



저작자표시-비영리-동일조건변경허락 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



동일조건변경허락. 귀하가 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공했을 경우에는, 이 저작물과 동일한 이용허락조건하에서만 배포할 수 있습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

이학석사 학위논문

양식 넙치(*Paralichthys olivaceus*) 비병증
예에 대한 주요장기의 조직학적 관찰



양식 넙치(*Paralichthys olivaceus*) 비병증
예에 대한 주요장기의 조직학적 관찰

지도교수 허 민 도

이 논문을 이학석사 학위논문으로 제출함

2012년 2월

부경대학교 대학원

수산생명의학과

이 동 규



이동규의 이학석사 학위논문을 인준함

2012년 2월



목 차

Abstract	i
I . 서론	1
II . 재료 및 방법	5
1. 대상어류 및 채집방법	5
2. 육안적 관찰 및 생체량 측정	6
3. 조직학적 관찰	5
(1) 광학현미경적 관찰	5
(2) 전자현미경적 관찰	6
4. 혈액학적 관찰	7
(1) Hematocrit(Ht)	7
(2) Hemoglobin(Hb)	7
(3) Total Protein(TP)	7
III . 결과	8
1. 육안적 관찰 및 생체량 측정결과	8
(1) 육안적 관찰	8
(2) 생체량 측정결과	8
2. 조직학적 관찰	9
(1) 광학현미경적 관찰	9
(2) 전자현미경적 관찰	11
3. 혈액학적 관찰	12
IV . 고찰	14
V . 요약	22
VI . 결과그림 및 그림설명	23
VII . 감사의 글	37
VIII . 참고 문헌	38

Histological observation of main organs in non-diseased
cultured olive flounder,
Paralichthys olivaceus.

Dong Gyu Lee

Department of Aquatic Life Medicine, Graduate School
Pukyong National University

Abstract

Traditionally medical specialists have mainly focused on pathogens and environmental factors to control diseases rather than host healthiness. That may be because there is a subtle confusion for the meaning of real health. This study is aimed to clarify the significance of host healthiness in outbreaks of diseases, using cultured olive flounder(*paralichthys olivaceus*). Main vital organs of non-diseased, externally healthy individuals were histopathologically observed. Surprisingly there were a variety of structural abnormalities mainly in the liver including hypertrophy, atrophy, fatty liver and even inflammation and necrosis with several degrees of severity. These kinds of structural deviation may result in hepatic dysfunction which leads to immunological lowerance and can be

easily subjected to a vicious circle of disease outbreaks. Microscopy and electron microscopy were applied to hepatic tissues showing structural abnormalities described above. It is concluded that management of liver health can be very important to keep health of cultured flounder, because liver is generally known as a very important organ responsible for individual's health.

Key word: liver, olive flounder, health, histology, disease



I. 서론

양식되고 있는 어류들은 양식 중 다양한 질병 원인에 노출되며, 질병에 의한 경제적 피해가 너무나 심각하다. 이에 대한 대책을 게을리 하지 않고 있으나, 그 폐사 피해가 30~50%에 이르고, 매년 그 피해는 줄지 않고 증가 추세에 있다. 어류의 질병 해결을 위해 다양한 수산동물용 의약품들을 사용하고 있으며 수질관리에 집중하고 있다. 질병은 원인체, 환경, 숙주의 상호 관섭을 통하여 발생한다고 되어있다(전, 2000, Fig. 1).

기존의 질병관리는 원인체(세균, 바이러스, 기생충 등)와 환경(수질, 사육 밀도) 관리 중심으로 감염증의 규명 및 병원체 제어 중심의 예방대책 수립에 집중 되어있다. 그러나 양식어류에서 발생하는 감염증의 원인이 대부분 조건성 병원체이고, 감염증의 성립은 어체의 건강약화에 기인한 질병감수성 증가의 결과임에도 불구하고 숙주의 기본건강에 대한 연구와 대책법은 거의 없다고 할 수 있으며, 어류질병 이환숙주에 관한 연구도 대부분 관례적인 면역학적인 파라메타들의 변화나 생리생화학적 분석에 한정되어 있다(이, 2008). 그 이유는 질병 원인체나 환경이 직접 질병과 연결되어 있다고 하는 편견이 있어 왔을 뿐 아니라 숙주의 건강도 파악을 위한 건강지표와 체계적인 시스템이 없었기 때문이기도 하다. 현재의 양식체제에서 양식어류가 육안 외부조건 상 특기할 이상 병변이 없거나 어떠한 병증도 보이지 않아 건강하다고 보이지만 어장관리에 따라 질병의 감수성 증가 내지 면역성 저하와 깊은 관련성이 있는 기질적 병변 내지 전구성 병변을 가지고 있을 가능성이 매우 높다. 주요장기(심장, 신장, 비장, 간장, 위) 중 특히 다양한 종류의 대사성, 독성, 미생물, 순환성 손상에 취약한 간장에 병변이 존

재할 가능성이 매우 높다.

고등동물의 간은 소화기와 신체의 나머지 부분을 연결하는 위치에 있으며, 신체 대사의 항상성(homeostasis)을 유지하는데 지대한 역할을 하고 있다. 여기에는 아미노산, 탄수화물, 지방 과 비타민의 소화과정, 혈청 단백질의 합성, 해독작용과 내인성 폐기물의 생산물과 외인성 물질을 담즙으로 배출하는 것을 포함한다.(Kumar et al., 2007)

어류에 있어 간장은 고등동물의 간과 같이 다양한 역할을 하며 매우 중요한 장기이지만, 어종 간에 영양요구량 및 습성이 다양함에도 불구하고 한정된 공간에서 동일한 사료를 공급하므로 인해서 어류의 간장은 대부분 정상적인 구조를 갖지 못하고 있는데 주로 비대한 형태의 간세포를 가지고 있다. 어류 간세포의 식이성 비대는 지방 및 탄수화물의 과다한 급이에 의한 것으로 다수 보고되었지만(Fontagne et al., 1998; Caballero et al., 1999; Caballero et al., 2002; Rodriguez et al., 2005), 간세포 비대 그 자체가 미치는 영향에 대하여 언급하는 경우는 거의 없으며, 간세포의 용적증가는 주위 동양혈관 및 Disse 공간의 왜곡 및 폐색을 가져와 간세포의 저산소성 손상을 가져올 가능성이 높다(이, 2010).

실제 고등척추동물에서 간세포의 용적증가는 간실질에서 산소와 다양한 대사물질들을 수송하는 동양혈관과 Disse 공간을 압박하여 간장의 미세혈액순환(microcirculation)에 장애를 초래하여 간세포 손상을 줄 가능성이 많은 것으로 보고되고 있다. (Ijaz et al., 2003; McCuskey et al., 2004). 어류의 간장에서 portal triad가 분명하지 않고 구체적인 간장의 혈액순환계를 동정하는 것이 분명치 않으나 동양혈관과 이를 통한 각종 물질의 이동 및

대사는 고등척추 동물과 동일하므로(Takashima and Hibiya 1995), 간세포의 비대에 따른 동양혈관 및 Disse 공간 왜곡으로 산소를 포함한 각종 영양물질의 흡수, 분비에 장애를 초래할 수 있다.

Disse 공간은 혈액과 간세포 간의 물질 교환이 일어나는 장소로써 간세포의 바닥면과 내피세포와 별큰포식세포의 바닥면 사이에 존재하는 공간이다. 작고, 불규칙한 모양의 미세융모가 간세포의 바닥면으로부터 Disse 공간 속으로 뻗어 들어간다. 미세융모는 간세포와 혈장 사이에서 일어나는 물질 교환에 필요한 면적을 최대 6배 정도 넓혀준다. 내피세포에 존재하는 큰 틈새와 불완전한 바닥판(basal lamina) 등은 동굴모세혈관 속의 혈장과 간세포 세포막 사이에 중요한 장벽이 없다는 것을 의미한다. 단백질과 지단백질(lipoprotein)은 간세포에서 합성되어 Disse 공간 속의 혈액으로 운반되는데 이 경로는 간세포가 쓸개즙이 아닌 물질을 분비하는 데 사용된다.

간장의 구조적 이상은 기능학적 이상을 초래하며, 질병발생 전에 나타나는 기질적 내지 전구성 병변으로 작용할 가능성이 높고, 많은 병원성 인자에 노출되어 있는 어류로서는 질병발생이라는 악순환을 거치게 되므로 어류에 있어 간장의 건강상태를 파악하고 수시로 관리하는 일은 매우 중요하다고 생각된다.

한편, 우리나라의 넙치 양식은 1981~1986년에 자연에서 어미를 체포하여 그들로부터 인위적으로 알과 정자를 받아 종묘를 생산한 것이 최초이며(민, 1987) 성장이 빠르고 먹이 효율이 높아 1990년대부터 양식생산량이 급격히 증가하여 우리나라 해산어류 중 양식에서 차지하는 비율이 가장 높다.

본 연구의 목적은 지금까지 관심 가지지 않았던 보통 어장에서 건강하다고 여겨지는 육안 외부소견 상 특기할 이상 병변이 없을 뿐 아니라, 어떠한 병증도 보이지 않는 어류의 주요장기(심장, 신장, 간장, 비장, 위)의 조직학적 변화를 관찰하고 특히 간장의 전반적인 구조에 대해 자세하게 기술함으로써 병리학적 해석을 위한 형태학적 기본 정보를 제공하고자 한다. 더불어 비대해진 간세포와 정상적인 간세포 내의 물질의 차이와 그 물질의 차이로 인한 세포구조의 변화를 조직학적으로 관찰하고, 이러한 거대해진 간세포로 인한 간장 구조의 변화와 간장 기능 장애, 손상과의 관계를 조명한 후 최종적으로 숙주의 건강관리를 위한 건강지표 설정에 필요한 기본 정보를 제공하고자 한다.



II. 재료 및 방법

1. 대상어류 및 채집방법

부산 기장지역 넙치 육상수조식양식장 한 곳을 선정하여 2010년 7월부터 2011년 1월 까지 연구를 진행하였다. 채집 시 넙치 군집 중 평균크기에 해당하며, 우점군을 형성한 개체 중 육안 외부소견 상 특기할 이상 병변이 없을 뿐 아니라, 어떠한 병증도 보이지 않는 넙치 6개체를 선택하여 해부 및 병리조직학적 조사를 실시하였다. 1달 주기로 채집 하였으며, 채집과 동시에 산소 포장을 실시하여 실험실로 수송하여 부검하였다.

2. 육안적 관찰 및 생체량 측정)

Benzocaine (E1501, SIGMA, USA)으로 수중 마취 후 부검하였다. 간장색조를 중점으로 내부 장기의 육안적 소견을 관찰하였다. 복벽을 절개 제거함으로써 간장을 포함한 내부 장기를 노출시켜 일정한 조건하에 디지털사진기(PEN-2, Olympus, Japan)로 촬영하였다. 미량저울(ISO 9001, Sartorius AG., Germany)을 이용하여 체중과 간장) 무게를 측정하였다. 체장은 표준체장을 측정하였다. 간장체중비중량 (Hepatosomatic index, HSI)은 아래와 같이 구하였다.

$$\text{간장체중비중량(\%)} = \text{간장무게(g)} / \text{체중(g)} \times 100$$

3. 조직학적 관찰

3-1. 광학현미경적 관찰

개체로부터 간장조직을 절취하여 Bouin's 고정액에 전고정하고 24시간

만에 동일 고정액으로 후고정 하였다. 후고정 후 24시간 만에 수세하고 70%에서 100% 순차농도 알코올에 탈수하였다. xylene으로 투명화 하여 파라핀 친화시키고, 파라핀 포매 후 microtome (Reichert-Jung 820, Leica)을 사용하여 4 μ m두께의 박편을 얻었다. 이를 H&E염색하여 광학현미경으로 관찰하였다. 디지털 사진촬영장치(OLYMPUS DP-72, OLYMPUS, Japan)를 사용하여 400배의 현미경사진을 얻었다. 이 사진에서 1000 μ m² 당존) 재하는 세포를 계수하여 간장비대지수(Hepatohypertrophic index, HHI)를 아래와 같이 구하였다.

$$\text{Hepatohypertrophic index (HHI)} = 1 / \log(n)$$

$$* n = 1000\mu\text{m}^2 \text{ 당 세포 수}$$

3-2. 전자현미경적 관찰

넙치 간장을 절취하여 1mm로 세절하고 2.5% glutaraldehyde에 4 $^{\circ}$ C, over night 전고정하여, 0.1M phosphatic buffer(pH 7.2)에 20분씩 세 차례 수세하였다. 4 $^{\circ}$ C에서 1% Osmium tetroxide solution에 2시간 후고정하고 0.1M phosphate buffer(pH 7.2)에 세 차례 20분씩 수세한 후 50%에서 100%까지 순차농도 에틸알콜에서 탈수하였다. propylene oxide(PO)에서 치환 후 PO : Epon혼합물에서 포매하여 Epon혼합물과 함께 열중합 holder에 넣어 oven내에서 열 중합시켰다. 700 μ m 두께의 준초박절편을 1% toluidine blue 단염색하여 필요한 부위를 선별·삭정하고, 초박절하여 얻은 절편을 uranyl-acetate와 lead citrate 이중염색 후 투과전자현미경(JEM 1200EX II, JEOL LTD. Japan)으로 관찰하였다.

4. 혈액학적 관찰

4-1 Hematocrit(Ht)

미부정맥으로부터 채혈한 혈액을 heparin 처리된 Ht 측정용 모세관에 흡입하여, Ht용 원심분리기를 사용하여 3000rpm에서 15분간 원심분리하여 측정하였다.

4-2 Hemoglobin(Hb)

Hb의 측정은 채혈한 혈액을 실온에 5~10분간 방치한 후 cyanmethemoglobin법을 이용하였으며, 파장 540nm에서 표준액(hemoglobin 0.64g/l, potassium ferricyanide 0.2g/l, potassium cyanide 0.05g/l, potassium dihydrogen phosphate 0.1361g/l) 과 검체의 흡광도를 측정하여 다음과 같이 계산하였다.

$$\text{Hb (g/dl)} = (\text{검체 흡광도} / \text{표준 흡광도}) \times \text{표준액 농도(16.0g/dl)}$$

4-3 Total Protein(TP)

채혈한 혈액을 4℃에서 하루 동안 방치한 후, 3,000rpm에서 5분간 원심 분리하여 혈청을 분리하고 Biuret법을 이용하였으며, 파장 540nm에서 표준액(Bovine serum albumin) 과 검체의 흡광도를 측정하여 다음과 같이 계산하였다.

$$\text{TP (g/dl)} = (\text{검체 흡광도} / \text{표준 흡광도}) \times \text{표준액 농도(6.0g/dl)}$$

Ⅲ. 결과

1. 육안적 관찰 및 생체량 측정결과

(1) 육안적 관찰

채집한 양식 넙치는 육안 외부소견 상 특기할 이상 병변이 없고 어떠한 병증도 보이지 않는 개체를 선택하여 채집을 실시하였기 때문에 외부적으로는 특이할만한 사항을 가지고 있지 않았다.

간장의 경우 비교적 정상적인 양식 넙치의 간장이 연갈색의 탄력감 있는 장기로 나타나지만, 채집된 넙치의 대부분의 간장은 유백색 또는 밝은 갈색을 띄고 탄력감이 떨어지며 평윤한 모습을 보여주었다. 간장의 색조는 유백색 이외에도 연갈색, 갈색, 붉은색 등 다양한 색조를 보유하고 있었으며 이러한 색조 변화는 전체적으로 나타나거나 일부에서 나타나 불균일한 색조를 띄는 경우도 많았다 (Fig. 4).

(2) 생체량 측정결과

생체량의 측정결과 조사기간 중 채집한 양식 넙치의 평균 체중의 경우 증가의 폭은 다소 다르지만 꾸준히 증가 하였다. 하지만 표준 체장의 경우 다소 증가 하였으나 눈에 띄만한 변화는 없었다 (Fig.2, 3).

HSI를 측정하여 채집시기와 관계없이 1.5% 미만, 1.5~2.0%, 2.0% 초과로 구분 하였다(Table. 1).

2. 조직학적 관찰

(1) 광학현미경적 관찰

양식 넙치의 정상적인 간장은 뚜렷한 간소엽 구조를 나타내지 않았지만 포유류 간장에서 보여주는 portal triad 와 유사한 구조를 확인할 수 있었다. 혈관계와 담관계가 간 실질 전반부에 걸쳐 산재해 있었으며, 간세포판(hepatic cord)은 방사상으로 배열되어 있었고 동양혈관(sinusoidal capillary)에 평행하게 간세포판이 배열되어 있었다(Fig. 5-1).

간장은 조직학적으로 다양한 변성 변화를 보이고 있었다. 간세포의 비대(hypertrophy), 간세포의 위축(atrophy), 지방변화(fatty change) 등의 변성 변화를 관찰할 수 있었으며, 이중 가장 흔하게 발견되는 것은 간세포의 비대(hypertrophy)였다. 비대된 간세포는 세포질에 지방적(lipid droplet)과 클리코겐(glycogen)으로 공간이 채워져 있으며, 그로 인해 매우 밝은 염색성을 확인할 수 있다. 핵은 정상적인 크기를 가지고 주로 동양혈관(sinusoidal capillary)방향으로 편재되어 있으며, 동양혈관이 매우 협소해 지거나 폐쇄되어 뚜렷이 관찰되지 않는다 (Fig. 5-2). 위축된 간세포의 핵은 정상적인 크기를 가지며 비교적 세포질이 호산성화가 되고 간세포판의 형태가 유실되고 무질서한 간세포배열을 보인다(Fig. 5-3). 지방변화를 보이는 간세포는 세포질의 대부분을 차지하는 1개의 커다란 지방적이 간세포의 대부분을 차지한 대세포성 지방변화(macrovesicular steatosis)의 형태가 관찰 되었으며, 이는 윤곽이 명확한 공포로 확인할 수 있었다. 지방변화가 심하여 고유의 간세포판 배열을 상실하고 무질서하게 나열되어 있었다(Fig. 6-1). 몇몇 개체에서는 간장 실질의 국소적인 괴사성 변화를 관찰할 수 있었다(Fig. 6-2).

간장을 제외한 기타 장기에서 비장, 신장, 위장에서는 병리조직학적으로 특징적인 변성 및 괴사성 변화를 볼 수 없었으나, 신장에서는 다수의 MMC를 관찰할 수 있었다. 몇몇 개체의 심장에서는 심실, 심방, 동맥구에서 심

외막염을 관찰할 수 있었다(Fig. 7). 이러한 장기의 변화는 간장의 변화와 연관성을 확인할 수는 없었다.



(2) 전자현미경적 관찰

정상적인 간장의 초박절편에 대한 전자현미경적 관찰 결과 간세포는 전형적인 핵소체를 가지는 핵을 가지며 핵 주위에는 형질내세망 (smooth and endoplasmic reticulum)이 잘 발달되어 있었다. 지방적(lipid droplet)으로 인정되는 전자밀도(electron density)가 비교적 낮고 경계가 뚜렷한 특징을 보이는 원형 구조물이 다소 발견되었다. 비대가 관찰되는 간장의 관찰 결과는 정상적인 간장의 초박절편에 비해 지방적으로 인정되는 원형 구조물의 크기가 크며 그 양이 많은 것을 확인할 수 있었고 그 지방적에 의해 핵이 밀려있는 모습을 확인 할 수 있었으며, 지방적으로 인한 압박으로 그 외형이 외곡 되어 있었다. 지방변성이 관찰되는 간장의 관찰 결과는 간세포내의 대부분을 지방적이 차지하고 있는 모습이 관찰 되었으며, 비대 되어있는 간세포에 비해 더욱 심화되어 있는 핵 모양의 변형을 확인 할 수 있었다. 일부 간세포에서는 핵주위의 이러한 변성소견들은 간세포 구조의 이상이 이루어진 것으로 사료되었다(Fig. 8).

3. 혈액학적 관찰

혈액학적 조사는 간세포를 HSI와 HHI를 이용하여 정상, 비대, 위축으로 구분하여 간세포의 크기와의 Ht(Hematocrit), Hb(Hemoglobin), TP(Total Protein)과의 연관성을 관찰하고자 하였다. 하지만 이 측정값으로 간세포의 조직학적 변화와 이들과의 연관성에 대해서는 구체적으로 확인할 수 없었다.



Table 1. Hepatosomatic index (HSI) of each month

month	1.5 >	1.5 ~ 2.0	2.0 <
07	5	1	–
08	2	3	1
09	5	1	–
10	1	4	1
11	–	3	3
12	3	2	1
01	4	1	1

Table 2. Hepatohypertrophic index (HHI) of each month

month	4.0 > (Hypertrophy)	4.0 ~ 5.9 (Normal)	5.9 < (Atrophy)
07	–	1	5
08	3	3	–
09	–	3	3
10	5	1	–
11	2	3	1
12	4	2	–
01	4	2	–

IV.고 찰

이 연구에서 보통 어장에서 소위「정상 녀치」라고 여겨지는 개체를 동일 어군에서 선택하여 해부 및 병리조직학적 조사를 실시한 것을 보고한다. 이러한 정상녀치를 굳이 규정한다면 “육안 외부소견 상 특기할 이상 병변이 없을 뿐 아니라, 어떠한 질병 증상도 보이지 않는 녀치”라고 할 수 있다. 보통, 이러한 녀치에 대하여는 건강상 문제가 있다는 생각을 하지 않기 때문에 조사를 특별히 하지 않는다. 다만, 실험적으로나 질병 개체의 대조로써 병리조직검사를 실시하는 경우는 있다. 물론 사람이나 고등동물 임상에서도 살아있는 정상개체를 부검하는 경우는 생각하기 어렵다. 그러나 어류 임상에서는 정상으로 보이는 개체에 대한 해부병리조직학적 조사가 얼마든지 가능하고 자유롭다.

이들 녀치의 외부 임상소견이 문제가 없음에도 불구하고, 본 연구에서 수행한 해부 및 조직학적 소견에서는 각종 이상이 병변이 확인되었다. 따라서 임상 외부소견과 해부 및 조직학적 소견과는 반드시 일치하지 않는다는 것을 확인할 수 있었고, 병증을 나타내지 않는 정상개체에 대하여도 병리조직학적 조사의 필요성이 있으며, 특히 해부 및 조직학적 소견은 이러한 발병 전 건강평가와 관련하여 깊이 고려되어야 할 사항으로 여겨졌다.

정상 녀치에서 빈번히 관찰된 대부분의 병리조직학적 병변의 유형은 급성 염증이나, 괴사와 같은 급성 진행성의 것들이 아니었다. 그러나 간장에서의 관찰된 병변들은 간장의 건강상 기능적 중요성을 감안할 때 매우 관심을 기울일 필요성이 있는 중요한 소견으로 생각되었다. 주로 비대, 위축 및 지방변성의 3가지 유형으로 구분할 수 있었다. 어군 당 유사 크기의 6마리씩 채집하여 조사를 실시하였는데, 심한 경우 80%까지 간장에 이러한

소견을 보이는 경우가 있었다. 그런데 이들 병변은 병어의 간장에서도 흔히 관찰되는 것들이다. 각종 질병에서 질병 원인체에 의해 직접적으로 유발된 병변과 혼합되어 나타나는 병변의 종류일 수 있다고 생각되었다. 지금까지 통상 정상어에 대한 조직학적 조사를 행한 예가 거의 없어왔으므로 각종 교과서에 기술된 어류 질병의 병변기술상에도 본 소견이 혼합되어 있을 가능성이 매우 높아 보인다.

이러한 점에서 본 연구에서 수행한 정상개체에 대한 병변의 유무조사와 분석 시도는 매우 큰 의의가 있다고 볼 수 있다. 이들 간장의 병변이 질병 발생 전에 숙주에서 나타나는 기질적(基質的) 내지 전구성(前驅性) 병변으로 작용할 가능성이 높고, 이차적인 각종 병원체에 의한 질병 감수성 증가 내지 면역성 저하와 관련성이 깊을 수 있다.

간장에서 비대, 위축 및 지방변성의 3가지 소견 모두, 육안적으로도 확인되나 판단의 정확성이 다소 떨어질 뿐 아니라 조직학적 소견과는 반드시 일치하지 않는 것으로 나타났다. 예를 들면 육안적으로 위축이나 조직학적으로는 세포가 정상 또는 비대의 소견을 보일 수 있기 때문이다. 따라서 조직학적 소견이 더욱 중요하다고 할 수 있고 기능적인 영향을 평가하기에 조직학적 소견이 보다 정확성을 가진다고 할 수 있을 것이다.

어쨌든 간장세포의 구조이상은 간장기능의 이상으로 이어진다고 볼 수 있다. 정상 범위를 벗어나는 간세포나 간조직의 구조변화는 간장기능을 다양하게 손상시킬 수 있다고 생각되며, 이는 또한 어체의 면역성 저하와 연결될 수 있는 것이다. 현장에서는 숙주의 건강도 유지 및 개선보다는 환경이나 원인체 제어를 위해서만 부단히 많은 노력을 해 왔다. 그럼에도 불구하고 매년 질병 종류는 줄어들지 않고, 폐사율(30~50%) 또한 여전히 개선의 기미가 없다. 이 같은 사실은 숙주 건강도에 대한 감시를 통하여 이 문제가 해결될 수도 있다는 사실을 암시하고 있다.

따라서 본 연구에서는 간장에서의 3가지 변화에 대한 변화를 광학현미경적 및 전자현미경적 수준에서 검토함으로써 간장기능 손상 가능성을 조사하고 질병발생 전 건강평가의 파라메타로써 가능성을 조사하고자 한 연구의 일환이다.

이러한 간장병변의 발생에 대한 직접적인 원인에 대하여 본 연구에서 수행하지 않았지만, 특히 비대소견에 대하여는 사료과다 급이와의 관련성이 매우 높은 것으로 사료되었다(Caballero et al., 1999). 나머지 2가지 간장세포의 변화에 대하여도 앞으로 연구를 수행하여야 할 것이나, 아마도 세포비대 소견의 개체와 동시에 출현빈도를 가지므로, 비대에 이은 불연속성 병변일 가능성이 높다. 본 광학현미경적 및 전자현미경적 연구에서도 이를 증명할 수 있는 약간의 증거를 확보하게 되었다.

넵치의 정상 간세포의 형태에 대한 정확한 기준은 아직 없다. 자연산 넵치와 양식산 넵치 사이에 차이가 있을 수 있고, 각종 체 내외적 조건에 따라 다를 수 있기 때문이기도 하다. 일반적으로 간세포의 핵은 중앙에 위치하고 있으며, 동양혈관(sinusoid)가 잘 열려 있고, 이 사이에 Disse space가 잘 확보된 세포가 정상으로 여겨진다. 양식어에서는 세포질이 밝게 염색되는데, 이는 세포질 내 글리코겐과 지방의 함량이 양식어에서 높기 때문이다. 적어도 핵의 위치와 세포의 크기가 중요한 판단 기준이 된다고 할 수 있다. 왜냐하면, 적어도 간세포의 대사, 즉 간세포의 활동을 충분히 보장하는 구조가 정상 세포로서 이상적이라 할 수 있다.

세포의 크기는 주로 세포질 내 글리코겐 및 중성지방의 함량에 좌우되어 결정되는 것으로 보이는데, 정상기능을 발휘하는 간세포의 용적 내지 크기가 어느 정도인지 앞으로 연구가 되어야 할 것으로 본다. 이 연구에서는 현미경적 간세포의 크기를 객관화를 위하여 간 조직 단위면적당 간세포의 핵 수에 근거하여, 실험실 자체적으로 개발하여 적용한 HHI(hepato-

hypertrophic index) 수치를 기준으로 세포의 크기를 상정하여 간세포의 범위를 정하였다. 정상 간세포의 크기는 HHI 4.0이상 5.0미만의 것으로 규정하였다.

한편, 비대 간세포로 규정한 것은 HHI 4.0미만의 수치를 나타내는 간 조직 내 구성 간세포를 규정하였다, 비대 간세포는 핵이 동양혈관 방향으로 편재하는데 그 이유는 커다란 지방적(lipid droplet)에 의하여 밀려난 것이었다. 이들 지방적(脂肪滴)과 그 사이에 글리코젠으로 채워진 공간은 광학현미경적으로 밝은 세포질에 해당되었다. 편재 핵 자체도 대형의 지방적으로 밀려 찌그러져 외형이 심히 왜곡되어 있었다. 한편, 간세포의 용적증가로 인해 동양혈관의 관강이 심하게 좁아져 있거나 거의 폐색된 상태에 있었다.

이와 같이 비대세포로 구성된 간 조직은 그 기능수행에 좋지 않은 두 가지 기계적 영향을 생각해 볼 수 있다. 하나는 대형 지방적(脂肪滴)에 의한 세포내적 구조왜곡이며, 다른 하나는 세포의 용적증가에 따른 이차적인 세포외적 왜곡(동양혈관과 Disse space 압박 내지 폐색)이다. 전자는 간세포 자체의 대사활성을 방해할 수 있는 원인이 되며, 후자는 흡수, 배설 및 혈관 순환에 좋지 않은 영향을 미친다고 할 수 있다. 전자의 경우 세포핵을 편재시킬 정도의 대형 지방적(脂肪滴)에 의한 세포골격(cytoskeleton)의 왜곡을 초래하고 있다(진, 2006).

세포골격은 간세포의 모양이나 세포막에서 담즙의 이동, 거대분자의 간내 수송 및 간에서 생성된 단백질과 지단백의 분비 등은 세포골격 요소들의 완전한 기능에 좌우되며, 또한 간세포에서 분자물질들의 세포내 이입과 세포외 유출에 관여할 뿐 아니라 세포골격 단백질은 endosome에 존재하여 소포와 미소관 형성 및 세포내 무역상인의 역할을 하게 되므로 세포대사에 지장을 초래할 수 있을 것이다(정, 2003). 게다가 간세포 극성을 가진 세포

로 분비, 흡수, 배설(담즙배설)에 적응된 구조로 보아야 한다(David et al., 2003).

생체의 구조는 기능과 상관성을 항상 가진다. 지금까지 세포구조에 관하여 세포조직학이란 학문이 있지만 세포 내 구성물에 대한 것 위주의 설명에 그쳐 아직 그 구성물에 대한 세밀한 상대적 위치나 구조에 대하여 관심이 없기 때문에 이에 관한 지식은 전혀 확보되지 않고 있다, 이러한 측면에서 세포소기관을 포함한 각종 세포 내 구성물질의 분자적 수준의 상대적 위치를 세포기능과 상관하여 연구하여야 할 가치가 있고, 세포구조학(cytoarchitecture)이란 이름(가칭)의 세포형태학의 한 분야가 필요한 것으로도 사료된다.

일반적으로 비대란 육안적인 소견이나 각각의 세포에 대하여 쓰일 수 있는 병리학적 용어이다(Kumar et al., 2007). 본 연구에서의 넓치 비대간이나 비대간세포에 대하여 비대라는 동일한 병리학적 용어를 적용할 수 있는지에 대한 의문이 없지는 않다. 왜냐하면, 용어 정의상 세포의 비대는 세포의 기능 활성 증가에 따라 보상성(compensatory)으로 일어나는 생리학적인 비대(예, 운동에 따른 근세포 비대)나, 병적인 원인으로 발생한 병리학적 비대의 어느 쪽에도 속한 다고 볼 수 없기 때문이다. 본 연구에서 확인된 간세포의 비대는 글리코젠과 중성지방의 세포질 내 과다 축적에 기인한 것이므로, 정의에는 벗어나는 예외적 비대의 한 예로 볼 수 있다. 오히려, glycogen storage disease나 lipid storage disease에서 당이나 지방의 과다축적에 의한 비대(Kumar et al., 2010)와 유사하다고 할 수 있을 것이다. 그러나 이들 질병에서는 본 연구에서와 같이 세포내외 구조왜곡이라는 관점에서 설명은 없다.

본 연구에서 위축 간세포로 인정한 것은 HHI 6.0이상의 수치를 나타내는 간 조직 내 구성 간세포를 규정하였다. 광학현미경으로 위축 세포는 세포

질이 어둡고 호산성(eosinophilic)을 띄며, 그 핵의 위치는 일정하지 않았다. 광학현미경적으로 호산성 세포질을 전자현미경적으로 보면, 축소된 세포질 부에 지방적(脂肪滴)의 흔적을 확인할 수 있었다. 특히 세포에 세포크기에 비교적 대형의 지방적(脂肪滴)이 확인되므로, 비대에 이은 변화이거나, 지방간세포에 이은 위축성 간세포로 생각되었다. 이러한 위축성 간세포는 광학현미경적으로 기아상태(starvation)나 기타 질병 시에 일어날 수 있는 단순한 세포질 내 당 및 중성지방 성분 감소에 따른 위축성 간세포와 유사하였으나 전자현미경적으로 이와 다른 소견이었다.

병리학적 용어로서의 위축은 일반적으로 운동량 감소, 신경 지배의 소실, 혈액 공급의 감소, 부적절한 영양상태, 내분비선 자극의 소실, 노화 등의 원인에 의해 발생한다(Kumar et al., 2007)고 되어 있다. 본 연구에서 확인된 위축 간세포는 간세포의 비대 및 지방변화에 이은 세포 내 당 및 지방의 소진, 간장 미세순환 부전에 따른 위축으로 생각된다. 발생 빈도에서 생각할 때, 간세포의 비대, 지방변화 그리고 위축 소견 사이에 서로 분리하여 생각할 수 없는 같은 원인에 의한 결과인 것으로 생각된다. 그러나 서로의 상관성에 관하여는 추후 자세한 연구가 필요한 것으로 사료된다.

지방간 세포는 광학현미경적으로 보면, 윤곽이 명확한 둥근 공포가 세포질 거의 전부를 차지하고 있어 핵 주로 동양혈관(sinusoidal capillary) 쪽으로 밀어붙이고 있기에 인식이 어렵지 않다. 전자현미경적으로 보았을 때, 지방적(脂肪滴)과 그 상태가 분명하게 확인되었다. 비대 간세포에서 보다 더욱 거대해진 지방적(脂肪滴)을 다수 확인할 수 있었으며, 그 세포의 형태는 비대 간세포와 유사하지만 글리코겐 성분이 거의 사라지고, 대부분의 세포질 공간을 지방적(脂肪滴)으로 채우고 있음을 확인할 수 있었다.

간세포의 지방변성은 다양한 원인에 의하여 발생할 수 있는 것으로, 주로 간세포의 지방대사 이상으로 발생하는 것으로 알려져 있다. 그러나, 어

류에서의 지방간 내지 지방변성은 지금까지 그다지 주목받지 못하거나 그 발생기전에 대한 설명이 크게 부족하지만 고등동물의 경우에서와 유사한 원인에 의하여 발생한다고 보고 있으며, 역시 간세포의 기능 손상을 의미하는 소견이라고 보고 있다. 지방변성은 그 자체로도 비대와 유사하게 간세포의 용적 증가를 가져와 동양혈관을 압박함으로써 간장 내의 Disse space를 포함한 미세혈액순환(microcirculation)에 장애를 발생시키고 이로 인해 간세포의 기능손상으로 이어지는 상황을 가져오는 것으로 알려져 있다(Ijaz et al. 2003).

이상과 같이 임상 외부 소견 상 정상으로 보일지라도 해부 및 병리조직학적 조사에서 이상 소견이 나타난다면, 비록 아직은 임상적으로 표현되는 질병 증상으로 이어지지는 않았지만, 구조적 이상은 반드시 기능적 이상을 뜻하므로 간세포에서의 이와 같은 소견들은 질병 발생감수성과 관련하여 깊이 고려할 필요가 있다고 생각된다. 특히 간장조직에서 일어나는 구조 내지 형태학적 이상은, 간장의 건강에 미치는 다양하고 중요한 기능을 고려할 때 개체의 면역력과 연관짓지 않을 수 없다.

이전 연구에서 어류의 정상개체(사람 및 고등동물의 경우 포함)에 대하여 병리조직학적으로 접근한 연구는 거의 전무하다고 할 수 있다. 거의 모든 질병의 일차적인 요인이 체내보다는 체외의 외부요인이라고 생각하는 경향이 짙다. 그러나 대부분의 질병의 일차적 근본 원인은 체내 면역성 내지 그 기능의 저하에 있으며, 임상적 병증으로 나타나는 것은 체외의 이차적 요인의 공격에 따른 현상으로 생각하는 것이 더욱 타당성이 있다. 이미 고전적으로 모든 질병은 숙주, 환경 병원체의 상호 관섭에 의한 결과라고 알려져 있어, 숙주의 중요성은 배제하지 않고 있다. 그러나 언젠가부터 의학계에서는 숙주를 떠나 질병 원인체 및 환경 제어에만 치중한 질병관리를 하게 되었다. 개발된 각종 약제(소독제, 항생제, 백신)의 종류와 이들에 대

한 집중적인 개발 추세가 이를 증명하고 있다고 할 수 있다. 지금까지 숙주의 구체적 건강상태에 대하여는 거의 무관심에 가까웠다고 할 수 있다. 어류에서 현재의 개선되지 않고 있는 고질적인 질병발생과 높은 폐사율, 사람에서는 불·난치성 질병 현황은 이 같은 외부 질병 원인체 중심적인 편향적 질병대처와 전혀 무관하지 않다고 사료된다.

사람과 고등동물에서 건강하다는 기준이 아직 모호한 점이 많다고 생각된다. 단순히 비침습성(non-invasive)의 임상병리검사(X-ray, 혈액, 뇨검사 등)를 통한 건강검진을 통하여 문제가 없으면 건강하다고 규정짓는 현실이다. 따라서 어류임상에서도 유사하게, 외부 임상조건에서 특별한 이상이 없고 나타나는 질병 증세가 없다면 건강하다고 쉽게 판단한다. 그러나 생검(biopsy)이나 사후 검체(necropsy)에 대하여 적용할 수밖에 없는 고등동물과 사람임상에서와는 달리, 어류임상에서는 소위 정상 어류에 대하여도 최고의 진단수단인 병리조직학적 수법의 접근이 용이하다는 점이 있기 때문에 이 수법을 질병 발생 전 어군의 건강도 평가에 활용한다면 질병 예방적 차원에서 매우 의미가 있을 것이며, 현재의 높은 질병 발생율과 폐사율에 대한 해결의 실마리를 제공할 수 있다고 생각된다.

이상의 해부학적 및 조직학적 소견으로 미루어, 간장에서 일어나는 비대, 위축, 지방변화의 3가지 주변화는 그 소견과 출현상황으로 볼 때 사료공급 과다에 따른 현상일 수 있으며, 간장의 기능을 충분히 손상시킬 가능성이 있는 종류의 중요한 간장 병변으로 사료되었다. 또한 간장의 이 같은 소견은 넙치가 질병이 발생하기 전 수행할 수 있는 예방적 차원의 건강평가 파라메타로써 매우 유용할 것으로 사료되었으며, 간장 내 세가지 유형의 병변간의 자세한 연관성에 대하여는 추후 더 깊은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

V. 요약

지금까지 의학계는 질병제어를 위하여 숙주관리보다는 주로 병원체와 환경요인의 영향에 대하여 관심을 가져왔다. 이는 건강하다는 본래의 의미에 관하여 미묘한 혼돈이 있어 왔기 때문이기도 하다. 본 연구는 외부적으로 소위 건강하다고 생각되는 양식넙치(*olive flounder, paralichthys olivaceus*)를 사용하여 질병 발생에 숙주건강의 중요성을 규명하고자 하는데 그 목적이 있었다. 소위 정상 넙치를 해부하고 육안적 검사와 병리조직학적 조사를 실시하여 병변의 유무와 내용을 확인하였다. 이중에서 간장이 육안적으로나 현미경적으로 가장 두드러지고 건강상 중요한 병변을 나타내었다. 그 내용은 주로 비대, 위축 및 지방간 소견이었다. 이들의 광학 및 전자현미경적 소견으로 미루어 간장의 기능적 손상을 야기할 수 있을 것으로 사료되었으며, 결국 면역학적 손상으로도 연결될 수 있어 질병의 이차적인 원인에 대한 감수성 증가를 가져올 수 있으므로 질병 발생의 일차적 근본적 원인으로 작용할 가능성이 높은 것으로 사료되었다. 따라서 간장의 건강상 기능과 역할을 고려할 때, 질병발생 전 이러한 간장의 병변으로부터 간장의 건강을 지켜내는 것이 양식넙치를 질병으로부터 예방하는데 매우 중요한 것으로 사료되며, 간장의 육안 및 현미경적 소견은 넙치 건강평가의 중요한 파라메타로 사용할 수 있을 것으로 사료되었다.

VI. 결과그림 및 그림설명

Fig. 1.

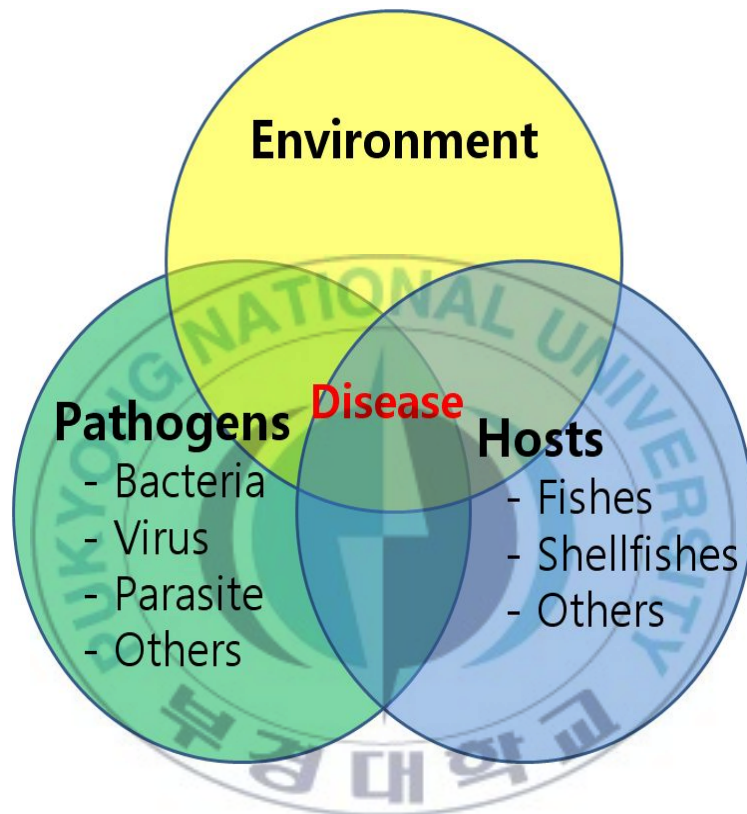


Fig. 1. The correlation of disease

Fig. 2.

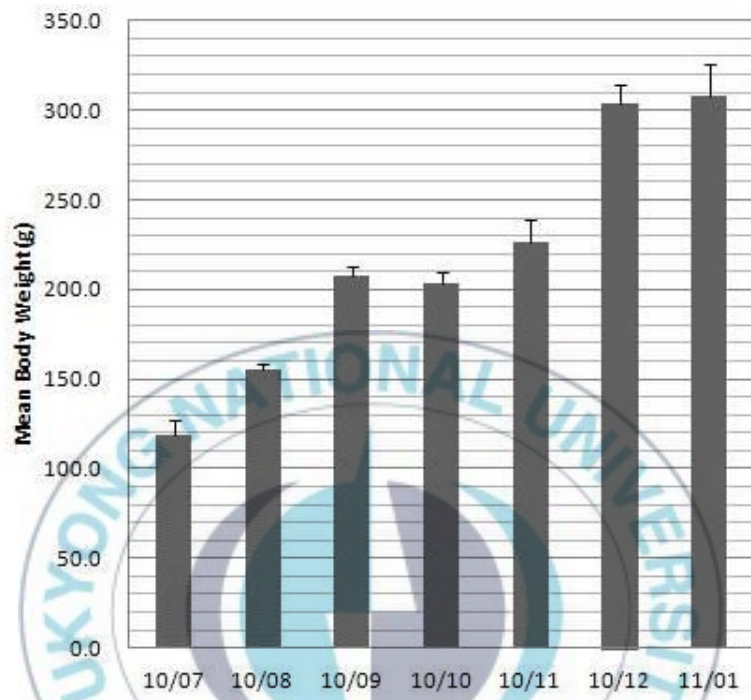


Fig. 2. Changes of body weight of olive flounder for clinical examination.

Fig. 3.

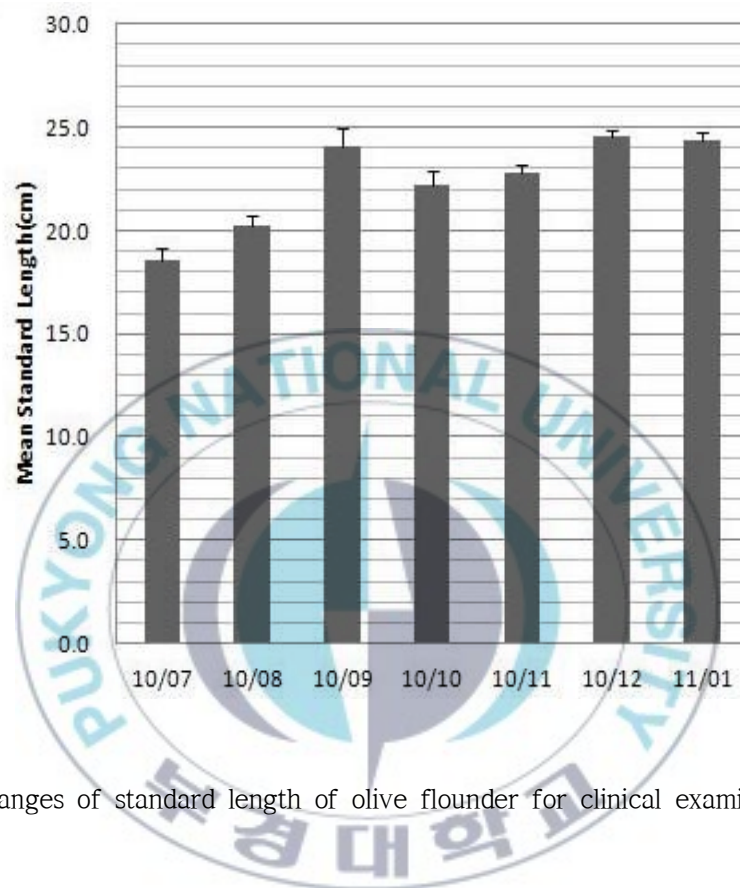


Fig. 3. Changes of standard length of olive flounder for clinical examination.

Fig. 4.

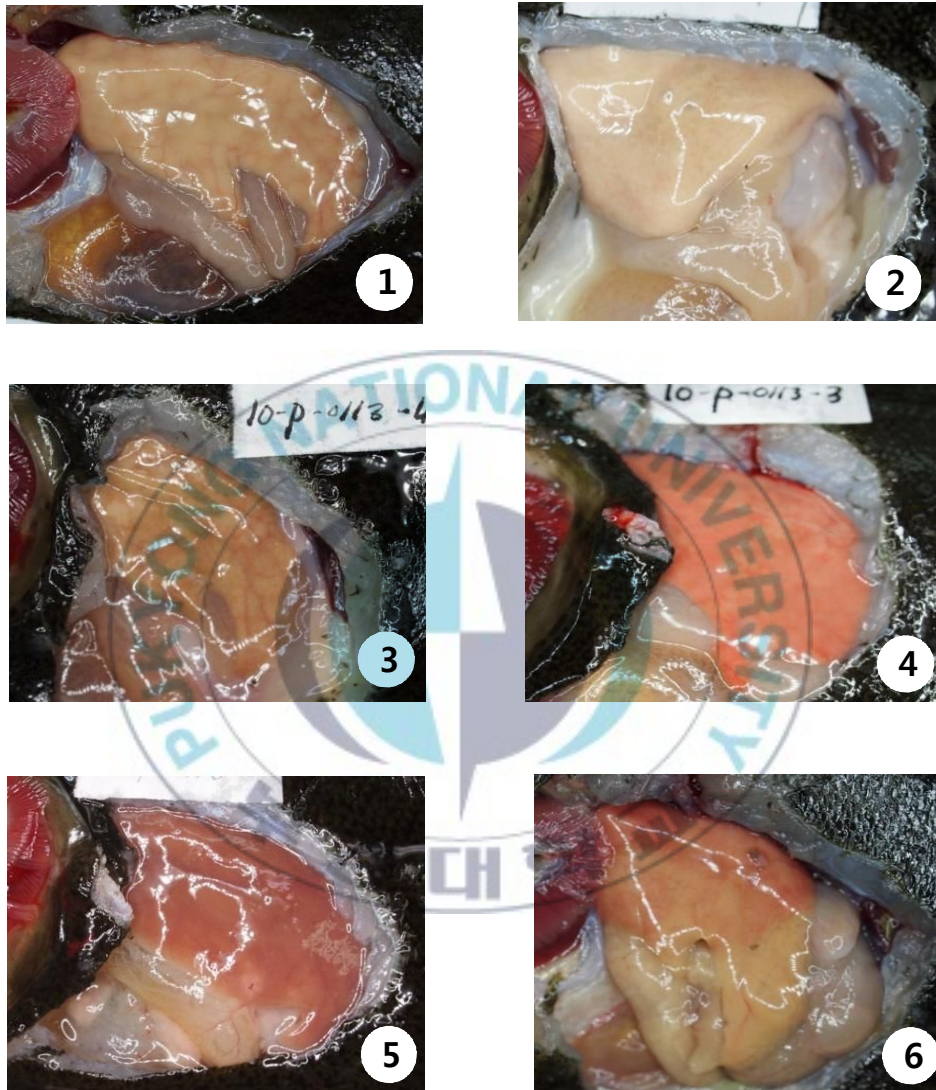


Fig. 4. Gross findings of liver in flatfish.

Fig. 4-1. Liver shows light brown color.

Fig. 4-2. Liver shows milky white color.

Fig. 4-3, Liver shows brown color.

Fig. 4-4, Liver shows reddish brown color.

Fig. 4-5, Liver shows dark brown color.

Fig. 4-6, Liver shows abnormally mottled.



Fig. 5.

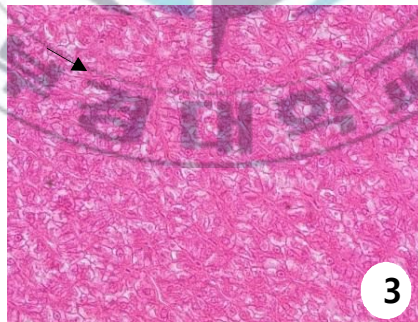
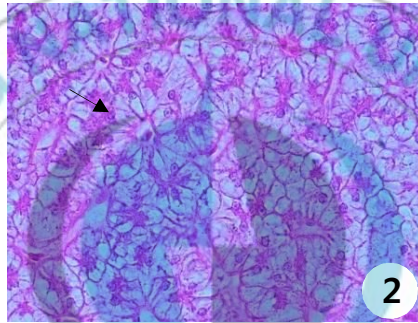
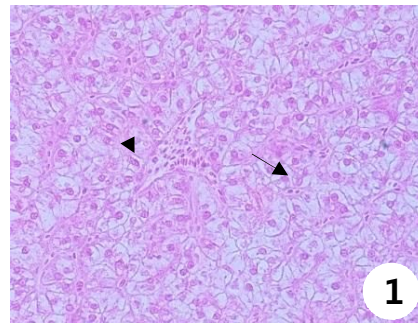


Fig. 5. Microscopic findings of liver in olive flounder

Fig. 5-1. Normal histology of liver in olive flounder (arrow head: portal vein, arrow: sinusoidal capillary). H&E stain. $\times 400$

Fig. 5-2. Hypertrophic hepatocytes. Note bigger hepatocytes among normal hepatocytes (arrow). H&E stain. $\times 400$

Fig. 5-3. Atrophic hepatocytes. Note smaller hepatocytes among normal hepatocytes (arrow). H&E stain. $\times 400$



Fig. 6.

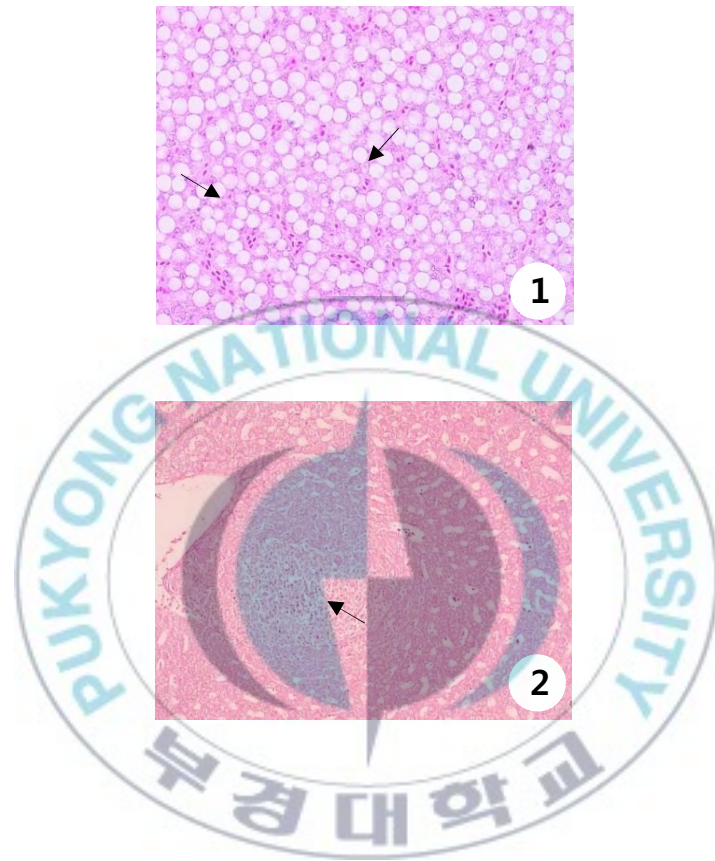


Fig. 6. Microscopic findings of abnormal liver in olive flounder.

Fig. 6-1. Fatty change. Intra-cytoplasmic fat is seen as clear vacuoles(arrows). H&E stain. $\times 400$

Fig. 6-2. Necrosis. H&E stain. $\times 400$



Fig. 7.

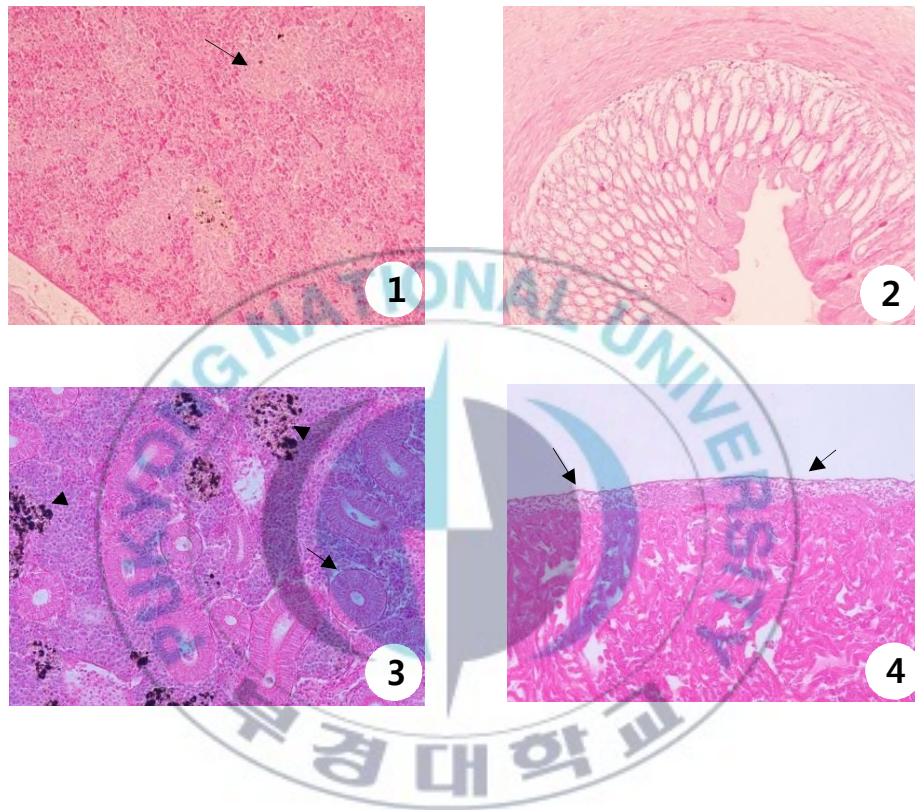


Fig. 7. Histological findings of internal organs except for liver.

Fig. 7-1. Spleen. No pathological change are seen in ellopsoidal capillaries(arrow). H&E stain. $\times 400$

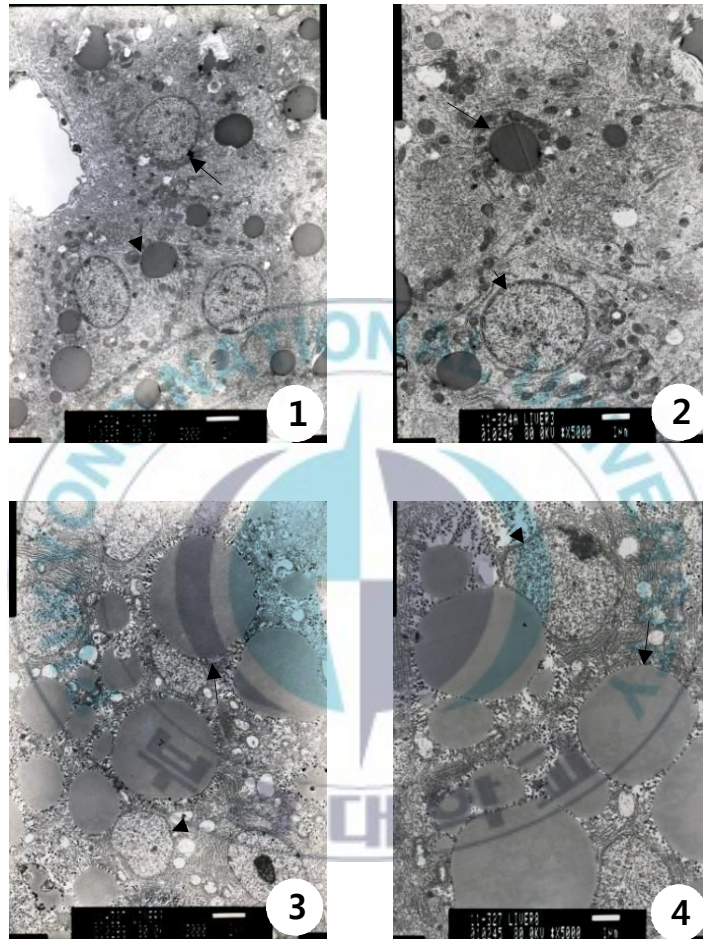
Fig. 7-2. Stomach. Histologically normal mucous layer is seen. H&E stain. $\times 400$

Fig. 7-3. Kidney. Histologically normal bowman's capsules (arrow). MMCs are recognized(arrow heads). H&E stain. $\times 400$

Fig. 7-4. Heart. Inflammatory cells are infiltrated in the epicardium(arrows). H&E stain. $\times 400$



Fig. 8.



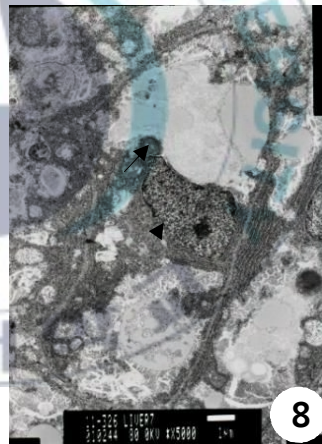
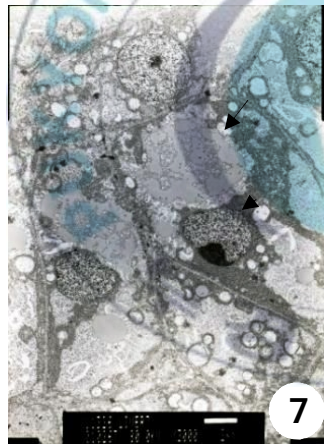
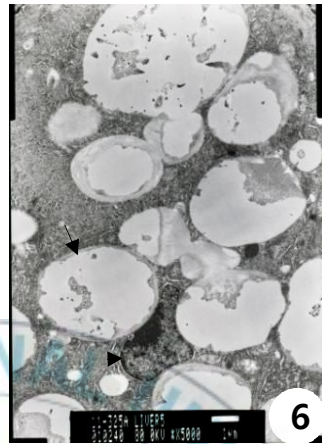
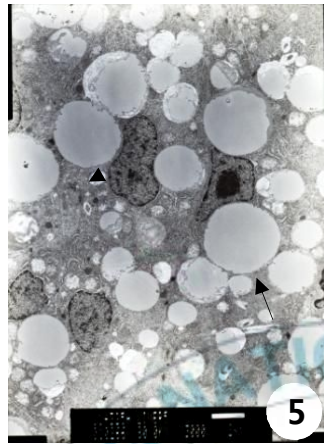


Fig. 8. Electron Microscopic findings of liver in olive flounder

Fig. 8-1. Normal histology of liver in olive flounder (arrow head: nucleus, arrow: lipid). $\times 3000$

Fig. 8-2. Normal histology of liver in olive flounder (arrow head: nucleus, arrow: lipid). $\times 5000$

Fig. 8-3. Hypertrophic hepatocytes (arrowhead: nucleus). Note bigger lipid among normal hepatocytes (arrow). $\times 3000$

Fig. 8-4. Hypertrophic hepatocytes (arrowhead: nucleus). Note bigger lipid among normal hepatocytes (arrow). $\times 5000$

Fig. 8-5. Fatty change hepatocytes (arrowhead: abnormal nucleus). Note bigger lipid among normal hepatocytes (arrow). $\times 3000$

Fig. 8-6. Fatty change hepatocytes (arrowhead: abnormal nucleus). Note bigger lipid among normal hepatocytes (arrow). $\times 5000$

Fig. 8-7. Atrophic hepatocytes (arrowhead: abnormal nucleus). Note smaller cytoplasm among normal hepatocytes (arrow). $\times 3000$

Fig. 8-8. Atrophic hepatocytes (arrowhead: abnormal nucleus). Note smaller cytoplasm among normal hepatocytes (arrow). $\times 5000$

VII. 감사의 글

학위논문을 준비하면서 부족한 저를 이끌어주시고 도와주신 모든 분께 감사의 마음을 전합니다.

늘 긍정적인 모습으로 학문에 대한 열정과 가르침을 따뜻하게 지도해주신 지도 교수님 이신 허민도 교수님 좀 더 넓은 시각으로 세상을 바라 볼 수 있게 해주셔서 감사합니다. 바쁘신 와중에도 저의 논문에 신경을 써주신 정준기 교수님, 강주찬 교수님께 감사드리며 언제나 관심을 가지고 지켜 봐주신 박수일 교수님, 정현도 교수님, 김기홍 교수님께 감사드립니다.

오랜시간 실험실 생활을 하면서 저에게 많은 도움과 추억을 남겨준 어패류병리학실험실 선·후배님들께 감사드리며 많은 가르침을 주신 이무근 선배님, 제가 많이 귀찮게 굴어도 웃으며 받아주신 최희정 선배님, 많은 도움을 주셨던 송나영 선배님 감사합니다. 지금은 아이 엄마가 된 이한나 동기님께도 감사드립니다. 실험실에서 실험기간 중 묵묵히 도와준 보성이, 형준이, 수연이, 성훈이, 은영이에게도 감사의 마음 전합니다. 9호관에서 저에게 많은 도움을 주시고 배려해주시는 이상환 선배님, 박희주 선배님, 엄지영 선배님께도 감사의 마음을 전하며, 진단생화학 실험실에 있는 여러 후배들에게도 감사의 마음을 전합니다. 오랜 시간 항상 제 옆에서 힘이 되어주는 효선이 정말 고맙다고 말하고 싶습니다. 못난 아들을 항상 자랑스럽게 생각하시는 부모님 정말 감사하고 사랑합니다.

VIII. 참고문헌

- Arthur S. Schneider, Philip A. Szanto (2006) Pathology 3rd edition, Williams&Wilkins, USA, pp. 145.
- Ballet F. (1990) Hepatic circulation: potential for therapeutic intervention. Pharmacol Ther. 47: 281-328.
- Craceni P, Nardo B, Domenicali M, Turi P, Vici M, Simoncini M, De Maria N, Trevisani F, Van Thiel DH, Derenzini M, Cavallari A, Bernardi M. (1999) Ischemia-reperfusion injury in rat fatty liver: role of nutritional status, Hepatology, 29: 1139-1146.
- David Zakim, Thomas D. Boyer (2003) Hepatology fourth edition, Elsevier science, USA, volume I. pp.16-18
- D A Nanton, S P Lall, M A McNiven (2001), Effects of dietary lipid level on liver and muscle lipid deposition in juvenile haddock, *Melanogrammus aeglefinus* L., Aquaculture Research, 32(1): 225-234.
- Fontagne S, Geurden I, Escaffre A-M, Bergot P (1998) Histological changes induced by dietary phospholipids in intestine and liver of common carp (*Cyprinus carpio* L.) larvae. Aquaculture 161:213-223
- Gary K Ostrander (2000) The Laboratory Fish, Academic Press, USA, pp. 222.
- HaKamada K, Sasaki M, Takahashi K. Umehara Y., Konn M. (1997) Sinusoidal flow block after warm ischemia in rats with diet-induced fatty liver, J. Surg. Res., 70: 12-20.
- W. Molee, M. Bouillier-Oudot, A. Auvergne, R. Babile (2005), Changes in lipid composition of hepatocyte plasma membrane induced by overfeeding in duck, Comparative

- Biochemistry and Physiology, Part B 141:437-444.
- Ijaz S, Yang W, Winslet MC, Seifalian AM (2003) Impairment of Hepatic Microcirculation in Fatty Liver. *Microcirculation* 10:447-456
- James E. Dombrowski, Daniel R. Bergey (2007) Calcium ions enhance systemin activity and play an integral role in the wound response, *Plant Science* 172: 335-344.
- Jin Yamaguchi, Tatsuya Oguni, Kazutaka Konishi, Makoto Mino (1996) Abdominal adiposity with respect to the proportion of intra-abdominal visceral fat to extra-abdominal fat (V/S ratio) in Japanese childhood obesity, *Pathophysiology*, 3: 29-35.
- Jobling, M. (1988) A review of the physiological and nutritional energetics of cod, *Gadus morhua* L., with particular reference to growth under farmed conditions, *Aquaculture* 70: 1-9.
- Kumar V. Abul K. Abbas, Nelson Fausto (2010) Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease 8th edition, Elsevier saunders. pp33-36
- Kumar V. Abul K. Abbas, Nelson Fausto (2007) Robbins Basic Pathology 8th edition, Elsevier saunders. pp153
- Ki Hwa Jung, Sun Ja Kim, Sue Jeong Baik, Sung Jin Park, Yoo Sik Yoon (2003) Establishment of Functionality Evaluation System for Liver Function Improvement of Health Functional Food (Human Clinical Trial), *약학논문지*, 14 : 29-44.
- Lim C, Webster CD(2001) Nutrition and Fish Health, Vol. Food Products Press New York
- Matthew Cave, Ion Deaciuc, Christian Mendez, Zhenyuan Song, Swati Joshi-Barve, Shirish Barve, Craig McClain (2007) Nonalcoholic fatty

- liver disease: predisposing factors and the role of nutrition, *Journal of Nutritional Biochemistry*, 18: 184-195.
- McCuskey RS, Ito Y, Robertson GR, McCuskey MK, Perry M, Farrell GC (2004) Hepatic microvascular dysfunction during evolution of dietary steatohepatitis in mice. *Hepatology* 40:386-393
- M.J. Caballero, G. Lopez-Calero, J. Socorro, F.J. Roo, M.S. Izquierdo, A.J. Fernandez (1999), Combined effect of lipid level and fish meal quality on liver histology of gilthead seabream(*Sparus aurata*), *Aquaculture* 179:277-290.
- M.J. Caballero, Obach A, Rosenlund G, Montero D, Gisvold M, Izquierdo MS (2002) Impact of different dietary lipid sources on growth, lipid digestibility, tissue fatty acid composition and histology of rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*. *Aquaculture* 214:253-271
- Mercedes Diaz-Lopez, M.Jose Perez, Nieves Guadalupe Acosta, Salvador Jerez, Roberto Dorta-Guerra, Douglas R. Tocher, Antonio Lorenzo, Covadonga Rodriguez (2010), Effects of dietary fish oil substitution by Echium oil on enterocyte and hepatocyte lipid metabolism of gilthead seabream(*Sparus aurata* L), *Biochemistry and Physiology, Part B* 155:371-379.
- P. Tessari, A. Coracina, A. Cosma, A. Tiengo (2009), Hepatic lipid metabolism and non-alcoholic fatty liver disease, *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 19:291-302.
- Rodriguez A, Gisbert E, Rodriguez G, Castello-Orvay F (2005) Histopathological observations in European glass eels (*Anguilla anguilla*) reared under different diets and salinities. *Aquaculture* 244:203-214
- S. Petta, C. Muratore, A. Craxi (2009), Non-alcoholic fatty liver disease

pathogenesis: The present and the future, Digestive and Liver Disease 41:615-625.

Sofia morais, J. Gordon Bell, Derek A. Robertson, William J. Roy, Paul C. Morris (2001), Protein/lipid ratios in extruded diets for Atlantic cod(*Gadus morhua* L.): effect on growth, feed utilisation, muscle composition and liver histology, Aquaculture 203:101-119.

Silvia Nogales Merida, Ana Tomas-Vidal, Silvia Matinez-Lioren, Miguel Jover Cerda (2010), Sunflower meal as partial substitute in juvenile sharpsnout sea bream(*Diplodus puntazzo*) diet: Amino acid retention, gut and liver histology, Aquaculture 298:275-281.

Thomas Carlyle Jones, Ronald Duncan Hunt, Norval William King (1997) Veterinary pathology six edition, Williams&Wilkins, USA, vol.: I, II.

강효주 (2003) 양식 송어(*Mugil cephalus*)의 간 거대 세포증에 대한 병리조직학적 관찰, 학위논문.

김정대 (1999) 사료내 지방 수준이 대구(*Melanogrammus aeglefinus*)의 성장과 간 지방축적에 미치는 영향, Kor. J. Anim. Nutr. Feed. 23(1): 1-6.

민병서 (1987) 넙치(*Paralichthys olivaceus*)의 종묘생산에 관한 연구, 학위논문.

박남용 외역 (1998) 수의병리학 각론, 수의병리학편찬위원회, 전남대학교출판부, 광주.

박남용 (2003) 수의병리학 총론, 수의병리학편찬위원회, 전남대학교출판부, 광주.

이월라 (2002) 참송어(*Mugil cephalus*)의 녹간증례에 대한 임상병리, 학위논문.

이무근 (2008) 양식 송어 녹간증에 대한 병리학적 연구, 학위논문.

이한나 (2008) 원적외선 활성수가 조피볼락(*Sebastes schlegeli*)의 자연발생된 지방간 예에 미치는 병리조직학적 영향, 학위논문.

- 원경미, 김병기, 박수일, 유병서 (2004) Kelp (*Ascophyllum nodosum*) meal 첨가 사료가 돌돔 (*Oplegnathus fasciatus*)의 성장과 비특이적 면역 반응에 미치는 영향, J. Kor. Fish. Soc. 37(4): 275-280.
- 전세규 (2001) 넙치의 질병과 치료. 한국수산신문사. pp. 25-36
- 전세규 (2000) 養殖魚類의 疾病, 한국수산신문사. pp.11-13
- 정규원 (2003) 만성간질환의 미세구조-간세포의 세포골격, 대한 간학회지, 9(2): 153-166.
- 정승희, 손영찬, 김이청 (2001) 식물성 생약재 열수추출물이 어병원인세균에 대한 항균활성 및 넙치 (*Paralichthys olivaceus*) 식세포의 활성산소 생산에 미치는 in vitro 효과, J. Fish Pathol., 14(1): 3-10
- 진소영 (2006) 지방간, 대한간학회지, 12(1): 112-115.

