



페닐화합물류 노출에 의한 랫드와 마우스의 성별·장기별 발암성 고찰

OSHRI

산업재해예방

안전보건공단

산업안전보건연구원



연구보고서

페닐화합물류 노출에 의한 랫드와 마우스의 성별·장기별 발암성 고찰

임경택

산업재해예방

안전보건공단

산업안전보건연구원



요약문

- 연구기간 2023년 01월 ~ 2023년 11월
- 핵심 단어 페닐화합물, 랫드, 마우스, 성별, 장기별, 발암성
- 연구과제명 페닐화합물류 노출에 의한 랫드와 마우스의 성별·장기별 발암성 고찰

1. 연구배경

암 발병률과 사망률의 성별 차이는 역학 연구에서 정기적으로 발견된다. 생식 기관 외에도 이 패턴은 비생식 기관에서도 볼 수 있으며, 대부분의 암 부위에서 남성이 가장 영향을 받는 성별이다. 관찰된 차이의 근본적인 이유는 알려져 있지 않지만 부분적으로 노출, 생활습관 요인, 호르몬 및 신진대사와 같은 생물학적 요인의 차이로 설명될 수 있다. 발암성 화학물질에 대한 노출은 암의 위험요소 중 하나이지만 발암물질에 대한 성별 민감성에 대해서는 알려진 바가 거의 없다. 이 연구의 전반적인 목적은 화학적 발암물질에 대한 민감성과 기본 메커니즘의 성별 차이를 조사하는 것이다.

2. 주요 연구내용

- 페닐화합물(PAH) 화학물질들은 Lhasa Carcinogenicity Database (carcdb.lhasalimited.org) 사이트(소프트웨어 버전 2.0.2, 데이터베이스 버전 2021.1)에서 제시되는 화학물질로서 페닐기를 포함하는 화학물질 786 종을 중심으로 선정하여 Excel 자료화 하였다.

- 각 화학물질의 추가적인 검색을 위해 필요한 SMILES 형식은 Pubchem (pubchem.ncbi.nlm.nih.gov) 사이트에서 찾아 입력하였고,
- 각 화학물질에 대한 GHS 분류 결과는 우리 공단(연구원)에서 제공하는 KOSHA MSDS의 2번 항목의 내용을 찾아 입력하였으며,
- 각 페닐화합물류에 관련된 독성발현경로(AOP)와 발암 정보(Cancer information) 검색 및 고찰은 EPA Comptox Chemical Dashboard의 내용 중 AOP 및 발암 관련 정보에 해당하는 것을 찾아 입력하였다.
- 랫드와 마우스의 각 성별 발암성 시험의 결과에 대한 정보들(species, sex, strain, route, exposure time, experiment time, result, tumor site, tumor types) 및 각각의 발암성 시험결과들에 대한 내용은 Way2Drug Predictive Services (way2drug.com/ROSC/index.php) 사이트에서 제시되는 결과들을 정리하여 입력하였다.
- 또한, 각 화학물질들로 인하여 사람에서 발생하는 각각의 발암 결과들에 대한 내용은 Comparative Toxicogenomics Database (ctdbase.com) 사이트의 각 내용을 검색하여 입력하였다.
- Cancer, oxidative stress, inflammation 관련 유전자 등의 발현변화에 대한 내용은 또한 Comparative Toxicogenomics Database (ctdbase) 사이트의 각 내용을 검색하여 입력하였다.
- 페닐화합물류(PAH 등) 노출에 의한 랫드, 마우스의 성별·장기별 발암확률 고찰
- 각종 자료의 정리 결과,

786종 2,536개 발암성 시험에 대해 정리되었으며, 해당되는 동물은 Cynomolgus monkey, Dog, Hamster, 마우스, Rat, Rhesus monkey, Syrian hamster 등이었다. 성별로는 암컷과 수컷이었고, 이하 각 동물의 해당 strains도 정리하였다. 화학물질이 투여되는 경로(Route)는 각각

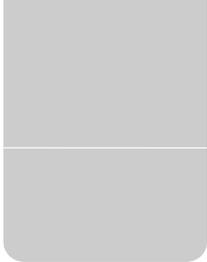
Dermal, Diet, Drink water, Gavage, Inhalation, Intraperitoneal, Intravenous, Multiple routes, Oral capsule 등이었고, 투여결과들은 각각 Inadequate, Negative, Not specified, Positive로 정리되었다. 또한, 관련 *in vivo* 발암성시험에 대한 고찰로 조리 흡 관련 발암 등 화학물질의 직업성 질환 관련성 및 예방안을 제시하였다.

3. 연구 활용방안

본 연구에서는 Aromatic hydrocarbon으로서 벤젠 독성의 기본을 이루는 페닐화합물류(PAH 등)의 노출에 의한 각 암수 성별 및 장기별 독성 및 유전체 발현의 정도를 비교·고찰하여 향후 흡입독성시험 및 관련 발암성 시험·연구의 기초자료로 활용코자 하였다.

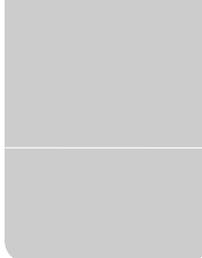
4. 연락처

- 연구책임자 : 산업안전보건연구원 흡입독성연구센터 선임연구위원 임경택
 - ☎ 042) 869. 8533
 - E-mail rim3249@kosha.or.kr



목 차

I. 서 론	1
1. 연구배경	3
2. 연구목적 및 필요성	7
3. 관련 선행연구에 대한 내용분석	13
4. 연구목표	14
II. 연구방법	15
1. 연구내용	17
2. 연구방법	17
III. 연구결과	27
IV. 고 찰	89



목 차

V. 결 론	103
참고문헌	107
Abstract	121
부록 : 화학물질 DB 구축 내용 일부 (Excel 파일 별도) ..	125

표 목차

[표 III-1] IARC에서 그룹화된 폐닐화합물 목록	31
[표 III-2] AOP에 근거한 폐닐화합물의 lung cancer 관련 기전	41
[표 III-3] Lung cancer와 관련된 폐닐화합물의 구분	42
[표 III-4] 폐닐화합물의 CYP와 관련된 발암성 구분	43
[표 III-5] 폐닐화합물의 KRAS와 관련된 발암성 구분	50
[표 III-6] 폐닐화합물의 EGFR과 관련된 발암성 구분	51
[표 III-7] 랫드 및 마우스의 성별 장기별 발암성 결과 정리	53
[표 III-8] 향후 발암성(흡입) 시험에 적용할 수 있을 것으로 예상되는 해당 물질들	54
[표 III-9] COFs에서 가능한 폐닐화합물 성분물질들	87

그림목차

[그림 II-1] Lhasa Carcinogenicity Database site & report	19
[그림 II-2] Way2Drug Cancer (Male/Female) prediction site	21
[그림 II-3] Census Cancer Gene Site	21
[그림 II-4] Way2Drug mRNA based prediction site	22
[그림 II-5] KEGG Mapper search site	22
[그림 II-6] Comparative Toxicogenomics Database site	23
[그림 II-7] KOSHA MSDS site	23
[그림 II-8] EPA COMPTOX Chemical Dashboard Summary site	24
[그림 IV-1] 페닐화합물의 분해기전 및 분해산물들	93
[그림 IV-2] 성별에 따른 후성유전 프로그래밍은 남성과 여성의 종양 형성에 대한 차등 장벽에 기여할 수 있다.	99
[그림 IV-3] 대사 경로의 성별 차이는 암 발생 및 진행, 치료 반응의 성별 차이에 기여할 수 있다.	100
[그림 IV-4] 디벤즈[a,h]안트라센에 의해 조절되는 KEGG cancer pathways	102

I. 서론



I. 서 론

1. 연구배경

1) 연구배경

(1) 화학물질 발암성의 성별 차이 발생

남성과 여성의 암 발병률 차이는 종종 환경 노출의 차이나 성 호르몬의 영향으로 설명된다. 그러나 화학적 발암물질에 대한 민감성의 본질적인 차이에 대한 연구는 거의 없다. 우리는 화학 발암물질에 대한 랫드 반응의 성별 차이에 대해 NTP 데이터베이스를 분석했다. 수컷 랫드의 생물학적 검정이 암컷 랫드의 생체 검정보다 더 높은 수준의 증거가 할당될 확률이 1.69($p < .001$)라는 것을 발견했으며, 데이터베이스에 있는 278종의 발암성 화학물질 중 201종(72%)이 적어도 하나의 비생식 기관에서 통계적 성별 차이($\leq .05$)를 보였다. 이 201개 화학물질 중 130개는 수컷 랫드에서, 59개는 암컷 랫드에서 성별에 따른 종양을 유발했다. 68종의 화학물질이 수컷에서는 종양을 유발했지만 암컷에서는 종양을 유발하지 않았다. 1/3 미만(즉, 19가지 화학물질)이 암컷에서 종양을 유발했지만 수컷에서는 그렇지 않았다. 수컷 특이적 종양에는 췌장 및 피부 종양이 포함되었고, 암컷 특이적 종양에는 폐 종양이 포함되었다. 일부 종양 부위의 경우 성별 감수성의 이러한 차이는 성 호르몬 수용체 발현에 대한 문헌 데이터와 연관될 수 있다. 수컷 우세는 최근 인간 데이터와 일치하며 발암물질에 대한 남성의 감수성은 더 연구되어야 한다.(Kadekar S et al., 2012)

암 발병률과 사망률의 성별 차이는 역학 연구에서 정기적으로 발견된다. 생식 기관 외에도 이 패턴은 비생식 기관에서도 볼 수 있으며, 대부분의 암 부위에서 남성이 가장 영향을 받는 성별이다. 관찰된 차이의 근본적인 이유는 알려져 있지 않지만 부분적으로 노출, 생활습관 요인, 호르몬 및 신진대사와 같은 생물학적 요인의 차이로 설명될 수 있다. 발암성 화학물질에 대한 노출은 암의 위험요소 중 하나이지만 발암물질에 대한 성별 민감성에 대해서는 알려진 바가 거의 없다. 이 연구의 전반적인 목적은 화학적 발암물질에 대한 민감성과 기본 메커니즘의 성별 차이를 조사하는 것이다.

NTP 데이터베이스에는 잘 통제된 환경에서 동일한 농도의 화학물질에 노출된 수컷 및 암컷 랫드에 대한 2년간의 생물학적 분석에서 얻은 자세한 기술 보고서가 공개되어 있다. 랫드를 대상으로 시험한 477종의 화학물질을 발암 효과의 성별 차이 가능성에 대해 평가했다. NTP bioassays의 분석은 수컷 랫드가 암컷보다 더 많은 영향을 받았다는 것을 보여주었다. 총 278종의 발암물질 중 201종은 적어도 하나의 비생식 기관에서 통계적으로 유의미한 성별 차이를 보였다. 69종의 발암물질이 수컷 특유의 종양을 유발했고 19종은 암컷 특유의 종양을 유발했다. 수컷 특이적 종양에는 예를 들어 중피종, 신장, 피부 및 췌장 종양이 포함되는 반면, 암컷 특이적 종양에는 뇌하수체, 골수 및 림프 조직, 폐 및 방광의 신생물이 포함된다. 이 연구는 또한 유전독성이 암컷에 특정한 발암물질에 비해 수컷에 특정한 발암물질에서 더 흔하다는 것을 보여주었다.

NTP 연구의 결과를 바탕으로, 수컷 특유의 췌장 발암물질 8종을 더 자세히 연구했다. 이러한 발암물질의 수컷 특정 효과를 명확히 할 수 있는 일반적인 메커니즘을 찾기 위해 8가지 화학물질에 대한 출판된 문헌을 텍스트 마이닝 도구인 CRAB를 사용하여 분석했다. 이 분석은 이러한 발암물질에 대한 일반적인 메커니즘으로 염증을 제안했다. *in vitro* 연구에서 8가지 발암물질 모두 침습성 증가와 병행하여 염증성 단백질인 Autotaxin(ATX) 수치를 증가시키는 것으로 나타났다. 테스토스테론은 단독으로 그리고 발암물질과 함께

ATX 수치를 더욱 증가시켰다. 이러한 데이터는 ATX가 췌장 종양 발달을 촉진하는 발암물질의 표적이 될 수 있음을 시사한다.

2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin(TCDD), polychlorinated biphenyl(PCB) 및 estradiol이 benzo(a)pyrene(BaP)에 의해 유발된 세포사멸과 p53 신호전달에 미치는 역할을 조사했다. 결과는 BaP 유도된 세포사멸이 핵 p53 및 FOXO3a의 인산화를 증가시킨다는 것을 보여주었다. BaP의 세포사멸 효과는 TCDD, PCB 또는 estradiol의 전처리에 의해 약화되어 핵 p53이 추가로 증가하고 인산화된 FOXOa 수준이 감소했다. FOXOa 탈인산화는 BaP 유도된 세포사멸의 회복을 초래하는 p53의 감쇠된 세포사멸 및 핵 포획에 필수적인 것으로 추가로 밝혀졌다. 이 데이터는 TCDD, PCB153 또는 estradiol에 동시에 노출된 세포에서 약화된 BaP 유도 세포사멸을 유도하는 p53과 FOXOa 사이의 상호작용을 시사한다. 이 연구는 또한 발암물질에 의해 유발된 독성 반응의 조절인자로서 estradiol의 효과를 반영한다. 이 결과는 수컷 랫드가 암컷 랫드에 비해 화학적 발암물질에 더 민감하다는 것을 보여준다. 이 데이터는 발암물질에 대한 세포 반응에 중요할 수 있는 호르몬과 발암물질 사이의 상호작용을 더 암시한다.

다양한 암의 발병률과 사망률은 성별에 따른 차이와 관련이 있다. 암 역학의 성별 차이는 가장 중요한 발견 중 하나이다. 남성은 암, 특히 혈액 악성 종양으로 인해 사망하는 경향이 더 크다. 암 발병률의 성별 차이는 유전적/분자적 수준과 에스트로젠과 같은 성 호르몬의 조절이 기인한다. 유전적/분자적 수준에서 약물 대사와 관련된 유전자 다형성 및 변형된 효소는 남성과 여성 사이에 암 발병률의 차이를 생성한다. 성 호르몬은 다양한 암에서 유전자 발현을 조절한다. 남성과 여성의 유전적 또는 호르몬적 차이가 화학 요법의 효과를 결정한다. 지금까지 화학 요법을 조사한 동물 연구와 임상 시험에서는 성별 불균형이 나타났다. 화학 요법은 성별 차이를 고려하지 않고 사용되어 성별에 따라 효능과 독성의 차이가 발생한다. 화학 요법의 성별 차이를 뒷받침하는 축적된 증거를 기반으로 암에 대한 모든 임상 시험은 남성과 여성의

생물학적 차이를 더 잘 이해하기 위해 성별차이를 통합해야 한다.(Kim HI et al., 2018)

남성은 암, 특히 혈액 악성 종양으로 인해 사망하는 경향이 더 크다. 암 발병률의 성별 차이는 유전적/분자적 수준과 에스트로겐과 같은 성 호르몬의 조절에 기인한다. 그러나 가장 흔한 암은 성별에 따라 다르다. 전립선암과 유방암은 각각 남성과 여성에게 가장 많이 발생한다. 자궁경부암과 난소암은 여성에게만 영향을 미치며 전 세계적으로 암의 중요한 원인이기도 하다. 밝혀진 바와 같이 여성은 세포에 남성이 가지고 있지 않은 특정 보호 유전자의 추가 사본을 가지고 있다. 이 유전자는 추가 방어선 역할을 하여 세포가 통제 불능 상태로 성장하여 암을 유발하는 것을 방지한다.

남성에게 영향을 미치는 일반적인 유형의 암은 전립선암, 음경암 및 고환암이다. 40세 이상인 경우 증상이 나타나기 전에 이러한 유형의 암 검사에 대해 의사와 상담하는 것이 중요하다. 부인과 암의 다섯 가지 주요 유형은 자궁경부암, 난소암, 자궁암, 질 암 및 외음부 암이다. 여섯 번째 유형의 부인과 암은 매우 드문 나팔관 암이다. 모든 부인과 암 중에서 자궁경부암만이 치료가 가장 효과적인 초기에 이 암을 발견할 수 있는 선별 검사를 가지고 있다. 유전적 기여도가 가장 높은 암에는 유방암, 장암, 위암 및 전립선암이 포함된다. 암 가족력이 강한 사람에게는 암 유전학 전문 서비스로 의뢰하는 것이 적절할 수 있다.

성별은 수많은 암의 발병률, 예후 및 사망률에 중요한 역할을 하지만 종종 질병 치료에 고려되지 않는다. 암 발병률과 생존율의 성별 차이에 대한 원인은 알려진 바 없지만, 유전적 요인 및 환경적 요인, 그리고 이들의 복잡한 상호 작용이 성별 차이, 특히 여성에 비해 남성의 전반적인 예후가 더 나쁜 원인이 될 수 있다고 한다. 이전 연구에서는 남성이 암 발병률이 더 높다고 제안했으며, 유럽, 한국, 캐나다, 호주의 최근 연구에서는 남성이 암 진단을 받고도 생존할 가능성이 낮다고 일관되게 보고했다. 불우한 집단을 식별하는 것은 암 생존을 개선하고 특정 암의 병인을 더 잘 이해하는데 유용한 정보를 제공할 수 있다.

2. 연구목적 및 필요성

최근 조리 흡 등 사회적으로 이슈가 되고 있는 각종 유해화학물질로 가장 많이 거론되는 방향족 화합물 (Heterocyclic amines(HCA) 및 Polycyclic aromatic hydrocarbons(PAHs))의 발암성은 이제까지 많은 연구가 되었음에도 각 동물 종 및 성별, 장기별 발암성 결과의 측면에서 많은 상이한 결과들이 보고되어 왔다. 본 연구에서는 Aromatic hydrocarbon으로서 벤젠 독성의 기본을 이루는 페닐화합물류(PAH 등)의 노출에 의한 각 암수 성별 및 장기별 독성 및 유전체 발현의 정도를 비교·고찰하여 향후 흡입독성시험 및 관련 발암성 시험·연구의 기초자료로 활용코자 하였다.

대기오염 연구는 요리 배출이 대부분의 도시 지역에서 유기 에어로졸의 중요한 공급원으로 확인되었음에도 불구하고 주변 환경에서 요리로 인한 입자 결합 다환 방향족 탄화수소(PAH, 즉 COA)에 대한 기여를 종종 간과했다. 이 연구에서는 중국 시안에서 2019년 여름 캠페인 동안 야외 입자 결합 PAH 수준에 대한 요리 배출의 영향을 평가하기 위해 LToF(Long-Time-of-Flight) 그을음 입자 에어로졸 질량분석기(SP-AMS)를 배치했다. 강력한 수용체 모델과 결합하여 요리 배출은 평균적으로 주변 PAH의 주요 원인으로 밝혀졌으며 PAH의 90%를 차지하며 교통(10%)보다 9배 더 높다. 주변 조리 PAH 프로파일은 튀김 기름 연기와 잘 연관되어(r^2 0.87) 조리 중인 음식이 아니라 식용유가 PAH의 주요 원인임을 시사한다. 요리용 PAH와 관련된 건강 위험을 추가로 평가하고 COA 요인이 보고된 세계 일부 주요 도시에서 요리용 PAH 수준을 추정했다. 결과는 요리에서 발생하는 입자 결합 PAH가 대부분의 중국 도시에서 주변 PAH의 중요한 공급원이 될 수 있음을 보여준다. 이 연구의 결과는 공중 보건에 중요한 영향을 미치며 정책 입안자들에게 정보를 제공한다.(Chunshui Lin, et al., 2022:818:151700)

성별과 관련된 생물학적 차이는 위험 요인에 노출될 때 여성과 남성에게 다른 영향을 미칠 수 있다. 성별이 벤젠으로 인한 건강 결과의 차별 요인이

될 수 있는지 이해하기 위해 범위 지정 검토가 수행되었으며, 동물과 인간 모두에 대한 연구가 수집되었다. 유전독성, 혈액 독성 및 신진대사에 대한 영향에 초점을 맞춘 생체 내 조사에서는 수컷 동물(랫드 또는 마우스)이 건강에 악영향을 미치는 것으로 나타났다. 반대로 혈액 매개변수, 골수성 백혈병 발병률 및 바이오마커 비율의 변경에 초점을 맞춘 인간에 대한 연구는 유사한 노출 상황에서 전반적으로 여성이 혈액 시스템 영향에 대한 위험이 훨씬 더 높고 벤젠의 대사가 남성보다 23~26% 더 높다고 강조했다. 이러한 반대 경향은 인간 위험 평가에 대한 생체 내 결과의 외삽이 주의해서 취해져야 함을 강조한다. 그러나 성별은 벤젠 노출과 건강에 미치는 영향에서 고려해야 할 생리적 매개변수임이 분명하다. 인간 노출에서 벤젠과 관련된 성별 차이에 대한 주제는 더 많은 샘플을 사용하여 더 많은 데이터와 더 많은 시사점을 얻기 위해 활발한 연구가 필요하다. 여전히 불확실성과 채워야 할 격차가 있더라도 성별은 직업적 노출과 건강에 미치는 영향에 상당한 영향을 미칠 수 있다.(Poli D et al., 2022)

화학물질에 대한 직업적 노출에 대해 이야기할 때, 성별은 의심할 여지없이 남성 또는 여성의 신체에 있는 독성물질의 독성동태학 및 독성역학 효과 측면에서 특정 영향의 매개변수이다. 그럼에도 불구하고 남성과 여성은 같은 종류의 일을 하면서도 다른 활동을 할 수 있어 직장에서 다양한 상황에 노출될 수 있어 성적인 요소가 작용할 수 있다. 성은 업무 관련 노출 및 건강 결과에 중요한 영향을 미칠 수 있으며 이러한 영향에 대한 지식에는 의심의 여지가 없다. 체계적 검토에서 벤젠의 경우 남녀 모두의 연구에서 14.2%, 역학 데이터는 16.3%, 생체 내 데이터는 19.2%, 시험관 내 결과는 4.8%인 것으로 나타났다. 벤젠 노출 및 성별 간 건강 영향의 가능한 차이에 관한 현재 범위 검토는 독성동태학 및 독성역학 고려사항을 살펴보면 이 매개변수에 중요한 역할을 제안하는 것으로 보인다. 그럼에도 불구하고 불확실성이 존재하며 특히 동물과 인간에 대한 연구 결과 사이에는 논란이 있다. 벤젠 노출과 관련된 성별 차이에 대한 주제는 더 높은 강도의 데이터와 더 많은 시사 결과를 얻기 위해

더 많은 샘플을 사용하여 인간에 대한 추가 연구가 필요하다. 증거는 작업장에서 건강을 감시하는 동안 특정 건강 영향 및 다양한 질병 발생 가능성과 관련하여 성별을 올바르게 고려하기 위해 직업환경의학 의사의 특별한 주의를 요구한다.

산업용 화학물질을 포함한 수많은 화학물질에 노출되면 간 손상이 발생할 수 있다. 환경적 위험에 대한 신체의 감수성은 생체이물 해독 시스템의 효소 활동에 크게 좌우된다. 유전적 변이로 인한 이러한 효소의 기능 이상은 다양한 질병의 발병 위험을 증가시킨다. Gluthathione S-transferase 유전자 (GSTM1, GSTT1 및 GSTP1)의 다형성과 석유화학 작업자 그룹의 독성 간 손상 위험 사이의 관계를 설명한다. 이 연구는 독성 간 손상이 있는 근로자 72명, 건강한 근로자 156명, 화학물질에 직업적으로 노출된 이력이 없는 건강한 개인 322명을 대상으로 실시되었다. PCR-RFLP 방법을 사용하여 GSTP1 rs1695 유전자 다형성의 유전형 분석을 수행하였다. GSTM1 및 GSTT1 유전자 다형성의 유전자형 분석을 수행하기 위해 PCR을 사용했다. 연구된 그룹 간에 GSTP1 rs1695 유전자 다형성의 유전자형 빈도에 상당한 차이가 있었다. GSTP1 rs1695 유전자 다형성의 Val/Val 유전자형 분포는 독성 간 손상 환자에 비해 건강한 근로자에서 더 높은 발생률을 보였다 ($p=0.036$). GSTM1 및 GSTT1 다형성과 독성 간 손상 사이에는 유의미한 연관성이 발견되지 않았다. GSTP1 rs1695 유전자 다형성은 석유화학 노동자의 독성 간 손상 발달에서 보호 역할을 할 수 있다.(Valeeva ET. et al., 2020 J;11(1):53-58)

식용유 연기(COF)에는 많은 발암물질이 포함되어 있다. COF와 요리사의 암 및 폐암 발생 위험 사이의 연관성을 조사했다. 1984-2007년에 대만의 국가 인증 요리사 데이터베이스에서 중국 음식 요리사와 비중국 음식 요리사를 식별했다. 이 중 379,275명은 셰프 인증 전에 암 진단을 받은 적이 없다. 새로 진단된 암 또는 폐암에 대해 대만의 암 등록 데이터베이스(1979-2010) 및 대만의 국가 사망 통계 데이터베이스(1985-2011)에서 추적했다. 각각

378,126명과 379,215명의 요리사가 암과 폐암의 위험 분석에 포함되었다. 각각 4,183,550인년과 4,220,163인년의 추적기간 동안 6099명의 요리사가 암에 걸렸고 339명이 폐암에 걸렸다. 중국인이 아닌 요리사에 비해 중국인 요리사의 조정된 암 IRR은 1.69(95% CI 1.51-1.89) 였다. 폐암의 경우, 5년 이상 인증을 받은 중국 요리사들 사이에서 위험이 훨씬 더 높았다(조정된 IRR 2.12, 95% CI 1.32-3.40). 이 증가된 위험은 여성 요리사에서 두드러졌다(조정된 IRR 4.73, 95% CI 1.74-12.86). 중국 음식 요리사는 특히 여성의 경우 암과 폐암의 위험이 증가했다.(Lin PC et al., 2019)

조리 연기에는 200가지가 넘는 유해가스가 포함되어 있으며 여기에는 발암물질로 알려진 다환방향족 탄화수소(PAH)와 알데히드라는 두 가지 특정 화합물이 포함된다. 많은 연구에서는 기름 연기에 노출되면 폐암 위험이 증가할 수 있다는 증거를 제시했다. 그리고 기름 냄새가 심한 환경에서 장기간 요리하면 심뇌혈관 질환을 증가시킬 수 있는 지방 산화물이 포함되어 있다. 특히 노인이 더 쉽게 발생하기 때문이다. 특히 유독한 알데히드 중 하나인 아크롤레인은 식물성 기름이 발연점(기름이 연기가 나기 시작하는 온도)까지 가열될 때 생성된다. 다른 알데히드와 같은 산화 생성물이 아니다.

단시간이라도 고농도의 LPG 증기를 흡입하면 실신 및/또는 사망에 이를 수 있다. LPG 증기를 흡입하면 코와 목의 자극, 두통 및 메스꺼움, 구토, 현기증 및 의식 상실을 유발할 수 있다. LPG 증기는 폐쇄되거나 환기가 잘 안 되는 환경에서 실신 및 질식을 유발할 수 있다.

다환 방향족 탄화수소(PAHs)는 공기, 물, 토양에 널리 분포하는 유기화합물이다. 최근 연료 및 불완전 연소 공정에서 파생되는 PAH의 양이 증가하고 있다. 수생 환경에서 기름 유출은 PAH 오염을 직접 유발하고 해양 생물에 영향을 미친다. PAH의 가장 우려되는 독성은 발암성이다. 간단히 말해 PAH는 소수성 때문에 세포로 운반되며 Cytochrome P450 효소 그룹의 유전자 발현을 유도한다. 발현된 CYP 효소는 PAH를 추가 대사산물로 대사한다. 이 대사 경로의 여러 중간체가 DNA에 결합하여 돌연변이/발암성이 될 수 있다는

것에 유의해야 한다. 발암성 때문에 IARC는 세 가지 PAH를 발암가능성이 있는 물질로 분류했다 (그룹 2A). 또한 미국 EPA에 따라 16개의 대표적인 PAH의 환경 배출이 모니터링 된다. PAH는 발암성 화학물질로 간주되며 환경과 인간 사회에서 중요한 유기 오염물질이므로 우려된다. 또한 추가 독성 연구에서는 발달 독성, 유전독성, 면역독성, 산화 스트레스 및 내분비 교란과 같은 PAH의 다른 유형의 독성이 밝혀졌다. PAH는 자연 환경에 편재되어 있고 유기체에 대한 다양한 유해한 영향으로 인해 가장 우려되는 유기 오염물질 중 하나이다.(Honda M, Suzuki N., 2020)

최근 미세플라스틱은 수생태계에서 가장 우려되는 환경문제 중 하나로 떠오르고 있다. 미세플라스틱에 대한 독성학적 연구가 진행되고 있지만 유기체에 미치는 독성 영향은 여전히 불분명하다. 친유성 화합물에 대한 미세플라스틱의 매개체 효과는 미세플라스틱이 생태계에 미치는 간접적인 영향으로 알려져 있어 최근 대두되고 있는 환경문제로 꼽힌다. 같은 방식으로 PAHs는 미세플라스틱을 통해 유기체에 흡수, 운반 및 노출된다는 가설을 세운다. 따라서 물이나 퇴적물을 통한 일반적인 노출 경로뿐만 아니라 미세플라스틱을 통한 유기체의 PAH 노출에 대한 벡터 효과를 설명하는 것이 필수적이다.

식용유 연기는 중국 여성을 돌연변이 유발 물질에 노출시켜 폐암 위험을 증가시키는 것으로 제안되었다. 중국 간쑤성에서 인구 기반 케이스 컨트롤 연구에서 폐암과 현지에서 만든 유채 및 아몬드유 사이의 연관성을 조사했다. 1994-98년 사이에 진단된 233건의 여성 폐암 사례가 확인되었다. 인구 조사 목록에서 459명의 여성으로 구성된 통제 그룹을 선택하고 연령과 현에 따라 빈도를 일치시켰다. 면접관은 요리 관행과 식용유 사용에 대한 정보를 얻었다. 평지씨유 단독 사용 또는 아몬드유와 병용 사용과 관련된 폐암의 교차비(OR)는 아몬드유 단독 사용에 비해 1.67이었다. 아마씨 또는 유채씨유를 사용하여 한 달에 15-29, 30 및 31회 이상 볶은 경우의 OR은 각각 1.96, 1.73 및 2.24 였다(추세, $P=0.03$). 폐암 위험도 총 요리 기간에 따라 증가했다(추세, $P=0.09$). 유채기름의 요리 연기에 노출된 여성은 폐암 위험이 증가

한 것으로 나타났으며 아마인유의 연기도 위험에 기여했을 수 있다는 증거가 있었다.(Metayer C, et al., 2002)

폐암은 가장 흔한 암 중 하나이며, 식용유 연기(COF)는 잠재적인 위험 요인으로 간주된다. 본 연구에서는 COF 노출과 폐암 위험 간의 상관관계를 분석하기 위해 메타분석을 실시하였다. 1980년부터 2020년까지의 문헌을 검색하여 29편의 연구를 선정하여 분석하였다. 결과는 COF에 노출된 집단이 폐암 유병률에서 상당한 차이가 있음을 보여주었다($P < 0.05$). 서로 다른 기간(2000년 이전, 2000~2010년 및 2010~2020년)의 승상비(OR) 값은 상당히 달랐다. 환기 장비를 사용하는 경우의 OR 은 0.54 였다. Liao 요리, Fujian 요리, Shanghai 요리, Jingdong 요리 및 Shaanxi 요리는 각각 1.91(1.62, 2.25), 2.38(1.80, 3.16), 1.56(1.29, 1.89), 2.58(1.63, 4.09) 및 1.57(1.16, 2.11)의 OR (96% 신뢰구간)을 가졌다. 이러한 결과는 COF에 대한 노출이 폐암의 위험을 증가시킬 수 있음을 보여주었지만, 그 위험은 시대의 변화와 인공호흡기의 사용으로 점차 줄어들었다. 다른 지역의 다른 요리 방법은 폐암의 다른 위험을 야기했다. 주로 튀김, 급속 튀김, 볶음, 후라이팬에 의해 발생하는 COF로 인한 폐암 위험은 다른 방법보다 높다.(Zhang X, et al., 2022)

1) 연구목적

남성과 여성의 암 발병률 차이는 종종 환경 노출의 차이나 성 호르몬의 영향으로 설명된다. 그러나 화학적 발암물질에 대한 민감성의 본질적인 차이에 대한 연구는 거의 없다. 일부 종양 부위의 경우 성별 감수성의 이러한 차이는 성 호르몬 수용체 발현에 대한 문헌 데이터와 연관될 수 있다. 따라서 성별에 따른 종양이 흔했지만, 수컷 우세는 최근 인간 데이터와 일치하며 발암물질에 대한 남성의 감수성은 더 연구되어야 한다.

최근 조리 흡 등 사회적으로 이슈가 되고 있는 각종 유해화학물질로 가장

많이 거론되는 방향족 화합물 (Heterocyclic amines(HCA) 및 Polycyclic aromatic hydrocarbons(PAHs))의 발암성은 이제까지 많은 연구가 되었음에도 각 동물 종 및 성별, 장기별 발암성 결과의 측면에서 많은 상이한 결과들이 보고되어 왔다.

3. 관련 선행연구에 대한 내용분석

1) 기존 연구과의 차이점

화학 발암물질에 대한 랫드 반응의 성별 차이에 대해 NTP 데이터베이스를 분석한 결과, 수컷 랫드의 생물학적 검정이 암컷 랫드의 생체 검정보다 더 높은 수준의 증거가 할당될 확률이 1.69($p < .001$)라는 것을 발견했다. 데이터베이스에 있는 278종의 발암성 화학물질 중 201종(72%)이 적어도 하나의 비생식 기관에서 통계적 성별 차이($\leq .05$)를 보였다. 이 201개 화학물질 중 130개는 수컷 랫드에서, 59개는 암컷 랫드에서 성별에 따른 종양을 유발했다. 68종의 화학물질이 수컷에서는 종양을 유발했지만 암컷에서는 종양을 유발하지 않았다. $\frac{1}{2}$ 미만(즉, 19가지 화학물질)이 암컷에서 종양을 유발했지만 수컷에서는 그렇지 않았다. 수컷 특이적 종양에는 췌장 및 피부 종양이 포함되었고, 암컷 특이적 종양에는 폐종양이 포함되었다. 일부 종양 부위의 경우 성별 감수성의 이러한 차이는 성 호르몬 수용체 발현에 대한 문헌 데이터와 연관될 수 있다. 성별에 따른 종양이 혼했으며, 이런 수컷 우세는 최근 인간 데이터와 일치하며 발암물질에 대한 남성의 감수성은 더 연구되어야 한다.

기존의 연구는 페닐화합물류 중 1,2-dichlorobenzene의 흡입노출에 의한 암수 랫드에서의 연구결과이며, 페닐화합물류(PAH 등) 전반에 속하는 여러 화학물질에 대한 종합적 고찰연구는 아직 시도된 바 없다.

4. 연구목표

본 연구에서는 Aromatic hydrocarbon으로서 벤젠 독성의 기본을 이루는 페닐화합물류(PAH 등)의 노출에 의한 각 암수 성별 및 장기별 독성 및 유전체 발현의 정도를 비교·고찰하여 향후 흡입독성시험 및 관련 발암성 시험·연구의 기초자료로 활용코자 하였다.

II. 연구방법



II. 연구내용 및 방법

1. 연구내용

화학물질 중 발암의 주요 원인이 되는 폐닐화합물(PAH) 등 발암성 화학물질 노출에 의한 랫드, 마우스의 (성별, 장기별) 유전자 발현변화 고찰로 관련 *in vivo* 발암성시험에 대한 사전예측 및 고찰하고자 하였다.

2. 연구방법

2-1. 본 연구에 사용한 폐닐화합물 786종은 그림 II-1의 Lhasa Limited 에서 폐닐화합물로 분류된 화학물질의 Carcinogenicity database report 내용을 중심으로 입력하였으며,

- 폐닐화합물류의 랫드, 마우스의 성별·장기별 발암시험 및 예측결과자료 작성(Excel 자료 등)하였고,
 - GHS 분류 내용, Cancer, oxidative stress, inflammation 관련 유전자 등의 발현변화에 따른 랫드, 마우스의 각 성별 발암성 및 각 폐닐화합물류에 관련된 독성발현경로(AOP) 검색 및 고찰하였다.
- 폐닐화합물류(PAH 등) 노출에 의한 랫드, 마우스의 성별·장기별 발암 내용을 정리하여 Excel로 나타냈다.
- Comparative Toxicogenomics Database site에서 제시하는 각 화학물질별 관련 유전자들을 정리하였고, Way2Drug Cancer (Male/Female) prediction site 및 Census Cancer Gene Site를 참고하여 재확인하였다.

이에 사용된 각 정보 사이트들은 그림 II-2에서 8가지로 나타냈으며, 각 자료들의 QC를 추가 수행하여 보다 정확한 Excel DB를 완성하여 활용하였다. (부록 참조)

또한, 관련 *in vivo* 발암성시험에 대한 고찰로 조리 흡 관련 발암 등 화학물질의 직업성 질환 관련성 및 예방(안)을 제시하고자 하였다.



Lhasa Carcinogenicity Database Report

Report Date: 19 August 2022 08:08:15
 Software Version: 20.2
 Database Version: 2021.1

(+)-Hematoxylin

Summary

Species	Lhasa TD ₅₀ (mg/kg/day)	Gold TD ₅₀ (mg/kg/day)	Result	Sex	Tumour Sites
Rat	-	1000	No Data	Female	-
			No Data	Male	-
			Positive	Unspecified	Abdomen, Forehead, Multiple sites

<https://carcdb.lhasalimited.org/study-information/44572719> Page 1 of 4

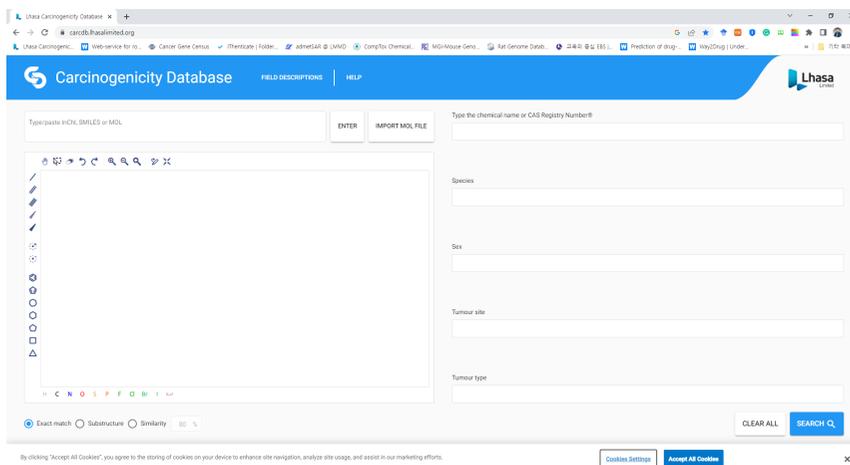
Study Details and Citations

Study 1 of 1

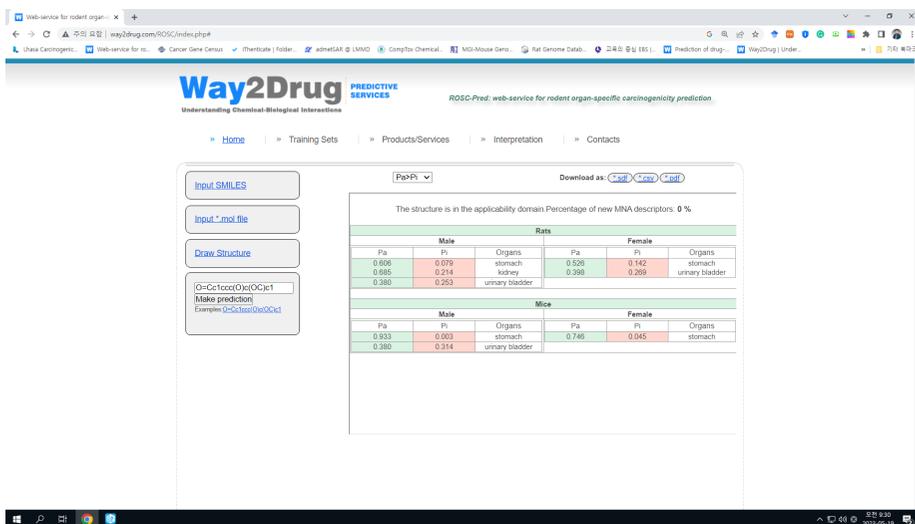
Species	Sex	Strain	Route	Exposure Time	Experiment Time	Result	Vehicle	Frequency	Reliability
Rat	Male	Wistar	Oral	78 weeks	78 weeks	Positive	Not specified	Not specified	A, Not assignable
Observations									
Tumour Site : Tumour Types		Author Call	p-Value	Lhasa TD ₅₀ (mg/kg/day)	Lhasa 99% Lower CI	Lhasa 99% Upper CI	Gold TD ₅₀ (mg/kg/day)	Gold 99% Lower CI	Gold 99% Upper CI
Abdomen : Lymphoma- malignant		Positive	<=0.019	-	-	-	2410	386	-
Dose (g/kg/day)		0	1.8	-	-	-	-	-	-
Incidence		0/50	1/4	-	-	-	-	-	-
Lhasa TD50 Notes: Tumour incidence was only recorded for a single concentration. Therefore Lhasa TD50 values were not calculated. CPDB calculated the TD50 value using the summary method.									
Tumour Site : Tumour Types		Author Call	p-Value	Lhasa TD ₅₀ (mg/kg/day)	Lhasa 99% Lower CI	Lhasa 99% Upper CI	Gold TD ₅₀ (mg/kg/day)	Gold 99% Lower CI	Gold 99% Upper CI
Forehead : Lymphoma- malignant		Positive	<=0.019	-	-	-	2410	386	-
Dose (g/kg/day)		0	1.8	-	-	-	-	-	-
Incidence		0/50	1/4	-	-	-	-	-	-
Lhasa TD50 Notes: Tumour incidence was only recorded for a single concentration. Therefore Lhasa TD50 values were not calculated. CPDB calculated the TD50 value using the summary method.									
Tumour Site : Tumour Types		Author Call	p-Value	Lhasa TD ₅₀ (mg/kg/day)	Lhasa 99% Lower CI	Lhasa 99% Upper CI	Gold TD ₅₀ (mg/kg/day)	Gold 99% Lower CI	Gold 99% Upper CI
Multiple sites : Lymphoma- malignant		Positive	<=0.001	-	-	-	1000	231	13600
Dose (g/kg/day)		0	1.8	-	-	-	-	-	-
Incidence		0/50	3/4	-	-	-	-	-	-
Lhasa TD50 Notes: Tumour incidence was only recorded for a single concentration. Therefore Lhasa TD50 values were not calculated. CPDB calculated the TD50 value using the summary method.									

[그림 II-1] Lhasa Carcinogenicity Database site & report

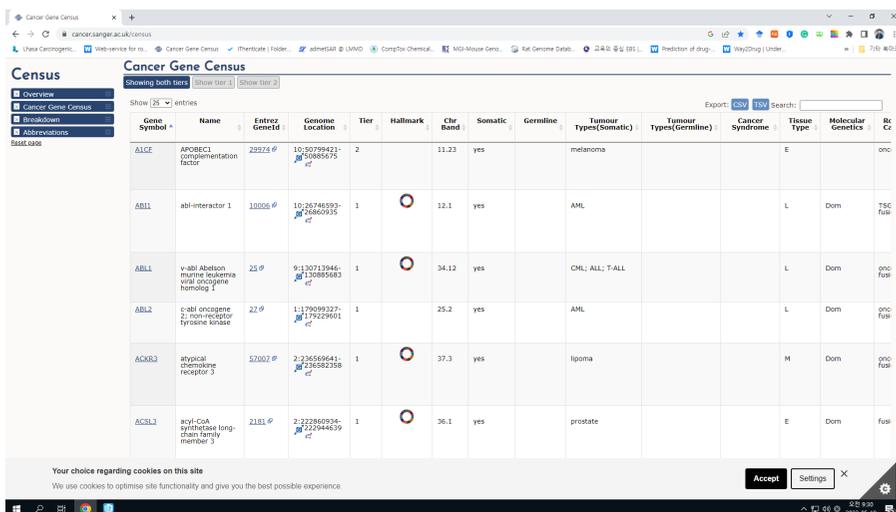
페닐화합물류 노출에 의한 랫드와 마우스의 성별·장기별 발암성 고찰



[그림 II-1] Lhasa Carcinogenicity Database site & report (계속)

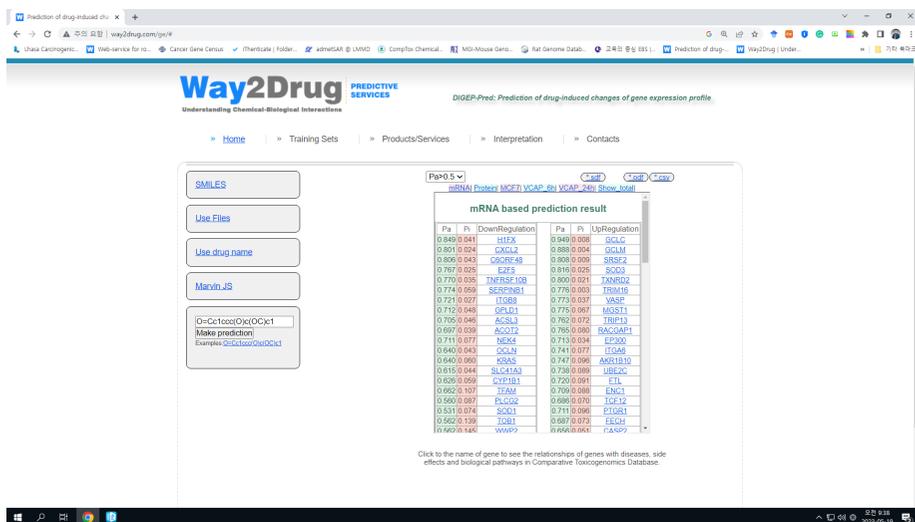


[그림 II-2] Way2Drug Cancer (Male/Female) prediction site

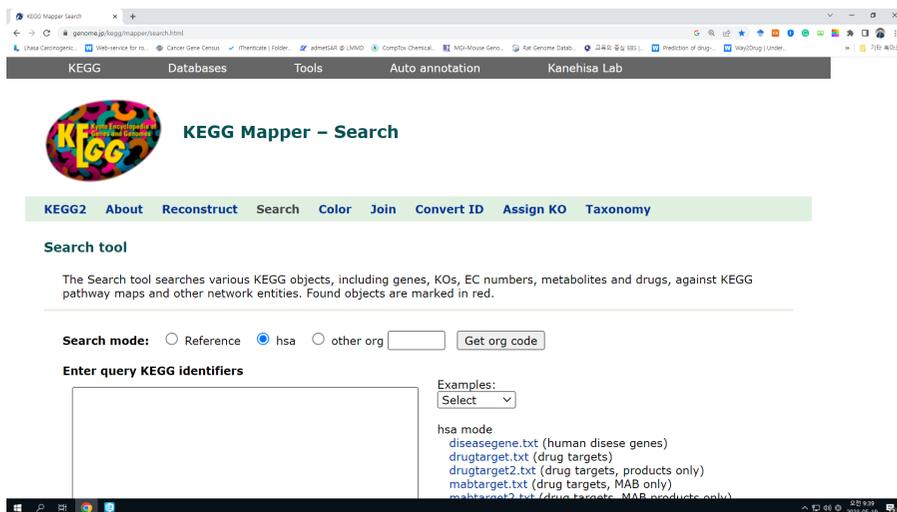


[그림 II-3] Census Cancer Gene Site

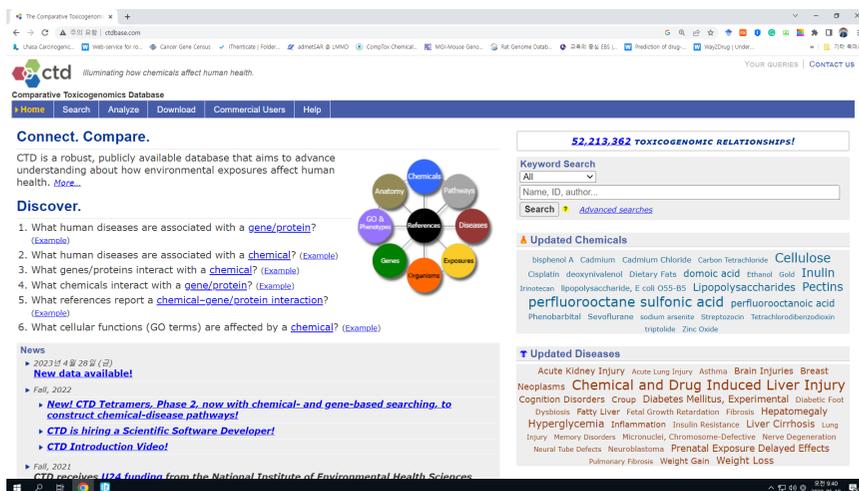
페닐화합물류 노출에 의한 랫드와 마우스의 성별·장기별 발암성 고찰



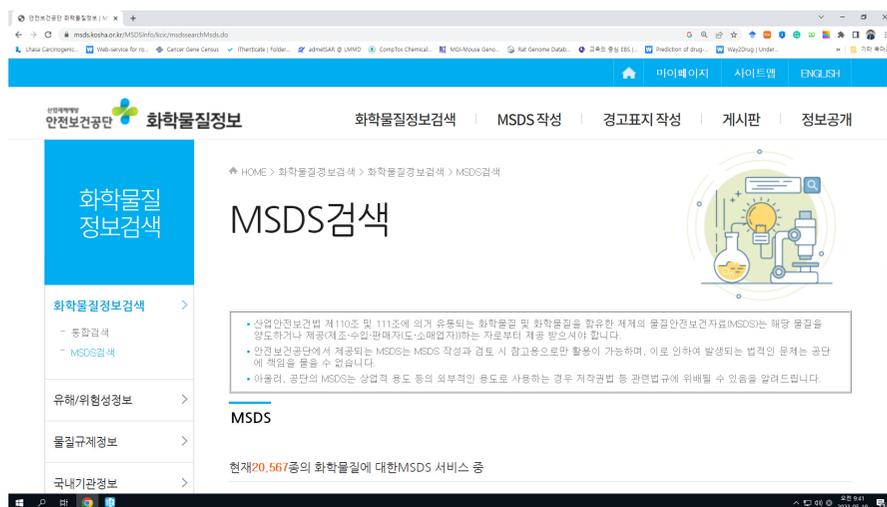
[그림 II-4] Way2Drug mRNA based prediction site



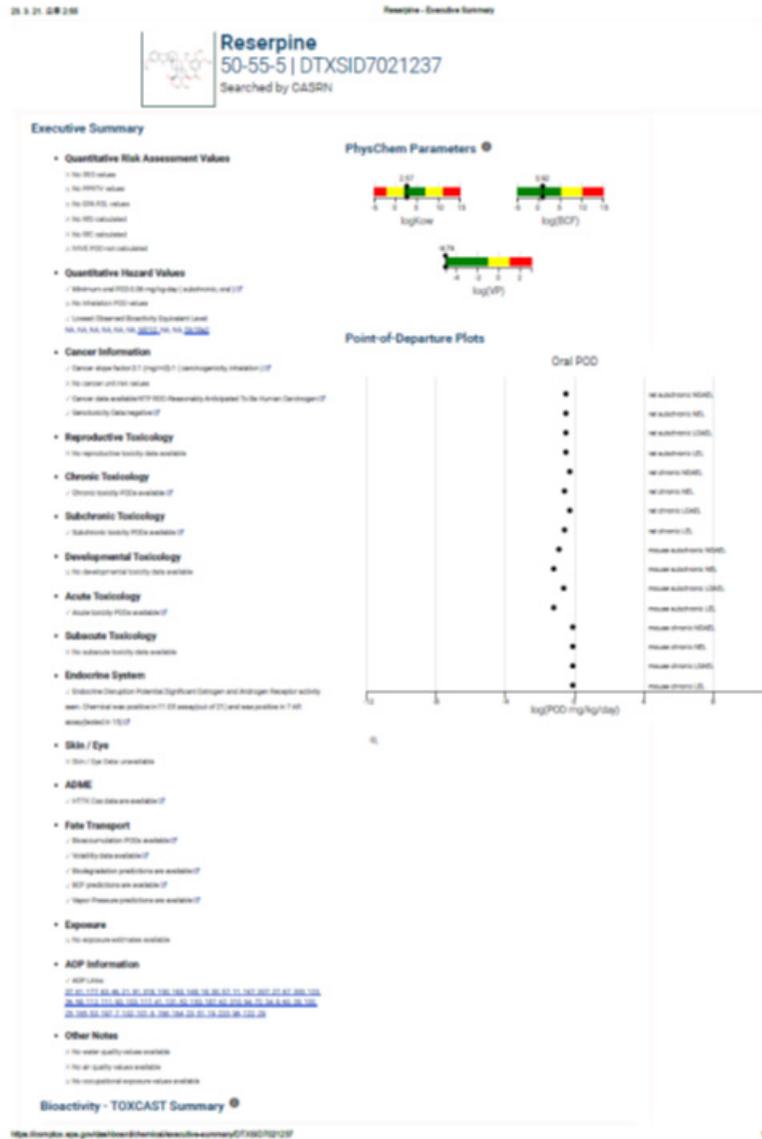
[그림 II-5] KEGG Mapper search site



[그림 II-6] Comparative Toxicogenomics Database site



[그림 II-7] KOSHA MSDS site



[그림 II-8] EPA COMPTOX Chemical Dashboard Summary site

위의 검색 사이트들을 중심으로 검색 완료한 결과물을 Excel file에 정리하여 아래의 결과분석에 사용하였다.

또한, IARC에 Grouping되어 있는 물질 중심으로 정리하였고, COF에 의한 Lung cancer 쪽으로 집중하여 AOP를 근거 (유전자의 AO를 기준)로 분석에 초점을 두었다. 결과의 category화 (tumor 종류, distribution, gender별 tumor율 등)와 대표적인 종간, 종별, 성별차이를 유발하는 CYP 효소, 호르몬 등의 작용 기전을 고려하였으며, 보고서 내용을 좀 더 페널화합물에 집중하여 서술하였다.

Ⅲ. 연구결과



Ⅲ. 연구결과

1. 폐닐화합물류의 랫드, 마우스의 성별·장기별 발암시험 및 예측결과자료 작성(Excel 자료 등)

폐닐화합물류 화학물질의 선정 및 각 정보의 검색·입력 등을 수행하였다.

- 폐닐화합물(PAH) 화학물질들은 Lhasa Carcinogenicity Database (carcdb.lhasalimited.org) 사이트(소프트웨어 버전 2.0.2, 데이터베이스 버전 2021.1)에서 제시되는 화학물질로서 폐닐기를 포함하는 화학물질 786 종을 중심으로 선정하여 Excel 자료화 하였다.
- 각 화학물질의 추가적인 검색을 위해 필요한 SMILES 형식은 Pubchem (pubchem.ncbi.nlm.nih.gov) 사이트에서 찾아 입력하였고,
- 각 화학물질에 대한 GHS 분류 결과는 우리 공단에서 제공하는 KOSHA MSDS의 2번 항목의 내용을 찾아 입력하였으며,
- 각 폐닐화합물류에 관련된 독성발현경로(AOP)와 발암 정보(Cancer information) 검색 및 고찰은 EPA Comptox Chemical Dashboard의 내용 중 AOP 및 발암 관련 정보에 해당하는 것을 찾아 입력하였다.
- 랫드와 마우스의 각 성별 발암성 시험의 결과에 대한 정보들(species, sex, strain, route, exposure time, experiment time, result, tumor site, tumor types) 및 각각의 발암성 시험결과들에 대한 내용은 Way2Drug Predictive Services (way2drug.com/ROSC/index.php) 사이트에서 제시되는 결과들을 정리하여 입력하였다.

- 또한, 각 화학물질들로 인하여 사람에서 발생하는 각각의 발암 결과들에 대한 내용은 Comparative Toxicogenomics Database (ctdbase.com) 사이트의 각 내용을 검색하여 입력하였다.
- Cancer, oxidative stress, inflammation 관련 유전자 등의 발현변화에 대한 내용은 또한 Comparative Toxicogenomics Database (ctdbase) 사이트의 각 내용을 검색하여 입력하였다.
- 페닐화합물류(PAH 등) 노출에 의한 랫드, 마우스의 성별·장기별 발암확률을 고찰하였다.

2. 각종 자료의 정리 결과

786종 2,536개 발암성 시험에 대해 정리되었으며, 해당되는 동물은 Cynomolgus monkey, Dog, Hamster, 마우스, 랫드, Rhesus monkey, Syrian hamster 등이었다. 성별로는 암컷과 수컷이었고, 이하 각 동물의 해당 strains도 정리하였다.

화학물질이 투여되는 경로(Route)는 각각 Dermal, Diet, Drink water, Gavage, Inhalation, Intraperitoneal, Intravenous, Multiple routes, Oral capsule 등이었고, 투여결과들은 각각 Inadequate, Negative, Not specified, Positive로 정리되었다.

IARC에 그룹화 되어 있는 화학물질들을 중심으로 정리하며, COF에 의한 lung cancer에 집중하여 AOP를 근거(유전자의 AO를 기준)로 분석하였다. 이 결과, 아래의 표 III-1과 같이 정리되었다.

[표 III-1] IARC에서 그룹화된 페닐화합물 목록

Chemical Name	CAS No.	Cancer Information	Species	Sex	Strain	Route	Exposure time (weeks)	Experiment time (weeks)	Result	Tumor site	Tumor types	Top Interacting Genes	Down regulation	Up regulation
(±)-Pronethalol hydrochloride	51-02-5	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3	Mouse	Female	CF-1	Diet	78	78	Negative	Liver	Multiple tumour types	-		
(±)-Temazepam	846-50-4	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData: predicted to be clastogenic	Mouse	Female	CD1	Diet	78	78	Negative	Liver	Adenoma-hepatocellular	CYP3A4	VTN TGFB3 TNC MYBL1 ALDH18A1	SP1 LST1 REL SCSDL HPN
(4-Ethoxyphenyl)urea	150-69-6	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3	Rat	Mixed	Osborn-Mendel	Diet	104	104	Positive	Liver	Multiple tumour types	GNAT3	ALDH18A1 SYMPK ADAM19 CNC TEP1	CEP72 POR LST1 CYTH1 CD151
1,4-bis[(Chloromethoxy)methyl]benzene	56894-91-8	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3	Mouse	Female	Ha/ICR	Intraperitoneal	77	77	Positive	Abdomen	Sarcoma	-		
1,5-Naphthalene diamine	2243-62-1	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3	Mouse	Female	B6C3F1	Diet	103	105	Positive	Liver	Adenoma-hepatocellular Carcinomahepatocellular	ACSM1 CES1 EPHX1 NFE2L2	CCR6 DNASE2 AMHR2 TEP1 OAS1	HTATIP2 BCL2A1 SAT CCR5 CXCL11
1-Nitronaphthalene	86-57-7	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData: genotoxic	Mouse	Female	B6C3F1	Diet	78	96	Not specified	Liver	Adenoma-hepatocellular Carcinomahepatocellular Noduleneoplastic	ACTG1 ALB ALDH2	CCR6 PDGFR1 OAS1 RAB20 PLEKH B1	SERP1 NBS KRT34 BCL2A1 SH3RF1 MLPH
2,2',5,5'-Tetrachlorobenzidine	15721-02-5	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData: predicted to be genotoxic	Mouse	Female	dd	Diet	104	104	Not specified	Multiple sites	Lymphomamalignant	-		
2,2',6,6'-Tetrabromobisphenol A	79-94-7	Carcinogenicity data available: IARC-Group 2A - Probably carcinogenic to humans GenotoxicityData: non-genotoxic	Mouse	Female	B6C3F1/N	Gavage	93	91	Not specified	Adrenal gland cortex	Lymphomamalignant	PPARG THRB THRA	CCDC93 STX1A GART YPEL5 PTPRO	OS9 CREB3 L1 RNASEL CISH HSPCB
2,3,4,7,8-Pentachlorodibenzo[b,d]furan	57117-31-4	Cancer slope factor: 11 (ug/m3)-1 (Carcinogenicity, inhalation) Carcinogenicity data available: IARC-Group 1 - Carcinogenic to humans	Mouse	Female	FVB/N hemizygous	Dermal	183 d	182 d	Not specified	Application site	Carcinoma-spindle cell	CYP1A1 AHR CYP1B1 CYP1A2	ARNT CADPS2 CCDC41 FNIP2 GCA	CYP1A2 FAM171A1 HSPA12A LIM2 MAP3K7IP3

[표 III-1] IARC에서 그룹화된 페닐화합물 목록

Chemical Name	CAS No.	Cancer Information	Species	Sex	Strain	Route	Exposure time (weeks)	Experiment time (weeks)	Result	Tumor site	Tumor types	Top Interacting Genes	Down regulation	Up regulation
2,4,5-Trimethylaniline	137-17-7	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3	Mouse	Female	B6C3F1	Diet	101	101	Positive	Liver	Adenoma-hepatocellular Carcinomahepatocellular Noduleneoplastic	-		
2,4,6-Trinitro-3,5-dimethyl-1-tert-butylbenzene	81-15-2	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData: predictedtobenogenotoxic	Mouse	Female	B6C3F1	Diet	80	90	Positive	Harderian gland	Multiple tumour types	CYP2B1 CYP1A2 CYP1A1 CYP2B2 CYP3A2	CYP11A1 PDGFR1 PCOLCE2 INTU PAQR3	PGR CYP19A1 ABHD2 SH3RF1 REL
2,6-Dichloro-p-phenylenediamine	609-20-1	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData: genotoxic	Mouse	Female	B6C3F1	Diet	103	111	Positive	Liver	Adenoma-hepatocellular Carcinomahepatocellular	-		
2-Amino-4-chlorotoluene	95-79-4	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData: genotoxic	Mouse	Female	B6C3F1	Diet	78	91	Positive	Liver	Adenoma-hepatocellular Carcinomahepatocellular	-		
2-Amino-4-nitrophenol	99-57-0	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData: genotoxic	Mouse	Female	B6C3F1	Gavage	103	105	Not specified	Liver	Adenoma-hepatocellular Carcinomahepatocellular Noduleneoplastic	-		
2-Amino-5-nitrophenol	121-88-0	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData: genotoxic	Mouse	Female	B6C3F1	Gavage	103	104	Not specified	Liver	Adenoma-hepatocellular Carcinomahepatocellular Noduleneoplastic	MMP9	CCR6 OAS1 PDGFR1 DSE ITGA5	SOD3 MGST1 CYTIP TXNRD2 CCR5
2-Nitro-p-phenylenediamine	5307-14-2	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData: genotoxic	Mouse	Female	B6C3F1	Diet	78	90	Positive	Liver	Adenoma-hepatocellular Carcinomahepatocellular	ABCB1 B ACMS D ACSL3 AFN AKR7A3 ALDH1A1 ALDH1A4	CCR6 DNASE2 AMHR DSE CCR7	MGST1 AKR1B10 SOD3 FECH PTGR1
3,4,5,3',4'-Pentachlorobiphenyl	57465-28-8	Cancer slope factor: 3.8 (ug/m3)-1 (carcinogenicity, inhalation) Carcinogenicity data available: IARC-Group 1- Carcinogenic to humans GenotoxicityData: predictedtobenogenotoxic	Mouse	Female	FVB/N hemizygous	Dermal	183 d	182 d	Not specified	Application site	Carcinoma-squamous cell	AHR CYP1A1 CYP1B1 CYP1A2 CYP1A	FABP4 PPL AFMT CADPS2 CCDC41	MGST1 REL MCC1 FAM171A1 HSPA12A

[표 III-1] IARC에서 그룹화된 폐닐화합물 목록

Chemical Name	CAS No.	Cancer Information	Species	Sex	Strain	Route	Exposure time (weeks)	Experiment time (weeks)	Result	Tumor site	Tumor types	Top Interacting Genes	Down regulation	Up regulation
3,4',5,7-Tetrahydroxyflavone	520-18-3	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3	Rat	Female	ACI	Diet	77	77	Negative	Multiple sites	Multiple tumour types	CYP1A1 TNF ESR1 NOS2 AHR IL1B	IFIH1 COG5 DNAAF2 FARP1 FCHSD2	GNAI1 LIPH PITPNM1 KHNYN GCKR
3-Amino-4-methoxybenzene	99-59-2	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData:genotoxic	Mouse	Female	B6C3F1	Diet	78	96	Positive	Liver	Adenoma-hepatocellular Carcinomahepatocellular Nodulare-neoplastic	-	-	-
4,4'-Diisocyanato-3,3'-dimethoxybiphenyl	91-93-0	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3	Mouse	Female	B6C3F1	Diet	78	103	Not specified	Liver	Adenoma-hepatocellular Carcinomahepatocellular Nodulare-neoplastic	-	-	-
4-Chloro-3-phenylenediamine	5131-60-2	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData:genotoxic	Mouse	Female	B6C3F1	Diet	78	95	Positive	Liver	Adenoma-hepatocellular Carcinomahepatocellular	-	-	-
4-Methoxy-2-methylaniline	102-50-1	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData:genotoxic	Mouse	Female	B6C3F1	Gavage	53	93	Not specified	Liver	Adenoma-hepatocellular Carcinomahepatocellular	-	-	-
4-Nitro-1,2-benzenediamine	99-56-9	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData:genotoxic	Mouse	Female	B6C3F1	Diet	102	104	Not specified	Liver	Adenoma-hepatocellular Carcinomahepatocellular Nodulare-neoplastic	ABCB1B ACMSD ACSL3 AFN AKR1B10	CCR6 DSE CCR7 OAS1 DNASE2	MGST1 AKR1B10 SOD3 FECH CYTIP
8-Quinolol	148-24-3	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData:genotoxic	Mouse	Female	B6C3F1	Diet	103	104	Not specified	Liver	Adenoma-hepatocellular Carcinomahepatocellular Nodulare-neoplastic	APP EGFR ATP2A2 MAPK1 MAPK3	C9ORF41 HEATR3 FTSJ1 GUF1 INTU	GCKR EPS8L3 G6PC AKR1B10 ALDOA
Acid Green 3	4680-78-8	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData:predictedtobe genotoxic	Mouse	Female	C3HeB/FeJ	Diet	104	104	Negative	Liver	Multiple tumour types	-	-	-
Acid Green 5, disodium salt	5141-20-8	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData:non-genotoxic	Mouse	Female	C3HeB/FeJ	Diet	104	104	Not specified	Liver	Multiple tumour types	-	-	-

[표 III-1] IARC에서 그룹화된 페닐화합물 목록

Chemical Name	CAS No.	Cancer Information	Species	Sex	Strain	Route	Exposure time (weeks)	Experiment time (weeks)	Result	Tumor site	Tumor types	Top Interacting Genes	Down regulation	Up regulation
Acid Orange 3	6373-74-6	Carcinogenicity data available; IARC-Group 3 GenotoxicityData:genotoxic	Mouse	Female	B6C3F1	Gavage	103	104	Not specified	Liver	Adeno ma-hepatocellular Carcinomahepato cellular Nodul e-neoplastic	-		
Acid Red 14	3567-69-9	Carcinogenicity data available; IARC-Group 3 GenotoxicityData:genotoxic	Mouse	Female	ASH-C51	Diet	80	80	Negative	Liver	Multiple tumour types	-		
Acid Red 27	915-67-3	Carcinogenicity data available; IARC-Group 3 GenotoxicityData:non-genotoxic	Rat	Mixed	Mongrel	Diet	108	108	Positive	Liver	Multiple tumour types	GRIN2A CHRNA4 CHRNA2 CYP3A4	-	-
Agaritine	2757-90-6	Carcinogenicity data available; IARC-Group 3	Mouse	Female	Swiss	Drinking water	121	121	Not specified	Liver	Angiosarcoma	-		
Anthranilic acid	118-92-3	Carcinogenicity data available; IARC-Group 3 GenotoxicityData:non-genotoxic	Mouse	Female	B6C3F1	Diet	78	105	Not specified	Liver	Adeno ma-hepatocellular Carcinomahepato cellular Nodul e-neoplastic	IFNG AKR1B10 AKR1C1 IDO1 IL12A IL12B IL18	TRAF5 STAT5B TGIF1 CCDC93 STX1A	FECH AKR1B10 POLR2A PGD PTGR1
ANTU	86-88-4	Carcinogenicity data available; IARC-Group 3	Mouse	Female	B6AKF1	Gavage (preweaning) then diet	76	76	Negative	Liver	Hepatoma	NOS3 VEGFA EGFR FGF7	TEP1 CCR6 TMEM194A PHF14 OAS1	C10RF63 RNFT2 HTATIP2 SAT VASN
Basic Blue 9 trihydrate	7220-79-3	Carcinogenicity data available; IARC-Group 3	Mouse	Female	B6C3F1	Gavage	30 d	28 d	Not specified			-		
Basic fuchsin	632-99-5	Carcinogenicity data available; IARC-Group 2B Possibly carcinogenic to humans GenotoxicityData:predictedtobe genotoxic	Rat	Female	SD	Gavage	107	107	Not specified	Liver	Multiple tumour types	-		
Basic Red 1	989-38-8	Carcinogenicity data available; IARC-Group 3 GenotoxicityData:predictedtobe genotoxic	Mouse	Female	B6C3F1	Diet	103	105	Not specified	Liver	Adeno ma-hepatocellular Carcinomahepato cellular Nodul e-neoplastic	ACHE	TMEM194A	CASP2 TNNT1
Benzoyl peroxide	94-36-0	Carcinogenicity data available; IARC-Group 3 GenotoxicityData:clastogenic	Mouse	Mixed	Albino	Diet	80	80	Not specified	Liver	Hepatoma	CAT ODC1 GSR CRYZ	NAP1L1 TRRAP GEMIN4 IFI27 SERPINB1	IL4R TNNT1 SERPINB8 HSPA1L PLXNA2
Benzyl acetate	140-11-4	Carcinogenicity data available; IARC-Group 3 GenotoxicityData:clastogenic	Mouse	Female	B6C3F1	Gavage	103	105	Positive	Fore stomach	Papilloma-squamous cell	ENPP2 MMP9 PPP3CA	SDC4 SERPINB1 TOB1 IFI27 LAMP3	SPAG6 POLR2A PLA2G6 PCDH17 AKR1B10

[표 III-1] IARC에서 그룹화된 페닐화합물 목록

Chemical Name	CAS No.	Cancer Information	Species	Sex	Strain	Route	Exposure time (weeks)	Experiment time (weeks)	Result	Tumor site	Tumor types	Top Interacting Genes	Down regulation	Up regulation
C.I. Food Red 1	4548-53-2	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData :non-genotoxic	Dog	Female	Beagle	Diet	365	365	Not specified	Adrenal gland	Adenoma-medullary	-		
C.I. Food Yellow 3	2783-94-0	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData :clastogenic	Mouse	Female	B6C3F1	Diet	103	104	Not specified	Liver	Adenoma-hepatocellular Carcinomahepatocellular Noduleneoplastic	CAT IL6 ESR1 GRIN2A IFNG TFF1	-	-
C.I. Pigment Red 3	2425-85-6	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData :genotoxic	Mouse	Female	B6C3F1	Diet	103	104	Not specified	Liver	Adenoma-hepatocellular Carcinomahepatocellular Noduleneoplastic	-		
C.I. Vat Yellow 4	128-66-5	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData :predictedtobenongenotoxic	Mouse	Female	B6C3F1	Diet	106	106	Not specified	Liver	Adenoma-hepatocellular Carcinomahepatocellular Noduleneoplastic	-		
Chlorpropham	101-21-3	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3	Mouse	Female	B6AKF1	Gavage (preweaning)thendiet	76	76	Negative	Liver	Hepatoma	AR NR1I2 ABCC1 AHR CGB3 CYP3A4 PTGS2	IKBKAP AKR1C3 AIM1 C17ORF75 COG6	CYP2B6 FGF21 POR CD151 ELOVL1
Copper oxine	10380-28-6	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3	Mouse	Female	B6AKF1	Gavage (preweaning)thendiet	76	76	Negative	Liver	Hepatoma	ACHE ALCAM A CAT DLL4 EGR2A GAP43	HEATR3 C9ORF41 INTU PAQR3 QPCT	GCKR EPSBL3 G6PC AKR1B10 ALDOA
Coumarin	91-64-5	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData :genotoxic	Mouse	Female	B6C3F1	Gavage	103	104	Positive	Forestomach	Carcinoma-squamous cell Papilloma-squamous cell	CYP2A8 CYP2A13 CYP2A19 CYP1A2 GSTT1 PARP1	ARNT CADPS2 CCDC4 FNIP2 GCA	SLC20A1 SGK2 PPP1R14C FAM171A HSPA12A
Cyclochlorotine	12663-46-6	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3	Mouse	Male	ddNi	Diet	160	160	Positive	Liver	Adenoma-liver cell	-		
Dapsone	80-08-0	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData :non-genotoxic	Mouse	Female	B6C3F1	Diet	78	107	Not specified	Liver	Adenoma-hepatocellular Carcinomahepatocellular Noduleneoplastic	CYP2C9 CXCL8 CYP3A4 CAT GSR NAT2 NOX4	CCR6 DNASE2 AMHR2 FABP4 BARD1	CCR5 HTATIP2 SAT CYTIP TXNRD2

[표 III-1] IARC에서 그룹화된 페닐화합물 목록

Chemical Name	CAS No.	Cancer Information	Species	Sex	Strain	Route	Exposure time (weeks)	Experiment time (weeks)	Result	Tumor site	Tumor types	Top Interacting Genes	Down regulation	Up regulation
Deltamethrin	52918-63-5	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3	Mouse	Female	C57BL/6	Gavage	104	114	Negative	Liver	Hepato ma	BDNF NFE2L2 CASP3 HMOX1 BCL2 TP53	-	CYP3A4 CYP2C19 CYP2B6 TFF1 WNT10B
Diazepam	439-14-5	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 Genotoxicity Data: inconclusive	Mouse	Female	CF-1	Diet	80	80	Negative	Bone	Osteosarcoma	GABRG2 GABRA1 GABRA2 BDNF CYP3A4 FOS	VTN TGFB3 TNC ALDH18A1 MYBL1	TMEM41B C10ORF118 HPN WIP1 SERP1NA3
Dibenzo-p-dioxin	262-12-4	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3	Mouse	Female	B6C3F1	Diet	90	91	Not specified	Liver	Adeno ma-hepatocellular Carcino mahepatocellular Nodul e-neoplastic	CYP1A1	ARNT CADPS2 CCDC41 FNIP2 GCA	FAM171A1 HSPA12A LIM2 MAP3K7IP3 NKAIN1
Doxefazepam	40762-15-0	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3	Rat	Female	SD	Diet	104	104	Negative	Adrenal gland	Pheochromocytoma	-	-	-
Doxylamine succinate	562-10-7	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3	Mouse	Female	B6C3F1	Diet	65	65	Not specified	Liver	Carcino ma-hepatocellular	ALDH1A2 FOXO2 IL24 MEOX1 MESP2 NEUR OG2	-	-
Estazolam	29975-16-4	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3	Mouse	Female	B6C3F1	Diet	104	104	Negative	Liver	Angioma	AKR1C1 AKR1C2 AKR1C3 CYP3A4 TRH TRHR	VTN TGFB3 TNC MYBL1	REL SC5DL HPN INHBE
Ethylbenzene	100-41-4	Cancer slope factor: 2.5e-06 (ug/m3)-1 (carcinogenicity.) Carcinogenicity data available: Health Canada-Group D; IRIS (not classifiable as to human carcinogenicity) (RIS). 1991/Group 2B: IARC (possibly carcinogenic to humans)/ GCDWQ: HC, 1986 Genotoxicity Data: clastogenic	Mouse	Female	B6C3F1	Inhalation	103	104	Positive	Harderian gland	Adeno ma	BAX BCL2 CASP3 CYCS CASP9 CYP2E1	NSF BACE1 ALDH18A1 IFI27 TFAM	ZCCHC2 DENND1A BCL2A1 MAP3K8 NFA15
Eugenol	97-53-0	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 Genotoxicity Data: clastogenic	Mouse	Female	B6C3F1	Diet	103	104	Not specified	Liver	Adeno ma-hepatocellular Carcino mahepatocellular	PTGS2 TNF CXCL8 CASP3 AHR CYP1A1	E2F5 H1FX TFAM SOD1 TNFRSF10B	MGST1 AKR1B10 SOD3 PTGR1 GLC

[표 III-1] IARC에서 그룹화된 페닐화합물 목록

Chemical Name	CAS No.	Cancer Information	Species	Sex	Strain	Route	Exposure time (weeks)	Experiment time (weeks)	Result	Tumor site	Tumor types	Top Interacting Genes	Down regulation	Up regulation
Fenaminosulf	140-56-7	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3	Mouse	Female	B6C3F ₁	Diet	78	95	Not specified	Liver	Adeno ma-hepato cellular Carcino mahep atocell ular	F3 IYD	-	-
Food Blue 2	3844-45-9	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData :clastogenic	Mouse	Female	CD1	Diet	104	104	Negative	Liver	Haema ngioma	GRIN2 A CHRIN A4 CHRNB 2 IYD	-	-
Food Green 3	2353-45-9	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData :clastogenic	Mouse	Female	C3HeB /FeJ	Diet	104	104	Negative	Liver	Adeno ma-hepato cellular	IYD	-	-
Food Orange 4	1936-15-8	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData :predictedtobege notoxic	Mouse	Female	B6C3F ₁	Diet	103	104	Not specified	Liver	Adeno ma-hepato cellular Carcino mahep atocell ular Nodul e-neop lastic	-	-	-
Furosemide	54-31-9	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3	Mouse	Female	B6C3F ₁	Diet	104	105	Positive	Liver	Adeno ma-hepato cellular Carcino mahep atocell ular Nodul e-neop lastic	REN SLC12 A2 PTGS2 ALB SLC22 A8	SDC4	CEP72 DSTN
HC Yellow No. 4	59820-43-8	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3	Mouse	Female	B6C3F ₁	Diet	103	104	Not specified	Liver	Adeno ma-hepato cellular Carcino mahep atocell ular Nodul e-neop lastic	-	-	-
Hexachlorophene	70-30-4	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3	Mouse	Female	C57BL	Diet	104	104	Negative	Liver	Hepato ma	CTNNB 1 PAX6 CCND1 CHRNB 2 ESR1 SIAH1 SOX2	FABP4 TBC1D 9 TFAM PCOLC E2 INTU	POR FAM17 1A1 HSPA1 2A LIM2 MAP3K 7IP3
Hydrodiuril	58-93-5	Carcinogenicity data available: IARC-Group 2B - Possibly carcinogenic to humans GenotoxicityData :predictedtobege notoxic	Mouse	Female	B6C3F ₁	Diet	104	104	Not specified	Liver	Adeno ma-hepato cellular Carcino mahep atocell ular Nodul e-neop lastic	REN AQP2 ABC4 ACE CAT CDKN2 A SERPI NE1 SLC12 A3	CCNC SIVA1 PRKAC B TGIF1	INS SAT RACGA P1
Isosafrole	120-58-1	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData :predictedtobege notoxic	Mouse	Female	B6AKF ₁	Gavage (prewe aning) thendie t	81	81	Not specified	Liver	Hepato ma	CYP1A 2 CYP1A 1 CYP1A A8CB1	IFI27 MYBL1 CTPS1 SNHG8 CXCL2	MGST1 SOD3 CASP2 AKR1B 10 TXNRD 2

[표 III-1] IARC에서 그룹화된 페닐화합물 목록

Chemical Name	CAS No.	Cancer Information	Species	Sex	Strain	Route	Exposure time (weeks)	Experiment time (weeks)	Result	Tumor site	Tumor types	Top Interacting Genes	Down regulation	Up regulation
Kava kava extract	9000-38-8	Carcinogenicity data available: IARC-Group 2B- Possibly carcinogenic to humans	Mouse	Female	B6C3F1/N	Gavage	18 d	14 d	Not specified			-		
L-Methotrexate	59-05-2	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData :clastogenic	Mouse	Female	Swiss	Diet	120	120	Negative	Liver	Carcinoma-hepatocellular	SLC19A1 DHFR TP53 TNF IL1B	TAGLN H6PD SLC15A1 ALDH1B1 SHC1	LST1 SFRP1 SP1 C100R F118
Luteoskyrin	21884-44-6	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3	Mouse	Female	ddNi	Diet	160	160	Positive	Liver	Adenoma-liver cell	-		
Methyl parathion	298-00-0	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3	Mouse	Female	B6C3F1	Diet	102	102	Not specified	Liver	Adenoma-hepatocellular Carcinomahepatocellular [Nodule-neoplastic	ACHE BCL2 AR CAT	PDGFR L CCR6 DSE	CYP1A2 CYP2B6 CYP3A4 NR1H3 EHHADH
Mexacarbate	315-18-4	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3	Mouse	Female	B6AKF1	Gavage (preweaning) thendiet	76	76	Not specified	Liver	Hepatoma	-		
Monuron	150-68-5	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData :predictedtobe genotoxic	Mouse	Female	B6AKF1	Gavage (preweaning) thendiet	76	76	Not specified	Liver	Hepatoma	ALDH1A1 C6 MIR182 MIR193A MIR34A MIR96 TXNL4B	ALDH1B1 RPRM CCNC AIM1 C17ORF75	CYP2B6 CYP1A2 CYP3A4 INS LST1
m-Phenylenediamine	108-45-2	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData :genotoxic	Mouse	Female	B6C3F1	Drinking water	78	84	Negative	Liver	Haemangioma	-		
N,4-Dinitroso-N-methylaniline	99-80-9	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3	Rat	Male	CB	Intraperitoneal	26	86	Positive	Liver	Hepatoma	-		
N,N',N'-tris(2-Hydroxyethyl)-2-nitro-p-phenylenediamine	33229-34-4	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3	Mouse	Female	B6C3F1	Diet	104	105	Not specified	Liver	Adenoma-hepatocellular Carcinomahepatocellular [Nodule-neoplastic	-		
N-Phenyl-2-naphthalenamine	135-88-6	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData :predictedtobe clastogenic	Mouse	Female	B6AKF1	Gavage (preweaning) thendiet	76	76	Not specified	Liver	Hepatoma	-		
Oestradiol mustard	22966-79-6	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3	Mouse	Female	B6C3F1	Gavage	52	84	Positive	Liver	Adenoma-hepatocellular Carcinomahepatocellular [Nodule-neoplastic	-		

[표 III-1] IARC에서 그룹화된 페닐화합물 목록

Chemical Name	CAS No.	Cancer Information	Species	Sex	Strain	Route	Exposure time (weeks)	Experiment time (weeks)	Result	Tumor site	Tumor types	Top Interacting Genes	Down regulation	Up regulation
Paracetamol	103-90-2	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData :inconclusive	Mouse	Female	B6C3F ₁	Diet	134	134	Negative	Liver	Multiple tumour types	PPARA PANX1 TNF GPT NFE2L2 CYP2E1	ALDH1B1 CSORF41 HEATR3 COG5 DNAAF2	CEP72 POR RNFT2 ABHD2 VASN
Phenelzine hydrogen sulphate	156-51-4	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3	Mouse	Female	Swiss	Drinking water	93	93	Positive	Blood vessel	Angiosarcoma	-	-	-
Phenicarbazide	103-03-7	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3	Mouse	Female	Swiss	Drinking water	79	79	Positive	Liver	Angioma	-	-	-
Phenylbutazone	50-33-9	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData :clastogenic	Mouse	Female	B6C3F ₁	Gavage	103	104	Not specified	Liver	Adenoma-hepatocellular Carcinomahepatocellular Nodulare-neoplastic	TNF CYP3A4 ABCC1 SOD1 UGT1A8	SREBF2 ABCC5 NADK SMARCC1 NSF	CYP3A4 TNNT1C PPP1CB IL23A FAM49A
Polybrominated biphenyl	59536-65-1	Carcinogenicity data available: IARC-Group 2A - Probably carcinogenic to humans	Rat	Female	Spartan	Diet	57	57	Negative	Liver	Multiple tumour types	AHR	CDKN2B B4GALT5 EFNA3 RBM12 SRGAP1	CYP1A2 CYP3A4 C1ORF63 ST3GAL1 CITED2
Prazepam	2955-38-6	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3	Mouse	Female	CF-1	Diet	80	80	Negative	Bone	Osteoma	-	-	-
Prednimustine	29069-24-7	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3	Rat	Female	SD	Gavage	78	104	Positive	Ear canal-external	Carcinoma-squamous cell	-	-	-
Propham	122-42-9	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3	Mouse	Female	B6AKF ₁	Gavage (preweaning) then diet	76	76	Negative	Liver	Hepato ma	ESR1 NRF1 VTG1 VTG2	TPM1 IKBKAP CUL4B ALDH1B1 CAPRI1	POR FGF21 VASN RNFT2 CACNG4
Pyrimethamine	58-14-0	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3	Mouse	Female	B6C3F ₁	Diet	78	104	Not specified	Liver	Adenoma-hepatocellular Carcinomahepatocellular Nodulare-neoplastic	SLC47A1 SLC47A2 CASP3 BCL6 CASP7 CAT	SLC15A1 H6PD	LST1 SFRP1 AHRR SP1 CYTH1
Quercetin	117-39-5	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData :genotoxic	Mouse	Female	DΩ	Diet	120	120	Negative	Liver	Multiple tumour types	TNF CASP3 HMOX1 IL1B NOS2 BCL2 NFE2L2	IFIH1 COG5 DNAAF2 FARP1 FCHSD2	GNAI1 LIPH PITPNM1 KHNYN GCKR
Resorcinol	108-46-3	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData :clastogenic	Mouse	Female	B6C3F ₁	Gavage	104	104	Not specified	Liver	Adenoma-hepatocellular Carcinomahepatocellular Nodulare-neoplastic	TYR AKR1B10 APC MTE MPO PTGS2 TPO	HEATR3 C9ORF41 WWP2 TBC1D9 IFIH1	ERCC3 RACGA3 ADAMTS9 TRIP13 ECT2

[표 III-1] IARC에서 그룹화된 페닐화합물 목록

Chemical Name	CAS No.	Cancer Information	Species	Sex	Strain	Route	Exposure time (weeks)	Experiment time (weeks)	Result	Tumor site	Tumor types	Top Interacting Genes	Down regulation	Up regulation
Rifampicin	13292-46-1	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3	Mouse	Female	BALB/c	Drinking water	60	112	Negative	Liver	Hepatoma	NR1H2 CYP3A4 ABCB1 CYP2B6 PRKDC CYP2C9 NCOA1	-	CYP2C19 CYP3A4 CYP2E1 ABCA1 CYP2B6
Ripazepam	26308-28-1	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3	Mouse	Female	CD1	Diet	78	78	Positive	Liver	Adenoma-hepatocellular	-	-	-
Saccharin	81-07-2	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData:clastogenic	Mouse	Female	Swiss	Diet	76	76	Negative	Liver	Hepatoma	PPARA TRPV1 TAS1R3 VEGFA AFP CA3	SIVA1 CCNC BARD1 TGIF1 DHFR	RACGAP1 FANCI FAM111A SAT NXT2
Sulphadimidine	57-68-1	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData:predictedtobe genotoxic	Mouse	Female	B6C3F1	Diet	52	52	Not specified	Liver	Adenoma-hepatocellular	NAT2 NAT1 CYP3A4 NR1H2	KEAP1 CTPS1 INCENP H6PD CCR6	SAT TACC1 INS PIR H1FO
Sulphafurazole	127-69-5	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData:predictedtobe genotoxic	Mouse	Female	B6C3F1	Diet	103	104	Not specified	Liver	Adenoma-hepatocellular Carcinomahepatocellular Nodule-neoplastic	ALB CYP3A4 PON1 SRXN1	KEAP1 CTPS1 INCENP RCC2 BGLAP	SAT PIR TACC1 H1FO INS
Tannins	1401-55-4	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData:clastogenic	Rat	Female	Fischer 344/Du Crj	Drinking water	104	114	Negative	Liver	Adenoma-hepatocellular	-	-	-
Vinyltoluenes	25013-15-4	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData:clastogenic	Mouse	Female	B6C3F1	Inhalation	103	104	Not specified	Liver	Adenoma-hepatocellular Carcinomahepatocellular Nodule-neoplastic	-	-	-

[표 III-2] AOP에 근거한 폐닐화합물의 lung cancer 관련 기전

AOP Name	MIE	KE	AO
303 Frustrated phagocytosis-induced lung cancer	1668 Frustrated phagocytosis	87 Release, Cytokine 1497 Increased, recruitment of inflammatory cells 1115 Increased, Reactive oxygen species 1669 Increased, DNA damage and mutation 870 Increase, Cell Proliferation	1670 Lung cancer
416 AHR activation leading to lung cancer via IL-6 tox path	18 Activation, AhR	1921 Altered gene expression, NF-κB dependent Interleukin-6 pathway 1933 Increased, Interleukin-6 production 1115 Increased, Reactive oxygen species 1669 Increased, DNA damage and mutation	1670 Lung cancer
417 AHR activation leading to lung cancer via AHR-ARNT tox path	18 Activation, AhR	17 Altered gene expression, AHR nuclear translocator (ARNT)-dependent pathway 1922 Increased, Reactive metabolites production 1669 Increased, DNA damage and mutation	1670 Lung cancer
420 AHR activation leading to lung cancer via NRF2 tox path	18 Activation, AhR	1917 Altered gene expression, NRF2 dependent antioxidant pathway 870 Increase, Cell Proliferation 1670 Lung cancer	1670 Lung cancer
451 Interaction with lung cells leads to lung cancer	1495 Substance interaction with the lung resident cell membrane components	1496 Increased, secretion of proinflammatory mediators 1497 Increased, recruitment of inflammatory cells 780 Increase, Cytotoxicity (epithelial cells) 1115 Increased, Reactive oxygen species 2006 Secondary genotoxicity 1669 Increased, DNA damage and mutation 870 Increase, Cell Proliferation	1670 Lung cancer

[표 III-3] Lung cancer와 관련된 페닐화합물의 구분

Chemical Name	CAS No.	GHS Classific.	AOPs	Cancer Information	Species	Sex	Strain	Route	Result	Tumor site	Tumor types	Top Interacting Genes	Down regulation	Up regulation
4-(Ethylsulphonyl)naphtalene-1-sulphonamide	842-00-2	-	-	-	Mouse	Female	A x IF	Diet	Positive	Lung	Adenoma	-		
Dibenz[a,h]anthracene	53-70-3			19, 21, 23, 28, 29, 30, 41, 46, 52, 53, 57, 60, 61, 63, 67, 100, 101, 102, 103, 111, 112, 122, 123, 131, 150, 165, 167, 177, 187, 200, 220, 307, 310 Cancer slope factor: 0.0006 (ug/m3)-1 (carcinogenicity) Carcinogenicity dataavailable:CaIEPA-Likely Human Carcinogen GenotoxicityData:genotoxic	Mouse	Male	DBA/2	Drinking water	Positive	Lung	Carcinoma-alveolar	CYP1A1 AHR CYP1A2 CYP1B1	ARNT CADP S2 CCDC41 FNIP2 GCA	FAM171A1 HSPA12A LIM2 MAP3 K7IP3 NKAIN1
Styrene	100-42-5			IARC 2B	Mouse	Female	CD1	Inhalation	Positive	Lung	Multiple tumor types			
Vanilid	149-17-7	-	-	-	Mouse	Mixed	Not specified	Gavage	Positive	Lung	Adenocarcinoma	-		

결과의 category화로, tumor 종류, distribution, gender별 tumor을 등 대표적인 종간, 종별, 성별 차이를 유발하는 CYP 효소, 호르몬 등의 작용기전을 고려하였다. 이를 정리한 결과 아래의 표 III-4를 만들 수 있었다.

[표 III-4] 페닐화합물의 CYP와 관련된 발암성 구분

Chemical Name	CAS No.	AOPs	Cancer Information	Species	Sex	Strain	Route	Result	Tumor site	Tumor types	Top Interacting Genes	Down regulation	Up regulation
1,2,4,5-Tetrachlorobenzene	95-94-3	29, 30, 52, 53, 57, 61, 67, 112, 165, 167, 200	Carcinogenicity data available: PPRTV (ORNL)-Inadequate for an assessment of carcinogenic potential GenotoxicityData: predicted to be non-genotoxic	Mouse	Female	B6C3F1	Diet	Not specified			CYP1A2 CYP2B1 CYP2E1 FOS	FABP4 ARNT CADP S2 CCDC41 FNIP2	REL FAM171A1 HSPA12A LIM2 MAP3 K7IP3
1,2-Dichlorobenzene	95-50-1	29, 30, 52, 53, 57, 67, 112, 165, 167, 200	Carcinogenicity data available: Health Canada-Group V: CEPA (probably not carcinogenic to humans) GenotoxicityData: clastogenic	Mouse	Female	B6C3F1	Gavage	Not specified	Liver	Adenoma hepatocellular carcinoma hepatocellular carcinoma Nodular regenerative hyperplasia	CYP2E1 GLUT1 CAT CYP1A1 CYP2D2 GSTP1 JUN	-	-
1,4-Dichlorobenzene	106-46-7	21, 27, 28, 57, 61, 63, 100, 101, 102, 103, 122, 123, 150, 220	Cancer slope factor: 1.1e-05 (ug/m3)-1 (carcinogenicity) Carcinogenicity data available: Health Canada-Group III: CEPA (possibly carcinogenic to humans) GenotoxicityData: clastogenic	Mouse	Female	B6C3F1	Gavage	Positive	Liver	Adenoma hepatocellular carcinoma	CYP2E1 HMOX1 MIR6540 NFE2L2 PPARA	FABP4 IFI273 MANS1 MYO5C ARNT	REL ADAMTS9 ERCC3 SAT1 LRP6
2,6-Dimethylaniline	87-62-7	19, 23, 34, 36, 57, 58, 72, 111, 117, 131, 163, 187, 307	Carcinogenicity data available: CalEPA-Likely Human Carcinogen GenotoxicityData: genotoxic	Rat	Male	Fischer 344/DuCrj	Diet	Not specified	Nasal cavity	Multiple tumor types	CYP2E1 MPO	DNASE2 AMHR2 TEP1 CCR6 SREBF2	HTATIP2 BCL2A1 IFIT1 POR SOD3

[표 III-4] 페닐화합물의 CYP와 관련된 발암성 구분

Chemical Name	CAS No.	AOPs	Cancer Information	Species	Sex	Strain	Route	Result	Tumor site	Tumor types	Top Interacting Genes	Down regulation	Up regulation
2-Nitroanisole	91-23-6	8, 11, 60	Carcinogenicity data available: CalEPA-Likely Human Carcinogen GenotoxicityData:genotoxic	Mouse	Female	B6C3F1	Diet	Positive	Liver	Adenoma-hepatocellular	CYP1A1 CYP2E1 CYP2B6 CYP1A2 ALDH1A1	OAS1 ACOT2 PDGFR BGLAP CCR6	SOD3 TXNRD2 MGST1 CCR5 SERP1 NB8
4-Biphenylamine	92-67-1	21, 29, 30, 41, 52, 53, 57, 67, 112, 131, 150, 165, 167, 200, 310	Cancer slope factor: 0.006 (ug/m3)-1 (carcinogenicity, inhalation) Carcinogenicity data available:NTP ROC-Known Human Carcinogen GenotoxicityData:genotoxic	Mouse	Female	(C57 x IF)F1	Gavage	Positive	Liver	Hepatoma-malignant	TP53 NAT2 NAT1 CYP1A2 CYP2E1 H2AX	CCR6 DNASE2 AMHR2 TEP1 MYO5C	HTATIP2 MGST1 CCR5 BCL2A1 AKR1B10
4-Nitrophenol	100-02-7	19, 23, 57, 111, 117, 187, 307	Carcinogenicity data available: EPA OPP-Group DNot Classifiable as to Human Carcinogenicity GenotoxicityData:genotoxic	Mouse	Female	Swiss Webster	Dermal	Not specified	Adrenal gland cortex	Leukemia-lymphocytic	CYP2E1 SULT1A1	OAS1 CYP11A1 CCR6 PDGFR RLRAB20	MGST1 CORO1C SOD3 PTGR1 TXNRD2
6-Phenylhexyl isothiocyanate	133920-06-6	-	-	Rat	Male	Fischer 344	Diet	Negative	Liver	Adenoma-hepatocellular	CYP2A6 CYP2E1	NDE1 TRA2A HSPA6 DHFR WDR4	GCLC NQO1 GCLM PPP1CB EXOSC4
Aniline	62-53-3	-	Cancer slope factor: 1.6e-06 (ug/m3)-1 (carcinogenicity, inhalation) Carcinogenicity data available:IRIS -B2 (Probable human carcinogen - based on sufficient evidence of carcinogenicity in animals) GenotoxicityData:clastogenic	Rat	Male	Wistar	Drinking water	Negative	Forestomach	Papilloma	CYP2E1 RELA CYP1A2 IL1A IL6	CCR6 DNASE2 AMHR2 TEP1 MYO5C	HTATIP2 MGST1 BCL2A1 CCR5 AKR1B10

[표 III-4] 페닐화합물의 CYP와 관련된 발암성 구분

Chemical Name	CAS No.	AOPs	Cancer Information	Species	Sex	Strain	Route	Result	Tumor site	Tumor types	Top Interacting Genes	Down regulation	Up regulation
Benzen e	71-43-2	-	Cancer slope factor: 7.8e-06 (ug/m3)-1 (carcinogenicity.) Carcinogenicity data available: IRIS -Known/likely human carcinogen GenotoxicityData :genotoxic	Mouse	Male	AKR/J	Inhalation	Negative	Multiple sites	Lymphoma - malignant	CYP2 E1 TRP53 NQO1	IFI27 ARNT CADP S2 CCDC 41 FNIP2	PPP1C B CISH IL4R BCL2 A1 CYP2E 1
Chlorob enzene	108-90-7	-	Carcinogenicity data available: IRIS-D (Not classifiable as to human carcinogenicity) GenotoxicityData :clastogenic	Mouse	Female	B6C3F 1	Gavage	Not specified	Liver	Adeno ma- hepatocellular Carcin omahepatocellular Nodule-neoplastic	CCL2 CYP2 E1 HMOX 1 CXCL 8 GSTP 1 PTGS 2 SOD1	IFI27 MANS C1 MYO5 C GJA1 SNHG 8	REL ADAM TS9 SAT LRP6 SLCO 2A1
Ethylbe nzene	100-41-4	-	Cancer slope factor: 2.5e-06 (ug/m3)-1 (carcinogenicity.) Carcinogenicity data available: Health Canada-Group D: IRIS (not classifiable as to human carcinogenicity) (IRIS), 1991/Group 2B: IARC (possibly carcinogenic to humans)/ GCDWQ: HC, 1986 GenotoxicityData :clastogenic	Mouse	Female	B6C3F 1	Inhalation	Positive	Harderian gland	Adeno ma	BAX BCL2 CASP 3 CYCS CASP 9 CYP2 E1	NSF BACE 1 ALDH 18A1 IFI27 TFAM	ZCC H C2 DENN D5A BCL2 A1 MAP3 K8 NFAT5
N-Nitro so-N-m ethylaniline	614-00-6	-	-	Rat	Female	Chester Beatty	Drinking water	Positive	Liver	Multiple tumor types	CYP2 A13 CYP2 E1	FOXJ1 CTDS PL B4GA LT5 SRPK 2 SPAS T	TNNT 1 CNTN 1 SAT ITGA6 KRT34
Paraceta mol	103-90-2	57	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData :inconclusive	Mouse	Female	B6C3F 1	Diet	Negative	Liver	Multiple tumor types	PPAR A PANX 1 TNF GPT NFE2L 2 CYP2 E1	ALDH 18A1 C9OR F41 HEAT R3 COG5 DNAA F2	CEP72 POR RNFT2 ABHD 2 VASN

[표 III-4] 페닐화합물의 CYP와 관련된 발암성 구분

Chemical Name	CAS No.	AOPs	Cancer Information	Species	Sex	Strain	Route	Result	Tumor site	Tumor types	Top Interacting Genes	Down regulation	Up regulation
Pentachlorobenzene	608-93-5	8, 11, 29, 30, 52, 53, 58, 60, 67, 107, 112, 165, 167, 200	Carcinogenicity data available: IRIS-D (Not classifiable as to human carcinogenicity) GenotoxicityData: predicted to be non-genotoxic	Mouse	Female	B6C3F1/N	Diet	Not specified			CYP2E1 CYP11A1 GSTP1 AHR COMT	FABP4 ARNT CADP S2 CCDC41 FNIP2	REL FAM171A1 HSPA12A LIM2 MAP3 K7IP3
Phenethyl isothiocyanate	2257-09-2	14, 19, 21, 23, 27, 29, 30, 41, 46, 52, 53, 57, 61, 64, 66, 67, 71, 111, 112, 117, 131, 150, 165, 167, 187, 200, 214, 307, 310, 318	Genotoxicity Data: predicted to be genotoxic	Rat	Male	Fischer 344	Diet	Negative	Liver	Multiple tumor types	HMOX1 NFE2L2 NQO1 PTGS2 CYP2E1 RELA	-	GCLC NQO1 CYP1A2 GCLM TXNRD2
Phenol	108-95-2	29, 30, 52, 53, 67, 112, 165, 167, 200	Carcinogenicity data available: Health Canada-no adequate data to characterize in terms of carcinogenicity GenotoxicityData: clastogenic	Mouse	Female	B6C3F1	Drinking water	Not specified	Liver	Adenoma-hepatocellular Carcinoma-hepatocellular Nodular regenerative hyperplasia	CYP2E1 CYP2B4 TNF IL1B CXCL8 CYP4F3	HEAT R3 C9ORF41 MT1H TBC1D9 IFIH1	RACG AP1 ADAM TS9 ERCC3 CISH TRIP13

[표 III-4] 페닐화합물의 CYP와 관련된 발암성 구분

Chemical Name	CAS No.	AOPs	Cancer Information	Species	Sex	Strain	Route	Result	Tumor site	Tumor types	Top Interacting Genes	Down regulation	Up regulation
Pyrogallol	87-66-1	7, 19, 23, 25, 29, 30, 46, 52, 53, 67, 111, 112, 117, 122, 123, 153, 165, 167, 187, 200, 307	Genotoxicity Data: genotoxic	Mouse	Female	B6C3F1/N	Dermal	Not specified			CASP3 CYC1A2 CAT CYP2E1 SOD2	HEATR3 C9ORF41 IFIH1 COG5 DNAAF2	HES1 HIVE1 GNAI1 LIPH PITPNM1
Styrene	100-42-5	-	Carcinogenicity data available: CalEPA-Likely Human Carcinogen GenotoxicityData:genotoxic	Mouse	Female	B6C3F1	Gavage	Not specified	Liver	Adenoma-hepatocellular	CYP2E1 TNF CXCL8 IL6	SESN1 IFI27 TFAM RNFT2 C9ORF40	FGFR1 WT1 SOD3 TXNRD2 HTATIP2
Xylene	1330-20-7	-	Carcinogenicity data available: IRIS-Data are inadequate for an assessment of human carcinogenic potential GenotoxicityData:inconclusive	Mouse	Female	B6C3F1	Gavage	Not specified	Liver	Adenoma-hepatocellular Carcinomahepatocellular Nodular-neoplastic	CYP2E1 CYP2B1 CAT CYP1A2 CYP1A1 CYP2A6 HSP26	-	-

Cytochrome P450 2E1 (약칭 CYP2E1, EC 1.14.13.n7)은 체내에서 이종 생물체의 대사에 관여하는 Cytochrome P450 복합기능 산화효소 시스템의 구성원으로, 이 효소 계열은 포유류의 외부 화합물 분해를 주로 담당하는 CYP1, CYP2 및 CYP3를 포함한 여러 하위 범주로 나뉜다. CYP2E1 자체는 이러한 반응의 수가 상대적으로 적지만 (알려진 P450 매개 약물 산화의 약 4%), 이 효소와 관련 효소인 CYP1A2 및 CYP3A4는 지방산 산화와 같은 기본적인 대사 반응 외에도 체내에 유입되는 많은 독성 환경화학물질과 발암물질의 분해를 담당한다. (en.wikipedia.org/wiki/CYP2E1)

사람의 경우, CYP2E1 효소는 CYP2E1 유전자에 의해 암호화된다. 이 효소는 태아의 간에서 확인되었는데, 이 효소는 에탄올을 대사하는 주요 효소로 추정되며 에탄올 매개 기형 발생과 관련이 있을 수 있다. 랫드의 경우, 출생 후 하루 이내에 간 CYP2E1 유전자는 전사적으로 활성화된다.

CYP2E1 발현은 쉽게 유도될 수 있으며 에탄올, isoniazid, 담배, 이소프로판올, 벤젠, 톨루엔, 아세톤을 포함한 여러 기질에서 발생할 수 있다. 특히 에탄올의 경우, 낮은 수준의 에탄올에서 단백질 안정성을 증가시키는 번역 후 메커니즘과 높은 수준의 에탄올에서 추가 전사 유도의 두 단계가 있는 것으로 보인다. (wikipedia)

CYP2E1은 다양한 저분자에 의해 억제되며, 이들 중 다수는 경쟁적으로 작용한다. 이러한 두 가지 억제제인 indazole과 4-methylpyrazole은 활성 부위의 철 원자와 결합하여 2008년에 재조합 인간 CYP2E1으로 결정화되어 효소의 진정한 경정 구조를 최초로 밝혀냈다. 다른 억제제로는 diethyldithiocarbamate (암 치료), disulfiram (알코올 중독 치료) 등이 있다.

CYP2E1은 간에서 높은 수준으로 발현되어 체내 독소를 제거하는 역할을 한다. 이 과정에서 CYP2E1은 paracetamol (acetaminophen), halothane, enflurane과 isoflurane을 포함한 다양한 일반 마취제를 생체 활성화한다. CYP2E1에 의한 이러한 분자의 산화는 halothane에서

trifluoroacetic acid chloride 또는 paracetamol (acetaminophen)에서 NAPI와 같은 유해물질을 생성할 수 있으며, 이는 환자에서 간독성이 관찰되는 주요 원인이다.

CYP2E1 및 기타 cytochrome P450 효소는 촉매 작용이 올바르게 조정되지 않으면 활성 부위에서 의도치 않게 활성산소종(ROS)을 생성하며 단백질 및 DNA 산화뿐만 아니라 지질 과산화를 초래할 수 있다. CYP2E1은 다른 P450 효소에 비해 이 현상에 특히 취약하며, 이는 발현 수준이 여러 질병 상태에서 관찰되는 부정적인 생리적 영향에 중요할 수 있음을 시사한다.

CYP2E1 발현 수준은 에탄올 섭취, 당뇨병, 단식, 비만과 같은 다양한 식이 및 생리학적 요인과 상관관계가 있다. 효소의 세포 수준은 분자 chaperone HSP90에 의해 조절될 수 있으며, 이는 CYP2E1과 연결되면 proteasome으로 운반되고 이후 분해될 수 있도록 한다. 에탄올 및 기타 기질은 이러한 연관성을 방해하여 이러한 기질이 존재할 때 더 높은 발현 수준으로 이어질 수 있다. 따라서 이러한 건강 상태에 수반되는 CYP2E1의 발현 증가는 체내 ROS 생성 속도를 증가시킴으로서 발병에 기여할 수 있다.

[표 III-5] 페닐화합물의 KRAS와 관련된 발암성 구분

Chemical Name	CAS No.	Cancer Information	Species	Sex	Strain	Route	Result	Tumor site	Tumor types	Top Interacting Genes	Down regulation	Up regulation
(Trichloromethyl)benzene	98-07-7	Carcinogenicity data available: CalEPA-Likely Human Carcinogen GenotoxicityData:genotoxic	Mouse	Female	ICR	Gavage	Positive	Forestomach	Carcinoma-squamous cell	KRAS	IFI27 MANSC1 TGFB2 TEP1 WDR67	ADAMTS9 ERCC3 MLPH HES2 ANO1
bis(3,4-dichlorophenyl)-diazene	14047-09-7	Carcinogenicity data available: CalEPA-Likely Human Carcinogen	Mouse	Female	B6C3F1	Gavage	Not specified			CYP1A1 CYP1A2 AHR AR ESR1 ESR2 KRAS	CCNC AIM1 C17OR1 F75 COG6 MITD1	REL CD151 ELOVL1 GAL3S1 T1 GCOM1
Cumene	98-82-8	Carcinogenicity data available: Health Canada-Group D: IRIS (not classifiable as to human carcinogenicity) GenotoxicityData:nongenotoxic	Mouse	Female	B6C3F1/N	Inhalation	Not specified			KRAS	BACE1 IFI27 RNFT2 GEMIN4 ALDH18A1	TP11 PPP1CB GCLM IL4R GCLC
Kanechlor 400	12737-87-0	-	Rat	Female	Donryu	Diet	Negative	Liver	Multiple tumour types	KRAS	FABP4 ARNT CADP S2 CCDC41 FNIP2	REL FAM171A1 HSPA12A LIM2 MAP3 K7IP3

포유류 ras 유전자 계열의 Kirsten ras oncogene 동족체로서, 단일 아미노산 치환, 특히 단일 뉴클레오티드 치환이 활성화 돌연변이를 일으킨다. 그 결과 생성되는 변형 단백질은 폐 선암, 점액성 선종, 췌장관암, 대장암을 포함한 다양한 악성 종양과 관련이 있다. 여러 생식세포 KRAS 돌연변이가 Noonan syndrome 및 cardio-facio-cutaneous 증후군과 관련이 있는 것으로 밝혀졌다. 체세포 KRAS 돌연변이는 백혈병, 대장암, 췌장암 및 폐암에서 높은 비율로 발견된다.

[표 III-6] 페닐화합물의 EGFR과 관련된 발암성 구분

Chemical Name	CAS No.	Cancer Information	Species	Sex	Strain	Route	Result	Tumor site	Tumor types	Top Interacting Genes	Down regulation	Up regulation
4-Nitro toluene	99-99-0	Carcinogenicity data available: PPRTV (ORNL)-Likely to be carcinogenic to humans GenotoxicityData:genotoxic	Mouse	Female	B6C3F1	Diet	Not specified	Liver	Adenoma-hepatocellular Carcinomahepatocellular Nodular-neoplastic	CISH EGFR EGR1 ESR2 INHBA	CYP11A1 DSE OAS1 CCR7 CCR6	BCL2A1 EVI2A SOD3 KRT34 TXNRD2
8-Quinolinol	148-24-3	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3 GenotoxicityData:genotoxic	Mouse	Female	B6C3F1	Diet	Not specified	Liver	Adenoma-hepatocellular Carcinomahepatocellular Nodular-neoplastic	APP EGFR ATP2A2 MAPK1 MAPK3	C9ORF41 HEATR3 FTSJD1 GUF1 INTU	GCKR EPS8L3 G6PC AKR1B10 ALDOA
ANTU	86-88-4	Carcinogenicity data available: IARC-Group 3	Mouse	Female	B6AKF1	Gavage (preweaning) then diet	Negative	Liver	Hepato ma	NOS3 VEGFA EGFR FGF7	TEP1 CCR6 TMEM194A PHF14 OAS1	C1ORF63 RNFT2 HTATIP2 SAT VASN

[표 III-6] 페닐화합물의 EGFR과 관련된 발암성 구분

Chemical Name	CAS No.	Cancer Information	Species	Sex	Strain	Route	Result	Tumor site	Tumor types	Top Interacting Genes	Down regulation	Up regulation
Hexachlorobenzene	118-74-1	Cancer slope factor: 0.00046 (ug/m3) ⁻¹ (carcinogenicity data available: CalEPA-Likely Human Carcinogen Genotoxicity Data: non-clastogenic)	Mouse	Male	C57BL/10ScSn	Diet	Not specified	Liver	Carcinoma-hepatocellular	AHR SRC EGFR SYT1A MAPK1	FABP4 ARNT CADPS2 CCDC4 FNIP2	ERCC3 REL MCCC1 NPTX1 SOCS2
Triamterene	396-01-0	Carcinogenicity data available: CalEPA-Likely Human Carcinogen	Mouse	Female	B6C3F1	Diet	Positive	Liver	Adenoma-hepatocellular	ABCB1 ABCG2 ACE BCAT1 CYP1A2 EGFR HIF1A	SLC15A1 BCAS3 VPRBP RNF186 FHIT	SFRP1 LST1 SP1 DIAPH3 CYTH1

EGFR은 유성의 유관 발달에 필수적이며, amphiregulin, TGF- α , heregulin과 같은 EGFR 작용제는 에스트로젠과 프로게스테론이 없는 경우에도 유관 및 소엽 폐포 발달은 모두 유도한다.

EGFR 과발현 (상향 조절 또는 증폭으로 알려져 있음)으로 이어지는 돌연변이는 폐 선암(40%), 항문 암, 교모세포종(50%), 두경부 상피 종양 (80~100%) 등 여러 암과 관련이 있다. 교모세포종에서는 EGFR과 관련된 이러한 체세포 돌연변이가 지속적으로 활성화되어 제어되지 않는 세포분열을 일으킨다. 교모세포종에서는 EGFRvIII이라고 하는 EGFR의 특정 돌연변이가 종종 관찰된다. 전체 상피 암의 약 30%는 EGFR 또는 가족 구성원의 돌연변이, 증폭 또는 잘못된 조절이 관련되어 있다. 비정상적인 EGFR 신호는 건선, 습진 및 죽상 동맥경화증과 관련이 있다. 그러나 이러한 조건에서 정확한 역할을 잘 정의되어 있지 않다.

[표 III-7] 랫드 및 마우스의 성별 장기별 발암성 결과 정리

SD Rat	Male	88	Positive	39	Type	Liver	Adrenal gland	Liver	Ear canal	Liver
181		0.486188		0.443182		Adenoma-hepatocellular	Adenoma-cortical	Hepatoma	Carcinoma	Hepatoma
	Female	89	Positive	37	Type	Mesovarium	Liver	Mammary gland	Liver	Liver
		0.491713		0.41573		Leiomyoma	Adenoma-hepatocellular	Adenocarcinoma	Carcinoma-hepatocellular	Multiple tumour types
F344 Rat	Male	288	Positive	99	Type	Liver	Kidney	Adrenal gland	Adrenal gland medulla	Liver
549		0.52459		0.34375		Hepatoma	Adenocarcinoma	Pheochromocytoma, Pheochromocytoma-malignant	Pheochromocytoma, Pheochromocytoma-malignant	Carcinoma-hepatocellular
	Female	261	Positive	74	Type	Liver	Colon	Stomach-glandular	Liver	Liver
		0.47541		0.283525		Hepatoma	Multiple tumour types	Carcinoid tumour-malignant	Carcinoma-hepatocellular	Carcinoma-hepatocellular
ICR Mouse	Male	3	Positive	0	Type	-				
8		0.375		0						
	Female	4	Positive	1	Type	Forestomach				
		0.5		0.25		Carcinoma-squamous cell				
BALB/c Mouse	Male	5	Positive	2	Type	Liver	Liver			
12		0.416667		0.4		Adenoma-hepatocellular	Adenoma-hepatocellular			
	Female	7	Positive	2	Type	Liver	Liver			
		0.583333		0.285714		Adenoma	Tumour-liver cell			
CYP	Rat	21	Male	9	Female	11				
145	Mouse	116	Male	10	Female	106				
KRAS	Rat	1	Male	0	Female	1				
4	Mouse	3	Male	0	Female	3				
EGFR	Rat	0	Male	0	Female	0				
5	Mouse	5	Male	1	Female	4				

위의 결과들과 더불어, 향후 발암성(흡입) 시험에 적용할 수 있을 것으로 예상되는 해당 물질들을 아래 표 III-8로 제안하였다.

[표 III-8] 향후 발암성(흡입) 시험에 적용할 수 있을 것으로 예상되는 해당 물질들

Chemical Name	CAS No.	SMILES	GHS Classif.	AOPs	Cancer Information	Species	Sex	Strain	Route	Exposure time (weeks)	Experiment time (weeks)	Result	Tumor site	Tumor types	Top Genes	Down regulation	Up regulation	KEGG pathway	Rats_Male	Rats_Female	Mice_Male	Mice_Female	Cancer curated human	
(-)-Adrenaline hydrochloride	55-31-2	ClC1=CC=C(C=C1)N	-	-	-	Mouse	Female	B6C3F1	Inhalation	104	107	Inadequate test	Liver	Adeno carcinoma, Hepatocellular carcinoma, Nodular regenerative hyperplasia, Neoplasia, e-neoplasia	-	-	-	-	stomach, kidney, lung	stomach, kidney, thyroid gland	stomach, kidney, thyroid gland	-	-	
2-Benzimidazolethiol	583-39-1	C1=NC2=C(N1)C=CS2	-	-	-	Mouse	Female	B6C3F1	Inhalation	97	91	Not specified	-	-	ABC A1, SLC15A1, H6PD, CYP1A1, CCR5	SLC15A1, H6PD	DL CYP1A2, CCR5	hsa00980, hsa0543, hsa07408, CYP1A1, cytochrome	stomach, thyroid gland, earZy gland, mbal sglan, d, uterine, urinary bladder, vasculature, yblader, kidney	thyroid gland, liver, pituitary gland, urinary bladder, vasculature, ovary, larynx, testis	thyroid gland, liver, pituitary gland, urinary bladder, vasculature, ovary, larynx, testis	-	-	-

[표 III-8] 향후 발암성(흡입) 시험에 적용할 수 있을 것으로 예상되는 해당 물질들

Chemical Name	CAS No.	SMILES	GHS Classif.	AOPs	Cancer Information	Species	Sex	Strain	Route	Exposure time (weeks)	Experiment time (weeks)	Result	Tumor site	Tumor types	Top Interacting Genes	Down regulation	Up regulation	KEGG pathway	Rats_Male	Rats_Female	Mice_Male	Mice_Female	Cancer curated human
<p>187.20 0. 214. 307. 316. 318.</p>																							
2-Chloroacetophenone	532-27-4					Mouse	Male	B6C3F1	Inhalation	103	106	Not specified	Liver	Adeno-ma-hepato-cellular, Carcinoma-hepatocellular, Nodular-regenerative-hyperplasia, Adeno-ma-hepato-cellular									
2-Chloroacetophenone	532-27-4					Rat	Female	Fischer 344	Inhalation	103	105	Not specified	Liver	Adeno-ma-hepato-cellular, Carcinoma-hepatocellular, Nodular-regenerative-hyperplasia, Adeno-ma-hepato-cellular									
2-Chloroacetophenone	532-27-4					Rat	Male	Fischer 344	Inhalation	103	105	Not specified	Liver	Adeno-ma-hepato-cellular, Carcinoma-hepatocellular, Nodular-regenerative-hyperplasia, Adeno-ma-hepato-cellular									
2-Chlorobenzylidene malonitrile	2698-41-1					Mouse	Female	B6C3F1	Inhalation	105	107	Not specified	Liver	Adeno-ma-hepato-cellular, Carcinoma-hepatocellular, Nodular-regenerative-hyperplasia, Adeno-ma-hepato-cellular									

C1-C
 (C1C)
 (C1C)
 (C#N)
 (C#N)
 (C#N)
 (C#N)

Genotoxicity Data: clastogenic

187.20
0.
214.
307.
316.
318.

발암성
 (흡입)
 발암성
 (흡입)
 발암성
 (흡입)
 발암성
 (흡입)
 발암성
 (흡입)

[표 III-8] 향후 발암성(흡입) 시험에 적용할 수 있을 것으로 예상되는 해당 물질들

Chemical Name	CAS No.	SMILES	GHS Classification	AOPs	Cancer Information	Species	Sex	Strain	Route	Exposure time (weeks)	Experiment time (weeks)	Result	Tumor site	Tumor types	Top Interacting Genes	Down regulation	Up regulation	KEGG pathway	Rats Male	Rats Female	Mice Male	Mice Female	Cancer curated human	
Cumene	98-82-8	CC1=CC(C)C(C)C	<p>인화성 액체 (H220)</p> <p>극도로 자극성 (H314)</p> <p>독성 (H332)</p> <p>극도로 자극성 (H334)</p> <p>극도로 자극성 (H335)</p> <p>유해성: 호흡기 자극 (H400)</p> <p>유해성: 수생 환경에 유해 (H410)</p>	<p>7, 25, 122, 133</p>	<p>CI=C</p> <p>CC1=C(C)C(C)C</p>	<p>인화성 액체 (H220)</p> <p>극도로 자극성 (H314)</p> <p>독성 (H332)</p> <p>극도로 자극성 (H334)</p> <p>극도로 자극성 (H335)</p> <p>유해성: 호흡기 자극 (H400)</p> <p>유해성: 수생 환경에 유해 (H410)</p>	<p>7, 25, 122, 133</p>	<p>7, 25, 122, 133</p>	<p>7, 25, 122, 133</p>	<p>7, 25, 122, 133</p>	<p>7, 25, 122, 133</p>	<p>7, 25, 122, 133</p>	<p>7, 25, 122, 133</p>	<p>7, 25, 122, 133</p>	<p>7, 25, 122, 133</p>	<p>7, 25, 122, 133</p>	<p>7, 25, 122, 133</p>	<p>7, 25, 122, 133</p>	<p>7, 25, 122, 133</p>	<p>7, 25, 122, 133</p>				

[표 III-8] 향후 발암성(흡입) 시험에 적용할 수 있을 것으로 예상되는 해당 물질들

Chemical Name	CAS No.	SMILES	GHS Classification	AOPs	Cancer Information	Species	Sex	Strain	Route	Exposure time (weeks)	Experiment time (weeks)	Result	Tumor site	Tumor types	Top Interacting Genes	Down regulation	Up regulation	KEGG pathway	Rats Male	Rats Female	Mice Male	Mice Female	Cancer curated human	
Nitrobenzene	98-95-3					Rat	Female	Fischer 344	Inhalation	65	65	Not specified	Kidney	Multiple tumor types	IL4, IL5, AIC, DA, AKR, TC1, CCL6	IF127, SNHG8, WD, R4, DSE, TFA, M	HTA, TIP2, SLC14A1, GCL, KRT34, GCLC							
Phthalaldehyde	643-79-8	O=Cc1ccc(C=O)cc1	10-06, 10-07, 10-08			Mouse	Female	B6C3F1/N	Inhalation	96 d	90 d	Not specified			IL5, IL15, interleukin5	IF127, SNHG8, WD, R4, DSE, TFA, M	HTA, TIP2, SLC14A1, GCL, KRT34, GCLC							

특정 화학물질에 노출에 의한 랫드와 마우스의 성별 장기별 발암성 고찰

[표 III-8] 향후 발암성(흡입) 시험에 적용할 수 있을 것으로 예상되는 해당 물질들

Chemical Name	CAS No.	SMILES	GHS Classif.	AOPs	Cancer Information	Species	Sex	Strain	Route	Exposure time (weeks)	Experiment time (weeks)	Result	Tumor site	Tumor types	Top Interacting Genes	Down regulation	Up regulation	KEGG pathway	Rats Male	Rats Female	Mice Male	Mice Female	Cancer curated human
						eukin					4												
						has:																	
						7124																	
						K031																	
						56																	
						TNF:																	
						tumor																	
						r																	
						necro																	
						sis																	
						factor																	
						hsa0																	
						4640																	
						Hem																	
						atopo																	
						ieticc																	
						elline																	
						age-																	
						Hom																	
						osapi																	
						eris																	
						(hum																	
						an)																	
						(3)																	
						has:																	
						3553																	
						K045																	
						19																	
						IL1B:																	
						interl																	
						eukin																	
						1																	
						beta																	
						has:																	
						3565																	
						K054																	
						30																	
						IL4:																	
						interl																	
						eukin																	
						4																	
						has:																	
						7124																	
						K031																	
						56																	

[표 III-8] 향후 발암성(흡입) 시험에 적용할 수 있을 것으로 예상되는 해당 물질들

Chemical Name	CAS No.	SMILES	GHS Classif.	AOPs	Cancer Information	Species	Sex	Strain	Route	Exposure time (weeks)	Experiment time (weeks)	Result	Tumor site	Tumor types	Top Interacting Genes	Down regulation	Up regulation	KEGG pathway	Rats_Male	Rats_Female	Mice_Male	Mice_Female	Cancer curated human		
Vinyltoluenes	25013-15-4					Mouse	Male	B6C3F1	Inhalation	103	104	Not specified	Liver		Adeno-ma-hepato-cellular Carcinomas parotid, alveolar, nodular, e-neo-plastic										
Vinyltoluenes	25013-15-4					Rat	Female	Fischer 344	Inhalation	103	104	Not specified	Liver		Adeno-ma-hepato-cellular Carcinomas parotid, alveolar, nodular, e-neo-plastic										
Vinyltoluenes	25013-15-4					Rat	Male	Fischer 344	Inhalation	103	104	Not specified	Liver		Adeno-ma-hepato-cellular Carcinomas parotid, alveolar, nodular, e-neo-plastic										

표적 장기 발암 (흡입) 동물 실험 (성별·장기)

3. 인간과 동물에서 독성의 성별 차이에 대한 프레임워크

남성과 여성의 노출, 해부학, 생리학, 생화학, 행동의 차이는 식물과 동물을 초월하여 생물학에서 가장 중요한 주제이다.(Michael Gochfeld, 2007) 그러나 인간이나 동물의 독성학이나 역학에서 성별에 따른 차이는 충분한 관심을 받지 못했다. 데이터나 암수 차이에 대한 고려 없이 이종 생물체에 대한 종의 반응에 대해 일반화되는 경우가 많다. 약리학 및 약물 개발이 독성 동력학을 규명하는데 주도적인 역할을 하고 있음에도 불구하고 성별 연구는 비교적 최근에 이루어졌다. 성별 차이에 대한 현상학적 또는 임상적 관찰은 종종 탐구되지 않지만, 제약 회사는 독성 동력학 및 독성 역학에 대한 이해 증진의 중요성을 인식하고 실험실 연구 결과를 임상 적용으로, 임상 질문을 실험실 연구로 가져오는 중개 또는 통합 연구의 가치를 강조하고 있다. 그러나 수년 동안 미국 식품의약국 지침은 많은 약물 연구에서 여성의 참여를 특별히 금지했다. 독성 영향에 대한 많은 이해의 기반이 되는 많은 직업 역학 연구는 여성과 소수자를 배제하는 것으로 시작한다. 성 분화는 유전적 및 호르몬의 통제 하에 배아에서 시작된다. 노출, 감수성, 위험 및 건강에 영향을 미치는 변화는 평생 동안 계속된다. 남성과 여성은 노출 기회부터 시작하여 이종 생물체 및 기타 스트레스 요인에 대한 취약성의 여러 측면에서 차이가 있다. 독성 동력학적인 차이는 주로 신진대사와 관련이 있으며, 흡수에 대한 차이는 아직 거의 입증되지 않았다. 또한 라이프 스타일, 심리사회적 요인, 호르몬 요인이 동역학 및 반응성을 수정한다. 일부 현상은 거세(호르몬 대체제 유무에 관계없이)와 이성의 성호르몬 투여가 성호르몬의 주요 조절 역할을 입증하는 고전적 성호르몬 패러다임에 부합한다. 그러나 많은 현상은 성호르몬과 명확한 관계를 보여주지 않고 남성과 여성 간에 차이가 있다. 모든 세포는 성염색체(X 또는 Y)를 가지고 있고 호르몬에 노출되어 있기 때문에 유전적 영향과 호르몬 영향을 구분하는 정교한 기술이 이제 막 시작되고 있다. 가능한 경우, 연구는 균형 잡힌 성별 및 성별×연령 설계를 사용해야 하며 단순히 성별을 조

정(폐기)하는 것이 아니라 성별 및 상호작용별로 데이터를 분석해야 한다. 실험의 힘은 적절해야 하며, 불가피한 경우 힘의 부족을 명확히 명시해야 한다.

4. 인체 건강 위험 평가 및 독성학에 대한 성별 차이의 의미

독성학에서 성별 차이는 생식세포와 배아 단계에서 시작하여 발달과 성숙을 거쳐 노년기까지 계속된다.(Marie Vahter et al., 2007) 성별은 노출, 독성 동력학 및 독성 역학에 영향을 미친다. 역학 및 독성학에서 성의 영향은 종종 간과되어 왔다. 남성과 여성의 생식 기관과 성 역할에 영향을 미치는 성 호르몬과 상태의 명백한 수정 효과 외에도 유전적 및 호르몬 효과는 삶의 여러 측면과 독성 반응에 영향을 미친다. 독성학의 모든 측면에서는 성별 균형 설계를 고려해야 차이점과 유사점을 보다 포괄적으로 이해할 수 있다. 차별적 유전자 발현은 독성학의 새로운 영역이다. 위험 평가는 성별 및 생애주기 차이를 고려해야 한다. 여러 집단에서 관찰된 성비 변화에 대한 생물학적 근거를 동물 모델에서 찾고, 성 선택적 효과를 발휘할 수 있는 다른 화합물로 확대해야 한다. 가능하다면 독성학 및 환경 역학 연구를 설계하고 성별에 따른 노출과 결과를 정량화할 수 있는 충분한 통계적 힘을 갖추어야 한다.

5. 성 및 성 관련 호르몬의 간 보호 및 간 독성 역할

급성 간 손상, 약물로 인한 간 손상, 바이러스성 감염, 대사성 간 질환 및 말기 간 질환을 포함한 대부분의 간 질환은 호르몬의 영향과 밀접한 관련이 있다.(Xu, L. et al., 2022) 따라서 ‘성 이형성증’의 임상 증상과 근본적인 기전을 규명하는 것은 해달 질환의 예방, 관리 및 치료에 대한 힌트를 제공하는 데 매우 중요하다. 성 호르몬(안드로젠, 에스트로젠, 프로게스테론)과 성 관련 호르몬(성선 자극 호르몬 방출 호르몬, 황체 형성 호르몬, 난포 자극 호르몬,

프로락틴)이 간에서 보호 또는 독성 역할을 하는지는 생물학적 성별, 질병 단계, 촉발 요인, 심지어 정신과적 상태에 따라 달라질 수 있다. 비만, 음주, 흡연과 같은 생활습관 요인도 간 질환에서 이러한 호르몬의 관련 기전에 큰 영향을 미친다. 호르몬은 주로 다양한 간 세포 유형의 고전적 및 비고전적 수용체를 통해 간 조절 신호를 전달한다. 외인성 성 및 성 관련 호르몬 요법은 대사성 간 질환, 간경변 및 간암에 대한 새로운 전략으로 사용될 수 있다. 그러나 원치 않는 호르몬에 의한 간 손상은 전임상 모델에서 신중하게 연구하고 임상 적용에서 모니터링해야 하며, 따라서 간 질환에서 성 및 성 관련 호르몬의 상세한 간 보호 및 간 독성 메커니즘을 설명하기 위한 기초 및 임상 연구가 필요하다.

6. 폐암의 성별 차이

폐암은 유방암과 전립선암과 같은 성별 특정 암에 이어 미국에서 가장 흔하게 진단되는 암이다. (May L et al., 2023) 성별에 따른 암은 아니지만 폐암은 성별에 따른 경향을 보인다. 일반적으로 남성이 여성보다 평생 폐암에 걸릴 위험이 더 높고 사망률도 더 높다. 또한 성별에 따라 치료 반응에도 차이가 있다. 폐암은 복잡한 질병이므로 이러한 차이는 환경 노출, 식습관, 흡연 여부와 같은 환경적 요인과 성호르몬의 기여도, 면역 반응의 차이 등 내재된 생물학적 차이가 복합적으로 작용한 결과일 가능성이 높다. 이러한 성별 차이의 생물학적 원인을 더 잘 이해하면 환자의 생물학적 성별을 고려한 더 나은 치료 및 검사 결정으로 이어질 수 있다.

폐암 발생률과 사망률의 성별 격차는 암 통계가 기록된 이래로 관찰되어 왔다. 폐암 발생률과 사망률의 성별 격차에는 사회적, 경제적 차이가 기여하지만, 근본적인 생물학적 차이도 이러한 격차에 기여한다는 증거가 있다. 성호르몬 및 기타 생물학적 활성 분자, 종양 세포의 유전적 차이, 면역 체계와 폐암에 대한 반응의 차이가 강조되어 있다. 이러한 차이점 중 일부가 세포 독성,

표적 및 면역 요법을 포함한 치료법에 대한 반응의 격차에 어떻게 기여하는지에 대해서 논의할 필요가 있으며, 폐암의 성별 격차에 기여할 수 있는 주요 생물학적 차이를 파악하고 이러한 차이를 치료적으로 활용하여 성별에 맞는 폐암 치료를 개인화하는 방법에 대한 향후 방향에 대한 논의도 필요하게 된다.

7. 랫드와 마우스의 성별 장기별 발암성 고찰 결과

Male SD 랫드의 경우, IL1B, TNF, NOS2, IL6, NGF의 유전자가 관련되어 있으며 urinary bladder, kidney, oral cavity 등에 발암 확률이 높음을 보였다. Female SD 랫드의 경우, ADRB2, **TNF**, HMOX1, CYP1A1, PTGS2, ILB1, CASP3, POR, PRL, TSC22D1, ATEG, REG1, HRH2, **NFE2L2**, AKR1C2, ADRB2, NR3C1, IL6, ADRB1, ADRB3, LPO의 유전자가 관련되어 stomach, liver, nasal cavity 등에 발암 확률이 높음을 보였다.

Male F344 랫드의 경우, ACACA, ACSL1, ALB, ALCAM, CYP19A1, PPARA, CYP4A1, ACAA1, ACOX1의 유전자가 관련되어 있으며 liver, kidney, stomach, urinary bladder 등에 발암 확률이 높음을 보였다. Female F344 랫드의 경우, 관련된 유전자는 발견되지 않았지만 kidney, ear, Zymbals gland, stomach, liver 등에 발암 확률이 높음을 보였다.

Male ICR 마우스의 경우, 관련된 유전자와 발암 확률이 높은 장기가 발견되지 않았고, Female ICR 마우스의 경우, **KRAS**, ACHE, CAT, CYP3A4, GPT의 유전자가 관련되어 있으며 stomach, thyroid gland, ovary, liver 등에 발암 확률이 높음을 보였다.

Male BALBc 마우스의 경우, 관련된 유전자와 발암 확률이 높은 장기가 발견되지 않았고, Female BALBc 마우스의 경우, NR1I2, CYP3A4, ABCB1, CYP2B6, PRKDC, CYP2C9, NCOA1의 유전자가 관련되어 있으며 liver 등에 발암 확률이 높음을 보였다.

8. 관련 in vivo 발암성시험에 대한 고찰로 페닐화합물이 포함된 조리 흡 관련 발암 등 직업성 질환 관련성

폐암은 전 세계적으로 흡연으로 인한 암 사망의 주요 원인이지만, 비흡연 여성의 병리학적 요인은 파악하기 어렵다(Xue Y et al., 2016). 국내에서는 학교급식종사자의 폐암이 처음으로 직업성 암으로 인식되었다(Lee IJ et al., 2022). 담배 말고도 폐암을 일으키는 화학물질이 많아 원인 물질을 특정하기는 어렵지만 학자들은 페닐화합물이 포함된 ‘음식 연기’, 즉 ‘식용유 연기’(COF)를 의심하고 있다. 여성은 흡연과 무관한 선암이 약 70%를 차지하며 여성이 남성보다 부엌에서 훨씬 더 많은 시간을 보낸다는 데 그 단서가 있다(Doctors News, 2016). 주방에서 일하는 많은 사람들이 폐에 축적되는 천식이나 폐기종과 같은 호흡기 질환으로 사망한다는 정황 증거도 있다. IARC는 또한 COF를 잠재적인 인간 발암물질로 분류했다.

페닐화합물이 포함된 COF는 공중 휘발성 유기 화합물(VOC)의 주요 공급원 중 하나이다. VOCs 배출은 주어진 온도에서 모든 식용유에 대해 가열 온도에 따라 증가하는 것으로 나타났으며, 혼합유에서 가장 적은 양의 VOCs가 배출되는 것으로 나타났다(He WQ et al., 2012; He WQ et al., 2013; Lai CH, et al. 2013). 요리 방법은 요리사가 불가피하게 흡입할 수 있는 연기에 다양한 독성 화학물질을 생성할 수 있지만 연기 배출기를 장기간 사용하면 폐암 위험을 절반으로 줄일 수 있다(Chen TY et al. 2020). COF는 주로 일부 2,4-dialkylenaldehydes 및 기타 복합 화합물로 구성되며 다량의 hexanal 및 2-heptenal이 있다(Zhu X et al., 2001)

국내에서는 2018년 요식업 종사자가 폐암으로 사망한 사건이 2021년 2월 산업재해로 인정되면서 학교 급식소와 근로자에 대한 문제가 제기되고 대책이 마련되고 있다(Women’s Newspaper. 2022). 굽거나 튀긴 음식을 조리할 때 환기를 켜거나 창문을 열어두는 경우가 대부분인데 COF는 인체에 해

롭다고 알려져 있기 때문이다. 환기는 일반 가정과 많은 양의 음식을 준비하는 카페테리아에서 특히 중요하며, 최근에는 학교 식당에서 19년 동안 일하다가 폐암에 걸린 요리사가 역학조사 없이 80일 만에 산재승인을 받았다.(Chemical News, 2022)

페닐화합물이 포함된 COF는 호흡기 질환과 관련이 있지만 COF 독성에 대한 증거는 부족하다. 지난 수십 년 동안 육류 등을 조리할 때 발생하는 연기가 인체에 미치는 유해한 영향에 대한 연구 문헌이 생성되었다. 헤테로사이클릭 아민(HCA)은 하나 이상의 헤테로사이클릭 고리가 있는 유기 분자로서, HCA는 조리된 고기에 생기는 변이원인 또는 150°C 이상의 고온에서 크레아틴을 특정 아미노산으로 열분해시켜 DNA 손상이 일어날 수 있는 화학물질로 알려져 있다. 전형적인 예로는 니아신(비타민 B3), 니코틴 및 뉴클레오티드 염기가 있다. 많은 방향족 고리를 형성하는 탄화수소인 PAH도 자유 물질의 불완전 연소에 의해 형성된다. 요리하는 동안 육류 표면에 부착된 다환방향족탄화수소(PAHs)도 우리 입으로 들어갈 수 있으며, 고기를 구울 때 PAH 수준은 익히지 않은 음식의 130~13,000배에 달할 수 있다(Nandan A et al. 2021).

1) 페닐화합물류가 함유된 COF의 부작용

지방간 질환(FLD) 위험 간의 상관관계를 조사한 결과, COF에 대한 노출은 용량 반응 방식으로 FLD의 발생률 및 중증도와 관련이 있는 것으로 밝혀졌다(Lin J et al., 2020). 환경 조건에서 "저장-플라즈마 촉매 산화"를 사용하여 핵사날(COF의 제시물)을 제거하는 것이 연구되었다(Yao X et al., 2019; Han X et al., 2020).

고온에서 오일에 의해 생성된 COF는 인체 건강에 잠재적으로 독성이 있는 엄청난 양의 미세 입자 물질(PM)을 방출하며, 일부 오일과 다양한 종류의 육류 및 채소 사용으로 인해 발생하는 입자 방출 특성을 연구했다. 올리브 오일은 전체 요리 과정에서 많은 PM을 생성하는 것으로 나타났다(Wang L et al. 2018).

COF는 인간에게 건강에 악영향을 미치기 때문에 흡입에 의한 평생 암 위험 증가(ILCR)를 평가하기 위해 다양한 조리 이벤트의 노출 농도와 노출 시간의 차이를 고려한 위험 매개변수를 무작위 변수로 하는 확률적 건강 위험 평가 모델이 제안되었다(Zhao JJ, You XY, 2021).

2) 페닐화합물류가 함유된 COF와 그 생식 장애

생식 요인은 폐암 조절 및 발달의 주요 효과를 구성하는 것으로 조사되었다. 간접 흡연, COF 등에 대한 노출은 이러한 관계를 크게 변화시키는 것으로 나타났다(He F et al., 2017). COF가 출생체중에 미치는 영향을 확인하고(Wang L et al., 2018), 태반 체중이 연관성을 중재하는지 평가하려면 더 많은 연구가 필요하다(Hu P et al., 2021). 연구에서는 출생 전 COF 노출과 새끼 FTLBW의 상관관계뿐만 아니라 이들의 연관성에서 태반의 중간 역할을 설명하려고 했다(Hu P et al., 2018).

다낭성 난소 증후군(PCOS)과 환경적 위험인자의 상관관계를 조사하였으며, PCOS와 관련된 위험인자는 직업, 교육, COF, 실내장식이었다. PCOS는 환경 내분비 교란 화학물질과 관련이 있다(Huang WJ et al., 2007). 생체 내 COF와 여성 생식선에 대한 아만성 노출 사이의 관계와 G-단백질 결합 수용체 30 신호 경로와의 관계를 조사했으며, 이 연구는 COF 노출이 발정 주기, 성 호르몬 패턴 및 난포 발달을 방해함을 나타냈고, COF가 여성 생식 건강에 미치는 영향은 G-단백질 결합 수용체 30 신호 전달과 관련이 있다(Zhang X et al. 2020).

3) 페닐화합물류가 함유된 COF의 실내 공기 오염

폐포 세포는 호흡 기능 발달에 중요한 역할을 하지만, 폐포 세포가 COFs에 의해 영향을 받아 염증, 세포사멸, 세포 손상 등을 일으키는지는 아직 확인되지 않았다(Dou C et al., 2018). 세노관 형성 손상을 보호하는 비타민

D3의 역할과 이러한 효과에서 ROS/NLRP3/VEGF 신호 전달 경로의 역할을 조사했으며, 이것은 추가 연구를 위한 새로운 실용적인 기반을 제공했다(Ding L et al., 2020). COF는 여성 건강에 강력한 영향을 미치는 건강 지표에 상당한 부정적인 영향을 미치는 것으로 나타났으며 연기 배출 장비 사용 관점에서 정책 권장 사항이 COF가 여성 건강에 미치는 부정적인 영향을 줄일 수 있음을 제안했다(Yang K et al., 2022). 또한 mTOR, MEK1/2, VEGFR2, VEGF 및 ERK1/2가 COF 유래 PM2.5 유도 혈관신생 억제에 핵심적인 역할을 한다는 것이 입증되었다(Zhu F et al., 2019).

주방 레인지 후드는 COF를 효율적으로 제거하기 위해 주거용 주방에서 사용된다(Chen R, You XY, 2020). COF의 입자 크기 분포와 분산 특성을 연구하면 입자가 실내 공기질과 거주자의 건강에 미치는 영향을 쉽게 분석할 수 있다(Li SD et al., 2017). 요리에서 발생하는 입자에 결합된 PAH가 주변 PAH의 중요한 공급원이 될 수 있다는 것이 밝혀졌기 때문에 이는 공중 보건에 중요한 영향을 미친다(Lin C et al., 2022). 조리 중에 생성된 PAH의 오염 특성에 대해 추가 고려 사항이 제공되었다(Yao Z, et al., 2022).

4) 페닐화합물류가 함유된 COF의 역학

역학은 실내 공기 오염에 대한 노출과 폐암 사이의 상관관계를 보여주었다. 가열된 오일에서 수집된 COF에서 많은 독성 물질이 확인되었다. TGF- β 1과 산화적 스트레스가 폐 세포에 대한 COF의 독성 효과에 중요한 역할을 한다는 것이 제안되었다(Liu Y et al., 2015; Tung YH et al., 2001).

ERCC1 및 ERCC2 단백질은 부가물 형성과 같은 DNA 손상 복구에 중요한 역할을 하며, DNA 복구 유전자의 SNP(single nucleotide polymorphisms)가 폐암 위험에 영향을 미치는지 의심하고 있다.(Yin Z et al., 2009) 특히, trans, trans-2,4-decadienal(tt-DDE)은 부피가 큰 부가물 형성과 같은 비산화적 DNA 손상을 유발했다(Young SC et al., 2010).

살모넬라 /마이크로솜 분석을 위해 세 가지 다른 상업용 COF 샘플을 사용했으며 COF에 노출된 여성이 폐암 위험이 증가한다는 실험 데이터가 제공되었다(Chiang TA et al., 1997).

실내공기오염과 mEH(microsomal epoxide hydrolase) 유전자 다형성과의 상호작용을 규명하기 위해 석탄 연소로 인한 실내공기오염이 현저한 폐암 위험인자임을 확인하였다. 이러한 다형성은 폐암에서 중요한 역할을 한다(Sun XW et al., 2007). 거주지 근처의 실내외 오염원에 더 많이 노출될수록 새집증후군(SBS)의 위험이 높아질 수 있다(He Y et al., 2022).

알려진 모든 위험 요소를 고려하여 자궁경부 상피내 신생물(CIN)에 대한 COF의 전암성 결과를 조사했으며, 이것은 COF에 대한 실내 노출과 자궁경부 전암의 후기 발달 사이의 상관관계를 입증했다.(Lee CH et al., 2010)

300 ℃의 세 가지 다른 식용유에서 생성된 COF의 돌연변이원을 평가하고 연기 배출기의 효능을 연구하기 위해 모델을 구성했다(Chiang TA et al., 1998). 원발성 폐 편평 암종과 원발성 폐 선암종에 대한 환자 대조군 연구에서 COF가 이러한 폐암의 일반적인 위험 인자임을 밝혔다(Wang GX, 1992).

폐 세포의 부가물 형성은 COF와 폐암 사이의 상관관계에 대한 역학 연구를 뒷받침한다고 결론지었다(Yang SC et al., 2000). 폐암의 위험은 식사 횟수에 따라 약 3배 증가했으며, 요리하기 전에 식용유에서 COF가 배출되기를 기다리는 관습에 의해 위험도 증가했다. 폐암의 일부는 요리하기 전에 기름이 가열될 때까지 기다리는 습관 때문일 수 있다고 제안되었으며(Ko YC et al., 2000), 간접흡연, COF 노출, 폐질환 등이 폐암의 위험인자로 나타났다(Shi H et al., 2005).

5) 폐닐화합물류가 함유된 COF 관련 폐암

TP63의 유전적 다형성은 폐 선암종에 대한 감수성에 영향을 미치는 것으로 제안되었으며, TP63 유전자의 SNP와 폐암 사이의 관계와 환경과의 상호

작용을 연구했다. TP63 다형성이 유전적 감수성 인자일 수 있지만 COF 노출과의 유의한 상호작용은 나타나지 않았다(Yin ZH et al. 2014). TGF- β 의 SNP는 폐 발암에 영향을 줄 수 있으며, TGF- β 1 유전자 C509T 다형성은 COF 노출에 따른 폐 선암종의 감소와 관련이 있을 수 있지만 TGFBR2 유전자 G875A 다형성과의 연관성은 조사되지 않았다(Ren Y et al., 2015; Yin Z et al., 2014; Jiang X et al., 2009; Li S et al., 1994).

암 위험과 관련된 COF의 증거가 연구되었으며(Jia PL et al., 2018), 폐암의 위험인자를 평가하였고, 폐암 또는 비종양성 폐질환의 가족력 및 개인력이 여성 폐암의 주요 핵심 인자로 작용할 수 있다. 또한 여성 폐암과 COF 또는 석탄 연소로 인한 오염도 사이에 상당히 비례하는 것으로 나타났다(Zhang Y et al., 2001). Notch1은 폐암 발생에 역할을 할 수 있으며, Notch1의 rs312599는 비흡연자의 발암에 대한 새로운 바이오마커일 수 있다(Quan X et al., 2017; Xiang Y et al., 1999).

6) 페닐화합물류가 함유된 COF의 유전독성

대만에서 자주 사용되는 올리브, 코코넛, 겨자 및 야채와 같은 여러 상업용 식용유에서 COF에 노출되면 PAH에 대한 노출이 증가할 수 있는지 여부가 표시되었다.(Chiang TA et al., 1999) 쥐의 폐에서 유채 기름 증기 응축수가 효과를 발휘하는 폐의 SOD 및 MDA 농도와 골수 내 소핵(MN) 비율의 활동 메커니즘을 확인한 결과 폐 조직이 유채 기름 증기 응축물의 표적이 될 수 있다는 결론을 내렸다(Li D et al., 1998; Wu PF et al., 1999; Li M et al., 2008).

COF가 암 발병률을 증가시키는 것으로 보고되었기 때문에 가열된 땅콩 기름에서 COF의 돌연변이 유발성과 COF 흡입이 발암 위험을 유발할 수 있는지 여부를 평가했다(Wu SC et al., 2001; Pu Y et al., 2002). GSTM1 null 유전자형인 CYP1A1 MspI 다형성의 상관관계가 연구되었으며

CYP1A1과 COF의 조합이 여성 폐암의 위험을 증가시키는 것으로 나타났다.(Zhu XX et al., 2010) ATM rs189037은 폐암 위험과 관련이 있을 수 있으며 ATM rs189037 AA 유전자형은 COF 노출 없이 유해할 수 있다.(Shen L et al., 2014) RBFOX1의 두 SNP(rs4787050 및 rs8045980)와 폐암 사이의 연관성을 연구했으며, 폐암 위험에 대한 두 SNP와 COF 노출 사이의 상호 작용은 이러한 SNP가 폐암 민감성에 대한 새로운 바이오마커로서 중요할 수 있음을 보여주었다.(Li X et al., 2019)

COF에서 파생된 많은 미확인 돌연변이원이 있으며 이는 COF에 대한 노출이 폐암의 중요한 위험 요소가 될 수 있음을 나타낸다.(Chen H et al., 1992; Chiang TA et al., 1999) rs4513061과 COF 사이에 유의한 상호작용이 없었기 때문에 rs4513061 다형성과 폐암의 생존 사이에 유의한 영향이 관찰되지 않았다. AGBL1의 rs4513061은 비흡연자의 폐암 위험을 감소시키는 것으로 나타났다.(Zhang L et al., 2019)

7) 폐닐화합물류가 함유된 COF의 생체 내 및 시험관 내 연구

유채, 대두 및 샐러드유의 COF를 마우스에 주입한 결과 COF가 동물의 면역 체계에 영향을 미칠 수 있음을 나타냈다(Zhang W et al., 1999). 수컷 ICR 마우스의 COF 유발 폐 손상에 대한 발효 흑보리의 효과를 조사한 결과, 발효 흑보리가 COF 유발 폐 손상을 개선할 수 있다는 개념을 뒷받침했다(Ding X et al., 2020).

요리용 기름 연기 응축물(COFC)이 어느 정도 송아지 흉선 DNA 가교에 용량 반응 효과가 있음을 보여주었고, COFC가 DNA 손상을 유도하고 DNA 가교를 증가시킬 수 있다고 제안되었다(Zhao J et al., 2002; Zhang H et al., 2002).

지난 수십 년 동안 육류 등을 조리할 때 발생하는 연기가 인체에 미치는 유해한 영향에 대한 연구 문헌이 있어왔다. 헤테로사이클릭 아민(HCA)은 하나

이상의 헤테로사이클릭 고리를 가진 유기 분자이며, 이 HCA는 조리된 고기에서 생성되는 변이원인 또는 150℃ 이상의 고온에서 크레아틴을 특정 아미노산으로 열분해시켜 DNA 손상이 일어날 수 있는 화학물질로 알려져 있다. 전형적인 예로는 니아신(비타민 B3), 니코틴 및 뉴클레오티드 염기가 있다. 많은 방향족 고리를 형성하는 탄화수소인 PAH도 자유 물질의 불완전 연소에 의해 형성된다. 요리하는 동안 육류 표면에 부착된 다환방향족 탄화수소(PAHs)도 우리 입으로 들어갈 수 있으며, 고기를 구울 때 PAH 수준은 익히지 않은 음식의 130~13,000배에 이를 수 있다.

폐암은 흡연으로 인해 전 세계적으로 암 사망의 주요 원인이지만 COF는 환경 VOC의 주요 원인 중 하나이다. 본 연구에서는 특히 지난 20년 동안 Pubmed를 포함하여 필요한 데이터에 대해 대부분의 리뷰에 사용된 주요 논문을 철저히 검색하여 수행된 문헌 작업을 요약했다. 외식업의 발달을 바탕으로 COF는 3대 대기오염원 중 하나로 자리 잡았으며, COF에 대한 인체의 건강 위협도가 높아 많은 연구가 이루어지고 있다. 국내에서는 *in vivo* 및 *in vitro* 흡입 연구뿐만 아니라 작업 환경 모니터링, 학교 급식 종사자의 건강검진 등 지속적인 연구가 필요하다.

[표 III-9] COFs에서 가능한 페닐화합물 성분물질들

Compound	CAS No.	GHS classifications
Acenaphthylene	208-96-8	Acute tox. (Oral) Cat. 4
Acenaphthene	83-32-9	Carcinogenicity Cat.2; Acute Aquatic tox. Cat. 1; Chronic Aquatic tox. Cat. 1
Phenanthrene	85-01-8	Acute tox. (Oral) Cat. 4; Acute aquatic tox. Cat. 1; Chronic aquatic tox. Cat. 1
Anthracene	120-12-7	Acute tox. (Dermal) Cat. 4; Acute aquatic tox. Cat. 1; Chronic aquatic tox. Cat. 1
Fluoranthene	206-44-0	Acute tox. (Oral) Cat. 4; Serious eye damage/eye irritation Cat. 2; Carcinogenicity Cat. 1A; Acute aquatic tox. Cat. 1; Chronic aquatic tox. Cat. 1
Pyrene	129-00-0	Skin corrosion/irritation Cat. 2; Skin sensitization Cat. 1; Carcinogenicity Cat. 1A; Acute aquatic tox. Cat. 1; Chronic aquatic tox. Cat. 1
Benz[a]anthracene	56-55-3	Carcinogenicity Cat. 2; Acute aquatic tox. Cat. 1; Chronic aquatic tox. Cat. 1
Chrysene	218-01-9	Germ cell mutagenicity Cat. 2; Carcinogenicity Cat. 2; Acute aquatic tox. Cat. 1; Chronic aquatic tox. Cat. 1
Benzo[b+j+k]fluoranthene	205-99-2 205-82-3 207-08-9	Carcinogenicity Cat. 1B, Chronic aquatic tox. Cat. 2 Flammable solids Cat. 2; Skin corrosion/skin irritation Cat. 2; Serious eye damage/eye irritation Cat. 2; Carcinogenicity Cat. 1B; Acute aquatic tox. Cat. 1; Chronic aquatic tox. Cat. 1
Benzo[e]pyrene	192-97-2	Carcinogenicity Cat. 1B; Acute aquatic tox. Cat. 1; Chronic aquatic tox. Cat. 1
Benzo[a]pyrene	50-32-8	Acute tox. (Oral) Cat. 3; Skin sensitization Cat. 1; Germ cell mutagenicity Cat. 1B; Carcinogenicity Cat. 1A; Reproductive tox. Cat. 1B; Acute aquatic tox. Cat. 1; Chronic aquatic tox. Cat. 1
Indeno[1,2,3-cd]pyrene	193-39-5	Skin corr/skin irritation Cat. 2; Serious eye damage/ eye irritation. Cat. 2; Carcinogenicity Cat. 2
Benzo[ghi]perylene	191-24-2	Carcinogenicity Cat. 1A; Chronic aquatic tox. Cat. 4
Fluorene	86-73-7	Carcinogenicity Cat. 2; Chronic aquatic tox. Cat. 1
1-Methylphenanthrene	832-69-9	Carcinogenicity Cat. 1A; Chronic aquatic tox. Cat. 4
Perylene	198-55-0	Carcinogenicity Cat. 1A; Chronic aquatic tox. Cat. 4
Dibenzo[a,h+a,c]anthracene	53-70-3 215-58-7	Skin corrosion/ Skin irritation Cat. 2; Germ cell mutagenicity Cat. 2; Carcinogenicity Cat. 1B; Acute aquatic tox. Cat. 1; Chronic aquatic tox. Cat. 1 Carcinogenicity Cat. 1A
Naphthalene	91-20-3	Flammable solids Cat. 2; Acute tox. (Oral) Cat. 4; Carcinogenicity Cat. 2; Acute aquatic tox. Cat. 1; Chronic aquatic tox. Cat. 1
1-Methylnaphthalene	90-12-0	Acute tox. (Oral) Cat. 4; Skin corrosion/irritation Cat. 2; Serious eye damage/ eye irritation Cat. 2; Respiratory sensitization Cat. 1; Specific target organ tox. (Single exp.) Cat. 3; Specific target organ tox. (Repeated exp.) Cat. 2
Biphenyl	92-52-4	Skin corrosion/ skin irritation Cat. 2; Serious eye damage/eye irritation Cat. 2; Specific target organ tox. (Single exp.) Cat. 3; Acute aquatic tox. Cat. 1; Chronic aquatic tox. Cat. 1
2,6+2,7-Dimethyl naphthalene	581-42-0 582-16-1	No data available
2,3,5+i-Trimethyl naphthalene	2245-38-7	No data available

IV. 고찰



IV. 고 찰

1. 페닐기(페닐화합물)

Phenyl- 이라는 단어는 phēnyl- 이라는 프랑스어에서 파생된 단어로, ‘빛나는’이라는 뜻의 그리스어 ‘phaino’에서 파생되었으며, 최초의 페닐 화합물은 조명에 사용되는 다양한 가스의 생산 및 정제 부산물이었기 때문에 페닐-이라는 이름이 붙여졌다. 예를 들어 페닐클로라이드(클로로벤젠이라고도 함) 또는 벤질클로라이드(클로로벤젠이라고도 함)가 있을 수 있다. 페닐기는 단순히 벤젠을 기반으로 하며, 하나의 H가 제거되어 있다. 페닐은 벤젠의 유도체이다. 벤젠과 페닐의 주요 차이점은 벤젠은 수소 원자 6개로 구성된 반면 페닐은 수소 원자 5개로 구성된다는 점이다.

페닐화합물은 호텔, 상점, 병원, 사무실 등 여러 곳에서 소독제로 사용된다. 냄새를 제거하고 미생물을 죽이는 데 사용된다. 또한 항산화제, 진통제, 담즙 분지 억제제 등으로도 사용된다. 페닐에틸알콜(PEA)은 향수 회사에서도 사용할 수 있다. 경우에 따라 벤젠 고리를 치환체로 처리해야 하는 경우도 있다. 이런 경우 페닐-이라는 용어는 치환체로서 C₆H₅-의 존재를 지정하는데 사용된다. 이 방법은 벤젠 고리가 근의 치환체일 때 사용해야 한다.(근에 주요 작용기가 포함됨) 역사적으로 벤젠 고리에는 화학명으로 “페”라는 이름이 붙여졌다. 따라서 이 방향족 고리가 무언가에 붙으면 “페닐”그룹이라고 불렀다. 결국 이 방향족 화합물의 이름은 벤젠으로 변경되었다.

벤젠은 골수에 해로운 영향을 미치고 혈구 수를 감소시켜 빈혈과 같은 혈액 질환을 유발한다. 또한 과도한 출혈을 유발하고 면역 체계에 영향을 미쳐 감염 가능성을 높일 수 있다. 벤젠은 또한 발암물질로 알려져 있으며, 높은

수치에 만성적으로 노출되면 백혈병, 특히 급성 골수성 백혈병을 유발하는 것으로 나타났다.(Pubchem, 2023)

2. 페닐화합물 분해 기전들

페닐(Phenyl) 화합물들의 여러 가지 분해 기전들을 아래 그림 IV-1에 나타냈으며, 이는 KEGG genome.jp/pathway/map01220에서 발췌하였다. 여기서는 Benzene 뿐만 아니라 Toluene, Xylene 및 Phenol 등의 페닐화합물의 분해 기전 및 분해 산물들을 나타냈다.

3. 종양학에서 약물 효과 및/또는 독성의 성별 차이

다양한 질병과 질환의 유병률, 발병률, 중증도는 성별에 따른 상당한 격차에 의해 크게 영향을 받는다. 남성과 여성이 약물 치료에 반응하는 방식도 다르다. 따라서 위험 평가를 올바르게 수행하고 안전하고 효율적인 치료법을 개발하기 위해서는 이러한 반응을 이해하는 것이 중요하다. 이러한 제한된 관점에서 보더라도 약물 사용 방식과 시기는 의도하지 않은 예기치 않은 결과를 초래할 수 있다. 특정 약성 종양의 발생률과 사망률에는 성별에 따른 차이가 있다. 암 역학에서 가장 중요한 발견 중 하나는 성별 불평등이다. 남녀 간의 암 발생률 차이는 유전적 및 분자 수준과 에스트로겐과 같은 성 호르몬에 의해 조절되는 것으로 생각된다. 성별에 따른 차이는 임상 치료에서 그 중요성이 확립되었음에도 불구하고 암의 감수성, 진행, 생존 및 치료 반응에 영향을 미치는 요인 중 가장 덜 연구된 요인 중 하나이다. 특히 성별 차이의 근본적인 기전은 정확히 알려져 있지 않으므로 대부분의 정밀 의학 접근 방식은 환자의 성별이 치료 효과에 어떤 영향을 미칠 수 있는지 고려하지 않고 돌연변이 또는 기타 유전자 데이터를 사용하여 치료법을 할당한다. 화학요법을 받는 환자의 경우, 반응률과 부작용 발생 가능성에서 성별에 따른 분명한 차이가 존재한다.(Rakshith HT et al., 2023)

4. 인간과 동물 독성학의 성별 차이에 대한 프레임워크

독성 영향에 대한 이해의 기반이 되는 많은 직업 역학 연구는 여성과 소수자를 배제하는 것으로 시작한다. 성 분화는 유전적 및 호르몬의 통제하에 배아에서 시작된다. 노출, 감수성, 위험 및 건강에 영향을 미치는 변화는 평생동안 계속된다. 이 프레임워크는 노출, 독성 동력학, 독성 역학 및 조절 영향을 다룬다. 남성과 여성의 노출 기회부터 시작하여 이종 생물체 및 기타 스트레스 요인에 대한 취약성의 여러 측면에서 차이가 있다. 독성 동력학적인 차이

는 주로 신진대사와 관련이 있으며, 흡수에 대한 차이는 아직 거의 입증되지 않았다. 또한 라이프 스타일, 심리사회적 요인, 호르몬 요인이 동력학 및 반응성을 수정한다. 일부 현상은 거세(호르몬 대체제 유무에 관계없이)와 여성의 성호르몬 투여가 성호르몬의 주요 조절 역할을 입증하는 고전적 성호르몬 패러다임에 부합한다. 그러나 많은 현상은 성호르몬과 명확한 관계를 보여주지 않고 남성과 여성 간에 차이가 있다. 모든 세포는 성염색체(X 또는 Y)를 가지고 있고 호르몬에 노출되어 있기 때문에 유전적 영향과 호르몬 영향을 구분하는 정교한 기술이 이제 막 시작되고 있다. 가능한 경우, 연구는 균형 잡힌 성별 및 성별×연령 설계를 사용해야 하며 단순히 성별을 조정(폐기)하는 것이 아니라 성별 및 상호 작용별로 데이터를 분석해야 한다.(Michael Gochfeld, 2007)

5. 발암 감수성 및 생존과 관련된 산화적 스트레스의 성별 차이

유전, 발달, 생화학적, 환경적 변수가 복잡하게 상호작용하여 성별 차이를 만들어낸다. 암에 대한 감수성에서 성별 차이의 중요성은 수많은 연구를 통해 밝혀지고 있다. 지난 몇 년 동안 역학 연구와 암 등록을 통해 암 발생률, 진행률, 생존율에 성별에 따른 명확한 차이가 있음이 밝혀졌다. 그러나 산화적 스트레스와 미토콘드리아 기능 장애는 종양 질환의 치료에 대한 반응에도 상당한 영향을 미친다. 젊은 여성은 산화 환원 상태와 미토콘드리아 기능 조절에 관여하는 대부분의 단백질이 성호르몬의 지배를 받기 때문에 남성보다 암으로부터 더 보호받을 수 있다. 지금까지 밝혀진 암의 성별 관련 차이의 근간이 되는 분자 경로를 더 잘 이해하면 종양성 질환을 앓는 남성과 여성 모두에게 더 효과적인 정밀 의학과 치료 옵션에 대한 중요한 정보로 이어질 수 있을 것이다.(Alessandro Allegra et al., 2023)

6. 페닐화합물로서의 cooking oil fumes(COF)과 다환방향족탄화수소(PAH)

조리 연기는 실내 공기의 중요한 휘발성 유기화합물(VOC) 공급원이지만, 중국 요리에 일반적으로 사용되는 기름(카놀라유, 콩, 땅콩, 옥수수, 라드)의 배출 특성과 해당 VOC의 건강 위험은 아직 명확하지 않다. 불포화 지방산이 풍부한 식물성 기름이 포화 지방산이 풍부한 라드유보다 더 많은 VOC를 방출하고, 콩기름은 조리 온도가 높아질수록 방출되는 VOC가 증가한다. 기름에 함유된 수분은 고온에서 증기 박리를 통해 VOC 배출을 증가시킨다. 또한 물-기름 시스템에서 생성된 산화 라디칼은 불포화지방산의 산화를 촉진하여 배출되는 VOC에 발암성 알데히드, 벤젠, 퓨란을 생성한다. 식용유 연기에 포함된 휘발성 유기 화합물(VOC)은 환경과 인체 건강에 심각한 피해를 주기 때문에 효율적으로 제거해야 한다.

IARC(국제암연구소) 발암 요인 분류에서 벤조피렌을 사람에게 발암성이 확인된 요인으로 분류했다(Group 1). 미국 환경청(US EPA)이 우선 대상 물질로 선정한 벤조(a)피렌 등 16종의 PAHs의 화합물들은 환경과 식품에 광범위하게 퍼져있는 발암성이 확인된 물질이다. 주로 공기 흡입 및 피부 접촉을 통해 노출되며, 호흡기로 장기간 PAHs에 노출되면 폐암, 유방암, 위장 관련 암, 소화기로 노출되면 대장암, 췌장암, 전립선암이 발생할 위험이 있다고 알려져 있다. PAHs에 속하는 벤조피렌의 노출은 주로 산업현장에서 발생하고 있으므로 적절한 환기설비를 통해 노동자들의 환경을 관리해주는 것이 노출저감법의 핵심이며, 유기물이 불완전 연소할 때 PAHs 물질이 발생하므로 식품의 조리 또는 오염된 음식물의 섭취를 통해서도 노출될 수 있다.

PAHs는 원유, 화산 등 자연적으로 발생하기도 하지만, 주로 자동차 배기가스, 석탄연소 배출물, 담배 연기, 화재 등 인위적인 요인에 의해 발생한다. 또한 식품을 굽고 튀기는 등 조리과정에서 탄화에 의해 발생하기도 한다. 일반

인구에서의 PAHs 노출의 대부분은 식이와 환경 노출을 통해 발생하고 그중 식이에 의한 노출을 줄이는 것은 개인의 노력을 통해 노출을 저감할 수 있는 방법이다. 만약 화학물질을 섭취하거나 흡입했을 경우 반드시 적절한 호흡 의료 장비를 이용해 호흡시키고, 오염지역을 벗어나 신선한 공기를 호흡할 수 있는 곳으로 이동한 후 병원으로 옮겨야 한다. 피부에 노출되었을 경우 즉시 피부와 눈을 20분 이상 흐르는 물에 씻어내야 하며, 오염된 옷과 신발을 제거하고 오염지역을 격리해야 한다. PAHs 함유 가능한 요인에 노출 시에는 의료진에게 연락하는 등의 응급조치를 취해야 한다.

7. 설치류에서 각 종별, 성별 발암성의 예측

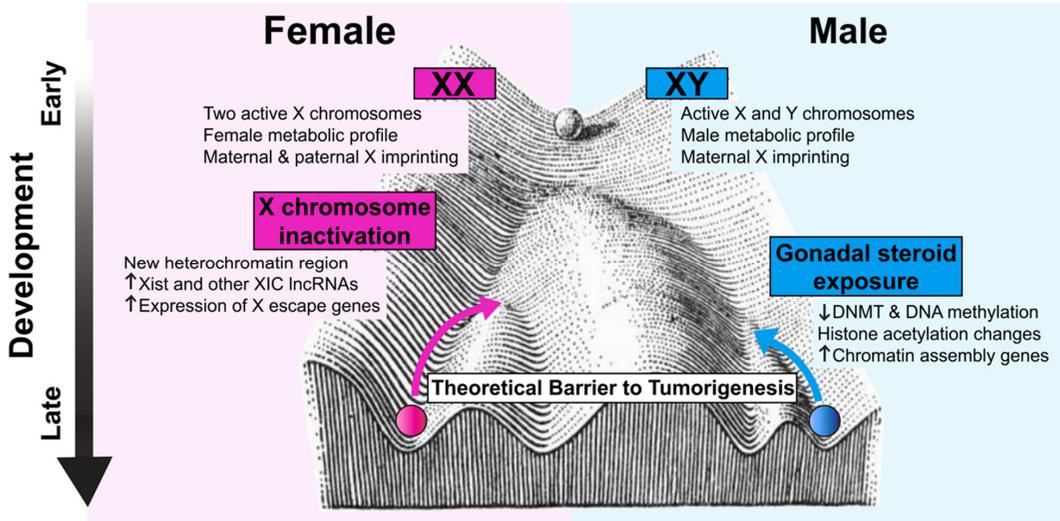
설치류 발암물질의 식별은 화학물질의 위해성 평가에서 중요한 작업이다. SAR 방법은 동물 실험의 수를 줄이기 위해 제안되었으며, 이러한 방법의 대부분은 종양 형성의 장기 특이성에 대한 정보를 무시한다. 화합물의 구조식으로부터 종(랫드, 마우스), 성별 및 조직 특이성을 고려한 설치류 발암물질 예측을 위한 분류 모델 및 무료 온라인 서비스를 만드는 것을 목표로 한 연구에서는, (Alexey Lagunin et al., 2018) 표준 2년 설치류 발암성 생물학적 검증에서 평가된 1011개의 유기 화합물에 대한 발암성 효능 데이터베이스의 데이터를 훈련 세트 생성에 사용했다. 설치류 장기 특정 발암성 예측을 위한 구조-활성 관계 모델은 PASS 소프트웨어에 의해 생성되었으며, 이는 Bayesian 유사 접근 방식과 Multilevel Neighborhoods of Atoms 디스크립터를 기반으로 하였다. leave-one-out 및 10-fold 교차 검증으로 계산된 훈련 세트의 평균 예측 정확도는 각각 79 및 78.2%였다. 이 예측프로그램의 사용은 <http://www.way2drug.com/ROSC> 웹에서 무료로 사용할 수 있었다.

8. 유전자 발현 및 조절 네트워크의 성별 차이

우리는 이제 암이 단일 조직학적 하위 유형 내에서도 큰 변이가 있는 다양한 질병이라는 것을 알고 있다. 현재 암 치료에 대한 개인화된 접근 방식 개발에 중점을 두고 있지만 실험실 및 임상 암 연구를 위한 패러다임에 성별 차이의 생물학을 체계적으로 통합하지 못했다는 것은 놀라운 일이다.(Joshua B Rubin et al., 2020)

암의 일부 성별 차이는 순환 성 호르몬의 작용을 통해 발생하지만 다른 성별 차이는 에스트로겐, 테스토스테론 또는 프로게스테론 수치와 무관하다. 대신 이러한 차이는 급성 성 호르몬 작용과 더불어 유전적 및 후성 유전적 기전을 포함하는 과정인 성적 분화의 결과이다. 성적 분화는 수정과 함께 시작되어 폐경 이후에도 계속된다. 그것은 거의 모든 신체 시스템에 영향을 미치므로 성장, 수명, 신진대사 및 면역과 같은 영역에서 현저한 성별 차이를 나타내며 암 진행, 치료 반응 및 생존에 영향을 줄 수 있다. 이러한 유기체 수준의 차리는 세포 수준에서 상관관계가 있으므로 암컷과 수컷은 모든 진행 단계 및 확산에 대한 반응을 통한 세포 변형에서 암에 대한 보호 및 취약성이 근본적으로 다를 수 있다.

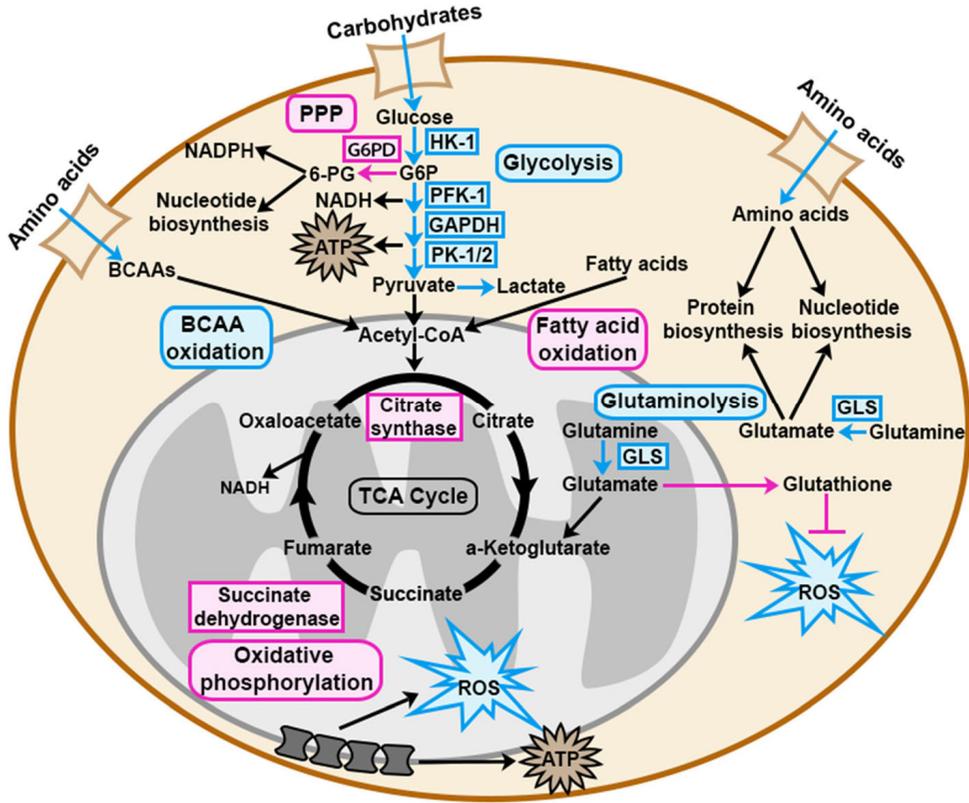
전 세계적으로 광범위한 연령대에 걸쳐 종양 발생률과 사망률에서 성별 차이가 분명하다. 명확한 성별 차이가 있는 대부분의 암은 여성보다 남성에게 더 큰 영향을 미치며 발생률은 1.26:1에서 4.86:1 사이이다.



[그림 IV-2] 성별에 따른 후성유전 프로그래밍은 남성과 여성의 종양 형성에 대한 차등 장벽에 기여할 수 있다.

남성과 여성의 후성유전학의 차이는 XX와 XY 배아 사이의 성염색체 유전자 발현과 대사 프로파일의 차이로 인해 수정되는 순간부터 시작된다. 발달 전반에 걸쳐 X-염색체 불활성화 및 생식선 스테로이드 노출과 같은 추가 과정을 통해 성별을 더욱 구분한다. 남성과 여성 세포의 고유한 후성유전학적 환경은 종양 형성 장벽의 성별 차이뿐만 아니라 종양 이질성 및 치료법에 대한 반응(기존 및 후성유전학적 표적 모두)의 성별 차이에 기여할 수 있다.

출처 : Rubin et al. Biology of Sex Differences (2020) 11:17



[그림 IV-3] 대사 경로의 성별 차이는 암 발생 및 진행, 치료 반응의 성별 차이에 기여할 수 있다.

발달과 성인기 동안 남성과 여성은 영양소를 다르게 사용한다. 수컷은 탄수화물과 아미노산을 선호한다. 암컷은 지방산 대사를 선호한다. 또한 암컷 미토콘드리아는 미토콘드리아 활성이 높음에도 불구하고 ROS를 적게 생성한다. 영양소 활용 및 미토콘드리아 활동의 이러한 근본적인 성별 차이는 암 발생 및 진행, 항암 치료에 대한 반응 중에 중요한 암 세포의 대사 재프로그래밍의 성별 차이에 기여할 수 있다. 이 개략도는 성적으로 이형적이고 암에서 중요한 것으로 알려진 대사 경로에 초점을 맞춘다. 파란색 또는 분홍색으로 표시된 대사 경로, 대사산물 및 대사 효소는 각각 남성 또는 여성에서 더 높은 것으로 알려져 있다.

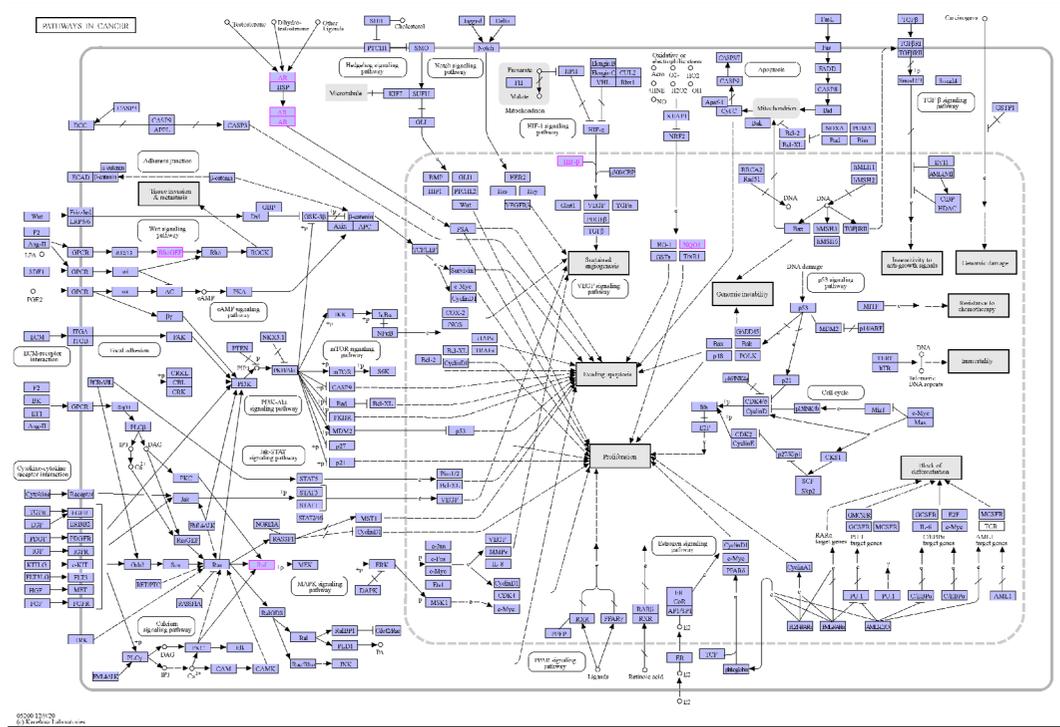
출처 : Rubin et al. *Biology of Sex Differences* (2020) 11:17

9. COF 중 대표적 폐닐화합물인 디벤즈[a,h]안트라센

디벤즈[a,h]안트라센(CAS No. 53-70-3)은 유기물의 불완전 연소에 의해 생성되는 다섯 개의 융합된 벤젠 고리로 구성된 결정성 발암성 방향족 탄화수소이다. 디벤즈[a,h]안트라센은 주로 가솔린 배기가스, 담배연기, 콜타르, 그을음 및 특정 식품, 특히 훈제 및 바비큐 음식에서 발견된다. 이 물질은 종양 발생을 유도하기 위한 연구 목적으로만 사용된다. 디벤즈[a,h]안트라센은 돌연변이 유발 물질이며 인체 발암물질로 예상된다. IARC 분류는 2A; 인체에 발암성이 있을 수 있음에 해당된다.

이 화학물질과 관련된 유전자의 발현으로는, CYP1A1, AHR, CYP1A2, CYP1B1, EPHX1, AKR1B1, AR, NQO1, ACOX2, CLDN7 등이 있는 것을 알 수 있으며(ctdbase.org), pathways in cancer에 관련된 유전자들이 많이 있는 것을 알 수 있다(그림 IV-4). 또한 수컷 성 호르몬인 Testosterone에 의한 AR 유전자의 up-regulation을 통해 Evading apoptosis와 Proliferation을 확대하고 있는 것으로 나타났다.

페닐화합물류 노출에 의한 랫드와 마우스의 성별·장기별 발암성 고찰



[그림 IV-4] 디벤즈[a,h]안트라센에 의해 조절되는 KEGG cancer pathways

출처 : genome.jp/kegg-bin/show-pathway?ko05200

V. 결 론



V. 결 론

본 연구에서는 Aromatic hydrocarbon으로서 벤젠 독성의 기본을 이루는 페닐화합물류(PAH 등)의 노출에 의한 각 암수 성별 및 장기별 독성 및 유전체 발현의 정도를 비교·고찰하여 향후 흡입독성시험 및 관련 발암성 시험·연구의 기초자료로 활용코자 하였다.

Male SD 랫드의 경우, IL1B, TNF, NOS2, IL6, NGF의 유전자가 관련되어 있으며 urinary bladder, kidney, oral cavity 등에 발암 확률이 높음을 보였다. Female SD 랫드의 경우, ADRB2, **TNF**, HMOX1, CYP1A1, PTGS2, ILB1, CASP3, POR, PRL, TSC22D1, ATEG, REG1, HRH2, **NFE2L2**, AKR1C2, ADRB2, NR3C1, IL6, ADRB1, ADRB3, LPO의 유전자가 관련되어 stomach, liver, nasal cavity 등에 발암 확률이 높음을 보였다.

Male F344 랫드의 경우, ACACA, ACSL1, ALB, ALCAM, CYP19A1, PPARA, CYP4A1, ACAA1, ACOX1의 유전자가 관련되어 있으며 liver, kidney, stomach, urinary bladder 등에 발암 확률이 높음을 보였다. Female F344 랫드의 경우, 관련된 유전자는 발견되지 않았지만 kidney, ear, Zymbals gland, stomach, liver 등에 발암 확률이 높음을 보였다.

Male ICR 마우스의 경우, 관련된 유전자와 발암 확률이 높은 장기가 발견되지 않았고, Female ICR 마우스의 경우, **KRAS**, ACHE, CAT, CYP3A4, GPT의 유전자가 관련되어 있으며 stomach, thyroid gland, ovary, liver 등에 발암 확률이 높음을 보였다.

Male BALBc 마우스의 경우, 관련된 유전자와 발암 확률이 높은 장기가 발견되지 않았고, Female BALBc 마우스의 경우, NR1I2, CYP3A4, ABCB1, CYP2B6, PRKDC, CYP2C9, NCOA1의 유전자가 관련되어 있으며 liver 등에 발암 확률이 높음을 보였다.

각 성별 후성유전학의 차이는 XX와 XY 배아 사이의 성염색체 유전자 발현과 대사 프로파일의 차이로 인해 수정되는 순간부터 시작된다. 발달 전반에 걸쳐 X-염색체 불활성화 및 생식선 스테로이드 노출과 같은 추가 과정을 통해 성별을 더욱 구분한다. 각 성별 세포의 고유한 후성유전학적 환경은 종양 형성 장벽의 성별 차이뿐만 아니라 종양 이질성 및 치료법에 대한 반응(기존 및 후성유전학적 표적 모두)의 성별 차이에 기여할 수 있다. 발달과 성인기 동안 남성과 여성은 영양소를 다르게 사용한다. 수컷은 탄수화물과 아미노산을 선호한다. 암컷은 지방산 대사를 선호한다. 또한 암컷 미토콘드리아는 미토콘드리아 활성이 높음에도 불구하고 ROS를 적게 생성한다. 영양소 활용 및 미토콘드리아 활동의 이러한 근본적인 성별 차이는 암 발생 및 진행과 더불어 항암 치료에 대한 반응 중에 중요한 암 세포의 대사 재프로그래밍의 성별 차이에 기여할 수 있다.

COF 중 대표적 페닐화합물인 디벤즈[a,h]안트라센(CAS No. 53-70-3)은 유기물의 불완전 연소에 의해 생성되는 다섯 개의 융합된 벤젠 고리로 구성된 결정성 발암성 방향족 탄화수소이다. 디벤즈[a,h]안트라센은 주로 가솔린 배기가스, 담배연기, 콜타르, 그을음 및 특정 식품, 특히 훈제 및 바비큐 음식에서 발견된다. 이 물질은 종양 발생을 유도하기 위한 연구 목적으로만 사용된다. 디벤즈[a,h]안트라센은 돌연변이 유발 물질이며 인체 발암물질로 예상된다. IARC 분류는 2A; 인체에 발암성이 있을 수 있음에 해당된다.

이 화학물질과 관련된 유전자의 발현으로는, CYP1A1, AHR, CYP1A2, CYP1B1, EPHX1, AKR1B1, AR, NQO1, ACOX2, CLDN7 등이 있는 것을 알 수 있으며(ctdbase.org), pathways in cancer에 관련된 유전자들이 많이 있는 것을 알 수 있다. 또한 수컷 성 호르몬인 Testosterone에 의한 AR 유전자의 up-regulation을 통해 Evading apoptosis와 Proliferation을 확대하고 있는 것으로 나타났다.

참고문헌

- Alessandro Allegra et al., Gender differences in oxidative stress in relation to cancer susceptibility and survival. *antioxidants* (2023) 12:1255
- Alexey Lagunin et al., CLC-Pred: A freely available web-service for in silico prediction of human cell line cytotoxicity for drug-like compounds (2018) *Plos One*
- Chemical News, Available at <http://chemicalnews.co.kr/news/articleView.html?idxno=4226> accessed September 19, 2022
- Chen H, Yang M, Ye S (1992) A study on genotoxicity of cooking fumes from rapeseed oil. *Biomed Environ Sci* 5: 229-35
- Chen R, You XY (2020) Effects of chef operation on oil fume particle collection of household range hood. *Environ Sci Pollut Res Int* 27: 23824-23836
- Chen TY, Fang YH, Chen HL, Chang CH, Huang H et al. (2020) Impact of cooking oil fume exposure and fume extractor use on lung cancer risk in non-smoking Han Chinese women. *Sci Rep* 10: 6774
- Chiang TA, Pei-Fen W, Ying LS, Wang LF, Ko YC (1999) Mutagenicity and aromatic amine content of fumes from heated cooking oils produced in Taiwan. *Food Chem Toxicol* 37:

125-34

Chiang TA, Wu PF, Ko YC (1998) Prevention of exposure to mutagenic fumes produced by hot cooking oil in Taiwanese kitchens. *Environ Mol Mutagen* 31: 92-6

Chiang TA, Wu PF, Ko YC (1999) Identification of carcinogens in cooking oil fumes. *Environ Res* 81: 18-22

Chiang TA, Wu PF, Wang LF, Lee H, Lee CH, et al. (1997) Mutagenicity and polycyclic aromatic hydrocarbon content of fumes from heated cooking oils produced in Taiwan. *Mutat Res* 381: 157-61

Chunshui Lin, et al., Polycyclic aromatic hydrocarbons from cooking emissions. *Science of the Total Environment*. 2022;818:151700

Ding L, Sui X, Yang M, Zhang Q, Sun S, et al. (2020) Toxicity of cooking oil fume derived particulate matter: Vitamin D(3) protects tubule formation activation in human umbilical vein endothelial cells. *Ecotoxicol Environ Saf* 188: 109905

Ding X, Yang L, Guan Q, Zeng H, Song C, et al. (2020) Fermented black barley ameliorates lung injury induced by cooking oil fumes via antioxidant activity and regulation of the intestinal microbiome in mice. *Ecotoxicol Environ Saf* 195: 110473

Doctors News, 2016 Available at:
http://www.doctorsnews.co.kr/news/articleView.html?dxno=110136&sc_word=&sc_word2=accessed 30 Sept 2022.

- Dou C, Zhang J, Qi C (2018) Cooking oil fume-derived PM(2.5) induces apoptosis in A549 cells and MAPK/NF- κ B/STAT1 pathway activation. *Environ Sci Pollut Res Int* 25: 9940-9948
- Han X, Wang RR, Shi CZ (2020) Isolation, Identification, and Degrading Characteristics of an Oil Resistant Formaldehyde-Degrading Bacterium. [Article in Chinese] *Huan Jing Ke Xue* 41: 5617-5627
- He F, Xie JX, Liu CL, Xiong WM, Xu QP, et al. (2017) The relationship of lung cancer with menstrual and reproductive factors may be influenced by passive smoking, cooking oil fumes, and tea intake: A case-control study in Chinese women. *Medicine (Baltimore)* 96: e8816
- He WQ, Nie L, Tian G, Li J, Shao X, Wang MY (2013) Study on the chemical compositions of VOCs emitted by cooking oils based on GC-MS. [Article in Chinese] *Huan Jing Ke Xue*. 34: 4605-11
- He WQ, Tian G, Nie L, Qu S, Li J, Wang MY (2012) Preliminary study concerning emissions of the volatile organic compounds from cooking oils. [Article in Chinese] *Huan Jing Ke Xue*. 33: 2973-8
- He Y, Zhang S, Wei X, Shang S, Wang Y, et al. (2022) A high environmental composite quality factor score was associated with the risk of sick building syndrome among adults in northeast China. *J Environ Manage* 306: 114458
- Honda M, Suzuki N. Toxicities of polycyclic aromatic hydrocarbons

- for aquatic animals. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Feb 20;17(4):1363
- Hu P, Fan L, Ding P, He YH, Xie C, et al. (2018) Association between prenatal exposure to cooking oil fumes and full-term low birth weight is mediated by placental weight. *Environ Res* 167: 622-631
- Hu P, Wang C, Ding P, He YH, Xie C, et al. (2021) Online ahead of print. Placental weight mediates association between prenatal exposure to cooking oil fumes and preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 1-11
- Huang WJ, Liu JY, Li LN (2007) Analysis of environmental factors and polycystic ovary syndrome. [Article in Chinese] *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 42: 302-4
- Jia PL, Zhang C, Yu JJ, Xu C, Tang L, et al. (2018) The risk of lung cancer among cooking adults: a meta-analysis of 23 observational studies. *J Cancer Res Clin Oncol* 144: 229-240
- Jiang X, Zhu S, Wu Y, Huai H (2009) The effects of cooking oil fume condensates (COFCs) on the vegetative growth of *Salvinia natans* (L.) All. *J Hazard Mater* 172: 240-6
- Joshua B Rubin et al., Sex differences in cancer mechanisms. *Biology of Sex Differences* (2020) 11:17
- Kadekar S et al., Gender differences in chemical carcinogenesis in National Toxicology Program 2-year bioassays. *Toxicol Pathol*. 2012 Dec;40(8):1160-8.

- Kim HI, Lim H, Moon A. Sex Differences in Cancer; Epidemiology, Genetics and Therapy. *Biomol Ther (Seoul)*. 2018 Jul 1;26(4):335-342
- Ko YC, Cheng LS, Lee CH, Huang JJ, Huang MS, et al. (2000) Chinese food cooking and lung cancer in women nonsmokers. *Am J Epidemiol* 151(2): 140-7
- Lai CH, et al. (2013) Exposure to cooking oil fumes and oxidative damages: a longitudinal study in Chinese military cooks. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 23: 94-100
- Lee CH, Yang SF, Peng CY, Li RN, Chen YC, et al. (2010) The precancerous effect of emitted cooking oil fumes on precursor lesions of cervical cancer. *Int J Cancer* 127: 932-41
- Lee IJ, Lee SG, Choi BH, Seo HK, Choi JH (2022) Hazard levels of cooking fumes in Republic of Korea Schools. *Saf Heal Work* 13: 227-234
- Li D, Zhang T, Rang W, Wu C (1998) Study on the changes of the levels of SOD and MDA in lung and MN in bone marrow exposed to cooking fume in rats. [Article in Chinese] *Wei Sheng Yan Jiu* 27: 382-4
- Li M, Yin Z, Guan P, Li X, Cui Z, et al. (2008) XRCC1 polymorphisms, cooking oil fume and lung cancer in Chinese women nonsmokers. *Lung Cancer* 62: 145-51
- Li S, Pan D, Wang G (1994) Analysis of polycyclic aromatic hydrocarbons in cooking oil fumes. *Arch Environ Health* 49:

119-22

Li SD, Xu JB, Mo SP, Li WH, Gao JJ, et al. (2017) Particle Size Distribution and Diffusion for Simulated Cooking Fume. [Article in Chinese] Huan Jing Ke Xue 38: 33-40

Li X, Li X, Yin Z, Jiang M, Tian W, et al. (2019) Polymorphisms of rs4787050 and rs8045980 are associated with lung cancer risk in northeast Chinese female nonsmokers. Biomark Med 13: 1119-1128

Lin C, Huang RJ, Duan J, Zhong H, Xu W (2022) Polycyclic aromatic hydrocarbons from cooking emissions. Sci Total Environ 818: 151700.

Lin J, Ni S, Shi Q, Xiong Z, Kang J et al. (2020) Environmental exposure to cooking oil fumes and fatty liver disease. Ann Palliat Med 9: 3810-3817

Liu Y, Chen YY, Cao JY, Tao FB, Zhu XX, et al. (2015) Oxidative stress, apoptosis, and cell cycle arrest are induced in primary fetal alveolar type II epithelial cells exposed to fine particulate matter from cooking oil fumes. Environ Sci Pollut Res Int 22: 9728-41

Marie Vahter et al., 2007 Implications of gender differences for human health risk assessment and toxicology. Environmental Research 104:70-84

May L, Shows K, Nana-Sinkam P, Li H, Landry JW. Sex Differences in Lung Cancer. Cancers 2023;15:3111

- Metayer C, et al., (2002) Cooking oil fumes and risk fo lung cancer in women in rural Gansu, China. *Lung Cancer* 35(2):111-7.
- Michael Gochfeld. (2007) Framework for gender differences in human and animal toxicology. *Environmental Research* 104:4-21
- Nandan A, Siddiqui NA, Singh C et al. (2021) Occupational and environmental impacts of indoor air pollutant for different occupancy: a review. *Toxicol. Environ. Health Sci.* 13, 303-322
- Poli D et al., Sex difference and benzene exposure: Does it matter? *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Feb 18;19(4):2339
- Pu Y, Yin L, Yuan H, Liang G (2002) Oxidative stress of cooking oil fume on rat type II lung cells].[Article in Chinese] *Wei Sheng Yan Jiu* 31: 85-7
- Quan X, Yin Z, Fang X, Zhou B (2017) Single nucleotide polymorphism rs3124599 in Notch1 is associated with the risk of lung cancer in northeast Chinese non-smoking females. *Oncotarget* 8: 31180-31186
- Rakshith HT et al., Sex differences in drug effects and/or toxicity in oncology. *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery.* (2023) vol.4
- Ren Y, Yin Z, Li K, Wan Y, Li X, et al. (2015) TGF β -1 and TGFBR2 polymorphisms, cooking oil fume exposure and risk of lung adenocarcinoma in Chinese nonsmoking females: a case control study. *BMC Med Genet* 16: 22

Rubin et al. *Biology of Sex Differences* (2020) 11:17

Shen L, Yin Z, Wu W, Ren Y, Li X, et al. (2014) Single nucleotide polymorphism in ATM gene, cooking oil fumes and lung adenocarcinoma susceptibility in Chinese female non-smokers: a case-control study. *PLoS One* 9: e96911

Shi H, He Q, Dai X, Zhou B (2005) Study on risk factors of lung cancer in non-smoking women. [Article in Chinese] *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* 8: 279-82

Sun XW, Ma YY, Wang B (2007) The interaction between microsomal epoxide hydrolase polymorphisms and indoor pollution in nonsmall cell lung cancer. [Article in Chinese] *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 41 Suppl: 30-4

Tung YH, Ko JL, Liang YF, Yin L, Pu Y, et al. (2001) Cooking oil fume-induced cytokine expression and oxidative stress in human lung epithelial cells. *Environ Res* 87: 47-54

Valeeva ET. et al., Polymorphism of Glutathione S-transferase Genes and the Risk of Toxic Liver Damage in Petrochemical Workers. *Int. J Occup Environ Med.* 2020 J;11(1):53-58

Wang GX (1992) Multivariate analyses of causal factors included cooking oil fume and others in matched case-control study of lung cancer. [Article in Chinese] *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 26: 89-91

Wang L, Hu W, Guan Q, Du G, Chen T, et al. (2018) The association between cooking oil fume exposure during

- pregnancy and birth weight: A prospective mother-child cohort study. *Sci Total Environ* 612: 822-830.
- Wang L, Zheng X, Stevanovic S, Wu X, Xiang Z, et al. (2018) Characterization particulate matter from several Chinese cooking dishes and implications in health effects. *J Environ Sci (China)* 72: 98-106
- Women's Newspaper. Available at <http://www.womennews.co.kr/news/articleView.html?idxno=219868>, accessed September 19, 2022
- Wu PF, Chiang TA, Ko YC, Lee H (1999) Genotoxicity of fumes from heated cooking oils produced in Taiwan. *Environ Res* 80: 122-6
- Wu SC, Yen GC, Sheu F (2001) Mutagenicity and identification of mutagenic compounds of fumes obtained from heating peanut oil. *J Food Prot* 64: 240-5
- Xiang Y, Gao Y, Zhong L, Jin F, Sun L, et al. (1999) A case-control study on relationship between body mass index and lung cancer in non-smoking women. [Article in Chinese] *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 33: 9-12
- Xu, L. et al., (2022) The Hepatoprotective and Hepatotoxic Roles of Sex and Sex-Related Hormones. *Frontiers in Immunology*, 13, 939631
- Xue Y, Jiang Y, Jin S, Li Y (2016) Association between cooking oil fume exposure and lung cancer among Chinese nonsmoking

- women: a meta-analysis. *Onco Targets Ther* 9: 2987-92
- Yang K, Fahad S, He H (2022) Assessing the cooking oil fume exposure impacts on Chinese women health: an influential mechanism analysis. *Environ Sci Pollut Res Int* 29: 53860-53872
- Yang SC, Jenq SN, Kang ZC, Lee H (2000) Identification of benzo[a]pyrene 7,8-diol 9,10-epoxide N2-deoxyguanosine in human lung adenocarcinoma cells exposed to cooking oil fumes from frying fish under domestic conditions. *Chem Res Toxicol* 13: 1046-50
- Yao X, Gao M, Wei Z, Chen M, Shanguan W (2019) Removal of hexanal in cooking fume by combination of storage and plasma-catalytic oxidation on alkali-modified Co-Mn solid solution. *Chemosphere*. 220: 738-747
- Yao Z, Li J, Wu B, Hao X, Yin Y, Jiang X (2015) Characteristics of PAHs from deep-frying and frying cooking fumes. *Environ Sci Pollut Res Int* 22: 16110-20
- Yin Z, Cui Z, Ren Y, Zhang H, Yan Y, et al. (2014) Genetic polymorphisms of TERT and CLPTM1L, cooking oil fume exposure, and risk of lung cancer: a case-control study in a Chinese non-smoking female population. *Med Oncol* 31: 114
- Yin Z, Su M, Li X, Li M, Ma R, et al. (2009) ERCC2, ERCC1 polymorphisms and haplotypes, cooking oil fume and lung adenocarcinoma risk in Chinese non-smoking females. *J Exp Clin Cancer Res* 28: 153

- Yin ZH, Cui ZG, Ren YW, Su M, Ma R, et al. (2014) TP63 gene polymorphisms, cooking oil fume exposure and risk of lung adenocarcinoma in Chinese non-smoking females. *Asian Pac J Cancer Prev* 14: 6519-22
- Young SC, Chang LW, Lee HL, Tsai LH, Liu YC, et al. (2010) DNA damages induced by trans, trans-2,4-decadienal (tt-DDE), a component of cooking oil fume, inhuman bronchial epithelial cells. *Environ Mol Mutagen* 51: 315-21
- Zhang H, Wang G, Tan W (2002) Study on the effects of cooking oil fume condensate on the DNA integrity. [Article in Chinese] *Wei Sheng Yan Jiu* 31: 238-40
- Zhang L, Li X, Quan X, Tian W, Yang X, et al. (2019) Case/Control Study: AGBL1 Polymorphism Related to Lung Cancer Risk in Chinese Nonsmoking Females. *DNA Cell Biol* 38: 1452-1459
- Zhang W, Zhao X, Lei Z, Song X (1999) Effects of cooking oil fume condensate on cellular immunity and immunosurveillance in mice. [Article in Chinese] *Wei Sheng Yan Jiu* 28: 18-20
- Zhang X, He Y, Lin Q et al. (2020) Adverse effects of subchronic exposure to cooking oil fumes on the gonads and the GPR30-mediated signaling pathway in female rats. *Mol Cell Toxicol* 16: 13-24
- Zhang X, Rao L, Liu Q, Yang Q. Meta-analysis of associations between cooking oil fumes exposure and lung cancer risk. *Indoor and Built Environment*. 2022;31(3):820-37

- Zhang Y, Chen K, Zhang H (2001) Meta-analysis of risk factors on lung cancer in non-smoking Chinese female. [Article in Chinese] *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 22: 119-21
- Zhao J, Su F, Zhou S (2002) Experimental study on the potential carcinogenicity of cooking oil fume condensate. [Article in Chinese] *Wei Sheng Yan Jiu* 31: 21-3
- Zhao JJ, You XY (2021) Probabilistic health risk assessment of exposure to carcinogens of Chinese family cooking and influence analysis of cooking factors. *Sci Total Environ* 779: 146493.
- Zhu F, Cheng H, Lei R, Shen C, Liu J, et al. (2019) Effects of cooking oil fume derived fine particulate matter on blood vessel formation through the VEGF/VEGFR2/MEK1/2/ERK1/2/mTOR pathway in human umbilical vein endothelial cells. *Environ Toxicol Pharmacol* 69: 112-119
- Zhu X, Wang K, Zhu J, Koga M (2001) Analysis of cooking oil fumes by ultraviolet spectrometry and gas chromatography-mass spectrometry. *J Agric Food Chem* 49: 4790-4
- Zhu XX, Hu CP, Gu QH (2010) CYP1A1 polymorphisms, lack of glutathione S-transferase M1 (GSTM1), cooking oil fumes and lung cancer risk in non-smoking women. [Article in Chinese] *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 33: 817-22

en.wikipedia.org/wiki/CYP2E1

<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/search/index.cfm>

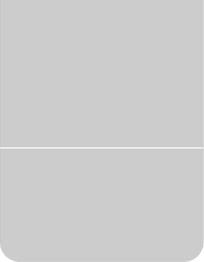
<http://way2drug.com/ROSC>

<http://carcdb.lhasalimited.org>

<http://ctdbase.org>

KEGG genome.jp/pathway/map01220

genome.jp/kegg-bin/show-pathway?ko05200



Abstract

A Study on the Carcinogenicity of Rats and Mice by Sex and Organ due to Exposure to Phenyl Compounds

Objectives

In this study, we compared and considered the degree of toxicity and genome expression in each male and female gender and organ due to exposure to phenyl compounds (PAH, etc.), which are the basis of benzene toxicity as aromatic hydrocarbons, and conducted future inhalation toxicity tests and related carcinogenicity tests. It was intended to be used as basic data for research.

Method

To predict and consider related in vivo carcinogenicity tests by examining changes in gene expression in rats and mice (by gender and organ) due to exposure to carcinogenic chemicals such as phenyl compounds (PAH), which are the main cause of carcinogenesis among chemicals.

Results

In the case of male SD rats, the genes IL1B, TNF, NOS2, IL6, and NGF were related, and the probability of carcinogenesis in the urinary

bladder, kidney, and oral cavity was high. In female SD rats, the genes ADRB2, TNF, HMOX1, CYP1A1, PTGS2, ILB1, CASP3, POR, PRL, TSC22D1, ATEG, REG1, HRH2, NFE2L2, AKR1C2, ADRB2, NR3C1, IL6, ADRB1, ADRB3, LPO It showed a high probability of carcinogenesis in the stomach, liver, and nasal cavity.

In the case of Male F344 Rat, the genes ACACA, ACSL1, ALB, ALCAM, CYP19A1, PPARA, CYP4A1, ACAA1, and ACOX1 were related and showed a high probability of carcinogenesis in the liver, kidney, stomach, and urinary bladder. In the case of Female F344 Rat, no related genes were found, but it showed a high probability of carcinogenesis in the kidney, ear, zymbals gland, stomach, and liver.

In the case of male ICR mice, related genes and organs with a high probability of carcinogenesis were not found, and in the case of female ICR mice, genes for KRAS, ACHE, CAT, CYP3A4, and GPT were involved, and carcinogenesis occurred in the stomach, thyroid gland, ovary, liver, etc. It was shown that the probability was high.

In the case of male BALBc mice, related genes and organs with a high probability of carcinogenesis were not found, and in the case of female BALBc mice, the genes NR1I2, CYP3A4, ABCB1, CYP2B6, PRKDC, CYP2C9, and NCOA1 were related, and the liver, etc., had a high probability of carcinogenesis.

Conclusion

Differences in the epigenetics of each sex begin at the moment of fertilization due to differences in sex chromosome gene expression and metabolic profiles between XX and XY embryos. Throughout

development, additional processes such as X-chromosome inactivation and gonadal steroid exposure further differentiate the sexes. During development and adulthood, men and women use nutrients differently. Males prefer carbohydrates and amino acids. Females prefer fatty acid metabolism. Additionally, female mitochondria produce less ROS despite their high mitochondrial activity. These fundamental sex differences in nutrient utilization and mitochondrial activity may contribute to sex differences in the metabolic reprogramming of cancer cells, which is important during cancer development, cancer progression, and response to anticancer treatment.

Key words

Carcinogenicity, Rats, Mice, Sex, Organ, Phenyl compounds



부록

화학물질 DB 구축 내용 일부 (Excel 파일 별도)

연구진

연구기관 : 산업안전보건연구원

연구책임자 : 임경택(선임연구위원, 흡입독성연구센터)

연구기간

2023. 01. 01. ~ 2023. 11. 30.

본 연구보고서의 내용은 연구책임자의 개인적 견해이며,
우리 연구원의 공식견해와 다를 수도 있음을 알려드립니다.

산업안전보건연구원장

**페닐화합물류 노출에 의한 랫드와 마우스의
성별·장기별 발암성 고찰
(2023-산업안전보건연구원-981)**

발행일 : 2023년 12월 31일

발행인 : 산업안전보건연구원 원장 김은아

연구책임자 : 산업화학연구실 선임연구위원 임경택

발행처 : 안전보건공단 산업안전보건연구원

주소 : (44429) 울산광역시 중구 종가로 400

전화 : 042-869-8533

팩스 : 042-869-8691

Homepage : <http://oshri.kosha.or.kr>

I S B N : 979-11-93642-44-3

공공안심글꼴 : 무료글꼴, 한국출판인회의, Kopub바탕체/돋움체

페닐화합물류 노출에 의한 랫드와 마우스의 성별·장기별 발암성 고찰

표지

량데뷰 226g(인쇄용지)

내지

네오스타 미색 80g(인쇄용지)
저탄소제품 708kg CO₂ eq./ton

환경보호를 위해
저탄소용지(친환경용지)를
사용하였습니다.

