

Use of Animal Laboratory for a Surgeon

Dongho Choi

Department of Surgery, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Research is one of the available methods by which scientists can obtain results from various and complex events. Especially, experimental research is a fundamental method from which we are able to find clues from changes in materials. This experimental research is important not only for surgeons, but also for the general human being. The first step for an experiment is close observation. Second, a scientific question is needed for the establishment of a hypothesis. Finally, the scientist must proceed to the experiment to prove the raised hypothesis. And then, the proven hypothesis can be published as a journal and other people can share the valuable results. This is the normal scientific pathway for us to get high quality scientific evidence for natural daily events. In this paper, the author is willing to show experiments on himself and present how it is related to the surgeon and how important it is for the surgeon's practice.

Key Words: Animal Experimentation; Laboratories; General Surgery

Correspondence to: Dongho Choi
우140-743, 서울시 용산구 한남동 대사관
로 59, 순천향대학교병원 외과
Department of Surgery, Soonchunhyang
University Hospital, 59 Daesagwan-ro,
Yongsan-gu, Seoul 140-743, Korea
Tel: +82-2-709-9114
Fax: +82-2-795-1682
E-mail: dhchoi@schmc.ac.kr

Received 13 June 2013
Revised 26 July 2013
Accepted 2 August 2013

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서 론

실험은 지식을 얻기 위한 여러 가지 방법 중에 한가지 방법으로서 생각난 가설과 이론을 실질적으로 맞는지 확인하기 위해 다양한 조건을 바탕으로 여러 가지 측정을 실시하는 일련의 일관된 일을 말한다. 즉, 실험은 관찰과 함께 과학의 기본적인 방법의 하나로서 관찰이 대상 그 자체를 있는 그대로 보는 것이라면, 실험은 준비된 행위를 실험의 목적이 되는 물체에 가해 그에 따라 일어나는 변화를 조사하고 결론을 내는 일이다. 실험은 또한 이미 존재하는 이론이나 새로운 가설들을 뒷받침하거나, 혹은 반증하는 데 쓰이고 과학적인 의문에 대한 답변을 얻거나 문제에 대한 조사를 하기 위한 목적으로 수행할 수 있다. 이러한 실험은 비단 외과 의사에게만 중요한 것이 아니라 인류의 과학의 발전에 가장 기본적인 원동력을 주는 수단으로 가장 기본이 되는 과학적인 행동이라고 할 수가 있다. 실험을 하기 위해서는 첫 번째로는 관찰이 이루어져야 그에 따

라 과학적 의문, 혹은 문제가 발생하게 되면 그 다음에는 의문과 문제를 종합적으로 추론하여 가설이 형성된다. 그리고 나서 실험을 수행하여 그 가설을 검증하게 된다. 결과를 분석하고 결론이 나오면, 때때로 이론이 형성되고, 연구 논문을 통해 그 결과가 공유되게 된다. 그래서 반복되는 실험에서 그러한 가설이 반복적으로 증명되고 그것이 실질적으로 다시 과학에 적용이 된다면 이것이 과학의 발전에 실험이 중요한 기초를 제공해 주는 것이다. 그렇다면 본 논문에서는 외과 의사가 이러한 복잡한 실험에 어찌 관련이 되어있으며 외과 의사에게 실험이 얼마나 중요한지에 대해서 알아보고자 하였다.

본 론

1. 실험의 종류

사전적인 의미로 실험은 크게 제어실험, 자연실험 그리고 현장실

험으로 나누는데 실제적으로 외과의사와 관련이 밀접하게 있는 실험은 제어실험이라고 할 수 있다. 제어실험의 기본은 실험군과 대조군을 정하고 피실험자 실험군 혹은 실험체에 특정한 기작이 가해진 뒤에 현상이 발생하고, 이러한 기작이 가해지지 않은 대조군 혹은 대조체에서는 현상이 발생하지 않음을 먼저 확인하여야 하고 실험군의 실험 결과를 대조군의 실험 결과와 비교하는 방식으로 수행된다. 이때 대조군은 실험을 통해 결과에 영향을 미치는지 판단하고자 하는 단 하나의 조건만 실험군과 다르고 다른 모든 조건은 실험군과 일치해야 하기 때문에 많은 과학자들이 모든 조건이 동일하게 관리되고 조절될 수 있는 잘 관리된 실험실에서 이러한 제어실험을 하는 것이 중요하다. 그 대표적인 예로는 의약품 개발 등이 있을 수 있고 이 실험에서 개발된 약의 신제품을 처방 받는 그룹은 실험군이 되고, 모양만 같은 플라시보 약품을 처방받는 그룹은 대조군이 된다. 실험을 수행할 때에는 실험군과 동일한 방식으로 양성표준시료와 음성표준시료에도 실험을 수행하여 그 결과를 서로 비교하게 된다. 모든 자연과학을 전공하는 학생들은 이러한 제어실험이 중요하기 때문에 학부에서 많은 종류의 제어실험을 할 수 있는 기회가 있는데 가장 쉽고 흔하게 하는 실험이 단백질이나 핵산의 농도를 측정하는 일이다. 학생들은 미지의 양의 핵산이 포함된 시료를 받는다. 음성표준시료의 경우에는 핵산이 없는 증류수를 이용하게 된다. 먼저 음성표준시료를 이용하여 blank 값 즉, 기준 값을 구한 후에 농도를 구해야 하는 시료의 흡광도를 두 파장에서 구하고 이를 이용하여 핵산의 농도를 구하게 된다. 이때 농도 뿐 아니라 시료의 순수도도 같이 구할 수 있는데 이 분석법이 실험을 시작하는 학생들이 가장 처음 접하는 제어실험이고, 본 저자도 이 실험을 가장 먼저 시작을 하였던 것 같다. 이에 비해 자연실험이란 관찰 연구의 일종으로 피실험자 혹은 실험체에게 실험에 관련된 처리가 우발적으로 시행되고 미리 의도되지 않았기 때문에 무작위 추출 방식에 의해서 실험이 진행이 되지 않고 다분히 의도적으로 실험이 진행이 될 수 있다. 자연실험은 개연성을 가지고 추리를 해야 하는데 명확하게 정의된 모집단에 비교적 정확하게 정의된 처리에 의해 이에 대한 반응으로 변화가 일어났을 것이라고 충분히 설명가능한 경우에 가장 유용하다. 자연실험은 연구 설계 단계에서 제어실험을 수행하기 어려울 것으로 판단되는 경우에 주로 고려되는 방식으로, 예방의학이나 경영학 분야에서 흔하게 쓰인다. 가장 유명한 자연실험의 하나는 19세기 말에야 코흐에 의해서 원인균이 밝혀진 콜레라의 발병이다. 1854년 영국 런던 소호지역에 창궐하여 총 616명의 사망자를 낸 사건으로 내과의사 존 스노우는 사망자와 감염자들의 거주지를 표시하여 만든 지도(spot map)를 이용하여 이 사건의 근원이 가장 가까운 곳에 위치하던 공공 수도 펌프였다는 것을 규명해 내었는데, 이 자연실험에서 스노우는 이 물의 사용과 콜레라의 발병 및 이에 의한 사망 사이에 강력한 관련성이 있음을 밝혀내었다. 이는 기존의 잘못된 인식 즉, 콜레라가 나쁜 공기 때

문에 전염되는 것이 아니라 세균에 의한 수인성 전염병이라는 사실을 처음 주장하고 질병의 근원지인 우물을 폐쇄해 확산을 막음으로써 콜레라의 예방방법까지 제시할 수 있었고 추후에 물을 끓여 먹으면 콜레라에 걸리지 않는다는 사실을 알게되어 영국 내에서 티타임(tea time)이라는 새로운 문화가 발생하게 되는 계기가 되었고 공공의료의 첫 시발이 된 역사적인 자연실험이라고 하겠다[1,2]. 현장실험은 사회 과학, 특히 교육과 건강 문제에 관한 개입에 대한 경제적인 분석에 관한 문제에서 주로 행하여진다. 현장실험은 이와 같은 경우에 특히 강한 이점을 지니는데, 그 이유는 현장실험은 인위적으로 통제되는 실험실 실험에 비하여 결과가 자연적으로 도출되기 때문이다. 하지만 자연실험과 마찬가지로 현장실험은 실험 데이터가 오염될 위험성을 항상 수반한다. 반면 실험실 실험에서는 실험 조건들이 더욱 정확하고 분명하게 조절될 수 있다. 고고학적 실험, 사회과학적 실험 등이 대표적인 예가 될 수 있다. 하지만 외과의사들과 실질적으로 관련이 있는 실험은 제어실험으로 수많은 제어실험이 지금도 전세계 동물실험실을 포함한 기초실험실에서 외과의사들에 의해서 진행되고 있다.

2. 외과의사와 실험의 역사

외과의사의 제어실험에 대한 근원을 찾으려면 많이 있겠지만 근대에 와서 외과의사로서 실험에 대한 중요한 모범을 보여준 사람은 존 헌터라 할 수 있겠다. 그는 자신의 몸에 매독균을 넣어 실험대상으로 삼은 근대 의학사에 지대한 영향을 미친 실험가였다. 20세 때부터 형과 같이 해부학 연구를 하다가 첼시 세인트 바스뮤 병원에서 외과를 수련하였고, 1756년에는 세인트 조지 병원의 외과의사가 되었다. 당시 의학계는 부정확한 체험에 의존하여 환자를 진료하고 수술하였지만 그는 손수 동물실험실을 자신의 집에 만들어서 수많은 동물실험을 본인 스스로 해가면서 수술방법을 진화시켰다. 가장 주목할 점은 그가 자신을 대상으로 인체실험을 시도했다는 점이다. 그는 자신의 몸에 성병 환자의 체액을 주입했다. 임질과 매독균이 들어있는 고름이었다. 두 가지 질병을 분간하기 위해 스스로 매독과 임질에 감염된 것이다. 질병의 경과를 살피기 위해 치료를 늦추기까지 했고 나중에 그 후유증으로 말년에 고생을 하였지만 이러한 실험정신은 외과의학의 근대화에 지대한 영향을 미쳤다[3]. 이러한 실험정신은 그의 제자인 제너에게 영향을 미쳤으며, 계속해서 제너를 독려하면서 실험이 없는 의학은 무의미하다고 했다. 외과의학에 과학적 요소를 체계적으로 도입하여 외과를 과학의 한 영역으로 자리매김할 수 있게 한 것이다

3. 실제 수술의 발전에 관련된 실험적 연구의 예

영화 “Something the Lord Made”로 만들어져서 일반인들도 많이 알고 있는 미국의 존스 홉킨스 병원의 유명한 심장외과의사였던 알프레드 블레이록과 흑인 조수 비비엔 토마스의 이야기는 실험적

연구가 얼마나 의학발전에 실질적으로 도움을 주는지 극명하게 보여주는 예이다. 할아버지가 노예였던 비비엔 토마스는 생계를 위해 의사의 꿈을 포기하고 밴더빌트대학의 외과의사 알프레드 블레이록의 실험조수가 된 흑인이었다. 의학자로서의 블레이록은 간단하면서도 깊이가 있는 의문을 계속 제기하였고, 토마스는 목수로서의 뛰어난 손재주를 이용하여 그 질문에 대한 해답을 얻기 위한 가장 중요한 모델을 끊임없이 만들었다. 1930년대 중반에 들어서서는 다른 연구소들에서도 외상쇼크의 기전에 큰 관심을 가지기 시작했다. 그러나 그 누구도 블레이록 교수만큼 다양한 실험으로 쇼크에 대한 문제들을 접근할 수 없었다. 한마디로 그의 연구실에는 토마스가 있는 반면 다른 연구소에서는 토마스가 없었기 때문이었다. 블레이록 교수와 토마스의 외상쇼크에 대한 연구결과는 훗날 세계 제2차 대전이 발발하였을 때 쇼크의 치료 방법으로 일차적으로 다른 사람의 피를 수혈하게 하는 데에 큰 공헌을 했다. 그러한 업적을 바탕으로 1941년, 아직 인종차별이 심하던 존스 홉킨스 의과대학 병원의 외과 책임자로 초빙된 블레이록은 토마스를 조수로 데리고 갈 수 있어야만 외과 과장직을 수락하겠다고 조건을 달았을 정도로, 블레이록이 밴더빌트에서 이룩한 혈관 및 심장외과 분야의 업적 대부분은 토마스의 동물실험이 뒷받침한 것이었다. 그리고 존스 홉킨스 병원에서 이룬 또 하나의 업적은 세계 최초의 선천성 심장병 수술이었다. 1943년 홉킨스의 소아과 의사 헬렌 타우시그가 치명적인 선천성 심장 기형 팔로사징증을 치료할 수 있는 수술을 해달라고 의뢰했을 때, 블레이록은 토마스와 함께 고민을 하고 토마스는 수 많은 연습 끝에 인간의 기형과 동일한 상태로 만든 실험용 개에서 그 증상을 완화시키는 수술법을 완성한 것이다[4,5]. 지금은 전세계의 모든 심장외과의사들이 하고 수십만 명의 선천성 심장병 아기들을 살려낸 이 획기적인 수술법도 결국은 외과의사의 실험적 연구정신의 산물이라고 하겠다[6]. 또 하나의 실제 외과의사의 수술의 발전에 관련된 실험적 연구를 들라하면 장기이식에 관련된 실험들일 것이다. 그 실험기술 중에 가장 중요하고 기본이 되는 혈관 봉합기술은 1910년대에 해결됐다. 동맥을 자르고 이어줄 때 혈관 내피조직에 손상을 주지 않으면서 잠시 피가 흐르지 않도록

록 집어주는 가위 모양의 동맥 겹자가 등장했고, 미국의 의학자 알렉시스 카렐이 서로 이어줄 양측 혈관 단면을 삼각형처럼 만들어 봉합하는 삼각봉합법을 고안해 냈다. 카렐은 삼각봉합법을 고안해 동물 이식 실험을 한 공로로 1912년 노벨생리의학상을 받았다(Table 1). 지금은 전세계적으로 광범위하게 시행되고 있는 간이식도 미국의 콜로라도 대학의 스타즐 박사의 끊임없는 실험정신이 없었다면 아마도 지금보다도 임상적용이 많이 늦어졌을 것이다[7]. 실제 간이식을 개에서 수없이 시행을 하여 시행착오를 거쳐서 만든 수술법을 환자에 적용하고 나타난 문제점을 다시 실험적 연구로 해결했던 것이다. 1940년대 전세계적으로 실험적으로 시행되었던 신장이식 수술도 그랬다. 카렐에 의해서 기술적인 문제는 해결되었지만 거부반응은 여전히 장기이식에서 최대의 난관이었고 거부반응은 정확한 이유조차 알 수 없었다. 그러던 중 1954년 미국의 조세프 머레이가 일란성 쌍생아끼리의 신장이식 수술에 성공했다[8,9]. 이로써 일란성 쌍생아끼리의 장기를 이식하더라도 거부반응이 일어나지 않는다는 사실을 확인했다. 머레이의 수술은 성공적이었지만 이러한 수술도 대동물실험을 통해서 얻은 결과와 외과의사의 실험정신이 없었다면 불가능한 일이었다. 하지만 이러한 간, 신장이식도 그 당시 외과의사들이 정확히 몰랐던 거부반응 때문에 확대적용이 힘든 상황이었었는데 1960년 프랑스의 장 도세가 백혈구 항원이 거부반응을 좌우한다는 사실을 밝혀냄으로써 실마리를 찾을 수 있었고[10], 의사들은 백혈구 항원이 비슷한 사람끼리 장기를 이식하면 거부반응의 확률을 줄일 수 있다는 것을 알게 됐다. 거부반응의 원인이 우리 몸을 방어하는 수단인 '면역 시스템'에 있다는 사실이 밝혀지면서 이식수술에 면역억제제가 본격적으로 쓰이기 시작했다. 결국 머레이는 1962년 쌍생아가 아닌 타인 사이의 신장이식 수술에 성공하고[10], 1990년 노벨생리의학상을 받는다(Table 1). 거부반응의 원인이 면역의 문제라는 사실이 밝혀지자 면역억제제 개발이 중요한 변수가 됐다. 하지만 거부반응을 완전히 억제해 주는 면역억제제가 없어 이식수술의 성공률은 매우 낮았다. 이러한 면역억제제를 개발하는 데에 큰 공헌을 한 것이 외과의사들의 헌신적인 동물실험이었고[11-19], 그러던 중에 1972년 획기적인 면역억제제

Table 1. Surgeons who won Nobel Prizes

Surgeon (Dates)	Country	Field (Year of Award)
Theodor Kocher (1841-1917)	Switzerland	Thyroid disease (1909)
Allvar Gullstrand (1862-1930)	Sweden	Ocular dioptrics (1911)
Alexis Carrel (1873-1944)	France and Unites States	Vascular surgery (1912)
Robert Barany (1876-1936)	Austria	Vestibular disease (1914)
Frederick Banting (1891-1941)	Canada	Insulin (1922)
Walter Hess (1881-1973)	Switzerland	Midbrain physiology (1949)
Werner Forssmann (1904-1979)	Germany	Cardiac catheterization (1956)
Charles Huggins (1901-1997)	Unites States	Oncology (1966)
Joseph Murray (1919-)	Unites States	Organ transplantation (1990)
Sinya Yamanaka (1958-)	Japan	Stem cells (2012)

가 등장했다. 스위스 제약회사 산도즈의 보렐이 이끄는 연구팀이 노르웨이의 흙 속에서 발견한 곰팡이의 부산물로 강력하면서도 부작용이 적은 면역억제제 사이클로스포린을 탄생시킨 것이다 [10]. 이 약은 스타즐팀이 적극적으로 임상에 적용을 하여서 간이식 성공률을 획기적으로 올려서 간이식이 실험적인 수술이 아닌 임상에 중요한 치료법으로 자리잡는데 공헌을 하였다.

4. 외과의사와 게임

최근에는 외과수술이 복강경이나 로봇수술이 많아지고 많은 경우에 비침습적인 수술(minimal invasive surgery, MIS)로 시행이 되기 때문에 기존의 외과의사의 수술적인 기술이 수술시야를 보는 것이 아니고 스크린을 보고 수술을 진행하게 되는 경우가 획기적으로 늘고 있다. 이러한 의학의 큰 패러다임의 변화는 심지어는 닌텐도의 위 게임을 하면 외과의사들의 수술 능력을 향상시킨다는 분석이 나올 정도이다. 지아노티 등은 42명의 수습 외과의사들을 대상으로 실험한 결과 위 콘솔 게임이 의사를 교육시키는 역할을 할 수 있다고 밝혔다[20]. 연구팀은 실험 대상자들에게 일주일에 5회, 하루에 한 시간씩 위 게임을 하도록 하고 4주 뒤 외과 시뮬레이터로 측정한 결과 16개 중 13개 항목에서 실험에 참가한 사람들이 게임을 하지 않은 사람보다 더 잘한 것으로 나타났다[20]. 이는 기존의 전반적인 논문을 뒷받침 해주는 결과로서 예전에 단순하게 도제식으로 수술술기를 배우는 단계에서 이제는 여러 가지 시뮬레이션을 통한 교육 내지는 연구가 진행이 되는 것이다[21-28]. 저자가 미국 미주리주에 있는 워싱턴 대학병원에 단기 연수할 때, 모든 전공의나 교수들의 수술기술의 습득은 돼지 등의 동물실험을 이용해서 시행이 되는 것을 보고 점점 빨리 변하는 수술기법을 알기 위해서는 동물실험이 기본이고 반드시 필요한 시설이라는 생각을 하였다(Fig. 1).

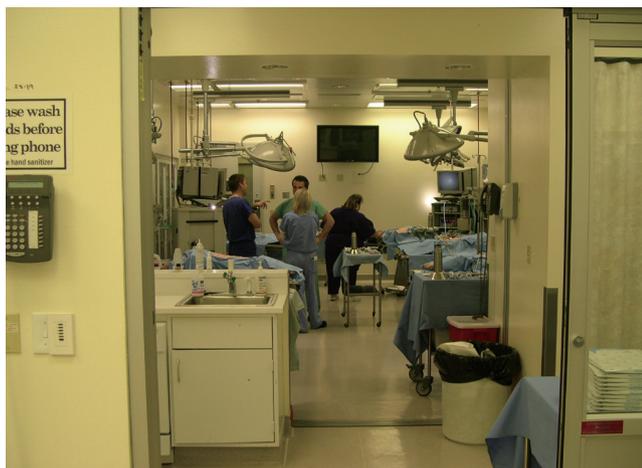


Fig. 1. Surgical residents who are doing laparoscopic experimental training with pigs.

5. 노벨상을 받은 외과의사들

노벨상을 받은 외과의사들(Table 1)을 살펴보면 외과의사들이 현재 어떤 연구를 하고 있고 또 어떤 연구들이 전망이 있는지 알 수 있다. 모두가 그 탁월한 연구능력이 획기적인데 그 중에서도 최근에 줄기세포로 노벨상을 받은 일본의 정형외과의사의 연구가 특이하다. 2012년 노벨 생리의학상 수상자로 일본의 신야 아마나카 교토대 교수는 고베 대학 졸업 뒤 오사카병원 정형외과에서 외과의사의 길을 시작하면서 중증 류머티즘 환자 전신의 관절이 변형돼있는 것을 보고, 중증환자 치료법을 찾기 위해 임상 대신 연구를 지망한 것이 기초의학의 패러다임을 완전히 바꾸어 놓은 기술을 개발하게 되었다. 그는 인간 피부세포에 네 가지 종류의 유전자를 주입함으로써, 여러 조직이나 장기로 분화할 수 있고 증식력이 큰 배아줄기 세포와 비슷한 인공 만능유도줄기세포를 만들어냈다. 난자를 사용하지 않고 환자 자신의 체세포를 이용해 만들 수 있기 때문에 면역 거부 반응이 없어, 앞으로 재생의료, 난치병의 구조 해명, 신약 개발 등 의료 전반에 응용할 수 있을 것으로 기대되면서 2006년에 최초 논문이 발표된 후 단 6년 만에 노벨상을 받게 되었다[29,30]. 외과의사의 실험정신이 얼마나 중요한지를 보여주는 또 다른 예이다.

6. 전망

과거 그리고 현재에도 외과의사에게 실험은 수술 그 자체만큼이나 중요한 술기이지만 현재 많은 외과의사들이 수술 자체의 부담 때문에 적극적으로 실험연구를 시행하지 못하고 있는 실정이다. 하지만 복강경, 로봇수술 등 현대 수술기술이 빠르게 변하고 있는 시점에서 단순한 기술의 습득을 위해서라도 동물실험이 필요한 시점이다. 더 이상 동물실험이 몇몇 외과의사의 연구를 위한 것이 아니고 일반 전공의나 학생들의 술기 습득을 위해서도 필수적으로 필요한 상태라고 하겠다.

결론

외과의사들에게 실험은 단순히 지식을 얻기 위한 실험을 위한 실험보다는 실제로 환자를 수술하거나 환자를 돌봄에 있어서 생겨나는 현실적인 문제를 해결하기 위해서 시작이 되어야 하고 현재도 그런 방향으로 진행이 되고 있는 실정이다. 하지만 앞에서도 언급을 하였듯이 때로는 그러한 노력들이 노벨상을 받을 정도로 값진 실험이 될 수도 있는 것이다. 그래서 현재 외과의사들은 여러 가지 어려운 현실 때문에 실험에 적극적으로 참여할 수가 없는 실정이지만 모든 근간이 실험 및 관찰, 혹은 논문 제출로 발달이 될 수 있기 때문에 외과의사들에게 실험은 더 이상 먼 곳에 존재하는 다른 세상의 일들이 아닌 현재 진행형의 가치 있는 일이라 생각이 되고 본 저자도 이런 일들을 계속하면서 지속적으로 논문을 내면서 새로운 사실들을 검증하고 있다[31-38]. 현대 외과의사의 실험정신의 시

조인 존 헌터가 그의 제자 에드워드 제너에게 보낸 편지의 내용 중 [39]의 “왜 생각만 하는 것인가? 왜 실험을 하지 않는가?” 의 가르침이 현대 외과의사들에게 꼭 필요한 따끔한 한마디라고 생각이 된다.

REFERENCES

- Hempel S, John Snow. *Lancet* 2013;381:1269-70.
- Paneth N, Fine P. The singular science of John Snow. *Lancet* 2013;381:1267-8.
- Turk JL, Allen E. The influence of John Hunter's inoculation practice on Edward Jenner's discovery of vaccination against smallpox. *J R Soc Med* 1990;83:266-7.
- Blalock A, Taussig HB. The surgical treatment of malformations of the heart. *Journal of the American Medical Association* 1945;128:189-202.
- Blalock A. The surgical treatment of congenital pulmonic stenosis. *Annals of surgery* 1946;124:879.
- Williams JA, Bansal AK, Kim BJ, Nwakanma IU, Patel ND, Seth AK, et al. Two thousand Blalock-Taussig shunts: a six-decade experience. *Ann Thorac Surg* 2007;84:2070-5; discussion -5.
- Starzl TE, Groth CG, Bretschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg* 1968;168:392-415.
- Harrison JH, Merrill JP, Murray JE. Renal homotransplantation in identical twins. *Surg Forum* 1956;6:432-6.
- Guild WR, Harrison JH, Merrill JP, Murray J. Successful homotransplantation of the kidney in an identical twin. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1955;67:167-73.
- Brower PA, Harrison JH, Landes RR. Renal transplantation: history. *Urology* 1977;10:5-10.
- Murray JE, Merrill JP, Harrison JH, Wilson RE, Dammin GJ. Prolonged survival of human-kidney homografts by immunosuppressive drug therapy. *N Engl J Med* 1963;268:1315-23.
- Billingham RE, Krohn PL, Medawar PB. Effect of cortisone on survival of skin homografts in rabbits. *Br Med J* 1951;1:1157-63.
- Morgan JA. The influence for cortisone on the survival of homografts of skin in the rabbit. *Surgery* 1951;30:506-15.
- Krohn PL. The effect of cortisone on second set skin homografts in rabbits. *Br J Exp Pathol* 1954;35:539-44.
- Krohn PL. The effect of steroid hormones on the survival of skin homografts in the rabbit. *J Endocrinol* 1954;11:78-82.
- Medawar PB, Sparrow EM. The effects of adrenocortical hormones, adrenocorticotrophic hormone and pregnancy on skin transplantation immunity in mice. *J Endocrinol* 1956;14:240-56.
- Sparrow EM. The behaviour of skin autografts and skin homografts in the guinea-pig, with special reference to the effect of cortisone acetate and ascorbic acid on the homograft reaction. *J Endocrinol* 1953;9:101-13.
- Cannon JA, Longmire WP, Jr. Studies of successful skin homografts in the chicken; description of a method of grafting and its application as a technic of investigation. *Ann Surg* 1952;135:60-8.
- Zukoski CF, Callaway JM, Rhea WG, Jr. Tolerance to a canine renal homograft induced by prednisolone. *Surg Forum* 1963;14:208-10.
- Giannotti D, Patrizi G, Di Rocco G, Vestri AR, Semproni CP, Fiengo L, et al. Play to become a surgeon: impact of Nintendo Wii training on laparoscopic skills. *PLoS One* 2013;8:e57372.
- Jones DB, Brewer JD, Soper NJ. The influence of three-dimensional video systems on laparoscopic task performance. *Surg Laparosc Endosc* 1996;6:191-7.
- Palter VN, Orzech N, Reznick RK, Grantcharov TP. Validation of a structured training and assessment curriculum for technical skill acquisition in minimally invasive surgery: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2013;257:224-30.
- Lynch J, Aughwane P, Hammond TM. Video games and surgical ability: a literature review. *J Surg Educ* 2010;67:184-9.
- Schlickum MK, Hedman L, Enochsson L, Kjellin A, Fellander-Tsai L. Systematic video game training in surgical novices improves performance in virtual reality endoscopic surgical simulators: a prospective randomized study. *World J Surg* 2009;33:2360-7.
- Rosenberg BH, Landsittel D, Averch TD. Can video games be used to predict or improve laparoscopic skills? *J Endourol* 2005;19:372-6.
- Badurdeen S, Abdul-Samad O, Story G, Wilson C, Down S, Harris A. Nintendo Wii video-gaming ability predicts laparoscopic skill. *Surg Endosc* 2010;24:1824-8.
- Boyle E, Kennedy AM, Traynor O, Hill AD. Training surgical skills using nonsurgical tasks--can Nintendo Wii improve surgical performance? *J Surg Educ* 2011;68:148-54.
- Grantcharov TP, Bardram L, Funch-Jensen P, Rosenberg J. Learning curves and impact of previous operative experience on performance on a virtual reality simulator to test laparoscopic surgical skills. *Am J Surg* 2003;185:146-9.
- Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006;126:663-76.
- Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007;131:861-72.
- Paik SS, Jang SM, Jang KS, Lee KH, Choi D, Jang SJ. Leptin expression correlates with favorable clinicopathologic phenotype and better prognosis in colorectal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16:297-303.
- Lee SH, Lee SJ, Chung JY, Jung YS, Choi SY, Hwang SH, et al. p53, secreted by K-Ras-Snail pathway, is endocytosed by K-Ras-mutated cells; implication of target-specific drug delivery and early diagnostic marker. *Oncogene* 2009;28:2005-14.
- Jang KS, Song YS, Jang SH, Min KW, Na W, Jang SM, et al. Clinicopathological significance of nuclear PTEN expression in colorectal adenocarcinoma. *Histopathology* 2010;56:229-39.
- Park YS, Yoo CW, Lee SC, Park SJ, Oh JH, Yoo BC, et al. Lipid profiles for intrahepatic cholangiocarcinoma identified using matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry. *Clin Chim Acta* 2011;412:1978-82.
- Yu YD, Kim KH, Lee SG, Choi SY, Kim YC, Byun KS, et al. Hepatic differentiation from human embryonic stem cells using stromal cells. *J Surg Res* 2011;170:e253-61.
- Jeon YE, Lee SC, Paik SS, Lee KG, Jin SY, Kim HR, et al. Histology-directed matrix-assisted laser desorption/ionization analysis reveals tissue origin and p53 status of primary liver cancers. *Pathol Int* 2011;61:449-55.
- Lee SB, Seo D, Choi D, Park KY, Holczbauer A, Marquardt JU, et al. Contribution of hepatic lineage stage-specific donor memory to the differential potential of induced mouse pluripotent stem cells. *Stem Cells* 2012;30:997-1007.
- Hwang S, Hong HN, Kim HS, Park SR, Won YJ, Choi ST, et al. Hepatogenic differentiation of mesenchymal stem cells in a rat model of thioacetamide-induced liver cirrhosis. *Cell Biol Int* 2012;36:279-88.
- James SE, James FE. John Hunter's last letter to Edward Jenner. *J Med Biogr* 2000;8:213-4.