

내분비계장애물질에 대한 이해와 미래 연구방향

국립환경과학원 환경노출평가과, 경희대학교 의과대학 약리학교실¹

이철우 · 최경희 · 정석원¹ · 김혜림¹ · 서영록¹

An Overview and Future Perspective on Endocrine Disruptors

Chul Woo Lee, Kyung Hee Choi, Seok Won Jeong¹, Hye Lim Kim¹, Young Rok Seo¹

*Environmental Exposure Assessment Division, National Institute of Environmental Research; and
Department of Pharmacology¹, Institute for Basic of Medical Science (IBMS), School of Medicine, Kyung Hee University*

서 론

1996년 테오 콜본이 저술한 「도둑맞은 미래(Our Stolen Future)」가 출간되면서 내분비계장애물질(일명 환경호르몬)이 세계적으로 센세이셔널한 반향을 불러온 바 있다[1]. 그 후 선진국들을 중심으로 내분비계 장애 독성에 대한 메커니즘을 경쟁적으로 연구하였으며, 동시에 위해성 평가를 위한 노력도 기울여 왔다. 그러나 아직까지 내분비계장애물질의 독성작용과 환경 또는 식품중 위해성은 명확히 밝혀져 있지 않다. 내분비계장애물질에 대해서는 아직도 상당 부분이 규명되고 있지 않기 때문에 많은 국민들은 막연한 불안감을 떨쳐버리지 못하고 있다. 따라서 인간 및 생태계를 위협하고 있는 내분비계장애물질들을 가려내고 이를 관리하기 위해서는 과학적이고 효과적인 시험기술과 방법들이 우선적으로 확립되어야 하고, 이를 토대로 환경 중 실태조사, 용량-반응 평가, 노출량 산정 및 위해도 산출 등 일련의 위해성 평가과정이 이루어져야 할 것이다. 즉, 내분비계장애물질의 원인규명과 이를 예방하고 저감하기 위해서는 지금보다 몇 단계 진일보한 기술과 평가방법을 이용한 연구가 추진되어야 할 필요가 있다.

본 론

1. 내분비계장애물질의 특징과 종류

내분비계장애물질(EDCs: Endocrine disrupting chemicals 또는 Endocrine disruptors)이란 생물체내의 정상적인 내분비계 기능을 방해하는 화학물질로서 환경 중에 배출되거나 잔류해 있다가 체내로 유입되어 마치 호르몬처럼 작용한다고 하여 환경호르몬으로 불리기도 한다. 내분비계장애물질은 1996년 3월 미국에서 테오 콜본의 저서 「도둑맞은 미래(Our stolen future)」가 출판되면서 세계적인 관심을 끌게 되

었으며[1], 주요 언론에서도 환경호르몬이라는 용어로 위험성을 보도하면서 국내·외 관심이 고조되었다. 환경호르몬이라는 용어는 1997년 5월 일본의 학자들이 NHK 방송에 출연하여 환경 중에 배출된 일부 화학물질이 생물체내로 유입되어 마치 호르몬처럼 작용 한다고 하고, 이를 環境ホルモン (간교우호르몬, Environmental hormone)이라고 명명한 것에서 본격적으로 사용되기 시작되었다. 우리나라에서는 1998년 5월 환경부에서 환경호르몬을 「내분비계장애물질」로 명명하기로 공식적으로 결정하였다(균형을 잃게 하는 교란(攪亂)의 의미 보다 해당 물질이 체내에서 장애를 일으킬 수 있다는 측면에 중점을 두었음).

현재 내분비계장애물질에 대한 정의는 국가 또는 연구자들마다 다양하며, 따라서 그 정의가 아직도 명확히 통일되어 있지 않은 상태이다. 미국 환경보호청(EPA)의 경우 내분비계장애물질을 ‘생체의 항상성, 생식, 발생 또는 행동에 관여하는 여러 가지 생체 호르몬의 합성, 분비, 체내수송, 결합, 배설 또는 호르몬 작용 그 자체를 저해하는 성질을 갖는 외인성(外因性) 물질’로 폭넓게 정의하고 있으며[2], 유럽연합(EU)에서는 ‘정상적인 내분비계의 기능을 교란하여 생물체, 그 자손 또는 집단의 건강에 악영향을 미치는 외인성 물질 혹은 혼합물’이라고 정의하였다. 이들 내분비계장애물질은 생태계 및 인간의 생식기능 저하, 기형, 생장장애, 암 등을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있으며[3,4], 궁극적으로 생물체의 생존 및 미래에 위협이 될 수 있음에 따라 오존층 파괴, 지구온난화 등과 더불어 주요 환경문제 중의 하나로 간주되어 왔다. 내분비계장애물질은 대부분 생물에 의해 잘 분해되지 않기 때문에 장기간에 걸쳐 환경 속에 잔류하고 있으며, 생물체내에 축적됨으로써 상위 포식자일수록 생물농축이 증가된다. 체내에 축적된 내분비계장애물질은 호르몬 분비와 활동에 이상을 일으켜 정상적인 대사기능을 저해하고 생식기능을 파괴하는 등 심각한 증상을 일으킬 수 있다[5].

현재 우리가 널리 사용하고 있는 합성물질 또는 식물에서 만들어지는 천연물질 중 상당수가 체내 내분비계장애물질로 의심받고 있다. 이들 물질들은 다양한 배출원과 이동경로를 통해 우리 인간은 물론 어류, 조류, 양서류, 파충류 및 포유류 등의 야생동물에 악영향을 주어 정자수 감소, 성(性)의 혼란 및 개체 수 감소 등을 야기할 수 있는 것으로 추정되고 있으며, 이러한 관점에서 볼 때 인간과 생태계에 현재는 물론 미래에도 심각한 영향을 끼칠 것으로 염려되고 있다[1].

현재 내분비계 장애를 일으킬 수 있다고 추정되는 물질로는 각종 산업용화학물질(원료물질), 살충제 및 제초제 등의 농약류, 다이옥신 등의 유기염소계 화학물질, 수은 등과 같은 중금속류, 식물에 존재하는 식물성에스트로젠 (phytoestrogen) 등의 호르몬유사물질, 의약품으로 사용되는 합성 에스트로젠류 등을 들 수 있다(Table 1). 과거 세계야생생물기금(WWF, World Wildlife Fund)에서 67종, 미국에서 73종, 일본 후생성에서 산업용 화학물질, 의약품, 식품첨가물 등 140여종의 물질, 일본 환경성에서 65종의 물질을 내분비계장애물질로 분류한 바 있으나, 내분비계 장애가 의심되는 물질은 계속적으로 보고되고 있어 정확하게 물질 수를 규정하기 어려운 실정이다. 각 나라에서는 이러한 물질들에 대해 많은 연구를 실시하고 있으며, 위해성을 규명하기 위해 노력 중에 있다[6].

내분비계 장애를 유발할 수 있는 물질 가운데서 현재까지도 집중적으로 연구되고 있는 물질로는 음료수 코팅물질 등에 사용되는 bisphenol A, 가정용세제 성분의 분해물인 alkylphenol 류, 플라스틱 가소제인 phthalate류, 농약이나 변압기절연유로 사용되었으나 현재 사용이 금지된 DDTs와 PCBs, 소각장의 dioxin류 등을 들 수 있다[7].

2. 내분비계장애물질의 생체 내 장애 기전

내분비계장애물질은 한마디로 생명체의 정상적인 내분비 기능을 방해한다. 이들 물질들은 생체 내 호르몬의 합성, 방출, 운반, 수용체와의 결합, 수용체 결합 후의 신호전달 등 일련의 과정에 관여하여 다양한 형태의 혼란을 일으킴으로써 생태계 및 인간에게 악영향(adverse effects)을 유발하고 차세대에선 성장억제와 생식이상 등을 초래하기도 한다[8]. 내분비계장애물질은 화학구조나 종류에 따라 표적이 되는 호르몬의 종류 및 장애 기전이 다르다(예, nonylphenol의 경우 여성호르몬인 에스트로젠처럼 작용). 그러나 수많은 화학물질 가운데 내분비계장애물질로서의 작용 메커니즘이 명확하게 규명된 것은 극히 일부이며, 대부분의 물질들은 잠재적 위험성을 지니고 있는 물질(Suspected endocrine disruptors)로 알려져 있다[9].

Table 1. Suspected endocrine disruptors

Substance category	Name	Source / Uses	Reported properties
Dioxins and dibenzofurans	2,3,7,8-TCDD	Arise as unwanted by-products from certain incineration and industrial chemical process	Anti-estrogenic
	2,3,7,8-p-TCDD		
	2,3,7,8-PCDF		
	2,3,4,7,8-PeCDF		
	1,2,3,7,8 (9)-PeCDF		
Industrial Chemicals and Related substances	Phthalates (DEHP, BBP, DBP, DPP, DPrP)	Used as plasticisers in the production of flexible plastics	Estrogenic
	Alkylphenols (penta- to nonylphenols)	Degradation products of alkylphenol polyethoxylates	Estrogenic
	Alkylphenols polyethoxylates	Non-ionic surfactants used extensively	Estrogenic
	Bi-phenolic compounds (bisphenol A, Bisphenol F)	Used in the production of PVC, rubber, epoxy and polycarbonate resins, and plastics	Estrogenic
	PCB	No longer used manufactured or used, but some equipment (electrical) containing PCBs remains in use	Anti-estrogenic
Pesticides	DDT, DDD, DDE, alachlor, aldicarb, amitrole, atrazine, Beta-HCH, dieldrin, endosulfn, lindane, heptachlor, kepone, toxaphene, ziram and so on	Many pesticides used throughout the world today and present in aquatic environment in significant concentration. Organochlorins are highly lipophilic and bioaccumulate.	Influence the endocrine system in more than one way
Synthetic estrogens	Diethylstilbestrol (DES)	Prescribed to women to prevent miscarriages (banned in present)	Estrogenic
	Ethinylestradiol	Oral contraceptive pill	Estrogenic
Phyto-estrogens	Isoflavones, Coumestol, Lignans and stilbens	Synthesized in plants	Estrogenic
Mycro-estrogens	beta-Zearalenol, Zearalenone	Found in fungi	Estrogenic

호르몬이 체내에서 작용하기 위해서는 보통 호르몬 합성, 방출, 표적장기 세포로의 운반, 수용체 결합, 핵 내의 DNA 조절부위 결합(또는 신호전달), 유전자 발현 활성화 등 일련의 과정을 거쳐 이루어진다. 수많은 호르몬 가운데 스테로이드 여성호르몬인 에스트로겐의 전달 및 작용기전은 Fig. 1에 나타낸 바와 같다. 따라서 nonylphenol 등과 같은 내분비계 장애물질들은 이러한 일련의 흐름 중 어느 과정을 방해 또는 교란함으로써 장애를 나타낼 수 있다. 지금까지 알려진 기전은 내분비계장애물질과 호르몬 수용체가 결합함으로써 장애를 유발하는 「호르몬 유사(mimics)」 작용과 「호르몬 봉쇄(blocking)」 작용이 있으며, 수용체와는 결합하지 않더라도 다른 기전으로 호르몬의 작용에 장애를 나타내는 「변형(alteration 또는 modification 이라고 함)」작용 등을 들 수 있다[10].

호르몬 유사 작용이란 내분비계장애물질이 호르몬 수용체와 결합하여 마치 생체내의 정상호르몬과 유사하게 작용하는 것으로서 대표적인 예가 합성에스트로젠인 DES(diethylstilbestrol) 그리고 산업용화학물질인 nonylphenol과 bisphenol A이다(Fig. 2). 이러한 유사물질은 에스트로젠 수

용체(estrogen receptors)에 결합하여 정상적인 호르몬보다 강하거나 약한 신호를 전달함으로써 내분비계의 교란 작용을 유발할 수 있다. 에스트로젠 유사물질이 수컷 체내로 침투해서 호르몬 유사 작용을 통해 암컷화 현상을 유발할 수 있는 것, 암(cancer)과 같은 비정상적 생장, 불필요하거나 오히려 해가 될 수 있는 물질의 합성 등이 이러한 기전에 의해 나타날 수 있는 악영향이다. 실제로 에스트로젠 호르몬에 의해 조절되는 난생동물의 난황단백질(vitellogenin) 또는 난막단백질(Choriogenin)과 같은 암컷 특이적 물질이 nonylphenol 또는 bisphenol A에 노출되었을 때 수컷에서도 유도(induction)되어 발현되는 것이 알려져 있다[11,12]. 호르몬 봉쇄 작용이란 호르몬 수용체 결합부위를 봉쇄함으로써 정상호르몬이 수용체에 접근하는 것을 막아 내분비계가 기능을 발휘하지 못 하도록 하는 것이다. 대표적인 예로서 DDE (DDT의 분해산물)의 경우 정소의 안드로젠 호르몬의 기능을 봉쇄하는 것으로 보고된 바 있다[13,14]. 변형 작용은 호르몬 수용체와는 결합하지는 않더라도 정상적인 호르몬 생산을 방해하거나 신호전달 과정(signal transduction)을 교란하는 작용, 그 외에 호르몬과 결합하는 수용체의 고유기

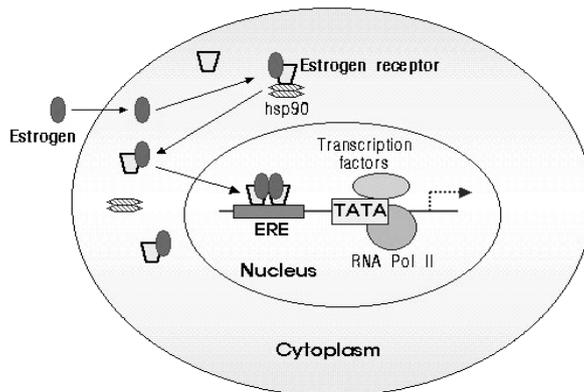


Fig. 1. Mechanism of estrogen receptor-mediated transcriptional activation induced by estrogen binding to the receptor (ERE: estrogen responsive element, hsp90: heat shock protein 90, RNA Pol II: PNA polymerase II).

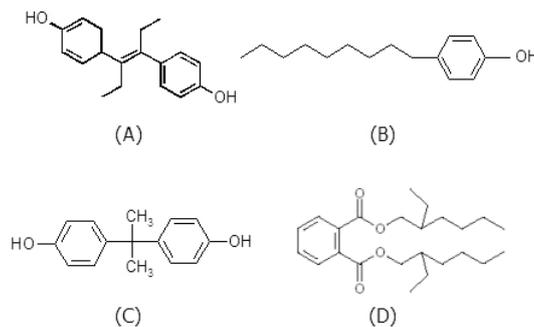


Fig. 2. Structure of the major known environmental estrogens (A) DES(diethylstilbestrol), (B) 4-Nonylphenol, (C) Bisphenol A, (D) DEHP (diethylhexylphthalate).

능을 변화시켜 호르몬과의 결합을 불가능하게 만드는 것들이 여기에 포함된다. 예를 들어, β HCH (hexachlorocyclohexane) 같은 화학물질은 호르몬 수용체와는 결합하지 않지만 신호 전달 체계의 교란을 통해 불필요한 생체물질의 생산을 유도함으로써 암 등을 유발할 수도 있는 것으로 알려져 있다[15]. 내분비계장애물질의 동물 및 세포 내 기전을 밝히기 위한 연구들도 많이 시도되고 있다. 유방암세포인 MCF-7 세포에서 17β -estradiol (E2)로 유도되는 세포증식을 억제한다는 사실과 더불어 female mouse model에서는 Annexin 1 (ANXA 1)을 증가시켜 hormone 균형체계를 교란 시키는 것으로 보고되고 있다[16].

동물모델에서의 생리학적, 면역기전 보고로는, DES (diethylstilbestrol)에 노출된 신생 햄스터의 자궁, 난소, 수란관, 자궁경관이 심하게 파괴된 결과가 보고되었으며[17], 최근에는 DES가 자궁경부암을 유발시키며, DES에 노출된 여성으로부터 태어나는 자손들은 기형을 유발시킨다는 결과가 보고되었다[18]. 이는 DES의 에스트로젠 유사작용에 의한 것이며, 유전자 발현 프로파일링 결과 cell growth, differentiation, adhesion 관련 유전자들의 발현 정도가 다를 수 확인하였다. Nonylphenol은 protein kinase cascade를 포함하는 신호전달 과정의 활성화를 통해 인체 내 호중성백혈구에서 ROS를 생산을 유도한다고 알려진 바 있다[19]. Dioxin은 발달 및 생식과정에서 독성을 나타내는 물질로 알려져 있는데 그 외에도 면역독성, 간독성, 그리고 암을 유발할 수 있는 것으로 보고된 바 있다[20]. 이 외에도 Bisphenol-A는 phosphodiesterase type 4 variant 4 (PDE4D4)level을 증가시켜 methylation됨으로 인해 전립선암을 유발하는 것으로 알려져 있다[21]. 이처럼 내분비계 장애물질의 기전 규명을 위해 전 세계적으로 박차를 가하고 있다.

3. 내분비계장애물질에 의한 건강영향

내분비계장애물질의 인간에 대한 영향 및 악영향을 유발할 수 있는 양에 대한 관심은 상당히 높는데 그 이유는 내분비계가 우리 몸을 조절하는 가장 중추적인 역할을 하고 있기 때문이다. 내분비계장애물질의 차세대 영향을 드러낸 사건으로는 70년대에 합성에스트로젠인 DES (diethylstilbestrol)라는 유산방지제를 복용한 임신부의 2세들에게서 나타났다. 이 약을 복용한 임신부에서는 영향이 나타나지는 않았으나 이들의 2세에서 생식능력이 감소되었고, 딸의 경우 자궁기형, 불임, 면역기능 이상이 증가하는 사례가 발생하였다[10]. 덴마크에서는 1992년에 과거 약 50년 동안(1938~90년) 남자들의 정자수가 반감되었다는 보고가 있었으며, 지난 2000년도 코펜하겐과 알보르그에서 18~20세 남성 708명에서 표본을 추출해 조사한 결과, 조사 대상자의 21%는 정액 1 mL 당 정자수가 2,000만 마리를 밑돌았고, 43%는 생식력에 장애가 올 수 있는 수준인 4,000만 마리 이하였다는 조사 결과

도 나왔었다[9]. 연구자들은 이러한 원인이 내분비계장애물질의 하나인 에스트로젠성 화학물질이 주 원인일 수 있다고 추정하였다.

내분비계장애물질은 이와 같이 정자수의 감소 외에도 정소종양(고환암)이나 요도하열과 같은 기형의 증가를 유발시키며, 여성의 유방암의 증가도 이와 관련된 것으로 보는 경향이 있는데 이를 증명하기 위한 연구는 계속 진행 중에 있다. DDT와 PCB에 노출된 여성이 유방암에 걸릴 확률이 높다는 연구 결과는 1992년과 1993년에 미국 마운트 사이나이 병원의 윌프(Wolff)박사에 의하여 처음 보고되었다. 내분비계장애물질에 대한 인체노출 정도를 연구하기 위해 최근에 가장 주목되는 물질로는 소각장 등에서 배출되는 다이옥신류가 있다. 과거 일본의 후생성과 오비히로 축산대학에서의 연구에 의하면 쓰레기 처리 소각장에 가까울수록 그 지역 주변의 모유나 낙농장 젖소의 우유에서 다이옥신이 고농도로 함유되어 있다는 사실이 1998년 4월 일본에서 발표되어 사회적으로 커다란 파문을 일으켰다.

이처럼 현대 인류의 질병 추세에 관한 연구에서 달리 설명되지 않는 현상들, 즉 정자수의 감소 추세, 유방암, 전립선암, 고환암의 증가 추세, 불임과 기형아의 증가, 주의력 결핍 및 학습 장애 어린이의 증가 등이 환경오염물질의 내분비계장애기전에 의한 것인가를 설명할 수 있는 직접적인 증거는 아직 확보되지 못한 상태로 논란 중에 있다. 따라서 이러한 건강장애 기전을 해석하기 위한 연구들은 현재에도 계속 진행 중이다.

4. 국내·외 내분비계장애 연구동향

미국 EPA 연구개발국(ORD, Office of Research and Development)에서는 내분비계장애물질(Endocrine disruptors) 문제를 미국의 상위 6가지 우선순위 연구과제 중의 하나로 판단하여 1996년부터 본격적인 연구를 시작하였다. 이에 따라 미국의 각계 전문가들로 구성된 자문위원회(EDSTAC)를 1996년에 설립하여 내분비계장애물질 검색시험 및 평가방법 등을 논의하였으며, 1998년 내분비계장애물질 중장기 연구계획안을 발표하였다. 현재는 내분비계장애물질의 평가를 단계적(분류, sorting, 검색; screening, 시험; testing)으로 실시하는 EDSP (Endocrine Disruptors Screening Program) 프로그램을 만들어 운영 중에 있다. 유럽연합은 내분비계장애물질에 대한 연구사업을 1999년부터 본격적으로 시작하였다. 내분비계장애물질의 우선순위 작성 및 영향 평가 등을 수행하는 단기전략(short-term action)과 정책적인 관리 및 규제 등을 마련하기 위한 장기전략(long-term action)으로 구분하여 추진하였다. 일본 환경성(環境省)은 환경호르몬을 인체의 호르몬 균형을 깨뜨려 정상적인 신진대사를 교란하는 물질로 간주하여 이를 내분비계교란물질(Endocrine disrupting chemicals)이라고 명명하고 1998년부터 본격적인

연구사업을 시작하였다. 이에 따라 “환경호르몬 전략계획 SPEED (Strategic Programs on Environmental Endocrine Disruptors)98”를 수립하여 내분비계교란물질에 대한 조사·연구를 진행해 왔다. 내분비계 교란이 의심되는 물질들을 선정하여 이들 물질을 중심으로 생태영향과 위해성을 연구하였다. 이들 가운데 우선순위를 두어 2000년에 12종(노닐페놀 등), 2001년에 8종(비스페놀 A 등), 2002년에 8종(DDT 등), 2003년에 8종(POPs 물질)을 평가대상 물질로 선정하여 이들의 내분비계 교란에 대한 연구를 실시한 바 있다. 우리나라의 경우도 내분비계장애물질이 환경과 인간에게 직접 또는 간접적으로 피해를 미칠 수 있다는 우려가 확산되었고, 그에 따른 범정부적인 대응이 필요하다고 판단됨에 따라 1999년 7월에 환경부(국립환경과학원)를 중심으로 관련 부처, 연구기관, 민간전문가 및 환경단체로 구성된 대책협의회와 전문연구협의회를 구성하여 중·장기 계획을 수립하였다. 내분비계장애물질 연구는 어느 한 기관에서 독립적으로 수행할 수 있는 연구가 아니며, 따라서 관련 기관의 상호 협조가 반드시 필요한 분야이다.

5. 내분비계장애 평가를 위한 시험기술과 방법

내분비계장애물질의 인체에 대한 위해성은 노출 환경과 상태에 따라 다양한 변수가 존재하기 때문에 이를 평가하는데 어려움이 있다. 특히, 내분비계장애물질로 의심되는 물질들이 혼합됨으로써 나타나는 상승작용(synergic effect) 또는 상가작용(additive effect)에 대해서는 명확히 알려져 있지 않으며, 따라서 이들 물질과 각종 영향에 대한 인과관계의 규명은 시급한 과제이다. 한편 내분비계장애물질의 영향은 연령, 성별, 개체차이 등에 따라 그 영향이 다를 수 있는데, 용량에 따라 그 영향이 증가하는 경향을 가지는 일반적인 화학물질과는 다른 용량-반응 패턴을 나타내기 때문이다. 따라서 이러한 화학물질의 위해성 평가를 위해서는 새로운 접근 방법이 요구되는 것이다. 현재 내분비계장애물질에 대한 연구 추세는 첫째로 각 물질에 따른 영향의 민감 정도를 파악하여 이에 대한 우선순위를 결정하는 시스템 구축에 대한 사항, 둘째 현재까지 알려지지 않은 내분비계 장애 영향에 대한 파악 등 내분비계장애물질의 영향을 나타낼 수 있는 용량-반응에 대한 평가와 작용 메커니즘 규명, 셋째 이러한 연구들을 기초로 하여 현재의 환경 중 내분비계장애물질 수준이 인간과 생태계에 미치는 영향을 파악하고자 평가모델 및 위해성 평가 기법을 개발하기 위한 연구 등으로 요약할 수 있다.

국제적으로 내분비계장애물질에 의한 독성과 위해성을 평가하기 위한 연구는 활발히 진행되고 있으며, 이러한 작업은 OECD 시험지침(테스트가이드라인)제·개정 프로그램을 중심으로 이루어지고 있다. 현재 OECD는 EDTA (Endocrine Disruptors Testing and Assessment) 프로그램을 중심으로

내분비계 장애 시험법의 제·개정 작업이 이루어지고 있는데 이는 OECD 회원국의 연구전략 및 결과, 의견 등을 반영하여 진행되고 있으며, 인체독성과 생태독성 분야를 중심으로 추진 중에 있다. OECD 테스트가이드라인이 완성되기 위해서는 반드시 검증화(validation)작업을 거쳐야 하는데 향후 OECD 검증화 프로그램에 우리나라가 적극적으로 참여하기 위해서는 관련 분야에 대한 기반기술을 지속적으로 축적하여야 한다. 내분비계 장애 연구는 복잡한 내분비계의 특성에 따라 독성의 원인 및 그 영향을 정확히 분석하기가 매우 어려운 연구 분야이다. 상당수의 연구자들이 내분비계장애물질의 작용기전을 파악하기 위한 연구에 집중하고 있는데 그 이유는 작용기전이 밝혀지지 않고서는 실질적인 내분비계장애물질의 위해 정도를 알아낸다는 것은 불가능하기 때문이다. 이러한 취지에서 최근에는 독성유전체학(toxicogenomics)이라는 학문과 시험기술을 도입하여 내분비계 장애 메커니즘을 밝혀내고, 동시에 이러한 물질들을 가려낼 수 있는 유용한 생물학적 지표(biomarkers)를 개발하기 위한 노력들이 활발히 진행 중에 있다[22,23].

6. 내분비계장애물질에 대한 미래 연구방향

내분비계장애물질 정의에 대한 모호함과 유해영향을 관찰하는데 있어 과학기술적 한계에 부딪히면서 내분비계장애물질 연구는 그 동안의 열정과 노력에 비해 명쾌한 결과를 얻지 못하고 있다. 특히 OECD에서도 테스트포스를 구성해 내분비계장애물질의 영향을 평가하기 위한 테스트가이드라인을 만들기 위한 작업을 진행하고 있지만 아직까지 공식적으로 만들어진 시험지침은 설치류 자궁증식시험(uterotrophic assay) 등 몇 가지에 머무르고 있다. 이러한 사실들은 그만큼 내분비계장애물질 연구가 쉽지 않다는 것을 의미하고 있다. 내분비계장애물질 연구와 위해성을 평가하는 작업이 쉽지 않은 데는 몇 가지 이유에서 찾을 수 있다. 첫째 앞에서 언급했듯이 그 정의가 너무 포괄적이고, 모호하다는 것이다. 사실 우리 몸의 내분비계는 매우 복잡하게 얽혀 있고, 호르몬의 종류 또한 많다. 따라서 이러한 호르몬 기능을 방해할 수 있는 물질은 너무나 많으며, 따라서 이를 연구하는데 있어 집중력이 떨어지고 산만해질 수 있다. 둘째, 내분비계장애물질의 특징은 단기간 노출이 아닌 오랜 시간 후에 눈에 보이는 영향이 나타날 수 있다는 데 있다. 심지어 다음 세대에 기형 또는 암 발생과 같은 악영향이 나타날 수 있기 때문에 그 영향을 관찰하는데 있어 장시간이 소요되고, 그 측정방법 또한 매우 어렵다. 셋째, 내분비계 장애 연구는 새로운 학문은 아니며, 오랜 기간 동안 축적되어 온 호르몬과 관련된 기초 연구자료들을 토대로 하기 때문에 다양한 분야의 학문들이 서로 복잡하게 얽혀있다. 내분비계장애 연구를 수행하는 독성학자와 내분비계에 대한 기초연구를 진행하는 생리·생화학자들 간의 협조가 활발하지 못한 이유도 내분

비계장애물질 연구가 어렵게 진행되는 이유 가운데 하나이다. 그러나 내분비계장애물질 연구가 이토록 어려운 만큼, 해결해야 할 의무가 있으며, 따라서 앞으로는 보다 과학적이고 효율적인 방향으로 연구를 진행할 수 있도록 추진하는 일이 필요하다.

내분비계장애물질의 위해성을 저감하고 이를 예방하며, 관리하기 위해서는 좋은 연구 결과들이 실용적으로 활용되어야 한다. 즉, 정책적으로 반영되어 실행되는 일이 매우 중요하다. 특히 정책적으로 활용되기 위해서는 명확한 과학적 근거가 있어야 하는데 현재의 연구결과들로서는 아직까지 매우 부족하며, 따라서 지금보다 몇 단계 진일보된 과정이 필요하다. 이를 위해 몇 가지 방안을 제시하면 다음과 같다. 첫째 국내는 물론 국제적으로 내분비계장애물질의 정의를 재정립할 필요가 있다. 지금처럼 너무 포괄적이지 않은 보다 구체적인 정의를 만들어야 한다. 즉 핵심부분인 생식계와 면역계 호르몬으로 한정할 필요가 있다. 이를 위해선 국가 간 또는 기관 간 협조와 논의 과정을 거쳐야 한다. 내분비계장애물질의 정의가 구체적으로 만들어지면 지금처럼 수많은 내분비계 장애가 의심되는 물질의 수도 줄어들고, 그 만큼 연구의 집중력 또한 높아질 수 있다. 다이옥신 또는 유기염소계 농약류는 POPs 물질에도 해당되므로 이러한 그룹으로 묶어 별도로 연구를 진행하는 것도 고려해 볼 만하다. 둘째 기초 연구자들과의 공동연구를 활성화해야 한다. 독성학자

들은 기초이론을 토대로 응용분야를 연구하기 때문에 호르몬에 대한 기초지식이 부족하다. 내분비계장애물질의 독성 연구는 오랜 기간 동안 축적된 기초 연구자료에 의존하기 때문에 어느 한 분야의 연구자만으로는 한계가 있으며, 따라서 각 전문 분야의 연구자들의 협력 연구가 반드시 활성화되어야 한다. 특히 내분비계장애물질에 대한 영향을 규명하기 위해서는 반드시 생체 내 메카니즘적 연구가 이루어져야 하기 때문에 세부전문가들의 공조가 절대로 필요하다. 셋째 새로운 이론과 과학기술을 적극 도입해야 한다. 내분비계장애물질 연구 역시 기존의 분자생물학이나 생화학적 이론뿐만 아니라, 최신 분야인 유전체학(genomics) 그리고 바이오인포메틱스 와 같은 컴퓨터 기술들이 적극 도입되고 있는데 바이오칩(biochip), 단백질체(proteomics) 기술 들을 이용한 새로운 분자생물학적 기법들이 내분비계 장애 연구에 활발히 이용되고 있다(Fig. 3)[24]. 최근에는 인간 및 주요생물에서의 게놈프로젝트가 완료됨에 따라 생물종간의 내분비계 독성영향을 유전자 수준에서 비교하고, 외삽(extrapolation)하는 연구들이 시도되고 있다[25]. 이와 같이 진일보된 과학기술과 이론의 도입은 현재의 내분비계장애 연구의 불확실성을 해소하는데 상당 부분 기여할 수 있다고 생각한다. 마지막으로 실험실적 연구와 현장 모니터링과의 연계가 효과적으로 이루어져야 한다. 실험실적 연구는 새로운 사실을 발견하고, 기술을 진일보 시키는데 기여할 수 있지만, 실용성을

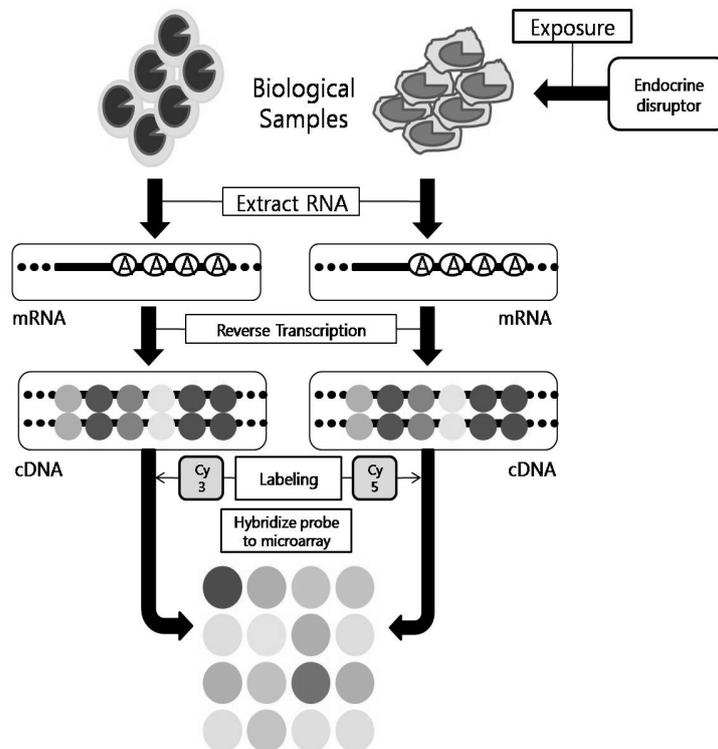


Fig. 3. Microarray process. Control mRNA and endocrine disruptors treated mRNA were hybridized into cDNA respectively. aRNA were hybridized using cDNA as a template. aRNA were labeled by Cy3 and Cy5. Each sample were mixed and hybridized on the array chip for 16 hours.

위해서는 현장 연구가 필요하다. 인간과 생태계가 실제로 어느 정도 내분비계 장애의 위험성을 가지고 있는지 진단하는 일이 궁극적으로 해결되어야 하므로 실질적으로 개발되고 검증된 시험기법을 매체에 적용하고, 이를 통해 환경 진단 자료를 생산·추적하는 일이 중요하다 할 수 있다. 결론적으로 내분비계장애물질에 대한 미래 연구방향은 내분비계장애물질의 유해성 확인을 위한 생체기전 규명과 더불어 표준화된 연구지침 개발, 위해성 평가에 대한 연구가 상호 연계되어 추진되도록 해야 할 것이다.

결 론

내분비계장애물질에 의한 독성과 위해성을 평가하기 위한 연구는 90년대 말부터 국내·외에서 본격적으로 추진되어 왔으나, 아직까지 내분비계장애물질에 의한 환경 또는 식품중 위해성은 명확히 규명되고 있지 않다. 수많은 화학물질 가운데 내분비계장애물질로서의 작용 기전이 밝혀진 것은 알킬페놀류 등 일부분이며, 대부분의 물질들은 잠재적 위험성을 지니고 있는 것으로 알려져 있다. 인간과 생태계에 악영향을 유발하는 내분비계장애물질의 노출량과 노출기간에 대한 관심은 계속되고 있기 때문에 내분비계 장애에 대한 위해성 규명 연구는 앞으로도 계속될 것으로 전망된다.

내분비계장애물질의 독성과 위해성을 평가하기 위한 국제적 협력으로는 OECD가 추진하는 시험지침(테스트가이드라인) 제·개정 프로그램이 대표적이다. 본 지침은 내분비계장애물질의 독성시험 방법을 국제적으로 표준화하고, 이를 통해 생산된 데이터를 위해성평가에 활용하는데 있다. 따라서 국제적으로 조화된 다양한 종류의 시험지침을 만들기 위해서는 장시간이 소요되고 있으며, 실제로 지침이 만들어진 시험항목은 아직까지 포유류 자궁증식시험 등 일부에 지나지 않고 있다. 내분비계장애물질 역시 기존 화학물질의 위해성 평가와 마찬가지로 예측무영향농도(PNEC)를 도출하는데 내분비계 장애에 적합한 종말점(end-points)을 선정하고, 그에 따른 관찰무영향농도(NOEC)와 안전계수를 산출해야 한다. 따라서 저농도 만성노출 등 내분비계 장애에 대한 특징을 고려할 때 종말점 선정이 시험지침을 만드는데 있어 핵심이 되고 있다. 최근에는 유전체(genomics)와 같은 새로운 분자생물학적 기법 및 바이오인포매틱스(bioinformatics)와 같은 컴퓨터 기술들이 내분비계 장애 연구에 적극 도입되고 있으며, 바이오칩(biochip), 단백체(proteomics)와 같은 연구 기술들이 향후 미래에 내분비계 장애 시험지침에 활용될 가능성이 있다. 결론적으로 내분비계장애물질에 대한 미래 연구방향은 내분비계장애물질의 유해성확인을 위한 생체기전 규명과 더불어 표준화된 연구지침 개발, 위해성 평가를 방법론적 연구들이 상호 연계되어 추진되도록 해야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Colborn T, Dumanoski D, Myers JP: Our stolen future: are we threatening our fertility, intelligence, and survival?: a scientific detective story. Dutton Publishing, New York, (29) 4:227-229, 1996.
2. Smithsonian Institution: International Workshop on Endocrine Disruptors (23-24 Jan.) : Workshop Report, Washington D.C. USA, Smithsonian Institution, 1997
3. Ankley GT, Johnson RD, Toth G, Folman LC, Detenbeck NE, Bradbury SP: Development of a research strategy for assessing the ecological risk of endocrine disruptors. Toxicology 1:71-106, 1997
4. Kavlock RJ, Daston GP, DeRosa C, Fenner-Crisp P, Gray LE, Kaattari S, Lucier G, Luster M, Mac MJ, Maczka C, Miller R, Moore J, Rolland R, Scott G, Sheehan DM, Sinks T, Tilson HA: Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA-sponsored workshop. Environ Health Perspect 104(Suppl 4):715-740, 1996
5. Thomas KV, Hurst MR, Matthiessen P, Waldock MJ: Characterization of estrogenic compounds in water samples collected from United Kingdom estuaries. Environ Toxicol Chem 20:2165-2170, 2001
6. Oehlmann J, Oetken M, Schulte-Oehlmann U: A critical evaluation of the environmental risk assessment for plasticizers in the freshwater environment in Europe, with special emphasis on bisphenol A and endocrine disruption. Environ Res 108:140-149, 2008
7. Rogan WJ, Ragan NB: Evidence of effects of environmental chemicals on the endocrine system in children. Pediatrics 112:247-252, 2003
8. National Research Council: Hormonally Active Agents in the Environment. Washington DC, National Academy Press, 1999
9. Safe SH: Endocrine disruptors and human health--is there a problem? An update. Environ Health Perspect 108:487-493, 2000
10. Golden RJ, Noller KL, Titus-Ernstoff L, Kaufman RH, Mittendorf R, Stillman R, Reese EA: Environmental endocrine modulators and human health: an assessment of the biological evidence. Crit Rev Toxicol 28:109-227, 1998
11. Folmar LC, Denslow ND, Rao V, Chow M, Crain

- DA, Enblom J, Marcino J, Guillette LJ, Jr.: Vitellogenin induction and reduced serum testosterone concentrations in feral male carp (*Cyprinus carpio*) captured near a major metropolitan sewage treatment plant. *Environ Health Perspect* 104:1096-1101, 1996
12. Lee C, Na JG, Lee KC, Park K: Choriogenin mRNA induction in male medaka, *Oryzias latipes* as a biomarker of endocrine disruption. *Aquat Toxicol* 61:233-241, 2002
13. Kelce WR, Stone CR, Laws SC, Gray LE, Kемppainen JA, Wilson EM: Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature* 375:581-585, 1995
14. Zhang Z, Hu J: Effects of p,p'-DDE exposure on gonadal development and gene expression in Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *J Environ Sci (China)* 20:347-352, 2008
15. McGlynn KA, Quraishi SM, Graubard BI, Weber JP, Rubertone MV, Erickson RL: Persistent organochlorine pesticides and risk of testicular germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* 100:663-671, 2008
16. Davies E, Omer S, Morris JF, Christian HC: The influence of 17beta-estradiol on annexin 1 expression in the anterior pituitary of the female rat and in a folliculo-stellate cell line. *J Endocrinol* 192:429-442, 2007
17. Hendry WJ, 3rd, DeBrot BL, Zheng X, Branham WS, Sheehan DM: Differential activity of diethylstilbestrol versus estradiol as neonatal endocrine disruptors in the female hamster (*Mesocricetus auratus*) reproductive tract. *Biol Reprod* 61:91-100, 1999
18. Newbold RR, Jefferson WN, Grissom SF, Padilla-Banks E, Snyder RJ, Lobenhofer EK: Developmental exposure to diethylstilbestrol alters uterine gene expression that may be associated with uterine neoplasia later in life. *Mol Carcinog* 46:783-796, 2007
19. Okai Y, Sato EF, Higashi-Okai K, Inoue M: Enhancing effect of the endocrine disruptor para-nonylphenol on the generation of reactive oxygen species in human blood neutrophils. *Environ Health Perspect* 112:553-556, 2004
20. Warner M, Eskenazi B, Mocarelli P, Gerthoux PM, Samuels S, Needham L, Patterson D, Brambilla P: Serum dioxin concentrations and breast cancer risk in the Seveso Women's Health Study. *Environ Health Perspect* 110:625-628, 2002
21. Ho SM, Tang WY, Belmonte de Frausto J, Prins GS: Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. *Cancer Res* 66:5624-5632, 2006
22. Iguchi T, Watanabe H, Katsu Y: Toxicogenomics and ecotoxicogenomics for studying endocrine disruption and basic biology. *Gen Comp Endocrinol* 153:25-29, 2007
23. Phillips KP, Foster WG, Leiss W, Sahni V, Karyakina N, Turner MC, Kacew S, Krewski D: Assessing and managing risks arising from exposure to endocrine-active chemicals. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 11:351-372, 2008
24. Benson WH, Di Giulio RT: Genomic approaches for cross-species extrapolation in toxicology. SETAC. CRC press. 2004.
25. Mattingly CJ, Rosenstein MC, Colby GT, Forrest JN, Jr., Boyer JL: The Comparative Toxicogenomics Database (CTD): a resource for comparative toxicological studies. *J Exp Zool A Comp Exp Biol* 305:689-692, 2006