

담배연기 성분중 Nitrosamine 계열 화합물과 Carcinogenesis

이 정 규 · 채 쾌*

서 언

흡연과 건강문제는 직연가의 건강보호를 위해 최근 지대한 관심거리로 등장하고 있다(1) 본론에서는 흡연과 건강문제 전반중에서 최근에 가장 큰 관심사의 초점이 되고 있는 흡연과 발암에 관해 세계적인 담배연구 전문가들의 연구동향 중 nitrosamine 계열화합물들이 암유발에 어떤영향을 미치는가에 관한 연구실태를 종합기술하려한다. 흡연이 폐암발생에 중요한 원인이 되고있다는 사실은 이미 많이 보고되어 있다(2,3,4). 그러나 흡연이 폐암이외의 다른 종류의 암들 즉 구강암, 식도암, 췌장암 그리고 방광암 발생의 원인도 되고 있다는 사실들이 근래에 와서 많은 연구결과로 밝혀지고 있다(2, 5~8). 현재까지 밝혀진 3,000여종의 담배연기 성분들중 tumor initiator로 알려진 polynuclear aromatic hydrocarbons (PAH)와 조발암성물질로 catechol (9)등이 알려져 있으며 최근 담배연기중에서 분리확인된 nitrosamine 계열화합물들은 연기성분과 직접 접촉이 되지않는 부위에서 암을 유발할지 모른다고 사려되고 있다(10). 이들 nitrosamine 계열화합물들은 실험동물에서 폐암이나 구강암 유발과 함께 식도, 췌장 그리고 방광암을 일으키고 있다는 사실이 보고되었다(11, 12). 이와 같은 nitrosamine 화합물들은 일찌기 음식물중 구운 생

선류나 고기류, cheese 그리고 오염된 대기등에서 발견되어 그 독성시험이 널리 관심의 대상이 되어 왔다(13~17). 그런데 최근에는 이와 같은 화합물들이 담배잎과 그 연기중에 상당량 존재한다는 사실이 밝혀졌다.

예를 들면 NNN(N-nitrosornicotine)과 같은 물질은 cigarette tobacco에 0.3~9.0 ppm 들어있고, 그 주류연에는 137~238 ng cig. 들어 있음이 밝혀졌다(18). 이들의 생성 전구물질로는 alkaloid 계열의 nicotine 이라는 사실이 밝혀져 있으며 이들의 생성은 주로 curing과정 중에 이루어진다고 보고되어있다.

NNN이외의 주요 nitrosamine 계열 화합물들의 연기응축물 중 존재량은 Mc Cormick(13) 등이 GLC technique을 써서 이미 보고한 바 있다. 잎담배 및 연기중에서 발견된 주요 nitrosamine 계열 화합물들의 구조식은 Fig. 1에 표시된 바와 같다.

이들 nitroso compounds의 광범위한 연구동향 및 실태가 미국의 National Cancer Institute에서 발행된 책자(19)에 보고된바 있다. 이보고서에 의하면 nitroso compounds의 생화학, 약리학, 생리학 등 biological science 전반에 걸쳐 최근에 진행되고 있는 연구동태가 기술되어 있다. 본 총설에서는 이들 nitrosamine 화합물들의 존재와 생성, 발암 신진대사 그리고 mutagenesis의 측면에서 암유발현상을 설명하고 그전망에 관해 기술하고자 한다.

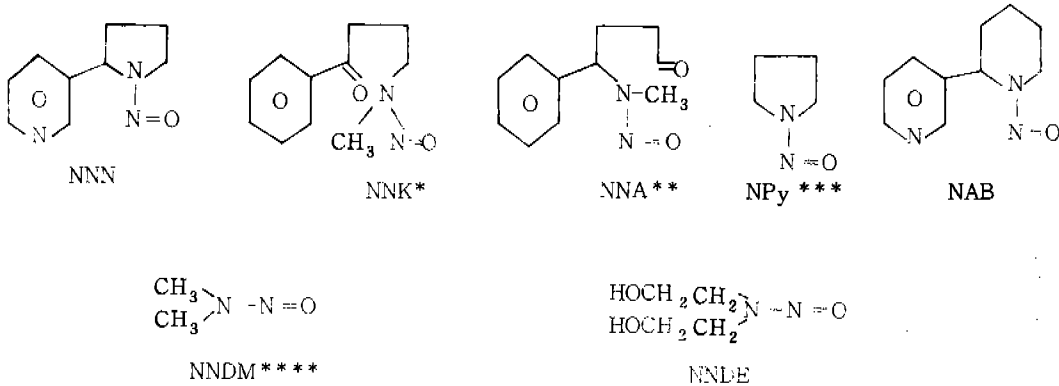


Fig. 1. Chemical structures of the nitrosamines.

담배잎과 연기중에서 생성되는 Nitrosamine 화합물들

여러가지 nitrosamine 화합물들 중 담배 특유의 것으로 NNN을 대표적으로 들수 있는데 이 물질이 각종 담배잎과 연기중에서 존재하는 양은 놀라울 정도로 높은 것이다.

즉 cigarette tobacco에는 0.3~9.0 ppm, cigar tobacco인 경우 3~45.3 ppm, chewing tobacco의 경우 3.5~90.6 ppm 그리고 snuff에는 12.1~29.1 ppm과 같이 함유되어 있으며 담배주류 연중에는 238 ng/cig. 함유되어 있음이 잘 알려져 있다 (20). 주류연중에서 존재하는 NNN의 50%는 연중 NNN이 직접 이행된 것이고 나머지는 pyrosynthesis에 의해 생성된 것이다. 이와 같은 정도의 양은 다른 어떤 environmental nitrosamine의 존재량보다 많은 것으로 알려져 있다 (21). 상기 사실들을 인정한다면 우리가 당면한 문제는 어떻게 하면 이들 nitrosamine 화합물들의 함량을 감소시켜 보다 건강에 덜 해로운 담배를 만들 것인가에 주역점을 두어야 할 것이다. 이러한 관점에서 문제 해결의 실마리를 찾기 위해서는 과연 이들 nitrosamine 화합물들이 담배잎과 연기중에서 어

떠한 경로의 반응을 통하여 생성되는가를 조사해볼 필요가 있다. 잎담배 층에 가장 많이 존재하는 NNN의 경우 curing 되기전의 싱싱한 푸른담배잎에서는 전혀 검출이 되지 않았으며 curing된 담배잎으로 부터는 상당량이 검출되었다. curing과정중 NNN이 생성되는 반응기작 반응조건 등 정확한 원인은 모르나 전구물질로 nicotine이나 nornicotine이 nitrite와 nitrosation 반응을 일으킨다고 보고되어 있다. nicotine이나 nornicotine이 반응 전구 물질이라는 사실은 여러가지 동위원소 추적실험에 의해 밝혀진바 있다 (22). 그러면 이와 같은 nitrosation 반응이 단순한 화학반응에 의한 것인지 아니면 복잡한 효소작용에 의한 생화학적 특수반응인지는 아직 더 연구가 되어야 할 것이다.

적연가들이나 tobacco chewers에게 부가될 또다른 위험성을 조사해보기 위해 담배를 피울 경우 생체내에서 생성되는 nitrosamine 화합물의 생성량이 어떻게 달라지는가를 알아본 결과 NNN의 경우 44%나 농도가 증가됨을 알았다 (23). 담배연기중에서 존재하는 여러종류의 nitrosamine 화합물들의 함량을 담배종류별로 분석하여 그 정량적인 자료를 McCormic 등은 이미 1973년에 보고한바 있다 (13). 이들 자료에 의하면 nitrosamine 함량이 산지별, 품종별로

* 4 - (N-methyl -N-nitrosoamine) - 1 - (3 - pyridyl) - 1 - butanone

** 4 - (N-methyl -N-nitrosoamine) - 4 - (3 - pyridyl) - butanal

*** Nitrosopyrrolidine

이라는 사실이 알려져 있으나 Magee (44) 등이 수행한 실험결과는 adenine 이나 cytosine 과도 소량 methylation 된다는 것이다. Loveless (45) 등은 guanine 의 O-6 alkylation 도 n-nitroso 화합물의 종류에 따라 일어난다는 사실을 보고하였다.

지금까지 상술한 alkylation 반응은 주로 α -aliphatic nitrosamine 의 경우이고, cyclic 이나 acyclic nitroso amine 계열 화합물들은 초기 대사과정에서 일어나는 α -hydroxylation 반응이 발암현상에 중요한 활성화단계라는 가정이 보고되었다 (10~12).

Cyclic nitrosamines 의 경우 α 위치에 어떤 치환기가 붙어있을 경우 그 암유발정도가 현저하게 떨어진다는 사실이 보고되었다 (46). 예를 들면 2,5-dimethyl NPy 의 경우 동일농도의 NPy 보다 암유발능력이 상당량 감소한다는 것이 밝혀졌다 (47).

α 위치가 중수소로 치환된 3,3,5,5-tetra-deuteronitrosomorpholine 의 경우 nitrosomorpholine 보다 암유발능력이 현저하게 감소된다는 사실도 보고되었다 (46).

nitrosamine 의 중간대사물질인 α -hydroxy-nitrosamine 이 활성화된 발암성 물질이라는 실험적 증거들은 model 화합물인 α -acetoxy-nitrosamine 들이 합성되었고 합성된 이들 화합물들은 효소의 활성화 작용없이 *S. typhimurium* 에서 돌연변이 현상이 나타났고, methyl (acetoxy-methyl) nitrosamine 이나 1-acetoxy propylnitrosamine 등도 실험동물에서 암유발현상을 보여주었다 (50-52). 이와 같은 실험적 사실들은 α -hydroxylation 단계가 암유발 활성화단계와 일치함을 보여주는 것이다. 왜냐하면 α -acetoxy 화합물들은 가수분해되어 쉽게 α -hydroxynitroso amine 화합물로 바뀌어지기 때문이다. 현재까지 진행된 여러가지 생체 내 실험과 생체의 실험을 통하여 NN N과 NPy 의 경우 신진대사과정중 α -hydroxylation 반응이 일어난다는 것을 확인할 수 있었고 돌연변이 현상 결과에 의한 자료들도 α -hydroxylation 이 중요한 활성화단계라는 것

이 알려졌다. 앞으로 더욱 연구되어야 할 과제는 이들 담배특유의 발암성물질과 주요세포구성분인 유전인자 (DNA, RNA) 또는 주요단백질과의 상호작용반응기작을 밝히는 것이다.

현재까지 밝혀진 여러가지 실험적 사실들을 기초로하여 어떻게 하면 꺾연으로 인한 암유발을 억제할 수 있으며, 감소시킬 수 있을까 하는 문제가 담배제조과정에 시급하게 반영되어야 할 것이다. 이에 대한 두가지 대책으로써 발암성 담배특유의 nitrosamine 계열 화합물 생성의 전구물질인 nicotine 계열의 alkaloid 함량을 감소시키는 방법과 암유발 현상의 활성화 과정인 α -hydroxylation 을 차단시키는 문제는 시급히 선결지어야 할 숙제인 것이다.

참 고 문 헌

1. Smoking and Health, Status Report from NIH, (1977)
2. Wynder, E.L. and Stellman, S.D., Cancer Res., 37: 4608 (1977).
3. Woolcock, A.J. and Berend, N., Aust. N.Z. J. Med., 7: 649 (1977).
4. U.S. Dept. of Health, Education and Welfare ; U.S. Publ. Hlth. Serv. Publ. No. 1103, (1964); HEW Publ. No. (HSM) 71-7513 (1971); DHEW Publ. No. (CDC) 76-8704 (1975).
5. Wynder, E.L. and Bross, I., J. Cancer, 10: 1300 (1957).
6. Wynder, E.L. and Bross, I., J. Cancer, 14: 389 (1961).
7. Wynder, E.L., Mabuchi, K., Maruchi, N. and Fortner, J.G., J. Natl. Cancer Inst., 50: 645 (1973).
8. Wynder, E.L. and GoldSmith, R., Cancer, 40: 1246 (1977).
9. Wynder, E.L. and Hoffmann, D., Tobacco and Tobacco smoke, New Y-

- ork, Academic Press (1967).
10. Magee, P. N., Montesano, R., and Preussmann, R., Am. Chem. Soc. Monograph, 173 : 491(1976).
 11. Pour, P., Althoff, J., Kriiger, F., Schmühl, D., and Mohr, U., Cancer Letters, 2:3(1975).
 12. Pour, P., Althoff, J. and Nagel, D., Cancer Letters, 3 : 109 (1977).
 13. McCormick, A., Nicholson, M.J., Boylis, M.A., and Underwood, J. G., Nature, 244 : 237 (1973).
 14. Sen, N.P., In Toxic constituents in Animal Foodstuffs (H.E. Liener, ed), Academic press, p. 131. (1974).
 15. Brunnemann, K. D., Yu. L. and Hoffmann, D., Cancer. Res., 37 : 3218 (1977).
 16. Fan, T.Y., Goff, U., Song, L., Fine, D.H., Arsenault, G.P. and Biemann, K., Food Cosmet. Toxicol., 15: 423 (1977).
 17. Fan, T.Y., Morrison, J., Rounbehler, D.P., Ross, R., Fine, D.H., Miles, W. and Sen, N.P., Science, 196: 70(1977)
 18. Hecht, S.S., Chem, C.B., Ornaf, R. M., Hoffman, D and Tso, T.S., Environmental Aspects of N-Nitroso Compounds, 19: 395(1978).
 19. Current Cancer Research on Nitroso Compounds, National Cancer Institute, Feb. 2 (1977).
 20. Fine, D.H., Proc. Intern. Agency Res., Cancer, 5th meeting on Analysis and Formation of N-nitroso Compounds, 1978.
 21. Hoffmann, D., Dong, M., and Hecht, S.S., J. Natl. Cancer Inst., 58:1841 (1977).
 22. Hoffmann, D., Rathkamp, G., and Liu, Y.Y., Intern. Agency, Res. Cancer Sci. Publ. No. 9, 159. (1974).
 23. Hecht, S.S., Ornaf, R.M., and Hoffmann, D., J. Natl. Cancer Inst., 54: 1237(1975).
 24. Hecht, S.S., Chem, C.B., Ornaf, R. M., Jacobs, E., Adams, J.D., and Hoffmann, D., J. Org. Chem., 43:72 (1978).
 25. Wrigley, F., Brit. J. Ind. Med., 5,26 (1948).
 26. Barnes, J. M., and Magee, P.N., Brit. J. Ind. Med., 11:167(1954).
 27. Magee, P.N. and Barnes, J. M., Brit. J. Cancer. 10:114 (1956).
 28. Schmahl, P. and Muller, M., Naturwissen Schäften, 48:134(1961).
 29. Heath, D.F., Biochem, J., 85:72 (1962).
 30. Magee, P.N., and Schoental, R., Brit. Med. Bull., 20:102(1964).
 31. Druckery, H., Preussmann, R., Ivankovic, S., and Schmahl, D.Z., Krebsforsch., 69:103(1967).
 32. Ito, N., Johno, I., Marugami, M., Konishi, Y., and Hiasa, Y., Gann., 57:595(1966).
 33. Lijinsky, W., Ferrero, A., Montesano, R., and Wenyon, C.E. M., Z. Krebsforsch., 74:185(1970).
 34. Garcia, H., and Lijinsky, W., Z. Krebsforsch., 77:257(1972).
 35. Boyland, E., Roe, F.J.C., Gorrod, J.W., and Mitchley, B.C.V., Brit. J. Cancer, 23:265(1964).
 36. Boyland, E., Roe, F.J.C., and Gorrod, J.W., Nature, 202 : 1126(1964).
 37. Hoffmann, D., Rainer, R., Hecht, S.S., Maronpot, R. and Wynder. E. L., J. Natl. Cancer Inst., 55:977 (1975).
 38. Hilfrich, J., Hecht, S.S., and Hoff-

- mann, D., *Cancer Letter*, 2:169(1977)
39. Hecht, S.S., Chen, C.B., Orna, R. M., Hirota, N., Hoffmann, D., and Tso, T.C., *J. Natl. Cancer Inst.*, 60: 819(1978).
40. Dutton, A.H., and Heath, D.F., *Nature (London)*, 178:644(1956).
41. Magee, P.N., and Hultin, T., *Biochem. J.*, 83:106(1962).
42. Magee, P.N., Farber, E., *Biochem. J.*, 83:114(1962).
43. Lee, K. Y., Lijinsky, W., and Magee, P.N., *J. Nat. Cancer. Inst.*, 37:65(1964).
44. Magee, P.N. *Proceedings of 2nd International Symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund, Baltimore Md. (1972)*
45. Loveless, A., *Nature (London)*, 223: 206(1969).
46. Lijinsky, W., Taylor, H.W. and Keefer, L.K., *J. Natl. Cancer Inst.*, 57:1311(1976)
47. Lijinsky, W. and Taylor, H.W., *Cancer, Res.*, 36:1988(1976).
48. Roller, P.P., Shimp, D.R. and Keefer, L.K., *Tetrahedron Lett.*, 2065 (1975).
49. Wiessler, M., *Angew. Chem.*, 86: 817(1974).
50. Ward, J.M., Rice, J.M., Roller, P. P., and Wenk, M.L., *Cancer, Res.*, 37:3046(1977).
51. Wiessler, M. and Schmähl, O., *Z. Krebsforsch.*, 85:47(1976).
52. Althoff, J., Grandjean, C., Pour, P. and Gold, B., *Z. Krebsforsch.*, 90:127(1977).