



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

碩士學位論文

개의 후각능력을 이용한 암세포
특이성분 탐지에 관한 연구

濟州大學校 産業大學院

農業生命科學科

動物資源學專攻

徐 仁 錫

2009年 8月

개의 후각능력을 이용한 암세포 특이성분 탐지에 관한 연구

指導教授 康 珉 秀

徐 仁 錫

이 論文을 農學 碩士學位 論文으로 提出함

2009年 8月

徐仁錫의 農學 碩士學位 論文을 認准함

審査委員長 _____ ㉠

委 員 _____ ㉠

委 員 _____ ㉠

濟州大學校 産業大學院

2009年 8月

The Study on the Detection of Specific Materials in
the Cancer Cell Using Scenting Ability of Dogs.

In-Seok Seo

(Supervised by professor Min-Soo Kang)

A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF
THE REQUIREMENT FOR THE DEGREE OF MASTER
OF AGRICULTURE

2009. 8.

THIS THESIS HAS BEEN EXAMINED AND APPROVED

DEPARTMENT OF AGRICULTURAL LIFE SCIENCE
GRADUATE SCHOOL OF INDUSTRY
JEJU NATIONAL UNIVERSITY

목 차

ABSTRACT

I. 서 론	1
II. 연구사	4
1. 연구 배경	4
2. 연구 목적	5
3. 암세포, 개의 후각능력 및 탐지견	6
III. 재료 및 방법	13
1. 실험견	13
2. 암세포 배양액	14
3. 암세포 관련 생쥐 배설물	15
4. 실험견 예비훈련	17
5. 암세포 배양액을 이용한 탐지방법	20
6. 암세포 관련 생쥐 배설물 탐지방법	24
IV. 실험결과	25
1. 암세포 배양액내 암세포 대사물질의 탐지실험	25
2. 쥐의 배설물내 암세포 관련 물질의 탐지실험	30
V. 고 찰	39
VI. 요 약	44
인용문헌	46

ABSTRACT

The Study on the Detection of Specific Materials in the Cancer Cell
Using Scenting Ability of Dogs

In-Seok Seo

(Supervised by professor Min-Soo Kang)

Purpose : The basic unit for living things is a cell. Each cell survives through its own metabolic process. However, a cancerous cell has different metabolism from a normal cell. Due to such differences it produces specific chemicals which a normal cell does not. This study hypothesizes that some kinds of cancerous odor can be detected by a dog's remarkable sense of smell because metabolic products of cancerous cell emit a unique odor.

Materials : Experiments in this research can be categorized into 2 parts. The first part of the experiments is to determine whether a trained dog could distinguish media used to culture breast cancer cells and colonic cancer cells from controls consisting of pure medium samples and those used to grow normal cells of swine embryo. The second part of the experiments is to determine whether a trained dog could distinguish the urine samples from mice with breast and colonic cancer from normal urine samples taken from the same mice before they became cancerous by being injected with 2 kinds of cancer cells.

Methods : Two household dogs without any kind of previous training, both males and aged 2 years, were used in this study. They were initially trained to recognize and remember the odor of cancerous medium samples through the reward-based

approach in which they were ordered to sit and immediately rewarded by presenting a dummy or a tennis ball and praised once they had sniffed the cancerous medium samples. After that phase, they were repeatedly trained to discriminate between the cancerous medium sample(target) and normal medium samples(non-targets). When the dogs were sure to identify the 2 types of cancerous media, they were trained to distinguish any of target samples from the plural controls(2-3 non-cancerous medium samples). In the same manner, the dogs were instructed to identify urine samples from mice with breast and colonic cancers in the line-up of 5 urine samples(combination of 1 target sample and 4 control samples). The urine sample tests were conducted on several kinds of occasions.

Results : During the tests of discriminating cancerous media and non-cancerous media, both dogs correctly identified the target media with a sensitivity of 95%. Also the dogs could distinguish the cancerous urine samples of mice from the control samples with the same success rate of 95%.

Conclusion : This study strongly suggests that cancerous cells produce specific chemicals which have unique odor markers, which can be detected by dogs' olfactory function and that cancer-related metabolic products are made and defecated from the very early stage of cancer development so a trained dog can signal whether or not an animal has cancer in its body after smelling its urine sample irrespective of its disease stage.

After additional in-depth study into a variety of cancers in people through the test of men's urine or blood by means of dogs' olfaction, based on this study, we may expect that early diagnosis of cancer will be possible.

I. 序 論

우리 몸을 구성하는 기본단위는 세포(cell)이다. 그러나 세포의 정상조절기능과 주위조직의 영향력에서 벗어나 버린 우리 몸에 이롭지 못한 세포들의 과잉성장을 종양(tumour)이라 한다(박, 1995). 이러한 종양 중 빠른 성장과 침윤성 성장 및 체내 각 부위에 확산, 전이하여 생명에 위협을 초래하는 악성종양을 암(cancer)이라한다.

암은 산업화된 국가들에 있어서 3대 사망원인 가운데 하나이다. 감염질환과 심혈관질환의 예방 및 치료 기술이 크게 발전하고 있기 때문에 인간의 평균수명은 점차 증가하고 있으나, 암은 현재까지도 그 발견 및 치료가 상대적으로 어렵기 때문에 앞으로는 암이 가장 흔한 치명적인 질환이 될 것으로 예상된다. 암은 하나의 형질 전환된 세포로부터 기원한 자손세포(progeny)들이 끊임없이 성장하여 발생한다. 결국 암을 완치시키기 위해서는 환자가 사망에 이르지 않게 하면서 모든 악성세포들을 제거하거나 파괴하는 것이 필요하다. 이러한 목적을 달성하기 위한 하나의 매력적인 방법은 종양세포들과 정상세포들의 구별이 가능하도록 하여 종양에 대해서만 면역반응을 유도하는 것이다. 그러나 암을 치료하기 위한 면역학적인 접근방법들이 1세기가 넘도록 계속해서 시도되었음에도 불구하고 실제 치료가 성공하는 것처럼 보였지만 입증할 수 없는 결과들만 얻어왔다(김 등, 2005).

현재 암을 극복할 수 있는 가장 효과적인 방법은 암의 발생을 예방하는 것이다. 그러나 일단 암이 발병되면 이를 초기에 정확하게 진단해 내는 것이 제일 중요하다. 대부분의 암은 주변 조직으로 전이되기 전에 발견된다면 수술이나 방사선 치료와 같은 국소요법으로 치료할 수 있다. 예를 들면, 양성 단계의 초기 결장암(선종)은 비교적 적은 부위만을 절제함으로써 대개 완치가 가능하며, 발생 부위에만 국한되어 있는 초기 다른 암들의 치료율도 90%나 된다. 그러나 인접 조

직이나 림프절로 암세포가 전이되면 생존율이 50% 정도로 감소하며, 결장암의 경우 전이가 이루어지면 생존율이 10% 미만에 불과하다. 따라서 암의 조기 진단이야말로 이 질병의 예후를 결정하는 결정적인 요인이라고 할 수 있다(전, 2004).

암으로 인한 사망률을 낮추기 위해서는 무엇보다 조기진단이 중요한데 현재까지의 기술로는 혈액검사 또는 소변검사와 같은 간단하면서 기초적인 검사를 통하여 암 발생 초기에 이를 정확하게 진단해 내기란 어려우며, 암종류별로 다른 여러 가지 복합적인 검사를 병행하여야만 어느 정도 신뢰할만한 진단 결과를 얻을 수 있는데 이마저 성공확률이 그리 높은 것은 아니다. 또한 환자에게는 이러한 검사가 적지 않은 시간적, 경제적, 심리적인 부담이 되고 있는 것이 현실이다. 그런데 최근 암 진단방법에 관한 한 가지 특기할 만한 사실이 있다. 2006년도 미국 캘리포니아주 소재 암연구센터인 파인스트리트재단은 후각능력이 뛰어난 개에게 정상인과 암환자의 입냄새를 맡도록 하여 폐암환자를 99% 선별해 내는 실험 결과를 얻었다. 즉 생명체인 개의 후각이 20억원이 넘는 최신 의학기술의 결정체인 MRI(Magnetic Resonance Imager)나 CT(Computed Tomography)보다도 훨씬 더 정확하게 암환자를 선별할 수 있다는 것을 증명한 것이다(Michael 등, 2006).

2006년도 기준으로 국내에서 신규 발생한 암 환자 수는 13만 1천명으로 계속 증가 추세이며 같은 해의 건강보험대상 암환자 보험재정지출은 1조 8,383억원이라고 한다(매일경제, 2007.12.27). 그러나 우리나라의 사회경제적 부담은 이미 2005년도 한 해기준으로 14조 1000억원에 달하고 2005년 전체 GDP의 1.75%를 차지해 우리사회에 상당한 부담으로 작용하고 있다고 한다(김 등, 2009).

또한 미국 암학회(American Cancer Society, ACS)는 2008년도에 미국 내 암환자가 140만명에 이르고 이 가운데 56만 5,650명이 사망할 것이라고 2008년 2월 20일 연례 암통계보고서를 통해 발표 하였다(뉴시스, 2008. 2. 20).

이러한 상황에서 일상 건강검진 과정에서 채취된 소변이나 혈액을 특수하게 훈련된 개로 하여금 냄새 맡도록 하여 암 발병 여부를 1차적으로 판단할 수 있다면, 해마다 증가하는 신규 암 발병의 조기진단 및 조기치료가 가능하게 되어, 암으로 인한 전세계적 사망률과 엄청난 치료경비를 대폭적으로 감소시킬 수 있을 것이라 본다.



II. 研究史

1. 研究 背景

냄새분자는 대략 300 dalton 미만의 작은 분자량을 갖는 유기화합물질로 개의 후각은 초산(acetic acid)의 경우 사람의 한계치에 비해 무려 2억 5천배 이상의 능력을 보유하고 있고, 냄새분자가 공기중으로 발산되지 않는 MHC(Major Histocompatibility Complex) 분자와 같은 비휘발성(Non-Volatile) 물질에 대해서도 반응하여 각기 다른 사람 고유의 체취까지 구분하는 것으로 보고 되어 있다 (Firestein, 2004; Spher 등, 2006; Schoon, 1996). 이러한 개의 뛰어난 후각능력은 오래전부터 폭발물 탐지, 마약 탐지, 실종자 수색, 암소 발정기 탐지 등의 특수한 용도에 활용되어 왔으며, 최근에는 의학, 문화재 보호 등의 다양한 영역에까지 확대되어 가고 있는 추세다. 특히 인간의 생명 및 건강과 직결되는 암 탐지 분야에 대한 개의 활용은 기존의 기계적 진단방법의 문제점을 보완할 수 있다는 중대한 의미가 있다.

이러한 사실들에 착안하여 외국에서 진행된 기존의 실험과는 다른 방법으로 개 후각을 이용한 암탐지 기법을 연구해 볼 필요성이 느껴졌다. 즉 암세포에는 특이적 대사물질이 존재하고 이러한 암세포 관련 대사물질은 정상세포의 대사물질 등과는 다른 독특한 냄새분자를 가지고 있을 것이라는 이론적 전제하에, 뛰어난 후각능력을 가진 개가 암세포 배양액과 정상세포 배양액, 암세포 주입전 쥐의 배설물과 주입후 쥐의 배설물의 냄새분자를 선별해 낼 수 있는지에 대해 실험해 보기로 하였다.

2. 研究 目的

본 연구의 목적은,

첫째, 개가 후각을 이용하여 일정기간 쥐의 유방암 및 대장암 세포를 배양하는데 사용한 배양액(암세포 자체는 제거된 상태)을 암세포를 배양하지 않은 동일 성분의 일반 배지群과 돼지 태아 세포(일반 세포)를 배양하는데 사용된 배양액群 으로부터 선별해 내는지 여부를 실험함으로써, 암세포 배양액내에 일반세포와는 다른 암세포 특유의 냄새인자를 지닌 대사물질이 함유되어 있는지를 확인하고,

둘째, 생쥐 4마리에 유방암과 대장암 등 2종의 암세포를 주입하여 생쥐의 생체내에 인위적으로 종양을 생성시킨 뒤 각 생쥐의 배설물(소변)을 채취하여, 개가 암세포 주입전의 동일 생쥐들의 정상 배설물과 암세포 주입후의 배설물을 후각을 이용하여 선별할 수 있는지 여부를 실험함으로써, 암 발병 이후의 배설물내에 발병 이전에는 없었던 암세포 특유의 대사물질이 함유되어 있는지 여부를 확인하고,

셋째, 위의 두가지 실험에서 탐지 대상 암종(유방암, 대장암) 샘플이 바뀔 경우 암종에 따른 개의 탐지 정확도에 차이가 있는지를 확인함으로써, 각기 다른 암종의 대사물질내에 개가 같은 반응을 보이도록 하는 동일한 냄새인자를 가지고 있는지 여부를 판단하고,

넷째, 위의 두 번째 실험을 통하여 암의 진행 경과에 따라 개의 탐지 정확도에 차이를 보이는지를 확인함으로써, 개의 후각으로 탐지 가능한 암의 진행단계가 어느 정도인지를 판단하는데 있다.

개로 하여금 반응을 보이도록 하는 암 대사물질내 냄새인자가 과연 어떠한 물질인지를 규명하는 것이 본 연구가 추구하고자 하는 궁극적인 목적중 하나이기는 하나 이는 추후 연구과제로 남겨 놓기로 하였다.

3. 암세포, 개의 후각능력 및 탐지견

1) 암세포

생체는 생명력의 유지, 즉 생존 그 자체가 가장 중요한 것이다. 생존을 위하여 인체의 각 부분은 끊임없이 활동하여 내부 환경의 항상성을 유지시켜야 하는데 이를 유지하기 위하여 활동하는 구조적, 기능적 최소단위가 세포이다(황 등 1998). 인체를 이루고 있는 세포는 사람에 따라 조금씩 다르긴 하지만 일반적으로 약 60조에서 100조 개 정도(체중 60kg인 경우)의 세포로 이루어져 있다(Tsutomn, 2006). 이들 각각의 세포는 동일한 유전자를 가지고 있으며 이들 세포들은 활동하는 유전자가 다르게 존재하기 때문에 인간의 신체를 구성하는 260여 가지 이상의 기관, 장기 등으로 분화할 수 있다(신, 2008).

세포의 일반적 기능은 다음과 같다. 첫째 동화 및 이화작용에 의해 에너지를 생산하며, 둘째 DNA와 RNA에 의해 유전 정보를 조절 및 단백질을 합성하고, 셋째 확산, 여과, 삼투, 능동적 운반에 의해 세포막을 통해 물질을 운반한다. 넷째 세포내 부산물을 순간적으로 농축, 저장하였다가 세포밖으로 분비, 배설하며 단백질과 지방의 분해산물을 분비하는 역할을 한다. 다섯째, 식균작용, 토세포작용에 의해 이물질, 세균, 조직파편 등을 섭취·포식하여 배출한다. 여섯째 퇴보와 자가분해의 기능을 가지고 있다(황 등, 1998).

매일 사람의 몸은 약 3,500억 번씩 세포분열을 하며 1g 이상의 피부세포가 교체되고, 골수는 매 분당 수백만 개의 적혈구를 만든다. 각 세포 분열마다 세포는 암 세포가 될 기회가 늘어난다. 하지만 실제로 매우 적은 종양이 개별적인 세포 분열에서 발생한다. 종양을 형성할 세포는 일정한 빈도로 출현하지만 대부분은 눈에 보이는 크기로 자라지 못한다. 그 이유는 다른 분열중인 조직과 마찬가지로 종양 덩어리는 살아가기 위해서 산소와 영양분이 필요하기 때문이다. 혈액의 공급이 없으면 잠재적인 종양은 죽거나 휴면상태에 머물게 된다. 이러한 '미세종양(microtumor)'은 죽은 세포가 새로운 세포로 대체되어 안정된 세포 수를 유지하게 된다(강, 2007).

암세포는 정상적인 세포 활동을 제어하는 신호에 반응하지 않아 성장과 분열이 제어되지 않고, 정상 조직이나 기관에 침투하여 결국에는 온몸으로 퍼지게 된다. 일반적으로 다양한 세포 조절체계에 이상이 축적됨으로써 암세포의 성장 조절능력이 상실되며 이로 인하여 암세포와 정상세포는 여러 가지 세포활동에 있어서 차이를 나타낸다. 암(cancer)은 신체를 구성하는 모든 유형의 세포가 비정상적으로 증식하면 발생할 수 있기 때문에 지금까지 100여 가지 이상의 암세포가 알려져 있다(전, 2004).

암 세포성 덩어리가 빠르게 종양 덩어리로 자라는 결정적인 요인은 혈관의 분포이다. 혈관이 분포하고 나면 미세종양은 2주 만에 약 16,000배로 커지게 된다. 혈액의 공급이 없으면 이 같은 성장은 결코 관찰되지 않는다. 미세종양은 혈관 분포를 완성하기 위해 종양 혈관신생인자(tumor angiogenesis factor)라 부르는 물질을 분비한다. 이 물질은 배아에서 혈관의 성장을 촉진하는 인자인 VEGF, FGF2, 태반유사 성장인자(placenta-like growth factor) 등과 동일하다. 종양 혈관신생인자는 내피세포의 분열을 자극하여 종양을 향해 혈관을 만들도록 세포분화를 유도한다. 혈관이 일단 종양 조직에 침투하면 종양은 폭발적으로 성장한다. 보통 성체 조직은 혈관신생을 유도할 수가 없다. 따라서 혈관신생을 차단하면 종양의 발달을 막을 수 있어 치료에 이용되고 있다(강, 2007).

2) 후각 및 냄새

후각은 많은 동물이 생존하는데 결정적인 역할을 하며 사람은 후각의 중요성에 비해 비교적 발달이 낮지만 척추동물은 후각이 잘 발달되어 있는 것으로 알려져 있다(Kosaka 등, 1985. 1989 ; Ohm 등, 1988. 1990. 1991 ; Difiglia 등, 1989). 후각기능은 냄새(odor)가 무엇인지를 알아내는 후각인지기능(olfactory identification)과 저농도의 냄새를 얼마나 예민하게 지각할 수 있는지 알아보는 후각역치(olfactory threshold) 및 서로 다른 냄새를 구별할 수 있는 후각식별기능(olfactory discrimination)으로 나눌 수 있다(이 등, 2007).

후각을 담당하는 뇌(olfactory brain)를 후각뇌(rhinencephalon)라 말하며 후각뇌에 속하는 구조에는 후각망울(olfactory bulb), 후각로(olfactory tract), 후각결절

(olfactory tubercle), 후각로선조(olfactory striae), 전후각핵(anterior olfactory nucleus), 편도복합체(amygdaloid complex)의 일부, 조롱박피질(piriform cortex)의 일부가 포함된다. 최근 이 분야에 많은 연구가 진행되면서 후각기능 외에도 감정, 정서의 기능도 수행하는 것으로 알려지고 있다(Baimbridge, Miller, 1982 ; Garcia-Segura 등, 1984 ; Kiss 등, 1990 ; Andressen 등, 1993 ; 김 등, 2002).

후각신경세포(Olfactory Receptor Neuron)를 자극하는 물질이 냄새분자(Odours, Odorants)이고 냄새분자는 대략 300 dalton 미만의 작은 분자량을 갖는 유기화합물들이다(Firestein, 2004). 냄새분자는 일반적으로 휘발성(Volatile) 물질로 보고 되어 있다(Mombaerts 등, 1996). 하지만 인간이 아닌 쥐 등의 설치류에서는 MHC(Major Histocompatibility Complex) 분자와 같은 비휘발성(Non-Volatile) 물질에 대해서도 후각신경세포가 반응하는 것으로 알려져 있다(Spher 등, 2006). 1996년 스쿰(Schoon)박사에 의하면, 인간 고유취의 본질은 개인의 유전 특성에 따른 조직적합성(MHC)과 같은 것이라고 주장했다. 인체의 면역시스템은 개인별로 차이가 있고 그에 따른 항체와 체내 세균의 상호작용에 관계되어 인간의 7번 염색체에 있는 HLA에 의하여 개인별로 독특한 냄새가 발생하여 다른 인체를 구분할 수 있다는 것이다(Schoon, 1996).

냄새분자 개개는 고유한 분자구조를 갖는 화합물이며 이들이 결합하여 독특한 냄새를 창출해 낼 수도 있다. 현재까지 알려진 유기 화합물은 약 200만종이며 이 중 약 40만종이 냄새분자로 작용할 수 있을 것으로 추정된다. 냄새분자는 수소, 탄소, 산소, 질소, 황, 염소 등의 할로젠 원소에 의해서 구성되며, 일반적으로 다음과 같은 3가지 특성을 가진다.

첫째, 수용성과 지용성의 성질을 모두 갖는다. 대다수의 냄새분자가 분자 구조 내에 친수성기와 친유성기를 모두 가지고 있기 때문에 양쪽 용매성을 보인다. 대부분의 냄새분자가 지용성이 강하지만, 저분자량의 냄새분자는 수용성이 강하다.

둘째, 휘발성이 있다. 위에서 언급한 예외적인 경우를 제외하고는 흡입된 공기중에 포함되어 후각기관으로 전달되어야 하므로 휘발성이 필요하다.

셋째, 기능기 혹은 작용기(Functional Group)를 갖는다. 냄새분자들은 Aldehydes, Esters, Ketones, Alcohols, Alkenes, Carboxylic Acids, Amines, Imines,

Thiols, Halides, Nitriles, Sulphides, Ethers 등의 반응성이 큰 다양한 기능기를 분자 구조 내에 갖는다(Mori 등, 2006; 김, 2007).

이들 기능기들은 반응성이 커서 산화, 환원, 중합, 분해, 에스테르화, 가수분해 반응 등이 잘 일어날 수 있고, pH, 빛, 산소, 이온 등에 의해서 발생할 수 있다. 이들 기능기는 냄새의 성상과 매우 밀접한 관련성이 있어서 발향기라고도 불린다(김, 2007).

3) 개의 후각능력

개의 후각은 초산(acetic acid)의 경우 사람의 한계치에 비해 2억 5천배 이상의 능력을 보유하고 있을 만큼 뛰어나다. 이러한 후각 능력으로 인해 개는 폭발물이나 마약을 탐지하는 탐지견, 육류 등을 탐지하는 검역견, 실종자나 매몰자를 찾는 인명구조견으로 사용됨은 물론, 불법 DVD를 찾아내 법집행을 돕고 고래 배설물을 추적하여 고래 연구에 도움을 주거나, 가축 발정기와 당뇨병 환자의 발작 징조를 사전에 알리는 등 수많은 영역에 활용되고 있다. 고래 배설물 연구의 개척자로 불리는 미국 보스톤 소재 뉴잉글랜드 아쿠아리움의 수석연구자 로잘린드 롤랜드 박사는 고래 배설물 연구를 통해 멸종 위기에 처해 있는 북대서양 참고래의 세계적 권위자로 자리매김하고 있는데 이는 1.6 km 밖의 고래 대변을 감지, 정확한 장소로 배를 인도해 주는 탐지견이 있기 때문이라고 한다. 아울러 개의 후각을 이용한 피부암, 방광암, 폐암, 난소암 등의 탐지에 관한 보고와 연구가 이미 외국에서 진행된 바 있다.

어떤 물질에 대한 예민도를 나타내는 한계치로 후각을 판단할 경우, 티올(thiol)¹⁾에 대한 사람의 한계치(혹은 검출한계)는 cm^3 당 분자 4억 개다. 개는 한계치가 20만개로 사람보다 2,000배나 더 잘 맡는다는 연구결과를 발표하였다(Stoddart, 1991).

낙산(butyric acid)의 경우, 사람은 1,000억, 개는 9,000으로 1,000만배 이상이고(Engen, 1982), 초산(acetic acid)의 경우, 사람의 한계치는 50조, 개는 20만으로 2억 5천배 이상 개의 후각이 예민하다(Engen, 1982).

1) 천연가스에 경고용으로 첨가하는 물질

사람 후각기관 상피의 크기, 점막의 두께, 신경세포의 숫자 같은 통계자료들은 모두 일치되지는 않지만, 사람 후각기관은 작아 비강하나당 표면적은 불과 1 cm² 정도이다(Stoddart, 1991). 비강상피에는 mm² 당 대략 3 만개의 신경세포가 3~5 마이크로미터의 상당히 일정한 간격으로 분포되어 있다. 비강 하나당 전체 표면적을 감안하면 대략 300만~500만개의 감각세포가 있고, 좌우를 합하면 대략 600만~1000만개가 된다. 이에 비해 거대 후각동물들의 코와 비교하면 현저한 차이가 있다. 개의 코 한 쪽은 품종에 따라 다르지만 테리어의 경우 1억 5,000만개, 셰퍼드의 경우 2억 2,000만개의 후각세포가 있고, 토끼는 5,000만개 가량으로 보고되었다(Claassen, 1993).

4) 탐지견

(1) 탐지견(探知犬, Detection Dogs)의 개념

탐지견이란, 어떤 특정한 화학물질의 냄새를 훈련을 통해 기억시켜 그 냄새를 흡취하여 인지하면 앉거나 엎드리는 등 일정한 행동을 취하여 지도수(handler)나 제3자에게 그 물질이 있다는 것을 알려주도록 훈련되어진 개를 말한다.

탐지견으로 활용되는 개는 건강하고 사회성과 환경적응력이 뛰어나야 하며, 성격이 활발하고 적극적이며 호기심이 많아야 하고 아울러 온순해야 한다. 탐지견의 일정한 신체적인 특성과 행동상의 특성들이 탐지훈련을 하고 현장에서 탐지활동을 하는데 영향을 미치게 된다. 발생의 특징들(유전)은 탐지훈련 및 탐지업무에 대한 적합성에 있어서 강력한 영향을 주고, 이것은 후각 능력, 신체적 크기, 허약한 질병의 성향, 신진대사, 훈련능력(지능), 긴수명 등에 관여 될 것이다(Myers & Johnston, 1994: 박, 2008).

(2) 탐지견의 활용

탐지견에는 폭발물탐지견, 마약탐지견, 육류탐지견(검역견), 인명구조견 등이 있으며, 민간 분야에서는 송유관 누수, 금광, 밀수 식료품, 피부암(melanomas), 매미나방 유충, 갈색나무뱀(brown tree snakes), 고래 배설물, 흰개미 등을 찾아내거나 암소의 발정기나 당뇨 환자의 발작 전조를 사람에게 알리는데 사용되기도 한

다. 뿐만 아니라 도주 용의자 및 총기류를 추적, 발견하거나, 여러명의 일반인과 함께 정렬해 서 있는 범죄 용의자를 냄새를 맡아 특징하는 등 수사 및 사법 분야에 이르기까지 폭넓게 활용되고 있다(Furton & Myers, 2001). Law Enforcement Legal Review에 따르면 지난 10년간 가연성 물질과 발화성의 유체 잔유물을 탐지하는 일명 발화촉진제 탐지견(accelerant detector dog)을 훈련시켰고 탐지견의 반응은 용인될 수 있는 증거로써 입증되어 사법기관이 효과적으로 광범위하게 활용되고 있다(U.S. Congress, 1992).

5) 개를 이용한 암 탐지 연구 사례

연구 보고서에 의하면 1989년 영국에서 한 여성이 자신의 애완견이 다리 피부의 일부에 계속적으로 관심을 보이는 것을 이상하게 여겨 병원에서 진단을 받아 본 결과 피부암이라는 판정을 받게 된 것을 계기로 개에 의한 암 탐지가 표면화 되었고, 이후 2001년도에 한 남성에게도 유사한 경우가 생김으로써 개의 후각을 이용하여 흑색종(피부암)과 방광암의 탐지가 가능하다는 것을 확인하게 되었다.

2004년에 영국의 버킹햄셔의 아머삼 병원의 연구원들이 영국 의학잡지에 기고한 보고서에 따르면, 훈련받은 개가 소변의 냄새로 방광암을 탐지할 수 있는데 그 정확도가 41%였다고 한다. 그런데 기존의 과학적 검사방법으로는 성공 확률이 14%밖에 되지 않았다고 하고, 이 연구에서 또 한 가지 획기적인 일은, 과학적 방법의 검사에서 암이 없다고 판정된 어떤 환자의 소변에 대하여 실험에 사용된 모든 개들이 반응을 보였고, 이를 이상하게 여긴 의사들이 정밀검사를 한 결과 그 환자에게 실제로 암이 있었다는 것을 발견하게 되었다고 한다(Willis 등, 2004).

2006년도 미국 캘리포니아주의 파인 스트리트 재단에서는 래브라도종 3마리와 포르투갈 워터독 2마리를 훈련시킨 뒤 폐암 환자 86명과 정상인 83명의 호흡 샘플을 대상으로 실험을 한 결과, 99%의 정확도로 폐암 환자의 호흡 샘플을 가려냈다고 한다. 또한 유방암 환자에 대하여도 같은 실험을 한 결과 그 정확도는 88%였다고 한다(Michael 등, 2006).

2008년도 스웨덴 Goteborg 소재 Sahlgrenska 대학병원의 연구진이 발표한 논

문에 의하면, 자이안트 슈나우저(Riesenschнауzer)를 이용하여 난소암과 건강한 난소조직을 판별하도록 훈련을 시킨 결과 100%의 감응성(Sensitivity)과 97.5%의 특정성(Specificity)²⁾으로 난소암을 선별하였다고 한다. 발암과정(carcinogenesis)에서 발생하는 생물학적 변화가 건강한 조직으로 하여금 종양 특이적 냄새를 띠게 한다고 하며 초기(early-stage) 및 낮은 단계(low grade)의 난소암과 진행성(advanced) 난소암의 냄새는 동일하다는 것도 확인하였다(György 등, 2008).



2) 감응성(Sensitivity)이란 개가 암환자의 소변 등에 대하여 양성(Positive) 반응을 보일 확률을 말하며, 특정성(Specificity)이란 암이 발병되지 않은 정상인의 소변 등에 대하여 반응을 보이지 않는 확률을 말한다.

Ⅲ. 材料 및 方法

1. 실험견

본 실험에 사용된 개는 애초 탐지훈련이 되어 있지 않은 2년생 소형 애완견 2마리로, 코커스패니얼종 1두(한빛) 및 잉글리시 스프링어 스패니얼종 1두(비침)이다(Figure 1, Figure 2).

2두 모두 후각에 의한 기본적인 물품선별 훈련도 되어 있지 않은 상태였고, 따라서 처음에 가장 필요한 것이 특정 물품에 대한 공격적 소유욕을 키우는 일이었다. 우선 일차적으로 개의 본능적인 호기심과 소유욕을 이용하여 훈련을 하기 위하여 개의 시각과 후각을 동시에 사용하는 훈련 하였다.



Figure 1. Cocker Spaniel (Hanbit)



Figure 2. English Springer Spaniel (Bichim)

2. 암세포 배양액

암세포 대사물질의 탐지 실험을 위해 사용한 배지는, 5%의 CO₂ 와 95%의 습도 및 37°C의 배양기에서 FBS(fetal bovine serum) 10% 및 penicillin 1%가 함유된 DMEM(Dulbecco modified Eagle's medium) 이었다(Figure 5).

이 배지에 Balb/c strain에서 유래된 생쥐 유방암 세포인 4T1과 대장암 세포인 CT26을 4일간 배양한 배양액 2종을 탐지 대상으로 하였고, 45일 된 돼지태아 세포 2종(P45F(암컷), P45M(수컷))을 4일간 배양한 배양액과 세포를 배양하지 않은 암세포 특이물질이 없는 배지를 대조군으로 하여 실험을 하였다.



Figure 5. Medium samples

3. 암세포 관련 생쥐 배설물

본 실험은 암이 발병된 쥐의 배설물, 특히 소변으로 배출될 것으로 보이는 암세포 관련 대사물질(노폐물)을 훈련받은 개들이 탐지해 낼 수 있는지를 확인하기 위한 실험으로, 실험에 사용된 동물은 가천의과대학 이길여 암당뇨연구원의 실험동물실에서 유지 및 관리된 5주령의 Balb/c 생쥐 4마리로, 이 생쥐들에게는 Balb/c strain에서 유래된 생쥐 유방암 세포인 4T1과 대장암 세포인 CT26 종양 세포를 각각 10^5 개씩 주입하였다(Table 1).

4T1 세포의 경우 암컷 쥐 2마리에게 주입되고, CT26 세포의 경우 수컷 쥐 2마리에게 각각 주입되어 쥐들의 생체 내에 암을 인위적으로 발병시킨 뒤, 각각의 생쥐 배설물(마른 깔 집)을 암세포 접종 전 채취군, 접종당일 채취군, 접종 후 9일경과 채취군, 접종 후 16일경과 채취군, 접종 후 20일경과 채취 군으로 나누어 채취하여 샘플병에 각 2g 씩 넣고 실험하였다(Figure 6).



Figure 6. Urine samples(dry)

Table 1. Information on Urine Samples

Date brought in	Origin	Sex	Age in weeks	Labeled as:	Sampling Date				Details of Injection
					Injected on 2008-12-30				
					Before		After		
No	Date	No	Date						
2008 12-9	BALB/c	♀	5W	A	A-1	2008-12-24	A-2	2008-12-30	4T1 1×10 ⁵ Cell
							A-3	2008-01-08	
							A-4	2009-01-15	
							A-5	2009-01-19	
2008 12-9	BALB/c	♀	5W	B	B-1	2008-12-24	B-2	2008-12-30	4T1 1×10 ⁵ Cell
							B-3	2008-01-08	
							B-4	2009-01-15	
							B-5	2009-01-19	
2008 12-16	BALB/c	♂	5W	C	C-1	2008-12-24	C-2	2008-12-30	CT26 1×10 ⁵ Cell
							C-3	2008-01-08	
							C-4	2009-01-15	
							C-5	2009-01-19	
2008 12-16	BALB/c	♂	5W	D	D-1	2008-12-24	D-2	2008-12-30	CT26 1×10 ⁵ Cell
							D-3	2008-01-08	
							D-4	2009-01-15	
							D-5	2009-01-19	

4. 실험건 예비훈련

우선 중앙에 지름 65mm의 원형 구멍이 뚫린 아크릴 재질의 상자(가로 350mm, 세로 150mm, 높이 170mm)를 특수 제작하여, 개가 쳐다볼 수 있는 거리에서 보상물품(더미 또는 테니스공)을 집어넣는 모습을 보여주고 상자의 상판을 열어놓은 상태에서 개에게 보상물품을 찾도록 명령을 내린다. 상자내의 보상물품을 취득하기 위하여 처음에 개는 시각을 이용하여 상자속의 보상물품을 찾고 이를 획득하게 된다(Figure 3, Figure 4).

다음에는 상자의 상판을 닫아 놓은 뒤 개가 상자속 보상물품을 순수한 후각을 이용하여 찾아내도록 하고, 개가 냄새로 보상물품을 찾아낸 뒤 상자에 대해 공격적 행동을 하게 되면 “앉아”라는 명령을 내려 개가 명령에 따라 자리에 앉으면 상판을 열어 직접 취득하도록 하는 과정을 반복적으로 훈련한다.

다음은 상자내에 암세포 배양액 샘플을 넣고 그 옆에는 보상으로 줄 더미(dummy) 또는 테니스공을 놓은 뒤 뚜껑을 닫아 놓은 상태에서 개로 하여금 암세포 배양액의 냄새를 맡으면 뚜껑을 열어서 안에 있는 보상물품을 취득할 수 있게 한다. 이때 tug-of-war game³⁾ 또는 칭찬을 반복적으로 하여, 개가 후각을 이용하여 암세포 배양액을 찾게 되면 보상과 칭찬이 따른다는 것을 자연스럽게 인식시켜 준다.

다음은 CT26 대장암세포 배양액 5ml가 담긴 유리 샘플병(지름 55mm, 높이 85mm)을 상자의 구멍에 맞추어 끼워 고정시킨 뒤 개가 샘플병에 코를 집어 넣어 냄새를 맡게 하고 개가 냄새를 흡취하면 곧바로 “앉아”라는 명령을 내리고 앉을 경우 더미나 테니스 공을 던져 주어 보상을 하는 방법으로 반복 훈련을 하였다. 이 훈련 과정을 거쳐 개들은 암세포 배양액 냄새를 인지하게 되고, 앞으로도 같은 냄새를 맡고 자리에 앉는 행동을 하면 지도수로부터 보상과 칭찬을 받게 된다는 것을 알게 된다. 이 훈련을 반복하자 개들은 CT26 배지의 냄새를 맡으면 스스로 앉는 단계에 까지 이르렀다.

3) 특정 물질이나 냄새에 대한 개의 소유욕이나 탐지욕구를 강화시키기 위하여 더미 등 개가 좋아하는 보상물품을 물게 하고 지도수와 개가 이를 밀고 잡아 당기는 놀이.

암세포배양액 탐지훈련의 최초 단계에서는 암세포 배양액 샘플이 담긴 1개의 상자만을 놓고 개로 하여금 그 배양액 냄새를 맡고 자리에 앉으면 보상을 주는 방법으로 훈련을 반복하였고, 이 훈련 과정을 거친 후에는 2개의 상자 가운데 한 개의 상자에만 암세포 배양액을 넣고 다른 한 상자에는 배양액이 담겨있지 않은 유리병만을 넣은 뒤 2개의 상자 중 암세포 배양액이 담긴 상자를 선별해 내는 훈련을 실시하였다. 한 개의 상자 속에만 특이한 냄새의 물질이 있다는 것을 알고 쉽게 그 상자를 선택할 수 있었다.

다음은 2개의 상자 중 한 개에는 암세포 배양액인 CT26 세포를 배양액에서 배양세포를 제거한 배양액을 넣고 다른 한 상자에는 암세포를 배양하지 않은 배지를 넣어 그 중 암세포 배양액을 선별해 내도록 하는 비교탐지⁴⁾ 훈련을 실시하였다.

이 훈련과정을 거쳐 개들은 동일한 성분의 복수의 배양액 중에서 암세포 관련 물질의 냄새가 나는 배양액을 선별해 내게 된다. 즉 개들로 하여금 암세포를 배양하는 배지에 함유되어 있는 수많은 냄새 인자 중 순수한 암세포 관련 대사물질, 혹은 암세포 관련 특이물질의 냄새만을 기억하여 오직 그 냄새에만 반응하도록 반복 훈련을 시키는 것이다.

4) 일반적 탐지는 여러 가지 복합된 화학적 냄새분자 물질을 찾아내는 것이나, 암세포 탐지에서 사용되는 소위 '비교탐지'란 여러 가지 동일한 화학적 냄새분자 물질 가운데에서 극히 소량의 다른 냄새분자 물질만을 구별하여 선별해내는 방법으로 더욱 섬세하고 예민한 후각 작업이 요구되는 탐지이다.



Figure 3. Reward (dummy, tennis ball)

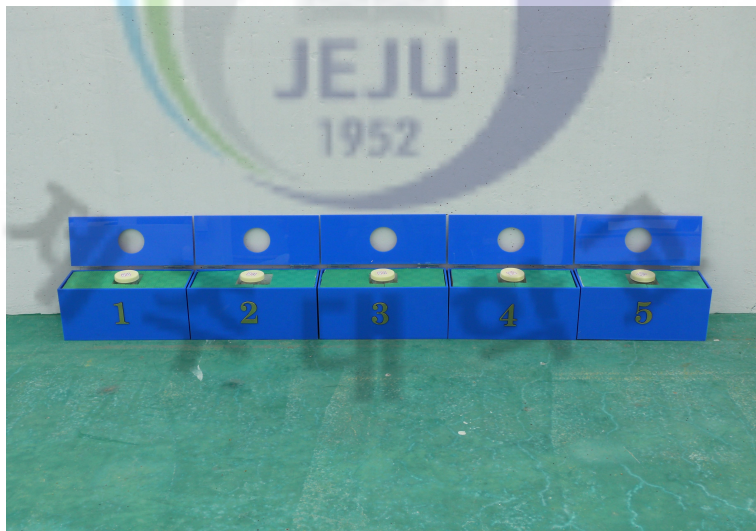


Figure 4. Detection Box

5. 암세포 배양액을 이용한 탐지 방법

예비 실험에 의해 실험견의 후각능력을 향상시킨 후 암세포 배양액을 이용한 탐지견의 훈련은 냄새물질의 오염을 방지하기 위하여 샘플과 샘플병을 수시로 교체하면서 훈련을 실시하였고 탐지견이 냄새를 맡을 때 샘플병안에 코를 집어 넣을 수 있도록 훈련을 하여 외부의 오염된 냄새를 흡취하는 것을 미연에 방지하였다. 훈련이 반복됨에 따라 훈련견들은 암세포 배양액의 특이 냄새를 기억하여 암세포 배양액에 대한 선별 탐지 정확도가 점차 증가하였다.

1) CT26 암세포 배양액과 일반 배양액 대조군과의 선별탐지 훈련

CT26 암세포를 4일간 배양시키는데 사용된 배양액 샘플 1개를 암세포를 배양하지 않은 일반 배양액 샘플 4개의 사이에 무작위로 끼워 놓고 하루에 20회씩 7일간에 걸쳐 선별 탐지 훈련을 반복 실시한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다. 훈련 과정에서 실험견을 운용한 지도수에게는 암세포 배양액 샘플의 위치를 모르게 하였으며, 매회 테스트시 마다 배양액 샘플의 위치를 무작위로 변경하였다 (Figure 7).

훈련 결과를 살펴보면, 훈련 초기에 비해 후기로 가면 갈수록 실험견들이 암세포 배양액 탐지에 성공하는 확률이 높아져 감을 알 수 있다.

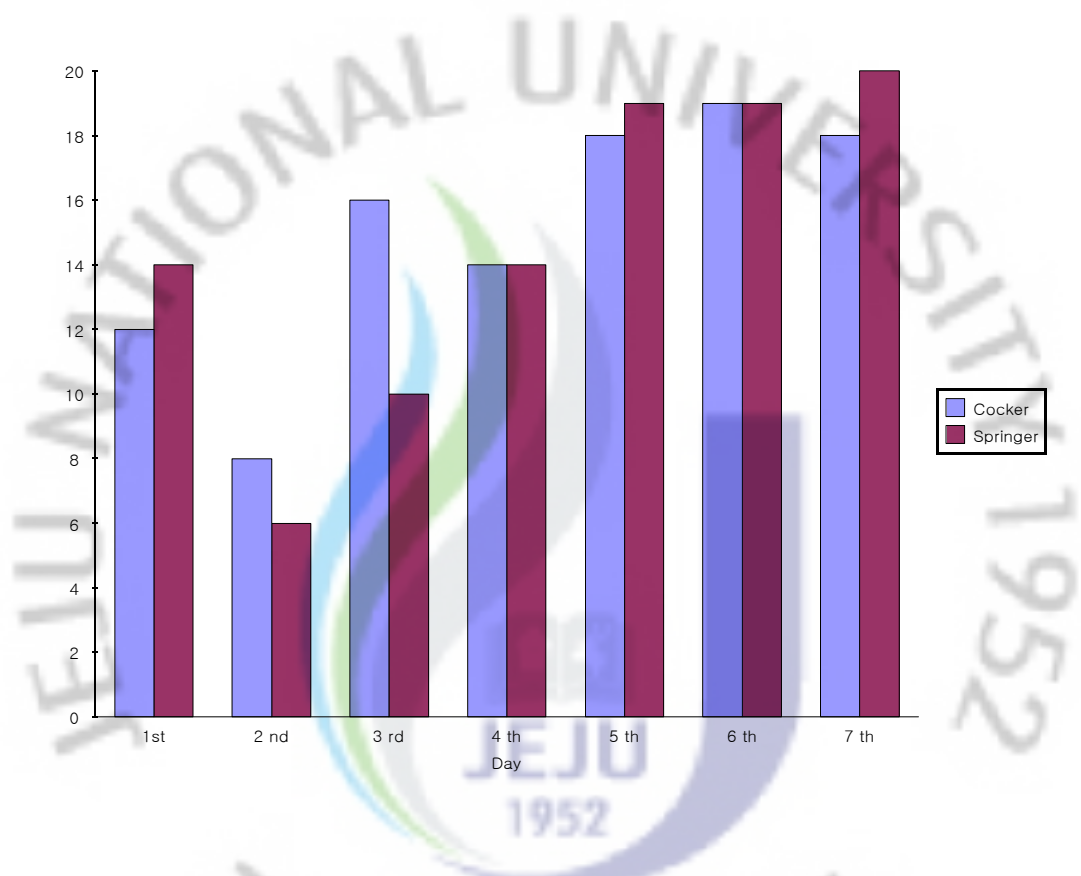


Figure. 7. The number of correct identification of CT26 cancer medium sample in the lineup along with 4 other controls of normal medium samples among 20 trials per day by each dog for 7 days.

2) 4T1 암세포 배양액과 일반 배양액 대조군과의 선별탐지 훈련

CT26 암세포 배양액 탐지 훈련에 이어 별도의 인지훈련 과정을 거치지 않고, 실험견들이 4T1 암세포 배양액을 일반 배양액 샘플로부터 선별해 내는지를 실험하였다. 마찬가지로 4일동안 배양시킨 4T1 암세포 배양액 샘플 1개를 일반배양액 샘플 4개의 사이에 무작위로 끼워 넣고 하루에 20회씩 7일간에 걸쳐 반복 훈련을 실시한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다(Figure 8).

이 훈련 결과 특기할만한 점은 암세포 배양액 샘플을 CT26 암세포에서 4T1 세포로 변경하고 별도의 인지훈련을 하지 않았음에도 불구하고 스프링어 스페니얼종은 처음부터 95%의 탐지 성공률(20회중 19회 성공)을 보였고 반면 코커 스페니얼종은 거의 탐지하지 못하는 결과(20회중 1회 성공)가 나왔다. 스프링어 스페니얼종의 탐지 결과를 놓고 보면 유방암과 대장암의 대사물질중에는 냄새인자가 동일하거나 유사한 공통된 물질이 있을 것이라는 강한 추정이 들게 된다.

코커 스페니얼종 실험견이 실험대상을 CT26 암세포 배양액에서 4T1 암세포 배양액으로 변경하자 이를 탐지하지 못하게 된 원인을 찾기 위해 새로운 CT26 암세포 배양액 샘플을 대상으로 실험하여 본 바, 역시 이를 거의 탐지하지 못하였는데, 이는 코커 스페니얼종 실험견이 종전 실험과정에서 CT26 암세포의 고유한 대사물질이 아닌 CT26 암세포 배양액 샘플의 유리병 내부나 외부에 묻어 있는 외래 물질의 냄새인자로서 해당 샘플을 선별해 낸 것에 그 원인이 있는 것으로 판단된다. 이에 따라 2일차 훈련을 진행하기 전에 코커 스페니얼종 실험견에게 새로운 CT26 암세포 배양액 샘플에 대한 인지훈련을 5회에 걸쳐 연속적으로 실시하고 곧바로 4T1 세포 배양액 샘플 탐지 실험에 들어갔더니 20회중 9회를 탐지하는데 성공하였고, 3일차 이후에는 스프링어스페니얼종 실험견과 같이 높은 탐지 성공률을 보이기 시작하였다.

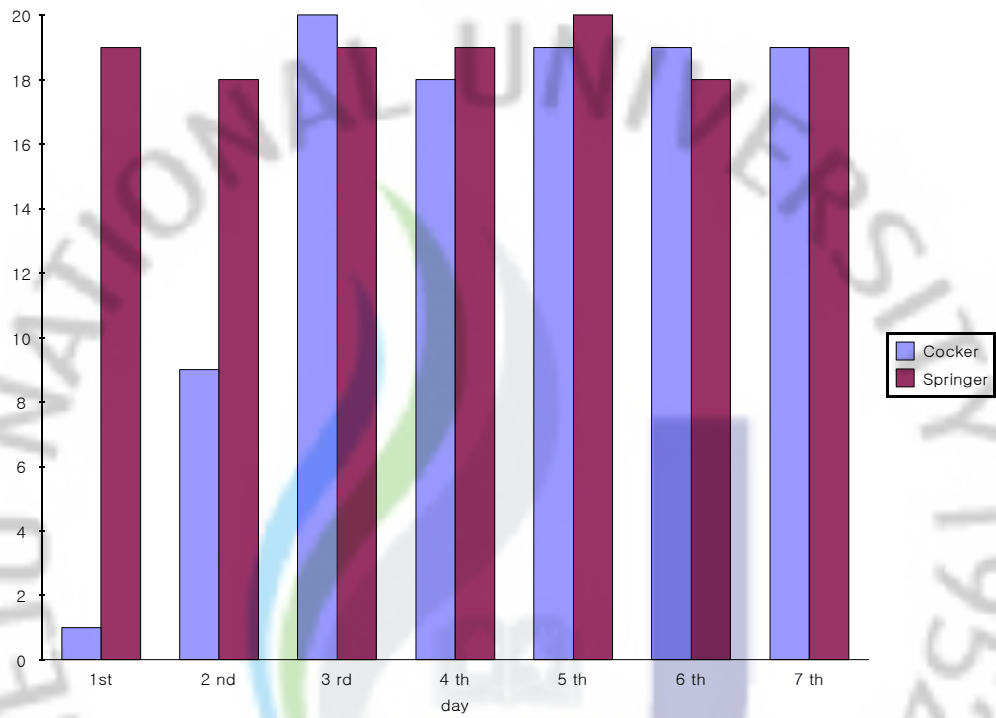


Figure 8. The number of correct identification of 4T1 cancer medium sample in the lineup along with 4 other controls of normal medium samples among 20 trials per day by each dog for 7 days.

6. 암세포 관련 생쥐 배설물 탐지방법

생쥐 배설물 샘플들은 실험견들에게 호기심과 관심을 유발시켰다. 암세포 배양액 보다 더 섬세하게 냄새를 맡았고, 유방암세포인 A-5(암세포 주입 후 20일경과 배설물) 샘플 1개를 A-1(암세포 주입 전 배설물) 샘플 4개의 사이에 무작위로 끼워 놓고 선별 탐지 훈련을 실시하자 5회 반복만으로도 쉽게 암세포 주입 후 배설물을 선별하였다.

암세포 접종 전에 채취된 마른 배설물(깔집 2g)과 암세포 접종 후 20일이 경과한 마른 배설물에 대한 비교탐지를 반복 실시한 훈련에서 실험견들이 90% 이상의 선별능력을 보여 이후 암세포 접종 후 16일경과 채취군, 암세포 접종 후 9일경과 채취군, 암세포 접종 당일 채취군 샘플 순서로 실험을 순차적으로 훈련을 진행하였다.

VI. 實驗 結果

1. 암세포 배양액내 암세포 대사물질의 탐지 실험

본 실험은 암세포 배양액내에 함유되어 있을 것으로 추정되는 암세포 관련 대사물질 또는 특이물질이 실존하는지 여부를 확인하고, 개가 암세포 관련 대사물질과 일반세포 관련 대사물질을 선별 탐지할 수 있는지 여부 등을 확인하기 위한 목적으로 실시되었으며, CT26 및 4T1 암세포 배양액과 일반세포(돼지태아 세포) 배양액과의 선별 탐지 실험이다.

1) CT26 및 4T1 암세포 배양액과 일반세포(돼지태아 세포) 배양액과의 선별 탐지 실험

CT26 암세포를 4일간 배양한 배양액(5ml)과 4T1암세포를 4일간 배양한 배양액(5ml) 샘플 각 1개씩을 45일된 돼지태아 세포 2종(P45F(암컷), P45M(수컷))을 4일간 배양하는데 사용한 배양액(각 5ml) 4개 사이에 무작위로 끼워넣고, 암세포 배양액 샘플을 선별 탐지하는 실험을 실시하였다. 실험은 실험건 1두당 1일 20회씩 총 7일간에 걸쳐 실시되었다.

다음 실험 결과에서 보는 바와 같이 실험 1일차에서 7일차에 이르기까지 시종 높은 탐지 성공률을 보였으며, 본 실험을 통하여 실험 건들이 실험대상 암종이 매회 수시로 바뀌더라도 일반 세포와는 다른 암 특유의 대사물질을 냄새인자로 하여 2종의 암세포 배양액을 선별해 낸다는 결론을 도출할 수 있다(Table 4).

Table 4. Results of medium samples for CT26 and 4T1 cancer cell

	1st day	2nd day	3rd day	4th day	5th day	6th day	7th day	Total
Cocker Spaniel	19/20 (95%)	18/20 (90%)	19/20 (95%)	19/20 (95%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	18/20 (90%)	133/140 (95%)
English Springer Spaniel	18/20 (90%)	18/20 (90%)	18/20 (90%)	19/20 (95%)	19/20 (95%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	132/140 (94.2%)
ALL	37/40 (92.5%)	36/40 (90%)	37/40 (92.5%)	38/40 (95%)	39/40 (97.5%)	40/40 (100%)	38/40 (95%)	265/280 (94.6%)

* Total samples used : 1,400 (cancer samples: 280, non-cancer samples:1,120)

* One set of trial comprises 5 samples(cancer:1, non-cancer:4)

* Each dog performed total of 20 trials per day for 7 consecutive days.

The number of correct identification of CT26 or 4T1 cancer medium sample in the lineup along with 4 other controls of normal medium samples among 20 trials per day by each dog for 7 days.

2) 암세포 배양액의 증류수 희석 비율에 따른 개의 후각 한계치 실험

4T1 암세포를 4일간 배양한 배양액(1ml)에 증류수를 각 10ml, 100ml, 1,000ml 씩 혼합하여 배양액 원액의 농도를 각 1/10, 1/100, 1/1000로 낮춘 3종류의 희석 샘플과 같은 방식으로 농도를 낮춘 3종류의 일반 배양액 샘플들을 이용하여, 배양액내에 있는 암세포 관련 물질에 대한 개의 후각 한계치를 실험하였다. 배양액에 10배의 증류수를 희석하였을 경우에는 약한 선홍빛을 띠어 육안 식별이 가능하였으나, 100배 이상을 희석하였을 경우에는 육안으로는 일반 증류수와 구분할 수 없었다(Figure 9, Figure 10).

본 실험에는 실험견 1두(Cocker Spaniel)가 사용되었으며, 각각의 비율로 희석된 암세포 배양액 샘플(3종)에 대하여 희석 샘플별로 각각 일일 10회씩 7일간에 걸쳐서 반복 실험을 실시하였다. 각각의 실험은 희석된 암세포 배양액 샘플 1개를 4개의 일반 배양액 희석 샘플 사이에 무작위로 두고 실험견으로 하여금 암세포 배양액 샘플을 찾게 하는 방식으로 실시되었다.

실험 결과, 증류수와의 희석 비율이 1:10과 1:100인 암세포 배양액 샘플에 대한 탐지 성공률은 각각 95.7%, 92.8%로 이는 암세포 배양액 원액에 대한 탐지 성공률과 크게 다르지 않았으며, 특히 100배의 증류수가 희석된 암세포 배양액도 개의 후각으로 쉽게 탐지할 수 있다는 점이 주목할만하다. 그러나 1,000배의 증류수가 희석된 암세포 배양액에 대한 평균 탐지 성공률은 45.7%로 그 확률이 대폭 떨어지고 있음을 알 수 있다(Table 5).

Table 5. Results of diluted medium samples for 4T1 cancer cell

	1st day	2nd day	3rd day	4th day	5th day	6th day	7th day	Total
1:10	10/10 (100%)	9/10 (90%)	9/10 (90%)	10/10 (100%)	9/10 (90%)	10/10 (100%)	10/10 (100%)	67/70 (95.7%)
1:100	9/10 (90%)	9/10 (90%)	9/10 (90%)	10/10 (100%)	9/10 (90%)	10/10 (100%)	9/10 (90%)	65/70 (92.8%)
1:1000	5/10 (50%)	4/10 (40%)	3/10 (30%)	6/10 (60%)	4/10 (40%)	5/10 (50%)	5/10 (50%)	32/70 (45.7%)

* Total samples used : 1,050 (cancer samples: 210, non-cancer samples:840)
 * Dilution ratio (original medium liquids : distilled water) ⇒ 1:10, 1:100, 1:1000
 * One set of trial comprises 5 samples (cancer:1, non-cancer:4)
 * A dog performed total of 10 trials per day for 7 consecutive days.

The number of correct identification of medium samples for 4T1 cancer cell diluted with distilled water at the ratio of 1:10, 1:100, 1:1000 in the line-up along with 4 other controls of normal medium samples among 10 trials per day by a dog for 7 days.



Figure 9. Diluted media liquids by adding distilled water at the ratio of 1, 10, 100, 1000.



Figure 10. Comparison of the colors of distilled water and diluted media liquids (1 : 10 : 100 : 1000 : distilled water)

2. 쥐의 배설물내 암세포 관련 물질의 탐지 실험

본 실험은 암이 발병된 생쥐의 배설물속에 암 관련 대사물질이나 특이물질이 함유되어 있는지 여부 등을 개의 후각을 이용하여 확인하고, 개가 특정 암이 발병된 동물의 배설물(소변) 냄새를 맡고 암 발병 여부를 선별할 수 있는지에 대한 가능성을 확인하기 위한 실험으로, 제반 실험 목적상 다음과 같이 4가지의 경우로 나누어 실험을 실시하였다.

1) 대장암(CT26)이 발병된 생쥐(C♂)의 배설물 선별 탐지 실험

본 실험은 CT26 암세포를 주입한 수컷쥐 C(♂)의 대장암 발병 후 채취된 배설물(C(♂)-2,3,4,5) 샘플을 실험견들이 대장암 발병전에 채취된 C(♂)쥐의 정상 배설물(C(♂)-1) 샘플군으로부터 각각 선별 탐지해 내는지 여부를 확인하고, 대장암 발병 이후 채취된 배설물을 선별 탐지하는 경우 발병 후 어느 단계까지 탐지할 수 있는지를 확인하기 위한 실험이다.

실험은 암세포 주사 후 당일 채취한 생쥐 배설물(C(♂)-2), 주사 9일 경과후 채취한 배설물(C(♂)-3), 주사 16일 경과후 채취한 배설물(C(♂)-4), 주사 20일 경과후 채취한 배설물(C(♂)-5) 등 4종의 샘플을 암 발병전에 채취된 정상 배설물 샘플(C(♂)-1) 4개의 사이에 무작위로 끼워 놓고 각각 20회씩 선별하도록 하였다.

다음 실험 결과에서 보듯, 실험견 2두 모두 발병 후 경과 기간에 관계없이 암 발병후 채취된 배설물을 정상 배설물群으로부터 비교적 정확히 선별해냄을 확인할 수 있다(Figure 11).

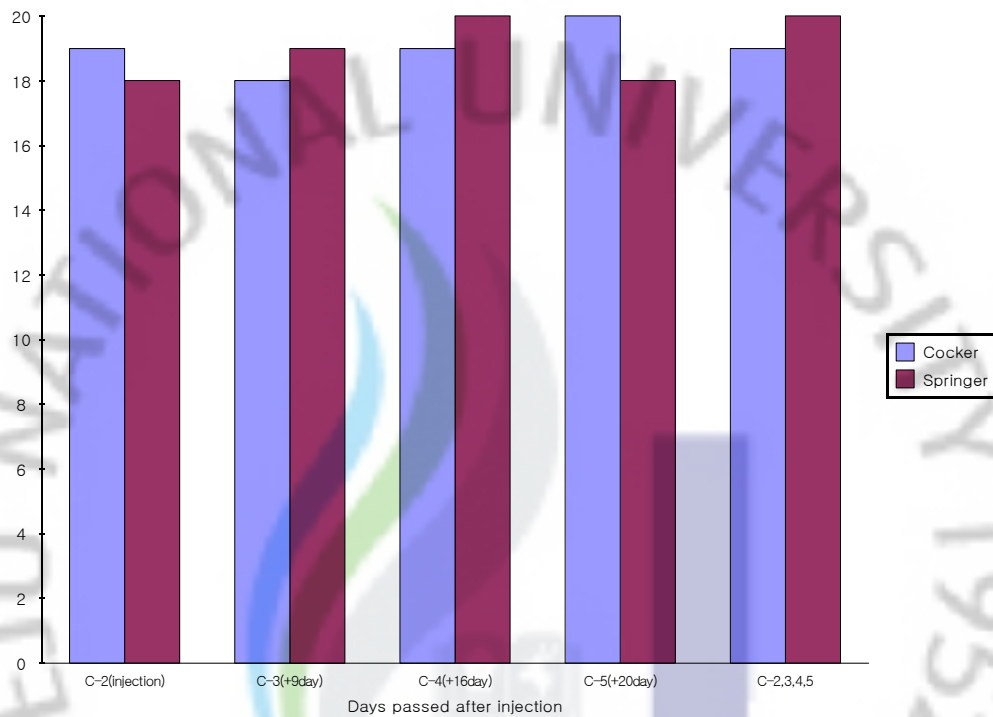


Figure 11. The number of correct identification of urine samples of mouse(C) taken after it was injected with CT26 cancer cell(C-2,C-3,C-4,C-5) along with 4 other controls(normal urine samples taken before injection of CT26 cancer cell.

2) 유방암(4T1)이 발병된 암컷 생쥐B(♀)의 배설물과 유방암 발병전 암컷 A(♀)쥐의 배설물 선별 탐지 실험

본 실험은 4T1 암세포를 주입한 B(♀)쥐의 유방암 발병후 일정기간 경과후 채취된 배설물(B(♀)-2,3,4,5) 샘플들을 실험견들이 유방암 발병전에 채취된 A(♀)쥐의 정상 배설물(A(♀)-1) 샘플군으로부터 각각 선별 탐지해 내는지 여부를 확인함으로써, 다른 개체의 정상 배설물 가운데에서 유방암 발병후 배설물을 선별 탐지해 내는지 여부를 판단하기 위한 실험이다.

실험은 7일간에 걸쳐 매일 20회씩 진행되었으며, 아래의 결과에서 보듯이 개체가 다른 배설물을 대조대상군으로 설정하더라도 암이 발병된 동물의 배설물을 발병후 경과 기관에 관계없이 거의 완벽하게 선별 탐지해 냄을 확인할 수 있다. (Figure 12).

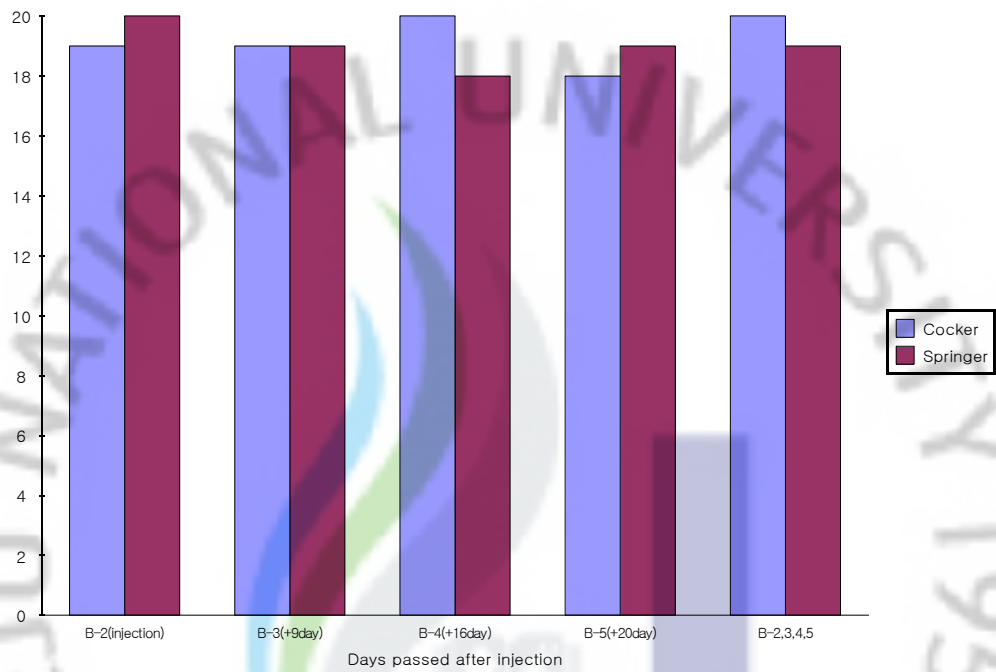


Figure 12. The number of correct identification of urine samples of mouse(B(♀)) taken after it was injected with 4T1 cancer cell(B-2,B-3,B-4,B-5) along with 4 other controls normal urine samples taken from other mouse(A) before it was injected with 4T1 cancer cell.

3) 유방암(4T1)이 발병된 암컷 생쥐(A(♀))의 배설물과 수컷 생쥐(C(♂))의 대장암 발병전 정상 배설물 샘플과의 선별 탐지 실험

본 실험은 4T1 유방암세포를 주입한 암컷 A쥐(♀)의 유방암 발병후 채취된 배설물(A(♀)-2,3,4,5) 샘플들을 실험견들이 대장암 발병전에 채취된 수컷 C쥐(♂)의 정상 배설물 샘플군으로부터 선별 탐지해 내는지를 확인하기 위한 실험으로, 개체와 성별이 다른 생쥐의 배설물 가운데 유방암 발병후 채취된 배설물을 실험견들이 선별해 낼 수 있는지 확인하기 위하여 실시되었다.

각 실험 대상 샘플(A(♀)-2, A(♀)-3, A(♀)-4, A(♀)-5)들을 대장암 발병전의 정상 배설물(C(♂)-1)群 사이에 무작위로 끼워 놓고 5일간에 걸쳐 각 20회씩 실험을 실시한 바, 다음 결과와 같이 실험 대상 암의 종류가 변경되더라도 실험견들은 거의 정확하게 암이 발병된 생쥐의 배설물을 선별 탐지할 수 있음을 확인할 수 있다(Table 6).

Table 6. Results of urine samples of mouse (A(♀)) injected with breast cancer cells (4T1) in the line-up along with normal urine samples of other mouse (C(♂))

	A(♀)-2 (injection day)	A(♀)-3 (+9day)	A(♀)-4 (+16day)	A(♀)-5 (+20day)	A(♀)- (2,3,4,5)	Total
Cocker Spaniel	19/20 (95%)	18/20 (90%)	19/20 (95%)	19/20 (95%)	20/20 (100%)	95/100 (95%)
English Springer Spaniel	18/20 (90%)	18/20 (90%)	18/20 (90%)	19/20 (95%)	19/20 (95%)	92/100 (92%)
ALL	37/40 (92.5%)	36/40 (90%)	37/40 (92.5%)	38/40 (95%)	39/40 (97.5%)	187/200 (93.5%)

* Total samples used : 1,000 (cancer samples: 200, non-cancer samples:800)

* One set of trial comprises 5 samples (cancer:1, non-cancer:4)

* Each dog performed total of 20 trials per day for 5 consecutive days.

The number of correct identification of 4T1 cancer urine sample taken from a female mouse(A) in the lineup along with 4 other controls of normal urine samples taken from a male mouse(C) among 20 trials per day by each dog.

- 4) 암세포 주입 당일 채취된 생쥐들의 배설물(A(♀)-2, B(♀)-2, C-2(♂), D-2(♂))과 암세포 주입전에 채취된 정상 배설물(A(♀)-1, B(♀)-1, C(♂)-1, D(♂)-1)의 선별 탐지 실험

본 실험은 실험 대상인 암수 생쥐 4마리(A(♀),B(♀),C(♂),D(♂))에게 대장암, 유방암 등 2종의 암세포를 주입하고 당일 채취한 각각의 배설물(A(♀)-2,B(♀)-2,C(♂)-2,D(♂)-2)을 암세포 주입전에 채취한 각 생쥐들의 정상 배설물(A(♀)-1,B(♀)-1,C(♂)-1,D(♂)-1)로 이루어진 대조샘플群으로부터 선별 탐지해 낼 수 있는지를 확인하기 위한 실험으로, 다음 결과와 같이 실험견들은 생쥐들의 개체와 그 성별, 발병한 암종류에 관계없이 암세포 주입 당일에 채취된 배설물도 거의 완벽하게 선별 탐지할 수 있음을 확인할 수 있다. 이는 암 발병 초기 단계라도 암세포 관련 대사물질이 배설물을 통해 배출되며, 개의 뛰어난 후각을 이용하면 암 발병 초기단계라 하더라도 그 배설물을 통해 암 발병 여부를 거의 확실하게 진단할 수 있음을 방증한다 할 수 있다(Table 7).

Table 7. Results of urine samples of mice (A-2(♀),B-2(♀),C-2(♂),D-2(♂)) injected with cancer cells (4T1 and CT26) in the line-up along with normal urine samples (A-1(♀),B-1(♀),C-1(♂),D-1(♂))

	A(♀)-2 (injection day)	B(♀)-2 (injection day)	C(♂)-2 (injection day)	D(♂)-2 (injection day)	A,B,C,D - 2	Total
Cocker Spaniel	19/20 (95%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	19/20 (95%)	98/100 (98%)
English Springer Spaniel	19/20 (95%)	18/20 (90%)	20/20 (100%)	19/20 (95%)	19/20 (95%)	95/100 (95%)
ALL	38/40 (95%)	38/40 (95%)	40/40 (100%)	39/40 (97.5%)	38/40 (95%)	193/200 (96.5%)

* Total samples used : 1,000 (cancer samples: 200, non-cancer samples:800)

* One set of trial comprises 5 samples (cancer:1, non-dancer:4)

* Each dog performed total of 20 trials per day for 5 consecutive days.

The number of correct identification of the cancer urine sample taken on the injection date from each mouse in the lineup along with 4 other controls of normal urine samples among 20 trials per day.

5) 암세포 주입전의 정상 배설물로 이루어진 샘플(non-cancer cells)群을 대상으로 한 탐지건 반응 실험

A(♀)-1 샘플 2개, B(♀)-1 샘플 1개, C(♂)-1 샘플 1개, D(♂)-1 샘플 1개 등 암세포 주입전에 채취된 정상 배설물 샘플 5개를 대상으로 하여 탐지건이 어느 정도 오반응(wrong positive response : 암 관련 물질이 없는 정상 배설물에 암 탐지 반응을 보이는 경우)을 보이는지에 대하여 실험 하였다(Table 8).

본 실험에는 탐지건 1두가 사용되었고, 1일 50회씩 5일간에 걸쳐 총 250회 실험이 실시되었다.

실험 결과, 실험 초기에는 몇차례 오반응을 보였으나 실험 회수가 증가할수록 오반응 회수가 점차 줄어들고 있음을 알 수 있다. 실험 초기에 오반응을 보인 것은 탐지건의 보상에 대한 강한 집착에서 비롯된 것으로 보인다.

Table 8. Results of urine samples for non-cancer cells

day	1st day	2nd day	3rd day	4th day	5th day	Total
Wrong positive response (rate)	4/50 (8%)	2/50 (4%)	1/50 (2%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	7/250 (2.8%)

* Total samples used : 1,250 (cancer samples:0, non-cancer samples:1250)

* One set of trial comprises 5 non-cancer samples.

The number of wrong positive responses to the line-ups composed of 5 non-cancer urine samples without any cancer samples among 50 trials per day for 5 consecutive days.

V. 考 察

동물은 인간과 다른 특별한 능력을 가지고 있는 경우가 많으며 그 능력들이 과연 어디에서 어떻게 근원하는지에 대한 연구와 더불어 동물의 후각능력을 이용한 연구가 세계적으로 진행되고 있다.

2009년 스위스 제네바 대학의 이반로드리게스 연구팀이 Nature에 발표한 연구에 따르면 동물의 후각계 세포에서 질병의 감지와 관련된 5개의 후각수용체와 유전자를 발견하였고, 이 유전자들은 FPRs(formyl peptide receptors) 계열로 병원체가 분비하는 화학물질을 감지하여 병원체를 추적, 공격하는 면역세포들을 돕는 역할을 하고 있다고 한다. 이러한 연구는 동물의 특별한 후각능력을 이용하여 암이나 다른 질병을 진단하는 연구에 대한 분자생물학적 근거를 제시하고 있다 (Stéphane 등 2009). 동물들 중에서도 특히 인간의 대표적인 반려동물(Companion animal)인 개의 행동과 후각에 관한 연구도 비교적 최근에 와서야 이루어졌으며 앞으로도 과학적으로 규명되어야 할 부분이 많은 것으로 인식되고 있다.

본 연구는 인간의 대표적인 반려동물인 개의 후각능력을 이용하여, 암세포를 배양하는데 사용된 배양액이나 암이 발병된 동물의 배설물(소변)내에 배출되어 있을 것으로 추정되는 암세포 관련 대사물질(Cancer-related metabolic products)을 탐지해 낼 수 있을 지 여부를 확인하는 것이 핵심 목적이다. 개는 인간의 상상을 초월할 정도의 뛰어난 후각능력을 가지고 있지만 기본적으로 자극반응과 생식, 성장과 발생 및 본능과 기억을 갖고 있는 유기체(Organism)이므로 본 실험을 진행하고 이해하기 위해서는 개의 후각과 행동에 관한 전문적인 지식 뿐만 아니라, 종양의 세포학적 특성과 대사과정, 혈액이나 소변 등의 생리학적 이해 등 학제적인 조사 연구가 선행되어야 한다.

모든 세포는 생명을 영위하기 위해 모세혈관을 통해 산소와 영양분을 섭취하

고 자체내에서 생성되는 부산물 및 배설물을 다시 여러가지 형태로 외부에 배출해야 하는 가스교환(gas exchange) 및 물질대사(metabolism)의 과정을 거치며, 이러한 과정을 원활히 수행하기 위하여 혈액이라는 순환조직이 존재한다. 즉 세포는 세포막(cell membrane)을 통해 물, 영양소, 가스, 노폐물, 각종 전해질, 이온 등의 분자들을 세포 안팎으로 끊임없이 주고받으며 이러한 세포의 대사결과로 생성된 노폐물 등은 혈액을 통해 신장, 폐, 피부 및 장 등의 배설기관을 통해 배설하기 때문에, 암 환자의 혈액이나 배설물 내에는 암세포의 특이적 대사물질이 존재하고, 개의 뛰어난 후각능력을 이용하여 이를 탐지해 낼 수 있으리라는 것이 본 연구의 가설적 전제이다.

순계(inbred strain) 마우스의 개발과 함께 화학성 발암물질들이나 방사선을 투여한 마우스에서 종양들이 유도될 수 있다는 사실로부터 종양에 대항하는 면역 반응의 존재를 발견하게 만든 중요한 실험들이 가능하게 되었다. 마우스에서 이식이 가능한 종양들을 동계(syngeneic) 마우스에 주사하면 다양한 형태로 성장을 하며, 대부분의 종양들은 계속 성장을 해서 결국 숙주를 사망하게 만든다(Charles, 2005).

본 연구에 사용된 생쥐들의 체내 암세포 성장속도에 대한 자료는 제공받지 못하였으나, 서울대학교 의과대학 해부학교실과 종양면역의과학 센터가 2006년 대한면역학회지에 발표한 자료에 따르면, 8주령 전후의 Balb/c 쥐의 경우 CT26 세포를 10^5 개 접종시 각 주수별 형성된 종양(종괴)의 크기는 그 지름이 2주에 6.10 ± 3.09 mm, 3주에 11.55 ± 7.03 mm, 4주에 14.15 ± 6.66 mm의 크기로 주수에 따라 종괴의 크기는 평균적으로 커지기는 하였지만 개체간의 차이가 발생했다고 하고, 4T1 세포의 경우 10^3 개를 접종한 개체에서는 기간에 비하여 종양 크기가 CT26세포의 암종에 비하여 현저히 작아 2주군에서는 크기를 측정할 수 있을 만큼 자란 개체가 하나도 없고 3주에 4.68 ± 1.25 mm 와 4주에 6.76 ± 2.96 mm 정도였다고 보고되었다(임 등, 2006).

외국에서는 이미 개의 후각능력을 이용한 암 탐지 사례 및 연구가 몇차례

발표된 바 있다. 즉 1989년 영국에서 애완견이 주인(여성)의 다리 피부에 지속적으로 이상 반응을 보인 것을 계기로 피부암 발병사실을 확인하게 된 사례가 최초로 보고된 이후, 영국 아머삼 병원의 사람 소변을 대상으로 한 방광암 탐지 실험, 미국 파인스트리트 재단의 사람 호흡(입냄새)을 대상으로 한 폐암 및 유방암 탐지 실험 등이 있었고, 2008년도에 스웨덴의 한 대학병원에서는 개의 후각을 이용한 난소암 선별 실험을 성공적으로 진행한 바 있다. 실험을 통하여 얻게 된 공통적인 결과는, 특정 암종과 관련된 냄새 인자가 함유되어 있을 것으로 추정되는 호흡, 소변 등 인체 대사물질을 훈련된 개로 하여금 냄새 맡게 하는 방법으로 인체내 특정암의 발병 여부를 성공적으로 판별할 수 있었으며, 또한 그 성공률이 기존의 기계적·과학적 검사 방법보다 훨씬 높게 나왔다는 점이다.

그러나 기존 외국의 사례 및 연구는, 몇몇 특정 암종과 직접적으로 관계된 냄새 인자, 즉 피부암의 경우에는 피부 자체를, 방광암의 경우에는 소변을, 폐암 및 유방암의 경우에는 호흡을, 난소암의 경우에는 난소 자체를 실험 대상으로 한 것들이었다.

반면에 본 실험은, 모든 종류의 암세포는 암종류이나 발생 부위에 상관없이 일반 세포와는 다른 특정 대사물질을 배출하며, 이러한 대사물질은 혈액을 수단으로 이동하거나 소변 등을 통하여 체외로 배출된다는 이론적 전제를 바탕으로 하여, 암세포 그 자체 또는 암세포의 직접적인 냄새 인자가 아닌 암세포 대사물질의 공통적인 매개체에 불과한 소변 등 간접적 냄새인자를 대상으로 하였으며, 아울러 발생 부위나 성격이 판이하게 다른 2가지의 암종(대장암 및 유방암)에 대하여 동일한 매체(배양액 및 소변)를 대상으로 동시 병행적으로 실시한 세계 최초의 실험이라는 데에 큰 의미가 있다.

본 연구를 통한 실험결과에서 보듯이, 암탐지견으로 훈련된 실험견들은 암세포를 배양하는데 사용된 배양액을 일반 배양액群과 일반세포(돼지태아 세포)를 배양하는데 사용된 배양액群으로부터 선별해 내는데 95% 이상의 높은 성공률을 보였다. 또한 2종의 암세포(대장암 및 유방암)를 체내에 주입하여 인위적으로 암

에 발병시킨 실험용 생쥐들의 배설물을 암 발병전의 정상 배설물群으로부터 선별해 냄새에 있어서도 발병 후 경과된 기간에 관계없이 역시 95% 이상의 높은 성공률을 보였으며 탐지 대상 암종이 대장암에서 유방암, 또는 유방암에서 대장암으로 수시로 바뀌더라도 실험견들의 높은 탐지 성공률에는 시종 변함이 없었다.

본 연구의 실험 결과 등을 통하여, 암세포는 대사과정에서 정상세포와는 다른 대사물질(화학물질)을 생성하고, 그 물질은 일반 세포의 대사물질과는 다른 독특한 냄새인자를 가지고 있으므로 훈련된 개의 뛰어난 후각을 이용하면 암세포 대사물질의 탐지가 가능하다는 점과, 암세포가 동물의 체내에 생성되어 암이 발병하게 되면 발병 초기로부터 암세포 관련 대사물질(노폐물)이 배설되므로, 소변 등 배설물의 냄새를 훈련된 개로 하여금 맡게 하는 방법으로 암 발병 초기 단계에서부터 암 발병 여부를 진단할 수 있는 가능성을 확인하게 되었다. 또한 종류가 다른 2가지의 암종에 대하여 실험견들이 일관되게 같은 반응을 보였다는 점을 통하여, 암은 발생 부위나 종류가 다르더라도 그 대사물질에는 개의 같은 반응을 유도하는 동일하거나 유사한 냄새인자를 가지고 있을 것이라는 새로운 가설을 도출해 낼 수 있었다. 그러나 현재까지의 연구 결과만으로는 개의 후각을 이용하여 인간이 가지고 있는 모든 종류의 암을 진단할 수 있으리라 단정하기는 어려우며, 따라서 머지 않은 장래에 인간의 다양한 암종에 대하여 소변이나 혈액을 대상으로 한 다각적이고도 심도있는 연구 및 실험이 진행되어야 할 것이다.

前述한 바와 같이 이번 실험은 암세포에서 발생하는 특이 대사물질을 개의 후각으로 탐지해 낼 수 있는지 등을 확인하기 위한 실험이었고, 당초 기대했던 것 이상의 성과가 있었다고 본다. 그러나 과연 암세포로 인해 발생하는 그 특이 대사물질이 무엇인가는 앞으로 밝혀내야 할 숙제로 남아 있다.

각기 다른색의 투명한 셀룰로오스 종이를 여러장 겹쳐 놓았을 때 우리의 시각은 이를 전혀 다른 색의 종지로 인식할 것이다. 또한 사람이 느끼는 사과향 하나는 수많은 유기성 화합물질의 혼합이라고 한다. 과연 탐지견들의 후각으로 인식하는 암세포 관련 특이 대사물질에는 어떤 화학물질들이 얼마나 많이 혼합되

어 있을지 궁금하다.

일반 세포와는 다른 암세포만의 특이한 대사물질의 실체를 규명하여 그 물질에 반응하는 화학적 센서를 만들어내는 것이 암이라는 인류 최대 적과의 전쟁에서 이길 수 있는 첩경일런지도 모르겠다.



VI. 요약

배경 : 생명의 기본단위는 세포이다. 세포는 일정한 형태의 대사활동을 하여 생존하게 된다. 그러나 암세포는 정상세포와는 다른 대사적 차이를 가지고 있고 이러한 특징은 특이한 물질을 생성시킨다. 물질은 고유의 화학적 구조로 인하여 특정한 냄새분자를 생성하고 개의 후각을 이용하여 탐지할 수 있다는 전제하에 실험을 실시하게 되었다.

재료 및 방법 : Balb/c strain에서 유래된 생쥐 유방암 세포주인 4T1과 대장암 세포인 CT26을 4일간 배양한 배지균, 45일된 돼지태아 세포 P45F(암컷), P45M(수컷)을 4일간 배양한 배양액균, 세포를 배양하지 않은 동일한 배양액균을 대상으로 실험하였고, 쥐의 배설물 실험에는 5주령의 Balb/c 생쥐에게 생체 내 종양형성을 위하여 10^5 개의 각 종양세포를 주사하여 암세포 주사 전, 후의 배설물을 채취하였다.

실험에 사용된 개는 탐지훈련이 되어있지 않은 생후 2년이 지난 코카스패니얼종과 잉글리시 스프링어 스패니얼종 2마리를 이용하여 암세포 관련 특이물질의 냄새를 흡취하면 그 자리에 앉도록 훈련을 시킨 후 암세포배양액을 비교 탐지하는 실험과 쥐의 배설물을 암세포 주사전후로 나누어 암세포가 생성된 쥐의 배설물을 비교 탐지하는 실험을 하였다.

결과 : 암세포배양액의 비교탐지 실험에서 코카스패니얼종, 스프링어 스패니얼종 모두 95%의 암세포배양액을 탐지하였고, 암세포 주사 후 쥐의 배설물 비교탐지에서도 코카스패니얼종, 스프링어스패니얼종 모두 95%의 암세포가 생성된 쥐의 배설물을 찾아내었다.

결론 : 암세포는 정상세포와는 다른 물질을 대사과정에서 생성하고 이 물질은 개의 후각을 이용하여 비교탐지가 가능한 것을 확인하였고 암세포가 체내에 생성

되면 발생초기에도 배설물, 특히 소변의 냄새로 암세포가 생성된 암환자를 조기에 탐지할 수 있어서 암환자의 조기발견과 치료에 기여할 것으로 여겨진다.



인 용 문 헌

- Andressen C, Blumcke I, Celio MR. 1993. Calcium-binding proteins, selective markers of nerve cells, *Cell Tissue Res* 271: 181-208.
- Baimbridge KG, Miller JJ. 1982. Immunohistochemical localization of calcium-binding protein in the cerebellum, hippocampal formation and olfactory bulb of the rat, *Brain Res* 245: 223-229.
- Buck L, Axel R. 1991. A novel multigene family may encode odorant receptors, a molecular basis for odor recognition. *Cell* 65(1):175-87.
- Carolyn M Willis, Susannah M Church, et al. 2004. Olfactory detection of human bladder cancer by dogs, *BMJ* 329(7468): 712.
- Claassen J. 1993. *Tussen neus en lippen*. Baarn, Netherlands, Tirion.
- David Michael Stoddart(Stoddart, D. M). 1991. *The Scented Ape: The Biology and Culture of Human Odour*. Cambridge University Press.
- Difiglia M, Christakos S, Aronin N. 1989. Ultrastructural localization of immunoreactive calbindin D-28k in the rat and monkey basal ganglia, including subcellular distribution with colloidal gold labeling, *J Comp Neurol* 279: 653-665.
- Engen, T. 1982. *The Perception of Odors*. New York : Academic Press.
- Firestein S. 2004. A code in the nose. *Sci STKE* 227:p.15.

- García-Segura LM, Baetens D, Roth J, Norman AW, Orci L. 1984. Immunohistochemical mapping of calcium-binding protein immunoreactivity in the rat central nervous system, *Brain Res* 296: 75-86.
- György Horvath, Gunvor af Klinteberg Järverud, Sven Järverud, István Horváth. 2008. Human Ovarian Carcinomas Detected by Specific Odor, *Integrative Cancer Therapies* 7(2): 76-80.
- Julius D, Katz L. 2004. A Nobel for smell. *Cell* 119 :747-52.
- Kishimoto J, Keverne EB, Hardwick J, Emson PC. 1993. Localization of nitric oxide synthase in the mouse olfactory and vomeronasal system, A histochemical, immunological and in situ hybridization study, *Eur J Neurosci* 5: 1684-1694.
- Kiss J, Patel AJ, Baimbridge KG, Greund TF. 1990. Topographical localization of neurons containing parvalbumin and choline acetyltransferase in the medial septum-diagonal band region of the rat, *Neuroscience* 36: 61-72.
- Kosaka T, Hataguchi Y, Hama K, Nagatsu I, Wu YJ. 1985. Coexistence of immunoreactivities for glutamate decarboxylase and tyrosine hydroxylase in some neurons in the periglomerular region of the rat main olfactory bulb: Possible coexistence of gamma-aminobutyric acid(GABA) and dopamine, *Brain Res* 343: 166-171.
- Kosaka T, Heizmann CW, Barnstable CJ. 1989. Monoclonal antibody VCl. I selectively stains a population of GABAergic neurons containing the calcium-binding protein parvalbumin in the rat cerebral cortex, *Exp Brain Res* 78: 43-50.

- Michael McCulloch, Tadeusz Jezierski, et al. 2006. Diagnostic Accuracy of Canine Scent Detection in Early-and Late-Stage Lung and Breast Cancers, *Integrative Cancer Therapies* 5(1): 30-39.
- Mombaerts P, Wang F, Dulac C, Chao SK, Nemes A, Mendelsohn M. et al.. 1996. Visualizing an olfactory sensory map. *Cell* 87(4): 675-86.
- Mori E, Takahashi YK, Igarashi KM, Yamaguchi M. 2006. Maps of odorant molecular features in the mammalian olfactory bulb. *Physiol Rev* 86: 409-33.
- Ohm TG, Braak E, Probst A, Weindi A. 1988. Neuropeptide Y-like immunoreactive neurons in the human olfactory bulb, *Brain Res* 451: 295-300.
- Ohm TG, Muller H, Ulfing N, Braak E. 1990. Glutamic-acid- decarboxylased parvalbumin-like-immunoreactive structures in the olfactory bulb of the human adult, *Neuroscience* 75: 1-8.
- Ohm TG, Muller H, Braak E. 1991. Calbindin D-28k-like immunoreactive structures in the olfactory bulb and anterior olfactory nucleus of the human adult : Distribution and cell typology-partial complementarity with parvalbumin, *Neuroscience* 42: 823-840.
- Robert M Grant. 2007. Research in situ, *Nature methodes* 4(11): 887-890.
- Schoon G.A.A. 1996. *Applied Animal Behaviour Science Elsevier* 49.
- Spher M, Kelliher KR, Li XR, Boehm T, Leinders Z, Zufall F. 2006. Essential role of the main olfactory system in social recognition of major histocompatibility complex peptide ligands, *J Neurosci* 26: 1961-70.

Stéphane Rivière, Ludivine Challet, Daniela Fluegge, Marc Spehr, & Ivan Rodriguez.
2009. Formyl peptide receptor-like proteins are a novel family of vomeronasal chemosensors, Nature 459: 574-577.

Watanabe Tsutomu, Aono yuri . 2006. MIKKA DE WAKARU IDENSHI, by Seoul Cultural Publishers.

U.S. Congress, Office of Technology Assessment, Technology Against Terrorism.
1992. Structuring Security, OTA-ISC-511. Washington, DC, U.S. Government Printing Office.

강민수. 2000. 애완동물의 이해, 제주대 출판부.

강해묵 역. 2007. 길버트 발생생물학 8판(Developmental Biology(8nd ed.)), Life Science p478-483.

김병부, 김일권. 2007. 애견훈련학 IPO 이론과 실습, 펫미디어 p75-84.

김선영, 김태규 등. 2005. 면역생물학(Immunobiology 6th Edition), Life Sience, p 678-692.

김정훈. 2007. 후각 수용체의 후각기전(Mechanism of Olfaction by Odorant Receptors of the Nose), Clinical Otolaryngol 18: 3-9.

김진희, 함명일, 박은철 등. 2009. 2005년 암의 경제적 비용부담 추계(Economic Burden of Cancer in South Korea for the Year 2005), 예방의학회지 42(3): 190-198.

- 김종중, 정윤영, 반영수. 2002. 개 후각망울에서 칼슘결합단백질인 Parvalbumin과 Calbindin D-28k 면역화학반응 양성신경세포에 관한 연구, 대한해부학회지 35(5): 397-409.
- 박재갑. 1995. 인간과 유전병(Human and Hereditary Disease), 동아출판사 p406.
- 신선영. 2008. 관절액이 골수 기원 줄기세포 생존 및 증식에 미치는 영향 분석, 제주대학교 대학원 동물자원과학과 석사논문 p7.
- 이정석, 김상윤, 김정훈. 2007. 인지기능 저하에 따른 후각기능의 변화(Olfactory Dysfunction and Cognitive Impairment), J Korean Neurol Assoc 25(3): 287-292.
- 임현자, 우아미, 정영주 등. 2006. 정상 면역 생쥐에 접종된 암세포주의 종괴 형성이 숙주의 자연성과민반응에 미치는 영향, 대한면역학회 6(4): 185-191.
- 전진석 역. 2006. 세포학 분자적 접근(The Cell a Molecular Approach(3rd ed.)), WORLD SCIENCE p525-532.
- 정영태, 정경아. 2004. 인체생리학(Human Physiology) 개정4판, 청구문화사, p273-274.
- 주진순, 황우익. 2003. 신 생화학, 신광출판사 p180-181.
- 황수관, 전세열, 조수열. 1998. 생리학(Physiology), 광문각 2판 p13.