

# 사람 췌장의 내분비세포 발달에 관한 형태학적 및 면역조직화학적 연구

서울대학교 의과대학 병리학교실

조 정 희 · 지 제 근

## 서 론

췌장은 타 장기와는 달리 그 기원을 같이하는 내분비선부와 외분비선부를 같이 갖고 있는 혼합선이다. 특히 췌도는 insulin, glucagon, somatostatin, pancreatic polypeptide 등 여러 호르몬을 분비하는 내분비선을 구성한다. 현재까지 포유동물의 췌장에서 췌도의 기원과 췌도 세포의 출현시기에 관한 연구<sup>1)</sup> 및 흰쥐 췌도의 미세구조와 호르몬 분비 그리고 각 호르몬 세포의 위치, 작용, 발육형태<sup>2)</sup> 등이 상세히 관찰되어 왔다. 또한 췌도 발육에 관하여는 Pearce<sup>3)</sup>, Liu와 Potter<sup>4)</sup>, 김동주등<sup>5)</sup>, 및 이원복과 김동창<sup>6,7)</sup> 등이 췌장의 기원, 췌도 세포의 출현시기 및 췌도 세포의 구성비율 등을 밝혔다. 그러나 아직도 학자에 따라서는 이에 대한 의견이 다양한 상태에 있다.

따라서 저자는 한국인 배아 및 태아의 췌장을 재료로 면역조직화학을 병용하여 췌도 세포의 기원, 출현시기 및 태아 췌도의 발생 과정과 mantle 췌도의 구성세포 비율 등을 연구하여 췌장 내분비세포의 초기 병적 변화의 이해에 기초되는 자료로 제공하고자 한다.

## 재료 및 방법

### 1 연구 재료

태령 제 3주에서 태령 제 40주에 이르는 태아 123예의 한국인 태아의 췌장을 연구 재료로 하였으며 태령은 태아의 정둔장과 체중을 측정하고 이명복<sup>8)</sup>과 Streeter 연령군<sup>9,10)</sup>의 기준에 따라 태령(주)을 결정하였다(Table

1).

### 2. 연구 방법

연구대상에 대한 형태학적 관찰은 총 123예의 제작된 헤마톡실린-에 오신 염색 슬라이드를 광학현미경으로 관찰하였다.

면역조직화학법은 총 123예중 34예의 파라핀 포매 조직을 이용하여 4 μm 두께의 절편을 얻어 토끼에서 만든 1차 항체 혈청 antiinsulin, antiglucagon, antisomatostatin (Biogenex Laboratories)으로 peroxidase-antiperoxidase 방법을 이용하여 염색후 관찰 하였다. 대조 표본은 정상인 성인 췌도 조직을 이용하여 같은 방법으로 염색하였다.

췌도의 크기 측정 : 각 태령별로 염색된 조직의 400 X 배율 아래서 무작위로 5개 부위를 선택하여 췌도를 계수하고 최대 직경을 측정하여 낸 평균치를 그 주의 췌도 크기로 간주하였다.

Table 1. Age and number of collected embryo and fetuses

Gestation Age(wks)	CR length (cm)	No. of PAP staining cases	done in
3-4	0.2-0.6	3	0
5-8	0.7-2.2	6	1
9-12	3.7-6.2	7	6
13-16	8.0-11.5	5	1
17-20	13.0-16.0	11	1
21-24	17.0-21.0	22	1
25-28	22.0-25.0	20	6
29-32	26.0-28.0	19	4
33-36	29.0	18	6
37-40	33.0-37.0	12	3
Total		123	34

\*본 논문은 대한병리학회 제40차 추계 학술대회(1988, 10. 20)에 구연으로 발표되었음.

Mantle 세포의 비율 : 면역조직화학법으로 염색된 조직을 400 X 배율 아래서 그 태령의 평균 세포 크기에 해당하는 원시 세포 및 mantle 세포를 선택하여 전세포를 계수하고 각 항체에 양성으로 반응한 세포를 다시 계수하여 그 세포의 비율을 산출하였다.

## 결 과

### 1. 세포 내분비세포의 기원

세포 내분비 세포는 태령 제 10주에 원시세포관 상피세

포 사이에서 처음 출현하였다. 처음 출현시 alpha 세포는 23개로 췌장 전반부에 흩어져 있었고(Fig. 1), beta 세포는 3개, delta 세포는 1개로 그 수의 차이는 현저했으나 동시 출현하였다. 이들 세포는 핵이 크고 둥글고 수포성이며 세포질이 투명하여 헤마톡실린-에오신 염색으로는 원시세포관 세포와 구별이 어려웠다.

### 2. 세포의 발육

태령 제 11주에 원시 세포가 원시 세포관에 인접하여 처

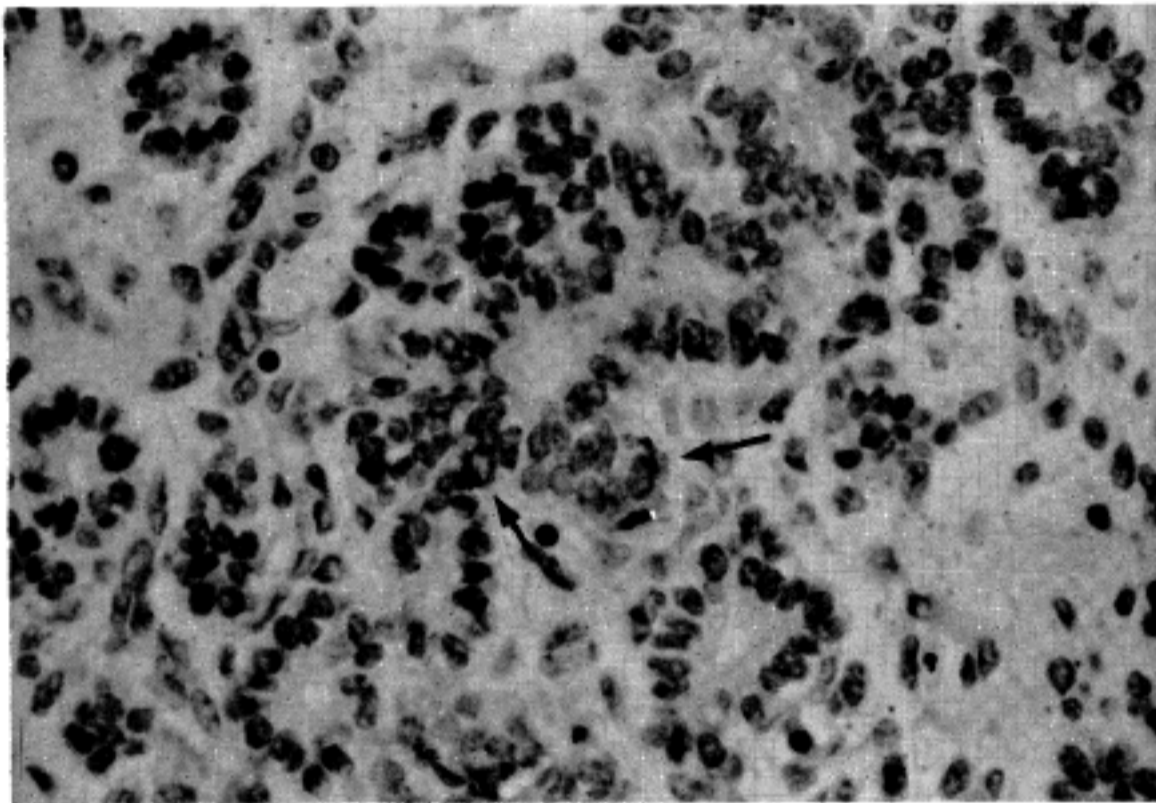


Fig. 1. The glucagon positive cells (arrow) are first appeared between the ductal cells at 10 weeks gestation. PAP staining (x400).

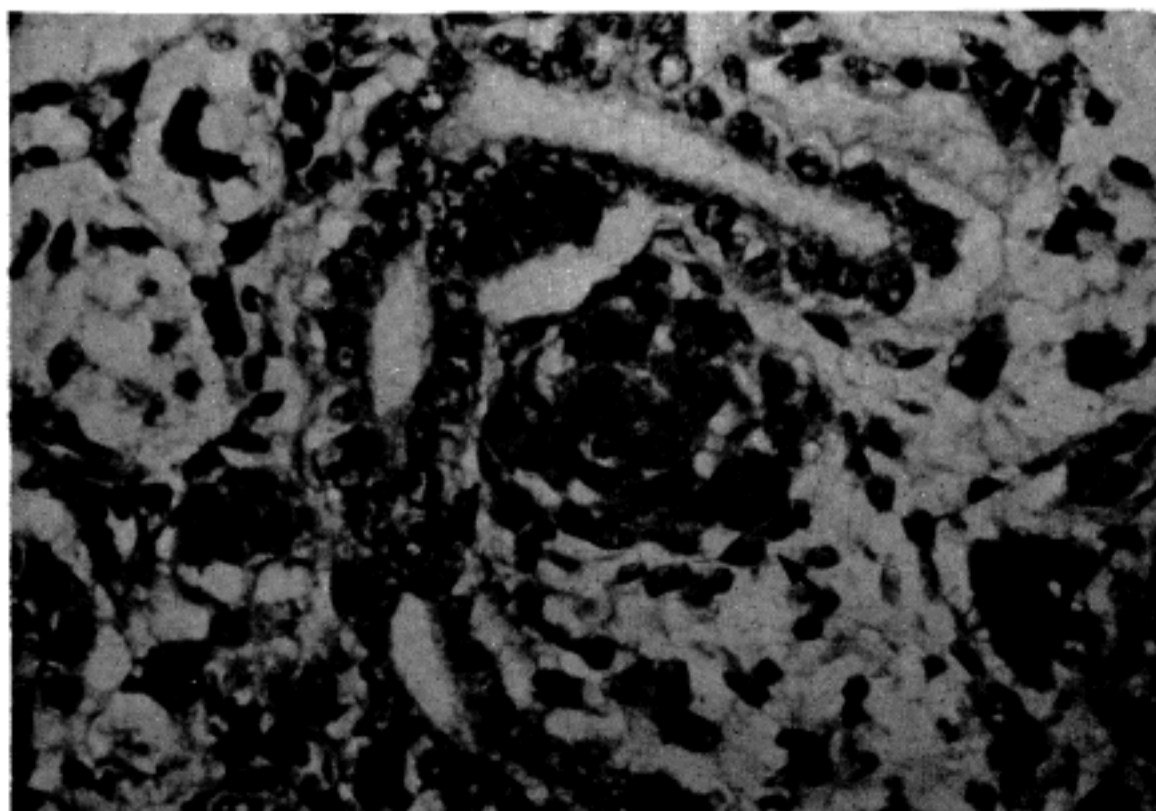


Fig. 2. The primitive islet (arrow) is first appeared at 11 weeks gestation. H&E staining (x400).

음 출현하였다(Fig. 2). 이들은 4개 이상의 세포에 의해 선상 또는 군집(cluster)으로 이루어져 주위 실질 세포에 의해 둘러싸여 있었고 췌도내에 모세혈관망이 출현하기 시작하였다. 구성하는 세포는 세포질의 호산성이 증가되어 헤마톡실린-에오신 염색으로도 주변의 원시췌관 세포와 구별이 가능 했으며 주로 alpha 세포와 beta 세포가 혼합되어 있었고 delta 세포도 드물게 산재해 있었다. 또한 이 시기에는 세포분열의 소견도 현저했다. 이러한 원시췌도는 태령 16주 이전까지 그 크기와 세포수에 있어서 증가를 보였으며, 태령 17주 이후에는 mantle췌도, "동질"췌도 및 극성췌도와 같은 새로운 형태의 췌도가 출현하였다(Table 2). 이들은 원시 췌도에 비해 현저하게 크고 구성 세포들의 분포가 특이하였다. Mantle 췌도는 중심부의 beta 세포와 주변부의 alpha 및 delta

세포로 구성되었고, 동질세포는 어느 한 종류의 세포로만 이루어진 양상을 보였다(Fig. 3). 이 3가지 형태의 췌

Table 3. Maximum mean diameter of fetal islets during development

Gestation Age (months)	No of cases tested	Mean (um) dia of islet	Standard Deviation
3	2	64.5	7.7
4	4	72.7	3.8
5	4	114.0	4.3
6	4	117.7	16.5
7	4	109.2	15.4
8	4	107.2	25.0
9	4	130.0	26.1
10	4	138.2	5.8

Table 2. Four types of fetal pancreatic islets during development

	Primitive islet	"Homologous" islet	Bipolar islet	Mantle islet
Time of appearance	11th wk	17th wk	17th wk	17th wk
Size (maximum diameter)	68 ± 5 μm		119 ± 15 μm	
Location	nearest the primitive duct	periductal, intralobula and interlobular		
Arrangement	stands or clusters of mixed endocrine cells	pure A and D or B cells	eccentric A and D cell and basal B cells	central core of B cell and shell of A and D cell
Fate through fetal life	growing to mantle	persistent to 40 weeks gestation		

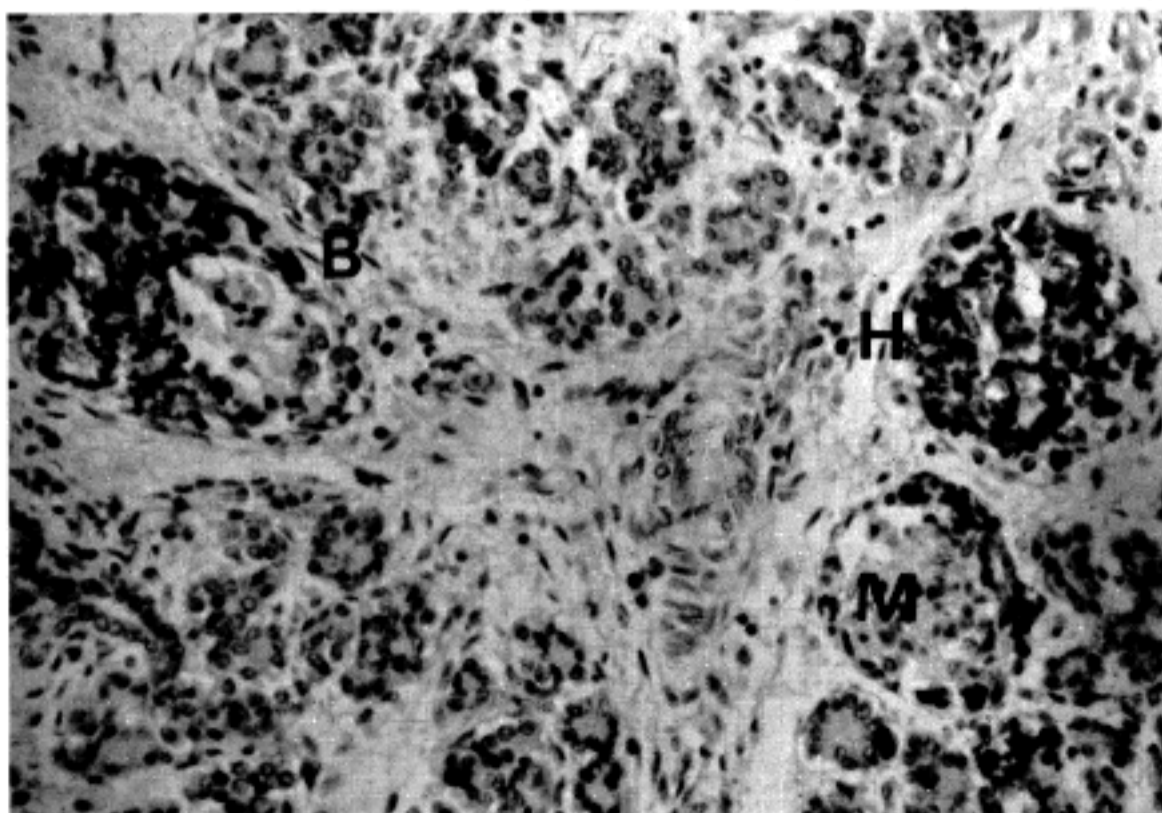


Fig. 3. Three types of fetal islets found at 21 weeks gestation. Glucagon PAP staining (x200). M; mantle islet B; bipolar islet H; "homologous" islet

도는 태령 40주까지 존재 하였다.

췌도의 크기는 태령 16주 이전에는 장경이 70  $\mu\text{m}$  전 후이다가 태령 17주이후 급격한 성장을 보여 태령중기와 말기에는 평균 약 113  $\mu\text{m}$  및 125  $\mu\text{m}$ 의 크기를 보였다 (Table 3). 위의 3가지의 태아 췌도는 헤마톡실린-에오신 염색하에서도 2가지 세포로 구성되어 있음을 볼 수 있었다. 그중 한가지는 장경이 4-8  $\mu\text{m}$ 인 작고 진한 세포로서 주로 mantle췌도의 주변부에 위치하며 면역조직 화학법으로 alpha세포와 delta세포로 구성되어 있었고, 다른 한 가지는 장경이 8-16  $\mu\text{m}$ 인 크고 다각형의 세포로서 mantle췌도의 중심부를 이루는 beta세포였다 (Table 4, Fig. 4).

Table 4. Comparison of two cellular components in fetal pancreatic islets

	Small Dark Cell	Large Polygonal Cell
Size	4-8 $\mu\text{m}$	8-16 $\mu\text{m}$
Nucleus	hyperchromatic	slightly vesicular
Cytoplasm	scanty deeply eosinophilic granular	plump eosinophilic granular
Location in Mantle islets	mainly periphery	central core
Type of endocrine Cell	A and D cells	B cells

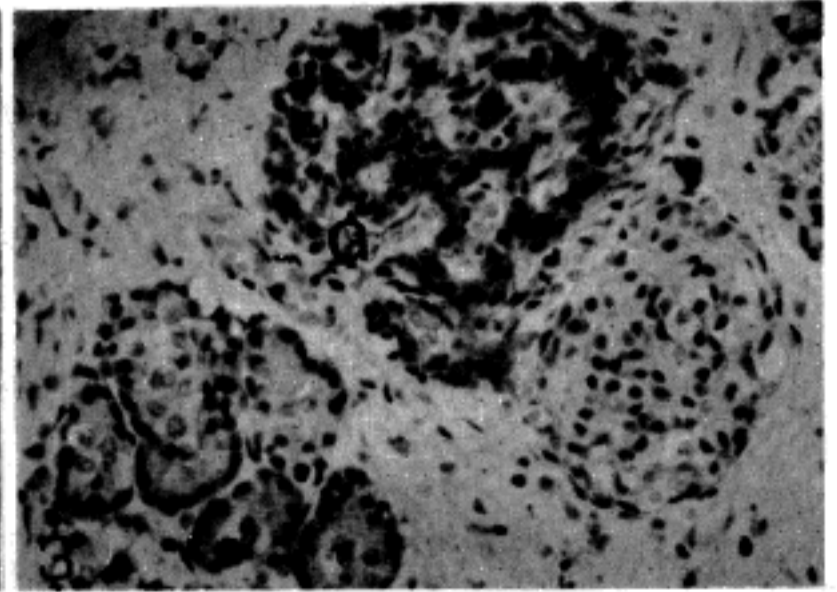
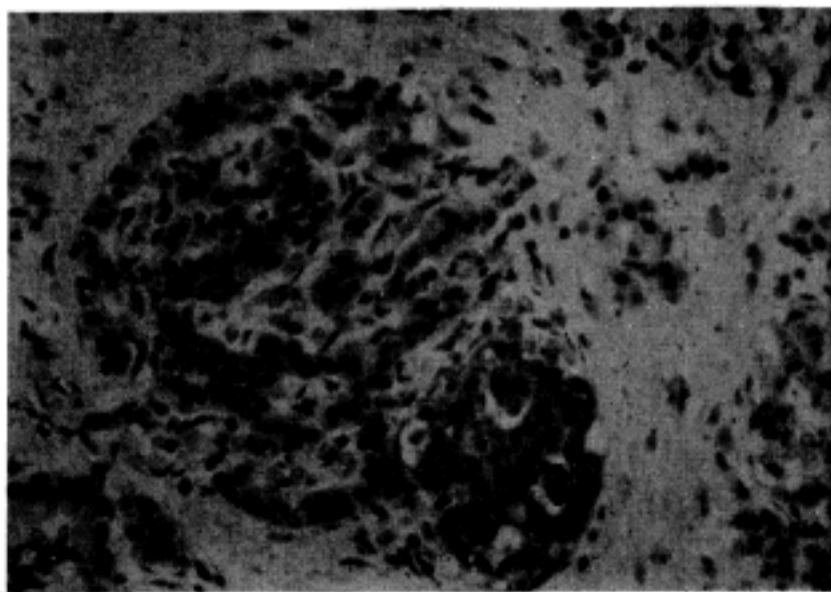
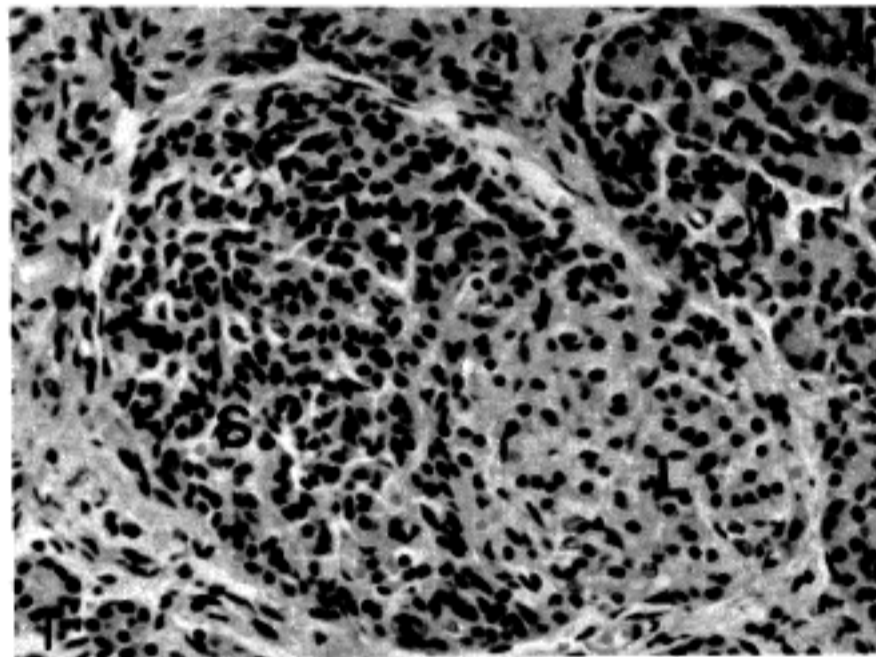


Fig 4. Two types of endocrine cells found at 32 weeks gestation (x200).  
 1. H&E staining (x400) S ; small cells L ; large cells  
 2. Insulin PAP staining (x400) (I)  
 3. Glucagon PAP staining (x400) (G)

Table 5. Temporal percentage of alpha, beta and delta cells in primitive and mantle islets during development

Month	A cell(%)	B cell(%)	D cell(%)	Term
3	37.3	41.3	13.4	1
4	37.9	47.8	19.5	2
5	37.9	42.4	34.9	2
6	33.3	38.0	22.4	2
7	35.2	47.9	13.9	3
8	39.0	44.7	27.9	3
9	23.9	60.4	12.3	3
10	18.9	57.5	16.1	3
Mean ± SD	32.2 ± 7.1	47.5 ± 7.8	20.0 ± 7.9	

(P < 0.05)

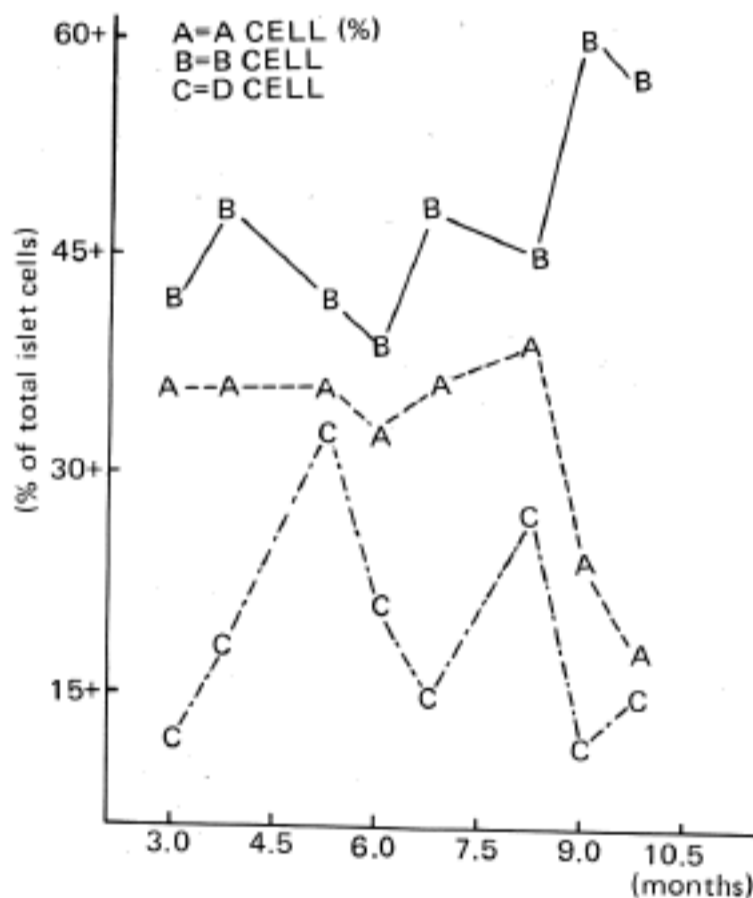


Fig. 5. Comparison of percentage of alpha, beta and delta cells in primitive and mantle islets during development.

## 2. Mantle 췌도 세포의 비율

태아 췌도는 그 크기에 있어서 차이가 심하고 또한 췌도의 종류에 따라서 구성하는 세포의 비율에 현저한 차이를 보였다. 그러나 태아 췌도의 가장 특징적인 형태인 mantle 췌도내의 세포비율을 통해 내분비세포의 시기에

다른 구성비율의 차이를 알아 보기 위하여 PAP 방법으로 alpha, beta, delta 세포를 각각 표지하였던 바 그 결과는 다음과 같다.

Mantle 췌도 세포의 태령 월별 구성비율은 표 5와 같다. Alpha 세포는 태령 3개월에 37.3%로, beta 세포 41.3%보다 약간 낮은비율을 보였으며 (Table 5), 태령 중기까지도 alpha 세포는 비슷한 비율을 차지 하였으나 태령 말기에는 평균 29.2%로서 태령이 증가함에 따라 감소하였다 ( $p < 0.05$ ). Delta 세포는 태령 3개월에 13.4%를 차지하다가 태령 중기에는 25.6%로 증가하였으며 태령 말기에는 17.6%로 다시 감소하는 소견을 보였다 ( $p < 0.05$ ). 태생 초기와 중기에는 alpha 세포와 beta 세포 변화는 완만하였으나 delta 세포가 증가하는 양상을 보였으며 태생 말기에는 beta 세포 비율이 alpha 세포와 delta 세포의 감소 비율 만큼 증가하였다 (Table 1, Fig. 6).

## 고 찰

췌도 내분비세포의 기원 및 출현시기에 관한 연구들을 보면 alpha 세포는 8~9주, delta 세포는 9~10주 그리고 beta 세포는 11주에 출현한다고 되어있다<sup>5,11</sup>. 그러나 본 연구에서는 이제까지 보고된바와는 다르게 태령 10주에 3가지 내분비세포가 동시 출현하였고 alpha, beta 및 delta 세포의 비율은 23:3:1개 였다. 이 시기에 내분비세포는 원시 췌관세포 사이에 끼여서 존재하여 면역조직화학적 염색을 하지 아니하고는 구별이 불가능 했으며, 11주 이후에야 세포질의 호염성 증가로 구별이 되었다. 또한 이러한 췌도 세포중 일부는 태생 초기부터 선포와 원시 췌관상피에 단독 췌도세포로 개재되어 있고 태생 말기에는 선포세포사이에서 주로 관찰되었다. 이러한 사실은 췌장암이나 췌도 세포종(Nesidioblastosis)을 가진 췌장의 도관 상피세포 주변에서 단독 췌도 세포가 출현한다는 사실과 함께 췌도 세포의 기원이<sup>14</sup> 과거 주장된 신경색기원<sup>12,13</sup> 보다는 원시 췌관 세포에서 기원함을 시사한다<sup>21</sup>.

태아 췌장에는 특징적인 4가지 형태의 췌도가 있다. 이중 원시 췌도는 태령 11주에 원시 췌관 부근에 출현하여 주로 alpha 및 beta 세포가 혼합된 선상 또는 군상 배열을 보였고 성장하면서 크기의 증가와 더불어 alpha 세포와 beta 세포가 서로 다른 비율로 증식하여 17주 이후

특징적인 3가지 형태의 췌도, 즉 mantle 췌도, “동질” 췌도 및 극성 췌도를 형성한다. 이들은 출현시기나 분포 지역 및 크기에 있어서 유사하고 단지 그 구성하는 세포가 어떤 분포를 하느냐에 따른 형태학적 차이를 보여주고 있다. 즉 극성 췌도는, 그 주변에 두 췌도가 juxtaposition을 취하고 있거나 capsule을 사이에 두고 융합된 췌도들이 관찰되는 것으로 보아, 서로 다른 종류의 세포로 이루어진 동질성 췌도가 융합하여 형성된 것으로 생각된다. 또한 mantle 췌도로 융합후 극성 췌도에서 두부 (cap zone)가 이동하여 변연부를 형성하는 것으로 여겨져 극성, “동질” 및 mantle 췌도들은 같은 세대의 다른 형태학적 아류로 여겨진다. 그러나 초기 췌도가 내분비 세포의 혼합으로 이루어지고 췌관에서 태생 초기 이후로 계속적인 내분비세포를 볼 수 있었던 점으로 미루어 원시 췌도내에서 내분비세포들이 서로 다른 비율로 증식한 결과로 생각할 수도 있다. Lui 및 Potter<sup>14</sup> 등은 태생기 췌도를 2세대로 나누어 제 1세대가 mantle 췌도를 형성하나 4개월 이후 퇴화되고 다시 성인 췌도 형태의 2세대 췌도가 출현한다고 하였다. 그외에도 pearce<sup>15</sup>, 와 Robb<sup>16</sup> 등이 여러 종류의 췌도를 주장한 바 있다. 본 연구에서는 원시 췌도가 퇴화되는 양상은 관찰할 수 없었고 태생 말기까지 mantle 췌도가 존재함으로써 태생기 췌도의 가장 특징적인 형태를 보여주는 것으로 생각된다.

헤마톡실린-에오신 염색으로는 alpha 및 beta 세포의 구별이 불가능하다는 과거의 보고<sup>14</sup>와는 달리 본 연구에서는 태생기 췌도들이 특징적인 2가지 종류의 세포로 이루어짐을 발견하였다. 즉 면역세포화학적으로 glucagon 및 somatostatin 분비과립을 갖는 세포는 작고 진하였으며 insulin 분비 과립을 함유한 세포는 세포질이 풍부한 대형세포였다. Orci 및 Unger<sup>16</sup>는 조류에서 alpha 세포가 풍부한 췌도를 “dark islets”이라 표현하는등, 이 두 세포가 헤마톡실린-에오신 염색으로도 식별가능함을 간접적으로 시사하고 있다. 따라서 내분비 세포가 처음 출현할 때와 원시 췌도내에서는 같은 형태를 보이다가 태생 중기이후 2가지 형태로 나타나는 것은 태생 중기에 특이적인 분화가 이루어짐을 시사한다.

본 연구에서 태생기 췌도의 크기를 측정해 본 결과 태생 3~4개월에 70  $\mu\text{m}$  전후이다가 태생 5개월이후에는 100  $\mu\text{m}$  이상의 비교적 일정한 크기를 보였고 태생 말기에 138  $\mu\text{m}$ 으로 가장 큰 크기를 보였다. Van Assche<sup>17</sup> 는 태령 24주이후 췌도가 차지하는 면적비율이 비교적

일정하다고 보고하였고 이원복 및 김동창<sup>18</sup>은 태령 중기부터 역시 일정한 면적 비율을 보인다고 하였다. 본 연구에서는 췌도의 면적 비율이 아닌 장경을 중심으로 측정하였으나 이들의 면적성장 양상과 비슷한 결과를 보였다. 따라서 췌도는 태생 중기에 현저히 성장함을 알 수 있었다. 태아 원시 췌도의 구성세포 비율은 alpha 세포가 37.3%, beta 세포 및 delta 세포가 41.3%, 13.4%로 beta 세포가 가장 높은 비율을 보였으나 alpha 세포와 근소한 차이를 보인 반면, delta 세포는 매우 낮은 비율을 보였다. 그러나 성인에 비하여 alpha와 delta 세포가 높은 비율을 보였고 beta 세포는 상대적으로 낮은 비율로 나타났다. 따라서 내분비세포 출현시 alpha 세포가 beta 세포 보다 7배이상의 수로 나타난 반면 원시 췌도에서는 beta 세포가 alpha 세포보다 많은 비율을 차지한 결과는 태생 초기부터 상대적으로 빠른 분화를 시사하나 본 연구에서는 재료의 제한성으로 확실한 근거의 제시는 어려웠다. 또한 태생 중기에 alpha 세포가 평균 36.4% beta와 delta 세포가 각각 평균 42.7%, 25.6%로 원시 췌도에서 보다 현저한 delta 세포의 증가를 볼 수 있고 반면 alpha 세포는 약간 감소하는 양상을 보였다. 그러나 태생 말기에는 alpha 세포가 평균 29.3%, delta 세포가 평균 17.6%로 중기에 비해 현저한 감소를 보였으며 beta 세포는 평균 52.6%로 두 세포가 감소한 만큼 증가하였다.

Orci 및 Unger<sup>16</sup>는 성인 췌장에서 alpha와 delta 세포가 항상 변연부의 “이종세포부”(heterocellular region)를 형성하고 연소성 당뇨병 (juvenile diabetes) 이나 streptozotocin diabetic rats에서 alpha 세포가 증가시 delta 세포도 증가하는 점 등을 미루어 somatostatin이 glucagon 및 insulin 분비의 억제 작용을 나타내는 경우 beta 세포보다는 alpha 세포에 더 큰 영향을 미치고 아울러 alpha 세포가 beta 세포보다 delta 세포의 somatostatin 분비에 더 깊이 관여 할 것이라고 주장하였다. 본 연구에서도 alpha와 delta 세포가 태생기 동안 비슷한 성장양상을 보이고 헤마톡실린-에오신 염색하에서는 면역조직화학법에서와 같은 지역에 분포하는 점은 alpha와 delta 세포의 밀접한 연관성을 시사한다.

본 연구에 이용된 자료는 태생 5개월의 자료가 빈약하여 delta 세포가 중기에 증가한 이유를 설명하기가 어려웠으며 mantle 췌도 만의 세포 구성비율의 측정으로 단독 췌도 세포의 변화양상은 관찰하지 못했다. 또한 3

가지 다른 면역세포 염색을 시행함으로써 각각의 슬라이드 상의 췌도 세포의 수에 있어서 약간의 차이가 생겨 큰 표준편차를 보인 통계상의 어려움이 있었다.

## 결 론

췌도 내분비세포의 출현시기, 기원, 태아 췌도의 발육 및 특성 등을 규명하기 위하여, 태령 제 3주에서 제 40주에 이르는 한국인 배자 9예와 태아 114예를 포함한 총 123예를 대상으로 헤마톡실린-에오신염색 표본을 검색하고 그중 각 시기별로 34예를 선택하여 면역세포화학적 검색을 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 췌도 내분비세포는 원시 관상상피세포에서 기원하며 alpha, beta 및 delta 세포가 태령 10주에 동시 출현하였다.

2) 태생 초기의 원시 췌도는 태생 중기 이후 mantle 췌도, 극성 췌도 및 "동질" 췌도로 분화했으며 이들은 췌도내의 내분비세포가 다른 비율의 성장도를 보여 생성되거나 동질 췌도의 융합에 의해 이루어지는 형태학적 이유로 생각되며 태생 말기까지 존재한다.

3) 췌도 내분비세포는 헤마톡실린-에오신 염색하에서도 태생 중기 이후 glucagon 및 somatostatin을 분비하는 소형세포와 insulin을 분비하는 대형세포로 구별이 가능하다.

4) 태생 중기에 현저한 췌도 크기의 성장이 이루어졌고 ( $64\mu \rightarrow 113\mu$ ) 이는 각 내분비세포의 분화가 이 시기에 현저함을 나타낸다고 생각되었다.

5) 원시췌도 세포 구성비율은 alpha, beta 및 delta 세포순으로 37.3%, 41.3% 및 13.4%로 높은 alpha 및 delta 세포의 비율을 나타냈으며 태생 중기 및 말기의 mantle 췌도에서는 태령 증가에 따라 alpha 및 delta 세포는 감소하고(36.4%  $\rightarrow$  29.3%, 25.6%  $\rightarrow$  17.6%), beta 세포는 현저히 증가(42.7%  $\rightarrow$  52.6%)함을 보였다.

## 참 고 문 헌

1) Alumets JR.: Ontogeny of endocrine cells in porcine gut and pancreas. *Gastroenterology* 85:1359-1372, 1983

- 2) Erland sen SL, Parson JA, Burke JP: A modification of the unlabeled antibody enzyme method using heterologous antisera for the light microscopic and ultrastructural localization of insulin, glucagon, and growth hormon. *J Histochem Cytochem* 23:666-677, 1975
- 3) Pearse RM: The development of the island of Langerhans in the human embryo. *Amer J Anat* 2: 445-455, 1903
- 4) Liu HM, Potter EL: Development of the human pancreas. *Arch Path* 74:439-452, 1962
- 5) 김동주, 이원복, 라봉진: 사람 태아 췌장 발생에 관한 조직학적 연구. *중앙의대지* 6:569-578, 1981
- 6) 이원복, 김동창: 췌장 발육에 관한 연구. *중앙의대지* 6:351-360, 1981
- 7) 이원복, 김동창: 한국인 태아 췌장도 발육에 관한 면역조직화학적 연구. *중앙의대지* 9:479-489, 1984
- 8) 이명복: 한국인 태아의 발육에 관한 연구. *대한해부학회지* 8:73-109, 1975
- 9) 지제근, 김웅: 배아(Streeter 연령군 XIX)의 I예. *서울의대학술지* 25:609-618, 1984
- 10) 지제근, 정철원: 배아(Streeter 연령군 XXIII)의 I예. *서울의대학술지* 26:116-124, 1986
- 11) Like AA, Orci L: Embryogenesis of the human pancreatic islets: A light and electron microscopic study. *Diabetes* 21:511-534, 1972
- 12) Pearse AGE: The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone producing cells of the APUD series and the embryonic, physiologic and pathologic implication of the concept. *J Histochem cytochem* 17:303-313, 1969
- 13) Pieter RL, Rall LB, Phelps P, Rutter WJ: The neural crest and the origin of the insulin producing the other gastrointestinal hormone producing cells. *Science* 99:191-192, 1976
- 14) Heitz PU, Kasper M, Polak JM, Kloppel G: Pathology of the endocrine pancreas. *J Histochem Cytochem* 27:1401-1402, 1979
- 15) Robb P: The development of the islands of Langerhans in man. *Arch Dis Child* 36:229-235, 1961
- 16) Orci L, Unger RH: Functional subdivision of islets of Langerhans and possible rold of D cell. *Lancet* 2: 1243-1244, 1975
- 17) Van Assche FA: The fetal endocrine pancreas: A quantitative morphological approach. Thesis Katholieke Universitet Len-ven p 1-99, 1970

— Abstract —

**Development of Endocrine Cells of Human  
Pancreases: A Morphologic and  
Immunohistochemical Study**

Jung Hee Cho, M.D. and Je Geun Chi, M.D.

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

Pancreases from 123 human embryos and fetuses ranging from 3 weeks to 40 weeks of gestation age were studied. Thirty four cases were examined by immunohistochemical preparations to investigate the temporal development of the pancreatic islet particularly with reference of its origin, time of appearance and interrelation of various types of islet cells. Following results were made.

1) The endocrine cells and the acinar cells both originated from the primitive pancreatic duct cells.

2) Alpha, beta and delta cells began to appear almost

simultaneously at 10 weeks of gestation. A, B and D cells, in decreasing order of frequency, were all found in the entire areas of the pancreas.

3) Four types of fetal islets i.e., primitive, "homologous", bipolar and mantle, could be recognized during development. The latter 3 types first appeared simultaneously at 17 weeks of gestation. They continued to increase in size and number throughout the fetal life and constituted permanent islets.

4) Two types of islet cells could be distinguished with routine H&E staining after the second trimester.

5) The size of fetal pancreatic islets were rapidly increased between early (64  $\mu$ m) and mid-term (113  $\mu$ m). ( $p < 0.05$ )

6) The primitive islets were composed of 37.3% of alpha cells, 41.3% of beta cells and 13.4% of delta cells. At mid-term the mantle islets were composed of 36.4% of alpha cell, 42.7% of beta cell and 25.6% of delta cell. At term beta cell was higher value (52.6%) than alpha cell (29.3%) and delta cell (17.6%) ( $p < 0.05$ ).

---

**Key Words:** Pancreatic islet, Development, Pancreas