



산업화학물질 건강유해성 평가(독성시험)의 현재와 미래



안전보건공단 산업안전보건연구원
산업화학연구실 연구위원
임경택

화학물질의 건강 유해성, 즉 독성시험은 산업현장에서 사용하는 각종 화학물질에 노출됨으로 인한 근로자의 건강장해를 예측하고자 세포 또는 실험동물을 이용하여 수행함으로써 그 정보를 얻기 위한 시험법이다. 사람에게 노출되지 않았거나 독성학적 정보가 부족한 신규화학물질, 마약류, 농약, 살충제, 식품첨가물, 식물독소, 건강기능식품 및 기능성 화장품 등은 임상시험 이전에 독성시험을 통하여 세포 또는 실험동물에서의 독성학적 정보를 충분히 얻어야 한다.

이러한 독성시험을 통하여 새롭게 개발되거나 알려진 물질이 사람의 건강에 미칠 영향을 예측할 수 있으며 임상시험에 적용할 용량을 계산할 수도 있다.

1980년대 후반 OECD와 ICH(International Conference on Harmonisation; 의약품국제조화회의)에서 의약품의 독성시험에 대한 가이드라인을 발표한 바 있으며, 모든 독성시험은 이들 가이드라인에 따른 표준화된 시험법에 따라 수행되고 있다. 그러나 우리나라의 경우 유관 부처마다 서로 관할하는 대상 화학물질군과 관련법이 다르다는 이유로 각각 연구를 진행하고 있어, 동물대체시험 도입이 지연되고 안전성평가시험에서 중복된 연구과제가 나오는 등의 문제점을 보인다.

현재 우리나라는 환경부가 화학물질관리를 주 업무로 맡고 있으며, 식품의약품안전처는 동물대체시험검증센터(KoCVAM)를 운영하고 있다. 이들 부처와 농약 관련 각종 독성시험을 실시하는 농촌진흥청이 화학물질 안전평가에서 필요한 국제가이드라인의 채택과 대체시험법 개발에 대한 정보를 공유하고 교류해야 하지만 이런 소통 및 협의가 많이 부족한 실정이다.

이 글에서는 일반독성시험과 더불어 보다 특수한 독성학적 정보를 얻기 위한 특수독성시험 등의 다양한 시험법에 대해 알아보고자 한다. 더불어 화학물질 안전평가에서 필요한 국제가이드라인의 채택과 대체시험법 개발에 대한 정보 공유 및 교류를 위한 우리 연구원 산업화학연구실의 미래 발전상을 제안하고자 한다.

일반독성시험

일반독성시험에는 단회투여독성시험과 반복투여독성시험이 있다.

단회투여독성시험은 시험물질을 실험동물에 단회투여하고 단기간 내에 나타나는 급성독성을 관찰하기 위한 시험이다. 설치류나 비설치류의 실험동물에 시험물질을 1회 투여하고 14일간 일반상태를 관찰하는데, 체중 변화, 각종 자극에 대한 반응, 행동, 호흡, 경련, 피부털 및 피부 상태, 배설물 상태 등을 관찰하게 된다. 단회투여독성시험을 통하여 시험물질을 투여한 실험동물 중 반수의 개체가 사망하게 만드는 시험물질의 용량인 반수치사용량(LD₅₀)을 확인할 수 있다.

반복투여독성시험은 시험물질을 실험동물에 반복적으로 투여하고 중·장기에 나타나는 독성을 관찰하기 위한 시험이다. 반복투여독성시험에서 시험물질을 투여하는 기간에 따라 대체로 1~3개월 투여시험을 아급성(sub-acute) 독성시험, 3~6개월 투여시험을 아만성(sub-chronic) 독성시험, 6개월 투여시험을 만성

(chronic) 독성시험으로 분류한다. 반복투여독성시험에서 시험물질을 투여하는 기간은 시험물질이 시판되었을 때 소비자가 사용할 것으로 예상되는 기간을 고려하여 결정하게 되는데, 반복투여독성시험에서는 일반적으로 단회투여독성시험에서 사용하였던 실험동물 중에 시험물질을 3개 이상의 용량으로 투여하면서 일반상태, 체중, 사료 및 물 섭취량, 혈액학적 지표, 혈액생화학적 지표, 뇨검사 지표, 안과학적 지표 등을 관찰하거나 분석하게 된다. 반복투여독성시험을 통하여 시험물질의 독성이 확실하게 나타나는 최소용량인 확실중독량(Definite toxic dose) 또는 시험물질의 독성이 나타나지 않는 최대용량인 무독성량(NOAEL)을 구할 수 있다.

특수독성시험

특정한 독성학적 정보를 얻기 위한 특수독성시험은 그 목적에 따라 생식·발생독성시험, 유전독성시험, 항원성시험, 면역독성시험, 발암성시험, 국소독성시험, 흡입독성시험, 독성동태시험 등으로 구분할 수 있다.

먼저 생식·발생독성시험은 시험물질이 포유류의 생식·발생에 미치는 영향을 규명하는 시험이다. 생식·발생에 미치는 영향으로는 생식세포의 형성 장애, 수태저해, 임신유지, 분만, 포육 등에 대한 영향, 자세대의 발육 지연 및 기형 발생 등에 대한 영향, 출생 후 성장과 발달, 생식능력에 대한 영향 등이 있다.

유전독성시험은 시험물질이 DNA에 손상을 유발하는지, 유전자에 돌연변이를 유발하는지, 또는 염색체 이상을 초래하는지 등을 파악하는 시험법이다. 유전독성시험은 단기 검색법으로서 시험 물질의 발암성을 예측할 수 있는 중요한 의미를 갖는다.

면역독성시험은 시험물질이 의도하지 않게 면역증강 또는 면역억제를 유발하는가를 평가하는 방법으로, 반복투여독성시험 결과 면역계에 이상을 유발한 것으로 의심되는 경우에 면역독성시험을 수행하게 된다. 면역독성시험을 통하여 시험물질이 대식세포(macrophage) 및 자연살해세포(NK cell)의 활성화에 미치는 영향, 세포매개성면역 및 체액성면역에 미치는 영향을 평가하게 된다. 발암성시험은 시험물질의 투여에 의한 동물에서의 종양 유발을 탐색함으로써 사람에서의 발암성 위험을 예측하기 위한 방법이다.

발암성이 염려되는 경우는 반복투여독성시험에서 전암성 병변 변화 등의 발암성 소견이 나타나는 경우, 유전독성시험에서 DNA 손상, 유전자 돌연변이, 염색체 이상 등이 관찰되는 경우, 화학물질의 섭취와 같이 장기간 사람에게 노출되는 경우 등

이 포함된다. 시험물질을 랫드에 24개월 이상 또는 마우스에 18개월 이상 투여하면서 종양 발생을 관찰하고 병리학적 검사를 수행하게 된다.

새로이 만들어지는 화학물질의 종류는 어마어마하다. 각 나라는 환경 및 자국민의 건강을 보호하기 위하여 수출입 제품의 유해물질 함량에 대한 규제를 강화하고 있으며 이와 관련한 국제 협약이 체결되고 있다. 화학물질의 독성 여부 및 독성유발 농도의 검증은 건강보호 측면과 아울러 경제적인 측면에서도 매우 중요한 일이다. 공산품, 의약품, 화장품 등에 널리 쓰이는 각종 화학물질은 각 관련법에서 요구하는 안전성 평가시험을 통과해야 하며, 안전성 평가시험의 대부분은 동물실험이다. 특히 국내에서는 2015년부터 '화학물질의 등록 및 평가 등에 관한 법률'(화평법)이 시행되면서 동물실험의 수요는 더욱 증가할 전망이다. 하지만 기존의 동물실험법은 1940~50년대 개발된 시험법들이 대부분이고 근대적 평가법을 기반으로 하는 것들이 많아 피부독성은 동물실험의 예측력이 50%도 안 된다는 통계 결과도 나와 있는 상황이다.

해외에서는 이 같은 문제점을 인식하고 유관부처끼리 협력기구를 만드는 등 독성 연구 분야에 대한 최신기술의 도입을 적극적으로 추진하고 있다.

특히 수술 후 잔여조직으로 얻어지는 인간의 세포, 조직, 장기 등에 조직공학기술이나 최신 바이오기술을 접목해 개발된 동물대체시험법이 기존 동물실험의 한계점을 극복할 수 있는 대안으로 주목받고 있다. 그러나 우리나라의 경우 이런 동물대체 시험의 도입이 지연되고 있다. 현재 우리나라는 환경부가 화학물질관리를 맡는다. 식품의약품안전처는 동물대체시험검증센터(KoCVAM)를 운영하고 있다. 농약과 관련된 각종 독성시험을 실시하는 농촌진흥청이 있다. 화학물질 안전평가에서 필요한 국제가이드라인의 채택과 대체시험법 개발에 대한 정보를 공유하고 교류해야 하지만 이런 소통 및 협의가 많이 부족한 실정이다.

최근 진행되고 있는 지노믹스(genomics, 유전체학), 프로테오믹스(proteomics, 단백질체학), 메타볼로믹스(metabolomics, 대사체학) 등의 '-omics'는 다양한 양의 정보를 획득하고 처리하는 기술로써, 생명체에서 합성하는 유전자, 단백질, 대사물질의 발현 및 조절, 변화를 총체적으로 이해하고자 하는 분야이다. 이 시험 분야는 세포, 조직 혹은 생체액 속에 포함된 저분자량 물질인 대사물질(metabolite)을 대상

으로 전체 생체 대사산물을 동시에 분석한다. 다량의 빅데이터를 획득 가능하도록 하는 분석 장비와 이를 쉽게 사용하도록 하는 소프트웨어의 개발, 대용량 데이터를 처리하는 생물정보학 그리고 정보를 체계적으로 분류·관리하는 통계 분야 등 여러 분야의 기술이 통합되어야 한다. 또한, 획득된 정보를 해석, 활용하기 위하여 생물학, 의학, 컴퓨터학, 분석화학 등 다양한 분야 연구자들의 공동연구가 필요하다. 특정 바이오마커(생체지표) 발굴뿐만 아니라 패턴 인식법과 통계분석을 통해서도 서로 다른 반응 및 유전적 형질의 구분이 가능하다. 이러한 대사체(metabolome) 분석의 장점을 화학물질의 독성 검정에 활용할 수 있다.

환경지표가 되는 생물종을 선정하고 이 생물에서 화학물질 노출 후에 나타나는 대사체 패턴을 분석, 분류함으로써 화학물질이 생태계에 미치는 영향에 대한 독성지표를 작성할 수 있다. 생체영향평가에 있어서도 독성지표 세포에 화학물질을 처리하여 생합성 혹은 분해의 결과로 생성된 대사체를 분석함으로써 화학물질의 독성 여부 및 독성유발 농도를 예측할 수 있다. 이러한 시도는 지노믹스를 중심으로 시작되었으며, 메타볼로믹스는 지노믹스, 프로테오믹스와 더불어 독성 예측에 활용되어 기여할 잠재력이 매우 큰 분야이다. 기술의 발달 및 통합으로 창출된 새로운 시험법들은 환경과 생태계를 보존하면서 각종 화학물의 효과적인 관리를 가능하도록 하여 환경 및 생태계를 보호하고 인류의 건강한 삶에 기여할 것이다.

산업이 고도화되어 경제성장과 생산 공정의 현대화가 이루어짐에 따라 각종 환경오염물질이 생활환경과 산업현장에서 심각한 건강위험요인으로 대두되었다.

근로자의 건강 및 환경에 대한 피해가 전 세계의 고민거리로 부상하고 있다. 이러한 산업독성물질들은 근로자에게 노출되기 쉬운 작업환경에 많이 포함되어 있으며, 인체에 유해한 결과를 도출한다는 연구도 다수 있다. 이러한 산업독성물질 인체유해성의 심각성에도 불구하고 국내에서는 아직까지 실질적인 규제 대응이 제대로 마련되어있지 않으며, 산업독성물질의 제거, 대체 및 저감에 대한 기술적 연구는 더욱 부족한 실정이다. 이처럼 점점 더 복잡해지고 다양해지는 현대사회 속에서 불확실성으로 얽혀 있는 화학물질 문제를 풀어나가기 위해 일련의 과학적 평가방법인 위해성평가·예측이 근거로 제시되어야 할 것이다.

또한, 산업독성물질의 저감, 대체 및 제거를 위한 기술의 개발을 병행하여 수행함으로써 산업독성물질의 근로자 인체노출을 감소시키는 결과를 도출할 수 있는 시스



템을 개발하고 상용화시켜 선진국 중심의 산업독성물질 대응 방안을 모방하는 것뿐만이 아닌, 새로운 기술을 개발하여 기술 우위를 선점하고 산업독성 융합연구 분야에서 세계를 선도하는 데 이바지해야 할 시점이다. 단순히 작업환경에 노출된 독성물질의 측정만이 아닌 독성물질들의 체내 동태를 파악하고 그로 인한 근로자 인체에 미치는 영향을 명확히 파악하여 그 위해성을 평가하는 연구에 대한 중요성이 더욱 높아지고 있으며 활발히 진행되고 있다. 특히 산업독성물질의 영향에 의한 직업성 질환의 발생으로 인해 근로자의 신체적, 사회적, 경제적 삶의 질을 저하시킴에 따라 이를 예측하고 진단하는 기술의 필요성 또한 증대되어 산업화학물질에 대한 독성영향을 예측 혹은 진단할 수 있는 기술에 대한 연구가 각광받고 있다.

산업안전보건연구원 산업화학연구실은 지난 1997년 대덕연구단지에 입지한 이래로 산업현장 근로자의 안전보건을 위해 흡입독성, 유전독성시험을 비롯한 국제적인 수준의 산업화학물질 안전성평가시험을 다수 수행해 왔다. 미래에는 그간 축적된 기술과 경험에 IT, BT 분야의 다양한 첨단기술을 접목해 과거 동물실험 위주로 진행돼 오던 고전적인 안전성평가시험을 보다 신속하고 저비용으로 수행할 수 있는 기술개발에 집중할 것이다. 또한, 다양한 방법으로 기존의 실험동물을 대체할 수 있는 기술개발에도 박차를 가하고 있다. 그리고 인실리코(in silico)⁶ 독성평가 기술은 독성과 관련된 주요 바이오마커, 독성 데이터(data)를 기반으로 독성예측시스템을 개발하는 것으로써, 실험실에서의 별도 실험 없이도 특정 화학물질의 독성을 예측할 수

있는 기술을 구현하고자 연구를 수행하게 될 것이다.

또한, 인간과 유전체구조가 유사한 제브라피쉬(Zebra fish) 등 새로운 무척추동물, 미생물 및 세포주를 이용해 포유동물을 대체할 수 있는 시험기술도 개발하고 있다. 향후 근로자 건강장애 예방을 위한 미래지향적 흡입독성을 평가할 수 있는 기술들이 개발될 것이며, 유전자 가위를 이용해 다양한 형질전환 모델을 제작해 독성평가에 활용하는 등 직업성 암을 비롯한 유전자 변이성 질환에 초점을 두어 연구할 것이다.

이러한 기술은 기존에 사람이든 동물이든 완전한 유기체를 대상으로 하던 독성평가시험을 세포, 인공조직 혹은 빅데이터(Big Data)에 기반한 가상시스템을 활용하는 방법으로 대체하기 때문에 윤리적·도덕적 측면에서 자유로우며, 특히 짧은 시간에 적은 비용으로 많은 산업화학물질들에 대한 신뢰성 있는 안전성 검증이 가능하게 될 것이다.

위와 같은 대체독성시험기술의 개발은 많은 산업화학물질들의 건강유해성을 신규화학물질 취급의 초기단계에서 예측함으로써 근로자 건강장애의 근원적 예방을 가능하게 할 것이며, 나아가 본 기술의 신뢰성이 어느 정도 확인되는 경우에는 기존 실험동물 혹은 사람을 대상으로 하는 시험의 일부를 대체할 수도 있을 것이다.

최근 OECD 회원국들을 중심으로 경쟁과 협력을 통해 기술개발이 시도되고 있으며, 일부 대체시험법의 경우 OECD의 표준시험법으로 인정받고 있다. 우리 산업화학연구실은 국내외 선도적 시험기관들과 협업하여 이런 기술개발 등을 위한 노력을 확대하고 있으며, 이와 같은 새로운 화학물질 안전성평가기술의 개발을 통한 시험·연구비용과 기간을 감소시키는 것은 과학기술의 커다란 과제이자, 우리와 같은 독성연구자들에게는 중요한 목표라 할 것이다.

산업현장 화학물질의 건강유해성을 예측하는 차세대 기술개발을 통해 한 명의 근로자라도 화학물질로 인해 아프거나 병들지 않도록 관련 첨단연구의 결과물들이 각광을 받을 수 있는 세상이 바로 우리 앞에 다가오고 있다. 🍀

각주

- 1 in silico(라틴어 'in silicon'에서 유래한 단어로 '컴퓨터를 이용한'이라는 뜻) : 컴퓨터 또는 컴퓨터 시뮬레이션을 통해 수행하는 기술