

착상기 Insulin-like Growth Factor System의 역할

이 철 영
진주산업대학교

The Role of the Insulin-like Growth Factor System during the Periimplantation Period

C. Y. Lee

Chinju National University

SUMMARY

Implantation is a most important biological process during pregnancy whereby conceptus establishes its survival as well as maintenance of pregnancy. During the periimplantation period, both uterine endometrium and conceptus synthesize and secrete a host of growth factors and cytokines which mediate the actions of estrogen and /or progesterone and also exert their steroid-independent actions. Growth factors expressed by the materno-conceptual unit *en masse* have important roles in cell migration, stimulation or inhibition of cell proliferation, cellular differentiation, maintenance of pregnancy and materno-conceptual communications in an autocrine /paracrine manner. The present review focuses on the role of the intrauterine IGF system during periimplantation conceptus development.

The IGF system comprises of IGF- I and IGF- II ligands, types I and II IGF receptors and six or more IGF-binding proteins(IGFBPs). IGFs and IGFBPs are expressed and secreted by uterine endometrium with tissue, pregnancy stage and species specificities under the influence of estrogen, progesterone and other growth factor(s). Conceptus also synthesizes components of the IGF system beginning from a period between 2-cell and blastocyst stages. Maternal IGFs are utilized by both maternal and conceptual tissues; conceptus-derived growth factors are believed to be taken up primarily by conceptus.

IGFs enhance the development of both maternal and conceptual compartments in a wide range of biological processes. They stimulate proliferation and differentiation of endometrial cells and placental precursor cells including decidual transformation from stromal cells, placental formation and the synthesis of some steroid and protein hormones by differentiated endometrial cells or placenta. It is also well-documented in a number of experimental settings that both IGFs stimulate preimplantation embryo development. In slight contrast to these, prenatal mice carrying a null mutation of IGF and /or IGF receptor gene do not exhibit any apparent growth retardation until after implantation. Reason (s) for this discrepancy between the knock-out result and the *in vitro* ones, however, is not known.

IGFBPs, in general, are believed to inhibit IGF action within the materno-conceptual unit, thereby allowing endometrial stromal cell differentiation as well as dampening ex

cessive placental invasion into maternal tissue. There is evidence, however, indicating that IGFBP can enhance IGF action depending on environmental conditions perhaps by directing IGF ligand to the target cell. There is also a third possibility that certain IGFBPs and their proteolytic fragments may have their own biological activities independent of the IGF. In addition to IGFBPs, IGFBP proteases including those found within the uterine tissue or lumen are thought to enhance IGF bioavailability by degrading their substrates without affecting their bound ligand. In this regard, preliminary results in early pregnant pigs suggest that a partially characterized IGFBP protease activity in uterine luminal fluid enhances intrauterine IGF bioavailability during conceptus morphological development.

In summary, a number of *in vitro* results indicate that IGFs stimulates the development of the materno-conceptual unit during the periimplantation period. IGFBPs appear to inhibit IGF action by sequestering their ligands, whereas IGFBP proteases are thought to enhance intrauterine bioavailability of IGFs. Much is remaining to be clarified, however, regarding the roles of the individual IGF system components. These include *in vivo* evidence for the role of IGFs in early conceptus development, identification of IGF-regulated genes and their functions, specific roles for individual IGFBPs, identification and characterization of IGFBP proteases. The intrauterine IGF club house thus will be paying a lot of attention to forthcoming results in above and other areas, with its door wide-open!

(Key words : Insulin-like growth factor system, periimplantation period)

서 론

임신중 착상을 전후한 시기(periimplantation period)는 배의 생존과 임신의 유지를 위하여 매우 중요한 시기이다. 착상이 성공적으로 이루어지기 위해서는 자궁내막과 배 혹은 수태물이 균형적으로 발달되어 상호 수용성이 있어야 한다. 실제로 수정란 이식시 자궁조직 대비 배의 발달 지연은 착상 실패의 주요 원인이 되는 것으로 널리 알려져 있다. 착상을 준비하기 위하여 자궁내막조직은 세포의 증식과 분화가 일어나고, 새로운 혈관이 형성되고 면역세포가 이동하며, 수태물의 발달에 필요한 영양분과 생리조절물질을 자궁강에 분비한다(Giudice 등, 1994; Simmen 등, 1993). 동시에 수태물은 자궁조직과 수태물 자체에서 분비된 여러 생리조절물질과 영양분을 이용하여 착상을 위한 발달이 계속되고, 모체와의 교신물질을 분비하며 종에 따라서는 모체의 임신인지 물질을 분비하기도 한다(Simmen 등, 1995; Giudice, 1994). 이러한 일련의 발달 과정에서 자궁조직과 수태물에서는 다수의 성장인자와 cytokine[insulin-like growth factor(IGF),

epidermal growth factor(EGF), transforming growth factor(TGF)- α 와 - β , fibroblast growth factor(FGF), platelet-derived growth factor(PDGF), colony stimulating factor-1(CSF-1), interleukin]이 발현되어 estrogen이나 progesterone의 작용 매개 혹은 이들과 교호작용을 하거나 이들과 무관한 독립적인 작용을 하기도 한다(Giudice와 Saleh, 1995; Simmen 등, 1995; Giudice, 1994; Schultz 등, 1993; Simmen과 Simmen, 1991). 일괄적으로 이들 성장인자는 세포의 이동, 세포증식의 자극 혹은 억제, 세포분화, 임신의 유지, 모체와 수태물간의 교신 및 양 부위의 균형적인 발달에 있어서 매우 중요한 역할을 한다.

IGF system은 IGF-I과 IGF-II 두 개의 ligands, types I과 II 두 종류의 수용체와 다수의 IGF-binding proteins(IGFBPs)로 이루어진 복합 성장인자계이다(이, 1996; Jones와 Clemmons, 1995). IGF는 역사적으로 insulin과 유사한 작용이 있으나 insulin 항체로 그 작용이 억제되지 않는 혈액단백질 NSILA(non-suppressible insulin-like activity; Jacob과 Froesch, 1968) 혹은 somatotropin의 체성장 촉진 작용을 매개하는 성장인자로

정의된 somatomedin(Daughaday 등, 1972)으로 불린 물질로서 그 용어에 내포된 의미대로 somatotropin의 성장 촉진 작용을 매개하는 물질로서 insulin과 유사한 작용을 가진 성장인자이다. 혈액 속에는 두 종류의 IGF가 존재하는데, 이중 IGF-I만이 somatomedin의 정의에 부합하고 IGF-II는 somatotropin의 중속을 받지 않으며, 단지 태아와 태반의 성장에 꼭 필요한 물질임이 밝혀졌을 뿐 생후 동물에서의 역할은 알려지지 않고 있다(DeChiara 등, 1990). 역사적으로 IGF는 주로 간으로부터 혈액에 분비되어 체성장을 촉진하는 호르몬물질로 알려져 왔으나 지난 10여 년간의 연구 결과에 의하면 IGFs는 단지 간뿐만이 아니라 신체의 거의 모든 조직에서 발현·분비되어 endocrine mode는 물론 autocrine/paracrine mode로도 작용하는 호르몬물질임이 밝혀졌다. IGF의 발현은 간, 골격, 근육 및 지방조직에서는 주로 somatotropin의 자극에 의해 증강되나, 자극호르몬(tropic hormones)의 표적기관에서 IGF는 somatotropin보다도 tropic hormone의 자극에 의해 발현되어 tropic hormone의 작용을 매개하거나 tropic hormone과 교호적인 작용을 한다.

실제로 자궁조직에서 estrogen은 IGF-I의 발현을 자극하고 IGF-I은 estrogen의 세포중식 작용을 매개(estromedin 역할)하는 것으로 알려져 있다(Simmen 등, 1990; Murphy 등, 1987a,b).

Type I IGF receptor는 IGF-I 혹은 IGF-II를 high-affinity binding하여 이들 ligands의 작용을 매개하는 세포막단백질이다(LeRoith 등, 1995). Type I IGF receptor 역시 거의 모든 조직에 분포되어 있고 자궁조직과 수태물 역시 이 수용체를 발현한다. Type II IGF receptor는 IGF-II에만 high-affinity를 나타내는 세포막단백질로서 이 수용체의 주기능은 IGF-II ligand를 lysosomal targeting하여 IGF-II를 파괴하는데 있다. 그러나 type II IGF receptor를 통하여 매개되는 생물학적 작용의 유무는 명확하지 않다. 따라서 자궁조직과 수태물에서 발현되는 type II IGF receptor의 역할 역시 미지수로 남아있다.

IGFBPs는 IGF ligand의 운반체 혹은 IGF 작용의 조절체 역할을 하는 분비단백질로서 현재까지

여섯 종류 혹은 그 이상이 확인되었다(Kim 등, 1997; Rechler, 1993, 1997; Oh 등, 1996). IGFBPs는 역사적으로 IGF 작용의 저해인자로 알려져 왔으나 최근 연구 결과는 경우에 따라서는 IGF 작용을 증강시키거나 IGF 작용의 조절 역할을 하기도 하고 때로는 IGF와 무관한 생물학적 작용이 있다는 증빙도 있다. 현재까지 자궁조직과 수태물에서는 IGFBPs-1-6 여섯 종류가 발현되어 주로 IGF 작용을 저해하는 것으로 보고되었다(이, 1996; Simmen 등, 1995; Giudice, 1994).

Intrauterine IGF system 전반에 대해서는 이미 많은 연구자들에 의해 잘 정리되었다(이, 1996; Simmen 등, 1993, 1995; Heyner 등, 1993; Murphy와 Barron, 1993; Schultz 등, 1993). 따라서 본 지면에서는 착상기에 초점을 맞추어 IGF system 구성요소들의 발현과 이들 요소들의 역할에 대해 발표된 연구 결과들을 정리하고자 한다.

IGF Receptors와 IGFs의 발현

Type I IGF receptor는 생리학적 상태에 관계없이 자궁내막에서 발현되고, 수태물은 종에 따라 난할기 혹은 배반포기부터 내생 수용체가 발현된다(Table 1). 그러나 자궁조직별 혹은 생리학적 상태에 따른 type I IGF receptor의 발현 수준은 종에 따라 다르며 인간과 돼지의 경우 스테로이드호르몬 수준과 무관하다(Hofig 등, 1991). 자궁내막에 분포된 수용체는 자궁조직에서 분비된 IGFs를 수용하고 수태물의 수용체는 자궁내막에서 분비된 paracrine IGFs와 수태물 자체에서 분비된 autocrine IGFs를 수용한다. Type II IGF receptor 역시 자궁조직(Ko 등, 1994b)과 난할기 혹은 배반포기 이후의 수태물에서도 발현된다. 그러나 자궁조직내 대부분의 IGF 작용은 type I IGF receptor를 통하여 매개되기 때문에 착상 전후 수태물의 type II IGF receptor의 역할은 알려지지 않고 있다.

IGF-I 과 IGF-II 역시 착상전 수태물과 자궁내막에서 발현되어 자궁강에 분비된다(Table 1). 자궁조직에서 세포형태 및 생리학적 상태별 IGF-I의 발현 수준은 종에 따라 다르다. 영장류, 설치류 및 가축 등에서 자궁내막의 IGF-I 발현은 estrogen

Table 1. Expression of IGFs and IGF receptors in periimplantation uterine and embryonic tissues

Gene	Site	Main Features	References
IGF- I	Uterus	mRNA is synthesized in endometrium and myometrium with temporal, spatial and species specificities; translated protein is secreted into uterine lumen and utilized by developing embryos; endometrial IGF- I expression is up-regulated by estrogen, progesterone and EGF.	Murphy et al., 1987a,b; Simmen et al., 1989; Geisert et al., 1991; Ko et al., 1991; Kapur et al., 1992; Simmen et al., 1992; Giudice et al., 1993; Smith et al., 1993; Hana and Murphy, 1994
	Conceptus	mRNA is synthesized beginning from oocyte to blastocyst stage depending on species; translated protein is utilized by conceptus in an autocrine /paracrine manner	Watson et al., 1992; Zhang et al., 1994
IGF- II	Uterus	mRNA is synthesized in both endometrium and myometrium; in the human, its mRNA is abundant in endometrium during mid to late secretory phase of the cycle and in decidua during pregnancy; translated protein is secreted; species-specific regulation of expression by steroid hormones.	Murphy et al., 1987c; Geisert et al., 1991; Ko et al., 1991; Simmen et al., 1992; Giudice et al., 1993
	Conceptus	Expressed from 2-cell stage in the murine; also expressed and secreted by bovine blastocysts and placenta.	Rappolee et al., 1990, 1992; Hemmings et al., 1991; Watson et al., 1992
IGF- I receptor	Uterus	Expressed at both mRNA and protein levels; its mRNA is more abundant in myometrium than in endometrium in rats, but the reverse is true in primates; constitutively expressed indifferent of estrogen or progesterone in the pig and human.	Murphy and Ghahary 1990; Talavera et al., 1990; Hofig et al., 1991; Yallampalli et al., 1992; Simmen et al., 1993; Hild-Petito et al., 1994
	Conceptus	Expression begins from 8-cell to blastocyst stage depending on species.	Corps et al., 1990; Smith et al., 1993; Zhang et al., 1994; Green et al., 1995
IGF- II receptor	Conceptus	Expressed in embryos /blastocysts.	Telford et al., 1990; Watson et al., 1992; Zhang et al., 1994

에 의해 자극되고, 돼지는 progesterone에 의해서도 자극된다(Simmen 등, 1990). 쥐에서의 실험 결과에 의하면 EGF도 자궁조직의 IGF- I 발현을 자

극하고, 최근 보고된 미성숙 돼지에서의 결과에 의하면 relaxin은 자궁내막의 IGF- I mRNA 수준에 영향을 미치지 않고 자궁강에 분비되는 IGF- I 과

IGF-Ⅱ의 양을 증가시킨다(Ohleth 등, 1997). IGF-Ⅱ 역시 인간과 가축의 자궁내막과 수태물에 의해 발현·분비되어 자궁조직과 수태물에 의해 이용된다. 자궁조직에서 IGF-Ⅱ의 발현과 성선스테로이드호르몬과의 관계는 종에 따라 다르다. 쥐의 자궁내막에서 IGF-Ⅱ의 발현은 estrogen에 의해 자극되고 progesterone에 의해서는 영향을 받지 않으나(Murphy 등, 1987c), 돼지 자궁내막의 IGF-Ⅱ 발현은 이들 두 스테로이드호르몬과 무관하다(Simmen 등, 1990).

IGFs의 역할

IGFs는 자궁내막세포의 증식과 분화 및 분화된 세포의 세포기능 발현에 관여한다(Table 2). 쥐에서 estrogen은 자궁조직의 IGF-Ⅰ과 EGF 및 EGF receptor 발현을 자극하고(Huet-Hudson 등, 1990; Mukku와 Stancel, 1985), 이들 성장인자는 estrogen의 세포증식 작용을 매개한다. 이들 호르몬물질 간의 관계에서 흥미로운 것은 IGF-Ⅰ은 EGF의 발현을 자극하고 역으로 EGF는 IGF-Ⅰ의 발현을 자극하여(Hana와 Murphy, 1994), 결과적으로 IGF-

Ⅰ은 estrogen의 세포증식 신호를 직접 매개하기도 하고 EGF를 통하여 전달된 estrogen의 세포증식 신호를 간접적으로 매개하기도 하는 주요 estromedin인 것으로 믿어진다(Rajkuma 등, 1996). 자궁세포의 분화와 관련하여 IGF-Ⅰ과 IGF-Ⅱ는 인간 자궁내막 기질세포가 탈락막세포로 분화되는 과정을 촉진하고(Irwin 등, 1993), 분화된 세포에 의한 prolactin 합성을 자극하는 것으로 보고되었다(Thraikill 등, 1988).

수태물에서 IGFs는 세포의 대사, 증식 및 형태 & 기능적 발달에 관여한다(Table 2). 대사적으로 IGFs는 태반세포에 의한 아미노산과 포도당 운반 및 단백질합성을 자극한다. 태반과 관련하여 IGFs는 태반 세포의 증식과 분화를 자극하여 태반형성에 일익을 하며(Kanai-Azuma 등, 1993), 분화된 태반세포에서는 placental lactogen과 같은 단백질 호르몬(Bhaumick 등, 1992) 혹은 스테로이드호르몬(Nestler, 1987, 1989, 1990)의 생성을 제어한다. 이 외에도 IGFs는 여러 형태의 세포의 분열과 분화를 자극하여 수태물의 발달을 촉진한다. Harvey와 Kaye(1992)는 2-cell mouse embryo culture에서 배양액에 IGF-Ⅰ을 첨가한 구는 대조구에 비해 배

Table 2. Suggested roles for intrauterine IGFs during the periimplantation period

Suggested roles	References
<u>Endometrium</u>	
· Stimulation of cellular proliferation	Murphy and Ghahary, 1990; Frost et al., 1993
· Stimulation of synthesis of hormonal substances	Thraikill et al., 1988; Hana and Murphy, 1994
<u>Conceptus</u>	
· Stimulation of embryonic growth and development	Rappolee et al., 1992
· Enhancement of conceptus cell proliferation and development	Harvey and Kaye, 1992; Smith et al., 1993
· Enhancement of placental formation, growth and differentiation	Bhaumick et al., 1992; Kanai-Azuma et al., 1993; Liu et al., 1993
· Stimulation of glucose and amino acid transport and protein synthesis	Estrada et al., 1991; Rappolee et al., 1992; Shi et al., 1994; Karl, 1995; Pantaleon and Kaye, 1996
· Stimulation of conceptus synthesis of regulatory substances for maternal recognition of pregnancy	Ko et al., 1991, 1994a; Green et al., 1995
· Stimulation of placental synthesis/secretion of peptide and steroid hormones	Nestler 1987, 1989; Bhaumick et al., 1992; Hana and Murphy, 1994

반포기까지 발달하는데 소요되는 기간이 단축되고 배반포기에 이르러 총 세포수가 증가하였다고 보고하였다. 같은 맥락으로 Rappolee 등(1992) 등은 mouse embryo culture medium에 IGF-II anti-sense oligonucleotide를 첨가하여 IGF-II mRNA의 번역을 차단하면 대조구에 비해 embryo의 발달이 지연되고 배반포기에 이르러 총 세포수가 감소하였다고 보고하였다. 이러한 IGF의 embryo 발달 촉진 작용은 *in vitro* embryo culture에서 관찰되는 자궁분비액의 embryo 발달 촉진 효과와 수란관세포 혹은 자궁내막세포와 embryo의 공배양시 관찰되는 embryo의 발달 촉진 현상(Giudice와 Saleh, 1995)과 부합한다. 즉 이러한 결과는, 수란관 세포와 자궁내막 세포는 embryo 발달에 필요한 성장인자를 분비하여 embryo의 발달을 촉진시킨다는 것을 의미한다. 그러나 이같이 *in vitro* 실험 결과에서 제시된 IGF의 수태물 발달 촉진 효과는 IGF 유전자를 파괴한 mouse 실험의 결과와 꼭 일치하지 않는다. 유전자재조합기술에 의해 IGF-I, IGF-II와 type I IGF receptor 유전자 중 하나 혹은 두개가 파괴된 mouse embryo는 성장이 지연되고 임신 후기 혹은 생후 곧 치사하거나 그중 살아남은 쥐는 생후 성장발달이 지연된다(Baker 등, 1993; Liu 등, 1993). 그러나 이들 mouse embryo의 성장 지연은 정상 mouse embryo에서 IGF system 요소들이 발현되기 시작하는 시점보다 훨씬 늦은 임신 10.5일 이후에야 나타난다. 따라서 이러한 결과 자체만으로는 IGF가 임신 중기까지는 mouse embryo의 성장발달에 결정적인 역할을 하지 않는 것으로 해석될 수 있다. 그러나 생체는 특정 유전자를 파괴하면 그를 대체할 수 있는 다른 유전자의 발현이 증가

되어 결손된 유전자의 기능을 채우려고 하는 일종의 보상반응이 종종 관찰되기 때문에 해당 유전자의 결손시 나타나는 현상만으로 그 유전자의 기능을 단정짓기는 어렵다(Wood, 1995). 이 같은 관점을 감안하면, IGF 유전자가 파괴된 mouse embryo는 임신 전반기 동안 다른 성장인자에 의해 보상되었을 가능성(Simmen 등, 1995) 혹은 모체로부터 분비된 IGF가 이용되었을 가능성도 배제할 수 없다. IGF 유전자 파괴 실험에서 얻어진 결과중 또 한 가지 주목할만한 사실은 IGF-I 유전자가 파괴된 homozygous(-/-) mouse는 암수 공히 타 기관에 비해 생식기관의 성장발달이 더 지연되고 불임이 된다는 것이다. 물론 이 결과만으로는 불임의 원인이 배란 이전에 발생했는지 배란 이후에 발생했는지는 알 수 없으나 주어진 결과만으로도 IGF-I이 성공적인 번식을 위한 생식기관의 성장발달에 필요한 요소임을 알 수 있다. 돼지와 양에서 IGF는 수태물에 의한 모체 임신인지 물질의 발현·분비를 자극함으로써 임신의 확립에 일역을 한다. 돼지는 임신 10~12일 수태물이 왕성하게 확장되어 구형, 판상형, 필라멘트형의 순으로 발달되고 이 기간중 다량의 estrogen이 분비된다(Geisert 등, 1982). 수태물에서 분비된 estrogen은 자궁상피에 작용하여 prostaglandin-F_{2α} (PG-F_{2α})의 분비 방향을 혈관 쪽(endocrine direction)에서 자궁강 쪽(exocrine direction)으로 변환시켜 PG-F_{2α}에 의한 황체파괴를 막아줌으로써 임신황체가 유지되게 한다. 따라서 돼지에서는 수태물에서 분비된 모체와의 교신물질 estrogen이 모체의 임신인지 신호로 작용한다(Bazer 등, 1991). 모체의 임신인지 과정중 수태물의 발달과 함께 자궁강에 분비되는 IGF-I의 양이 극대

Table 3. Relative abundance of IGF-I and IGFBPs in pig uterine luminal flushings(ULFs) and of their corresponding endometrial mRNAs during conceptus morphological development

Conceptus morphology	ULF		Endometrium	
	IGF-I ^a	IGFBP ^{sb}	IGF-I ^c	IGFBP-3 ^b
Spherical	+	+++	+++	+++
Transitional	++	+	+++	+++
Filamentous	+++	-	+++	+++

^a Ko et al., 1994a; Green et al., 1995

^b C. Y. Lee et al., 1998

^c M.L. Green, R.C.M. Simmen and F.A. Simmen, unpublished results

화되고(Table 3), IGF- I 은 수태물의 aromatase 발현을 자극하여 estrogen의 생성을 돕는다(Green 등, 1995). 양의 배반포에서 분비되는 ovine trophoblast protein-1(oTP-1)은 황체보호(luteostatic or luteoprotective) 혹은 항황체과괴(antiluteolytic) 인자로서 양의 임신황체를 유지시키는 임신 인지 물질이다(Bazer 등, 1991). Ko 등(1991)의 양의 배반포 배양 시험 결과에 의하면 IGF- I 과 IGF- II 는 교호적으로 oTP-1의 분비를 자극함으로써 모체의 임신인지에 일역을 한다.

IGFBPs의 발현

IGF와 같이 IGFBP 역시 거의 모든 조직에서 발현·분비되어 IGF 운반체 혹은 IGF 작용의 조절체로 작용한다. 자궁내막과 수태물에서도 예외 없이 IGFBP가 분비되어 autocrine /paracrine 인자로 작용한다. 자궁내막에서는 현재까지 IGFBPs-1-6 여섯 종류의 IGFBP의 발현·분비가 보고되었다(Table 4). 그러나 발현되는 IGFBP의 종류, 각각 IGFBP의 상대적 발현 수준, 생리학적 상태별 및 조직별 발현의 특이성은 종에 따라 다르다. 쥐의 자궁에서는 IGFBPs-1-6의 발현이 보고되었으나, 이들중 돼지의 자궁(Song 등, 1996)과 토끼의 자궁상피세포 HRE-H9 cell(Ko 등, 1994b)에서는 IGFBP-1이 발현되지 않는다. 인간의 자궁에 대해서는 IGFBPs-1-4의 발현이 보고되었으나 IGF-BP-5와 -6의 발현 여부는 알려지지 않고 있다. 수태물에서의 IGFBP 발현에 관한 연구는 주로 설치류에 국한되어 있다(Table 4). 난할기와 배반포기 사이 murine embryo에서 Hahnel과 Schultz(1994)는 RT-PCR 방법을 이용하여 IGFBPs-2, -3, -4, -6의 발현을 확인하였고, 이와는 약간 대조적으로 Lai 등(1996)은 immunohistochemistry 방법으로 IGF-BP-1의 발현도 확인하였다. 다음은 각각 IGFBP에 대한 자궁조직과 수태물에서의 IGFBP의 발현과 발현의 제어에 관한 요약이다.

IGFBP-1은 자궁조직에서는 가장 많이 연구된 IGFBP이다. 이 단백질은 영장류, 설치류, 양 및 고양이와 양의 자궁조직에서는 발현되나 돼지의 자궁에서는 발현되지 않는다(Song 등, 1996). 쥐와 영장류

의 자궁내막에서 이 단백질은 menstrual(estrous) cycle중에는 기질세포에서 발현되나 임신중에는 탈락막세포가 주 분비원이다(Seppala 등, 1994). 또한 IGFBP-1과 prolactin은 기질세포가 탈락막세포로 분화되면서 다량으로 분비되기 때문에 이들 두 단백질은 기질세포의 분화 여부를 판가름하는 marker로 이용되기도 한다(Richards 등, 1995; Tseng 등, 1992; Rutanen 등, 1991). 더욱이 팔목할만한 사실은 IGFBP-1이 영장류 탈락막세포의 주요 분비 단백질이란 점이며(Fazleabas 등, 1989a; Bell과 Keyte, 1988), 이러한 사실은 IGFBP-1이 IGF 작용의 조절 이외의 기능이 있을 수도 있다는 가능성을 시사해 주기도 한다(이, 1996). 그러나 설치류에서는 이 단백질이 탈락막세포에서 분비되는 주요 단백질은 아니며 영장류와는 달리 cycle중에는 분비되지 않는 것으로 알려져 있다(Seppala 등, 1994; Croze 등, 1990). IGFBP-1의 발현과 분비는 주로 progesterone에 의해 자극된다. 그 외 relaxin도 IGFBP-1 발현의 자극인자로 보고되었고(Rutanen 등, 1986), estrogen, insulin과 IGF- I 은 IGFBP-1 발현의 억제 인자로 보고되었다(Molnar와 Murphy, 1994; Tseng 등, 1992). 탈락막세포에서 분비된 IGFBP-1은 주로 모체조직과 수태물의 접착부에서 발견되고, 영장류에서는 다량의 IGFBP-1이 양수에 축적된다.

IGFBP-2 역시 자궁내막에서 발현된다. 이 단백질은 착상전 돼지와 소의 자궁분비액(uterine luminal fluid)에서 발견되는 것으로 보아(Lee 등, 1998) 다른 포유동물에서도 자궁강에 분비될 것으로 추측된다. 그러나 이 단백질의 분비와 성선스테로이드와의 관계는 IGFBP-1에서와 같이 명료하지는 않다(Song 등, 1996).

IGFBP-3는 여러 종의 동물에 걸쳐 자궁내막에서 발현·분비되고, 돼지의 경우 착상전 자궁분비액에서 발견되는 IGFBPs중 가장 흔한 단백질이다(Lee 등, 1998). 이 단백질은 immunohistochemistry 방법에 의해 mouse embryo에서도 발현됨이 확인되었고, mouse embryo를 인간의 자궁내막세포와 공배양하면 전자에 의해 분비되는 IGFBP-3의 양이 증가되었다고 보고되었다(Lai 등, 1996). 이와 같은 결과는 모체와 수태물의 상호작용에 의해서도 IGF-

Table 4. Expression of IGFBPs in uterine and embryonic tissues during the periimplantation period

Gene	Site	Main Features	References
IGFBP-1	Uterus	Expressed in stromal cells and secreted into materno-placental junction during pregnancy in species having hemochorial type placentation, but not in epitheliochorial types; also secreted by pre-decidualized stromal cells in late secretory phase of the cycle in primates, but not in rodents; a major secretory protein of decidua; up-regulated by progesterone and relaxin, down-regulated by estrogen, insulin and IGF.	Rutanen et al., 1986, 1991; Bell and Keyte, 1988; Fazleabas et al., 1989a,b; Croze et al., 1990; Julkunen et al., 1990; Waites et al., 1990; Tarantino et al., 1992; Tseng et al., 1992; Irwin et al., 1993; Boomsma et al., 1994; Melnar and Murphy, 1994; Sadek et al., 1994; Sepala et al., 1994; Song et al., 1996
	Conceptus	Expressed during murine development from 2-cell to blastocyst stage	Lai et al., 1996
IGFBP-2	Uterus	Expressed in oviduct and endometrium; species-specific temporal, spatial and steroid-dependent regulation of expression	Geisert et al., 1991; Giudice et al., 1991a,b; Simmen et al., 1992; Ko et al., 1994b; Hahnel and Schultz, 1994; Song et al., 1996
	Conceptus	Expressed in pre-implantation murine embryos and in rabbit endometrial cells <i>in vitro</i>	Hahnel and Schultz, 1994; Lai et al., 1996
IGFBP-3	Uterus	Expressed in oviduct and endometrium; up-regulated by GH, down-regulated by estrogen.	Giudice et al., 1991a,b; Yallampalli et al., 1993; Hahnel and Schultz, 1994; Huynh and Pollak, 1994; Ko et al., 1994b; Song et al., 1996
	Conceptus	Expressed in pre-implantation murine embryo	Hahnel and Schultz, 1994; Lai et al., 1996
IGFBP-4	Uterus	Expressed in oviduct and endometrium; temporally and spatially regulated expression during pregnancy	Myers et al., 1993; Hahnel and Schultz, 1994; Ko et al., 1994b; Irwin et al., 1995; Markoff et al., 1995; Song et al., 1996
	Conceptus	Expressed in murine embryos	Hahnel and Schultz, 1994
IGFBP-5	Uterus	Expressed in oviduct and endometrium	Ko et al., 1994b; Lai et al., 1996; Song et al., 1996
	Conceptus	Not expressed in murine embryos	Hahnel and Schultz, 1994
IGFBP-6	Uterus	Expressed in oviduct and endometrium	Hahnel and Schultz, 1994; Ko et al., 1994b; Song et al., 1996
	Conceptus	Expressed in murine blastocysts	Hahnel and Schultz, 1994

Table 5. Suggested roles for intrauterine IGFBPs during pregnancy

Class	Suggested Roles	References
IGFBP-1	· Inhibition of IGF actions	Ritvos <i>et al.</i> , 1988; Bell, 1989;
	-inhibition of IGF-mediated trophoblast development (growth and development)	Irwin <i>et al.</i> , 1993; Boomsma <i>et al.</i> , 1994; Sadek <i>et al.</i> , 1994; Seppala <i>et al.</i> , 1994
	-inhibition of IGF-I-mediated uterine epithelial cell growth under the influence of progesterone	Pekonen <i>et al.</i> , 1992
	-inhibition of paracrine IGF-I action on stromal cells to allow for cellular differentiation	Croze <i>et al.</i> , 1990
	-inhibition of IGF-I-mediated uterine growth	Rajkuma <i>et al.</i> , 1996
IGFBP-2	· Enhancement of IGF action	Badinga <i>et al.</i> , 1997
IGFBP-3	· Ligand directioning to embryo	Lai <i>et al.</i> , 1996
	· Inhibition of IGF actions	Huynh and Pollak, 1994
IGFBP-4	· Inhibition of placental invasion by sequestering IGF ligand	Markoff <i>et al.</i> , 1995
IGFBPs <i>en masse</i>	· Inhibition of IGF actions	Ko <i>et al.</i> , 1994b

BP의 분비가 조절될 수 있다는 것을 시사한다.

IGFBP-4 역시 자궁조직에서 발현·분비된다. Mouse 자궁조직에서 IGFBP-4 mRNA는 착상 전에는 발견되지 않으나 임신 4일 착상 직전에는 기질 세포에서 발견되고, 착상 직후 임신 6일에는 탈락막 세포에서 발견되며 그 수준도 착상 전에 비해 매우 높다(Markoff 등, 1995). 이러한 결과는 IGFBP-4 역시 IGFBP-1과 같이 모체와 수태물의 접촉부위가 이 단백질의 주요 작용 장소임을 시사한다. 이 외에 IGFBP-5와 IGFBP-6도 자궁조직에서 발현되는 것으로 확인되었으나 이들 단백질 발현의 조절 기전과 특이성은 알려지지 않고 있다.

IGF의 이용률은 IGFBP뿐만 아니라 IGFBP protease에 의해서도 조절된다(Giudice, 1995; Jones와 Clemmons, 1995). 인간의 임신혈청에서 IGFBP-3 protease activity가 발견된(Giudice 등, 1990; Hossenlopp 등, 1990) 이래 여러 체액 속에서 각종 IGFBP protease activity가 발견되어 현재 IGFBP protease family는 IGF system의 준 구성요소라 할 수 있다. 일반적으로 이들 IGFBP proteases는 IGF에는 영향을 미치지 않고 IGFBP

만을 분해하여 IGFBP에 결합된 IGF ligand의 방출을 돕는 역할을 한다(Lee와 Rechler, 1996; Giudice, 1995; Jones와 Clemmons, 1995; Blat 등, 1994; Lassarre와 Binoux, 1994). 따라서 조직에서 방출되는 IGFBP protease는 IGFBP에 결합된 IGF의 방출인자로 해석될 수 있다. 자궁조직 역시 다수의 IGFBP proteases를 방출하여 IGF의 이용률을 조절하는 것으로 믿어진다. Lee 등(1998)의 미발표 결과에 의하면 착상전 돼지의 자궁분비액은 IGFBP-2와 IGFBP-3를 포함한 다수의 IGFBPs가 발견되는데 임신 12일경 수태물이 구형에서 필라멘트형으로 발달하면서 다수 proteases 혼합 활성으로 추측되는 cation-dependent IGFBP protease activity가 나타나면서 필라멘트형 배반포기에 이르러는 모든 IGFBPs가 분해되어 자궁분비액에서 검출되지 않는다(Tabel 3). 동기간중 자궁내막의 IGF-I과 IGFBP-3 mRNAs 수준은 변하지 않으나 자궁강에 분비되는 IGF-I 수준은 급격히 증가한다. 따라서 임신 12일경 필라멘트형 배반포기에는 수태물이 쉽게 이용할 수 있는 free IGF-I의 양이 극대화된다. 이 같은 결과는 IGF-I이 착상 직전 필

라멘트형 수태물 발달에 중요한 역할을 할 가능성을 간접적으로 시사해 준다.

인간 자궁내막 기질세포의 conditioned culture medium에서도 IGFBP-4 protease가 발견되었다. 이 protease 활성은 IGF receptor를 통하지 않고 IGF- I peptide에 의해 증가되었다고 보고되었다(Myers 등, 1993). Irwin 등(1995)은 이 protease 활성은 IGF- II에 의해서도 증강되며, EDTA나 1, 10-phenanthroline과 같은 metal ion chelator 혹은 aprotinin과 같은 serine protease inhibitor에 의해 억제된다고 보고하였다. 즉 이 protease activity는 cation-dependent serine protease이거나 다수 proteases의 혼합물일 가능성이 크다. 그러나 아직 자궁조직에서의 protease 발현·분비와 조절 등의 특이성에 관한 보고는 지극히 제한되어 있기 때문에 앞으로 이 분야의 보다 많은 연구 보고가 기대된다.

IGFBPs의 역할

전술한 바와 같이 IGFBPs는 일반적으로 IGF의 운반체 혹은 IGF 작용의 조절체 역할을 한다. 자궁강 내에서 IGFBPs는 대체로 자궁조직과 수태물에서의 IGF 작용을 억제하나 때로는 IGF 작용을 증가시키기도 하고, 경우에 따라서는 IGF와 무관한 작용이 있을 가능성도 배제할 수 없다(Table 5). IGFBP-1은 모체조직에서는 IGF를 결합하여 IGF- I에 의한 자궁내막세포의 증식을 억제하고, 수태물에서는 IGF- I 작용에 의한 영양막세포의 증식을 억제함으로써 태반의 지나친 자궁조직에의 침투를 억제하는 역할이 제시되었다. 그러나 이 단백질이 hemochorial type 태반을 형성하는 자궁에서만 발현되고 영양류 탈락막세포의 주요 분비 단백질이라는 사실은 이 단백질이 태반형성과 관련하여 알려지지 않은 역할이 있을 가능성을 시사해 준다. 비슷한 맥락으로 Badinga 등(1997)은 IGFBP-2는 그 자체로서 혹은 IGF와 교호적으로 임신 12일 돼지의 자궁상피세포 primary culture에서 세포증식을 자극하였다고 보고하였다. IGFBP-3 역시 IGF 작용의 억제와 증강 두 예가 모두 보고되었다. 이와 관련하여 Huynh과 Pollak(1994)는 쥐의 자궁에서 IGFBP-3는 estrogen의 자극에 의해 발현된 IGF에

의한 자궁세포 증식 작용을 억제하였다고 보고하였다. 반면 Lai 등(1996)은 mouse embryo와 인간 자궁세포의 공배양에서 후자로부터 분비된 IGFBP-3는 아마도 IGF를 embryo에 효과적으로 전달함(directioning)으로써 embryo의 성장발달을 증진시켰다고 보고하였다. 이상을 종합하면, IGFBP가 IGF ligand를 사이에 두고 IGF receptor와 경쟁관계에 놓일 경우 IGFBP는 IGF 작용을 저해하고, IGFBP가 표적세포의 세포막 혹은 세포간물질에 결합하여 IGF ligand의 directioning 역할을 할 경우 IGF의 이용률을 높여 IGF의 작용을 증강시키는 것으로 믿어진다(Jones와 Clemmons, 1995). IGFBP-4에 대해서는 수태물과 모체조직의 접촉부에서 IGF 작용을 저해하는 역할이 제시되었고, IGFBP-5의 자궁 내에서의 역할에 관해서는 보고된 바 없으나 타조직에서는 IGF 작용의 증강과 억제 역할 모두 보고된 바 있다(Jones와 Clemmons, 1995).

유전자재조합기술에 의한 특정 IGFBP의 transgenic 혹은 knock-out mouse model을 이용한 IGFBP의 역할에 관한 몇몇 연구 결과는 결정적인 단서를 제공하지는 못하였다. IGFBP-2-homozygous(-/-) null mice는 비장의 크기가 작아지나 IGFBP-2를 제외한 다른 IGFBPs의 발현이 증가되고 별다른 체변화가 관찰되지 않았다(Pintar 등, 1996). 이러한 결과는 결과 자체가 암시하듯이 IGFBP의 종류가 과다(redundancy)하기 때문에 결손된 IGFBP-2는 다른 IGFBPs의 증가된 발현에 의해 보상되었을 가능성을 시사해 준다. 바꿔 말하면 IGFBP-2는 아마도 다른 IGFBPs와 공통적으로 갖는 기능 외에는 이 단백질 특유의 기능이 없을 가능성도 있다는 해석을 내릴 수도 있을 것이다. IGFBP-1 transgenic mouse model을 이용한 IGFBP-1의 역할에 관한 연구는 다소 상충되는 결과가 보고되었다. Dai 등(1994)은 IGFBP-1-hemizygous transgenic mice는 두뇌 성장이 저해되는 외에는 체성장과 번식기능에는 영향받지 않았다고 보고한 반면, Rajkumar 등(1995, 1996)은 IGFBP-1-hemizygous transgenic mice는 두뇌 성장은 물론 체성장이 저해되고 산자수가 줄어드는 등 번식기능이 저해된다고 보고하였다. 그러나 이들 transgenic mice가 얼마만큼 IGFBP-1의 과발현에 적응하였는지, 바꿔 말하면 IGFBP-1을 제외

한 다른 IGFBPs의 발현이 얼마만큼 줄어들어 전체적으로 어느 수준의 IGFBPs가 발현되었는지 보고되지 않았기 때문에 이들 상충되는 결과를 명확히 설명할 수는 없다. 반면 주어진 결과는 IGFBP-1이 과발현되면 해당 부위(혈액을 통한 신체 전체, 두뇌 혹은 생식기관)의 IGF 작용을 억제한다는 개념을 지지해준다.

향후 연구방향

임신중 자궁 내 IGF가 자궁조직과 수태물의 성장 발달에 있어서 중요한 역할을 한다는 사실은 여러 부류의 *in vitro* 실험을 통해 잘 확인되었다. 그러나 IGF에 의해 제어되는 유전자의 종류 등을 포함한 IGF의 생화학적/분자생물학적 역할과 타 성장인자들과의 상호작용에 대해서는 알려진 바가 거의 없어 이 분야의 보다 많은 연구가 요망된다. IGFBP의 역할에 관한 질문에는 아직 명확한 해답이 제시되지 않았다. 특히 유전자재조합기술에 의해 IGFBP-1 혹은 IGFBP-3 유전자를 파괴했을 때 체성장과 생식기능에 미치는 영향 연구는 이들 단백질의 역할에 관한 결정적인 단서를 제공해줄 것으로 기대된다. IGFBP protease는 IGF system의 준구성요소로서 학계의 관심을 끌고 있으나 이들에 대한 연구는 아직 자궁조직은 물론 체조직에서도 초보단계에 머물러 있다. 따라서 각종 IGFBP proteases의 확인, 정제, cloning, 제어기전 및 그들 단백질의 역할 규명 또한 intrauterine IGF system은 물론 IGF system 자체에 대한 전반적인 이해를 증진시킬 것으로 믿어진다. 따라서 향후 IGFBP protease에 관한 연구 또한 기대되는 바가 크다.

참고문헌

- Badinga L, Song S, Yang J, Collante WR, Simmen RCM and Simmen FA. 1997. Recombinant porcine insulin-like growth factor-binding protein-2 (IGFBP-2) interacts with human insulin-like growth factor-2 (IGF-II) to modulate human and porcine uterine epithelial cell proliferation. Program & Abstract of the 79th Annual Meeting of the Endocrine Society, p 104(Abst).
- Baker J, Liu J-P, Robertson EJ and Efstratiadis A. 1993. Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth. Cell, 10:73-82.
- Bazer FW, Simmen RCM and Simmen FA. 1991. Comparative aspects of conceptus signals for maternal recognition of pregnancy. Ann. New York Acad. Sci., 622:202-211.
- Bell SC. 1989. Decidualization and insulin-like growth factor (IGF) binding protein: implication for its role in stromal cell differentiation and the decidual cell in haemochorial placentation. Hum. Reprod., 4:125-130.
- Bell CS and Keyte JW. 1988. N-terminal amino acid sequence of human pregnancy-associated endometrial α 1-globulin, an endometrial insulin-like growth factor (IGF) binding protein-evidence for two small molecular weight IGF-binding proteins. Endocrinology, 123:1202-1204.
- Bhaumick B, George D and Bala RM. 1992. Potentiation of epidermal growth factor-induced differentiation of cultured human placental cells by insulin-like growth factor-I. J. Clin. Endocrinol. Metab., 74:1005-1011.
- Blat C, Villaudy J and Binoux M. 1994. *In vitro* proteolysis of serum insulin-like growth factor (IGF) binding protein-3 results in increased availability of IGF to target cell. J. Clin. Invest., 93:2286-2290.
- Boomsma RA, Mavrogianis PA, Fazleabas AT, Jaffe RC and Verhage HG. 1994. Detection of insulin-like growth factor binding protein-1 in cat implantation sites. Biol. Reprod., 51:392-399.
- Corps AN, Brigstock DR, Littlewood CJ and Brown KD. 1990. Receptors for epidermal growth factor and insulin-like growth factor-I on preimplantation trophoderm of

- the pig. *Development*, 110:221-227.
- Croze F, Kennedy TG, Schroedter IC, Friesen HG and Murphy LJ. 1990. Expression of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-1 in the rat uterus during decidualization. *Endocrinology*, 71:1995-2000.
- Dai Z, Xing Y, Boney CM, Clemmons DR and D'Ercole J. 1994. Human insulin-like growth factor-binding protein-1 (hIGFBP-1) in transgenic mice: characterization and insights into the regulation of IGFBP-1 expression. *Endocrinology*, 135:1316-1327.
- Daughaday WH, Hall K, Raben MS, Salmon WD, Jr., Van den Brande JL and Van Wyk JJ. 1972. Somatomedin: proposed designation for sulfation factor. *Nature*, 235:107.
- DeChiara TM, Efstratiadis A and Robertson EJ. 1990. A growth-deficiency phenotype in heterozygous mice carrying an insulin-like growth factor II gene disrupted by targeting. *Nature*, 345:78-80.
- Estrada JL, Jones EE, Johnson BH and Petters RM. 1991. Effect of insulin-like growth factor-I on protein synthesis in porcine embryonic discs cultured *in vitro*. *J. Reprod. Fert.*, 93:53-61.
- Fazleabas AT, Jaffe RC, Verhage HG, Waites G and Bell SC. 1989b. An Insulin-like growth factor-binding protein in the baboon (*Papio anubis*) endometrium: synthesis, immunocytochemical localization, and hormonal regulation. *Endocrinology*, 124:2321-2329.
- Fazleabas AT, Verhage HG, Waites G and Bell SC. 1989a. Characterization of an insulin-like growth factor binding protein, analogous to human pregnancy-associated secreted endometrial α_1 -globulin, in decidua of the baboon (*Papio anubis*) placenta. *Biol. Reprod.*, 40:873-885.
- Frost RA, Mazella J and Tseng L. 1993. Insulin-like growth factor binding protein-1 inhibits the mitogenic effect of insulin-like growth factors and progestins in human endometrial stromal cells. *Biol. Reprod.*, 49:104-111.
- Geisert RD, Lee C-Y, Simmen FA, Zavy MT, Fliss AE, Bazer FW and Simmen RCM. 1991. Expression of messenger RNAs encoding insulin-like growth factor-I, -II, and insulin-like growth factor binding protein-2 in bovine endometrium during the estrous cycle and early pregnancy. *Biol. Reprod.*, 45:975-983.
- Geisert RD, Renegar RH, Thatcher WW, Roberts RM, Bazer FW. 1982. Establishment of pregnancy in the pig: I. Interrelationships between preimplantation development of the pig blastocyst and uterine endometrial secretions. *Biol. Reprod.*, 27:925-939.
- Giudice LC. 1994. Growth factors and growth modulators in human uterine endometrium: their potential relevance to reproductive medicine. *Fertil. Steril.*, 61:1-17.
- Giudice LC. 1995. Editorial: IGF binding protein-3 protease regulation: how sweet it is. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 80:2279-2281.
- Giudice LC, Dsupin BA, Jin IH, Vu TH and Hoffman AR. 1993. Differential expression of messenger ribonucleic acids encoding insulin-like growth factors and their receptors in human uterine endometrium and decidua. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 76:1115-1122.
- Giudice LC, Farrell EM, Pham H, Lamson G, Rosenfeld RG. 1990. Insulin-like growth factor binding proteins in the maternal serum throughout gestation and in the puerperium: effects of a pregnancy-associated serum protease activity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 71:806-816.
- Giudice LC, Milkowski DA, Fielder PJ and Irwin JC. 1991a. Characterization of the

- steroid-dependence of insulin-like growth factor-binding protein-2 synthesis and mRNA expression in cultured human endometrial stromal cells. *Hum. Reprod.*, 6:632-640.
- Giudice LC, Milkowski DA, Lamson G, Rosenfeld RG and Irwin JC. 1991b. Insulin-like growth factor binding proteins in human endometrium: steroid-dependent messenger ribonucleic acid expression and protein synthesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 72:779-787.
- Giudice LC and Saleh W. 1995. Growth factors in reproduction. *Tren. Endocrinol. Metab.*, 6:60-69.
- Green ML, Simmen RCM and Simmen FA. 1995. Developmental regulation of steroidogenic enzyme gene expression in the peri-implantation porcine conceptus: a paracrine role for insulin-like growth factors-I. *Endocrinology*, 136:3961-3970.
- Hahnel A and Schultz A. 1994. Insulin-like growth factor binding proteins are transcribed by preimplantation mouse embryos. *Endocrinology*, 134:1956-1959.
- Hana V and Murphy LJ. 1994. Interdependence of epidermal growth factor and insulin-like growth factor-I expression in the mouse uterus. *Endocrinology*, 135:107-112.
- Harvey MB and Kaye PL. 1992. Insulin-like growth factor-I stimulates growth of mouse preimplantation embryos *in vitro*. *Mol. Reprod. Dev.*, 31:195-199.
- Hemmings R, Langlais J, Falcone T, Bourque J, Granger L, Miron P and Guyda HJ. 1991. Human embryos produce transforming growth factor alpha and insulin-like growth factor II. *Fertil. Steril.*, 58:101-104.
- Heyner S, Shi C-Z, Garside WT & Smith RM. 1993. Functions of the IGFs in early mammalian development. *Mol. Reprod. Dev.*, 35:421-426.
- Hild-Petito S, Verhage HG and Fazleabas AT. 1994. Characterization, localization, and regulation of receptors for insulin-like growth factor I in the baboon uterus during the cycle and pregnancy. *Biol. Reprod.*, 50:791-801.
- Hofig A, Michel FJ, Simmen FA and Simmen RCM. 1991. Constitutive expression of uterine receptors for insulin-like growth factor-I during the peri-implantation period in the pig. *Biol. Reprod.*, 45:533-539.
- Hossenlopp P, Segovia B, Lssarre C, Roghani M, Bredon M and Binoux M. 1990. Evidence of enzymatic degradation of insulin-like growth factor-binding proteins in the 150K complex during pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 71:797-805.
- Huet-Hudson YM, Chakraborty C, De SK, Suzuki Y, Andrews GK and Dey SK. 1990. Estrogen regulates the synthesis of epidermal growth factor in mouse uterine epithelial cells. *Mol. Endocrinol.*, 4:510-523.
- Huynh H and Pollak M. 1994. Uterotrophic actions of estradiol and tamoxifen are associated with inhibition of uterine insulin-like growth factor binding protein 3 gene expression. *Cancer Res.*, 54:3115-3119.
- Irwin JC, Dsupin BA and Giudice LC. 1995. Regulation of insulin-like growth factor-binding protein-4 in human endometrial stromal cell cultures: evidence for ligand-induced proteolysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 80:619-626.
- Irwin JC, Fuentes LD, Dsupin BA and Giudice LC. 1993. Insulin-like growth factor regulation of human endometrial stromal cell function: coordinate effects on insulin-like growth factor binding protein-1, cell proliferation and prolactin secretion. *Regulat. Pept.*, 48:165-177.

- Jacob A and Froesch ER. 1968. Nonsuppressible insulin-like activity in human serum. *J. Clin. Invest.*, 47:2678-2688.
- Jones JI and Clemmons DR. 1995. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr. Rev.*, 16:3-34.
- Julkunen M, Koistinen R, Suikkari A-M, Seppälä M and Janne OA. 1990. Identification by hybridization histochemistry of human endometrial cells expressing mRNAs encoding a uterine -lactoglobulin homologue and an insulin-like growth factor-binding protein-1. *Mol. Endocrinol.*, 4:700-707.
- Kanai-Azuma M, Kanai Y, Kurohmaru M, Sakai S and Hayashi Y. 1993. Insulin-like growth factor (IGF)-I stimulates proliferation and migration of mouse ectoplacental cone cells, while IGF-II transforms them into trophoblastic giant cells *in vitro*. *Biol. Reprod.*, 48:252-261.
- Kapur S, Tamada H, Dey SK and Andrews GK. 1992. Expression of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and its receptor in the peri-implantation mouse uterus, and cell-specific regulation of IGF-1 gene expression by estradiol and progesterone. *Biol. Reprod.*, 46:208-219.
- Karl PI. 1995. Insulin-like growth factor-1 stimulates amino acid uptake by the cultured human placental trophoblast. *J. Cell. Physiol.*, 165:83-88.
- Kim HS, Nagalla SR, Oh Y, Wilson E, Roberts CT, Jr. and Rosenfeld RG. 1997. Synthesis and characterization of connective tissue growth factor (CTGF) as insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP)-8. *Program & Abstracts of the 79th Annual Meeting of the Endocrine Society*, p 352 (Abst).
- Ko Y, Choi I, Green ML, Simmen FA and Simmen RCM. 1994a. Transient expression of the cytochrome P450 aromatase gene in elongating porcine blastocysts is correlated with uterine insulin-like growth factor levels during peri-implantation development. *Mol. Reprod. Dev.*, 37:1-11.
- Ko Y, Lee CY, Ott TL, Davis MA, Simmen RCM, Bazer FW and Simmen FA. 1991. Insulin-like growth factors in sheep uterine fluids: concentrations and relationship to ovine trophoblast protein-1 production during early pregnancy. *Biol. Reprod.*, 45:135-142.
- Ko Y, Simmen RCM, Lee CY and Simmen FA. 1994b. Reversion to the nontransformed phenotype of tsSV40-transformed uterine endometrial epithelial cells is accompanied by decreased mitogenic responsiveness to IGFs and by enhanced secretion of at least five different IGF binding proteins. *Endocrine*, 2:495-504.
- Lai YM, Wang HS, Lee CL, Lee JD, Huang HY, Chang FH, Lee JF and Soong YK. 1996. Insulin-like growth factor-binding proteins produced by Vero cells, human oviductal cells and human endometrial cells, and the role of insulin-like growth factor binding protein-3 in mouse embryo co-culture systems. *Hum. Reprod.*, 11:1281-1286.
- Lassarre C and Binoux M. 1994. Insulin-like growth factor binding protein-3 is functionally altered in pregnancy plasma. *Endocrinology*, 134:1254-1262.
- Lee CY, Green ML, Simmen RCM and Simmen FA. 1998. Proteolysis of insulin-like growth factor-binding proteins (IGFBPs) within the pig uterine lumen associated with peri-implantation conceptus development. *J. Reprod. Fert.* (in press).
- Lee CY and Rechler MM. 1996. Proteolysis of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 (IGFBP-3) in 150-kilodalton IGFBP complexes by a cation-dependent protease activity in adult rat serum promotes the release of bound IGF-I. *Endocrinology*,

- 137:2051-2058.
- LeRoith D, Werner H, Beitner-Johnson D and Roberts CT, Jr. 1995. Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor. *Endocr. Rev.*, 16:143-163.
- Liu J-P, Baker J, Perkins AS, Robertson EJ & Efstratiadis A. 1993. Mice carrying null mutations of the genes encoding insulin-like growth factor I (Igf-1) and type I IGF receptor (Igf1r). *Cell*, 75:73-82.
- Markoff E, Henemyre C, Fellows J, Pennington E, Zeitler PS and Cedars MI. 1995. Localization of insulin-like growth factor binding protein-4 expression in the mouse uterus during the peri-implantation period. *Biol. Reprod.*, 53:1103-1109.
- Molnar P and Murphy LJ. 1994. Effects of oestrogen on rat uterine expression of insulin-like growth factor binding proteins. *J. Mol. Endocrinol.*, 13:59-67.
- Mukku VR and Stancel GM. 1985. Regulation of epidermal growth factor receptor by estrogen. *J. Biol. Chem.*, 260:9820-9824.
- Murphy LJ and Barron DJ. 1993. The IGFs and their binding proteins in murine development. *Mol. Reprod. Dev.*, 35:376-381.
- Murphy LJ, Bell GI and Friesen HG. 1987a. Tissue distribution of insulin-like growth factor I and II messenger ribonucleic acid in the adult rat. *Endocrinology*, 120, 1279-1282.
- Murphy LJ and Ghahary A. 1990. Uterine insulin-like growth factor-I: regulation of expression and its role in estrogen-induced uterine proliferation. *Endocr. Rev.*, 11:443-453.
- Murphy LJ, Murphy LC and Friesen HG. 1987b. Estrogen induces insulin-like growth factor-I expression in the rat uterus. *Mol. Endocrinol.*, 1:445-450.
- Murphy LJ, Murphy LC and Friesen HG. 1987c. A role for the insulin-like growth factors as estromedins in the rat uterus. *Trans. Assoc. Am. Physicians*, 99:204-214.
- Myers SE, Cheung PT, Handwerger S and Chernausk SD. 1993. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) enhanced proteolysis of IGF-binding protein-4 in conditioned medium from primary cultures of human decidua: independence from IGf receptor binding. *Endocrinology*, 133:1525-1531.
- Nestler JE. 1987. Modulation of aromatase and P450 cholesterol side-chain cleavage enzyme activities of human placental cytotrophoblasts by insulin and insulin-like growth factor I. *Endocrinology*, 121:1845-1852.
- Nestler JE. 1989. Insulin and insulin-like growth factor-I stimulate the 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity of human placental cytotrophoblasts. *Endocrinology*, 125:2127-2133.
- Nestler JE. 1990. Insulin-like growth factor II is a potent inhibitor of the aromatase activity of human placental cytotrophoblasts. *Endocrinology*, 127:2064-2070.
- Oh Y, Nagalla SR, Yamanaka Y, Kim H-S, Wilson E and Rosenfeld RG. 1996. Synthesis and characterization of insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP)-7. Recombinant human mac25 protein specifically binds IGF-I and -II. *J. Biol. Chem.*, 271: 30322-30325.
- Ohlth KM, Lenhart JA, Ryan PL, Radecki SV and Bagnell CA. 1997. Relaxin increases insulin-like growth factors (IGFs) and IGF-binding proteins of the pig uterus *in vivo*. *Endocrinology*, 138:3652-3658.
- Pantaleon M and Kaye PL. 1996. IGF-I and insulin regulate glucose transport in mouse blastocysts via IGF-I receptor. *Mol. Reprod. Dev.*, 44:71-76.
- Pekonen E, Nyman T, Lahteenmaki P, Haukamaa M and Rutanen E-M. 1992. Intraut-

- erine progestin induces continuous insulin-like growth factor-binding protein-1 production in the human endometrium. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 75:660-664.
- Pintar JE, Cerro JA and Wood TL. 1996. Genetic approaches to the function of insulin-like growth factor-binding proteins during rodent development. *Horm. Res.*, 45:172-177.
- Rajkumar K, Barron D, Lewitt MS and Murphy LJ. 1995. Growth retardation and hyperglycemia in insulin-like growth factor binding protein-1 transgenic mice. *Endocrinology*, 136:4029-4034.
- Rajkumar K, Dheen T, Krsek M and Murphy LJ. 1996. Impaired estrogen action in the uterus of insulin-like growth factor binding protein-1 transgenic mice. *Endocrinology*, 137:1258-1264.
- Rappolee DA, Sturm KS, Behrendtsen O, Schultz GA, Pedersen RA and Werb Z. 1992. Insulin-like growth factor II acts through an endogenous pathway regulated by imprinting in early mouse embryos. *Genes. Dev.*, 6:939-952.
- Rappolee DA, Sturm KS, Schultz GA, Pedersen RA and Werb Z. 1990. The expression of growth factor ligand and receptors in preimplantation mouse embryos. In: *Early Embryo Development and Paracrine Relationships*. Eds Heyner S and Wiley LM. UCLA Symposia on Molecular and Cellular Biology, New Series vol. 117, pp 11-25, Alan R. Liss, Inc., New York.
- Rechler MM. 1993. Insulin-like growth factor binding proteins. *Vitam. Horm.*, 47:1-114.
- Rechler MM. 1997. Editorial: growth inhibition by insulin-like growth factor (IGF) binding protein-3 what's IGF got to do with it? *Endocrinology*, 138:2645-2647.
- Richards RG, Brar AK, Frank GR, Hartman SM and Jikihara H. 1995. Fibroblast cells from term human decidua closely resemble endometrial stromal cells: induction of prolactin and insulin-like growth factor binding protein-1 expression. *Biol. Reprod.*, 52:609-615.
- Ritvos O, Ranta T, Jalkanen J, Suikkari A-M, Voutilainen R, Bohn H and Rutanen EM. 1988. Insulin-like growth factor (IGF) binding protein from human decidua inhibits the binding and biological action of IGF-I in cultured choriocarcinoma cells. *Endocrinology*, 122:2150-2157.
- Rutanen E-M, Koistinen R, Sjoberg J, Julkunen M, Wahlstrom T, Bohn H and Seppala M. 1986. Synthesis of placental protein 12 by human endometrium. *Endocrinology*, 118:1067-1071.
- Rutanen E-M, Partanen S and Pekonen F. 1991. Decidual transformation of human extrauterine mesenchymal cells is associated with the appearance of insulin-like growth-binding protein-1. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 72:27-31.
- Sadek S, Unterman TG and Bell SC. 1994. Epithelial localization of insulin-like growth factor binding protein 1 in the uterus of the rat during pregnancy, deciduoma-bearing pseudopregnancy and hormone treatment. *J. Reprod. Fert.*, 101:67-75.
- Schultz GA, Hahnel A, Arcellana-Panlilio M, Wang L, Goubau S, Watson A and Harvey M. 1993. Expression of IGF ligand and receptor genes during preimplantation mammalian development. *Mol. Reprod. Dev.*, 35:414-420.
- Seppala M, Koistinen R and Rutanen E-M. 1994. Uterine endocrinology and paracrinology: insulin-like growth factor binding protein-1 and placental protein 14 revisited. *Hum. reprod.*, 9: 917-925.
- Shi CZ, Collins HW, Buettger CW, Garside WT,

- Matschinsky FM and Heyner S. 1994. Insulin family growth factors have specific effects on protein synthesis in preimplantation mouse embryos. *Mol. Reprod. Dev.*, 37:398-406.
- Simmen FA and Simmen RCM. 1991. Peptide growth factors and proto-oncogenes in mammalian conceptus development. *Biol. Reprod.*, 44:1-5.
- Simmen FA, Simmen RCM, Geisert RD, Martinat-Butte F, Bazer FW and Terqui M. 1992. Differential expression, during the estrous cycle and pre- and postimplantation conceptus development, of messenger ribonucleic acids encoding components of the pig uterine insulin-like growth factor system. *Endocrinology*, 130:1547-1556.
- Simmen RCM, Green ML and Simmen FA. 1995. IGF system in periimplantation uterus and embryonic development. In: *Molecular and Cellular Aspects of Periimplantation Processes*, pp 185-204, Ed. S. K. Dey, Springer-Verlag, New York.
- Simmen RCM, Ko Y and Simmen FA. 1993. Insulin-like growth factors and blastocyst development. *Theriogenology*, 39:163-175.
- Simmen RCM, Simmen FA, Hofig A, Farmer SJ and Bazer FW. 1990. Hormonal regulation of insulin-like growth factor gene expression in pig uterus. *Endocrinology*, 127:2166-2174.
- Simmen RCM, Simmen FA, Ko Y and Bazer FW. 1989. Differential growth factor content of uterine luminal fluids from large white and prolific Meishan pigs during the estrous cycle and early pregnancy. *J. Anim. Sci.*, 67:1538-1545.
- Smith RM, Garside WT, Aghayan M, Shi C-Z, Shah N, Jarett L and Heyner S. 1993. Mouse preimplantation embryos exhibit receptor-mediated binding and transcytosis of maternal insulin-like growth factor I. *Biol. Reprod.*, 49:1-12.
- Song S, Lee CY, Green ML, Chung CS, Simmen RCM and Simmen FA. 1996. The unique endometrial expression and genomic organization of the porcine IGFBP-2 gene. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 120:193-202.
- Talavera F, Reynolds RK, Roberts JA and Menon KMJ. 1990. Insulin-like growth factor I receptors in normal and neoplastic human endometrium. *Cancer Res.*, 50:3019-3024.
- Tarantino S, Verhage HG, and Fazleabas AT. 1992. Regulation of insulin-like growth factor-binding proteins in the baboon (*Papio anubis*) uterus during early pregnancy. *Endocrinology*, 132:2354-2362.
- Telford NA, Hogan A, Franz CR and Schultz GA. 1990. Expression of genes for insulin and insulin-like growth factors and receptors in early postimplantation mouse embryos and embryonal carcinoma cells. *Mol. reprod. Dev.*, 27:81-92.
- Thraillkill KM, Golander A, Underwood LE and Handwerger S. 1988. Insulin-like growth factor I stimulates the synthesis and release of prolactin from human decidual cells. *Endocrinology*, 123:2930-2934.
- Tseng L, Gao J-G, Chen R, Zhu HH, Mazella J and Powell DR. 1992. Effect of progestin, antiprogestin, and relaxin on the accumulation of prolactin and insulin-like growth factor-binding protein-1 messenger ribonucleic acid in human endometrial stromal cells. *Biol. Reprod.*, 47:441-450.
- Waites GT, James RFL, Walker RA and Bell SC. 1990. Human 'pregnancy-associated endometrial α_1 -globulin', a 32 kDa insulin-like growth factor-binding protein: immunohistological distribution and localization in the adult and fetus. *J. Endocrinol.*, 124:333-339.
- Watson AJ, Hogan A, Hahnel A, Wiemer KE &

- Schultz GA. 1992. Expression of growth factor ligand and receptor genes in the preimplantation bovine embryo. *Mol. Reprod. Dev.*, 31:231-240.
- Wood TL. 1995. Gene-targeting and transgenic approaches to IGF and IGF binding protein function. *Am. J. Physiol.*, 269:E613-E622.
- Yallampalli C, Osuampke C and Nagamani M. 1992. Regulation of insulin-like growth factor I binding in the rat uterus by growth hormone and thyroxine. *J. Reprod. Fert.*, 94:405-410.
- Yallampalli C, Rajaraman S and Nagamani M. 1993. Insulin-like growth factor binding proteins in the rat uterus and their regulation by oestradiol and growth hormone. *J. Reprod. Fert.*, 97:501-505.
- Zhang X, Kidder GM, Watson AJ, Schultz GA and Armstrong DT. 1994. Possible roles of insulin and insulin-like growth factors in rat preimplantation development: investigation of gene expression by reverse transcription-polymerase chain reaction. *J. Reprod. Fert.*, 100:375-380.
- 이철영. 1996. Insulin-like growth factor system의 생식기능에서의 역할: 자궁편. *대한내분비학회지*, 23:247-268.
-
- (접수일자 : 1997. 11. 10 / 채택일자 : 1997. 12. 20)