

# 구조-활성 상관관계(QSAR) 방법을 이용한 혼합물질의 유해성 예측 평가 연구(II) - Dimethylformamide, Methyl ethyl ketone과 Toluene 혼합물 -

제공 / 산업안전보건연구원

연구책임자 : 김기웅

연구기간 : 2013.11~11.30.

등록번호 : 2013-연구원-972

화학물질에 의한 인체독성은 단일물질 노출보다 혼합물질 노출에 의한 영향이 크에도 불구하고 관련된 연구의 대부분은 단일물질에 대해 이루어지고 있다. 혼합물질에 관한 연구가 매우 미흡한 이유는 단일물질보다 더 많은 조합의 실험을 진행해야 하므로 많은 시간과 비용이 요구되기 때문이다.

이 연구에서는 분자구조의 특성(예, 기하학적 입체 구조, 전자적 특성 등)을 근거로 하여 수치화된 물리·화학 및 생물학적 특성을 통계적 모델에 적용시켜 독성을 예측하는 구조-활성 상관관계 (quantitative-structure activity relationships, QSAR) 방법을 이용하여 혼합물질에 대한 독성 예측을 시도하였으며 이를 근로자의 건강보호에 활용할 목적으로 수행하였다.

연구대상 물질로 합성피혁 제조업에서 주로 사용되는 dimethylformamide(DMF), methyl ethyl ketone(MEK)과 toluene(TOL)을 선정하였으며 혼합 비율에 따른 물리·화학적 특성, 반수영향농도(half maximal effective concentration, EC50) 등을 측정하여 독성을 예측하였다.

본 연구의 결과는 다음과 같다.

실험군별 끓는점, 비중, 증기압, 인화점 및 폭발하한계 등 물리·화학적 특성은 단일물질과 혼합물질 형태에 따라서 유의한 차이를 보였다( $p=0.000$ ).

끓는점은 단일물질 DMF가 153.0 °C, MEK와 톨루엔은 각각 80.0과 110.0 °C이었는데, DMF가 MEK(DMF+MEK, DM) 또는 톨루엔(DMF+TOL, DT)이 혼합된 상태에서는 DMF의 끓는점은 유의하게 낮아진 반면, MEK와 톨루엔의 끓는점은 높아졌다. 비중, 증기압, 인화점 및 폭발하한계 등도 끓는점과 비슷한 경향의 결과를 보였으며, 이러한 변화는 MEK와 톨루엔의 혼합 비율에 의존적인 것으로 나타났다.

DMF와 톨루엔은 단일물질에서 혼합물질 형태로 변해도 옥탄올/물 분배계수(octanol/water partition coefficient,  $Pow$ )의 차이는 보이지 않았으나 MEK는 단일물질 형태의  $Pow$ 가  $0.31\pm 0.02$ 이었는데, DMF와 혼합된 경우에는 DMF의 혼합 비율에 따라 DM1(DMF:MEK=1.0:0.5)은  $0.27\pm 0.02$ , DM3(DMF:MEK=0.5:1.0)은  $0.29\pm 0.01$ 로 단일물질 MEK보다 유의하게 낮은 결과를 보였다( $p=0.000$ ).

세포의 형태는 단일물질 DMF를 처리한 실험군보다 MEK와 톨루엔을 각각 혼합하여 처리한 군에서 세포사멸이 많았으며 세포사멸은 혼합 비율에 따라 DM1(MDF:MEK=1.0:0.5)과 DT1(DMF:TOL=1.0:0.5) 실험군에서 현저하게 일어났고 DM1보다 DT1 군에서 심한 결과를 보였다. 사람 간세포에서 DMF, MEK 및 톨루엔 단일물질에 대한 EC50의 측정 결과는 DMF가 1.785 mg/100  $\mu$ l, MEK와 톨루엔은 각각 3.068과 0.396 mg/100  $\mu$ l로 톨루엔이 가장 낮은 결과를 보였다.

DM 혼합물의 EC50은 단일물질 DMF보다는 높고 MEK보다는 낮았으며, DT혼합물의 결과는 DM과 같은 양상을 보였다. 동물 간세포에서 단일물질 DMF, MEK 및 톨루엔의 EC50은 각각 1.142, 1.763과 0.845 mg/100  $\mu$ l로 사람 세포에서의 EC50과 종(species)에 따른 차이를 보였다.

사람의 간세포를 이용한 회귀 모델에서 모델의 최적화에 영향을 주는 표현자를 검증하기 위하여 혼합 비율에 따라 leave-many-out(LMO)방법으로 5묶음(5 fold) 교차 검증을 실시한 결과, MEK+TOL( $Q^2=0.8581$ )과 DMF+MEK+TOL( $Q^2=0.8191$ ) 조합의 실험군에서 일반적으로 적합성 검증의 기준이 되는  $Q^2=0.5$ 를 초과하는 적합함을 보였다. 물리·화학적 표현자에서는 비중, 증기압, 폭발하한계가 묶음으로 선택된 경우에  $Q^2$ 가 0.9349로 모델의 적합함을 보였다.

이상의 결과는 DMF, MEK, 톨루엔 혼합물에서 톨루엔의 혼합 비율과 비중, 증기압 및 폭발하한계가 독성 발현과 관련이 있음을 의미한다.

이 연구 결과는 관리감독자, 안전관리자 및 보건관리자의 산업안전보건 관련 교육에 활용하여 합성피혁제조업 사업장에서 DMF, MEK 및 톨루엔을 혼합하여 사용할 경우에 톨루엔의 혼합 비율을 최소화 또는 대체하도록 함으로써 근로자의 건강보호에 활용할 수 있을 것으로 판단된다.

본 연구 결과는 한국의 직업병분류시스템과 보상대상 직업병리스트를 재·개정하기 위한 기초자료로 국가별 직업병리스트를 활용하는 것이 가능할 것으로 보이며, 본 연구에서 제시하는 한국직업병리스트 구조개선 사항은 향후 규칙 재·개정 시 참고자료가 될 수 있을 것으로 기대된다. 🍷