흡연에 의한 발암에 있어서 독성학적 기전 - 왜 흡연은 암의 가장 강력한 위험요인으로 작용하는가?

박영철* · 윤미숙¹

대구가톨릭대학교 GLP센터,
¹계명문화대학 뷰티코디네이션학부

Toxicological Mechanisms in Smoking-Induced Cancer: Why Is Smoking Evaluated as One of the Strongest Risk-Factors for Cancer?

Yeong-Chul Park*, Mi-Sook Yoon¹

GLP Center, Catholic University of Daegu, Gyeongsan; ¹Beauty Coordination, Keimyung College University, Daegu, Korea

접수일 : 2010년 8월 31일
수정일 : 2010년 9월 29일
승인일 : 2010년 11월 3일

*교신저자 : 박영철
대구가톨릭대학교 GLP 센터
경북 경산시 하양읍
☎ 712-702
Tel: 053-850-3635
Fax: 053-850-3627
E-mail: ycpark@cu.ac.kr

Currently, cigarette smoking accounts for 30% of all cancer cases in the world. The International Agency for Research on Cancer (IARC) identified tobacco smoking as the cause of cancer at more organ sites than any other human carcinogen. Thus, tobacco is the most extreme and strongest example of a systemic carcinogen or a systemic human mutagen. In this paper, the reasons for why smoking is the strongest risk-factor for all cancers were reviewed in terms of toxicological aspects with respect to chemical carcinogenesis. Some 80 carcinogens as well as cocarcinogens, including Group 1 and Group 2 as classified by the IARC, are known to be present in tobacco smoke. Many of these carcinogens, as is the case for the majority of carcinogens, are known to require biotransformation to reactive intermediates (RI) by specific P450 genes. Reactive intermediates interact and induce DNA damage on proto-oncogenes, DNA mismatch-repair genes and tumor-suppressor genes, which are necessary for transforming a normal cell into a cancer cell. Cigarette smoke is also a tumor promoter which does not directly affect DNA but acts in other ways to promote growth. Thus, the reason that cigarette smoking is one of the strongest risk factors with respect to cancer is due to the fact that there are many kinds of chemicals acting as carcinogens and cocarcinogens as well as tumor promoters in many stages of carcinogenesis.

Key Words: Smoking; Carcinogen; Co-carcinogne; Promoter

Copyright © 2011 by Journal of the Korean Society for Research on Nicotine and Tobacco.

서 론

발암기전(carcinogenesis) 분야에서 기본적인 이론이면서 동시에 대립적 주제는 “암은 유전자의 질환이다(Cancer is an illness of gene)”이라는 이론과 “암은 유전자 조절의 질환이다(Cancer is an illness of gene regulation)” 이론으

로 요약된다.(1) “암은 유전자의 질환”이라는 것은 암의 원인이 유전자 돌연변이에 기인하다는 의미이며 “암은 유전자 조절의 질환”이라는 것은 암의 원인이 유전자 활성을 조절하는 구조의 변화에 기인하다는 것을 의미한다. 그러나 발암 기전에서 발암유전자의 발현으로 인하여 암은 유전자 돌연변이 또는 이상에 유래하는 질환이라는 것이 더욱 설득력을

갖게 되었으며 특히 유전자-돌연변이 발암기전(gene-mutation cancer hypothesis)이 더욱 일반화되고 있다.(2)

흡연과 같이 화학물질의 노출에 의해 암이 유도되는 기전에서 가장 대표적인 기전은 화학적 발암화(chemical carcinogenesis)이다. 또한 화학적 발암화는 다단계 이론(multistage theory)이 현실적 기전으로 이해되고 있는데 암은 개시(initiation), 촉진(promotion), 악성전환(malignant conversion) 그리고 진행(progression) 등의 단계를 통해 발생한다는 이론이다.(2,4) 유전자-돌연변이에서 돌연변이란 염기수준에서 발생하는 점돌연변이(point mutation)를 의미하는데 다단계 이론에서의 각 단계의 진행 역시 특정 유전자의 돌연변이에 의해 이루어진다. 특히 다단계를 통해 정상세포가 암세포로 전환되기 위해서는 몇 개의 특정 유전자가 각 단계에서 돌연변이가 유발되어야 한다. 즉 정상세포가 암세포로 전환되기 위해서는 하나의 유전자 돌연변이가 아니라 여러 개의 유전자의 돌연변이가 필요하다. 예를 들면 사람의 대장암은 특정유전자 중 적어도 4-5개 유전자에서의 돌연변이에 의해 유발되는 것으로 확인되고 있다.(5)

발암기전의 “Nature and nurture theory” 이론에 의하면 세포의 정상적 상황에서 자연적으로 발생하는 유전자 돌연변이율은 유사분열 세포 당 10^{-6} 이다. 즉 백만 개 세포 중 한 개의 세포에서 자연발생적 돌연변이가 유발된다는 의미이다.(6,7) 암세포인 경우에는 4-7개의 특정유전자들에 돌연변이 유발이 필요한데 자연발생적 돌연변이율을 기초로 한다면 사람의 경우에는 10^{24} - 10^{42} 세포 중에서 단 하나의 세포만 암세포로 전환된다는 계산이 나온다. 또한 사람은 약 10^{14} 세포로 구성되어 있기 때문에 이는 곧 10^{10} - 10^{28} 사람 중에서 단 한 사람만 암이 발생하는 것으로 계산된다. 예를 들어 돌연변이에 의해 암의 원인이 되는 특정 유전자가 열성이라고 가정하면 열성암유전자(recessive cancer gene)의 돌연변이율은 제곱이 되어야 함으로 암의 자연적인 발생률은 더욱 낮아지게 된다. 즉, 외부 돌연변이를 유도하는 영향이 없이 단순히 유사분열과정에서 자연적인 돌연변이율로 근거하였을 경우에 사람에게서 암은 거의 발생할 수 없다는 결론을 얻을 수 있다. 또한 최근 발암학의 주요 기전의 하나로 제시되고 있는 암줄기세포 가설에서 줄기세포의 자연발생적 유전자 돌연변이율은 유사분열 당 10^{-10} 이므로 단 하나의 세포에서 4-5개의 유전자의 돌연변이를 통해 암이 발생할 확률은 더욱 낮아진다.(11)

이와 같이 외부의 위험요인에 노출되지 않는다면 자연적인 돌연변이율 측면에서 한 세포에서 4-7개 돌연변이에 의한 발암은 거의 불가능하다. 그러나 유전적 문제 등의 내부 위험요인 외에도 환경적인 측면 및 생활습관적인 측면 등의 외부의 위험요인에 의해서도 암의 70%가 생기며 이로 인해 사망한다. 특히 흡연은 모든 암 발생에 있어서 30%가 될 정도로 단일 발암원으로 암의 가장 높은 위험요인이다.(8-10) 물론 이렇게 높은 이유는 전 세계에서 60억 명의 인구 중 약 11억 명의 인구가 흡연하는 인구의 수적인 측면에서 이해되기도 한다. 그러나 국제암연구소(IARC, International Agency for Research on Cancer)에 따르면 흡연에 의한 암이 폐, 혀, 인후 및 타액선 부위를 포함한 구강, 식도, 기관지 등의 담배연기가 접촉하는 기관뿐 아니라 간, 수노관, 자궁경부, 췌장, 방광, 신장, 위 그리고 혈액 등 인체 11곳 이상의 광범위한 부위에서 발생한다.(9) 이와 같이 다양한 조직과 기관에서 암의 발생을 유도하는 것을 볼 때 흡연이 암의 어떤 위험요인(risk factor)보다 가장 강력한 암의 위험요인으로 작용한다고 할 수 있다. 따라서 본고에서는 흡연이 암 발생에 있어서 가장 높은 위험요인으로 작용하는 이유에 대해 독성학적 기전에 대한 이해를 바탕으로 발암의 기전 측면과 연관하여 분석하였다.

본 론

화학물질에 의해 암이 유발된다는 것이 확인된 시기는 20세기 초기이다. 이후 화학물질에 의한 발암 기전은 사람과 동물의 차이, 발암원의 생물학적, 화학물질적 그리고 환경적 특성 등의 관점에서 규명되어 왔다. 발암원의 화학물질적인 측면과 암 발생의 특성에 따라 국제암연구소에 의해 표 1과 같이 분류되고 있다. IARC에 의해 발암물질은 역학연구 및 동물실험 등의 근거를 통해 사람에게 있어서 발암에 대해

Table 1. Carcinogen groups classified by IARC.

Groups	Carcinogenic intensity	No. of agents
Group 1	Definite human carcinogen	105
Group 2A	Probable human carcinogen	662
Group 2B	Possible human carcinogen	248
Group 3	Not classifiable as to its carcinogenicity	515

Abbreviation: IARC, international agency for research on cancer.

“확실한(definite)” Group 1의 인체발암물질, “발암성이 추정되는(probable)” Group 2A의 인체발암추정물질 또는 “가능성이 있는(possible)” Group 2B의 인체발암가능물질, “인체발암원으로 분류되지 않는(not classifiable)” Group 3의 인체비발암물질로 등으로 분류된다. 특히 인체발암물질로 분류되는 106종류에는 61종의 화학물질, 9종의 바이러스 및 병원균, 16종의 혼합물 그리고 19종의 노출환경 등이 있다.

담배연기 속에는 특히 4,000 여종의 화학물질이 포함되어 있다고 하지만 밝혀지지 않은 화학물질이 이보다 몇 십배나 많은 십만 여종에 이르는 것으로 추정되고 있다. 그러나 흡연에 의한 발암은 어떤 물질에 의해 어떻게 유발되는가를 밝히는 것은 거의 불가능하기 때문에 담배연기의 특정물질보다 담배연기 그 자체를 발암원으로 분류하고 있다. 즉, 담배 및 흡연과 관련된 발암원으로 인도 및 파키스탄 등에서 이용되고 있는 씹는담배(chewing tobacco)인 “Betel quid with tobacco”와 “Tobacco (smokeless)”는 Group 1의 16종의 혼합물(mixture), 그리고 담배연기의 주류연과 부류연의 노출을 의미하는 “Tobacco smoking and tobacco smoke”이 Group 1의 노출환경(exposure circumstance)로 분류되고 있다. 그러나 흡연이 강력한 발암원으로 작용하는 역할에 있어서 무엇보다도 중요한 점은 흡연에 의한 암의 발생 과정에서 담배연기 속의 수많은 화학물질들의 다양한 역할에 대한 가능성이다. 즉 화학적 발암화의 다단계 기전에서 돌연변이 뿐 아니라 다음과 같이 4가지 측면에서 흡연의 다양한 기능에 대한 역할이 추정되며 이를 통해 흡연이 암의 단일 원인으로 가장 큰 위험요인으로 작용하는 지가 설명된다.

1. 담배연기 속에는 돌연변이를 유발할 수 있는 활성중간대사체로 전환되는 발암물질이 많다.
2. 담배연기 속에는 암의 잠복기를 짧게 유도하는 완전발암물질 및 촉진물질이 많다.
3. 담배연기 속에는 발암물질과 동시 노출 시 발암을 증가시키는 보조발암물질이 존재한다.
4. 담배연기 속에 존재하는 발암물질은 특히 발암의 원인

유전자인 발암억제유전자, 발암전구유전자 그리고 DNA 수선유전자의 돌연변이를 유도한다.

1. 담배연기 속 다량의 활성중간대사체

그림 1과 같이 화학적 발암화의 다단계 이론에서 시작인 개시단계는 특정유전자의 돌연변이로 유도된다. 이러한 돌연변이가 유도되면 당연히 다음 단계인 촉진단계로 진행된다. 돌연변이는 하나의 물질에 의해서도 유발되지만 세포 자체의 DNA 수선 기능과 세포의 복제 등의 이유로 돌연변이원의 노출농도가 높거나 돌연변이원(mutagen)이 많으면 많을수록 더 많이 유발되며 그 만큼 개시세포의 출현과 암 발생 가능성 또한 높다. 이러한 측면에서 흡연은 다량의 돌연변이원을 포함하고 있기 때문에 다른 어떤 암의 위험요인보다 개시세포 출현의 가능성을 더 높게 한다. 그러나 개시세포의 출현을 위해서는 DNA와 상호작용을 통해 돌연변이를 유발할 수 있는 활성중간대사체(reactive intermediates) 생성이 필요하다. 이들 활성중간대사체는 주로 생체전환을 통한 효소체계에 의해 생성된다.

그림 2에서처럼 일반적으로 체내에 들어오는 모든 유기물질(organic chemicals)은 화학적 전환이 없는 원물질(parent compound), 생체에서의 자연분해를 통한 활성형물질(active form) 그리고 효소체계에 의한 생체전환(biotransformation) 과정을 통해 독성을 유발한다.(11) 그러나 대부분의 외인성물질(xenobiotics, 체내에 들어오는 약물, 한약재 그리고 환경오염물질 등 인체 내에서 생성되지 않으면서 정상적인 식이에 포함되지 않는 모든 물질)은 cytochrome P450 (P450 또는 CYP) 효소체계에 의한 생체전환을 통해 활성중간대사체가 생성된다.

특히 발암물질에 의한 발암은 중간 차이가 있는데 이는 P450 효소의 유무에 의한 활성중간대사체 생성 여부에 기인한다. 즉, 특정 외인성물질을 활성중간대사체로 전환할 수 있는 P450 효소가 존재하면 효소의 기질이 되는 물질은 돌연변이와 암을 유도할 가능성이 높다. 또한 흡연에 의한 암은 폐를 비롯하여 11개 이상의 조직과 기관에서 유발된다.

Figure 1. Multistage theory in chemical carcinogenesis.

Figure 2. Biotransformation process to produce reactive intermediates.

흡연에 의한 이러한 다양하고 조직-특이적 암 유발의 주요 원인으로는 이들 조직에서 P450 효소 활성화에 의한 활성중간 대사체 생성에서의 차이에 기인하는 것으로 추정된다.

이와 같이 일반적으로 DNA와 상호작용을 통한 돌연변이 유발을 위해서는 P450 효소체계에 의해 활성중간대사체로의 생체전환이 필요하다. 그림 3에서처럼 발암전구물질(procarcinogen)이 체내에 유입되어 생체전환 과정을 통해서 비로소 DNA와 결합을 통한 암 유발을 할 수 있는 DNA를 손상하는 유전자-손상 발암물질(genotoxic carcinogen)이 된다.

생체전환을 통해 생성되는 활성중간대사체는 친전자성 대사체(electrophilic metabolite), 유기라디칼대사체(carbon-centered radical) 그리고 산화-환원 순환 대사체(redox-active species (RAS)) 등이 있다. 친전자성대사체는 전자가 부족한 원자, 이온을 비롯한 분자성 대사체를 의미하는데 DNA의 친핵성부위와 결합하여 돌연변이를 유발한다. 유기라디칼대사체는 전자의 추가나 발취에 의해 최외각 궤도(orbital)에 하나 또는 더 이상의 비쌍 전자(unpaired electron)를 가진 대사체이다. 그리고 산화-환원의 순환반응 화학물질 또는 대사체는 산화-환원의 순환반응을 통해 DNA 손상을 유발할 수 있는 부산물을 생산하는 대사체이다.

일반적으로 고려되는 담배연기 속의 화학물질들은 다양한 활성중간대사체를 생성하지만 DNA의 친핵성부위와 공유결합을 통해 돌연변이를 유발하는 친전자성대사체이다. 이들 친전자성대사체 생성을 통해 확실한 인체발암물질로 분류되는 Group 1의 61종 중에 담배연기 속에 존재하는 물

Figure 3. Biotransformation of procarcinogen to carcinogen.

질은 benzene, 2-naphthylamine, 4-aminobiphenyl, vinyl chloride, styrene, ethylene oxide 등을 비롯한 담배-특이적 nitrosoamine(tobacco-soecific nitrosamine)인 *N'*-Nitrosornicotine (NNN)과 4-(*N*-Nitrosomethylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) 등이 있다.(12) 이들 대부분은 P450 효소체계에 의해 인체에서 활성중간대사체로의 전환이 가능하다. 특히 그림 4에서처럼 NNK와 NNN는 다양한 P450에 의한 생체전환을 통해 diazoium ion과 carbenium ion 등 여러 종류의 친전자성대사체로 전환되어 DNA 손상을 유발한다.(11,13) NNK와 그 대사체인 NNAL (4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol)의 생체전환을 통해 생성된 carbenium ion은 N-alkylation 및 O-alkylation을 통해 인산의 산소와 *N*⁷G, *O*⁶G를 비롯한 *O*⁴T 등의 부위에 알킬화를 유도하여 adduct (DNA와 활성

Figure 4. Reactive intermediates production and DNA adduct formation after tobacco-specific nitrosamine's biotransformation.

중간대사체의 결합체)를 형성한다. 또한 NNN 역시 생체전환을 통해 생성된 diazoium ion의 친전자성대사체를 통해 O⁶G 위치에 결합하여 pyridyloxobutyl DNA adduct를 생성하는 O-alkylation을 유도한다. Pyridyloxobutyl DNA adduct는 DNA adduct 중에서도 분자가 큰 물질에 의해 형성된 adduct이기 때문에 bulky adduct 형성을 통해 DNA 돌연변이를 유도한다. 이와 같이 NNK와 NNN 등 담배연기 속의 이들 물질들은 생체전환을 통해 carbenium ion과 diazoium ion 등의 활성중간대사체 생성을 통해 돌연변이를 유도하는데 특히 이들 물질은 흡연에 의한 폐암을 비롯한 여러 암 유발에 있어서 가장 대표적인 원인물질로 추정되고 있다.(14)

독성학 측면에서 보면 반드시 Group 1의 9종의 발암물질만이 담배에 의한 암을 유발한다고는 할 수 없다. 표 2는 국

제암연구소에 의해 분류되는 담배 및 담배연기 속에 존재하는 발암과 관련된 물질을 우리나라의 국립암센터에서 재분류한 것이다.(26) 담배연기 속에는 Group 1에 속하는 8종류의 발암물질과 다른 Group에 속하는 70 여종의 발암가능 물질 등 상당히 많은 수의 발암물질들이 존재한다. 이들 물질은 크게 PAH (polycyclic aromatic hydrocarbon), heterocyclic hydrocarbons, N-nitrosamines, aromatic amines, aldehydes, phenolic compounds, volatile hydrocarbons, acetamide와 acrylonitrile 등으로 구분된다. 이들 물질 대부분이 비록 인체발암물질의 Group 1로는 분류되지 않지만 생체전환 과정을 통해 활성중간대사체로의 전환이 가능한 물질들이다. 이와 같이 담배연기 속에는 생체 세포에서 DNA 손상을 유발할 수 있는 Group 1과 Group 2에 속하는 80 여종의 물질이 존재한다. 암을 유발하는 단일품목 중

Table 2. Carcinogens, belong to Group 1 and Group 2, in burned tobacco.

Chemicals	Concentrations in burned tobacco	Carcinogenicity by species		IARC's groups
		Animals	Human	
PAH				
Benz(a)anthracene	20-70 ng	Sufficient		2A
Benz(b)fluoranthene	4-22 ng	Sufficient		2B
Benz(l)fluoranthene	6-21 ng	Sufficient		2B
Benz(k)fluoranthene	6-12 ng	Sufficient		2B
Benzo(α)pyrene	20-40 ng	Sufficient	Probable	2A
Dibenz(a,h)anthracene	4 ng	Sufficient		2A
Dibenz(a,l)pyrene	1.6-3.2 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
Heterocyclic hydrocarbons				
Furan	18-37 μg	Sufficient		2B
Quinoline	1-2 μg			
Dibenz(a,h)acridine	0.1 ng	Sufficient		2B
Dibenz(a,l)acridine	3-10 ng	Sufficient		2B
Dibenzo(c,g)carbazole	0.7 ng	Sufficient		2B
Benzo(b)furane	Present	Sufficient		2B
N-nitrosamines				
N-nitrosodimethylamine	2-1,000 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-nitrosodi-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	120-3,700 ng	Sufficient		2B
4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone	80-770 ng	Sufficient		2B
Aromatic amines				
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
N-heterocyclic amines				
AaC	25-260 ng	Sufficient		2B
MeAaC	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
Aldehydes				
Formaldehyde	7-100 μg	Sufficient	Limited	2A

Abbreviations: IARC, international agency on cancer.

Table 2. Continued.

Chemicals	Concentrations in burned tobacco	Carcinogenicity by species		IARC's groups
		Animals	Human	
Acetaldehyde	500-1400 μg	Sufficient	Insufficient	2B
Phenolic compounds				
Catechol	90-2000 μg	Sufficient		2B
Caffeic acid	< 3 μg	Sufficient		2B
Methyleugenol	20 ng			
Volatile hydrocarbons				
1,3-butadiene	20-75 μg	Sufficient		2B
Isoprene	450-1000 μg	Sufficient		2B
Benzene	20-70 μg	Sufficient		1
Styrene	10 μg	Limited		2B
Nitrohydrocarbons				
Nitromethane	0.5-0.6 μg	Sufficient		2B
2-nitropropane	0.7-1.2 μg	Sufficient		2B
Nitrobenzene	25 μg	Sufficient		2B
Miscellaneous organic compounds				
Acetamide	38-56 μg	Sufficient		2B
Acrylamide	Present	Sufficient		2B
Acrylonitrile	3-15 μg	Sufficient	Limited	2A
Vinyl chloride	11-15 μg	Sufficient	Sufficient	1
DDT	800-1200 μg	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 μg	Sufficient		2B
Inorganic compounds				
Hydrazine	24-43 ng	Sufficient	Inadequate	2B
Arsenic	40-120 μg	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

Abbreviation: IARC, international agency on cancer.

에서 이 정도로 DNA 손상을 유발할 수 있는 물질을 가진 단일 요인은 없다. 따라서 담배연기 속의 수많은 발암물질이 인체의 세포에서 DNA 손상을 유발할 수 있는데 이는 흡연이 암 유발에 있어서 가장 강력한 위험요인이 되는 이유 중의 하나가 된다.

특히 이들 Group 2와 더불어 Group 1의 발암물질은 함께 작용하여 표 3에서처럼 인체의 다양한 조직과 기관에서 암을 유발하는데 있어서 조직 및 기관-특이적 발암을 나타내기도 한다.(14) 예를 들어 담배-특이적 nitrosamine인 NNK, NNN와 NNAL 등의 돌연변이에 의해 유발되는 암은 폐암, 후두암, 비강암, 구강암, 식도암, 간암, 췌장암 그리고 자궁경부암 등이 있다. 또한 흡연의 양과 흡연기간에 의해 백혈병(leukemia)이 증가되는데 흡연에 의한 백혈병은 benzene이 가장 유력한 원인물질로 추정되고 있다. 또한 PAH 경우에는 폐, 구강 그리고 자궁경부 등의 조직 및 기관에 암을 유도하는 것으로 추정되고 있다. 이러한 기관-특이적 발암이 이루어지는 가장 큰 이유는 이들 발암전구물질들이 생체 내 어느 조직 또는 어느 기관에서 생체전환되어 활성중간대사체가 생성되는가 하는 점이다. 왜냐하면 이들 활성중간대사체는 반감기가 수천에서 수백만의 1초로 짧을 정도로 활성이 높아 타 조직 또는 기관으로 이동이 불가능하다. 이는 활성중간대사체가 생성된 장소에서 DNA 손상을 유발한다는 것을 의미한다. 따라서 담배연기 속에는 Group 1과 Group 2의 다양하고 수많은 인체발암물질 및 잠재적 발암물질 등이 존재하는데 이는 그 어떤 발암의 위험요인과 비교할 수 없을 정도로 흡연이 암의 가장 강력한 위험요인으로 작용하는 중요한 원인이 된다.

2. 담배연기 속의 암 잠복기를 짧게 유도하는 다량의 완전발암물질 및 촉진물질

이와 같이 흡연에 의해 여러 발암물질 노출에 의해 돌연변이를 가진 개시세포가 생성되면 그림 1에서처럼 개시세포는 촉진물질에 의해 다수의 세포가 형성되는 클론화(단 하나의 세포가 분열을 통해 집단화되는 과정)가 이루어진다. 클론화가 중요한 것은 정상세포가 암세포로의 전환에 있어서 각 단계마다 돌연변이가 필요한데 개시세포가 많으면 많을수록 개시세포에서 돌연변이가 추가적으로 일어나는 확률이 높기 때문이다. 이와 더불어 클론화의 또 다른 중요성은 클론화된 세포는 돌연변이의 수선 및 방어에 취약하다는 점이다. 이는 클론화된 개시세포가 정상세포보다 DNA 수선이 없으므로 분열을 통해 추가적인 돌연변이의 발생 가능성이 확률적으로 높다는 것을 의미한다. 따라서 개시세포의 클론화가 이루어지며 이를 통해 추가적인 돌연변이가 발생이 높아지는 단계를 화학적 발암화의 다단계 이론에서 촉진단계라

Table 3. Human cancer by chemicals from tobacco smoking.

Cancer	Carcinogens
Lung	NNK, NNN (major), PAH, 1,3-butadiene, isoprene, ethylene oxide, ethyl carbamate,
Larynx	Aldehydes, benzene, metals
Nasal	NNK, NNN, other nitrosamines, aldehydes
Oral cavity	
Smokers	PAH, NNK, NNN
Smokeless tobacco	NNK, NNN
Users	
Esophagus	NNN, other nitrosamines
Liver	NNK, other nitrosamines, furan
Pancreas	NNK, NNAL
Cervix	PAH, NNK
Bladder	4-Aminobiphenyl, other aromatic amines
Leukemia	Benzene

Abbreviations: PAH: polycyclic aromatic hydrocarbon, NNN: N-nitrososnoronicotine, NNK: 4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone, NNAL: 4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol.

고 한다. 또한 개시세포의 클론화를 유도하는 물질을 촉진물질(promoter)이라고 한다. 촉진물질은 개시물질과 달리 유전물질에 손상을 유발하지 않는 비돌연변이원성(non-mutagenic)이기 때문에 그 자체는 발암물질이 아니다. 또한 돌연변이에 의해 유전자 돌연변이를 가진 개시세포일지라도 이러한 비돌연변이원성 촉진물질에 노출되지 않으면 장기간 개시세포 상태에서 더 이상 클론화 과정으로 진전되지 않는다. 따라서 개시세포의 촉진물질 노출 시기는 곧 암세포로의 전환으로 이어지기 직전까지의 시기인 암의 잠복기(latency period)의 시간을 결정하게 된다.

암의 잠복기가 길다는 것은 개시세포의 클론화 과정의 시간이 길다는 것을 의미한다. 즉, 개시단계는 순간적이면서 단시간에 발생되는 데 비해 종양의 촉진단계는 오랜 시간에 걸쳐서 세포의 형태학적 변화를 비롯하여 분자생물학적 및 생화학적 변화가 진행된다. 일반적으로 사람에게 있어서 촉진단계는 평균 약 10년에 걸쳐 진행된다. 이러한 연유로 클론화를 통해 단 하나의 암세포가 직경 1 cm의 종양 크기로 성장하려면 5년에서 20년 또는 그 이상의 시간이 걸릴 수 있다. 따라서 발암화의 다단계 과정에서 촉진물질의 가장 중요한 역할은 개시세포의 클론화까지의 긴 잠복기를 감소시키는 것이다. 개시단계는 개시물질에 의하여 유발된 DNA 손상과 돌연변이로 인하여 비가역적이지만, 촉진단계는 촉진

물질이 제거되면 클론화가 지연 또는 멈추게 되는 가역적 반응이다. 따라서 종양의 클론화는 촉진물질 노출의 빈도 및 양에 따라 결정된다고 할 수 있다.(3,5,11)

이와 같이 촉진물질은 발암물질에 노출된 후 개시세포가 암세포로 전환되기까지의 잠복기를 단축시키는데 결정적인 역할을 한다. 촉진물질은 개시세포의 클론화를 위해 세포 분열을 유도하는 유사분열촉진제(mitogen) 역할을 한다. 표 4에서처럼 이들은 내인성(endogenous) 또는 외인성 촉진물질(exogenous promotor)로 분류되며 조직 및 암 종류에 따라 특이적으로 분열을 촉진하는 역할을 한다.(15,16) 예를 들어 12-tetradecanoylphorbol-13-acetate는 alicyclic chemical (방향족과 지방족이 혼합된 구조)로 생쥐 피부의 발암에 있어서 촉진물질로 작용한다. Saccharin인 경우에는 방광, phenobarbital은 간 그리고 TCDD (2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin)는 토끼의 간을 비롯하여 폐 및 피부의 발암에 있어서 촉진물질로서의 역할을 한다. 물론 TCDD 역시 담배연기 노출을 통해 특히 폐에서 개시세포의 클론화 촉진을 유도할 수 있다. Nafenopin은 간에서 peroxisome의 합성을 유도하는 proliferator이며 2,2,4-Trimethyl pentane은 신장암을 촉진하는 촉진물질이다. Cholic acid는 개시물질 및 촉진물질의 모든 역할을 하며 특히 B[a]P와 같은 aromatic hydrocarbon의 일부 물질 역시 개시물질과 촉진물질의 역할을 모두 한다.

담배연기 속에도 발암화에 있어서 개시세포의 클론화를 촉진하는 촉진물질 역시 존재한다. 담배연기 속의 대표적인 촉진물질로는 PAH인 B[a]P를 예로 들 수 있다. B[a]P는 정상세포의 돌연변이를 통해 개시세포를 유도할 수 있는 돌연변이원이다. 그러나 B[a]P는 개시세포의 클론화를 촉진시키는 촉진물질로도 확인되었다. 이와 같이 돌연변이성 개시물질과 비돌연변이원성 촉진물질의 역할을 모두 수행할 수 있는 발암물질을 완전발암물질(complete carcinogen)이라고 한다. 그 외 개시물질의 역할만 하는 발암물질을 불완전발암물질(incomplete carcinogen)이라고 하는데 이들 물질이 노출된 후 촉진물질에 노출되어야 발암이 유발된다. 따라서 촉진물질은 DNA 손상이 없이 개시세포를 촉진하는 물질인 비유전자-손상 발암물질(non-genotoxic carcinogen)이다.

또한 흡연과 관련하여 발암화 단계에서 촉진물질의 역할은 다음과 같이 대부분 담배연기 농축물(cigarette-smoke

Table 4. Endogenous and exogenous promoters for initiated cells in multiplestage.

Endogenous promoters	Exogenous promoters
Estrogen	12-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA)
Prolactin	Phenobarbital
Thyroxin	Saccharin
Tryptophan	Butylated hydroxytoluene
Cholic acid	Estradiol benzoate
	2,2,4-Trimethyl pentane
	Nafenopin
	2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxin*
	Chloroform
	Benzoyl peroxide
	Macrocyclic lactones
	Bromomethyl benzantracene
	Anthralin
	Phenol
	Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT)
	Cigarette-smoke condensate*
	Polychlorinated biphenyls (PCBs)
	Teleocidins
	Cyclamates

* Promoters in smoking.

condensate 또는 tobacco-smoke condensate)을 이용한 연구를 통해 확인되었다.(17) 담배연기 농축은 어느 정도의 온도에서 농축되느냐에 따라 발암의 정도에 차이가 있다. 이는 담배연기 농축이 온도에 의해 함유성분에 차이가 있으며 또한 촉진물질 종류에서도 차이가 있음을 의미한다. 온도 500-700°C에서 농축된 담배연기 타르를 생쥐 피부에 도포한 결과, 단지 몇 %의 낮은 발암이 확인되었다. 일반적으로 담배연기 타르는 PAH와 완전발암물질인 B[a]P를 함유하고 있다. 또한 B[a]P 단독으로 생쥐 피부에 도포한 결과, 담배연기 농축 타르와 같이 단지 몇 %의 암 발생을 유도하였다. 그러나 동일한 량의 B[a]P를 처리한 후에 담배연기 농축 타르를 처리한 결과, 상당한 수의 유두종(papilioma)이 확인되었고 이후에 다시 암종(carcinoma)이 발생하는 것이 확인되었다. 이와 같이 개시물질 B[a]P 처리 후 촉진물질로 담배연기 농축 타르의 처리 시 발생한 암의 수는 B[a]P 단독 또는 타르 단독 처리에 의해 발생한 암의 합보다 많았다. 비록 B[a]P가 개시물질 또는 촉진물질의 역할을 하는 완전발암물질이라는 특성에 의해 피부도포에 의해 발암이 유도되지만 촉진물질의 역할이 미약하다고 할 수 있다. 그러나 B[a]P

처리 후 담배연기 농축타르 도포에 의해 발암이 상당히 증가하였다는 것은 특정할 수 없는 담배연기 속에 발암화 과정에서 촉진물질 역할을 하는 물질이 있다는 것을 의미한다. 담배연기 농축타르에는 일반적으로 여러 종류의 PAH와 B[a]P가 있는데 정확한 촉진물질을 지정하기에는 어려움이 있다. 그러나 담배연기 농축타르가 촉진물질로서 기능한다는 것은 다양한 조직 및 기관에서 암 유발을 통해 확인되었다. 이는 개시세포의 클론화를 촉진하여 암의 잠복기를 단축시키는 것으로 추정된다. 따라서 담배연기의 농축으로 발생하는 타르는 그 성분을 정확하게 밝히기는 어렵지만 촉진물질로서의 기능이 추정되고 이는 흡연을 암의 발생에 가장 강력한 위험요인으로 고려할 수 있는 중요한 근거가 된다.

3. 담배연기 속의 다량의 보조발암물질

발암의 다단계에서 대부분의 직접 또는 간접 발암물질은 DNA 손상을 통해 발암을 유도하는데 이러한 DNA 손상(유전자수준 및 염색체수준 돌연변이)을 통한 발암물질을 유전자-손상 발암물질(genotoxic carcinogen)이라고 한다. 그러나 유전자 또는 유전물질의 손상이 없이 장기간 노출에 의해 발암이 유도되는 발암물질을 비유전자-손상 발암물질(non-geneotoxic carcinogen)이라고 한다. 비유전자-손상 발암물질은 발암의 다단계에서 촉진물질과 비교하여 DNA 손상을 유발하지 않고 개시세포의 세포생장을 유도하는 보조발암물질(co-carcinogen) 측면에서 유사한 점도 있지만 이들과 차이 또한 존재한다. 촉진물질은 돌연변이를 유발하는 유전자-손상 발암물질 노출에 의한 개시세포가 형성된 후 세포생장에 영향을 준다. 따라서 이러한 유전자-손상 발암물질에 의한 DNA 손상을 가진 개시세포가 없다면 아무리 노출되어도 촉진물질에 의해 발암이 유도될 수 없다는 점이다. 그러나 비유전자-손상 발암물질은 유전자-손상 발암물질에 의한 DNA 손상의 유무와 관계없이 단순히 장기간 노출을 통해 발암을 유도할 수 있다는 점이다.

현재 비유전자-손상 발암물질에 의한 발암에 대한 기전은 수용체-매개 내분비호르몬 조절(receptor-mediated endocrine modulation), 비수용체-매개 내분비호르몬 조절(nonreceptor-mediated endocrine modulation), 종양 촉진(tumor promoting), 조직-특이적 독성 유발물질(inducers of tissue-specific toxicity), 염증반응(inflammatory responses), 면역억제물질(immunosuppressants),

세포간 신호전달의 저해제(gap junction intercellular communication inhibitors), 페록시좀 증식물질(peroxisome proliferator) 등으로 설명되고 있다.(18,19) 그러나 peroxisome proliferator와 같이 비유전자-손상 발암물질이라도 일부 기전은 간접적으로 DNA 손상과 연관이 있다. Catalase 등 다양한 효소를 함유한 peroxisome의 증식은 증가된 peroxidative function (과산화 기능)을 유도한다. 활성화된 과산화 기능은 ROS 생성을 유발하며 이는 곧 DNA의 산화적 손상을 통한 발암화를 유도할 수도 있다.

물론 비유전자-손상 발암물질 역시 발암의 촉진단계에서 개시세포의 클론화를 유도하는 촉진물질의 특성을 가지고 있다. 그러나 대부분의 물질들이 촉진물질의 특성을 가지고 있지만 모든 비유전자-손상 발암물질이 촉진물질의 특성을 나타내는 것은 아니다. 표 5는 국제암연구소에 의해 분류된 Group 1 (77 종), Group 2A (57종)와 Group 2B (237종)에 속하는 371종의 인체발암물질 또는 발암추정 및 발암가능물질 중에서 미생물복귀돌연변이시험(Ames test)상 음성을 나타낸 non-genotoxic carcinogen이다.(15) 이는 국제암연구소 Group 1의 16.9%, Group 2A의 3.5% 그리고 Group 2B의 12.7%가 비유전자-손상 발암물질이라는 것을 의미한다. 물론 인체-유래 세포가 아닌 미생물을 이용한 돌연변이원성 시험으로부터 나온 결과이지만 발암물질 중에서 상당히 많은 물질이 비유전자-손상 발암물질로 추정된다.

담배연기 속에도 표 5에 표시된 acetamide이나 catechol 등 non-genotoxic carcinogen이 존재한다. 그러나 담배연기 속의 비유전자-손상 발암물질 노출과 이들의 직접적인 작용에 의한 발암은 유전자-손상 발암물질보다 높을 것으로는 고려되지 않는다. 흡연에 의한 비유전자-손상 발암물질 노출은 보조발암물질의 역할로 흡연에 의한 발암을 가중시킬 것으로 추정된다. 비유전자-손상 발암물질과 발암물질을 동시에 투여하였을 경우에 발암이 증가되었다면 이 때 비유전자-손상 발암물질을 보조발암물질(co-carcinogen)이라고 한다. 발암화 단계에서 촉진물질과 보조발암물질은 비유전적손상 발암물질과 더불어 발암화를 증가시킨다는 측면에서는 같다. 하지만 보조발암물질은 발암물질과 동일한 시간에 처리하였을 경우에 발암을 증가시키는 반면에 촉진물질은 발암물질에 의해 돌연변이가 유도된 후에 처리하였을 경우에만 발암을 증가시킨다는 점에서 차이가 있다. 하

Table 5. List of carcinogens in IARC Groups 1, 2A and 2B that are negative for genotoxicity.

IARC Group 1	IARC Group 2A	IARC Group 2B
1. Dimethylarsinic acid	1. Perchloroethylene	1. Acetamide 2. Butylated hydroxyanisole (BHA)
2. Beryllium	2. Lead acetate	3. Carbon tetrachloride 4. Catechol 5. Chlordane
Beryllium sulfate tetrahydrate		6. Chloroprene 7. Dichlorodiphenyl-trichloroethane (DDT)
3. Chromium carbonyl		8. Para-Dichlorobenzene 9. 1,4-Dioxane
4. Cyclosporin		10. Griseofulvin 11. Hexachlorobenzene
5. Estrogens, non-steroidal Chlorotrianise		12. Hexachloroethane
6. Estrogen/progesterone therapy		13. γ -1,2,3,4,5,6-Hexachlorocyclohexane(Lindane)
7. Estradiol		14. Medroxyprogesterone acetate
8. Estrogens, steroidal		15. 6-Methyl-2-thiouracil 16. Mirex
9. Ethinyl estradiol		17. Nitrilotriacetic acid(NTA) 18. Nitrobenzene
10. Ethanol		19. Nitromethane 20. Ochratoxin A 21. Phenytoin
11. Gallium arsenide		22. Polychlorophenols 23. Ponceau 3R
12. Nickel sulfate hexahydrate, Nickel (III) oxide, Nickelocene		24. Progestins 25. Progesterone
13. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-para-dioxin		26. 6-Propyl-2-thiouracil 27. Hexabromobiphenyl
		28. Sodium ortho-phenylphenate
		29. Vanadium pentoxide 30. Vinyl acetate

Table 6. Co-carcinogenesis by some representative constituents known or suspected to be in cigarette smoke condensate.

Type of carcinogen	Carcinogen (5 μ gB[a]P)	Co-carcinogen (dose)	Mice with papillomas	Total papillomas	Squamous carcinomas
Controls	—	Acetone	0	0	0
	+	Acetone	14	16	10
Phenols	—	Catechol (2 mg)	1	1	1
	+	Catechol (2 mg)	36	90	31
	—	Pyrogallol (5 mg)	0	0	0
	+	Pyrogallol (5 mg)	40	95	33
Aliphatic	—	Decane (25 mg)	1	1	0
Hydrocarbon	+	Decane (25 mg)	44	105	41
Aromatic	—	B[e]P (15 μ g)	0	0	0
Hydrocarbon	+	B[e]P (15 μ g)	33	79	27
Phorbol ester	—	TPA (2.5 μ g)	5	5	0
	+	TPA (2.5 μ g)	25	58	15

지만 발암화의 촉진단계에서의 촉진물질이나 보조발암물질이 비유전자-손상 발암물질의 일부일 수 있으나 모든 비유전자-손상 발암물질이 보조발암물질이거나 촉진물질일 수는 없다. 왜냐하면 비유전자-손상 발암물질은 단독으로 장기간 노출을 통해 발암을 유도할 수 있지만 보조발암물질이거나 촉진물질들은 단독으로 발암을 유발할 수 없기 때문이다. 물론 촉진물질이면서 보조발암물질인 경우 역시 많다.

이러한 기전을 통해 수천 가지나 되는 담배연기 속의 화학물질도 설명되고 있다. 표 6은 담배연기 농축물에 존재하거나 존재하는 것으로 추정되는 물질인 약 21종의 화학물질을

대상으로 보조발암물질의 기능을 수행에 대한 결과를 공동 발암화(co-carcinogenesis: 두 물질에 의해 단독 물질 투여보다 발암화가 증가되는 기전)를 나타낸 것이다.(17) 발암물질인 B[a]P와 함께 다양한 보조발암물질을 암컷 swiss mice에 동시 도포하였다. 먼저 촉진물질의 특성이 없는 폐놀성 물질인 catechol인 경우에는 B[a]P와 같이 도포하였을 때 catechol 단독으로 도포한 경우보다 유두종과 암종 등의 발암률이 증가되었다. 담배연기 농축물의 21종 중 catechol과 더불어 pyrogallol, decane 그리고 B[e]P 4종을 포함하여 중 7종이 발암물질인 B[a]P와 같이 투여하였을 경우에 발암

및 발암을 증가되는 것이 확인되었다. 담배연기의 농축물이 아닌 TPA (12-tetradecanoylphorbol-13-acetate)는 B[a]P와 동시에 도포한 결과, B[a]P 단독으로 도포한 경우보다 유두종과 암종 등의 발암률이 증가되었다. 또한 TPA 단독 도포에 의해 유두종이 다소 증가되는 것이 확인되었는데 이는 촉진물질 및 비유전자-손상 발암물질의 기능을 동시에 갖기 때문인 것으로 추정된다. 이와 같이 담배연기 농축물에는 catechol과 더불어 pyrogallol, decane 그리고 B[e]P 등 다수의 보조발암물질이 포함되어 있는 것이 확인되었다. 따라서 흡연을 통한 보조발암물질 노출 역시 흡연이 암의 가장 강력한 위험요인으로 작용하는 중요한 요인으로 추정된다.

4. 담배연기의 물질에 의한 발암억제유전자, 발암전구유전자 그리고 DNA 수선유전자의 돌연변이 유도

세포의 발암은 정상세포가 다양한 종양전구(pre-neoplastic) 또는 종양성(neoplastic) 표현형 및 유전형이 발현하면서 다단계계를 통해 암세포로 전환되는 매우 희귀한 과정이다. 일반적으로 정상적인 세포분열은 거의 모든 조직에서 발생하는 생리적인 과정이다. 세포분열을 통해 생성된 새로운 세포는 문제를 가진 세포의 아포토시스(apoptosis, programmed cell death, 세포자살)를 통해 사라진 세포를 대체하게 된다. 따라서 정상적인 상황 하에서 세포를 구성하는 조직과 기관의 완전한 형태의 유지는 이러한 아포토시스와 세포분열의 조절을 통한 균형에 의해 이루어진다.(20,21) 이와는 달리 세포의 발암화는 정상 세포내 여러 유전자의 돌연변이에 의해 이러한 세포의 증식과 죽음의 균형을 무너뜨리는 과정이며 결과이다. 그러나 무엇보다도 중요한 것은 모든 유전자에서의 돌연변이에 의해 발암화가 이루어지지 않는다는 것이다.(22) 발암화의 다단계 이론에서 각 단계별로 발생하는 돌연변이는 특정 유전자에서 발생하는 돌연변이를 의미한다. 즉, 유전자의 돌연변이가 발암의 중요한 동력이지만 모든 유전자 또는 모든 DNA의 돌연변이를 포함하지는 않는다. 따라서 발암의 다단계에서 발생하는 돌연변이는 다음과 같은 3종류의 특정 유전자들에서 발생하며 여러 번의 돌연변이에 의해 하나의 정상세포가 암세포로의 형질전환되어 발암이 이루어진다.

- 1) 다양한 기전을 통해 세포증식을 유도하는 발암전구유전자(proto-oncogene)
- 2) DNA 수선을 위해 세포분열을 일시적으로 정지시키거

나 세포성장을 중지시키는 발암억제유전자(tumor-suppressor gene)

- 3) 손상된 DNA의 수복과 관련된 염기쌍-오류 수선유전자 또는 DNA 수선유전자 (DNA mismatch-repair gene)

사람의 유전체에서 발생하는 수많은 돌연변이 중에서 전체 유전자 20,500개 중 약 2% 유전자의 돌연변이가 발암과 관련이 있다. 이중 생식세포에서의 암과 관련된 유전자는 약 70개, 체세포에서는 약 342개의 유전자가 관련이 있는 것으로 추정되고 있다. 물론 2% 유전자 대부분은 발암의 개시단계 시작하는 유전자 돌연변이와 관련이 있는 발암전구유전자, 발암억제유전자 그리고 DNA 수선유전자 등이다.(11)

발암전구유전자는 세포성장뿐 아니라 아포토시스, 분화에 관여하는 모든 유전자를 의미하는데 이들 부류 중 표 7에서처럼 발암전구유전자에 따라 다양한 생화학적 효소의 특성을 나타낸다.(11) 이들 단백질 대부분은 세포분열의 증가, 세포분화의 감소 그리고 항아포토시스 특성 등의 전형적인 암세포의 표현형을 유도하는데 기여한다. 발암유전자는 발암전구유전자의 돌연변이 결과로 변형된 유전자를 의미하는데 현재까지 발암유전자는 약 100개 정도 확인되었다. 따라서 이들 발암유전자는 결국 발암전구유전자의 정상적인 생화학적 특성의 변형을 유도하여 발암에 기여하게 된다.(6)

돌연변이에 의해 발암유전자로 활성화되는 발암전구유전자와는 다르게 발암억제유전자(tumor suppressor gene 또는 anti-oncogene)는 돌연변이에 의해 그 자체 활성이 저해되어 발암에 기여한다. 현재까지 약 10개의 발암억제유전자가 확인되었는데 가장 대표적인 발암억제유전자는 p53 단백질을 발현하는 TP53 유전자와 pRB 단백질을 발현하는 RB (Retinoblastoma 망막아세포종) 유전자 등이 있다. 특히 TP53 유전자의 돌연변이는 직장암의 70%, 유방암의 30-50%, 그리고 폐암의 50% 정도로 설명되고 있으며 많은

Table 7. Proto-oncogenes and their biological roles in cell cycle.

Classification	Proto-oncogene	Biochemical properties
Growth factor	c-sis	Platelet derived growth factor
Growth factor receptor	c-erbB	Epidermal growth factor receptor
Signal transduction	c-abl, c-src	
proteins	H-ras, K-ras	G-protein kinase
Nuclear proteins	c-my, c-fos	Transcription factor

Table 8. Cancer-specific tumor suppressor genes except RB1 and TP53 genes.

Gene symbol	Gene name	Main tumor type	Secondary tumor type	Chromosomal location
APC	Adenomatous polyposis coli	Familial adenomatous polyposis of large intestine	-	5q21-q22
BRCA1, 2	Familial breast/ovarian cancer	Hereditary breast cancer	-	13q12.3
CDKN1C	Cyclin-dependent kinase inhibitor 1C(p57) gene	Beckwith-Wiedemann syndrome	Wilms' tumor, rhabdomyosarcoma	11p15.5
MEN1	Multiple endocrine	Multiple endocrine neoplasia	Parathyroid/pituitary	11q13
NF1	Neurofibromatosis type 1 gene	Neurofibromatosis type 1 syndrome	Neurofibromas, gliomas, pheochromocytomas, myeloid leukemia	17q11.2
NF2	Neurofibromatosis type 2 gene	Neurofibromatosis type 2 syndrome	Bilateral acoustic neuromas, meningiomas, ependymomas	22q12.2
TSC1	Tuberous sclerosis type 1	Tuberous sclerosis	Hamartomas, renal cell carcinoma	9q34
TSC2	Tuberous sclerosis type 2	Tuberous sclerosis	Hamartomas, renal cell carcinoma	16p13.3

종류의 암에서 돌연변이로 확인되고 있다.(11,26) RB 및 TP53 외의 발암억제유전자들은 APC, BRCA1와 2, CDKN1C, MEN1, NF1, NF2, TSC1 그리고 TSC2 등이 있으며 돌연변이에 의한 발암의 종류를 표 8에 요약하였다. 발암과 관련된 유전자인 발암전구유전자와 발암억제유전자 외에도 DNA 수선유전자 또는 DNA 염기쌍-오류 수선유전자에서의 돌연변이도 발암의 감수성 또는 위험성을 높이는 유전자군의 중의 하나이다. 이러한 군에는 hMSH2, hMLH1, hPMS1와 hPMS2 유전자 등이 있으며 이들 수선유전자의 돌연변이에 의해 발생하는 가장 대표적인 암은 유전성 비선종성 대장암 (HNPCC: hereditary nonpolyposis colorectal cancer)이다.(11)

흡연에 의해 노출된 화학물질 역시 이들 주요 3가지 유전자의 돌연변이를 통해 암을 유도한다. 표 9에 실려있는 흡연에 의해 유발되는 암 종류 대부분은 유전자 손상 및 불안정성에 기인하는데 폐, 식도, 인두, 후두 그리고 췌장 등에서의 암에서 발암억제유전자인 TP53 유전자와 발암전구유전자 K-ras에 유전자 손상이 확인되었다.(23) 흡연-관련 폐암에서 가장 빈번하게 돌연변이가 발견되는 유전자는 TP53 발암억제유전자이다. TP53 돌연변이는 비흡연자보다 흡연자에게 더 많이 발생하는데 특히 돌연변이 빈도는 흡연량과 비례한다. TP53 돌연변이는 폐가 암세포로 전환되기 전의 종양전구 병변에서 발견되기도 하는데 이는 흡연에 의한 DNA 손상이 암화 과정에서 초기에 발생하는 단서가 된다. 흡연에 의한 폐암에서 TP53 돌연변이는 GC→TA 염기전환(tra-

Table 9. Smoking-induced gene mutation by organs.

Organ	Genotoxicity
Oral/nasal	Micronuclei, chromosomal instability, DNA strand breaks
Esophagus	TP53 mutations
Pharynx, larynx	TP53 and P16 mutations, LOH
Lung	Chromosomal and gene mutations
Stomach	No data
Pancreas	KRAS and other mutations
Liver	No data
Myeloid organs	Cytogenetic changes
Kidney	No data
Bladder/ureter	Mutagenic urine, cytogenetic changes, DNA strand breaks
Uterine cervix	Mutagenic mucous, epithelial micronuclei

nsition)이 약 30% 정도로 발생하는 양상인데 비해 비흡연가에서는 약 10%에 불과하다.(24,25) 역학적인 자료에 의하면 환풍이 미비한 폐쇄 환경에서 석탄 난방을 이용하는 사람들에게서 GC→TA 염기전환이 약 76% 발생한다. 특히 석탄 연소에 의해서 발생하는 PAH 노출이 이러한 높은 발생을 유발하는 것으로 추정된다. 따라서 이러한 결과와 추정은 흡연자에서의 GC→TA 염기전환이 담배에 의한 것이며 특히 PAH에 의한 돌연변이로 유추된다. PAH에 의한 GC→TA 염기전환의 돌연변이가 다른 연구에서는 불일치한 점도 있지만 흡연자에서 TP53 유전자상의 돌연변이는 흡연에 의한 직접적인 DNA 상해의 결과로 해석되고 있다.

TP53의 발암억제유전자와는 달리 Kristen-ras (K-ras) 유전자는 돌연변이에 의해 발암전구유전자에서 발암유전

자로 전환되는 흡연과 관련된 대표적인 발암유전자이다. K-ras는 모든 폐암의 30%에서 돌연변이가 확인되었으며 췌장에서도 돌연변이가 확인되어 특히 암진단 및 치료의 지표유전자가 된다. 또한 흡연자 폐암의 30% 정도가 양성종양에서 악성종양으로 전환되는 시점의 세포인 선-암종 연속체(adenocarcinoma)에서 K-ras 유전자의 돌연변이가 확인되었다. TP53 유전자에서처럼 K-ras 유전자의 돌연변이 중 약 66% 정도가 GC→TA 염기전환이다. TP53과 같이 K-ras 유전자의 돌연변이 역시 발암화의 초기 과정에서 발생한다. TP53과 K-ras 이외에도 FHIT, Bcl-2와 BAX 등의 유전자가 흡연-관련 암인 유방암, 구강암, 췌장암, 후두암 그리고 식도암 등에서 돌연변이가 확인되었다.(24)

따라서 흡연은 암 발생에 결정적인 역할을 하는 3 종류의 유전자인 발암억제유전자, 발암전구유전자 그리고 DNA 수선유전자의 돌연변이를 유도하며 이는 흡연에 의한 암 발생률을 높이는 결정적인 요인이 된다. 특히 TP53 유전자의 돌연변이는 직장암의 70%, 유방암의 30-50%, 그리고 폐암의 50% 정도로 설명되고 있는데 흡연은 TP53 유전자의 돌연변이를 통해 다양한 암 발생의 주요 원인으로 추정된다.

결 론

흡연은 가장 중요한 암의 위험요인이다. 이는 발암화의 단계 과정에서 흡연을 통해 노출되는 화학물질의 다양한 역할에 기인한다. 이들 물질의 다양한 역할 중 다단계 과정에서의 돌연변이원 및 촉진물질 등의 역할은 왜 흡연이 암에 있어서 가장 중요한 위험요인이라는 것을 설명해 준다. 흡연은 생체전환을 통해 활성중간대사체로 전환되는 수많은 화학물질에 노출을 유도한다. 특히 이들 활성중간대사체는 DNA와 상호작용을 통해 손상 및 돌연변이를 유발할 수 있기 때문에 이들의 원물질들은 국제암연구소에 의한 발암물질의 분류에 있어서 Group 1의 인체발암물질 또는 Group 2의 인체-발암 추정 및 가능 물질로 분류된다. 이들 활성중간대사체는 조직 및 기관에 따라 생성되는 기전에 있어서 차이가 있기 때문에 흡연에 의해 유발되는 인체의 다양한 암을 유발할 수 있는 있는 조직-특이적 발암의 원인이 된다.

흡연에 의해 노출되는 돌연변이원도 정상세포의 암세포로의 전환에 있어서 중요한 역할을 하지만 담배연기의 타르 성분은 돌연변이된 개시세포의 클론화를 유도하여 암의 잠

복기를 단축시키는 촉진물질로서 결정적인 역할을 한다. 담배연기 타르에는 일반적으로 여러 종류의 PAH와 B[a]P가 있는데 정확한 촉진물질을 지정하기에는 어려움이 있다. 그러나 타르의 촉진물질의 역할은 흡연이 암의 주요 원인이 되는 다양한 요인 중 중요한 요인으로 고려된다. 또한 담배연기 농축 타르에는 acetamide, catechol pyrogallol, decane 그리고 B[e]P 등 non-genotoxic carcinogen의 존재가 확인되고 있다. 흡연에 의한 이들 non-genotoxic carcinogen 노출은 발암물질과 동시에 투여하였을 경우에 발암을 증가시키는 물질인 보조발암물질의 역할로 흡연에 의한 발암을 증가시킬 것으로 추정된다.

그러나 그 어떤 요인보다 흡연이 발암의 가장 중요한 요인으로 작용하는 것은 흡연에 의한 3종류의 특정유전자에 대한 돌연변이 유도이다. 사람의 유전체에서 발생하는 수많은 돌연변이 중에서 전체 유전자 20,500개 중 약 2% 유전자의 돌연변이가 발암과 관련이 있으며 특히 발암전구유전자, 발암억제유전자 그리고 DNA 수선유전자 등의 종류에 속하는 유전자이다. 발암억제유전자의 일종인 TP53 유전자의 돌연변이는 직장암의 70%, 유방암의 30-50%, 그리고 폐암의 50% 정도로 설명되고 있는데 흡연은 TP53 유전자의 돌연변이를 통해 다양한 암 발생의 주요 원인으로 추정된다.

이와 같이 흡연은 발암의 단계적 진행에 있어서 암 유발에 필수적인 발암전구유전자, 발암억제유전자 그리고 DNA 수선유전자 등의 3종류 유전자에 돌연변이, 그리고 이들 돌연변이를 가진 세포의 성장 또는 클론화 등을 통해 정상세포의 암세포로의 전환을 촉진한다. 이는 결국 다른 어떤 암의 위험요인보다 더 심각하게 기여하는 가장 중요한 흡연의 영향에 기인한다. 흡연이 이러한 암의 가장 중요한 위험요인으로 고려되는 가장 핵심적인 원인은 그림 5에서처럼 국제암연구소에 의해 분류되는 Group 1과 Group 2에 속하는 다량의 발암물질에 의한 특정유전자 돌연변이와 변이된 세포의 성장을 촉진하는 다량의 촉진물질이 담배연기를 통해 노출되기 때문이다.

요 약

흡연은 모든 암 발생에 있어서 30%가 될 정도로 암의 가장 높은 위험요인이다. 흡연이 암 발생에 있어서 가장 높은 위험요인으로 작용할 수밖에 없는 이유는 독성학적 측면 그리

Figure 5. Role of smoking in multi-stage of carcinogenesis.

고 발암기전적인 측면에서 다음 4가지로 요약된다.

1. 담배연기 속에는 돌연변이를 유발할 수 있는 활성중간 대사체 생성하는 발암물질이 많다.
2. 담배연기 속에는 암의 잠복기를 짧게 유도하는 완전발 암물질 및 촉진물질이 많다.
3. 담배연기 속에는 발암물질과 동시 노출 시 발암을 증가시키는 보조발암물질이 존재한다.
4. 담배연기 속에 존재하는 발암물질은 특히 발암의 원인 유전자인 발암억제유전자, 발암전구유전자 그리고 DNA 수선유전자의 돌연변이를 유도한다.

중심단어: 흡연; 발암물질; 보조발암물질; 촉진물질

참고 문헌

1. Lichtenstein AV. Cancer: Shift of the paradigm. Medical Hypotheses 2008; 71: 839-50.
2. Carl B. Mechanisms of Multistep Carcinogenesis and Carcinogen Risk Assessment. Environmental Health Perspectives. 1993; 100: 9-20.
3. Douglas D. On the role of genes relative to the environment in carcinogenesis. Mechanisms of Ageing and Development 2003; 124: 323-32.
4. Duesberg P, Li R. Multistep carcinogenesis, a chain reaction of aneuploidizations. Cell Cycle 2003; 2: 202-10.
5. Sills RC, French JE, Cunningham ML. New models for assessing carcinogenesis: An ongoing process. Toxicology Letters 2001; 120: 187-98.
6. John SB. The molecular biology of cancer. Molecular Aspects of Medicine 2000; 21: 167-223.
7. Venkatesan RN, Bielas JH, Loeb LA. Generation of mutator mutants during carcinogenesis. DNA Repair 2006; 5: 294-302.
8. Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun MC, Doll R. Mortality from smoking worldwide. Br Med Bull 1996; 1: 52.
9. International Agency for Research on Cancer, Tobacco smoking and tobacco smoke, IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans, Lyon France, 2004; 1: 83.
10. Doll R. Epidemiological evidence of the effects of behaviour and the environment on the risk of human cancer. Recent Results Cancer Res 1998; 154: 3-21.
11. Park YC. The molecular-biochemical principles of toxicology. 1st ed. Seoul: Korean Studies Information Co.; 2010.
12. Wogan GN, Hecht SS, Felton JS, Conney AH, Loebe LA. Seminars in Cancer Biology. Environmental and chemical carcinogenesis 2004; 14: 473-86.
13. Drablos F, Feyzi E, Aas PA, Vaagbø CB, Kavli B, Bratlie MS et al. Alkylation damage in DNA and RNA-repair mechanisms and medical significance. DNA Repair 2004; 3: 1389-407.
14. Hecht SS. DNA adduct formation from tobacco-specific N-nitrosamines. Mutation Research 1999; 424: 127-42.
15. Hernández LG, Steeg H, Luijten M, Benthem J. Mechanisms of non-genotoxic carcinogens and importance of a weight of evidence approach. Mutation Research 2009; 682: 94-109.
16. Foster JR. The role of cell proliferation in chemically induced carcinogenesis. Journal of Comparative Pathology 1997; 106: 113-44.
17. Rubin H. Synergistic mechanism in carcinogenesis by polycyclic aromatic hydrocarbons and by tobacco smoke: a bio-historical perspective with updates. Carcinogenesis 2001; 22: 1903-30.
18. Cowles C, Mally A, Chipman JK. Different mechanisms of modulation of gap junction communication by non-genotoxic carcinogens in rat liver in vivo. Toxicology 2007; 238: 49-59.
19. Nioi P, Pardo ID, Sherratt PJ, Snyder RD. Prediction of non-genotoxic

- carcinogenesis in rats using changes in gene expression following acute dosing, *Chem Biol Interact* 2008; 172: 206–15.
20. Janicke RU, Sohn D, Schulze-Osthoff K. The dark side of a tumor suppressor: anti-apoptotic p53. *Cell Death and Differentiation* 2008; 15: 959–76.
 21. Han JA, Kim JI, Ongusaha PP, Hwang DH, Ballou LR, Mahale A et al. P53-mediated induction of Cox-2 counteracts p53- or genotoxic stress-induced apoptosis. *EMBO J* 2002; 21: 5635-44.
 22. Ainsley W, Harris CC, Holland-Frei. *Cancer Medicine* 8, Section 3: Cancer Etiology, Chapter 12 Chemical Carcinogenesis. 1st ed. New York: The McGraw-Hill Co.; 2006. p. 185-94.
 23. DeMarini DM. Genotoxicity of tobacco smoke and tobacco smoke condensate: A review. *Mutation Research* 2004; 567: 447–74.
 24. Montesano R, Hall J. Environmental causes of human cancers. *European Journal of Cancer* 2001; 37: S67–S87.
 25. Hecht SS. Tobacco Smoke Carcinogens and Lung Cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 1999; 91: 21-30.
 26. Park JG, Seo HG, Ji SH, Kan HY, Seo HY, Shim CJ et al. Banning the Manufacture and Sale of Tobacco Products: The problems and Answers. 1st ed. Goyang: National Cancer Center 2006. p. 42-3.