

## 태아 허파의 초기 발달 중 과립허파파리세포의 분화와 미세구조의 특징

유동화, 김대중<sup>1</sup>, 김성수, 김경용\*, 이원복  
서울시 동작구 흑석동 중앙대학교 의과대학 해부학교실  
<sup>1</sup>강원도 춘천시 효자2동 강원대학교 의과대학 해부학교실

## The Differentiation and Ultrastructural Characteristics of Type II Pneumocyte in Early Human Fetal Lungs

Dong Hwa Yoo, Dae Joong Kim<sup>1</sup>, Sung Su Kim,  
Kyung Yong Kim\* and Won Bok Lee  
Department of Anatomy, College of Medicine, Chung-Ang University  
<sup>1</sup>Department of Anatomy, College of Medicine, Kangwon National University  
(Received April 21, 1999)

### ABSTRACT

The differentiation and ultrastructural characteristics of type II pneumocyte was investigated using 7 cases of human fetal lungs from 9 to 20 weeks of gestation by transmission electron microscopy. The result obtained were as follows.

1. From the pattern of epithelium, type II pneumocyte was not discernable, but with the gradual development of gestation, the epithelium of the future pulmonary alveoli was transformed from pseudostratified columnar into simple cuboidal epithelium after 15 weeks of gestation.

2. The multilamellar body very specific to type II pneumocyte was observed at first at 9 weeks of gestation. Besides, another characteristics of the cell were also observed such as cytoplasmic inclusion body, granular inclusion body, multivesicular inclusion body and dense body.

3. The number and size of multilamellar body increased, but those of other inclusion bodies decreased at 19 and 20 weeks of gestation.

In summary, type II pneumocytes (or precursor cells) with multilamellar body and another characteristic inclusion bodies were observed in the human fetal lungs from 9 weeks of gestation.

And so, it is suggested that the differentiation of type II pneumocyte starts at or before 9 weeks of gestation.

**Key words :** Lung, Type II pneumocyte, Ultrastructure

본 논문은 1999년 중앙대학교 교내 학술비 지원에 의한 것임.

\*Correspondence should be addressed to Dr. Kyung Yong Kim, Department of Anatomy, College of Medicine, Chung-Ang University, HeakSuk Dong, DongJjak-Ku, Seoul, 156-756, Korea. Ph: (02) 820-5643, FAX: (02) 813-5387, E-mail: skull@cau.ac.kr  
Copyright © 1999 Korean Society of Electron Microscopy

## 서 론

사람과 동물에서 허파의 발달은 오래 전부터 연구의 대상이 되어 왔으며, 일반적으로는 허파의 형태학적 발달단계를 다음의 5시기, 즉 배자시기 (embryonic period), 거짓샘시기 (pseudoglandular period), 세관시기 (canalicular period), 종말주머니시기 (terminal sac period), 파리시기 (alveolar period) 로 나뉜다 (Dubreuil et al., 1936; Emery 1969; Meyrick and Reid, 1977; Langston et al., 1984).

각각의 시기는 특징적인 조직학적 구조를 가지지만 이러한 특징들이 해당 시기에만 국한되어 나타나지는 않는다 (Ten Have-Opbroek, 1981; Langston et al., 1984; Hislop et al., 1986). 사람에서 지금까지 밝혀진 바에 따르면 배자시기 (발생 26일~6주)에는 주요 기관지계통이 발생하고, 거짓샘시기 (발생 5~17주)는 외분비샘과 유사하며, 세관시기 (발생 16~25주)에는 기관지와 종말세기관지가 발달한다. 또한 종말주머니시기 (발생 24주~출생전)에는 많은 종말주머니가 발달하고 호흡 및 과립허파파리세포 (type I과 II pneumocyte)가 발달하고, 파리시기 (태아말기~아동기)에는 파리모세혈관막이 충분히 발달하여 호흡이 가능해 진다 (Langston et al., 1984; Moore and Persaud, 1993). 거짓샘시기 말에 성인에서와 같은 기관지나무의 형태가 관찰되지만 (Bucher and Reid, 1961), 허파파리송이 (pulmonary acinus)는 비교적 태생 후반에 나타난다 (Otto-Verberne Ten Have-Opbroek et al., 1987b).

허파파리송이를 구성하는 두 종류의 세포는 호흡 허파파리세포와 뭇층판소체 (multilamellar body)를 가진 과립허파파리세포이며 (Moore and Persaud, 1993), 허파의 초기발생과정에서 호흡부위에 나타나는 세포는 한 종류이지만 점차 발생이 진행되면서 호흡 및 과립허파파리세포가 분화된다 (Ten Have-Opbroek, 1979; Otto-Verberne and Ten Have-Opbroek, 1987a, b). 호흡허파파리세포는 매우 얇아서 허파파리내의 공기와 허파의 모세혈관 사이에서 산소와 이산화탄소가 확산하는 거리를 최소화 해 준다. 과립허파파리세포는 입방형의 세포로 뭇층판소체를 가지고 있

며 허파의 계면활성물질을 생산하고 분비하는 특수한 기능을 한다 (Askin and Kuhn, 1971). 또한 이 세포는 허파파리표면적의 적은 비율을 차지하지만 허파파리세포의 약 60%를 구성하고 허파의 모든 세포 중 10~15%를 차지한다 (Castroanova et al., 1988).

허파파리세포의 기능은 다음의 네 가지로 요약된다. 첫째는 계면활성제 (surfactant)의 합성과 분비이고, 둘째는 이물질에 대한 대사작용, 셋째는 상피세포를 통한 수분의 이동, 넷째는 허파가 손상입은 후, 허파파리세포의 재생이다 (Castroanova et al., 1988). 그러므로 과립허파파리세포는 정상적인 허파의 기능과 허파에 손상을 주는 유해물질에 대한 허파의 반응에 중요한 역할을 한다.

허파의 발달과정에서 과립허파파리세포는 광학현미경 상에서 생쥐 (Ten Have-Opbroek, 1975, 1979; Ten Have-Opbroek et al, 1990), 쥐 (Otto-Verberne and Ten Have-Opbroek, 1987a), 기니픽 (Lin and Lechner, 1990), 그리고 사람 (Campiche et al., 1963; McCougall and Smith, 1974; Lanston et al., 1984; Zeltner et al., 1987; Otto-Verberne and Ten Have-Opbroek, 1987b)을 대상으로 계면활성물질과 연관된 단백질의 함체를 이용해 이루어져 왔다.

면역학적 연구를 통해 생쥐에서는 발생 14.2일에 (Ten Have-Opbroek, 1975), 쥐에서는 발생 16일에 (Otto-Verberne and Ten Have-Opbroek, 1987a), 그리고 사람에서는 발생 11주에 (Otto-Verberne and Ten Have-Opbroek, 1987b) 과립허파파리세포가 관찰이 되었다.

그러나 투과전자현미경을 이용해서 발생중인 허파에서 과립허파파리세포의 분화를 관찰한 것은 생쥐 (Ten Have-Opbroek et al., 1988a, b), 쥐 (Vidic and Burri., 1981; Shimura et al., 1985; Young et al., 1991), 기니픽 (Lin and Lechner, 1990) 등의 동물을 대상으로 이루어져 왔다. 사람의 발생과정을 대상 (McDougall and Smith, 1975; Otto-Verberne et al., 1988)으로 한 것은 자료가 현재 자료가 불충분하다.

본 실험에서는 사람의 초기발생중인 태아의 허파를 대상으로 하여 과립허파파리세포의 분화과정을 투과전자현미경을 사용하여 관찰하고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 실험재료

배자와 태아는 자궁전적출술 또는 치료적 유산에 의해 얻었으며 부검시 육안적 기형이나 소화장기의 기형이 없는 예를 연구대상으로 삼았다. 또한 태아의 폐의 발달에 영향을 끼칠수 있는 모체의 질환이 있는 예는 연구대상에서 제외시켰다. 배령 및 태령의 결정은 태아의 좌고 및 체중을 측정하여 Lee (1975)의 기준에 따라 결정하였다. 전자현미경관찰을 위해서 배령 제9주부터 태령 제20주에 이르는 7예의 태아의 간을 연구재료로 사용하였다 (Table 1).

**Table 1.** Crown-rump length and body weight with gestational age

Gestational Age (weeks)	No. of Fetuses investigated	Crown-Rump Length (mm)	Body Weight (gm)
9	1	31	
12	1	63	
15	1	98	85
19	2	143	320
		150	300
20	2	157	275
		156	340
Total	7		

### 2. 투과전자현미경 관찰을 위한 조직처리 및 염색과정

태아의 가슴을 절개하여 오른허파 아래엽 아래끝에서 조직절편을 일부 절취하여 약 1 mm<sup>3</sup>의 크기로 세절한 후 2.5% glutaraldehyde (in pH 7.4, 0.1 M phosphate buffer, 4°C)에 2~4시간 선고정한 후 1% osmium tetroxide (in pH 7.4, 0.1 M phosphate buffer 4°C)에 1시간 후고정하였다. 다시 같은 완충용액으로 세척한 후 50%, 70%, 80%, 90%, 100%, 100%의 4°C 에탄올 용액, 그리고 propylene oxide 에서 각각 10분간 점진적으로 탈수 시켰다. 그 후 propylene oxide : epon (1 : 1)에 24시간 침투시킨 후 epon 812에 포매하였다.

Sorvall Mt.5000으로 0.1~0.5 m 두께의 준초박절을 제작하고 Richardson 염색을 하여 광학현미경으로

관찰한 후, 다시 50 nm 두께의 초박절을 제작하고 uranyl acetate와 lead citrate로 이중염색을 실시하여 JEOL 200CX 투과전자현미경으로 100 KeV 하에서 관찰하였다.

## 결 과

발생 9주의 허파형성에서 호흡관나무의 상피를 구성하는 세포는 두 종류로 구분되었다. 기관지와 세기관지로 형성될 부위의 상피는 중층 내지 거짓중층의 세포층으로 이루어져 있었으며 내강쪽에서는 세포사이연접이 쉽게 관찰되었다 (Fig. 1). 세포의 형태는 키가 낮은 원주상피세포로 이루어져 있었으며, 핵은 대체로 타원형으로써 핵소체가 분명하였고 퍼진염색질을 보였으며 간혹 못모양핵을 관찰할 수 있었다. 사립체, 과립세포질세망, 미세용모 그리고 공포 등은 쉽게 관찰되었으며 당원과립은 매우 풍부하였고 세포질 내에 균등하게 퍼져 분포하였다. 그러나 골지복합체, 진한 포함체, 막과 연관된 당원과립분포 등은 비교적 드물게 관찰되었다 (Table 2).

발생 9주 동안에 허파과립세포를 구성할 부위의 상피는 중층 또는 거짓중층으로 되어 있었고 역시 내강쪽에서는 세포사이연접이 많이 관찰되었다. 세포는 키가 낮은 원주 내지 입방상피세포로 구성되어 있었으며, 타원 내지 둥근핵이 대부분이었다. 이 곳의 아직 호흡허파과립세포와 과립허파과립세포가 뚜렷하게 구분되어 분화하는 것을 관찰할 수는 없었지만 기관지와 세기관지를 구성할 부위의 세포와는 다른 미세구조를 관찰할 수 있었다 (Figs. 2a, b, c). 사립체, 과립세포질세망, 미세용모 그리고 공포 등이 나타나는 양상은 기관지의 세포에서와 같이 유사하였지만 과립허파과립세포의 특징인 못층판소체가 드물게나마 관찰되었다는 점이다 (Fig. 2a). 이 과립허파과립세포 (또는 전구세포)에서는 풍부한 당원과립이 세포질 내에서 꼭대기 부위와 바닥 부위에 주로 퍼져 있었으며 대개 크고 작은 구역을 형성하고 있었다 (Fig. 2b). 핵 위 부위의 세포질에서는 주위에 수많은 소포를 가진 골지복합체가 잘 발달되었고 (Fig. 2c), 막과 연관된 당원과립의 분포를 쉽게 관찰할 수 있었다.

또한 특징적인 다양한 포함체 (inclusion body)들이

**Table 2.** Ultrastructural characteristics of pulmonary epithelia in peripheral area before 20 weeks of human gestation

Cell type	Primordial Cell		Type II Cell (Precursor)				
	weeks	9	9	12	15	19	20
Cell arrangement		Stratified/ Pseudostratified	Pseudost ratified/ stratified	Simple/ pseudostratified	Simple	Simple	Simple
Cell shape		low col	low col/cub	cub/low col	cub/(low col)	cuboid	cuboid
Nuclear shape		oval/fusiform	oval/round	oval/round	round	round	round
Structures							
Microvilli		+	+	+	+	+	+
Endoplasmic reticulum		+	+	+	+	+	+
Mitochondria		+	+	+	+	+	+
Golgi apparatus		±	++	+	+	+	+
Multivesicular bodies		-	-	+	+	+	+
Dense inclusion body		±	+	+	+	+	+
Multilamellar body		-	+	+	+	++	+++
Glycogen pattern							
Disseminated Field		+	+	+	±	±	±
Membrane systems associated with glycogen fields		±	+	+	+	+	+

관찰되었으며 (Fig. 2a), 각각의 포함체의 특징은 다음과 같다. 세포질포함체 (cytoplasmic inclusion body)는 세포질과 유사한 밀도의 당원과립을 가졌으며 주로 두 겹의 막에 의해 둘러싸여 있었다 (Fig. 2a). 진한포함체 (dense inclusion body)는 과립상으로 높은 전자 밀도를 나타내고 있었다. 과립허파파리세포의 특징인 못층판소체 (multilamellar inclusion body)는 세포질의 꼭대기 부위에서 드물게 나타났는데 수초와 같은 중심원을 이루는 겹겹의 둥근 막으로 구성되어 있었다. 그러나 진한포함체 속에 소포가 들어 있는 복합적인 형태의 포함물도 일부 나타나고 있었다.

발생 12주와 15주를 거치면서 허파파리송이의 상피는 단순 내지 거짓중층에서 단층상피로, 세포는 키가 낮은 원주상피세포에서 입방상피세포로, 그리고 핵은 타원형에서 둥근형으로 발달하였다. 호흡허파파리세포에서는 과립허파파리세포 (또는 전구세포)에서 관찰되는 못소포포함체를 비롯한 포함물이 관찰되지 않았다 (Table 2). 이외에도 호흡허파파리세포에서는 당원과립의 구역적 분포, 막과 연관된 당원과립의 분

포 등이 뚜렷하게 구분되어 나타나지 않아, 허파파리의 세포가 두 종류의 세포로 구분되어 분화하기 시작하였다. 과립허파파리세포 (또는 전구세포)에서 세포소기관의 발달양상은 9주와 큰 차이가 없었지만, 당원과립이 구역을 형성하는 경향은 다소 감소하였다. 과립허파파리세포 (또는 전구세포)에서 포함물의 형태가 더욱 다양하게 나타났는데 (Fig. 3a), 세포질포함체, 진한포함체 등 외에도 새로 관찰되기 시작한 못소포포함체 (multivesicular inclusion body)는 골지복합체 주위에서 관찰되는 소포와 유사한 소포들로 채워져 있었다 (Fig. 3b). 또한 확장한 세포질세망 내에 소포가 들어있는 형태의 것도 있었으며, 못소포포함체 주변에서는 내용물과 유사한 소포들을 관찰할 수 있었다. 과립상포함체 (granular/flocculent inclusion body) 속에 소포가 들어 있거나 또는 못층판소체를 가진 다양하고 복합적인 형태의 과립도 나타나고 있었다 (Fig. 3b).

못층판소체는 두세 겹으로 구성된 작은 것이 비교적 자주 관찰되었으며, 이것은 마치 작은 공포가 두

세 겹으로 형성되어 있는 것처럼 보였고 세포질의 꼭대기 부위 뿐만 아니라 바닥부위에서도 나타났으며, 충분히 발달하지는 않았지만 비교적 큰 것은 드물게 나타났다. 큰 세포질포함체 속에 작은 못층판소체가 있는 경우도 있었고 이 포함체의 막이 속으로 함입되면서 못층판소체와 유사한 구조물을 형성하기도 하였다 (Figs. 4a, b).

발생 19주에 이르면서 과립허파파리세포의 세포질에서 다른 포함물의 비교적 적게 관찰되는 반면에 꼭대기 부위에서 못층판소체가 많이 관찰되기 시작하였다.

못층판소체는 이전 시기보다 매우 복잡해져서 단순한 동심원형의 막으로 형성되어 있는 것은 드물었고 세포질포함물, 또는 과립포함물 등과 연관되어 있었다 (Figs. 5a, b). 모세혈관이 허파파리에 접촉하는 것을 자주 관찰할 수 있었으며, 이 부위에서 허파파리세포는 편평세포로 모양이 변하였다.

발생 20주에서는 허파파리의 표면을 구성하는 과립허파파리세포 외에도 허파파리의 사이질에 있는 세포에서도 못층판소체가 형성되어 있는 것을 관찰할 수 있었다 (Fig. 6).

## 고 찰

성인에서 기관지와 허파파리의 상피는 매우 독특한 특징을 가지고 있지만, 처음 발생을 시작할 때인 거깃샘시기까지는 동일한 구조를 가지며 허파의 중심부위와 주변부위 등 부위에 따른 차이가 거의 없다고 알려져 있다 (Fukuda et al., 1983).

성인에서 호흡허파파리세포는 과립허파파리세포보다 적지만 표면적의 약 97%를 차지한다 (Weibel et al., 1976). 기관지나무의 미분화한 원주형의 상피세포에서 특정 부위의 세포가 성숙한 형태의 납작한 호흡허파파리세포와 키가 작은 과립허파파리세포로 변하는 것은 점진적인 세포분화의 과정을 거쳐 일어난다. 세포 형태의 변화를 중심으로 분화과정을 살펴보면, 본 실험에서 발생 12주에 이르면서 기관지나무의 끝의 상피는 단순 내지 거깃 중층상피로 분화하였고, 세포의 모양도 입방형이 대부분이었다. 이러한 변화는 발생 15주 이후에는 더욱 뚜렷해져서 대부분 단

순입방 상피로 분화하였다. 그러나 이 부위가 장차 허파파리를 형성할 부위인지의 여부와 과립 또는 호흡 허파파리세포의 구분은 세포의 모양으로는 확인할 수 없었다. 형태적측학적 연구결과 (Alcorn et al., 1981)에 따르면 허파파리의 최종부위의 확장은 세관 시기에 시작되며 세포의 형태에 따른 과립 그리고 호흡허파파리세포의 구분은 발생 16주 이후에 시작된다고 하였다. 본 실험에서 투과전자현미경으로 관찰한 바에 의하면 세관시기의 초기에는 모세혈관이 허파파리에 접촉된 부위에서만 허파파리세포가 편평하게 변하여, 모세혈관의 접촉이 호흡허파파리세포의 형태적 분화에 영향을 미치는 중요한 요소라고 생각되었다.

많은 연구에서 밝혀져 왔듯이 허파의 발생과정 중 생쥐에서는 발생 14.2일에 (Van Hemert et al., 1986), 쥐에서는 발생 16일에 (Otto-Verberne and Ten Have-Opbroek, 1987a), 그리고 사람에서는 20주 이전인 발생 10내지 12주 동안에 (Otto-Verberne and Ten Have-Opbroek, 1987b; Ten Have-Opbroek et al., 1988b) 계면활성물질에 대한 항체를 사용하여 면역학적 방법으로 과립허파파리세포의 존재를 밝히고 있다.

이와 같이 과립허파파리세포가 관찰된 시기는 모두 거깃샘시기이고 특히 사람 태아에게서는 매우 초기에 해당한다. 미세구조적 관찰을 통해 과립허파파리세포의 발달은 생쥐 (Fukuda et al., 1983; Ten Have-Opbroek et al., 1988a, b)에서 관찰되었으나 사람에서는 매우 드물어 본 실험에서는 발생 9주에 과립허파파리세포의 분화가 시작되는 것을 관찰할 수 있었다.

발생 9주의 기관지 나무의 끝부위는 다른 부위와 유사한 중층 내지 거깃중층의 상피로 구성되어 있었고 타원형의 핵을 가지고 있었지만, 극히 일부세포의 세포질의 꼭대기 부위에서 미성숙한 형태의 못층판소체가 관찰되어 이미 과립허파파리세포의 발달을 드물게나마 보이고 있었다. 이 시기는 사람 발생 10~12주에 면역학적으로 발견된 시기 (Otto-Verberne and Ten Have-Opbroek, 1987b) 보다 빠른 것으로써, 보다 초기에 해당하는 발생 6~8주의 사람 태아를 대상으로 관찰하여 본 실험에서와 같이 유사한 결과를 얻을 수 있을지는 앞으로의 연구를 통해 밝혀져

야 하겠다.

기관지나무의 상피의 지역적 차이가 매우 적어 각 부위의 구분이 어렵지만, Fukuda 등(1983)에 따르면 거짓샘시기에 이르면 기관지나무 상피를 둘러싸는 결합조직과 결합조직의 세포바깥물질의 양적 질적 차이에 의해 구분이 가능하다고 하였다. 이에 따르면 1) 원시기관지구역(primitive bronchial zone)의 상피는 얇은 바닥막과 민무늬근육세포에 둘러 싸여 있다. 2) 원시기세관지구역(primitive bronchiolar zone)은 튼튼한 모양의 두꺼운 바닥막, 두터운 아교섬유의 층, 그리고 한 층의 민무늬근육세포에 둘러 싸여 있다. 3) 원시허파파리구역(primitive alveolar zone)에서는 결합조직 세포들이 허파파리사이막을 형성하는데 중요한 역할을 하며 4) 기관지나무의 끝은 얇은 바닥막, 납작한 섬유모세포, 그리고 약간의 아교섬유에 의해 둘러 싸여 있다. 그러나 이와 같은 구분은 허파파리세포의 분화과정을 밝히지 못해 단지 개략적인 기관지나무 발달의 기준만을 제공할 뿐이다.

본 실험에서는 과립허파파리세포의 분화의 결정적인 요소인 못층판소체의 출현 이외에도 이 세포의 세포질 내에서 나타나는 세포소기관의 여러 가지 미세구조의 특징을 관찰할 수 있었다. 요약하면 당원과립의 집단적 분포, 당원과립집단을 가로지르는 막, 잘 발달된 골지복합체 등이며, 이보다 더욱 특징적인 것은 다양한 세포내 포함체가 나타나는 것이었다. 이러한 포함체는 발생 17~19일의 생쥐 태자의 허파에서 관찰된 것(Ten Have-Opbroek et al., 1990)과 유사하게 세포질포함체, 과립상포함체, 못소포포함체 그리고 진한포함체 등이었다. 이러한 포함물들은 못층판소체가 없는 과립허파파리세포를 쉽게 확인해 주는 것으로(Rehm et al., 1988), 현재로서는 대부분의 연구가 출생전후의 태아 허파를 대상으로 하여 초기에 나타나는 세포내 포함물을 관찰한 자료는 드물다. 본 실험에서 이 포함물 등이 관찰되는 양상은 시기에 따라 변화였는데 발생초기인 9주에는 주로 세포질포함체와 진한포함체가 관찰되었으며, 발생 12주와 15주에는 이외에도 못소포포함체와 과립상포함체들이 관찰되었으나, 못층판소체가 본격적으로 나타나는 발생 19주와 20주에서는 이러한 포함체들은 적게 관찰되었다. 못층판소체가 본격적으로 나타나기 시작하면서

다른 세포내 포함체의 출현이 감소하는 현상은 생쥐 태자에서도 마찬가지인데(Ten Have-Opbroek et al., 1990), 이러한 점을 토대로 보면 못층판소체를 형성하는 또 다른 기전이 있는 것으로도 볼 수 있다. 그 외에도 발생 20주에서는 허파파리의 사이질에 있는 세포에서도 못층판소체가 형성되는 것으로 보아 과립허파파리세포의 기원이나 허파파리 사이질에 있는 세포들의 기능이 좀더 깊게 연구되어야 할 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

- Alcorn DG, Adamson TM, Maloney JE, Robinson PM: A Morphological and morphometric analysis of fetal lung development in the sheep. *Anat Rec* 201: 6556-667, 1981.
- Askin FB, Kuhn C: The cellular origin of pulmonary surfactant. *Lab Invest* 24: 260-268, 1971.
- Bucher PL, Reid L: Development of the intrasegmental bronchial tree: The pattern of branching and development of cartilage at various stages of intra-uterine lung. *Thorax* 16: 207-218, 1961.
- Campiche MA, Gautier A, Hernandez EI, Raymond A: An electron microscope study of the fetal development of human lung. *Pediatrics* 32: 976-994, 1963.
- Castroanova V, Rabovsky J, Tucker JH, Miles PR: The alveolar type II epithelial cell: a multifunctional pneumocyte. *Toxicol Appl Pharmacol* 93(3): 427-483, 1988.
- Dubreuil G, Lacoste A, Raymond R: Observations sur le développement du poumon humain. *Bull Histol Technol Microsc* 13: 235-245, 1936.
- Emery JL: Connective tissue and lymphatics. In the anatomy of developing lung. JL Emery ed. William Heinemann Medical Books Ltd, London pp. 49-73, 1969.
- Fukuda Y, Ferrans VJ, Crystal RG: The development of alveolar septa in fetal sheep lung. An Ultrastructural and Immunohistochemical study. *Am J Anat* 167: 405-439, 1983.
- Hislop AA, Wigglesworth JS, Desai R: Alveolar development in the human fetus and infant. *Early Hum Dev* 13: 1-11, 1986.
- Langston C, Kida K, Reed M, Thurlbeck WM: Human lung growth in late gestation and in the neonate. *Am Rev Respir Dis* 129: 175-373, 1984.

- Lee MB: Studies on weekly development of Korean fetuses. *Kor J Anat* 8(2): 73-109, 1975.
- Lin Y, Lechner AJ: Ultrastructural analysis of regional type II cell development within fetal and neonatal lungs. *Am J Physiol* 259: L359-L364, 1990.
- McDougall J, Smith JF: The development of the human type II pneumocyte. *J Pathol* 115(4): 245-251, 1975.
- Meyrick B, Reid NM: Ultrastructure of alveolar lining and its development. In: *Development of the lung. Lung biology in health and disease*. WA Hodson, ed. Marcel Dekker, Inc., New York, Vol. 6, pp. 135-214, 1977.
- Moore KL, Persaud TVN: The respiratory system. In: *Developing Human*. 5th ed, WB Saunders, Philadelphia, pp. 226-236, 1993.
- Otto-Verberne CJM, Ten Have-Opbroek AAW: Development of pulmonary acinus in fetal rat lung: A study based on an antiserum recognizing surfactant-associated proteins. *Anat Embryol* 1175: 365-373, 1987a.
- Otto-Verberne CJM, Ten Have-Opbroek AAW: Immunologic detection of type II alveolar epithelial cell or its precursor before week 20 of human gestation. *Anat Rec* 218: 102A, 1987b.
- Otto-Verberne CJ, Ten Have-Opbroek AAW, Balkema JJ, Franken C: Detection of the type II cell or its precursor before week 20 of human gestation, using antibodies against surfactant-associated proteins. *Anat Embryol* 187(1): 29-39, 1988.
- Rehm S, Waard JM, Ten Have-Opbroek AAW, Anderson LM, Singh G, Katyal SL, Rice JM: Mouse papillary lung tumors transplacentally induced by N-nitrosoethylurea: Evidence for alveolar type II cell origin by comparative light microscopic, ultrastructural and immunohistochemical studies. *Cancer Res* 48: 148-160, 1988.
- Shimura S, Aoki T, Tomioka M, Shindoh Y, Takishima T: Concentrically arranged endoplasmic reticulum containing some lamellae (bar-like structure) in alveolar type II cells of rat lung. *J Ultrastruct Res* 93: 116-128, 1985.
- Ten Have-Opbroek AAW: Immunological study of lung development in mouse embryo. I. Appearance of a lung-specific antigen localized in the great alveolar cell. *Dev Biol* 46: 390-403, 1975.
- Ten Have-Opbroek AAW: Immunological study of lung development in mouse embryo. II. First appearance of great alveolar cell, as shown by immunofluorescence microscopy. *Dev Biol* 69: 408-423, 1979.
- Ten Have-Opbroek AAW: The development of the lung in mammals: An analysis of concepts and findings. *Am J Anat* 162: 210-219, 1981.
- Ten Have-Opbroek AAW, Dubbeldam JA, Otto-Verberne CJM: Ultrastructural features of type II alveolar epithelial cells in early embryonic mouse lung. *Anat Rec* 221: 846-853, 1988a.
- Ten Have-Opbroek AAW, Otto-Verberne CJM, Dubbeldam JA: Multilamellar body formation in type II cells of embryonic mouse lung. *Am Rev Respir Dis* 137 [suppl]: 273, 1988b.
- Ten Have-Opbroek AAW, Otto-Verberne CJM, Dubbeldam JA: Ultrastructural characteristics of inclusion bodies of type II cells in late embryonic mouse lung. *Anat Embryol* 181: 317-323, 1990.
- Van Hemert FJ, Ten Have-Oopbroek AAW, Otto-Verberne CJM: Histochemical characterization of an antigen specific for the great alveolar cell in the mouse lung. *Histochemistry* 85: 497-504, 1986.
- Vidic B, Burri PH: Quantitative cellular and subcellular changes in the rat type II pneumocyte during early postnatal development. *Am Rev Respir Dis* 124: 174-178, 1981.
- Weibel ER, Gehr P, Haies D, Gil J, Bachofen M: The cell population of the normal lung. In: *Lung cells in disease*. A Bouhuy, ed. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, New York, pp. 3-16, 1976.
- Young SL, Fram EK, Spain CL, Larson EW: Development of type II pneumocytes in rat lung. *Am J Physiol* 160(2): L113-L122, 1991.
- Zeltner TB, Caduff JH, Gehr P, Pfenninger J, Burri PH: The postnatal development of the human lung. I. Morphometry. *Respir Physiol* 67: 247-267, 1987.

### < 국문초록 >

초기발생중인 태령 9주부터 20주의 사람 태아의 허파 7예에서 과립허파파리세포의 분화과정과 미세구조의 특징을 밝히고자 투과전자현미경으로 관찰한 결과는 다음과 같다.

1. 발생 9주와 12주에서 기관지 나무의 상피의 형태로는 과립허파파리세포의 분화를 확인할 수 없었지만 발생이 진행되면서 15주 이후부터 허파파리를 형성할 부

위의 상피는 점차 거짓중층상피에서 단순입방상피로 분화하였다.

2. 발생 9주에서 처음으로 못층판소체가 관찰되어 과립허파파리세포의 분화를 확인할 수 있었다. 이외에도 발생 9~15주 동안에 이 세포에 특징적인 세포질포함체, 과립상포함체, 못소포포함체 그리고 진한포함체 등의 세포내 포함물을 관찰할 수 있었다.

3. 발생 19, 20주에서 못층판소체는 수와 크기가 급격

하게 증가하였지만 다른 세포내 포함물은 감소되어 있었다.

요약하면 사람 태아의 허파에서 발생 초기단계에 못층판소체를 가진 허파파리세포(또는 전구세포)가 관찰되었으며, 이외에도 특징적인 다양한 세포내 포함물을 가진 세포들이 관찰되었다. 그러므로 과립허파파리세포는 발생 9주 또는 그 이전부터 분화한다고 할 수 있다.

## FIGURE LEGENDS

- Fig. 1.** The photograph of 9 week gestation of human fetal lung exhibits stratified columnar epithelium of the future bronchiole with oval or irregular nuclei, scattered glycogen, glycogen-free vacuoles. Another intracellular organelles such as mitochondria, ER, microvilli are also seen. bar = 1.8  $\mu$ m
- Fig. 2.** The photograph of 9 week gestation of human fetal lung exhibits the future pulmonary alveolar epithelium. Fig. 2a exhibits multilamellar body (arrow), Golgi complex (G), cytoplasmic inclusion body (c), dense inclusion body (d). bar = 0.5  $\mu$ m, Fig. 2b exhibits the glycogen field (g). bar = 1.8  $\mu$ m, Fig. 2c exhibits well developed Golgi complexes (arrows) associated numerous vesicles. bar = 0.5  $\mu$ m
- Fig. 3.** The photograph of 12 week gestation of human fetal lung exhibits various inclusion bodies. Fig. 3a exhibits finely granular dense inclusion body (arrowheads), cytoplasmic inclusion body (c), glycogen free vacuoles (v) and membrane system associated with glycogen field (arrow). bar = 0.5  $\mu$ m, Fig. 3b exhibits multivesicular inclusion bodies (small arrow), intermediate inclusion body including concentric lamella (large arrow), and slightly dilated ER with several vesicles. bar = 0.25  $\mu$ m
- Fig. 4.** The photograph of 15 week gestation of human fetal lung exhibits immature multilamellar bodies. Fig. 4a exhibits small multilamellar bodies (arrows) included in or invaginated into cytoplasmic inclusion body. bar = 0.375  $\mu$ m, Fig. 4b exhibits small multilamellar bodies (arrow) and membrane system associated with glycogen field (arrow heads). bar = 0.5  $\mu$ m
- Fig. 5.** The photograph of 19 week gestation of human fetal lung exhibits mature multilamellar bodies. Fig. 5a exhibits multilamellar body (m) of complex form including cytoplasmic inclusion body. bar = 0.375  $\mu$ m, Fig. 5b exhibits multilamellar body (m) of complex form including smaller ones. bar = 0.375  $\mu$ m
- Fig. 6.** The photograph of 20 week gestation of human fetal lung exhibits multilamellar bodies (arrows) in the cell of alveolar septum. bar = 0.5  $\mu$ m







