

마늘이 햄스터 헤파에서 DMBA 발암성에 미치는 항암효과에 관한 연구 - 병리 조직학적 관찰을 중심으로 -

김은실 · 전희정[†]

숙명여자대학교 식품영양학과

The Anticarcinogenic Effect of Garlic Juice against DMBA Induced Carcinoma on the Hamster Buccal Pouch

Eun-Sil Kim and Hui-Jung Chun[†]

Dept. of Food and Nutrition, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, Korea

Abstract

In order to examine the anticarcinogenic effects of garlic juice on the hamster buccal pouch carcinogenesis induced by 9,10-dimethyl-1,2-benzanthracene (DMBA) totally 135 hamster. 0.5% DMBA in mineral oil were painted onto the hamster buccal pouch three times a week on 50th, 70th and 90th day, while normal saline, 1% and 3% garlic juice were forced to oral tube feeding. Tumor cell induction could be seen on 50th experimental day, presumed to early carcinogenic inductive stage. And the tumor cells proliferated rapidly thereafter, so 70th and 90th experimental day were chosen for the comparison of anticarcinogenic effect of garlic juice. The every specimens were fixed in 10% buffered formalin for routine histopathological observation and also fixed in Carnoy's solution for the BrdU immunohistochemical detection of S-stage tumor cell distribution during the carcinogenesis. There showed more or less increased anticarcinogenic effect of garlic juice against DMBA induced hamster buccal pouch carcinoma, increased comparing to the control group showing invasive tumor growth after all histopathologically. BrdU immunoreactivity on normal pouch mucosa epithelium, representing the mitotic status, more decreased in the garlic juice feeding group than the control group. Meanwhile the neoplastic epithelium of all experimental groups showed much increased BrdU immunostaining irregularly.

Key words : hamster, pouch, anticarcinogenic, garlic

서 론

마늘은 원산지가 중앙아시아와 지중해 연안 지방이나 요즘에는 동남아를 비롯하여 세계 전역에서 재배되고 있다¹⁾. 마늘은 한국인의 필수 조미료이며²⁾ 소화운동을 촉진³⁾시키고 항균효과⁴⁾, 혈압강하작용⁵⁾, 혈청 cholesterol 저하, 혈당저하작용 그리고 종양발생 억제 작용 등에 대한 많은 보고가 있다.

암에 관한 기록은 BC 2500년경 Ramayana 힌두서사에서 비롯되어 있으며 구강암은 1827년 Meckel이 구강상피세포에서 구강암이 발생한다는 보고를 하였고 그후 1875년 Volumann은 타나 paraffin이 암의 유발요

인이라 하였다. 구강 종양실험에 관한 연구는 1925년 Bonne⁶⁾이 coal tar를 도포하여 구강과 위장에 유두종을 유발시켰다⁷⁾. 그 후 화학적 발암제가 발견된 이래 발암 기전에 대한 많은 연구가 진행되고 있으며⁸⁻¹²⁾ 이에 따라 발암제의 적용방법 및 발암제와 구강점막의 부위별 영향에 대한 많은 사실들이 밝혀졌다¹³⁻¹⁶⁾. 발암제중에서 9,10-dimethyl-1,2-benzanthracene (DMBA)는 polycyclic hydrocarbon으로 전자공명이 풍부한 K-region이 있는 pyrene화합물로 이 K-region이 핵 염색체에 반응하여 강력한 발암효과를 유발시킨다¹⁷⁾.

Mineral oil을 용매로 사용한 경우 효과적인 발암성을 나타내며¹⁸⁾ 발암제에 의한 상피의 이상(二相)발암 기전은 햄스터 헤파에서 입증된 바 있고¹⁹⁻²¹⁾ 사람의 혀 종양 발생율은 구강내 다른 부위에서 보다 높은 것은

[†]To whom all correspondence should be addressed

로 알려져 있다. 실제 동물 실험에서 혀에 인위적으로 물리적 자극 및 화학적 자극을 병행하여 DMBA를 이용하는 경우 상당히 신속한 발암 효과를 얻을 수 있으므로 혀와 같이 근육성 기관으로 저작, 연하, 발음 및 음식물 등으로 항상 만성 자극을 받는 조직에서 외상과 발암기전을 비교 관찰하는 것은 중요하다고 생각한 다.

그러므로 본 연구에서는 구강상피암에 대한 마늘의 항암효과 연구는 아직도 보고된 바 없는 마늘에 항암 효과가 있다는 한의학적 주장을 토대로 화학적 발암제인 DMBA를 도포하여 햄스터 협낭에 암을 유발시키면서 마늘을 투입시켜 항암효과를 연구하여 다소의 유의한 지견을 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

실험 동물은 체중이 100g 전후(생후 6주)의 수컷 Golden Syrian hamster를 이용하여 실험기간을 50, 70, 90일로 하였고 식이는 기본 식이(stock diet : 삼양유지), 물은 자유 섭식하게 하고 생마늘을 주스기(광진전자 ㉔)에서 곱게 갈아서 사용을 하였고 마늘의 급여량은 1일 성인(60kg/body weight)이 먹는 양 7.3g을 햄스터의 체중비로 환산하여 1일 마늘 투여량으로 정하였다. 나머지 중류수를 섞어 3ml씩 1% 와 3% 마늘즙, 식염수 투여군으로 각각 45마리씩 군을 정하였다.

암을 발생시키기 위해 발암제인 9,10-dimethyl-1, 2-

benzanthracene (DMBA, Sigma Chemical Co, U.S.A.)를 mineral oil에 혼합하여 0.5% 용액으로 조제한후 Carmel 4호 brush를 이용하여 주 3회씩 햄스터의 협낭 양쪽 점막에 도포하였고 실험일은 50일, 70일, 90일로 실시하였다.

햄스터를 5-bromodeoxy-3-uridine (BrdU : Sigma Chemical Co.)을 PBS(phosphate buffered solution)으로 1mM용액을 만들어 5ml/100g body weight씩 복강으로 주사하고 3시간 후 에테르로 마취시켜 희생시켰다. 그 후 좌, 우 협낭을 절제하고 Carnoy's 용액에 3시간 동안 고정시켰다. Carnoy's 용액에 고정시켜 놓은 조직표본을 만드는 방법은 Table 1과 같다. 그 후 병리 조직학적 관찰을 위하여 조직표본을 만들어 hematoxylin과 eosin 중염색을 하였고 한편으로는 BrdU에 대한 면역 조직 화학적 염색도 실시하였다. 조직 표본은 4~6μm 두께로 절단한 후 hematoxylin과 eosin 중염색을 하였으며 한편 BrdU에 대한 면역조직 화학적 염색을 시행하였는데 그 방법은 Table 2와 같다.

결과 및 고찰

50일에서의 협낭 점막의 병리조직학적 관찰

대조군에서는 부분적으로 미세종양들이 발생되었는데 정상 점막조직에서 각화 비대증이 뚜렷하였고 미만성으로 경도의 기저세포층의 활발한 증식이 보였고 국소적으로 상피세포 이형성(異形成)이 관찰되었다. 한편 종양 변화를 보인 암세포들에서는 세포의 극성이 점차 소실되고 다소의 침윤 증식상이 관찰되었다(Fig. 1). BrdU 면역 조직 화학 염색에서 보이는 합성단계의 세포 분포는 종양변화가 없는 점막에서는 기저 세포의 증식상이 증가되어 있었으며 종양세포에서도 현저한

Table 1. Paraffin-embedded specimen

1. Obtaining the specimen
2. Fixation of the specimen
3. Dehydration of the specimen
4. Embedding the specimen
5. Microsection of the paraffin block
6. Hematoxylin and eosin staining

Table 2. Immunohistochemical staining method for BrdU

1. Deparaffinization in xylene
2. Rinse in PBS solution
3. Denaturation of DNA in 1N HCl, 60° C for 10minute
4. Washing in PBS solution
5. Blocking of endogenous peroxidase, 0.05% H ₂ O ₂ and methanol, for 20min
6. Blocking antibody
7. Primary antibody
8. Linking antibody
9. Avidin-biotin complex
10. DAB staining
11. Dehydration and balsam covering

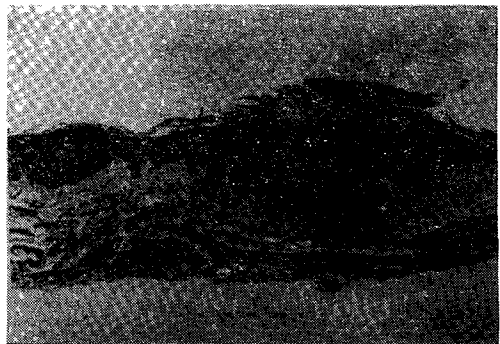


Fig. 1. The control group at 50th day noted severe basal hyperplasia. (H&E, ×100)

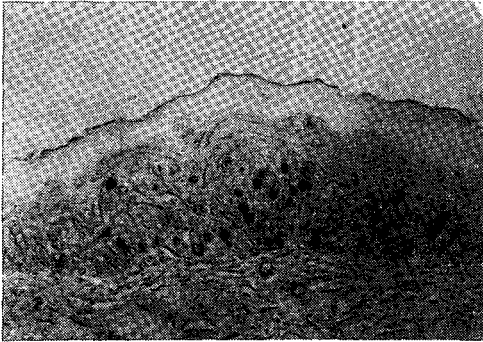


Fig. 2. The BrdU positive cells in the prickle cell layer of buccal pouch epithelium in control group noted numerous at 50th day.



Fig. 4. The A group at 50th day noted severe BrdU positive cells area seen at the basale cell layer. (BrdU, ×200)

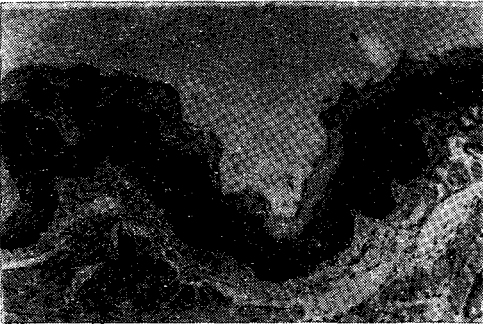


Fig. 3. The A group at 50th day noted severe hyperkeratinization with moderate basal hyperplasia. (H&E, × 200)



Fig. 5. The B group at 50th day noted hyperkeratinization and increased thick of the buccal pouch epithelium. (H&E, × 100)

증식성이 침윤 증가하는 암세포군에서 다수 발견되었다. 1% 마늘즙 투여군에서는 국소적으로 미세종양들이 발견되었는데 정상 점막에서는 매우 증가된 각화 비대증이 보였고 미만성의 기저세포층 증식이 관찰되었다. 미세 종양 변화의 빈도가 대조군에 비하여 다소 감소된 양상인데 상피 내 암세포 증식상이 비교적 뚜렷하였으며 암세포의 심부 침윤 증식상은 비교적 드물었다 (Fig. 2).

1% 마늘즙 투여군에서는 국소적으로 미세종양들이 발견되었는데 정상점막에서는 매우 증가된 각화 비대증이 보였고 미만성의 기저세포층 증식이 관찰되었다. 미세종양 변화의 빈도가 대조군에 비하여 다소 감소된 양상인데 상피내 암세포 증식상이 비교적 뚜렷하였으며 암세포의 심부 침윤증식상은 비교적 드물었다 (Fig. 3). BrdU 면역 조직화학 염색에서 정상점막상피의 기저세포층 증식상이 대조군에 비하여 다소 감소되어 있으며 암세포에서는 대조군과 비교해서 별로 큰 차이가 없었다 (Fig. 4).

3% 마늘즙 투여군에서는 국소적으로 미세종양들이

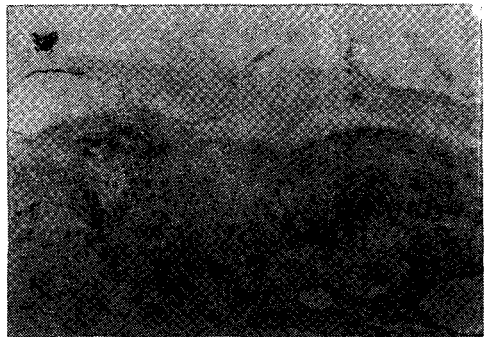


Fig. 6. The A group at 50th day noted decreased number of BrdU positive cells at the basal cell layer. (H&E, × 200)

관찰되었는데 전반적으로 점막상피의 각화 비대가 현저하고 기저세포층 증식이 뚜렷하지만 상피세포 이형성은 비교적 드물었다. 초기 종양변화를 보이는 미세종양에서는 국소적인 침윤증식과 활발한 기저세포층 증식이 관찰되는데 그 정도는 1% 마늘즙 투여군에서와 유사하게 나타났다 (Fig. 5). BrdU 면역 조직 화학 염

Table 3. Histopathologic observation in the pouch epithelium without the development of cancer

Day	Group	Hyperkeratinization	Basal hyperplasia	Dysplasia
50	Control ¹	++ ⁶	+	+
	A ²	+ ⁵	+	± ⁴
	B ³	+	±	±
70	Control	+++ ⁷	++	+
	A	++	++	+
	B	+	±	±
90	Control	+++	++	++
	A	++	++	++
	B	++	+	+

¹ Control : no garlic juice feeding group
² A : 1% garlic juice feeding group
³ B : 3% garlic juice feeding group
⁴ ± : rare, ⁵+ : mild, ⁶++ : moderate, ⁷+++ : severe

색에서 정상 점막 상피의 기저세포층의 증식이 대조군 및 1% 마늘즙 섭취군에 비해 다소 감소되었고 암세포 내에서는 불규칙한 BrdU 양성세포의 배열을 보이는 데 암세포분화정도에 따라 다르므로 대체로 대조군과 유사한 양상으로 관찰되었다 (Fig. 6, Table 3, 4).

Salley²²⁾는 햄스터 협낭이 발암물질 도포 후 오래 잔류되어 있는 특성으로 보아 이상적인 암발생 실험동물로 보고하였고 Morris²³⁾도 Salley의 보고를 재확인하면서 연령, 성별 및 발암물질 농도와 협낭암 발생과의 관계를 연구한 결과 협낭부위의 점막은 상피세포의 구성 등 해부학적 또는 조직학적 구조가 다른 부위의 구강 점막과 다르다고 하였다²⁷⁾. 또한 협낭은 결체조직으로 둘러 싸여 있고 임파관 등이 결여되어 있으며 면역학적으로도 특이하여 정상조직이나 종양조직의 이동이 식이 가능한 부위이다^{24,25)}. 협낭 조직의 이런 특성 때문에 구강 종양실험은 대부분 협낭에 편중되어 있고 허나 다른부위에서의 종양 실험에 대한 연구는 드물다²⁶⁾.

Salley²²⁾의 연구에서 DMBA가 상피세포에 반응을 가장 잘 나타내며 또한 반응이 가장 크고 DMBA에 사용하는 용매로는 mineral oil이 가장 이상적인 것으로 보고 하였다. Morris²³⁾는 0.5% DMBA가 짧은 시간에 최대 생존율을 유지하면서 악성종양으로 빨리 발전시키는 데 좋은 것으로 보고하였다. 또한 50일에서는 3% 마늘즙 투여군이 뚜렷한 항암 효과가 있는 것으로 나타났다.

70일에서의 협낭 점막의 병리조직학적 관찰

대조군에서는 종양변화가 광범위하게 관찰되었는데 초기 종양변화를 보이는 미세암세포군도 빈번히 관

Table 4. BrdU immunoreactivity in pouch epithelium with the development of cancer

Day	Group	Early cancer	Keratin pearl	Proliferating strand	Invasive islet
50	Control ¹	++	++	+++ ⁷	+++
	A ²	++ ⁶	++	+++	++
	B ³	+ ⁵	++	++	++
70	Control	++	++	+++	+++
	A	++	++	+++	+++
	B	+	+	+++	++
90	Control	++	++	+++	+++
	A	+	+	+++	+++
	B	± ⁴	+	+++	+++

¹ Control : no garlic juice feeding group
² A : 1% garlic juice feeding group
³ B : 3% garlic juice feeding group
⁴ ± : rare, ⁵+ : mild, ⁶++ : moderate, ⁷+++ : severe

찰되었으며 커다란 결절을 형성하는 종양세포증식도 가끔 관찰되었다. 정상 점막 조직 부위에서는 각화비대증이 증가되었으며 기저층 세포증식 및 세포 이행성 등이 진행되어서 탈락상피세포층과 증식상피세포층이 두텁게 관찰되었다. 암세포에서는 세포악성도는 뚜렷하지 않았으며 대체로 분화가 잘된 암진주를 형성하거나 암세포대를 이루고 있는데 부분적으로 침윤 증식하는 암세포들이 증가된 양상이었다 (Fig. 7). BrdU 면역조직화학 염색에서 초기 종양변화를 보이는 암세포에서 증식상이 현저히 증가되었고 특히 침윤 증식하는 섬유상(strand)이나 띠상(cord)의 암세포에서 증식상이 매우 증가되었는데 암진주에서는 주변의 암세포에서만 약간의 양성 반응 암세포가 관찰되었다.

1% 마늘즙 투여군에는 다수의 미세종양들과 결절상의 비대한 종양들이 관찰되었으며 초기 종양변화를 보이는 미세종양에서는 상피내 암세포 변화 및 증식이 뚜렷하였고 결절상 비대한 종양에서는 심하게 침윤 증식하는 상피 섬유상이나 띠상이 관찰되지만 대조군에 비하여 그 정도가 약간 감소되었다 (Fig. 8). BrdU 면역조직화학 염색에서 정상 점막 상피의 기저세포층에서 BrdU양성세포의 수가 대조군에 비해 약간 감소되었지만 종양세포에서는 대조군과 거의 유사한 상태를 나타내었다.

3% 마늘즙 투여군은 미세종양과 결절상의 거대 종양이 증가되었는데 정상 점막 상피에서도 심한 각화비대증과 상피세포 이행성이 가끔 관찰되었다. 암세포의 침윤증식은 뚜렷하게 관찰되지만 그 정도가 대조군에 비해 크게 감소되었으며 거대 결절내에서 표피층으로 증식하는 양상이었다 (Fig. 9). BrdU 면역 조직 화학염색에

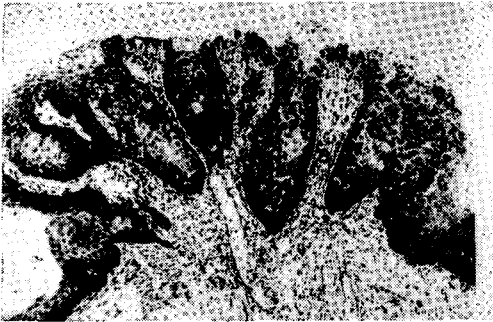


Fig. 7. The control group at 70th day noted frequent formation of carcinoma *in situ* at buccal pouch epithelium. (H&E, × 200)

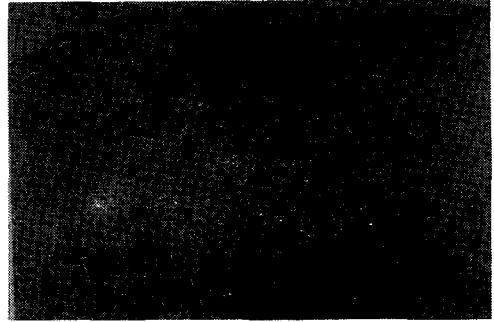


Fig. 10. The B group at 70th day noted a lot of BrdU positive cells in the carcinoma *in situ*. (BrdU, × 400)

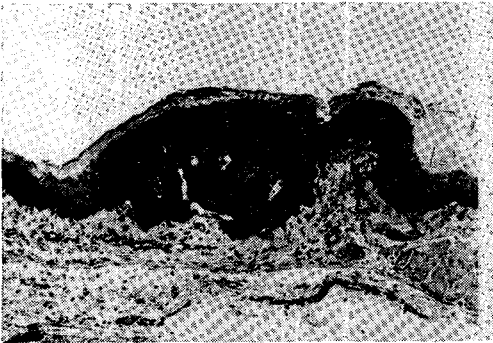


Fig. 8. The A group at 70th day noted severe basal hyperplasia with hyperkeratinization. (H&E, × 100)

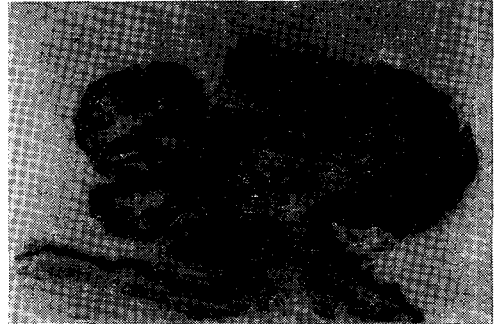


Fig. 11. The control group at 90th day noted huge tumor nodule. (H&E, × 30)



Fig. 9. The B group at 70th day noted huge nodule, exophytic tumor growth. (H&E, × 30)



Fig. 12. The control group at 90th day noted neoplastic area showed irregular distribution of BrdU positive cells. (BrdU, × 400)

서 정상 점막 상피의 기저세포층의 증식성은 대조군에 비하여 다소 감소 되었고 암세포내의 BrdU 양성 반응은 매우 불규칙해서 암진주의 주변 세포나 침윤 증식하는 암세포들에서 심하게 증가되었다 (Fig. 10, Table 3, 4).

90일에서의 협낭 점막의 병리조직학적 관찰
대조군에서는 종양변화를 보이는 미세 암세포군과

커다란 종양 결절들이 빈번히 관찰되는 데 종양변화가 없는 정상점막에서도 각화비대가 심하였고 기저세포층 증식 및 상피세포 이행성이 빈발해서 비후된 상피층을 보였다. 암세포에서는 부분적으로 세포악성도를 나타내었으며 짙은 색조를 띠고 일정한 모양을 갖추지 않은 핵을 갖고 있는 암세포의 수가 증가되었는데 섬유모양이나 떠상으로 침윤 증식하는 종양세포가 매우



Fig. 13. The A group at 90th day noted huge tumor nodule. (H&E, $\times 30$)

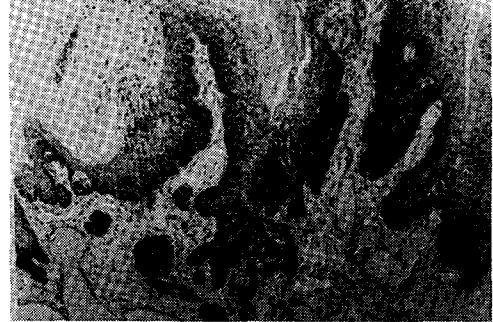


Fig. 15. The A group at 90th day noted focal invasive growth. (H&E, $\times 100$)

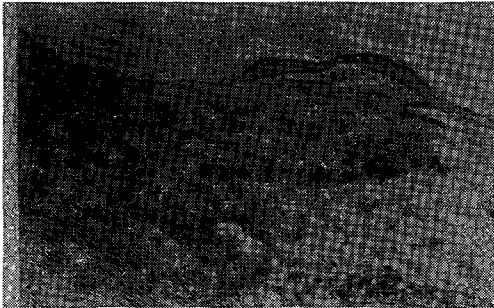


Fig. 14. The A group at 90th day noted non-neoplastic area increased number of BrdU positive cells in the basal layer. (BrdU, $\times 200$)

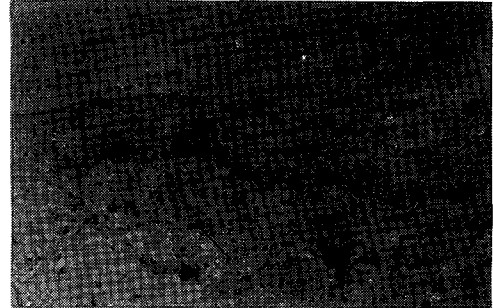


Fig. 16. The B group at 90th day noted non-neoplastic area reduced number of BrdU positive cells in the basal layer. (BrdU, $\times 200$)

증가하였다 (Fig. 11). BrdU 면역 조직화학 염색에서 정상점막의 기저세포층 증식이 50일군에 비해 현저히 증가되었고 종양세포들 중에서 특히 침윤 증식하는 암세포에서 BrdU 양성반응이 매우 증가되어 있다. 분화가 좋은 암진주의 주변 암세포에서는 BrdU 강한 양성 반응을 보였다 (Fig. 12).

1% 마늘즙 투여군은 빈발한 미세종양과 거대한 결절상종양세포들이 관찰되는 데 정상점막상피에서도 상피세포의 이형성이 크게 증가되어 보이고 기저세포층의 증식도 현저하다. 암세포에서는 국소적으로 침윤 증식하는 상피의 섬유상과 떠상 및 islet가 증가되어 있으나 대조군에 비하여 약간 감소되어 있다 (Fig. 13). BrdU 면역조직 염색에서 정상 점막 상피의 기저세포층 증식이 현저히 증가되었으나 대조군에 비해 약간 감소되어 있으나 암세포군에서의 BrdU 양성반응은 거의 구별이 안될 정도로 불규칙하다 (Fig. 14). 3% 마늘즙 투여군은 미세종양과 거대종양이 모두 현저히 증가되었는데 정상 점막 상피의 증식이 현저해서 두터운 각화비대와 빈번한 상피이형성등이 수반되었다. 암세포

의 침윤증식상이 크게 증가되어서 심부로 증식하는 암세포군이 다수 관찰되었다. 특히 거대종양내의 암세포 침윤증식상은 대조군에 비하여 약간 감소되었다 (Fig. 15). BrdU 면역조직화학염색에서 정상 점막 상피의 기저세포층의 증식성은 불규칙하게 증가되어 있으나 대조군에 비해 그 정도는 다소 감소되었다. 암세포내의 BrdU 양성반응은 침윤증식하는 암세포에 크게 증가되어 있고 암진주의 주변세포나 기저세포층에 국한되어 있다 (Fig. 16, Table 3, 4).

Shear²⁷⁾의 보고에 따르면 암형성 전단계로 사료되는데 대체로 병리조직학적으로 마늘을 복용시킨 햄스터의 협낭 점막이 더 상피세포층이 두껍고 비교적 각화가 잘되었으며 기저세포층의 증식도는 마늘을 투여하지 않은 대조군에 비해 다소 적지만 각화세포층의 배열이 잘 이루어져 있었다. 따라서 마늘을 복용시키지 않은 대조군에서는 발암제에 의한 기저상피층의 증식과 미성숙 각화세포의 조기 탈락과 빈번한 염증세포 침윤으로 적색의색조를 띄웠으며 마늘을 복용시킨 실험군에서는 비교적 상피세포의 성숙도가 높아서 DMBA 발암제에

의한 위해 작용이 다소 감소되었다고 사료된다.

요 약

화학적 발암제인 DMBA를 이용하여 햄스터 혀낭에 암을 유발시키면서 마늘을 투입시켜 마늘의 유의성있는 항암 효과를 관찰하였다. 햄스터 혀낭에서 DMBA에 의한 발암현상에 대한 마늘의 효과를 병리조직학적으로 관찰한 결과 대조군에 비하여 마늘즙을 복용시킨 실험군에서 암세포의 침윤 증식상이 다소 감소되었다. 그리고 BrdU(bromodeoxy uridine)의 투여후 DMBA 발암현상에 대한 면역 조직 화학적 관찰에서 마늘을 복용시킨 실험군에 비하여 마늘즙을 복용시키지 않은 실험군에서 발암 개시전 기저 세포층의 증식성이 감소되어 있으나 침윤 증가하는 발암 세포군에서는 서로 거의 유사한 증식상을 보였다. 이것으로 미루어 보아 마늘이 음식물에 적절하게 사용되고 조리하는 방법의 개발에 따라 일상 식생활에서 많이 사용하여 각종 암 발생을 예방하는 일환이 되리라고 사료된다

문 헌

- 정덕교 : 한국산 마늘의 핵형에 관한 연구. 한국원예학회지, 2, 58 (1966)
- 성낙응, 유정호, 최택규, 권소영 : 마늘, 미역이 가토혈청 total cholesterol 및 triglyceride 함량에 미치는 영향. 중앙의학, 14 (5), 411 (1968)
- 김승원 : 마늘이 마우스 간조직의 지질에 미치는 영향에 관한 연구. 한국영양학회지, 2(1), 26 (1969)
- Kabelikinitial : Antimicrobial properties of garlic. Pharmazie, 25 (4), 266 (1970)
- 김윤주 : Allicin의 약리학적 및 생화학작용에 관하여 실험(I). 대한생화학회지, 1 (1), 47 (1964)
- Bonne, C. : Surla preserice de papillomes Surlas muqueuses danimaux badigeonnes au goudron. Comptes Rendus, Societe de Biologic, 73, 907(1925)
- Eveson, J. W. and Mac Donald, D. F. : Hamster tongue carcinogenesis. I. Characteristics of the experimental model. J. Oral Path., 10, 322 (1981)
- Craig, G. T. and Blake, G. M. : Lymphatic drainage in the hamster cheek pouch : Abstract 144, International Association for Dental Research. British Division(1980)
- Billingham, R. E., Ferrigan, L. W. and Silvers, W. K. : Cheek pouch of the Syrian hamster and tissue transplantation immunity. Science, 132, 1488 (1968)
- Berenblum, I. : The mechanism of carcinogenesis. Cancer Res., 1, 809 (1941)
- Williams, D. E., Evans, D. M. B. and Blamey, R. W. : The primary implantation of human tumors to the hamster pouch. Brit. J. Cancer, 25, 533 (1971)
- Otsubo, Y. and Kameyama, Y. : Ultrastructural changes of epithelium connective tissue junction in experimental lingual tumors. J. Oral Path., 11, 159 (1982)
- Shklar, G. : The effect of manipulation and incision on experimental carcinoma of hamster buccal pouch. Cancer Res., 28, 2180 (1968)
- Poppema, S. : Distribution of T cell subsets in human lymph nodes. J. Exp. Med., 153, 30 (1981)
- Eisenberg, E. and Shklar, G. : Levamisole and hamster pouch carcinogenesis. Oral. Surg., 4, 562 (1977)
- Rowomushana, J. W. : Cervical lymph node metastasis of hamster cheek pouch carcinoma induced with DMBA. J. Dent. Res., 49 (1), 184 (1970)
- Abott, P. J. and Crew, F. : Repair of DNA adducts of the carcinogen 5, 16-dihydro-11-methyl cyclopenta [a] phenanthren-17-one in mouse tissue and its relation to tumor induction. Cancer Res., 41, 4115 (1981)
- Backer, J. M. and Weinstein, I. B. : Interaction of benzo(a) pyrene and its dihydrodiol-in-one in mouse tissue and its relation to tumor induction. Cancer Res., 42, 2764 (1982)
- Kondo, S. J. : A test for mutation theory of cancer : Carcinogenesis by misrepair of DNA damage by 4-nitroquinoline 1-oxide. Cancer, 35, 595 (1977)
- Karmi, M. S. and Anderson, M. W. : Persistence of Benzo(a)pyrene metabolite DNA adducts in lung and liver of mice. Cancer Res., 44, 97 (1984)
- Listgarten, M. A. : Ultrastructure alteration in hamster cheek pouch epithelium in response to a carcinogen. Arch. Dral Biol., 8, 145 (1963)
- Salley, J. J. : Experimental carcinogenesis in the cheek pouch of the Syrian hamster. J. Dent. Res., 33, 253 (1954)
- Morris, A. L. : Factors influencing experimental carcinogenesis in the hamster cheek pouch. J. D. Res., 40 (1), 1 (1961)
- Allen, J. A. and Coombs, M. M. : Covalent binding of polycyclic aromatic compounds to mitochondrial and nuclear DNA. Nature (London), 287, 243 (1980)
- Kulkari, M. S. : Dection of *in vivo* repair synthesis in mouse liver and lung induced by treatment with Benzo(a) pyrene or 4-nitroquinoline-1-oxide. Cancer Res., 44, 97 (1984)
- Bveson, J. W. : Quantitative histological changes during early experimental carcinogenesis in the hamster cheek pouch. British J. Dermatol., 98, 639 (1978)
- Shear, M. J. : Studies in carinogenesis methyl derivatives of 1-2 benzanthracene. Am. J. Cancer, 33, 499 (1938)

(1992년 12월 31일 접수)