한국전자현미경학회지 제 27 권 제 1 호 1997
Korean J. Electron Microscopy 27(1), 31~46(1997)

염화제이수은 및 중크롬산칼륨이 가슴샘의 미세구조에 미치는 영향

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

Effects of Mercuric Chloride and Potassium Dichromate on the Thymic Ultrastructure

E-Tay Ahn, Jeong-Sik Ko, Kyung-Ho Park, In-Kyu 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

Ultrastructure of mouse thymus was evaluated, following the administration of potassium dichromate and mercuric chloride, the heavy metals of evironmental pollutants. Potassium dichromate (20 mg/kg) or mercuric chloride solutions (10 mg/kg) were subcutanously injected to the mice. Six hours, three days and two weeks after the injections, animals were sacrificed.

Thymic tissues were fixed in 2.5% glutaraldehyde-1.5% paraformaldehyde solutions. The procedure was followed by the fixation in 1% osmium tetroxide solutions. Washed and dehydrated tissue-blocks were embedded in the araldite mixture. Ultra-thin sections were stained with uranyl acetate-lead citrate solutions.

Results observed were as follows:

1. In electron microscopy, cortical population of thymocytes in the thymus of experimental groups were reduced, especially in the outer cortex. Subcapsular cortices of potassium dichromate treated mice were filled with many epithelial reticular cells, whereas the similar area of mercuric chloride-treated mice exhibited large intercellular spaces.
2. In the thymus of mercuric chloride treated group, large intercellular spaces were formed by shrinkage of epithelial reticular cells, and the space was invaded by numerous cytoplasmic projections of macrophages. Thymocytes nuded out from the shrunken cytoplasm of epithelial reticular cells, presented numerous microvilli.
3. In the thymus of potassium dicromate treated group, many activated macrophages and plasma cells migrated into thymic cortices.

4. In the perivascular spaces of thymic cortices of potassium dichromate- and mercuric chloride-treated mice, activated macrophages, plasma cells, collagen fibrils, and flocculent substance of exudated materials were exhibited.

From the above findings, it was concluded that potassium dichromate or mercuric chloride could disturb the normal differentiation or "education" of T cells in the thymic cortex. In turn, these heavy metals may hurt the immunological defense mechanism.

Key words : Mecuric chloride, Potassium dichromate, Thymus, Ultrastructure

서 론

중금속물질은 일단 체내에 섭취되면 쉽게 배설되지 않기 때문에 체내에 축적되어 여러 가지 부작용을 일으키는데, 산업현장에서 오랜 기간동안 호흡을 통하거나 또는 다른 경로로 조금씩 축적되기 때문에 심각한 건강 상태가 된 후에야 알게되는 경우가 많다.

중금속물질은 배설장기인 신장에서 농축되는 경향이 있어서 신장독성을 나타내는 경우가 많고, 따라서 이에 대한 연구 보고들이 많다. 특히 염화제이수은은 실험동물에 급성신부전증(acute renal failure)을 일으키기 위해 많이 사용하였기 때문에 이 분야에 대한 자료가 많다. 염화제이수은의 세포에 대한 독작용의 기전은 간접적으로는 혈관수축작용을 통하여 나타나며, 직접적으로는 세포독성을 통해서 나타나는 것으로 알려져있다. 염화제이수은이 소량씩 섭취되면 신장의 근위요관세포를 선택적으로 괴사시키지만, 대량 섭취된 경우에는 중추신경을 포함하여 전신에 독작용을 나타낼 수 있다. 중크롬산칼륨도 역시 신장독성을 나타내어 근위요세관을 괴사시킨다(Lock, 1993).

우리가 사용하는 여러 가지 약품이나 생활환경의 화학물질 가운데 상당수는 세포에 대한 직접적 독작용 외에도 면역체계를 손상시켜서 면역반응의 변질을 초래하기도 하는데, 금속류 가운데서는 크롬, 납, 니켈 등이 선택적으로 면역세포들에 작용하는 것으로 알려져 있다. 또 화학물질 가운데서는 수은과 금 화합물들이 쥐와 생쥐에서 실험적으로 자가면역반응을 일으키는 것으로 보고되었다(Miller와 Meredith, 1993). 일반적으로 중금속류가 축적되면 세균이나 바이러스에 대한 저항력이 떨어지는 것은 입증되었으나 모든 경우에 B세포나 T세포의 활동과 관련되는 것은 아니다. 수은의 경우는 초기 연구에서 면역억제 효과가 있다고 알려졌으며, 수은에 노출된 노동자들은 체액면역력을 자극하게 되어 면역복합체를 증가시켜 면역복합체사구체신염(immune complex glomerulonephritis)을 일으키게 된다. 그 외에도 수은화합물은 신경계통에 영향미치고, 수족통증, 흥분, 발진, 의도진전, 체중감소, 기억감퇴 등을 일으키며, 최근에는 치과종사자들이 아말감 충진작업중에 수은에 오염되어 류마치스성 관절염, 백혈병, 다발성경화증 등에 걸리는 경우가 있어서 관심이 높아지고 있다(Dean 등, 1994).

이와 같은 중금속류의 부작용으로 볼 때 직접이던 간접이던 면역체계에 영향을 미치게 될 것이고, 특히 면역계통의 중심기관이라 할 수 있는 가슴샘에 미치는 영향은 중금속중독에 따른 여러 현상을 이해하는데 중요한 자료가 될 것이다.

한편 가슴샘은 형태학적으로는 림프성상피기관(lympo-epithelial organ)으로서 상피성분인 상피성세망세포(epithelial reticular cell)는 외배엽성 기원으로서 넷째 아가미주머니(pharyngeal pouch)에서 기원하고, 가슴샘세포들은 중배엽성 기원으로서 골수에서 생성된 림프구들이 혈액을 통해 가슴샘으로 이주해와서 가슴샘세포(thymocyte)로 된다. 가슴샘에서는 가슴샘세포를 T세포로 분화시키면서 자가면역작용을 일으킬 위험이 있는 T세포는 apoptosis과정을 거쳐 모두 제거시키고(negative selection), 제대로 작용할 수 있는 T세포만 교육시켜서 내보내는(positive

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

selection)기능을 지니므로 이를 T세포의 교육기관이라고 한다(Weiss, 1988; Kendall, 1991).

가슴샘의 구조적 골격을 이루는 세포는 상피성세망세포이며, 가슴샘세포들은 상피성세망세포의 세포질속에 보호받으면서 성숙과 분화를 거쳐 T세포가 된다. 또 가슴샘에는 수질-피질경계부에 상당수의 큰포식세포(macrophage)들이 있으며, 상피성세망세포와 큰포식세포는 서로의 분비물을 통해서 긴밀한 협동으로 T세포의 성숙 및 분화과정을 조절한다. 상피성세망세포는 여섯종류로 구분할 수 있는데, 제1형세포는 피막밑과 혈관주위에 붙어서 가슴샘실질을 면역자극물질로부터 보호하는 역할을 수행하며, 제2형과 3형세포는 세포핵과 세포질의 농도가 낮은 세포들로서 서로 연접복합체로 연접하여 세포질세망골격을 만들어 가슴샘피질의 주된 골격을 만들 뿐 아니라, 피막쪽에서 수질에 이르도록 연속된 다핵세포로서 그 세포질안에 가슴샘세포를 포함하고 있으면서 성숙, 분화, 이동을 관장한다. 제4형세포는 세포질의 농도가 높은 세포로서 피질과 수질사이에 분포한 돌기가 많은 세포이다. 제5형세포는 밝은 세포로 주로 수질에 분포하고, 제6형세포도 수질에 많은데 특히 가슴샘소체(Hassal's corpuscle)를 형성하는 세포이다(Kendall, 1991).

또 가슴샘에서는 여러 종류의 물질을 분비하고, 이 물질은 신경세포를 비롯한 다른 세포종류에도 정보를 보낼 수 있으므로 이들 물질은 면역전달물질(immunotransmitter)이라 할 수 있다(Hall 등, 1985). HRP를 이용한 연구에 따르면 가슴샘에서는 중추신경계통으로 수용성 신경전달이 이루어지는 것도 밝혀졌다(Magni 등, 1987). 따라서 중금속물질이 가슴샘에 영향을 미친다면 T세포의 생산에 지장이 생기고 자가면역반응을 일으킬 가능성이 있을 뿐 아니라 중추신경에도 영향을 미칠 수 있는 형태학적 근거가 있다고 본다.

이 실험에서는 염화제이수은과 중크롬산칼륨이 가슴샘에 어떠한 영향을 미치는지를 형태학적으로 연구하고자 했다.

재료 및 방법

실험동물로는 ICR생쥐를 사용하였다. 염화제이수은($HgCl_2$) 주사군은 kg당 10 mg을, 중크롬산칼륨($K_2Cr_2O_7$) 주사군은 kg당 20 mg을 피하주사하고 6시간, 3일, 2주일 후에 도살하였다.

각 실험군은 도살 직후 가슴샘조직을 떼어내 2.5% glutaraldehyde-1.5% paraformaldehyde혼합액(0.1M Millonig's phosphate buffer, pH 7.3)에 고정한 다음, 1% osmium tetroxide액(0.1M Millonig's phosphate buffer, pH 7.3)에 다시 고정하였다. 고정된 조직은 alcohol과 propylene oxide로 탈수한 후 araldite혼합액에 포매하였으며 포매된 조직은 1 μm 절편을 작성하여 toluidine blue염색으로 피질과 수질부분을 구분하여 LKB-V ultramicrotome으로 미세 절편을 만들어 uranyl acetate와 lead citrate액으로 대조염색 한 후 JEM 100CX-II전자현미경으로 관찰하였다.

결 과

광학현미경관찰 결과 피질에서 주된 변화를 보였으므로 전자현미경관찰에서는 변화가 뚜렷한 피질부위를 주로 관찰대상으로 하였다.

1. 정상군

피질의 피막은 섬유모세포와 아교섬유들이 고르게 배치되어 있으며 피막의 안쪽을 따라 피막밑상피성세망세포(subcapular epithelial reticular cell)의 기저막과 세포질이 가슴샘 전체를 싸고 있다. 피막밑상피성세망세포의 세포질은 가슴샘세포들을 덮는 부분에서는 얇은 세포질판으로 보이지만 각각의 가슴샘세포들 사이를 메우는 부분에서는 뾰족한 삼각뿔 모양을 하고 있으며, 계속 뻗어서 피질 안쪽으로 연속된 것을 볼 수 있다. 이들 세포질돌기들은 계속하여 가슴샘세포들 사이를 채우면서 이웃 상피성세망세포들과 부착반점으로 연결되어 전체적으로 세포질골격망(cytoreticulum)을 이루고 있다. 가슴샘세포들은 세포질이 매우 적은 림프구들로서 전형적인 림프구와는 달리 미세융모가 없으며 상피성세망세포에 묻혀있다(그림 1, 2).

피막에 가까운곳의 가슴샘세포들은 림프모세포(lympoblast)로서 비교적 세포질이 많은 것이 특징적이며, 피질에서는 분열중인 가슴샘세포를 흔히 관찰할

수 있다.

상피성세망세포의 종류별 구별은 구분기준(Wijngaert 등, 1984)에 따라 여섯가지형으로 분류할 수 있는데, 피막을 따라 가슴샘을 덮고 있는 제1형은 피막밑상피성세망세포로서 세포핵은 비교적 크기가 작고 모양이 불규칙하여 납작하거나 세모꼴에 가깝고, 세포질은 부위에 따라 차이가 있으나 중등도의 전자밀도를 보였다.

다음으로 피질의 중간부분을 채우는 대부분의 상피성세망세포들은 제2형과 제3형으로서, 제2형 세포들은 핵질과 세포질의 전자밀도가 매우 낮은 반면 제3형 세포의 전자밀도는 약간 높은 편으로서 서로 이행형태가 많았다. 이들 세포의 세포핵은 진정염색질로 차있으며 핵막을 따라 가늘게 염색질이 뭉친 부분들이 있어서 다른 세포의 핵과 쉽게 구분되었다. 제4형 세포는 피질-수질 이행부위에 출현하며 세포질의 전자밀도가 매우 높아서 마치 변성세포처럼 보였다. 제5형은 수질부분에 있고, 제6형은 수질부분에서 가슴샘소체를 형성한다.

피질에는 상당수의 큰포식세포들이 나타나는데 이들은 주로 콩팥형 세포핵을 지니고 있고 비교적 밝은 세포질 안에는 용해소체들이 상당수 출현하고, 퇴행중인 가슴샘세포의 잔해를 포함하고 있는 경우가 많았다.

또 다른 세포성분으로는 피질-수질 이행부위에 드물게 형질세포(plasma cell)들이 출현한다. 형질세포들은 염색질이 바퀫살무늬를 보이는 바퀴핵 모습을 띄며 세포질 안에는 과립형질내세망이 매우 발달한 전형적인 모습이었다.

피질 안에 있는 작은 혈관의 주변은 제1형 상피성세포들이 혈관을 감싸고 있어서 독특한 관문을 형성한다. 이 경우 혈관내피세포의 기저막과 제1형 상피성세망세포의 기저막 사이에는 상당한 공간이 있으며 이 공간에는 주로 큰포식세포가 많았고, 드물게 형질세포, 섬유모세포, 림프구들이 있으며, 상당량의 세망섬유들이 출현하였다.

2. 중크롬산칼륨투여군

주사후 6시간군의 가슴샘에서는 가슴샘피질의 세포들이 전반적으로 종창현상을 보인 가운데 상피성세망세포와 큰포식세포의 변화가 뚜렷하였다. 상피성세망세포 가운데서 가슴샘을 싸고 있는 제1형세포(피막밑상피성세망세포)들은 정상군에서는 표면세포질층이 얇고 중등도의 전자밀도를 보이며 세포질소기관들이 별로 관찰되지 않았으나, 주사후 6시간에는 표면세포질층이 두터워지면서 전자밀도는 낮아졌는데, 세포질속에 사립체, 무리리보소체, 액포들이 상당수 관찰되었고 용해소체와 뭇소포체도 이따금 관찰되었다(그림 3).

바깥피질에 있는 제2형과 제3형 상피성세망세포들은 세포들의 짜임새가 흐트러졌고, 특히 피막 가까운 쪽 에서는 세포사이공간이 많이 생겼다. 이와 같이 세포사이공간이 많아진 곳에서는 가슴샘세포들의 모양도 다양하게 변하였는데, 특히 정상군에서는 볼 수 없는 현상으로서 가슴샘세포의 미세융모가 상당수 관찰되었고, 이들 가슴샘세포를 둘러싸고 있는 상피성세망세포의 세포질과의 사이에도 세포사이간격이 나타났다(그림 3). 큰포식세포들은 정상군에 비해서 그 영역이 크게 확장되었고 다양한 용해소체를 포함하고 있는데, 특히 골지복합체 부근의 GERL(골지구역용해소체형성기구)이 발달하여 많은 소포들과 용해소체가 형성중인 것이 관찰되었다. 또한 형질세포들도 관찰되었는데 이들은 과립형질내세망으로 가득차 있었다. 피질에 있는 모세혈관주위구조는 혈관에 따라 차이가 있으며, 혈관내피세포의 기저막과 그 주위를 둘러싼 제1형 상피성세망세포의 기저막 사이의 혈관주위공간(perivascular space)이 넓어진 곳이 많고, 이 공간에는 활성화된 큰포식세포와 형질세포들이 많았다(그림 5).

주사후 3일군에서는 피막밑상피성세망세포의 세포질 종창현상이 심하고 세포질 안에는 이차용해소체, 커다란 액포, 수초상구조들이 관찰되었다. 이 세포들은 부분적으로 기저막이 불규칙해지고 인접한 세포질돌기 사이에 손가락모양세포사이연결(digitiform intercellular junction)이 관찰되기도 했다. 피막밑상피성세망세포 바로 아래 생긴 세포사이공간에는 큰포식세포들의 세포질돌기들이 많이 들어와 있었다. 큰포식세포들은 그 세포질안에 다양한 용해소체를 비롯하여 과립형질내세망과 사립체가 많아서 활성이 높은 세포로 보였다(그림 3). 피질에는 형질세포의 수가 뚜렷하게 증가되었으며 이들의 골지복합체가 매우 발달하였고 과립형질내세망의 수조는 확장되었으며 수조안에

는 무형질의 물질로 차있는 경우가 많았다. 피질의 가슴샘세포들은 정상군 것에 비해 대체로 모양이 변한 듯 한데 특히 피막에 가까운 쪽 것들은 상피성세망세포속에 있는 가슴샘세포의 주변에 공간이 형성되었으며, 이 공간속으로 미세융모를 돌출한 가슴샘세포들이 많았다. 모세혈관들도 변화를 보인 것들이 많은데 이들의 내피세포들 중 일부는 심한 종창상태를 보였다. 종창을 보인 내피세포의 세포질 안에는 내강쪽이나 기저막쪽 모두에 포음소포가 매우 많으며, 내강쪽으로는 종창으로 부푼 세포질 표면이 내강을 거의 점유해서 건너편 벽쪽의 세포 표면과 거의 맞닿아 동굴 모양의 틈새를 이루기도 했다(그림 6a).

혈관주변은 부분적으로는 손상이 생겨서 내피세포의 기저막이 흐트러지고 그 주변에 티끌같은 물질로 가득찬 부분이 관찰되었다. 이 부분을 감싸는 제1형 상피성세망세포는 티끌부위 쪽의 기저막과 세포질은 손상되었으나 세포질의 양은 많았고 과립형질내세망과 사립체들이 팽대되었다(그림 6b).

주사후 2주일군의 피질은 3일군에 비해서는 전반적으로 세포사이공간이 줄었고 가슴샘세포 주변의 간격도 별로 없었으나, 아직도 바깥피질 쪽에 큰포식세포와 형질세포들이 매우 많은 편이었다(그림 4). 형질세포의 세포질에는 골지복합체가 매우 발달하였고 과립형질내세망의 확장된 수조 안에는 낮은 전자밀도의 물질이 가득차 있어서 그 활동이 활발해 보였다. 큰포식세포들도 역시 골지복합체와 용해소체형성기구가 발달된 것이 대부분이었고, 대부분의 상피성세망세포들도 과립형질내세망, 무리리보소체, 사립체들을 비교적 많이 포함하고 있었다.

3. 염화제이수은주사군

주사후 6시간군의 가슴샘 피질에서는 저배율 관찰로도 뚜렷한 변화가 나타났다. 부위에 따라서 큰 차이가 있었는데 변화가 심한 부분에서는 상피성세망세포들이 심하게 수축되면서 매우 넓은 세포사이공간들이 생겼는가 하면(그림 7), 어떤 부위에서는 별다른 차이를 보이지 않았다. 변화가 큰 부분에서는 많은 가슴샘세포들이 상피성세망세포의 세포질에서 벗어났던가, 상피성세망세포속의 가슴샘세포 주변에 큰 간격이 형성되었고, 따라서 세포형태도 심하게 변형되었다. 세포변형은 세포의 모습과 세포핵의 형태가 불규칙 한 것 외에도 미세융모 모양의 세포질돌기들이 많이 돋아났는데, 이같은 상피성세망세포나 가슴샘세포의 변화는 정상상태에서는 보이지 않던 모습이었다. 혈관주위공간 속에는 많은 삼출물과 더불어 상당수의 큰포식세포와 형질세포들이 관찰되었는데, 이들은 세포질이 확장되었고 형질내세망이 활성을 띠었다.

주사후 3일군의 가슴샘에서는 피질에 생긴 세포사이공간에 큰포식세포의 돌기들이 많이 들어왔으며, 형질세포들도 증가하였다. 이같은 변화는 중크롬산칼륨주사후 3일군과 비교하면 세포사이 공간은 훨씬 넓은편이고, 형질세포의 수는 적은편이었다. 속피질 부분은 바깥피질에 비하면 변화가 적은 편이었으나 가슴샘세포수는 상대적으로 매우 적고, 활동형의 형질세포와 큰포식세포가 매우 많았고 산호성백혈구들도 관찰되었다(그림 8).

주사후 2주일군의 가슴샘피질에서는 세포사이공간이 많이 줄었으나 아직도 부위에 따라서는 피막 아랫부분의 가슴샘세포들 가운데 상단수가 상피성세망세포의 세포질안에 들어있지 못했고, 세포사이공간에는 큰포식세포의 세포질돌기들이 가득차 있기도 했다. 상피성세망세포들은 부분적으로 가슴샘세포들을 포용하지 못하고 세포사이공간도 메꾸지 못한 상태이지만 전형적인 진정염색질을 포함하고 있으며 세포질의 양도 풍부할 뿐 아니라 과립형질내세망, 사립체, 리보소체들도 많았다(그림 9). 속피질에서는 어떤 부분에는 가슴샘세포들의 출현수가 적어서 거의 모든 부분이 상피성세망세포로 차있고 사이 사이에 큰포식세포와 형질세포들이 섞여있는 모습을 보였다(그림 10). 그러나 다른 부분에는 많은 가슴샘세포가 출현하기도 해서 부위에 따른 차이가 있었다. 모세혈관의 내피세포는 종창을 보인 것이 많았고 혈관주위공간에는 아교원섬유들이 증가 되었으며 혈관주위의 제1형 상피성세망세포들은 세포질 전자밀도가 높아지고 형질내세망의 구조가 확장된 것들이 많았다.

고 찰

가슴샘은 노화과정에서 빠른 속도로 퇴화되는 장기로서 일찍부터 스트레스, 노화, 질병에 대한 저항력

등과 관련하여 많은 관심이 있었으나, 면역학이 발달하고 T세포와 B세포의 개념이 도입되면서 다시 한번 집중적인 연구가 이루어지고 있다.

면역체계 가운데서 선천적면역(innate immunity)은 과립백혈구와 큰포식세포에 의해 이루어지고, 후천적면역(aquired immunity)은 T세포와 B세포의 기능에 따른다고 구분하고 있지만 사실 이들 두 체계는 밀접히 연관되어 있다. 림프구는 큰포식세포의 항원제공에 따라 활성화되는가 하면 큰포식세포와 과립백혈구는 활성 T세포에서 분비하는 lymphokine이 있어야 제대로 활성화되는 등 상호의존성을 나타낸다(Papiernik와 Homo-Delarche, 1983; Katz와 Feldman, 1992).

이와 같은 상호의존성은 1980년대 후반 이후 그 형태학적 배경이 구체적으로 정리되고 있다. 즉 가슴샘의 피질에서 형태적 골격을 이루는 세포성분은 상피성세망세포로서 여섯가지 형태로 구분되며 이 가운데 제1형 상피성세망세포들은 가슴샘을 외부환경의 영향으로 부터 차단하는 세포로서 가슴샘 전체를 빈틈없이 싸고 있을 뿐 아니라 가슴샘 안으로 들어오는 혈관을 통해 스며 나오는 항원들도 모두 차단시키는 보호 관문의 기능을 지닌다. 제2형과 제3형 상피성세망세포들은 피질 바깥쪽에서 안쪽으로 이행되면서 서로 연결되어 피질전체의 골격을 만들 뿐 아니라 그들의 세포질 안에 가슴샘세포들을 담고 있으면서, 각종 항원으로부터 가슴샘세포를 보호하면서 건강한 T세포로서 교육시키는 역할을 담당한다. 보다 안쪽으로는 제4형 상피성세망새포들이 이어지며, 수질에는 제5형 및 제6형 상피성세망세포들이 있는데, 이 가운데 제6형 상피성세망세포들은 가슴샘소체를 이룬다. 따라서 가슴샘의 바깥피질에서 수질쪽으로 제2, 3, 4형 상피성세망세포들을 거치면서 T세포는 훈련(숙성)되는데, 이 과정에서 적정범위에 들지 못하는 가슴샘세포들은 모두 제거되어 큰포식세포에 의해 처리된다. 큰포식세포는 피질-수질경계부에 많고 피질쪽으로는 적은편이다. 피질쪽에서는 가슴샘세포들이 T세포로 분화되면서 분비하는 분비물에 의해 큰포식세포가 활성화되고, 큰포식세포의 분비물은 T세포의 활성화에 기여하는 상호의존성을 나타낸다. 이 과정이 실패하여 T세포의 성숙과 제거가 적절히 이루어지지 못하면 자가면역질환이 일어난다.

이같이 가슴샘은 면역계통에 관여하면서 구성세포들이 분비하는 물질들이 다른 세포에 전달되어 여러 가지 영향을 미치므로 이같은 물질들을 면역전달물질(immunotransmitter)이라 부른다(Kendall, 1991; Wijngaert 등, 1984).

특히 피질에서도 피막 가까운 부분에 많은 제2형과 제3형 세포들은 생체에서는 세포지주골격(cytoreticulum)으로서 조직의 기본 바탕이 되지만, 이 세포들은 가슴샘세포를 배양하면 생기는 거대한 다핵세포 즉 가슴샘보육세포(thymic nurse cell, TNC)와 동일한 것으로 간주되고 있다(Wijngaert 등, 1983, 1984; Kendall, 1986). 이들 가슴샘보육세포들은 면역조직학적 염색에서 neurophysin, oxitocin, arginine, vasopressin 등에 반응을 보여서, 이 세포들은 가슴샘안에서 신경호르몬으로서의 미세환경을 조성하는 독특한 성질을 지닌다고 본다(Greenen 등, 1988).

이 실험결과 중크롬산칼륨이나 염화제이수은을 투여한 경우, 피막아래 피질부분에 있는 제2형 또는 제3형 상피성세망세포들이 심하게 위축되면서 넓은 세포사이 공간이 형성되었고, 상당수의 가슴샘세포들이 상피성세망세포의 세포질에서 벗어난 결과를 보였다. 따라서 가슴샘세포가 그들의 보육세포에서 탈락되었기 때문에 이들 가슴샘세포들은 혈관을 통과한 항원이나 독성물질에 그대로 노출된다는 것을 의미한다. 실제로 상피성세망세포와 가슴샘세포들은 모두 크게 위축 또는 변형되었고, 많은 미세융모들을 보였다. 가슴샘세포들은 혈액안에서는 원래 미세융모가 있는 세포였으나 가슴샘에 이주해 와서 상피성세망세포의 세포질안에 묻히면서 미세융모가 없어진 것이며, 중금속물질의 영향으로 상피성세망세포가 위축되어 빈공간이 생김에 따라 본래의 모습으로 되돌아간 것으로 생각된다. 이같은 변화가 오래 지속된다면 이들 가슴샘세포가 정상적인 T세포로 분화되기는 어렵다고 보며, 갑작스런 환경변화에 따라 퇴행될 가능성이 커질 것이다.

피질안의 모세혈관주위공간에는 큰포식세포가 세포질을 넓게펴서 혈관에서 나온 물질로 부터 가슴샘을 방어하는 역할을 수행하며(Raviola와 Karnovsky, 1971), 또 이 공간에는 아교원섬유들이 있어서 관문의 역할을 보강한다(Henry 등, 1992). 이와 같은 혈

관주위공간의 관문역할은 순차적으로, 혈관내피세포의 세포질-내피세포의 기저막-혈관주위공간의 세포성분과 아교원섬유-혈관주위 상피성세망세포의 기저막-상피성세망세포의 세포질의 순서로서 매우 효율적인 관문을 형성하고 있는데, 노화과정에서는 혈관주위공간의 세포성분과 섬유성분이 많아지고 혈관내피세포의 종창현상이 증가하여 관문의 기능이 약화된다고 보며, 이같은 변화가 노인이 되면 면역력이 약화되는 원인 가운데 하나일 것이라고 본다(안 등, 1994).

이 실험에서는 중금속물질 투여후에 혈관내피세포의 종창이 심해졌고, 기저막의 변형, 혈관주위공간에 삼출물질증가, 큰포식세포의 활성화, 형질세포의 활성화 등의 특징을 보였으며, 때로는 혈관주위 상피성세망세포의 손상도 관찰되었다. 이는 중금속물질이 가슴샘피질 안의 모세혈관의 투과력을 증가시키거나 부분적 손상을 초래하여 각종 항원을 비롯한 유해물질이 스며나왔고 혈관주위공간의 구성성분들이 이에 대처하는 과정을 나타낸 것으로 생각된다. 또 이와 같은 과정은 피질 및 수질에 있는 큰포식세포와 형질세포 등을 자극하여 활성화 시키는 요인이 되리라고 생각된다.

가슴샘의 큰포식세포들은 수질부분과 수질-피질 경계부위에는 많고 피질부분에는 소수로 존재하며 상당수의 세포들은 상피성세망세포와 구분하기 힘든 경우가 많았으나, 이들의 배양연구 결과 나타난 포식작용을 비롯한 여러 가지 형태학적 특징으로 보아 이 세포들이 단핵구에서 유래하는 포식세포 무리임이 확인되었다(Gallily와 Savion, 1983). 이들 큰포식세포들이 상피성세망세포와 다른점은 상피성세망세포의 특징적 구조인 당김섬유(tonofilament)나 부착반점이 없으며, 세포질 안에는 여러모양의 소포와 퇴행된 가슴샘세포의 유잔물, 일차 및 이차 용해소체들이 많이 들어있다. 그러나 퇴행된 가슴샘세포를 포식한 포식소체들은 피질 안의 큰포식세포에는 많으나 수질쪽 에서는 많지 않다(Milicevic 등, 1987). 이들 큰포식세포들의 주요기능 가운데 하나는 혈액-가슴샘관문을 보강하기 위한 것인데, 관문이 가장 효율적으로 지켜지는 피질 쪽에 큰포식세포의 수가 더 적다는 것은 이해하기 힘든 일로 남아 있다(Salman과 Cordingley, 1980).

이 실험결과 피질부분에서도 모세혈관의 내피세포가 큰 변화를 보인 부분에서는 혈관주위에 큰포식세포와 형질세포가 많이 모여 있었다. 이는 아마도 정상적인 조건에서는 T세포의 분화와 이동과정에 방해되지 않도록 큰포식세포와 형질세포들이 수질 쪽에 모여 있으면서 immunotransmitter를 분비하여 T세포의 활성화과정에만 효율적으로 참여하다가, 중금속오염을 비롯한 각종 비상사태 때에는 피질의 혈관 쪽으로 옮겨오는 것으로 이해된다. 우선 형태적으로 피질의 여러곳을 큰포식세포가 막고 있으면 T세포의 분화와 이동을 담당하는 상피성세망세포의 분포량이 줄어들고, 이들의 유기적 통로의 흐름에 지장이 생길 수 있을 뿐 아니라 아직 미분화된 가슴샘세포와 큰포식세포가 인접하여 있으면 세포생리적으로 불편한 문제가 생길지도 모른다.

이 실험에서는 중금속오염시 피질 쪽에 큰포식세포와 형질세포가 매우 많아진 것으로 보아 피질쪽의 응급상황에 이들 세포가 매우 적극적으로 대처한 결과라고 본다. 가슴샘이 퇴화될때는 가슴샘피질에 활성도가 높은 큰포식세포(potent macrophage)들이 많아져서 밤하늘의 별자리(starry sky)처럼 밝은 점상 부분으로 보이며, 임신한 생쥐의 가슴샘이 퇴화될 때에는 큰포식세포주변을 가슴샘세포들이 꽃잎처럼 둘러싸기도 하는데(macrophage rosette), 이는 가슴샘세포의 apoptosis가 시작되면서 가슴샘세포막의 변화신호를 큰포식세포가 포착하여 단단히 달라붙어 생기는 현상이라 한다(Kendall, 1991). 이 실험에서도 광학현미경 관찰결과 밝은 점상구조가 크게 증가했으며 전자현미경관찰에서 이들이 활성화된 큰포식세포들임이 입증되었다. 특히 큰포식세포의 세포질돌기가 세포사이공간으로 많이 밀려들었고, 세포질 안에 형질내세망과 골지복합체 및 용해소체형성기구(GERL)가 많이 발달했고, 형질세포안에도 형질내세망의 구조가 팽대되고 그속에 많은 물질이 차있는 것이 위와 같은 가정을 뒷받침 한다고 생각된다.

이 실험에서는 피질 뿐 아니라 수질-피질 경계부위의 큰포식세포에서도 용해소체형성기구가 매우 발달하는 특징을 보였는데, 이 기구에서 생산하는 많은 소포들과 용해소체들이 왕성한 분비활동을 의미하는 점을 생각할 때, 이 세포들이 이물질의 포식용해작용 뿐 아니라 특정의 immunotransmitter를 대량으로 분비하

여 대처하는 것으로도 이해된다. 실험용쥐에 steroid를 대량 투여하거나 streptozotocin을 투여하여 당뇨병을 일으킨 경우에도, 가슴샘에 큰포식세포가 매우 많아지고 가슴샘의 피질은 줄어들어 50~90일 후에는 가슴샘의 크기까지도 매우 적어지고 그 구조도 매우 흐트러짐이 보고된 바 있다(Chatamra 등, 1983). 이와 같이 특정약물이나 독성물질의 투여로 가슴샘이 퇴화하는것과 염화제이수은이나 중크롬산칼륨의 투여로 가슴샘에서 관찰된 변화 사이에 비슷한 기전이 작용할 것으로 생각된다.

이 실험에서는 중금속을 투여하고 2주일까지 관찰한 결과 부분적인 손상이 많았고 구조상으로는 피질에서의 변화가 뚜렸했는데 보다 더 장기적인 관찰을 시행하면 가슴샘피질이 더욱 심하게 위축될 것으로 생각된다. 중크롬산칼륨투여군과 염화제이수은투여군을 비교하면 중크롬산칼륨투여군에서는 형질세포의 증가가 더욱 뚜렸했고, 염화제이수은투여군에서는 피막아래의 세포사이공간의 확장과 큰포식세포의 증가가 더욱 뚜렸하였는데, 이에 대한 이론적 배경을 찾기가 쉽지 않다. 아마도 크롬은 선택적으로 면역세포에 작용하는 특성이 있는 반면(Miller와 Meredith, 1993), 염화제이수은은 혈관수축력과 직접적인 세포독성을 통해 생체에 영향을 미치는 성질의 차이와 관계가 있지 않는가 생각된다(Lock, 1993).

이 실험의 결과 중크롬산칼륨이나 염화제이수은 오염은 가슴샘의 T세포의 성숙과 분화에 영향을 미치고, 큰포식세포와 형질세포의 활성이 커지면서 면역기능에 큰 지장을 초래하는 것으로 판단되었다.

결 론

중금속물질은 대체로 신장독성을 나타내거나 간독성을 보여서 이에 대한 연구가 집중적으로 이루어졌으며, 중금속물질에 오염된 환자는 다른 질병에 대한 저항력도 뚜렷히 떨어지는 것으로 알려져왔다. 이 실험에서는 중크롬산칼륨과 염화제이수은이 면역체계에 미치는 영향을 알기위해 면역계통의 중심장기이며 T세포의 성숙 및 분화기관인 가슴샘이 이들 중금속으로부터 받는 영향을 형태학적으로 연구하였다.

실험동물은 ICR생쥐를 이용하였으며, 실험군에 따라 생쥐마다 중크롬산칼륨 20 mg/kg 또는 염화제이수은 10 mg/kg을 피하주사한 후, 각각 6시간, 3일, 2주일 후에 동물을 도살하였다. 실험군과 정상대조군에서 가슴샘을 떼어내서 2.5% glutaraldehyde-1.5% paraformaldehyde액에 고정하였다. 전자현미경관찰용 조직은 1% osmium tetroxide액에 이차고정 했으며 탈수후에 araldite혼합액에 포매하였다. 미세절편을 작성하여 uranyl acetate와 lead citrate액으로 염색한 후 JEM 100CX-II전자현미경으로 관찰하였다.

본 실험에서 얻은 결과는 다음과 같다.

두 실험군 모두 가슴샘피질의 피막밑부분과 모세혈관 주위에서 주로 변화를 보였다.

1. 중크롬산칼륨투여군의 가슴샘피질에서는 활성화된 큰포식세포와 형질세포들이 많아졌고, 큰포식세포의 세포질에는 퇴행된 가슴샘세포들을 포식한 포식소포가 많았다.
2. 염화제이수은투여군의 가슴샘피질에서는 피막밑부분에 넓은 세포사이공간이 많이 형성되었고, 이 공간에는 가슴샘세포들과 큰포식세포들이 관찰되었다. 이들 가슴샘세포는 상피성세망세포의 세포질안에 있을때와는 달리 많은 미세융모를 지니고 있었다.

이와 같은 결과는 중크롬산칼륨 오염이나 염화제이수은 오염에 따라 가슴샘피질의 투과성이 증대되고 상피성세망세포의 손상으로 가슴샘세포의 정상적인 성숙과 분화과정이 제대로 이루어지지 못하게 된 형태학적 증거라 생각되었다.

따라서 이 실험결과로 볼 때 중크롬산칼륨이나 염화제이수은에 오염되면 T세포의 수적 감소 또는 기능이상이 생겨서 면역체계에 이상을 초래할 수 있다고 생각된다.

참 고 문 헌

안의태, 최석봉, 고정식, 경홍기, 한영복, 1994. 연령증가에 따른 생쥐 혈액-가슴샘 관문의 미세구조, 대한해부학회지 27, 521-532

Chatamra K, Daniel PM, Kendall MD, Lam DKC, 1983: A preliminary report on the histological changes in the thymus found in rats

rendered diabetic with streptozotocin, J. Anat. 137, 413-414

Dean JH, Cornacoff JB, Rosenthal GJ, Luster M, 1994. Immune system : Evaluation of injury. In Principals and Methods of Toxicology, 3rd ed., ed. A.W. Hayes, Raven Press, New York, pp. 1065-1090

Gallily R, Savion N, 1983. Cultivation, proliferation and chracterization of thymic macrophages, Immunology 53, 139-148

Greenen V, Defresne MP, Robert F, Legros JJ, Franchimont P, Boniver J, 1988. The neurohormonal thymic microenvironment: Immunocytochemical evidence that thymic nurse cells are neuroendocrine cells, Neuroendocrinology 47, 365-368

Hall NR, McGillis JP, Spangelo BL, Goldstein AL, 1985. Evidence that thymosins and other biologic response modifiers can function as neuroactive immunotransmitters, J. Immunol. 135, 806s-811s

Henry L, Durrant TE, Anderson G, 1992. Pericapillary collagen in the human thymus: Implications for the concept of the 'blood-thymus' barrier, J. Anat. 181, 39-46

Katz DR, Feldman M, 1992. An introduction to the immune function of thymus, lymph nodes and spleen. In Thymus, Lymph Nodes, Spleen and Lymphatic, ed., K. Henry, W.St.C. Symmers, Churchill Livingstone, Edinburgh, pp. 1-26

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

Lock EA, 1993. Responses of the kidney to toxic compounds. In General and Applied Toxicology, ed. B. Ballantyne, T. Marrs, P. Turner, Macmillan Press, New York, pp. 507-536

Magni F, Bruschi F, Kasti M, 1987. The afferent innervation of the thymus gland in the rat, Brain Res. 424, 379-385

Milicevic NM, Milicevic Z, Colic M, Mujovic S, 1987. Ultrastructural study on the macrophages in the rat thymus, with special reference to the cortico-medullary zone, J. Anat. 150, 89-98

Miller K, Meredith C, 1993. Immunotoxicology. In General and Applied Toxicology, ed. B. Ballantyne, T. Marrs, P. Turner, Macmillan Press, New York, pp. 821-837

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

Raviola E, Karnovsky MJ, 1972. Evidence for a blood-thymus barrier using electron-opaque tracers, J. Exp. Med. 136, 466-498

Salman SS, Cordingley JL, 1980. A functional relationship between the blood-thymus barrier and thymic macrophages, J. Anat. 131, 205-206

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 HJ, Rademakers LHPM, Kater L, 1984. Heterogeneity of epithelial cells in the human thymus. An ultrastructural study, Cell Tiss. Res. 237, 227-237

Wijngaert FP van de, Rademakers LHPM, Schuurman HJ, Weger RA de, Kater L, 1983. Identification and in situ localization of the "thymic nurse cell" in man, J. Anat. 137, p. 414

FIGURE LEGENDS

each scale bar indicates 1 μm

Fig. 1. Thymic cortex of a normal mouse.
Typical thymocytes with their medium-density cytoplasms are crowded, and spaces between the thymocytes are filled with lightly-stained cytoskeleton of epithelial reticular cells (asterisks). Subcapsular epithelial reticular cells cover the thymus, with their thin cytoplasmic plates (arrow-heads). One thymocyte in the left lower corner is seen in mitosis. The subcapsular thymocytes contained relatively voluminous cytoplasm, which exhibit lymphoblastic nature.

Fig. 2. Thymic mid-cortex of a normal mouse.
A cytoplasmic body of epithelial reticular cell (ER) is surround by a group of thymocytes. The attenuated processes of epithelial reticular cells are extending into every spaces among the thymocytes, forming the cytoskeleton. Note the strands of tonofilaments (arrow heads) within the cytoplasm of epithelial reticular cells.

Fig. 3. Thymic cortex of a potassium dichromate-injected mouse, 6 hours following the injection.
Subcapsular reticular epithelial cells show the swelled cytoplasm containing lysosomes (one arrow head), myelin figure (double arrow heads), and vacuoles (triple arrow heads). Irregular spaces are formed in the subcapsular region, and many cytoplasmic process of macrophage are extended into the intercellular spaces (asterisks). The macrophage (M) contains many lysosomes of varying sizes and plentiful granular endoplasmic reticula.

Fig. 4. Thymic cortex of a potassium dichromate-injected mouse, 2 weeks following the injection.
Subcapsular spaces are reduced and an activated plasma cell (P) is located in the subcapsular area. ER; subcapsular epithelial reticular cells.

Fig. 5. Perivascular space in the thymic cortex of a potassium dichromate-injected mouse, 6 hours following the injection.
A perivascular space is formed between the basal laminae of endothelial cells (E), and basal laminae of perivascular epithelial reticular cells (ER). Outlines of basal laminae are indicated by dotted lines. In the perivascular space, there found activated macrophage (M), plasma cells (Pl), some collagen fibrils (asterisk), and some dust-like exudates. Pe; pericyte.

Fig. 6a. A capillary wall in the thymic cortex of a potassium dichromate-injected mouse, 3 days following the injection.
An endothelial cell (E) is severely swelled. Numerous endocytotic vesicles (arrow head), are seen along the luminal border and the basal lamina. The luminal border of severely swelled endothelial cell almost meets the other endothelial cell (arrows), resulting two tunnel-like toruous spaces (arrow heads). M; perivascular macrophage, ER; perivascular epithelial reticular cell.

Fig. 6b. A pericapillary environment in the thymic cortex of a potassium dichromate-injected mouse, 3 days following the injection.
A portion of basal lamina of capillary endothelial cell (E) is disturbed (arrow), and dust-like exudates are released into perivascular environment (asterisk). In the area, a cytoplasmic process of activated macrophage (M) and a disorganized cytoplasmic portion (arrow heads) of a

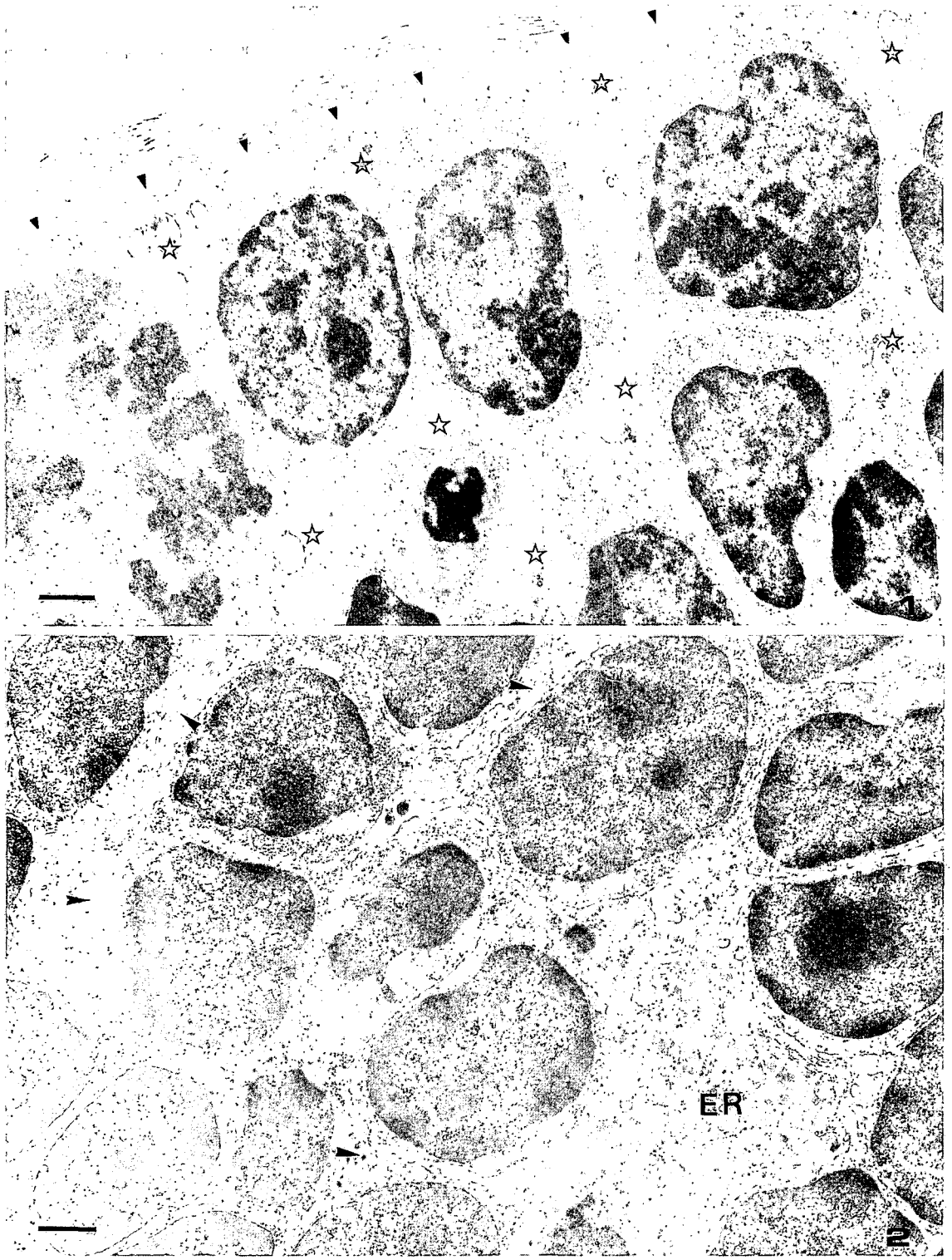
perivascular epithelial reticular cell (ER) are seen. C; capillary lumen)

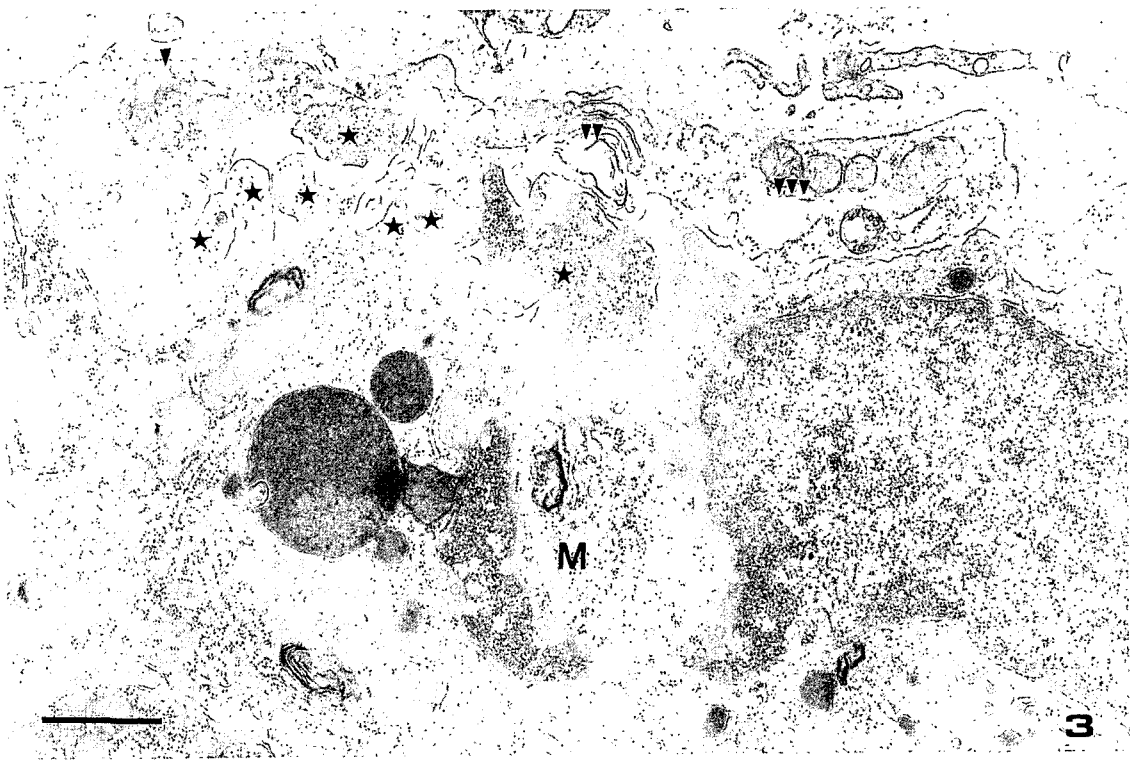
Fig. 7. Thymic cortex of a mercuric chloride-injected mouse, 6 hours following the injection.
Large spaces are found under the subcapsular area. Cytoplasm of epithelial reticular cell (ER) is shurnken, and thymocytes are liberated out from epithelial reticular cells.
Many microvilli are extended out from the surface of thymocytes (arrow heads), or from the cytoplasmic process of reticular epithelial cell (arrows).

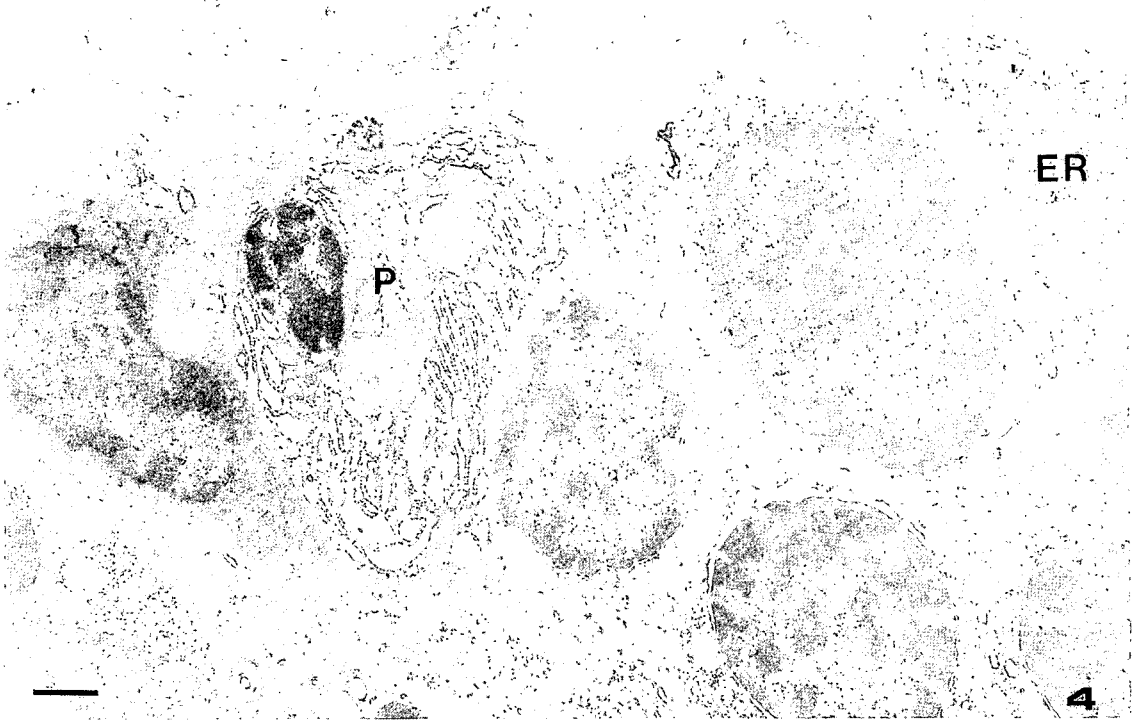
Fig. 8. Inner thymic cortex of a mercuric chloride-injected mouse, 3 days following the injection.
Many activated plasma cells (P), a voluminous macrophage (M) with varying lysosomes, an eosinophil leukocyte (E), are noticed. Arrow indicate a prominent Golgi area in the plasma cell (arrow).

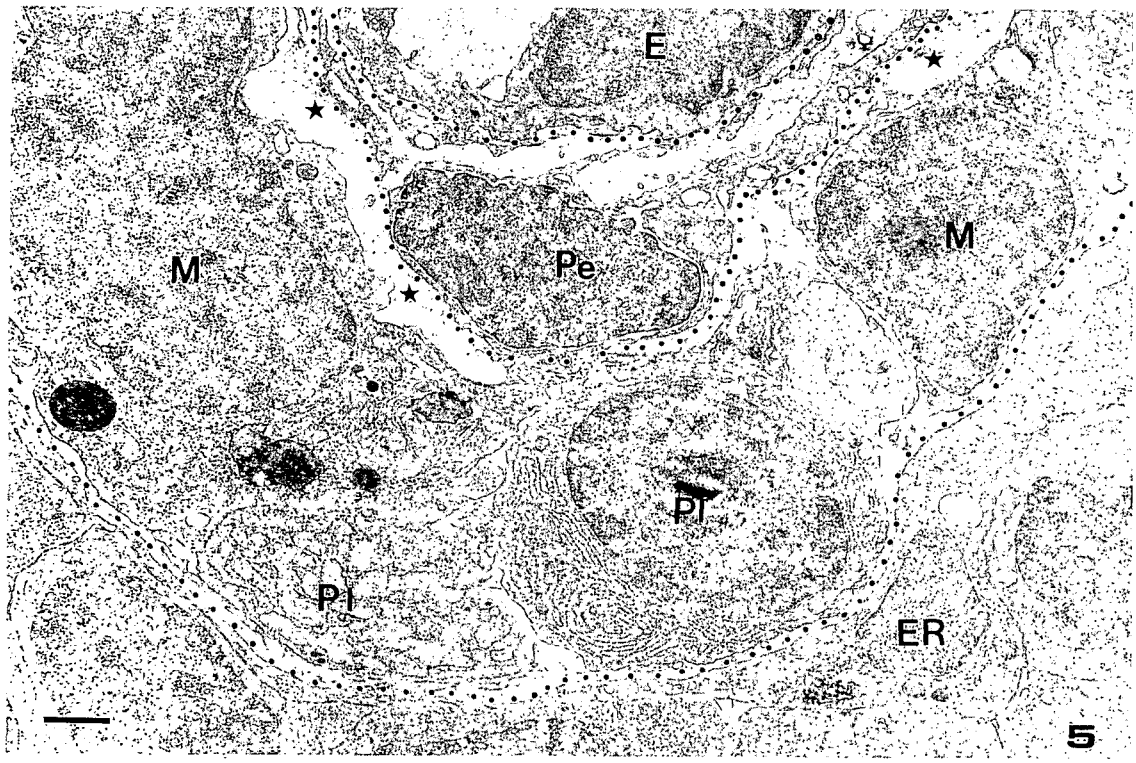
Fig. 9. A thymic cortex of a mercuric chloride-injected mouse, 2 weeks following the injection.
Subcapsular spaces are reduced, but lympoblasts are still nuded in the space, and many macrophagic protrusions (asterisks) are located in the space. ER; subcapsular epithelial reticular cell, P; plasma cell,

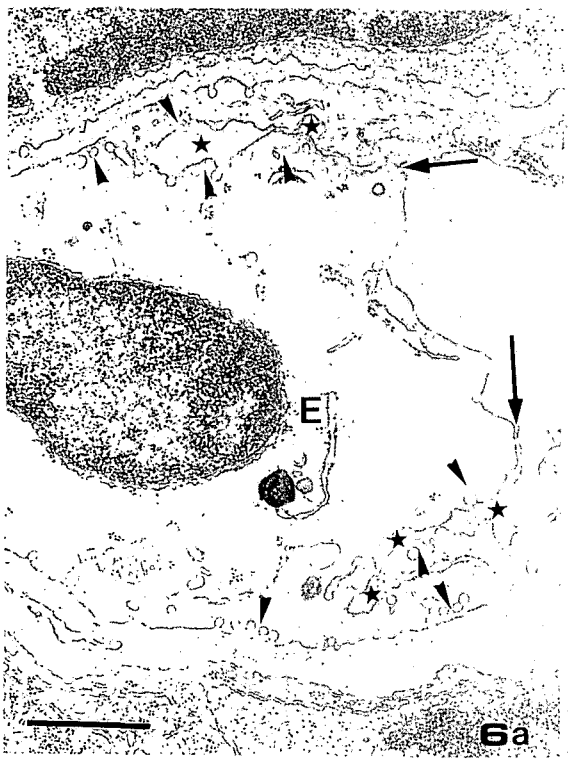
Fig. 10. A mid thymic cortex of a mercuric chloride-injected mouse, 2 weeks following the injection.
The area is filled with many macrophages (M) and epithelial reticular cells (ER).

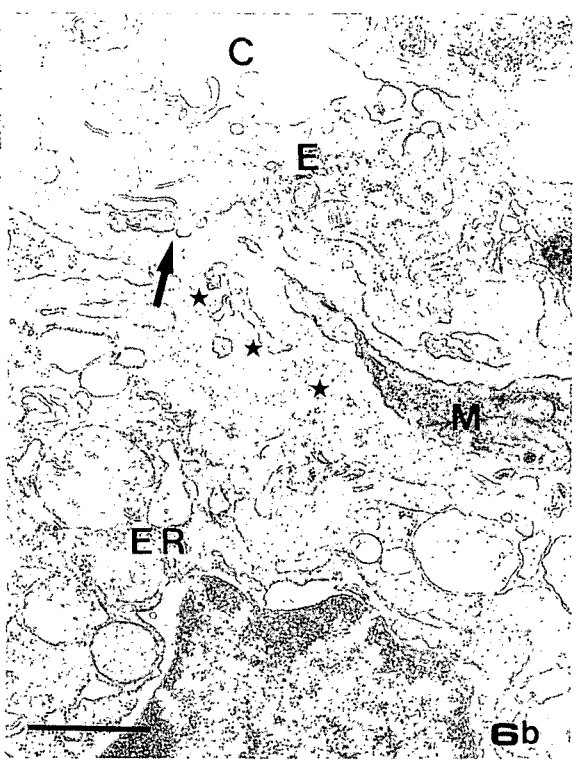

ER
1
2

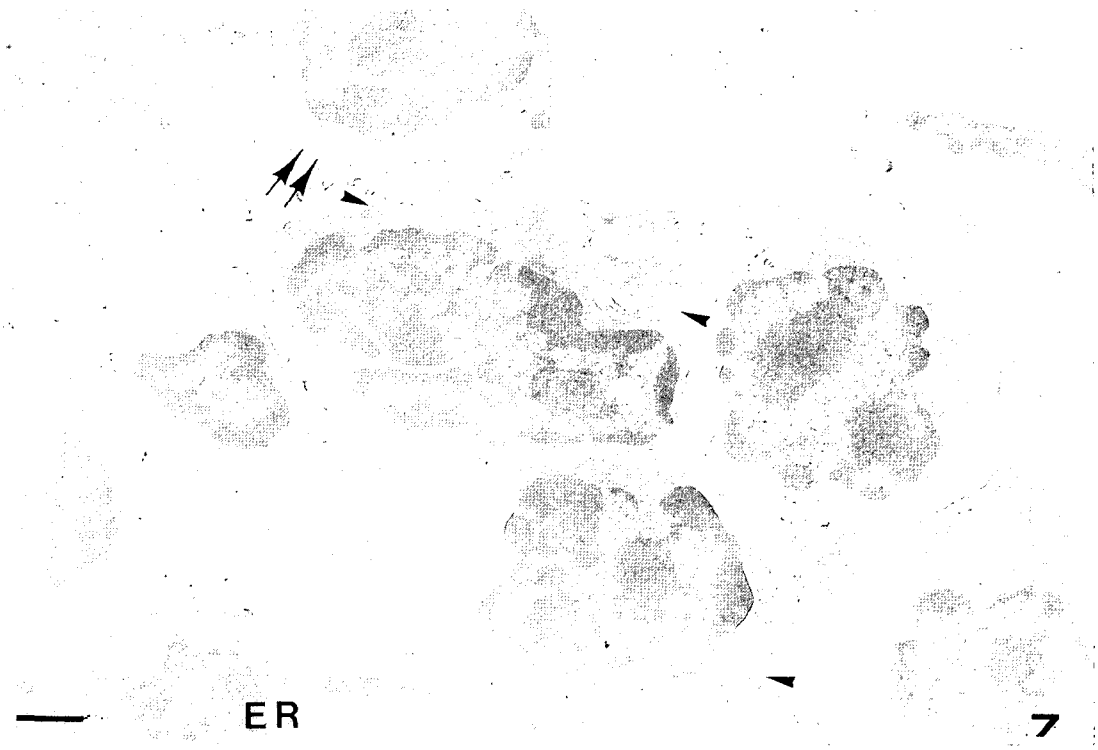

M
3

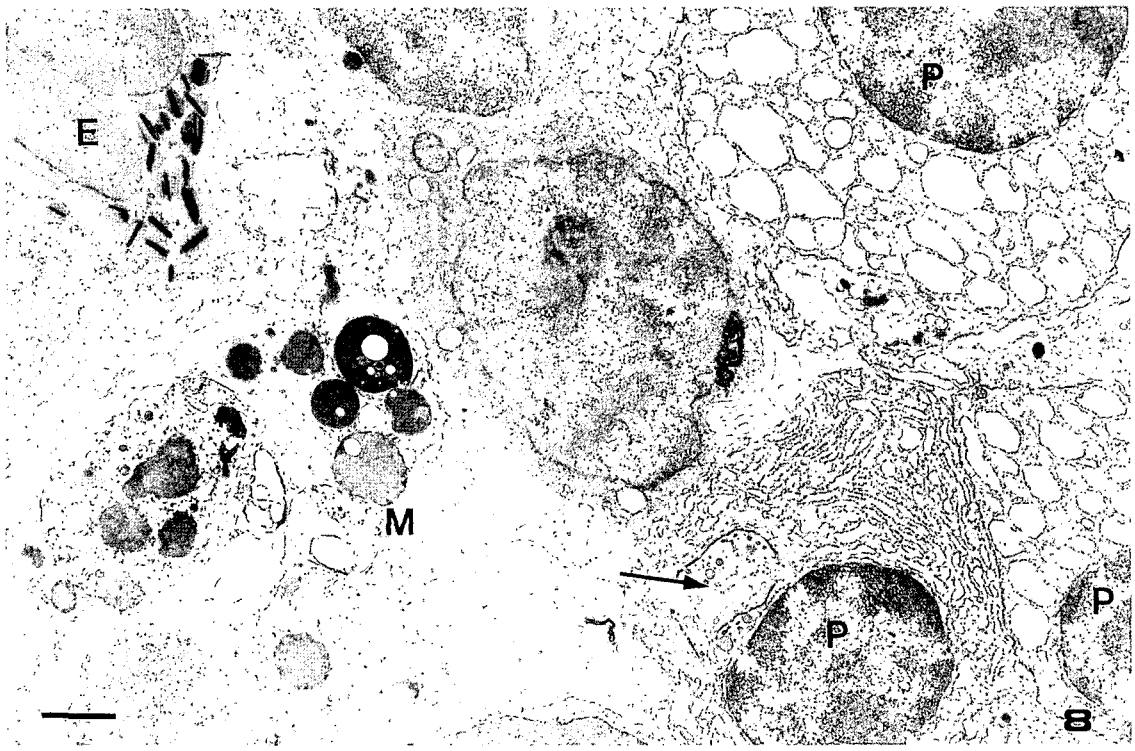

P
ER
4

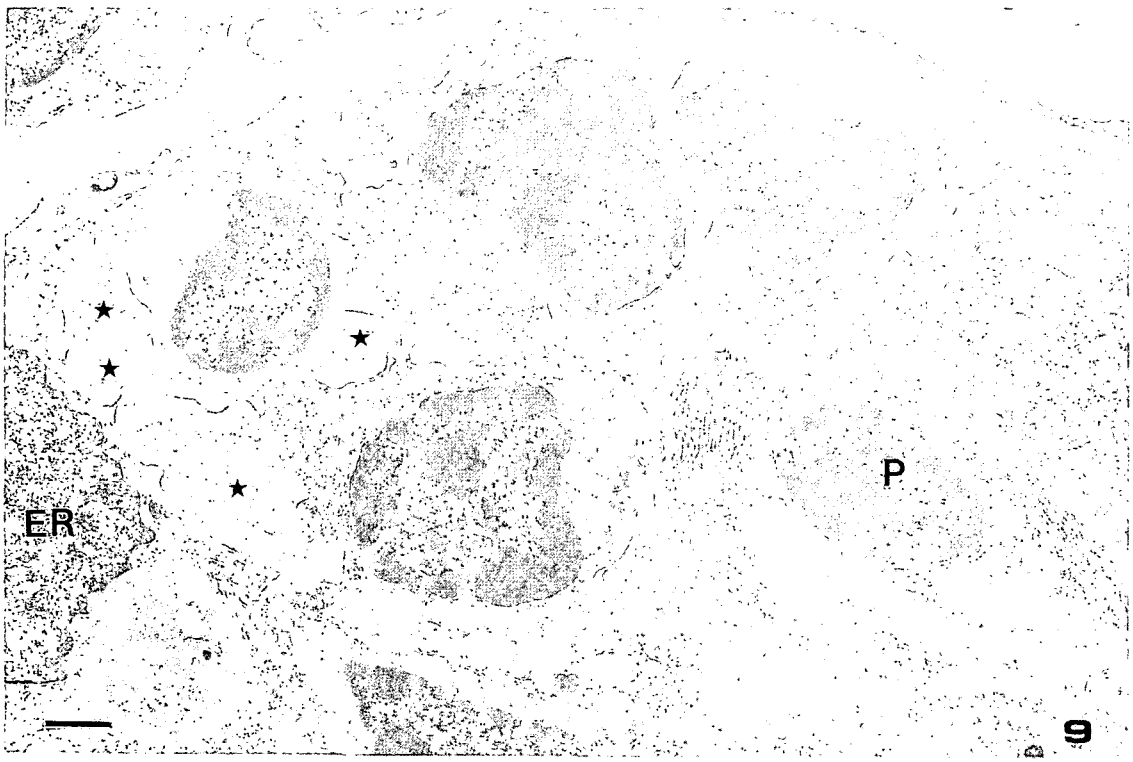

E
M
Pe
M
Pl
Pl
ER
5

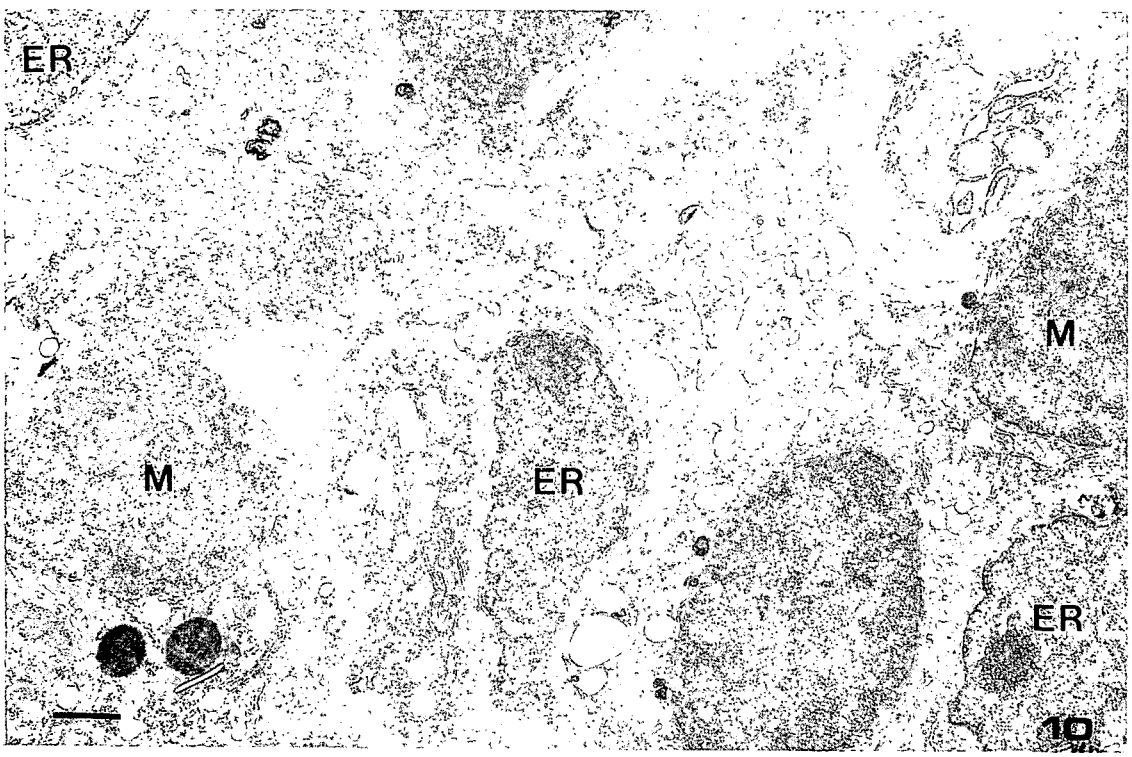

E
6a


C
E
M
ER
6b


ER
7


E
M
P
P
P
8


ER
P
9


ER
M
ER
M
ER
10