

사람 태아 췌장의 외분비와 내분비 세포에 관한 전자현미경적 및 면역조직화학적 연구

동국대학교 의과대학 병리학교실 및 서울대학교 의과대학 병리학교실*

김 정 란 · 지 제 근* · 조 정 희*

Ultrastructural and Immunohistochemical Investigations of Exocrine and Endocrine Cells in Fetal Human Pancreas

Jung Ran Kim, M.D., Je G. Chi, M.D.* and Jung Hee Cho, M.D.*

Department of Pathology, College of Medicine, Dong Guk University
and Seoul National University*

The pancreas consists of two types of tissue arising from same primitive cells, but with entirely different functions. Although the adult human pancreas and fetal islet tissue have been the subject of numerous electron microscopic studies, little is known of the ultrastructure of the developing human exocrine pancreas. The purpose of the current study is to investigate development of endo and exocrine of pancreas, especially during the middle trimester of human fetal life, which is the period of acinar cell maturation.

Fresh autopsy specimens of pancreas, taken from 15 human fetuses at the 12th(n=2), 13~16th(n=5), 17~20th(n=4), 21~24th(n=2) and 25~28th(n=2) weeks of gestation, were studied electron microscopically, and immunohistochemically. Antisera against insulin, somatostatin, glucagon, pancreatic polypeptide and gastrin, were used for immunohistochemistry.

By the 12th week, primitive exocrine acini were identified and these were matured rapidly in the next 6 weeks. At the 17th week stage, ultrastructural examination revealed atypical zymogen granules in the acinar cells. These became progressively less numerous in the 21~28 week period when classical zymogen granules increased upto the level of adult stage. All the endocrine cells were found at the 12th week, forming primitive or mature islets. The relative ratio of endocrine cells at the 12th week was about 35.4%, 24.9%, 39.8%, 0.5% for A, B, D & PP cell, respectively. But at the 25th to 28th week of development, the relative numbers of A and D cells decreased somewhat, whereas those of the B cells increased. The PP cells were constant.

The G cells were found at the 12th week of fetal period, which appeared through out the observation period. (Korean J Pathol 1995; 29: 286-295)

Key Words: Development, Pancreas, Ultrastructure, Immunohistochemical, Gastrin

접 수: 1994년 9월 23일, 게재승인: 1994년 11월 2일
주 소: 경주시 석장동 1090-1번지, 우편번호 780-350
동국대학교 경주병원 해부병리과, 김정란

서 론

췌장은 다른 기관과는 달리 기능이 전혀 다른 외분비선과 내분비선으로 구성된 혼합분비선으로 이들의 기원에 대한 논란이 계속되고 있으며 많은 학자들이 각종 포유동물과 사람의 태아 췌장을 재료로 하여, 췌장의 발달과정을 관찰 보고하고 있다¹⁻⁸. 그 중 포유동물의 췌장에서 췌도의 기원과 췌도세포의 출현시기 및 췌도세포의 구성 비율 등은 Liu와 Potter⁴, Pearce⁹, 김동주 등¹⁰, 이원복과 김동창¹¹ 및 조정희와 지제근 등¹²에 의해 상세히 연구되어 왔다. 또 Munger¹³, Pelletier¹⁴, Bergstrom 등¹⁵이 성숙한 췌도를 관찰하였고 Bjökman 등⁵, Like와 Orci⁷, Wellmann 등¹⁶ 및 Hahn 등¹⁷이 췌도세포들의 구조와 발생시기를 관찰하였다. 그러나 태아 췌장의 외분비부의 미세구조는 Parsa 등⁶, Laitio 등¹⁸ 및 이원복 등¹⁹이 소수의 논문에서 극히 제한된 예를 관찰 보고하고 있을 뿐 발달과정에 있는 췌장에서의 외분비선의 미세구조는 거의 알려진 것이 없다. 근래에 성인 및 소아에서 발생하는 췌장의 각종 질병의 진단 및 발생기원 등을 연구하는데 전자현미경 또는 면역조직화학 기법을 활용하고 있으나 형태학적인 자료 미비로 각종 연구에 어려운 점이 많다.

본 연구는 한국인 태아의 췌장을 재료로 선포세포의 성숙시기인 태령 12주에서 28주에 이르는 태아 15예를 대상으로 전자현미경을 이용하여 미세구조를 관찰하고 신선조직의 동결절편에 대한 면역조직화학법을 병용하여 선포세포와 췌도의 발달과정을 관찰하여, 발달과정중의 외분비 및 내분비세포의 미세구조와 분비과립이 형태학적으로 성인과 어떻게 다른가를 관찰하여 성인 및 소아에서 발생하는 췌장의 각종 질병의 진단 및 발생기원 등을 연구하는데 기초가 되는 자료를 제공하고자 한다.

재료 및 방법

1. 연구재료

외관상으로 정상이라고 판단되는 태령 12주에서 태령 28주에 이르는 15예의 한국인 태아를 연구 자료로 하였으며 이때 태령의 판정은 태아의 정둔장(crown rump)과 좌족장(left foot length)의 길이를 기준으로하여 이명복(1975)의 기준에 따라 태령(주)을 결정하였다.

2. 연구 방법

1) 전자현미경 관찰: 전자현미경 관찰을 하기 위하여 췌장을 적출한 후 세절하고 4°C에서 3% glutaraldehyde 용액에 고정한 다음 1% Osmium tetroxide 용액에 후고정하였다. Ethanol과 propylene oxide로 탈수하고 Epon 812에 포매하여 60-90nm로 초박절편을 만들고 uranyl acetate와 lead citrate로 이중염색을 시행한 다음 Hitachi H-600-3 투과전자현미경으로 관찰하였다.

2) 면역조직화학적 염색: 면역 조직화학법은 췌장을 적출한 후 급속냉동한 다음 냉동박절기로 4 μm 두께의 연속 절편을 만든 후 실온에 60분간 말린 다음 avidin biotin complex 방법을 이용하였다. 일차 항체는 rabbit-antihuman insulin, glucagon, somatostatin, pancreatic polypeptide(PP), gastrin(DAKO사)을 사용하였다.

3) 외분비 및 내분비의 면적 비율: 췌장의 외분비 및 내분비의 면적 비율은 point counting 방법(lennox, 1975)에 의해 산출하였다. 염색된 조직절편은 ×200 배율 아래에서 접안렌즈에 121개의 점을 가진 접안격자를 장치하고 조직을 각 체도, 선포 그리고 미분화 세포로 나누어 최소 1,000개 이상을 계수하였다. 췌장 외분비부의 면적 비율은 선포세포의 합을, 내분비부의 면적 비율은 각 체도를 구성하는 세포의 합으로 하였다.

4) 내분비세포의 구성비율: 내분비세포의 구성비율은 염색된 조직을 ×400배율 아래에서 각 항체에 양성으로 반응한 내분비세포 전체를 계수하여 총합으로 하고 그중 각항체에 양성을 보인 세포를 계수하여 각각의 세포 비율을 산출하였다. 이때 gastrin 항체에 양성인 세포(G 세포)는 존재에 많은 논란이 있으며, 여러 다른 문헌에 G세포의 언급없이 각 세포의 비율을 산정하고 있어 서로 비교 관찰하기 어렵다고 판단되었기 때문에 일단 내분비 세포비율의 계수에서 제외하였다.

5) 분비과립의 크기 측정: 외분비 세포 및 내분비 세포를 전자 현미경으로 관찰한 후 적절한 부위에서 3,000-12,000배 배율로 촬영한 다음 적정 배율로 현상하여 4개 이상의 외분비 또는 내분비 세포를 확인하고 각 세포가 가진 과립 전체의 장경을 측정한 다음 평균을 산출하였다.

결 과

1. 미분화세포의 발달

전자현미경 관찰에 의하면 태령 12주의 췌장은 대부분 미분화 세포와 내분비세포로 구성되어 있었으며(74.1%와 17.5%)(Table 1), 미분화 세포는 좁은 내강을 둘러싸 원시 췌관을 이루고 있었다. 세포의 자유면에는 약간의 짧은 미세융모(microvilli)가 관찰되었으며, 원시 췌관은 기저층(basal lamina)에 의해 주위의 결합조직과 경계되어 있었다. 이들 세포는 서로 내강 가까운 곳에서 교소체(desmosome)로 연결되어 있었으며 융합막(tight junction)과 세극결합(gap junction)이 관찰되었다. 또 미분화 세포들 사이에 세포간 세관이 형성되어 있었고 세포간 세관(intercellular canaliculi)은 세포사이의 간격이 늘어난 형태였으며 짧은 소수의 미세융모가 관찰되었다. 또 1예

에서는 미분화세포의 핵과 핵막사이에 다수의 다소포성체(multivesiculated body)가 관찰되었으며, 세포저부에서 큰 낭포를 관찰하였고 다량의 당원과립을 포함하고 있었다(Fig. 1, 2).

미분화 세포의 일부는 과립형질 내세망이 잘 발달되어 선포세포의 분화가 관찰되었다. 1예에서 소수의 치밀과립이 관찰되었으며, 과립의 모양은 불규칙하고 크기는 장경이 450-520nm로서 효원과립과 비슷하였으며 전형적인 성숙 효원과립은 관찰되지 않았다(Fig. 1, 2).

2. 선포세포의 발달 및 효원과립의 생성

1) 태령 13주~16주: 태령 13-16주에는 미분화세포가 선포세포로 분화하여 원시 선포형태를 이루었고 주변에 다량의 결합조직의 형성이 관찰되었다. 태령 13주에서 태령 16주 군의 5예중 4예에서 소수의 비전형 과립이 관찰되었으나 전형적인 효원과립은 관

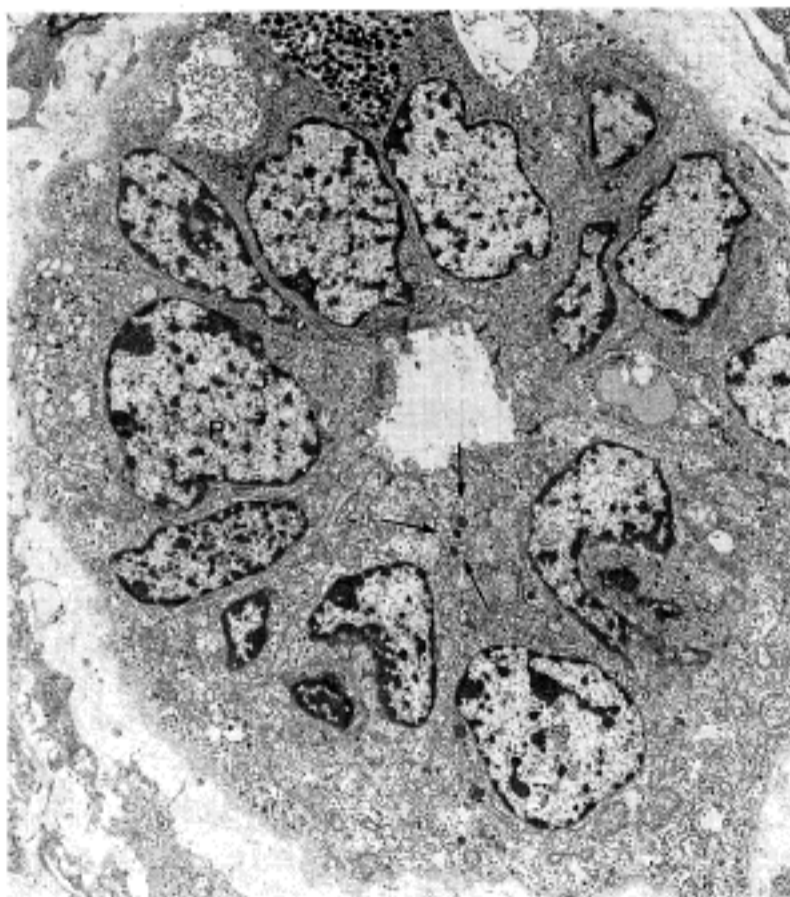


Fig. 1. Twelve weeks of gestation. Section through a primitive duct and its lumen consisting undifferentiated cells, two endocrine cells and developing acinar cells. Glycogen aggregates are most prominent in the basal cytoplasm of undifferentiated cells. Developing acinar cells contain well developed ergastoplasm with a few spherical to irregular zymogen-like granules(→). A: antidiabetic positive cell, P: probably PP cells. ×5,750

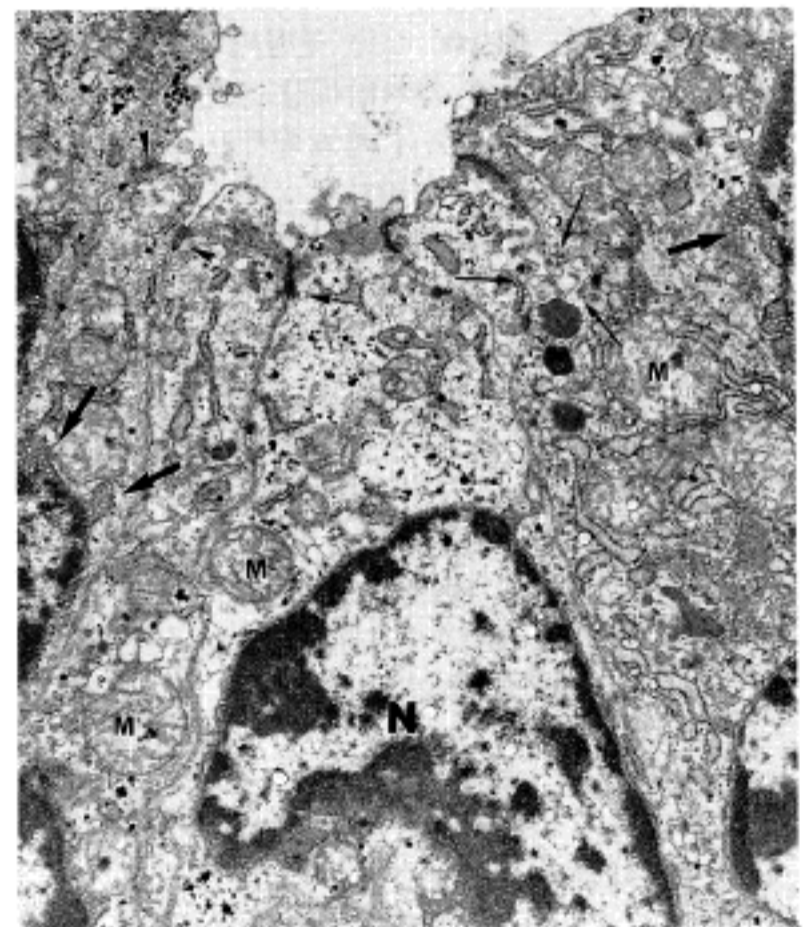


Fig. 2. Twelve weeks; Higher magnification of fig. 1. The cell displays desmosome(▶), prominent tight junction complex and straight lateral membranes which occasionally interdigitate. Note intercellular canaliculi(→) and perinuclear multivesiculated bodies are present(◄). M: mitochondria N: nucleus

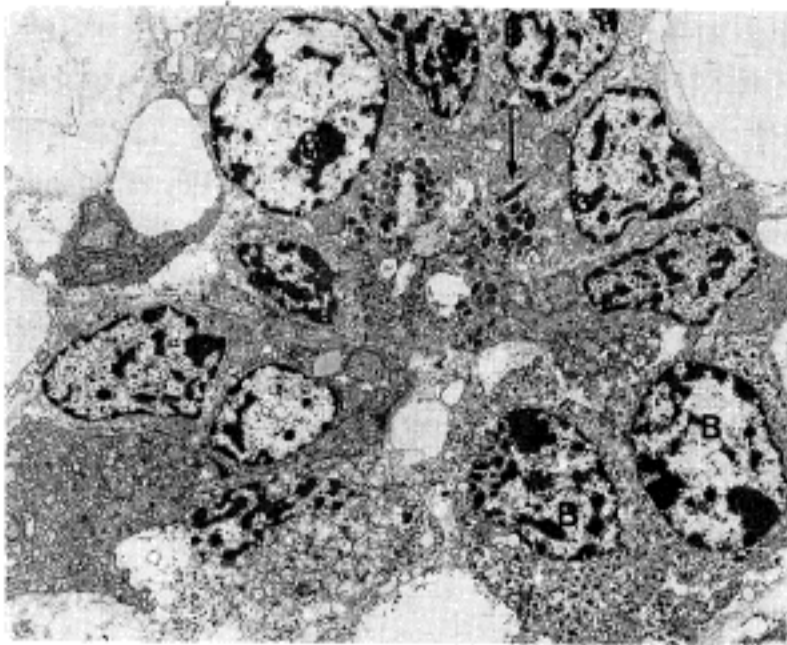


Fig. 3. Electron micrography of 18 weeks of gestation of pancreas shows acinar cells and endocrine cells. Acinar cells contain significant amount of ergastoplasm with spherical mature and several spindle-shaped zymogen granules(→). Large smooth walled vesicles with relative little matrix in basal areas are also apparent in all cells. A single cell containing small electron dense membrane-bound ganule is presents at left lower corner(suggesting PP cell) B: antiinsulin positive cell. $\times 4,600$

찰되지 않았다. 태령 13주의 1에에서는 세포첨부와 골지체 사이에 무수히 많은 골지포들이 관찰되었다.

다량의 당원과립이 선포세포 세포질과 핵 및 체관의 내강에 산재해 있으며 소포모양의 구조물 또는 층판모양의 막을 중심으로 집중되어 있었다.

2) 태령 17주~28주: 태령 17주 이후 선포세포는 점차 미토콘드리아의 수가 적어지고 미세음모의 길이가 조금씩 길어졌으며 규칙적인 배열을 보였다. 핵은 크고 둥글며 핵인은 뚜렷하였으며 결합복합체(junctional complex)가 발달되고 특히 세포 첨부에서 교소체가 잘 발달되어 있었다(Fig. 4).

태령 17주 이후 내분비부에 대한 외분비부 면적의 비율이 태령이 증가함에 따라 유의한 차이로 증가하였고(Table 1), 선포세포내에는 비전형적 또는 전형적인 효원과립이 관찰되었으며 점차 그 수가 증가하였다. 이들은 골지조(cisternae)와 세포 첨부에 이르는 세포질에서 주로 관찰되었으며 선포내강으로 분비되는 소견은 없었다. 전형적인 효원과립은 대부분 둥글고 막으로 싸여 있었으며 장경이 389-870nm이었다(Fig. 3, 4). 과립의 일부는 불규칙하거나 방추상을 취하였으며 그 길이가 최대 2,100-2,600nm이었다(Fig. 3). 이런 비전형적인 과립은 20주 이후에 급격히 감소되었고 27주와 28주에는 관찰되지 않았다. 전형적인 효원과립 사이에 다수의 다양한 크기의 분비과립이 관찰되었으며 이것은 골지포와 응축포로 사료되었다.

3. 중앙선포세포의 발달

중앙선포 세포(Centroacinar cell, CAC)는 태령 20주 이후에 구별이 가능하였으며(Fig. 4), 선포세포에 비하여 핵은 염색질이 농축되고 세포질이 적으며 불규칙하게 배열된 미세음모가 관찰되었다. 세포소기관의 발달이 적어 선포세포보다 전자밀도가 낮게 보였

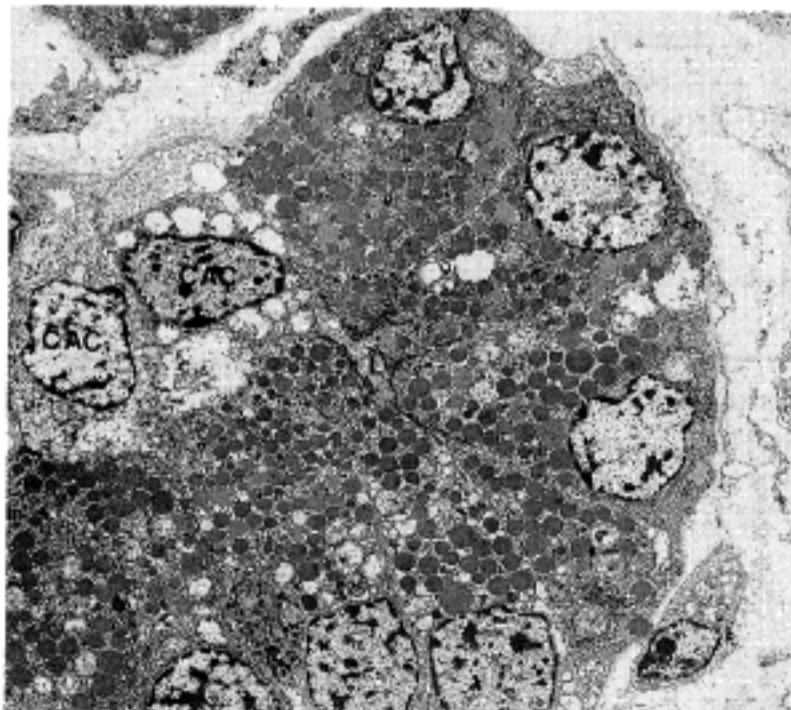


Fig. 4. Electron micrograph of a thin section through the apical region of a fetal pancreatic acini and an endocrine cells(A) at 24 weeks gestation. Note that the apical surface of the acinar cells and the centroacinar cells are provided with numerous stubby microvilli, which protrude into the centroacinar lumen(L). CAC: Centroacinar cell $\times 2,000$

Table 1. Percentage cells of endocrine and exocrine portions of fetal pancreas (Mean \pm SD)

Gestation age(wks)	Endocrine cell	Exocrine cell	Undiff. cell	CAC
12	17.5 \pm 0.5	8.4 \pm 0.4	74.1 \pm 0.7	0.0 \pm 0.0
13~16	18.5 \pm 2.8	32.7 \pm 4.3	48.8 \pm 1.8	0.0 \pm 0.0
17~20	39.0 \pm 7.8	43.6 \pm 5.5	17.4 \pm 4.3	0.0 \pm 0.0
21~24	10.0 \pm 2.0	88.0 \pm 0.5	0.0 \pm 0.0	2.0 \pm 0.8
25~28	12.2 \pm 0.0	86.8 \pm 0.8	0.0 \pm 0.0	1.0 \pm 0.5

CAC: centroacinar cell

다. 측면의 세포막은 직선이었으며 수지상돌기접합(interdigitation)이나 세극결합이 없었고 융합막과 교소체로 연결되어 있었다. 미토콘드리아는 비교적 많았으며 중등도의 당원과립과 자유리보체가 세포질내에 흩어져 있었다. 또 21주의 1예에서는, 미분화세에서 관찰되었던 다소포성체가 핵 주위에서 관찰되었다.

4. 내분비 세포의 발달

1) 내분비 세포의 분포: 내분비세포는 태령 12주에 한개 또는 작은 소집단으로 췌관상피세포사이에 끼여 있거나(Fig. 1) 상피세포에 인접한 원시 췌도를 형성하고 있었다. 원시 췌도는 하나 혹은 수개의 세포로 구성되고 원시췌관과 밀접하게 위치하였으며 대부분 태령 13~16주에 췌관에서 떨어져 분리된 독립췌도를 형성하였다. 그러나 췌도의 일부는 28주까지 계속하여 췌관과 연결되어 있었다. 췌도의 크기는 태령 16주 이전에는 장경이 70 μm 전후이며 태령 17주 후에 급격한 성장을 보여 장경이 120 μm의 크기를 보였다(Table 2).

췌도의 세포 배열은 성인의 췌도와 비슷하였으며 B 세포(antiinsulin 양성 세포)를 중심으로 A 세포(antiglucagon 양성세포)와 D 세포(antisomatostatin 양성세포)가 그 주변에 배열하는 소위 덮개(mantle)췌도가 관찰되는 점과 관찰기간 동안 지속적으로 췌도 주위, 선포내, 췌관세포 사이 등에서 한개 또는 수개로 구성된 내분비 세포의 소집단이 관찰되는 점이 특이하였다.

2) 내분비 세포의 구성비율: 내분비세포의 구성은 A 세포가 12주에서 35.4%, 13~16주에 39.5%, 17~20주에 41.9%, 21~24주에 33.4%, 25~28주에 30.3%로 췌도를 이루는 세포중에서 가장 높은 비율을 보였다. B 세포는 태령 20주 이전에는 24% 내외를 점유하였으나 21주 이후에는 41% 이상을 점유함으로써

Table 2. Diameter of fetal islets during development (Mean ± SD)

Gestation age(wks)	No. of cases	Mean diameter of islet(μ m)
12	2	68.7 ± 3.0
13~16	5	95.2 ± 4.3
17~20	4	120.2 ± 16.5
21~24	2	122.2 ± 25.0
25~28	2	118.0 ± 15.4

태령 21주에서 28주 사이에 높은 증가율을 보였다. D 세포는 태령 12주에 39.8%, 13~20주에 35%였으며 21주 이후에는 26% 내외를 이루어 태령 12~20주에는 B 세포보다 많은 비율을 보였다. PP 세포(anti-pancreatic polypeptide 양성 세포)는 태령 12주에서 28주까지 지속적으로 0.2~0.5%를 점하였으며 단독세포 또는 소수의 세포 집단으로 췌관세포 사이나 췌도내에서 관찰되었다. 즉 태생 증기의 췌도 세포는 성인에 비하여 A 세포와 D 세포가 높은 비율을 보였으며 B 세포는 A 세포와 D 세포의 절반 정도의 비율을 점하였다. 즉 21주 이후 A 세포와 D 세포가 감

Table 3. Percentage of endocrine cells of the human fetal pancreas

Gestation age(wks)	A cell	B cell	D cell	PP cell
12	35.4	24.9	39.8	0.5
13~16	39.5	25.8	34.5	0.2
17~20	41.9	22.3	35.6	0.2
21~24	33.4	41.0	25.3	0.3
25~28	30.3	42.7	26.8	0.2
Mean ± SD	36.4 ± 7.1	32.0 ± 8	32.4 ± 7.4	0.3 ± 0.2

(P<0.05)

- A: antiglucagon positive cells
- B: antiinsulin positive cells
- D: antisomatostatin positive cells
- PP: antipancreatic polypeptide positive cells

Table 4. Granule sizes(nm) of endocrine cells of the human fetal pancreas

Gestation age(wks)	No. of cases	A cell	B cell	D cell
12	2	347.0	304.0	369.5
13~16	5	353.5	347.5	387.6
17~20	4	300.0	376.0	362.0
21~24	2	283.5	297.6	425.5
25~28	2	217.0	376.5	411.9
Average ± SD	15	300.2 ± 45	340.2 ± 27	391.3 ± 98

- A: antiglucagon positive cells
- B: antiinsulin positive cells
- D: antisomatostatin positive cells

소한 비율만큼 B 세포의 비율이 증가하였다.

3) 전자 현미경 소견: 전자 현미경적으로 췌도 세포의 핵은 둥글고 원시 췌관 세포해보다 짙은 전자 밀도를 보였고 세포질은 풍부하였다. 태령 12주에는 4가지 이상의 독특한 과립을 관찰할 수 있었다.

A 세포의 핵은 약간 함몰되어 있고 세포질내 미토콘드리아, 골지체, 과립형질내세망 등이 관찰되었다. A 세포의 과립은 세포질 전역에 치밀하게 분포되어 있었으며 장성이 12주에 347.0nm, 13~16주에 353.5nm, 17~20주에 300.0nm, 19~22주에 283.5nm, 25~28주에 217.0nm이었으며 한계소포막(limiting vesicle membrane)으로 싸여 있었다. 또 분비과립은 비교적 밀도가 낮은 과립으로 그 중앙에 전자밀도가 높은 중심체(core)가 불질에 중심을 달리하여 달무리모양을 보였다. 일부 세포에서는 과립의 크기가 다소 크고 달무리 형상이 없었다. 이 과립의 크기는 277~642nm로 평균 301.0nm이었다(Fig. 1).

B 세포는 태령 12주부터 관찰가능하였고 성인보다 다소 큰 340nm의 분비 소포가 역시 세포선어에 분포되어 있었다. 한계단위막(limiting unit membrane)내 능형(rhomboidal) 또는 다각형(polygonal) 결실상의 중심체(core)가 관찰되었다. 13주의 1예에서 전자 밀도가 D 세포와 비슷한 미성숙 과립이 관찰되었다(Fig. 5). 핵, 과립형질내세망, 자유리보체 등은 다른 내분비 세포와 유사하였으나 미토콘드리아는 대부분 둥글고 A 세포에 비하여 비교적 풍부하였으며 세포내 약간의 미세섬유(microfilament)도 관찰되었다(Fig. 3, 5).

D 세포는 대부분 A 세포에 연접하여 분포되어 있었으며, 분비 과립의 크기는 비교적 다양하였다. A 세포나 B 세포의 분비과립보다 다소 크고(391.3nm) 전자밀도가 낮은 섬세한 과립상의 균질한 기질이 소포를 완전히 채우고 있었다.

한편 아주 드물게 작은 과립(140~200nm)을 가진



Fig. 5. Developing B cell of 13 weeks of gestation. There are scattered numerous pleomorphic membrane-bound vesicles with a few crystalline cores(→) are illustrated. In addition there are many larger granules with amorphous cores which are generally less electron-dense than the mature granules. Dilated vesicles, polysomes, free ribosomes and small number of glycogen should be noted. $\times 13,800$

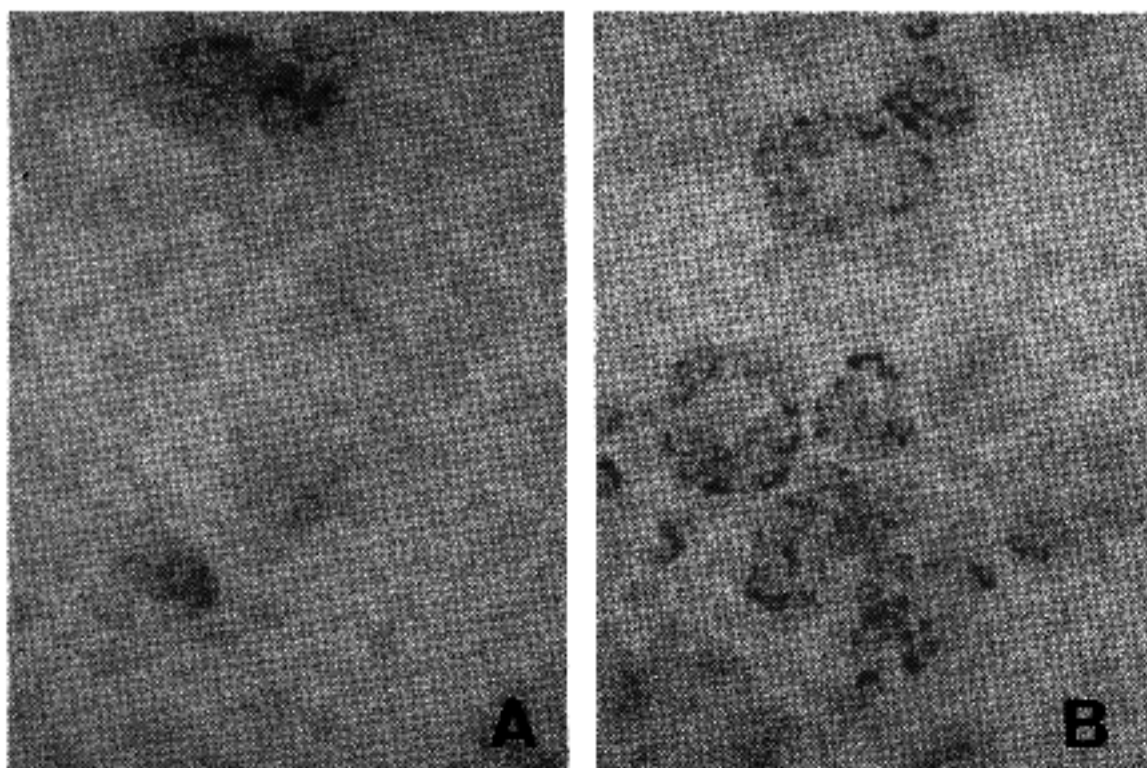


Fig. 6. The antigastrin positive cells. G cells are found singly or grouped in the primitive duct or mantle zone of islet. Human fetal pancreas of 13 weeks(A) and 27 weeks(B) of gestation. PAP stain. $\times 100$

제4의 세포가 관찰되었으며 역시 한계막으로 싸여 있었고 전자 밀도가 높은 중심체를 가지고 있어 PP 세포로 사료되었다(Fig. 1, 3).

그외 면역화학염색에서 anti-gastrin 항체에 양성을 보인 세포(G cell)가 관찰되었다. 이들은 태령 12주에 원시췌관에 개재되어 1개 또는 2~3개의 세포로 구성된 소집단을 이루거나 원시 췌도를 형성하였으며 13주 이후에 단독췌도를 구성하였다(Fig. 6: A). G 세포의 분포는 D 세포의 분포와 유사하였으며 세포 수는 태령이 증가함에 따라 다소 증가하였다(Fig. 6: B). 그러나 전자현미경으로 G 세포를 확인하지 못하였다.

고 찰

원시췌장관 상피세포는 췌장의 외분비세포와 내분비세포로 분화되고 췌장 내분비세포는 태아 초기에 분화와 성장이 일어난다²⁰. 즉 사람에서는 태령 8-9주부터 내분비 세포가 존재하며^{7,10,21}, 외분비세포는 다소 늦게 분화한다^{4,8,11,18,22}. 본 연구에서는 태령 12주 췌장의 원시 췌관에서 외분비세포 분화를 관찰하였다. 이것은 췌장 외분비선 세포가 원시췌관상피 세포에서 분화된 것임을 시사하며 다른 보고자들의 보고와 일치하였다^{1,7,10,11}.

효원과립은 17주 이후에 관찰가능하였으며 이것은 김동주 등¹⁰의 27주 보다는 다소 빠르나 다른 보고례와는 비슷하였다. 태령 17~24주군에서 방추형의 과립을 발견하였고 태령 27주와 28주에 소실되었는데 Laitio 등¹⁸은 14주 및 15주에, 김동주 등¹⁰은 23주의 태아 1예에서 방추상의 과립을 관찰하였다.

이것은 아주 흥미있는 소견으로 적어도 방추형 과립이 미성숙 효원과립이라면 태령 4개월이면 효원과립이 관찰됨을 의미한다 하겠다.

태생 17주 이후 외분비의 내분비부에 대한 면적비율이 태령이 증가함에 따라 점차 유의하게 증가하였다. 그러나 내분비세포의 비율은 성인에서 약 1.5~2%의 비율을 보이는 점⁸에 비하면 성인의 4~5배에 달한다. 그러나 Cardell²³은 사람의 정상 신생아에서 췌도의 면적 비율은 0.7~2.6% 범위라 하였다. 이러한 성적은 태생기 20주 이후 내분비의 비율이 급격히 감소하여(39%→10%) 28주까지 지속되는 점을 고려하면 내분비의 비율은 28주 이후에도 계속하여 감소될 것으로 사료되었다. Van Assche²⁴는 태령 24주 이후 췌도가 차지하는 면적은 일정하다고 하였고 이원복과 김동창¹⁹ 또 조정희와 지제근¹² 등도 태령 중기부터 췌도가 일정한 면적을 보인다고 하였다.

본 연구에서도 태생기 췌도의 크기를 측정한 결과 태생 12~16주에는 장경이 70 μ m 전후이나 17주 이후 100 μ m 정도의 비교적 일정한 크기를 보였다. 즉 외분비의 내분비에 대한 면적 비율의 변화는 태생 17주 이후 외분비주가 급격하게 발달함을 의미한다.

조정희와 지제근¹²은 태아췌장에서 원시췌도, 극성, "동질" 및 덮개(mantle) 췌도를 관찰하고 원시췌도를 제외한 나머지는 같은 세대의 다른 형태학적인 아류이거나 또는 원시췌도가 지속되는 점으로 미루어 원시췌도내에서 내분비세포들이 서로 다른 비율로 증식을 하여 다양한 모양의 췌도를 이루었을 가능성을 주장하였다. 그 외에도 Pearce⁹와 Robb 등²⁵도 여러 종류의 췌도가 있음을 보고하고 있다. 또 Liu 및 Potter 등⁴은 태생기 췌도를 2세대로 나누어 제1세대가 덮개 췌도를 이룬다고 하였으며 태생기 4개월 이후 성인 형태의 췌도로 바뀐다고 하였다. 그러나 조정희와 지제근¹²은 원시췌도가 퇴화하는 양상은 관찰할 수 없었고 태생말기까지 지속한다 하였다. 본 연구에서도 동질 및 덮개 췌도를 관찰할 수 있었으며 태령 28주까지 췌관과 연결된 원시췌도가 계속 관찰되어 조정희와 지제근¹²의 연구와 일치하였다. 췌장의 내외분비세포는 같은 종류의 미분화 세포에서 유래함을 확인할 수 있었고 이런 소견은 근래에 주장들과 일치하였다^{8,19}. 즉 췌도세포종증(Nesidioblastosis)이나 췌장암을 가진 췌장에서 단독 세포로 구성된 췌도가 관찰되는데 이들은 형태학적으로 발달과정 중의 췌장과 매우 유사하며 이들 병변의 내분비세포는 역분화된 도관상피에서 유래됨을 시사하였다. 그러나 백서에서 관찰된 바와 같은 외분비 및 내분비의 특징을 함께 가진 세포는 관찰되지 않았다.

태아 췌도세포의 구성 비율은 20주 이전에는 A 세포가 35.4~41.9%, B 세포 및 D 세포가 22.3~25.8%와 34.5~39.8%로 A 세포가 가장 높은 비율을 보였으며 태령 20주 이후 A 세포가 30.3~33.4%, B 세포가 41~42.7%, D 세포가 25.3~26.8%로 20주 이후 B 세포가 많은 비율을 차지하여 상대적으로 빠른 증식을 하였음을 의미하며 이는 조정희와 지제근¹²과 Cubilla와 Fitzgerald 등⁸의 연구 결과와 일치하였다. 성인 췌장에서 A와 D세포가 췌도 변연부에 '이종세포부'를 형성하고 연소성 당뇨병이나 streptozotocin에 의한 당뇨병 쥐에서 A 세포 증가시 D 세포의 증가도 동반되는 점으로 미루어 somatostatin과 glucagon은 서로 밀접한 관계가 있을 것이라고 하였다. 본 연구에서도 A 세포와 D 세포가 태생기에 비슷한 성장 형태를 보이고 전자현미경관찰로도 서로 밀접하게

연결되어 있는 점등은 A 세포와 D 세포의 연관성을 시사한다 하겠다.

한편 췌장의 내분비세포는 전술한 glucagon(A 세포), insulin(B 세포), somatostatin(D 세포), pancreatic polypeptide 양성인 세포(PP 세포) 이외에도 vasoactive intestinal polypeptide, gastrin(G 세포), bombesin(P 세포), serotonin(EC 세포), corticotropin-like peptide 및 glucagon-like peptide 등 적어도 8개 이상의 내분비 세포들이 있다고 한다²⁶⁻²⁸. 그 중 Edikins²⁹가 gastrin의 존재를 주장한 이래 전자현미경이나 면역형광 조직화학법에 의해 유문동이나 십이지장에서 G 세포를 확인하였으나²⁹⁻³², 아직 췌장에서 이 세포가 존재하는지는 논란이 있다. 또 췌장에서 발생하는 종양에는 G 세포가 존재하며^{26,33} 쥐태자 췌장에서는 이미 확인되어 있다³⁴. 그러나 사람에서는 Track 등³⁴이 태아 췌장에서 gastrin을 태령 12주에 처음으로 극미량을 측정하였고 태령 24주까지 일정한 수준으로 유지된다 하였으나 면역 조직화학염색으로는 G 세포를 관찰하지 못하였다고 하였다. 김종철 등³⁵은 태령 18주의 췌장에서 면역조직화학염색으로 선포에 개재된 G 세포를 관찰하였으며 태령 8개월에는 선포와 도관상피세포 사이에서 드물게 관찰되고 췌도의 일부에서는 여러개의 G 세포를 관찰하였다. 따라서 G 세포는 발생학적으로 태생기에는 정상적으로 존재하지만 성인에서는 잠재성만을 가진 세포라고 하였다^{30,36}.

본 실험에서도 태령 12~28주의 췌장에서 선포세포와 도관상피세포에 개재되거나 독립된 췌도를 이룬 G 세포를 관찰할 수 있었고 출현빈도는 D 세포와 유사하였다. Like와 Orci⁷가 전자현미경에서 G 세포를 추정한 이래 Erlandsen 등³⁷이 D 세포와 동일세포라고 주장하였으며 췌장의 G 세포는 위의 유문동에 존재하는 gastrin과는 달리 somatostatin과 같이 D 세포에서 분비된다 하였다. 본 연구에서도 G 세포의 분포가 D 세포와 비슷한 점으로 미루어 D 세포에서 분비될 가능성을 배제할 수 없었다. G 세포의 출현빈도가 김종철 등³⁵의 보고보다 현저히 높은 것은 본 연구에 이용된 검체가 동결절편 조직이었으므로 파편포매 조직에 비하여 항체에 대한 감수성이 훨씬 높은 것에 기인할 것으로 사료되었다.

PP 세포는 Bencosme과 Liepa³⁸가 개의 췌도에서 X 세포로 처음 기술하였고 Munger 등³과 Bergstrom 등¹⁵에 의해 미세구조가 밝혀졌다. 김종철 등³⁵은 면역조직화학법을 이용하여 태령 9주에 원시췌관상피에 개재된 소수의 PP 세포를 관찰하여 다른 소수 내분비세포에 비하여 상당히 빠른 시기에 출현한다고 하

였다. 본 연구에서는 태령 12주에 PP 세포를 관찰할 수 있었으며 PP 세포의 분포도 김종철 등³⁵의 결과와 비슷하였다. 전자현미경 관찰결과 과립의 크기와 형태만으로 PP 세포를 확인하기는 어려웠으며 Kaung³⁹과 Hahn 등¹⁷의 소견을 참조하면 본 연구에서 관찰된 제4의 세포와 일치하리라고 짐작되었다.

Yamamoto와 Kataoka⁴⁰는 백서와 생쥐 태자의 췌장을 주사전자현미경과 투과전자현미경을 이용하여 각 세포간의 접합부를 관찰하여 외분비세포에서 세극결합의 발달이 좋으며 내분비 세포에서는 성장함에 따라 폐쇄연결(macular occludens)의 수적 감소를 관찰하고 세포간접합이 췌장의 발달에 중요한 역할을 할 것이라고 주장하였다. 본 연구에서는 내분비 및 외분비 세포 모두에서 태생 12주에 이미 생후 췌장에서 관찰되는 정도와 비슷한 수준으로 세포간접합이 관찰되었으며 성장에 따른 변화를 관찰할 수 없었다.

결 론

발달 과정중의 외분비 및 내분비세포의 미세구조와 과립이 형태학적으로 성인과 어떻게 다른가를 규명하기 위하여 태령 12주에서 태령 28주에 이르는 15예의 한국인 태아를 대상으로 전자현미경 검색 및 면역조직화학 검색을 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 태령 12주의 췌장은 대부분 미분화세포와 내분비세포로 구성되어 있었고 태령 17주 이후 외분비세포의 급격한 증가로 내분비세포에 대한 외분비세포의 비율이 유의하게 증가되었다.

2) 태령 12주의 선포 세포에서 소수의 불규칙한 모양의 효원과립이 관찰되었다. 17주에는 방추상의 큰 과립이 관찰되었으며 태령 21주에는 성인과 유사한 형태를 가진 효원과립이 관찰되었다.

3) 중앙심선포세포(centroacinar, CAC)는 20주 이후 구별이 가능하였다.

4) 췌도는 태령 12주에서는 원시췌장관의 인접부위에서 관찰되었으나 13주 이후부터는 독립된 췌도로 소엽 중앙부와 소엽사이에서도 관찰되었다. 췌도의 크기는 태령 20주까지 계속 증가하였으나 그 이후 변동이 없었다.

5) 내분비세포의 구성비율은 태령 20주에는 A와 D세포가 41.9%와 35.6%로 췌도의 주변부에서, B 세포는 22.3%로 주로 중앙부에서 관찰되었다. 태령 21주 이후에는 중앙부의 B 세포가 41.0% 이상으로 급격히 증가하는데 반하여 A 및 D 세포는 감소하였

다.

6) 내분비세포의 과립은 태령 12주 이후의 모든 A, B, D 세포에서 관찰되었으며 그 크기는 태령이 증가에 따라 B와 D 세포에서는 증가 추세를 A 세포에서는 감소 추세를 보였다.

7) G 세포는 태령 12주의 원시췌관에서는 1개 또는 2-3개의 세포 무리로 관찰되었으며 태령 13주 이후에는 여러 크기의 G 세포 무리가 D 세포의 분포 지역에서 관찰되었다.

8) 복합세포사이연접은 태령 12주 이후의 모든 외분비와 내분비세포들 사이에서 관찰되었다.

참 고 문 헌

- Pictet R & Rutter WJ. Development of the embryonic endocrine pancreas. In: Steniner DF and Freinkel N: Handbook of physiology Sect 7, Vol 1. American Physiological Society: Washington DC, 1972: 25-66.
- Githens S. Differentiation and development of the exocrine pancreas in animals. In: Go VLW, et al: The exocrine pancreas: biology, pathology and diseases. Raven press: New York, 1986: 21-32.
- Munger BL, Caramia F & Lacy PE. The ultrastructural basis for the identification of cell types in the pancreatic islets: II, Rabbit, dog and opossum. Z Zell Forsch 1965: 776-98.
- Liu HM & Potter EL. Development of the human pancreas. Arch Path 1962; 74: 439-52.
- Björkman N, Hellerström C, Hellman B & Peterson B. The cell type in the endocrine pancreas of the human fetus. Z Zellforsch 1966; 72: 425-55.
- Parsa I, Marsh WH & Fitzgerald PJ. Pancreas acinar cell differentiation. I. Morphologic and enzymatic comparisons of embryonic rat pancreas and pancreatic anlage grown in organ culture. Am J Pathol 1969; 57: 457-87.
- Like AA & Orci L. Embryogenesis of the human pancreatic islets: A light and electron microscopic study. Diabetes 1972; 21: 511-34.
- Cubilla AL & Fitzgerald PJ. Tumors of the exocrine pancreas. Fasci 19, 2nd series, Atlas of Tumor Pathology, Washington, Armed Forces Institute of Pathology, 1984; 1-3.
- Pearse AGE. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone producing cells of the APUD series and the embryonic, physiologic and pathologic implication of the concepts. J Histochem cytochem 1969; 17: 303-13.
- 김동주, 이원복, 라봉진. 사람 태아 췌장발생에 관한 조직화학적 연구. 중앙의대지 1981; 6: 569-78.
- 이원복, 김동창. 한국인 태아 췌장도 발육에 관한 연구. 중앙의대지 1984; 9: 479-89.
- 조정희, 지재근. 사람의 췌장의 내분비 세포 발달에 관한 형태학적 및 면역조직화학적 연구. 대한병리학회지 1989; 23: 43-50.
- Munger BL. The ultrastructural characterization of four cell types in human and other primate pancreatic islets. Anat Rec 1970; 166: 353.
- Pelletier G. Identification of four cell types in the human endocrine pancreas by immunoelectron microscopy. Diabetes 1977; 26: 749-56.
- Bergstrom BH, Loo S, Hirsch HJ, Schutzengel D & Gabbay KH. Ultrastructural localization of pancreatic polypeptide in human pancreas. J Clin Endocrinol Metab 1977; 44: 795-8.
- Wellmann KF, Volk BW & Brancaccio P. Ultrastructure and insulin content of the endocrine pancreas in the human pancreas in the human fetus. Lav Invest 1971; 25: 97-103.
- Hahn DH, Falt K, Titlbach M, Reihel H, Hahn HJ & Falkmer S. Immunohistochemical, morphometric and ultrastructural investigations of the early development of insulin, somatostatin, glucagon and PP cells in fetal human pancreas. Diabetes 1989; 12: 51-6.
- Laitio M, Lev R & Orlic D. The developing human fetal pancreas; an ultrastructural & histochemical study with special reference to exocrine cells. J Anat 1974; 117: 619-34.
- 이원복, 김동창. 췌장 발육에 관한 연구. 중앙의대지 1981; 6: 351-60.
- Hollande E, Giron B, Lehy T, Accary JP & Roie C. In vitro secretion of gastrin, insulin and glucagon in tissue cultures of pancreas from a child with neonatal intractable hypoglycemia. Gastroenterology 1976; 71: 255-62.
- Clark A & Grant AM. Quantitative morphology of endocrine cells in human fetal pancreas. Diabetologia 1983; 25: 31-5.
- Conklin JL. Cytogenesis of the human fetal pancreas. Am J Anat 1962; 111: 181-93.
- Cardell BS. Hypertrophy and hyperplasia of the pancreatic islets in newborn infants. J Path Bact 1953; 66: 335-46.
- Van Assche FA. The fetal endocrine pancreas: A quantitative morphological approach. Thesis Katholike Universitet Len-ven 1970; 1-99.
- Robb P. The development of the islands of Langerhans

- in man. Arch Dis Child 1961; 36: 229-35.
26. Capella C, Solcia E, Frigerio B, Buffa R, Usellini L and Fontana P. The endocrine cell of the pancreas & related tumors: Ultrastructural study and classification. Virchows Arch Path Anat Histol 1977; 373: 327-52.
 27. Larsson LI. Corticotropin-like peptides in central nerves and in endocrine cells of gut and pancreas. Lancet 1977; 2: 1321-3.
 28. Vaillant CR & Lund PK. Distribution of glucagon-like peptide I in canine and feline pancreas and gastrointestinal tract. J Histochem Cytochem 1986; 34: 117-21.
 29. Edikins JS. On the chemical mechanism of gastric secretion. Proc Roy Soc Belg 1905; 76: 376.
 30. Larsson LI, Håkanson R, Sjöberg NO & Sundler F. Fluorescence histochemistry of the gastrin cell in fetal and adult man. Gastroenterology 1975; 68: 1052-159.
 31. McGigan GE & Greider MH. Correlative immunohistochemical and light microscopic studies of the gastrin cell of the antral mucosa. Gastroenterology 1971; 60: 223-36.
 32. Pearse AGE & Bussolati G. Immunofluorescence studies of the distribution of gastrin cells in different clinical stages. Gut 1970; 11: 646-8.
 33. Asa SL, Kovacs K, Killinger DW, Marcon N & Platts M. Pancreatic islet cell carcinoma producing gastrin, ACTH, d-endorphin, somatostatin and calcitonin. Am J Gastroent 1980; 74: 30-5.
 34. Track NS, Creutzfeldt C, Litrenberger J, Neuhoff C, Arnold R & Creutzfeldt W. Appearance of gastrin and somatostatin in the human fetal stomach, duodenum and pancreas. Digestion 1979; 19: 292-306.
 35. 김종철, 김경용, 이원복 및 김동창. 사람 태아 췌장의 Pancreatic polypeptide, vasoactive intestinal polypeptide, gastrin 및 Bombesin 함유세포에 대한 면역 조직 화학적 연구. 중앙의대지 1991; 16: 21-34.
 36. Taylor CR. Immunomicroscopy: A diagnostic tool for the surgical pathologist. 19, Philadelphia: WB Saunders co 1986; 179-84.
 37. Erlandsen SL, Hegre OD, Parsons JA, McEvoy RC & Elde RP. Pancreatic islet cell hormones distribution of cell types in the islet and evidence for the presence of somatostatin and gastrin within the D cell. J Histochem Cytochem 1976; 24: 883-97.
 38. Bencosme SA & Liepa E. Regional differences of the pancreatic islets. Endocrinology 1955; 57: 588-93.
 39. Kaung HC. Electron microscopic immunocytochemical localization of glucagon and pancreatic polypeptide in rat pancreas; Characterization of a population of islet cells containing both peptides. Anat Rec 1985; 212: 292-300.
 40. Yamamoto M & Kataoka K. An electron microscope study of the development of the exocrine and endocrine pancreas with special reference to intercellular junctions. Arch Histol Cytol 1988; 51: 315-25.
-