

## 담배연기 중 생물학적 활성 성분

신한재

KT&G 연구원

(2010년 5월 13일 접수 ; 2010년 5월 27일 수정 ; 2010년 6월 4일 승인)

### *Biological active components in cigarette mainstream smoke*

Han-Jae Shin\*

KT&G Research Institute

(Received May 13, 2010; Revised May 27, 2010; Accepted June 4, 2010)

담배연기에는 5,000 종류 이상의 물질들이 존재하는 매우 복잡한 화학물질들의 혼합체이다. 이와 같은 복잡한 담배연기 성분들은 1950년대 이후 화학 분석자들에 의해 다른 물질보다 심도 있게 분석되어져왔다. 지금까지 담배연기의 주류연성분들이 수십년 동안 분석 및 검토되어진 결과, 담배연기는 다양한 형태의 화학물질들로 구성되어 있으며, 그것들 중에 많은 것들은 극히 미량의 농도로 존재한다고 알려져 있다.(Johnstone and Plimmer, 1959; Keith and Tesh, 1965; Green, 1977a, Ggeen 1977b; Hecht, *et al.*, 1977; Norman, 1977; IARC, 1985; Green and Rodgman, 1996). Dube와 Green(1982)은 주류연에 3,875종의 유기물로 구성되어 있다고 추정하였으며, 그 것들을 15개 유기 화합물 부류로 구분하였고, 담배자체에는 2,550종의 물질들이 있고 흡연하는 동안 담배 구성 성분들의 열분해와 열합성 반응물들에 의해 형성된 2,470종은 연기에서만 독특하게 존재하는 것으로 조사되었다. Cooper 등(1954)이 담배연기 성분 중 발암성 물질로서 benzo(a)pyrene(B(a)P)을 최초로 보고한 이후, 50여종의 poly aromatic hydrocarbons(PAHs) 및 aromatic amines 성분들이 DNA 손상 및 adduct 형성에 관련이 있다는 연

구결과들이 보고 되었으며(Manabe and Wada, 1990; Phillips, 2002), aldehydes, hydrocarbons 및 alcohols 등은 담배연기의 세포독성에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Curvall *et al.*, 1984). 또한 여러 연구에서, 주류연의 응축물에 종양 억제 작용을 나타내는 물질이 존재한다는 것이 보고 되었다(Hoffmann and Griffin, 1958; Falk *et al.*, 1964; Homburger and Tregier, 1965).

본 리뷰에서는 담배연기 중에 존재한다고 밝혀진 발암물질과 항 발암성 및 항 돌연변이 성분들에 대한 목록을 정리하였으며, 이들 성분들의 생물학적 활성에 대한 고찰 등을 요약하였다.

이 논문에서 언급된 주제는 다음의 3개 부분으로 나뉜다.

- (1) 담배 연기 중 발암성 물질
- (2) 담배 연기 중 항 발암성 물질
- (3) 담배 연기 중 항 돌연변이성 물질

#### 담배연기 중 발암성 물질

담배연기의 생물학적 영향에 대한 첫 번째 임상 연구는 1950년의 2회에 걸친 광범위한 역학 연구로써, 그 결과 담배의 흡연이 폐암과 관련이 있다는 사실이 발표되었다(Wynder and Graham, 1950;

\*연락처 : 305-805 대전광역시 유성구 신성동 302 번지, KT&G 연구원

\*Corresponding author : KT&G Research Institute, 302 Shinseong-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-805, Korea  
(phone: 82-42-866-5542; fax: 82-42-866-5544; e-mail: hjshin@ktng.com)

Doll and Hill, 1950). 흡연이 폐암과 관련이 있다는 사실은 담배의 “타르”를 도포한 생쥐의 피부에서 종양이 발생된다는 보고(Wynder *et al.*, 1953; Wynder *et al.*, 1957) 와 1973년에 담배연기에 장기간 노출된 햄스터의 후두에서 양성과 악성종양이 형성됨으로써 이들의 관계가 보다 구체화 되었다(Dontenwill *et al.*, 1973). 이와 같은 생물학적 연구 이후에, 담배연기의 조성 그리고 연기 속의 독성물질과 발암성 물질을 분리해내려는 연구가 진행되었다. 담배연기의 물리화학적 특성과 독성, 발암성에 대한 높은 관심은 담배연기 성분을 지속적으로 분리 및 확인하고자 하는 노력에 힘입어 1968년에 Stedman은 1,000종의 연기 화합물을 보고하였고(Stedman, 1968), 1980년에 Ishiguro와 Sugawara는 1,889 종을 1988년에 Roberts는 3,794 종의 담배연기 성분을 보고하였다(Ishiguro and Sugawara, 1980; Roberts, 1988). 또한, 1996년에 Green과 Rodgman은 4,800 종의 화합물이 담배연기에서 존재한다고 보고하였다(Green and Rodgman, 1996).

담배가 연소될 때 생성되는 생성물은 입자상(particulate phase)과 기체상(gas phase)으로 구분된다. 담배연기 중의 입자상 물질은 cambridge glass fiber filter에 포집된 지름이 0.1  $\mu\text{m}$  이상인 입자로서, 이것을 전 연기응축물(total particulate matter : TPM)의 양으로 표시한다(Thomson, 1992). 가스상 물질은 담배연기 중 glass fiber filter에 포집되지 않고 통과한 물질로 정의하며, 이를 전통적으로 가스상 성분(gas/vapor phase : GVP)이라고 한다. 주류연은 무게의 90-96 %가 질소(~60 %), 산소(~13 %), CO<sub>2</sub>(13 %) 및 CO(13 %) 등의 가스상 성분들로 이루어져 있으며 1% 내외의 hydrocarbons 및 aldehydes 그리고 그 외 여러 화합물로 이루어져 있다(Johnston and Plimmer, 1959; Stedman, 1968). 담배연기 무게의 약 5%를 차지하고 있는 고체상의 주요성분으로는 알칼로이드 계열의 화합물(담배연기 중 0.2-0.6%)과 300 여종 이상의 폐놀성 성분들이 보고되고 있다(Baker *et al.*, 2004). 고체상 성분 중에는 poly cyclic aromatic hydrocarbons(PAHs), aromatic amines, heterocyclic amines 등이 극히 미량의 농

도로 존재하는 것으로 알려져 있다.

1954년에 Cooper 등은 담배연기 속에서 발암물질로서 poly cyclic aromatic hydrocarbon (PAH) 류인 Benzo(a)pyrene(B(a)P)를 최초로 발견하였다(Cooper *et al.*, 1954). 분석화학적 기술이 발전하고 환경 유해화학물에 대한 지식이 증가하면서 2000년 까지 69종의 화합물이 담배연기중의 발암물질로서 발견되었다. 이것은 B(a)P를 비롯한 9종의 PAHs, 4종의 aromatic amines, nitrosoamines, aldehydes 그리고 다른 무기 및 유기 화합물들을 포함한다. 이 화합물들의 발암성은 국제암연구위원회(International Agency for Research on Cancer, IARC)에 의해 발암성 등급이 평가하였다. 이에 따르면, 69종의 발암물질 중에는 사람에게 대한 발암물질 11종(Group 1), 사람에서 발암가능물질 8종(Group 2A), 사람에서 발암가능성이 있을 수 있는 물질 48종(Group 2B) 등이 포함된다. 이 화합물들 중에 2종(quinoline, methyleugenol)은 아직 IARC에서 그들의 발암성이 평가되지 않았다. Table 1에 69종의 발암성 물질을 나열하였다.

### 담배 연기 중 항 발암성 물질

담배 주류연에는 여러 화학물질들에 의해 유발된 생물학적 독성을 상당히 감소시키는 것으로 확인된 성분들이 존재하는 것으로 알려져 있다. Steiner와 Falk는 생쥐 피부 종양실험을 통해서 발암성으로 분류되고 있는 dibenzanthracene(DBA)와 benz(a)anthracene를 피하 주사로 동시 투여하였을 때 DBA의 발암성이 benz(a)anthracene에 의해 상당히 감소된다고 보고하였다(Steiner and Falk, 1951; Dipple *et al.*, 1984). 또한, 다른 PAHs (phenanthrene, fluoranthene, pyrene)은 B(a)P와 7,12-dimethylbenz(a) anthracene(DMBA)에 의해 유발되는 종양을 효과적으로 억제시킨다고 보고되었다(Skaga *et al.*, 1979; DiGiovanni *et al.*, 1980).

Wynder와 Hoffmann은 담배연기에 대한 생물학적 활성에 대한 연구를 통해서 “종양발생(tumorigen)”의 활성을 억제시키는 주류연 성분들에 대해서 보고하였다(Wynder와 Hoffmann, 1961). 이와 같은 연구는, 담배연기 주류연의 PAHs 함량에 대한 담배 추출 분획물이 미치는 영

Table 1. Carcinogens in cigarette mainstream smoke<sup>a</sup>

Agent	Concentration in smoke of none-filter cigarette	IARC evaluation of carcinogenicity		Group <sup>b</sup>
		in lab animals	in humans	
<b>PAH</b>				
Benz(a)anthracene	20-70 ng	sufficient		2A
Benzo(b)fluoranthene	4-22 ng	sufficient		2B
Benzo(j)fluoranthene	6-21 ng	sufficient		2B
Benzo(k)fluoranthene	6-12 ng	sufficient		2B
Benzo(a)pyrene	20-40 ng	sufficient	probable	2A
Bibenz(a,h)anthracene	4 ng	sufficient		2A
Bibenzo(a,l)pyrene	1.7-3.2 ng	sufficient		2B
Dibenzo(a,e)pyrene	present	sufficient		2B
Indeno(1,2,3-cd)pyrene	4-20 ng	sufficient		2B
5-methylchrysene	0.6 ng	sufficient		2B
<b>Heterocyclic hydrocarbons</b>				
Furan	18-37 $\mu$ g	sufficient		2B
Quinoline <sup>c</sup>	1-2 $\mu$ g			
Dibenz(a,h)acridine	0.1 ng	sufficient		2B
Dibenz(a,j)acridine	3-10 ng	sufficient		2B
Dibenzo(c,g)carbazole	0.7 ng	sufficient		2B
Benzo(b)furan	present	sufficient		2B
<b>N-nitrosamines</b>				
N-nitrosodimethylamine	2-1000 ng	sufficient		2A
N-nitrosoethylmethylamine	3-13 ng	sufficient		2B
N-nitrosodiethylamine	ND-2.8 ng	sufficient		2A
N-nitrosodi-n-propylamine	ND-1.0 ng	sufficient		2B
N-nitroso-di-n-butylamine	ND-30 ng	sufficient		2B
N-nitrosopyrrolidine	3-110 ng	sufficient		2B
N-nitrosopiperidine	ND-9 ng	sufficient		2B
N-nitrosodiethanolamine	ND-68 ng	sufficient		2B
N'-nitrosornicotine	120-3700 ng	sufficient		2B
4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone	80-770 ng	sufficient		2B

Table 1. Continue

Agent	Concentration in smoke of none-filter cigarette	IARC evaluation of carcinogenicity		Group <sup>b</sup>
		in lab animals	in humans	
<b>Aromatic amines</b>				
2-toluidine	30-337 ng	sufficient		2B
2,6-dimethylaniline	4-50 ng	sufficient		2B
2-naphthylamine	1-334 ng	sufficient	sufficient	1
4-aminobiphenyl	2-5.6 ng	sufficient	sufficient	1
<b>N-heterocyclic amines</b>				
AaC	25-260 ng	sufficient		2B
MeAC	2-37 ng	sufficient		2B
IQ	0.3 ng	sufficient		2A
Trp-P-1	0.3-0.5 ng	sufficient		2B
Trp-P-2	0.8-1.1 ng	sufficient		2B
Glu-P-1	0.37-0.89 ng	sufficient		2B
Glu-P-2	0.25-0.88 ng	sufficient		2B
PhIP	11-23 ng	sufficient	possible	2B
<b>Aldehydes</b>				
Formaldehyde	70-100 $\mu\text{g}$	sufficient	limited	2A
Acetaldehyde	500-1400 $\mu\text{g}$	sufficient	insufficient	2B
<b>Phenolic compounds</b>				
Catechol	90-2000 $\mu\text{g}$	sufficient		2B
Caffeic acid	<3 $\mu\text{g}$	sufficient		2B
Methyleugenol <sup>c</sup>	20 ng			
<b>Volatile hydrocarbons</b>				
1,3-butadiene	20-75 $\mu\text{g}$	sufficient	insufficient	2B
Isoprene	450-1000 $\mu\text{g}$	sufficient		2B
Benzene	20-70 $\mu\text{g}$	sufficient	sufficient	1
Styrene	10 $\mu\text{g}$	limited		2B
<b>Nitrohydrocarbons</b>				
Nitromethane	0.5-0.6 $\mu\text{g}$	sufficient		2B
2-nitropropane	0.7-1.2 $\mu\text{g}$	sufficient		2B
Nitrobenzene	25 $\mu\text{g}$	sufficient		2B

Table 1. Continue

Agent	Concentration in smoke of none-filter cigarette	IARC evaluation of carcinogenicity		Group <sup>b</sup>
		in lab animals	in humans	
<b>Misc. organic compounds<sup>d</sup></b>				
Acetamide	38-56 µg	sufficient		2B
Acrylamide	present	sufficient		2B
Acrylonitrile	3-15 µg	sufficient	limited	2A
Vinyl chloride	11-15 ng	sufficient	sufficient	1
DDT	800-1200	sufficient	probable	2B
DDE	200-370 µg	sufficient		2B
1,1-dimethylhydrazine	present	sufficient		2B
Ethyl carbamate	20-38 µg	sufficient		2B
Ethylene oxide	7 µg	sufficient	sufficient	1
Propylene oxide	0-100 ng	sufficient		2B
<b>Inorganic compounds</b>				
Hydrazine	24-43 ng	sufficient	inadequate	2B
Arsenic	40-120	inadequate	sufficient	1
Beryllium	0.5 ng	sufficient	sufficient	1
Nickel	ND-600 ng	sufficient	sufficient	1
Chromium (only hexavalent)	4-70 ng	sufficient	sufficient	1
Cadmium	7-350 ng	sufficient	sufficient	1
Cobalt	0.13-0.2 ng	sufficient	inadequate	2B
Lead	34-85 ng	sufficient	inadequate	2B
Polonium-210	0.03-1.0 pCi	sufficient	sufficient	1

<sup>a</sup> Abbreviations: ND, not detected; PAH, polynuclear aromatic hydrocarbons; AaC, 2-amino-9H-pyrido [2,3-*b*]indole; MeAaC, 2-amino-3-methyl-9H-pyrido[2,3-*b*]indole; IQ, 2-amino-3-methylimidazo [4,5-*b*]quinoline; Trp-P-1, 3-amino-1,4-dimethyl-5H-pyrido[4,3-*b*]indole; Trp-2, 3-amino-1-methyl-5H-pyrido[4,3-*b*] indole; Glu-P-1, 2-amino-6-methyl[1,2-*a*:3',2''-*d*]imidazole; Glu-P-2, 2-aminodipyrido[1,2-*a*:3',2''-*d*]imidazole; PhIP, 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-*b*]pyridine.

<sup>b</sup> IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks, Vol. 1-77 and Supplement 1-8, 1972-2000, (1) Human carcinogens; (2A) probably carcinogenic in humans; (2B) possibly carcinogenic to humans; (3) not classifiable as to their carcinogenicity to humans.

<sup>c</sup> Unassigned line in column IARC Evaluation Carcinogenicity in lab animals; so far not reviewed.

<sup>d</sup> In 1982, IARC assigned di(2-ethylhexyl)phthalate as sufficient to Group 2B. however, more recently, its carcinogenicity was reevaluated and it was classified as not carcinogenic (IARC, 1982; 2000).

향에 대한 조사로부터 얻은 결과로써, 담배 추출물을 첨가한 담배의 주류연에 들어있는 B(a)P와 DBA 함량은 무처리 대조군에 비해 낮게 나타났다(Rodgman, 1956, 2001). 담배 추출물을 첨가한 담배의 주류연 연기 응축물(main stream cigarette smoke condensates ; MS CSCs)에 대한 피부-도포(skin-painting) 종양발생 평가를 수행한 결과, 추출 분획물을 첨가한 담배의 연기응축물로 처리한 그룹에서 종양이 생성되는 동물(tumor-bearing animal, % TBA)의 비율이 대조군에 비해 낮게 나타났으나, % TBA의 감소는 연기응축물 중의 PAHs 발암성 수준 감소에 비해서 상당히 적었다(Wynder and Hoffmann, 1959). 담배로부터 용매 추출로 얻은 물질들은 화학성분 분석결과, 대부분이 alkanes류라는 것으로 밝혀졌다. 따라서 담배연기 분획물을 첨가한 켈련의 주류연에서 alkanes이 다량 존재하는 것으로 나타났으며, 이러한 담배연기 분획물(대략 MS CSC의 3%로 구성)은 B(a)P의 발암성을 상당히 억제하는 것으로 보고되었다(Wynder and Hoffmann, 1961, 1962).

B(a)P와 함께 n-hentriacontane 또는 n-pentatriacontane을 이용한 생쥐 피부-도포(skin-painting) 연구를 수행한 결과, 2종의 alkanes의 적용에 의해 B(a)P의 발암성이 상당히 억제되는 것으로 나타났다(Wynder and Hoffmann, 1962). 켈련의 연소 시 이행된 주류연으로부터 제조된 담배연기 응축물 20 mg에는 약 0.6 mg (600000 ng)의 alkanes 분획과 10 ng의 B(a)P(alkanes 분획 : B(a)P의 비율은 60000:1) 분획으로 나누어 졌으며, 이 비율은 B(a)P 발암성의 유의적인 억제를 나타내는 비율을 초과하는 것으로 나타났다(Wynder and Hoffmann, 1967).

생체외(in vitro) 연구에서, PAHs인 pyrene과 fluoranthene은 발암성 PAHs가 송아지 가슴샘(calf thymus) DNA와 결합하는 것을 유의적으로 억제하였다(Slaga and Boutwell, 1977; Slaga et al., 1978). 또한 phenanthrene 또는 anthracene과 같은 저 분자량의 PAHs가 동일 몰수의 양으로 처리하면 간 마이크로솜(hepatic microsomes)안에서 B(a)P의 수산화-에폭시화(hydroxylation-epoxidation) 작용이 억제되어 B(a)P에 대한 발암

성이 억제되는 것으로 나타났다(Williams et al., 1971). 이와 같이 생체의 간에서 진행되는 이물질 대사의 수산화 반응에 대한 생체외(in vitro) 억제는 생체내(in vivo) 발암성의 감소와 깊은 상관성이 있는 것으로 사료된다.

발암성 PHAs(B(a)P, DBA 등)와 aza-arenes은 증기압 성질 때문에 주로 주류연의 입자상에서 존재한다. 이와 비슷하게 주류연 입자상에는 high molecular weight alkanes,  $\beta$ -sitosterol과 cholesterol,  $\alpha$ -tocopherol, indole, indole-3-acetonitrile, 및 duvatrienediols 등과 같은 항 발암성 성분들이 많이 존재하는 것으로 나타났다(Rodgman and Cook, 1960; Rodgman and Cook, 1962; Izard et al., 1966; Eatough et al., 1989; Rodgman, 1992; Rodgman, 1994).

Table 2에 종양발생을 억제하거나 항 발암성을 나타낸다고 보고된 주류연 성분들의 종류 및 특성 등을 정리하였다.

### 담배 연기 중 항 돌연변이성 물질

항 돌연변이 물질과 돌연변이유발 억제제들에 대한 연구를 통해서 많은 항 돌연변이 물질들은 자연계의 식물체에 자연적으로 존재한다고 보고되었다(Ramel et al., 1986).  $\alpha$ -tocopherol, 2H-1-benzopyran-2-one, 7-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one 및 3-phenyl-2-propenal 등 모두 4가지의 성분이 담배 원료엽에서 확인되었으며, 7-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one은 담배연기 주류연에서 발견되었다.

Lee와 Reed은 Ames 시험(*Salmonella typhimurium* TA 100)을 통하여 니코틴에 의한 N-nitrosodimethylamine(NDMA) 및 B(a)P의 항 돌연변이성을 조사하였다(Lee and Reed, 1983). 그 결과, 니코틴이 NDMA의 돌연변이 유발력은 억제 하였으나, B(a)P의 돌연변이 유발력은 억제하지 않는 것으로 관찰되었다. 니코틴에 의한 항 돌연변이 활성의 메카니즘은 밝혀지지 않았지만, 니코틴에 의한 NNN 물질대사의 억제에 대한 최근 보고서에 따르면, NNA 대사에 대한 니코틴의 저해 능력에 의해 이런 항 돌연변이 효과를 보일 수 있다고 제시하고 있다(Murphy and Heibrun, 1990).

Table 2. Inhibitors, anti-carcinogens and anti-mutagens in cigarette mainstream smoke<sup>a</sup>

Component	CAS no.	Approx delivery ug/g MS CSC	Effective against	AT, AM <sup>b</sup>	References <sup>c</sup>
<b>Hydrocarbons, aliphatic</b>					
Saturated aliphatic hydrocarbons <sup>d</sup>		30000	BaP	AT	Wynder and Hoffmann, 1962 Wattenberg and Coccia, 1991 Homburger <i>et al.</i> , 1971
e.g., C <sub>31</sub> H <sub>64</sub>	630-04-6	2500 <sup>e</sup>			
C <sub>35</sub> H <sub>72</sub>	630-07-9		NNK	AT	
D-Limonene	5989-27-5	15-50	DB	AT	
<b>Hydrocarbons, aromatic</b>					
Benzene	71-43-2	80-1900	Bap, DBA	AT AT	Crabtree, 1944-1947
Naphthalene	91-20-3	80-160	Bap, DBA	AT	Crabtree, 1944-1947
Anthracene	120-12-7	4-7	Bap,DBA	AT	Crabtree, 1944-1947
Phenanthrene	85-01-8	2-4	DMBA	AT	Digiovanni <i>et al.</i> , 1980
Fluoranthene	206-44-0	3-4	DMBA	AT	Digiovanni <i>et al.</i> , 1980
Pyrene	129-00-0	3-4	DMBA	AT	Digiovanni <i>et al.</i> , 1980
Benz[ <i>a</i> ]anthracene	56-55-3	0.8-2.6	DBA	AT	Steiner and Falk, 1951
Benso[ <i>e</i> ]pyrene	192-97-2	0.2	DMBA	AT	Digiovanni <i>et al.</i> , 1980
Benzo[ <i>b</i> ]triphenylene	215-58-7	0.05	DMBA,DBA	AT	Slaga <i>et al.</i> , 1979
<b>Alcohols</b>					
Ethanol	64-17-5		NNN	AT	Waddell and Marlowe, 1983
1-Butanol	71-36-3		NNN	AT	Waddell and Marlowe, 1983
2-Propanol	75-65-0		NNN	AT	Waddell and Marlowe, 1983
β-Sitosterol	83-46-5	400-550	NNA	AT	Wattenberg, 1981
Cholesterol	57-88-5	120-240	NNA	AT	Cohen <i>et al.</i> , 1979 <sup>c</sup>
<b>Acid</b>					
Acid, long chained aliphatic			NNA	AM	Takeda <i>et al.</i> , 1991
e.g. C <sub>10</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>	57-10-3				
C <sub>18</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub>	57-11-4				
Benzoic acid	149-91-7		NNA	AT	Slaga and DiGiovanni, 1984. <sup>c</sup>
Aconite acid	499-12-7		BaP	AT	Slaga and DiGiovanni, 1984. <sup>c</sup>
Caffeic acid	331-39-5		BaP	AT	Wattenberg and Coccia, 1991 <sup>c</sup>
Ferulic acid	537-73-5		BaP	AT	Wattenberg, 1981
Cinnemic acid	614-60-8		NNN	AT	Wattenberg and Coccia, 1991 <sup>f</sup>
Cinnamic acid	621-82-9		NPYR	AT	Chung <i>et al.</i> , 1984

Table 2. Continue

Component	CAS no.	Approx delivery ug/g MS CSC	Effective against	AT, AM <sup>b</sup>	References <sup>c</sup>
<b>Phenols</b>					
Phenol	108-95-2	1000-7000	BaP	AT	Van Duuren <i>et al.</i> , 1971
Vitamin E	59-02-9	400-600	BaP,DMBA, NNA	AT	Thompson, 1991
Esculetin	305-01-1		NNK	AT	Teel and Castonguay, 1992
<b>N-Containing Components</b>					
Indole	120-72-9	400-600	NNA, NNK	AT	Chung <i>et al.</i> , 1984
Indole-3-acetonitrile	771-51-7		BaP	AT	Chung <i>et al.</i> , 1993 <sup>c</sup>
Theobromine	83-67-0		EC	AT	Chung <i>et al.</i> , 1993 <sup>c</sup>
Caffeine	58-08-2		EC, DMB	AT	Chung <i>et al.</i> , 1993 <sup>c</sup>
Nicotine	54-11-5		NNA, NNK	AT, AM	Schuller <i>et al.</i> , 1991 Lee <i>et al.</i> , 1996
Nornicotine	494-97-3		NDMA	AM	Lee <i>et al.</i> , 1996 Brown <i>et al.</i> , 2001
Cotinine	486-56-6		NNAL	AM	Lee <i>et al.</i> , 1996 Brown <i>et al.</i> , 2001
<b>Miscellaneous components</b>					
Coumarine	91-64-5		BaP, DMBA	AT	Wattenberg and Coccia, 1991 <sup>c</sup>
$\alpha$ -angelica lactone	108-29-2		BaP	AT	Wattenberg and Coccia, 1991 <sup>c</sup>
Propyl gallate <sup>d</sup>	121-79-4		NNK	AT	Teel and Castonguay, 1992
Carbon disulfide	75-15-0		PAH, DMBA	AT	Wattenberg and Coccia, 1991 <sup>c</sup>
Maleic anhydride	108-31-6		DMBA	AT	Slaga <i>et al.</i> 1978 <sup>c</sup>
Selenium	7782-49-2		NDMA	AT	Thompson, 1991
Cysteine	52-90-4				Lo and Stich <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Abbreviations: BaP= benzo[a]pyrene; DBA= dibenz[a,h]anthracene; DB[a,i]P= dibenzo[a,i]pyrene,= benzo [rst]pentaphene; DMBA = 7,12-dimethylbenz- [a]anthracene; 1,2-DMH = 1,2-dimethylhydrazine; 7-MBA = 7-methyl- benz[a]anthracene; 12-MBA = 12-methyl-benz[a]anthracene; 5-MeC = 5-methylchrysene; EC = ethyl carbamate; MC = 3-methylcholanthrene, = 1,2-dihydro-3-methylbenz [j]aceanthrylene; NDMA =N-nitrosodimethyl- amine; NNA = N-nitrosamine; NNAL = 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol; NNN = N'- nitrososornicotine; NNK = 4-(N-methyl- nitrosamino)-1-(3-pyridinyl)-1-butanone; NPYR = N-nitrosopyrrolidine; PAH = polycyclic aromatic hydrocarbon.

<sup>b</sup> AT = test for antitumorigenicity; AM = test for antimutagenicity.

<sup>c</sup> Representative references to inhibition, anticarcinogenicity, and/or antimutagenicity. Details of this reference may be found in DiGiovanni *et al.*, 1980; Fay *et al.* 1984; Slaga and DiGiovanni, 1984; Rodgman, 1994.

<sup>d</sup> This fraction consists primarily of the *normal*-, *iso*- (2-methyl-), and *anteiso*- (3-methyl-) alkanes from C<sub>15</sub> to C<sub>40</sub>.

<sup>e</sup> Average weight (g/g MS CSC) of each hydrocarbon isomer. <sup>f</sup> Benzo[b]triphenylene was formerly known as dibenz[a,c]anthracene.



Lee 등은 NDMA에 대한 니코틴의 항 돌연변이성 활성과 nornicotine과 cotinine의 유사 활성에 대한 연구 결과를 발표하였다(Lee *et al.*, 1996). 최근에 Brown 등은 니코틴과 코티닌 대비 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL)의 항 돌연변이 유발력에 대하여 보고하였다(Brown *et al.*, 2001). Lee 등은 S-9 대사활성 효소 시스템이 적용된 *Salmonella typhimurium* TA 98을 이용한 Ames 시험을 통해서 담배연기 응축물이 몇몇의 N-heterocyclic amines의 돌연변이 유발성을 억제한다고 보고하였다(Lee *et al.*, 1993). 이 시험에 사용된 N-heterocyclic amines으로는 Glu-P-1, Glu-P-2, Trp-P-1, Trp-P-2, IQ, MeIQ 등으로서 지금까지 알려진 가장 강력한 돌연변이원성 물질들을 이용하였다. Lee 등은 담배연기 응축물의 농도 50-100 ug/plate에서 위의 돌연변이유발 물질에 대한 돌연변이 유발성을 80% 만큼이나 억제한다고 보고하였다(Lee *et al.*, 1993). 대사활성 효소들의 억제 연구결과, 담배연기 응축물은 monooxygenase에 의존하는 cytochrome P-450의 유력한 억제자인 것으로 나타났다. 그러므로 담배연기 응축물은 P-450 시스템의 억제에 의해서 항 돌연변이 유발력을 발휘하는 것으로 보인다. 그 후에 Lee 등은 담배연기응축물의 분획은 그 자체로는 돌연변이 유발력을 보이는 하지만, 강력한 돌연변이성 물질에 대한 높은 억제 효과를 보이는 것으로 보고하였다(Lee *et al.*, 1993). Table 2에 종양발생을 억제하거나 항 돌연변이성을 나타낸다고 보고된 주류연 성분들의 종류 및 특성 등을 정리하였다.

## 요 약

담배 주류연은 수천가지 종류의 다양한 형태의 화학물질로 구성되어있고, 이들 화학물질의 대부분은 극히 미량의 농도로 존재하는 것으로 알려져 있다(Green and Rodgman, 1996). 담배연기 속에서 발암물질로서는 poly cyclic aromatic hydrocarbon (PAHs) 류인 B(a)P를 최초로 보고된 이후, 현재까지 69종의 화합물이 담배연기중의 발암물질로서 알려졌으며, 여기에는 9종의 PAHs 그리고 4종의

aromatic amine, nitrosoamines 및 aldehydes 그리고 다른 무기 및 유기 화합물들을 포함된다.

또한 담배 주류연에는 여러 화학물질들에 의해 유발된 생물학적 독성을 상당히 감소시키는 것으로 확인된 성분들이 존재하는 것으로 알려져 있다. 이러한 담배연기 중에 존재하는 항 발암성 효과를 나타내는 성분들의 작용 메커니즘은 발암성 물질 또는 발암성 물질의 대사산물들과 반응을 하거나, 불활성화 시키거나, 세포 구성 물질들과의 반응에서 서로 경쟁하거나, 또는 발암성의 흡수를 간섭함으로써 발암성 효과를 없애거나 또는 감소시키는 것으로 생각된다. 여러 연구자들은 담배연기 응축물에서 종양 성장의 억제 작용을 하는 성분들이 존재하는 것으로 주장 하고 있다 (Hoffmann and Griffin, 1958; Falk *et al.*, 1964; Homburger and Tregier, 1965). 담배 연기 중에는 발암성을 나타내는 성분들과 함께 항 발암성 및 항 돌연변이성 효과를 나타내는 성분들이 존재한다는 것이 다양한 생물학적 평가 연구들에 의해 증명되었다(Slaga and DiGivanni, 1984; Fay *et al.*, 1984; Green and Rodgman, 1996).

## 참 고 문 헌

- Baker, R. R., Massey, E. D. and Smith, G. (2004) An overview of the effects of tobacco ingredients on smoke chemistry and toxicity. *Food Chem. Toxicol.* 42: S53-S83.
- Brown, B., J.T. Avalos, C.K. Lee, and D.J. Doolittle (2001) The effect of tobacco smoke, nicotine, and cotinine on the mutagenicity of 4-(methylnitros-amino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL); 55<sup>th</sup> *Tobacco Science Research Conference*, Program Booklet and Abstracts, Vol. 55, Paper No. 10, p. 26.
- Chung, F.L., A. Juchatz, J. Vitarius, and S.S. Hecht (1984) Effects of dietary compounds on  $\alpha$ -hydroxylation of *N*-nitrosopyrrolidine and *N'*-nitroso-nornicotine in rat target tissues. *Cancer Res.* 44: 2924-2928.

- Chung, F.L., A. Juchatz, J. Vitarius, B. Reiss, and S.S. (1984) Hecht: Inhibition of target tissue activation of *N*'-nitrosornicotine and *N*-nitroso-pyrrolidine by dietary components; *in*: *N*-Nitroso compounds: Occurrence, biological effects and relevance to human cancer, edited by I.K. O'Neill, R.C. von Borstel, C.T. Miller, J. Long, and H. Bartsch, IARC, Lyon, France, IARC Sci. Publ. No. 57: 797-804.
- Chung, F.L., M.A. Morse, K.I. Eklind, and Y. Xu (1993) Inhibition of tobacco specific nitrosamine induced lung tumorigenesis by compounds derived from cruciferous vegetables and green tea; *in*: Tobacco smoking and nutrition: Influence of nutrition on tobacco-associated health risks, edited by J.N. Diana and W.A. Pryor, Ann. NY Acad. Sci. 686: 186-202.
- Cohen, G.M., W.P. Bracken, R.P. Iyer, D.L. Berry, and T.J. Slaga (1979) Anticarcinogenic effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin on benzo-[*a*]pyrene and 7,12-dimethylbenz[*a*]anthracene tumor initiation and its relationship to DNA binding. *Cancer Res.* 39: 4027-4033.
- Cooper, R. L., Lindsey, A. J. and Wallwe, R. E. (1954) The presence of 3,4-benzopyrene in cigarette smoke. *Chem. Ind.* 46: 14-18.
- Crabtree, H.G. (1944) Influence of bromobenzene on the induction of skin tumors by 3,4-benzopyrene. *Cancer Res.* 4: 688-693.
- Crabtree, H.G. (1945) Influence of unsaturated di- basic acids on the induction of skin tumors by chemical carcinogens. *Cancer Res.* 5: 346-351.
- Crabtree, H.G. (1946) Some effects of aromatic hydrocarbons on sulfur metabolism and tumor induction in mice. *Cancer Res.* 6: 553-559.
- Curvall, M., Enzell, C. R. and Pettersson, B. (1984) An evaluation of the utility of four in vitro short term tests for predicting the cytotoxicity of individual compounds derived from tobacco smoke. *Cell Biol. Toxicol.* 1: 173-193.
- DiGiovanni, J., T.J. Slaga, D.L. Berry, and M.R. Juchau (1980) Inhibitory effects of environmental chemicals on polycyclic aromatic hydrocarbon carcinogenesis; *in*: *Carcinogenesis*. A comprehensive survey. Vol. 5, edited by T.J. Slaga, Raven Press, New York, NY, p. 145-168.
- Dipple, A., R.C. Moschel, and C.A.H. Bigger (1984) Polynuclear hydrocarbons: Chapter 2, *in*: Chemical carcinogens. Second edition, edited by C.E. Searle, American Chemical Society Monograph 182, American Chemical Society, Washington, DC, p. 41 - 163.
- Doll, R., and Hill, A. B. (1950) Smoking and carcinoma of the lung: Preliminary report. *Br. Med. J. II*, 739-748.
- Dontenwill, W., Chevalier, H. J., Harke, H.-P., Lafrenz, U., Reckzeh, G., and Schneider, B. (1973) Investigation of the effects of chronic cigarette smoke inhalation in Syrian golden hamsters. *J. Natl. Cancer Inst.* 51: 1781-1832.
- Eatough, D.J., L.D. Hansen, and E.A. Lewis (1989) The chemical characterization of environmental tobacco smoke; *in*: Environmental tobacco smoke, edited by D.J. Ecobichon and J.M. Wu, Proc. International Symposium at McGill University, PQ, Canada, Lexington Books, D.C. Heath and Company, Lexington, MA, 1990, p. 3-39.
- Falk, H.L., P. Kotin, and S. Thompson (1964) Inhibition of carcinogenesis. The effect of hydrocarbons and related compounds. *Arch. Environ. Hlth.* 9: 169-179.
- Fay, J.R., L.R. Perry, L.A. Kanerva, C.C.

- Sigman, and C.T. Helmes (1984). Inhibitors of chemical carcinogenesis: Document prepared in 1984, revised in 1985 for Sci. Coordinator Environ. Cancer, National Cancer Institute, Bethesda, MD, 1985, p. 1-96.
- Green, C.R. (1977a) Some relationships between tobacco leaf and smoke composition. In: *Proc. 173rd Am. Chem. Soc. Symp., Rec. Adv. Chem. Comp. Tob. Tob. Smoke.* p. 426-70.
- Green, C.R. (1977b) Neutral oxygenated compounds in cigarette smoke and their possible precursors. *Rec. Adv. Tob. Sci.* 3: 94-120.
- Green, C. R. and Rodgman, A. (1996) The tobacco chemists research conference: a half century forum for advances in analytical methodology of tobacco and its products. *Rec. Adv. Tob. Sco.* 22: 131-304.
- Hecht, S.S., Schmeltz, I. and Hoffmann, D. (1977) Nitrogenous compounds in cigarette smoke and their possible precursors. *Rec. Adv. Tob. Sci.* 3: 59-93.
- Hoffman, H.E. and A.C. Griffin (1958) Action of cigarette tar and smoke on chemically induced carcinogenesis. *Texas Rep. Biol. Med.* 16: 333-345.
- Hoffmann, D. and E.L. Wynder (1962) A study of air pollution carcinogens. II. The isolation and identification of polynuclear aromatic hydrocarbons from gasoline engine exhaust condensate. *Cancer* 15: 93-102.
- Homburger, F. and A. Treger (1965) Effects of intravenous carcinogen and tobacco condensate injections upon the incidence of lung tumors in A/He mice; *in: Lung tumors in animals*, edited by L. Severi, Division of Cancer Research, University of Perugia, Italy, pp. 527-536.
- Homburger, F., A. Treger, and E. Boger (1971) Inhibition of murine subcutaneous and intravenous benzopentaphene carcinogenesis by sweet orange oils and *D*-limonene. *Oncology* 25: 1-10.
- International Agency for Research on Cancer (IARC) (1985) Chemistry and analysis of tobacco smoke. In: *IARC Monograph on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Volume 38, Tobacco Smoking* pp. 83-126. IARC, Lyon.
- Ishiguro, S., and Sugawara, S. (1986) The Chemistry of Tobacco Smoke (in Japanese) Central Institute, Japanese Tobacco Monopoly Corporation, Yokohama, Japan, p. 202 (English translation (1981), p. 247).
- Izard, C., J. LaChapagne, and P. Testa (1966) Sur l'activité biologique de divers condensats de fumée de cigarettes, révélée par les tests auxiniques [On the biological activity disclosed in cellular tests of different cigarette smoke condensates]; *Compt. Rend.* 262D: 1859-1861.
- Johnstone, R. A. W. and Plimmer, J. R. (1959) The chemical constituents of tobacco and tobacco smoke. *Chemical Review* 59: 885-936.
- Keith, C.H. and Tesh, P.G. (1965) Measurement of the total smoke issuing from a burning cigarette. *Tob. Sci.* 9: 61-64.
- Lee, C.K. and E.A. Reed (1983) Ames test on smoke condensates: A summary; RJRT R&DM, No. 20, May 9, see [www.rjrtdocs.com](http://www.rjrtdocs.com) 508352301-2303.
- Lee, C.K., J.A. Munoz, C.W. Fulp, K.M. Chang, J. Rogers, M.F. Borgerding, and D.J. Doolittle (1993) Inhibitory activity of cigarette-smoke condensate on the mutagenicity of heterocyclic amines. *Mutat. Res.* 322: 21-32.
- Lee, C.K., C.W. Fulp, D.W. Bombick, and D.J. Doolittle (1996) Inhibition of mutagenicity

- of *N*-nitrosamines by tobacco smoke and its constituents. *Mutat. Res.* 367: 83-92.
- Manabe, S. and Wada, O. (1990) Carcinogenic tryptophan pyrolysis products in cigarette smoke condensate and cigarette smoke-polluted indoor air. *Environ. Pollute.* 64: 121-132.
- Murphy, S.E. and R. Heilbrun (1990) Effect of nicotine and tobacco-specific nitrosamines on the metabolism of *N*'-nitrosonornicotine and 4-(methyl-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone by rat oral tissue. *Carcinogenesis* 11: 1663-1666.
- Norman, V. (1977) An overview of the vapor phase, semivolatile and nonvolatile components of cigarette smoke. *Rec. Adv. Tob. Sci.* 3: 8-58.
- Phillips, D. H. (2002) Smoking-related DNA and protein adducts in human tissues. *Carcinogenesis* 23: 1979-2004.
- Ramel, C., U.K. Alekperov, B.N. Ames, T. Kada, and L.W. Wattenberg (1986) Inhibitors of mutagenesis and their relevance to carcinogenesis: Report by ICPEMC Expert Group on Antimutagens and Desmutagens; *Mutat. Res.* 168: 47-65.
- Roberts, D. L. Natural tobacco flavor (1988) *Recent Adv. Tob. Sci.* 14, 49-81.
- Rodgman, A. The analysis of cigarette smoke condensate. II. The pretreatment of *Camel* blend tobacco; RDR, (1956) No. 12, November 1, see [www.rjrtdocs.com](http://www.rjrtdocs.com) 501008294-8336; The analysis of cigarette smoke condensate. III. Flue-cured tobacco; RDR, 1957, No. 4, March 14, see [www.rjrtdocs.com](http://www.rjrtdocs.com) 501008337-8377.
- Rodgman, A. and L.C. Cook (1960) The composition of cigarette smoke. IV.  $\alpha$ -Tocopherol. *Rec. Adv. Tob. Sci.* 4: 7-8.
- Rodgman, A. and L.C. Cook (1962) The composition of cigarette smoke. XI. Heterocyclic nitrogen compounds from Turkish tobacco smoke. *Rec. Adv. Tob. Sci.* 6: 176-179.
- Rodgman, A. (1991) A comparison of the chemical and physical properties of cigarette mainstream smoke (MS), cigarette sidestream smoke (SS), and environmental tobacco smoke (ETS); Document submitted to the Environmental Protection Agency, December, Revised version submitted, June, pp. i-vii + 1-117, see [www.rjrtdocs.com](http://www.rjrtdocs.com) 508185686-5809.
- Rodgman, A. (1994) The chemical composition of environmental tobacco smoke: Some comments on the Occupational Safety and Health Administration's notice on 'Indoor Air Quality' Document submitted to the Occupational Safety and Health Administration, 5 August, pp. i-xiii, 1-172, see [www.rjrtdocs.com](http://www.rjrtdocs.com) 515923456-645; 515926645-6833.
- Rodgman, A. (2001) Studies of polycyclic aromatic hydro-carbons in cigarette mainstream smoke: Identification, tobacco precursors, control of levels: A review. *Beitr. Tabakforsch. Int.* 19: 361-379.
- Schüller, H.M., A. Castonguay, M. Orloff, and G. Rossignol (1991) Modulation of the uptake and metabolism of 4-(*N*-methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone by nicotine. *Cancer Res.* 51: 2009-2114.
- Slaga, T.J. and R.K. Boutwell (1977) Inhibition of the tumor-initiating ability of the potent carcinogen 7,12-dimethylbenz[*a*]anthracene by the weak tumor initiator 1,2,3,4-dibenzanthracene; *Cancer Res.* 37: 129-133.
- Slaga, T.J., A. Viaje, S.G. Buty, and W.M. Bracken (1978) Dibenz[*a,c*]-anthracene: A potent inhibitor of skin-tumor initiation by 7,12-dimethyl-benz-*[a]*anthracene; *Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol.* 19: 477-483.

- Slaga, T.J., L. Jecker, W.M. Bracken, and C.E. Weeks (1979) The effects of weak or non-carcinogenic polycyclic hydrocarbons on 7,12-dimethylbenz- [a]anthracene and benzo [a]pyrene; *Cancer Lett.* 7: 51-59.
- Slaga, T.J. and J. DiGiovanni (1984) Inhibition of chemical carcinogenesis; Chapter 21, *in*: Chemical carcinogens. Second edition, edited by C.E. Searle, American Chemical Society Monograph 182, American Chemical Society, Washington, DC, p. 1279-1321.
- Steiner, P.E. and H.L. Falk (1951) Summation and inhibition effects of weak and strong carcinogenic hydrocarbons, 1:2-benzanthracene, chrysene, 1:2:5:6-dibenzanthracene, and 20-methylcholanthrene; *Cancer Res.* 11: 56-63.
- Stedman, R. L. (1968) The chemical composition of tobacco and tobacco smoke. *Chem. Rev.* 68: 153-207.
- Stedman, R. L. (1968) The chemical composition of tobacco and tobacco smoke. *Chemical Review* 68: 153-207.
- Takeda, K., S. Ukawa, and M. Mochizuki (1991) Inhibition by fatty acids of direct mutagenicity of *N*-nitroso compounds *in*: Relevance to human cancer of *N*-nitroso compounds, tobacco and mycotoxins, edited by I.K. O'Neill, J. Chen, and H. Bartsch, IARC, Lyon, France, IARC Sci. Publ. No. 105: 558-563.
- Teel, R. and A. Castonguay (1992) Antimutagenic effects of polyphenolic compounds. *Cancer Lett.* 66: 107-113.
- Thompson, H. J (1991) Effect of deficiencies of selenium and vitamin E alone or in combination on the induction of mammary carcinogenesis by 1-methyl-1-nitrosourea. *Carcinogenesis* 12: 2175-2179.
- Thomson, H. V. (1992) International reference method for the smoking of cigarettes. *Rec. Adv. Tob. Sci.* 18: 69-94
- Van Duuren, B.L., A. Sivak, C. Katz, and S. Melchionne (1971) Cigarette smoke carcinogenesis: Importance of tumor promoters; *J. Natl. Cancer Inst.* 47: 235-240.
- Waddell, W. and C. Marlowe (1983) Inhibition by alcohols of the localization of radioactive nitrosornicotine in sites of tumor formation. *Science* 221: 51-52.
- Wattenberg, L.W. (1981) Inhibitors of chemical carcinogens; *in*: Cancer: Achievements, challenges and prospects for the 1980's, edited by J.H. Burchenal, Grune and Stratton, New York, NY, pp. 517-539.
- Wattenberg, L.W. and J.B. Coccia (1991) Inhibition of 4-methylnitrosamino-1-(3-pyridyl)-1-butanone carcinogenesis in mice by *D*-limonene and citrus fruit oils. *Carcinogenesis* 12: 115-117.
- Williams, D., F.J. Wiebel, J.C. Leutz, and H.V. Gelboin. (1971) Effect of polycyclic hydrocarbons *in vitro* on aryl hydrocarbon (benzo[a]pyrene) hydroxylase. *Biochem. Pharmacol.* 20: 2130.
- Wynder, E. L., and Graham, E. A. (1950) Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma. A study of six hundred and eighty-four proven cases. *J. Am. Med. Assoc.* 143: 329-336.
- Wynder, E. L., Graham, E. A., and Croninger, A. B. (1953) Experimental production of carcinoma with cigarette tar. *Cancer Res.* 13: 855-864.
- Wynder, E. L., Kopf, P, and Ziegler, H. (1957) A study of tobacco carcinogenesis. II. Dose-response studies. *Cancer* 10: 1193-1200.
- Wynder, E.L. and D. Hoffmann (1959) A study of tobacco carcinogenesis. VII. The role of higher polycyclic hydrocarbons. *Cancer* 12: 1079 - 1086.
- Wynder, E.L. and D. Hoffmann (1961) Biological

- and chemical studies of tobacco smoke condensate. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 3: 280.
- Wynder, E.L. and D. Hoffmann (1962) Studies with the gaseous and particulate phase of tobacco smoke. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 3: 373.
- Wynder, E.L. and D. Hoffmann (1967) Tobacco and tobacco smoke: Studies in experimental carcinogenesis. Academic Press, New York, NY.