

보건분야-연구자료
연구원 2002- -
0-00-0-2002-12-

유기용제 노출 근로자의 직업병예방을 위한 생화학적 평가

- Styrene 노출 근로자 중심 -

신경독성 유발과 serotonin transport receptor 유전자다형성의 영향

한국산업안전공단
산업안전보건연구원

제 출 문

한국산업안전공단 이사장 귀하

본 보고서를 『유기용제 노출 근로자의 직업병예방을 위한
생화학적 평가』 최종 보고서로 제출합니다.

2002년 12월 31일

주관 연구부서 : 산업안전보건연구원 직업병연구센터

연구책임자 : 책임연구원 김 기 웅

공동연구자 : 수석연구원 강 성 규

선임연구원 이 미 영

연구원 김 태 균

이 정 오

원 용 립

이 혜 실

요 약 문

1. 과 제 명 : 유기용제 노출 근로자의 직업병 예방을 위한 생화학적 평가(Styrene 노출 근로자 중심) - 신경독성 유발과 serotonin transport receptor 유전자다형성의 영향

2. 연구기간 : 2002. 1. 1 ~ 2002. 12. 31.

3. 연 구 자 : 총괄연구책임자 김 기 웅 (책임연구원)

공 동 연 구 자 이 미 영 (선임연구원)

4. 연구목적

Styrene에 의한 대사기전 및 독성현상은 많은 연구자들에 의해서 밝혀졌지만 독성유발 기전은 아직 명확하지 않다. 따라서 금번 연구에서는 styrene에 노출되는 근로자를 대상으로 하여 1) styrene의 대사에 관여하는 CYP2E1의 유전자다형성을 분석하여 유전자 아형에 따른 대사의 영향, 2) styrene의 노출 농도와 혈청 serotonin 농도의 상관성 및 3) serotonin transport receptor (5-HTTR) 유전자의 *intron* 2 VNTR region에 있어서 유전자다형성을 분석하여 styrene에 의하여 유발되는 신경독성과 신경전달물질인 serotonin이 어떤 관계가 있는지를 파악하고자 하였다.

5. 연구내용

- 공기 중 styrene 노출농도와 뇨중 phenylglyoxylic acid(PGA) 측정
- 혈청 serotonin 농도 측정
- 간기능 및 혈액 생화학적 검사
- 혈액 DNA 추출 및 중합효소연쇄반응에 의한 유전자 증폭
- CYP2E1과 5-HTTR 유전자다형성 분석
- 이들 유전자 아형과 styrene의 대사상관성 분석

6. 활용계획

Styrene은 하나의 벤젠고리를 가진 방향족탄화수소계 유기용제로서 신경독성을 유발하는 것으로 잘 알려져 있으나 유발기전에 대해서는 아직 연구가 미흡한 상태이다. 따라서 본 연구에서는 신경전달물질 중 하나인 serotonin과 5-HTTR gene의 *intron* 2 VNTR region에서 유전자다형성을 분석하여 styrene 노출에 의한 serotonin 함량의 변화, serotonin의 함량과 5-HTTR 유전자다형성의 상관성, serotonin의 함량과 혈액 생화학인자들의 상관성 등을 평가하여 styrene에 의한 신경독성유발 기전을 연구하고 근로자의 건강장해를 평가하는데 기초자료로 활용

7. 연구개요

본 연구의 전체 대상자는 281명으로 혈청 세로토닌 농도는 $27.68 \pm 10.87 \mu\text{g/L}$ 이었으며, 연령 증가에 따라 세로토닌 농도는 감소되는 것으로 나타났으며, 대조군에서 보다 노출군에서 다소 높은 농도로 측정되었다. Styrene의 노출 농

도와 세로토닌의 농도에 대한 상관성은 통계학적으로 유의한 차이는 없었으나 양 반응 관계를 보였다. 5-HTTR 유전자 아형에 따른 세로토닌의 농도는 5-HTTR 11 repeat 유전자 아형에서 $30.04 \mu\text{g/L}$, 5-HTTR 9/11 repeat 아형에서는 $34.07 \mu\text{g/L}$ 로 측정되었으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 이들 유전자 아형과 styrene의 대사상관성을 MA 농도와 연관하여 분석한 결과, 11 repeat($r=0.897$, $p<0.01$)와 9/11 repeat($r=0.849$, $p<0.01$) 모두에서 높은 상관성을 보였다. 그러나 5-HTTR 유전자 아형에 따라 styrene 노출농도와 혈청 세로토닌 농도에 대한 상관성을 분석한 결과, 통계학적인 의미는 없었으나 11 repeat에서는 양 반응 관계($r=0.123$, $p=0.271$)를 보인 반면, 9/11 repeat 아형에서는 음의 관계($r=-0.068$, $p=0.809$)를 보였다. Styrene의 대사와 CYP2E1*1/CYP2E1*1 ($r=0.861$, $p<0.01$)과 CYP2E1*1/CYP2E1*2 (heterozygous)($r=0.925$, $p<0.01$)은 높은 상관성을 보였으며, CYP2E1*1/CYP2E1*2 아형에서 다소 더 높은 상관성을 보였다. 5-HTTR 유전자 아형에 따른 MA와 세로토닌 농도에 대한 상관성을 분석한 결과, 5-HTTR 11 repeat 아형에서의 상관성 r 은 $0.195(p=0.085)$ 인 반면에 5-HTTR 9/11 repeat 아형에서는 음의 상관성($r=-0.197$, $p=0.482$)을 보였다. 또한, 혈청 세로토닌의 농도는 단백질의 함량($r=0.203$, $p<0.05$)과 음주량($r=0.256$, $p<0.01$)에 따라 영향이 있는 것으로 나타났다. 따라서 본 연구결과를 간략히 요약해 보면, styrene에 의한 신경독성 유발에 세로토닌이 관여하고, 5-HTTR 유전자 아형에 따른 민감성이 있다고 본다. 또한, 신경독성의 유발은 개인의 영양상태와 음주습관과 밀접한 관련이 있다고 생각된다.

8. 중 심 어

Styrene, 대사산물, CYP2E1, 세로토닌, 5-HTTR 유전자다형성

차 례

요 약 문	i
차 례	iv
표 및 그림목차	vi
제 1 장 서 론	1
1. 연구배경	1
2. 연구목적	3
제 2 장 연구방법	4
1. 연구대상	4
2. 연구방법	4
가. Styrene 노출농도 및 요중 대사산물의 배설량	4
나. 혈청 세로토닌 농도 분석	6
다. 유전자다형성 분석	8
(1) CYP2E1 유전자다형성 분석	8
(2) 5-HTTR 유전자다형성 분석	8
라. 간기능 검사	9
마. 자료분석	9

제 3 장 연구결과	11
1. 연구대상자의 일반적 특성	11
2. 공기 중 Styrene과 대사산물의 농도 및 상관성	13
3. CYP2E1과 5-HTTR 유전자다형성	15
4. CYP2E1 유전자다형성과 styrene의 대사 상관성.....	16
5. 혈청 세로토닌 농도, 5-HTTR 유전자다형성 및 대사 상관성...	18
제 4 장 고 찰	21
참고문헌	23

표 목 차

<표 2-1> Styrene 분석을 위한 가스크로마토그래피 분석 조건.....	5
<표 2-2> LC/MS/MS 분석조건	6
<표 3-1> 연구 대상자의 일반적 특성	12
<표 3-2> 공기 중 styrene과 대사산물의 농도 및 상관성.....	13
<표 3-3> 연구 대상자의 CYP2E1과 5-HTTR 유전자다형성 분포.....	15
<표 3-4> 노출군 대상자에서 세로토닌 농도와 측정된 변수간의 상관관계	20

그림 목 차

[그림 2-1] 세로토닌의 분석 히스토그램과 검량곡선.....	7
[그림 2-2] 사람 serotonin transporter gene의 염기서열 및 유전자다형성	10
[그림 3-1] 공기 중 styrene과 뇨중 대사산물의 상관성.....	14
[그림 3-2] CYP2E1 유전자다형성과 styrene(MA)의 대사 상관성.....	16
[그림 3-3] CYP2E1 유전자다형성과 styrene(PGA)의 대사 상관성.....	17
[그림 3-4] 5-HTTR 유전자 아형에 따른 공기 중 styrene의 농도와 mandelic acid의 상관성	19

제 1 장 서 론

1. 연구배경

Styrene은 하나의 벤젠고리를 가진 방향족탄화수소(monocyclic aromatic hydrocarbon, MAH)계 물질 중의 하나로 지방질 및 수지류에 대한 용해성이 뛰어나 경화성 플라스틱 제조, 중합체와 화학공업제품의 원료 및 부 원료 등으로 산업체에서 널리 사용되고 있다(IPCS, 1983). Styrene의 체내 흡입경로(Lauwerys와 Heot, 1993), 대사기전 및 체내 독성현상 등은 사람과 동물을 대상으로 한 많은 연구를 통하여 밝혀졌다(Carlsson, 1981; IPCS, 1983).

흡수된 styrene은 이물질(xenobiotics) 대사효소인 cytochrome P-450(CYP)에 의하여 잠재적인 발암성을 가지고 있으며, styrene 보다 독성이 큰 styrene 7,8-oxide(SO)로 변형된 후(Watabe 등, 1981), epoxide hydrolase에 의하여 가수분해되어(Cartoni 등, 1978) phenylethylene glycol로 변형되고 다시 mandelic acid(MA)로 된 후, benzoic acid, phenylglyoxylic acid(PGA) 및 hippuric acid(HA)로 배설된다(Ohtsuji와 Ikeda, 1971). Styrene의 대사에는 CYP1A1/2, CYP2B1/2, CYP2E1 및 CYP2C11 등의 CYP 동위효소가 관여함을 *in vitro* 효소실험을 통하여 밝혀졌다(Foureman 등, 1989; Nakajima 등, 1994). 김기웅 등(1997) CYP1A1/2, CYP2B1/2 및 CYP2E1 단일세포성향체를 이용한 western immunoblot 분석을 통하여 세 종류의 동위효소가 styrene의 노출농도에 의존하여 유도가 증가되었으나 증가의 정도는 CYP2B1/2와 CYP2E1에서

현저하였다고 보고하였으며, 그밖에도 styrene에 의한 독성유발과 관련한 많은 연구가 진행되고 있다.

사람 백혈구 세포를 이용한 연구에서 SO가 DNA 손상과 sister-chromatid exchanges(SCE)를 유발하는데(Vaghef와 Hellman, 1998; Laffon 등, 2001; Bernardini 등, 2002), SO에 의한 독성유발은 생성된 SO의 거울상이성질체(enantiomer)에 따라 다르게 나타나며(Seiler, 1990), SO를 포함한 대사 중간체는 해독대사 효소의 유전자 아형(genotype)에 따라서 민감도(susceptibility)를 보이며, 그로 인하여 생성량의 차이를 보인다(Manini 등, 2002). 또한, styrene은 면역기능의 변화(Bergamaschi 등, 1995; Tulinska 등, 2000; Biro 등, 2002)와 간 기능의 손상(Gadberry 등, 1996; Mahler 등, 1999) 등을 유발하는데, 특히 중추신경계에 미치는 영향은 매우 크다(Arlie-Soberg, 1992). 비록 styrene이 중추신경계와 말초신경계에 영향을 미치는 것에 대해서는 잘 알려져 있으나 신경전달물질과 그들의 유전자다형성과 연관하여 신경독성 유발에 대한 연구는 매우 미흡한 실정이며, styrene에 직접 노출되는 근로자를 대상으로 한 연구는 더욱 그렇다.

Husain 등(1980)은 흰쥐에 styrene을 경구투여 한 후 뇌에서 serotonin, noradrenaline 및 dopamine의 함량과 monoamine oxidase(MAO), acetylcholinesterase(AChE)의 활성도를 측정한 결과, serotonin과 noradrenaline의 함량과 MAO의 활성도가 증가되는 결과를 보임에 따라 styrene에 의한 신경독성은 뇌 조직에 있어서 biogenic amines의 수준변화에 따라 영향이 있을 것이라 보고하였다. 또한 수컷 albino 흰쥐에 styrene을 투여한 후, 뇌의 해마(hippocampus), 시상하부 및 중뇌에서 serotonin 함량의 증가가 관찰됨에 따라 styrene의 신경독성과 serotonin이 관계가 있음을 보고하였다(Husain 등, 1985).

Khanna 등(1994)은 styrene 노출에 의하여 유발되는 신경행동학적인 변화에

단백질 농도가 어떠한 영향을 미치는지를 보기 위하여 흰쥐에 단백질 농도를 달리한 먹이를 섭취시킨 결과, 정상적인 단백질을 섭취시킨 군에서는 styrene에 의하여 dopamine의 함량만 감소되었고 serotonin과 norepinephrine의 변화는 없는 반면, 저 단백질 섭취 군에서는 serotonin, dopamine 그리고 norepinephrine의 함량이 전부 감소되는 현상이 관찰됨에 따라 styrene에 의하여 유발되는 신경독성은 신경전달물질의 농도와 밀접한 관계가 있으며, 이들 신경전달물질의 농도는 단백질 농도에 의존하여 변화를 보이기 때문에 단백질의 농도와 신경독성은 관련성이 깊음을 보고하였다. Styrene과 SO는 신경전달물질의 하나인 dopamin의 흡수를 억제하여 신경독성을 유발하며(Chakrabarti, 1999), 차세대 개체에도 영향을 미쳐 serotonin과 catecholamine의 수준을 변화시킨다는 보고도 있다(Katakura 등, 2001).

2. 연구목적

이와 같이 styrene에 의한 대사기전 및 독성은 많은 연구자들에 의해서 밝혀졌지만 styrene 단일물질에 직접 노출되는 근로자를 대상으로 하여 신경전달물질과 그들의 유전자다형성에 대한 연구는 매우 미흡하다. 따라서 금번 연구에서는 styrene에 노출되는 근로자를 대상으로 하여 1) styrene의 대사에 관여하는 CYP2E1의 유전자다형성을 분석하여 유전자 아형에 따른 대사의 영향, 2) styrene의 노출농도와 혈중 serotonin 농도의 상관성 및 3) intron 2 VNTR region에 있어서 serotonin transport receptor(5-HTTR) 유전자다형성과의 상관성을 분석하여 styrene에 의하여 유발되는 신경독성과 신경전달물질인 serotonin이 어떤 관계가 있는지를 파악하고자 하였다.

제 2 장 연구방법

1. 연구대상

본 연구의 전체대상자는 선박 제조업체 13개 사업장과 1개의 석유화학 제조업체에서 styrene에 직접 노출되는 근로자 115명과 styrene 뿐만 아니라 다른 유해화학물질 및 중금속에 노출되지 않는 자동차 회사의 생산직 근로자 202명을 대조군으로 하여 총 317명을 연구 대상으로 하였다. 이중 설문지 작성과 채혈에 문제가 있는 근로자 38명(노출군 14명과 대조군 24명)을 제외한 총 281명을(노출군 103명, 대조군 178) 최종 연구대상자로 하였다. Styrene의 대사와 신경전달물질인 serotonin의 함량은 흡연 및 음주상태, 습관성 약물복용 및 질병의 유·무 등과 연관이 있기 때문에 이들 요인이 연구에 미치는 영향을 배제시키기 위하여 사전에 작성된 설문지를 이용하여 조사하였다.

2. 연구방법

가. Styrene의 노출농도 및 요중 대사산물의 배설량

시료 채취와 분석은 미국국립산업안전보건연구소(National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH)에서 추천하는 공정시험법(1996) 'Method 1501 방향족 탄화수소류'에 의하여 실시하였다. 공기중 styrene의 포집은 활성탄을 흡착제로 하여 저유량 개인용시료포집기(Low Flow Sampler,

Gilian, USA)를 이용하여 분당 200 ml의 유속으로 근로자의 호흡구 위치에서 포집하였다. Styrene이 포집된 활성탄관은 밀봉된 상태로 실험실로 냉장 운반한 다음, 흡착제를 GC용 바이알에 넣고 1 ml의 이황화탄소를 넣고 탈착시킨 후 가스크로마토그래피(CP-3800 GC/FID, Varian Ltd., USA)를 이용하여 <표 2-1> 조건 하에서 분석하였다. Styrene의 뇨중 대사산물을 분석하기 위한 소변은 근로자의 작업종료 시점에 플라스틱 통을 이용하여 채취한 후, 냉동된 상태로 실험실로 운반하였다. 근로자로부터 채취한 소변을 잘 섞어준 다음, 0.5 ml을 취하여 10 ml 마개달린 시험관에 넣고, 탈이온수 500 μ l, 내부 표준용액(Cinnamic acid g/L 메탄올 용액) 200 μ l, 0.5 N 염산 200 μ l, 에틸아세테이트 2 ml를 넣고 20분 동안 진탕하였다. 용액을 원심분리분리(3,000 rpm, 10분)하여 에틸아세테이트 층을 취하여 증발·건조시킨 후, 유도체화 시약(진한 염산 5 ml+ 메탄올 100 ml) 1 ml을 첨가하고 60℃에서 40분간 가열한 다음, 원심분리(3,000 rpm, 10분)하여 클로로포름 층을 취하여 가스크로마토그래피(CP-3800 GC/FID, Varian Ltd., USA)를 이용하여 뇨중 mandelic acid(MA), phenylglyoxylic acid (PGA)와 마뇨산(hippuric acid, HA)을 분석한 후, creatinine으로 보정하여 배설량을 산출하였다.

<표 2-1> Styrene 분석을 위한 가스크로마토그래피(GC/FID) 분석 조건

컬럼	: HP-INNOWAX(내경 0.32mm, 길이 30m, 막두께 0.15 μ m)
컬럼유속	: 0.7 ml/min
검출기	: FID(Flame Ionization Detector)
Split ratio	: 50:1
주입구 온도	: 250℃
검출기 온도	: 250℃

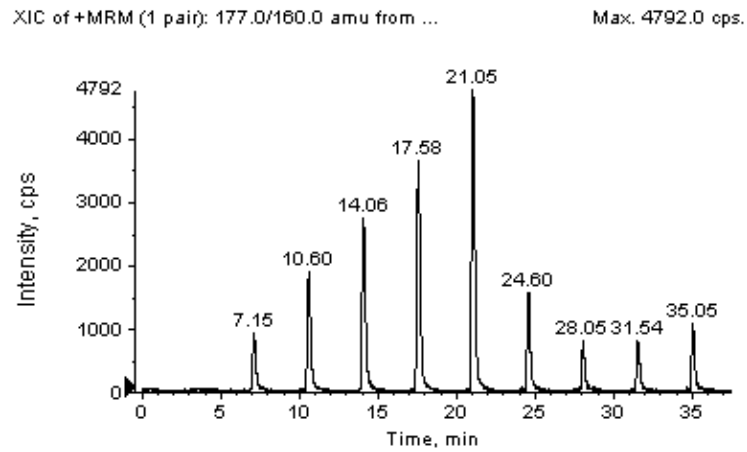
나. 혈청 세로토닌 농도 분석

대상자의 혈청 100 μ l와 20 mM 초산암모늄 용액 100 μ l를 단백질제거용 시험관에 넣고 혼합한 다음, 초고속원심분리기(Avanti J-25, Beckman coulter Co., USA)를 이용하여 원심분리(5,000 rpm에서 30분, 17℃)하였다. 여액을 분리하고 나서 10 μ l를 취하여 고상추출기(PROSPEKT 2, Spark Co., Netherlands)에 주입한 후, resin GP 카트리지(10-12 μ m, 10x2 mm)를 사용하여 세로토닌을 추출한 다음, LC/MS/MS(API3000, PE SCIEX Co., USA)를 이용하여 <표 3-2> 조건에 따라 표준 검량 곡선[그림 2-1]을 이용하여 세로토닌의 농도를 분석하였다.

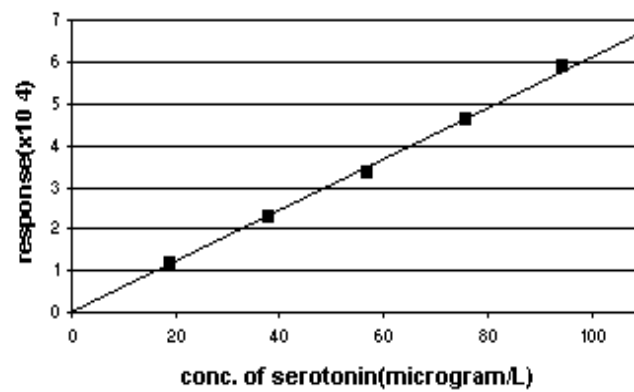
<표 2-2> LC/MS/MS 분석조건

인 자	최적 값
DP(Declustering potential)	20
FP(Focusing potential)	100
EP(Entrance potential)	-6
CE(Collision energy)	10
CXP(Collision cell exit potential)	15
NEB(Nebulizer gas)	10
CUR(Curtain gas)	8
IS(Ionspray voltage)	5,000
CAD(collision-activated dissociation gas)	12
TEM(Turbospray temperature)	550

a)



b)



[그림 2-1] 세로토닌의 분석 크로마토그램과 검량곡선. a) 크로마토그램,
b) 검량곡선

다. 유전자다형성 분석

연구에 사용된 genomic DNA는 연구 대상자로부터 채혈한 전혈(whole blood)을 QIAamp Blood Kit(Qiagen, Germany)을 이용하여 추출하였다. 추출된 DNA는 적절한 primers를 이용하여 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction; PCR) 방법에 따라 유전자다형성을 분석하였다.

(1) CYP2E1 유전자다형성 분석

Uematsu 등의 방법(1994)을 다소 변형하여 *intron* 6 부위에서 PCR 방법에 의하여 유전자다형성 분석을 실행하였다. 추출된 genomic DNA 5 μ l, 5 pmole의 sense primer(5'-TGTCGTTTCCTTCCACAGGGC-3')와 anti-sense primer(5'-TCTGTT-GTCAGGCTAGAGTG-3') 5 μ l, 2.5 mM dNTP mixture, 2.5 U Taq polymerase 와 PCR buffer를 혼합한 후, iCycler(Bio-Rad, USA)를 이용하여 먼저, 95°C에서 5 분간 predenaturation시킨 다음, 94°C에서 1분 denaturation, 60°C에서 1분 동안 annealing, 72°C에서 1분간 extension하는 과정을 1 cycle로 하여 31 cycles를 실행한 후 마지막으로 72°C에서 2분간 연장 반응하여 유전자를 증폭시켰다. PCR 생성물을 *Dra* I(6 U) 제한효소를 이용하여 37°C에서 12시간 동안 digestion시킨 후, 4% agarose gel 전기영동을 실시하고 전개된 띠(band)를 관찰하여 CYP2E1의 유전자 아형을 확인하였다.

(2) 5-HTTR 유전자다형성 분석

사람의 serotonin transporter 유전자의 염기서열을 근거로 하여(Bradley와 Blakely, 1997)[그림 2-3], Ogilvie 등(1996)의 방법을 다소 변형하여 5-HTTR

gene의 *intron* 2 VNTR 부위에서 PCR 방법에 의하여 분석하였다. 추출된 genomic DNA 3 μ l, 2 pmole의 sense primer(GTCAGTATCACAGGCTGCG-AG-3')와 anti-sense(CACTGGCGTAAGACTAGGAACA-3') primer 3 μ l, 2.5 mM dNTP mixture, 2.5 U Taq polymerase와 PCR buffer를 혼합한 후, iCycler(Bio-Rad, USA)를 이용하여 먼저, 95℃에서 5분간 predenaturation시킨 다음, 94℃에서 1분 denaturation, 61℃에서 1분 동안 annealing, 72℃에서 1분간 extension하는 과정을 1 cycle로 하여 31 cycles를 실행한 후 마지막으로 72℃에서 2분간 연장 반응하여 유전자를 증폭시킨다. PCR 반응물을 40% polyacrylamide/bis (19:1) gel 전기영동을 실시하여 전개된 띠에 따라 9 repeat(250 bp), 9/11 repeat (250과 285 bp) 및 11 repeat(285 bp)를 확인하였다.

라. 간기능 검사

채혈한 연구 대상자의 혈액을 원심분리하여 혈청 300 μ l을 취하여 Roche사의 COBAS MIRA 생화학자동분석기를 이용하여 간기능 평가지표로 사용되는 aspartate aminotransferase(AST), alanine aminotransferase(ALT) 및 gamma glutamyl transferase(GGT), total protein, cholesterol, triglyceride 등을 분석하였다.

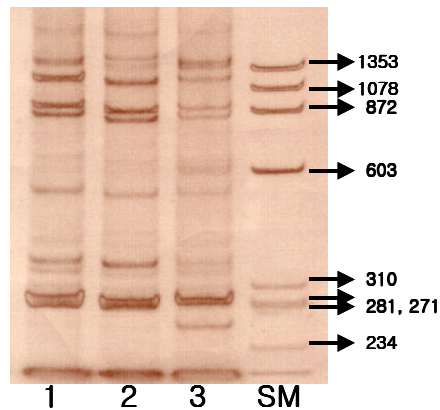
마. 자료분석

연구 대상자에 대한 측정자료는 개인용 컴퓨터를 이용하여 입력한 후, Version 10.0 SPSS 통계프로그램(SPSS Inc., USA)을 이용하여 t-test, χ^2 -test, 상관성 등을 분석하였다.

A)

3841 tggacctggg caatgtctgg cgcttccctt acatatgtta ccagaatgga gggggtcagt
 3901 atcacaggct gcgagtagtg gctgtgacct aggggtgggct gtgacctgga gtgggctgtg
 3961 acccgggggtg ggctgtgacc cgggtgggct gcgacctggg gtgggctgtg acctgggatg
 4021 ggctgtgacc cgggtgggct gtgacctggg gtgggctgtg acccgggtgg gctgtgacct
 4081 ggggtgggct gtgacctggg tgggctgtga cctgggatgg gctgtaggtc ctctgagag
 4141 gccagaagac agattatgtc tttcagtct tcaactggcgt aagactagga acatgatgac
 4201 ttagactttc gagctggtag aaaagtcaaa tctcgccagg cgtggtggct cacacctgta

B)



[그림 2-2] 사람 serotonin transporter gene의 염기서열 및 유전자다양성.

A) 염기서열, B) 5-HTTR 유전자다양성 분석 결과. 1과 2,
 11 repeat; 3, 9/11 repeat; SM, size marker(bp).

제 3 장 연구결과

1. 연구 대상자의 일반적 특성

연구 대상자 281명(남자, 207명; 여자, 74명)의 평균연령은 41.90 ± 7.52 세(남자, 39.44 ± 5.94 세; 여자, 49.16 ± 7.02)이었다. 노출군의 경우, 평균연령은 45.21 ± 8.76 (남자, 39.59 ± 8.01 ; 여자, 48.63 ± 7.19)였으며, 대조군은 40.05 ± 6.02 (남자, 39.40 ± 5.38 ; 여자, 50.90 ± 6.01)로 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.01$). 대조군에 있어서 흡연자와 음주자는 각각 42.7%(76명)와 83.7%(149명)로 노출군에서 보다 높았다($p < 0.01$). 간기능을 측정한 결과, 두 군간에 비슷한 검사치를 보였으나, AST의 경우에만 노출군에서 유의하게 높았으나($p < 0.01$), 총 콜레스테롤과 혈당 수치는 대조군에서 높았다($p < 0.01$).

혈중 세로토닌의 농도는 대조군에서($25.9 \pm 8.9 \mu\text{g/L}$)보다 노출군 대상자($30.7 \pm 13.3 \mu\text{g/L}$)에서 높았다($p < 0.01$). 실험군간 성별에 따른 세로토닌의 농도를 비교한 결과, 노출군(남자, $30.51 \pm 12.39 \mu\text{g/L}$; 여자, $30.80 \pm 13.92 \mu\text{g/L}$)에서는 비슷한 농도를 보인 반면, 대조군에서는 남자가 $26.37 \pm 8.88 \mu\text{g/L}$ 로 여자의 $19.49 \pm 5.46 \mu\text{g/L}$ 보다 높은 측정치 보였다($p = 0.089$) <표 3-1>.

<표 3-1> 연구 대상자의 일반적 특성

	노출군(103 명)	대조군(178 명)
연령(세)**	45.21(±8.76)	40.05(±6.02)
남성	39.59(±8.01)(n=39)	39.40(±5.38)(n=168)
여성	48.63(±7.19)(n=64)	50.90(±6.01)(n=10)
흡연상태**		
흡연자	21명(20.3%)	76명(42.7%)
비흡연자	82명(79.7%)	102명(57.3%)
음주상태**		
음주자	68명(66.0%)	149명(83.7%)
비음주자	35명(34.0%)	29명(16.3%)
혈청 생화학검사		
ALT(U/L)	25.1(±27.3)	28.2(±16.7)
AST(U/L)**	27.5(±32.7)	23.2(±8.1)
GGT(U/L)	36.4(±51.3)	38.7(±30.5)
총콜레스테롤**	189.9(±28.9)	201.7(±39.1)
혈당**	90.4(±32.7)	96.7(±13.3)
세로토닌(μ g/L)**	30.7(±13.3)	25.9(±8.9)
남자	30.5(±12.4)	26.4(±8.9)
여자	30.8(±13.9)	19.5(±5.5)

평균(±표준편차).

참고치: AST와 ALT, ≤45 U/L; GGT, ≤50 U/L. 총콜레스테롤, 110-240 mg/dl; 혈당, 70-110 mg/dl. **p<0.01

2. 공기 중 Styrene과 대사산물의 농도 및 상관성

공기 중 styrene의 평균 노출농도는 25.96 ± 26.83 ppm으로 1일 8시간작업 허용기준치(TWA)인 50 ppm 이하의 수준으로 측정되었다. 연구대상자에 있어서 석유화학 제조업체와 선박 제조업체의 적층작업을 제외한 기타 공정에서는 낮은 노출농도를 보인 반면, 적층 작업공정의 일부 작업자들은 TWA를 초과하는 농도에 노출되고 있는 것으로 나타났다. 노출군 대상자들에 있어서 뇨중 MA의 평균농도는 0.76 ± 0.90 g/g creatinin, PGA는 0.24 ± 0.21 g/g creatinin이었고 MA+PGA의 농도는 1.01 ± 1.07 g/g creatinin으로 측정되었다. 뇨중 HA의 농도는 0.45 ± 0.39 g/g creatinin, PGA+HA는 0.69 ± 0.52 g/g creatinin이었다 <표 3-2>.

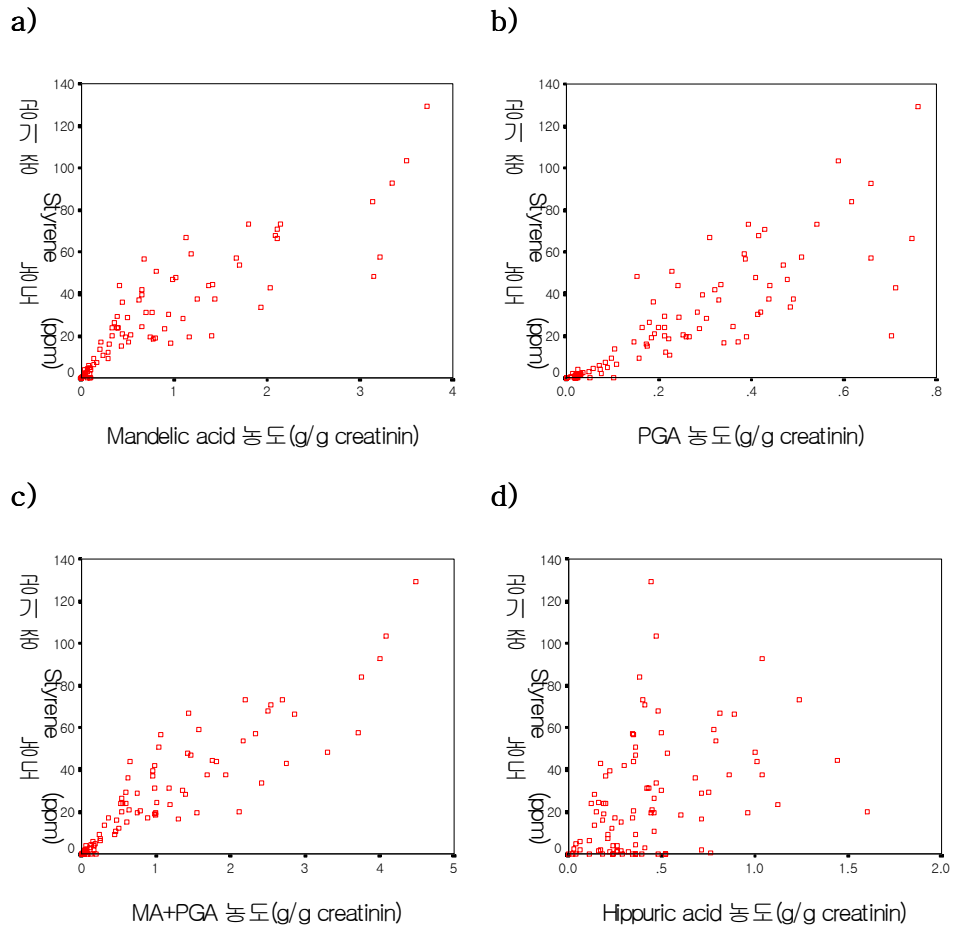
<표 3-2> 공기중 styrene의 농도와 뇨중 대사산물의 배설량

항 목	평균(±표준편차)
공기중 Styrene(ppm)	25.96(±26.83)
MA(g/g creatinin)	0.76(±0.90)
PGA(g/g creatinin)	0.24(±0.21)
MA+PGA(g/g creatinin)	1.01(±1.07)
HA(g/g creatinin)	0.45(±0.39)
PGA+HA(g/g creatinin)	0.69(±0.52)

MA, mandelic acid; PGA, phenylglyoxylic acid; HA, hippuric acid

참고치: Styrene, 50 ppm(TWA); MA, 0.8; PGA, 0.24; HA, 2.5

공기 중 styrene 농도와 뇨중 대사산물의 상관성을 본 결과, 공기 중 styrene
과 MA는 $r=0.890(p<0.01)$, PGA는 $r=0.842(p<0.01)$, MA+PGA(MPGA)와는
 $r=0.902(p<0.01)$, HA는 $0.396(p<0.01)$ 의 상관성을 보였다[그림 3-1].



[그림 3-1] 공기 중 Styrene과 뇨중 대사산물의 상관성

3. CYP2E1과 5-HTTR 유전자다형성

Styrene을 SO로 대사변형 시키는 과정에 관여하는 CYP2E1에 대한 유전자 다형성을 agarose gel 전기영동으로 확인한 결과, CYP2E1의 wild type (homozygous)인 CYP2E1*1/CYP2E1*1는 60.2%(62명), polymorphic 부위가 존재하는 CYP2E1*1/CYP2E1*2(heterozygous type)와 CYP2E1*2/CYP2E1*2 (homozygous type)는 각각 35.9%(37명)와 3.9%(4명)의 분포를 보였으며, CYP2E1에 대한 allele frequency는 0.78(CYP2E1*1)과 0.22(CYP2E1*2)였다 <표 3-3>. 전체 대상자 277명에 대하여 5-HTTR 유전자다형성을 분석한 결과, 11 repeat 아형을 가지고 있는 사람은 84.2%(234명), 9/11 repeat 아형은 15.5%(43명), 9 repeat 아형인 사람은 단 1명(0.3%)이었다.

<표 3-3> 연구대상자의 CYP2E1과 5-HTTR 유전자다형성 분포

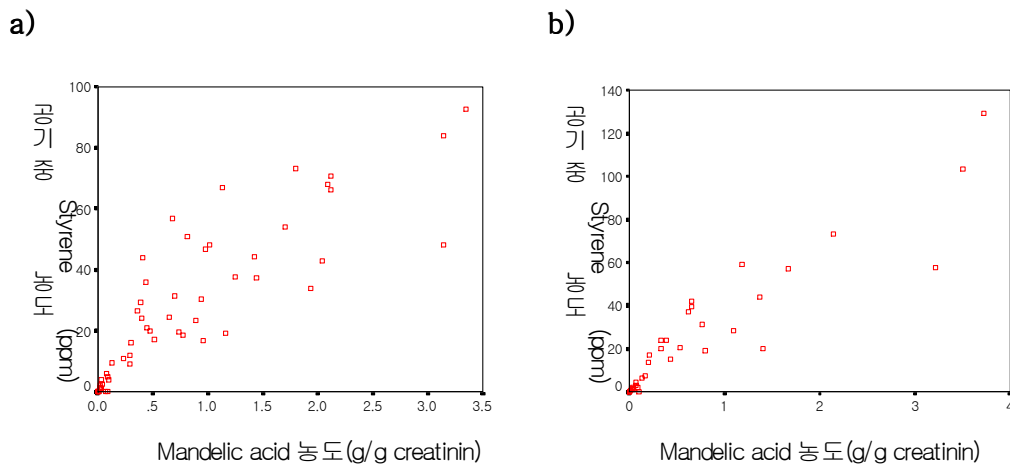
유전자 아형	노출군(100명,%)	대조군(178명, %)	전체(278명,%)
CYP2E1			
*1/*1	62(60.2)	263(74.5)	
*1/*2	39(35.9)	50(14.2)	
*2/*2	4(3.9)	40(11.3)	
5-HTTR			
11 repeat	84(84.0)	150(84.3)	234(84.2)
9/11 repeat	16(16.0)	27(15.2)	43(15.5)
9 repeat		1(0.5)	1(0.3)
CYP2E1 대조군의 분포는 김기웅(2001)의 연구결과 인용			

4. CYP2E1 유전자다형성과 styrene의 대사 상관성

Styrene은 여러 단계를 거쳐 대사되면서 MA, PGA, benzoic acid 및 HA와 같은 대사산물이 생성된다. 따라서 본 연구에서는 CYP2E1 유전자다형성과 MA, PGA간의 상관성을 분석하였다[그림 3-2, 3-3].

먼저, styrene의 대사상관성을 MA 연관하여 CYP2E1 유전자 아형과 비교한 결과, CYP2E1*1/CYP2E1*1(62명)과는 $r=0.861(p<0.01)$, CYP2E1*1/CYP2E1*2(39명) 유전자 아형과는 $r=0.925(p<0.01)$ 의 높은 상관성을 보였다[그림 3-2].

PGA연관해서는 CYP2E1*1/CYP2E1*1(62명) 아형과는 $r=0.832(p<0.01)$, CYP2E1*1/CYP2E1*2(39명) 아형과는 $r=0.858(p<0.01)$ 의 상관성을 보였다.

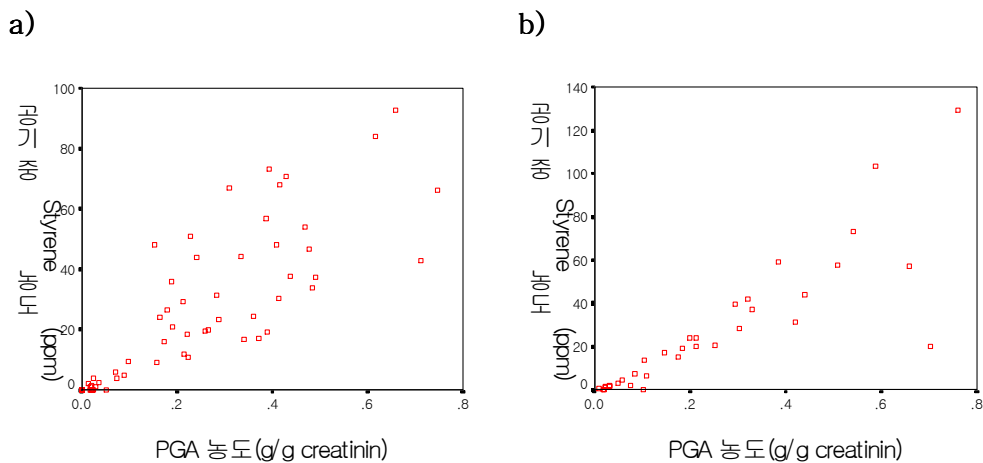


[그림 3-2] CYP2E1 유전자다형성과 styrene(MA와 연관)의 대사 상관성.

a) CYP2E1*1/CYP2E1*1($r=0.861$, $p<0.01$)

b) CYP2E1*1/CYP2E1*2($r=0.925$, $p<0.01$)

PGA와 연관해서는 CYP2E1*1/CYP2E1*1(62명) 유전자 아형에서 대사 상관성이 $r=0.832(p<0.01)$ 이었고, CYP2E1*1/CYP2E1*2(39명) 아형에서는 $r=0.858(p<0.01)$ 이었다[그림 3-3]. CYP2E1*2/CYP2E1*2 아형을 가진 사람은 4명으로 상관성 분석을 하지 않았다. HA와 연관해서는 CYP2E1*1/CYP2E1*1(62명) 유전자 아형에서만 대사 상관성을 보였다($r=0.510, p<0.01$).



[그림 3-3] CYP2E1 유전자다형성과 styrene(PGA와 연관)의 대사 상관성.

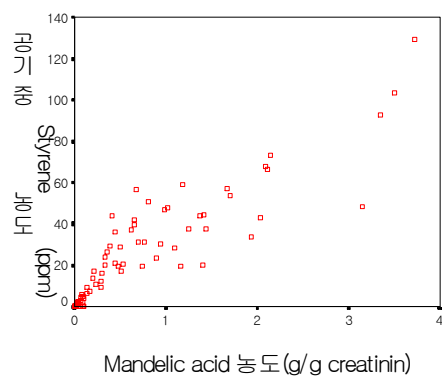
a) CYP2E1*1/CYP2E1*1($r=0.832, p<0.01$)

b) CYP2E1*1/CYP2E1*2($r=0.858, p<0.01$)

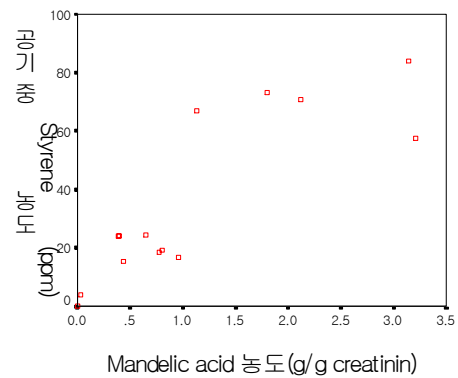
5. 혈청 세로토닌 농도, 5-HTTR 유전자다형성 및 대사 상관성

혈청 세로토닌의 농도를 측정한 결과<표 3-1>, 노출군에서는 $30.7 \pm 13.3 \mu\text{g/L}$ 로 대조군에서($25.9 \mu\text{g/L}$)보다 많은 측정치를 보였으며, 노출군에서는 성별에 따른 차이가 없었으나 대조군에서는 남자가 높았다. 따라서 노출군 대상자들에 있어서 5-HTTR 유전자 아형에 따라 세로토닌의 농도 차이가 있는지를 분석하였다. 그 결과, 5-HTTR 유전자의 11 repeat 아형을 가진 대상자에서는 $30.04 \pm 12.53 \mu\text{g/L}$ 이었고 9/11 repeat 아형에서는 다소 높은 $34.07 \pm 16.77 \mu\text{g/L}$ 로 측정되었으나 통계학적으로 유의하지 않았다. 5-HTTR 유전자다형성과 styrene의 대사 상관성을 분석한 결과, 5-HTTR 11 repeat와 9/11 아형에서 공기중 styrene 농도와 MA의 상관성은 각각 $r=0.897(p<0.01)$ 과 $r=0.849(p<0.01)$ 로 높은 상관성을 보였다[그림 3-4]. 이들 유전자 아형에 있어서 공기중 styrene의 농도와 세로토닌 농도간의 상관성은 통계학적으로 유의하지 않았으나 11 repeat 아형에서는 양반응 관계($r=0.123$)를 보인 반면, 9/11 repeat 아형에서는 음의 반응 관계($r=-0.068$)를 보였다. 또한 세로토닌 농도와 MA에 대한 상관성은 11 repeat 아형에서는 양반응 관계($r=0.195, p=0.085$)를, 9/11 repeat 아형에서는 음의 관계($r=-0.197, p=0.482$)를 보였으나 통계학적으로 유의하지는 않았다. 또한 혈청 생화학적 인자와 세로토닌 농도간의 상관성을 분석한 결과, 연령과 혈당은 음의 상관성을, 흡연량, 알부민, 콜레스테롤 및 중성지방 농도와는 양의 상관성을 보였으나, 음주량($r=0.256, p=0.010$)과 총단백질 농도($r=0.203, p=0.043$)에서만 통계학적으로 유의한 상관성을 보였다<표 3-4>.

a)



b)



[그림 3-4] 5-HTTR 유전자 아형에 따른 공기 중 styrene 농도와 mandelic acid의 상관성. a) 5-HTTR 11 repeat 유전자 아형($r=0.897$, $p<0.01$), b) 5-HTTR 9/11 repeat 유전자 아형($r=0.849$, $p<0.01$).

<표 3-4> 노출군 대상자에서 세로토닌 농도와 측정된 변수간의 상관관계

항 목	혈청 세로토닌 농도
연령	-0.177(p=0.080) [#]
음주량	0.256(p=0.010) ^{**}
흡연량	0.027(p=0.788)
알부민	0.117(p=0.246)
총단백질	0.203(p=0.043) [*]
총콜레스테롤	0.145(p=0.150)
중성지방	0.008(p=0.938)
혈당	-0.180(p=0.073) [#]

[#]p<0.1, ^{*}p<0.05, ^{**}p<0.01

제 4 장 고 찰

세로토닌(5-hydroxytryptamine, 5-HT)은 신경전달물질 중의 하나로 트립토판의 대사산물이며, 생체리듬과 항상성조절 호르몬인 멜라토닌의 전구물질로서 뇌 속의 감각기관, 혈액의 혈소판 및 소화관의 내벽 등에 존재한다.

세로토닌은 생체의 정신적·육체적 반응에 영향을 미친다. 따라서 세로토닌 농도의 불균형은 정신·신경과 관련된 생리적 기능의 변화(Lesch 등, 1996; Ogilvie 등, 1996; Kotani 등, 2002)와 심장질환(Xu 등, 2002) 등 많은 질병의 유발과 관련성이 큰 것으로 알려져 있으며, 물리·화학적인 성질 및 구조가 환각과 흥분을 야기시키는 향정신성 의약품과도 유사하기 때문에 최근에는 “Ecstasy”로 더 알려져 있는 3,4-methylenedioxymethamphetamine(MDMA)에 의한 신경독성(Parrott, 2002)과 apoptosis 등에 관한 연구도 진행되고 있다(Adayev 등, 1999; Stefulj 등, 2002).

산업의 발달과 더불어 화학물질의 사용이 증가됨에 따라 신경계에 영향을 미칠 수 있는 화학물질의 사용도 증가되며, 그로 인하여 근로자들이 이들 물질에 노출될 가능성은 더 커졌을 거라고 생각된다. 따라서 많은 연구자들은 신경계에 영향을 줄 수 있는 화학물질과 신경전달물질에 대한 연구를 수행하고 있으나(Lam 등, 1991; Castilla-Serna 등, 1993; Kondo 등, 1995; Hede 등, 1997; Chakrabarti, 2000) 대부분 동물실험 연구였고, 사람을 대상으로 하여 신경전달물질과 관련된 연구와 분자생화학 수준에서의 신경전달물질의 수용체에 대한 유전자다형성 분석에 관한 연구는 매우 미흡하다.

그러므로 본 연구는 신경독성을 유발시키며, 경화성 플라스틱 제조와 중합체

생성 원료로 널리 사용되는(IPCS, 1983) styrene을 연구대상 물질로 선정하여, styrene의 노출에 의한 세로토닌의 변화와 5-HTTR 유전자다형성의 민감도 등을 평가하여 styrene에 의한 신경독성 유발과 이들의 변화가 어떤 상관성이 있는지를 파악하여 styrene 노출 근로자의 신경장해 유발기전의 이해와 건강평가를 위한 기초자료로 활용할 목적으로 수행하였다.

본 연구의 전체 대상자는 281명으로 혈청 세로토닌 농도는 $27.68 \pm 10.87 \mu\text{g/L}$ 이었으며, 연령 증가에 따라 세로토닌 농도는 감소되는 것으로 나타났으며, 대조군($25.9 \pm 8.9 \mu\text{g/L}$)에서 보다 노출군($30.7 \pm 13.3 \mu\text{g/L}$)에서 높은 농도로 측정되었다($p < 0.01$) <표 3-1>. Styrene의 노출 농도와 세로토닌의 농도에 대한 상관성은 통계학적으로 유의한 차이는 없었으나 양 반응 관계를 보였다. 이러한 현상은 styrene에 의한 신경독성 유발과 세로토닌이 관련이 있음을 암시한 결과라 생각된다. 즉, styrene과 SO가 세로토닌의 재흡수에 관여하는 효소의 활성도를 감소시켜(Bergamaschi 등, 1997) 세로토닌의 재흡수가 저하되어 세로토닌 농도가 증가된 것으로 보인다. 또한, styrene의 노출농도와 세로토닌 농도간의 낮은 상관성을 보인 것은 이들 작업자들이 수행하는 작업이 지속적으로 장기간 계속되는 것이 아니라 계절에 의존한 한시적인 작업으로서 나타난 결과로 보이며, 근무력과 혈청 세로토닌 농도간에 낮은 상관성($r=0.052$, $p=0.606$)을 보인 것을 보아도 이러한 결과를 뒷받침하는 것이라 생각된다.

CYP2E1은 styrene의 대사에 있어서 맨 처음 단계에 관여하여 styrene을 SO로 대사변형시키는 과정에 관여하여 전체적인 대사속도를 조절하는 효소이다. Styrene 노출에 의한 독성은 styrene 자체보다 대사 중간체인 SO가 더 크기 때문에(Watabe 등, 1981) SO의 농도를 측정하는 것이 styrene 노출에 대한 특이성이 큰 생물학적 지표물질로 좋을 것으로 보이나 혈액에 있어서 SO의 농도는 매우 낮아서 conjugation된 styrene glycol나 MA의 농도를 측정하여

SO의 농도를 반영한다(Korn 등, 1987). 따라서 금번 연구에서는 CYP2E1 유전자다형성과 MA 및 PGA의 배설량과 상관성을 보았다.

먼저, CYP2E1 유전자다형성과 MA 배설량에 대한 상관성을 본 결과, CYP2E1의 wild 아형인 CYP2E1*1/CYP2E1*1($r=0.861$, $p<0.01$)과 CYP2E1*1/CYP2E1*2(heterozygous)($r=0.925$, $p<0.01$) 유전자 아형에서 각각 높은 상관성을 보였으나, CYP2E1*1/CYP2E1*2 아형에서 다소 높은 상관성을 보였다.

또한 이들 유전자 아형과 PGA 배설량에 대한 상관성을 보면, CYP2E1*1/CYP2E1*1 유전자 아형에서는 $r=0.832$ ($p<0.01$), CYP2E1*1/CYP2E1*2 유전자 아형에서는 $r=0.858$ ($p<0.01$)로 나타났다. 그러나 polymorphic 부위가 존재하는 CYP2E1*2/CYP2E1*2 (mutant homozygous 형) 아형을 가진 근로자는 전체 대상자 중 4명뿐이어서 상관성을 분석하지 않았다. Styrene의 대사에 있어서 CYP2E1은 주로 styrene을 SO로 생물학적 대사변형 시키는 과정에 관여하는 효소로서, 이 효소의 유전자 아형과 styrene의 대사상관성을 보기 위해서는 SO의 생성량을 측정하여 상관성을 분석해야 하는데, 본 연구에서는 MA와 PGA 배설량을 측정하여 CYP2E1 유전자 아형과 styrene 대사상관성을 분석하였기 때문에 유전자다형성에 따른 민감도를 평가하기는 다소의 어려움이 따른다고 생각된다.

5-HTTR 유전자 아형에 따른 세로토닌의 농도는 5-HTTR 11 repeat 유전자 아형에서 $30.04 \mu\text{g/L}$, 5-HTTR 9/11 repeat 아형에서는 $34.07 \mu\text{g/L}$ 로 측정되었으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 이들 유전자 아형과 styrene의 대사상관성을 MA 농도와 연관하여 분석한 결과, 11 repeat($r=0.897$, $p<0.01$)와 9/11 repeat($r=0.849$, $p<0.01$) 모두에서 높은 상관성을 보였다. 그러나 5-HTTR 유전자 아형에 따라 styrene 노출농도와 혈청 세로토닌 농도에 대한 상관성을 분석한 결과, 통계학적인 의미는 없었으나 11 repeat에서는 양 반응 관계

($r=0.123$, $p=0.271$)를 보인 반면, 9/11 repeat 아형에서는 음의 관계($r=-0.068$, $p=0.809$)를 보였다. 5-HTTR 유전자 아형에 따른 MA와 세로토닌 농도에 대한 상관성을 분석한 결과, 5-HTTR 11 repeat 아형에서의 상관성 r 은 0.195($p=0.085$)인 반면에 5-HTTR 9/11 repeat 아형에서는 음의 상관성($r=-0.197$, $p=0.482$)을 보였다. 따라서 CYP2E1과 5-HTTR 유전자 아형을 조합하여 styrene의 노출농도와 MA 농도에 대한 대사 상관성을 분석한 결과, CYP2E1*1/CYP2E1*2와 5-HTTR 11 repeat 아형을 가진 근로자에 있어서 $r=0.957$ ($p<0.01$)의 매우 높은 상관성을 보였다.

따라서 상기의 결과에 생체의 항상성조절에 관여하는 생화학적 인자들의 영향을 본 결과, 혈청 세로토닌의 농도는 단백질의 함량($r=0.203$, $p<0.05$)과 음주량($r=0.256$, $p<0.01$)에 따라 영향이 있는 것으로 나타났고, 기타의 인자들은 상관성이 매우 적은 것으로 나타났다.

본 연구결과를 간략히 요약해 보면, styrene에 의한 신경독성 유발에 세로토닌이 관여하고, 5-HTTR 유전자 아형에 따른 민감성이 있다고 본다. 또한, 신경독성의 유발은 개인의 영양상태 특히, 단백질의 함량과 음주습관과 밀접한 관련이 있다고 생각된다.

참 고 문 헌

- 김기웅, 장성근, 정효석, 이준연, 문영한, 박상신. 흰쥐에 있어서 Styrene에 의한 간장의 Microsomal Cytochrome P450의 유도. 대한산업의학회지 1997;9:604-613
- Adayev T, El-Sherif Y, Barua M, Penington NJ, Banerjee P. Agonist stimulation of the serotonin_{1A} receptor causes suppression of anoxia-induced apoptosis via mitogen-activated protein kinase in neuronal HN2-5 cells. J Neurochem 1999;72:1489-1496
- Arilien-Soborg, P. (1992). Solvent neurotoxicity (Florida, CRC press).
- Bergamaschi E, Smargiassi A, Mutti A, Cavazzini S, Vettori MV, Alinovi R, Franchini I, Mergler D. Peripheral markers of catecholaminergic dysfunction and symptoms of neurotoxicity among styrene-exposed workers. Int Arch Occup Environ Health 1997; 69:209-214
- Bergamaschi E, Smargiassi A, Mutti A, Franchini I, Lucchini R. Immunological changes among workers occupationally exposed to styrene. Int Arch Occup Environ Health 1995; 67:165-71
- Bernardini S, Hirvonen A, Jarventaus H, Norppa H. Influence of GSTM1 and GSTT1 genotypes on sister chromatid exchange induction by styrene in cultured human lymphocytes. Carcinogenesis 2002;23: 893-897
- Biro A, Pallinger E, Major J, Jakab MG, Klupp T, Falus A, Tompa A.

Lymphocyte phenotype analysis and chromosome aberration frequency of workers occupationally exposed to styrene, benzene, polycyclic aromatic hydrocarbons or mixed solvents. *Immunol Lett* 2002;81:133-140

Bradley CC, Blakely RD. Alternative splicing of the human serotonin transporter gene. *J Neurochem* 1997;69:1356-1367

Carlsson A. Distribution and elimination of ^{14}C -styrene in rat. *Scand J Work Environ Health* 1981;7:45-50.

Cartoni L, Salmona M, Facchinetti T, Pantarotto C, Belvedere G. Hepatic and extrahepatic formation and hydration of styrene oxide *in vitro* in animals of different species and sex. *Toxicol Lett* 1978;2:179-186.

Castilla-Serna L, Barragan-Mejia MG, Rodriguez-Perez RA, Garcia Rillo A, Reyes-Vazquez C. Effects of acute and chronic toluene inhalation on behavior, monoamine metabolism and specific binding (^3H -serotonin and ^3H -norepinephrine) of rat brain. *Arch Med Res* 1993;24:169-76

Chakrabarti SK. Styrene and styrene oxide affect the transport of dopamine in purified rat striatal synaptic vesicles. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;255:70-74

Chakrabarti SK. Altered regulation of dopaminergic activity and impairment in motor function in rats after subchronic exposure to styrene. *Pharmacol Biochem Behav* 2000;66:523-532

Fourman GL, Harris C, Guengerich FP, Bond JR. Stereoselectivity of styrene oxidation in microsomes and purified cytochrome P-450 enzymes from rat liver. *J Pharmacol Exp Ther* 1989;248:492-497.

Gadberry MG, DeNicola DB, Carlson GP. Pneumotoxicity and hepatotoxicity

- of styrene oxide. J Toxicol Environ Health 1996;48:273-294
- Hede AR, Berglund BG, Post C. Trichloroethylene and halothane inhibit uptake and metabolism of 5-hydroxytryptamine in rat lung slices. Pharmacol Toxicol 1987;61:191-194
- Husain R, Srivastava SP, Mushtaq M, Seth PK. Effect of styrene on levels of serotonin, noradrenaline, dopamine and activity of acetylcholinesterase and monoamine oxidase in rat brain. Toxicol Lett 1980;7:47-50
- Husain R, Srivastava SP, Seth PK. Some behavioral effects of early styrene intoxication in experimental animals. Arch Toxicol 1985;57:53-55
- IPCS. Environmental Health Criteria 150, Toluene. World Health Organization: Geneva, 1985
- Katakura Y, Kishi R, Ikeda T, Miyake H. Effects of prenatal styrene exposure on postnatal development and brain serotonin and catecholamine levels in rats. Environ Res 2001;85:41-47
- Khanna VK, Husain R, Seth PK. Effect of protein malnutrition on the neurobehavioural toxicity of styrene in young rats. J Appl Toxicol 1994;14:351-356
- Kondo H, Huang J, Ichihara G, Kamijima M, Saito I, Shibata E, Ono Y, Hisanaga N, Takeuchi Y, Nakahara D. Toluene induces behavioral activation without affecting striatal dopamine metabolism in the rat: behavioral and microdialysis studies. Pharmacol Biochem Behav 1995;51:97-101
- Korn M, Wodarz R, Drysch K, Schmahl FW. Stereometabolism of styrene

- in man:urinary excretion of chiral styrene metabolites. Arch Toxicol 1987;60:86-88
- Kotani K, Shimomura T, Shimomura F, Ikawa S, Nanba E. A polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region and frequency of migraine attacks. Headache 2002;42:893-895
- Lam HR, Larsen JJ, Ladefoged O, Moller A, Strange P, Arlien-Soborg P. Effects of 2,5-hexandione alone and in combination with acetone on radical arm maze behavior, the "brain-swelling" reaction and synaptosomal functions. Neurotoxicol Teratol 1991;13:407-412
- Laffon B, Pasaro E, Mendez J. Genotoxic effect of styrene-7,8-oxide in human white blood cell: comet assay in relation to the induction of sister-chromatid exchanges and micronuclei. Mutat Res 2001;491:163-172
- Lauwerys RR, Hoet P. Industrial Chemical Exposure: Guidelines for Biological Monitoring. Second edition, Boca Raton, Florida, Lewis Publishers, 1993, pp 143-159.
- Lesch K-P, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. Science 1996;274:1527-1531
- Mahler JF, Price HC Jr, O'Connor RW, Wilson RF, Eldridge SR, Moorman MP, Morgan DL. Characterization of hepatocellular resistance and susceptibility to styrene toxicity in B6C3F1 mice. Toxicol Sci 1999;48:

123-133

- Manini P, De Palma G, Mozzoni P, Andreoli R, Poli D, Bergamaschi E, Franchini I, Mutti A. GSTM1 polymorphism and styrene metabolism: insights from an acute accidental exposure. *Toxicol Lett* 2002;134: 201-208
- Nakajima T, Wang R-S, Elovaara E, Gonzalez FJ, Gelboin HV, Vainio H, Aoyama T. CYP2C11 and CYP2B1 are major cytochrome P450 forms involved in styrene oxidation in liver and lung microsomes from untreated rats, respectively. *Biochem Pharmacol* 1994;48:637-642.
- NIOSH. NIOSH manual of analytical methods, 4th ed., Method 1051, U.S. Department of Health and Human Services, Cincinnati, 1996
- Ogilvie A, Bettersby S, Bubb VJ, Fink G, Harmar AJ, Goodwin GM, Dale Smith. Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression. *Lancet* 1996; 347:731-733
- Ohtsui H, Ikeda M. The metabolism of styrene in rat and the stimulatory effect of phenobarbital. *Toxicol Appl Pharmacol* 1971;18:321-328.
- Parrott AC. Recreational ecstasy/MDMA, the serotonin syndrome, and serotonergic neurotoxicity. *Pharmacol Biochem Behav* 2002;71:837-844
- Seiler JP. Chirality-dependent DNA reactivity as the possible cause of the differential mutagenicity of the two components in an enantiomeric pair of epoxides. *Mutat Res* 1990;245:165-169
- Stefulj J, Jakopiec S, Osmak M, Jernej B. Serotonin and apoptosis: Studies on rat lymphocytes. *Neuroimmunomodulation* 2002;10:132-133
- Tulinska J, Dusinska M, Jahnova E, Liskova A, Kuricova M, Vodicka P,

- Vodickova L, Sulcova M, Fuortes L. Changes in cellular immunity among workers occupationally exposed to styrene in a plastics lamination plant. *Am J Ind Med* 2002;38:576-583
- Uematsu F, Ikawa S, Kikuchi H, Sagami I, Kanamaru R, Abe T, Satoh K, Motomiya M and Watanabe M. Restriction fragment length polymorphism of the human CYP2E1 (cytochrome P450IIE1) gene and susceptibility to lung cancer: possible relevance to low smoking exposure. *Pharmacogenetics* 1994;4:58-63
- Vaghef H, Hellman B. Detection of styrene and styrene oxide-induced DNA damage in various organs of mice using the comet assay. *Pharmacol Toxicol* 1998;82:69-74
- Watabe T, Ozawa N, Yoshikawa K. Stereochemistry in the oxidative metabolism of styrene by hepatic microsomes. *Biochem Pharmacol* 1981;30:1695-1698.
- Xu J, Jian B, Chu R, Lu Z, Li Q, Dunlop J, Rosenzweig-Lipson S, McGonigle P, Levy RJ, Liang B. Serotonin mechanisms in heart valve disease II: The 5-HT(2) receptor and its signaling pathway in aortic valve interstitial cells. *Am J Pathol* 2002 161:2209-2218
155-159

유기용제 노출 근로자의 직업병예방을 위한 생화학적 평가
- Styrene 노출 근로자 중심 -
신경독성 유발과 serotonin transport receptor 유전자다형성의 영향
(연구원 2002-00-00)

발 행 일 : 2002년 12월 31일

발 행 인 : 원 장 정 호근

연구책임자 : 책임연구원 김 기웅

발 행 처 : 한국산업안전공단

산업안전보건연구원

직업병연구센터

주 소 : 인천광역시 부평구 구산동 34-4

전 화 : (032) 5100-926

F A X : (032) 518-0862
