곡물성 식품 안전성에서 본 트리코테센계 곰팡이 독소류

Recent Insights into Trichothecene Mycotoxins in Cereal Safety

문유석

Yuseok Moon

부산대 의과학과

Laboratory of Systems Mucosal Biomodulation, Department of Microbiology and Immunology, Pusan National University School of Medicine, Yangsan, South Korea

전 세계 생산되는 곡물은 연간 25억 톤에 달하는 엄청난 양이나 세계 무역자유화 경향이후 곡물의 수급불균형으로 각국의 식량안보에 심각한 문제를 야기하고 있다. 특히 2007년 이후의 곡물파동이후 가격불안 요소는 현재 25%안팎의 곡물자급률을 가진 한국에 있어 매우 심각한 사회경제적 문제를 야기할 가능성을 안고 있지만 전반적으로 자유무역하의 비교우위 경제원리에 의해 둔감화된 식량안보정책으로 인하여 문제의 심각성이 제대로 인식되지 못하고 있다. 특히 증가되고 있는 기후변화의 영향으로 인하여 주요 곡물(밀, 콩, 옥수수 등)의 생산수급불안과 가격상승은 국가 간 식량종속의 위험성까지 안고 있다. 최근의 이집트, 튀니지, 리비아의 혼란도 석유-곡물의 비교우위 경제정책에서 야기된 식량공급 불균형과 사회불안이 정권의 붕괴에 기여하였던 것이다. 이와 더불어 중국, 인도 등의 육식소비 증대로 인한 급격한 축산 사료의 소비와 친화경 연료로서의 바이오에탄올의 원료 수요 증대는 옥수수 등의 곡물성 식량원의 부족현상을 더욱 가중시키고 있다. 곡물수급의 양적인 수급문제 뿐만 아니라 질적인 저하현상이 지속적으로 진행되고 있다.

곡물성 식량 및 사료의 질적 저하는 결국 식품안전성의 문제에 직결된다. 한 가지 사례를 들면, 바이오에탄올 원료 수요가 증대된 이후 수입산 식용 옥수수의 가격대비 등급의 저하를 유발했으며 질적인 작물 품질저하는 곰팡이 독소 오염 노출 가능성의 증가를 의미 한다. 일반적으로 전 대륙에 있어 곡물성 곰팡이독소의 발생빈도가 가장 높은 것이 후자룸(Fusarium) 생성 곰팡이 독소이다. 그중에서 특히 중국 한국을 포함한 아시아 지역에서 deoxynivalenol(DON), nivalenol(NIV)를 포함한 트리코테센계 독소류가 빈발하게 검출된다. 농업용 살균제의 개발과 경작기술의 발달로 이들 곰팡이류에 의한 고용량의 곰팡이 독소 오염의 가능성은 감소되었으나, 이들의 잠재적 위해성의 문제는 여전히 계속된다. 작물의 생산 환경이 개선 되었지만 자연 발생적으로 일정수준의 트리코테센 독소류가 잔존하며, 우리가 신체활동을 위한 에너지원으로서 곡물을 통한 탄수화물의 섭취가 계속되는 한 피할 수 없는 독소(inevitable toxins)로서 위협

Corresponding author: Yuseok Moon,
Department of Microbiology and Immunology, Pusan National University School of Medicine, Yangsan, 626-813 South Korea
Tel: 82-51-510-8094 Fax: 82-55-382-8090
E-mail: moon@pnu.edu

하고 있다. 따라서 만성적 노출에 대하여 최소한의 노출량을 유지하기 위하여 농업생산에서의 지속적인 모니터링이 매우 중요하다. 본 논단은 현재까지 연구되어온 트리코테센계 곰팡이 독소류의 위해성 평가에서의 최근 쟁점을 제시 분석하고자 한다.

(1) 노출의 과학-혼합독소 노출체의 개념 접근

농식품적인 측면에서 중요한 트리코테센계 곰팡이 독소 생성 균주는 크게 세 가지 화학생태형으로 존재한다. DON을 주로 생성하며 부차적으로 10-20%의 3-acetyl DON 또는 15-Acetyl DON을 생성하는 화학생태형 및 이와 별도로 NIV을 주로 생성하며 부차적으로 4-Acetyl NIV (Fusarenon-X)으로 생성하는 화학생태형으로 대별된다 (Miller 2002, 2008). 북미의 경우 과거에는 DON/15-Acetyl DON 화학생태형이 중점적으로 발견 되었으나, 기원은 명확하지 않지만 식물병원성이 강한 DON/3-Acetyl DON 화학생태형 균주가 중동부를 중심으로 확산되고 있다. 한국의 경우 과거 벼 및 보리 경작지를 중심으로 일반적으로 NIV/4-Acetyl NIV형이 주로 나타나며 강원도를 중심으로 한 옥수수의 경우 *Fusarium graminearum* 연관 DON/15-Acetyl DON 화학생태형이 주로 발견된다. 특이하게도 동북아시아에 많이 발견되는 *Fusarium asiaticum*의 경우는 DON/3-Acetyl DON 화학생태형이 중심을 이루지만 독성생성 능력에서는 소수그룹으로서 향후 다양한 환경유전적인 획득에 의하여 지속적인 모니터링이 요구된다. 이와 같이 노출 측면에서 트리코테센 독소류는 단일독소 노출의 개념보다는 혼합독소의 개념으로 접근하여야 바른 노출 및 독성평가가 가능하다. 더불어, 실제 많은 농식품을 모니터링하면 트리코테센 독소류 생성 균집은 타 후자룸 생성 독소류 즉 제랄레논, 푸모니신 등을 동시에 생성하는 독소생성 다양성을 나타내는 경우가 많다. 따라서 독성기전이 모두 다른 후자룸 독소류의 노출체의 혼합독성에 대한 방대한 평가가 안전성 측면에서 필요로 한다.

노출경로 측면에서 농식품을 통한 직접적인 섭식노출뿐만 아니라, 토양 및 물 환경을 통하여 수질오염원으로 노출이 최근에 밝혀지고 있다. 특히 옥수수, 밀 등의 경작지 부근의 관개용수의 배수를 통하여 하천오염의 미세독소(micropollutant)로서 검출되고 있다. 특히 DON의 경우 높은 용해도로 인하여 Bucheli 등의 연구에 의하면 23 ng/L-4900 ng/L로 검출 되었으며, DON 외에도 3-Acetyl DON, NIV, Beauvericin 등의 혼합 독소류의 형태로 존재하였다(Bucheli *et al.* 2008, Schenzel *et al.* 2012). 두번째 토양 및 수환경 노출경로는 인간 및 동물의 배설물을 통한 오염이다. 실험동물 ADME 평가를 통해 렛트의 경우 37% 정도가 소변으로 DON이 배출되며, 실험용 돼지실험에서는 80%정도가 변으로 배출된다(Cavret and Lecoeur 2006, Danickeet *al.* 2004). 동물의 배설물 및 이를 이용한 퇴비에도 존재하며, 이는 하천 및 토양 유출의 주요 발원 지점으로 작용한다. 인간의 배설물 중 DON 함유 오염은 주로 하수처리장을 거친 후 배출용수에서도 여전히 트리코테센 독소류가 미량으로 검출됨이 알려지고 있다. 마지막으로 수분 침수에 의해 손상 받은 건물에 기생하는 실내 검은 곰팡이(*Stachybotrys* 등)에 의하여 호흡기를 통하여 노출된 사람들에서 천식 등 과민성 면역질환 등의 폐기능 이상을 유발하는 것으로 알려져 있다(Straus 2009). 최근에는 이들 곰팡이에 의한 유아급사증후군과의 연관 및 홍수 침수 이후 수분 손상을 받은 건물의 주거민에서 나타나는 특이한 호흡기 증후군(Sick building syndrome) 등에 대하여 이들 트리코테센 독소생성 곰팡이류의 연관성이 제시되고 있다.

인간의 경우 뇨 DON glucuronide 대사체가 검출되며, 이는 특히 개인의 식이적인 패턴에 영향을 많이 받는 것으로 나타났다(Meky *et al.* 2003). 탄수화물공급원으로서 곡물성 식품의 섭취경향이 높을수록 DON 대사체의 검출이 많으며, 주요 바이오마커로서 이를 이용이 가능하다. 따라서 상대적으로 노출 표면적 및 체중에 대비한 노출평가에서 유아의 경우 곡물성 식품의 섭취가 상대적으로 성인에 비하여 높으며 DON에 대한 TDI (tolerable daily intake) 수준 이상의 노출 경향이 많이 나타난다(Pieters *et al.* 2004,

Schothorstand van Egmond 2004). 여기에서 화란의 노출평가연구에 의하면 1세이하 유아의 80%가 DON의 TDI를 초과하였으며, T-2 및 HT-2 독소의 경우 대부분의 잠정적 TDI 이상이었다. 이를 근거로 하여 유아식에 대한 트리코테센 허용량을 엄격하게 제한하고 있으며, 한국의 경우 흔하게 나타나는 NIV에 대하여 TDI에 근거한 유아 노출의 평가가 선행되어야 한다.

(2) 트리코테센 독성평가의 현재 및 새로운 이슈-면역독성의 파라독스 및 감춰진 식품독성

19세기 말 이후 2차 세계대전 당시 구소련을 비롯한 유럽 지역에서 전쟁으로 인한 기근이 심각하였으며, 식물병원균인 *Fusarium*으로 오염된 월동한 맥류를 섭취한 사람들에서 심각한 백혈구 저하증의 대발생(outbreak)이 알려져 있다. 이들 증후군을 그 후 Alimentary Toxic Aleukia (ATA)로 명명 하였다. 이들 붉은 곰팡이에 대하여 연구하던 러시아 과학자들은 면화 노동자에서 발생하는 cotton lung disease의 원인을 동일한 *Fusarium* 생성 트리코테센계열 곰팡이독소에 의한 질환이라고 추측하였고, 그 후 1960년대에 일본의 식품화학연구자들에 의하여 붉은 곰팡이로 오염된 쌀을 먹은 인축에서 ATA와 유사한 병증을 발견하고 *Fusarium* 균에서 NIV, DON등의 독성을 유발하는 곰팡이 독소들을 확인하였다. 일반적으로 고용량의 트리코테센 곰팡이 독소류 노출의 일차적인 작용점은 세포분열이 매우 왕성한 조직의 세포들이 많다. 특히, 초기 생물학적 반응이 독소의 주요 작용 타겟인 리보솜의 기능저해로 인한 전반적인 단백질 합성저해 작용으로 설명되며, 따라서 세포분열이 왕성한 조직의 단백질 합성은 크게 타격을 받게 된다. 주로 골수, 흉선, 비장, 및 장관점막 및 림프조직의 면역세포가 높은 농도에서는 사멸을 유발한다(Pestka 2008, Rocha *et al.* 2005). 이런 전반적인 면역체계 이상과 상피조직의 손상이 고농도 방사선에 노출 되었을 때 발견되는 전신적인 조직손상과 유사하여 radiomimetic syndrome이라고도 부른다. 이 경우 전반적인 병원균에 대한 숙주의 저항성이 면역반응의 저하로 감소되는 현상이 주로 나타난다. 한편 의학적인 측면에서 국소적으로 암세포 특이 항원에 대한 항체에 이들 독소들을 결합으로서 항암면역독소로서 이용하고자 하는 시도가 되고 있다. 그러나 서두에서도 언급하였듯이 고농도의 급성독성을 유발할 수 있는 노출환경 가능성은 선진화된 현대 농업생산 시스템에서는 비교적 낮다. 오히려 저용량의 만성 노출에 의하여 면역작용의 과잉 항진 현상이 역설적으로 나타난다. 최근 미국 FDA에서 추가적으로 이슈화되고 있는 면역독성 문제는 만성적인 저용량 노출에 의한 면역과민반응이다. 특히 점막의 노출에 의하여 점막 림프구의 항진과 Peyer's patch 등에서의 IgA의 과잉 생산 및 인체 항원과 면역복합체의 신장 축적 및 심염 증가를 보고하고 있다 (Pestka 2003). 특히 이는 인간형 만성 신염 중 가장 흔한 IgA 신염과 매우 유사한 병리적 소견을 보인다. 장내 점막면역과 관련된 신질환과 더불어 트리코테센 곰팡이 독소 생성균은 실내 대기 환경에서 주요오염의 원인으로서 유아특발성 폐혈청증과 및 천식환자 그룹에서 더욱 민감하게 호흡기 과민반응을 유발하는 Sick building syndrome과의 연관성이 관심을 받고 있다. 직접적으로 트리코테센 곰팡이 독소류가 리보솜의 기능 및 단백질의 합성저해에 영향을 미치지만, 기전적으로 인체의 대응신호반응에 의하여 특별한 유전자의 발현이 오히려 증대 된다. 전반적으로 세포내 단백질의 발현이 억제되지만 독성 스트레스를 받고 있는 동안 세포는 향후 운명을 결정할 특별한 유전자의 조절을 도모하게 된다. 특히, 세포내 Mitogen- or stress-activated kinases같은 스트레스 신호는 염증성 사이토카인의 증가를 유발하며, 이는 림프구의 항진과 증식을 촉진하여 면역과민반응을 항진시킨다.

트리코테센 독소류는 이런 식으로 일차적인 초기 생물학적 반응은 독성이 높고 세포의 전반적인 단백질합성저해 작용의 해가 크기 때문에 이를 생산하는 진균 뿐만 아니라 독소생성 진균의 식물체 숙주 및 독소에 노출되는 인축에 이러기까지 각각 디톡스 기전이 존재한다. 대표적인 현상이 각 숙주에서 독소의 conjugation을 형성한다. 농식품 원료로서 작물체에서 균의 독소에 대한 저항성 기전으로 일반적으

로 트리코테센-glucopyranoside, 트리코테센-glucoside 복합체를 형성한다(Berthiller *et al*. 2009). 실제 작물체의 감염스트레스 정도 및 다양한 환경적인 요인에 따라 최종적으로 농식품에 잔존하는 감춰진 트리코테센 (masked trichothecene)의 양은 다양하다. 이런 감춰진 트리코테센 독소류는 모체 화합물에 비하여 일반적으로 독성이 매우 낮다. 즉, 일차적인 생물학적 반응인 단백질 합성 능의 저해작용이 급격하게 감소되어 있다. 또한, 모니터링 과정에서 샘플의 준비단계에서 감춰진 독소를 용출하지 못할 경우 실제 작용 가능한 독소의 검출이 저평가받으며 총 독소의 검출과 규제에서 실패 할 수 있다. 맥류의 경우 Malting이후 또는 배안의 발아과정에서 감춰진 트리코테센의 비율은 증가되고 경우에 따라서 이런 감춰진 곰팡이 독소는 이후의 식품제조 단계로 이전되게 된다. 또한 원료 상으로는 독소의 함량이 감춰지더라도 식품제조 공정과정에서 트리코테센이 유출되어 실제 노출양이 증가되는 경우도 많으며, 인축에 흡수되어 효소작용에 의하여 분해되어 최종적으로 노출되는 독소의 양이 증가되기 때문에 향후 생물학적인 유용도 (bioavailability)의 변화에 따른 노출 및 독성평가가 함께 진행되어야 한다. 아직까지 감춰진 트리코테센의 ADME 등에 대한 정확한 평가가 우선적으로 선행되어야 할 것으로 기대된다.

감사의 글

본 논문은 농촌진흥청 공동연구사업(과제번호: PJ008405032012)의 지원에 의해 이루어진 것임.

참고 문헌

Berthiller, F., Schuhmacher, R., Adam, G., Krska, R., 2009. Formation, determination and significance of masked and other conjugated mycotoxins. Anal Bioanal Chem 395, 1243-1252.

Bucheli, T.D., Wettstein, F.E., Hartmann, N., Erbs, M., Vogelgsang, S., Forrer, H.R., Schwarzenbach, R.P., 2008. Fusarium mycotoxins: overlooked aquatic micropollutants? J Agric Food Chem 56, 1029-1034.

Cavret, S., Lecoeur, S., 2006. Fusariotoxin transfer in animal. Food Chem Toxicol 44, 444-453.

Danicke, S., Valenta, H., Doll, S., 2004. On the toxicokinetics and the metabolism of deoxynivalenol (DON) in the pig. Arch Anim Nutr 58, 169-180.

Meky, F.A., Turner, P.C., Ashcroft, A.E., Miller, J.D., Qiao, Y.L., Roth, M.J., Wild, C.P., 2003. Development of a urinary biomarker of human exposure to deoxynivalenol. Food Chem Toxicol 41, 265-273.

Miller, J.D., 2002. Aspects of the ecology of Fusarium toxins in cereals. Adv Exp Med Biol 504, 19-27.

Miller, J.D., 2008. Mycotoxins in small grains and maize: old problems, new challenges. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess 25, 219-230.

Pestka, J.J., 2003. Deoxynivalenol-induced IgA production and IgA nephropathy-aberrant mucosal immune response with systemic repercussions. Toxicol Lett 140-141, 287-295.

Pestka, J.J., 2008. Mechanisms of deoxynivalenol-induced gene expression and apoptosis. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess 25, 1128-1140.

Pieters, M.N., Bakker, M., Slob, W., 2004. Reduced intake of deoxynivalenol in The Netherlands: a risk assessment update. Toxicol Lett 153, 145-153.

Rocha, O., Ansari, K., Doohan, F.M., 2005. Effects of trichothecene mycotoxins on eukaryotic cells: a review. Food Addit Contam 22, 369-378.

Schenzel, J., Hungerbuhler, K., Bucheli, T.D., 2012. Mycotoxins in the Environment: II. Occurrence and Origin in Swiss River Waters. Environ Sci Technol 46, 13076-13084.

Schothorst, R.C., van Egmond, H.P., 2004. Report from SCOOP task 3.2.10 “collection of occurrence data of Fusarium toxins in food and assessment of dietary intake by the population of EU member states”. Subtask: trichothecenes. Toxicol Lett 153, 133-143.

Straus, D.C., 2009. Molds, mycotoxins, and sick building syndrome. Toxicol Ind Health 25, 617-635.