

정위성 비소세포폐암의 동물 모델의 개발

김진국*·김관민*·심영목*·박계현*·전태국*·박표원*
채현*·최용수*·이숙현**·유은희**·한정호**·이제호**

=Abstract=

Development of Animal Model for Orthotopic Non-Small Cell Lung Cancer in Nude Rat

Jhingook Kim*, Kwhanmien Kim*, Young Mog Shim*, Kay-Hyun Park*, Tae-Gook Jun*,
Pyo Won Park*, Hurn Chae*, Yong Soo Choi*, Sook Hyun Lee**,
Eun-Hwoi You**, Joungho Han**, Je-Ho Lee**

A major obstacles to evaluation of newly-developed treatment strategy for human lung cancer has been the lack of appropriate experimental animal models. We describe a new experimental model of orthotopically-developed non-small cell lung cancer in nude rat, involving inoculation of tumor cell suspension by thoracotomy. Over 40 direct implantation to the periphery of the lung has been performed to date, each requiring less than 1 hour for completion. This model has been used to perform a series of experiments to investigate whether the rat lung and surrounding structures trapped tumor cells with 2 different non-small cell lung cancer cell lines(NCI-H460 and NCI-H1299). Every animal showed development of tumor masses, which were loculated at the periphery of the lung parenchyma and identified also by radiography. After 3 weeks of the inoculation, tumor development at the mediastinal structures were identified. The life expectancies of the victims were different between the cell lines, but were approximately 5 weeks when NCI-H460 cell line was used. This new orthotopic lung cancer model may be facilitate future studies of the new therapeutics of localized non-small cell lung cancer .

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1997;30:566-72)

Key word : 1. Lung neoplasm
2. Animal model
3. Carcinoma, non-small cell, lung

* 삼성의료원 삼성서울병원 흉부외과

* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Samsung Medical Center

** 삼성생명과학연구소 임상의학센터

** Clinical Research Center, Samsung Biomedical Research Institute

† 본 연구에 소요된 경비는 1996년도 보건복지부 G7 과제 연구비에 의함

논문접수일 : 97년 1월 6일 심사통과일 : 97년 3월 13일

책임저자: 김진국, (135-230) 서울시 강남구 일원동 50번지 삼성의료원 흉부외과. Tel. (02) 3410-3483, Fax. (02) 3410 - 0089

서 론

폐암에 관한 여러 가지 치료 방법이 시행되고 있으나 사실 두드러진 효과를 보이는 방법은 아직 없다. 따라서 새로운 치료 방법이나 치료제의 개발이 시급함은 물론, 새로이 개발되는 여러 약제들을 효과적으로 검증할 수 있는 방법이 필요하다. 실험실 연구(In vitro test)가 끝난 후 임상 시도 전단계에서 이용되는 동물 실험에 있어 적절한 동물 모델의 필요성은 두말 할 나위 없다¹⁾. 폐암의 연구에 적합한 이상적인 동물 모델의 조건은 다음과 같다고 할 수 있다. 첫째: 필요한 종양을 생성시키기에 시간과 노력이 적게 걸려야 하며, 둘째: 연구하기에 충분한, 또한 용이한 크기와 양의 종양이 생성되어야함과 함께 이 종양의 식별이 쉬워야 함은 물론이며, 셋째: 반복실험이 가능하도록 같은 양상의 종양이 계속적으로 생길 수 있어야 하며, 넷째: 발생한 종양이 인체에서의 종양과 유사한 병태학적인 특성을 나타낼 수 있으며, 다섯째: 종양자체가 장기(organ)에 있어 특이하게 가지는 생리학적인 특성을 고려할 때 정위적(orthotopic) 발생이어야 하며, 여섯째: 수술이나 방사선 치료등의 다양한 치료 방법을 적용하기에 상충되는 문제가 없어야 한다. 현재 이용되고 있는 종양의 동물 모델은 암 유발인자에 의해 발생시킨 종양모델²⁻⁵⁾과 Nude Animal에 암세포를 주입하여 만든 동물 모델⁶⁻¹⁰⁾로 크게 나눌 수 있다. 암유발 인자에 의한 동물 모델은 종양 생성에 시간이 너무 많이 소요되고 반복성을 유지하는데 문제가 있어 흔히 이용되고 있는 것은 Nude Animal을 이용한 종양 모델이다. Nude Animal을 이용한 모델중 특히 종양 세포를 피하에 주입하여 종양을 만드는 피하 종양 동물 모델을 주로 이용하고 있는데, 이 모델은 만들기에 용이한 반면 정위적으로 발생한 것이 아니기에 폐암의 병태학적인 특성을 반영치 못함은 물론, 수술이나 새로이 개발되는 국소 치료 방법(Local treatment modality)을 적용하기에 적절하지 않다고 볼 수 있다¹⁰⁾. 이에 저자는 국소치료와 전신치료를 병행하는 치료 방법의 적용에 적합한 동물모델의 개발이 절대적으로 필요하다고 보고 Nude Rat을 이용한 정위성 폐암의 동물 모델을 개발코자 하였다.

재료 및 방법

대상 동물

실험에 쓰인 동물은 Athymic nude outbred rat(NIH-muf DF)로 생후 2~3개월 되는 170~230gm 의 쥐를 대상으로 하였다. 쥐는 Charles River Laboratory (Wilmington, DE)에서 구입후 약 2주간의 적응 사육후 실험에 사용되었다. 모든

동물 실험은 미국 보건성이 정한 동물 관리 규정¹¹⁾에 의거하여 진행되었다.

종양 세포주

NCI-H460 및 NCI-H1299 비소 세포암 세포주를 RPMI 1640 media에서 유지를 하며 필요에 따라 37°C, 5% CO₂를 함유한 humidified incubator에서 증식 및 배양하였다. 세포주의 배양액에는 10% fetal bovine serum(FBS), 0.03% penicillin과 streptomycin을 함유시켰다. 세포주의 주입을 위해 적절한 시기에 충분한 양의 세포가 배양됨을 확인 후 trypsin을 처리하여 harvest하였다.

동물에 대한 정위적 종양 세포의 주입 방법

쥐는 근육내에 atropine을 체중 kg당 0.08 mg을 주사하고 30분후 ketamine을 체중 kg 당 50 mg 을 근육 주사, xylene을 체중 kg당 2.5mg을 복강내 주사하였다. 16 gauge의 plastic medicutR 바늘을 기도에 넣어 고정된 후 소동물용 인공호흡기(Notume, KN-55 KN식 소동물 인공호흡기, Tokyo, Japan)를, 대기를 이용하여 분당 60~80회의 호흡수로, 일회 호흡 1~1.5ml로 하여 호흡수를 유지하였다.

마취된 쥐는 좌측 측와위로 하고 상지를 고정된 후 5번째 늑간(intercostal space)로 우측 후측방 흉부절개술(post-erolateral thoracotomy)을 시행하였다. 절개의 크기는 가능한 작게 하고자 하였으며 통상 0.5cm 정도의 늑간의 폭을 벌림으로써 원하는 조작을 할 수 있었다. 흉부절개후 늑간을 벌리면서 일회 호흡량을 2.5ml로 늘림으로써 폐가 늑간을 통해 부풀어 나오도록 유도하였다. 통상적으로, 사람의 lingular segment와 유사한 구조를 가진, 우측엽이 종양 세포의 주입에 이용되었는데 우측은 물론 좌측의 어느 폐 부위에도 접근에는 문제가 없었다. 폐조직이 충분히 노출이 되면 면봉을 이용하여 폐조직을 고정후 1×10⁵ in 50 microliter of PBS (phosphate buffered saline)을 26 gauge바늘을 이용하여 폐조직에 직접 주입하였다. 주입과 동시에 인공호흡기는 약 15~30초가량 정지하였으며 주입부위를 면봉으로 가볍게 눌러 주었다. 잠시후 인공호흡기는 초기 호흡량으로 다시 시작하여 유지하였으며 흉강내 종양세포의 살포(seeding)을 우려하여 따뜻한(warm saline)으로 1~2회 흉강 세척후 창상을 조직층(layer)에 맞춰 봉합하였다. 기흉을 방지하기 위하여는 14 gauge의 plastic medicut 바늘을 사용하였으며 창상 봉합 종료후 곧 제거하였다.

시술후 쥐의 체온을 유지하며 자기 호흡을 충분히 회복할 때까지 인공호흡기에 의한 보조호흡을 시행하였으며 충분한 자기 호흡과 자세를 바로하려는 활동을 보일 때 인공호흡기를 정지하고 기도내 도관을 제거하였다. 실험쥐는



Fig. 1. The nude rat with huge subcutaneous tumor (5 weeks after inoculation). Although the size of tumor was as big as the chest cage, no cachexic change of the host animal was identified.

이후 다른 쥐와 함께 사육하며 조직 검사를 위해 희생시킬 때까지 매일 관찰하였다. 모든 수술의 과정은 무균 수술의 원칙하에 진행되었으며 수술 전후에 항생제는 사용하지 않았다.

종양 발생의 관찰

실험은 실험중 호흡 부전으로 사망한 4마리를 포함하여 모두 25마리에서 시행하였다. 먼저 피하에서의 종양 발생을 확인하기 위해 3마리의 쥐에 대하여 NCI-H460 폐암 세포주를 피하에 주입하였으며(H460-피하군), 시간 경과에 따른 종양의 발생을 관찰하기 위해 NCI-H460 폐암 세포주를, 모두 15마리의 실험쥐의 폐조직에 주입후 일주일 마다 3마리씩 희생하여 5주에 걸쳐 종양의 발달을 육안적으로, 또한 조직학적으로 관찰하였다. 또한 다른 종류의 폐암세포주에 의하여도 효과적으로 종양이 발생하는지를 관찰하기 위해 NCI-H1299 폐암세포주를 3마리의 실험쥐에 주입하여 종양의 발생여부를 관찰하였다.

결 과

1. NCI-H460 폐암 세포주의 피하 접종

선택된 실험 동물에 있어서의 종양 발생 유무 및 종양 발생에 따른 양태를 관찰하기 위해 피하 종양 접종 시행된 3마리의 실험쥐에서 모두 종양의 발생을 관찰할 수 있었다. 3마리 모두에게 1×10^6 개의 종양 세포를 주입하였으며 접종후 1주일째부터 1마리에서 3mm 직경의 종양이 발견되었다. 2주일이 경과할 때 즈음에는 3마리 모두에서 종양이 관찰되었으나 크기는 2, 3, 6mm로 차이가 있었다. 이후 종양은 비교적 일정한 속도로 커졌으며 직경 0.5cm에서 1cm까지 직경이 2배로 커지는데 소요된 시간은 각 17일, 19일, 24일이 소요되었다. 3마리 모두 8주째까지 종양의 성장을 관찰하였는데 종양은 최대 3cm의 직경에 이르렀으며 일부 괴사 소견도 관찰되었으나 종양의 비대에 따른 숙주 동물의 약액질성 변화(cachexic change)는 관찰되지 않았다 (Fig. 1).

2. NCI-H460 폐암 세포주의 폐조직내 접종(정위성 폐암 모델)

정위성 폐암의 발생을 관찰하기 위해 1×10^5 개의 NCI-H460 폐암 세포주의 종양 세포를 우중엽의 전말단부(periphery of anterior part of middle lobe)에 주입하였다. 종양 주입후 회복한 15마리의 실험쥐를 일주일 간격으로 희생하여 종양 발생 및 전이 여부를 관찰하였다. 1주에 희생시킨 3마리중 2마리에서 육안적으로 관찰할 수 있는 2~3mm의 종양이 관찰되었으며 육안적으로 관찰되지 않았던 실험쥐에서도 현미경적 소견상 종양을 확인할 수 있었다. 희생될 때까지 실험쥐들의 활성도는 전혀 감소되지 않았으며 종격동, 간장등에서 종양 세포는 관찰되지 않았다.

2주째에 다시 3마리의 실험쥐를 희생시켜 종양의 발달을 관찰하였다. 3마리 모두에서 종양의 발생을 관찰할 수 있었으며 종양의 크기는 3, 5, 5 mm 였다(Fig 2). 그러나 5mm 크기의 종양을 보인 한 마리에서 흉벽의 창상 선을 따라 작은 크기의 종양의 발생이 관찰되었는데 이는 종양 세포 주입후 충분히 세척되지 않은 종양이 성장한 것이라 추측되었다. 종격동 전이나 원격 전이는 발견되지 않았다.

3주째에 다시 3마리의 실험쥐를 희생시켜 종양의 발달을 관찰하였다. 3마리 모두에서 종양의 발생을 관찰할 수 있었으며 종양의 크기는 5, 7, 9mm였으며 작은 크기의 종양을 보인 실험쥐를 제외한 다른 쥐에서는 모두 종양으로부

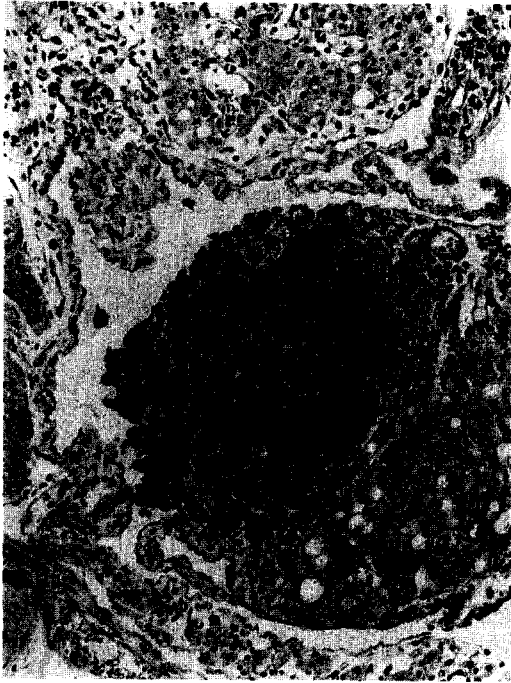


Fig. 2. Hematoxylin and eosin stain of the lung specimen taken from tumor in the rat (1 week of inoculation)

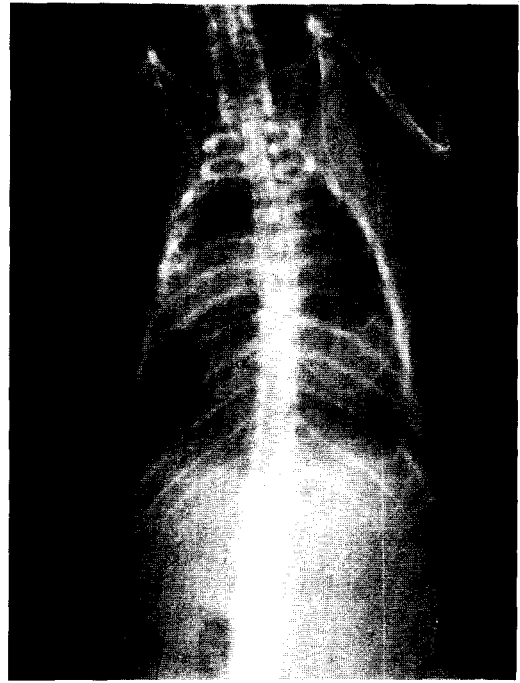


Fig. 3. Radiography of rat which bore lung cancer in right chest (3 week from inoculation)

터 떨어진 종격동조직내에서의 종괴를 발견할 수 있었으며 특히 한마리에서는 심장의 우측부로의 종양의 침윤을 관찰할 수 있었다. 그러나 실험쥐들은 희생때까지 활동도의 차이를 관찰할 수 없었다.

4주째에 다시 3마리의 실험쥐를 희생시켜 종양의 발달을 관찰하였다. 3마리 모두에서 심하게 커진 종양을 관찰할 수 있었으며 1.5cm 이상의 종양으로 우측상엽및 중엽이 종양으로 치환된 한례에서는 동물 희생 직전 시행한 X-선 촬영에 의해서도 큰 종양이 관찰되었다(Fig 3). 3마리중 한마리에서 활동도의 유지에도 불구하고 체중의 감소를 보였으며 3마리 모두에서 심장을 포함한 종격동내 장기로의 심한 침윤을 관찰할 수 있었다. 그러나 간장등의 장기로의 원격 전이는 관찰할 수 없었다.

5주까지 기다린 3마리의 실험쥐중 2마리가 5주가 채 못된 30일과 32일째 사망하였다. 사망 2일 전부터 실험쥐는 심한 활동도 저하및 식욕부진의 증상을 보였으며 두드러지게 여의어 보였고 술전에 비해 심한 체중 감소(210gm에서 160gm으로의 감소)등의 악액질성 변화를 보였다(Fig 4). 사망한 2마리를 포함한 3마리 모두에서 심한 흉벽과 종격동내 장기로의 침윤을 보였으며 특히 자연 사망한 2마리의 실험쥐에서는 심장벽으로의 심한 침윤을 보였다. 한 마리에서는 종양을 접촉치 않았던 좌측 폐 하단에서도 종양이 관찰되었다. 원격 전이는 어느 실험쥐에서도 관찰되지 않



Fig. 4. The nude rat which bore non-small cell lung cancer (5 weeks from inoculation). Severe cachexic change was noticed.

았다. 표 1은, 이상의 NCI-H460 세포주 주입후 시간 경과에 따른 변화를 알기 쉽게 표현한 것이다.

Table 1. Schematic presentation of development of lung cancer after inoculation of NCI-H460 lung cancer cell line(1×10^5)

Time passed	No. of animals	Necropsy findings	Others
1 week	3	small peripheral lung nodule	
2 week	3	Inc. size of nodule no mediastinal invasion	
3 week	3	inc. size of nodule mediastinal invasion	
4 week	3	tumor involve whole lung, more mediastinal invasion	weight loss
5 week	3	severe destruction of mediastinal structures	cachexic change, spontaneous death(2/3)

3. NCI-H1299 폐암 세포주의 폐조직내 집중 (정위성 폐암 모델)

NCI-H460이 아닌 다른 종류의 세포주에 의해서도 효과적으로 종양이 발생하는지를 관찰하기 위해 NCI-H1299세포주 1×10^5 개를 같은 방법으로 역시 실험쥐의 우측폐에 주입하였다. 일주일후부터 1주일 단위로 1마리씩을 희생하여 종양 세포의 발생을 관찰한 결과 3마리 모두에서 종양이 발생함을 관찰할 수 있었으며 종양의 성장은 NCI-H460 보다는 조금 늦어 3주째에 희생한 실험쥐에 있어서만 종격동으로의 종양 전이를 관찰할 수 있었다.

고찰

폐암에 대한 기존의 치료 방법의 결과가 별로 만족스럽지 않다는 사실은 새로운 치료법의 개발을 필요로 하며, 유전자 치료를 비롯한 새로운 치료방법의 개발은 이를 보다 빨리, 또한 보다 효과적으로 검증할 방법을 필요로 한다. 현재, 폐암에의 새로운 치료 방법은 그것이 실험실 연구를 통해 효과가 있다고 기대될 때 Nude mouse를 이용한 피하 종양 모델에 의해 검증된 후 그 결과에 따라 임상 실험의 절차를 거치는 것이 일반적이다¹⁾. 그러나 Nude animal을 이용한 생체 종양 모델에 있어 면역 기능의 부재에 의한 결과의 차이는 차치하더라도, 종양 모델에 의한 결과가 실제 임상에 있어서의 결과와 큰 차이를 보일 가능성은 항상 존재한다. 이는 아마도, 그간의 여러 연구 결과에서 관찰되었듯이, 종양의 발달 및 치료제의 효과가 각 장기가 가지는 독특한 환경에 크게 영향을 받기 때문이라고 추정된

다¹²⁻¹⁷⁾. 이상의 일반적인 추정 이외에도, 개발된 치료제가 특정 장기에 특이하게 효과를 보일 것이라고 기대되거나 종양의 제거등의 외과적 처치를 복합하여 투여키로 구상되는 경우, 피하 종양 모델은 생체 실험(in vivo test)의 도구로서 쓰이기에 적절치 않다고 볼 수 있다. 이상의 사안을 고려하여 폐암의 연구에 적절한 이상적인 동물 모델의 조건은 다음과 같다고 말할 수 있다. 첫째, 필요한 종양을 생성시키기에 기술적으로 어려움이 없고 또한 시간과 노력이 적게 들어야 하며, 둘째, 연구하기에 충분한 또한 용이한 크기와 양의 종양이 생성되어야 함과 함께 이 종양의 식별이 쉬어야 함은 물론이고, 셋째, 반복 실험이 가능하도록 같은 종류의 종양이 계속적으로 생길 수 있어야 하며, 넷째, 발생한 종양이 인체에서의 종양의 성장 및 전이 등과 같은 병태학적 특성을 나타낼 수 있으며, 다섯째, 가능한 환경 및 장기에 특이하게 가지는 생리학적 특성을 고려할 때 정위적(orthotopic) 발생이어야 하며, 여섯째, 수술이나 방사선 치료등의 다양한 치료 방법을 적용하기에 상충되는 문제가 없어야 한다.

본 연구에서 개발된 정위성 폐암의 모델은 이상의 조건을 만족키에 가장 적절한 것이라 사료된다. 결과에서 보인 바와 같이 본 모델에 사용된 모든 실험쥐에서 정위성 폐암을 발견할 수 있었으며 그 종양은 현미경적으로는 물론 육안적으로도 식별이 가능한 것이었음은 물론 X-선 촬영에 의해 진단이 가능한 것이었다. 또한 인체의 종양에서 가지는 주위 장기로의 침윤과 임파절을 포함한 종격동 조직으로의 전이를 관찰할 수 있었으며 피하 종양 모델에서 발견할 수 없었던 종양 숙주의 악액질성 변화를 발견할 수 있어, 병태학으로 인체의 폐암에 보다 근접되어 있다고 본다. 그리고 종양이 폐말단부에 발생하므로 종양 절제등의 외과적 처치를 병행 실시될 수 있으며 여러 종류의 종양 세포주에 두루 적용할 수 있어 다양하고 새로운 치료법의 개발 연구에 적절하다고 본다. 기술적인 난이도에 있어 개흉에 따른 생리적 stress를 줄이기 위해 수술중 인공호흡기에 의한 호흡 관리를 시행하였는데, 몇 마리 정도의 일반 실험쥐(예, Sprague-Dawley 실험쥐)를 대상으로 한 실험 연구로 호흡 관리의 기술이나 술후 관리가 원활히 되고 나면, 기술적으로도 크게 어려움은 없다고 사료된다. 마리당 소요된 수술 시간은 약 30분에서 45분 정도이므로 시간적으로도 크게 우려할 바는 아니었다.

본 모델은 전기한 바와 같이 피하종양모델에 비해 상대적 우위성을 가지며, 또한 기존에 발표된 정위성 폐암 모델에 비하여도 상대적으로 유용하다고 생각한다. 기존의 정위성 모델은 McLemore등¹⁰⁾이 연구, 발표한 경기도 종양 세포 주입법(Transbronchial inoculation of tumor cells)에 의

한 것인데 이 모델이 기도절개, 혹은 튜브를 이용하여 종양 세포를 주입함으로써 용이하게 폐종양을 발생시킬 수 있는 장점을 갖는 반면, 종양의 발생 부위를 예측 혹은 선정하기에 어려움이 있다는 점과 대부분의 종양이 중심부 종양(central tumor)의 양상으로 생겨 종양 절개등의 외과적 처치를 병행하기에 어려움이 있었다는 단점을 내포하고 있다. 전기한 바와 같이 본 모델에서는 이러한 문제점이 전혀 없었다. 또한 외부에서 주사침에 의해 폐말단부에 직접 종양 세포를 주입하여 종양을 만드는 모델도 고려할 수 있는데, 종양의 발생이 일정치 않으며 생성 부위를 정확히 선정 및 예측할 수 없고, 또한 주사침 주입에 의한 흉벽에 의 종양 세포 접종의 문제나 기흉의 발생에 대한 우려를 피할 수 없어 본 모델에 비해 적절치 못한 종양 모델이라고 판단된다.

본 모델의 실험쥐에서 원격 전이를 보인 실험쥐가 없었는데 그 이유를 여러 가지로 추측할 수 있으나, 상대적으로 많은 양의 주입 종양 세포주에 의하여, 원격 전이가 일어나기 전, 국소 침윤이 두드러지게 일어 났기 때문이라고 생각하며 이를 위해 1×10^3 혹은 1×10^4 개 정도의 종양세포주의 주입을 고려하고 있다. 그러나 적절한 주입 세포주의 숫자는 실험 대상이 되는 종양, 즉 주입 세포주의 특성에 크게 영향을 받을 것이라고 추측되며 이에 대하여는 별도의 연구를 계획중이다.

결 론

저자들은 개흉등, 수술적 처치를 이용하여 성공적으로 정위성 폐암의 동물 모델을 개발할 수 있었으며 이 모델은 기대하는 여러 가지 조건을 충분히 만족시키는 것이었다. 개발된 모델은 폐종양 절제후 p53 유전자 복합 치료의 효과와 p53유전자의 폐동맥내 직접 주입의 효과등에 적용될 예정이다.

참 고 문 헌

1. Powinsky EK, Ettinger DS. *Drug development and new drugs for lung cancer*. In: Pass HI, Mitchek JB, Johnson DH, Turrisi AT(eds.), *Lung cancer*. pp793-5. Philadelphia, Lippincott-Raven Pub, 1996
2. Henry CJ, Kouri RE. *Chronic inhalation studies in mice.II. Effets of long term exposure to 2R1 cigarette smoke on C57BL/Cum x C3H/Anfcum F mice*. J Natl Cancer Inst 1986;77:203-12.
3. Henry CJ, Billups LH, Avery MD. *Lung cancer model system using 3-methylcholanthrene in inbred strains of mice*. Cancer Res 1981;41:5027-32.
4. Paladugu RR, Shors EC, Cohen HH, Matsumura K, Benfield JR. *Induction of lung cancers in preselected, localized sites in the dog*. J Natl Cancer Inst 1980;65: 921-7.
5. Reznik-Schuller HM, Gregg M. *Pathogenesis of lung tumors induced by N-nitrosoheptamethyleneimine in F344 rats*. Virchows Arch Pathol Anat 1981;393:334-41.
6. Giovannella BC, Stehlin Js, Shepand RC, williams LJ. *Correlation between response to chemotherapy of human tumors in patients and in nude mice*. Cancer 1983;52:1146.
7. Giuliani FC, Zirvi KA, Kaplan NO. *Therapeutic response of human tumor xenografts in athymic mice to doxorubicin* Cancer Res 1981;41: 325-35.
8. Inoue K, Fujimoto S, Ogawa M. *Antitumor efficacy of seventeen anticancer drugs in human breast cancer xenograft(MX-1) transplanted in nude mice*. Cancer Chemother Pharmacol 1983;10:182-6.
9. Tashiro T, Inaba M, Kobayashi T, et al. *Responsiveness of human lung cancer/nude mouse to antitumor agents in a model using clinically equivalent doses*. Cancer Chemother Pharmacol 1989;24:187-92.
10. McLemore TL, Liu MC, Blacker pc, et al. *Novel intrapulmonary model for orthotopic propagation of human lung cances in athymic nude mice*. Cancer Res 1978;47:5132-40.
11. NRC Cnational Research Council. *Guide for the care and use by laboratory animal: Institrtional policies and responsibilities* pp7-22, Whshington, D.C. National Academy press. 1995
12. Fidler IJ. *Rationale and methods for the use of nude mice to study the biology and therapy of human cancer meta- stasis*. Cancer Metastasis Rev 1986;5:29-49.
13. Sharkdy FE, Spicer JH, Fogh J. *Changes in histological differentiation of human tumors transplanted to athymic nude mice: a maphometric study*. Exp Cell Biol 1985;53: 100-6.
14. Naito S, Van Eschenbach AC, Fidler IJ. *Different growth patterns and biologic behavior of human renal cell cancinma implanted into different organs of nude mice*. J Natl Cancer Inst(in press)
15. Slack NH, Bross ID. *The influence of site of metastasis on tumor growth and response to chemotherapy*. Br J Cancer 1975;32:78-86.
16. Staro selsky AN, Fan D, O'Brian CA, Gupta KP, Fidler IJ: *Site-dependent differences in response to the uv-2237 purine fibrosarcama to systemic therapy with Aariamycin*. Cancer Res 1990;50:777-80.
17. Wilmanns C, Fan D, O'Brian CA, Bucanc CD, Fidler IJ. *Orthotopic organ environments differentially influence the sensitivity of murine colon carcinoma cells to doxorubicin in and 5-fluorouracil*. Int J Cancer 1992;52:98-104.

=국문초록=

유전자 치료등 폐암에 대한 새로운 치료법의 개발및 그 효능의 검증에 있어 적절한 동물 모델이 없음은 큰 제한점중의 하나이다. 특히 종양의 생물학적 특성이나 치료에의 효과등이 장기자체의 환경에 크게 영향을 받는다는 사실은, 인체에서의 폐암의 특성을 가지며 폐에 정위적으로 발생하는 폐암의 동물모델의 개발을 시급하게 한다. 저자들은 Nude rat을 대상 동물로 하여, 개흉하에 종양세포 부유액을 원하는 폐말단 부위에 직접 주입함으로 폐에 정위적으로 폐암의 발달을 유도하였으며 이를 이용하여 발생된 비소세포 폐암의 병태를 연구하였다. 종양은 실험 대상 동물에서 모두 발생하였으며 이용한 두 가지 종류의 세포주(NCI-H460과 NCI-H1299)에서 모두 효과적으로 발생하였다. 발생된 폐종양은 시간 경과에 따라 주위 조직으로의 침윤과 종격동 전이의 양상을 보였다. 종양 숙주 동물의 평균 수명은 약 5주 정도 였다. 저자들이 개발한 비소세포폐암의 동물 모델은 기관지를 통한 종양 세포 주입법에 의한 폐암 모델에 비해 국소적으로 진행된 폐암을 원하는 부위에 정확히 만들 수 있음은 물론 외과적 처치를 비롯한 국소적 치료 방법의 개발이나 효과의 검증에 두루 이용되기에 적절하다고 사료된다.

- 중심 단어:**
1. 비소세포폐암
 2. 동물 모델
 3. Nude rat