

Imuran이 흰쥐 태자의 흉선발육에 미치는 영향

Effects of Imuran on the Development of Thymus in the Rat Fetuses

서울대학교 의과대학 해부학교실

이광호 · 차중익 · 조사선 · 문용자 · 장가용

서 론

Imuran은 본래 암을 치료하기 위한 화학요법제로 개발되었으나(Hichings, 1959) 최근 동종이식(homotransplantation) 또는 자기면역병(autoimmune disease)등의 치료에 면역억제제(immunosuppressive drugs) (Berenbaum, 1967)로서 자주 사용됨에 따라 이에 수반되는 여러가지 부작용의 문제가 대두되게 되었다(Eduardo, 1970; Daniel, 1972; Jones, 1974; Philip, 1975).

특히 Human Kidney Transplant Registry(1970)에서는 임신중 Imuran투여를 받은 환자 29명 가운데 7명이 자연유산이 되었다고 보고했으며 Colorado대학(1971)에서는 임신중 Imuran투여를 받은 환자 10명 가운데 2명은 미숙아(premature baby)를 낳아서 초자막병(hyaline membrane disease)으로 죽었으며 4명은 폐동맥관협착증(pulmonary valvular stenosis), 일시적인 부신 부전증(adrenal insufficiency) 혹은 호흡곤란증(respiratory distress syndrome)이 있는 아이를 낳았다는 보고가 있다.

이와같이 임신중인 환자에게 Imuran을 투여해야 할 경우 태아에 미치는 영향을 고려하지 않을 수 없으므로 많은 연구자들은 동물을 사용한 실험기형적인 연구를 통하여 Imuran이 태자에 미치는 영향을 추궁하였다(Thiersch, 1954, 1957, 1962; Githens, 1965; Colorado, 1967; Rosenkrantz, 1967). 그러나 이들 연구의 대부분은 태자의 외형적 기형의 유무를 관찰하는데 그쳤을 뿐 태자의 각장기의 발육 내지는 조직학적 구조에 미치는 영향에 대하여는 별로 조사된 바가 없다.

따라서 저자들은 Imuran이 분화중에 있는 태자의 장기에 미치는 영향을 규명하기 위한 연구의 일환으로 발생중에 있는 흰쥐 태자의 흉선 및 입파조직에 미치는 영향을 관찰하여 보고하는 바이다.

*본 논문의 경비는 1976년도 문교부 연구조성비로 충당되었음

〈1977년 5월 11日 接受〉

재료 및 방법

실험에 사용한 동물은 체중 200g 내외의 Sprague-Dawley계의 처녀 흰쥐이며 사료와 수분은 무제한 공급하였다. 교배방법은 자성(female)흰쥐의 발정기를 표준 질도말법으로 판단하여 웅성(male)흰쥐와 동거시키고 다음날 아침 질전(vaginal plug)이 확인되면 이때를 임신 제 0일로 하였다. 이들은 실험군과 대조군으로 대별하고 실험군은 다시 별표1과 같이 6개군으로 나누어 임신 제 4-5일, 제 8-9일 및 제 12-13일에 Imuran을 체중 kg당 5mg 또는 15mg씩을 매일 경구투여하였다.

이와같이 처리한 각 군의 동물은 임신 제 20일, 생

Table 1. Experimental groups classified by the date of administration in pregnancy and doses of imuran

Group	Date of administration in pregnancy	Dose (mg/kg)
1	4-5th	5
2	"	15
3	7-8th	5
4	"	15
5	12-13th	5
6	"	15

Table 2. Body and organ weights measured on the 20th day of gestation

Group	Body weight(g)	Thymus (mg)	Spleen (mg)
1	3.16±0.25	5.33±0.58	4.33±0.58
2	3.75±0.21	6.00±2.10	3.67±1.40
3	3.94±0.32	6.25±2.01	3.47±1.19
4	3.71±0.29	6.56±2.07	4.11±1.45
5	3.92±0.33	8.00±0.71	4.50±1.38
6	3.76±0.27	7.33±1.03	3.40±0.89
Control	4.35±0.92	9.50±2.07	6.20±1.64

8
610
Seb
18(2)

후 1주 및 2주에 체중을 측정 한 다음 사산이나 기형의 유무를 관찰하였다. 그리고 각 동물에서 흉선, 비장 및 임파절을 떼어내어 무게를 측정 한 다음 10% neutral formalin에 고정하고 통상방법에 따라 paraffin 포매물하여 6 μ 두께의 연속절편을 만들어 Methyl Green-Pyronin, Periodic Acid Schiff, Toluidine Blue, Hematoxylin-Eosin 및 Silver 염색을 하여 대조군과 비교관찰하였다.

성 적

1. 육안적 소견

1) 태자의 체중

각 군의 태자의 체중은 별표2에 표시하였는데 대조군의 평균은 4.35g이었으며 실험군의 평균은 3.16g (group 1)에서부터 3.94g(group 3)에 달했다. 대조군에 비해 실험군이 전반적으로 체중의 감소를 나타냈지만 발육이 정상이하라고 인정할만한 태자는 거의 없었고 각 군간의 차이도 거의 없었다. (정상이하의 기준은 대조군의 평균치보다 표준편차의 2배 이상 떨어진 것으로 하였다.)

2) 흉선과 비장의 무게

각 장기의 무게는 별표2에 표시하였는데 흉선의 경우에는 대조군의 평균이 9.50g이었고 실험군의 평균은 5.33g(group 1)에서부터 8g(group 6)에 달했다. 비장의 경우에는 대조군의 평균이 6.2g이었고 실험군의 평균은 3.4g(group 6)에서부터 4.5g(group 5)에 달했다.

각 장기의 무게가 정상이하인 태자의 백분율을 각군별로 별표3에 표시하였는데 흉선의 경우에는 임신 제 4-5일 또는 8-9일에 투여한 군에서 더욱 심한 발육의 저하를 나타내었고 비장의 경우에는 각 군별 차이

를 볼 수 없었는데 1군에서만 발육이 저하된 태자를 전혀 본 수 없었다.

3) 태자의 수

태자의 수는 별표4에 표시하였는데 대조군의 평균은 8.75마리였고 실험군의 평균은 7.4마리 (group 3)로부터 10.5마리 (group 4)에 달해서 실험군과 대조군간에 차이가 없는 것을 나타내고 있으며 좌우 태반의 태자 수의 차이도 없었다.

4) 태자의 사산 및 기형

태자의 사산은 제1군에서 1마리, 제6군에서 2마리 이외에는 없었고 태자의 재흡수나 기형은 없었다.

2. 조직학적 소견

1) 흉선

Methyl Green-Pyronin염색에서 생후 2주의 흉선은 실험군이나 대조군 모두 분엽이 잘되어 있었고 피질과 수질의 구별이 뚜렷하였는데 특히 실험군에서는 흉선 세포의 핵이 Methyl Green에 대조군의 핵보다 약간 연하게 염색되므로 구별이 덜 뚜렷하였다. 생후 1주의 흉선은 실험군과 대조군이 모두 분엽이 생후 2주에서보다 덜 이루어져 있었고, 대조군의 흉선은 피질에 핵이 연하게 염색되는 세포들과 핵이 진하게 염색되는 세포들이 섞여있어서 피질과 수질의 구별이 비교적 명확한데 반해서, 실험군의 흉선은 피질에 핵이 비교적 연하게 염색되는 세포들만이 다수 존재하고 있기 때문에 피질과 수질의 구별이 덜 명확하게 나타났다. 임신 제 20일의 흉선에서는 실험군이나 대조군이 모두 피질과 수질의 구별이 어려웠으며 흉선세포는 핵이 흐리며 세포질이 붉게 염색되었다. 미성숙 흉선세포는 태자의 연령에 관계없이 실험군에서 대조군보다 다수 관찰되었지만 특히 임신 제 20일의 태자에서는 피질의 변연부에서 가장 많이 관찰되었다.

Silver염색에서는 대조군에 비해 실험군에서 세망섬유가 증가한 것이 관찰되었는데 수질에서 더욱 현저하였다.

Periodic Acid Schiff 염색에서는 생후 2주의 태자에서 대조군과 실험군이 모두 피질수질경계부에 PAS 양성세포가 나타났으나 숫적인 차이는 인정할 수 없었고 임신 제 20일이나 생후 1주의 태자에서는 PAS 양성세포가 나타나지 않았다.

또한 Methyl Green-Pyronin염색에서 실험군에서 비탄세포(mast cell)가 대조군에 비해 많이 나타났는데 이것은 생후 1주나 생후 2주의 태자에서보다 임신 제 20일의 태자에서 현저하였으며 분포는 주로 결합조직 근처에 많이 나타났으나 실질조직에서도 가끔 관찰되었다.

Table 3. Percentage of the fetuses with stunted organ

Organ \ Group	1	2	3	4	5	6
Thymus	33	50	67	33	0	0
Spleen	0	50	16.7	44.4	33	67

Table 4. Number of fetuses in the left and right placenta

Group	No. of fetuses						Control
	1	2	3	4	5	6	
Left	5.5	3.67	3.4	5.75	4.33	4.5	5.5
Right	4	3.67	4	4.75	3.67	4.5	3.25
Total	9.5	7.34	7.4	10.5	8	9	8.75

비만 세포는 진한 주황색으로 염색되었는데 Toluidine Blue 염색에서 보라색으로 나타나는 것과 똑같은 형태를 나타내었으며 실질조직에 있는 것보다 결합조직에 있는 비만세포가 좀 더 큰 경향을 보였다.

2) 임파절

Mythyl Green-Pyronin 염색에서 생후 2주에는 대조군에서 임파소절이 명확하게 나타나는데 반해서 실험군에서는 임파소절이 약간 나타나거나 혹은 아주 안 나타났으며 실험군의 임파절 피질에서 관찰되는 임파구의 크기가 대조군의 그것에 비해 약간 크면서 핵은 흐리게 염색되는 경향을 보였다. 생후 1주에는 실험군의 피질하부(paracortical area)에서 large pyroninophilic cell이 대조군에서보다 많이 관찰되었으며 임파구는 생후 2주의 경우와 마찬가지로 실험군에서 핵이 더 흐리게 염색되었다. 임신 제20일에는 대조군보다 실험군에서 임파구의 세포질이 진한 붉은색으로 염색되며 핵도 약간 붉게 염색되는 대형임파구가 많이 나타났다.

Silver 염색에서는 흉선과 마찬가지로 세망세포가 증가한 것이 수질쪽에서 많이 관찰되었다.

흉선에서와 마찬가지로 Methyl Green-Pyronin 염색에서 비만세포가 대조군에 비해 증가했는데 흉선에 비해 그 정도가 현저하였으며 결합조직과 피질하부 및 피질의 변연부에 주로 많이 분포하였다.

3) 비장

Methyl Green-Pyronin 염색에서 생후 2주의 경우에는 대조군과 실험군이 모두 백수(white pulp)와 적수(red pulp)의 구별이 명확하고 백수의 발달도 잘 되었으나 실험군이 대조군에 비해 백수의 크기가 작았으며 또한 동맥주위임파구초(periarterial lymphocyte sheath)의 임파구의 크기가 약간 크고 핵도 흐리게 염색되었다. 생후 1주에는 실험군과 대조군이 모두 생후 2주보다 백수의 발달이 덜 이루어져 있었으며 특히 실험군에서는 더욱 현저하였고 실험군에서 중형임파구 또는 대형임파구가 더 많이 나타나는 것은 생후 2주의 경우와 같았다. 임신 제 20일에는 실험군과 대조군이 모두 백수와 적수의 경계가 명확치 않았으며 실험군에서 조혈세포가 대조군에 비해 현저히 많이 나타났다.

Silver 염색에서는 대조군에서 백수에 세망세포의 증가가 나타났다.

비만세포는 흉선이나 임파절에서와 마찬가지로 비장에서 증가하였는데 백수에서 더욱 많이 나타나는 경향을 보였다.

흉선, 임파절 및 비장은 모두 6개 실험군에서 각 군간의 차이는 별로 관찰되지 않았으나 일반적으로 임신

제4-5일 및 제7-8일에 투여한 군이 제12-13일에 투여한 군보다 좀 더 심한 영향을 나타내었다.

고 찰

1. 육안적 소견

Rosenkrantz등(1970)은 임신중인 Swiss-Webster mice에게 azathioprine을 4~30mg/kg씩 투여한 실험에서 태자에 사산 혹은 발육지하 등이 상당수 나왔으며 녹골 융합이나 구개파열 등의 육안적 기형도 관찰되었다고 보고하고 있다. 그러나 본 실험에서는 비슷한 양의 약을 투여했는데도 Rosenkrantz등의 실험결과와 같은 육안적 기형이 안 나타난 것은 아마도 실험동물의 종(species)의 차이때문일 것으로 추측할 수 있다. 그리고 이러한 결과는 Thiersch(1962)가 azathioprine은 mercaptopurine과 달라서 흰쥐에서는 태자의 기형을 유발하지 않는다고 보고한 것과 일치하는 결과라고 볼 수 있다.

본 실험에서 태자의 흉선의 감소는 임신 제4-5일 혹은 제7-8일에 약을 투여한 군에서는 나타났으나 임신 제12-13일에 투여한 군에서는 없었고 비장의 무게의 감소는 6개의 실험군에서 모두 나타났다. 이것은 흉선이 태생학적으로 비장보다 조기발육이 이루어지기 때문인 것으로 생각된다.

2. 조직학적 소견

생후 1주 및 2주의 실험군 태자의 흉선에서 피질과 수질의 구별이 대조군에서보다 덜 명확하게 나타난 것은 Imuran이 임파조직의 발달을 지연시킨 결과로 해석되며 이것은 임신 제20일의 대조군의 태자 흉선에서 피질과 수질의 구별이 불분명한 것과 일치한다. 또한 미성숙 흉선세포가 피질에 많이 나타난 것은 흉선의 발달이 수질보다 피질이 먼저 이루어지기 때문인 것으로 생각된다.

생후 2주 태자의 임파절에서 임파소절이 실험군에서는 대조군과는 달리 형성되지 않은 것은 역시 Imuran이 임파조직의 발달을 지연시키기 때문으로 생각되며 임파절은 피질이 수질보다 늦게 형성된다는 사실과 연관시켜서 생각할 수 있다.

비장에서는 생후 1주와 2주에서 모두 실험군이 대조군보다 백수의 발달이 적수에 비해 덜 되었는데 이것은 Imuran의 임파조직 발달에 미친 영향때문으로 보이며 실험군에서 대조군보다 동맥주위임파구초(periarterial lymphocyte sheath)의 임파구가 약간 크며 핵이 흐리게 나타나는 것은 흉선의 발달이 지연됨에 따라 이

차적으로 흉선지배영역 (thymus dependent area)에 해당하는 동맥주위림파구조의 발달이 지연된 것으로 해석된다. 임신제 20일의 비장에서 실험군에 대조군보다 조절조직의 발달이 현저히 증가한 것은 조절조직이 림파조직보다 먼저 발달한다는 사실과 일치한다고 볼 수 있다.

이와같이 Imuran이 림파조직의 발육에 영향을 주는 사실은 개에서 Imuran투여가 림파소질의 위축을 일으킨다는 보고 (Starzl et al., 1964; Sokolowski & Olszewski, 1971)나 6-mercaptopurine이 림파계의 위축과 배아중심 (germinal center)의 퇴축변화 (involutive change)를 일으킨다는 보고 (Andre et al., 1962)와 대개 일치한다고 보여진다.

실험군의 흉선, 림파절 및 비장에서 전반적으로 미만세포가 증가한 사실은 정확한 원인을 추측하기가 어려우나 그 원인으로서는, 첫째는 생후 2주보다 임신 제 20일의 태자에서 미만세포가 더 많이 나타나는 것으로 보아 Imuran이 단순히 림파조직의 발육을 지연시킨 결과일 가능성이 있고 둘째는 미만세포가 흉선세포 (Csaba et al., 1962; Ginsburg, 1963; Ishizaka et al., 1976), 림파구 (Ginsburg & Sachs, 1963; Ginsburg & Lagunoff, 1967) 및 비장의 조절조직 (Cantino & Comoglio, 1967)에서 분화한다는 보고 등으로 미루어 보아 Imuran의 어떤 작용에 의해 흉선, 림파절 및 비장에서 림파구가 미만세포로 변형 (transformation)되었을 가능성을 생각할 수 있다. 이러한 가정은 흉선 림파절 및 비장에서 림파구와 미만세포의 중간 형태의 세포가 많이 발견되며 실질조직에서보다 결합조직 근처의 미만세포가 더 큰 경향이 있다는 점에서 그 가능성을 더욱 높여주고 있다.

흉선, 림파절 및 비장에서 세망섬유가 증가한 것은 태생학적으로 볼때 세망섬유가 림파구보다 먼저 생기며 (Hostetler & Ackerman, 1969), 본 실험에서 관찰한 바에 의하면 생후 2주에서보다 임신 제 20일의 태자에서 더 많이 나타나는 것을 볼 때에 Imuran이 림파조직의 발달을 지연시킨 결과로 해석할 수 있다.

이상의 결과를 종합해 보면 본 실험에서 사용한 Imuran의 투여량으로는 태자의 사산이나 외형적 기형을 유발하지는 않았지만 조직학적으로 볼 때에 전반적으로 림파조직의 발육의 지연을 초래한다고 볼 수 있으며 이러한 사실이 임신부에게도 적용이 될 수 있는지는 앞으로 좀 더 실험적 또는 임상적인 면밀한 관찰에 의하여 밝혀지리라 생각된다.

결 론

Imuran이 흰쥐 태자의 흉선발육에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 Sprague-Dawley계의 임신한 흰쥐에게 제4-5일, 제8-9일 및 12-13일에 Imuran을 각각 5mg/kg 또는 15mg/kg씩 경구투여한 후 임신 제 20일의 태자, 생후 1주 및 생후 2주에서 체중 및 사산이나 외형적인 기형의 유무를 조사한 후 흉선, 비장 및 림파절을 떼어 무게를 달고 조직처리를 하여 Methyl Green-Pyronin, Toluidine Blue, Periodic Acid Schiff, Hematoxylin-Eosin 및 Silver 염색을 하여 조직학적 관찰을 한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

실험군이 대조군에 비해서 :

1. 태자의 체중은 약간 감소하였으나 흉선과 비장의 무게는 현저히 감소하였다.
2. 흉선에서는 피질에 미성숙 흉선세포가 증가하였고 피질과 수질의 구별이 불명확하였다.
3. 림파절에는 림파소질의 발생이 지연되었으며 중형림파구나 대형림파구가 증가하였다.
4. 비장에는 동맥주위림파구조(periarterial lymphocyte sheath)의 안쪽 부위에 중형림파구나 대형림파구가 증가하였으며 백수(white pulp)의 크기가 감소하였다.
5. 흉선, 림파절 및 비장에 모두 미만세포 및 세망섬유가 증가하였다.
6. 실험군에서는 임신 제 4-5일 및 7-8일에 약을 투여받은 군이 12-13일에 투여받은 군보다 심한 영향을 받았다.

ABSTRACT

Effects of Imuran on the Development of Thymus in the Rat Fetuses

Kwang Ho Lee, Choong Ik Cha, Sa Sun Cho, Young Ja Moon, Ka Young Chang

Department of Anatomy, College of Medicine
Seoul National University

Pregnant Sprague-Dawley rats were given consecutive daily doses of azathioprine 5mg and 15mg/kg body weight on the 4-5th, 8-9th and 12-13th day of gestation respectively for the study of the effect of azathioprine on the development of fetal thymus and lymphatic organs of the rat.

Fetal body weights, external anomalies and fetal

death or resorptions were examined. Thymus, spleen and lymph node were studied histologically in the Methyl Green-Pyronin, PAS, H-E and Silver stains on the day of 20th of gestation and on the 1st and 2nd weeks of neonatal age after their weights were measured.

The results observed under ordinary microscope were as follows.

In comparison with control groups, experimental groups were:

1. Fetal body weights were decreased slightly, but the weights of thymus and spleen were decreased conspicuously.

2. In the thymus, the number of immature thymocytes were increased in the cortex, hence the contrast between cortex and medulla was obscure.

3. In the lymph node, the formation of lymphatic nodule is delayed, and medium-sized or large lymphocytes were increased in number diffusely.

4. In the spleen, the number of medium-sized and large lymphocytes were increased in the inner portion of periarterial lymphocyte sheath and the size of white pulp was decreased.

5. In the thymus, spleen and lymph node, mast cells increased in number and reticular fibers appeared more densely.

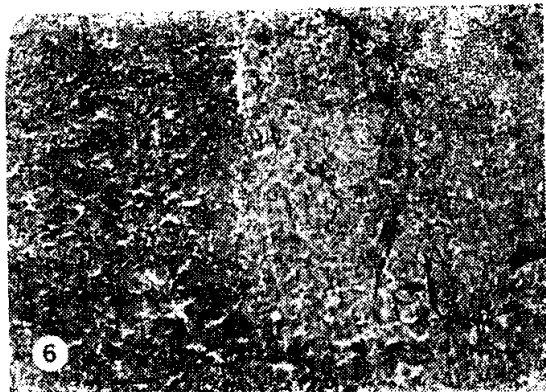
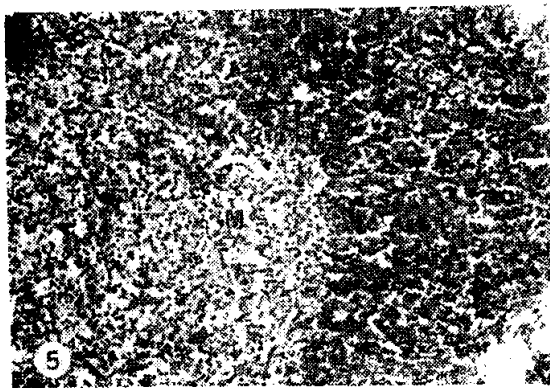
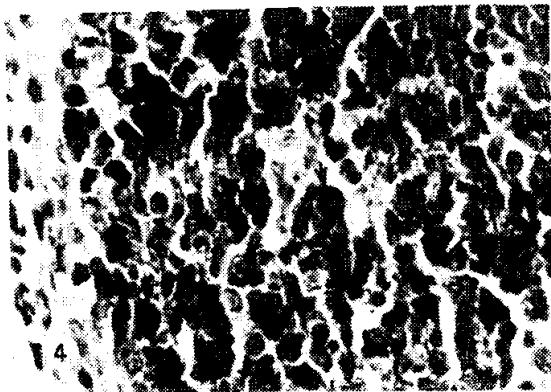
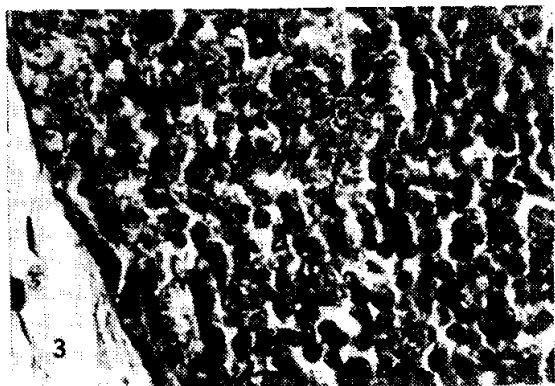
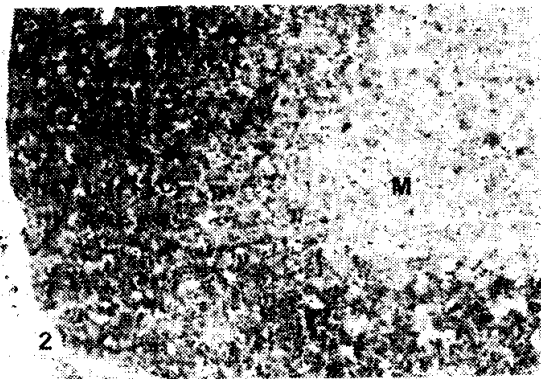
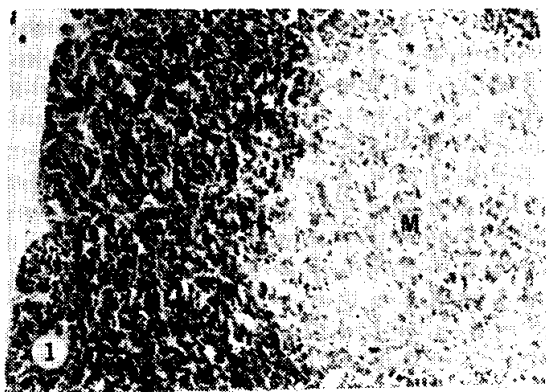
6. Among the experimental groups, the groups of drug administration on the 4-5th or 7-8th day of gestation were affected more severely than the groups on the 12-13th day of gestation.

REFERENCES

- 이광호, 백상호, 장가용, 문용자 : Imuran이 흰쥐태자에 미치는 실험기형학적 연구. *최신의학*, 18:1001, 1975.
- Burnet, F.M.: *Mast cells in the thymus of NZB mice. J. Path. Bact.*, 89:271, 1965.
- Burton, A.L.: *Histochemical studies on developing mast cells. Anat. Rec.*, 150:265, 1964.
- Ginsburg, H. & Lagunoff, D.: *The in vitro differentiation of mast cells. J. Cell Biol.*, 35:685, 1967.
- Ginsburg, H. & Sachs, L.: *Formation of pure suspensions of mast cells in tissue culture by differentiation of lymphoid cells from the mouse thymus. J. Nat. Can. Inst.*, 31:1, 1963.
- Gonzalez, E.M. et al.: *Modification of nucleic acid synthesis in regeneration liver by azathioprine. Surgery*, 68:254, 1970.
- Holmes, M.G. & Burnet, F.M.: *The natural history of autoimmune disease in NZB mice. Ann. Int. Med.*, 59:265, 1963.
- Hostetler, J.R. & Ackerman, G.A.: *Lymphopoiesis and lymph node histogenesis in the embryonic and neonatal rabbit. Am. J. Anat.*, 124:57, 1969.
- Ishizaka, T. et al.: *Development of rat mast cells in vitro. I. differentiation of mast cells from thymus cells. J. Immunology*, 116:747, 1976.
- Jones, R.A.: *Larger doses of immunosuppressive drugs. Lancet*, 2:107, 1974.
- Kellsal, M.A. & Crabb, E.D.: *Increased mast cells in the thymus of X-irradiated hamsters. Science*, 115:123, 1952.
- Kiernan, J.A.: *The development of mast cells in vitro. J. Anat.*, 118:517, 1974.
- Malamud, D. et al.: *Inhibition of cell proliferation by azathioprine. Cancer Research* 32:1226, 1972.
- Marie, G.S., Sin, Y.M.: *Structure of the lymph node and their possible function during the immune response. Rev. Can. Biol.*, 27:191, 1968.
- Marie, G.S., Sin, Y.M.: *Reticular fiber pattern in the rat spleen. Rev. Can. Biol.*, 27:273, 1968.
- Rosenkrantz, J.G. et al.: *Azathioprine (Imuran) and pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec.*, 97:387, 1967.
- Schein, P.S. & Winokur, S.H.: *Immunosuppressive and cytotoxic chemotherapy: Long-term complications. Ann. Int. Med.*, 82:84, 1975.
- Sokolowski, J. & Olszewski, W.: *Biochemical and histological changes following imuran administration. Pol. Med.*, 10:717, 1971.
- Thiersch, J.B.: *The effect of 6-mercaptopurine on the rat fetus and on reproduction of the rat. Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 60:220, 1954.
- Thiersch, J.B.: *Effect of 2-6 diaminopurine: 6 chlor-purine (CIP) and thioguanine (Th G) on rat litter in utero. Proc. Soc. Exp. Biol.*, 94:40, 1957.
- Thiersch, J.B.: *Effect of 6-(1'-methyl-4'-nitro-5'-imidazolyl)-mercaptopurine and 2-amino-6-(1'-methyl-4'-nitro-5'-imidazolyl)-mercaptopurine on the rat litter in utero. J. Reprod. Fertil.*, 4:297, 1962.
- Walker, B.E.: *Effects of thymectomy on mast cells in mice. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 115:1028, 1964.

LEGENDS FOR FIGURES

- Fig. 1.** Thymus of a 2 weeks old rat of the control group. Cortex and medulla is distinguished clearly. MGP stain, $\times 100$. C:Cortex, M:Medulla
- Fig. 2.** Thymus of a 2 weeks old rat of the group 1 (Imuran 5mg/kg was administered on the 4-5th day of gestation). The number of immature thymocytes in the cortex is increased than the control group, so the distinction between cortex and medulla is relatively obscure. MGP stain, $\times 100$. C:Cortex, M:Medulla.
- Fig. 3.** Thymus of a 20 days old rat in gestational age of the control group. MGP stain, $\times 430$.
- Fig. 4.** Thymus of a 20 days old rat in gestational age of the group 1. The number of immature thymocytes is increased in the periphery of cortex. MGP stain, $\times 430$. Arrows: Immature thymocytes.
- Fig. 5.** Thymus of a 2 weeks old rat of the control group. A few and fine reticular fibers and many matured thymocytes are seen in the medulla. Silver stain, $\times 100$. C:Cortex, M:Medulla, Arrows: Reticular fibers.
- Fig. 6.** Thymus of a 2 weeks old rat of the group 1. The reticular fibers in the medulla is thicker and more abundant than the control group, but matured thymocytes are hardly seen in the medulla. Silver stain, $\times 100$. C:Cortex, M:Medulla, Arrow:Reticular fibers.
- Fig. 7.** Lymph node of a 2 weeks old rat of the control group. Lymphatic nodules in the cortex are developed well. MGP stain, $\times 100$. N:Lymphatic nodule.
- Fig. 8.** Lymph node of a 2 weeks old rat of the group 1. No lymphatic nodule is developed in the cortex. MGP stain, $\times 100$.
- Fig. 9.** Spleen of a 2 weeks old rat of the control group. MGP stain, $\times 100$. W:White pulp, R:Red pulp, P:Periarterial lymphocyte sheath, Arrow:Central artery.
- Fig. 10.** Spleen of a 2 weeks old rat of the group 1. The periarterial lymphocyte sheath is less developed than the control group. MGP stain, $\times 100$. W:White pulp, R:Red pulp, P:Periarterial lymphocyte sheath, Arrow: Central artery.
- Fig. 11.** Higher magnification of the rectangular area in the Fig.9. MGP stain, $\times 430$. C: Central artery.
- Fig. 12.** Higher magnification of the rectangular area in the Fig. 10. The number of matured lymphocytes in the periarterial lymphocyte sheath is decreased than the control group. MGP stain, $\times 430$. C: Central artery.



— 69 —

형성에 필수적이며 骨髓에서 이행되어 오는 primitive stem cell이 免疫適合細胞(immunologically competent cell)로 分化·増殖되는데 필요한 microenvironment 혹은 humoral factor를 제공하여 주고 있다는데 의견의 일치를 보고 있다.

*본 연구는 1976년도 문교부 연구조성비의 보조를 받았음.
(1977年 4月 23日 接受)

리는 實驗群에서 제외하였다.

한편 sham thymectomy를 시행한 동물에서는 Ether 麻醉下에 皮膚切開 및 胸骨柄 部分切除後 皮膚縫합을 시행하였다.

4. 放射線照射

胸腺摘出後 2週 卽 生後 第6週에 ^{60}Co 350r을 全身照射하였다. sham irradiation 시행群은 약 20분간 동물