

## 생쥐 자궁조직 내 비만세포의 연령별 밀도 및 분포 변화

최영자 · 제갈승주<sup>1</sup> · 이철상<sup>2</sup> · 김재만<sup>3,\*</sup>

원광보건대학 방사선과, <sup>1</sup>원광보건대학 임상병리과, <sup>2</sup>군산대학교 생물학과, <sup>3</sup>목포대학교 생물학과

### Age-dependent Changes in Density and Distribution of Mouse Uterine Mast Cells

Young-Ja Choi, Seung-Joo Jekal<sup>1</sup>, Chul-Sang Lee<sup>2</sup> and Jaeman Kim<sup>3,\*</sup>

*Dept. of Radiotechnology, Wonkwang Health Science College, Iksan 570-750, Korea*

<sup>1</sup>*Dept. of Clinical Pathology, Wonkwang Health Science College, Iksan 570-750, Korea*

<sup>2</sup>*Dept. of Biology, Kunsan National University, Kunsan 573-701, Korea*

<sup>3</sup>*Dept. of Biology, Mokpo National University, Muan 534-729, Korea*

**ABSTRACT** : Mast cells containing a variety of mediators in their cytoplasmic granules are widely distributed in connective tissues and mucosal surfaces of skin, airways, and guts. Within these tissues, mast cells are involved in the pathophysiological conditions such as inflammation, self-defense, tissue-remodeling, and autoimmunity. In order to understand the functional roles of mast cells in the uterus, we histologically examined the distribution and density of uterine mast cells in the different aged mice. Until 6 weeks mast cells were sparsely detected in the uterus. But at 7 weeks after birth, when estrous cycle begins, the number of mast cells within uterine tissues increased dramatically and the increment of mast cell density continued up to 32 weeks-age. After then, uterine glandular tissue degenerated gradually and density of uterine mast cell decreased. Uterine mast cells were mainly found in the myometrium and they were closely associated with smooth muscle cells, fibroblasts, and collagens, which contents were changed according to the uterine development in the myometrium. These results suggest that uterine mast cells could be involved in myometrial contractions mediated by smooth muscle cells and tissue reconstitution or remodeling during estrous cycle and parturition including the various immunological functions.

**Key words** : Mast cells, Uterus, Myometrium, Collagen.

요 약 : 비만세포는 세포질 내에 다양한 신호전달물질을 과립형태로 함유하고 있는 세포로써, 피부, 기도, 소화관 등의 점막과 결합조직에 주로 분포하고 있으며, 염증반응, 자기방어, 조직재생, 자가면역질환 등 다양한 생리적, 병리적 현상에 관여하고 있는 면역세포이다. 본 연구는 생쥐 연령별 자궁의 발달과 퇴행에 따른 자궁조직 내 비만세포의 분포와 밀도 변화를 조사함으로써, 생쥐 자궁에서 비만세포의 기능을 알아보고자 실시하였다. 자궁조직 내 비만세포는 발정주기가 시작되는 생후 6주 이전에는 매우 적은 수가 관찰되었으나, 생후 7주부터 자궁의 조직형태적 발달과 더불어 급격히 증가하기 시작하여 32주에 이르기까지 지속적으로 증가하였다. 그러나 생후 38주부터는 자궁조직의 퇴행과 더불어 비만세포의 밀도도 감소하였다. 비만세포는 자궁의 근층조직에서 주로 관찰되었으며, 주요 세포외기질인 교원섬유도 자궁의 발달, 비만세포의 밀도 증가와 더불어 그 함량이 증가하였다가 자궁의 퇴행과 함께 감소하였다. 전자현미경적 관찰에서 비만세포는 자궁 근층조직에서 평활근세포, 섬유모세포, 교원섬유와 근접하고 있는 형태로 관찰되었다. 이상의 연구 결과는 비만세포가 자궁에서의 면역기능에 중요한 역할을 할 뿐만 아니라, 분만, 생리주기에 따른 자궁조직의 재생 및 재구성, 그리고 평활근조직의 수축 등에도 관여할 수 있음을 시사하고 있다.

\* 교신저자: 전남 무안군 도립리 61, 목포대학교 생물학과, (우) 534-729, (전) +82-61-450-2348, E-mail: jkim@mokpo.ac.kr

## 서 론

비만세포는 세포질 내에 다양한 신호전달물질을 과립형태로 다량 포함하고 있는 세포로써, 신체의 여러 조직 특히 피부, 장, 기도 등의 결합조직 및 점막표면에 주로 분포하며, 혈관 및 말초신경과도 인접하고 있다(Puxeddu et al., 2003; Weber et al., 2003). 이런 분포상의 특징으로 인하여, 비만세포는 미생물이나 알레르기성 항원과 쉽게 접촉하게 되고, 그 결과 활성화된 비만세포는 수분 이내에 다양한 신호전달물질을 분비하여 알레르기성 염증반응을 유발하는 것으로 알려져 있다(Galli et al., 1999).

비만세포의 활성화는 알레르기성 항원뿐만 아니라 superoxides, 보체단백질, 신경펩타이드, 지질단백질 등 다양한 자극에 의해 유도되며, 활성화된 비만세포는 분비과립으로부터 히스타민, proteoglycans, serotonin, 여러 proteases와 일부 cytokines 및 chemokines들을 분비할 뿐만 아니라, 지질성 신호물질(prostaglandin-D2, leucotrienes), thromboxanes, nitrogen/oxygen radicals, cytokines, 몇몇 chemokines 등을 새로이 합성, 분비함으로써 여러 조직에서 염증반응에 관여하고 있다(Krishnaswamy et al., 2006).

전통적으로 비만세포는 IgE 수용체인 FcεRI을 통한 알레르기성 염증반응의 주요 원인 세포로 알려지게 됨으로써, 그 유용성에 대해서는 오랫동안 의문이었으나, 최근 여러 연구에서 비만세포는 자기방어적 내재면역 및 적응면역경로에서 (Mekori & Metcalfe, 2000; Metz & Maurer, 2007), 또한 상처회복, fibrosis, 암 및 자가면역질환 등에도 관여하는 것으로 알려지면서 그 역할과 중요성이 점차로 대두되고 있다(Benoist & Mathis, 2002; Galli & Tsai, 2008).

비만세포의 전구세포는 골수의 조혈모세포로부터 발생하여, 혈류를 통해 조직으로 이동한 후, 각 조직에서 농도와 종류가 다른 cytokine들에 의해 증식, 분화함으로써, 각 조직마다 비만세포의 숫자, 분포, 표현형이 다른 heterogeneity를 보이게 된다. 특히 stem cell factor(SCF)와 비만세포막에 존재하는 그 수용체인 c-kit 간의 상호작용은 비만세포의 발생과 생존에 중요한 요인으로 작용하고 있으며(Vliagoftis et al., 1997), 더불어 interleukin(IL)-3, IL-2, IL-4, IL-9, IL-18, monocyte chemoattractant protein(MCP)-1, RANTES, nerve growth factor(NGF)이 관여하여 각 조직, 나아가 각 조직의 부위에 따라 서로 다른 비만세포의 heterogeneity를 보인다

(Sasaki et al., 2005; Marone et al., 2005; Metcalfe et al., 1997). 그리고 비만세포의 heterogeneity는 비만세포가 특정 조직부위에서 독특한 생리학적, 면역학적 반응을 나타내게 되는 원인이 되고 있다(Krishnaswamy et al., 2006).

비만세포가 자궁에 존재한다는 사실은 오래전 사람을 대상으로 한 연구에서 확인되었으나(McKay, 1950; Rumbolz & Greene, 1957), 자세한 분포와 자궁에서의 기능에 대해서는 여전히 불분명한 상황이었으며, 최근에 이르러서야 guinea pig (Bytautiene et al., 2008)와 사람(Garfield et al., 2006)의 임신기와 비임신기에서의 비만세포의 분포를 자세히 조사함으로써 조금씩 그 기능이 규명되고 있는 형편이다. 이에 본 연구자들은 생쥐를 대상으로 생후부터 노화기까지 일생에 걸쳐 자궁내 비만세포의 분포를 조사하여 개체 발생과 비만세포 발생과의 상관관계를 이해하고, 더불어 결합조직내 섬유모세포와 교원섬유, 그리고 평활근세포의 분포 관계를 조사함으로써, 자궁의 조직 구성에 있어서 비만세포의 역할을 이해하고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 실험 동물

실험에 사용한 동물은 생후 2~60주된 ICR 생쥐 암컷이었으며(다물사이언스), 연령별 실험군당 7마리를 사용하였다. 생후 2~6주까지는 성주기를 판별하지 않고 사용하였으며, 7주부터는 성주기검사를 통해 발정기로 확인된 개체만을 실험에 공시하였다.

### 2. 조직표본 제작 및 염색

조직표본 제작을 위해 생쥐의 자궁을 절취하여 중성포르말린(pH 7.4)에서 24~48시간 고정하였다. 자동침투기를 이용한 탈수, 투명, 침투 및 포매과정을 거쳐 파라핀 블록을 제작하였다. 조직블록을 회전형 박절기(Shandon, England)를 이용하여 4 μm 두께의 절편으로 만들어 60°C 슬라이드 건조기에서 1시간 정도 건조시킨 다음 xylene으로 파라핀을 제거하고, 알콜 단계를 거쳐 흡수시킨 후 hematoxylin-eosin 염색(H&E stain)을 실시하였다.

비만세포를 관찰하기 위해서 0.1% toluidine blue 용액(pH 0.5)으로 염색하였으며, 교원섬유는 Masson trichrome 염색을 실시하여 탈수 투명을 거쳐 permount로 봉입하였다. 자궁의 전체 단면 구조는 광학현미경(Olympus BX 50, Olympus

Optical Co., Ltd., Japan)×40으로 관찰하였으며, 비만세포는 ×200 상에서 관찰되는 비만세포의 숫자를 얻고, 화상분석을 통해 단위면적당(1 m<sup>2</sup>) 비만세포의 밀도를 산출하였다. 화상 분석에는 분석 소프트웨어인 Image-Pro Plus ver 3.01(Media Cyberbetis Inc. USA)를 이용하였다.

3. 투과전자현미경적 검사

투과전자현미경으로 관찰하기 위하여 자궁 조직을 절취한 즉시 4℃의 2.5% glutaraldehyde 고정액(0.1M sodium cacodylate buffer, pH 7.4)을 떨어뜨린 dental wax 판 위에 놓고서 1 mm의 크기로 세절한 후, 동일한 고정액에서(4℃) 2시간 전고정하였다. 이를 0.1M sodium cacodylate buffer로 세척한 후, 1% osmium tetroxide 용액(0.1M sodium cacodylate buffer, pH 7.4)에 옮겨 실온에서 2시간 후 고정하였다. 고정이 완료된 시료는 상승계열 알코올을 단계를 거쳐 탈수하였고, propylene oxide로 치환한 후 Epon 혼합액에 포매하여 36℃에서 1시간, 80℃에서 하룻밤 열중합하였다. 제작된 epon 블록은 ultramicrotome(Leica, Germany)으로 1 μm 두께의 semi-thin section을 만들어 toluidine blue로 염색하여 광학현미경으로 관찰하고, 60~80 nm의 thin section을 제작하여 uranyl acetate와 lead citrate로 이중 염색한 후 투과전자현미경(Hitachi, Hitachi 7100, Japan)으로 75 kV 하에서 관찰하였다.

4. 통계분석

자궁조직의 염색표본은 광학현미경을 이용하여 1 mm<sup>2</sup> 당 비만세포의 평균세포 수를 구하여 밀도로 표현하였고, 비만세포 평균밀도를 SPSS Win(Ver 10.0) 통계분석 프로그램을 이용하여 분석하여 각 값은 평균±표준편차로 나타났다. 연령별 자궁조직 내 비만세포 밀도의 변화를 조사하기 위하여 ANOVA(One-way analysis of variance) test를 실시하였고, 비만세포 밀도 변화를 독립 비교하기 위해 T-test를 실시하였다. 비만세포 밀도 변화에 대한 유의한 차이를 사후검정하기 위하여 Turkey 다중비교분석(post hoc multiple comparison)을 실시하였다. 유의도와 사후검정은 p 값이 0.05 이하일 때 통계학적으로 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 연령별 생쥐자궁의 조직형태학적 변화

생쥐 자궁의 형태 및 조직학적 구조 변화를 연령별로 조사한 결과(Fig. 1), 자궁의 외막, 근층, 내막의 형태가 주령이 증가함에 따라 점차로 발달되어가는 것을 관찰할 수 있었다. 2주에서 4주 된 어린 생쥐의 자궁은 가늘고 길어도 짧았으며, 자궁내막의 분비샘들도 발달되어 있지 않았다. 5주경에

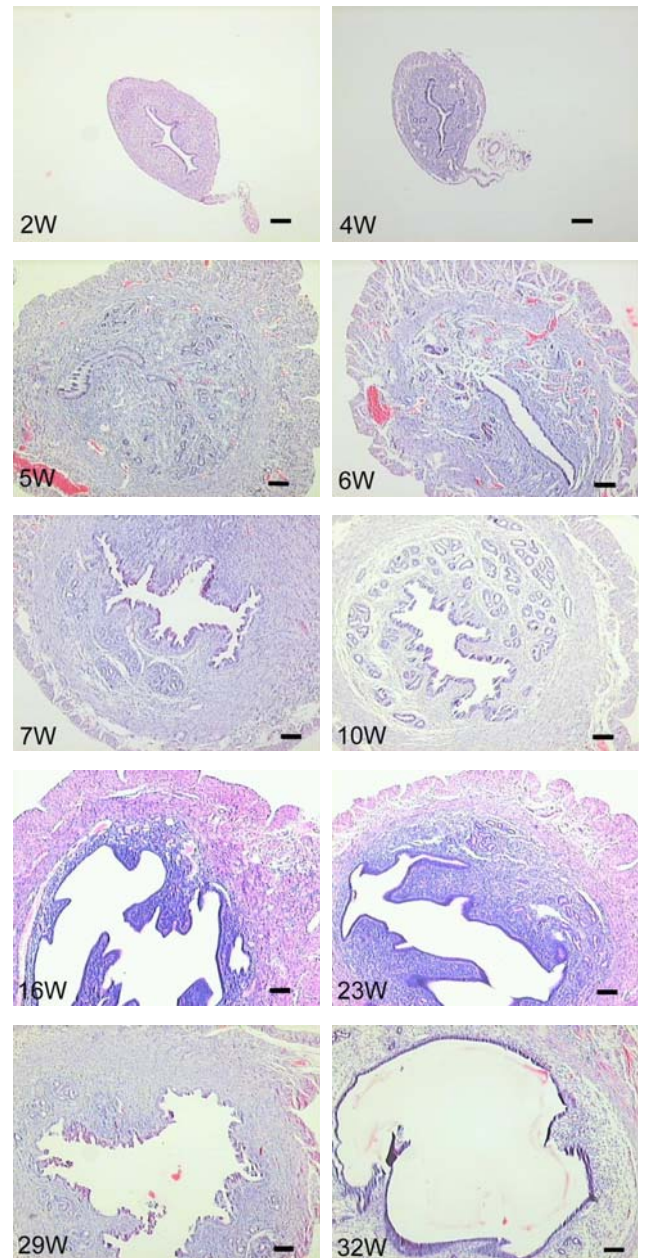


Fig. 1. Histological changes in the mouse uterus depending on the age (weeks). Hematoxylin & Eosin stain. × 40. Scale bars=100 μm.

는 4주에 비해 자궁의 크기가 현저히 증가하였으나, 여전히 자궁내막은 발달되어 있지 않았다. 6주에 이르러 내막의 발달이 관찰되기 시작하였으며, 이후에는 자궁의 크기와 내막 구조가 눈에 띄게 발달하였다. 즉, 생후 7주경부터는 자궁내막의 형태가 뚜렷하였고, 생후 10주에서 16주된 생쥐의 자궁에서 가장 잘 발달된 규칙적인 내막 구조를 관찰할 수 있었다. 한편, 생후 23주령부터는 발정주기가 관찰되지 않기도 하였으며, 특히 생후 29주된 생쥐의 자궁은 내막 분비샘의 발달이 저하되고, 자궁근층과 외막의 형태도 뚜렷하지 않는 등 노화현상이 관찰되었다. 32주의 노화된 생쥐의 자궁근층은 불규칙적으로 비후되어 자궁의 직경이 일정하지 않았고, 전체적으로는 자궁의 직경이 상당히 줄어들어 있었다. 그러나 노화된 쥐에서도 간혹 개체에 따라 발정주기가 지속되고, 자궁의 크기나 내막의 구조가 주기적인 변화를 보이는 경우도 있었다.

## 2. 연령별 생쥐 자궁조직 내 비만세포의 밀도 변화

Toluidine blue로 염색한 표본을 이용하여, 자궁조직내 비만세포의 밀도를 측정하기 위하여 광학현미경하에서 화상분석을 통해 1 mm<sup>2</sup>당 비만세포 평균수를 구하였다(Fig. 2). 비만세포는 주로 자궁근층에 분포되어 나타났고, 세포의 크기는 6~12 μm 정도로 다양하게 나타났고, 세포의 모양도 타원형, 원형, 방추형, 부정형 등으로 다양하였다(Fig. 3). 미성숙한 생쥐에서는 비만세포가 매우 드물게 나타났으나 성숙되어 갈수록 점차 증가하는 것으로 관찰되었다. 즉, 비만세포는 생후 2주에서도 관찰되었으나, 6마리 중 1마리에서만 모든 절편에서 1개씩 나타났고, 나머지 5마리에서는 나타나지 않았으며, 평균밀도는 1.7±1.4개/mm<sup>2</sup>로 분석되었다. 생후 3주에서는 6마리 중 2마리의 자궁조직에서 비만 세포가 각각 1개씩 나타났으나, 나머지 4마리에서는 한 개도 나타나지 않았으며, 평균밀도는 3.4±1.9개/mm<sup>2</sup>로 분석되었다. 생후 4주에서는 생후 3주와 같은 밀도를 보였으며, 생후 6주에서는 4.9±1.9개/mm<sup>2</sup>로 조금 증가하는 추세를 보이다가 생후 7주에서는 70.3±24.7개/mm<sup>2</sup>로 크게 증가되었으며, 10주에서는 202.5±109.9개/mm<sup>2</sup>, 생후 16주에서는 10주의 4배로 증가되어 861.9±285.8개/mm<sup>2</sup>로 크게 증가했으며, 23주에서는 1,808.2±523.9개/mm<sup>2</sup>로, 32주에서는 2,588.8±33.3개/mm<sup>2</sup>로 계속 증가되었다가 노화된 38주에서는 1,370.8±500.4개/mm<sup>2</sup>로 감소하기 시작하였으며, 이후 60주에 이르기까지 지속적으로 감소하였다. 결국 자궁의 조직형태학적 발달과 더불어 비만세포의 밀도도

유의성 있게 증가하였으며, 노화된 생쥐에서는 감소하였다. 사후검정을 위해 Turkey 다중비교분석을 실시한 결과, 생후 2주에서 10주까지의 관계는 통계학적으로 유의한 차이가 없었고, 16주와 38주간에도 유의성이 없었으나, 생후 16주, 23주, 32주, 38주, 40주에서는 앞선 실험군에 비해 유의적으로 증가하였다가 유의적으로 감소하였다(Table 1, Fig. 2).

## 3. 자궁조직 내 교원섬유의 관찰

연령별로 자궁조직 내 교원섬유를 Masson trichrome 염색을 통해 관찰한 결과, 청색으로 나타나는 교원섬유는 자궁 발달이 미약한 2주된 생쥐에서는 관찰되지 않았으며, 4주에 이르러 약간 관찰되었으며, 16주된 상태에서는 매우 짙게 염색되어 교원섬유가 풍부한 것으로 관찰되었다. 그러나 노화된 40주와 60주된 생쥐의 자궁조직에서는 교원섬유가 점차 열게 염색되는 것이 관찰되었다(Fig. 4).

## 4. 투과전자현미경적 관찰

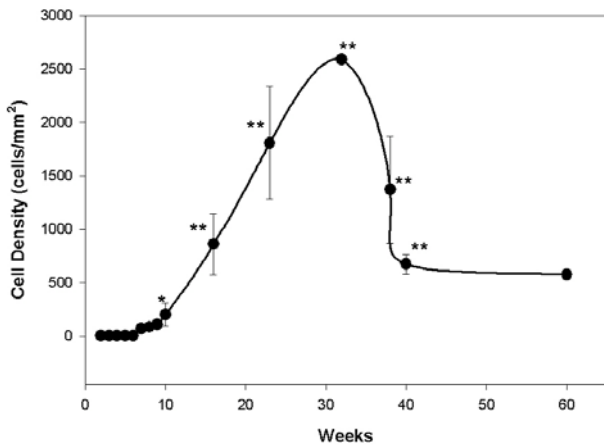
투과전자현미경으로 16주된 생쥐의 자궁조직 표본을 관

**Table 1. Comparison in the density(no. of cells/mm<sup>2</sup>) of uterine mast cells depending on the age**

Weeks	Density
2	1.7± 1.4
3	3.4± 1.9
4	3.4± 1.9
5	3.0± 1.8
6	4.9± 1.9
7	70.3± 24.7
8	86.0± 41.8
9	109.7± 29.2
10	*202.5±109.9
16	**861.9±285.8
23	**1,808.2±523.9
32	**2,588.8± 33.3
38	**1,370.8±500.4
40	**673.9± 91.2
60	577.7± 42.6

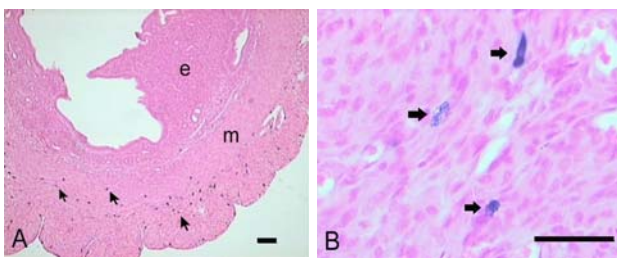
\* Significantly different from the previous group.

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ .



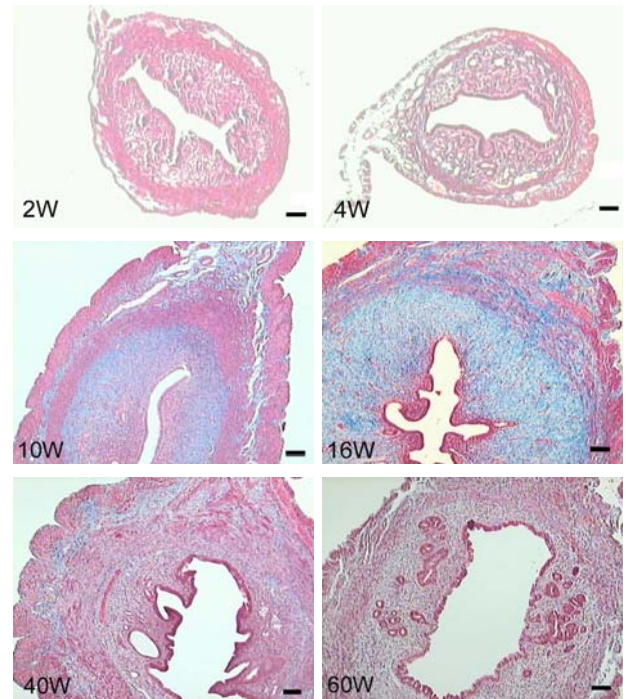
**Fig. 2.** Changes in the density of uterine mast cells depending on the age. The cells were stained with toluidine blue and counted under the light microscope.

\* Significantly different from the previous group.  
\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ .

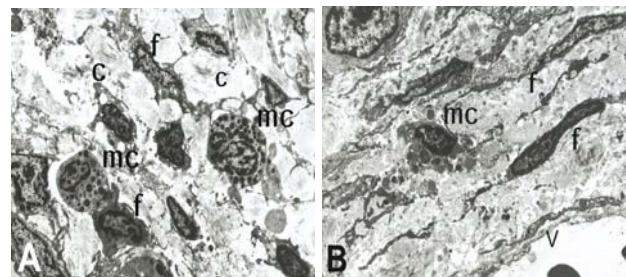


**Fig. 3.** Distribution of mast cell in 16 weeks-mouse uterus revealed by toluidine blue stain. A:  $\times 40$ , B:  $\times 400$ . e: endometrium, m; myometrium. Scale bars=100  $\mu\text{m}$  (A), 40  $\mu\text{m}$  (B).

찰한 결과, 비만세포의 핵은 중앙 또는 한쪽으로 약간 치우쳐 있으며, 균데균데 만곡이 있는 원형 또는 타원형이었다. 비만세포의 세포질 내에는 단위막으로 둘러싸인 전자밀도가 서로 다른 크고 작은 과립들로 채워져 있으며, 세포질 내 소기관들은 거의 관찰되지 않았다. 비만세포는 주로 결합조직의 교원섬유를 따라 분포하고, 항상 많은 수의 섬유모세포와 가까이 또는 거의 밀착되어 있었다(Fig. 5A). 섬유모세포의 세포질내에는 소수의 지방방울, 과립형 내형질세망, 골지복합체가 관찰되었으며, 세포는 가는 세사를 가지고 있으며, 긴 돌기들이 뻗어 나와 비만세포와 접촉하고 있는 것이 많이 관찰되었다(Fig. 5B).



**Fig. 4.** Changes of collagen content in mouse uterus depending on the age (weeks). Masson trichrome stain (blue),  $\times 40$ . Scale bars=100  $\mu\text{m}$ .



**Fig. 5.** Electron micrographs of 16 weeks-mouse uterine myometrium. (A) Mast cells (mc) contained many dense granules surrounded by unit membrane in their cytoplasm. (B) Mast cells came in close contact with fibroblasts. mc; mast cell, f: fibroblast, c: collagen fiber, v: blood vessel.

### 고찰

생쥐의 자궁은 연령이 증가함에 따라 길이도 길어지고 직경도 커졌으며, 조직형태학적으로 자궁의 외막, 근층, 내막도 점차로 발달되어가는 것을 관찰할 수 있었다. 이와 더불어 비만세포의 자궁조직 내 밀도도 증가하였다. 그러나 노화된 생쥐에서는 자궁조직의 형태적 퇴행과 더불어 비만세포의

밀도도 감소하는 경향을 나타내었다. Golden hamsters의 자궁조직에서 비만세포 수를 조사한 연구에서도 생후 3~9개월경에는 비만세포 수가 적었으나, 15~22개월의 노화된 개체에서는 비만세포 수가 크게 증가한 것으로 보고하였다(Rahima & Soderwall, 1977). 또한, 생쥐의 복막강에 관한 연구(Yong et al., 1977)에서도 비만세포의 밀도가 태아 때에는 희박하지만 개체가 성장함에 따라 점진적으로 증가한 것으로 보고하였는데 본 실험과 일치하였다. 본 실험에서 38주 이상된 생쥐에서는 오히려 비만세포의 밀도가 감소하는 경향을 나타내었다. 최근 발표된 Rios 등(2005)의 연구에서도 생쥐 누선에서 비만세포 수가 8개월에서 24개월까지는 증가되나, 32개월 때는 감소하는 것으로 보고하는 등 본 실험 결과와 마찬가지로 비만세포는 여러 조직에서 개체의 성장 및 노화와 더불어 밀도가 증가하였다가 감소하는 경향을 보이고 있다. 아울러 성숙한 비만세포가 결합된 W/W<sup>v</sup>와 SI/SI<sup>d</sup> 생쥐에서 염증반응 및 자기방어능력이 현저히 떨어지는 사실(Wershil, 2000; Galli & Tsai, 2008)은 결국 비만세포가 염증반응을 포함한 다양한 형태의 면역반응에 관여하고 있음을 반영하는 결과로써, 개체의 성장에 따른 면역기능의 활성화와 노화에 따른 면역기능의 저하에 비만세포가 관여할 수 있음을 시사하고 있다.

본 연구에서 비만세포는 생쥐의 자궁내막에는 거의 분포하지 않고 근층과 외막에 주로 분포하고 있는 것으로 관찰되었다. Salamonsen 등(1996)도 쥐의 자궁내막에는 비만세포가 거의 존재하지 않으며, 주로 자궁근층에서 발견되었다고 하였으며, Mori 등(1997b)은 사람의 자궁에서도 근층에 주로 분포한다고 보고한 것으로 보아 포유동물에서는 비만세포가 자궁 근층에 집중적으로 분포하는 것으로 판단된다. 전자현미경적 관찰(Fig. 5)과 교원섬유의 분포를 조사한 결과(Fig. 4)에 비취 볼 때, 자궁근층의 비만세포는 평활근세포 및 결합조직과 조직형태학적으로 매우 긴밀한 관계에 있음을 알 수 있다. 골수유래 비만세포의 전구세포는 각 조직에서 성장인자나 cytokines의 영향 하에서 분열과 분화를 통해 조직 내 비만세포로 성숙하게 되는데, 대표적인 비만세포 분화유도인자는 stem cell factor(SCF)이다(Zsebo et al., 1990). SCF는 자궁조직에 존재하며, 자궁근층의 평활근세포로부터 발현됨이 확인되었다(Mori et al., 1997a). 이는 비만세포가 평활근세포와 인접하여 분포하는 이유를 설명해 주고 있다.

자궁조직 내에 상당한 밀도로 존재하는 비만세포의 기능에 대해서는 아직 명확하지 않다. 그러나 활성화된 비만세포가 분비하는 단백질 분해효소인 tryptase(Ruoss et al., 1991), tumour necrosis factor- $\alpha$ (TNF $\alpha$ )(Sugarman et al., 1985), histamine(Jordana et al. 1988) 등은 모두 섬유모세포의 증식인자로 작용하는 것으로 알려져 있을 뿐만 아니라, tryptase(Krejci et al., 1992)와 TNF $\alpha$ (Dayer et al., 1985)는 세포외기질 성분들을 분해하는 것으로, 반면 histamine은 섬유모세포로부터 교원섬유의 생산을 유도하는 것으로 알려져 있다(Hatamochi et al., 1985). 또한, 비만세포가 분비하는 serotonin은 자궁 근층 평활근세포를 자극하여 교원섬유분해효소(collagenase)의 생산을 유도하는 것으로 알려져 있다(Jeffrey et al., 1991). 이런 사실들과 본 연구에서 확인된 바 다수의 비만세포가 자궁조직에서 평활근세포, 섬유모세포, 교원섬유와 함께 존재하고 있음을 상기할 때, 비만세포는 자궁조직에서 생리주기 동안에, 또한 분만 후, 자궁의 평활근조직 및 결합조직의 재생과 재구성에서 중요한 역할을 할 것으로 생각된다. 뿐만 아니라 최근에는 guinea pig(Bytautiene et al., 2008)와 사람(Garfield et al., 2006)의 자궁에서 비만세포는 정상분만 및 조산시 평활근의 수축을 유도함으로써, 자궁수축을 일으키는 원인으로 지목되는 등 비만세포의 자궁에서의 기능에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.

비만세포는 분포지역에 따라 그 종류와 밀도가 다른 heterogeneity를 보인다. 즉 설치류의 비만세포는 조직학적 분포, 크기, 분비과립의 성분에 따라 점막형 비만세포(mucosal mast cell)와 결합조직형 비만세포(connective tissue mast cell)로 구분되는데(Enerback, 1966), 사람에서는 이들이 각각 서로 다른 분비성분을 가지고(Irani & Schwartz, 1989; Irani et al., 1989) 자극에 대해 다르게 반응하는 것으로 알려지고 있다(Bradding et al., 1995). 따라서 자궁조직에서 비만세포의 기능을 보다 정확히 규명하기 위해서는 생리주기의 변화에 따른 자궁의 조직별 비만세포의 종류와 각각의 분포양상을 세밀히 조사하는 것이 필요할 것이다.

## 감사의 글

이 논문은 2006년 원광보건대학 연구비 지원에 의해서 연구되었음을 밝힙니다.

## 인용문헌

- Benoist C, Mathis D (2002) Mast cells in autoimmune disease. *Nature* 420:875-878.
- Bradding P, Okayama Y, Howarth PH, Church MK, Holgate ST (1995) Heterogeneity of human mast cells based on cytokine content. *J Immunol* 155:297-307.
- Bytautiene E, Vedernikov YP, Saade GR, Romero R, Garfield RE (2008) IgE-independent mast cell activation augments contractility of nonpregnant and pregnant guinea pig myometrium. *Int Arch Allergy Immunol* 147:140-146.
- Dayer JM, Beutler B, Cerami A (1985) Cachectin/tumor necrosis factor stimulates collagenase and prostaglandin E<sub>2</sub> production by human synovial cells and dermal fibroblasts. *J Exp Med* 162:2163-2168.
- Enerback L (1966) Mast cells in rat gastrointestinal mucosal effects of fixation. *Acta Path Microbiol Scand* 66: 289-302.
- Galli SJ, Maurer M, Lantz CS (1999) Mast cells as sentinels of innate immunity. *Current Opinion in Immunology* 11:53-59.
- Galli SJ, Tsai M (2008) Mast cells: Versatile regulators of inflammation, tissue remodeling, host defense and homeostasis. *J Dermatol Sci* 49:7-19.
- Garfield RE, Irani AM, Schwartz LB, Bytautiene E, Romero R (2006) Structural and functional comparison of mast cells in the pregnant versus nonpregnant human uterus. *Am J Obstet Gynecol* 194:261-267.
- Hatamochi A, Fujiwara K, Ueki H (1985) Effects of histamine on collagen synthesis by cultured fibroblasts derived from Guinea pig skin. *Arc Dermatol Res* 277:60-64.
- Irani AA, Bradford TR, Kepley CL (1989) Detection of MCT and MCTC types of human mast cells by immunohistochemistry using new monoclonal anti-tryptase and anti-chymase antibodies. *J Histochem Cytochem* 37: 1509-1515.
- Irani AA, Schwartz LB (1989) Mast cell heterogeneity. *Clin Exp Allergy* 19:143-155.
- Jeffrey JJ, Ehlich LS, Roswit WT (1991) Serotonin: an inducer of collagenase in myometrial smooth muscle cells. *J Cell Physiol* 146:399-406.
- Jordana M, Befus AD, Newhouse MT, Bienenstock J, Gauldie J (1988) Effect of histamine on proliferation of normal human adult lung fibroblasts. *Thorax* 43:552-558.
- Krejci NC, Knapp DM, Rudd RJ, Bauer EA, McGurire J (1992) Dermal mast cell granules bind interstitial procollagenase and collagenase. *J Invest Dermatol* 98:748-752.
- Krishnaswamy G, Ajitawi O, Chi DS (2006) The human mast cell: an overview. *Methods Mol Biol* 315:13-34.
- Marone G, Triggiani M, Genovese A, Paulis AD (2005) Role of human mast cells and basophils in bronchial asthma. *Adv Immunol* 88:97-160.
- McKay DG (1950) Metachromasia in the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 50:875-882.
- Mekori YA, Metcalfe DD (2000) Mast cells in innate immunity. *Immunological Reviews* 173:131-140.
- Metcalfe DD, Baram D, Mekori YA (1997) Mast cells. *Physiol Rev* 77:1033-1079.
- Metz M, Maurer M (2007) Mast cells key effector cells in immune responses. *Trends Immunol* 28:238-241.
- Mori A, Nakayama K, Suzuki J, Nikaido T, Isobe M, Fujii S (1997a) Analysis of stem cell factor mast cell proliferation in the human myometrium. *Mol Hum Reprod* 3:411-418.
- Mori A, Zhai YL, Toki T, Nikaido T, Fujii S (1997b) Distribution and heterogeneity of mast cells in the human uterus. *Hum Reprod* 12:368-372.
- Puxeddu I, Piliponsky AM, Bachelet I, Levi-Schaffer F (2003) Mast cells in allergy and beyond. *Int J Biochem Cell Biol Dec* 35:1601-1607.
- Rahima Ali, Soderwall AL (1977) Mast cells in uteri of pregnant young and senescent female golden hamsters. *Biol Reprod* 17:523-526.
- Rios JD, Horikawa Y, Chen LL, Kublin CL, Hodges RR, Dartt DA, Zoukhri D (2005) Age-dependent alterations

- in mouse exorbital lacrimal gland structure, innervation and secretory response. *Exp Eye Res* 80:477-491.
- Rumbolz WL, Greene EG (1957) Observations on meta-chromatic granules in human endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 73:992-999.
- Ruoss SJ, Hartmann T, Caughey GH (1991) Mast cell tryptase is a mitogen for cultured fibroblasts. *J Clin Invest* 88:493-499.
- Salamonsen LA, Jeziorska M, Newlands GFJ, Dey SK, Woolley DE (1996) Evidence against a significant role for mast cells in blastocyst implantation in the rat and mouse. *Reprod Fertil* 8:1157-1164.
- Sasaki Y, Yoshimoto T, Maruyama H, Tegoshi T, Ohta N, Arizono N, Nakanishi K (2005) IL-18 with IL-2 protects against *Strongyloides venezuelensis* infection by activating mucosal mast cell-dependent type 2 innate immunity. *J Exp Med* 202:607-616.
- Sugarman BJ, Aggarwal BB, Hass PE, Figari IS, Palladino MA Jr, Shepard HM (1985) Recombinant human tumor necrosis factor-alpha: effects on proliferation of normal and transformed cells *in vitro*. *Science* 230:943-945.
- Vliagoftis H, Worobec AS, Metcalfe DD (1997) The protooncogene c-kit and c-kit ligand in human disease. *J Allergy Clin Immunol* 100:435-440.
- Weber A, Knop J, Maurer M (2003) Pattern analysis of human cutaneous mast cell populations by total body surface mapping. *Br J Dermatol* 148:224-228.
- Wershil BK (2000) Mast cell-deficient mice and intestinal biology. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 278:G343-348.
- Yong LC, Watkins SG, Wilhelm DL (1997) The mast cell: II. Distribution and maturation in the peritoneal cavity of the young rat. *Pathol* 9:211-232.
- Zsebo KM, Wypych J, McNiece IK (1990) Identification, purification, and biological characterization of hematopoietic stem cell factor from Buffalo rat liver-conditioned medium. *Cell* 63:195-201.
- 
- (received 10 October 2008, received in revised form 13 November 2008; accepted 12 November 2008)