

제 51차 KIST-KITA 협동공개강좌

진보된 안전성 평가와 환경호르몬 검출기법

2000. 5.

주최 한국과학기술연구원
 한국산업기술진흥협회

진보된 독성평가 기법

한국 과학 기술 연구원

독성 연구실

류 재 천/이 희 경

Tel. : 02-958-5070

Fax. : 02-958-5059

E-mail : ryujc@kist.re.kr

20세기에 들어 과학기술 및 산업의 눈부신 발달로, 인류는 경제 성장에 따른 전례 없는 풍요로움과 안락함, 편리함 등 많은 혜택을 누리오고 있다. 이러한 풍요로움과 안락함, 편리함을 위한 수단으로서 많은 화학물질들이 사용되게 되었고 필요에 따라 새로이 만들어지기도 하였다. 그러나 때로 인간이 인간을 위해 만들어낸 어떤 물질들이 예기치 못하게 인간의 생활 및 건강을 위협하기도 한다. 즉 화학물질에 의한 생활환경의 오염과 의약품, 농약 등에 의한 예기치 못한 건강 피해도 날로 심각하게 증가하고 있는 실정이다. 따라서 이와 같은 화학물질들의 독성을 평가하여, 우리 인간 및 인간이 살고 있는 생활 환경에서 화학물질의 안전성을 확보하는 것은 환경보존 뿐 아니라 인간 생존 차원 이상의 중요성을 갖는 문제라 하지 않을 수 없다.

우리는 금세기에 들어와 화학물질로 인해 인간에게 피해를 준 커다란 사건들을 잊을 수 없을 것이다. 예를 들어 1980년대 미국의 Dow Chemical사의 폐기물 매립에 의한 Love Channel사건, 인도에서 미국 Union Carbide사의 유독가스 누출에 의한 사건, 또 사용 후 한참 후에야 알려진 고엽제 즉 Agent orange의 피해사건들이 그 대표적인 예라 할 수 있다.

이와 같은 인간이 인간을 위해 창조해 낸 화학물질들이 인간을 때로 위협하고 환경을 오염시키는 문제점을 야기하자, 이에 불안을 느낀 우리 인류는 마침내 브라질의 리우데자네이로에서 개최된 「환경과 개발에 관한 회의」에서 21세기 지구환경보존을 위한 환경과 개발에 관한 리우선언 (Adoption of Agreements on Environment and Development - The Rio Declaration on Environment and Development)을 채택하여 공표하기에 이르렀다.

이러한 리우선언을 통하여 보면 앞으로의 환경유해물질의 제조, 판매, 사용 등은 선진국, 개발도상국 및 후진국에 예외 없이 인류 공동체 의식으로서, 보다 철저한 감시 및 규제가 가해지리라 예상된다. 또한, 세계 각국 등은 자국 내에서 생산 유통되는 화학물질 등의 관리 감독을 보다 강화하여 개발과 보전의 비중을 똑같이 두어 쾌적한 환경의 조성 및 유지에 힘쓰고자 할 것이다.

이러한 세계적인 흐름 속에서 우리 나라의 경우를 살펴보면 60년, 70년대의 경제 성장 위주의 정책으로 눈부신 경제 성장을 이룩한 반면, 반대 급부적으로 극심한 환경오염이라는 것을 남겨놓게 되었다. 그러나 선진 외국은, 미국의 경우 EPA 등을 통해 자국 내에서 생산, 유통되는 화학물질들을 엄격하게 관리 감독하고 있으며, 유럽에서는 유럽공동체간의 관리규정을 제정 시행하고 있다. 또한 가까운 일본의 경우는 「화학물질의 심사 및 제조 등의 규제에 관한 법률」에 의해 신규 화학물질의 제조 수입에 대해서 사전에 엄격한 조사를 통하여 안전성 평가를 하고 있다.

이와 같은 각국의 상황을 통하여 보며 유해화학물질의 안전성 평가는, 우리 주변 생활 환경의 보전뿐만 아니라 수출·입과도 관련이 있어 경제적인 측면에도 영향을 주며, 결국 이러한 규제 법률의 미비는 자국내의 공해 산업유치 및 유해화학물질의 범람이라는

엄청난 국민적인 피해를 감수해야하는 경우가 발생할 여지가 있다고 할 수 있다.

이에 우리 나라도 "유해 화학물질 관리법" 등 관련 법규를 제정하여 시행하고 있어 국민 복지 차원에서 쾌락한 복지 국가를 위한 걸음마를 차분히 시행하고 있으며 화학물질들의 안전성을 여러 측면에서 면밀하게 검토할 수 있는 제도적인 장치를 완비하여 국민 보건 향상을 "삶의 질" 차원에서 강력히 추진하고 있어 앞으로 크게 기대가 되고 있다.

화학물질 사용은 인류의 번영에 필연적이라 할 수 있다. 문제는 어떻게 안전성을 확보하여, 어떻게 인류에게 노출을 최소화하고 유해성을 경감시켜 국민의 건강을 지키고 보건을 향상시킬 수 있는가가 문제일 것이다. 자연에서 유래한 물질이건, 또는 인간이 인간의 필요성에 의해 만들어낸 화학물질이건 궁극적으로 이들의 섭취로 인해 야기될 수 있는 독성을 인간의 입장에서 주의 깊게 살피려는 일환으로 독성학이 태동되었고, 현재는 인간 뿐 아니라 자연환경에 미치는 독성까지를 커버하는 커다란 연구 영역으로 자리 매김하고 있다.

이러한 화학물질들은 인간에게 많은 이로움을 주고 있는 것은 주지의 사실이나 최근에 사회적 문제가 되고 있는 환경호르몬 (Endocrine Disruptors)에서도 알 수 있듯이, 때로 인간의 의도와는 다르게 자연환경 오염 등을 통해 일부는 생태계 순환과정에서 장기간 잔류되거나 생물체에 농축되어 인간과 인간의 삶을 공유하는 자연계의 모든 생물에 많은 해로움을 주고 있는 것도 사실이다. 더욱이 국내 화학물질의 유통량과 종류는 경제 규모의 증가 및 소비수준의 상승 추세를 감안할 때 지속적으로 증가하게 될 것으로 전망되므로 생산, 유통, 사용 및 폐기 전과정에서 화학물질에 노출될 위험성은 날로 증가할 것이다. 이와 같은 위험성을 극복하기 위하여 여러 위해성 평가기술이 개발되어 OECD guideline for the testing of chemicals 등에 등재되어 과학 선진국들을 중심으로 사용되어 왔다. 또한 화학물질의 국가 간 이동이 빈번해지고 있어, 이들 화학물질의 독성 data가 국가간 상호 관심사로 부각되고 있고 무역 기술 장벽으로까지 대두되고 있어, 신속한 국가간의 화학물질 독성 data 구축을 위한 준비가 진행되고 있다. 이에 따라 신속하고 인체 영향에 대한 정확한 판단을 내릴 수 있는 위해성 평가 방법의 개발은 매우 절실하여, 최근에는 분자생물학의 발달에 힘입어 과학 선진국들을 중심으로 한 지금까지의 고전적인 위해성 평가 방법에서 벗어나 세포와 유전자를 활용한 신속하고 정확한 위해성 평가 기법의 새로운 paradigm이 활발히 International harmonization 되고 있다. 이러한 움직임은 최근에 표면화되어, 과학선진국들을 중심으로 1999년 3월 24-26일, 미국 Washington DC에서 OECD와 ICH guideline의 International Harmonization을 위한 IWGTP International workshop에서, 진보된 위해성 평가기법들, 예를 들면, Transgenic system, thymidine kinase forward gene mutation, single cell gel electrophoresis, DNA binding/adduct assay 등을 주제로 한 회의가 개최된 바 있고, 필자도 전문가로 초청되어 참가한 바 있다. 더불어 OECD guideline for the testing of chemicals의 변천과 ICH

과정을 고려하고, 특히 현재의 OECD의 Expert Committee에서 논의되고 있고, 과학 선진국들을 중심으로 활발히 International harmonization 되고 있는 여러 세포와 유전자 level의 진보된 위해성 평가 방법과 더 나아가 DNA microarray 기술을 이용한 첨단기법인 Toxicogenomics 연구 등, 최근의 국제적인 움직임에 부응하여 환경유해물질, 신농약, 의약 후보 물질은 물론 모든 화학물질의 안전성 확보를 위한 국가적인 차원의 첨단 전략기술로써 하루빨리 국내에 정립·보급하여야 한다.

우리가 흔히 독성평가의 OECD guideline으로 부르는 OECD guidelines for the testing of chemicals는 선진국들의 독성평가 방법의 체계화 및 객관화를 시켜주는 중요 guideline으로서 의약품, 화학물질들의 독성평가에 주요 지침서가 되고 있다. 이와 같은 OECD guideline의 변천 흐름과 개정을 위해 Expert Committee에서 논의되고 있는 Draft document를 중심으로 빠르게 변화되는 독성평가 방법의 흐름을 파악해 보고자 한다. OECD guideline의 경우 특히 분자생물학의 발전에 힘입은 분자독성학의 발전에 따라 급속한 변화를 볼 수 있다.

즉, 최근의 OECD guideline에서는 471과 472가 합쳐져 "Bacterial Reverse Mutation Test"로 될 전망이고 473은 "In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test"로 바뀌고 +S-9과 -S-9 처리시의 처리시간, Sampling time 등이 명확해 졌고, 474는 Mammalian erythrocyte Micronucleus Test로 되어 기존의 Bone Marrow 뿐만 아니라 최근의 기법으로 본문의 내용 중에 설명할 Supravital peripheral reticulocyte 방법도 적용 가능하도록 되었다. 그 외에도 475, 476, 483에도 update 되고 있는 실정이다.

또한 인간에 적용되는 의약품으로 집약되는 화학물질들에 대해 최근 미국, EU, 일본의 세 축을 중심으로 진행되고 있는 ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)의 논의 사항을 살펴보면 독성평가 방법의 흐름을 파악해 볼 수 있다.

현재 새로운 독성평가 방법으로 눈부신 발전을 거듭해오는 주요 topic으로서는 cell level에서의 DNA strand breakage를 탐지할 수 있는 Single Cell Gel Electrophoresis (SCGE assay) 일명 Comet Assay 또 ICH에서 현재의 고전적인 *in vitro* 염색체이상시험을 대체할 목적으로 Harmonization을 하고 있는 Mouse Lymphoma thymidine kinase gene Assay 등이 있다. ICH는 미국, EU, 일본이 삼극 (tripartite) 체제로 하여 각국의 정부와 그 나라 제약회사의 연합체인 제약협회가 중심이 되어 사람에게 사용하는 의약품 개발을 위한 여러 안전성 시험법들에 관한 통일된 guideline을 만들어 신약개발 기간, 비용 등을 절감하고자 하는 의도로 시작되었다. 제 1회 ICH 회의는 1991년 11월 벨지움의 브뤼셀에서 약 1200명이 참가하고 EC위원회 부위원장, 일본, 미국의 EC대사 등이 참석한 국제회의로 시작하였다. 그 이후로 제2회 ICH는 1993년 10월 미국 Florida에서 미국의 FDA장관 등이 출석하고 약 1600여명의 관계자들이 참석하여 회의를 가지며 국제적

인 Harmonization을 하여왔다. 이와 같은 ICH에 관한 긍정적인 면도 있으나, 몇 가지 간과해서는 안되는 면들 또한 깊이 생각해야 할 것이다. ICH는 미국, EU, 일본의 삼국 (tripartite)을 주축으로 각 나라에서의 정부와 각국의 제약협회 즉 EU에서는 ① European Commission-European Union (EU), ② European Federation of Pharmaceutical Industries Associations (EFPIA)가 참여하고, 일본에서는 ① Ministry of Health and Welfare, Japan (MHW), ② Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA) 그리고 미국에서는 ① US Food and Drug Administration (FDA), ② Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA)가 중심이 되고 있고 observer로서는 WHO, EFTA (European Free Trade Area), Canada로 구성되어 있다. 그리고 ICH의 기획 입안, 의사 결정에 관한 협의체로 운영위원회를 두어 각 주최자로부터 2명의 위원을 두고 원칙적으로 6개월에 1회씩 열도록 되어 있으며, 나아가 실무적인 Harmonization을 위해 전문가위원회 (Expert Working Group)를 약 25분과로 나누어 각 시험에 관한 guideline을 작성하고 있고 이것도 원칙적으로 6개월에 1회씩 개최하는 것으로 되어 있다. 이 Expert Working Group의 전문가들은 거의 모든 실험법 작성에 깊이 관여하고 있고 그 전문가들은 적어도 그 분야에만 수십 년씩 종사해온 국제적으로도 알아주는 진정한 그 분야의 전문가들이 주축을 이루고 있다. 1995년 Yokohama에서 열린 ICH3의 Safety Symposium에서 주로 발표된 것을 살펴보면 최근의 분자생물학 (Molecular Biology)의 눈부신 진보를 고려하여, 그 결과로서 많은 Biotech 의약품들의 출현을 눈앞에 두고 있는 실정을 감안해서 Safety Studies for Biotechnological Products 에 관한 Harmonization 결과가 발표되었고, 생식독성에 관한 Male Fertility Studies in Reproductive Toxicology, 그리고 많은 관심이 쏠린 발암성시험 (Carcinogenicity Study) 에 관한 Harmonization, 특히 Use of Two Rodent Species 즉, 두 종의 시험 동물 사용에 관한 보고가 있었다. 발암성시험과 관련하여 빼놓을 수 없는 연구과제가 Genetic Toxicity에 관한 연구방법이라 하겠다. ICH3에서는 일본이 주축이 되어 Genetic Toxicity 에 관한 Standard Battery Test를 구축하고 기존의 고전적인 연구방법에서 탈피하여 Molecular Biology 연구기법을 가미한 연구방법의 일환으로 Mouse Lymphoma Thymidine Kinase (TK) Gene Assay에 대한 Harmonization 연구결과를 Dr. Sofuni가 발표하기도 하였다. 나아가 발암성과 관련된 연구방법으로 Transgenic Animal의 사용도 많이 권장되고 있음을 알 수 있었다. 본인이 여러 번 기회 있을 때마다 언급하여 왔듯이 OECD를 비롯한 여러 독성 guideline에서 고전적인 독성평가기법들은 아주 빠르게, 많은 변화가 있으리라 믿고 있다. 특히 우리 나라의 OECD 가입에 따라 OECD Guidelines for the Testing of Chemicals도 현재 최신 정보에 의하면 많은 변화가 각 실험법에 대해, 분자독성학의 진보에 따라, 보완 또는 추가되고 있다는 점이다. 최근에는 분자생물학 적 기법이 접목된 새로운 독성시험법이 개발되고 이들에 대하여 표준화 작업들이 ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the

Resistration of Pharmaceuticals for Human Use)와 OECD 등을 중심으로 이루어지고 있다. 현재는 고전적인 안전성 평가 기법에 대하여 International Harmonization이 이루어지고 있으나, ICH 발족 후, 진보된 시험법으로 대체할 준비를 여러 첨단 과학기술기법을 적용하여 준비하고 있음이 분명하다. 이에 따라 본 연구팀에서는 국내의 counterpart로서 학문적인, 기술적인 접근을 하여 진보된 위해성 평가기법을 확립하여 국내에 전수 보급 시키고자 노력하여 여러 대학 및 연구기관에 기술을 전수 보급하여왔다. 특히 최근의 분자생물학의 발달로 분자독성학(Molecular Toxicology)의 연구기법이 활성화되면서 DNA 자체를 추출하지 않고도 DNA damage를 cell level에서 손쉽게 정량적으로 계산이 가능한 single cell gel electrophoresis, 또한 유전자를 활용하여 DNA 손상여부를 포유동물 세포나 포유동물 자체에서 측정할 수 있는 thymidine kinase gene forward mutation assay나 *lac I* gene을 target으로 개발된 Stratagene의 Big Blue와 *lac Z* gene을 target으로 개발된 Hazelton의 MutaMouse 와 같이 *lac I* 나 *lac Z* 유전자를 target gene으로 개발된 Transgenic mutagenesis system 등의 활용은 앞으로 화학물질의 발암성 예측 및 유전적인 손상여부를 아주 용이하게 검출해 낼 수 있는 매우 진보된 연구기법으로 과학선진국을 중심으로 International Harmonization되고 있어 가까운 장래에 guideline에 등재될 가능성이 매우 큰 연구 기법이라 하겠다. 나아가 혈액 한 방울로, 동물을 죽이지 않고 측정할 수 있는 supravital *in vivo* micronucleus assay법, 더 나아가 *in vitro* cytokinesis blocking micronucleus assay가 개발되어 International Harmonization 되고 있다. 장기적으로 극미량 노출에 대한 유전적 손상 연구로서 지금 과학선진국에서는 Transgenic fish도 미국 NIEHS의 Dr. Burkhardt를 중심으로 개발 정립되고 있고, 그리고 염색체이상시험과 병행이 가능한 FISH (fluorescence *in situ* hybridization), PCR을 이용한 PRINS (primed *in situ* hybridization) 등과, microarray 기술을 이용한 DNA chip 나아가 Protein chip 등의 toxicogenomics, pharmacogenomics 연구 등 우리 나라도 고전적인 연구기법에서 하루 빨리 탈피하여 진보된 위해성 평가 기술의 확립 및 보급에 주력해야 하리라 사료된다.

이번 workshop에서는, 본 연구실에서 수행하고 있는 진보된 유해성 평가 방법들과 재료를 소개하고, 본 연구실에서 수행한 연구 결과를 중심으로 소개하고자 하며, 실제 화학물질들의 안전성 확보를 위한 국제적인 시험 guideline과 화학물질의 유익성과 유해성 또 최근에 문제가 되고 있는 환경호르몬, 나아가 Human Genome Project 완성 후에 전개될 microarray 기술을 이용한 functional Genomics의 DNA chip, Protein chip 등에 대한 소개를 중심으로 고전적인 연구기법에서 벗어나 진보된 유해성 평가 기법의 확산을 통하여 화학물질 사용에 따른 안전성 확보 나아가 국민과 국가 차원의 보건에 이바지하고자 한다.

OECD GUIDELINES FOR TESTING OF CHEMICALS (1)

SECTION 1 - PHYSICAL-CHEMICAL PROPERTIES (blue pages)

Summary of Considerations in the Report from the OECD Expert Group on Physical Chemistry

- 101 UV-VIS Absorption Spectra⁽¹⁾
- 102 Melting Point/Melting Range(1)
- 103 Boiling Point/Boiling Range(1)
- 104 Vapour Pressure Curve(1)
- 105 Water Solubility(1)
- 106 Absorption/Desorption(1)
- 107 Partition Coefficient (n-octanol/water)(1)
- 108 Complex Formation Ability in Water(1)
- 109 Density of Liquids and Solids(1)
- 110 Particle Size Distribution/Fibre Length and Diameter Distributions(1)
- 111 Hydrolysis as a Function of pH(1)
- 112 Dissociation Constants in Water(1)
- 113 Screening Test for Thermal Stability and Stability in Air(1)
- 114 Viscosity of Liquids(1)
- 115 Surface Tension of Aqueous Solutions(1)
- 116 Fat Solubility of Solid and Liquid Substances(1)
- 117 Partition Coefficient (n-octanol/water), HPLC Method(8)

OECD GUIDELINES FOR TESTING OF CHEMICALS (2)

SECTION 2 - EFFECTS ON BIOTIC SYSTEMS (green pages)

Summary of Consideration in the Report from the OECD Expert Group on Ecotoxicology

- 201 Alga, Growth Inhibition Test(5)
- 202 *Daphnia* sp. Acute Immobilisation Test and Reproduction Test(3)
- 203 Fish, Acute Toxicity Test(9)
- 204 Fish, Prolonged Toxicity Test: 14-Day Study(4)
- 205 Avian Dietary Toxicity Test(4)
- 206 Avian Reproduction Test(4)
- 207 Earthworm, Acute Toxicity Tests(4)
- 208 Terrestrial Plants, Growth Test(4)
- 209 Activated Sludge, Respiration Inhibition Test(4)
- 210 Fish, Early-Life Stage Toxicity Test(10)

OECD GUIDELINES FOR TESTING OF CHEMICALS (3)

SECTION 3 - DEGRADATION AND ACCUMULATION (yellow pages)

Summary of Considerations in the Report from the OECD Expert Group on Degradation/Accumulation

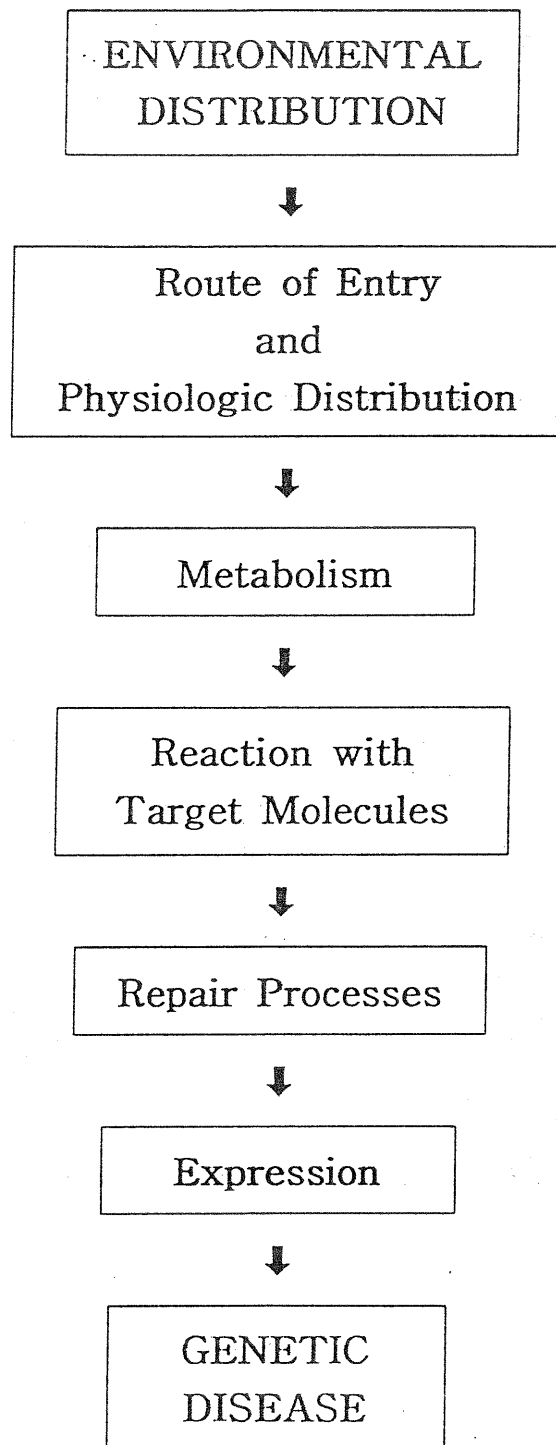
- 301 Ready Biodegradability(9)
 - 301 A: DOC Die-Away Test
 - 301 B: CO₂ Evolution Test
 - 301 C: Modified MITI Test (I)
 - 301 D: Closed Bottle Test
 - 301 E: Modified OECD Screening Test
 - 301 F: Manometric Respirometry Test
- 302 A Inherent Biodegradability: Modified SCAS Test(1)
- 302 B Inherent Biodegradability: Zahn-Wellens/EMPA Test(9)
- 302 C Inherent Biodegradability: Modified MITI Test (II)(1)
- 303 A Simulation Test - Aerobic Sewage Treatment: Coupled Units Test(1)
- 304 A Inherent Biodegradability in Soil(1)
- 305 A Bioaccumulation: Sequential Static Fish Test(1)
- 305 B Bioaccumulation: Semi-Static Fish Test(1)
- 305 C Bioaccumulation: Degree of Bioconcentration in Fish(1)
- 305 D Static Fish Test(1)
- 305 E Flow-Through Fish Test(1)
- 306 Biodegradability in Seawater(10)

OECD GUIDELINES FOR TESTING OF CHEMICALS (4)

SECTION 4 - HEALTH EFFECTS (pink pages)

- 401 Acute Oral toxicity(7)
- 402 Acute Dermal toxicity(7)
- 403 Acute Inhalation toxicity(1)
- 404 Acute Dermal Irritation/Corrosion(9)
- 405 Acute Eye Irritation/Corrosion(7)
- 406 Skin Sensitisation(9)
- 407 Repeated Dose Oral Toxicity - Rodent: 28/14-Day(1)
- 408 Subchronic Oral Toxicity - Rodent: 90-Day(1)
- 409 Subchronic Oral Toxicity - Non-Rodent: 90-Day(1)
- 410 Repeated Dose Dermal Toxicity: 21/28-Day(1)
- 411 Subchronic Dermal Toxicity: 90-Day(1)
- 412 Repeated Dose Inhalation Toxicity: 28/14-Day(1)
- 413 Subchronic Inhalation Toxicity: 90-Day(1)
- 414 Teratogenicity(1)
- 415 One-Generation Reproduction Toxicity(2)
- 416 Two-Generation Reproduction Toxicity(2)
- 417 Toxicokinetics(4)
- 418 Acute Delayed Neurotoxicity of Organophosphorus Substances(4)
- 419 Subchronic Delayed Neurotoxicity of Organophosphorus Substances: 90-Day(4)
- 420 Acute Oral toxicity - Fixed Dose Method(10)
- 451 Carcinogenicity Studies(1)
- 452 Chronic Toxicity Studies(1)
- 453 Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Studies(1)
- 471 Genetic Toxicology: *Salmonella typhimurium*, Reverse Mutation Assay(2)
- 472 Genetic Toxicology: *Escherichia coli*, Reverse Mutation Assay(2)
- 473 Genetic Toxicology: *In vitro* Mammalian Cytogenetic Test(2)
- 474 Genetic Toxicology: Micronucleus Test(2)
- 475 Genetic Toxicology: *In vivo* Mammalian Bone Marrow Cytogenetic Test-Chromosomal Analysis(4)
- 476 Genetic Toxicology: *In vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Tests(4)
- 477 Genetic Toxicology: Sex-Linked Recessive Lethal Test in *Drosophila melanogaster*(4)
- 478 Genetic Toxicology: Rodent Dominant Lethal Test(4)
- 479 Genetic Toxicology: *In vitro* Sister Chromatid Exchange Assay in Mammalian Cells(6)
- 480 Genetic Toxicology: *Saccharomyces cerevisiae*, Gene Mutation Assay(6)
- 481 Genetic Toxicology: *Saccharomyces cerevisiae*, Mitotic Recombination Assay(6)
- 482 Genetic Toxicology: DNA Damage and Repair, Unscheduled DNA Synthesis in Mammalian Cells *In vitro*(6)
- 483 Genetic Toxicology: Mammalian Germ Cell Cytogenetic Assay(6)
- 484 Genetic Toxicology: Mouse Spot Test(6)
- 485 Genetic Toxicology: Mouse Heritable Translocation Assay(6)

Toxicologic Paradigm



**Chemicals and Mixtures judged to be Carcinogenic to Humans
by the International Agency for Research on Cancer**

DNA-Reactive

Aflatoxins	Coal tars
4-Aminobiphenyl	Cyclophosphamide
2-Aminonaphthalene	Melphalan
5-Azacytidine	MOPP (nitrogen mustard, vincristine, procarbazine and prednisone)
Benzidine	
Betel quid with tobacco	Nickel and nickel compounds
N,N-bis(2-Chloroethyl)-2-aminonaphthalene	Phenacetin-containing analgesic
bis(Chloromethyl)ether	mixtures
1,4-Butanediol dimethanesulfonate (Myleran)	Soot
Chlorambucil	Sulfur mustard
1-(2-Chloroethyl)ether methylcyclohexyl)-	Triethylenethiophosphoramidate (thiotepa)
1-nitrosourea	Tabacco smoke and products
Chromium compounds, hexavalent	Treosulphan
	Vinyl chloride

Epigenetic

Azathioprine	Estrogen, steroidal
Cyclosporin A	Oral contraceptives
Diethylstilbestrol	

Unclassified

Alcoholic beverages	Mineral oils, untreated and mildly treated
Arsenic and arsenic compounds	Shale oils
Benzene	

Data from International Agency for Research on Cancer(1987).

The table does not include processes or fibers.

SOME FACTORS CONSIDERED IN ESTABLISHING ACCEPTABLE RISK LEVELS

Beneficial Aspects of the Chemical

- Economic growth
- Employment
- Increased standard of living
- Increased quality of life
- Taxes generated

Detrimental Aspects of the Chemicals

- Decreased quality of life
- Emotional difficulties
- Health effects
- Lawsuits
- Loss of environmental resources
- Loss of work
- Medical payments

ESTIMATED LIFETIME RISKS FROM VARIOUS SOURCES*

CAUSE OF DEATH	LIFETIME RISK
Measles	1.5×10^{-6}
Smallpox vaccination	5.0×10^{-6}
Lightning	3.0×10^{-5}
Electrocution	3.0×10^{-4}
Drowning	2.5×10^{-3}
Falls	6.0×10^{-3}
Motor vehicle	1.5×10^{-2}

* These statistical estimates are based on actuarial data and thus represent best estimates of risk, rather than "upper bounds" on risk. Lifetime risk estimates are derived by multiplying annual death by 70 years, then dividing by the total U.S. population

Carcinogens in Processed Natural Products

Important types of carcinogens, accounting for substantial portions of human cancers in many parts of the world, stem from the traditional use of specific processed natural products. Their genotoxicity, in most instances has been documented, as has their carcinogenicity, or cocarcinogenicity (alcohol).

PRODUCT	CARCINOGEN TYPE/ METABOLITE
Tabacco, snuff	Nicotine alkaloid-derived nitrosamines
Pickled/smoked food	Nitrosoindoles, phenol diazotates
Cooked foods	Heterocyclic aromatic amines
Alcoholic beverages	Acetaldehyde

Carcinogens produced in Nature

A wide variety of toxic and carcinogenic chemicals occur in nature. Human exposure to these chemicals is probably greater than to synthetic carcinogens, and may be causes of several types of cancer. In animals some are carcinogens, others are promoters.

MICROORGANISMS	CLASSIFI -CATION	PLANTS	CALSSIFI -CATION
Actinomycins	D	Agaratine	D
Aflatoxins	D	Alphysiatoxin	E
Adriamycin	D	Aristolochic acid	U
Azaserine	D	β -Asarone (calamus oil)	U
Daunomycin	D	Betel nut	D
Elaiomycin	U	Bracken fern (ptaquiloside)	D
Ethionine	U	Cycasin	D
Griseofulvin	E	Coltsfoot	U
Islanditoxin	U	Debromoaplysiatoxin	E
Luteoskyrin	U	Gyromitrin	E
Mitomycin C	D	Okadaic acid	E
4-(Methylnitosamino) -1-(3-pyridyl-1-buta none	D	Phorbol esters	E
Nitorsonornicotine	D	Pyrrolizidine(Senecio) alkaloids	D
Ochratoxin A	D	Safrole	D
Sterigmatocystin	D	Teleocidin A and B	E
Streptozotocin	D	Thiourea, goitrogens	E

D = DNA-reactive ; E = Epigenetic ; U = Unclassified