



# 화학물질의 발암성 평가방법



서등석

안전보건공단 산업안전보건연구원  
산업화학연구실 흡입독성연구센터  
흡입시험연구부 연구위원

## 1. 서론

암은 세계에서 심혈관계질환 다음으로 많은 사망원인이다(Huff 1994). 사람들은 암을 점점 더 위험한 질병으로 생각하고 있다. 암은 모든 연령대의 사람들에게 영향을 주고 있다. 암에 대해 사람들은 금욕적으로 받아들이고 장기간의 치료를 당연하게 받아들이고 있어 치료가 항상 효과적이지만은 않다(Weisburger 1999). 현재 우리는 다양하고 수많은 화학물질에 노출되며 살아가고 있다. 수많은 화학물질 중 일부는 발암성을 가지고 있다. 이러한 발암성을 가지고 있는 화학물질로부터 우리의 건강을 보호하기 위해서는 화학물질에 대한 규제 및 관리가 필요하다. 발암성 물질들을 규제 및 관리하기 위해서는 발암성 평가 선행되어야 하므로 여기서는 발암성 평가방법에 대해 소개하고자 한다.

## 2. 평가방법

### 2-1 실험실 내 분석

In vitro 모델은 정상세포가 신생물(Neoplasm)로 변형되는 과정을 분자 메커니즘(Mechanism)적으로 연구한 것이다(Guengerich 2000). 이러한 분석법은 원핵세포와 사람세포를 사용하고 세포의 복잡성이 다르고 동물을 사용하지 않으므로 동물윤리적인 측면에서 자유롭다(Masters 2000). 1970년에는 화학물의 돌연변이 유발능력을 평가하기 위하여 Ames 시험과 같은 여러 시험법이 개발되었다. Ames 시험은 살모넬라 티피뮤리움(*Salmonella typhimurium*) 이 미생물 효소로 개선된 배지에서 돌연변이를 일으키는 화학물질의 능력을 반정량적으로 평가하는 시험법이다(Ames 1984). 알려진 발암물질의 70~90%가 Ames 시험에서 양성결과를 나타냈었고, In vitro 시험에서 돌연변이를 유발하는 대부분의 화학물질은 생체 내에서도 발암성이었다. 돌연변이원성과 발암성과는 상관관계가 높기 때문에 Ames 시험은 화학물질의 발암성을 평가하기 위하여 현재도 많이 사용되고 있는 시험법이다. 그러나 니트로사민(Nitrosamines)과 베릴륨(Beryllium)과 같은 물질은 Ames 시험결과와 일치하지만은 않는다(Payne and Kemp 2003).

### 2-2 생체 내 분석

동물을 이용한 많은 시험모델이 수십 년 동안 사용되어져 왔다. 설치류를 발암성 시험에 사용하는 데에는 많은 해부학적, 생리학 및 생화학적 이유가 있다(Maronpot and Boorman 1996). In vivo 연구결과는 사람에서 신뢰할 만한 참고자료가 부족한 상황에서 유해발암물질을 확인하여 사람의 건강을 보호한다(Huff 1992).

In vivo 모델은 특정 화학물의 발암성을 확인하기 위해서 현재는 최소 2년 동안 시험을 수행한다. 이러한 시험은 결과에 따라 사후분석으로 5~7년 연장될 수 있다(Tennant et al. 1999). 시험은 랫드와 마우스를 이용하여 암·수 시험군으로 2~3개의 시험군과 대조군을 사용하고 시험기간 동안 살아남은 동물은 부검한다. 신생물 발달과 다른 병리학적 변화의 발병률을 평가하기 위해서 동물을 사후에 검사하며 신생물 발생률이 대조군과 유의한 차이를 보이면 통계학적 분석을 통하여 평가를 한다(Tennant et al. 1999, Payne and Kemp 2003). 대조군의 동물에서 신생물이 관찰되지 않고 발암물질에 노출된 동물

에서 10%의 신생물이 발생되면 그 결과는 의미 있는 것으로 간주한다(Pitot 2001). 설치류를 이용한 발암성시험에서 양성의 시험결과는 사람에서의 잠재적인 위험성이 있음을 나타낸다. 설치류를 이용한 시험결과에 대한 외삽은 다음과 같은 논쟁이 제기되고 있다(Huff 1992, Haseman et al. 2001).

- 1) 설치류 시험모델이 사람에서의 발암이 나타나는지의 여부는 확인되지 않았다
- 2) 시험기간이 너무 길다
- 3) 너무 높은 투여량은 정상 세포에서 증식반응이 나타날 수 있다
- 4) 동물에서 관찰되는 많은 영향은 사람에서는 별로 중요하지 않다
- 5) 생명체의 보호 효과, 대사성 해독 및 DNA 수선은 과다 노출에 의해 압도되면 고려될 수가 없다
- 6) 다른 화학물질과의 시너지 효과가 고려되지 않는다

그러나 최근 몇 년 동안 시험자료를 바탕으로 Gutiérrez and Salsamendi (2001)는 이 시험법이 다음과 같은 이유로 선호된다고 하였다.

- 1) 일부를 제외하고 사람에서 발암성을 나타내는 모든 물질은 설치류에서 양성이었다
- 2) 동물에서의 많은 화학 발암물질이 사람에서 암을 일으키지는 않지만 사람에서의 많은 발암물질은 동물실험에서도 발견되었다

분자생물학은 유전자 변형 및 넉 아웃(knockout) 설치류의 발달과 함께 암 발생 과정을 연구할 수 있는 새로운 모델로 제공되고 있다. 일부 모델은 ras 종양 유전자와 p53 억제유전자에 돌연변이가 있다(Sills et al. 2001, Pitot 2001). p53 단백질과 ras 유전자가 결핍된 동물 모델은 유전 독성발암물질의 동정에 더 민감하다(Sills et al. 2001). Pritchard et al.(2003)에 의하면 발암물질의 동정하기 위한 형질전환모델의 활용은 다음과 같은 장점이 있다고 하였다.

- 1) 종양이 더 빨리 발생된다
- 2) 분석기간이 24~26주로 더 짧다
- 3) 더 적은 수의 동물을 사용한다
- 4) 유전자 변형을 통해 신생물 발달과 관련된 기전을 확인하는 것이 가능하다

이러한 시험모델이 유망할지라도 발암이 관련이 없는 대사변화를 지속적으로 나타낼 수 있기 때문에 한계가 있다. 또한 돌연 변이된 유전자는 성장하는 신생물의 특성에 영향을 주어 사람에서 반응을 측정하는데 어려움을 증가시킬 수 있다(Pritchard et al, 2003). 발암물질이 특정 메커니즘(Mechanism)을 통하여 작용할 때는 결과 분석에 주의를 기울일 필요가 있으며 시험적으로 확인된 발암성 화학물이 사람에서 유해하다는 전제는 항상 유효한 것은 아니다(Swenberg et al, 1992). 설치류를 이용한 시험결과는 In vitro 연구를 통해 얻은 위음성의 시험결과에 대한 백업 역할을 함으로써 발암이 의심되는 물질이 사람에게 노출되는 것을 예방하거나 줄일 수 있다(Payne and Kemp 2003).

### 2-3 역학연구

역학연구는 식품, 환경 및 작업환경에서의 화학물질 노출에 대한 많은 정보를 제공하지만 신생물의 발달에서 여러 물질이 상호작용할 경우 원인인자의 확인에 제한적이다(Tennant 1998, Weinstein 1991). 역학연구는 후행적(Retrospective)이며 많은 표본으로 연구하지 않는 한 감수성이 감소된다(Weinstein 1988, Tennant 1998). 역학기술은 높은 발암성 농도에서의 노출을 확인하는데 유용하나 환경오염과 같은 복잡한 상황에서 특정 화학물질의 개별적인 역할을 이해하기에는 어려움이 있다. 과학적인 역학연구는 다음과 같은 이유로 어려움이 있다(Farmer 1994, Tennant 1998).

- 1) 화학물질에 대한 내·외부 표출 평가의 어려움
- 2) 다른 화학물질에 대한 노출을 동시에 통제할 수 없고 질병의 진화에 영향을 미치는 환경적 및 생리적 요인의 영향을 분석할 수 없다
- 3) 초기 노출과 암 발병 사이의 잠복시간

담배 연기와 같은 일부 경우에만 원인과 결과에 대한 역학 증거가 확실하다(Gutiérrez and Salsamendi 2001).

## 2-4 기타

물질에 대한 발암성의 영향은 사람의 생리 및 대사과정을 시뮬레이션 (Simulation)하고 분자구조를 컴퓨터 프로그램을 이용하여 결정할 수 있다 (Loew et al, 1985). 이러한 화학적 성질은 화학적, 물리적 및 독성학적 특성의 분자 구조와 관련이 있다(Barratt and Rodford 2001).

통계학적 방법은 최근에 구조 또는 분자유형의 특성에 제한 없이 유전독성 예측을 위한 새로운 접근방법으로 연구되어왔다. 분자구조를 구조적 및 화학적 형태와 관련 없이 일반적인 구조 및 물리·화학적 성질을 기반으로 유전독성 물질로 분류하였다(Li et al., 2005).

다른 사용 가능한 시험은 원생동물 배양과 용모요막(Chorioallantoic)을 사용하는 것이다. 섬모원충 테트라하이메나 피리포르미스(Tetrahymena pyriformis)는 많은 화학물질의 세포독성을 평가하기 위해 생물학적 분석에 사용될 수 있다(Bonnet et al., 2003). 닭의 용모요막 분석법은 종양의 혈관신생을 연구하는 데 사용된다(Tufan and Satiroglu-Tufan 2005).

## 3. 결론

화학적 발암은 정상 세포에서 일차적으로 개시된 다음 악성이 되고 침투가 일어나는 다단계 및 다발성 과정이다. 이러한 각 단계는 매우 복잡하다. 생존할 수 있는 능력과 다른 세포로부터 독립적으로 성장할 수 있는 능력을 얻는 것이 암 발병 기전에 있어서 중요하다. 현재 관찰되는 형태학적, 생화학적 및 유전학적 변화의 대부분은 적대적인 환경에서 생존하기 위한 신생물 세포의 적응의 표현이며 화학적 발암성 예측은 사람에서의 위험성 평가에 매우 중요하다. 🍷



참고문헌

1. AMES BN, 1984 The detection of environmental mutagens and potential carcinogens. *Cancer* 53: 2034–2040.
2. BARRATT MD AND RODFORD RA, 2001. The computational prediction of toxicity. *Opin Chem Biol* 5: 383–388. BARRETT JC, 1993. Mechanisms of multistep carcinogenesis and carcinogen risk assessment. *Environ Health Perspect* 100: 9–20.
3. BONNET JL, DUSSER M, BOHATIER J AND LAFFOSSE J, 2003. Cytotoxic assessment of three therapeutic agents, cyclosporine-A, cisplatin and doxorubicin, with the ciliated protozoan *Tetrahymena pyriformis*. *Res Microbiol* 154: 375–385.
4. FARMER PB, 1994. Carcinogen adducts: use in diagnosis and risk assessment. *Clin Chem* 40: 1438–1443.
5. GUENGERICH FP, 2000. Metabolism of chemical carcinogens. *Carcinogenesis* 21: 345–351.
6. GUTIÉRREZ JB AND SALSAMENDI AL, 2001. *Fundamentos de ciencia toxicológica*. Diaz de Santos, Madrid, p. 155–177.
7. HASEMAN J, MELNICK R, TOMATIS L AND HUFF J, 2001. Carcinogenesis bioassays: study duration and biological relevance. *Food Chem Toxicol* 39: 739–744.
8. HUFF J, 1992. Chemical toxicity and chemical carcinogenesis. Is there a causal connection? A comparative morphological evaluation of 1500 experiments. *IARC Sci Pub* 116: 437–475.
9. HUFF J, 1994. Chemicals causally associated with cancers in humans and in laboratory animals. A perfect concordance. In: WALLACE MP AND WARD JM (Eds), *Carcinogenesis*, Raven Press, Ltd., New York, p. 25–37.
10. LI H, UNG CY, YAP CW, XUE Y, LI ZR, CAO ZW AND CHEN YZ, 2005. Prediction of genotoxicity of chemical compounds by statistical learning methods. *Chem Res Toxicol* 18: 1071–1080.
11. LOEW GH, POULSEN M, KIRKJIAN E, FERRELL J, SUDHINDRA BS AND REBAGLIATI M, 1985. Computer-assisted mechanistic structure–activity studies: application to diverse classes of chemical carcinogens. *Environ Health Perspect* 61: 69–96.
12. MARONPOT RR AND BOORMAN GA, 1996. The contribution of the mouse in hazard identification studies. *Toxicol Pathol* 24: 726–731.
13. MASTERS JR, 2000. Human cancer cell lines: fact and fantasy. *Nat Rev Mol Cell Biol* 1: 233–236.
14. PAYNE SR AND KEMP CJ, 2003. p27(Kip1) (Cdkn1b)-deficient mice are susceptible to chemical carcinogenesis and may be a useful model for carcinogen screening. *Toxicol Pathol* 31: 355–363.
15. PITOT HC, 2001. Animal models of neoplastic development. *Dev Biol (Basel)* 106: 53–57.
16. PRITCHARD JB, FRENCH JE, DAVIS BJ AND HASEMAN JK, 2003. The role of transgenic mouse models in carcinogen identification. *Environ Health Perspect* 111: 444–454.
17. SILLS RC, FRENCH JE AND CUNNINGHAM ML, 2001. New models for assessing carcinogenesis: an ongoing process. *Toxicol Lett* 120: 187–198.

18. SWENBERG JA, FEDTKE N, CIROUSSEL F, BARBIN A AND BARTSCH H. 1992. Etheno adducts formed in DNA of vinyl chloride–exposed rats are highly persistent in liver. *Carcinogenesis* 13: 727 – 729.
19. TENNANT RW. 1998. Evaluation and validation issues in the development of transgenic mouse carcinogenicity bioassays. *Environ Health Perspect* 106: 473 – 476.
20. TENNANT RW, STASIEWICZ S, MENNEAR J, FRENCH JE AND SPALDING JW. 1999. Genetically altered mouse models for identifying carcinogens. *IARC Sci Publ* 146: 123 – 150.
21. TUFAN AC AND SATIROGLU–TUFAN NL. 2005. The chick embryo chorioallantoic membrane as a model system for the study of tumor angiogenesis, invasion and development of anti–angiogenic agents. *Curr Cancer Drug Targets* 5: 249 – 266.
22. WEINSTEIN IB. 1988. Strategies for inhibiting multistage carcinogenesis based on signal transduction pathways. *Mutat Res* 202: 413 – 420.
23. WEINSTEIN IB. 1991. Cancer prevention: recent progress and future opportunities *Cancer Res* 51: 5080 – 5085.
24. WEISBURGER JH. 1999. Carcinogenicity and mutagenicity testing, then and now. *Mutat Res* 437: 105 – 112.