

*Bacillus subtilis* 발효두유의 AGS 인체 위암세포 증식억제 효과  
- 연구노트 -

서혜리<sup>1</sup> · 김지영<sup>1</sup> · 배근호<sup>2</sup> · 박건영<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>부산대학교 식품영양학과  
<sup>2</sup>(주)천호식품

Antiproliferative Effect of *Bacillus subtilis* Fermented Soy Milk in AGS Human Gastric Adenocarcinoma Cells

Hae-Ree Seo<sup>1</sup>, Ji-Young Kim<sup>1</sup>, Geun-Ho Bae<sup>2</sup>, and Kun-Young Park<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Dept. of Food Science and Nutrition, Pusan National University, Busan 609-735, Korea

<sup>2</sup>Chunho Food Company, Busan 617-814, Korea

Abstract

Antiproliferative effects of soy milk fermented with *Bacillus subtilis* from chungkukjang was studied in AGS human gastric adenocarcinoma cells. The fermented soy milk by *B. subtilis* (*B. subtilis*-F-SM) exhibited 82% growth inhibitory effect at 2 mg/mL concentration, while non-fermented soy milk (Non-F-SM) showed 68%. *B. subtilis*-F-SM treated AGS cells induced more apoptotic bodies than the Non-F-SM treated cells. In mRNA expressions, *B. subtilis*-F-SM showed decreased expression of anti-apoptotic bcl-2 and increased expression of pro-apoptotic bax. The expressions of tumor suppressor genes of p53 and p21 were also increased. These results suggest that fermented soy milk by *B. subtilis* exhibited higher antiproliferative activities compared with non-fermented soy milk.

**Key words:** soy milk, *Bacillus subtilis*, anticancer

서 론

두유는 콩에서 콩물을 추출하여 부드럽게 마실 수 있도록 가공한 음료로 영양학적으로 우수하며 우유와 함께 사람들에게 널리 이용되어 왔다. 두유의 주원료인 대두에는 양질의 단백질과 다양한 생리활성 물질들이 많이 함유되어 있으며, 특히 isoflavone은 genistein, daidzein, glycitein 및 이들의 배당체와 여러 유도체들로 구성되며, 여성호르몬인 estrogen과 유사한 구조와 활성을 가진다(1). Isoflavone은 심혈관계 질환 및 전립선암과 유방암을 예방하며, 폐경기 여성의 뼈 손실을 감소시킬 뿐만 아니라 폐경기 증후군을 완화해주는 역할 등을 한다(2). 근래에는 두유를 이용한 다양한 연구와 식품 개발이 이루어지고 있으며, 발효두유에 관한 선행연구로는 두유에 *Lactobacillus acidophilus*와 *Lab. bulgaricus*를 각각 접종한 것(3)과 유산균과 효모 혼합 균주를 접종한 것(4)이 있다. 또한 우유와 두유를 섞어 유산균을 접종한 것(5) 등에 대한 연구가 이루어져 있다. 하지만 그동안 *Bacillus* 균주를 이용한 발효두유에 관한 연구는 거의 없었다.

청국장은 우리나라의 전통 콩 발효식품으로 삶은 콩을 빻짚으로 써서 2~3일 정도 발효시킨 것이다. 건조한 빻짚이나

콩의 종피에 많이 서식하고 있는 *Bacillus*속 세균들이 청국장의 발효에 관여하면서 독특한 풍미와 점질물을 형성하며 각종 효소와 기능성 물질을 생산하게 된다(6). 또한 콩에서 유래된 생리활성 물질인 isoflavone, saponin, trypsin inhibitor, phytic acid 등은 혈전 용해능(7), 고혈압 예방(8), 항산화능(9), 항돌연변이(10) 및 항암활성(11) 등의 기능을 나타낸다고 알려져 있다.

청국장의 건강기능성이 널리 알려지면서 청국장을 먹는 방법이 다양화되었으며, 최근에는 특히 가루를 내어 우유나 두유에 타서 많이 섭취하고 있다. 이것을 바탕으로 청국장을 간편하게 섭취할 수 있게 하기 위해 청국장에서 분리한 *Bacillus* 균주를 두유에 접종하여 청국장의 기능을 살리면서 발효한 두유를 제조하기로 하였다. 따라서 선행연구에서 청국장의 품질이 우수하다고 인정받은 전북 순창군의 고추장민속마을에서 여섯 종류(K-, M-, Mn-, O-, Os-, H-청국장)의 청국장 제품을 구입하였고, 이들의 관능 및 이화학적 특성 및 항암 기능성을 검토하였다(11,12). 그 중 가장 기능이 우수했던 K-청국장 제품을 선택하여 대표적인 균을 분리하였고, 그 균은 *Bacillus subtilis*로 동정되었다(13).

본 연구에서는 선행연구에서 선택된 K-청국장에서 분리

\*Corresponding author. E-mail: kunypark@pusan.ac.kr  
Phone: 82-51-510-2839, Fax: 82-51-514-3138

한 *B. subtilis*를 접종하여 만든 발효두유로 AGS 인체 위암 세포에 대한 항암 기능성을 알아보았다.

## 재료 및 방법

### 발효유의 제조

실험에 사용된 두유는 (주)동화식품(경남 양산시 산막동)에서 구입한 것으로 국산 콩으로 제조되었고, 첨가물이 들어가지 않은 순대두유이다. 구입한 두유는 autoclave에서 120°C로 15분간 가열처리하여 멸균한 후 식혀서 실험에 사용하였다. 두유에 접종할 *B. subtilis*는 nutrient broth 배지에서 37°C, 24시간 배양하였다. 멸균된 두유에는 균주가 발효에 이용할 glucose를 두유 양의 1%(v/w) 첨가하고, 배양된 균의 수가  $10^7 \sim 10^8$ /g이 되도록 접종한 후 37°C에서 pH 5.5가 될 때까지 발효하였다(14).

### 추출물의 제조

발효가 끝난 두유는 deep freezer(-80°C)에서 24시간 보관 후 동결건조 하였다. 이것을 마쇄하여 시료에 20배(v/v)의 메탄올을 첨가하고 24시간 교반을 3회 반복한 후 여과하였다. 여과물을 회전식 진공농축기(EYELA, Tokyo Rikakikai Co., Japan)로 농축해 메탄올 추출물을 얻고 dimethyl sulf-oxide(DMSO)에 희석하여 실험에 사용하였다.

### 암세포 배양

AGS 인체 위암세포(AGS human gastric adenocarcinoma cell)는 한국세포주은행(서울의대)으로부터 분양받아 배양하면서 실험에 사용하였다. 암세포는 100 units/mL의 penicillin-streptomycin(GIBCO, USA)과 10%의 fetal bovine serum(FBS)이 함유된 RPMI 1640배지를 사용하여 37°C, 5% CO<sub>2</sub> incubator(model 311, Forma, USA)에서 배양하였다. 배양된 각각의 암세포는 일주일에 2~3회 refeeding 하고, 6~7일 만에 PBS로 세척한 후 0.05% trypsin-0.02% EDTA로 부착된 세포를 분리해 원심분리 하였다. 그 후 집적된 암세포에 배지를 넣고 피펫으로 암세포가 끌고루 분산 되도록 잘 혼합하여 75 mL cell culture flask에서 계대 배양하면서 실험에 사용하였다.

### 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide(MTT) assay

배양된 암세포는 96 well plate에  $1 \times 10^4$  cells/well이 되게 180 µL씩 분주하고 시료를 적정 농도로 희석한 후 20 µL 첨가하여 37°C, 5% CO<sub>2</sub> incubator에서 72시간 배양하였다. 여기에 인산생리식염수(PBS)에 5 mg/mL의 농도로 제조한 MTT 용액 20 µL를 첨가하여 동 배양조건에서 4시간 더 배양하였다. 그 후 상등액을 제거하고 DMSO 150 µL를 각 well에 가하여 30분간 교반한 뒤 ELISA reader로 540 nm에서 흡광도를 측정하였다(15).

### 4,6-diamidino-2-phenylindole(DAPI) staining을 통한 apoptosis 의 관찰

발효유 시료의 처리에 의한 암세포의 apoptosis 유발 여부를 확인하기 위해서 핵의 형태변화를 관찰하고자 시료가 처리된 세포들을 PBS로 수세하고 3.7% paraformaldehyde (Sigma, USA)로 상온에서 10분간 고정시킨 후 형광 염색물질인 4,6-diamidino-2-phenylindole(DAPI, Sigma, USA)용액을 이용하여 10분간 염색하였다. 염색된 세포를 다시 PBS로 2회 수세한 후 광학현미경(Olympus BX50, Japan)을 이용하여 핵의 형태 변화를 시료를 처리하지 않은 정상군과 비교하였다(16).

### Reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) 분석

시료를 처리하여 동일한 조건에서 준비된 암세포를 Trizol reagent를 이용해 total RNA를 분리하였다. 분리된 RNA를 정량한 후, oligo dT primer와 AMV reverse transcriptase를 이용하여 2 µg의 RNA에서 ss cDNA를 합성하였다. 이 cDNA를 template로 사용하여 bcl-2, bax, p53, p21 유전자를 polymerase chain reaction(PCR) 방법으로 증폭하였다. 이때 housekeeping 유전자인 glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase(GAPDH) 유전자를 internal control로 사용하였다. 각 PCR 산물들은 1% agarose gel을 이용하여 전기영동하고 ethidium bromide(EtBr, Sigma, USA)를 이용하여 염색한 후 UV 하에서 발현 정도를 확인하였다. PCR에 사용한 primer의 염기서열은 아래와 같다. bax (sense) 5'-ATG-GAC-GGG-TCC-GGG-GAG-3' and (antisense) 5'-TGG-AAG-AAG-ATG-GGC-TGA-3'; bcl-2 (sense) 5'-CAG-CTG-CAC-CTG-ACG-3' and (antisense) 5'-GCT-GGG-TAG-GTG-CAT-3'; p53 (sense) 5'-GCT-CTG-ACT-GTA-CCA-CCA-TCC-3' and (antisense) 5'-CTC-TCG-GAA-CAT-CTC-GAA-GCG-3'; p21 (sense) 5'-CTC-AGA-GGA-GGC-GCC-ATG-3' and (antisense) 5'-GGG-CGG-ATT-AGG-GCT-TCC-3'; GAPDH (sense) 5'-CGG-AGT-CAA-CGG-ATT-TGG-TCG-TAT-3' and (antisense) 5'-AGC-CTT-CTC-CAT-GGT-GGT-GAA-GAC-3'.

### 통계분석

대조군과 각 시료에서 얻은 실험 자료로부터 ANOVA를 구한 후 Duncan's multiple range test를 이용하여 통계분석하였다.

## 결과 및 고찰

### 발효유의 암세포 성장 저해 효과

AGS 인체 위암세포를 이용하여 발효하지 않은 두유(Non-F-SM) 및 발효두유(*B. subtilis*-F-SM) 시료를 처리

**Table 1. Inhibitory effect of methanol extracts from fermented soy milk on the growth of AGS human gastric adenocarcinoma cells in 3-(4,5-dimethylthiazol)-2,5-diphenyl tetrazolium (MTT) assay**

Treatment	OD <sub>540</sub> (Level of sample, mg/mL)	
	1	2
Control	0.514±0.014 <sup>1)a2)</sup>	0.586±0.016 <sup>a</sup>
Non-F-SM	0.348±0.003 <sup>b</sup> (33) <sup>3)</sup>	0.184±0.007 <sup>b</sup> (68)
<i>B. subtilis</i> -F-SM	0.301±0.010 <sup>c</sup> (41)	0.103±0.002 <sup>c</sup> (82)

Non-F-SM: Non-fermented soy milk, *B. subtilis*-F-SM: Fermented soy milk by *B. subtilis*.

<sup>1)</sup>Values are mean±SD.

<sup>2)</sup>Means with the different letters in the same column are significantly different ( $p<0.05$ ) by Duncan's multiple range test.

<sup>3)</sup>The values in parentheses are the inhibition rates.

한 암세포의 성장 저해 효과를 알아보았다(Table 1). 1 mg/mL의 농도에서 Non-F-SM과 *B. subtilis*-F-SM은 각각 33%, 41%의 암세포 성장 저해율을 나타내었고, 2 mg/mL의 농도에서는 각각 68%, 82%의 효과가 나타났다. 따라서 두유는 암세포 성장 저해 효과가 있었으며, 발효했을 때 그 효과가 더욱 증진되었다. Yoon 등(17)은 유산균과 효모 혼합 스타터를 이용하여 제조한 발효유로 인체 후두암세포의 항종양 효과를 측정할 결과, 86.6%의 증식 억제율을 나타내었다고 보고했다. 이러한 결과는 본 연구와 비슷한 경향을 보인다.

#### Apoptosis 유도 효과

암세포 성장 저해 효과 실험 결과를 통하여 발효두유가 발효를 하지 않은 두유보다 효과가 더 높다는 것을 알 수 있었다. 이러한 발효두유의 암세포 성장 저해 효과가 세포사멸의 한 형태인 apoptosis와 연관이 있는지를 알아보기 위해 DAPI 용액으로 세포핵의 형태를 관찰하였다. Apoptosis는 암세포의 성장 억제 기전으로 중요하게 연구되고 있는 분야로, DNA fragmentation, chromatin condensation, cell shrinkage, plasma membrane blebbing과 같은 세포의 형태학적 및 생화학적 변화로 인해 apoptotic body를 생성하는 특성을 갖는다(18,19).

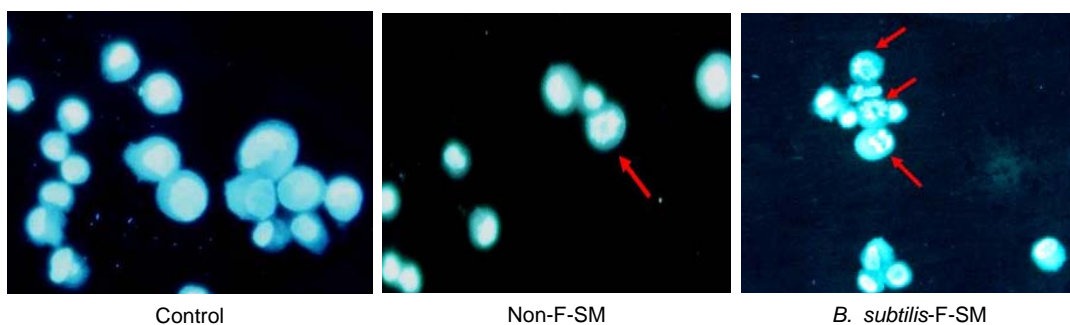
정상 배지에서 자란 AGS 인체 위암 세포(Control)는 핵의 형태가 모두 정상적이었으나, 시료를 처리한 세포에서는

apoptotic body가 나타나는 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 1). 또한 *B. subtilis*-F-SM을 처리한 배지에서 자란 AGS 세포에서는 Non-F-SM을 처리한 세포에서보다 apoptotic body의 생성이 증가된 것을 관찰할 수 있었다. 따라서 두유와 발효두유의 암세포 성장 억제 효과는 apoptosis 유도에 의한 것으로 사료된다.

#### bcl-2, bax, p53 및 p21의 발현에 미치는 발효두유의 영향

발효두유를 처리한 암세포의 apoptosis 유발이 bcl-2 family의 발현 및 종양 억제 유전자인 p53과 p21이 연관이 있는지를 알아보기 위하여 bcl-2와 bax, p53과 p21 유전자의 발현을 조사하였다. Fig. 2(A)에서 나타난 바와 같이 apoptosis 억제와 관련이 있는 bcl-2의 발현은 Non-F-SM과 *B. subtilis*-F-SM을 처리한 암세포에서 시료를 처리하지 않은 Control군에 비하여 감소하였고, *B. subtilis*-F-SM의 감소 정도가 Non-F-SM에서 보다 뚜렷한 것을 볼 수 있었다. 한편 apoptosis 유발과 관련이 있는 bax는 시료를 처리한 암세포에서 Control군에 비하여 그 발현이 증가하였으며, Non-F-SM의 발현은 *B. subtilis*-F-SM의 발현 정도보다 적게 증가하였다. Apoptosis와 관련된 유전자 중에서 가장 널리 알려진 것이 bcl-2 family이다. bcl-2 유전자가 과발현되면 여러 가지 조건에서 apoptosis를 억제하고 세포의 생존율을 증가시킨다. 반면 bax는 bcl-2와 heterodimer를 형성하면서 bcl-2의 기능을 억제하여 apoptosis를 유발한다(20).

종양 억제 유전자인 p53과 p21의 발현에 미치는 영향에서는 Fig. 2(B)에서 보는 것과 같이 시료를 처리한 암세포는 Control 군에 비해 p53과 p21의 발현이 모두 증가되었다. 그리고 *B. subtilis*-F-SM을 처리한 암세포가 Non-F-SM을 처리한 암세포에 비해 이들 유전자의 발현이 더 증가된 것을 볼 수 있었다. p53은 종양 억제 유전자로 cell cycle arrest와 apoptosis에 관여하며 정상세포와 종양세포의 증식을 조절하고 DNA 복구를 유도한다. 또한 apoptosis를 일으켜 손상된 DNA가 복제되지 않도록 하여 손상된 세포의 성장을 G1기에서 정지시켜 S기로 진행하는 것을 억제한다(21). p21은 p53에 의한 세포 성장 조절 과정 중의 중요한 하위 매개체로



**Fig. 1. Appearance of apoptotic body in AGS human gastric adenocarcinoma cells treated with fermented soy milk (2 mg/mL) after 48 hours. Non-F-SM: Non-fermented soy milk, *B. subtilis*-F-SM: Fermented soy milk by *B. subtilis*.**

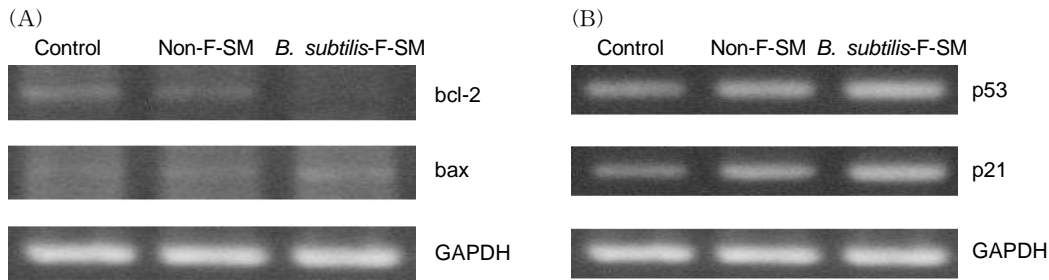


Fig. 2. Inhibition of bcl-2 and induction of bax, p53, and p21 by methanol extracts from fermented soy milk treatment 2 mg/mL in AGS human gastric adenocarcinoma cells. Non-F-SM: Non-fermented soy milk, B. subtilis-F-SM: Fermented soy milk by B. subtilis.

세포 주기의 G1기에서 S기로 변화하는 과정에 작용한다(22).

발효두유 처리에 의한 bcl-2 유전자의 발현 감소와 bax 유전자의 발현 증가는 apoptosis 유발과 관련성이 있는 것으로 보이며, 이것은 발효두유가 이들 유전자의 발현을 조절하여 apoptosis를 일으켜 암세포 증식을 억제하는 것으로 생각된다. 또한 p53, p21 유전자의 발현에도 영향을 끼쳐 암세포의 증식을 억제해 항암효과가 나타나는 것으로 보인다.

El-Gawad 등(23)은 Bifidobacteria 배양액을 이용하여 Ehrlich 복수암 세포에 대한 항종양효과를 측정해보았는데 배양 상등액이 침전물보다 종양 증식 억제 효과가 뛰어났다. 또한 이 Bifidobacteria를 이용하여 만든 두유요구르트와 그냥 두유로 종양 증식 억제 효과를 측정해 본 결과 두유요구르트는 98%의 높은 억제효과를 보인 반면, 그냥 두유는 6%의 효과를 나타내었다. 이 결과는 균이 생성해낸 발효산물이 중요한 역할을 한 것으로 보이며, 본 연구의 결과에서도 발효두유의 암세포 증식 저해 효과가 더 높은 것은 Bacillus가 생성한 발효산물에 의한 것이라고 사료된다. Park 등(24)은 젓갈에서 분리, 동정된 B. subtilis SW-1 배양 상등액으로 인체 폐암세포 A549의 사멸율을 관찰한 결과 농도 의존적으로 세포 생육을 억제한다고 보고하였다. 그리고 chromosomal DNA 단편화 실험에서 이 균주의 배양 상등액을 암세포에 처리했을 때 apoptosis가 일어난다고 보고하였다. 이러한 결과에서 볼 때, B. subtilis의 발효산물도 항암효과를 가지는 것으로 사료되며, 발효두유의 암세포 증식 저해 효과가 크게 나타난 것은 발효에 참여한 균주와 발효산물의 영향이라고 생각된다. 또한 유산균을 사용한 일반요구르트와 Bifidobacteria를 이용한 요구르트의 항종양효과도 측정하였는데, Bifidobacteria 요구르트의 효과가 더 큰 것으로 나타났다. 이 결과를 볼 때 Bifidobacteria의 발효물이 암세포 증식 억제 효과가 높을 것으로 생각되므로 B. subtilis, Bifidobacteria 그리고 유산균 등의 혼합균주를 이용하여 만든 발효유의 연구가 앞으로 더 필요하다고 하겠다.

요 약

Bacillus subtilis로 발효한 두유의 암세포 증식 저해 효과

를 알아보기 위하여 AGS 인체 위암 세포를 이용하여 실험을 수행하였다. 두유와 발효두유 모두 암세포 성장 저해 효과가 나타났으며, 발효두유에서 그 효과가 더욱 증진되었다. 이러한 결과는 apoptosis에 의해 암세포 증식이 저해된 것으로 사료되며 DAPI staining을 통해 뚜렷한 apoptotic body를 관찰할 수 있었다. 발효두유를 처리한 암세포에서 apoptosis를 유발하는 인자인 bcl-2의 발현은 감소하고, 억제하는 인자인 bax의 발현은 발효하지 않은 두유보다 상대적으로 증가하였다. 또한 종양억제 유전자인 p53과 p21의 발현 역시 발효하지 않은 두유보다 발효두유에서 더 증가되었다. 따라서 발효두유의 항암 효과는 이들 유전자의 발현을 조절하여 유도된 apoptosis에 의한 것으로 보이며, 발효두유와 발효하지 않은 두유의 항암효과의 차이는 발효 균주와 발효과정 중 생성된 여러 가지 발효산물들이 암세포 성장 억제에 영향을 끼친 것으로 생각된다.

감사의 글

본 연구는 교육과학기술부와 한국 산업기술재단의 지역 혁신인력양성사업의 지원에 의해 수행한 것으로 이에 감사드립니다.

문 헌

1. Shon DH. 1997. Nutritional and bioactive components of soymilk and cows milk (a review). *Korea Soybean Digest* 14: 66-76.
2. Lori C, Neil CB, Kenneth DRS, Stephen B. 1993. Genistein, daidzein and their β-glycoside conjugates: antitumor isoflavones in soybean foods from American and Asian diets. *J Agric Food Chem* 41: 1961-1967.
3. Lee JE, Lee SY. 2001. Growth characteristics of Bifidobacteria and quality characteristics of soy yogurt prepared with different proteolytic enzymes and starter culture. *Korean J Food Sci Technol* 33: 603-610.
4. Kim CH, Shin YK, Baick SC, Kim SK. 1999. Changes of oligosaccharide and free amino acid in soy yogurt fermented with different mixed culture. *Korean J Food Sci Technol* 31: 739-745.
5. Bae HC, Nam MS. 2005. Fermentation properties of the

- mixed yogurt prepared with bovine milk and soybean milk. *Korean J Food Sci Ani Resour* 25: 483-493.
6. Choe JS, Kim JS, Yoo SM, Park HJ, Kim TY, Chang CM, Shin SY. 1996. Survey on preparation method and consumer response of Chungkukjang. *Korea Soybean Digest* 13: 29-43.
  7. Kim JS. 1996. Current research trends of bioactive function of soybean. *Korea Soybean Digest* 13: 17-24.
  8. Wyvratt MJ, Patchett AA. 1985. Recent developments in the design of an angiotensin converting enzyme inhibitors. *Med Res Rev* 5: 483-489.
  9. Im CM, Kwon SH, Bae MS, Jung KO, Moon SH, Park KY. 2006. Characteristics and increased antimutagenic effect of black soybean (var. seoritae) chungkukjang. *Cancer Prev Res* 11: 218-224.
  10. Sung MK. 1996. The anticarcinogenic properties of soybeans. *Korea Soybean Digest* 13: 19-31.
  11. Ryu KJ, Xin Z, Bak SS, Kim BK, Jeon JT, Park KY. 2008. *In vitro* anticancer effect of chungkukjangs from Folk Villages of Sunchang region in HT-29 human colon cancer cells. *Cancer Prev Res* 13: 62-67.
  12. Seo KC, Ryu KJ, Jeon JT, Park KY, Song YO. 2007. Characteristics of traditional chungkukjang from Sunchang region. International Symposium and Annual Meeting, Muju, Korea. p 189.
  13. Yi NR. 2009. Antidiabetic activity and protective effect on high glucose induced oxidative stress of fermented soybean milk by *Bacillus*. *MS thesis*. Pusan National University, Pusan, Korea.
  14. Lee JE, Lee SY. 2001. Growth characteristics of *Bifidobacteria* and quality characteristics of soy yogurt prepared with different proteolytic enzymes and starter culture. *Korean J Food Sci Technol* 33: 603-610.
  15. Park JG, Kramer BS, Steinber CJ, Collins JM, Minna JD, Gazdat AF. 1987. Chemosensitivity testing of human colorectal carcinoma cell lines using a tetrazolium-based colorimetric assay. *Cancer Res* 47: 5875-5879.
  16. Miller JH. 1974. Experiments in molecular genetics. *Quart Rev Biol* 49: 151.
  17. Yoon WH, Nam BR, Kim JM, Kim CH. 2006. Characteristics of functional fermented milk by mixed starters of *Lactobacillus bulgaricus* and *Kluyveromyces marxianus*. *Korean J Food Sci Ani Resour* 26: 252-256.
  18. Nimmanapalli R, Bhalla K. 2003. Targets in apoptosis signaling: promise of selective anticancer therapy. *Methods Mol Biol* 223: 465-483.
  19. Hetz CA, Torres V, Quest AF. 2005. Beyond apoptosis: nonapoptotic cell death in physiology and disease. *Biochem Cell Biol* 83: 579-588.
  20. de Graaf AO, de Witte T, Jansen JH. 2004. Inhibitor of apoptosis proteins: new therapeutic targets in hematological cancer? *Leukemia* 18: 1751-1759.
  21. Levine AJ, Momand J, Finlay CA. 1991. The p53 tumor suppressor gene. *Nature* 351: 453-456.
  22. Michieli P, Chedid M, Lin D, Pierce JH, Mercer WE, Givol D. 1994. Induction of WAF1/CIP1 by a p53-independent pathway. *Cancer Res* 54: 3391-3395.
  23. El-Gawad IAA, El-Sayed EM, Hafez SA, El-Zeini HM, Saleh FA. 2004. Inhibitory effect of yoghurt and soya yoghurt containing *Bifidobacteria* on the proliferation of Ehrlich ascites tumour cells *in vitro* and *in vivo* in a mouse tumour model. *Br J Nutr* 92: 81-86.
  24. Park JK, Cho YU, Choi YJ, Jeong YK, Gal SW. 2004. Antitumor activity of *Bacillus subtilis* SW-1 isolated from Jeotgal. *J Life Sci* 14: 815-820.

(2009년 3월 26일 접수; 2009년 4월 7일 채택)