

## 태아 간 적혈구형성에서 별큰포식세포의 적혈구모세포섬형성 - 투과 및 주사전자현미경적 관찰

이 원 복,\* 신 도 식, 김 경 용  
중앙대학교 의과대학 해부학교실

### **Relations between Erythroblasts and Kupffer Cells in Human Fetal Hepatic Erythropoiesis** - Transmission and Scanning Electron Microscopic Observation

Won Bok Lee,\* Do-Shik Shin and Kyung Yong Kim  
Department of Anatomy, College of Medicine, Chung-Ang University  
(Received January 21, 1999)

#### **ABSTRACT**

The relationship between intravascular erythroblasts and Kupffer cells in the human fetal liver from 11 to 20 week gestation was studied ultrastructurally. The walls of the developing sinusoids consisted of two cell types devoid of basal lamina, the nonfenestrated endothelial cells and Kupffer cells. Kupffer cells examined were easily identified by their content of phagosomes and their morphological features, and partially proliferated by mitotic division which was different way of proliferation from adult. Some extruded nuclei of acidophilic erythroblasts were trapped within Kupffer cells which exhibited various stages of intracellular digestion of the nuclei. During high activity of human fetal hepatic erythropoiesis, Kupffer cells were found in association with developing erythroblasts, which was similar with erythroblastic islands. The developing erythroblasts were partially surrounded by multilaminated membrane system of the Kupffer cell consisting erythroblastic island, or in contact with Kupffer cell via cytoplasmic processes in the sinusoidal lumen. The presence of these islands was confirmed by transmission and scanning electron microscopic study. The results demonstrate that Kupffer cells in fetal hepatic erythropoiesis phagocytized expelled nuclei and contributed to erythropoiesis mechanically and physiologically by the hypertrophy and the formation of erythroblastic islands.

**Key words** : Kupffer cell, Intravascular erythroblast, Human fetal liver

---

본 논문은 1998년 중앙대학교 교내 학술비 지원에 의한 것임.

\* Correspondence should be addressed to Dr. Won Bok Lee, Department of Anatomy, College of Medicine, Chung-Ang University, 212 HeakSuk-Dong, DongJak-Ku, Seoul, 156-756 Korea. Ph : (02) 810-2486, FAX : (02) 813-5387, E-mail : whitefox@cau.ac.kr

Copyright © 1999 Korean Society of Electron Microscopy

## 머 리 말

골수에서 혈구형성세포들의 분화와 성숙은 골수의 세포 및 세포밖 요소와 밀접한 관련을 갖고 일어난다(Kincade, 1994). 미성숙 적혈구모세포들은 중심에 위치하고 있는 하나의 큰포식세포의 주변을 에워싸는 적혈구모세포섬(erythroblastic island)을 형성한다(Bessis, 1958). 적혈구모세포섬을 구성하는 적혈구모세포는 다양한 성숙단계를 보이며(Breton-Gorius et al., 1991), 큰포식세포는 미성숙 적혈구모세포를 둘러싸는 세포질돌기를 갖는다(Weiss, 1976).

태아 간 적혈구형성에서 적혈구모세포섬은 출현하지 않는다고 하나(Fukuda, 1974), 쥐 태아 간에서는 투과전자현미경이나 면역조직화학염색을 이용해 관찰한 결과에 의하면, 간 적혈구형성세포의 성숙과 큰포식세포는 밀접한 관계가 있다고 할 수 있다(Shin et al., 1997; Sorokin, 1992). 또한 골수와는 달리 간에서 별큰포식세포(Kupffer cell)는 동굴모세혈관 벽을 구성하고 있다. 따라서 태아 간에서 별큰포식세포가 적혈구형성세포의 성숙에 영향에 대해 정확하게 밝혀진 사실이 없다.

골수와 태아 간의 적혈구형성에서 큰포식세포는 다양한 혈구자극성장호르몬을 분비하여 미성숙 적혈구모세포의 성숙에 이바지하고(Christensen, 1989; Nathan, 1987), 적혈구형성에서 적혈구모세포섬에 참여하여 구조적이나 기능적으로 중심세포의 역할을 한다(Vogt et al., 1991). 쥐 태아간의 별큰포식세포도 역시 적혈구형성세포의 분화와 성숙에 영향을 주는 erythropoietin (EPO)이나 다양한 혈구형성자극호르몬을 분비한다고 보고되고 있다(Paul et al., 1984). 골수의 혈관벽공간에서 적혈구형성의 마지막 성숙단계인 세망적혈구만이 선택적으로 동굴모세혈관 내피세포에 이주구멍을 형성하여 동굴모세혈관 속 공간으로 이주한다고 알려져 왔다(Islam et al., 1992). 그러나 태아 간 적혈구형성에서는 동굴모세혈관 속공간에 일부의 미성숙 적혈구모세포가 존재함이 보고되었고(Zamboni, 1965), Lee WB et al.

(1996)은 태아 간의 혈관벽 공간에서 동굴모세혈관 속공간으로 이주하는 미성숙 적혈구모세포를 보고하였다. 또한 동굴모세혈관 속공간으로 이주한 미성숙 적혈구모세포가 별큰포식세포와 관계없이 지속적인 성숙과정을 밟고(Lee WB et al., 1995), 태령 제 9주부터 태령 제 20주까지의 태아 순환혈액에 핵을 갖는 적혈구의 존재가 확인되었다(Thomas & Yoffey, 1962).

골수의 큰포식세포에 대한 많은 연구에도 불구하고, 태아 간에서 별큰포식세포는 호산성적혈구모세포의 탈출된 핵이나 비정상적인 적혈구모세포를 포식하는 것으로만 알려져 왔다(Lee WG et al., 1995; Bankston & Pino, 1979). 동굴모세혈관 속 공간으로 이주한 미성숙 적혈구모세포의 분화 및 성숙에 대한 별큰포식세포의 관련성은 밀접하리라 생각되지만, 형태학적으로 입증되지 않고 있다.

그러므로 본 연구에서는 태아 간 적혈구형성시기에 별큰포식세포가 적혈구포식작용(erythrophagocytosis)외에도 동굴모양혈관 속 공간으로 이주한 적혈구모세포의 성숙과 분화과정에 관여하는지를 투과 및 주사전자현미경 관찰을 통해 밝히고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 연구재료 수집

태아 간 조직은 치료적유산이나 자궁전적출술에 의해 수집하였으며 육안적 기형이나 또는 유전적 결함이 있는 것은 제외하였다. 태령은 태아의 몸무게나 정둔장(crown-rump length, CRL)을 측정하여 Lee (1975)의 기준에 따라 결정하였다. 적혈구모세포의 이주가 왕성하게 일어나고 적혈구형성의 활성도가 높은 시기에서 간세포판이나 미성숙 적혈구모세포가 파괴되지 않고, 간 동굴모세혈관이 정상적으로 유지되며, 동굴모세혈관 속공간에 혈구세포가 적게 존재하는 것을 투과전자현미경 연구재료(태령 제 11주; CRL 62 mm, 태령 제 13주; CRL 76 mm, 태령 제 18주; CRL 135 mm, 태령 제 20주; CRL 155 mm)로 삼았다. 또한 주사전자현미경관찰을 위해 태령 16일 된 쥐 태아의 간을 사용하였다.

## 2. 투과전자현미경관찰을 위한 조직처리, 블록 만들기 및 염색과정

수집된 태아의 앞배벽을 열고 오른 간엽의 일부를 적출하여 4~5개의 조직 조각을 만들어 고정시키고 epon 블럭을 만들었으며 그 과정은 다음과 같았다.

세절한 조직을 일차 고정액 (2.5% glutaraldehyde) 에 2~3시간 고정한 후, phosphate buffer saline (in pH 7.4, 0.1M, PBS)에 4~5번 수세하여 이차 고정액 (1% osmium tetroxide)으로 두 시간 동안 고정하였다. 그 조직을 PBS로 두 번 수세하고 난 다음 알코올과 프로피렌산으로 탈수하여 epon 812에 포매 하였다. Epon 블럭은 유리칼을 사용한 초박절편기 (LKB)를 이용하여 준초박절편을 만들어 Richardson 염색을 시행한 다음, 유침장치를 하고 광학현미경하에서  $\times 1,000$ 으로 관찰하였다. 선정된 블럭에서 다이아몬드 칼을 사용한 초박절편기를 이용해 60~70 nm 두께를 갖는 초박절편을 만들어 하나의 격자 위에 5~10개 초박절편을 올리고 uranyl acetate와 lead citrate로 이중 염색을 실시하여 Jeol 200 CX 투과전자현미경으로 100 kV에서 관찰하였다.

## 3. 주사전자현미경관찰을 위한 조직처리 및 염색과정

취 태자 간조직을 5~7 mm<sup>3</sup> 크기로 세절하고 2.5% glutaraldehyde (pH 7.4, 0.1 M PBS, 4°C)에서 12~15시간 고정하였다. 고정된 조직을 완충용액 (0.1 M, PBS, pH 7.4, 4°C)으로 세척한 후 조직을 액체질소로 동결시키고 면도날로 절단 (cryofracture)한 후 다시 같은 완충용액으로 세척하였다. 1.0% osmium tetroxide (pH 7.4, 0.1 M PBS, 4°C)에서 1시간 후고정하였으며, 다시 완충용액으로 세척한 후 50%, 70%, 80%, 90%, 95%, 100% (2회) 에 탄올용액에서 각 10분간 점진적으로 탈수시켰다. Amylacetate (2회)에서 각 10분간 치환시킨 후 Critical Point Dryer에서 건조하였다. 그리고 JEOL Ion Sputter JFC 1100을 이용하여 절단면에 gold coating을 실시한 후 JSM 35 CF로 15 kV 하에서 관찰하였다.

## 결 과

### 1. 동굴모세혈관벽

태령 제 11주부터 제 20주까지의 간조직에서는 간적혈구형성이 왕성하게 일어났으며 동굴모세혈관벽은 이미 내피세포와 별큰포식세포로 구성되어있으며 치밀판은 관찰되지 않았다 (Figs. 1, 2). 내피세포는 한 층의 긴 편평상피로서 핵을 중심으로 주변부위는 점차 세포질의 두께가 얇아져 가쪽세포질돌기를 구성하며 조사된 시기에는 창이 형성되지 않아 민창내피세포로 관찰되었다 (Fig. 2). 또한 동굴모세혈관벽과 간세포 사이에는 동굴주위공간이 점차 발달되며 이 공간에는 동굴주위지방세포가 위치하면서 동굴모세혈관벽을 불연속적으로 에워싸고 있다. 혈관 밖공간에 거주하던 미성숙 적혈구모세포가 동굴모세혈관벽을 뚫고 동굴모세혈관의 속공간에 위치하였으며 뜻적혈구모세포부터 세망적혈구까지 다양한 성숙 단계를 보였다 (Figs. 1, 2, 3, 4).

태령 제 11주 간조직에서는 두 개의 별큰포식세포와 내피세포 가쪽세포질돌기의 일부가 구성하고 있는 동굴모세혈관의 단면도 관찰되었으며 (Fig. 3) 이 별큰포식세포의 핵은 가락모양이나 핵막은 내피세포의 핵에 비해 비교적 불규칙하게 관찰되었다.

태령 제 13주와 제 18주의 별큰포식세포는 좀 더 비대하였으며 속공간쪽 세포막은 이전 시기에 비해 더 길게 관찰되었고 이주된 미성숙 적혈구모세포와 접촉하고 있었다 (Figs. 4, 8, 9). 또한 별큰포식세포는 속공간 쪽에 세포질돌기를 가지고 있으나 내피세포쪽으로 뻗는 가쪽세포질돌기는 가지고 있지 않았다 (Figs. 4, 9). 또한 동굴모세혈관 속공간에서 관찰되고 있는 이주된 미성숙 적혈구모세포는 뜻적혈구모세포부터 세망적혈구까지 다양한 성숙단계를 보였으며 간혹 별큰포식세포와 접촉하고 있었다 (Figs. 3, 4, 10).

태령 제 20주의 별큰포식세포는 이전 주에 비해 세포의 크기나 세포질돌기의 수가 작고 적었으며 속공간쪽에 적혈구모세포가 부착되어 있었다 (Fig. 6)

## 2. 별큰포식세포의 포식작용

호산성적혈구모세포는 핵부분과 세포질부분이 분리되어 세포질부분은 세망적혈구가 되며, 핵부분은 별큰포식세포에 의해 포식되었다. 이때 별큰포식세포는 동굴모세혈관 속공간쪽이나 간세포판 쪽에서 호산성적혈구모세포에 탈출된 핵부분을 포식하며 이 핵은 초기에는 별큰포식세포의 세포막과 접촉하고 있었다(Fig. 5A). 이러한 포식작용은 탈출된 핵부분이 별큰포식세포의 세포막과 접촉하게 되면 별큰포식세포는 긴 세포질돌기를 뻗어 탈출된 핵부분을 감싸는 과정으로 진행되었다(Fig. 5A).

탈출된 둥근 핵부분은 별큰포식세포의 세포질 속으로 포식되면서 형태변화가 일어나 호산성적혈구모세포의 탈출된 둥근 핵부분보다 더 작은 크기의 구멍을 통해 별큰포식세포의 세포질로 들어갔으며, 핵은 이 구멍을 중심으로 모래시계 모양을 형성하였다(Figs. 5B, C). 이러한 과정을 거치면서 별큰포식세포의 세포질 속으로 들어간 호산성적혈구모세포의 탈출된 핵은 다시 본래의 모양을 가지며 호산성적혈구모세포의 탈출된 핵보다 더 전자밀도가 높고 둥글게 나타났다(Fig. 5D). 또한 별큰포식세포 속으로 포식된 핵의 제거 양상은 다양하게 관찰되었다. 처음에는 탈출된 핵의 주변부위에서 층판구조가 형성되거나(Fig. 5E) 여러 개의 작은 핵부분으로 쪼개지기도 하였다(Figs. 2, 5F). 이러한 작은 포식소체는 포식과정이 진행되면서 호산성적혈구모세포 핵의 전자밀도 보다 더 높게 관찰되었다(Figs. 2, 5D, E, F). 또한 별큰포식세포 속에서 포식된 핵은 주변부위에서부터 포식하고 있다가 일시에 작은 자갈모양으로 부서지는 양상도 관찰되었다(Fig. 5F).

## 3. 별큰포식세포의 적혈구모세포섬의 형성

태아 간 조직에서와 같이 이주한 적혈구모세포와 접촉하고 있는 별큰포식세포는 그렇지 않은 별큰포식세포보다 비교적 더 비대하고, 속공간쪽에 더 길고 많은 세포질돌기가 미성숙 적혈구모세포를 에워싸고 있었다(Figs. 3, 4, 6, 8). 혈관속 공간으로 이주한 미성숙 적혈구모세포와 접촉하고 있는 별큰포식세포는 속공간쪽 세포막에 세포질돌기가 덜 발달

된 경우에도 일어났으며, 이 때는 이주한 적혈구모세포와 별큰포식세포의 부착면적이 넓게 관찰되었다(Figs. 6, 8). 그리고 별큰포식세포에 부착하고 있는 여러 미성숙 적혈구모세포에 의해 별큰포식세포의 핵은 더욱 불규칙한 모양으로 관찰되었다(Fig. 9).

별큰포식세포는 보통 여러개의 호산성적혈구모세포로 에워싸여 있으며 이 별큰포식세포는 수많은 세포질돌기를 속공간쪽으로 뻗어 이주한 호산성적혈구모세포와 접촉하고 있었다(Figs. 3, 4). 이 세포의 세포질에는 호산성적혈구모세포의 탈출되어 포식된 핵이 파괴되어 여러 개의 작은 포식소체로 발견되었다.

별큰포식세포의 세포질 속에서는 포식소체 외에도 미성숙한 적혈구모세포들이 공포속에 존재하는 것이 관찰되었다(Figs. 3, 4, 8, 9). 공포의 제한막과 이 속에 있는 적혈구모세포의 세포막은 정상구조를 유지하고 있었으며, 특이하게 별큰포식세포의 세포질 속에서 세포분열하여 증식하고 있는 적혈구모세포가 관찰되었다(Fig. 7).

주사전자현미경관찰의 쥐 태아 간 동굴모세혈관 속공간에서 별큰포식세포는 납작한 별모양이며 그 주변부위로 여러 개의 긴 세포질돌기를 뻗고 있었으며 이 세포 주변부위는 10개 정도의 미성숙 적혈구모세포가 에워싸여 발견되기도 하였다(Fig. 11).

## 고 찰

태령 제 11주부터 제 20주의 태아 간은 적혈구형성이 왕성한 시기이고, 이 시기의 간 동굴모세혈관은 민창내피세포와 비대한 별큰포식세포로 구성되어 있으며 치밀판은 형성되지 않았다. 이러한 구조는 성인의 간 동굴모세혈관(Sztark et al., 1986)이나 임신 16일 이후의 쥐 태아 간의 동굴모세혈관(Bankston & Pino, 1980)에서 관찰된 창내피세포에 비해서는 덜 성숙된 것이며, 조사한 시기의 태아 간 동굴모세혈관에서 민창내피세포의 출현은 혈관밖공간에서 동굴모세혈관 속공간으로 이주한 미성숙 적혈구모세포의 왕성한 이주시기와도 일치하였다.

태아 간 적혈구형성에서 적혈구형성의 활성도가 감소되는 시기는 태령 제 24주 이후이며(Yoon et

al., 1989) 쥐 태자 간 적혈구형성의 감소는 임신 16 일경이 지나면서 일어난다 (Kim et al., 1991; Bankston & Pino, 1980). 따라서 간 적혈구형성의 활성도가 감소되는 초기에 간 동굴모세혈관 창내피 세포가 출현함에 따라 두 시기 사이에는 밀접한 관계가 있다고 할 수 있다 (Nagel, 1968). 또한 동굴모세혈관 속으로 이주중인 미성숙 적혈구모세포가 나타나고 이 속에서 다양한 성숙단계의 미성숙 적혈구모세포가 관찰되는 것은 역시 민창내피세포의 미성숙 및 태아 면역계통의 미완성에 의한 현상을 설명할 수 있다 (Patel et al., 1985; Patel and Lodish, 1986).

골수적혈구형성에서 혈관밖공간에 거주하는 미성숙 적혈구모세포는 별큰포식세포를 중심으로 그 주위를 에워싸고 있으면서 적혈구모세포섬을 구성한다 (Bessis, 1958; Weiss, 1976). 이러한 적혈구모세포는 별큰포식세포의 다양한 적혈구형성자극성장호르몬에 영향을 받아 분화와 성숙이 일어나고 성숙된 세망적혈구만이 별큰포식세포의 주위를 떠나 동굴주위공간으로 이동한다 (Patel et al., 1985). 이 세포들은 동굴모세혈관의 내피세포에서 창과 관련 없이 독립된 이주구멍을 일시적으로 만들어 동굴모세혈관 속공간으로 이주하고 이 구멍은 다시 막힌다 (Weiss & Guduldig, 1991).

그러나 태아의 간 동굴모세혈관 속공간에서 미성숙 적혈구모세포의 존재가 보고되었고 (Zamboni, 1965), Lee WB et al. (1995, 1996)은 태아 간에서 혈관밖공간에 거주하는 미성숙 적혈구모세포가 동굴모세혈관의 민창내피세포를 뚫고 속공간으로 이주하는 것을 연속초박질편을 이용한 투과전자현미경관찰에서 증명하였다. 이러한 사실들은 동굴모세혈관 속공간에 존재하는 미성숙 적혈구모세포가 일부 순환혈액을 따라 이동하여 태령 제 20주 이전의 태아 말초혈액에서도 정상적으로 핵을 갖는 적혈구가 존재한다는 사실을 뒷받침하고 있다 (Thomas & Yoffey, 1962). 또한 태아 말초혈액은 성인 말초혈액과 다르게 다양한 혈구형성전구세포와 혈구자극성장호르몬을 포함하고 있어 또 다른 혈구형성기관이라고 할 수 있으며 (Linch et al., 1982), 태아 동굴모세혈관 속공간에서도 이주한 적혈구모세포는 별큰포식세포와 상관없이 계속적인 성숙단계를 밟고 있다 (Lee

WB et al., 1995)는 것을 뒷받침하고 있다.

별큰포식세포는 큰포식세포의 일종으로 골수의 단핵구에서 기원되나 (Gale et al., 1978), 태령 제 11주와 제 13주의 태아 간에 출현하는 별큰포식세포는 난황주머니의 혈구모세포에서 직접 분화된 태아 큰포식세포에서 유래된 것으로 생각된다 (Takahashi et al., 1989). 태생기 초기동안 태아 간의 별큰포식세포는 극히 일부분에서 세포분열이 일어나며, 이러한 자가증식은 태자 간이나 방사선조사 및 zymosan 와 같은 자극물질을 투여한 간에서도 일어날 수 있다 (Bouwens et al., 1986). 그러므로 골수에서 형성된 단핵구가 간으로 이주하여 별큰포식세포로 분화하는 성인과는 다르게 (Gale et al., 1978), 태아 골수형성이 일어나기 전의 별큰포식세포는 부분적으로 자가 증식한다고 할 수 있다 (Deimann & Fahimi, 1978).

골수에서 큰포식세포는 적혈구모세포섬의 형성에 참여하고 (Weiss, 1976), EPO는 물론 다양한 혈구형성자극호르몬을 분비하므로써 미성숙 적혈구모세포의 성장 및 분화와 다른 혈구형성세포의 성숙과정에도 큰 영향을 주고 있다 (Christensen, 1989; Nathan, 1987). 본 연구에서 투과 및 주사전자현미경 관찰을 통해 태아 간 조직에서 별큰포식세포가 이주한 적혈구모세포 집단의 중심에 위치하고 그 주변 부위를 따라 꼭적혈구모세포부터 세망적혈구에 이르는 다양한 적혈구모세포가 에워싸고 있는 양상은 골수에서 관찰되는 적혈구모세포섬의 구성과 비슷하다고 할 수 있다. 이것은 태아 간 적혈구형성에서 처음 확인된 것으로 골수에서 관찰되는 적혈구모세포섬의 구성과 유사하였으며, 간 동굴모세혈관 속공간으로 이주한 적혈구모세포는 별큰포식세포의 영향을 받아 계속 성숙한다고 할 수 있다. 골수적혈구형성에서 적혈구모세포섬을 구성하고 있는 미성숙 적혈구모세포는 큰포식세포의 세포막 표면의 ED<sub>2</sub> 항원 또는 30-KD heparin-binding protein에 부착되어 증식과 성숙이 촉진된다 (Barbe et al., 1996; Hanspal & Hanspal, 1994). 또한 이 두 세포는 2가 양이온 의존성으로 부착되어 있어 포식세포와 미성숙 적혈구모세포는 기계적인 접촉을 하고 있지 않다 (Crocker et al., 1991; Morris et al., 1988). 따

라서 간동굴모세혈관을 구성하는 별큰포식세포와 이주한 미성숙 적혈구모세포 사이의 접촉도 2가 양이 온은 물론 항원-항체반응에 의해 유지된다고 생각된다.

시기의 별큰포식세포는 성인 간에서 관찰되는 별큰포식세포에 비해 비대하게 관찰되었으며, 이 세포의 비대는 간 적혈구형성이 왕성한 시기동안 계속 유지된다 (Shin et al., 1997; Bankston & Pino, 1980). 태아 간 적혈구형성에서 별큰포식세포는 속공간쪽에 많은 세포질돌기를 내놓고 있었으며, 이 돌기의 수와 형태는 태령이나 부위에 따라 다양하게 관찰되었다. 별큰포식세포의 비대는 간동굴모세혈관의 혈액흐름을 방해하므로써 이주한 미성숙 적혈구모세포가 속공간에 머무르는 기간을 오래 지속시킬 수 있어 별큰포식세포의 비대는 기계적으로 적혈구형성에서 이주한 미성숙 적혈구모세포의 분화와 성장에 영향을 줄 수 있다.

별큰포식세포의 또 다른 주된 기능은 적혈구 포식 작용이며 태아 간에서도 부분적으로 입증되고 있다 (Zamboni, 1965). 본 연구에서 별큰포식세포의 적혈구포식과정은 호산성적혈구모세포에서 탈출된 핵이 별큰포식세포의 속공간쪽이나 간세포판쪽 세포막에 부착되어 세포속으로 포식되었다. 이 과정에서 포식되는 핵에 형태변화가 일어났지만 별큰포식세포에 완전히 들어가면 원형 그대로의 핵으로 관찰되었다. 따라서 별큰포식세포는 혈관속 또는 바깥공간에서 호산성적혈구모세포에서 탈출한 핵을 포식할 수 있다고 할 수 있다. 또한 별큰포식세포에 포식된 이 핵들은 시간이 지나면 호산성적혈구모세포의 핵보다도 전자밀도가 더 높게 관찰되었고 일부의 핵부분은 주변부위에서 층판구조를 형성하면서 떨어져 나가거나 작은 부분으로 쪼개지기도 하였다. 이와는 다르게 포식된 핵부분이 일시에 작은 조각들로 파괴되는 양상을 보이기도 하여, 별큰포식세포에서 포식된 호산성적혈구모세포의 핵은 다양한 양상의 과정을 거쳐 포식작용이 완성된다고 할 수 있다.

따라서 태아 간 적혈구형성이 왕성한 시기의 별큰포식세포는 적혈구포식작용하는 것 외에 적혈구모세포를 구성하여 기계적이나 생리학적으로 동굴모세혈관 속공간으로 이주한 미성숙 적혈구모세포가 계

속적인 성숙과정을 밟게 하는데 이바지하는 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

- Bankston PW, Pino RM: The development of the sinusoids of fetal liver: Morphology of endothelial cells, Kupffer cells, and the transmural migration of blood cells into sinusoids. *Am J Anat* 159:1-15, 1980.
- Barbe E, Huitinga I, Dopp EA, Bauer J, Dijkstra CD: A novel bone marrow frozen section assay for studying hematopoietic interactions in situ: the role of stromal bone marrow macrophages in erythroblast binding. *J Cell Science* 109:2937-2945, 1996.
- Bessis MC: L'ilot erythroblastique, unite fonctionnelle de la moelle osseuse. *Rev Hematol* 13:8-11, 1958.
- Bouwens L, Knook DL, Wisse E: Local proliferation and extrahepatic recruitment of liver macrophages, Kupffer cells in partial-body irradiated rats. *J Leukocyte Biol* 39:687-697, 1986.
- Breton-Gorius J, Vuillet-Gaugler MH, Coulombel L, Guichard J, Teillet F, Vainchenker W: Association between leukemic erythroid progenitors and bone marrow macrophages. *Blood Cells* 17:127-146, 1991.
- Christensen RD: Hematopoiesis in the fetus and neonate. *Pediatr Res* 26:531-535, 1989.
- Crocker PR, Morris L, Gordon S: Adhesion receptors involved in the erythroblastic island. *Blood Cells* 17:83-96, 1991.
- Deimann W, Fahimi HD: Peroxidase cytochemistry and ultrastructure of resident macrophages in fetal liver. *Develop Bio* 66:43-56, 1978.
- Gale RP, Sparkes RS, Golde DW: Bone marrow origin of hepatic macrophages, Kupffer cells in human. *Science* 201:397-398, 1978.
- Hanspal M, Hanspal JS: The association of erythroblasts with macrophages promotes erythroid proliferation and maturation, a 30-kD heparin-binding protein is involved in this contact. *Blood*

- 84, 3494-3504, 1994.
- Islam A, Glomski C, Henderson ES: Endothelial cells and haemopoiesis. A light microscopic study of fetal, normal, and pathologic human bone marrow in plastic-embedded sections. *Anat Rec* 233:440-452, 1992.
- Kim KY, Lee WB, Kim DC: Light and electron microscopic studies on the activity and the differentiation of the hepatic hemopoietic cells in fetal rat livers. *Korean J Anatomy* 24:138-152, 1991. (Korean)
- Kincade PW: B-Lineage differentiation in normal and transformed cells and the microenvironment that supports it. *Curr Opin Immunol* 2: 203-211, 1994.
- Lee MB: Studies on weekly development of Korean fetus. *Korean J Anatomy* 8:73-109, 1975. (Korean)
- Lee WB, Lee JW, Kim KY: Evidences of transmural migration of erythropoietic cells in human fetal liver. *Korean J Anatomy* 29:387-400, 1996. (Korean)
- Lee WB, Ryu CS, Kim KY: Evidences of the intravascular erythropoiesis in human fetal liver. *Korean J Anatomy* 28:351-364, 1995. (Korean)
- Lee WG, Kim KY, Lee WB: Development of sinusoidal wall in human fetal liver. *Korean J Phys Anthropol* 8:133-143, 1995. (Korean)
- Linch DC, Knott LJ, Rodeck CH, Huehns ER: Studies of circulating hemopoietic progenitor cells in human fetal blood. *Blood* 59:976-979, 1982.
- Morris L, Crocker PR, Gordon S: Murine fetal liver macrophages bind developing erythroblasts by a divalent cation-dependent hemagglutinin. *J Cell Biol* 106:649-656, 1988.
- Nagel J: Le tissu hematopoietique dans le furet fetal de rat en fin de gestation: I Evolution normal au cours du dernier quart de la gestation. *Arch Anat Micro Morphol Exp* 57:91-97, 1968.
- Nathan CF: Secretory products of macrophages. *J Clin Invest* 79:319-326, 1987.
- Patel VP, Ciechanover A, Lodish HF: Mammalian reticulocytes lose adhesion to fibronectin during maturation to erythrocytes. *Proc Natl Acad Sci* 82:440-444, 1985.
- Patel VP, Lodish HF: The fibronectin receptor on mammalian erythroid precursor cells, Characterization and developmental regulation. *J Cell Biol* 102:449-456, 1986.
- Paul P, Rothmann SA, McMahon JT, Gordon AS: Erythropoietin secretion by isolated rat Kupffer cells. *Exp Hematol* 12:825-830, 1984.
- Shin DS, Kim KY, Lee WB: An Immunohistochemical localization of macrophages in human fetal liver. *Chung-Aung J Med* 22:231-240, 1997. (Korean)
- Sorokin SP, Hoyt RF, Blunt JrDG, McNelly NA: Macrophage development II Early ontogeny of macrophage populations in brain, liver, and lungs of rat embryos as revealed by a lectin marker. *Anat Rec* 232:527-550, 1992.
- Sztark F, Dubroca J, Latry P, Quinton A, Balaud C, Bioulac-Sage P: Perisinusoidal cells in patients with normal liver histology, A morphometric study. *J Hepatol* 2:358-369, 1986.
- Takahashi K, Yamamura F, Naito M: Differentiation, maturation, and proliferation of macrophages in the mouse yolk sac, A light microscopic, enzyme-cytochemical, immunohistochemical, and ultrastructural study. *J Leukocyte Biol* 45:87-96, 1989.
- Thomas DB, Yoffey JM: Human fetal haemopoiesis: I The cellular composition of fetal blood. *Brit J Haemat* 8:290-295, 1962.
- Vogt C, No'e G, Rich IN: The role of the blood island during normal and F-Fluorouracil-Perturbated hemopoiesis. *Blood Cells* 17:105-125, 1991.
- Weiss L, Geduldig U: Barrier cells: Stromal regulation of hematopoiesis and blood cell release in normal and stressed murine bone marrow. *Blood* 78:975-990, 1991.
- Weiss L: The hematopoietic macroenvironment of the bone marrow, An ultrastructural study of

the stroma in rats. Anat Rec 186:161-167, 1976.  
Yoon KJ, Kim KY, Lee WB, Kim DC: A karyometrical study on the erythropoietic cells in human fetal liver. Chung-Aug J Med 14:23-33, 1989. (Korean)

Zamboni L: Electron microscopic studies of blood embryogenesis in human: I The ultrastructure of the fetal liver. J Ultra Res 12:509-524, 1965.

### <국문초록>

태생기 간 적혈구형성 중 혈관밖공간의 미성숙 적혈구모세포의 일부는 동굴모세혈관 속공간으로 이주하며, 별큰포식세포에 의해 영향을 받는다. 본 연구에서는 혈관속공간에 이주한 미성숙 적혈구모세포와 별큰포식세포의 관계를 규명하고자 간 적혈구형성의 활성도가 높게 유지되는 태령 제 11주부터 태령 제 20주에 이르는 태아 간과 쥐 태자 간의 연구재료를 대상으로 투과 및 주사전자현미경 관찰을 통해 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 별큰포식세포는 성인 간이나 다른 태령 시기에 비해 비대하였고 많은 세포질돌기들을 갖고 있었다. 이 세포는 부분적으로 세포분열에 의해 증식되고 있었으며 성인 간의 별큰포식세포와 다르게 자가증식을 할 수 있었다.

2) 호산성적혈구모세포에서 탈출된 핵은 별큰포식세포의 속공간쪽과 간세포쪽 세포막에서 포식되었다. 포식된 핵은 주변 부위에 층판이 형성되거나 몇 개의 작은 조각으로 파괴되는 등 다양한 소화과정을 보였다.

3) 동굴모세혈관 속공간에서 별큰포식세포는 미성숙 적혈구모세포들과 직접으로 접촉하거나, 미성숙 적혈구모세포들 사이에 별큰포식세포의 긴 세포질돌기가 뻗어 있어 골수 적혈구형성에서 관찰되는 적혈구모세포섬과 비슷하였다.

이상의 결과를 종합하면 태아 간 적혈구형성이 왕성한 시기의 별큰포식세포는 적혈구를 포식하는 것 외에도, 세포가 비대해져서 동굴모세혈관을 통한 혈액흐름을 감소시키고, 적혈구모세포섬을 구성하여 태아 간 적혈구형성에서 미성숙 적혈구모세포의 성숙과 관련된 기계적 및 생리학적 기능을 수행한다고 생각된다.



## FIGURE LEGENDS

- Fig. 1.** Micrograph of a hepatic sinusoid from human fetal liver at 11 week gestation. The lumen is enclosed by a continuous sheet of endothelial cells overlapped by a Kupffer cell (KC). Note the extreme thinness of the endothelial sheet in some areas (arrows). Three polychromatophilic erythroblasts can be seen in the intravascular spaces. Most part of a migrating polychromatophilic erythroblast is in the intravascular space and part of the cell in the extravascular space. Bar=5  $\mu$ m
- Fig. 2.** A hepatic sinusoid with a paravascular collection of developing erythroblasts in human fetal liver at 11 week gestation. A polychromatophilic and five acidophilic erythroblasts can be seen in the intravascular space. The Kupffer cell shows numerous cytoplasmic projections and contains various stages of indigestion for erythrophagosomes. Bar=5  $\mu$ m
- Fig. 3.** Micrograph of a variety of contacts between Kupffer cells and migrated erythroblasts in the sinusoidal lumen at 11 week gestation. An erythroblast and reticulocytes are seen in contact with the Kupffer cell (KC1). Three blood cells are enclosed by several long cytoplasmic processes of the Kupffer cell (KC2) in the lumen. The Kupffer cells contain mitochondria, short rough endoplasmic reticulum, electron dense bodies, phagosomes and clear vesicles. Bar= 7.5  $\mu$ m
- Fig. 4.** Micrograph of the contacts between Kupffer cell and developing erythroblasts in the intravascular and extravascular spaces at 13 week gestation. Two acidophilic erythroblasts are seen in contact with the cytoplasmic processes of the Kupffer cell in the lumen, while several developing erythroblasts are seen in cluster near the Kupffer cell in the extravascular space. Bar=3.4  $\mu$ m
- Fig. 5A-F.** Micrograph of actively phagocytic Kupffer cells from human fetal liver aged 11 to 20 weeks.
- 5A. In the intravascular space, three developing erythroblasts and two extruded nuclei can be seen, with filopodial projections extending between three erythroblasts from the surface of the Kupffer cell. Extruded nuclei are in contact with the surface of the Kupffer cell in the intravascular and extravascular spaces. A platelet (P) can be seen in the perisinusoidal space. Bar=3.4  $\mu$ m
- 5B. In the intravascular space, several erythrocytes can be seen with cytoplasmic projections from the surface of the Kupffer cell. Note the shape of the engulfed nucleus as the hourglass appearance. Bar=2.5  $\mu$ m
- 5C. The intercellular connection (J) is formed by interdigitation between endothelial cell process and cytoplasmic process of the Kupffer cell. Most part of an enucleating erythroblastic nucleus has been engulfed into the cytoplasm of the Kupffer cell that is containing vesicles (v) in the perisinusoidal space. Bar=2  $\mu$ m
- 5D. In the cytoplasm of the Kupffer cell four phagosomes containing extruded nuclei in various stages of indigestion can be seen. Bar=3.4  $\mu$ m
- 5E. At the luminal and perisinusoidal surface, a Kupffer cell has numerous cytoplasmic processes. The extruded nuclei show lamella formation at the peripheral zone of the nuclei. Bar=3.4  $\mu$ m
- 5F. The luminal surface of a Kupffer cell has several cytoplasmic processes. The degrading extruded nucleus shows numerous small particles as cobblestone appearance. Bar=3.4  $\mu$ m

- Fig. 6.** Micrograph of a Kupffer cell from human fetal liver at 20 week gestation. The Kupffer cell is surrounded by several developing erythroblasts in the intravascular and the extravascular spaces as erythroblastic island. Bar=5  $\mu$ m
- Fig. 7.** Micrograph showing the telophase of a mitotic erythroblast within Kupffer cell. The cytoplasm of Kupffer cell appears to be expanded by the intracellular mitotic erythroblast bearing vacuoles. Both the vacuole limiting membrane and the Kupffer cell maintain their structural integrity. There are several migrated acidophilic erythroblasts and reticulocytes in the lumen. Bar=5  $\mu$ m
- Fig. 8.** Micrograph of a hypertrophic Kupffer cell from human fetal liver at 18 week gestation. The Kupffer cell shows hypertrophy to contact opposite sinusoidal wall and interferes blood stream. Acidophilic erythroblasts are in contact of one luminal surface of the Kupffer cell and reticulocytes in another. Bar=3.4  $\mu$ m
- Fig. 9.** Micrograph of a Kupffer cell from human fetal liver at 18 week gestation. The cytoplasm of the Kupffer cell contains numerous mitochondria and two fragments of nucleus. Bar=5  $\mu$ m
- Fig. 10.** Micrograph showing the penetration into or the migration of a proerythroblast from an emperipoletic Kupffer cells at 18 week gestation. The proerythroblast is penetrating into the Kupffer cell by means of a thick cytoplasmic projection or migrating into the sinusoidal lumen. The cytoplasm of Kupffer cell is seen with electron dense bodies, phagosomes with shrunken chromatin, two intact expelled nuclei, and eight erythropoietic cell-bearing vacuoles. The intracellular erythroblasts consist of six acidophilic erythroblasts or reticulocytes, one polychromatophilic erythroblast and one proerythroblast. Bar=2.5  $\mu$ m
- Fig. 11.** Scanning micrograph of a Kupffer cell from rat fetal liver at 17 day gestation. Note small cluster showing central Kupffer cell surrounded by developing erythroblasts as erythroblastic island. Bar=3.4  $\mu$ m







