

## 퇴행성관절염의 사람 무릎관절 윤활막에서 Tenascin 발현에 대한 면역전자현미경적 연구

임형수, 최희준, 이세정, 황덕호\*  
서울대학교 의과대학 해부학교실

### Immuno-Electronmicroscopic Studies on the Expression of Tenascin in the Synovial Cells of Human Knee Joint

Hyoung Soo Lim, Hee Joon Choi, Se Jeong Lee and Douk Ho Hwang\*

Department of Anatomy, College of Medicine, Seoul National University

(Received May 27, 2005; Accepted June 17, 2005)

#### ABSTRACT

To observe the morphological changes and the expression of tenascin in synovium of human knee joint, between normal condition and degenerative arthritis, were processed by immunoelectron microscopic method. The results were summarized as follows.

1. In degenerative arthritis, the hyperplasia of synovial membrane was characterized by the increase of cell number in secretory synovial cells.
2. In normal condition, there was no marking of the immuno gold for tenascin in synovial membrane.
3. In degenerative arthritis, the immuno gold for tenascin were observed in endoplasmic reticulum of secretory synovial cells and extracellular matrix of synovial layer.

On the basis of above findings, the hyperplasia of synovial membrane and the pathologic processes may be concerned with the increase of number of secretory synovial cells and of expression of tenascin, in degenerative arthritis.

**Key words** : Degenerative arthritis, Secretory synovial cell, Synovial membrane, Tenascin

#### 서 론

세포바깥바탕질(ECM; extracellular matrix)은 일반적으로 결합조직의 구조적 형성에 중요한 기능을 보이며, 인근 세포 표면의 수용기(receptor)와 상호작용

을 통해 세포의 증식(division), 분화(differentiation), 이동(migration) 등의 기능조절에도 기여하는 것으로 알려져 있다. Tenascin 또한 세포바깥바탕질의 주요 구성 요소로써 알려져 있으나 아직 그 기능에 대해서는 밝혀진 것이 많지 않다.

구조적으로 tenascin은 6개의 domain들이 각각 di-

\* Correspondence should be addressed to Dr. Douk Ho Hwang, Department of Anatomy, College of Medicine, Seoul National University, 28 Yongon-dong, Chongno-gu, Seoul, 110-799, Korea. Ph.: (02) 740-8214, FAX: (02) 745-9528, E-mail: doogi@hanmail.net

sulfide 결합에 의해 중심부에 연결된 구조로 분자량 220~320 Da의 당단백질(glycoprotein)이다.

Tenascin은 다양한 상피성종양(epithelial neoplasm)의 기질(stroma)과, 상처치유(wound healing)시 육아조직(granulation tissue) 등에서 발견된다고 알려져 있다. 또한 배아발생(embryogenesis)과 상처회복(wound repair)과정에 중요한 기능을 하며, 세포의 부착(adhesion), 조직의 성장(development) 및 면역반응(immune-modulation)에도 관련하는 것으로 알려져 있다. 더불어 세포바깥바탕질에서 tenascin은 세포와 fibronectin 사이의 결합을 조정하는 기능이 있어 세포와 세포미세환경(microenvironment)의 상호작용에도 기여하는 것으로 알려져 있다.

윤활관절(synovial joint)에서 tenascin의 발현에 대해 Salter(1993), Cutolo et al.(1992, 1993), McCachren & Lightner(1992) 등이 사람의 무릎관절(knee joint)을 대상으로, Yoshida et al.(1997)이 사람의 턱관절(Temporomandibular joint)을 대상으로, Rinaldi et al.(1994)이 in vitro 상에서 윤활막 조직의 배양을 통해, Mackie et al.(1988)가 흰쥐를 대상으로 Pacifici et al.(1993)이 생쥐를 대상으로 정상과 퇴행성 질환(degenerative arthritis)시의 발현을 비교하여 보고한 바 있다. 이들 보고들은 공통적으로 광학현미경하에서 tenascin의 발현이 관절공간(joint cavity)과 경계를 이루는 윤활막(synovial membrane)에서 정상의 조직에서는 가는 실선모양으로 그리고 혈관 벽 주위에서 관찰되었으나, 퇴행성 질환의 병변을 보이는 조직에서는 경계를 이루는 윤활막이 정상에 비해 두터워져 있으며, 두터워진 윤활막에서 tenascin에 대한 강한 발현을 보고하였다. 특히 McCachren & Lightner(1992)의 경우 윤활막을 구성하는 윤활포식세포(phagocytic synovial cell)에 대한 표지물(marker)인 CD14를 이용하여 이들 세포에서는 발현이 없음을 확인한 바 있다.

지금까지의 보고들에 의하면 tenascin은 정상적 윤활막 조직에서는 혈관벽 주위와 일부 세포에만 국한하여 존재하지만, 퇴행성 병변을 보이는 윤활막 조직에서는 발현이 증가하여 나타나는 것으로 보아, 퇴행성 병변의 진행 과정에 tenascin이 기능하는 것으로 추측된다. 하지만 윤활막조직 내에서 tenascin의 발현 세포에 대한 명확한 규명이 없어 tenascin이 병변의

진행과정을 억제(inhibition)하는지 또는 촉진(induction)하는지, 윤활막의 비후(hypertrophy)와 어떠한 관련이 있는지, 실제로 윤활막에서 분비되는지 아니면 다른 조직에서 이동해 오는지 등에 대한 정확한 파악이 미흡한 실정이다.

따라서 본 연구는 모 병원에서 생검으로 채취된 정상과 퇴행성 병변을 보이는 사람 무릎관절에서 병변에 따른 윤활막의 변화와 윤활막에서 tenascin의 발현 등을 비교, 분석하고 또한 면역전자현미경적 방법을 이용하여 tenascin의 발현세포에 대한 규명을 실시하고자 시행되었다.

## 재료 및 방법

### 1. 실험재료

서울시내 모 종합병원과 수원시내 모 병원에서 생검(total knee replacement)으로 채취된 정상 및 퇴행성관절염(degenerative arthritis)의 병변을 보이는 사람 무릎관절의 윤활막 조직 각각 3례를 실험재료로 사용하였다.

### 2. 조직처리 과정

형태학적 관찰을 위해 절취된 조직은 4% paraformaldehyde와 2.0% glutaraldehyde (pH 7.2, 0.125 M HEPES buffer) 혼합액으로 고정을 2시간동안 실시하고 완충용액(pH 7.2, 0.125 M HEPES+0.01 M glycine)으로 세척한 후 1% Osmium tetroxide (pH 7.2, 0.125 M HEPES)에 1시간 동안 후고정을 실시하였다.

실온에서 30~100% ETOH에서 각 10분씩의 탈수과정을 거쳤으며, propylene oxide를 이용한 치환과정을 거친 후, embed 812에 포매하여 중합반응을 유도하였다.

완성된 epon block으로 준초박 절편을 제작하였고 toluidine blue로 염색을 시행하여 원하는 부위를 확인하였다. 70 nm의 초박절편을 제작하여 구리격자에 부착시킨 후, uranyl acetate와 lead citrate로 실온에서 중금속 염색을 시행하여 JEOL 1200EX-II 투과전자현미경으로 80 kV에서 관찰하였다.

면역전자현미경 관찰을 위해 절취된 조직은 4% paraformaldehyde와 0.05% glutaraldehyde (pH 7.2, 0.125 M HEPES buffer) 혼합액으로 고정을 2시간 동안 실시한 후 완충용액 (pH 7.2, 0.125 M HEPES + 0.01 M glycine)으로 수세하여 반응을 중단시켰다.

탈수과정으로 0°C에서 30분간 30% EtOH에 반응시킨 다음, -4°C에서 50% EtOH에 반응시켰다. 이 후 -20°C에서 60% EtOH부터 100% EtOH까지 농도가 상승하는 순서로 각각 1시간씩 탈수과정을 거친 후 lowicryl HM20에 포매하여 -20°C의 냉동고에서 360 nm 파장의 UV를 조사하여 중합반응을 유도하였다. 이 후 다시 한 번 실온에서 360 nm 파장의 UV를 조사하여 중합반응을 유도하였다. 완성된 lowicryl block을 이용하여 준초박절편을 제작하였고, toluidine blue로 염색을 시행하여 원하는 부위를 확인하였다. 70 nm의 초박절편을 제작하여 colloidine막과 탄소가 도포된 구리격자에 부착시켰다.

### 3. 면역금 표지

Monoclonal mouse anti-human Tenascin을 1차 항체로 하여 1:1000으로 희석한 후 실온에서 30분간 반응시켰다. 절편은 pH 7.2, 0.125 M HEPES 완충용액으로 5분씩 6회 수세한 다음 면역금(6 nm gold particle)이 표지된 Donkey anti-mouse IgG (Jackson Immuno Research Lab., USA) 혈청을 2차 항체로 1:50으로 희석하여 30분 실온에 반응 후, pH 7.2, 0.125 M HEPES 완충용액으로 5분씩 수세한 다음, 0.003% uranyl acetate로 중금속 염색하여 JEOL 1200EX-II투과전자현미경으로 80 kV에서 관찰하였다.

## 결 과

정상의 사람 무릎관절 윤활조직에서 형태적으로 윤활공간과 경계를 이루는 윤활막이 두 개의 세포 층으로 구성되어 있음을 관찰 할 수 있었다(Fig. 1). 그러나 퇴행성관절염의 윤활조직에서는 윤활막의 세포 층이 두터워져 5개에서 6개의 세포 층으로 관찰되었다(Fig. 2).

정상의 윤활막을 구성하는 세포들에 대한 관찰에서

는 윤활포식세포는 세포질 돌기가 많은 형태이며 세포의 모양이 다양하게 관찰되었다(Fig. 3). 한편, 정상의 윤활막을 구성하는 세포들 사이 결합조직에서 일부 tenascin에 대한 면역금의 표지가 관찰되었으나, 윤활포식세포나 윤활분비세포에서는 면역금의 표지가 관찰되지 않았다(Fig. 4).

정상에 비하여 퇴행성관절염의 조직에서 윤활분비세포는 모양이 대부분 둥근 형태를 유지하면서, 세포의 수적인 증가를 관찰할 수 있었다(Fig. 5). 퇴행성관절염의 두터워진 윤활막에서는 깊은 부위의 윤활분비세포의 과립세포질세망에서 tenascin에 대한 면역금의 표지가 관찰되었으며(Fig. 6), 윤활막 표면에 가까운 부위에 더욱 많은 윤활분비세포의 과립세포질세망에서 면역금의 표지를 관찰할 수 있었다(Fig. 7). 윤활막 세포들 사이의 아교섬유에서 tenascin에 대한 면역금의 표지 또한 관찰할 수 있었다(Fig. 8).

## 고 찰

무릎관절의 윤활막은 최초 Barland et al. (1962)의 보고 이후 윤활포식세포와 윤활분비세포 (secretory synovial cell)의 두 종류로 구성되어 있다고 알려져 왔으나, 최근의 Edwards & Willoughby (1982), Burmesters et al. (1983)의 보고에 따르면 탐식세포계통의 macrophages-like cell인 M 세포 또는 A 세포 (type A cell)라고 불리는 윤활분비세포 그리고 많은 수의 가지돌기 (dendrite)를 갖는 발생계통이 불분명한 세포 등의 3가지 세포로 구성되어 있다고 알려져 있다.

이들 구성세포들은 주변의 세포바깥바탕질과 함께 윤활막을 구성하여 관절공간과 관절조직의 경계를 이루고 있으며, 세포바깥바탕질은 인접한 관절조직의 결합조직들과 다양한 구조적인 관계를 이루며 연결되어 있다.

정상의 관절조직에서는 구성세포들이 2개에서 3개의 세포층을 이루며 윤활막을 구성하고 있으나, 퇴행성 질환의 병변을 보이는 윤활막은 5개에서 6개의 세포층으로 두터워져 있음이 이미 보고되었고, 본 연구에서도 확인할 수 있었다.

퇴행성관절염의 병변 시 윤활막의 병리적인 특징은

윤활막의 비후 뿐만 아니라 림프구와 포식세포 (macrophages) 등의 단핵구성 염증세포의 침투, 혈관의 확장 및 생성, 그리고 섬유증 (fibrosis) 등이 보고되어져 있다 (Roony et al., 1988).

또한 본 연구에서 관찰한 바에 따르면 퇴행성 병변 시 윤활막의 세포층이 증가하는 것이 macrophage-like cell인 윤활포식세포의 수적인 증가보다는, fibroblast-like cell인 윤활분비세포의 수적인 증가에 의해 이루어진다는 점을 밝힐 수 있었다. McCarenrhk Lightner (1992)의 보고에 따르면 윤활막조직의 세포배양을 통해서 퇴행성 질환 시 섬유모세포 (fibroblast)의 수가 증가에 따라 tenascin의 양이 증가할 뿐만 아니라, in situ hybridization에 의해 각각의 세포에서 생성되는 tenascin mRNA의 양 또한 증가함을 밝혀, 본 연구의 결과와 종합해 볼 때 퇴행성 병변 시에 tenascin의 발현이 증가하는 것이 생성세포의 수적인 증가에 의해서 뿐만 아니라 병변의 진행과도 관련이 있음을 알 수 있었다.

사람 무릎관절에서 tenascin의 발현을 면역조직화학적 방법으로 관찰한 Salter (1993)의 보고에 따르면 정상조직에서 tenascin은 관절연골 (articular cartilage)의 표면에서 가까운 부위에 국한해서 발현을 보였으며, 윤활막에서는 혈관 벽에서만 발현이 관찰된다고 하였으며, 퇴행성 병변의 조직에서는 관절연골 뿐만 아니라 윤활막에서도 tenascin의 발현이 증가하며, 윤활막에서는 표면에 가까울수록 발현이 강하게 나타남을 보고하여 본 연구의 결과와 동일함을 알 수 있었다. Cutolo (1993) 또한 사람 무릎관절의 윤활막에서 tenascin의 발현을 관찰하여 정상 윤활막조직에서는 Salter (1993)와 본 연구의 결과와 동일한 결과를 관찰하였으나, 퇴행성 병변의 조직에서는 윤활막의 표면 바로 밑 부위에 존재하는 세포층에서 강한 tenascin의 발현을 관찰하였으며, fibronectin과 함께 백혈구 (leukocyte)들이 뭉쳐 있는 부위에서 발현함을 관찰하여 염증 진행되는 윤활막에서 tenascin이 fibronectin과 같이 면역반응에 관여하여 호중성백혈구 (neutrophils)와 림프구 (lymphocytes)의 활성을 조절하는 기능을 담당할 것이라 보고한 바 있다.

사람 무릎관절이 아닌 턱관절 (temporo-mandibular joint)의 윤활막에서 tenascin의 발현을 관찰한 Yoshida

et al. (1997) 또한 정상 턱관절 윤활막조직에서 무릎관절의 윤활막과 동일하게 혈관 벽 주위와 윤활막의 표면에 국한해서 tenascin의 발현을 관찰하였다. 하지만 퇴행성 병변을 보이는 윤활막조직에서의 tenascin 발현양상을 두 가지로 분류하여 설명하고 있는데, 첫 번째는 윤활막과 관절조직의 혈관 벽, 턱관절의 관절원반 (disc) 표면과 윤활막이 심하게 두터워진 부위에서 관찰된 초점상 발현 (focal expression)이며, 두 번째는 심하게 손상받은 턱관절 관절원반의 기질 (stroma)과 비교적 윤활막이 완만하게 두터워진 부위 (mild hypertrophy synovial membrane)에서 나타나는 산재성 발현 (diffuse expression)으로 설명하고 있다. 심하게 두터워진 윤활막 (severely hypertrophy synovial membrane)의 경우 구성하는 세포층의 배열이 불규칙하게 섞여 있고 경계막 또한 불규칙하게 나타나며, 새로운 혈관의 형성의 특징이 관찰된다고 보고하였으며, 완만하게 두터워진 윤활막 (mild hypertrophy synovial membrane)의 경우 구성하는 세포층의 배열이 유지되며 새로운 혈관의 성장은 관찰되지 않는 것으로 비교된다고 보고하였다. 이는 병변의 진행과정에 따라 tenascin의 발현이 변화하는 것을 알 수 있는 근거라 할 수 있겠다.

발생시기에 따른 tenascin의 발현을 보고한 Chiquet-Ehrichmann et al. (1986)과 Koukoulis et al. (1991) 등에 의해 배아발생 (embryogenesis) 시기에는 시기적, 장소적으로 다양하게 발현하지만, 성숙조직에서는 tenascin의 발현이 관찰되지 않았으며, Erickson & Bourdon (1989)과 Koukoulis et al. (1991)의 보고에 의해 중앙조직에서 tenascin의 발현이 강하게 나타남을 관찰하였고, Koukoulis et al. (1991)의 보고에 의해 상처치유 (wound healing) 과정의 조직에서 tenascin의 발현이 강하게 나타남을 관찰함으로써 tenascin의 발현이 정상 조직에서보다 세포의 활성이 증가하고 생리적, 생화학적 변화가 다양한 조직에서 증가함을 알 수 있어 본 연구에서 대상으로 한 퇴행성 질환 시의 tenascin 발현의 증가 또한 이와 관련이 있음을 확인할 수 있었다.

한편 정상과 퇴행성관절염 시의 윤활막조직의 세포 배양을 통해 세포바깥바탕질과 반응하는 integrin의 발현을 보고한 Rinaldi et al. (1994)에 따르면 퇴행성관

결염 시에 integrin의 발현증가에 의한 세포바깥바탕질과의 결합력의 증진을 보고하고 있는데, 특히  $\beta_1$ -integrin의 증가가 세포바깥바탕질의 재구축(remodeling)과 관련이 있음을 확인하였다. 또한 fibroblast-like synovial cell인 윤활분비세포에서 tenascin에 대해 강한 결합력을 보이는  $\alpha_2 \beta_1$ -subunit의 발현이 정상에 비해 두 배 이상 증가해 있음을 밝혔다. 이는 퇴행성관절염 시의 윤활막에서 tenascin의 발현이 강하게 나타나는 것과 관련하여 tenascin에 대한 윤활분비세포의 부착능력이 정상에 비해 증가해 있음을 나타내는 것으로, 본 연구에서 관찰한 윤활분비세포의 수적인 증가와 관련하여 윤활막의 재구축 과정에 tenascin이 관여함을 나타내는 근거라 생각된다.

퇴행성관절염 시의 윤활조직에서 많은 cytokine들이 세포바깥바탕질의 감소(degradation)를 유발하는데 특히 IL-1의 경우 윤활막과 윤활액(synovial fluid)에 존재하며 세포바깥바탕질 감소에 주된 자극 요인으로써 단백질분해효소(proteinase)의 생산을 촉진시켜 세포바깥바탕질의 collagen과 proteoglycan 등의 감소(degradation)를 유발한다. 특히 IL-1은 윤활분비세포에서 제1형, 제3형의 collagen의 합성을 방해하며, tenascin의 기능을 촉진하는 것으로 알려져 있다. 윤활분비세포에서 IL-1에 의해 유도된 tenascin은 CD3-Ag receptor 복합체에 의해 매개되는 림프구(T-cell)의 활성화를 억제하고, fibronectin과 세포와의 부착력을 감소시키는 등, 퇴행성관절염의 진행과정에서 염증의 국소적인 제한, 세포바깥바탕질의 변형 등과 관련된 기능을 나타내는 것으로 알려져 있다(Mizei et al., 1981; Krane & Simon, 1986; Frisch & Ruley, 1987; Goldring & Krane, 1987; McCachren et al., 1989; Harris, 1990).

McCachren & Lightner(1992)는 tenascin의 발현세포에 대한 규명을 위하여 tenascin mRNA에 대한 in situ hybridization을 실시하였고, 윤활막을 구성하는 윤활포식세포에 대한 표지물로 CD14를 표지하여 퇴행성관절염 시 tenascin을 발현하는 세포가 윤활포식세포가 아님을 밝혔으나 정확히 발현하는 세포를 규명하지는 못하였다.

사람 무릎관절의 윤활막을 대상으로 정상과 퇴행성관절염 시의 윤활막의 변화와 tenascin의 발현을 면역

전자현미경적 방법으로 비교, 관찰한 결과 퇴행성관절염 시에 윤활막이 두터워지는 것이 주로 윤활분비세포의 수적인 증가에 의한 것임을 알 수 있었으며, tenascin에 대한 면역금의 관찰 결과 정상 윤활막을 구성하는 세포에서는 면역금의 표지가 관찰되지 않았으나, 퇴행성관절염 시 윤활막의 윤활분비세포에서 면역금의 표지가 관찰되어 tenascin의 분비세포가 윤활분비세포임을 확인할 수 있었다.

## 참 고 문 헌

- Albelda SM: Role of integrins and other cell adhesion molecules in tumor progression and metastasis. *Lab Invest* 68 : 4 17, 1993.
- Barland P, Novikff AB, Hamerman D: Electron microscopy of the human synovial membrane. *J Cell Biol* 14 : 207 20, 1962.
- Burmester GR, Dimitriu Bona A, Waters SJ, Winchester RJ: Identification of three major synovial lining cell populations by monoclonal antibodies directed to Ia antigens and antigens associated with monocytes/macrophages and fibroblasts. *Scand J Immunol* 17(1) : 69 82, 1983.
- Chiquet Ehrismann R: What distinguishes tenascin from fibronectin. *FASEB J* 4 : 2598 2602, 1990.
- Chiquet Ehrismann R, Kalla, Pearson CA, Beck K, Chiquet M: Tenascin interferes with fibronectin action. *Cell* 53 : 383 390, 1988.
- Chiquet Ehrismann R, Mackie EJ, Pearson CA, Sakaura T: Tenascin: an extracellular matrix protein involved in tissue interactions during fetal development and oncogenesis. *Cell* 47 : 131 139, 1986.
- Cutolo M: Tenascin and arthritis. *Br J Rheumatol* 33 : 197 198, 1993.
- Cutolo M, Balza E, Zhen Sun m, Ponassi M: Evidence of tenascin in normal synovial tissue: variations in osteoarthritis. *Br J Rheumatol*. 2(suppl) : 201, 1992.
- Cutolo M, Picasso M, Ponassi M, Sun MZ, Balza E: Tenascin and fibronectin distribution in human normal and pathological synovium. *J Rheumatol* 19 : 1439 1447, 1992.
- Edwards JC, Willoughby DA: Demonstration of bone marrow derived cells in synovial lining by means of giant intracellular granules as genetic markers. *Ann Rheum Dis* 41(2) :

- 177-82, 1982.
- El Gabalawy H, Wilkins J:  $\beta 1$  (CD29) integrin expression in rheumatoid synovial membranes: an immunohistologic study of distribution patterns. *J Rheumatol* 20 : 231-237, 1993.
- Erickson HP, Bourdon MA: Tenascin: an extracellular matrix protein prominent in specialized embryonic tissues and tumors. *Ann Rev Cell Biol* 5 : 71-92, 1989.
- Ferguson JE, Schor AM, Howell A, Ferguson MWJ: Tenascin distribution in the normal human breast is altered during menstrual cycle and in carcinoma. *Differentiation* 42 : 199-207, 1990.
- Frisch SM, Ruley HE: Transcription from the stromelysin promoter is induced by interleukin 1 and repressed by dexamethasone. *J Biol Chem* 262(34) : 16300-4, 1987.
- Goldring MB, Krane SM: Modulation by recombinant interleukin 1 of synthesis of type I and III collagens and associated procollagen mRNA levels in cultured human cells. *J Biol Chem* 262(34) : 16724-9, 1987.
- Hall MD, Flickinger KS, Cutolo M, Zardi L, Culp LA: Adhesion of human dermal reticular fibroblasts on complementary fragments of fibronectin: Aging in vivo or in vitro. *Exp Cell Res* 179 : 115-136, 1988.
- Harris ED Jr: Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med*. 322 : 1277-1289, 1990.
- Hauzenberger D, Sundqvist KG: Functional specialization of fibronectin binding  $\beta 1$  integrins in T lymphocyte migration. *J Immunol* 153 : 960-971, 1994.
- Krane SM, Simon LS: Rheumatoid arthritis: clinical features and pathogenic mechanisms. *Med Clin North Am* 70 : 263-284, 1986.
- Koukoulis GK, Gould VE, Bhattacharyya A, Gould JE, Howeedy A, Virtanen I: Tenascin in normal, reactive and neoplastic tissues. *Hum Pathol*. 22 : 636-642, 1991.
- Lightner VA, Erickson HP: Binding of hexabrachion (tenascin) to the extracellular matrix and substratum and its effect on cell adhesion. *J Cell Sci* 95 : 263-277, 1990.
- Lukinmaa P L, Mackie EJ, Thesleff I: Immunohistochemical localization of the matrix glycoprotein tenascin and the ED sequence containing form of cellular fibronectin in human permanent teeth and periodontal ligament. *J Dent Res* 70 : 19-26, 1991.
- Luomann M, Virtanen I: Distribution of tenascin in healing incision, excision and laser wounds. *J Oral Pathol Med* 22 : 41-45, 1993.
- Mackie EJ, Chiquet-Ehrismann R, Pearson CA, Inajuma Y, Taya K, Kawarada Y, Sakakura T: Tenascin is a stromal marker for epithelial malignancy in the mammary gland. *Proc Natl Acad Sci* 84 : 4621-4625, 1987.
- Mackie EJ, Haefliger W, Liverani D: Induction of tenascin in healing wounds. *J Cell Biol* 107 : 2757-2767, 1988.
- McCachren SS, Lightner VA: Expression of human tenascin in synovitis and its regulation by interleukin 1. *Arthritis Rheumatol* 35 : 1185-1196, 1992.
- Mizel SB, Dayer J M, Krane SM, Mergenhagen SE: Stimulation of rheumatoid synovial cell collagenase and prostaglandin production by partially purified lymphocyte activating factor (interleukin 1). *Proc Natl Acad Sci* 78 : 2474-2477, 1981.
- Moch H, Torhost J, Dürmüller U, Feichter GE, Sauter G, Gudat F: Comparative analysis of the expression of tenascin and established prognostic factors in human breast cancer. *Pathol Res Pract* 189 : 510-514, 1993.
- Murphy Ullrich JC, Lightner VA, Aukhil I, Yan YZ, Erickson HP, Hook M: Focal adhesion integrity is downregulated by the alternative spliced domain of human tenascin. *J Cell Biol* 115 : 1127-1136, 1991.
- Nikkari L, Aho A, Yli-Jama T, Larjava H, Jalkanen M, Heino J: Expression of integrin family of cell adhesion receptors in rheumatoid synovium. Alpha 6 integrin subunit in normal and hyperplastic synovial lining cell layer. *Am J Pathol* 142 : 1019-1027, 1993.
- Pacifici M, Iwamoto M, Golden EB, Leatherman JL, Lee Y S, Chung C M: Tenascin is associated with articular cartilage development. *Developmental Dynamics* 198 : 123-134, 1993.
- Pearson CA, Pearson D, Shibahara S, Hofsteenge J, Chiquet-Ehrismann R: Tenascin: cDNA cloning and induction by TGF- $\beta$ . *EMBO J* 7 : 2677-2681, 1988.
- Rinaldi N, Barth T, Henne C, Mechttersheimer G, Möller P: Synoviocytes in chronic synovitis in vitro and cytokine stimulated synovial cells in vitro neo-express  $\alpha 1$ ,  $\alpha 3$ , and  $\alpha 5$  chains of  $\beta 1$  integrins. *Virchows Arch* 425 : 171-180, 1994.
- Rooney M, Condell D, Quinlan W, Daly L, Whelan A, Feighery C, Bresnihan B: Analysis of the histologic variation of synovitis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 31 : 956-963, 1988.
- Ruegg CR, Chiquet-Ehrismann R, Alka SS: Tenascin, an

- extracellular matrix protein, exerts immunomodulatory activities. *Proc Natl Acad Sci* 86 : 7437-7441, 1989.
- Sage EH, Bronstein P: Extracellular proteins that modulate cell matrix interactions. *J Biol Chem* 266 : 14831-14834, 1991.
- Salter DM: Tenascin is increased in cartilage and synovium from arthritic joints. *Br J Rheumatol* 32 : 780-786, 1993.
- Sriamarao P, Mendler M, Bourdon MA: Endothelial cell attachment and spreading on human tenascin is mediated by  $\alpha 2\beta 1$  and  $\alpha v\beta 3$  integrins. *J Cell Sci* 105 : 1001-1012, 1993.
- Straus AH, Carter WG, Wayner EA, Hakomori S: Mechanism of fibronectin mediated cell migration: dependence or independence of cell migration susceptibility on RGDS directed receptor (integrin). *Exp Cell Res* 183 : 126-139, 1989.
- Thesleff I, Kantomaa T, Mackie EJ, Chiquet-Ehrismann R: Immunohistochemical localization of the matrix glycoprotein tenascin in the skull of the growing rodent. *Archives of Oral Biology* 33 : 383-390, 1988.
- Tremble P, Chiquet-Ehrismann R, Werb Z: The extracellular matrix ligands fibronectin and tenascin collaborate in regulating collagenases gene expression in fibroblasts. *Mol Biol Cell* 5 : 439-453, 1994.
- Yokosaki Y, Palmer EL, Prieto AI, Crossin KL, Bourdon MA, Pytela R: The integrin  $\alpha 9\beta 1$  mediates cell attachment to a non-RGD site in the third fibronectin type III repeat of tenascin. *J Biol Chem* 269 : 26691-26696, 1994.
- Yoshida H, Fujita S, Iizuka T, Yoshida T, Sakakura T: The specific expression of tenascin in the synovial membrane of the temporomandibular joint with internal derangement: an immunohistochemical study. *Histochem Cell Biol* 107(6) : 479-484, 1997.

### <국문초록>

사람 무릎관절의 윤활막을 대상으로 정상과 퇴행성관절염 시의 윤활막의 변화와 tenascin의 발현을 면역전자현미경적 방법으로 비교, 관찰한 결과 다음과 같은 결과를 얻을 수 있었다.

1. 정상 윤활막과 비교하여 퇴행성관절염 시에 윤활막이 두터워지는 것은 주로 윤활분비세포의 수적인 증가에 의한 것임을 알 수 있었다.
  2. Tenascin에 대한 면역금의 관찰 결과 정상 윤활막을 구성하는 세포에서는 면역금의 표지가 관찰되지 않았다.
  3. 퇴행성관절염 시 윤활막의 윤활분비세포 과립세포질 새막에서 면역금의 표지가 관찰되어 tenascin의 분비세포가 윤활분비세포임을 확인할 수 있으며, 윤활세포 사이의 바탕질의 아교섬유에서도 tenascin의 표지가 관찰되었다.
- 이상의 결과를 종합해 보면, 퇴행성관절염 시에 윤활막이 두터워지는 것과 병변의 진행과정에, 윤활분비세포의 수가 증가와 tenascin의 발현 증가가 관련성이 있는 것으로 생각된다.

### FIGURE LEGENDS

- Fig. 1.** Photomicrograph of semi-thin section in synovium (normal condition).  $\times 400$
- Fig. 2.** Photomicrograph of semi-thin section in synovium (degenerative arthritis).  $\times 400$
- Fig. 3.** Electronmicrograph of secretory synovial cell in synovial membrane (normal condition).  $\times 5,000$  (bar: 500 nm)
- Fig. 4.** The high magnification electronmicrograph of synovial cell in normal condition synovial membrane. The anti-tenascin immunogold labelling not observed in any region of the cell.  $\times 30,000$  (bar: 100 nm)
- Fig. 5.** Electronmicrograph of phagocytic synovial cell in synovial membrane (degenerative arthritis).  $\times 4,000$  (bar: 500 nm)
- Fig. 6.** Electronmicrograph of anti-tenascin immune-gold (arrow) in secretory synovial cell within deep layer of synovial membrane (degenerative arthritis).  $\times 30,000$  (bar: 100 nm)
- Fig. 7.** Electronmicrograph of anti-tenascin immune-gold (arrow) in secretory synovial cell within superficial layer of synovial membrane (degenerative arthritis).  $\times 30,000$  (bar: 100 nm)
- Fig. 8.** Electronmicrograph of anti-tenascin immune-gold (arrow) in pericellular region within deep layer of synovial membrane (degenerative arthritis).  $\times 30,000$  (bar: 100 nm)

