

흰쥐 위와 소장점막의 장내분비세포 발생에 미치는 Paraquat 영향 : 면역조직화학적 연구

최 병 태†

동의대학교 한의과대학 해부학교실

Effect of Paraquat on Enteroendocrine Cells in the Gastric and Small Intestinal Mucosa of Developing Rat : Immunohistochemical Study

Byung-Tae Choi†

Department of Anatomy, College of Oriental Medicine, Dong-Eui University, Pusan 614-050, Korea

Abstract

The effect of paraquat(1,1'-dimethyl-4,4'-bipyridinium) on the gastrin-, somatostatin-, glucagon-, PP-, CCK-8- and serotonin-immunoreactive cells in the stomach and small intestine of developing rat was examined by peroxidase-antiperoxidase method. Oral administration of this herbicide(9mg/Kg per day in 0.2ml of D.W) on days 7 to 14 of gestation revealed some difference, such as first appearance and distribution pattern of immunoreactive cells between control and paraquat-treated group. These results suggest that indirectly treated fetuses display a general developmental retardation on enteroendocrine cells differentiation as well as on gastrointestinal maturation

Key words : paraquat, enteroendocrine cells, immunohistochemistry

서 론

장내분비세포는 자율신경계와 더불어 음식물에 의한 자극이나 pH 변화 등 장관의 화학정보¹⁻³⁾, 위점막의 신장 또는 기계적 자극⁴⁾에 의해 장관 점막상피내에 활성 peptide나 amine류를 분비하여 소화작용에 중요한 기능을 한다⁵⁾.

발생과정 중 장내분비세포는 성체의 소화기능과 달리 소화관 발달 및 분화에 영향을 주는 성장 및 형태형성의 조절자로 알려져 있다⁶⁻⁹⁾. 즉 성체와 달리 췌장 gastrin, 십이

지장 insulin 및 위유분부 pancreatic polypeptide(PP) 면역반응세포 등과 같이 일시적으로 나타나는 세포집단⁶⁻⁹⁾이나 십이지장 gastrin, secretin 및 cholecystokinin(CCK) 등과 같이 발생기에 성체와 다른 분포수를 나타내는 세포 집단¹⁰⁾은 이들이 발생 및 성장과정에 주요한 기능을 가짐을 시사한다.

Paraquat는 널리 사용되는 접촉독력이 높은 비호르몬형 제초제로서 동물체내에서 superoxide형성과 과산화물질형성 증가, NADPH-의존성 과산화지질의 증가, 생성된 free radical에 의한 hemoglobin손상 및 단백질분해와 세포막과

† Corresponding author

산화지질의 형성증가에 의한 용혈 등으로 독성을 나타낸다¹¹⁻¹³⁾. 본 연구에서는 피부와 눈에 자극적이고 높은 접촉독성과 위장관에 여러 형태적 독성을 나타내는 제초제 paraquat가 임신중 모체에 투여되었을 때 태자와 출생후 개체의 장내분비세포발생에 미치는 영향을 면역조직화학적으로 관찰하였다.

연구재료 및 방법

1. 실험동물

실험동물은 자유급식으로 사육한 14-16주된 임신경험이 없는 Sprague-Dowley계의 암컷 흰쥐를 사용하였다. 수컷과 합사시킨 후 질도말표본에서 정자가 발견된 날을 임신 0일로 계산하여 대조군은 임신 7일부터 14일까지 증류수만을 0.2ml씩 경구 투여하였으며 paraquat 처리군은 시판의 paraquat(1,1'-dimethyl-4,4'-bipyridinium)를 9 mg/Kg로 증류수에 희석하여 동량 투여하였다. 대조군 및 paraquat처리군은 임신 15일, 17일, 19일 및 21일째 되는 태자와 출생후 1일, 3일, 5일, 7일, 14일, 21일째 개체를 대상으로 하였으며 수컷만 사용하였다.

2. 면역조직화학적 염색

장내분비세포의 면역조직화학적 검사를 위하여 위저선부, 위유문선부, 십이지장, 공장, 회장을 절취하여 Bouin용액에 24시간 고정한 다음 6 μ m의 파라핀연속절편을 얻었다. 파라핀을 제거한 후 0.25% methanolic hydrogen peroxide를 30분간 적용하여 조직내에 있을 peroxidase를 산화시킨 후 PBS(0.01M pH 7.4)로 세척하고 이어 단백질에 의한 비특이 면역반응을 막기 위하여 3.3% normal serum albumin으로 실온에서 30분간 전 처리한 후 peroxidase-antiperoxidase법¹⁴⁾을 시행하였다.

6종류의 항체를 적정수준으로 희석하여(Table 1) 4 $^{\circ}$ C 습실에서 24-48시간 반응시킨 후 PBS로 세척하고 이어서 2차 항체로서 horseradish peroxidase(HRP) conjugated anti-rabbit Ig G(DAKO, P448)을 1:200으로 희석하여 60분간 적용시키고 PB(0.01M, pH 7.4)로 세척하였다. 이어서 Tris buffer(0.05M, pH 7.6)에 0.02% 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride 및 0.003% H₂O₂가 혼합된 용액으로 발색시켜 Mayer's hematoxylin으로 대조

Table 1. Detailed account of the antisera used and their working dilutions

Antisera raised against	Working dilution	Code NO.	Sources
Gastrin	1 : 200	A568	DAKO Corp.
Somatostatin	1 : 300	A566	DAKO Corp.
Glucagon	1 : 300	A565	DAKO Corp.
Pancreatic polypeptide	1 : 600	A619	DAKO Corp.
Cholecystokinin-8	1 : 500	20078	Incstar Corp.
Serotonin	1 : 500	20080	Incstar Corp.

All the antisera were raised in rabbit.

염색한 후 광학현미경하에서 위장관의 횡단면 점막 단위 면적(1mm²)내에 출현하는 장내분비세포수를 계수하였다. 드물게 관찰될 때는 *, 1~10개는 \pm , 11~30개는 +, 31~60개는 ++, 61~120개는 +++, 121~240개는 ++++, 그 이상은 +++++로 표시하였다.

결 과

임신기와 출생후 발생과정에서 6종 면역반응세포에 대한 출현시기, 분포수는 Table 2~7에서 보는 바와 같다.

Gastrin면역반응세포는 17일 태자의 위유문선부, 십이지장 및 공장에서 처음 관찰되었으며 위유문선부에서 발생이 진행됨에 따라 증가하며 특히 출생후에 현저한데 반해 십이지장에서는 임신기와 출생초기에 더 많이 관찰되었으며, 회장에서는 출생후부터 드물게 관찰되었다. Paraquat처리군에서 대조군에 비해 늦은 19일 태자에서 처음 관찰되며 세포수의 증감은 대조군과 유사하나 출생후 21일 위유문선부의 세포가 대조군에 비해 다소 적었다.

Somatostatin면역반응세포는 17일 태자의 십이지장에서 처음 관찰되며 위유문선부와 공장에서 19일 태자, 위저선부와 회장에서 21일 태자부터 관찰되었다. 발생이 진행됨에 따라 위저선부와 위유문선부에서 증가하는데 위유문선부의 출생후 증가가 현저하였으며 그의 부위는 유사한 분포를 나타내었다. Paraquat처리군은 위유문선부에서 대조군에 비해 늦은 21일태자부터 처음 관찰되며 분포수도 출생후 14일에서 다소 적었다.

Table 2. The frequency and distribution of gastrin-immunoreactive cells in various part of gastrointestinal tract of control and paraquat group in the pre- and postnatal rats

Group	Days of gestation				Days after brith					
	15	17	19	21	1	3	5	7	14	21
Control										
AFG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
APG	-	±	+	+	+	++	+++	+++	++++	+++++
DUO	-	±	+	++	++	+	++	+	++	+
JEJ	-	*	*	*	+	+	+	±	+	+
ILI	-	-	-	-	*	*	*	*	*	*
Paraquat										
AFG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
APG	-	-	±	+	++	++	+++	+++	++++	+++++
DUO	-	-	-	+	+	+	+	+	+	±
JEJ	-	-	*	*	+	+	+	±	±	±
ILI	-	-	-	-	*	*	*	*	*	*

Abbreviations : AFG, area of fundic gland ; APG, area of pyloric gland ; DUO, duodenum ; JEJ, jejunum ; ILI, ilium ; *, rarely detected.

Table 3. The frequency and distribution of somatostatin-immunoreactive cells in various part of gastrointestinal tract of control and paraquat group in the pre- and postnatal rats

Group	Days of gestation				Days after brith					
	15	17	19	21	1	3	5	7	14	21
Control										
AFG	-	-	-	*	*	*	±	±	+	+
APG	-	-	*	*	*	+	+	+	++	+++
DUO	-	*	*	+	+	+	+	+	+	+
JEJ	-	-	*	*	*	*	*	*	*	*
ILI	-	-	-	*	*	*	*	*	*	*
Paraquat										
AFG	-	-	-	*	*	-	±	±	+	+
APG	-	-	-	*	*	+	+	+	+	+++
DUO	-	*	*	+	+	+	+	+	+	+
JEJ	-	-	*	*	*	*	*	*	*	*
ILI	-	-	-	*	*	*	*	*	*	*

Table 4. The frequency and distribution of glucagon-immunoreactive cells in various part of gastrointestinal tract of control and paraquat group in the pre- and postnatal rats

Group	Days of gestation				Days after brith					
	15	17	19	21	1	3	5	7	14	21
Control										
AFG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
APG	-	*	*	*	*	*	+	+	+++	+++
DUO	-	*	*	*	*	*	±	±	±	±
JEJ	-	*	*	*	*	±	±	±	±	+
ILI	-	*	*	*	*	±	±	±	±	±
Paraquat										
AFG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
APG	-	-	*	*	*	*	+	+	++	+++
DUO	-	-	*	*	±	±	±	±	±	±
JEJ	-	-	*	*	*	*	*	*	*	*
ILI	-	-	*	*	*	*	*	*	*	*

Table 5. The frequency and distribution of PP-immunoreactive cells in various part of gastrointestinal tract of control and paraquat group in the pre- and postnatal rats

Group	Days of gestation				Days after birth					
	15	17	19	21	1	3	5	7	14	21
Control										
AFG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
APG	-	-	-	-	*	*	*	±	±	++++
DUO	-	-	-	-	*	*	*	*	*	±
JEJ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ILI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Paraquat										
AFG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
APG	-	-	-	-	*	*	*	*	±	++
DUO	-	-	-	-	*	*	*	*	*	±
JEJ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ILI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Table 6. The frequency and distribution of CCK-8-immunoreactive cells in various part of gastrointestinal tract of control and paraquat group in the pre- and postnatal rats

Group	Days of gestation				Days after birth					
	15	17	19	21	1	3	5	7	14	21
Control										
AFG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
APG	-	-	*	+	+	++	++	+++	++++	+++++
DUO	*	*	±	+	+	+	+	+	++	+
JEJ	-	-	-	*	*	*	±	±	±	±
ILI	-	-	-	*	*	*	*	*	*	*
Paraquat										
AFG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
APG	-	-	*	+	+	++	++	+++	++++	+++++
DUO	-	*	±	+	+	+	+	+	++	+
JEJ	-	-	-	*	*	*	±	±	±	±
ILI	-	-	-	*	*	*	*	*	*	*

Table 7. The frequency and distribution of serotonin-immunoreactive cells in various part of gastrointestinal tract of control and paraquat group in the pre- and postnatal rats

Group	Days of gestation				Days after birth					
	15	17	19	21	1	3	5	7	14	21
Control										
AFG	-	-	-	-	-	*	±	±	+	±
APG	-	-	*	*	*	+	+	+	++	+++
DUO	*	*	+	+++	++	+	++	++	+++	+++
JEJ	*	*	+	+	+	+	+	+	+	+
ILI	-	-	±	+	+	±	±	±	+	±
Paraquat										
AFG	-	-	-	-	-	*	±	±	+	+
APG	-	-	*	*	*	+	+	+	++	+++
DUO	-	*	+	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
JEJ	-	*	±	+	++	++	++	++	++	+
ILI	-	-	±	±	±	±	+	+	++	+

Glucagon면역반응세포는 17일 태자의 위유문선부와 전 소장에서 처음 관찰되며 출생후 그 분포수가 증가하는데 위유문선부에서 특히 현저하였다. Paraquat처리군에서 19일 태자의 위유문선부와 전 소장에서 관찰되어 대조군에 비해 늦으며 분포수는 출생후 공장과 회장과 출생후 14일의 위유문선부에서 대조군에 비해 다소 적게 관찰되었다.

PP면역반응세포는 대조군과 paraquat처리군 모두 출생후 1일의 위유문선부와 십이지장에서 처음 관찰되었으나 분포수로 보아 대조군이 출생후 21일 위유문선부의 증가가 현저한데 비해 paraquat처리군에서는 적은 분포를 나타내었다.

CCK-8면역반응세포는 십이지장에서 15일 태자, 위유문선부에서 19일 태자, 공장과 회장에서 21일 태자에서 처음 관찰되며 그 분포수는 출생후에 증가하는데 위유문선부에서 현저하였으며 paraquat처리군은 십이지장에서 17일 태자에서 처음 관찰되어 대조군에 비해 늦으며 출생후 21일의 위유문선부에서 적은 세포수가 관찰되었다.

Serotonin면역반응세포는 15일 태자의 십이지장과 공장에서, 19일 태자의 위유문선부와 회장에서, 출생후 3일 위저선부에서 처음 관찰되며 분포수는 출생후 증가하는데 위유문선부와 십이지장의 증가가 현저하였다. Paraquat 처리군은 십이지장과 공장에서 대조군보다 늦은 17일 태자에서 처음 관찰되나 분포수는 출생후 대조군에 비해 증가하는데 특히 십이지장 및 회장에서 현저하였다.

고 찰

본질적으로 구조와 기능이 동일한 세포가 위장관 및 췌장에 존재하는데 이를 총칭하여 gastro-entero-pancreatic endocrine system이라 부르며 인체내 내분비계 중 가장 크고 널리 분포하고 있다^{15,16)}. 발생 중 위장관의 장내분비세포에 대한 연구도 위, 십이지장 및 췌장을 중심으로 이루어지고 있으며 성체보다 다양한 세포형이나 일시적으로 증가하는 세포형이 관찰되어 성체의 소화기능과 달리 소화관의 발달과 분화에 영향을 주는 형태형성 조절자로서 의미를 가진다⁶⁻⁹⁾.

발생 중 위의 gastrin면역반응세포에 대한 연구를 보면 19-20일 태자¹⁰⁾, 19일 태자¹⁷⁾, 또는 출생후¹⁸⁾에 처음 관찰되며 출생후 21일 이전¹⁰⁾에 현저히 증가한다. 십이지

장에서 18일 태자 이전^{8,10)}, 15-16태자¹⁹⁾, 16일 태자²⁰⁾, 19일 태자¹⁷⁾에 처음 관찰되며 출생후 1-4일의 수일 동안 증가하다 다시 감소하여 출생후 21일부터 성체와 유사한 분포수를 보인다^{8,10,19)}.

Somatostatin면역반응세포는 위저선부에서 20일 태자¹⁰⁾ 또는 출생후^{1,17,21)}에 처음 관찰되었다. 분포수 변화를 보면 위저선부는 출생후 10-16일에, 위유문선부는 출생후 1-2일에 현저히 증가¹⁰⁾하여 위유문선부가 위저선부보다 많으며¹⁷⁾, immunoassay에 의하면 임신기에는 적으나 출생후 24일까지 증가한다²²⁾. 십이지장에서 18일 태자 이전^{10,23)}, 16-17태자¹¹⁾에서 처음 관찰되며 임신후기 및 출생초기에 증가하나 출생후 5일부터 다시 감소한다^{10,23)}.

Glucagon면역반응세포는 20일 태자의 위저선에서 관찰되고 출생후 8일까지 증가하나 성체에서 드물게 관찰되며 십이지장에서는 18일 태자 이전에 관찰되어 출생후 수일 내에 최대로 증가하나 성체에서는 다소 적다¹⁰⁾. PP면역반응세포는 위에서 출생전후에 드물게 관찰되며 성체 위 및 그외 부위의 전 발생 단계에서 관찰되지 않는다¹⁰⁾.

CCK-8면역반응세포는 십이지장에서만 인지하였으며 출생후 증가하나 다시 감소하여 성체에서 드물게 관찰된다¹⁰⁾. Serotonin면역반응세포는 신경계에서 타 신경물질에 비해 빨리 출현하여 세포분열과 증식에 관여하나²⁴⁾, 장에서 10일 태자에서 처음 관찰되며 장점막층에는 17일 태자에서 처음 나타나 장내분비세포가 된다²⁵⁾.

본 실험에서 각 면역반응세포에 대한 관찰시기와 기관별 분포 및 수가 상기 보고와 유사한 형태를 보이고 있으며 동일형 세포라도 기관에 따라 상이하게 관찰되며, 동일 기관내에서 세포형에 따라 출현시기를 달리하지만 서로 작용이 연관된 세포형 즉 gastrin과 somatostatin면역반응세포는 서로 발생과정상 유사한 증감을 보여 주고 있다. 그러나 gastrin, PP 및 CCK-8면역반응세포 등에서 상이한 결과를 보이는데 이는 각 연구자들이 사용한 항체가 상이할 뿐 아니라 gastrin 및 PP의 amino acid구성에 따른 상이한 항체의 친화력에도 기인하며, 특히 CCK-8는 gastrin C-말단과 유사한 C-말단을 가짐으로 50% 정도 교차결합이 가능함으로 오는 결과로 보여 진다^{20,26)}.

Paraquat처리군에서 나타나는 장내분비세포의 관찰시기는 각 면역반응세포에 따라 상이하나 대체로 PP면역반응세포를 제외하고 CCK와 serotonin면역반응세포는 17일 태자

부터, gastrin, glucagon면역반응세포는 19일부터 관찰되어 대조군에 비해 늦었다. 또한 분포수 변화도 임신기와 출생 초기에는 유사하였으나 장관이 성체와 유사한 형태를 갖추는 출생후 14일과 21일 사이에 위유문선부의 gastrin, somatostatin, PP, CCK-8면역반응세포 등이 적게 관찰되었다.

흰쥐 장관의 내배엽발생과정을 세포증식기, 조직분화기 및 화학적분화기로 구분하고 있는데 세포증식기는 세포가 증식하여 전형적인 중층을 형성하며 조직분화기에는 더욱 증식된 중층세포내에 공포가 형성되고 이것이 내강과 융합하여 위에서는 원시위소와를, 소장에서는 원시용모를 형성하며, 화학적분화기에 세포가 분화되어 고유의 단백질을 생성하는 단계이다²⁷⁻²⁹⁾.

본 실험의 형태적 관찰로 보아 15일 태자의 위는 중층 입방형세포층, 17일 태자는 상피내 공포, 19일 태자에서 위상피세포가 단층원주형을 갖춘 위소와, 21일 태자에서 위선이 관찰되었다. 십이지장은 15일 태자에서 중층입방 또는 원주형이나 17일 태자에서 중층이 현저히 증가하며 상피내 공포가 관찰되고 19일 태자는 결합조직성 십이 일정치 않는 용모와 은와 원기가 관찰되었다. 출생후에는 위선, 용모, 은와는 급속히 신장하며 출생후 21일에는 성체와 유사한 구조를 나타내었다.

이상의 결과를 보면 15일과 17일 태자에서 내배엽세포 증식과 더불어 조직분화가 되는 시기로 보여 진다. Paraquat처리군에서 이시기에 장내분비세포가 늦게 관찰되는 것은 모체 투여에 의한 paraquat가 배발생과정의 내배엽세포 증식과 조직재배열 과정을 지체시키는 것을 알 수 있으며 성체와 유사한 조직학적 구조가 완성되는 출생후 21일 흰쥐에도 일부 면역반응세포 분포수가 적은 것은 출생후 성장에도 영향을 미침을 알 수 있다. 이러한 결론은 미발표 자료 중 paraquat처리군은 태자와 출생후 개체의 치사율, 체중, 장기무게뿐 아니라 위소와, 위선, 용모, 은와의 조직학적 계측에도 대조군과 유의차를 가지는 것에서 알 수 있듯이 모체투여에 의한 간접적인 paraquat처리도 태아 및 출생후 성장에 지체를 주는 것으로 생각 된다. 그리고 serotonin면역반응세포가 출생후 십이지장과 공장에서 대조군에 비해 많은 분포수를 나타내었는데 이 세포는 위장관에서 점액분비를 촉진시키고 평활근을 수축시키는 것으로 알려져 있어 paraquat처리군이 대조군과 상이한 장관환경을 나타

내는 것으로 생각되나 이에 대한 추가적인 검정이 필요하다.

요 약

임신 7일부터 14일사이 paraquat(1,1'-dimethyl-4,4'-bipyridinium, 9mg/Kg)를 모체에 경구투여하였을 때 태자와 출생후 흰쥐 위와 소장의 gastrin, somatostatin, glucagon, PP, CCK-8 및 serotonin면역반응세포 발생에 미치는 영향을 면역조직화학적으로 검색하였다. Paraquat처리군의 면역반응세포는 대조군에 비해 늦은 시기의 태자부터 처음 관찰되며 출생전후 면역세포의 분포수도 차이를 보였다. 이로 보아 임신 중 모체를 통해 투여된 paraquat는 장내분비세포의 분화를 지체시킬 뿐아니라 출생후 위장관의 성숙에도 영향을 줄을 알 수 있다.

감사의 글

본 연구는 1998학년도 동의대학교 학술연구비 지원사업의 일부에 의하여 이루어 졌으며 이에 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. Alumets, J., Sundler, F. and Häkanson, R. : Distribution, ontogeny and ultrastructure of somatostatin immunoreactive cells in the pancreas and gut, *Cell Tiss. Res.*, 185, 465(1977).
2. Larsson, L. -I., Goltermann, N., Magistris, L. D., Rehfeld, J. F. and Schwartz, T. W. : Somatostatin cell processes as pathways for paracrine secretion, *Science*, 205, 1393(1979).
3. Larsson, L. -I. : Evidence for anterograde transport of secretory granules in processes of gastric paracrine(somatostatin) cells, *Histochemistry*, 80, 323(1984).
4. Grube, D. and Forssman, W.G. : Morphology and function of the entero-endocrine cells, *Horm. Metab. Res.*, 11, 603(1979).
5. Bell, F. R. : The relevance of the new knowledge of gastrointestinal hormones to veterinary science, *Vet. Sci. Commun.*, 2, 305(1979).
6. Johnson, L. R. : The trophic action of gastrointestinal hormones, *Gastroenterology*, 70, 278(1976).

7. Larsson, L. -I., Håkanson, R., Sjöberg, N. -O. and Sundler, F. : Fluorescence histochemistry of the gastrin cell in fetal and adult man, *Gastroenterology*, **68**, 1152(1975).
8. Larsson, L. -I., Rehfeld, J. F., Sundler, F. and Håkanson, R. : Pancreatic gastrin in foetal and neonatal rats, *Nature*, **262**, 609(1976).
9. Larsson, L. -I., Sundler, F., Alumet, J., Håkanson, R., Schaffalitzky, D. E., Muckadell, O. B. and Fahrenkrug, J. : Distribution, ontogeny and ultrastructure of the mammalian secretin cell, *Cell Tiss. Res.*, **181**, 361(1977).
10. Larsson, L. -I. : Ontogeny of peptide-producing nerves and endocrine cells of the gastro-duodeno-pancreatic region, *Histochemistry*, **54**, 133(1977).
11. Bus, J. S., Cagen, S. Z., Olgaard, M. and Gibson, J. E. : A mechanism of paraquat toxicity in mice and rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **35**, 501(1976).
12. Gage, J. C. : The action of paraquat and diquat on the respiration of liver cell fractions, *Biochem. J.*, **109**, 757(1968).
13. 松尾光芳 : 過酸化脂質と生體, 内山充, 松尾光芳, 嵯峨井勝 編著, 學會出版 センター 東京, (1985).
14. Sternberger, L. A. : *Immunocytochemistry*, pp.104-169, John Wiley & Sons, New York, (1979).
15. Fujita, T. and Kobayashi, S. : Structure and function of gut endocrine cells, *Int. Rev. Cyto.*, **6**, 187(1977).
16. Bloom, S. R. and Polak, J. M. : *Gut hormone*, pp.96-100, Edinburgh, Churchill Livingstone (1981).
17. Onolfo, J. P. and Lehy, T. : Comparative development of gastrin and somatostatin cell populations in the pancreas, stomach, and duodenum of the rat during the perinatal period, *Anat. Rec.*, **218**, 416 (1987).
18. Stein, B. A. and Morris, J. F. : Kinetics of antral gastrin cells in postnatal rat, Fourth international Symposium on Gastrointestinal Hormones. Regulatory peptides(Suppl.2), S76(1982).
19. Larsson, L. -I. and Møfhejorgensen, L. : Ultrastructural cytochemical studies on the cytodifferentiation of duodenal endocrine cells, *Cell Tiss. Res.*, **194**, 79 (1978).
20. Kataoka, K., Miura, J., Takeoka, Y., Kusumoto, Y. and Yanaiharu, N. : Ontogenesis of gastrin cells in the pyloric antrum and duodenum of the mouse, *Cell Tiss. Res.*, **239**, 531(1985).
21. Lehy, T., Gres, L. and Ferreirade Castro, E. : Quantitation of gastrin and somatostatin cell populations in the antral mucosa of the rat, *Cell Tiss. Res.*, **198**, 325(1979).
22. Koshimizu, T. : The development of pancreatic and gastrointestinal somatostatin-like immunoreactivity and its relationship to feeding in neonatal rats, *Endocrinology*, **112**, 911(1983).
23. Dupouy, J. P., Chatelain, A. and Dubois, M. P. : Normal development of cells with somatostatin immunoreactivity in the pancreas and duodenum of the rat fetus and newborn, *Cell Tiss. Res.*, **231**, 463 (1983).
24. Lauder, J. M. and Krebs, H. : Effects of p-chlorophenylalanine on time of neuronal origin during embryogenesis of the rat, *Brain Res.*, **107**, 638(1976).
25. 박경아, 이종은, 이원택, 정인혁, 신태선 : 흰쥐 배자 위 장관의 세로토닌함유 세포발생에 관한 면역조직화학적 연구, 대한해부학회지, **21**, 369(1988).
26. Dockray, G. J., Vaillant, C. and Hopkins, C. R. : Biosynthetic relationships of big and little gastrins, *Nature*, **237**, 770(1978).
27. Kammeraad, A. : The development of the gastrointestinal tract of the rat, *J. Morph.*, **70**, 323(1942).
28. Suzuki, S., Tsuyama, S. and Murata, F. : Cell intermediate between mucous neck cells and chief cells in rat stomach, *Cell Tiss. Res.*, **233**, 475(1983).
29. Ihida, K., Sukanuma, T., Tsuyama, S. and Murata, F. : Glycoconjugate histochemistry of the rat fundic gland using Griffonia simplicifolia agglutinin-II during the development, *Am. J. Anat.*, **182**, 250(1988).