

전통 약용식물 및 각종 식물의 항암효과에 대한 연구

현진원 · 임경화 · 신진이 · 성민숙 · 원용진* · 김영식* · 강삼식* · 장일무* ·
우원식* · 백우현** · 김형자*** · 우은란**** · 박호준*** · 박재갑

서울대학교 의과대학 암연구소 및 암연구센터 세포생물학 연구부

*서울대학교 천연물과학연구소 · **보령제약 주식회사 중앙연구소 · ***한국 과학기술연구원

Antineoplastic Effect of Extracts from Traditional Medicinal Plants and Various Plants

Jin-Won Hyun, Kyoung-Hwa Lim, Jin-E Shin, Min-Sook Sung, Yong-Jin Won*, Yeong-Shik Kim*, Sam Sik Kang*, Il-Moo Chang*, Won-Sick Woo*, Woo-Hyun Paik**, Hyoung-Ja Kim***, Eun-Rhan Woo***, Ho-Koon Park*** and Jae-Gahb Park, Laboratory of Cell Biology, Cancer Research Institute and Cancer Research Center, Seoul National University College of Medicine, *Natural Products Research Institute, Seoul National University, Seoul 110-460, **Central Research Laboratories, Boryung Pharmaceutical Co., Ltd., Kunpo-Si 435-050 and ***Division of Chemistry, Korea Institute of Science and Technology, Seoul 136-791, Korea

Abstract—Antineoplastic activity against human gastric and colon carcinoma cell lines was measured in 100 extracts from 90 plants using MTT (3-[4,5-dimethyl thiazo-2-yl]-2,5-diphenyl tetrazolium bromide) method. Four extracts from four plants have been reported to have antineoplastic effect. Extracts from remaining 86 plants failed to show significant cytotoxic effect at the concentration of less than 230 $\mu\text{g/ml}$.

Keywords—Antineoplastic activity · plant extract · cancer cell lines · MTT method · IC_{50} values

항암제 개발전략의 최근 동향은 역시 화학적 합성물질 또는 천연물로부터 유래하는 많은 후보물질의 약효여부를 조직적으로 검색하는 대량 검색이 가장 각광을 받고 있다. 대량검색을 위해서는 민감하면서도 실험조작이 간편한 능률적인 생물활성 대량검색 시스템이 중요한 요소로 되고 있다. 최근에는 사람의 대표적인 암들로부터 수립된 암 세포주에 대한 생체의 세포 독성 검사에 의해서 1차 검색을 실시하는 것이 일반적인 경향이다. 1차 검색에서 어느 특정한 암세포에 대해 선택적인 세포 독성을 나타내면, 그 암세포를 누드 마우스에 이식하여 종양을 만들

고 이에 대한 치료효과를 검색하는 이형이식 체 내검사로 이행하는 것이 일반적으로 쓰이는 방법으로 이를 “질환-지향성” 항암제 검색 시스템 (“disease-oriented” screening system)이라고 불러온다.¹⁾

본 연구팀은 최근 10여년간 생체의 세포 독성 검사에 필수적으로 요구되는 110여 종류의 암 세포주들을 수립하였다. 특히 한국인에 호발하는 위암, 간암, 자궁암, 대장암 등은 10여종씩 이 수립되었고 이들 중 위암 및 대장암 세포주들은 다양한 특성 분석이 이루어진 후 보고되었다.²⁻⁷⁾ 본 연구팀이 개발한 세포주들은 현재 다

른 신규 항암제 개발 및 검색에도 많이 사용되고 있다.⁸⁻¹³⁾

기존 항암제의 한계를 극복할 수 있는 새로운 개념의 항암물질을 개발함으로써 임상적으로 가장 흔한 성인 고형종양의 치료성적을 획기적으로 향상시키는데 기여하고자 본 연구팀은 전통의약서와 현대 생약학 등의 문헌정보를 근거로 하여 선정된 80 종류의 전통약용 식물로부터 100종류의 추출물을 제조하고 그 효능을 3종류의 인체암세포주에 대하여 검색한 결과를 보고한 바 있다.¹⁴⁾ 이번에는 전통 상용 생약이외에 좀 더 광범위한 식물들을 각지에서 구입 또는 채집하여 2종류의 인체 암세포주에 대하여 검색한 결과를 보고하고자 한다.

실 험

실험재료, 시료 및 활성 검사 모델

실험재료—본 실험에서 사용된 식물들은 경동시장에서 구입하거나 천마산, 광덕산, 설악산, 청계산, 계룡산, 두륜산, 검봉산, 치악산, 울릉도, 강화도 등에서 채집하였다.

시료의 조제—1차 검색을 위한 식물 추출물은 다음과 같이 제조하였다. 건조한 식물 100g을 세말로 하여 둥근 후라스크에 넣고 methanol 500 ml씩으로 환류하면서 70~80°C에서 5시간씩 추출하였다. 추출액을 감압하에 농축한 후 동결 건조시켜 건조 분말로 만들었다. 건조 분말은 건냉소(2~8°C)에 밀폐시켜 보관하며, 실험을 위해 용해시킬 경우에는 매번 당일 아침에 새로 꺼내 사용하였다.

세포주—실험에 사용한 세포주들은 성장 속도가 빠르고 비교적 항암제 감수성이 예민한 SNU-1(위암 세포주), 성장속도는 빠르나 일부분의 항암제에 내성을 갖는 SNU-C4(대장암 세포주)를 이용하였다. SNU-C4는 다중약제내성 유전자의 발현이 비교적 높은 편이나 SNU-1은 그 발현이 낮은 세포주이다.

실험 방법

식물 추출물들이 이들 암세포주에 대해 나타

내는 세포 독성을 항암 작용의 한 지표로 삼았다. 세포독성을 판독하는 방법은 많은 수의 시료를 단시간내에 대량 검색할 수 있고 검사 결과를 객관화할 수 있는 MTT 검색법으로 실시하였으며 실험방법은 다음과 같다.

MTT 검색법—실험에 사용한 적정세포수는 약물처리하지 않은 대조군에서 세포 접종 당시와 4일후 MTT 실험 종료시에 모두 세포가 지수 함수적으로 활발히 증식하면서, MTT 처리후의 OD₅₄₀ 값이 0.6~0.7에 이를 수 있는 세포수로 정하였다. 적정수의 세포를 180 μl의 배지에 부유시켜 96-well plate의 12개 컬럼중 10개의 컬럼에 접종하였다. 난용성 시료는 0.02% DMSO(dimethyl sulfoxide)에 용해시키고, 수용성 시료는 PBS(phosphate buffered saline)에 용해시킨 후 20 μl씩 각 well에 가하여 시료의 최종 농도는 well당 각각 300, 100 및 30 μg/ml씩이 되도록 하였다. 한가지 농도군에 대해서는 1컬럼(8 wells)을 동일한 조건으로 사용하며, 나머지 한 컬럼에는 약물 대신 PBS만을 20 μl 첨가하여 100% 생존군(control survival)으로 삼았다. 흡광도 측정시 사용할 blank에는 세포없는 배지만을 180 μl 가하고 PBS 또는 약물을 20 μl 첨가하였다. 암세포와 약물이 접종된 plate를 37°C, 5% CO₂하에서 4일간 배양 후 0.1 mg의 MTT (3-[4,5-dimethyl thiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide; Sigma M 2128)를 모든 well에 가해주고 다시 37°C에서 4시간 더 배양한다. 배양 종료시 plate를 450×g에서 5분간 원심분리한 후 배지를 30 μl 정도만 남기고 모두 빨아낸다(이때 각 well의 바닥에 형성된 formazan 결정이 흐트러지지 않도록 주의한다). 배지가 제거된 각 well에 DMSO(dimethyl sulfoxide)를 150 μl씩 가한 후에 formazan 결정이 녹을 때까지 약 10분간 가볍게 진탕해 주고 바로 microplate reader(scanning multiwell spectrophotometer)로 540 nm에서의 흡광도를 측정한다. 이 흡광도는 MTT가 세포에 의해 formazan (blue)으로 분해된 양을 나타내며, 따라서 각 well에 살아있는 세포(viable cells)수와 비례한다.

결과 분석—시험군에서 8개 well의 OD값으로

부터 한 컬럼의 평균 OD₅₄₀ 값을 구하여 대조군 (100% 생존군)의 평균 OD₅₄₀ 값에 대한 백분율을 산출하였다. 이 백분율은 대조군과 비교한 시험군의 세포 생존율에 해당하는 값이다. 50% 억제농도 (IC₅₀)는 이 생존율이 50%가 되도록 하는 약물의 농도로 정의하였으며 이 IC₅₀ 값을 항암효과의 지표로 사용하였다.

실험 결과

한국인 위암, 간암 및 대장암 등 3종류 암세포의 IC₅₀의 값이 230 µg/ml 이상으로 나타난 추출물들에 대해서는 항암활성이 없거나 미약한 것으로 간주할 경우¹³⁾ 항암활성이 없거나 미약

Table I. Ninty-six extracts (from 86 plants) without antineoplastic activity (IC₅₀>230µg/ml)

학 명 (생양명)	과 명	사 용 부 위	IC ₅₀ (µg/ml)	
			SNU-1	SNU-C4
<i>Aconitum uchiyamai</i> (그늘돌쩌기)	Ranunculaceae	Herba	270	255
<i>Actinidia arguta</i> (다래)	Actinidiaceae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Actinidra polygona</i> (개다래덩굴)	Actinidiaceae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Agrimonia pilosa</i> (꿩신나물)	Rosaceae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Ainsliaea acerifolia</i> (단풍취)	Compositae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Ajuga spectabilis</i> (자난초)	Labiatae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Areca catechu</i> (빈랑자)	Palmaceae	Semen	300 ↑	300 ↑
<i>Artemisia scoparia</i> (비쭉)	Compositae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Artemisia selengensis</i> (물쭉)	Compositae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Artemisia iwayomogi</i> (더위지기)	Compositae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Asparagus cochinchinensis</i> (천문동)	Liliaceae	Tuber	300 ↑	300 ↑
<i>Aster tataricus</i> (개미취)	Compositae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Aster tataricus</i> (개미취)	Compositae	Stem	300 ↑	300 ↑
<i>Aster tataricus</i> (개미취)	Compositae	Radix	300 ↑	300 ↑
<i>Astragalus membranaceus</i> (황기)	Fabaceae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Belamcanda chinensis</i> (사간)	Iridaceae	Rhizoma	300 ↑	300 ↑
<i>Bidens bipinnata</i> (도깨비바늘)	Compositae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Bidens tripartita</i> (가막사리)	Compositae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Bletilla striata</i> (자란)	Orchidaceae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Boehmeria tricuspis</i> (거북꼬리)	Urticaceae	Herba	248	248
<i>Calystegia japonica</i> (메꽃)	Convolvulaceae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Calystegia hederaceae</i> (애기메꽃)	Convolvulaceae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Campanula takesimanae</i> (섬초롱꽃)	Campanulaceae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Campanula takesimana</i> (섬초롱꽃)	Campanulaceae	Radix	280	300 ↑
<i>Celosia cristata</i> (맨드라미)	Amaranthaceae	Herba	294	300 ↑
<i>Clematis fusca</i> var. <i>coreana</i> (요강나물)	Ranunculaceae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Commelina communis</i> (달개비)	Commelinaceae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Cornus officinalis</i> (산수유)	Cornaceae	Fructus	300 ↑	300 ↑
<i>Cornus macrophylla</i> (곰의말채)	Cornaceae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Corydalis pallida</i> (괴불주머니)	Fumariaceae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Corylus heterophylla</i> (개암나무)	Betulaceae	Cortex	300 ↑	300 ↑
<i>Crataegus pinnatifida</i> (산사자)	Rosaceae	Stem	266	300 ↑
<i>Crataegus pinnatifida</i> (산사자)	Rosaceae	Fructus	300 ↑	300 ↑

(contd.)

<i>Cridium officinale</i> (천궁)	Umbelliferae	Radix	300 ↑	300 ↑
<i>Curculignii rhizoma</i> (섬모)	Curcubitaceae	Rhizoma	300 ↑	300 ↑
<i>Dioscorea batatas</i> (산약)	Dioscoreaceae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Disporum smiacinum</i> (애기나리)	Liliaceae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Echinopsis</i> spp. (누로)	Compositae	Radix	300 ↑	300 ↑
<i>Elscholtzia ciliata</i> (향유)	Labiatae	Radix	300 ↑	300 ↑
<i>Elscholtzia ciliata</i> (향유)	Labiataeae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Euonymus alatus</i> (귀견우)	Celastraceae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Eupatorium chinensis</i> (등골나무)	Compositae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Euphorbiae kansui</i> (감수)	Euphorbiaceae	Radix	300 ↑	300 ↑
<i>Firmonia simplex</i> (벽오동)	Sterculiaceae	Radix	300 ↑	300 ↑
<i>Firmiana simplex</i> (벽오동)	Sterculiaceae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Fritillaria ussurjensis</i> (패모)	Liliaceae	Cortex	266	300 ↑
<i>Geum japonicum</i> (백무)	Rosaceae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Hordeum vulgare</i> (맥아)	Gramineae	Semen	300 ↑	300 ↑
<i>Humulus japonicus</i> (환삼덩굴)	Cannabinaceae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Impatiens balsamina</i> (봉선화)	Balsaminaceae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Ixeris repens</i> (갯솔바귀)	Compositae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Lathyrus japonica</i> (갯완두)	Leguminosae	Semen	300 ↑	300 ↑
<i>Lespedeza maximowiczii</i> (조륙싸리)	Leguminosae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Lilium hansonii</i> (섬말나리)	Liliaceae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Lilium logiflorum</i> (백합)	Liliaceae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Lilium tsingtanense</i> (하늘말나리)	Lilliaceae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Lycodium clavatum</i> (신근초)	Lypodiaceae	Herba	300 ↑	200 ↑
<i>Lysimachia clethroides</i> (큰까치수염)	Primulaceae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Lysimachia vulgaris</i> (좁쌀풀)	Primulaceae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Menispermum dahuricum</i> (새모래덩굴)	Menispermaceae	Radix	300 ↑	300 ↑
<i>Menispermum dahuricum</i> (새모래덩굴)	Menispermaceae	Stem	290	300 ↑
<i>Mentha arvensis</i> (박하)	Labiatae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Morus bombysis</i> (산뽕나무)	Moraceae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Oenothera odorata</i> (달맞이꽃)	Onagraceae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Ophiopogon japonicus</i> (소엽맥문동)	Liliaceae	Tuber	300 ↑	300 ↑
<i>Panax notoginseng</i> (삼칠근)	Araliaceae	Radix	300 ↑	030 ↑
<i>Persicaria fauriei</i> (가시여뀌)	Polygonaceae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Persicaria thunbergii</i> (고마리)	Polygonaceae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Persicaria thunbergii</i> (고마리)	Polygonaceae	Radix	300 ↑	300 ↑
<i>Picrorhiza kurroa</i> (호황련)	Berberidaceae	Radix	300 ↑	300 ↑
<i>Pinus densiflora</i> (육송)	Pinaceae	Herba	260	300 ↑
<i>Polygonatum involucreatum</i> (용동굴래)	Liliaceae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Polystichum tripterum</i> (십자고사리)	Aspidiaceae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Prunus glandulosa</i> (옥매)	Rosaceae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Pyrola japonica</i> (노루발풀)	Pyrolaceae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Ranunculus sceleratus</i> (개구리자리)	Ranunculaceae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Reynoutria sachalinensis</i> (왕호장근)	Polygonaceae	Herba	300 ↑	300 ↑

(contd.)

<i>Reynoutria sachalinensis</i> (왕호장근)	Polygonaceae	Stem	300 ↑	300 ↑
<i>Reynoutria saachalinensis</i> (왕호장근)	Polygonaceae	Radix	300 ↑	300 ↑
<i>Rhododendron brachycarpum</i> (만병초)	Ericaceae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Rodgersia podophylla</i> (도깨비부채)	Saxifragaceae	Semen	251	300 ↑
<i>Rosa rugosa</i> (해당화)	Rosaceae	Herba	271	300 ↑
<i>Rubia akane</i> (꼭두서니)	Ranunculaceae	Herba	300 ↑	293
<i>Salix hulteni</i> (호랑버들)	Salicaceae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Sanicula chinensis</i> (참반디)	Umbelliferae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Securinega suffruticosa</i> (광대싸리)	Euphorbiaceae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Sinoarundinaria reticulata</i> (죽여)	Bambusaceae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Spiraea prunifolia</i> (조팝나무)	Rosaceae	Stem	300 ↑	300 ↑
<i>Stellaria medica</i> (별꽃)	Caryophyllaceae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Suberalatum euonymi</i> (귀견우)	Celastaceae	Cortex	300 ↑	300 ↑
<i>Vaccinium uliginosum</i> (들쭉나무)	Ericaceae	Cortex	300 ↑	300 ↑
<i>Viola diamantica</i> (금강제비꽃)	Violaceae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Wasabia korena</i> (섬고추냉이)	Cruciferae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Youngia chelidoniiflora</i> (까치고들빼기)	Compositae	Herba	300 ↑	300 ↑
<i>Zanthoxyli schinifolium</i> (산초나무)	Rutaceae	Fructus	300 ↑	300 ↑

Table II. Four extracts (from 4 plants) with antineoplastic activity

학 명 (생약명)	과 명	사 용 부 위	IC ₅₀ (μg/ml)	
			SNU-1	SNU-C4
<i>Ampelopsis japonica</i> (백령)	Vitaceae	Radix	56	87
<i>Cinnamomum cassia</i> (계피)	Rutaceae	Cortex	60	54
<i>Polia rubra</i> (적복령)	Polyporaceae	Tuber	87	251
<i>Polygonum cuspidatum</i> (호장근)	Polygonaceae	Herba	86	173

한 것으로 간주되는 추출물은 86종 식물로부터 96종의 추출물이었다 (Table I).

또한 IC₅₀의 값이 230 μg/ml 이하이고 항암작용이 있는 것으로 이미 밝혀진 4종의 추출물은 다음과 같다 (Table II).

고 찰

전보에서 보고하였듯이 본 실험에 사용한 전통 약용식물들 중 이미 부분적이나마 현재 세포독성 물질이 분리된 것들로부터 제조한 추출물들의 경우 시험관내에서 본 연구팀이 수립한 위암 및 대장암 세포주들 중 최소한 한 세포주에서는 IC₅₀ 값이 230 μg/ml 이하로 나타났다.¹⁴⁾ 그러므로 이번 실험에서도 생체의 실험시에 최소

한 한 세포주에서 IC₅₀ 값이 230 μg/ml 이하로 나타난 값을 항암활성의 지표로 삼았다.

항암효과가 보고된 4종류의 식물 성분들을 보면 다음과 같다. 이 등에 의하면 백령으로부터 분리한 oleanolic acid 3-O-α-L-arabinopyranosyl (1→3)-β-D-glucuronopyranoside는 A 549와 SK-OV-3 세포에 대해 항암작용이 있다고 보고된 바 있다.¹⁵⁾

Ohta 등은 계피성분 중 cinnamaldehyde가 항변이원성 작용을 나타낸다고 보고함에 따라 또한 이 성분이 세포독성작용에도 관여한다고 사료된다.¹⁶⁾

문에 의하면 적복령에는 β-glucose가 1→3 bond에 1→6 bond가 branch 하고 있는 parchyman 성분은 있는데 이 자체는 항암활성이 없지만

1→6 bond를 없애고 1→3 bond만 남은 parychmaran이 *in vivo*에서 sarcoma 180에 대해서 항암 작용이 있음을 보고하였다.¹⁷⁾

최 등은 호장근으로부터 분리한 hydroxystilbene계 화합물들이 *in vitro* 상에서 A 549(non-small lung cell), SK-OV-3C(ovarian), HCT 15(colon), XF 498(CNS) 및 SK-MEL-2(melanoma) 등에 대하여 현저하게 항암효과를 나타냄을 발표하였다.¹⁸⁾

결 론

식물로부터 신규 항암물질을 개발하기 위하여 한국인의 종양에서 유래한 위암(SNU-1) 및 대장암(SNU-C4)들에 대한 세포 독성 효과를 전통 상용 생약 이외에 광범위한 식물들을 각지에서 구입 또는 채집한 식물 90종으로 부터 추출한 100 종류의 추출물을 대상으로 MTT 분석법을 실시하여 50% 세포 성장 저해 농도(IC₅₀)를 측정하였다.

두 종류의 세포주 모두에 대한 IC₅₀의 값이 230 µg/ml 이상으로서 항암 활성이 없거나 미약할 것으로 간주되는 추출물은 86종 식물로부터 96 종류의 추출물이었다.

새로운 항암 활성 효과를 가지는 항암물질의 개발을 위해서는 본 실험에서 사용한 식물들의 결과를 참고하여 좀 더 광범위한 식물들을 대상으로 향후 지속적인 검색이 필요할 것으로 생각된다.

감사의 말씀—본 논문은 선도기술개발사업(G7 과제)중 신동의약 과제의 지원에 의한 연구의 일부입니다.

〈1994년 3월 17일 접수: 4월 7일 수리〉

참 고 문 헌

1. Boyd, M.R.: *Principles and practice of oncology*, 3(10): pp. 1~12 (1989).
2. Gazdar, A.F., Park, J.-G. and Oie, H.K.: *Colon cancer cell*(edited by Poste, G.), Academic Press, Orlando, FL, p. 227 (1990).
3. Park, J.-G., Frucht, H., Laroeca, R.V., Bliss, Jr., D.P., Kurita, Y., Chen, T.-R., Henslee, J.G., Trepel, J.B., Jensen, R.T., Johnson, B.E., Bang, Y.-J., Kim, J.-P.: *Cancer Res.* 50, 2773 (1990).
4. Park, J.-G., Oie, H.K., Sugarbaker, P.H., Henslee, J.G., Chen, T.-R., Johnson, B.E. and Gazdar, A.F.: *Cancer Res.* 47, 6710 (1987).
5. 박재갑, 권남숙, 김진복, 오승근, 이진욱, 최국진, 김수태, 방영주, 김노경, 강순범, 신현우, 이상훈, 김주현, 이종욱, 김광현, 박명희, 김용일, 허버드 오이, 제인 트레펠, 아디 가즈다: 대한암학회지 20, 105 (1988).
6. 박재갑, 권남숙, 노동영, 홍인규, 오승근, 이진욱, 박용현, 홍성국, 최국진, 김진복, 김수태, 허대석, 방영주, 박선양, 김노경, 고창순, 안효섭, 최영민, 강순범, 신희철, 이효표, 김승욱, 이상훈, 이한구, 왕규창, 정희원, 김현집, 한대회, 성숙환, 김주현, 이상은, 이종욱, 김시황, 김영균, 김광현, 유영석, 박명희, 박성희, 김용일, 허버드 오이, 아디 가즈다: 대한암학회지 22, 1 (1990).
7. 박재갑, 전유미, 박규주, 양한광, 노동영, 김선희, 오승근, 이진욱, 박용현, 최국진, 김진복, 김수태, 허대석, 방영주, 박선양, 김병국, 김노경, 최규완, 김경룡, 고창순, 안효섭, 최영민, 강순범, 신희철, 이효표, 김승욱, 이상훈, 이한구, 왕규창, 정희원, 김현집, 한대회, 성숙환, 김주현, 이은식, 이상은, 최 황, 이종욱, 김시황, 김영균, 김광현, 민양기, 유영석, 박명희, 박성희, 김용일: 대한암학회지 23, 169 (1991).
8. Gazdar, A.F., Kadoyama, C., Venzon, D., Park, J.-G., Tsai, C.-M., Linnoila, R.I., Mulshine, J.L., Ihde, D.C. and Giaccone, G.: *J. Natl. Cancer Inst Monogr.* 13, 191 (1992).
9. Gazdar, A.F., Tsai, C.M., Park, J.-G., Ihde, D., Mulshine, J., Carmichael, J., Mitchell, J. and Minna, J.D.: *Prediction of tumor treatment response*(edited by Chapman, J.D., Peters, L.J., Withers, H.R.), Pergamon Press, New York, p. 175 (1988).
10. Park, J.-G., Collins, J.M., Gazdar, A.F., Allegra, C.J., Steinberg, S.M., Greene, R.E. and Kramer, B.S.: *J. Natl. Cancer Inst.* 188, 1560 (1988).
11. Park, J.-G., Kramer, B.S. and Lai, S.-L.: *J. Natl. Cancer Inst.* 82, 193 (1990).
12. Park, J.-G., Kramer, B.S., Steinberg, S.M.,

- Carmichael, J., Collins, J.M., Minna, J.D. and Gazdar, A.F.: *Cancer Res.* 47, 5878 (1987).
13. Hay, R.J., Park, J.-G. and Gazdar, A.(eds.): Academic Press, San Diego (1994).
 14. 박재갑, 현진원, 임경화, 산진이, 원용진, 이영득, 신국현, 장일무, 우원식 : 생약학회지 24, 223 (1993).
 15. 이유희, 백남인, 박종대, 김신일, 안병준 : 추계 대한약학회 초록집, p.151 (1993).
 16. Ohta, T., Watarabe, K., Moriya, M. and Shirrasu, Y.: *Mut. Res.* 107, 219 (1983).
 17. 문관심 : 약초의 성분과 이용, 일월서적, 서울, p. 79 (1991).
 18. 최상운, 이정옥, 유진식, 유지용, 지옥표 : 추계 대한약학회 초록집, p.172 (1992).