

Vitamin A 유도체로 인한 간의 약물대사효소 변동

연세대학교 의과대학 약리학교실

李香雨 · 柳京子 · 盧在烈 · 洪思奘

= Abstract =

The Effect of Vitamin A Derivatives on the Activity of Drug-metabolizing Enzyme in Rat Liver

H.W. Lee, K.Z. Ryu, J.Y. Ro and S.S. Hong

Department of Pharmacology, Yonsei University, College of Medicine Seoul, Korea

It has been known that retinoids are intrinsically of critical importance for control of premalignant epithelial cell differentiation. In the absence of retinoids, normal cellular differentiation and growth does not occur in epithelia such as those of trachea and bronchi. Furthermore, it was also reported that retinoid deficiency enhanced susceptibility to chemical carcinogenesis in the respiratory system, in the bladder, and in the colon of the experimental animal.

In 1974, Bollag examined the effects of synthetic retinoids in prevention of development of cancer and demonstrated synthetic retinoids to have more favorable therapeutic index than retinoic acid for causing regression of skin papilloma in mice. Therefore, it was assumed that this anticarcinogenic effect of vitamin A derivatives could be due to modification of the metabolism of the carcinogenic polycyclic hydrocarbon, which must first be activated to exert their effect.

Hill and Shih reported that vitamin A compounds and analogs had inhibitory effect on drug metabolizing enzyme from liver and lung tissue of mouse and hamster. Lucy suggested that the chemoprevention effect of vitamin A derivatives is due to reaction with molecular oxygen, and it is possible that inhibition of hydroxybenzpyrene formation is a result of this property. On the other hand, butylated hydroxytoluene which is a potent antioxidant strongly inhibited the formation of mammary tumor induced by dimethylbenzanthracene. Also, it was observed that this antioxidant inhibited cancer induction in rats by N-2-fluorenylacetamide.

The purpose of this experiment was to investigate the effect of vitamin A derivatives such as retinoic acid and retinoid on drug-metabolizing enzyme and to determine whether riboflavin tetrabutylate or vitamin E could prevent or modify any changes induced by vitamin A derivatives in the rats.

The results obtained were as followings.

- 1) Body weight was significantly reduced by retinoic acid, but not by retinoid.
- 2) Retinoic acid markedly increased liver weight while retinoid showed no effect on liver

* 본 연구는 1979년 및 1980년도 연세의대 교수연구비의 일부 보조로 이루어졌음.

weight.

Treatment of riboflavin tetrabutylate did not affect retinoic acid-induced change in both body weight and liver weight.

3) Both retinoic acid and retinoid remarkably decreased the activity of aminopyrine demethylase. Pretreatment of riboflavin tetrabutylate, however, prevented inhibitory effect of retinoic acid on the enzyme activity.

4) No significant effect of vitamin E on aminopyrine demethylase was observed in both groups treated with retinoic acid and retinoid.

서 론

Vitamin A는 고등동물의 성장발육은 물론 시력, 생식기능, epithelial cell의 분화 및 점액분비에 필수적인자로 결핍이 심하면 致命的 결과를 가져오게 한다. Vitamin A 유도체인 retinoic acid는 정상동물에 미량존재하고 vitamin A와는 달리 시력 및 생식기능에 대한 작용은 없으나 동물의 성장 및 epithelial tissue의 분화에 대한 효과는 vitamin A와 동일하다고 알려져 있다^{1,2)}.

특히 오래전부터는 vitamin A는 steroid hormone과 유사하게 세포의 분화를 억제하는 작용이 있고 pre-malignant epithelial cell의 분화저지에 결정적인 역할을 하며 결핍동물에서는 chemical carcinogenesis 진행이 촉진되어 vitamin A는 chemoprevention agent로서의 가능성이 시사되고 있다³⁾. 많은 연구자들은 vitamin A 결핍시 실험동물의 장기중 특히 호흡기계⁴⁾, 방광⁵⁾ 혹은 결장^{6,7)}에서 chemical carcinogenesis의 진행 위험성이 현저히 증가됨을 보고하였다.

최근에 retinoid의 유도체로 효과가 크며 독작용이 적은 합성 retinoid도 소개되었다^{22,23)}. Merriman과 Bertram⁸⁾은 3-methylchloanthrene을 처치한 mouse의 fibroblastic cell의 transformation을 retinoid가 억압시킴을 보고하였고 Mayer 및 그의 공동연구자들⁹⁾은 croton oil의 성분인 phobol ester에 의한 종양의 promotion이 retinoid에 의하여 억제됨을 발견하였다. 한편 생화학적인 견지에서 phobol ester 처치로 현저히 상승된 ornithine decarboxylase의 활성이 retinoid에 의하여 현저히 억압됨을 관찰하고 이같은 현상은 아마도 retinoid의 항암효과와 관계가 있음을 시사하였다^{10,11)}.

Vitamin A 유도체의 독성은 전신적으로 투여시 간세포와 Kupffer 세포의 지방축적¹²⁾, 간세포의 핵증대¹³⁾를 나타낸다.李등¹⁴⁾은 담취액, 위액 및 취효소분

비는 retinoic acid에 의하여 전반적으로 심한 선분비 기능장애를 초래함을 관찰하였고 高등¹⁵⁾은 retinoic acid는 retinoid보다 더 심한 선분비 기능장애를 가져오며 이같은 독작용은 vitamin E에 의하여 호전된다고 보고하였다.

세포내 smooth endoplasmic reticulum에 존재하는 약물대사효소계는 약물대사에 중요한 역할을 하는 복잡한 효소로 근래에는 지질의 과산화됨 일으키는 lipid peroxidation system과 동일하거나 적어도 그 일부는 동일할 것이라 주장되고 있다¹⁶⁾. 최근 李등¹⁷⁾도 CCl₄로 손상을 일으킨 흰쥐의 간장에서 항산화작용을 가지고 있는 riboflavin tetrabutylate(B₂-but)를 사용하여 lipid peroxidation system과 약물대사효소계의 유사성을 보고하였다.

본 실험에서는 chemoprevention 효과를 지닌 vitamin A acid와 retinoid(Ro 10-9359)투여로 인한 간장내 약물대사효소계에 대한 영향과, 강력한 불포화지방산의 과산화억제제인 riboflavin tetrabutylate(B₂-but), 혹은 vitamin E 전처치로 인한 영향을 관찰하고자 하였다.

실험동물 및 방법

실험동물로는 몸무게 200g 내외의 흰쥐를 사용하여 일주일 이상 사육실험환경에 적응시킨 다음 실험에 사용하였다.

실험군은 다음과 같이 분류하였다.

1) Riboflavin tetrabutylate(B₂-but)투여 실험

(1) 대조군

(2) Retinoic acid(vitamin A acid)단독 투여군 : Retinoic acid 75 mg/kg를 일회 근육주사

(3) Retinoid 단독 투여군 : Retinoid(Ro 10-9359) 75 mg/kg를 일회 근육주사

(4) Retinoic acid 및 B₂-but 동시 투여군 : retinoic

acid 투여 후 B₂-but 1 mg/animal 를 복강으로 매 2일마다 일회씩 4회 투여

(5) Retinoid 및 B₂-but 동시 투여군 : retinoid 투여 후 B₂-but 를 상기와 같이 투여

(6) B₂-but 전처치 후 retinoic acid 투여군 : B₂-but 1 mg/animal 를 복강내 1일 1회 3일간 전처치 후 retinoic acid 투여

(7) B₂-but 전처치 후 retinoid 투여군 : B₂-but 전처치 후 retinoid 1 mg/animal 를 상기와 같이 투여

2) Vitamin E 투여실험

(1) 대조군

(2) Retinoic acid 단독 투여군 : 75 mg/kg, 일회 근육주사

(3) Vitamin E 전처치 후 retinoic acid 투여군 : 20 IU/kg, 1주간 격일로 근육주사 후 retinoic acid 투여

(4) Vitamin E 전처치 후 retinoid 투여군 : 20 IU/kg, 1주간 격일로 전처치 후 retinoid 투여

3) Aminopyrine demethylase 활성도 측정

Glucose-6-phosphate 1.69 mg, ATP 1.22 mg, NADP 0.4 mg, 1 M KCl 0.2 ml, 0.1 M MgCl₂ 0.1 ml 및 0.1 μM semicarbazide HCl 0.2 ml 를 함유한 incubation mixture 를 사용하였다. 효소원으로는 microsome 분획(15~20 mg protein) 0.5 ml 를 사용하였다. 이 액에 기질로 10 mM aminopyrine 2.0 ml 를 가한 다음 0.1 M phosphate buffer(pH 7.4) 를 넣어 전량

을 6.0 ml 로 하고 37°C 에서 30분간 효소를 주입시키면서 Dubroff metabolic shaking incubator 에서 반응시켰다. 이 반응에서 N-demethylation 으로 생성되는 formaldehyde 를 Cochin¹⁸⁾의 Nash 법으로 측정하였다.

실 험 성 적

1) Vitamin A 유도체로 인한 체중변동

제 1 표 혹은 제 1 도에서와 같이 실험동물의 체중변동은 대조군에서는 101.5%로 약간 체중 증가를 보였으나 retinoic acid 투여군은 89.3%로 투여전보다 현저한 체중감소를 나타냈다. 또한 retinoic acid 투여군에서는 riboflavin tetrabutylate 전처치 혹은 후처치에 무관하게 각 90.6% 혹은 93.9%로 체중감소를 보였다. 그러나 retinoid 투여군에서는 정상대조군과 비슷한 체중변동을 가져왔다.

한편 간장무게는 체중변동과는 반대로 오히려 retinoic acid 투여군에서 체중 100 g 당 4.4 g 으로 정상대조군치 3.2 g 에 비하여 간장무게의 증가를 보였고, riboflavin tetrabutylate 치치로는 4.2 혹은 3.9로써 약간의 증가를 보였으나 retinoid 투여로는 정상군과 별 차이 없었다(제 2 도).

2) Aminopyrine demethylase 활성도에 대한 riboflavin tetrabutylate 의 효과

Retinoic acid 혹은 retinoid 투여로 aminopyrine demethylase 활성도는 제 2 표 혹은 제 3 도에서와 같

Table 1. The effect of vitamin A derivatives on body and liver weight in rats treated with riboflavin tetrabutylate(B₂-but).

Treatment	Body wt. change(%)	Liver wt. change(g/100g body wt.)
Control	101.5±0.83	3.2±0.11
Retinoic acid	89.0±3.02 ^a	4.4±0.18 ^a
Retinoid	103.4±1.81	3.4±0.20
Retinoic acid+B ₂ -but ⁺	93.9±3.32	4.2±0.24
Retinoid+B ₂ -but ⁺	97.6±2.20	4.0±0.23
B ₂ -but+Retinoic acid ⁺⁺	90.6±4.59	3.9±0.31
B ₂ -but+Retinoid ⁺⁺	100.3±4.26	3.4±0.18

⁺ Retinoic acid(75 mg/kg) or retinoid(75 mg/kg) was intramuscularly injected and B₂-but(1 mg/animal) was intraperitoneally administered every other day for one week.

⁺⁺ Animals were pretreated with B₂-but(1 mg/animal) for 3 days and then vitamin A derivatives were intramuscularly injected once. Another B₂-but was administered every other day for one week.

a: Significantly different from control(p<0.01)

Table 2. The effect of riboflavin tetrabutylate on the activity of aminopyrine demethylase in rats treated with vitamin A derivatives.

Treatment	Aminopyrine demethylase (HCHO μ mole/mg protein)
Control	0.17 \pm 0.019
Retinoic acid	0.08 \pm 0.012 ^a
Retinoid	0.08 \pm 0.010
Retinoic acid+B ₂ -but ⁺	0.06 \pm 0.009
Retinoid+B ₂ -but ⁺	0.09 \pm 0.015
B ₂ -but+retinoic acid ⁺⁺	0.09 \pm 0.016
B ₂ -but+retinoid ⁺⁺	0.16 \pm 0.023 ^b

⁺ Retinoic acid(75 mg/kg) or retinoid(75 mg/kg) was intramuscularly injected and B₂-but (1 mg/animal) was intraperitoneally administered every other day for one week.

⁺⁺ Animals were pretreated with B₂-but(1 mg/animal) for 3 days and then vitamin A derivatives were intramuscularly injected once. Another B₂-but was administered every other day for one week.

a: Significantly different from control (p<0.01)

b: Significantly different from retinoid alone (p<0.01)

이 대조군 0.17 μ mole/mg protein에 비하여 각각 0.08, 및 0.084 μ mole/mg protein으로 현저한 활성도 저하를 초래하였다. 또한 vitamin A 유도체 투여 후 riboflavin tetrabutylate 처치군에서도 0.06 혹은 0.09 μ mole/mg protein으로 vitamin A 유도체 단독투여

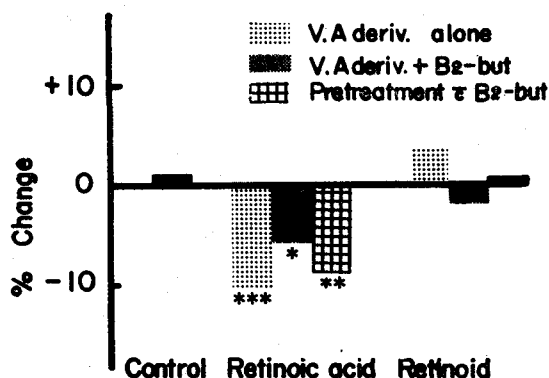


Fig. 1. The effect of B₂-but on the changes of body weight in rats treated with vitamin A derivatives.

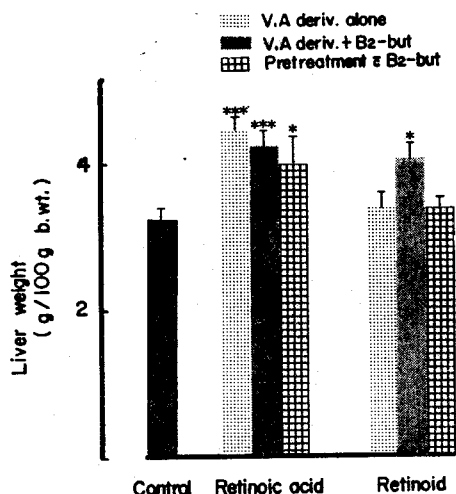


Fig. 2. The effect of B₂-but on the changes of liver weight in rats treated with vitamin A derivatives.

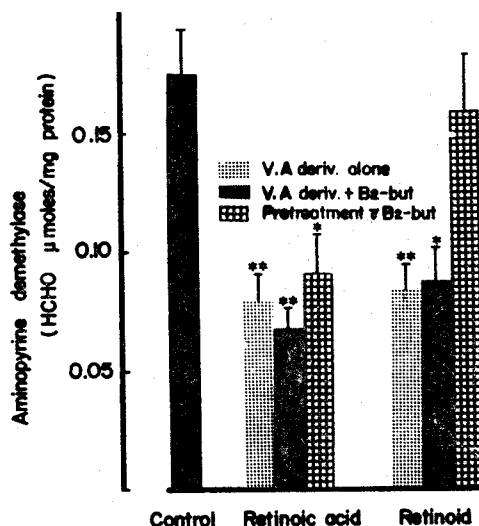


Fig. 3. The effect of B₂-but on the activity of aminopyrine demethylase in rats treated with vitamin A derivatives.

군과 별차없는 저하를 나타냈다. 그러나 riboflavin tetrabutylate를 3일간 전처치 한후 retinoid를 투여한 군에서는 0.16 μ mole/mg으로 protein에 의한 효소활성도 저하를 저지하였다.

3) Aminopyrine demethylase 활성도에 대한 vitamin E의 효과

제 3 표 혹은 제 4 도에 표시한 바와같이 retinoic acid

Table 3. The effect of vitamin E on the activity of aminopyrine demethylase in rats treated with vitamin A derivatives.

Treatment	Aminopyrine demethylase(HCHO μ mole/mg protein)		
	1 week	2 weeks	3 weeks
Control	0.21 \pm 0.020	0.21 \pm 0.036	0.20 \pm 0.036
Retinoic acid ⁺	0.10 \pm 0.014 ^a	0.15 \pm 0.010	0.15 \pm 0.010
Retinoid ⁺	0.13 \pm 0.033 ^a	0.12 \pm 0.001	0.12 \pm 0.014
Vit. E+retinoic acid ⁺⁺	0.14 \pm 0.026	0.16 \pm 0.010	0.15 \pm 0.010
Vit. E+retinoid ⁺⁺	0.14 \pm 0.014	0.16 \pm 0.010	0.14 \pm 0.014

⁺ Retinoic acid or retinoid was intramuscularly injected once and animals were sacrificed at one week, 2 weeks and 3 weeks after injection, respectively.

⁺⁺ Vitamin E(20 IU/kg) was intramuscularly administered every other day for one week and then vitamin A derivatives were injected.

a: Significantly different from control ($p < 0.01$)

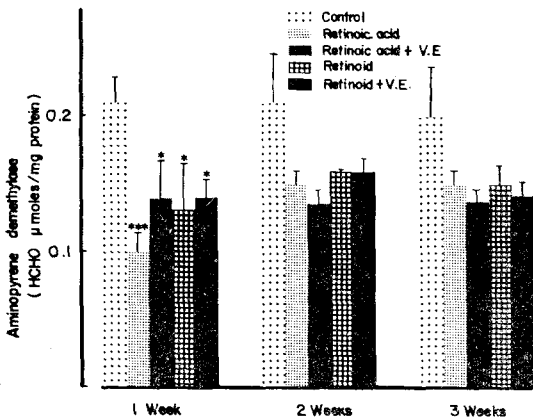


Fig. 4. The effect of vitamin E on the activity of aminopyrine demethylase in rats treated with vitamin A derivatives.

혹은 retinoid 투여 후 1주일에는 현저한 aminopyrine demethylase 활성도 저하를 보였다. Vitamin E 전처치 후 retinoic acid 투여군에서는 약한 demethylase 활성도 저하의 저지 경향을 나타냈다. 또한 투여 후 2주 혹은 3주군에서도 통계학적으로 유의있는 변동을 보여주지 못하였다.

고 찰

Vitamin A 유도체인 retinoid는 동물에서 chemical carcinogen에 의한 흰쥐의 폐, 방광^{19,20}, 물뿔트의 trachea 혹은 bronchus²¹, 마우스의 피부^{22,23}에 생기는 종양성장은 물론 발생빈도를 현저히 억제한다고 보고되고 있고 이같은 효과는 정상세포가 암세포로 이행

되는 어떠한 생화학적인 과정을 저해 혹은 역행시킴으로써 이루어진다고 추측되고 있다. 이로 인하여 “chemoprevention”이란 용어가 생성되었다. Retinoid의 chemoprevention 효과는 in vivo와 in vitro에서 관찰되고 그 기전에 대하여서도 많은 보고가 있다. Prutkin 및 Bogart²⁴는 retinoid는 lysosomal membrane을 불안정화시키는 효과가 있어 결과적으로 유리된 lysosomal enzyme이 암세포에 작용하여 그 성장을 억압한다고 주장하였으며²⁵, 최근 Lotan 및 Nicolson²⁶은 retinoid가 정상세포에 영향을 주지 않는 반면 암세포의 성장은 현저히 억압한다고 주장하였다. 그러나 Merriman 및 Bertran²⁷은 10 T1/2 embryonic mouse fibroblasts cell에서 retinoid에 의하여 lysosomal toxic effect를 관찰하지 못하였고 또한 암세포의 성장억제를 나타내지는 못하였으나 단지 3-methylcholanthrene 같은 chemical carcinogen으로 인한 암세포로의 전환은 지연시켰다고 보고하여 아직도 의견이 많다.

Hill 및 Shih²⁸은 처음으로 vitamin A 유도체가 chemical carcinogen의 일종인 benzopyrene의 대사 효소인 mixed-function oxidase의 활성을 억압하여 benzopyrene의 대사장애를 가져옴을 보고하고 이같은 효과는 만약 vitamin A 유도체로 전처치할 경우 chemical carcinogen에 의한 발암작용에 영향을 줄 것이라고 추측하여 vitamin A 유도체의 chemoprevention 작용을 설명코져 하였다. 본 관찰에서는 chemical carcinogen 전처치하지 않은 동물에서도 retinoic acid 혹은 retinoid 투여로 약물대사효소계의 일종인 aminopyrine demethylase 활성도의 현저한 감소를 보였으

며 이같은 효과는 투여후 1주간 계속되고, 제 2~3주에는 정상으로 회복되었다. CCl₄의 간독성은 microsomal fraction의 과산화현상으로 aminopyrine demethylase 활성저하를 초래한다고 추측¹⁷⁾하고 있으나 retinoid에 의한 효소활성저하기전은 미상이다.

Watlenberg²⁹⁾는 강력한 항 산화제인 benzylhydroxytoluene (BHT)이 dimethylbenzanthracene (DMBA) 유발 mammalian tumor를 강력히 억제하고 또한 쥐에서 N-2-fluorenylacetamide에 의한 발암효과도 현저히 저지함을 관찰하여³⁰⁾ 항산화효과와 항암효과와의 관련성을 시준하였다. Riboflavin tetrabutylate는 vitamin B₂의 유도체로서 강력한 과산화 지질의 생성억제작용을 나타내어 CCl₄로 인한 aminopyrine demethylase 저하를 방지하는 작용이 있다¹⁷⁾. Riboflavin tetrabutylate의 이같은 효과는 endoplasmic reticulum의 약물대사효소계에 대한 CCl₄ free radical에 의한 영향을 억제함으로써 나타나는 효과로 추측되고 있다. 즉 NADPH-dependent enzyme system에 대한 효과로 설명한다. 본 실험에서는 retinoic acid 혹은 retinoid 투여로 저하된 aminopyrine demethylase는 riboflavin tetrabutylate 투여로 하등의 변화를 관찰하지 못하였다. 그러나 riboflavin tetrabutylate를 3일간 전처치한 후 retinoid 투여군에서만 aminopyrine demethylase 활성도 저하가 경하게 억압될 뿐이다. 이와같은 현상은 benzylhydroxytoluene(BHT)와는 상반되는 결과로써 아마도 BHT의 항산화효과와 riboflavin tetrabutylate의 항산화기전과는 상이한 것으로 추측된다.

Vitamin E는 lysosomal membrane을 안정화시켜 vitamin A 독성을 저지하며 vitamin A 투여로 인한 간장의 퇴행성변화 및 괴사를 억제함이 보고되었으 며^{31,32)}, retinoid에 의한 선분비장애는 vitamin E로 호전된다고 보고되었다¹⁶⁾. 본 연구에서 aminopyrine demethylase에 대한 vitamin E의 효과는 처음 일주일에 약간 유효할 뿐 2주 및 3주후에는 별 효과를 나타내지 못하였다.

이상의 실험결과로 riboflavin tetrabutylate 혹은 vitamin E 등은 일반적으로 vitamin A 유도체인 retinoic acid 혹은 retinoid에 의한 간장내 aminopyrine demethylase 활성도저하에 큰 영향을 주지 못하였으며 이와같은 retinoid에 의한 demethylase 활성도 저하는 CCl₄에 의한 효과와 그 기전이 상이한 것으로 추측된다. 또한 riboflavin tetrabutylate와 BHT의 항산화 효과와도 그 기전이 상이한 것으로 추측되며 다른 약

물로 aminopyrine demethylase 활성도를 상승시킨후 retinoid 및 riboflavin tetrabutylate의 영향을 더욱 검토해야 될 것으로 생각된다.

결 론

Vitamin A 유도체인 retinoic acid 및 retinoid의 간장내 약물대사효소계에 대한 작용과 이에 대한 riboflavin tetrabutylate 및 vitamin E의 영향을 검색하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) Retinoic acid 투여군은 현저한 체중감소를 나타내고 riboflavin tetrabutylate 첨가투여로 별 영향을 가져오지 못하였다. Retinoid 투여군에서는 체중감소를 일으키지 않았다.

2) 간장무게는 retinoic acid 투여로 현저한 증가를 나타냈고 riboflavin tetrabutylate 첨가로 별 영향이 없었다.

3) Aminopyrine demethylase 활성도는 retinoic acid 혹은 retinoid 투여로 현저한 활성도저하를 초래하였고 riboflavin tetrabutylate 전처치 후 retinoid 투여군에서 효소활성도저하가 경하게 저지되었다.

4) Vitamin E 전처치후 retinoic acid에 의한 aminopyrine demethylase 활성도저하는 경하게 억압되었다.

REFERENCES

- 1) Dowling, J.E. and Wald G.: *The biological function of vit-A acid. PANS(U.S.A.)* 46: 587, 1960.
- 2) Thompson, J.N., Hawell, J.McC. and Pitt, G. A.J.: *Vitamin A and reproduction in rats. Proc. R. Soc. London, Ser. B.*, 159:510, 1964.
- 3) Wolbach, S.B. and Howe, P.R.: *Tissue changes following deprivation of fat soluble vitamin A. J. Exp. Med.*, 42:753, 1925.
- 4) Nettesheim, P.C., Snyder, M.L., Williams, McV. Cone and Kim, J.C.: *Effect of vitamin A on lung tumor induction in rat. Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 16:54, 1975.
- 5) Cohen, S.M., Wittenberg J.F. and Bryan G.T.: *Effect of hyper-and avitaminosis A on urinary bladder carcinogenicity of FANET. Fed. Proc.*, 33:602, 1974.

- 6) Newberne, P.M. and Rogers, A.E.: *Rat colon carcinoma associated with aflatoxin and marginal vitamin A*. *JNCI*, 50:439, 1973.
- 7) Rogers, A.E., Herndon, B.J. and Newberne, P.M.: *Induction by dimethylhydrazine of intestinal carcinoma in normal rats and rats fed high or low levels of vitamin A*. *Cancer Res.*, 33: 1003-1009, 1973.
- 8) Merriman, R.L. and Bertram, J.S.: *Reversible inhibition by retinoids of 3-methylcholanthrene-induced neoplastic transformation in C3H/10T1/2 CL8 cells*. *Cancer Res.*, 39:1661-1666, 1979.
- 9) Mayer, H., Bollag, W., Hänni R. and Rüegg R.: *Retinoids a new class of compounds with prophylactic and therapeutic activities in oncology and dermatology*. *Experientia*, 34:1105-1119, 1978.
- 10) Verma, A.K. and Boutwell, R.K.: *Vitamin A acid(retinoic acid), a potent inhibitor of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate induced ornithine decarboxylase activity in mouse epidermis*. *Cancer Res.*, 37:2196-2201, 1977.
- 11) Verma, A.K., Rice, H.M., Shapas, B.G. and Boutwell, R.K.: *Inhibition of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced ornithine decarboxylase activity in mouse epidermis by vitamin A analogs(retinoids)*. *Cancer Res.*, 38:793-801, 1978.
- 12) Weissmann G., Uhr, J.W., Thomas, L.: *Acute hypervitaminosis A in guinea pig. 1. Effect on acid hydrolases*. *Pros. Soc. Exp. Biol. Med.*, 112:284-287, 1963.
- 13) 崔弘悅 : 황산구리투여 백서에 비타민 A 및 부신적출이 미치는 영향에 관한 형태학적인 연구. 연세의대 논문집, 5:95, 1972.
- 14) 李正馥, 李成洛, 金源准, 洪思奭 : 위장계 선분비 기능에 대한 vitamin A 유도체의 영향. 연세의대 논문집, 11:13-24, 1978.
- 15) 高昌朝, 李正馥, 李成洛, 金源准 : Vitamin E 가 vitamin A 유도체투여로 초래된 위장계 선분비 기능변화에 미치는 영향. 연세의대 논문집, 12:1-14, 1979.
- 16) Orrenius, S., Dallner, G. and Ernster, L.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 14:329, 1964.
- 17) 李香雨, 金源准, 洪思奭, 郭昌烈 : Riboflavin tetrabutylate 가 약물대사효소 및 지질과산화효소에 미치는 영향. 대한약리학회지, 16:45-53, 1980.
- 18) Cochin, J. and Axelrod, J.: *Biochemical and pharmacological changes in the rat following chronic administration of morphine, nalorphine and normorphine*. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 125:105-110, 1959.
- 19) Nettlesheim, P., Snyder, C., Williams, M.L., Cone, M.V. and Kim, J.C.: *Effect of vitamin A on lung tumor induction in rats*. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 16:54, 1975.
- 20) Grubbs, C.J., Moon, R.C., Squire, R.A., Farrow, G.M., Stinson, S.F., Goodman, D.G., Brown, C.C. and Sporn, M.B.: *13-Cis Retinoic acid: inhibition of bladder carcinogenesis induced in rats by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine*. *Science*, 198:743-744, 1977.
- 21) Reznikoff, C.A., Brankow, D.W. and Heidelberger, C.: *Establishment and C3H mouse embryo cells sensitive to postconfluence inhibition of cell division*. *Cancer Res.*, 33:3231-3238, 1973.
- 22) Bollag, W.: *Prophylaxis of chemically induced benign and malignant epithelial tumors by vitamin A acid(retinoic acid)*. *Eur. J. Cancer*, 8:689-693, 1972.
- 23) Bollag, W.: *Therapy of epithelial tumors with an aromatic acid analog*. *Chemotherapy*, 21: 236-247, 1975.
- 24) Prutkin, L., and Bogart, B.: *An ultrastructural study of the localization of acid phosphatase activity in the untreated and vitamin A acid treated keratocanthoma*. *J. Invest. Dermatol.*, 54:126-131, 1970.
- 25) Shamberger, R.: *Inhibitory effect of vitamin A on carcinogenesis*. *J. Natl. Cancer Inst.*, 47: 667-673, 1971.
- 26) Lotan, R., and Nicolson, G.L.: *Inhibitory effects of retinoic acid or retinyl acetate on the growth of untransformed, transformed and tumor cells in vitro*. *J. Natl. Cancer Inst.*, 59:

—H.W. Lee, et al.: The Effect of Vitamin A Derivative on the Activity
of Drug-metabolizing Enzyme in Rat Liver

1717-1722, 1977.

- 27) R.L. Merriman and Bertram, J.S.: *Reversible inhibition by retinoids of 3-methyl-cholanthrene-induced neoplastic transformation in C3H/10 T1/2 clone 8 cells. Cancer Res., 39:1661, 1979.*
- 28) Hill, D.L. and Shih, T.W.: *Vitamin A compounds and analogs as inhibitors of mixed-function oxidases that metabolize carcinogenic polycyclic hydrocarbons and other compounds. Cancer Res., 34:564-570, 1974.*
- 29) Wattenberg, L.W.: *Inhibition of carcinogenic and toxic effects of polycyclic hydrocarbons by phenolic antioxidants and ethoxyquin. Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 13:3, 1972.*
- 30) Ulland, B.M., Weisburger, J.H., Yamamoto, R.S. and Weisburger, E.K.: *Antioxidants and carcinogenesis: Butylated hydroxytoluene, but not diphenyl-p-phenylenediamine, inhibits cancer induction by N-2-fluorenylacetamide and by N-hydroxy-N-2-fluorenylacetamide in rats. Food Cosmet. Toxicol., 11:199-207, 1973.*
- 31) Dingle, J.T. and Lucy, J.A.: *Vitamin A, carotenoids and cell function. Biol. Rev., 40:422, 1965.*
- 32) Bauernfeind, J.C., Neumark, H. and Brin, M.: *Vitamin A and E nutrition via intramuscular or oral route. Amer. J. Clin. Nutr., 27: 234-251, 1974.*
-