

Cadmium에 대한 Metallothionein 및 Free Radical Scavenger에 관한 최근의 연구 동향

김 영 속 · 유 대 식*

대구대학교 식품영양학과, 계명대학교 미생물학과*

Recent Research Trend on Free Radical Scavenger and Metallothioneins on Cadmium

Young-Sook Kim and Tae-Shick Yu*

Department of Food and Nutrition, Taegu University, Kyungsan, Kyungbuk, Korea

*Department of Microbiology, Keimyung University, Taegu, Korea**

Abstract

Since the Industrial Revolution, people have enjoyed an abundant life, owing to the technological innovations of science. However, because of changes in the environment or pollution to the environment, it has brought on many chronic diseases.

Especially, even though it may be a small amount, if cadmium gets into a human body, because its biological half life is long, it fatally causes a kidney disease and damage to human organisms. It was reported that Metallothioneins(MT), a substance that is closely related with a free radical that comes from environmental pollution and the course of which cadmium, which causes chronic addiction in the body, is formed, along with harmful metals, make the toxicity reduce.

MT compound led into the body by cadmium indirectly functions as an antioxidation, supplied adequate amount of vitamin E, and suppresses the accumulation of cadmium in heart, liver and blood.

Cadmium content found in Korean soil according to the test conducted from 1992 to 1996 was 0.02~0.03mg/kg in cereals, pulses, and potatoes. Free radical scavenger, finding solution for metal substance that comes from environmental pollution from food and natural substances implicates a better future for the study of food science.

Key words: cadmium, biological half life, metallothionein(MT), free radical scavenger.

I. 서 론

산업혁명 이후 과학의 기술혁신으로 풍부한 생활

을 가져왔으나 자연환경에 대한 인식 부족으로 지구 생태계가 위협받고 있다. 생명은 그 주변의 자연환경이 오염되어 가면 우리의 생명 또한 질환을 앓게 된 것은 당연한 결과이다. 생명은 신비의 대상이며 이러

한 인간은 환경변화 혹은 환경파괴 요인으로 인해 인체에 급성 및 만성질환을 초래하게 되었다. 특히 중금속에서는 질병뿐만 아니라 유전자 변이를 유발시키는 요인이 있으므로 대기와 수질의 오염물질의 올바른 인식과 생명과학의 올바른 인식이 요구된다. 환경오염 혹은 산업환경장해로 인해 인간이 자연에 손상을 끼치므로 오는 free radical은 DNA 변형, protein 변성, cell 파괴 등으로 인한 각종 현대병을 유발한다¹⁾. 환경오염물질 중에서 중금속은 가장 큰 피해를 줄 수 있는 물질이다. 공장이나 도시 하수처리시에 발생하는 sludge를 퇴비나 건설 자재용으로 이용하는 것은 자원의 순환이라는 측면에서 바람직하지만 이들을 재사용으로 이용할 수 없는 이유 중의 하나가 sludge 중에 상당량의 중금속이 농축되어 있는 경우가 많기 때문이다. 중금속물질(heavy metals)은 하수 중의 중금속 농도와 존재형태에 따라서 미생물과의 반응이 다르다. 중금속 농도가 높으면 미생물 자체가 사멸할 수도 있다²⁾. 중금속, 시안(CN), phenols, 계면활성제, halogens 화합물, formaldehyde, 산, 알칼리 등은 미생물의 증식을 억제하거나 사멸시키는데 중금속물질의 종류와 존재형태, 농도, 미생물의 종류 등에 따라 현저한 차이가 있다. 다른 원소에 비하여 섭취된 중금속 원소가 생물학적 반감기가 길다는 것은 생체 일부에 축적된 중금속이 생리적 대사에 의하여 체외로 잘 배출되지 않음을 나타낸다²⁾. 카드뮴은 소량이지만 생체내에 섭취 또한 축적되면 대사되지 않으므로 생리적 현상에 치명적인 영향을 끼친다. 최근에는 환경오염에서 오는 중금속물질에 의한 현대병의 예방 또는 치료제를 식품 또는 천연물 성분에서 추출해 내고 있다. 의약품 및 건강보조식품의 연구가 활발히 진행되고 있으며, 분자생물학의 진전으로 인해 구체적으로 입증되고 있다.

본 연구는 환경오염에서 오는 중금속물질 특히 생물학적 반감기(biological half life)가 긴 cadmium (Cd)에 관하여 식품 또는 천연물 성분에서 찾은 free radical scavenger를 추적하며, metallothionein (MT)를 유해금속과 결합하여 독성을 저해시키는 mechanism을 고찰하고자 한다.

II. 카드뮴의 화합물의 특성

Cd의 명명은 독일의 B. Stromeyer (1817년)에 의해 아연 (그리스어, 카도메이아, καδμητα)으로부터 cadmium이라고 붙여졌다. 카드뮴은 주기율표 2B에 속하는 금속으로서 Clark지수 0.5ppm, 원자번호 48, 원자량 112.40으로 수은보다 좀더 높으며 Cd²⁺의 형태로 존재한다. 은백색의 반응성으로 다른 금속들의 보호성 도금체로서 사용되며 산업적 용도로는 형광 등 제조, 합금 제조, 건전지 제조, 도료 제조용 등 매우 다양하며 HCl 및 H₂SO₄ 같은 비산화성 산에 수소를 발생하면서 쉽게 용해한다³⁾. 격자정수 a=2.9793 Å, c=5.6181 Å, 원자반경 1.49 Å Cd²⁺ion의 이온반경은 0.97 Å (6배위)와 1.01 Å(8배위)이며, 융점은 320.9±1°C이며 비점은 765°C, 비중 d=8.648로서 전성(malleability)과 연성(ductility)이 높아 가공하기가 쉽다. Cd은 하나의 +2 산화상태만을 보여주는 데 반하여 수은은 +2와 +1은 산화상태를 갖는다. 공기중에서 가열하면 적색의 불꽃을 띠며 연소하여 갈색의 산화물 CdO를 생산하며, 연소열은 65.2 Kcal/g 원자이다. 고온에서 halogen과 직접 반응하여 halogen 화합물을 형성하기도 한다. 공기 중에서는 표면만 산화되어 산화피막을 형성하므로 내부는 침해되지 않으나 묽은 질산에 쉽게 녹으며 뜨거운 염산에서는 서서히 녹는다. 묽은 황산 용액과 차가운 황산 용액에는 녹지 않으나 뜨겁고 진한 황산 용액에는 녹는다. 아연과 카드뮴의 가장 중요한 차이점은 아연은 양쪽성인데 반하여 카드뮴은 아연과 다르게 양성(zwitter ion)을 나타내지 않기 때문에 수산화알칼리 수용액에는 녹지 않으며, 질산 암모늄용액에는 잘 녹는다. 아연과 카드뮴의 이러한 화학적 차이점은 때때로 금속들이 왜 아연도금보다 카드뮴 도금을 하는지를 설명해 주고 있다. 금속이 염기성 분위기에 노출되면 아연 도금을 파괴하는데 반하여 카드뮴은 그러한 성분이 없으므로 용이하게 사용할 수 있다. 카드뮴과 아연은 수은의 성질과 달리 많은 유사한 화학적인 성질들을 갖고 있으며 수소를 발생하면서 묽은 산에 녹는 것을 알 수 있다. 카드뮴은 지각의 한 구성성분으로서 150~500ppb가 아연과 함께 공존하며, 카드뮴이 인체에 침입하는 경로는 공기호흡, 담배의 흡연, 음식물과 음료수 등을 매개체로 하여 경구 섭취되는 것으로 조사되었다. 생활환경 중에 카드뮴이

오염되는 경로는 연료 및 플라스틱의 연소에 의하여 공기중으로 배출되며 채광, 선광, 재련, 합금 등의 산업체의 부산물로부터 배출된다¹²⁾. 카드뮴은 아연보다 풍부하지 않기 때문에 더 비싸며 화합물은 높은 독성을 갖고 있으며, 고혈압이나 심장병을 유발하고 아주 고통스럽게 사망에 이르게 할 수도 있다²⁾. 인체내에서의 Cd의 biological half life는 체내에 침착된 원소가 생리적으로 반으로 감소되는 시간을 말하며 생물학적 반감기는 원소 등의 특성과 조직과 장기에 따라 커다란 차이를 나타낸다³²⁾. P의 생물학적 반감기는 257일, 간장에서 18일, 뼈에 있어서는 1,155일이다. 실험동물을 대상으로 카드뮴의 전신에 대한 생물학적 반감기는 마우스 2~3주간, 원숭이 2년, 5명의 남자에 대한 경구투여한 실험 결과에서는 130-∞라는 보고가 있었다⁴⁾. 인체내에서의 Cd는 생물학적 반감기가 길기 때문에 실험으로 평가하기는 어려우므로 간접적인 방법으로 조사하는 경우가 많다. 즉 신체부하량을 q(단위: g), 매일 경구로 섭취된 양을 계산하여 I(g), 흡수율을 a로 나타내고, 생물학적 반감기를 T(day)라 할 경우 單一指數關數公식에 의하여 $q = \frac{IaT}{0.693}$ 의 관계가 성립됨을 알 수 있다. Tsuchiya 등⁵⁾의 보고에 의하면 신체부하량은 30~50mg, 매일 섭취된 카드뮴량을 45 μg으로 할 경우, 소화관 흡수율 7~10%의 계산에 의하면 19년이란 biological half life가 얻어진다. 또한 소화관의 흡수율이 5~7%일 때 biological half life의 계산에서 38년이 산출된다. 카드뮴은 biological half life가 장기간이므로 소량이라도 체내 축적하면 대사되지 않는 생리적 현상 때문에 치명적이다. 특히 인간에게는 다른 동물종에 비하여 신장 중심부에 높은 축적량을 나타내는 특징이 있으므로 신장에 축적된 카드뮴량이 신장피질에 75%, 신장 중심부에 25% 축적된 것으로 보고되었다²⁵⁾.

III. 환경과 식품오염으로 인한 카드뮴의 독성

카드뮴의 독성은 1950년도 말경에 일본에서 골격의 무기질 감소증과 장애를 가져오는 질병이 유행되어 Kobayashi⁶⁾가 itai itai라고 처음 발표하였는데 심한 통증으로 환자가 'itai itai'라고 하는 환자의 고통스런 소리에 의하여 붙여진 병명이다. 그 원인은 아연 탄광에서 흘러나온 카드뮴 염으로 오염된 강물을 식수로 사용함으로써 발생되었다. 카드뮴에 의한 질환으로는 1968년 일본 후생성에 의하여 공해성 질환으로 단정된 바 있다. Itai itai 병은 일본 도야마현 진즈강 상류의 신강광산의 채굴현장 잔사에서 나온 폐수 중의 카드뮴이 하류 지역의 토양과 물을 오염시켜서 쌀을 비롯한 농작물의 cadmium label을 상승시킨 것으로 보고되었다. 일본 진즈강 유역의 Cd 오염지역과 비오염지역에는 큰 차이가 있는 것을 Table 1에 나타내었다. Cd label이 높은 농작물을 매년 계속 섭취해 온 지역주민의 대부분이 골격에 카드뮴이 축적되어서 decalcification을 일으켜 심한 통증을 수반한 임상적 장애가 발생했다. 이 병의 피해자는 일본 도야마현 지역에 국한되었으며, 대부분이 40세 이상의 출산회수가 많은 여성일수록 장애가 심하였다. 카드뮴을 장기간 계속 섭취한 경우의 만성중독에서는 먼저 신장의 기능장애가 발생하여 당, 아미노산 및 저분자 단백질의 뇨중 배설이 증가하여 근위 세뇨관에 병변을 일으킨다. 병변을 일으킨 기능장애는 제2차 변화로서 혈액 중에 인산함량이 감소되어 골조직의 무기물 중 특히 칼슘의 함량이 저하되어서 칼슘과 인의 균형에 이상을 초래하여 Osteomalacia을 일으킨다. Gleason과 Gossetin⁷⁾의 보고에 의하면 1969년 급성 카드뮴 중독으로서는 카드뮴으

Table 1. The safety evaluations of cadmium content in Japanese Jeans-river basin¹²⁾

Regions	Nonglutinous rice	Glutinous(ppm)
Altitude contamination region	0.53	1.06
Intermediate contamination region	0.38	0.58
Nonaltitude(affluent)	0.16	0.26

Cadmium tolerance standard on the food: glutinous 1.0ppm, white rice 0.9ppm

로 도금된 깡통에 든 음식을 먹고 중독되었다. 카드뮴으로 도금된 용기에 든 통조림을 구입하여 섭취하는 사람들에게도 일어날 수 있으며, 특히 산업장에서 빈번한 발생이 나타날 우려가 있다. 급성 중독은 일반적으로 식중독과 같은 양상으로 구토, 설사, 복통 등 소화기 장애를 주로 하지만, 그 외에 간, 위장, 중추신경계, 고환, 신장과 폐에서 조직 손상 장애를 일으킨다⁸⁾. 최근 우리나라에서도 중독사건이 있었으며, 미국의 경우 하루 식사를 통해 $50 \mu\text{g}$ 을 섭취하고 것으로 추정되고 있는데 하루 $300 \mu\text{g}$ 이상이면 세노관 손상을 일으킨다. Artiguez 등⁹⁾과 Ikeda 등¹⁰⁾은 체내 축적된 카드뮴이 상승하면 신장기능 부전, 조직손상을 초래, 칼슘의 흡수를 방해하여 골 장애를 일으키는 것으로 보고하였다.

Itai itai 병의 원인 물질인 카드뮴에 의한 발병은 높다고 추측되지만 카드뮴 단독적인 원인이라고 볼 수는 없으며, 저단백질과 저칼슘과 같은 영양장해도 한 요인으로 본다. 즉 카드뮴의 복용에 영양상의 장애가 상승작용을 하므로 Itai itai 병의 중요한 발병 요인이 된다¹¹⁾. 영양학적으로 칼슘결핍 상태이거나 임신, 수유 또는 노령 등 칼슘의 수요가 높아지는 상태에서 카드뮴이 섭취되면 중독 증상이 악화된다. 쥐를 저단백질, 저칼슘, 고카드뮴, 사료로 사육하면 척추의 이상만곡이 발생된다. 칼슘이나 단백질을 충분히 공급해 주면 이런 발생은 억제되므로 즉 저영양이 카드뮴의 독성을 더욱 상승시킨다고 본다. 카드뮴은 출생할 때에는 인체내에서 발견되지 않지만, 출생 후 오염된 환경과 식품을 통하여 섭취되므로 40~60년의 생활로 인하여 약 $20\sim 30\text{mg}$ 이 축적되는 것으로 보고되었다⁸⁾. 식품 오염의 원인 가운데 환경

오염 주범인 납과 카드뮴은 낮은 농도로도 독성이 커서 미량 섭취시에도 체중 감소, 빈혈, 단백뇨, 위장 장애, 고혈압, 심혈관 장애, 골연화증, 중추신경계 등의 중독 증세를 가져오므로 인체에 장기간 축적될 때는 치명적이다. 카드뮴은 오염된 식품을 통하여 경구적으로 흡수될 뿐만 아니라 흡연 또는 오염된 대기의 호흡을 통하여서도 체내에 이행된다. 체내로 이행된 카드뮴은 biological half life가 길기 때문에 비록 미량일지라도 체내 축적할 경우 간장과 신장이 주된 축적부위로 알려져 있다¹¹⁾. 음식물과 음료수는 그 원인이 복잡하며 대개는 아연광산에서의 채광, 재련, 재련소의 폐수, TV의 브라운관 제조공업, 도금 산업체의 폐수가 원인이 되기도 한다. 공장폐수로 오염이 된 해변에서 서식하는 어패류 섭취 또는 오염된 토양에서 자란 식물을 섭취한 경우에도 카드뮴 중독이 발생되었다. 정상적인 식품 중의 카드뮴 함량 평균 농도는 $0.01\sim 0.1\text{ppm}$ 정도는 정상인데 Table 2에서 나타나는 발생을 보면 1일 섭취량은 $50.0 \mu\text{g}$ 이상을 섭취하였다. 흡수율은 5%이며 흡수된 Cd는 신장 및 간장에 대부분이 축적된다. 카드뮴 오염에 노출된 일본 진즈강 하류지역 주민의 1970년 당시의 1일 섭취량은 $59.1\sim 113.4 \mu\text{g}$ 과 비교해 볼 때 오염의 심각성을 나타내고 있다¹²⁾.

IV. 우리나라 토질 및 곡류, 두류 등의 안전성 평가

우리나라 쌀에 대한 카드뮴 함량을 연세대학교 공해연구소에서 1971~1972년 조사한 바에 의하면 $0\sim 0.045\text{ppm}$ 의 카드뮴을 함유하고 있는 것으로 나타나

Table 2. Daily uptake and absorbed amount of cadmium

Intake	Daily consumption	Cd concentration	Daily uptake	Absorptance	Daa*
Plant	1.2 kg	0.05 ppm	$50.0 \mu\text{g}$	5 %	$2.5 \mu\text{g}$
Water	1 kg	0.002 ppm	$2.0 \mu\text{g}$	5 %	$0.1 \mu\text{g}$
Air	15 m^3	$0.02 \mu\text{g}/\text{m}^3$	$0.3 \mu\text{g}$	30 %	$0.1 \mu\text{g}$
Tobacco	20 cigarette	$0.2 \mu\text{g}/\text{cigarette}$	$4.0 \mu\text{g}$	30 %	$1.2 \mu\text{g}$
Total	nonsmoker		$52.3 \mu\text{g}$		$2.7 \mu\text{g}$
	smoker		$56.3 \mu\text{g}$		$3.9 \mu\text{g}$

*Daa: Daily absorbed amount 1970, Japanes Jeans-river basin¹²⁾

서 쌀 중의 카드뮴 오염 수치 0.4ppm과 비교할 때 안전한 상태라고 보고되었다. 1992~1996년에 조사된 카드뮴 함량은 곡류, 두류, 서류 등에서 약 0.02~0.03mg/kg으로 안전한 수치로 보고되었다. 우리나라 곡류 중 카드뮴 함량은 자연함량 수준으로 보고되었으므로 농산물에서 섭취하는 위험도는 안전한 것으로 나타났다. 카드뮴은 곡류 중에서 0.001~0.098mg/kg, 두류에서는 0.005~0.098mg/kg, 서류 중에서는 0.002~0.036mg/kg으로 나타났다. 쌀은 카드뮴이 0.02mg/kg으로 조사되었으며 국내에서 조사된 현미는 0.064mg/kg인 것으로 보고되었다¹³⁾. 일본의 비오염지역¹⁴⁾에서 보고된 쌀 평균 0.09mg/kg보다 낮으므로 우리나라 쌀과 현미 중 카드뮴 함량은 안전한 수치인 것으로 나타나고 있다. 콩 중의 카드뮴은 0.008~0.084mg/kg으로 일본의 비오염지역¹⁴⁾에서 생산된 콩의 0.01~0.17mg/kg보다 낮았다. 영국 0.02~0.03mg/kg¹⁵⁾, 핀란드 0.02~0.04mg/kg¹⁶⁾, 네덜란드 0.025~0.035mg/kg¹⁷⁾으로 나타났다.

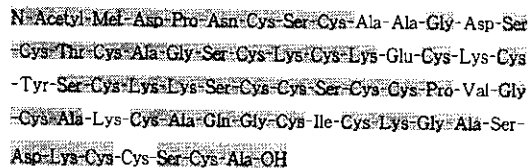
식품을 통하여 섭취하는 중금속의 양을 1995년 국민 영양조사 보고에 의하면 일일 식품 섭취량 자료를 토대로 하여 우리나라 국민이 일주일 동안 식품을 통하여 섭취하는 중금속의 양을 잠정주간섭취허용량(PTWI: Provisional Tolerable Weekly Intake)과 비교한 결과 안전한 것으로 보고되었다¹⁸⁾. 중금속량의 안전한 수치는 Cd, Hg, Pb, Cu, Mn, As, Zn 등에 대해서는 안전한 것으로 조사되었다. 이는 우리나라에서 생산된 곡류, 두류, 서류 중의 중금속 함량이 자연함유량 수준인 것으로 조사되어 우리나라 농산물에서 섭취하는 중금속량으로 인한 위해성은 없는 것으로 판단된다고 보고하였다¹⁹⁾. 그러나 토질은 아직은 안전한 수치이나 카드뮴은 산업발전에 의한 공장폐수에 의한 오염으로 1971~1972년도 쌀의 조사보다는 0.012mg/kg²⁰⁾ 높은 수치 즉 48% 증가하였으므로 우리나라 생태계 또한 위협받고 있는 것으로 분석된다.

V. Cadmium과 Metallothionein(MT)의 기능

카드뮴대사와 관련하고 있는 물질 metallothioneins는 분자량 6,500 정도의 특수한 저분자 단백질이

다. 다른 동물종에 비하여 사람에게는 특히 신장 중심부에도 상당히 높은 축적량을 나타내는 특징을 나타내며 신장에 축적된 전 카드뮴량의 75%가 신장피질에, 25%가 신장 중심부에 축적되어 있다²¹⁾. 이 단백질은 다량의 cysteine 잔기를 함유하고 있으며, Margoshes와 Vallee²²⁾에 의하여 말의 신장피질에서 분리되었으며 이 물질은 대부분의 척추동물, 무척추동물과 세균, 균류 등에서 발견된다. 사람의 간에서 분리 정제된 MT (Zn 98%, Cd 1%, Cu 1%)의 1차 구조를 Fig. 1에 나타내었다. 이를 구성하고 있는 아미노산 중에서 cysteine이 23~33%로서 가장 많은 것이 특징이다²³⁾.

카드뮴은 소화관에서의 흡수율은 약 5%이며 흡수된 카드뮴은 주로 신장과 간장에 축적된다. 신장 및 간장에 축적된 카드뮴의 대부분은 thionein이라고 하는 금속 결합성 단백질과 결합해서 존재한다. Thionein은 동물에 여러 가지 금속을 투여시 신장과 간장에서 유도 생성되어 금속의 체내조직에서의 분포와 독성의 경감에 중요한 역할을 하고 있다. 사람의 세포는 MT I과 II의 2종류를 생합성하여 20개의 cysteine을 함유한 61개의 아미노산으로 구성하고 있으며, 이 물질은 disulfide 결합이 존재하지 않는 특이성을 내포하고 있다. MT는 카드뮴과 결합되어 간으로부터 혈장 중으로 급속히 이행하여 신장 사구체에서 여과되고 있으나, MT의 형태, Cd 결합 단백질 크기에 따라 신장의 세뇨관에서 재흡수 또는 뇨중으로 배설되기도 한다. 신장에 다량 축적된 카드뮴을 해독하는 물질을 metallothionein이라 추측되고 있으며²⁴⁾ 신장장해에 의해 소변 중에 저분자 단백질이



Metallothionein and common amino acid isolated from liver, kidney in horse

Fig. 1. Primary structure of metallothionein of liver in humans¹²⁾.

배설되며 재흡수장애 때문에 소변중에 당, 아미노산, 칼슘, 인 등의 배설이 높아지면 카드뮴량도 상승한다. 과잉의 cadmium이 체내에 흡수되면 이들 금속과 결합할 수 있는 MT가 부족하기 때문에 독성을 나타낸다. 즉 MT는 카드뮴과 같은 유해금속과 결합하여 독성을 억제시킨다고 본다. 흰쥐의 실험에 있어서 Cd에 미치는 영향 즉 Cd 중독으로 인한 신장 기능에 있어서 MT는 정상 조건에서는 매우 낮은 농도로 존재한다. 또한 MT는 Cd와 같은 유독성 중금속이 체내로 유입되었을 때 세포내에서 유도 합성되어 중금속을 분리 또는 제거시킴으로써 독성을 경감시키는 작용을 한다²⁵⁾. 식품에서 섭취한 Cd는 소장에서 흡수되어 Cd-MT의 비독성형태로 장세포에 분리되어 존재하다가 장관으로 배설되며 또한 일부는 혈중으로 유리된다. 소장에서 방출된 Cd는 Cd-MT, Cd-albumin의 형태로 혈류를 돌게 된다. 혈류를 따라 흐르는 Cd-MT는 신장으로, Cd-albumin은 간으로 흡수된다. 신장은 새로운 MT 합성 속도가 혈중으로 유리된 Cd 생성속도를 능가할 수 없으므로 만성 Cd 중독일 경우에는 가장 많이 손상된다²⁶⁾. 또한 포유동물의 배양세포에 있어서는 생체내에서 MT의 반감기는 매우 짧아서 약 1~4일 간이며 급격하게 결합된 MT는 금속의 결합형태에 따라 biological half life의 차이가 크다. 배양 동물세포에서 카드뮴의 내성은 카드뮴에 의하여 MT유전자의 증폭에 의하여 MT의 유도합성에 기인하는 것을 Table 3에 나타내었다. 유도합성에 기인하는 MT는 금속이온을 분리 또는 제거시키려고 비특이적인 금속완충제 ligand(배위자)의 역할을 한다. MT는 또한 정상적인 세포의 대사계 혹은 발생과정에서 특이적 기능을 나타내며, 포유동물에 MT 유전자를 주입시키면 MT를 과잉생성시켜 카드뮴에 대한 내성이 높게 나타난다. MT가 구리, 아연, 수은 중독으로 부터도 상당한 내성을 나타냄이 보고되었으며, 특히 Cd-MT는 카드뮴에 대한 독성을 선택적으로 detoxification 할 수 있는 특성을 나타내기도 한다. MT는 카드뮴에 의하여 유도 합성되며 Cd에 대한 친화력이 높고, 카드뮴이 결합된 단백질은 분해가 용이하지 않으며 Cd-MT로부터 분해된 카드뮴은 다른 MT와 결합이 용이하다. 즉 생체내에서의 MT의 분해와 유리 카드뮴의 MT와의 결

Table 3. Metallithionein compounds and synthetic derivatives^{a)}

Metal ions: Cd, Zn, Cu, Hg, Au	Streptozotocin
Ag, Co, Ni, Bi, Pb	2-Propanol
Glucocorticoids	Ethanol
Progesterone	Ethionine
Estrogen	Alkylating agents
Glucagon	Chloroform
Catecholamines	Carbon tetrachloride
Interleukin I	
Interferon	Stavation
	Infection
Butyrate	Inflammation
Retinoate	Laparotomy
Phorbol esters	Physical stress
Endotoxin	X-irradiation
Carrageenan	High O ₂ tension
<u>Dextran</u>	

a) Palmiter 1987 and Bremner 1987²⁴⁾

합이 반복되어 카드뮴을 무독성 카드뮴의 형태로 생체내에 존재하도록 한다.

Cd으로 인해 유도된 체내의 MT 합성은 간접적으로 항산화 기능을 수행할 것으로 보고되고 있다²⁷⁾. 산업화로 인한 환경오염성 중금속 중의 하나인 Cd는 Cu, Zn와 같은 미량 무기질의 생체 이용율에 영향을 미친다. 체내로 유입된 Cd는 gastrointestinal system을 자극하여 Zn와 Cu의 흡수를 상승시켜 MT합성을 유도한다. 또한 glucocorticoid 분비를 자극하여 흡수가 증가된 Cu와 Zn를 간으로 이동시켜 축적시킨다²⁸⁾. 따라서 Cd 공급시 MT 합성을 위한 Cu, Zn의 흡수증가는 superoxide dismutase (SOD)의 합성을 증가시키며 항산화 기능이 저해되는 것을 예방한다고 추측할 수 있다.

VI. Cd의 Free Radical Scavenger

Free radical은 공기 중의 산소가 전자를 뺀 상태 즉 unpaired electron를 가진 원자나 분자를 말하며 정상적인 세포 대사 과정에서 생성되는데 방사선, 약물, 오존 등 환경적인 요인에 의하여 그 생성이 증가된다. Free radical과 반응하는 생체내의 고분자 물질로는 불포화지방산, 단백질, DNA 등이 있다.

Free radical이 불포화지방산과 작용하여 지질 과산화물을 만들고 이것이 단백질, 핵산 등의 아미노기와 반응하면 그 산물로 형광 물질인 lipofuscin이 형성된다. Free radical이 축적되면 DNA를 공격하여 DNA의 파괴 또는 변형시키며 세포막, 단백질, mitochondria, lysosome 등 미세구조막의 구조를 변형시켜 물질 이동이나 기능 등에 손상을 가져와 세포의 노화를 초래하게 된다¹⁾. Free radical에 의한 세포조직의 산화적 손상은 나이가 증가함에 따라 발생하는 만성질환의 질병에 중요한 요인으로 되고 있는 것으로 보고되고 있다. 결과적으로 free radical 결체 조직의 교체 결합을 증가시키고, 세포막을 손상시키며, DNA의 돌연변이를 유발하고, 체단백질의 기능을 감퇴시킨다. 이러한 자유라디칼에 의한 손상을 최소화하기 위해서는 O_2^- 와 H_2O_2 를 대사과정에서 생성되는대로 제거해야 할 필요가 있다. 세포는 이러한 자유라디칼로부터 세포를 보호하기 위하여 항산화 방어체계를 갖추고 있다²⁾. Free radical scavenger들에는 glutathione peroxidase(GSH-px), glutathione S-transferase(GST), superoxide dismutase(SOD), catalase 등의 항산화효소³⁾와 glutathione(GSH), 식사에 의한 다른 항산화제 vitamin C, E, β -carotene, selenium 등⁴⁾과 같이 식품에서 공급되는 영양소와 대사물질들이 있다. 이들은 free radical이 체내에 축적되는 것을 저해시키는 중요한 작용을 하고 있으며 항산화제의 농도를 일정한 수준으로 유지하고 있다. Lee 등⁵⁾은 한국산 녹차, 우롱차, 홍차 중 catechin 함량이 가장 높은 녹차가 Cd 중독으로 인해 저하된 간의 SOD, GSH-px의 활성을 유의적으로 증가시켰다고 보고하였다. 동물실험에서 vitamin E는 공기오염발생에 free radical scavenger 역할을 효과적으로 해왔다⁶⁾. 최근에는 콩 식품의 생체조절기능에 대한 연구가 활발하게 이루어지면서 항암작용, cholesterol 농도저하 효과⁷⁾와 콩의 알콜 추출물에는 단백질 이외에 isoflavones, phytic acid, saponins, trypsin inhibitor 등의 기능성 성분이 함유된 것으로 조사되었다⁸⁾. 콩 isoflavone의 배당체의 일종인 genistein은 인체에서 분리한 간암세포, 전립선암, 유방암 등의 성장저해작용, 세포분화 촉진, 면역증진 효과가 높은 것으로 보고되었다.

검정콩 추출물에서는 lactate dehydrogenase(LDH)의 활성이 억제되었고, Cd과 Pb을 동시에 투여된 군이 납과 카드뮴을 단독 처리된 군에 비하여 LDH 활성이 억제되었다. 검정콩 추출물은 흰쥐의 납과 카드뮴 중독으로 인해 상승된 혈청중의 효소활성을 유의성 있게 억제시켰으며 검정콩 추출물이 납과 카드뮴 중독을 완화시킬 수 있다⁹⁾. 검정콩 추출물이 간의 해독 및 각 조직 세포 손상에 대한 저해 효과가 나타났다으므로, 중금속으로 인한 조직의 손상을 회복시킬 수 있을 것으로 시사된다.

감과피와 건대추로부터 total dietary fiber(TDF), insoluble dietary fiber(IDF), soluble dietary fiber(SDF)를 추출하여 반투막을 이용한 *in vitro* 실험에 의하여 glucose, bile acid, Cd에 대한 생리적 기능에 대한 보고가 있었다. 상판화된 식이섬유인 α -cellulose, CM-cellulose(CMC), citrus pectin의 효과와 비교한 결과 식이섬유의 Cd 투과 억제 효과는 α -cellulose군을 제외한 모든 군에서 모두 높게 조사되었다. Cadmium의 투과 억제는 α -cellulose를 제외한 모든 군들이 높았으며, 특히 감과피의 SDF와 IDF가 매우 높은 효과를 나타냈다¹⁰⁾. 감과피 식이섬유들과 건대추 식이섬유들을 비교한 분석한 결과 감과피 식이섬유들이 높은 효과를 나타내었다.

경구 섭취된 Cd은 식이내 단백질, Ca, Zn, Cu, Fe, Se 등¹¹⁻¹³⁾과 같은 2가 금속이온에 의해 인체내 흡수에 영향을 미친다. 특히 양이온 교환능력으로 인해 Cu, Zn와 같은 미량 무기질은 Pb, Cd과 같은 중금속을 흡수 및 억제함으로써 중금속 중독을 예방할 수 있다고 한다¹⁴⁻¹⁶⁾.

산채류가 흰쥐의 지방대사 및 항산화능과 Cd제독에 대한 실험¹⁷⁾에서 쉰, 참취, 곰취 및 쇠비름 건조분말 첨가 식이가 흰쥐의 항산화능에 미치는 영향을 알아보기 위하여 적혈구와 간의 항산화 효소들의 활성과 혈장과 간의 thiobarbituric acid reactive substance(TBARS) 농도를 측정하여 조사가 있다. 산채류 조사에서 산채류 급원에 의한 유의적 차이는 없었으며, 혈액과 조직 중에서 Cd 농도가 가장 낮은 수치로 보고되었다. 혈액, 간, 신장, 소장 Cd 축적은 산채류 급원의 첨가로 억제되었으며, Cd 축적 억제 효과는 조직의 종류에 따라서 다르게 나타났다.

간에서는 곰취와 참취군의 Cd 농도가 낮았으며 신장에서는 쑥과 참취군의 Cd 농도가 낮았다. 이러한 결과는 영양소의 흡수를 지연 및 억제하는 것으로 알려진 식이 섬유가 Cd와의 활성을 대체하고 혈장 및 조직내의 TBARS를 억제시킨다고 볼 수 있다. 특히 산채류 급원중 참취가 흰쥐의 지방대사 및 항산화능과 Cd 제독에 가장 효과적인 것으로 보고되었다⁴²⁾. 특히 각 산채류 급원내에 존재하는 식이 섬유와 flavonoids를 비롯한 polyphenol류들이 Cd 독성으로 인한 효소들의 활성저하를 완화시키고, 체내 과산화지질 축적을 방지한다고 추측할 수 있다. 지방대사에서의 hypocholesterolemic effect와 중금속 대사에서의 식이 섬유는 Cd를 흡착 및 배설시킴으로써 Cd로 저하된 항산화 기능을 간접적으로 복원시킬 가능성이 있다⁴²⁾.

Ⅶ. 결 론

Cd은 biological half life이 길기 때문에 인체에 미량일지라도 축적되면 신장기능 부전과 조직손상을 초래하며 칼슘의 흡수를 방해하여 골 장애를 일으킨다. 영양학적으로 칼슘결핍 상태가 되거나 임신, 수유 또는 노령 등의 요인으로 인해 칼슘의 수요가 높아지는 상태에서 카드뮴이 섭취되면 중독 증상이 악화된다. Cd은 유도 합성된 MT에 의하여 Cd-MT의 비독성형태로 장관세포에 격리되어 존재하다가 세포가 교체될 때 장관으로 배설되고 일부는 혈중으로 유리된다. 인체내에서 급만성중독증을 일으키는 Cd이 대사되는 과정과 환경오염에 의한 free radical과도 관련되고 있는 MT는 유해금속과 결합하여 독성을 약화시키는 작용을 한다. Cd으로 인해 유도합성된 MT는 간접적으로 항산화 기능을 수행하며, 비타민 E의 다량 공급, 산채류 급원의 첨가 등으로 혈액, 간, 신장 등에서 Cd 축적이 억제되었다. 검정콩 추출물은 중금속으로 인한 조직의 손상을 회복시켰으며, 감과피 식이섬유들이 SDF와 IDF가 매우 높은 Cd의 독성억제 효과를 나타내었다. 한국산 녹차는 catechin 함량이 높아서 녹차가 Cd 중독으로 인해 저하된 간의 SOD, GSH-px의 활성을 유의적으로 증가시켰다. 더구나 한국 토질에서는 1971~1996년간 조사

및 1995년 국민 영양조사에서 보고된 Cd 함량은 곡류, 두류, 서류 등에서 약 0.02~0.03mg/kg으로 Cd 함량은 자연함량 수준이었다.

금후의 연구는 우리나라 농산물이 Cd으로부터 오염되지 않았으므로 천연자원에서 free radical scavenger를 찾아내는 약용성 연구 및 천연식품에 대한 연구가 필요하다. 첫째, MT은 중금속을 결합시켜 신장으로 이동되어 뇨중으로 배설작용을 하지만 때에 축적된 카드뮴은 칼슘의 이탈과 영양적 불균형을 초래하므로 중금속 내성균을 이용한 정제방법과 생물학적 처리방법을 이용하여 연구 개발할 필요가 있다. 둘째, Cd의 독성에 대한 MT의 분해에 관하여 자연식품에서 free radical scavenger 및 MT의 mechanism을 분자영양학적인 측면에서 해석이 요구된다. 셋째, 천연식품에서 Cd독성을 제거하는 물질을 추출 농축시킨 건강보조 식품, 기능성 식품 및 의약품 개발이 요구된다.

Ⅷ. 참고문헌

1. Edward, J. C.: Nutrition and environment health, minerals and macro-nutrients. John Wiley and Sons. New York, Vol. 2, p. 65-70, 1981.
2. Venugopad, B. and Luckey, T. D.: Metal toxicity in mammals. Plenum Press, New York. Vol. 2, p. 35-39, 1978.
3. James, E. B.: General Chemistry. Fifth Edition, John Wiley & Sons Publishing. 1996.
4. Yamagata, N., Iwashima, K. and Nagai, T.: Bull. Inst. Public Health, Tokyo, 24, 1, 1975.
5. Tsuchiya, K., Seki, Y. and Sugita, M.: 17th Int. Congr. Occup. Health, Buenos Aires, Sept. 1972.
6. Koboyashi, J.: Relation between the Itai-itai disease and the pollution of river water by cadmium from a mine. In: Fifth International Water Pollution Research Conference, 1970.
7. Gleason, M. N. and Gosselin, R. S.: Modge HC and Smith RP. Clinical toxicology of commer-

cial products, Acute poisoning(Home and Farm), pp. 29, 1969.

8. Kim, K. R. and Rhee, S. J.: Effect of Vitamin E on Antioxidative Defense System of Liver in Acute Cadmium-Poisoned Rats, Korean J. Nutrition, 33(1):33-41, 2000.
9. Artigues, L. M., camean, A., Gonzalez, and G., Repetto, M.: Cadmium concentrations in human renal cortex tissue(Necropsies), Bull. Environ. Contam. Toxicol., 54:841-847, 1995.
10. Ikeda, M. C., Moon, C. S., Xhang, Z. W., Iguchi, H. I., Wanabe, T., Iwami, O., Imai, Y. and Shimbo, S.: Uninary α_1 -microglobulm, β_2 -microglobulm, and retinol-binding Protein levelsin general populations in Japan with references to cadmium in urine, blood and 24-hour food duplicates, Environmental Research, 70:35-46, 1995.
11. Perry, H. M. and Tipton, I. H., Schroeder, H. A. and Cook, M. J.: Variability in the metal conrent of human organs. J. Lab. & Clin. Med., 60:245-253, 1962.
12. Sawamura, R., Hinda, S. and Asaths, H.: Food Hygiene, Nankodo, 1991.
13. Rhu, H. I., Suh, S. Y., Jun, S. H., Lee, M. H., Yu, S. J., Hur, S. N. and Kim, S. Y.: A study on the natural contents of heavy metals in paddy soil and brown rice in Korea. The Report of National Institute of Environmental Research, Korea, 10:155-163, 1988.
14. Ministry of Health and Welfare (Japan) : Notification. Food Sanitation Research, 30:78-95, 1980.
15. Bucke, D., Norton, M. G. and Rolfe, M. S.: Field assessment of effects of dumping waters at sea. Ministry of Agriculture(Technical Report), 72:29, 1983.
16. WHO: Cadmium. Environmental Health Criteria No. 143. WHO, Geneva, 131-195, 1992.
17. Ros, J. P. M. and Sloof, W.: Integrated criteria documents cadmium. RIVM-Report 758476004, National Institute of Public Health and Environmental protection, Bilthven, The Netherlands, 1985.
18. Ministry of Health and Welfare: '95 National Nutrition Survey Report, 1997.
19. Kim, M. H., Chang, M. I., Chung, S. Y., Sho, Y. S. and Hong, M. K. : Trace metal contents in cereals, pulses and potatoes and their safety evaluations. J. Korean Soc. Food Sci. Nutr., 29(3):364-368, 2000.
20. Han, S. H., Shin, M. K., Kim, Y. W. and Lim, S. J.: Effect of methanol extracts of black soybean on enzymes activities of serum in rats fed Pb and Cd solution, J. Korean Soc. Food Sci. Nutr., 29(2):193-197, 2000.
21. Yamaken, N.: Cadmium, Nipponkagakukai, Maruzen. Co, Tokyo, 130, 1977.
22. Margoshes, K. and Vallee, B. L.: J. Amchem. Soc., 79:4813, 1957.
23. Barry, H. and John M. C. Gutteridge: Free radicals in biology and medicine, Oxford University Press, p. 184, 1998.
24. Yu, T. S.: Toxicity of Camium. J. Inst. Nat. Sci., 10:2, 1991.
25. Ohta, H. and Cherian M. : Gastrointestinal absorption of cadmium and metallothionein. Toxicol. Appl. Phamacol., 107:63-73, (69), 1991.
26. Dorian, C., Gatto, V. H., Gattone, E. and Klassenm, C. D.: Accumulation and degradation of protein moiety of Cd-MT in the mouse kidney. Toxicol. Appl. Phamacol., 117: 242-248, (70), 1992.
27. Keun, C., Nadia, R., Don, T., Carl, L. K., Kenje, A. and Robert, R.: Role of copper in the regulation and accumulation of superoxide dismutase and metallothionein in rat liver. J. Nutr., 118:859-864, 1988.
28. Pattison, S. E. and Cousins, R. J. : Characterization of a labile intracellular zinc pool and

- its hepatocytes, Fed. Proc., 43:3712, 1984.
29. Diplock, A. T. : Antioxidant nutrients and disease prevention: an overview, Am. J. Clin. Nutr., 53:189s, 1991.
30. Forman, H. J. and Fridovich, I.: Superoxide dismutase : A comparison of rate constants, Arch. Biochem. Biophys., 158:396, 1973.
31. Adams, J. D., Lauerburg, B. H. and Mitchell, J. R. : Plasma Glutathione and glutathione disulfide in the rat : Regulation and response to oxidative stress. J. Pharmacol. Exp. Ther., 227: 749, 1983.
32. Lee, S. J., Kim, M. J. and Youn, Y. H.: Heavy metal exclusion and detoxification of Korean green tea, wulong tea and tea. The third International Green Tea Symposium Presentation Papers, pp. 21-38, 67, 1995.
33. Kenney, A.: Cancer prevention by soy products. J. Nutr., 125:733-739, 1995.
34. Adlercreutz, H., Goldim, B. R., Gorbach, S. L., Hockerstedt, K. A. V., Watanabe, S., Hama-lainen, E. K., Wahala, K. T., Hase, T. A., and Fotsis, T.: Soybean phytoestrogen intake and cancer risk. J. Nutr., 125:757-770, 1995.
35. Lee, H. J. and Kim, M. K.: Retarding Effect of Dietary Fibers Isolated from Persimmon Peels and Jujubes on *in vitro* Glucose, Bile Acid and Cadmium Transport, Korean J. Nutrition, 31(4):809-822, 1998.
36. Revis, N. W. and Osborne, T. R.: Dietary protein effects on cadmium and metallothionein accumulation in the liver and kidney of rats. Environ. Health Perspect., 54:83-91, 1984.
37. Bae, K. H.: The effects dietary zinc on cadmium toxicity and metabolism in rats. Thesis for master's degree, Ewha Womans University, 1991.
38. Bae, S. Y.: Effects of dietary zinc on cadmium toxicity and metabolism in rats. Thesis for master's degree, Ewha Womans University, 1991.
39. Claye, S. S., Idouraine, A. and Weber, C. W.: *In vitro* mineral binding capacity of five fiber sources and their insoluble components for copper and zinc. Plant Foods for Human Nutrition, 49(4):257-269, 1996.
40. Schäfer, L., Anderson, O. and Nielsen, J. B.: Effects of dietary factors on G. I. Cd absorption in mice. Acta. Pharmacol. Toxicol., 59(7): 549-552, 1986.
41. Harris, E. D.: Regulation of antioxidant enzymes. J. Nutr., 122:625-626, 1992.
42. Park, J. A. and Kim, M. K.: Effect of Korean Native Plant Diet on Lipid Metabolism, Antioxidative Capacity and Cadmium Detoxification in Rats. Korean J. Nutrition, 32(4):353-368, 1999.