

요 약 문

1. 과 제 명 : 유전자다형성 분석에 의한 건강장해 평가(Ⅱ)
(유전자다양성과 면역반응에 의한 건강장해 평가)
2. 연구기간 : 2001. 1. 1 ~ 2001. 12. 31.
3. 연 구 자 : 총괄연구책임자 김 기 웅 (책임연구원)
공 동 연 구 자 최 병 순 (수석연구원)
4. 연구목적

본 연구의 목적은 1) toluene 대사에 관여하는 CYP2E1, GSTM1, GSTT1, GSTP1과 toluene의 대사과정에서 생성되는 semi-quinone계 물질과 ROS의 대사에 관여하는 NQO1에 대한 유전자다형성(genetic polymorphism) 분석을 통하여, 이들 각각의 유전자 아형과 toluene의 대사상관성을 알아보고 유전자 아형에 따른 개인간의 대사능 차이를 평가하고자 하였으며, 2) 저 농도의 toluene 이 세포성 면역과 체액성 면역에 어떠한 영향을 미치는지를 파악하여 toluene 에 노출되는 근로자에 대한 민감성지표 개발과 건강장해를 평가하는데 기초자료로 활용하고자 한다.

5. 연구내용

- 기중 toluene 노출농도와 뇨중 마노산 측정
- 혈액 DNA 추출 및 중합효소연쇄반응에 의한 유전자 증폭
- CYP2E1과 NQO1 유전자다형성 분석
- GST subfamily인 GSTM1, GSTT1 및 GSTP1 유전자다형성 분석
- 이들 유전자 아형과 toluene의 대사상관성 분석
- 혈청의 hydroxyl radical, hydrogen peroxide 및 과산화지질 농도 측정
- 세포성(CD4, CD8, CD3 및 NK cell) 면역기능 측정
- 체액성(IgA, IgG 및 IgM) 면역기능 측정
- toluene이 면역기능에 미치는 영향 평가

6. 활용계획

본 연구에서는 toluene의 노출농도, 대사산물의 배설량 및 toluene의 대사에 관여하는 효소에 대한 유전자다형성 분석 등의 연구를 통하여 얻은 결과를 바탕으로, 유전자 아형에 따른 toluene의 대사상관성을 분석하여 민감성지표를 개발하고 저 농도의 toluene 노출이 면역기능에 어떠한 영향을 미치는지를 파악하여 근로자의 건강장해를 평가하는데 기초자료로 활용

7. 연구개요

Toluene의 체내 흡입은 주로 호흡기를 통하여 이루어지며, 흡입된 toluene의 25-45% 정도는 변하지 않은 상태로 호기를 통하여 배출되고, 약 40-60%가 체내에 흡수된다. 흡수된 toluene은 cytochrome P-450(CYP)에 의하여 benzene

고리에 붙어있는 메틸기가 수산화(hydroxylation)되어 benzyl alcohol(BAH)과 benzaldehyde (BAL)로 변형되어 benzoic acid (BA)가 생성되고, BA는 glycine과 포합반응(conjugation)을 통하여 마노산(hippuric acid)으로 변형된 후, 소변으로 배설된다. Toluene에 의한 체내 독성은 toluene 자체에 의해서도 일어나지만 활성화된 대사 중간체와 부가적으로 생성되는 활성산소종들에 의하여 신경 및 면역계 독성이 유발된다.

그러므로 본 연구에서는 toluene의 노출농도, 뇨중 마노산의 배설량 및 toluene의 대사에 관여하는 CYP2E1, GSTM1, GSTT1, GSTP1 및 NQO1에 대한 유전자다형성 분석을 통하여 각각의 유전자 아형과 toluene의 대사상관성을 분석하여 toluene에 대한 민감성과 면역기능을 파악하고자 하였다.

그 결과, 본 연구에서는 저 농도의 toluene 대사에 CYP2E1*2/CYP2E1*2, GSTM1과 GSTT1의 present, GSTP1 AA 및 NQO1*1/NQO1*1의 유전자 아형이 다른 아형에서 보다 통계학적으로 유의하게 높은 대사상관성을 보였다.

Toluene 노출군에 있어서 혈청 HR, HP 및 과산화지질의 농도는 대조군에 비하여 전반적으로 증가된 경향을 보였으나 HP의 농도만 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.04$). 또한, 저 농도의 toluene 노출이 특이면역기능은 다소 항진시킨 반면, 비 특이적 면역기능은 저하시켰다. 이러한 결과는 CYP의 작용에 의해서 toluene이 대사되는 과정에서 HR 및 HP가 생성되고 그러한 물질들이 비 특이면역 기능을 저하시킨 결과라 생각된다.

8. 중 심 어

Toluene, 마노산, CYP2E1, GST subfamily 및 NQO1 유전자다형성, 활성산소종, 세포성 및 체액성 면역