

## 항암화학 요법에서의 다제내성 Multidrug Resistance in Cancer Chemotherapy

영남대학교 의과대학 생화학교실

김 정 희

### 서 론

암치료에 있어서 항암화학요법이 중요하나 항암제에 대한 내성으로 치료에 많은 장애를 주고 있다. 항암제로 인한 내성은 암세포들 중 처음부터 내성 세포가 암조직내에 존재하는데 이를 선천성 내성(congenital drug resistance)이라 하며 수년에 걸쳐 생긴 암조직은 약 1000만개의 암세포에 1개 정도로 내성 암세포가 생길 수 있으며 암으로 진단될 때 발견된 암조직이 직경 1cm 라고 할 때 100개 정도의 내성 암세포가 존재한다고 가정할 수 있다.<sup>1,2)</sup> 처음 항암제 치료로 암조직은 감지할 수 없을 정도의 크기로 치료 효과를 보이게 되나 3개월 정도 지나면 다시 재발하여 암조직이 나타나게 된다. 이때 작용 기전이 다른 항암제로 다시 치료하면 크기가 약간은 적어지나 암세포는 계속 자라게 되고 또다른 항암제로 바꾸어도 이미 내성이 생성된 암세포는 계속 자라 치료에 실패하게 된다. 한 약제에 이미 내성이 생긴 암세포는 그 작용기전이 전혀 다른 약제에 대해서도 내성이 생기게 되는데 이를 다제내성(multidrug resistance, MDR) 이라 한다.<sup>3)</sup>

그러므로 본 논문에서는 내성으로 인한 항암

화학요법에서의 여러 가지 문제점을 극복하기 위하여 여러 방면에서 다제내성으로 인한 내성 생성기전, 내성세포들의 특징, 내성극복과 내성 관련 유전자들을 저자들의 연구결과와 함께 설명하고자 한다.

### 항암제에 대한 내성 생성 기전

항암제에 대한 암세포의 내성 생성 기전은 몇 가지로 설명되고 있다. 첫째로 세포막에 P-당단백질의 출현으로 인하여 세포 내로 들어온 항암제를 세포 밖으로 배출(pumping) 해냄으로 내성이 생기게 되고 P-당단백질은 mdr 유전자의 과발현에 기인된다고 한다(그림 1).<sup>2,4,5)</sup> 둘째로 세포 독성 물질을 해독시키는데 관여하는 glutathione의 농도 증가와 glutathione S-transferase(GST) 효소의 활성도가 증가하며 이것 역시 GST 유전자의 과발현에 기인된다고 한다.<sup>6)</sup> 셋째로 DNA topoisomerase II의 억제제 약제의 작용 target의 양상변화와 protein kinase C의 효소 활성화의 변화를 들 수 있다.<sup>7)</sup>

그 외의 기전으로 암세포에 대해 다제내성을 주로 나타내는 약제로는 adriamycin, vincristine, vinblastine, actinomycin D, daunomycin, etoposide

(VP-16), teniposide(VM-26), mithranycin 등으로서 이들은 소수성의 복잡한 환 구조를 가지며 양전하를 갖는 질소 residue를 갖고 있는 약제들이다. 내성 암세포의 세포막에 출현한 P-당단백질(P-glycoprotein)은 1280개의 아미노산으로 구성되고 항암제를 세포 밖으로 능동적인 배출(active pumping) 기능을 가진 당단백질로서<sup>2)</sup> mdr 유전

자로부터 발현되고 ATP를 분해하여 작용하며<sup>1)</sup> calcium channel blocker인 verapamil과 결합하는 약제이다.<sup>2)</sup>

최근 Cole 등(1992)<sup>3)</sup>에 의해 소개된 새로운 내성 관련 세포막 단백질로 multidrug resistant protein(MRP)이 보고되었는데 이것은 P-당단백질이 출현하지 않는 adriamycin 내성 human lung

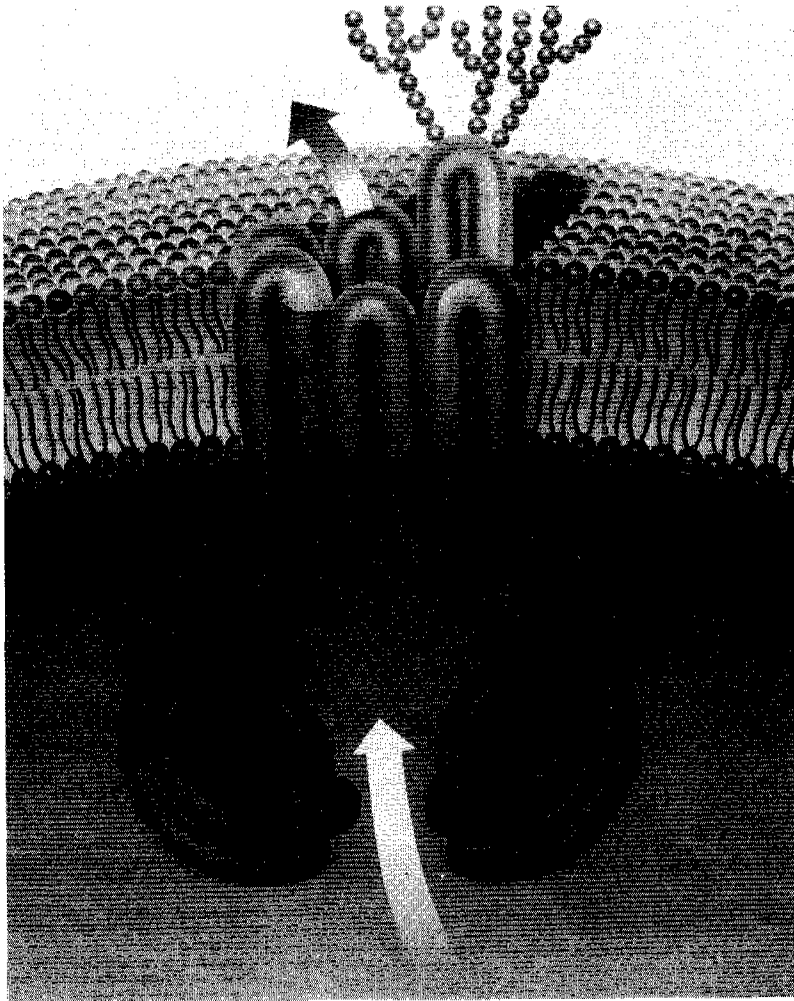
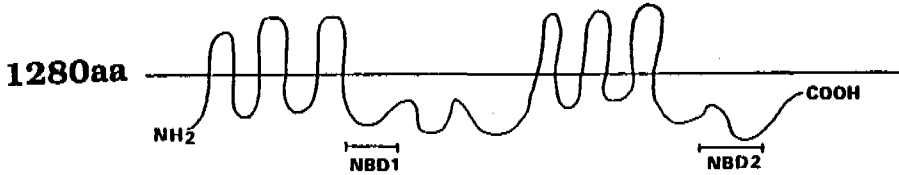


Fig. 1. P-glycoprotein in the cell membrane, where it may act to pump antibiotic out of the cell.

### P-glycoprotein



### Multidrug Resistance Protein(MRP)

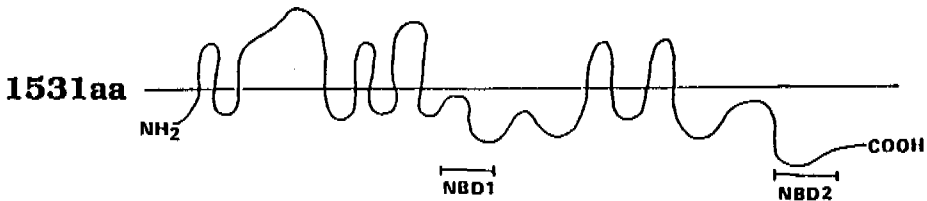


Fig. 2. Protein structure of P-glycoprotein and multidrug resistance protein (MRP).

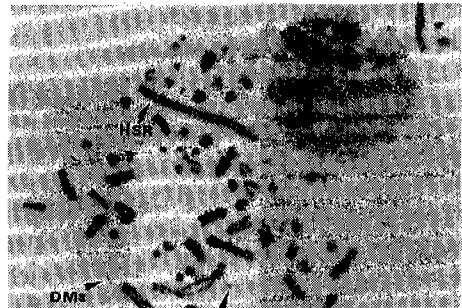
cancer cell H69에서 발견되었으며 분자량 190KDa이며 1531개의 아미노산으로 된 물질이나 P-당단백질처럼 교차 내성을 가지나 verapamil 과는 결합하지 않는다고 한다. 이 MRP는 구조상으로 볼 때 P-당단백질보다 좀 더 길며 NBD1과 NBD2의 공통된 부분이 관찰된다(그림 2).

그러므로 내성과 관련된 세포막 단백질의 출현이 다제내성생성에 중요한 영향을 미치며 이와 관련된 유전자의 연구와 내성 기전의 자세한 연구가 앞으로의 내성 극복을 위한 과제이다.

#### 다제내성 세포들의 특징

다제내성 세포들의 특징은 어떤 한 가지 항암제에 내성이 생기면 여러 다른 항암제에 대해서도 내성이 생기는 다제내성을 말하며 항암제 상호간에 교차내성(cross resistance)을 관찰할 수 있다. 또 다른 특성으로 세포내 약제들의 축적의 감소와 배출의 증가 현상이 일어나며 세포막의 변화를 들 수 있다. 세포 분열 중기에는 chromosome의 이상으로 쌍 particle 형태인 double minute chromosomes(DMS)<sup>4)</sup> 과 homogenously

#### L1210AdR



#### SNU-C1VcR

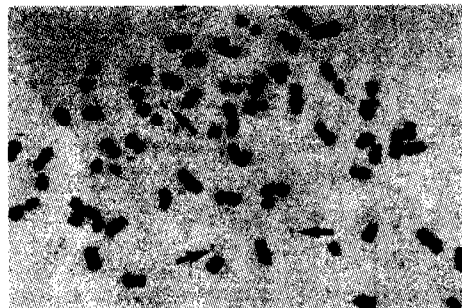


Fig. 3. Representative metaphase spread of Adriamycin resistant L1210(AdR) cell and vincristine resistant SNU-C1(SNU-C1 VcR)cell. The arrow indicate the double minute chromosomes (DMs)and homogenously staining region (HSR).

staining region(HSR)<sup>19</sup>들이 발견된다(그림 3). 그러므로 내성 세포는 이상 chromosome의 출현과 세포막의 P-당단백질의 출현으로 세포의 형질 변형이나 돌연변이를 야기하게 된다.

#### 다제내성과 관련된 단백질과 유전자들

1) P-당단백질 : 내성 세포의 세포막에서 관찰되는 P-당단백질의 특징은 세포막을 12번 지나는 transmembrane protein이다. 세포의 종류에 따라 분자량이 170KDa, 150-180KDa, 180KDa 등이 소개<sup>20</sup>되어 있으며 이들은 glycosylation과 phosphorylation되는 기능이 있으며 세포 내로 들어온 항암제를 세포막으로 배출시키는(active pumping or passive barrier) 역할을 수행하며 ATP를 활성화시켜 작용한다고 한다.<sup>11</sup> 이러한 P-당단백질은 그 기원이 *mdr1* 유전자의 발현에 기인된다. 이것은 calcium channel blocker 인 verapamil과 결합하며 항암제를 verapamil과 함께 복용함으로써 calcium channel을 차단하고 항암제의 배출을 일부 억제 시킬 수 있다고 하여 verapamil을 내성 극복 물질로 항암제와 병용 사용하기도 한다.<sup>12</sup> 어떤 항암제에 내성이 생기면 다른 약제와도 내성이 생기게 되고 항암제 종류에 따라 내성 생성 정도의 차이가 있으므로 교차내성 정도를 측정하여 내성이 잘 생기지 않는 약제들을 선택한다.

일반적으로 다제내성 유전자로 알려진 *mdr* 유전자는 P-당단백질을 발현한다. P-당단백질에는 두 가지 형이 존재한다. 약제를 배출할 수 있는 P-당단백질은 약제 내성과 관련된 것이며<sup>16,17</sup> 약제를 배출할 수 없는 P-당단백질은 간세포, B 임파구 세포, 심장, 근육세포 등에 존재하며 간에서는 bile로 phosphatidyl choline을 분비하는데 중요한 역할을 한다고 하며 phospholipid를 운반하는 단백질일 것으로 생각된다.<sup>18,21)</sup>

다제내성과 관련된 P-당단백질을 발현하는 사람의 유전자는 MDR1, mice에서 유래된 것은 *mdr1(mdr 1b)*과 *mdr 3(or mdr 1a)* 유전자, hamster의 *pgp1* 과 *pgp2*가 알려져 있다. 간세포에서 유래된 P-당단백질 유전자로 사람에서 나온 MDR3(MDR2)와 mice의 *mdr2*, hamster의 *pgp3*으로 구분된다.<sup>22)</sup> 다제내성과 관계되는 사람의 MDR1 유전자는 170KDa의 세포막 당단백질을 합성하여 mRNA의 크기가 4.5Kb라 한다. 다제 내성시는 mRNA의 유전자가 증식되어 당단백질의 과발현을 초래할 수 있다.<sup>11</sup>

2) Multidrug resistance protein : P-당단백질과 유사한 세포막 단백질로 multidrug resistance protein(MRP)이 1992년 영국의 Cole 등<sup>13)</sup>에 의해 adriamycin 내성인 사람의 폐암세포주 H69AR세포에서 발견되었으며 분자량 190KDa이고 이것은 6.5Kb mRNA인 1531 아미노산으로 된 transmembrane protein이다. 이러한 MRP는 P-당단백질이 생기지 않는 내성 세포에서만 나타나고 cross resistance나 세포내 약제축적의 감소능력을 가지나 verapamil이나 cyclosporin 등과의 결합으로 인한 내성 극복은 기대하기 어렵다. MRP의 기능으로는 arachidonic acid에서 유래된 leukotriene C4의 transporter로서 ATP에 의존적이며 leukotriene C4의 기능으로 알려진 세포 방어나 intracellular communication, 세포 정보 전달 등에 관여할 것으로 기대되나 아직 MRP의 역할은 확실치 않다. 이러한 MRP도 폐, 방광, 비장, 부신, 갑상선, 담낭, 고환 등의 몇몇 정상 조직에서는 높게 분포되어 있으나 뇌, 심장, 간, 췌장에선 거의 나타나지 않는다.

3) 기타 : 내성 생성과 관련된 또다른 단백질로 DNA-damage recognition protein(DRP)은 cisplatin 내성 세포나 UV irradiation으로 인하여 증가된 단백질로서 genotoxic sensitivity나

resistance의 marker로서 유용하다고 한다.<sup>19)</sup> 이들은 DNA repair때 증가하며 cisplatin이나 UV-irradiation시에 증가한다. 보고된 DRP로는 분자량이 큰 DRP들로 90과 97KDal이 있으며 내성세포에서 과발현되고 크기가 적은 DRP들로 26.5와 28KDal은 오히려 내성세포에서 감소한다고 한다. 항암제 치료에 있어서 내성이 생긴 환자로부터 얻어진 세포에서 cisplatin DRP(180KDal)가 증가되었다고 한다.<sup>20)</sup> 이 외에도 저자에 의하면 adriamycin과 vincristine 내성 암세포에서 내성세포의 막 단백질과 표면막 단백질을 분리하여 감수성 세포와 비교하였을 때 내성 관련 표면막 단백질이 3개와 4개가 관찰되었으며 아직 밝혀지지 않은 여러 내성 관련 단백질들이 더 있을 것으로 사료된다.<sup>24)</sup>

**항암제 상호간의 교차내성(Cross resistance) 및 내성극복(Sensitizer)**

어떤 항암제에 의한 암의 치료 실패로 자라난 내성 암세포는 여러 다른 약제에 대해서도 내성이 생긴다고 하나 실제 항암제간 또 암세포 종류에 따라 다르긴 하나 여러 연구자들의 보고<sup>25,26,28-30)</sup>를 종합하면 교차내성이 잘 생기는 약제로는 vinca alkaloid 계통인 vincristine이나 vinblastine과 epirubicin, etoposide 등을 들 수 있다. 중증도의 내성생성약제로는 daunorubicin, dactinomycin, cisplatin이 있으며 내성이 잘 생기지 않는 약제로 5-fluorouracil, methotrexate, cyclophosphamide, aclarubicin 등을 들 수 있다(표 1). 그러므로 항암제 치료에 실패하였을 때나 항암제의 초기 선택시에는 교차내성이 잘 생기지 않는 약제끼리 선택해야 하리라 본다.

Table 1. Variety of cross resistance about anticancer drugs in L1210AdR \* and L1210VcR \* cell lines<sup>25,26)</sup>

Resistant status	Anticancer drugs
Highly Resistant	Epirubicin
	Etoposide
	Vinblastine
	Vincristine
Moderate Resistant	Dactinomycin
	Daunorubicin
Less Resistant	Aclarubicin
	Cisplatin
	Cyclophosphamide
	5-Fluorouracil
	Methotrexate

\* L1210AdR: Adriamycin resistant mouse lymphoblastic leukemia L1210 cell.

\*\* L1210VcR: Vincristine resistant mouse lymphoblastic leukemia L1210 cell.

한편 내성세포들의 세포내에  $Ca^{++}$  농도가 정상보다 증가한다는 것에 착안하여 세포막의  $Ca^{++}$  channel을 막는 verapamil 약제를 사용하여 세포내  $Ca^{++}$ 의 유입을 막았을 때 내성생성정도가 억제되었다는 보고<sup>1,3)</sup>들로 인해 항암치료시 verapamil을 병용하여 치료하기 시작하였고 그 후 내성극복을 위한 여러 약제를 찾게 되었다.<sup>29)</sup> Lysomotropic amines, isoprenoids 계통약과  $Ca^{++}$  작용을 억제하는 calmodulin inhibitor인 phenothiazine과 vitamin A 등도 소개되었다. 최근 다제내성극복을 위한 항암요법으로 내성기전과 연관지어 대사 억제제들, 세포막에 작용하는 약제들, calcium modifier 등이 소개되었고 indol 유도체나

histamine 억제제인 histidinol 등<sup>30)</sup>이 소개되었다. Tsuruo 등<sup>29)</sup>은 내성극복 효과가 우수한 합성물질을 개발하였으며 nonimmunosuppressive cyclosporin 계통인 SDZPSC 833 는 거의 완전한 내성극복 약제로 소개하였으며<sup>30)</sup> 새로운 quinoline 유도체인 MS209, S9788, R-verapamil, dexverapamil 등 내성극복에 우수한 약제로 이미 임상에 적용하고 있다고 한다(표 2).<sup>329)</sup>

그러나 아직 암의 종류, 암이 생긴 부위, 내성생성 항암제마다 그 효과가 다르게 나타나고 있으므로 내성극복을 위한 새로운 항암제의 개발과 내성생성기전등을 더 연구하여야 할 것이다.

Table 2. Multidrug resistant sensitizer with resistant reversal effects

Drugs	Reference
Calcium channel blocker :	
Phenyl alkylamines, Verapamil	Tsuruo, 1982 <sup>27)</sup>
R-verapamil, dexverapamil	
Calmodulin Inhibitors :	Akiyama, 1986 <sup>28)</sup>
Phenothiazines	
Quinoline derivatives	
quinine, chloroquine	Tsuruo, 1984 <sup>31)</sup>
MS209, S9788	Tsuruo, 1994 <sup>29)</sup>
Cyclosporine A, C, G	Twentyman et al, 1987 <sup>30)</sup>
Non-immunosuppressive cyclosporine	
SDZPSC 833(PSC)	Boesch et al, 1991 <sup>31)</sup>
Indol derivatives	Kadam et al, 1992 <sup>32)</sup>
A-30312	
A-39355	
Adozesin	
Carzelesin	
Indol alkaloides	
reserpine	Inaba et al, 1981 <sup>33)</sup>
Xanthene dye	
Rhodamine-123	Lampidis et al, 1982 <sup>34)</sup>
Histidinol	Warrington and Fang, 1989 <sup>35)</sup>
Flavonoid	Phang et al, 1993 <sup>36)</sup>

정상조직에서의 *mdr1* 유전자의 존재

다제내성과 관련된 *mdr1* 유전자가 정상조직에서도 나타나는 것이 최근 관찰되었으며 특히 *mdr1* RNA를 관찰하였을 때 adrenal gland 특히 adrenal medulla 부위에서 가장 높게 나타났고 그 다음이 kidney였다. 중증도로 나타날 곳이 brain, lung, liver, lower jejunum, colon, rectum이었고 많은 다른 조직들에선 낮게 나타났다(표 3).

정상조직에서의 P-당단백질의 기능은 organic molecules을 배출하므로 toxic substance나 foreign body 등으로 인한 세포의 손상을 방지해 주는 역할을 한다고 하며 이것은 암세포에서 항암제를 배출하는 것과 유사한 기능을 한다. 그러나 암조직에서의 *mdr1* 유전자의 증가는 곧 항암제 화학요법의 예후에 중요한 역할을 할 수 있으며 특히 항암화학요법에서 *mdr1* mRNA level을 측정하는 것이 내성생성 및 암의 재발에 중요한

지표가 될 수 있다.

암과 관련된 *mdr1* 유전자는 항암제 치료 후 재발시기에 과량이 발현된다고 한다. 그러나 일반적으로 항암제 치료를 하지 않은 암조직 중 colon cancer나 neuroblastoma, acute lymphoblastic leukemia 등에서는 중증도의 *mdr1* 유전자가 이미 존재하는 것으로 관찰되었다." Adrenal medulla에서 발생하는 암인 pheochromocytoma에서는 mRNA level이 낮은 사람에서 아주 높은 사람까지 다양하게 관찰되었다. 이러한 경향은 lung조직에서도 유사하나 그 variation의 근거는 아직 잘 모른다. 그러나 정상조직에서의 P-당단백질이 cytotoxic agents나 carcinogen 등의 배출을 증가 시킴으로서 오히려 세포의 암화를 방지할 수 있을 가능성을 시사하고 있으므로 그 기전을 잘 이해 함으로써 암치료에 오히려 밝은 전망을 보여주고 있다.

Table 3. *mdr1* mRNA in normal tissues<sup>1)</sup>

Tissue or cell line*	mRNA level**
Adrenal gland	160
Adrenal medulla	>500
Kidney	
Kidney medulla	50
	75
Colon	
Liver	31
Lung	25
Jejunum	20
Rectum	20
	20
Brain	
Prostate	12
Skin, Subcutaneous tissue, skeletal muscle,	8
heart, spleen, bone marrow,	
lymphocytes, esophagus, stomach, ovary	
Kidney cortex, spinal cord	1-5

\* Number of tissue samples studied(when>1) is given in parentheses. Values given are means.

\*\* Quantitated by densitometry of slot blots of 10 µg of total RNA.

### 내성암세포에서의 새로운 유전자의 존재 가능성

지금까지 소개된 *mdr* 유전자나 *mrp* 유전자 외에도 내성과 관련된 여러 다른 기전들이 관여하며 *sorc*이라는 calcium binding protein이나 topoisomerase II와의 연관성 뿐 아니라 내성세포의 세포막 단백질들이 관찰되었다.

본 저자들은 서로 다른 유전자를 찾아내는 분석방법으로 differential display polymerase chain reaction(DDPCR)을 이용하여 L1210세포와 adriamycin과 vincristine에 내성인 세포에서 몇 종류의 내성관련 유전자를 찾아내고<sup>47)</sup> 그 중 adriamycin에 내성인 세포에서 발견된 새로운 *arr* 유전자는 sequencing하여 그 염기서열을 결정하였으며 유전자들을 cloning 및 characterization 중에 있다. 그 외에도 세포발생에 관여하는 NEDD-6유전자도 관찰하였으며 몇 종의 다른 유전자들도 확인하였다. *Arr* 유전자는 vincristine에 내성인 유전자에서도 관찰되고 있으나 cisplatin에 내성인 세포에는 관찰되지 않는다.

그러므로 *arr* 유전자는 *mdr*이 있는 유전자에서 존재하므로 *mdr*과의 관련성이나 *mdr* 유전자의 발현과 관련된 어떤 조절 단백질일 가능성도 배제할 수 없다.

### 요 약

항암치료에 있어 내성기전은 암세포의 종류에 따라 다양하며 동일세포라도 내성이 생긴 항암제에 따라 그 기능이 다른 것으로 보고 되고 있으며 세포종류 및 항암제에 따른 각각의 내성기전을 완전히 알기란 그리 쉬운 일이 아니다.

그러나 임상치료에 있어서 항암제의 적용은 대개 내성 생성이 잘 안되는 즉 교차내성이 적

게 일어나는 약제끼리의 선택이 화학요법에 유리하며 재발방지의 지표가 될 수 있으며 내성억제가 가능한 약제의 개발이 중요하다. 또 암에 따른 정확한 내성기전을 잘 밝힘으로서 내성을 방지할 수 있는 target 약제를 함께 병용 개발하는 것이 암의 치료의 지름길이 될 수 있다.

### 참 고 문 헌

1. Fojo A, Hamilton TC, Young RC, Ozols RF: Multidrug resistance in ovarian cancer. *Cancer* 60: 2075-2080, 1987.
2. Kartner N, Ling V: Multidrug resistance in cancer. *Sci Am* 3: 26-33, 1989.
3. Tsuruo T, Iida H, Kawabata H: High calcium content of pleiotropic drug-resistant P388 and K562 leukemia and Chinese hamster ovary cells. *Cancer Res* 44: 5095-5099, 1984.
4. Dano K: Active outward transport of daunomycin in resistant Ehrlich ascites tumor cells. *Biochem Biophys Acta* 323: 466-483, 1973.
5. Skovsgaard T: Mechanism of cross resistance between vincristine and daunorubicin in Ehrlich ascites tumor cells. *Cancer Res* 38: 4722-4727, 1978.
6. Relle-Somfai S, Suzukake K, Vistica BP, Vistica DT: Reduction in cellular glutathione by buthionine sulfoximine and sensitization of murine tumor cells resistant to L-phenylalanine mustard. *Biochem Pharmacol* 33: 485-499, 1984.
7. Ross WE, Sullivan DM, Chow KC: Altered function of DNA topoisomerases as a basis for



- antineoplastic drug action. In Devita V, Hellman S, Rosenberg S: Important advances in oncology. JB Lippincott, Philadelphia, 1988, pp. 65-91.
8. Hindenburg AA, Gervasoni JE, Krishna S, Stewart VJ, Rosado M, Lutzky J, Bhalla K, Baker MA, Taub RN: Intracellular distribution and pharmacokinetics of daunorubicin in anthracycline-sensitive and resistant HL-60 cells. *Cancer Res* 49: 4607-4614, 1989.
  9. Vasanthakumar G, Ahmed NK: Contribution of drug transport and reductases to daunorubicin-resistance in human myelocytic cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 18: 105-110, 1986.
  10. Erikson JM, Tweedie DJ, Ducore JM, Prough RA: Cytotoxicity and damage caused by the azoxy metabolites of procarbazine in L1210 tumor cells. *Cancer Res* 49: 127-133, 1989.
  11. Cornwell MM, Tsuruo T, Gottesman MM, Pastan I: ATP-binding properties of P-glycoproteins from multidrug-resistant KB cells. *FASEB J* 1: 51-54, 1987.
  12. Safa AR, Glover CJ, Meyers MB, Biedler JL, Felsted RL: Vinblastine photoaffinity labeling of a high molecular weight surface membrane glycoprotein specific for multidrug-resistant cells. *J Biol Chem* 261: 6137-6140, 1986.
  13. Cole SPC, Bhardwaj G, Gerlach JH, Makie JE, Grant CE, Almgustkcow, Stewart AJ, Kurz EU, Duncan AMV, Deeley RG: Overexpression of a transporter gene in a multidrug resistant human lung cancer cell line. *Science* 258: 1650-1654, 1992.
  14. Tsuruo T, Iida-Saito H, Kawabata H, Ohhara T, Hamada H, Utagoji T: Characteristics of resistance to adriamycin in human myelogenous leukemia K562 resistant to adriamycin and in isolated clones. *Jpn J Cancer Res* 77: 682-692, 1986.
  15. Sen S, Teeter LD, Kuo R: Specific gene amplification associated with consistent chromosomal abnormality in independently established multidrug-resistant Chinese hamster ovary cells. *Chromosoma* 95: 117-125, 1987.
  16. Ueda K, Cardarelli C, Gottesman MM, Pastan I: Expression of a full-length cDNA for the human MDR1 gene confers resistance to colchicine, doxorubicin, and vinblastine. *Proc Natl Acad Sci* 84: 3004-3008, 1987.
  17. Lincke CR, Vander Bliet A, Schuurhuis CTJ, Vander Velde-Koerts T, Smit JJM, Borst P: The multidrug resistance phenotype of human cDNA. *Cancer Res* 50: 1779-1785, 1990.
  18. Croop JM, Raymond M, Haber D, Devault A, Areeci RJ, Gros P, Housman D: The three mouse multidrug resistance(mdr) genes are expressed in a tissue-specific manner in normal mouse tissues. *Mol Cell Biol* 9: 1346-1350, 1989.
  19. Teeter LD, Becker FF, Chisari FV, Li D, Kuo MT: Overexpression of the multidrug resistance gene mdr3 in spontaneous and chemically induced mouse hepatocellular carcinomas. *Mol Cell Biol* 10: 5728-5735, 1990.
  20. Chin JE, Soffir R, Noonan KE, Choi K, Roninson IB: Structure and expression of the human MDR(P-glycoprotein) gene family. *Mol Cell Biol* 9: 3808-3820, 1989.
  21. Cordon-Cardo C, O'Brien JP, Boccia J, Casals D, Bertino JR, Melamed MR: Expression of

- the multidrug resistance gene product(P-glycoprotein) in human normal and tumor tissues. *J Histochem Cytochem* 38: 1277-1287, 1990.
22. Endicott JA, Ling V: The biochemistry of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance. *Annu Rev Biochem* 58: 137-171, 1989.
  23. Chao CCK, Huang SL, Sun NK: DNA damage recognition protein as a potential marker of genotoxic resistance. *Modern Develop Cancer Therapeutics* S14: 29, 1994.
  24. 김성용, 손성권, 김재룡, 김정희: 항암제에 내성인 생쥐의 백혈병세포 L1210의 세포막 단백질의 변화. *영남의대학술지* 10: 432-443, 1993.
  25. 김정희, 김재룡, 이광열, 이기영: Mouse lymphoblastic leukemia L1210세포의 doxorubicin에 내성시의 복합내성생성 및 극복. *학술원 논문집(자연과학편)* 30: 102-121, 1991.
  26. Kim JR, Kim JH: A vincristine-resistant L1210 subline shows cross resistance, mdr gene amplification and overexpression. *Korean J Biochem* 26: 67-76, 1994.
  27. Tsuruo T, Iida H, Tsukagoshi S, Sakurai Y: Increased accumulation of vincristine and adriamycin in drug-resistant P388 tumor cells following incubation with calcium antagonists and calmodulin inhibitors. *Cancer Res* 42: 4730-4733, 1982.
  28. Akiyama S, Shiraiishi N, Kuratomi Y, Nakagawa M, Kuwano M: Circumvention of multiple-drug resistance in human cancer cells by thioridazine and chlorpromazine. *J Natl Cancer Inst* 76: 839, 1986.
  29. Tsuruo T: Verapamil and other milestones for the therapy of multidrug resistance. *Modern Develop Cancer Therapeutics* S15: 30, 1994.
  30. Twentyman PR, Fox NE, White DJG: Cyclosporine A and its analogues as modifiers of adriamycin and vincristine resistance in a multidrug resistant human lung cancer cell line. *Br J Cancer* 56: 55-60, 1987.
  31. Boesh D, Gaveriaux e, Jachez B, Pourtier-Manzanedo A, Bollinger P, Loor F: In vivo circumvention of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance of tumor cells with SDZ PSC 833. *Cancer Res* 51: 4226, 1991.
  32. Kadam S, Maus M, Poddig J, Schmidt S, Rasmussen R, Novosad E, Plattner J, McAlpine J: Reversal of multidrug resistance by two novel indole derivatives. *Cancer Res* 52: 4735-4740, 1992.
  33. Inaba M, Fujikura R, Tsukagoshi S, Sukurai Y: Restored in vitro sensitivity of adriamycin-and vincristine-resistant P388 leukemia with reserpine. *Biochem Pharmacol* 30: 2191-2194, 1981.
  34. Limpidis TJ, Bernal SD, Summerhayes IC, Chen LB: Rhodamine-123 is selectively toxic and preferentially retained in carcinoma cells in vitro. *Ann NY Acad Sci* 397: 299-302, 1982.
  35. Warrington RC, Fang WD: Reversal of the multidrug resistant phenotype of chinese hamster ovary cells by L-histidinol. *J Natl Cancer Inst* 81: 798, 1989.
  36. Phang JM, Poore CM, Lopaczynska J, Yeh GC: Flavonol-stimulated efflux of 7,12-dimethylbenz(a) anthracene in multidrug-resistant breast cancer cells. *Cancer Res* 53:

5977-5981, 1993.

37. Kim JR, Kim JH: Isolation of a novel sequence overexpressed and amplified in an adriamycin

resistant L1210 variant using differential display polymerase chain reaction. Korean J Biochem 27: 149-155, 1995.