

# 폐암세포에 대한 附子 추출물의 독성 효과 Cytotoxic Effects of Radix Aconiti Extract in Lung Cancer Cell Lines

권강범 · 김은경 · 문형철<sup>1</sup> · 송용선<sup>2</sup> · 류도곤  
Kang-Beom Kwon · Eun-Kyung Kim · Hyung-Cheal Moon<sup>1</sup> · Yung-Sun Song<sup>2</sup> · Do-Gon Ryu

원광대학교 한의과대학 한방생리학교실, 1: 침구학교실, 2: 재활의학교실  
*Department of Physiology, 1: Acupuncture & Moxibustion, 2: Rehabilitation Medicine, College of Oriental Medicine, Wonkwang University*

### - Abstract -

The aim of this study was to investigate the cytotoxic effect and its mechanism on Radix Aconiti(RA) extract in lung cancer cell lines. RA extract treatment decreased the cell viability in a dose-dependent fashions in lung cancer cells including A549, H460, H23 and H157 cells. Many investigators reported that A549 and H460 cells expressed wild-type p53, but H23 and H157 cells preserved mutated p53. After treatment with RA extract in A549 and H460 cells, we measured the expression of p53 protein levels using Western blot. analysis. In both cells treated with RA extracts, p53 protein expressions were increased in a dose-dependent manner. In our experiments, RA extracts also have cytotoxic effects in H23 and H157, which have mutated p53. Treatment with RA extract decreased bcl-2 protein expressions in both cells. These results suggest that RA extracts have cytotoxic effects via p53 expression increase and bcl-2 inhibitable pathways in A549, H460 cells and H23, H157 cells, respectively.

Key words : Radix Aconiti, Lung Cancer Cell Lines, p53, bcl-2, A549, H460, H23, H157

## I. 緒 論

중양은 일반적으로 양성중양과 흔히 암이라 부르는 악성중양으로 나누는데 그 발생원인과 기전에 대해서는 명확히 알려지지 않은 상태이다<sup>1-3)</sup>. 그러나 최근까지 암에 의한 사망율이 지속적으로 높아져 가는 상황이며 선진국을 비롯한 우리나라에서도 폐암 발병율이 위암, 간암과 더불어 수위를 차지하고 있다<sup>4)</sup>. 肺癰은 胸部에 膿瘍이 생겨서 膿血을 함유한 침을 뱉어내는 증상을 말하며 臨床上 咳吐膿血하고 氣味腥臭를 주요증상으로 하고 肺膿瘍, 肺壞疽, 肺癌 등의 질환과 유사하다<sup>5,6)</sup>.

附子(Radix Aconiti)는 毛茛科(미나리아재비과 ;

Ranunculaceae)에 속한 다년생초본인 재배종 바꽃(Aconitum carmichaeli DEBX)의 母根에 붙어사는 子根<sup>7-11)</sup>으로 回陽救逆, 補命門火, 溫中止痛, 遂風寒濕邪 등<sup>8,10-12)</sup>의 효능이 있으며 陽微欲絕, 陰毒寒疝, 大汗亡陽, 吐利厥逆, 心腹冷痛, 四肢厥冷, 脾泄冷利, 命門火衰, 下元虛冷, 陰寒水腫, 風寒濕痺, 久病嘔噦, 踠躄拘攣, 陰疽冷瘡及一切沈寒痲冷之疾 등<sup>7-9,12,13)</sup>을 치료하는 것으로 알려져 있다. 최근에 附子 추출물이 HepG2 간암세포에 대하여 세포고사(apoptosis)를 유도하는 보고가 있었다<sup>14,15)</sup>.

이에 저자는 인간 폐암세포인 A549, H460, H23, H175 세포를 이용하여 附子의 세포독성 효과를 조사하였으며, 또한 그 기전을 구명하고자 p53과 bcl-2 단백질 발현에 대한 附子 추출물의 효과를 조사하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

\* 교신저자: 류도곤, 전북 익산시 신용동 344-2, 원광대학교 한의과대학 한방생리학교실, Tel: 063-850-6846, Email: tkryu@wku.ac.kr

## II. 材料 및 方法

### 1. 재료

#### 1) 약제

본 연구에 사용한 약제는 원광대학교 익산한방병원에서 구입한 후 정선하여 사용하였다.

#### 2) 시약

세포배양에 사용한 세포배양 용기는 Falcon 사(Becton Dickinson, San Jose, CA, USA)로부터 구입하였으며, p53과 bcl-2 항체는 Santa Cruz 사(Santa Cruz, CA, USA)에서 구입하였고, MTT(3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide), Alkaline phosphatase-conjugated mouse and rabbit IgG secondary antibody, aconitine 등은 Sigma 사(Saint Louis, Missouri, USA)에서 구입하여 사용하였으며, 세포배양액 RPMI, Fetal bovine serum(우태아혈청), 항생제 등은 GIBCO BRL 사(Grand Island, NY, USA)로부터 구입하여 사용하였다.

### 2. 방법

#### 1) 약제의 조제

附子(Radix Aconiti) 200g에 3차 증류수 1.8L를 환저플라스크에 넣고, 냉각기를 부착하여 3시간 동안 전열기로 전탕한 후 3,000rpm에서 20분간 원심분리하고, 회전 진공 농축기로 감압농축한 후 동결건조기에서 건조하여 27.0g의 분말 시료를 얻었다.

#### 2) 세포배양

사람 폐암으로부터 유래된 암세포주인 A549, H460, H23, H157 세포는 CO<sub>2</sub> 세포배양기(37°C, 5% CO<sub>2</sub>)에서 10% fetal bovine serum이 포함된 RPMI1640 배지에서 배양하였다. 약 48시간 주기로 배양액을 교체하면서 주며 log phase에 있는 세포에 附子 추출물 등 다양한 재료들을 처리한 후 세포독성 효과를 조사하였다.

#### 3) 세포생존율 측정

A549, H460, H23, H157 세포를 96 well 세포배양 용기에 1×10<sup>4</sup> cells/ml씩 분주하여 24시간 세포배양 용기에 부착시키고, 안정화된 세포에 附子 추출물을 24시간 처리하여 MTT(0.5mg/ml)와 3시간 반응시켰다. 생존 세포가 MTT로부터 생성한 보라색 불용성 formazan은 DMSO로 용해하여 570nm 파장에서 ELISA reader(Molecular Device, E-max, USA)로 흡광도를 측정하였다. 측정된 formazan 생성 정도는 대조군 세포에 비교하여 백분율(%)로 표시하였다.

#### 4) Western blotting

附子 추출물을 세포에 처리한 후 포집된 세포는 세포파쇄용액과 4°C에서 30분 반응시킨 후 30μg의 단백질을 두 배의 sample buffer(5mM EDTA, 4% sodium dodesyl sulfate(SDS), 20% glycerol, 200mM Tris, pH 6.8, 0.06% bromophenol blue)와 혼합 후 100°C에서 3분 가열하여 단백질 변성을 유도하고, 15% gel에서 전기영동을 시행하였다. 전기영동을 마친 gel의 단백질은 semi-dry electrotransfer system(0.8mA/cm<sup>2</sup>)을 이용하여 nitrocellulose membrane으로 이동시킨 다음, 5% skim milk와 상온에서 1시간 반응시켜 비특이적인 항체반응을 억제시켰다. 일차 항체(primary antibody)는 TBS-T에 1:1,000으로 희석하여 nitrocellulose membrane과 상온에서 24시간 반응시키고, TBS-T로 10분 3번 세척한 후 이차항체(secondary antibody)인 anti-mouse IgG conjugated alkaline phosphatase(TBS-T로 1:3,000으로 희석, Amersham Co., England)와 상온에서 1시간 반응시킨 후 NBT/BCIP 시약을 이용하여 노출시켰다.

#### 5) 단백질 정량

단백질 정량은 bovine serum albumin을 기준으로 이용한 Bradford의 방법<sup>16)</sup>에 의거하여 정량하였다.

#### 6) 통계 처리

실험 결과는 mean±S.E.M으로 표시하였으며, 유의성은 ANOVA one way test에 의하였으며, p 값이 0.05이하인 것만 유의한 것으로 하였다.

### III. 結 果

#### 1. 附子 추출물이 A549 세포독성에 미치는 영향

A549 세포에 附子 추출물을 0.2-5mg/ml의 농도로 48시간 동안 처리한 후 MTT assay를 이용하여 세포생존율을 측정하였다.

附子 추출물을 0.2mg/ml, 0.5mg/ml의 농도로 처리한 군의 세포생존율은 대조군(100%)에 비하여 각각 86.4%( $p<0.05$ ), 66.6% ( $p<0.01$ )로 감소하였다. 또한 1, 2, 5mg/ml의 농도로 처리한 군의 세포생존율은 대조군(100%)에 비하여 각각 38.0%( $p<0.01$ ), 33.4%( $p<0.01$ ), 26.2%( $p<0.01$ )로 유의한 감소를 나타냈으며, IC50 값은 1.0mg/ml 이 하인 것으로 나타났다(Fig. 1).

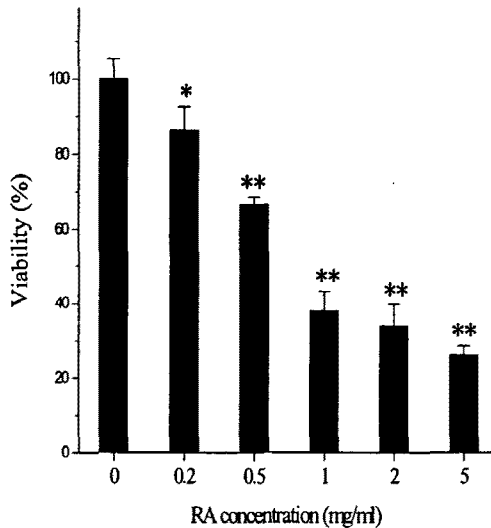


Fig. 1. Effects of Radix Aconiti(RA) extract on cell viability in A549 cells. Cells were treated with various concentrations of RA extract for 48 hr. Cell viability was measured by MTT assay. The percentage of viable cells was calculated as a ratio of A570 of treated- to control cells (treated with 0.05% DMSO vehicle). Each value is the mean  $\pm$  SEM of four independent experiments. \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$  vs control.

#### 2. 附子 추출물이 H460 세포독성에 미치는 영향

H460 세포에 附子 추출물을 0.2-5mg/ml의 농도로 48시간 동안 처리한 후 MTT assay를 이용하여 세포생존율을 측정하였다.

附子 추출물을 0.2mg/ml, 0.5mg/ml의 농도로 처리한 군의 세포생존율은 대조군(100%)에 비하

여 각각 80.3%( $p<0.05$ ), 70.0%( $p<0.05$ )로 감소하였다. 또한 1, 2, 5mg/ml의 농도로 처리한 군의 세포생존율은 대조군(100%)에 비하여 각각 64.9%( $p<0.01$ ), 63.3%( $p<0.01$ ), 59.2%( $p<0.01$ )로 유의한 감소를 나타냈으며, IC50 값은 5.0mg/ml 이상인 것으로 나타났다(Fig. 2).

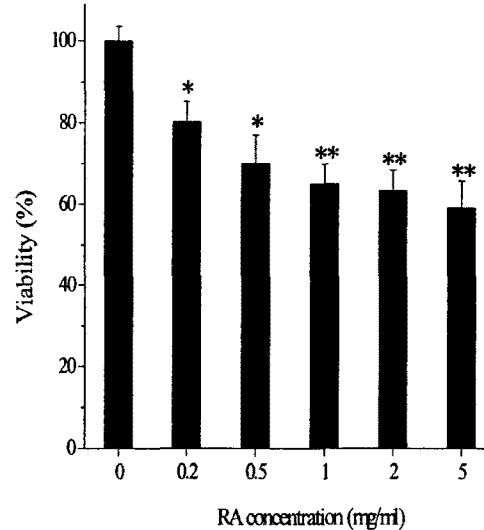


Fig. 2. Effects of Radix Aconiti(RA) extract on cell viability in H460 cells. Cells were treated with various concentrations of RA extract for 48 hr. Cell viability was measured by MTT assay. The percentage of viable cells was calculated as a ratio of A570 of treated- to control cells (treated with 0.05% DMSO vehicle). Each value is the mean  $\pm$  SEM of four independent experiments. \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$  vs control.

#### 3. 附子 추출물이 H23 세포독성에 미치는 영향

H23 세포에 附子 추출물을 0.2-5mg/ml의 농도로 48시간 동안 처리한 후 MTT assay를 이용하여 세포생존율을 측정하였다.

附子 추출물을 0.2mg/ml, 0.5mg/ml의 농도로 처리한 군의 세포생존율은 대조군(100%)에 비하여 각각 78.1%( $p<0.05$ ), 63.2%( $p<0.01$ )로 감소하였다. 또한 1, 2, 5mg/ml의 농도로 처리한 군의 세포생존율은 대조군(100%)에 비하여 각각 58.1%( $p<0.01$ ), 54.4%( $p<0.01$ ), 52.7%( $p<0.01$ )로 유의한 감소를 나타냈으며, IC50 값은 5.0mg/ml 이상인 것으로 나타났다(Fig. 3).

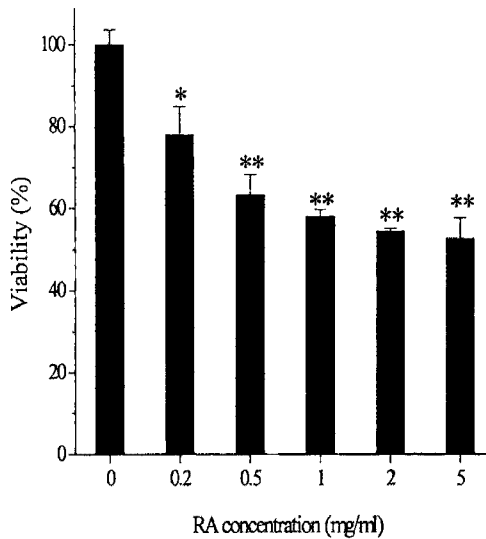


Fig. 3. Effects of Radix Aconiti(RA) extract on cell viability in H23 cells. Cells were treated with various concentrations of RA extract for 48 hr. Cell viability was measured by MTT assay. The percentage of viable cells was calculated as a ratio of A570 of treated- to control cells (treated with 0.05% DMSO vehicle). Each value is the mean  $\pm$  SEM of four independent experiments. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  vs control.

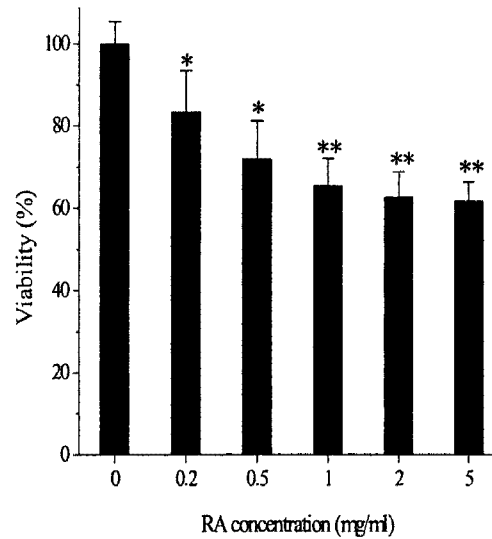


Fig. 4. Effects of Radix Aconiti(RA) extract on cell viability in H157 cells. Cells were treated with various concentrations of RA extract for 48 hr. Cell viability was measured by MTT assay. The percentage of viable cells was calculated as a ratio of A570 of treated- to control cells (treated with 0.05% DMSO vehicle). Each value is the mean  $\pm$  SEM of four independent experiments. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  vs control.

4. 附子 추출물이 H157 세포독성에 미치는 영향

H157 세포에 附子 추출물을 0.2-5mg/ml의 농도로 48시간 동안 처리한 후 MTT assay를 이용하여 세포생존율을 측정하였다.

附子 추출물을 0.2mg/ml, 0.5mg/ml의 농도로 처리한 군의 세포생존율은 대조군(100%)에 비하여 각각 83.4%( $p < 0.05$ ), 71.8%( $p < 0.01$ )로 감소하였다. 또한 1, 2, 5mg/ml의 농도로 처리한 군의 세포생존율은 대조군(100%)에 비하여 각각 65.5%( $p < 0.01$ ), 62.7%( $p < 0.01$ ), 61.6%( $p < 0.01$ )로 유의한 감소를 나타냈으며, IC50 값은 5.0mg/ml 이상인 것으로 나타났다(Fig. 4).

5. 附子 추출물이 A549와 H460 세포의 p53 발현에 미치는 영향

附子 추출물에 의한 A549, H460 세포 독성에 대하여 p53 단백질의 발현이 관여하는지를 확인하고자 附子 추출물을 0.5, 1.0, 2.0, 5.0mg/ml의 농도로 48시간 동안 처리한 후 p53 단백질의 발현 정도를 Western blotting을 시행하여 조사하였다. 그 결과 처리한 농도에 의존적으로 p53의 발현이 증가하였다(Fig. 5).

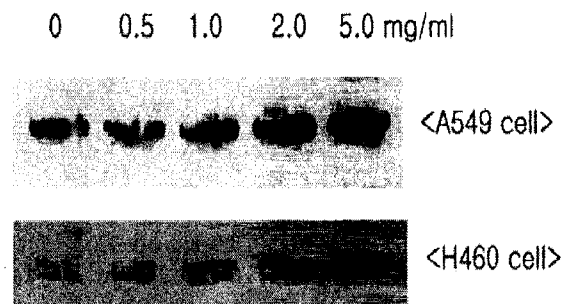


Fig. 5. Effects of Radix Aconiti(RA) extract on p53 expression in A549 and H460 cells. Cells were incubated with indicated concentrations of RA extracts for 48 hr. Lysate from cells was separated on 15.0% SDS-PAGE.

p53 on the nitrocellulose membrane was proved with anti-p53 antibody and the immunoreactive band was visualized by NBT/BCIP solution.

6. 附子 추출물이 H23과 H157 세포의 bcl-2 발현에 미치는 영향

附子 추출물에 의한 H23, H157 세포 독성에 대하여 bcl-2 단백질의 발현이 관여하는지를 확인하고자 附子 추출물을 0.5, 1.0, 2.0, 5.0mg/ml의 농도로 48시간 동안 처리한 후 bcl-2 단백질의 발현 정도를 Western blotting을 시행하여 조사하였다. 그 결과 처리한 농도에 의존적으로 bcl-2의 발현이 감소하였다(Fig. 6).

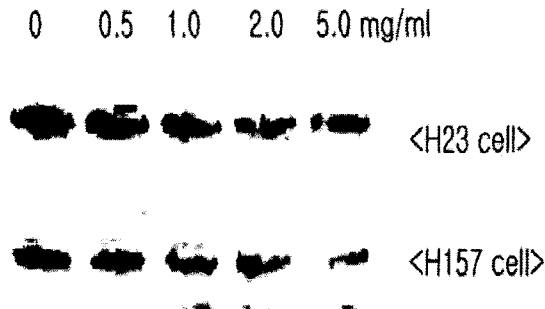


Fig. 6. Effects of Radix Aconiti(RA) extract on bcl-2 expression in H23 and H157 cells. Cells were incubated with indicated concentrations of RA extracts for 48 hr. Lysate from cells was separated on 15.0% SDS-PAGE. Bcl-2 on the nitrocellulose membrane was proved with anti-bcl-2 antibody and the immunoreactive band was visualized by NBT/BCIP solution.

IV. 考察 및 結論

肺癰은 일반적으로 胸部에 膿瘍이 생겨서 膿血을 함유한 침을 뱉어내는 증상을 말하며 喘而肢滿하고 咳而胸中隱隱痛하며, 糯米粥같은 膿을 吐하고 時出濁唾하며, 咽燥腥臭하고 二便赤澁하며 振寒發熱하고 寸脈滑數을 主症狀으로 나타내어 임상적으로 볼 때 肺膿瘍, 肺壞疽, 肺癌 등의 질환과 유사하다<sup>5,6)</sup>고 볼 수 있다.

附子(Radix Aconiti)에 대하여 권 등<sup>14)</sup>은 간암세포인 HepG2 세포에 대하여 세포 주기를 멈추게 하는 효과가 있으며 이는 세포 주기와 관련된 단백질인 p53, p21, p27 단백질 발현과 관련이 있다고 보고 되었다. 본 실험에 사용된 A549,

H460 세포는 wild type의 p53 단백질을 발현하는 폐암 세포인 것으로 알려져 있다<sup>17,18)</sup>. p53 유전자는 세포주기에 작용하는 종양억제 유전자의 하나로서 53kDa의 크기를 가지는 단백질이라 하여 명명되었으며, 인체 종양의 50~60%의 높은 빈도로 발견되고 있다<sup>19-21)</sup>. 이들 p53 단백질은 세포내의 기능도 매우 다양하여 세포의 주기조절, 세포고사 기전에 관여하고, 다양한 유전자들의 전사 조절 등의 역할을 수행하면서 세포 내 보호자 또는 감시인(guardian)의 기능을 수행하고 있다<sup>20,21)</sup>. 실험에서 0.2-5.0mg/ml의 附子 추출물을 A549, H460세포에 48시간 동안 처리한 결과 처리한 농도에 비례하여 세포 생존율이 감소하였다(Fig. 1, 2). 이러한 결과는 HepG2 세포에 대한 附子 추출물의 생존율 감소를 보고한 전 실험 결과<sup>14,15)</sup>와 일치하였다. 또한 A549와 H460 폐암 세포는 p53을 발현 하는 세포로 알려져 있어<sup>17,18)</sup> 附子 추출물의 효과가 p53 단백질의 발현과 관련이 있는지 조사하고자 48시간 동안 0.5-5.0mg/ml의 附子 추출물을 세포에 처리한 후 p53의 발현 정도를 조사하였다. 그 결과 두 세포에서 附子 추출물을 처리한 농도에 비례하여 p53의 발현을 증가시켰다(Fig. 5). 특히 A549세포에서 p53 발현 증가 정도가 H460 세포에 비하여 증가한 것으로 나타났다. 이러한 결과는 附子 추출물의 생존율 감소 효과가 H460 세포에 비하여 A549 세포에서 더 민감하게 나타난 Fig. 1과 Fig. 2의 결과와 일치하였다.

또한, 附子 추출물은 mutated p53을 발현하는 것으로 알려진 H23, H157 폐암 세포<sup>22,23)</sup>에 대하여 독성 효과를 나타냈다(Fig 3, 4). 이러한 결과는 p53과 무관하게 세포내 다른 단백질의 관여가 附子 추출물에 의한 H23, H157세포 독성에 관여함을 시사한다. 이에 저자는 세포 고사를 조절하는 대표적인 단백질은 bcl-2 단백질의 발현을 附子 추출물을 두 세포에 48시간 동안 처리한 후 조사하였다. 그 결과 처리한 농도에 비례하여 bcl-2 단백질의 발현이 감소하였다(Fig. 6). Bcl-2 family 단백질은 다양한 경로로 세포고사 및 세포 독성에 관련된다는 연구결과가 최근 발표되었다<sup>24,25)</sup>. 또한 세포고사를 유도할 때 bcl-2는 감소하고 Bax는 증가하므로 bcl-2와 bax의 ratio가 중요한 의미를 가진다고 알려져 있으며<sup>26)</sup>, bcl-2는 세포의 독성 또는 고사를 저해하는 단백질로, bax는 세포고사 또는 독성을 유도하는 단백질로 보고

되고 있다<sup>27-29)</sup>. 위 실험 결과는 附子 추출물은 mutated p53을 발현하고 있는 폐암세포에서 bcl-2 발현 감소를 통하여 세포 독성을 유도함을 시사한다 하겠다.

이상의 결과를 종합해보면 附子 추출물은 4 종류의 인간 폐암 세포에 독성을 나타냈으며 wild type p53을 발현하는 폐암세포에서는 p53 발현의 증가를 통하여 세포독성을 나타냈으며 mutated p53을 발현하는 폐암세포에서는 bcl-2의 발현 감소를 통하여 세포독성을 유도하는 것으로 나타났다.

앞으로 附子 추출물의 폐암세포에 대한 세포 고사 유도 효과와 그 기전, 또는 세포주기 억제 효과와 그 기전에 대한 연구가 필요할 것으로 사료되며 in vivo 폐암에 대한 증식 억제 연구를 통하여 임상적으로 폐암에 응용할 수 있으리라 사료된다.

### 參 考 文 獻

1. 최정신, 김정혜. 최신병리학, 서울, 도서출판 정담, p 117, 1996.
2. 대한병리학회. 병리학, 서울, 고문사, pp 201-202, 1997.
3. 송계용 외. 핵심 병리학, 서울, 고려의학, p 147, 1998.
4. 趙鍾寬. 한방임상중양학, 대전, 周珉出版社, pp 725-758, 2001.
5. 朴炳昆. 韓方臨床40年, 서울, 大光文化社, p 82, 1981.
6. 金鍾大 외 12인. 東醫肺系內科學, 서울, 도서출판 한 문화사, p 79, 2002.
7. 申佶求. 申氏本草學名論, 서울, 壽文社, p 23-29, 1982.
8. 辛民敎. 原色臨床本草學, 서울, 南山堂, pp 263-265, 1986.
9. 許浚. 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, p 384, 446, 732, 1980.
10. 高本劉. 新編中藥大辭典, 台北, 新文豐出版公司, (上冊) pp 270-274, 322, 545, (中冊) pp 1166-1169, 1984.
11. 中華人民共和國衛生部藥典委員會. 中華人民共和國藥典(一部), 北京, 人民衛生出版社, p 157, 158, 1985.
12. 陳存仁. 圖說漢方醫藥大辭典(第3卷), 東京, 講談社, pp 268-271, 1982.
13. 繆希雍. 神農本草經疏, 中國醫學大系(43卷), 서울, 驪江出版社, pp 579-582, 1986.
14. 권강범, 김은경, 정은실, 황인진, 김우경, 심정섭, 김강산, 신병철, 송용선, 류도곤. HepG2 간암세포주기에 대한 附子 추출물의 효과. 동의생리병리학회지 18(2):427-430, 2004.
15. 권강범, 김은경, 정은실, 심정섭, 김강산, 신병철, 송용선, 류도곤. HepG2 간암세포에 대한 附子 추출물의 고사 유도 효과. 대한한의학회지 25(2):33-40, 2004.
16. Bradford, M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding, Analytical Biochemistry 72, 248-254, 1976.
17. Masato, M., Hideki, I., Yasuo, M. Phosphorylation of p53 protein in A549 human pulmonary epithelial cells exposed to asbestos fibers. Environmental Health Perspectives 111(4):509-512, 2003.
18. Cho, J.H., Ahn, K.S., Kim, J.G., Hons, Y.S. Enhanced induction of Bax gene expression in H460 and H1299 cells with the combined treatment of cisplatin and adenovirus mediated wt-p53 gene transfer. Experimental and Molecular Medicine 32(1):23-28, 2000.
19. Pruschy, M., Rocha, S. Key targets for the execution of radiation-induced tumor cell apoptosis: the role of p53 and caspases, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 49(2):561-567, 2001.
20. Zeimet, A.G., Riha, K. New insights into p53 regulation and gene therapy for cancer, Biochemical Pharmacology 60(8):1153-1163, 2000.
21. Weller, M. Caspase-dependent chemotherapy-induced death of glioma cells requires mitochondrial cytochrome c release, Biochemical Biophysical Research Communication 281(2):3242-3247, 2001.
22. Yeudall, W.A., Paterson, I.C., Patel, V., Prime, S.S. Presence of human papillomavirus sequences in tumour-derived

- human oral keratinocytes expressing mutant p53. *European Journal of Cancer B oral oncology* 31B(2):136-143, 1995.
23. Pellizzaro, C., Coradini, D., Daniotti, A., Abolafio, G., Daicone, M.G. Modulation of cell cycle-related protein expression by sodium butyrate in human non-small cell lung cancer cell lines. *International Journal of Cancer* 91, 654-657, 2001.
24. Hattori, T., Ookawa, N., Fujita, R., Fukuchi, K. Hetero-dimerization of Bcl-2 and Bcl-X(L) with Bax and Bad in colorectal cancer. *Acta Oncologica* 39(4):495-500, 2000.
25. Tudor, G., Aguilera, A., Halverson, D.O., Laing, N.D., Sausville, E.A. Susceptibility to drug-induced apoptosis correlates with differential modulation of Bad, Bcl-2 and Bcl-xL protein levels. *Cell Death & Differentiation* 7(6):574-586, 2000.
26. Condorelli, G., Morisco, C., Stassi, G., Notte, A., Farina, F., Sgaramella, G., de Rienzo, A., Roncarati, R., Trimarco, B., Lembo, G. Increased cardiomyocyte apoptosis and changes in proapoptotic and antiapoptotic genes bax and bcl-2 during left ventricular adaptations to chronic pressure overload in the rat. *Circulation* 99(23):3071-3078, 1999.
27. Vander, Heiden, M.G., Thompson, C.B. Bcl-2 proteins : regulators of apoptosis or of mitochondrial homeostasis? *Nature Cell Biology* 1(8):E209-216, 1999.
28. Kroemer, G. The proto-oncogene Bcl-2 and its role in regulating apoptosis. *Nature Medicine* 3(6):614-620, 1997.
29. Brady, H.J., Gil-Gomez, G. Bax. The pro-apoptotic Bcl-2 family member, Bax. *International Journal of Biochemical Cell Biology* 30(6):647-650, 1998.

(본 논문은 2005년 동의생리병리학회지 19권 3호에 게재되었음.)