

Streptozotocin 투여가 백서 췌 분비선의 미세구조에 미치는 영향

서울대학교 의과대학 병리학교실

신형식·박성희·김용일

서론

Streptozotocin 은 1959년 Herr 등에 의하여 *Streptomyces achromogenes* 의 발효배지에서 처음 분리된 항생물질¹⁾로 2-deoxy-D-glucose 의 1-methyl-1-nitrosourea 의 화학적 구조를 갖는다²⁾. 이 물질은 항글루세로사이드로서 일뿐만 아니라, 종양의 화학요법제중 alkylating agent 로 응용되고 있으며 DNA 생성을 감소시키는 기전이 있고^{3,4)}, 당뇨병 유발기전이 있는 것으로 밝혀져 있다⁵⁾. Bhuyan⁶⁾이 조사한 streptozotocin 의 조직분포상을 보면 신장, 간에 이어 췌장에서 높은 농도로 분포되고 이에 의하여 췌도에 병변이 나타나는 바, 췌도내 모세혈관확장, 세포의 핵축축, 사립체 및 형질내 세망의 변성, β 세포과립의 감소등이 있음이 밝혀졌다^{6,7,8)}. 이에 반하여 외분비계에 대하여는 소수의 기능적 및 생화학적 연구례가 있을 뿐인 바, Otsuki⁹⁾등에 의하면 각종 소화계 효소가 감소하는데, 이는 insulin 에 의하여 회복되는 양상을 보인다. 그러나 이때의 형태학적 변화에 대하여는 문헌을 전혀 참고할 수 없다.

이에 저자들은 백서에 streptozotocin 을 투여하여 실험적 당뇨병을 일으킨 후 실험기간에 따른 혈당치, 혈중 amylase 농도 및 췌장 외분비 세포의 광학 및 전자현미경적으로 관찰함으로써 외분비 세포에 대한 형태학적 변화를 구명코저 하였다.

실험재료 및 방법

본 실험에 사용한 동물은 체중 200~250g 정도의 Sprague Dawley 계 백서 31마리이며 실험군 19마리,

접수: 1983년 12월 26일

* 본 논문의 요지는 1983년 10월 21일(강남성모병원) 병리학회 추계학술대회에서 구연으로 발표하였음.

대조군 12마리로 구분하여 실험하였다. 실험군의 백서에게는 streptozotocin 50 mg/kg 를 복강내에 주사한 후 15일에 11마리, 45일에 7마리 90일에 1마리를 도살하였다.

혈액화학적 검사를 위하여 도살직전 21 gauze 주사침으로 심천자하여 혈액 5 ml 를 채취하여 일부는 Blood stix(상표명: Reflotest-glucose, Boehringer Mannheim Co.)로 일부는 효소법에 의한 혈당측정 kit(상표명: Glucose-E Kit 영동제약회사)를 이용하여 혈당량을 측정하였고, 혈청 amylase 는 starch-digestion 방법(Caraway 방법)에 의하여 측정하였다.

광학현미경 관찰은 백서 췌장조직을 10% 중성 formalin 에 고정하여 알콜탈수과정을 거친 후 파라핀에 포매하여 4~5 μ 두께로 박절하고 hematoxylin-eosin 염색, PAS, d-PAS 및 Gomori's phloxin B 과립 염색을 병행 실시하였고, 고정하지 않은 조직은 oil red O 로 지방염색을 하였다.

전자현미경적 관찰은 백서 췌장의 근위부에서 1 mm³ 크기의 절편을 얻은 다음 2.5% glutaraldehyde 용액에 즉시 고정하여 인산염 완충용액에서 세척하고 OsO₄ 로 중부고정하여 ethanol 계열하에서 탈수시켰고 propylene oxide 를 침투시킨 다음 epon 에 포매하였다. 이 epon block 을 1 μ 으로 세절하고 toluidine blue 로 염색한 후 광학현미경적으로 관찰부위인 외분비세포를 확인하고 LKB microtome 을 이용하여 500 A 두께로 초박절한 다음, uranyl acetate 와 lead citrate 로 염색하여 Hitachi H-500투과형 전자현미경으로 검경하였다.

실험결과

1) 혈당치

15일이 경과한 군은 11마리 모두 400 mg/dl 이상

Table 1. Blood sugar level after intraperitoneal administration of streptozotocin

Duration(day)	No. of rat	Mean(mg/dl)±S.D	P-value
15	11	400 ↑	p<0.01**
45	7	757.1±71.11	p<0.01**
90	1	400 ↑	p<0.01**
Normal control	12	117.0±13.22	

Table 2. Serum amylase level after intraperitoneal administration of streptozotocin

Duration(day)	No. of rat	Mean(IU)±S.D	P-value
45	7	621.1±76.14	p<0.01**
Normal control	10	750.5±71.24	

Table 3. Degree of fine vacuolar degeneration in acinar cell cytoplasm

Duration(day)	-	+	++	+++	Total
15	3	3	3	2	11
45	1	3	1	2	7
90	—	1	—	—	1
Normal control	6	—	—	—	6

(Blood stix 법)의 혈당치를 나타낸 바, 대조군의 117.0 mg/dl±13.22에 비하여 통계학적으로 유의한 증가를 보였다(p<0.01**).

45일이 경과한 군(7마리)에서의 혈당치는 757.1±71.11 mg/dl(효소법)로서 대조군에 비하여 유의한 차이가 있다고 판정하였다(p<0.01**).

90일이 경과한 백서도 15일, 45일이 경과한 군과 마찬가지로 대조군에 비하여 유의한 차이가 있다고 판정하였다(p<0.01**)(Table 참조 1).

2) 혈청 amylase 치

45일군(7마리)의 혈청 amylase 의 평균은 621.91±76.14 IU 였으며 대조군은 평균 750.5±71.24 IU 로서 두 군간의 amylase 치는 유의한 차이가 있다고 판정하였다(p<0.01**)(Table 2 참조).

3) 광학현미경적 소견

체조직은 육안적으로 특기할 소견을 보이지 않았으나 현미경적으로 췌도를 제외한 췌실질조직, 특히 외분비세포에서 주병변이 관찰되었다. 즉 분비선의 크기와 모양에는 변화가 눈에 띄지 않았으나 분비선 세포

의 세포질에 미세한 공포화를 보였으며 이 공포는 0.5~1μ 정도의 비슷한 크기였다.

약물투여 후 15일군에서는 11예중 8예(73%)에서 이러한 소견이 관찰되고 45일군에서는 7예중 6예(85%)가 동일한 변화가 있었다(Table 3). 췌장의 주된 분비관과 ductule 은 뚜렷한 변화가 없이 대조군의 정상 분비관과 동일하였고 centroacinar cell 에서도 세포질 및 핵에서 특기할만한 형태학적 변화는 관찰되지 않았다. 단지 centroacinar cell 이 실험군에서 약간 증가되는 소견을 보였는데 광학현미경 1개의 고배율시야에서의 평균이 15일군은 25.5±9.46, 45일군은 24.07±3.40 90일군은 23.6으로서 정상대조군의 평균 17.48±3.32 보다 숫적증가는 있으나 통계적으로 유의하지는 않았다(p>0.05)(Table 4). 또한 외분비세포의 세포질에서 관찰되는 지방소적도 국소적으로 관찰되었으나, 대조군에서도 빈번히 관찰되었으므로 유의한 변화로 생각되지 않았다(Fig. 1).

4) 전자현미경적 소견

핵은 정상대조군과 비교하여 별다른 변화가 없었고 주된 변화는 광학현미경에서 지적한 바와 같이 세포질

Table 4. Average number of centroacinar cells per one high power field

Duration(day)	No. of rat	Mean(No./1HPF)±S.D	P-value
15	11	25.5±9.46	p>0.05
45	7	24.07±3.40	p>0.05
90	1	23.6	p>0.05
Normal control	6	17.4±3.32	

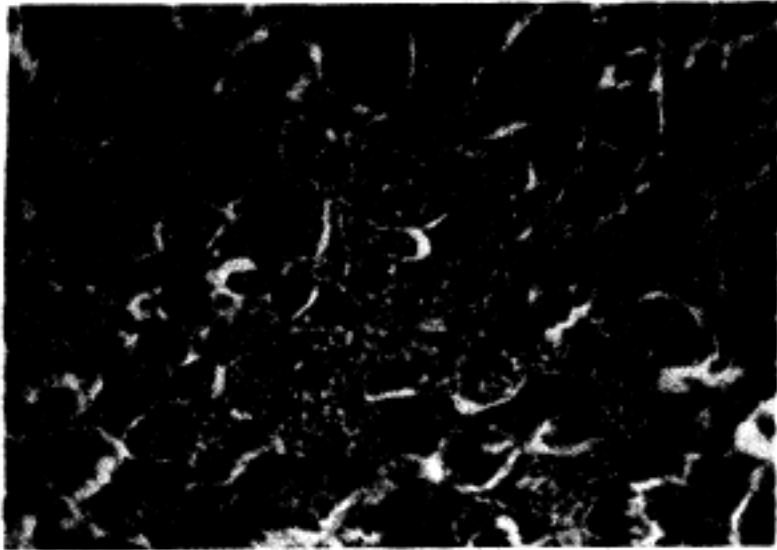


Fig. 1. Experimental group(45 day). Numerous minute vacuoles in the cytoplasm of pancreatic acinar cells. (H & E×1,000).

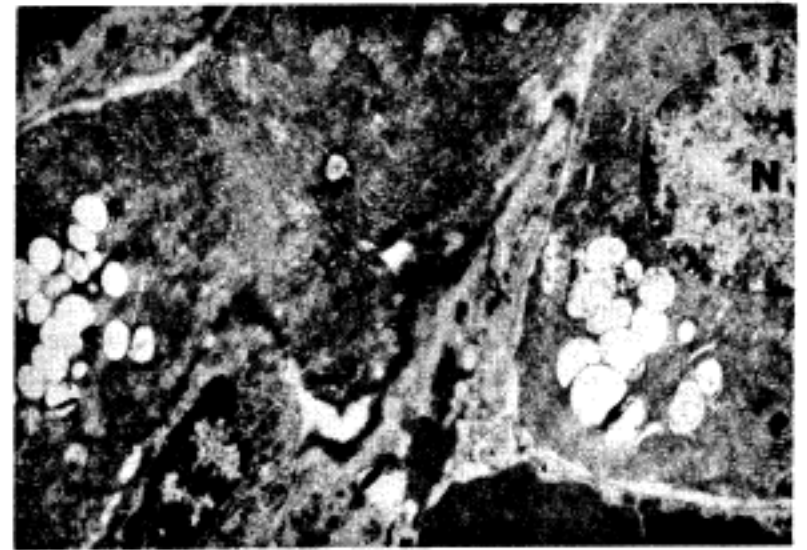


Fig. 2. Ultrastructural finding of numerous vacuoles of both hydropic nature and fat globules. ×9,800. (N: nucleus).



Fig. 3. Mitochondrial degeneration(M) is manifested with swelling, loss of cristae and irregular outlines. (×14,000). RER: rough endoplasmic reticulum.

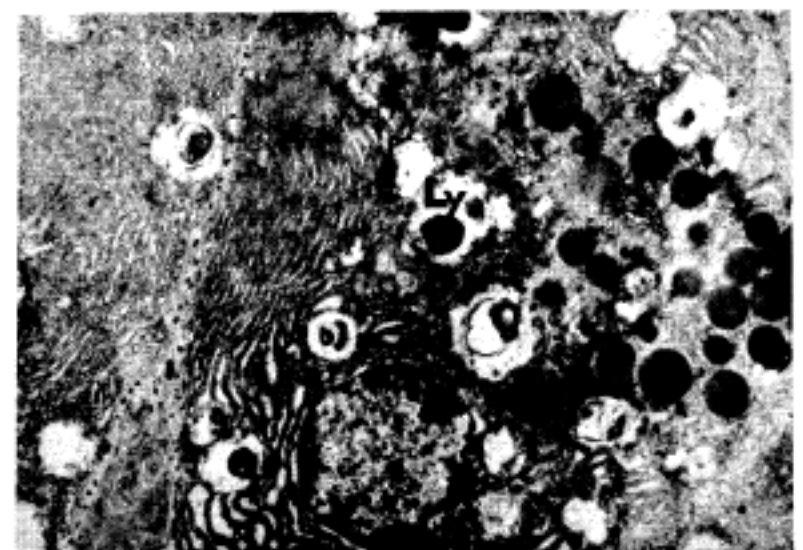


Fig. 4. Decreased zymogen granules (Z) of experimental group. (×11,200). Ly: lysosome.

내에서 관찰되었다. 약물투여 후 15일과 45일군의 분비선 세포의 세포질내에서 사립체(mitochondria)의 종창, cristae의 소실과 함께 membranous body(myelin figure)의 존재가 관찰되었다.

Rough endoplasmic reticulum은 비교적 잘 유지되어 있었으나, 부위에 따라서는 ribosome의 탈락이 보였다.

Zymogen 과립도 정상대조군에 비해 숫적으로 감소되었다.

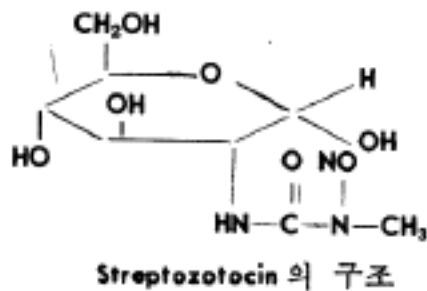
Golgi체를 포함하는 세포내 타 미세구조에는 뚜렷한 변화가 관찰되지 않았다. 이런 변화는 15일과 45일 경과군간에 정도차이를 보이지 않았다.

Centroacinar cell은 분비선 세포에서 관찰되었던 cristae의 소실, myelin figure의 출현등의 변화는 없이 다만 사립체의 종창만이 부분적으로 관찰되었다 (Fig. 2~4).

또한 지방소적으로 생각되는 내용물이 전혀 없는 다양한 크기의 공포도 빈번히 관찰되었으나 이는 유의한 변화로 생각되지 않았다.

고 안

Streptozotocin 은 2-deoxy-D-glucose 의 1-methyl-1-nitrosourea 의 특징을 가지며, 그 구조식은 아래와 같다¹⁰⁾.



Bhuyan⁶⁾이 streptozotocin 의 조직내 분포를 조사한 바에 의하면 신장, 간, 췌장, 소장의 순으로 농도가 높게 분포되어 있으며, 마우스에 streptozotocin 을 정맥주사한 후 1시간후에는 혈중농도가 10 µg/ml 에 반하여 간에서는 90 µg/ml 의 농도였다고 하였으며, 백서 및 개에서는 신장에서의 농도가 간에서의 농도보다 2.5배나 높았다고 하였고 원숭이에서만 췌에서 약간 발견이 되었을 뿐이며 뇌에서는 전혀 농축이 되지 않았다고 하였다.

Streptozotocin 은 신장을 통하여 배설이 되며 주사 후 4시간후에 소변에서 주사한 양의 60~72%가 나타나고 streptozotocin 자체로 배설되는 양은 10~20%이며 그 나머지는 대사물질로 배설이 되고 24시간이내에 대부분의 양이 배설된다.

Streptozotocin 은 췌장종양의 여러 종양에서 alkylating agent 로 사용되고 있는 바¹¹⁾, DNA 에 작용하여 methylated purine 을 만드는 강력한 반응을 일으키고 이 반응은 streptozotocin 의 aglycone 인 N-methyl-N-nitrosourea 에 의한 것으로 생각된다. 그러므로 streptozotocin 을 백서에 투여하면 간장, 신장, 췌장 및 소장의 세포에서 DNA 가 7-methylguanine, 0⁶-methylguanine, 3-methyladenine, 7-methyladenine 으로 분해된다. 이와같은 작용은 단순히 alkylating agent 로써 작용할 수도 있으나, 췌장의 췌도, 간, 신장에서는 종양을 유발할 수도 있다 하였다. 췌장췌도의 β세포에 대한 파괴양상은 외분비세포에서 보다 훨씬 심하게 나타나는데 이는 streptozotocin 의 β세포에서의 농축이 심하기 때문이다. 이런 alkylating

action 은 세포분열기중 어느 단계에서나 활성화 되어 있으나, G₂기에서 M기로의 이행을 특이하게 차단시키는 특성이 있다¹²⁾.

본 실험에서 관찰된 췌 외분비조직의 손상은 혈중 amylase 치의 감소와 더불어 streptozotocin 에 의한 변화를 잘 대변해 주고 있다. 즉 사립체의 미만성인 종창과 cristae 의 소실을 동반하면서 2차적으로 유리 리보솜의 증가를 보이고 있다. 유사한 변화는 각 장기에서도 관찰되고 있는 바,

Whiting⁵⁾등은 백서에 streptozotocin 75 mg/kg 을 투여하고 췌장 췌도에서의 변화를 관찰하였으며, 췌도내의 모세혈관 확장, β세포의 핵농축이 보이기 시작하였고 전자현미경적으로 사립체와 형질내세망의 변성을 일으키고, 시간이 경과함에 따라 β세포의 용해가 완전히 된 후, 거대탐식세포의 침윤이 나타난다고 하였다. 또한 Arison⁷⁾등의 연구에서는 이에 더불어 β세포괴립의 대부분이 없어진다고 보고하였다. 그리고 Kivisaari 의⁸⁾ 실험에서는 췌도의 괴사가 되기전 모세혈관망의 위축이 일어난다고 기술하였다.

Weil¹³⁾등은 백서에 streptozotocin 65 mg/kg 을 투여하고 3개월후부터 9개월까지 신장에서의 변화를 관찰하였는 바, 점진적으로 증가되는 맥관간 기질(mesangial matrix)의 증가, 맥관간내의 전자고밀도성물질의 침착 및 IgG 와 C₃의 침착을 보였고, 근위부 세뇨관의 병변은 3개월후부터 나타나기 시작했는데, 세뇨관상피세포 핵의 이탈과 세포질의 공포화등이었다. 부분적으로 세뇨관 상피 기저막은 비후되어 있었고, 전자현미경적으로 형질내세망의 확장, 사립체의 종창이 보였다. 이러한 소견을 기초로 Weil¹³⁾등은 당뇨병에 있어서 사구체 변화는 이차적인 변화로, 세뇨관 세포에서의 변화는 당뇨병과 streptozotocin 의 독성작용이 복합되어서 기인하는 것이라고 해석하였다.

Wilander¹⁴⁾는 Chinese hamster 에 streptozotocin 200 mg/kg 을 투여하여 실험적 당뇨병을 유발시키고 간에 대한 영향도 함께 관찰하였는데 24시간 이후에 지방소적의 침윤이 나타났으나 곧 소실되었으며, 3개월후에 50%의 실험동물에서 간세포핵의 이형화, 문맥부 담즙세관의 상피세포 증식을 관찰하였다. 또한 Feldman¹⁵⁾등은 백서에 65 mg/kg 을 투여하고 16주 후부터 간조직을 검색한 바, 9마리의 백서중 8마리에서 담관종이 발생하는 것을 관찰하였고 시간이 경과함에 따라 담관종의 부위 및 담관종의 정상 간부위에서 낭포형성이 되는 현상을 보고하였다.

실험동물에서 streptozotocin 이 당뇨병을 유발하는

작용은 췌장세포에서의 감소를 유발시키는데 기인하며 NAD의 감소는 전구물질의 섭취감소와 세포내 NAD생성의 감소에 의한다고 하였으며, 췌장에서의 이런 작용으로 인하여 nicotinamide와는 길항작용을 한다. 그러므로 외부에서 nicotinamide의 투여는 췌장세포 NAD의 methylation을 줄여 파괴상을 줄일 수 있으나 간 및 신장에서는 길항작용이 나타나지 않는다¹⁶⁻¹⁸⁾. 또한 Yamato¹⁹⁾등도 당뇨병의 유발기전이 췌도내 세포 DNA strand의 파괴→핵 속의 poly(ADP-ribose)의 자극→세포내 NAD의 감소→proinsulin생성의 장애나 같은 일련의 작용에 기인한다고 기술하였다. 그러나 본실험에서 관찰된 췌외분비세포의 변화만으로는 실험적 당뇨병에 의한 결과인지 또는 streptozotocin 자체의 변화인지에 대해서는 밝히기 어렵다.

즉 streptozotocin으로 유발된 실험적 당뇨병에서의 췌서체장의 분비선에 대한 영향은 streptozotocin이 췌장 외분비세포에 미치는 일차적인 영향과 insulin 결핍성 당뇨병에 의한 영향으로 크게 대별된다.

Otsuki²⁰⁾등은 streptozotocin 75 mg/kg을 투여한 백서에서 15~19일후 췌장을 분리하여 췌장내의 효소측정 및 cholecystokinin에 대한 반응을 연구한 바, amylase, ribonuclease 등의 효소가 현저히 감소하였으며, cholecystokinin에 대한 반응도 감소하였다. 그러나, 외부에서 insulin을 투여하고 같은 실험을 반복한 바 정상으로 회복되는 양상을 보여 당뇨병에 있어서의 췌장 외분비세포의 기능저하는 insulin 결핍에 의한 것이라 생각하였다. Gepts²⁰⁾가 조사한 약년성 당뇨병에서의 외분비선의 형태학적 변화는 췌도주위의 외분비선에서 염증세포의 침윤이 보이고 췌선자체가 위축되어 있으며 지방침윤이 동반된다고 하였다.

Hansson²¹⁾은 췌장선세포의 기능저하는 insulin이 선세포에 대한 자극효과가 결여되기 때문이며, 특히 췌도주위의 외분비선에서 심하기 때문이라고 하였다. 그러나, Palla²²⁾등은 백서에서 amylase형성에 insulin이 중대한 영향을 미치나 그 기전은 insulin 결핍이 직접적인 원인은 아닐 것이라고 시사하였다.

그러나 본 실험군 중 췌도의 변화가 미약함에도 불구하고 외분비선 세포의 각종 형태학적 변화가 현저하였던 예가 흔제함으로서, streptozotocin에 의한 췌외분비선에 미치는 효과는 insulin 결핍성 당뇨병의 이차적인 영향만이 아닐 것으로 추정된다.

Chedid²³⁾등은 전자현미경적으로 간세포에서 관찰되는 거대한 사립체에 대하여 연구한 바, 이러한 사립체의 증대는 종창에 의한 것과 사립체기질에 과립이 침

착됨에 의한 것으로 크게 대별하였고 사립체의 종창은 사립체의 호흡기전 장애에 기인한다고 하였으며 특히 oxydative phosphorylation의 반복저해로 기인한다고 기술하였다. 또한 이를 유발시키는 원인중 화학적 손상도 그 하나이며, 예로써 cuprizon, lead, cortisone, diethyldithiocarbamate, glycerin, phosphate, ethidium bromide 등이 포함된다고 하였다.

본 실험 즉 백서에 streptozotocin 50mg/kg을 투여하여 실험적 당뇨병을 유발시킨 후 췌장 선세포에 발생한 사립체의 종창도 Chedid 등의 연구와 비슷한 기전, 즉 NAD system에 의한 oxydative phosphorylation의 반복 저해로 사립체의 호흡장애로 유발되었으리라고 사료되며 이의 진전으로 cristae의 소실, 경계연의 불분명화가 뚜렷해지고 지방소적의 출현과 함께 광학현미경소견상 세포질내 0.5~1.0 μ 정도 크기의 공포로 나타나는 것으로 사료되었다. 또한 이러한 형태학적 변화는 기능적으로도 장애를 일으켜 혈중 amylase의 농도저하에 관여하였을 것이라고 생각되었다.

한편 본 실험군에서 관찰된 centroacinar cell의 밀도변동에 대해서 기능적 의의를 부여하기는 곤란하다. 비록 통계적으로는 유의하지 않았으나 대조군에 비해 centroacinar cell의 밀도가 상대적으로 높아졌으며, 이를 분비기능저하에 대한 대상성 재생과정의 표현으로 이해하는 데는 Pour와 Wilson²⁴⁾의 연구가 부분적으로 뒷받침하고 있다. 즉 그들은 BOP(N-nitrosobis-2-oxypropyl amine)등의 투여에 의하여 발생한 췌장의 실험적 종양의 주위에서 centroacinar cell의 증식이 뚜렷이 관찰되었고, 이 세포들은 성숙된 분비선 세포로 진행되는 바 이 원인은 분비선의 변성 및 괴사가 centroacinar cell의 증식으로 대체되는 재생과정의 일부로 생각하였던 것이다. 그러나 이를 확인하기 위해서는 보다 강력한 외분비선의 손상을 이르고 그 재생과정을 경시적으로 관찰할 필요가 있다고 사료된다.

결 론

체중 1 kg 당 streptozotocin 50 mg을 백서에 투여하고 15일, 45일, 90일에 걸쳐 췌장선세포에 미치는 영향을 광학 및 전자현미경검사 그리고 혈중 amylase 농도와 혈당치를 검사하고 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 혈당은 15일, 90일에 400 mg/dl 이상, 45일에 757.5 mg/dl \pm 71.11(정상대조군: 117.0 mg/dl \pm 13.22)로 심한 당뇨병이 유발되었다.

2) 혈중 amylase 농도는 45일이 경과한 7마리에서

621.1±76.14 IU(정상대조군 : 750 mg/dl±71.24)를 보여 정상대조군보다 저하되었으며 통계적으로 유의하였다.

3) 광학현미경상 수많은 지방소체 및 수직공포가 외분비세포의 세포질에 충만되어 있었다.

4) 전자현미경적 소견으로 사립체의 종대 및 cristae의 소실, 경계연의 불분명화를 보였고, 유리 리보솜의 증가, zymogen 과립의 감소를 나타내었다.

이상의 결과로 미루어 streptozotocin 50 mg/kg의 투여는 췌장 외분비세포의 기능적 및 형태학적 병변을 일으키며, 이는 아마도 streptozotocin 자체가 췌장 외분비세포의 사립체에 작용하여 생기는 화학적 손상의 일부라고 생각되었다.

REFERENCES

- 1) Stolinsky DC, Sadoff L, Braunwald J and Bateman JR: *Streptozotocin in the treatment of cancer; Phase II study. Cancer* 30:61-67, 1972
- 2) Adolphe AB, Glasofer ED, Troetel WM and Weiss AJ: *Preliminary pharmacokinetics of streptozotocin, an antineoplastic antibiotic. J Clin Pharm* 17:379-388, 1977
- 3) Rosenkranz HS and Carr HS: *Differences in the action of Nitromethylurea and streptozotocin. Cancer Res* 30:112-117, 1970
- 4) Schein PS: *1-methyl-1-nitrosourea and dialkylnitrosamine depression of nicotinamide adenine dinucleotide. Cancer Res* 29:1126-1232, 1969
- 5) Whiting PH, Middleton N, Thomas N and Hawthorne J: *Studies on a stable, mild diabetes induced by streptozotocin in rats. Br J Exp Path* 63:408-413, 1982
- 6) Bhuyan BK, Khentzel SL and Gray LG: *Tissue distribution of streptozotocin. (NSC-85998) Cancer Chemother. Rep* 58:157-165, 1974
- 7) Arison RN, Ciaccio EI, Glitzer MS, Cassaro JA and Pruss MP: *Light and electron microscopy of lesions in rats rendered diabetic with streptozotocin. Diabetes* 16:51-56, 1967
- 8) Kivisaari L: *The effect of experimental pancreatitis and diabetes on the microvasculature of the rat pancreas. Scand J Gastroenterol* 14:689-695, 1979
- 9) Otsuki M and Williams JA: *Effect of diabetes mellitus on the regulation of enzyme secretion by isolated rat pancreatic acini. J Clin Invest* 70:148-156, 1982
- 10) Herr RR, Jahnke HK and Argoudelis AD: *The structure of streptozotocin. J Am Chem Soc* 89:4808-4809, 1967
- 11) Bennett RA and Pegg AE: *Alkylation of DNA in rat tissues following administration of streptozotocin. Cancer Res* 41:2786-2790, 1981
- 12) Bhuyan BK: *The action of streptozotocin on mammalian cells. Cancer Res* 30:2017-2023, 1970
- 13) Weil R, Nozawa M, Kossa M, Weber C, Reemtsma K and McIntosh R: *The kidney in streptozotocin diabetic rats. Arch Pathol Lab Med* 100:37-49, 1976
- 14) Wilander E: *Streptozotocin-diabetes in Chinese hamster; long term effect on light microscopic structure of the pancreatic islet tissue, liver and kidney. Acta Pathol Microbiol Scand(A)* 82:767-772, 1974
- 15) Feldman S, Scharp D, Hirshberg G, Dodi G, Ballinger W and Lacy P: *Streptozotocin-induced liver tumors. Transplantation* 24:153-154, 1977
- 16) Dulin WE and Wyse BM: *Studies on the ability of compounds to diabetogenic activity of streptozotocin. Diabetes* 18:459-466, 1967
- 17) Schein PS, Cooney DA and Vernon ML: *The use of nicotinamide to modify the toxicity of streptozotocin diabetes without loss of antitumor activity. Cancer Res* 27:2324-2332, 1967
- 18) Schein PS, Cooney DA and McMenamin MG: *Streptozotocin diabetes-fuethers studies on the mechanism of depression of nicotinamide adenine dinucleotide concentrations in mouse pancreatic islets and liver. Biochem Pharmacol* 22:2625-2631, 1973
- 19) Yamato H, Uchigata Y and Okamoto H: *DNA*

- strand breaks in pancreatic islets by in vivo administration of alloxan or streptozotocin. Biochem Biophys Res Com 103:1014-1020, 1981*
- 20) Gepts W: *Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. Diabetes 14:619-633, 1965*
- 21) Hansson E: *The formation of pancreatic juice proteins studied with labelled amino acids. Acta Physiol Scand 46 Suppl 161, 1-99, 1959*
- 22) Palla JC, Abdeljli A and Desneulle P: *Effect of insulin on the rate of biosynthesis of pancreatic enzymes. Gut 9:254, 1968*
- 23) Chedid A, Jao W and Port J: *Megamitochondria in hepatic and renal disease. Am J Gastroenterol 73:319-324, 1980*
- 24) Pour PM and Wilson RB: *Experimental tumors of the pancreas. Tumors of the pancreas 37-158, 1980, Williams and Wilkins Baltimore, London*

= Abstract =

Ultrastructural Study on Streptozotocin-induced Pancreatic Acinar Injury in Rats

Hyung Sik Shin, M.D., Seong Hoe Park, M.D.
and Yong Il Kim, M.D.

*Department of Pathology, College of Medicine,
Seoul National University, Seoul, Korea*

Experimental diabetes was produced in Sprague-Dawley rats by single dose of intraperitoneal injection of streptozotocin, 50mg/kg and sacrificed on the 15 th, 45 th, and 90 th day. Blood glucose levels were 400 mg/dl in all groups(normal control:

120 mg/dl) and serum amylase level of a group after 45 days was 621.1 IU of average, whereas 750.5 IU in normal control group.

The cytoplasm of pancreatic acinar cells were closely packed with minute hydropic vacuoles and numerous fat globules, measuring 0.5~1.0 μ in diameter. Electron microscopic findings represented mitochondrial swelling with loss of cristae and indistinct outlines. Populations of free ribosome were increased, but the zymogen granules were reduced than those of control group. The above findings support that streptozotocin induces acinar cell injury in part through the direct chemical toxicity on mitochondria.