

3-Monochloro-1,2-propanediol(3-MCPD)의 안전성 및 위해성 평가

이 병 무*

성균관대학교 약학대학 독성학연구소

Safety and Risk Assessment of 3-Monochloro-1,2-propanediol (3-MCPD)

Byung Mu Lee*

Division of Toxicology, College of Pharmacy, SungKyunKwan University, Chunchun-dong 300,
Suwon, Kyonggi-do 440-746, Korea

(Received February 25, 2002)

(Accepted March 12, 2002)

ABSTRACT : 3-Monochloro-1,2-propanediol(3-MCPD) is currently being a matter of concern because of its toxicity. 3-MCPD produced during the acid hydrolysis of soybean products has been reported to be mutagenic, neurotoxic, nephrotoxic and spermatotoxic. However, the carcinogenicity of 3-MCPD is a controversial issue over the past several decades. 3-MCPD characteristically showed a variety of toxicities in reproductive system such as, decrease in sperm number and sperm motility, infertility, loss of sperm function, and weight decrease in ovary. Due to the toxicity of 3-MCPD, exposure to 3-MCPD has been proposed to be reduced to as low a level as technologically feasible. 3-MCPD can be detected in soy sauce or non-soy sauce products. The legal limit for 3-MCPD this year has been suggested to be 20 ppb ($\mu\text{g}/\text{kg}$) in the European Community. In Korea, the permissible level of 3-MCPD is expected to be 0.3 ppm. In this study, 3-MCPD was toxicologically evaluated in terms of risk assessment in humans.

Key Words : 3-Monochloro-1,2-propanediol (3-MCPD), Soybean sauce, Reproductive toxicity, Carcinogenicity, Risk assessment

I. 서 론

3-Monochloro-1,2-propanediol(3-MCPD)은 클로로프로판올류(chloropropanols)에 속하는 화학물질로서 탈지대두(기름을 뺀 콩, defatted soy beans)를 염산(hydrochloric acid)으로 가수분해하여 간장을 만드는 과정에서 생성되며 산분해 식물성 단백질(acid-hydrolysed vegetable protein, acid HVP)의 대사물질로 알려졌다(Velisek 등, 1978).

3-MCPD는 국내에서 1985년 8월 및 1996년 2월에 발생한 소위 “간장파동”의 원인물질로서 인체 유해성 논란을 불러일으킨 이후부터 우리에게 잘 알려진 물질이다. 최근 3-MCPD가 정자수 감소, 정자의 기능 감퇴, 유전독성 및 발암성 등을 유발시킨다는 연구 발표 때문에 유럽에서는 이 물질에 대한 규제를 강화하여 가능한 기술 수준에서 3-MCPD를 최대한 줄일 것을 권고하였다(0.02 mg/kg)(European Commission, 2001).

3-MCPD에 의한 간장파동 이후로 국내 간장 업체는 산

분해 간장제조 과정에서 생성되는 3-MCPD의 제거를 위해 기술적 노력을 기울이거나, 3-MCPD가 거의 함유되어 있지 않은 양조간장의 제조방식을 선택하는 제조회사가 늘어나고 있는 추세이다. 간장을 많이 소비하는 나라는 아시아 국가 중에서도 일본, 한국, 중국, 대만 등을 꼽을 수 있다. 일본에서는 산분해 간장의 3-MCPD 때문에 대부분(97%) 양조간장으로 대체하고 있는 실정이며, 대만도 양조간장(80%) 위주로 간장을 제조하고 있다. 그러나, 우리나라는 현재 양조간장(19%), 혼합간장(양조간장과 산분해 간장을 혼합, 78%) 그리고 재래식 한식간장(3%)의 분포를 갖고 있다.

국내의 3-MCPD의 허용기준치는 현재 1 ppm(1 mg/l)에서 0.3 ppm(0.3 mg/l)으로 강화될 것으로 전망되고 있지만 확정될 경우 유럽의 예상 권고치(0.02 mg/kg) 보다는 약 15배가 높은 수준이 된다. 일부에서는 3-MCPD의 권고치를 0.01 mg/kg를 주장하기도 한다(FAC, 2000). 이 경우 국내의 권고치와 비교할 때, 30배 정도까지 차이가 날 수 있다.

3-MCPD에 대한 인체 노출위험에 근본적으로 대처하려

*To whom correspondence should be addressed

면, 산분해 간장의 제조비율을 일본의 경우처럼 낮추는 것도 바람직한 방안이 될 것이다. 본 연구는 인체 유해성 논란을 일으켜 왔던 3-MCPD의 안전성에 대한 종합적 해석 및 인체 유해성 관리방안을 검토하고자 한다.

II. 3-MCPD의 화학적 특성, 생성과정 및 분석 방법

3-MCPD($C_3H_7O_2Cl$, M.W. = 110.5, bp = 115~120°C, CAS No=96-24-02)는 일명 DL- α -chlorohydrin 또는 chlorohydrin으로 불리고 있으나, chlorodeoxyglycerol, 3-chloro-1,2-dihydroxypropane, 3-chloropropane-1,2-diol, 3-chloropropylene glycol, 1-chloro-2,3-propanediol, 1-chloro-2,3-dihydroxy propane, 2,3-dihydroxy propyl chloride, epibloc, glycerin- α -monochlorohydrin, glycerol- α -monochlorohydrin, glycerol chlorohydrin 등 다양한 이름을 갖고 있다.

산분해 간장 제조과정에서 생성되는 3-MCPD는 대두의 기름 성분인 triglyceride의 glycerol(propanetriol) backbone에 붙은 3개의 지방산 중 1~2개의 지방산에 염산의 염소기가 치환되어 만들어진 것이다(Fig. 1). 화학적으로 110°C에서 초산 존재하에 글리세롤에 염산가스와 반응시키면 (R,S)-3-MCPD가 얻어진다(Conant and Quayle, 1941). 그러나, 3-MCPD의 생성물은 glycerol을 초산과 반응시킨 후 염산과 반응시키면, 염산 단독으로 반응시켰을 때보다 3배 가량 높다. 또한, glycerol 보다 triolein이 3-MCPD 생성에 약 4배 정도 효과가 높다(Collier 등, 1991).

산분해 간장 제조시 보통 3-MCPD와 1,3-dichloropropane-2-ol(1,3-DCP)가 함께 생성될 수 있다(Fig. 1). 그러나, 1,3-DCP의 생성은 3-MCPD가 많이 생성될 때 가능하다. 왜냐하면, 3-MCPD가 발암성이 강한 1,3-DCP의 전구 물질이기 때문이다.

산분해 과정에서 생성되는 독성오염물질은 chloropropanol류에 속하는 3-MCPD 및 dichloropropanol류에 속하는 1,3-DCP, 그리고 chloropropanediol류가 혼합물 형태로 존재한다. 산분해 과정에서 만들어지는 클로로프로판올류의 생성물은 3-MCPD가 제일 높으며 2-chloro-1,3-propanediol, 1,3-dichloro-2-propanol(1,3-DCP) 및 2,3-dichloro-1-propanol 등의 순서로 만들어진다(Van Bergen 등, 1992). 3-MCPD를 분석하기 위해서는 먼저 유기용매인 ethylacetate나 di-

ethylether로 시료를 추출한 후 boronate 유도체를 만들어 GC/MS를 분석하며, 검출한계는 최근 0.005 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 수준까지 가능해졌다(Crew and Brereton, 2001; Hamlet, 1998). 최근 연구 보고에 의하면 3-MCPD는 산분해 간장 외에도 치즈나 빵을 열로 가열하면(grilling, toasting) 0.1~0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 까지 생성되기도 한다(Crew 등, 2001).

3-MCPD는 유럽 및 동남아 국가의 다양한 식품에서 검출되었다. 영국에서 시판되는 40여종의 간장 및 관련제품을 분석한 결과 3-MCPD가 최고 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이 검출되었으며, 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이 넘게 검출되는 제품도 9개 시료나(23%) 되었다(Macarthur, 2000). 이 연구의 배경은 몇몇 유럽국가에서 3-MCPD가 12 mg/kg까지 검출된 사례가 있었기 때문으로 알려졌다. 중국에서 시판되는 간장 및 관련 제품에서도 30개 중 5개 시료에서(16.7%) 1 mg/kg이 넘는 3-MCPD가 검출되었다(Jin 등, 2001). 일본에서는 산분해 간장에서 대체된 양조간장이 주를 이루기 때문에 3-MCPD가 거의 검출되지 않고 있다. 그러나, 국내의 제품에서는 아직도 산분해 간장이 많이 생산제조되고 있는 실정임을 고려할 때, 적지 않은 양의 3-MCPD가 검출될 수 있을 것으로 예측하고 있다.

III. 3-MCPD의 대사 및 독성작용

3-MCPD의 대사체 및 대사경로는 Fig. 2와 같다(Jones, 1975, 1978; Jones and O'Brien, 1980). 3-MCPD의 대사체 중 glycidol(2,3-epoxypropanol)은 Ames test에서 변이를 일으키는 것으로 알려졌으나(Zeiger 등, 1988), 동물실험에서는 β -chloroacetic acid에 의해 독성을 유발할 것으로 예측되고 있다.

3-MCPD가 반응성이 강한 glycidol 대사체로 전환되는 것은 박테리아에 의해 생성되는 halohydrin dehydrogenase(HD)로 인해 carbon-halogen 결합이 끊어지는 탈염소(dehalogenation)과정 중에서 일어난다. 이 대사 경로에 관여하는 박테리아는 Arthrobacter 및 Corynebacterium로 알려졌다(Slater, 1994). 이와는 달리, 포유동물에서는 대사 경로가 β -chlorolactaldehyde에 의한 β -chlorolactic acid 생성 및 oxalic acid로 이어진다. 동물실험에서 관찰된 3-MCPD에 의한 신장 및 고환의 장애는 박테리아에 의해 생성되지 않는 oxalic acid에 의한 것으로 알려졌다(Olsen, 1993). 또한, β -chlorolactaldehyde는 glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase(G3PDH) 및 glycolysis에 관여하는 효소를 억제하는 작용이 있다(Jones and Porter, 1995). 따라서, 포유동물에서는 3-MCPD가 변이를 일으키지 않을 수 있다고 볼 수 있다. 그러나, 만일 포유동물이 상기 박테리아에 감염되어 있다면 glycidol을 형성하여 유전독성을 일으킬 수 있으므로 이 가능성을 전혀 배제할 수는 없다. 최근 연

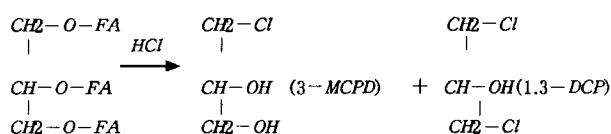


Fig. 1. Triglyceride로부터 3-MCPD 및 1,3-DCP의 생성.

Table 1. 3-MCPD의 독성현상

용량	독성작용	참고문헌
1 mg/kg (oral)	정자미숙 20%(albino rat, 10-12 days 투여) 조직검사에 의한 판단	Helal(1982)
2.5 mg/kg (oral)	수정능력저하(rat, continuous 투여)	Erickson and Bennett(1971)
5 mg/kg (oral)	수정능력저하(rat, 14 days 투여)	Coppola(1969)
5 mg/kg (oral)	정자운동상실(Han Wistar rat, 5 days 투여) 수정능력저하	Woods and Garside(1996)
5 mg/kg (oral)	수정능력저하(boar, 15 days 투여)	Crabo 등(1979)
5 mg/kg (sc)	수정능력저하(75% 감소) (Wistar rat, 16 days 투여)	Paz and Homonnai(1982)
25 mg/kg (sc)	황체 퇴화 및 항 에스트로젠 효과 (female rat, 30 days(격일) 투여)	Lohika and Arya (1979)
90 mg/kg (ip)	난소, 자궁 무게감소, Sialic acid 감소 고환 및 부고환의 acid phosphatase 저하, alkaline phosphatase 상승 (albino mice, single 투여)	Sood and Majid(1987)
15 mg/kg (ip)	신경독성(AChE 억제) (male albino mice, 20-30 days 투여)	Kakaria and Sood(1985)
50 mg/kg	신경독성(급성 energy deprivation syndrome) (male Balb C mice, female Wistar rat, 5 days 투여)	Cavanagh and Nolan(1993)
2 mg/mouse (skin)	1) 피부종양(-): 3 times/wk, 580 days 투여 50f(0.1 ml acetone), 100f(untreated), 50f(treated), ICR/HA Swiss mice(6-8 wk old), median survival time = 542 days	Van Duuren 등(1974)
1 mg/mouse (sc)	2) 피부종양(-): 1mg/wk, 580 days 투여 50f(0.05 ml vehicle tricapyrlin), 100f(untreated), ICR/HA Swiss mice, median survival time = 487 days, the local site-of-injection sarcoma from (vehicle control)	Van Duuren 등(1974)
30,60 mg/kg rat (gavage)	3) 고환 퇴화 및 위축: 2 times/wk, 10주후, 35, 70 mg/kg로 투여, 504 days 투여, 26m, 26f, 20 vehicle controls of each sex, 2yr 관찰, 종양(-) Charles River Sprague-Dawley rats	Weisburger 등(1981)

Table 2. 3-MCPD의 유전독성

실험방법	결과 (+S9/-S9)	참고문헌
In vitro	+/+ (TA1535, TA100)	Stolzenberg and Hine(1979, 1980)
Ames test	+/+ (TA1535)	Silhankova 등 (1982)
	+/+ (TA1535, TA100)	Zeiger 등 (1988)
	-/+ (TA98)	
	+/+ (TA100)	Ohkubo 등 (1995)
	-/+ (TA98)	
Cell transformation (M2 fibroblasts)	nd/+	Piasecki 등 (1990)
In vivo		
Dominant lethal assay		
Mice(male)	—	Jones 등 (1969)
ICR/Ha Swiss mice (male)	—	Epstein 등 (1972)
Wistar rate (male)	— (5~20 mg/kg, oral)	Jones and Jackson(1976)
Drosophila (Somatic mutation and recombination test (SMART))	—	Frei and Wurgler(1997)

* S9 is the mixture of phase I and II enzymes used for metabolic activation of chemicals.

Table 3. Fischer 344 rat에서 음용수를 이용한 3-MCPD의 발암성 시험 결과*

관찰내용	음용수 투여량 (mg 3-MCPD/l)			
	0	20	100	500
투여기간: 104wk, 50f, 50m, 5-6wk old F344 rat 투여량 : 수컷- 0, 1.1, 5.2, 28 mg 3-MCPD/kg 암컷- 0, 1.4, 7.0, 35 mg 3-MCPD/kg 대조군- 2.7 ppm (0.148 mg/kg; 수컷, 0.189 mg/kg; 암컷)				
(수컷)				
신세뇨관선종	0/50	0/50	1/50	5/50
신세뇨관비후 (암컷)	3/50	6/50	15/50 ^a	34/50 ^a
(암컷)				
신세뇨관선종	0/50	1/50	0/50	9/50 ^a
신세뇨관비후	2/50	4/50	20/50 ^b	31/50 ^b
(수컷)				
Leydig-cell 종양	0/50	0/50	0/50	3/50
Leydig-cell 선종	38/50	43/50	50/50 ^b	47/50 ^c
유선종양	0/45	0/48	1/47	1/49
유선종	0/45	0/48	1/47	1/49
섬유선종	0/4	0/48	2/47	10/49 ^a
유선비후	4/45	13/48	24/47 ^b	43/49 ^b
포피선종양 ^d	0/5	0/13	1/16	2/11
포피선종	1/5	2/13	6/16	5/11

*Data source(Sunahara 등, 1993).

Statistically significant at P < 0.01^a, < 0.001^b, 0.05^c.^dStatistical analysis of the tumor incidence couldn't be conducted because this organ (preputial gland) was not examined in all animals.

Hine, 1979). 3-MCPD는 yeast(*Schizosaccharomyces pombe*, P1 strain)를 이용한 변이원성시험에서도 약하지만 변이원성을 나타내었다(Rossi 등, 1983).

발암성은 지금까지 4가지 정도의 실험이 수행되었다. 그 중 3가지 실험은 완전한 실험조건을 갖추지 않았기 때문에 그 결과에 관계없이 결론을 내기가 어려우나, 결과는 어떤 종양을 유발하지 않았다(Table 1). 그러나, 발암시험 조건을 갖춘 실험에서는 양성종양(선종, adenoma)이 신장의 신세뇨관, 고환의 Leydig-cell 및 유선(mammary gland)에서 관찰되었다(Sunahara 등, 1993)(Table 3). 조직의 비후(hyperplasia)도 같은 기관에서 유사하게 관찰되었다. 악성종양(carcinoma, adenocarcinoma)은 Leydig-cell, mammary gland 및 포피선(preputial gland)에서 100 ppm(mg/l) 및 500 ppm 투여군에서 관찰되었으나 통계적 유의성은 없었다. 그러나, 대조군에서 악성종양이 관찰되지 않고 투여군에서 악성종양이 관찰됐음을 간과해서는 안될 것이다. 특히, 포피선암은 500 ppm에서 약 20%(2/11)가까이 악성종양이 발생했다는 사실은 중요한 의미를 부여한다고 볼 수 있다. 왜냐하면, F344 랫드에서 자연적으로 발생하는 포피선암이 기껏해야 1~4%(1/10~2/48)에 불과하므로(Thurman 등, 1994), 3-MCPD를 투여한 후 얻은 20%의 포피선암 발생률과 비교할 때 현저한 차이가 있기 때문이다. 또 다른 연구보고서에서는, F344 랫드에서 Leydig-cell 종양의

자연발생률이 약 10% 까지 발생하여 사람의 3/1,000,000~1/10,000,000 정도의 자연발생률 보다 훨씬 민감한 동물로 알려졌다(Bär, 1992; Gilliland and Key, 1995).

국제적 독성연구를 주도하고 있는 미국 국립보건환경연구원(National Institute of Environmental Health Sciences, NIEHS)의 국가 독성연구 프로그램(National Toxicology Program, NTP)자료에 의하면 F344 rat의 대조군에서 발암 시험 기간 중 유선(mammary gland)에서 자연적으로 발생하는 섬유선종은 0~12%, 선종(adenoma) 및 암종(carcinoma)은 0~2%의 범위로 알려져 있다(Haseman 등, 1990).

이 발암성 실험에서 음용수 투여량 0는 2.7 ppm 즉, 수컷의 경우 0.148 mg/kg의 3-MCPD 투여한 것과 동일하다. 이 투여용량에서는 신장장애를 수컷(36/50) 및 암컷(24/50)에서 각각 72% 및 48%씩 일으켰다. 이는 오랫동안 적은 양을 반복해서 투여할 경우, 단기간의 고용량(75 mg/kg)투여에서 관찰된 독성현상을 관찰할 수 있는 이 용량과의 차이는 약 507배(75 mg/kg ÷ 0.148 mg/kg)에 이른다.

2. 생식독성

3-MCPD는 랫드뿐만 아니라, 기니피그, 수양(ram), 햄스터 및 원숭이 등에서 모두 수정을 억제한다(Jones, 1983). 3-MCPD는 반응성이 강하고 알킬화유도 화학물질로서 수정 억제를 하는 특성을 갖고 있다(Coppola, 1969; Gunn 등, 1969; Ericsson and Youngdale, 1970; Erickson and Bennett, 1971; Samojlik and Chang, 1970; Turner, 1971). 3-MCPD의 수정억제 현상은 혈관 손상으로 인한 부고환의 산소결핍으로 정자의 운동성이 상실되었기 때문으로 생각되고 있다.

특히, (S)-3-MCPD는 (S)-3-chlorolactaldehyde로 대사되어 ATP생성에 관여하는 정자 특이적 효소를 억제하여 정자의 운동성을 상실시키기도 한다. 3-MCPD 대사체중 glycidol은 수정불능과는 무관하다(Brown-Woodman 등, 1979).

정자의 운동성 억제는 정자의 cysteine을 알킬화하거나(Kalla and Bansal, 1977; Kalla and Singh, 1981), 정자의 해당작용에 관여하는 효소를 억제하여 해당작용을 억제하고(Jones, 1983), 고환 및 부고환 두(頭)상피세포의 효소를 억제하여 해당작용을 저하시키는 것으로 알려졌다(Gill and Guraya, 1980; Jones, 1998). Sprague-Dawley 랫드에 3-MCPD 3 mg/kg/day을 투여하면 약 20%의 정자 운동성 감소를 유발시킬 수 있다(Ban 등, 1999). 정자의 운동성은 수정능력과 직접적으로 관련이 있기 때문에 중요시되고 있다(Homonnai 등, 1975; Slott 등, 1995; Yamada 등, 1995). Wistar 랫드에 5 mg/kg/day(sc, 16일 투여)을 투여한 경우에는 정자운동성이 음성 대조군(식염수투여)에 비

해 약 5~10% 정도 밖에 감소하지 않았으나 수정률은 75% 까지 감소하기도 했다(Paz and Homonnai, 1982). 또 다른 연구에서는 Wistar 랫드의 고환에서 분리한 간극세포(interstitial cells, I cells)에 3-MCPD를 투여($10 \mu\text{g}/7\text{-}8.3 \times 10^6$ cells)했을 때, 산소 및 glucose 이용률과 testosterone 분비량이 현저히 감소하였다(Paz 등, 1985). 수정불능에는 고환 및 부고환의 산성화 증가에도 관련이 있다(Cafilisch and DuBose, 1990).

Albino 랫드를 이용한 정자 미숙도 연구에서는 3-MCPD를 10~12일 동안 경구 투여한 용량(0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0 mg/kg)에 따라 정자 미숙률이 2.5%, 20%, 45%, 85% 및 100%에 이르며, 이는 수정불능(Sterility)으로 해석될 수 있다(Helal, 1982). 따라서, 1 mg/kg의 3-MCPD 용량으로도 20%의 수정불능을 유발시킬 수 있음을 의미한다(Table 1).

임신률에 관한 연구에서는 3-MCPD를 교배기간 동안 경구로 일주일 투여받은 Wistar 수컷 랫드의 경우 $3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 미만에서는 수정능력 및 임신에 있어서 아무런 영향을 주지 못했다. 그러나, $3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 을 투여 받은 수컷 랫드와 교배한 암컷 랫드에서 배자 착상의 손실률은 유의하게 증가하였다. 이러한 연구자료를 기초로 하여, no observed effect level(NOEL), $2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 을 얻게 되었다. 특히, 임신억제 작용이 있는 3-MCPD는 female 랫드에서 황체를 퇴화시키거나 항에스트로겐 효과를 갖는 등(Lohika and Arya, 1979), 내분비에 영향을 주기도 한다(Morris and Jackson, 1978).

3-MCPD에 의한 정자운동성 저하는 정자가 움직이는데 필요한 ATP 생성이 억제된 것으로 알려졌다(Ford and Harrison, 1981; Jelks 등, 2001). 이는 glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, triose phosphate isomerase 및 fructose-bisphosphate aldolase와 같은 당분해 및 과당분해 효소를 억제하여 ATP생성에 필요한 인산화 작용을 저하시키기 때문이다(Mohri, 1975; Jones and Ford, 1984). 특히, 3-MCPD의 ATP저하효과는 glucose 존재하에서 현저하게 나타났으며, ATP 농도저하는 fructose-1,6-bisphosphate 농도를 반대로 상승시켰다. 따라서, fructose-1,6-bisphosphate가 3-MCPD의 ATP 생성억제에 주요한 작용기전으로 관여한다고 볼 수 있다(Ford and Harrison, 1985, 1986, 1987). Fructose 분해억제는 3-MCPD 혼성체중 (S)-3-MCPD때문으로 알려졌다(Reid 등, 1986; Jones 등, 1986).

3-MCPD는 glycerol kinase에 의해 3-MCPD-1-phosphate로 변환되고 대사체가 상기효소를 억제하는 작용을 갖는다(Jones 등, 1978). 3-MCPD는 동물 실험에서 상기효소 외에도 β -galactosidase, isocitrate-, succinate-, malate-, and glutamate-dehydrogenase, DPN diaphorase, TPN diaphorase 및 monoamine oxidase를 억제하여 부고환의 상피세포에서 TCA cycle 및 아미노산 대사에 장애를 가져다준

다(Kemp and Killian, 1978; Kaur and Guraya, 1981, 1982). 또한, 3-MCPD는 고환 및 생식기관에서 RNA, 단백질 및 sialic acid의 합성을 억제하기도 하고(Dixit and Agrawal, 1980), 단백질 구조를 변형시키기도 한다(Sasidha and Prabha, 2000). 3-MCPD의 생식독성 연구에 활용되었던 다양한 연구기법은 그 후 생식독성 평가의 parameter로 이용되기도 하였다(Hoyt 등, 1994).

살충제로 사용되었던 1,2-dibromo-3-chloropropane(DBCP)는 랫드에서 3-MCPD로 대사되어 생식기능 장애 및 불임을 유도할 수 있기 때문에, 미국 환경 보호처(USEPA)에 의해 사용이 금지되었다(Campt, 1977; Jones 등, 1979a). 결과적으로 3-MCPD는 당분해과정에서 fructose, lactate, pyruvate의 산화적 대사를 억제하여 에너지 공급을 억제하여 정자운동성을 저하시키게 된다(Hutton 등, 1980; Stevenson and Jones, 1984; Jones and Toit, 1985).

3. 신장독성 및 신경독성

3-MCPD의 신장장애는 대사체 중 β -chlorolactate에 의한 lactate dehydrogenase의 억제와 이에 따른 당분해 억제 작용에 기인한 것으로 설명될 수 있다(Jones 등, 1979b; Jones and Chantrill, 1989). Oxalate의 신장내 축적도 glucose와 lactate의 산화적 대사를 억제하여 신세뇨관장애를 일으킬 수 있다(Hodgkinson, 1977). 과다한 oxalate의 생성은 신세뇨관내의 결정성 calcium oxalate의 침착을 일으켜 신장장애를 초래하기도 한다(Jones 등, 1981; Kluwe 등, 1983).

신경독성에 관한 연구자료는 비교적 적다. 수컷 albino mice에 $15 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ (i.p., 20~30 day 투여)를 투여했을 때 신경독성을 유발하여 AChE를 억제시켰으며(Kakaria and Sood, 1985), (S)-3-MCPD($50 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$)를 수컷 CD-1 마우스에 경구로 투여했을 때 hind limb에 마비증상을 모두 일으켰다(Ford and Waites, 1982). 3-MCPD의 신경독성에 관한 작용기전은 밝혀지지 않았으나, 뇌의 교질세포 및 성상세포의 에너지생성을 억제 또는 고갈과 관련이 있다(Canavagh and Nolan, 1993; Canavagh 등, 1993).

V. 허용기준치 설정 및 인체 위해성 평가방안

3-MCPD의 허용기준치 설정은 만성 신장독성(kidney hyperplasia, 신장비후)과 관련하여 2001년 이태리 로마에서 열린 제 57차 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA)회의에서 lowest-observed-effect level(LOEL)을 $1.1 \text{ mg}/\text{kg} \text{ b.w.}/\text{day}$ 로 정하였으며, 3-MCPD의 잠정적 일일 허용치(provisional maximum tolerable daily intake, PMTDI)를 $2 \mu\text{g}/\text{kg} \text{ b.w.}/\text{day}$ 로 정하였다

(JECFA, 2001). 이 수치는 NOEL 대신 LOEL을 사용했으므로 안전계수 100(10×10)에 5를 추가로 감안하여 500을 사용해서 얻어졌다. 즉, (1.1 mg/kg b.w./day) ÷ 500 ≃ 2 µg/kg b.w./day에서 얻어진 수치이다. 캐나다의 경우는 안전계수 1,000을 도입하여 잠정적 허용기준치를 1.1 µg/kg b.w./day로 제안하였다(FAC, 2000). 그러나, 논란이 되고 있는 발암성 및 생식독성에 관한 내용을 기초로 하여 기준치를 정한다면 위의 허용기준치보다 더 낮은 수치가 제시될 수도 있다. 3-MCPD는 copper와 상승작용이 있어 정자운동성을 현저히 감소시키는 효과가 있는 것으로 알려졌다(Kalla and Singh, 1981). 뿐만 아니라, 간장류에 혼입될 수 있는 3-MCPD의 독성효과에 발암촉진제 역할을 할 수 있는 염분의 함량(평균 ~15%)에 따라 상승작용을 기대할 수도 있다. 따라서, 현재 간장류에 오염이 가능한 3-MCPD의 안전성 및 인체 위해성 평가는 3-MCPD와의 상승작용을 일으킬 수 있는 물질의 확인과 상호작용에 대한 자료가 보완될 때 좀 더 정확히 할 수 있을 것이다. 특히, 발암성에 관한 논란에 대해서는 3-MCPD의 발암성을 단정할 수는 없지만, 가능성이 충분히 있음을 부인할 수 없다. 3-MCPD의 경우 위암의 발암촉진제 (promoter) 역할을 할 수 있는 소금과 함께 섭취하는 장류의 식생활 습관을 고려해야 할 것이다.

허용기준치 설정 및 인체 위해성 논란이 있는 3-MCPD 같이 식품을 통해 쉽게 노출될 수 있는 독성물질에 대해서는 충분한 자료보완이 있기를 기다리는 소극적인 입장이거나, 허용기준치를 겨우 초과하지 않기 위한 품질관리에 급급하기보다는, 가능하면 대체할 수 있는 제조방법을 도입하여 사전에 독성오염물질의 인체노출을 차단하는 것이 가장 바람직하다고 볼 수 있다. 특히, 간장류의 소비량이 유럽보다 훨씬 많을 것으로 예측되는 우리나라에서는 유럽의 기준치를 그대로 따르기 보다 기준치를 더 엄격히 강화하는 것이 타당하다고 본다. 현재 우리나라의 허용기준치(0.3 ppm 예정, 2002)가 유럽보다(0.02 ppm 예정, 2002) 약 15배 가량 높을 것으로 예상되고 있는 현실은 재검토되어야 할 것이다. 더 나아가, 3-MCPD의 식품모니터링, 인체모니터링, 독성연구, 인체 위해성 평가 등의 종합적인 연구가 3-MCPD의 위험성이 우리 주변에서 사라질 때까지 국민 보건적 측면에서 정부, 업계 및 학계가 상호 협조체계를 유지하며 지속적으로 수행해야 할 것이다.

참고문헌

- Ban, Y., Asanabe, U., Inagaki, S., Sasaki, M., Nakatsuka, T. and Matsumoto, H. (1999): Effect of alpha-chlorohydrin on rat sperm motions in relation to male reproductive functions. *J. Toxicol. Sci.*, **24**, 407-413.
- Bär, A. (1992): Significance of Leydig cell neoplasms in rats fed lactitol or lactose. *J. Am. Coll. Toxicol.*, **12**, 189-207.
- Brown-Woodman, P.D., White, I.G. and Ridley, D.D. (1979): The antifertility and toxicity of alpha-chlorohydrin derivatives in male rats. *Contraception*, **19**(5), 517-525.
- Cafilisch, C.R. and DuBose, T.D. (1990): Effects of alpha-chlorohydrin on *in situ* pH in rat testis and epididymis. *Contraception*, **41**(2), 207-212.
- Campt, D.D. (1977): Dibromochloropropane. Intent to suspend and conditionally suspend registrations of pesticide products. *Fed. Registrar.*, **42**, 48915-48922.
- Cavanagh, J.B. and Nolan, C.C. (1993): The neurotoxicity of alpha-chlorohydrin in rats and mice: I. Evolution of the cellular changes. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, **19**(3), 240-252.
- Cavanagh, J.B., Nolan, C.C. and Seville, M.P. (1993): The neurotoxicity of α -chlorohydrin in rats and mice: II. Lesion topography and factors in selective vulnerability in acute energy deprivation syndromes. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, **19**(6), 471-479.
- Collier, P.D., Cromie, D.D.O. and Davies, A.P. (1991): Mechanism of formation of chloropropanols present in protein hydrolysates. *J. Assoc. Offic. Anal. Chem.*, **68**, 785-790.
- Conant, J.B. and Quayle, O.R. (1941): Glycerol α -monochlorohydrin. *Organic Syntheses Collective*, **1**, 294-296.
- Coppola, J.A. (1969): An extragonadal male antifertility agent. *Life Sciences*, **8**, 43-48.
- Crabo, B. and Appelgren, L.E. (1972): Distribution of ^{14}C -alpha-chlorohydrin in mice and rats. *J. Reprod. Fert.*, **30**, 161-163.
- Crabo, B.G., Zimmerman, K.J., Hunter, A.G., Graham, E.F. and Moore, R. (1979): Effects of α -chlorohydrin on epididymal sperm and epididymal plasma in swine. *Arch. Andrology*, **3**, 79-87.
- Crew, C. and Brereton, P. (2001): Analysis of 3-monochloropropane-1,2-diol(3-MCPD), *Lipid Technology*, 69-71.
- Crew, C., Brereton, P. and Davies, A. (2001): The effects of domestic cooking on the levels of 3-monochloropropanediol in Foods. *Food Addit. Contam.*, **18**, 271-280.
- Dixit, W.P. and Agrawal, M. (1980): Inhibition of spermatogenesis in house rat (*Rattus rattus Rufescens*) following the administration of α -chlorohydrin. *Andrologia*, **12**(6), 513-520.
- Edwards, E.M., Jones, A.R. and Waites, G.M.H. (1975): The entry of alpha-chlorohydrin into body fluids of male rats and its effect upon incorporation of glycerol into lipids. *J. Reprod. Fert.*, **43**, 225-232.
- Ericsson, R.J. and Youngdale, G.A. (1970): Male antifer-

- tility compounds: structure and activity relationships of U-5897, U-15, 646 and related substances. *J. Reprod. Fert.*, **21**, 263-266.
- Ericsson, R.J. and Baker, V.F. (1970): Male antifertility compounds: biological properties of U-5897 and U-15, 646. *J. Reprod. Fert.*, **21**, 267-373.
- Erickson, G.I. and Bennett, J.P. (1971): Mechanism of antifertility activity of minimal dose level of alpha-chlorohydrin in the male rat. *Biol. Reprod.*, **5**, 98.
- Epstein, S.S., Arnold, E., Andrea, J., Bass, W. and Bishop, Y. (1972): Detection of chemical mutagens by the dominant lethal assay in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **23**, 288-325.
- European Commission (2001): Official Journal, L77 16. 3. 2001p1.
- FAC (2000): Press Release 8/00 108th meeting of the Food Advisory Committee: 26 October 2000. Genotoxicity of 3-monochloropropane-1,2-diol. Statement available at <http://www.foodstandards.gov.uk/committee/fac/summary.htm>.
- Ford, W.C. and Harrison, A. (1981): The role of oxidative phosphorylation in the generation of ATP in human spermatozoa. *J. Reprod. Fertil.*, **63**, 271-278.
- Ford, W.C. and Waites, G.M. (1982): Activities of various 6-chloro-6-deoxysugars and (S)- α -chlorohydrin in producing spermatocoeles in rats and paralysis in mice and in inhibiting glucose metabolism in bull spermatozoa *in vitro*. *J. Reprod. Fertil.*, **65**(1), 177-183.
- Ford, W.C. and Harrison, A. (1985): The presence of glucose increases the lethal effects of α -chlorohydrin on ram and boar spermatozoa *in vitro*. *J. Reprod. Fertil.*, **73**(1), 197-206.
- Ford, W.C. and Harrison, A. (1986): The concerted effect of α -chlorohydrin and glucose on the ATP concentration in spermatozoa is associated with the accumulation of glycolytic intermediates. *J. Reprod. Fertil.*, **77**(2), 537-545.
- Ford, W.C. and Harrison, A. (1987): Futile substrate cycles in the glycolytic pathway of boar and rat spermatozoa and the effect of α -chlorohydrin. *J. Reprod. Fertil.*, **79**(1), 21-32.
- Frei, H. and Wurgler, F.E. (1997): The vicinal chloro-alcohols 1,3-dichloro-2-propanol (DC2P), 3-chloro-1,2-propanediol (3CPD) and 2-chloro-1,3-propanediol (2CPD) are not genotoxic *in vivo* in the wing spot test of *Drosophila melanogaster*. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, **394**(1-3), 59-68.
- Gill, S.K. and Guraya, S.S. (1980): Effects of low doses of α -chlorohydrin on phosphatase, β -glucosidase, β -glucuronidase & hyaluronidase of rat testis & epididymis. *Ind. J. Exp. Biol.*, **18**, 1351-1352.
- Gilliland, F.D. and Key, C.R. (1995): Male genital cancers. *Cancer*, **75**(suppl. 1), 295-315.
- Gunn, S.A., Gould, T.C. and Anderson, W.A.D. (1969): Possible mechanism of posttesticular antifertility action of 3-chloro-1,2-propanediol. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **132**, 656-659.
- Hamlet, C.G. (1998): Analytical methods for the determination of 3-chloro-1,2-propanediol and 2-chloro-1,3-propanediol in hydrolysed vegetable protein, Seasonings and food products using gas chromatography/ion trap random mass spectrometry. *Food Addit. Contam.*, **15**, 451-465.
- Haseman, J.K., Arnold, J. and Eustis, S.L. (1990): Tumor incidences in Fischer 344 rats: NTP historical data. In *Pathology of the Fischer Rat: Reference and Atlas*, eds. G.A. Boorman, S.L. Euis, M.R. Elwell, C.A. Montgomery, Jr. and W.F. MacKenzie, pp. 555-564. New York, Academic Press.
- Helal, T.Y. (1982): Chemosterilant and rodenticidal effects of 3-chloro-1, 2-propanediol (Epibloc) against the albino laboratory rat and the Nile field rat. *Int. Pest Control.*, **24**, 20-23.
- Hodgkinson, A. (1977): *Oxalic Acid in Biology and Medicine*. London, Academic Press.
- Homonnai, Z.T., Paz, G., Sofer, A. Yedwab, G.A. and Kraicer, P.F. (1975): A direct effect of α -chlorohydrin on motility and metabolism of ejaculated human spermatozoa. *Contraception*, **12**, 579-589.
- Hoyt, J.A., Fisher, L.F., Hoffman, W.P., Swisher, D.K. and Seyler, D.E. (1994): Utilization of a short-term male reproductive toxicity study design to examine effect of α -chlorohydrin(3-chloro-1,2-propanediol). *Reprod. Toxicol.*, **8**, 237-250.
- Hutton, P., Dawson, A.G. and Jones, A.R. (1980): Inhibition of glycolysis in boar sperm by α -chlorohydrin. *Contraception*, **22**(5), 505-512.
- Jackson, H., Rooney, F.R., Fitzpatrick, R.W. and Gibson, K.H. (1977): Characterization and antifertility activity in rats of S(+)- α -chlorohydrin. *Chemico-Biological Interactions*, **17**, 117-120.
- JECFA (2001): Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives Fifty-seventh meeting. Rome., 5-14 June 2001(Unpublished data).
- Jelks, K., Berger, T., Horner, C. and Miller, M.G. (2001): α -chlorohydrin induced changes in sperm fertilizing ability in the rat: association with diminished sperm ATP levels and motility *Reprod. Toxicol.*, **15**, 11-20.
- Jelks, K.B. and Miller, M.G. (2001): Alpha-chlorohydrin inhibits glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase in multiple organs as well as in sperm. *Toxicol. Sci.*, **62**, 115-123.
- Jin, Q., Zhang, Z., Luo, R. and Li, J. (2001): Survey of 3-monochloropropane-1,2-diol in soysauce and similar products. *Wei Sheng Yan Jin*, **30**, 60-61.

- Jones, A.R., Davies, P., Edwards, K. and Jackson, H. (1969): Antifertility effects and metabolism of α - and epi-chlorohydrins in the rat. *Nature*, **224**, 83.
- Jones, A.R. (1975): The metabolism of 3-chloro, 3-bromo, and 3-iodopropan 1,2-diol in rats and mice. *Xenobiotica*, **5**, 155-165.
- Jones, P. and Jackson, H. (1976): Antifertility and dominant lethal mutation studies in male rats with dl-alpha-chlorohydrin and an amino-analogue. *Contraception*, **13**, 639-646.
- Jones, A.R. (1978): The antifertility actions of α -chlorohydrin in the male. *Life Sci.*, **23**, 1625-1646.
- Jones, A.R., Milton, D.H. and Murcott, C. (1978): The oxidative metabolism of alpha-chlorohydrin in the male rat and the formation of spermatoceles. *Xenobiotica*, **8**, 573-582.
- Jones, A.R., Fakhouri, G. and Gadiel, P. (1979a): The metabolism of the soil fumigant 1,2-dibromo-3-chloropropane in the rat. *Experientia*, **35**, 1432-1434.
- Jones, A.R. and Fakhouri, G. (1979): Epoxides as obligatory intermediates in the metabolism of α -halohydrins. *Xenobiotica*, **9**, 595-599.
- Jones, A.R., Gadiel, P. and Murcott, C. (1979b): The renal toxicity of the rodenticide α -chlorohydrin in the rat. *Naturwissenschaften*, **66**, 425.
- Jones, A.R. and O'Brien, R.W. (1980): Metabolism of three active analogues of the male antifertility agent α -chlorohydrin in the rat. *Xenobiotica*, **10**(5), 365-370.
- Jones, A.R., Porter, K. and Stevenson, D. (1981): The renal toxicity of some halogenated derivatives of propane in rats. *Naturwissenschaften*, **68**, 98-99.
- Jones, A.R. (1983): Antifertility actions of α -chlorohydrin in the male. *Aust. J. Biol. Sci.*, **36**, 333-350.
- Jones, A.R., and Ford, S.A. (1984): The action of (S)- α -chlorohydrin and 6-chloro-6-deoxyglucose on the metabolism of guinea pig spermatozoa. *Contraception*, **30**(3), 261-269.
- Jones, A.R. and du Toit, J.I. (1985): The anti-glycolytic action of (S)- α -chlorohydrin on epididymal bovine spermatozoa *in vitro*. *Int. J. Androl.*, **8**(2), 119-127.
- Jones, A.R., Bubb, W.A., Murdoch, S.R. and Stevenson, D.A. (1986): Inhibition of fructolytic enzymes in boar spermatozoa by (S)- α -chlorohydrin and 1-chloro-3-hydroxypropanone. *Aust. J. Biol. Sci.*, **39**(4), 395-406.
- Jones, A.R. and Chantrill, L.A. (1989): Oxidative metabolic activity of boar spermatozoa: A system for assessing anti-glycolytic activity of potential inhibitors *in vitro*. *Reprod. Fertil. Dev.*, **1**, 357-367.
- Jones, A.R. and Porter, L.M. (1995): Inhibition of glycolysis in boar spermatozoa by α -chlorohydrin phosphate appears to be mediated by phosphatase activity. *Reprod. Fertil. Dev.*, **7**(5), 1089-1094.
- Jones, A.R. (1998): Chemical interference with sperm metabolic pathways. *J. Reprod. Fertil. Suppl.*, **53**, 227-234.
- Kakaria, V.K. and Sood, P.P. (1985): Qualitative and quantitative changes of acetylcholinesterase in the central nervous system of mice during low and high dose treatment of α -chlorohydrin. *Cell. Mol. Biol.*, **31**, 139-1480.
- Kalla, N.R. and Bansal, M.P. (1977): *In vivo* and *in vitro* alkylation of testicular cysteine by α -chlorohydrin administration. *Ind. J. Exp. Biol.*, **15**, 232-233.
- Kalla, N.R. and Singh, B. (1981): Synergistic effects of α -chlorohydrin on the influence of copper ions on human spermatozoa. *Int. J. Fertil.*, **26**(1), 65-67.
- Kaur, S. and Guraya, S.S. (1981): Effects of low doses of α -chlorohydrin in the dehydrogenases and oxidases of rat epididymal epithelium and sperms: a correlative histochemical and biochemical study. *Andrologia*, **13**, 225-231.
- Kaur, S. and Guraya, S.S. (1982): Effects of low doses of alpha-chlorohydrin on the dehydrogenases and oxidases of rat testis. A histochemical study. *Andrologia*, **14**(6), 543-547.
- Kemp, W.R. and Killian, G.J. (1978): Glycosidase activity in epithelial cells isolated from normal and α -chlorohydrin treated rats. *Contraception*, **17**, 93-101.
- Kluwe, W.M., Gupta, B.N. and Lamb, J.C. (1983): The comparative effects of 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP) and its metabolites, 3-chloro-1,2-propanoic acid (epichlorohydrin), 3-chloro-1,2-propanediol (α -chlorohydrin), and oxalic acid, on the urogenital system of male rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **70**, 67-86.
- Lohika, N.K. and Arya, M. (1979): Antifertility activity of α -chlorohydrin (3-chloro-1,2-propanediol, U-5897) on the female rats. *Acta Eur. Fertil.*, **10**(1), 23-27.
- Macarthur, R., Crews, C., Davies, A., Brereton, P., Hough, P. and Harvey, D. (2000): 3-monochloropropane-1,2-diol (3-MCPD) in soy sauces and similar products available from retail outlets in the UK. *Food Addit. Contam.*, **17**, 903-906.
- Mohri, H., Suter, D.A. I., Brown-Woodman, P.D.C., White, I.G. and Ridley, D. (1975): Identification of the biochemical lesion produced by α -chlorohydrin in spermatozoa. *Nature*(London), **225**, 75-77.
- Morris, I.D. and Jackson, C.M. (1978): Gonadotrophin changes in male rats following a sterilising dose of α -chlorohydrin. *Intern J. Androlog.*, **1**, 85-95.
- Ohkubo, T., Hayashi, T., Watanabe, E., Endo, H., Goto, S., Endo, O., Mizoguchi, T. and Mori, Y. (1995): Mutagenicity of chlorohydrins. *Nippon Suisan Gkkaishi*, **61**, 596-601(in Japanese).
- Olsen, P. (1993): Chloropropanols. In *Toxicological Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants*,

- Joint Expert Committee on Food Additives, World Health Organization, Geneva, Switzerland, (41st Meeting) (WHO Food Additives Series), **32**, 267-285.
- Paz, G.F. and Homonnai, Z.T. (1982): A direct effect of α -chlorohydrin on rat epididymal spermatozoa. *Int. J. Androl.*, **5**(3), 308-316.
- Paz, G., Carmon, A. and Homonnai, Z.T. (1985): Effect of α -chlorohydrin on metabolism and testosterone secretion by rat testicular interstitial cells. *Int. J. Andrology*, **8**, 139-146.
- Piasecki, A., Ruge, A. and Marquard, H. (1990): Malignant transformation of mouse M2-fibroblasts by glycerol chlorohydrins contained in protein hydrolysates and commercial food. *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, **40**, 1054-1055.
- Porter, K.E. and Jones, A.R. (1982): The effect of the isomers of α -chlorohydrin and racemic β -chlorolactate in the rat kidney. *Chemico-Biological Interactions*, **41**, 95-104.
- Reid, T.A., Jones, A.R. and White, I.G. (1986): Mechanism of inhibition of fructolysis in ram spermatozoa by chlorinated antifertility agents. *Contraception*, **34**(3), 311-321.
- Rossi, A.M., Migliore, L., Lascialfari, D., Sbrana, I., Loprieno, N., Tortoreto, M., Bidoli, F. and Pantarotto, C. (1983): Genotoxicity, metabolism and blood kinetics of epichloro-hydrin in mice. *Mutat. Res.*, **118**, 213-226.
- Samojlik, E. and Chang, M.C. (1970): Antifertility activity of 3-chloro-1, 2-propanediol (U-5897) on male rats. *Biol. Reprod.*, **2**, 299-304.
- Sasidhar, Y.U. and Pabha, C.R. (2000): Conformational features of reduced and disulfide intact forms of hen egg white lysozyme in aqueous solution in presence of 3-chloro-1,2-propanediol and dioxane: implications for protein folding intermediates. *Indian J. Biochem. Biophys.*, **37**(2), 97-106.
- Šilhánková, L., Šmid, F., Černá, M., Davidek, J. and Velišek, J. (1982): Mutagenicity of glycerol chlorohydrines and of their esters with higher fatty acids present in protein hydrolysates. *Mutat. Res.*, **103**(1), 77-81.
- Slater, J.H. (1994): Microbial dehalogenation of haloaliphatic compounds. In *Biochemistry of Microbial Degradation*, ed. C. Ratledge, pp. 379-421. Amsterdam: Kluwer Academic.
- Slott, V.L., Jeffay, S.C., Suarez, J.D., Barbee, R.R. and Perreault, S.D. (1995): Synchronous assessment of sperm motility and fertilizing ability in the hamster following treatment with α -chlorohydrin. *J. Andrology*, **16**(6), 523-535.
- Slott, V.L., Jeffay, S.C., Dyer, C.J., Barbee, R.R. and Perreault, S.D. (1997): Sperm motion predicts fertility in male hamsters treated with alpha-chlorohydrin. *J. Androl.*, **18**(6), 708-716.
- Song, G.S., Han, S.B., Uhm, T.B. and Choi, D.S. (1998): Mutagenicity of chloropropanols in SOS Chromotest and Ames test. *Korean J. Food Sci. Tech.*, **30**(6), 1464-1469.
- Sood, P.P. and Majid, M.A. (1987): Qualitative and quantitative changes of acid and alkaline phosphatases in the testis and epididymis of mice in relation to single high dose of α -chlorohydrin. *Acta Europaea Fertilitas*, **18**, 33-38.
- Stevenson, D. and Jones, A.R. (1984): The action of (R)- and (S)- α -chlorohydrin and their metabolites, *Int. J. Andrology*, **7**, 79-86.
- Stolzenberg, S.J. and Hine, C.H. (1979): Mutagenicity of helogenated and oxygenated three-carbon compounds. *J. Toxicol. Environ. Health*, **5**, 1149-1158.
- Stolzenberg, S.J. and Hine, C.H. (1980): Mutagenicity of 2- and 3-carbon halogenated compounds in the Salmonella/mammalian microsome test. *Environmental Mutagenesis*, **2**, 5946.
- Sunahara, G., Perrin, I. and Marchessini, M. (1993): Carcinogenicity Study on 3-Monochloropropane-1,2-diol (3-MCPD) Administered in Drinking Water to Fischer 344 Rats. Report RE-SR93003 submitted to WHO by Nestec Ltd., Research & Development, Lausanne, Switzerland.
- Thurman, J.D., Bucci, T.J., Hart, R.W. and Turturro, A. (1994): Survival, body weight and spontaneous neoplasms in ad libitum-fed and food restricted Fischer F344 rats. *Toxicol. Pathol.*, **22**, 1-9
- Turner, M.A. (1971): Effects of α -chlorohydrin upon the fertilizing of spermatozoa of the cauda epididymis of the rat. *J. Reprod. Fert.*, **24**, 267-269.
- Van Bergen, C.A., Collier, P.D., Cromie, D.D.O., Lucas, R.A., Preston, H.D. and Sissons, D.J. (1992): Determination of chloropropanols in protein hydrolysates. *J. Chromatogr.*, **589**, 109-119.
- Van Duuren, B.L., Goldschmidt, B.M., Katz, C., Seidman, C.K. and Paul, J.S. (1974): Carcinogenic activity of alkylating agents. *J. Natl. Cancer Inst.*, **53**, 695-700.
- Velisek, J., Davidek, J., Hajslova, J., Kubelka, V., Janicek, G. and Mankova, B.Z. (1978): Chlorohydrins in protein hydrolysates, *Zeitschrift fur Lebensmittel-Untersuchungund-Forschung*, **167**, 241-244.
- Weisburger, E.K., Ulland, B.M., Nam, J., Gart, J.J. and Weisburger, J.H. (1981): Carcinogenicity tests of certain environmental and industrial chemicals. *J. Natl. Cancer Inst.*, **67**, 75-88.
- Woods, J. and Garside, D.A. (1996): An *in vivo* and *in vitro* investigation into the effects of α -chlorohydrin sperm motility and correlation with fertility in the Han Wistar rat. *Reproductive Toxicology*, **10**, 199-207.

Yamada, T., Inoue, T., Sato, A., Yamagishi, K. and Sato, M. (1995): Effects of short-term administration of α -chlorohydrin on reproductive toxicity parameters in male Sprague-Dawley rats. *J. Toxicol. Sci.*, **20**, 195-205.

Zeiger, E., Anderson, B., Haworth, S., Lawlor, T. and Mortelmans, K. (1988): Salmonella mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals *Environ. Mol. Mutagen.*, **11**(S12), 1-158.