

## 폐 발달과 폐포 생성에 관련된 인자

연세대학교 의과대학 소아과학교실

박 민 수

### Factors Involved in Lung Development and Alveolarization

Min Soo Park, M.D.

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Lung development is a sum of processes that involve harmonized orchestration of expressions of various factors in time and space. The mastermind governing these phenomena is not known, but cumulative efforts so far have helped us gain some insights as to what are involved in and how complex the developmental process is. Beginning as primitive foregut, lungs undergo processes called branching morphogenesis and alveolarization to attain complex structures that enable effective gas exchange through conducting airways and acini. Some transcription factors, peptide growth factors, extracellular matrix proteins, and integrin and related factors are among many factors that are known to be involved. They are spatially localized and compartmentalized to render specific actions such as cellular proliferation, differentiation and apoptosis, meanwhile timely expressions of the same factors at specified time intervals are essential. Some are expressed in epithelial cells whereas others in mesenchymal cells; the crosstalks among them seem critical in coordination of developmental processes. Understanding these molecular mechanisms of lung development under normal and abnormal conditions may help devise methods to prevent as well as to revert aberrant development seen in many clinical conditions known as bronchopulmonary dysplasia, pulmonary fibrosis, and emphysema. (Korean J Pediatr 2004;47:1031-1035)

**Key Words :** Lung development, Alveolarization, Branching morphogenesis, Epithelial-mesenchymal interaction, Bronchopulmonary dysplasia

### 서 론

폐 발달은 매우 치밀하면서 조화로운, 그리고 시간적, 공간적으로 정확한 조율에 의해 진행된다. 많은 연구가 이루어졌으나 아직도 이러한 다차원적 조절을 가능케 하는 원동력이 무엇인지에 대해서는 알려진 바가 없다. 여기저기 널려있는 부분적 지식의 합이 전체와 같다고는 할 수 없으나, 전체 그림을 어느 정도 이해하는데, 그리고 앞으로 무엇을 더 알아야 할 것인지에 대한 도움을 줄 수 있을 것이다. 이 글에서는 현재까지 폐 발달과 특히 폐포 형성에 대해 보고된 다양한 인자들을 정리해 보면서 정상적인 폐 발달과정을 이해하고, 비정상적인 폐 발달로 인해 생기는 질환을 분석하며, 예방 및 치료에 도움을 줄 수 있는 연구

를 기획하는데 조금이나마 도움을 주려는데 초점을 두었다.

인간의 폐 발달은 태생 5주경 원시 전장(primitive foregut)의 복측 표면으로부터 생기는 폐의 원기(primitive lung anlage)인 후두-기관 구(laryngo-tracheal groove)로부터 출발한다. 태생 5-6주에는 배아기 후두-기관 구의 측면에서부터 두개의 1차 기관지가 분아하면서 원시 기관이 원시 식도와 배-복부로 나뉜다. 태생 7주에는 일차 기관지로부터 원시 폐엽성 기관지가 분지되며, 16주까지 정해진 시·공간적 패턴에 의해 동일하게 반복적으로 분지가 일어난다. 이는 기도발달의 첫 16세대까지는 유전학적으로 이미 정해져 있다는 것('hard-wiring')을 의미한다<sup>1)</sup>. 16-23주 사이에는 분지 패턴이 무작위적으로 변하며, 24주경에 완성된다. 이 시기에는 인체의 다른 기관의 분지 패턴이나 자연의 섭리에서 보듯 수학적 차원분열도형함수(mathematical fractal functions)로 설명될 수 있는 패턴을 따른다. 28-30주경부터는 폐포의 형성이 시작되며, 생후 7년까지 진행된다<sup>2)</sup>.

중에 따른 차이는 있으나, 많은 부분 폐 발달 패턴이 중간에 보존되어 있기 때문에 폐 발달의 연구에서는 인체의 폐 발달을

접수 : 2004년 8월 30일, 승인 : 2004년 9월 1일

책임저자 : 박민수, 연세대 영동세브란스병원 소아과

Correspondence : Min Soo Park, M.D.

Tel : 02)3497-3351 Fax : 02)3461-9473

E-mail : minspark@yumc.yonsei.ac.kr

이해하는데 다른 연구동물을 많이 이용한다. 쥐는 사람과는 달리 우측 폐에 4개의 폐엽과 좌측에 1개의 폐엽을 가진 구조를 가지고 있고, 발달 시기별로도 폐포 형성이 생후에 시작되는 차이점이 있으나, 폐턴의 유사성과 시간적으로 짧은 발생기간, 유전자 조작의 용이성, 경제성 등을 이유로 연구에 가장 많이 활용되고 있다.

폐 발달을 이해하는 데는 시기별로 또한 그 구조적, 발생학적 차이를 감안하여 분지 형태발생(branching morphogenesis)과 폐포 형성(alveolarization)으로 구분하여 볼 수 있다. 그러나 여기에 관여하는 인자들은 이 두 종류의 확연히 다른 현상에 공통적으로 작용하는 것이 많으며, 또한 동일한 인자가 시·공간적 차이에 따라 다르게 작용하는 것을 관찰할 수 있다. 현재까지 이루어진 많은 연구들은 유전자 조작에 의한 특정 인자의 기능 소실(loss of function) 또는 기능 취득(gain of function)을 관찰함으로써 그 기능을 이해하는 방법을 채택하였으나, 배아기에 치명적인 경우나 상대적으로 기능이 보완될 수 있는 경우 등 결과를 해석하는데 어려움이 있다. 최근 들어 doxycycline-dependent 유전자 발현이나 siRNA와 같은 방법으로 이러한 인자들의 조건부 발현을 유도할 수 있는 기법이 소개되어 폐 발달 연구에 더욱 박차를 가하게 되었다.

## 분지 형태발생(Branching morphogenesis)

### 1. 분지 형태발생 모델

폐 발달과정 중 분아 형성은 두 가지 모델로 설명할 수 있다. 첫째 모델은 간엽의 특정 부위에 fibroblast growth factor 10 (FGF10)이 발현되어 상피 내 특정 부위의 bone morphogenetic factor 4(BMP4)와 sonic hedgehog(Shh)를 높은 농도로 발현되도록 유도함으로써 분아가 형성된다는 기전으로 설명하고 있다. 둘째 모델은 측면억제기전으로 설명하고 있는데 즉, 분아 전에는 원위단 및 2차 분아가 생겨날 부위가 성장이 억제되어 있다가 1차 분아가 성장하면서 특정 부위에 억제작용이 제거되어 2차 분아가 생겨난다는 것이다. 그 후 중배엽 내 낮은 농도의 FGF10에 대한 반응으로 차츰 분아가 자라면서 중배엽 내 유전인자의 발현을 상승시키는 인자를 생성하게 되고, 동시에 근처의 다른 분아의 발현은 억제시키게 된다<sup>1)</sup>.

폐 발달 과정은 여러 관여인자의 기능적 통합에 의해 결정되는데 여기에 관여하는 인자로는 몇몇 주요 전사조절인자(transcriptional factors), 펩타이드 성장인자 및 수용체 신호전달, 세포 외 기질(extracellular matrix) 및 인테그린과 비인테그린 신호 등이 속한다.

### 2. 분지 형태발생에 관여하는 인자

#### 1) 전사 조절인자(transcriptional factors)

Thyroid transcription factor-1(TTF-1, Ttf1)는 43-kDa의 homeodomain-함유 단백질의 Nkx2 family 인산화 구성원으로 주

로 폐, 갑상선, 및 중추신경계에만 국한하여 발현된다. Sonic hedgehog(Shh)와 Nkx2.1(=TTF-1) null mutation에서는 기도 분지가 중단되며, 기관식도벽 형성이 되지 않는다. TTF-1은 7개 serine phosphorylation sites의 인산화를 통해 작용하는데, 이를 변이시켜 만든 유전자 조작 쥐(Ttf1<sup>PM/PM</sup>)를 이용한 실험에서는 이중접합 Ttf1<sup>PM/+</sup> 쥐는 특이한 영향이 없었으나, 동중접합 Ttf1<sup>PM/PM</sup> 쥐는 출생 직후 사망하였다. 동중접합 Ttf1<sup>PM/PM</sup> 쥐는 Ttf1 null mutant 쥐에서 원위 폐 조직이 완전히 결여되어 있는 것과는 달리 세기관지 및 원위 폐세엽 구조는 가지고 있어 폐엽 형성 및 초기 분지 형태발생은 유지되었다. 반면, 세엽세관의 이상 및 폐 형성 부진으로 보아 폐 형태발생의 후기에 결손이 있는 것으로 보인다<sup>3)</sup>. 즉, TTF-1은 폐 발달 초기에는 serine phosphorylation 비의존적으로 기도분지에 작용하지만, 후기에는 serine phosphorylation을 통해 분지 형태발생에 관여하는 것으로 판단된다.

#### 2) 성장인자(growth factors)

Peptide growth factors는 형태발생중추를 형성하는 반복적인 표피세포-간엽의 시공간적 폐턴형성의 신호로 작용한다. 이 신호의 전달은 여러 단계에서 섬세하게 조절된다. 즉, 리간드 발현, 잠재 리간드의 단백질분해에 의한 활성화, 리간드의 생체이용률 조절, 리간드 결합 단백질 및 수용체 친화력, 수용체복합체 구성 및 키나제 활성화, 어댑터 및 전령 단백질 복합체의 인산화와 활성화, 핵 내부 및 외부의 하위 현상 및 교차신호 등을 통해 조절된다<sup>4)</sup>. 간엽세포에서 FGF10이 발현되어 상피조직을 극박망향으로 화학유인한다. 이때 Shh와 BMP4는 낮은 수준으로 발현된다. 발아가 어느 정도 진행되면 FGF10는 상피 내 Sprouty2 (SPRY2)의 발현을 유도하여 높은 수준에 이르고, 이로 인해 FGF10 신호에 의한 화학주성을 억제시킨다. 또한 BMP4도 높게 발현되어 세포증식 및 발아의 확대를 억제한다.

Shh 또한 Patched(Ptc)의 발현을 통해 발아 끝 부위 근처의 간엽에서의 FGF10의 발현을 음성조절 한다.

FGF10의 null mutation이나 FGFR2의 dominant negative는 기관 이하의 기도분지를 막으며, FGF10과 FGF-R2IIIb 수용체에 의한 측면비 신호는 폐 형성에 필수적이다. 또한 FGF10과 Sprouty-4는 상반된 기능을 통해 폐 형성을 조절한다. 이때 Sprouty-4의 발현은 시기적으로 중요한 의미를 갖는데 특히 embryonic-pseudoglandular stage가 증대한 시기로 보인다. Sprouty-4는 태자 폐의 상피세포 내 FGF 수용체 길항제로서 폐 발달과정 중 발현이 지속될 경우 폐엽 형성에 심한 결손을 초래하여 폐형성부전을 일으킨다. E12.5부터 Sprouty-4의 발현이 억제되는 경우, 폐 형성부전이 방지된다. 그러나 E13.5부터 Sprouty-4의 발현이 억제되는 경우에는 이러한 효과를 관찰할 수 없다. 반대로 Sprouty-4의 발현이 E12.5부터 출생 시까지 나타나지 않는 경우, 폐 형성부전의 정도가 덜 심하다. E16.5부터 E18.5까지 발현되는 경우 폐 성장이 저하되어 출생 후 호흡부전에 의해 사망하게 된다. 또한 saccular and alveolar stages인 E18.5

에서 출생 후 21일까지 발현되는 경우는 경미한 폐기종을 보인다<sup>5)</sup>.

Murine Sprouty2(mSpry2)는 tyrosine kinase receptor 경로의 여러 단계를 억제하는 유전인자로서 전체적으로 mitogen-activated protein(MAP) kinase 활성의 감소를 초래한다. FGF10은 주변의 상피 내 mSpry2의 발현을 유도하며, mSpry2의 과발현은 growth factor receptor-binding protein 2, suc-1-associated neurotrophic factor target 2와 Raf와의 선택적 결합은 증가시키거나 protein tyrosine phosphatase 2와 GTPase-activating protein 1과의 결합은 선택적으로 감소시켜 결과적으로 MAP kinase 활성을 감소시킨다. 또한 mSpry2는 FGF10 자극에 대한 반응으로 세포막과 세포 내 막 구조로 이동한다<sup>6)</sup>.

### 3) 세포 외 기질(extracellular matrix, ECM)

세포 외 기질은 기관발생에 중요한 역할을 하는데 주로 세포 유착, 이동성, 증식 및 분화를 조절한다. 이중 tenascin-C(TN-C)는 복수 도메인을 갖은 세포 외 기질 단백질로 기관발생 및 종양발생에 기여한다. 특정세포유형에는 결합하며, 어떤 세포유형의 fibronectin과의 유착은 억제한다. 폐 발달 및 분지 형태발생기간에는 상피-간엽 접촉면에서 중등도 농도로 발현된다. 생후 첫 주에 폐포 형성이 가장 왕성한 시기에는 TN-C의 축적이 두드러지며, 생후 3주 이후 폐포 형성이 일단락될 시기에는 측정되지 않을 정도로 낮아진다. TN-C에 대한 항혈청 처치는 태아 폐 체외배양에서의 분지 형태발생을 억제하지만, 성장을 완전히 막지는 않는다<sup>7)</sup>. 또한 TN-C는 태아 폐분지의 조절에 관여하며 발현 여부 뿐만 아니라 발현 정도가 중요하다는 보고도 있다. TN-C null mice를 이용하여 폐엽을 체외 조직 배양한 실험에서는 E12.5에 3일간 배양한 결과 대조군에 비해 약 1/3 정도 기도분지의 수가 감소한다. 그러나 폐 조직의 성장이나 기도분지 패턴에는 영향을 주지 않는다. 단, 발아말단부위가 부풀어 있는 소견을 보이고 생후 2일에 관찰한 결과 TNC결핍 쥐의 기도공간이 대조군에 비해 커져 있다. 특히 TNC가 성장하는 기도의 끝 부위에 주로 발현되는 것으로 미루어 보아 주변의 간엽 내로의 침투를 촉진하는 것으로 보고 있다<sup>8)</sup>.

Tissue inhibitors of metalloproteinases(TIMPs)는 matrix metalloproteinases(MMPs)에 의한 세포 외 기질 분해를 조절하는데, 적절한 국소적 세포 외 기질 단백질분해를 위해서는 TIMP/MMP 사이에 절묘한 균형이 존재하며, 이를 통해 세기관지의 분지 형태발생이 제대로 이루어질 수 있다. TIMP-3 유전자의 삭제로 발현이 억제되면 이러한 균형이 깨져서 비정상적인 분지 형태발생을 초래하게 된다<sup>9)</sup>. 즉, TIMP-3 null mutation에서는 세기관지 분지가 감소하며, MMPs의 합성 억제제를 투여한 경우 분지가 증가되는 것을 관찰할 수 있다. 또한 TIMP-3 null mutation에서는 MMPs의 활성은 증가되어 있으며, 폐 발달기간 중 fibronectin의 양이 꾸준히 감소되어 있음이 보고되었다.

### 4) Integrin/fibronectin

세포와 세포 외 기질 단백질 사이의 복잡한 상호작용은 폐 발달에 필수적이다. 여기에 integrin이 중요한 조절인자로 작용한다. Integrin subunit alpha8은 beta(1)-subunit과 결합하여 RGD-binding integrin을 형성한다. 성숙 쥐의 폐에서는 alpha8이 수축성 간질세포 및 평활근 세포에 발현되며 폐 손상 시 그 발현이 증가된다. 그러나 폐 발달과정 중에는 초기에 폐의 간엽 세포 및 평활근 세포의 표지인자로 작용하며, alpha smooth muscle actin( $\alpha$ -SMA)과 같이 초기에 발현된다. 또한 fibronectin과 함께 국재화 되는 것으로 보아 분지 형태발생에 관여함을 알 수 있다. 게다가 세포 외 기질로부터 폐포 근섬유세포로의 신호를 조절하여 이차적 폐포벽 형성에도 관여하는 것으로 보고있다<sup>10, 11)</sup>.

## 폐포 형성(Alveolarization)

출생 시 폐포 발달의 단계는 중간에 큰 차이를 보인다. 마우스와 랫드에서는 폐포 발달이 주로 생후에 이루어지나, 기니피, 양 및 사람에서는 태내에 시작하여 출생 시 어느 정도 진행된 상태를 보인다. 일차 폐포벽은 탄성섬유조직 위로 상피가 접히면서 후후 폐포벽이 길어지는 현상을 보인다. 폐포 형성에 있어서 폐포 모세혈관의 발달 또한 중요한 위치를 차지하는데 모세혈관이 처음에는 간엽 내에 무작위로 분포되어 있다가 두 겹의 모세혈관 네트워크를 형성하던 것이 폐포벽이 길어지고, 폐포 상피가 점차 가까워짐에 따라 한 겹으로 변해간다. 폐 발달에 관여하는 인자들은 시기별로 그 발현이 변하며, 발달단계에 따라 적절하게 조절되어야 한다. 즉, 특정시기에 특정인자의 발현이 나타나는 “therapeutic time window”가 존재하며, 이 시기에도 여러 인자의 발현정도에 따라 발달이 좌우된다.

### 1. GATA-6

GATA-6는 zinc finger 단백질의 GATA family의 하나로써 유일하게 발생기 기도상피세포에 발현된다.

출생 전 가스교환표면의 성숙에 GATA-6가 필수적이라는 것을 뒷받침하는 보고들이 있다. GATA-6와 전사억제제의 융합단백을 doxycycline-inducible transgene에 의해 E6-7부터 조건부로 발현하여 GATA-6의 발현을 억제한 실험에서 E16.5까지 정상적으로 근위기도의 분지 형태발생이 진행되었으나 출생 전까지의 종말기도 및 폐포의 성숙은 억제되었고, E17.5-18.5에는 제1형 폐포 상피세포의 표지인자가 감소되어 있었다. 또한 TTF-1이 균질적으로 분포되어 있었고, 폐 계면활성제 단백질의 발현이 감소하였으며, 원위 기도 벽의 두께가 얇아지는 현상이 지연되었으며, 상피세포의 편평 상피로의 분화가 소실되었다<sup>12)</sup>. 이와는 반대로 surfactant protein C promoter에 의해 GATA-6의 발현이 촉진되는 실험에서는 E18.5에는 폐의 형태에 변화가 없었으나, 출생 후에 폐포벽 형성에 장애가 발견되었

고, 이는 성숙기에까지 지속되어 폐포 공간의 확장을 보였다. 결국, GATA-6는 폐포 형성에 있어서 폐포 세포의 성숙에 관여하며, 시기적으로 과발현 되는 경우 오히려 정상적으로 폐포 형성의 진행을 저해할 수 있다<sup>13)</sup>.

## 2. Thyroid transcription factor-1(TTF-1)

TTF-1은 surfactant proteins(SP) A, B, and C 전사에 중요한 조절인자로서 폐 발달과 손상 후 발현되는 위치 및 정도에 차이가 있다. TTF-1의 과발현이 폐포 형성에 이상을 초래하며 만성적인 폐의 염증을 일으키는 것으로 보아 출생 후 정상적인 폐 발달에 정밀한 조절이 필요함을 시사한다. Ttf1(-/-) mice는 심한 폐 형성부전을 나타내는데 반하여 TTF-1의 과발현은 용량 의존적으로 출생 후 폐 발달의 변화를 초래한다. 즉, 중등도의 과발현은 제2형 폐포 상피세포의 과증식과 SP-B의 생성 증가를 일으킨다. 반대로 TTF-1의 발현이 더 높은 경우는 폐포 벽 형성을 방해하여 폐기종을 일으킨다. TTF-1의 발현이 가장 높은 경우는 심한 염증조건과 폐 섬유화, 호흡부전 및 사망을 초래한다<sup>14)</sup>.

## 3. Transforming Growth Factors $\beta$ (TGF- $\beta$ s)

TGF- $\beta$ 는 다기능적 peptide growth factor의 superfamily로서 거의 모든 세포에 발현되며 이 리간드에 대한 membrane-bound 수용체를 가지고 있다<sup>15)</sup>. TGF- $\beta$ 는 폐 내 세포 분화 및 증식에 중요한 조절인자로서 상피세포증식을 억제하며, 간엽 세포의 증식은 유도한다. 따라서 폐 성장 및 발달을 조절하는 중요한 후보인자로 지목 받고 있다. 특히 폐 발달 초기에 폐 분지 형태발생이 TGF- $\beta$ 에 의해 억제되는 것으로 보아 폐 분지 형성과 출생 전 폐 발달에 중요한 음성조절인자로 작용할 것으로 알려져 있다. 특히, 저산소증에 의해 발현되는 폐 발달 및 폐포 형성의 지연과 TGF- $\beta$  활성화 및 TbetaR isotype의 발현의 증가가 연관이 있는 것으로 보고되고 있다. 이러한 변화는 성숙 쥐에서는 나타나지 않았다<sup>16)</sup>. 이와는 반대로 고농도산소에 노출된 경우 전체 폐 또는 폐 세척액에서 TGF- $\beta$ 와 gelatinase의 활성도가 증가되었고, uPA 활성도는 감소하였다. 그러나 고농도산소에 노출된 제2형 폐포 상피세포 배양에서는 세포증식이 증가된 초기에 TGF- $\beta$ , gelatinase 및 uPA의 활성도가 감소하였다<sup>17)</sup>. 또한 TGF- $\beta$ 는 BPD의 발생에 관여하는 것으로 보고 있으며, 이는 nitric oxide synthase 활성의 억제와 연관이 있다<sup>18, 19)</sup>.

## 4. Platelet-derived growth factors(PDGF-A-D)

PDGF는 2개의 receptor tyrosine kinases, PDGFR  $\alpha$ 와  $\beta$ 를 통해 작용하는데 PDGF-A, -B, 및 -C가 PDGFR에 높은 친화력으로 결합한다. 이중 PDGF-A는 평활근 세포를 폐포 낭으로 모집하며 폐포 내로 분화 시키는데 관여한다. PDGFR-/- 폐와 체외조직배양 폐는 정상보다 작았고, 분지 형태발생은 질적으로는 온전하게 진행되는 것으로 보아 초기분지보다는 폐 성장의 후기에 영향을 미치는 것으로 보고있다<sup>20)</sup>.

## 5. Fibroblast Growth Factors(FGFs)

FGFs는 growth factors superfamily에 속하며, protein tyrosine kinase를 가진 membrane-bound수용체와 결합하여 mitogen activated protein kinase 경로를 통해 폐 성장에 관여하는 인자이다. 마우스에서 FGF 신호는 폐 형태발생의 모든 단계에 필수적이다. 기관지의 분지 형태발생 뿐만 아니라, 생후 폐포 형성에도 필요하다. FGF10 null mutation은 기관지하의 기관지 모델링이 일어나지 않는다<sup>21, 22)</sup>.

정상적인 FGFR2b 대신 soluble FGF receptor(FGFR-HFc)를 발현하는 유전자조작 쥐를 이용하여 태생기 및 출생 후에 이 수용체와 결합하여 작용하는 FGF의 활성을 억제한 실험에서 태생기에 억제된 경우 심한 폐 형성부전을 나타내지만, 출생 후에 억제된 경우에는 폐포 형성이나, 폐의 크기 및 조직학적 소견에 이상이 발견되지 않았다. E14.5에 억제시킨 경우는 폐 세관형성이 감소되어 있었고 성장 후 심한 폐기종의 소견을 보인 반면, E16.5부터 억제시킨 경우는 경미한 국소성 폐기종만 나타났다. 또한 출생 후에 억제된 경우 폐포 형성에 변화를 가져오지 않았다.

결국 FGFR2b를 통한 FGF, 즉 FGF10의 역할은 주로 분지 형태발생에 관여하며, 출생 후 폐포 형성에는 영향이 적은 것을 알 수 있다<sup>23)</sup>. 그러나 FGFR3/4 double null mutation에서는 생후 폐포 형태발생이 일어나지 않게 된다. FGFR3/4 double null mutation에서는 또한 탄성섬유 축적이 비정상적으로 이루어진다<sup>24)</sup>. 이러한 현상은 고농도산소를 준 신생쥐에서 유사하게 발현되는데 85% 산소에 14일간 노출된 신생쥐에서 FGFR3/4 double null mutation에서와 같이 폐포 형성이 저하되어 수적 감소와 크기의 증가 및 가스 교환 표면적의 감소 등의 병리학적인 폐 소견과 함께 FGFR3/4의 발현이 감소된 것으로 보아 고농도산소에 의한 폐 병리소견이 FGFR3/4의 발현에 영향을 준 것으로 보고있다<sup>25)</sup>. 이와 같이 특정인자의 발현의 시기적인 중요성은 또 다른 연구에서도 보여주고 있다. 95% 산소를 시기별로 생후 1-4, 4-9, 9-14, 또는 4-14일 동안 노출한 결과, 4-9일에 고농도 산소를 투여한 경우 각각 1-4일 및 9-14일 투여군에 비해 폐포 형성의 억제가 가장 두드러지게 나타났다<sup>26)</sup>.

## 6. Angiogenesis : VEGF/VEGFR/inhibitor

폐혈관형성은 폐포 형성과 밀접한 관계가 있다. 대부분의 연구에서 폐포 형성이 억제된 경우 이와 함께 폐혈관의 형성 또한 억제된 것을 보고하고 있으며, 반대로 폐혈관형성을 억제시킨 경우에 정상적인 폐포 형성이 이루어지지 않음을 보고하고 있다. 혈관형성길항제로 알려진 thalidomide와 fumagillin을 생후 첫 2주간 투여하여 혈관형성을 억제한 경우 폐 성장의 장애 및 폐동맥밀도의 감소와 함께 폐포 형성이 감소된 것을 보고하고 있다. 이러한 현상은 vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) 길항제인 Su-5416를 투여한 경우에도 동일하게 나타나는 것으로 미루어 폐 발생 중 VEGF/VEGFR가 폐혈관형성에

관여함과 직·간접적으로 폐포 형성에 관여함을 알 수 있다<sup>27)</sup>.

## 결 론

폐 발달은 다양한 인자들의 조화로운 상호작용을 통해 이루어진다. 각 인자의 발현은 정해진 시기에 정해진 장소에 적절한 정도로 나타나야 정상적인 폐 발달을 이룩할 수 있다. 정상적인 폐 발달과정과 이를 저해하는 요인들이 언제 어떻게 작용하는가를 이해함으로써 비정상적 폐 발달을 미연에 예방하며, 또한 회복시킬 수 있는 길을 찾을 수 있을 것이다.

## References

- Hogan BLM. Morphogenesis. *Cell* 1999;96:225-33.
- Warburton D, Schwarz M, Tefft D, Flores-Delgado G, Anderson KD, Cardoso WV. The molecular basis of lung morphogenesis. *Mech Dev* 2000;92:55-81.
- DeFelice M, Silberschmidt D, DiLauro R, Xu Y, Wert SE, Weaver TE, Bachurski CJ, Clark JC, Whitsett JA. TTF-1 phosphorylation is required for peripheral lung morphogenesis, perinatal survival, and tissue-specific gene expression. *J Biol Chem* 2003;278:35574-83.
- Warburton D, Bellusci S, Del Moral PM, Kaartinen V, Lee M, Tefft D, et al. Growth factor signaling in lung morphogenetic centers: automaticity, stereotypy and symmetry. *Respir Res* 2003;4:5-22.
- Perl AK, Hokuto I, Impagnatiello MA, Christofori G, Whitsett JA. Temporal effects of Sprouty on lung morphogenesis. *Dev Biol* 2003;258:154-68.
- Tefft D, Lee M, Smith S, Crowe DL, Bellusci S, Warburton D. mSprouty2 inhibits FGF10-activated MAP kinase by differentially binding to upstream target proteins. *Am J Physiol* 2002;283:L700-6.
- Young SL, Chang LY, Erickson HP. Tenascin-C in rat lung: distribution, ontogeny and role in branching morphogenesis. *Dev Biol* 1994;161:615-25.
- Roth-Kleiner M, Hirsch E, Schittny JC. Fetal lungs of Tenascin-C-Deficient mice grow well, but branch poorly in organ culture. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004;30:360-6.
- Gill SE, Pape MC, Khokha R, Watson AJ, Leco KJ. A null mutation for tissue inhibitor of metalloproteinases-3(Timp-3) impairs murine bronchiole branching morphogenesis. *Dev Biol* 2003;261:313-23.
- Sakai T, Larsen M, Yamada KM. Fibronectin requirement in branching morphogenesis. *Nature* 2003;423:876-81.
- Wagner TE, Frevort CW, Herzog EL, Schnapp LM. Expression of the integrin subunit alpha8 in murine lung development. *J Histochem Cytochem* 2003;51:1307-15.
- Liu C, Morrissey EE, Whitsett JA. GATA-6 is required for maturation of the lung in late gestation. *Am J Physiol* 2002;283:L468-75.
- Liu C, Ikegami M, Stahlman MT, Dey CR, Whitsett JA. Inhibition of alveolarization and altered pulmonary mechanics in mice expressing GATA-6. *Am J Physiol* 2003;285:L1246-54.
- Wert SE, Dey CR, Blair PA, Kimura S, Whitsett JA. Increased expression of thyroid transcription factor-1(TTF-1) in respiratory epithelial cells inhibits alveolarization and causes pulmonary inflammation. *Dev Biol* 2002;242:75-87.
- Sporn MB, Roberts AB. The transforming growth factor- $\beta$ s: past, present, and future. *Ann NY Acad Sci* 1990;593:1-6.
- Vicencio AG, Eickelberg O, Stankewich MC, Kashgarian M, Haddad GG. Regulation of TGF-beta ligand and receptor expression in neonatal rat lungs exposed to chronic hypoxia. *J Appl Physiol* 2002;93:1123-30.
- Buckley S, Warburton D. Dynamics of metalloproteinase-2 and -9, TGF-beta, and uPA activities during normoxic vs. hyperoxic alveolarization. *Am J Physiol* 2002;283:L747-54.
- Perrella MA, Yoshizumi M, Fen Z, Tsai JC, Hsieh CM, Kourembanas S, et al. Transforming growth factor- $\beta$ 1, but not dexamethasone, down-regulates nitric-oxide synthase mRNA after its induction by interleukin-1 $\beta$  in rat smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1994;269:14595-600.
- Goureau O, Lepoivre M, Becquet F, Courtois Y. Differential regulation of inducible nitric oxide synthase by fibroblast growth factors and transforming growth factor- $\beta$  in bovine retinal pigmented epithelial cells: inverse correlation with cellular proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:4276-80.
- Bostrom H, Gritli-Linde A, Betsholtz C. PDGF-A/PDGF alpha-receptor signaling is required for lung growth and the formation of alveoli but not for early lung branching morphogenesis. *Dev Dyn* 2002;223:155-62.
- Min H, Danilenko DM, Scully SA, Bolon B, Ring BD, Tarppley JF, et al. Fgf10 is required for both limb and lung development and exhibits striking functional similarity to Drosophila branchless. *Genes Dev* 1998;12:3156-61.
- Sekine K, Ohuchi H, Fujiwara M, Yamasaki M, Yoshizawa T, Sato T. Fgf10 is essential for limb and lung formation. *Nat Genet* 1999;21:138-41.
- Hokuto I, Perl AK, Whitsett JA. Prenatal, but not postnatal, inhibition of fibroblast growth factor receptor signaling causes emphysema. *J Biol Chem* 2003;278:415-21.
- Weinstein M, Xu X, Ohyama K, Deng CX. FGFR-3 and FGFR-4 function cooperatively to direct alveogenesis in the murine lung. *Development* 1998;125:3615-23.
- Park MS, Schanbacher BL, Jopperi-Davis KS, Rogers LK, Bauer JA, Hansen TH, et al. Effects of 85% oxygen on alveolar development in newborn mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:A381.
- Manji JS, O'Kelly CJ, Leung WI, Olson DM. Timing of hyperoxic exposure during alveolarization influences damage mediated by leukotrienes. *Am J Physiol* 2001;281:L799-806.
- Jakkula M, Le Cras TD, Gebb S, Hirth KP, Tuder RM, Voelkel NF, et al. Inhibition of angiogenesis decreases alveolarization in the developing rat lung. *Am J Physiol* 2000;279:L600-7.