

Streptozotocin이 정상 ICR 생쥐 및 유전성 당뇨병을 가진 KK 생쥐 사구체결세포의 미세구조에 미치는 영향

최월봉 · 최창도 · 원무호 · 김남중

한림대학교 의과대학 해부학교실

당뇨병유발제인 streptozotocin이 생쥐 신장 사구체결세포의 미세구조에 어떠한 영향을 미치는지를 알아보고자 일반계통인 ICR 생쥐와 유전성 당뇨병계통인 KK 생쥐에 streptozotocin을 투여하여 경시적으로 각 동물의 신장 사구체결세포의 미세구조의 변화를 관찰하였다.

Streptozotocin을 투여한 ICR 생쥐의 사구체결세포는 3일째부터 과립형질내세망의 미약한 팽창과 과립내에 대소 공포의 출현 및 용해소체가 간혹 관찰되었다. 그후 시간이 지남에 따라 더욱 심하여 특히 2주 및 4주에서는 과립형질내세망의 팽창, 사립체, 골지장치 및 리보소체 등이 소수 출현하였는데 비해 대소 용해소체는 많이 관찰되었으며 심한 탈과립으로 인해 세포질내 과립의 면적이 현저히 감소되었다. 그러나 KK 생쥐의 실험군에서는 전 실험군에 걸쳐 퇴행성변화가 적었으며 ICR 생쥐 실험군에 비해 그 영향이 훨씬 적었다.

이상의 결과를 종합하여 보면 정상 ICR 생쥐에 streptozotocin을 투여하게 되면 ICR 생쥐 사구체결세포에서 과립의 유의한 감소 및 세포내 미세구조의 퇴행성변화가 뚜렷한데 비해 KK 생쥐 실험군에서는 ICR 생쥐 실험군에 비해 손상을 적게 받았는데 이는 KK 생쥐가 갖고 있는 당뇨병에 대한 내성에 의해 영향을 적게 미치는 것이 아닌가 추측된다.

KEY WORDS: ICR & KK mice, Streptozotocin, Juxtaglomerular cells, Ultrastructure

사구체결세포(juxtaglomerular cell)는 신장의 수입사구체소동맥의 중간막에 있는 평활근세포의 일부가 상피성으로 변화하여 군집을 이뤄 나타나는데 이 세포는 혈압상승의 원인물질인 renin을 함유하고 있는 특수한 분비과립을 갖고 있음이 과거 여러 학자들에 의해 보고된 바 있다(Turgeon and Sommers, 1961; Taquini *et al.*, 1964). 최근에 형광항체법(Edelman and Hartroft, 1962), 조직화학법(Bing and Kazimierczak, 1962; Friedberg, 1964) 및 면역세포화학적 방법(Lacasse *et al.*, 1985; Richoux *et al.*, 1987)을 이용하여 사구체결세포내에 renin이 존재하고 있음이 확인되었다. 이러한 분비과립의 분비조절 기전에 관한 과거 연구자들의 문헌에 의하면 Toiban(1962) 및

Fray(1967) 등은 수입사구체소동맥에 가해지는 혈액의 압력에 의해 사구체결세포가 함유하고 있는 과립의 양이 감소된다는 신장내압수용설과 원위요세관을 통과하는 Na^+ (Vander, 1976) 혹은 Cl^- (Kotchen *et al.*, 1978)의 농도 변화가 치밀반을 통해 사구체결세포에 가서 과립분비에 영향을 미친다는 치밀반설(Vander and Miller, 1964)이 있다. 또 Ganong(1972)은 교감신경이 직접 사구체결세포와 치밀반에 자극을 주어 작용이 일어난다는 교감신경설을 주장하였으며, 그밖에도 호르몬인자 및 이온농도의 변화(Ito and Tajima, 1979) 등에 의해 분비과립이 영향을 받는다는 사실도 보고된 바 있어 그 분비기전에 대한 연구들 간에 상이한 견해를 보이고 있음을 시사해 주고 있다.

이 연구는 1991년도 한국과학재단 연구지원에 의한 결과임.

한편 흰쥐의 당뇨병 유발시 혈장내 renin의 활성이 저해됨이 알려져 있어 당뇨병의 발병기작 해

명과 그 치유효과에 있어서 renin의 활성도에 관해 연구되어 왔다(Hayashi *et al.*, 1984). 근래에 채식 적출실험을 시작으로 실험동물에 alloxan이나 streptozotocin 등의 약제를 투여하여 당뇨병을 유발시킨 후 신장 사구체결세포의 퇴행성 변화를 조직병리학적으로 연구 보고된 바 있으며(권 등, 1972; Evan *et al.*, 1984), 사람의 다양한 당뇨병 발현과 유사한 모델동물을 고안한 연구 결과가 있지만(최 등, 1988, 1989) 아직 당뇨병 발현시 사구체결세포에 대한 연구는 미흡한 실정이다. 즉 서와 최(1990)가 streptozotocin을 투여하여 사구체결세포의 퇴행성 변화를 광학현미경으로 관찰한 바 있으나 그 미세구조적 영향에 관해서는 아직 상세한 연구 결과가 없다.

따라서 본 실험에서는 사람의 인슐린 비의존성 당뇨병(type II) 유형으로 추정되는 선천성 당뇨병을 가진 KK 생쥐와 일반계통의 ICR 생쥐를 각각 사용하여 당뇨병 유발제인 streptozotocin을 투여한 후 사구체결세포의 미세구조의 경시적 변화를 전자현미경으로 관찰하고 이를 화상분석기(image analyzer)를 이용하여 세포, 분비 과립의 크기 및 세포와 과립간의 면적의 비 등을 측정하고 비교분석 검토함이 본 실험의 목적이다.

재료 및 방법

실험동물 및 약물투여

본 실험에 사용한 동물은 생후 16-20주령된 ICR 숫생쥐와 유전성 당뇨병을 가진 KK 숫생쥐로서 이를 경시적으로 각각 대조군 2마리와 실험군 5마리씩 각 군에 7마리를 배정하여 총 56마리를 사용하였다. 대조군에는 citrate buffer(pH 4.2)만을 복강내에 주사하였고, 실험군에는 당뇨병을 유발시키는 약제인 streptozotocin(Sigma, 이하 SZ로 약기함)을 citrate buffer 용액에 용해시킨 후 체중 kg 당 50 mg씩을 1일 1회씩 연속 5일간 복강내에 주사한 후 3일, 1주, 2주 및 4주째에 각 동물을 경추골탈구로 희생시키었다.

광학현미경 표본작성

각 동물을 경시적으로 희생시킨 후 즉시 개복하고 가급적 일정한 부위의 신장에서 소편의 조직을 절제하여 Bouin액에 고정한 다음 alcohol 탈수과정을 거쳐 5 μ m 두께의 paraffin절편을 작성한 후 먼저 hematoxylin-eosin(H-E) 이중염색을, 사구체결세포의 분비과립을 관찰키 위해 Bowie's Biebrich scarlet ethyl violet염색(이하 Bowie염색이라 약기, Smith, 1966)을 각각 시행하였다.

전자현미경 표본작성

신장 피질 부위에서 절제한 소편의 조직을 1% paraformaldehyde-1.5% glutaraldehyde용액(in 0.4 M PB, pH 7.4)에 전고정한 다음 1% OsO₄ 용액으로 후고정하였다. 통상방법에 따라 탈수과정을 거쳐 Epon 812에 포매하여 Reichert-Jung 초박절편기로 박절편을 작성하였고 1% toluidine blue-borax로 염색하여 사구체의 위치를 확인한 후 초박절편을 작성하여 uranyl acetate-lead citrate 이중염색을 실시하여 Zeiss EM 109 전자현미경으로 관찰하였다.

형태계측학적 및 구조학적 변량의 측정

각 동물의 사구체결세포의 전자현미경사진을 macroequipment를 이용하여 화상분석장치(image analyzer, IBAS, Kontron)에 입력시킨 후 이를 analog digital 변환기를 통해 각 세포의 미세구조를 grey image로 변환시킨 다음 교호적 수정과 분할방법으로 분비과립의 이진화상을 얻은 후 원래의 grey image를 바탕으로 분비과립의 장경, 단경 및 세포질내 분비과립이 차지하는 면적의 비를 측정하였다.

결 과

광학현미경 관찰

1) 대조군의 사구체결세포

사구체결세포는 수입사구체소동맥의 중간막에, 밖으로는 치밀반세포의 기저막에 근접하고 있었으며 그 크기는 세포질내 과립의 다과에 따라

다소의 차이는 있지만 일반적으로 주위의 평활근 세포보다 크고 모양은 원형 또는 난원형을 띠고 있었다. 핵의 모양도 원형 또는 난원형으로서 소포성이었고 세포 한쪽에 편재되어 있었다(Figs. 2, 8). H-E염색에서 세포질은 비교적 담염되어 밝게 보였고 핵 주위에 과립이 위치하는 것으로 추정되는 곳에 밝은띠가 군데군데 출현하고 있었다. Bowie염색에서 본 세포의 핵은 담청색을, 세포질은 투명하였고 분비과립은 청자색 혹은 심자색을 띠었다. 과립의 크기는 동일 세포내에서도 차이가 심하였을 뿐만 아니라 사구체에 따라 차이도 심하였으며 염색정도도 과립이 크고 윤곽이 뚜렷한 성숙형일수록 더욱 농염되어 있었다(Fig. 3).

2) 실험군의 사구체결세포

SZ투여 3일군 ICR 생쥐에서의 사구체결세포는 모양이 다소 위축된 부정형을 띠고 있었고 세포질내 분비과립은 대조군에 비해 담염되었으며(Fig. 4), 그 후 시간이 지남에 따라 과립의 크기가 더욱 작아졌다(Fig. 5). 특히 2주 및 4주군에 이르러 과립끼리 서로 엉켜 있었으며 심한 탈과립현상으로 인해 대소 공포가 많이 관찰되어 세포질이 밝게 보였다(Figs. 6, 7).

KK 생쥐 실험군에서는 SZ투여 3일 및 1주군에서 KK 대조군에 비해 세포가 약간 위축되어 있었고 뿐만 아니라 분비과립의 염색성도 다소 담염되었으나 ICR 생쥐의 실험군 보다는 훨씬 미약하였다(Fig. 9). SZ투여 2주 및 4주군에서의 사구체결세포는 약간의 위축현상이 간혹 관찰되었고 또 세포질내 탈과립 및 담염현상도 소수 세포에서 관찰되었으며 대소 공포도 드물게 출현하였다.

미세구조 관찰

1) 대조군의 사구체결세포

수입사구체소동맥의 중간막에 위치하고 있는 사구체결세포는 그 모양이 다양하였으며 핵도 불규칙한 원형 또는 난원형으로서 기저막쪽에 편재되어 있었으며 핵막의 함입이 심하였고 이질염색질이 주로 핵막의 주위에 분포하고 있었기에 어렵게 관찰되었다. 세포질소기관은 비교적 잘 발달되어 있었다. 즉 골지장치는 핵 주위에 주로 위치

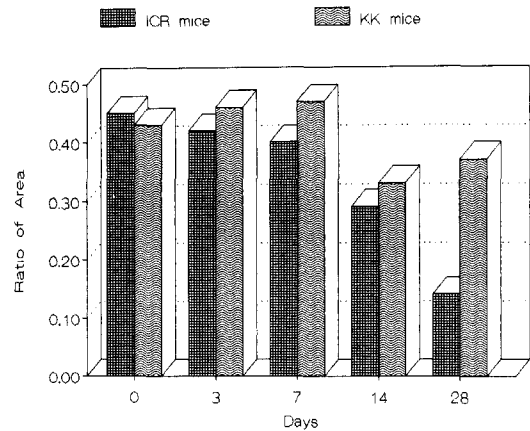


Fig. 1. Relative ratio of area of secretory granules within the cytoplasm after streptozotocin-treated ICR and KK mice.

하고 있었고 사립체는 구형, 난원형 및 간상으로서 세포질내 고루 분포하고 있었다. 과립형질내 세망은 세포질내에 잘 발달되어 있었고 리보솨체는 몇개씩 모여 리보솨체무리를 형성하고 있는 것도 흔히 관찰되었는데 KK 생쥐의 경우 과립형질내세망이 다소 팽창된 것도 나타났다. 사구체결세포의 세포질내 분비과립의 면적비는 세포에 따라 약간의 차이는 있었으나 ICR 및 KK 생쥐에서 각각 0.45 ± 0.05 및 0.43 ± 0.06 였고(Fig. 1), 분비과립의 크기는 ICR 생쥐에서 장경 $2.21 \pm 1.19 \mu\text{m}$ 및 단경 $1.29 \pm 0.56 \mu\text{m}$, KK 생쥐는 장경 $1.91 \pm 0.10 \mu\text{m}$ 및 단경 $1.07 \pm 0.55 \mu\text{m}$ 였다. 세포질내 분비과립의 수는 세포에 따라 다과의 차이는 있었으나 일반적으로 많았고 그 모양은 난원형, 다각형 및 간상형 등 다양하였으며 전자밀도는 균일하였고 단위막에 둘러싸여 있었다(Figs. 10, 11).

2) 실험군의 사구체결세포

ICR 생쥐 SZ투여 3일군에서는 세포질소기관중 과립형질내세망이 약간 확장되어 있었고 과립내에 대소 공포가 간혹 관찰되었으며 미약한 탈과립현상과 이따금 용해소체가 관찰되기도 하였다(Fig. 12). 세포질내 과립의 면적비가 0.42 ± 0.03 로서 ICR 대조군의 그것과 유의한 차이가 없었

으며(Fig. 1), 과립의 크기는 장경 $2.50 \pm 1.20 \mu\text{m}$ 및 단경 $1.66 \pm 0.73 \mu\text{m}$ 였다. SZ투여 1주군에서는 세포질내 공포가 3일군에 비해 증가하였고 탈과립 및 과립내 소수의 대소 공포가 관찰되었으며(Fig. 13), 세포질내 과립의 면적비는 0.40 ± 0.13 (Fig. 1), 그 크기는 장경 $2.13 \pm 0.66 \mu\text{m}$ 및 단경 $1.40 \pm 0.46 \mu\text{m}$ 였다. 2주군에서는 1주군보다 과립형질내세망이 팽창되었고 용해소체가 다수 출현하였다. 세포질내 과립의 면적비는 0.29 ± 0.04 로서 ICR 생쥐 대조군의 그것에 비해 유의하게 감소하였으며(Fig. 1), 과립의 크기는 장경 $1.89 \pm 0.84 \mu\text{m}$ 및 단경 $1.25 \pm 0.48 \mu\text{m}$ 였다. SZ투여 4주군에서는 세포질소기관의 변화가 격심하였다. 즉 과립형질내세망이 심하게 팽창되었고 사립체, 골지장치 및 리보솨체 등이 소수 출현하였으나 용해소체는 다수 관찰되었고 심한 탈과립으로 인해 과립의 수가 현저히 감소하였다(Figs. 14, 15). 과립은 장경 $1.81 \pm 0.69 \mu\text{m}$ 및 단경 $1.20 \pm 0.25 \mu\text{m}$ 크기였고 세포질내 과립의 면적비는 0.14 ± 0.01 로 ICR 대조군의 것에 비해 현저한 감소를 보였다(Fig. 1).

KK 생쥐 SZ투여 3일군에서는 과립형질내세망이 약간 팽창되어 있었고 과립내에 작은 공포가 매우 드물게 출현하였다. 세포질내 과립의 면적비는 0.46 ± 0.05 였고(Fig. 1) 과립의 크기는 장경 $2.36 \pm 1.30 \mu\text{m}$ 및 단경 $1.48 \pm 0.36 \mu\text{m}$ 였다. 1주군에서도 분비과립내에 공포가 소수 출현하였고(Fig. 16) 세포질내 과립의 면적비는 0.47 ± 0.02 로서 KK 대조군의 그것에 비해 유의한 차이가 없었으며(Fig. 1), 과립은 장경 $2.40 \pm 1.24 \mu\text{m}$ 및 단경 $1.53 \pm 0.71 \mu\text{m}$ 크기였다. 2주군에서는 과립형질내세망이 다소 팽창되어 있었고 세포질내 과립의 면적비는 0.33 ± 0.14 로서 KK 대조군의 것에 비해 다소 감소하였으며(Fig. 1), 과립은 장경 $1.81 \pm 0.81 \mu\text{m}$ 및 단경 $1.18 \pm 0.42 \mu\text{m}$ 크기였다. SZ투여 4주군에서는 세포질내 과립형질내세망이 약간 팽창되어 있었고 과립내에 소수의 공포가 관찰되었다(Fig. 17). 세포질내 과립의 면적비는 0.37 ± 0.06 로서 KK 대조군에 비해 유의하게 감소하였으나 ICR 생쥐의 실험군보다는 훨씬 경미한 변화가 있었을 뿐이었

다(Fig. 1). 과립의 크기는 장경 $2.08 \pm 0.92 \mu\text{m}$ 및 단경 $1.46 \pm 0.48 \mu\text{m}$ 였다.

고 찰

Streptozotocin(SZ)은 streptomyces achromogenes에서 추출한 항생제로서 과거 임상에서 암 치료에 널리 사용된 바 있었으나 간이나 신장에 치명적인 부작용을 일으킨다는 사실이 보고된 이래 최근에는 이 약제를 각종 동물 실험에만 국한하여 이용하고 있다. 특히 SZ가 췌장 insulin세포를 선택적으로 파괴할 뿐만 아니라 신장에 병변을 일으켜 당뇨병을 유발시킨다는 보고와 더불어 병태조직학적 및 생화학적으로 당뇨병 기인에 대한 연구가 많이 이루어지고 있다(Anderson *et al.*, 1974; Wilson *et al.*, 1984; 최 등, 1988, 1989; 서와 최, 1990).

최근 당뇨병에 대한 형태학적 연구로서 최 등(1988, 1989)이 일반계통인 ICR 생쥐와 당뇨병계통인 KK 생쥐에 SZ를 투여한 후 췌장 내분비세포에 미치는 영향을 관찰하였던 바 SZ투여시 내분비세포들 중 ICR 생쥐의 insulin분비세포가 KK 생쥐 것보다 현저한 숫적 감소와 더불어 퇴행성변화를 일으켰다고 연구 보고한 바 있다. 따라서 이를 밑바탕으로 하여 SZ를 ICR 생쥐와 KK 생쥐에 투여하여 실험하였던 바 사구체결세포에 미치는 영향이 차이가 있는 것으로 밝혀졌다. 광학현미경적 소견을 보면 SZ를 투여한 ICR 생쥐에서는 3일째부터 사구체결세포의 위축, 세포질과립의 담염 등의 퇴행성변화가 관찰되었으며 그 후 시간이 지남에 따라 더욱 심해져 특히 2주 및 4주군에 이르게 되면 각 분비과립들의 심한 탈과립으로 인해 세포내 과립이 격감되었을 뿐만 아니라 대소 공포가 많이 출현하여 세포질이 비교적 밝게 염색되었는데 이는 권 등(1972)이 토끼에 alloxan을, 김(1985)이 흰쥐에 SZ를 투여한 실험 결과와 부합하였다. 그러나 본 KK 생쥐 실험군에서는 SZ를 투여하였는데도 전 실험군을 통해 경미한 과립의 소실만이 있었을 뿐 거의 정상군의 소견을 보였으므로 본 실험을 통해 KK 생쥐가 ICR 생쥐보다 SZ에 대해 적게 영향을 받게 됨을 알게 되었

다.

본 실험에서 SZ를 투여한 ICR 생쥐의 사구체결세포의 미세구조의 변화를 보면 투여 3일군부터 과립형질내세망의 미약한 팽창과 더불어 과립내의 대소의 공포들이 출현하였다. 그 후 시간이 지남에 따라 더욱 심해져 실험 2주 및 4주에 이르면 용해소체 및 과립형질내세망이 심하게 팽창되고, 대소 공포가 더 많이 출현하게 되었으며 탈과립이 더욱 심하여 세포질내에 과립이 차지하는 면적의 비가 유의하게 감소하였다. Schindler와 Sommers(1966) 등은 만성적 당뇨병환자의 부검 및 생검에서, 김(1985)은 흰쥐에 SZ를 투여한 실험에서 각각 사구체결세포의 세포질소기관들의 발달이 미약할 뿐만 아니라 분비과립의 수가 현저히 감소하였다고 하여 저자들의 실험을 뒷받침해 준다. 이러한 분비과립의 미세구조적 변화의 원인을 고찰하여 보면 사람의 당뇨병 발현시 리보솜체의 비활성화로 인해 단백질합성이 저해되며 (Ruch and Patton, 1973), 흰쥐에 alloxan 투여시 신장의 succinic dehydrogenase, glucose-6-phosphatase 및 alkaline phosphatase 등의 효소활동이 심하게 억제된다는 보고(Chandicharan and Chakravarty, 1954)가 있었던 바 이는 고혈당 상태에서 사구체결세포의 미세구조가 퇴행성 변화를 일으킨 결과 세포내 각종 물질대사작용이 저해되어 사구체결세포 과립의 합성이 억제, 즉 renin 합성이 억제되었을 것으로 여겨진다. 또한 당뇨병 환자는 체내 고혈당으로 인해 고삼투압성이뇨현상이 야기되어 다량의 수분 및 전해질의 손실이 오고(Thurau, 1964; Kotchen *et al.*, 1978), 이뇨제 작용으로 혈압상승제인 renin 분비가 억제된다는 보고가 있다(Vander, 1967). 따라서 본 실험에서 ICR 생쥐실험군의 과립 양이 감소된 것은 당뇨병 발병시 수분 및 많은 전해질들이 배설되어 요세관의 재흡수기능이 제대로 발휘되지 못한 결과 사구체결세포의 과립이 감소된 것으로 추측된다. 한편 KK 생쥐에 SZ를 투여한 실험군에서는 과립형질내세망의 미약한 팽창, 과립내에 공포의 극소수 출현 등이 있었는데 이를 ICR 실험군의 격심한 퇴행성 변화와 비교하여 볼 때 훨씬 경미한 정도였고, 더욱 KK 생쥐 실험군에서 세포질내 과립이 차지하는 면적의 비는 KK 생쥐 대조

군의 것에 비해 약간의 차이는 보였으나 ICR 생쥐의 실험군에서의 심한 감소율에 비하면 훨씬 낮았다.

이상과 같은 실험 결과를 종합하여 보면 정상생쥐에 실험적으로 당뇨병을 유발시키게 되면 신장 사구체결세포의 미세구조에 심한 변화를 야기시키나 유전성 당뇨병계통의 생쥐는 정상생쥐에 비해 미약한 영향을 보이는데 이는 아마도 SZ가 인슐린 의존성(IDDM, Type I) 및 인슐린 비의존성(NIDDM, Type II) 당뇨병 유형(최 등, 1988, 1989)에 따른 사구체결세포에 미치는 영향의 차이가 있기 때문인 것으로 추측된다.

인용문헌

- Anderson, T., P. S. Schein, M. G. McMenamin, and D. A. Cooney, 1974. Streptozotocin diabetes; correlation with extent of depression of pancreatic islet nicotinamide dinucleotide. *J. Clin. Invest.* **54**: 672-677.
- Bing, J. and J. Kazimierzak, 1962. Renin content of different parts of the juxtaglomerular apparatus; IV. Localization of renin in the kidney. *Acta Path. Microbiol. Scand.* **54**: 80-86.
- Chandicharan, D. and B. Charavarty, 1954. Histochemical staining reaction in rat kidney in alloxan diabetes; Effect of insulin. *Endokrinologie* **48**: 149-152.
- 최월봉, 최창도, 원무호, 김남중, 1989. 유전성 및 실험적 당뇨병이 췌장내분비세포에 미치는 영향에 관한 면역세포화학적 연구. II. 미세구조. 대한해부학회지 **22**: 14-30.
- 최월봉, 최창도, 원무호, 김남중, 오양석, 1988. 유전성 및 실험적 당뇨병이 췌장내분비세포에 미치는 영향에 관한 면역세포화학적 연구. I. 광학현미경적 관찰. 대한해부학회지 **21**: 246-260.
- Edelman, R. and P. S. Hartroft, 1961. Localization of renin in juxtaglomerular cells of rabbit and dog through the use of fluorescent-antibody technique. *Circulation Res.* **9**: 1069-1077.
- Evan, A. P., S. P. Mong, B. A. Connors, G. R. Aronoff, and F. C. Luft, 1984. The effect of alloxan, an alloxan-induced diabetes on the kidney. *Anat. Rec.* **208**: 33-47.
- Fray, J. C. S., 1976. Stretch receptor model for renin release with evidence from perfused rat kidney. *Am. J. Physiol.* **231**: 936-944.
- Friedberg, E. C., 1964. The distribution of the juxtaglomerular granules and the macula densa in the renal cortex of the mouse. *Lab. Invest.* **13**: 1003-1013.

- Ganong, W. F., 1972. Sympathetic effects on renin secretion, mechanism and physiological role. *Adv. Exp. Biol.* **105**: 239-244.
- Hayashi, M., S. Senba, I. Saito, W. Kitajima, and T. Saruta, 1984. Potassium homeostasis in chronic experimental diabetes mellitus in rat. *Acta Endocrinol.* **105**: 239-244.
- Ito, Y. and K. Tajima, 1979. An electrophysiological analysis of the actions of prostaglandin on neuromuscular transmission in the guinea-pig vas deferens. *J. Physiol. (London)* **297**: 522-537.
- 김진, 1985. Streptozotocin을 투여한 흰쥐의 juxtaglomerular cell의 미세구조. *최신의학* **28**: 481-490.
- Kotchen, T. A., J. H. Galla, and R. G. Luke, 1978. Contribution of chloride to the inhibition of plasma renin by potassium chloride in the rat. *Kidney Int.* **13**: 201-207.
- 권홍식, 최월봉, 정진웅, 1972. 실험적당뇨병이 Juxtaglomerular cell에 미치는 영향에 대한 형태학적 연구. *대한해부학회지* **5**: 1-11.
- Lacasse, J., M. Ballak, C. Mercure, J. Gutkowska, C. Chapeau, S. Poote, J. Menard, P. Corvol, M. Cantin, and J. Genest, 1985. Immunocytochemical localization of renin in juxtaglomerular cells. *J. Histochem. Cytochem.* **33**: 323-332.
- Richoux, J. P., S. Amsaquine, G. Grignon, J. Bouhnik, J. Menard, and P. Corvol, 1987. Earliest renin containing cell differentiation during ontogenesis in the rat; An immunocytochemical study. *Histochemistry* **88**: 41-46.
- Ruch, T. C. and H. D. Patton, 1973. Physiology and Biophysics, In: III. Digestion, metabolism, endocrine function and reproduction. 20th ed, W. B. Saunders CO., Philadelphia, pp. 203-223.
- 서보영, 최월봉, 1990. Streptozotocin이 정상 및 유전성 당뇨병 생쥐 사구체방세포에 미치는 영향에 관한 조직화학적 연구. *대한해부학회지* **23**: 28-38.
- Schindler, A. A. and S. C. Sommers, 1966. Diabetic sclerosis of the renal juxtaglomerular apparatus. *Lab. Invest.* **15**: 877-884.
- Smith, C. L., 1966. Rapid demonstration of JG granules in mammals and birds. *Stain Technol.* **41**: 291-294.
- Taquini A. C., P. Blaquier, and A. C. Jr Taquini, 1964. On the production and role of renin. *Canad. Med. Ass. J.* **90**: 210-213.
- Thurau, K., 1964. Renal hemodynamics. *Am. J. Med.* **36**: 698-719.
- Tobian, L., 1962. Relationship of juxtaglomerular apparatus to renin and angiotensin. *Circulation Res.* **25**: 189-192.
- Turgeon, C. and S. C. Sommers, 1961. Juxtaglomerular cell counts and human hypertension. *Am. J. Pathol.* **38**: 227-241.
- Vander, A. J., 1967. Control of renin release. *Physiol. Rev.* **47**: 357-382.
- Vander, A. J. and R. Miller, 1964. Control of renin secretion in the anesthetized dog. *Am. J. Physiol.* **207**: 537-546.
- Wilson, G. L., N. J. Patton, J. M. McCord, D. W. Mullins, and B. T. Mossman, 1984. Mechanism of streptozotocin and alloxan-induced damage in rat B cell. *Diabetes* **27**: 587-591.

(Accepted April 30, 1992)

Fine Structure of Juxtaglomerular Cells in Streptozotocin-treated Normal and Genetically Diabetic KK Mice

Wol-Bong Choi, Chang-Do Choi, Moo-Ho Won, and Nam-Jung Kim (Department of Anatomy, College of Medicine, Hallym University, Chunchon 200-702, Korea)

This study has been performed to investigate the influence of streptozotocin upon ultrastructural changes of the renal juxtaglomerular cells in the male ICR and KK mice. Experimental diabetes was induced in ICR mice with five subdiabetogenic injections of streptozotocin (50 mg/kg body weight, ip), as well as an equal dose of streptozotocin was administered to KK mice. For ultrastructural studies, the tissue was fixed and embedded in Epon 812. The semithin and ultrathin sections were made by ultratome and the ultrathin sections were observed with Zeiss EM 109 electron microscope.

In ICR mice at three days after streptozotocin treatment, the juxtaglomerular cells showed mild dilatation of RER, small and large vacuoles within secretory granules and lysosomes. The ultrastructural changes were serve with time. In the ICR groups at two and four weeks after streptozo-

tocin-administration, we observed the retrogressive changes, that is, severe dilatation of RER and poorly-developed mitochondria, Golgi complex and ribosome, significantly degranulation compared with those of control ICR mice. Whereas all experimental groups of KK mice showed mild morphological changes compared with those of streptozotocin-treated ICR mice.

Being based on above results, the morphological changes of juxtaglomerular cells of ICR mice are likely to be much more sensitive to streptozotocin, whereas KK mice have a resistance to streptozotocin in genetics.

Explanation of Figures

Fig. 2. Semithin section of the renal cortex of normal ICR mouse stained with toluidin blue. The juxtaglomerular cells (white arrows) and macula densa (arrowhead) are located in the juxtaposition of the glomerulus. $\times 400$.

Fig. 3. Juxtaglomerular cells (arrows) of normal ICR mouse have many granules in the cytoplasm. Bowie stain. $\times 400$.

Fig. 4. Juxtaglomerular cells (arrow) of ICR mouse at three days after SZ-treatment. Note that juxtaglomerular cells (arrow) are irregular in shape and decreased in number of secretory granules. Bowie stain. $\times 400$.

Fig. 5. Juxtaglomerular cells (arrow) of ICR mouse at one week after SZ-administration. These cells are slightly shrunk and have granules which are pale stained. Bowie stain. $\times 400$.

Fig. 6. Juxtaglomerular cells (arrow) of ICR mouse at two weeks after SZ-treatment. Most juxtaglomerular cells are remarkably shrunk and show degranulation and coalescence of secretory granules. Bowie stain. $\times 400$.

Fig. 7. Juxtaglomerular cells (arrow) of ICR mouse at four weeks after SZ-administration. Note that most cells show severe degranulation and cytoplasmic vacuolization. Bowie stain. $\times 400$.

Fig. 8. Semithin section of the renal cortex in normal KK mouse stained with toluidin blue. Note that the juxtaglomerular cells (white arrows) and macula densa (arrowhead) are adjacent to the glomerulus. $\times 400$.

Fig. 9. Juxtaglomerular cells (arrow) in KK mouse at one week after SZ-administration. Some cells are insignificantly shrunk. Bowie stain. $\times 400$.

Fig. 10. Low magnification of electron micrograph of renal cortex of normal ICR mouse. There are many juxtaglomerular cells which are located in the tunica media of the afferent arteriole (Aa) at vascular pole of the glomerulus (Gl). Each of these cells has an irregular and indented nucleus which is eccentric and has many secretory granules.

Fig. 11. Higher magnification of secretory granules in the juxtaglomerular cell of normal ICR mouse. Secretory granules are oval, polygonal and rod in shape and represent homogeneous electron density and are surrounded by limiting membrane.

Fig. 12. Juxtaglomerular cells of ICR mouse at three days after SZ-treatment show mild dilatation of rough endoplasmic reticulum, degranulation of secretory granules and occasionally lysosomes. Aa, afferent arteriole.

Fig. 13. Juxtaglomerular cells of ICR mouse at one week after SZ-treatment. Note that the cytoplasmic vacuolization, degranulation and some large or small vacuoles within the secretory granules. Aa, afferent arteriole; Gl, glomerulus.

Fig. 14. Juxtaglomerular cells of ICR mouse at four weeks after SZ-treatment show severe dilatation of rough endoplasmic reticulum and have poorly-developed mitochondria, Golgi complex and ribosome and many lysosome. Most cells show degranulation, and significantly decrease in number of granules. Aa, afferent arteriole.

Fig. 15. Higher magnification of secretory granules of juxtaglomerular cells of ICR mouse at four weeks after SZ-treatment. Note that severe cytoplasmic vacuolization and degranulation and many large or small vacuoles within the secretory granules. Aa, afferent arteriole.

Fig. 16. Juxtaglomerular cells of KK mouse at one week after SZ-treatment. The findings of ultrastructure are nearly normal.

Fig. 17. Juxtaglomerular cells of KK mouse at four weeks after SZ-treatment. Although these cells show mildly dilated of rough endoplasmic reticulum and have a few of vacuoles in the secretory granules, the appearance of these cells is nearly normal in fine structure.

