

수정체 발생에 미치는 방사선의 영향

정국동, 한승로, 조근자, 조문준¹, 김무강², 김수일³, 김원식

충남대학교 의과대학 해부학교실, ¹방사선과학교실, ²수의과대학,

³서남대학교 의과대학 해부학교실

간추림 : 방사선 조사에 의하여 유발된 눈의 선천성기형을 형태학적으로 관찰하고 방사선이 수정체의 발생에 미치는 영향과 눈소포와 수정체발생 사이의 상호작용기전의 일부를 알아보고자, Sprague-Dawley계 흰쥐를 실험동물로 임신 9.5일에 200 rad의 방사선을 단회 조사한 후, 임신 10.5일, 11.5일, 12.5일, 13.5일, 14.5일, 15.5일, 16.5일, 17.5일에 각각 희생시켜 수정체와 눈소포의 발생과정을 광학현미경으로 관찰하였다.

1. 태자생존율은 실험군이 대조군에 비해 현저히 감소하였다.
2. 실험군의 태자 체중은 각 발생단계에서 대조군에 비해 현저히 감소하였다.
3. 본 실험에서는 방사선 조사에 의해 무안구증, 선천성수정체결여증, 수정체발생부전, 수정체 탈위, 무망막증 등 눈의 선천성기형이 나타났다.
4. Sprague-Dawley계 흰쥐에서 수정체발생의 결정적인 시기는 임신 9.5-10.0일로 보인다.
5. 방사선 조사군에서는 눈소포가 발생되지 않았음에도 불구하고 수정체는 발생하였으며 뇌소포 쪽으로 계속 이동하여 들어갔다.

이상의 결과에서 저자 등은 Sprague-Dawley계 흰쥐에서 수정체의 발생의 결정적인 시기는 임신 9.5-10.0일 임을 밝히고, 수정체 발생이 종래에 알려져 온 것과는 달리 눈소포의 유도 없이도 발생되며, 이 경우 뇌소포의 입쪽으로 계속 이동하는 것을 확인할 수 있었는데 이는 뇌소포 쪽에서 수정체를 유인하는 물질이 계속 생성되기 때문인 것으로 생각된다.

찾아보기 낱말 : 수정체발생, 눈소포, 뇌소포, 방사선조사

서론

방사선은 세포막의 투과성을 증가시키고 DNA의 외가닥 절단, 쌍가닥 절단 및 염기손상을 일으키고 DNA-단백질 사이 및 DNA-DNA 사이의 가교형성 등의 손상을 일으키며 염색체 변이도 초래하고 (강만식 등 1997), 세포분열 중에 분열지연, 거대세포의 형성, 유사분열사멸 혹은 생식주기사멸, 사이기사멸 등을 일으킨다 (Brent 1980).

임신중 방사선에 노출되면, 손발가락과다증 등의 팔다리기형, 꼬리기형, 입천장 갈림증, 작은 머리증 등의 머리기형, 정중배벽갈림증, 가로막 탈장, 난장

correspondence to : 김원식 (충남대학교 의과대학)

이증 및 선천성백내장과 같은 눈의 선천성기형 등의 다양한 선천성기형을 유발하며 (Pampeier과 Streffer 1988, Muller와 Streffer 1990, Kuno 등 1993, Solomom 등 1994, Muller와 Schotten 1995, Glineur 등 1998, Wang 1999), 이러한 기형은 뇌속원시증식 세포들과 이동세포들의 교란, 조혈조직내 과립구기원세포들의 파괴 및 림프세포들과 중간엽세포들의 급성괴사 (Rugh 1962)와 세포치사, 유사분열지연, 세포이동의 와해 혹은 거대분자구조의 변형 (Brent 1980), DNA의 손상으로 세포사멸을 초래하는 등의 기전에 의해 유발 (Wang 1999)되는 것으로 알려져 있다.

한편 일반적으로 알려진 수정체 발생과정을 보면, 발생 초기 형성중인 사이뇌의 벽이 양쪽으로

부풀어 오르며 형성된 눈소포의 유도에 의하여 인접한 표면외배엽이 두꺼워져 수정체기원판이 형성되고, 눈소포가 표면외배엽과 가까워지면서 눈술잔이 형성되며 수정체기원판이 눈술잔의 안쪽으로 함입하여 수정체소포를 형성하고, 이는 곧 표면외배엽과 분리되면서 수정체로 된다(Christe 1964, Paik와 Chung 1966)고 한다. 생쥐에서도 마찬가지로 단계를 거쳐 수정체기원판을 유도하는데 이 유도작용에는 두 구조물사이 세포바깥막타당질의 glycosaminoglycan (GAG)이 중요한 신호전달작용을 한다(Webster 등 1983, McAvoy와 Fernon 1984, Webster 등 1984)고 알려져 있다.

이와 같이 수정체에 대한 연구는 많이 진행되고 있으나, 대부분 수정체 발생에 있어서 핵과 골지장치, 사립체와 형질내세망 등이 소실되면서 형성되는 이차 수정체섬유(Bassnett 1995, Potts 등 1995, Wride 1996), 수정체의 세포사멸 및 수정체에서 발현되는 유전자와 단백질에 대한 연구(McAvoy 1978, 1991, Wride와 Sanders 1993, Halder 등 1995, Graw 1996, Yoshida 등 1997, Yusuke와 Masanori 1998, West-Mays 등 1999, Wigle 등 1999, Ishibashi와 Yasuda 2001) 등이며, 이 때 방사선이 이 프로그램의 균형을 깨뜨려 선천성 백내장을 유발한다는 보고(Zimmerman과 Font 1966)들 외에는, 방사선조사로 인한 수정체의 발생과정의 변화에 대한 형태학적인 연구는 최소한 실정이다.

이에 착안하여 저자는 흰쥐 태자의 수정체 형성이 시작(Christe 1964, Paik와 Chung 1966)되는 시기인 임신 9.5일에 방사선을 조사한 다음, 수정체의 발생과정을 경시적으로 관찰함으로써, 수정체와 눈소포 사이의 상호유도작용 및 수정체발생과정에 미치는 방사선의 기형유발 기전의 일부를 밝혀 이를 보고하게 되었다.

재료 및 방법

1. 실험동물

본 실험에 사용한 실험동물은 Sprague-Dawley 계 흰쥐로서 대전 소재 한국화학연구소에서 생후

4주령의 암컷 60마리와 수컷 10마리를 구입하여 본 대학 동물 사육사에서 온도 $20 \pm 2^\circ\text{C}$, 습도 $60 \pm 10\%$ 에서 12시간 명암 교대하면서 일반식이(삼양 사료주식회사 제품)와 충분한 양의 수돗물을 공급하면서 체중이 약 $200 \pm 20\text{g}$ 정도가 되도록 사육하였다. 이들 흰쥐는 임신을 위하여 저녁 7시부터 10시경까지 암수 한마리씩 합사하고 교미를 확인한 후 다음날 아침 8시에 분리하고 암컷의 질전을 확인하고 이날을 임신 0일로 정하였다. 정상대조군(이하 대조군으로 함)은 방사선을 조사하지 않은 군으로 하였으며 방사선조사군(이하 실험군으로 함)은 방사선을 임신 9.5일에 조사한 군으로 하였다.

2. 방사선조사

흰쥐를 임신 9.5일에 polyurethane box에 넣어서 충남대학교병원 치료방사선과에서 방사선 200 rad를 전신 조사하였다. 사용된 방사선의 종류는 6MV-X (Mevatron67, SIEMENS, GERMANY)를 사용하였으며 조사야는 $7 \times 7\text{cm}$, SSD (source-surface-distance)는 100 cm거리에서 흰쥐 전신을 위와 아래에서 각각 50초 동안 조사하였으며 선량률은 200 rad/min이며 secondary dose 103 rad, primary dose 93 rad로 하였다. 6MV-X선은 피부밑 1.5 cm 깊이에서 최대선량(build-up)이 형성되므로 태자에게 최대선량이 균일하게 조사되도록 하였다. 방사선량의 결정은 타 문헌을 참고로 수 차례에 걸친 예비실험 결과 태자의 자궁 내 사망이 최소이면서 눈의 기형이 가장 많이 나타나는 양인 200 rad로 정하였다.

3. 눈의 외부기형 및 일반 관찰

대조군과 실험군은 임신 10.5일, 11.5일, 12.5일, 13.5일, 14.5일, 15.5일, 16.5일, 17.5일에 에테르로 마취한 후 개복하고 자궁 전체를 절제해 생리식염수를 담은 petri dish에 넣고 임신의 수와 생존 태자의 수를 계수하고, 체중을 계측하였다. 이어 입체현미경하에서 눈의 선천성 기형을 관찰하였다. 이후 각 발생단계의 태자는 10% 중성포르말린 완충

용액에 고정하고, 고정된 조직을 눈을 지나는 머리의 관상단면을 취하여 H & E 염색을 실시한 후 광학현미경하에서 대조군과 실험군의 형태학적 변화를 비교하였다.

4. 통계학적 분석

본 실험에서 측정된 계측치들은 SPSS WIN 10.0을 이용하여 실험군에서 기형발생의 백분율을 구하였고 대조군과 실험군간의 비교는 student's t-test를 이용하여 유의성 검증을 하였다.

결 과

1. 임신주머니, 태자 생존율 및 태자체중의 변화

본 실험에서 대조군의 평균 임신주머니 수는 15.4개였고 평균 생존태자수는 15.2마리로 태자 생존율이 98.7% 였다. 그러나 실험군의 평균 임신주머니 수는 15.2개로 대조군과 비슷했으나, 태자 생존수는 평균 10.0마리로 태자 생존율이 65.5%로 대조군에 비해 현저하게 ($p < 0.01$) 낮았다. 발생단계

별로 보면 임신 11.5일, 12.5일, 13.5일, 14.5일, 15.5일, 16.5일, 17.5일의 태자 생존율은 실험군은 각각 93.2%, 83.0%, 61.9%, 57.5%, 26.7%, 42.9%, 60.0%로 대조군의 100%, 100%, 98%, 100%, 93.5%, 100%, 97.8%에 비하여 현저히 ($p < 0.01$) 감소하였다 (Table 1).

한편 태자 체중의 변화를 각 발생단계별로 보면, 임신 10.5일, 11.5일, 12.5일, 13.5일, 14.5일, 15.5일, 16.5일, 17.5일에 실험군은 각각 3.09 ± 1.26 mg, 4.71 ± 0.96 mg, 9.13 ± 2.90 mg, 46.69 ± 8.03 mg, 120.67 ± 10.60 mg, 206.92 ± 26.11 mg, 360.52 ± 24.81 mg, 580.89 ± 50.81 mg으로 대조군의 6.02 ± 1.20 mg, 14.02 ± 1.01 mg, 22.17 ± 2.06 mg, 75.96 ± 10.81 mg, 148.74 ± 9.13 mg, 259.60 ± 16.63 mg, 433.62 ± 43.77 mg, 786.75 ± 58.57 mg에 비하여 현저히 적었다 (Table 2).

2. 눈의 선천성 기형

본 실험에서 방사선 조사후 임신 17.5일에 나타난 눈의 선천성기형 중 안구결여증은 전체 27마리에 모두 나타났으며 모두 양측성으로 나타났다. 수

Table 1. Number of pregnant sacs and survival rate of control and X-irradiated groups (200 rad/min)

GD	Group	Dams	Pregnant Sacs	Live Fetuses	Survival rate (%)
10.5	Control	3	42	42	100.0
	Exp.	3	46	46	100.0
11.5	Control	3	47	47	100.0
	Exp.	3	44	41	93.2*
12.5	Control	3	46	46	100.0
	Exp.	3	47	39	83.0*
13.5	Control	3	50	49	98.0
	Exp.	3	42	26	61.9*
14.5	Control	3	47	47	100.0
	Exp.	3	47	27	57.5*
15.5	Control	3	46	43	93.5
	Exp.	3	45	12	26.7*
16.5	Control	3	47	47	100.0
	Exp.	3	49	21	42.9*
17.5	Control	3	45	44	97.8
	Exp.	3	45	27	60.0*

* : significantly different from control group ($p < 0.01$)
Exp : experimental group, GD : gestation day

Table 2. Changes of body weight after X-irradiation on GD 9.5 (M \pm SD, mg)

GD	Group	Dams	Live Fetuses	Weight (M \pm SD, mg)
10.5	Control	3	42	6.02 ± 1.20
	Exp.	3	46	$3.09 \pm 1.26^*$
11.5	Control	3	47	14.02 ± 1.01
	Exp.	3	41	$4.71 \pm 0.96^*$
12.5	Control	3	46	22.17 ± 2.06
	Exp.	3	39	$9.13 \pm 2.90^*$
13.5	Control	3	49	75.96 ± 10.81
	Exp.	3	26	$46.69 \pm 8.03^*$
14.5	Control	3	47	148.74 ± 9.13
	Exp.	3	27	$120.67 \pm 10.60^*$
15.5	Control	3	43	259.60 ± 16.63
	Exp.	3	12	$206.92 \pm 26.11^*$
16.5	Control	3	47	433.62 ± 43.77
	Exp.	3	21	$360.52 \pm 24.81^*$
17.5	Control	3	44	786.75 ± 58.57
	Exp.	3	27	$580.89 \pm 50.81^*$

* : significantly different from control group ($p < 0.01$)
Exp : experimental group, GD : gestation day

Table 3. Congenital anomalies of the eyes at GD 17.5 after X-ray irradiation on GD 9.5 (%)

Anomalies \ Side	Right (%)	Left (%)	Both (%)	Total (%)
Anophthalmia	27(100)	27(100)	27(100.0)	27(100.0)
Congenital aphakia	5(18.5)	1(3.7)	14(51.9)	20(74.1)
Lens hypoplasia	2(7.4)	1(3.7)	-	3(11.1)
Lens ectopia	2(7.4)	1(3.7)	-	3(11.1)
Coloboma of the retina	27(100)	27(100)	27(100.0)	27(100.0)

GD: gestation day

정체결여증은 전체 27마리 중 20마리로 74.1%의 발생율을 보였으며 양측성으로는 14마리(51.9%), 오른쪽은 5마리(18.5%), 왼쪽은 1마리(3.76%)의 발생율을 보였다. 수정체발생부전은 27마리 중에서 3마리로 11.1%의 발생율을 보였으며 오른쪽은 2마리로 7.4%, 왼쪽은 1마리로 3.7%의 발생율을 보였다. 수정체판곳증은 3마리로 11.1% 발생율을 보였으며 오른쪽은 2마리(7.4%), 왼쪽은 1마리로 3.7%의 발생율을 보였다. 망막결손증은 전체 27마리에서 모두 나타났으며 또한 모두 양측성으로 나타났다(Table 3).

3. 광학현미경적 소견

1) 대조군 수정체의 발생과정

임신 10.5일의 눈의 발생을 보면 사이뇌의 벽이 양쪽으로 부풀어 올라서 형성된 눈소포가 표면외배엽과 거의 접촉하였으며 표면외배엽은 얇은 단층세포로 구성되어 있었다(Fig. 1). 임신 11.5일에는 눈소포가 안쪽으로 함입되기 시작하였으며 눈소포에 상응한 표면외배엽은 두꺼워져서 수정체기원판을 형성하였고 소량의 세포사멸이 관찰되었으며 망막에서도 세포사멸이 관찰되었다(Fig. 2). 임신 12.5일에는 눈소포가 더욱 안쪽으로 함입하여 눈술잔을 형성하였고 수정체기원판도 계속 두꺼워져 눈술잔속으로 함입하여 수정체소포를 형성하였다. 그러나 수정체극은 아직 닫히지 않았고 망막에서는 세포사멸이 관찰되었다(Fig. 3). 임신 13.5일에는 수정체소포가 표면외배엽에서 떨어져서 눈술잔 속에 위치하고 있으며 수정체극은 닫혀 있으며 수정체내의 좁은 수정체공간이 아직도 존재하고 뒤수정체상피

가 늘어났으며 앞수정체상피에서도 세포사멸이 관찰되었다(Fig. 4). 임신 14.5일에는 수정체공간이 수정체섬유에 의하여 채워졌고 앞수정체상피에서도 세포사멸이 일어나 핵이 적도구역로 이동해 있었다(Fig. 5). 임신 15.5일, 16.5일, 17.5일에는 시간이 지날수록 수정체섬유는 점점 많이 생성되었고 세포핵은 적도구역에 밀집해 있으며 핵이 점차적으로 소실되었고 앞수정체상피층도 많이 얇아졌으나 뒤수정체상피는 거의 존재하지 않았다(Figs. 6, 7, 8).

2) 실험군 수정체의 발생과정

임신 10.5일에는 대조군에서와는 달리 사이뇌의 벽이 양쪽으로 부풀어오르는 것이 선명하지 않았고 표면외배엽도 아직 두꺼워지지 않았다(Fig. 9). 임신 11.5일에는 사이뇌의 벽이 양쪽으로 부풀어오르는 것이 선명하지 않았으나 표면외배엽은 두꺼워져 수정체기원판을 형성하였다(Fig. 10). 임신 12.5일에도 대조군과는 달리 눈소포는 형성되지 않았고 수정체기원판을 형성할 부위의 표면외배엽이 두꺼워지고 안쪽으로 함몰하여 수정체소포를 형성하였고 수정체소포에서 세포사멸이 관찰되었다(Fig. 11). 임신 13.5일에는 수정체소포가 형성되어 표면외배엽과 분리되었으며 수정체공간이 형성되었고 수정체세포에서 세포사멸이 관찰되었다(Fig. 12). 임신 14.5일에는 수정체소포가 계속 뇌소포쪽으로 이동하고 수정체공간은 여전히 존재하며 세포사멸도 관찰되었다(Fig. 13). 임신 15.5일, 16.5일, 17.5일에는 점차 수정체공간은 수정체섬유로 채워져 사라지면서 수정체가 형성되었으며 수정체는 뇌소포쪽으로 이동해 들어갔고, 망막의 구조는 존재하지 않았으며 일부 수정체판곳증이 관찰되었다(Figs. 14, 15, 16).

고 찰

방사선이 생체에 미치는 영향에 대하여 현재까지는 크게 두 가지 기전으로 설명되고 있다. 첫째는 방사선의 직접적인 영향으로 생체분자가 직접 방사선에 전리되어 세포의 기능변화를 초래하는 것

이다.다음으로는 간접적인 영향으로 방사선이 세포의 70~80%를 차지하는 수분에 먼저 작용하여 유리를 생성한 후 이 유리가 다른 물질과 반응하여 생체 세포에 손상을 입히는 것이다. 인체를 구성하고 있는 조직의 종류에 따라서 방사선에 대한 감수성의 차이가 큰데 조직의 재생 능력이 클수록, 세포분열기간이 길수록, 또한 형태적 기능적으로 분화단계가 낮을수록 감수성이 높은 것으로 알려져 있으며 인체조직 중에서도 골수, 생식기, 위장차상피, 수정체상피와 태아조직의 감수성이 가장 높다고 보고(Brent 1980)되어 있다.

본 실험에서 방사선이 임신과 태자에 미치는 영향을 관찰한 결과, 임신 9.5일에 200 rad를 조사했을 때 발생 11.5일부터 17.5일의 태자의 생존율은 대조군에 비해서 현저히 감소하였으며 태자의 평균 생존율도 65.5%로 대조군의 98.7%보다 현저히 낮았고 이 결과는 임신 10.7일에 방사선을 조사했을 때의 평균생존율 91.9%(이원정 등 2001)보다 현저히 낮은데, 이는 Sprague-Dawley계 흰쥐에서 임신 9.5일에 방사선의 감수성이 가장 높기 때문(Kuno 등 1994)이라고 생각하며, 이 시기에 방사선 조사는 태자의 생명기관 발생에 참여하고 있는 원시증식세포들을 치사시켰거나 장기형성을 위한 이들의 이동을 지연시켰기 때문에 자궁 내 사망을 일으킨 것(Brent와 Bolden 1967)으로 생각한다. 또한 태자의 체중을 측정할 바 임신 9.5일에 방사선을 조사한 모든 실험군 태아체중이 대조군에 비해 현저히 감소하였는데, 이는 방사선이 생명기관 등의 기관형성뿐만 아니라 체절로부터 각종 뼈대, 근육 및 팔다리의 분화 등을 억제하였기 때문으로 생각한다.

한편 본 실험에서 방사선조사로 인해 유발된 눈의 기형을 보면 안구결여증과 망막결손증이 100% 나타났으며, 수정체결여증은 74.1%, 수정체발생부전은 11.1%, 수정체만곳증은 11.1%로 나타났다. 이는 임신 10.7일째에 방사선을 조사하여 무안구증이 60%, 선천성수체결여증이 26.9%, 작은안구증이 14.6%로 출현한 결과(이원정 등 2001)보다 더욱 많이 나타났다. 물론 이런 선천성기형의 출현은 방사선이 뇌속원시증식세포들과 이동세포들의 교란,

림프세포들과 중간엽세포들의 급성괴사(Rugh 1962)와 세포치사, 유사분열지연, 세포이동의 와해 혹은 거대분자구조의 변형(Brent 1980) 등의 기전으로 선천성기형을 유발하였을 것이며 임신 9.5일 조사군에서 선천성기형이 더욱 많이 출현하는 것은 Sprague-Dawley계 흰쥐에서 임신 9.5일에 방사선의 감수성이 제일 높기(Kuno 등 1994)때문이라고 생각된다.

본 실험에서 수정체의 발생과정을 보면 정상 대조군에서는 발생 10.5일에 표면외배엽이 두꺼워지고 있으며 발생 11.5일에 수정체기원판을 형성하였고 발생 12.5일에는 수정체기원판이 눈소포 쪽으로 함입하여 초기 수정체소포를 형성하였고 수정체극이 단하지 않았다. 발생 13.5일에는 수정체소포가 표면외배엽에서 분리되어 후기수정체소포로 발생하며 수정체공간은 존재하고 앞수정체상피와 뒤수정체상피가 형성되었으며 뒤수정체상피들이 길어졌다. 또한 발생 14.5일에는 수정체공간이 뒤수정체상피로부터 분화하여 형성된 일차 수정체섬유에 의하여 수정체공간은 점차 사라지고 이차 수정체섬유를 형성하면서 핵을 소실하고 세포핵이 적도구역로 이동하였는데, 이는 다른 보고들(Christe 1964, Paik와 Chung 1966)과 거의 일치하였다.

한편 방사선 조사군에서는 발생 10.5일, 11.5일의 사이뇌의 벽이 양쪽으로 부풀어오르는 것이 선명하지 않았으며 표면외배엽은 두꺼워졌다. 12.5일에는 눈소포는 형성되지 않았으나 수정체기원판은 형성되었으며, 13.5일에는 수정체소포를 형성하여 표면외배엽과 분리되었고 수정체공간이 존재하며 일부 수정체세포에서 세포사멸이 관찰되었다. 임신 14.5일, 15.5일, 16.5일, 17.5일에는 수정체공간이 차츰 사라지면서 수정체가 형성되었으며 뇌소포 쪽으로 계속 이동하였고 망막이 존재하지 않았으며 세포사멸은 관찰할 수 있었다.

실험군과 대조군의 발생과정을 비교하여 보면 실험군에서는 수정체의 발생이 지연 되었고 성장이 억제 되었으며 심지어 수정체가 전혀 발생하지 않는 경우도 있었다. 그리고 일부에서는 눈소포가 발생하지 않았으나 수정체는 형성되었으며 계속 뇌소포 쪽으로 이동하는 것도 관찰되었다. 이는 지금

까지 수정체가 눈소포의 유도에 의해 발생된다는 이론과 배치되는 결과로 매우 주목된다. 다만, 정상적으로 흰쥐의 수정체기원판은 발생 11.5일부터 형성되기 시작하는데 (Christe 1964, Paik와 Chung 1966) 이 때 눈소포는 수정체발생의 유도인자이며 눈소포 부근의 조직도 수정체발생을 유도할 수 있다 (McAvoy 1981)고 하나, 양서류에서는 인두를 형성할 부위의 내배엽과 심장이 형성될 중배엽도 수정체형성을 유도할 능력이 있고 (Jacobson 1966), 양서류의 앞신경관도 초기 수정체형성 유도인자이며, 머리의 광범위한 영역의 표면외배엽도 수정체를 형성할 수 있는 능력을 가지고 있으며, 이들이 눈소포의 유도작용 하에서 최종적으로 수정체를 형성할 수 있다는 보고 (Grainger 1997)를 참고할 때, 본 실험에서 방사선 조사로 인하여 눈소포는 발생하지 않았지만 수정체가 형성된 것은 비록 본 실험에 사용된 실험동물이 흰쥐로서 양서류는 아니지만, 눈소포가 형성될 부근의 신경외배엽이나 중배엽에서 생성된 유도인자에 의해 수정체형성이 유도되었을 것이라고 생각된다. 그러나 이에 관해서는 좀 더 연구해 보아야할 것이다.

또한 수정체가 눈술잔 속에 자리잡는 기전에 대해서는 아직 보고된 바가 없지만, 눈술잔의 받침작용 혹은 눈술잔에서 생성한 어떤 신호에 의하여 눈술잔 속에 위치할 것이라고 추정되는 바, 본 실험에서 눈술잔이 형성되지 않은 상태에서 수정체가 뇌소포쪽으로 계속 이동하였는데, 이는 뇌소포쪽에서 생성되는 유인물질의 작용으로 수정체가 이동한 것이라고 생각된다. 따라서, 저자 등은 향후 이 신호단백질이 무엇인가를 알아내기 위한 연구도 계속할 예정이다.

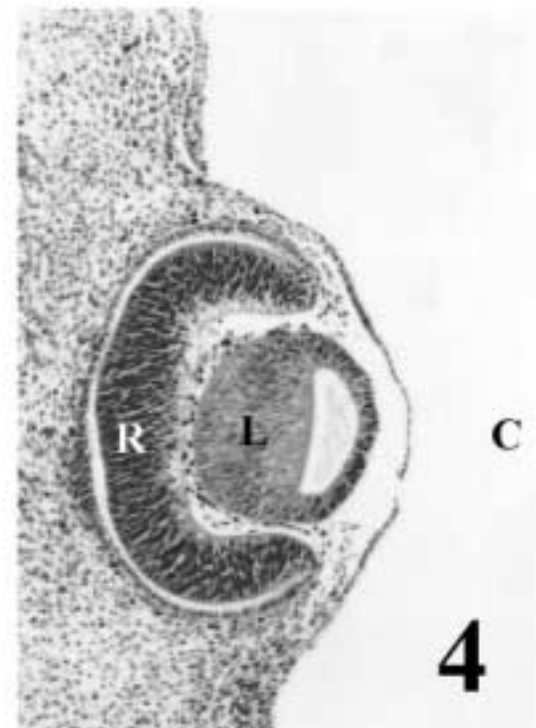
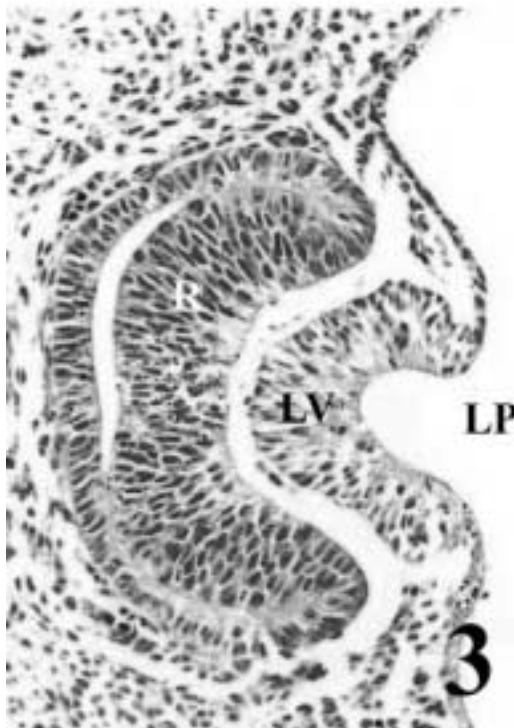
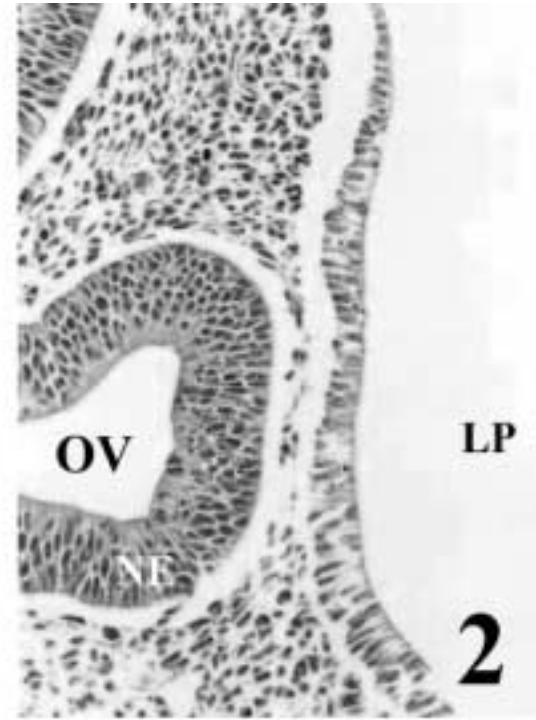
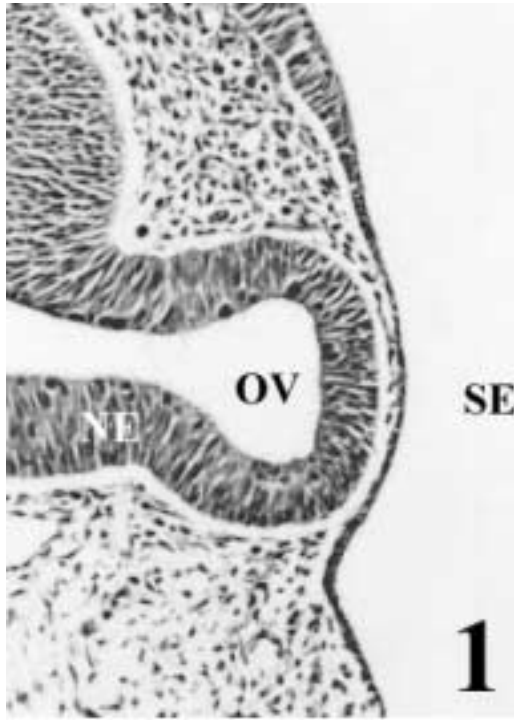
참 고 문 헌

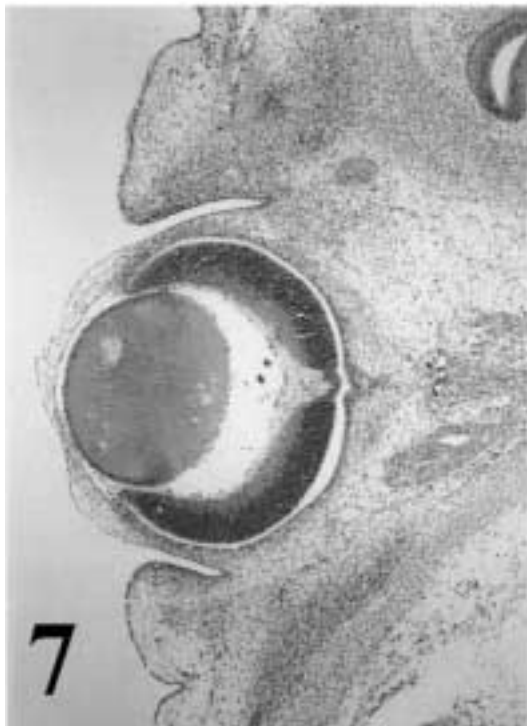
- 강만식, 김종봉, 문봉희, 정계희, 정혜운 : 방사선생물학. pp. 55-60, 교학연구사, 서울, 1997.
- 이원정, 한승로, 정욱, 김수일, 조문준, 김원식 : 방사선조사로 유도된 흰쥐 태아의 선천성기형의 분석. 대한체질인류학회지 14 (2) : 159-168, 2001.
- Bassnett S : The fate of the Golgi apparatus and the endoplasmic reticulum during lens fiber cell differentiation. Invest Ophthalmol Vis Sci, 36 : 1793-1803, 1995.
- Brent RL : Radiation teratogenesis. Teratology 21 : 281-298, 1980.
- Brent RL, Bolden BT : The long-term effects of irradiation on embryonic development. III. The contribution of ovarian irradiation, oviduct irradiation and zygote irradiation to fetal mortality and growth retardation in the rat. Radiat Res 30 : 759-773, 1967.
- Christe GA : Developmental stage in somite and post somite rat embryo. J Morph 114 : 263-83, 1964.
- Glineur R, Louryan S, Philippon C, Evard L, Vos D : Effects of irradiation of facial development in mouse embryos. Eur J Morph 36 (4,5) : 245-252, 1998.
- Grainger RM, Mannion JE, Cook TL Jr, Zygar CA : Beginning intermediate stages in cell determination: acquisition of a lens-forming bias in head ectoderm during lens determination. Dev Genet 20 : 246-57, 1997.
- Graw J : Genetic aspects of embryonic eye development in vertebrate. Dev Gen 18 : 181-197, 1996.
- Halder G, Callaerts P, Gehring WJ : Induction of ectopic eyes by targeted expression of the eyeless gene in Drosophila. Science 267 : 1788-92, 1995.
- Ishibashi S, Yasuda K : Distinct roles of maf genes during Xenopus lens development. Mech Dev 101 : 155-166, 2001.
- Jacobson AG : Inductive processes in embryonic development. Science 152 : 25-34, 1966.
- Kuno H, Kemi M, Akimoto M, Fuji T, Usul T : Effects of soft X-ray irradiation on ocular development in Sprague-Dawley rats. Exp Anim 42 (3) : 443-449, 1993.
- Kuno H, Kemi M, Matsumoto H : Critical period for induction of ocular anomalies produced by soft x-ray irradiation (4.6Gy) in the rat F 1 offspring. Exp Anim 43 (1) : 115-119, 1994.
- McAvoy JW : Cell division, cell elongation and distribution of α -, β -, and γ -crystallin in the rat lens. J Embryol Exp Morphol, 44 : 149-65, 1978.
- McAvoy JW : Developmental biology of the lens. In: duncan G, editor. mechanism of cataract in the human lens. London: Academic press, 7-46, 1981.
- McAvoy JW, Fernon VTP : Neural retinas promote cell division and fibre differentiation in lens epithelial explants.

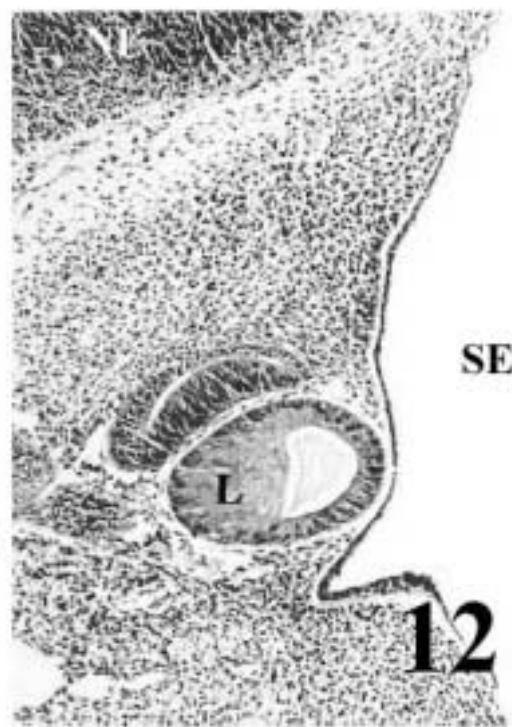
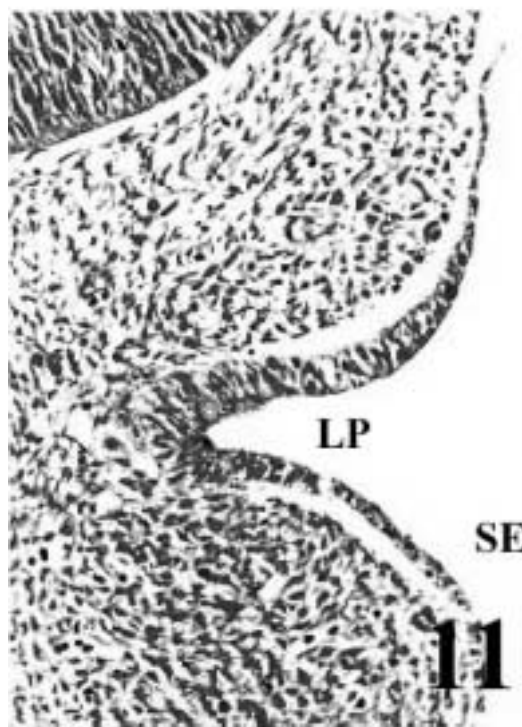
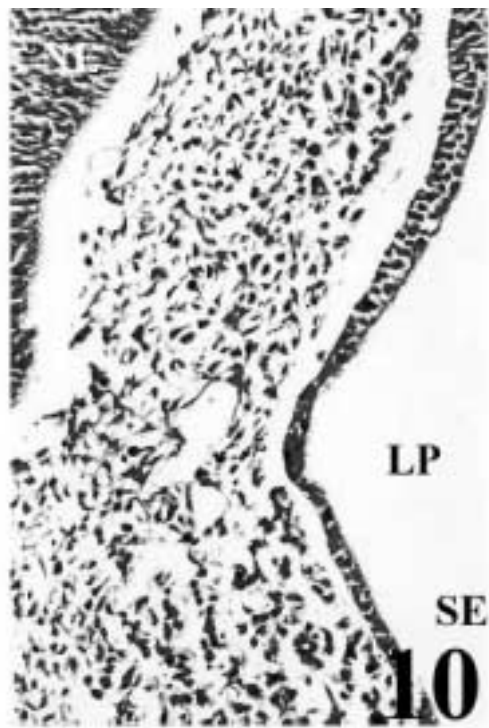
- Eye Research 3 (6) : 827–834, 1984.
- Muller WU, Schotten H : Induction of malformations by X-ray exposure of various stages of the oogenesis of mice. *Mutat Res* 331 (1) : 119–25, 1995.
- Muller WU, Streffer C : Lethal and teratogenic effects after exposure to X-ray at various times of early murine gestation. *Teratology* 42 : 643–650, 1990.
- Pampeer S, Streffer C : Prenatal death and malformation after irradiation of mouse zygotes with neutrons or X-rays. *Teratology* 37 : 599–607, 1988.
- Paik KK, Chung KW : The development of the eye in the White rat. *Kor Jour Zool*, IX (1) : 39–45, 1966.
- Potts JD, Bassnett S, Beede DC : Expression of transforming growth factor beta in the embryonic avian lens coincides with the presence of mitochondria. *Dev Dyn* 203 : 317–323, 1995.
- Rugh R : Major radiobiological concepts and ionizing radiation on the embryo and fetus; in Haley and Snider response of the nervous system to ionizing radiation. pp. 3–26, Academic Press, New York, 1962.
- Solomon HM, Beckman DA, Buck SJ, Gorson RO, Mills RE, Brent RL : Comparative effects of neutron irradiation and X irradiation on the embryonic development of the rat. *Radiat Res* 137 (2) : 226–30, 1994.
- Wang B, Fujita K, Ohhira C, Watanabe K, Odake T, Mitani H, Hayata I, Ohyama H, Yamada T, Shima A : Radiation-induced apoptosis and limb teratogenesis in embryonic mice. *Radiat Res* 151 : 63–68, 1999.
- Webster EH, Silver AF, Gonsalves NI : Histochemical analysis of extracellular matrix material in embryonic mouse lens morphogenesis. *Dev Biol* 100 : 147–157, 1983.
- Webster EH, Silver AF, Gonsalves NI : The extracellular matrix between the optic vesicle and presumptive lens during lens morphogenesis in an anophthalmic strain of mice. *Dev Biol* 103 : 142–150, 1984.
- West-Mays JA, Zhang J, Nottoli T, Hagopian-Donaldson S, Libby D, Strissel KJ, Williams T : AP-2 α Transcription factor is required for early morphogenesis of the lens vesicle. *Dev Biol* 206 : 46–62, 1999.
- Wigle JT, Chowdhury K, Gruss P, Oliver G : Prox1 function is crucial for mouse lens-fibre elongation. *Nat Gen* 21 : 318–322, 1999.
- Wride MA : Cellular and molecular features of lens differentiation: A review of recent advances. *Differentiation* 61 : 77–93, 1996.
- Wride MA, Sanders EJ : Expression of tumor necrosis factor-alpha (TNF alpha)-cross-reactive proteins during early chick embryo development. *Dev Dyn* 198 (3) : 225–39, 1993.
- Yoshida K, Imaki J, Koyama Y, Harada T, Shinmei Y, Oishi C, Matsushima-Hibiya Y, Matsuda A, Nishi S, Matsuda H, Sakai M : Differential expression of maf-1 and maf-2 genes in the developing rat lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38 (12) : 2679–83, 1997.
- Yusuke K, Masanori U, Jerome C, Robin LB, Hisato K : Involvement of Sox1, 2 and 3 in the early and subsequent molecular events of lens induction. *Development* 125 : 2521–2532, 1998.
- Zimmerman LE, Font RL : Congenital malformations of the eye. *JAMA* 196 : 96–104, 1966.

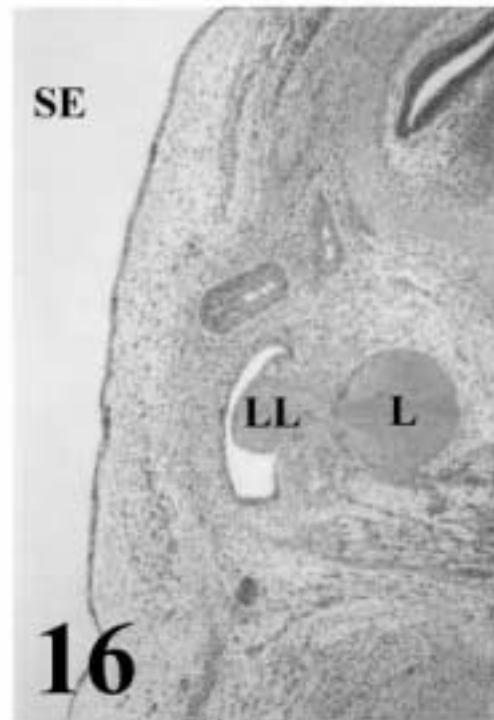
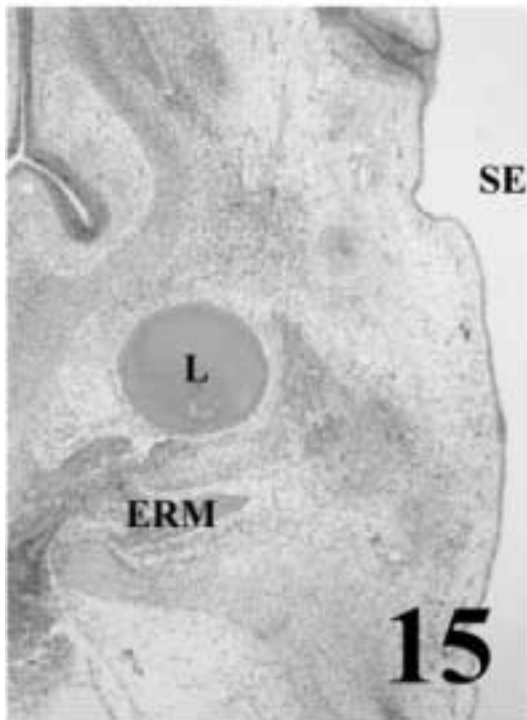
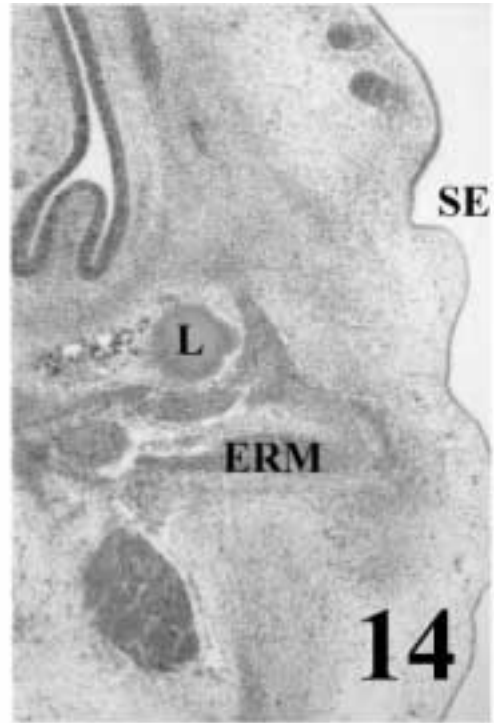
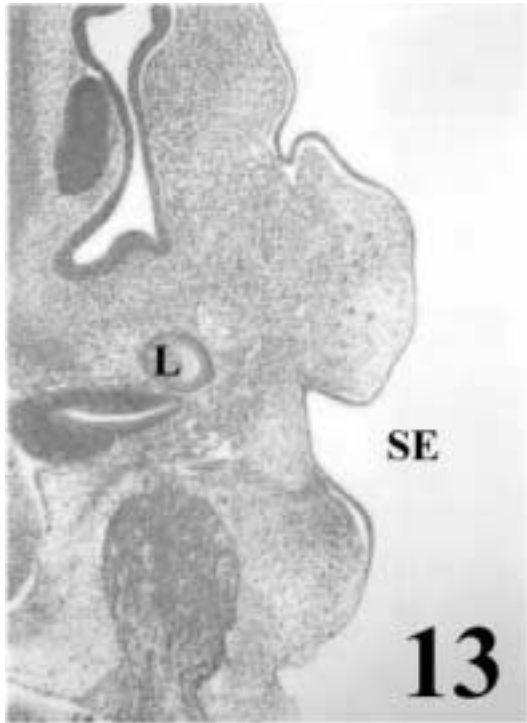
Legends for Figures

- Fig. 1.** Coronal section of the eye of rat fetus at gestation day 10.5.
Control group, H & E, $\times 200$.
Optic vesicle is attached to surface ectoderm.
NE: neuroectoderm, OV: optic vesicle, SE: surface ectoderm.
- Fig. 2.** Coronal section of the eye of rat fetus at gestation day 11.5.
Control group, H & E, $\times 200$.
Optic vesicle separated from surface ectoderm. Surface ectoderm was thickened, and formed for lens placode. Apoptotic cells were observed in the neuroectoderm and lens placode.
NE: neuroectoderm, OV: optic vesicle, LP: lens placode.
- Fig. 3.** Coronal section of the eye of rat fetus at gestation day 12.5.
Control group, H & E, $\times 200$.
Invaginated retina and optic vesicle are seen, but lens pole was not closed. Apoptotic cells were observed in the retina and lens vesicle.
R: retina, LV: lens vesicle, LP: lens pore.
- Fig. 4.** Coronal section of the eye of rat fetus at gestation day 13.5.
Control group, H & E, $\times 200$.
Lens vesicle was separated from surface ectoderm, and located within the eye cup. Lens cavity formed by closing of lens pole. Apoptotic cells were observed in the retina and lens epithelium.
R: retina, L: lens, C: cornea.
- Fig. 5.** Coronal section of the eye of rat fetus at gestation day 14.5.
Control group, H & E, $\times 40$.
Lens cavity was closed. Lens fibers were elongated at posterior epithelium. Apoptosis of anterior lens epithelial cells was observed.
- Figs. 6, 7, 8.** Coronal section of the eye of rat fetus at gestation day 15.5 to 17.5. Control group, H & E, $\times 40$.
Nuclei of lens fibers were crowded at equatorial zone of the lens.
Retina, lens, cornea and vitreous body were observed in the eye.
R: retina, ON: optic nerve, V: Vitreous body, L: lens, C: cornea,
EL: eyelids.
- Figs. 9, 10.** Coronal section of the eye of rat fetus at gestation day 10.5, and 11.5 after 200 rad X-irradiation. H & E, $\times 200$.
Optic vesicle was not formed. Surface ectoderm was thickened.
NE: neuroectoderm, SE: surface ectoderm, LP: lens placode.
- Fig. 11.** Coronal section of the eye of rat fetus at gestation day 12.5 after 200 rad X-irradiation. H & E, $\times 200$.
Surface ectoderm thickened, and lens placode formed. But optic vesicle was not formed.
NE: neuroectoderm, SE: surface ectoderm, LP: lens placode.
- Fig. 12.** Coronal section of the eye of rat fetus at gestation day 13.5 after 200 rad X-irradiation. H & E, $\times 200$.
Lens vesicle was separated from surface ectoderm, and formed lens cavity. Apoptotic cells were observed in the lens.
L: lens, SE: surface ectoderm, NE: neuroectoderm.
- Fig. 13.** Coronal section of the eye of rat fetus at gestation day 14.5 after 200 rad X-irradiation. H & E, $\times 40$.
Lens was observed near the forebrain vesicle. Apoptotic cells were observed in the lens.
L: lens, SE: surface ectoderm.
- Figs. 14, 15, 16.** Coronal section of the eye of rat fetus at gestation day 15.5 to 17.5 after 200 rad X-irradiation. H & E, $\times 40$.
Lens was filled up with lens fibers and moved toward forebrain vesicle.
L: lens, SE: surface ectoderm, LL: lens luxation, ERM: eye rectus muscles.









Abstract

The Effect of X-irradiation on Lens Development

Guo Dong Zheng, Seung Ro Han, Geun Ja Cho, Moon June Cho¹,
Moo Kang Kim², Soo Il Kim³, Won Sik Kim

Department of Anatomy, ¹Department of Radiology, College of Medicine,

²College of Veterinary Medicine, Chungnam National University

³Department of Anatomy, College of Medicine, Seonam University

For the study the effects of X-ray irradiation on the development of lens and interactions between optic vesicle and lens, 200 rads X-ray irradiated to the pregnant rats (Sprague-Dawley strain) on gestation day 9.5. The rats were sacrificed daily from the gestation day 10.5 to 17.5, and investigated the development of lens with light microscope.

The results were as follows;

1. The survival rate of X-irradiated rat fetuses was decreased significantly compared with that of the control group.
2. The mean body weight of the X-irradiated rat fetuses was decreased significantly compared with that of the control group.
3. The congenital anomalies of the eye in the rat fetuses after X-irradiation were anophthalmia, congenital aphakia, lens aplasia, lens luxation, and coloboma of the retina.
4. The critical period of lens development of the Sprague-Dawley rats was considered from GD 9.5 to GD 10.0.
5. In the X-irradiated rat fetuses on gestation day 9.5, optic vesicle did not developed, but lens developed independently, and moved deeply toward the forebrain vesicle.

According to above results, it could be concluded that the development of lens from surface ectoderm might be independent from the inductive influence of optic vesicle, and the movement of lens toward the forebrain vesicle could be mediated by chemotactic factors secreted from the brain vesicle. Further studies are needed to reveal the mechanisms of lens development and interaction between lens and brain vesicle.

Key words : Lens development, X-irradiation, Optic vesicle, Brain vesicle