

랫드에서 Perfluorooctanoic Acid의 독성에 관한 연구

김용훈 · 조은상 · 김아영 · 김성환 · 박민식 · 조성환 · 류시윤 · 정주영 · 손화영*

충남대학교 수의과대학
(게재승인: 2008년 7월 9일)

Toxicological effects of perfluorooctanoic acid in rats

Yong-Hoon Kim, Eun-Sang Cho, A-Young Kim, Sung-Hwan Kim, Min-Sik Park,
Sung-Whan Cho, Si-Yun Ryu, Joo-Young Jung, Hwa-Young Son*

College of Veterinary Medicine, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea
(Accepted: July 9, 2008)

Abstract : Perfluorooctanoic acid (PFOA), a member of the perfluoroalkyl acids that have wide commercial applications, is persistent organic pollutants widely spread throughout the environment and human population. But little is known about the adverse biological effects of the PFOA. In the present study, the toxicological effects of PFOA were investigated in rats. Sprague-Dawley rats (N = 10 in each group) were orally administered with PFOA in drinking water for 4 weeks (0, 100, 200, or 400 ppm in male, and 0, 200, 400, or 800 ppm in female). Three female rats given 800 ppm died during the study. PFOA treatment decreased the body weight gain and increased the liver weights in both genders. Serum biochemical investigations revealed significant increases in the aspartate aminotransferase, alanine transaminase, alkaline phosphatase, blood urea nitrogen, total cholesterol, and total bilirubin in male but in female. Serum estradiol (E2) levels were increased in all treated rats. Histopathologically, hepatocellular hypertrophy around central vein was noted in the liver of treated rats. No significant histopathological changes were noted in other organs. In conclusion, PFOA induced toxicological changes in the liver and increased serum E2 level which was not related to histopathological changes of endocrine and reproductive system.

Keywords : estrogen, histopathology, liver, perfluorooctanoic acid (PFOA), toxicity

서 론

Perfluorooctanoic acid(PFOA)는 일종의 인공합성 불소 수지화합물(perfluorochemicals)로 테플론 프라이팬이나 주방조리기구에 36%로 가장 많이 사용되며, 1회용 음식 용기의 코팅재, 마감재 및 반도체 세척 등 다양한 분야에 사용된다. PFOA는 최근 전세계적으로 주목 받는 환경오염물질로서 자연계에 다량 방출되어 있고 [30], 인체로도 이행 가능하다 [5]. 특히, 테플론으로 코팅된 조리기구 가열 시 발암성 및 태아 기형과 관련된 여러 유독물질이 발생하는 것이 밝혀진 이후 인간에서 PFOA의 위해성에 관한 많은 관심이 집중되고 있다 [14, 20]. 미

국인의 혈청에 평균 5 ppb 농도의 PFOA가 포함되어 있었으며 [9, 15], 95%의 혈액에서 PFOA가 검출된 바 있다 [11]. 국내에서도 PFOA의 혈중 잔류농도 조사결과 대구 시민이 가장 높았으며, 특히 여성은 평균 88.1 ppb로 외국의 3~30배나 높은 것으로 조사되었다 [14, 20].

PFOA는 지용성 물질로 태반을 통과해 태아기형을 유발할 수 있고 [10], 새끼에서 체중 감소, 치사율 증가, 성숙 지연 [15] 및 면역기능도 억제한다 [24]. 또한 뇌에도 쉽게 축적되며 [3], 고농도 PFOA를 장기간 노출 시 종양이 발생한다고 보고되었으나, 현재까지 이러한 종양발생 과정에서 PFOA의 oncogenic mechanism은 불명확하다 [8].

이러한 여러 독성학적 변화 이외에 성호르몬 생합성

*Corresponding author: Hwa-Young Son
College of Veterinary Medicine, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea
[Tel: +82-42-821-6787, Fax: +82-42-821-8903, E-mail: hyson@cnu.ac.kr]

에 관한 연구 결과도 많이 보고되어 있다. PFOA 투여 시 랫드에서 testosterone과 estradiol(E2)수치를 증가시키며, 이는 고환의 Leydig cell 증식에 관련이 있는 것으로 알려져 있다 [8]. 또한 PFOA의 estrogenic effect에 대한 연구보고가 최근 증가하고 있다 [12]. 최근 연구에서 대사산물로 PFOA를 생성하는 6:2 FTOH와 8:2 FTOH의 "xenoestrogenic effect"가 보고되었으며 [21], 이러한 estrogenic effects는 간종양과도 연관이 있다는 보고가 있다 [6]. 이처럼 POFA의 다양한 위해 가능성이 제시되고 있으나, 아직까지 독성학적 자료가 매우 제한적이다.

따라서 본 연구에서는 국내외적으로 많은 논란이 되고 있는 PFOA가 생체에 미치는 형태학적 및 생리학적 영향 특히 내분비 및 생식에 미치는 영향을 종합적으로 평가하기 위해 PFOA를 랫드에 음수를 통하여 4주간 투여한 후 병리조직학적, 혈액 및 혈액생화학적, 면역조직화학적 검사, 호르몬 분석 등을 수행하였다.

재료 및 방법

공시동물 및 사육환경

4주령의 SD 랫드는 샘타코(한국)에서 구입하여 일주일간 순화 후 건강한 동물을 선별하여 시험에 사용하였다. 공시동물은 철망사육상자(410 mm × 220 mm × 200 mm)에 2-3마리씩 배치하여 온도는 23 ± 1°C, 상대습도는 55 ± 5%, 환기횟수는 시간당 13-18회, 조도는 150~300 Lux에서 12시간 조명하는 조건에서 사육하였다. 사료는 실험동물용 고품사료(천하제일사료, 한국)를 자유섭취하게 하였으며, 음수는 수도물을 자유섭취하게 하였다. 본 실험에서 사용된 모든 동물은 식약청 예규 138호 "실험동물사용 및 사육관리규정"에 따라 유지하고 독성평가를 진행하였다.

시험군 및 투여용량

공시약제로는 perfluorooctanoic acid(Sigma-Aldrich, USA)를 Sprague-Dawley(SD) 랫드를 이용하여 수컷 100, 200 및 400 ppm, 암컷 200, 400 및 800 ppm 용량으로 4주간 음수에 희석하여 투여하였다. 이때 음수에 PFOA를 희석하지 않은 군을 대조군으로 하였다.

임상증상 관찰

시험기간 중 수시로 일반증상의 종류, 정도, 위치 등을 관찰하였다.

체중측정

전 동물에 대하여 투여 전, 투여기간 중 주 1회 측정하였다.

부검 및 장기중량 측정

모든 개체에서 채혈이 끝난 후 방혈 치사시켜 부검을 실시하며 육안적으로 모든 장기를 검사하고 고정하였다. 도중 사망동물에 대해서도 동일하게 실시하였다. 부검 후 전 동물에 대해서 신장, 간장, 췌장, 방광, 뇌, 간장, 신장, 심장, 고환, 부고환, 난소, 자궁, 폐, 흉선, 비장의 중량을 측정하였다.

조직의 보존 및 병리 조직학 검사

전 동물에 대해서 뇌, 뇌하수체, 갑상샘(부갑상샘 포함), 가슴샘, 폐(기관포함), 심장, 흉골, 간, 비장, 신장, 부신, 췌장, 정낭샘, 전립샘, 난소, 자궁, 질, 식도, 위, 십이지장, 공장, 회장, 맹장, 결장, 직장, 방광, 장림프절, 대동맥은 10% 중성 formalin에 고정하고, 고환, 부고환은 Bouin액에 고정하였다. 고정된 장기는 일반적인 파라핀 포매하여 H&E 염색을 통해 광학현미경으로 관찰하였다.

혈액학적 검사 및 혈액생화학적 검사

혈액검사는 모든 개체에 대하여 실시하였으며, 최종 투여 후 하룻밤 절식시키고, 에테르로 마취한 후 후대정맥에서 채혈하였다. 혈액의 일부는 혈액학적 검사로, 나머지는 원심분리(3,000 rpm, 10 min)시켜 혈청을 분리하고 혈액생화학적 검사에 제공하였다. 채혈한 혈액을 EDTA-2K 처리 후 자동측정장치(Cell-dyn 3500; GMI, USA)를 이용하여 검사하였다.

혈액생화학적 및 호르몬 검사를 위해 채혈한 혈액으로부터 분리한 혈청을 -80°C로 냉동보관한 후 자동분석장치(Hitachi 7150; Hitachi, Japan)로 혈액생화학적 검사를 실시하였다

호르몬 검사

1470 Wizard automatic γ counter(Wallac, Finland)를 이용하여 -80°C로 냉동보관한 수컷의 혈청에서 E2, testosterone, luteinizing hormone(LH), 암컷에서 E2, LH, follicular stimulating hormone(FSH)를 검사하였다.

면역조직화학적 관찰

고환에서 정세포의 apoptosis를 확인하기 위하여 TUNEL법(Intergen ApopTag Peroxidase *in situ* Apoptosis Detection Kit; Intergen, USA)으로 검사하였다.

통계처리

측정된 자료는 SAS(SAS Institute, USA.) 통계처리용 프로그램으로 Dunnett법 또는 paired *t*-test를 사용하여 체중, 혈액학 및 혈액생화학 검사치, 호르몬 검사치 및 장기중량에 대하여 군간 유의성을 검정하였다.

결 과

임상증상

시험기간 동안 특별한 임상증상은 관찰되지 않았으나, 암컷에서 시험도중 3마리가 각각 9일, 16일, 28일째에 폐사하였다.

사료 및 음수 섭취량

사료섭취량은 수컷의 경우, 최고농도군에서 대조군에 비해 2주째부터 유의성있게 감소하였다. 중간용량군에서는 2주째까지는 대조군과 큰 차이가 없었으나 3주째부터 유의성있게 감소하였다. 암컷의 경우, 대조군과 투여군 사이에 유의성있는 변화가 없었다.

음수섭취량은 수컷과 암컷 모두의 경우, 용량상관성 있게 대조군에 비해 높았으나 투여군과 대조군 사이에 통계적으로 유의성은 인정되지 않았다(data not shown).

체중

시험기간 동안 랫드의 체중은 암·수컷 모두에서 대조군에 비해 모든 투여군에서 용량상관성 있게 증가가 억제되는 경향을 보였으며, 중간용량군 및 최고용량군에서는 3주째부터 유의성이 인정되었다(Fig. 1).

장기중량

장기중량은 수컷에서는 절대중량에서 간의 무게가 모든 투여군에서 증가하였으나, 신장 및 고환은 최고용량군에서 유의성있게 감소하였다. 다른 장기에서는 유의성 있는 변화가 인정되지 않았다.

상대중량에서 간의 무게가 모든 투여군에서 용량상

관성 있게 증가하였다(Fig. 2). 신장의 무게도 모든 투여군에서 유의성있게 증가하였으나 용량상관성은 인정되지 않았다. 한편 고환의 무게는 용량상관성 있게 증가하였다.

암컷에서는 절대중량에서 간의 무게가 모든 투여군에서 증가하였으며, 중간농도군과 최고농도군에서 유의성이 인정되었다. 신장은 최고용량군에서 유의성있게 감소하였으나, 다른 장기에서는 유의성 있는 변화가 인정되지 않았다.

상대중량에서 간의 무게가 모든 투여군에서 용량상관성 있게 증가하였으나(Fig. 2), 다른 장기에서는 유의성 있는 변화가 인정되지 않았다(data not shown).

육안 및 병리조직학적 검사

4주간의 POFA 투여 후에 부검하여 장기의 소견을 관찰한 결과 암·수컷 모두에서 간의 크기가 투여군이 대조군에 비해 키웠다(Fig. 3). 반면 다른 장기에서는 육안적으로 현저한 변화가 인정되지 않았다.

병리조직학적 검사 결과 간에서 가장 큰 변화가 관찰되었다. 암·수 모든 투여군에서 간세포는 중심정맥을 중심으로 미만성 간세포 비대가 관찰되었다. 비대된 간세포의 세포질은 호산성으로 진하게 염색되었으며, 간세포의 비대에 의해 동모양혈관의 내강은 좁아졌다. 일부 동물에서 국소성으로 미약한 간세포의 괴사도 관찰되었으며, 이러한 변화는 암컷보다 수컷에서 현저하게 관찰되었다(Fig. 4).

고환에서는 stage XII-XIV 또는 I-VI의 정세관에서 소수의 정세포 괴사가 대조군 및 투여군 동물에서 관찰되었으나 시험물질에 의한 특별한 변화는 관찰되지 않

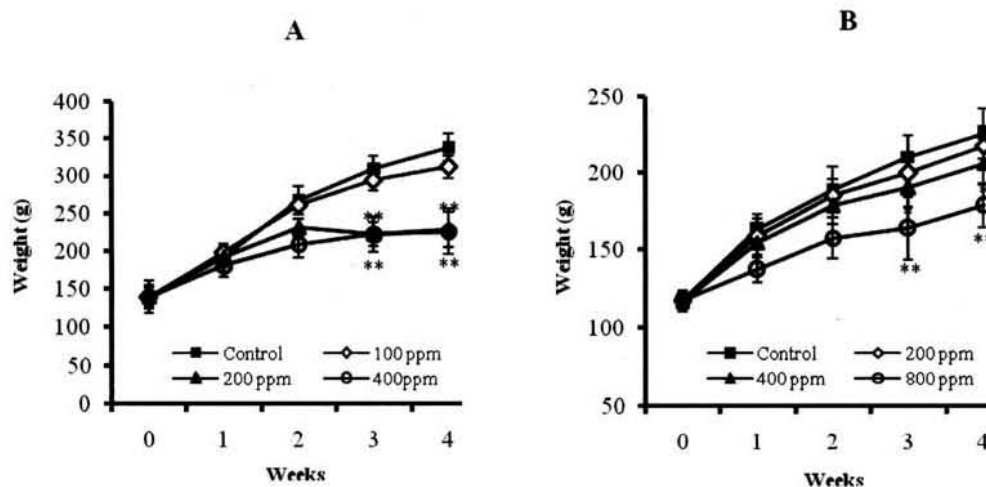


Fig. 1. Body weight gains were significantly decreased in male (A) and female (B) rats treated with perfluorooctanoic acid (n = 10, *p < 0.01, **p < 0.001).

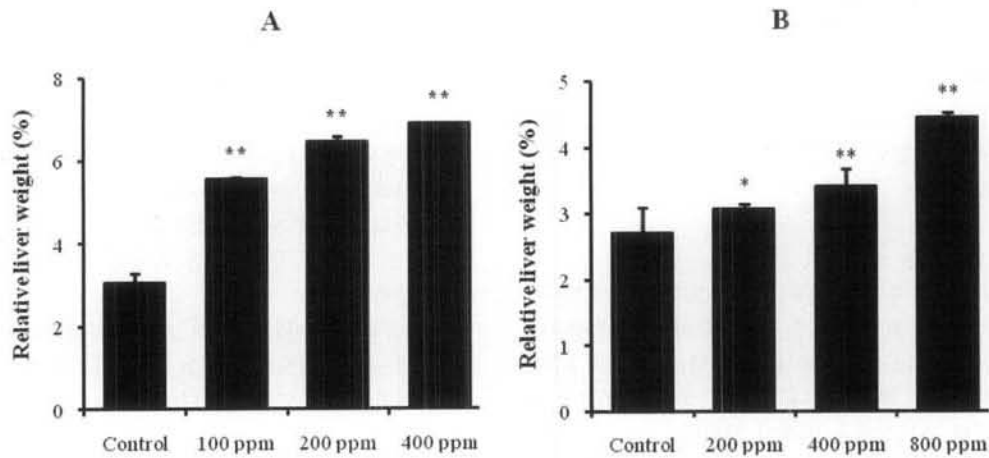


Fig. 2. The relative organ weights of the liver were significantly increased in male (A) and female (B) rats treated with perfluorooctanoic acid (n = 10, * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$).

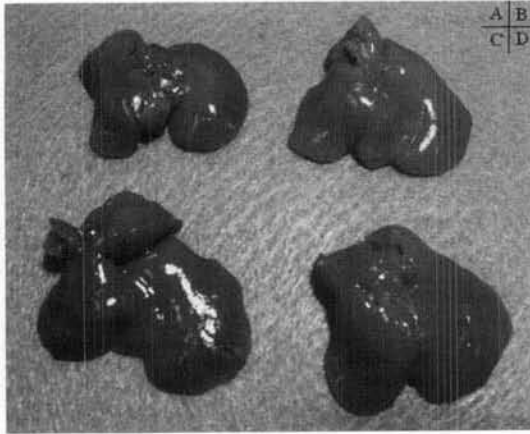


Fig. 3. Gross findings of the liver in male rats treated with 0 (A), 100 (B), 200 (C) or 400 (D) ppm of perfluorooctanoic acid (PFOA) for 4 weeks. The liver showing enlargement in PFOA treated groups as compare to control group in a dose-dependent manner.

았다. 부고환에서도 특별한 변화가 인정되지 않았다.

다른 장기에서는 신장의 신우확장, 세뇨관상피의 호산성 변화 및 확장, 간질의 염증세포 침윤, 세뇨관의 단백원주 등을 특징으로 하는 신증, 폐의 조직구증 등이 일부 동물에서 관찰되었다. 그 이외에 암수 모두, 모든 투여군에서 시험물질 투여와 관련된 변화는 관찰되지 않았다(data not shown).

면역조직학적 검사

TUNEL법으로 고환의 apoptosis에 의한 세포사를 관찰한 결과 투여군의 정세관에서 대조군에 비해 양성 반

응 세포가 소수 증가하였으나 변화는 매우 미약하였다 (data not shown).

혈액학적 검사

혈액학적 검사결과, 수컷에서 평균혈구용적(MCV)이 중간용량군에서 유의성있게 감소하였다. 평균적혈구혈색소(MCH)와 평균적혈구혈색소농도(MCHC)도 중간용량군과 최고용량군에서 유의성있는 감소를 보였다.

암컷에서 MCV는 중간 용량군 및 최고용량군에서 유의성있게 감소하였고, MCHC는 최저용량군에서 유의성있는 증가를 보였다.

백혈구 감별계산에서는 암·수컷 모두 유의한 변화가 인정되지 않았다(data not shown).

혈액생화학적 검사

혈액생화학적 검사결과, 수컷에서 간질환과 관련된 효소인 aspartate aminotransferase(AST), alanine transaminase(ALT), alkaline phosphatase(ALP), blood urea nitrogen(BUN), total cholesterol(T-CHO), total bilirubin(T-BIL)이 투여군에서 유의성있게 증가하였다. 그 이외에 albumin(ALB), creatine phosphokinase(CPK), lactate dehydrogenase(LDH), triglyceride(TG), uric acid(UA)가 저용량군 또는 중간용량군에서 유의성있는 변화를 보였다(Table 1).

암컷에서는 AST, ALP가 저용량군에서 유의성있게 감소하였다. 한편, glucose(GLU), T-CHO, total protein, ALB가 최고용량군에서 유의성있게 증가하였다. TG와 UA도 투여군에서 증가하는 경향을 보였으며, TG는 중간용량군에서, UA는 저용량군에서 유의성이 인정되었다.

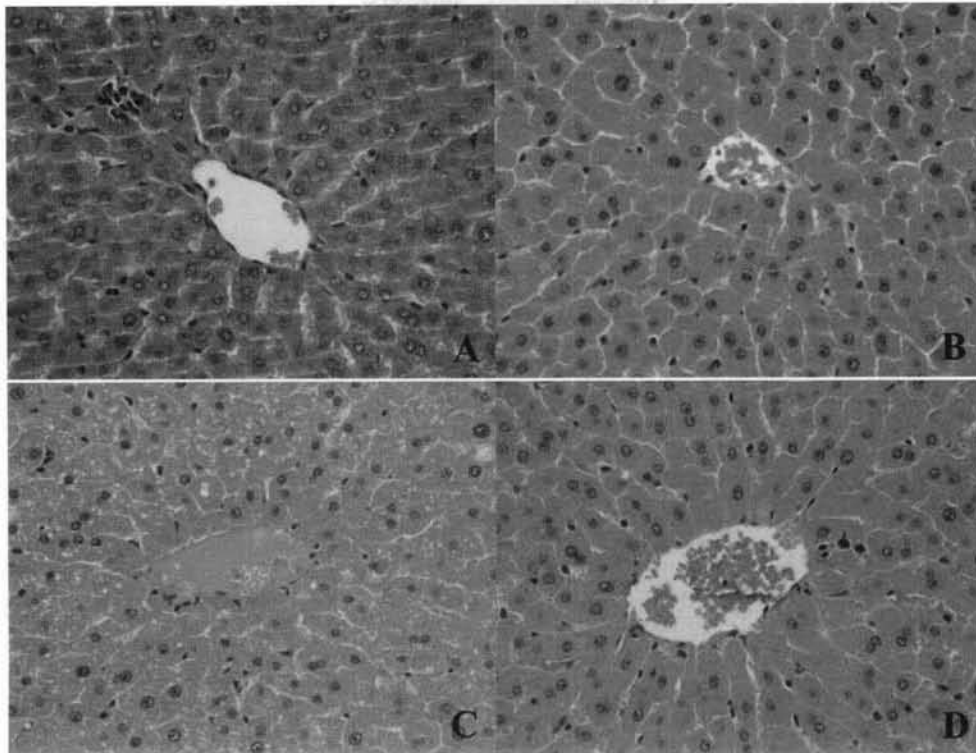


Fig. 4. Histopathological changes of the liver in male rats treated with 0 (A), 100 (B), 200 (C) or 400 (D) ppm of perfluorooctanoic acid (PFOA) for 4 weeks. The hepatocytes around central vein showing severe hypertrophy with eosinophilic cytoplasm in PFOA treated liver. H&E, ×200.

Table 1. Summary of serum biochemical values of rats treated with perfluorooctanoic acid for 4 weeks

Groups	Biochemical value [†]	Control	100 ppm	200 ppm	400 ppm
No. of rats		10	10	10	10
Male	ALT (IU/l)	42.70 ± 14.61	73.20 ± 19.10*	67.90 ± 17.49*	64.60 ± 69.09*
	AST (IU/l)	82.30 ± 34.61	140.90 ± 23.01*	115.60 ± 15.52*	114.30 ± 57.55
	ALP (mg/dl)	398.20 ± 142.06	614.20 ± 68.43*	802.40 ± 235.03*	636.80 ± 91.67*
	BUN (mg/dl)	21.80 ± 3.68	32.00 ± 2.94*	30.50 ± 4.33*	34.00 ± 5.58*
	T-CHO (mg/dl)	56.70 ± 11.66	99.80 ± 23.28*	97.50 ± 12.99*	96.00 ± 14.71*
	T-BIL (mg/dl)	0.10 ± 0.00	0.10 ± 0.00	0.15 ± 0.05*	0.16 ± 0.08*
Groups	Biochemical value	Control	200 ppm	400 ppm	800 ppm
No. of rats		10	10	9	7
Female	AST (IU/l)	115.20 ± 11.79	97.11 ± 21.42*	114.0 ± 34.44	94.14 ± 49.39
	ALP (mg/dl)	248.50 ± 54.68	198.89 ± 42.72*	209.50 ± 40.88	207.57 ± 31.80
	T-CHO (mg/dl)	61.30 ± 15.97	60.44 ± 14.88	58.80 ± 16.03	97.86 ± 19.86*
	GLU (mg/dl)	127.60 ± 32.05	177.33 ± 79.80	181.70 ± 57.74*	184.71 ± 26.68*
	TP (mg/dl)	5.59 ± 0.34	5.89 ± 0.38	5.91 ± 0.39	6.13 ± 0.46*
	ALB (g/dl)	2.87 ± 0.47	3.24 ± 0.23	3.28 ± 0.014	3.06 ± 0.34*
	CPK (IU/dl)	451.6 ± 80.85	289.59 ± 179.93*	457.5 ± 263.60	318.43 ± 334.46
	LDH (mg/dl)	523.80 ± 101.29	366.67 ± 166.86*	536.80 ± 293.06	370.43 ± 360.78

*Significantly different from control value at $p < 0.05$.

[†]ALT: alanine transaminase, AST: aspartate aminotransferase, ALP: alkaline phosphatase, BUN: blood urea nitrogen, T-CHO: total cholesterol, T-BIL: total bilirubin, GLU: glucose, TP: total protein, ALB: albumin, CPK: creatine phosphokinase, LDH: lactate dehydrogenase.

Table 2. Hormonal analysis of rats treated with perfluorooctanoic acid for 4 weeks

Groups	Hormone [†]	Control	100 ppm	200 ppm	400 ppm
No. of rats		5	5	5	5
Male	Estradiol (pg/ml)	37.14 ± 5.85	70.70 ± 17.82	69.98 ± 6.16**	76.82 ± 4.44**
	Testosterone (ng/ml)	4.6 ± 3.13	5.72 ± 8.83	0.92 ± 0.65	1.42 ± 1.16
	LH (IU/l)	0.33 ± 0.21	0.32 ± 0.12	0.39 ± 0.12	0.33 ± 0.18
Groups	Hormone	Control	200 ppm	400 ppm	800 ppm
No. of rats		5	5	5	5
Female	Estradiol (pg/ml)	52.23 ± 9.06	61.17 ± 10.22	62.57 ± 4.35	67.87 ± 3.16*
	FSH (IU/l)	0.25 ± 0.03	0.18 ± 0.02*	0.37 ± 0.08	0.32 ± 0.02*
	LH (IU/l)	0.50 ± 0.01	0.30 ± 0.14	0.46 ± 0.03	0.61 ± 0.08

*Significantly different from control value at $p < 0.05$.

**Significantly different from control value at $p < 0.01$.

[†]LH: luteinizing hormone, FSH: follicular stimulating hormone.

CPK와 LDH는 저용량군에서만 유의성있게 감소하였다 (Table 1).

호르몬 변화 분석 검사

호르몬 검사결과, 암·수컷 모두에서 E2가 투여군에서 증가하는 경향을 보였으며, 수컷에서는 200 및 400 ppm 투여군에서, 암컷은 800 ppm 투여군에서 유의성있게 증가하였다. 수컷에서는 testosterone과 LH는 유의성 있는 변화가 관찰되지 않았다. 암컷에서는 LH에 변화가 없었으며, FSH는 200 ppm 투여군에서는 유의성 있게 감소 하였으나 800 ppm 투여군에는 유의성 있게 증가하였다 (Table 2).

고 찰

PFOA는 동물실험에서 암을 유발하나, 인체발암 증거가 부족하고 급성독성이 낮아 현재 제조 및 사용 단계에서 규제하고 있는 국가는 없다. 그러나 최근 인체 유해성에 대한 문제가 주목을 받기 시작해 전 세계적으로 많은 연구가 진행되고 있다. 대표적인 PFOA 제조업체인 3M사와 Du Pont사가 자사 근로자들을 대상으로 한 역학조사에 따르면 PFOA 관련 작업장에서 장기간 근무한 사람은 암에 의한 사망률이 높고 [15], 혈중 콜레스테롤 증가와 갑상선 호르몬에도 변화가 일어났으며, 고밀도 지단백질(HDL)의 형성도 억제되는 것으로 나타났다 [9]. 또한 다른 실험 결과에서도 PFOA가 peroxisome proliferator-activated receptor- α (PPAR- α)를 매개로 암을 비롯한 독성작용을 일으킨다는 것이 밝혀졌으며, 사람에서의 유해 가능성에 대한 연구 결과도 증가하고 있다 [2, 5, 27]. 한편, 국내에서는 불소수지로 코팅된 조리기

구 일부에서 PFOA가 검출된 바 있었고 [1], 세계 9개국의 주민 혈중 PFOA의 잔류 농도를 조사한 결과 우리나라가 가장 높았으며, 남성은 35.5 ppb, 여성은 외국의 3~30배(88.1 ppb)에 달한다는 조사결과가 있다 [13]. 그러나 전세계적인 PFOA에 관한 많은 관심과 연구실적에 비하면 국내에서는 이에 관한 연구·조사는 매우 제한적이다.

본 연구에서 Perkins 등의 연구결과를 근거로 하여 투여량을 설정하였으며, 암컷이 수컷에 비해 혈중 농도가 상대적으로 낮게 유지되기 때문에 [26, 29] 암컷의 투여량을 더 높게 설정하였다. 즉, 4주간 PFOA를 수컷 랫드에 0, 100, 200, 400 ppm(대략 0, 5, 10, 20 mg/kg) 및 암컷 랫드에 0, 200, 400, 800 ppm(대략 0, 10, 20, 40 mg/kg)으로 음수를 통하여 투여하였다. PFOA의 LD₅₀은 연구자 및 동물종에 따라 차이가 있으나 랫드에서는 암·수컷 모두 340~580 mg/kg으로 급성독성은 낮은 편으로 알려져 있으며 [22], 90일간 투여시험에서는 NOEL이 0.05 mg/kg이었다 [25]. 본 연구에서 암컷 800 ppm 투여군에서 3마리가 시험도중 사망하였다. 체중의 변화는 이전의 연구결과들과 마찬가지로 용량상관성 있게 체중이 감소하여 이 물질은 장기적으로 체중의 감소를 야기하는 것을 알 수 있다 [25]. 또한 내부장기의 주요 변화 간에서 관찰되었다. 간의 중량이 모든 투여군에서 증가하였으며, 육안적으로도 간이 비대되었다. 병리조직학적 검사에서는 중심정맥 주변으로 간세포의 비대가 관찰되었다. 혈액생화학적 검사에서는 간질환과 관련된 효소인 AST, ALT, ALP, BUN, T-CHO, T-BIL이 투여군에서 유의성있게 증가하였다. 이러한 변화는 수컷에서 명확하게 관찰되었으며, 암컷에서는 변화가 적거나 관찰되지 않아 암·수컷 성별 차가 본 시험에서도 확인되었다

[16]. 이러한 간의 변화는 이전의 많은 연구결과들에서 보고된 바와 같이 PPAR- α 의 활성화에 의한 perxisome의 증가와 관련되어 있는 것으로 판단되나 [4, 7], 최근 다른 기전에 의한 간의 독성학적 영향에 관한 연구 보고가 증가하고 있어 이에 대한 추가적인 연구도 필요하다 [23, 28]. 간 이외에 장기에서는 시험물질에 의한 변화가 관찰되지 않았다.

본 연구에서 호르몬 분석 결과 E2 농도가 암·수컷 모든 투여군에서 대조군에 비해 증가하는 경향을 보였다. 이는 이전의 연구결과와 같은 변화로 PFOA를 포함한 peroxisome proliferator는 CYP450 매개 효소를 통해 고환의 interstitial fluid내의 E2 수치뿐만 아니라 혈청 E2 수치도 상승시키는 것으로 알려져 있다 [7, 8, 17, 18]. 고환의 E2의 상승은 성장인자 특히 transforming growth factor를 조절하고, Leydig cell에서 세포증식을 촉진시키는데 [19], 이는 고환내의 지속된 E2의 증가가 수컷 SD 랫드에서의 Leydig cell tumor 발생 증가를 일으킨다는 가설을 뒷받침한다 [8, 17, 18]. 그러나 estrogenic 화합물이 항상 랫드에서 Leydig-cell tumor를 일으키지 않기 때문에 [21] 증가된 에스트로겐의 Leydig-cell에 대한 역할은 여전히 불확실하다. 본 연구에서도 이와 관련된 증거를 찾지 못하였다. 본 연구에서는 PFOA에 의한 E2의 증가는 확실하게 밝혀졌으나 testosterone, FSH, LH의 유의성 있는 변화가 인정되지 않았다. 이는 랫드에 13주간 PFOA를 0, 1, 10, 30, 또는 100 ppm 용량으로 투여한 결과, PFOA가 LH, testosterone의 혈중 농도에 영향을 주지 않았다는 Perkins 등의 연구 결과와도 일치하는 결과이다 [26]. 따라서 이들 호르몬의 역할과 상호작용에 관하여는 상반된 결과들이 보고되고 있고, 본 실험에서도 이러한 혈중 E2의 증가가 내분비계 및 생식기계에 형태학적 변화를 수반하지 않아 이들이 내분비계 및 생식기계에 미칠 수 있는 이차적인 영향은 증명해야 할 과제로 남아있다.

결 론

본 연구는 최근 국내·외적으로 환경유해물질로 문제가 제기되고 있는 PFOA의 독성학적 영향을 평가하고자 SD 랫드에 수컷은 0, 100, 200, 400 ppm, 암컷은 0, 200, 400, 800 ppm 용량으로 음수를 통하여 4주간 투여한 후 체중, 음수 및 사료 섭취량, 일반증상, 혈액 및 혈액생화학 검사, 호르몬 검사, 병리조직학적 검사를 실시하였다. PFOA를 4주간 투여한 결과, 암·수컷 모두에서 체중증가의 억제, 간세포 비대 및 에스트로겐 호르몬의 변화를 유발하였다. 그러나 이러한 호르몬의 변화가 내분비계 및 생식기계의 형태학적 변화를 유발하지는 않았다.

감사의 글

본 연구는 한국산업안전공단, 산업안전보건연구원의 지원을 받아 수행되었습니다.

참고문헌

1. 유승석, 김지영. 불소수지 코팅 주방기구의 안전성 평가. 식품의약품안전청연구보고서 2004, 8, 2276-2277.
2. Abbott BD, Wolf CJ, Schmid JE, Das KP, Zehr RD, Helfant L, Nakayama S, Lindstrom AB, Strynar MJ, Lau C. Perfluorooctanoic acid induced developmental toxicity in the mouse is dependent on expression of peroxisome proliferator activated receptor-alpha. Toxicol Sci 2007, 98, 571-581.
3. Asakawa A, Toyoshima M, Fujimiya M, Harada K, Ataka K, Inoue K, Koizumi A. Perfluorooctane sulfonate influences feeding behavior and gut motility via the hypothalamus. Int J Mol Med 2007, 19, 733-739.
4. Ashby J, Brady A, Elcombe CR, Elliott BM, Ishmael J, Odum J, Tugwood JD, Kettle S, Purchase IFH. Mechanistically-based human hazard assessment of peroxisome proliferator-induced hepatocarcinogenesis. Hum Exp Toxicol 1994, 13 (Suppl), S1-117.
5. Begley TH, White K, Honigfort P, Twaroski ML, Neches R, Walker RA. Perfluorochemicals: potential sources of and migration from food packaging. Food Addit Contam 2005, 22, 1023-1031.
6. Benninghoff AD, Field JA, Williams DE. Assessment of the estrogen activity of perfluorooctanoic acid (PFOA), perfluorooctane sulfonate (PFOS) and other structurally diverse perfluorinated chemicals in rainbow trout. Toxicologist 2007, 96, 110.
7. Biegel LB, Hurtt ME, Frame SR, O'Connor JC, Cook JC. Mechanisms of extrahepatic tumor induction by peroxisome proliferators in male CD rats. Toxicol Sci 2001, 60, 44-55.
8. Biegel LB, Liu RCM, Hurtt ME, Cook JC. Effects of ammonium perfluorooctanoate on Leydig cell function: *In vitro*, *in vivo*, and *ex vivo* studies. Toxicol Appl Pharmacol 1995, 134, 18-25.
9. Butenhoff JL, Olsen GW, Pfahles-Hutchens A. The applicability of biomonitoring data for perfluorooctanesulfonate to the environmental public health continuum. Environ Health Perspect 2006, 114, 1776-1782.

10. **Calafat AM, Kuklennyik Z, Reidy JA, Caudill SP, Tully JS, Needham LL.** Serum concentrations of 11 polyfluoroalkyl compounds in the U.S. population: data from the national health and nutrition examination survey (NHANES). *Environ Sci Technol* 2007, **41**, 2237-2242.
11. **Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE, Olsen J** Perfluorinated chemicals and fetal growth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect* 2007, **115**, 1677-1682.
12. **Ishibashi H, Ishida H, Matsuoka M, Tominaga N, Arizono K.** Estrogenic effects of fluorotelomer alcohols for human estrogen receptor isoforms alpha and beta *in vitro*. *Biol Pharm Bull* 2007, **30**, 1358-1359.
13. **Kannan K, Corsolini S, Falandysz J, Fillmann G, Kumar KS, Loganathan BG, Mohd MA, Olivero J, Van Wouwe N, Yang JH, Aldoust KM.** Perfluorooctane sulfonate and related fluorochemicals in human blood from several countries. *Environ Sci Technol* 2004, **38**, 4489-4495.
14. **Kärman A, Ericson I, van Bavel B, Darnerud PO, Aune M, Glynn A, Lignell S, Lindström G.** Exposure of perfluorinated chemicals through lactation: levels of matched human milk and serum and a temporal trend, 1996-2004, in Sweden. *Environ Health Perspect* 2007, **115**, 226-230.
15. **Kennedy GL Jr, Butenhoff JL, Olsen GW, O'Connor JC, Seacat AM, Perkins RG, Biegel LB, Murphy SR, Farrar DG.** The toxicology of perfluorooctanoate. *Crit Rev Toxicol* 2004, **34**, 351-384.
16. **Kudo N, Katakura M, Sato Y, Kawashima Y.** Sex hormone-regulated renal transport of perfluorooctanoic acid. *Chem Biol Interact* 2002, **139**, 301-316.
17. **Liu RC, Hahn C, Hurtt ME.** The direct effect of hepatic peroxisome proliferators on rat Leydig cell function *in vitro*. *Fundam Appl Toxicol* 1996, **30**, 102-108.
18. **Liu RC, Hurtt ME, Cook JC, Biegel LB.** Effect of the peroxisome proliferator, ammonium perfluorooctanoate (C8), on hepatic aromatase activity in adult male Crl:CD BR (CD) rats. *Fundam Appl Toxicol* 1996, **30**, 220-228.
19. **Liu SC, Sanfilippo B, Perroteau I, Derynck R, Salomon DS, Kidwell WR.** Expression of transforming growth factor alpha (TGF alpha) in differentiated rat mammary tumors: Estrogen induction of TGF alpha production. *Mol Endocrinol* 1987, **1**, 683-692.
20. **Loos R, Locoro G, Huber T, Wollgast J, Christoph EH, de Jager A, Manfred Gawlik B, Hanke G, Umlauf G, Zaldivar JM.** Analysis of perfluorooctanoate (PFOA) and other perfluorinated compounds (PFCs) in the River Po watershed in N-Italy. *Chemosphere* 2008, **71**, 306-313.
21. **Maras M, Vanparys C, Muylle F, Robbens J, Berger U, Barber JL, Blust R, De Coen W.** Estrogen-like properties of fluorotelomer alcohols as revealed by mcf-7 breast cancer cell proliferation. *Environ Health Perspect* 2006, **114**, 100-105.
22. **Olson CT, Andersen ME.** The acute toxicity of perfluorooctanoic and perfluorodecanoic acids in male rats and effects on tissue fatty acids. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983, **70**, 362-372.
23. **Panaretakis T, Shabalina IG, Grandér D, Shoshan MC, DePierre JW.** Reactive oxygen species and mitochondria mediate the induction of apoptosis in human hepatoma HepG2 cells by the rodent peroxisome proliferator and hepatocarcinogen, perfluorooctanoic acid. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001, **173**, 56-64.
24. **Peden-Adams MM, EuDaly JG, Dabra S, EuDaly A, Heesemann L, Smythe J, Keil DE.** Suppression of humoral immunity following exposure to the perfluorinated insecticide sulfuramid. *J Toxicol Environ Health A* 2007, **70**, 1130-1141.
25. **Perkins RG.** Investigation of ammonium perfluorooctanoate effect on hormone levels and peroxisomal proliferation in the rat. *Toxicologist* 1992, **12**, 38.
26. **Perkins RG, Butenhoff JL, Kennedy GL Jr, Palazzolo MJ.** 13-week dietary toxicity study of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in male rats. *Drug Chem Toxicol* 2004, **27**, 361-378.
27. **Takacs ML, Abbott BD.** Activation of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptors (alpha, beta/delta, gamma) by perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate. *Toxicol Sci* 2007, **95**, 108-117.
28. **Takagi A, Sai K, Umemura T, Hasegawa R, Kurokawa Y.** Short-term exposure to the peroxisome proliferators, perfluorooctanoic acid and perfluorodecanoic acid, causes significant increase of 8-hydroxydeoxyguanosine in liver DNA of rats. *Cancer Lett* 1991, **57**, 55-60.

29. **Vanden Heuvel JP, Kuslikis BI, Van Rafelghem MJ, Peterson RE.** Tissue distribution, metabolism, and elimination of perfluorooctanoic acid in male and female rats. *J Biochem Toxicol* 1991, **6**, 83-92.
30. **Yamashita N, Kannan K, Taniyasu S, Horii Y, Petrick G, Gamo T.** A global survey of perfluorinated acids in oceans. *Mar Pollut Bull* 2005, **51**, 658-668.