

OECD 내분비계장애물질 검색시험법 현황

Current Status of OECD Endocrine Disruptor Testing and Assessment

강일현, 김미경, 김태성, 남혜선, 홍순근, 윤혜정*
 Il Hyun Kang, Mi Gyeong Kim, Tae Sung Kim, Hye Sun Nam, Soon Gun Hong, Hae-Jung Yoon*

식품의약품안전청 식품의약품안전평가원 식품위해평가부 위해영향연구팀
 Health Effect Analysis Team, Food Safety Evaluation Department,
 National Institute of Food and Drug Safety Evaluation, Korea Food and Drug Administration

I. 서론

최근 40년 동안 조류, 어류, 파충류, 포유류에서 번식력의 감소, 부화능력의 감소, 남성의 여성화, 여성의 남성화 같은 생식기계 이상이 생태계에 나타나고 있다(1). 인간의 경우, 생식기 발육의 이상, 정자수 감소 및 정자활성 저하 등의 생식기능이상과 고환암, 전립선암 및 유방암, 잠복고환(cryptorchidism), 요도하열(hypospadias) 등의 생식기계 질환의 증가가 많이 보고되고 있다(2-5). 이런 현상들의 원인을 과학자들은 호르몬의 수용체에 결합하여 호르몬 작용을 흉내내거나 정상적인 호르몬 작용을 교란하는 내분비계장애물질, 일명 환경호르몬에 의한 내분비계교란으로 설명하려고 시도하고 있다.

내분비계장애물질은 당대 뿐만 아니라 다음세대까지 악영향을 줄 가능성이 있다는 것 때문에 세계적으로 이슈화가 되었다. 유아 젖병에 사용되어 왔던 비스페놀 A, 아이들 장난감과 화장품 등에 사용되어 왔던 프탈레이트류 등

내분비계장애물질에 대한 안전성 논란은 아직도 전세계적으로 계속되고 있다. 더욱 안전한 제품을 요구하는 소비자와 현재의 과학수준에서는 안전성이 확보되었다고 주장하는 산업체 사이에 입장차이가 있는 것은 사실이다.

이런 상황에서 표준화된 내분비계장애물질 검색시험법을 확립하는 것은 매우 중요한 일이며 이 일들은 OECD(Organization for Economic Co-operation and Development)를 중심으로 진행되고 있다. 우리나라는 OECD, 미국, 일본 등과 국제협력연구를 통해 이 일에 참여해 오고 있다. 본 연구에서는 OECD를 중심으로 진행되고 있는 내분비계장애물질 검색시험법의 국내의 현황을 파악함으로써 우리나라 산업체가 국제 규제 변화에 신속히 대응할 수 있도록 자료를 제공하고자 하였다.

II. OECD 내분비계장애물질 검색시험법

경제협력개발기구(OECD)는 우리나라를 포함하여 미

*Corresponding author: Hae-Jung Yoon
 Health Effect Analysis Team, Food Safety Evaluation Department, National Institute of Food and Drug Safety Evaluation,
 Korea Food and Drug Administration
 194 Tongil-ro, Eunpyung-gu, Seoul 122-704, Korea
 Tel: +82-2-380-1773
 Fax: +82-2-389-5225
 e-mail: hjyoon@korea.kr

국, 일본, 유럽 등 31개국의 회원국과 70개국 이상의 비회원국, ILO, FAO 등 국제기구, Tax Justice Network, Christian Aid 등 비정부기구가 협력하여 세계의 난제들을 풀어나가고 있다. OECD는 사무국(secretariat)과 위원회(committee), 이사회(council)로 구성되어 있으며 이들이 서로 협력하여 중요정책을 결정하고 이에 따라 각 나라의 정부는 정책을 시행한다.

OECD의 환경국(Environment Directorate)은 직면한 환경문제, 기후변화, 생물다양성, 화학물질의 안전성 등에 관한 일을 담당하고 있다. 특히 화학물질의 안전성 확보를 위해 시험법 가이드라인 프로그램(Test Guideline Programme, TGP)을 운영하고 있다.

1. OECD 시험법 가이드라인 프로그램 (OECD Test Guideline Programme, TGP)

OECD 시험법 가이드라인 프로그램은 화학물질의 규제를 위한 안전성 시험, 화학물질의 등록 등을 목적으로 하는 시험법 가이드라인(test guideline)을 만드는 프로그램이다. 가이드라인 개발은 “화학물질 시험에 관한 OECD 가이드라인 개발 지침서 1 (OECD Guidance Document

NO. 1 for the Development of OECD Guidelines for the Testing of Chemicals)”에 따라 이루어진다. 즉, 회원국과 기타 여러 국제기구, OECD 사무국 등이 시험법 가이드라인을 제안하면 국가조정자(national co-ordinators) 그룹이 가이드라인 검증절차 우선순위를 정하고 전문가 모임에서 토의하고 검토하여 보고서를 만들어 최종 가이드라인 초안을 만든다. 이것을 국가조정자 작업반과 공동회의에서 각각 승인하고 이사회가 최종 가이드라인으로 채택한다(그림 1). 내분비계장애물질에 대한 검색시험법 가이드라인은 내분비계장애물질 시험 및 평가를 위한 실무그룹(Task Force on Endocrine Disruptors Testing and Assessment, EDTA)의 특별활동을 통해 만들어져 왔다.

2. 내분비계장애물질 시험 및 평가를 위한 실무그룹 (Task Force on Endocrine Disruptors Testing and Assessment, EDTA)의 특별활동

OECD는 내분비계장애물질 시험 및 평가를 위한 실무그룹(EDTA)을 구성하여 미국, 일본 등의 회원국과 협조하여 시험지침의 개발 및 국제적 표준화를 추진하고 있다. OECD에서 제시하고 있는 내분비계장애물질 검색시험법

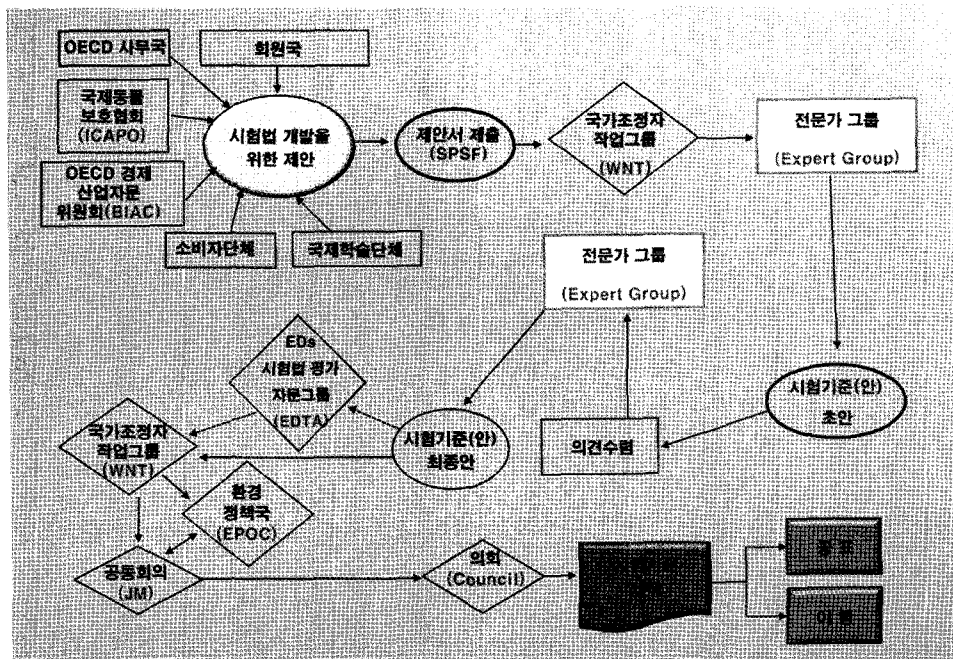


그림 1. OECD 시험법 가이드라인 개발 과정(6)

표 1. 내분비계장애물질 시험법 확립에 대한 개념적 분류체계(7)

<p>Level 1 기존 정보에 근거한 분류 및 우선순위 결정</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 물리화학적 특성, 예를 들어 분자량, 반응성, 휘발성, 생물분해성 - 인간 및 환경 노출, 예를 들어 생산량, 배출, 사용 패턴 - 위험성, 예를 들어 이용 가능한 독성학적 자료 	
<p>Level 2 기전 자료를 제공하는 <i>in vitro</i> 시험</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 에스트로겐, 안드로겐, 갑상선 호르몬 수용체 결합 친화력 시험 - 갑상선 기능 시험 - 초고속 사전 검색 시험 - 전사 활성화 시험 - 어류 간세포 VTG(vitellogenin) 시험 - 시험관내 아로마타이즈 및 스테로이드 합성 시험 - 구조활성 예측 시험(QSARs) - 방향족 탄화수소 수용체 인지/결합 시험 - 기타(다른 적절한 것들) 	
<p>Level 3 단일 내분비 기전 및 영향에 대한 자료를 제공하는 <i>in vivo</i> 시험</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 자궁비대반응시험 - 수용 성선비대반응시험 - 수용체를 매개하지 않는 호르몬 기능 시험 - 기타(예를 들어 갑상선) 	<ul style="list-style-type: none"> - 어류 VTG(vitellogenin) 시험 (에스트로겐과 관련됨)
<p>Level 4 복합적 내분비 기전 및 영향에 대한 자료를 제공하는 <i>in vivo</i> 시험</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 개선된 OECD 407(내분비 기전에 근거한 종말점) - 수컷 및 암컷 성숙속 시험 - 성체 수컷 시험 	<ul style="list-style-type: none"> - 어류 생식선에 관한 조직 병리시험 - 개구리 변태 시험
<p>Level 5 내분비 및 다른 기전의 영향에 대한 자료를 제공하는 <i>in vivo</i> 시험</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 1세대 시험(TG415 개선) - 2세대 시험(TG416 개선) - 생식 검색 시험(TG421 개선) - 28일/생식 검색 통합 시험(TG422 개선) 	<ul style="list-style-type: none"> - 어류, 조류, 양서류 및 무척추 동물에서 부분적 및 전체 일생 순환 주기 시험(발생 및 생식)

은 2002년에 일본 도쿄에서 개최되었던 EDTA 회의에서 승인한 “내분비계장애물질 시험법 확립에 대한 개념적 분류체계”에서 잘 보여주고 있다(표 1).

2009년 부터는 내분비계장애물질 시험 및 평가를 위한 실무그룹(EDTA)이 내분비계장애물질 시험 및 평가를 위한 자문그룹(Advisory Group on Endocrine Disruptors Testing and Assessment, AG-EDTA)으로 개편되어 운영되고 있다.

현재까지 내분비계장애물질 검색시험법으로 확립된 시험법으로는 자궁비대반응시험법(TG440), 성선비대반응 시험법(TG441), 기존의 생식독성시험인 TG 407을 개선하여 내분비계장애물질 검색에 활용한 28일 반복독성 시험(updated TG 407), 양서류 변태시험(TG231), 어류 단기 생식시험(TG 230), 21일 어류시험(TG 229) 그리고 에스트로겐 수용체 아고니스트의 결합능력과 전사활성을 측정하는 에스트로겐 수용체 전사활성시험법(TG 455) 7 가지가 있다.

그 외 여러 가지 시험법이 현재 검증연구와 검토과정에 있다. 미성숙 수컷 모델을 이용한 성선비대반응시험법은

미국의 주관하에 2003년부터 검증시험이 진행되고 있다. 현재 전문가 검토보고서가 완료되어 국가조정자 그룹이 승인한 상태이다. 확장된 1세대 생식독성 시험법(Extended 1 generation reproductive toxicity study)은 2007년부터 미국과 독일, 네덜란드가 공동으로 주관하여 검증을 진행하고 있다. 현재 시험법이 국가조정자 그룹에 제출된 상태이며 검토중에 있다. LUMI 세포를 이용하여 에스트로겐 수용체 아고니스트와 안타고니스트를 검색하는 전사 활성시험법이 미국의 주관하에 2008년부터 검증연구를 진행하고 있다. 사람 재조합 에스트로겐 수용체 알파(α) 결합시험법은 2008년부터 미국, 유럽연합, 독일, 일본이 공동으로 주관하여 검증시험을 진행하고 있다. H295R 세포를 이용한 스테로이드 합성시험법(Steroidogenesis assay)은 2008년부터 미국 주관으로 검증시험을 진행하고 있다. 현재 모든 검증작업이 완료되어 최종 시험법이 국가조정자 그룹에 제출된 상태이다. 안드로겐 및 항안드로겐 활성을 검색하는 전사활성시험법은 일본의 주관으로 2008년부터 검증시험이 진행중에 있다. 항에스트로겐 활성을 검색하는 전사활성시험법도 일본의 주관하에 2008

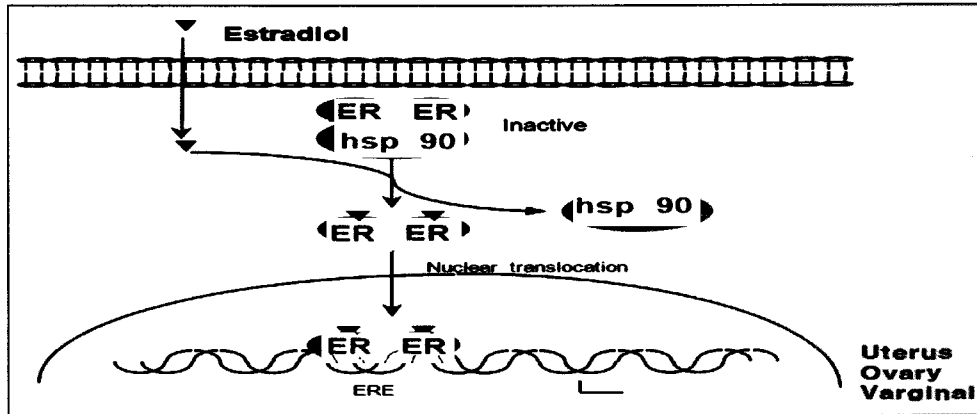


그림 2. 자궁비대반응시험법의 원리

년부터 검증연구가 진행중에 있다.

III. 우리나라의 내분비계장애물질 검색시험법 현황

우리나라는 1999년부터 OECD가 주관하는 내분비계 장애물질 검색시험법 표준화를 위한 국제협력연구에 참여 해오고 있다.

I. 자궁비대반응시험 (Uterotrophic Assay)

자궁비대반응시험(8,9)은 OECD 내분비계장애물질 검

색시험법 level 3에 속하며, 설치류를 이용하여 에스트로겐성 물질의 검색을 위한 in vivo 단기검색시험법이다. 시험법의 원리는 에스트로겐성 물질이 에스트로겐 수용체에 결합하여 전사활성을 유도하면 자궁 등 표적장기의 발달을 유도한다(그림 2).

지표로는 자궁무게 증가를 이용하며, 자궁내 세포의 생화학적 변화들도 대체지표로 이용될 수 있다. 이 시험법에는 미성숙 랫드를 이용한 시험법과 난소절제동물을 이용한 시험법이 있다. 미성숙 랫드를 이용한 시험법에서는 동물의 일령이 매우 중요하며 에스트로겐 주기가 정상적으로 작동하는 시기에는 내인성 에스트로겐의 영향에 따

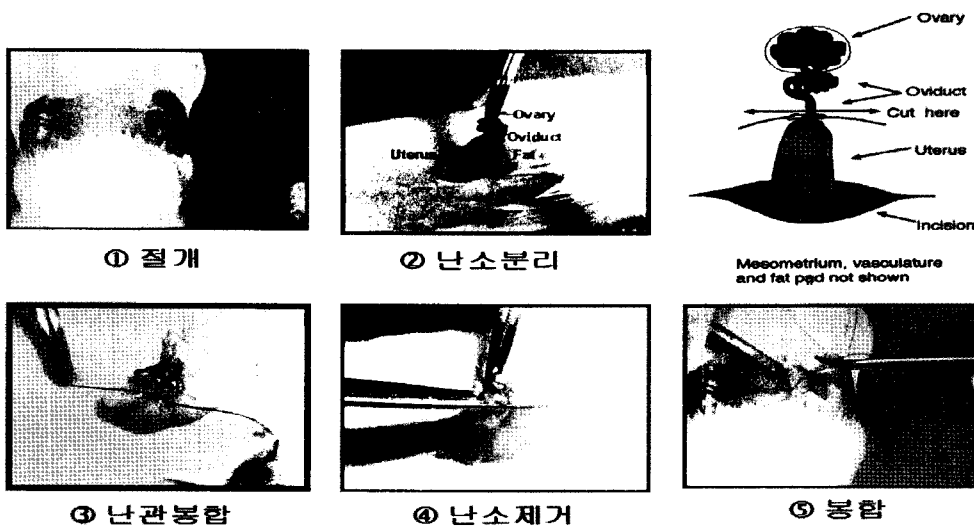


그림 3. 난소절제수술 과정

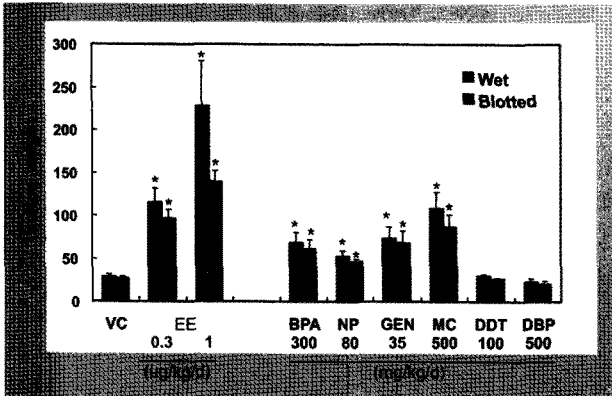
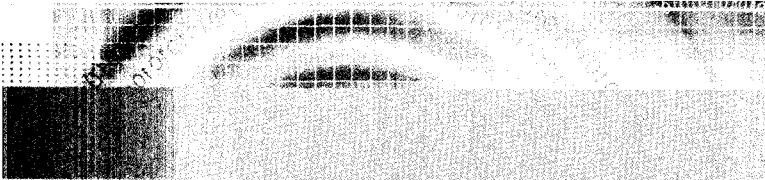


그림 4. 자궁비대반응시험에서 17 α -ethinyl estradiol(EE)과 내분비계장애물질의 영향(10,11)

라 소량의 에스트로겐성 물질의 검색이 어려워진다. 따라서 생후 18일 이전의 랫드를 사용하여 3일 동안 시험물질을 투여한 후 자궁무게 변화를 관찰한다. 난소절제동물을 이용한 시험법에서는 생후 6주에서 8주 사이의 랫드나 마우스의 난소를 절제하는 과정이 필요하다(그림 3).

14일의 회복시기를 거쳐 3일동안 시험물질을 투여한 후 자궁무게 변화를 관찰한다. 대표적인 에스트로겐 활성물질인 17 α -ethinyl estradiol(EE)과 내분비계장애작용이 의심되는 비스페놀 A(BPA), 노닐페놀(NP), 제니스테인(GEN), 메톡시클로르(MC)를 투여한 시험에서 자궁무게가 유의적으로 증가함이 관찰되었다(그림 4).

본 시험법의 OECD 검증연구에 식품의약품안전평가원은 1999년도부터 참여하여 왔으며 다양한 시험물질에 대한 에스트로겐성 평가결과를 OECD에 송부함으로써 본 시험법 확립에 크게 기여하였다. 본 시험법은 2007년 10

월 OECD에 의해 내분비계장애물질 검색시험법 가이드라인 TG 440으로 제정·공표되었다.

2. 성선비대반응시험 (Hershberger Assay)

성선비대반응시험(12,13)은 OECD 내분비계장애물질 검색시험법 level 3에 속하며, 수컷 설치류에서 내분비계장애물질의 (항)안드로겐 효과를 확인하기 위한 in vivo 시험법이다. 시험법의 원리는 안드로겐성 물질이 안드로겐 수용체에 결합하여 전사활성을 유도하면 전립선 등 표적장기의 발달을 유도한다(그림 5).

본 시험법에는 비거세 미성숙동물을 이용하는 방법과 고환을 절제하는 방법이 있다. 비거세 미성숙동물을 이용하는 방법은 생후 20일령의 랫드에 시험물질을 10일간 투여하여 표적장기인 전립선 등의 생식부속장기의 무게변화를 관찰하는 시험이다. 고환절제 동물을 이용하는 방법은 생후 5주때 고환절제 과정이 필요하다(그림 6).

7일간의 회복시기를 거쳐 10일간의 시험물질 투여 후 전립선 등의 표적장기의 무게변화를 관찰한다. 대표적인 안드로겐 활성물질인 testosterone propionate(TP)을 투여한 시험에서 전립선, 정낭, 항문거근, 구선의 무게가 유의적으로 증가함을 관찰할 수 있다(그림 7).

식품의약품안전평가원에서는 2004년도부터 OECD 검증시험에 참여하여 동시험법이 안드로겐성 및 항안드로겐성 물질을 검색하기 위한 좋은 시험법임을 확인하였다. 고환절제방법을 이용한 성선비대반응시험법은 2009년도 11월 OECD에 의해 내분비계장애물질 검색시험법 가이드라인 TG 441로 제정·공표되었다.

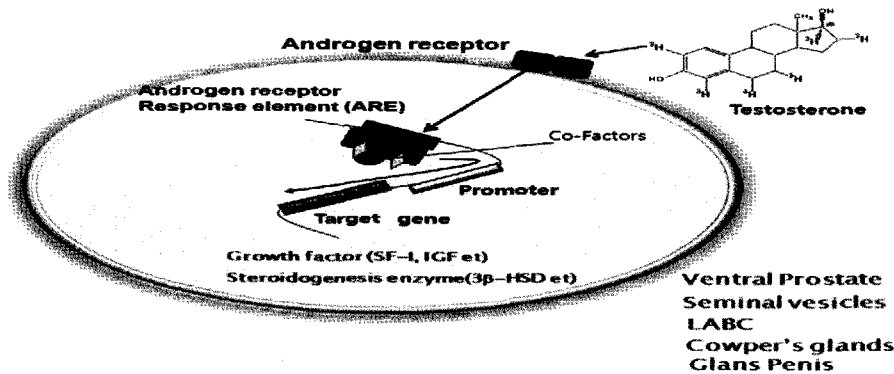


그림 5. 성선비대반응시험법의 원리



그림 6. 고환절제 수술과정

3. H295R 세포를 이용한 스테로이드 합성 시험법 (H295R cell based Steroidogenesis Assay)

H295R 세포를 이용한 스테로이드 합성 시험법(15)은 H295R 세포를 이용하여 성호르몬인 스테로이드 호르몬

즉 테스토스테론이나 에스트로겐 등의 합성을 교란하는 물질을 검색하는 시험법이다. H295R 세포는 사람의 여성 부신피질 암 유래세포이며, 기존의 세포주와는 달리 테스토스테론, 에스트로겐, 프로게스틴, 글루코코티코이드 등 많은 스테로이드 호르몬을 분비한다. 또한 대부분의 스

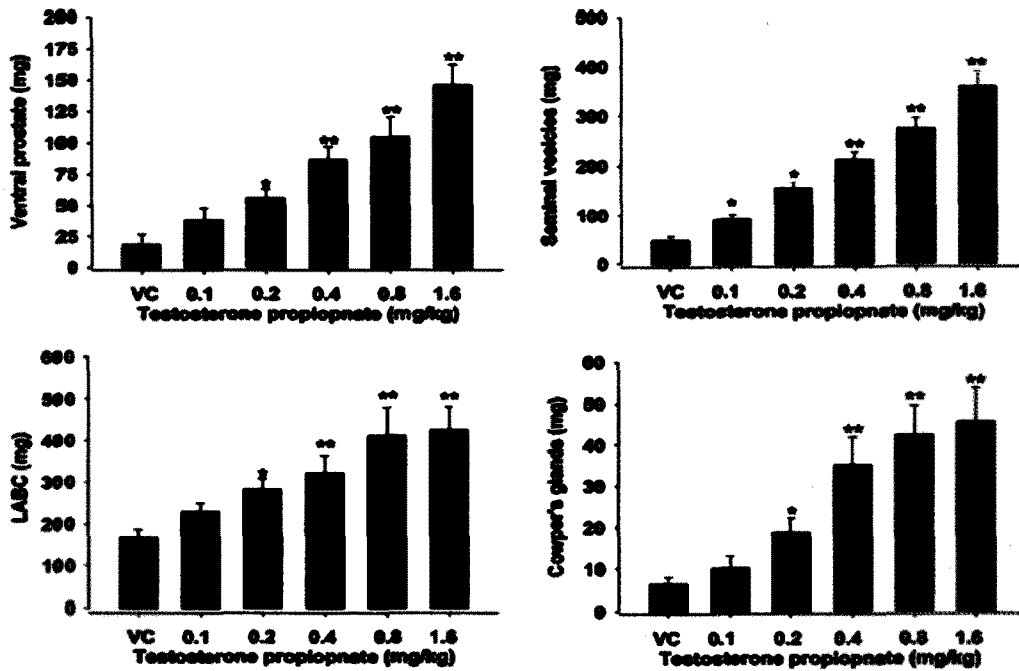


그림 7. 성선비대반응시험에서 testosterone propionate의 영향(14)

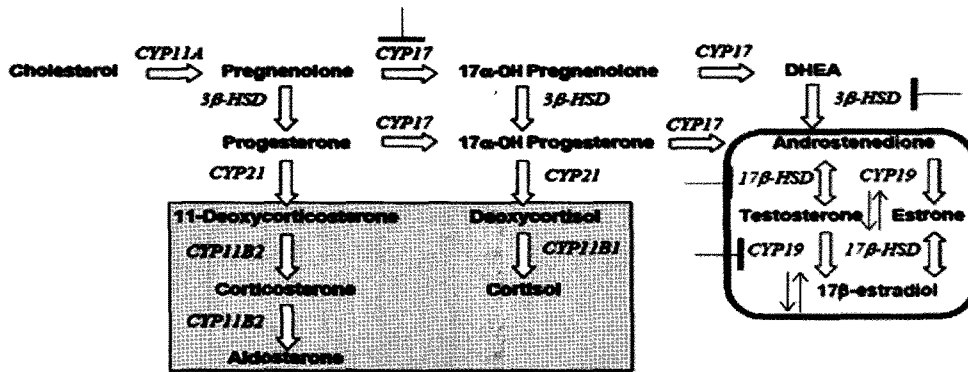


그림 8. H295R cell based steroidogenesis assay의 원리 (⊥: 단백질 발현 및 활성 교란, ↑↓: 호르몬 합성의 증가, 감소)

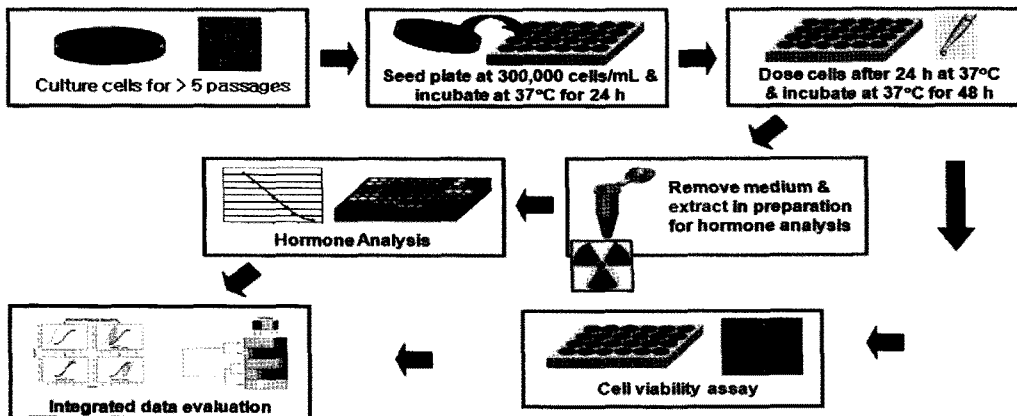


그림 9. H295R cell based steroidogenesis assay의 방법

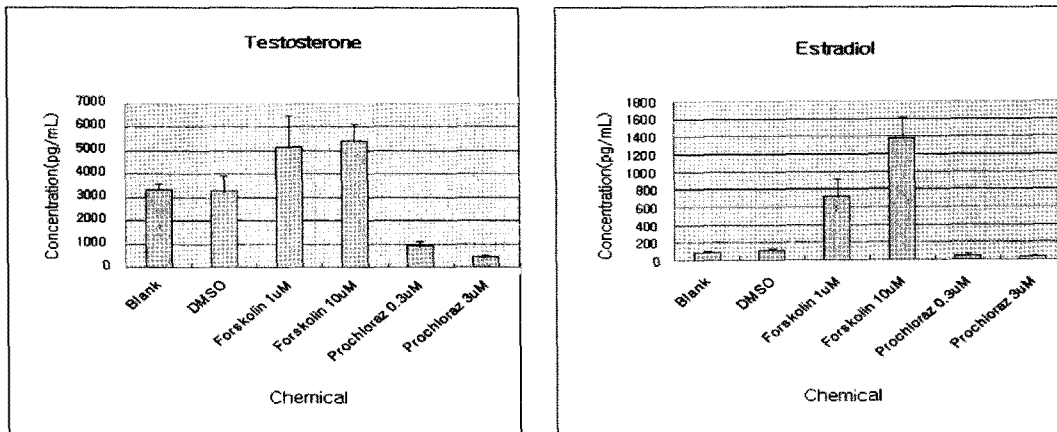


그림 10. Forskolin과 Prochloraz가 H295R 세포의 스테로이드 합성에 미치는 영향(16)

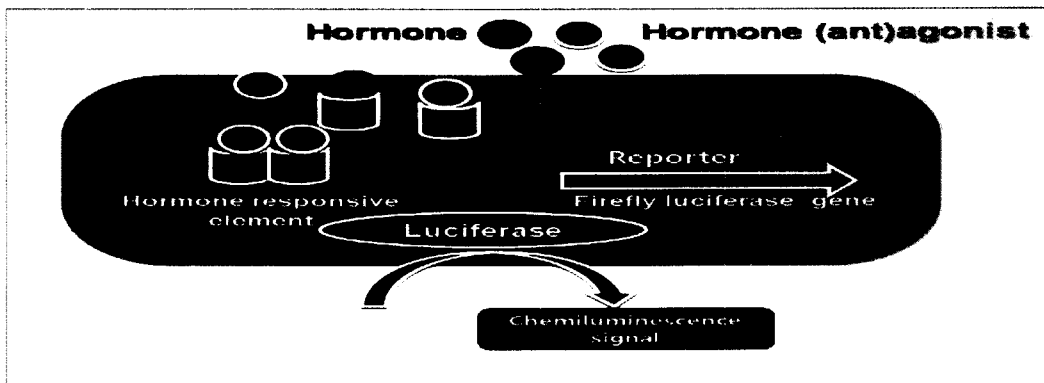


그림 11. 에스트로겐 수용체 전사활성 시험법의 원리

테로이드 합성 관련 효소 유전자를 발현한다. 시험법의 원리는 테스토스테론, 에스트로겐 등의 스테로이드 합성과정에 내분비계장애물질이 작용하여 교란함으로써 테스토스테론, 에스트로겐 등의 스테로이드 합성이 증가하거나 감소한다(그림 8).

시험방법은 5세대 이상 배양한 H295R 세포를 24 well plate에 심고 24시간 배양 후에 시험물질을 48시간 처리하여 호르몬 농도를 측정한다(그림 9).

대표적인 호르몬 합성 유도제인 Forskolin과 저해제인 Prochloraz를 처리하면 테스토스테론과 에스트라디올의 합성변화를 관찰할 수 있다(그림 10).

현재 본 시험법은 미국이 주관하여 2007년도 8월 12일 공식적으로 OECD Test Guidelines Programme에 가이드라인 검증신청서를 제출함으로써 OECD 검증연구로 진행되고 있다. 우리나라는 검증연구에 참여하여 시험결과를 OECD에 송부하였으며 미국에 의해 작성된 검증보고서가 OECD에 제출되어 최근 비동물 유효성 검증작업반

회의에서 만장일치로 통과되었다. 따라서 곧 시험법 가이드라인(test guideline)이 제정·공표될 예정이다.

4. 에스트로겐 수용체 전사활성 시험법 (Stably Transfected Human Estrogen Receptor- α Transcriptional Activation Assay)

에스트로겐 수용체 전사활성 시험법(17,18)은 일본의 국립의약품식품위생연구소에서 제안하였다. 사람 에스트로겐 수용체 알파를 발현하는 벡터와 estrogen-responsive-element를 가진 초파리의 luciferase 유전자가 안정적으로 형질전환된 hER-HeLa-9903 세포를 사용하여 시험물질이 에스트로겐 수용체와 결합하여 그 조절을 받는 프로모터의 활성도를 측정·비교하는 시험법이다(그림 11).

시험방법은 hER-HeLa-9903 세포를 96 well plate에 심고 3시간 후에 시험물질을 처리하여 24시간 배양한 후에 luciferase assay를 실시하여 발광도를 측정한다(그림 12).

대표적인 에스트로겐 수용체의 아고니스트로 알려진 에스트라디올을 투여한 결과 에스트로겐 활성을 관찰할 수 있다(그림 13). 식품의약품안전평가원은 2008년도부터 국제협력연구기관으로 참여하였으며 현재 에스트로겐성 아고니스트 활성을 검색하는 전사활성시험법은 검증시험이 완료되어 2009년 11월 OECD 내분비계장애물질 검색시험법 가이드라인 TG 455로 채택되었다. 항에스트로겐성 물질에 대한 전사활성시험법은 추가적인 검증연구가 진행 중에 있다.

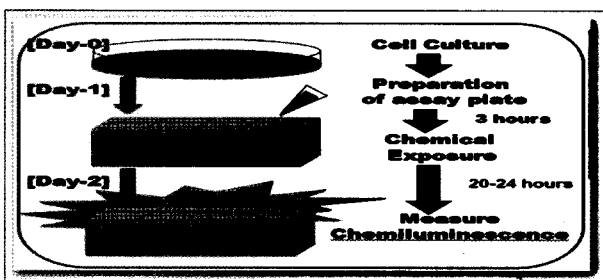


그림 12. 에스트로겐 수용체 전사활성 시험법의 방법

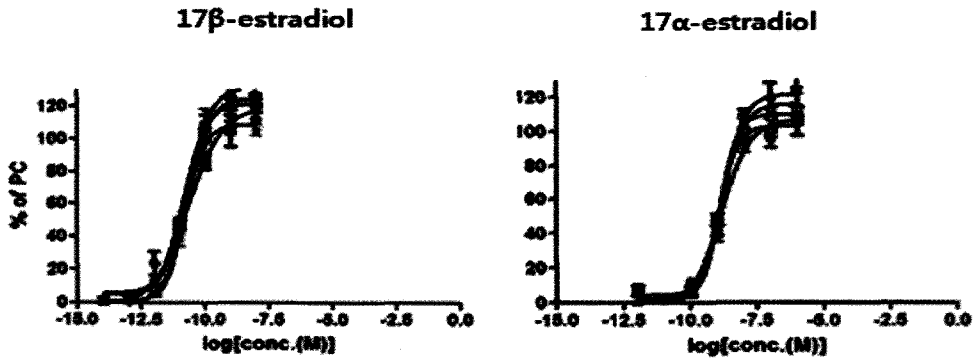


그림 13. 에스트로겐 수용체 전사활성시험법에서 17β-estradiol과 17α-estradiol의 영향(18)

5. MCF-7 세포 증식시험법 (MCF-7 cell Proliferation Assay)

MCF-7 세포 증식시험법(19)은 에스트로겐 수용체를 발현하는 MCF-7 세포에서 에스트로겐 수용체를 매개하여 세포증식을 유도하는 물질을 검색하는 시험법이다. 세포자동분주기를 의무적으로 사용해야하는 특징이 있으며 짧은 시간에 많은 양의 물질을 시험할 수 있다는 장점이 있다. 시험법의 원리는 에스트로겐성 물질이 에스트로겐 수용체에 결합하면 전사활성이 일어나 단백질 합성이 일어나고 결과적으로 세포가 증식하는 것이다(그림 14). 시험방법은 MCF-7 세포를 96 well plate에 심어 3일 배양하고 시험물질을 6일 동안 처리한 후에 diphenylamine assay로 세포증식정도를 측정한다. 미국의 동물대체시험법 검증위원회의 주관하에 OECD 내분비계장애물질 검색시험법으로 공식적으로 검증연구가 진행되고 있다. 1차 국내 검증연구가 완료된 상태이며 국가간 검증연구는 2010년부터 시작

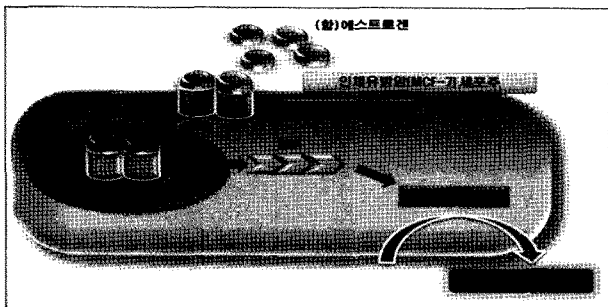


그림 14. MCF-7 세포 증식시험법의 원리

되었다. 우리나라도 식품의약품안전평가원이 참여연구기관으로 선정되어 국제검증연구에 참여하고 있다.

IV. 결론 (또는 맺음말)

북극곰에서 PCBs나 다이옥신이 검출되었다는 보고(20)는 내분비계장애물질의 문제가 어느 일부지역의 문제가 아니고 전 세계적인 문제라는 것을 잘 보여주고 있다. OECD와 선진국들이 이런 문제를 오래전부터 인식하고 체계적인 협력을 하고 있음은 다행이다. 미국은 식품품질보호법과 음용수관리법을 공포하여 내분비계장애물질 스크리닝 프로그램을 적극 운영하고 있으며, 일본은 내분비계장애물질 전략프로그램을 운영하고 있다. 우리나라는 내분비계장애물질에 대해 관련 부처가 공동대처하기 위해 환경부, 국토해양부, 농림수산식품부, 식약청, 농진청이 대책협의회를 구성하고 소관별로 업무를 분담하여 추진하고 있다.

세계적으로 내분비계장애물질 관련 규제 움직임도 크게 변화하고 있다. 가장 강력한 규제인 신화학물질 관리제도(REACH)를 갖고 있는 유럽이 아니더라도 컴퓨터, 계산기, 프린터 등 일반 생활용품에서 PBDEs 같은 내분비계장애물질에 관한 규제는 미국을 포함하여 여러나라에서 시행되고 있다. 우리나라 기업도 이런 세계적인 규제흐름에 잘 대처했으면 하는 바람이다. 따라서 OECD를 중심으로 진행되고 있는 내분비계장애물질 검색시험법 관련 연구현황을 잘 이해하고 국제수준의 시험법을 확보하는 것은 매우 중요한 일 중 하나이다. 식약청에서는 1999년부터 국제수준의 내분비계장애물질 검색시험법을 OECD와 함께 만들고 있으며 2004년부터는 워크숍을 통해 산·

학·연 실무자를 대상으로 그 시험법을 보급하고 있다.

향후에도 국제수준의 시험법 확보를 위해 미국, 일본 등과 지속적으로 협력할 것이며, 나아가 주도적인 역할을 위해 더욱 노력할 것이다. 아울러 산·학·연과의 정보공유 및 소통을 위해서도 지속적으로 노력할 것이다.

참고문헌

1. Vos, J.G., Dybing, E., Greim, H.A., Ladefoged, O., Lambre C., Tarazona, J.V., Brandt, I. and Vethaak, A.D. Health effects of endocrine-disrupting chemicals on wildlife, with special reference to the European situation, *Crit. Rev. Toxicol.*, 30:71-133 (2000)
2. Carlsen, E., Giwercman, A., Keiding, N. and Skakkebaek, N. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *Br. Med. J.* 305 : 609-613 (1992)
3. Colborn, T., Vom Saal, F.S. and Soto, A.M. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ. Health Perspect.* 101 : 378-384 (1993)
4. Ahlborg, U.G., Lipworth, L., Titus-Ernstoff, L., Hsieh, C.C., Hanberg, A., Baron, J., Tricopoulos, D. and Adami, O. Organochlorine compounds in relation to breast cancer, endometrial cancer, and endometritis : an assessment of the biological and epidemiological evidence. *Crit. Rev. Toxicol.* 25 : 463-531 (1995)
5. Sharpe, R.M., Fisher, J.S., Millar, M.M., Jobling, S. and Sumpter, J.P. Gestational and lactational exposure of rats to xenoestrogens results in reduced testicular size and sperm production. *Environ. Health Perspect.* 103 : 1136-1143 (1995)
6. OECD. Guidance document for the development of OECD guidelines for the testing of chemicals. OECD series on testing and assessment No. 1, ENV/JM/MONO(2006)20/REV1 (2006)
7. OECD, Draft summary report of the 6th meeting on the task force on endocrine disrupters testing and assessment (EDTA6). ENV/JM/TG/EDTA/M(2002)2/REV1 (2002)
8. 강태성, 정기경, 강일현, 김태성, 남혜선, 홍순근, 이광호, 김승희. 자궁 비대반응시험. 내분비계장애물질 검색시험법 워크숍(V). 6월 30일. 식품의약품안전평가원. 서울, 한국 (2009)
9. OECD. Uterotrophic Bioassay in Rodents. OECD Guideline for the testing of chemicals 440. (2007)
10. 한순영, 김형식, 신재호, 문현주, 김태성, 강일현, 김인영, 석지현, 황인국, 오세동, 김소희, 이이다, 박귀례, 하광원. OECD 내분비계 장애물질 시험법 확립에 관한 연구. 내분비계장애물질 평가사업 연구보고서 (2000)
11. 한순영, 김형식, 신재호, 문현주, 김태성, 강일현, 김인영, 석지현, 길혜운, 최광식. OECD 내분비계 장애물질 검색 시험법 확립에 관한 국제협력연구. 내분비계장애물질 평가사업 연구보고서 (2001)
12. 한순영, 김순선, 정기경, 강일현, 김태성, 백정희, 장동덕, 조명행. OECD 성선비대반응시험. 내분비계장애물질 검색시험법 워크숍(IV). 6월 30일. 국립독성과학원. 서울, 한국 (2008)
13. OECD. Hershberger Bioassay in Rats. OECD Guideline for the testing of chemicals 441. (2009)
14. Kang IH, Kim HS, Shin JH, Kim TS, Moon HJ, Kim IY, Choi KS, Kil KS, Park YI, Dong MS, Han SY. Comparison of anti-androgenic activity of flutamide, vinclozolin, procymidone, linuron, and p, p'-DDE in rodent 10-day Hershberger assay. *Toxicology.* 199:145-59 (2004)
15. Heckler M, Newsted JL, Murphy MB, Higley EB, Jones PD, Wu R, Giesy JP. Human adrenocarcinoma (H295R) cells for rapid in vitro determination of effects on steroidogenesis: hormone production. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 217:114-124 (2006)
16. 강일현, 김순선, 정기경, 윤창용, 백정희, 조윤옥, 동미숙, 강태성. 내분비계 장애물질 검색 시험법 확립에 관한 국제협력연구(II)-스테로이드 합성법을 중심으로. 내분비계장애물질 평가사업 연구보고서 (2008)
17. OECD. Stably Transfected Human Estrogen Receptor- α Transcriptional Activation Assay for Detection of Estrogenic Agonist-Activity of Chemicals. OECD Guideline for the testing of chemicals 445. (2009)
18. 김태성, 정기경, 강일현, 남혜선, 홍순근, 강태성. OECD 내분비계장애물질 검색시험법(level2) 검증연구 - 안드로겐 수용체 결합 시험법 및 에스트로겐 수용체 전사 활성 시험법을 중심으로. 내분비계장애물질 평가사업 연구보고서 (2009)
19. National Toxicology Program. Validation of CertiChem Inc. MCF-7 Cell Proliferation Assay. Available from: http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/endocrine/end_eval_CChem.htm. Accessed June 12 (2010)
20. Haave et al., M. Haave, E. Ropstad, A.E. Derocher, E. Lie, E. Dahl and Ø. Wiig. Polychlorinated biphenyls and reproductive hormones in female polar bears at Svalbard, *Environ. Health Perspect.* 111:431-436 (2003)