

## 백운풀의 발아, 성장 및 항암효과

임웅규 · 김선호\* · 이호준\*\*

서울대학교 농생물학과, 건국대학교 기초과학연구소\*, 건국대학교 생물학과\*\*

### The Growth, Seed Germination and Anticancer Effect of *Hedyotis diffusa*

Lim, Ung Kyu, Seon-Ho Kim\* and Ho-Joon Lee\*\*

Department of Agricultural Biology, Seoul National University,

Institute of Basic Sciences, Kon-Kuk University\*, Department of Biology, Kon-Kuk University\*\*

#### ABSTRACT

Optimal conditions for the seed germination and growth of *Hedyotis diffusa* were studied. As photoperiod was increased from 12 hr to 24 hr, the germination rate of *Hedyotis diffusa* was gradually increased. The photoperiod and temperature influenced on the germination synergistically. After the growth of 20 weeks under the natural condition (June~Oct.), the length of *H. diffusa* was  $38.9 \pm 4.2$  cm (15.5~52.5 cm), and total dry weight per 3.3 m<sup>2</sup> was  $316.7 \pm 10.3$  g. It is considered that *H. diffusa* could be cultivated in a part of inland. The anticancer effect of *H. diffusa* extract was examined. F-344 rats aged 6 weeks were divided into 3 groups and were given an I.P. of diethylnitrosamine at 200 mg/kg body weight as a promoter, initially. And in two weeks after the beginning of the experiment, group 1 was supplied with feed containing 0.02% 2-AAF as a promoter for 6 weeks. Group 2 was supplied with feed containing extracts of *H. diffusa* (0.02%) for two weeks. Group 3 was supplied with only basal diet. All rats were sacrificed for partial hepatectomy, and the antipromoting effect was examined by the number and area per cm<sup>2</sup> of foci in liver. In group 1, the number of hyperplastic nodule was  $18.5 \pm 7.7$ , but in group 2, it was drastically reduced to  $10.3 \pm 1.8$  rather than those of group 1. The total area of nodules (mm<sup>2</sup>) /whole liver (cm<sup>2</sup>) of group 1 and group 2 were  $19.2 \pm 7.7$  and  $5.0 \pm 3.2$ , respectively. These results indicate that extract of *H. diffusa* acts as an anticancer agent at statistically significant level ( $p < 0.001$ ).

**Key words:** Anticancer effect, Diethylnitrosamine, Germination velocity, *Hedyotis diffusa*, Hyperplastic nodule, Length growth, Seed germination, 2-AAF

#### 서 론

인간의 사망 원인중 중요한 위치를 점하고 있는 암의 정복을 위한 전 세계적인 노력에도 불구하고

하고, 현재까지 이상적인 암 치료제는 개발되어 있지 않은 실정이다.

지금까지 여러 종류의 항암제나 항암 식품 또는 약물요법등이 개발되기는 했으나 대부분 치료제는 아니며 부작용이 심한 편이다. 우리 나라의 경우도 자체 개발한 항암제가 있으나 그 효과가 그리 뚜렷하지 않으며 대부분 수입에 의해 수요를 충당하고 있는 실정인어서 자체적인 암치료제의 개발이 화급한 형편이다.

주로 열대 아시아, 중국, 대만, 일본의 남부, 제주도에 분포하는 (이 1985, 박 1974, 奥山 1966, 김 1985) 백운풀(*Hedyotis diffusa* Willd.)은 한방에서, 암을 억제하는 작용이 있는 것으로 알려져 있다 (中藥藥理及運用 1970, 實用中醫內科學 1978).

백운풀에는 *Hedyotis diffusa* Willd. 와 *Oldenlandia diffusa* (Willd) Roxb. 의 두 학명이 혼용되고 있으며, 국내에서는 *H. diffusa* 로 사용되고 있고 백화사설초 또는 두잎갈기로 알려져 있다 (이 1985, 박 1974).

또한 백운풀은 자원식물학적 측면에서 볼 때, 천연 자원중 약용 자원의 부류에 속하면서도(임 1989), 야생초본이어서 생활력이 강하기 때문에 약용 자원으로서 개발할 만한 좋은 조건을 갖추고 있다고 생각된다.

따라서 본 연구는 백운풀을 항암제로 자체 개발하는데 필요한 생리·생태학적 기초 자료를 얻기 위해 실시하였다. 즉 종자의 발아 습성이나, 분포지가 제주도로 제한되어 있는 이 식물이 내륙지방에서도 자연상태에서 재배가 가능한지의 여부, 발아성의 단기검색을 통한 구체적이며 객관적인 항암 효과의 구명에 초점을 맞추어 실험을 실시하였다.

## 재료 및 방법

### 실험포장의 토양조사

토양의 pH는 glass electrode pH meter (Philip Co.)로 측정하였다. 유기물은 105℃에서 건조시킨 토양을 전기로에 넣어 700℃에서 1시간 작열시킨 후 토양무게를 mg단위까지 칭량하고 건조토양과의 무게 차이로 구하였다. 유효인량은 기건시료 1.0 g에 pH 3의 0.002 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 200mL를 가하여 30분간 진탕한 후 비색정량 하였다(Allen *et al.* 1974). 양이온 치환능(cation exchange capacity, CEC)은 Brown법(1943)에 따라 구하였다.

### 발아 실험

광과 온도가 조절되는 growth chamber (Hotpack Co.) 내에서 발아 상태를 조사하였다. 광은 20watt 형광등(Sylvania cool white)을 광원으로 하여 24시간, 종자에 18일간 조사하였으며, 포트나 페트리접시에 이르는 조도는 3,000 lux로 조절하였다. Growth chamber 내의 온도는 각각 25℃, 30℃로 하였다.

발아율은 매일 18:00시에 발아된 종자의 수를 측정하여 산출했으며, 발아세(index of germination velocity)는 Timson(1965)의 발아속도지수( $\Sigma G/T$ : G, 2일간의 발아율; T, 총발아소요일수)를 적용했는데 본 실험에서 나타날 수 있는 최대수치는 50이며 수치가 높을수록 발아세가 강한 것을 의미한다.

### 재배 실험

직경 2 mm의 체로 친 실험포장의 표토층 토양과 세사를 1 : 1로 섞은 토양을 소형 pot(6 ×

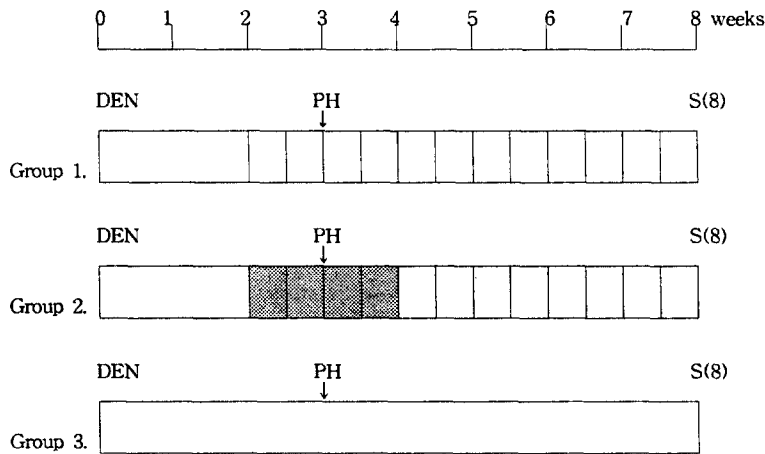
8cm)에 넣고, 토양함수량을 40% 내외로 유지하면서, 종자는 흠어뿌림식으로 과중하여 발아시켰다. 종자의 발아는 25℃내외로 유지되는 growth chamber 내에서 발아실험시와 동일한 광조건을 주면서 실시하였다. 그후 지상부가 형성된 개체수가 pot당 5~6주이상 되었을 때, 자연상태로 옮겨 3주동안 pot내에서 성장시켜서 실험포장에 이식하였다. 이식시 개체의 간격은 25 cm로 하였고 개체의 크기가 동일한 것을 선별하여 이식하였다. 이식이 끝난 유묘는 20주 동안 자연광하의 포장에서 재배하였으며, 20주후 수확한 백운풀의 신장치와 건중량을 측정하였다. 신장치는 mm단위까지, 건중량은 80℃ 건조기에서 48시간 건조시킨후 g단위로 측정하였다.

**실험 동물**

6주령 Fisher 344계 수컷 rat 33마리를 사용하였다. 2주 동안 예비 사육으로 실험실 환경에 적응시킨 후 8주령 (체중 195~205g)때에 실험에 사용하였다. 사육 및 실험기간 동안의 사육실 환경은 23 ± 2℃, 상대 습도 55 ± 10%를 유지하였고, 자연 채광하에서 rat cage(polycarbonate, 26×24×18cm)에 2마리씩 넣어서 사육하였다. 사료(실험동물용사료, 제일사료)와 식수는 충분히 급여하였다.

**백운풀 추출물 준비**

건조시킨 백운풀의 전초 100 g을 1 L 증류수로 95 ± 5℃에서 8시간씩 3회에 걸쳐 열수 추출하고 여과하여, 여액을 감압농축하고 5℃에서 7일동안 투석시킨 후 6000 rpm에서 40분간 원심 분리하여 얻은 침전물을 냉동 건조하여 실험에 사용하였다.





**Fig. 1.** Design of experiment.

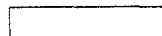
DEN : Diethylnitrosamine 200mg /kg body weight, I.P.

PH : 2/3 Parial hepatectomy

S : Sacrificed for study

 : Basal diet containing 0.02% 2-AAF

 : Basal diet containing 0.02% 2-AAF & 0.01 % extract of *H. diffusa*

 : Basal diet

### 실험설계 및 시험물질 투여

실험 동물은 각 군 11마리씩 3군으로 나누어 배치하였으며 (Fig. 1), 각 실험군 모두에 시험개시일에 간암 유발물질(initiator)인 diethylnitrosamine(DEN, Sigma Chemical Co., USA)을 생리 식염수에 용해시켜 체중 kg당 200 mg씩 복강내로 투여하였다 (Solt and Farber 1976, Ito *et al.* 1980). 제 1군은 시험 개시 2주부터 시험종료일까지 6주일 동안 간암발생촉진물질(promoter)인 2-acetylaminofluorene (2-AAF, Sigma Chemical Co., USA)이 0.02%가 되도록 사료에 혼합하여 급여하였다 (Solt and Farber 1976). 제2군에는 시험 개시 제 2주부터 제 4주까지 2주일 동안 백운풀의 추출물을 사료에 혼합 급여하고 나머지는 1군과 같이하여 제 1군의 대조군으로 하였다. 제 3군은 시험 종료일까지 전 기간동안 Basal diet만 급여하였다.

### 자료의 통계처리

시험 결과는 2-tailed t-test를 이용하여 대조값과 비교 분석하였다. 전 항목에 대하여 공허 5%( $p < 0.001$ )의 수준에서 유의성을 검정하였다.

## 결과 및 고찰

### 실험포장의 환경요인

백운풀의 재배실험을 한 서울농대 실험포장의 토양환경을 조사한 결과는 다음과 같다. 토양의 pH는 6.1이었고, 토양 유기물량은 4.8%, 유효인산은 278 ppm이었으며 K, Ca, Mg의 양은 각각 0.07, 6.1, 3.2 meq / 100 g으로 Ca과 Mg이 K에 비해 높았다.

백운풀이 자생하는 것으로 알려진 제주도와 재배실험을 한 수원 지역의 기상환경을 성산포, 서귀포 및 수원지역에서 측정한 5년간(1984~1988)의 기상자료를 통해 조사하였다. 33°14' N, 126°35' E에 위치하는 서귀포는 연평균기온이 16°C, 년강수량은 1,936.2mm로, 33°27' N, 126°56' E 부근에 있는 성산포에 비해 연평균온도는 2°C, 연강수량은 500mm정도 각각 높거나 많은 편이었다. 또한 연일조량은 서귀포가 2,144.5시간, 성산포는 2,067.8시간으로 두지역이 유사하였다. 한편 수원지역의 연평균기온은 11°C로 앞의 두 지역에 비해 낮았으며 강수량도 성산포에 비해 200 mm정도 낮았다.

### 발아 실험

광주기를 달리하면서 (12, 18, 24시간) 25°C와 30°C로 조절되는 growth chamber내에서 백운풀 종자의 발아상태를 관찰한 결과는 Fig. 2, 3과 같다.

전체적으로 광처리 시간이 길어질수록 첫 발아시간이 빨라지고 최종발아율도 높아지는 경향이 있었다. 즉, 25°C 처리구에서는 광처리시간 24, 18, 12시간의 순으로 첫 발아 시작 시간이 각각 파종후 6, 7, 8일이었으며, 30°C에서는 각각 파종후 5, 6, 7일이었다. 한편 25°C의 경우 24시간 광처리구에서 최종발아율이 56%로 12시간 처리구의 42%에 비해 14% 더 높은 결과로 나타났고, 30°C 처리구에서도 25°C와 동일한 경향이었으나 최종 발아율은 25°C에 비해 전체적으로 높았다.

이와 같이 25°C에 비해 30°C에서의 최종 발아율이 높은 것은 온도가 올라감에 따라 세포막의 투과율이 높아지며 (Taylorson and Hendricks 1977), 대사의 활성도가 증가했기 때문인 것으로

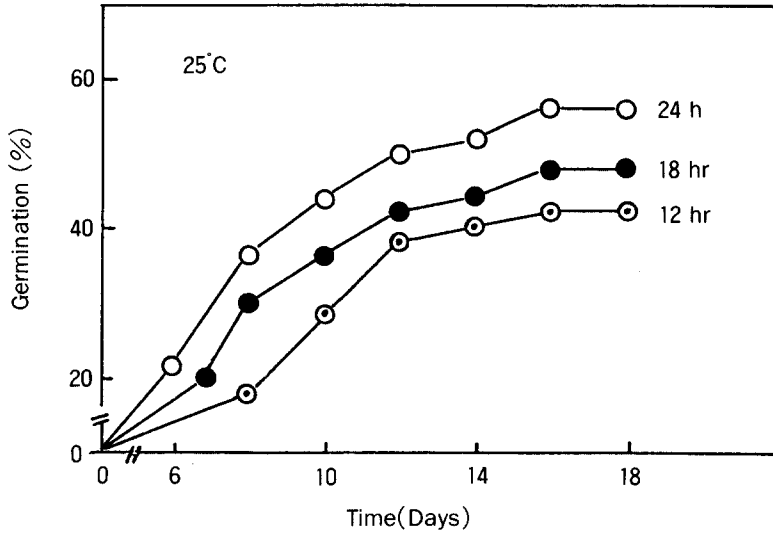


Fig. 2. Effect of light treatment on the seed germination of *Hedyotis diffusa* at 25°C.

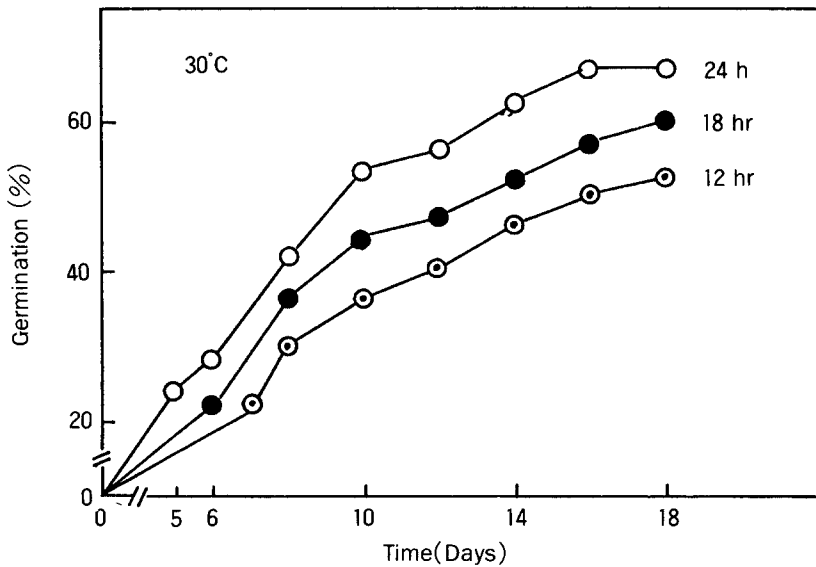


Fig. 3. Effect of light treatment on the seed germination of *Hedyotis diffusa* at 30°C.

생각된다 (Koller and Hadas 1982). 백운풀의 발아습성은 5~10%의 산소, 40°C의 광조건하에서 휴면타파가 가능한 동일 속의 *H. corymbosa*와는 달리 (Corbineau and Come 1985), 일반적인 산소조건하에서도 발아가 가능하였다.

발아속도 지수의 경우 (Table 2)도 발아율과 유사한 경향을 보였는데, 광처리시간이 길어질수록 발아세도 강해져 25°C의 경우 12시간 광처리구에서 11.56이었던 발아속도 계수가 24시간 광

**Table 1.** Index of germination velocity of *Hedyotis diffusa* seeds with various light treatments.

| Temperature<br>(°C) | Photoperiod (hour) |       |       |
|---------------------|--------------------|-------|-------|
|                     | 12                 | 18    | 24    |
| 25                  | 11.56              | 13.78 | 17.56 |
| 30                  | 14.11              | 17.56 | 20.78 |

처리구에서 11.56이었던 발아속도 계수가 24시간 광처리구에서 17.56으로 증가하였고, 30°C에서도 14.11에서 20.78로 증가하였다.

이는 광처리시간이 길어질수록, 또 온도가 올라갈수록 발아세도 강해지는 현상으로 Mayer나 Poljakoff-Mayber(1982)가 보고한 바와 같이 발아에 영향을 미치는 환경요인이 온도 한가지만 독립적으로 작용하지 않고 복합적으로 작용하기 때문에 나타난 결과로 사료된다.

### 재배 실험

1989년 6월 1일부터 10월 18일까지 20주동안 개체의 간격을 20 cm로 백운풀의 유묘를 이식하여 재배하였다.

백운풀을 재배한 실험포장의 기상조건은 년평균기온이 11.1°C로 제주도에 비해 낮은 편이었다. 그러나 포장에 이식하여 실험을 시작한 6월부터 10월까지의 평균기온은 백운풀의 한국내 자생지인 제주도에 비해 그다지 낮은 편은 아니었다. 오히려 풍속(m/s.)은 서귀포나 성산포에 비해 낮은 편으로 흔히 해안을 생각할 때, 바람으로 인한 생장의 억제는 오히려 적거나 없었을 것으로 추측된다.

개체당 건중량의 범위는 신장치에 비해 현저히 높았는데 이는 branching pattern의 차이에서 기인된 것으로 생각된다. 3.3 m<sup>2</sup>당 건중량은 316.7 ± 10.3 g이었는데 이는 다른 약초에 비해 상대적으로 수확량이 낮은 편에 속한다. 또한 개체의 신장생장은 38.9 ± 4.2 cm(15.2~52.5 cm)였으며 건중량은 3.17 ± 0.2 g(0.210~9.45 gg)이었다(Table 2).

**Table 2.** Growth value of *Hedyotis diffusa* of 300 individuals.

| Items                               | Value          |
|-------------------------------------|----------------|
| Length of individual                | 38.9 ± 4.2 cm  |
| Weight of individual                | 3.17 ± 0.2 g   |
| Total dry weight /3.3m <sup>2</sup> | 316.7 ± 10.3 g |

**Table 3.** Distribution of individual length growth of *Hedyotis diffusa*.

| Length (cm) | Percentage (%) |
|-------------|----------------|
| 16 ~ 20     | 27.77          |
| 21 ~ 25     | 34.84          |
| 26 ~ 30     | 17.67          |
| 31 ~ 35     | 10.10          |
| 36 ~ 40     | 7.57           |
| 41 ~ 45     | 0.52           |
| 46 ~ 50     | 1.01           |
| 51 ~ 55     | 0.52           |

Table 3에서 보는 바와 같이 노천의 자연환경하에서 20주동안 성장시킨후 수확하여 측정된 개체에서, 신장생장의 경우, 길이가 16~25 cm 인 것이 62.6%를 점유하였는데 백운풀이 15~50 cm의 길이의 범위를 가지고 있는 것으로 기재되어 있음을 생각할 때, 재배했을 경우의 신장치의 분포가 대부분 25 cm 미만인 것을 의미하며, 이는 실험포장의 기상조건이 생장의 최적조건은 아니었기 때문에 나타난 결과로 사료된다.

그러나 까다로운 생장조건을 요구하지 않는 잡초이면서도 약재시장에서의 유통가격은 고가일 것을 감안할때, 건강한 유묘가 저렴한 가격으로 공급됨과 동시에 좀 더 기초적인 연구가 지속된다면 우리나라의 내륙지방의 농가에서도 부분적으로 재배가 가능할 것으로 생각된다.

### 단기 발암성 검색

화학적 발암물질로 인해 생겨난 rat 간세포의 증식병변은 증식소 (foci), 증식결절 (hyperplastic nodules) 및 간암 (hepatocellular carcinomass) 등의 종류가 있으며 (Cameron *et al.* 1982, Squire and Levitt 1975), 이중 증식소와 증식결절은 간암의 전암병변(pleneoplastic lesions)으로 알려져 있다(Wanson *et al.* 1981).

간 조직 단위 면적(1 cm<sup>2</sup>)당 전암병변의 수와 면적(mm<sup>2</sup>)을 대조군과 비교 분석함으로써, 암 발생 과정에 미치는 백운풀 추출물(0.01%)의 영향에 대해서 알아 본 결과는 다음과 같다 (Table 4).

DEN투여(200 mg/kg)후 시험개시 제2주부터 시험 종료일까지 6주일 동안 2-AAF (0.02%)를 급여한 제1군의 cm<sup>2</sup>당 hyperplastic nodule의 수가 18.5 ± 7.7인데 비해, 시험개시 제2주부터 2주일동안 백운풀의 추출물을 급여한 제2군의 hyperplastic nodule의 수가 10.3 ± 1.8개로 감소하였다.

또한 total area of nodules (mm<sup>2</sup>)/whole liver(cm<sup>2</sup>)역시 제 1군이 19.2 ± 7.7인데 비해 백사를 급여한 제1군은 5.0 ± 3.2로 그 면적이 감소하였다.

이는 백운풀의 추출액이 cm<sup>2</sup>당 hyperplastic nodule의 수의 감소 및 total area of nodule (mm<sup>2</sup>)/whole liver(cm<sup>2</sup>)의 면적 감소에 공히 P<0.001 수준에서 유의성이 있는 억제요인으로 작용한 것이며, 영지 추출물(0.1%)과는 달리 (Kim 1988), 백운풀의 추출액이 rat의 간암발생과정에서 항암효과를 갖을 수 있다는 것을 의미한다.

또한 지속적으로 간암발생촉진물질(promoter)에 노출되어 있었던 군의 hyperplastic nodule의 수를 DEN 주입후 계속 basal diet의 수준으로 유지시켰던 실험군의 수까지 감소시킨 것으로 보아 백운풀은 간암 발생 과정에서 억제력이 있는 것으로 생각된다.

**Table 4.** Number, total area and mean size of hyperplastic nodules and foci of feed Backsa.

| Groups         | No. of rats (final) | No. of hyperplastic Nodules /cm <sup>2</sup> | Total area of nodules (mm <sup>2</sup> ) /whole liver (cm <sup>2</sup> ) |
|----------------|---------------------|--|--|
| DEN-AAF        | 5                   | 18.5 ± 7.7                                   | 19.2 ± 7.7   |
| DEN-AAF-Backsa | 6                   | 10.3 ± 1.8 <sup>a</sup>                      | 5.0 ± 3.2 <sup>a</sup>   |
| DEN-Basal      | 7                   | 10.0 ± 4.8                                   | 0.1 ± 0.3  |

<sup>a</sup>: Significantly different from control groups, respectively (p<0.001)

Backsa means extract of *Hedyotis diffusa*.

## 요 약

백운풀의 발아와 생육에 적합한 환경요인이 연구되었다. 백운풀의 종자는 광조사 주기를 12시간에서 24시간으로 증가시켰을 때 발아율과 발아세 모두 점진적으로 상승하였다. 광주기와 온도는 종자의 발아에 상승적으로 작용하였다. 자연상태하(6월~10월)에서 성장시킨 백운풀의 길이는  $38.9 \pm 4.2$  cm(15.5~52.5 cm) 였으며, 3.3 m<sup>2</sup>당 건중량은  $316.7 \pm 10.3$  g 이었다. 백운풀은 일부 내륙지방에서 재배가 가능할 것으로 보인다.

백운풀 추출액의 항암효과를 조사하기 위하여 6주령 Fisher 344계 rat 수컷을 대상으로 단기 발암성 검색을 실시하였다. 시험개시일에 DEN 투여(200 mg/kg) 후 시험개시 제 2주부터 시험 종료일까지 6주일동안 2-AAF(0.02%)를 급여한 제1군의 cm<sup>2</sup>당 hyperplastic nodule의 수가  $18.5 \pm 7.7$ 인데 비해, 시험개시 제2주부터 2주일 동안(백운풀의 추출물 0.01%)을 급여한 제2군의 hyperplastic nodule의 수는  $10.3 \pm 1.8$ 개로 감소하였다. 또한 total area of nodules(mm<sup>2</sup>)/whole liver(cm<sup>2</sup>) 역시 제1군이  $19.2 \pm 7.7$ 인데 비해 백운풀의 추출액을 급여한 제1군은  $5.0 \pm 3.2$ 였다. 이와 같이 백운풀의 추출액은 cm<sup>2</sup> 당 hyperplastic nodule의 수의 감소 및 total area of nodules(mm<sup>2</sup>)/whole liver(cm<sup>2</sup>)의 면적 감소에 공히 P<0.001 수준에서 유의성이 있는 억제요인으로 작용하였다.

## 인용문헌

- 김문홍. 1985. 제주식물도감. 제주도, 제주. 373p.
- 박만규. 1974. 한국쌍자엽식물지(초본편). 정음사, 서울. 435-437p.
- 이창복. 1985. 한국식물도감. 향문사, 서울. 693p.
- 임용규. 1989. 자원식물학, 선진문화사, 서울, pp. 16 - 17.
- 중앙기상대. 1984-1988. 한국 기후 편람.
- 奥山春季. 1966. 原色日本野外植物圖譜. 124p.
- 中藥藥理及運用. 1970. 啓業書局印行. pp. 213-217.
- 實用中醫內科學(下). 1978. 啓業書局印行. pp. 2019-2043.
- Allen, S.E., H.M. Grimshaw, J.A. Parkinson and C. Quarmby. 1974. Chemical analysis of ecological materials. Blackwell Scientific Pub., Oxford. 565p.
- Brown, I.C. 1943. A rapid method of determining exchangeable hydrogen and total exchangeable bases in soils. Soil Sci. 56:353-357
- Cameron, R.G., K. Imaida, H. Tsuda and N. Ito. 1982. Promotive effects of steroids and bile acids on hepatocarcinogenesis initiated by diet hylnitrosamine. Cancer Res. 42:2426-2428.
- Corvineau, F. and D. Come. 1985. Effect of temperature, oxygen, and gibberellic acid on the development of photosensitivity in *Oldenlandia corymbosa* L. seeds during their incubation in darkness. Plant Physiol. 79:411-414.
- Ito, N., M. Tatematsu, K. Nakanishi, R. Hasegawa, T. Takano, K. Imaida and T. Ogiso. 1980. The effects of various chemicals on the development of hyperplastic liver



- nodules in hepatectomized rats treated with Nitrosodiethylamine or N-2-acetaminoflour-ene. *Gann*, 71:832-842.
- Kim, J.S. 1988. Assessment of the effects of *Ganoderma lucidum* extract on the development of rat liver preneoplastic lesions studied by new rapid anticarcinogenicity screening method. Graduate School Dissertation, Seoul National University. 39p.
- Koller, D. and A. Hadas. 1982. Water relations in the germination of seed. *In* Encyclopedia of plant physiology: physiological plant ecology, O.L. Lange, P.S. Noble, C.B. Osmond and H. Ziegler (eds.). Springer Verlag, Berlin. pp. 402-431.
- Mayer, A.M. and A. Poljakoff-Mayber. 1982. The germination of seeds, 3rd ed. Pergamon Press, Oxford. 170p.
- Solt, D. and E. Farber. 1976. New principle for the analysis of chemical carcinogenesis. *Nature* 263:710-703.
- Squire, R.A. and M.H. Levitt. 1975. Report of a workshop on classification of specific hepatocellular lesions in rats. *Cancer Res.* 35:595-618.
- Taylorson, R.B. and S.B. Hendricks. 1977. Dormancy in seeds. *Ann. Rev. Plant Physiol.* 28:331-354.
- Timson, J. 1965. New methods of recording germination data. *Nature* 207:216-217.
- Wanson, J.C., L.D. Ridder and R. Mosselmans. 1981. Invasiveness of hyperplastic nodule cells from diethylnitrosamine treated rat liver. *Cancer Res.* 41:5162-5175.

(1994년 11월 2일 접수)