

5-Fluorouracil 및 Mitomycin이 가슴샘의 미세구조에 미치는 영향

고정식 · 안의태 · 박경호 · 박동분 · 경홍기* · 한영복*
순천향대학교 의과대학 해부학교실, *실험종양연구소

Ultrastructural Study on the Thymus following the Administration of 5-Fluorouracil or Mitomycin

Jeong-Sik Ko, E-Tay Ahn, Kyung-Ho Park, Dong-Boon Park
Hong-Kee Kyung* and Young-Bok Han*

Department of Anatomy, Soonchunhyang University Graduate School, Asan, Korea

*Institute of experimental Tumor Research, Seoul, Korea

(Received November 20, 1996)

ABSTRACT

The experiment was performed to study the morphological responses of the thymus of the mice, to antitumour agents (5-Fluorouracil or mitomycin C).

Healthy adult mice weighing 25 gm each were divided into normal and experimental groups. 5-Fluorouracil (60 mg/kg) or Mitomycin-C (400 µg/kg) were injected subcutaneously to the animals every other day. Animals were sacrificed at 4 days and 7 days following the first injection.

Pieces of the tissue taken from the thymus were prefixed with 2.5% paraformaldehyde-1.5% glutaraldehyde, followed by post-fixation with 1% osmium tetroxide.

Ultrathin sections stained with uranyl acetate and lead citrate were observed with a JEM 100 CX-II electron microscope.

The observed results were as follow:

1. Apoptoses of T-lymphocytes were observed more frequently in the thymus of the experimental groups than in those of a normal group.
2. In the experimental group, the plasma cells with distended cisternae of the granular endoplasmic reticulum and the eosinophile leukocytes were observed frequently.
3. In the experimental group, newly forming Hassall's corpuscles were observed frequently.
4. In the mitomycin-treated group, the epithelial reticular cells containing distended perinuclear cisternae, distended the granular endoplasmic reticula and pyknotic nuclei were observed in the cortico-medullary junctional area.
5. In the mitomycin-treated group, nuclear bodies with medium electron dense materials were often observed in the T lymphocyte.

6. In the 5-fluorouracil-treated groups, fused and dissolved tonofilament bundles and apoptotic bodies were observed in the some epithelial reticular cells in the medullary area.
7. In the 5-fluorouracil-treated groups, some elongated and bar-shaped lysosomes with electron lucent gap were often observed in the macrophages.
8. In the 5-fluorouracil-treated group, membrane complex of the smooth endoplasmic reticulum were often observed in the macrophage.

From the above results, it was suggested that 5-fluorouracil or mitomycin could induce rapid involution of the thymus, and disturb maturation and differentiation of T lymphocytes, and, in turn, suppress immunity

Key words : 5-fluorouracil, Mitomycin, Thymus, Ultrastructure

서 론

포유동물의 가슴샘(thymus)은 종격(mediastinum)에 위치하는 중추림프기관으로서 여러단계의 분화·성숙과정에 있는 T림프구와 그 전단계세포 및 상피성세망세포(epithelial reticular cell) 이외에도 단핵구(monocyte), 큰포식세포(macrophage), 섬유모세포(fibrocyte), 지방세포(adipocyte), 산호성백혈구(eosinophil leukocyte), 중성호성백혈구(neutrophil leukocyte)들이 존재한다(Kendall, 1984; Fawcett, 1994).

가슴샘의 기능은 림프줄기세포로부터 T림프구를 생성할 뿐 아니라, T림프구 가운데서 자기몸의 세포를 공격하는 것들을 선별적으로 파괴시킴으로서 자가면역 질환의 발생을 막는 역할도 지닌다. 가슴샘은 다른 림프기관과 같이 일찍 발달하여 사춘기까지 크게 발달한 후 빠른속도로 퇴화하는데, 특히 여러종류의 스트레스를 받으면 갑자기 심하게 퇴축되기도 한다(Fawcett, 1994; Weiss, 1988). 가슴샘의 퇴축을 촉진하는 요인들(호르몬농도 이상, 면역독성분 등)이나 기능에 영향을 미치는 요인들(스트레스, 바이러스 감염, 종양)은 모두 가슴샘세포의 본질과 형성과정을 변화시킬 수 있다.

가슴샘의 기본 구조는 상피성세망세포들의 세포질돌기들이 서로 복잡하게 연결된 세포질그물(cytoreticulum)이 골격을 이루고 있는데(Sainte-Marie 등, 1986), 이들 상피성세망세포들은 사람의 경우 출현부위와 세포핵 및 세포질소기관의 특성에 따라 여섯 종류로 구분할 수 있으며(Fawcett, 1994; Wijngaert 등, 1983, 1984), 이들 세포들은 T림프구의 성숙과정에 중요한 역할을 담당한다(De Maagd 등, 1985).

가슴샘보육세포(thymic nurse cell, TNC)는 그 세포질안에 많은 수의 림프구를 포함하고 있다(Scolay 등, 1985). 이와 같이 한 종류의 세포가 다른 종류의 세포를 포함하고 있는 현상을 emperiopolesis라고 하는데 가슴샘조직에서의 emperiopolesis는 가슴샘보육세포의 세포질이 T림프구를 외부환경으로부터 격리시키기 때문에 훌륭한 보호장치가 된다. 반면에 해로운 화학물질이나 바이러스 등이 가슴샘보육세포내에 침입하면 가슴샘보육세포의 세포질속에 포함되어 있는 모든 T림프구들에 빠르게 퍼지므로 가슴샘이 스트레스나 특수질환 때 갑자기 퇴축되는 원인이 되기도 한다(Kendall, 1986).

가슴샘은 면역학적 기능세포인 T림프구를 만들어 내는 곳이므로 혈액으로부터 여러가지 항원이 가슴샘 실질세포들에 곧바로 도달하면 큰 혼란이 생길 수 있으므로 항원들이 직접 가슴샘의 실질세포에 도달하지 못하도록 이차적인 방어벽이 필요하다. 그러므로 혈관 주위공간의 큰포식세포들은 이들 항원들을 처리하는 주요성분으로 인정되고 있다(Salman과 Cordingley,

* 이 연구는 한국학술진흥재단의 공모과제(노화과정, 종양 및 중앙치료가 가슴샘구조에 미치는 영향. 1993~1996) 연구비에 의해 진행되었음.

1980). 한편 배양실험결과 가슴샘의 세망에 있는 포식세포들은 interleukin 1과 prostaglandin E2를 분비하여 가슴샘세포의 증식을 조정하는 기능도 지니고 있다(Papiemik과 Horno-Delarche, 1983).

항암제란 세포내의 DNA에 직접 결합·작용하여 DNA의 복제(replication), 전사(transcription) 및 번역(translation)을 차단하거나, 핵산합성의 대사경로에 개입하여 핵산합성을 방해하고 세포분열을 저해함으로써 암세포에 대한 세포독성을 나타내는 약제를 총칭한다. 항암제는 그 작용기전과 화학구조에 따라 알킬화제, 항암성항생물질, 대사길항제, 호르몬제, 세포분열억제제등으로 분류할 수 있다. 항암제로 사용되는 약물 가운데 대표적인 대사길항제로는 5-fluorouracil과 methotrexate가 있으며, 알킬화제로는 melphalan과 busulfan (Myleran)이, 항암성항생물질로는 mitomycin C, adriamycin 및 bleomycin이, 세포분열억제제로는 vinblastine, vincristine이, 호르몬제로는 androgens, estrogens 및 adrenal steroids 등이 있다(Clark 등, 1992; Gilman 등, 1985).

정상세포와 암세포사이에는 대사과정에서는 질적인 차이가 없기 때문에 항암제를 투여하면 정상세포와 암세포가 모두 손상을 입게 되는데 다만 암세포의 대사가 양적으로 훨씬 활발하기 때문에 더 많은 손상을 받게 된다. 이와 같이 항암제의 작용은 비특이적이기 때문에 암치료를 위해 항암제를 투여하면 정상세포의 손상 등의 부작용은 불가피하다.

대부분의 항암제는 골수기능에 장애를 초래하여 백혈구나 혈소판이 감소되며 기타 소화기계나 호흡기계 또는 비뇨생식기계통의 장기에 손상을 준다(Gilman 등, 1985).

면역계통에서 중요한 역할을 하는 가슴샘은 연령 뿐만 아니라 면역독성, 스트레스, 감염 및 종양 등의 질병상태에 따라서도 형태적으로 민감하므로 암의 치료 목적을 위해 사용되는 각종 항암제를 투여하였을 때에도 그 기능이나 형태에 변화가 있으리라고 예상된다. 이 실험에서는 위암과 같은 고형종양의 치료제로 많이 사용되고 있는 대표적인 대사길항제인 5-fluorouracil과 항암성항생물질인 mitomycin C가 가슴샘에 미치는 영향을 미세구조적으로 밝히고자 하였다.

재료 및 방법

실험동물로는 체중 25 gm내외의 성숙한 마우스(ICR)를 사용하였으며 대조군과 실험군으로 나누었다. 실험군은 다시 mitomycin C 투여군과 5-fluorouracil (5-FU)투여군으로 구분하였으며 각각의 약품을 피하에 주사하였다. 각 약품의 주사량은 항암 치료시에 사용되는 량과 LD50를 참고하여 mitomycin C는 400 ug/kg를, 5-FU는 60 mg/kg를 격일 간격으로 계속 투여하였다. 각 실험군은 주사후 4일과 7일째에 희생시킨 후 가슴샘조직을 떼어내어 2.5% glutaraldehyde-1.5% paraformaldehyde혼합액(0.1 Millonig's phosphate buffer, pH 7.3)에 고정한 다음, 1% osmium tetroxide액(0.1 M Millonig's phosphate buffer, pH 7.3)에 다시 고정하였다. 각 조직은 alcohol과 acetone으로 탈수한 후 araldite혼합액에 포매하였으며 포매된 조직은 LKB-V ultratome으로 얇은 절편을 만들어 uranyl acetate와 lead citrate액으로 염색한 후 JEM 100 CX-II 전자현미경으로 관찰하였다.

결 과

1. 육안적 소견

Mitomycin 투여군은 1주일군에서도 실험동물의 행동이나 외형 및 체중에 별다른 변화를 볼 수 없었다. 그러나 5-FU 투여군에서는 주사 후 시일이 지남에 따라 체중이 점차 감소하는 경향을 보여 1주일군의 경우 정상군에 비하여 체중이 약 20% 정도 감소했으며 털이 거칠어졌고 동물들이 거의 움직이려고 하지 않을 뿐만 아니라 사료를 거의 먹지 않았다.

2. 전자현미경 소견

1) 정상군

생쥐 가슴샘은 T림프구가 많이 분포하여 치밀하게 보이는 피질부위와 T림프구가 비교적 적고 상피성세망세포가 많이 분포하여 엉성하게 보이는 수질부위가 쉽게 구분되었는데 피질부위에서는 유사분열중인 T림프구들이 자주 관찰되었다. 가슴샘을 구성하는 세포로는 T림프구를 비롯하여 몇 종류의 세포들을 구분할

수 있었다. 림프구는 성숙과정에 따라 다소 차이는 있으나 대체로 핵은 이질염색체를 지닌 구형의 모습을 보였으며 세포질내에는 자유리보솜체가 많아서 다소 어둡게 보였다. 반면에 상피성세망세포는 세포가 있는 부위에 따라 핵의 모습과 세포질소기관의 양에 다소 차이는 있으나 공통적으로 세포질내에 당김세사(tonofilament)가 분포되어 있을 뿐만 아니라 주위세포와의 사이에는 부착반(desmosome)이 존재하였으며(그림 1) 세포의 모습과 분포구역에 따라 6종류(6형)로 구분할 수 있었다. 상피성세망세포 가운데 피막밑에 위치하는 세포(1형)는 핵이 대체로 타원형모습을 띠우는 경우가 많았으며, 피질부위와 피질과 수질의 경계 부위에 분포하는 세포는 핵의 모습이 둥글고 동질염색체를 갖고 있으며 세포질소기관이 적어서 대체로 밝게 보이는 세포(2형 및 3형)(그림 1)와 이질염색체를 갖고 있으며 핵막의 굴곡이 다소 심하고 세포질의 전자 밀도가 높아서 어둡게 보이는 세포(4형)들이 관찰되었는데 세포질속에는 막으로 둘러 싸인 과립을 함유하고 있는 경우도 있었다. 수질에 분포하는 세포(5형)는 염색체의 양이 다소 적어 밝게 보였는데 세포질내에는 당김세사가 다발을 이루는 경우가 많았다(그림 1, 2). 한편 가슴샘소체(Hassall's corpuscle)의 벽을 이루는 상피성세망세포(6형)가운데 내강주위의 세포는 당김세사가 많아서 다발을 이루며 핵이 농축되고, 핵막수조와 과립형질내세망의 수조가 확장되고 세포질의 전자밀도가 높은 변성되는 모습의 세포가 자주 관찰되었다. 그러나 내강에서 떨어진 세포는 동질염색체를 갖고 있으며 핵소체가 뚜렷한 밝은 핵을 갖고 있으며 당김세사의 양도 적고 세포질의 전자 밀도도 낮아서 세포가 전체적으로 밝게 보였다. 한편 큰포식세포는 세포질내에 용해소체를 많이 포함하고 있으나 당김세사는 물론 주위세포와의 사이에 부착반도 관찰할 수 없었기 때문에 비교적 쉽게 구별할 수 있었으며, 산호성백혈구, 형질세포 등도 각세포의 특징적인 구조 때문에 쉽게 구별되었다.

2. 실험군

5-FU와 mitomycin 투여후의 가슴샘조직의 미세구조적 변화는 약물의 투여 회수에 따라 정도의 차이는 다소 있으나 그 경향은 유사하였다.

1) Mitomycin C 투여군

림프구는 대부분 이질염색체가 발달된 핵을 갖고 있으며 핵막의 굴곡이 심한 것이 자주 관찰되었는데, 일부 핵은 핵막의 굴곡이 심하여 마치 핵속에 세포질소기관이 있는 듯이 보이는 경우도 있었다. 또 일부 림프구의 핵은 핵막이 소실되고 염색체가 용해된 것 처럼 보이며 수초구조물(myelin structure)이 포함된 경우(그림 7)도 관찰되었으며 아포토시스(apoptosis)과정에 있는 세포가 자주 관찰 되었다. 아포토시스과정에 있는 세포는 그 진행과정에 따라 다소 차이는 있으나 공통적으로 염색체가 농축되어 핵막주위에 뭉쳐서 배열되거나 핵전체에 농축된 염색체가 가득차서 핵의 전자밀도가 고르게 높아지고 핵막의 굴곡이 심했으며, 세포질은 다소 전자밀도가 높아지지만 세포질소기관들은 거의 원형대로 보존되었다. 아포토시스과정이 좀더 진행된 경우에는 농축된 핵과 세포질이 여러개로 나뉘어 주위에 있는 포식세포에 포식되었다. 반면에 괴사상태의 세포는 핵내의 염색체가 불규칙한 덩어리를 형성하며 전체적으로 핵이 농축되고, 사립체는 종창현상을 보이면서 사립체 기질에 티끌같은 물질들이 보였고, 다른 막성구조물도 부분적으로 파괴된 모습을 보였는데, 아포토시스과정과는 달리 주위의 포식세포에 포식될 때 까지 전체적인 세포의 모습이 유지되었다. 또 림프구가운데에는 주위의 염색체에 비하여 전자밀도가 낮은 미세과립들이 모여 있어 주위구조와 구별되는 핵체(nuclear body)가 핵속에서 관찰되기도 하였다(그림 5).

상피성세망세포의 경우에도 림프구와 마찬가지로 핵막의 굴곡이 심한 세포가 자주 관찰되었다. 피질부위에 있는 밝고 큰세포(2형)는 세포질돌기가 잘 발달되어 있어 주위의 림프구를 둘러 싸고 있는데 세포질내에는 수초구조물이 많이 관찰되었으며 과립형질내세망의 수조가 확장되어 있는 경우가 종종 관찰되었다(그림 3). 피질과 수질의 경계부위에 주로 분포하고 있는 어두운 세포(4형)는 핵막수조와 과립형질내세망의 수조가 팽창되고 세포핵이 농축되는 등 변성된 모습을 보였다(그림 7). 수질에 분포되어 있는 세포(5형)는 당김세사가 다발을 이루고 있으며 내강에 미세용모가 돌출되어 있는 작은 낭종 모양의 구조가 관찰되기도 하였다(그림 4). 또 수질에는 상피성세망세포(6

형)와 함께 내강에 전자밀도가 높은 변성물질을 함유하고 있어서 가슴샘소체의 초기모습으로 생각되는 구조들이 자주 관찰되었다. 한편 피질부위 또는 피질과 수질경계부위에는 과립형질내세망의 구조가 팽창된 형질세포가 자주 관찰되었다(그림 3). 또 수질부위에서는 드물게 세포질속에 근육미세섬유(myofilament)가 밀집되어 평행으로 배열된 근육모양세포(myoid cell)가 관찰되기도 하였다(그림 6).

3. 5-Fluorouracil 투여군

림프구의 핵은 이질염색체가 발달되었으며 핵막의 굴곡이 심한 것이 자주 관찰되었고 아포토시스과정에 있는 세포 또는 아포토시스몸통(apoptotic body)이 포식세포내에서 자주 관찰되었다(그림 9). 상피성세망세포의 경우 세포질내에 큰 수포형 구조물이 자주 관찰되었으며 피질과 수질의 경계부위에 있는 세포(4형)는 mitomycin 투여군과는 달리 핵막수조와 과립형질내세망수조의 증창현상을 거의 관찰할 수 없었다. 그러나 세포에 따라서는 사립체내에 전자밀도가 높은 둥근 과립모양의 구조물이 있는 세포도 관찰되었다(그림 11). 수질에 분포하는 세포(5형)중에는 내강에 미세용모가 있으며 중등도의 전자밀도를 띠우는 물질을 함유하고 있는 둥근 공포모양의 구조물이 관찰되었는데 세포에 따라서는 그 내강의 크기가 매우 큰 경우도 있었다(그림 8). 피질-수질 이행부위에서는 산호성백혈구와 형질세포가 자주 관찰되었다(그림 15). 한편 수질에 있는 세포 가운데는 세포질내에 여러개의 긴 섬모를 갖고 있는 세포(그림 12)와 무과립형질내세망의 구조가 긴타원형모습으로 밀집되어 있으며 수조가 아주 납작해져서 수초구조로 보이는 세포도 관찰되었다(그림 10). 수질내의 상피성세망세포 가운데에는 세포질내에 아포토시스몸통과 지방방울을 포함하고 있으며 당김세사들이 서로 융합하여 형태를 구분하기 어려운 변성된 어두운세포가 가끔 관찰되었다(그림 15). 여러가지 모양의 용해소체를 많이 지닌 큰포식세포에서는 때때로 세포질내에 밝은 바늘모양의 구조를 함유하고 있는 세포가 관찰되었는데, 이러한 경우에는 용해소체내에서도 긴 바늘모양의 밝은 구조가 관찰되었다(그림 16). 또 세포질돌기가 거짓발모양으로 돌출된 큰포식세포의 세포질속에는 무과립형질내세망의 수

조가 그물 또는 주머니모양으로 엉켜있는 모습과 함께 수초구조물이 가끔 관찰되었다(그림 17). 수질내의 상피성세망세포 가운데에는 큰 공포를 함유하기도 하는데 공포의 내강쪽으로는 짧은 세포질돌기가 돌출해 있고 그 속에는 과립이나 중등도의 전자밀도를 띠우는 물질을 함유하고 있었다(그림 13). 가슴샘소체 가운데는 내강에는 전자밀도가 높은 변성물질을 함유하고 있으며, 내강과 접하고 있는 상피성세망세포가 전자밀도가 높은 균질성구조로 변해있는 가슴샘소체도 가끔 관찰되었다(그림 14).

고 찰

가슴샘은 상피성세망세포들이 그 세포질안에 많은 림프구를 담고 있어서 그 세포질의 윤곽이 스폰지 모양을 띠는 구조로서 골수에서 만들어져 혈액을 통해 들어온 림프줄기세포들로부터 T림프구를 만들어 혈액으로 내보내는데 이와 같은 과정을 림프구의 “교육(education)”이라고도 한다. 교육과정에서 자기 몸의 세포를 공격할 수 있는 잘못된 세포는 제거함으로써 자가면역질환의 발생을 막는 기능도 있으며 제대로 교육이 이루어진 T림프구는 비장이나 림프절에서 성숙 과정을 거쳐 비로소 기능세포가 된다(Kendall, 1991).

상피성세망세포는 피질에서 수질에 이르기까지 분포, 모양 및 면역학적 반응이 서로 다른 여섯 종류의 세포로 구성되어 있다(Fawcett, 1994; Kendall, 1991; Wijngaert 등, 1983, 1984; De Maagd 등, 1985; Kendall, 1986). 그러나 이들 세포에 대한 분류방법은 연구자에 따라 다소 차이가 있어서 피막밑과 피질부위에 분포하는 1형과 2형, 가슴샘소체에 분포하는 6형에 대해서는 대부분의 연구자들의 의견이 일치하나 3형, 4형 및 5형세포의 형태와 분포구역에 대해서는 연구자에 따라 의견이 다르다(Fawcett, 1994; Kendall, 1986, 1991; Wijngaert 등, 1984; De Maagd 등, 1985; Henry, 1992).

De Maaged(1985)는 사람의 가슴샘에 대한 단일클론항체를 이용한 실험을 통해 6종류의 세포를 구분했는데, 피질부위에만 분포하는 세포, 피질과 수질경계부위에만 분포하는 세포 및 가슴샘소체에만 분포하는 세포가 한 종류씩 있고, 피막밑과 수질부위에 동시에

존재하는 세포가 한 종류씩 있으며, 장기 전체에 걸쳐 분포하는 세포가 한 종류 있다고 했는데, 이들 세포 가운데 장기전체에 걸쳐 한가지 단일클론항체에 양성반응을 보이는 세포와 두군데 부위에서 동시에 양성반응을 보이는 세포들이 일반형태 분류에서 연구자들 사이에 서로 다른 견해를 불러일으킨 것으로 생각된다. 또한 수질부위에서는 세포질속에 근육미세섬유(myofibril)가 밀집되어 평행으로 배열되어 있는 근육모양 세포(myoid cell)가 관찰되는데 양서류, 조류 및 파충류에 많이 존재하며 사람의 경우 정상인에서도 가끔 관찰되나 중증근무력증(myasthenia gravis)과 같은 병적인 상태일 때 많이 관찰된다(Henry, 1992; Henry와 Farrer-Brown, 1981).

본 실험에서도 전자현미경관찰에서 6종류의 세포를 구별 할 수 있었으나 이행형이 많아서 전형적인 모습을 띄우는 경우를 제외하고는 정확히 분류하기가 힘든 경우가 많았다. 그러나 피막밑이나 혈관주위사이공간의 주변에 분포하는 세포는 1형, 피질에 분포하며 진정염색질을 갖고 있으며 세포질의 전자밀도가 낮아 밝게 보이는 세포는 2형과 3형, 피질과 수질경계부위에 분포하는 4형, 수질에 분포하는 비교적 밝게 보이는 세포는 5형, 가슴샘소체를 구성하며 당김세사가 많은 세포는 6형으로 분류할 수 있었다. 이와 같은 결과는 연구자에 따라 상피성세망세포의 종류를 구분하는 기준에 서로 다른 견해를 보이는 바와 같이 형태나 분포 구역만으로 세포형을 구분하는데에는 한계가 있다. 그러므로 정확한 분류를 위해서는 전자현미경적방법과 면역학적방법을 종합하는 등 좀 더 자세한 연구가 필요하다고 생각된다.

한편 근육모양세포의 경우는 실험군에서도 그 출현율이 매우 낮았는데 이와 같이 드물게 관찰되는 이유가 종에 따른 특징인지 또는 실험조건에 따른 변화인지를 밝히기 위해서는 좀더 광범위하고 자세한 연구가 필요하다고 생각된다.

수질에 분포하는 상피성세망세포 가운데에는 낭종을 지닌 세포들이 있는데 어떤 것은 내강에 짧은 세포질 돌기 또는 섬모가 돌출 되어 있으며 중등도의 전자밀도를 띄우는 물질을 함유하고 있는 반면 다른 종류는 내강에 미세융모가 돌출 되어 있으며 점액을 함유하고 있는 것들이 있다(Fawcett, 1994; Henry, 1992;

Henry와 Farrer-Brown, 1981). 이들 세포는 발생 단계의 유전물이거나 분화과정에서 잘못되어 생긴 것이라고 하는데 퇴축중인 가슴샘, 가슴샘암(thymoma) 또는 중증근무력증(myasthenia gravis)때에 자주 관찰된다(Henry, 1992; Henry와 Farrer-Brown, 1981).

본 실험에서 실험군의 경우 수질에 분포하는 상피성세망세포 가운데 내강에 미세융모가 돌출되어 있고, 중등도의 전자밀도를 띄우는 물질을 함유한 작은 낭종을 갖고 있는 세포가 관찰되었는데 미세융모의 벽에 glycocalyx와 유사한 구조가 덮여 있는 것으로 보아 내강내의 물질은 점액으로 생각된다.

한편 짧은 세포질돌기가 내강에 돌출되었으며, 내강에 중등도의 전자밀도를 띄우는 물질을 함유하고 있는 작은 낭종도 관찰되었는데 세포에 따라 1~4개의 내강을 함유하고 있는 경우도 있었다. 그런데 이러한 종류의 낭종을 갖고 있는 세포를 성숙한 가슴샘소체의 모습과 비교하여 보면 세포질돌기와 함유물질 등이 가슴샘소체의 것과 유사한 것으로 보아 가슴샘소체의 초기 모습이라고 생각된다.

항암제 사용에서 가장 큰 문제점은 특이성의 결여이다. 즉 항암제는 분열이나 증식이 빠른 세포(골수세포, 위장관상피세포 및 모낭)에도 피해를 입히므로 정도의 차이는 있으나 골수기능장애, 위장장애 및 탈모 증등의 부작용이 생긴다. 한편 항암제는 항암효과 이외에도 면역성을 억제하는 작용이 있어서 장기이식후 거부반응을 억제시킬 목적으로도 사용되나, 동시에 병균에 대한 개체면역성도 저하시키는 부작용이 있다. 항암제는 그 작용기전과 화학구조에 따라 몇 종류로 분류할 수 있다. 항암제를 세포의 주기와 관련지어 분류하면 세포주기특이성(cell cycle specific)약물과 세포주기비특이성(cell cycle nonspecific)약물로 나눌 수 있는데, 세포주기특이성 약물은 세포주기의 특정기에서 특정과정의 진행을 막는 약물로서 항대사성물질로는 5-fluorouracil과 methotrexate가 있으며 항생물질로는 bleomycin이 있다. 한편 세포주기비특이성 약물은 유사분열 기간중 여러 기 또는 모든 세포주기에 작용하는 약물로서 알킬화약물로는 busulfan과 melphalan이 있고 항생물질로는 mitomycin과 dacarbazine이 있다.

5-FU는 pyrimidine nucleotide의 합성을 억제하고 더 나아가서 핵산의 합성을 방해함으로써 종양의 치료목적에 사용된다. 5-FU는 대부분 간장에서 uracil과 같은 경로로 파괴되는데 혈중반감기가 10~20분으로 비교적 빨리 혈장에서 제거되며 주된 독작용으로는 투여 후 9~14일에 백혈구감소 및 혈소판감소가 나타나나 몇일내에 회복되며, 위장관 점막의 궤양, 탈모증, 피부염 및 피부색소침착 등을 볼 수 있다(Gilman 등, 1985). 한편 치료목적으로 5-FU를 투여할 경우 연령이 증가함에 따라 부작용이 더욱 심하고(Stein 등, 1995), 같은 양의 5-FU를 주사하여도 주사속도에 따라 부작용의 정도가 달라서 매우 천천히(약 72시간 정도) 주사하면 부작용이 훨씬 적었다고 한다(Sakaguchi 등, 1994).

Mitomycin은 streptomyces caepitosus에서 추출한 항암성항생제로서 세포 내에서 quinone이 환원된 후 alkyl화 작용을 나타낸다. DNA구조 내에서 quinone과 cytosin함량에 비례하여 DNA합성을 억제하며 일부는 유리기(free radical)를 만들어 DNA에 손상을 주기도 하는데 G1후기와 S기 초기에 영향을 미친다. 주사후 신속히 혈액에서 제거되며 간장에서 대사된다. 주된 독작용으로는 골수기능억제작용에 의한 부작용이 심하며 그 외 구토, 설염, 설사, 피부염 및 발열 등을 볼 수 있다(Gilman 등, 1985; Fisher와 Aristiff, 1988).

본 실험에서 mitomycin투여군의 경우에는 1주일군에서도 실험동물의 행동이나 외형에 별다른 변화를 볼 수 없었으나 5-FU투여군의 경우에는 1주일군의 경우 동물의 운동성이 매우 저하되고 사료를 거의 먹지 않았다. 이와 같은 결과는 mitomycin투여군의 경우 1회 약물 투여량이 400 µg/kg로서 mitomycin에 대한 생쥐의 LD50인 8.4 mg/kg에 훨씬 못 미치나, 5-FU의 투여량은 60 mg/kg로서 5-FU에 대한 생쥐의 LD50인 240 mg/kg의 약 1/4로서 비록 혈액 내에서의 반감기는 짧으나 간장에 미치는 독성이 누적됨에 따른 결과인 것 같다. 또 5-FU는 소화기 점막에 궤양을 일으킨다는 보고(Gilman 등, 1985; Sakaguchi 등, 1994)에 비추어 볼 때 여러가지 부작용 외에 소화기궤양이 겹쳐서 사료를 먹지 못한 것으로 생각된다.

아폽토시스(apoptosis)과정이 일어나는 조직에서는 조직 내에 손상된 세포가 존재하는데도 염증반응은 없으나, 괴사되는 조직은 이웃세포에도 영향을 주며 중성호성백혈구, 산호성백혈구 및 단핵구 등이 침윤되어 염증반응을 보인다. 또 아폽토시스 과정의 세포는 핵의 염색체가 농축되고 분할되어 핵막주위에 덩어리를 이루어 배열되고 핵막의 굴곡(convolution)이 심해지며 세포질이 농축되어 다소 어둡게 보이나 세포질소기관들은 거의 원형대로 보존된다. 과정이 좀 더 진행되면 핵이 더욱 농축되고 세포질과 함께 여러 조각으로 나뉘어서 아폽토시스몸통(apoptosis body)이 되어 포식세포에 포식된 후 용해소체에 의해 용해된다. 반면에 괴사(necrosis)과정의 세포는 핵내의 염색체가 뭉쳐서 불규칙하게 배열된 후 농축되고 사립체가 종창현상을 보이며 리보솜체가 용해되고 막성구조가 파괴되며 마지막에는 세포의 모든 구성물질이 분해되나, 조직 내에서는 포식세포에 의해 포식될 때까지는 세포의 모습이 유지된다(Kerr 등, 1995).

본 실험에서도 정상군과 실험군 모두에서 아폽토시스되는 세포를 관찰 할 수 있었는데 실험군에서 좀 더 많이 관찰되었다.

또 실험군의 경우 정상군에 비하여 산호성백혈구가 자주 관찰되었는데 5-FU 투여군이 mitomycin 투여군에서 보다 좀더 자주 관찰되었다. 이와 같은 결과는 괴사조직에는 중성호성백혈구, 산호성백혈구, 단핵구 등이 침윤된다는 보고(Kerr 등, 1995)에 비추어 볼 때 이들 약품은 가슴샘세포의 아폽토시스 뿐만 아니라 일부 세포의 괴사현상까지 촉진한 것으로 생각된다. 특히 5-FU 투여군에서 침윤된 산호성백혈구주위의 상피성세망세포내에 아폽토시스몸통, 확장된 과립형질내세망 등과 함께 당김세사들이 서로 융합하여 당김세사의 형태를 구분하기 힘들 정도로 손상된 세포들이 관찰되었다. 그러나 이와 같은 결과가 두 약품의 투여량에 따른 것인지 또는 약품자체의 독성에 의한 것인지를 밝히기 위해서는 좀더 자세한 연구가 필요하다고 생각된다.

세포핵속에는 주위의 염색체과립에 비하여 전자밀도가 낮은 미세한 과립 또는 미세사들이 모여서 이루어진 핵체(nuclear body)가 관찰되기도 하는데 정상세포 보다는 병적상태 또는 약물투여, 면역자극, 호르몬

자극과 같은 실험조건일때 자주 관찰된다(Ghadially, 1988).

본 실험에서도 mitomycin 투여군의 T림프구의 핵속에서 핵체로 보이는 구조가 관찰되었는데 핵체는 병적상태 또는 면역자극과 같은 실험조건일 때 자주 관찰된다는 보고에 비추어 볼 때 실험군에서의 핵체의 관찰은 항암제투여로 인해 가슴샘조직이 병적인 상태에 있거나 또는 면역계통에 자극을 주었기 때문이라고 생각된다.

면역계는 큰포식세포, 단핵구 등이 포식된 항원을 제공하면 이에 따라 포식세포가 활성화되어 여러 가지 cytokine이 생성, 분비됨으로 활성화된다. 도움T림프구(helper T lymphocyte)가 활성화되면 cytokine을 합성하고 유리시켜서 세포독성T림프구(cytotoxic T lymphocyte)가 매개하는 세포성면역과 B림프구가 매개하는 체액성면역반응을 일으키게 된다. Cytokine에 의해 세포독성T림프구와 B림프구는 증식 및 분화과정 이 일어나서 T림프구에서는 lymphotoxin, interferon, 종양괴사인자 등이 형성되거나 직접 세포사이에 접촉이 일어나서 세포독작용을 일으키고 형질세포에서는 항체가 합성, 분비되어 면역반응이 나타나게 된다. 한편 항암제나 corticosteroid는 T-림프구와 B림프구의 증식과 분화반응을 차단시키는 역할을 한다(Gilman 등, 1985).

본 실험에서 실험군의 경우 과립형질내세망의 수조가 크게 확장된 형질세포가 정상군에 비하여 자주 관찰되었는데, 과립형질내세망 수조가 확장되고 그 속에 중등도의 전자밀도를 띠우는 물질이 들어 있는 현상은 세포의 활성이 높아서 과립형질내세망에서 면역글로브린합성이 활발하거나 또는 분비가 억제됨에 따라 생산된 분비물이 저장된 상태일 때 볼 수 있는 현상이다(Ghadially, 1988) 그런데 항암제는 T림프구와 B림프구의 증식과 분화반응을 차단한다는 사실에 미루어 볼 때 본 실험에서의 결과는 형질세포에서 생산된 면역글로브린이 분비되지 못함으로 인해 과립형질내세망 구조가 확장되어 보인 것으로 생각된다.

한편 세포질속에 무과립형질내세망의 수조가 동심원상으로 배열되며 수조가 납작하여 수초모양으로 보이는 동심원상막성체(concentric membranous body) 또는 형질내세망이 그물모양, 주머니모양 또는 매듭모

양을 이루는 막성복합체(membranous complex)는 바이러스에 감염된 세포 또는 암조직 등 병적인 세포에서 자주 관찰된다(Ghadially, 1988).

본 실험에서도 5-FU 투여군에서 긴 타원형모양의 동심원상막성체와 그물모양의 막성복합체가 관찰되었는데, 이들이 병적상태일 때 자주 관찰된다는 보고에 비추어 볼 때 이와 같은 현상은 항암제투여로 인해 가슴샘조직의 기능이 저하됨에 따른 형태적 변화라고 생각된다.

가슴샘의 실질에 있는 큰포식세포들은 단핵구에서 유래한 것이며 상피성세망세포와 더불어 T림프구의 분화에 중요한 역할을 수행하는데(Gallily와 Savion, 1983; Milicevic 등, 1987), 피질부위에 분포하는 세포들은 항상 림프구를 포식하고 있으나 수질에 분포하고 있는 것들은 림프구를 포식하는 경우가 드물다. Gaucher병, 백혈병, 유방암 및 피부알러지반응때의 큰포식세포의 용해소체내에서는 전자밀도가 매우 낮은 막대 또는 바늘모양의 밝은 부위가 관찰되는데(angulated lysosome), 이와 같은 현상은 용해소체를 응집시키는 효소가 결핍되거나 다른 물질과 결합하여 용해소체효소가 불활성되거나 중화되어 섭취한 물질을 소화시키지 못한 경우, 또는 용해가 불가능한 물질(금속물질 등)을 포식했을 때 볼 수 있다(Ghadially, 1988).

본 실험에서도 5-FU투여군의 일부 큰포식세포에서 용해소체내에 바늘모양의 밝은 구조를 볼 수 있었는데 이와 같은 구조가 생긴 원인이 5-FU의 영향으로 용해소체를 응집시키는 효소가 부족해져서 생긴 것인지, 또는 5-FU를 이루는 구조중 일부 물질이 용해소체와 결합하여 용해소체가 활성화되지 못해서 포식된 물질을 부분적으로 소화시키지 못한 때문인지, 또는 관찰된 큰포식세포가 소화시킬 수 없는 물질을 섭취했기 때문인지, 그 원인을 정확히는 알 수 없으나 5-FU가 용해소체의 일부 효소에 영향을 미친 결과가 아닌가 추측된다.

가슴샘조직이 퇴축되면 피질의 T림프구가 감소하고 형질세포, 비만세포 및 지방세포가 증가하며 가슴샘소체의 수가 증가할 뿐만 아니라 가슴샘소체내에 포함된 변성된 세포와 물질들이 석회화된다(Gilman 등, 1985; Henry; 1967; Bartel, 1979).

본 실험에서 실험군의 경우 가슴샘소체가 정상군에 비하여 자주 관찰되었는데 이와 같은 결과는 mitomycin과 5-FU투여로 인해 피질부위의 T림프구의 급격한 감소 등 가슴샘조직의 퇴축현상이 가속화된 사실과 관련이 있는 것 같다. 한편 사람의 가슴샘에서는 면역글로브린(Igs; G, A, M, D 및 E)을 생산하는데 비록 가슴샘조직이 퇴축되더라도 그 과정이 완전히 끝날 때까지는 면역글로브린의 양이 계속 증가하며 퇴축과정이 완전히 끝난 순간에 하락한다. 즉 가슴샘조직의 형태적 퇴축이 기능적 퇴축을 의미하지는 않는다고 하며 가슴샘소체는 면역반응의 조직 및 성숙과 유의한 관계가 있다(Henry와 Anderson, 1990)는 보고에 비추어 볼 때 본 실험에서 실험군의 경우 피질의 T림프구가 현저히 줄어든 것과 비례하여 생성단계의 가슴샘소체가 정상군에 비하여 자주 관찰된 것은 타당한 결과라고 생각된다.

이상의 고찰을 종합해보면 mitomycin 또는 5-FU를 투여하면 가슴샘조직에 아포토시스가 심하게 일어나고 형질세포의 과립형질내세망의 수조가 확장되고 생성과정에 있는 가슴샘소체의 수가 증가되었는데, 이와 같은 결과는 mitomycin과 5-FU와 같은 항암제를 투여하면 가슴샘조직이 빨리 퇴축되므로 T림프구의 성숙과 분화에 지장을 초래하여 면역기능이 약화된다고 생각된다.

결 론

면역계통에서 중요한 역할을 하는 가슴샘은 연령뿐만 아니라 면역독성, 스트레스 및 감염 등의 질병상태에서 민감하게 반응한다고 알려져 있다. 본 실험에서는 위암과 같은 고형종양의 치료제로 많이 사용되고 있는 대표적인 대사길항제인 5-fluorouracil과 항암항생제인 mitomycin-C가 가슴샘에 미치는 영향을 형태적으로 연구하였다.

실험동물은 ICR마우스를 사용하였으며, 실험군에 따라 mitomycin C (400 µg/kg) 또는 5-fluorouracil (60 mg/kg)을 격일간격으로 피하에 주사한 후 각 4일과 7일째에 희생시켰다. 실험군과 정상대조군에서 가슴샘조직을 떼어내어 2.5% glutaraldehyde-1.5% paraformaldehyde액에 1차 고정된 후 두번째로 osmi-

um tetroxide액에 고정하였다.

전자현미경용 조직은 탈수과정을 거쳐 araldite혼합액에 포매하였고, LKB-V ultratome으로 미세절편을 만든 다음 uranyl acetate와 lead citrate액으로 염색하여 JEM 100 CX-II전자현미경으로 관찰하였다.

본 실험에서 얻은 결과는 다음과 같다.

1. 실험군에서는 정상군에 비하여 아포토시스과정에 있는 T림프구가 자주 관찰되었다.
2. 실험군의 경우 과립형질내세망의 수조가 확장된 형질세포와 산호성백혈구가 자주 관찰되었다.
3. 실험군의 경우 정상대조군에 비하여 생성중인 가슴샘소체가 자주 관찰되었다.
4. Mitomycin 투여군의 경우 피질과 수질경계부위에 분포하는 상피성세망세포가운데 핵막수조와 과립형질내세망의 수조가 확장되고 핵이 농축되는 등 변성된 세포가 자주 관찰되었다.
5. Mitomycin 투여군의 경우 림프구의 핵속에서 중등도의 전자밀도를 띠는 핵체(nuclear body)가 가끔 관찰되었다.
6. 5-Fluorouracil 투여군의 경우 수질에 분포하는 상피성세망세포 가운데 아포토시스몸통을 포함하고 있으며 당김세사들이 융합하여 형태구분이 힘든 변성된 세포가 가끔 관찰되었다.
7. 5-Fluorouracil 투여군의 경우 큰포식세포의 용해소체내에 바늘모양의 밝은 틈이 있는 lysosome을 갖고 있는 세포가 가끔 관찰되었다.
8. 5-Fluorouracil 투여군의 경우 큰포식세포의 무과립형질내세망이 그물모양을 이루는 막성복합체(membranous complex)가 가끔 관찰되었다.

이상의 결과를 종합해보면 mitomycin과 5-fluorouracil과 같은 항암제를 투여하면 가슴샘조직이 급격히 퇴축되므로 T림프구의 성숙과 분화에 지장을 초래하여 면역기능이 약화된다고 생각된다. 또 가슴샘에는 mitomycin이 5-fluorouracil에 비해 더 많은 손상을 준다고 생각된다.

참 고 문 헌

- Bartel H, 1979. Ultrastructure of the involing thymus in mice, Zeit mikrosko-anatomi Forsch.

- 3, 537-544
- Clark WG, Brater CD, Johnson AR, 1992. *Goth's Medical Pharmacology*, 13th ed., Mosby Year Book, St. Louis, pp. 704-714
- De Maagd RA, Mackenzie WA, Schuurman H-J, Ritter MA, Price KM, Broekhuizen R, Kater L, 1985. The human thymus microenvironment: Heterogeneity detected by monoclonal anti-epithelial cell antibodies, *J. Immunol.* 54, 745-754
- Fawcett DW, 1994. *A Textbook of Histology*, 12th ed., Chapman and Hall, New York, pp. 432-446
- Fisher JF, Aristiff PA, 1988. The chemistry of DNA modification by antitumour antibiotics, *Prog. Drug Res.* 32, 411-498
- Gallily R, Savion N, 1983. Cultivation, proliferation and characterization of thymic macrophages, *J. Immunol.* 53, 139-148
- Ghadially FN, 1988. *Ultrastructural pathology of the cell and matrix*, 3rd ed., Butterworths, London, pp. 698-707
- Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F, 1985. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7th ed., Macmillan Pub Co, New York, pp. 1240-1306
- Henry K: Thymus gland. In: *Systemic Pathology*, Vol. 7, Thymus, Lymph Nodes, Spleen and Lymphatics, 3rd ed., ed. K. Henry, W St. C Symmers, Churchill Livingstone, London, pp. 27-139
- Henry K, Farrer-Brown G, 1981. A color atlas of thymus and lymph node histopathology with ultrastructure, Wolfe Med. Pub. Ltd., Weert, Netherland, pp. 9-77
- Henry L, 1967. Involution of the human thymus, *J. Path. Bacteriol.* 93, 661-671
- Henry L, Anderson G, 1990. Immunoglobulins in Hassall's corpuscles of the human thymus, *J. Anat.* 168, 185-197
- Kendall MD, 1984. The perivascular space of thymus glands, *J. Anat.* 139, p. 729, 1984
- Kendall MD, 1986. The syncytial nature of epithelial cells in the thymic cortex, *J. Anat.* 147, 95-106
- Kendall MD, 1991. Functional anatomy of the thymic microenvironment, *J. Anat.* 177, 1-29
- Kerr JFR, Gobe GC, Winterford CM, Harmon BV, 1995. Anatomical methods in cell death, In: *Cell death*, ed. L.M. Scgwartz, B.A. Osborne, Academic Press, San Diego, pp. 1-28
- Milicevic NM, Milicevic Z, Colic M, Mujovic, 1987. Ultrastructural study on the macrophages in the rat thymus, with special reference to the cortico-medullary zone, *J. Anat.* 150, 89-98
- Papiernik M, Homo-Delarche F, 1983. Thymic reticulum in mice. III. Phagocytic cells of the thymic reticulum in culture secrete both prostaglandin E2 and interleukin 1 which regulate thymocyte proliferation, *Eur. J. Immunol.* 13, 689-692
- Sainte-Marie G, Peng F-S, Marcoux D, 1986. The stroma of the thymus of the rat: Morphology and antigen diffusion, a reconsideration, *Am. J. Anat.* 177, 333-352
- Sakaguchi Y, Stephens C, Makino M, Kaneko T, Strebel FR, Danhauser LL, Jenkins GN, Bull JMC, 1994. Apoptosis is normal tissue induced by 5-fluorouracil; Comparison between bolus injection and prolonged infusion, *Anticancer Res.* 14, 1489-1492
- Salman SS, Cordingley JL, 1980. A functional relationship between the blood-thymus barrier and thymic macrophages, *J. Anat.* 131, 205-206
- Scollay R, Andrews P, Boyd R, Shortman K, 1985. The role of thymic cortex and medulla in T cell differentiation. In: *Microenvironment in the lymphoid system*. *Adv. Exp. Med. Biol.* 186, 229-234
- Stein BN, Petrelli NJ, Douglass HO, Driscoll DL, Arconceli G, Meropol NJ, 1995. Age and sex are independent predictors of 5-fluorouracil toxicity. Analysis of a large scale phase III trial, *Cancer Lett.* 91, 11-17
- Weiss L, 1988. The thymus. In *Cell and Tissue Biology*, 6th ed., ed. L. Weiss, Urban and Schwarzenberg, Baltimore, pp. 481-495
- Wijngaert FP van de, Kendall MD, Schuurman H-J, Rademakers LHPM, Kater L, 1984.

- Heterogenicity of epithelial cells in the human thymus. An ultrastructural study, *Cell Tiss. Res.* 237, 227-237
- Wijngaert FP van de, Rademakers HJ, Schuurman RA, Weger RA de, Kater L, 1983. Identification and in situ localization of the "thymic nurse cell" in man, *J. Anat.* 137, p. 414

FIGURE LEGENDSeach scale bar indicates 2 μm

- Fig. 1.** The thymic cortical region of a normal mouse.
Epithelial reticular cell (R) contains round or oval euchromatic nucleus, bundle of tonofilaments (arrow), scanty organelles, and cortical lymphocytes (L) containing round or oval heterochromatic nuclei.
- Fig. 2.** The cortico-medullary junctional region of a normal mouse thymus.
Epithelial reticular cell (R) contains some tonofilaments, numerous mitochondria and some vacuoles (V). C; centriol of lymphocyte, L; lymphocytes, a; apoptotic body within the cytoplasm of a macrophage.
- Fig. 3.** The cortico-medullary junctional region of a mouse thymus, 4 days after the first injection of mitomycin.
Note distended cisternae of the granular endoplasmic reticulum of the plasma cell (P) and irregular contour of the nuclear membrane of the epithelial reticular cell (R). L; lymphocyte, t; tonofilaments
- Fig. 4.** The medullary region of a mouse thymus, 4 days after the first injection of mitomycin.
Note a microcyst (Cy) with microvilli in the epithelial reticular cells (R). Some lymphocytes (L) and the other reticular cell (R1) are seen. Desmosomes (arrow) connect the cytoplasm of the two epithelial cells. t: tonofilament
- Fig. 5.** The cortical region of a mouse thymus, 7 days after the first injection of mitomycin.
Note the nuclear body (arrow) in a nucleus of lymphocyte (L). Type 4 epithelial cell (arrow-heads) presents dark cytoplasm containing distended granular endoplasmic reticulum. L; lymphocyte
- Fig. 6.** The medullary region of a mouse thymus, 7 days after the first injection of mitomycin.
Condensed myofilament bundles (vacant asterisks) are seen in the myoid cell (My). L; lymphocyte
- Fig. 7.** The cortico-medullary junctional region of a mouse thymus, 7 days after the 1st injection of mitomycin.
Two type-4 epithelial reticular cells (R) present typical dark cytoplasm containing distended granular endoplasmic reticulum, aggregated polysomes, variable vacuoles, tonofilaments (t), etc. A lymphocyte (L) shows partial disintegration of its nucleus and a intranuclear myelin figure (arrow). t; tonofilament
- Fig. 8.** The medullary region of a mouse thymus, 4 days after the first injection of 5-fluorouracil.
Note a microcyst (Cy) with microvilli and lipidic material (L) within the epithelial reticular cell (R). In the cytoplasm of the epithelial reticular cell (R1), vacuoles containing electron dense substance (V) are seen.
- Fig. 9.** The medullary region of a mouse thymus, 4 days after the first injection of 5-fluorouracil.
Note three apoptotic bodies (a) within the cytoplasm of a macrophage. R; epithelial reticular cell, L; lymphocytes
- Fig. 10.** The cortico-medullary junctional region of a mouse thymus, 7 days after the first injection of 5-fluorouracil.

Note densely packed flattened cisternae of the endoplasmic reticulum (double arrow) of the epithelial reticular cell (R). L; lymphocyte

Fig. 11. The cortico-medullary junctional region of a mouse thymus, 7 days after the first injection of 5-fluorouracil.

Note small and large electron dense lipidic inclusions (arrows) within mitochondria of epithelial reticular cell (R). Myelin structures are seen within the denatured nucleus (arrowhead) or within the cytoplasm (double arrow) of lymphocyte (L).

Fig. 12. The medullary region of a mouse thymus, 7 days after the first injection of 5-fluorouracil.

Note numerous cilia (Ci) within a epithelial reticular cell (R).

Fig. 13. The medullary region of a mouse thymus, 7 days after the first injection of 5-fluorouracil.

Note three microcysts (Cy) containing the materials of medium density in the epithelial reticular cell (R). Bundles of tonofilaments (t) are seen in the epithelial reticular cell (R).

Fig. 14. The medullary region of a mouse thymus, 7 days after the first injection of 5-fluorouracil.

Note cell debris (CD) within the lumen of a Hassall's corpuscle and denatured electron dense epithelial reticular cell (asterisk). Desmosomes (arrow) connect the cytoplasm of two adjacent epithelial reticular cells. t; tonofilaments

Fig. 15. The cortico-medullary junctional region of a mouse thymus, 7 days after the first injection of 5-fluorouracil.

Note a apoptotic body (a), fused and dissolved bundle of the tonofilaments and distended cisternae of the granular endoplasmic reticulum (er) within an epithelial reticular cell. E; eosinophil leukocyte

Fig. 16. The cortico-medullary junctional region of a mouse thymus, 7 days after the first injection of 5-fluorouracil.

A macrophage (M) contains numerous lysosomes of variable densities. Note electron lucent gap within elongated or bar shaped lysosomes (arrows).

Fig. 17. The cortico-medullary junctional region of a mouse thymus, 7 days after the first injection of 5-fluorouracil.

Note membrane complex composed of cisternae of the smooth endoplasmic reticulum (MC) and myelin figure (arrow) in the macrophage (M). R; epithelial reticular cell









