

한국재래산양 태아 및 신생아 척수에서 GFAP 면역반응세포에 관한 형태학적 연구

송치원 · 정수연 · 이근좌¹ · 이강이² · 이경열³ · 박일권³ · 박미선³ · 정승혁³ · 조규완³ · 김무강³

국립독성연구소

¹충남축산위생연구소

²대전대학교 한의과대학

³충남대학교 수의과대학

(2001년 9월 17일 게재승인)

Morphological study of GFAP-immunoreactive cells of fetal and neonatal spinal cords of Korean native goat

Chi-Won Song · Soo-Youn Chung · Keun-Jwa Lee¹ · Kang-Iee Lee² · Kyoung-Youl Lee³ · Il-Kwon Park³
Mi-Sun Park³ · Seung-Hyuk Chung³ · Gyu-Woan Cho³ · Moo-Kang Kim³

National Toxicology Research Center

¹Chungnam Institute of Livestock and Veterinary Research

²College of Oriental Medicine, Taejon University

³College of Veterinary Medicine, Chungnam National University

(Accepted September 17, 2001)

Abstract : Glial fibrillary acidic protein(GFAP) is one of the intermediate filaments, and used as an astrocyte detection marker. GFAP distribution has been studied on the fetal, neonatal and aged brains.

In this study, the GFAP immunoreactive cell localization and distribution in the fetal (30, 45, 60, 90, 105 and 120 days of gestation) and neonate spinal cords of Korean native goat were investigated by immunohistochemistry. Nonpolar radial glial cells initiated to appear at 45 days of gestation. GFAP-immunoreactive processes were extended from central canal to pia matter. Bipolar immunoreactive cells were transformed to monopolar and multipolar immunoreactive cells at 45 days of gestation. Multipolar astrocytes of 60 days of gestation were found within white and gray matters of spinal cord. The number of GFAP-immunoreactive cells were gradually decreased from 90 days of gestation until newborn neonate. The intensity of GFAP immunoreactivity was gradually decreased from 95 days of gestation until newborn neonate. These results suggest that the radial glial cells within the gray and white matters of spinal cord are very fast developed.

Key words : Korean native goat, GFAP, development, spinal cord

1. 서 론

방사아교세포(Radial glial cell)는 형태학적으로 하나 또는 두 개의 돌기가 세포체의 양쪽 끝에서 나오는 아교세포로서 발생 시에만 나타나 일시적으로 존재하며 신경세포의 피질로의 이동을 도와주는 역할을 한다고 알려져 있다¹⁾. 이

세포는 별아교세포(성상교세포, astrocyte)로 분화되는데 분화 시 여러 개의 돌기가 세포체에서 방사상으로 나오는 것으로 구분이 된다. 세포배양을 할 경우에도 방사아교세포가 여러 개의 돌기를 내며 별아교세포로 분화되며 이 두 세포는 아교섬유산성단백색질(Glial fibrillary acidic protein, 이하 GFAP)을 함유하고 있으며 방사아교세포 단계에서는 vimentin이나

RC2와 같은 면역학적 표지물질 (immunological markers)에 의해 발현한다고 알려져 있지만 성숙한 별아교세포에는 이러한 표지물질에 의해 나타나지 않는다고 알려져 있다²⁾. 방사아교세포 중 두극세포(bipolar cell)가 분화되어 홀극세포(monopolar cell)가 되며 계속 분화하여 님극별아교세포(multipolar astrocyte)가 된다고 알려져 있다³⁾. 방사아교세포에 대해서는 흰쥐^{4,12)}, 생쥐^{1-3, 13-17)}, 사슴¹⁸⁻²⁴⁾, 토끼^{25,26)}, 닭²⁷⁻²⁹⁾, 주머니쥐^{30,31)}, 햄스터³²⁾, mongolian gerbil³³⁾, 면양^{34,35)}, 산양³⁶⁾, 양서류³⁷⁾, 경골어류³⁸⁾ 등에 대한 연구가 되어 있다. 그리고 이 별아교세포에 대한 연구는 흰쥐³⁹⁻⁴³⁾, 생쥐⁴⁴⁻⁵¹⁾, 사슴⁵²⁻⁶²⁾, 토끼⁶³⁾, 경골어류⁶⁴⁾, 양서류⁶⁵⁾, mongolian gerbil⁶⁶⁾, 햄스터⁶⁷⁾, 고양이⁶⁸⁾, 개⁶⁹⁾, 돼지⁷⁰⁾에서 GFAP를 이용하여 연구가 되어 왔다.

별아교세포의 기능은 과거에 혈관주위아교세포막은 혈액 내의 물질이 신경조직으로 쉽게 들어가지 못하도록 막는 뇌혈관장벽의 역할을 할 것이라고 추측되었으나, 지금에 와서는 별아교세포의 혈관들기 사이로 물질이 자유롭게 드나든다는 것을 알게 되었으며 모세혈관 내피세포의 외측면에 있는 폐쇄연접이 주로 뇌혈관장벽의 역할을 하는 것으로 보고 되어 있다⁷¹⁾.

별아교세포는 혈관 및 연질막과 같은 결합조직 구조에 붙어 있고 신경조직 사이에서 지주작용을 한다. 또한 신경원에 탈분극이 일어날 때 세포외액으로 나오는 칼륨 이온을 흡수하여 세포외액의 칼륨 농도가 높아지는 것을 막고, 세포외액의 산성도를 조절하며 또한 손상된 신경조직이 있을 때 증식하여 더 이상 손상이 확산되는 것을 막아주는 역할도 한다는 보고가 있다⁷¹⁾.

GFAP는 vimentin-like protein에 속하는 것으로 분자량이 50,000 dalton의 크기이며, 아교세포들(별아교세포와 신경집세포)의 중간미세섬유에 주로 분포하고 있었으며, GFAP는 다발성경화증(multiple sclerosis)의 반흔(scar)부분에 높은 농도로 GFAP가 존재한다는 보고²¹⁾가 있었는데, 이것은 반흔 부분에 별아교세포가 집중되어 증식하고 있음이 밝혀 졌다^{40,61)}. 그리고 이들 GFAP는 별아교세포에만 특이적으로 염색되어 별아교세포의 특이적 표지물질(specific marker)로 사용되어 지고 있다^{62,51,52,63)}.

또한 GFAP 면역반응세포의 출현시기에 대해서는 브라질 주머니쥐(Brazilian opossum)의 경우 출생후 5일까지는 관찰되지 않다가 약 25일경에 급속한 증가를 보였다는 보고³¹⁾가 있고, 흰쥐의 발생에서 임신 19일령태아에서 이미 GFAP 면역반응이 외측아교세포한계막에서 관찰되었음에도 불구하고 출생 0일부터 1주일까지 면역형광염색에 반응을 나타내지 않았다는 보고⁹⁾가 있었다.

한국재래산양은 우리나라 산간지역과 농촌지역에 분포하고 있는 종으로서 아직까지 국내에서 그 실험빈도가 많

지 않다. 그리고 발달단계에 있는 뇌와 척수에 대한 연구는 미흡한 상태이다. 현재까지 한국재래산양의 성체⁷²⁻⁷⁸⁾와 태아 및 신생아에 대한 연구⁷⁵⁻⁸⁴⁾, 육안적인 해부학적 구조⁷⁶⁾, 두미장⁷⁵⁾, 그리고 기관⁷⁶⁾, 제1위⁷⁷⁾, 2위⁷⁸⁾, 3위⁷⁹⁾, 4위⁸⁰⁾, 식도⁸¹⁾, 결장⁸²⁾ 및 십이지장^{83,84)}의 발생에 관한 연구 정도만이 보고되어 있다.

한국재래산양의 태아 및 신생아에서 중추신경계에 대한 연구는 거의 없을 뿐만 아니라 신경세포의 이주를 안내하는 방사아교세포와 별아교세포에 대한 연구는 아직 없다. 그러므로 본 연구자는 GFAP를 이용하여 방사아교세포의 돌기형성에서부터 별아교세포로의 변화까지를 부위별로 밝히고자 본 연구를 수행하게 되었다.

II. 재료 및 방법

1) 실험동물

건강하다고 생각되는 한국재래산양(25-30kg) 암컷 10마리를 이용하여 임신 30일령, 45일령, 60일령, 90일령, 95일령, 105일령, 120일령때에 임신한 재래산양에서 태아를 제왕절개를 통해 적출하고 신생아는 출산직후에 희생시켜 이용하였다.

2) 면역조직화학적 방법

제왕절개를 실시하여 얻어진 각 일령의 한국재래산양 태아의 흉강을 열고 심장에서 나오는 오름대동맥을 통하여 cannula를 삽입하여 0.1M PBS (pH 7.2)로 10분간 수세하고 50분간 4% paraformaldehyde로 전고정을 실시한후, 골격자를 사용하여 척수를 끄집어내어 4% paraformaldehyde (4°C)에 넣고 48시간 후고정시킨후 빙결방지를 위해 10%, 20%의 sucrose에 각각 48시간씩 침지시켰고 30% sucrose에 가라앉을 때까지 침지시켜 deep freezer에서 냉동보존시켰다. 그리고 산양의 척수는 흉수부위를 40 μm 두께로 연속냉동절편하였다. 척수의 절편을 0.1M PBS에 5분간 3회 수세하고, 1% H₂O₂(in 0.1M PBS)에 30분간 그리고 1% normal swine serum에 1시간동안 반응시켰다. 그리고 다시 0.1M PBS에 5분간 3회 수세를 실시하였고, 1차항체(rabbit anti-cow GFAP)를 72시간 4°C에서 반응시킨 다음 0.1M PBS에 5분간 3회 수세를 실시하였다. 2차항체(biotinylated anti-rabbit IgG)에 24시간 반응시켰고 0.1M PBS에 다시 5분간 3회 수세하였다. Avidin-biotin-peroxidase complex (vector kit)를 이용하여 12시간 반응시킨 후 0.1M PBS에 5분간 3회 수세를 실시하여 3,3'-DAB용액으로 발색시켰고 1차 증류수에 발색을 정지시킨후 gelatin이 입혀진 slide에 조직절편을 올리고 건조시켜 cover glass를 덮어 눈금자가 있는 광학현미경하에서 비교 관찰한 후 면역반응을 나타낸 세포의 수와 염색정도를 도

표화하여 나타내었으며 그 부위의 사진을 촬영하여 현상시켰다.

III. 결 과

1) 면역조직화학적 결과

면역반응 : 임신30일령에서는 면역반응세포를 관찰할 수 없었으며, 45일령에서는 면역반응세포의 세포체만을 관찰할 수 있었고, 임신60일령태아 뇌실막세포아래 모든 부위에서 연질막쪽으로 뻗고 있는 돌기들을 관찰할 수 있었으며, 뿔극세포들을 관찰할 수 있었다.

A. 임신 30일령 태아

면역반응을 나타내는 세포들이 관찰되지 않았다.

B. 임신 45일령 태아

ㄱ. 세포의 돌기형태

백색질(white matter) : 뿔극 면역반응세포와 긴 돌기들을 가진 두극면역반응세포들이 관찰되었다(Fig 3).

회색질(gray matter) : 뿔극 면역반응세포들이 관찰되었다(Fig 4).

ㄴ. 면역반응세포의 수

백색질 : 소수의 뿔극면역반응세포들과 두극면역반응세포들이 관찰되었다(Fig 1).

회색질 : 소수의 뿔극면역반응세포들이 관찰되었다(Fig 2).

ㄷ. 면역반응

척수의 백색질과 회색질 전반에 걸쳐 강한 면역반응이 관찰되었다(Table 1, Fig 3,4).

C. 임신 60일령 태아

ㄱ. 세포의 돌기형태

백색질(white matter) : 긴 돌기들을 가진 두극면역반응세포들과 홀극면역반응세포들, 뿔극면역반응세포들이 관찰되었으며 관찰된 뿔극면역반응세포들은 섬유성별아교세포들이었다(Fig 5).

회색질(gray matter) : 두극, 홀극, 뿔극면역반응세포들로 관찰되었으며 관찰된 뿔극면역반응세포들은 원형질성별아교세포들이었다(Fig 6).

ㄴ. 면역반응세포의 수

백색질 : 다수의 두극면역반응세포와 홀극면역반응세포 그리고 뿔극면역반응세포들이 관찰되었다(Fig 1).

회색질 : 다수의 두극면역반응세포와 홀극면역반응세포 그리고 뿔극면역반응세포들이 관찰되었다(Fig 2).

ㄷ. 면역반응

척수의 백색질과 회색질 전반에 걸쳐 강한 면역반응이 관찰되었다(Table 1, Fig 5,6).

D. 임신 90일령 태아

ㄱ. 세포의 돌기형태

백색질 : 홀극면역반응세포들과 뿔극면역반응세포들이 관찰되었다(Fig 7).

회색질 : 홀극면역반응세포들과 뿔극면역반응세포들이 관찰되었다(Fig 8).

ㄴ. 면역반응세포의 수

백색질 : 다수의 홀극면역반응세포 그리고 뿔극면역반응세포들이 관찰되었다(Fig 1).

회색질 : 소수의 홀극면역반응세포들과 뿔극면역반응세포들이 관찰되었다(Fig 2).

ㄷ. 면역반응

척수의 백색질에서는 임신 60일령태아보다 약간 미약한 면역반응이 관찰되었으나 회색질에서는 홀극면역반응세포들이 아주 미약한 면역반응을 나타내고 있음이 관찰되었다(Table 1, Fig 7,8).

E. 임신 95일령 태아

ㄱ. 세포의 돌기형태

백색질 : 홀극면역반응세포들과 뿔극면역반응세포들이 관찰되었다(Fig 9).

회색질 : 홀극면역반응세포들과 뿔극면역반응세포들이 관찰되었다(Fig 10).

ㄴ. 면역반응세포의 수

백색질 : 다수의 뿔극면역반응세포 그리고 홀극면역반응세포들이 관찰되었다(Fig 1).

회색질 : 소수의 홀극면역반응세포들과 뿔극면역반응세포들이 관찰되었다(Fig 2).

ㄷ. 면역반응

척수의 백색질에서는 임신 90일령태아와 유사한 면역반응이 관찰되었으나 회색질에서는 홀극면역반응세포들과 뿔극면역반응세포들이 아주 미약한 면역반응을 나타내고 있음이 관찰되었다(Table 1, Fig 9,10).

F. 임신 105일령 태아

ㄱ. 세포의 돌기형태

백색질 : 뿔극면역반응세포들과 홀극면역반응세포들이 관찰

되었다(Fig 11).

회색질 : 못극면역반응세포들과 홀극면역반응세포들이 관찰되었다(Fig 12).

ㄴ. 면역반응세포의 수

백색질 : 못극면역반응세포들과 홀극면역반응세포들이 임신 95일령태아보다 많이 감소되어 관찰되었다(Fig 1).

회색질 : 소수의 못극면역반응세포들과 홀극면역반응세포들이 관찰되었다(Fig 2).

ㄷ. 면역반응

척수의 백색질에서는 임신 95일령태아보다 미약한 면역반응이 관찰되었으나 회색질에서는 못극면역반응세포들과 홀극면역반응세포들이 아주 미약한 면역반응을 나타내고 있음이 관찰되었다(Table 1, Fig 11,12).

G. 임신 120일령 태아

ㄱ. 세포의 돌기형태

백색질 : 못극면역반응세포들과 홀극면역반응세포들이 관찰되었다(Fig 13).

회색질 : 못극면역반응세포들과 홀극면역반응세포들이 관찰되었다(Fig 14).

ㄴ. 면역반응세포의 수

백색질 : 소수의 못극면역반응세포들과 홀극면역반응세포들이 관찰되었다(Fig 1).

회색질 : 소수의 못극면역반응세포들과 홀극면역반응세포들이 관찰되었다(Fig 2).

ㄷ. 면역반응

척수의 백색질에서는 임신 105일령태아보다 미약한 면역반응이 관찰되었으나 회색질에서는 못극면역반응세포들과 홀극면역반응세포들이 아주 미약한 면역반응을 나타내고 있음이 관찰되었다(Table 1, Fig 13,14).

H. 신생아

ㄱ. 세포의 돌기형태

백색질 : 못극면역반응세포들과 홀극면역반응세포들이 관찰되었다(Fig 15).

회색질 : 못극면역반응세포들과 홀극면역반응세포들이 관찰되었다(Fig 16).

ㄴ. 면역반응세포의 수

백색질 : 소수의 못극면역반응세포들과 홀극면역반응세포들이 관찰되었다(Fig 1).

회색질 : 소수의 못극면역반응세포들과 홀극면역반응세포들이 관찰되었다(Fig 2).

ㄷ. 면역반응

척수의 백색질에서는 임신 105일령태아보다 미약한 면역반응이 관찰되었으나 회색질에서는 못극면역반응세포들과 홀극면역반응세포들이 아주 미약한 면역반응을 나타내고 있음이 관찰되었다(Table 1, Fig 15,16).

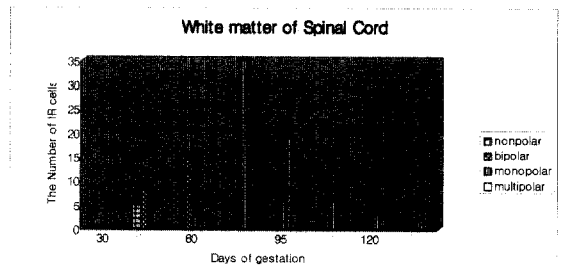


Fig 1. The number of GFAP-immunoreactive cells in white matter of spinal cord

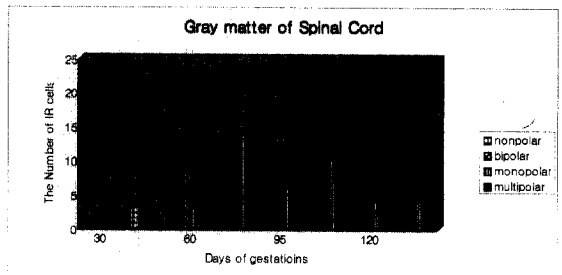


Fig 2. The number of GFAP-immunoreactive cells in gray matter of spinal cord

Table 1. GFAP-immunoreactivity of spinal cord

	white matter	gray matter
30 days of gestation		
45 days of gestation	++	±
60 days of gestation	++++	++++
90 days of gestation	+	+++
95 days of gestation	+	+++
105 days of gestation	±	+
120 days of gestation	±	±
neonate	±	±

GFAP-immunoreactivity ; highest (++++), high (+++), moderate (++) , low (+), a few (±).

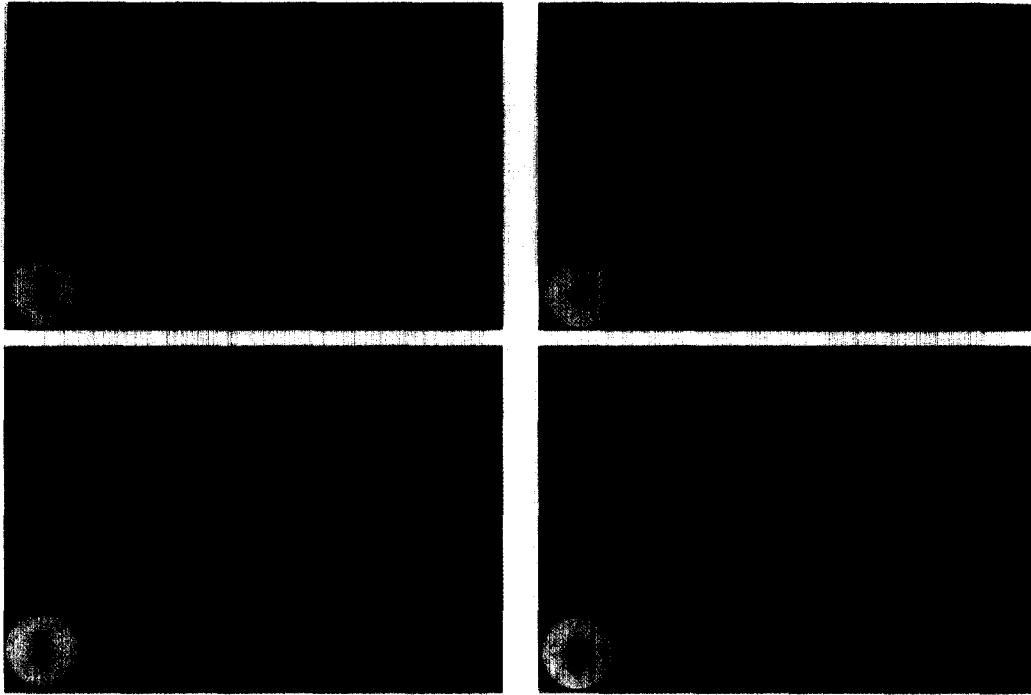


Fig 3. GFAP immunoreactive cell in the white matter of 45 days of gestation. arrow : bipolar immunoreactive cell. X 200

Fig 4. GFAP immunoreactive cell in the gray matter of 45 days of gestation. arrow : nonpolar immunoreactive cell. X 200

Fig 5. GFAP immunoreactive cell in the white matter of 60 days of gestation. arrow : bipolar immunoreactive cell, black arrow head : monopolar immunoreactive cell, white arrow head : multipolar immunoreactive cell. X 200

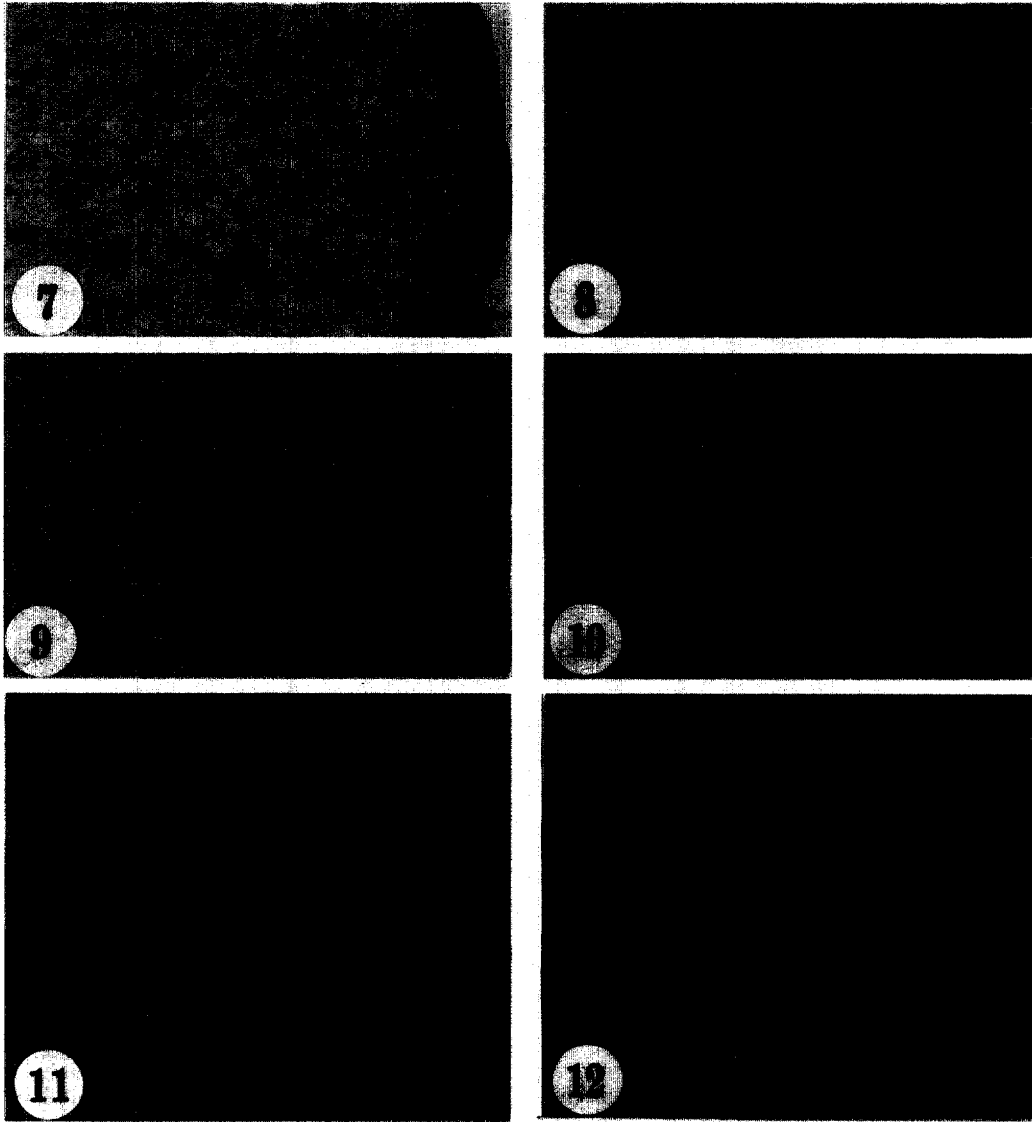
Fig 6. GFAP immunoreactive cell in the gray matter of 60 days of gestation. black arrow head : monopolar immunoreactive cell, white arrow head : multipolar immunoreactive cell. X 200

IV. 고 찰

Eng LF 등²¹⁾이 다발성 경화증(Multiple sclerosis)에서 처음으로 GFAP에 대해 관찰 보고한 바 있으며 이러한 현상은 별아교세포가 급격히 증가하기 때문이라고 하였다⁶¹⁾. 별아교세포 계열의 세가지 세포형태가 출생전과 출생후 초기의 마우스 대뇌벽에 관찰되며 전형적인 두극방사아교세포는 임신17일령에서 두드러지게 나타났다. 출생을 전후해서는 두극과 홀극방사아교세포가 혼재되어 나타났고 이 두가지 세포형태는 출생후 첫체주에 못극아교세포와 같이 관찰되었고 결국 못극방사아교세포로 변형되었다고 Mission JP 등³⁾이 보고한 바 있는데, 본 연구에서도 임신 60일령태아에서는 뇌와 척수의 대부분에서 두극과 홀극의 방사아교세포를 관찰할 수 있었고, 105일령 이후에서는 대부분에서 못극으로 관찰되었는데, 그 과정에서 두극과 홀극 그리고 못극들

이 서로 일령이 진행됨에 따라 그 수가 홀극, 못극의 순으로 증가되는 것으로 보아 같은 결과를 나타내고 있었다.

척수에 대한 본 연구에서는 태아 및 신생아에서 백색질과 회색질 모두에서 미약한 GFAP 면역반응세포들을 관찰할 수 있었다. 특히 임신 60일령에서 방사형으로 뻗고 있는 GFAP 면역반응세포들이 관찰되었다. 흰쥐 성체 척수의 척수삼차신경핵과, 척수 후각의 아교질(교양질 *substantia gelatinosa Rolandi*) 부분에서 관찰된다고 Hajos F and Kalman M²²⁾가 보고 하였는데 본 연구에서는 백색질과 회색질 모두에서 미약한 GFAP 면역반응세포들을 관찰할 수 있어 약간의 차이점을 나타내고 있었다. 그러나 신생아 이후의 척수에 존재하는 GFAP 면역반응세포가 척수삼차신경핵과 척수 후각의 아교질 (*Lamina II*)에만 존재할 지에 대하여서는 아직 연구를 더욱 더 수행하여야 할 것으로 사료된다.



- Fig 7. GFAP immunoreactive cell in the white matter of 90 days of gestation. black arrow head : monopolar immunoreactive cell, white arrow head : multipolar immunoreactive cell. X 200
- Fig 8. GFAP immunoreactive cell in the gray matter of 90 days of gestation. black arrow head : monopolar immunoreactive cell, white arrow head : multipolar immunoreactive cell. X 200
- Fig 9. GFAP immunoreactive cell in the white matter of 95 days of gestation. black arrow head : monopolar immunoreactive cell, white arrow head : multipolar immunoreactive cell. X 200
- Fig 10. GFAP immunoreactive cell in the gray matter of 95 days of gestation. black arrow head : monopolar immunoreactive cell, white arrow head : multipolar immunoreactive cell. X 200
- Fig 11. GFAP immunoreactive cell in the white matter of 105 days of gestation. black arrow head : monopolar immunoreactive cell, white arrow head : multipolar immunoreactive cell. X 200
- Fig 12. GFAP immunoreactive cell in the gray matter of 105 days of gestation. black arrow head : monopolar immunoreactive cell, white arrow head : multipolar immunoreactive cell. X 200

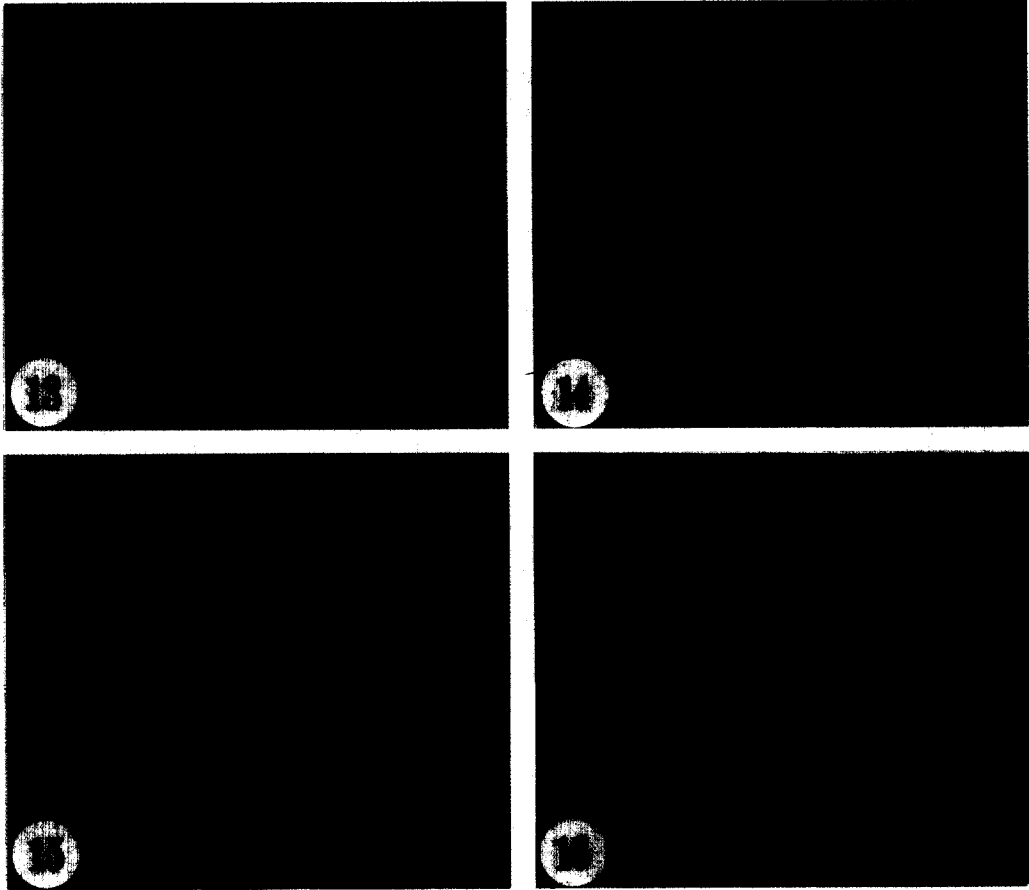


Fig 13. GFAP immunoreactive cell in the white matter of 120 days of gestation. black arrow head : monopolar immunoreactive cell, white arrow head : multipolar immunoreactive cell. X 200
 Fig 14. GFAP immunoreactive cell in the gray matter of 120 days of gestation. black arrow head : monopolar immunoreactive cell, white arrow head : multipolar immunoreactive cell. X 200
 Fig 15. GFAP immunoreactive cell in the white matter of newborn. black arrow head : monopolar immunoreactive cell, white arrow head : multipolar immunoreactive cell. X 200
 Fig 16. GFAP immunoreactive cell in the gray matter of newborn. black arrow head : monopolar immunoreactive cell, white arrow head : multipolar immunoreactive cell. X 200

결론

한국재산양의 임신 30, 45, 60, 90, 105, 120일령 태아 및 신생아의 척수를 대상으로 면역조직화학적 방법을 이용하여 GFAP 면역반응세포를 형태학적으로 연구하여 아래와 같은 결과를 얻었다.

1. 임신 60일령에서 못극 면역반응세포가 백색질과 회색질에서 관찰되었다.
2. 임신 45일령에서 무극의 방사아교세포가 출현하였으며 중심관으로부터 연질막쪽으로 면역반응을 나타낸 돌기가 뻗고 있었으며, 두극 면역반응세포는 홀극 그리고 못극으로 변형되고 있었다.
3. GFAP 면역반응세포의 수는 한 시야에서 임신 90일령부터 신생아까지 점차 감소하였다.
4. GFAP 면역반응세포의 반응성은 임신 95일령부터 신생아까지 점차 감소하고 있었다.

VI. 참고문헌

1. Culican SM, Baumrind NL, Yamamoto M, Pearlman AL : Cortical radial glia: identification in tissue culture and evidence for their transformation to astrocytes. *J Neurosci*, 10 : 684-92, 1990
2. Misson JP, Edwards MA, Yamamoto M, Caviness VS Jr : Identification of radial glial cells within the developing murine central nervous system: studies based upon a new immunohistochemical marker. *Brain Res Dev Brain Res*, 44 : 95-108, 1988
3. Mission JP, Takahashi T, Caviness VS Jr : Ontogeny of radial and other astroglial cells in murine cerebral cortex. *Glia*, 4 : 138-48, 1991
4. Armstrong AM, Brunjes PC : Immunohistochemical changes in the anterior olfactory nucleus of the developing rat. *Dev Psychobiol*, 31(3) : 181-192, 1997
5. Barrett CP, Donati EJ, Guth L : Differences between adult and Neonatal rats in their astroglial response to spinal injury. *Exp Neurol*, 84 : 374-385, 1984
6. Bignami A, Dahl D : Astrocyte-specific protein and neuroglial differentiation. An immunofluorescence study with antibodies to the glial fibrillary acidic protein. *J comp neurol*, 153 : 27-38, 1974
7. Blass-Kampmann S, Kindler-Rohrborn A, Deissler H, D'Urso D, Rajewsky MF : In vitro differentiation of neural progenitor cells from prenatal rat brain: common cell surface glycoprotein on three glial cell subsets. *J Neurosci Res*, 48(2) : 95-111, 1997
8. Buret A, Jalenques I, Romand R : Developmental distribution of astrocytic proteins in the rat cochlear nucleus. *Brain Res Dev Brain Res*, 107(2) : 179-189, 1998
9. Bystron I, Otellin WA, Wierzb-Bobrowicz T, Dymecki J : Development of human fetal substantia nigra grafts in the brain of non-immunosuppressed rats. *Folia Neuropathol*, 35(2) : 87-93, 1997
10. Doucette R, Kott J, Westrum L : The development of glial fibrillary acidic protein-positive cells and the appearance of laminin-like immunoreactivity in fetal olfactory bulb transplants. *Brain Res*, 649(1-2) : 334-338, 1994
11. Earle KL, Mitrofanis J : Development of glia and blood vessels in the internal capsule of rats. *J Neurocytol*, 27(2) : 127-139, 1998
12. Guerri C, Renau-Piqueras J : Alcohol, astroglia and brain development. *Mol Neurobiol*, 15(1) : 65-81, 1997
13. Ahima RS, Bjorbaek C, Osei S, Flier JS : Regulation of neuronal and glial proteins by leptin: implications for brain development. *Endocrinol*, 140(6) : 2755-2762, 1999
14. Baba H, Nakahira K, Morita N, Tanaka F, Akita H, Ikenaka K : GFAP gene expression during development of astrocyte. *Dev Neurosci*, 19(1) : 49-57, 1997
15. Galou M, Colucci-Guyon E, Ensergueix D, Ridet JL, Gimenez y Ribotta M, Privat A, Babinet C, Dupouey P : Disrupted glial fibrillary acidic protein network in astrocytes from vimentin knockout mice. *J Cell Biol*, 133(4) : 853-863, 1996
16. Grishkat HL, Schwartz E, Jain G, Eisenman LM : Developmental analysis of GFAP immunoreactivity in the cerebellum of the meander tail mutant mouse. *Anat Embryol (Berl)*, 194(2) : 135-146, 1996
17. Hajos F, Woodhams PL, Basco E, Csillag A, Balazs R : Proliferation of astroglia in the embryonic mouse forebrain as revealed by simultaneous immunocytochemistry and autoradiography. *Acta Morphol Acad Sci Hung*, 29(4) : 361-364, 1981
18. Choi BH, Lapham LW : Radial glia in the human fetal cerebrum: A combined golgi, immunofluorescent and electron microscopic study. *Brain Res*, 148 : 295-311, 1978
19. Colombo JA, Gayol S, Yanez A, Marco P : Immunocytochemical and electron microscope observations on astroglial interlaminar processes in the primate neocortex. *J Neurosci Res*, 48(4) : 352-357, 1997
20. Colombo JA, Lipina S, Yanez A, Puissant V : Postnatal development of interlaminar astroglial processes in the cerebral cortex of primates. *Int J Dev Neurosci*, 15(7) : 823-833, 1997
21. Eng LF, Vanderhaeghen JJ, Bignami A, Gerstl B : An acidic protein isolated from fibrous astrocytes. *Brain Res*, 28 : 351-354, 1971
22. Hansen SH, Stagaard M, Mollgard K : Neurofilament-like pattern of reactivity in human foetal PNS and spinal cord following immunostaining with polyclonal anti-glial fibrillary acidic protein antibodies. *J Neurocytol*, 18 : 427-436, 1989
23. Honig LS, Herrmann K, Shatz CJ : Developmental changes revealed by immunohistochemical markers in human cerebral cortex. *Cereb Cortex*, 6(6) : 794-806, 1996
24. Kamada H, Kawai Y, Sato S, Fujiwara H, Ara S, Ogasawara T, Hotta T, Nakamura J, Saruta T, Suematsu K. The immunohistological study of developing human spinal cord the localization of vimentine, GFAP in radial glial cell. *No To Shinkei*, 36(3) : 229-35, 1984
25. Schnitzer J : The development of astrocytes and blood vessels in the postnatal rabbit retina. *J neurocytol*, 17 : 433-449, 1988
26. Tout S, Ashwell Ken, Stone J : The development of astrocytes in the albino rabbit retina and their relationship

- to retinal vasculature. *Neurosci Lett*, 90 : 241-247, 1988
27. Cole GJ, Lee JA : Immunocytochemical localization of a novel radial glial intermediate filament protein. *Brain Res Dev Brain Res*, 101(1-2) : 225-238, 1997
 28. Kalman M, Szekely AD, Csillag A : Distribution of glial fibrillary acidic protein and vimentin-immunopositive elements in the developing chicken brain from hatch to adulthood. *Anat Embryol (Berl)*, 198(3) : 213-235, 1998
 29. Kentroti S, Vernadakis A : Differential expression in glial cells derived from chick embryo cerebral hemispheres at an advanced stage of development. *J Neurosci Res*, 47(3) : 322-331, 1997
 30. Cummings DM, Malum D, Brunjes PC : Development of the anterior commissure in the opossum: midline extracellular space and glia coincide with early axon decussation. *J Neurobiol*, 32(4) : 403-414, 1997
 31. Elmquist JK, Swanson JJ, Sakaguchi DS, Ross LR, Jacobson CD : Development distribution of GFAP and vimentin in the Brazilian opossum brain. *J Comp Neurol*, 344(2) : 283-296, 1994
 32. Suarez I, Fernandez B, Bodega G, Tranque P, Olmos G, Garcia-Segura LM : Postnatal development of glial fibrillary acidic protein immunoreactivity in the hamster arcuate nucleus. *Dev Brain Res*, 37 : 89-95, 1987
 33. Yu SM, Du SJ : Postnatal morphologic changes and glial fibrillary acidic protein immunoreactivity in the anteroventral cochlear nucleus of the acoustically-deprived gerbil. *Histol Histopathol*, 12(3) : 701-718, 1997
 34. Hewicker-Trautwein M, Trautwein G : An immunohistochemical study of the fetal sheep neocortex and cerebellum with antibodies against nervous system-specific proteins. *J Comp Pathol*, 109(4) : 409-421, 1993
 35. Holloway AF, Sternard FA, Dziegielewska KM, Weller L, West AK : Localisation and expression of metallothionein immunoreactivity in the developing sheep brain. *Int J Dev Neurosci*, 15(2) : 195-203, 1997
 36. Northington FJ, Traystman RJ, Koehler RC, Martin LJ : GLT1, glial glutamate transporter, is transiently expressed in neurons and develops astrocyte specificity only after midgestation in the ovine fetal brain. *J Neurobiol*, 39(4) : 515-526, 1999
 37. Kalman M, Martin-Partido G, Hidalgo-Sanchez M, Majorosy K : Distribution of glial fibrillary acidic protein-immunopositive structures in the developing brain of the turtle *Mauremys leprosa*. *Anat Embryol (Berl)*, 196(1) : 47-65, 1997
 38. Marcus RC, Easter SS Jr : Expression of glial fibrillary acidic protein and its relation to tract formation in embryonic zebrafish (*Danio rerio*). *J Comp Neurol*, 359(3) : 365-381, 1995
 39. Alonso G : Immunolocalization of polysialic acid in the median eminence and neurointermediate hypophysial lobe of adult rats. *J Chem Neuroanat*, 8(1) : 33-45, 1994
 40. Aquino DA, Chiu FC, Brosnan CF, Norton WT : Glial fibrillary acidic protein increases in the spinal cord of Lewis rats with acute experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurochem*, 51(4) : 1085-1096, 1988
 41. Bonthius DJ, Lothman EW, Steward O : The role of extracellular ionic changes in upregulating the mRNA for glial fibrillary acidic protein following spreading depression. *Brain Res*, 674 : 314-328, 1995
 42. Hajos F, Kalman M : Distribution of glial fibrillary acidic protein(GFAP)-immunoreactive astrocytes in the rat brain II. Mesencephalon, rhombencephalon and spinal cord. *Exp Brain Res*, 78(1) : 164-173, 1989
 43. Jalenques I, Albuissou E, Despres G, Romand R : Distribution of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in the cochlear nucleus of adult and aged rats. *Brain Res*, 686 : 223-232, 1995
 44. Brenner M, Messing A : GFAP Transgenic Mice. *Methods*, 10(3) : 351-364, 1996
 45. Eng LF, Lee YL, Kwan H, Brenner M, Messing A : Astrocytes cultured from transgenic mice carrying the added human glial fibrillary acidic protein gene contain Rosenthal fibers. *J Neurosci Res*, 53(3) : 353-360, 1998
 46. Hatfield JS, Skoff RP : GFAP immunoreactivity reveals astrogliosis in females heterozygous for jimpy. *Brain Res*, 250(1) : 123-131, 1982
 47. Hatfield JS, Skoff RP, Maisel H, Eng L, Bigner DD : The lens epithelium contains glial fibrillary acidic protein(GFAP). *J Neuroimmunol*, 8(4-6) : 347-357, 1985
 48. Kobayashi K, Kobayashi H, Ueda M, Honda Y : Monoclonal antibody, KK1, recognizes human retinal astrocytes and distinguishes a subtype of astrocytes in mouse brain. *Brain Res*, 740(1-2) : 57-65, 1996
 49. Leavitt BR, Hermit-Grant CS, Macklis JD : Mature astrocytes transform into transitional radial glia within adult mouse neocortex that supports directed migration of transplanted immature neurons. *Exp Neurol*, 157(10) : 43-57, 1999
 50. Liedtke W, Edelmann W, Bieri PL, Chiu FC, Cowan NJ, Kucherlapati R, Raine CS : GFAP is necessary for the integrity of CNS white matter architecture and long-term maintenance of myelination. *Neuron*, 17(4) : 607-615, 1996
 51. Schachner M, Hedley-whyte ET, Hsu DW, Schoonmaker G, Bignami A : Ultrastructural localization of glial fibrillary

- acidic protein in mouse cerebellum by immunoperoxidase labelling. *J Cell Biol*, 75 : 67-73, 1977
52. Bignami A, Eng LF, Dahl D, Uyeda CT : Localization of the glial fibrillary acidic protein in astrocytes by immunofluorescence. *Brain Res*, 43 : 429-435, 1972
 53. Eng LF : Glial fibrillary acidic protein(GFAP) : the major protein of glial intermediate filaments in differentiated astrocytes. *J Neuroimmunol*, 8(4-6) : 203-214, 1985
 54. Eng LF, Ghimikar RS : GFAP and astrogliosis. *Brain Pathol*, 4(3) : 229-237, 1994
 55. Gheuens J, de Schutter E, Noppe M, Lowenthal A : Identification of several forms of the glial fibrillary acidic protein, or α -Albumin, by a specific monoclonal antibody. *J neurochem*, 43(4) : 964-970, 1984
 56. Goldman JE, Schaumburg HH, Norton WT : Isolation and characterization of glial filaments from human brain. *J Cell Biol*, 78 : 426-440, 1978
 57. Huang MC, Kubo O, Tajika Y, Takakura K : Immunohistochemical and electron microscopic study of subependymal giant cell astrocytoma. *Nashuyo Byori*, 12(2) : 117-23, 1995
 58. Maunoury R, Daumas-Duport C, Fontaine C, Vedrenne C : Ultrastructural localization of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in human glioma culture by immunoperoxidase method. *Brain Res*, 170 : 392-398, 1979
 59. Pegram CN, Eng LF, Wikstrand CJ, McComb RD, Lee YL, Bigner DD : Monoclonal antibodies reactive with epitopes restricted to glial fibrillary acidic proteins of several species. *Neurochem Pathol*, 3(2) : 119-138, 1985
 60. Radner H, Kleinert R, Vennigerholz F, Denk H : Peculiar changes in Rosenthal fibres in an atypical astrocytoma. *Neuropathol appl Neurobiol*, 16(2) : 171-177, 1990
 61. Raine CS : Neurons, astrocytes and ependyma, in Textbook of neuropathology(Davis RL and Robertson DM eds) pp 468-547, Williams and Wilkins, Baltimore.
 62. Reichenbach A, Siegel A, Rickmann M, Wolff JF, Noone D, Robinson SR : Distribution of Bergmann glial somata and processes: implications for function. *J Hirnforsch*, 36(4) : 509-517, 1995
 63. Bignami A, Dahl D : Specificity of the glial fibrillary acidic protein for astroglia. *J Histochem Cytochem*, 25(6) : 466-469, 1977
 64. Anderson MJ, Swanson KA, Waxman SG, Eng LF : Glial fibrillary acidic protein in regenerating teleost spinal cord. *J Histochem Cytochem*, 32(10) : 1099-1106, 1984
 65. Bodega G, Suarez I, Fernandez B : Radial astrocytes and ependymocytes in the spinal cord of the adult toad (*Bufo bufo* L.). An immunohistochemical and ultrastructural study. *Cell Tissue Res*, 260(2) : 307-14, 1990
 66. Collado P, Beyer C, Hutchison JB, Holman SD : Hypothalamic distribution of astrocytes is gender-related in Mongolian gerbils. *Neurosci Lett*, 184(2) : 86-89, 1995
 67. Smith ME, Somera FP, Eng LF : Immunocytochemical staining for glial fibrillary acidic protein and the metabolism of cytoskeletal proteins in experimental allergic encephalomyelitis. *Brain Res*, 264(2) : 241-253, 1983
 68. D'Amelio FE, Gibbs MA, Mehler WR, Eng LF : Immunocytochemical localization of glial fibrillary acidic protein(GFAP) in the area postrema of the cat. Light and electron microscopic study. *Brain Res*, 330(1) : 146-149, 1985
 69. Britt RH, Lyons BE, Eng LF, Bigner SH, Bigner DD : Immunohistochemical study of glial fibrillary acidic protein in avian sarcoma virus-induced gliomas in dogs. *J Neurooncol*, 3(1) : 53-59, 1985
 70. Valverde F, Lopez-Mascaraque L : Neuroglial arrangements in the olfactory glomeruli of the hedgehog. *J Comp Neurol*, 307(4) : 658-74, 1991
 71. 박경아, 이원택 : 신경해부학. 고려의학 pp. 101-105, 1996
 72. 박언휘, 배명애, 김정기, 조희중 : 말초조직염증 혹은 신경손상에 의한 동족뿌리신경절의 preprotachykinin 및 신경성장인자 수용체 유전자발현의 변화. 대한해부학회지, 29(1) : 13-22, 1996
 73. 이인세, 이홍식, 강태원, 원무호 : 한국재래산양 뇌하수체의 성샘자극세포에 관한 전자현미경적연구. 대한수의학회지, 36(4) : 763-772, 1996
 74. 이인세, 이홍식, 이성준 : 한국재래산양의 눈신경 가지에 관한 해부학적연구. 대한수의학회지, 32(4) : 457-462, 1992
 75. 최상용 : 한국재래산양의 임신중 생리적 변화와 태아의 발달에 관한 연구. 동아대학교대학원 1984
 76. 김종섭 : 한국재래산양의 태아 및 신생아 기관의 조직 발달에 관한 조직화학적 연구. 대한수의학회지, 37(2) : 235-244, 1997
 77. 허찬권, 김종섭, 박수동 : 한국재래산양의 태아 및 신생아의 제1위 발달에 관하여. 대한수의학회지, 34(4) : 687-694, 1994
 78. 허찬권, 김종섭, 정순희 : 한국재래산양의 태아 및 신생아의 제2위 발달에 관하여. 대한수의학회지, 34(4) : 695-704, 1994
 79. 허찬권, 김종섭, 정순희, 김무강 : 한국재래산양의 태아 및 신생아의 제3위 발달에 관하여. 대한수의학회지, 35(1) : 1-10, 1995
 80. 이종환, 허찬권, 김종섭, 박수동 : 한국재래산양의태아 및 신생아의 제4위발달에 관하여. 대한수의학회지, 34(2)

- : 219-228, 1994
81. 정순희, 김종섭, 박수동 : 한국재래산양의 태아 및 신생아의 결장 발달에 관하여. 대한수의학회지, 35(1) : 11-18, 1995
82. 정순희, 김종섭, 허찬권 : 한국재래산양의 태아 및 신생아의 식도 발달에 관하여. 대한수의학회지, 34(4) : 679-686, 1994
83. 송치원, 김종섭, 김무강 : 한국재래산양 태아 및 신생아의 십이지장발달에 관한 전자현미경적연구. 대한실험동물학회지, 14(1) : 21-26, 1998
84. 송치원, 김종섭, 정현식, 김무강 : 한국재래산양 태아 및 신생아의 십이지장발달에 관한 형태학적연구. 대한실험동물학회지, 14(1) : 27-36, 1998