

작업장 화학물질 독성예측을 위한 독성발현경로의 응용과 전망

임경택* · 최흥구 · 이인섭

안전보건공단 산업안전보건연구원 산업화학연구실 흡입독성연구센터

Adverse Outcome Pathways for Prediction of Chemical Toxicity at Work: Their Applications and Prospects

Kyung-Taek Rim* · Heung-Koo Choi · In-Seop Lee

*Chemicals Research Bureau, Occupational Safety&Health Research Institute,
Korea Occupational Safety&Health Agency*

ABSTRACT

Objectives: An adverse outcome pathway is a biological pathway that disturbs homeostasis and causes toxicity. It is a conceptual framework for organizing existing biological knowledge and consists of the molecular initiating event, key event, and adverse output. The AOP concept provides intuitive risk identification that can be helpful in evaluating the carcinogenicity of chemicals and in the prevention of cancer through the assessment of chemical carcinogenicity predictions.


Methods: We reviewed various papers and books related to the application of AOPs for the prevention of occupational cancer. We mainly used the internet to search for the necessary research data and information, such as via Google scholar(<http://scholar.google.com>), ScienceDirect(www.sciencedirect.com), Scopus(www.scopus.com), NDSL(<http://www.ndsl.kr/index.do>) and PubMed(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). The key terms searched were “adverse outcome pathway,” “toxicology,” “risk assessment,” “human exposure,” “worker,” “nanoparticle,” “applications,” and “occupational safety and health,” among others.

Results: Since it focused on the current state of AOP for the prediction of toxicity from chemical exposure at work and prospects for industrial health in the context of the AOP concept, respiratory and nanomaterial hazard assessments. AOP provides an intuitive understanding of the toxicity of chemicals as a conceptual means, and it works toward accurately predicting chemical toxicity. The AOP technique has emerged as a future-oriented alternative to the existing paradigm of chemical hazard and risk assessment. AOP can be applied to the assessment of chemical carcinogenicity along with efforts to understand the effects of chronic toxic chemicals in workplaces. Based on these predictive tools, it could be possible to bring about a breakthrough in the prevention of occupational and environmental cancer.


Conclusions: The AOP tool has emerged as a future-oriented alternative to the existing paradigm of chemical hazard and risk assessment and has been widely used in the field of chemical risk assessment and the evaluation of carcinogenicity at work. It will be a useful tool for prediction, and it is possible that it can help bring about a breakthrough in the prevention of occupational and environmental cancer.

Key words: Adverse outcome pathways, applications, prediction of chemical toxicity, prospects, workers

*Corresponding author: Kyung-Taek Rim, Tel: 042-869-8531, E-mail: rim3249@kosha.or.kr
Chemicals Research Bureau, Occupational Safety&Health Research Institute, Korea Occupational Safety&Health Agency.
#339-30 Expo-ro, Yuseong-gu, Daejeon, 34122
Received: March 21, 2019, Revised: May 17, 2019, Accepted: June 21, 2019

 Kyung-Taek Rim <https://orcid.org/0000-0001-6443-6362>

 Heung-Koo Choi <https://orcid.org/0000-0002-6696-4131>

 In-Seop Lee <https://orcid.org/0000-0001-5209-4350>

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

I. 서 론

현대 과학기술이 발전함에 따라 수많은 화학물질들이 사용되고 있으며, 전 세계적으로 약 1,500만 종 이상의 화학물질이 상업적으로 이용가능하다(IOMC, 2009). 사람은 일상적으로 화학물질을 사용하며, 일상적인 사고로 화학물질에 노출될 수 있다. 이처럼 널리 사용되는 하지만 많은 화학물질이 사람의 건강에 미치는 영향은 아직도 잘 모르는 것이 많은 실정이며, 화학물질의 안전성에 대한 관심이 증가함에 따라 화학물질의 공식 안전성 평가가 중요한 문제로 대두되고 있다. 광범위한 화학물질의 사용과 다양성을 고려할 때 화학물질 관련 사고와 질병 등 관련된 많은 위험성이 상존하고 있다. 1970년부터 1998년 사이에 전 세계적으로 보고된 화학물질 사고로 인해 10만 명이 넘는 사상자가 발생하는 누출, 화재 및 폭발로 인한 화학사고 등도 발생했다(Bell & Healey, 2006; Zheng et al., 2018). 화학물질은 거대한 저수지, 공장 및 운송 수단 등에 저장되므로 화학사고가 발생하면 피해 규모와 범위가 상당히 클 수 있으며, 이런 화학물질 사고를 관리하기 위해 정부 및 관련 기관은 화학물질의 인체유해성에 대한 정보를 항상 가지고 있어야 한다(Bell & Healey, 2006).

2007년에 보고된 '21세기를 위한 독성시험: 비전과 전략'에서 미국 국가연구위원회(national research council, NRC)는 패러다임의 전환을 기술하며 새로운 독성시험 체계를 계획하였고, 전산생물학적인 새로운 시험법을 사용하여 *in vitro* 시험의 확장을 통한 독성 경로를 연구하고자 했다(NRC, 2007). 이러한 맥락에서 "독성발현경로(adverse outcome pathway, AOP)"는 독성을 유발하는 항상성을 교란시키는 생물학적 경로로, 독성에 대한 설명은 화학적 특성 분석에서 시작하여 이들 간의 상호작용의 해명을 통해 진행되며, 경로의 중요한 단계에서 영향을 밝히기 위한 표적 테스트와 필요한 인체노출을 추정하는 용량-반응 외삽을 포함한다. 생태계 영향을 예측하기 위해서는 추가 인구기반 모델링이 필요하게 된다. 이는 기존의 생물학적 지식을 조직화하기 위한 개념적 틀로서 AOP는 분자개시사건(molecular initiating event, MIE), 주요사건(key event, KE) 및 독성발현(adverse output, AO)으로 구성된다. 이러한 독립 요소들은 생물학적 반응을 나타내며 주요사건관계(major event relations)로 연결된다. 이 AOP 개념은 화학물질의 발암성 평가에 도움이 될 수 있는 직관적인

위험 확인을 제공하며, 이로써 화학물질의 발암성 예측 평가에 AOP 개념의 적용 및 암 예방을 위한 이 기법의 유용성이 부각되고 있다(Kang et al., 2018).

1. AOP 개념 및 화학물질 유해성평가에서의 역할

AOP는 MIE, KE, KER 및 AO로 구성된다(Figure 1a). MIE는 AOP의 초기 지점으로, 리간드-수용체 결합 또는 DNA 결합과 같은 분자수준에서의 화학적 상호작용을 나타낸다. KE는 세포 및 조직 등의 다양한 수준에서 MIE에 의해 촉발된 생물학적 변화이며, 특수 유형의 KE로서 AO는 MIE로 인한 생물학적 섭동의 전형적인 종말점을 나타내어 유해성평가 또는 규제 의사결정에 고려된다. MIE, KE 및 AO는 KER이라는 단방향 화살표로 연결되며, KER은 상부(upstream) 및 하부(downstream) KE 간의 인과관계 또는 예측 적 상호작용을 의미하므로 상부 KE의 하부 KE 상태에 대한 추측 또는 외삽을 용이하게 한다(OECD, 2016).

AOP의 각 요소는 Bradford Hill 기준을 충족시키는 증거의 가중치(weight of evidence, WOE)에 근거해야 하며, 작용양식(mode of action, MoA) 가설의 근거를 확립하는 것은 인과 관계 기준, 즉 결속력, 증거의 일관성, 관계의 특이성, 일관성 있는 시간 관계, 용량-반응관계, 생물학적 타당성, 증거의 일관성 및 대체적 설명에 대한 고려이다(Hill, 1965; OECD, 2012; Tollefsen et al., 2014). 증거의 가중치(WOE)는 독립적인 출처의 정보를 사용하여 정보 요구 사항을 충족하는 증거를 제공한다는 개념이다(ECHA, 2018). 하나의 AOP는 하나의 MIE와 하나의 AO를 가져야하지만 중간 단계인 KE의 수에는 제한이 없으며, 각 KE는 다른 AOP에 포함될 수 있다. AOP는 스트레스 요인에 의해 야기된 다양한 생물학적 수준에서의 연쇄적 반응의 인과관계를 기술하는 AO로 이어진다(Ankley et al., 2010; Vinken, 2013; Villeneuve et al., 2014a). 생물 반응과 관련된 어떤 유형의 정보(예를 들어, *in vivo* 시험결과, *in vitro* 시험결과, 전자 데이터 및 생체지표 등)가 AOP에 적용될 수 있다(OECD, 2012). 따라서 AOP는 생물학적 반응을 관찰하는 데 사용되는 기술이 발전함에 따라 기존 정보가 보다 정확하게 변화될 수 있는 다이내믹한 기술이다(Villeneuve et al., 2014b). AOP는 단순한 순서도로 표현되므로 화학물질의 부작용을 직관적으로 이해하기 쉽고, AOP 개념은 갑자기 생겨난 것이 아니라 독성기전과 관련된 기존 개념의 진

화라고 할 수 있다(Ankley et al., 2010; Leist et al., 2017).

1) 작용양식 기법(MoA frameworks)

국제화학안전프로그램(international programme on chemical safety, IPCS)의 발암원 MoA 기법은 사람에서의 관련성을 결정하기 위해 동물의 화학적 MoA를 기술하고 사람에서 가능성이 있는 MoA와 비교하는 체계적인 과정을 총괄한다. 초기의 IPCS 기법에는 경로 기반 기법의 몇 가지 기본원칙이 명시되어 있고, MoA는 초기 화학적 상호작용에서부터 독성학적 결과에 이르는 생물학적 경로를 따라 일련의 주요 사건으로 정의된다. MoA가 유용할 정도로 완전하지 않아도 되고, 화학물질이 하나 이상의 MoA를 가질 수 있으므로 여러

가능성과 관련될 수 있음을 인식하면서 한 번에 단일 MoA에 초점을 맞추었으며, 독성 결과의 개발에 결정적이고 측정 가능한 경로의 단계로서 “핵심사건(key event)”의 정의, 주요 사건들 간의 인과 관계를 체계적으로 확립하기 위한 요구 사항, 유해성평가에 MoA를 적용하기 위해 정량적 매개변수를 설정하는 것의 중요성 및 생물학과의 관련성을 확실히 해야 할 필요성이 있다. 이러한 맥락에서 작용양식은 작용 메커니즘과 구별되며, 후자는 분자 상호작용을 포함하는 경로에 대한 보다 상세한 설명으로 정의된다(Meek et al., 2014). MOA는 일반적으로 유해성평가에 대한 경로기반 접근방식의 확대적용에서 통찰력을 수용하도록 최신화 되었으며, 이 기법에서 MoA와 AOP는 개념적으로는 유사하지만 MoA가 반드시 독성발현을 의미하지는 않는다는(예를

Table 1. Definitions used in mechanistic frameworks for predicting and assessing toxicity

Term	Definition	Reference
Key event	Key events are events that are toxicologically relevant and necessary to the apical outcome and experimentally quantifiable. They include the molecular initiating event and subsequent intermediate effects.	-
Molecular initiating event (MIE)	The initial interaction of a chemical and a biological target which results in a cascade of events(perturbation of the biological system) and which may lead to adversity at a higher level of biological organisation.	-
Intermediate effect	An event in a pathway that occurs after(downstream of) the molecular initiating event and is part of the cascade which may lead to adversity at a higher level of biological organisation. An intermediate effect is distinguished from a key event in that not all intermediate effects are necessarily key events.	-
Source-to-outcome pathway	Cascade of measurable events starting from release of a chemical into the environment to an adverse outcome.	Krewski et al., 2011
Toxicity pathway(TP)	A cellular response pathway that would result in an adverse health effect when sufficiently perturbed	NRC, 2007
Mode of action(MoA)	Sequence of events, starting with a molecular initiating event, and leading to an adverse effect at the level of whole organism/individual. This term does not(usually) include consideration of exposure or effects at higher levels than the individual.	US EPA, 2005
Mode of Action(MoA)	A biologically plausible sequence of key events leading to an observed effect supported by robust experimental observations and mechanistic data. A mode of action describes key cytological and biochemical events - that is, those that are both measurable and necessary to the observed effect - in a logical framework.	WHO, 2009
Adverse outcome pathway (AOP)	The sequence of events from the exposure of an individual or population to a chemical substance through a final adverse(toxic) effect at the individual level(for human health) or population level(for ecotoxicological endpoints). AOPs incorporate the toxicity pathway and mode of action for an adverse effect.	OECD, 2013

Reprinted by permission from OECD portal site(topics_adverse outcome pathways, molecular screening and toxicogenomics) [serial online] 2019 [Accessed 2019 March 20]. Available from:https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/adverse-outcome-pathways-molecular-screening-and-toxicogenomics.htm

들어 약물의 효능을 나타낼 수도 있음) 점에서 구별된다(Meek et al., 2014).

지난 10여 년 동안 화학물질의 생물학적 및 독성학적 영향을 기술하고 예측하려는 시도는 점차 기계화 자동화를 고려하는 추세로 전환되어 왔다. 급성장하는 예측독성학 분야의 많은 보고서들 중 미국 NRC의 “21세기의 독성시험: 비전과 전략”이라는 보고서는 상당한 주목을 끌었으며 화학물질의 유해성·위험성 평가에서 “패러다임 전환”의 필요성에 대한 토론을 이끄는 계기가 되었다(NRC, 2007; Collins et al., 2008; Andersen et al., 2010; Ankley et al., 2010; Boekelheide & Andersen, 2010; Schultz, 2010; Hartung & McBride, 2011). NRC 보고서는 사람 세포와 조직에서 독성의 분자 메커니즘에 대한 이해에 점차적으로 의존하는 기법으로 동물의 표현형에 기반한 독성 시험을 실시하는 현재 방식의 변화를 계획하고 있다. 보다 기계론적인 유해성평가로의 전환은 포유류(특히 사람에서) 세포주, 세포 배양물 및/또는 조직 대체물에서의 ‘높은 처리량 및 고효율시험법(high-throughput screening, HTS 및 high-content screening, HCS)’에 기반한 *in vitro* 시험의 사용을 의미하며, 데이터 분석 및 독성물질과 분자표적 사이의 상호작용 모델링, 부작용 및 결과에 대한 다양한 계산적 응용이다. AOP 기법의 일반적인 전제는 여러 단계의 생물학적 조직(세포, 조직/장기, 유기체, 개체군)에서 생물학적 경로를 기술하고 독성발현경로를 예측하는 데 핵심적인 측정 가능한 일련의 사건이 충분하다는 것으로, 이는 핵심적인 분자 상호작용 및 효과에 대한 기본적인 이해가 충분해야 하며 궁극적으로는 생물체 및 개체군의 불리한 결과를 조기에 예측할 수 있는 의사 결정에 충분해야 한다. Table 1에는 독성예측 및 평가의 기계적 수단에 사용되는 용어의 정의를 나타냈다.

2) 독성발현경로(AOP) 기법

AOP 기법은 점점 다양해지는 환경에 대한 유해성평가의 불확실성을 해결하기 위한 방법으로 생태독성학 분야에서 시작되었으며, Ankley et al.(2010)이 보고한 것처럼 AOP는 “인과적, 기계적, 추론적 또는 상관관계 기반의 연결을 포함할 수 있는 유연한 기술이며, 이들이 기반으로 하는 정보는 *in vitro*, *in vivo* 또는 전산시스템으로 기전(mechanism)과 MoA를 모두 포함할 수 있다. AOP는 화학물질이 생체분자(예로서 단백질, 수용체 등)와 분자

간의 상호작용으로 시작하여 화학물질에 노출된 후 발생하는 분자개시사건(MIE)을 기술하고, 이어서 순차적으로 세포 및 사람에서의 건강유해성 또는 환경유해성에 대한 개별 독성수준을 비롯해 유해성 결과를 예측하고 생물학적인 논증(또는 일련의 가설)을 제공하기 위해 분자수준에서 개체 수준에 이르기까지 모든 유형의 정보를 통합할 수 있게 되었다. 경제협력개발기구(organization for economic co-operation and development, OECD)와 미국 환경보호청(US Environmental Protection Agency, USEPA) 및 유럽연합(european commission, EC) 합동연구센터는 화학물질 ‘지식기반 독성발현경로(AOP-KB)’를 구축하였으며, AOP-KB는 학계의 연구 성과가 정부의 화학물질 규제보다 직접적으로 연계될 수 있는 접점을 제공한다는 측면에서 정부 및 학계, 산업계 등 관계자들의 참여와 관심이 대두되고 있다. AOP 개념은 여러 가지 방법으로 예측독성학적 기법을 개발하는 데 유용하며, 단기간에 불완전한 AOP조차도 화학물질 분류와 유해성 간의 관계를 보일 수 있고, 기존 정보와 새로운 정보 간의 해석의 확실성을 높일 수 있어 유용한 정보를 극대화하는 통합적 시험전략으로 사용될 수 있다(OECD, 2017).

본 연구는 작업장 노출 화학물질의 독성예측을 위한 독성발현경로(AOP)의 연구현황 및 향후 산업보건 분야에서의 응용전망을 고찰하기 위해 AOP의 개념, 호흡기 및 나노물질 유해성평가, 발암성 예측 및 직업성 암 예방의 응용과 관련한 여러 논문 및 서적의 자료를 정리·고찰한 종설로 작성하였다. 필요한 자료검색을 위해 대부분의 review에서 활용하고 있는 주요 인터넷 사이트를 검색하였으며, 구체적으로는 구글 학술검색(<http://scholar.google.com>), 사이언스다이렉트(www.sciencedirect.com), 스킵스(www.scopus.com), NDSL 논문(<http://www.ndsl.kr/index.do>), 펍메드(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)를 활용하였다. 검색어는 “adverse outcome pathway”, “toxicology”, “risk assessment”, “human exposure”, “worker”, “nanoparticle”, “applications”, “occupational safety and health” 등과 유사한 핵심용어를 사용하여 수행하였다. 이와 같은 과정을 통해 검색된 문헌 중 독성발현경로(AOP)에 대한 문헌은 가장 최근의 것(2015년 이후)을 활용하고자 하였으며, 그 밖에 연구과정 및 기초개념에 대한 자료는 그 설명의 용이성을 위해 2015년 이전의 자료라도 일부 활용하였다.

II. 본 론

화학물질의 성질은 일반적으로 인화성, 부식성, 반응성 등의 물리화학적 특성(위험성)과 유해성(독성 등)으로 분류되며(Jefferson et al., 1997), 이러한 화학적 특성으로 인해 인체와 환경에 심각하게 또는 만성적으로 영향을 미칠 수 있다. 인화성, 부식성 및 반응성 화학물질은 고온 및 pH 등을 통해 화학사고 현장 근처의 사람에게 주요한 위협이 되며, 이러한 주요 위협 외에도 독성(유해성)은 2차적인 위협으로 간주될 수 있다. 화학물질 독성은 신체에 즉각적인 손상을 줄뿐만 아니라 DNA 손상이나 돌연변이 같은 지연되고 보이지 않는 부작용을 일으킬 수도 있으며, 궁극적으로 이러한 화학물질 독성의 장기 영향은 발암 가능성을 증가시킬 수 있게 된다(Oliveira et al., 2007; Cohen & Arnold, 2011). 유해성평가는 화학물질의 인체에 미치는 전반적인 영향을 평가하는 중요한 수단으로 간주되며, 화학물질의 유해성평가에는 잠재적인 건강 또는 환경적 영향의 잠재적 가능성에 대한 성격, 규모 및 파급효과 등을 이해하는 것이 포함된다(ChemSafetyPro, 2018). 또한 화학물질의 유해성·위험성평가는 특정 농도에서 화학물질이 얼마나 유해·위험할 수 있으며 궁극적으로 인체에 미치는 영향을 파악하여 그 안전성을 평가하고 관련 규정을 수립하는 데 사용된다. 그러나 많은 유해성·위험성 연구자들은 화학물질의 독성을 평가하는 전통적인 방법이 점점 더 많은 화학 물질에 적합하지 않다는 문제에 직면해왔다(Edwards et al., 2016).

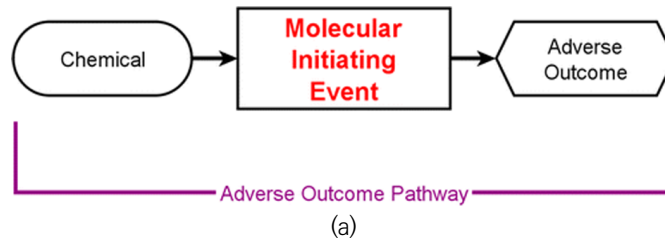
최근에는 AOP 개념이 화학물질의 인체(유해성·위험성)영향을 결정하기 위한 독성학의 실용적인 도구로 적용되었으며(Vinken, 2013), 화학물질의 유해성평가와 관련된 생물학적 수준에 대한 설명을 위한 개념으로(Ankley et al., 2010), 2007년 NRC는 '21세기의 독성시험의 미래 비전'을 제시했다(Krewski et al., 2010). 이 보고서는 기존 지식의 사용을 극대화하면서도 신속하고 정확한 독성 평가법을 개발해야 할 필요성을 강조하며, 이러한 추세를 따라 AOP는 동물실험을 줄이고 시간과 비용을 절약할 수 있는 수많은 화학물질에 적용할 수 있는 효율적이고 예측가능한 독성평가 방법의 필요성을 충족시킨다고 하였다(Edwards et al., 2016). AOP는 화학물질의 유해성을 직관적으로 이해할 수 있게 하므로 그 평가에 도움이 될 수 있다. 이 종설에서는 화학물질의 유해성평가, 특히 발암성 평가에

AOPs의 응용을 소개하며, AOP가 궁극적으로 암을 예측하고 예방하는 미래지향적인 방법으로 채택되어 화학물질 독성평가의 중점이 될 것으로 기대하고 있다.

핵심사건(key event)의 연쇄적 결과는 생물학적 시스템의 분자, 세포, 구조 및 기능 변화를 포함하여 측정 가능한 불리한 결과를 낳게 되고(Figure 1b), AOP는 구조가 유사한 화합물의 영향을 예측하기 위한 기초로서 화학구조-활성 관계(quantitative structure-activity/property/toxicity relationship(QSAR/QSPR/ QSTR))에 관련된 정보를 제공하며, 또한 잠재적으로 더 높은 처리량을 갖는 고효율 시험법(high throughput screening, HTS 또는 HCS)이 이용가능하거나 개발될 수 있는 독성영향의 질적 및 양적 예측 모델링을 수행할 수 있다. 이와 같은 AOP 기법/framework)은 화학물질의 이상반응에 대한 경로를 구성하는 주요 사건들(main events)을 연결하는 것은 어려웠지만, MoA 및 AOPs의 원리가 소개된 후 발달 또는 신경 독성에 대한 잠재적 또는 추정된 AOP 적용을 위한 기계적 정보를 입수하는 "통합시험전략(integrated approaches to testing and assessment, IATA)"을 개발하는 등 그 가능성을 높이고 있다(Murti, 1989; Silins & Högborg, 2011; Anna Bal-Pricea et al., 2017). 많은 유해성·위험성평가 화학물질의 노출용량-반응에 관한 동물 및 역학 연구가 보고되었으며(Gollapudi et al., 2013; Pletz et al., 2016; Hernández & Tsatsakis, 2017), 동물 실험을 지양하는 사회적 분위기와 함께 시간과 비용을 절약하기 위해 화학물질 유해성·위험성평가 방법과 모델을 개선하려고 노력해오고 있다.

1. AOP의 현주소

AOP의 개념은 Ankley et al.(2010)이 2010년에 처음 발표한 것으로, 2018년 8월 현재 243개의 AOP와 1,800개의 KE가 등록 및 개발 중에 있다. 이 AOP 정보는 OECD가 관리하는 주요 AOP 데이터베이스인 '지식기반 독성발현경로(AOP-KB)'에서 무료로 사용할 수 있으며, 이 사이트는 AOP 개발자들 간에 관련 정보를 공유하고 토론하기 위해 OECD는 미국 EPA, EC의 공동연구센터 및 미육군 기술자 연구개발센터 등과 협력하여 시작하게 되었다(OECD, 2018a). AOP-KB는 AOP-Wiki, Effectopedia, Intermediate Effects DB 및 AOP Xplorer로 구성된다(OECD, 2018b). AOP-Wiki는 AOP, KE, KER 및 Stressors 각각에 대해 사



Target Site Exposure	Molecular Initiating Events	Cellular Key Events	Tissue / Organ Key Events	Organism / Population Responses
<ul style="list-style-type: none"> • Solubility • Vapor pressure • Particle size, density, distribution • Mass transfer coefficient • Chemical reactivity • ADME • Breathing mode, rate and volume 	<ul style="list-style-type: none"> • Oxidation of cellular molecules • Acetylcholinesterase inhibition • Cytochrome C oxidase inhibition • DNA/protein alkylation • Modulation of ion channels • Receptor binding e.g., <ul style="list-style-type: none"> • Activation of EGFR • Activation of TRPA1 receptor • Activation of glucocorticoid receptor • Activation/inhibition of G protein coupled receptors • Inhibition of muscarinic acetylcholine receptors • Inhibition of NMDA receptors • Binding to hormone receptor 	<ul style="list-style-type: none"> • ROS formation • Antioxidant (e.g., glutathione) depletion • Inhibition of energy (ATP) production • Cytotoxicity • Collagen deposition • Increased mucous production • Cytoskeleton disruption • Cytokine/chemokine production • Surfactant depletion • Modulation of signal transduction pathways • Inhibition of nucleotide synthesis • Protein modification • Modulation of protein synthesis • Effects on the blood • Vitamin interference 	<ul style="list-style-type: none"> • Cell proliferation • Inflammatory response • Cell transformation • Squamous cell metaplasia • Loss of epithelial barrier function • Reduced ciliary beat frequency • Goblet (mucous) cell hyperplasia, metaplasia, and proliferation • Respiratory failure • Tracheitis • Bronchiolitis • Alveolitis • Pulmonary edema • Bronchoconstriction • Alveolar distention • Smooth muscle remodeling • Change in lung mechanics (resistance, compliance, pressure-volume curves, FEV1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Systemic toxicity • Acute lethality • Target organ effects (e.g., hepatotoxicity) • Airway hyperreactivity • Chemical narcosis

(b)

Figure 1. Adverse outcome pathway and Selected key events and adverse outcomes

(a) AOP: a conceptual construct that portrays existing knowledge concerning the linkage between a direct molecular initiating event and an adverse outcome at a biological level of organization relevant to risk assessment.

(b) The AOP framework: target site exposure(TSE) is a function of dosimetry including absorption, distribution, elimination and metabolism(ADME) processes that dictate disposition of the parent chemical or its metabolite(s).

Reprinted by permission from Clippinger AJ, Allen D, Behrsing H, BéruBé KA, Bolger MB, et al. Pathway-based predictive approaches for non-animal assessment of acute inhalation toxicity. *Toxicol in Vitro* 2018b;52:131-145

용가능한 지식과 게시된 연구정보 등을 구성하는 시스템을 제공하며, Effectopedia는 AOP의 개발 및 응용을 위해 설계된 모델링 플랫폼이다. 실험 데이터를 사용하여 AOP 요소에 대한 정량적 정보를 제공하며, 현재 Effectopedia의 베타 버전을 사용할 수 있다. 중간효과(intermediate effects) DB는 화학적 데이터를 처리하고 화학물질이 MIE 또는 KE를 일으키는 과정을 알려주며, AOP Xplorer는 AOP의 그래픽 표현을 위한 계산도구이다. 중간효과 DB 및 AOP Xplorer가 현재 개발 중이며, 네 개의 시스템 모두 AOP-KB 허브를 통해 정보를 공유한다. AOP-KB의 각 요소는 개별적 독립적으로 배열되기 때문에 AOP-KB는 AOP의 개발과 다양

한 연구에서의 응용에 유용하다(Villeneuve et al., 2014a). OECD는 AOP 개발 및 평가를 위한 포괄적 관리를 제공하며(OECD, 2016), AOPs의 개발은 OECD 분자 스크리닝 및 독성유전체학에 관한 OECD 확장 자문 그룹(extended advisory group on molecular screening and toxicogenomics, EAGMST)에 의해 감독되고, AOP Wiki는 EAGMST의 지침에 따라 독성 발현경로 진흥회에서 관리한다(OECD, 2018a). “단백질의 공유결합에 의해 게시된 피부감작성 독성발현경로”라는 첫 번째 AOP가 OECD에 의해 발표된 이래 AOP에 관한 여러 보고서와 지침이 발표되었으며, OECD는 여덟 개의 AOP 관련 출판물을 제공하고

2018년 8월 현재 AOP 개발 프로그램 작업 계획서에는 60개의 프로젝트를 열거하고 있다(OECD, 2018b).

2. 호흡기 독성과 AOP

호흡기 민감성은 중요한 노동자의 직업건강 문제이며, 이 효과에 대한 기계론적 근거를 이해하는 것은 그 화학물질을 탐지하기 위한 독성학적 도구의 개발을 지원하는 데 필요하다. 최근에는 화학물질의 호흡기 과민성에 대한 이해를 보다 잘 전달할 수 있는 정보를 체계화하기 위해 AOP체계와 기법을 사용하기 시작하였으며, 이는 피부과민성에 대한 AOP와 유사하지만 구체적인 차이점이 있다. 이런 AOP의 구성은 명확한 규제요구인 피부 민감성으로부터 호흡기 민감성과의 차이 예측에 대한 통찰력을 제공할 수 있다(Sullivan et al., 2017). 화학물질이 호흡기과민성을 유도하는 모든 기전을 검토하고 이 정보를 사용하여 피부 및 호흡기과민성 모두에 가능한 AOP를 구성하는 것으로, 이 공통 AOP의 구성을 사용하여 피부과민성과 호흡기과민성 간의 공통점, 합류지점 및 출발/발산지점 등을 확인하는 것이다. 이런 AOP는 피부 및 호흡기과민성의 과정이 서로 어떻게 다른지에 대한 기계론적 이해를 제공할 뿐만 아니라 화학물질 호흡기과민성 대한 불확실성을 확인하는 추가연구의 필요성을 제공한다(Kimber et al., 2018).

화학물질에 의한 호흡기의 알레르기 과민성은 비염과 천식과 관련되며 중요한 직업건강 문제로 남아있다. 최근 몇 년 동안 AOP 개념은 건강유해성으로 이어지는 주요 단계를 간략히 설명하는 한편, 향후 연구에 초점을 맞출 수 있는 기틀을 마련하고 그 대안을 개발하기 위한 기초로서 독성학자 공동체간에 상당한 관심을 불러 일으켰다(Kimber et al., 2014).

알레르기성 접촉 피부염(allergic contact dermatitis, ACD)은 작은 단백질 반응성 화학물질에 의해 유도되는 과민성 면역반응으로, 설치류 국소림프절 검사(local lymph node assay, LLNA)로 확인 및 민감성 효능의 정량적 평가를 할 수 있다. ACD의 복잡성을 감안할 때 단일 대체법으로는 LLNA를 대체할 수 없지만 통합시험전략(integrated testing strategies, ITS)을 통해 피부 민감성과 관련된 분자기전에 관한 중요한 정보를 모아 ACD의 분자 과정을 이해하기 위해 생쥐 *in vivo* 연구에 대한 체계적인 검토가 수행되었으며 ACD 분자지도가 작성된 바 있다. 또한 분자지도와 제한된 사람에서

의 독성유전체 데이터를 비교하면 특정 과정이 생쥐와 사람에서 비슷하게 촉발되지만 미세한 차이점을 확인하기 위해서는 추가적인 사람에서의 데이터가 필요할 것이다. 다양한 *in vitro* 시스템으로 대표되는 분자기전에 대한 통찰을 위해 *in vitro* 독성유전체(toxicogenomic) 데이터와의 비교분석을 통해 수학적 예측성 외에도 분자기반의 새로운 *in vitro* 방법을 비교할 수 있다. 또한 *in silico*, chemico 및 *in vitro* 방법에 의한 새로운 분류를 AOP 및 ACD 분자지도에 고정시킴으로써 보완할 수 있으므로 피부 민감성의 주요 사건을 정확하게 반영하는 시험전략 개발의 초석이 된다(van der Veen, 2014).

이와 같은 여러 사례연구들은 화학물질 유해성평가에서 AOP 개발을 알리는 방법을 보이고 있다(Worth et al., 2014). AOP 기술은 화학물질 독성의 기전에 대한 지식을 조직하고 공유하는 수단을 제공하며, 화학 및 전산학에 기초한 QSAR, 독성학적으로 관련 있는 판독 값을 포함한 *in vitro* 시험 및 통합시험전략(integrated testing strategies, ITS)을 포함하는 예측 기법의 기초로 사용될 수 있는 설명방법이나 통합시험전략(integrated approaches to testing and assessment, IATA)이다. 최근에 발표된 OECD 지침서는 관련성 및 적합성 측면에서 AOP를 식별, 문서화하기 위해 어떤 정보가 필요한지에 대한 지침을 제공한다(OECD, 2013).

3. 나노물질과 AOP

OECD 지침에 따라, 사람과 환경에서 화학적으로 유발된 부작용에 대한 많은 AOP들이 제안되고 있으며, 특히 나노물질(nanomaterials, NMs)의 독성은 그 고유한 특성으로 인해 일반적인 기전과 다르므로 직접 비교하기가 어려워서, NM 독성을 이해하는 데 있어 많은 지식 격차가 있지만, 독성동태 및 독성역학적 특성에 대해 점점 더 많은 연구들이 발표되고 있다. AOP는 나노물질에 의한 생체독성과 관련된 기계적 지식을 합리적으로 결합하여 정보격차(data gap)를 메우고 독성시험 전략을 개발하는 데 사용될 수 있으며, 화학물질로 유발된 독성을 고려하여 선정한 AOPs에 의해 포착된 많은 기전적 지식은 나노물질 독성예측 모델링 및 유해성평가를 제공하는데 사용될 수 있을 것이다(Gerloff et al., 2017).

제조나노물질은 크기가 작기 때문에 미지의 건강유해성이 있을 수 있으며, 특히 작업환경에서 특정 제조나노

물질의 분진은 흡입의 위험과 폐 기능에 영향을 미치게 된다. 이러한 사실은 배양된 사람(human) 폐 세포를 이용한 다중매개변수 고효율 시험법(multiparametric high-throughput screening)과 같은 신속하고 비용 효율적인 안전한 시험법을 필요로 하며, 이러한 *in vitro* 시험의 예측 가치는 부분적으로 그 독성에 원인이 되는 기전(mechanism)과 관련된다. 유전체(genome)의 변화로 인한 다중벽 탄소나노튜브(multi-walled carbon nanotubes, MWCNT)와 같은 제조나노물질에 대한 많은 악영향을 확인할 수 있는데, 그 중 하나의 특정 형태가 최근에 발암가능성으로 평가되었으며, 폐 질환에 집중하여 제조나노물질 노출에 의한 유전체 영향을 분석하기 위한 현재의 최첨단 전략으로 사용되고 있다(Nymark et al., 2018). *In vivo* 독성영향과 관련하여 광범위한 물리화학적 성질을 나타내는 다양한 제조나노물질(engineering nanomaterial, ENM)이 상업적으로 사용되고 있지만, ENM의 건강유해성평가(human health risk assessment, HHRA)를 위한 통합된 체계는 아직 확립되지 않았다. 설치류의 2년 발암성시험, 임상화학 및 조직병리학적 종말점은 동물모델에서 물질유도 독성을 탐지하는 'golden standard'로 여겨져 왔지만, 유전체(genome) 차원의 발현분석 및 *in vivo* 고효율 시험법(HTS)과 같은 대체독성학 도구로부터 유도된 데이터의 이용은 그 활용이 증대되고 있으며, 이런 시험법들은 역학(epidemiological)연구가 가능하지 않을 때 전사체학(transcriptomic)이 제품개발에서 나노물질에 대한 수용 가능한 노출수준을 파악하는 효과적인 기전(mechanism)기반 방법으로 사용될 수 있음을 보여주었다.

4. 화학물질의 발암성 예측과 AOP

화학물질 유해성·위험성 평가의 목적은 화학물질에 대한 정성적 및 정량적 정보를 평가하는 것이다(Clewell, 2005). 특정 화학물질의 경우 그 유해성은 위험의 원천, 즉 독성의 확률과 강도의 조합으로 작용한다(NRC, 2003). 많은 국제기구들에서는 화학물질에 대한 속성, 구조, 안전성, 독성 및 위험성 평가 데이터베이스(예로서 PubChem, TOXNET 및 INCHEM 등)에 대한 광범위한 정보를 보급하고 있지만, 그럼에도 불구하고 이 정보들은 많은 화학물질의 안전성을 완전히 평가하기에는 불충분하다(Carpenter et al., 2002). 미국 환경보호청(EUSEPA)은 일반적으로 화학물질의 유해성·위험성

평가를 위험요소 식별, 용량-반응 평가, 노출평가, 위험 특성 분석의 네 가지 프로세스로 정의, 수행하고 있다(USEPA, 2018). 유해성 확인의 주요 구성요소는 MoA 분석 및 증거의 가중치(WOE)를 포함하며, *in vivo* 및 *in vitro* 실험, 정량적 구조-활성관계 도구로 생성된 흡수, 분포, 대사 및 배설 데이터를 이용한 생리학 기반의 독성동태학적 모델링과 같은 수학적 통계모델을 기반으로 한다(Zvinavashe, 2008; Bessems et al., 2014).

발생학률은 낮지만 매우 심각하게 여겨지는 산업화학 사고를 제외하고는 일상생활에서는 화학물질에 지속적으로 노출되는 영향에 중점을 두며, 사람은 흡입, 섭취 및 피부 접촉을 통해 화학물질에 노출될 수 있다(Carpenter et al., 2002). 예를 들어, 대기오염물질, 담배 연기, 미세먼지, 작업장 노출, 오염된 물, 살충제에 노출된 작물, 의약품, 화장품 및 기타 노출원으로 부터 만성적으로 노출되어 만성독성을 유발할 수 있으며, 이는 부작용이 지연·확장될 수 있음을 의미한다(Duffus et al., 2007). 장기간에 걸친 부작용의 축적은 암 종말점(end point)으로 만들 가능성을 증가시키는 유전적 불안정성을 증가시킴으로써 유전독성 또는 비유전적 손상을 유도할 수도 있다(Sugimura, 1992; Sugimura, 2000; Oliveira et al., 2007; Cohen & Arnold, 2011). 발암과정에서 유전적 또는 후성유전학적 변화로 인한 다양한 세포 이상이 발생할 수 있으며(Oliveira et al., 2007), 이로 인한 암을 유발할 수 있는 물질이나 스트레스 요인을 발암물질(carcinogens)이라고 한다(ACS, 2018). 여러 국제기구가 발암 물질을 지정하고 분류하는데, 예를 들어, 국제암연구소(international agency for research on cancer)는 발암물질을 다섯 단계로 분류한다(IARC, 2018). 발암성 위험은 화학물질마다 다르므로 노출기간과 강도 및 각 사람의 유전자 구성에 따라 발암물질이 암을 유발하지 않을 수도 있음을 이해해야 한다.

AOP는 분자적, 병리학적, 규제 및 임상적 지식을 근거로 하는 실용적이고 확실한 가중치를 가지며, 이것은 생물학적으로 가능한 원인이전을 설명함으로써 유해성 평가 과정에서 역학연구의 해석과 통합을 용이하게 한다. 제안된 AOP는 향후 화학물질에 의해 야기되는 위험을 다루기 위한 시험 및 평가에 대한 잠재적인 통합 기법을 제시할 것이며, 실험적 기술뿐만 아니라 생물학적 이해의 발전(예로서, '오믹스' 기술, 줄기세포 배양, 인공 조직 등)은 전통적으로 수행된 것보다 질병 및 독

성을 이해하는 데 새로운 기법들을 제시하고 있다 (Clewell et al., 1995). 이 새로운 기법의 목표는 효율성을 향상시키고 유해성·위험성평가의 불확실성을 줄이는 것으로, 최근 이 개념은 인체 건강 및 생태학적 종말점에 대한 평가를 위해 AOP를 공식화했으며, OECD의 시험지침(test guidelines)으로 채택되었다.

5. 지식기반 AOP(AOP-KB)의 개발

AOP의 구현은 MIE, 중간효과(intermediate effect, IE) 및 독성발현(AO)을 설명하는 데이터 및 지식이 생성되며, 이 정보의 수집 및 검색을 일관된 방식으로 용이하게 하기 위해 AOP 관련 데이터를 볼 수 있는 유연하면서도 표준화된 방법을 만드는 데 많은 연구기관들이 주도하고 참여했다. OHT(OECD harmonized templates, 화학물질을 기술하는 100개 이상의 종말점에 대한 데이터 입력양식 모음)의 표준 데이터 형식을 개발하여 OECD가 채택한 이후, 모든 종류의 상황에서 유해성평가에 사용되는 IE에 대한 화학물질 특이적 데이터를 수집, OHT 201을 사용하여 보고된 중간효과들은 서로 연결되어 AOP를 작성했으며, OECD EAGMST(분자 스크리닝 및 독성 유전체학에 대한 자문 그룹)와 WHO IPCS(세계보건기구 국제화학안전프로그램)의 요청에 따라 AOP 기술기반을 구성했다(US EPA, 2005; WHO, 2009; OECD, 2013).

AOP는 특정 생물학적 경로 또는 과정이 교란될 때 일반화 및 예측가능한 생물학적 동기를 기술한다 (Villeneuve et al., 2014a). AOP는 두 개의 접점인 MIE 및 독성발현(AO)을 연결하는 기존 지식을 나타내는 것으로, 가슴기살균제의 경우, MIE는 ROS 생성, T세포 감소 및 AOP를 따라 대식세포로부터의 전염증성 사이토카인 방출과 같은 주요 사건(KE)과 인과적으로 연관될 수 있으며, 가능한 독성발현(AO)은 간질 섬유증 및 폐렴, 천식, 알레르기성 비염, 알레르기성 피부염, 뇌혈관 질환, 심혈관 질환, 당뇨병, 태아 사망, 조산아 출혈, 자가면역질환, 간 독성, 신장 독성, 암 등과 같은 질병들이다. 국민건강보험자료 및 AOP 지식기반의 빅데이터(big data)를 사용하는 역학 및 독성학적 연구를 통해 AO의 실제 위험을 검증할 수 있으며, 이런 새로운 방법을 적용하면 가슴기살균제에 노출되었을 때 잠재적인 질병 목록을 찾을 수 있다. 따라서 AOP, 경로기반의 독성학과 같은 차세대 독성학은 가슴기살균제의 독성 영향을 명확히 하는 좋은 방법이 될 수 있다.

이전의 보고에 의하면, 치유 여부에 관계없이 가슴기

살균제(humidifier disinfectant, HD)로 인해 약 2백만 명의 사람들이 독성영향을 받을 것으로 예상되었으며, 이전의 연구는 다른 질환과 비교하여 특이적인 발견으로 기관지 말단의 간질 섬유화에 초점을 맞추려고 했다. HD의 전반적인 영향을 파악하기 위해 새로운 접근 방법으로 AOP가 추천되었으며, 국민건강보험 자료와 AOP 지식기반 빅데이터를 사용한 역학 및 독성 연구를 통해 독성발현의 실제 위험을 확인할 수 있고, 이런 새로운 방법을 적용하면 HD에 노출되었을 때 잠재적인 질병 목록을 찾을 수 있다(Leem & Chung, 2017). HD로 인한 분자개시사건(MIE)으로, Song et al.(2014)의 연구에 따르면, 폴리헥사메틸렌구아니딘(PHMG)의 투여는 전염증성 사이토카인의 상승과 면역세포의 폐 침윤을 유발, 흉선에서 총 세포수와 CD4+/CD8+ 세포 비율을 감소, 조직병리학적 검사는 피질과 수질의 심각한 감소를 나타냈고, T세포 발달과 관련된 생체지표의 mRNA 수준 또한 현저하게 감소했다. 이러한 결과는 폐 조직이 PHMG에 노출되면 폐 염증 및 섬유화를 유발할 뿐만 아니라 세포면역이 감소함을 시사한다(Tang et al., 2013; KOSIS, 2016).

6. 산업보건분야에서 AOP의 응용

제품안전 및 환경안전에 관한 유해성·위험성평가 기법을 사용하여 해석된 노출 및 유해성 데이터를 기반으로 한 AOP의 개념적 틀은 생물 독성시스템 내의 부작용을 이해하고 현재의 유해성평가 방법을 개선하는데 사용될 수 있는 논리적인 일련의 사건 또는 과정으로 제시된다. 화학물의 분자개시사건(MIE)의 정확한 정의는 아직 일반적인 수용에 도달하지 못했지만, MIE는 경로를 통해 결과와 인과관계가 있을 수 있는 분자와 생체분자 또는 생물시스템 간의 초기 상호작용으로, 그 사례연구 및 정의와 관련된 문제가 다루어지고 있다. 따라서 이 분야는 더 많은 정의, 분류, 특성화 및 유해성평가를 돕기 위해 여러 과정의 화학적 지식을 사용하는 방법을 모색할 수 있으며, *in vitro* 및 *in silico* 독성학의 개발에서 MIE 연구의 역할을 제시하고, 생물학적 및 화학적 접근 방법의 조합으로 MIE를 식별하고 특성화하는 연구들이 진행되고 있다(Allen et al., 2014).

궁극적으로, AOP의 향후 적용은 잠재적으로 해로운 흡입독성 물질에 노출된 사람의 폐 기능 감소를 예측할 수 있는 가능성에 있으며, 이러한 맥락에서 제안된 AOP는 흡입노출 시 인체에 위험을 초래할 수 있는 화

합물을 선별하고 발생할 수 있는 독성의 정도에 따라 추가로 분류할 수 있는 비용효과적인 *in vitro* 시험법 개발로 이어질 수 있다(Celli et al., 2003). 동시에, 미래의 질병 또는 손상된 폐 기능과 관련된 사망 위험을 나타내는 전임상 종말점을 개발하기 위한 생체지표도 AOP에서 파생될 수 있다(Cahn & Siegel, 2011; Benowitz, 2014; McNeill, 2016; Meernik et al., 2016). 여러 연구에서 신선한 공기와 비교하여 ROS 수준이 증가하는 등의 후속사건이 AOP에 기초한 EGFR 활성화 및 하류 신호전달을 포함하는지 여부를 확인하는 것이 중요한 것으로, AOP는 적합한 *in vitro* 모델과 시험을 종합하여 주요사건(KE)을 체계적으로 평가할

수 있는 틀을 제공할 수 있다. 또한 이러한 AOP 기반의 *in vitro* 시험은 궁극적으로 화학물질의 위험을 알고 사용을 감소시키는 데 유용할 수 있다(Ankley et al., 2010; Scheffler et al., 2015a; Scheffler et al., 2015b; Shivalingappa et al., 2016; Taylor et al., 2016; Terron et al., 2018).

AOP는 유해성평가와 관련된 독성발현을 초래하는 규모에 따른 사건의 진행에 대한 지식을 체계화하는 기본 틀을 제공하는 개념으로, 독성 지연과 화학물질의 후성 및 세대 간 영향을 포함한 만성독성에 대한 이해와 독성발현을 예견할 수 있는 능력을 향상시키는 데 목적을 둔 AOP 연구에 초점이 맞춰져 있다. AOP의 개발이

Table 2. Guide to assessing genetic and epigenetic data for risk assessment

Risk assessment functions	Genetic		Epigenetic	
	Inherited	Acquired	Inherited	Acquired
Hazard identification	<ul style="list-style-type: none"> Does the agent damage DNA in reproductive cells? 	<ul style="list-style-type: none"> Does the agent damage DNA in somatic cells? Does the agent change gene expression? 	<ul style="list-style-type: none"> Does the agent lead to new epigenetic marks? Does the agent lead to loss of epigenetic marks? 	<ul style="list-style-type: none"> Does the agent lead to new epigenetic marks? Does the agent lead to loss of epigenetic marks?
Dose-response modeling	<ul style="list-style-type: none"> Does the DNA polymorphism change internal dose? Does the DNA polymorphism change the physiological response? 	<ul style="list-style-type: none"> Is DNA changed at current OELs? At what dose does gene expression change? 	<ul style="list-style-type: none"> Do the epigenetic marks change internal dose? Do the epigenetic marks change the physiological response? 	<ul style="list-style-type: none"> Do the epigenetic marks change at the current OELs? At what dose do epigenetic marks change?
Exposure assessment	<ul style="list-style-type: none"> Does the DNA polymorphism change internal dose? Does the DNA polymorphism affect distribution, metabolism or excretion? 	<ul style="list-style-type: none"> Are Adverse Outcome Pathways activated? How long are Adverse Outcome Pathways activated? 	<ul style="list-style-type: none"> Do the epigenetic marks change internal dose? Do the epigenetic changes affect distribution, metabolism or excretion? 	<ul style="list-style-type: none"> Are Adverse Outcome Pathways activated? How long are Adverse Outcome Pathways activated?
Risk characterization	<ul style="list-style-type: none"> What is the ultimate physiological effect? Has increased tissue damage or necrosis occurred? Is organ function within normal physiological limits? 	<ul style="list-style-type: none"> Have rates of cell proliferation and apoptosis changed? 	<ul style="list-style-type: none"> Have rates of cell proliferation and apoptosis changed? What is the ultimate physiological effect? Has increased tissue damage or necrosis occurred? Is organ function within normal physiological limits? 	<ul style="list-style-type: none"> Have rates of cell proliferation and apoptosis changed? What is the ultimate physiological effect? Has increased tissue damage or necrosis occurred? Is organ function within normal physiological limits?

Reprinted by permission from Schulte PA, Whittaker C, Curran CP. Considerations for Using Genetic and Epigenetic Information in Occupational Health Risk Assessment and Standard Setting. J Occup Environ Hyg. 2015;12 Suppl 1(sup1):S69-S81. doi:10.1080/15459624.2015.1060323

분자 메커니즘의 해명과 관련 독성결과에 대해 기여하며, 노출, 독성동력학 및 상황별 생태환경에 대한 정보를 통합하고 확장된 AOP는 독성물질에 대한 종의 반응을 묘사하는 분자, 정량 및 진화기반 모델뿐만 아니라 경험적 데이터를 비롯한 다양한 출처에서 파생된 지식을 통합하는 역할을 할 수 있다. 이것은 양적 화학 및 현장 특이적 유해성평가뿐만 아니라 향후 종의 외삽에 대한 AOP 지식을 보다 효율적으로 적용하게 할 것이다 (Groh et al, 2015). 새롭게 제안된 AOP는 구조-활성관계의 확립, 새로운 *in vitro* 독성시험의 개발 및 우선순위 전략의 정교화를 포함하는 다양한 목적으로 제공될 수 있다(Vinken, 2013).

화학물질의 유해성 예측 및 식별에 사용될 수 있는 유전적 및 후성유전적 데이터는 점증되고 있지만 아직은 제한된 수준으로, 용량-반응 모델링, 노출 평가, 위험성평가, 유전적/후성유전적 변이의 위험이 정량화되기 전에 MoA와 AOP를 확인하기 위해서는 추가 연구가 필요한 실정이다. 유전자-환경의 상호작용을 평가하는 것은 유전적 및 후성적인 데이터를 유해성·위험성 평가에 활용할 수 있는 기초가 되며, *in vivo* 및 *in vitro* 자료는 산업보건 및 분자역학 연구에서 수집된 인체자료로 보완되어야 할 필요가 있으므로 유전적, 후성유전적 변이와 독성발현경로의 관련성에 대한 정보를 최대한 많이 얻을 수 있도록 연구를 설계해야 한다. 이와 더불어 유전 및 후성유전적 데이터가 산업보건 평가에 유용할 경우 윤리적, 법적, 사회적 및 정치적 영향에 주의를 기울여야 한다(Table 2).

궁극적으로 유전 및 후성유전적 데이터가 산업보건 평가 및 노출기준(occupational exposure level, OEL) 개발에 사용되기 전에 발표된 연구는 이러한 변화가 직업적 노출과 독성발현 간에 영향을 미친다는 것을 증명해야 하며(Gallo et al., 2011), 전산생물학과 독성발현경로의 사용은 점차적으로 비슷한 독성물질군 간에 일관된 생리적 변화에 초점을 맞추게 될 것이다 (Jennings, 2013; MacKay et al., 2013; Figure 2).

경로 기반의 기계론적 정보를 활용하는 비동물 시험 기법을 개발하면 잠재적 유해성을 확인하기 위한 예측 도구를 제공할 뿐만 아니라 LC₅₀ 또는 다른 *in vivo* 관찰보다 유해성·위험성 평가 연구자들에게 더 많은 정보를 제공할 것이다. 건강영향을 예측하기 위해 동물 데이터를 외삽하는 것은 종 전체의 생리적, 해부학적 및 대사적 차이(예: 다른 기도 이분법, 세포의 유형 및 구

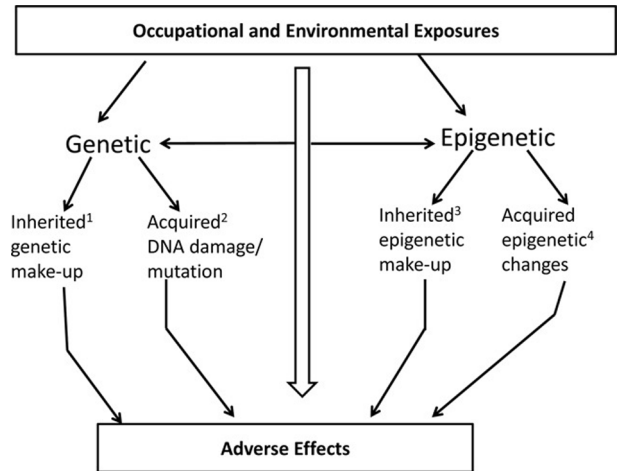


Figure 2. Possible genetic and epigenetic pathways linking occupational/environmental exposures and adverse effects

The concept of inherited epigenetic effects is meant to be used figuratively since the epigenome undergoes constant reconfiguration during zygote development and maturation of the individual and it is difficult to identify a single epigenomic configuration and define it as “inherited.”

(1) Genetic information inherited during meiosis; (2) genotoxic effects; (3) inherited effects that do not depend on DNA sequence variations; and (4) epigenetic effects. Adapted from Bollati V, Baccarelli A.

Reprinted by permission from Bollati V, Baccarelli, A. Environmental epigenetics. *Heredity* (Edinib) 2010;105(1): 105-112

성, 다른 생체 변형 효소 및 호흡패턴 및 대사율의 생리적 변화)(BéruBé, 2013)로 인해, 사람에 대한 잠재적 부작용을 예측하고 관리하기에 적절하거나 충분하지 않을 수 있다(Zbinden & FluryRoversi, 1981; Balls, 1991; Chapman et al., 2010; Seidle et al., 2010). 흡입노출 후 다양한 AOPs가 밝혀지면 그러한 AOP와 관련된 종말점을 평가하기 위한 *in vitro* 및 *in silico* 기법을 개발하는 기회가 생겨나며, 이는 개체 또는 인구 집단 수준에서 독성발현을 설명할 수 있게 될 것이다 (Villeneuve et al., 2014a; Villeneuve et al., 2014b). 이러한 AOP로 유발된 *in vitro* 기법은 종간 외삽에 더욱 신뢰성 있는 정보를 제공, 표적기관 효과를 평가하며, 특정 물질이 사람에게 독성을 유발하는 방법(즉, LC₅₀에서 수집할 수 있는 것 이상의 기계론적인 통찰력 제공 값)을 더 잘 이해할 수 있도록 지원할 것이다. 이러한 기법은 아직 국제 규제기관에 의해 받아들여지는 않았지만 유망한 연구 분야이다(Clippinger et al., 2018a). 본 종설에서는 화학물질의 흡입독성을 평가하

기 위해 동물의 사용을 대체할 수 있는 IATA를 개발하는 데 필요한 활동에 대해 논의하였고, 이는 기존의 증거(역학 및 독성자료 포함)에 노출정보, 시험물질의 물리화학적 성질, 비시험 기법(예로서, QSARs, read-across 또는 전산모델 등)의 조합을 포함할 것이다. 최적의 기법은 더 많은 데이터와 기법이 이용가능해지고, 독성 메커니즘에 대한 우리의 이해가 발전함에 따라 계속 진화할 것이다. 또한 급성 흡입독성 뿐만 아니라 여기에 설명된 많은 세포 시스템과 개념을 장기간 반복흡입 시험에 적용할 수도 있다(Clippinger et al., 2018b).

노동자의 건강에 미치는 흡입독성 물질의 영향을 평가하기 위한 새로운 접근이 필요하며, 이러한 기법은 독성의 메커니즘, 용량 측정법의 이해, *in silico* 모델링 및 *in vitro* 시험법에 기초할 것이다. 이러한 기법의 광범위한 구현을 가속화하기 위해 AOP의 개발은 모델 및 기전에 대한 이해로 정보격차(data gap)를 식별하고 해결하는 데 도움이 될 수 있으며 주요 사건을 조사하는 데 사용할 수 있는 비동물(non-animal) 기법을 최적화 할 수 있다. 21세기 생명과학의 발전은 질병의 원인과 병태생리에 대한 역동적인 시스템 수준과 사람에 대한 구체적인 이해를 얻을 수 있는 전례 없는 기회를 제공하며, 건강 연구, 신약 개발 및 임상 활용의 지속적인 시행착오를 고려할 때 매우 중요하다(Langley et al., 2015). 신기술은 환경보건 연구 및 질병 연구에도 적용될 수 있지만, 이러한 진보에는 최대한의 이익을 얻기 위한 새로운 의학연구 및 약물개발 패러다임이 필요하다. 사람 질병은 독성학에서 독성발현경로와 유사한 여러 생물학적 수준의 AOPs를 이해하기 위한 사람 특이적 모델에 초점을 맞춘 연구와 함께 질병원인과 병태생리에 관한 데이터를 통합하고 해석하기 위해 시스템 독성학(systems toxicology) 도구를 사용해야 한다(Jarabek, 1995; US EPA, 2009). 이제 우리는 이와 관련된 해결해야 할 많은 과제와 질문을 파악하고 고려하기 위한 통합적인 담론이 시작되어야 할 때라고 판단된다.

본 종설은 노동자의 건강보호를 위한 관점에서 화학물질의 흡입독성을 평가하는 데 사용할 수 있는 기전 및 시험법에 관한 현재의 과학적 진보를 요약하였으며, 기존의 지식을 사용하여 효과적인 비동물 시험법에 대해 함께 다루었다. 현재 흡입독성 예측에 적용할 수 있는 QSAR 모델은 거의 없지만, 어떤 모델이 흡입독성 예측을 위해 최적화될 수 있는지 여부를 확인하기 위해

QSAR(예 : TOPKAT, REACH Across 및 MultiCASE)의 적용 가능성 영역을 조사하고, 기존 모델의 장점과의 차이를 파악하여, 특정 응용프로그램에 어떤 모델을 사용할 수 있는지 명확히 하는 것이 필요하다. 또한 ICE (integrated chemical environment; <https://ice.ntp.niehs.nih.gov/>) 및 기타 소스에서 수집된 데이터를 사용하여 새 모델을 개발할 수 있으며, 미국 EPA 전산독성학센터(<https://comptox.epa.gov/dashboard/>)는 사용가능한 모델과 그 예측을 수용할 수 있는 편리한 플랫폼의 역할을 할 수 있다(Clippinger et al., 2018a). 모델 예측과 관련된 불확실성을 정량화할 수 있도록 신 모델 개발에 의존하는 *in vivo* 데이터와 관련된 가변성을 신중하게 평가하는 것이 중요하며, 다양한 종말점과 관련된 *in silico* 방법 개발을 위해 모범사례 프로토콜들이 개발되고 있다(Myatt et al., 2018). 또한 노출에 관련된 많은 AOP들이 있지만(Table 3), 추가적인 AOP의 개발이 필요하고, 흡입노출 후 발생할 가능성이 있는 독성발현을 구체적으로 표현하기 위한 추가 AOP가 개발되어야 하며, 이런 결과들은 전략을 정제하고 흡입독성의 메커니즘에 대한 AOP를 지속적으로 구축하는 데 유용하게 활용될 것이다.

AOP 개발은 특정 독성발현을 초래할 가능성을 평가하고 KE를 특성화하는 *in vitro* 시험에 대한 신뢰성을 확립하기 위해 *in silico* 및 추가 *in vitro* 시험을 적용하는 데 사용할 수 있다. 예를 들어, AOP 개발을 위한 대화형 가상 플랫폼을 제공하고 개발된 AOP에 대한 국제 공감대를 조성하기 위해 만들어진 AOP Wiki를 사용하는 등 각 연구자들이 AOP 전문가와 연결하여 AOP 개발 및 지식격차(knowledge gap)를 메우기 위한 노력들도 장려해야 할 것이다. 많은 시스템이 흡입독성 물질의 평가에 사용될 수 있지만, 세포기반 시스템이 화합물을 대사(metabolism)하는 능력에 대해서도 특이성을 부여할 필요가 있다. 특히 입체(3차원) 조직과 lung-on a chip 모델의 대사활동은 사람의 특성을 대표한다고 생각되지만 실험실 간 일관성을 유지하기 위해 표준화된 시험 프로토콜로 개발되어야 한다.

흡입독성에 대한 포괄적인 시험법을 설계하려면 정보 존재 데이터, AOPs, 비시험 방법 및 *in vitro* 시험법의 사용이 필요하며, 다양한 분야(규제기관, 비규제 정부기관, 산업계, 학계 및 비영리기관 등)의 다양한 전문 지식(*in vitro*, *in vivo* 흡입독성, 전산모델링, 노출 과학 등)을 갖춘 전문가들이 협력하여 이러한 접근 방식의

Table 3. External links about AOP sources

AOP KB homepage

This wiki represents a joint effort between the european commission – DG joint research centre(JRC) and U.S. environmental protection agency(EPA). This serves as one component of a larger OECD-sponsored AOP knowledgebase effort and represents the central repository for all AOPs developed as part of the OECD AOP development effort by the extended advisory group on molecular screening and toxicogenomics. The other major components of this knowledgebase are effectopedia, produced by the organisation for economic co-operation and development(OECD), the AOP Xplorer, produced by the US army corps of engineers – engineering research and development center, and the intermediate effects DB produced by the JRC.

https://web.archive.org/web/20141204223309/https://aopkb.org/aopwiki/index.php/Main_Page

OECD adverse outcome pathways, molecular screening and toxicogenomics programme on the development of AOPs

The OECD environmental, health and safety(EHS) programme has been helping member countries to make better use of increased knowledge of how chemicals induce adverse effects in humans and wildlife, through the so-called adverse outcome pathways.

<http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/adverse-outcome-pathways-molecular-screening-and-toxicogenomics.htm/>

European commission's joint research center

The joint research centre(JRC) is the european commission's science and knowledge service which employs scientists to carry out research in order to provide independent scientific advice and support to EU policy.

<https://ec.europa.eu/jrc/en>

Adverse outcome pathways: from research to regulation

The science of toxicology is turning towards a new model based on a better understanding of toxicity mechanisms, which will enable prediction of toxic effects in humans. A key element of a mechanistic understanding of a specific toxicity is the construction of an adverse outcome pathway for that toxicity. An adverse outcome pathway is a conceptual framework constructed from existing knowledge that relates exposure of a type of toxic substance to subsequent molecular and cellular changes that result in illness or injury to an individual or population. Effective communication between researchers and regulators is a critical determinant of whether new methods or approaches are efficiently translated from the scientific bench to regulatory decision-making practice.

<https://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/evalatm/3rs-meetings/past-meetings/aop-wksp-2014/index.html>

NTP interagency center for the evaluation of alternative toxicological methods

NICEATM is an office within NTP that evaluates alternatives to animal use for chemical safety testing of chemicals. Alternative test methods: replace, reduce, refine. NICEATM activities include supporting the interagency coordinating committee on the validation of alternative methods(ICCVAM), a committee representing 16 US federal regulatory and research agencies that generate or use toxicity testing data, providing bioinformatics and computational toxicology support to NIEHS and NTP projects, especially those related to Tox21, conducting and publishing analyses and evaluations of data from new testing approaches, providing information to test method developers, regulators, and the regulated community through its website and other communications.

<https://www.niehs.nih.gov/research/atniehs/dntp/assoc/niceatm/>

설계에 노력해야한다. 이 과정의 핵심 단계는 산업독성 물질, 농약, 환경독성물질, 담배 또는 의약품과 같은 특정 화학물질에 초점을 맞춘 개념증명 시험으로, 특정 AOP에 대한 발병기전의 핵심사건을 설명하는 것과 함께 유용하다. 흡입독성시험을 위한 비동물 시험법의 개발, 시행 및 세계적 규제 수용은 다양한 이해 관계자 간의 협력이 필요하며, 국제과학컨소시엄(international science consortium)과 미국동물대체시험법검증센터(NTP interagency center for the evaluation of alternative toxicological methods, NICEATM)에서는 실무그룹을 구성하여 이러한 활동에 연구자의 참여

를 권장하고 있다. 이 분야의 성공은 흡입노출로 인한 사망요인과 예방효과를 예측할 수 있는 모델과 시험시스템을 개발하게 될 것이며, 이러한 새로운 기법은 동물을 사용하지 않고 사람에게 대한 독성기전의 진실보존 이 해를 위한 21세기 과학에 걸맞은 노동자 건강보호의 잠재력을 발휘하게 될 것이다.

III. 결 론

AOP는 개념적 수단으로 화학물질의 독성에 대한 직관적인 이해를 기술하며, AOP의 목표는 화학물질에 의

한 독성발현을 정확히 예측하는 것이다. AOP 기법은 화학물질 유해성·위험성평가의 기존 패러다임에 대한 미래지향적 대안으로 대두되었으며, 본 기법은 생태독성 평가를 위해 처음 소개되었지만 전반적인 화학물질 평가 분야에서 지속적으로 널리 사용되고 있다. 사업장의 화학물질 사용과 관련 노동자의 발암으로 이어질 수 있는 만성독성 화학물질 노출의 영향을 이해하기 위한 노력과 함께 화학물질 발암성평가에 적용된 AOP는 그 예측을 매우 유용하게 하는 도구가 될 것이며, 궁극적으로 이러한 예측기술을 기반으로 직업 및 환경성 암 예방에 획기적인 발전을 가져올 수 있을 것으로 판단된다.

제안된 AOP를 완전히 이해하기 위해서는 유전 및 후성유전적(epigenetic) 정보의 성격을 고려할 필요가 있으며, 산업화학물질 유해성·위험성 평가에서는 유전적/후성유전적 인자에 대한 *in vitro*, *in vivo* 및 역학 연구, 정량적 위험성 평가 연구결과의 활용이 요구된다. 그러나 지금까지 큰 잠재력에도 불구하고 직업적 또는 환경적 노출에 대한 정량적 위험성 평가에서 유전자 또는 후성유전적 정보는 거의 사용되지 않고 있으며, 향후 이와 같은 정보가 포함된 연구의 수가 증가하게 될 것이다.

References

- Allen TEH, Goodman JM, Gutsell S, Russell PJ. Defining molecular initiating events in the adverse outcome pathway framework for risk assessment. *Chem Res Toxicol* 2014;27(12):2100-2112(DOI: 10.1021/tx500345j)
- American Cancer Society(ACS). Known and probable human carcinogens. [serial online] 2018 [Accessed 2019 March 20]. Available from: URL:https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/general-info/known-and-probable-human-carcinogens.html
- Andersen ME, Al-Zoughool M, Croteau M, Westphal M, Krewski D. The future of toxicity testing. *J Toxicol Environ Health B* 2010;13:163-196(doi: 10.1080/10937404.2010.483933.)
- Ankley GT, Bennett RS, Erickson RJ, Hoff DJ, Hornung MW, et al. Adverse outcome pathways: A conceptual framework to support ecotoxicology research and risk assessment. *Environ Toxicol Chem* 2010;29:730-741(doi: 10.1002/etc.34.)
- Anna Bal-Pricea, Pamela J. Lein, Kimberly P. Keil, Sunjay Sethi, Timothy Shafer, et al. Developing and applying the adverse outcome pathway concept for understanding and predicting neurotoxicity. *Neuro Toxicology* 2017;59:240-255(doi: 10.1016/j.neuro.2016.05.010.)
- Balls M. Why modification of the LD₅₀ test will not be enough. *Lab Anim* 1991;25:198-206
- Bell J, Healey N. The causes of major hazard incidents and how to improve risk control and health and safety management: a review of the existing literature. Buxton, Health and Safety Laboratory, 2006
- Benowitz NL. Emerging nicotine delivery products. Implications for public health. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:231-235(doi: 10.1513/AnnalsATS.201312-433PS)
- BéruBé K. Medical waste tissues—breathing life back into respiratory research. *Altern. Lab Anim* 2013;41(6): 429-434
- Bessemers JG, Loizou G, Krishnan K, Clewell HJ, Bernasconi C, et al. PBTK modelling platforms and parameter estimation tools to enable animal-free risk assessment: recommendations from a joint EPA-EURL ECVAM ADME workshop. *Regul Toxicol Pharmacol* 2014;68:119-139(doi: 10.1016/j.yrtph.2013.11.008.)
- Boekelheide K, Andersen ME. A mechanistic redefinition of adverse effects—a key step in the toxicity testing paradigm shift. *ALTEX* 2010;27:243-252
- Bollati V, Baccarelli, A. Environmental epigenetics. *Heredity (Edinib)* 2010;105(1):105-112(doi: 10.1038/hdy.2010.2.)
- Cahn Z, Siegel M. Electronic cigarettes as a harm reduction strategy for tobacco control: A step forward or a repeat of past mistakes? *J Public Health Policy* 2011;32:16-31(doi: 10.1057/jphp.2010.41.)
- Carpenter DO, Arcaro K, Spink DC. Understanding the human health effects of chemical mixtures. *Environ Health Perspect* 2002;110(Suppl 1):25-42
- Celli B, Halbert RJ, Isonaka S, Schau B. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J* 2003;22:268-273
- Chapman K, Creton S, Kupferschmidt H, Bond GR, Wilks MF, et al., The value of acute toxicity studies to support the clinical management of overdose and poisoning: a cross-discipline consensus. *Regul Toxicol Pharmacol* 2010;58(3):354-359
- ChemSafetyPro. Chemical risk assessment: overview and examples. [serial online] 2018 [Accessed 2019 March 20]. Available from: URL:https://www.chemsafetypro.com/Topics/CRA/introduction_to_chemical_risk_assessment_overview_principles.html
- Clewell H. Use of mode of action in risk assessment: past,

- present, and future. *Regul Toxicol Pharmacol* 2005; 42:3-14
- Clewell HJ, Gentry PR, Gearhart JM, Allen BC, Andersen ME. Considering pharmacokinetic and mechanistic information in cancer risk assessments for environmental contaminants: examples with vinyl chloride and trichloroethylene. *Chemosphere* 1995; 31(1):2561-2578
- Clippinger AJ, Allen D, Jarabek AM, Corvaro M, Gaça M, et al., Alternative approaches for acute inhalation toxicity testing to address global regulatory and non-regulatory data requirements: an international workshop report. *Toxicol in vitro* 2018a;48:53-70 (doi: 10.1016/j.tiv.2017.12.011.)
- Clippinger AJ, Allen D, Behrsing H, BéruBé KA, Bolger MB, et al. Pathway-based predictive approaches for non-animal assessment of acute inhalation toxicity. *Toxicol in Vitro* 2018b;52:131-145(doi: 10.1016/j.tiv.2018.06.009.)
- Cohen SM, Arnold LL. Chemical carcinogenesis. *Toxicol Sci* 2011;120(Suppl 1):S76-92.
- Collins FS, Gray GM, Bucher JR. Toxicology. Transforming environmental health protection. *Science* 2008;319: 906-907
- Duffus JH, Nordberg M, Templeton DM. Glossary of terms used in toxicology. 2nd edition. Research Triangle Park, Pure and Applied Chemistry 2007; p. 1153
- Edwards SW, Tan YM, Villeneuve DL, Meek ME, McQueen CA. Adverse outcome pathways-organizing toxicological information to improve decision making. *J Pharmacol Exp Ther* 2016;356:170-181
- European chemicals agency(ECHA). Weight of evidence. [serial online] 2018 [Accessed 2019 March 20]. Available from: URL:<https://echa.europa.eu/support/registration/how-to-avoid-unnecessary-testing-on-animals/weight-of-evidence>
- Gallo V, Egger M, McCormack V, Farmer PB, Ioannidis JP, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology-Molecular Epidemiology STROBE-ME: an extension of the STROBE statement. *J Clin Epidemiol* 2011;64(12):1350-1363
- Gerloff K, Landesmann B, Worth A, Munn S, Palosaari T, et al. The Adverse Outcome Pathway approach in nanotoxicology. *Comput Toxicol* 2017;1:3-11
- Gollapudi BB, Johnson GE, Hernandez LG, Pottenger LH, Dearfield KL, et al. Quantitative approaches for assessing dose-response relationships in genetic toxicology studies. *Environ Mol Mutagen* 2013; 54:8-18
- Groh KJ, Carvalho RN, Chipman JK, Denslow ND, Halder M, et al. Development and application of the adverse outcome pathway framework for understanding and predicting chronic toxicity: I. Challenges and research needs in ecotoxicology. *Chemosphere* 2015;120:764-777
- Hartung T, McBride M. Food for Thought ... on mapping the human toxome. *ALTEX* 2011;28:83-93
- Hernández AF, Tsatsakis AM. Human exposure to chemical mixtures: challenges for the integration of toxicology with epidemiology data in risk assessment. *Food Chem Toxicol* 2017;103:188-193(doi: 10.1016/j.fct.2017.03.012.)
- Hill AB. The Environment and disease: Association or caution? *Proc R Soc Med* 1965;58:295-300
- IARC. Agents classified by the IARC monographs, volumes 1-122 [serial online] 2018 [Accessed 2019 March 20]. Available from: URL:<https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/>
- IOMC. Manual for the public health management of chemical incidents. Geneva, WHO, 2009
- Jarabek AM. The application of dosimetry models to identify key processes and parameters for default dose-response assessment approaches. *Toxicology Letters* 1995;79(1-3):171-184
- Jefferson M, Chung PWH, Kletz TA. Learning the lessons from past accidents. London, IChemE Services: 1997. p. 217-226
- Jennings P. Stress response pathways, toxicity pathways and adverse outcome pathways. *Arch Toxicol* 2013;87(1):13-14
- Kang DS, Yang JH, Kim HS, Koo BK, Lee CM, et al. Application of the Adverse Outcome Pathway Framework to Risk Assessment for Predicting Carcinogenicity of Chemicals. *J Cancer Prev* 2018; 23(3):126-133
- Kimber I, Pooleb A, Basketter DA. Skin and respiratory chemical allergy: confluence and divergence in a hybrid adverse outcome pathway. *Toxicol Res* 2018;7:586-605
- Kimber I, Dearmana RJ, Basketter DA, Boverhof DR. Chemical respiratory allergy: Reverse engineering an adverse outcome pathway. *Toxicology* 2014; 318:32-39
- Korean Statistical Information Service Age specific pneumonia mortality in South Korea during 1995-2015. [serial online] 2016 [Accessed 2019 March 20]. Available from: URL:http://kosis.kr/statisticsList/statisticsList_01List.jsp?vwcd=MT_ZTITLE&parmTabId=M_01_01
- Krewski D, Acosta D, Andersen M, Anderson H, Bailar JC, et al. Toxicity testing in the 21st century: a vision and

- a strategy. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2010;13:51-138
- Krewski D, Westphal M, Al-Zoughool M, Croteau MC & Andersen ME. New directions in toxicity testing. *Annual Review of Public Health* 2011;32:161-78 (doi: 10.1146/annurev-publhealth-031210-101153.)
- Langley G, Austin CP, Balapure AK, Birnbaum LS, Bucher JR, et al. The Humane Society Institute for Science and Policy - Animal Studies Repository 2015 Lessons from Toxicology: Developing a 21st-Century Paradigm for Medical Research
- Leem JH, Chung KH. Combined approaches using adverse outcome pathways and big data to find potential diseases associated with humidifier disinfectant. *Environ Health Toxicol* 2017;32:e2017003
- Leist M, Ghallab A, Graepel R, Marchan R, Hassan R, et al. Adverse outcome pathways: Opportunities, limitations and open questions. *Arch Toxicol* 2017; 91(3):477-505
- MacKay C., Davies M, Summerfield V, Maxwell G. From Pathways to People: Applying the Adverse Outcome Pathway(AOP) for skin sensitization to risk assessment. *Altex-Alter Animal Exper* 2013;30(4): 473-486
- McNeill A. Should clinicians recommend e-cigarettes to their patients who smoke? Yes. *Ann Fam Med* 2016;14:300-301(doi: 10.1370/afm.1962.)
- Meek ME, Boobis A, Cote I, Dellarco V, Fotakis G, et al. New developments in the evolution and application of the WHO/IPCS framework on mode of action/species concordance analysis. *J Appl Toxicol* 2014;34(1): 1-18
- Meernik C, Goldstein AO. Should clinicians recommend e-cigarettes to their patients who smoke? No. *Ann Fam Med* 2016;14:302-303
- Murti CK. Biological effects of chemical disasters: human victims. In: Bourdeau P, Green G, editors. eds. *Methods for assessing and reducing injury from chemical accidents*. Chichester, Wiley, 1989
- Myatt GJ, Ahlberg E, Akahori Y, Allen D, Amberg A, et al. In silico toxicology protocols. *Regul Toxicol Pharmacol* 2018;96:1-17(doi: 10.1016/j.yrtph.2018.04.014.)
- National Research Council (US). Committee on Occupational Health and Safety in the Care and Use of Nonhuman Primates. *Occupational health and safety in the care and use of nonhuman primates*. Washington, DC, National Academies Press, 2003
- National Research Council. *Toxicity testing in the 21st century: A vision and a strategy*. 2007, National Academic Press: Washington, DC. 2007
- Nymark P, Kohonen P, Hongisto V, Grafström RC. Toxic and genomic influences of inhaled nanomaterials as a basis for predicting adverse outcome. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15(2):S91-S97(doi: 10.1513/AnnalsATS.201706-478MG.)
- OECD. Guidance document on developing and assessing adverse outcome pathways. OECD Environment, Health and Safety Publications. Series on Testing and Assessment No. 184. ENV/JM/MONO (2013)6. [serial online] 2013 [Accessed 2019 March 20]. Available from: URL:http://www.oecd.org/chemicalsafety/
- OECD. Test No. 433: Acute inhalation toxicity-fixed concentration procedure. OECD Guidelines for the testing of chemicals, Section 4. 2017
- OECD. Adverse Outcome pathway knowledge base (AOP-KB). Series on Testing and Assessment No. 184. ENV/JM/MONO(2013)6. [serial online] 2018a [Accessed 2019 March 20]. Available from: URL: https://aopkb.oecd.org/background.html
- OECD. Adverse outcome pathways, molecular screening and toxicogenomics. [serial online] 2018b [Accessed 2019 March 20]. Available from: URL:http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/adverse-outcome-pathways-molecular-screening-and-toxicogenomics.htm
- OECD portal site(topics_adverse outcome pathways, molecular screening and toxicogenomics) [serial online] 2019 [Accessed 2019 March 20]. Available from:https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/adverse-outcome-pathways-molecular-screening-and-toxicogenomics.htm
- OECD. Proposal for a template, and guidance on developing and assessing the completeness of adverse outcome pathways. Paris, OECD Publishing, 2012
- OECD. Users' handbook supplement to the guidance document for developing and assessing adverse outcome pathways. Paris, OECD Publishing, 2016
- Oliveira PA, Colaço A, Chaves R, Guedes-pinto H, De-La-Cruz PLF, et al. Chemical carcinogenesis. *An Acad Bras Cienc* 2007;79:593-616
- Pletz J, Sánchez-Bayo F, Tennekkes HA. Dose-response analysis indicating time-dependent neurotoxicity caused by organic and inorganic mercury-implications for toxic effects in the developing brain. *Toxicology* 2016;347-349:1-5(doi: 10.1016/j.tox.2016.02.006.)
- Scheffler S, Dieken H, Krischenowski O, Aufderheide M. Cytotoxic evaluation of e-liquid aerosol using different lung-derived cell models. *Int J Environ Res*

- Public Health 2015;12:12466–12474
- Scheffler S, Dieken H, Krischenowski O, Förster C, Branscheid D, et al. Evaluation of e-cigarette liquid vapor and mainstream cigarette smoke after direct exposure of primary human bronchial epithelial cells. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12:3915–3925
- Schulte PA, Whittaker C, Curran CP. Considerations for Using Genetic and Epigenetic Information in Occupational Health Risk Assessment and Standard Setting. *J Occup Environ Hyg.* 2015;12 Suppl 1(sup1):S69–S81.(doi:10.1080/15459624.2015.1060323.)
- Schultz TW. Adverse outcome pathways: a way of linking chemical structure to in vivo toxicological hazards. In *In Silico Toxicology: Principles and Applications* (ed. M.T.D. Cronin & J.C. Madden), p. 346–371. Cambridge, UK: The Royal Society of Chemistry; Hartung T & McBride M(2011). Food for Thought on mapping the human toxome. *ALTEX* 2010;28:83–93
- Seidle T, Robinson S, Holmes T, Creton S, Prieto P, et al. Cross-sector review of drivers and available 3Rs approaches for acute systemic toxicity testing. *Toxicological Sciences*, 2010;116(2):382–396
- Shivalingappa PC, Hole R, Westphal CV, Vij N. Airway exposure to e-cigarette vapors impairs autophagy and induces aggresome formation. *Antioxid Redox Signal* 2016;24:186–204
- Silins I, Högberg J. Combined toxic exposures and human health: biomarkers of exposure and effect. *Int J Environ Res Public Health* 2011;8:629–647
- Song JA, Park HJ, Yang MJ, Jung KJ, Yang HS, et al. Polyhexamethyleneguanidine phosphate induces severe lung inflammation, fibrosis, and thymic atrophy. *Food Chem Toxicol* 2014;69:267–275
- Sugimura T. Multistep carcinogenesis: a 1992 perspective. *Science* 1992;258:603–607
- Sugimura T. Nutrition and dietary carcinogens. *Carcinogenesis* 2000;21:387–395
- Sullivan KM, Enoch SJ, Ezendam J, Roggen KEL, Cochrane S. An adverse outcome pathway for sensitization of the respiratory tract by low-molecular-weight chemicals: Building evidence to support the utility of In Vitro and In Silico methods in a regulatory context. *Applied In Vitro Toxicology* 2017;3(3)
- Tang S, Cui H, Yao L, Hao X, Shen Y, et al. Increased cytokines response in patients with tuberculosis complicated with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2013;8(4):e62385
- Taylor M, Carr T, Oke O, Jaunky T, Breheny D, et al. E-cigarette aerosols induce lower oxidative stress in vitro when compared to tobacco smoke. *Toxicol Mech Methods* 2016;26(6):465–476
- Terron A, Bal-Pric A, Paini A, Monnet-Tschudi F, Bennekou SH, et al. An adverse outcome pathway for parkinsonian motor deficits associated with mitochondrial complex I inhibition. *Archives of Toxicology* 2018;92(1):41–82 (doi: 10.1007/s00204-017-2133-4.)
- Tollefsen KE, Scholz S, Cronin MT, Edwards SW, de Knecht J, et al. Applying Adverse Outcome Pathways(AOPs) to support Integrated Approaches to Testing and Assessment(IATA). *Regul Toxicol Pharmacol* 2014; 70:629–640
- U.S. EPA. Human health risk assessment. [serial online] 2018 [Accessed 2019 March 20]. Available from: URL:https://www.epa.gov/risk/human-health-risk-assessment
- US EPA. Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. EPA/630/P-03/001F March. [serial online] 2005 [Accessed 2019 March 20]. Available from: URL: http://www.epa.gov/raf/publications/pdfs/CANCER_GUIDELINES_FINAL_3-25-05.PDF
- US EPA. Risk and Technology Review(RTR) Risk Assessment Methodologies: For Review by the EPA's Science Advisory Board. Case Studies – MACT I Petroleum Refining Sources Portland Cement Manufacturing(EPA-452/R-09-006). 2009
- van der Veen JW, Soeteman-Hernández LG, Ezendam J, Stierum R, Kuper FC, et al. Anchoring molecular mechanisms to the adverse outcome pathway for skin sensitization: Analysis of existing data. *Crit Rev Toxicol* 2014;44(7):590–599
- Villeneuve DL, Crump D, Garcia-Reyero N, Hecker M, Hutchinson TH, et al. Adverse outcome pathway (AOP) development I: strategies and principles. *Toxicol Sci* 2014a;142(2):312–320(doi: 10.1093/toxsci/kfu199.)
- Villeneuve DL, Crump D, Garcia-Reyero N, Hecker M, Hutchinson TH, et al. Adverse outcome pathway development II: best practices *Toxicol Sci* 2014b; 142(2):321–330(doi: 10.1093/toxsci/kfu200.)
- Vinken M. The adverse outcome pathway concept: A pragmatic tool in toxicology. *Toxicology* 2013;312: 158–165
- WHO. Environmental Health Criteria 240: Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food. World Health Organization, Geneva. [serial online] 2009 [Accessed 2019 March 20]. Available from: http://www.who.int/entity/foodsafety/chem/principles/en/index.html
- Worth A, Barroso J, Bremer S, Burton J, Casati S, et al. Alternative methods for regulatory toxicology—a state-of-the-art review. *European Union Reference*

Laboratory for Alternatives to Animal Testing(EURL ECVAM), Systems Toxicology Unit, Institute for Health and Consumer Protection, European Commission Joint Research Centre, Ispra, Italy. 2014

Zbinden G, Flury-Roversi M. Significance of the LD50 test for the toxicological evaluation of chemical substances. Arch. Toxicol 1981;47(2):77-99

Zheng F, Zhang MG, Song J, Chen FZ. Analysis on risk of multi-factor disaster and disaster control in oil and gas storage tank. Procedia Eng 2018;211:1058-1064

Zvinavashe E, van den Berg H, Soffers AE, Vervoort J, Freidig A, et al. QSAR models for predicting in vivo

aquatic toxicity of chlorinated alkanes to fish. Chem Res Toxicol 2008;21:739-745(doi: 10.1021/tx700367c.)

<저자정보>

임경택(안전보건공단 산업안전보건연구원 산업화학연구실 흡입독성연구센터 병리검사부장), 최흥구(안전보건공단 산업안전보건연구원 산업화학연구실 흡입독성연구센터 소장), 이인섭(안전보건공단 산업안전보건연구원 산업화학연구실장)