

# 환경 및 산업의학 분야에서 분자 역학적 연구기법의 이용 (Use of Biomarkers in Occupational and Environmental Medicine)

서울대학교 의과대학 예방의학교실  
강대희

1. 분자 역학 (Molecular Epidemiology)
2. 생체지표의 종류 및 유용성 (Types and Usefulness of Biomarkers)
3. 분자 역학 연구의 종류
4. 환경 및 산업의학 분야에서 분자 역학적 연구기법의 이용

## 1. 분자 역학 (Molecular Epidemiology)

전통적인 역학 개념으로 폭로 및 질병 추정에 있어서 정량화라는 목적을 달성하기는 일반적으로 쉽지 않다. 만약에 전통적인 역학적 접근을 이용하여 그렇게 하고자 한다면, 폭로군과 비교군 혹은 질병군과 비질병군과의 분류오류(misclassification) 기회를 증가시키게 되고, 그 결과 비뚤림이 발생하게 된다. 또한 전통적인 역학연구에서의 한 가지 단점은 숙주요인 또는 개개인의 감수성에 대한 평가가 어려웠다는 것이다. 연령, 성별 등의 보정은 가능하지만 유전적인 요인이나 환경유해물질에 대한 개개인의 대사능력 등은 측정할 수가 없었다. 예를 들어 똑같이 폭로된 사람의 일부에서만 질병이 발생하는가하는 문제가 그런 것이다. 이러한 맹점을 보완하기 위하여 최근 세포분자학 또는 분자 생물학적인 접근으로 DNA, 염색체 등의 생화학적인 혹은 생물학적인 지표들을 이용하여 폭로 및 질병 추정의 유용성을 증대시키려는 노력이 역학 분야에서도 진행되고 있다.

분자역학은 “역학적인 연구에서 생체지표를 이용하는 방법론”이라고 정의할 수 있고, 이러한 방법론은 전혀 새로운 것이 아니다. 전염병 역학 연구에서의 병원체에 대한 항원, 항체의 측정이라던가 (예를 들어 B형 간염의 항원, 항체), 암역학 연구에서 암의 전구 물질 등의 측정 (예를 들어 암태아성 항원, 알파태아단백) 등이 좋은 예라고 할 수 있겠다. 1980년대 초부터 등장한 ‘분자역학’이라는 새로운 용어는 단지 기존에 알지 못했던 폭로와 질병발생간의 사이에 벌어지는 일련의 사건들 (series of events between exposure and disease occurrence)에 대한 지식이 쌓여가면서 특히 환경성 발암론에 관한 연구에서 집중적으로 사용되기 시작하였다.

## 2. 생체지표의 종류 및 유용성 (Types and Usefulness of Biomarkers)

생물학적 지표 (biological markers)는 인체내의 생리학적, 세포학적 또는 분자 수준에서의 벌어지는 일을 제시해 주는 지표들을 (indicators signaling the events) 총칭한다. 역학적 연구 특히 환경성 질환에 대한 역학적 연구에서 생물학적 지표 이용의 중요성이 미국에서도 최근에 인식되었는데, 1987년 미국 환경보호청 (EPA)의 요청으로 미국 학술원 (National Academy of Sciences) 과 국립 연구 위원회 (National Research Council)에서 환경성 질환의 연구에 있어서 생물학적 지표의 이용, 개발, 과학적 근거 등을 정리하여 발표하였다 (Committee on Biological Markers of the National Research Council, 1987).

생물학적 지표의 종류는 크게 폭로 지표 (markers of exposure), 영향지표 (markers of effect), 감수성지표 (markers of susceptibility)로 분류한다. 분자 역학에서 생물학적 지표를 '폭로-질병의 연속선상 중심'으로 분류하면, 폭로(exposure), 내부용량 (internal dose), 생물학적 효과용량(biologically effective dose), 초기 생물학적 효과 (early biologic effect), 변화된 구조 및 기능(altered structure/function), 임상적 질병 (clinical disease), 감수성지표 (susceptibility) 등의 요소로 되어 있고, 각각 관련 생물학적 지표들은 <그림 1>과 같이 구분하여 볼 수 있다. 내부 용량으로는 유해 물질의 소변내 대사산물등이 있고 (예, PAH metabolites), 생물학적 효과 용량으로는 DNA adducts, 헤모글로빈 adducts가 있으며, 초기 생물학적 효과지표로는 염색체 이상, 자매 염색분체 교환, 유전자 돌연변이, 암유전자 활성화, 종양억제 유전자 비활성화 등이 있으며, 개개인의 감수성에 영향을 미칠 수 있는 요인으로는 Glutathione-S-Transferase, N-acetyl transferase, DNA repair capacity의 차이 등이 있다.

생체 감시 지표는 다음과 같은 장점을 갖는다. 첫째, 폭로와 질병 발생간의 발생 기전 및 관계 규명에 있어서 많은 도움을 준다; 둘째, 소량의 유해물질에 대한 측정이 가능하며 실제 폭로량에 근접한 수치를 제공한다; 셋째, 환경성 질환이 임상적으로 발현되기 이전 단계의 사건을 인지한다; 넷째, 환경성 질환의 독립 및 종속 변수의 분류 오류를 현저하게 줄일 수 있다; 다섯째, 교란 변수 및 매개 변수의 변이성 (variability) 파악에 도움을 준다; 여섯째, 개인 또는 집단의 위해도 평가에 도움을 준다; 일곱째, 개인간의 유해물질에 대한 감수성의 차이를 평가할 수 있다.

환경 및 산업의학연구에 생체감시지표를 사용하는 데에는 몇 가지 사항이 고려되어야 한다. 첫째, 지표의 생물학적 적절성 (biologic relevance), 둘째, 지표의 흡수, 분포, 대사, 및 배설에 관한 약동학적 이해 (understanding pharmacokinetic aspects), 셋째, 폭로와 지표간의 시간적인 전후성 (temporal relevance), 넷째, 지표의 자연적인 변이성 (background variability), 다섯째, 지표측정의 신뢰도 및 재현성 (sensitivity, specificity, reproducibility, predictive value), 마지막으로 시료채취 및 보관에 관한 것도 고려되어야 할 사항이다 (Schulte & Perera, 1983).

### 3. 분자역학 연구의 종류

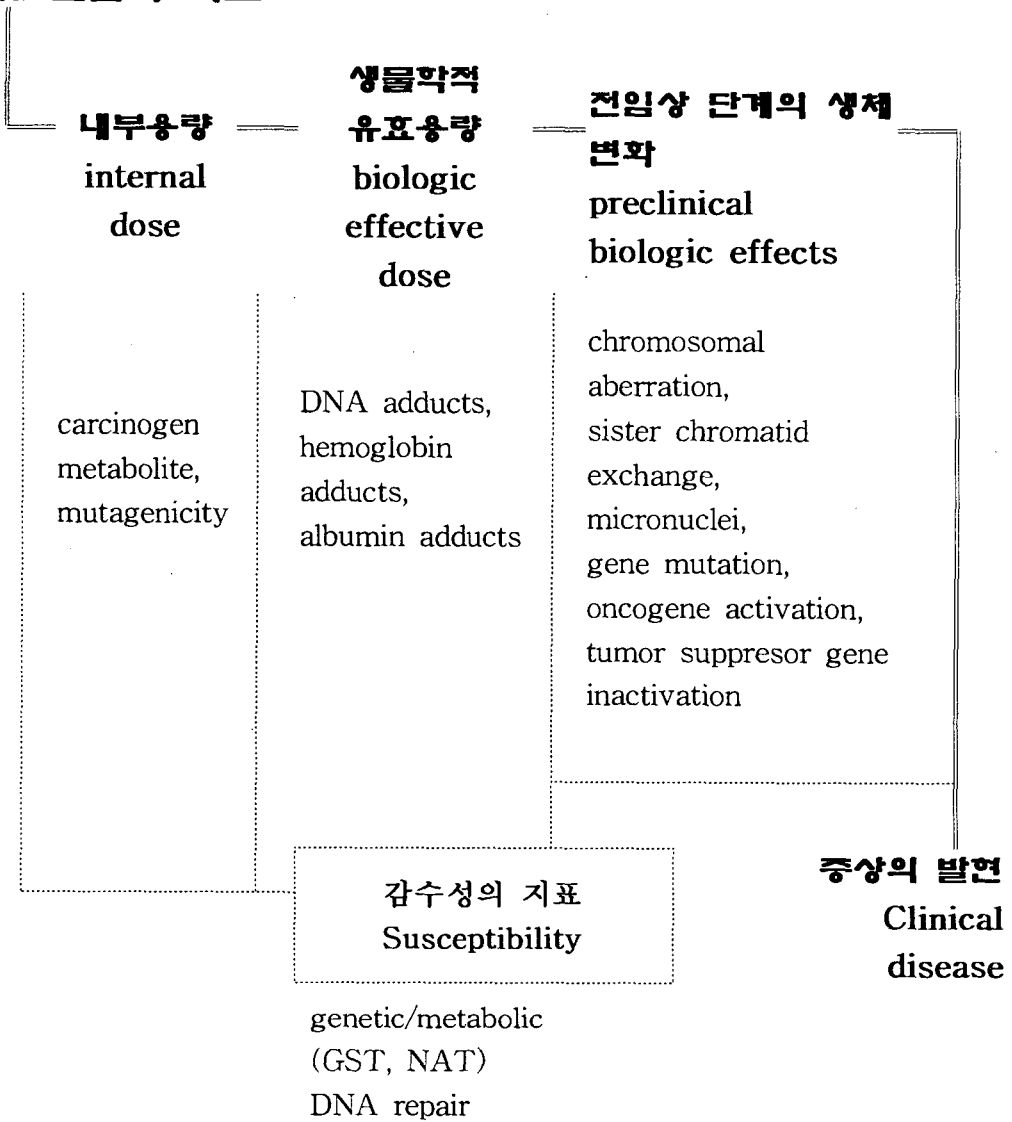
#### 1) Transitional Studies

- a. biomarker development studies
  - reliability studies
  - sample collection and processing studies
- b. biomarker characterization studies
  - cross-sectional studies
  - longitudinal studies

#### 2) Disease Etiology and Intervention Studies

- a. observation studies
  - case-control
    - i) case definition refined
    - ii) evaluating exogeneous exposures
    - iii) evaluating genetic susceptibility
  - longitudinal studies (prospective cohort, concurrent cohort)
    - nested case-control and case-cohort designs (hybrid studies)
- b. intervention trial studies

**발암물질의 폭로**



<그림 1> 발암원 폭로가 암을 발생시키는 각 단계에서의 생체표지자에 대한 모식도

#### 4. 환경 및 산업의학 분야에서 분자역학적 연구기법의 이용

##### <다환성 방향족 탄화수소의 폭로에 관한 생체지표의 연구>

다환성 방향족 탄화수소는 (polycyclic aromatic hydrocarbon, PAH) 모든 유기 물질의 불완전 연소과정에서 발생하기 때문에 환경성 발암물질 중에서 가장 광범위한 폭로원을 갖고, 사람들은 직업적 (예, 제철공업, 주물, 코크스 제조, 등), 환경적, 흡연, 그리고 음식요인 등 다양한 원인으로부터 이 화합물에 폭로된다.

##### ① PAH의 내부용량 (internal dose) : PAH metabolites in urine

역학적인 연구에서 PAH의 폭로정도를 파악하는 데 있어서 가장 많이 사용되어 왔던 방법은 기중 PAH의 농도 측정이다. 특히 작업환경에서 기중 PAH 농도 측정은 몇 가지 제한점을 갖는 데 예를 들어 PAH가 기중 분자에 흡착되는 경우가 많아 정확한 농도의 측정에 방해가 주게 되고, PAH의 bioavailability에 영향을 미치게 되어 인체내의 정확한 폭로 농도를 추정하는 데 어려움을 주게 된다. 또한 많은 작업환경에서 PAH는 피부를 통해 흡수되는 경우가 많은 데 기중의 농도 측정만으로는 경피 폭로를 가늠할 수가 없게 된다. 개인적 또는 작업 행태의 차이 또한 전체폭로량에 영향을 미치게 되는 데 이러한 요소를 고려하지 않게 되면 정확한 폭로량을 추정할 수 없다는 단점이 있다. 이러한 이유로 소변내 PAH 대사산물에 대한 정량법은 시료를 채취하기가 용이하고 non-invasive하다는 장점을 갖고 있어서, 다양한 환경에서 PAHs에 대한 최근의 폭로를 평가하는 방법으로서 광범위하게 사용되어져 왔다.

##### ② PAH의 생물학적 용량 (biological effective dose) : PAH-DNA, PAH-hemoglobin adducts

PAH-DNA adducts는 PAH가 인체내 흡수된 후 대사과정을 거쳐 활성화된 형태의 PAH가 critical biomolecule인 DNA와 안정적인 공유결합을 통해 새로운 부가물을 만든 것이고, 이것이 chemical carcinogenesis를 시작하는 가장 초기 단계의 발암물질과 인체물질간의 상호작용으로 이해되고 있다. adducts를 정량하는 방법으로는 단세포항체를 이용한 ELISA 또는 RIA가 많이 사용되었지만, <sup>32</sup>P-postlabelling이라던가 mass spectrometry를 이용한 방법도 시도되고 있다.

##### ③ PAH폭로의 초기 생물학적 효과 (early biological effect)

PAH폭로의 초기 생물학적 효과 (early biological effect)에 대한 지표로는 sister chromatid exchange, micronuclei, high frequency cells, p53 gene mutation 등이 연구된 바 있다.

④ PAH폭로와 genetic susceptibility와의 관계

<참고 문헌>

1. Schulte PA and Perera FP. Molecular Epidemiology : Principles and Practices. Academic Press, Inc., San Diego, 1993.
2. Committee on Biological Markers of the National Research Council. Biological Markers in Environmental Research. Environmental Health Perspectives, 1987;74:3-9.