

OECD 내분비계 장애물질 시험법 확립에 관한 연구

한 순 영

식품의약품안전청 국립독성연구소

과학자들 사이에서만 논의되어 왔던 내분비계 장애물질 문제가 일반인들의 관심을 얻게 된 것은 T.Colborn, D.Dumanoski와 J.P.Myers가 과학논문용 근거로 집필한 '도둑맞은 미래(Our Stolen Future)'의 발간이 계기가 되었다 (1996년 1월). 그 후 컵라면 용기에서의 styrene dimers & trimers 검출 논란이 제기되면서 일본 및 우리나라에서도 관심을 갖게 되었는데, 이제 내분비계 장애물질 문제는 단순한 과학적 문제가 아니라 중요한 사회적, 환경적 문제로 인식되고 있으며 지구 온난화, 오존층 파괴와 더불어 지구 3대 환경 문제 중 하나로까지 거론되고 있다. 내분비계 장애물질 문제는 아직까지 명확히 규명되지 않은 상태로 인체에 미치는 영향을 밝히기까지는 장기간의 집중 연구가 필요하다.

여기서는 내분비계 장애작용 검색 및 시험법 확립을 위한 현 시점에서의 국제적 노력에 대하여 미국 EPA 및 OECD를 중심으로 알아보고 OECD 내분비계 장애물질 시험법 확립을 위한 국제협력연구의 일부 실험결과를 발표하고자 한다.

1. EDSTAC

1) EDSTAC

US EPA는 1996년 Food Quality Protection Act (FQPA) 및 Safe Drinking Water Act (SDWA)에 따라 정부, 산업노동계, 수질·환경·공중보건 단체, 과학자 등 39명으로 구성된 내분비계 장애물질 검색 및 시험 자문위원회 (Endocrine Disrupters Screening and Testing Advisory Committee, EDSTAC)를 설치하고 다음의 시험을 권고하였다.

2) EDSTAC 권고 시험법의 구성

① 1단계 검색법

(Tier 1 Screening, T1S): 잠재적 호르몬 작용을 가지고 있는 혼합물 및 화학물질과 호르몬 작용이 없는 물질을 구별하는 효과적 평가 방법

② 2단계 시험법

(Tier 2 Test, T2T): 에스트로겐, 안드로겐, 갑상선 호르몬에 대한 장애의 용량의존성 등을 규명하며, 성성숙, 임신, 출산 등에

걸쳐 광범위한 용량을 적절한 투여경로를 선택하여 시험하는 포괄적이고 장기적인 시험

3) 1단계 검색법 (Tier 1 Screening, T1S)

(1) *In vitro* 1단계 검색법

① 종류

- 에스트로겐 수용체 결합시험 및 리포터 유전자 시험
- 안드로겐 수용체 결합시험 및 리포터 유전자 시험
- 정소에서 스테로이드 호르몬 생성 시험

② 장점

- 저농도에서 민감, 반응의 특이성, 저비용
- 단기간에 다량 분석가능, 자동화 가능, 구조반응 관계 규명 용이, 사용 동물 수 감소

(2) *In vivo* 1단계 검색법

① 종류

- 설치류 3일 자궁비대반응시험 (Uterotrophic assay)(피하투여)
- 암컷 설치류 20일 성성숙 및 갑상선 시험
- 설치류 5-7일 Hershberger 시험
- 개구리 변태 시험
- 물고기 정소 재발생 시험

② 장점

- 일반적인 독성시험, ADME(흡수, 분포, 대사, 배설) 설명가능
- 전반적인 내분비계 평가 가능·광범위한 기전 연구
- 위해도 평가시 사용되는 endpoint
- 평가: 생식기관 무게, 호르몬 농도, 발생, 행동발달, 성장, 해부/외형관찰, 유전자 활성화

4) 2단계 시험법 (Tier 2 Test, T2T)

- (1) 비포유 동물을 이용한 시험법
 - 조류를 이용한 생식시험
 - 어류 생활주기(fish life cycle) 시험법
 - Mysid 생활주기 시험법
 - 양서류 발달과 생식 시험법
- (2) 포유동물을 이용한 시험법
 - 2세대 생식독성시험 (다세대 독성시험)
 - 대체 생식독성 시험
 - 1세대 독성 시험 (최기형성시험)

총 9개국 (한국, 독일, 덴마크, 프랑스, 이탈리아, 일본, 네덜란드, 영국, 미국), 20개 Lab

- Hershberger assay (수컷 성선비대 반응시험)
 - : 총 7개국 (한국, 덴마크, 독일, 프랑스, 일본, 영국, 미국), 16개 Lab
- Enhanced TG407 (28 Day repeated dose toxicity study): 총 7개국 (한국, 스위스, 독일, 프랑스, 일본, 영국, 미국), 13개 Lab

5) 검색 및 시험법의 validation: 2000년 8월 EPA EDSP (Endocrine Disruptor Screening Program) 의 회보고서에 따르면 각 검색 및 시험법의 validation 완료예정은 다음과 같다.

- (1) Tier 1 Screen/Test:
 - ER/AR Binding, Uterotrophic, Hershberger assay: 2001년까지
 - Steroidogenesis, Aromatase, Pubertal female & male, Frog thyroid, Fish reproduction screen: 2002년까지
 - In utero/lactation test: 2003년까지
- (2) Tier 2 Test:
 - Mammalian 2-gen, Avian test: 2003년까지
 - Fish, Invertebrate test: 2004년까지
 - Amphibian test: 2005년까지

식품의약품안전청 (국립독성연구소)은 Uterotrophic assay 및 Hershberger assay에, 환경부 (서울대학교 수의과대학)는 Enhanced TG407 validation에 참여하여 국제공동연구를 진행중이며, 현재 Uterotrophic assay 및 Enhanced TG407은 2nd Phase에, Hershberger assay는 Initial stage 에 있다.

3) VMG-Eco

2000년 Validation Management Group for Ecotoxicological Test Methods for Endocrine Disrupters (VMG-Eco)를 구성하고 2001년 3월 말 첫 회의를 개최하여 다음 시험법에 대한 validation을 순차적으로 진행할 계획이다.

< Non-mammalian assay >

- Fish testing
 - A short-term fish screening assay
 - Full life-cycle test in fish
- Avian reproduction test (2-generation test in quails)
- Environmental species test (e.g. amphibian)

2. OECD

1) EDTA

1997년 OECD는 Task Force on Endocrine Disrupters Testing and Assessment (EDTA)를 구성하여 표준화된 내분비계 장애물질 검색 및 시험법 개발에 착수, 1998년 3월 첫 회의를 열고 내분비계 장애물질 시험에 대한 개략적 안을 도출하였다.

2) VMG-Mammalian

1998년 Validation Management Group for Mammalian Test Methods for Endocrine Disrupters (VMG-Mammalian)를 구성하고, 동일한 시험물질 및 시험프로토콜을 사용하여 Lead & Participating Laboratory에서 다음 시험법에 대한 validation을 실시하고 있다.

< Mammalian assay >

- Uterotrophic assay (자궁비대반응시험):