

< Review Article >

발암과정에서 염증의 역할

이병무* · 이지은 · 김태정 · 조홍태
성균관대학교 약학대학 독성학 교실

Role of Inflammation in Carcinogenesis

Byung Mu Lee*, Ji Eun Lee, Tae Jeong Kim and Hong Tae Cho

Division of Toxicology, College of Pharmacy

Sung Kyun Kwan University, Chunchun-Dong 300, Suwon, Kyunggi-Do, 440-746, Korea

(Received January 30, 1997)

(Accepted February 20, 1997)

I. Introduction

염증반응이란 우리 신체에 외부 물질이 침입했을 경우 대처하는 정상적인 현상이다. 외부에서 물리, 화학, 생물학적 물질에 노출되었을 경우 혈관이 팽창하고, 비특이적 면역반응이 시작된다. Selectin, integrin, immunoglobulin superfamily와 같은 adhesion molecule에 의해 macrophage 및 neutrophil과 같은 leukocyte의 반응을 촉진하기 위해 exudation이 일어나고 침입 부위에 모여 hyperemia가 발생된다(Govan 등, 1995). 이 때 외부 물질을 제거하기 위해 여러 가지 cytotoxin이 분비되기도 하며, 손상된 세포를 대처하기 위해 주위 세포의 proliferation이 일어난다. 만일 외부 물질이 제거되지 않거나, 자극이 계속되는 경우 polymorph가 감소함과 동시에 lymphocyte와 plasma cell이 activation되고 fibrosis가 형성되어 외부 물질에 대처하는 것을 돕게 된다(Cotran 등, 1989; Cooper 등, 1995). 염증 반응과 관련된 질환은 많이 연구되어 있다. 알레르기, 원인이 불분명한 rheumatoid arthritis와 같은 질환(Lukacs 등, 1996; Templ 등, 1996), 그리고 미생물에 의한 감염성 질환에서도 염증반응이 관찰된다(Ling 등, 1995). 이렇게 염증반응은 여러 질병의 발생과정에서 공통적으로 발생하는 현상이나 발암과정에서도 예외는 아니다. 염증반응에서 암으로 발전하는 예는 간염, 간경화를 거쳐 발생될 수 있는 간암(Beasley, 1987; Morimitsu 등,

1995; Yu 등, 1991), peanut과 corn product에서 발견되는 mold toxin인 aflatoxin은 간암 발생과정에서 만성간염의 수반(Qian, 1994), 그리고 Clonorchis sinensis의 감염과 biliary tract cancer의 유발이다(Shanmugaratnam, 1956). 또한 asbestos도 만성염증을 거쳐 폐암을 유발시킨다는 사실이 보고 되었다(Korikina 등, 1992; Marsh와 Mossman, 1991). 따라서, 최근에는 암발생에 있어서 만성염증의 역할과 이에 따른 항암제로서 항염증제의 도입을 위한 연구노력이 진행중이다.

염증반응과정에서 분비되는 주요 물질은 크게 두 가지로 나눌 수 있다. 첫째, reactive oxygen species(ROS)와 reactive nitrogen species(RNS)와 같은 cytotoxin이다. 이러한 물질은 외부 물질을 파괴할 수 있으며, 동시에 정상 세포의 DNA 등 생체내 여러 물질에 손상을 초래할 수 있다(Wiseman 등, 1995). 둘째, cytokine은 immune system에서 매우 중요한 물질로서 대부분 macrophage에서 분비되는 물질이다(Cavaillon, 1994). IL-2(interleukin-2)와 같은 조혈소, interferon family의 IFN- α , IFN- β , IFN- γ , immunoglobulin superfamily, TNF(tumor necrosis factor), RANTES(reduced on activation, normal T expressed, and secreted)와 같은 chemokine, 그리고 MIF (migration inhibition factor)와 같은 unassigned family로 구분한다(Roitt 등, 1996). 이러한 cytokine류의 분비 증가는 세포의 증식과 연관이 있다(Chedid 등, 1994). 만성염증이 지속될 경우 이 물질에 의해 fibroblast의 proliferation이 유도되는 것이 최근 관찰되었다(Silvera와 Phipps, 1995). 그러나, cy-

*Author for correspondence.

tokine류가 모두 발암 과정과 관련된 것은 아니다. 예를 들어 IL-12는 Th1(Tcell helper 1)response에 관여하는 작용만을 갖고 있다(Anguitta 등, 1996). 이러한 점으로 볼 때 염증반응과 발암 과정에서 cytokine이 일부 관여하고 있음을 알 수 있다. 본 연구에서는 발암과정에서 염증반응의 역할, 발암물질의 염증 유발, 그리고 염증 억제제의 발암 억제 효과를 통해 발암과정에서의 염증반응의 중요성을 검토하고자 한다.

II. Carcinogens as Inflammatory Agents

앞에서 언급한 바와 같이 염증의 만성화는 암을 유발하는 중요한 원인이 될 수 있다. 위축성 위염 후 위암의 발생 증가, 케양성 결장염 이후의 결장암, 만성 골수염의 배농공에 생기는 편평암, 뇨관의 감염과 방광암, 척수 손상 환자의 편평 세포 암종, 주혈 흡혈충 감염 환자에서 발생하는 방광암 및 박테리아 감염과 종양형성 등이 만성염증에서 암으로 이어지는 대표적인 예이다(Kawai 등, 1993). 따라서 일반적으로 널리 알려진 발암물질에 의한 발암과정이 염증반응을 수반하는지 여부는 암 발생에 있어서 염증의 역할을 확인할 수 있는 중요한 증거가 될 수 있다. 염증을 유발시키는 물질을 생물학적, 물리적, 화학적 물질로 분류하여 살펴보도록 하겠다.

1. Biological Carcinogens

생물학적 물질중 Hepatitis B virus(HBV)는 간염과 간암을 일으키는 대표적인 virus이다(Table 1). HBV에 이미 감염된 transgenic mouse strain을 이용한 실험에서 만성 괴사성 간질환의 발생과 관련하여 DNA의 산

화가 유의성 있게 증가 했다(Hagen 등, 1994). 사람에게 있어서도 HBV 감염후 만성간염의 유발이 관찰되었다. 또한 HBV에 감염된 쥐의 간에서는 대조군과 달리 심한 formazan의 침착, oxygen radical, 그리고 S-phase 간세포가 형성되었다(Hagen 등, 1994). DNA의 산화적 손상정도를 확인하기 위해 간에서 8-OH-2'-deoxy-guanosine(8-OHdG)을 살펴본 결과 8-OHdG의 지속적인 증가도 관찰되었다. 8-OHdG는 림프절 과증식, 신종 및 간세포암종(HCC)환자에서 많이 발생되었으며(Dibisceglie 등, 1988), 만성 간염환자의 경우 간경화와 간암에 걸릴 위험이 더 높다는 사실과도 일치되므로 염증과 암과의 연관성을 더욱 뒷받침해 주고 있다(Kew와 Popper, 1984). 일반적으로 염증에서 암으로 진행되는 원인은 macrophage나 leukocyte 등에서 분비된 ROS가 표적세포를 사멸시키고 세포의 항산화기전을 파괴하여 DNA에 산화적 손상을 일으켜 8-OHdG를 형성한 후 이로 인해 DNA의 염기가 변환되어 돌연변이를 발생시키기 때문이다(Lewis와 Adams, 1987). 따라서 DNA의 산화적 손상은 HBV의 감염에 의한 염증질환에서 암으로 발전하는 과정에서 중요한 역할을 한다.

Hepatitis C virus(HCV)는 non-A non-B(NANB) hepatitis를유발한다(Choo 등, 1989). 이 virus에 대한 항체는 NANB 간염환자의 80~90%에서 발견되었으며, HCC환자에서도 15~20%정도 발견되었다. HCV 감염과 HCC와의 관련성은 HCV 항체에 대한 양성 반응에 의해 확인되었다(Tanaka 등, 1991; Resnick와 Koff, 1993). 그러나, HCV 감염이 HCC와 어떻게 병리학적으로 관련되어 있는지는 아직까지 불확실하다. HCV가 HBV와 다른점은 HBV가 DNA와 중간체를 형성하지 않기 때문에 숙주 genome에 통합되지 못한다는 점이

Table 1. Biological inflammatory agents in cancer risk

	Biological Agents	Inflammation	Cancer	Ref.
Virus	Hepatitis B virus	Chronic active hepatitis	Hepatocellular carcinoma	Hagen <i>et al.</i> , 1994
	Hepatitis C virus	Non-A non-B hepatitis	Hepatocellular carcinoma	Pirisi <i>et al.</i> , 1995
	Epstein-Barr virus	Mononucleosis	African Burkitt's lymphoma Nasopharyngeal lymphoma	Hollyoake <i>et al.</i> , 1995
	Human papilloma virus		B cell lymphoma	Lanier <i>et al.</i> , 1994
Bacteria	Helicobacter pylori	Chronic active gastritis Atrophic gastritis Peptic ulcer	Gastric adenocarcinoma	Sipponen, 1994
Parasite	Schistosoma haematobium	Schistosomal cystitis	Urinary bladder cancer	Rosin <i>et al.</i> , 1994
	Schistosoma mansoni	Schistosomal cystitis	Spleen follicular lymphoma	Rosin <i>et al.</i> , 1994
	Schistosoma japonicum	Schistosomal cystitis	Colon cancer	Ames <i>et al.</i> , 1995
	Opisthorchis viverrini		Cholangiocarcinoma	Ohshima and Bartsch, 1994
	Clonorchis sinensis		Cholangiocarcinoma	Dibisceglie <i>et al.</i> , 1988

며, HBV는 viral genome이 숙주와 통합되는 과정에서 종양을 발생시킨다(Zahm 등, 1987; Caselmann 등, 1990). 그러나 HCV 감염도 HCC의 발전과정에 일부 관여하고 있을 것으로 평가되고 있다.

Epstein-Barr virus(EBV)는 DNA tumor virus로 정지기 상태에 있는 B림프구를 활성화시킨다. EBV에 감염되면, 세포의 증식이 일어나고 치명적이지는 않은 LCL(lymphoblastoid cell line)이 형성된다(Liebowitz와 Kieff, 1993). B림프구의 cell cycle에는 정지기에서의 중요한 조절인자인 cycline 및 cdk(cycline dependent kinase)가 결여되어 있다. 즉 cycline D2 mRNA가 관찰되지 않다가 EBV 감염 후에는 높은 수준으로 발견된다. Cycline D2의 발현이 EBV에 감염 후 증가하여 이것이 cdk4 및 cdk6과 함께 G1 phase를 통해 positive regulator로 작용하여 직접적으로 B 림프구의 증식상태에 영향을 준다(Hollyoake 등, 1995). EBV는 B 림프구의 세포주기 활성화에 영향을 끼칠 뿐 아니라 oncogenic DNA virus로서 African Burkitt's lymphoma, nonHodgkin's lymphoma 및 nasopharyngeal carcinoma와 관련성이 크다(Epstein 등, 1964; Hanto, 1981). Burkitt's lymphoma(BL)는 주로 사하라 남쪽지역 어린이에게서 발생하고 nasopharyngeal carcinoma(NPC)는 중년층의 중국인에게서 많이 나타난다. EBV는 pseudolymphomatous lung carcinoma 뿐만 아니라 gastric adenoma와도 최근 그 연관성이 제기되고 있다(Labrecgue 등, 1995).

Human papilloma virus(HPV)는 DNA virus로 피부와 점막의 상피를 감염시켜 양성 종양(warts)을 유발하는 virus다(Hausen와 Schneider, 1987). 이것에 의한 감염을 크게 3가지로 분류하면 1) mucosa infection, 2) specialized skin(cervix, vulva, anogenital region) infection, 3) epidermodysplasia verruciformis(EV)를 동반한 피부감염이 있다. HPV type 1, 2, 4, 7은 피부의 양성 종양과 관련되며, HPV type 5, 8, 9는 EV 환자의 skin에서 발견되고, HPV type 6, 11, 16, 18은 점막과 특수 피부인 cervix, vulva, anogenital region, 상기도, 및 소화관에 관련되어 있다. HPV에 대한 가장 큰 관심사는 생식기감염에 대한 악성종양으로 penis의 편평세포 암종과 vulva의 편평세포 암종이 HPV와 연관되어 있다(Anderson 등, 1991). 60가지의 HPV 중 약 20가지가 genital track에 관련되어 있고 이 중 10개가 cervical carcinoma와 연관되어 있다(Villiers, 1989). HPV type 16, 18, 31은 cervical cancer의 주요 원인이며, type 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56도 빈도는 낮지만 cervical cancer의 원인이 되고 있다(Fuchs 등, 1988). HPV

16과 18에서 E6 product와 E7 Open Reading Frames (ORFs)은 전자가 p53 tumor suppressing gene에 결합하고 후자는 retinoblastoma anti-oncogene product에 결합함으로써 악성종양의 형성에 관여하고 있다(Lanier 등, 1994).

Helicobacter pylori(H. pylori)에 감염되면 chronic active gastritis, atrophic gastritis, peptic ulcer와 위 십이지장질환이 발생한다. 최근 연구에 의하면 H. pylori의 발암성은 type I strain과 밀접한 관계가 있으며 이것이 potent cell-vacuolating cytotoxin을 생산하여 심각한 질병을 유발한다고 보고되어 있다(Manetti 등, 1995). 역학조사 연구결과 위염과 위암의 관련성은 위암이 많이 발생하는 지역에서 H. pylori에 의한 감염이 유행하고 있는 지역이었다는 점과 Cohort study에 의해 위암환자에게서 상대적으로 H. pylori에 의한 감염이 높다는 사실에서 찾아볼 수 있다(Rohrbach 등, 1993). 실제로 핀란드의 위암환자 70% 가량이 H. pylori에 양성을 나타낸 만성 위축성 위염이거나 위축성 위염과 관련되어 있다. 비록 H. pylori positive gastritis가 위암에 대한 직접적인 원인이라고 생각되지 않지만 이것이 gastric mucosa에서 연쇄반응을 유발하여 위암으로 발전되는 것은 사실이다. H. pylori의 감염은 상피세포의 genome에 산화적으로 손상을 유발하는 ROS를 형성하기도 한다(Sipponen 등, 1992).

```

graph TD
    A[H. pylori] --> B[만성 위염 ----> Diffuse type gastric cancer]
    A --> C[위축성 위염 ----> Intestinal type gastric cancer]
  
```

ROS는 위암의 promotor로 작용하여 직·간접적으로 genome에 손상을 일으키는 것이다. H. pylori에 의한 gastritis는 위점막에서 cascade를 개시시켜 위암을 발전시키고, bacteria에 의해 생성된 toxin, ammonia, 및 aldehyde는 위암의 형성과 성장을 증진시킨다. H. pylori에 의한 gastritis시 염증반응에 관여하는 세포에서 cytokine과 ROS가 분비되어 점막 상피세포의 증식과 분화가 촉진되고, 아울러 암의 발전도 촉진시킨다(Sipponen, 1994). 방광암이 많이 발생하는 지역에서 주혈흡충에 의한 방광염 환자가 많으며, Schistosoma haematobium(S. haematobium)은 방광암을 유발한다고 보고되어 있다(Chen와 Mott, 1989). 특히 이 기생충에 의해 유발된 방광암은 다른 기전에 의한 방광암과는 구별되는 특징을 갖는다. 즉, transitional cell carcinoma 보다 10~20배 빠르게 성장하고 눈에 띄게 편평하다는 것이 그 특징이다(Badawi 등, 1992). S. haematobium이 방광암을 유발하는 기전으로는 흡연이나

살충제 같은 환경적인 발암원과 협동작용을 했을 것이라는 주장이 있고, N-nitrosamine에 의해서도 서로 상승작용을 할 것이라는 주장이 있다. 이것은 N-nitrosamine compound가 감염자의 뇨에서 높게 검출되었다는 사실로 설명해 준다(Rosin 등, 1994). Badawi *et al.* (Badawi 등, 1992)에 의한 최근 연구에 의하면 감염된 환자나 방광암 환자에서 O⁶-med G가 방광 조직의 DNA에서 검출되었다. O⁶-med G가 실제로 이러한 환자들에게 더 많이 나타나고 있기 때문에 O⁶-med G가 nitrosamine에 의한 발암과 돌연변이에 관계가 있다고 주장되고 있다. 방광에 암을 유발하는 또 다른 기전은 방광 점막에 있는 주혈흡충의 egg에 의한 지속적인 물리적 자극과 염증의 출현에 의해 암이 발생된다는 것이다. Egg가 점막을 통과해 뇨로 나올 수도 있지만 그렇지 못할 경우 만성염증을 유발 시킨다. 이렇게 되면 granuloma와 fibrosis가 발생하고, urothelial hyperplasia와 cell의 tum over 가 일어난다. 몇몇 사람들은 낮은 농도의 nitrosamine이나 다른 환경적 발암원에 의해 암이 발생된다는 주장을 한다(Tricker 등, 1989). Hicks는 비비원숭이의 urothelial hyperplasia 발생에 있어서 N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine의 용량에 반응에 대한 상관성을 연구했다(Hicks 등, 1980). 주혈흡충에 감염된 사람으로부터 박리된 urothelial cell을 포집하여 관찰한 결과 MN(micronucleus)이 관찰되었으며 이를 통해 방광에 유전적 손상이 야기되었다고 평가했다. 즉 상피세포의 증식증가가 유전적 손상을 증가시키고(Ames와 Gold, 1990) 더 나아가 proliferative charge를 중개하는 역할을 담당한다. S. japonicum의 경우 egg가 결장 점막에 싸여서 염증을 유발하고 이것이 암으로까지 진행된다는 사실이 일부 아시아 지역에서 보고 되었다(International agency for reseach on cancer, 1994). S. mansoni는 spleen의 follicular lymphoma를 유발한다(Andrade와 Abreu, 1971). Opisthorchis에는 O. viverrine와 O. felineus 2가지가 있다. 후자는 암과의 관련성이 밝혀지지 않았지만 전자의 경우 담관에 기생하면서 cholangiocarcinoma의 발생을 증가시킨다는 사실이 Thailand와 Malaysia에서 감염된 사람들을 대상으로 연구되었다(International agency for reseach on cancer, 1994). O. viverrini의 egg가 체내에 존재하면 nitrate와 NPRO(N-nitrosoproline)의 농도가 뇨에서 높게 나타나고, O. viverrini의 항체에 양성인 경우가 음성보다 proline 섭취후 NPRO분비가 많았다. 이와같은 사실을 통해 내인적 nitrosamine 형성은 이들 흡충류에 감염시 증가됨을 알 수 있었다. Nitrate와 NPRO를 포함하여 nitrosamine의 농도가 증가하게

되면 NO의 합성도 증가하게 된다. 과도하게 생성된 NO는 intra-hepatic bile duct의 상피를 침투하여 간세포의 손상을 주게 되고 이로 인해 세포의 증식과 손상 및 유전자 돌연변이가 증가하여 암이 유발된다(Ohshima와 Bartsch, 1994). Clonorchis sinensis의 감염 역시 동남아시아와 동북 타이 지방에서 담관암에 대한 위험을 증가시킨다고 보고 되었다(Ohshima와 Bartsch, 1994).

2. Physical Carcinogens

물리적 발암물질은 ionizing radiation, nonionizing radiation 및 fiber 등이 대표적이라 하겠다. 성층권을 이루고 있는 오존의 감소는 지표에 도달하는 UV 양을 증가시켜 인체에 직접적, 간접적 영향을 준다. 직접적인 영향에는 피부암, 안손상, 감염성 질환의 증가와 면역억제 작용이 있으며, 간접적인 영향에는 기후변화와 대기중 화학물질의 변화 등이 있다(Armstrong, 1994).

UV erythema(sunburn)는 UV에 의해 발생하는 대표적인 염증질환이다. 이것은 UV에 노출 몇 시간내에 발생하며 노출 부위에 국한해서 나타나고, 혈관확장과 혈류량 증가를 수반한다. 이 광화학적 반응의 개시는 epidermis에서 일어나며 혈관확장은 keratinocyte에서 photon을 흡수한 뒤 세포내 물질을 유리시켜 papillary dermis로 확산시키면서 일어난다. 이 확산이론은 UV 노출과 erythema 발생사이에 잠복기의 존재로 뒷받침되었다. UV radiation이 epidermis와 dermis에 염증반응과 케양형성을 유도하면 epidermis가 소실되고 부분적으로 hyperplasia가 발생하며 basal membrane이 감소된다(International program on chemical safety, 1979). 장기간 UV에 노출되면 염증부위에는 피부의 변화, 섬유화, elastosis, 표피 과증식, DNA 손상 등이 나타난다. 세포내 존재하는 repair 시스템에 의해 세포 사멸이나 변이가 일어나지 않을 수도 있으나 repair 시스템에 error가 발생하면 DNA가 잘못 복제되어 암으로 발생되는 경우도 있다(Table 2). 피부에서 SCC의 발생은 UV에 의한 DNA의 pyrimidine dimer 및 다른 photoproduct로 의해 유도되는 돌연변이형성과 연관되어 있다(Grujil 등, 1990). 그러나 아직까지는 어떤 유전자가 피부에 암을 일으키는지는 밝혀지지 않았다. 최근 연구에서는 p53 gene의 돌연변이가 UV에 의해 발생된 SCC에서 중요한 역할을 한다고 발표했다. 그러나, p53 gene의 돌연변이는 SCC뿐만 아니라 결장, 유방, 폐, 방광, 뇌, 골, chronic myelogenous leukemia에서도 관찰되었다(Li 등, 1995). p53 gene의 기능은 정상 세포 주기를 조절함으로써 암을 억제하는 것이다. 세포의 G1

Table 2. Physical carcinogens, inflammation and cancer

Physical agents	Inflammation	Cancer	Ref.
UV	Erythema	Malignant melanoma Non-melanocytic-skin cancer	Armstrong, 1994; International program on chemical safety, 1979
	Photokeratitis	Cancer of conjunctiva	Armstrong, 1994
	Photoconjunctivitis	Uveal melanoma	Armstrong, 1994
Ionizing-Radiation	Ulceration	Squamous cell carcinoma (SCC)	Kleeberger <i>et al.</i> , 1993
	Mucositis	Bone tumor Solid tumor	Mcmanus <i>et al.</i> , 1993
Mineral fiber	Pneumoconiosis	Lung cancer	Ames <i>et al.</i> , 1995; Mossman <i>et al.</i> , 1990
	Asbestosis	Mesothelioma	Hagen <i>et al.</i> , 1994; Marletta, 1988

정지상태에서 UV, 감마선(Lu와 Lane, 1993), actinomycin D(Kessis 등, 1993)와 같이 DNA에 손상을 주는 물질에 노출시키면 p53 gene의 level이 증가되는데 이를 통해 정상적인 p53 gene이 DNA 손상에 대해 G1-S check point를 조절한다고 생각하게 되었다(Kuerbitz 등, 1992). 따라서 정상적인 p53 gene이 발현되면 폐암세포, 유방암세포 및 결장, 직장암세포 등이 억압되고 p53 gene이 손상되면 활성화되어 돌연변이 등을 통해 cell transformation과 암이 발생된다(Li 등, 1995). 최근에는 UV에 의한 피부질환을 다음과 같이 free radical hypothesis로 설명하고 있다. 1) 피부에서 UV의 작용에 의해 free radical이 생성된다. 2) 피부는 free radical을 제거시킬 수 있는 항산화기전을 갖고 있지만 UV양이 많게되면 이 기전이 무력하게 된다. 3) 결과적으로 free radical이 protein, lipid, DNA와 같이 세포기능에 관여하는 요소에 손상을 유발한다(Ultraviolet radiation and skin antioxidants). 실제로 UV 조사결과 free radical의 형성이 관찰되고, 피부의 항산화 물질의 농도변화와 redox status의 변화가 나타난다. 지용성 항산화 물질인 tocopherol, ubiquinol, ubiquinone이 UV 조사후 각각 20%, 62%, 43% 씩 감소하여 UV에 의해 항산화기전이 위축되며, free radical이 생성되어, 피부의 항산화 물질이 감소된다는 사실을 알게되었다. 요약하면 과량의 UV 조사로 생성된 free radical이 염증을 야기하여 피부에 존재하는 antioxidant를 감소시켜 피부질환을 나타낸다. 이 사실은 몇 종류의 피부암이 심한 erythema를 경험한 사람에게 더 민감하게 나타나는 이유를 부분적으로 설명해준다(Ultraviolet radiation and skin antioxidants).

Ionizing radiation은 세포의 signal transduction pathway를 조절할 뿐만아니라 유전자와 단백질의 발현도 조절한다(Ramsamooj 등, 1995). Ionizing radiation에 대한 생물학적 영향으로는 세포의 불활성, 염색체의 이상, 돌연변이 유발, 악성 transformation 등이 있고, 이

들에 의해 최종적으로 암이 유발된다. X-ray, γ -ray가 방사된 후 하나 또는 그 이상의 세포에서 유전물질의 변화가 개시되어 처음에는 활동하지 않는 상태로 있다가 시간이 지나면서 발현하게 된다. 따라서 사람에게 있어서는 10~15년의 잠복기를 거친 후 암이 나타나게 된다. Ionizing radiation은 생체내의 매체와 상호 작용하여 에너지를 축적해서 ion, free radical, 흥분상태의 분자 등을 생성한다(Ward, 1981). 이중 free radical이 가장 중요한 산물로 여겨지고 있다. Free radical과 이것의 대사체는 lipid peroxidation, DNA fragmentation, protein의 산화에 관여하고, 세포 사멸과 세포분열을 방해한다. 점막 상피세포가 방사선에 직접 노출되면 점막에 부종과 궤양이 일어나고 괴사로 이른다. 이 과정에서 염증반응으로 PAF(Platelet Activating Factor)가 생성되고, 이로 인해 platelet, neutrophil, monocyte 등이 자극되어 smooth muscle의 수축과 혈관 투과성의 증가가 나타난다(Braquet 등, 1987). 또한, cytokine의 생성을 증가시켜서 PAF와 cytokine과의 협동 작용을 통해 염증반응을 증강시킨다(Poubelle 등, 1991). 이 사실들을 통해 radiation의 노출결과 염증 매개체의 생성이 야기됨을 확인할 수 있다. Ionizing radiation에 의한 암 유발의 예로는 X-ray worker에서 피부암 발생 빈도가 높게 나타나고, radium dial painter에서 bone tumor가, 히로시마와 나가사키에 원폭 투하시 생존한 사람들에게서 leukemia와 solid tumor가 관찰된다는 것을 예로 들 수 있다.

1988년 International Agency for Research on Cancer (IARC)에서 MMFs(man-made mineral fiber)에 노출된 사람이 폐암에 걸릴 확률이 높다고 발표했다. 또한 유럽, 미국, 캐나다의 역학연구에서도 폐암에 걸릴 위험성이 MMFs 산업종사자에게 높게 나타난다고 보고했다(Rivedal와 Sanner, 1983). Mineral fiber의 대표적인 물질인 asbestos에 지속적으로 노출될 경우 neoplastic cell transformation과(Hesterberg와 Barrett, 1984) 염색

체의 변화(Oshimura 등, 1984)가 야기되며 여기에는 염증세포인 neutrophil과 macrophage가 관여하여 ROS를 분비하도록 한다. 폐에 mineral fiber가 노출되면 neutrophil의 수가 증가하고 독성물질에 대해 ROS를 분비하여 H_2O_2 를 $OH \cdot$ 로 변화시킨다. Asbestos fiber에 의한 산화가 neutrophil과 폐포의 대식세포에서 증가되는 것이 관찰되었으며, 폐포의 대식세포가 crocidolite fiber에 노출된 후 $O_2 \cdot^-$ 와 H_2O_2 를 *in vitro*에서 생성하는 것도 확인되었다(Ames, 1983). 이때 생성된 free radical이 DNA 손상을 일으킬 수 있으며 protooncogene의 활성화와 tumor suppressor gene의 불활성 등을 통해 발암이 개시되고 암세포의 성장이 촉진된다(Leanderson와 Tagesson, 1993). Fiber에 의한 DNA 손상기전은 크게 두 가지로 분류된다. 첫번째는, fiber가 직접 DNA에 도달하여 $OH \cdot$ 의 site-specific generation을 중계하는 것이다. 두번째, fiber의 iron이 tobacco smoke의 non-polar compound와 결합하여 복합체를 형성하고, 이것이 세포막을 통과하여 DNA에 도달하여 $OH \cdot$ 의 형성을 촉매하는 것이다. Fiber의 크기와 모양은 mineral fiber의 독성에 있어서 중요하다(Hunninghake 등, 1980). 긴 것이 짧은 것보다 독성이 강한데 길고 얇은 것일수록 세포를 잘 침범하여, DNA에 더 가까워질 수 있기 때문이다. 또 긴 것은 대식세포에 의해 대식되기도 어렵기 때문에 fiber에 의한 ROS 형성이 더 용이해진다(Nakayama 등, 1984).

3. Chemical Carcinogens

화학물질에 의해 염증반응이 일어나면 neutrophil과 macrophage 같이 염증에 관여하는 세포들이 활성화되면서 free radical을 생성시킨다. 이때 발생하는 free radical에는 ROS와 RNS가 있으며 이들은 DNA를 손상시켜 변이와 암을 유발한다(Table 3). 이미 잘 알려진 화학적 발암물질중에는 염증세포를 활성화시켜 염증반응을 통해 발암을 유발시키거나 촉진시키는 물질이 있다. 암을 유발시킬 수 있는 발암물질의 숫자는 화학적 발암물질이 가장 많으며 이미 알려진 물질만 수백여종에 이른다. Chemical carcinogenesis의 mechanism은 발암물질 그자체 또는 대사체에 의해 세포내 DNA의 손상과 수복의 억제에 기초하고 있다. 다단계의 과정을 거쳐 최종 악성종양의 발생에 이르기까지 발암물질의 양에 반비례하지만 보통 30~40년의 잠복기가 요구되기도 한다. 최근 화학발암물질의 발암기전은 initiation 단계에서 발암물질과 DNA와 공유결합체를 형성하는 발암물질-DNA adduct와 free radical관련 연구가 활발

히 진행되고 있다(Cho 등, 1993). 발암물질이 대사되는 과정에서 ROS를 발생시키거나, 그 대사물질이 free radical 성격을 가지기도 한다. 이들 물질은 염증을 매개하기도 하고 직접적으로 DNA, 단백질 및 기질에 산화적 손상을 일으켜 발암에 관여하게 된다. 여기에서 공통적으로 관여하는 ROS 및 RNS에 대해 먼저 살펴보고, 그 외에 smoking, ozone 및 중금속에 대해 검토하기로 하겠다.

1) ROS

ROS는 세포의 산화과정, 염증반응, 허혈, xenobiotic metabolism 과정에서 형성되며 DNA modification을 유도한다. DNA modification의 예로 DNA strand break, sugar와 base의 산화, 8-OHdG형성 등을 들 수 있다(Musarrat와 Wani, 1994).

Superoxide와 관련된 cancer 발생의 pathway는 크게 3가지로 나눌 수 있다. (1)-SH의 산화, (2) H_2O_2 와 ground state oxygen 형성, (3) ferric ion과 반응하여 ferrous ion의 생성은 세포 대사에 큰 변화를 야기한다(Fig. 1). (1)의 경우를 보면 -SH는 많은 단백질에 존재하는데 이것이 산화되어 $RS \cdot$ 를 거쳐 S-S(disulfide)로 되면 단백질의 구조가 변하여 효소의 활성화에 변화가 초래된다. 예를 들면 2-sulfhydryl-dependent enzyme은 세포막과 연결되어 세포내 cAMP level 결정에 관여하고,

Table 3. Potentially reactive cytotoxic oxygen and nitrogen species

ROS (reactive oxygen species)	RNS (reactive nitrogen species)
$O_2 \cdot^-$ superoxide	$NO \cdot$ nitric oxide
$OH \cdot$ hydroxy peroxide	$NO_2 \cdot$ nitrogen dioxide
$HO_2 \cdot$ hydroxyl radical	$ONOO^-$ peroxynitrite anion
H_2O_2 hydrogen peroxide	
1O_2 singlet oxygen	
$ROO \cdot$ peroxide radical	

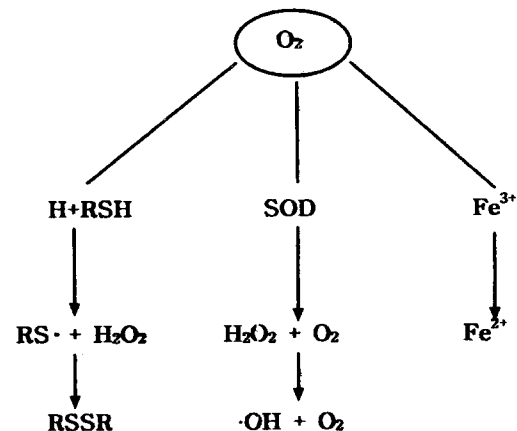


Fig. 1. Reaction pathway of superoxide.

adenylate cyclase는 cAMP의 합성에, phosphodiesterase는 cAMP의 파괴에 관여하는데 이들은 암세포에서 free radical에 의해 구조가 변하기 때문에 비정상적인 상태로 발견되고 있다(Oberley와 Buettner, 1979). (2)의 경우에는 SOD의 존재와 무관하게 H_2O_2 와 ground state oxygen이 형성되지만 SOD 존재시 이러한 생성물이 더 빨리 형성되며 DNA를 산화시켜 손상을 유발한다. (3)에서는 superoxide가 metal의 산화가를 변화시킴으로써 oxidation-reduction potential의 변화를 일으킨다. 많은 효소는 cofactor로 금속이 필요하므로 금속의 산화가 변화는 효소 활성에 큰 영향을 주게 된다.

2) RNS

Superoxide anion, hydrogen peroxide, hydroxyl radical 등의 ROS가 염증조직에 생성되어 표적세포와 DNA에 손상을 야기시켜 암발생에 관여하듯이 NO와 그 대사체 역시 활성화된 대식세포에서 분비되어 다단계의 발암과정에 참여하고 있다. NO는 free radical을 생성하는 독성 gas이면서 다양한 생리적인 기능을 중개하는 전달물질이다(Ohshima와 Bartsch, 1994). NO는 산소 존재시 불안정하기 때문에 곧바로 nitrogen oxide (NO_2), dinitrogen trioxide(N_2O_3), dinitrogen tetraoxide (N_2O_4), anion nitrate, nitrite 같은 안정한 nitrogen oxide를 생성하기 위해 분해된다(Grisham 등, 1992). NO_2 , N_2O_3 , N_2O_4 는 강력한 nitrosating agent로서 primary amine 및 secondary amine과 반응하여 carcinogenic nitrosamine을 생성시킨다. NO는 직접 NO_2 로 산화되어 DNA에 손상을 주며 ONOO-는 sulfhydryl group을 산화시키며 lipid peroxidation을 유도한다(Ohshima와 Bartsch, 1994). Nitrosamine은 cytochrome p-450를 매개로 하는 기전을 통해 electrophilic agent를 형성하고, 이것이 단백질, DNA 및 RNA의 친핵성 부분을 공격하여 alkylation을 일으켜 발암과 돌연변이를 유발한다(Bartsch 등, 1989).

3) Tobacco Smoke

흡연은 폐암뿐만 아니라 여러 장기에서 암을 유발한

다. Tobacco smoke에는 4000여종의 chemical이 있는데 이중에는 benzo[a]pyrene, nitrosamine, aromatic amine과 같은 carcinogen이 있다(Nakayama 등, 1985). 이런 발암물질은 DNA에 손상을 야기시킴으로써 암을 유발한다. 흡연자는 비흡연자보다 ROS에 많이 노출되며, 만성 흡연자에서는 폐액내 neutrophil 수가 더 많이 나타났다(Nakayama 등, 1989). 이를 통해 흡연이 염증성 세포를 자극시켜 ROS 분비를 촉진시킨다는 사실을 알 수 있다. 흡연을 통해 생성된 ROS는 H_2O_2 , $O_2^{\cdot -}$ 등으로 이들이 DNA strand를 파괴시킨다(Broish 등, 1985). 담배의 성분 중 하나인 tar도 H_2O_2 를 생성하여 DNA의 손상을 일으킨다. Tar는 mineral fiber로부터 또는 다른 source를 통해 공급되는 iron과 결합하여 chelate 형태로 DNA에 결합하기도 한다(Broish 등, 1987). Benzo[a]pyrene-7,8-dihydrodiol은 활성화된 macrophage에 의해 산화되어 DNA에 공유결합을 하여 sister chromatid의 변화를 유도한다(Weitzman와 Gordon, 1990). 담배에 의해 H_2O_2 를 생성하는 hydroquinone과 catechol의 형성이 증가되는데, 이 때 발생한 H_2O_2 가 OH^{\cdot} 로 되면서 DNA의 dG를 hydroxylation시켜 8-OHdG를 생성하여 DNA 손상을 일으킨다.

4) Ozone

오존에 노출되었을 때 기도에 염증이 일어나는 이유는 allergen에 대한 반응과, bronchial hyperresponsiveness의 증가 때문이다(Hotchkiss 등, 1989; Graham 등, 1988). 0.5~1.5 ppm의 오존에 급성노출된 후 동물(Hotchkiss 등, 1989)과 사람(Graham 등, 1988)의 기도에서 염증 반응이 관찰되었다. 오존에 노출되면 macrophage, polymorphonuclear leukocytes(PMN), epithelial cell, lymphocyte의 수가 증가하게 되고 이로 인해 염증반응이 일어난다(Kleeberger 등, 1993). 오존은 세포막의 Unsaturated Fatty Acids(UFAs)를 공격하여 독성물질로 작용할 수 있는 aldehyde와 hydrogen peroxide를 발생시킨다. 오존에 노출된 후에 lipid peroxidation이 발생하는 것이 *in vivo*와 *in vitro*에서 thiobarbituric acid(TBA)를 이용한 반응에 의해 확인되

Table 4. Chemical carcinogens, inflammation and cancer

Chemical Agents	Inflammation	Cancer	Ref.
Tobacco smoke	Leucocytosis	Lung cancer, others	Schwalb and Anderson, 1989
Ozone	Pulmonary inflammation	Squamous cell carcinoma	Karjalainen <i>et al.</i> , 1994; Chuang and Reizner, 1995
Heavy metals	Cr: Conjunctivitis	Squamous cell carcinoma	Johansen <i>et al.</i> , 1994
	Cd: Pneumonitis	Lung cancer	Manca <i>et al.</i> , 1994; Huff, 1994
	Ni: Pneumonitis	Lung cancer	Hirano, <i>et al.</i> , 1994; Huff, 1994

었다(Arakawa와 Sagai, 1986).

5) Heavy Metals

발암물질로 알려진 chromium, cadmium, nickel 등과 같은 중금속에 노출되면 염증반응이 유발된다. 과량의 Cd⁺⁺에 지속적으로 노출된 경우 호흡기에 암과 피부 및 점막에 만성염증이 유발된다는 사실이 보고되었다. 특히 chromium vapor에 노출된 사람의 경우에는 tarsal conjunctiva와 bulbar conjunctiva사이가 접착되고 만성 kerato-conjunctiva가 야기되어 실명을 초래한다(Johansen 등, 1994).

Cd의 경우, lipid peroxidation(LPO)을 증가시키는 현상이 thiobarbituric acid reaction substances(TBARS)로 측정된 실험에서 관찰되었다(Manca 등, 1994). TBARS가 Cd 양에 대해 용량반응 관계를 나타내며 Cd 노출로 인한 염증현상이 LPO의 생성으로 야기된다고 볼 수 있다. Cd 노출후 free radical과 LPO의 생성에 대한 기전이 아직 명확히 밝혀지진 않았지만 몇가지 가설을 들어보면 1) Cd에 의한 항산화 기전의 파괴(Manca 등, 1991), 2) respiratory burst시 활성화된 세포가 분비하는 oxidant에 의한 염증반응(Amoruso 등, 1982), 3) Fe와 Cu 등의 산소를 환원시키는 내인적 metal의 참여 등이 있다(Koizumi와 Li, 1992).

Ni의 경우, 폐에 대한 염증이 NiSO₄에 노출된 쥐에서 보고 되었으며(Hirano 등, 1994), metallic Ni에 대한 노출로 폐의 phospholipid 농도와 폐포 macrophage의 산물인 superoxide ion이 증가되는 현상이 토끼에서 관찰되었다(Johansson 등, 1981; Cursted 등, 1983). 또한, NiSO₄ aerosol이 만성염증, fibrosis와 aveolar macrophage hyperplasia를 유발시킨다는 사실이 rat과 mouse에서 관찰되었다(Dunnick 등, 1989). Nickel에 노출되면 DNA의 single strand 파괴, DNA-protein cross-links, sister chromatid exchanges, chromosomal aberrations(Sen과 Costa, 1985; Conway과 Coste, 1985; Ciccarelli 등, 1981) 등이 발생하면서 돌연변이가 일어난다. 그러나 nickel ion은 DNA와 결합력이 약하기 때문에 직접적으로 DNA 손상을 주는 경우는 적다(Kawanishi 등, 1989). 따라서 ROS 등에 의한 nickel ion의 활성화를 통해 DNA 손상이 유도된다는 간접기전이 제시되고 있다(Tkeshelashvili 등, 1993).

III. Antiinflammatory Agent as Anticarcinogens in Chemoprevention

Chemoprevention 즉, 암 예방은 세포가 정상적인 형

태에서 암으로 진행되는 carcinogenesis를 억제하는 것이다(Kelloff 등, 1994). 따라서, 염증반응이 발암과정에서 중요한 역할을 하게 된다면 염증을 억제하는 물질은 발암과정을 억제하여 암 발생을 예방 또는 치료작용을 할 것으로 기대할 수 있다.

항 염증작용을 가지며 암 예방에 효과가 있는 물질은 nonsteroid antiinflammatory drug(NSAID)와 free radical scavenger가 대표적이다.

NSAID는 arachidonic acid(AA)가 cyclooxygenase(COX)에 의해 prostaglandin G2(PGG2)와 PGH2로 산화되는 것을 억제한다(Marnett, 1992). PG는 염증반응 및 신생물질의 성장에 있어서 중요한 역할을 하며, 병리조직학적인 측면에서 보면 결장, 폐, 흉부의 암에서 PG의 농도가 주변의 정상적인 조직과 비교할 때 현저하게 높게 나타난다(Hubbard 등, 1988). PG는 반감기가 매우 짧고 hormone과 비슷한 물질로서, 체내의 대부분 세포에서 분비되며 그 작용은 매우 복잡하다. 또한, PG는 저장되기보다는 필요시에 합성되므로 NSAID에 의한 COX의 억제는 PG의 작용을 급속히 억제할 수 있다(Marnett, 1992). 그리고, AA의 대사에 의해 생성되는 eicosanoid를 억제하게 되면 PG, thromboxane(Tx) 및 leukotriene(LT)의 생합성에 영향을 줄 뿐 아니라 AA의 산화에 수반되는 peroxide 반응을 통해 생성되는 free radical species도 억제할 수 있다(Rainsfold와 Swann, 1984). 염증 반응과정에서 free oxygen radical이 비정상적으로 생성되므로 oxygen radical scavenger나 antioxidant 작용을 가지는 물질은 eicosanoid 대사의 조절에 매우 효과적이다. 즉, antioxidant는 oxygen radical이 매개하는 염증에서 발생할 수 있는 DNA의 산화적 손상을 억제할 수 있으며 oxygen radical과 관련된 발암과정의 차단을 기대할 수 있다(Vane, 1971).

Fig. 2는 염증반응에 관여하는 AA cascade와 이 과정을 차단하는 물질을 분류하고 있다. 여기에서 AA 대사와 관련하여 NSAID가 각각 어떤 기전으로 염증반응을 억제하여 anticarcinogen으로서의 효과를 나타내며, anticarcinogen으로 연구되고 있는 free radical scavenger의 항염증 작용과 기능에 대해 좀 더 자세히 살펴보겠다.

대부분의 NSAID는 COX를 가역적으로 억제한다(Weisman, 1992; Vane와 Botting, 1990; Cyrrer와 Feldman, 1992). 그러나 aspirin은 COX 효소를 acetylation하여 PG 합성과정에 있어서 COX의 작용을 비가역적으로 불활성화시키므로 다른 NSAID보다 더 강력한 inhibitor로서 작용한다(Table 5)(Peleg 등, 1994). 장기

간의 aspirin 치료는 결장암의 발생위험을 감소시키고, 류머티스성 관절염으로 항염증치료를 받는 환자에서 고형종양의 발생 위험을 크게 감소시키며(Waterhouse,

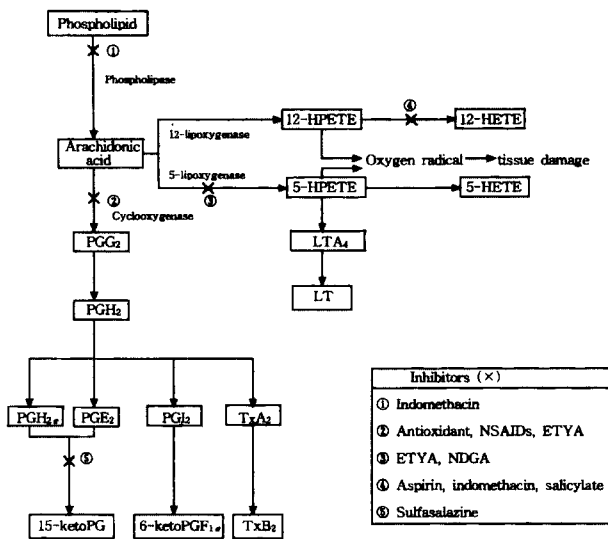


Fig. 2. Biotransformation of arachidonic acid and its inhibitors.

*Abbreviations: HPETE, hydroperoxyeicosatrienoic acid; HETE, hydroxyeicosatetraenoic acid; PG, prostaglandin; LT, leukotriene; T_x, thromboxane; NDGA, nordihydroguaiaretic acid; ETYA, eicosatetraenoic acid (Above data are summarized from Samuelson *et al.*, 1978; Samuelsson, 1983; Hammarstrom, 1983).

1994; Lundholm 등, 1994), aspirin은 화학적으로 유도된 식도암을 억제하기도 한다(Rubio, 1986). Aspirin은 상부 식도의 편평세포암과 원위 식도의 adenocarcinoma를 억제하며(Kabat 등, 1993), Barrett's syndrome과 같은 발암 위험율이 매우 높은 집단에서 암을 예방하며 증상을 완화시키는 효과가 있다(Funkhouser and Sharp, 1995). 소화기 계통의 암에 있어서 aspirin을 복용하지 않은 집단과 비교할 때 한 달에 16번 이상 지속적으로 aspirin을 복용한 집단에서 약 40% 정도 암에 의한 사망률이 감소한다(Thun 등, 1993). 일반적으로 aspirin을 포함한 NSAID의 암예방 기전에는 세포의 증식 억제(Bayer 등, 1979), 종양의 성장 억제(Pollard와 Luckert, 1981), 종양의 증식(Marnett, 1992)과 전이(Honn 등, 1983; Honn 등, 1981)의 억제, 그리고 정상적인 면역 기능의 억제 작용이 관여한다(Sandstrom 등, 1990).

UV와 cis-platinum은 인체의 DNA에 손상을 주며 종양의 발생을 촉진시켜 human immunodeficiency virus (HIV)의 발현을 항진시킨다(Stein 등, 1989). 그러나, UV나 cis-platinum의 노출전후에 salicylic acid를 투여하면 HIV 발현이 억제된다(Woloschak 등, 1995; Carvard 등, 1990). 이는 salicylic acid가 세포내의 PG 합성과 lipoxygenase 경로를 차단하는 작용이 있기 때문이

Table 5. NSAID as antiinflammatory agents and their mode of action in chemoprevention

Compound/Drug	Mode of Action in Chemoprevention	Ref.
Aspirin	<ol style="list-style-type: none"> Inactivate cyclooxygenase activity irreversibly by acetylation of the prostaglandin H synthase. Enhance and prolong heat shock protein 70 mRNA transcription: Potentiate the cytoprotective role of heat shock protein in pathological states. 	Amici <i>et al.</i> , 1995; Funkhouser and Sharp, 1995; Peleg <i>et al.</i> , 1994; Waterhouse, 1994.
Indomethacin	<ol style="list-style-type: none"> Block the biosynthesis of PG by inhibition of cyclooxygenase activity: Suppress development of neoplasia in the lung and small & large intestine. Interfere with cell growth at the G₁ phase of the cell cycle: Decrease DNA synthesis and preneoplastic lesion development in the urinary bladder. 	Hubbard <i>et al.</i> , 1988; Shibata <i>et al.</i> , Lupulescu, 1978; Hial <i>et al.</i> , 1977; Shibata <i>et al.</i> , 1992; Shibata <i>et al.</i> , 1995.
Piroxicam	<ol style="list-style-type: none"> Block the biosynthesis of PG by inhibition of cyclooxygenase activity: Inhibit induction of transitional cell carcinoma in mouse urinary bladder by OH-BBN. Reversibly arrest the G₁ phase of the cell cycle: Suppress colon cancer cell growth. 	Moon <i>et al.</i> , 1993; Reddy <i>et al.</i> , 1990; Rao <i>et al.</i> , 1991.
Sulindac	<ol style="list-style-type: none"> Reversibly arrest the G₁ phase of the cell cycle: Suppress colon carcinogenesis. Block the biosynthesis of PG by inhibition of cyclooxygenase activity: Promote colorectal polyp regression. 	Spagneesi <i>et al.</i> , 1994; Ahnen <i>et al.</i> , Rao <i>et al.</i> , 1995.
Ketorolac tromethamine	<ol style="list-style-type: none"> Inhibit post-radical pelvic surgery adhesion in a porcine model. Inhibit the cyclooxygenase pathway of arachidonic acid metabolism: Rapid resolution of symptomatic acute pericarditis. 	Dedrick <i>et al.</i> , 1978; Vipond <i>et al.</i> , 1990; Montz <i>et al.</i> , 1993; Buckley and Brodden, 1990; Arunasalam and Siegel, 1993.

다(Horrobin과 Cunnane, 1980).

Heat shock protein (HSP)합성은 hyperthermia 또는 다른 유형의 stress에 의해 유도되며 열로 인한 세포의 손상과 질병발생과정에서 유발되는 저산소증 및 염증과정에서의 세포를 보호해 준다. 이러한 HSP의 세포 보호 기전은 HSP가 질병의 진행과정에서 부분적으로 변성된 단백질과 결합하거나, protein aggregate를 분리시키며, 단백질의 정확한 folding을 조절하는데 있다(Morimoto 등, 1990). HSP70의 전사는 HS transcription factor-HS element 복합체 형성이 지속됨으로써 이루어진다. 이때 aspirin을 처리한 세포에서는 이 복합체가 두배 더 길게 지속된다(Amici 등, 1995). 인체의 erythroleukemic cell을 고열처리한 후에 aspirin을 투여하면 HPS70의 합성이 증가한다(Mivechi, 1988). COX inhibitor인 indomethacin도 aspirin과 유사한 효과를 갖고 있다. 따라서, aspirin과 indomethacin이 HPS 70의 합성을 증가시키는 것은 열, 염증, 허혈 등의 병리과정에 있어서 NSAID의 세포보호 기능을 의미한다.

Indomethacin은 동물의 여러 기관에서 PG의 생합성을 차단하여 발암과정을 억제한다(Shibata 등, 1993; Shibata 등, 1995). 폐, 소장 및 대장에서 indomethacin은 신생물질의 성장을 억제하는 효과가 있다. 특히 소장에서의 종양의 억제는 PGE₂의 감소와 관련이 있다(Hubbard 등, 1988). 염증과정에서 발생하는 PGE₂ 또는 PGF_{2 α} 에 의한 화학적인 발암과정(Lupulescu, 1978)은 indomethacin의 세포 성장 억제작용과 PG 합성 억제작용에 의해 차단된다(Hial 등, 1977). Indomethacin은 세포 주기의 G1 단계에서의 세포 성장을 방해하여 DNA 합성을 감소시키기도 한다(Hial 등, 1977; Shibata 등, 1992).

Piroxicam은 쥐의 방광에서 N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine(OH-BBN)에 의한 transitional cell carcinoma의 induction을 억제한다(Moon 등, 1993). 또한 쥐의 결장암에서도 예방효과가 있다(Reddy 등, 1990). Piroxicam은 2-difluoromethyl ornithine(DFMO)처럼 ornithine decarboxylase(ODC)를 비가역적으로 억제하는 물질과 병용시 결장의 adenocarcinoma의 예방에 있어서 상승 효과를 나타낸다(Reddy 등, 1990; Rao 등, 1991).

Sulindac을 직장(Labayle 등, 1991)과 결장(Giardillo 등, 1993)에 familial adenomatous polyposis(FAP)가 있는 환자에게 placebo-controlled double blind crossover test한 결과 polyp의 크기와 수가 감소했다(Rigau 등, 1991). FAP와 Gardner's syndrome을 가진 환자의 결장을 용종이 악성으로 변환하기에 좋은 조건으로 한 후에 sulindac을 처리했을 때에도 결장의 용종이 퇴화되

었다. 이때, sulindac 투여를 중지하면 용종이 빠르게 재발생된다(Arrigoni, 1985). Sulindac을 carcinogen 투여기간동안 계속 병용투여하면, 쥐에서 1,2-dimethylhydrazine(DMH)에 의한 결장의 종양이 억제된다(Spagnesi 등, 1994). 그러나 DMH 투여 17주후에 sulindac을 투여하면 종양의 성장과 발달에 효과가 없다. DMH에 의한 1차 결장 종양은 하루 2회 sulindac 10 mg/kg을 투여해야 억제된다(Ahnen 등, 1994). Sulindac의 환원된 형태는 COX의 억제 효과를 가지며, 이것이 polyp의 퇴화를 유도한다(Rao 등, 1995).

Post-radical pelvic surgery adhesion (PRPSA)의 형성은 골반 수술과정에서의 사망률과 관련성이 있으므로, 복강 혹은 골반의 방사선 치료, 복강내의 radioactive colloid, 복강내 chemotherapeutic agent의 사용에 제한점이 있다(Dedrick 등, 1978). 이 때 사용되는 glucocorticoid는 항염증작용을 통해서 radical의 adhesion을 제한하나 많은 부작용이 수반된다. 그러나, 항염증성 약물은 수술후의 radical adhesion을 차단하며 큰 부작용이 없다(Montz 등, 1993). Ketorolac tromethamine은 plasminogen activator inhibitor 뿐만 아니라 다른 protease inhibitor도 만들어 염증 반응이 발전하는 것을 억제한다(Vipond 등, 1990). 이러한 특정 inhibitor의 다량 생산은 plasminogen이 plasmin으로 전환하는 것을 억제하여 fibrin의 침착과 분해 사이의 평형을 방해한다. Ketorolac tromethamine은 강력한 NSAID로서 급성 심내막염에 신속한 효과가 있다(Arunasalam과 Siegel, 1993). 또한 ketorolac tromethamine은 심내막염의 흉통을 완화시키며 부작용은 거의 없다. 작용 기전은 AA 대사에서 COX 경로를 억제하는 것이다(Buckley와 Broden, 1990).

Vit. E의 주요작용은 α -tocopherol에 의해서 일어난다. α -tocopherol은 peroxidation chain에 관련된 radical을 제거하여 세포막의 peroxidation을 방지한다(Table 6)(Packer과 landvik, 1990). Vit. E의 항산화작용은 OH group에 기인한다. α -tocopherol의 첫번째 산화물은 α -tocopheroxy radical이며 이것은 수소를 얻어 α -tocopherol로 다시 전환될 수 있는 가역적인 반응이다. 산화가 더 진행되면 α -tocopherol의 환이 열리고 α -tocopheryl quinone이 생성된다. Vit. C는 Fe⁺³을 Fe⁺²로 환원시키는 능력이 있어서 위장관으로의 철의 도입과 철의 저장형태인 ferritin으로부터의 철의 방출에 관여한다. Ascorbate는 O₂^{·-}, HO· 및 HO₂·와 반응하여 활성산소의 제거를 촉진시킨다. Ionizing radiation에 의해 생성된 organic radical의 repair에도 ascorbate가 관여한다(Wefer과 Sies, 1983). Vit. C는 neutrophilic leu-

kocyte에 의해 생성되는 oxidizing agent에 대해 방어효과가 있으므로 감기에 예방효과가 있다. 감기 환자의 혈장, 백혈구, 뇨에서의 Vit. C level의 변화로부터 감염에 대한 Vit. C의 방어효과를 알 수 있다(Taper과 Roberfroid, 1992). 또한 Vit. K₃와 병용시 쥐의 복수 종양에 치료효과가 있으며 human tumor cell line에서도 종양 억제효과가 있다(Noto 등, 1989).

5-Aminosalicylic acid(5-ASA)는 sulfasalazine으로부터 형성된 것으로(Peppercorn, 1984), 만성염증성 장질환에 효과적이며, AA의 lipoxygenase 경로를 차단한다(Dreyling 등, 1987). 5-ASA는 leukotriene을 선택적으로 억제하며 free radical scavenger로서 작용한다(Dull 등, 1987). 만성염증에 의한 oxygen-derived free radical은 세포에 독성이 매우 강해서 조직 파괴 및 carcinogenesis 과정에 관여하는데, 5-ASA의 free radical scavenger로서의 기전은 이 약물의 항암작용을 의미한다. Nitrogen oxide같은 N-nitrosating 물질은 aromatic amine의 nitrosative deamination을 통하여 세포의 DNA에 돌연변이를 유발한다(Mordan 등, 1993). 즉, cysteine, methylcysteine, guanine과 adenine의 N-nitrosation은 자발적으로 deamination 되어 hydroxy 유도체를 생성할 수 있는 불안정한 nitrosamine 중간체를 형성한다. 이때 ascorbate, α -tocopherol과 같은 antioxidant가 해당 반응을

억제한다(Grisham과 Miles, 1994).

5-ASA는 강력한 antioxidant로서 백혈구에 의한 N-nitrosation 반응을 억제하는 작용이 있으며 결장염 환자의 치료에도 사용된다(Grisham 등, 1992; Yamada 등, 1990).

Sarcophytol A는 12-O-tetradecanoyl phorbol-13-acetate(TPA)에 노출된 SENCAR 쥐의 표피에서 DNA의 산화를 억제하는 작용이 있다(Wei과 Frenkel, 1992). Sarcophytol A는 TPA에 의해 유도되고 teleocidin에 의해 촉진되는 쥐의 피부발암과정에서 다단계의 종양 촉진을 억제한다(Fujiki 등, 1989). ROS는 mutagenesis와 carcinogenesis에서 중요한 역할을 하며 특히 종양 촉진에 있어 중요하다(Weitzman과 Gordon, 1990). Sarcophytol A는 TPA에 의해 자극된 human PMN에 의해 H₂O₂가 생성되는 것을 억제한다(Frenkel, 1992).

Tamoxifen은 estrogen에 의한 인체의 지방암의 치료와 재발 방지에 효과적이다. Tamoxifen은 protein-kinase C의 작용을 방해하여 종양 발생 촉진을 억제함으로써 anticarcinogen으로도 작용한다(Lim 등, 1992). Tamoxifen은 estrogen 수용체에서 estrogen과 상경적으로 작용하여 estrogen의 작용을 억제하며(Darbe 등, 1984) 지방암 치료에 응용되고 있다. Tamoxifen은 pro-

Table 6. Antioxidants/free radical scavengers as antiinflammatory agents and their mode of action in chemoprevention

Compound/Drug	Mode of Action in Chemoprevention	Ref.
Vitamin E	① Scavenging radicals in the aging process and the development of tissue damage. ② Reaction with lipid peroxy radicals to form vitamin E radicals which are insufficiently reactive to abstract OH· from the methylene groups of the unsaturated fatty acyl moieties of membrane phospholipid. → Stop radical reaction chain of lipid peroxidation by acting as chain terminator.	Packer and Landvik, 1990
Vitamin C	· Scavenging ROS and other radicals.	Noto <i>et al.</i> , 1989
5-Aminosalicylic acid	① Scavenging oxygen-derived free radicals. ② Immunosuppression of nitric oxide dependent N-nitrosation reaction. ③ Antiinflammatory effect: treatment of chronic inflammatory bowel disease.	Grisham and Miles, 1994; Mordan <i>et al.</i> , 1993; Grisham <i>et al.</i> , 1992; Yamada <i>et al.</i> , 1990; Peppercorn, 1984
Sarcophytol A	· Suppression of tumor-induced oxidative event & DNA damage.	Wei and Frenkel, 1992; Fujiki <i>et al.</i> , 1989; Weitzman and Gordon, 1990; Frenkel, 1992
Tamoxifen	· Suppression of tumor promoter induced hydrogen peroxide formation by human neutrophil.	Lim <i>et al.</i> , 1992; Darbe <i>et al.</i> , 1984; Wei and Frenkel, 1992; Frenkel and Chrzan, 1987; Frenkel, 1992
Phenazoviridin Resorstatin	· Strong inhibitory activity against lipid peroxidation in rat brain homogenate.	Kato <i>et al.</i> , 1993; Cheeseman and Forni, 1988; Flamm, 1978; Shin-ya <i>et al.</i> , 1991; Walling, 1975; Kato <i>et al.</i> , 1993
ETYA, NDGA	· Inhibition of 12-lipoxygenase activity in the platelet.	McCormick and Wilson, 1986; Franco and Velo, 1995

tease inhibitor, retinoid, sarcophytol 등의 성질을 모두가짐으로써 H₂O₂ induction을 완전히 억제한다(Wei와 Frenkel, 1992). TPA는 쥐의 피부의 phagocytic cell을 산화적으로 파괴시켜 H₂O₂를 생성한다(Frenkel과 Chrzan, 1987). 그러나 trans-retinoic acid, sarcophytol A, protease inhibitor 그리고 epigallocatechin gallate는 모두 TPA 처리한 human leukocyte에서의 H₂O₂ 형성을 억제하여 암 예방 작용을 한다(Wei와 Frenkel, 1992; Frenkel, 1992).

Phenazoviridin은 쥐의 뇌에서 lipid peroxidation을 강력히 억제하는 작용이 있다(Kato 등, 1993; Sheeseman과 Forni, 1988). 또한 Phenazoviridin은 쥐에서 KCN-유도 급성 저산소증에 대한 강한 방어작용을 가지며 급성 독성은 매우 낮다(Kato 등, 1993). Benthocyanin A는 Streptomyces prunicolor로부터 분리된 물질로서(Shin-ya 등, 1991), 이 화합물의 구조는 phenazoviridin과 같은 chromophore를 가지며 free radical scavenger로서 작용한다. Hydroxyl radical은 Fe²⁺가 존재하면 lipid peroxidation을 개시해서 세포막을 붕괴시킨다(Walling, 1975). 이런 세포막에 있어서의 lipid peroxidation은 막의 fluidity를 감소시킨다. 따라서, phenazoviridin은 free radical에 의한 세포막의 과산화적 파괴와 조직손상을 억제시키는데 유용하다. 실제로 허혈로 인한 과산화적 손상으로부터 뇌와 같은 조직을 보호하는 효과가 있다(Flamm 등, 1978).

미생물로부터 분리한 free radical scavenger인 carazostatin과 neocarazostatin은 심근 허혈과 염증에 효과가 있다(Kato 등, 1993). Resorstatin은 Pseudomonas sp DC165의 배양으로부터 분리한 alkylresorcinol type의 화합물로서 쥐의 뇌에서 free radical에 의해 유도된 lipid peroxidation을 억제한다. 또한 resorstatin은 약한 antibacterial 작용도 있어 Bacillus subtilis의 성장을 억제하기도 한다.

NDGA(nordihydroguaiaretic acid)와 ETYA(eicosatraynoic acid)는 lipoxxygenase의 작용을 억제하거나 neutrophil의 degranulation을 억제하여 항염증 효과를 나타낸다(McCormick 등, 1985). NDGA는 chemotactic peptide에 노출된 토끼의 neutrophil로 calcium이 이동하는 것을 억제하며(McCormick과 Wilson, 1986), ETYA는 인체의 neutrophil에 chemotactic peptide가 결합하는 것을 억제한다. 또한 ETYA는 COX와 결합하는 기질을 제거하여 COX 경로를 억제하기도 한다. 혈소판의 12-lipoxxygenase는 NSAID에 의해서는 억제되지 않으며 ETYA 및 NDGA와 같은 antioxidant에 의해 억제된다. 실제로, NDGA인 CuNSN(bisthioether complex with

copper)를 전처리한 rat는 ethanol에 의한 gastric damage로부터 위점막이 보호된다. 이는 NDGA가 lipoxxygenase를 불활성화하여 leukotriene의 형성을 억제하는데 기인한다(Franco와 Velo, 1995).

IV. Conclusion

염증반응은 직접 또는 간접적으로 발암과정에서 관여할 수 있다는 사실을 여러 연구 자료가 뒷받침해 주고 있다. 따라서, 염증반응이 발암과정에서 중요한 역할을 한다면 항염증제가 암 치료에 도움이 될 수 있다는 근거를 제시할 수 있을 것이다. 이러한 견지에서 볼 때 위에서 소개된 많은 항염증제는 암의 예방 및 치료에 있어 우리에게 기존의 항암제와 다른 각도에서 희망적이라 하겠다. 암발생의 원인과 가장 밀접한 DNA 손상에 대한 방어 수단이 우리 신체에는 적어도 하나 이상이 존재한다. 따라서 DNA에 손상이 일어나면 다시 'repair' 될 수 있다. 그렇지만 DNA repair의 속도는 매우 느리며 100% repair가 일어나지는 않는다(Solt와 Farber, 1977). 만성 염증반응에서는 DNA repair를 저해할 수 있는 prostaglandin이 과잉 생성되며, DNA 손상의 기회를 높여주는 ROS와 RNS가 많이 발생된다(Van-Rensburg 등, 1991).

염증반응이 발암과정에 미치는 효과는 3가지 부분으로 나눌 수 있다. 첫째, 체내에서 ROS와 같은 cytotoxin에 의해 세포내 DNA를 손상시켜 돌연변이를 야기시킬 수 있다. 예를 들면 metal-induced carcinogenesis에서는 oxidative attack으로 염증반응이 자극되고 DNA repair가 억제됨을 볼 수 있다(Kasprzak, 1995). 둘째, DNA repair mechanism을 손상시킬 수 있다는 점이다. IL-1 alpha는 염증반응이 있을 때 platinum에 의한 DNA 손상체의 제거작용을 억제하여 발암 과정에 영향을 줄 수 있다(Benchekroun 등, 1995). 셋째, 염증과정에서 precancerous cell이 발현되며, proliferation이 유도될 수 있다. 즉, 정상 피부와 scleroderma의 피부에서 fibroblast를 연구한 결과 염증반응 site에서 cytokine에 의해 선택적으로 촉진된 fibroblast가 activation되는 것을 볼 수 있다(Fries 등, 1994). 결국 이 세가지 중 어느 한 부분에 의해 발암과정이 진행되거나, 다른 원인으로 유도된 발암과정에 염증반응이 영향을 줄 수 있다. 외부물질을 제거하기 위해 free radical이 과잉 생성될 경우 자기 세포에 유해한 영향을 주기도 한다(Spencer 등, 1995). Cytokine의 경우에는 IL-2(T-cell growth factor)가 human Jurkat T cell line의 proliferation을 유도하며(Xu 등, 1995), T-cell의 malig-

nancy에 관여한다는 것이 증명되었다(Raziuddin 등, 1994). 발암과정중 염증반응이 발생되거나, 염증반응에 의해 발암이 형성되거나 우리는 위와 같은 사실로써, 염증반응이 암 발생과정에서 중요한 역할을 한다는 사실을 알 수 있다. 최근, 발암과정을 항염증제로써 차단 또는 억제하여 예방, 치료하려는 연구가 진행되고 있다. 발암과정에서 염증반응이 발생하면 cytokine에 의해 cytotoxin 분비가 촉진되고, 세포의 proliferation을 유도하는 여러 가지 growth factor가 분비된다. 항염증제로 사용되는 약물도 이러한 cytotoxin과 proliferation에 관여하는 prostaglandin을 억제하는 것이 대부분이다. 예를 들어 epigallocatechin gallate(EGCG), curcumin, curcumin과 같은 물질은 만성염증과정에서 cytokine에 의해 유도되는 nitric oxide(NO)를 억제하는 효과를 가지며(Chan 등, 1995), NSAIDs는 COX-2를 억제하여 prostaglandin의 작용을 방해한다(Huang 등, 1991).

염증반응에 관계하는 인체의 방어 기전도 다양하다. 지금까지는 주로 cytokine과 prostaglandin에 관련된 연구가 많이 보고 되었지만, 최근에는 DNA transcription에서 folding error를 찾아내어 정상적으로 수리하는 HSP와 염증반응에서 여러 면역세포를 끌어 들이는 adhesion molecule에 관련된 쪽으로도 연구되고 있다. HSP는 DNA의 repair mechanism으로서 만일 이 기전이 억제되는 경우에는 mutation의 정도를 증가시키게 되며(Ortiz와 Palacios, 1991), IL-1과 TNF의 signal이 HSP27과 HSP70의 phosphorylation을 일으키는 serine/threonine의 activity를 증가시키며 염증반응으로 인하여 HSP의 농도가 증가한다(Saklatvala와 Guesdon, 1992; Hall, 1994).

또한 cell damage를 일으키는 물질의 하나로 second messenger인 칼슘 이온을 들 수 있다. COX의 작용에서 중요한 역할을 하는 칼슘은 세포내에서 저 농도로 유지되며 저장 형태로 존재하다가 어떠한 자극, 예를 들어 histidine과 같은 물질에 의해 저장 상태에서 유리 되면서 세포내에 여러가지 변화를 초래하는데, 너무 높은 농도로 존재하게 되면 cell damage를 일으켜 발암 과정에 영향을 줄 수 있다. 또한 cytokine이 항상 암을 일으키는 쪽으로 작용하는 것은 아니며, TNF와 같이 발암과정을 억제하는 작용도 있다.

따라서, 발암현상은 여러 측면에서 종합적으로 이해되고 연구되어야 한다. 염증반응이 대부분의 질환에서 수반되는 것처럼 발암과정에서도 발생되고 있는지 모르지만, 최근 항염증제로써 암을 예방할 수 있다는 연구보고는 그 연관성을 구체적으로 뒷받침해주고 있음을 의미한다. 따라서, 현재까지 알려진 발암기전에 근거

하여 암 발생에서 중요한 역할을 하는 염증반응의 억제는 암의 예방, 및 치료에 크게 기여할 것으로 예측된다.

참고문헌

- Govan, D.T., Macfarlane, S. and Callander, R. (eds.) (1995): Inflammation. In: Pathology illustrated, Churchill livingstone, New York, 33-50.
- Cotran, R.S., Kumar, V. and Robbins, S.L. (eds.) (1989): Inflammation and cancer. In: *Robbins Pathologic basis of disease*, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 39-84.
- Cooper, D., Lindberg, F.P., Gamble, J.R., Brown, E.J. and Vadas, M.A. (1995): Transendothelial migration of neutrophils involves integrin-associated protein (CD47). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **92**, 3978-3982.
- Lukacs, N.W., Strieter, R.M., Lincoln, P.M., Brownell, E., Pullen, D.M., Schock, H.J., Chensue, S.W., Taub, D.D. and Kunkel, S.L. (1996): Stem cell factor (c-kit ligand) influences eosinophil recruitment and histamine levels in allergic airway inflammation. *J. Immunol.*, **156**, 3945-3951.
- Templ, E., Koeller, M., Riedl, M., Wagner, O., Graninger, W. and Luger, A. (1996): Anterior pituitary function in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.*, **35**, 350-356.
- Ling, E.W., Noya, F.J., Ricard, G., Beharry, K., Mills, E.L. and Aranda, J.V. (1995): Biochemical mediators of meningeal inflammatory response to group B streptococcus in the newborn piglet model. *Pediatr. Res.*, **38**, 981-987.
- Beasley, R.P. (1987): The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer*, **61**, 1942-1956.
- Morimitsu, Y., Kleiner, D.E., Conjeevaram, H.S., Hsia, C.C.Di., Bisceglie, A.M. and Tabor, E. (1995): Expression of transforming growth factor alpha in the liver before and after interferon alfa therapy for chronic hepatitis B. *Hepatology*, **22**, 1021-1026.
- Yu, M.W., You, S.L., Chang, A.S., Lu, S.N., Liaw, Y.F. and Chen, C.J. (1991): Association between hepatitis c virus antibodies and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Cancer Res.*, **51**, 5621-5625.
- Qian, G.S., Ross, R.K., Yu, M.C., Yuan, J.M., Gao, Y. T., Henderson, B.E., Wogan, G.N. and Groopman, J.D. (1994): 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.*, **3**, 3-10.
- Shanmugaratnam, K. (1956): Primary carcinomas of the liver and biliary tract. *Br. J. Cancer*, **10**, 232-

- 245.
- Korikina, L.G., Durnev, A.D., Suslova, T.B., Cheremisina, Z.P., Daugel-Dauge, N.O. and Afanas'ev, I. B. (1992): Oxygen radical-mediated mutagenic effect of asbestos on human lymphocytes: suppression by oxygen radical scavengers. *Mutat. Res.*, **265**, 245-253.
- Marsh, J.P. and Mossman, B.T. (1991): Role of asbestos and active oxygen species in activation and expression of ornithine decarboxylase in hamster tracheal epithelial cells. *Cancer Res.*, **51**, 167-173.
- Wiseman, H., Kaur, H. and Halliwell, B. (1995): DNA damage and cancer: measurement and mechanism. *Cancer Lett.*, **93**, 113-120.
- Cavaillon, J.M. (1994): Cytokines and macrophages. *Biomed. Pharmacother.*, **48**, 445-453.
- Roitt, I.M., Brostoff, J. and Male, D.K. (eds.) (1996): Cell cooperation in the antibody response. In: *Immunology*, Moshy, Lodon, 8.8-8.13.
- Chedid, M., Rubin, J.S., Csaky, K.G. and Aaronson, S.A. (1994): Regulation of keratinocyte growth factor gene expression by interleukin 1. *J. Biol. Chem.*, **269**, 10753-10757.
- Silvera, M.R. and Phipps, R.P. (1995): Synthesis of interleukin-1 receptor antagonist by Thy-1+ and Thy-1- murine lung fibroblast subsets. *J. Interferon Cytokine Res.*, **15**, 63-70.
- Anguita, J., Persing, D.H., Rincon, M., Barthold, S.W. and Fikrig, E. (1996): Effect of anti-interleukin 12 treatment on murine lyme borreliosis. *J. Clin. Invest.*, **97**, 1028-1034.
- Kawai, K., Yamamoto, M., Kameyama, S., Kawamata, H., Rademaker, A. and Oyasu, R. (1993): Enhancement of rat urinary bladder tumorigenesis by lipopolysaccharide-induced inflammation. *Cancer Res.*, **53**, 5172-5175.
- Hagen, T.M., Huang, S., Curnutte, J., Fowler, P., Martinez, V., Wehr, C.M., Ames, B.N. and Chisari, F.V. (1994): Extensive oxidative DNA damage in hepatocytes of transgenic mice with chronic active hepatitis destined to develop hepatocellular carcinoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **91**, 12808-12812.
- Prisi, M., Fabris, C., Toniutto, P., Vitulli, D., Soardo, G., Falletti, E., Gonano, F., Ferroni, P., Gasparini, V. and Bartoli, E. (1995): Reactivity to B cell epitopes within hepatitis C virus core protein and hepatocellular carcinoma. *Cancer Res.*, **55**, 111-114.
- Hollyoake, M., Stuhler, A., Farrell, P., Gordon, J. and Sinclair, A. (1995): The normal cell cycle activation program is exploited during the infection of quiescent B lymphocytes by Epstein-Barr virus. *Cancer Res.*, **55**, 4784-4787.
- Lanier, M.S., Triplett, C. and Campion, M. (1994): Possible role for human papilloma virus 16 in squamous cell carcinoma of the finger. *J. Med. Virol.*, **44**, 369-378.
- Sipponen, P. (1994): Gastric cancer-a long-term consequence of Helicobacter pylori Infection? *Scand. J. Gastroenterol.*, **201**, 24-27.
- Rosin, M.P., Anwar, W.A. and Ward, A.J. (1994): Inflammation, chromosomal instability and cancer: the schistosomiasis model. *Cancer Res.*, **54**, 1929s-1933s.
- Ames, B.N., Gold, L.S. and Willett, W.C. (1995): The causes and prevention of cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **92**, 5258-5265.
- Ohshima, H. and Bartsch, H. (1994): Chronic infections and inflammatory processes as cancer risk factors: Possible role of nitric oxide in carcinogenesis. *Mutat. Res.*, **305**, 253-264.
- Dibisceglie, A.M., Rusti, V.K., Hoofnagle, J.H., Dusheiko, G.M. and Lotz, M.T. (1988): NIH conference. Hepatocellular carcinoma. *Ann. Intern. Med.*, **108**, 390-401.
- Kew, M.C. and Popper, H. (1984): Relationship between hepatocellular carcinoma and cirrhosis. *Semin. Liver Dis.*, **2**, 136-146.
- Lewis, J.G. and Adams, D.O. (1987): Inflammation, oxidative DNA damage, and carcinogenesis. *Environ. Health Perspect.*, **76**, 19-27.
- Choo, Q.L., Kuo, G., Weiner, A.J., Overby, L.R., Bradley, D.W. and Houghton, M. (1989): Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, **244**, 359-361.
- Tanaka, K., Hirohata, T. and Koga, S. (1991): Hepatitis C and hepatitis B in the etiology of hepatocellular carcinoma in the Japanese population. *Cancer Res.*, **51**, 2842-2847.
- Hicks, R.M., James, C.L., and Webbe, G. (1980): Effect of *Schistosoma haematobium* and N-butyl-N-(4-hydroxyl butyl) nitrosamine on the development of urothelial neoplasia in the baboon. *Br. J. Cancer*, **42**, 730-755.
- Resnick, R.H. and Koff, R. (1993): Hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: prevalence and significance. *Arch. Intern. Med.*, **153**, 1672-1677.
- Zahm, P., Hofschneider, P.H. and Koshy, R. (1987): The HBV X-ORF encodes a transactivator: a potential factor in viral hepatocarcinogenesis. *Oncogene*, **3**, 167-177.
- Casemann, W.H., Meyer, M., Kekule, A.S., Lauer, U., Hofschneider, P.H. and Koshy, R. (1990): A trans-

- activator function is generated by integration of hepatitis B virus preS2/S sequences in human hepatocellular carcinoma DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **87**, 2970-2974.
- Liebowitz, D. and Kieff, E. (1993): Epstein-Barr virus. In: The human herpesviruses. Roizman, B., Whiteley, R. and Lopez, C. (eds.), Raven Press, New York, 107-172.
- Epstein, M.A., Achong, B.G. and Barr, Y.M. (1964): Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet*, **1**, 702-703.
- Hanto, D.W. (1981): Clinical spectrum of lymphoproliferative disorders in renal transplant recipients and evidence for the role of Epstein-Barr virus. *Cancer Res*, **41**, 4253-4261.
- Labrecque, L.G., Barnes, D.M., Fentiman, I.S. and Griffin, B.E. (1995): Epstein-Barr virus in epithelial cell tumors: a breast cancer study. *Cancer Res.*, **55**, 39-45.
- Hausen, H. and Schneider, A. (1987): The role of papillomaviruses in human anogenital cancer. In: The papillomaviruses, vol 2, The papovaviridae, Salzman, N.P. and Howley, P.M. (eds.), Plenum Press, New York, 245-264.
- Anderson, W.A., Franquemont, D.W., Williams, J., Taylor, P.T. and Crum, C.P. (1991): Vulvar squamous cell carcinoma and papillomaviruses: two separate entities? *Am. J. Obstetrics and Gynecol.*, **165**, 329-336.
- Villiers, E.M. (1989): Heterogeneity of the human papillomavirus group. *J. Virol.*, **63**, 4898-4903.
- Fuchs, P.G., Girardi, F. and Pfister, H. (1988): Human papillomavirus DNA in normal, metaplastic, preneoplastic and neoplastic epithelia of the cervix uteri. *Int. J. Cancer*, **41**, 41-45.
- Manetti, R., Massari, P., Burroni, D., Bernard, M., Marchini, A., Olivieri, R., Papini, E., Montecucco, C., Rappuoli, R. and Telford, J.L. (1995): Helicobacter pylori cytotoxin: importance of native conformation for induction of neutralizing antibodies. *Infection and Immunity*, **63**, 4476-4480.
- Rohrbach, M.A., Ferguson, D.A., Farnum, J.B. and Thomas, E. (1993): Chronic gastritis associated with infection due to Helicobacter pylori in southern appalachian veterans with dyspepsia. *Southern Medical J.*, **86**, 1354-1359.
- Sipponen, P., Kosunen, T.U., Valle, J., Riihla, M. and Seppala, K. (1992): Helicobacter pylori infection and chronic gastritis in gastric cancer. *J. Clin. Pathol.*, **45**, 319-323.
- Chen, M. and Mott, K. (1989): Progress in assessment of morbidity due to schistosoma haematobium infection. *Trop. Dis. Bull.*, **86**, 2-36.
- Badawi, A.F., Mostafa, M.H. and O'Connor, P.J. (1992): Involvement of alkylating agents in schistosoma-associated bladder cancer: the possible basic mechanism of induction. *Cancer Lett.*, **63**, 171-188.
- Badawi, A.F., Mostafa, M.H., Aboul, A.T., Haboubi, N. Y., O'Connor, P.J. and Cooper, D.P. (1992): Promutagenic methylation damage in bladder DNA from patients with bladder cancer associated with schistosomiasis and from normal individuals. *Carcinogenesis*, **13**, 877-881.
- Tricker, A.A., Mostafa, M.H., Speighalder, B. and Preussmann, R. (1989): Urinary excretion of nitrate, nitrite and N-nitroso compounds in schistosomiasis and bladder cancer patients. *Carcinogenesis*, **10**, 547-552.
- Ames, B. and Gold, L. (1990): Too many rodent carcinogens: mitogenesis increases mutagenesis. *Science*, **249**, 970-971.
- International agency for research on cancer (1994): Schistosomes, Liver Flukes and Helicobacter pylori. (IARC, Lyon, France).
- Andrade, Z.A. and Abreu, W.N. (1971): Follicular lymphoma of the spleen in patients with hepatosplenic schistosomiasis mansoni. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **21**, 237-243.
- Armstrong, B.K. (1994): Stratospheric ozone and health. *Int. J. Epidemiol.*, **23**, 873-885.
- International program on chemical safety. (1979): Environmental health criteria: Ultraviolet radiation. IPCS.
- Kleeberger, S.R., Levitt, R.C. and Zhang, L.Y. (1993): Susceptibility to O₃-induced inflammation. 1. Genetic control of the response to subacute exposure. *Am. Phys. Soc.*, **264**, L15-L20.
- McManus, L.M., Ostrom, K.K., Lear, C., Luce, E.B., Gander, D.L., Pinckard, R.N. and Redding, S.W. (1993): Radiation-induced increased platelet activating factor activity in mixed saliva. *Lab. Invest.*, **68**, 118-124.
- Grujil, F.R., Kelfkens, G. and Leun, J.C. (1990): Ozone depletion and increase in annual carcinogenic ultraviolet dose. *Photochem. Photobiol.*, **52**, 819-823.
- Li, G., Ho, V.C., Berean, K. and Tron, V.A. (1995): Ultraviolet radiation induction of squamous cell carcinoma in p53 transgenic mice. *Cancer Res.*, **55**, 2070-2074.
- Lu, X. and Lane, D.P. (1993): Differential induction of transcriptionally active p53 following UV or ionizing radiation: defects in chromosome instability syndromes? *Cell*, **75**, 765-778.
- Kessis, T.D., Slebos, R.J., Nelson, W.G., Kastan, M.B.,

- Plunkett, B.S., Han, S.M., Lorincz, A.T., Hedrick, L. and Cho, K.R. (1993): Human papillomavirus 16 E6 expression disrupts the p53-mediated cellular response to DNA damage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **90**, 3988-3992.
- Kuerbitz, S.J., Plunkett, B.S., Walsh, W.V. and Kastan, M.B. (1992): Wild-type p53 is a cell cycle checkpoint determinant following irradiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **89**, 7491-7495.
- Shindo, Y., Witt, E., Packer, L. (1993): Antioxidant defense mechanisms in murine epidermis and dermis and their responses to ultraviolet light. *J. Invest. Dermatol.* **100**, 260-265.
- Ramsamooj, P., Notario, V. and Dritschilo, A. (1995): Enhanced expression of calreticulin in the nucleus of radioresistant squamous carcinoma cell in response to ionizing radiation. *Cancer Res.*, **55**, 3016-3021.
- Ward, J.F. (1981): Some biochemical consequences of the spatial distribution of ionizing-produced free radicals. *Radiat. Res.*, **86**, 185-195.
- Braquet, P., Touqui, L., Shen, T.Y. and Vargaftig, B. B. (1987): Perspectives in platelet-activating factor research. *Pharmacol. Rev.*, **39**, 97-145.
- Poubelle, P.E., Gingras, D., Demers, C., Dubois, C., Harbour, D., Grassi, J. and Rola, P.M. (1991): Platelet-activating factor (PAF-acether) enhances the concomitant production of tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 by subsets of human monocytes. *Immunol.*, **72**, 181-187.
- Cho, D.H., Hong, J.T., Chin, K., Cho, T.S. and Lee, B. M. (1993): Organotropic formation and disappearance of 8-hydroxydeoxyguanosine in the kidney of Sprague-Dawley rats exposed to adriamycin and KBrO₃. *Cancer Lett.*, **73**, 141-145.
- Choi, M.J., Lee, J.W. and Lee, B.M. (1996): Comparative assessment of DNA adduct formation, salmonella mutagenicity, and chromosome aberration assays as short-term tests for DNA damage. *J. Toxicol. Environ. Health.*, **49**, 271-284.
- Musarrat, J. and Wani, A.A. (1994): Quantitative immunoanalysis of promutagenic 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in oxidized DNA. *Carcinogenesis*, **15**, 2037-2043.
- Oberley, L.W. and Buettner, G.R. (1979): Role of superoxide dismutase in cancer. *Cancer Res.*, **39**, 1141-1149.
- Grisham, M.B., Ware, K., Gilleland, H.E., Gilleland, L. B., Abell, C.L. and Yamada, T. (1992): Neutrophil-mediated nitrosamine formation: role of nitric oxide in rats. *Gastroenterology*, **103**, 1260-1266.
- Bartsch, H.E., Hietanen, E. and Malaveille, C. (1989): Carcinogenic nitrosamines: free radical aspects of their action. *Free Radical Biol. Med.*, **7**, 637-644.
- Marletta, M.A. (1988): Mammalian synthesis of nitrile, nitrate, and N-nitrosating agents. *Chem. Res. Toxicol.*, **1**, 249-257.
- Mossman, B.T., Brignon, J., Corn, M., Seaton, A. and Gee, J.B.L. (1990): Asbestos: scientific developments and implications for public policy. *Science*, **247**, 290-300.
- Ames, B.N., Gold, L.S. and Willett, W.C. (1995): The causes and prevention of cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **92**, 5258-5265.
- Schwalb, G. and Anderson, R. (1989): Increased frequency of oxidant-mediated DNA strand breaks in mononuclear leucocytes exposed to activated neutrophils from cigarette smokers. *Mutat. Res.*, **225**, 95-99.
- Karjalainen, A., Anttila, S., Vanhala, E. and Vainio, H. (1994): Asbestos exposure and the risk of lung cancer in a general urban population. *Scand. J. Work Environ. Health*, **20**, 243-250.
- Chuang, T.Y. and Reizner, G.T. (1995): Squamous cell carcinoma in Kauai, Hawaii. *Int. J. Dermatol.*, **34**, 393-397.
- Rivedal, E. and Sanner, T. (1983): Evaluation of tumor promoters by the hamster embryo cell transformation assay. *IARC Scientific Publications*, **39**, 251-258.
- Hesterberg, T.W. and Barrett, J.C. (1984): Dependence of asbestos and mineral dust-induced transformation of mammalian cells in culture on fiber dimension. *Cancer Res.*, **44**, 2170-2180.
- Oshimura, M., Hesterberg, T.W., Tsutsui, T. and Barrett, J.C. (1984): Correlation of asbestos-induced cytogenetic effects with cell transformation of Syrian hamster embryo cells in culture. *Cancer Res.*, **44**, 5017-5022.
- Ames, B.N. (1983): Dietary carcinogens and anticarcinogens: oxygen radicals and degenerative diseases. *Science*, **221**, 1256-1264.
- Leanderson, P. and Tagesson, C. (1993): Mineral fiber, cigarette smoke, and oxidative DNA damage. In: DNA and free radicals. Halliwell, B. and Aruoma, O.I. (eds.), Ellis Horwood, New York, 293-314.
- Hunninghake, G. W., Gadek, J. and Chrystal, R. (1980): Mechanism by which cigarette smoke attracts, polymorphonuclear leukocytes to lung. *Chest*, **77**, 273.
- Nakayama, T., Kodama, M. and Nagata, C. (1984): Generation of hydrogen peroxide and superoxide anion radical from cigarette smoke. *Gann*, **75**, 95-98.
- International agency for research on cancer (1986): Tobacco smoking. (IARC, Lyon, France).

- Nakayama, T., Kaneko, M., Kodama, M. and Nagata, C. (1985): Cigarette smoke induces DNA single strand break in human cells. *Nature*, **314**, 462-464.
- Nakayama, T., Church, D.F. and Pryor, W.A. (1989): Quantitative analysis of the hydrogen peroxide formed in aqueous cigarette tar extracts. *Free Radical Biol. Med.*, **7**, 9-15.
- Broish, E.T., Cosgrone, J.P., Church, D.F., Deutsch, W.A. and Pryor, W.A. (1985): Cigarette tar raises single strand in DNA. *Biol. Biophys. Res. Commun.* **133**, 780-786.
- Broish, E.T., Winston, G.W., Church, D.F., Deutsch, W.A. and Pryor, W.A. (1987): Redox cycling and cigarette tar-induced DNA damage. *Biochemistry*, **26**, 4186.
- Molfino, N.A., Wright, S.C., Katz, I., Tarlo, S., Silverman, F., McLean, P.A., Szalai, J.P., Raizenne, M., Slutsky, A.S. and Zamel, N. (1991): Effect of low concentrations of ozone on inhaled allergen responses in asthmatic subjects. *Lancet*, **338**, 199-203.
- Holtzman, M.J., Fabbri, L.M., O'Byrne, P.M., Gold, B. D., Aizawa, H., Walters, E.H., Alpert, S.E. and Nadel, J.A. (1983): Importance of airway inflammation for hyperresponsiveness induced by ozone. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **127**, 686-690.
- Hotchkiss, J.A., Harkema, J.R., Sun, J.D. and Henderson, R.F. (1989): Comparison of acute ozone-induced nasal and pulmonary inflammatory responses in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **98**, 289-302.
- Graham, D., Henderson, F. and House, D. (1988): Neutrophil influx measured in nasal lavages of humans exposed to ozone. *Arch. Environ. Health*, **43**, 228-233.
- Arakawa, K. and Sagai, M. (1986): Species differences in lipid peroxide levels in lung tissue and investigation of their determining factors. *Lipids*, **21**, 769-775.
- Johansen, M., Overgaard, E. and Toft, A. (1994): Severe chronic inflammation of the mucous membranes in the eyes and upper respiratory tract due to work-related exposure to hexavalent chromium. *J. Laryngol. Otol.*, **108**, 591-592.
- Manca, D., Ricard, A.C., Trottier, B. and Chevalier, G. (1991): In vitro and in vivo responses of rat tissues to cadmium-induced lipid peroxidation. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **46**, 929-936.
- Amoruso, M.A., Witz, G. and Goldstein, B.D. (1982): Enhancement of rat and human phagocyte superoxide anion radical production by cadmium in vitro. *Toxicol. Lett.*, **10**, 133-138.
- Koizumi, T. and Li, Z.G. (1992): Role of oxidative stress in single-dose, cadmium-induced testicular cancer. *J. Toxicol. Environ. Health*, **37**, 25-36.
- Hirano, S., Shimada, T., Osugi, J., Kodama, N. H. and Kazuo, T.S. (1994): Pulmonary clearance and inflammatory potency of intratracheally instilled or acutely inhaled nickel sulfate in rats. *Arch. Toxicol.*, **68**, 548-554.
- Johansson, A., Camner, P. and Robertson, B. (1981): Effects of long-term nickel dust exposure on rabbit alveolar epithelium. *Environ. Res.*, **25**, 391-403.
- Cursted, T., Hagman, M., Robertson, B. and Camner, P. (1983): Rabbit lungs after long-term exposure to low nickel dust concentration. *Environ. Res.*, **30**, 89-94.
- Dunnick, J.K., Elwell, M.R., Benson, J.M., Hobbs, C. H., Hahn F.F., Haly, P.J., Cheng, Y.S. and Eidson, A.F. (1989): Lung toxicity after 13-week inhalation exposure to nickel oxide, nickel subsulfide, or nickel sulfate hexahydrate in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Fund. Appl. Toxicol.*, **12**, 584-594.
- Sen, P. and Costa, M. (1985): Induction of chromosomal damage in Chinese hamster ovary cells by soluble and particulate nickel compounds: preferential fragmentation of the heterochromatic long arm of the X-chromosome by carcinogenic crystalline NiS particles. *Cancer Res.*, **45**, 2320-2325.
- Conway, K. and Costa, M. (1985): Nonrandom chromosomal alterations in nickel-transformed Chinese hamster embryo cells. *Cancer Res.*, **49**, 6032-6038.
- Ciccarelli, R.B., Hampton, T.M. and Jennette, K.W. (1981): Nickel carbonate induces DNA-protein crosslinks and DNA strand breaks in rat kidney. *Cancer Lett.*, **12**, 349-354.
- Kawanishi, S., Inoue, S. and Yamamoto, K. (1989): Site-specific DNA damage by nickel (II) ion in the presence of hydrogen peroxide. *Carcinogenesis*, **10**, 2235.
- Tkeshelashvili, L.K., Reid, T.M., McBride, T.J. and Loeb, L.A. (1993): Nickel induces a signature mutation for oxygen free radical damage. *Cancer Res.*, **53**, 4172-4174.
- Manca, D., Chevalier, G., Ann, C.R. and Huu, V.T. (1994): Relation between lipid peroxidation and inflammation in the pulmonary toxicity of cadmium. *Arch. Toxicol.*, **68**, 364-369.
- Huff, J. (1994): Chemically associated respiratory carcinogenesis in rodents and in humans. In : *Carcinogenesis*, Waalkes, M.P. and Ward, J.M. (eds.), Raven Press, New York, 199-214.
- Kelloff, G.J., Boone, C.W., Steele, V.E., Crowell, J.A.,

- Lubet, R. and Sigman, C.C. (1994): Progress in cancer chemoprevention-perspectives on agent selection and short-term clinical intervention trials. *Cancer Res.*, **54**, 2015-2024.
- Marnett, L.J. (1992): Aspirin and the role of prostaglandins in cancer. *Cancer Res.*, **52**, 5575-5589.
- Hubbard, W.C., Alley, M.C., McLemore, T.L. and Boyd, M.R. (1988): Profiles of prostaglandin biosynthesis in sixteen established cell lines derived from human lung, colon, prostate and ovarian tumors. *Cancer Res.*, **48**, 4770-4777.
- Rainsford, K.D. and Swann, B.P. (1984): The biochemistry and pharmacology of oxygen radical involvement in eicosanoid production. In: The biochemistry of active oxygen, Bannister, J.V. and Bannister, W.H. (eds.), Elsevier, New York, 105-127.
- Vane, J.R. (1971): Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature*, **231**, 232-235.
- Samuelsson, B., Goldyne, M., Granstrom, E., Hamberg, M., Hammarstrom, S. and Malmsten, C. (1978): Prostaglandins and thromboxanes. *Ann. Rev. Biochem.*, **47**, 997-1029.
- Samuelsson, B. (1983): Leukotrienes-mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. *Science*, **220**, 568-575.
- Hammarstrom, S. (1983): Leukotrienes. *Ann. Rev. Biochem.*, **52**, 355-357.
- Amici, C., Rossi, A. and Santoro, M.G. (1995): Aspirin enhances thermotolerance in human erythroleukemic cells-an effect associated with the modulation of heat shock response. *Cancer Res.*, **55**, 4452-4457.
- Funkhouser, E.M. and Sharp, G.B. (1995): Aspirin and reduced risk of esophageal carcinoma. *Cancer*, **76**, 1116-1119.
- Peleg, I.I., Maibach, H.T. and Brown, S.H. (1994): Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of subsequent colorectal cancer. *Arch. Intern. Med.*, **154**, 394-399.
- Waterhouse, D.M. (1994): Aspirin, NSAIDs, and risk reduction of colorectal cancer. *Arch. Intern. Med.*, **154**, 366-368.
- Weisman, G. (1992): Aspirin and aspirin-like drugs. In: Cecil textbook of medicine, Wyngaarden, J.B., Smith, L.H. and Bennett, J.T. (eds.), Philadelphia, Pa., Saunders, W.B. Co., 114-118.
- Vane, J.R. and Botting, R.M. (1990): The mode of action of anti-inflammatory drugs. *Postgrad. Med. J.*, **66**, 2-17.
- Cyrer, B. and Feldman, M. (1992): Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on endogenous gastrointestinal prostaglandins and therapeutic strategies for prevention and treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced damage. *Arch. Intern. Med.*, **152**, 1145-1155.
- Arrighoni, M.E. (1985): Drug treatment of inflammation-requirements and explanations. In: Handbook of Inflammation, Bonta, I.L., Bray, M. A., Paraham, M.J. (eds.), New York, NY, Elsevier Science Publishers. **5**, 1-25.
- Lundholm, K., Gelin, J., Hyltander, A., Lennroth, C., Sandström, R. and Sraninger, G. (1994): Anti-inflammatory treatment may prolong survival in undernourished patients with metastatic solid tumors. *Cancer Res.*, **54**, 5602-5606.
- Rubio, C.A. (1986): Further studies on the therapeutic effect of indomethacin on esophageal tumors. *Cancer*, **58**, 1029-1031.
- Kabat, G.C., Ng, S.K. and Wynder, E.L. (1993): Tobacco, alcohol intake, and diet in relation to adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Cancer Causes Control*, **4**, 123-133.
- Woloschak, G.E., Panozzo, J., Schreck, S. and Libertin, C.R. (1995): Salicylic acid inhibits ultraviolet- and cis-platinum-induced human immunodeficiency virus expression. *Cancer Res.*, **55**, 1696-1700.
- Cavard, C., Zider, A., Vernet, M., Bennon, M., Saragosti, S., Grimber, G. and Briand, P. (1990): In vivo activation by UV rays of the human immunodeficiency virus type 1 long terminal repeat. *J. Clin. Invest.*, **86**, 1369-1374.
- Mizzen, L.A. and Welch, W.J. (1988): Characterization of the thermotolerant cell-effect on protein synthesis activity and the regulation of heat shock protein 70 expression. *J. Cell. Biol.*, **106**, 1105-1116.
- Carper, S.W., Duffy, J.J. and Gerner, E.W. (1987): Heat shock proteins in thermotolerance and other cellular processes. *Cancer Res.*, **47**, 5249-5255.
- Mivechi, N.F. (1988): Heat sensitivity, thermotolerance, and profile of protein synthesis of human bone marrow progenitors. *Cancer Res.*, **48**, 3630-3633.
- Morimoto, R.I., Tissieres, A. and Georgopoulos, C. (1990): Stress proteins in biology and medicine. Cold spring harbor, NY, Cold spring harbor laboratory.
- Thun, M.J., Namboodiri, M.M., Calle, E.E., Flanders, W.D. and Heath, C.W. (1993): Aspirin use and risk of fatal cancer. *Cancer Res.*, **53**, 1322-1327.
- Bayer, B.M., Kruth, H.S., Vaughn, M. and Beaven, M. A. (1979): Arrest of cultured cells in the G1 phase of the cell cycle by indomethacin. *J. Phar-*

- macol. Exp. Ther.*, **210**, 106-111.
- Pollard, M. and Luckert, P.H. (1981): Effect of indomethacin on intestinal tumors induced in rats by the acetate derivative of dimethylnitrosamine. *Science*, **214**, 558-559.
- Honn, K.V., Busse, W.D. and Sloane, B.F. (1983): Prostacyclin and thromboxanes, implications for their role in tumor cell metastasis. *Biochem. Pharmacol.*, **32**, 1-11.
- Honn, K.V., Bockman, R.S. and Marnett, L.J. (1981): Prostaglandins and cancer: a review of tumor initiation through tumor metastasis. *Prostaglandins*, **21**, 833-864.
- Sandstrom, R., Gelin, J. and Lundholm, K. (1990): The effect of indomethacin on food and water intake, motor activity and survival in tumour-bearing rats. *Eur. J. Cancer*, **26**, 811-814.
- Stein B., Kramer, M., Rahmsdorf, H.J., Ponta, H. and Herrlich, P. (1989): UV induced transcription from the HIV-1 LTR and UV-induced secretion of an extracellular factor that induces HIV-1 transcription in non-irradiated cells. *J. Virol.*, **63**, 4540-4544.
- Horrobin, D.F. and Cunnane, S.C. (1980): Interactions between zinc, essential fatty acids and prostaglandins. *Med. Hypotheses*, **6**, 277-296.
- Shibata, M.A., Hasegawa, R., Shirai, T., Takesada, Y. and Fukushima, S. (1993): Chemoprevention by indomethacin of tumor promotion in a rat bladder carcinogenesis model. *Int. J. Cancer*, **55**, 1011-1017.
- Lupulescu, A. (1978): Enhancement of carcinogenesis by prostaglandins. *Nature*, **272**, 634-636.
- Hial, V., de Mello, M.C.F., Horakova, Z. and Beaven, M.A. (1977): Antiproliferative activity of anti-inflammatory drugs in two mammalian cell culture lines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **202**, 446-454.
- Shibata, M.A., Fukushima, S., Asakawa, E., Hirose, M. and Ito, N. (1992): The modifying effects of indomethacin or ascorbic acid on cell proliferation induced by different types of tumor promoters in rat urinary bladder and forestomach mucosal epithelium. *Jpn. J. Cancer Res.*, **83**, 31-39.
- Shibata, M.A., Hasegawa, R., Imaida, K., Hagiwara, A., Ogawa, K., Hirose, M., Ito, N. and Shirai, T. (1995): Chemoprevention by dehydroepiandrosterone and indomethacin in a rat multiorgan carcinogenesis model. *Cancer Res.*, **55**, 4870-4874.
- Moon, R.C., Kelloff, G.J., Detrisac, C.J., Steele, V.E., Thomas, C.F. and Sigman, C.C. (1993): Chemoprevention of OH-BBN-induced bladder cancer in mice by piroxicam. *Carcinogenesis*, **14**, 1487-1489.
- Reddy, B.S., Nayini, J., Tokumo, K., Rigotty, J., Zang, E. and Kelloff, G.J. (1990): Chemoprevention of colon carcinogenesis by concurrent administration of piroxicam, a nonsteroidal anti-inflammatory drug with D, L- α -difluoromethylornithine, an ornithine decarboxylase inhibitor, in diet. *Cancer Res.*, **50**, 2562-2568.
- Rao, C.V., Tokumo, K., Rigotty, J., Zang, E., Kelloff, G. and Reddy, B.S. (1991): Chemoprevention of colon carcinogenesis by dietary administration of piroxicam, α -difluoromethylornithine, 16- α -fluoro-5-androsten-17-one, and ellagic acid individually and in combination. *Cancer Res.*, **51**, 4528-4534.
- Labayle, D., Fischer, D., Vielh, P., Drouhin, F., Pariente, A., Bories, C., Duhamel, O., Troussset, M. and Attali, P. (1991): Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology*, **101**, 635-639.
- Giardiello, F.M., Hamilton, S.R., Krush, A.J., Piantadosi, S., Hylind, L.M., Celano, P., Booker, S. V., Robinson, C.R. and Offerhaus, J.A. (1993): Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N. Engl. J. Med.*, **328**, 1313-1316.
- Rigau, J., Pigu, J.M., Rubio, E., Planas, R., Tarrech, J.M. and Bordas, J.M. (1991): Effects of long-term sulindac therapy on colonic polyposis. *Ann. Intern. Med.*, **115**, 952-954.
- Spagneesi, M.T., Tonelli, F., Dolara, P., Caderni, G., Valanzano, R., Anastasi, A. and Bianchini, F. (1994): Rectal proliferation and polyp occurrence in patients with familial adenomatous polyposis after sulindac treatment. *Gastroenterology*, **106**, 362-366.
- Ahnen, D., Hixson, L., Albert, D., Bogert, C., Einspahr, K., Brendel, P., Gross, N., Paranele, R. and Pamukeu, R. (1994): Sulindac and its sulfone metabolite (FGN-1) both inhibit rat colon carcinogenesis but neither inhibit colonic proliferation. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **35**, 631.
- Rao, C.V., Rivenen, A., Simi, B., Zang, E., Kelloff, G. J., Steele, V. and Reddy, B.S. (1995): Chemoprevention of colon carcinogenesis by sulindac, a nonsteroidal anti-inflammatory agent. *Cancer Res.*, **55**, 1464-1472.
- Dedrick, R., Myers, C.E., Bungay, P.M. and DeVita, V.T. (1978): Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat. Rep.*, **62**, 1-11.
- Vipond, M.N., Whawell, S.A., Thompson, J.N. and Dudley, H.A. (1990): Peritoneal fibrinolytic activity and intra-abdominal adhesions. *Lancet*,

- 335**, 1120-1122.
- Montz, F.J., Monk, B.J., Lacy, S.M. and Fowler, J.M. (1993): Ketorolac tromethamine, a nonsteroidal anti-inflammatory drug: ability to inhibit post-radical pelvic surgery adhesions in a porcine model. *Gynecologic Oncology*, **48**, 76-79.
- Buckley, M.M. and Brodden, R.N. (1990): Ketorolac-a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs*, **39**, 86-109.
- Arunasalam, S. and Siegel, R.J. (1993): Rapid resolution of symptomatic acute pericarditis with ketorolac tromethamine: a parenteral non-steroidal antiinflammatory agent. *Am. Heart J.*, **125**, 1455-1458.
- Grisham, M.B. and Miles, A.M. (1994): Effects of aminosalicylates and immunosuppressive agents on nitric oxide-dependent N-nitrosation reactions. *Biochem. Pharmacol.*, **47**, 1897-1902.
- Mordan, L.J., Burnett, T.S., Zhang, L., Tom, J. and Cooney, R.V. (1993): Inhibitors of endogenous nitrogen oxide formation block the promotion of neoplastic transformation in C3H 10T1/2 fibroblasts. *Carcinogenesis*, **14**, 1555-1559.
- Grisham, M.B., Ware, K., Gilleland, H.E., Gilleland, L. B., Abell, C.L. and Yamada, T. (1992): Neutrophil-mediated nitrosamine formation: role of nitric oxide in rats. *Gastroenterology*, **103**, 1260-1268.
- Yamada, T., Volkmer, C. and Grisham, M.B. (1990): Antioxidant properties of 5-ASA: potential mechanism for its anti-inflammatory activity. *Can. J. Gastroenterol.*, **4**, 295-302.
- Wei, H. and Frenkel, K. (1992): Suppression of tumor promoter-induced oxidative events and DNA damage *in vivo* by sarcophytol A: a possible mechanism of antipromotion. *Cancer Res.*, **52**, 2298-2303.
- Fujiki, H., Suganuma, M., Suguri, H., Yoshizawa, S., Takagi, K. and Kobayashi, M. (1989): Sarcophytols A and B inhibit tumor promotion by teleocidin in two-stage carcinogenesis in mouse skin. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **115**, 25-28.
- Weitzman, S.A. and Gordon, L.I. (1990): Inflammation and cancer-role of phagocyte-induced oxidants in carcinogenesis. *Blood*, **76**, 655-663.
- Frenkel, K. (1992): The role of active oxygen species in biological damage and the effect of some chemopreventive agents. In: Protease inhibitors as cancer chemopreventive agents, Troll, W. and Kennedy, A.R. (eds.), New York, Plenum Press.
- Lim, J.S., Frenkel, K. and Troll, W. (1992): Tamoxifen suppresses tumor promoter-induced hydrogen peroxide formation by human neutrophils. *Cancer Res.*, **52**, 4969-4972.
- Darbe, P.D., Curtis, S. and King, R.J.B. (1984): Effects of estradiol and tamoxifen on human breast cancer cells in serum-free culture. *Cancer Res.*, **44**, 2790-2793.
- Wei, H. and Frenkel, K. (1992): Relationship of oxidative events and DNA damage to *in vivo* tumor promoting activity. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **33**, 179.
- Frenkel, K. and Chrzan, K. (1987): Hydrogen peroxide formation and DNA modification by tumor promoter activated polymorphonuclear leukocytes. *Carcinogenesis*, **8**, 455-460.
- Frenkel, K. (1992): Carcinogen-mediated oxidant formation and oxidative DNA damage. *Pharmacol. Ther.*, **53**, 127-166.
- Kato, S., Shindo, K., Yamagishi, Y., Matsuoka, M., Kawai, H. and Mochizuki, J. (1993): Phenazoviridin, a novel free radical scavenger from *Streptomyces* sp. - taxonomy, fermentation, isolation, structure elucidation and biological properties. *J. Antibiotics*, **46**, 1485-1493.
- Cheeseman, K.H. and Forni, L.G. (1988): An investigation of the novel antiinflammatory agents ONO-3144 and MK-447. Studies on their potential antioxidant activity. *Biochem. Pharmacol.*, **37**, 4225-4233.
- Flamm, E.S., Demopoulos, H.B., Seligman, M.L., Poser, R.G. and Ransohoff, J. (1978): Free radicals in cerebral ischemia. *Stroke*, **9**, 4454-4457.
- Shin-ya, K., Furihata, K., Hayakawa, Y. and Seto, H. (1991): The structure of benthocyanin A.- a new free radical scavenger of microbial origin. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 943-946.
- Walling, C. (1975): Fenton's Reagent Revisited. *Acc. Chem. Res.*, **8**, 125-131.
- Kato, S., Shindo, K., Kawai, H., Matsuoka, M. and Mochizuki, J. (1993): Studies on free radical scavenging substances from microorganisms. *J. Antibiotics*, **46**, 1024-1026.
- McCormick, D.L., Madigan, M.J. and Moon, R.C. (1985): Modulation of rat mammary carcinogenesis by indomethacin. *Cancer Res.*, **45**, 1803-1808.
- McCormick, D.L. and Wilson, A.M. (1986): Combination chemoprevention of rat mammary carcinogenesis by indomethacin and butylated hydroxytoluene. *Cancer Res.*, **46**, 3907-3911.
- Franco, L. and Velo, G.P. (1995): Eicosanoid and gastroprotection by copper derivatives and NDGA. *Inflamm. Res.*, **44**, 139-142.
- Packer, L. and Landvik, S. (1990): Vitamin E in biological system. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **264**, 93-103.

- Noto, V., Taper, H., Yi-Hua, J., Janssens, J., Bonte, J. and De Noecker, W. (1989): Effect of sodium ascorbate (Vitamin C) and 2-methyl-1,4-naphthoquinone (Vitamin K₃) treatment on human tumor cell growth in vitro. *Cancer*, **63**, 901-906.
- Peppercorn, M.A. (1984): Sulfasalazine-pharmacology, clinical use, toxicity, and related new drug development. *Ann. Intern. Med.*, **3**, 377-386.
- Wefer, H. and Sies, H. (1983): Oxidation of glutathione by the superoxide radical to the disulfide and the sulfonate yielding singlet oxygen. *Eur. J. Biochem.*, **137**, 29-34.
- Taper, H.S. and Roberfroid, M. (1992): Non-toxic sensitization of cancer chemotherapy by combined Vitamin C and K₃ pretreatment in a mouse tumor resistant to oncovin combined Vitamin C and K₃ action. *Anticancer Res.*, **12**, 1651-1654.
- Dreyling, K.W., Hoppe, V., Peskar, B.A., Schaar-chmidt, K. and Peskar, B.M. (1987): Leukotrienes in Crohn's disease: effect of sulfasalazine and 5-aminosalicylic acid. *Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res.*, **17**, 339-343.
- Dull, B.J., Salata, K., van Langenhove, A.V. and Goldman, P. (1987): 5-Aminosalicylate: oxidation by activated leukocytes and protection of cultured cells from oxidative damage. *Biochem. Pharmacol.*, **36**, 2467-2472.
- Solt, D. and Farber, E. (1977): Persistence of carcinogen-induced initiated hepatocytes in liver carcinogenesis. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **18**, 52.
- Van-Rensburg, C.E., Van-Staden, A.M. and Anderson, R. (1991): Inactivation of poly (ADP-ribose) polymerase by hypochlorous acid. *Free. Radical Biol. Med.*, **11**, 285-291.
- Kasprzak, K.S. (1995): Possible role of oxidative damage in metal-induced carcinogenesis. *Cancer Investigation*, **13**, 411-430.
- Benckroun, M.N., Parker, R., Dabholkar, M., Reed, E. and Sinha, B.K. (1995): Effects of interleukin-1 alpha on DNA repair in human ovarian carcinoma (NIH:OVCAR-3) cells: implications in the mechanism of sensitization of cis-diammine-dichloroplatinum(II). *Mol. Pharmacol.*, **47**, 1255-1260.
- Fries, K.M., Blieden, T., Looney, R.J., Sempowski, G. D., Silvera, M.R. Willis, R.A. and Phipps, R.P. (1994): Evidence of fibroblast heterogeneity and the role of fibroblast subpopulations in fibrosis. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, **72**, 283-292.
- Spencer, J.P., Jenner, A., Chimel, K., Aruoma, O.I., Cross, C.E., Wu, R. and Halliwell, B. (1995): DNA damage in human respiratory tract epithelial cells: damage by gas phase cigarette smoke apparently involves attack by reactive nitrogen species in addition to oxygen radicals. *F.E.B.S. Lett.*, **375**, 179-182.
- Xu, Y., Casey, G. and Mills, G.B. (1995): Effect of lysophospholipids on signaling in the human Jurkat T cell line. *J. Cell. Physiol.*, **163**, 441-450.
- Raziuddin, S., Sheikha, A., Abu-Eshy, S. and al-Janadi, M. (1994): Circulating levels of cytokines and soluble cytokine receptors in various T-cell malignancies. *Cancer*, **73**, 2426-2431.
- Chan, M.M., Ho, C.T. and Huang, H.I. (1995): Effects of three dietary phytochemicals from tea, rosemary and turmeric on inflammation-induced nitrite production. *Cancer Lett.*, **96**, 23-29.
- Huang, M.T., Lysz, T., Ferraro, T., Abidi, T.F., Laskin, J.D. and Conney, A.H. (1991): Inhibitory effects of curcumin on in vitro lipoxygenase and cyclooxygenase activities in mouse epidermis. *Cancer Res.*, **51**, 813-819.
- Ortiz, A.O. and Palacios, B.A. (1991): Heat-shock proteins. Their clinical importance. *Rev. Invest. Clin.*, **43**, 195-201.
- Saklatvala, J. and Guesdon, F. (1992): Interleukin 1 and tumor necrosis factor signal transduction mechanisms : potential targets for pharmacological control of inflammation. *J. Rheumatol.*, **32**, 65-69.