

Indomethacin이 4-Nitroquinoline-N-Oxide(4-NQO) 유도 백서 구개암 발암과정에서 prostaglandins에 미치는 영향에 관한 연구

연세대학교 대학원 치의학과
(지도교수 이 의 응)

김 영 수

I. 서 론

1972년 Bonne¹⁾이 tar 도포로써 백서구개암을 유발시킨 이래, 1935년 Oyama²⁾가 가토의 설개양부위에 tar의 주입에 의한 설암발생을 보고하는 등 실험종양에 관한 연구가 계속 되어져 왔다. 4-Nitroquinoline-N-Oxide (4-NQO)에 의한 구개암 발생은 1973년 Wallenius와 Lekholm³⁾이 구개점막에 4-NQO를 도포하여 상피암을 발생시키고 그 실험 표본을 제시한 후 여러학자들에 의해 활발히 연구 되어 왔다.^{20, 23, 42, 43, 46, 47, 57, 60, 73, 75, 76, 77)}

prostaglandin은 1930년 Kurzrok과 Lieb³⁵⁾에 의해 처음 발견되어, Euler¹⁹⁾에 의해 정맥에서의 주된 활성물질임이 밝혀지고 명명되었으며, Bergström 등¹¹⁾이 필수지방산인 arachidonic acid의 대사산물로써 20개의 탄소를 갖는 불포화 지방산임을 밝혀냈다. prostaglandin은 여러 종양조직으로부터 분비되며^{32, 69)}, 종양의 성장과 확산^{27, 37, 48, 62)} 및 골용해^{18, 24)}, 과칼슘혈증^{58, 64)}을 야기하고, 암세포의 침윤 및 전이를 촉진시켜 숙주의 생존기간^{3, 9, 52)}을 단축시킨다.

Williams 등⁷³⁾이 갑상선 수질성암종에서 prostaglandin의 과다분비를 최초로 보고한 이래, 신체여러 부위에서의 과다분비가 보고되었으며^{4, 5, 6, 10, 12, 15, 31, 56)} 특히 Balch 등²⁾, Jung 등³³⁾은 두경부 종양에서의 과다분비를 발표하였다.

이러한 prostaglandin의 분비를 감소시키기 위하여 arachidonic acid의 대사과정을 억제시키는 cyclooxygenase 차단제나, prostaglandin 상사체가 이용되는데²²⁾, 이중 cyclooxygenase 차단제인 비스테로

이드성 항염제는 실험종양에서 발암억제^{7, 8, 38, 39)} 및 화학요법과 방사선 조사요법^{36, 40)}에 효과를 나타낸다.

이러한 비스테로이드성 항염제중 1963년 Shen 등에 의해 합성된 indomethacin은, 초기에는 류마치스성 관절염⁴¹⁾에 효과가 있는 것으로 알려졌으나, Tilden과 Balch 등^{66, 67)}이 흑색종환자에서 저하된 혈액임파구의 mitogen반응을 증진시켜, prostaglandin의 형성을 억제함으로써 면역효과를 나타낸다고 보고하였으며, 많은 학자들이 종양성장의 억제^{1, 12, 34, 49, 50, 53, 54, 78)}, 과칼슘 혈증에 효과를^{51, 65, 68, 69)} 발표하였다.

또한 indomethacin은 phosphodiesterase와 cyclic-AMP dependent protein kinase를 억제함으로써 cyclic-AMP 농도를 변화시키기도 한다.^{34, 72)}

이에 저자는 4-NQO 유도 백서구개암에서 구개부와 구강내의 특성, 즉 설운동과 타액의 이동, 설배부의 해부학적 구조로 설부에도 2차적인 암이 유발될 수 있으리라 추정되어 indomethacin이 발암과정에서 prostaglandin 생성에 미치는 영향과 조직간의 차이를 알아보고자 구개부와 설부조직의 arachidonic acid 대사산물의 상대적 구성비와 상대적 양의 변화를 관찰하여 다소의 지견을 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 실험재료 및 방법

가. 실험재료

생후 6주된 체중 100g내외의 Sprague-Dawley계

용성 백서 128마리를 정상군 16마리, 대조군 16마리, 실험 I, II군 각 48마리씩으로 구분하였다.

발암제로는 4-Nitroquinoline-N-Oxide(동경화성, 日), 회석용매로는 prophylene(동경화성, 日)을 사용하였으며, 면역자극제로는 Indomethacin(Inte-ban, Sumitomo, 日)을 사용하였다.

나. 실험방법

정상군은 실험기간중 고품시판사료(제일제당)와 수도물만을 공급하였으며, 대조군은 prophylene을 주당 3회씩 면봉으로 구개부에 도포하였으며, 실험I군은 prophylene에 녹인 0.5% 4-NQO용액을 주당 3회씩 같은 방법으로 도포하였고, 실험II군은 prophylene에 녹인 0.5% 4-NQO 용액을 주당 3회씩 도포하며, 동시에 $ml당 20\mu g$ 의 indomethacin을 녹인 수도물을 공급하였다.

다. 동물희생 및 조직적출

정상군과 대조군은 실험 7, 13, 19, 25주에 각각당 4마리씩, 실험 I, II군은 실험 7주째 부터 29주째까지 격주로 4마리씩 희생시켜 즉시 구개부와 설부를 적출하여 deep freezer에서 $-70^{\circ}C$ 로 보관하였다.

라. Thin Layer Chromatography (T.L.C)

$-70^{\circ}C$ 에서 보관된 각조직의 무게를 달고 phosphate buffered saline(pH7.4) 용액을 넣어 20% 균동질이 되도록 균질화시켜 단백질을 정량한 후, 단백질 0.1g이 들어있는 용액을 취하여 일정량으로 희석하고 ^{14}C -labelled arachidonic acid(Amersham, 英) $1\mu Ci$ 를 가하여 $37^{\circ}C$ 진탕수조에서 30분간 배양하였다.

Ethanol 5ml를 가하여 반응을 정지시켜, 이반용 용액을 pH3.5로 산성화 시킨후 ethyl ether 15ml로써 arachidonic acid 대사산물을 2번 추출하여 이 추출물을 $50^{\circ}C$ 에서 vacuum rotary evaporator를 사용하여 증발시킨후, 그 잔여 arachidonic acid 대사산물을 일정량의 ether로 녹여내어 N_2 가스에 보관하였다.

0.25mm Silica Gel G가 미리 coating되어 있는 plate (POLYGRAM[®]SIL G/Uv₂₅₄ : Macherey-Nagel : 獨)를 사용하여 prostaglandin에 대한 T.L.C를

시행하였다.

Prostaglandin standards (prostaglandin D₂, prostaglandin E₂, prostaglandin F_{2 α} , 6-keto-prostaglandin F_{1 α} , thromboxane B₂ : Sigma : 英)는 ether에 녹여 ($17mg/ml$), $5\mu l$ 씩 사용하였으며 보관된 시료용액에도 $5\mu l$ 씩 사용하였다.

1. densitometer scan

Thin Layer Chromatography plate는 Ethylacetate : Isooctane : Acetic acid : H₂O=110 : 50 : 20 : 100v/v하에서 전개하였고 standards에 대한 plate는 iodine vapor에 의하여 볼 수 있게하여 나타난 각 standards의 spot을 연필로 표시하였으며, 시료의 경우 Thin Layer Chromatography plate를 Kodak x-ray film과 함께 $-70^{\circ}C$ 에서 72시간 동안 방치하여 autoradiogram을 얻고 자동현상기에 현상하여 densitometer에서 scan하여 arachidonic acid가 prostaglandin으로 변환되는 백분율을 구하였다.

2. beta counter counting

시료를 전개한 plate와 standard plate를 비교하여 standard에 해당되는 부분을 긁어모아 scintillation vial에 옮겨 여기에 Instra-Gel[®](United Technol-ogics, Packard, 英) 용액 10ml와 증류수 1ml를 가해 잘 녹인 후 beta counting counter에서 5분동안 counting하여 정상 조직에 대한 각 실험군 조직에서의 prostaglandins의 상대적 양을 계산하였다.

III. 실험성적

가. densitometer scan성적

1. 정상군, 대조군의 실험기간에 따른 arachidonic acid 대사산물의 상대적 구성비의 변동

정상군의 구개부에서 실험 7주에 PGD₂ 33.5 \pm 2.7%, PGE₂ 18.6 \pm 3.8%, PGF_{2 α} 12.1 \pm 3.2%, 6-keto-PGF_{1 α} 19.5 \pm 3.6%, TXB₂ 16.3 \pm 2.5%이었고, 설부는 각각 32.8 \pm 5.3%, 18.5 \pm 4.2%, 11.5 \pm 3.1%, 20.8 \pm 2.5%, 16.4 \pm 3.2%로 나타났으며 실험기간에 따른 변화는 거의 없었다.(도표 1, 그림 1, 2 참조)

대조군의 구개부에서, 실험 7주에 PGD₂ 31.5 \pm 3.6%, PGE₂ 19.6 \pm 2.9%, PGF_{2 α} 10.8 \pm 2.4%, 6-keto-

도표 1. 정상군의 arachidonic acid 대사산물의 상대적 구성비의 변동

Portion	Week	PGS				
		PGD ₂	PGE ₂	PGF _{2α}	6keto-PGF _{1α}	TXB ₂
Palate	7	33.5±2.7	18.6±3.8	12.1±3.2	19.5±3.6	16.3±2.5
	13	31.5±5.2	18.7±3.5	10.8±2.4	19.6±3.5	18.3±3.2
	19	37.5±2.4	19.1±3.5	10.8±1.5	19.7±2.6	15.9±3.5
	25	32.6±3.1	19.2±2.5	10.6±2.1	20.3±3.1	16.0±3.8
Tongue	7	32.8±5.3	18.5±4.2	11.5±3.1	20.8±2.5	16.4±3.2
	13	31.8±2.9	18.9±2.3	13.2±2.5	20.7±3.5	15.4±3.5
	19	32.6±3.2	19.2±3.1	11.8±2.6	19.9±3.2	16.5±2.3
	25	31.6±2.5	19.2±2.1	12.3±3.1	19.3±2.5	17.6±3.5

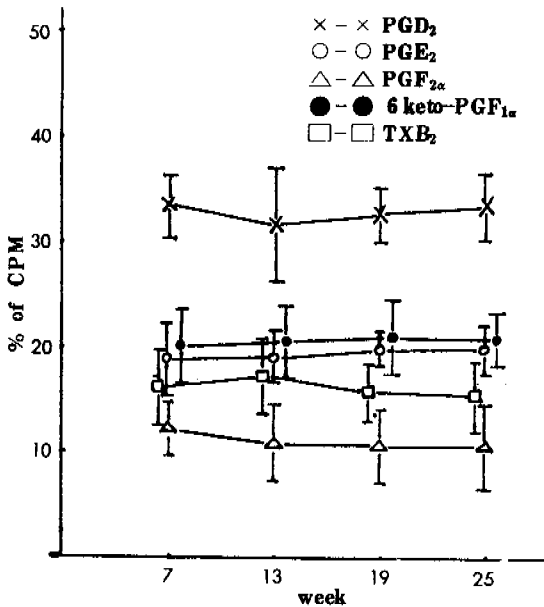


그림 1. 정상군 palate에서 arachidonic acid 대사산물의 상대적 구성비의 변동

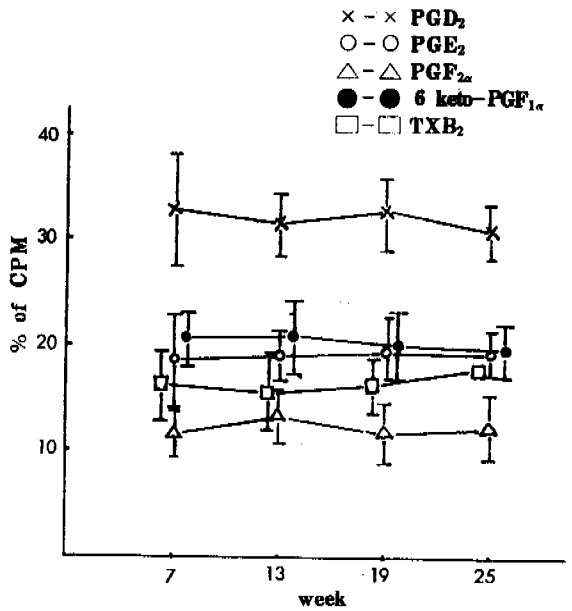


그림 2. 정상군 tongue에서 arachidonic acid 대사산물의 상대적 구성비의 변동

PGF_{1α} 20.5±3.2%, TXB₂ 17.6±3.2%이었고 설부는 각각 32.1±5.3% 18.5±4.2%, 11.5±3.1%, 20.8±2.5%, 16.4±3.2%로 나타났으며, 정상군에서와 같이 실험기간에 따른 변화는 거의 없었다. (도표2, 그림3, 4 참조)

정상군, 대조군 모두에서 구개부와 설부 공히 PGD₂, 6-keto-PGF_{1α}, PGE₂, TXB₂, PGF_{2α}의 순으로 나타났다.

2. 실험 I 군의 실험기간에 따른 arachidonic acid 대사산물의 상대적 구성비의 변동

구개부에서 PGD₂는 7주에 32.5±5.5%에서 29주에 53.5±6.5%로, PGE₂는 20.6±3.3%에서 26.2±3.8%로 증가되었으나, 6-keto-PGF_{1α}는 19.8±4.2%에서 7.3±3.6%로, TXB₂는 16.3±2.3%에서 3.2±3.1%로 현저히 감소되었다. (도표 3, 그림 5 참조)

설부에서도, PGD₂는 7주에 32.5±5.3%에서 29주

도표 2. 대조군의 arachidonic acid 대사산물의 상대적 구성비의 변동

Reg tion	Week	PGS	RGD ₂	PGE ₂	PGF _{2α}	6keto-PGF _{1α}	TXB ₂
Palate	7		31.5 _± 3.6	19.6 _± 2.9	10.8 _± 2.4	20.5 _± 3.2	17.6 _± 3.2
	13		30.8 _± 4.5	19.1 _± 3.5	11.2 _± 2.8	20.9 _± 4.2	18.0 _± 3.5
	19		31.2 _± 3.2	18.1 _± 2.5	11.0 _± 2.3	21.5 _± 2.8	18.2 _± 2.8
	25		30.6 _± 2.5	18.7 _± 3.4	10.5 _± 2.6	21.5 _± 3.5	18.7 _± 2.1
Tongue	7		32.1 _± 5.3	18.5 _± 4.2	11.5 _± 3.1	20.8 _± 2.5	16.4 _± 3.2
	13		32.3 _± 3.5	19.5 _± 2.8	10.9 _± 2.8	21.8 _± 4.3	15.5 _± 3.5
	19		31.8 _± 2.5	20.1 _± 2.6	10.1 _± 2.9	21.5 _± 3.6	16.5 _± 3.8
	25		33.2 _± 2.7	20.6 _± 2.5	10.3 _± 3.1	20.1 _± 3.2	15.8 _± 3.1

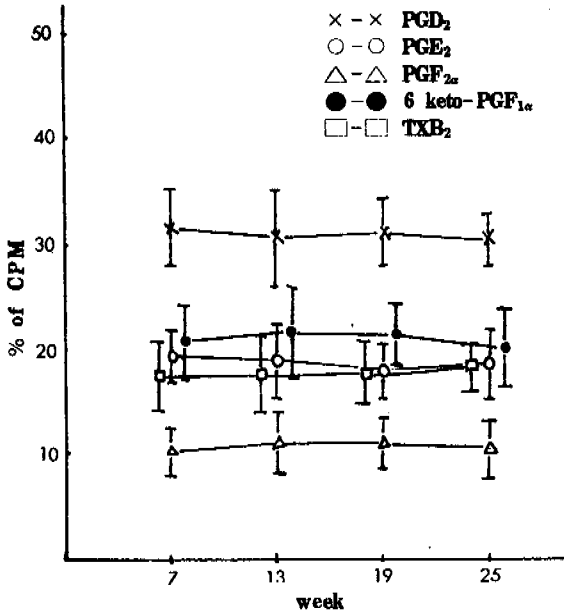


그림 3. 대조군 palate에서 arachidonic acid 대사산물의 상대적 구성비의 변동

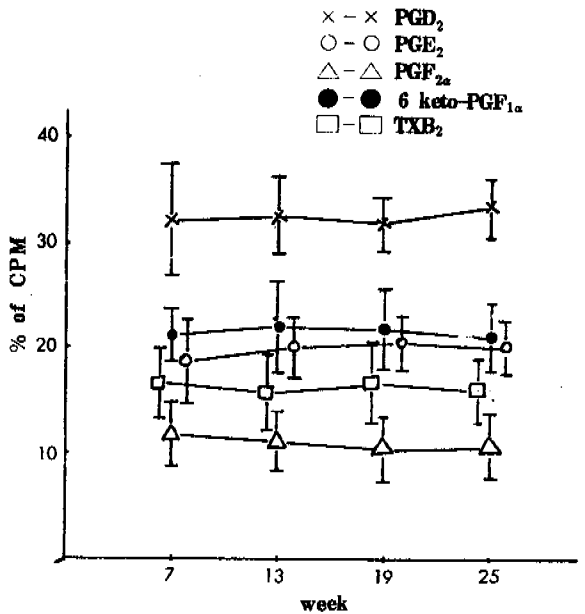


그림 4. 대조군 tongue에서 arachidonic acid 대사산물의 상대적 구성비의 변동

46.0_±3.5%로 PGE₂는 20.1_±4.2%에서 24.3_±3.2%로 증가되었고 6-keto-PGF_{1α}는 19.8_±2.7%에서 8.5_±3.6%로, TXB₂는 17.3_±3.8%에서 10.0_±3.1%로 각각 감소되었다. (도표4, 그림6 참조)

3. 실험II군의 실험기간에 따른 arachidonic acid 대사산물의 상대적 구성비의 변동
구개부에서 PGD₂는 7주에 31.4_±4.8%에서 29주

의 36.1_±2.8%로, 증가되었으나 실험 I 군에 비해 그 증가폭이 훨씬 작았으며, PGE₂는 19.7_±2.5%에서 23.2_±2.5%로 증가되었으나, 6-keto-PGF_{1α}는 20.6_±5.4%에서 14.8_±3.1%로, TXB₂는 17.7_±3.3%에서 14.1_±3.1%로 감소되었다. 그러나 실험 I 군에 비해 그 변화의 폭이 훨씬 작았다.(도표 5, 그림7 참조)
설부에서도, PGD₂는 실험 7주에 31.9_±4.6%에서 29주 37.2_±3.2%로 증가되었고, PGE₂도 19.6_±2.8%

도표 3. 실험 I 군의 palate에서의 arachidonic acid 대사산물의 상대적 구성비의 변동

Portion	PGS					
	Week	PGD ₂	PGE ₂	PGF _{2α}	6keto-PGF _{1α}	TXB ₂
Palate	7	32.5±5.5	20.6±3.3	10.8±1.5	19.8±4.2	16.3±2.3
	9	33.8±3.7	20.2±4.3	13.0±3.4	19.2±3.5	13.8±2.7
	11	36.5±5.9	21.2±3.5	12.2±3.8	18.6±4.2	11.5±3.5
	13	40.8±5.6	21.3±4.2	11.5±2.3	17.2±2.9	9.2±4.8
	15	41.9±5.4	20.8±3.6	13.2±2.7	16.5±3.8	7.6±3.2
	17	42.8±6.5	21.2±4.2	14.0±4.2	16.2±4.2	5.8±4.2
	19	45.6±6.2	21.5±3.2	11.8±2.5	15.6±3.1	5.5±2.8
	21	46.9±3.8	22.8±5.4	9.7±5.3	15.3±3.8	5.3±2.6
	23	48.2±5.3	24.6±3.5	11.2±3.5	11.2±3.5	4.8±2.4
	25	51.5±6.5	25.8±3.2	12.8±2.3	6.3±3.2	3.6±2.1
	27	52.1±7.2	25.3±4.2	11.4±3.4	7.5±4.2	3.7±2.9
	29	53.5±6.5	26.2±3.8	9.8±4.6	7.3±3.6	3.2±3.1

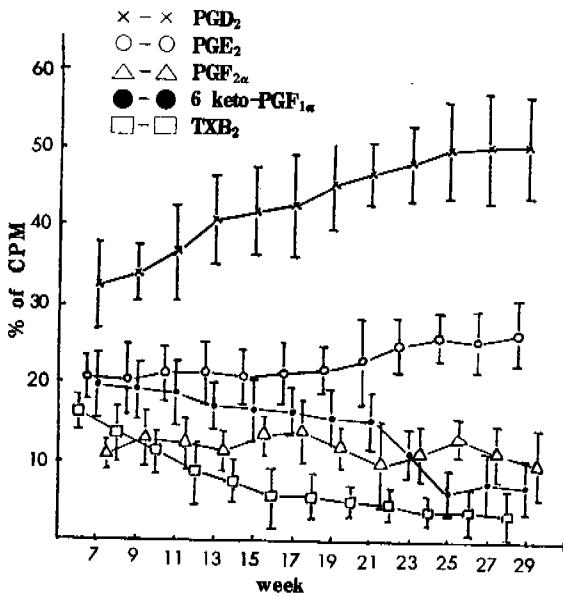


그림 5. 실험 I 군 palate에서 arachidonic acid 대사산물의 상대적 구성비의 변동

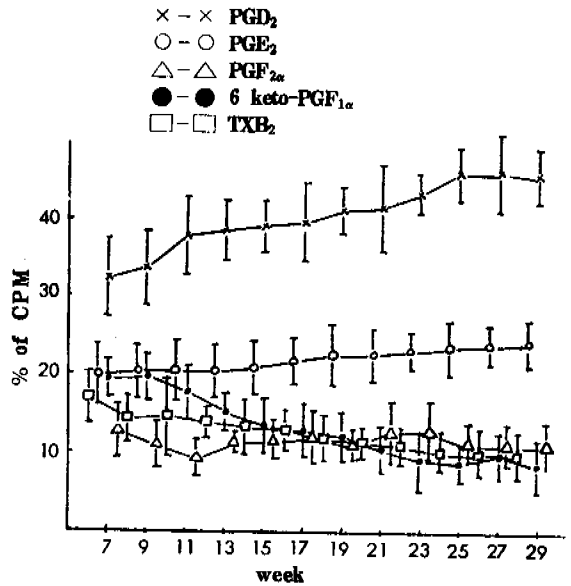


그림 6. 실험 I 군 tongue에서 arachidonic acid 대사산물의 상대적 구성비의 변동

에서 $21.8 \pm 3.5\%$ 로, 각각 증가되었으나, 6-keto-PGF_{1α}는 $21.8 \pm 1.9\%$ 에서 $15.8 \pm 3.2\%$ 로, TXB₂는 $16.0 \pm 3.5\%$ 에서 $14.5 \pm 3.1\%$ 로 감소되었

다. (도표 6, 그림 8 참조)

실험 I 군과 II 군에서 공히 구개부의 변화의 폭이 설부에 비해 훨씬 크게 나타났다.

도표 4. 실험 I 군의 tongue에서의 arachidonic acid 대사산물의 상대적 구성비의 변동

Portion	PGS	PGD ₂	PGE ₂	PGF _{2α}	6Keto-PGF _{1α}	TXB ₂
	Week					
Tongue	7	32.5 _± 5.3	20.1 _± 4.2	10.3 _± 3.6	19.8 _± 2.7	17.3 _± 3.8
	9	33.7 _± 4.8	20.2 _± 3.5	11.4 _± 3.2	20.1 _± 3.2	14.6 _± 3.2
	11	37.6 _± 5.2	21.0 _± 4.2	9.0 _± 3.5	17.6 _± 3.5	14.8 _± 5.3
	13	38.5 _± 4.2	20.3 _± 3.5	11.5 _± 1.8	15.3 _± 2.9	14.4 _± 2.1
	15	39.2 _± 3.8	21.3 _± 3.8	11.9 _± 2.6	13.8 _± 4.3	13.8 _± 3.7
	17	39.8 _± 5.3	22.0 _± 3.0	12.1 _± 3.5	13.0 _± 3.5	13.1 _± 2.8
	19	41.3 _± 2.9	22.8 _± 4.2	11.3 _± 2.3	12.5 _± 3.2	12.1 _± 3.2
	21	41.5 _± 2.8	22.9 _± 3.5	12.8 _± 4.6	10.8 _± 3.1	12.0 _± 2.8
	23	43.2 _± 5.6	23.2 _± 3.8	12.9 _± 4.4	9.2 _± 4.2	11.5 _± 2.3
	25	45.8 _± 3.6	23.6 _± 3.8	11.5 _± 1.8	8.8 _± 2.7	10.3 _± 2.6
	27	45.8 _± 5.2	24.0 _± 2.5	11.2 _± 2.6	8.9 _± 3.2	10.1 _± 2.8
	29	46.0 _± 3.5	24.3 _± 3.2	11.2 _± 3.2	8.5 _± 3.6	10.0 _± 3.1

도표 5. 실험 II 군의 palate에서의 arachidonic acid 대사산물의 상대적 구성비의 변동

Portion	PGS	PGD ₂	PGE ₂	PGF _{2α}	6keto-PGF _{1α}	TXB ₂
	Week					
Palate	7	31.4 _± 4.8	19.7 _± 2.5	10.6 _± 2.1	20.6 _± 5.4	17.7 _± 3.3
	9	31.5 _± 5.2	19.9 _± 3.2	10.9 _± 2.5	19.9 _± 2.5	17.8 _± 4.5
	11	31.9 _± 2.8	20.1 _± 3.5	12.1 _± 3.5	19.0 _± 3.8	16.9 _± 2.5
	13	32.1 _± 3.1	20.5 _± 3.8	10.9 _± 3.5	19.8 _± 3.1	16.7 _± 2.7
	15	32.1 _± 5.3	20.6 _± 3.5	11.9 _± 3.5	18.7 _± 2.5	16.7 _± 2.5
	17	32.7 _± 4.8	21.0 _± 4.2	11.2 _± 3.5	19.0 _± 3.1	16.1 _± 3.7
	19	33.2 _± 2.8	20.9 _± 2.5	11.2 _± 3.2	19.2 _± 3.5	15.5 _± 3.2
	21	34.2 _± 2.6	21.1 _± 3.2	10.9 _± 3.8	18.6 _± 2.6	15.2 _± 2.8
	23	34.3 _± 2.8	22.0 _± 3.8	12.3 _± 4.6	16.4 _± 3.5	15.0 _± 3.1
	25	35.7 _± 3.2	22.8 _± 2.9	11.6 _± 2.5	15.7 _± 3.2	14.2 _± 3.2
	27	35.6 _± 4.2	23.1 _± 3.1	11.5 _± 3.2	15.8 _± 2.5	14.0 _± 2.8
	29	36.1 _± 2.8	23.2 _± 2.5	11.8 _± 2.5	14.8 _± 3.1	14.1 _± 3.1

나. beta-counting counter 성적

실험 전기간에 걸쳐 arachidonic acid 대사산물 각각을 1.0으로 보고 각 실험군의 비율을 구하였다. 실험 I 군에서는, 구개부에서 PGD₂는 7주의 1.03

에서 29주의 1.78로, PGE₂는 1.05에서 2.40으로, PGF_{2α}는 1.00에서 1.23으로 증가되었으나, 6-keto-PGF_{1α}는 0.97에서 0.21로, TXB₂도 0.93에서 0.18로 각각 감소되었다.

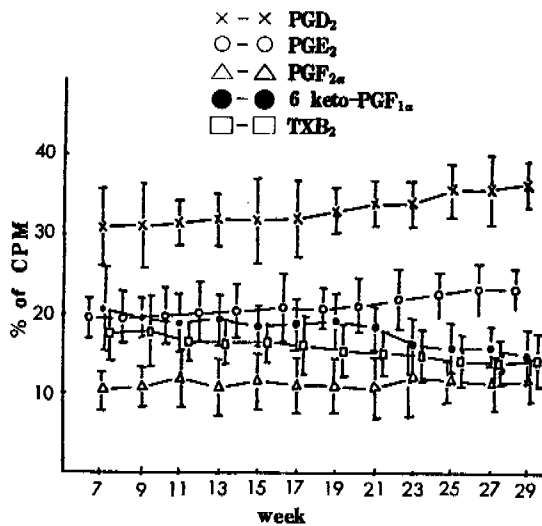


그림 7. 실험 II군 palate에서 arachidonic acid 대사산물의 상대적 구성비의 변동

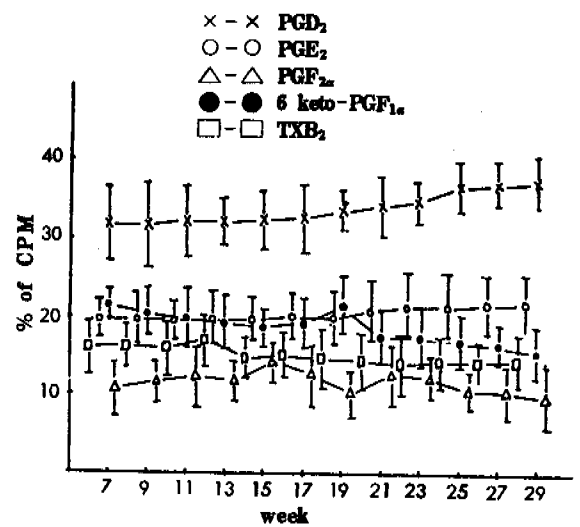


그림 8. 실험 II군 tongue에서 arachidonic acid 대사산물의 상대적 구성비의 변동

도표 6. 실험 II군의 tongue 에서의 arachidonic acid 대사산물의 상대적 구성비의 변동

Portion	PGS					
	Week	PGD ₂	PGE ₂	PGF _{2α}	6Keto-PGF _{1α}	TXB ₂
Tongue	7	31.9 _± 4.6	19.6 _± 2.8	10.7 _± 3.2	21.8 _± 1.9	16.0 _± 3.5
	9	31.8 _± 5.2	19.7 _± 3.1	11.8 _± 2.5	20.5 _± 3.0	16.2 _± 2.8
	11	32.1 _± 4.5	19.8 _± 2.5	12.2 _± 3.8	19.9 _± 3.8	16.0 _± 7.2
	13	32.1 _± 2.8	19.8 _± 3.4	11.8 _± 2.5	19.2 _± 3.4	17.1 _± 3.2
	15	32.5 _± 3.6	19.9 _± 2.6	14.2 _± 5.6	18.6 _± 2.5	14.8 _± 2.5
	17	32.8 _± 4.2	20.3 _± 2.8	12.5 _± 3.8	19.4 _± 3.2	15.0 _± 2.6
	19	33.5 _± 2.5	20.1 _± 3.4	10.1 _± 2.8	21.5 _± 3.6	14.8 _± 3.6
	21	34.2 _± 3.7	21.0 _± 3.6	12.8 _± 3.6	17.5 _± 2.6	14.5 _± 3.5
	23	34.9 _± 2.5	21.5 _± 4.2	12.2 _± 2.5	17.4 _± 3.5	14.0 _± 3.8
	25	36.8 _± 3.2	21.5 _± 3.9	10.8 _± 2.3	16.8 _± 3.1	14.1 _± 3.2
	27	37.0 _± 2.8	21.7 _± 3.6	10.6 _± 3.2	16.5 _± 2.8	14.2 _± 2.5
	29	37.2 _± 3.2	21.8 _± 3.5	9.7 _± 3.6	15.8 _± 3.2	14.5 _± 3.1

실험 II군에서는 구개부에서 PGD₂는 0.99에서 1.21로, PGE₂는 1.00에서 2.27로, PGF_{2α}는 0.98에서 1.11로 각각 증가되었으나, 6-keto-PGF_{1α}는 1.00에서 0.65로, TXB₂도 1.00에서 0.60으로 감소되었다.

설부에서는 실험 I군의 경우 PGD₂는 1.01에서 1.43으로, PGE₂는 1.02에서 2.18으로, PGF_{2α}는 0.97에

서 1.18로 각각 증가된 반면, 6-keto-PGF_{1α}는 0.93에서 0.32로, TXB₂는 1.07에서 0.60으로 감소되었으며, 실험 II군의 경우에도 PGD₂, PGE₂, PGF_{2α}는 증가한 반면, 6-keto-PGF_{1α}와 TXB₂는 감소되었다. (도표 7, 그림 9, 10, 11, 12, 13 참조)

도표 7. Arachidonic acid 대사산물의 대조군에 대한 실험군의 비율

Group	Portion Week	PGS		PGD ₂		PGE ₂		PCF _{2α}		6keto-PGF _{1α}		TXB ₂	
		P	T	P	T	P	T	P	T	P	T	P	T
I	7	1.03	1.01	1.05	1.02	1.00	0.97	0.97	0.93	0.94	1.07		
	9	1.15	1.12	1.05	1.00	1.00	0.95	0.83	0.89	0.70	1.03		
	11	1.23	1.15	1.09	1.02	0.99	0.99	0.90	0.80	0.65	1.01		
	13	1.32	1.19	1.12	1.04	1.03	1.06	0.82	0.70	0.51	0.93		
	15	1.38	1.23	1.23	1.15	1.05	1.03	0.81	0.65	0.43	0.95		
	17	1.40	1.27	1.36	1.18	1.05	1.09	0.78	0.63	0.39	0.83		
	19	1.46	1.30	1.49	1.23	1.07	1.12	0.73	0.58	0.30	0.73		
	21	1.52	1.33	1.53	1.45	1.09	1.15	0.50	0.51	0.25	0.70		
	23	1.60	1.36	1.75	1.63	1.11	1.13	0.38	0.53	0.21	0.71		
	25	1.68	1.38	1.88	1.75	1.22	1.12	0.29	0.44	0.19	0.65		
	27	1.73	1.41	1.87	1.86	1.20	1.20	0.31	0.46	0.20	0.58		
	29	1.78	1.43	2.40	2.18	1.23	1.18	0.21	0.32	0.18	0.60		
II	7	0.99	0.99	1.00	0.99	0.98	1.00	1.00	1.02	1.00	0.99		
	9	1.03	1.00	1.03	1.00	0.96	1.00	0.99	0.99	0.93	1.02		
	11	1.00	1.03	1.05	1.00	0.98	1.00	0.96	0.90	0.98	1.08		
	13	1.04	0.99	1.17	1.02	0.97	1.08	0.95	0.88	0.93	1.10		
	15	1.10	1.15	1.28	1.18	0.99	1.03	0.93	0.81	0.95	0.95		
	17	1.00	1.07	1.43	1.21	1.01	1.01	0.91	0.80	0.90	0.93		
	19	1.06	1.05	1.55	1.40	1.02	1.00	0.89	1.00	0.85	0.90		
	21	1.10	1.08	1.68	1.61	1.08	1.08	0.80	0.91	0.80	0.87		
	23	1.17	1.11	1.71	1.64	1.10	1.04	0.73	0.84	0.76	0.89		
	25	1.19	1.13	1.05	1.64	1.09	1.06	1.68	0.76	0.75	0.96		
	27	1.18	1.15	2.23	1.84	1.03	1.04	0.71	0.80	0.71	0.81		
	29	1.21	1.17	2.27	2.06	1.11	1.09	0.65	0.75	0.60	0.80		

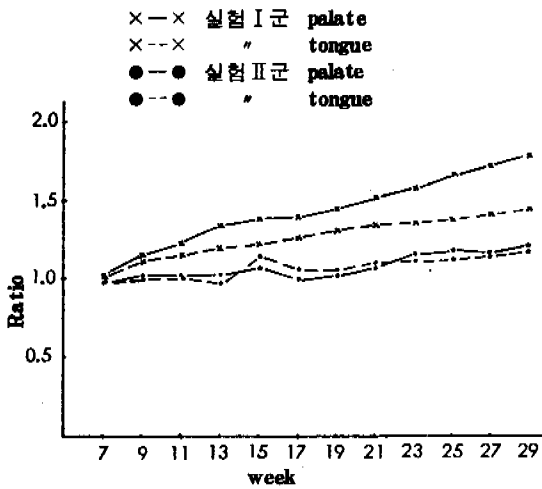


그림 9. 대조군에 대한 실험 I, II 군 간의 prostaglandin D₂의 비율

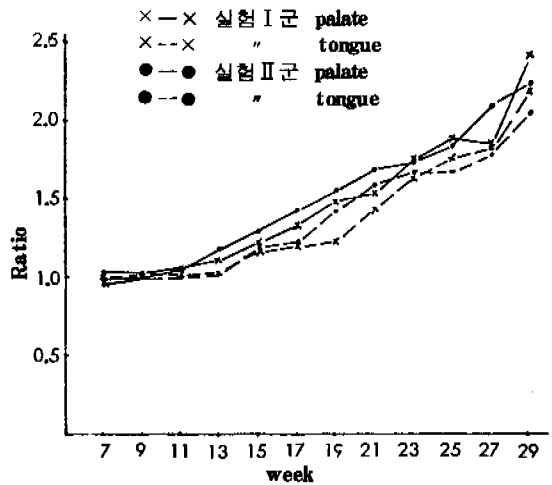


그림 10. 대조군에 대한 실험 I, II 군 간의 prostaglandin E₂의 비율

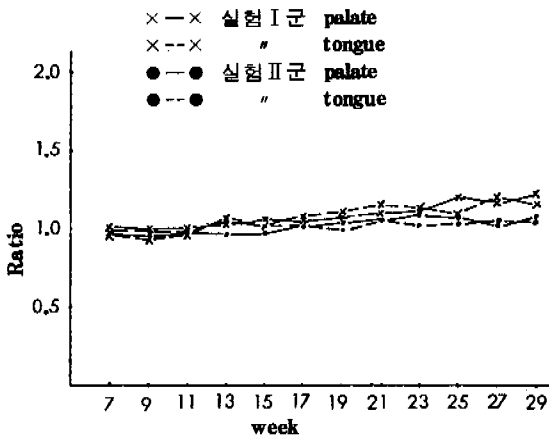


그림 11. 대조군에 대한 실험 I, II 군간의 prostaglandin F_{2α}의 비율

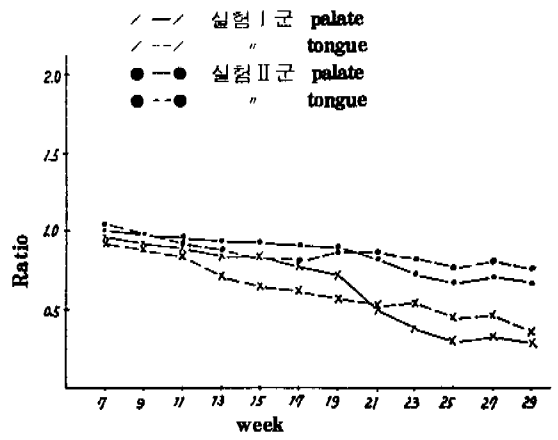


그림 12. 대조군에 대한 실험 I, II 군간의 6-keto-PGF_{1α}의 비율

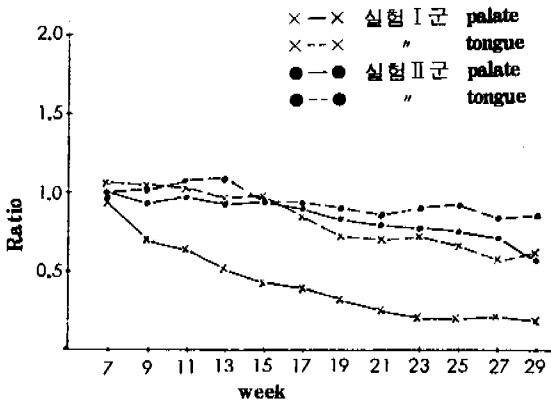


그림 13. 대조군에 대한 실험 I, II 군간의 Tx B₂의 비율

IV. 총괄 및 고찰

구강의 실험종양을 유발하기 위한 약제로는 1954년 Salley⁶⁵⁾에 의해 헨스터 협낭암 유발에 최초로 성공했던 지용성 발암제인 9.10-dimethyl-1, 2-benzanthracene(DMBA)과 1973년 Wallenius와 Lekholm⁷¹⁾에 의해 백서 구개점막암유발에 최초로 성공했던 수용성 발암제인 4-Nitroquinoline-N-Oxide(4-NQO)가 대표적인 것으로 알려져 있다.

1945년 Ochiai에 의해 처음 합성된 4-NQO는 많

은 학자들^{23, 42, 43, 47, 60, 71, 74, 76)}에 의해 구개점막 및 혀에 특징적으로 우세한 암유발 성향을 나타냄이 밝혀졌다.

본 실험에서도 백서 구개점막에 4-NQO를 도포하여 암을 유발시켰으며, prostaglandin의 변화에 대한 관찰은 PGD₂, PGE₂, PGF_{2α}는 직접 측정하였고, 반감기가 극히 짧아 불안정한 상태인 prostacyclin, thromboxane A₂는 최종산물인 6-keto-PGF_{1α}와 TXB₂로 측정하였다.

PGD₂의 역할에 대하여서는 Simmet 등⁶⁹⁾이 B-16 흑색종에서 세포의 복제를 가장 강력하게 억제하는 prostaglandin이라 보고하였으며, Stringfellow 등⁶³⁾, Fitzpatrick 등²¹⁾은 혈소판응집을 못하게 함으로써 흑색종세포의 폐장으로의 전이를 억제한다고 하였다.

본 실험에서는 정상군과 대조군 모두에서 전기간에 걸쳐 arachidonic acid 대사산물의 상대적 구성비에서 PGD₂의 변화는 없었으나, 실험 1군의 구개부에서는 실험 7주에 32.5±5.5%, 13주에 40.8±5.6%, 19주에 45.6±6.2%, 25주에 51.5±6.5%를, 설부에서는 7주에 32.5±5.3%, 13주에 38.5±4.2%, 19주에 41.3±2.9%, 25주에 45.8±3.6%로 현저한 증가와 함께 다른 arachidonic acid 대사산물에 비해 가장 많은 양의 PGD₂가 검출되었으며, 실험 II군의 구개부에서도 실험 7주에 31.4±4.8%, 13주에 32.1±3.1%, 19주에 33.2±2.8%, 25주에 35.7±3.2%, 설부에서도 7

주에 $31.9 \pm 4.6\%$, 13주에 $32.1 \pm 2.8\%$, 19주에 $33.5 \pm 2.5\%$, 25주에 $45.8 \pm 3.6\%$ 로 실험 I 군에 비해서는 다소 느린 증가이나 다른 arachidonic acid 대사산물에 비해서는 가장 많은 양이 검출되었다.

PGE_2 는 여러가지 면역작용, 즉 T-림프구반응, natural killer 세포활성도, 암세포에 대한 세포독성 등을 억제하는 것으로 밝혀졌다.^{2, 16, 25, 26, 27)}

이러한 PGE_2 에 대해 Bennett 등²⁾, Jung 등³⁾은 두경부 암조직에서 정상조직보다 3~4배 정도의 많은 양이 분비된다고 보고하였다.

또한 PGE_2 의 증가는 암의 침윤성을 높이고, 영역림파결로의 전이를 촉진시키는 것으로 알려져 있으며²⁸⁾, Tashjian 등²⁹⁾은 PGE_2 가 생쥐의 섬유육종에서 골흡수자극인자로서 작용한다고 보고하였고, Demers 등¹⁷⁾은 79명의 암환자 중 11명이 높은 PGE_2 의 혈장치와 10명이 골로 전이된 소견을 나타냈다고 발표하였다.

본 실험에서도 대조군에 비해 실험 I 군의 구개부는 실험 7주에 1.05배에서 29주에 2.40배로, 설부는 1.02배에서 2.18배로 각각 증가되었고, 실험 II 군의 구개부는 실험 7주의 1.00배에서 29주의 2.27배로, 설부는 0.99배에서 2.06배로 각각 증가되었다.

Jung 등³⁰⁾은 $PGF_{2\alpha}$ 는 암세포의 부착억제와 전이를 예방한다고 보고 하였는데, 본 실험에서는 $PGF_{2\alpha}$ 의 양은 실험 전기간에 걸쳐 별 다른 변동은 없었으나, 대조군에 비해 실험 I 군의 구개부에서는 1.23배, 설부에서는 1.18배, 실험 II 군의 구개부에서는 1.11배, 설부에서는 1.09배로 나타난 것은, $PGF_{2\alpha}$ isomerase 경로는 PGD_2 , PGE_2 와는 달리 별 영향을 받지않기 때문인 것으로 사료된다.

Honn 등^{31, 32)}은 prostacyclin에 대해, 혈소판 응집을 억제하여 암의 혈행성전이를 막으며 thromboxane A_2 는 prostacyclin에 길항적으로 작용한다고 보고하였다.

본 실험에서 6-keto- $PGF_{1\alpha}$ 와 TXB_2 의 실험군의 변화는 대조군에 비해 실험 I 군의 구개부에서 실험 7주의 0.97과 0.94배에서 29주의 0.21과 0.18배로, 설부에서는 0.93과 1.07배에서 0.32와 0.60배로 각각 감소되었고, 실험 II 군에서도 구개부는 1.00과 1.00배에서 0.65와 0.60배로 설부는 1.02와 0.99배에서 0.75와 0.80배로 각각 감소됨을 보여, 이는 암의 유발

과 더불어 6-keto- $PGF_{1\alpha}$ 와 TXB_2 생성이 억제되며, 이 두 산물의 감소비례가 비슷하여 암의 전이는 없었던 것으로 추정된다.

Indomethacin은 두경부종양^{28, 45, 68)}, 피부암¹⁾, 흑색종^{66, 67)}, 유방암⁶¹⁾ 및 여러 실험종양^{13, 27, 38, 39, 49, 50, 53, 54, 70)}에서 효과가 있다고 알려져 있으나, Blitzer 등¹³⁾은 백서의 구개상피암에서 indomethacin 투여시 21%에서는 완전한 반응을, 42%는 일부 반응을 보였으나 21%에서는 오히려 전이가 일어났다고 보고하였다.

본 실험에서는 실험 I 군의 경우 시간이 지남에 따라 PGD_2 와 PGE_2 는 상대적으로 현저히 증가되었으나, 실험 II 군에서는 증가는 되나 실험 I 군에 비해 억제되는 경향을 보였다.

그러나, 6-keto- $PGF_{1\alpha}$ 와 TXB_2 는 시간이 지남에 따라 실험 I 군에서는 현저히 감소된 반면, 실험 II 군에서는 그 감소폭이 작아, 이는 발암과정의 진행에서 indomethacin이 PGD_2 와 PGE_2 의 증가와 6-keto- $PGF_{1\alpha}$ 와 TXB_2 의 감소를 모두 억제시킴으로써 항암효과를 나타내는 것으로 사료된다.

Wallenius와 Lekholm⁷⁰⁾, Steidler와 Reade⁶⁰⁾는 백서의 4-NQO유도 구개암모형에서 설운동에 의한 접촉 및 타액의 이동으로 구개부와 비슷한 도포효과가 있고, 또 설배부의 해부학적 구조가 발암제의 정체에 유리하기 때문에 설배부에 2차적으로 암이 발생한다고 보고하였는데, 본 실험에서도 실험 I 군의 arachidonic acid 대사 산물의 상대적 구성비의 변동을 볼 때, 구개부에 비해 그 증가폭이나 감소폭이 작기는하나 PGD_2 , PGE_2 의 증가와, 6-keto- $PGF_{1\alpha}$ 와 TXB_2 의 감소가 나타난 것으로 보아 2차적으로 설부에서도 발암이 된 것으로 유추된다.

이러한 실험결과를 미루어 앞으로 발암과정에서의 indomethacin의 투여량의 차이와 암의 진행과정에서의 연구가 좀더 계속되어야 할 것으로 사료된다.

V. 결 론

저자는 백서의 구개암유도를 위해 수용성 발암제인 4-NQO를 구개부에 도포하여 유발되는 구개암 및 설암의 발암과정에서 indomethacin이 prosta-

glandins에 미치는 효과를 연구하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 정상군과 대조군은 실험기간에 따른 arachidonic acid 대사산물의 양적 변화가 거의 없었으며, 공히 prostaglandin D₂, 6-keto-prostaglandin F_{1α}, prostaglandin E₂, thromboxane B₂, prostaglandin E₂의 순으로 나타났다.
2. 실험 I 군에서 prostaglandin D₂와 prostaglandin E₂는 증가되었고 prostaglandin E₂는 별 변화가 없었으며 6-keto-prostaglandin F_{1α}와 thromboxane B₂는 감소되었다.
3. 실험 II 군에서도 prostaglandin D₂와 prostaglandin E₂는 증가되었고 prostaglandin E₂는 별 변화가 없었으며, 6-keto-prostaglandin F_{1α}와 thromboxane B₂는 감소되었다.
4. prostaglandin D₂와 prostaglandin E₂의 증가폭과 6-keto-prostaglandin F_{1α}와 thromboxane B₂의 감소폭은 실험 II 군에 비해 실험 I 군에서 더 컸으며, prostaglandin E₂는 실험군, 정상군, 대조군 공히 별 변화가 없었다.
5. 실험 I, II 군의 구개부에서의 prostaglandin D₂와 prostaglandin E₂의 증가폭과 6-keto-prostaglandin F_{1α}와 thromboxane B₂는 감소폭이 설부에 비해 더 컸다.

참 고 문 헌

1. Al-Saleem, T., Ali, Z.S. and Qassab, M.: Skin cancers in xeroderma pigmentosum: response to indomethacin and steroids, *Lancet*. 2: 264-265, 1980.
2. Balch, C.M., Dougherty, P.S. and Tilden, A.B.: Excessive prostaglandin E₂ production by suppressor monocytes in head and neck cancer patients. *Ann Surg.*, 196: 645-650, 1982.
3. Bennett, A., Berstock, D.A., Raja, B. and Stamford, I.F.: Survival time after surgery is inversely related to the amounts of prostaglandins extracted from human breast can-

cers. *Br. J. Pharmacol.* 66: 451, 1979.

4. Bennett, A., Carroll, M.A., Stamford, I.F., Whimster, W.F. and Williams, F.: Prostaglandins and human lung carcinomas. *Br. J. Cancer.* 46: 888-893, 1982.
5. Bennett, A., Carter, R.L., Stamford, I.F. and Tanner, N.S.B.: Prostaglandin-like material extracted from squamous carcinomas of the head and neck. *Br. J. Cancer.* 41: 204-218, 1980.
6. Bennett, A., Charlier, E.M., McDonald, A.M., Simpson, J.S., Stamford, I.F. and Zebro, T.: Prostaglandins and breast cancer. *Lancet.*, 2: 624-626, 1977.
7. Bennett, A., Houghton, J., Leaper, D.J. and Stamford, I.F.: Tumor growth and response to treatment: beneficial effect of the prostaglandin synthesis inhibitor flubiprofen. *Br. J. Pharmacol.*, 63: 356-357, 1978.
8. Bennett, A., Houghton, J., Leaper, D.J. and Stamford, I.F.: Cancer growth, response to treatment and survival time in mice beneficial effect of the prostaglandin synthesis inhibitor flubiprofen., *Prostaglandins*. 17: 179-191, 1979.
9. Bennett, A., McDonald, A.M., Simpson, J.S. and Stamford, I.F.: Breast cancer, prostaglandins and bone metastasis. *Lancet.*, 1: 1218-1220, 1975.
10. Bennett, A., Tacca, M.D., Stamford, I.F. and Zebro, T.: Prostaglandins from tumors of human large bowel. *Br. J. Cancer.* 35: 881-884, 1977.
11. Bergström, S., Danielsson, H. and Samuelsson, B.: The enzymatic formation of prostaglandin E₂ from arachidonic acid. *Prostaglandins and related factors*, 32. *Biochem. Biophys. Acta* 90: 207-210, 1965.
12. Bhana, D., Hillier, K. and Karim, S.M.N.: Vasoactive substances in Kaposi's sarcoma. *Cancer.* 27: 233-237, 1971.
13. Blitzer, A. and Huang, C.C.: The effect of

- indomethacin on the growth of epidermoid carcinoma of the palate in rats. *Arch. Otolaryngol.* 109: 719-723, 1983.
14. Bonne, C.: *Über Geschwülste bei Tertiären.* *Z. Krebsforsch.*, 25: 1-22, 1927.
 15. Cummings, K.B. and Robertson, R.P.: Prostaglandin: increased production by renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 118: 720-723, 1977.
 16. Droller, M.J., Schneider, M.U. and Perlmann, P.: A possible role of prostaglandins in the inhibition of natural and antibody dependent cell-mediated cytotoxicity against tumor cells. *Cell Immunol.*, 39: 165-177, 1978.
 17. Demers, L.M., Allegra, J.C., Harvey, H.A., Lipton, A., Luderer, J.R., Mortel, R. and Brenner, D.E.: Plasma prostaglandins in hypercalcemic patients with neoplastic disease. *Cancer.*, 39: 1559-1562, 1977.
 18. Dowsett, M., Easty, G.S., Powles, T.J., Easty, D.M. and Neville, A.M. Human breast tumour-induced osteolysis and prostaglandins. *Prostaglandins* 11, 447-460, 1976.
 19. Euler, U.S.V.: On the specific vaso-dilating and plain muscle stimulating substances from accessory genital glands in man and certain animals (prostaglandin and vesiglandin). *J. Physiol.*, 88: 213-234, 1936.
 20. Eveson, J.W., and MacDonald, D.G.: Effects of the water soluble carcinogen 4-nitroquinoline-N-oxide on hamster lingual mucosa. *Oral Surg.* 44: 600, 1977.
 21. Fitzpatrick, F.A. and Stringfellow, D.A.: Prostaglandin D₂ formation by malignant melanoma cells correlates inversely with cellular metastatic potential. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 76: 1765-1769, 1979.
 22. Flower, F.J.: Drugs which inhibit prostaglandin biosynthesis. *Pharmacol Rev.*, 26: 33-67, 1974.
 23. Fujino, H., Chino, T., and Imai, T.: Experimental production of labial and lingual carcinoma by local application of 4-nitroquinoline-N-oxide. *J. Natl. Cancer Inst.* 35: 907, 1965.
 24. Galasko, C.S.B. and Bennett, A.: Relationship of bone destruction in skeletal metastasis to osteoclast activation and prostaglandins. *Prostaglandins. Nature* 263, 508-510, 1976.
 25. Goodwin, J.W.: Prostaglandins and host defense in cancer. *Med. Clin. North. Am.*, 65: 829-844, 1981.
 26. Goto, T., Herberman, R.B., Maluish, A. and Strong, D.M.: Cyclic-AMP as a mediator of prostaglandin E-induced suppression of human natural killer cell activity. *J. Immunol.*, 130: 1350-1355, 1983.
 27. Hial, V., Horakova, Z., Shaff, R.E. and Beaven, M.A.: Alteration of tumor growth by aspirin and indomethacin: studies with two transplantable tumors in mouse. *Eur. J. Pharmacol.*, 37: 367-376, 1976.
 28. Hirsch, B., Johnson, J.T., Rabin, B.S. and Thearle, P.B.: Immunostimulation of patients with head and neck cancer. *Arch. Otolaryngol.*, 109: 298-301, 1983.
 29. Honn, K.V., Busse, W.D. and Sloane, B.F.: Prostacyclin and thromboxanes. *Biochem. Pharmacol.*, 32: 1-11, 1983.
 30. Honn, K.V., Cicone, B. and Skoff, A.: Prostacyclin: a potent antimetastatic agent. *Science.*, 212: 1270-1272, 1981.
 31. Husby, G., Strickland, R.G., Rigler, G.L., Peake, G.T. and Williams, R.C.: Direct immunochemical detection of prostaglandin-E₂ and cyclic nucleotides in human malignant tumors. *Cancer.*, 40: 1629-1642, 1977.
 32. Jaffe, B.M. and Condon, S.: Prostaglandins E₂ and F_{2α} in endocrine diarrheagenic syndromes. *Ann. Surg.* 184, 516-524, 1976.
 33. Jung, T.T.K., Berlinger, N.T. and Jun,

- S.K.: Prostaglandins in squamous cell carcinoma of the head and neck: a preliminary study. *Laryngoscope.*, 95: 307-312, 1985.
34. Kantor, H.S., Hampton, T.N.: Indomethacin in submicromolar concentrations inhibit cyclic AMP-dependent protein kinase. *Nature* 276: 841, 1978.
 35. Kurzrok, R. and Lieb, C.C.: Biochemical studies of human semen. II. The action of semen on the human uterus. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 28: 268, 1930.
 36. Leaper, D.J., French, B.T. and Bennett, A.: Breast cancer and prostaglandins: a new approach to treatment. *Br. J. Surg.*, 66: 683-686, 1979.
 37. Lupulescu, A.: Enhancement of carcinogenesis by prostaglandins. *Nature* 272, 634-636, 1978.
 38. Lynch, N.R., Castes, M., Astoin, M. and Salomon, J.C.: Mechanism of inhibition of tumour growth by aspirin and indomethacin. *Br. J. Cancer.*, 38: 503-512, 1978.
 39. Lynch, N.R. and Salomon, J.C.: Tumor growth inhibition and potentiation of immunotherapy by indomethacin in mice. *JNCI.*, 62: 117-121, 1979.
 40. Maca, R.D. and Panje, W.R.: Indomethacin sensitive suppressor cell activity in head and neck cancer patients pre and postirradiation therapy. *Cancer.*, 50: 483-489, 1982.
 41. O'Brien, W.M.: Indomethacin: A survey of clinical trials. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 9: 94-107, 1968.
 42. Ohne, M., Satoh, T., Yamada, S., Takai, H., Koriyama: Experimental tongue carcinoma of rats induced by Oral administration of 4-nitroquinoline-1-oxide (4-NQO) in drinking water. *J. Oral Surg.* 59: 600, 1985.
 43. Ohne, M., Satoh, T., Yamada, S., Takai, H., Koriyama.: Induction of squamous cell carcinoma in the oral cavity of rats by oral administration of 4-nitroquinoline-1-oxide (4-NQO) in the drinking water. *Bull. Tokyo Dent. Coll.* 22: 85, 1983.
 44. Oyama, S.: Experimentelle Studien über die Entstehung des Zungenkrebses. *Mitteilungen aus der Medizinischen Akademie Zu Kieto.*, 15: 861-880, 1935.
 45. Panje, W.R.: Regression of head and neck carcinoma with a prostaglandin-synthesis inhibitor. *Arch. Otolaryngol.*, 107: 658-663, 1981.
 46. Philipsen, H.P., Fisker, A.V.: Focal acantholytic dyskeratosis in experimental oral carcinogenesis in rats. *J. Oral Pathol.* 12: 30, 1983.
 47. Philipsen, H.P., Fisker, A.V.: Stage I.: Experimental production of palatal carcinoma in rats by local application of 4-nitroquinoline-1-oxide (4NQO). *J. Dent. Res. Spec. Issue A*, 101, 1977.
 48. Plescia, O.J., Smith, A.H. and Grinwich, K.: Subversion of immune system by tumor cells and role of prostaglandins. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 72, 1848-1851, 1975.
 49. Pollard, M. and Luckert, P.H.: Effect of indomethacin on intestinal tumors induced in rats by the acetate derivative of dimethylnitrosamine. *Science.*, 214: 558-559, 1981.
 50. Pollard, M. and Luckert, P.H.: Indomethacin treatment of rats with dimethylhydrazine-induced intestinal tumors. *Cancer Treat Rep.*, 64: 1323-1372, 1980.
 51. Powles, T.J., Clark, S.A., Easty, D.M., Easty, G.C. and Neville, A.M.: The inhibition by aspirin and hypercalcaemia in rats with walker tumor, and its possible application to human breast cancer. *Br. J. Cancer.*, 28: 316-321, 1973.
 52. Rolland, P.H., Martin, P.M., Jacquemier, J., Rolland, A.M. and Toga, M.: Prosta-

- glandin in human breast cancer: evidence suggesting that an elevated prostaglandin production is a marker of high metastatic potential for neoplastic cells, *JNCI.*, 64: 1061-1970, 1980.
53. Rubio, C.A.: Antitumoral activity of indomethacin on experimental esophageal tumors, *JNCI.*, 72: 705-707, 1984.
 54. Rubio, C.A.: Further studies on the therapeutic effect of indomethacin on esophageal tumors. *Cancer.*, 58: 1029-1034, 1986.
 55. Salley, J.J.: Experimental carcinogenesis in the cheek pouch of the Syrian hamster. *J. Dent. Res.* 33: 253-262, 1954.
 56. Sandler, M., Karim, S.M.M. and Williams, E.D.: Prostaglandins in amine-peptide-secreting tumors. *Lancet.*, 2: 1053-1054, 1968.
 57. Sekigawa, K.: Studies on the Microangi-architecture of 4-nitroquinoline-1-oxide (4-NQO) induced tongue carcinoma of rats. Vol. 83, No. 8. 1099-1135, 1983.
 58. Seyberth, H.W., Segre, G.V., Morgan, J.L., Sweetman, B.J., Potts, J.T. and Oates, J.A.: Prostaglandins as mediators of hypercalcemia associated with certain types of cancer. *New Eng. J. Med.* 293, 1278-1283, 1975.
 59. Simmet, T. and Jaffe, B.M.: Inhibition of B-16 melanoma growth in vitro by prostaglandin D₂. *Prostaglandins.*, 25: 47-54, 1983.
 60. Steidler, N.E. and Reade, P.C.: Experimental induction of oral squamous cell carcinomas in mice with 4-nitroquinoline-1-oxide. *Oral Surg.* 57: 524-531, 1984.
 61. Stoll, B.A.: Indomethacin in breast cancer. *Lancet.*, 2: 384, 1973.
 62. Strausser, H.R. and Humes, J.L.: Prostaglandin synthesis inhibition: Effects of bone changes and sarcoma tumor induction in Balb/C mice. *Int. J. Cancer* 15, 724-740, 1975.
 63. Stringfellow, D.S. and Fitzpatrick, F.A.: Prostaglandin D₂ controls pulmonary metastasis of malignant melanoma cells. *Nature.*, 282: 76-78, 1979.
 64. Tashjian, A.E., Voelkel, E.F., Goldhaber, P. and Levine, L.: Successful treatment of hypercalcemia by indomethacin in mice bearing a prostaglandin producing fibrosarcoma. *Prostaglandins* 3, 515-524, 1973.
 65. Tashjian, A.H., Voelkel, E.F., Levine, L. and Goldhaber, P.: Evidence that the bone resorption-stimulating factor produced by mouse fibrosarcoma cells is prostaglandin E₂. *J. Exp. Med.*, 136: 1329-1343, 1972.
 66. Tilden, A.B. and Balch, C.M.: Immune modulatory effects of indomethacin in melanoma patients are not related to prostaglandin E₂-mediated suppression, *Surgery.*, 92: 528-532, 1982.
 67. Tilden, A.B. and Balch, C.M.: Indomethacin enhancement of immunocompetence in melanoma patients. *Surgery.*, 90: 77-84, 1981
 68. Tsao, S.W., Burman, J.F., Easty, D.M., Easty, G.C. and Carter, R.L.: Some mechanisms of local bone destruction by squamous cell carcinomas of the head and neck. *Br. J. Cancer.*, 43: 392-401, 1981.
 69. Voelkel, E.F., Tashjian, A.H., Franklin, R., Wasserman, E. and Levine, L.: Hypercalcemia and tumor-prostaglandins: The VX₂ carcinoma model in the rabbit. *Metabol.*, 24: 973-986, 1975.
 70. Wallenius, K. & Lekholm U.: Influences of saliva on epidermal cancer in rat induced by water or fat-soluble carcinogens. *Odontol. Rev.* 24: 115-126, 1973.
 71. Wallenius, K. & Lekholm, U.: Oral cancer in rats induced by the water soluble carcinogen 4-nitroquinoline-N-oxide. *Odontol. Rev.* 24: 39, 1973. In Steidler, N.E., Reade, P.C.: Experimental induction of oral squa-

- mous cell carcinoma in mice with 4-nitroquinoline-1-oxide. *Oral Surg.* 57: 524, 1984.
72. Weiss, B., Hait, W.N.: Selective cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibitors as potential therapeutic agents. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 17: 44, 1977.
 73. Williams, E.D., Karim, S.M.M. and Sandler, M.: Prostaglandin secretion by medullary carcinoma of the thyroid. *Lancet*, 1: 22-23, 1968.
 74. Wong, P.N.C. Wilson, D.F.: 4-nitroquinoline-1-oxide induced carcinogenesis in the rat palate. *J. Oral Pathol.* 12: 375, 1983.
 75. 박형식 : 백서구개점막의 4-Nitroquinoline-N-Oxide (4-NQO) 유도 상피암의 발달과정에 관한 조직병리학적연구. *대한구강, 약안면외과학회지* 12: 159; 1986.
 76. 이정구 · 이의웅 : 4-Nitroquinoline-N-Oxide의 백서구개도포에 의한 이차적 설암유발에 관한 실험적 연구. *대한구강 · 약안면 구강외과학회지.* 12 : 199, 1986.
 77. 임재석 : 4-Nitroquinoline-N-Oxide의 발암성에 관한 실험적 연구. *치과연구* : 63, 1984.
 78. 허준구 : Indomethacin 이 Hamster협낭의 DMBA 유도 상피암 발암과정에서 Langerhans 세포와 Prostaglandins에 미치는 영향에 관한 연구. *대한구강 · 약안면외과학회지* 13. : 10, 1987.

THE EFFECT OF INDOMETHACIN ON PROSTAGLANDINS IN 4-NITROQUINOLINE-N-OXIDE (4-NQO) INDUCED PALATAL CARCINOMA OF ALBINO RATS

Kim, Young Soo, D.D.S., M.S.D.

Department of Dental Science, Graduate School, Yonsei University

(Directed by Prof. Eui Wung Lee, D.D.S., M.S.D., Ph.D.)

This study was undertaken to investigate the effect of indomethacin on prostaglandins in 4-Nitroquinoline-N-Oxide (4-NQO) induced palatal carcinoma of albino rats. 128 Sprague-Dawley strain albino rats - about 100g in body weight - were used in this study, divided into as follows;

1. Normal group (16-albino rats) with no treatment,
2. Control group (16-albino rats) treated with prophyllene application onto palatal mucosa 3 times a week.
3. Experimental group I (48-albino rats) treated with 0.5% 4-NQO in prophyllene application onto palatal mucosa 3 times a week.
4. Experimental group II (48-albino rats) treated with 0.5% 4-NQO in prophyllene application with administered 20 μ g/ml of indomethacin in drinking water ad. lib.

Four animals were sacrificed 7th, 13th, 19th and 25th week respectively in normal and control group, and 7th, 9th, 11th, 13th, 15th, 17th, 19th, 21st, 23rd, 25th, 27th and 29th week respectively in experimental group I and II at each time.

The palatal and lingual tissues were excised and kept frozen at -70° C.

Densitometer scan and Beta-counting counter were used for the thin layer chromatography of the arachidonic acid metabolites.

The obtained results were as follows;

1. In normal and control group, there was little change of the arachidonic acid metabolites during experiment period, and the tissue homogenates included prostaglandin D_2 , 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$, prostaglandin E_2 , thromboxane B_2 , prostaglandin $F_{2\alpha}$ in that order of relative abundances.
2. In experimental group I, prostaglandin D_2 and prostaglandin E_2 were increased, while 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$ and thromboxane B_2 were decreased in relative abundances of arachidonic acid metabolites. And there was little change in prostaglandin $F_{1\alpha}$
3. In experimental group II, prostaglandin D_2 and prostaglandin E_2 were increased, while 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$ and thromboxane B_2 were decreased in relative abundances of arachidonic acid metabolites. And there was little change in prostaglandin $F_{2\alpha}$ also.
4. In the range of increase in prostaglandin D_2 and prostaglandin E_2 , and that of decrease in 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$ and thromboxane B_2 in relative abundances, there was wider in experimental group I than in group II.
5. In the range of increase in prostaglandin D_2 and prostaglandin E_2 , and that of decrease in 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$ and thromboxane B_2 in relative abundances, there was wider in palatal mucosa than in lingual mucosa in experimental group I and II.