

# 6-D-Trp-GnRH와 GnRH가 기관 배양한 태반 조직에서의 $\beta$ -hCG 분비에 미치는 영향

가톨릭 의과대학 산부인과학교실

권동진 · 정재근

## ==Abstract==

### Response of Human Chorionic Gonadotropin to 6-D-Trp-Gonadotropin-Releasing Hormone and Gonadotropin-Releasing Hormone Stimulation in the Culture Media of Normal Human Placenta of Different Gestational Ages

Dong Jin Kwon and Jae Keun Jung

*Department of Obstetrics and Gynecology, Catholic University Medical College, Seoul, Korea*

To evaluate the effect 6-D-Trp-GnRH and GnRH on  $\beta$ -hCG production from human placental tissue, we measured  $\beta$ -hCG secreted from placental tissue expelled from normal early, mid trimester and late pregnant women after in vitro organ culture with or without 6-D-Trp-GnRH and GnRH by using immunoradiometric assay.

The results were as follows:

1. Daily release of  $\beta$ -hCG from early placental explants declined till 3 days in vitro and it was increased on the 5th day of culture both in control and experimental groups.

In experimental group the dose-dependent response was observed between  $\beta$ -hCG and the dose of GnRH and 6-D-Trp-GnRH. A stimulation of  $\beta$ -hCG was more effective by 6-D-Trp-GnRH than by GnRH with  $10^{-6}M$  but the result was not significant.

2. Daily release of  $\beta$ -hCG from mid trimester placental explants declined till 3 days in vitro and it was increased on the 5th day of culture both in control and experimental groups. 6-D-Trp-GnRH stimulated the release of  $\beta$ -hCG in  $10^{-6}M$   $10^{-7}M$  and  $10^{-8}M$  on the 1st day of culture and in  $10^{-6}M$  on the 5th day of culture as compared with control group. The dose-dependent response was observed in the 1st, 2nd and 5th day of culture.

3. Daily release of  $\beta$ -hCG from term placental explants declined till 3 days in vitro and it was increased on the 5th day of culture both in control and experimental groups. GnRH stimulated the release of  $\beta$ -hCG in  $10^{-6}M$  and

$10^{-7}M$  on the 1st and 2nd day of culture and 6-D-Trp-GnRH stimulated the release of  $\beta$ -hCG in  $10^{-6}M$ ,  $10^{-7}M$  and  $10^{-8}M$  on the 5th day of culture as compared with control group. In experimental group the dose-dependent response was observed, and a stimulation of  $\beta$ -hCG was more effective by 6-D-Trp-GnRH than by GnRH with  $10^{-6}M$  on the 1st, 4th and 5th day of culture.

4. The basal release of  $\beta$ -hCG was greatest at early gestation and the response of  $\beta$ -hCG to GnRH and 6-D-Trp-GnRH was greatest in term placenta culture.

From the above results, the basal release of  $\beta$ -hCG is related to the gestational age of placenta, and synthetic GnRH is capable of stimulating  $\beta$ -hCG production but the degree and pattern of response of synthetic GnRH stimulation are related to the gestational age of placenta and the duration of culture.

## I. 서 론

태반은 뇌하수체의 성선자극 호르몬(이하 GnRH)과 유사한 태반 GnRH를 분비한다는 사실이 확인된 바 있으며<sup>1)2)3)4)</sup>, 태반조직과 세포 배양 실험에서 GnRH의 외부투여에 의해 융모성선 자극호르몬(이하 hCG)의 생성과 분비가 자극된다고 한다<sup>5)6)7)8)9)</sup>.

GnRH 수용체는 태반 조직 및 단순포상기태 조직막에서도 확인되었다<sup>10)11)</sup>.

최근에 GnRH의 6번 위치의 아미노산을 D-아미노산으로 치환하거나 10번 위치의 아미노산과 ethylamide 일부를 제거 또는 치환된 Leuprolide, Buserelin, Nafarelin, Histrelin, Goserelin, Triptorelin 등 여러 종류의 GnRH agonists가 소개되었으며 이들은 본래의 GnRH agonists는 배란유도, 자궁내막증, 자궁근종, 피임 등 내분비 계통의 질환 치료<sup>12)13)14)15)</sup> 및 전립선암, 유방암, 뇌하수체 종양, 난소암 등 내분비 의존 종양의 치료에<sup>16)17)18)19)</sup> 이용되고 있다. 반면 합성 GnRH가 임신 중기와 말기 태반 조직 배양에서 hCG 분비를 오히려 억제시키며 이는 합성 GnRH가 태반 GnRH의 약한 analog임을 의미한다고 한다.

그러나 아직까지는 이들 태반조직에서의 hCG 생성과 분비에 관한 연구에서 GnRH와 GnRH agonist의 영향을 비교분석한 연구가 별로 이루어진 바가 없다.

이에 저자들은 임신 초기, 중기와 말기 태반 조직

의 기관 배양을 통하여 GnRH 및 GnRH superagonist인 6-D-Trp-GnRH(Triptorelin)의 외부 투여에 의한  $\beta$ -subunit hCG(이하  $\beta$ -hCG) 분비 양상을 비교 관찰함으로써 임신 주수에 따른 태반의 생리를 관찰하고 또한 융모성 질환에서의 6-D-Trp-GnRH의 이용 가능성에 대한 기초 조사를 위해 본 연구를 시행하였다.

## II. 대상 및 방법

### 1. 태반 조직의 채취 방법

본 연구에 사용된 태반 조직은 임신 초기, 중기 및 말기의 정상 임부 각 5명에서 무균적으로 얻었으며 이들은 채취 즉시 조직 배양실로 운반하여 무균실에서 해부현미경(A.O., U.S.A.)을 이용하여 혈관과 양막을 미세가위로 제거한 후 100mg씩 순수한 융모 조직 절편을 만들고 표준 배양액으로 4~5회 더 세척하여 부착되어 있는 잔류 혈구를 제거한 다음 실험에 사용하였다.

### 2. 배양액의 조성 및 배양 방법

표준 배양액은 Waymouth medium MB 752/1(GIBCO, U.S.A.)에 10% heat inactivated fetal calf serum(GIBCO, U.S.A.)을 섞어 만들었고 이에 penicillin

100 unit/ml (GIBCO, U. S. A.), streptomycin 100µg/ml (GIBCO, U. S. A.) 및 glutamine 0.292mg/ml (GIBCO, U. S. A.)를 첨가하였으며 7.5% sodium bicarbonate (GIBCO, U. S. A.)로 pH를 7.2로 조정하여 사용하였다.

한편 대조군은 표준 배양액만을 단독으로 사용한 태반으로 하였으며 실험군은 표준 배양액에 GnRH (Gonadorelin, Hoechst AG, W. Germany)와 6-D-Trp-GnRH (Triptorelin, Ferring AG, W. Germany)를 각각  $10^{-6}$ M,  $10^{-7}$ M과  $10^{-8}$ M이 되게 조정하여 4°C 냉장고에 보관하여 수시로 사용하였으며 사용시마다 pH meter (Corning, U. S. A.)를 이용하여 pH를 7.2로 조정했다.

태반 조직의 기관 배양은 Huot들(1979)의 방법을 약간 수정한<sup>20)</sup>(장과 김, 1983) 방법을 이용하였다.

### 3. 호르몬의 측정 방법

$\beta$ -hCG 값은 TANDEM-R HCG Kit (Hybritech, U. S. A.)를 이용한 면역 방사 측정법 (immunoradiometric assay)으로 측정하였다(Hybritech 편람). Intact hCG 분자와 free  $\beta$ -hCG에 대한 monoclonal antibodies로 입혀진 plastic bead (solid phase)에 표본을 넣어 작용시킨 후  $\beta$ -hCG의 항원 부위에 radiolabeled monoclonal antibody를 다시 작용시켜 solid phase/antigen/radiolabeled antibody sandwich를 만들었으며 plastic bead를 세척하여 unbound labeled antibody를 제거한 뒤 solid phase에 결합된 방사능을 감마 계기로 측정하였다.

### 4. 호르몬 측정값의 통계처리

배양액으로부터  $\beta$ -hCG 값을 측정하여 평균과 표준편차를 구하였으며 단위는 태반 조직 mg당 mIU로 표시하였다.

배양 1일부터 5일까지의  $\beta$ -hCG 분비 양상을 알기 위하여 linear regression 분석과 one way analysis of variance를 이용하여 각 군에서 유의성을 보였으며  $P < 0.05$  범위의 경우를 유의하다고 인정하였다.

## III. 결 과

### 1. 정상 임신 초기 태반에서의 $\beta$ -hCG값의 변화(Fig. 1)

대조군에서 배양 1, 2, 3, 4, 5일의  $\beta$ -hCG값은 각각  $875.3 \pm 211.7$  (Mean  $\pm$  S. D.),  $204.0 \pm 39.3$ ,  $85.0 \pm 33.6$ ,  $97.7 \pm 15.8$ ,  $99.0 \pm 30.0$  mIU/mg으로 배양 2일과 3일에 급격한 감소를 보였으며 ( $P < 0.05$ ) 배양 4일과 5일에 재상승 현상을 보였으나 통계적으로는 유의하지 않았다.

GnRH를 첨가한 실험군에서는 (Fig. 1-a) 배양 3일까지  $\beta$ -hCG값이 급격한 감소를 보였으며 ( $P < 0.05$ ) 3일 이후에는 서서히 감소했고  $10^{-6}$ M에서 배양 5일에 재상승 현상을 보였으나 유의하지 않았다. GnRH군은 대조군과 비교해서  $10^{-6}$ M에서는 배양 1일과 2일에  $10^{-7}$ M과  $10^{-8}$ M은 배양 2일에 자극반응이 있었으나 배양 2일에  $10^{-6}$ M만 유의한 자극반응을 보였다 ( $P < 0.05$ ).

6-D-Trp-GnRH를 첨가한 실험군에서는 (Fig. 1-b) 배양 3일까지  $\beta$ -hCG값이 급격한 감소를 보였으며 ( $P < 0.05$ ) 배양 4일 이후에는  $10^{-6}$ M,  $10^{-7}$ M과  $10^{-8}$ M에서 유의한 재상승 현상을 보였다 ( $P < 0.05$ ). 6-D-Trp-GnRH군은 대조군 및 GnRH군과 비교해서 배양 5일에  $10^{-6}$ M에 유의한 자극 반응을 보였고 ( $P < 0.05$ ) 6-D-Trp-GnRH 첨가에 의한  $\beta$ -hCG값은 농도가 증가함에 따라 배양 1일에서 5일까지 용량 의존 반응을 보였으나 배양 2일, 3일과 5일에 유의한 용량 의존 반응을 보였다 ( $P < 0.05$ ).

### 2. 정상 임신 중기 태반에서의 $\beta$ -hCG값의 변화(Fig. 2)

대조군에서 배양 1, 2, 3, 4, 5일의  $\beta$ -hCG값은  $0.4 \pm 0.1$  (Mean  $\pm$  S. D.),  $0.1 \pm 0.1$ ,  $0.1 \pm 0.1$ ,  $0.1 \pm 0.1$ ,  $0.1 \pm 0.1$  mIU/mg으로 배양 2일에 급격한 감소를 보인 후 ( $P < 0.05$ ) 서서히 감소하였으며 재상승 현상은 없었다.

GnRH를 첨가한 실험군에서는 (Fig. 2-a) 배양 3일까지

지  $\beta$ -hCG값이 급격한 감소를 보인 후( $P<0.05$ ) 서서히 감소하였으며  $10^{-6}$ M은 배양 5일에 유의한 재상승 현상을 보였다( $P<0.05$ ). GnRH군은 대조군과 비교해서 모든 농도에서 배양 1일에 자극반응을 보였으나 유의한 변화는 아니었다. GnRH첨가에 의한  $\beta$ -hCG값은 농도가 증가함에 따라 배양 1일에서만 유의한 용량의존 반응을 보였다( $P<0.05$ ).

6-D-Trp-GnRH를 첨가한 실험군에서는(Fig. 2-b) 배양 3일까지  $\beta$ -hCG값은 급격한 감소를 보인 후( $P<0.05$ )  $10^{-6}$ M,  $10^{-7}$ M과  $10^{-8}$ M에서 배양 5일에 유의한 재상승 현상을 보였다( $P<0.05$ ). 6-D-Trp-GnRH군은 대조군과 비교해서  $10^{-6}$ M,  $10^{-7}$ M과  $10^{-8}$ M에서 배양 1일에,  $10^{-6}$ M에서 배양 5일에 유의한 증가를 보였다( $P<0.05$ ). GnRH군과 비교해서  $10^{-6}$ M에서만 배양 1일, 2일과 5일에 유의한 자극반응을 보였고( $P<0.05$ ) 6-D-Trp-GnRH 첨가에 의한  $\beta$ -hCG값은 농도가 증가함에 따라 배양 1일, 2일과 5일에 유의한 용량 의존 반응을 보였다( $P<0.05$ ).

### 3. 정상 임신 말기 태반에서의 $\beta$ -hCG값의 변화(Fig. 3)

대조군에서의 배양 1, 2, 3, 4, 5일의  $\beta$ -hCG값은  $2.5 \pm 0.7$ (Mean  $\pm$  S.D.),  $0.6 \pm 0.2$ ,  $0.1 \pm 0.1$ ,  $0.1 \pm 0.1$ ,  $0.4 \pm 0.1$  mIU/mg으로 배양 3일까지 급격한 감소를 보였으며( $P<0.05$ ) 배양 5일에 유의한 재상승 현상을 보였다( $P<0.05$ ).

GnRH를 첨가한 실험군에서는(Fig. 3-a) 배양 3일까지  $\beta$ -hCG값이 급격한 감소를 보였으며( $P<0.05$ ) 배양 5일에 유의한 재상승 현상을 보였다( $P<0.05$ ). GnRH군은 대조군과 비교해서  $10^{-6}$ M과  $10^{-7}$ M에서 배양 1일과 2일에,  $10^{-8}$ M에서 배양 5일에 유의한 증가를 보였다( $P<0.05$ ). GnRH 첨가에 의한  $\beta$ -hCG값은 농도가 증가함에 따라 배양 1일에서 5일까지 용량 의존 반응을 보였으며 배양 4일과 5일에 유의한 용량 의존 반응을 보였다( $P<0.05$ ).

6-D-Trp-GnRH를 첨가한 실험군에서(Fig. 3-b) 배

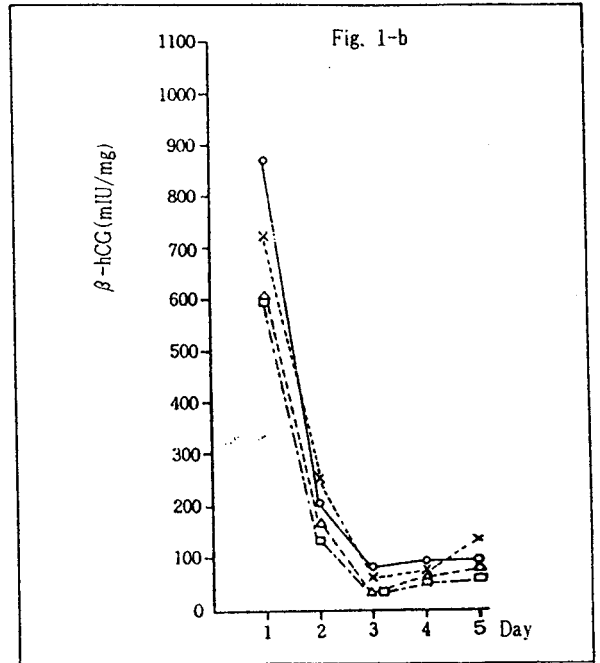
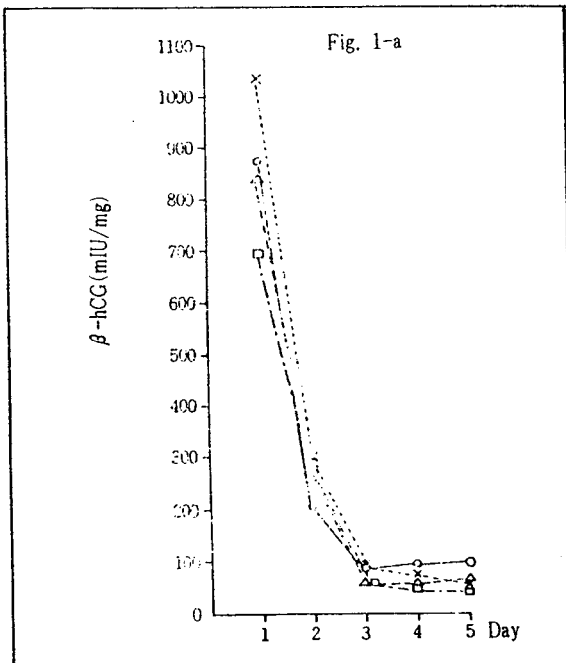


Fig. 1. Daily release of immunoreactive  $\beta$ -hCG from human placenta explants(8 weeks of gestation) with or without GnRH(Fig. 1-a) and 6-D-Trp-GnRH(Fig. 1-b) in the culture media.

○-○ Control(n=5), ×-×  $10^{-6}$ M(n=5), △-△  $10^{-7}$ M(n=5), □-□  $10^{-8}$ M(n=5)

3일까지  $\beta$ -hCG값이 급격한 감소를 보였으며 ( $P < 0.05$ ). 배양 5일에 유의한 재상승 현상을 보였다 ( $P < 0.05$ ). 6-D-Trp-GnRH군은 대조군과 비교해서  $0^{-6}M$ ,  $10^{-7}M$ 과  $10^{-8}M$ 에서 배양 4일에,  $10^{-6}M$ 과  $10^{-7}M$ 에서 배양 5일에 유의한 증가를 보였다 ( $P < 0.05$ ).

GnRH군과 비교해서  $10^{-6}M$ 에선 배양 1일, 4일과 5일에서,  $10^{-7}M$ 에선 배양 5일에서 유의한 자극 반응을 보였고 ( $P < 0.05$ ) 6-D-Trp-GnRH 첨가에 의한  $\beta$ -hCG값은 농도가 증가함에 따라 배양 1일에서 5일까지 모두 유의한 용량 의존 반응을 보였다 ( $P < 0.05$ ).

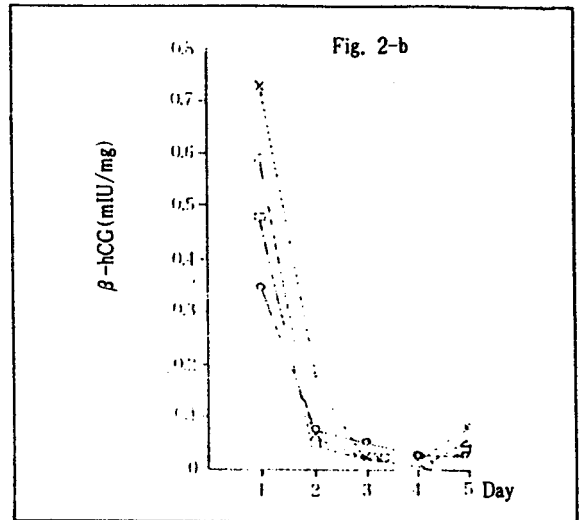
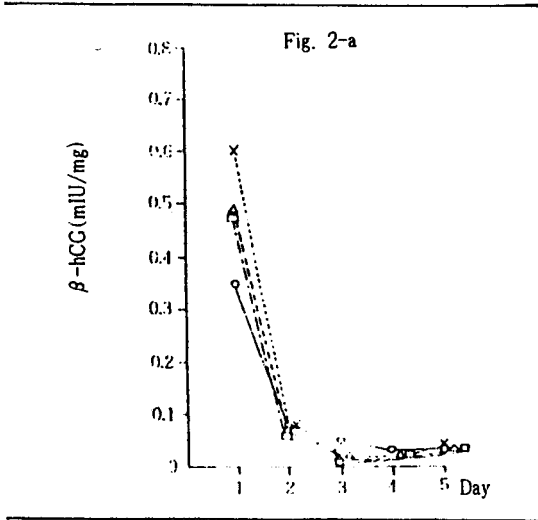


Fig. 2. Daily release of immunoreactive  $\beta$ -hCG from human placenta explants (21 weeks of gestation) with or without GnRH (Fig. 2-a) and 6-D-Trp-GnRH (Fig. 2-b) in the culture media.

○-○ Control (n=5), ×-×  $10^{-6}M$  (n=5), △-△  $10^{-7}M$  (n=5) □-□  $10^{-8}M$  (n=5)

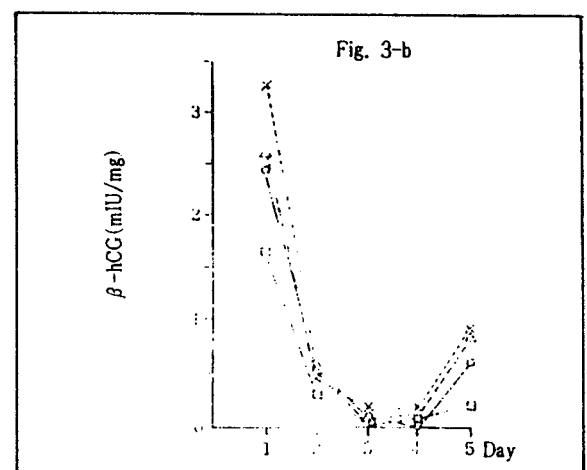
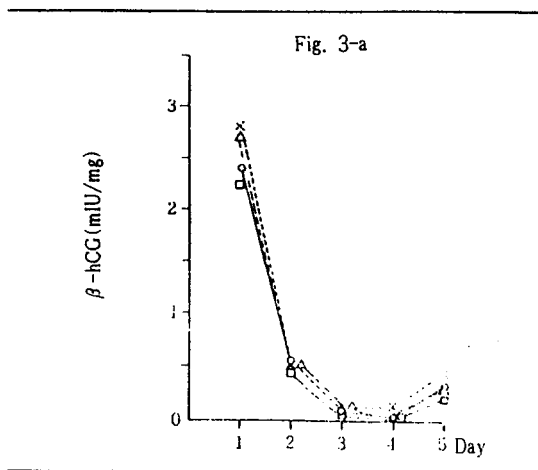


Fig. 3. Daily release of immunoreactive  $\beta$ -hCG from human placenta explants (40 weeks of gestation) with or without GnRH (Fig. 3-a) and 6-D-Trp-GnRH (Fig. 3-b) in the culture media.

○-○ Control (n=5), ×-×  $10^{-6}M$  (n=5), △-△  $10^{-7}M$  (n=5) □-□  $10^{-8}M$  (n=5)

## IV. 고 찰

여러 저자들에 의하면 태반 GnRH는 영양막 세포층에서 생성, 분비되며<sup>21,22)</sup> 영양배엽 세포 합포체층에 작용하여 hCG 등 태반 호르몬 생성을 조절하며, 또한 태반 GnRH 농도는 hCG 분비가 최고에 이르는 9~13주 태반에서 최고치를 나타내는 것으로 알려져 있다<sup>23)</sup>. 태반에서의 GnRH에 대한 수용체는 뇌하수체의 것과는 구조적, 생화학적으로 다르며, GnRH에 대한 수용체의 친화성도 뇌하수체의 것보다는 낮으나 GnRH superagonists는 더 높은 친화력을 가지고 있다<sup>24)</sup>. 이러한 태반 GnRH 수용체의 생화학적 특성 때문에 hCG 분비를 자극하기 위해서는 비교적 많은 양의 GnRH가 필요하며, GnRH나 GnRH superagonists의 외부 투여에 의해 모두 유사한 용량 의존반응의 hCG 분비 양상이 여러 저자들에 의해 보고되었는 바<sup>25,26)</sup> 본 연구에서도 이들과 유사한 양상을 보였다.

본 연구에서 대조군의 배양 1일  $\beta$ -hCG 분비는 임신 초기 태반에서 최고값을 보이며 만삭 임신 태반으로 갈수록 감소하는 양상을 보여  $\beta$ -hCG의 분비가 태반의 주수와 연관됨을 보여주었는데 이는 Siler-Khodr들(1986a)의 보고와 유사하였다. 또한 실험군에서  $\beta$ -hCG 분비 양상과 정도도 태반의 주수와 연관됨을 관찰할 수 있었으며 임신 초기 태반에서는 대조군과 비교하여 실험군에서 GnRH 첨가에 의해  $\beta$ -hCG 분비에 큰 영향을 주지 않았는데 이는 Siler-Khodr들(1986a)의 보고와 유사하였다. GnRH 첨가에 의한  $\beta$ -hCG 분비가 큰 영향을 받지 않는 이유는 앞서 기술한 바와 같이 이 시기에 태반 GnRH 농도가 최고에 달하기 때문으로 사료된다.

배양 1일의  $\beta$ -hCG 분비는 이미 생성된 태반 조직 내의 농도를 반영하며<sup>26)</sup> 배양 2일째부터는 새로 생성된  $\beta$ -hCG가 분비된다. 이러한 생성은 임신주수에 따른 태반조직의 영양막 세포층에서 생성된 태반 GnRH의 계속적인 자극에 의해 이루어질 수 있으며, 또한 임신 13주 이후에는 스테로이드 호르몬이 증가함으로써 태반 GnRH 생성과 hCG 분비에 대해 억제 작용을 보인다<sup>27)</sup>.

임신 초기 특히 중기와 만삭 태반 조직의 배양 3,4일이 경과한 후  $\beta$ -hCG 값의 재상승 현상을 보이는 데 이는 배양일이 경과함에 따라 태반 조직의 에스트로젠 분비 감소와 연관이 있으며 이는 배양 1일후 에스트로젠 분비가 급격히 감소하며<sup>28,29)</sup> DHEA-S를 배양액에 첨가함으로써 GnRH의 hCG 분비 자극 작용이 억제되기 때문이라고 한다<sup>30)</sup>. 또한 임신 주수가 증가함에 따라  $\beta$ -hCG의 감소는 GnRH 분비가 증가한다는 보고로 보아 이 시기에 태반 GnRH를 생성할 수 있는 영양막 세포층의 능력 감소를 의미하며, 이 시기에 영양막 세포층이 급격히 감소한다는 보고와<sup>31)</sup> 임신 중기에 태반 및 모체에서 태반 GnRH농도가 감소한다는 보고는<sup>32)</sup> 위 사실과 일치되는 것으로 사료된다.

만삭 임신 태반 조직에서 GnRH의 첨가에 의해 용량 의존 반응으로  $\beta$ -hCG 분비 자극반응을 보였으며 이는 여러 저자들<sup>28,33)</sup>과 유사한 소견을 보였다. 특히 배양 4일과 5일에 관찰되었으며 고농도에서 저농도보다 유의한 증가를 보였고, 6-D-Trp-GnRH군에서 GnRH군보다 더 높은 분비를 보였다. 이러한 소견은 정제된 태반 GnRH가 합성 GnRH보다 적어도 200배의 hCG 분비 자극반응을 보이기 때문이며<sup>34,35)</sup> 또한 앞서 언급한 바와 같이  $\beta$ -hCG의 분비 자극에는 보다 많은 양의 GnRH가 필요한 것으로 사료된다.

이상의 결과로 보아 저자들은 임신 초기, 중기와 말기 태반 조직의 기관배양에서는 대조군의 경우  $\beta$ -hCG의 분비가 임신 초기에 최고치를 보이며 임신주수가 증가할수록 감소한다는 것을 알게 되었다. 또한 GnRH와 6-D-Trp-GnRH의 첨가가  $\beta$ -hCG의 분비를 자극한다고 생각되며 이는 임신 주수와 연관이 있으며, 6-D-Trp-GnRH에서 GnRH군보다  $\beta$ -hCG분비 자극이 컸고 농도가 높을수록, 임신 주수가 증가할수록 더욱 컸다.

## V. 결 론

임신 초기, 중기와 말기 태반 조직의 기관 배양을 통하여 GnRH를 첨가하지 않은 대조군과  $10^{-6}M$ ,  $10^{-7}M$

과  $10^{-6}$ M의 GnRH 및 6-D-Trp-GnRH를 첨가한 실험군에서  $\beta$ -hCG의 분비 양상을 관찰함으로써 다음과 같은 성적을 얻었다.

1. 정상 임신 초기 태반 조직에서  $\beta$ -hCG 값은 대조군과 실험군에서 배양 3일까지 급격히 감소하였으며 배양 5일에 재상승 현상을 보였다. 실험군에서  $\beta$ -hCG 값은 용량 의존반응을 보였으며,  $10^{-6}$ M에선 6-D-Trp-GnRH군이 GnRH군보다 더 높은 자극반응을 보였으나 GnRH 첨가에 큰 영향은 없었다.

2. 정상 임신 중기 태반 조직에서  $\beta$ -hCG 값은 대조군과 실험군에서 배양 3일까지 급격히 감소하였으며 실험군에서 배양 5일에 재상승 현상을 보였다. 대조군과 비교해서 6-D-Trp-GnRH군은 배양 1일의 모든 농도에서, 배양 5일에는  $10^{-6}$ M에서 자극반응을 보였다. GnRH군은 배양 1일에서, 6-D-Trp-GnRH군은 배양 1일에서, 6-D-Trp-GnRH군은 배양 1일, 2일과 5일에 용량 의존 반응을 보였다.

3. 정상 임신 말기 태반 조직에서  $\beta$ -hCG 값은 대조군과 실험군에서 배양 3일까지 급격히 감소하였으며 배양 5일에 모든 군에서 재상승 현상을 보였다. 대조군과 비교해서 GnRH군중  $10^{-6}$ M과  $10^{-7}$ M에서 배양 1일과 2일에서,  $10^{-6}$ M에선 배양 5일에서  $\beta$ -hCG분비 자극반응을 보였고 6-D-Trp-GnRH군에선 배양 4일에는 모든 농도에서 배양 5일에는  $10^{-6}$ M과  $10^{-7}$ M에서 분비 자극반응을 보였다. 실험군에선 용량 의존 반응을 모두 관찰할 수 있었다. 또한 6-D-Trp-GnRH군이  $10^{-6}$ M선 배양 1일, 4일과 5일에서  $10^{-7}$ M에선 배양 5일에서 GnRH군보다 높은  $\beta$ -hCG분비 자극 반응을 보였다.

4.  $\beta$ -hCG 값은 임신 초기에 최고값을 보였으며 임신 주수가 경과함에 따라 감소하였고 실험군에서의  $\beta$ -hCG 분비 자극 정도는 만삭 임신 태반 조직에서 가장 컸다.

이상의 결과로 태반 조직에서의  $\beta$ -hCG 분비는 임신 주수와 연관되며 합성 GnRH도  $\beta$ -hCG 분비 자극 능력이 있고 분비 정도와 양상은 임신 주수 및 배양 일과 연관됨을 알 수 있었다.

## 참 고 문 헌

1. Khodr GS, Siler-Khodr TM: Placenta LRF and its synthesis. *Science* 1980;207:315-317
2. Golander JM, Mitnick M, Chieffo V: In vitro biosynthesis of TSH-and LH-releasing factors by human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121:127-131
3. Currie AJ, Fraser HM, Sharpe RM: Human Placental receptors for luteinizing hormone-releasing hormone. *Biochem* 1981;99:332-338
4. Lee J, Seppala M, Chard T: Characterization of placental luteinizing hormone-releasing factor-like material. *Acta Endocrinol* 1982;111:730-736
5. Siler-Khodr TM, Khodr GS(1981a): Luteinizing hormone-releasing factor content of the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1981;130:216-219
6. Siler-Khodr TM, Khodr GS(1981b): Dose response analysis of GnRH stimulation of hCG release from human term placenta. *Biol Reprod* 1981;25:353-358
7. Siler-Khodr TM, Khodr GS, Valenzuela G, Rhode J(1986a): Gonadotropin-releasing hormone effects on placental hormone during gestation; I.  $\alpha$ -human chorionic gonadotropin, human chorionic gonadotropin, human chorionic gonadotropin and human chorionic somato-mammotropin. *Biol Reprod* 1986;34:245-254
8. Kim SJ, Namkoong SE, Lee JW, Jung JK, Kang BC, Park JS(1987): Response of human chorionic gonadotropin to luteinizing hormone-releasing hormone stimulation in the culture media of normal human placenta, choriocarcinoma cell lines, and in the serum of patients with gestational trophoblastic disease. *Placenta* 1987;8:257-264
9. Belisle S, Guevin JF, Bellabarba D, Lehout JG(1984): Luteinizing hormone-releasing hormone binds to enriched human chorionic gonadotropin in isolated cell columns of normal and malignant trophoblasts. *Int J Cancer* 1982;29:9-11
10. Belisle S, Guevin JF, Bellabarba D, Lehout JG(1984): Luteinizing hormone-releasing hormone binds to enriched human placental membranes and stimulates in vitro the syn-

- thesis of bioactive human chorionic gonadotropin. *Endocrinology* 1984;59:119-126
11. Iwashita M, Evans MI, Catt KJ(1986): Characterization of a gonadotropin-releasing hormone receptor site in term placenta and chorionic villi. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:127-133
12. Dodson WC, Hughs CI, Whitesides DB, Haney AF(1987): The effect of leuprolide acetate on ovulation induction with human menopausal gonadotropin in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:95
13. Steingold KA, Cedars M, Lu JK, Randle D, Judo HL, Meldrum DR(1987): Treatment of endometriosis with a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist. *Obstet Gynecol* 198;69:403
14. Maheux R, Lemay A, Merat P(1987): Use of intranasal luteinizing hormone-releasing hormone-releasing hormone agonist in uterine leiomyoma. *Fertil Steril* 1987;47:229
15. Monroe SE, Blumenfeld Z, Andreyko J, Schriock E, Henzl MR, Jaffe RB(1986): Dose-dependent inhibition of pituitary ovarian function during administration of a GnRH agonistic analog(nafarelin). *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63: 1334
16. Redding TW, Schally AV(1981): Inhibition of prostate tumor growth in two rat models by chronic administration of D-Trp-6-LHRH. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78:6509-6512
17. Redding TW, Schally AV(1983): Inhibition of mammary tumor growth in rats mice by administration of agonistic analogs of luteinizing hormone-releasing hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:1459-1462
18. deQuijada MC, Redding TW, Coy DH, Torres-Aleman I, Schally AV(1983): Inhibition of the growth of a prolactin-secreting pituitary tumor in rats by analogs of luteinizing hormone-releasing hormone and somatostatin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:3485-3488
19. Carlsson S, Kullander (1981): In vivo localization and turnover of radioiodinated HCG in women with myomas and in nude mice with ovarian tumor heterografts. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981;60:287-290
20. 장분기 · 김승조(1983): LHRH가 기관배양한 태반에서 hCG 및 Progesterone 분비에 미치는 영향. 가톨릭대학 의학부 논문집 1983;36:895-901
21. Khodr GS, Siler-Khodr TM: Localization of luteinizing hormone-releasing factor(LRF) in the human placenta. *Fertil Steril* 1978;29:523-526
22. Seppala M, Wahlstrom T, Lehtovirta P, Lee JN, Leppalouto J: Immunohistochemical demonstration of luteinizing hormone-releasing factor-like material in human syncytiotrophoblast and trophoblastic tumors. *Clin Endocrinol* 1980;12:441-451
23. Siler-Khodr TM, Khodr GS, Valenzuela G, Levels of immunoreactive GnRH in maternal circulation during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1983;150:376-379
24. Loumaye E, Naor Z, Catt KJ: Binding affinity and biological activity of gonadotropin-releasing hormone agonists in isolated pituitary cells. *Endocrinology* 1982;111:730-736
25. Khodr GS, Siler-Khodr TM: The effect of luteinizing hormone-releasing factor on human chorionic gonadotropin secretion. *Fertil Steril* 1978;30:301-304
26. Golander A, Barrett JR, Tyrer J, Flercher WH, Handwerger S: Differential synthesis of human placental lactogen and human chorionic gonadotropin in vitro. *Endocrinology* 1978; 102:597-605
27. Siler-Khodr TM, Khodr GS, Valenzuela G, Rhode J: Gonadotropin-releasing hormone effects on placental hormone during gestation; II. progesterone, estrone, estradiol and estriol. *Biol Reprod* 1986;34:255-264
28. Branchaud CL, Goodyer CG, Lipowski LS: Progesterone and estrogen production by placental monolayer cultures; effects of dehydroepiandrosterone and luteinizing hormone-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:761-766
29. Wiskocki GB, Bennet HS: The histology and cytology of the human and monkey placenta, with special reference to the trophoblast. *Am J Anat* 1943;73:335-449
30. Miyake A, Sakumoto T, Aono T, Kawamura Y, Maeda T, Kurachi K: Changes in luteinizing hormone-releasing hormone in human placenta throughout pregnancy. *Obstet Gynecol* 1982;60:444-449