

식품유래 화학 발암물질

¹충북대학교 수의과대학 암예방연구실 및 동물의학연구소,
²식품의약품안전청 국립독성연구소 특수독성부,
³가톨릭대학교 의과대학 해부학교실

김 대 중¹ · 김 형 식² · 박 철 범³

Carinogens Derived from Food and Food Contaminants

Dae Joong Kim¹, Hyung Sik Kim² and Cheol Beom Park³

¹Structural Bioinformatics & Cancer Prevention, College of Veterinary Medicine and Research Institute of Veterinary Medicine, Chungbuk National University, Cheongju 361-763; ²Department of Toxicology, National Institute of Toxicology Research, Korea Food and Drug Administration, Seoul 122-704; ³Department of Anatomy, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul 137-701, Korea

Recent scientific investigations revealed that the carcinogenic potentials of the some components which were derived from food and food contaminants as well as the antimutagenic and chemopreventive activities of resveratrol, a natural product derived from grapes and curcumin, a component of tumeric "curry" foods. The main food mutagens found in cooked meat products are heterocyclic aromatic amines (HCA). Several of them have been tested in long-term animal studied and shown to be carcinogenic in rodents and nonhuman primates as well as in human epidemiological studies. From a health point of view, it is desirable to reduce or prevent the formation mutagens/carcinogens. Therefore, a deeper understanding of the precursors and reaction conditions for mutagen formation during normal cooking process is very important. Thermic mutagens identified in cooked meat, fish, and food-grade beef extract, soybeans are IQ, MeIQ, MeIQx, 4-MeIQx, 4,8-DiMeIQx, 7,8-DiMeIQx, PhIP, 4-OH-PhIP, 4-OH-PhIP, TMIP, Trp-P1, Trp-P-2, Glu-P-2, etc. The other food mutagens/carcinogens derived from mycotoxins which were produced during the preservation or harvest of corns and cereals and from the fermented byproducts (ethylcarbamate). The choice of cooking method may be used to decrease the amount of mutagens in the cooked meat. Such precautions are necessary on the grounds both of food quality and of food safety.

Key Words: Thermic mutagens/carcinogens, Heterocyclic aromatic amines (HCA)

서 론

B.C. 4세기경 히포크라테스(Hipocrates)는 암을 “cancer”로 부르고 있다. *Carcin(o)*란 어원은 그리스어 “*karkinos*”에 근거하여 “게(crab)”를 뜻하는 의미로 암세포가 다른 세포에 침범하여 온몸으로 전이하는 능력을 “게가 모래사장을 기어가는 형상”으로 비교하여 기원한 것으로 추측된다고 알려져 있다.¹⁾ 20세기 전까지만 해도 암은 단지 어떤 특정인에게만 발병하는 유전적 질환 또는 자연발생적으로 생기는 질병으로 생각되었으나, 오늘날 그 원인의 대부분은 화학 발암물질에 기인하는 것으로 알려졌다.^{2,3)} 그중 환경으로부터 기인하는 발암물질이 암발생의 80% 이상을 차지한다고 한다.⁴⁻¹⁰⁾

암은 돌연변이된 하나의 세포(initiated cells)가 정상적인 통제력에서 벗어나 비정상적인 증식과 분열을 지속하는 경우로서 종양 중에서도 악성종양(malignant tumor)을 말한다. 양성종양은 일반적으로 성장속도가 느리고 주변의 다른 조직으로 전이되지 않기 때문에 일단 제거하면 거의 재발하지 않는다. 반면에 악성종양은 일단 발병하면 비가역적으로 빠르게 증식하여 신체 여러 부위로 전이되어 기관 고유의 본래 기능을 상실하고 결국 사망에 이르게 된다. 암은 그 종류만으로도 지금까지 보고된 예가 약 300여종 이상으로 알려져 있다.

암은 개시단계(initiation), 촉진단계(promotion) 및 진행단계(progression)로 설명되는 복잡한 다단계 발암 과정(multistep carcinogenesis)으로 구분된다. 개시단계(initiation)란 암발생의 시작단계로 발암물질에 의한 DNA의 비가역적인 손상으로 세포 성장을 조절하는 유전자의 돌연변이를 초래한 상태를 말한다.¹¹⁾ 촉진단계(promotion)는 개시단계에서 손상을 받은 세포가 빠르게 증식할 수 있도록 조건을 만들어주는 단계로 발암을 유도하는 작용을 한다. 특히, 촉진단계에 작용하는 외인성 또는 내인성 물질은 환경적인 변화에 따라 민감하게 작용한다.¹¹⁻¹⁴⁾ 이와 같은 과정에 의해 일단 비정상 세포가 형성되면 진행단계(progression)를 거쳐 최종적으로 악성종양을 형성하게 된다.¹¹⁻¹⁴⁾

그러나 암은 유전적 손상을 받은 세포에서 기인하며 이에 관여하는 요인들이 매우 다양하고 복잡하기 때문에 이것만으로 발암원인을 설명하기에는 충분하지 않다. 일반적으로 세포내에서 극소량의 DNA손상은 정상적인 상태에서도 항상 일어난다. 즉, 발암물질에 노출되지 않더라도 매우 낮은 빈도의 자연발생적 돌연변이($10^{-6} \sim 10^{-9}$ /gene/day)가 발생한다.^{12,13,15)} 자연적으로 돌연변이가 유발된 세포는 죽거나(apoptosis)/수복(repair)되어 암발생에 필요충분 조건이 될 수 없다. 따라서 암의 발생여부는 여러 가지 비유전적 요인뿐만 아니라 개개인의 감수성이 중요한 요소로 작용한다. 본 장에서는 조리, 가공 또는 저장 중 식품유래의 화학 발암물질(diet-derived chemical carcinogens)의 종류와 화학발암 기전에 대하여 살펴보고자 한다.

본 론

1) 식생활 양식과 암발생(Dietary life-styles and carcinogenesis)

일반적으로 위암의 발병률은 일본인이 미국 및 유럽인보다 높게 발생하는 것으로 보고되어 있다. 그 원인을 유전적인 요인으로 평가하였으나, 역학조사 연구결과 식생활양식의 차이에서 기인한다고 알려져 있다.^{6,7,10,16-19)} 일본에 거주하는 일본인(Japanese in Japan)은 위암 발병률이 높았으나, 하와이에 이주한 일본인 2세(Second generation of Hawaiian Japanese in America)에서는 오히려 낮은 발병률을 나타낸다고 알려져 있다.^{14,18,19)} 이것은 일본인의 식생활 양식(dietary life-styles)이 유럽이나 미국의 경우와는 다르기 때문이다.^{18,19)} 최근 식품과 암(Diet and Cancer)과의 상관성에 대한 많은 연구보고에서 식품이 암 발생뿐만 아니라, 암 예방에 중요한 요인으로 작용한다.^{4-10,14,15,19)} 최근 미국 암연구소(American Institute for Cancer Research; AICR, USA) 및 세계암연구기금(World Cancer Research Fund; WCRF)의 공동연구에 의하면, 식생활 인자(dietary life-style factors)가 암 사망원인에 약 80% 정도 차지하며, 흡연보다도 높은 비중을 차지한다고 평가하였다.^{5,17-19)} 여기에는 소금에 절이거나 훈제한 식품, 인공감미료, 첨

가물 및 농약(pesticide) 등을 통하여 식품에 첨가되는 경우도 있다.

사람에서 암 발생의 가장 중요한 원인인자는 환경적 요소(environmental factors)이며, 이 중에서 식생활 양식이 가장 중요한 요소라고 생각한다. 식생활양식(dietary life-styles)이 암 발생에 중요한 영향을 미친다는 개념은 많은 과학적 증거에 기초하여 일반적으로 받아들여지고 있다.¹⁹⁾ 이와 같은 생활양식에 포함되는 요인들 중에는 흡연, 식이, 미량영양소, 알코올 섭취 및 감염성 질환 등이 포함되는 것으로 알려져 있다.^{4,5,19,20)} 따라서 식생활양식의 향상은 과학적인 증거에 기초하여야 한다. 암은 여러 가지 요인들에 의해 발병되며 그 일련의 발암과정은 매우 복잡한 단계를 거치기 때문에 식품 중에 하나의 발암물질/돌연변이원성 물질이 검출되었다고 하더라도 이것이 암을 유발하는 직접적인 원인이 된다거나 어떤 특정 암을 유발하는 요인으로 작용하지 않는다. 일반적으로 식품에서 발암성 연구를 하는 궁극적인 목적은 암 예방 측면에 대하여 연구를 하는데 있다. 식품에 함유되는 화학 발암물질의 종류와 식품 조리·가공 과정에서 생성되는 화학 발암물질에 대하여 알아보고 식품으로부터 얻어지는 발암 효과에 대하여 알아보고자 한다. 이렇게 함으로서 식품을 통하여 우리 인체에 가해지는 발암위해성에 대하여 능동적으로 대처할 수 있을 것으로 생각한다.

2) 곰팡이독소(Mycotoxin)

곰팡이독소는 동물사료 및 사람의 식품성분에서 생성되는 곰팡이의 대사산물로 많은 양에 노출되면 독성을 유발할 수 있다. 사람이나 동물에게 독성을 유발하여 공중보건학적으로 매우 중요한 대표적인 곰팡이 종에는 *Aspergillus*, *Fusarium* 및 *Penicillium*이 있다.

1960년 초 *Aspergillus flavus*가 오염된 브라질 수입사료를 먹은 칠면조, 새끼오리 및 병아리 수천 마리가 집단폐사한 사고가 발생하였다. 처음에는 원인을 알지 못하였다. 후에 곰팡이에서 산생된 아플라톡신 B₁ (aflatoxin B₁; AFB₁) 때문이라는 사실이 밝혀짐에 따라 이에 대한 관심이 집중되었다.^{21,22)} 현재까지 아플라톡신(aflatoxin)은 간암을 유발하는 대표적인 곰팡이독소로 알려져 있다.

이것은 랫드, 마우스 그리고 햄스터 등 각종 실험동물과 사람에서 간암을 유발하며, 주된 오염원은 고온 다습한 환경에서 저장된 땅콩, 옥수수, 면실유 등이다. 아플라톡신은 자외선 아래서 푸른색 형광을 띠는 B₁, B₂와 녹색형광을 띠는 G₁, G₂, 그리고 B₁의 대사산물로 젖소의 유즙에서 발견되는 M₁이 있다. 이 중 B₁, G₁, M₁만이 암을 유발한다. 특히 아플라톡신 B₁ (aflatoxin B₁; AFB₁)은 체내에서 대사되어 매우 반응성이 강한 전자친화성의 에폭사이드(electrophilic epoxide)를 형성하여 이것이 DNA와 공유결합하여 결국 암을 유발하는 것으로 알려져 있다. 보통 미국 남성들은 아시아 및 아프리카 남성보다 AFB₁에 의한 간암에 2배 저항성을 갖는 것으로 알려져 있다.²³⁾ 또한 성인 남자들은 일생동안 AFM₁이 AFB₁보다 노출정도가 낮아 간암발생이 2배 정도 낮지만 우유를 많이 섭취하는 유아는 성인과 경우가 다르다.²⁴⁾ 이와 같이 다양한 역학조사 결과에서도 아플라톡신 B₁ 노출과 간암발생과는 매우 밀접한 상관성이 있는 것으로 알려져 있다.^{25,26)}

곰팡이독소의 한 종류인 오크라톡신은 실험동물에서 간독성, 최기형성 및 신장암을 유발하며 전세계적으로 발생한다.²⁷⁾ 유고슬라비아, 루마니아와 불가리아 일부지역에 사는 사람에서 대규모로 만성 신장질환(Balkan endemic nephropathy)이 1957~1958년에 발생하였다. 역학조사 결과 오크라톡신의 노출과 매우 밀접한 관련이 있음을 알았다.²⁸⁾ 오크라톡신(Ochratoxin)은 주로 *Aspergillus ochraceus*에서 생성되며, 주요 오염원은 보리, 옥수수, 밀, 귀리 및 땅콩이다. 현재 오크라톡신 A (Ochratoxin A)는 신장과 간에서 암을 유발하는 물질로 알려져 있다.

옥수수에서 오염되는 *Fusarium moniliforme*에서 생성되는 곰팡이 독소인 Fumonisin은 실험동물 랫드에서 간암과 마우스에서 피부암을 유발하는 것으로 알려져 있지만,²⁹⁾ 정확한 발암기전은 밝혀져 있지 않다. 또한 Fumonisin B₁ (FB₁)은 남아프리카와 중국의 높은 식도암 발병률과 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있다.³⁰⁾

랫드에서 돌연변이와 암을 유발하는 곰팡이 소로 *Penicillium patulanum*에서 생성되는 Patulin이 있다. 이 곰팡이독소는 주로 사과나 사과제품에서

생성될 수 있다. 그리고 주로 옥수수에 오염된 *Aspergillus versicolor*에서 생성되는 Sterigmatocystin은 돌연변이와 간독성 및 암을 유발하는 것으로 알려져 있다. 또한 마른 콩, 옥수수에 오염된 *Penicillium* Spp.에서 생성하는 Penicillic acid는 돌연변이를 유발하며 랫드에서 암을 유발하는 것으로 알려져 있다.

3) N-니트로소 화합물(N-Nitroso compounds)

질산염(HNO₃)과 아질산염(HNO₂)은 베이컨, 햄, 핫도그 및 육류와 같은 축산가공식품의 발색제 및 제품을 안전하게 유지시키기 위한 방부효과를 위해 식품에 첨가된다. 질산염은 또한 우리가 먹는 야채의 신선미를 증가시킬 목적으로 사용되며, 그 자체는 독성이 없으나 어떤 경우 세균에 의해 아질산으로 변화되어 문제가 야기될 수 있다. 일반적으로 아질산염은 혈액 속에서 헤모글로빈과 결합하여 메트헤모글로빈을 형성하므로 산소운반능력을 감소시킨다. 혈 중 메트헤모글로빈 농도가 높으면 호흡곤란을 유발하며, 심하면 사망을 일으킬 수 있다. 또한 아질산염은 섭취 후 식품에 흔히 존재하는 아민류(amines)와 결합하여 강력한 발암물질인 니트로사민(nitrosamines)을 생성한다. N-니트로소 화합물(N-nitroso compounds)

은 강력한 발암성을 나타내는 것이 많다. 식품중의 N-니트로소 화합물은 천연에 존재하거나, 인위적으로 식품의 보존과 발색의 목적으로 첨가한 아질산과 식품성분인 단백질에서 유래하는 아민이나 아미드류가 제조과정 중에 상호 반응하여 생성된다. 또한 아질산과 아민은 섭취한 후 소화관내 또는 생체내 반응시 N-니트로소 화합물이 생성되기도 한다. N-니트로소 화합물은 마우스나 랫드의 여러 장기에 암을 발생하며, 환경발암물질로서 중요하게 여긴다.^{31~33)}

4) 헤테로사이클릭 아민류(Heterocyclic amines; HCA)(Table 1, Fig. 1, 2)

(1) 발생원: 일본 국립암센터(National Cancer Center, Tokyo, Japan)의 Takashi Sugimura박사는 어느날 담배연기 및 타르에 대한 유전독성 연구를 하는 동안 물고기나 육류를 가열하여 생성되는 타르성분이 유전독성을 유발하는지에 대하여 의심을 갖게 되었다.^{34~36)} 이와 같은 가능성을 조사하기 위해서 물고기를 연기에 그을린 후 미세 연기 입자를 채취하여 DMSO에 용해 후 살모넬라 균주에서 유전독성 시험을 실시하여 담배연기 타르에서와 유사한 결과를 얻었다.^{34~43)} 불에 타서 그을린 아미노산 및 단백질 등에 유전독성 물질

Table 1. Chemical nomenclatures and abbreviations of heterocyclic amines

| Chemical name | Abbreviation | MW* |
|--|----------------|-----|
| 2-Amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline | IQ | 198 |
| 2-Amino-3,4-dimethylimidazo[4,5-f]quinoline | MeIQ | 212 |
| 2-Amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoxaline | IQx | 199 |
| 2-Amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline | MeIQx | 213 |
| 2-Amino-3,4,8-trimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline | 4,8-DiMeIQx | 227 |
| 2-Amino-3,7,8-trimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline | 7,8-DiMeIQx | 227 |
| 2-Amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine | PhIP | 224 |
| 3-Amino-1,4-dimethyl-5H-pyrido[4,3-b]indole | Trp-P-1 | 211 |
| 3-Amino-1-methyl-5H-pyrido[4,3-b]indole | Trp-P-2 | 197 |
| 3-Amino-6-methyldipyrido[1,2-a:3,2'-d]imidazole | Glu-P-1 | |
| 3-Aminodipyrido[1,2-a:3,2'-d]imidazole | Glu-P-2 | 184 |
| 2-Amino-5-phenylpyridine | Phe-P-1 | 170 |
| 2-Amino-9H-pyrido[2,3-b]indole | A α C | 183 |
| 2-Amino-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole | MeA α C | 197 |

*MW: Molecular weights

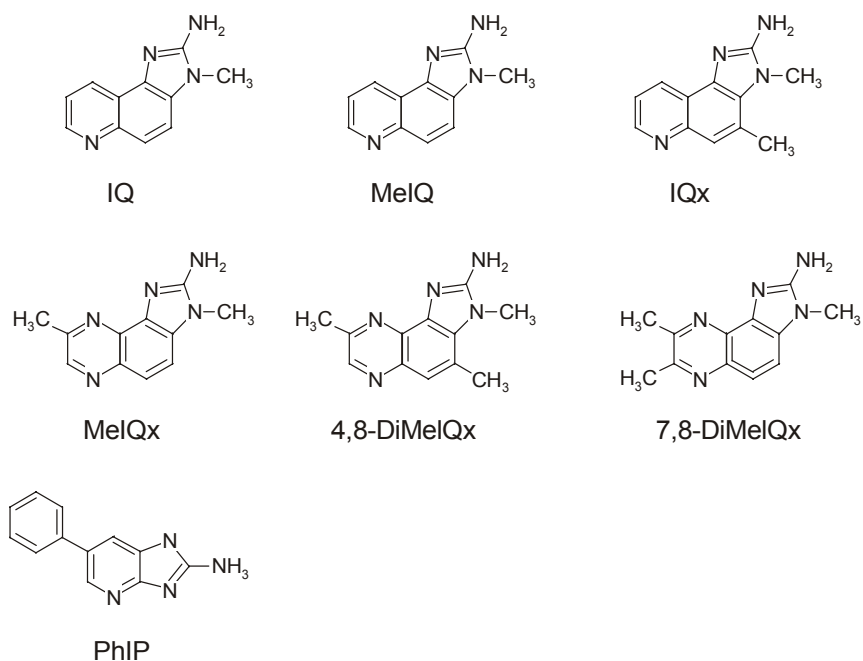


Fig. 1. Structures of IQ-type heterocyclic amines.

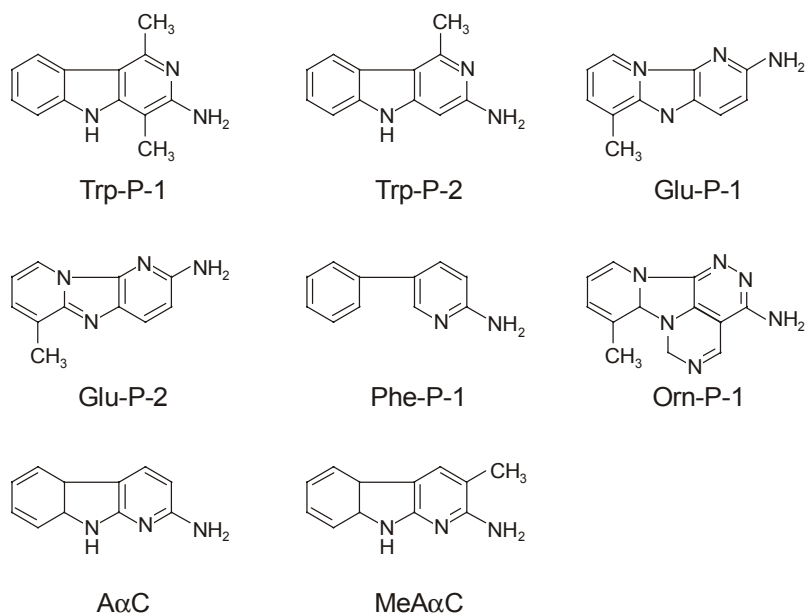


Fig. 2. Structures of non-IQ-type heterocyclic amines.

이 포함되어 있다는 것을 알게되었다.³⁴⁻³⁶⁾ 이들은 트립토판(D, L-tryptophan)의 열분해로부터 두 개의 순수한 물질을 분리하여 살모넬라균주인

TA98를 이용한 유전독성 시험에서 강력한 유전 독성 효과를 나타내었으며, 이들을 3-amino-1,4-dimethyl-5H-pyrido[4,3-b]indol (Trp-P-1)과 3-amino-

1-methyl-5*H*-pyrido[4,3-*b*]indole (Trp-P-2)라고 명명하였다.^{35,39,40)} 이들 물질들은 아미노산, 단백질 및 단백질을 포함하는 식품 등의 열분해 산물인 헤테로사이클릭 아민류(heterocyclic amines; HCA)이다.^{38,41~43)} 그 후 IQ 및 2-amino-3,4-dimethylimidazo [4,5-*f*]quinoline (MeIQ)이 끓인 정어리(broiled sardine)로부터 분리되었으며, 1981년 구운 쇠고기(fried beef)로부터 MeIQ를 분리하였다.^{38,41~44)} 물고기나 육류 등에서 크레아티닌(creatinine)은 aminoimidazo quinolone과 aminoimidazoquinoxaline 화합물 생성에 있어서 중요하다. 이들 화합물질들은 페닐알라닌, 크레아티닌, 트립토판 등의 아미노산 및 당복합체의 가열에 의해 생성되기 때문이다.^{41~43)} 대부분의 aminoimidazoquinolone과 aminoimidazo-quinoxaline 화합물은 음식물의 일상적인 조리조건에서도 식품으로부터 생성되며, 일부 헤테로사이클릭 아민류는 단백질과 아미노산의 열분해에 의해서 생성된다. 이들 물질들에 대한 구조, 분석법, 유전독성, 발암성 및 대사과정 등에 대한 연구가 많은 과학자들에 의해서 진행되었다.

(2) 헤테로사이클릭 아민류(HCA)의 구조 및 특성: 헤테로사이클릭 아민류는 크게 두 가지 종류로 분류된다. 즉 IQ형(IQ type; 2-amino-3-methylimidazo[4,5-*f*]quinolone)과 비IQ형(non IQ type)이며, IQ형 헤테로사이클릭 아민류에 2 mM의 아질산염(nitrite)을 첨가하여도 아미노기에 영향을 미치지 않으나, 수산화기를 첨가하면 비IQ형으로 전환된다. 이와 같은 전환이 유전독성을 감소시키는 역할을 한다고 한다.^{42~44)} 이들 헤테로사이클릭 아민류는 대부분의 유기용매에 대하여 용해도가 높으며 산성용액에 대해서도 잘 녹는다. 또한 이들 물질들은 매우 안정하여 식품과 혼합하여 냉장 또는 실온에 보관하여도 6개월까지 안정하며 수용성 상태에서 2~3주까지 안정하다.

(3) 헤테로사이클릭 아민류의 유전독성 및 발암성: 헤테로사이클릭 아민류의 *Salmonella*에 대한 변이원성은 1~3,000인 반면, 포유동물 세포에 대한 변이원성은 1~500이다. 발암성 강도를 나타내는 TD₅₀ 수치(실험동물에 일생동안 섭취시 50%의 동물에서 암을 유발할 가능성이 있는 용량)를 유전독성 강도(potency)와의 상관성을 비교한 결과 랫드에 대한 TD₅₀치는 Chinese hamster lung (CHL)

세포에서의 돌연변이원성 지표와 낮은 상관성을 나타내었으나, TA98에 대한 돌연변이원성 지표와 높은 상관성이 있는 것으로 나타났다.⁴⁴⁾ 반면에 마우스에 대한 TD50치와 돌연변이원성 지표와는 상관성이 없었다. 동물종에 따라 헤테로사이클릭 아민류의 발암성에 차이가 있으나, 이들 결과들로부터 사람에게 대한 헤테로사이클릭 아민류의 위해성을 평가하기는 어렵다. 역학조사 연구결과 빈번하게 구운 생선을 먹는 사람들에서 위암의 위험도가 높게 나타났다.^{42,43)}

헤테로사이클릭 아민류에 대한 발암성 연구는 주로 랫드, 마우스이외에 원숭이에서 일부 실시되었다. F344계 랫드 및 CDF₁계 마우스에 헤테로사이클릭 아민류 0.01과 0.08% (maximal tolerated dose, MTD)를 2년간 사료에 혼입하여 투여할 경우 랫드에서는 간암(간세포암; HCC), 소장에서는 선암종(adenocarcinoma), 짐발썌 선(Zymbal gland)에서는 편평상피세포암종(squamous cell carcinoma; SCC) 등이 빈번하게 유발되는 것으로 나타났으며, 수컷이 암컷보다 IQ, 2-amino-3,8-dimethylimidazo [4,5-*f*] quinoxaline (MeIQx), 2-amino-6-methyldipyrido [1,2-*a*:3',2'-*d*]imidazole (Glu-P-1) 및 2-aminodipyrido [1,2-*a*:3',2'-*d*] indole (Glu-P-2)에 의한 간암 유발 감수성이 높은 것으로 나타났다.^{37,38)} MeIQ를 섭취시킨 동물 구강의 편평상피세포암종(SCC)은 증가하였다.^{37,38)} 모든 헤테로사이클릭 아민류는 랫드와 마우스에 대하여 발암성이 있는 것으로 밝혀졌다.^{37,38)} 이들 물질은 투여경로에 관계없이 발암성을 나타내었다. 즉, 경구로 IQ를 SD계 랫드에 투여시 지방암을 발생시켰다.⁴⁵⁾ 마우스 피부에 Trp-P-1, Trp-P-2, 2-amino-3-methyl-9*H*-pyrido[2,3-*b*]indole (MeA \square C) 및 Phe-P-1와 함께 TPA를 피부에 도포하여 피부 유두종(papilloma) 뿐만 아니라 편평상피세포암종(SCC)이 발생하였다.^{46,47)} 일생동안 하루에 3.3 kg 요리된 쇠고기(cooked beef)를 섭취하면, 발암유발 가능성은 10⁻³~10⁻⁴으로 추정된다. 헤테로사이클릭 아민류를 포함하는 육류 및 생선의 섭취로 인하여 암위험도가 80%를 차지한다. 피리딘계의 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-*b*]pyridine (PhIP)는 대장암, 유선암(또는 지방암), 그리고 전립선암 등을 유발한다고 알려져 있다.^{48,49)} DiMeIQx를 포함하

여 11종류의 돌연변이원성 헤테로사이클릭 아민류에 대한 발암성 시험을 랫드, 마우스, 그리고 원숭이에 대하여 실시한 발암강도 정보자료(Carcinogenic Potency Database)를 참조하면, 이들 아민류는 여러 조직에서 암을 유발하는 발암물질로 알려져 있다.^{38,42,43)}

(4) 헤테로사이클릭 아민류의 대사 및 DNA부가체 형성: 헤테로사이클릭 아민류는 생체내에서 Cytochrome P450 (CYP 효소)에 의해 아미노기가 *N*-acetylase에 의해서 아세틸화되어 전자친화성 발암물질(electrophilic carcinogen)로 활성화된다.^{50,51)} 헤테로사이클릭 아민류의 대사경로는 동물이나 사람 모두 유사하다는 것이 여러 연구에서 나타났다. 사람 간장에서 얻은 S9 혼합액은 Trp-P-1 및 Trp-P-2를 활성화시키는 것으로 알려졌다.⁵²⁾ 대사 활성화 물질을 전혀 투여하지 않은 원숭이 간장에서 얻은 S9 혼합액은 Trp-P-1, Trp-P-2, Glu-P-1, Glu-P-2, 2-amino-9*H*-pyrido[2,3-*b*]indole (A_αC), MeA_αC, IQ, MeIQ 및 MeIQx를 포함하는 11개의 헤테로사이클릭 아민류를 활성화시키는 것으로 나타났다.⁵³⁾ MeIQx의 대사체가 구운 햄버거 쇠고기(fried ground beef)를 먹은 사람의 뇨에서도 검출되었다.⁵⁴⁾ ³²P-postlabelling방법에 의해 IQ를 투여한 랫드 간에서 DNA 부가체가 형성되는 것을 보고하였다.⁵⁵⁾ IQ를 투여한 원숭이 간장으로부터 DNA를 분리하여 검색한 결과 DNA 부가체가 형성되었으며, 이것은 랫드 간장에서도 동일한 반점으로 검증되었다.⁵⁶⁾ IQ를 투여하여 원숭이에서 간암이 발생이 확인되었다. 따라서 일부 헤테로사이클릭 아민류는 사람을 포함하여 포유동물에 대하여 발암성을 나타낼 수 있다고 사료된다.

사람에서 cytochrome P450 1A2 (CYP1A2)와 *N*-acetyltransferase (NAT2)는 가장 중요한 활성화 효소이다. 프라이팬에서 구운 육류(pan-dried meat)가 이들 효소를 유도하는지를 알아보기 위해 66명의 비흡연자를 대상으로 100°C (undetectable levels of HCA) 및 250°C (high levels of PhIP, MeIQx, Di-MeIQx)에서 가열한 구운 육류(fried meat)를 각각 7일간 섭취시킨 후 효소의 활성정도를 측정하였다. 그 결과 NAT2의 활성화는 CYP1A2는 전체 대상 중 47명이 증가하였고, 36명은 현저한 증가를 나타내었다. 증가율은 30~840%이었다.⁵⁷⁾ 사람 마

이크로솜을 이용한 *in vitro*시험에서 PhIP가 유전독성물질인 *N*-hydroxy PhIP 대사체를 형성하는 것이 증명되었다.⁵⁸⁾ 이 반응은 거의 CYP1A2에 의해 매개하는 것이다. 반면에 설치류 간 마이크로솜은 비유전독성 물질인 4-hydroxy PhIP를 생성하였다.⁵⁹⁾ 사람, 랫드, 그리고 마우스에서 4-hydroxylation의 비율은 각각 97 : 1, 3.3 : 1 및 17 : 1이다. 마우스는 또한 cytosolic *O*-acetyltransferase의 낮은 활성을 나타낸다. 헤테로사이클릭 아민류의 대사는 간장 이외의 다른 조직 특히, 헤테로사이클릭 아민류에 의한 암 발생의 표적장기인 유선조직에서도 조사되었다. 사람의 유방상피세포에 IQ 및 PhIP를 24시간 동안 노출시킬 때, amine-DNA 부가체를 형성하지는 않았다.⁶⁰⁾ 그러나 이들 세포에 저용량의 IQ와 PhIP의 대사체인 4-hydroxy유도체를 반응시킨 경우, DNA 부가체가 관찰되었다. 또한 MeIQ와 PhIP의 대사는 사람의 췌장 도관상피세포(pancreatic duct epithelial cells)에서도 관찰되었다.^{61,62)} 이들 세포는 췌장 선암종(pancreatic adenocarcinomas)의 기원이 되며, 이들 아민류가 췌장 발암과정에 관여할 가능성이 있다.^{61,62)}

(5) 헤테로사이클릭 아민류의 해독작용: 헤테로사이클릭 아민류의 약물대사작용은 포유동물에 존재한다. 사람을 대상으로 프라이팬에 구운 쇠고기(pan-fried beef and fish) 1 lb를 섭취한 뒤 12시간에 뇨로부터 2~22 ng의 MeIQ가 검출되었다.⁶³⁾ 뇨를 산성화시키면, MeIQ의 뇨 중 농도는 4~10배 정도 증가하였다. 산성화 물질의 생성물들은 *N*₂-sulfate와 *N*₂-glucuronide로 확인되었다. 글루쿠론 포함반응은 *in vitro*에서 사람 간장 마이크로솜과 IQ, PhIP, MeIQx 및 GluP-1을 반응시킬 때도 생성되었다.^{63,64)}

PhIP의 *N*-acetoxy derivative의 DNA에 대한 결합은 사람의 정제된 glutathione *S*-transferase (GST)에 의해 억제되었다.⁶⁵⁾ GST A1-1은 약물대사에 있어서 가장 효과적이다. 사람의 간장 cytosol과 대장 점막의 cytosol을 비교할 때 간장에서는 *N*-acetoxy PhIP 포함반응을 나타내었으나, 대장점막에서는 관찰되지 않았다. 이것이 PhIP의 대장에 대한 선택적인 발암성을 나타낸다.⁶⁵⁾

Trp-P-2와 TPA를 도포하여 마우스 피부에 종양이 발생되었다. 그러나 Trp-P-2 단독만으로는 종

양을 유발되지는 않는다.⁴⁶⁾ 많은 화학 암예방제는 *in vitro*에서 헤테로사이클릭 아민류의 돌연변이원성 유발을 억제한다. 즉 heme, hemin, 불포화지방산, 유산균 및 식물성 섬유소 등이 있다.^{66~69)} 평면 구조를 갖는 Porphyrin은 헤테로사이클릭 아민류 및 헤테로사이클릭 아민류 대사체와 복합체를 형성하여 발암성을 감소시킨다고 알려져 있다.⁶⁸⁾ 구운 햄버거와 같은 육류(fried ground meat)성분 중에는 DMBA에 의한 유선암 발생을 억제하는 경우도 있는데,⁷⁰⁾ 이 성분은 콘주게이션 이중결합을 갖는 리놀레산(기하 및 입체 이성체구조) 즉, 공역화 리놀레산(conjugated linoleic acid; CLA)이 육류나 축산 가공식품 중(우유나 치즈 등의 가공품)에 존재한다.⁷¹⁾

5) 식물 중의 천연에 존재하는 물질

사프라유나 후추의 성분인 사프롤(safrole)은 마우스나 랫드의 간암을 유발하고, 식물 중에 많이 함유된 항산화작용을 갖는 성분인 참깨의 세사몰(sesamol)은 랫드의 전위부(胃의 일부로서 식도의 연장부에 해당)에 편평상피 유두종(papilloma)과 편평상피 세포암종(squamous cell carcinoma; SCC)을, 고구마나 사과당에 함유된 카테콜(catechol)은 랫드의 전위부(forestomach)와 선위부(glandular stomach)에 종양이 발생한다. 버섯류의 성분 중 히드라진 유도체인 *N*-methyl-*N*-formylhydrazine이 마우스의 간암과 폐 선종 및 선암종을 유발한다.²³⁾

6) 발효 과정에서 생성되는 발암물질(Ethyl carbamate in fermented foods)

Ethyl carbamate (urethane, NH₂COOCH₂CH₃)는 알코올 음료를 비롯한 발효식품에서 존재한다.^{72,73)} 특히 포도주, 청주, 위스키 등에 함유되어 있으며, 기타 발효식품인 간장, 된장, 김치, 식초, 탁주, 요구르트, 치즈 등에도 함유되어 있다.^{72,73)} 생체내에서 CYP2E1에 의해 ethyl carbamate는 vinyl carbamate를 거쳐 vinyl carbamate oxide로 활성화되어 피부암 및 간암을 유발한다고 알려져 있다.^{23,74)}

결 론

암발생에 관련된 식품유래의 화학 발암물질

(diet- derived chemical carcinogens)의 종류와 화학 발암 작용기전에 대하여 살펴보았다. 일상적으로 우리가 상용하는 생선(fish), 육류(쇠고기, 돼지고기, 양고기, 닭고기)의 조리 및 가공과정 중에 많은 종류의 유전독성 또는 동물 및 영장류 실험결과 발암성이 확실하게 입증된 화학 발암물질이 존재한다는 것을 알게 되었다. 특히 당, 각종 아미노산(페닐알라닌, 크레아틴, 크레아티닌, 트립토판, 글루타민산 등) 등은 가열처리, 조리 중에 식품성분과 반응하여 유전독성 뿐만 아니라 발암성이 있다는 것을 알게되었다. 이러한 11종류의 헤테로사이클릭 아민류(heterocyclic amines)는 생체내에서 산화효소에 의해서 아미노기가 아세틸화반응을 거쳐 반응성이 매우 큰 전자친화성 중간대사산물을 형성하게되기 때문이다. 이러한 것이 서구화된 식생활양식(Westernized dietary life-styles)을 갖는 인구구조에서 최근 급증하고 있는 대장암, 유방암, 폐암, 전립선암 등의 증가와 무관하지 않을 것으로 추정되고 있다. 향후 이러한 식품중의 각종 화학 발암물질을 감소시킬 수 있는 조리방법 또는 첨가물질의 개발이 시급하다고 생각한다.

참고 문헌

- 1) Miller EC, Miller JA. Mechanism of chemical carcinogenesis. *Cancer* 1981; 47: 1055-1064.
- 2) Weinstein IB. Current concepts on mechanisms of chemical carcinogenesis. *Bull NY Acad Med* 1979; 54: 366-383.
- 3) Muir CS, Higginson J. Role of epidemiology in identifying chemical carcinogens. In: eds, by Milman HA, Weisburger EK. *Handbook of Carcinogen Testing*, pp. 28-55, Noyes Publications, New Jersey, USA, 1994.
- 4) Wattenberg LW. Chemoprevention of cancer. *Cancer Res* 1985; 45: 1-8.
- 5) Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66: 1191-1308.
- 6) Giovannucci E, Willett WC. Dietary factors and risk of colon cancer. *Ann Med* 1994; 26: 443-452.
- 7) Sugimura T. Multistep carcinogenesis: a 1992 perspective. *Science* 1992; 23: 603-607.
- 8) Farber E. Possible etiologic mechanisms in chemical carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 1985; 75:

- 65-70.
- 9) Harris CC. Future directions in the use of DNA adducts as internal dosimeters for monitoring human exposure to environmental mutagens and carcinogens. *Environ Health Perspect* 1985; 62: 185-191.
 - 10) Cairns J. The cancer problem. *Scient Am* 1975; 233: 64-78.
 - 11) Pitot HC. The molecular biology of carcinogenesis. *Cancer* 1993; 72: 962-970.
 - 12) Greenwald P, McDonald SS. Cancer prevention: The roles of diet and chemoprevention. *Cancer Control J* 1997; 4: 1-16.
 - 13) Weisburger JH. Mechanisms of chronic disease prevention. In: eds, by Ohigashi H, Osawa T, Terao J, Watanabe S, Yoshikawa T. Food Factors for Cancer Prevention. pp 9-13, Springer-Verlag, Tokyo, 1997.
 - 14) Potter JD. Nutrition and colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 127-146.
 - 15) Kolonel LN. Nutrition and prostate cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 83-94.
 - 16) Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH, John EM, Gallagher RP, Howe GR, Burch JD, Hankin J, Dreon DM, West DW. Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 652-661.
 - 17) Bjelke E. Epidemiologic studies of cancer of the stomach, colon, and rectum, with special emphasis on the role of diet. Abstracts and Literature Review. *Scand J Gastroenterol* 1974; 9: 1-235.
 - 18) World Cancer Research Found/American Institute for Cancer Research. Background (Patterns of diet and cancer/Patterns of cancer). In: Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research, NW Washington, USA. Part I. Chapters 1.1-1.2, pp 20-52, 1977.
 - 19) Doll R. The epidemiology of cancer. *Cancer* 1980; 45: 2475-2485.
 - 20) 김대중. 식품인자와 암예방 연구. *대한암예방학회지* 1998; 3: 24-39.
 - 21) Kinsler TW, Davis EF, Bolton MG. Strategies for chemoprevention against aflatoxin-induced liver cancer. In: eds, by Eaton DL, Groopman JD. The Toxicology of Aflatoxins. pp 281-306, Academic Press, New York, USA, 1993.
 - 22) Peers F, Bosch X, Kaldor J, Linsell A, Pluijmen M. Aflatoxin exposure, hepatitis B virus infection and liver cancer in Switzerland. *Int J Cancer* 1987; 39: 545-553.
 - 23) McKay FW. Biliary passages and liver. In: eds, by Hanson MR and Miller RW. Cancer mortality in the United States, 1950-1977. National Cancer Institute Monograph No. 59, pp 116, NCI Washington, USA, 1982.
 - 24) Vesselinovitch SD, Mihailovich N, Wogan GN, Lombard LS, Ro KVN. Aflatoxin B. A hepatocarcinogen in the infant mouse. *Cancer Res* 1972; 32: 2289-2291.
 - 25) Qian GS, Ross RK, Yu MC, Yuan JM, Gao YT, Henderson BE, Wogan GN, Groopman JD. A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3: 3-10.
 - 26) Wild CP, Fortuin M, Donato F, Whittle HC, Hall AJ, Wolf CR, Montesano R. Aflatoxin, liver enzymes, and hepatitis B virus infection in Gambian children. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2: 555-561.
 - 27) Kuiper-Goodman T, Scott PM. Risk assessment of mycotoxin ochratoxin A. *Biomed Environ Sci* 1989; 2: 179-248.
 - 28) Korgh P, Hald B, Plestina R, Ceovic S. Balkan nephropathy and food-borne ochratoxin A: preliminary results of a survey of foodstuff. *Microbiol Scand Sect B* 1977; 85: 238-240.
 - 29) Gelderblom WCA, Kriek NPJ, Marasas WFO, Thiel PG. Toxicity and carcinogenicity of the *Fusarium moniliforme* metabolite, fumonisin B₁, in rats. *Carcinogenesis* 1991; 12: 1247-1251.
 - 30) NTP. NTP Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of fumonicin B₁ in F344/N rats and B6C3F₁ mice. National Institute of Health, USA. NTP TR 496, NIH Publication No. 99-3955, 1999.
 - 31) Knight TM, Forman D, Ohshima H, Bartsch H. Endogenous nitrosation of L-proline by dietary-derived nitrate. *Nutr Cancer* 1991; 15: 195-203.
 - 32) Takahashi M, Nishikawa A, Furukawa F, Enami T, Hasegawa T, Hayashi Y. Dose-dependent promoting effects of sodium chloride (NaCl) on rat glandular stomach carcinogenesis initiated with *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine. *Carcinogenesis* 1994; 15: 1429-1432.
 - 33) National Academy of Science. The Health Effect of Nitrate, Nitrite, and *N*-Nitroso Compounds. National Academy Press, Washington, DC, 1981.
 - 34) Nagago M, Honda M, Seino Y, Yahagi T, Sugimura T. Mutagenesis of soke condensates and the charred surface of fish and meat. *Cancer Lett* 1977; 2: 221-226.

- 35) Sugimura T, Kawachi T, Nagao M, Yahagi T, Seino Y, Okamoto T, Shudo K, Kosuge T, Tsujik K, Wakabayashi K, Jitaka Y, Itai A. Mutagenic principles in tryptophan and phenylalanin pyrolysis products. *Proceedings of The Japan Academy* 1977; 53: 58-61.
- 36) Sugimura T, Nagao M, Kawachi T, Honda M, Yahagi T, Seino Y, Sano S, Matsukura N, Matsushima T, Usui A, Sawamura M, Matsumoto H. Mutagen-carcinogens in foods, with special reference to highly mutagenic pyrolytic products in broiled foods. In: eds, by Hiatt HH, Watson JD, Winsten JA. *Origins of Human Cancer*. Cold Spring Harber Laboratory, Cold Spring Harber, New York, USA. pp 1561-1577, 1977.
- 37) Commoner B, Vithayathil AJ, Dolara P, Nair S, Madyastha P, Cuca GC. Formation of mutagens in beef and beef extract during cooking. *Science* 1978; 201: 913-916.
- 38) 전향숙, 김주연. 식품의 조리·가공중 생성되는 발암성 이환방향족 아민의 안전성. *한국식품위생안전성학회지* 1999; 14: 386-396.
- 39) Yamaizumi Z, Shiomi T, Kasai H, Nishimura S, Takahashi Y, Nagao M, Sugimura T. Detection of potent mutagens, Trp-P-1 and Trp-P-2, in broiled fish. *Cancer Lett* 1980; 9: 75-83.
- 40) Felton JS, Knize MG, Shen NH, Wu R, Becher G. Mutagenic heterocyclic imidazoamines in cooked foods. In: by King CM, Romano LJ, Schulte D. *Carcinogenic and Mutagenic Responses to Aromatic Amines and Nitroarenes*. Elsevier Science Publishing, Amsterdam, Netherlands. pp 73-85, 1987.
- 41) Ohgaki H, Takayama S, Sugimura T. Carcinogenicities of heterocyclic amines in cooked food. *Mutat Res* 1991; 259: 399-410.
- 42) Sugimura T. Overview of carcinogenic heterocyclic amines. *Mutat Res* 1997; 376: 211-219.
- 43) Sugimura T. Nutrition and dietary carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2000; 21: 387-395.
- 44) Matsumoto T, Yoshida D, Mizusaki S, Okamoto H. Mutagenic activity of amino acid pyrolyzates in *Salmonella typhimurium* TA98. *Mutat Res* 1977; 48: 279.
- 45) Tanaka T, Barnes WS, Williams GM, Weisburger JH. Multipotential carcinogenicity of the fried food mutagen 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline in rats. *Jpn J Cancer Res (Gann)* 1985; 76: 570-576.
- 46) Takahashi M, Furukawa F, Miyakawa Y, Sato H, Hasegawa R, Hayashi Y. 3-Amino-1-methyl-5H-pyrido[4,3-b]indole initiates two-stage carcinogenesis in mouse skin but is not a complete carcinogen. *Jpn J Cancer Res (Gann)* 1986; 77: 509-513.
- 47) Sato H, Takahashi M, Furukawa F, Miyakawa Y, Hasegawa R, Toyoda K, Hayashi Y. Initiating activity in a two-stage mouse skin model of nine mutagenic pyrolysates of amino acids, soybean globulin and proteinaceous food. *Carcinogenesis* 1987; 8: 1231-1234.
- 48) Ito N, Hasegawa R, Sano M, Tamano S, Esumi H, Takayama S, Sugimura T. A new colon and mammary carcinogen in cooked food, 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP). *Carcinogenesis* 1991; 12: 1503-1506.
- 49) Shirai T, Sano M, Takahashi S, Hirose M, Futakuchi M, Hasegawa R, Imaida K, Matsumoto K, Wakabayashi K, Sugimura T, Ito N. The prostate: a target for carcinogenicity of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) derived from cooked foods. *Cancer Res* 1997; 15: 195-198.
- 50) Kato R, Yamazoe Y. Metabolic activation and covalent binding to nucleic acids of carcinogenic heterocyclic amines from cooked foods and amino acid pyrolysates. *Jpn J Cancer Res* 1987; 78: 297-311.
- 51) Asan E, Fasshauer I, Wild D, Henschler D. Heterocyclic aromatic amine-DNA-adducts in bacteria and mammalian cells detected by 32P-postlabeling analysis. *Carcinogenesis* 1987; 8: 1589-1593.
- 52) Lin D-X, Lang NP, Kadlubar FF. Species differences in the biotransformation of the food-borne carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine by hepatic microsomes and cytosols from humans, rats, and mice. *Drug Metab Dispos* 1995; 23: 518-524.
- 53) Gold LS, Slone TH, Manley NB, Ames BN. Heterocyclic amines formed by cooked food: comparison of bioassay results with other chemicals in the Carcinogenic Potency Database. *Cancer Lett* 1994; 83: 21-29.
- 54) Stillwell WG, Turesky RJ, Sinha R, Skipper PL, Tanenbaum SR. Biomonitoring of heterocyclic amine metabolites in human urine. *Cancer Lett* 1999; 143: 145-148.
- 55) Schut HA, Zu H. Application of the ³²P-postlabelling assay to the inhibition of 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline (IQ)-DNA adduct formation by dietary fatty acids. IARC Scientific Publications. No. 124, IARC, Lyon. pp 181-188, 1993.
- 56) Yamashita K, Umemoto A, Grivas S, Kato S, Sato S, Sugimura T. Heterocyclic amine-DNA adducts analyzed by ³²P-postlabeling methods. *Nucleic Acids Symp*. Ser. 19, IRL Press, Oxford. 111, 1988.

- 57) Snyderwine EG, Yamashita K, Adamson RH, Sato S, Nagano M, Sugimura T, Thorgeirsson SS. Use of the ³²P-postlabeling method to detect DNA adducts of the 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline (IQ) in monkeys fed IQ: Identification of the *N*-(deoxyguanosin-8-yl)-IQ adduct. *Carcinogenesis* 1988; 9: 1739-1743.
- 58) Sinha R, Rothman N, Brown ED, Mark SD, Hoover RN, Caporaso NE, Levander OA, Knize MG, Lang NP, Kadlubar FF. Pan-fried meat containing high levels of heterocyclic aromatic amines by low levels of polycyclic aromatic hydrocarbons induces cytochrome P-4501A2 activity in humans. *Cancer Res* 1994; 54: 6154-6159.
- 59) Zhao K, Murray S, Davies DS, Boobis AR, Gooderham NJ. Metabolism of food derived mutagen and carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-*b*]pyridine (PhIP) by human liver microsomes. *Carcinogenesis* 1994; 15: 1285-1288.
- 60) Yanagawa YM, Sawada M, Deguchi T, Gonzalez FJ, Kamataki T. Stable expression of human CYP1A2 and *N*-acetyltransferases in Chinese hamster CHL cells: mutagenic activation of 2-aminoimidazo[4,5-*f*]quinoline and 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-*f*]quinoxaline. *Cancer Res* 1994; 54: 3422-3427.
- 61) Fan L, Schut HAJ, Snyderwine EG. Cytotoxicity, DNA adduct formation and DNA repair induced by 2-hydroxyamino-3-methylimidazo[4,5-*f*]quinoline and 2-hydroxyamino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-*b*]pyridine in cultured human mammary epithelial cells. *Carcinogenesis* 1995; 16: 775-779.
- 62) Lawson T, Kolar C. Mutagenicity of heterocyclic amines when activated by pancreas tissue. *Mutat Res* 1994; 325: 125-128.
- 63) Turesky RJ, Gross GA, Stillwell WG, Skipper PL, Tannenbaum SR. Species differences in metabolism of heterocyclic aromatic amines, human exposure, and biomonitoring. *Environ Health Perspect* 1994; 102: 47-51.
- 64) Kaderlik KR, Mulder GJ, Turesky RJ, Lang NP, Teitel CH, Chiarelli MP, Kadlubar FF. Glucuronidation of *N*-hydroxy heterocyclic amines by human and rat liver microsomes. *Carcinogenesis* 1994; 16: 1695-1701.
- 65) Lin D, Meyer DJ, Ketterer B, Lang NP, Kadlubar FF. Effects of human and rat glutathione *S*-transferases on the covalent DNA binding of the *N*-acetoxy derivatives of heterocyclic amine carcinogens *in vitro*: a possible mechanism of organ specificity in their carcinogenesis. *Cancer Res* 1994; 54: 4920-4926.
- 66) Arimoto S, Hayatsu H. Role of hemin in the inhibition of mutagenic activity of 3-amino-1-methyl-5*H*-pyrido [4,3-*b*]indole (Trp-P-2) and other aminoazarenes. *Mutat Res* 1989; 213: 217-226.
- 67) Hayatsu H, Arimoto S, Negishi T. Dietary inhibitors of mutagenesis and carcinogenesis. *Mutat Res* 1988; 202: 429-446.
- 68) Hayatsu H, Sugiyama C, Arimoto-Kobayashi S, Negishi T. Porphyrins as possible preventives of heterocyclic amine carcinogenesis. *Cancer Lett* 1999; 143: 185-189.
- 69) Orrhage K, Sillerstrom E, Gustafsson JA, Nord CE, Rafter J. Binding of mutagenic heterocyclic amines by intestinal and lactic acid bacteria. *Mutat Res* 1994; 311: 239-248.
- 70) Ha YL, Grimm NK, Pariza MW. Anticarcinogens from fried ground beef: heat-altered derivatives of linoleic acid. *Carcinogenesis* 1987; 8: 1881-1887.
- 71) 김대중, 남기택, 백남선, 최청송. Conjugated linoleic acid (CLA)의 암예방 효과. In: 화학적 암예방. 분자암학회. 고려의학, 서울, 제11장, pp 191-222, 2000.
- 72) 고은미, 권훈정. 김치에서 발효식품 고유발암원 ethyl carbamate 검출. 한국식품과학회지 1996; 28: 421.
- 73) 정현정, 권훈정. 한국전통 발효식품중의 ethyl carbamate 정량. 동아시아식생활학회지 1997; 7: 41.
- 74) 서영준, 이종민. Dietary phytochemical을 이용한 화학적 암예방과 그 작용 기전. *Environ Mutagens & Carcinogen* 1998; 18: 1-8.