

## 전자산업에서 사용하는 화학물질의 독성예측을 위한 QSAR 접근법

김지영 · 최광민<sup>†</sup> · 김관식\* · 김동일\*\*

삼성전자 건강연구소, \*삼성전자 환경안전팀, \*\*성균관대학교 의과대학 직업환경의학과

### QSAR Approach for Toxicity Prediction of Chemicals Used in Electronics Industries

Jiyoung Kim, Kwangmin Choi<sup>†</sup>, Kwansick Kim\*, and Dongil Kim\*\*

*Samsung Health Research Institute, Samsung Electronics*

*\*Environment Safety Team, Samsung Electronics*

*\*\*Department of Occupational Medicine, Sungkyunkwan University College of Medicine*

#### ABSTRACT

**Objectives:** It is necessary to apply quantitative structure activity relationship(QSAR) for the various chemicals with insufficient toxicity data that are used in the workplace, based on the precautionary principle. This study aims to find application plan of QSAR software tool for predicting health hazards such as genetic toxicity, and carcinogenicity for some chemicals used in the electronics industries.

**Methods:** Toxicity prediction of 21 chemicals such as 5-aminotetrazole, ethyl lactate, digallium trioxide, etc. used in electronics industries was assessed by Toxicity Prediction by Komputer Assisted Technology(TOPKAT). In order to identify the suitability and reliability of carcinogenicity prediction, 25 chemicals such as 4-aminobiphenyl, ethylene oxide, etc. which are classified as Group 1 carcinogens by the International Agency for Research on Cancer(IARC) were selected.

**Results:** Among 21 chemicals, we obtained prediction results for 5 carcinogens, 8 non-carcinogens and 8 unpredictability chemicals. On the other hand, the carcinogenic potential of 5 carcinogens was found to be low by relevant research testing data and Oncologic™ tool. Seven of the 25 carcinogens(IARC Group 1) were wrongly predicted as non-carcinogens(false negative rate: 36.8%). We confirmed that the prediction error could be improved by combining genetic toxicity information such as mutagenicity.

**Conclusions:** Some compounds, including inorganic chemicals and polymers, were still limited for applying toxicity prediction program. Carcinogenicity prediction may be further improved by conducting cross-validation of various toxicity prediction programs, or application of the theoretical molecular descriptors.

**Keywords:** Carcinogenicity, QSAR, TOPKAT, Toxicological prediction

#### I. 서 론

현재 전 세계적으로 유통되고 있는 화학물질의 수는 7천만여 종에 이르며 국내에서는 4만 5천여종 이

상의 화학물질이 유통되고 있다. 또한 매년 400여종이 국내시장에 진입되어 화학물질의 사용이 꾸준히 증가하고 있다.<sup>1)</sup> 산업현장에서는 크게 유기화합물, 금속화합물을 포함한 무기화합물 그리고 고분자화합

<sup>†</sup>Corresponding author: Samsung Health Research Institute, Device Solutions Business, 95 Samsung 2-Ro, Giheung-Gu, Yongin-City, Gyeonggi-Do, 446-711, Korea, Tel: 031-209-1206, Fax: 031-209-1891, E-mail: k.m.choi@samsung.com  
Received: 6 March 2014, Revised: 3 April 2014, Accepted: 28 April 2014

물을 사용하고 있고, 최근에는 유기분자에 금속이 결합된 유기금속화합물도 중요한 부분을 차지하고 있다. 특히 제품 성능향상을 위해 지속적으로 새로운 공정기술을 필요로 하는 전자산업에서는 핵심 기능을 담당할 금속 전구체 등의 개발이 요구되고 있고, 현재 다양한 신규 화학물질이 제조공정에 사용되고 있다. 이처럼 전자산업의 변화의 속도에 적극적으로 대응해 나가기 위한 신규 도입 물질의 인체영향에 대한 연구는 보건학적으로 중요한 부분이지만, 아직 국내의 사업장 관리 기준이 없는 화학물질이 대부분이다. 따라서 사전예방의 원칙(precautionary principle)에 기초하여 사람의 건강에 대한 위해를 예방하기 위하여 안전성, 유해성 등의 위해성 평가를 수행하여야 하고, 이를 위해서는 시험 자료를 이용하여야 한다. 그러나, 동물을 이용한 독성시험의 비용과 시간 때문에 대부분의 화학물질에 대한 독성 데이터가 부족한 현실이다.

이에 대한 대안으로 QSAR(Quantitative Structure Activity Relationship, 정량적 구조활성관계)의 필요성이 크게 대두되었다. QSAR란 화학물질이 구조와 물리화학적 성질이나 생물체에의 영향 정도간의 상관관계 또는 관련성을 이용하여 실제 시험을 수행하지 아니하고 물질 고유의 성질이나 독성을 예측하는 기술을 말한다.<sup>2)</sup>

선진 외국 등의 화학물질의 평가는 기본적으로 동물시험을 줄이면서 정보가 부족한 화학물질에 대한 유해성을 빠르고 효과적으로 스크리닝하기 위해 QSAR를 활용하고 있다. 미국의 환경보호청(Environmental Protection Agency; EPA)에서는 QSAR를 법적으로 이용하고 있으며, 다양한 예측모델을 개발하여 활용하고 있다.<sup>3)</sup> EU는 REACH(Registration, Evaluation and Authorization of Chemical, 신화학물질관리정책)를 도입하여 제시된 신뢰성 조건을 만족한다면 QSAR 결과가 시험하는 것을 대신 할 수 있다고 명시하고 있다.<sup>4)</sup> 그 외에 우리나라, 일본, OECD, 산업계 등에서도 QSAR의 활용성에 대한 연구가 활발하게 진행 중이다.<sup>5-10)</sup> 또한 컴퓨터를 이용하여 독성을 예측할 수 있도록 개발되어 현재 이용 가능한 독성 예측 프로그램은 EPI Suite, DEREK(Deductive Estimation of Risk from Existing Knowledge), TOPKAT(Toxicity Prediction by Komputer Assisted Technology), Oncologic<sup>TM</sup>, OECD Toolbox 등이 있다.<sup>11-14)</sup>

이번 연구에서 사용한 독성 예측 프로그램은 TOPKAT 및 Oncologic<sup>TM</sup>이다. TOPKAT은 Accelrys, Inc.에 의하여 화합물의 분자구조를 기반으로 개발된 상업적인 예측 프로그램으로 자동적인 규칙에 따라 예측결과가 유도되는 방식이다. 주로 유기화합물의 독성 예측을 평가하기 위한 프로그램이었지만, 확장된 TOPKAT(Extensible) 버전으로 일부 금속을 포함한 무기화합물의 예측 평가가 가능하게 되었다. 이러한 TOPKAT은 화학물질의 인체독성, 유전독성, 생식/발달독성, 환경거동, 생태독성에 대한 스크리닝을 지원한다.<sup>15)</sup> Oncologic<sup>TM</sup>은 미국 EPA(Environmental Protection Agency, 환경보호국)에서 개발하여 무료 제공하고 있으며, 잠재적인 발암잠재력을 예측할 수 있는 전문가 지식 베이스 시스템으로 사용자가 독성을 예측할 수 있는 규칙을 직접 적용하여야 하는 어려움이 있다. 이는 섬유조직류, 금속류, 고분자류 및 유기 화학물질을 평가하는 네 종류의 하부 시스템으로 구성되어 있다.<sup>16)</sup>

QSAR 프로그램은 국내외 농약 및 신약 개발 분야 등의 연구에서 활발하게 적용되고 있고, 각국의 다양한 분야의 화학물질 유해성 평가에 활용되어 연구되고 있다. 이러한 기법은 화학물질을 취급하는 사업장에서도 적절하게 적용하여 현재 노출 관리기준이 없거나, 독성 정보가 부족한 화학물질에 대한 관리 방안 수립에 도움이 될 수 있다. 이에 본 연구에서는 전자산업에서 사용중인 21종 화학물질을 바탕으로 사람에게 중대한 건강장애를 일으킬 수 있는 발암 잠재력을 예측하기 위한 독성 예측 프로그램의 적용성을 확인하고, 프로그램 예측 결과의 신뢰성을 검토하여 QSAR 접근법을 연구하고자 하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 연구대상물질

#### 1) 전자산업 사용물질 21종

전자산업에서 사용되는 화학물질 중 국내외에 아직 노출 관리기준이 없거나, 발암성, 생식독성 및 변이원성 물질로 알려지지 않은 등 독성 정보가 부족한 21종을 선정하여 TOPKAT 프로그램의 적용성을 검토하였다. 21종은 유기화합물 13종, 무기화합물 5종, 고분자화합물 3종으로 분류되었다.

## 2) IARC Group 1 중 25종 화학물질

전자산업 사용물질 21종에 대한 발암성 예측결과와 적합성 및 신뢰성 등을 확인하기 위해 IARC (International Agency for Research on Cancer, 국제암연구기관)의 연구결과 Group 1에 해당하는 화학물질 중 TOPKAT에 적용 가능한 구조로 변환 가능한 25종을 선정하였다. 25종은 베릴륨, 카드뮴의 금속원소 2종 및 Silica dust crystalline를 포함한 무기화합물 3종, 나머지는 유기화합물로 분류되었다. IARC Group 1에 해당하는 물질은 사람에게 발암성이 충분히 입증된, 즉, 암을 일으키는 물질을 의미한다.<sup>17)</sup>

## 2. 독성 예측에 사용한 프로그램

### 1) TOPKAT(Extensible)

본 연구에서는 TOPKAT에서의 여러 가지 독성항목 중 여러 가지 예측 결과를 산출하는 발암성 항목에 대해 증점적으로 검토하였다. 또한 유전독성시험<sup>18-21)</sup>은 발암성시험에 소요되는 많은 시험동물, 비용 및 시간을 절감하는 차원에서 발암성 screening 단계에서 반드시 수행해야 하는 중요한 시험항목 중 하나이기 때문에 IARC Group 1 25종 화학물질에 대해서는 유전독성의 복귀돌연변이 모듈의 예측결과와 함께 검토하였다.

화합물의 명확한 CAS No. 및 화학물질명 또는 분자 구조를 통해, 예측 과정에서 사용될 SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System) 구조 표기법으로 전환하였다. 그리고 TOPKAT은 최적예측공간(Optimum Prediction Space; OPS) 기술을 이용하여 해당 화학물질이 모델에 잘 표현되었는지를 검증하는데, 이를 근거로 모델 적용 가능성을 검토하였다. 또한 예측 신뢰도를 평가할 수 있는 즉, 해당물질과 training set의 거리를 나타내는 mahalanobis distance p-value 값을 이용하여 결과 선택여부를 결정하기 위한 중요한 인자로 사용하였다.

### 2) TOPKAT의 발암성 모듈

발암성에 대한 모듈은 미국 NTP(National Toxicology Program, 국가 독성 프로그램) 및 FDA (Food and Drug Administration, 식품의약국)의 CDER (Center for Drug Evaluation and Research, 의약품

**Table 1.** List of 9 different modules on carcinogenicity

ID	Carcinogenicity Module
1	Mouse_Female_NTP
2	Mouse_Male_NTP
3	Rat_Female_NTP
4	Rat_Male_NTP
5	Mouse_Female_FDA_None_vs_Carcinogen (Mouse_Female_FDA_Single_vs_Multiple)
6	Mouse_Male_FDA_None_vs_Carcinogen (Mouse_Male_FDA_Single_vs_Multiple)
7	Rat_Female_FDA_None_vs_Carcinogen (Rat_Female_FDA_Single_vs_Multiple)
8	Rat_Male_FDA_None_vs_Carcinogen (Rat_Male_FDA_Single_vs_Multiple)
9	Weight Of Evidence

Abbreviation: NTP - National Toxicology Program, FDA - Food and Drug Administration

평가연구센터)에 의해 제공받은 데이터로부터 개발되었다. 발암성 training set의 기관별(NTP, FDA), 종별(rat, mouse), 성별(male, female)의 조합에 따른 Table 1와 같은 9개 모듈의 예측 결과를 종합하여 우수한 결과를 채택하는 방식으로 진행하였다.

NTP의 발암성 연구 결과는 ‘(1) 발암성에 대한 명확한 증거가 있음, (2) 제한적인 증거가 있음, (3) 모호한 증거 및 (4) 증거없음’과 같은 4개의 분류 중 하나로 구분하였다. 다만, TOPKAT 프로그램에서는 ‘(4) 증거없음’의 연구결과는 비발암성으로 간주하고, 나머지 세가지 경우는 발암성 물질로 적용되었다. 또한 FDA 연구 자료를 이용한 예측결과 산출방식은 데이터에서 도출된 발암 잠재력이 있는 화학구조로부터 통계적 확률을 계산하는 방식이었다.<sup>15)</sup>

### 3) Oncologic™

화학물질의 구조 정보를 직접 입력한 후 물리 화학적 특성 등 요구하는 해당 화학물질의 특정 정보를 단계적으로 입력하여 예측 결과를 얻었다.

## III. 결 과

### 1. 전자산업 사용물질의 TOPKAT 예측결과

전자산업에서 사용하는 화학물질 21종에 대한 TOPKAT 발암성 예측결과를 Table 2에 나타내었다. 1-Ehoxy-2-

**Table 2.** Result of carcinogenicity prediction about 21 chemicals using TOPKAT

ID	Chemical name (CAS #)	Molecular formula	ID# (Table 1) of N	Predict result
1	1-Ethoxy-2-(2-methoxyethoxy)ethane (1002-67-1)	C <sub>7</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub>	1,3,4,8,9	N
2	N-Methylformamide (123-39-7)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NO	1,2,3,4,8,9	N
3	Methyl 3-methoxypropionate (3852-09-3)	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub>	3,4,5,8,9	N
4	5-Aminotetrazole (4418-61-5)	CH <sub>3</sub> N <sub>5</sub>	1,3,5,8,9	N
5	3-Methoxybutyl acetate (4435-53-4)	C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>	1,3,4,5,9	N
6	1,2-Propanediol diacetate (623-84-7)	C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	1,3,4,5,9	N
7	Cellulose, ethyl ether (9004-57-3)	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	1,4,5,6,7,8,9	N
8	Ethyl lactate (97-64-3)	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub>	1,3,4,5,9	N
9	Boron trifluoride (7637-07-2)	BF <sub>3</sub>	All C	C
10	Boron trichloride (10294-34-5)	BCl <sub>3</sub>	All C	C
11	Digallium trioxide (12024-21-4)	Ga <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	1,9	C
12	Tetramethylammonium hydroxide (75-59-2)	C <sub>4</sub> H <sub>13</sub> NO	All C	C
13	Tetrafluoromethane (75-73-0)	CF <sub>4</sub>	All C	C
14	Diindium trioxide (1312-43-2)	In <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	-	O
15	Sodium oxide (1312-59-3)	Na <sub>2</sub> O	-	O
16	Dipentaerythritol hexaacrylate (29570-58-9)	C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> O <sub>13</sub>	-	O
17	Alcohols, C12-14-secondary, ethoxylated (84133-50-6)	C <sub>22</sub> H <sub>46</sub> O <sub>6</sub>	-	O
18	Dodecan-1-ol, ethoxylated (9002-92-0)	C <sub>22</sub> H <sub>46</sub> O <sub>6</sub>	-	O
19	Polystyrene (9003-53-6)	(C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> ) <sub>n</sub>	-	X
20	Polymethylmethacrylate (9011-14-7)	(C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	-	X
21	Novolak resin (9003-35-4)	(C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> O.C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O) <sub>n</sub>	-	X

Abbreviation: N - Non-carcinogen, C - Carcinogen, O - Out of range(Optimum Prediction Space out of range), X - No conversion to SMILES(SMILES: Simplified Molecular Input Line Entry System)

(2-methoxyethoxy)ethane, N-Methylformamide, Methyl 3-methoxypropionate, 5-Aminotetrazole, 3-Methoxybutyl acetate, 1,2-Propanediol diacetate, Cellulose ethyl ether 및 Ethyl lactate 8종(Table 2의 ID# 1~8)은 5~7종류의 모듈에서 비발암성으로 예측되었다. Boron trifluoride, Boron trichloride, Digallium trioxide, Tetramethylammonium hydroxide 및 Tetrafluoromethane 5종(Table 2의 ID# 9~13)은 모든 모듈에서 발암성으로 예측되었다(단, ID# 11의 1,9모듈은 비발암성 예측). 무기화합물인 Diindium trioxide, Sodium oxide 2종(Table 2의 ID# 14~15) 및 계면활성제 계열의 긴 사슬구조인 Dipentaerythritol hexaacrylate, Alcohols C12-14-secondary ethoxylated 및 Dodecan-1-ol ethoxylated 3종(Table 2의 ID# 16~18)은 최적예측 영역에서 벗어난 물질로 신뢰성이 매우 낮기 때문에 예측 결과로 채택할 수 없었다. 또한 Polystyrene,

Polymethylmethacrylate 및 Novolak resin 3종(Table 2의 ID# 19~21)은 고분자 화합물로서 SMILES 구조로 변환할 수 없기 때문에 TOPKAT에 적용할 수 없는 한계점이 있었다. 추가적으로 21종의 유전독성의 복귀돌연변이 모듈 예측결과, Diindium trioxide 외에 모두 non-mutagen으로 예측되었다.

## 2. IARC Group 1 중 25종의 TOPKAT 예측결과

사람에게 암을 일으키는 물질로 입증된 IARC Group 1에 해당되는 화학물질 25종에 대한 TOPKAT 예측결과를 Table 3에 나타내었다. TOPKAT 발암성 예측결과와 IARC 연구결과를 비교한 결과, 서로 불일치한 물질이 7종(Table 3의 ID# 1,3,7,9,15~17)이었다. Aflatoxin, Aristolochic acid, Busulfan 및 4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline) 4종(Table 3의 ID# 1,3,9,17)은 5~7종류의 모듈에서 비발암성으로 예측

**Table 3.** TOPKAT prediction result of 25 chemicals classified as IARC Group1

ID	Chemical name (CAS #)	Molecular formula	Carcinogenicity		Mutagenicity
			ID# (Table 1) of N		
1	Aflatoxin (1402-68-2)	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> O <sub>7</sub>	3,5,6,8,9	N	M*
2	4-Aminobiphenyl (92-67-1)	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N	5	C	M*
3	Aristolochic acid (313-67-7)	C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>7</sub>	1,2,5,6,7,8,9	N	M
4	Benzene (71-43-2)	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	All C	C*	M*
5	Benzidine (92-87-5)	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub>	All C	C	M*
6	Benzopyrene (50-32-8)	C <sub>20</sub> H <sub>12</sub>	1	C	M*
7	Beryllium (7440-41-7)	Be	-	O	N
8	Bis(chloromethyl)ether (542-88-1)	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> O	4	C	M*
9	Busulfan (55-98-1)	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	1,2,3,4,8,9	N	M*
10	1,3-Butadiene (106-99-0)	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub>	All C	C*	N*
11	Cadmium (7440-43-9)	Cd	All C	C	N
12	Chlorambucil (305-03-3)	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	3,4	C*	M*
13	Chlornaphazin (494-03-1)	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N	4	C	M*
14	Cyclophosphamide (50-18-0)	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> P	3,4	C*	M*
15	Ethylene oxide (75-21-8)	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O	-	O	N
16	Formaldehyde (50-00-0)	CH <sub>2</sub> O	-	O	N
17	4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline) (101-14-4)	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	3,4,5,7,8	N	M*
18	2-Naphthylamine (91-59-8)	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> N	2	C	M*
19	Polychlorinated biphenyls (1336-36-3)	C <sub>12</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>6</sub>	3,4,5,7	C	N
20	Silica dust, crystalline (14808-60-7)	SiO <sub>2</sub>	All C	C	N
21	Sulfur mustard (505-60-2)	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> S	3,4,8	C	M*
22	Trichloroethylene (79-01-6)	C <sub>2</sub> HCl <sub>3</sub>	All C	C*	M*
23	Vinyl chloride (75-01-4)	C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> Cl	All C	C	N*
24	O-Toluidine (95-53-4)	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> N	All C	C*	M*
25	2,3,4,7,8-Pentachlorodibenzofuran (57117-31-4)	C <sub>12</sub> H <sub>3</sub> Cl <sub>5</sub> O	3,7	C	N

\*; Test results of mutagen and carcinogen are included in the TOPKAT training set.

Abbreviation: M - Mutagen, N - Non-mutagen or Non-carcinogen, C - Carcinogen, O - Out of range(Optimum Prediction Space out of range)

되었다. 또한 베릴륨(Be) 금속원소 및 Ethylene oxide, Formaldehyde 3종(Table 3의 ID# 7,15,16)은 최적예측영역에서 벗어난 물질로 신뢰성이 매우 낮기 때문에 예측 결과를 채택할 수 없었다. 이는 IARC 연구 결과보다 독성이 약하게 예측된 위음성(false negative)의 비율은 28%(7/25)로 발암성 예측결과의 오류율이 비교적 높다는 것을 알 수 있다. 한편, Benzene, 1,3-Butadiene, Chlorambucil, Cyclophosphamide, Trichloroethylene 및 O-Toluidine 6종(Table 3의 ID# 4,10,12,14,22,24)은 TOPKAT training set 내에 발암성 물질로 포함된 물질로서 산출에 의한 결과는 아

니었다. 그러므로 6종을 제외한 위음성(false negative)의 비율은 36.8%(7/25-6)로 프로그램의 신뢰성이 더 낮아짐을 알 수 있었다.

추가적으로 발암성 스크리닝 연구의 1차 단계라고 할 수 있는 유전독성시험 중 복귀돌연변이 모듈의 예측결과 또한 Table 3에 나타내었다. 단, 프로그램 training set에 복귀돌연변이 시험결과가 포함되어 있는 물질은 총 17 종이었으며, 이는 non-mutagen의 시험결과 2종(Table 3의 ID# 10, 23) 및 mutagen의 시험결과 15종(Table 3의 ID# 1,2,4-6,8,9,12-14,17,18,21,22,24)이었다. 시험결과가 mutagen인 15종 화학물질은 발

**Table 4.** Review of relevant research testing data and Oncologic™

Chemical name	Review of relevant research testing data	Result of Oncologic™
1 Boron trifluoride	<i>In vitro</i> bacterial gene mutation assay and Mammalian cell gene mutation assay: Negative <i>In vitro</i> mammalian chromosome aberration test: Positive	Boron metallic and compound;
2 Boron trichloride	<i>In vitro</i> gene mutation studies in bacteria and in mammalian cells, and <i>in vivo</i> cytogenicity studies: Negative	Marginal
3 Digallium trioxide	<i>In vitro</i> gene mutation studies in bacteria and in mammalian cells, and <i>in vivo</i> erythrocyte micronucleus test: Negative	Marginal
4 Tetramethylammonium hydroxide	<i>In vitro</i> gene mutation studies in bacteria and in mammalian cells, and Mammalian chromosome aberration test: Negative	-
5 Tetrafluoromethane	The toxicity study of this series of halocarbons for the carcinogenic effects: Nontoxic	Low

암성 모듈을 이용한 예측결과 역시 발암성 물질로 예측됨을 확인할 수 있었다. 그 외 복귀돌연변이 예측결과가 non-mutagen인 물질이 총 7종이었으며, 이중 발암성 예측결과가 최적예측영역에서 벗어난 물질 3종이 모두 포함되었고, 나머지 물질은 모두 발암성으로 예측된 모듈이 많았다.

#### IV. 고 찰

독성 예측 프로그램을 이용하기 전에는 문헌으로부터의 관련 독성자료 검토가 선행되어야 한다. 일반적으로 사람에서의 경험과 자료가 가장 중요하며, 다음으로는 동물에 대한 경험과 시험자료이고, 그 다음이 기타 다른 정보원지만, 상황에 따라 결정하는 것이 필요하다고 제안하고 있다.<sup>22,23)</sup> 따라서 본 연구에서는 전자산업에서 사용하는 21종의 화학물질에 대해 발암성 스크리닝의 기초 검토인 유전독성시험 등 문헌 자료를 수집하였다. 5~7종류의 모듈에서 비발암성으로 예측된 8종(Table 2의 ID# 1~8) 중 대부분의 물질은 *In vitro* 및 *In vivo* 유전독성시험 결과가 음성이었으나, 일부 몇몇 물질은 자료가 불충분하였다. 모든 모듈에서 발암성으로 예측된(단, ID# 11의 1,9모듈은 비발암성 예측) 5종(Table 2의 ID# 9~13)의 화학물질 유전독성 등 관련 자료에 대해서는 Table 4에 요약하였다.

Boron trifluoride는 복귀돌연변이 시험결과 음성이고, 염색체이상시험은 연속시험(-S9, 21hr) 결과는 양성<sup>24)</sup>으로 *In vivo* 유전독성 자료 검토가 추가적으로

필요하나 관련 자료가 부족하였다. Boron trichloride는 시험 과정에서 수용액에 빠르게 분해되어, 체내에 흡수 시 염산(HCl) 및 붕산(H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>)의 분해산물로서 세포막을 통과한 후 세포질로 이동하는 특성을 지니고 있다.<sup>25)</sup> 이러한 이유로 분해산물의 독성자료를 활용하여 Boron trichloride의 독성을 평가할 수 있다. 이는 독성을 예측하는 기법 중 유해성 자료 등 정보가 있는 물질과 대상 물질을 비교하여 유해성을 도출하는 Read across 방식이다. 염산 및 붕산의 *In vitro*, *In vivo* 유전독성 시험결과 모두 음성으로 보고되었다.<sup>25)</sup> Digallium trioxide는 복귀돌연변이 및 유전자종양 시험 결과 모두 음성<sup>24)</sup>으로 발암 가능성은 낮을 것으로 예상된다. Tetramethylammonium hydroxide는 신뢰성 있는 유전독성시험 자료 모두 음성의 결과<sup>24)</sup>를 보이기 때문에 발암 가능성이 낮은 물질로 예상할 수 있다. 마지막으로 Tetrafluoromethane은 halocarbon 시리즈 화학물질의 발암성 활성화에 대한 전자 친화력 계산의 연구결과 독성 및 발암성이 낮은 것이라는 예측결과가 발표된 바 있다.<sup>26)</sup> 이온화 형태로서 시스템에 적용할 수 없는 Tetramethylammonium hydroxide물질을 제외한 4종(Table 2의 ID# 9~11,13)의 화학물질을 추가적으로 Oncologic™ 시스템에 적용한 결과, 모두 낮은 발암가능성으로 예측되었다. 이를 바탕으로 TOPKAT모든 모듈에서 발암성으로 예측된 5종(단, ID# 11의 1,9모듈은 비발암성 예측)은 유전독성시험 자료, Oncologic™ 등을 활용하였을 경우 발암잠재력이 서로 다르게 나타날 수 있다는 것을 보여주었다.

살충제와 같은 농약 물질을 대상으로 구조적 경고 (structural alert)를 도출하기 위해 실시한 연구에서는 발암성 여부가 유전독성, 면역독성, 종양 증식 등 다양한 메커니즘을 통해 결정되기 때문에 일치율이 높은 QSAR 모델을 유도하기에는 한계가 있다고 하였다.<sup>27)</sup> 유전독성시험 항목의 예측력을 검토하기 위하여 DEREK 및 TOPKAT 프로그램의 예측력을 비교한 연구에서는 400여종의 유기화합물을 대상으로 프로그램 각각 65% 및 73%의 비교적 낮은 일치율을 나타냈다.<sup>12)</sup> 본 연구에서 검토한 발암성 독성 항목에 대해 예측 프로그램을 활용한 신뢰성 관련 연구뿐 아니라 무기화합물을 프로그램에 적용한 예측력 평가에 대한 연구 또한 아직 알려지지 않았다. 본 연구에서는 무기화합물도 예측될 수 있도록 확장 개발된 TOPKAT(Extensible)에서 Diindium trioxide, Sodium oxide와 같은 무기화합물 및 Beryllium 등을 예측하기에는 여전히 한계가 있음을 알 수 있었다.

앞서 설명한 바와 같이, TOPKAT 프로그램에서 NTP의 발암성 연구 결과는 ‘(1) 발암성에 대한 명확한 증거가 있음, (2) 제한적인 증거가 있음, (3) 모호한 증거 및 (4) 증거없음’과 같은 4개의 분류 중 하나로 구분하였다. 다만, TOPKAT 프로그램에서는 ‘(4) 증거없음’의 연구결과는 비발암성으로 간주하고, 나머지 세가지 경우는 발암성 물질로 적용되었다. 프로그램 로직 상 제한적인 증거 및 모호한 증거를 발암성 물질로 적용하고 있기 때문에 발암성 예측 결과의 오류율이 비교적 높게 나타날 수 있다고 판단된다. 이러한 점을 보완하기 위해 발암성 스크리닝 연구의 1차 단계라고 할 수 있는 유전독성의 복귀 돌연변이 예측결과를 함께 검토하였으며, mutagen으로 예측되는 물질은 발암 잠재력을 의심해야 한다는 것을 확인할 수 있었다.

연구 대상 물질 중 Polystyrene 및 Polymethylmethacrylate 2종은 SMILES 구조로 변환할 수 없는 고분자화합물로서 프로그램에 적용할 수 없었지만, 국제암연구기관(IARC)에서 인체나 동물실험의 발암성 자료가 불충분하여 인체 발암성 물질로 분류할 수 없는, 즉, IARC Group 3에 해당하는 물질로 분류하고 있는 것으로 확인되었다.<sup>17)</sup> 따라서, 고분자화합물은 구조 특성 상 예측 프로그램에 적용할 수 없으므로 IARC, EU, NTP, ACGIH(American Conference of Governmental Industrial Hygienists) 등에서의 연구

결과 여부를 확인한 후 해당 분류 정보를 활용하면 된다.

본 연구는 전자산업에서 사용하는 일부 화학물질을 대상으로 수행하였기 때문에 유기/무기, 구조적 특징 등을 구분하여 카테고리별 특성을 고려하기에는 연구대상 화학물질 수가 적은 제한점이 있었다. 그러나, 화학물질에 대한 인체 안전성 평가 요구가 증가하고 있고, 산업 현장의 관리적 측면에서 발암 잠재력을 확인하기 위한 독성 예측 프로그램의 활용성을 확인하였다는 점에서 의의가 있다. 향후 본 연구결과를 바탕으로 유기화합물뿐 아니라 금속류 등이 포함된 무기화합물에 대한 독성 예측의 지속적인 연구가 필요할 것이다.

## V. 결 론

전자산업에서 사용하는 21종의 화학물질을 대상으로 TOPKAT 프로그램을 이용한 사업장 내의 QSAR 활용 방안을 검토한 결과, 이전 TOPKAT 버전에서는 유기화합물만 적용 가능했지만, 확장된 TOPKAT 버전에서는 Gallium oxide와 같은 일부 무기화합물의 예측 결과를 얻을 수 있었다. 다만, Indium oxide, Sodium oxide는 여전히 적용되지 않는 등 아직은 프로그램으로만 무기화합물을 예측하기에는 한계가 있었다. 또한, TOPKAT 발암성 예측결과와 적합성 및 신뢰성 등을 확인하기 위해 IARC Group 1로 분류된 25종의 물질에 대해 예측을 수행한 결과, 7종은 발암성 물질로 올바르게 예측하지 못했다. 즉, 발암성이라는 시험 결과에 비해 독성이 약하게 예측되는 등 프로그램의 한계를 확인할 수 있었다. 이를 토대로 TOPKAT 예측 결과를 그대로 이용하는 것보다 분자 특성의 중요한 요인이 될 수 있는 전자적 효과, 구조적 효과 등을 나타내는 이론적 분자설명자(descriptor) 적용이 필요할 것으로 보인다. 그리고 TOPKAT 예측결과 발암잠재력이 우세하게 예측된 5종에 대해 문헌으로부터 관련 독성 연구자료 검토 및 발암성 예측 프로그램 Oncologic™에 적용한 결과, TOPKAT 결과와는 상이하게 발암 가능성이 낮은 물질로 예측되었다. 따라서 복수의 예측 프로그램 적용 및 read-across 등 다양한 예측 기법을 적용한 교차 검증을 활용한다면 발암 잠재력에 대한 예측력을 향상시킬 수 있을 것으로 사료된다.

## References

1. Ministry of Environmen. 2012 WHITE PAPER OF ENVIROMENT. Gwacheon: Ministry of Environment Press; 2012. p.240-272.
2. OECD. 2007, Guidance Document on the Validation of (Quantitative) Structure Activity Relationship [(Q)SAR] Models. Available: [http://search.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2007\)2&doclanguado=en](http://search.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2007)2&doclanguado=en) [accessed 02 July 2013].
3. Environmental Protection Agency. User, Aõs Guide for The Toxicity Estimation Software Tool: U.S. Washington: Environmental Protection Agency Press; 2012.
4. European Community. Regulation(EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals(REACH), establishing a European Chemicals Agency. Available: [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/chemicals/documents/reach/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/chemicals/documents/reach/index_en.htm) [accessed 15 July 2013].
5. In YY, Lee SK, Kim PJ, No KT. Prediction of Acute Toxicity to Fathead Minnow by Local Model Based QSAR and Global QSAR Approaches. *Bull Korean Chem Soc.* 2012; 33(2): 613-19.
6. Furuham A, Toida T, Nishikawa N, Aoki Y, Yoshioka Y, Shiraiishi H. Development of an ecotoxicity QSAR model for the KAshinhou Tool for Ecotoxicity(KATE) system, March 2009 version. *SAR QSAR Environ Res.* 2010; 21(5-6): 403-413.
7. Pizzo F, Lombardo A, Manganaro A, Benfenati E. In silico models for predicting ready biodegradability under REACH: A comparative study. *Sci Total Environ.* 2013; 463-464: 161-168
8. Teubner W, Mehling A, Schuster PX, Guth K, Worth A, Burton J, et al. Computer models versus reality: how well do in silico models currently predict the sensitization potential of a substance. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2013; 67(3): 468-485.
9. Kovarich S, Papa E, Li J, Gramatica P. QSAR classification models for the screening of the endocrine-disrupting activity of perfluorinated compounds. *SAR QSAR Environ Res.* 2012; 23(3-4): 207-220.
10. Freidig AP, Dekkers S, Verwei M, Zvinavashe E, Bessems JGM, Sandt JJM. Development of a QSAR for worst case estimates of acute toxicity of chemically reactive compounds. *Toxicol Lett.* 2007; 170(3): 214-222.
11. Yang SY, Maeng SH, Lee JY, Lee YM, Chung HK, Chung HW, et al. Comparison of QSAR mutagenicity prediction data with Ames test results. *Environmental Mutagens & Carcinogens.* 2000; 20(1): 21-25.
12. Cariello NF, Wilson JD, Britt BH, Wedd DJ, Burlinson B, Gombar V. Comparison of the computer programs DEREK and TOPKAT to predict bacterial mutagenicity. *Mutagenesis.* 2002; 17(4): 321-329.
13. Mombelli E. An evaluation of the predictive ability of the QSAR software packages, DEREK, HAX-ARDEXPERT and TOPKAT, to describe chemically-induced skin irritation. *Altern Lab Anim.* 2008; 36(1): 15-24.
14. Devillers J, Mombelli E. Evaluation of the OECD QSAR Application Toolbox and Toxtree for estimating the mutagenicity of chemicals. Part 1. Aromatic amines. *SAR QSAR Environ Res.* 2010; 21(7-8): 753-769.
15. TOPKAT in Discovery Studio 3.0. Theory-Toxicity Prediction(Extensible) Overview. Available: <http://accelrys.com/products/discovery-studio/qsar-admet-and-predictive-toxicology.html> [accessed 28 June 2013]
16. EPA. Oncologic™, Software. Available: <http://www.epa.gov/oppt/sf/pubs/oncologic.htm> [accessed 28 June 2013]
17. IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Available: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php> [accessed 20 July 2013].
18. OECD. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Test No. 471: Bacterial Reverse Mutation Test. Paris: OECD Press; 1997.
19. OECD. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Test No. 473: In vitro Mammalian Chromosome Aberration Test. Paris: OECD Press; 1997.
20. OECD. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Test No. 474: Mammalian Erythrocyte Micro-nucleus Test. Paris: OECD Press; 1997.
21. OECD. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Test No. 476: In vitro Mammalian Cell Gene Mutation Test. Paris: OECD Press; 1997.
22. ECHA(European CHEMicals Agency). Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.6: QSARs and grouping of chemicals. Available: [http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information\\_requirements\\_r6\\_en.pdf](http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r6_en.pdf) [accessed 05 November 2013].
23. Weed DL. Weight of Evidence: A Review of Con-



- cept and Method. *Risk Anal.* 2005; 25(6): 1545-57.
24. European CHemicals Agency. Registered Substances. Available: <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances> [accessed 28 June 2013].
25. US National Library of Medicine. TOXNET(Toxicology Data Network). Available: <http://toxnet.nlm.nih.gov/> [accessed 12 June 2013].
26. Koski WS, Roszak S, Kaufman JJ, Balasubramanian K. Potential toxicity of CF3X halocarbons. *In Vitro Toxicology*. 1997; 10(4): 455-457.
27. Devillers J, Mombelli E, Samsera R. Structural alerts for estimating the carcinogenicity of pesticides and biocides. *SAR QSAR Environ Res.* 2011; 22(1-2): 89-106.