

을 감안하여 적응능력을 강화하기 위한 정부차원의 지속적 관심과 연구가 진행되어야 할 것으로 판단된다.



## 환경 2. 분자유전환경

KSPM-47

### 임신한 SD 랫트의 임신 및 수유기 동안 di(2-ethylhexyl) phthalate 노출시 남성 생식기계 발달에 미치는 영향

The effect of male reproductive system exposure di(2-ethylhexyl) phthalate during pregnancy and lactation period by pregnant SD rats

양윤정<sup>1)</sup>, 함소영<sup>1)</sup>, 권수경<sup>1)</sup>, 김세철<sup>2)</sup>, 이태진<sup>3)</sup>, 홍연표<sup>1)</sup>

(1) 중앙대학교 의과대학 예방의학교실, (2) 중앙대학교 부속 용산병원 비뇨기과학교실, (3) 중앙대학교 의과대학 병리학교실

**목적:** 본 연구에서는 DEHP 노출시 새끼의 일반 발달 및 남성 생식기계의 발달에 미치는 영향을 임신 및 수유기 동안 환경 폭로 수준 이하의 저농도에서부터 중독 증상을 나타낼 수 있는 고농도 수준의 범위에서 관찰해 보고자 하였다.

**방법:** 임신한 Sprague-Dawley계 랫트에 임신 6일부터 출산 후 21일까지 0, 1.75, 17.5, 35 mg/kg body weight의 DEHP를 경구투여 하였고 0.5% DEHP를 식이로 섭취시켰다. 출산 후부터 42일까지 수컷 새끼의 체중 측정 및 anogenital distance, 이개개전, 절치봉출, 안검개열, 유두잔류, 정소하강, 포피개열 등을 관찰하였다. 그리고 출산 후 21일과 42일에 새끼의 고환, 부고환, 전립선의 조직병리학적 소견을 관찰하였다.

**결과:** 0, 1.75, 17.5, 35 mg/kg body weight DEHP 투여 군의 3주령의 새끼는 체중의 유의한 차이가 나타나지 않았지만 0.5% 식이군에서는 체중의 감소가 나타났다. AGD도 0.5% 식이군에서만 유의한 차이를 나타냈다. 새끼의 일반 발달 및 생식기계 발달 관찰 항목인 이개개전, 절치봉출, 안검개열, 유두잔류, 정소하강, 포피개열은 각 군별 유의한 차이가 나타나지 않았다. 조직병리학적 소견에서도 3, 6주령 모두에서 0, 1.75, 17.5, 35 mg/kg body weight DEHP 투여 군의 경우 각 군별 유의한 차이는 나타나지 않았다. 그러나 0.5% 식이군에서는 3주령의 경우 신장과 뇌의 무게가 감소하였고 6주령의 경우 뇌와 부고환, 전립선, 정낭의 무게가 감소하였다.

**결론:** 이상의 결과에서 환경 폭로 수준 이하의 저농도인 0, 1.75, 17.5, 35 mg/kg body weight DEHP의 투여군의 새끼에서는 발달과정의 유의한 차이가 나타나지 않았다. 그러나 0.5% 식이 투여군의 새끼의 발달 과정에서 남성 생식기계의 조직병리학적 유의한 차이가 관찰되었다. 앞으로 각 투여군의 조직의 전자현미경 관찰과 혈액 내 DEHP, MEHP농도 측정이 필요할 것으로 사료된다.

KSPM-56

### 한국산 배의 암예방가능성을 탐구하기 위한 약물동력학 연구

## A Pharmacokinetic study to research chemopreventive effects of Korean pears

양미희<sup>1)</sup>, 김진희<sup>2)</sup>

(1) 숙명여자대학교 약학대학 독성학교실, (2) 서울대학교 의과대학 예방의학교실

**목적:** 벤조(a)파이렌 등 발암성 물질을 다수 포함하고 있는 다환성 방향족 탄화수소류 (PAHs, polycyclic aromatic hydrocarbons) 노출에 대하여 역학적으로 발견한 한국산배의 암예방효과(Yang et al, 2003)를 약물동력학적 방법으로 구명한다.

**방법:** 1. 흡연을 PAHs 노출원으로 가정하여 흡연자(10 males; age=20 ± 5 yrs)에서 배투여 전 후 차를 48 시간 간격으로 채뇨하여 PAHs 대사산물인 노 중 1-hydroxypyrene(1-OHP)를 HPLC로 분석정량한다. 2. 튀김닭(바베큐)를 PAHs 노출원으로 가정하여 비흡연자(males, 4;female, 3;age=20 ± 5 yrs)에서 배섭취 전후 차를 3, 6, 12, 48시간 간격으로 채뇨하여 노 중 1-OHP를 HPLC로 분석 정량한다. 1. 및 2.에서 얻은 1-OHP농도에서 배투여 유무에 따른 영향을 paired T-test, repeated measured ANOVA로 분석한다.

**결과:** 흡연자연구에서 배 투여 48시간 후 배 투여 전보다 노 중 1-OHP 농도는 감소의 경향을 나타냈다 (before and after 48 hrs, 0.11 g/L and 0.06 g/L, respectively; std error, 0.02; p=0.09). 한편, 튀김닭을 PAHs 노출경로로 한 제 2 연구에서는 배 투여 시 노 중 1-OHP 배설이 비투여시보다 12시간내 신속히 배설됨을 발견하였다 (pattern difference of 1-OHP excretion without and with pear consumption in 0-12 hrs, p<0.05). 그러나, 배 투여 24시간 이후 1-OHP 농도를 비교할 때 배 비투여 시 높은 1-OHP 농도를 보이며 서서히 1-OHP를 배설하는 양상을 보였다.

**결론:** 지난해 본 연구진이 발표한 역학연구결과, 배 섭취 후 12시간 이상 경과시, 비섭취군보다 배 섭취군에서 낮은 1-OHP 농도의 기전(mechanism)이 본 연구를 통하여 '신속한 배설에 근거하는 것'을 밝혔으며 이는 PAHs의 대사산물, 발암가능성물질이 체내에 오래남아 있지 않도록 함으로써 배의 암예방 등 건강기능성식품으로써의 가능성을 시사한다. 향후 확대된 인구집단에서 시간 간격 등을 보다 다양화한 실험을 통하여 본 연구의 재현성을 확인할 예정이다.

KSPM-90

### 일반인구에서 1-OHP와 2-naphthol을 이용한 PAHs의 노출수준과 관련인자

The levels of urinary excretion and some related factors of 1-hydroxypyrene and 2-naphthol in general population

황문영<sup>1)</sup>, 조병만<sup>1)</sup>, 문성배<sup>2)</sup>

(1)부산대학교 의과대학 예방의학 및 산업의학교실, (2)부산대학교 화학과

**배경:** 일반인구를 대상으로 PAHs의 비직업적 노출수준에 대한 기초자료를 얻음 목적으로 연령에 따른 요중 1-OHP농도와 2-naphthol

의 농도를 측정하고 관련인자를 살펴보았다.

**방법:** 건강검진을 수진한 남성 544명을 대상으로 요중 1-OHP농도와 2-naphthol의 농도를 HPLC를 이용하여 측정 후, 연령, 흡연 및 음주행태, BMI, 체표면적, 체지방량, 지방섭취량 등과의 관련성을 분석하였다.

**결과:** 조사대상자들에서 요중 1-OHP의 농도는 산술평균(표준편차)이  $0.0179(0.029)\mu\text{ mole/mole creatinine}$ , 기하평균(범위)이  $0.0055(0-0.3908)\mu\text{ mole/mole creatinine}$ 이었고, 2-naphthol의 농도는 산술평균(표준편차)이  $0.4160(0.579)\mu\text{ mole/mole creatinine}$ , 기하평균(범위)이  $0.0985(0-5.0762)\mu\text{ mole/mole creatinine}$ 이었다. 연령에 따른 요중 1-OHP 농도는 30대 이하가 가장 높고 60대가 가장 낮았으며 통계적으로 유의한 차이를 나타내었으나( $p=0.026$ ) 일정한 경향성은 보이지 않았다. 2-naphthol 농도는 40대가 가장 낮고 점차 증가하는 경향을 보여 70대 이상의 연령군에서 가장 높게 나타났으나 통계적인 유의성은 없었다. 흡연군이 비흡연군에 비하여, 하루 담배 소비량이 많을수록, 1-OHP와 2-naphthol의 농도가 통계학적으로 유의하게 높았으며( $p<0.001$ ), 흡연기간이 길수록 1-OHP 농도는 다소 높게 나타났으나 통계학적 유의성은 관찰되지 않았고, 2-naphthol 농도는 유의하게 높았다( $p<0.001$ ). 음주군이 비음주군에 비하여 1-OHP의 농도가 유의하게 증가하였으며, 1회음주량이 많을수록, 주당음주빈도가 높을수록 1-OHP의 농도는 증가하였고, 음주기간이 길수록 1-OHP의 농도는 감소하였으나 통계적 유의성은 없었다. 음주유무, 1회평균음주량, 음주기간 그리고 주당음주빈도와 2-naphthol의 농도 사이의 관련성은 나타나지 않았다. BMI, 체표면적, 체지방량, 지방섭취량이 중앙값보다 높은군에서 1-OHP와 2-naphthol의 농도가 높았으나 통계적 유의성은 없었으며 절대량으로 볼 때 2-naphthol이 1-OHP에 비하여 약 18배 높았다. 요중 1-OHP와 2-naphthol농도를 종속변수로 하고 흡연 및 음주유무, 체지방, 체표면적 그리고 연령을 모형에 넣어 다중회귀분석을 시행한 결과, 요중으로 배설되는 1-OHP, 2-naphthol의 농도를 증가시키는 인자는 흡연임을 알 수 있었고( $p<0.001$ ), 연령도 1-OHP 농도에 영향을 미치는 인자였다( $p=0.017$ ).

**결론:** 요중 1-OHP, 2-naphthol의 농도와 관련된 인자로는 흡연과 연령이었으므로 PAHs의 노출수준을 평가하고자 하는 연구에서는 흡연과 연령을 고려한 연구설계가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

#### KSPM-137

### MDCK 세포에서 mercuric chloride에 의해 유도된 apoptosis Mercuric chloride induced apoptosis in MDCK cells

이주형<sup>1)</sup>, 권근상<sup>1)</sup>, 염정호<sup>1)</sup>, 고대하<sup>1)</sup>

(1) 전북대학교 의과대학 예방의학교실

**목적:** 수은은 노출경로, 용량 뿐만 아니라 화학적 종류에 따라 그 독성이 다양하게 나타나는데, 유기수은은 주로 신경계에 독성을 나타내고, 무기수은은 신장에 주된 독성이 나타난다. 무기수은 중 mercuric chloride(HgCl<sub>2</sub>)는 급성신부전의 원인으로 알려져 있다. 독성물질에 의한 급성신부전의 기전이 세포괴사(necrosis)에 의해 일어난다는 것으로 인식되어 왔으나, 독성의 정도에 따라 necrosis뿐만

아니라 세포괴사(apoptosis)가 관여하는 것이 보고되었다. 따라서 본 연구에서는 근위세뇨관세포에서 기원한 MDCK 세포를 이용하여 HgCl<sub>2</sub>에 의한 독성기전 중 apoptosis와 관련된 기전을 일부 밝히고자 한다.

**방법:** canine의 근위세뇨관세포에서 기원한 MDCK 세포를 배양하여, HgCl<sub>2</sub>에 의한 세포독성을 확인하기 위해 먼저 MTT assay를 이용하여, 미토콘드리아 탈수소효소(dehydrogenase)의 활성을 측정하였다. 그리고 HgCl<sub>2</sub>를 6, 12시간 처리한 후 DNA 분절분석을 시행하였고, 마지막으로 HgCl<sub>2</sub>를 6, 12시간 처리 후 caspase 3의 활성을 측정하였다.

**결과:** Mercuric chloride는 MDCK세포의 생존에 독성작용을 일으키고, 독성작용은 노출시간과 농도가 증가할수록 더 높게 나타났다. HgCl<sub>2</sub>의 농도가 5, 10 $\mu\text{M}$ 인 경우 6시간에서는 세포독성이 관찰되지 않지만, 12시간이상 노출시 세포독성이 나타난다. 특히 25 $\mu\text{M}$  이상의 HgCl<sub>2</sub> 농도에서는 노출시간에 상관없이 세포독성이 관찰되었고, 1 $\mu\text{M}$ 이하의 경우 24시간까지의 노출동안에는 세포독성이 나타나지 않았다. 그리고, MDCK 세포에 HgCl<sub>2</sub>를 6, 12시간 노출시킨 후 DNA 분절 유무를 확인한 결과 6시간 노출시 1, 5, 10 $\mu\text{M}$ 의 농도에서 DNA 분절이 관찰되었고, 12시간동안 노출된 세포는 1, 5, 10 $\mu\text{M}$ 의 농도뿐만 아니라 0.1 $\mu\text{M}$ 에서도 DNA 분절이 관찰되었다. Caspase 3의 활성화 정도는 대조군에 대한 비율로서 나타내었는데, HgCl<sub>2</sub>에 6시간 노출시 0.1, 1, 10 $\mu\text{M}$ 에서 caspase 3의 활성화가 관찰된 반면에 12시간 노출된 세포에서는 활성화가 관찰되지 않았다.

**결론:** 본 연구는 급성신부전을 일으키는 기전으로 중요하게 생각되는 apoptosis와 관련하여, 신세뇨관세포에서 기원한 MDCK 세포의 HgCl<sub>2</sub>에 대한 세포독성 기전을 밝히기 위해 MTT assay와 DNA 분절분석, caspase 3 활성화 정도를 측정하였다. 연구 결과 MTT assay에서 HgCl<sub>2</sub>에 12시간이상 노출시 세포독성이 나타나기 시작하는 10 $\mu\text{M}$ 에서 DNA 분절과 caspase 3의 활성화가 노출 6시간에서 관찰될 뿐만 아니라, 세포독성을 보이지 않은 0.1, 1 $\mu\text{M}$ 의 농도에서도 관찰되어 MDCK 세포에서 HgCl<sub>2</sub>에 의한 독성기전으로 10 $\mu\text{M}$ 이하의 농도에서만 apoptosis가 일어나며 caspase 3가 관여됨을 확인하였다.

#### KSPM-155

### 한국인의 고유지수를 활용한 납의 인체거동모델(PBPK) 개발 The Development of Physiologically-based Pharmacokinetic Models (PBPK) for Environmental Lead Exposures Using Input Parameters in Koreans

구정완<sup>1)</sup>, 유동한<sup>2)</sup>, 한영선<sup>1)</sup>, 박상은<sup>1)</sup>, 이효민<sup>3)</sup>, 김옥희<sup>3)</sup>, 양기화<sup>3)</sup>

(1) 가톨릭대학교 의과대학 예방의학교실, (2) 한국원자력연구소, (3) 국립독성연구원

**목적:** 환경중 납노출에 대한 인체 내에서의 납의 거동을 효과적으로 분석할 수 있는 동적 약리학모델을 개발하는데 있어 한국인에 알맞은 여러 반응매카니즘이 반영된 고유지수를 활용함으로써 보다 정량적인 한국인의 납노출의 인체위해도 평가에 적극 활용을 목적으로 한다. 또한 개발된 수학적 모델의 불확실성 요인을 분석하고 이를 개선하는 연구를 통해 PBPK 모델의 검토와 보완을 수행