

Photo-Ames Assay를 이용한 광발암성 예측

홍미영 · 김지영 · 정문구 · 이미가엘*
한국화학연구원 부설 안전성평가연구소

Prediction of Photo-Carcinogenicity from Photo-Ames Assay

Mi-Young Hong, Ji-Young Kim, Moon-Koo Chung, and Michael Lee*
Korea Institute of Toxicology, Korea Research Institute of Chemical Technology
P.O. Box 123, Yusong, Daejeon 305-600, Republic of Korea

(Received February 17, 2005 / Accepted March 21, 2005)

ABSTRACT : Many compounds might become activated after absorption of UV light energy. In some cases, the resulting molecule may undergo further biological reaction of toxicological relevance related especially to the photo-carcinogenicity resulting from photo-genotoxicity. However, no regulatory requirements have been issued with the exception of guideline issued by the Scientific Committee of Cosmetology, Commission of the European Communities (SCC/EEC) on the testing of sunscreens for their photo-genotoxicity. Thus, the objectives of this study are to investigate the utility of photo-Ames assay for detecting photo-mutagens, and to evaluate its ability to predict rodent photo-carcinogenicity. Photo-Ames assay was performed on five test substances that demonstrated positive results in photo-carcinogenicity tests: 8-methoxypsoralen (photoactive substance that forms DNA adducts in the presence of ultraviolet A irradiation), chlorpromazine (an aliphatic phenothiazine an α -adrenergic blocking agent), lomefloxacin (an antibiotic in a class of drugs called fluoroquinolones), anthracene (a tricyclic aromatic hydrocarbon a basic substance for production of anthraquinone, dyes, pigments, insecticides, wood preservatives and coating materials) and retinoic acid (a retinoid compound closely related to vitamin A). Out of 5 test substances, 3 showed a positive outcome in photo-Ames assay. With this limited data set, an investigation into the predictive value of this photo-Ames test for determining the photo-carcinogenicity showed that photo-Ames assay has relatively low sensitivity (the ability of a test to predict carcinogenicity). Thus, to determine the use of *in vitro* genotoxicity tests for prediction of carcinogenicity, several standard photo-genotoxicity assays should be compared for their suitability in detecting photo-genotoxic compounds.

Key words : photo-Ames Assay; photo-carcinogenicity; Genotoxicity

서 론

지난 수세기 동안 광독성 물질에 대한 보고가 있었고, 특히 최근에는 많은 compounds가 자외선이나 가시광선 등의 흡수에 의해서 독성물질로 전환되고 이러한 photo-activation에 의한 DNA 손상은 피부암의 원인이 될 수 있음이 보고되고 있다. 그럼에도 불구하고 신약개발을 위한 현재의 regulatory 유전독성항목에는 포함되어 있지 않고, 유럽공동체의 화장품 위원회에서만 광유전독성을 규제하고 있는 실정이다. 지금까지 햇빛에 노출시 독성을 유발하는 물질로는 psoralens과 phenothiazines (chlorpromazine과 같은 항우울증 치료제), non-steroidal anti-inflammatories, quinolones계 물질등이 널리 알려져 있다. 건선치료를 위해서 UVA와 함

께 사용되는 8-methoxypsoralene(8-MOP)의 경우 피부암의 위험성을 크게 증가시키는 것으로 보고되었다 (Stern *et al.*, 1979). 또한, trans-retinoic acid의 일종인 Retin A도 햇빛에 노출시 모델동물에서 피부암을 유발하는 것으로 나타났다 (Davies and Forbes, 1988). chlorpromazine과 compazine, perphenazine 같은 phenothiazines계통의 물질들은 광유전독성 유발능력이 있는 것으로 나타났으나 chlorpromazine에 대한 광발암성 결과만이 보고되어 있는 실정이다 (Jose, 1979; Kelly *et al.*, 1989; Kelly-Garvert and Legator, 1973). 일반적으로 광발암성시험은 모델동물로서 hairless mouse를 사용하고 이 모델동물에서 자외선 조사와 함께 시험물질 처리시 skin papilloma를 유발하는 시간이 단축되는 지 여부를 확인한다. 하지만, 이러한 광발암성시험은 많은 동물을 필요로 하고 오랜 시간이 소요되기 때문에 자외선 조사후 DNA 손상여부를 측정하는 광유전독성시험법에 대한 필요

*To whom correspondence should be addressed

성이 대두되었다. 이에 따라 Chinese hamster V79 세포를 이용한 *in vitro* photo-micronucleus 시험과 *in vitro* photo-comet 시험법이 개발되었으나 현재까지 마우스를 이용한 광발암성 결과를 예측하기에는 미흡한 것으로 나타났다 (Jacobs *et al.*, 1999).

따라서, 본 연구에서는 광발암성이 보고되거나 의심되어 지는 8-methoxypsoralen (자외선 조사시 DNA adduct 형성) 과 chlorpromazine (α -adrenergic 저해제), lomefloxacin (fluoroquinolones 계열의 항생제), anthracene (염색약, 색소, 살충제등의 기본 성분), retinoic acid (vitamine A 유사물질) 등의 5개의 물질을 사용하여 photo-Ames 시험법을 확립하기로 하였다. UV 조사를 위해서는 Vilber Lourmat사 (Marne Valle, France)에서 구입한 RMX-3W Radiometer를 사용하였다. photo-Ames 시험은 예비시험을 통하여 UV 자체에 의한 세포독성이나 유전독성을 유발하지 않는 자외선 조사조건을 결정한 후에 수행하였다. photo-Ames 시험결과 3개의 시험물질에 대해서는 양성인 반면 2개의 시험물질에 대해서는 음성으로서 광발암성 결과와의 상관관계는 그다지 높지 않은 것으로 나타났다.

실험재료 및 방법

시험물질

Retinoic acid (CAS# 302-79-4)와 lomefloxacin (CAS# 98079-51-7), chlorpromazine (CAS# 69-09-0), anthracene (CAS# 120-12-7), 8-methoxypsoralene (CAS# 298-81-7)의 5가지 물질이 본 연구에서 photo-Ames 시험을 위하여 사용되었다. 모든 시험물질은 Sigma-Aldrich사 (St. Louis, MO)에서 구입하였다.

시험균주 및 배지

시험에 사용한 균주는 염기쌍치환형 (base-pair substitution type) 돌연변이 검색을 위하여는 *Salmonella typhimurium* TA100, TA102, TA1535 및 *Escherichia coli* WP2 *uvrA*를, frame-shift형 돌연변이 검색을 위하여는 TA98과 TA1537을 사용하는 등 모두 6 개 균주를 사용하였다. 모든 시험균주는 Molecular Toxicology Inc. (Boone, NC, USA)에서 구입하였고, 한국화학연구원 부설 안전성평가연구소에서 형질 확인후 사용하였다. 시험균주들은 각각 master plate로부터 25 ml의 액체배지 (2.5% Oxoid Nutrient broth No. 2)에 접종해 shaking incubator를 이용하여 37°C에서 약 10시간 전배양하였다. 최소배지 (minimal glucose agar plate)는 1.5% Bacto agar와 Vogel-Bonner medium E 및 2% glucose를 함유해서 만들었고 Top agar는 0.6% agar와 0.5% NaCl로

조제하였으며, 대장균 (*E. coli*)을 이용한 시험에는 top agar에 0.1% tryptophan 액 0.25 ml/L를 첨가하고, 살모넬라 균주용 top agar에는 0.05 mM의 histidine-biotin을 첨가하였다.

자외선 조사조건

자외선 조사를 위해서는 Vilber Lourmat 40 W black-light lamp($\lambda_{max}=365$ nm) (Vilber Lourmat, Marne la Valle, France)가 사용되었고, UVA와 UVB doses는 UVA sensor (spectral range 315-400 nm)와 UVB sensor(spectral range 280-315 nm)가 장착되어 있는 Radiometer RM-21를 (Dr. Grbel UV-Elektronik GmbH, Ettlingen, Germany) 이용하여 측정하였다.

Photo-Ames 시험

frameshift형 돌연변이 검색을 위해서는 *Salmonella typhimurium* strain TA98과 TA1537 (detect frameshift mutagens), 염기쌍치환형 돌연변이 검색을 위해서는 TA100과 TA102, TA1535 and *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 균주를 사용하였다. 복귀돌연변이 시험은 Maron과 Ames에 [Maron and Ames, 1983] 의해서 제시된 방법에 따라 수행하였다. 시험물질의 처리는 direct plate incorporation 방법으로 하였다. 고압증기 멸균한 top agar를 dry bath에서 45°C로 예열한 멸균 tube에 2 ml 씩 분주한 다음 시험물질 용액 0.1 ml과 균배양액 0.1 ml을 top agar에 혼합하고 즉시 vortex mixer로 2-3 초간 진탕하여 minimal glucose agar plate에 부어 여러 방향으로 기울여 고루 퍼지게 하여 굳게 하였다. 부형제대조군은 시험물질 용액 대신 부형제 0.1 ml을, 양성대조군은 양성대조물질 용액을 같은 방법으로 가하여 실시하였다. top agar가 굳은 후 플레이트 뚜껑을 닫은 상태에서 직접적으로 RMX-3W Radiometer를 (Vilber Lourmat, Marne la Valle, France) 사용하여 UV를 조사하였다. 대조군으로서 자외선 조사를 받지 않는 플레이트는 자외선이 조사되는 시간만큼 암실에 방치하였다. 자외선 조사가 끝난 후 플레이트를 뒤집어 37°C에서 약 48 시간 배양 후 집락을 계수하였다.

결 과

Photo-Ames 시험을 위한 자외선 조사조건

시험물질을 처리하지 않은 상태에서도 자외선에 의해서 복귀돌연변이가 유발될 수 있기 때문에 시험물질에 의한 광유전독성 유발 능력의 평가에 영향을 미칠 수 있다. 따라서, 시험물질을 처리하지 않은 조건하에서 자외선 자체에 의해서

복귀돌연변이 집락 수의 증가가 관찰되지 않는 자외선 조사 조건을 결정하였다. 자외선은 파장에 따라 UVA와 UVB, UVC가 있지만 UVC는 오존층에 의해서 제거되고 일반적으로 지상에 도달되는 자외선은 UVA와 UVB이기 때문에 (Brendler-Schwaab *et al.*, 2004), UVA와 UVB만을 조사하여 실험을 수행하였다. 시험결과, 각 균주의 복귀돌연변이 집락 수를 2배 이상 증가시키지 않는 조건의 UVA:UVB relationship으로서 16:1.6 (10:1), 64:3.2 (20:1), 64:1.3 (50:1), 128:1.3 (100:1) mJ/cm²의 조건을 선택하였다 (Table 1).

각 시험물질에 대한 photo-Ames 시험

광발암성이 보고되거나 의심되어지는 8-methoxypsoralen (8-MOP) 과 chlorpromazine, lomefloxacin, anthracene, retinoic acid 등의 5개의 물질을 사용하여 photo-Ames 시험법을 확립하기로 하였다. 5가지 시험물질중, 8-MOP와 chlorpromazine, lomefloxacin은 photo-Ames 시험에서 양성으로 보고가 되어 있으나 anthracene과 retinoic acid의 경우 photo-Ames 결과에 대해서 알려진 바가 없는 실정이다. 하지만, 5가지 시험물질 모두 광발암성을 유발시키거나 증가시키는 것으로 보고되었다 (Table 2).

우선적으로 photo-Ames 시험에서 광유전독성물질을 찾아내기 위한 가장 적합한 조사조건을 확립하기위해서 현재까지 광독성에 대한 결과가 가장 잘 보고되어 있는 8-MOP 를 사용하여 Table 1에서 선택된 자외선 조사 조건하에서 시험을 수행하였다 (Table 3). 시험결과, TA1537 및 TA102균주에서 확실하고 현저한 집락 수 증가가 관찰되었고 TA100과 *E.coli* WP2 *uvrA* 균주에서도 약한 증가가 관찰되었다. 하지만, TA102를 제외한 3균주에서는 UVA:UVB relationship 이 16:1.6 mJ/cm² (10:1)인 조건하에서만 집락 수 증가가 관찰되었다. 따라서, 다른 4가지 시험물질에 대한 photo-Ames 시험에서는 10:1의 조건하에서 시험을 수행하였다 (Table 4). 시험결과 이미 보고된 결과와 (Chetlat *et al.*, 1993; Chetlat *et al.*, 1996) 동일하게 Chlorpromazine은 TA1537 균주에서, Lomefloxacin은 TA102 균주에서 집락 수 증가가 관찰되었다. anthracene의 경우 TA1537와 *E. coli* WP2 *uvrA* 균주에서 약 1.7배의 집락 수 증가가 관찰되기는 하였지만 양성으로 판정하기에는 무리가 있었다. 반대로 retinoic acid는 어느 균주에서도 집락 수의 증가를 유발하지 않았다. 따라서, 광발암성이 보고된 5개의 시험물질중 3개만이 photo-Ames 시험에서 양성으로 판정되었다.

Table 1. The effect of UV on the reverse mutation of each strain

UVA (mJ/cm ²)	UVB (mJ/cm ²)	UVA/UVB ratio	Test Strains						
			TA100	TA1535	TA98	TA1537	TA102	<i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	
0	0	0	100	14	28	6	193	28	
16	1.6	10:1	144	21	36	4	206	40	
32	3.2	10:1	228	15	55	5	254	83	
32	1.6	20:1	213	9	35	5	220	108	
64	6.4	10:1	450	19	48	7	300	240	
64	3.2	20:1	240	15	61	7	252	50	
64	1.3	50:1	174	21	47	7	244	65	
128	12.8	10:1	1020	49	101	8	347	116	
128	6.4	20:1	430	21	54	8	355	142	
128	2.6	50:1	301	23	47	6	242	36	
128	1.3	100:1	176	17	27	2	232	37	

Table 2. Published photo-Ames and photo-carcinogenicity results for each test substance

Compound	Photo-Ames	Photo-Carcinogenicity
8-MOP	Pos ⁽¹⁾	Pos ⁽²⁾
Chlorpromazine	Pos ⁽¹⁾	Pos ⁽³⁾
Lomefloxacin	Pos ⁽⁴⁾	Pos ⁽⁵⁾
Anthracene	N/A	Pos ⁽⁶⁾
Retinoic acid	N/A	Pos ⁽⁷⁾

Pos, positive response; Neg, negative response; N/A, Not Available

⁽¹⁾ [Chetlat *et al.*, 1993] ⁽²⁾ [Nagayo *et al.*, 1983] ⁽³⁾ [Kelly *et al.*, 1989] ⁽⁴⁾ [Chetlat *et al.*, 1996] ⁽⁵⁾ [Ball *et al.*, 1999] ⁽⁶⁾ [Blackburn and Taussig, 1975] ⁽⁷⁾ [Fu *et al.*, 2003]

광발암성결과와 photo-Ames 시험결과의 상관관계

비록 5개의 시험물질에 대한 소규모의 결과이긴 하지만, 이 결과를 바탕으로 photo-Ames 시험결과의 광발암성 예측 능력에 대한 분석을 하였다. 광발암성 예측능력을 평가하기 위한 지표로서 sensitivity 값을 구하였다. sensitivity는 광발암성을 가진 물질이 광유전독성시험에서 양성으로 판정되는 비율로서 광발암성 예측능력을 위한 지표로 널리 사용되고 있다. 반면, specificity는 비발암물질이 유전독성시험에서 음성으로 판정되는 비율로서 비발암물질 예측능력의 지표로 널리 사용되는데 본 연구에서는 사용한 5가지 시험물질 모두 광발암성이 보고되었기 때문에 specificity 값을 구하질 않았다. 분석결과 광발암성을 가진 5개의 시험물질중 3개만이

photo-Ames 시험에서 양성으로 판정되어서 sensitivity 값은 0.6으로 그다지 높지 않은 것으로 나타났다.

고 찰

본 연구에서는 광독성물질의 설치류 및 인간에 대한 광발암성 예측을 위한 광유전독성시험을 확립하고자 하였다. 일반적으로 광독성은 자외선에 의한 세포의 생사를 측정하는데 반해서 광유전독성시험은 자외선 조사후에도 살아있는 세포의 유전자변이를 측정한다는 면에서 다르다고 할 수 있다 (Meunier *et al.*, 2002). 한편, *in vitro* 광독성시험에 관한 OECD draft guideline에서는 다른 독성시험과 달리 광독성

Table 3. Photo-Ames result of 8-methoxypsoralen

Test Strains	UVA:UVB (mJ/cm ²)	Concentration (µg/plate)						P.C. ^{a)}
		0	12.5	25	50	100	200	
TA100	0	109	101	101	118	138	119	508
	16 : 1.6	105	147	150	198	57	29	
	64 : 3.2	226	17	0	0	0	0	
	64 : 1.3	150	49	0	0	0	0	
	128 : 1.3	152	18	0	0	0	0	
TA1535	0	21	20	26	17	21	9	490
	16 : 1.6	34	13	8	4	1	0	
	64 : 3.2	16	5	1	1	1	0	
	64 : 1.3	20	0	0	0	0	0	
	128 : 1.3	29	0	0	0	0	0	
TA98	0	16	16	15	13	29	29	230
	16 : 1.6	18	31	26	24	12	19	
	64 : 3.2	19	5	2	1	0	0	
	64 : 1.3	32	6	3	2	0	0	
	128 : 1.3	27	2	0	0	0	0	
TA1537	0	9	12	3	7	5	32	320
	16 : 1.6	10	32	38	24	11	10	
	64 : 3.2	15	4	2	0	0	0	
	64 : 1.3	9	7	1	1	0	0	
	128 : 1.3	17	1	0	0	0	0	
TA102	0	365	420	455	446	500	855	970
	16 : 1.6	470	1130	1920	>3000	>3000	>3000	
	64 : 3.2	540	>3000	>3000	>3000	>3000	560	
	64 : 1.3	540	>3000	>3000	>3000	>3000	>3000	
	128 : 1.3	501	>3000	>3000	2060	490	24	
<i>E.coli</i> WP2 uvrA	0	17	12	16	17	21	204	110
	16 : 1.6	118	201	164	213	123	61	
	64 : 3.2	130	27	7	4	2	2	
	64 : 1.3	14	40	25	8	3	11	
	128 : 1.3	29	3	0	0	0	0	

^{a)} P.C., Positive Control: Sodium azide (50 µg/plate) for TA100 and TA1535; 4-Nitroquinoline-1-oxide (0.5 µg/plate) for TA98 and *E.coli* WP2 uvrA; 9-Aminoacridine (50 µg/plate) for TA1537; Cumene hydroperoxide (100 µg/plate) for TA102

Table 4. Photo-Ames results of chlorpromazine, retinoic acid, lomefloxacin and anthracene

UVA:UVB (10:1) mJ/cm ²	TA100		TA1535		TA98		TA1537		TA102		<i>E. coli</i> WP2	
	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
Chlorpromazine (µg/plate)												
0	105	122	9	16	14	21	5	9	335	413	31	50
1	102	279	8	16	11	35	4	9	329	448	26	57
2	105	236	9	18	16	34	4	9	352	456	23	56
5	99	207	6	18	13	22	4	7	345	442	38	60
10	122	234	10	13	11	30	5	10	335	473	29	54
20	102	228	7	15	21	30	5	21	314	408	29	62
39	121	222	9	18	14	34	5	20	280	362	32	52
78	88	99	8	17	13	31	7	40	200	181	32	36
156	2	37	10	16	12	21	0	4	38	12	27	44
310	0	0	0	0	4	9	0	0	0	0	25	23
Retinoic acid (µg/plate)												
0	125	133	15	12	17	20	6	7	320	342	20	26
10	131	167	11	17	15	24	7	6	345	337	17	30
20	121	168	13	13	21	27	7	3	309	371	19	31
39	109	201	14	19	13	26	12	7	321	307	18	32
78	117	119	9	15	17	21	7	4	375	355	21	26
156	115	137	10	14	16	19	8	7	271	356	16	28
313	103	187	12	9	20	27	7	8	263	292	21	32
625	110	176	7	13	12	19	5	4	183	268	23	30
1250	87	149	7	9	14	20	6	4	179	183	20	28
2500	87	159	4	9	14	20	6	5	136	147	16	28
5000	97	154	6	4	11	7	7	6	128	146	11	21

Table 4. Photo-Ames results (continued)

UVA:UVB (10:1) mJ/cm ²	TA100		TA1535		TA98		TA1537		TA102		<i>E. coli</i> WP2	
	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
Lomefloxacin (µg/plate)												
0	112	153	14	14	17	12	8	6	337	323	14	22
0.01	111	208	11	13	16	12	8	4	348	393	16	25
0.02	114	199	14	10	12	14	5	5	339	405	20	26
0.03	126	230	11	16	17	15	7	5	345	379	19	28
0.06	125	206	11	14	11	17	7	7	371	430	20	31
0.13	144	297	8	13	15	13	4	7	414	460	20	45
0.25	82	161	6	9	8	23	8	6	1080	869	20	49
0.5	28	51	2	2	4	10	2	5	2470	2010	15	51
1	3	21	0	1	1	6	0	1	895	1770	4	18
2	0	0	0	0	0	0	0	0	315	670	0	0
Anthracene (µg/plate)												
0	104	93	17	19	20	25	8	10	286	383	20	23
10	172	110	18	18	22	38	10	13	248	279	21	32
20	151	99	17	25	21	35	11	10	270	292	30	32
39	134	105	22	25	20	28	8	11	255	262	26	41
78	113	97	17	26	24	29	12	13	233	325	29	29
156	150	110	16	33	24	31	8	15	228	300	27	28
313	119	123	17	31	24	34	8	12	230	238	20	23
625	179	92	10	27	20	33	5	10	163	204	24	37
1250	115	102	11	21	17	33	5	8	140	203	20	34
2500	95	93	13	21	18	31	5	10	137	162	26	34
5000	120	77	13	17	19	30	3	8	130	163	21	24

Table 5. Relationship between outcome of photo-Ames assay and the reported photo-carcinogenicity results

		Photo-Ames	
		-	+
Photo-carcinogenicity	-	0	0
	+	2	3
Total		2	3
Sensitivity ^{a)}		0.60	

The reported photo-carcinogenicity results of chemical substances were compared with the result from photo-Ames assay

^{a)}Sensitivity: proportion of carcinogens positive in each genotoxicity test

시험의 경우 target 세포가 대사활성효소계가 거의 없는 피부이기 때문에 간대사활성효소계의 첨가가 의미가 없다고 서술하고 있다 (Gocke *et al.*, 2000). 더해서 광유전독성시험에 대한 화장품의 과학분과위원회에서도 현재의 과학적 지식으로는 대사활성효소계 적용시 시험물질에 대한 햇빛의 효과를 시험하기 위한 적당한 조건을 정의할 수 없기 때문에 대사활성효소계의 적용을 권고하지 않고 있다. 따라서, 본 연구에서는 대사활성효소계 미적용하에 자외선 자체에 의한 독성 및 돌연변이를 유발하지 않는 조건하에서 시험물질에 의한 세포독성이 50%를 초과하지 않는 농도에서 시험을 수행하였다. 한편, photo-Ames 시험의 경우, 시험물질과 균주를 동시에 UV 조사하는 경우와 먼저 UV조사된 시험물질에 균주를 넣어서 시험하는 2가지 경우가 있는데 후자의 경우 photo-degradation이 일어나지 않는 안정한 시험물질만이 검색될 가능성이 많기 때문에 본 시험에서는 전자의 시험법을 택하였다.

UVC는 오존층에 의해서 제거되기 때문에 일반적으로 UVA와 UVB만이 지상에 도달한다. 따라서, 광독성이나 광유전독성시험은 가시광선이나 UVA 또는 UVB에 초점을 맞추고 실험을 진행하는 것이 관례이다. 한편으로는 UVB나 UVC는 bipyrimidine을 형성하여 염기쌍치환형 (주로 GC -> AT) 돌연변이를 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다 (Brash *et al.*, 1991). 따라서, 시험물질을 처리하지 않은 예비시험을 통해서 UV 자체에 의해서 복귀돌연변이 집락수의 증가가 관찰되지 않는 UV 조건을 결정하였다. 이러한 실험 조건을 토대로 photo-Ames 시험을 실시한 결과, 광발암성을 유발하거나 증가시키는 것으로 알려진 5가지의 시험물질중 3가지에서만 양성으로 나타났다. 특히, Retinoic acid의 경우 rodent를 이용한 광발암성시험에서 발암능력을 증가시키는 것으로 나타났지만 photo-Ames 시험결과는 photo-mutagenicity가 전혀 없는 것으로 나타났다. 따라서, retinoic acid는 비유전독성 기작을 통해서 작용하는 것으로 사료된다.

본 시험결과는 비록 대상 시험물질의 수가 적어서 통계학

적 분석에 있어서 신뢰도가 떨어지지만 photo-Ames 시험결과가 만족할 만한 광발암성 예측능력을 보여주지 못하고 있음을 보여주고 있다. 반면, clastogenic effect를 측정하는 photo-chromosomal aberration과 photo-comet 시험법이 광유전독성 물질의 조기검색에 유리할 수 있다는 보고가 있다 (Brendler-Schwaab *et al.*, 2004). 특히, photo-comet 시험법의 경우 시험법이 간단하고 그 결과에 대한 객관성을 유지하기가 쉬운 장점이 있다. 따라서, 추후 연구에서는 여러 가지 광유전독성 시험법을 확립하고 각 시험법간의 상관관계와 광발암성 예측능력의 비교가 필요한 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 한국화학연구원 안전성평가연구소 기본연구사업의 일환으로 추진되었음.

참고문헌

- Ball, P., Mandell, L. and Toillotson, G. (1999): Comparative tolerability of the newer fluoroquinolone antibacterials. *Drug Saf.*, **21**, 407-421.
- Blackburn, G.M. and Taussig, P.E. (1975): The photocarcinogenicity of anthracene: photochemical binding to deoxyribonucleic acid in tissue culture. *Biochem. J.*, **149**, 289-291.
- Brash, D.E., Rudolph, J.A., Simon, J.A., Lin, A., McKenna, G.J., Baden, H.P., Halperin, A.J. and Ponten, J. (1991): A role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **88**, 10124-10128.
- Brendler-Schwaab, S., Czich, A., Epe, B., Gocke, E., Kaina, B., Muller, L., Pollet, D. and Utesch, D. (2004): Photochemical genotoxicity : principles and test methods. Report of a GUM task force. *Mutat. Res.*, **566**, 65-91.
- Chetlat, A., Albertini, S., Dresch, J.H., Strobel, E. and Gocke, E. (1993): Photomutagenesis test development I. 8-Methoxypsoralen, chlorpromazine and sunscreen compounds in bacterial and yeast assays. *Mutat. Res.*, **292**, 241-250.
- Chetlat, A.-A., Albertini, S. and Gocke, E. (1996): The photomutagenicity of fluoroquinolones in tests for gene mutation, chromosomal aberration, gene conversion and DNA breakage (Comet assay). *Mutagenesis*, **11**, 497-504.
- Davies, R.E. and Forbes, P.D. (1988): Retinoids and photocarcinogenesis. *J. Toxicol. Cutaneous Ocul. Toxicol.*, **7**, 241-253.
- Fu, P.P., Cheng, S.-H., Coop, L., Xia, Q., Culp, S.J., Tolleson, W.H., Wamer, W.G. and Howard, P.C. (2003): Photoreaction, Phototoxicity, and Photocarcinogenicity of Retinoids. *J. Environ. Sci. Health*, **C21**, 165-197.
- Gocke, E., Muller, L., Guzzie, P.J., Brendler-Schwaab, S., Bulera, S., Chignell, C.F., Henderson, L.M., Jacobs, A., Murli, H., Snyder, R.D. and Tanaka, N. (2000): Consideration on photochemical genotoxicity: Report of the international workshop

- on genotoxicity test procedures working group. *Environ. Mol. Mutagen.*, **35**, 173-184.
- Jacobs, A., Avalos, J., Brown, P. and Wilkin, J. (1999): Does photosensitivity predict photocarcinogenicity? *Int. J. Toxicol.*, **18**, 191-198.
- Jose, J.G. (1979): Photomutagenesis by chlorinated phenothiazine tranquilizers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **76**, 469-471.
- Kelly, G.E., Meikle, W.D. and Moore, D.E. (1989): Enhancement of UV-induced skin carcinogenesis by azathioprine: role of photochemical sensitization. *Photochem. Photobiol.*, **49**, 59-65.
- Kelly-Garvert, F. and Legator, M.S. (1973): Photoactivation of chlorpromazine: cytogenetic and mutagenic effects. *Mutat. Res.*, **21**, 101-105.
- Maron, D.M. and Ames, B.N. (1983): Revised methods for the Salmonella mutagenicity test. *Mutat. Res.*, **113**, 173-215.
- Meunier, J.-R., Sarasin, A. and Marrot, L. (2002): Photogenotoxicity of mammalian cells: A review of the different assays for *in vitro* testing. *Photochem. Photobiol.*, **75**, 437-447.
- Nagayo, K., Way, B.H., Tran, R.M. and Song, P.S. (1983): Photocarcinogenicity of 8-methoxypsoralen and aflatoxin B1 with longwave ultraviolet light. *Cancer Lett.*, **18**, 191-198.
- Stern, R.S., Thibodeau, L.A., Kleinerman, R.A., Parrish, J.A. and Fitzpatrick, T.B. (1979): Risk of cutaneous carcinoma in patients treated with oral methoxsalen photochemotherapy for psoriasis. *N. Engl. J. Med.*, **300**, 809-813.