

Effects of Endocrine Disrupting Chemicals on the Nervous System

Hyun Seung Shin, Jae Ho Wi, Seung Hyun Lee, Soo Min Choi and Eui-Man Jung*

Department of Molecular Biology, College of Natural Sciences, Pusan National University, Busan 46241, Korea

Received December 1, 2021 / Revised December 28, 2021 / Accepted January 18, 2022

Endocrine disrupting chemicals (EDCs) have been attracting significant attention in modern society, owing to the increased incidence rate of various diseases along with population growth. EDCs are found in many commercial products, including some plastic bottles and containers, detergents, liners of metal food cans, flame retardants, food, toys, cosmetics, and pesticides. EDCs have a hormonal effect on the human body, which disrupts the endocrine system, notably affecting sexual differentiation and normal reproduction, and can trigger cancer as well. Recently, the association between neurological diseases and EDCs has become a hot topic of research in the field of neuroscience. Considering that EDCs negatively affect not only neuronal proliferation and neurotransmission but also the formation of the neuronal networks, EDCs may induce neurodevelopmental disorders, such as autism spectrum disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder as well as neurodegenerative diseases, including Parkinson's disease and Alzheimer's disease. In light of these potentially deleterious outcomes, important efforts have been underway to minimize the exposure to EDCs through appropriate regulations and policies around the world, but chemicals that have not yet been associated with endocrine disrupting properties are still in wide use. Therefore, more epidemiological investigations and research are needed to fully understand the effects of EDCs on the nervous system.

Key words : Endocrine disrupting chemicals, neurological diseases, neurodevelopmental disorders, neurodegenerative diseases, nervous system

서 론

우리는 화학물질의 시대에서 살고 있다. 1940년대에 시작된 3차 산업혁명 이후 3세대에 접어들었지만 화학물질의 노출에 대한 문제점과 그 의미는 최근에 들어서야 인식되기 시작했다 [15]. 현재까지 약 85,000개의 화학물질이 생산되고 있으며 그 중 대량생산 되고 있는 화학물질은 2,800개이다[51]. 그에 따라 인간은 항상 화학물질에 노출되고 있다고 해도 과언이 아니다. 화학물질은 우리 삶의 편리함을 제공하며 현대 생활에서 필수적인 요소로 자리 잡았지만, 환경오염물질이 되어 생태계를 교란시키고, 생체호르몬과 달리 쉽게 분해되지 않아 동, 식물뿐만 아니라 인간의 건강에까지 해를 끼치게 된다[27].

인간이 만들어낸 화학물질 중 내분비계 교란물질(Endocrine Disrupting Chemicals; EDCs)은 우리나라의 경우 1998년 환경부에서 '내분비계 교란물질'이라는 이름을 붙이기 전까지 '환경호르몬'으로 불려 왔으며, 환경으로부터 배출되어 체내에서 호르몬처럼 작용해 우리 몸의 내분비계의 정상적

기능을 방해하는 화학물질이다[73]. 대표적인 EDCs로는 다이옥신을 비롯해 Polychlorinated biphenyl (PCB), Phthalate, Bisphenol-A (BPA) 등이 있으며 다수의 플라스틱 가소제 및 난연제도 포함되어 있다(Table 1). 이러한 EDCs는 인간에 의해 지속적으로 생산되며, 광범위한 사용으로 인해 물, 토양, 공기는 물론 인체 내 다양한 종류의 조직에 쉽게 축적된다[77].

EDCs를 연구하던 수많은 연구자들은 그들의 에스트로겐성 효과에 초점을 두었고 EDCs를 합성 에스트로젠으로 부르기 시작했다[17]. 다양한 *in vivo*, *in vitro* 연구들을 통해 EDCs의 항 에스트로겐성, 항 안드로겐성 효과가 세상에 드러나기 시작했으며, 이러한 독성으로 인체 내 유방암, 고환암 등의 암을 유발할 수 있다는 연구결과가 발표되었다[11, 41, 57, 61]. 또한, 지속적인 노출로 우리 몸에 축적된 EDCs는 생식기능 저하, 기형아 출산과 여러 가지 급, 만성 질환의 원인이 될 수 있다는 보고가 있었으며, 이러한 위험성으로 인해 선진국에서는 EDCs에 대한 기준 설정과 관련 규정을 만들어 사용을 규제하고 있다[20, 42, 53]. 그 예시로 European Union (EU)에서는 2006년부터 화학물질관리법령(Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemical)을 제정하여 지속성과 생체 축적도, 독성을 나타내는 화학물질들의 사용을 금지하고 있다[37].

최근 들어 EDCs와 신경질환의 연관성에 대한 연구결과가 사회적으로 관심을 받고 있어 이들의 연관성의 정확한 메커니즘을 밝히기 위한 연구활동이 크게 증가되고 있는 추세이다

*Corresponding author

Tel : +82-51-510-3682, Fax : +82-51-513-9258

E-mail : jungem@pusan.ac.kr

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.

Table 1. Classification of EDC

Category	Species	Disease	Source
Dioxin	Chlorinated dibenzo-p-dioxins (CDDs)	Cancer	Burning processes
	Polychlorinated biphenyls (PCBs)	Diabetes	Cigarette smoking
	Polychlorinated dibenzofurans (PCDFs)	Neurological disease Pregnancy loss	The use of fuels
Pesticide	Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT)	Asthma	Agricultural industrial
	2,4-D, 4-tert-octyl phenol, Acephate	Cancer	Food
	Dieldrin, Epoxiconazole, Fluvalinate	Leukemia	Water
	Glyphosate, Isoproturon, Triclosan	Neurological disease	
Plasticizer and Flame retardant	Phthalates :	Cancer	Production of flexible plastics
	Bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)	Cardiovascular disease	Production of PVC, epoxy and plastics
	Dibutyl phthalate (DBP)	Infertility	
	Di(2-propylheptyl) phthalate (DPHP)	Neurological disease	
	Bi-phenolic compounds :	Reproductive disease	
	Bisphenol A, Bisphenol S Tris(2,3-dibromopropyl) isocyanurate (TBC)		
Synthetic estrogen	Ethinyl estradiol	Breast cancer	Chemical synthesis
	Estropiate, Quinestrol	Thyroid disease	

[33, 60]. 공업용 화학물질인 BPA와 화학적 난연제인 PCB는 각각 알츠하이머병과 파킨슨병을 유발할 수 있다는 보고가 있었으며, 다양한 EDCs와 뇌질환의 상관관계에 대한 연구결과가 발표되고 있다[28, 69]. 이에 본 총설에서는 EDCs가 신경계에 미치는 영향과 최신 연구동향을 정리하고 소개하고자 한다.

본 론

내분비계 교란물질이 신경발달에 미치는 영향

EDCs는 태반과 혈액 뇌 관문(blood brain barrier)을 통과할 수 있으며 신경발달에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 하지만, 신경발달 시기에 이들의 유해한 작용에 대해서는 아직 정확한 기전이 알려진 바 없다[55]. 신경 발달 시기에 신경전구 세포 증식 및 분화 그리고 신경들의 시냅스 형성 및 미엘린 형성은 정상적인 신경 발달에 중요한 요소들이며, 이들 발달이 정상적으로 이루어져야만 신경의 네트워크가 제대로 형성되며 정상적 행동이 가능하다. EDCs는 신경의 정상적인 발달을 방해하고 있다고 보고되었다[70]. 최근 연구에 따르면 신경 발달 단계의 신경전구 세포에서 높은 수준으로 발현하는 Aryl hydrocarbon receptor(Ahr)는 다이옥신 및 PCB와 같은 EDCs와 결합한다는 결과를 발표하였다[46]. Arh는 신경발생 단계에서 Wnt 신호전달을 통해 영향을 주며, Ahr가 녹아웃된 마우스는 신경 발생 및 성체기의 신경 세포수가 감소되는 것이 관찰되었다[14, 26]. 이처럼 EDCs는 신경발달에 중요 단백질인 Ahr의 활성을 방해하여 비정상적 신경발달을 유발한다. 또한, EDCs인 Phthalate, BPA, Tetrachloro-dibenzo-p-dioxin (TCDD), Benzopyrene 등은 배아 줄기세포에 세포 독성이 관찰되었다

[48, 56].

배아 단계에서 후성유전학적 요인은 여러 질환의 원인이 될 수 있다. 최근, EDCs가 후성유전학적 요인 중 DNA 메틸화를 비정상화시켜 신경성 질환을 유발한다는 결과가 보고된 바 있다. 출산 전, 후 EDCs의 노출은 자손에게도 해로운 영향을 미치는 것으로 나타났다[13, 45]. Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT)와 BPA 같은 EDCs는 발달중인 뇌에서 신경관련 유전자 부위에 불완전한 메틸화를 유발하고, 세대를 거쳐 해마의 신경발생을 손상시킬 수 있다고 보고된 바 있다[30, 66]. 이처럼 EDCs의 임신기 태아의 노출은 후성유전학적 변화를 일으키며 다음 세대로 까지 부정적 효과를 전달한다[10, 68]. 예를 들어, 임신 초기에 곰팡이 균제인 vinclozolin에 노출은 불안 증세를 유발하며 비정상적 유전자 발현을 초래한다 [2]. 위와 같은 결과들을 미루어 보았을 때, EDCs는 DNA 메틸화 및 아세틸화와 같은 후성유전학적 변형을 유발하고 세대를 거쳐 오랜 기간 동안 지속되는 영향을 초래할 수 있다.

그리고 갑상샘 호르몬은 신경발달에 필수적인 호르몬으로서 시상하부-뇌하수체-갑상선 축(HPA axis)에 의해 분비가 조절된다[19]. 출산 전 및 신생아 시기에 EDCs인 다이옥신, PCB, pesticide 등의 노출은 트리요오드티로닌(T3)과 티록신(T4)의 합성을 방해하고 시상하부에서 분비되는 갑상샘 자극호르몬 방출호르몬(TRH)과 뇌하수체에서 분비되는 갑상샘 자극 호르몬(TSH)의 분비를 교란시킨다[16, 25]. 이처럼 EDCs는 다양한 경로를 통해 신경발생 단계에 영향을 미치며 이 물질들은 비정상적인 신경발달을 유발한다.

내분비계 교란물질이 신경퇴화에 미치는 영향

EDCs인 PCB는 살충제 및 절연체로 사용되는 물질이며, 도

파민 시스템을 교란시켜 퇴행성 신경질환을 발병 시키는 원인으로 보고된 화학물질이다[28]. 최근 결과에 따르면 퇴행성 신경질환의 발병률은 농업용 살충제의 노출 빈도와 비례하여 증가하는 경향이 있음이 발견되었고, 퇴행성 신경질환인 파킨슨병에 걸린 사후 여성의 뇌에서 높은 농도의 PCB가 검출되었다[28, 59]. 이처럼 PCB를 포함한 살충제는 뇌에 축적되어 도파민 시스템의 교란 등의 부정적인 영향을 일으키고, 다발성 경화증, 파킨슨병과 같은 퇴행성 신경질환의 원인이 될 수 있다[4, 5, 35, 52].

제초제인 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D)는 신경세포의 저수초형성을 유발하여 다발성 경화증의 원인이 된다[43]. 또한, BPA, Chlorpyrifos, 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)는 신경세포의 산화적 스트레스, 세포사멸, 흥분독성을 유발한다는 연구결과가 발표된 바 있다.

이처럼 다양한 계열의 EDCs와 퇴행성 신경질환의 상관관계에 대한 연구가 최근 들어 활발히 진행되고 있지만, 명확한 상관관계가 밝혀지지는 않았다. 따라서 퇴행성 신경질환을 일으키는 EDCs의 작용원리에 대한 연구와 퇴행성 신경질환을 일으키는 새로운 EDCs를 발견하고 독성을 분류하는 과정이 절실히 필요한 실정이다.

신경계에 영향을 미치는 내분비계 교란물질

Dieldrin

Dieldrin은 1980년대까지 가장 활발히 사용되던 유기 염소 살충제로서 긴 반감기로 인해 아직까지 토양을 포함한 생태계에서 다량 검출되고 있는 EDCs이다[32]. Dieldrin에 노출된 인간의 혈청에서 많은 양의 dieldrin의 축적이 확인되었으며 그 농도는 50 ng/ml에 이르는 것으로 나타났다[54, 72]. 특히 dieldrin은 도파민 신경세포에 심각한 산화적 스트레스를 유발하고, 손상된 DNA를 복구하는 poly (ADP-ribose) polymerase (PARP)의 분해를 촉진시킴으로써 세포사멸을 유발한다[36, 39, 40]. 반면, 미토콘드리아의 막 투과성을 저하시켜 세포사멸을 억제하는 단백질인 bcl-2가 과발현된 도파민 신경세포에 dieldrin을 노출시킨 결과, 세포사멸에 중심적인 역할을 하는 단백질인 caspase-3의 활성화가 감소되어 세포사멸이 억제되었다[39]. 이처럼 dieldrin은 도파민 신경세포에서 미토콘드리아의 기능 이상을 유발하여 세포독성을 유발한다는 점을 알 수 있다.

실험동물을 이용하여 dieldrin이 신경계에 미치는 영향을 연구한 결과, 임신 및 수유기간에 dieldrin과 뇌의 후질영역에 있는 도파민 신경세포를 선택적으로 파괴시키는 약물인 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)을 함께 투여하였을 때 도파민 신경세포의 세포사멸이 더욱더 증가하는 것이 확인되었다[62]. 또한, 만성적으로 dieldrin에 노출된 마우스는 선조체 및 후질 영역에서 히스톤 아세틸화과 같은 후성유전학적 과정의 변화가 유발되어 파킨슨 병의 주요 증상

인 떨림 및 운동장애가 나타났다[67]. 따라서 dieldrin은 도파민 시스템 장애로 인해 유발되는 파킨슨병을 일으키는 화학물질로 사료되며, 앞으로 dieldrin이 신경계에 미치는 정확한 분자적 기전을 이해하기 위해서는 관련 연구가 활발히 수행되어야 한다고 생각된다.

Bisphenol S

Bisphenol S (BPS)는 플라스틱, 영수증, 포장지 등 다양한 산업적 용도로 사용되는 가스제인 BPA의 대체물질이다[63]. 최근, BPS가 신경세포의 증식 및 분화에 영향을 미친다는 연구 결과가 발표되었다[58, 76]. 신경세포에서 BPS는 세포를 공격하는 산소 화합물인 활성산소종을 증가시켜 세포사멸을 유발하였고, 고농도의 BPS가 투여된 신경세포는 세포증식이 억제되었다[58]. BPS가 신경세포의 분화에 미치는 영향을 조사하기 위해 마우스 배아줄기세포에 BPS를 투여한 결과, 신경세포 분화와 관련된 유전자 SRY-box transcription factor 1, Paired box 6, Nestin의 발현이 감소되었다[76]. 또한, BPS는 마우스의 행동양상에도 부정적인 영향을 미쳤는데, BPS에 노출된 성장기 마우스의 기저 측 편도에 신경세포 발화율과 글루타메이트 수용체의 발현이 증가되어 흥분 시냅스가 비정상적으로 활성화되었고, 불안 및 우울장애가 유발되었다[29]. 임신 및 수유기간에 BPS에 노출된 암컷 마우스 자손은 어미 마우스에 비해 모성행동과 관련된 부위인 내측 시상전야에서 에스트로겐 수용체의 발현이 감소되어, 모성행동의 감소로까지 이어진 것이 확인되었다[12].

그리고 신경줄기세포에서 BPS는 세포독성을 유발하였고 신경돌기 성장을 억제시켰다[47]. 신경돌기의 발달은 정상적인 뇌의 발생에 중요한 과정이며, 비정상적인 신경돌기의 발달은 축삭 인도와 신경 돌기 성장을 억제하여 자폐증 및 지적장애를 유발한다[23, 24]. 이처럼 BPS는 신경세포의 증식 및 분화를 억제하여 비정상적인 신경발생을 유발하며, 자폐증, 지적장애와 같은 정신질환을 일으킬 수 있는 화학물질로 사료된다.

Tris(2,3-dibromopropyl) isocyanurate

1980년대부터 중국에서 생산되기 시작한 Tris(2,3-dibromopropyl) isocyanurate (TBC)는 광분해의 높은 저항성 및 내열성 등의 특징으로 독성 브롬화 난연제의 대체물질로 각광받기 시작했으며, 생산량은 연간 500톤에 이른다[64]. 그러나 TBC는 친유성적 특성을 가지고 있어 혈액 뇌 관문에 대한 투과성을 가진다고 보고된 바 있으므로, 신경 독성을 유발하는 EDCs로서 분류될 필요성이 제기되었다[21, 64]. 최근 TBC의 신경독성 효과는 여러 세포 실험을 통해 입증되었으며, TBC가 투여된 인간 신경 모세포종 세포는 산화적 스트레스 및 세포사멸이 유발되었다[21]. 또한 장기간 TBC에 노출된 수컷 랫드의 혈장과 혈청에서 HPA axis를 활성화시키는 스테로이드 호르몬인 Adrenocorticotrophic hormone (ACTH)과 Corticosterone

이 다량 검출되었으며, 비정상적인 HPA axis의 활성화를 통해 인지기능장애와 우울장애가 유발되었다[21, 75].

위의 결과로 TBC는 신경세포에 산화적 스트레스 및 세포사멸을 유발하여 우울장애와 같은 정신질환을 일으키는 EDCs로 분류되었지만, 인체 내 정확한 기전을 밝히는 실험은 부족한 실정이다. 따라서 앞으로는 TBC가 후성 유전학적 변화, 신경 발달 및 퇴화에 미치는 영향 등 추가적인 연구가 진행되어야 한다고 사료된다.

Triclosan

2016년, Food and Drug Administration (FDA)는 세제와 같은 세탁 제품에 19개의 항균제의 사용을 전면적으로 금지시켰는데, triclosan은 그중 하나로 포함되었다[22]. Triclosan은 비누, 데오도란트, 치약 등과 같은 가정용품에 포함된 항균제로 1960년대부터 활발히 사용되었던 EDCs이다[65]. 광범위한 사용으로 인해 인간의 소변과 피 샘플에서 나노몰 농도의 triclosan이 검출되었으며, 미국인의 소변 샘플 중 80%에서 triclosan이 검출되었다는 보고가 있었다[1, 65]. 현재, triclosan이 뇌의 발달 및 퇴화에 미치는 영향에 대한 *in vitro*, *in vivo* 연구가 활발히 진행 중이다. Triclosan은 일차 피질 뉴런의 증식과 신경돌기 성장을 억제할 뿐만 아니라 세포사멸을 유발할 수 있는 물질이며 임신기에서 성인기까지 triclosan에 노출된 마우스 자손은 불안장애와 인지 및 기억장애를 보인다는 연구결과가 보고되었다[71].

그리고 출생 후부터 수유기까지 경구투여를 통해 triclosan에 노출된 자손 랫드는 혈중 갑상샘 호르몬 농도가 낮아지게 되어 저티록신 혈증이 유발되었다[3]. 갑상샘 호르몬은 세포핵 내부에 존재하는 갑상샘 호르몬 수용체에 결합하여 유전자 발현을 조절하고, 신경계의 분화 및 성숙에 반드시 필요한 호르몬이다[49]. 또한, 저티록신 혈증은 불안 및 우울장애와 같은 정신질환을 유발한다[9]. 따라서 triclosan은 신경세포의 증식 및 발달을 억제할 뿐만 아니라, 내분비 기관인 갑상샘을 교란시켜 정신질환을 유발할 수 있는 EDCs로 사료된다.

4-tert-Octyl Phenol

알킬페놀류 화학물질은 살충제, 페인트와 같은 산업용품의 주요 구성 성분으로 사용되어 왔다[7]. 이러한 알킬페놀류 화학물질 중 하나인 4-tert-Octyl Phenol (OP)은 에폭시 수지와 폴리카보네이트 플라스틱과 같은 소비재에 널리 사용되는 에스트로겐성 화학물질이다[70]. 최근, OP가 성호르몬인 에스트로겐 및 테스토스테론을 모방하여 생식계를 교란시켜 성 기능에 부정적인 영향을 미친다는 연구결과가 보고되었다[6, 8]. 만성적으로 OP에 노출된 수컷 랫드에서 혈청 테스토스테론의 감소로 인해 고환 및 부고환의 크기가 농도의존적으로 감소되는 경향이 보였으며, 생식세포의 세포사멸이 유발되었다[38, 44]. 또한 임신부의 소변샘플에서 검출된 OP의 양이 증가함에 따라 신생아의 출생 시 체중, 키, 머리둘레가 감소되는 경향이

관찰되었다[50].

그리고 OP에 만성적으로 노출된 수컷 랫드는 전액골 피질에서 5-Hydroxytryptamine (5-HT)의 분해를 유도하는 모노아민 산화효소와 5-HT의 수용체인 5-HT_{1A}와 5-HT_{2A}의 발현양이 눈에 띄게 감소하여 5-HT가 축적되었고, 이 결과는 랫드의 불안장애로 이어졌다[74]. 5-HT는 인돌과 에틸아민으로 구성되어 있으며 트립토판 대사에서 가장 중요한 중간 대사물이다[74]. 중추 신경계에서 5-HT의 불균형은 스트레스에 대한 신체의 감수성을 증가시켜 우울장애와 같은 정신 질환에 매우 취약하게 된다[31].

게다가 OP는 뇌의 발달단계에서 심각한 영향을 미쳤다. 일차 피질 뉴런에 OP를 처리한 결과, 신경돌기의 성장이 억제되었으며 Bromodeoxyuridine (BrdU), Ki67과 같은 세포증식표지자의 검출량이 감소되었다. 또한 OP는 신경세포의 세포사멸을 유발하였으며, 임신기에서 성인기까지 OP에 노출된 자손 마우스는 불안 및 인지장애와 사회적 결핍이 유발되었다[70]. 따라서 OP는 성호르몬과 유사한 구조와 기능을 가지는 제노에스트로젠으로서 생식계를 교란시킬 뿐만 아니라 신경세포의 증식 및 발달에 부정적인 영향을 미쳐 정신질환을 유발할 수 있는 EDCs로 사료된다.

고 찰

일상생활의 편리함을 추구하는 현대인들은 어디에서나 쉽게 EDCs에 노출되고 있다. 한번 배출되기 시작한 EDCs는 그들의 화학적 구조에 의해 물리, 화학, 생물학적 분해가 어려우며 생태계의 먹이사슬을 통해 축적됨으로써 생태계를 변형시켜 최종적으로 인간에게도 영향을 미친다[34]. 그로 인해 전 세계 각국에서는 EDCs의 규제를 위해 국제적 협약 및 무역 등을 논의하고 있으며, 특히 유럽은 잠재적 위험 징후가 있는 내분비계 교란물질의 노출 방지를 위해 환경 정책을 수립하여 이를 예방하고 있으며, 미국 또한 식품 및 의약품, 화장품 첨가 물질에 관한 화학물질 규제법을 강화하여 대책을 마련하고 있다[37].

현재 각종 질환의 원인 중의 하나로 EDCs가 지목되고 있으며, 특히 신경계 질환과의 상관관계에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. EDCs는 세포사멸과 산화적 스트레스를 유발하고 신경전달물질, 호르몬 수용체, 스테로이드 생성 효소를 활성화시켜 신경 내분비계의 파괴를 야기하여 인지장애 및 불안, 우울장애와 같은 정신질환을 유발한다(Fig. 1) [18]. 특히 뇌의 발달이 급격히 이루어지는 시기에 EDCs의 노출은 DNA 메틸화와 같은 태아의 후성유전학적 변화를 유발하고, 그에 따라 성인기의 내분비계를 교란시켜 생식의 기형, 호르몬 불균형과 신경계의 이상을 유발한다[18].

EDCs와 신경계의 연관성에 대한 연구들이 꾸준히 보고되고 있지만, 문제는 아직까지 그 위험성이 보고되지 않은 다수

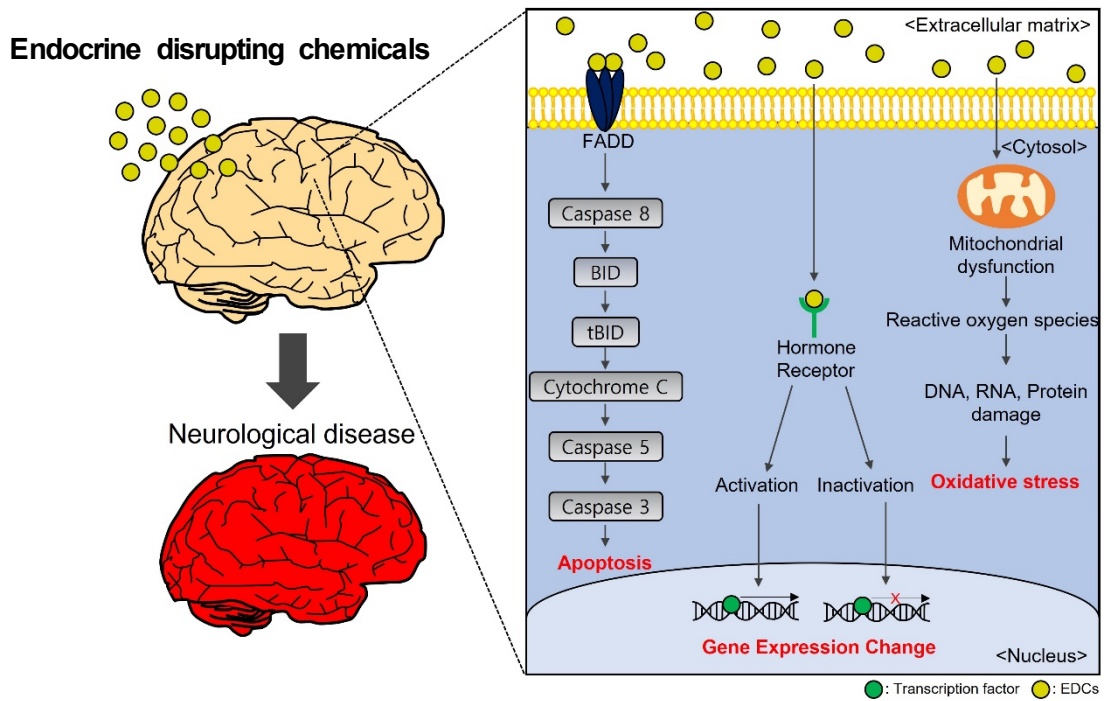


Fig. 1. Mechanism of neurological disease induced by apoptosis, oxidative stress, gene expression change mediated by endocrine disrupting chemicals (FADD: Fas-associated death domain, BID: BH3-interacting domain death agonist).

의 EDCs가 여전히 사용되고 있고, 그 위험성은 온전히 인간에 대한 위협으로 돌아올 것이라는 점이다. 그에 따라 더욱더 활발한 역학조사와 메커니즘 연구가 면밀히 이루어져야 하며 EDCs의 노출에 대한 체계적인 대책을 마련해야 한다.

따라서 본 총설에서는 신경계 질환과 EDCs와의 상관관계에 대한 연구들을 제시하여 경각심을 일깨우고자 하였고, 내분비계 교란 특성이 보고되고 있는 EDCs의 최신화 된 정보 및 연구동향을 제시하고자 하였다.

감사의 글

이 과제는 부산대학교 기본연구지원사업(2년)에 의하여 연구되었습니다.

The Conflict of Interest Statement

The authors declare that they have no conflicts of interest with the contents of this article.

References

- Adgent, M. A. and Rogan, W. J. 2015. Triclosan and prescription antibiotic exposures and enterolactone production in adults. *Environ. Res.* **142**, 66-71.
- Anway, M. D., Cupp, A. S., Uzumcu, M. and Skinner, M. K. 2005. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* **308**, 1466-1469.
- Axelstad, M., Boberg, J., Vinggaard, A. M., Christiansen, S. and Hass, U. 2013. Triclosan exposure reduces thyroxine levels in pregnant and lactating rat dams and in directly exposed offspring. *Food Chem. Toxicol.* **59**, 534-540.
- Barbeau, A., Dallaire, L., Buu, N. T., Poirier, J. and Rucinska, E. 1985. Comparative behavioral, biochemical and pigimentary effects of MPTP, MPP+ and paraquat in *Rana pipiens*. *Life Sci.* **37**, 1529-1538.
- Beitz, J. M. 2014. Parkinson's disease: a review. *Front. Biosci. (Schol Ed)* **6**, 65-74.
- Bian, Q., Qian, J., Xu, L., Chen, J., Song, L. and Wang, X. 2006. The toxic effects of 4-tert-Octylphenol on the reproductive system of male rats. *Food Chem. Toxicol.* **44**, 1355-1361.
- Blake, C. A. and Boockfor, F. R. 1997. Chronic administration of the environmental pollutant 4-tert-Octylphenol to adult male rats interferes with the secretion of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin, and testosterone. *Biol. Reprod.* **57**, 255-266.
- Boockfor, F. R. and Blake, C. A. 1997. Chronic administration of 4-tert-Octylphenol to adult male rats causes shrinkage of the testes and male accessory sex organs, disrupts spermatogenesis, and increases the incidence of sperm deformities. *Biol. Reprod.* **57**, 267-277.
- Bortolotto, V. C., Pinheiro, F. C., Araujo, S. M., Poetini, M. R., Bertolazi, B. S., de Paula, M. T., Meichtry, L. B., de Almeida, F. P., de Freitas Couto, S., Jesse, C. R. and Prigol, M. 2018. Chrysin reverses the depressive-like behavior induced by hypothyroidism in female mice by regulating hip-

- pocampal serotonin and dopamine. *Eur. J. Pharmacol.* **822**, 78-84.
10. Bulun, S. E., Yilmaz, B. D., Sison, C., Miyazaki, K., Bernardi, L., Liu, S., Kohlmeier, A., Yin, P., Milad, M. and Wei, J. 2019. Endometriosis. *Endocr. Rev.* **40**, 1048-1079.
 11. Calaf, G. M., Ponce-Cusi, R., Aguayo, F., Munoz, J. P. and Bleak, T. C. 2020. Endocrine disruptors from the environment affecting breast cancer. *Oncol. Lett.* **20**, 19-32.
 12. Catanese, M. C. and Vandenberg, L. N. 2017. Bisphenol S (BPS) Alters maternal behavior and brain in mice exposed during pregnancy/lactation and their daughters. *Endocrinology* **158**, 516-530.
 13. Colborn, T., vom Saal, F. S. and Soto, A. M. 1993. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ. Health Perspect.* **101**, 378-384.
 14. Collins, L. L., Williamson, M. A., Thompson, B. D., Dever, D. P., Gasiewicz, T. A. and Opanashuk, L. A. 2008. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin exposure disrupts granule neuron precursor maturation in the developing mouse cerebellum. *Toxicol. Sci.* **103**, 125-136.
 15. Crews, D. and Gore, A. C. 2011. Life imprints: living in a contaminated world. *Environ. Health Perspect.* **119**, 1208-1210.
 16. Darras, V. M. 2008. Endocrine disrupting polyhalogenated organic pollutants interfere with thyroid hormone signalling in the developing brain. *Cerebellum* **7**, 26-37.
 17. Davis, D. L., Bradlow, H. L., Wolff, M., Woodruff, T., Hoel, D. G. and Anton-Culver, H. 1993. Medical hypothesis: xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. *Environ. Health Perspect.* **101**, 372-377.
 18. Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J. P., Giudice, L. C., Hauser, R., Prins, G. S., Soto, A. M., Zoeller, R. T. and Gore, A. C. 2009. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr. Rev.* **30**, 293-342.
 19. Dickerson, S. M. and Gore, A. C. 2007. Estrogenic environmental endocrine-disrupting chemical effects on reproductive neuroendocrine function and dysfunction across the life cycle. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* **8**, 143-159.
 20. Dietert, R. R. 2012. Misregulated inflammation as an outcome of early-life exposure to endocrine-disrupting chemicals. *Rev. Environ. Health* **27**, 117-131.
 21. Dong, Z., Hu, Z., Zhu, H., Li, N., Zhao, H., Mi, W., Jiang, W., Hu, X. and Ye, L. 2015. Tris-(2,3-dibromopropyl) isocyanurate induces depression-like behaviors and neurotoxicity by oxidative damage and cell apoptosis *in vitro* and *in vivo*. *J. Toxicol. Sci.* **40**, 701-709.
 22. Food and Drug Administration, H. H. S. 2016. Safety and effectiveness of consumer antiseptics; topical antimicrobial drug products for over-the-counter human use. Final rule. *Fed. Regist.* **81**, 61106-61130.
 23. Garber, K. 2007. Neuroscience. Autism's cause may reside in abnormalities at the synapse. *Science* **317**, 190-191.
 24. Geschwind, D. H. and Levitt, P. 2007. Autism spectrum disorders: developmental disconnection syndromes. *Curr. Opin. Neurobiol.* **17**, 103-111.
 25. Gilbert, M. E., Rovet, J., Chen, Z. and Koibuchi, N. 2012. Developmental thyroid hormone disruption: prevalence, environmental contaminants and neurodevelopmental consequences. *Neurotoxicology* **33**, 842-852.
 26. Gordon, M. D. and Nusse, R. 2006. Wnt signaling: multiple pathways, multiple receptors, and multiple transcription factors. *J. Biol. Chem.* **281**, 22429-22433.
 27. Harrison, P. T., Holmes, P. and Humfrey, C. D. 1997. Reproductive health in humans and wildlife: are adverse trends associated with environmental chemical exposure? *Sci. Total Environ.* **205**, 97-106.
 28. Hatcher-Martin, J. M., Gearing, M., Steenland, K., Levey, A. I., Miller, G. W. and Pennell, K. D. 2012. Association between polychlorinated biphenyls and Parkinson's disease neuropathology. *Neurotoxicology* **33**, 1298-1304.
 29. Hu, F., Liang, W., Zhang, L., Wang, H., Li, Z. and Zhou, Y. 2021. Hyperactivity of basolateral amygdala mediates behavioral deficits in mice following exposure to bisphenol A and its analogue alternative. *Chemosphere* **287**, 132044.
 30. Jang, Y. J., Park, H. R., Kim, T. H., Yang, W. J., Lee, J. J., Choi, S. Y., Oh, S. B., Lee, E., Park, J. H., Kim, H. P., Kim, H. S. and Lee, J. 2012. High dose bisphenol A impairs hippocampal neurogenesis in female mice across generations. *Toxicology* **296**, 73-82.
 31. Jiao, H., Yan, Z., Ma, Q., Li, X., Jiang, Y., Liu, Y. and Chen, J. 2019. Influence of Xiaoyaosan on depressive-like behaviors in chronic stress-depressed rats through regulating tryptophan metabolism in hippocampus. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **15**, 21-31.
 32. Jorgenson, J. L. 2001. Aldrin and dieldrin: a review of research on their production, environmental deposition and fate, bioaccumulation, toxicology, and epidemiology in the United States. *Environ. Health Perspect.* **109 Suppl 1**, 113-139.
 33. Jurewicz, J., Polanska, K. and Hanke, W. 2013. Exposure to widespread environmental toxicants and children's cognitive development and behavioral problems. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* **26**, 185-204.
 34. Kajta, M. and Wojtowicz, A. K. 2013. Impact of endocrine-disrupting chemicals on neural development and the onset of neurological disorders. *Pharmacol. Rep.* **65**, 1632-1639.
 35. Kamel, F., Umbach, D. M., Bedlack, R. S., Richards, M., Watson, M., Alavanja, M. C., Blair, A., Hoppin, J. A., Schmidt, S. and Sandler, D. P. 2012. Pesticide exposure and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotoxicology* **33**, 457-462.
 36. Kanthasamy, A. G., Kitazawa, M., Kanthasamy, A. and Anantharam, V. 2005. Dieldrin-induced neurotoxicity: relevance to Parkinson's disease pathogenesis. *Neurotoxicology* **26**, 701-719.
 37. Kassotis, C. D., Vandenberg, L. N., Demeneix, B. A., Porta, M., Slama, R. and Trasande, L. 2020. Endocrine-disrupting chemicals: economic, regulatory, and policy implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **8**, 719-730.
 38. Kim, S. K., Lee, H. J., Yang, H., Kim, H. S. and Yoon, Y. D. 2004. Prepubertal exposure to 4-tert-Octylphenol induces apoptosis of testicular germ cells in adult rat. *Arch. Androl.* **50**, 427-441.
 39. Kitazawa, M., Anantharam, V., Kanthasamy, A. and Kanthasamy, A. G. 2004. Dieldrin promotes proteolytic cleavage

- of poly(ADP-ribose) polymerase and apoptosis in dopaminergic cells: protective effect of mitochondrial anti-apoptotic protein Bcl-2. *Neurotoxicology* **25**, 589-598.
40. Kitazawa, M., Anantharam, V. and Kanthasamy, A. G. 2001. Dieldrin-induced oxidative stress and neurochemical changes contribute to apoptotic cell death in dopaminergic cells. *Free Radic. Biol. Med.* **31**, 1473-1485.
 41. Kloas, W., Lutz, I. and Einspanier, R. 1999. Amphibians as a model to study endocrine disruptors: II. Estrogenic activity of environmental chemicals *in vitro* and *in vivo*. *Sci. Total Environ.* **225**, 59-68.
 42. Knez, J. 2013. Endocrine-disrupting chemicals and male reproductive health. *Reprod. Biomed. Online* **26**, 440-448.
 43. Konjuh, C., Garcia, G., Lopez, L., de Duffard, A. M., Brusco, A. and Duffard, R. 2008. Neonatal hypomyelination by the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. Chemical and ultrastructural studies in rats. *Toxicol. Sci.* **104**, 332-340.
 44. Koriem, K. M. M., Arbid, M. S. S. and Gomaa, N. E. 2018. The role of chlorogenic acid supplementation in anemia and mineral disturbances induced by 4-tert-Octylphenol toxicity. *J. Diet. Suppl.* **15**, 55-71.
 45. Kundakovic, M., Gudsnuik, K., Franks, B., Madrid, J., Miller, R. L., Perera, F. P. and Champagne, F. A. 2013. Sex-specific epigenetic disruption and behavioral changes following low-dose in utero bisphenol A exposure. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **110**, 9956-9961.
 46. Latchney, S. E., Lioy, D. T., Henry, E. C., Gasiewicz, T. A., Strathmann, F. G., Mayer-Proschel, M. and Opanashuk, L. A. 2011. Neural precursor cell proliferation is disrupted through activation of the aryl hydrocarbon receptor by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Stem Cells Dev.* **20**, 313-326.
 47. Liang, X., Yin, N., Liang, S., Yang, R., Liu, S., Lu, Y., Jiang, L., Zhou, Q., Jiang, G. and Faiola, F. 2020. Bisphenol A and several derivatives exert neural toxicity in human neuron-like cells by decreasing neurite length. *Food Chem. Toxicol.* **135**, 111015.
 48. Lim, C. K., Kim, S. K., Ko, D. S., Cho, J. W., Jun, J. H., An, S. Y., Han, J. H., Kim, J. H. and Yoon, Y. D. 2009. Differential cytotoxic effects of mono-(2-ethylhexyl) phthalate on blastomere-derived embryonic stem cells and differentiating neurons. *Toxicology* **264**, 145-154.
 49. Liu, Y. Y. and Brent, G. A. 2018. Thyroid hormone and the brain: Mechanisms of action in development and role in protection and promotion of recovery after brain injury. *Pharmacol. Ther.* **186**, 176-185.
 50. Lv, S., Wu, C., Lu, D., Qi, X., Xu, H., Guo, J., Liang, W., Chang, X., Wang, G. and Zhou, Z. 2016. Birth outcome measures and prenatal exposure to 4-tert-Octylphenol. *Environ. Pollut.* **212**, 65-70.
 51. Mello-da-Silva, C. A. and Fruchtagarten, L. 2005. [Environmental chemical hazards and child health]. *J. Pediatr. (Rio J)* **81**, S205-211.
 52. Miyazaki, I., Isooka, N., Imafuku, F., Sun, J., Kikuoka, R., Furukawa, C. and Asanuma, M. 2020. Chronic systemic exposure to low-dose Rotenone induced central and peripheral neuropathology and motor deficits in mice: Reproducible animal model of Parkinson's disease. *Int. J. Mol. Sci.* **21**,
 53. Morgan, M., Deoraj, A., Felty, Q. and Roy, D. 2017. Environmental estrogen-like endocrine disrupting chemicals and breast cancer. *Mol. Cell. Endocrinol.* **457**, 89-102.
 54. Nair, A., Dureja, P. and Pillai, M. K. 1992. Aldrin and dieldrin residues in human fat, milk and blood serum collected from Delhi. *Hum. Exp. Toxicol.* **11**, 43-45.
 55. Nickel, S. and Mahringer, A. 2014. The xenoestrogens ethinylestradiol and bisphenol A regulate BCRP at the blood-brain barrier of rats. *Xenobiotica* **44**, 1046-1054.
 56. Okada, M., Makino, A., Nakajima, M., Okuyama, S., Furukawa, S. and Furukawa, Y. 2010. Estrogen stimulates proliferation and differentiation of neural stem/progenitor cells through different signal transduction pathways. *Int. J. Mol. Sci.* **11**, 4114-4123.
 57. Paduch, D. A. 2006. Testicular cancer and male infertility. *Curr. Opin. Urol.* **16**, 419-427.
 58. Pang, Q., Li, Y., Meng, L., Li, G., Luo, Z. and Fan, R. 2019. Neurotoxicity of BPA, BPS, and BPB for the hippocampal cell line (HT-22): An implication for the replacement of BPA in plastics. *Chemosphere* **226**, 545-552.
 59. Parron, T., Requena, M., Hernandez, A. F. and Alarcon, R. 2011. Association between environmental exposure to pesticides and neurodegenerative diseases. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **256**, 379-385.
 60. Polanska, K., Jurewicz, J. and Hanke, W. 2013. Review of current evidence on the impact of pesticides, polychlorinated biphenyls and selected metals on attention deficit / hyperactivity disorder in children. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* **26**, 16-38.
 61. Rattan, S., Zhou, C., Chiang, C., Mahalingam, S., Brehm, E. and Flaws, J. A. 2017. Exposure to endocrine disruptors during adulthood: consequences for female fertility. *J. Endocrinol.* **233**, R109-R129.
 62. Richardson, J. R., Caudle, W. M., Wang, M., Dean, E. D., Pennell, K. D. and Miller, G. W. 2006. Developmental exposure to the pesticide dieldrin alters the dopamine system and increases neurotoxicity in an animal model of Parkinson's disease. *FASEB J.* **20**, 1695-1697.
 63. Rochester, J. R. and Bolden, A. L. 2015. Bisphenol S and F: A systematic review and comparison of the hormonal activity of bisphenol A substitutes. *Environ. Health Perspect.* **123**, 643-650.
 64. Ruan, T., Wang, Y., Wang, C., Wang, P., Fu, J., Yin, Y., Qu, G., Wang, T. and Jiang, G. 2009. Identification and evaluation of a novel heterocyclic brominated flame retardant tris(2,3-dibromopropyl) isocyanurate in environmental matrices near a manufacturing plant in southern China. *Environ. Sci. Technol.* **43**, 3080-3086.
 65. Ruszkiewicz, J. A., Li, S., Rodriguez, M. B. and Aschner, M. 2017. Is Triclosan a neurotoxic agent? *J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev.* **20**, 104-117.
 66. Shutoh, Y., Takeda, M., Ohtsuka, R., Haishima, A., Yamaguchi, S., Fujie, H., Komatsu, Y., Maita, K. and Harada, T. 2009.

- Low dose effects of dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) on gene transcription and DNA methylation in the hypothalamus of young male rats: implication of hormesis-like effects. *J. Toxicol. Sci.* **34**, 469-482.
67. Song, C., Kanthasamy, A., Anantharam, V., Sun, F. and Kanthasamy, A. G. 2010. Environmental neurotoxic pesticide increases histone acetylation to promote apoptosis in dopaminergic neuronal cells: relevance to epigenetic mechanisms of neurodegeneration. *Mol. Pharmacol.* **77**, 621-632.
68. Stevant, I. and Nef, S. 2019. Genetic control of gonadal sex determination and development. *Trends Genet.* **35**, 346-358.
69. Sukjamnong, S., Thongkorn, S., Kanlayaprasit, S., Saeliw, T., Hussem, K., Warayanon, W., Hu, V. W., Tencomnao, T. and Sarachana, T. 2020. Prenatal exposure to bisphenol A alters the transcriptome-interactome profiles of genes associated with Alzheimer's disease in the offspring hippocampus. *Sci. Rep.* **10**, 9487.
70. Tran, D. N., Jung, E. M., Yoo, Y. M. and Jeung, E. B. 2020. 4-tert-Octylphenol exposure disrupts brain development and subsequent motor, cognition, social, and behavioral functions. *Oxid. Med. Cell Longev.* **2020**, 8875604.
71. Tran, D. N., Jung, E. M., Yoo, Y. M., Lee, J. H. and Jeung, E. B. 2020. Perinatal exposure to Triclosan results in abnormal brain development and behavior in mice. *Int. J. Mol. Sci.* **21**, 4009.
72. Weisskopf, M. G., Knekt, P., O'Reilly, E. J., Lyytinen, J., Reunanen, A., Laden, F., Altshul, L. and Ascherio, A. 2010. Persistent organochlorine pesticides in serum and risk of Parkinson disease. *Neurology* **74**, 1055-1061.
73. Wuttke, W., Jarry, H. and Seidlova-Wuttke, D. 2010. Definition, classification and mechanism of action of endocrine disrupting chemicals. *Hormones (Athens)* **9**, 9-15.
74. Yang, J., Huang, Q., Liu, H., Zhou, X., Huang, Z., Peng, Q. and Liu, C. 2020. 4-Nonylphenol and 4-tert-Octylphenol induce anxiety-related behaviors through alternation of 5-HT receptors and transporters in the prefrontal cortex. *Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol.* **230**, 108701.
75. Ye, L., Hu, Z., Wang, H., Zhu, H., Dong, Z., Jiang, W., Zhao, H., Li, N., Mi, W., Wang, W. and Hu, X. 2015. Tris-(2,3-Dibromopropyl) Isocyanurate, a new emerging pollutant, impairs cognition and provokes depression-like behaviors in adult rats. *PLoS One* **10**, e0140281.
76. Yin, N., Liang, X., Liang, S., Liang, S., Yang, R., Hu, B., Cheng, Z., Liu, S., Dong, H., Liu, S. and Faiola, F. 2019. Embryonic stem cell- and transcriptomics-based in vitro analyses reveal that bisphenols A, F and S have similar and very complex potential developmental toxicities. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **176**, 330-338.
77. Zhou, X., Yang, Z., Luo, Z., Li, H. and Chen, G. 2019. Endocrine disrupting chemicals in wild freshwater fishes: Species, tissues, sizes and human health risks. *Environ. Pollut.* **244**, 462-468.

초록 : 내분비계 교란물질이 신경계에 미치는 영향

신현승 · 위재호 · 이승현 · 최수민 · 정의만*
(부산대학교 자연과학대학 분자생물학과)

현대사회에서 내분비계 교란물질(Endocrine Disrupting Chemicals)은 다양한 질환을 유발하는 원인 물질로 잘 알려져 있다. 내분비계 교란물질은 플라스틱병 및 용기, 세제, 금속 식품 캔 라이너, 난연제, 식품, 장난감, 화장품 및 살충제를 비롯한 많은 상업용 제품에서 발견된다. 내분비계 교란물질은 호르몬의 작용을 모방하여 인체 내 뇌하수체, 갑상샘, 부신, 난소 등을 포함한 내분비계를 교란해 생식 기능의 저하, 저티록신 혈증 및 암까지 유발할 수 있는 물질로 사료되고 있다. 최근, 신경과학 분야에서 내분비계 교란물질과 신경 질환과의 연관성에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으며, 내분비계 교란물질은 신경세포의 증식, 발달, 분화에 부정적인 영향을 미쳐 자폐증, 주의력 결핍 장애를 포함한 신경 발달장애질환과 파킨슨병, 알츠하이머병과 같은 퇴행성 뇌질환을 유발한다는 연구결과가 발표되었다. 하지만 전 세계적으로 내분비계 교란물질은 인간 생활에 편리함을 제공한다는 이유로 계속 사용되고 있다. 이에 각국의 정부에서는 내분비계 교란물질의 노출을 최소화하기 위한 적절한 규제 및 정책 수립이 필요하며, 내분비계 교란물질이 인체에 미치는 정확한 기전 이해가 절실히 필요한 실정이다. 특히, 내분비계 교란물질이 신경계에 미치는 영향에 대한 정확한 기전 연구가 필요하며 전 세계적으로 이들 연구가 활발히 이루어져야 한다고 사료된다.