

천연화합물과 그 합성 유도체에 의한 화학발암과 돌연변이 억제

연세대학교 치과대학 구강생물학교실 생화학과¹, 의과대학 미생물학교실²,
식품의약품안전본부 생약생물학적제제 안전평가실³, 서울대학교 약학대학⁴

박 광 균¹.이 자 현¹.오 승 희¹
이 원 영².손 여 원³.서 영 준⁴

Inhibition of Chemically Induced Carcinogenesis and Mutagenesis by Some Natural Products and Synthetic Derivatives

Kwang-Kyun Park¹, Ja-Hyun Lee¹, Seung-Hee Oh¹,
Won-Young Lee², Yeo-Won Sohn³ and Young-Joon Surh⁴

¹Division of Biochemistry, Department of Oral Biology, Yonsei University College of Dentistry,
²Department of Microbiology, Yonsei University College of Medicine, ³Department of Natural Medicinals
and Biologics Evaluation, Korean Food and Drug Administration,
and ⁴College of Pharmacy, Seoul National University

Chemoprevention has been shown to be an extremely promising approach to the prevention of invasive cancer. Through the identification of chemopreventive agents that block or reverse the process of carcinogenesis, new strategies of early intervention can be developed for patients at high risk that potentially prevent the onset of invasive and metastatic phases of cancer. This articles reviews the our result in chemoprevention research, including natural products such as capsaicin, diallyl sulfide and gingerol, and structurally related compounds such as chlorophyllin, dehydroparadol and 2-(allythio)pyrazine.

Key Words: Chemoprevention, Capsaicin, Diallyl sulfide, Gingerol, Paradol chlorophyllin,
Dehydroparadol, 2-(allythio)pyrazine, Vanilloids

대한암예방학회지 : 제 2 권 제 1 호 1997	박광균 외 5인
대한암예방학회지 : 제 2 권 제 1 호 1997	박광균 외 5인
대한암예방학회지 : 제 2 권 제 1 호 1997	박광균 외 5인
대한암예방학회지 : 제 2 권 제 1 호 1997	박광균 외 5인
대한암예방학회지 : 제 2 권 제 1 호 1997	박광균 외 5인
-천연화합물과 그 합성 유도체에 의한 화학발암과 돌연변이 억제-	
-천연화합물과 그 합성 유도체에 의한 화학발암과 돌연변이 억제-	
-천연화합물과 그 합성 유도체에 의한 화학발암과 돌연변이 억제-	
-천연화합물과 그 합성 유도체에 의한 화학발암과 돌연변이 억제-	
-천연화합물과 그 합성 유도체에 의한 화학발암과 돌연변이 억제-	

암분야 연구에서 궁극적 목표는 정상 세포가 어떻게 세포 형질을 전환하여 양성 및 악성 종양으로 이행되는지 이해하는 데 있다. 일반적으로 이러한 세포형질 전환은 세포성장이나 분화에 관여하는 하나 이상의 유전자가 정상적인 조절로부터 이탈되어 일어 난다고 생각한다. 1914년 Boveri는 암세포에서 염색체의 형태가 변형되어 나타나는 경우가 자주 있으며, 이러한 염색체 변형이 세포형질을 전환 시키는 데 있어 중요한 역할을 한다고 하였다¹⁾. 이러한 Boveri의 체성변이(somatic mutation) 학설은 발암물질이 DNA와 반응하여 부가물(adducts)을 만들고, 이것이 정상으로 회복되지 못하면, DNA 복제가 일어나는 중에 염기쌍을 제대로 이루지 못하게되어 돌연변이를 일으키게 되며, 이러한 돌연변이가 유전자에 영향을 주게되어 세포형질이 변환되는 것으로 이해할 수 있다.

암 발생은 화학적, 물리적, 생물학적, 유전적 손상의 결과로 일어난다. 암 발생 과정을 개시 시킬 수 있는 특이한 외부적 요인으로는 흡연, 직업성이거나 환경에서 유래된 화학물질, 방사선, 음식물 속에 함유된 특이 성분 및 암을 일으키는 특이 바이러스 등이 포함된다²⁾. 스테로이드성 호르몬과 같은 내인성 화합물은 호르몬에 반응을 보이는 조직(유방, 난소, 전립선 및 자궁내막)에서 암 촉진제로 작용하기도 한다^{3,4)}. 또한 유전 인자들은 암 발생에 대한 각 개인의 감수성에 중대한 영향을 준다.

다단계 과정으로 일어나는 암발생 단계는 하나의 세포 내에서 일어나며, 3단계로 나누어 볼 수 있다: (1) 체세포에서의 DNA 돌연변이를 유발하는 단계(암 개시 단계: initiation), (2) 암 개시화 세포가 양성암 세포로 되는 과정(암 촉진 단계: promotion) 및 (3) 양성암이 악성암으로 변형 되는 과정(암 진행 단계: progression).이처럼 발암과정에 암 개시 단계, 암 촉진 단계 및 암 진행 단계가 있다는 사실은 여러 동물 모델 실험을 통하여 밝혀졌다.

이러한 다단계 과정으로 일어나는 암발생과정은 여러 가지 화합물들에 의해 그 진행이 억제되거나 지연될 수가 있다(Fig. 1). 이러한 가정을 근거로 음식물에 대한 항암역학조사가 자연에 존재하는 여러 가지 천연 암예방물질(vitamin A, β -carotene[provitamin A], vitamin B₁₂, vitamin C, vitamin E, folic acid과 같은 비타민류 및 calcium, selenium과 같은 미네랄류)을 탐색하는 계기가 되었다⁵⁻¹¹⁾. 음식물속에 들어 있는 β -carotene의 양과 폐암 사이에 밀접한 관련이 있었다. 예를들면, 비타민 A와 β -carotene이 풍부하게 함유된 당근이나 녹황색 채소를 다량으로 섭취하는 사람에서 폐암에 대한 위험성이 현저히 감소 되었다^{5,9)}. 추가적인 연구에서는 β -carotene의 섭취 정도를 알 수 있는 혈중 β -carotene 농도가 높은 사람에서 폐암, 인후암 및 위암 등의 발생이 현저히 감소 되었다^{8,9,12,13)}. 이러한 결과로 현재는 β -carotene과 retinol의 효능을 평가하기 위해 단독 또는 다른 암예방 물질과 복합 투여 하면서 구강영역, 피부 및 폐에서 전암병소를 예방하거나, 변형하기 위한 임상 연구가 계속되고 있다. 이러한 임상 연구 중 하나가 핀란드에서 시행되고 있는 Alpha-Tocopherol, Beta Carotene(ATBC) Cancer

Prevention Study이다¹⁴⁾. 그러나 이 임상 연구의 결과는 예상과는 달리 β -carotene을 투여한 남성 흡연자군에서 폐암의 발생율이 현저히 높았다.

20년전에 암예방(chemoprevention)이란 비세포독성 영양물질(noncytotoxic nutrients)이나 약물을 사용하여 암세포의 돌연변이 클론(mutant clone) 생성이나 진행을 방지함으로써 암발생 과정을 역행하거나 진행을 억제하는 것으로 정의하였다^{15,16)}. 암이 단순히 한가지 역치(threshold)에 의해 야기되는 것이 아니라 다단계적으로 일어나는 분자생물학적 및 세포학적 과정이라는 사실을 인식하게 되어 암을 예방하기 위한 이러한 접근이 시도되었다. 즉 암의 개시단계에서 병이 침윤성(invasive)이며, 전이성(metastatic)인 단계로 되는데는 그 기간이 몇 년이 걸릴지 모르는 특징을 가지고 있어서, 암 진행 과정중에 약물을 이용하여 더 이상의 진행을 억제할 수 있으리라 생각되었다^{17,18)}.

여기에서는 그동안 본연구자들이 그동안 시행하였던 화학적으로 유발한 동물 암 실험상에서 여러 가지 천연화합물이나 합성화합물 또는 이들의 유도체를 이용한 암예방실험을 중점적으로 기술하고자 한다.

Chlorophyllin에 의한 암예방 실험

식물 엽록소인 chlorophyll이 Kimm등에 의해 항돌연변이성과 밀접한 관련이 있다고 보고된 이래로 많은 연구가 이를 뒷받침하였다¹⁹⁾. 그러나 chlorophyll의 불용성으로 인해 chlorophyll의 생물학적 효과를 연구하는 데 있어 이것의 sodium-copper salt 유도체로 수용성인 chlorophyllin (CHL)이 대신 사용되었다. CHL은 다양한 환경 발암물질인 polycyclic aromatic hydrocarbon^{20,21)}, heterocyclic amine²²⁻²⁴⁾, aflatoxin B₁^{24,25)}, 여러 가지 무기화합물^{26,27)}, 나아가 이온화 방사선²⁸⁾에 대한 유전독성이나 DNA에 대한 결합능력을 억제하였다. 이에비해 분자량이 작고 non-planar한 발암물질에 대하여는 그 효과가 작다고 보고되었다²⁷⁾. 그러나 우리의 연구결과에서는 aromatic epoxide로 benzo[a]pyrene의 친전자성 최종발암물질인 benzo[a]pyrene-7,8-dihydrodiol-9,10-epoxide(BPDE)과 aliphatic epoxide로 ethyl carbamate의 최종 친전자성 발암물질인 vinyl carbamate epoxide, 나아가 이두가지 형태의 혼합형 epoxide로 aliphatic chain내에 epoxide 기능을 가지고 있으면서 aromatic ring system이 연결되었으며, 4-nitrophenyl vinyl ether의 최종 친전자성 발암물질인 2'-(4-nitrophenoxy)oxirane(NPO)(Fig. 2)에 대한 돌연변이성, DNA 결합능 및 발암성을 억제하였다²⁹⁻³¹⁾.

또한 최근의 실험에서 CHL은 anti-initiation activity 외에 anti-promotion실험에서 TPA에 의한 종양 발생을 억제하였다(Fig. 3). 또한 CHL과 비슷한 화학구조를 갖는 porphyrin 화합물중 photodynamic therapy에 사용되는 tetrakis-(4-carboxyphenyl) porphyrin, 누에 똥으로부터 분리된 chlorophyll 유도체인 10-hydroxy pheoporphyrin, hemoglobin에서 유래된 hemein등의 porphyrin 화합물에

대한 암예방효과도 현재 진행중에 있다(Fig. 3).

Capsaicin과 Vanilloid에 의한 암예방 실험

Capsaicin은 고추의 매운맛의 주성분으로 암발생이나 돌연변이성에 대한 여러 가지 효과가 보고되었으나 그 결과들은 상반된다. 몇가지 보고들은 capsaicin이 암유발 능력을 가지고 있다고 보고되거나³²⁾, 발암물질 보조제(co-carcinogen)나 발암촉진제로 작용한다고 하였다³³⁻³⁷⁾. 이와는 달리 capsaicin이 gastric injury 실험에서 gastroprotection 효과가 있음이 보고되었으며³⁸⁾, 여러 가지 발암 실험에서도 암예방 효과가 있다고 보고되었다³⁹⁻⁴²⁾. 본 연구자들의 실험에서는 capsaicin이 암개시화 능력이 있는지 보기 위하여 capsaicin을 전처리 한 후, vinyl carbamate(VC)로 암개시화를 한후, TPA로 발암 촉진을 시킨 결과 종양발생율이나 종양 생성을 모두에서 대조군과 별 차이가 없음을 보고하여 capsaicin이 암개시화 작용이 없음을 보고 하였으며⁴³⁾, 암촉진 작용이 있는지 보기 위하여 7,12-dimethylbenz[a]anthracene(DMBA)으로 암개시화를 한 후, 암촉진제로 TPA 대신 capsacin을 처리시에 DMBA 단독 처리군에 비해 암발생율이나 암생성율이 별로 증가하지 않는 사실로 capsaicin이 암 촉진 작용이 없음을 보고하였다⁴⁴⁾. 또한 capsaicin이 발암물질의 대사활성화에 중요한 cytochrome P450 2E1 (CYP2E1)활성을 억제한다는 사실을 보고한 후⁴³⁾, VC가 CYP2E1에 의해 대사 활성화되어 최종 친전자성 대사물질인 vinyl carbamate epoxide(VCO)로 대사되기 때문에, 이들 발암물질에 의한 동물 발암 실험을 통하여 VC처리전에 capsaicin을 전 처리한 경우에 종양발생율이 30%나 감소되었으나, VCO의 경우에는 capsaicin을 전처리한 경우에는 오히려 종양발생이 증가하는 사실로 미루어 VC가 phase II 효소인 epoxide hydrolase나 glutathione-S-transferase 효소 활성을 억제한 결과로 생각하였다. 이와 병행하여 capsaicin과 비슷한 구조(Fig. 4)를 가지고 있는 여러 가지 vanilloid들에 대한 종양억제 실험을 진행하였다. 즉, 생강의 주성분인 gingerol과 paradol, paradol의 유도체인 dehydroparadol을 이용한 종양억제 실험결과 DMBA에 의한 종양발생에 있어, 이미 잘알려진 종양 억제물질인 curcumin과 비슷한 효과를 보였다. 종양 촉진 작용에 대한 억제 실험인 ear edema 실험에서도 curcumin과 비슷한 정도의 효과를 나타내었다⁴⁴⁾.

Diallyl sulfide와 2-(allylthio)pyrazine

자연에 존재하는 마늘속에 함유된 diallyl sulfide와 같은 thioether들은 여러 가지 발암 실험에서 암예방 효과가 있다고 보고되었다^{45,46)} 이들에 대한 암예방효과는 분자량이 작은 발암물질의 대사활성화에 관여하는 효소인 cytochrome P450 2E1 효소 작용을 억제하기 때문이라 생각한다⁴⁷⁾. 본 연구자의 실험에서도 diallyl sulfide를 국소 도포하거나 구강내로 삽입하여도 VC에 의한 피부암 발생을

현저히 감소 시켰다^{43a,b)}. 이러한 자연물질 속에 함유된 thioether 외에도 합성된 thioether인 oltipratz(Fig. 5)는 아주 강력한 암예방 효과가 있다고 보고되었다^{48,49)}. Oltipratz는 aflatoxin B₁⁵⁰⁾, DMBA⁵¹⁾ 및 azoxymethane⁵²⁾의 발암성을 억제하며, 이는 glutathione-S-transferase와 NAD(P)H:quinone reductase의 활성을 유도한 결과이다^{53,54)}. 2-(Allylthio) pyrazine(2-AP)은 간장제로 개발되었으며, CYP2E1을 강하게 억제하였으며, phase II 효소인 glutathione-S-transferase와 epoxide hydrolase를 유도하였다⁵⁵⁾. 우레탄의 proximate carcinogen으로 알려진 VC는 CYP2E1에 의해 VCO로 대사활성화 되기 때문에^{56,57)} 이 실험에서는 VC를 처리하기전에 2-AP를 전처리하여, 암발생을 억제하는 효과를 보았으며, Phase II 효소에 대한 유도작용에 의한 암발생 억제 작용을 보기 위하여 VCO 처리전에 2-AP를 전처리 한 경우에도 암발생이 억제됨을 보았다.

다양한 암예방 실험을 통하여 화학적 암예방이 악성암의 발현을 저지 시키거나 감소시킬 수 있다는 보고는 우리에게 많은 희망을 주고 있다. 이러한 암예방 사업은 가능한 암발생 초기에 시행함으로써 효과가 있음은 두말할 필요가 없다. 본 연구자들의 실험에서도 이상의 천연 화합물이나 이들의 유도체를 이용한 암예방 실험에서 암 발생이 억제되었으며, 암예방제로서의 가능성을 보았다. 그러나 암예방 연구에서 보다 세분화된 암발생 단계에 따른 연구를 진행할 필요가 있다.

감사의 글

본 연구는 1996년도 연세대학교 학술연구비, 보건복지부 보건의료기술연구개발사업 HMP-96-M-2-1074와 HMP-96-D-6-1052에 의해 일부 지원되었으며, 이에 감사드립니다.

참 고 문 헌

- 1) Boveri T. Zur Frage der Entstehung Maligner Tumoren. Vol. 1.(The Origin of malignant tumors. Baltimore, Williams & Wilkins, 1929: English translation version by his wife), Jena, Gustav Fischer Verlag, 1914.
- 2) Weinstein IB. Cancer prevention: Recent progress and future opportunities. *Cancer Res* 1991; 51: 5080s-5085s.
- 3) Henderson BE, Ross RK, Pike MC, Casagrande JT. Endogenous hormones as a major factor in human cancer. *Cancer Res* 1982; 42: 3232-3239.
- 4) Henderson BE, Ross R, Berstein L. Estrogens as a cause of human cancer: The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Res* 1988; 48: 246-253.
- 5) Block G, Patterson B, Subar AF. Fruit, vegetables, and cancer prevention: A review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 1992; 18: 1-29.
- 6) Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit, and cancer. I. Epidemiology. *Cancer Causes Control* 1991; 2: 325-357.
- 7) Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit, and cancer. II. Mechanisms. *Cancer Causes Control* 1991; 2: 427-442.

- 8) Dorant E, Van Den Brandt PA, Goldbohm RA. A protective cohort study on *Allium* vegetables consumption, garlic supplement use, and the risk of lung carcinoma in the Netherlands. *Cancer Res* 1994; 54: 6148-6153.
- 9) Ziegler RG, Subar AF, Claft NE, Ursin C, Patterson BH, Graubard BI. Does beta-carotene explain why reduced cancer risk is associated with vegetable and fruit intake? *Cancer Res* 1992; 52: 2060s-2066s.
- 10) Fontham ETH. Protective dietary factors and lung cancer. *Int J Epidemiol* 1990; 19(suppl 1): s32-s42.
- 11) Dragsted LO, Strube M, Larsen JC. Cancer-protective factors in fruits and vegetables: Biochemical and biological background. *Pharmacol Toxicol* 1993; 72(suppl 1): 116-135.
- 12) National Research Council, Committee on Diet and Health, Food and Nutrition Board, Commission on Life Sciences. Diet and Health: Implication for reducing chronic disease risk. National Academy Press, Washington DC, 1989.
- 13) Weisburger JH. Nutritional approach to cancer prevention with emphasis on vitamins, antioxidants, and carotenoids. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 226s-237s.
- 14) The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330: 1029-1035.
- 15) Sporn MB. Approaches to prevention of epithelial cancer during the preneoplastic period. *Cancer Res* 1976; 36: 2699-2702.
- 16) Lippman SM, Hittelman WN, Lotan R. Recent advances in cancer chemoprevention. *Cancer Cells* 1985; 3: 59-65.
- 17) Wattenberg LW. Inhibition of neoplasia by minor dietary constituents. *Cancer Res*, (Suppl), 1983; 43: 2448s-2453s.
- 18) Sporn MB. Carcinogenesis and cancer: Different perspectives on the same disease. *Cancer Res* 1991; 51: 6215-6218.
- 19) Kimm SW, Park SC. Evidences for the existence of antimutagenic factors in edible plants. *Korean J Biochem* 1982; 19: 541-553.
- 20) Rerwel L, van der Hoeven JCM. Antimutagenic activity of some naturally occurring compounds towards cigarette-smoke condensate and benzo[a]pyrene in the *Salmonella*/micrisome assay. *Mutat Res* 1985; 152: 1-4.
- 21) Romert L, Curvall M, Jenssen D. Chlorophyllin is both a positive and negative modifier of mutagenicity. *Mutagenesis* 1992; 7: 349-355.
- 22) Hegishi T, Nagano H, Kitamura A, Itome C, Shiotani T, Hayatsu H. Inhibitory activity of chlorophyllin on the genotoxicity of carcinogens in *Drosophila*. *Cancer Lett* 1994; 83: 157-164.
- 23) Guo D, Dashwood R. Inhibition of 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinone(IQ)-DNA binding in rats given chlorophyllin: dose-response and time-course studied in the liver and colon. *Carcinogenesis* 1994; 15: 763-766.
- 24) Dashwood RH, Breinholt V, Bailey GS. Chemopreventive properties of chlorophyllin: inhibition of aflatoxin B₁(AFB₁)-DNA binding *in vivo* and antimutagenic activity against AFB₁ and two heterocyclic amines in the *Salmonella* mutagenicity assay. *Carcinogenesis* 1991; 12: 939-942.
- 25) Whong W-Z, Stewart J, Brockman HE, Ong T-M. Comparative antimutagenicity of chlorophyllin and five other agents against aflatoxin B₁-induced reversion in *Salmonella typhimurium* strain TA98. *Teratogen Carcinogen Mutagen* 1988; 8: 215-224.
- 26) Sarkar D, Sharma A, Talukder G. Differential protection of chlorophyllin against clastogenic effects of chromium and chlordane in mouse bone marrow *in vivo*. *Mutat Res* 1993; 301: 33-38.
- 27) Olvera O, Zimmering S, Arceo C, Cruces M. The protective effects of chlorophyllin in treatment with chromium(VI) oxide in somatic cells of *Drosophila*. *Mutat Res* 1993; 301: 201-204.
- 28) Abraham SK, Sharma L, Kesavan PC. Role of chlorophyllin as an *in vivo* anticlastogen: protection against gamma-radiation and chemical clastogens. *Mutat Res* 1994; 244: 185-188.
- 29) Surh Y-J, Park K-K, Shlyankevich M. Inhibitory effects of chlorophyllin on chemically induced mutagenesis and carcinogenesis. *Ann NY Acad Sci* 1995; 768: 246-249.
- 30) Park K-K, Surh Y-J, Miller JA. Chemoprotective properties of chlorophyllin against vinyl carbamate, *p*-nitrophenyl vinyl ether and their electrophilic epoxides. *Cancer Lett* 1995; 94: 33-40.
- 31) Park K-K, Surh Y-J. Chemopreventive activity of chlorophyllin against mouse skin carcinogenesis by benzo[a]pyrene and benzo[a]pyrene-7,8-dihydrodiol-9,10-epoxide. *Cancer Lett* 1996; 102: 143-149.
- 32) Toth B, Gannett P. Carcinogenicity of lifelong administration of capsaicin of hot pepper in mice. *In Vivo* 1992; 6: 59-63.
- 33) Agrawal RC, Wiessler M, Hecker E, Bhide SV. Tumor promoting effects of chilli extract in Balb/c mice. *Int J Cancer* 1986; 38: 689-695.
- 34) Jang JJ, Kim SH. The promoting effect of capsaicin on the development of diethylnitrosamine-induced enzyme altered foci in male Sprague-Dawley rats. *J Korean Cancer Assoc* 1988; 20: 1-7.
- 35) Sasajima K, Wiley JC, Banks-Schlegel SP, Harris CC. Effects of tumor promoters and cocarcinogens on growth and differentiation of cultured human esophageal epithelial cells. *J Natl Cancer Inst* 1987; 78: 419-423.
- 36) Kim JP, Park JG, Lee MD, Han MD, Park ST, Lee BH, Jung SE. Co-carcinogenic effects of several Korean foods on gastric cancer induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in rats. *Jpn J Surgery* 1985; 15: 427-437.
- 37) Kang JY, Alexander B, Barker F, Man WK, Williamson CN. The effects of chilli ingestion on gastrointestinal mucosal proliferation and azoxymethane-induced cancer in the rat. *J Gastroenterol Hepatol* 1992; 7: 194-198.
- 38) Kang JY, Teng CH, Wee A, Chen FC. Effect of capsaicin and chilli on ethanol induced gastric mucosal injury in the rat. *Gut* 1995; 36: 664-669.
- 39) Miller Ch, Zhang Z, Hamilton SM, Teel RW. Effects of capsaicin on liver microsomal cytochrome P-450 activity and metabolism of the tobacco-specific nitrosamine NNK. *Cancer Lett* 1993; 75: 45-52.
- 40) Teel RW. Effects of capsaicin on rat liver S9-mediated metabolism and DNA binding of aflatoxin B₁. *Nutr Cancer* 1991; 15: 27-32.
- 41) Zhang Z, Hamilton SM, Stewart C, Strother A, Teel RW. Inhibition of liver microsomal cytochrome P-450 activity and metabolism of the tobacco-specific nitrosamine NNK by capsaicin and ellagic acid. *Anticancer Res* 1993; 13: 2341-2346.
- 42) Jang JJ, Kim SH, Yun TK. Inhibitory effect of capsaicin on mouse lung tumor development. *In Vivo* 1989; 33: 49-54.
- 43a) Surh Y-J, Lee RC-J, Park K-K, Mayne ST, Liem A, Miller JA. Chemopreventive effects of capsaicin and diallyl sulfide against mutagenesis or tumorigenesis by vinyl carbamate and N-nitrosodimethylamine. *Carcinogenesis*

- 1995; 16: 2467-2471.
- 43b) Shlyankevich M, Park KK, Surh YJ. Inhibitory effects of Diallyl sulfide on chemically induced tumorigenesis and mutagenesis. In: Dietary Phytochemicals in Cancer Prevention and Treatment. ed. American Institute for Cancer Research. pp. 306-307, Plenum Press, New York and London, 1997.
- 44) Park K-K, Surh Y-J. Effects of capsaicin on chemically-induced two-stage mouse skin carcinogenesis. *Cancer Lett* 1997; 114: 183-184.
- 45) Hong JY, Wang ZY, Smith TJ, Zhou S, Shi S, Pan J, Yang CS. Inhibitory effects of diallyl sulfide on the metabolism and tumorigenicity of the tobacco-specific carcinogen NNK in A/J mouse lung. *Carcinogenesis* 1992; 13: 901-904.
- 46) Yang CS, Smith TJ, Hong JY. Cytochrome P-450 enzymes as targets for chemoprevention against chemical carcinogenesis and toxicity: opportunities and limitations. *Cancer Res(suppl.)* 1994; 54: 1982s-1986s.
- 47) Brady JF, Li D, Ishizaki H, Yang CS. Effect of diallyl sulfide on rat liver microsomal nitrosamine metabolism and other monooxygenase activities. *Cancer Res* 1988; 48: 5937-5940.
- 48) Liu YL, Roebuck JD, Yager JD. Protection by 5-(2-pyrazinyl)-4-methyl-1,2-dithiol-3-thione(oltipratz) against the hepatotoxicity of aflatoxin B₁ in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988; 93: 442-451.
- 49) Maxuitenko YY, MacMillan DL, Kensler TW. Evaluation of the post-initiation effects of oltipratz on aflatoxin B₁-induced preneoplastic foci in rat model of hepatic tumorigenesis. *Carcinogenesis* 1993; 14: 2423-2425.
- 50) Roebuck BD, Liu YL, Rogers AR, Groopman JD, Kensler TW. Protection against aflatoxin B₁-induced hepatocarcinogenesis in F344 rats by 5-(2-pyrazinyl)-4-methyl-1,2-dithiol-3-thione(oltipratz): predictive role for short-term molecular dosimetry. *Cancer Res* 1991; 51: 5501-5506.
- 51) Boone CW, Kelloff GJ, Malone WE. Identification of candidate cancer chemopreventive agents and their evaluation in animal models and human clinical trials: a review. *Cancer Res* 1990; 50: 2-9.
- 52) Rao CV, Tokomo K, Kelloff G, Reddy BS. Inhibition by dietary oltipratz of experimental intestinal carcinogenesis induced by azoxymethane in male F344 rats. *Carcinogenesis* 1990; 12: 1051-1055.
- 53) Kensler TW, Egner PA, Dolan PM, Groopman JD, Roebuck BD. Mechanism of protection against aflatoxin tumorigenicity in rats by 5-(2-pyrazinyl)-4-methyl-1,2-dithiol-3-thione(oltipratz) and related 1,2-dithiol-3-thione and 1,2-dithiol-3-ones. *Cancer Res* 1987; 47: 4271-4277.
- 54) De Long MJ, Dolan P, Santamaria AB, Bueding E. 1,2-Dithiol-3-thione analogs: effects on NAD(P)H:quinone reductase and glutathione levels in murine hepatoma cells. *Carcinogenesis* 1986; 7: 977-980.
- 55) Kim ND, Kwak MK, Kim SG. Inhibition of cytochrome P450 2E1 expression by 2-(allylthio)pyrazine, a potential chemoprotective agent: hepatoprotective effects. *Biochemical Pharmacol* 1997; 53: 261-269.
- 56) Park KK, Surh YJ, Stewart BC, Miller JA. Synthesis and properties of vinyl carbamate epoxide, a possible ultimate electrophilic and carcinogenic metabolite of vinyl carbamate and ethyl carbamate. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 169: 1094-1098.
- 57) Park KK, Liem A, Stewart BC, Miller JA. Vinyl carbamate epoxide, a major strong electrophilic, mutagenic and carcinogenic metabolite of vinyl carbamate and ethyl carbamate(urethane). *Carcinogenesis* 1993; 14: 441-450.

Fig. 1. 발암단계와 화학적 암예방제를 이용한 암발생의 억제.

Fig. 2. 실험에 사용된 발암물질의 활성화 과정

Fig. 3. 실험에 사용된 포르피린 화합물의 구조.

Fig. 4. 실험에 사용된 curcumin, capsaicin 및 vanilloid의 구조.

Fig. 5. 2-(allylthio)pyrazine, oltipratz 및 diallyl sulfide의 구조.