

Endometrial Development and Its Role for Implantation

울산대학교 의과대학 산부인과학교실

김 정 훈

I. 서 론

자궁내막은 자궁강을 덮고 있는 기능성 점막으로서, 생식기 여성에 있어 이의 주요 존재 목적은 착상하고자 하는 배아를 수용하고 보호함으로써 임신을 유도, 유지시키는 것이라 할 수 있다. 자궁내막은 호르몬의 주기적 변화에 반응하여 주기적인 성장, 분화, 탈락을 반복하는 glandular epithelium과 간질 (stroma)로 구성되어 있다. 자궁내막의 주기적 변화는 배아를 수용하기 위한 준비단계라 할 수 있다. 이 과정에서 적절한 시기에 배아가 존재하여 embryonic signal을 모체에 보내게 되면 자궁내막은 배아를 수용할 수 있는 형태 및 생화학적 상태로 변신하게 되나, embryonic signal이 없는 경우에는 자궁내막은 탈락의 길로 접어들게 되며, 이는 배아의 수용을 위한 새로운 준비를 위한 전단계인 것이다. 자궁내막의 주기적 변화 및 decidualization은 estrogen과 progesterone과 같은 steroid hormone에 의하여 주도되나, 이외의 성장인자들 (growth factors)과 cytokines 등도 이 과정에서 필수적인 요소들로 생각된다. 이러한 모든 인자들이 조화롭게 생성, 변화되어야만 배아의 attachment (apposition과 adhesion), intrusive penetration, 태반의 형성에 이르는 착상 과정이 성공적으로 이루어 질 수 있는 것이다. 자궁내막의 decidualization에 있어 탈락막 세포 (decidual cell)는 trophoblast의 침투능을 조절하고, 배아를 모체에 의한 면역학적 반응에 대하여 보호하며, 배아에 대한 구조적 지지를 하는 등의 기능을 수행할 것으로 추정된다. 그러므로 착상시기에 있어 불충분한 decidualization은 불임 및 유산과 관련될 수 있다. 이외의 착상을 위한 자궁내막의 모든 변화 과정에 있어서도 불충분하거나 비정상적인 발달 및 변화는 정상적인 착상에 장애를 초래할 수 있을 것이다. 따라

서 자궁내막의 주기적 변화 및 배아의 수용을 위한 이의 변신과정에서의 형태학적, 세포생물학적, 생화학적 양상을 보다 폭넓게 이해하는 것은 궁극적으로 불임증의 진단 및 치료에 있어 새로운 방향을 제시할 수 있는 계기가 될 것으로 사료된다.

II. 정상 배란주기에서의 자궁내막의 변화 (착상을 위한 자궁내막의 준비)

1. 형태학적 변화

(1) 증식기

정상배란주기를 가진 여성에서 자궁내막주기는 배란전의 증식기와 배란후의 분비기로 대별된다. 전반기인 증식기에는 estrogen의 지속적인 작용에 의하여 자궁내막이 점차 두꺼워진다. 증식기 초기의 납작한 형태의 표층 상피세포는 점차 원주형 (columnar)으로 변하며, 짧고, 좁고, 직선상의 자궁내막선 (endometrial gland)은 점차 길어지고, 꼬인 형태로 변화하게 된다. 이러한 변화는 증식기동안 지속되어 증식기말에는 원주형 상피세포는 최대 길이에 도달하며, 상피세포의 핵에서는 pseudostratification의 소견이 관찰된다.

전자 현미경 검사상에서는 다음과 같은 변화들이 관찰된다. 정상 증식기동안에 상피세포는 섬모세포 (ciliated cell)와 작은 microvilli를 가진 비섬모세포 (non-ciliated cell)로 구성된다. Estrogen 영향하에서는 섬모세포의 수가 증가하며, 비섬모세포의 microvilli의 크기와 수가 증가한다 (Borini & Asch, 1993). 증식기 중기 이후로는 골지체 (Golgi body)의 수와 복잡성이 증가하며, mitochondria의 크기와 crest 수가 증가하는 소견을 보인다.

(2) 분비기

분비기의 전반은 상피세포, 특히 zona spongiosa에 존재하는 자궁내막선에서의 변화를 특징

으로 하며, 분비기의 후반은 *predecidual reaction*으로 향하는 간질에서의 조직학적 변화를 특징으로 한다. 난자가 수정되어 배아가 생성되면, 자궁내막의 변화는 탈락막 (*decidua*)을 형성하기 위한 방향으로 진행되지만, 그렇지 못한 경우에는 *stromal reaction*은 퇴행되어 월경이 다시 시작된다. 배란후 약 48시간 즉 월경주기 제 16일째에는 *lipid*와 *glycogen*이 풍부하고 투명한 소공 (*vacuole*)들이 상피세포의 기저부에 나타나기 시작하는데, 이것을 핵하소공 (*subnuclear vacuole*)이라 하며, 이는 배란이 일어났다는 첫째 징후로서 모든 자궁내막선에서 볼 수 있다. 이 소공들은 상피세포의 핵들을 세포의 중간부분으로 이동시켜 정렬하게 됨으로써 *pseudostratification*의 양상을 만든다. 월경주기 제 19일경에는 소공들이 거의 자취를 감추게 되고, 따라서 상피세포의 핵들은 다시 세포의 기저부로 돌아온다. 월경주기 제 19, 20일째가 되면 자궁내막선의 분비기능이 왕성해지기 시작하여 자궁내막선의 강내에서 분비 물질이 관찰되기 시작한다. 월경주기 제 21일째에는 간질의 부종이 나타나며, 그 다음날에 최고에 달한다. 월경주기 제 23일째에는 나선형 소동맥 (*spiral arteriole*)이 현저하게 간질에 나타남을 볼 수 있다. 이 시기에 소동맥 주변의 간질세포의 핵과 세포질은 커지게 된다. 이것이 최초의 *predecidual reaction*인 것이다. 간질의 세포분열이 더욱 왕성해지면서 월경주기 제 25일째에는 처음으로 염중세포들이 나타나기 시작하며, 뚜렷한 *predecidua*를 보인다. 그 다음날에는 백혈구의 침윤이 더욱 뚜렷하게 나타나며, *decidual reaction*이 광범위하게 진행됨을 볼 수 있다. 월경주기 제 27일경에는 *decidua*형태 세포의 *solid sheet*가 형성된다. 임신이 되지 않은 경우 자궁내막 상피세포의 퇴축이 일어나며, 국소적인 괴사와 출혈이 나타나고 이것이 진행되어 간질의 괴사와 탈락이 발생함으로써 월경은 시작된다.

전자 현미경상에서는 분비기동안 *microvilli*의 크기와 수가 감소되며 자궁강내로 표층 세포질의 돌출 (*protrusion*)이 관찰된다. 이 돌출을 *pinopods*'라 하며, 이는 착상을 위한 자궁내막의 준비과정중 하나로 보인다. 섬모세포는 분비기동안 다시 그 수가 감소되는데, 이는 황체호르몬 (*progesterone*)의 영향에 의한 것으로 생각된다 (*Borini & Asch, 1993*).

2. 호르몬 수용체 (receptor)의 변화

Estrogen 수용체는 내막선 상피세포 (*glandular epithelium*)와 간질에 모두 존재하는데, 증식기에 지속적인 증가를 하여 배란무렵 최고치에 달한다. 이후 *estrogen* 수용체는 다시 감소하게 되는데 (*Strauss & Garpide, 1991*) (그림 1), 이는 *progesterone*에 의한 억제효과에 의한 것으로 생각된다. *Progesterone* 수용체의 경우도 증식기동안 내막선 상피세포와 간질에서 지속적인 증가를 하여 배란무렵 최고치에 달한다 (그림 1). 이는 *estrogen*에 의한 *progesterone* 수용체의 유도를 반영하는 현상이다. *Progesterone* 수용체의 경우는 상피세포와 간질에서 이의 발현 양상이 각기 달리 나타난다. 상피세포에서는 *progesterone* 수용체가 증식기동안에는 뚜렷이 나타나나, 이후 급격히 감소하여 분비기 중기까지는 거의 발견되지 않는다. 반면 간질에서는 *progesterone* 수용체가 증식기와 분비기에 걸쳐 내내 다수 존재한다.

HCG/LH 수용체는 상피세포, 간질, 혈관의 평활근 및 내피, 탈락막 등에 모두 존재하는데 증식기에 비하여 분비기에 뚜렷이 다수 존재한다. 혈관의 평활근 및 내피에서의 이들의 존재 의미는 확실하지는 않으나, 자궁으로의 혈류를 조절하는 역할을 하리라 추정되기도 한다. 성장호르몬 수용체는 임신 제 1 삼분기동안 탈락막에서 발견된다. 성장호르몬 수용체의 세포내 존재분포나 월경주기에 따른 변화 양상에 대하여는 아직 잘 알려져 있지 않으나, 이의 mRNA는 자궁내막에서 발견된다. 성장호르몬은 자궁내 혈류의 조절, 자궁내막 세포의 발달 등에 관여하리라 추정된다. 최근 난소 반응저하군인 불임환자 등에서 과배란유도를 위하여 성장호르몬을 병합투여하는 치료법이 개발된 이후, 성장호르몬이 자궁내막에 미치는 영향에 대하여 많은 관심이 집중되고 있으나 아직 명확히 알려져 있지 않다.

3. 성장인자 (growth factor), cytokines 및 이들 수용체의 변화와 기능

(1) Insulin-like growth factors (IGFs)

IGF-I, IGF-II 모두 저분자량 *peptide*로 세포의 분화를 촉진시키는 *mitogen*으로 알려져 있다. 이들은 표적세포 표면의 특이수용체에 결합하거나, 혈류내에서 순환하거나, 이들 작용을 조절하는 특이 결합단백질 (*binding protein, BP*)에 결합

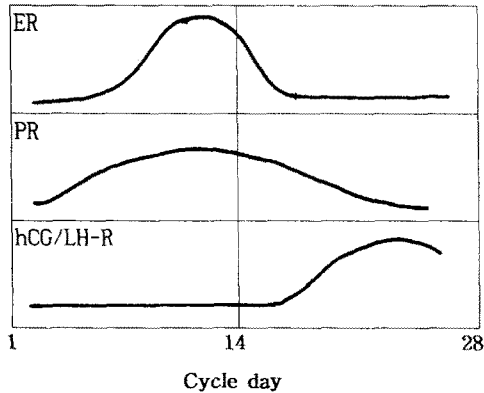


Fig. 1. Cyclic change of steroid and peptide hormone receptors in endometrium. ER ; estrogen receptor, PR ; progesterone receptor, hCG/LH-R ; hCG/LH receptor.

하게 된다. 사람에게 있어 IGF-I의 유전자는 후기 증식기와 초기 분비기의 자궁내막에서 일차적으로 발현되며 (그림 2), 이러한 변화는 혈중 estradiol치와 상관관계를 갖는다 (Giudice, 1994). 이러한 양상은 자궁내막에 있어 IGF-I이 estradiol의 mitotic action에 대한 매개체로 작용하리라는 것을 암시한다. 반면 IGF-II의 유전자는 중기, 말기의 분비기 자궁내막과 임신초기의 탈락막에서 다량 발현된다. 이점은 IGF-II가 월경기 또는 초기 임신동안 자궁내막 조직을 재형성하는 역할을 수행하리라는 것을 암시한다. IGF 수용체는 사람의 자궁내막에 존재하는데, IGF 결합능력 (IGF 수용체와 IGF 결합단백질)은 월경주기와 steroid 호르몬에 따라 변화한다. Type I 수용체 단백질은 월경주기 내내 거의 일정하지만, type I과 type II 수용체에 대한 mRNA는 분비기와 초기 임신동안 다량 발현된다 (그림 3). IGFBP-I은 분비기말과 초기 임신시의 탈락막 즉 탈락막화 자궁내막 (decidualized endometrium)에서 생성되는데, 이는 placental protein-12 (PP-12) 또는 α 1-progestin-associated endometrial globulin (α 1-PEG) 이라는 이름으로도 불리워 왔다. IGFBP-I의 생성은 progesterone, relaxin, insulin, IGF-I, IGF-II 등에 의하여 조절된다. IGFBP-I은 자궁내막과 trophoblast에서 IGF의 활동을 조절한다. 즉 자궁내막과 trophoblast에 존재하는 IGF 수용체에 IGF가 결합하는 것을 방해한다. 이외에도 IGFBP-1은 세포의 이동을 촉진시키고, fibronectin 수용체와 결합한다 (Giudice, 1995). 이러한 현상은 IGFBP-

I이 자궁내막과 trophoblast사이, 이외 다른 세포와 세포사이, 또는 세포와 extracellular matrix (ECM)사이의 상호작용에 영향을 미친다는 점을 암시한다.

(2) Epidermal growth factor (EGF)

EGF는 자궁내막의 상피세포와 간질에서 모두 발견되며, 이는 IGF-I과 더불어 자궁에서의 estradiol 작용에 대한 polypeptide 매개체 (estromedins)로 생각된다 (Nelson et al, 1991). EGF는 강력한 mitogen으로 사람에서 이의 농도는 월경주기에 관계없이 거의 일정한 양상을 보이나 (그림 2), EGF 수용체의 수는 배란직전 최고치에 달하였다, 이후 급격히 감소한다 (Giudice, 1994) (그림 3). EGF는 estradiol 및 progesterone과의 상호작용에 의해 자궁내막 상피세포와 간질의 증식, 분화를 촉진시킨다. 따라서 EGF는 성공적인 decidualization과 착상을 결정하는 중요한 요소라 생각된다 (Carpenter, 1994).

(3) Platelet-derived growth factor (PDGF)

PDGF는 강력한 mitogen으로, 자궁내막의 간질 세포에 존재한다. 이의 농도는 월경주기에 무관하나, 이의 수용체는 월경주기에 따른 차이를 보인다. 즉 PDGF 수용체는 분비기에 비하여 증식기에 더 많은 양이 존재하며, 특히 증식기말에 최고치를 보인다 (그림 3).

(4) Fibroblast growth factor (FGF)

FGF는 angiogenic protein으로, 혈관의 생성을 유발한다. FGF는 자궁내막에 다량 존재하나 월경주기에 따른 변화는 발견되지 않는다.

(5) Transforming growth factor- β (TGF- β)

TGF- β 는 autocrine, paracrine 기전으로 작용하여, 세포의 증식과 분화를 촉진하기도 하고, 억제하기도 한다. TGF- β 는 자궁내막선과 간질에 모두 분포되어 있는데, 이의 mRNA치는 증식기에 가장 낮고 분비기에는 점차 증가하며, 임신초기의 탈락막에서는 분비기에 비하여 약 5배가량 높게 존재한다. 이같은 양상은 TGF- β 가 배아의 착상에 있어 중요한 역할을 수행할 것이라는 것을 시사한다. 모체의 탈락막에서 생성되는 TGF- β 는 cytotrophoblast의 syncytiotrophoblast로의 분화를 촉진시키며, plasminogen activator와 같은 protease와 이의 inhibitor를 조절함으로써 trophoblast의 침투를 조절하는 역할을 하리라 추정된다 (Strickland & Richards, 1992). 또한 자궁내막의 임상 임파구로부터 분비된 TGF- β 는 IL-2의 작용을

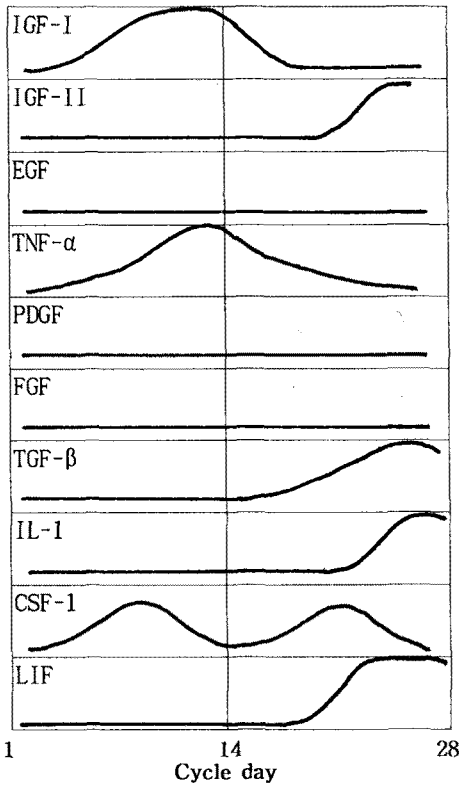


Fig. 2. Relative amounts of growth factors and cytokines in endometrial tissue during the menstrual cycle.

억제하여, IL-2에 의하여 NK 세포가 활성화되는 것을 방지하는 역할을 하는 것으로 보인다 (Mowbray & Dillon, 1992).

(6) Interleukin-1 (IL-1)

IL-1은 자궁내막에서 분비기말에 증가되는 것으로 보인다 (그림 2). 이는 자궁내막 상피세포에서 PGE₂의 생성을 촉진시킬 수 있는 것으로 보인다. 최근 생쥐를 이용한 연구에서 IL-1 수용체의 길항제를 투여한 결과 배아의 attachment가 방해되는 것이 관찰되었다. 이 실험은 IL-1이 배아의 착상에 있어 결정적인 역할을 하리라는 점을 암시한다 (Dang & Polan, 1994). 또한 IL-1은 자궁내막 간질세포에서 IL-6와 같은 다른 종류의 cytokine들의 분비를 유발하기도 하는 것으로 알려져 있다.

(7) Colony-stimulating factor-1 (CSF-1)

사람에서 CSF-1의 농도는 월경주기에 따른 주기적 변화를 보이며, 이의 생성은 estradiol과 progesterone에 의하여 촉진되는 것으로 보인다 (Hunt & Roby, 1994). CSF 수용체 단백질과

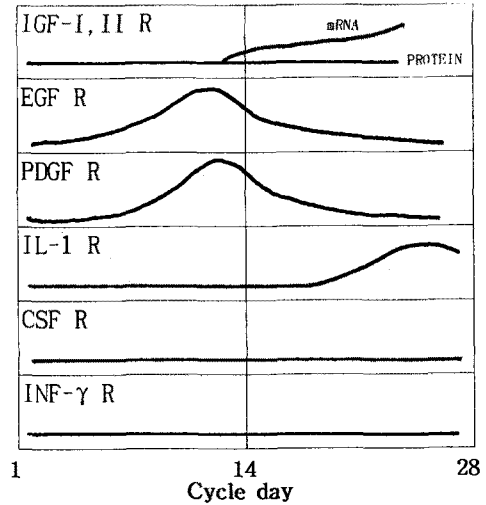


Fig. 3. Relative amounts of growth factor and cytokine receptors in endometrial tissue during the menstrual cycle.

mRNA는 decidual glandular epithelium과 태반에서 다수 발현되며, 임신중에 많은 증가를 보인다. Placental villous core mesenchymal cell에 의한 CSF-1의 생성은 IL-1β에 의하여 촉진된다. 이 사실은 탈락막의 IL-1β가 태반에서의 CSF-1 생성을 조절할 수도 있다는 사실을 시사한다. 또한 CSF-1은 human placental lactogen (hPL)과 hCG의 합성을 조절한다. 따라서 CSF-1은 자궁내막 세포 수의 조절자로서의 역할과 동시에 태반의 성장과 기능에 있어서도 결정적인 역할을 수행하는 것으로 보인다 (Carpenter, 1994 ; Tabibzadeh & Babaknia, 1995).

(8) Interferon-γ (INF-γ)

INF-γ는 활성화된 T 임파구로부터의 산물이며 자궁내막에 존재한다. INF 수용체 역시 자궁내막에 존재하며 월경주기에 따른 변화는 관찰되지 않는다 (그림 3). INF-γ는 자궁내막에서 HLA-DR 분자를 유도하며, 자궁내막 상피세포의 증식을 억제한다. 임파구 집합체내의 활성화된 T 세포는 기저층의 gland 근처에 존재하며 이 활성화된 T 세포는 INF-γ를 생성하므로 기저층 상피세포는 낮은 증식력을 갖는 것으로 보인다. INF-γ는 상피세포의 증식과 상피세포-임파구 상호작용을 조절하는 것으로 보이나, 착상이나 배아 발달과정에서 필수적인 인자는 아닐 것으로 생각된다. 1993년 Dalton 등은 INF-γ를 결손시킨 생쥐에서 가임능력이 손실되지 않았음을 실험적으로

Table 1. Matrix metalloproteinases (MMPs) classified by substrate specificity

MMP	Substrate
Interstitial collagenase (MMP-1)	Type I, II and III collagens
Type IV collagenase (gelatinase) (MMP-2, -9)	Basement membrane collagens
Stromelysins (MMP-3, -7, -10)	Proteoglycans, fibronectin, laminin

보인 바 있다.

(9) Leukemia inhibiting factor (LIF)

LIF는 생쥐에 있어서는 착상에 필수적인 인자로 착상 window의 조절에 있어 중요한 역할을 하리라 생각된다. 이들 유전자가 완전히 결여된 암컷 생쥐의 경우 정상적으로 발달한 포배의 착상에 실패하였다. 이들 생쥐의 자궁에 LIF를 일정하게 투여하였을 경우 착상이 유도됨이 관찰되었다 (Stewart et al, 1992). 이러한 사실은 LIF가 포배의 착상을 유도하고, 성장을 조절하는 기능을 수행할 수 있다는 점을 시사해 준다. 사람의 자궁내막에서도 LIF mRNA, protein이 발견된다. LIF는 증식기의 자궁내막에서는 거의 발견되지 않으나, 분비기에 증가되며 (그림 2), LIF mRNA와 protein은 모두 간질에서보다는 자궁내막선 상피세포에서 주로 발견된다 (Charnock-Jones et al, 1994). LIF를 배아 배양액에 추가 투여시 urokinase-type plasminogen activator (uPA)와 gelatinase B의 분비를 촉진시키는 것으로 생각되며, 이러한 효과는 결국 배아의 착상에 있어 중요한 역할을 수행하는 것으로 추정된다 (Harvey et al, 1995)

4. 자궁내막효소 (endometrial enzymes)

자궁내막 기능층은 월경주기말에 steroid 호르몬의 감소로 인하여 탈락된다. 이 과정은 단백질 분해 효소의 작용, 혈관수축 및 이로 인한 조직의 피사로 인한 현상으로 이해된다. 이때 ECM의 분해는 matrix metalloproteinase (MMP), lysosomal enzyme, plasminogen과 같은 여러 단백질 분해효소들이 복합적으로 작용함으로써 이루어 지는 것으로 생각된다. 한편 자궁내 배아가 존재하여 배아가 모체에 신호를 보내는 경우에 있어서는 이러한 효소들과 이들의 억제자가 새로운 방향으로 상호 복합적으로 작용함으로써 자궁내막은 착상을 준비하게 된다 (Tabibzadeh & Babaknia, 1995).

이들 단백질 분해효소들중 MMP는 자궁내막 간질의 분해에 중요한 역할을 한다. 이 효소와 이의 억제자들은 조직의 정상적 형태형성과 조

직 구조의 유지에 필요한 간질의 합성과 파괴의 균형을 유지하는데 필수적이다. 최근 MMP는 trophoblast와 자궁내막에서도 분비됨이 확인되었다. MMP는 이들 기질 (substrate) 특이성에 의해 세 종류로 분류된다. 즉 interstitial collagenase (MMP-1), gelatinase로도 불리는 type IV collagenase (MMP-2, -9)와 stromelysin (MMP-3, -7, -10)으로 분류된다 (표 1). Matrilysin이라 불리는 MMP-7의 경우 이는 자궁내막의 증식기 중기와 분비기 말기에 나타나는데, 이는 자궁내막조직의 재형성 (remodeling)과 조직의 탈락에 모두 관여하는 것으로 보인다. Gelatinase에는 72kd의 gelatinase A (MMP-2)와 92kd의 gelatinase B (MMP-9)가 있다. 이들 효소는 다른 종류의 MMP에는 존재하지 않는 fibronectin-like domain을 갖고 있어 gelatin의 분해에 상대적으로 매우 유리한 것으로 생각된다 (Martelli & Bischof, 1994). Gelatinase A의 경우는 progesterone의 소퇴에 따라 decidualized endometrial stromal cell에서 분비되는데, 이는 자궁내막세포의 탈락을 유발하는 것으로 알려져 있다. 반면 gelatinase B는 trophoblast의 침투 과정에서 필수적인 역할을 수행한다고 Librach 등 (1991)이 보고한 바 있다. 이렇듯 MMP는 자궁내막의 탈락과 착상을 위한 재형성에 모두 관여하는 것으로 생각된다. Trophoblast 침투 과정에서 MMP는 자궁내막의 기저막과 간질을 분해하여 trophoblast의 이동과 침투가 가능하도록 한다. 이 과정들은 tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP)나 plasminogen activator inhibitor (PAI) 등과 같은 자궁내막인자들에 의하여 조절된다. 따라서 trophoblast의 균형적인 침투 (regulated invasion)가 이루어지는 것으로 보인다 (Tabibzadeh & Babaknia, 1995).

5. 혈관활성화 인자 및 지혈인자

Prostanoids, endothelins, nitric oxide, FGF, platelet-derived endothelial cell growth factor (PD-ECGF) 등과 같은 여러 인자들이 자궁내막의 탈락과 착상을 위한 재형성 과정에서 혈관의 형성,

Table 2. Secretory phase endometrial proteins

Protein	Cell source	Functions
PP-14	Glandular epithelium	Immunosuppressant
IGFBP-1	Decidualized stromal cells	Regulating IGF action; modulating trophoblast invasiveness
ECM proteins	Decidualized stromal cells	ECM-trophoblast interactions
Integrins	Glandular epithelium and decidualized stromal cells	ECM-cell, cell-cell interactions
Prolactin	Decidualized stromal cells	Osmoregulation of amniotic fluid, pulmonary surfactant synthesis regulation, immunosuppressant
Relaxin	Decidualized stromal cells	Stimulation of stromal aromatase activity, collagen breakdown
Uteroglobin-like protein	Decidualized stromal cells	PG metabolism
24 K protein	Glandular epithelium	Unknown
CA-125	Glandular epithelium	Unknown
PAPP-A	Glandular epithelium	Unknown
Mucins	Glandular epithelium	Unknown
Lactoferrin	Glandular epithelium	Unknown

수축, 확장 등의 역할을 수행하는 것으로 알려져 있다.

6. 분비기에서의 자궁내막 단백질

표 2에서 보는 바와 같은 다양한 종류의 단백 질들이 분비기 자궁내막에 존재하며 이들은 대부분 배아의 착상에 기여할 수 있는 물질들로 추정된다.

(1) Placental protein-14 (PP-14)

PP-14은 pregnancy associated endometrial protein (PEP) 또는 alpha-2 pregnancy associated endometrial globulin (α_2 -PEG)으로도 알려져 왔다. 이는 분비기의 자궁내막선 상피세포로부터 분비 되는 주요 산물로서 β -lactoglobulin, bilin-binding protein, retinol-binding protein과 동족체이다. PP-14은 월경주기중 분비기 말에 자궁내막 조직에서 최고치를 보이며, 이는 혈중에서도 역시 같은 시기에 최고치를 나타낸다 (Giudice, 1995). 임신 중에는 제 1 삼분기동안 이의 농도는 더욱 증가 된다. PP-14은 착상 및 임신의 유지에 있어 중요한 역할을 하리라 추정되는데, 즉 착상시 retinol 의 trophoblast로의 이동에 기여하며 (Huhtala et al, 1987), 임신과정에서 면역억제자로서의 기능을 수행할 수 있을 것으로 보인다 (Pockeley et al, 1988 ; Giudice, 1995). 현재까지는 황체기결함을 진단하거나, 임신을 예측함에 있어서의 PP-14의

유용성에 대하여는 아직 연구자들간에 각기 다른 견해를 보이고 있는 실정이나, 향후 이는 자 궁내막의 기능을 평가하는 중요한 지표로 사용 될 가능성이 있는 것으로 보인다.

(2) Insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1)

이는 탈락막화된 자궁내막 간질세포로부터의 주요 산물로서, IGF의 작용을 조절하여 trophoblast의 침투를 조정하는 것으로 보인다 (Giudice, 1994). 이의 혈중 농도는 월경주기에서 는 뚜렷한 변화를 보이지 않으나, 임신시에는 증 가하여 임신 중기에 최고치를 보이고 이후 다시 감소하는 경향이 있다.

(3) Extracellular matrix (ECM) proteins

Laminin, fibronectin, collagen, proteoglycan 등이 있다. 이중 특히 laminin과 fibronectin은 탈락막화 된 자궁내막 간질세포에서 분비되는 물질로 이 들은 포배의 부착과 성장에 중요한 역할을 하며, 침투하는 trophoblast와의 상호작용을 통하여 이 를 조절한다 (Burrows et al, 1995). 3개의 polypeptide chain으로 구성된 laminin은 포배의 부착 에 중요한 역할을 할 것으로 추정되는데, 1989년 Loke 등은 체외에서의 실험을 통하여 사람의 trophoblast가 laminin-coated surface에 보다 잘 부착 하는 것을 관찰한 바 있다. Fibronectin은 Arg-Gly-Asp (RGD) sequence를 가진 단백질로, 이중 한

domain은 collagen에 결합하고 다른 하나는 heparin에 그리고 또 다른 하나는 세포표면에 존재하는 수용체에 결합하게 된다. 따라서 fibronectin은 침투하는 trophoblast와 상호작용을 하여 이들과의 결합을 도울 뿐 아니라 세포의 이동에도 중요한 역할을 한다. 세포와 세포간, 세포와 ECM간의 상호작용, 결합은 여러 종류의 수용체를 통하여 조정된다. 실제로 사람의 trophoblast에서는 fibronectin에 대한 수용체가 발견된다. 유착 수용체 (adhesion receptor) 즉세포유착 분자들에는 몇가지의 중요한 족 (family) 들이 있다 : integrin, immunoglobulin, cadherin, cell adhesion molecules with lactin-like domains, leucocyte

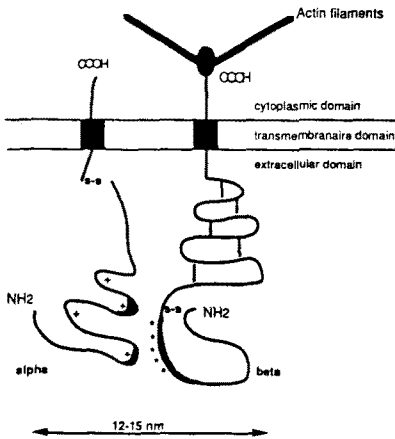


Fig. 4. Structure of integrin.

homing receptors. 이들중 integrin에 대한 연구가 가장 깊게 이루어져 왔다. 이는 α 와 β subunit의 비공유 결합체로 구성된 heterodimeric glycoprotein이다 (그림 4). 이들은 laminin, fibronectin, collagen과 같은 ECM 단백질에 대한 수용체들로

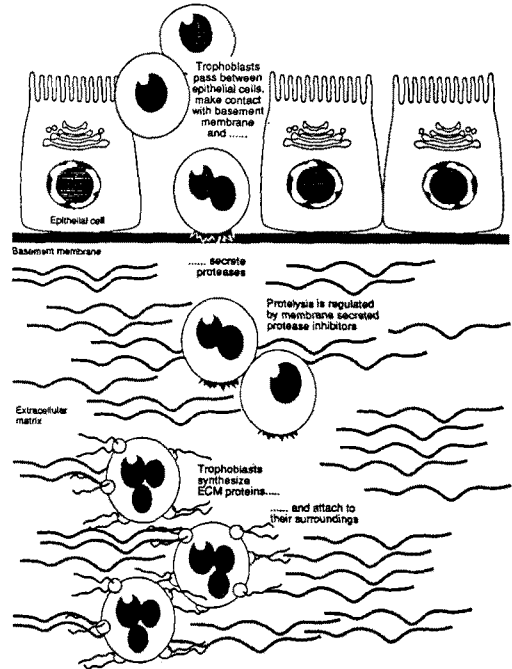


Fig. 5. Process of implantation (attachment and penetration of blastocyst).

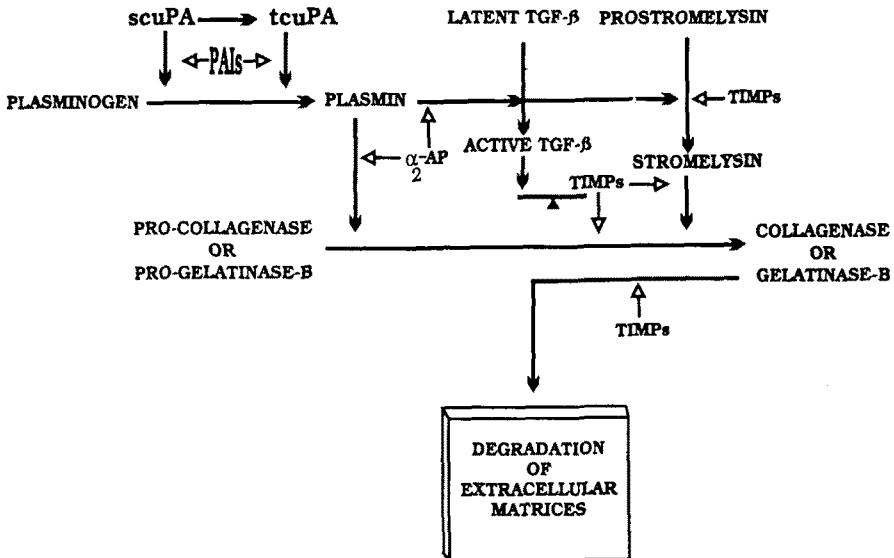


Fig. 6. Molecular pathways involved in the degradation of ECM. solid arrows; stimulation or activation pathways, open arrows; inhibitory pathways.

trophoblast와 같은 세포의 표면에 존재한다. 이들 중 fibronectin 수용체가 제일 잘 알려져 있는데, 모든 integrin은 fibronectin 수용체와 유사한 구조를 가지는 상동 (homologous) 단백질이다. Integrin은 결합단백질의 RGD sequence를 인지하여 이들과 결합하게 된다. 결국 integrin은 세포와 세포사이, 세포와 ECM사이의 결합에 관여하며, MMP에 대한 강력한 조정자의 역할을 하고, 세포의 이동, cytoskeleton의 구성, 세포간의 신호 전달 등에 있어 중요한 기능을 수행할 것으로 보인다 (Hynes, 1987 ; Tabibzadeh & Babaknia, 1995).

III. 착상단계에서의 자궁내막의 변화

착상은 포배와 자궁내막사이의 apposition, adhesion과 trophoblast의 intrusive penetration의 과정을 거쳐 이루어 진다. 이 과정은 시간적 의존성이 있어 정해진 특정한 시기에만 이루어 질 수 있으며, 이외의 시기에는 자궁내막이 불응기의 상태에 들어감으로써 착상이 이루어 질 수 없는 것이다 (Psychoyos, 1986). 이러한 착상이 가능한 특정한 시간대를 자궁내막의 "receptive window"라고 한다. "Receptive window가 언제인지는 아직 확실하게 알려져 있지 않으나, 28일의 월경주기를 기준으로 대략 16-21일쯤 또는 배란후 5일 내지 7일경일 것으로 추정된다. 과배란유도주기의 경우에는 progesterone 투여후 1-4일경이 적절한 "transfer window"에 해당될 것으로 보이나, 과배란유도 약제에 따라 즉 GnRH agonist의 사용유무 등에 따라 차이가 있을 수 있는 것으로 생각된다. 이 "receptive window"를 위해서는 충분한 황체의 기능이 있어야 하며, 이로 인한 충분한 양의 progesterone과 최소한의 estrogen이 존재하여야 한다. 충분한 황체기능의 유지를 위하여 배아는 이미 착상전 단계에서 모체에 신호를 보내는 것으로 생각된다. 이때 배아가 모체에 보내는 신호 물질이 무엇인지에 대하여는 아직 명확히 규명되고 있지 않으나, 사람의 경우 배아로부터 생성된 hCG가 이러한 기능을 수행할 수 있을 것으로 추정된다. 실제로 6-8 세포 인간 배아에서 hCG의 mRNA가 발견되었으며, 착상전 단계의 인간 배아에서 hCG가 분비되는 것이 확인된 바 있다 (Lopata & Hay, 1989). 즉 자궁내막의 주기적 변화는 배아를 수용하기 위한 준비단계라 할 수 있는데, 이 과정에서 적절한 시기에 배아가 존재하

여 신호를 모체에 보내고 모체가 이를 인지하게 되면 자궁내막은 배아가 쉽게 착상할 수 있는 상태로 지속적인 변화를 모색하게 된다.

배아의 수용을 위한 자궁내막의 준비는 배아가 자궁내에 도달하기 전부터 시작되는데, 이러한 준비과정에는 pinopod의 형성, 분비기 자궁내막 단백질 및 cytokines의 발현 등이 포함된다. 이후 배아가 자궁내에 도달하게 되면 자궁내막은 decidualization과 같은 배아의 수용을 위한 변화를 지속적으로 추진하게 되는 것이다.

1. 형태학적 변화

형태학적 변화는 착상전에 이미 자궁내막 상피세포의 apical surface에서 먼저 일어난다. Apical surface의 면적이 증가되고, 상피세포의 표면에는 negative charge를 띤 acid glycoprotein으로 구성된 glycocalyx가 나타난다. 이는 estrogen의 영향으로 생각된다. 분비기초 자궁내막 상피세포의 다수의 곧고 균등한 microvilli들은 곧 그 크기와 수가 작아지며, 불균등한 양상으로 변화하게 된다. 또한 microvilli들은 interdigitation이 증가되어 표면 돌출 (protrusion)의 형태로 나타난다. 이를 pinopods라 하며, pinopods의 출현은 호르몬 의존성으로 주로 progesterone의 영향인 것으로 생각된다. Pinopods는 자궁내 분비물의 endocytosis 및 pinocytosis에 관여한다. 따라서 착상시 자궁강내 분비물들을 제거함으로써 자궁강의 공간을 좁히고, 배아와의 접촉면을 증가시켜 두 세포간의 유착을 증진시키는 역할을 한다. 이 시기는 수정후 약 5-6일후쯤으로 생각되며, 이때부터 착상이 시작되는 것으로 보인다. 이때부터 자궁내막에서는 단백질 합성 등 대사가 증가한다. 이때 생성되는 단백질은 stage-specific protein"으로 배아의 부착에 관여한다 (Aplin et al, 1987).

포배의 착상에 앞서 자궁의 혈관투과성은 국소적인 증가를 하여 간질의 부종을 유도한다. 배아의 착상에 대한 자궁내막의 반응은 종 (species)에 따라 다양하게 나타나나, 이 과정은 공통적으로 나타나는 것으로 보인다. 이후 자궁내막에서는 광범위한 decidualization이 일어난다. Decidualization의 특징은 fibroblastic stromal cell들을 커다란 상피세포 형태의 탈락막 세포로 변형시키는 것이다. 이 탈락막 세포들은 2개이상의 핵을 가지며, 세포질내 다량의 glycogen과 lipid를 함유하고, 많은 수의 lysosome들을 가지며,

rough endoplasmic reticulum을 가지는 세포이다. 또한 이 세포들은 크기의 증가와 gap junction에 의하여 세포간 거리가 가까워지면서 광범위한 세포간 접촉을 이루게 된다. 탈락막 세포에서는 특이한 단백질의 합성이 증가되며, 이들은 착상시 중요한 역할을 하는 것으로 추정된다. 탈락막 세포는 발달하는 배아에 영양을 공급하고, 과도한 trophoblast의 침투로부터 모체의 조직을 보호하며, 주변 배아의 착상 실패와 관련된 유해 효과로부터 배아를 보호하며, 모체에 의한 면역학적 거부로부터 배아를 보호하며, 배아에 구조적 지지를 공급하며, prolactin-like hormone을 분비하는 등의 기능을 수행하는 것으로 추정된다 (Borini & Asch, 1993). 즉 decidualization은 착상하는 배아의 지속적인 성장을 돕도록 유도하는 한 방법으로 생각되며, 사람에서는 착상후 수일이 지나야 완결된다.

2. 생화학적 변화

착상과정에서 steroid 호르몬, 성장인자, cytokine 등은 중요한 역할을 수행하며 이들의 변화와 기능에 대하여는 이미 기술된 바와 같다.

Trophoblast의 attachment부터 penetration에 이르는 과정은 몇가지의 단계를 거치게 된다 (그림 5). 첫번째로 trophoblast와 자궁내막 상피세포간의 상호작용이 일어난다. 착상과정에서 배아가 처음으로 접하는 자궁내막 상피세포는 자궁강내 분비물의 흡수, 착상에 필요한 물질의 분비, 배아의 신호 전달 등과 같은 기능을 갖는다. 한편 배아에서는 PGs, PAF, histamine, LDL receptor-related protein (LRP) 등이 분비되는데, 이러한 물질들은 decidualization 및 배아침투 등을 유발함으로써 착상에 기여하는 것으로 보인다. 착상의 초기단계에서 자궁내막 상피세포에서는 pinopods가 출현하게 되고, 상피세포 표면의 negative charge가 감소하게 된다. 또한 상피세포 표면의 glycocalyx 두께가 감소되어 배아는 보다 자궁내막에 접근하게 된다. glycocalyx의 성분중 saccharide의 lectin binding의 증가와 같은 성분의 변화가 일어나며, 상피세포에서는 stage-specific protein"이 분비된다. Trophoblast는 상피세포 표면과 closer association (<200 Å)을 형성하고, trophoblast와 자궁세포간에는 mature junctional complex가 형성된다. 상피세포와 trophoblast에서는 adhesive glycoprotein의 합성이 이루어 진다. 자궁

내막세포와 탈락막에서는 특이적 substrates와 수용체가 발현되기 시작하며, 곧이어 trophoblast에서는 이 substrates와 수용체들에 대한 ligands가 발현된다. 이같이 adhesion 단계부터는 integrin, immunoglobulin, cadherin, CAMs with lactin-like domains, leucocyte homing receptors 등과 같은 세포유착분자들이 세포와 세포간, 세포와 간질간의 결합에 있어 중요한 기능을 수행하게 된다. 배아는 protease와 같은 효소를 생성하여 이들이 자궁내막 상피세포의 기저막을 침투해 들어갈 수 있도록 돕는 것으로 추정된다. 한편 자궁내막에서는 mouse의 경우 pentasaccharide인 lacto-N-fucopentose-1 (LNF-1)이 발현되는데, trophoblast에서 이에 상응하는 수용체가 발견되는 것으로 보아 LNF-1은 적어도 mouse의 경우에는 착상에 필수적인 물질일 것으로 추정된다 (Kimber & Lindenberg, 1990). 배아로부터 유리된 collagenase는 자궁의 collagen을 분해하는 것으로 보이며, 배아로부터 유리된 PGs는 자궁 관류를 향진시킬 수 있는 것으로 보인다. 말기 포배의 세포간교 (intercellular bridge)에 존재하는 type II collagen과 inner cell mass에 존재하는 fibronectin은 착상을 보조하는 것으로 추정된다.

배아의 penetration이 시작되면서 trophoblast는 자궁내막 상피세포사이에서 끼어서 Laminin, fibronectin, collagen, proteoglycan과 같은 ECM 단백질과 세포유착분자들과 상호작용을 하게 된다. 이 과정은 trophoblast와 ECM간의 결합을 도울 뿐 아니라 배아의 이동에도 중요한 역할을 한다. 즉 착상시 자궁내막 상피세포 기저막과 ECM 구성 물질인 glycoprotein과 glycosaminoglycan의 분해 및 재구성에 관여하며, 이는 trophoblast의 이동과 침투에 있어 필수적이다. ECM의 분해에 있어서 uPA와 MMPs는 필수적 역할을 수행하는데, 이때 tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP)나 plasminogen activator inhibitor (PAI) 등과 같은 자궁내막인자들에 의하여 ECM의 분해는 조절된다 (Tabibzadeh & Babaknia, 1995) (그림 6).

침투된 trophoblast는 fibronectin, laminin과 같은 ECM 단백질들을 새로이 재합성하여, 배아가 자궁내막의 간질에 더욱 견고하게 결합될 수 있도록 한다. 또한 자궁내막 간질세포에서도 동시에 ECM 단백질을 합성함으로써 착상을 돕는다.

IV. 임상적 응용

착상을 위한 자궁내막의 준비 및 착상시 이의 변화 과정을 연구, 이해하는 것은 궁극적으로 불임증 환자의 진단 및 치료에 있어 새로운 발전의 계기가 될 수 있으리라 사료된다. 즉 불임증의 진단에 있어 특히 황체기 결함이나 착상에 대한 자궁내막의 potential을 평가함에 있어 새로운 방법이 개발될 수 있을 것으로 생각된다. 또한 보조생식술 시행에 있어 착상에 대한 보다 정확한 예측 지표의 설정 및 착상의 향진을 위한 처치법의 개발에도 기여할 수 있을 것이며, 이러한 방향으로의 지속적인 연구가 이루어 져야 할 것이다.

REFERENCES

- Aplin J, Seif MW : A monoclonal antibody to a cell surface determinant in human endometrial epithelium: Stage-specific expression in the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1987, 156, 250-253.
- Borini A, Asch RH : Factors that affect implantation in the human. In :Asch RH, Studd JWW, eds. *Annual progress in reproductive medicine*. New York : Parthenon Publishing, 1993, 2, 19-26.
- Burrows TD, King A, Smith SK, Loke YW : Human trophoblast adhesion to matrix proteins: inhibition and signal transduction. *Hum Reprod* 1995, 10, 2489-2500.
- Carpenter SE : Implantation. In :Wallach EE, Zacur HA, eds. *Reproductive Medicine and Surgery*. St. Louis : Mosby, 1994, 6, 158-165.
- Charnock-Jones DS, Sharkey AM, Fenwick P, Smith SK : Leukaemia inhibitory factor mRNA concentration peaks in human endometrium at the time of implantation and the blastocyst contains mRNA for the receptor at this time. *J Reprod Fertil* 1994, 101, 421-426.
- Dalton DK, Pitts-Meek S, Keshav S, Figari IS, Bradley A, Stewart TA : Multiple defects of immune cell function in mice with disrupted interferon gamma gene. *Science* 1993, 259, 1739-1742.
- Dang W, Polan ML : Embryonic implantation in mice is blocked by interleukin-1 receptor antagonist. *Endocrinology* 1994, 134, 521-528.
- Feinberg RF, Kliman HJ, Lockwood CJ : Is oncofetal fibronectin a trophoblast glue for human implantation? *Am J Pathol* 1991, 138, 537-540.
- Giudice LC : Growth factors and growth modulators in human uterine endometrium : Their potential relevance to reproductive medicine. *Fertil Steril* 1994, 61, 1-17.
- Giudice LC : Overview of the endometrium in reproductive medicine. In :Diamond MP, DeCherney AH, Metzger DA, eds. *Infertility and reproductive medicine*. Clinics of North America. Philadelphia : Saunders, 1995, 6, 263-280.
- Harvey MB, Leco KJ, Arcellana-Panlilio MY, Zhang X, Edwards DR, Schultz GA : Roles of growth factors during peri-implantation development. *Hum Reprod* 1995, 10, 712-718.
- Huhtala ML, Seppala M, Narvanen A, Palomaki P, Julkunen M, Bohn H : Amino acid sequence homology between human placental protein 14 and β -lactoglobulins from various species. *Endocrinology* 1987, 120, 2620-2622.
- Hunt JS, Katherine ER : Implantation factors. *Clinical Obstet Gynecol* 1994, 37, 635-645.
- Hynes RO : Integrin: a family of cell surface receptors. *Cell* 1987, 48, 549-554.
- Kimber SJ, Lindenberg S : Hormonal control of a carbohydrate epitope involved in implantation in mice. *J Reprod Fertil* 1990, 89, 13-21.
- Librach CL, Web Z, Fitzgerald ML, Chiu K, Corwin NM, Esteves RA, Grobelny D, Galardy R, Damsky CH, Fisher SJ : 92-kD type IV collagenase mediates invasion of human cytotrophoblasts. *J Cell Biol* 1991, 113, 437-449.
- Loke YW, Gardner L, Burland K, King A : Laminin in human trophoblast-decidua interaction. *Hum Reprod* 1989, 4, 457-463.
- Lopata A, Hay D : The surplus human embryo: its potential for growth, blastulation, hatching, and human chorionic gonadotropin production in culture. *Fertil Steril* 1989, 51, 984-991.
- Martelli M, Bischof P : Is there a role for matrix metalloproteinases in the implantation process?

- In :Barnea ER, Check JH, Grudzinskas JG, Maruo T, eds. *Implantation and early pregnancy in humans*. New York : Parthenon Publishing, 1994, 3, 29-44.
- Mowbray JF, Dillon DM : Immunology of infertility. In :Brinsden PR, Rainsbury PA, eds. *A textbook of in vitro fertilization and assisted reproduction* 1992, 16, 265-274.
- Nelson KG, Takahashi T, Bossert NL, Walmer DK, McLachlan JA. Epidermal growth factor replaces estrogen in the stimulation of female genital-tract growth and differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991, 88, 21-25.
- Pockeley AG, Mowles EA, Stocker RJ, Westwood OMR, Chapman MG, Bolton AE : Suppression of in vitro lymphocyte reactivity of phytohaemagglutinin by placental protein 14. *J Reprod Immunol* 1988, 13, 31-39.
- Psychoyos A : Uterine receptivity for nidation. *Ann N Y Acad Sci* 1986, 476, 36-42.
- Stewart CL, Kaspar P, Brunet LJ, Bhatt H, Gadil I, Kontgen F, Abbondanzo SJ. Blastocyst implantation depends on maternal expression of leukemia inhibitory factor. *Nature* 1992, 359, 76-79.
- Strauss JF III, Gurdip E : The endometrium: Regulation and dysfunction. In : Yen SSC, Jaffe RB, eds. *Reproductive endocrinology*. 3rd Ed. Philadelphia : WB Saunders, 1991, 9, 309-356.
- Strickland S, Richards WG : Invasion of the trophoblast. *Cell* 1992, 71, 355-357.
- Strowitzki T, Rettig I, Runkel C, von Eye Corleta H, Haring HU : Role and regulation of growth factors in secretory endometrium: in vitro studies and review. In :Barnea ER, Check JH, Grudzinskas JG, Maruo T, eds. *Implantation and early pregnancy in humans*. New York : Parthenon Publishing, 1994, 3, 9-28.
- Tabibzadeh S, Babaknia A : The signals and molecular pathways involved in implantation, a symbiotic interaction between blastocyst and endometrium involving adhesion and tissue invasion. *Hum Reprod* 1995, 10, 1579-1602.