

Toxicogenomics에서의 microarray 적용에 대한 이해

황 승 용 · 정 진 옥

한양대학교 분자생명과학부 · (주)지노텍



I. 머리말

우리 주변에는 많은 수의 합성화학물질이 존재하고 있다. 이 화학물질들이 생체에 흡수되는 많은 경우에서, 특히 약물인 경우, 대사 및 생체작용의 이상 작용기전으로 인해 발생하는 유해작용의 생체반응을 일으키게 된다. 이러한 생체내에서의 유해한 반응의 관찰 및 연구는 오랜 기간동안 수행되어져 왔다. 이러한 현상을 관찰하는 학문이 독성학이며, 독성학의 연구는 자연환경에서 존재하는 물질 및 치료를 위한 새로운 약물연구를 위해서 필수적인 학문이다.

최근 산업의 발달 및 과학의 발달에 의해 많은 화학물질이 합성, 생산 되어 자연으로 유입되고 있으며, 자연환경으로 유입된 화학물질들은 공기 및 음식 등으로 인체에 다시 흡수되고 있다. 이렇게 흡수된 많은 화학 물질 및 자연물질들이 인체에 미치는 영향에 대한 연구의 중요성이 대두되어 많은 물질에 대한 인체 및 생체에 대한 영향을 연구하고 있다. 그러나 화학 및 자연물질이 인체 및 생체내에서 가질 수 있는 유해한 독성작용에 대한 연구는 현재 인류가 만들어 사용 중인 화학물질 및 약물 수에 비해서는 매우 더디게 진행되고 있으며, 연구되어지는 정도보다 많은 새로운 물질들이 새로 합성되어 만들어지고 산업에 이용되어 인간이 접촉하며, 인체에 흡수되고 있다. 또한 이러한 물질들에 대한 대규모적인 생체에 대한 연구는 천문학적인 수의 연구자들과, 연구비용을 필요로 하며, 기존의 독성연구방법을 통한 연구는 많은 제약을 가지고 있다. 이러한 시점에 한번의 실험으로 많은 유전자의 변이를 확인할 수 있는 microarray는 기존 독성학 연구에서의 많은 제약점을 극복할 수 있는 한

대안으로 여겨지고 있다.

1990년 말부터 미국 등을 포함한 많은 선진연구기관에서 microarray를 이용하여 독성연구를 시작하였으며, 2000년초부터 미국, 일본 등에서는 microarray를 이용하여 독성을 확인하는 방법의 중요성을 인식하여 이에 대한 많은 투자가 이루어지고 있다. 2004년 현재 미국의 FDA에서는 1,000 여건의 microarray의 연구결과를 확보하고 있는 것으로 알려져 있으며, 이러한 연구는 2006년까지 계속해서 진행할 예정인 것으로 알려져 있다. 또다른 예로 일본에서는 10 여개의 제약회사들이 컨소시움을 형성하여 microarray를 이용한 화학물질에 대한 독성실험결과를 축적하고 있다. 이와 별도로 미국 및 선진국의 거대 제약회사들에서도 독자적인 독성확인을 위한 microarray 실험결과를 확보하기 위해 많은 실험들을 진행하고 있으며, 이러한 연구수행으로 이미 많은 결과들이 학회에서 발표되고 있으며, 이러한 연구에서 나온 결과를 이용하여 새로운 물질 및 신약후보물질에 대한 독성을 microarray 결과와 비교 분석하여 주는 서비스를 시행하는 회사가 등장하여 서비스 중에 있다. 또한 미국의 FDA에서는 새로운 신약 승인과정에서의 제출하여야 하는 자료로 microarray 실험결과를 첨부하려는 움직임이 가지고 있으며, 이를 위해 제도적 장치를 마련 중인 것으로 알려져 있다. 이러한 전세계적인 움직임 속에 국내에서 확보하고 있는 독성관련 microarray 결과는 매우 미비한 실정이며, 아직까지 외국에 비해 microarray를 이용한 독성연구의 투자는 매우 저조한 실정이다. 국내에서의 독성물질에 대한 microarray 실험결과 확보는 매우 중요하며, 앞으로 발생되어질 독성

검색 시장에서의 비중은 매우 높을 것으로 여겨진다.

II. 독성학의 의미

우리 주변에는 천연물질이외에 의약품, 식품첨가물, 농약, 화학공업 약품, 환경오염물질 등 많은 수의 합성화학물질이 존재하고 있다. 이 화학물질들은 생체에 흡수되지 않는 한 특별히 문제가 되지 않는다. 그러나 의약품과 같이 질병치료 목적으로 생체에 투여되는 경우, 그 약리효과의 연장선상에서 이상약물 반응뿐만 아니라, 작용기전이 불명확한 유해작용으로 각종 생체기능장애를 일으키기도 한다. 한편 자연계의 동물이나 식물유래 물질에도 매우 강력한 독성물질이 존재한다. 예를 들면 복어의 tetrodotoxin 등은 강력한 독성을 갖는 대표적인 자연독성물질이다.

독성학은 이러한 화학물질의 독성 유무나 그 강도를 실험적으로 계획하고, 이것으로 사람의 건강에 대한 화학물질의 위험성을 예측하는 연구분야이다. 화학물질은 환경생물에 대하여 해를 끼칠 가능성이 있으며, 실험적으로 그 가능성을 예측하는 분야도 포함된다. 즉 독성학은 화학물질의 건강효과와 환경효과를 예측하는 것을 연구 대상으로 하며, 건강효과와 중요성은 독성학의 주요한 분야이다. 이러한 독성학을 대표하는 말로 Paracelsus의 “There is none which is not a poison. The right dose differentiates a poison and a remedy”(모든 물질은 독이고, 독이 아닌 물질은 없으며, 용량으로 독과 약을 구별한다.) 이 있다.

화학물질의 독성은 그 물리화학적 성상(고체, 액체, 기체) 등이나 화학적 형태(금속원소, 무기 혹은 유기금속) 등에 따라 독성발현양식이나 표적장기가 다르다. 최근 산업활동의 급속한 발전에 따른 화학물질과 관련한 일련의 공해사고나 사건의 발생이 빈발하여 화학물질의 독성에 대한 관심이 높아지고 있다. 게다가 의도적으로 생체에 섭취하는 의약품에 있어서도, thalidomide에 의한 기형발생, chloroquine에 의한 망막증, quinoform에 의한 SMON(sub-acute myelopticonuropathy)의 발병 등 중독 또는 심한 독

작용을 야기한 사례들이 있다. 이러한 흐름 속에서 화학물질의 안전성평가를 위한 각종 독성시험법의 개발이 진행되어 오늘에까지 이르렀다. 그렇지만 의약품으로 인정받기 위하여 인체에 나타나는 부작용이나 다양한 유해작용의 예측 혹은 그 기전을 규명했음에도 불구하고 극복되지 않는 것도 분명히 존재한다. 이러한 결과 새로운 독성 분석방법이 독성학에서 요구되고 있다(이영순, 2003. toxicology).

III. 독성유전체(Toxicogenomics)의 의미

독성학의 궁극적인 목적은 어떤 화학물질이 조직 및 생체내에서의 가지는 독성을 확인하는 것이다. 이러한 목적에 반해 화학물질은 세포수준에서 매우 다양한 기작을 나타내고 있다. 이러한 화학물질의 세포에서의 다양한 기작에 대한 연구의 필요성은 최근 독성관련 시장에서 점점 증가되고 있다. 이러한 요인으로 한번의 실험으로 수 많은 유전자들의 발현변이를 관찰할 수 있는 functional genomics(기능유전체)와 proteomics(단백체학)와 같은 기술 도입의 필요성이 독성학에서도 대두되고 있다. 일반적인 toxicogenomics라 함은 functional technology: genomics와 proteomics의 기술을 이용하여 조직에서의 pathophysiological 변화와 관련 있는 분자생물학 수준에서의 유전자발현양상을 통한 독성연구를 의미한다. 이러한 분자생물학수준에서의 독성연구를 통하여 독성에 대한 보다 정확한 연구와 빠른 예측이 가능할 것으로 여겨지고 있으며, 이를 목적으로 하여 현재 많은 연구기관에서 유전자발현양상을 통한 연구를 진행하고 있다.

세포에서 독성물질의 영향은 유전자발현변이로 시작되며, 그 영향은 수용체들의 유전자발현으로 시작되어 세포내에서의 유전자들의 대사과정(pathway)으로 진행된다. 이러한 유전자발현의 과정은 많은 유전자들의 발현은 한꺼번에 확인할 수 있는 cDNA 혹은 oligonucleotide-Microarray를 통하여 매우 유용하게 연구될 수가 있다. 또한 proteomics 연구를 위한 기술들의 적용 또한 매우 활발하나 현재의 많은 독성유전체 연구

기관들은 cDNA 혹은 oligonucleotide microarray를 통한 유전자들의 발현변이양상을 이용하여 기존의 병리학 적결과와 비교하는 과정을 통해 독성을 연구하고 있다.

IV. 독성유전체(Toxicogenomics)의 필요성

현재 인류가 사용하고 있는 화학물질들은 대략 70,000여 화학물질로 알려져 있으며, 세계적으로 1990년 초부터 11 년동안 약 30,000 개의 약물이 만들어진 것으로 알려져 있다. 30,000개 중 1,500 여개 정도가 인간에게 매우 해로운 물질로 알려져 있다. 현재 개발되고 있는 물질 및 이미 개발된 많은 화학물질들에 대한 위험성 즉 인간에 대한 독성연구는 화학물질과 인간과의 관계는 매우 밀접하기 때문에 매우 중요하며, 선진화된 사회일수록 인간의 삶에서의 화학물질과의 접촉이 활발하기 때문에 환경물질에 대한 독성연구는 매우 활발하게 진행되고 있다. 한 예로 미국에서 1996년부터 진행된 National Toxicology Program (NTP)에서는 한 화학물질을 연구하기 위하여 약 2-4 백만달러의 연구비를 투자하고 있으며 2001년도까지 505 가지 약물에 대한 long term과 66 가지의 약물에 대한 short term 연구를 진행하였다. 이러한 과정을 통한 연구는 천문학적 비용 및 시간이 소모되어진다. 반면 이러한 천문학적 비용을 연구비로 소진한다고 하더라도 과학 및 산업의 발전으로 만들어지는 새로운 화학물질 수를 고려할 때 저렴하며, 빠른 시간내에 적용할 수 있는 새로운 기술들과 독성연구의 접목이 절실하였다. 이에 1995년 경 한번의 실험으로 많은 유전자들의 발현변이를 한꺼번에 확인할 수 있는 DNA chip 기술이 개발되어 독성연구에서의 적용이 1990년대 말부터 시도되었으며, 2000년초 기존 독성 연구방법과 DNA chip을 이용한 독성실험의 비교분석을 통해 확보된 결과들을 바탕으로 새로운 화학물질에 대한 독성확인 및 예측을 위한 많은 연구들이 진행되고 있다.

2000년 9월 미국 NIEH(National Institute of Environmental Health Science)에서는 Toxicogenomics

연구를 위하여 NCT(National Center for Toxicogenomics)를 설립하여 현재까지 1천여 독성관련 microarray를 확보하고 있으며, 2005년까지 계속해서 진행할 예정으로 추가적인 실험을 진행하고 있다. 또한 2000년 초반부터 일본 후생성(NIHS)은 Reverse Toxicology로 명명하여 독성관련 DNA microarray DB화를 준비하여 현재까지 진행하고 있다. 이러한 국가적인 거대 프로젝트와 병행하여 많은 연구기관에서 toxicogenomics에 대한 연구결과들을 발표하고 있다. 2003년 4월 유럽에서 toxicology에 대한 대규모의 투자가 결정되었으며, 그 중에서도 toxicogenomics에 많은 초점이 맞춰져 있는 것으로 알려져 있다.

2004년 현재 미국의 Phase I tox사는 자체 toxicogenomics의 데이터를 바탕으로 서비스를 통해 독성검색사업을 진행하고 있으며, 외국 거대 제약회사들은 자체적인 toxicogenomics의 데이터를 확보하기 위해 수많은 연구를 진행하고 있다. 이러한 움직임은 toxicogenomics 연구를 통해 얻어진 결과를 바탕으로 저비용으로 빠르게 신약후보물질들에 대한 검증과정을 통해 전세계적으로 49 억달러에 다다른 신약개발사업에서의 우위를 차지하려고 하는 목적 때문이다. 이러한 세계적으로 일어나고 있는 거대한 toxicogenomics에 대한 투자에도 불구하고 국내에서는 이러한 연구들은 소수 연구기관에서 소규모적으로 연구되어지고 있다. 이에 국내에서도 toxicogenomics를 통한 데이터를 구축하기 위한 노력은 필수적이라고 할 수 있다.

V. Microarray의 응용

1995년 경 개발되어진 microarray(DNA chip)기술은 현재의 분자생물학연구에 많은 영향을 끼쳤으며, 염기서열의 분석법의 발달과 더불어 유전자수준에서의 생물학연구에 큰 영향을 주고 있다. 초기의 microarray 기술은 cDNA chip과 oligonucleotide chip으로 크게 나뉘어 이용되었으나, 최근에는 oligonucleotide chip의 제작의 간편함과 확장성의 이점으로 인해 oligonucleotide chip의 사용이 늘어나고 있다.

Microarray의 적용은 크게 유전자의 발현정보에 대한 연구와 유전자의 이상에 대한 연구로 나뉘어지고 있다. 본 논문에서는 독성유전체와 관련이 있는 유전자의 발현정보에 의한 microarray의 적용에 대하여 정리하였다. 첫째로 인간을 포함한 많은 동식물의 유전자들이 밝혀짐에 따라서 현재까지 알려져 있지 않은 많은 유전자 후보 염기서열들이 밝혀지고 있다. 그러나 이러한 염기서열만으로는 bioinformatics의 도움을 받는다고 하여도 구체적인 기능을 확인할 수는 없다. 이렇게 염기서열만 밝혀져 있는 많은 유전자들의 기능을 밝히는 연구에 큰 기여를 하고 있는 것이 microarray이다. 특정 조건하에서의 유전자의 발현을 관찰함으로써 유전자들의 상호관계와 기능을 유추할 수 있기 때문이다. 둘째로 새로운 신약개발에서의 신약의 목표후보를 찾는 것에 이용되고 있다. 신약개발은 생물학, 화학, 약학 등을 포함한 매우 복잡하며 포괄적인 과정이다. microarray 기술은 이러한 복잡한 기존신약개발과정의 시간 및 비용을 줄일 수 있게 신약개발에 이용되고 있다(Fig 1.). 셋째로 최근 진행되고 있는 신약개발에서의 가장 문제가 되고 있으며 각종 산업에 이용되고 있는 화학물질이 가지는 독성을 확인하기 위한 microarray가 이용되고 있다(Fig 1.). 아직까지는 활발한 적용은 없으나, 가까운

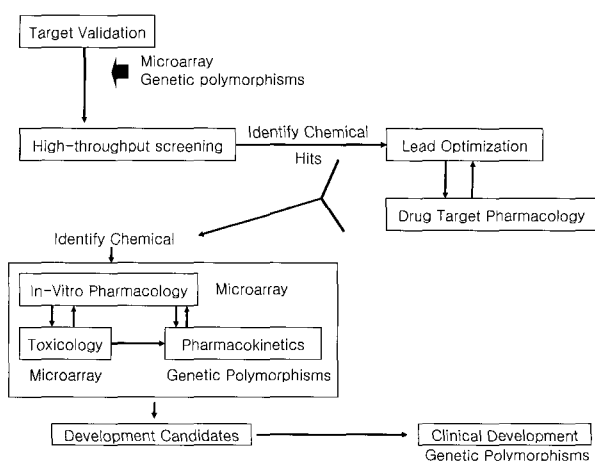


Fig 1. Schematic outline of the traditional drug discovery process, and the aspects of which newer genomic approaches are currently being applied.

시기에 신약 및 각종 화학물질에 대한 독성데이터에 microarray 결과를 첨부하려는 많은 움직임이 진행되고 있다. 한 예로 미국의 FDA에서는 신약허가 시 제출하고자 하는 독성검사 항목에 microarray 결과를 첨부하기 위해 준비중인 것으로 알려져 있다.

VI. Toxicogenomics에서의 microarray를 이용한 연구

앞에서도 언급하였듯이 많은 선진연구기관에서 이미 toxicogenomics를 통한 독성관련 데이터를 확보하고 있으나, 현재까지 toxicogenomics의 실험방법에 대한 구체화된 표준화가 마련되어져 있지 않다. 이러한 이유로 많은 연구기관에서 각자의 독성 및 microarray 실험경험을 바탕으로 실험을 진행하고 있다. In vitro 모델에서 microarray를 이용한 toxicogenomics 실험 방법에 대한 전반적인 내용은 아래 그림과 같이 진행되어진다(Emile F. Nuwaysir 1999)(Fig. 2)

cDNA microarray를 이용하여 독성물질에 관련된

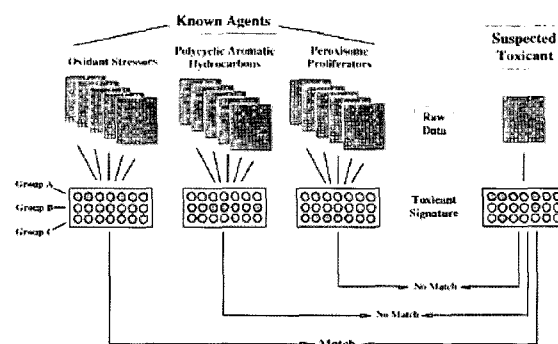


Fig 2. Schematic representation of the method for identification of a toxicant's mechanism of action.

In this method, gene-expression data derived from exposure of model systems to known toxicants are analyzed, and a set of changes characteristic to that type of toxicant(termed the toxicant signature) is identified. As depicted, oxidant stressors produce consistent changes in group A genes(indicated by red and green circles), but not group B or C genes(indicated by gray circles). The set of gene-expression changes elicited by the suspected toxicant is then compared with these characteristic patterns, and a putative mechanism of action is assigned to the unknown agent.

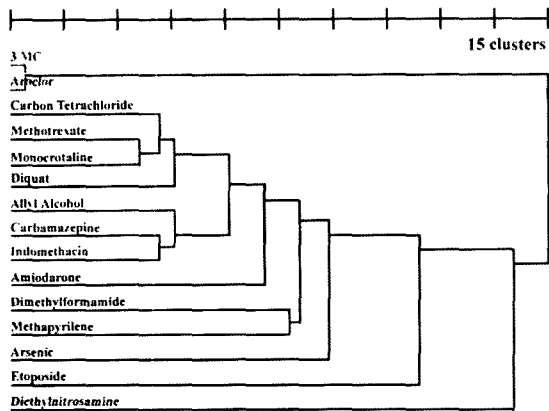


Fig 3. Dendrogram showing the clustering of the hepatotoxins based on gene regulation. The clustering was hierarchical using correlation as the distance. (Waring J.F. 2001)

유전자발현양상이 전통적인 설치류를 이용하는 화학 물질의 안전성과 인간에 대한 신약의 안전성을 생물학적으로 분석하는 방법을 대처할 수 있는 가능성을 실험적으로 확인하게 되었다. 이러한 실험을 통한 결과를 바탕으로 독성을 가지는 것으로 알려져 있는 유사약물들이 cell line에 유사한 유전자발현양상을 보임을 확인하는 실험들이 진행되었다.(Fig. 3)

또한 동물을 이용한 약물실험에서도 cell line에서 얻었던 결과와 유사하게 유사한 독성물질들이 유전자발현에 끼치는 영향이 유사함이 확인하였으며, 유사한 독성을 가지는 물질들 사이에도 독성이 유사한 물질들 사이라고 하더라도 물질들이 대사과정에서 보이는 차이로 인한 유전자발현양상의 차이를 발견하게 된다는 것을 알게 되었다(Hamadeh H.K 2002; Jung et al., 2004)(Fig. 4, 5). 또한 동물실험에서 처리군내 유전자발현양상이 유사함과 동시에 유전자발현양상에서의 차이를 가지며, 투여조건에 따라서 유전자발현양상에 차이가 있음이 알려져 있다. 또한 clustering방법에 따른 결과의 차이가 조금씩 있음이 결과분석을 통해 알려져 있다.

이러한 약물에 따른 유전자의 발현양상으로 약물에 따른 결과를 분석하기 위한 clustering할 때 전체적인 유전자의 발현양상을 이용한 분석보다 약물에

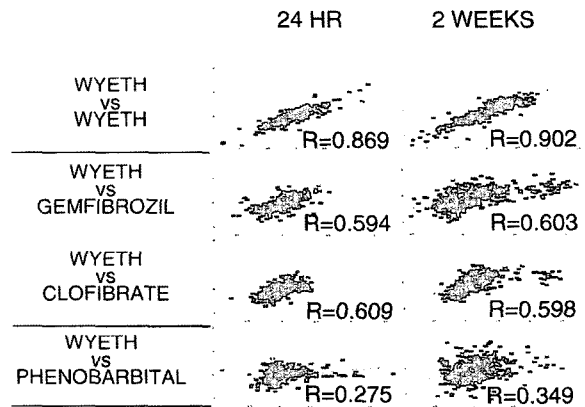


Fig 4. Correlation of compounds treated animals.

The ratios of exposed to control animals corresponding to transcript levels of genes whose expression was significantly altered in any toxicant-exposed animal at the 24-h time point and 2-week. Comparison of Wyeth 14,643 with either clofibrate- or gemfibrozil-treated animals yielded appreciable correlation, which was in agreement with the fact that both of those compounds belonged to the same peroxisome proliferator class of toxicant.(Hamadeh H.K 2002)

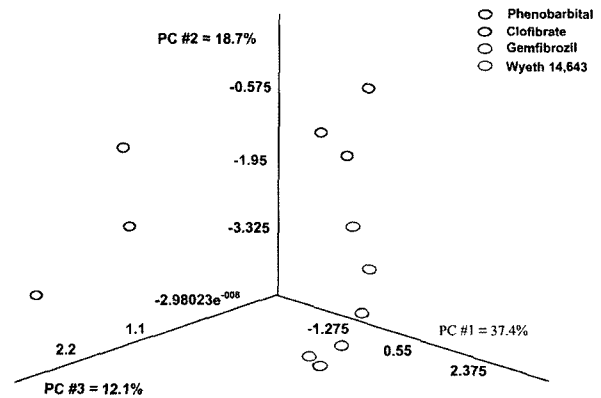


Fig 5. Principal components analysis(PCA) of the data for genes that were altered in a statistically significant manner with any of the treatments used.(Hamadeh H.K 2002)

대한 영향을 확인할 수 있는 유전자들, 두배 이상의 발현변이를 보이는 유전자들을 이용하여 분석하는 방법이 나은 결과를 보이는 것으로 알려져 있다.(Fig. 6).

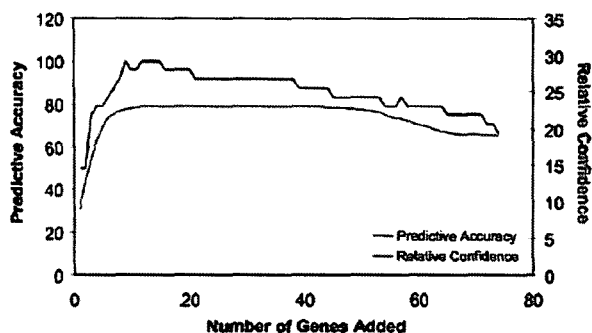


Fig 6. Estimated predictive accuracy and relative confidence of the classification model with the addition of selected transcripts. The order of transcripts added to the model and the predictive accuracy were performed using a forward selection scheme and leave-one-out cross validation, respectively.(Thomas R.S 2001)

VII. Microarray를 이용한 Toxicogenomics 연구의 필요성

유전자의 정보를 대량으로 분석할 수 있는 기술은 인간의 건강과 관련된 많은 분야에 큰 영향을 끼치고 있으며, 특히 신약개발에서 많은 영향을 주었다. 신약개발과정에서의 microarray 및 2-D gel과 mass spectrometry 와 같은 기술 적용은 비용적인 면과 시간적인 면을 기존의 방법에 비해 획기적으로 줄일 수 있기 때문에 많은 제약회사에서 이와 같은 대량분석 기술들을 신약개발에 접목하고 있으며, 준비 중에 있다. 다양한 신약개발기술의 개발로 많은 신약후보물질들이 경쟁적으로 만들어지면서 신약에 대한 임상 실험의 수가 큰 폭으로 증가하고 있으나 신약으로 허가를 받기까지 많은 어려움이 존재한다. 그 중 가장 큰 어려움으로 작용하는 것이 신약후보물질이 가질 수 있는 인체에 대한 독성이며, 신약개발과정에서 실패하는 가장 큰 요인이기도 하다. 이러한 실패의 위험성을 줄이기 위하여 신약개발초기에 독성을 빠르게 확인할 수 있는 방법의 필요성이 대두되고 있다.

2003년 국립독성연구소는 미국의 국립환경보건연구소(NIEHS)와 독성물질국가관리에서 협력하기로 양해각서를 교환하였으며, 이를 계기로 한국에서는 독성유전체학을 연구하고 있는 미국의 NTP측에 지

지를 약속하였다. 이는 가까운 시기에 독성연구에서의 독성유전체학을 접목하려는 미국의 움직임과 한국이 함께할 것으로 여겨진다. 이러한 움직임은 국내에서 신약개발경쟁에 끼어들고 있는 제약회사들에게 시사하는 바가 크다. 미국내에서 가까운 시기에 시작될 신약개발 시 첨부하여야 할 자료에 독성유전체의 실험결과를 첨부하려고 하는 움직임을 고려해 보면 국내에서의 신약개발 시 독성유전체 실험은 필수적인 내용으로 결정될 가능성이 높기 때문이다. 이러한 움직임은 이미 일본과 유럽에서도 진행되고 있기에 독성확인 시 독성유전체 실험은 이제 필수적이라고 여겨지고 있다. 그러므로 이러한 움직임에 발맞추어 우리나라 신약 바이오산업의 육성을 위하여 microarray를 이용한 toxicogenomic 연구는 꼭 필요한 당면과제이다.

VIII. 참고문헌

1. 이영순 2003 toxicology pp.1-12
2. Raymond J.M., Niesink, John de Vires, Manfred A. Hollinger(1996) Toxicology: Principles and Applications. CRC Press. pp.3-8
3. Marilyn J. Aardema and James T. MacGregor (2002) Toxicology and genetic toxicology in the new era of "toxicogenomics":impact of omics" technologies. *Mutation Research* 499:13-25.
4. Goldsworthy T.L., Reci L., Brown K., Donehower L.A., Mirsalis J.C., Tennant R.W., Purchase F.H. (1994) Transgenic animals in toxicology, *Fund. Appl. Toxicol.* 22:8-19
5. Sharan S.K., Bradley A.(1995) Role of transgenic mice in identification and characterization of tumor suppressor genes, *Cancer Surv.* 25:143-159.
6. Freeman T.(2000) High throughput gene expression screening: its emerging role in drug discovery. *Med Res Rev.* 20(3):197-202.
7. Nuwaysir E.F., Bittner M., Trent J., Barrett J.C.,

- Afshari C.A.(1999) Microarrays and toxicology: the advent of toxicogenomics. *Mol Carcinog.* **24**(3): 153-9.
8. Afshari C.A., Nuwaysir E.F., Barrett J.C.(1999). Application of complementary DNA microarray technology to carcinogen identification, toxicology, and drug safety evaluation. *Cancer Res.* **59**(19): 4759-60.
 9. Farr S., Dunn R.T.(1999) Concise review: gene expression applied to toxicology. *Toxicol Sci.* **50**(1):1-9.
 10. Pennie W.D., Tugwood J.D., Oliver G.J. Kimber (2000) The principles and practice of toxigenomics: applications and opportunities. *Toxicol Sci.* **54**(2): 277-83.
 11. Pennie W.D., Woodyatt N.J., Aldridge T.C., Orphanides G.(2001) Application of genomics to the definition of the molecular basis for toxicity. *Toxicol Lett.* **120**(1-3):353-8.
 12. Roberts R.A., James N.H., Cosulich S., Hasmall S.C., Orphanides G.(2001) Role of cytokines in non-genotoxic hepatocarcinogenesis: cause or effect? *Toxicol Lett.* **31**:120(1-3):301-6.
 13. Gant T.W.(2002) Classifying toxicity and pathology by gene- expression profile-taking a lead from studies in neoplasia.*Trends Pharmacol Sci.* **23**(8): 388-93.
 14. Waring J.F., Gum R., Morfitt D., Jolly R.A., Ciurlionis R., Heindel M., Gallenberg L., Buratto B., Ulrich R.G.(2002) Identifying toxic mechanisms using DNA microarrays: evidence that an experimental inhibitor of cell adhesion molecule expression signals through the aryl hydrocarbon nuclear receptor. *Toxicology.* **27**:181-182:537-50.
 15. Jin-Wook Jung, Joon-Suk Park, Jae-Woong Hwang, Kyung-Sun Kang, Yong-Soon Lee, Bog-Soo Song, Gyoung-Jae Lee, Chan-Dong Yeo, Jong-Soo Kang, Wan-Seon Lee, Ki-Seon Jeon, Chan-Hwi Um, Yang-Suk Kim, Moon-Ju Oh, Jong-Pil Youn, Peng Li, Jung-Eun Park and Seung Yong Hwang.(2004) Gene Expression Analysis of Peroxisome Proliferators- and Phenytoin-Induced Hepatotoxicity Using cDNA Microarray. *J. Vet. Med. Sci.* **66**:1329-1333.