

Embryonic Development & Its Role for Implantation

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

문 신 용 · 노 재 속

과거에는 태아를 임신의 수동적 주체 혹은 기생물로서 생각해 왔으나, 배아를 중심으로 한 분자 생물학의 발달로 배아를 역동적 주체로서 이해하게 되었다.

착상에 있어서 가장 중요한 것은 배아의 발육과 자궁내막의 발달이 조화를 이루어야 한다는 점이다. 배아는 포배기(blastocyst stage)까지 발달이 되어야 하고 자궁은 배아에서 나오는 자극에 반응하여 영양막 세포가 쉽게 붙을 수 있도록 상피세포와 기질세포에서 변화가 일어나서 탈락막이 형성(decidua formation)되어야 한다. 착상 실패에 의하여 많은 배아가 소실된다는 사실을 생각할 때 배아의 발달 과정 및 배아가 착상시 극복해야 하는 정상적인 과정 즉 ① 배아와 자궁조직과의 접촉 단계 ② 배아와 모체 혈관과의 연결 단계 ③ 착상내막 조직의 변화 ④ 모체 면역체계의 변화 등을 이해하는 것은 매우 중요한 일이라 사료된다.

I. 배아의 발달

착상은 포배기에 이루어지며 blastocyst(포배)는 단일 세포층이나 trophoctoderm에 의해 둘러싸인 blastocoele(포배낭)이나 central cavity로 되어 있다.

포배는 trophoctoderm과 그 아래쪽으로 상실배(morula)의 inner cells에서 기원된 inner cell mass(이하 ICM으로 약함)의 두 가지 세포군으로 구성된다. trophoctoderm은 자궁과 반응하여 착상에 관여하는 반면, ICM은 ectoderm(외배엽), endoderm(내배엽) 및 mesoderm(중배엽) 등 배아 조직의 근간이 된다(Amoroso, 1981).

1. Trophoctoderm

자궁내막과 맨 처음 접촉되어 착상에 관여하므로 그 구조 및 생리를 이해할 필요가 있다.

1) 특 성

Trophoctoderm은 상피 세포이며 cell polarity(세포 극성)를 갖는다. cell polarity는 상실배의 세포 외층에서 처음으로 나타나며 여러층의 세포막이 형성되었음을 반영하는 소견이다. apical cytoplasm에 coated endocytotic vesicles 이나 pits가 풍부해지고 endoplasmic reticulum과 골지체의 농도 증가가 있을 때 세포극성을 갖게 된다(Fleming & Goodall, 1986).

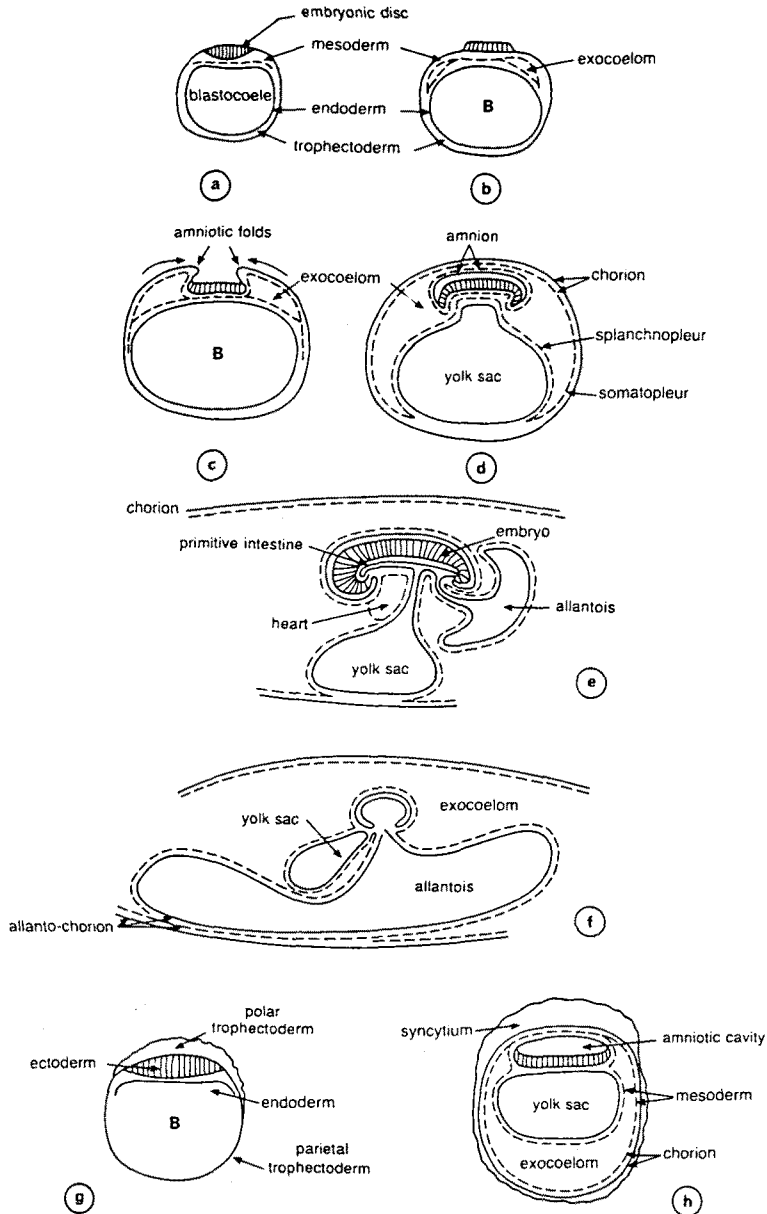
Young blastocyst에는 세포질 내 난황(yolk) 및 단백질 합성장소인 polyribosomes과 골지체 등의 구조물을 포함하고 있다.

Blastocyst 형성이 시작되는 단계에 이미 ICM을 덮고 있는 polar trophoctoderm과 포배낭을 둘러싸는 parietal trophoctoderm의 구별이 가능하며 시기에 blastocoele(포배낭)은 매우 납작하게 보인다. parietal cell의 모양은 각 species마다 다르며 분화 단계와 부위에 따라서도 차이가 있다. polar trophoctoderm의 변화는 포유류 내에서도 차이가 있으며 영장류의 경우 세포들이 융합하여 착상시에 syncytium을 형성한다(Albertini et al., 1987).

2) 기 능

Trophoctoderm은 endocytosis와 phagocytosis로 자궁강의 체액으로부터 필요한 물질을 포획함으로써 blastocoele이 팽창되며 이는 trophoctoderm의 세포 사이에 tight junction 형성과 관련된다(Watson & Kidder, 1988). 즉 trophoctoderm의 영양물질 공급처로서의 역할 증가와 관련되며 특히 착상 후기와 자궁 분비기에 증가되어 그 결과 secondary lysosomes이나 residual bodies(glycogen, protein crystal 등)로 축적된다. 또한 trophoctoderm은 비투과성의 상피세포로 배아 체액이 외부에 노출되는 것을 방지한다(Wintenberger & Flechon, 1974).

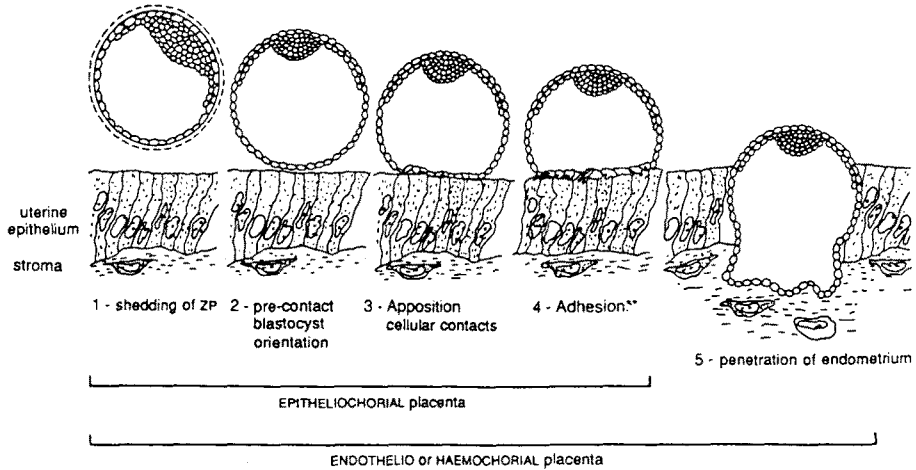
결과적으로 착상 전 blastocyst에 있어서 모체와 배아 사이의 모든 교류는 trophoctoderm을 통



I: Folding mode (a-d: transverse sections; e and f: longitudinal sections). Pig blastocyst as model. a: Differentiation of mesoderm from the embryonic disc. b: Delamination of mesoderm, formation of exocoelom. c: Folding of trophoctoderm and mesoderm. d: Closed amnios separated from the chorion (trophoctoderm + mesoderm). Endoderm and mesoderm are building the wall of the yolk sac. e: Allantois, appendix of the primitive gut, is lined by endoderm and mesoderm. Yolk sac and trophoctoderm are coming in contact. f: Expanding allantois fusing partly with the chorion, forming the allanto-chorion.

II: Cavitating mode (primates). g: Proliferating polar trophoctoderm and primitive endoderm differentiating from the embryonic disc. h: Amniotic cavity cavitating in the ectoderm.

Figure 1. Formation of the Extra-Embryonic Membranes.



The embryonic disc has been arbitrarily localised to the opposite side of the implantation site. **: this stage represents the ultimate phase of implantation in the species showing the epitheliochorial placental type

Figure 2. Different Phases of Implantation.

해 이루어진다는 것을 알 수 있다.

2. Inner cell mass(ICM)

1) 분화

ICM은 trophoblast cells의 cytoplasmic projections에 의해 둘러싸여 있는 한 미분화 상태로 남아있게 되며 transforming growth factor(TGF- β)와 같은 growth factors에 의해 영향을 받게 된다(Fleming et al., 1984).

초기에 ICM의 세포들은 원형 내지 타원형의 모양을 띠다가 lenticular해지면서 바깥 쪽은 trophoblast, 안 쪽은 trophoblast의 cytoplasmic projection에 의해 둘러 싸이게 된다. 일차성 내배엽(primary endoderm)은 포배낭에 근접한 ICM에서 기원하며 ICM에서 embryonic disc가 형성되고 disc의 바깥층이 embryonic ectoderm이 된다. 외배엽(ectoderm)의 세포들은 apical microvilli를 가지며 세포간 junctions를 형성한다. 중배엽(mesoderm)세포는 embryonic disc의 내측으로부터 이동하여 형성된다(Enders et al., 1978).

2) 분류

포유류의 배아는 분화 시기 및 형태에 따라 두 개의 groups으로 분류된다(Figure 1)

첫째, blastocysts가 장시간 착상 전 상태로 유지되며 folding에 의해 exteriorized embryonic disc와 amnios가 형성되므로 착상 전에 conceptus로서 인식이 가능한 경우이고 두번째는 blastocyst

stage에 blastocyst가 팽창(expansion)이 일어나기 전에 착상이 이루어지며 inversion과 cavitation에 의해 amnios와 polypoid invasive trophoblast가 형성된다. 따라서 extraembryonic membranes이 착상 후 형성되는 경우이다(Michel et al., 1993).

3. 발달 단계

수정후 7.5일이 되면 배아는 자궁내막의 compact layer에 부분적으로 매몰되기 시작하여 trophoblast는 syncytiotrophoblast와 cytotrophoblast로 분화되고 embryonic disc(ICM에서 분화)는 primitive ectoderm과 endoderm으로 분화된다.

수정후 9.5일에는 배아가 자궁내막 속에 거의 매몰되는 시기로 배아가 들어간 부위의 상피만 완전히 복구되지 않은 상태로 남게 된다. 이 시기에 syncytium이 체액으로 채워져 작은 lacunae가 형성되고 embryonic disc는 amniotic cavity와 primitive yolk sac으로 분화된다. 수정 12일에는 작은 lacunae가 합쳐져서 더 큰 lacunae가 형성되고 그 중심부에 solid trophoblast column이 가지를 내린다. lacunae는 후에 intervillous space가 되고 이 속에 가지를 내린 solid trophoblast column은 primary villi가 된다. 가장 표층 부위의 모세혈관이 trophoblast에 의해 invasion되어 lacunae와 연결됨으로서 lacunae가 모체의 혈액으로 채워지게 되고 후에 arteriole과 spiral artery도 invasion되어 lacunae는 spiral artery와 연결된다. 자궁내막은 배

Table 1. Comparative Chronology of Gestation

Species	Entry into the uterus	Z.P. shedding	Beginning of Implantation	Length of gestation (days)	Placentation
Mouse	3 (morula)	4	5	20	hemo-chorial
Rat	3-4 (morula)	5	5	22	hemo-chorial
Hamster	25 (8 cells)	?	4	16-19	hemo-chorial
Guinea-pig	35 (8 cells)	6	6	68	hemo-chorial
Rabbit	3 (morula)	*	65	31	hemo-chorial
Man	3-4 (morula)	?	5-6	280	hemo-chorial
Cat	5-6 (morula)	11	12-13	63	endothelio-chorial
Cow	4 (16-32 cells)	9-10	19-20	280	epithelio-chorial**
Sheep	4 (16-32 cells)	8-9	15-16	145	epithelio-chorial**
Horse	5-6 (blastocyst)	*	30	330	epithelio-chorial
Pig	2 (4 cells)	6	14	115	epithelio-chorial

Stages expressed in days post-ovulation; ZP: zona pellucida;

*: replacement of the Z.P. by acellular coats; **: presence of syncytial mass formed by fusion of trophoblastic binucleated cells and uterine cells.

PR and E₂R: progesterone and oestradiol receptors.

아의 침습에 반응하여 decidual response를 보이고 배아에서 extraembryonic mesoderm이 출현하여 Heuser's membrane의 바깥을 둘러싸며 body stalk 이 나타난다.

수정후 13일에는 syncytium의 lacunae가 embryo 착상부위의 반대편 자궁내막에도 나타난다. primitive villi에 mesenchymal core가 생겨 secondary villi가 된다.

수정 17일에는 secondary villi에 in situ angiogenesis에 의하여 tertiary villi가 형성됨으로서 모체와 태아간의 혈액 교환이 시작된다. (Koji, 1989)

II. 착상 과정

착상 과정은 포유류내에서도 차이가 있지만, blastocyst의 착상은 공통적인 양상을 보인다. 사실상 착상이란 자궁내막과 trophoctoderm 두 조직간에 일어나는 일련의 복합적인 상호 반응의 결과로 요약될 수 있을 것이다.

1. 단계

착상이 일어나는 시기는 species에 따라 다르며 임신의 기간과는 무관하다(Table 1). 각 species간의 차이는 발달 단계의 지속 시간과 trophoblast(영양 배엽세포)가 자궁내막을 침투하는 정도 및 분화 속도의 차이로 설명될 수 있다(Michel et al., 1993).

그러나, 착상의 초기 단계는 species 간의 차이가 없다(Figure 2).

1) Shedding of the zona pellucida

착상 직전까지 포배는 투명대(zona pellucida)에 싸여 있게 되며, 포배의 성장에 따라 투명대가 파열되거나 부화(hatching)되어 없어지기도 하고 자궁이나 배아에서 나온 단백 분해효소에 의해 분해되기도 한다.

2) Pre-contact stage and blastocyst orientation

Trophoblast와 자궁 상피세포와의 접촉은 아직 없으며 자궁강 세척에 의해 포배가 쉽게 분리될 수 있는 시기이다. 사람의 blastocyst는 자궁 조직과의 접촉없이 3일간 자궁강의 체액에서 자유로이 머물면서 hatching(부화)후 착상을 시도한다.

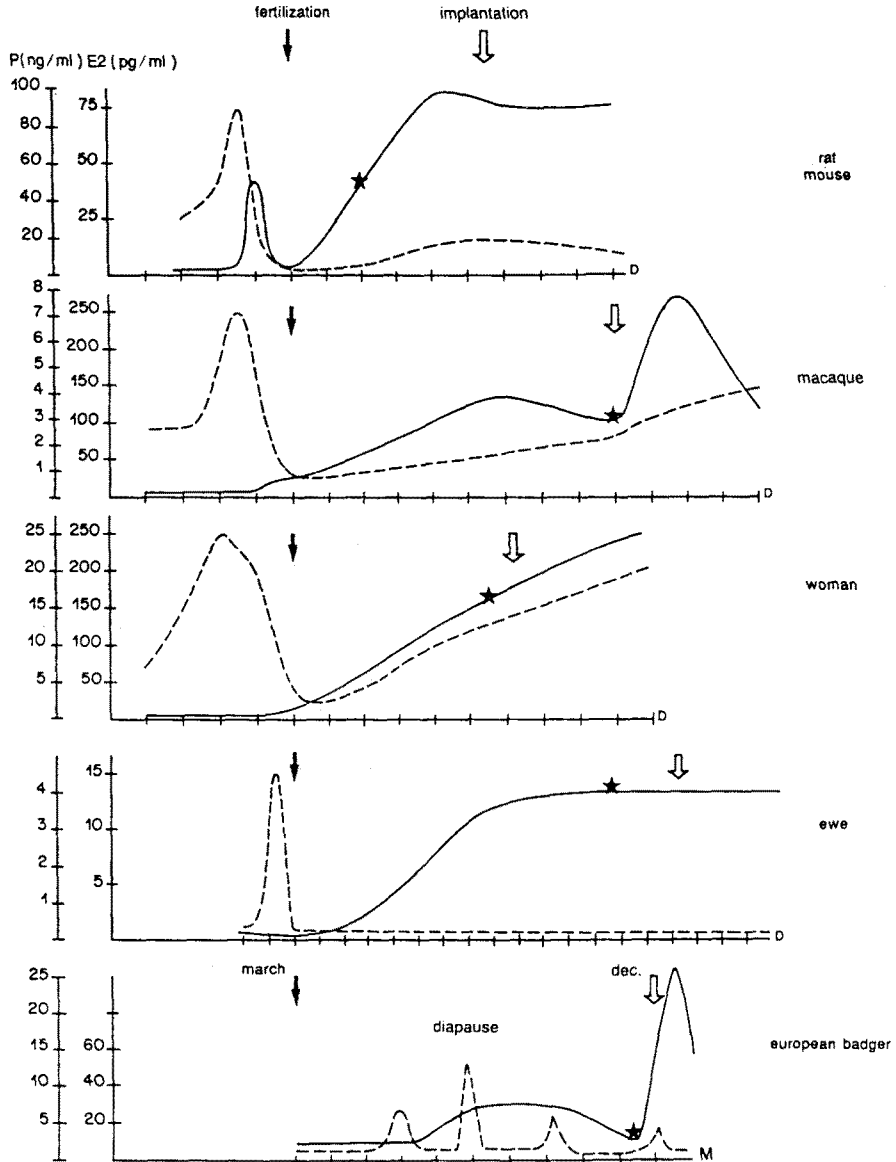
Blastocyst는 자궁내막에 근접할 때 포배의 ICM 쪽이 자궁내막상피와 마주 보면서 근접하는데 이것을 orientation이라 하고 blastocyst가 자궁내막의 어떤 부위에 접근할 것인가도 문제가 되는데 이것을 positioning이라 한다. 포배의 orientation과 positioning은 종특이성을 보이며(Wimsatt, 1975), 이것이 잘못되면 배아가 살아남지 못한다.

Blastocyst의 orientation은 자궁 근층에 대한 embryonic disc의 위치에 따라 "mesometrial", "antimesometrial" 혹은 "lateral"로 나누어 지며 사람의 경우 "lateral"에 속한다.

사람에서는 blastocyst의 positioning이 무작위적이지만 그래도 주로 자궁의 상후벽에 착상한다.

3) Attachment stage

Attachment과정은 다시 apposition과정과 adhe-



(—) progesterone; (---) oestradiol; (*) rescue or reactivation of the corpus luteum. Abscissa: time scale by 24 h (month for the badger)

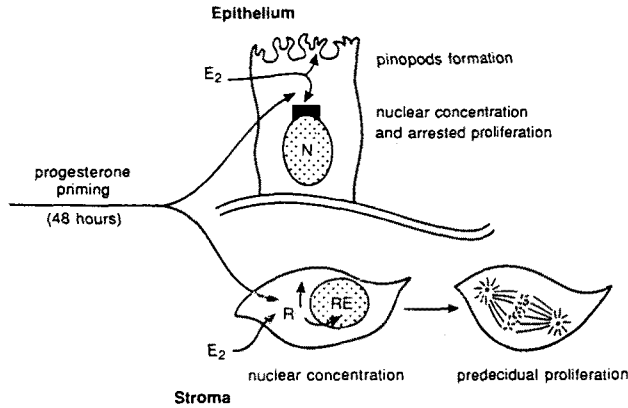
Figure 3. Hormonal Profiles During Early Pregnancy in Different Species.

sion과정으로 나눈다.

Apposition이란 avillous blastocyst가 자궁내막 표면과 근접하는 수동적인 과정으로 blastocyst의 extracellular matrix(이하 ECM)와 상피세포의 ECM이 서로 결합하는 단계이므로 자궁세척에 의하여 포배의 분리가 가능하다. 대부분의 species에서 apposition 단계는 trophoblast를 덮고

있는 apical microvilli의 감소가 동반되며 이는 난소에서 분비된 steroids의 영향을 받는다 (Psychoyos & Casimiri, 1980).

Adhesion이란 blastocyst의 trophoctoderm 세포막이 적극적으로 관여하는 단계로 양 세포간의 ECM이 제거되고 세포 표면끼리 결합한 다음 새로운 ECM을 생성하여 서로 공유하는 단계이므



E2: nidatory oestrogen; R: oestradiol receptor.

Figure 4. Hormonal Preparation for Nidation in the Rat Endometrium.

로 자궁세척으로 blastocyst를 분리할 수 없다. 사람의 경우 trophoblast와 자궁 세포사이에 특수한 세포결합인 desmosomes이 형성된다. apposed blastocyst가 자궁내막 상피세포와 adhesion을 성사시키기 위한 변화 과정으로 먼저 trophoctoderm의 표면에 microvilli가 형성되며 trophoctoderm의 표면에 glycoprotein 및 trophoblast glue (oncofetal fibronectin; onfFN)를 생성하게 되며 polarity의 변화가 생기게 된다. 또한 ECM의 용해 및 분해증지에 관여하는 proteinase(urokinase-type plasminogen activator와 metalloproteinase)와 proteinase inhibitor(plasminogen activator inhibitor; PAF-1, 2)를 분비하게 된다(Coutifaris et al., 1991).

4) Endometrial invasion: penetration

사람은 hemochorial placentation이므로 배아는 자궁상피와의 attachment과정을 거친 다음에는 penetration 과정을 거쳐야 한다. penetration이란 trophoctoderm이 자궁내막의 상피세포, 기저막, 기질 및 혈관 등을 관통하는 과정을 말한다. blastocyst는 penetration을 위하여 자궁내막과 adhesion 한 시기에 syncytiotrophoblast(이하 ST로 약함)를 형성하여야 한다. 기저막은 ECM의 복합물이므로 ST가 분비하는 효소에 의하여 분해가 가능하다. 다음은 기질과 혈관을 뚫고 들어가 syncytium의 lacunae가 모체혈액으로 채워지게 된다. 따라서, ST는 착상기 동안 높은 침윤성을 구비하여야 하며 효과적인 invasion을 위해 growth factor, angiogenesis factor와 anticlotting factor 등을 분비한다.

사람의 경우 자궁 상피세포가 conceptus를 들

러싸서 decidual reflexa를 형성하게 되는 interstitial implantation을 한다(Schlafke & Enders, 1975).

자궁내막을 관통하는 방법에는 intrusion, displacement와 fusion 등의 3가지 방법이 있으나, 사람은 intrusion에 의한다. 즉, 세포를 파괴하거나 분해시키지 않고 ST의 가느다란 process가 자궁내막의 여러 층에 존재하는 상피세포들 사이를 파고 들어간 다음 ST의 process가 종창되면서 그 공간을 통과하여 기저막에 도달한다.

유전학적으로 다른 조직인 trophoblast와 자궁의 세포가 어떻게 상기한 바와 같이 긴밀한 접촉이 이루어지는지는 잘 모른다. 그러나, 단핵세포인 trophoblastic cell이 침윤 직전에 syncytium으로 분화되는 것으로 보아 이러한 변화가 세포 이동 및 거부반응을 막아주는 역할과 유관할 것으로 생각되고 있다(Allen, 1982).

2. 기 전

Trophoblast와 자궁상피세포의 표면은 glycoprotein(glycocalyx)으로 싸여있다. 이러한 세포 조성 및 조성비율의 변화로 배아가 자궁내막에 착상할 무렵 배아의 표면에는 착상이 쉽게 이루어질 수 있는 환경이 조성된다.

배아 표면의 surface negativity 감소로 세포 사이의 간격이 좁아지고 더 쉽게 접근할 수 있게 되며 trophoblast의 표면에 세포유착 물질(cellular adhesion factors: fibronectin, laminin, cell adhesion molecule; CAM)과 growth factor, cytokine, glycoprotein 등이 stage-specific expression되어 유착이 쉽게 되게 한다(Edelman & Rutishauser, 1981;

Richoux et al., 1989).

이상과 같이 배아는 자신을 변신함과 동시에 자궁내막을 관통하여 자궁내막 속에 파묻혀야 착상에 성공하게 됨으로 자기 변신이 부족하거나 자궁내막의 침습능력이 저하되면 착상되지 못하고 유산되는데 이때 착상에 실패할 확률은 25% - 78%로 알려지고 있다(Cunningham et al., 1993).

결론적으로 착상의 각 단계별 소요시간 및 분화여부에 관계없이 일반적인 과정은 공통적이다. 세포 표면에서 일어나는 변화들이 cell adhesion과 recognition의 기본적인 기전일 것으로 생각된다.

III. 착상에 관여하는 인자

1. 호르몬

착상과 관련된 기본적인 호르몬 변화는

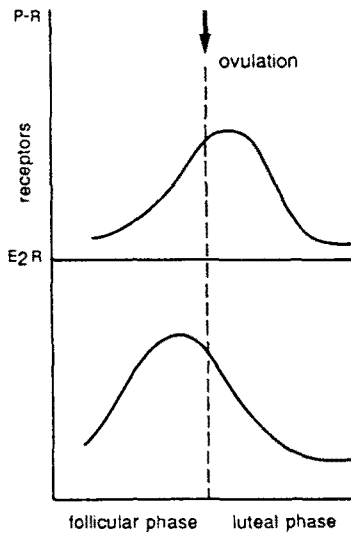


Figure 5. Evolution of Estradiol and Progesterone Receptors in Human Endometrium During the Menstrual Cycle.

species 간에 차이가 없다(Figure 3). 배란 전 여성 난포에서 분비된 estrogen의 surge는 자궁내막 성숙에 관여하는 것으로 생각되며 황체에 분비되는 progesterone은 착상에 관여하는 것으로 알려져 있다(Michel et al., 1993).

착상시 estrogen의 역할은 rat와 mouse에서는 분명히 증명되고 있으나 rabbit, hamster와 guinea-pig 등에서는 필요치 않으며 원숭이의 경우도 황체기 동안 estrogen의 증가가 없다. 사람이나 고릴라, 침팬지 등에서는 배란 후 estradiol의 생성이 크게 증가를 보인다. 그러나, 착상에 있어서 estradiol은 보조적인 역할을 담당할 뿐 자궁내막의 형태학적 분화를 일으키지 못하며 심지어는 착상의 방해 요인으로도 작용할 수 있다.

한편 progesterone은 거의 모든 species에서 착상시 고농도를 필요로 하며 황체기 초기에 분비되는 estrogen도 특정 수준의 progesterone/estradiol ratio를 유지하기 위해 소량 존재해야 될 것으로 생각되고 있다.

대부분의 species에서 자궁내막 세포(기질세포, 상피세포)들은 난소 호르몬에 대해 각기 다른 반응을 보인다(Martel & Psychoyos 1980).

Rat에서는 황체기의 progesterone이 두 가지 역할을 담당한다(Figure 4).

즉 상피세포 표면에 estradiol 수용체(receptor) 형성을 차단하는 반면, 기질세포와 glands에서는 estradiol 수용체 형성을 자극하고 estradiol과 함께 predecidual cell의 증식을 유발한다.

사람의 경우 배란 직전 estrogen의 surge로 황체 중기동안 estradiol과 progesterone의 수용체 형성이 synchronous하지 않게 된다(Figure 5). 배란후 황체기동안 progesterone의 작용으로 수용체는 점차 감소를 보이며 이러한 작용이 착상에 관여될 것으로 생각된다.

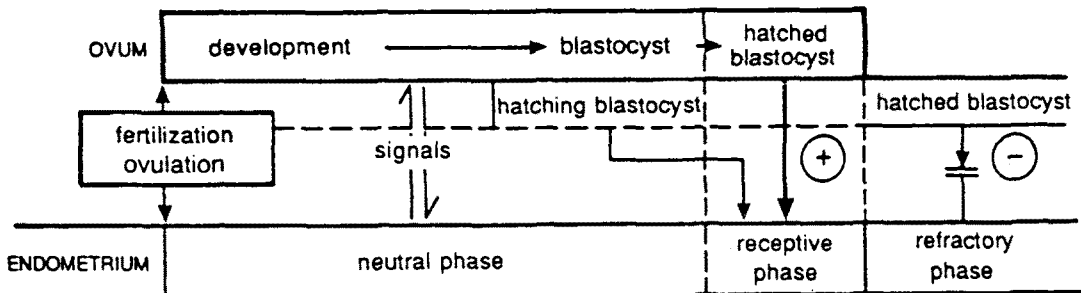
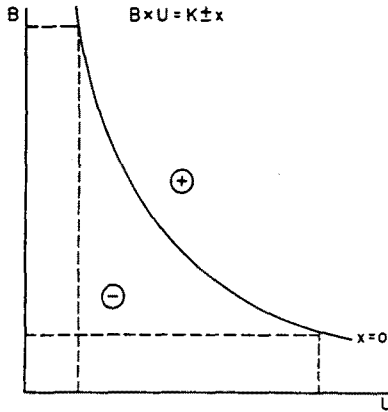


Figure 6. Model of the Implantation Window in a Strict Uterine Receptivity(Muridae).

2. Embryonic signals

착상되기 전부터 배아는 모체가 인식하도록 signals(신호)을 보낸다. 이러한 신호로는 platelet activating factor(PAF), histamine, prostaglandins과 기타 glycoproteins 등이 있으며 이 들이 어떻게 관여하는지는 명확치 않다.

황체에서 estrogen이 분비되지 않는 species에



$K = \text{Implantation threshold.}$

Figure 7. Model of Implantation Based on The Quantitative Product of Uterine Receptivity(U) and Blastocyst Viability(B) (Primates).

서는 배아에서 착상시 estrogen을 분비할 수 있다고 하나, 모든 species에서 착상시 estrogen의 역할이 증명된 것은 아니며 catechol-estrogen이 관여한다는 보고도 있다(Dey & Johnson, 1986).

Species 간에 기전의 차이는 있겠지만, 배아는 황체 기능을 사전에 충분히 유도하기 위해서 이미 착상 전에 황체기능을 강화시키는 메시지를 보내는 것으로 알려지고 있다.

영장류에서는 착상하기 이전인 월경 22-24일에 벌써 혈중 progesterone치가 증가하는 소견을 보이며(Psychoyos & Casimiri, 1980), 양에서는 착상 이전에 trophoblast protein-1(oTP-1)이 분비되는데 이는 자궁내막의 황체용해물질인 PGF_{2α}를 억제함으로써 황체 수명을 연장하는 역할을 한다(Godkin et al., 1984).

사람에서는 이와 비슷한 물질이 만들어진다는 보고는 없으나, 6-8 cell zygote가 hCG를 생성함으로써 황체에 메시지를 보낼 가능성이 있다(Hearn et al., 1991).

상기한 바와 같이 여러 종류의 호르몬과 단백질들이 embryonic signal로서 받아들여지고 있으며 이들이 embryonic signal로 인정되려면 착상 전 배아에서 합성, 분비되어야 하고, 이들에 대한 항체를 투여하였을때 착상이 차단되어야 한

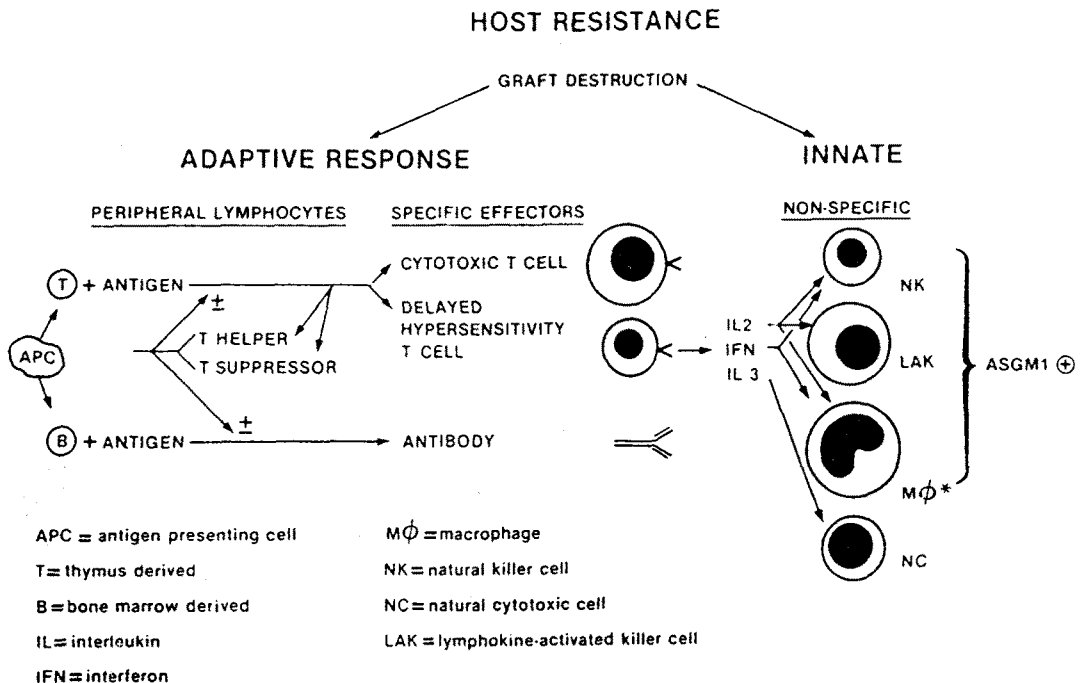


Figure 8. Immunological Defense System of the Human.

다.

1) Steroids

Steroid합성의 key enzyme인 hydroxysteroid dehydrogenase가 착상전 배아에서 검출되면서 (Dickmann, 1976; Wu & Lin, 1982), 배아가 착상에 필요한 steroid를 스스로 합성한다는 생각을 하게 되었다.

Blastocyst를 anti-estrogen과 배양하는 경우 착상율의 감소가 관찰되었고 blastocyst에서 progesterone의 대사가 일어난다는 것이 보고되었다 (Sengupta et al., 1981; Wu, 1987). 즉 blastocyst 자체에서 생산된 steroids가 근접한 자궁내막에 염증 유도물질로 작용하여 착상에 관여한다고 생각되고 있다.

2) Histamine

Mouse의 배아는 histidine으로부터 histamine을 합성할 수 있으며 이것이 착상 유도와 관련된 자궁내막의 prostaglandin합성을 자극할 수 있음이 보고되었다(Dey & Johnson, 1980). 그러나, mice와 rabbits에서 histamine이 decidualization을 유도할 수 없었으며(Humphrey & Martin, 1968; Hoffman et al., 1977), mice의 경우 외부 자극에 의한 decidual cell response도 progesterone-dependent하였다(Finn & Hincliffe, 1964).

최근 histaminergic H-2 receptors가 갓 출생한 rat의 brain에서 ornithine decarboxylase를 활성화 시킴이 증명되어(Rodriguez et al., 1988) histamine이 polyamine합성을 자극하여 착상에 관여할 것으로 생각되고 있다.

3) Prostaglandins

Murine blastocyst에서 prostaglandins 합성이 증명되었으며 Prostaglandin E₂가 포배의 부화(hatching) 및 착상 유도에 주된 역할을 할 것으로 보고되고 있다(Kennedy, 1983). 그러나, 자궁내막에서 분비되는 prostaglandin의 작용 가능성을 배제할 수 없으므로 이에 대한 연구가 필요하다.

4) Stage-specific proteins

Mice의 blastocyst는 착상전 고분자량의 glycoprotein을 합성, 분비하는 것으로 알려져 있다(Fishel & Surani, 1980). 수정 4일 된 배아와 비교하여 수정 5일 된 배아는 22가지 종류가 더 많은 단백질(대부분이 glycosylated protein)을 분비한다(Nieder et al., 1987). 이는 자궁의 단백질 합성을 억제 혹은 자극 하는데 영향을 미치며 일부는 growth factors(예, TGF)로 알려지고 있다

(Rizzino, 1985).

5) Ovum factor

난소나 난관에서 분비되는 저분자량의 면역억제 단백질을 early pregnancy factor(EPF)라 한다(Cavanagh, 1984). 수정 후 수시간 내에 나타나기 시작하며 지속적으로 합성되기 위해 ovum factor를 필요로 한다. ovum factor가 불활성화 상태의 진구 물질을 활성화시키는 것으로 생각된다(Morton, 1984).

6) Embryo-derived platelet-activating factor

가장 강력한 생물학적으로 활성화된 인지질 가운데 하나로 혈관투과성 증가 및 염증반응을 일으킨다(Hanahan & Kumar, 1987).

이는 1985년 O'Neill에 의해 착상전 mouse embryo에서 분비됨이 밝혀졌으며 이후 사람에서도 그 존재가 증명되었다(O'Neill, 1985). 수정후 수시간 내에 착상전 배아에서 분비되어 착상에 관여하며 maternal recognition of pregnancy를 증대하여 임신 성립에 중요한 역할을 한다(O'Neill et al., 1989).

이는 autocrine actions으로서 착상전 배아의 대사를 및 세포 수 증가와 착상을 및 태아 생존력 증가를 유도하며(Ryan et al., 1988), paracrine actions으로서는 platelet로부터 필요한 성분을 포획하여 배아의 attachment와 outgrowth 및 serum과 platelet-derived proteins의 extravasation을 유발하며(Bryson, 1964; O'Neill, 1986) maternal thrombocytopenia 및 자궁내막의 prostaglandin(PGE₂)합성 자극 등으로 모체의 생리적인 변화를 유도한다(O'Neill, 1985).

7) Ovine and Bovine trophoblast protein-1

Ovine trophoblast protein-1(oTP-1)은 sheep의 blastocyst에서 처음 발견된 분자량 17,000-18,000의 단백질로 trophoctodermal layer의 trophoblast에서 임신 13일-21일경 최대로 분비된다(Martal et al., 1979). 작용기전은 자궁내막의 PGF_{2α}(luteolysin)분비를 억제하여 rescue of corpus luteum의 역할을 하게되며 배아의 H-2D/H-2K의 비율을 증가시킴으로서 모체에 의한 거부반응을 억제하는 한편 착상에 관여하는 자궁내막의 단백질 분비 등을 유도한다(Godkin et al., 1982).

이후 Bovine trophoblast protein-1(bTP-1)이 유사한 물질로 cow에서 발견되었다(Helmer et al., 1987).

사람에서는 아직까지 증명된 바 없으나, 사람

에서도 hCG분비 이전에 황체의 수명을 연장시키는 물질이 분비될 것으로 생각되고 있다.

8) Chorionic gonadotropin(CG)

사람의 경우 수정후 7-9일경 착상이 되며 착상후 2-3일(수정 9-12일후)이 지나야 말초혈액에서 hCG(human chorionic gonadotropin)의 검출이 가능하다(Lenton & Woodward, 1988).

그러나, 최근 착상전 배아에서도 hCG가 분비된다는 것을 알게 되었고 후기 포배기에 이미 hCG가 검출되며 β -subunit의 경우는 6-8세포기에서도 발견되고 있다(Dimitriadou, et al., 1992).

3. Uterine receptivity

착상이란 trophoblast와 수용력 있는 자궁내막과의 세포 분화를 통한 증체를 통해 이루어진다. 자궁내막은 난소 steroid의 조정하에 예정된 programme에 따라 증식, 분화되며 임신이 되지 않는 경우 cell death가 일어나고, 만일 blastocyst의 착상이 일어나면 새로운 형태의 분화가 시작되어 decidual tissue가 형성된다.

배아와 자궁내막사이에 어떤 신호가 교환된다고하나 착상되기 전, 후에는 각기 독립적으로 분화되는 면을 보인다. 그 증거로서 체외수정시술시 자궁의 신호가 없는 상황에서도 배아발달이 가능하며 또한 배아가 없이도 자궁내막의 임신성 변화 유도가 가능하다는 점이다(Michel et al., 1993).

동물실험에서 blastocyst가 자궁상피 세포에 attachment하는 특정한 시간대가 존재한다는 사실을 알게 되었다. 이러한 "implantation window"의 개념은 상기한 특정 시간대가 지나면 자궁내막의 붙음이 생겨 blastocyst의 attachment가 불가능해 진다는 것이다. 붙음기는 progesterone의 조절을 받는 inhibitory proteins 합성과 연관하다. 사람의 blastocyst는 월경주기 20-23일사이에 attachment가 가능하다(Rogers & Murphy, 1989).

결론적으로 착상과 관련된 두 가지 가설이 제시될 수 있다(Michel et al., 1993).

첫째는 muridae 처럼 배아-모체간의 synchronization이 엄격한 경우로 "implantation window"가 매우 짧다(Figure 6). 두번째는 trophoblast의 생존력과 자궁내막의 질(quality)사이의 양적 비율을 설정하여 특정 수준이상에서는 착상이 가능한 경우이다(예, primates)(Figure 7).

4. Decidual reaction

"Decidualization"이란 모체의 자궁내막으로 하여금 배아의 성장을 돕게 유도하는 방법으로 기질층에 있는 fibroblast들의 증식과 모양 변화가 동반되며 gap junction에 의하여 이웃세포와 연결되어 기질세포의 세포간 거리가 가까와지면서 조직이 solid mass를 형성한다(Michel et al., 1993). 이러한 변화는 배아 주변에 먼저 나타나기 시작하여 전 자궁내막으로 파급되며 사람에서는 착상 후 수일이 지나야 완결된다.

호르몬에 노출된 자궁내막은 배아에서 보내는 신호 이외의 다양한 자극(scraping, pinching, electric shocks, intrauterine instillations of oil, CO₂, prostaglandins 등)에 의해서도 decidual reaction이 일어날 수 있다. 이러한 "initiator"는 배란 후 난소에서 분비된 estrogen의 영향으로 자궁상피세포의 표면에서 유도되며 그 결과 착상될 부위에 혈관투과성의 증가를 가져온다(Leroy & Lejeune, 1981).

Decidualization의 기전에 대한 많은 연구가 있었으나 아직 모호하다. 배아에서 decidual reaction을 유도하기 위해 모종의 물질을 분비하는 것으로 알려지고 있으며 이에 관여되는 물질로 estrogen, histamine, prostaglandins(PGE₂, PGF_{2 α}), leukotrienes, platelet-activating factor(PAF), early pregnancy factor(EPF), plasminogen activator, transforming growth factor- β (TGF- β) 등이 있다(Kennedy et al., 1989).

Decidual reaction은 혈관투과성의 변화, 세포증식 및 분화를 동반하므로 histamine, leukotrienes 과 PAF 등이 혈관투과성의 변화를 가져오며 prostaglandins은 혈관투과성 및 decidual cell의 생성과 관련되는 것으로 알려져 있다.

사람에서는 decidual cell이 월경주기 말에 spiral arterioles주위에서 나타나며 다른 species와는 달리 적당량의 estrogen-progesterone이 있어야만 decidual reaction이 일어날 수 있다(Michel et al., 1993).

Decidual cell은 glycogen과 lipid가 풍부하여 배아성장에 필요한 영양을 공급해 주며 또한 trophoblast가 침윤하지 않도록 방어막의 역할을 담당하여 착상 초기에 배아가 모체의 IgG, microorganism과 immunocompetent cell 등에 노출되지 않도록 해준다.

결론적으로 decidual reaction은 호르몬 조절하에 자궁내막의 염증성반응에 대한 적응의 결과일 수 있다.

5. 면역 기전(Figure 8)

모체에 의한 배아의 착상거부 기전을 억제하는 두 가지 가능한 가설이 제시되고 있다. 즉 배아 스스로 면역억제 능력을 갖게 되며 또한 모체 내에 suppressor cells의 기능이 활성화 된다는 것이다(Warner et al., 1988; Kolb et al., 1984).

생쥐에서 착상 전후의 면역 반응은 4일간의 peri-implantation phase와 5일간의 post-implantation phase가 다르다고 한다. 사람의 경우도 이 생쥐의 면역반응과 유사할 것으로 생각되고 있다.

1) Peri-implantation phase

Innate immune system으로 종양이나 배아세포와 같은 primitive cell을 확인하고 죽이는 세포로 구성되며, effector cell로는 macrophage, natural killer(NK) cell, natural cytotoxic(NC) cell 등으로 이들은 항원에 의한 감각이 없이 작동한다.

이를 방어하기 위한 배아의 반응으로 trophoblast 자체가 insusceptible해지며 모체의 adaptive immune system과 innate immune system을 모두 억제시킨다(Croy et al., 1984). 생쥐에서는 이 시기에 H19 gene product가 생성되어 모체의 면역계를 억제시키는 것으로 알려져 있다(Brierley & Clark, 1987). 또한 모체내에 suppressor cell의 기능을 활성화시킨다. 사람의 착상전 자궁내막에서 large non-specific suppressor cell이 증명되고 있다(Daya et al., 1985).

2) Post-implantation phase

Extraembryonic fetal tissue가 maternal tissue와 직접 접촉하는 시기로 trophoblast의 항원이 문제가 된다. 생쥐에서는 착상 직전 trophoblast에서 major histocompatibility complex(MHC) class I-G 항원이 표현되며 class II MHC항원은 임신기간 중 표현되지 않는다. 그러므로 class I-G 항원이 CTL(cytotoxic T-lymphocyte)의 공격을 유도하게 된다(Hsi et al, 1984; Ellis et al., 1986).

배아의 방어 방법으로 다음과 같은 것을 생각할 수 있다. 즉 강인한 trophoblast를 만들어 태아에 침입한 모체세포를 제거하며 Trophoblast cell에서 cytolytic action을 억제하는 분자를 생성하여 모체의 effector cell(CTL, antibody-dependent K

cell, NK cell, LAK)의 공격에 대항한다는 것이다(Chaouat, 1987; Bennett et al., 1988; Clark et al., 1986).

또한 자궁내막에 suppressor cell의 출현을 유도하여 착상시기에 많은 수의 large granulated cell(LGC)이 자궁내막에 출현(CD56이라는 강력한 cell adhesion molecule을 생성)하는 것으로 보아 알 수 있다. decidua에 macrophage와 lymphocyte의 출현을 방지하여 delayed type hypersensitivity(cellular immunity)를 억제한다. 모체의 blocking antibody 형성을 유도하여 모체 임파구의 표면 항원 수용체와 결합 혹은 trophoblast의 표면 항원과 결합하여 감각 된 모체의 임파구에 의한 공격을 회피할 수 있게 되며 trophoblast의 성장을 촉진하는 growth promoting cytokine의 형성으로 자궁내막 조직에 suppressor cell을 유도하여 배아를 보호하는 역할을 담당한다.

IV. 착상의 실패

1. 배아의 이상

자궁내막에 착상되기 전 태아의 염색체 이상의 빈도는 20.6%이다(Leridon, 1977). 이러한 염색체 이상이 있는 태아는 착상하기가 어렵다. 특히 일염색체성 태아는 일시적으로 착상하여 산모로 하여금 임신으로 느끼게 하나 2주일 이내에 유산될 때도 있는데 이 경우를 잠재성 유산(occult abortion)이라 한다. 염색체 이상이 있는 태아의 일부가 유산되지 않고 임신이 유지되나 자궁내사망, 사산 및 신생아 사망 등으로 자연도태(natural screening)되어 출생아 중 0.5%만 염색체 이상을 나타낸다. 이와 같이 염색체 이상 태아가 유산 등을 통하여 자궁밖으로 밀려나오는 기전에 대하여는 탈락막 괴사(decidual necrosis)로 태반조직의 혈관 및 내분비 기능저하가 오게 되어 결국 자궁수축을 일으키는 것으로 설명하고 있다(Boue et al., 1975).

착상 전 단계에서 도태되는 3가지 주된 이유로 gamete (especially oocyte) abnormality, abnormal fertilization와 inadequate environmental conditions 등이 있으며 이들은 독립적으로 혹은 서로 동반되어 나타날 수 있다.

2. 자궁의 이상

절대적으로 정상적인 착상 부위는 자궁강내이

다. 그러나, 병적인 상황에서 포배는 자궁강 이외의 장소에 착상하여 자궁외 임신이 될 수 있으며 약 1%로 보고되고 있다(Levasseur, 1983). 대부분의 경우 난관 내에 착상되는 경우가 많으며 원인은 잘 모른다. 가능한 요인으로 genital tract의 구조적 이상, 환자의 나이 및 기왕의 임신 횟수 등을 들고있다. 기타 trophoblast의 침윤성 및 난관의 blastocyst에 대한 수용력의 증가도 관련이 있을 것으로 생각된다.

V. 요약

착상은 정상적으로 발육한 건강한 배아와 자궁내막과의 만남으로 이루어진다.

따라서 착상을 이해하려면 배아의 발달 과정 및 배아가 착상시 극복해야 하는 정상적인 과정, 즉 배아와 자궁조직과의 접촉, 혈관 연결, 착상내막 조직의 변화 및 모체 면역체계의 변화 등에 대한 이해가 필요하다.

배아에 염색체 이상 등이 동반되는 경우 건강한 signal로 자궁내막을 변화시킬 수 없으며 결과적으로 착상의 실패를 가져오게 된다.

착상과정에 있어 배아는 스스로의 정상적인 발달과정을 통하여 자궁내막의 변화를 일으킬 뿐 아니라, 또한 모체의 면역기전으로부터 스스로를 보호할 능력을 갖추게 되므로 건강치 못한 배아는 자연도태된다.

REFERENCES

- Albertini DF, Overstrom EW, Ebert KM: Changes in the organization of the actin cytoskeleton during preimplantation development of the pig embryo. *Biol Reprod* 1987, 37, 441-445.
- Allen WR: Immunological aspects of the equine endometrial cup reaction and the effect of xenogenic extraspecies pregnancy in horses and monkeys. *J Reprod Fert suppl* 1982, 31, 57-94.
- Amoroso EC., "Viviparity", In: Glasser SR, Bullock DW. Eds., Cellular and molecular aspects of implantation, Plenum Press, New-York, 1981, 3-25.
- Bennett WA, Ellsaesser CF, Cowan BD: Hydatidiform mole macromolecules inhibit interleukin-2 mediated murine lymphocyte proliferation in vitro. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1988, 18, 76-80.
- Brierley J & Clark DA: Characterization of hormone dependent suppressor cells in the uterus of pregnant and pseudopregnant mice. *J Reprod Immunol* 1987, 10, 201-218.
- Boue J, Boue A, Lazar P: Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions. *Teratology* 1975, 12, 11-26.
- Bryson DL: Development of mouse eggs in diffusion chambers. *Science* 1964, 144, 1351-1352.
- Cavanagh AC: Production in vitro of mouse early pregnancy factor and purification to homogeneity. *J Reprod Fert* 1984, 71, 581-592.
- Chaouat G: Placental immunoregulatory factors. *J Reprod Immunol* 1987, 10, 179-188.
- Clark DA, Damji N, Chaput A, Daya S, Rosenthal KL, Brierley J: Decidua-associated suppressor cells and suppressor factors regulating interleukin 2: their role in the survival of the "fetal allograft" In: Cinader B, Miller RG, eds. *Progress in Immunology VI*. New York: Academic Press, 1986, 1089-1099.
- Croy BA, Rossant J, Clark DA, Wegmann TG: Nonspecific suppression of in vitro generation of cytotoxic lymphocytes by allogeneic and xenogeneic embryonic tissue. *Transplantation* 1984, 35, 627-629.
- Coutifaris C, Babalola GO, Abisogun Ao: In vitro systems or the study of human trophoblast implantation. *Ann NY Acad Sci* 1991; 622: 191.
- Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF: *Williams Obstetrics*, 9th Ed. 1993.
- Daya S, Clark DA, Devlin MC, Jarrell J, Chaput A: Preliminary characterization of two types of suppressor cells in the human uterus. *Fertil Steril* 1985, 44, 778-785.
- Dey SK & Johnson DC: Histamine formation by mouse preimplantation embryos. *J Reprod Fert* 1980, 60, 457-460.
- Dey SK & Johnson DC: Embryonic signals in pregnancy. *Ann New York Acad Sci* 1986; 476, 49-62.
- Dickmann Z, Dey SK, Gupta JS: A new concept:

- control of early pregnancy by steroid hormones originating in the preimplantation embryo. *Vitam Horm* 1976, 34, 215-242.
- Dimitriadou F, Sarandakou A, Phocas I, Rizos D, Mantzavinos T, Zourlas PA: Discordant secretion of pregnancy specific β_1 -glycoprotein and human chorionic gonadotrophin by human pre-embryos cultured in vitro. *Fert Steril* 1992, 57, 631-636.
- Edelman GM & Rutishauser U: Molecules involved in cell-cell adhesion during development. *J Supramol Struct Cell Biochem* 1981, 16, 259-268.
- Ellis SA, Sargent IL, Redman CWG, McMichael AJ: Evidence for a novel HLA antigen found on extravillous trophoblast and a choriocarcinoma cell line. *Immunol* 1986, 59, 595-601.
- Enders AC, Given RL, Schlafke S.: Differentiation and migration of endoderm in the rat and mouse at implantation. *Anat Rec* 1978, 190, 65-78.
- Finn CA & Hinchliffe JR: Reaction of the mouse uterus during implantation and decidual formation as demonstrated by changes in the distribution of alkaline phosphatase. *J Reprod Fert* 1964, 8, 331-338.
- Fishel SB & Surani MAH: Evidence for the synthesis and release of a glycoprotein by mouse blastocysts. *J Reprod Fert* 1980, 59, 181-185.
- Fleming TP, Warren PD, Chisholm JC, Johnson MH. Trophoblastic processes regulate the expression of totipotency within the inner cell mass of the mouse expanding blastocyst. *J Embryol Exp Morph* 1984, 84, 63-90.
- Fleming TP & Goodall H.: Endocytotic traffic in trophoblast and polarized blastomeres in the mouse preimplantation embryo. *Anat Rec* 1986, 216, 490-503.
- Godkin JD, Bazer FW, Moffatt J, Sessions F, Roberts RM: Purification and properties of a major, low molecular weight protein released by the trophoblast of sheep blastocysts on day 13-21. *J Reprod Fert* 1982, 65, 141-150.
- Godkin JD, Bazer FW, and Roberts RM: Ovine trophoblast protein-1, an early secreted blastocyst protein, binds specifically to uterine endometrium and affects protein synthesis. *Endocrinology* 1984, 114, 120-130.
- Hanahan DJ & Kumar R: Platelet activating factor; chemical and biochemical characteristics. *Prog Lipid Res* 1987, 25, 1-28.
- Hearn JP, Webley GE, Gidley-Baird AA: Chorionic gonadotrophin and embryo-maternal recognition during the peri-implantation period in primates. *J Reprod Fert* 1991, 92, 497.
- Helmer SD, Hansen PJ, Anthony RV, Thatcher WW, Bazer FW, Roberts RM: Identification of bovine trophoblast protein-1, a secretory protein immunologically related to ovine trophoblast protein-1. *J Reprod Fert* 1987, 79, 83-91.
- Hsi BL, Yeh JG, Faulk WP: Class 1 antigens of the major histocompatibility couples on cytotrophoblast and human chorion laeve. *Immunol* 1984, 52, 621-629.
- Hoffman LH, Strong GB, Davenport GR, Frolich JC: Deciduous effect of prostaglandins in the pseudopregnant rabbit. *J Reprod Fert* 1977, 50, 231-237.
- Humphrey KW & Martin L: Attempted induction of decidualization in mice with mast-cell, capillary permeability and tissue inflammatory factors. *J Endocrinol* 1968, 42, 129-141.
- Kennedy TG: Embryonic signals and the initiation of blastocyst implantation. *Aust J Biol Sci* 1983, 36, 531-543.
- Kennedy TG, Squires PM, Yee GM: Mediators involved in decidualization. In: Yoshinaga K. Ed., Blastocyst implantation. *Adams Publ Grp Boston* 1989, 135-143.
- Koji Yoshinaga: Blastocyst Implantation. *Serono Symposia USA* 1989.
- Kolb JP, Chaouat G, Chassoux D: Immunoactive products of placenta. III. Suppression of natural killer activity. *J Immunol* 1984, 12, 2305-2310.
- Lenton EA & Woodward AJ: The endocrinology of conception cycles and implantation in women. *J Reprod Fert* 1988, 36, 1-15.
- Leridon H: Human fertility. Chicago: University of Chicago Press, 1977.
- Leroy F & Lejeune B: The uterine epithelium as a

- transducer for the triggering of decidualization in the rat. In: Glasser S.R., Bullock D.W. Eds., Cellular and molecular aspects of implantation, Plenum Press. New-York. 1981, 443-445.
- Levasseur MC: Causes possibles de la fréquence de gestations extra-utérines chez la Femme et de leur rareté chez les mammifères domestiques. *Contraception Fertilité Sexualité* 1983, 11, 1207-1213.
- Martal J, Lacroix MC, Loudes C, Saunier M, Wintemberger TS: Trophoblastin, an antiluteolytic protein present in early pregnancy in sheep. *J Reprod Fert* 1979, 56, 63-73.
- Martel D and Psychoyos A: Behavior of uterine steroid receptors in implantation. *Progr Reprod Biol* 1980, 7: 216-233.
- Michel Guillomot, Jacques-Edmond Flechon, Fernand Leroy: Blastocyst Development and Implantation. In: Thibbault C(ed.) Reproduction in Mammals and Man, France Ellipses INC. Paris 1993; 387-410.
- Morton H: Early pregnancy factor(EPF): a link between fertilization and immunomodulation. *Aust J Biol Sci* 1984, 37, 393-407.
- Nieder GL, Weitlauf HM, Suda-Hartman M: Synthesis and secretion of stage-specific proteins by peri-implantation mouse embryos. *Biol Reprod* 1987, 36, 687-699.
- O'Neill C: Examination of the causes of early pregnancy associated thrombocytopenia in mice. *J Reprod Fert* 1985, 73, 578-585.
- O'Neill C: The role of blood platelets in the establishment of pregnancy. In: Hau J, ed. Pregnancy proteins in animals. Berlin: Walter De Gruyter, 1986, 225-233.
- O'Neill C, Collier M, Ryan JP, Spinks NR: Embryo-derived platelet-activating factor. *J Reprod Fert Suppl* 1989, 37, 19-27.
- Psychoyos A and Casimiri V.: Factors involved in uterine receptivity and refractoriness. *Progr Reprod Biol* 1980, 7, 143-157.
- Richoux V, Darribere T, Boucaut JC, Flechon JE, Thierry JP.: Distribution of fibronectins and laminin in the early pig embryo. *Anat Rec* 1989, 223, 72-81.
- Rizzino A: Early mouse embryos produce and release factors with transforming growth factor activity. *In Vitro Cell Dev Biol* 1985, 21, 531-536.
- Rodriguez J, Toledo A, Brandner R, Rodriguez R, Sabria J, Blanco I: Histamine H₂-receptor mediated activation of neonatal rat brain ornithine decarboxylase in vivo. *Biochem Pharmacol* 1988, 37, 551-554.
- Rogers PAW & Murphy CR: Uterine receptivity for implantation: human studies. In: Yoshinaga K. Ed., Blastocyst implantation, Adams Publ. Grp Boston 1989, 231-238.
- Ryan JP, Spinks NR, O'Neill C, Wales RG: Implantation potential and fetal viability of embryos cultured in the presence of platelet activating factor(Abstract). *Proc Austr Soc Reprod Biol* 1988, 20, 47.
- Schlafke S and Enders AC: Cellular basis of interactions between trophoblast and uterus at implantation. *Biol Reprod* 1975, 12, 41-65.
- Sengupta J, Roy SK, Manchanda SK: Effect of an antiestrogen on implantation of mouse blastocysts. *J Reprod Fert* 1981, 62, 433-436.
- Warner CM, Brownell MS, Ewoldsen MA: Why aren't embryos immunologically rejected by their mothers? *Biol Reprod* 1988, 38, 17-29.
- Watson AJ & Kidder GM.: Immunofluorescence assessment of the timing of appearance and cellular distribution of Na/K-ATPase during mouse embryogenesis. *Dev Biol* 1988, 126, 80-90.
- Wimsatt WA: Some comparative aspects of implantation. *Biol Reprod* 1975, 12, 1-40.
- Wintemberger TS & Flechon JE: Ultrastructural evolution of the trophoblast cells of the preimplantation sheep blastocyst from day 8 to day 18. *J Anat* 1974, 118, 143-153.
- Wu JT & Lin GM: The presence of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in preimplantation rat and mouse blastocysts. *J Exp Zool* 1982, 220, 121-124.
- Wu JT: Metabolism of progesterone by preimplantation mouse blastocysts in culture. *Biol Reprod* 1987, 36, 549-556.