

## EL-4 癌細胞株 移植마우스에서의 血中 prostaglandin E<sub>2</sub> 濃度 및 自然殺害細胞 活性度의 變化

金 成 昊

原子力病院 癌病理學研究室

(1989. 8. 18 접수)

### The changes of plasma prostaglandin E<sub>2</sub> level and natural killer cell activity in EL-4 leukemia cells bearing mice

Sung-ho Kim

Laboratory of Cancer Pathology, Korea Cancer Center Hospital

(Received Aug 18, 1989)

**Abstract:** The changes of plasma prostaglandin E<sub>2</sub> level, natural killer cell activity and tumor cell growth were assayed after transplantation of EL-4 leukemia cells in C57BL/6 mice.

The results were summarized as follows;

1. Plasma prostaglandin E<sub>2</sub> level was increased in EL-4 bearing mice, but indomethacin treated mice group showed low level.
2. The tumor-derived prostaglandin E<sub>2</sub> inhibited the post-target binding cytolytic process of natural killer activity.
3. Indomethacin inhibited the growth of prostaglandin secreting EL-4 solid tumor.

**Key words:** prostaglandin E<sub>2</sub>, natural killer cell, indomethacin, tumor growth.

### 緒 論

종양에 대한 숙주의 방어에는 T임파구, 대식세포, 자연살해세포 등의 면역세포가 관여한다.<sup>1~4</sup> 그러나 암 환자 또는 담암동물에서 이들세포의 활성도가 변화되어 있으며<sup>5~9</sup> 암발생초기단계에 면역기능은 약간 증가하거나 암의 진행에 따라 급격히 감소되는 것으로 알려져 있다.<sup>9~10</sup> 이와 같은 면역계의 변화기전은 명확히 밝혀지지 않았으나 종양조직 또는 숙주세포로부터 산생되는 조절물질이 관여하는 것으로 알려져 있고 이들 면역조절물질 중 하나인 prostaglandin E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)는 담암생체에서 높은 농도를 유지하고 있다.<sup>6,11~15</sup>

각종 동물 또는 인체의 종양세포는 PG, 특히 PGE 계통을 산생하는 것으로 알려져 있다. Favalli<sup>16</sup> 등은 B16 melanoma 조직에서 정상조직에 비하여 7배의 PGE 생산을 관찰하였고 또한 Lewis lung carcinoma는 시

험관내 배양시 배지내의 PGE<sub>2</sub> 농도 및 담암마우스의 혈중 PGE<sub>2</sub>농도의 상승이 관찰됨으로써 암세포에 의한 PGE<sub>2</sub>의 생산 및 세포외로의 분비기능이 보고되었다.<sup>11</sup> 종양세포에서 유래된 PGE<sub>2</sub>는 숙주의 면역기능을 억제함으로써 종양세포가 쉽게 증식되게 하는 것으로 알려져 있다.<sup>5,17~19</sup> PGE<sub>2</sub>는 T임파구에 의한 interleukin 2의 산생을 억제하고<sup>20</sup> 나아가 대식세포의 활성도 저하 등을 일으키며<sup>21</sup> Mahan 등<sup>12</sup>은 PGE<sub>2</sub>가 종양세포의 확산(spread)을 촉진시키는 작용도 있음을 보고하였다.

본 연구에서는 EL-4 배혈병세포를 C57BL/6마우스에 이식한 후 PGE<sub>2</sub>의 산생 및 자연살해세포 활성도의 변화와 PG synthesis inhibitor인 indomethacin 투여에 따른 혈중 PGE<sub>2</sub>의 농도, 자연살해세포 활성도 및 종양성장의 변화 등을 관찰하였기에 그 결과를 보고하는 바이다.

## 材料 및 方法

**실험동물 및 EL-4 이식 :** 실험동물은 미국 국립보건원에서 분양받아 본 연구실에서 사육 번식 중인 생후 6~7주된 C57BL/6 암컷 마우스를 사용하여 실험군 당 10마리로 하였으며 EL-4 백혈병세포 이식은  $1 \times 10^6$  개를 복강내 또는 피하주사 하였다. prostaglandin synthesis inhibitor인 indomethacin(Sigma Chemical Co.)은 종양이식과 동시에 음수 1ml내 20 $\mu$ g의 용량으로 용해시켜 투여하였으며 종양세포 이식 후 8일, 12일, 16일째에 자연살해세포 활성도, 혈장내 PGE<sub>2</sub> 농도 및 고형암의 성장을 측정하였다. 각 실험동물은 NIH-7-open-formula에 의거 제조된 사료를 공급하였으며 자유로이 급수, 급식 시켰다.

**자연살해세포 활성도 측정 :** 마우스로 부터 채취된 비장을 Hank's balanced salt solution(HBSS)에 세척한 후 10ml의 HBSS가 담긴 petri-dish에서 세분 절편하여 세포를 부유시켰다. 부유시킨 세포를 Ficoll-hypaque용액 위에 중첩하여 400g에서 30분간 원심분리하였다. 얻어진 임파구는 HBSS로 3회 세척한 뒤 10% fetal bovine serum(FBS), 100 unit penicillin, 10 $\mu$ g streptomycin, 2mM L-glutamine이 첨가된 RPMI 1640 배지에 재부유시켜 작동세포(effector cell)로 하였다. 표적세포(target cell)로는 YAC-1세포를 200 $\mu$ Ci Na<sub>2</sub><sup>51</sup>CrO<sub>4</sub>을 37°C에서 1시간 동안 표지하여 사용하였다.

자연살해세포 활성도는 다음과 같이 microculture assay로 측정하였다. <sup>51</sup>Cr이 표지된 표적세포( $1 \times 10^6$  cells/ml)와 작동세포(작동세포 : 표적세포의 비율은 12.5:1, 25:1, 50:1, 100:1)를 각각 0.1ml씩 multi-well plate(Linbo)에 가한 후 37°C, 5% CO<sub>2</sub>-incubator에서 4시간 배양하였다. 배양 후 상층액 0.1 ml를 취하여  $\gamma$ -counter로 방사선량을 측정하였다. 각 실험은 3배수로 실시하였으며 cytotoxicity(%)는 다음 식에 의하여 산출하였다.

$$\text{cytotoxicity}(\%) = \frac{\text{ER} - \text{SR}}{\text{MR} - \text{SR}} \times 100$$

여기서 experimental release(ER)은 실험군으로부터 유리된 상층액의 방사선량(cpm), spontaneous release(SR)은 작동세포가 들어있지 않은 대조군에서 유리된 상층액의 방사선량(cpm)이고 maximal release(MR)은 표적세포( $1 \times 10^6$  cells/0.1ml)에 표지된 방사능의 90% 이상으로 하였고, Triton X-100 1% 용액을 가하여 얻었다. Lytic unit(LU)는 dose response curve로 부터 얻었으며 linear regression analysis방법으로  $1 \times 10^7$

비장세포 당 LU수를 계산하였다. 1 LU<sub>10</sub>은 표적세포의 10%를 lysis 시키는데 필요한 작동세포의 수로 정의하였다.

한편, EL-4 이식에 따라 상승되는 체내 PG가 표적세포와 작동세포의 결합 또는 상호 반응에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 생후 7주령의 정상마우스에서 채취된  $1 \times 10^6$  개의 비장임파구와 동수의 YAC-1세포를 시험관에 혼합한 후 정상대조군 마우스의 혈장 및 복강내 EL-4가 이식된 마우스의 혈장을 2.5% 첨가하여 200g에서 8분간 원심분리하고 ice bath에서 25분간 방치한 후 침전된 세포를 재부유 시켜 hemocytometer에서 결합된 세포의 비율을 측정하였고<sup>22</sup>, 정상 마우스 비장임파구를 작동세포로 하여 작동세포 대 표적세포의 비율을 50:1로 고정하고 각 assay plate에 5, 2.5, 1.25%의 실험군 마우스 혈장을 혼합 배양하여 자연살해세포 활성도를 측정하였다. 이때 사용된 혈장은 종양 이식 후 12일째 군을 사용하였다.

**혈장내 PGE<sub>2</sub>의 농도측정 :** 각 실험군 마우스의 안부에서 채혈하여 혈장을 분리하였으며 혈장내 PGE<sub>2</sub>의 양은 radioimmunoassay kit(New England Nuclear Corp., Boston)를 사용하여 측정하였다. 즉, 0.1ml의 anti-PGE<sub>2</sub>를 [<sup>3</sup>H]PGE<sub>2</sub> 0.1ml와 혼합하고 또한 표준 PGE<sub>2</sub> 또는 혈장 0.1ml에 섞어서 24시간 반응시킨 후 dextran-coated charcoal powder solution 1ml를 첨가하고 원심분리하여 상층액내 radioactivity를 liquid scintillation counter(Packard Co.)로 측정하였다.

## 結 果

**혈장내 PGE<sub>2</sub>의 농도변화 :** 대조군에 비하여 실험 12일째 indomethacin 투여군의 경우 86.5% 감소하고 ( $p < 0.01$ ) 복강내 EL-4이식군은 37.5% 증가하며 ( $p < 0.01$ ) EL-4이식과 동시에 indomethacin을 투여한 군에서는 62.9% 감소하였다 ( $p < 0.01$ ). 종양이식 16일째의 PGE<sub>2</sub> 농도는 대조군에 비하여 감소되었다(Table 1). 한편 EL-4 세포를 피하에 이식한 경우 이식 후 12일째 100% 이상 증가하였으며 이식 후 16일째에도 높은 농도를 유지하였으며 ( $p < 0.01$ ) indomethacin 동시에 투여군에서는 12일째 37.8% 감소하였다 (Table 2) ( $p < 0.01$ ).

**자연살해세포 활성도의 변화 :** 마우스의  $10^7$  비장임파구 당 YAC-1세포에 대한 자연살해세포 활성도는 EL-4 이식 8일과 12일째 대조군에 비하여 EL-4 이식 및 indomethacin 투여에 의한 변화는 거의 관찰되지 않았으며 16일째는 급격히 감소되었다 (Table 3).

한편, 각 실험군 마우스의 혈장을 정상마우스의 비

**Table 1.** Plasma prostaglandin E<sub>2</sub> levels in EL-4 ascitic tumor bearing mice(pg/ml of plasma)

Experimental group	Days after tumor transplantation <sup>a</sup>		
	8	12	16
Normal control	281.0±18.5	274.9±21.3	273.9±36.2
Indomethacin	41.7± 5.1 <sup>b</sup>	37.2± 7.6 <sup>b</sup>	29.0± 3.5 <sup>b</sup>
EL-4	307.8±32.6	377.8±20.2 <sup>b</sup>	187.5±33.5 <sup>b</sup>
EL-4+indomethacin	77.2± 6.0 <sup>c</sup>	102.0±15.2 <sup>c</sup>	57.2± 8.7 <sup>c</sup>

a: the tumor cells were implanted into mice by intraperitoneal injection of 10<sup>6</sup> cells.

b: significantly different from normal control group at p&lt;0.01.

c: significantly different from EL-4 group at p&lt;0.01.

**Table 2.** Plasma prostaglandin E<sub>2</sub> levels in EL-4 solid tumor bearing mice (pg/ml of plasma)

Experimental group	Days after tumor transplantation <sup>a</sup>		
	8	12	16
Normal control	281.0±18.5	274.9±21.3	273.9±36.2
Indomethacin	41.7± 5.1 <sup>b</sup>	37.2± 7.6 <sup>b</sup>	29.0± 3.5 <sup>b</sup>
EL-4	416.5±62.1 <sup>b</sup>	557.2±27.5 <sup>b</sup>	533.4±41.2 <sup>b</sup>
EL-4+indomethacin	157.5±11.1 <sup>c</sup>	170.9±13.6 <sup>c</sup>	201.8±18.7 <sup>c</sup>

a: the tumor cells were implanted into mice by femoral subcutaneous injection of 10<sup>6</sup> cells.

b: significantly different from normal control group at p&lt;0.01.

c: significantly different from EL-4 group at p&lt;0.01.

**Table 3.** Cytotoxic activity of splenic lymphocytes in EL-4 ascitic tumor bearing mice (LU<sub>10</sub>/10<sup>7</sup> cells)

Experimental group	Days after tumor transplantation <sup>a</sup>		
	8	12	16
Normal control	51.8±4.2	23.1±3.6	18.3±1.8
Indomethacin	65.0±8.4	17.6±3.2	20.7±4.5
EL-4	52.9±5.6	21.2±4.2	1.1±1.8 <sup>b</sup>
EL-4+indomethacin	60.6±8.1	28.6±3.1 <sup>c</sup>	-5

a: the tumor cells were implanted into mice by intraperitoneal injection of 10<sup>6</sup> cells.

b: significantly different from normal control group at p&lt;0.01.

c: significantly different from EL-4 group at p&lt;0.05.

장세포와 YAC-1세포 혼합시 첨가하여 배양한 결과 indomethacin 투여군의 혈장 첨가시 대조군 및 종양 세포 이식군의 혈장을 첨가한 경우 보다 자연 살해세포 활성도의 감소는 경미하였다(Table 4).

종양의 성장 : 피하이식된 EL-4 고형암의 성장은 대조군에 비하여 8일째 94.5%, 12일째 80.1%, 16일째 21.5%로 각각 감소되었다(Table 5, p<0.01).

### 考 素

담암생체에서 PGE<sub>2</sub>에 의한 면역기능저하를 개선하기

위하여 indomethacin과 같은 PG synthesis inhibitor를 사용하는 연구가 수행되고 있다. 시험관내실험에서 종양세포와 임파구의 혼합배양시 indomethacin을 첨가함으로써 종양세포에 대한 임파구의 직접적인 세포독성효과가 증가하였으며<sup>23</sup> 암환자 또는 담임동물에 indomethacin을 투여함으로써 면역능을 개선할 수 있었다.<sup>6, 24, 25</sup> PGE<sub>2</sub>의 감소는 면역능의 증강과 함께 종양세포의 성장 및 전이를 억제하는 것으로 알려져 있다.<sup>6, 11, 26, 27</sup>

한편, 자연 살해세포는 임파구 중 종양의 성장<sup>28~30</sup> 및

**Table 4.** Effect of tumor bearing mouse plasma treatment on natural killer activity of normal mouse spleen cells<sup>a</sup>

Experimental group	% cytotoxicity (E : T ratio=50 : 1)			
	% of plasma administration <sup>b</sup>			
	0	1.25	2.5	5
Normal control	27.2±3.2	22.5±4.5	20.1±1.8	19.5±2.1
Indomethacin	27.1±3.6	27.0±2.7	24.9±4.3 <sup>d</sup>	23.7±1.8 <sup>d</sup>
EL-4 <sup>c</sup>	26.6±4.1	20.3±3.0	14.0±1.2 <sup>d</sup>	15.4±2.4 <sup>e</sup>
EL-4+indomethacin	26.8±2.4	25.5±4.1	22.6±3.9 <sup>f</sup>	19.7±1.6 <sup>g</sup>

a: mouse spleen cells were obtained from normal mice at 7 weeks old.

b: the plasma was obtained from the each group of mice on 12th day after examination.

c: the tumor cells were implanted into mice by intraperitoneal injection of  $10^6$  cells.

d: significantly different from normal control group at  $p<0.01$ .

e: significantly different from normal control group at  $p<0.05$ .

f: significantly different from EL-4 group at  $p<0.01$ .

g: significantly different from EL-4 group at  $p<0.05$ .

**Table 5.** Effect of indomethacin treatment on tumor growth

Experimental group	Mean tumor weight(mg±S.D.)		
	Days after tumor transplantation <sup>a</sup>		
	8	12	16
EL-4	215.0±108.4	1924.3±322.3	2816.5±282.7
EL-4+indomethacin	11.8±15.5 <sup>b</sup>	382.2±187.2 <sup>b</sup>	2210.3±333.9 <sup>b</sup>

a: the tumor cells were implanted into mice by femoral subcutaneous injection of  $10^6$  cells.

b: significantly different from EL-4 group at  $p<0.01$ .

전이<sup>31,32</sup> 그리고 조혈장기 이식편의 성장에 따른 숙주의 저항력<sup>33</sup> 등과 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있다. 본 연구결과 체내 PGE<sub>2</sub> 농도와 관계없이 YAC-1 세포와 직접 배양시 각 실험군 마우스 유래의 자연살해세포에 의한 세포독성효과는 실험군간에 변화가 경미하였으나 PGE<sub>2</sub>를 함유한 혈장을 정상마우스의 자연살해세포와 YAC-1세포 배양시 첨가한 결과, 자연살해세포 활성도가 감소함으로써 EL-4이식에 따라 증가된 PGE<sub>2</sub>는 자연살해세포와 표적세포의 혼합 배양시 첨가됨으로써 세포독성효과에 영향을 미칠 수 있음을 알 수 있었고, PGE<sub>2</sub>가 포함된 EL-4 이식 마우스의 혈장을 첨가하였을 때에도 작동세포와 표적세포의 결합비가 대조군의 정상 혈장 첨가시의 수준과 비슷한 것을 관찰하였던 바 결과적으로 EL-4 유래의 PGE<sub>2</sub>는 자연살해세포가 표적세포와 결합한 후 세포살해과정에 관여하여 자연살해세포의 표적세포 살해능력을 감소시킬 수 있었다. 이는 Kendall과 Targan<sup>34</sup>의 가설과 일치하였다.

피하이식된 마우스의 혈장내 PGE<sub>2</sub>가 높은 농도로 유지되는 반면, 복강내 EL-4 이식후 16일째 담암마우스의 자연살해세포 활성도와 혈중 PGE<sub>2</sub> 농도의 감소는 종양성장에 따른 마우스의 비사상태에서의 반응으로 사료된다.

피하이식된 고령 EL-4 종양의 성장은 indomethacin 투여에 의해 유의성있게 억제되었으며 이는 EL-4 이식암의 성장이 indomethacin에 의한 종양세포우대의 PGE<sub>2</sub> 산생억제와 관계가 있는 것으로 생각된다.

### 結論

EL-4 백혈병세포를 C57BL/6 마우스에 이식한 후 PGE<sub>2</sub>의 산성 및 자연살해세포 활성도의 변화와 PG synthesis inhibitor인 indomethacin 투여에 따른 혈중 PGE<sub>2</sub>의 농도, 자연살해세포 활성도 및 종양성장의 변화 등을 관찰한 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. EL-4 세포 이식에 따라 혈장내 PGE<sub>2</sub>의 농도는 증가하였으며 indomethacin을 투여한 군에서는 낮게

유지되었다( $p<0.01$ ).

2. EL-4 이식에 따른 PGE<sub>2</sub>의 농도증가가 자연살해세포와 표적세포 결합 후 세포살해 과정에 작용하여 자연살해세포의 활성도를 감소시키는 것을 알 수 있었으며( $p<0.01$ ) PGE<sub>2</sub>의 체내 농도 증가를 억제할 수 있는 indomethacin의 투여가 결국 자연살해세포의 활성도 저하를 막을 수 있었다.
3. 피하이식한 EL-4 고형암의 성장은 indomethacin 투여에 의해 억제 되었다( $p<0.01$ ).

### 参考文献

- Wiltrot RH, Herberman RB, Zhang S-R, et al. Role of organ associated NK cells in decreased formation of experimental metastasis in lung and liver. *J Immunol* 1985;134:4267~4275.
- Fujiwara H, Takai Y, Sakamoto K, et al. The mechanism of tumor growth inhibition by tumor-specific Lyt-1+2-T cells. I. Antitumor effect of Lyt-1+2-T cells depends on the existence of adherent cells. *J Immunol* 1985;135:2187~2191.
- Evans R, Alexander P. Role of macrophages in tumor immunity. I. Cooperation between macrophages and lymphoid cells in syngeneic tumor immunity. *Immunology* 1972;23:615~626.
- Dröge W, Mannel D, Falk W, et al. The optimal activation of cytotoxic T lymphocytes requires metabolically intact stimulator cells not only for the activation of the interleukin 2-producing helper cells. *J Immunol* 1983;131:520~528.
- Young MR, Dizer M. Enhancement of immune function and tumor growth inhibition by antibodies against prostaglandin E<sub>2</sub>. *Immunol Commun* 1983;12:11~23.
- Young MR, Wheeler F, Newby M. Macrophage-mediated suppression of natural killer cell activity in mice bearing lewis lung carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1986;76:745~750.
- Balch CM, Dougherty PA, Cloud GA, et al. Prostaglandin E<sub>2</sub>-mediated suppression of cellular immunity in colon cancer patients. *Surgery* 1984;95:71~77.
- Evans R. Regulation of T- and B-lymphocyte responses to mitogens by tumor-associated macrophages: The dependency on the stage of tumor growth. *J Leukocyte Biol* 1984;35:549~559.
- Behforouz NC, Cerny J, Eardley DD. Activation of T cells in tumor-bearing mice. *Cell Immunol* 1983;79:93~109.
- Fuyama S, Yamamoto H, Arai S. Characterization of effector cells mediating antitumor activity in spleen cells of tumor-bearing mice. *Cancer Res* 1985;45:4103~4108.
- Young MR, Knies S. Prostaglandin E<sub>2</sub> production by Lewis lung carcinoma: Mechanism for tumor establishment in vivo. *J Natl Cancer Inst* 1984;72:919~922.
- Mahan M, Meunier J, Newby M, et al. Prostaglandin E<sub>2</sub> production by EL4 leukemia cells from C57BL/6 mice: Mechanism for tumor dissemination. *J Natl Cancer Inst* 1985;74:191~195.
- Tashjian AH. Role of prostaglandin in the production of hypercalcemia by tumors. *Cancer Res* 1978;38:4138~4141.
- Young MR, Meunier J, Newby M. Relationships between morphology, dissemination, migration and prostaglandin E<sub>2</sub> secretion by cloned variants of Lewis lung carcinoma. *Cancer Res* 1985;45:3918~3923.
- Rolland PH, Martin PM, Jacquemier J, et al. Prostaglandin in human breast cancer: Evidence suggesting that an elevated prostaglandin production is a marker of high metastatic potential for neoplastic cells. *J Natl Cancer Inst* 1980;64:1061~1070.
- Favalli C, Garaci E, Etheredge E, et al. Influence of PGE on the immune response in melanoma-bearing mice. *J Immunol* 1980;125:897~902.
- Anderson SA, Isakson PC, Pure E, et al. Immunosuppression in a murine B cell leukemia (BCL1): Role of an adherent cell in the suppression of primary in vitro antibody responses. *J Immunol* 1981;126:1603~1607.
- Jessup JM, Cohen MH, Tomaszewski MM, et al. Effects of murine tumors on delayed hypersensitivity to dinitrochlorobenzene. I. Description of anergy caused by transplanted tumors. *J Natl*

*Cancer Inst* 1976;57:1077~1084.

19. Catalona WJ, Chretien PB. Abnormalities of quantitative dinitrochlorobenzene sensitization in cancer patients: Correlation with tumor stage and histology. *Cancer* 1973;31:353~356.
20. Walker C, Kristensen F, Bettens F, et al. Lymphokine regulation of activated (G1) lymphocytes. I. Prostaglandin E<sub>2</sub>-induced inhibition of interleukin 2 production. *J Immunol* 1983;130:1770~1773.
21. Schultz RM, Pavlidis NA, Stylos WA, et al. Regulation of macrophage tumoricidal function. A role for prostaglandins of the E series. *Science* 1978;202:320~321.
22. Rubin P, Pross HF, Roder JC. Studies of human natural killer cells. II. Analysis at the single cell level. *J Immunol* 1982;128:2553~2558.
23. Glaser M. Indomethacin-sensitive suppressor cells regulate the cell-mediated cytotoxic response to SV 40-induced tumor-associate antigens in mice. *Eur J Immunol* 1980;10:489~495.
24. Grinwich KD, Plescia OJ. Tumor-mediated immunosuppression: Prevention by inhibitors of prostaglandin synthesis. *Prostaglandis* 1977;14:1175~1183.
25. Goodwin JS, Messner RP, Bankhurst AD, et al. Prostaglandin-producing suppressor cells in Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1977;297:963~968.
26. Lynch NR, Salomon JC. Tumor growth inhibition and potentiation of immunotherapy by indomethacin in mice. *J Natl Cancer Inst* 1979;62:117~121.
27. Pollard M, Luckert PH, Schmidt MA. The suppressive effect of piroxicam on autochthonous intestinal tumors in the rat. *Cancer Lett* 1983;21:57~61.
28. Hanna N, Fidler IJ. Role of natural killer cells in the destruction of circulating tumor emboli. *J Natl Cancer Inst* 1980;65:801~809.
29. Talmadge JE, Meyers KM, Prieur DJ, et al. Role of NK cells in tumor growth and metastasis in beige mice. *Nature* 1980;284:622~624.
30. Haller O, Hansson M, Kiessling R, et al. Role of nonconventional killer cells in resistance against syngenic tumor cells in vivo. *Nature* 1971;270:601~611.
31. Hanna N, Burton RC. Definitive evidence that natural killer (NK) cells inhibit experimental tumor metastasis in vivo. *J Immunol* 1981;127:1754~1758.
32. Hanna N. Expression of metastatic potential of tumor cells in young nude mice is correlated with low levels of natural killer cell-mediated cytotoxicity. *Int J Cancer* 1980;26:675~680.
33. Hochman PS, Cudkowicz G. Different sensitivities to hydrocortisone of natural killer cell activity and hybrid resistance to parental marrow grafts. *J Immunol* 1977;119:2013~2015.
34. Kendall RA, Targan S. The dual effect of prostaglandin(PGE<sub>2</sub>) and ethanol on the natural killer cytolytic process: Effector activation and NK-cell-target cell conjugate lytic inhibition. *J Immunol* 1980;125:2770~2777.