

# 구리투여후 간장내 섬유아세포와 유사한 이행형 지방 저장세포의 출현율에 대한 조사연구

장 병 준\*·윤 화 중\*

## 서 론

최근에 공업화와 도시화가 진행되면서 이에 대한 부작용으로 환경의 파괴가 심화되고 인간과 동물은 이러한 주위환경의 오염으로 과거에는 생각조차 하지 못했던 홍역을 치르고 있는 셈이다. 특히 공장폐수 등에 의한 중금속의 하천오염은 심각한 정도에 이르고 있다.

이중 구리 화합물은 농업 및 공업용으로 널리 사용되어 오고 있는데 농업용으로는 살균제를 비롯한 각종 농약의 개발에 이용되고 있으며 공업용으로는 각종 식품 및 사료첨가제, 매염제, 도료, 석유정제, 전기시설 등 인류의 문화생활에 필수불가결한 것으로 되어 있다. 또 구리는 생체내에서 미량원소로 존재하면서 산화환원효소의 조효소로서 중요한 역할을 하고 철분의 장내흡수와 혈장 및 조직으로서의 이동을 도와주고 hemoglobin의 형성에도 필요한 것이다. 그러나 구리화합물에 사람이나 가축이 오랫동안 노출되면 심각한 중독현상이 발생되는데 기축중에서는 특히 면양이 감수성이 높은 것으로 보고되어 있다. 만성적으로 구리에 중독된 동물은 특히 간장에 구리가 축적되어 간장의 렌즈핵변성(lenticular degeneration)을 일으키는데 이것을 Wilson씨 병이라고도 부른다. 또 간세포는 조면내형질세망, mitochondria 등 여러 소기관에 변성변화가 나타나는 것으로 보고되어 있다.<sup>1, 38, 16)</sup>

저자들은 각종 가축에 나타나는 구리중독현상을 이해하는데 도움이 될 것으로 생각하여 실험동물에 구리를 투여한 후 지금까지 크게 주목하지 않았던 간장의 지방저장세포에 대한 미세구조를 관찰하여 세포의

형태변화에 대한 특징을 보고하는 바이다.

## 재료 및 방법

체중 200gm 내외의 건강한 Sprague-Dawley계 랫트를 사용하여 각 군별로 1주, 4주 및 8주동안 생리식염수에 희석시킨 황산동( $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ )을 매일 1회씩 반복하여 10mg씩 복강내에 투여하였다. 대조군은 8주동안 생리식염수만 동량을 복강내에 주사하였다.

투여가 완료된 실험동물은 ether 마취하에 간조직을 적출한 다음 일반적인 전자현미경 표본제작과정인 paraformaldehyde-glutaraldehyde 전고정,  $OsO_4$  후고정, ethanol 탈수, Epon 포매 등의 과정을 거쳐 Ultracut E형 초박절편기로 70nm의 초박절편을 만들어 uranyl acetate-lead citrate 이중염색과정을 거쳐 JEM 1200 EX II 전자현미경으로 관찰하였다. 절단면상에 나타난 지방저장세포의 총 단면적에서 지방소적이 차지하고 있는 단면적을 백분율로 나타내어 구리투여에 따른 각 군별 차이를 비교하였는데 각 군별로 100개 이상의 세포를 무작위로 관찰하였다. 형태계측학적인 관찰로는 전자현미경 사진에 나타난 단면에 가로 세로 2mm의 투명한 격자 방안지를 올려놓고 가로와 세로의 선이 만나는 점이 존재하는 수를 계수하였다.

## 결과 및 고찰

구리를 투여하지 않은 대조군에서 지방저장세포는 세포질내에 다수의 큰 지방소적을 함유하고 있는 전형적인 모습을 나타내고 있는 것이 대부분을 차지하였다 (Fig. 1). 이중 세포총 단면적에서 지방소적이 차지하

\* 건국대학교 수의학과

는 면적이 20% 이상인 세포는 68% 였고, 5~20%를 차지하고 있는 세포는 27%, 5% 미만을 차지하고 있는 세포는 5%에 불과하였다.

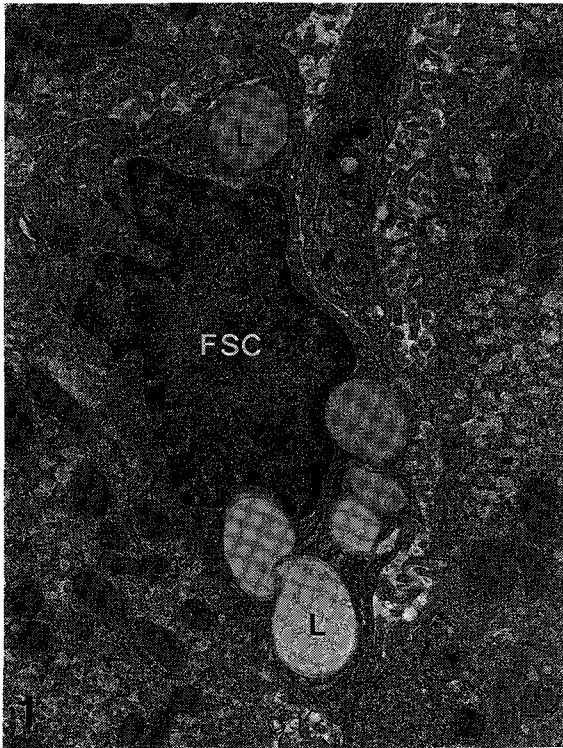
구리를 투여한 군에서는 대조군에서 보다 지방소적이 점차로 감소하는 양상을 보여주었다. 구리를 1주간 투여한 군에서는 지방소적의 면적이 세포단면적의 20% 이상을 차지하는 세포가 49%, 5~20%를 차지하는 세포가 37%, 5% 미만을 차지하는 세포가 14%를 각각 나타내었다. 4주간 투여한 군에서는 지방소적이 세포 총단면적의 20% 이상인 세포가 23%, 5~20%를 차지하고 있는 세포가 35%, 5% 미만인 경우는 42%

로 각각 나타났다. 8주간 투여한 군에서는 지방소적의 면적이 20% 이상인 세포가 11%, 5~20%를 차지하고 있는 세포가 13%, 5% 미만인 세포는 76%로 나타나서(이상 Table 1) 구리 투여기간이 길어짐에 따라 지방저장세포내의 지방적은 현저히 감소하였다. 또 구리 투여기간이 길어질수록 조면내형질세망의 소조가 심하게 확장되고 세포질 주변부에 교원섬유속이 증가하여 마치 섬유아세포와 유사한 형태로 변형되는 세포가 출현되었다(Fig 2).

지방저장세포는 오랫동안 간장내의 탐식세포인 Kupffer 세포와 같은 것으로 알려져 왔으나 1950년 Ito에

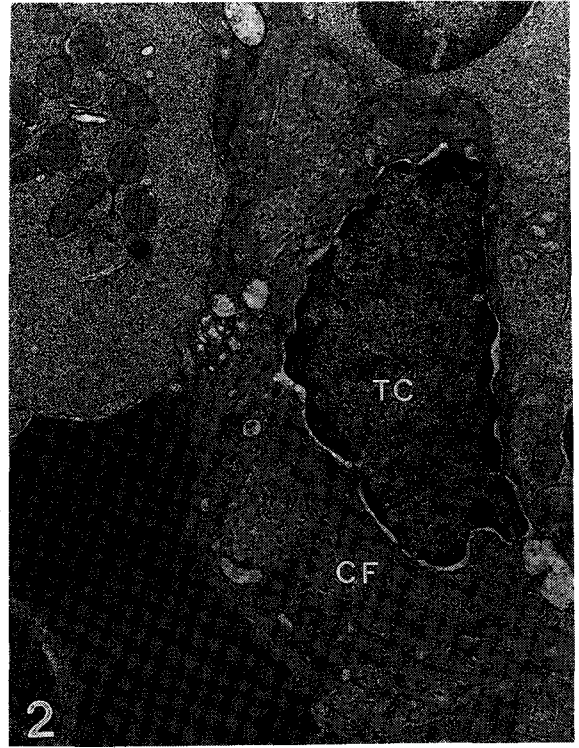
**Table 1.** 대조군과 구리투여군에서 지방저장세포내 지방소적이 차지하는 면적(%)

지 방 소적이 차지하는 면적	군 별	대조군	1주 투여군	4주 투여군	8주 투여군
20%이상		68	49	23	11
5~20%		27	37	35	13
5%미만		5	14	42	76



**Fig 1.** 전형적인 지방저장세포의 형태(대조군) X 11,000

FSC : fat storing cell L : lipid droplet



**Fig 2.** 이행형의 지방저장세포의 형태(구리 8주 투여군) X 11,000

TC : transitional fat storing cell CF : collagen fibril

의해 이 세포의 정체가 밝혀지기 시작한 이래 그 기능에 대해서 많은 연구가 진행되어왔다. 지금까지 밝혀진 중요한 것들을 보면 이 세포는 세포질내에 지방소적을 다량 함유하고 있을 뿐만아니라 지용성 vitamin인 vitamin A를 지방소적내에 함께 저장하고 있어서 지용성 vitamin의 저장장소로 알려졌다<sup>6, 17, 18~20, 21~24</sup> 또 간장이 여러가지 요인에 의해 손상을 받으면 이 세포에서 collagen 및 여러종류의 세포간 기질을 만들어 간장의 섬유화에 중요한 작용을 하는 것으로 알려져 있다.<sup>2, 4, 5, 9, 11, 14, 15, 17</sup>

Mak 등<sup>16</sup>은 alcohol을 투여한 실험동물에서 지방저장세포의 형태변화를 보고하고 세포 중단면적에서 지방소적의 면적이 20% 미만인 세포를 이행형의 세포(transition cell)라고 불렀다. 본 연구에서도 구리 투여에 의해 이행형의 지방저장세포의 수가 증가되어가고 있음을 볼 수 있어서 간조직에 손상을 가져오는 물질들은 지방저장세포의 변형을 가져오는 것으로 생각할 수 있다.

구리의 투여에 의해 지방저장세포에서 지방소적이 감소되는 기전은 과량의 구리가 vitamin A의 농도를 저하시키는 작용을 한다는 몇몇 보고와 관련하여 생각해 볼 수 있다. 즉, 구리가 간장에 축적되면 지방저장세포에 존재하는 vitamin A를 방출시키고 결국 vitamin A를 함유하고 있던 지방소적도 줄어드는 것이다. 이에 따라 지방소적을 거의 함유하고 있지 않은 이 세포는 조면내형질세포의 뚜렷한 확장과 함께 collagen 등의 세포간질을 분비하기 시작하고 그 형태도 세포간질을 분비하는 결합조직세포인 섬유아세포와 유사하게 변해가게 된다.

## 결 론

간장의 섬유화에 미치는 구리의 영향을 규명하기 위해 Sprague-Dawley계 랫트에 군별로 각각 1, 4, 8 주동안 황산동을 체중 kg당 10mg 씩 복강내에 반복투여하고 간소엽내에서 섬유아세포와 유사한 이행형의 지방저장세포(세포층 단면적에서 지방소적이 차지하는 면적이 20% 미만인 세포)의 출현율을 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 대조군에서는 지방저장세포의 총수에서 이행형의 세포가 32%를 차지하고 있었다.

2. 구리투여군에서는 이행형의 지방저장세포의 출현율이 증가하여 1주투여군에서 51%, 4주 투여군에서

77%, 8주 투여군에서 89%로 각각 나타났다.

## 참 고 문 헌

1. Barka, T., Scheuer, P.T. and Popper, H. : Structural changes of liver cells in copper intoxication. Arch. Path. (1964) 78 : 331~349.
2. Friendman, S.L., Roll, F.J., Boyles, J. and Bissell, M. : Hepatic lipocytes ; The principal collagen-producing cells of normal rat liver. Oroc. Natl. Acad. Sci. (1985) 82 : 8681~8685.
3. Goonerate, S.R., Howell, J.Mcc. and Cook, R.D. : An ultrastructural and morphometric study of the liver of normal and copper-poisoned sheep. Am. J. Pathol. (1980) 99 : 429~450.
4. Gressner, A.M. and Haarmann, R. : Effect of n-butyrate on the synthesis of sulfated glycosaminoglycans and hyaluronate by rat liver fat storing cells. Biochim Pharmacol. (1988) 19 : 3771~3776.
5. Gressner, A.M. and Haarmann, R. : Hyaluronic acid synthesis and secretion by rat liver fat storing cells in culture. Biochem Biophys Res Commun. (1988) 151(1) : 222~229.
6. Hendriks, H.F.J., Brouwer A. and Knook, D. L. : The role of hepatic fat storing cells in retinoid metabolism. Hepatology. (1987) 7(6) : 1368~1371.
7. Hendriks H.F.J., Verhoofstad W.A.M.M., Brouwer A., DeLeeuw A.M. and Kook, D.L. : Perisinusoidal fat-storing cells are the main vitamin A storage sites in rat liver. Exp Cell Res. (1985) 160 : 138~149.
8. Ismael, J., Gopinath, C. and Howell, J. M. : Experimental chronic copper toxicity in sheep ; Histological and histochemical changes during the development of the lesions in the liver. Res. Vet. Sci. (1971) 12 : 358~366.
9. Kent, G., Gay, S., Inouye, T., Bahu, R., Minick, O.T. and Popper, H. : Vitamin A containing lipocytes and formation of type III collagen in liver injury. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. (1976) 73(10) : 3719~3722.
10. Mak, K.M., Loe, M.A., Liever, C.S. Alcho-

- lic liver injury in baboons ; Transformation of lipocytes to transitional cells. *Gastroenterology*. (1984) 87 : 188~200.
11. McGee, J.O'D. and Patrick, R.S. : The role of perisinusoidal cells in hepatic fibrogenesis ; An electron microscopic study of acute carbon tetrachloride liver injury. *Lab. Invest.* (1972) 26(4) : 429~440.
  12. Moore, T. : Vitamin A and copper. *Am. J. Clin. Nutr.* (1969) 22(8) : 1017~1018.
  13. Moore, T., Sharman, I.M., Todd, J.R. and Thompson, R.H. : Copper and vitamin A concentrations in the blood of normal and Cu-poisoned sheep. *Br. J. Nutr.* (1972) 28 : 23~30.
  14. Schafer, S., Zerbe, O. and Gressner, A.M. : The synthesis of proteoglycans in fat storing cells of rat liver. *Hepatology*. (1987) 7(4) : 680~687.
  15. Shiratori, Y., Ichida, T., Geerts, A. and Wisse, E. : Modulation of collagen synthesis by fat storing cells, isolated from CCl<sub>4</sub> or vitamin A treated rats. *Dig. Dis. Sci.* (1987) 32(11) : 1281~1289.
  16. Sokol, R.J., Devereaux, M., Mierau, G.W., et al. Oxidant injury to hepatic mitochondrial lipid in rats with dietary copper overloaded ; Modification by vitamin E deficiency. *Gastroenterology*. (1990) 99 : 1061~1071.
  17. Takahara, T., Kojima, T., Miyabayashi, C., Inoue, K., Sasaki, H., Muragaki, Y. and Ooshima, A. : Collagen production in fat-storing cells after carbon tetrachloride intoxication in the rat ; Immunoelectron microscopic observation of type I, type III collagens, and prolyl hydroxylase. *Lab. Invest.* (1988) 59(4) : 509~521.
  18. Takahashi, Y., Tsubouhi, H. and Kobayashi, K. : Effects of vitamin A administration upon Ito's fat-storing cells of the liver in the carp. *Arch. Histol. Jap.* (1978) 41(4) : 339~349.
  19. Tanuma, Y. : Occurrence of crystalloids in the sinusoidal endothelial cells of a crab-eating monkey liver. *Arch. Histol. Jap.* (1983) 46(4) : 523~531.
  20. Tanuma, Y. and Ito, T. : Electron microscope study on the hepatic sinusoidal wall and fat-storing cells in the bat. *Arch. Histol. Jap.* (1978) 41(1) : 1~39.
  21. Tanuma, Y. and Ito, T. : Electron microscope study on the hepatic sinusoidal wall of the liver of the crucian, *Carassius carassius*, with special remarks on the fat-storing cell. *Arch. Histol. Jap.* (1980) 43(3) : 241~263.
  22. Wake, K. : "Sternzellen" in the liver ; Perisinusoidal cells with special reference to storage of vitamin A. *Am. J. Anat.* (1971) 132 : 429~462.
  23. Wake, K. : Perisinusoidal stellate cells (fat-storing cells, interstitial cells, lipocytes), their related structure in and around the liver sinusoids, and vitamin A storing cells in extrahepatic organs. *Intern. Rev. Cytol.* (1980) 66 : 303~353.
  24. Wake, K., Motomatsu, K. and Senoo, H. : Stellate cells storing retinol in the liver of adult lamprey, *Lampetra japonica*. *Cell. Tissue. Res.* (1987) 249 : 289~299.

# Survey on the Appearance Rate of Fibroblast-Like Transitional Fat Storing Cells by Copper Administration in the Liver

Byoung-joon Jang and Hwa-joong Yoon

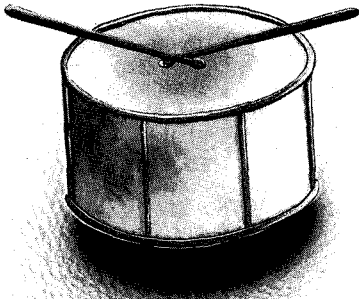
Department of Veterinary Medicine, Kon-Kuk University

## Abstract

This study was undertaken in order to investigate the effect of copper on the fibrosis of liver. Sprague-Dawley rats were administered intraperitoneally with copper sulfate (10mg/kg B.W.) for 1, 4 and 8 weeks according to the group respectively. Appearance rate of fibroblast-like transitional fat storing cells (which have lipid droplets less than 20% per total area of cell) in the liver lobule was as follows ;

1. Transigitional cells occupied 32% of total number of fat storing cells in control group.
2. In copper treated group, number of transitional fat storing cells were increased, thereby this type of cells occupied 51% in 1 week treated group, 77% in 4 weeks treated group, 89% in 8 weeks treated group respectively.

## “Veterinarian Oath”



“인생의 활력을 찾는 수의사”

장엄한 행진곡  
“콰이강의 다리”가  
가슴을 두드립니다

그리고 나는 말합니다.  
“나는 동물을 고통으로부터 해방시키는 수의사  
임으로 안티펜을 처방한다”고.....



수의사의 권위와 품위를 존중하는  
주식 **과학축산**  
수신자부담 080-023-2361  
전화서비스

