

## BCG가 Ehrlich 암세포를 이식한 생쥐의 막창자꼬리점막 흡수세포의 미세구조에 미치는 영향

이운우, 박경호, 김명수<sup>1</sup>, 박대균, 고정식\*  
순천향대학교 의과대학 해부학교실, <sup>1</sup>한서대학교 보건학부 방사선학과

### Effects of BCG on the Absorptive Cells in the Appendix of the Mouse Implanted with Ehrlich Carcinoma Cells

Woon-Woo Lee, Kyung-Ho Park, Myeong-Soo Kim<sup>1</sup>,  
Dae-Kyoon Park and Jeong-Sik Ko\*

Department of Anatomy, College of Medicine Soonchunhyang University,  
Cheonan 330-946, Korea

<sup>1</sup>Department of Radiological Science, Division of Health Science, Hanseo University,  
Seosan 356-706, Korea

(Received July 2, 2007; Accepted September 4, 2007)

#### ABSTRACT

This experiment was performed to evaluate the ultrastructural responses of the absorptive cells in the appendix of the mouse, inoculated with Ehrlich carcinoma cells in the inguinal area, following administration of BCG (Bacillus Calmette-Guerin).

Healthy adult ICR mice weighing 25 gm each were divided into normal and experimental groups (experimental control group and BCG treated group). In the experimental groups, each mouse was inoculated with  $1 \times 10^7$  Ehrlich carcinoma cells subcutaneously in the inguinal area. From next day after inoculations, 0.5 mL of saline or BCG (0.5 mL/25 gm B.W.:  $0.03 \times 10^8 \sim 0.32 \times 10^8$  CFU) were injected subcutaneously to the animals every other day. The day following the last injection, each mouse was sacrificed. Pieces of the tissue were taken from the appendix, prefixed with 2.5% glutaraldehyde-1.5% paraformaldehyde solution, followed by post-fixation with 1% osmium tetroxide solution. The ultrathin sections were stained with uranyl acetate and lead citrate.

In the normal control, experimental control and BCG treated mice, general morphology of the absorptive cells of appendix were similar. But myelin figures and intramitochondrial dense granules were more frequently observed in the absorptive cells of BCG treated mice than normal control ones.

Above results show that BCG did show slight ultrastructural alterations in the absorptive cell of the appendix. These results that BCG may slightly suppress function of the absorptive cells of the appendix.

**Keywords :** Appendix, BCG (Bacillus Calmette-Guerin), Ehrlich carcinoma cell, Mouse, Ultrastructure

\* Correspondence should be addressed to Jeong-Sik Ko, Department of Anatomy, College of Medicine, Soonchunhyang University of Korea.  
Ph.: (041) 570-2472, FAX: (041) 574-1770, E-mail: jeongsik@sch.ac.kr

## 서 론

결핵예방백신으로 이용되는 BCG (Bacillus Calmette-Guerin)를 투여하면 지라 내에서 세포독성 T세포를 억제하는 큰포식세포와 같은 억제세포 (suppressor cell)가 발달하므로 면역반응을 조절한다 (Klimpel & Henney, 1978). 실제로 방광암환자에게 BCG를 투여하면 항암효과가 높으며 종양의 재발생율도 현저히 감소한다 (el-Demiry et al., 1987). 위암환자의 경우에도 화학요법 (FAM: 5-Fluorouracil + Adriamycin + Mitomycin)을 단독으로 시행한 경우에 비해 면역요법제로서 BCG를 함께 투여하면 항암성인 cytokine이 증가한다 (Popiela et al., 1988; Zembala et al., 1993). 또한 BCG는 면역요법으로 사용되는  $\alpha$ -interferon에 비하여 종양의 재발생율을 현저히 낮추고, BCG와 함께 다량의 비타민 (A, B<sub>6</sub>, C, E)을 투여하면 이들 비타민이 면역방어력을 향상시켜서 자연살해세포 (natural killer cell)의 활성을 높여주어 종양의 재발생율이 더욱 낮아진다는 보고가 있다 (Lamm et al., 1994; Lamm, 1995).

소화기계통을 이루는 위와 창자는 상피의 세포생활 주기가 짧기 (Cameron, 1971) 때문에 항암치료과정에서 육지기를 비롯한 소화장애 등 부작용이 심한 장기이다 (Clark et al., 1992; Hardman et al., 1996). 또한 창자는 위와 함께 스트레스, 감염 및 종양 등의 질병상태에 따라 민감하게 반응하는 장기 (Rubio et al., 1988; Varedi et al., 1999; Martins et al., 2001)이므로 생체에 암세포를 이식하거나 항암제를 투여하면 그 기능이나 형태에 변화가 있으리라고 예상된다. 특히 생쥐에 유방암조직을 이식한 경우, 생체내의 면역기전이 창자음상피세포의 분열능력을 조절하는 기전에 혼란을 주어 세포분열이 증가하였다는 보고 (Barbeito et al., 2002)가 있다. 그러나 장기에 따라 반응이 달라 암세포를 생체에 이식하였을 경우 썩창자점막상피세포는 세포분열이 다소 증가하였으나 (Ahn et al., 2002) 곧창자점막상피세포는 별다른 차이가 없었다 (Ko et al., 2005).

생쥐의 막창자는 작은창자인 돌창자와 큰창자인 잘룩창자의 이행부위에서 아래쪽으로 크게 돌출된 부위로서 작은창자에서 소화되지 않은 섬유질을 발효시켜 소화되도록 도와주는 기능이 있을 뿐만 아니라 점막

상피에서 짧은사슬 지방산과 비타민 K 및 B도 생산하며 (Hedrich & Bullock, 2004), 끝부위인 막창자꼬리에는 면역세포와 림프구가 많이 모여 있어 사람의 막창자꼬리와 그 구조가 유사하다 (Parkhomenko et al., 1991).

이 실험에서는 Ehrlich 암세포를 살부위의 피부밑조직에 이식한 후, 방광암의 보조치료제 또는 면역요법제로 사용되는 BCG를 투여하였을 때 막창자꼬리점막의 흡수세포에 미치는 영향을 미세구조적으로 비교 관찰하여 종양치료과정에 따른 막창자꼬리점막조직의 변화를 연구하는데 기본정보를 제공하고자 하였다.

## 재료 및 방법

실험동물로는 체중 25 gm 내외의 성숙한 생쥐 (ICR 계통)를 정상대조군과 실험군 (암세포이식대조군, BCG 투여군)으로 구분하였으며 각 실험군당 5마리씩의 동물을 사용하였다. 정상대조군 이외의 실험군 동물들은 살부위 피부밑조직에 각각  $1 \times 10^7$ 의 Ehrlich 암세포를 주사하여 이식하였다. BCG투여군은 종양세포이식 다음날부터 방광암 치료용으로 농축 건조하여 제조된 BCG ( $0.6 \times 10^8 \sim 6.4 \times 10^8$  CFU, 27 mg/vial, Connaught Lab. Canada)를 10 mL의 생리식염수에 용해시킨 다음, 일정량 (0.5 mL/25 gm B.W.:  $0.03 \times 10^8 \sim 0.32 \times 10^8$  CFU)을 하루건너 한 번씩 피부밑조직에 주사하였다. 암세포이식대조군은 암세포이식 후에 약제 대신 0.5 mL의 생리식염수를 피부밑조직에 주사하였고, 정상대조군은 암세포를 이식하지 않은 동물을 사용하였다. 실험군별로 약제 또는 생리식염수를 하루건너 한 번씩 각각 7회를 투여한 후 다음날 ether마취하에 앞배벽을 열어 막창자꼬리조직을 절취하였으며, 동물들은 희생시키기 전날 저녁부터 사료는 주지 않고 물만 공급하였다.

절취된 조직은 2.5% glutaraldehyde-1.5% paraformaldehyde 혼합액 (Millonig's phosphate buffer pH 7.3)에 고정된 후, 1% osmium tetroxide액 (Millonig's phosphate buffer pH 7.3)에 다시 고정하였으며 고정이 끝난 조직은 탈수과정을 거쳐 araldite 혼합액에 포매하였다. 포매된 조직은 1  $\mu$ m 두께의 절편을 만든 후 toluidine

blue로 염색하여 막창자꼬리조직이 세로로 잘 절단된 부위를 택하여 60~70 nm 두께의 얇은 절편을 만들었다. 각 절편은 uranyl acetate액과 lead citrate액으로 대조염색한 후, JEM 100CX-II (JEOL, Japan) 전자현미경으로 비교 관찰하였다.

## 결 과

암세포이식대조군과 BCG 투여군은 Ehrlich 암세포를 이식한 살부위에서 육안적으로 종양으로 생각되는 덩어리가 만져졌다. 종양덩어리의 크기는 암세포이식 후 5일에는 지름 2~3 mm, 10일에는 3~4 mm, 14일에는 6~8 mm 이었으며, 암세포이식대조군과 BCG 투여군 사이에는 종양덩어리의 크기 변화를 뚜렷이 구별할 수 없었다.

정상대조군 막창자꼬리점막을 덮고 있는 상피세포 중 흡수세포의 모습은 원주형이며 핵은 난원형으로 약간의 핵막입이 있으며 핵소체가 비교적 뚜렷하였고, 세포의 자유면에는 가늘고 긴 미세용모가 매우 조밀하게 형성되어 있었으며 자유면 쪽의 세포질에는 전자밀도가 약한 작은 소포들이 다수 관찰되었다. 세포의 가쪽면에는 다양한 형태의 세포질돌기가 관찰되었고 자유면 쪽 가까이에는 폐쇄체를 비롯한 연접복합체가 형성되어 있었으며 이웃하는 세포막사이가 밀착되어 있었으나 바닥 쪽에는 세포사이 공간이 비교적 넓게 관찰되었다. 또한 세포질에는 다수의 사립체가 두루 분포하고 핵상부에는 잘 발달된 골지복합체가 위치하며, 짧고 납작한 과립세포질세망의 수조가 널리 분포되어 있었고, 상당량의 리보솜체, 약간의 지방방울과 용해소체도 관찰되며 간혹 유사분열과정의 세포도 관찰되었다(Figs. 1~2).

암세포이식대조군의 흡수세포는 자유면쪽에 미세용모가 매우 조밀하였고 작은 소포들이 다수 관찰되었으며, 사립체가 많았고 골지복합체가 잘 발달되었으며, 수조가 짧고 납작한 과립세포질세망을 포함하고 있는 모습이 정상대조군의 모습과 유사하였으나 세포질내에 말이집구조(myelin figures)가 가끔 관찰되었다(Fig. 3).

한편 BCG투여군의 흡수세포는 세포소기관의 미세

구조를 비롯한 전체적인 모습이 정상대조군의 모습과 유사하였으나 세포질내에 말이집구조를 포함하고 있는 세포들이 자주 관찰되었으며, 사립체에 전자밀도가 높은 과립모양의 구조를 포함하고 있는 세포들이 비교적 자주 관찰되었다. 그러나 치밀과립을 포함하고 있는 사립체도 사립체능선을 비롯한 미세구조적 변화는 거의 없었다(Figs. 4~7).

## 고 찰

BCG는 *Mycobacterium bovis*의 독성을 약화시킨 것으로서 암과 백혈병환자에 대한 치료에 Mathe et al. (1974)이 면역자극물질로 처음 이용하였으며, 근래에는 표면방광암치료에 보조제로 사용되고 있다. 방광내에 BCG를 투여하면 비특이적 감염반응을 보여 종양조직을 부분적으로 떨어져나가게 할 뿐만 아니라 자연살해세포의 활성을 증가시키고, cytokine (IFN- $\gamma$ , IL-2, TNF- $\alpha$ )을 분비하도록 하여 종양조직의 증식을 억제한다(Chirigos, 1992). 또한 위암환자들에게 BCG와 항암제를 함께 투여하는 면역화학요법 (BCG+5-FU 또는 BCG+FAM)을 시행하면 화학요법만 단독으로 시행하였을 때 보다 항암성 cytokine의 생산이 증가된다(Popiela et al., 1988; Zembala et al., 1993). 그러나 BCG의 항암효과는 BCG와 접하는 부위에 한정되며 신체 전체에는 영향을 미치지 않는다(Bartlett et al., 1972). 방광암의 경우 가슴샘이 없는 nude마우스(BALB/c mice)의 방광내에 BCG를 단독 투여하였을 경우에는 항암작용이 미약하거나 없었으나, BCG로 감염된 다른 동물의 비장세포를 1시간 전에 정맥 주사한 후 BCG를 방광내에 주입하였을 경우에는 암조직의 성장을 현저히 억제하는 것으로 보아 BCG의 항암작용에는 가슴샘의존성 면역반응이 필요하다고 하였다(Ratliff et al., 1987). 한편 많은 양( $100 \text{ mg } (9.6 \times 10^8 \text{ CFU})/30 \text{ gm}$ )의 BCG를 생쥐의 복강 내에 투여하였을 때는 동물들이 5일안에 모두 사망하였는데, 사망한 동물들의 부검조건에서 간, 콩팥 및 림프절은 정상이었으나 지라가 쭈그러져 있었다는 보고에 비추어 볼 때 BCG를 과량 투여하면 생체에 치명적인 영향을 준다고 생각된다. 그러나 투여량을 반으로 줄여 50 mg

(( $4.8 \times 10^8$  CFU)/30 gm)을 투여하였을 때는 체중은 감소했으나 모두 생존하였으며, 주사 후 15일 정도 지나면 체중도 정상으로 회복되었다. 그러나 같은 동물에 2회 반복하여 50 mg (( $4.8 \times 10^8$  CFU)/30 gm)의 BCG를 주사하였을 때는 모두 사망하였는데, BCG를 반복 주사한 동물들이 사망한 원인은 과민반응에 의한 것 같으며 BCG를 반복 주사하였을 때의 LD<sub>50</sub>의 양은 약 10 mg ( $0.96 \times 10^8$  CFU) 이었다 (DeHaven et al., 1992). 이 실험에서는 BCG를 하루 간격으로 7회 계속 주사하였으나 사망한 동물이 한 마리도 없었는데 그 이유는 매회 투여량 (0.5 mL/25 gm B.W.:  $0.03 \times 10^8 \sim 0.32 \times 10^8$  CFU)이 적었기 때문인 것 같다.

일부 학자 (Foster et al., 1983)는 생쥐에는 막창자꼬리가 없다고 한다. 학자에 따라서는 막창자와 막창자꼬리를 별도로 구분 (Mizoguchi et al., 1996; Krieglstein et al., 2001; Farkas et al., 2005)하기도 하며, 막창자에서 림프구가 많이 모여 있는 끝부분을 막창자꼬리라고 별도로 구분하지 않고 막창자 속에 포함시키기도 한다 (Parkhomenko et al., 1991; Jin & Nagata, 1993; Clark et al., 1994; Clark et al., 1995). Hedrich & Bullock (2004)은 생쥐의 막창자와 막창자꼬리를 별도로 구분하지는 않았으나 막창자를 몸통과 끝부위 (apex)로 구분하고 점막에 창자음은 있으나 융모는 없으며 점막에 가로주름 (transverse folds)이 형성되어 있다고 하였다.

이 실험에 사용한 ICR 생쥐의 경우 막창자는 돌창자와 오름잘록창자의 이행부위에서 아래쪽으로 길게 발달되어 있었으며 아래쪽 끝부분의 지름이 다소 가늘어져서 막창자와 막창자꼬리부분을 구별할 수 있었다. 그러나 사람의 경우 막창자에 비하여 막창자꼬리부분의 지름이 현저히 작은 것과는 달리 생쥐는 막창자와 막창자꼬리부분의 지름의 차이가 심하지 않았다. 또한 결과에서는 기술하지 않았으나 광학현미경 관찰에서 점막에 융모는 없고 창자음만 있으며 가로주름이 관찰되었을 뿐만 아니라 큰 림프절이 점막의 고유판과 점막밑조직에서 관찰되었다. Mizoguchi et al. (1996)은 TCR-alpha mutant 생쥐의 막창자꼬리는 막창자에서 연속되며 속공간이 넓으며 하나의 큰 림프절이 존재한다고 하였는데, 이 실험에서도 막창자꼬리는 속공간이 넓고 하나의 커다란 림프절이 존재하는 점은

Mizoguchi et al. (1996)의 보고와 유사하였다.

또한 Ehrlich 암세포를 이식한 후 5일, 10일 및 14일에 살부위에서 지름이 각각 2~3 mm, 3~4 mm 및 5~6 mm의 종양으로 보이는 덩어리를 적출하였는데 암세포이식대조군과 BCG 투여군 사이에는 크기의 차이가 거의 없었다. 이와 같은 결과는 Ehrlich 암세포를 이식한 후 항암제를 투여한 후 14일 된 동물의 경우 암세포덩어리의 크기는 정상대조군에 비하여 큰 차이가 없었으나 암세포덩어리가 대부분 변성되어 활성을 띠는 세포가 소수였다는 보고 (Ahn et al., 1999)에 비추어 볼 때 이해할 수 있는 결과라고 생각된다.

정상대조군 흡수세포의 핵은 타원형으로 약간의 핵막입이 있으며 비교적 핵소체가 뚜렷하고, 자유면에는 미세융모가 매우 조밀하게 형성되어 있었다. 자유면쪽의 세포질에는 전자밀도가 약한 작은 소포들이 다수 관찰되었으며, 다수의 사립체가 세포질내에 두루 분포하고 핵상부에는 잘 발달된 골지복합체가 위치하며, 짧고 납작한 수조를 가진 과립세포질세망이 널리 분포되어 있었고, 상당량의 리보솜체, 약간의 지방방울과 용해소체도 관찰되었다.

암세포이식대조군의 흡수세포는 자유면쪽에 미세융모가 매우 조밀하게 형성되고 작은 소포들이 다수 관찰되고, 다수의 사립체, 잘 발달된 골지복합체, 과립세포질세망 및 용해소체를 포함하고 있는 모습이 정상대조군의 모습과 유사하였다. BCG 투여군 역시 전체적인 모습은 정상대조군의 모습과 유사하였으나 사립체에 전자밀도가 높은 과립모양의 구조를 많이 포함하고 있는 세포들이 비교적 자주 관찰되었는데, 이와 같은 구조는 신생쥐의 갈색지방세포, 변성거대사립체, 간암세포 등에서도 관찰되고 여러 가지 실험조건이나 병적인 상태일 때도 관찰되나 사립체능선이 온전하면 생리적인 기능에 따른 변화이고 사립체능선이 파괴된 경우는 병적인 변화라고 한다 (Ghadially, 1997). 또한 많은 양의 물과 이온을 운반하는 세포의 사립체에서도 전자밀도가 높은 과립 (지름 20~50 nm)이 많이 관찰되는데, 이들 과립의 성분은 칼슘, 마그네슘, 인 등 무기물질을 포함한 지방질이라고 한다 (Ghadially, 1997). 막창자를 포함한 큰창자점막의 상피세포는 수분을 흡수하는 기능을 갖고 있음을 감안한다면 흡수세포의 사립체내에 전자밀도가 높은 과립이 많이 관

찰되는 모습을 전적으로 BCG 투여로 인한 변화라고 하기는 무리라고 생각된다. 그러나 정상대조군에서는 거의 관찰되지 않고 BCG 투여군에서만 비교적 자주 관찰된 것으로 보아 흡수세포의 수분흡수기능에 변화가 있었을 수도 있으리라고 추측된다. 또한 골지복합체나 과립세포질세망의 수조 근처에 말이집구조(myelin figures)를 많이 포함하고 있는 세포들이 관찰되었는데, 세포내의 말이집구조는 glutaraldehyde 고정을 오래한 표본이나, 지방성분이 용해소체와 결합할 때 형성되는데 노화세포와 질병상태의 세포에서 자주 관찰된다(Ghadially, 1997). 이 실험에서 정상대조군과 종양이식대조군에 비해 BCG 투여군의 세포내에서 말이집구조가 좀 더 자주 관찰되었는데, 이와 같은 결과는 위궤양환자의 위점막 벽세포에서 관찰되는 말이집구조는 양성자펌프(proton pump)가 세관소포와 세포속모세관의 미세용모 사이에서 재사용되지 않고 이들이 용해소체의 효소에 의해 파괴되기 때문이라는 보고(Kobayashi et al., 1998)에 비추어 볼 때 고정에 의한 인공산물이라기 보다는 BCG가 흡수세포의 수분흡수에 관여하는 막구조의 기능에 영향을 주었기 때문이 아닌가 추측된다. 또한 광학현미경적 자기방사법 연구에서 BCG를 투여하였을 때 막창자꼬리점막 상피세포의 DNA 합성능은 감소하였으나 형태적으로는 손상이 거의 없었다는 보고(Jung et al., 2006)에 비추어 볼 때, BCG를 투여하면 막창자꼬리점막의 흡수세포는 DNA 합성능은 감소하나 미세구조적 변화는 비교적 적다고 생각된다.

이상의 고찰을 종합하여 보면 BCG를 반복 투여하면 막창자꼬리점막 흡수세포의 미세구조에 다소 손상을 주어 흡수기능이 다소 억제되나 그 정도가 매우 경미하였으므로 BCG는 막창자꼬리점막 흡수세포의 기능에 큰 손상을 주지 않는다고 생각된다.

## 참 고 문 헌

Ahn BJ, Ahn ET, Park KH, Kim JK, Ko JS: Effects of Adriamycin or AG60 to the DNA synthesis of duodenal epithelium of mice implanted with Ehrlich Carcinoma cells: Autoradiographic study. Korean J Phys Anthropol 15 (4) : 279-

- 291, 2002. (Korean)
- Ahn ET, Ko JS, Kim HJ, Kim SG, Lee KY, Kang JK, Yoo BI, Chung YS, Hong EK, Han YB: Effects of AG60 (Acriflavine-Guanosine compound) on the Ehrlich cancer cells-Light microscopic, Autoradiographic and Electron microscopic study. The Korean J Anat 32(2) : 117-134, 1999. (Korean)
- Barbeito CG, Albarenque SM, Reyna JC, Flamini MA, Laube PF, Badran AF: Mitotic activity of the duodenal crypt enterocytes in mice transplanted with EA21a mammary carcinoma. Cell Biol Int 26 (1) : 123-125, 2002.
- Bartlett GL, Zbar B and Rapp HJ: Suppression of murine tumor growth by immune reaction to the Bacillus Calmette-Guern strain of Mycobacterium bovis, J Natl Cancer Inst 48 : 245-257, 1972.
- Cameron IL: Cell proliferation and renewal in the mammalian body. In: Cellular and molecular renewal in the mammalian body, eds Cameron IL, Thrasher JD. New York, Academic Press, pp. 45-79, 1971.
- Chirigos MA: Immunomodulators: Current and future development and application. Thymus 19 (suppl 1) : S7-S20, 1992.
- Clark WG, Brater CD, Johnson AR: Goth's Medical Pharmacology, 13th ed. St. Louis, Mosby Year Book, pp. 704-714, 1992.
- Clark MA, Jepson MA, Hirst BH: Lectin binding defines and differentiates M-cells in mouse small intestine and caecum. Histochem Cell Biol 104(2) : 161-168, 1995.
- Clark MA, Jepson MA, Simmons NL, Hirst BH: Differential surface characteristics of M cells from mouse intestinal Peyer's and caecal patches. Histochem J 26(3) : 271-280, 1994.
- DeHaven JI, Traynellis C, Rigg DR, Ting E, Lamm DL: Antibiotic and steroid therapy of massive systemic Bacillus Calmette-Guerin toxicity. J Urol 147 : 738-742. 1992.
- el-Demiry MIM, Smith G, Ritchie AWS, James K, Cumming JA, Hargreave TB, Chisholm GD: Local immune responses after intravesical BCG treatment for carcinoma in situ. Brit J Urol 60 : 543-548, 1987.
- Farkas SA, Hornung M, Sattler C, Steinbauer M, Anthuber M, Obermeier F, Herfarth H, Schlitt HJ, Geissler EK: Preferential migration of CD62L cells into the appendix in mice with experimental chronic colitis. Eur Surg Res 37(2) : 115-122, 2005.

- Foster HL, Small JD, Fox JG: The mouse in biomedical research. Vol. III. Normative biology, immunology, and husbandry. Academic press, pp. 113-114 1983.
- Ghadially FN: Ultrastructural pathology of the cell and matrix. 3rd ed, London, Butterworths, pp. 238-244, 646-659, 1997.
- Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. New York, McGraw-Hill, pp. 1225-1232, 1264-1265, 1996.
- Hedrich HJ, Bullock G: The laboratory mouse. Chapter 9. Normative histology of organs. Elsevier Academic Press, Amsterdam, pp. 142-144, 245-249, 2004.
- Jin C, Nagata T: Light microscopic autoradiographic study of DNA synthesis in cecal epithelial cells of aging mice. J Histochem Cytochem 43 (12) : 1223-1228, 1993.
- Jung WH, Ahn ET, Park KH, Park DK, Kim MS, Ko JS: Effects of BCG or CP-2 on the DNA synthesis in the epithelial cells of the mouse appendix. The Korean J Anat 39 (5) : 343-351, 2006. (Korean)
- Klimpel GK, Henney CS: BCG-induced suppressor cells I. Demonstration of a macrophage-like suppressor cell that inhibits cytotoxic T cell generation in vitro. J Immunol 120 : 563-569, 1978.
- Ko JS, Ahn ET, Park KH, Park DK, Jung EJ: Effects of 5-fluorouracil, Mitomycin C or AG60 to the DNA synthesis of rectal epithelium of mice implanted with Ehrlich Carcinoma cells. Korean J Phys Anthropol 18 (3) : 217-229, 2005. (Korean)
- Kobayashi H, Watanabe T, Nakahara A, Mutoh H, Tanaka N, Uchiyama Y: Fine structure and morphometric studies on gastric parietal cells of peptic ulcer patients after long-term treatment with omeprazole. Arch Histol Cytol 61 (4) : 287-295, 1998.
- Kriegelstein CF, Cerwinka WH, Laroux FS, Grisham MB, Schurmann G, Bruwer M, Granger DN: Role of appendix and spleen in experimental colitis. J Surg Res 101 (2) : 166-175, 2001.
- Lamm DL: BCG in perspective: Advances in the treatment of superficial bladder cancer. Eur Urol 27(suppl 2) : 2-8, 1995.
- Lamm DL, Riggs DR, DeHaven JI: Enhanced natural killer(NK) cell activity with BCG and vitamin treatment (abstract 991). J Urol 151 : 475A, 1994.
- Martins MJ, Hipolito-Reis C, Azevedo I: Effect of fasting on rat duodenal and jejunal microvilli. Clin Nutr 20 (4) : 325-331, 2001.
- Mathe G, Halle-Pannenko O, Bourut C: Immune manipulation by BCG administered before or after cyclophosphamide for chemo-immunotherapy of L1210 leukemia. Eur J Cancer 10 : 661-670, 1974.
- Mizoguchi A, Mizoguchi E, Chiba C, Bhan AK: Role of appendix in the development of inflammatory bowel disease in TCR-alpha mutant mice. J Exp Med 184 (2) : 707-715, 1996.
- Parkhomenko IuG, Ali-Riza AE, Barkhina TG: The morphological characteristics of the cecum and its lymphoid tissue in BALB/C mice. Arkh Anat Gistol Embriol 100 (3); 50-55, 1991.
- Popiela T, Zembala M, Kulig J, Czupryna A, Uracz W: Postoperative immunochemotherapy (BCG+5-FU) in advanced gastric cancer. Anticancer Res 8 : 1423-1428, 1988.
- Ratliff TL, Gillen D and Catalona WJ: Requirement of a thymus dependent immune response for BCG-mediated antitumor activity. J Urol 137 : 155-158, 1987
- Rubio CA, Sveander M, Tornling G, Uribe A: DNA synthesis in the gastroduodenal mucosa during acute and chronic stress in the rat. In Vivo 2(2) : 143-146, 1988.
- Varedi M, Greeley GH Jr, Herdon DN, Englander EW: A thermal injury-induced circulating factor (s) compromises intestinal cell morphology, proliferation, and migration. Am J Physiol 277 (1 pt 1) : G175-182. 1999.
- Zembala M, Czupryna A, Wiekiewicz J, Jasinski M, Pryjma J, Ruggiero I, Siedlar M, Popiela T: Tumour-cell-induced production of tumour necrosis factor by monocytes of gastric cancer patient receiving BCG immunotherapy. Cancer Immunol Immunother 36 : 127-132, 1993.

### < 국문초록 >

Ehrlich 암세포를 살부위에 이식한 후 BCG를 투여하였을 때 생쥐 막창자꼬리점막 흡수세포의 미세구조적 변화를 관찰하였다.

실험동물로는 체중 25 gm내외의 성숙한 생쥐 (ICR계통)를 정상대조군, 암세포이식대조군, BCG 투여군으로 구분하였다. 암세포이식대조군과 BCG 투여군 동물들은 살부위 피부밑조직에 각각  $1 \times 10^7$ 의 Ehrlich 암세포를 주사하여 이식하였다. 암세포이식대조군은 암세포이식 후에

약제 대신 0.5 mL의 생리식염수용, BCG 투여군은 일정량 (0.5 mL/25 gm B.W.:  $0.03 \times 10^8 \sim 0.32 \times 10^8$  CFU)의 BCG를 하루건너 한 번씩 7번 피부밑조직에 주사하였다. 절취된 막창자꼬리조직은 통상적인 방법으로 고정 및 탈수과정을 거쳐 araldite 혼합액에 포매하여 절편을 만든 다음 JEM 100CX-II (JEOL, Japan) 전자현미경으로 비교 관찰하였다.

정상군 막창자꼬리점막의 흡수세포는 미세융모, 골지복합체, 과립세포질세망 및 자유면쪽의 미세소포 등, 미세구조가 전형적인 소화관 흡수세포의 것과 유사하였다. 암세포이식대조군의 흡수세포는 자유면쪽에 미세융모가 매우 조밀하게 형성되고 작은 소포들이 다수 관찰되고, 다수의 사립체, 잘 발달된 골지복합체, 과립세포질세망 및 용해소

체를 포함하고 있는 모습이 정상대조군의 모습과 유사하였다. BCG투여군의 흡수세포는 세포소기관의 미세구조를 비롯한 전체적인 모습이 정상대조군의 모습과 유사하였으나 세포질 내에 말이집구조를 포함하고 있는 세포들이 자주 관찰되었으며, 사립체에 전자밀도가 높은 과립모양의 구조를 포함하고 있는 세포들이 비교적 자주 관찰되었다.

이상의 결과를 종합하여 보면 BCG를 반복 투여하면 막창자꼬리점막의 흡수세포는 미세구조에 다소 손상을 받아 흡수기능이 다소 억제되나 그 정도가 매우 경미하였으므로 BCG는 막창자꼬리점막 흡수세포의 기능에 큰 손상을 주지 않는다고 생각된다.

## FIGURE LEGENDS

Each scale bar indicates 1  $\mu$ m

- Fig. 1.** The absorptive cells of a normal mouse appendix. Absorptive cells contain a heterochromatic nucleus (N), well arranged microvilli (mv), numerous mitochondria (m), moderate amount of granular endoplasmic reticulum, lysosomes (ly), well developed Golgi apparatus (g) and small vesicles (v). Some junctional complexes (arrowheads) and cell processes (cp) are seen between the absorptive cells.
- Fig. 2.** The absorptive cells of a normal mouse appendix. A heterochromatic nucleus (N), numerous mitochondria (m), moderate amount of granular endoplasmic reticulum (er), centrioles (c), well developed Golgi apparatus (g) are seen in the absorptive cells. Relatively widen intercellular spaces (vacant asterisks) and cell processes (cp) are seen between the absorptive cells. bl, basal lamina.
- Fig. 3.** The absorptive cells of a tumor control mouse appendix. Morphological features are similar to normal control ones. Heterochromatic nuclei (N), abundant Golgi apparatus (g), numerous mitochondria (m) and plentiful granular endoplasmic reticulum (er) and small myelin figures (vacant arrows) are seen in the cytoplasm.
- Fig. 4.** The absorptive cells of a mouse appendix, treated with BCG. Well arranged microvilli (MV), a heterochromatic nucleus (N), abundant small vesicles (v), multivesicular bodies (mv), Golgi apparatus (g) and numerous mitochondria (m) and a large vesicle (asterisk) filled with flocculent materials are seen in the cytoplasm. A junctional complex (arrowhead) is seen between the cells.
- Fig. 5.** The absorptive cells of a mouse appendix, treated with BCG. Several myelin figures (vacant arrows) and a heterochromatic nucleus (N) and numerous mitochondria (m) containing electron dense granules (arrowheads) are seen in the cytoplasm.
- Fig. 6.** The absorptive cells of a mouse appendix, treated with BCG. Note dilated cisternae of Golgi complexes (g1), myelin figures (arrows) near the Golgi complexes (g2) and numerous mitochondria (m) containing dense granules (vacant arrow). A microfold cell (MC) contains large lysosome (ly), slightly dilated cisternae of Golgi complex (g) and mitochondria containing dense granules (vacant arrow).
- Fig. 7.** The absorptive cells of a mouse appendix, treated with BCG. Note dilated perinuclear cisternae (asterisk), dilated cisternae of granular endoplasmic reticulum (er) and Golgi complexes (g). Some lysosomes (ly) and mitochondria containing dense granule (vacant arrow) are seen in the cytoplasm. A junctional complex (arrowhead) is seen between the cells.







