonadotropin에 의한 조절만으로 불충분하여, IGF와 같이 국소적으로 존재하고 있는 인자들의 미세한 조절기능이 복잡하게 관여하고 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

Hammond JM, Baranao JL, Skaleris D, Knight AB, Romanus JA and Rechler MM. 1985. Production of insulin-like growth factors by ovarian granulosa cells. Endocrinology, 117(6) :2553 - 2555.

Samaras SE, Hagen DR, Shimasaki S, Ling N and Hammond JM. 1992 Expression of insulin-like growth factor-binding protein-2 and -3 messenger ribonucleic acid in the porcine ovary: localization and physiological changes. Endocrinology, 130(5):2739-2744.

Hsu CJ and Hammond JM. 1987. Gonadotropins and estradiol stimulate immunoreactive insulin-like growth factor-I production by porcine granulosa cells *in vitro*. Endocrinology, 120(1) :198-207.

Hammond JM, Hsu CJ, Klindt J, Tsang BK and Downey BR. 1988. Gonadotropins increase concentrations of immunoreactive insulin-like growth factor-I in porcine follicular fluid *in vivo*. Biol. Reprod., 38(2):304-308.

Adashi EY, Resnick CE, Hernandez ER, Svoboda ME and Van Wyk JJ. 1988. Characterization and regulation of a specific cell membrane receptor for somatomedin-C/insulin-like growth factor I in cultured rat granulosa cells. Endocrinology, 122(1):194-201.

Hernandez ER, Resnick CE, Svoboda ME, Van Wyk JJ, Payne DW and Adashi EY. 1988.

Somatomedin-C/insulin-like growth factor I as an enhancer of androgen biosynthesis by cultured rat ovarian cells. Endocrinology, 122(4): 1603-1612.

Parmer TG, Roberts CT Jr, LeRoith D, Adashi EY, Khan I, Solan N, Nelson S, Zilberstein M and Gibori G. 1991. Expression, action, and steroidal regulation of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-I receptor in the rat corpus luteum: their differential role in the two cell populations forming the corpus luteum. Endocrinology, 129(6):2924-32.

Resnick CE, Fielder PJ, Rosenfeld RG and Adashi EY. 1998. Characterization and hormonal regulation of a rat ovarian insulin-like growth factor binding protein-5 endopeptidase: an FSH-inducible granulosa cell-derived metalloprotease. Endocrinology, 139(3):1249-1257.

Adashi EY, Resnick CE, Svoboda ME, van Wyk JJ, Hascall VC and Yanagishita M. 1986. Independent and synergistic actions of somatomedin-C in the stimulation of proteoglycan biosynthesis by cultured rat granulosa cells. Endocrinology, 118(1):456-458.

Choi D, Putowski LT, Fielder PJ, Rosenfeld RG, Rohan RM and Adashi EY. 1996. Characterization and hormonal regulation of granulosa cell-derived insulin-like growth factor binding protein-4. J. Soc. Gynecol. Investig., 3(3):145-151.

Adashi EY, Resnick CE, Hernandez ER, May JV, Knecht M, Svoboda ME and Van Wyk JJ. 1988. Insulin-like growth factor-I as an amplifier of follicle-stimulating hormone action: studies on mechanism(s) and site(s) of action in cultured rat granulosa cells. Endocrinology, 122(4):1583-1591.

Adashi EY and Resnick CE. 1987. Prolactin as an inhibitor of granulosa cell luteinization: implications for hyperprolactinemia-associated luteal phase dysfunction. Fertil. Steril., 48(1):131-139.

Veldhuis JD and Rodgers RJ. 1987. Mechanisms subserving the steroidogenic synergism between follicle-stimulating hormone and insulin-like growth factor I (somatomedin C). Alterations in cellular sterol metabolism in swine granulosa cells. J. Biol. Chem., 262(16):7658-7664.

Sekar N, Garmey JC and Veldhuis JD. 2000. Mechanisms underlying the steroidogenic synergy of insulin and luteinizing hormone in porcine granulosa cells: joint amplification of pivotal sterol-regulatory genes encoding the low-density lipoprotein (LDL) receptor, steroidogenic acute regulatory (stAR) protein and cytochrome P450 side-chain cleavage (P-450scc) enzyme. Mol. Cell Endocrinol., 159: 25-35.

Schams D, Kosmann M, Berisha B, Amselgruber WM and Miyamoto A. 2001. Stimulatory and synergistic effects of luteinising hormone and insulin like growth factor 1 on the secretion of vascular endothelial growth factor and progesterone of cultured bovine granulosa cells. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 109(3):155-162.

El-Roeiy A, Chen X, Roberts VJ, LeRoith D, Roberts CT Jr and Yen SS. 1993. Expression of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-II and the IGF-I, IGF-II, and insulin receptor genes and localization of the gene products in the human ovary. J. Clin. Endocrinol. Metab., 77(5):1411-1418.

El-Roeiy A, Chen X, Roberts VJ, Shimasakai S, Ling N, LeRoith D, Roberts CT Jr and Yen SS. 1994. Expression of the genes encoding the insulin-like growth factors (IGF-I and II), the IGF and insulin receptors, and IGF-binding proteins-1-6 and the localization of their gene products in normal and polycystic ovary syndrome ovaries. J. Clin. Endocrinol. Metab., 78

(6):1488-1496.

Erickson GF, Li D, Sadrkhanloo R, Liu XJ, Shimasaki S and Ling N. 1994. Extrapituitary actions of gonadotropin-releasing hormone: stimulation of insulin-like growth factor-binding protein-4 and atresia. Endocrinology, 134(3): 1365-72.

Eisenhauer KM, Chun SY, Billig H and Hsueh AJ. 1995. Growth hormone suppression of apoptosis in preovulatory rat follicles and partial neutralization by insulin-like growth factor binding protein. Biol. Reprod., 53(1):13-20.

Ui M, Shimonaka M, Shimasaki S and Ling N. 1989. An insulin-like growth factor-binding protein in ovarian follicular fluid blocks follicle-stimulating hormone-stimulated steroid production by ovarian granulosa cells. Endocrinology, 125(2):912-916.

Kutoh E, Schwander J and Margot JB. 1995. Cell-density-dependent modulation of the rat insulin-like-growth-factor-binding protein 2 and its gene. Eur. J. Biochem., 234(2):557-562.

Baxter RC and Dai J. 1994. Purification and characterization of the acid-labile subunit of rat serum insulin-like growth factor binding protein complex. Endocrinology. 134(2):848-852.

Baxter RC and Martin JL. 1989. Structure of the Mr 140,000 growth hormone-dependent insulin-like growth factor binding protein complex: determination by reconstitution and affinity-labeling. Proc. Natl. Acad. Sci., USA. 86(18): 6898-6902.

Baxter RC. 1991. Physiological roles of IGF-binding proteins. In Mordern Concepts of Insulin-like Growth Factors (edited by Spencer EM), Elsevier, New York, p. 371.

Wandji SA, Wood TL, Crawford J, Levison SW and Hammond JM. 1998. Expression of mouse ovarian insulin growth factor system components during follicular development and atresia. Endocrinology, 139(12):5205-5214.

Onoda N, Li D, Mickey G, Erickson G and Shimasaki S. 1995. Gonadotropin-releasing hormone overcomes follicle-stimulating hormone's inhibition of insulin-like growth factor-5 synthesis and promotion of its degradation in rat granulosa cells. Mol. Cell Endocrinol., 110: 17-25.

Liu YJ, Tsushima T, Onoda N, Minei S, Sanaka M, Nagashima T, Yanagisawa K and Omori Y. 1996. Expression of messenger RNA of insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins (IGFBP1-6) in placenta of normal and diabetic pregnancy. Endocr. J., 43 Suppl.: S89-91.

Suh DS, Ooi GT and Rechler MM. 1994. Identification of *cis*-elements mediating the stimulation of rat insulin-like growth factor- binding protein-1 promoter activity by dexamethasone, cyclic adenosine 3',5'-monophosphate, and phorbol esters, and inhibition by insulin. Mol. Endocrinol., 8(6):794-805.

Ohyama T, Sato M, Niimi M, Hizuka N and Takahara J. 1997. Effects of short- and long-term dexamethasone treatment on growth and growth hormone (GH)-releasing hormone (GRH)-GH-insulin-like growth factor-I axis in conscious rats. Endocr. J., 44(6):827-835.

(접수일: 2003. 6. 15/ 채택일: 2003. 8. 3)