응용약물학회지, The Journal of Applied Pharmacology, 7, 153-157(1999)

천연 약용식물 추출물의 구강상피세포암 세포주에 대한 항암효과

김정희* · 현진원 · 김여갑[1]
경희대학교 치과대학 구강생화학교실, 동서의학연구소, [1]구강악안면외과학교실

Anticancer Effects of Natural Medicinal Plant Extracts on Oral Carcinoma Cells

Jeong-Hee KIM*, Jin-Won HYUN and Yeo-Gab KIM[1]
Department of Oral Biochemistry, College of Dentistry, Institute of East-West Medical Research Institute,
[1]Department of Oral Maxillofacial Surgery, College of Dentistry, KyungHee University, Seoul, 130-701, Korea

(Received June 1, 1999; accepted June 25, 1999)

Abstract – The anticancer effect of medicinal plants against two oral carcinoma cells, A253 and SCC-25 were investigated in this study. Methanol extracts from 63 medicinal plants, which have anticancer activities against other cancers such as stomach, hepatocellular or colon carcinomas, were prepared and screened for their anti-oral cancer activity by using MTT assay. Thirty one samples showed anti-oral cancer activity against either cell line used, however, other 32 samples had no anti-oral cancer activity. Among these samples methanol extract of *Caesalpinia sappan* revealed the strongest anti-oral cancer activity. The IC_{50} values of this extract against A253 and SCC-25 cells were 16 and 25 μg/ml, respectively. Fractions of n-hexane, dichloromethane, ethylacetate, n-buthanol and water were prepared from methanol extracts of *Caesalpinia sappan, Anthriscus sylvestris, Rhus japonica, Curcuma arowatica, Inula helenium, Sinoarundinaria reticulata*, and *Polygonum cuspidatum*, respectively. Among these 35 fractions the n-hexane fraction of *Inula helenium* showed the strongest anti-oral cancer activity, the IC_{50} value was 1.6 ± 0.3 μg/ml. Ten other fractions showed IC_{50} values lower than 10 μg/ml.

Keywords □ Medicinal plants, Anti-oral cancer activity, MTT assay, *Caesalpinia sappan, Inula helenium.*

구강암의 발생률은 전체 악성종양 중 여섯 번째로 발병률이 높으며 개발도상국에서는 발병률이 더욱 높다(Boring *et al.*, 1992). 구강암은 다른 암에 비하여 악성도가 높고 조기 사망하는 경우가 많다. 또한 구강암 환자의 경우 현저한 기능의 감소와 심미적 손상으로 인해 심리적인 충격이 크고, 발생부위가 인체의 중요장기와 인접하고 있어 상대적인 중요성은 한층 높다고 할 수 있을 것이다. 구강암은 치주, 협점막, 입술, 혀, 타액선 및 인두의 전 부위 등의 구강 내와 인두에서 발병되는 암을 통칭하며, 구강암의 90% 이상이 상피세포암이다(Silverman and Gorsky, 1990). 발생기전은 신체의 다른 부위에서 발생되는 상피세포암과 유사하다고 생각되나 정확한 기전은 알려져 있지 않다.

구강암은 임상적으로 국소적 침윤 및 경부 임파절 전이를 주로 하며, 원격전이가 비교적 적어 수술이나 방사선 치료 같은 국소요법이 치료의 근간을 이루어 왔다. 최근에는 복합화학요법, 방사선 요법 및 광범위 절제수술요법 등의 병용요법이 연구되고 있으며, 특히 화학요법의 역할이 점차 증가되고 있다(Lee and Kim, 1993). 구강암을 포함한 두경부 영역의 종양의 치료에 가장 널리 사용되는 화학요법제는 cisplatin이다(Kish *et al.*, 1984; Al-Sarraf *et al.*, 1987; Lee and Kim, 1998). 하지만 이러한 화학요법제는 신장독성 등의 심각한 부작용을 초래하여 그 적용범위 등에 제한을 받고 있다. 따라서 기존의 약효를 가지고 있으며, 부작용이 적어 기존의 약제를 대체할 수 있는 약효성분을 천연물에서부터 검색하여 신약으로 개발하려는 노력이 항암제를 포함한 여러 난치성 질환치료제 분야에서 활발하게 진행되고 있다 (Pezzuto, 1997).

현재까지 보고된 항암효과 검색에 사용된 암세포들은 위암, 간암, 대장암 등의 암과 혈액암에 주로 국한이 되어 연구되어 왔으며(Lee *et al.*, 1991; Park *et al.*, 1993; Yang *et al.*, 1996), 구강상피세포암을 대상으로 한 항암효과 검색에 대한 연구는 거의 보고되어있지 않다. 실제 암의 치료시 각 암세포의 각종 항암제에 대한 감수성이 각기

*To whom correspondence should be addressed.

다르다는 점을 고려할 때 항암활성이 보고된 천연약용식물의 추출물에 대하여 구강상피세포암 세포주에 대한 항암효과를 검색하는 것이 의미 있는 일이라 할 수 있을 것이다. 본 연구에서는 오랜 기간 동안 동양권에서 사용되어 오면서 심각한 부작용을 나타내지 않는 전래의 약용식물 중에서 위암, 간암 대장암 및 혈액암 등 인체의 다른 암 세포주에 항암효과가 있다고 보고된 약용식물(Lee *et al.*, 1991; Park *et al.*, 1993; Kim *et al.*, 1994; Yang *et al.*, 1996)을 선정하여 구강상피세포암 세포주를 대상으로 항암활성을 검색하여 그 결과를 보고하고자 한다.

실험방법

약용식물 메탄올 추출물 및 분획의 제조

본 연구에 사용된 시료는 경동시장에서 구입한 약용식물을 대상으로 하였다. 시료의 제조는 다음과 같이 실시하였다. 먼저 구입한 약용식물을 작게 분쇄한 후 둥근 플라스크에 약 100g을 넣고 70% methanol로 80°C로 가열하여 환류하면서 3시간 이상 추출하였다. 이를 상온으로 온도를 낮추고 거름종이를 이용하여 추출액을 거르고 남은 시료를 다시 위와 같은 방법으로 1회 반복하여 추출하고 거른액을 합쳐서 감압 농축하였다. 이를 증류수에 녹여 freeze-dryer (Labconco, FreeZone 6, USA)를 이용하여 동결 건조하여 분말로 만든 후 이를 dimethyl sulfoxide(DMSO, Sigma, USA)에 1,000 μg/μl가 되게 녹여 -70°C에 보관하였고, 이를 사용할 때는 세포 배양배지 또는 PBS에 여러 가지 농도로 희석하여 사용하였다.

구강암에 대한 항암활성이 높은 시료에 대하여서는 다음과 같이 분획을 제조하여 사용하였다. 먼저 동결건조된 메탄올 추출물 시료를 증류수에 녹였다. 동량의 n-hexane, dichloromethane(CH_2Cl_2), ethyl acetate(EtOAc), 및 n-butanol(BuOH)를 순서대로 가하여 각 2회씩 추출하였으며, 각 유기용매 추출 분획은 vacuum evaporator에서 건조하고 수층 분획은 freeze-dryer에서 냉동 건조하여 용매 분획으로 하였다.

세포배양

본 연구에 사용한 세포주는 A253(human submaxillary gland epidermoid carcinoma, ATCC HTB-41)과 SCC-25(human oral squamous cell carcinoma, ATCC CRL 1628)으로 배양액으로는 A253의 경우 RPMI1640 배지 (GibCo, BRL, USA)에, SCC-25의 경우 Ham's F12: Dulbecco's modified Eagle's medium (1:1) 배지(GibCo, BRL, USA)에 10% FBS(Biowhittaker, USA), streptomycin/penicillin(GibCo, BRL, USA)과 2 mM L-glutamine을 넣고 37°C에서 5% CO_2/95% air의 조건하에서 배양하였다. 배양하는 동안 배양액은 이틀에 한번씩 갈아주었고, 세포가 배양 접시에 가득 차기 전에 계대하여 주었다.

세포독성측정실험

세포 독성 측정 실험은 MTT 분석법을 이용하였다. 각 세포주를 96 well plate에 심은 후 하룻밤 동안 배양하고 시료를 가한 후 48시간 동안 배양하였을 때 얻어지는 흡광도가 약 0.7~0.9 정도 되는 적정 세포 수를 결정하였다. 적정 수의 세포를 96 well plate에 심은 후 overnight 배양하고 시료를 가하여 48시간 동안 배양하였다. MTT(3-[4,5-dimethylthiozol-2-yl]-2.5-diphenyl tetrazolium bromide, Sigma, USA)는 PBS에 5 mg/ml로 녹여 0.2 μm filter로 거른 뒤 -20°C에 분주하여 보관하였고 필요시 녹여 사용하였다. MTT를 10 μl를 가하고 4시간 동안 배양 후 각 well의 배양액을 제거하고 형성된 formazan 염을 0.04 N HCl이 함유된 isopropanol 100 μl를 넣고 가볍게 진탕하여 완전히 용해시킨 후, ELISA reader(Bio-rad, USA)로 570 nm의 파장(reference: 655 nm)에서 흡광도를 측정하였다.

결과분석

결과의 분석은 다음과 같이 하였다. 먼저 시료를 처리하지 않은 대조군의 흡광도를 세포의 100% 생존율로 하였다. 세포배양배지에 여러 농도의 메탄올 추출물시료 및 분획시료를 가한 후 상기의 세포배양조건에서 48시간 배양 후의 세포의 생존정도를 세포독성측정실험에 기술한 방법으로 측정하였다. 이때 얻어지는 흡광도를 구하여 시료를 처리시의 세포의 생존 정도를 대조군의 생존율에 대한 백분율로 구하고 시료의 농도와 세포의 생존율관계를 그래프로 작성하여 50% 세포생존을 나타내는 시료의 농도(IC_{50})를 얻었다.

실험결과

총 63종의 약용식물의 메탄올 추출물에서 두 가지의 구강상피세포암 세포주, A253 및 SCC-25에 대한 항암 활성을 측정하였다. 시료 중 31시료는 최소 한 세포주에서 항암활성을 나타내었고(Table 1), 나머지 32 시료는 IC_{50} 값이 150 μg/ml 이상이었으며, 어느 세포에도 항암활성을 나타내지 않았다고 판정하였다(Table 2). 사용된 시료 중 가장 우수한 항암활성을 나타낸 시료는 소목으로 A253 및 SCC-25 세포주에 대한 IC_{50} 값은 각각 16 및 25 μg/ml 이었다. 두 세포주에 모두 50 μg/ml 이하의 IC_{50} 값을 나타낸 시료는 모두 3 시료로서 소목, 오배자, 및 울금이었다. 두 세포주에 모두 150 μg/ml 이하의 IC_{50} 값을 나타낸 시료는 모두 18 시료로서 소목, 전호, 오배자, 울금, 목향, 죽여, 오가피, 주목, 고련피, 호장근, 나팔꽃, 적복령, 조각자, 파고지, 와송, 현호색, 합환피 및 황금이었다.

약용식물의 메탄올 추출물 시료를 이용한 1차 검색 결

Table 1. Anticancer activities of methanol extracts from medicinal plants against human oral carcinoma cell lines

학 명 (식물명)	과 명	사용부위	IC_{50} (μg/ml)	
			A253	SCC-25
Caesalpinia sappan (소목)	Leguminosae	Lignum	16	25
Anthriscus sylvestris (전호)	Umbelliferae	Radix	19	81
Rhus javanica (오배자)	Anacardiaceae	Galla Rhois	24	35
Curcuma aromatica (울금)	Zingiberaceae	Tuber	29	38
Inula helenium (목향)	Compositae	Radix	36	94
Sinoarundinaria reticulata (죽여)	Bambusaceae	Herba	48	101
Arctium lappa (우방자)	Compositae	Semen	89	>150
Acanthopanax sessiliflorus (오가피)	Araliaceae	Cortex	103	105
Taxus caepitosa (주목)	Taxaceae	Herba	105	76
Melia azedarach (고련피)	Leguminosae	Cortex	110	45
Polygonum cuspidatum (호장근)	Polygonaceae	Herba	114	111
Pharbitis nil (나팔꽃)	Convolvulaceae	Semen	115	37
Polia rubra (적복령)	Polyporacea	Tuber	115	122
Gleditsia sinensis (조각자)	Leguminosae	Spina	118	120
Psoralea corylifolia (파고지)	Leguminosae	Semen	119	137
Orostachys japonicus (와송)	Crassulaceae	Herba	120	58
Foeniculum vulgare (소회향)	Umbelliferae	Fructus	123	>150
Chelidonium majus (백굴채)	Papaveraceae	Herba	126	>150
Areca catechu (빈랑자)	Palmae	Semen	132	>150
Corydalis ternata (현호색)	Papaveraceae	Tuber	137	131
Albizzia julibrissin (합환피)	Leguminosae	Cortex	138	117
Scutellaria baicalensis (황금)	Labiatae	Radix	140	124
Dendrobium monil (석곡)	Orchidaceae	Herba	143	>150
Paeonia suffruticosa (목단피)	Ranunculaceae	Cortex	143	>150
Schizandra chinensis (오미자)	Magnoliaceae	Fructus	146	>150
Angelica gigas (당귀)	Umbelliferae	Radix	>150	75
Catalpa ovata (노나무)	Rignoniaceae	Cortex	>150	130
Forsythia viridissima (연교)	Oleaceae	Fructus	>150	137
Buplearum falcatum (시호)	Umbelliferae	Herba	>150	72
Rehmannia glutinosa (숙지황)	Scrophulariaceae	Radix	>150	100
Houttuynia cordata (어성초)	Saururaceae	Herba	>150	110

과에서 우수한 항암효과를 나타낸 시료에 대하여 분획을 제조하고 이들 분획에 대하여 A253 세포주를 이용하여 구강암에 대한 항암활성을 검색하였다. 분획을 제조한 시료는 소목(*Caesalpinia sappan*), 전호(*Anthriscus sylvestris*), 오배자(*Rhus javanica*), 울금(*Curcuma aromatica*), 목향(*Inula helenium*), 죽여(*Sinoarundinaria reticulata*), 및 호장근(*Polygonum cuspidatum*)이었으며, 검색결과는 Table 3과 같다. 메탄올 추출물 시료에서 가장 우수한 효과를 나타내었던 소목의 경우 BuOH 분획의 IC_{50} 값이 2.7±0.5 μg/ml으로 가장 항암활성이 높았다. 분획 시료 중 가장 항암활성이 우수한 시료는 목향의 hexane 분획으로 IC_{50} 값이 1.6±0.3 μg/ml이었으며, 목향의 CH_2Cl_2 분획 및 EtOAc 분획도 IC_{50} 값이 각각 4.5±0.2 및 4.4±0.8 μg/ml으로 항암활성이 우수하였다. IC_{50} 값이 10 μg/ml 이하인 분획 시료는 상기의 분획 이외에도 소목의 CH_2Cl_2 분획(8.9±3.0 μg/ml) 및 EtOAc 분획(10.0±2.3 μg/ml), 전호의 CH_2Cl_2 분획(5.7±0.9 μg/ml), 오배자의 EtOAc 분획(6.5±0.9 μg/ml), 울금의 CH_2Cl_2 분획(5.4±0.5 μg/ml) 및 EtOAc 분획(6.3±1.4 μg/ml) 등으로 모두 10개의 분획 시료이었다.

고 찰

본 연구에서는 인체의 위암, 간암 및 대장암 등에 대한 항암효과가 보고된 약용식물을 선정하여 구강상피세포암 세포주에 대한 항암효과를 검색하였다. 총 63종의 시료 중 약 50%에 해당하는 31 시료에서만 구강상피암 세포주에 대하여 항암활성이 발견되었다. 항암활성이 나타난 시료들

Table 2. Medicinal plants without oral cancer activity

학 명 (식물명)	과 명	사용부위	IC_{50} (μg/ml)	
			A253	SCC-25
Dioscorea batatas (산약)	Dioscoreaceae	Herba	>150	>150
Arisaema amurense (천남성)	Araceae	Tuber	>150	>150
Sinomenium acutum (방기)	Menispermaceae	Radix	>150	>150
Broussonetia kazinoki (닥나무)	Moraceae	Cortex	>150	>150
Agrimonia pilosa (선학초)	Rasaceae	Herba	>150	>150
Erythrina variegata (엄나무)	Leguminosae	Cortex	>150	>150
Schizonepeta tenuifolia (형개)	Labiatae	Herba	>150	>150
Dictamnus albus (백선피)	Rutaceae	Cortex	>150	>150
Lycium chinense (구기자)	Solanaceae	Fructus	>150	>150
Cornus officinalis (산수유)	Cornaceae	Fructus	>150	>150
Eucommia ulmoides (두충)	Eucommiaceae	Cortex	>150	>150
Ganoderma lucidum (영지)	Polyporaceae	Body	>150	>150
Aconitum carmichaeli (생부자)	Ranunculaceae	Tuber	>150	>150
Citrus trifoliata (지각)	Rutaceae	Fructus	>150	>150
Oldenlandia diffusa (백화사설초)	Rubiaceae	Herba	>150	>150
Prunella vulgaris (하고초)	Labiatae	Herba	>150	>150
Coix lachryma-jobi (의이인)	Graminae	Semen	>150	>150
Carthamus tinctorius (홍화)	Compositae	Flos	>150	>150
Rheum undulatum (대황)	Polygonaceae	Rhizoma	>150	>150
Lithospermum erythrorhizon (자초)	Boraginaceae	Herba	>150	>150
Psoralea corylifolia (보골지)	Leguminosae	Semen	>150	>150
Salvia miltiorrhiza (단삼)	Labiatae	Radix	>150	>150
Glycyrrhiza uralensis (감초)	Leguminosae	Radix	>150	>150
Saururus chinensis (삼백초)	Saururaceae	Herba	>150	>150
Prunus persica (도인)	Rosaceae	Semen	>150	>150
Achyranthes japonica (우슬)	Amaranthaceae	Radix	>150	>150
Platycodon grandiflorum (길경)	Campanulaceae	Radix	>150	>150
Cridium officinale (천궁)	Umbelliferae	Radix	>150	>150
Agastache rugosa (곽향)	Labiatae	Herba	>150	>150
Pulsatilla koreana (백두옹)	Ranunculaceae	Radix	>150	>150
Cinnamomun cassia (육계)	Lauraceae	Cortex	>150	>150
Imperata cylindrica (백모근)	Gramineae	Radix	>150	>150

도 다른 암 세포주를 대상으로 검색한 결과와 비교하였을 때 활성도의 차이를 보일 뿐만 아니라, 본 연구에서 사용된 두 가지의 구강암 세포주에 대해서도 활성도의 차이를 관찰할 수 있었다. 흥미롭게도 최근에 개발된 항암제인 paclitaxel(Cragg, 1998; Wall, 1998)을 함유하는 주목의 추출물의 경우 구강암에서 그다지 높은 활성을 나타내지 않았으며, 오히려 소목 및 목향의 분획에서 높은 활성이 관찰되었다. 이러한 결과는 암조직 및 세포주의 종류에 따라서 항암제에 대한 감수성이 다르며, 따라서 항암제에 대한 반응 메카니즘도 다르다는 것을 시사한다. 이러한 약용식물의 추출물이 *in vitro*에서 항암효과를 나타내었으나 *in vivo*에서의 실험을 통하여 *in vivo*에서의 항암활성을 확인할 필요가 있다고 사료된다. 또한 본 결과에서 우수한 항암활성이 나타난 분획에 대해서는 향 후 항암활성을 나타내는 물질을 단일 순수화합물로 분리하고 그 물질의 항암활성 작용기전을 규명하는 실험이 계속되어야 할 것이다.

구강암에 대한 연구는 인체의 다른 부위에 발생하는 암에 대한 연구에 비해 상당히 뒤떨어져있으나, 최근 구강암의 발암 및 치료에 관한 연구에 대하여 관심이 늘어나고 있다(Wong, *et al.*, 1996). 구강암을 포함한 암의 치료에서 가장 중요한 것은 조기 진단 및 치료라 할 수 있다. 구강암은 다른 암과는 달리 앞으로 암으로 이행될 수 있는 전단계의 병소인 전암병소가 있어(Yook, 1997), 인체의 다른 부위에 발병하는 암에 비해 상대적으로 조기발견이 가능하다. 또한, 담배 및 알콜섭취(Vokes *et al.*, 1993), 인체 유두종 바이러스(Scully, 1993) 등 구강암의 발병원인이 비교

Table 3. Effect of fractions of medicinal plants on oral carcinoma cell line, A253 cells

Medicinal plant	Fraction	IC_{50} (μg/ml)
Caesalpinia sappan (소목)	Hexane	>50
	CH_2Cl_2	8.9±3.0
	EtOAc	10.0±2.3
	BuOH	2.7±0.5
	H_2O	>50
Anthriscus sylvestris (전호)	Hexane	36.7±5.0
	CH_2Cl_2	5.7±0.9
	EtOAc	22.8±2.5
	BuOH	>50
	H_2O	>50
Rhus javanica (오배자)	Hexane	15.7±2.4
	CH_2Cl_2	22.8±0.3
	EtOAc	6.5±0.9
	BuOH	>50
	H_2O	>50
Curcuma aromatica (울금)	Hexane	11.3±3.3
	CH_2Cl_2	5.4±0.5
	EtOAc	6.3±1.4
	BuOH	>50
	H_2O	>50
Inula helenium (목향)	Hexane	1.6±0.3
	CH_2Cl_2	4.5±0.2
	EtOAc	4.4±0.8
	BuOH	>50
	H_2O	>50
Sinoarundinaria reticulata (죽여)	Hexane	21.3±1.2
	CH_2Cl_2	>50
	EtOAc	>50
	BuOH	>50
	H_2O	>50
Polygonum cuspidatum (호장근)	Hexane	>50
	CH_2Cl_2	15.6±2.4
	EtOAc	45.2±3.5
	BuOH	>50
	H_2O	>50

적 잘 알려져 있다. 따라서 발암원인에 노출되지 않도록 주의하고 조기발견을 하도록 노력한다면 구강암의 발병률 및 사망률을 낮출 수 있을 것으로 사료된다.

감사의 말씀

본 연구는 과학기술부의 원자력 연구 개발사업 및 한국학술재단의 유전공학 연구비의 지원으로 수행되었기에 이에 감사드립니다.

참고문헌

Al-Sarraf, M., Pajak, T. F. and Marcial, V. A. (1987). Concurrent radiotherapy and chemotheraphy with cisplatin in inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. An RTOG study. *Cancer*, **59**, 259-267.

Boring, C. C., Squires, T. S. and Tong, T. (1992). Cancer statistics, 1992. CA *J. Clin. Cancer*, **42**, 19-38.

Cragg, G. M. (1998). Paclitaxel (Taxol): A success story with valuable lessons for natural product drug discovery and development. *Med. Res. Rev.* **18**, 315-331.

Kim, J. H., Lee S. J., Han, Y. B. and Kim, J. B. (1994). Identification of active component isolated from *Croton tiglium* and *Coptis japonica* aquous mixture (CP_2) and studies of its cytotoxic effect. *Yakhak Hoeji*, **38**, 31-37.

Kish, J. A., Weaver, A. and Jacobs, J. (1984). Cisplatin and 5-fluorouracil infusion in patient with recurrent and disseminated epidermoid cancer of the head and neck. *Cancer*, **53**, 1819-1821.

Lee, J. H. and Kim, M. J. (1998). Chemosensitivity of cisplatin and 5-fluorouracil on oral squuamous cell carcinoma cell lines. *J. of Kor. Oral Maxillofacial Surgery*, **24**, 165-171.

Lee, S. C. and Kim, Y. G. (1993). Oral and Maxillfacial Oncology, Jisung, Seoul.

Lee, Y. Y., You, K. H., Kim, S. Y. and Ahn B. Z. (1991). Augumentation of the cytotoxic effects of anticancer drugs by (±)-ar-turmerone and extracts of the lithosperma and scutellaria roots against human leukemia cell lines. *Yakhak Hoeji*, **35**, 203-215.

Park, J. B., Hyun, J. W., Lim, K, H., Shin J. E., Won, Y. J., Yi, Y. D., Shin, K. H., Chang I. M. and Woo W. S. (1993). Antineoplastic effect of extracts from traditional medicinal plants. *Kor. J. Pharmacognosy*, **24**, 223-230.

Pezzuto, J. M. (1997). Plant-derived anticancer agents, *Biochem. Pharmcol.* **53**, 121-133.

Scully, C. (1993). Oncogenes, tumor suppressors and viruses in oral squamous carcinoma. *J. Oral Pathol. Med.* **22**, 337-347.

Silverman, S. J. and Gorsky, M. (1990). Epidermiologic and demographic update in oral cancer: California and national data-1973 to 1985. *J. Am. Dent. Assoc.* **120**, 495-499.

Vokes, E. E., Weichselbaum R. R., Lippman, S. M., and Hong, W. K. (1993). Head and neck cancer (review). *New Engl. J. Med.* **328**, 184-194.

Wall, M. E. (1998) Camptothetin and taxol: Discovery to clinic. *Med. Res. Rev.* **18**, 299-314.

Wong D. T. W, Todd, R., Tsuji, T. and Donoff, R. B. (1996). Molecular biology of human oral cancer. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* **7**, 319-328.

Yang, Y. M., Hyun, J. W., Lim K. H., Sung, M. S., Kang, S. S., Paik, W. H., Bae, K. W., Cho, H., Kim, H. J., Woo, E. R., Park, H. and Park J. G. (1996). Antineoplastic effect of extracts from traditional medicinal plants and various plants (III). *Kor. J. Pharmacognosy*, **27**, 105-110.

Yook, J. I. (1997). 구강점막의 전암병소. *J. Kor. Dent. Ass.* **25**, 154-159.