

NITROMETHANE (4)

연세대 보건대학원 / 김 치 년

CAS 번호: 75-52-5
 동의어: Nitrocarbol
 분자식: CH_3NO_2
 TLV-TWA, 20ppm(50mg/m³)
 A3-동물에서만 발암성 확인 물질

동물실험

생식/성장발달

Nitromethane에 대한 정확한 기형학적 자료는 발표되지 않았지만 Charles River albino계 암컷 흰쥐에게 0.9% NaCl에 용해시킨 1.5mole nitromethane 용액을 매일 세 번씩 0.5ml로 복강 내로 투여한 후 생식작용에 대한 평가를 하였다⁽²²⁾. 번식하기 일주일 전에 투여하기 시작하여 임신기간 중 지속적으로 투여하였다. 교미에 성공한 실험군과 대조군사이에는 크기, 새끼 사망률, 출생시 체중, 어미의 행동에 차이는 없었다. 2.5개월 된 새끼들에게 미로 찾기 학습기구로 시험을 하였으며 실험군의 새끼들은 대조군에 비하여 장애가 나타났다. 흰쥐와 생쥐에게 nitromethane을 0ppm, 375ppm, 750ppm 그리고 1,500ppm으로 노출시킨 후 정액을 형태학적으로 관찰하였고 질 세포에 대해서도 평가하였다. 1,500ppm에 노출된 수컷 흰쥐는 꼬리, 부고환, 고환 무게가 감소하였고 정자의 수도 줄었다. 748ppm과 1,500ppm에 노출된 군에서는 부고환과 정자 활동성의 용량-반응관계가 통계학적으로 유의하게 나타났다. 또한 수컷 생쥐에서도 부고환에서의 정자 활동성이 용량이 증가함에 따라 감소하였다. 748ppm과 1,500ppm에 노출된 암컷 생쥐에서는 평균 발정주기가 용량에 따라 증가하였으며 이러한 현상은 상대적인 발정 주기의 차이에서 나타난 것이다⁽¹³⁾.

유전독성학

Nitromethane을 *Salmonella typhimurium*계 TA98과 TA100을 대상으로 0.1, 1, 10 μ mole/plate 용량으로 시험한 결과 활성화와 무관하게 돌연변이 유발은 없었다⁽²³⁾. nitromethane에 대한 다른 돌연변이 유발성 실험은 *Salmonella* assay^(24,25)와 *Drosophila melanogaster*(일회 투여용량, 125 mmol in 2% ethanol)를 사용하여 실험을 하였으며 in vivo 소핵실험은 복강내로 0, 205, 915, 1,830mg/kg으로 투여하여 실시하였다^(25, 26). 각각의 모든 돌연변이 실험에서 활성화가 나타나지 않았다. Nitromethane과 음이온의 형태인 methanenitronate도 *S. typhimurium* tester 계통의 TA100과 TA102에서 돌연변이가 나타나지 않았다⁽¹⁰⁾. Nitromethane을 13주 동안 생쥐 암수 모두에게 1,500ppm 이상의 농도로 흡입 노출시킨 결과 말초혈액의 소핵화된 혈구세포의 빈도가 증가하지 않았다⁽¹³⁾. 이러한 자료들을 기초로 nitromethane은 포유류나 포유류가 아닌 종에서 유전 독성이 없는 것으로 판단되었다.

약물동력학/대사연구

Nitromethane에 대한 약물동력학적인 자료는 제한적이며 흡수, 분배, 배설에 관련된 정량적인 자료가 문헌으로 발표되지 않았다. Phenobarbital을 전처치한 흰쥐의 간의 microsome과 nitromethane을 호기상태에서 배양시킨 결과 화학 양론적으로 아질산염과 포름알데히드가 형성되었다⁽²⁷⁾. Nitromethane과 간 microsome을 혐기성으로 배양시킨 결과 포름알데히드는 지속적인 일차 선형으로 형성되었지만 아질산염은 나타나지 않았다. 시토크롬 P-450의 흡수파장과 다르게 흡수 파장의 최고치가 437nm에서 관찰된 것은 P-450-NO 착물이 형성된 것으로 해석된다.

Wade 등⁽²⁸⁾은 토끼의 간 microsome에서 시토크롬 P-450을 분리한 후 nitromethane과 배양시킨 결과 nitromethane은 일반적인 결합위치에서 일산화탄소와 서로 경쟁한다고 하였다. 간과 코의 microsome의 in vitro 연구에서 혈액내 메트헤모글로빈과 아질산염을 분석한 결과 대사적으로 탈질소작용이 제한적으로 진행되는 것을 암시하였다⁽²⁹⁻³³⁾. 아무런 처리를 하지 않은 생쥐의 대조군⁽³⁴⁾의 소변과 사람의 모유 12개 시료 중 한 개의 시료에서 nitromethane이 검출되었다고 보고되었다⁽³⁵⁾. ☺

참 고 문 헌

10. Machle, W.; Scott, E.W.; Treon, J.F.: The Physiological Response of Animals to Some Simple Mononitroparaffins and to Certain Derivatives of These Compounds. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 22(8):315 (1940).
13. U.S. National Toxicology Program: Toxicology and Carcinogenesis Studies of Nitromethane (CAS No. 75-52-5) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). NTP TR 461; DHHS (NIH) Pub. No. 97-3377. NTP, Research Triangle Park, NC (1997).
22. Whitman, R.; Maher, B.A.; Abeles, R.: Deficits in Discrimination and Maze Learning Resulting from Maternal Histidinemia in Rats. *J. Abnorm. Psychol.* 86:659 (1977).
23. Chiu, C.W.; Lee, L.H.; Wang, C.Y.; Byran, G.T.: Mutagenicity of Some Commercially Available Nitro Compounds for *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.* 58:11 (1978).
24. Mortelmans, K.: *Salmonella* Mutagenicity Tests II. Results from the Testing of 270 Chemicals. *Environ. Mutagen.* 8(7):1 (1986).
25. Lofroth, G.; Nelsson, L.; Andersen, J.R.: The Mutagenicity of Nitroalkanes in the Ames *Salmonella*/Microsome Assay. *Environ. Mutagen.* 3(3):336 (1981).
26. Gocke, E.; King, M.T.; Eckhardt, K.; Wild, D.: Mutagenicity of Cosmetic Ingredients Licensed by the European Communities. *Mutat. Res.* 90:91 (1981).
27. Sakurai, H.; Hermann, G.; Reef, H.H.; Ullrich, V.: The Interaction of Aliphatic Nitro Compounds with the Liver Microsomal Monooxygenase System. *Biochem. Pharmacol.* 29(3):341 (1980).
28. Wade, A.E.; Evans, J.S.; Sternson, L.A.; Gammans, R.E.: Interaction of Nitromethane with Reduced Hepatic Microsomal Cytochrome P-450. *Biochem. Pharmacol.* 26(10):963 (1977).
29. Scott, E.W.: The Metabolism of Mononitroparaffins. III. The Concentration of Nitroethane, Nitrite and Nitrate in the Blood of Rabbits During Exposure by Inhalation and Oral Administration. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 25(1):20 (1943).
30. Dequidt, J.; Vasseur, P.; Potencier, J.: Experimental Toxicological Studies of Some Nitroparaffins. *Nitromethane Bull. Soc. Pharm. Lille* 1:29 (1973).
31. Nomura, A.: Studies on Sulfhemoglobin Formation by Various Drugs. *Folia Pharmacol. Japan* 71:351 (1975).
32. Dahl, A.R.; Hadley, W.M.: Formaldehyde Production Promoted by Rat Nasal Cytochrome P-450-Dependent Monooxygenases with Nasal Decongestants, Essences, Solvents, Air Pollutants, Nicotine and Cocaine as Substrates. *Toxicol. Appl. Pharm.* 67:200 (1983).
33. Kido, T.; et al.: 2-Nitropropane Dioxygenase from *Hansenula mrakii*: Recharacterization of the Enzyme and Oxidation of Anionic Nitroalkanes. *Agric. Biol. Chem.* 48(10):2549 (1984).
34. Miyashita, K.; Robinson, A.B.: Identification of Compounds in Mouse Urine Vapor by Gas Chromatography and Mass Spectrometry. *Mech. Aging Dev.* 13(2):177 (1980).
35. Pellizzari, E.D.; Hartwell, T.D.; Harris, B.S.; et al.: Purgeable Organic Compounds in Mother's Milk. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 28(3):322-328 (1982).