

# 化學物質의 유전적毒性

## 돌연변이 유발성과 유전적 특성



原子力研究所 分子生物室  
理學博士 李世永

돌연변이는 유전자인 DNA에 화학적 또는 물리적 변화가 일어나는 것이고 이런 변화는 세포 혹은 개체의 자손에게 유전되는 것이다. 인간에는 거의 2,000에 가까운 돌연변이와 관련된 병이 알려져 있다. 돌연변이는 어떤 체세포나 생식세포에도 일어날 수 있다.

이로 말미암아 대부분의 세포는 죽게 되지만 때때로 유전적으로 그 기능이 변한 세포가 살아남아서 유전병, 기형, 저능, 저항성저하, 단명, 불임, 조로등의 원인이 되고 특히 체세포의 돌연변이는 발암과 밀접한 관련이 있다. (1) 생식세포의 돌연변이는 그것이 자손에게 전달되기 때문에 더욱 중대하다. 이렇게 유전자의 변화에 의하여 야기되는 인체에 대한 독성을 유전적 독성이라고 말할 수 있으며 여기에는 발암성, 돌연변이 유발성과 기형유발성등이 포함된다.

미국의 노벨수상 생물학자 J. Lederberg는 모든 질병의 25%가 돌연변이와 관련이 있다고 한다.

독가스가 이차대전중 초파리에 돌연변이를 일으킨다는 사실이 발견된 이후 여러가지 많은 종류의 화합물질이 돌연변이 유발성을 갖고 있다는 사실이 알려졌다. 어떤 화합물들은 방사능보다도 더 위험할 것이란 실험적인 근거가 있다. 이들 돌연변이 유발성을 갖고 있는 화학물질은 암을 유발할 수 있으며, 유전병, 기형등을 유발할 수도 있다고 생각되고 있는데 지금까지 시험된 거의 모든 발암물질은 돌연변이 유발성을 갖고 있다는 사실이 현재 알려져 있고 또 모든 돌연변이 유발성 물질은 기형 유발성을 갖고 있다고 생각하기 때문이다.

우리가 일상생활에 사용하고 있는 화학물질에는 의약품, 화장품, 살충제, 식품첨가물, 세제, 기타 가정용품등 대단히 다양하다.

과학기술이 고도로 발달된 오늘날에도 암을 위시해서 유전병등 돌연변이에 의해서 일어난

인간의 결합은 아직도 근본적으로는 고쳐지지 못하며 가까운 장래에도 그 해결이 어려울 것이라고 생각된다. 따라서 유일한 해결방법은 우리 환경에서 이런 유전적 활성물질들을 제거함으로써 미리 예방하는 방법밖에 없다. 암의 90% 이상이 화학물질에 의해서 발생되고 있으며 (2), 그 대부분이 우리 환경에 존재하는 화학물질이기 때문에 (3,4) 다시 말하면 암은 궁극적으로는 예방할 수 있다고 말할 수 있다. 따라서 여러 선진국에서는 많은 과학자들이 우리 환경에 존재하는 이런 환경성 발암물질들을 발견해내기 위하여 많은 노력을 하여 왔고 그 결과를 우리는 학술잡지에서 뿐 아니라 신문, T.V등 매스컴을 통하여 자주 기사화 된 것을 보아왔다. 그 결과 DDT, 사이크라메이트, DES 중금속화합물, 최근에 와서는 크로테인, 헬타크로등 많은 화학물질의 사용이 규제를 받고 있으며 우리나라에서도 최근에 이런 이유로 방부제인 AF-2의 사용을 금지시킨 바가 있다.

유전적인 활성을 가지고 있는 화학물질은 그 구조에 있어서 대단히 다양하며 우리 생활에서의 이용면에서도 대단히 광범위하다.

다음표는 우리생활에 밀접한 관련이 있는 유전적 활성물질들의 유형을 보여준다. (표), 화학물질의 유전적 활성도 다른 생물학적인 성질과 마찬가지로 조그만 구조의 차이로 크게 달라지기 때문에 그 성질을 직접 실험하지 않고는 정확히 예측할 수가 없다.

Types of genetically active drugs and environmental chemicals

Ethylemine derivatives...Ethylenimine, TEM, TEPA.

Mustards...Nitroger mustard, Sulfur mustard Cyclophosphamide.

Nitroso Compounds...Dimethylnitrosamiue, MNNG, Cycasin.

Certain alkaloids...Caffeine, Pyrrolizidine alkaloids, Nicotine.

Eoxides, Lactones, Aldehydes...Ethylene, oxides B-Propioactone, Formaldehyde.

Alkylsulfates, Sulfonic esters...Dimethyl sulfate, EMS, Myleran.

Acridines...Proflavine, Acridiue orange, ICR-170.

Antibiotics...Mitomicin C, Streptozotocin, Azaserine.

Food additives...Nitrofurans, Caffeine, Cyclamate, Sodium nitrite, EDTA, Allylisothiocyanate.

Inorganic compounds... $K_2Cr_2O_7$ ,  $(NH_4)_2 MoO_4$ ,  $MuCl_2$ .

Pesticides...Captan, Dexon, NBT

Nitrogen Derivatives...Hydroxylamines, Hydrazines, Hydrazides.

Organic peroxides... $H_2O_2$ ,  $(CH_3)_3COOH$ , Succinic acid peroxide.

Tranquilizers...Chlorpromazine, Meprobamate, Reserpine.

Antimetabolites...Purine and Pyrimidine analogs.

Industrial effluents...Some compounds of Hg, Pd, As, Li.

Azodyes...Azobenzene, O-Amino-azotoluene Polycyclic hydrocarbons...3, 4-Benzopyrene, 3-Methylcholanthrene.

많은 알킬화성 화합물이 일반적으로 돌연변이 유발성과 발암성을 가지고 있다는 것이 잘 알려져 있기 때문에 어떤 물질의 알킬화 성질이 있다는 사실만으로 발암성과 돌연변이 유발에 대한 직접적인 실험적 증거가 없어도 그것이 이런 위험이 있다고 간주되고 있다. 이 이외에도 일

반적으로 유전자인 DNA에 Intercalation하는 물질이나 DAN 기염기의 유사체들로 돌연변이 유발성을 가지고 있다. 많은 환경성 발암물질이나 돌연변이 유발물질은 그것이 동물체내에 흡수되어 신진대사 과정에서 비로소 발암성 혹은 돌연변이 유발성을 갖게 되는데 이는 이 물질들이 동물의 간 속에서 microsomal 효소 system 들에 의해서 활성화되기 때문이다. aflatoxin, 방향족 아민 화합물, 다핵성 탄화수소등이 여기에 속한다. 발암성 다핵성 탄화수소들은 동물체내에서 궁극적인 발암성형인 epoxides로 대사되며 이 epoxides는 아주 강력한 frameshift형의 돌연변이 유발성을 갖고 있다.

### 돌연변이 유발성의 검출

모든 발암물질은 돌연변이 유발성을 가지고 있고 또 돌연변이 유발성을 가지고 있는 물질은 모두 기형유발성이 있다고 현재 생각되기 때문에 어떤 화학물질의 돌연변이 유발성 검출은 그 물질의 유전적 독성을 예측하는데 대단히 편리한 지침이 된다.

Mutation은 (1) gene (Point)mutation과 (2) chromosomal mutation (Aberration)으로 나눌 수 있는데 이들의 검출을 위하여 여러 가지 직접 혹은 간접적인 방법이 많이 고안되어 있다. 이들을 대별해 보면 다음과 같다.

- A. Mutation in Microorganisms
- B. Mutation in Mammalian Somatic Cells
- C. Host-mediated Assays
- D. Cytogenetic Anatyis
- E. Dominant Lethal Test
- F. Specific Locus Test
- G. DNA Repair Studies
- H. Reaction with DNA

사람에 대한 유전적 독성을 평가하기 위해서는 동물 시스템을 검출 방법으로 사용하는 것이 바람직하지만 박테리아를 사용하는 법은 예민하고 간단하며 염가로 신속히 수행할 수 있다는 잇점 때문에 널리 이용되고 있다. 특히 이 방법은 Microsomal Enzyme Preparation을 쓰든지

Host-Mediated Assays를 이용함으로써 동물체 내에서 활성화되어야 되는 돌연변이 유발물질도 검출할 수 있기 때문에 많은 화학물질을 예비조사하는데 특별히 유용하다.

캘리포니아 대학교 B.N. Ames 교수에 의하여 개발된 Salmonella Typhimurium 변이종을 이용한 방법은 발암물질검출을 위하여 대단히 편리하고 우수한 방법으로 바로 지난달 11일자 Time지에 소개된 바와 같다(첨부 기사 참조). B. Commons가 미국 환경보호청에 보고한 내용을 소개한 이 기사에 의하면 시험된 42발암물질중 41이 이 System에 의해서 돌연변이 유발성이 검출되었으며 한편 이에 앞서 B.N. Ames에 의해서 발암성과 돌연변이 유발성간의 아주 좋은 연관성을 다른 발암물질들을 사용하여 이 System으로 보여준 바 있다.

최근에 우리나라에서 사용금지된 AF-2와 요즈음 발생을 일으키고 있는 머리 염색약의 유전적 독성도 바로 세균을 사용한 System들에 의해서 최초로 검출되어 문제가 야기되었던 것이다. 이 강연의 성질상 각 검출방법에 대한 상세한 설명은 생략하고 다만 박테리아를 사용한 실험에서 검출된 돌연변이 유발성과 동물 System에서 검출된 돌연변이 유발성이 일반적으로 서로 잘 일치되며 특히 Microsomal enzyme preparation hostmediated assay등 Metabolic act. sys을 병행시켰을 때는 특히 연관성이 좋다는 것을 이야기 해두고 인체에 대한 유전적 독성과 관련시키기 위해서는 궁극적으로 동물 System에도 실험해야 된다는 것을 첨언해 둔다. 위에 기술한 A, B, C와 D에 의한 검출방법은 한국원자력연구소 분자생물학 연구소 분자생물학 연구실에서 돌연변이 유발물질과 발암물질 검출에 사용되고 있다.

### 유전성 독성물질의 평가

우리가 일상생활에서 쓰고 있는 화학물질들이 생각했던 것보다 특히 장기적인 영향에 있어서 훨씬 더 위험하다는 것을 알게 되었다. 과거에 독성이란대부분 급성적인 독성을 의미했고 이것은 의적으로 뚜렷이 나타나므로 그것을 제

조, 취급하는 산업계도 이를 피하기 위하여 노력을 많이 하게 되지만 그 장기적인 독성에 대한 중요성은 최근에 와서야 인식하게 되었기 때문에 별로 큰 관심을 갖지 않고 있는 시점이다. 이제 장기적 독성의 중요성을 안 이상 어떤 화합물의 독성시험에 특별히 발암성, 돌연변이, 유발성, 기형검출이 포함되어야 한다는 것은 당연한 사실이며 어떤 형식으로든지 인체에 대한 그 화합물의 위험성을 평가해서 정부의 보건정책에 반영시켜야 한다고 생각한다.

유전적 독성은 다른 단기적 급성 독성과 달리 모든 개체에 그 영향을 주는 것이 아니고 단지 그 일어나는 빈도가 증가하는 것이기 때문에 그 영향이 간과되기 쉽다. 현재 사용되고 있는 발암성 실험법이나 기형유발 실험법은 감도가 아주 낮으며 따라서 통계적으로 유효한 실험결과를 얻기 위해서는 많은 동물을 사용하여야 하며 따라서 약한 발암물질이나 기형 유발성 물질을 검출해 내기는 대단히 어렵다. 또 시험에 장기간이 요하며 비용도 많이 소요된다. 미국 NIH의 국립 암연구소에 의하여 한 화학물질의 발암성을 시험하기 위하여 US\$80,000이 소요되며 이를 수행하는데 평균 3년이 소요된다고 계산하고 있다. 이에 비하여 돌연변이 유발성 시험은 미생물이나 동물세포 배양을 사용할 경우 한 실험에 많은 수의 세포를 사용할 수 있기 때문에 감도가 훨씬 높고 신속히 결과를 얻을 수 있으며 가격도 훨씬 저렴한 잇점이 있다. 따라서 이 방법은 많은 환경성 화학물질을 조사해서 평가하는 예비 실험으로서 가장 적합한 방법이라 하겠다.

그렇지만 화학물질의 인체에 대한 돌연변이 유발성을 이런 시험결과로부터 예측한다는 것은 결코 간단한 것은 아니다. 세균에 대한 돌연변이를 일으키는 화학물질은 모두 동물에서도 돌연변이 유발성을 갖는다고는 결코 생각할 수 없다. 동물 세포에서는 그 동물고유의 대사과정등 돌연변이 과정에 영향을 줄 수 있는 많은 요소가 관련될 수 있기 때문이다. 그렇지만 돌연변이가 인체에 미치는 영향이 너무 무서운 것이기 때문에 우리가 일상생활에서 접촉하고 있는 화학물질들의 돌연변이 유발성을 평가하는데 모든

가능한 노력을 다하지 않을 수 없다. 화학물질의 인체에 대한 영향은 위에서 말한 여러 시험 방법에서 얻어진 결과와 그 화합물의 인체 내에서의 대사회로에 관한 지식을 합침으로서 어느 정도 가능하게 된다. 이때 많이 연구가 된 방사능에 의한 영향과 비교하든지 자발적 돌연변이율(Spontaneous mutation rate)을 두배로 증가시키는데 필요한 물질의 양으로 인체에서의 그 능력을 어느 정도 예측할 수 있다. 화학물질의 유전적 독성에 대한 여러 동물들의 상대적 감도는 예측할 방법이 없다. 예를들면, Thalidomide에 대한 감성은 사람이 생쥐보다 60배 더 높고 쥐보다는 100배 더 높으며 햄스트보다는 700배나 더 높은 것이다.

(5) 그러므로 유전적 독성에 있어서는 다른 독성과 달리 과학적으로 동물실험결과로부터 사람에게 있어서의 최대허용치를 결정한다는 것은 거의 불가능한 일이다. 여기서 강조하고 싶은 것은 어떤 화학물질이든 높은 농도를 사용하면 혹은 기형유발이 가능하다는 생각은 아무 과학적인 근거가 없으며 따라서 동물 실험에서 높은 농도를 사용하면 발암성 혹은 돌연변이 유발성이 없는 물질이라도 유전독성을 나타낼 수 있다는 생각은 옳지 않다.

### 유전적 독성물질의 사용규제를 위한 지침

공업화된 사회에서 여러가지 합성화학물질의 사용은 어쩔 수 없는 일로서 국가경제에 큰 비중을 차지하고 있다. 이의 댓가로 우리는 유전독성에 대한 위험성과 오염된 환경등을 피하기 위한 엄청난 비용의 지출을 어쩔 수 없이 받아들이지 않을 수 없는 것이다. 이런 비용을 생산자가 부담해야 된다는 원칙은 당연하며 생산자가 유전적 독성시험을 자발적으로 또 독자적으로 한다는 것을 기대하기 어려우므로 정부는 이들의 무화하고 이를 위하여 실제로 어떤 실험을 해야 되는지 명확하고 구체적인 지침을 마련해 주어야 한다. 그래야만 그들도 이 문제에 대한 어떠한 국가의 정책을 명확히 파악해서 그들의 의무가 무엇인지를 명확히 알며 그들 물질에 대한 상품화 여부를 결정하기 전에 개발과정에서

그들의 생산품에 대해 어떤 독성시험을 해야 하며 그것을 위하여 돈이 얼마나 들 것인가를 미리 계산하여 그들의 사업계획에 반영시킬 수 있을 것이다. 이번 강연회의 계기가 된 한국에타놀의 합성주정 문제도 정부가 보건정책에 대한 명확한 지침을 마련하지 않았기 때문에 빚어진 소산이며 이번 일로 정부와 산업계가 다같이 이 문제의 중요성을 인식하는 계기가 되었으면 한다. 오늘날 대부분의 선진국에서는 어떤 새로운 화학물질이든 그 생산에 앞서 그것이 인체와 환경에 미치는 영향을 시험하고 평가하는 것을 의무화하는 법률체계를 서두르고 있으며 머지 않은 장래에 방사능 방어에 있어서 처럼 이 유전적 독성문제에 있어서도 이를 규제하는 어떤 국제협약이 이루어지리라 믿는다. 따라서 앞으로 어떤 산업이든 이런 국제적인 추세를 무시한 체 계획되고 가동된다면 결국 파산하리라는 것은 명약관화한 일이다. 그 한 예로 1970년 초기에 미국에서 인산세제에 의한 하천과 호수의 오염을 방지하는 대안으로 세계산업계에서는 인산세제를 교체하기 위하여 Nitritotriacetic acid(NTA)를 생산하기 시작했다. 뒤에 이 NTA가 중금속과 결합하여 유전적 독성을 일으킬 가능성이 크다는 것이 알려져 1972년 정부에서 이의 판매를 중지시켰다.

이로 말미암아 미국 세제산업계는 그것의 개발과 생산을 위한 투자액 \$ 10억을 낭비했었다. 우리의 산업규모를 국제적인 수준으로 끌어올리려고 하는 오늘날 우리도 지금 이에 대한 구체적인 대책이 없이는 앞으로 우리 산업계에서도 이런 일이 일어나지 않으리라고 아무도 단언할 수가 없다.

어떤 화학물질의 유전적 독성을 검사하는데는 많은 돈이 소요되고 때때로 오랜 시일이 걸린다. 그렇기 때문에 명확한 결정을 내리기에 충분한 지식을 얻기가 쉽지 않은 것이며 따라서 그 물질이 우리에게 주는 이익의 댓가로 때때로 우리는 어느 정도 미지의 위험성을 받아들이지 않을 수 없는 것이다. 우리 사회가 어느 정도 위험성을 무릅쓸 가치가 있는가를 결정하는 것은 정책적으로 국가에서 해야 하는 것이며 이 결정을 내

리는 정부 지도자는 우리 후손들의 안위와 그들이 물려받을 환경에 대한 책임도 느껴야 하지만 과도한 안전 제일주의 정책으로 우리 경제발전과 인류의 복지에 크게 공헌할 수 있는 새로운 화학물질의 개발을 저해시켜서는 안될 것이다. 우리에게 맞는 가장 좋은 유익성, 위험성, 균형을 결정하기 위해서 우리가 새로 개척해야 할 분야가 많다고 생각된다. 외국의 정책을 평가도 없이 그대로 받아들이고 외국과학자들의 실험결과를 기다리는 것만으로 충분하지 못하다. 물론 우리처럼 중진국의 경우는 외국의 실험결과를 최대한으로 이용하는 것이 바람직하지만 어떤 경우는 꼭 우리손으로 실험을 하지 않으면 안될 경우도 앞으로는 많이 생길 줄로 믿는다.

그 예로 앞서 언급한 바 처럼 미국과 영국에서 얼마전에 머리 염색약의 주성분인 Nitro-P-Phenylenediamine이 발암성이 있다는 것이 B. N. Ames 교수에 의해서 세균을 써서 처음으로 검출되어 크게 관심을 일으켰다는 것은 우리가 의신 보도로 알고 있다. 그런데 우리 한국에서 널리 사용되고 있는 머리 염색약은 Nitro-P-Phenylenediamine이 아니라 그 유사체인 P-Phenylenediamine인 것이다. 이것도 돌연변이 유발성을 가지고 있는지 없는지는 실험을 해보지 않은 한 예측할 수가 없으며 남들이 해주지 않는 한 우리 손으로 할 수 밖에 없는 것이다. 본인의 실험실에서 똑같은 S. typhimurium을 사용하여 한국에서 사용되고 있는 P-Phenylenediamine이 nitro-p-phenylenediamine보다 훨씬 더 강력한 돌연변이 유발성을 갖고 있다는 사실이 확인되었음을 이 기회에 보건 당국에 주지시켜 주는 바이다. 유전독성 규제를 위한 지침을 요약해서 기술해 보면 아래와 같다.

1. 정부는 유전독성에 대한 검사 기준을 두렸이 밝혀서 새로 개발되는 모든 화학물질은 시장에 나오기 전에 미리 시험을 거치도록 의무화하고 이미 사용되고 있는 물질에 대해서는 가장 많이 사용되는 것부터 조사해 나가는 구체적인 정책을 마련해야 한다.

2. 정부는 제반규제에 대한 모든 책임을 져야 하며 위험성, 유의성을 평가하기 위하여 유전학

자, 독물학자, 약리학자, 경제학자 산업계 대표들로 구성된 전문 위원회를 구성하여 자문을 받아야 한다.

3. 정부는 외국의 실험결과를 최대한으로 이용하고 또 외국의 어떤 특정물질에 대한 규제결정사항을 신중히 분석하여 이를 정책 수립에 참고해야 한다.

4. 정부는 시험의 신속한 수행을 위하여 정부관할 실험실 뿐만 아니라 각 대학, 각 연구소의 실험실을 최대한으로 이용할 수 있도록 가능한 조치를 취해야 한다.

5. 안정성에 대한 실험은 원칙적으로 제조업자가 해야 하며 그 비용은 제조업자가 부담해야 한다.

6. 어떤 유전독성 실험에서든 양성으로 나온 물질은 일단 잠재적 위험물질로 간주해서 전혀 대응품이 없고 뚜렷한 유익성을 갖고 있을 때만 허용하여 위험성, 유의성의 평가를 위한 광범위한 조사를 고려한다.

7. 위험성, 유의성의 평가는 경제적인 측면에서 명확하게 정략적으로 고려되어야 한다.

8. 유익성이 우월한 물질이라도 그 위험성을 더 구체적으로 평가하기 위해 계속 노력해야 하며 그것을 새로운 해가 없는 물질로 대처하기 위한 노력을 계속하도록 생산자에 지시해야 한다.

9. 최대 허용량은 그것을 방사선에 의한 효과로 환산해서 현재 방사선 허용기준(0.17 rem/year)를 초과해서는 안된다.

마지막으로 한가지 더 언급하고 싶은 것은 아무리 잘 계획되고 실행된 시험을 거쳤더라도 그 실험 방법들이 아직 불완전하고 또 직접 인체에 실험하는 것이 아니기 때문에 예기치 못한 결과를 초래할 가능성은 언제나 있고 또 우리 사회에 이런 화합물이 이미 존재하고 있어 계속 그 유전 독성이 쌓이고 있을지도 모르기 때문에 사람이나 동물집단에 대한 역학적 조사도 대단히 중요하다고 생각한다. 이는 정책적으로 추진되어야 할 중요한 예방의학프로그램으로 암, 기형 유전병 등의 빈도 및 성비율등 예측치 않은 부작용에 대해서 꾸준히 계속 관찰하여야 하며 특히 공업단지의 환경조사시에는 이 항목도 꼭 포함시켜야 한다고 생각한다. 이렇게 함으로써 잠재적인 집단재해를 미연에 예방할 수가 있는 것이다.