

면역반응기전을 중심으로 한 비장의 조직학적 구조

Relationship between the histological structures of spleen and its possible functions in the immune response

서울대학교 의과대학 해부학교실

〈지도 나이 세 질 복 교수〉

장 가 용

서 론

비장이 항원의 자극에 의하여 조직학적 면역반응을 일으키고 또 이항원에 대한 항체를 형성할 것이라는 설은 이미 오래전부터 알려져왔고 Keuning(1950), Thorbecke(1953), Coons(1955) 등은 특이항체(specific antibody)를 형성하는 형질세포를 비장의 조직내에서 증명하는 보다 정확한 증거를 제시함으로써 비장이 항체생성기관의 하나임이 확실해졌다.

그러나 실제로 이러한 조직학적 및 혈청학적 변화가 어떤과정을 밟아서 어떻게 일어나는지 즉 그 발생기전은 현재까지 명확히 알려지지 않고 있어 많은 연구자들의 논쟁의 초점이 되고 있다.

항체생성세포의 하나로 알려져 있는 형질세포(plasma cell)의 기원 및 그 소재에 관하여 Fagraeus(1948), Marshall(1950), Wissler(1957) 및 Mellors(1963) 등은 형질세포가 적수(red pulp)에 위치하는 망상세포(reticular cell)에서 기원하며 또 이형질세포들은 적수에서 관찰된다고 기술한데 반해서 Langevoort(1963), Movat(1965) 및 장등(1971¹⁾은 백수(white pulp)의 동맥주위 입파구초(periarterial lymphocyte sheath)에서 항원의 자극으로 형성된 거대「파이로닌」호성세포(large pyroninophilic cell)가 적수와 백수의 경계부로 이주(migration)하면서 형질세포로 분화(differentiation)된다고 주장하고 거대「파이로닌」호성세포는 동맥주위 입파구초에 있는 소입파구(small lymphocyte)에서 기원되었을 것이라고 암시하고 있다. 그러나 이들은 적수와 백수경계부에서 관찰된 형질세포들이 시간이 경과됨에 따라 어느곳으로 이주해 가는지 아니면 그곳에 정착하는지 즉 비장내에서의 형질세포의 종국적인 소재에 대해서는 기술하지 않고 있다.

한편 백수의 입파소절(lymphatic nodule)내에 있는 배아중심(germinal center)의 기능에 대해서는 Flemming(1885)이후 Yoffey(1961)등에 이르기까지 많은 연구자들이 배아중심은 입파구형성기능(lymphopoietic activity)을 가진 구조물(structure)이라고 주장하는가 하면 Mellors(1963), Hanna(1964) 등은 항체 및 형질세포를 생성하는 특수구조물이라고 주장하고 있다.

그리고 배아중심의 구조와 이를 밖에서 둘러싸고 있는 변연대(marginal zone)의 구조에 관해서는 Millikin(1966, 1969)이 비교적 상세히 기술하고 있으나 그의 관찰조건이 면역반응의 기전을 설명하기에는 이론상 불충분하였다.

이상과 같이 여러학자들이 동일 기관 및 구조물에 대하여 서로 견해를 달리하게 되는 원인의 하나가 복잡한 구조에 있는 것이고 아직도 우리들이 비장의 조직학적 형태를 명확히 밝히지 못하고 또 파악 결여에 있는 것이 아닌가 생각되어 저자는 비장의 입체적인 조직학적 구조와 특수 조직화학적 반응을 통하여 보다 더 세밀한 관찰을 함으로써 비장에서 알려져 있지 않았던 구조물의 형태를 규명하고 나아가서는 이형태학적 조건이 면역반응 발생기전을 설명하는데 기초적인 자료를 제공할 수 있을 것으로 사료되어 이 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

본실험의 재료로서는 건강한 성인 남성(1명)의 비장을 비롯하여 정상으로 인장된 소(2마리), 흰쥐(5마리), 토끼(5마리)에서 적출한 비장을 사용하였으며, 적출한 비장은 5mm 정도 두께로 trimming 하여 Alcohol-formalin(6% formalin in 60% alcohol)에 24시간 내지 48시간 고정하였고 일부 조직들은 Zenker formalin에 4~5시간 고정하였다. 고정후 통상방법에 따라 paraffin 포매를 거쳐 5 μ 두께의 연속절편을 만들었으며 인접한

3개의 연속절편을 사용하여 Methyl-green pyronin(이하 M. G. P. 약칭함)염색, Reticulum 염색 및 Mallory-azan 염색 등 3가지 염색을 각각 시행하였다.

M. G. P. 염색은 Kurnick(1955)의 방법의 변형을 사용하였으며 Reticulum 염색은 미세한 망상섬유도 잘 염색되는 Gridley(1951)의 방법으로 염색하였고 Mallory-azan 염색은 acid fuchsin, aniline blue, orange G의 3색 염색(trichrome staining)을 적용하였다.

염색한 연속조직절편은 순서에 따라 일일이 관찰하여 소견을 기록하였고 인접절편에 나타나는 동일 구조물의 위치 및 배열상태의 변화를 연속적으로 추적하기 위하여 흑백 현미경 사진을 촬영하여 형태의 입체적 양상을 관찰하는데 기초 자료로 사용하였다.

실험 성적

사람, 소, 흰쥐 및 토끼의 비장이 조직학적 소견상으로 특히 백수를 중심으로한 구조적인 배열상태는 각종간에 거의 차이를 인정할 수가 없어서 관찰소견은 비장내 각 구조물별로 종합하여 기술하기로 한다.

1. 동맥주위 임파구초(Periarterial lymphocyte sheath):

섬유주(trabeculae)를 따라 비장내로 들어온 동맥지들이 섬유주를 벗어나서 비장의 실질(parenchym)속으로 분지되어 들어가고 있음이 관찰되었으며, 이때 분지된 혈관 즉 비장실질에서 관찰되는 중심동맥(central artery)의 주위에는 다수의 소임파구(small lymphocyte)들이 둘러싸서 하나의 세포층을 이루고 있었으며, 이세포들 사이에는 큰핵을 갖고 세포질과 핵소체가 pyronin에 양성을 나타내는 거대「파이로닌」호성세포(large pyroninophilic cell)들이 때때로 보였으며 또 적은수의 망상세포(reticular cell) 및 세포질속에 이물(foreign bodies)을 갖고 있는 거식세포(macrophage)들이 관찰되었다. 그리고 적수에 가까운쪽 즉 동맥주위임파구초의 주변부(periphery)에서 pyronin에 양성을 나타내는 성숙 및 미성숙형질세포(mature or immature plasma cell)들이 간혹 관찰되었다(Fig. 2, 5).

또 이와같은 세포로 구성되어 있는 동맥주위임파구초를 은염색(reticulum stain) 표본상에서 보면 망상섬유(reticular fibers)들이 적수의 그것들과는 다르게 굵고 뚜렷하였으며 이 섬유들이 이루고 있는 망상구조도 적수의 그것보다 더 성글게(loose)되어 있었고 이 망상구조의 틈(interstices) 사이에는 다수의 임파구들이 들어 있었다(Fig. 9-14).

이상과 같은 동맥주위임파구초의 구조는 연속절편상의 관찰소견으로 보아, 중심동맥이 섬유주를 벗어나는

지점에서부터 시작하여 가는 필상동맥(penicillar or pulp arteries)으로 분지되는 지점에 이루는 사이에서 볼 수 있었으며 곳에 따라서는 중심동맥을 둘러싸고 있는 동맥주위임파구초의 한쪽부위에 다수의 임파구로 구성된 임파소절(lymphatic nodule)들이 관찰되었다. 그리고 대부분의 임파소절들은 그 소절내부에 M. G. P. 염색으로 연하게(pale) 염색되는 배아중심(germinal center)를 포함하고 있는 것을 볼 수 있었다(Fig. 1, 9).

한편 중심동맥들이 필상동맥으로 분지되는 지점에 가까워지면서 이 중심동맥을 둘러싼 동맥주위임파구초에서 많은 수의 성숙 및 미성숙형질세포들이 출현하는데 반하여 소임파구는 극히 소수가 관찰되었으며, 이 부위를 은염색상에서 보면 다른 부위의 동맥주위 임파구초에서 볼 수 있는 망상섬유와 같은 섬유를 갖고 있었다(Fig. 10-12, 14).

2. 임파소절(Lymphatic nodules):

각 임파소절들은 그 크기가 일정하지 않았으며 그 형태는 절편상에서 대략 원형 혹은 타원형을 이루고 있었다.

임파소절의 주변부에는 다수의 소임파구로 구성되어 있는 임파구층이 있었으며 이 임파구층은 동맥주위임파구초와 연속되어 있었다. 그리고 대부분의 임파소절들의 중앙부(center)에는 M. G. P. 염색상에서 밝게(연하게) 염색되는 배아중심을 볼 수 있었으며 이 배아중심은 구성세포들의 종류 및 분포에 따라 대체로 두부위로 세분할 수가 있었다. 즉 다량의 세포질과 염색질이 거의 없는 큰핵을 가지고 있는 많은 망상세포와 소수의 거식세포 및 극소수의 소임파구로 구성되어 있는 light zone과 pyronin에 양성을 나타내는 세포질을 가진 다수의 증등도 크기의 임파구 및 분열세포로 구성되어 있는 dark zone으로 구분할 수 있었다. 그리고 이와같은 소견은 M. G. P. 염색상에서 가장 뚜렷하게 관찰할 수 있었으며, dark zone은 항상 중심동맥에서부터 가까운쪽에서 관찰되었으며, light zone은 dark zone보다 예외 없이 먼쪽에 위치하고 있는 것을 볼 수 있었다(Fig. 1, 3).

배아중심내에 분포되어 있는 혈관은 적은수의 모세혈관이었으며, 때때로 이 모세혈관들이 변연동(marginal sinus)에 연결되어 있는 것이 관찰되었다. 그리고 은염색을 한 조직표본상에서 보면 배아중심속에 있는 망상섬유(reticular fibers)가 동맥주위임파구초에 비해 굵기는 비슷하나 그 짜임새가 매우 성글게 분포되어 있는 것을 볼 수 있었다(Fig. 9).

3. 변연대(Marginal zone):

특이한 세포로 구성되어 있는 이 변연대는 대체로 임파소절을 갖고 있는 백수의 주변부에서 관찰되었으며, 이 변연대는 백수의 임파소절과 동맥주위임파구초를 함께 둘러싸서 백수와 적수사이에 경계를 이루고 있었다.

이와같은 소견은 M.G.P. 염색상에서 더 현저하게 구별할 수 있었으며(Fig. 1) 이를 구성하고 있는 세포들은 pyronin에 약한 양성을 보이는 적은량의 세포질과 염색질이 거의 없는 핵 및 1~2개의 핵소체를 가진 특이한 세포 즉 변연대세포(marginal zone cell)로서, 임파소질의 임파구층에 있는 소임파구나 망상세포와는 용이하게 식별되었고 또 이와같은 세포가 적수내에서는 관찰되지 않았다(Fig. 4, 6). 그리고 이 변연대는 망상섬유로 이루어진 하나의 막 즉 망상섬유(reticular fibers)막에 의하여 백수와 면하고 있는 내층(inner layer)과 적수와 면하고 있는 외층(outer layer)으로 나누어져 있었으며 이와같은 소견은 Mallory-azan 염색에서 더욱 뚜렷하게 관찰되었다. 그리고 망상섬유막은 다수의 변연동(marginal sinus) 및 모세혈관을 내포하고 있었다. 임파소질의 밖을 둘러싼 변연대의 내층에서는 변연대의 구성세포들이 임파소질의 임파구층으로 일부 침입되어 있어 고배율에서는 그 경계가 명확하지는 않았으나 염색질을 다량 함유한 핵을 가진 임파구층과는 M.G.P. 염색을 한 저배율하에서의 관찰로는 비교적 용이하게 구별되었다.

또 변연대의 외층(outer layer)도 고배율하에서는 적수와외의 경계가 뚜렷하지 않았으나 pyronin에 양성인 세포질을 갖고 있는 세포로 구성된 이층은 M.G.P. 염색표본의 저배율하에서는 더욱 용이하게 구별되었다. 그리고 이외층에서는 세포막 및 모세혈관들이 다수 관찰되었으며 이들은 간혹 변연동과 연결되어 있는것을 볼 수 있었고 이밖의 세포들사이(extra-cellular space)에서는 거식세포와 적혈구 및 중성호성백혈구들이 다수 관찰되었는데 이와같은 소견은 변연대의 내층에서는 볼 수 없었던 소견이다(Fig. 6, 7).

한편 임파소질부위의 변연대에서 내층과 외층사이에 위치하고 있는 망상섬유층을 은염색 및 Mallory-azan 염색상에서 보면 이 섬유층이 동맥주위임파구초의 주변부에서 관찰되는 망상섬유와 연속되어 있음을 볼 수 있었다(Fig. 7, 9).

고 찰

비장에 있어서 항체를 생성하는 형질세포의 기원 및 그 소재에 관해서는 과거부터 많은 연구자들에 의해 논의되어 오고 있다. Fagraeus(1948), Marshall (1950) 등은 비장의 적수에 있는 망상세포에서 기원된다고 보고하고 Fagraeus(1948), Coons(1955) 등은 이형질세포들이 비장의 적수에 위치한다고 보고하고 있으며, 한편 White (1955), Mellors (1963) 등은 immunoglobulin을 함유하고 있는 형질세포가 배아중심과 적수에서 각기 관찰되었음을 보고하고 형질세포의 기원부위가 배아중심일

것이라는 암시를 주고 있는 것이다. 그리고 이상의 설특히 배아중심에서 형질세포가 기원된다는 설은 현재 많은 연구자들의 동조를 받고 있으며 또 많은 학자들에 의해 연구의 대상이 되고 있는 것이다. 그러나 백수의 동맥주위임파구초가 항체생성, 그리고 형질세포의 기원 및 그 소재와 관계가 있다고 주장한 보고가 과거에는 없었으며 근래에 와서 Langevoort(1963), Movat (1965) 등이 토끼 비장의 동맥주위임파구초에서 항원 자극에 의해 형성된 거대「파이로닌」호성세포를 관찰하고 이 세포들이 항체를 생성하는 형질세포로 분화된다는 보고와 장등(1971¹)이 형질세포와 배아중심을 갖고 있지 않는 신생무균폐지를 사용한 실험에서, 또 자기 방사법을 이용한 장등(1972)의 실험에서 비장의 동맥주위임파구초가 형질세포형성에 관여한다는 보고등에 의해 동맥주위임파구초가 항체생성세포인 형질세포의 기원부위와 밀접한 관계가 있음을 암시하여 주목의 대상이 되고 있다. 그러나 이들은 동맥주위임파구초에서 형성된 형질세포가 적수와 백수경계부에 출현하였다가 어느곳으로 이주하는지 혹은 어느곳에 가서 정착하는지에 대해서는 기술한바 없다.

한편 저자가 실험에서 관찰한 소견 즉 형질세포들이 적수의 비삭(cord of Billroth)에서는 관찰되지 않고(단 정맥동내의 혈액속에서 보이는 형질세포는 제외함) 중심동맥의 주변부를 따라서 관찰되고 특히 이 중심동맥이 가는 필상동맥(penicillar artery)으로 분지하는 지점에 가까운 부위 즉 중심동맥의 말초부에서 다수의 형질세포가 관찰된 소견은 Langevoort(1963), Movat(1965), 장등(1971¹)의 결과로 미루어보아 상부의 동맥주위임파구초에서 형성된 형질세포들이 말초부의 동맥주위 임파구초로 이주되어 갈수 있는 가능성이 다분히 있으나 이것을 뒷받침하기 위해서는 보다나은 실험방법으로 추적해보아야 어떤결론이 내려질 것으로 보인다.

한편 많은 연구자들이 형질세포의 소재위치에 대하여는 그것이 적수에서 관찰되었다고 보고하고 있으나 저자의 관찰 결과로는 위에서 기술한 바와 같이 형질세포는 중심동맥 주변부에서만 관찰된 것으로, 또 이 중심동맥 말초부가 동맥주위임파구초를 가지고 또 은염색상에서 보이는 망상섬유가 백수의 그것과 동일구조를 이루고 있는 것으로 미루어 보아 이를 백수로 간주한다는 것을 전제로 할 경우 형질세포는 적수가 아니라 백수에서만 관찰되었다는 결과가 된다.

변연대(marginal zone)의 조직학적 구조에 대해서는 Klemperer(1938) 이후 Snook(1950, 1964), Millikin (1966) 등이 보고한 바 있으나 세밀한 구조를 관찰 보고한 것은 거의 없었다.

그후 Millikin(1969)이 변연대를 perfollicular envelope 층과 outer net-work of vascular sinuses 층으로 나누어 설명하고 이층들은 배아중심을 둘러싸고 있다고 기술하였는데 이와같은 소견은 저자가 관찰한 결과와 다음 몇가지 점에서 차이를 보여주는 것이다. 즉 변연대가 배아중심과 동맥주위임파구초를 동시에 둘러싸고 있다는 기술을 하지 않고 있는점과 outer net-work of vascular sinuses 층 즉 저자가 기술한 변연대의 외층(outer layer)에서 다수의 거식세포가 관찰되었다는 기술이 없는점등 두가지지를 들 수 있다.

변연대의 기능에 관해서는 아직 명확히 알려진바 없으며 단지 Keuning(1967)이 변연대의 세포들은 X-irradiation 으로도 반응하지 않아 X-irradiation 에 민감하게 반응하는 소임파구와는 다른 종류의 세포일 것이라는 것을 보고하고 있는데 이점은 저자가 관찰한 세포형태의 차이점을 더욱 뒷받침해주는 결과로 볼 수 있다.

한편 백등(1972)은 항원으로서 Horseradish peroxidase 를 주사한 동물비장에서 주사후 2시간에 H. R. P. 양성세포들이 이변연대에서 다수 출현하였다는 결과를 보고한 바 있으며 이결과는 저자가 관찰한 소견 즉 변연대의 외층에서 다수의 정맥동 및 모세혈관과 거식세포를 관찰하였다는 소견과 비교해볼때 백등(1972)이 본 변연대의 H.R.P. 양성세포는 저자가 관찰한 거식세포와 동일한 세포가 아닌가 생각되며 또 이것으로 미루어보아 변연대가 비장에 있어서 침입된 항원을 포식하는 최초의 부위가 아닌가 하는것을 암시하는 것으로서 앞으로 이 변연대에 관한 연구가 계속되어야 할것으로 생각된다.

비장의 배아중심의 조직학적 구조에 대해서는 Millikin (1966, 1969)이 light zone 과 dark zone 을 구별하여 기술한바 있으나 이것들의 위치(방위, orientation)에 관해서는 기술하지 않고 있다. 본실험에서 관찰한 소견 즉 dark zone 이 중심동맥에서 항상 가까운쪽에 위치하고 있었으며, light zone 은 반대로 이보다 먼쪽에 위치한다는 소견은 다른 임파조직(임파절등)에서 볼 수 있는 배아중심의 구조(장등: 1971², Millikin: 1966)와 같았으며 이것이 면역반응기전에서의 역할 내지는 그의 의는 아직 모르고 있다.

그러나 비장의 임파소절내로 침입하는 항원이 변연대를 통해서 침입하는 것이라고 가정하였을때 이항원에 반응을 일으킬 수 있는 구조물의 순위가 소임파구층→light zone→dark zone→동맥주위임파구초 순서로 되어 있음을 볼수 있는 본 실험의 관찰결과와 Sainte-Marie (1968), 장등(1971²)이 암시한 임파절에 있어서 그 구조물의 반응순위 즉 임파구층→light zone→dark zone→paracortical area 순서와 비교할때 일치되는 것이라

하겠다.

이상과 같은 결과로 보아 비장의 배아중심의 구조적 방위가 항원의 침입부를 암시해주는 것이라 할 수 있겠다.

한편 배아중심의 기능에 대해서는 Yoffey (1961)등이 자기방사법을 이용한 실험에서 배아중심은 임파구생성 기능을 가진 조직이라 주장한데 반해서 Mellors(1963), Hanna(1964)등은 항체 및 형질세포를 만들어내는 조직이라고 주장하고 있으며 Jacobson(1968)은 배아중심에서 형성되는 소임파구는 제2차 면역반응시에 관여하는 "memory cell"일 것이라고 보고하고 있어, 현재 배아중심의 기능에 관해서는 많은 미해결점을 남기고 있는 것이다.

결 론

저자는 사람, 소, 흰쥐 및 토끼의 비장을 재료로하여 연속조직절편을 만들고 인접한 연속절편에 각각 M.G.P. Mallory-Azan, Reticulum 염색을 시행한후 광학현미경 하에서 세밀한 관찰을 한 결과 다음과 같은 소견을 얻었다.

1. 항체생성세포의 하나인 형질세포는 중심동맥(central artery)을 싸고 있는 동맥주위임파구초(periarterial lymphocyte sheath)의 주변부를 따라서 분포되어 있으며 특히 중심동맥의 말초부 즉 필상동맥(penicillar artery)에 근접한 가는 중심동맥주변부에서 가장 많이 관찰되었다. 이와같은 소견은 중심동맥말초부의 동맥주위임파구초가 백수의 조직학적 구조와 동일한 점으로 보아, 출현되는 형질세포의 소재부위는 백수 내지는 백수 및 적수와와 경계부임을 암시해주고 있다.

2. 변연대(marginal zone)는 임파소절(lymphatic nodule)과 동맥주위임파구초를 함께 둘러싸고 있으며 이변연대는 변연동(marginal sinuses)과 모세혈관(capillaries)를 포함하고 있는 망상섬유(reticular fibers)막에 의하여 내층(inner layer)과 외층(outer layer)으로 나누어져 있고 외층에서는 많은 수의 거식세포(macrophages) 및 모세혈관(capillaries)이 관찰되었다.

3. 변연대세포(marginal zone cell)는 특이한 세포로서, pyronin 에 약한 양성을 보이는 소량의 세포질과 염색질이 거의 없는 핵과 1~2개의 핵소체를 가졌으며 이보다 세포의 크기가 작은 소임파구나 혹은 이보다 큰 망상세포와는 염색성의 차이로도 식별이 되었다.

4. 배아중심(germinal center)는 light zone 과 dark zone 으로 세분되어 있었으며 dark zone 은 항상 중심동맥에 가깝게 관찰되었고 light zone 은 이동맥에서 먼쪽에 위치하였다.

ABSTRACT

Relationship between the histological structures of spleen and its possible functions in the immune response

<Directed by Prof. Sae-Jin Rha, M.D.
Prof. Myung-Bock Lee, M.D.>

Ka Young Chang, M.D.

Department of Anatomy, College of Medicine
Seoul National University

The spleens of human, ox, rabbits and rats were studied histologically. Serial sections of the tissues stained with methyl-green pyronin, Mallory-azan and Gridley's silver method were examined carefully in regarding to its architecture and staining nature of the composed cells.

Pyronin-positive plasma cells were found to be localized at the periarterial lymphocyte sheath which surrounds the central arteries. The cells were more numerous at the terminal portion of the central arteries.

Two distinct layers, the outer and the inner, were recognized and the apposed borders of each layer were separated by the reticular membrane which contains numerous marginal sinuses and capillaries. Composing cells of the marginal zone characterized by the small amount of pyroninophilic cytoplasm and lighter nucleus were different from the small lymphocytes and the macrophages.

A number of macrophages and rich capillaries were observed in the outer layer of the marginal zone.

The so-called dark zone and the light zone of the germinal center seemed to have constant direction of the arrangement, that is, the dark zone was located always near the central artery, while the light zone was far from the central artery.

The possible invading route of the antigen in relation to the structures were discussed.

REFERENCES

1. 백상호·심재도·장가용·이광호: 항체 생성세포의 발생기원에 관한 연구. I. 항원의 조직화학적 위치 증명. 서울의대잡지, 13:21, 1972.
2. 장가용·김윤범·성주호: 신생 무균돼지의 임파절 및 비장에 있어서의 진성초도면역반응에 따른 조직학적 변화. 최신의학, 14:751, 1971¹.
3. 장가용·최병우·백상호·이광호: 항체 생성세포의 발생기원에 관한 연구. II. 자기방사법을 이용한 항체형성세포의 기원에 관하여. 서울의대잡지, 13:91,

1972.

4. 장가용·나봉진·백상호·이광호: 돼지임파절의 섬유주 및 피질성분을 중심으로 한 조직학적 관찰. 중앙의학, 20:337, 1971²
5. Coons, A. H., Leduc, E. H., and Connolly, J. M.: *Studies on antibody production. I. A method of the histochemical demonstration of specific antibody and its application to a study of the hyperimmune rabbit. J. Exp. Med.*, 102:49, 1955.
6. Fagraeus, A.: *Antibody production in relation to the development of plasma cells; in vivo and in vitro experiments. Acta. Med. Scand. (Suppl. 204), 130:3, 1948. Quoted from Langevoort*
7. Flemming, W.: *Studien über Regeneration der Gewebe. Arch. mikr. Anat.*, 24:50, 1885. Quoted from Yoffey.
8. Hanna, M. G.: *Autoradiographic study of germinal center in spleen white pulp during early intervals of immune response. Lab. Invest.*, 13: 95, 1964.
9. Gridley, M. F.: *A modification of the silver impregnation method of staining reticular fibers. Am. J. Clin. Path.*, 21:897, 1951.
10. Jacobson, E. B. and Thorbecke, G. J.: *Relationship of germinal centers in lymphoid tissue to immunologic memory. IV. Formation of 19S and 7S antibody by splenic white and red pulp during the secondary response in vitro. Lab. Invest.*, 19:635, 1968.
11. Keuning, F. J. and van der Slikke, L. B.: *The role of immature plasma cells, lymphoblasts, and lymphocytes in the formation of antibodies, as established in tissue culture experiments. J. Lab. Clin. Med.*, 36:167, 1950.
12. Keuning, F. J. and Bos, W. H.: "Regeneration patterns of lymphoid follicles in the rabbit spleen after sublethal x-irradiation". in *Germinal Centers in Immune Responses*, edited by Cottier, H. et al., New York: Springer-Verlag, pp 250, 1967.
13. Klempner, P.: *The Spleen, in Handbook of Hematology. Hal Downey, Ed. New York, Paul B. Hoeber, Inc.*, 3, 1587, 1938. Quoted from Wintröbe
14. Kurnick, N. B.: *Pyronin Y in the methyl-green pyronin histological stain. Stain Technol.*, 30: 213, 1955.
15. Langevoort, H. L.: *The histophysiology of the*

- antibody response I. Histogenesis of the plasma cell reaction in rabbit spleen. Lab. Invest., 12: 105, 1963.*
16. MacNeal, W.J.: *The splenic Lobule, Arch. Path. 3:565, 1927. Quoted from Millikin*
 17. Marshall, A.H.E. and White, R.G.: *Reactions of the reticular tissues to antigens. Brit. J. Exp. Path. 31:157, 1950.*
 18. Mellors, R.C. and Korngold, L.: *The cellular origin of human immunoglobulins (r_2 , r_M , r_{IA}). J. Exp. Med., 118:387, 1963.*
 19. Millikin, P.D.: *Anatomy of germinal centers in human lymphoid tissue. Arch. Path. 82:499, 1966.*
 20. Millikin, P.D.: *The nodular white pulp of the human spleen. Arch. Path. 87:247, 1969.*
 21. Movat, H.Z. and Fernando, N.V.P.: *The fine structure of the lymphoid tissue during antibody formation. Exp. Molec. Path., 4:155, 1965.*
 22. Sainte-Marie, G. and Sin, Y.M.: *Structures of the lymph node and their possible function during the immune response. Rev. Can. Biol., 27:191, 1968.*
 23. Snook, T.: *A comparative study of the vascular arrangements in mammalian spleens. Am. J. Anat., 87:31, 1950.*
 24. Snook, T.: *Studies on the perifollicular region of the rats spleen. Anat. Rec. 148:149, 1964.*
 25. Thorbecke, G.J. and Keuning, F.J.: *Antibody formation in vitro by haemopoietic organs after subcutaneous and intravenous immunization. J. Immunol., 70:129, 1953.*
 26. White, R.G., Coons, A.H. and Connolly, J.M.: *Studies on antibody production. III. The alum granuloma. J. Exp. Med. 102:73, 1955.*
 27. Wintrobe, M.M.: *Clinical Hematology, 6th Ed., Lea & Febiger, Philad., p. 1146, 1967,*
 28. Wissler, R.W., Fitch, F.W., La Via, M.F. and Gunderson, C.H.: *The cellular basis for antibody formation. J. Cell. Comp. Physiol., (Suppl. 1) 50:265, 1957.*
 29. Yoffey, J.M., Reinhardt, W.O. and Everett, N.B.: *The uptake of tritium-labelled thymidine by lymphoid tissue. J. Anat., 95:293, 1961.*

Explanation of Figures

- Fig. 1.** Low magnification of the white pulp in the spleen of a normal rabbit.
 P: periarterial lymphocyte sheath D: dark zone of the germinal center
 L: light zone of the germinal center SL: small lymphocyte cap of the lymphatic nodule.
 MI: inner layer of the marginal zone MO: outer layer of the marginal zone
 M.G.P. stain.
- Fig. 2.** Higher magnification of periarterial lymphocyte sheath of the rabbit spleen.
 Arrow: plasma cell, C: central artery, M.G.P. stain.
- Fig. 3.** Higher magnification of the germinal center in the rabbit spleen.
 D: dark zone L: light zone M.G.P. stain.
- Fig. 4.** This picture shows the junction between the red pulp and the outer layer of marginal zone including a number of pyronin positive marginal zone cells in the rabbit spleen.
 M.G.P. stain, $\times 450$
- Fig. 5.** One of the small central artery surrounded with the small lymphocytes and plasma cells in the rabbit spleen.
 Arrow: plasma cell M.G.P. stain, $\times 450$
- Fig. 6.** Higher magnification of the marginal zone of the rabbit spleen
 SL: layer of small lymphocyte MI: inner layer of the marginal zone
 MO: outer layer of the marginal zone M.G.P. stain.
- Fig. 7.** It shows the reticular membrane which locates between the inner and outer layers of the marginal zone in the rabbit spleen.
 MI: inner layer of the marginal zone MO: outer layer of the marginal zone
 Mallory-Azan stain, $\times 450$
- Fig. 8.** This picture shows the terminal portion of the central artery surrounded with a lot of plasma cells.
 M.G.P. stain, $\times 450$