

## 생쥐의 초기 미란성위궤양 상피세포의 미세구조 변화 및 분비면역계에 대한 연구

하미혜 · 최은상 · 하재청

부산대학교 자연과학대학 생물학과

생쥐를 48시간 동안 결식시킨 후 유문결찰하여 급성미란을 유발시키고 미란형성부의 점막 내 위선을 구성하는 각 세포의 구조변화와 IgA 분비세포의 분포를 관찰하였다. 미란부 점액분포의 변화는 표면상피의 손상 정도가 심해질수록 경계부의 PAS 양성반응은 감소되었으며 중심부에서는 표면상피의 소실로 인하여 PAS 양성반응이 관찰되지 않았다. Glycocalyx 관찰을 위한 ruthenium red 반응에서도 경계부의 상피세포 손상이 심해짐에 따라 정단세포막 상층에 나타나는 양성반응은 감소되었고 측면과 기저면의 양성반응은 관찰되지 않은 것으로 보아 세포 손상시 tight junction은 파괴되지 않음을 알 수 있었다. 미란경계부의 미세구조변화로써, 상피세포는 손상이 진행될수록 세포질이 용해되어 공포가 형성되고 핵응축 및 정단세포질의 집액원과립의 소실이 관찰되었으나 tight junction은 유지되었다. 반면에 점액경세포는 점액원과립의 수가 증가되고 조면소포체가 증창되어 있었다. 미란의 경계부와 중심부에서 벽세포는 다수의 소포가 출현한 후 세포내세관이 증창되었으며 그 후에 mitochondria가 파괴되었고 주세포는 주변의 벽세포가 커지면서 가장자리로 밀려나 크기가 정상보다 작아지고 조면소포체와 mitochondria가 증창을 나타내었다. IgA 분비세포는 점막이 파괴된 미란부 점막하조직의 혈관 주변에 다수 존재하는 형질세포에서 확인되었다.

**KEY WORDS:** Experimental gastric ulcer of mouse, Ultrastructural changes, IgA

소화성궤양은 육아조직 및 결합조직의 증식 정도에 따라 급성과 만성으로 구분한다. 급성미란은 점막만을, 표층성궤양은 점막하조직의 상부까지, 그리고 급성긴장성궤양 및 아급성궤양은 점막, 점막하조직 및 근층까지 손상을 준다. 만성궤양은 점막, 점막하조직 및 근층의 일부까지 침범하나 더 깊어지면 장층막을 통과하여 체장이나 간장에까지도 손상을 미치는 것으로 알려졌다(이문호 등, 1976). 이들 병변은 위점막에 단일병소 혹은 다발적으로 형성되며 그 형태는 대체로 둥글며 작고 직경은 1 cm 미만이다. 궤양의 기저부는 위산에 의해 소화된 물질과 출혈산물로 인하여 검붉은 색을 띠고 있으며 주변부는 충혈되어 있고 표재성으로 생기기 때문에 경계가 명확하지 않다.

소화성궤양은 그 발생기전이 복잡하고 여러가지 내, 외적 요인이 다양하게 작용하는데(Harjola

와 Sivula, 1966; Menguy와 Masters, 1974; 이문호 등, 1976; Harding과 Morris, 1977; Urushidani 등, 1978; Sato 등, 1978; Feldman, 1981; Younan 등, 1982; Ehsanullah 등, 1982; Fromm과 Kolis, 1982; Phillips 등, 1984; Watson 등, 1985; Ito 등, 1986; 정영기, 1989; Sidebotham과 Baron, 1990), 일반적으로 소화성궤양은 점막의 벽세포에서 분비되는 위산, 주세포에서 분비되는 pepsin과 같은 공격인자와 점액경세포, 표면상피세포에서 분비되는 점액, 염기성물질( $\text{HCO}_3^-$ ), 점막상피의 tight junction, 국소점막혈류 및 십이지장의 반사적인 위액분비 억제 등과 같은 방어인자 사이에 정상적인 균형이 유지되지 못하고 어떤 원인에 의해 공격인자의 활성도가 높아지거나 방어인자의 방어능력이 떨어져 균형이 파괴되는 경우에 발생하는 것으로서, 위궤양은 후자가 십이

지장케양은 전자가 병인론으로 인정되고 있다 (Feldman, 1981; Phillips 등, 1984; 정영기, 1989). 또한 위체부 및 위저부의 벽세포와 점액세포에 존재하는 pepsinogen group I, 유문부와 분문부의 선 및 Brunner 선에 존재하는 pepsinogen group II, 위진정부의 G세포에서 분비되는 혈청 gastrin, gastrin-releasing peptide, enkepharin, cerulein 등도 케양형성과 많은 관련성이 있는 것으로 평가되고 있다(Nakanome 등, 1983; Muller 등, 1990; Stave 등, 1978; Royston 등, 1978; Nielsen 등, 1980; Watanabe 등, 1980). 최근에 long acting somatostatin의 개발과 함께 somatostatin의 역할이 중요시되고 있다. 즉, somatostatin을 분비하는 위진정부 점막의 D세포 수의 감소로 인한 somatostatin량의 감소가 혈청 gastrin치의 증가요인으로 보는 견해도 있어서 somatostatin과 gastrin의 관계는 서로 밀접한 것으로 보인다(Anold 등, 1982; Ratto 등, 1987).

한편 외부환경과 직접 연결되어 여러 항원에 노출되는 점막표면에는 상피세포가 분비하는 분비물 내의 바이러스, 독소, 세균 등에 대항하기 위하여 항원의 흡수를 억제하는 분비면역계가 존재한다. 이 면역계는 형질세포가 분비하는 IgA가 secretory component-IgA complex로 되어 상피세포를 통하여 점막표면으로 수송되는 일련의 과정과, 그 과정을 수행하는 구성원으로 이루어졌음이 밝혀졌다(Bienenstock과 Befus, 1980). 이러한 연구는 소장과 대장에서의 염증반응과 신생물에 의한 질병의 상호 기능적인 관계를 보고하고 있으나(Tsutsumi 등, 1984; Valnes 등, 1988), 위의 분비면역계에 대한 연구나 위케양 초기에 일어나는 각 세포의 변화에 대한 보고는 드물다. 그 이유는 임상적으로 위케양 환자가 내원하는 시기가 케양이 상당히 진행되어 통증을 호소할 때이고, 초기미란성케양 자체가 자연적으로 치유되는 경우가 많아서 그 변화양상을 제대로 파악하지 못한 결과로 생각할 수 있다.

본 실험에서는 소화성케양의 병인을 이해하고 초기상태의 각 세포들의 변화양상을 규명하기 위하여 인위적으로 생쥐에 위케양을 유발시켜 초기 위케양 형성부의 공격인자를 분비하는 벽세포와 주세포, 방어인자를 분비하는 점액경세포 및 점

막상피세포의 형태변화를 관찰하였다. 그리고 위점막의 비특이적 손상인 미란형성시 방어기구의 변화를 관찰하기 위하여 분비면역계의 주된 구성원인 IgA를 분비하는 세포의 분포 및 그 구조변화를 관찰하고자 본 연구를 시도하였다.

## 재료 및 방법

### 실험동물 및 위케양 형성

실험동물은 체중 25-30 g의 BALB/c계 생쥐 30마리를 자연채광 아래의 동물실에서 5마리용 케이지에 넣어 실온에서 사육하였다. 위케양을 유발시키기 위하여 생쥐를 48시간 절식시킨 후 ether로 마취하여 복부 정중선 상의 점상연골에서 2 cm 정도 절개하고 탐식자로 위의 유문말단부를 찾아서 결찰한 후 복벽과 피부를 봉합하였다 (Shay 등, 1945). 유문부 결찰 후 3시간, 5시간, 7시간이 경과한 후 각각 10마리씩 경추탈골로 희생시켜 개복하고 위장을 절제하여 생리식염수로 씻어내면서 육안으로 점상의 케양반으로 보이는 부분들을 절취하였다.

### 광학 및 전자현미경용 표본의 제작

#### (1) 광학현미경용 처리

세절된 위케양 조직을 1  $\mu\text{m}$  두께의 준초박절편으로 만들어 Harris의 일반염색법을 이용하였고, Periodic acid-Schiff(PAS) 반응을 보기 위해서는 McManus의 염색법에 따라 표본을 제작하였다.

#### (2) 전자현미경용 처리

급성미란이 형성된 위케양 조직을 0.1 M sodium cacodylate buffer, pH 7.2로 만든 Karnovsky 고정액에 4°C에서 4시간 동안 냉고정한 후 상기 완충액으로 하룻밤 수세하였다. 후고정은 상기 완충액에 녹인 1% osmium tetroxide로 2시간 동안 냉고정 하였다. 또한 점막상피세포의 glycocalyx에 존재하는 점액다당류를 관찰하기 위하여 전고정 때와 동일한 고정액과 완충액에 녹인 0.1% ruthenium red 용액을 1:19로 혼합한 고정액에서 4시간 동안 냉고정한 후 동일한 완충

액에 하룻밤 수세하였다. 후고정은 상기 완충액에 녹인 4% osmium tetroxide와 0.1% ruthenium red 용액을 1:1로 섞은 2% osmium tetroxide-ruthenium red 용액으로 암상자에서 4시간 동안 실온에서 고정하였다. 고정이 끝난 조직들은 동일한 완충액에서 하룻밤 수세한 후 ethanol로 탈수하여 epon 혼합액으로 포매하였다. 포매한 재료는 ultramicrotome(LKB 2188 ultratome NOVA, Sweden)으로 준초박절편을 제작하여 toluidine blue로 염색한 후 광학현미경으로 관찰할 부위에 일치하는 곳을 결정한 다음 초박절편을 행하였다. 초박절편은 200 mesh copper grid에 올려 통상적인 과정을 거친 후 전자현미경(JEM 1200 EX-II, JEOL, Japan)으로 관찰하였다.

#### 면역세포화학반응 표본의 제작

세절된 위궤양 조직을 periodate-lysine-paraformaldehyde 고정액(Mcleen과 Nakane, 1974)에서 4시간 동안 냉고정한 후 0.05 M phosphate buffer, pH 7.4로 만든 7% sucrose 용액에서 8시간 동안 수세하여 ethanol로 탈수하고 LR White (medium grade, Polyscience Co., U.K.)로 50°C에서 20시간 동안 중합시켰다. 포매된 조직은 상기 방법에 의하여 ultramicrotome으로 초박절편을 행하였다. 연속적으로 얻어진 초박절편을 200 mesh nickel grid에 올려 0.1 M phosphate-buffered saline, pH 7.4(PBS)로 만든 0.5% ovalbumin(Sigma, U.S.A.)에 15분간 띄워 비특이적인 항원-항체 반응을 억제시킨 다음 수세하지 않고 바로 0.5% ovalbumin-용액으로 100배 희석시킨 goat anti-mouse IgA antibody(Sigma, U.S.A.)로 옮겨, 4°C의 습윤상자내에서 하룻밤 동안 반응시켰다. 반응된 grid는 2분간 5회의 교반기 위에서 세척한 후 0.1 M PBS로 20배 희석시킨 protein A-colloidal gold(18-20 nm, Sigma, U.S.A.)에서 1시간 동안 실온에서 반응시켰다. 반응된 grid는 동일한 방법으로 세척한 후 3차 증류수에서 5분간 더 세척하였다. 대조군은 일차항체단계를 뺀 후 마찬가지로 반응을 시행하였다. 염색이 끝난 grid는 3% uranyl acetate에서 5분간, lead citrate에서 1분간 각각 염색한 후 전자현미경으로 관찰하였다.

## 결 과

미란성궤양의 형성은 3시간 군에서는 10마리 중 4마리, 5시간 군에서는 10마리 중 6마리, 7시간 군에서는 10마리 중 8마리로, 시간의 경과에 따라 발현개체수는 증가하였으나, 병변 출현부위의 병리 조직학적 양상에서는 특별한 차이를 보이지 않았다.

#### 광학현미경 관찰

##### (1) 개 관

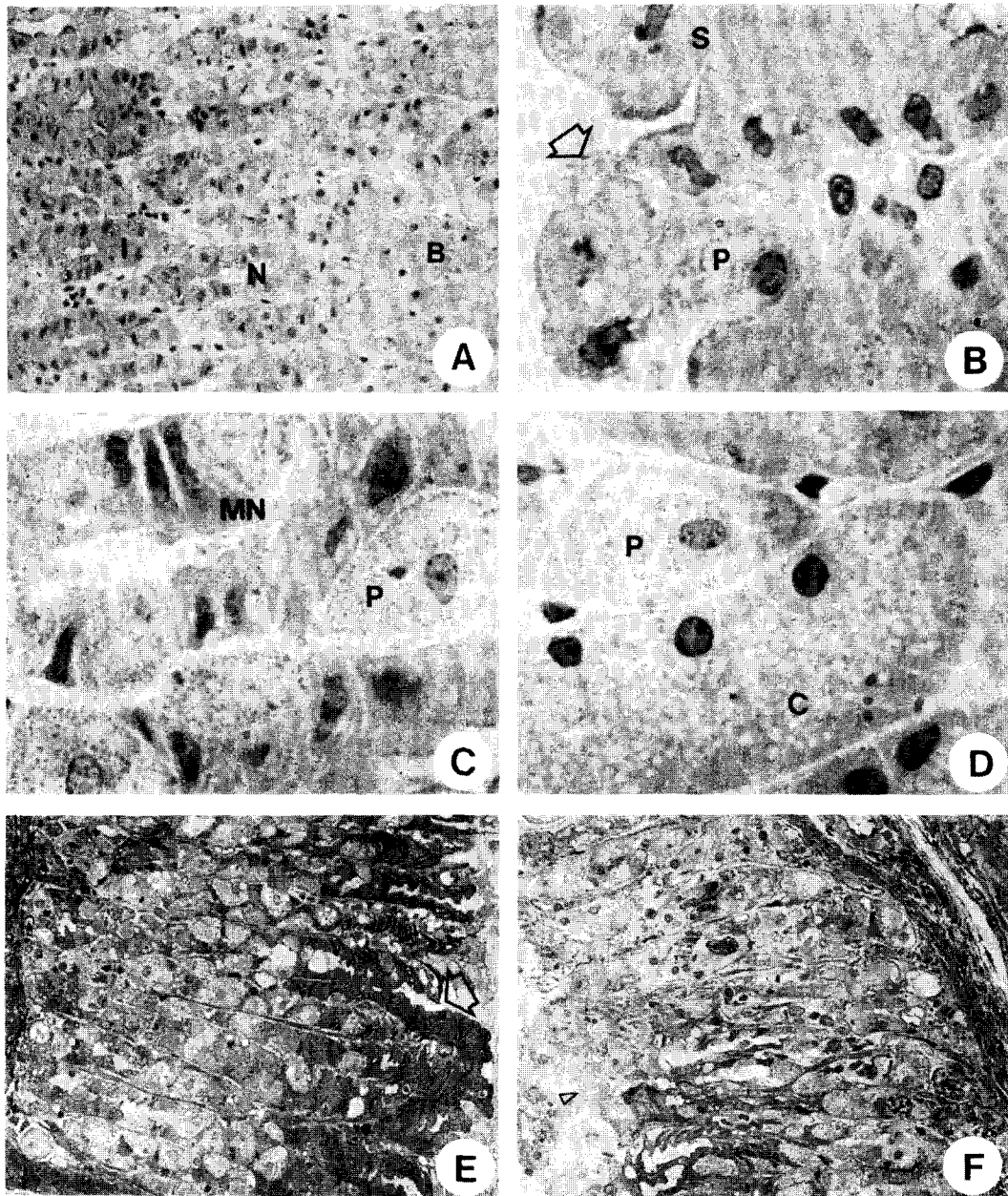
정상군의 위선은 길고 똑바르며 각 선은 위로부터 협부, 경부, 저부의 세 부위로 구성되어 있었다. 협부에는 표면상피세포와 벽세포가, 경부에는 점액경세포와 벽세포가, 저부에는 주세포가 대부분을 이루었으며 저부에는 약간의 벽세포도 존재하였다(Fig. 1-A). 미란형성군(미란군)은 위소와를 형성하는 상피가 파괴되고 고유관의 손상으로 인한 출혈과 백혈구나 적혈구 및 탈락된 점막상피세포들이 손상된 부위에 산재한 초기위궤양의 단계인 출혈성미란인 경우가 대부분이었으나 점막근관 가까이까지 손상된 경우도 있었다.

##### (2) 표면상피세포

정상군에서는 세포의 정단부에 점액원과립이 공포상으로 관찰되었으며 핵은 세포의 저부에 존재하였다(Fig. 1-B). 미란군의 경계부에서는 상피세포의 손상이 진행될수록 세포질이 용해되어 밝게 나타났고, 작은 소포들이 다수 관찰되었으며 중심부에서는 손상된 상피가 탈락되어 관찰되지 않았다(Fig. 1-E, F).

##### (3) 점액경세포

정상군에서는 위선의 경부에만 소수 존재하였다(Fig. 1-A). 핵은 난원형이거나, 저부에 납작하게 눌러져 있었으며 세포질 정단부에는 열게 염색되는 분비과립이 관찰되었다(Fig. 1-C). 미란군의 경계부에서는 정상군과 유사하게 관찰되었으나 중심부에서는 손상된 점액경세포가 탈락되



**Fig. 1.** **A:** Simple straight tubular gastric glands of normal group. The glands consist of isthmuses (I), necks (N), and bases (B). H-E stain, Original magnification  $\times 200$ . **B:** The isthmuses of normal gastric glands. They consist of the surface epithelial cells (S), and the parietal cells (P). On the surface epithelium, aged epithelial cells (arrow) were observed. H-E stain, Original magnification  $\times 1,000$ . **C:** The necks of normal gastric glands. They consist of the mucous neck cells (MN) and the parietal cells (P). H-E stain, Original magnification  $\times 1,000$ . **D:** The bases of normal gastric glands. They consist of the chief cells (C) and the parietal cells (P). H-E stain, Original magnification  $\times 1,000$ . **E:** Periphery of the gastric erosion. Disruption of the epithelial lining of the surface and pits of the gastric gland (arrow) were observed. H-E stain, Original magnification  $\times 200$ . **F:** Center of the gastric erosion. The disruption of the surface epithelium and the necrosis of the superficial part of the mucosa (arrow) were observed. H-E stain, Original magnification  $\times 200$ .

어 관찰되지 않았다(Fig. 1-E, F).

#### (4) 벽세포

정상군에서는 협부에서 저부까지 다른 세포들 사이에 흩어져 섞여 있었는데 경부와 협부에 가장 많이 존재하였다(Fig. 1-A). 이들은 원형 또는 피라밋형의 커다란 세포로서 원형의 핵이 세포 가운데 자리잡고 있었으며 세포질 내에는 과립이 비교적 균일하게 분포하였고 산호성을 나타내었다(Fig. 1-C). 미란군의 경계부(Fig. 1-E, F)와 중저부(Fig. 1-F)에서 벽세포는 타원형으로 불규칙하게 크기가 커졌으며 세포질 내에 크고 작은 소포들이 밀집하여 있었고, 과립의 편재가 심하였다. 그리고 위내강면에 직접 노출된 중심부 표층의 벽세포는 뚜렷한 세포간 경계가 소실되는 양상을 나타내었다(Fig. 1-E, F).

#### (5) 주세포

정상군에서 위선의 저부에 존재하였으며(Fig. 1-A), 단면상으로는 피라밋형을 하고 있어 마치 췌장세포와 비슷하게 보였다. 세포질의 정단부에 있던 과립은 염색과정에서 씻겨나가 공포가 가득 차 있는 것처럼 보였다(Fig. 1-D). 미란군의 경계부와 중저부에서 주세포는 주변의 벽세포가 커지면서 가장자리로 밀려나 크기가 정상보다 작아져 있었다(Fig. 1-E, F).

#### (6) PAS 반응

정상군에서는 위점막상피 상연에 적자색 또는 짙은 자색으로 반응되는 중성점액다당류가 관찰되었고 미란군에서는 경계부까지 존재하던 양성 반응물질이 중저부에서는 상피세포의 탈락으로 인하여 관찰되지 않았다.

### 전자현미경 관찰

광학현미경상의 형태변화를 기준으로 하여 각 세포의 미세구조변화를 관찰한 결과는 다음과 같다.

#### (1) 표면상피세포

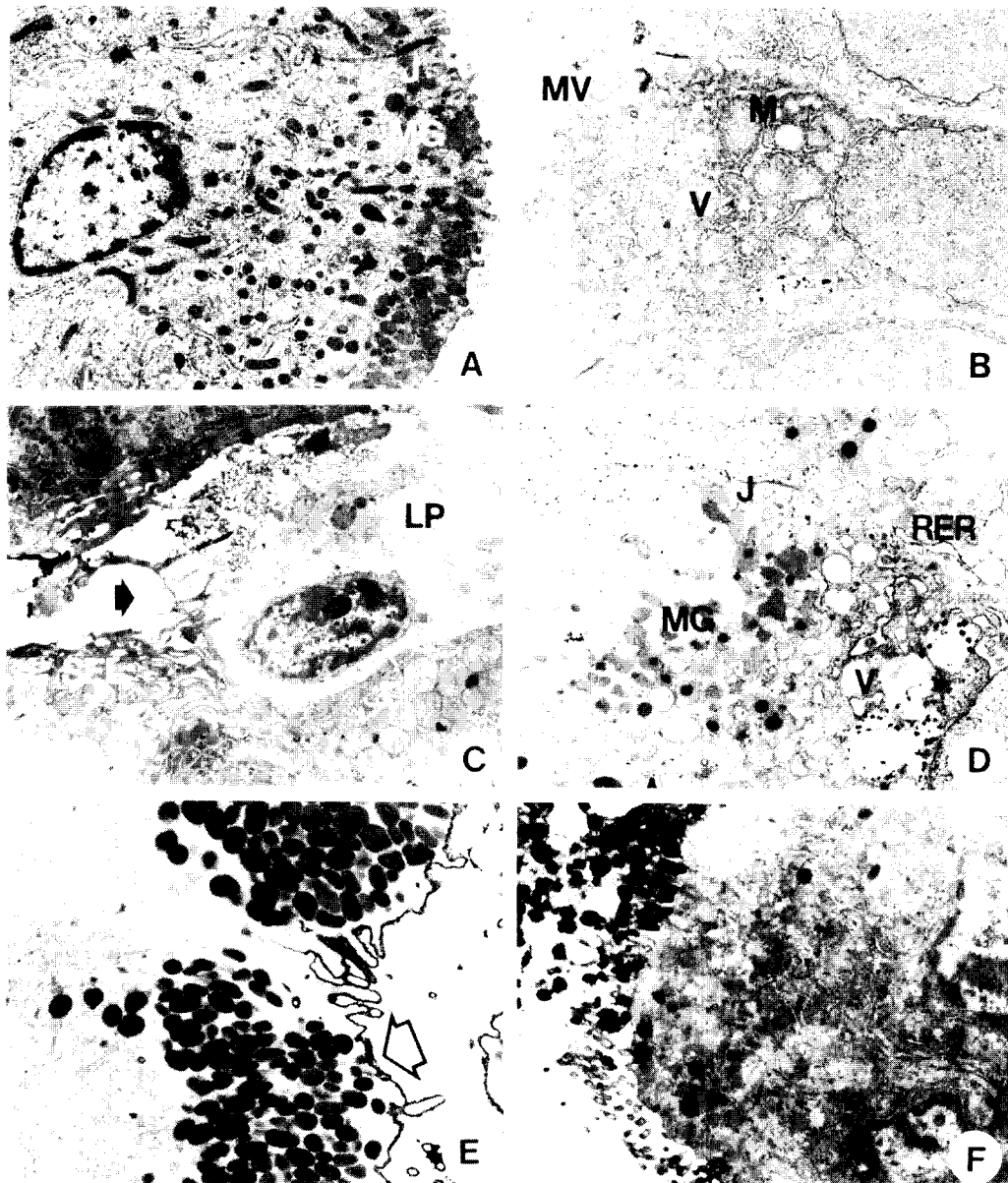
정상군은 정단세포막에 짧은 미세융모가 있었고 그 표면은 섬세한 glycocalyx로 덮여 있었다.

점액원과립은 구형, 난원형, 또는 반원형이었으며 대부분 전자밀도가 높고 동질성이며 단위막에 쌓여있었다. 조면소포체는 적었으며 핵 주위에 mitochondria가 많았다. 또한 정단부에서는 주변의 세포와 tight junction으로 연결되어 있었다(Fig. 2-A). 미란경계부의 위소와 상피세포는 소와저에서 위내강쪽으로 올라가면서 점차 심한 세포변성을 나타내었다. 즉 정단세포막의 미세융모는 그 수와 높이가 감소되었고, 세포막은 다소 매끈하였다. 세포질 내에는 소포들이 나타났고, mitochondria는 팽창되다가 결국에는 cisternae가 소실되었다. 이러한 세포변성의 증후에 반하여 상피세포간 tight junction의 파괴는 관찰되지 않았다(Fig. 2-B).

위내강에 접해있는 상피세포는 위소와 상피세포보다 훨씬 심한 손상을 나타내었다. 즉 세포정단부에 존재하는 점액원과립은 소실되어 세포질이 밝게 보였으며 다수의 보다 큰 공포와 조면소포체의 종창이 관찰되었다. 그러나 tight junction은 파괴되지 않았다(Fig. 2-D). 이러한 구조변화는 정상군의 탈락상피세포구조와 매우 유사하였으며 파괴된 상피세포가 탈락된 부위는 점막고유판이 위내강으로 노출되어 있었다(Fig. 2-C). 상피세포의 glycocalyx를 관찰하기 위해 ruthenium red 염색을 한 결과 정상군의 상피세포는 인접상피세포와 tight junction에 의하여 견고하게 부착되어 있었으며, 그 침착물은 미세융모 주변에만 나타날 뿐 세포의 측면과 기저면에서는 관찰되지 않았다(Fig. 2-E). 이러한 연접장치의 보존은 정상군의 탈락상피세포에서도 관찰되었다. 손상된 상피세포가 관찰되는 미란군의 경계부에서는 위소와의 측면에 있는 infoldings에 상당한 종창이 나타났으나 정단부의 tight junction은 유지되었다. Ruthenium red 침착물도 정단세포막의 미세융모 주변에서만 나타날 뿐 그 내부 및 측면과 기저면에서는 관찰되지 않았다. 또한 위내강에 접해 있는 상피세포에서는 세포의 파괴에도 불구하고 연접장치는 유지되어 정단세포막에만 ruthenium red 침착물이 나타났다(Fig. 2-F).

#### (2) 점액경세포

정상군에서 위선경부의 벽세포 사이에 비교적



**Fig. 2.** **A:** Normal epithelial cells. The cells exhibited microvilli, mucigen granules (MG) and the well-developed junctional complexes (J). Original magnification  $\times 10,000$ . **B:** Injured pit cells at the periphery of the erosion. The cells showed a decrease in the number and the height of microvilli (MV), in the formation of vesicles (V) and in the swelling of mitochondria (M). Nevertheless, the junctional complex was undisrupted. Original magnification  $\times 10,000$ . **C:** Break in the continuity of the epithelial sheet resulting from the desquamation of the injured surface epithelial cell (SEL). Such break (arrow) might allow access by luminal fluids to underlying lamina propria (LP). Original magnification  $\times 10,000$ . **D:** The injured surface epithelial cell of the periphery of the erosion. The cells showed the accumulation of larger vesicles (V), dilatation of rough endoplasmic reticulum (RER) and a decrease in mucigen granules (MG). Nevertheless, the junctional complex (J) was undisrupted. Original magnification  $\times 10,000$ . **E:** Normal epithelial cell. The stained materials (arrow) were accumulated at the plasma membrane of the intact epithelial cells. Ruthenium red stain, Original magnification  $\times 10,000$ . **F:** The injured epithelial cells in the periphery of the erosion. Ruthenium red stain, Original magnification  $\times 10,000$ .

소수로 나타나는 삼각형 또는 타원형의 작은 세포로서 그 핵은 타원형으로 뚜렷한 인을 가지고 있었다. 세포질 내에는 막대형의 mitochondria와 소수의 층판형 조면소포체가 있었고, 분비과립은 핵 상부에 있었다. 정단세포막에는 짧은 미세융모들이 glycocalyx에 덮혀 있었다(Fig. 3-A). 미란군의 경계부에서는 분비과립의 수가 증가하여 핵 상부의 세포질을 가득 채우고 있었으며, 층판형이던 조면소포체가 다소 증창되어 나타났다. 중심부에서는 점액경세포가 손상, 탈락되어 관찰할 수 없었다.

### (3) 벽세포

정상군에서 핵은 크고 둥글며 세포 중앙에 있었다. 벽세포의 특이한 구조로서 세포내세관이 존재하였는데 이것은 벽세포의 정단세포막이 세포질내로 함입함으로서 길고 가는 미세융모들이 세포내세관 안으로 돌출해 있었다(Fig. 3-C). 세포질 내에는 mitochondria가 매우 많고 밀집하여 세포질을 거의 채우고 있었으며 특히 내막구조가 뚜렷하였다. 그밖에 유리된 ribosome 들이 많이 있었으나 조면소포체는 매우 적었다. 이에 비해서 활면소포체는 세포자유면과 세포내세관 표면 가까이에서 소관상으로 나타났다(Fig. 3-B). 미란군은 경계부와 중심부에서 다양한 구조변화를 나타내었다. 즉, 정상적인 mitochondria, 다소 증창된 세포내세관, 그리고 구형의 많은 소포들로 구성되어 있는 — 비교적 손상이 미약한 — 벽세포에서부터(Fig. 3-C), 세포내의 소포들이 더욱 많아지고 커지며 mitochondria의 증창 및 파괴, 그리고 세포내세관의 증창과 그 내부의 미세융모의 길이와 숫자의 감소가 나타나는 — 보다 심하게 손상된 — 벽세포까지 관찰되었다(Fig. 3-F). 중심부의 표층에 존재하는 벽세포에서는 세포내 소포들이 보다 커지며, mitochondria의 파괴가 심하여 cristae가 공포화되는 것이 관찰되었다.

### (4) 주세포

정상군에서 층판형조면소포체와 유리된 ribosome들이 잘 발달되어 있었고 핵 상부에는 다수의 구형 또는 난원형의 분비과립이 단위막에 싸여 있었다. 핵 하부에는 소수의 mitochondria가 존재

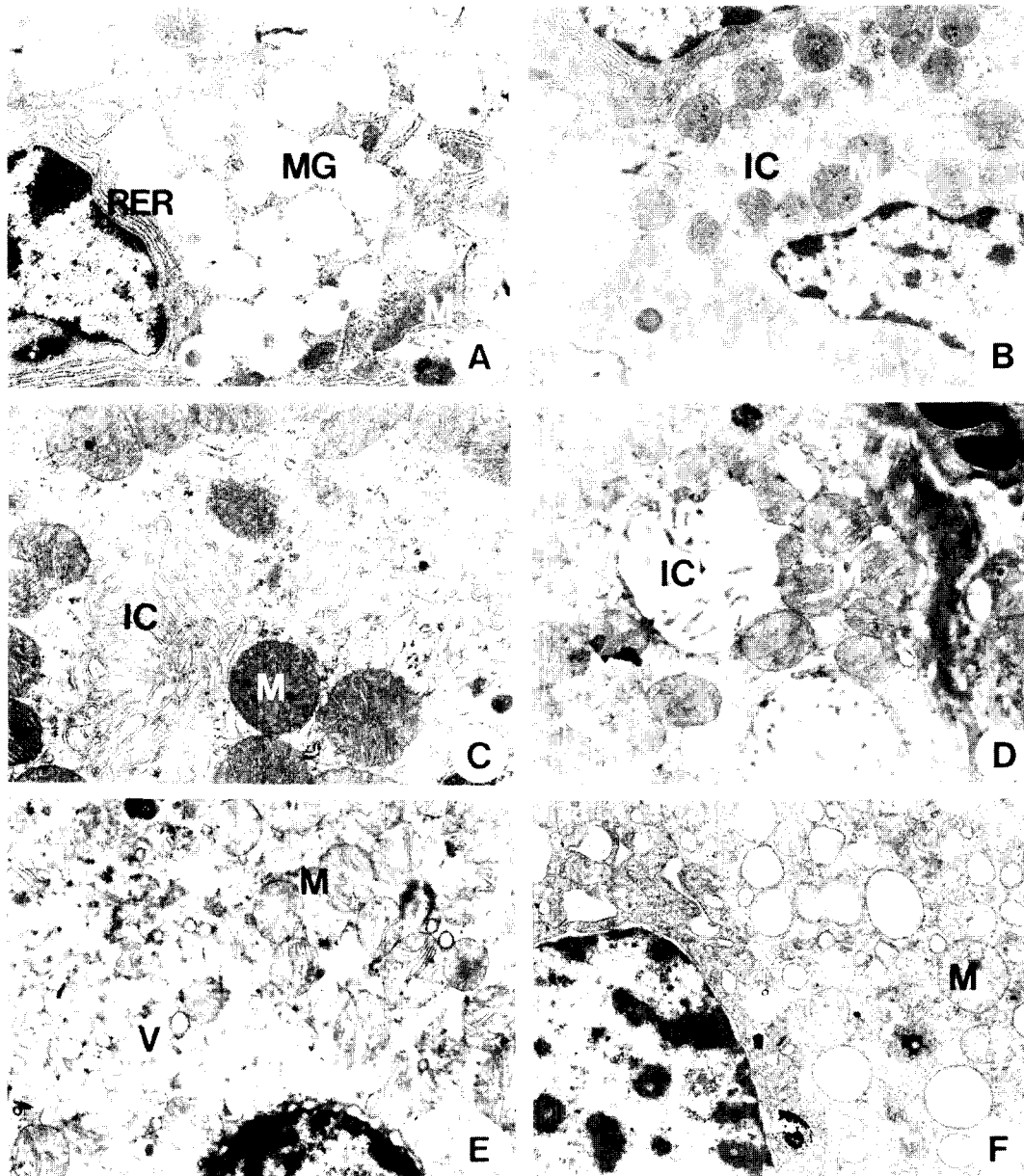
하였다(Fig. 4-A). 미란군에서 주세포는 벽세포와 마찬가지로 경계부와 중심부에서 다양한 구조변화를 나타내었다. 즉, 정상군과 유사한 mitochondria와 층판의 끝부분이 다소 증창된 조면소포체를 가진 주세포에서부터(Fig. 4-B), 층판이 층판의 중간부위까지 확산되어 나타내는 조면소포체와 mitochondria가 보다 심한 손상을 나타내는 주세포까지 관찰되었다(Fig. 4-C). 더욱이 중심부의 표층에 존재하는 주세포에서는 조면소포체의 층판수가 감소되어 있었으며 층판이 매우 심화되어 나타났다(Fig. 4-D).

### 면역세포화학반응군의 전자현미경 관찰

교질금을 이용한 면역세포화학반응에서 IgA 항체에 양성반응을 보이는 분비세포를 확인할 수 있었으며 정상군의 IgA 분비세포는 고유층 내에 소수 존재하였다. 미란군의 중심부에서는 정도의 차이는 있으나 염증반응이 관찰되었는데, 그 염증세포의 침윤이 비교적 심하게 관찰되는 경우는 위점막의 파괴가 점막근관 가까이까지 나타나 있었다(Fig. 4-E). IgA 분비세포는 주로 점막하 조직의 혈관 주위에 존재하였는데 이들은 마차바퀴 모양의 핵을 가지고 있었으며, 세포질 내에는 조면소포체가 잘 발달되어 있었다(Fig. 4-F).

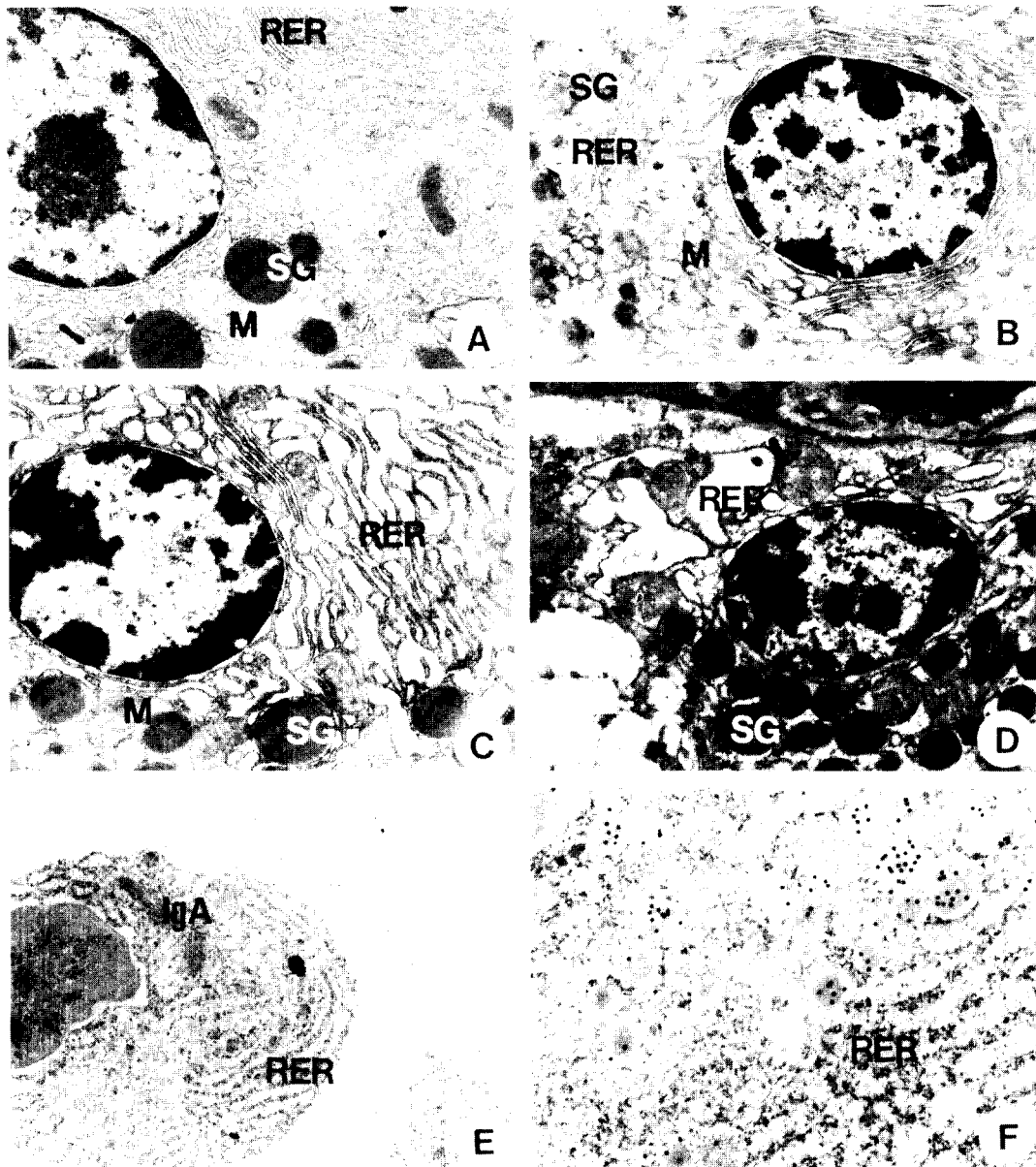
## 고 찰

본 실험에서 궤양형성시 점액층의 교란이 초래된다는 여러 연구자들의 보고(Allen과 Gardner, 1980; Moody 등, 1981; Ehsanullah, 1982; Sidebotham과 Baron, 1990; Ito 등, 1986; Allen 등, 1988)에 착안하여 급성긴장성미란 형성시 위점막 점액층의 변화를 알아본 결과, 미란경계부까지 존재하던 PAS 양성반응물질인 중성다당류가 미란중심부에서는 상피세포의 탈락으로 인하여 관찰되지 않았으며, glycocalyx를 확인하기 위한 ruthenium red 반응에서도 정상군 보다는 약하지만 경계부까지 양성반응을 나타내던 것이 중심부에서는 양성반응을 나타내지 않았다. 이러한 결과는 24시간 동안 histamine을 주입시킨 후 고장액의 NaCl로 위를 세척하여 점액분비를 감소시킨



**Fig. 3.** **A:** Normal mucous neck cells. The cell showed rod-shaped mitochondria (M), a few flat rough endoplasmic reticulum (RER) and round mucigen granules (MG). Original magnification  $\times 10,000$ . **B:** Normal parietal cell. The cells showed numerous elliptical mitochondria (M) and intracellular canaliculus (IC). Original magnification  $\times 10,000$ . **C:** High magnification of Fig. B. The intracellular canaliculus was enveloped by numerous microvilli. Original magnification  $\times 15,000$ . **D and E:** Injured parietal cell at the erosion. The cell showed swelling and dilatation of intracellular canaliculi (IC). Original magnification  $\times 10,000$ . **F:** The most injured parietal cell at the superficial region of the center of the erosion. Note the disruption of the cristae of mitochondria (M). Original magnification  $\times 10,000$ .





**Fig. 4.** **A:** Normal chief cell. The cell showed relatively few mitochondria (M), the extensive rough endoplasmic reticulum (RER) and voluminous secretory granules (SG). Original magnification  $\times 10,000$ . **B and C:** Injured chief cell at the erosion. Note the dilatation of rough endoplasmic reticulum (RER), the swelling of mitochondria (M) and secretory granules (SG). Original magnification  $\times 10,000$ . **D:** Chief cell at the superficial portion of the center of the erosion. Note the decreased number in the cisternae of rough endoplasmic reticulum (RER). SG: Secretory granules. Original magnification  $\times 10,000$ . **E:** IgA secreting cells (IgA) mainly located in the submucosa of the erosion. The plasma cell showed well-developed rough endoplasmic reticulum (RER). The colloidal gold particles were evenly distributed in the cytoplasm. Original magnification  $\times 15,000$ . **F:** High magnification of the Fig. E. Original magnification  $\times 30,000$ .

흰쥐에서만 궤양이 발생되었다는 Kowalesky 등 (1969)의 보고와 7일간 결식시킨 흰쥐들 중, 궤양이 형성된 경우에서만 hexosamine의 총생산량이 급격히 감소하였다는 Rober 등(1963)의 보고와 비교할 때 점액이 감소되는 위치에서 궤양이 형성된다는 공통점을 발견할 수 있다. 이로서 급성긴장성미란 형성에는 점액층의 파괴가 중요한 요인으로 작용할 것으로 추론할 수 있다.

결식과 유문결찰이 위의 점막관문에 어떠한 영향을 미치는지를 밝히기 위하여, 점막관문의 역할을 한다고 알려진 표면상피세포와 점액세포의 변화를 관찰한 결과, 표면상피세포는 미란경계부에서는 파괴된 상태로 관찰되었으며 중심부에서는 탈락되어 관찰되지 않았다. 미세구조적으로는 경계부에서 상피세포의 탈락으로 인한 점막고유판의 노출을 관찰할 수 있었다. 그리고 미란경계부에서 중심부로 가까와지면서 점진적으로 심해지는 세포손상을 확인하였다. 즉, 정단세포막의 미세융모의 수는 감소되었고 세포막은 다소 매끈해졌으며 세포질 내에 공포들이 나타났다. 또한 핵은 응축되어 결국에는 소실되었으나 tight junction의 파괴는 관찰되지 않았다. 이러한 결과는 여러종류의 급성긴장요인(stressors)에 위 표면상피가 노출될 때 이들의 탈락빈도가 증가하고, 장기간 노출될 경우에는 degeneration in situ에 의하여 단독 혹은 일군의 상피세포가 동시에 탈락되어 상피 하부의 고유판이 내강에 노출되는 바로 그 부위에서 급성긴장성궤양이 발생될 수 있다는 Harding과 Morris(1977)의 보고와 아스피린을 생쥐에 투여할 경우 표면상피가 in situ lysis되어 핵용해, 세포기질의 소실, 공포화, 원형질막의 파괴 등과 같은 구조변화는 나타내지만 세포간연접구조는 유지되었다는 Hingson과 Ito(1971)의 보고를 본 실험과 비교하면 궤양형성부위에서 다수의 탈락세포들이 관찰되고 미세구조의 손상이 급성세포 종창의 특징을 나타낸다는 점에서 유사하였다. 그러나 이러한 세포손상의 원인은 점막내 혈액순환의 감소로 인한 위점막의 대사장애, 대사장애로 인한 세포들의 민감도 증가의 결과로 생각할 수 있다. 또한 점액세포는 그 기능이 아직 명확하게 밝혀지지 않는으나 일반적으로 산성점액물질을 분비하고 세포분열이 왕성하며 표

면상피세포나 다른 종류의 세포로 분화되어 갈 수 있는 미분화된 세포로 알려져 있다. 이러한 세포가 미란중심부에서 과립의 수가 증가되고 조면세포체의 종창을 보이는 것은 표면상피세포의 손상에 대한 보상작용인 것으로 생각된다.

급성긴장성궤양은 소화성궤양과는 달리 위산이 과다하게 분비된다고 보다는 오히려 위산분비가 감소된다고도 논의되고 있다(Dai와 Ogle, 1974; Ohno, 1989). 급성미란 형성부위에서 공격인자를 분비하는 벽세포와 주세포의 변화를 보면 경계부와 중심부에서 다양한 세포손상을 관찰할 수 있었다. 즉, 벽세포의 경우 경계부의 협부와 경부에서는 세포의 크기가 작아져 있었으나 저부와 중심부에서는 커져 있었다. 미세구조적으로는 정상적인 mitochondria, 다소 종창된 세포내세관 그리고 구형의 많은 소포들을 가진, 비교적 손상을 덜 받은 것에서부터 mitochondria의 종창 및 파괴, 그리고 세포내세관의 종창과 그 내부의 미세융모의 길이와 수의 감소를 나타내는 보다 심화된 손상을 받은 벽세포를 관찰하였다. 특히 미란중심부의 표층에 존재하는 벽세포는 손상이 보다 심각해서 비가역적 손상을 나타내었다. 주세포도 벽세포와 마찬가지로 경계부와 중심부에서 다양한 세포손상을 나타내었는데 크기가 커진 주변의 벽세포에 밀려서 정상보다 작아졌고 mitochondria와 조면세포체는 그 수가 줄어들었거나 종창이 매우 심하게 되어 있었다. 이러한 벽세포와 주세포의 손상이 주로 급성세포종창의 특징을 나타내었는데, 그 원인으로는  $H^+$ 의 역확산이 일어나 점막이 손상된 것과 유문결찰에 의한 혈류장애로 인한 저산소증, 저산소증에 의한 세포의 대사장애, 그로 인한 직접적인 점막손상 등으로 생각해 볼 수 있겠다.

막손상에 의한 IgA 분비세포의 변화를 보면, 정상군에서는 위점막 내에서 극소수가 관찰되었고 혈관확장 및 염증세포의 침윤이 관찰되는 미란군에서는 점막에서 거의 관찰되지 않고 점막하조직에 침윤되어 있는 대부분의 염증세포가 IgA 분비세포로 표지되었다. 염증반응에 대한 IgA 분비세포의 반응은 염증반응이 나타나는 장기의 종류 및 염증의 원인에 따라 그 결과가 매우 다양하게 보고되고 있다. Valnes 등(1988)은 Billroth-II

방법으로 절제수술을 수행한 위장에서 얻은 생검 조직의 고유판 내 IgG<sup>-</sup>, IgM<sup>-</sup>, IgA<sup>-</sup> 분비세포를 분석한 결과, 이들 항체분비세포들의 수는 위염의 정도가 심해짐에 따라 유의하게 증가하여 부분적 위절제 후 점막에 형성된 반흔이 국소면역기구의 활성화를 일으킨다고 보고하였다. Scott 등 (1985)은 십이지장염과 십이지장궤양 환자의 십이지장내 형질세포에 관한 연구에서, 위염의 정도에 따라 IgA 분비세포의 수가 달라지며 광학현미경상에서 구조변화가 미약한 장염의 경우는 IgA 분비세포가 주로 체액성반응을 담당하는 반면 궤양을 수반하는 십이지장염이 심할 경우에는 전반적인 염증세포의 수는 증가하나, 형질세포의 수는 상대적으로 변하지 않는다고 하였다. 또한 IgA 분비세포만 증가하는 것은 IgM과 IgE가 함께 변화하는 coeliac disease, inflammatory bowel disease, bacterial colitis 등에서도 같이 특정 항원이나, 미생물에 의한 특이적인 IgA의 반응이 아니라, 점막손상에 대한 단순한 비특이적 효과로 추론하였다. 미란성 점막손상과 염증반응이 수반된 본 실험의 경우, 고유판에서 관찰되는 다수의 염증반응세포와 점막하조직의 혈관주변에 존재하는 IgA 분비세포는 독특한 마차바퀴 모양의 핵과 조면소포체가 잘 발달된 형질세포로서 교질금 입자는 세포질 내에 고루 분포하였다. 이들 IgA 분비세포들은 Bienestock과 Befus (1983)의 보고와 마찬가지로 점막을 가로질러 들어오는 용해성 물질이거나, '작은 입자성 물질을 처리하는 비특이적 반응을 수행할 것이라고 생각된다.

### 인용문헌

- Allen, A. and A. Gardner, 1980. Mucus and bicarbonate secretion in the stomach and their possible role in mucosal protection. *Gut* **21**: 247-262.
- Allen, A., J. P. Pearson, A. Blackburn, R. M. Coan, D. A. Hutton, and A. S. Mall, 1988. Pepsins and the mucus barrier in peptic ulcer disease. *Scand. J. Gastroent. Suppl.* **146**: 50-57.
- Arnold, R., M. V. Hulst, C. H. Neuhof, H. Schwarting, H. D. Becker, and W. C. Reutzfeldt, 1982. Antral gastrin-producing G-cells and somatostatin-producing D-cells in different states of gastric acid secretion. *Gut* **23**: 285-291.
- Bienestock, J. and A. D. Befus, 1980. Mucosal immunology. *Immunology* **41**: 249-270.
- 정영기, 1989. 소화성 궤양의 병인론, 부산의사회지 **25**: 5-8.
- Dai, S. and C. W. Ogle, 1974. Gastric ulcers induced by acid accumulation and by stress in pylorus-occluded rats. *Eur. J. Pharmacol.* **26**: 15-21.
- Davenport, H. W., 1964. Gastric mucosal injury by fatty and acetylsalicylic acids. *Gastroenterology* **46**: 245-253.
- Ehsanullah, M., M. I. Filipe, and B. Gazzard, 1982. Morphological and mucus secretion criteria for differential diagnosis of solitary ulcer syndrome and non-specific proctitis. *J. Clin. pathol.* **35**: 26-30.
- Feldman, M., 1981. Neural and hormonal factors in peptic ulcer disease. *J. Clin. Gastroenterol.* **3**: 51-56.
- Fromm, D., and M. Kolis, 1982. Effects of sodium salicylate and acetylsalicylic acid on intramural pH and ulceration of rabbit antral mucosa. *Surgery* **91**: 438-447.
- Harding, R. K. and G. P. Morris, 1977. Cell loss from normal and stressed gastric mucosae of the rat. *Gastroenterology* **72**: 857-863.
- Harjola, P. T. and A. Sivula, 1966. Gastric ulceration following experimentally induced hypoxia and hemorrhagic shock: in vivo study of pathogenesis in rabbit. *Ann. Surg.* **173**: 21-28.
- Hingson, D. J. and S. Ito, 1971. Effect of aspirin and related compounds on the fine structure of mouse gastric mucosa. *Gastroenterology* **61**: 156-177.
- Ito, M., T. Tanaka, and Y. Suzuki, 1986. Increasing action of teprenone, a new antiulcer agent, on high-molecular-weight glycoprotein in gastric mucus during the healing process of acetic acid-induced ulcer in rats. *Jpn. J. Pharmacol.* **41**: 117-125.
- Kowalewski, K., G. Chmura, C. Dent, and J. Schier, 1969. Experimental deficiency of gastric "mucus barrier". *Am. J. Digest. Dis.* **14**: 788-796.
- 이분호, 전종휘, 허인복, 1976. 위장질환, 내과학, 금강출판사, 서울, pp. 861-873.
- McLeen, I. W. and P. K. Nakane, 1974. Periodate-lysine-paraformaldehyde fixative. A new fixative for immunoelectron microscopy. *J. Histochem. Cytochem.* **22**: 1077-1083.
- Menguy, J. M. and Y. F. Masters, 1974. Gastric mucosal energy metabolism and "stress ulceration". *Ann. Surg.* **180**: 538-548.
- Moody, F. G., C. A. Zalewsky, and K. R. Larsen, 1981. Cytoprotection of the gastric epithelium. *World J. Surg.* **5**: 153-163.
- Muller, M. J., J. Defize, and R. H. Hunt, 1990. Control of pepsinogen synthesis and secretion. *Gastroenterol.*

- Clin. North. Am.* **19**: 27-40.
- Nakanome, C., H. Akai, and Y. Goto, 1983. Serum group I pepsinogen levels in patients with peptic ulcer and normal subjects. *Tohoku. J. Exp. Med.* **139**: 151-158.
- Nielsen, H. O., S. Halken, and M. Lorentzen, 1980. Quantitative studies of the gastrin-producing cells of the human antrum. A methodological study. *Acta. Pathol. Microbiol. Scand.* **88**: 255-261.
- Ohno, T., H. Uramoto, Y. Masuda, H. Kubota, and T. Ishihara, 1989. Influence of aging on stress ulcer formation in rats. *Scand. J. Gastroent. Suppl.* **162**: 95-99.
- Phillips, A. D., K. R. Hine, and G. K. Holmas, 1984. Gastric spiral bacteria. *Lancet* **14**: 100.
- Ratto, G. B., A. Sacco, and G. Motta, 1987. Role of the proximal duodenum in gastrin regulation following antrectomy. *Eur. Surg. Res.* **19**: 233-234.
- Rober, A., R. B. Bayer, and J. E. Nezamis, 1963. Gastric mucus content during development of ulcers in fasting rats. *Gastroenterology* **45**: 740-751.
- Royston, C. M. S., J. Polak, S. R. Bloom, W. M. Cooke, R. C. G. Russell, A. G. E. Pearse, J. Spencer, R. B. Welbourn, and J. H. Baron, 1978. G cell population of the gastric antrum, plasma gastrin, and gastric acid secretion in patients with and without duodenal ulcer. *Gut* **19**: 689-698.
- Sato, N., T. Kamada, S. Kawano, H. Abe, and B. Hagi-hara, 1978. Oxidative and phosphorylative activities of the gastric mucosa of animals and humans in relation to the mechanism of stress ulcer. *Biochem. Biophys. Acta.* **538**: 236-243.
- Scott, B. B., A. Goodal, P. Stephenson, and D. Jenkins, 1985. Duodenal bulb plasma cells in duodenitis and duodenal ulceration. *Gut* **26**: 1032-1037.
- Shay, H., S. A. Komarov, S. S. Fels, D. Meranze, M. Gruenstein, and H. Sipler, 1945. A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. *Gastroenterology* **5**: 43-61.
- Sidebotham, R. L. and J. H. Baron, 1990. Hypothesis: *Helicobacter pylori*, urease, mucus, and gastric ulcer. *Lancet* **335**: 193-195.
- Stave, R., K. Elgjo, and P. Brandtzaeg, 1978. Quantification of gastrin-producing cells (G cells) and parietal cells in relation to histopathological alteration in the resected stomachs from patients with peptic ulcer disease. *Scand. J. Gastroent.* **3**: 747-757.
- Tsutsumi, Y., H. Nagura, and W. Keiichi, 1984. Immune aspects of intestinal metaplasia of the stomach: an immunohistochemical study. *Virchows Arch. [Pathol. Anat.]* **403**: 345-359.
- Urushidani, T., S. Okabe, K. Takeuchi, and K. Takagi, 1978. Strain differences in aspirin-induced gastric ulceration in rats. *Jpn. J. Pharmacol.* **28**: 569-578.
- Valnes, K., P. Brandtzaeg, R. Stave, and K. Elgjo, 1988. Local immune defence in relation to gastritis in Billroth-II-resected stomachs. *Scand. J. Gastroent.* **23**: 1217-1224.
- Watanabe, Y., K. Katoh, H. Miyagami, K. Shiono, K. Kondo, H. Nishizaki, and T. Kidokoro, 1980. Physiological and light-electron microscopical studies of parietal cells and G cells before and after selective vagotomy with pyloroplasty. *Gastroenterol. Jpn.* **15**: 510-519.
- Watson, R. G. K., R. Hickman, A. C. Berkman, and W. Gevers, 1985. Lysosomal acid hydrolase alterations in gastric mucosa from an experimental peptic ulcer model. *Surg. Gynecol. Obstet.* **161**: 57-63.
- Younan, F., J. P. Pearson, and A. Allen, 1982. Gastric mucus degradation in vivo in peptic ulcer patients and the effects of vagotomy. *Adv. Exp. Med. Biol.* **144**: 235-237.

(Accepted October 30, 1991)

---

#### Ultrastructural and Immunocytochemical Study on Epithelial Cells of Early Stage of the Experimental Gastric Ulcer in the Mouse

Mee Hye Ha, Eun Sang Choe, and Jae Chung Hah (Department of Biology, College of Natural Sciences, Pusan National University, Pusan 609-735, Korea)

To investigate the morphological changes of the gastric mucosa and the distribution of IgA secreting cells in the early stage of the experimental gastric ulcer, BALB/c mouse was fasted for 24 hours and then the pylorus of the stomach was ligated. The morphological changes were observed under both light and electronmicroscope. With the mucus stained by PAS and ruthenium red. weakening and disruption were observed at the periphery of the erosion. On the

surface epithelial cells and mucous neck cells, degenerative changes were observed at the periphery of the erosion. Under the light microscope, the size of epithelial cells increased while that of the mucous neck cells was unchanged. Ultrastructural changes of epithelial cells were characterized by the vacuolization, and by the loss of mucigen granules and microvilli; however, the junctional complex was undisrupted. Ultrastructural changes of mucous neck cells were characterized by the accumulation of mucigen at the apical cytoplasm and the dilatation of rough endoplasmic reticulum (REP). In parietal cells and chief cells, various degenerative changes were observed at the periphery and the center of the erosion. Under the light microscope, the size of parietal cells increased while the size of chief cells decreased due to the expanded volume of neighboring parietal cells. Ultrastructural changes of parietal cells were characterized by several events: the accumulation of vacuoles, the dilatation of intracellular canaliculi, the loss and shortening of microvilli of intracellular canaliculi, and the swelling and disruption of mitochondria. Ultrastructural changes of chief cells were characterized by the dilatation of RER and mitochondria. IgA secreting cells were mainly plasma cells located at the submucosa of the stomach with the relatively severe erosion. The implication of these findings was discussed in respect of the various factors involved in the pathogenesis and defense mechanism of the acute erosion.