

유선 기저세포와 유선 종양발생에서의 역할

김 남 득

부산대학교 약학대학 약학과

요 약

유선에 존재하는 유선상피 기저세포(mammary epithelial stem cells)의 증거와 정상조직 혹은 종양조직 발생에서 이들의 역할들을 요약한다. 유선의 실질조직에 기저세포가 존재한다는 것은 여러 형태의 이식실험에서 설명되었고 또 기저세포의 표현형적 특징들은 여러가지의 monoclonal antibodies에 의해 논증되었다. 이들 연구의 결과들은 유선의 기저세포군이 end bud와 유선의 기저층(basal layer)에 존재한다고 제시하고 있다. 그러나 이들 기저세포들이 유선의 preneoplasias와 neoplasias에서도 존재하는 지에 대해서는 아직까지 명확한 대답을 주고 있지 않다. 명확한 결론을 얻기 위해서는 기저세포에만 특이적으로 나타나는 phenotypic marker들을 확인해야 하고 또 이들이 변형(transformation)된 세포군에도 표현되는 지를 확인할 때에야 가능할 것이다.

I. 서 론

유선의 실질조직은 사춘기나 호르몬의 자극을 받는 상태에 이르르면 극도의 변화를 보이면서 성장하고 분화하는 일련의 세포군을 가지고 있다. 정상적인 유선의 성숙, 임신 시기에 관찰되는 유선의 반복적인 성장과 변화, 유선 종양의 생성에 유선의 기저세포들이 어떤 역할을 가지고 있다고 생각하지만 아직 명확하게 규명되어 있지 않다. 유선에서의 기저세포들은 '유선의 지방패드(fat pad) 내에서 정상적인 유선의 성숙단계에 나타나는 모든 형태 및 분화의 전단계를 수행할 수 있는 세포나 세포군'으로 정의할 수 있다.¹⁾ 이것은 임신이나 실험적 이식 후 호르몬의 자극이 있을 경우 이들 세포들로부터 ducts, end buds, alveoli들이 형성되어야 하고 나아가 milk proteins, carbohydrates, lipids들을 합성할 수 있어야 할 뿐만아니라 퇴화(involution)와 또 다른 새로운 완전한 cycle을 다시 되풀이 할 수 있어야 한다는 것을 의미한다. 일반적으로 기저세포들은 다음의 세가지 기능을 가진다. 첫째, 개체의 수명이란 개념에서 보면 무제한적인 자기복제(unlimited self-renewal)를 할 수 있어야 하고, 둘째, 비대칭적 분화(asymmetric division), 즉 자기복제 후에 생성되는 하나의 딸세포는 기저세포이고

또 다른 딸세포는 terminal differentiation을 하며, 셋째, 이들 세포의 분화과정은 비가역적이다. 기저세포들을 기능에 따라 분류할 수 있는데 "totipotent 혹은 pluripotent" (intestine의 기저세포일 경우)와 "multipotent"라는 용어로써 정의한다.²⁾ 앞에서 언급한 것 같이 어떤 유선 상피세포(군)가 일련의 완전한 분화 및 성장기능(alveoli, ducts, end buds)을 가질 때를 "totipotent stem cell"이라고 할 수 있고 정상적인 유선의 실질조직을 형성할 수 있으나 어느 정도의 제한된 분화능력을 가지는 기저세포를 "multipotent stem cell"이라고 할 수 있다. 예를 들면 preneoplastic mammary alveolar hyperplasias에서는 alveolar unit들로 구성되나 ducts나 end bud들은 존재하지 않는다. 이와같은 경우에는 "multipotent"라는 용어를 사용할 수 있다. 이 총설에서는 유선의 종양실험에 흔히 사용되고 있는 설치류의 유선 기저세포와 이들의 특징 및 유선종양과의 상관관계에 대해 논의코자 한다.

II. 정상적인 유선의 발달

유선은 오랫동안 발생학, 내분비학, 바이러스학, 종양학 등에서 지속적으로 많이 연구되어 왔다. 유선의 가장 특

징적인 것은 대부분의 실질조직이 출생후에 형성된다는 것이다. 유선은 하나의 커다란 분비선이며 상피성 실질(parenchyme)과 피하조직에서 온 간질(mesenchyme)로써 구성되고 그 위를 피부층이 덮고 있다. 발생학적으로는 표피에서 유래한 것이며 한선(sweat gland)과 비슷하다. 사람에서는 정상적으로 좌우 한쌍만 발육하지만 포유동물에서는 여러개가 있다. 사람의 유선은 5~9개의 복합관으로 구성되어 있으며, 각각의 복합관은 주분비관을 통하여 유두로 연결되거나 흰쥐에서는 하나의 유관(lactiferous duct)에 의해 유두로 연결된다. 유관은 주로 편평 상피세포로 이루어져 표피까지 연결되어 있다.

설치류일 경우 이유기(생후 3주)에 유선은 유두에서 시작된 한개의 분비관(duct)으로부터 발달된 5~15개의 작은 관으로 구성된다. 이때는 유선의 지방패드의 15% 정도가 ductal tree로 이루어진다. 유아기에 이르르면(7~9주) ducts가 더욱 성장하여서 지방패드를 채우게 된다.³⁾ 이때 end bud가 유선 ducts의 발달에 중요한 역할을 담당한다. End bud는 mammary duct의 성장 첨단부위에 위치하고 mitotic cell들이 존재한다.⁴⁾ End bud는 유선의 지방패드의 어떤 한계에 달하면 더 이상 존재하지 않으며 체세포 분열도 중지한다. 이것을 조절하는 인자들에 대해서는 잘 알려져 있지 않으나 transforming growth factor (TGF) β 1이 ductal growth를 조절한다는 보고가 있다. Silberstein 등에 의하면 TGF β 1이 존재할 경우 end bud mitotic activity가 중단되었으며 end bud도 사라졌다고 했다.⁵⁾ 이와 반대로 17 β -estradiol, epidermal growth factor (EGF), cAMP-증가인자 등은 국소적으로 유선의 성장발달을 촉진하는 물질로 알려져 있다.^{6~9)}

비활동기의 유선은 초임신전과 젖을 먹이지 않은 기간의 유선을 말하며 주로 결합조직, 도관(duct)과 압축된 선포(alveoli) 및 많은 지방조직으로써 구성되어 있다. 유선 종말부의 상피는 단층의 낮은 입방형 세포로 되어 있고 선강은 매우 좁다. 기저막 사이에는 한선에서와 같이 근상피 세포(myoepithelial cell)층이 나타나며 특히 배설관 가까운 곳에서 발육이 더 양호하다. 배설관의 상피가 단층입방형이므로 이 시기에서는 배설관과 선포를 구별하기가 어렵다.

활동기의 유선은 월경주기에도 어느 정도 관계가 있는데 간질에 충혈과 부종이 나타나며 유관과 선포상피(alveolar epithelial cell)에도 가벼운 주기적 증식이 온다. 그런데 일단

임신이 되면 휴식기에 유선의 대부분을 차지했던 지방조직을 가진 결합조직은 감소하고 소엽 안에는 많은 도관과 분비성 선포들이 나타나서 유선은 현저히 증식하기 시작하고 또 간질 안에는 둥근 입과양 세포도 나타났다.

임신 때의 유선증식은 주로 난소에서 생산되는 호르몬들 즉 난포호르몬(estrogen)과 황체호르몬(progesterone)의 작용에 의해 이루어지며 유즙분비는 하수체 전엽에서 분비되는 prolactin hormone의 지배를 받는다.

선포의 모습은 구형, 난형 또는 불규칙한 주머니와 같고 그 크기도 또한 부위에 따라 차이가 많다. 상피는 대체로 단층의 낮은 원주형 또는 입방형이며 이들 세포와 기저막(basement membrane) 사이에서 방추상 근상피 세포들이 나선상으로 배열되어 있다.

활동기 상태에 있는 선포의 상피세포는 높고 세포질 안에 작은 지방질 방울이 나타나며 이것들이 세포첨단에 모여 큰 방울을 이루고 단백질 과립과 함께 첨단을 차지한다. 이들 세포들은 이출분비(apocrine secretion) 형태로 분비하며 선세포는 잃어버린 세포질을 재생시켜서 또 다시 분비작용을 반복한다(Fig. 1).

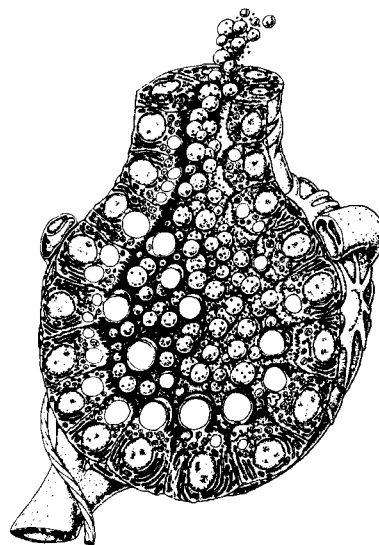


Fig. 1. Rat 유선세포의 모형도. Myoepithelial cells와 분비 세포, 이들로부터 분비되는 casein protein granules 및 세포 첨단부위에 부착된 lipid droplet들이 보인다.

III. Transplantation studies

이미 언급한 것 같이 유선상피 기저세포들은 형태적으로나 기능적으로 유선의 지방패드에 정상적인 실질조직을 조성할 수 있는 세포(군)라 했다. 여기서 중요한 한가지의 질문을 제기하자면 활동하지 않는 유선에서 이들 기저세포(군)의 위치가 어디인가 하는 것이다. 아주 빠르게 교체되는 다른 장기(표피, 소장외 상피세포들)에서는 발아세포층(germinative cell layer)이 쉽게 확인되나 유선에서는 대부분의 ducts와 모든 alveoli들이 2개의 세포층, 즉 luminal layer와 basal layer으로 이루어져 있기 때문에 확인하기가 쉽지 않다. 여러 보고에 의하면 기저세포들은 나이, 유선의 발달 및 분화단계에 상관없이 모든 유선 실질조직에 분포하고 있다고 한다.¹⁰⁻¹³⁾ 즉 임신기, 수유기, 퇴행기 및 노년기 유선에서 유래한 primary duct, tertiary duct, end bud, alveoli 등의 절편을 유선조직이 없는 다른 곳에 이식할 경우 정상적인 mammary ducts와 end buds가 발달된다. 이러한 결과들은 유선 기저세포들이 유선의 모든 부위 뿐 아니라 숙주(host)의 나이에 상관없이 존재한다는 것을 의미한다.

유선 기저세포의 존재에 대한 개념은 유선실질을 구성하는 상피세포의 이식실험, 형태연구, 증식가능성 등에 대한 실험에서 유래되었다. 일련의 실험에서 얻은 중요한 발견은 유선실질의 preneoplastic transformation에 의한 세포의 immortality 획득이라는 것이다. Mouse의 유선에서 얻은 hyperplastic alveolar nodule(HAN)이 그 대표적인 예인데 HAN의 특징을 세가지로 요약하면 1) 호르몬에 대한 비정상적인 반응성, 2) 발암작용이 쉽게 일어날 수 있는 세포군, 3) 영구성(immortality)의 획득 등이다.^{10, 14)} 이것은 생체에서 밝혀진 유일한 preneoplastic lesion이며 유선 종양발생에 있어서 가장 초기에 immortality를 획득한 세포의 집합소라 할 수 있다. Immortality는 종양발생에 있어서 가장 필수적인 단계인데 그 기전에 대해서는 아직 명확하게 밝혀지지 않았다. Mouse mammary tumor viruses, 화학적 발암인자들, 지속적인 호르몬의 자극 등에 의해 진행되는 모든 preneoplastic lesion들의 세포들은 이와같은 immortality를 획득한다. Immortality를 가지는 preneoplastic lesion들이 어떤 세포에서 유래한 것인가, 즉 transformed totipotent stem cells이나 혹은 transformed multipotent stem cells에서 유래한 것인가에 대해서는 아직도 그 의문이 풀

리고 있지 않다.

유선의 기저세포에 대한 증거들은 다양하게 존재한다. 정상적인 유선의 증식, 분화 및 퇴화로 이루어지는 일련의 연속적인 순환만 하더라도 일종의 기저세포가 존재하여야 한다는 것을 말해 준다. 이식실험에서도 totipotent stem cell이 작용하여 사춘기 이후에서나 볼 수 있는 유선의 성장양상을 관찰할 수 있다. Williams와 Daniels 등은 이식실험에서 관찰된 하나의 세포군을 추정 기저세포(putative stem cells)로 묘사했다.⁴⁾ Dulbecco 등도 유사한 결과를 확인하였으며 ³H-thymidine을 사용하여 rat mammary gland의 end bud에서 mitogenic cells들이 존재하는 것을 관찰하였다.¹⁵⁻¹⁷⁾ 이들은 end bud에 있는 세포들이 luminal cells들의 모세포가 된다고 주장했다. 그후 이들은 항 cyto-keratin 항체들을 이용하여 세포들의 세포계도(cell lineage)를 연구하기도 했다.^{17, 18)} 이들에 의하면 유선에는 적어도 두개의 cell lineage가 존재한다고 한다. 즉 luminal cells로 분화하는 것과 myoepithelial cells로 분화하는 것이다. 그러나 end bud에 존재할 것이라는 putative stem cells의 위치와 세포의 특징들은 아직 규명되지 않았다.

유선의 기저세포들에 대해서는 rat mammary tumors cells의 세포배양으로부터도 많은 정보를 얻을 수 있다.¹⁸⁻²²⁾ 이들에 의하면 clonal rat mammary tumor epithelial cell line들이 형태적, 세포화학적 및 기능적으로 epithelial cells와 myoepithelial cells로 생성될 수 있다고 한다. RAMA 25라는 cell line은 특히 많이 연구되어졌는데 세포학적으로나 면역학적으로 luminal cells와 myoepithelial cells의 중간형태를 가진다고 한다. 그러나 이 cell line은 생체에서의 이식실험에서 정상적인 유선의 구조와 같은 구조를 만들 수 없었다. 그러므로 정상적인 유선의 기저세포를 연구하기에는 적합하지 않다.

Mouse에서는 COMMA-1D라는 세포에 대해서도 많이 연구되어 졌다. 이것은 normal pregnant mammary gland에서 얻은 것이다.²³⁻²⁵⁾ 시험관에서 11번째까지 계대배양을 했을 때 생체내 이식실험에서 정상적인 mammary ducts들을 생성하였고 이들은 또한 정상적인 alveolar differentiation까지 진행되었다. 그러나 계속해서 배양하였을 때 이들 세포들은 syngenic mice에서 hyperplasias와 mammary tumor들을 생성하였다. 또 이들을 cell lines로 확립한 뒤 생체에 이식실험해 본 결과 alveolar hyperplasias와

유사한 조직을 생성하였고 end bud나 duct들은 관찰되지 않았다. 그러므로 cloned mammary epithelial cell line들은 multipotent하기 때문에 정상적인 유선에 존재하는 totipotent stem cells와의 관계를 규명하는 데는 부적합하다.

IV. 유선 기저세포들이라고 추정할 수 있는 세포들

유선의 기저세포를 연구하는 것은 단순한 학문적 호기심 이상의 무엇을 가지고 있다. 기저세포의 성질에 대한 것이 충분히 밝혀진다면 유선의 preneoplasias와 neoplasias들의 세포증식을 이해하는데 많은 도움을 줄 것이다. 현재까지는 mammary preneoplasias에서의 세포증식에 대해서 잘 알려져 있지 않다. Preneoplastic HAN은 clonal origin한 것인데 이것은 형태적으로나 기능적으로 아주 다양한 heterogeneity를 가지고 있고 심지어는 myoepithelial cells들도 나타난다.^{26~27)} 그러면 이들 preneoplastic cell들이 totipotent stem cell에서 유래한 것인가? 아니면 한단계 더 분화된 multipotent luminal cells들에서 유래한 것인가? 이 질문에 대답을 할려면 모든 세포의 분화단계에 지속적으로 존재하는 어떤 markers를 찾아야 할 것이다. 그러나 현재까지 기저세포에서부터 최종적으로 분화된 세포에까지 나타나는 marker(s)는 알려진 것이 없다.

정상적인 유선에 나타나는 몇 종류의 세포들이 기저세포의 후보자로서 거론되고 있다. "Cap cells"는 mouse mammary epithelium의 기저세포라고 추정되었다.²⁸⁾ 이 세포는 end buds의 첨단부위에 존재하며 basal lamina 바로 아래에 위치한다. 형태적으로 이 세포는 미분화 상태이고 세포질 극성(polarity)이 없으며 세포골격 성분들이 완전하게 발달되어 있지 않다. 이웃 세포들과는 느슨하게 접촉하고 있고 duct cells 및 myoepithelial cells들과 유사한 형태를 가진다.

Sonnenberg 등에 의해 주장된 "basal cells"도 기저세포의 가능성이 있다. 이들은 유선의 세포를 basal, myoepithelial 및 epithelial cells들로 분류하고 epithelial cells를 더욱 세분화하여 luminal type I, luminal type II, alveolar cells로 분류하였다. 이들 다섯 종류의 세포들을 여러가지의 monoclonal antibody들로 연구한 후 basal cells들이 myoepithelial cells와 luminal epithelial cells로 분화한다고 하며 basal

cells를 기저세포라고 주장했다.²⁹⁾

"Pale-staining cells"는 mouse의 유선에서 발견되었는데 이들은 fetal, virgin, pregnant, lactating 그리고 involuting 시기 전체에 걸쳐 나타나며, 이 세포를 유선조직이 없는 지방패드에 이식하면 수시간 이내에 mitosis를 보인다.^{1,3)}

이와같이 여러 종류의 세포들이 기저세포일 것이라고 하나 아직까지 명확하게 논증된 것이 없고 또 이들 연구가 정상적인 생체조직에서 절취한 살아있는 세포이기 보다는 대부분 고정액에 고정된 뒤 염색한 포본을 이용하여 얻어진 결론이기에 그 한계점을 보이고 있다. 그러나 유선에 기저세포가 존재할 것이라는 데에는 추호의 의심이 없다. 그렇기 때문에 기저세포에 특징적으로 나타나는 어떤 markers들이 밝혀진다면 이것을 이용하여 이들 기저세포의 분화와 증식상태, 그리고 이들로부터 만들어지는 딸세포들의 운명을 조사하면 기저세포에 대한 의문이 해결되리라 생각되어진다.

V. Clonogenic cells

앞에서 언급한 것 같이 기저세포를 물리적으로 분리하여 연구할 수 없었기에 직접적인 연구가 불가능했다. Clifton 등은 rat의 유선 기저세포의 기능을 가지는 세포들을 "clonogen"이라고 명명한 뒤 정량적이면서 정상적인 방법을 이용하여 이들 세포들을 물리적으로 분리하려고 시도했다.^{30~33)} Clonogenic cell들은 유선, 갑상선, 간 등에 존재하는 어떤 소수의 세포군을 지칭하며 이들은 기저세포의 기능을 가진다. 그러나 clonogenic cells들이 stem cells라고 논증할 수 없기 때문에 편의상 clonogenic cells라고 명명하였다고 생각하면 된다. 특히 이들 clonogenic cells들이 neoplastic initiation의 target cell들이라 생각되기에 이들 세포들의 규명이 무엇보다도 중요한 실정이다. 이들 clonogenic cells들을 동종의 rat fat pad에 이식하고 호르몬의 자극을 주게되면 이식된 부위에 유선조직과 동일한 형태의 구조들, 즉 alveolar unit(AU)나 ductal unit(DU)라는 것이 만들어진다(Fig. 2).^{30,32)} Alveolar unit는 혈중에 정상적인 glucocorticoid 농도와 고농도의 prolactin 상태일 때 만들어지며 정상적인 rat의 수유기 유선에서 발견되어지는 alveolar 구조와 동일한 원형 혹은 타원형의 구조물로서 AU의 내강에는 milk 단백질이 분비된다.^{34~35)} Ductal unit는 혈



Fig. 2A



Fig. 2B

Fig. 2. Rat의 지방패드에 유선 상피세포를 이식했을 때 생성되는 alveolar unit(AU)(Fig. 2A)와 ductal unit(DU) (Fig. 2B). Alveolar unit는 혈중에 정상적인 농도의 glucocorticoid와 고농도의 prolactin에서 생성되었고 ductal unit는 저농도의 glucocorticoid와 고농도의 prolactin에서 생성되었다.

중에 저농도의 glucocorticoid와 고농도의 prolactin 상태일 때 만들어지며 분화가 덜 된 유선의 ductal 구조와 동일한 분지한 별 모양을 하고 있고 소량의 milk 단백질을 분비한다.³⁶⁻³⁷⁾ 이와 같은 구조들을 이식실험에서 얻기 위해서는 정상적인 rat의 유선을 절취하고 효소를 처리하여 single cell들로 만든 뒤 이들 세포들을 최대한 희석하여 일정한 양의 세포를 이식하면 AU나 DU가 생성되는데 만일 이식하는 세포(들)가 전부 기저세포일 경우 100%의 확률로써 이들 AU나 DU가 생성될 것이고 일부 분화된 세포가 혼합되었을 경우에는 그 확률이 감소할 것이다. 이러한 원리에 따라 유선 상피세포군을 몇가지의 marker들을 이용하여 subpopulation으로 분류하고 이들 subpopulation들의 clonogenic potential을 조사해 나간다면 언젠가는 단 하나의 기저세포(들)를 물리적으로 분리할 수 있을 것이다. 현재까지는 peanut lectin과 anti-Thy-1. 1 antibody를 이용하여 면역세포학적으로 염색한 뒤 flow cytometry로써 sorting 하였을 때 유선 상피세포를 네종류의 세포군으로 분리할 수 있었고 이중 peanut lectin에 양성반응을 보이는 세포군이 가장 기저세포와 유사한 기능을 가지고 있는 것으로

나타났다.³⁵⁾ Peanut lectin에 양성인 세포 80여개를 정상적인 농도의 glucocorticoid와 고농도의 prolactin을 가지는 rat에 이식하면 AU가 생성된다고 보고되었다. 이외에도 다른 cell surface marker들을 가지고 이들 세포들을 분리한다면 언젠가 한개의 clonogenic cell이 얻어지게 될 것이고 이 한개의 세포에서 clonal structure가 만들어지는 것을 확인할 수 있을 것이다.

VI. 앞으로의 전망

종양세포들은 최종적으로 분화하지도 않으며 contact inhibition을 받지도 않을 뿐더러 정상적인 조직과 거의 동일한 구조물과 기능을 가지는 것으로 보아 종양세포와 기저세포가 아주 유사함을 알 수 있다.³⁸⁾ 즉 어떤 분화 단계에 있는 세포들이 발암물질에 노출되고 돌연변이가 일어난뒤 fixation이라는 과정을 거치게 되면 발암작용의 initiation 과정이 끝나고 이후 promotion 단계를 거치게 되면 종양으로 진행된다. 이러한 개념에서 볼 때 미분화 상태의 세포일수록 암발생 가능성이 높다고 생각되어진다.

실제 rat일 경우 평균수명이 2~3년인데, 생후 7~8주에 화학적 발암인자에 노출되었을 때 mammary cancer가 가장 많이 생성되었다고 한다.^{39~40)} Rat의 7~8주는 인간의 3~4세 혹은 유아기에 해당된다고 할 수 있는 만큼 미분화세포 즉 기저세포의 확인과 분리 및 기저세포로부터의 발암기전에 대한 연구야 말로 mammary tumor cell biology에서 가장 선결되어야 할 것 중의 하나가 아닌가 생각된다. 조혈기관에서는 이미 CD34라는 cell surface marker를 가지는 세포가 human blood stem cell이라고 알려졌고 flow cytometry를 사용하여 이 세포들을 분리하여 동정했을 뿐만 아니라 조혈기관에 이상이 생긴 환자의 골수에 이들 기저세포들을 이식하여 조혈기능을 되찾게 하는 실험까지도 진행되고 있다.^{41~43)} 이와 같은 사실로 미루어 보아 빠른 시간 안에 solid organ들의 기저세포들도 분리 동정될 것이라고 전망하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Medina, S., and Smith, G. H., *Protoplasma*, **159**, 77-84(1990).
2. Hall, P. A., and Watt, F. M., *Development*, **106**, 619-633(1989).
3. Daniel, D. W., and Silberstein, G. B., In *The Mammary Gland*, Neville, M. C. and Daniel, C. W.(Eds.), pp. 3-36, Plenum, New York(1987).
4. Williams, J. M., and Daniel, C. W., *Dev. Biol.*, **97**, 274-290(1983).
5. Silberstein, G. B., Strickland, P., Coleman, S., and Daniel, C. W., *J. Cell Biol.*, **110**, 2209-2219(1990).
6. Silberstein, G. B., Strickland, P., Trumbour, V., Coleman, S., and Daniel, C. W., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **81**, 4950-4954(1984).
7. Daniel, C. W., Silberstein, G. B., and Strickland, P., *Cancer Res.*, **47**, 6052-6057(1987).
8. Vonderhaar, B. K., *J. Cell Physiol.*, **132**, 581-584(1987).
9. Coleman, S., Silberstein, G. B., and Daniel, C. W., *Dev. Biol.*, **127**, 304-315(1988).
10. DeOme, K. B., Faulkin, L. J. Jr., and Bern, H. A., *Cancer Res.*, **19**, 515-520(1959).
11. Hoshino, K., *Anat. Rec.*, **150**, 221-236(1964).
12. Daniel, C. W., DeOme, K. B., Young, L. J. T., Blair, P. B., and Faulkin, L. J. Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **61**, 52-60(1968).
13. Smith, G. H., and Medina, D., *J. Cell Biol.*, **110**, 2209-2219(1988).
14. Medina, D., *Carcinogenesis*, **9**, 1113-1119(1988).
15. Dulbecco, R., Henahan, M., and Armstrong, B., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **79**, 7346-1350(1982).
16. Dulbecco, R., Unger, M., Armstrong, B., Bowman, M., and Syka, P., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **80**, 1033-1037(1983).
17. Dulbecco, R., Allen, W. R., Bologna, M., and Bowman, M., *Cancer Res.*, **46**, 2449-2456(1986).
18. Allen, R., Dulbecco, R., Syka, P., Bowman, M., and Armstrong, B., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **81**, 1203-1207(1984).
19. Bennet, D. C., Peachey, L. A., Durbin, H., and Rudland, P. S., *Cell*, **15**, 283-298(1978).
20. Patterson, F. C., and Rudland, P. S., *J. Cell Physiol.*, **124**, 525-538(1985).
21. Jamieson, S., Paterson, F. C., Monaghan, P., Davies, A. C., and Warburton, M. J., *Dev. Biol.*, **113**, 388-405(1986).
22. Barroclough, R., and Rudland, P. S., *Environ. Health Perspect.*, **80**, 39-48(1989).
23. Danielson, K. G., Oborn, C. J., Durban, E. M., Butel, J. S., and Medina, D., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **81**, 3756-3760(1984).
24. Danielson, K. G., Knepper, J. E., Kittrell, F. S., Butel, J. S., Medina, D., and Durban, E. M., *In Vitro Cell Dev. Biol.*, **25**, 535-543(1989).
25. Medina, D., Oborn, C. J., Kittrell, F. S., and Ullrich, R. L., *J. Natl. Cancer Inst.*, **76**, 1143-1156(1986).
26. Cardiff, R. D., *Adv. Cancer Res.*, **42**, 167-190(1984).
27. Cardiff, R. D., Morris, D. W., and Young, L. J. T.,

- J. Natl. Cancer Inst.*, **71**, 1011-1019(1983).
28. Ormerod, E. J., and Rudland, P. S., *In Vitro*, **21**, 143-153(1985).
 29. Sonnenberg, A., Daams, H., VanderValk, M. A., Hilkens, J., and Hilgers, J., *J. Histochem. Cytochem.*, **34**, 1037-1043(1986).
 30. Clifton, K. H., and Gould, M. N., In *Cell Clones : Manual of Mammalian Cell Techniques*, Potten, C. S., and Hendry, J. H.(Eds.), pp. 128-138, Churchill Livingstone, London(1985).
 31. Gould, M. N., Biel, W. F., and Clifton, K. H., *Exp. Cell Res.*, **107**, 405-416(1977).
 32. Clifton, K. H., In *Scientific Issues in Quantitative Cancer Risk Assessment*, Moolgavkar, S. H.(Eds), pp. 1-21, Birkhauser, Boston(1990).
 33. Kamiya, K., Kim, N. D., Gould, M. N., and Clifton, K. H., *Int. J. Radiat. Biol.*, **59**, 1207-1216(1991).
 34. Kamiya, K., Gould, M. N., Clifton, K. H., *Soc. Exp. Bio. and Med.*, **196**, 284-292(1991).
 35. Kim, N. D., and Clifton, K. H., *Exp. Cell Res.*, **206**, 340-351(1993).
 36. Kim N. D., In *Ph. D. Thesis of University of Wisconsin-Madison, USA*, pp. 88-102(1993).
 37. Kim, N. D., Oberley, T. D., and Clifton, K. H., *Exp. Cell Res.*, applied for publication.
 38. Trosko, J. E., and Chang, C. C., *Toxicol. Let.*, **49**, 283-295(1989).
 39. Huggins, C., Grand, L. C., and Brillantes, F. P., *Nature*, **189**, 204-207(1961).
 40. Kerdelhue, B., and Abed, A. E., *Cancer Res.*, **39**, 4700-4705(1979).
 41. Iscove, N., *Nature*, **347**, 126-127(1990).
 42. Spangrude, G. J., Smith, L., Uchida, K., Ikuta, K., Heimfeld, S., Friedman, J., and Weissman, I. L., *Blood*, **78**, 1395-1402(1991).
 43. Golde, D. W., *Sci. Amer.*, **Dec.**, 86-93(1991).

연구회 회비 납부 안내

본 연구회의 회원으로서 1991년도 회비(정회원 10,000원, 학생회원 5,000원, 협찬회원 150,000원, 특별회원 100,000원)를 납부하지 않으신 분은 체신부 부산대학교 우체국(고객번호 : 600585-0007896, 가입자명 : 최홍식)으로, 무통장 예입영수증을 사용하셔서 온라인으로 송금해 주시기 바랍니다. 조속한 시일내에 납부하시어 본 연구회의 운영에 적극 협조해 주시면 대단히 감사하겠습니다.