

## 발암성 흡입독성 시험물질선정 신뢰도 향상방안에 관한 연구

조중래\* · 임경택 · 이종호<sup>1</sup>

한국산업안전보건공단 산업안전보건연구원, <sup>1</sup>원광대학교 소방행정학과

### A Study on the Selection of Reliable Carcinogenic Inhalation Toxicity Test Substances

Jung-Rae Cho\* · Kyung-Taek Rim · Jong-Ho Lee<sup>1</sup>

Occupational Safety and Health Research Institute, Korea Occupational Safety and Health Agency

<sup>1</sup>Department of Fire Service Administration, Wonkwang University

#### ABSTRACT

**Objectives:** Inhalation toxicity testing of chemical substances to identify carcinogenicity requires a long time and considerable cost, so the selection of test candidates is a very important aspect. This study was performed to determine optimal procedures for selecting carcinogenic inhalation toxicity test substances as conducted by the Occupational Safety and Health Research Institute (OSHRI).

**Methods:** At the beginning, a database was constructed containing complex information such as usage amount, hazard, carcinogenicity prediction, and testability in order to select chemicals requiring carcinogenicity testing. Selection of test substances was carried out with priority given to usage, carcinogenicity, and testability.

**Results:** Chemicals used in large quantities in industrial fields and strongly suspected of carcinogenicity were winnowed down to 12 substances, and these substances were scheduled for future testing by OSHRI.

**Conclusions:** For the stable and reliable operation of carcinogenicity tests as conducted by OSHRI, this study standardized the procedures for selecting carcinogenicity test substances and suggested the introduction of various carcinogenicity prediction techniques.

**Key words:** Carcinogenicity, test substance, database, carcinogenicity prediction

## I. 서 론

현재 전세계적으로 10만여종의 화학물질이 유통되고 있으며 매년 2천여종의 화학물질이 새로이 개발되어 사용되고 있으며 국내의 경우에도 환경부 기준으로 44,598종의 화학물질이 자동차, 전자부품 및 생활용품에 이르기까지 다양한 형태로 유통·사용되고 있다(환경부 기준화학물질, 2021). 하지만 화학물질 유해성에 대한 정보부족에 따른 질병은 지속적으로 증가하고 있다. Figure 1은 최근

6년간 화학물질 노출로 기인된 직업병 현황, Figure 2는 직업성 암 발생현황으로, 화학물질 노출로 인한 직업병 및 직업성 암 모두 매년 증가추세에 있음을 알 수 있다. 산업재해통계현황(고용노동부, 2021)에 의하면 2020년 기준 화학물질로 인한 직업병 재해자는 167명(사망자 52명)으로 지속적으로 증가하고 있으며 특히 직업성 암의 경우 2015년 직업성 암 재해자 98명(사망자 56명)에서 2020년의 경우 재해자 301명(사망자 162명)으로 6년 사이 207%의 높은 증가 추이를 보이고 있다. 과거에는 DMF,

\*Corresponding author: Jung-Rae Cho, Tel: 042-869-0542, E-mail: dirtyboy100@kosha.or.kr, 30 Expo-ro 339 beon-gil Yuseong-gu Daejeon 34122

Received: July 1, 2021, Revised: September 1, 2021, Accepted: September 15, 2021

 Jung-Rae Cho <https://orcid.org/0000-0002-1382-1516>

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

 Jong-Ho Lee <https://orcid.org/0000-0002-8948-4181>

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.

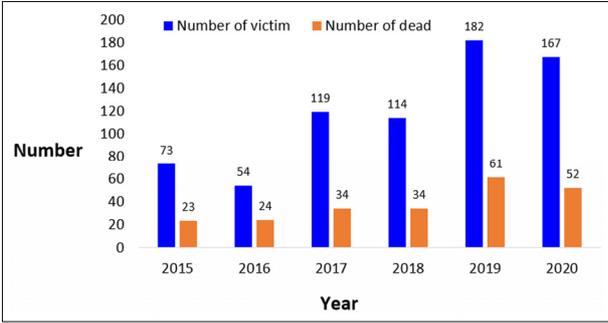


Figure 1. Number of workers injured by chemical exposure

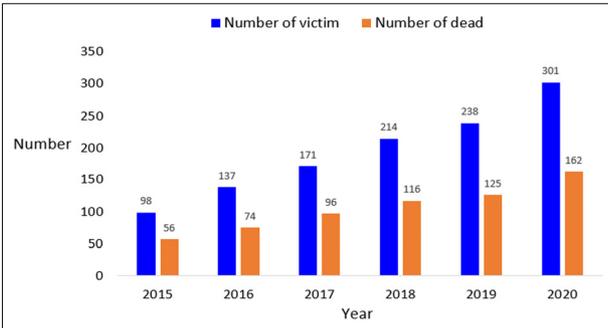


Figure 2. Number of workers with occupational cancer from chemical exposure

TCE 등 독성화학물질의 단기 고농도 노출에 의한 질병 및 사망이 주요 이슈였으나, 최근에는 대기업에서 발생한 직업성 암 등 저농도 장기 노출로 인한 직업성 암이 사회적 이슈로 떠오르고 있다.

산업안전보건법에 의한 발암성물질(carcinogen)의 정의는 법 제104조 및 동법 시행규칙 제141조(유해인자의 분류기준) 별표 18의 “암을 일으키거나 그 발생을 증가시키는 물질”로 규정하고 있다(고용노동부, 2021). 고용노동부(Ministry of Employment and Labor in Korea)의 화학물질의 분류표시 및 물질안전보건자료(Material Safety Data Sheets, 이하 MSDS)에 관한 기준(고시 제 2020-130호)에서는 구분 1A(사람에게 충분한 발암성 증거가 있는 물질), 구분1B(시험동물에서 발암성 증거가 충분히 있거나, 시험동물과 사람 모두에서 제한된 발암성 증거가 있는 물질), 구분 2(사람이나 동물에서 제한된 증거가 있지만, 구분1로 분류하기에는 증거가 충분하지 않는 물질)로 발암성물질을 구분하여 분류한다(고용노동부, 2021). 산업안전보건법에서는 근로자의 화학물질로 인한 건강장해예방을 위해 총 731종의 물질에 대해 노출기준을 설정하여 관리 중이며, 이 중 발암성 물질은 129종이다. 국내에서 사용하고 있는 화학물질의 종류가 약

44,598종임(환경부 기존화학물질)을 감안하면 다수의 화학물질을 유해성 정보가 밝혀지지 않은 상태로 사용되고 있다고 추정된다. 특히, 발암성물질은 단기적인 건강영향의 확인이 어려운 물질이므로 근로자의 직업성암을 사전 예방하기 위해서는 발암성 화학물질의 선별을 통한 특별 관리가 필수적이다.

이런 취지에 맞추어, 산업안전보건연구원 흡입독성연구센터에서는 산업화학물질의 발암성 흡입독성시험 자료 생산을 위해 GLP(Good Laboratory Practice) 만성흡입독성 시험시설을 2016년부터 구축하여 운영하고 있다. 연구원에서는 2년간의 흡입독성시험을 통해 화학물질의 발암성을 규명하고 시험 결과 발암성이 확인된 화학물질을 GHS 분류기준에 따라 발암성 물질로 분류하고 산업안전보건법 관리대상유해물질(특별관리물질)로 설정하여 관리한다. 연구원의 발암성 흡입독성시험의 법적 추진근거는 산업안전보건법 제105조(유해인자의 유해성·위험성 평가 및 관리) 및 산업안전보건법 시행규칙 제143조(유해인자의 관리 등)이다.

발암성 흡입독성시험은 2년 동안 많은 인력과 경비를 필요로 하는 과정으로, 발암 예측성이 높은 시험물질의 선정이 중요하다. 이렇게 선정된 발암성 시험물질에 대한 동물시험 결과를 통해 국민들은 안전하게 화학물질을 취급할 수 있다. 본 연구의 목적은 높은 신뢰도의 발암성 시험 후보물질을 선정하고 체계적이고 안정적인 흡입독성시험에 기여하기 위함이다.

## II. 연구 방법

### 1. 연구 대상

산업안전보건연구원 흡입독성연구센터에서는 국내에서 유통·사용되는 화학물질로 직업성 암의 위험성이 예측되나 독성정보가 부족한 화학물질을 대상으로 발암성 흡입독성시험을 수행하고 있다. 근로자들이 많이 취급하는 물질 중 발암성이 강하다고 예측되는 물질을 시험물질로 선정하여 흡입독성연구를 수행하는 것이 효율적인 흡입독성시험의 핵심 사안이다. 하지만 현재 발암성 시험물질을 선정하는 절차가 명확하게 확립되어 있지 않아 시험연구 운영에 개선이 필요하다. 이 연구의 목적은 연구원에서 수행하는 발암성 흡입독성시험물질의 선정 절차를 정립하고, 발암성의 위험 예측성이 높은 시험물질을 선정하여 안정적인 흡입독성시험과 최대한 많은 발암성 물질 발굴을 통해 근로자 건강보호에 기여하는 것이다.

2. 연구 방법

산업안전보건법 시행규칙 제142조(유해성·위험성 평가대상 선정기준 및 평가방법 등)와 산업안전보건연구원 화학물질의 유해성시험 평가 업무 처리지침 제6조(시험평가 대상물질 선정기준)에 근거하며 그 기준을 Figure 3에 도시하였다. 작업현장에서 근로자가 다량 취급하는 물질, 노출로 인해 암을 유발할 가능성이 높은 물질, 시험이 가능하고 기존 시험자료가 없는 물질, 기타 사회적으로 시험이 요구되는 물질, 폭발성·인화성·부식성 등이 없고 증기압이 높은 물리화학적 특성 등이 시험물질의 선정기준이다.

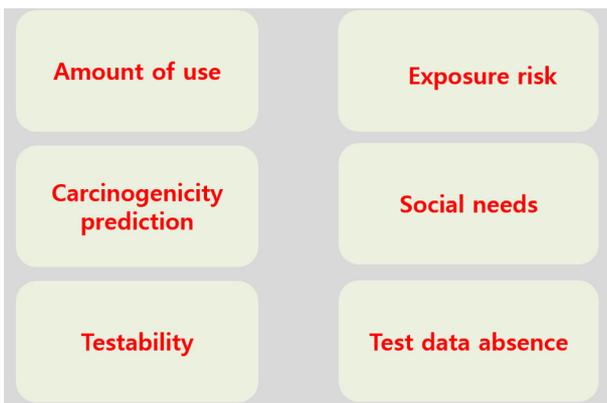


Figure 3. Selection criteria for test substances

본 연구에서 시험물질 선정 절차는 선정기준과 관련된 데이터의 확보, 복합정보를 포함한 데이터로 구성된 데이터베이스의 구축, 사용량 등 우선순위에 따른 1차 선별, 2,3차 발암성 예측과정을 거쳐 현재 발암성에 관한 정보가 없는 물질 중에서 사용(취급)량이 많고 발암 유해성이 강하게 예측되는 물질을 선정하는 순으로 구성하였다. 화학물질의 모데이터는 환경부의 화학물질 목록을 활용하였으며, 환경부와 고용노동부의 화학물질 취급량 자료, 노출 유해도 자료(작업환경측정, 특수건강 진단 결과), 화학물질의 물리화학적 특성자료(안전보건공단 MSDS 데이터베이스) 등은 최신의 정보를 해당기관에 요청하여 확보하였다.

확보한 자료는 엑세스 프로그램을 활용하여 화학물질의 고유번호인 CAS(Chemical Abstract Service) 등록번호를 기준값으로 하여 데이터 연결작업을 수행하였고 연결한 데이터를 엑셀파일로 변환하여 선별(필터링) 기능을 활용할 수 있는 데이터베이스를 구축하였다. 구축한 데이터베이스를 선정기준으로 필터링하여, 기존

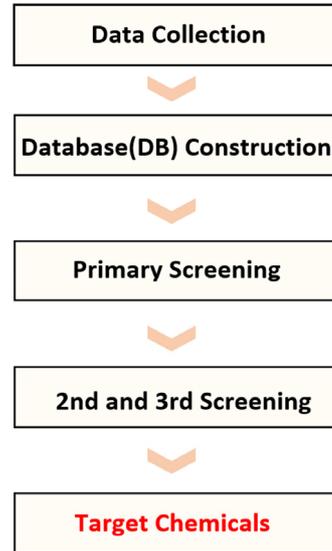


Figure 4. Flow chart for test substance selection

시험자료가 없으며 사용량이 많아 연구가 필요한 물질을 1차로 선정하였고, 2·3차 발암성 예측과정을 통해 발암성이 강하게 의심되는 화학물질을 시험물질로 최종 선정하였다. 발암성 예측에는 발암성 물질예측 DB, 독성예측프로그램·유전자 독성기전 도구를 활용하였다. Figure 4에 시험물질의 선정과정을 제시하였다.

III. 결 과

본 연구에서는 산업현장에서의 화학물질의 사용량, 노출 위험성, 시험자료 유무, 사회적 요구 등 일반적인 선정기준을 토대로 하고 발암성 시험물질 선정에 가장 중요한 부분인 발암성 예측부분의 활용에 중점을 두고 시험물질 선정절차의 최적방안을 설정하였다. 이를 위해 일반적인 선정기준의 데이터를 포함하는 DB를 구축하여 발암성 시험가능물질을 1차 선별한 후 2차 선별과정으로 여러단계의 발암성 예측성을 평가하는 절차를 추가하였다.

1. 기초 DB구축

시험물질 선정기준은 근로자의 다량 취급(노출), 기존 시험자료가 없는 물질, 시험가능성(물리화학적 특성, 시약 가격, 순도 등), 사회적 요구(반도체 공정 취급물질 등), 화학물질의 발암성 예측 등이다. 시험물질 선정절차의 1단계는 선정기준을 포함한 데이터를 포함하는 복합 DB구축에 필요한 기초자료는 환경부, 고용노동부,

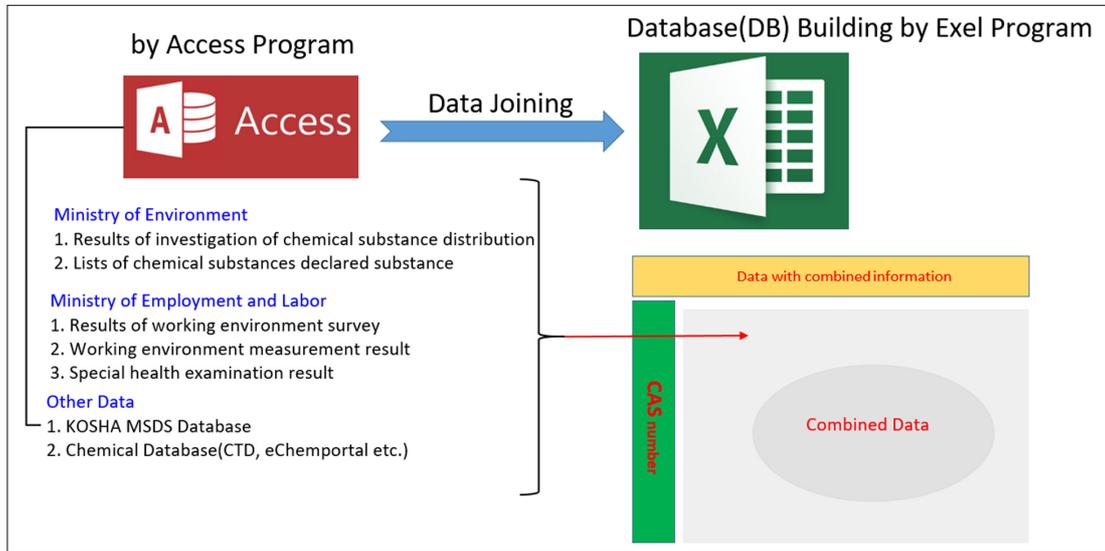


Figure 5. Schematic diagram of the test substance database construction

안전보건공단 등으로부터 확보하였고 환경부 자료는 화학물질 사전신고 자료목록(2021년 최신목록), 화학물질 유통실태조사결과(2018년), 환경부 법 규제물질현황(금지, 유독, 제한, 사고대비물질 등)이며, 고용노동부에서는 작업환경실태조사(2019년), 작업환경측정결과(2020년), 특수건강진단결과(2019~2020년) 및 안전보건공단의 KOSHA MSDS 데이터베이스 등이었다. 선정기준에 부합되는 물질의 선별(필터링) 작업을 수행하기 위해서는 복합정보를 포함하는 DB 구축이 필요했으며 다양한 기초자료를 통합하여 DB를 구축하기위해 엑세스 프로그램과 엑셀 프로그램을 활용하였으며, 엑세스 프로그램으로 화학물질의 고유값에 해당하는 CAS 번호를 기준으로 데이터들을 연결하였다. 기본 데이터는 국내 대부분의 화학물질을 관리하는 환경부 사전신고물질을 기준으로 하였고, 이를 기준으로 CAS 번호가 동일한 물질들의 각 데이터를 연결하여 붙이는 작업을(joining) 수행하였다. 시험물질 선정대상 기본 데이터는 환경부 사전신고 물질 17,045종 중에서 CAS 번호가 부여된 16,415종을 포함하였다. 복합 정보를 포함하는 16,415종의 화학물질 DB구축을 완료하고, 이를 이용하여 시험기준에 적합한 물질의 선별(엑셀의 필터기능 활용) 작업을 수행하였다. Figure 5는 16,415종의 화학물질 DB를 구축하는 과정을 표현한 모식도이다.

2. 발암성 시험후보물질 선정절차

Figure 6은 구축된 DB를 활용하여 최종 시험물질을

선정하는 절차를 모식도로 나타낸 것이다. 16,415종의 화학물질 중에서 사용량, 노출위험성, 기 시험자료, 물리화학적 특성 등 일반 시험물질 선정기준에 부합되는 물질을 선별한 결과 187종의 화학물질을 발굴하였다. 이 중에서 발암성이 예측되는 물질을 선별한 결과 82종을 선정하고, 이 중 연구원의 시험조건을 고려하여 시험가능한 발암성 흡입독성 시험물질 12종을 선정하였다.

시험물질의 조건은 사용량이 많고 발암성 물질로 분류(GHS)되어 있지 않고, 국내외 흡입 발암성 시험이 실시되지 않은 물질이어야 한다. 또한, 시험과정에서 화재/폭발 등의 안전사고가 발생되지 말아야 하므로 인화성

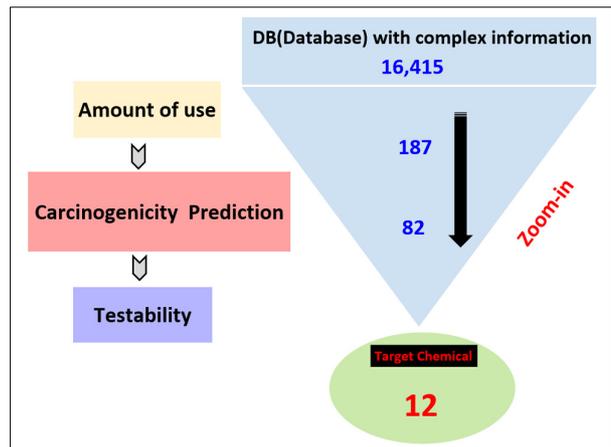


Figure 6. Schematic diagram of the test substance selection procedure

물질, 폭발성물질로 분류된 물질은 배제한다. 그리고 동물실험윤리에 관한 법률에 의거 피부(눈) 부식/자극성을 가진 물질은 제외하였다. 연구원의 동물실험용 흡입 챔버 조건에서 2년간 발생·노출이 가능해야 하므로 기체 또는 액상이어야 하며 화학물질의 증기압은 0.4hPa 이상, 끓는점 1,500℃ 미만인 물질로 제한하였다. 추가적으로 사회적으로 유해성의 확인이 요구되는 반도체공정에서 취급되는 주요화학물질 625종을 시험후보물질로 포함시켰다.

2차 선별과정은 발암성물질 DB를 통한 필터링 과정으로 전 세계적으로 널리 활용되고 있는 화학물질 데이터베이스인 CTD(Comparative Toxicogenomics Database)와 eChemportal에서 neoplasm(종양)과 carcinogenicity(암)으로 검색되고, 발암성 구분은 되어 있지 않으나 발암성이 예측되는 화학물질 CTD 1,306종, eChemportal 1,285종을 기초 DB에 추가한

후 1차 선별물질 중 발암성 DB에 해당하는 물질 187종을 선별하였다. Figure 7은 CTD와 eChemportal DB를 활용한 발암성 예측물질 검색 화면이다.

3차 선별과정에서 독성예측기법을 활용하여 발암성이 강하게 예견되는 물질을 결정하였다. 활용한 독성예측프로그램은 Lazar와 Protox-II 2종으로, 무료로 사용 가능한 프로그램이다. 구조적 유사성을 활용하여 발암성을 예측하는 2종의 프로그램을 통해 독성예측결과를 상호 보완하였다. Figure 8은 화학물질의 발암성을 두 예측프로그램을 통해 검색하는 화면으로, 화학물질의 분자구조 이미지 SMILES(Simplified Molecular Input Line Entry System)를 입력하면 발암성 등 독성여부에 대한 분석결과를 표시한다. 결과는 발암성 여부 뿐 아니라 결과값에 대한 확률(probability)도 함께 제공하여 신뢰도 또한 확인할 수 있다. 분석 원리는 화학물질 간 구조적 연관성을 활용하여 독성을 추정하는

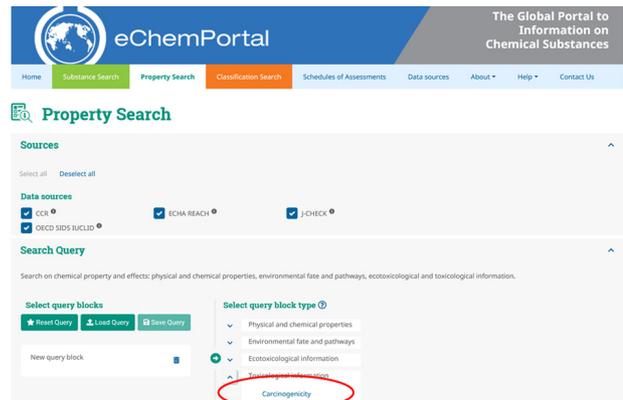
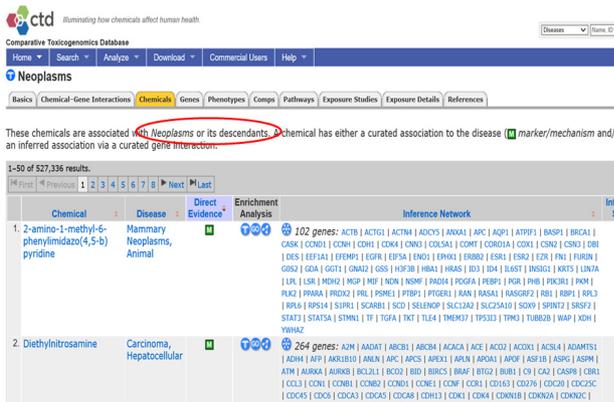


Figure 7. Search screens of CTD and eChemportal (CTD: <http://ctdbase.org/search/>, eChemPortal: <https://www.echemportal.org/echemportal/>)

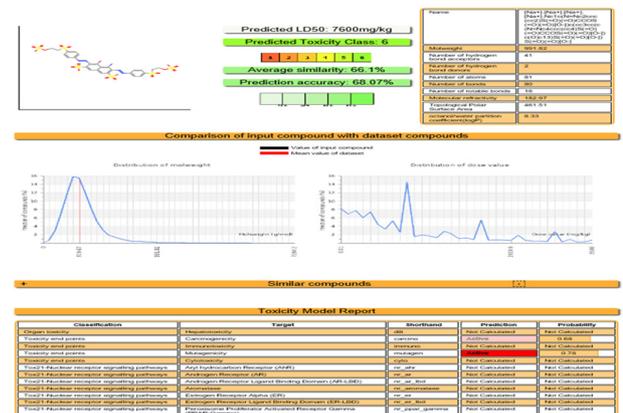
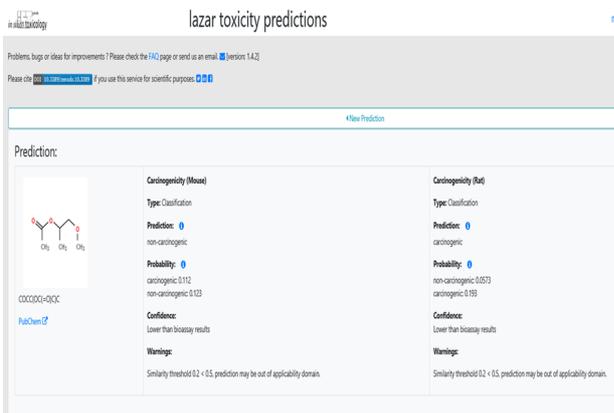


Figure 8. Search screens of Lazar and Protox-II (Lazar: <https://lazar.in-silico.ch/predict>, Protox-II: [https://tox-new.charite.de/protox\\_II](https://tox-new.charite.de/protox_II))

CAS NO	SMILES	LAZAR Mouse	Probability	LAZAR Rat	Probability	Carcinogenicity prediction(ProTox)	Probability	Mutagenicity Prediction(ProTox)	Probability
101-86-0	CCCCCWC(=C=C1cccc1)WC=	carcinogenic		non-carcinogenic	0.229	inactive	0.173	inactive	0.63
102-76-1	CC(=O)OCC(COC(=O)O)C(=O)C	non-carcinogenic	0.158	carcinogenic		active	0.226	inactive	0.55
103-36-6	CCOC(=O)WC=C1cccc1	carcinogenic		non-carcinogenic	0.237	active	0.304	inactive	0.72
103-95-7	CC(Cc1cccc1)C(C)C=O					inactive		0.52	inactive
104-46-1	Oc1ccc(WC=CWC)cc1	non-carcinogenic	0.655	non-carcinogenic		active	0.589	inactive	0.95
104-87-0	Cc1ccc(C=O)cc1	non-carcinogenic	0.269	non-carcinogenic		active	0.258	inactive	0.96
1073-67-2	ClCccc(C=C)cc1	non-carcinogenic		non-carcinogenic		active		0.75	inactive
107-43-7	C[N+](C)(C)CC(=O)[O-]					inactive			0.91
107-96-0	OC(=O)CCS	non-carcinogenic	0.2	non-carcinogenic		inactive	0.286	inactive	0.85
108-03-2	CCC[N+](=O)[O-]	non-carcinogenic	0.153	non-carcinogenic		inactive	0.333	inactive	0.91
108-29-2	CC1CCCC(=O)O1	carcinogenic		carcinogenic	0.171	inactive	0.254	inactive	0.91
109-69-3	CCCCCl	carcinogenic	0.333	non-carcinogenic		inactive	0.208	active	0.58
110-60-1	NCCCCN			non-carcinogenic		inactive	0.379	inactive	0.83
111-02-4	CC(=CCCWC(=CWC)WC(=CWC)WC	non-carcinogenic	0.5	non-carcinogenic		inactive	0.5	inactive	0.98
111-70-6	CCCCCOCO	carcinogenic	0.356	non-carcinogenic		inactive	0.296	inactive	1
119-13-1	CC(C)CCC(C)C@H(C)CCC(C)C@	carcinogenic		non-carcinogenic	0.569	inactive	0.75	inactive	0.93
122-32-7	CCCCCWC(=C)CCCCC	non-carcinogenic	0.267	non-carcinogenic		active	0.464	active	0.57
122-78-1	O=Cc1cccc1	non-carcinogenic	0.14	carcinogenic		active	0.168	inactive	0.77
124-18-5	CCCCCCCCC	carcinogenic	0.729	non-carcinogenic		inactive	1	inactive	1
124-20-9	NCCCCNCCN			non-carcinogenic		inactive	0.369	inactive	0.87
128-95-0	Nc1ccc(N)c2c(=O)c3cccc3c(=	non-carcinogenic	0.34	carcinogenic		active	0.667	active	0.99
131-11-3	COC(=O)c1cccc1C(=O)OC	non-carcinogenic	0.382	non-carcinogenic		inactive	0.382	inactive	0.89
13674-84-5	CC(C)OP(=O)(OC(C)C)OC(	carcinogenic	0.205	carcinogenic		active	0.349	inactive	0.81
136-77-6	CCCCC1ccc(O)cc1O	non-carcinogenic	0.28	non-carcinogenic		inactive	0.293	inactive	0.96
141-05-9	CCOC(=O)WC=C(C(=O)O)CC	carcinogenic	0.625	non-carcinogenic		inactive	0.615	inactive	0.83
141-22-0	CCCCC[C@H](O)CWC=C(C)C	non-carcinogenic	0.162	non-carcinogenic		inactive	0.518	inactive	0.99
142-91-6	CCCCCCCCCCCCC(=O)OC	carcinogenic	0.259	carcinogenic		inactive	0.34	inactive	0.97
1565-94-2	CC(=C)C(=O)OCC(O)C1ccc	non-carcinogenic	0.263	non-carcinogenic		inactive	0.263	inactive	0.92
1609-47-8	CCOC(=O)OCC(=O)OCC			non-carcinogenic	0	inactive	0.1	inactive	0.91
2091-29-4	CCCCCWC(=C)CCCCC(=O)C	non-carcinogenic	0.224	non-carcinogenic		inactive	0.63	inactive	1
21245-02-3	CCCC(C)COC(=O)c1ccc1	carcinogenic	0.359	carcinogenic		inactive	0.34	inactive	0.76

Figure 9. Results for Lazar and Protox-II

것으로 프로그램에 저장되어 있는 기존물질 정보와의 구조적 유사성을 활용하여 유해성을 추정한다.

2차 선별을 거친 187종의 화학물질에 대해 독성예측 프로그램을 활용하여 발암성을 예측한 결과는 Figure 9와 같았으며, 발암성이 예측되는 물질은 12종이었다.

독성예측프로그램을 통해 선별한 시험후보물질의 발

암성을 검정하기 위해 화학물질의 독성기전(pathway) 도구를 추가적으로 활용하였다. 이 도구는 화학물질과 관련된 유전자와 이를 통한 독성의 발현기전과의 연관 관계를 보여주는 프로그램으로 분자수준의 질병발생기전을 추정할 수 있다. 이번 연구에서는 일본에서 개발된 KEGG mapper를 활용하였는데 CTD(화학물질 DB)에

ctd Illuminating how chemicals affect human health.

Comparative Toxicogenomics Database

Home Search Analyze Download Commercial Users Help

← Revise query: CHEMICAL=name:4-methylbenzaldehyde

Gene Query

1-15 of 15 results.

Gene
1. AHR aryl hydrocarbon receptor
2. AR androgen receptor
3. ESR2 estrogen receptor 2
4. IL1B interleukin 1 beta
5. IL6 interleukin 6
6. MAPK1 mitogen-activated protein kinase 1
7. MAPK3 mitogen-activated protein kinase 3
8. NFKB1 nuclear factor kappa B subunit 1
9. NFKBIA NFKB inhibitor alpha
10. NOS2 nitric oxide synthase 2
11. PGR progesterone receptor
12. PPARG peroxisome proliferator activated receptor gamma
13. PTGS2 prostaglandin-endoperoxide synthase 2
14. RELA RELA proto-oncogene, NF-kB subunit
15. TNF tumor necrosis factor

Download: CSV Excel XML TSV

Figure 10. Search screen of Gene by CTD

Figure 11. KEGG search screen by gene input (<https://www.genome.jp/kegg/>)

Pathway (169)	Brite (0)	Module (0)	Network (59)	Disease (25)
Sort by the pathway list				
Show matched objects				
<u>hsa05200 Pathways in cancer - Homo sapiens (human) (11)</u>				
hsa04668 TNF signaling pathway - Homo sapiens (human) (9)				
hsa04625 C-type lectin receptor signaling pathway - Homo sapiens (human) (9)				
hsa05010 Alzheimer disease - Homo sapiens (human) (9)				
hsa05417 Lipid and atherosclerosis - Homo sapiens (human) (9)				
hsa05140 Leishmaniasis - Homo sapiens (human) (9)				
hsa05163 Human cytomegalovirus infection - Homo sapiens (human) (9)				
hsa05142 Chagas disease - Homo sapiens (human) (9)				
hsa04657 IL-17 signaling pathway - Homo sapiens (human) (9)				
hsa05022 Pathways of neurodegeneration - multiple diseases - Homo sapiens (human) (9)				
hsa04620 Toll-like receptor signaling pathway - Homo sapiens (human) (8)				

Figure 12. KEGG results for p-tolualdehyde

Table 1. Carcinogenicity inhalation toxicity test substances

Chemical Name (CAS No.)	Usage (ton/yr)	Prediction 1 step	Prediction 2 step		Prediction 3 step
		Carcinogenicity DB	Lazar	ProTox-	KEGG
Diethylbenzene (25340-17-4)	95,860	eChemPortal	○	○	
1-(2-Butoxy-1-methylethoxy)-2-propanol (29911-28-2)	217	eChemPortal	○	○	
2-Chlorotoluene (95-49-8)	1,000	eChemPortal	○		
Heptan-1-ol (111-70-6)	1,000	CTD	○		
Decane (124-18-5)	692,685	eChemPortal/CTD	○		
Tri-n-butyltin hydride (688-73-3)	10	CTD	○		
p-tolualdehyde (104-87-0)	126	CTD	○		
(2-methoxymethylethoxy)propanol (34590-94-8)	7,206	eChemPortal	○		
2-methoxy-1-methylethyl acetate (108-65-6)	329,615	eChemPortal	○		
1-isopropyl-2,2-dimethyltrimethylene diisobutyrate (6846-50-0)	1,000	CTD		○	
1-chlorobutane (109-69-3)	1,000	eChemPortal/CTD	○	○	○
2-(Phenylmethylene)octanal; Hexyl cinnamic aldehyde (101-86-0)	100	CTD	○		

서 해당화학물질과 관련된 유전자를 검색하고 이를 KEGG에 입력하여 유전자 반응을 통한 발암성 여부를 확인하였다. Figure 10은 CTD 검색을 통해 시험후보 물질인 p-tolualdehyde와 연관된 유전자를 검색한 결과 화면이다(총 15개 유전자). Figure 11은 CTD에서 검색한 유전자 15종을 KEGG에 입력하여 독성기전을 확인한 화면이다.

Figure 12는 이 연구를 통해 시험물질로 선정한 p-tolualdehyde에 대해 KEGG를 통한 발암기전 확인 결과로, 암 발생과 강한 연관성을 보여준다. 발암성 흡입독성시험물질 선정과정의 핵심은 얼마나 발암성을 잘 예측하는가인데 발암성 DB, 독성예측프로그램, 발암성 독성기전 도구 등 3단계의 발암성예측결과를 통해 동물 시험에 도입되는 시험물질의 발암 예측 신뢰도가 적정 수준이라고 평가하였다. Table 1은 DB구축 및 3차 선별과정을 통해 선정한 발암성 흡입독성 시험후보물질 12종을 정리한 표이다.

#### IV. 고찰 및 결론

국내에는 4만여종의 화학물질이 산업현장을 포함하여 생활환경 속에서 다양한 형태로 취급되고 있다. 하지만 유해성이 확인되지 않은 화학물질의 사용은 각종 질병과 암 발병의 위험을 유발할 수 있다. 화학물질의 안전한 사용을 위해서는 유해성 정보를 파악해야 하며, 특히 최근에는 발암 위험물질에 대한 정보요구가 사회적 이슈로 떠오르고 있다. 산업현장에서 취급하는 화학물질의 흡입 유해성 규명을 위해 산업안전보건연구원 흡입독성연구센터를 2016년 설립하여 현재까지 운영하고, 발암성이 의심되는 시험물질을 선정하여 동물실험을 통해 유해성을 검증하는 업무를 핵심으로 수행하고 있다. 발암성 시험의 효율적이고 안정적인 운영을 위한 시험물질 선정절차의 정립이 요구되어, 이 연구를 통해 물질선정에 필요한 데이터 확보, 데이터베이스 구축, 선정기준에 부합하는 물질 선정절차 및 발암성 예측방법

등 발암성 흡입독성 시험물질 선정절차 정립에 관한 연구를 체계적으로 수행하였다.

산업안전보건법과 연구원 시험물질선정 지침에 의하면 시험물질 선정을 위하여 사용량, 노출 유해성, 기 시험여부, 물리화학적 특성, 시험가능성 등을 검토해야 한다. 따라서, 시험물질 선정의 첫 단계는 시험물질 선정 기준에 따른 물질의 선별을 위해 선정기준에 해당되는 정보를 포함된 데이터 목록을 확보하는 일이다. 이와 관련한 데이터로 환경부의 화학물질 유통실태조사·화학물질 신고자료·환경부 법적규제물질(금지, 허가, 제한, 유독, 사고대비물질), 고용노동부의 작업환경실태조사·작업환경측정결과(2019~2020년)·특수건강진단결과(2019~2020년)·고용노동부 법적규제물질(금지, 허가, 관리대상, 허용기준 설정물질, 작업환경측정, 특수건강진단·공정안전보고서 제출, 노출기준 설정물질) 및 안전보건공단 화학물질 물질안전보건자료(MSDS) 등을 활용하였다.

상기의 데이터 목록을 활용하여 데이터베이스의 구축 작업을 수행하였으며, 엑세스 프로그램을 활용해 CAS 등록번호를 기준값으로 하여 데이터를 연결시키고 이를 엑셀파일로 변환하여 복합정보가 포함된 DB를 구축하였다. 엑셀의 필터기능을 활용하여 화학물질의 사용량, 노출 유해성, 유해성 분류현황, 법적 규제현황, 인화성 등 물리화학적 특성 등을 고려하여 1차 선별작업을 수행하였다.

발암성 흡입독성 시험물질 선정의 2, 3차 선별과정은 발암성을 예측하는 단계로 발암성 시험물질의 선정에 있어 핵심적인 단계이므로, 이는 발암성 시험이 장기간 고비용이 소요되는 과정이기 때문이다. 2차 선별과정은 화학물질 데이터베이스인 CTD와 eChemportal을 통해 발암성으로 검색하여 전세계적으로 발암성을 예측하는 물질을 검색하여 목록화하고 1차 선별물질 중 이 물질과 중복되는 물질 187종을 선별하였다.

3차 선별과정은 CTD와 eChemportal을 통해 예측한 화학물질 187종에 대해 2종의 독성프로그램 예측과 유전정보를 활용한 발암기전 예측 도구를 활용하여 발암성이 강하게 예측되는 물질 12종을 선정하였다.

화학물질에 대한 유해성의 확인은 안전한 화학물질의 사용에 있어 무엇보다 중요하고 기본적인 요소이다. 특

히, 발암성 화학물질의 경우 단기간 노출로 인한 건강영향이 발생하지 않는 특성이 있으므로 국내에 다량 취급 중인 화학물질의 발암성에 대한 정확한 규명은 매우 중요하다. 산업안전보건연구원에서는 발암성 규명이 반드시 필요한 화학물질을 신뢰성 있게 발굴하여 발암성 유무를 확인하는 업무를 수행하고 있는데, 이 과정에서 시험물질의 선정은 전 시험과정에 있어 가장 중요한 과정이라 할 수 있다. 본 연구과정을 통해 발암성 시험물질 선정절차의 토대가 마련되었다고 판단하며 향후 지속적인 노력을 통해 미흡한 사항을 보완해 나가야 할 것으로 판단된다.

## References

- Rim KT, Lim CH, Ahn BJ. Selection of Candidate Materials and Prioritization for chronic inhalation and carcinogenicity Test. Journal of Korean Society of Occupational and Environmental Hygiene, 2014; 24(4):587-612(<http://dx.doi.org/10.15269/JKSOE H.2014.24.4.587>)
- Rim KT, Lim CH, Ahn BJ. Selection of Target Materials for GLP Genotoxic Tests by Searching the Mutagenicity Information of Chemicals by Occupational Safety and Health Act. Journal of Korean Society of Occupational and Environmental Hygiene, 2015; 25(3):254-284(<http://dx.doi.org/10.15269/JKSOE H.2015.25.3.254>)
- Ministry of Environment(MoE). Results of investigation of chemical substance distribution. Available from: URL:<https://icis.me.go.kr/srra/>
- Ministry of Environment(MoE). Lists of chemical substances declared substance. Available from: URL:<https://www.chemnavi.or.kr/main.do>
- Ministry of Employment and Labor(MoEL). Results of working environment survey
- Ministry of Employment and Labor(MoEL). Working environment measurement result
- Ministry of Employment and Labor(MoEL). Industrial accident statistics

## <저자정보>

조중래(차장), 임경택(부장), 이종호(교수)