

국외출장 결과보고 요약문

1. 출장개요

- 목 적 : 제15회 세계독성학회에 참가하여 흡입독성연구센터에서 수행한 연구성과를 전파하고 심포지움 등 학술 프로그램 참가를 통해 화학물질의 독성 및 유해성 평가와 관련된 다양한 지식을 습득하고자 함
- 기 간 : 2019. 7. 15(월) ~ 7. 20(토) (4박 6일)
- 대상국가 및 방문기관 : 미국 하와이, 하와이 컨벤션 센터
- 출장자 인적사항 : 산업안전보건연구원 산업화학연구실 흡입독성연구센터
흡입시험연구부 박가영 연구원(5급)

2. 수행사항

- 제15회 세계독성학회(IUTOX 15th International Congress of Toxicology 참석
- 산업화학연구실에서 수행한 연구결과 발표(포스터)
 - Subchronic Inhalation Toxicity Study of Mono Methyl Formamide in F344 Rats
- 심포지움, 포스터 세션에 참가하여 독성학 최신 연구 동향 파악
- 포스터 발표 및 국외 기관 인사 접촉을 통해 흡입독성시험센터 소개 및 인적 교류

연구역량 강화를 위한 국외출장 결과 보고

- IUTOX 15th International Congress of Toxicology -

2019. 08. 08

안 전 보 건 공 단
산업안전보건연구원



I 배경 및 목적

- 세계독성학회(ICT, International Congress of Toxicology)에 참가하여 흡입독성연구센터에서 수행한 연구성과를 전파하고 심포지엄 등 학술 프로그램 참가를 통해 화학물질의 독성 및 유해성 평가와 관련된 다양한 지식을 습득하고자 함
- 화학물질의 발암성 등에 관한 최신 국제 연구동향을 파악하고 관련 정보의 수집 및 국제 교류를 통해 연구역량을 강화하고자 함

※ 세계독성학회(ICT, International Congress of Toxicology)

- 1980년 설립된 국제적 권위의 독성 연구 전문 학회로써 전 세계 6개 대륙, 63개의 관련 학회들을 비롯해 25,000명의 독성학자들이 소속되어 있음.
- 2019년 학회 주제는 “Toxicology Solutions for Global Public, Environmental, and Personal Health”로 개인의 건강, 공공과 환경을 개선하기 위한 독성학적 해결방안에 대한 주제로 진행되었음.

II 출장 개요

- 학 회 명 : IUTOX 15th International Congress of Toxicology
- 출장기간 : 2019. 7. 15.(월) ~ 7. 20.(토) : 4박 6일
- 출장장소 : Hawaii Convention Center (미국, 하와이)
- 출 장 자 : 연구원 산업화학연구실 박가영 연구원 (1명)



출장 일정

○ 세부일정

일 정	수 행 내 용
7. 15(월)	<ul style="list-style-type: none"> ○ 인천 공항 출발(15일) → 미국 호놀룰루 공항 도착(15일) ○ 학회 등록 ○ Deichmann Lecture <ul style="list-style-type: none"> - Human Health and the Environment : Global is Local is Personal
7. 16(화)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Keynote Lecture <ul style="list-style-type: none"> - Challenges in Global Health: Innovative Discovery and Translational Strategies ○ Symposium : <ul style="list-style-type: none"> - Systemic and Functional Impacts of Maternal Pulmonary Nanomaterial Exposures on the Offspring - New Approach Methodologies: A Global Perspective ○ Poster session
7. 17(수)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Symposium <ul style="list-style-type: none"> - The Carcinogenicity of Hexavalent Chromium: A Global Public and Environmental Health Concern - Empowering Toxicology and Environmental Health Research to Address Disasters and Emerging Threats ○ Poster session ○ 포스터 발표 (Subchronic Inhalation Toxicity Study of Mono Methyl Formamide in F344 Rats)
7. 18(목)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Keynote Lecture <ul style="list-style-type: none"> - Mechanisms vs. AOP: Does It Matter for the Use of the Mechanistic Data in Decision-Making? ○ Platform Presentations <ul style="list-style-type: none"> - Risk and Safety Evaluation ○ Symposium <ul style="list-style-type: none"> - Applying the Key Characteristics Paradigm in Hazard Identification and Risk Assessment
7. 19(금) ~ 7. 20(토)	<ul style="list-style-type: none"> ○ 미국 호놀룰루 공항 출발(19일) → 인천 공항 도착(20일)

IV 주요 수행사항

- Human Health and the Environment: Global is Local is Personal
 - 발표자 : Linda S. Birnbaum (National Institute of Environmental Health Sciences and National Toxicology Program)
 - 주요내용
 - 최근 건강에 관한 국제적 주요 관심사 중 하나는 비감염성 질환 (Non-communicable Disease)의 발병에 관한 것임. 비감염성 질환은 제2형 당뇨병, 심혈관계 질환, 천식, 자폐증, 암과 같은 질병을 말하며, 이 질환은 만성질환으로도 많이 알려져 있음.
 - WHO(World Health Organization, 세계보건기구) 자료에 따르면 전 세계 사망률 중에서 23%는 환경적 요인으로 사망한다고 알려져 있으며 사망 원인의 대부분은 대기(공기)오염으로 보고되고 있음.
 - 임신 중 PM2.5(particulate matter 2.5) 노출은 출산 시 아이의 저체중과도 명확한 연관성이 있으며 치매, 알츠하이머, 파킨슨병과도 상당히 관련이 있다고 연구되었음. 따라서 PM2.5의 노출 감소는 심혈관계 및 호흡기계 관련 사망 위험을 감소시킴.
 - 개인의 건강은 지역 또는 지역사회 수준과 나아가 세계적 변화에 영향을 받음. 환경적 요인은 유전적 요인보다 더 쉽게 구분될 수 있고 더 잘 변화시킬 수 있음. 우리는 우리가 가진 유전자를 바꿀 수는 없지만 우리의 환경을 더 좋은 방향으로 개선하는 연구를 진행해야 함.
 - 앞으로의 연구는 환경 노출과 관련된 인간의 질병과 장애, 공중보건 활동으로 이어져야 함. 좀 더 나은 역학과 독성학의 융합을 위해서는 여러 학문의 통합이 필요함. 따라서 앞으로는 예측독성과 같은 연구가 더 활발히 진행될 것으로 보임.

○ Challenges in Global Health: Innovative Discovery and Translational Strategies

- 발표자 : Peter Warner (Bill & Melinda Gates Foundation)

- 주요내용

- Bill & Melinda Gates 재단 (BMGF)은 모든 삶이 동등한 가치를 가지고 있다는 신념에 의해 설립되었음. 이 재단에선 말라리아, 결핵, 기타 열대성 질환들(온초병, 임파선염 등)로 고통 받는 가난한 사람들을 위해 약물의 발견 및 개발 등에 관한 연구를 하고 있음.
- 이러한 약물의 발견 및 개발은 역사적으로 집중적인 약물의 발견이 부족했으며, 또한 그 질병 대상에 대한 프로파일은 일반적으로 매우 까다로워 다른 질병과 다를 바 없는 기술적인 도전이 필요함. 전문성과 첨단 과학을 결합해야 함.
- 따라서 해당 연구를 설계하고 결과를 해석하기 위한 전문가의 지침이 필요함.

○ Inhalation of Nanomaterials Can Result in Systemic Effects Leading to Pre- and Postnatal Effects

- 발표자 : Flemming R. Cassee (National Institute for Public Health and the Environment (RIVM))

- 주요내용

- 랫드의 모계 혈액으로부터 금나노 입자의 크기에 따른 전위 및 태아에서의 축적과 희석된 디젤엔진 배기가스에 노출된 후 토끼모델에서의 태반기능 변화에 대한 연구에 관해 발표하였음.
- 나노물질이 풍부한 디젤엔진 배기가스에 대한 모성노출에서는 토끼 모델의 태반 혈관화 감소로 태반기능에 영향을 줌. 태아 성장에 영향을 미치며 인간에 관한 제한된 관찰연구와 일치함. 태반과 태아에서의 고체 구조는 금나노 입자로 확인되었으나 정량화는 연구가 현재 진행 중임.

- 결론적으로 나노물질은 낮은 위험성, 느리게 제거됨, 폐 염증에 최소한의 영향을 준다는 특징이 있음. 하지만 나노물질은 다른 장기로 전이될 수 있으며, 이는 대식세포를 통해서도 가능하다고 함. 태반에서 태아로 이동이 태아 발육에서의 이동보다 더 잘 일어난다고 연구됨.
- 하지만 나노물질의 이동에 관한 불확실성은 인간의 장기적 노출에 영향을 미칠 것으로 판단됨. 이러한 연구 결과는 대기 오염, 다양한 나노 입자 및 나노 플라스틱에 적용될 것으로 보임.

○ Global Initiatives for the Replacement, Reduction, and Refinement of Animal Use in Toxicology

- 발표자 : NC3Rs (The UK National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research)

- 주요내용

- NC3Rs은 3R (Replacement, Reduction and Refinement)을 바탕으로 과학·혁신·동물복지를 지원하는 영국의 국가기관임. 불필요한 실험을 줄이기 위해 노력하며 3R을 더 잘 반영할 수 있도록 현대적인 3R의 정의를 재정의함.
- 의약품에 대한 단회 급성 경구독성 연구결과는 두 가지 동물종과 경로를 요구하지만, 영국에서 처음으로 사람에게 투여되는 약물에 대한 임상 시험에 대해 단일 용량 급성 독성 연구의 결과를 포함할 것을 제안하였음.

○ The European commission's science and knowledge service

- 발표자 : Maurice Whelan (Joint Research centre)

- 주요내용

- EURL ECVAM(동물실험 대안 유럽 연합 참조 실험실)은 3R을 추진하기 위해 연구 및 검증, 전과 등 여러 임무를 하고 있음.
- 대체 방법 및 접근법의 개발, 규제 및 OECD(Organisation for

Economic Cooperation and Development, 경제협력개발기구) 가이드라인 채택과 관련하여서도 관련 회의에 참가 및 관여하고 있음.

○ 21st-Century Toxicology and Regulatory Testing: An Update from East Asia

- 발표자 : Hajime Kojima (Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM) National Institute of Health Sciences)

- 주요내용

- 일본 대체방법 검증센터(JaCVAM)는 일본 내 화학물질 안전성 평가를 위한 동물실험의 대체·감소·정비를 촉진하고, 국제협력을 통한 새로운 대체 실험방법에 대한 가이드라인을 확립하고 있음.
- 일부 연구에서는 OECD 개발 시험 지침 및 규제 채택을 이끌어냈으며, 또한 올해 한국에서 개발된 안자극 검사가 OECD 가이드라인으로 채택되었음.

○ Evaluating Mechanistic Data in Hazard Assessment: Integration of Key Characteristics and Mode of Action

- 발표자 : Bette Meek (University of Ottawa Ottawa Ontario Canada)

- 주요내용

- IARC(International Agency for Research on Cancer, 국제암연구소)는 발암물질의 10가지 주요 특성(key characteristics of carcinogenesis, KCCs)으로 발암물질의 위험 분류에 적용하였음. 발암물질은 10가지 주요 특성 중 1개 이상의 특성을 나타내었음.
- 발암 물질 분류 시 기계론적 데이터 외에 가설 기반, 생물학적 조직의 모든 수준에서 데이터를 통합하여 위험성 평가에 정보를 제공해야함. 따라서 앞으로 발암물질의 위험성평가 시 AOP(adverse outcome

pathway)와 MOA(mode of action)를 포함하여 체계적으로 판단하는 방향으로 연구가 되어야함.

○ Practical Implementation of New Approach Methodologies (NAMs):
A Corporate Perspective for Diverse Toxicology Applications

- 발표자 : Lawrence Milchak, David Brandwein, Colin Owens. (3M)

- 주요내용

- 3M은 오랫동안 동물 사용 감소에 노력해왔으며, 지난 10년 동안 원료와 제품의 인체 건강 위험 가능성을 평가하기 위해 새로운 접근 방법론(NAMs)을 활용하는 데 상당한 발전이 있었음.
- 급성독성 추정 및 (Q)SAR 모델 등을 통해 내부 컴퓨터 독성학 프로그램을 구축하였음.
- 새로운 접근 방법론 (NAMs)의 구현은 컴퓨터 독성학 및 *in vivo* 접근법에서 내부 역량을 구축하기 위해 성공적으로 수행되어왔음.
- 하지만 규제 수용과 관련하여 특히 세계적으로도 계속 문제가 되고 있음. 또한 대체 접근법과 과거의 *in vivo* 데이터 간의 불일치도 해결해야 할 문제로 남아있음.

○ Mechanisms vs. AOP: Does It Matter for the Use of the Mechanistic Data in Decision-Making?

- 발표자 : Kate Z. Guyton (International Agency for Research on Cancer), Maurice P. Whelan (European Commission Joint Research Centre)

- 주요내용

- 독성예측방법과 관련하여 WHO의 화학 안전에 관한 국제 프로그램 (IPSC)이 개발한 MOA와 AOP와 같은 경로 기반 접근방식이 있음.
- 또 다른 최근의 접근방식은 세계보건기구(WHO)의 발암물질의 주요 특성(KC, key characteristics)의 정의에 의해 촉진된 다양한 암

메커니즘에 대한 관련 증거를 조사, 조립 및 평가하는 것이 있음.

- 이러한 독성예측과 관련한 접근방식은 의사결정 시 기계론적 데이터와 데이터의 최적 사용을 촉진하도록 설계되었지만, 기초 데이터와 지식이 어떻게 조립되는지, 실무에서 어떻게 적용되는지 등 여러 가지 면에서 차이가 있음.

○ Docosahexaenoic Acid as a Prophylactic Treatment for Chronic Particle-Exposed Balb/c Mice

- 발표자 : Paige Fletcher (University of Montana)

- 주요내용

- 나노 물질과 같은 물질에 노출 시 폐에 염증이 유발될 수 있음. 하지만 치료법으로 효과가 있는 것이 거의 없음. 항염증 효과가 있는 것으로 보이는 잠재적 치료법 중 하나는 DHA(docetary supplement docosahexaenoic acid)임. 이 연구는 입자 유발성 만성 염증에 대한 예방 치료법으로서 DHA를 조사함.
- Balb/c 마우스에게 총 18 주간 1 % DHA가 함유된 식이요법을 실시하였고, 각각 2, 3, 4 및 5주에 마우스를 마취시켜서 분산 매질 (50 μ l/mouse) 또는 다중 벽 탄소 나노 튜브 (MWCNT FA21, 50 μ g/mouse)로 일주일에 한 번씩 구강 인두로 주입하였음.
- 마지막 주입 13주 후, 대식세포 NLRP3 염증 활성화 (IL-1 β 방출) 및 폐 세척액 (LLF) 수준의 젓산탈수소효소 (LDH) 및 단백질 수치를 평가하였음.
- LDH와 단백질의 LLF 수치는 DHA가 함유된 먹이를 먹은 생쥐에서 감소하였음. DHA식이에 FA21에 노출 된 마우스는 LLF에서 전 염증성 사이토카인을 감소시켰으며; IL-1 β , TNF- α 및 IFN- γ 를 포함하는 TNF- α ; 대조 사료 섭취 마우스와 비교하여 또한 동일한 마우스의 혈장에서 IL-33의 감소 및 IL-10 (M2 대식세포 표현형의 마커)의 증가가 있었음.
- DHA는 일반적인 나노 물질에 노출 된 Balb/c 마우스에 여러 가

지 항염증 효과가 있는 것으로 입증되어 예방적 치료법으로 사용될 수 있음.

○ 포스터 세션 (주요내용)

- Improved Aerosol Generation Method and Newly Designed Whole Body Rodent Inhalation Apparatus for the Testing of Nanomaterials in Human Relevant Exposure Scenario
 - 발표자 : Yuhji Taquahashi (National Institute of Health Sciences, Japan)
 - 관련내용 : 나노물질을 잘 분산되어 발생시키기 위해 에어로졸 분사와 관련된 새로운 전신흡입시스템을 개발하였음. 이 장비는 나노물질의 만성 영향을 실험하기 위한 장기간 실험의 가능성을 높였음.

- (Un-)Supervised Learning Methods Predict and Characterize the Association between Nanomaterial Induced Inflammatory Markers and Pathological Outcomes in the Lungs
 - 발표자 : Naveena Yanamala (NIOSH)
 - 관련내용 : 나노물질에 대한 생물학적 반응을 예측하는 특정 마커의 식별은 독성 발생 과정을 이해하는 데 도움이 될 것이라 연구됨. 이러한 마커 식별은 독성학적으로 관련된 그룹으로 나노물질을 분류하기 위한 확인 또는 선별 도구로 적용할 수 있음.

○ 포스터 발표

- 주제 : Subchronic inhalation toxicity study of Mono methyl formamide in F344 rats
- 발표자 : 박가영 연구원
- 발표내용
 - Mono methyl formamide는 무색투명한 액체이며 살충제 합성을 포

합한 화학 중간체로 사용된다. 이 물질은 작업장에서 흡입으로 노출되어 노동자에게 영향을 줄 수 있다. 흡입 노출 시 나타나는 독성을 확인하여 평가하기 위해 본 시험을 수행하였다. F344 rat 암수 40마리를 이용하여 4개 그룹으로 13주(하루 6시간, 주 5일)동안 노출하였고 노출 농도는 10 ppm, 30 ppm, 90 ppm으로 유기용제 발생기를 이용하여 전신노출 챔버에서 노출하였다. 한 그룹당 10마리씩 노출시켰으며 흡입챔버 내 농도측정은 시험기간 내 1일 3회 IR-GAS를 이용하여 분석하였다. 임상 관찰, 체중 측정, 사료 섭취량 측정, 혈액학 및 혈액생화학, 조직병리학적 검사를 실시하였다. 암수 각각 한 마리에겐 연변(Soft stool)이 관찰되었다. 암수 고농도군에서 시험물질에 의한 영향으로 판단되는 체중감소와 사료섭취량 감소가 관찰되었다. 계획 부검 시 암컷 고농도군에서 자궁의 크기 감소가 관찰되었다. 장기중량측정 결과 수컷과 암컷 중농도군, 고농도군에서 간 절대중량의 증가가 관찰되었다. 조직병리학적 검사 결과 수컷 고농도군에서 간의 소엽중심성 간세포 비대, 암수 고농도에서 비강의 염증이 관찰되었다. 이러한 결과를 바탕으로 Mono methyl formamide의 NOAEL(No Observed Adverse Effect Level)은 30 ppm 으로 제안될 수 있다.

- 영문초록 : Mono methyl formamide (MMF) is colorless, clear liquid and used as a chemical intermediate including synthesis of pesticides. This substance has the possibility of exposure to workers in workplace by inhalation route. Therefore, we performed this study to evaluate the toxicity of MMF for occupational health safety. Four groups of Fischer 344 (F344) rats were exposed to MMF for 13 weeks (6 hours a day, 5 days per week) at doses of 0 ppm, 10 ppm, 30 ppm, 90 ppm with the whole-body inhalation chamber system with liquid vapor generator. Each dose group consist of 10 animals each sex. Exposure concentrations of inhalation chamber were measured by IR-GAS over 3 times a day during test period. Clinical signs, mean body weight changes, food consumption, hematology, blood

biochemistry and histopathological findings were observed. Soft stool was observed in both male and female rats during experiment period. Significant decrease of mean body weights and food consumptions were observed in the high dose group in both sexes. In the gross findings, the decrease of uterus size was observed in the female rats in the high dose. Absolute weight of Liver was increased in the middle and high dose groups compare to the control group. In histopathological findings, hepatocellular hypertrophy of liver at high dose group in male rats, and mucous hyperplasia of nasal cavity at high dose group in both sexes were observed. Based on these results, 30 ppm might be suggested as no observed adverse effect level (NOAEL).

V 시사점 및 특이사항

- 학술대회 관련
 - 제15회 IUTOX에서는 NIH(National institute of Environmental health Sciences), FDA와 같은 미국의 국가기관과 Phizer, Allergan 등 제약회사들의 많은 후원 및 참여가 있었음.
 - 1995년 미국에서 개최된 이후 같은 국가에서 재개최된 학회로 미국 뿐만 아니라 동서양의 많은 연구자들이 학회에 참가하였음.
 - 본 학회에서는 660개의 포스터 발표가 있었으며 동물모델 대체법, AOP, MOA와 같은 독성예측방법과 대체시험법에 대한 관심이 높았음.
 - 독성예측방법 관련 기초연설 시 질문과 코멘트가 많았으며, 해당 주제에 관한 심포지엄과 포스터 발표도 많이 진행되었음.
 - 독성학과 관련한 다양한 분야의 정보 수집 및 연구동향 파악을 통해 앞으로의 연구방향에 도움이 될 수 있을 것이라 사료됨.

○ 독성학 분야 연구 동향 파악

- 나노물질의 발생노출과 폐세포 배양 노출시스템을 이용한 나노물질 흡입노출 등 여러 연구들이 있었음.
- 나노물질에 노출된 후 폐와 같은 장기에 미치는 영향, 신경 장애, 모계간의 영향 등 인체에 미치는 영향에 대한 연구들이 활발하게 진행되고 있었음.
- 따라서, 흡입독성 연구에서도 organ on a chip과 같은 미세생리학적 시스템 또는 다른 대체시험법을 접목시키는 연구, 발암물질의 특성을 이용한 화학물질의 발암성 분류 예측 기법 및 평가에 관한 연구 및 나노물질 발생과 관련한 장비나 시스템개발 및 바이오마커에 관한 연구도 필요한 것으로 사료됨.

VI 수집자료

○ ICTXV 학회 자료집 1부

[덧붙임 : 발표 포스터]

