



발암잠재력(CSF)과 유전체 비교를 통한 발암가능 화학물질 고찰

OSHRI

산업재해예방

안전보건공단

산업안전보건연구원



연구보고서

발암잠재력(CSF)과 유전체 비교를 통한 발암가능 화학물질 고찰

임 경 택

산업재해예방

안전보건공단

산업안전보건연구원



요약문

- 연구기간 2022년 01월 ~ 2022년 12월
- 핵심단어 발암잠재력, 유전체, 발암가능, 화학물질
- 연구과제명 발암잠재력(CSF)과 유전체 비교를 통한 발암가능 화학물질 고찰

1. 연구배경

화학물질의 유해성·위험성평가(risk assessment)에서 사용되는 cancer slope factor (발암계수, 발암잠재력) 비교를 통한, 새로운 측면에서의 발암성 흡입독성시험 대상물질 선정작업이 필요하며, 효율적인 발암성 흡입독성시험 대상물질 선정에 필요한 여러 측면의 DB 구축이 필요하였다.

2. 주요 연구내용

사회적 이슈가 되었거나, 각종 논문에 발표된 물질 등을 중심으로 cancer slope factor를 비교함으로써

- 각 화학물질의 CSF 값 도출 및 비교로 발암성시험 우선대상물질 목록화에 기여하고자 하였으며,
- 고용노동부 노출기준 설정물질 및 기존화학물질 중 Google scholar, PubMed, ScienceDirect 등의 문헌검색을 이용한 대상 화학물질 선정하여,
- EPA comptox dashboard (<https://comptox.epa.gov/dashboard>), VEGA Hub QSAR 등의 각종 사이트 및 프로그램을 이용한 각 화학물질의 CSF 값 검색 (경구 및 흡입을 구분하여 분석)

- 얻어진 각 CSF 값과 각 화학물질의 유전자 발현 분석 및 Comparative Toxicogenomics Database (CTD) 등을 이용한 화학물질 독성유전체 발현분석
- 분석된 내용들을 기초로 CSF 값에 따른 흡입 발암성 우선순위 추정 및 DB(물질목록)화를 할 수 있도록 하였다.
- 이와 같은 결과를 분석하기 위해 CSF 값이 1 이상인 것으로서 Cancer와 관련된 유전자를 발현하는 것은 총 17 종이었다. CSF 값이 1 이상이고 발암 관련 signaling pathway에 존재하는 유전자 발현을 보이는 물질들은 총 44종이었다. 여기서 false positive를 제외하고, Carcinogen으로 예상 되는 결과물질은 11종이었다.
- 본 연구에서는 VEGA Hub QSAR을 통한 발암성 예측에 있어 sensitivity와 specificity의 변화는, 동 QSAR을 통한 발암성 예측만 했을 때의 sensitivity는 53.85%였으나 발암잠재력(CSF)을 추가로 고려했을 때는 58.82%로 증가 했으며, 발암유전자의 발현까지 추가로 고려했을 때는 72.73%까지 증가 하였다. 또한 QSAR을 통한 발암성 예측만 했을 때의 specificity는 44.32%였으나 발암잠재력(CSF)을 추가로 고려했을 때는 86.15%로 증가 했으며, 발암관련 유전자의 발현까지 추가로 고려했을 때는 80.56%로 약간 감소했다.

3. 연구 활용방안

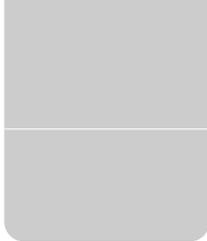
효율적인 흡입 발암성 우선순위 물질의 선정에 기여할 것이다.

- 전산독성(Comp. tox.) 및 독성유전체학(Toxicogenomics) 기법의 혼합으로 새로운 시도

만성 발암성 흡입독성시험 대상물질 선정의 새로운 frame으로 활용 예정이다.

4. 연락처

- 연구책임자 : 산업안전보건연구원 산업화학연구실 선임연구위원 임 경 택
 - ☎ 042) 869. 8512
 - E-mail rim3249@kosha.or.kr



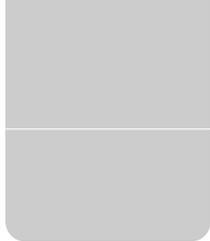
목 차

I. 서론	1
1. 연구의 배경	3
2. 연구목적 및 필요성	12
3. 관련 선행연구에 대한 내용분석	13
4. 연구목표	13
II. 연구방법	15
1. 연구내용 및 범위	17
2. 연구방법	17
III. 연구결과	25
1. 연구결과	27

IV. 고찰	43
V. 결론	59
참고문헌	63
Abstract	71
부록	73

표 목차

〈표 III-1〉 흡입 발암성 우선순위 물질들 (17종)	29
〈표 III-2〉 흡입 발암성 우선순위 물질들 (44종)	34
〈표 III-3〉 표 III-2에서 false positive 결과를 제외하고 carcinogen으로 예상되는 물질들 (11종)	41
〈표 IV-1〉 VEGA Hub QSAR 발암성 예측 sensitivity와 specificity의 변화	56



그림목차

[그림 I-1] 발암잠재력	14
[그림 II-1] EPA COMPTOX Dashboard	18
[그림 II-2] VEGA Hub QSAR	18
[그림 II-3] VEGA Hub QSAR 결과(CSF)의 출력물(예시)	19
[그림 II-4] Comparative Toxicogenomics Database 화면(예시)	20
[그림 II-5] COSMIC Census 화면(예시)	21
[그림 II-6] Health Canada에서 제공하는 CSF 값들	21
[그림 II-7] 미국 EPA에서 제공하는 CSF 값들	22
[그림 III-1] 발암관련 Signaling Pathway(<i>hsa05200</i>)	33
[그림 IV-1] 발암성 예측 (VEGA Hub QSAR) 결과의 예시	54

I. 서론



I. 서론

1. 연구배경

1) 연구배경

발암성은 화학물질 및 제품의 안전성 평가를 위한 중요한 평가변수로 중요하며, 지난 수십 년 동안 정량적 구조-활성 관계(QSAR) 개발은 *in vitro* 시험 또는 전문가 기반 추론과 함께 규제 사용에 대한 중요성을 얻었다. 몇몇 분류 모델은 이제 인간과 쥐의 발암성을 모두 예측할 수 있지만 인간의 발암성을 정량적으로 평가하는 모델은 거의 없다. 우리가 아는 한, 특히 오염된 장소의 인체 위험 평가에 사용되는 잠재적인 발암성을 설명하는 매개변수인 기율기 계수(SF)는 흡입 및 경구 노출 모두에 대해 모델링된 적이 없다. 인간의 건강 보호는 공중 보건 관리의 가장 중요한 목표이다. 화학물질의 영향을 특성화할 필요성은 이제 여러 국가의 환경 보호 기관 및 국립 보건 기관의 우선순위 연구 영역으로 간주되며, 건강 위험 평가의 핵심 매개변수인 흡입 및 구강 경사 요인을 기반으로 화학 발암성을 평가하기 위한 여러 가지 QSAR 모델 등이 제안되었다. [Toma C, et al., 2020] 우리가 아는 한, 발암성을 정량적으로 평가할 수 있는 모델은 거의 없으며 대부분 동물 모델에서 *in vivo* 경구 발암성을 예측한다.

본 연구에서는 화학물질이 발암 가능성이 있는지, 그리고 발암 활성이 있는 경우 경구 및 흡입 기율기 인자의 관점에서 인간 및 실험동물에 대한 발암 효능을 추정하고자 함이다. 본 연구의 결과는 규제 기관이 화학물질을 평가하는 데 도움이 될 수 있으며, 인간의 발암성 모델 버전을 무료로 제공하면 화학물질을 쉽게 스크리닝할 수 있어 건강 위험 평가를 크게 지원할 수 있을 것이다.

매일 사람들은 일생 동안 건강에 좋지 않은 영향을 미칠 수 있는 수많은 환경적 화학적 스트레스 요인에 노출된다. 독성 화학물질 또는 혼합물에 대한 노출은

환경, 생활 장소 및 작업장에서 발생하지만 식이, 약물 및 생활 방식도 중요한 동시 발생원이다[Li and Suh, 2019]. 부작용에는 만성 질환과 암이 있으며, 오늘날 암은 유럽 연합에서 연간 300만 건 이상의 새로운 사례가 발생하는 주요 공중 보건 문제이다[Madia et al., 2016].

실험적으로, 화학물질의 발암 가능성은 실험실 동물을 대상으로 한 장기간의 생체 내 발암성 연구에 의해 평가되며, 발암성에 대한 기존의 테스트는 OECD(경제협력개발기구) 테스트 가이드라인 451 및 453[OECD, 2018a,b]에 설명된 대로 2년간의 설치류 발암성 생물학적 검정이다. 절차가 비싸고 시간이 많이 걸리지만 동물 모델은 여전히 가장 널리 사용되는 조사 방법으로, 지난 10년 동안 설치류 생물학적 검정의 유효성은 결과를 인간으로 추정하는 것과 관련된 불확실성과 필요한 동물의 수에 대한 윤리적 우려 때문에 논란이 되었다[Madia, et al., 2016.]. 최근 동물 실험, 평가 시간 및 비용을 줄이기 위한 목적으로 발암성을 평가하기 위한 대체 또는 보완 방법으로 다양한 비동물적 방법이 제안되었으며, 이러한 방법에는 QSAR 모델 및 전문가 시스템과 같은 *in silico* 방법(예: 세포 형질전환 분석 및 독성유전체학) 및 *in silico* 방법이 포함된다[Golbamaki et al., 2016, Yamane et al., 2016]. 발암성에 대한 대부분의 *in silico* 모델은 동물 모델에서 화학물질이 발암 물질인지 여부를 예측하는 데 사용되는 분류 도구이다[Zhang et al., 2017]. 몇 가지 연속 모델만이 발암성을 정량적으로 평가하는 데 사용되며, 특히 생체 내 역가 용량을 종말점으로 예측하는 데 사용된다(TD₅₀)[Raitano et al., 2018, Bossa et al., 2018]. 이러한 모델의 대부분은 이미 라이선스 기반 또는 무료로 사용 가능한 소프트웨어 도구로 구현되어 있다.

우리가 아는 한, 환경오염 물질의 인간 정량적 위험 평가(HRA)에 사용되는 경구 및 흡입 기울기 계수(SF)에 대한 모델은 아직 개발되지 않았다. SF는 발암 물질에 대한 저선량 영역에서 용량-반응 곡선 기울기의 상한 추정치이며 평생 동안 발생률 증가를 평가하는 데 사용된다.

암 위험의 계산 [From Wikipedia, the free encyclopedia]
 각 인자들에 대해 지정된 경로에 의한 노출에 대한 암 위험은 다음과 같이
 계산된다.¹⁾

$$\text{Risk} = C \frac{\text{IR EF ED}}{\text{BW AT}} \text{SF ADAF}$$

C = 사람이 노출되는 오염된 환경 매체(토양 또는 물)의 화학물질 농도. 단위는 토양의 경우 mg/kg이고 물의 경우 mg/L 임.

IR = 오염된 환경 배지의 섭취율. 단위는 토양의 경우 kg/일, 물의 경우 L/일

BW = 노출된 사람의 체중.

EF = 노출 빈도(일/년). 이것은 일반적인 1년 동안 사람이 오염된 매체에 얼마나 자주 노출되는지를 의미함.

ED = 노출 기간(년). 이것은 사람이 일생 동안 오염된 매체에 얼마나 오래 노출되었는지를 의미함.

AT = 평균 시간(일). 이 용어는 평균 선량이 계산되는 기간을 지정함. 암 위험을 정량화하기 위해 70년의 "수명"이 사용됨 (즉, 70년 x 365일/년).

SF = 암 기울기 인자(mg/kg-일)⁻¹

ADAF = 조정 계수(단위 없음)

암 기울기 계수(CSF)는 발암성 또는 잠재적 발암성 물질에 대한 노출과 관련된 암 위험을 추정하는 데 사용되며, 섭취 또는 흡입에 의한 화학물질의 평생 노출로 인한 증가된 암 위험에 대한 95% 신뢰 한계에 가까운 상한이다. 일반적으로 물질 mg/kg 체중-일당 영향을 받는 비율(인구의) 단위로 표시되는 이 추정치는 일반적으로 용량-반응 관계의 저선량 영역, 즉, 100분의 1 미만의 위험에 해당된다. [http://www.epa.gov/iris/help_ques.htm]

1) [<http://www.epa.gov/oswer/riskassessment/sghandbook/riskcalcs.htm>]

발암 효과에 대한 독성 평가

발암 물질의 경우, 적은 수의 분자적 사건이 단일 세포에 변화를 일으켜 통제 되지 않은 세포 증식을 일으키고 결국에는 암의 임상 진단으로 이어질 수 있다고 가정하고, 이러한 발암 물질의 독성은 발암성 반응을 일으킬 가능성이 없는 노출 수준이 본질적으로 없다고 믿어지며, 따라서 위험으로 간주될 수 있는 용량이 없기 때문에 "비역치"라고 한다. 그러나 일부(비유전독성) 발암 물질은 임계값보다 낮은 용량이 발암 반응을 유발하지 않는 임계값을 나타낼 수 있다.

유전독성 발암 물질의 암 위험을 평가할 때 이론적으로 영향 역치를 추정할 수 없으며, 발암 물질인 화학물질의 경우 위험을 정량화하기 위한 2단계 평가가 종종 사용되고, 이 평가에서는 물질에 먼저 증거 가중치 분류를 할당한 다음 기울기 계수를 계산한다.[<http://www.epa.gov/oswer/riskassessment/ragsa/pdf/ch7.pdf>]

Slope factor 생성

화학물질이 사람에게 알려지거나 발암 가능성이 있는 발암물질인 경우, 용량과 반응 사이의 관계를 정량적으로 정의하는 독성 값(즉, 기울기 계수)이 계산된다. 낮은 노출 수준에서의 위험은 동물 실험이나 역학 연구에 의해 직접 측정하기 어렵기 때문에 기울기 인자의 설정은 일반적으로 이용 가능한 데이터 세트에 모델을 적용하고 실험에 투여된 상대적으로 높은 선량에서 외삽하기 위해 모델을 사용하는 것을 수반한다. 동물(또는 역학 연구에서 언급된 노출)을 환경에서 인간과의 접촉에 대해 예상되는 더 낮은 노출수준으로 낮춘다.[<http://www.epa.gov/oswer/riskassessment/ragsa/pdf/ch7.pdf>]

위험 특정 용량(Risk Specific Dose; RSD)

암 기울기 인자는 직접 작용하는 발암 물질, 즉 DNA에 화학적 변화(돌연 변이)를 일으키는 물질에 대한 위험 특정 용량(RSD)(mg/kg-day)을 도출하는 데 사용되며, 또한 화학물질의 작용 방식이 비선형임을 입증하기에 데이터가 충분

하지 않은 경우 발암 물질에 대한 기본 사항이다. RSD는 종종 고도로 노출된 개인이 아닌 다른 사람에 대한 100만 분의 1 추가 위험(10^{-6} 위험) 또는 10만 분의 1 위험(10^{-5} 위험)을 기반으로 계산된다. RSD 정의에서 "추가"라는 용어는 항상 존재하는 배경 위험 이상으로 관심 화학물질에 대한 환경 노출로 인한 위험을 나타낸다. ["Watershed Academy". May 2022.]

100만분의 1의 추가 위험(10^{-6} 위험)을 기반으로 화학 물질의 RSD를 계산하는 공식은 $RSD = 0.000001 / CSF$ 이다.

역가 계수 (Potency Factor)

CSF는 "역가 계수"라고도 하며 CSF에 만성 일일 섭취량(CDI)을 곱하여 증분 평생 암 위험을 계산하는 데 사용된다. CDI는 일생에 걸친 용량이며 mg/kg-day로 표시된다. [Ashford and Caldart (Page 87)]

여기에서 경사 인자에 기반한 흡입 및 구강 인간 발암성에 대한 분류 및 정량적 모델을 포함하는 화학적 발암성 역가의 정성적 및 정량적 평가를 위한 통합된 *in silico* 접근 방식을 시도하고자 하였다. 몇몇 분류 모델은 이제 인간과 쥐의 발암성을 모두 예측할 수 있으나, 인간의 발암성을 정량적으로 평가하는 모델은 거의 없다. 우리가 아는 한, 특히 오염된 장소의 인체 위험 평가에 사용되는 잠재적인 발암성을 설명하는 매개변수인 기울기 계수(SF)는 흡입 및 경구 노출 모두에 대해 모델링된 적이 없다.

암 기울기 계수(발암잠재력; CSF)는 발암성 또는 잠재적 발암성 물질에 대한 노출과 관련된 암 위험을 추정하는 데 사용된다. 기울기 계수는 섭취 또는 흡입에 의한 약제에 대한 평생 노출로 인한 증가된 암 위험에 대한 95% 신뢰 한계에 가까운 상한이며, 일반적으로 물질 mg/kg체중-일당 영향을 받는 비율(인구의) 단위로 표시되는 이 추정치는 일반적으로 용량-반응 관계의 저선량 영역, 즉 해당 노출에 대해 사용하기 위해 유보되어 있다. 100분의 1 미만의 위험으로. 기울기 요인은 암 역가 요인(PF)이라고도 한다.

발암성 효능과 급성 독성 사이의 관계가 문헌에 보고되었으며 (Travis et al.,

1990). 그 관계가 생물학적 기반인지 아니면 단순히 통계적이거나 반복적인 것인지에 대한 논란이 있지만(Krewski, et al., 1993), 이 연관성은 잠재적으로 발암 효능을 예측하는 데 유용하다(Ashby and Tennant, 1994). 이러한 의미에서 예측 모델은 발암성 시험 데이터가 부족한 상업용 화학물질의 방대한 목록, 암 생물 분석의 경제성, 표준 포유류 및 수생 시험 중에 사용할 수 있는 비교적 큰 급성 독성 데이터베이스를 고려할 때 특히 비용 효율적이다. 발암성 효능과 급성 독성 사이의 관계를 조사하는 대부분의 연구는 설치류를 대상으로 한 만성 실험실 연구에서 관찰된 종양 반응 속도를 기반으로 하는 발암 효능 측정을 사용했다. 특징적인 지표는 50% 과잉 종양을 생성하는 용량(TD₅₀), 발암 효능 지수(OPI) 및 발암 기율기 매개변수를 포함한다(Krewski et al., 1993). 동물 데이터에서 계산된 이 지수는 인간 등가선량으로 조정되지 않았다. 대조적으로, CSF는 일반적으로 저선량 외삽 및 인간 등가선량에 기초한 평생 노출에 대한 단위 선량당 상한 추가 위험 추정치이다(USEPA, 1997).

CSF는 종종 인체 건강 위험 평가에 사용되며 인체 등가선량에 맞게 조정되기 때문에 CSF와 급성 독성의 공통 지표 사이의 관계를 조사하는 것은 예측 목적으로 가치가 있다. 이러한 두 가지 지수는 쥐의 구강 LD₅₀과 연어류 물고기 LC₅₀이다. CSF와 급성 쥐 독성은 일반적으로 유사한 시험 중에서 파생되지만 CSF와 급성 어류 독성을 비교하는 근거는 더 간접적이다. 특정 화학물질은 어류에서 암을 유발하는 것으로 나타났으며(Vogelbein et al., 1990; Hawkins et al., 1995) 특정 데이터 세트에 대해 연어류 LC₅₀과 쥐의 경구 LD₅₀ 간에 강한 상관관계가 보고되었다(Delistraty et al., 1998) 더욱이, CSF와 급성 어류 독성의 비교는 인간 건강과 생태학적 위험 평가에서 일반적으로 사용되는 데이터 간의 잠재적 연관성을 탐색한 것이다.(Di Giulio and Monosson, 1996). 따라서 이 연구의 주요 목적은 일련의 발암성 화학물질에 대한 CSF와 급성 독성(쥐의 경구 LD₅₀ 및 연어류 LC₅₀) 간의 관계를 평가하는 것이었다. 쥐와 어류의 급성 독성 사이의 상관관계도 확인되었다.

Cancer Potency Factor (F.F. Farris, S.D. Ray, in Encyclopedia of Toxicology (Third Edition), 2014)

암 역가 인자(CPF) 또는 암 기울기 인자(CSF)는 발암 물질로 평가되는 화학 물질 또는 약제의 정량적 위험 평가 중에 발생하는 매개변수이다. 이는 약물에 대한 평생 노출로 인한 암 위험의 척도를 나타내며 일반적으로 1일 체중 킬로그램당 물질 밀리그램당 영향을 받는 인구 비율의 단위로 표시된다(상수 용량(mg/kg/일)⁻¹ 단위로 표시됨). 암 효능은 약제의 용량-반응 곡선에서 저선량 영역의 선형 외삽 동안 생성된 직선의 기울기로 측정된다.

정량적 위험 평가는 유해 물질에 대한 노출 수준과 바람직하지 않은 결과의 평생 발병률 사이의 관계를 결정하는 과학적 과정으로, 독성학에서 프로세스는 일반적으로 위험 식별, 용량-반응 평가, 노출 평가 및 위험 특성화의 4가지 별개의 단계를 포함하는 프로세스로 발전했다. 첫 번째 단계인 위험 식별은 다음과 같은 질문에 답하기 위한 시도이다. 관련된 화학물질이나 작용제가 잠재적 위험을 내포하고 있는가? 암 위험 평가에서 질문은 보다 구체적으로 다음과 같다. 문제의 화학 물질이나 약제가 잠재적인 발암 물질로 작용하는가? 약물이 특정 위험을 가지고 있다는 것이 확인되면 위험 평가 프로세스의 두 번째 단계(용량-반응 평가)에서는 약물의 용량과 부작용(예: 종양)의 시작 사이의 관계를 탐색한다. 위험 평가 프로세스의 세 번째 단계인 노출 평가는 주어진 인구가 위험에 노출될 수 있는 정도를 추정하는 것을 포함한다. 마지막으로, 위험 특성화에는 처음 세 단계를 통합하여 모집단이 잠재적으로 위험에 처해 있는지 여부를 설정하는 것이 포함된다. 위험 특성화 단계의 두 번째 목표는 수용 가능한 일일 섭취량과 같이 인구에게 안전한 것으로 간주되는 노출 수준을 설정하는 것이다. CPF가 생성되는 것은 용량 반응 평가 과정이다.

In silico 모델은 여러 관점을 통합하는 보다 성숙한 관점으로 진화하고 있다. 이 통합은 사용 가능한 데이터와 정보를 더 깊이 활용하여 더 어려운 작업에 대처하기 위해 애플리케이션 측면에서 진행된다. 이론적인 관점에서 QSAR 모델은 현재 가장 일반적으로 일반적인 모델이지만, 우선순위 지정을 위한

일반적인 도구도 있다. 이러한 접근 방식에는 공통적인 측면도 있지만 독특한 측면도 있다. 다른 한편으로, 사용자는 이러한 도구의 적용, 특정 화학물질의 평가(전체 판독 및 QSAR 모델과 관련될 수 있음) 또는 상당히 큰 물질 집단의 평가(QSAR 및 우선순위 지정 도구에 관련될 수 있음)에 관심이 있다. VEGA의 개발은 사용자의 요구에 최대한 가깝게 접근하여 다양한 접근 방식 간의 장벽을 줄이고 다양한 목적에 맞는 일련의 도구를 제공하고 있다.[Benfenati et al., 2019]

발암성은 인체 건강에 가장 큰 우려를 제기하는 독성학적 종말점 중 하나이다. Oral slope factor (OSF)는 발암 효능 또는 경구 경로를 통한 화학물질 노출과 관련된 위험을 정량적으로 추정하는 데 사용된다. 식품 및 의약품 관리 및 환경 보호의 규제 기관은 환경 및 인간 건강에 영향을 미치는 화학물질의 특성과 관련된 데이터 격차를 채우기 위해 QSAR(정량적 구조-활성 관계) 모델을 사용하고 있다. [Kar et al., 2012] 화학물질에 대한 노출과 관련된 전반적인 위험은 화학물질 노출에 대한 정량적 추정치를 알려진 건강 영향과 결합하여 결정된다. 발암성을 유발하는 화학물질의 경우, 경구 기울기 계수(oral slope factor, OSF)와 흡입 단위 위험도(inhalation unit risk)를 사용하여 각각 경구 또는 흡입 경로에 의한 발암성 또는 노출과 관련된 위험도를 정량적으로 추정한다. 종종 OSF를 결정하기 위한 동물 또는 인간 연구에 대한 문헌이 부족하다. [Wang et al., 2011] OSF(경구 기울기 인자)는 평생 동안 1 mg/kg-day의 용량에 대한 경구 노출로 인해 증가된 암 위험의 추정치이다. OSF에 평생 노출 추정치(mg/kg-day 단위)를 곱하여 평생 암 위험을 추정할 수 있다. IUR(Inhalation Unit Risk)은 평생 동안 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 농도의 흡입 노출로 인해 증가된 암 위험의 추정치이다. IUR은 평생 암 위험을 추정하기 위해 평생 노출 추정치($\mu\text{g}/\text{m}^3$)를 곱할 수 있다. [Basic Information about the Integrated Risk Information System]

EPA Integrated Risk Information System에 대하여²⁾

Integrated Risk Information System (IRIS) 기본 정보

EPA의 임무는 인간의 건강과 환경을 보호하는 것이다. EPA의 IRIS 프로그램은 환경에서 발견되는 화학물질의 건강 위험을 식별하고 특성화하여 이 임무를 지원한다. 각 IRIS 평가는 화학물질, 관련 화학물질 그룹 또는 복잡한 혼합물을 다룰 수 있으며, IRIS 평가는 EPA, 주 및 지역 보건 기관, 기타 연방 기관, 국제 보건 기구에서 사용하는 독성 정보의 중요한 출처이다. IRIS 프로그램은 연구 개발국(ORD)의 EPA 공중보건 및 환경평가 센터(CPHEA) 내에 있으며, 이는 IRIS가 공정한 독성 정보를 개발할 수 있도록 하는 역할이다.

IRIS Toxicity Values : IRIS 평가는 화학물질에 대한 만성 노출로 인한 건강 영향에 대해 RfC 및 RfD와 같은 독성 값을 제공한다.

Reference Concentration (참조 농도; RfC): 평생 동안 유해한 영향의 감지할 수 있는 위험이 없을 가능성이 있는 인구(민감한 하위 그룹 포함)에 대한 지속적인 흡입 노출에 대한 추정치(아마도 한 자릿수에 이르는 불확실성 포함). NOAEL, LOAEL 또는 benchmark 농도에서 파생될 수 있으며 일반적으로 사용된 데이터의 한계를 반영하기 위해 적용되는 불확실성 요소가 있다.

Reference Dose (참조 용량; RfD): 일생 동안 유해한 영향의 감지할 수 있는 위험이 없을 가능성이 있는 인구(민감한 하위 그룹 포함)에 대한 1일 경구 노출의 추정치(아마도 한 자릿수에 이르는 불확실성 포함). NOAEL, LOAEL 또는 benchmark 용량에서 도출할 수 있으며 일반적으로 사용된 데이터의 한계를 반영하기 위해 불확실성 요소를 적용한다.

2) [<https://www.epa.gov/iris>]

암 기술자(Cancer descriptors)는 화학물질을 다음과 같이 특성화한다.

- 인간에게 발암성
- 인간에게 발암성일 가능성이 있음
- 발암 가능성에 대한 암시적 증거
- 발암 가능성을 평가하기 위한 부적절한 정보
- 인간에게 발암성일 가능성이 없음

OSF(구강 기율기 인자)는 평생 동안 1 mg/kg-day의 용량에 대한 경구 노출로 인해 증가된 암 위험의 추정치이며, OSF에 평생 노출 추정치(mg/kg-day 단위)를 곱하여 평생 암 위험을 추정할 수 있다.

흡입 단위 위험도(IUR)는 평생 동안 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 의 농도에 흡입 노출로 인해 증가된 암 위험의 추정치이며, IUR은 평생 암 위험을 추정하기 위해 평생 노출 추정치($\mu\text{g}/\text{m}^3$)를 곱할 수 있다.

2. 연구목적 및 필요성

1) 연구목적

화학물질의 유해성·위험성평가(risk assessment)에서 사용되는 cancer slope factor (발암계수, 발암잠재력) 비교를 통한, 새로운 측면에서의 발암성 흡입독성시험 대상물질 선정 작업이 필요하며, 효율적인 발암성 흡입독성시험 대상물질 선정에 필요한 여러 측면의 DB 구축이 필요하였다.

3. 관련 선행연구에 대한 내용분석

1) 기존 연구와의 차이점

기존 연구와 차이점으로는, 대부분 환경위해관리 연구에서 인체 위해수준 결정을 위한 초과발암위해도의 산출에 사용되었으며, 화학물질의 cancer slope factor를 비교함으로써, 발암성 흡입독성시험 대상물질 선정과정의 효율화 및 과학화에 기여하고, 새로운 흡입 발암성시험의 물질선정 작업 시스템을 구축하고자 한 연구는 아직 시도된 바 없다.

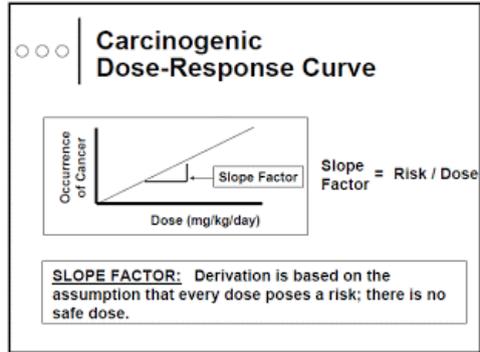
4. 연구목표

본 연구에서는 사회적 이슈가 되었거나, 각종 논문 등에 발표된 화학물질을 중심으로 cancer slope factor를 비교함으로써, 발암성 흡입독성시험 대상물질 선정과정의 효율적인 작업 시스템의 하나로 구축하고자 하였다.

※ 암 기율기 인자 (CSF)는 발암성 또는 잠재적인 발암성 물질에 대한 노출과 관련된 암 위험을 추정하는 데 사용되며, 암 기율기 인자는 섭취 또는 흡입에 의한 약물에 대한 평생 노출로 인한 암 위험 증가에 대한 95% 신뢰 한계에 가까운 상한값임. 일반적으로 물질 mg/kg체중-일당 영향을 받는 비율 (집단의) 단위로 표시되는 이 추정치는 일반적으로 용량-반응 관계의 저용량 영역에서 사용하기 위해 산출되어 있음. [WIKIPEDIA] 암 효능 인자 (PF)라고도 함.

※ "발암잠재력"이란 평균 체중의 건강한 성인이 어떤 환경유해인자의 단위 노출량으로 오염된 환경매체(물, 공기, 식품 등)를 기대수명 기간 동안 접촉하였을 경우, 그로 인해 발생할 수 있는 초과발암확률의 95% 상한값으로 저농도 노출 시 암 발생과의 직선 상관식의 기율기를 말하며, CSF (Carcinogenic Slope Factor)로 나타낸다.

※ 기율기 값이 클수록 발암잠재력이 크다는 것을 의미한다.



<http://wackyworldofwaste.blogspot.com/2012/01/apples-arsenic-and-risk-part-3-epas.html>

[그림 I -1] 발암잠재력 (Cancer Slope Factor)

II. 연구방법



II. 연구내용 및 방법

1. 연구내용 및 범위

1) 연구내용

화학물질의 cancer slope factor를 비교함으로써, 발암성 흡입독성시험 대상물질 선정과정의 효율화 및 과학화에 기여하고, 새로운 흡입 발암성시험의 대상물질 선정작업 시스템을 구축하는데 있다.

2. 연구방법

사회적 이슈가 되었거나, 각종 논문에 발표된 물질 등을 중심으로 cancer slope factor를 비교함으로써

- 각 화학물질의 CSF 값 도출 및 비교로 발암성시험 우선대상물질 목록화에 기여하고자 하였으며,
- 고용노동부 노출기준 설정물질 및 기존화학물질 중 Google scholar, PubMed, ScienceDirect 등의 문헌검색을 이용한 대상 화학물질 선정하여,
- EPA comptox dashboard (<https://comptox.epa.gov/dashboard>), VEGA Hub QSAR 등의 각종 사이트 및 프로그램을 이용한 각 화학물질의 CSF 값 검색 (경구 및 흡입을 구분하여 분석)

Formaldehyde
50-00-0 | DTXSID7020637
Searched by DSSTox Substance Id.

Quantitative Risk Assessment Values

- IRIS values available
- No PPRTV values
- EPA RSL values available
- Minimum RID: 0.0098 mg/kg-day (chronic, ACToR, inhalation, 4)
- Minimum RIC: 0.0098 mg/m³ (chronic, RSL, inhalation, 7)
- WIVE POD not calculated

Quantitative Hazard Values

- Minimum oral POD: 3.1 mg/kg-day (developmental, COSMOS, oral, 3)
- Minimum inhalation POD: 2.5 mg/m³ (repeat dose, ECHA, inhalation, 5)
- No ToxicCast data

Cancer Information

- Cancer slope factor: 0.024 (mg/kg-day)⁻¹ (ACToR, inhalation, 7)
- Inhalation unit risk: 0.013 (mg/m³)-1 (IRIS, inhalation, 8)
- Carcinogenicity data available: IARC: undefinedNIOSH undefinedEPA OPP cancer class: undefinedNTP Report on Carcinogens (ROC 12): undefinedNLM ToxNet HSDB carcinogenicity warningUniversity of Maryland carcinogenicity warning
- No genotoxicity findings reported

Reproductive Toxicology

- Reproductive toxicity PODs available

Class

- GIABS (-)
- Csat (mg/kg)
- cancer unit risk (1/ug)
- RFDs (mg/kg-day)
- RFCl (mg/m3)
- Resident soil (mg/kg)
- Industrial soil (mg/kg)
- Resident air (ug/m3)
- Industrial air (ug/m3)

[그림 II-1] EPA COMPTOX Dashboard
(<https://comptox.epa.gov/dashboard>)

VEGA in silico platform - version 1.1.5

Select models

VEGA

INTEGRATE

SELECT

EXPORT

PREDICT

Tox Ecotox Environ Phys-Chem

- Mutagenicity (Ames test) model (KNN/Read-Across) - v. 1.0.0
- Carcinogenicity model (CAESAR) - v. 2.1.9
- Carcinogenicity model (ISS) - v. 1.0.2
- Carcinogenicity model (IRFMN/Antares) - v. 1.0.0
- Carcinogenicity model (IRFMN/ISSCAN-CGX) - v. 1.0.0
- Carcinogenicity oral classification model (IRFMN) - v. 1.0.0
- Carcinogenicity oral Slope Factor model (IRFMN) - v. 1.0.0
- Carcinogenicity inhalation classification model (IRFMN) - v. 1.0.0
- Carcinogenicity inhalation Slope Factor model (IRFMN) - v. 1.0.0
- Developmental Toxicity model (CAESAR) - v. 2.1.7
- Developmental/Reproductive Toxicity library (PG) - v. 1.1.0
- Zebrafish embryo AC50 (IRFMN/CORAL) - v. 1.0.0
- Chromosomal aberration model (CORAL) - v. 1.0.0
- Estrogen Receptor Relative Binding Affinity model (ERBA) - v. 1.0.1

[그림 II-2] VEGA Hub QSAR (v. 1.1.5)

Prediction for compound Molecule 0 -

	<p>Prediction:  Reliability: </p> <p>Prediction is -1.53, but the result shows some critical aspects, which require to be checked:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Only moderately similar compounds with known experimental value in the training set have been found - some similar molecules found in the training set have experimental values that disagree with the predicted value - the maximum error in prediction of similar molecules found in the training set has a moderate value, considering the experimental variability
---	---

Compound: Molecule 0
 Compound SMILES: O=C(O)CCCCCCCCCCCCCCCC
 Experimental value: -
 Predicted Oral Carcinogenicity SF (log form) [log(1/(mg/kg-day))]: -1.53
 Predicted Oral Carcinogenicity SF [1/(mg/kg-day)]: 0.0297
 Experimental value [1/(mg/kg-day)]: -
 Reliability: The predicted compound could be out of the Applicability Domain of the model
 Remarks:
 none

Prediction for compound Molecule 0 -

	<p>Prediction:  Reliability: </p> <p>Prediction is 0.73, but the result may be not reliable. A check of the information given in the following section should be done, paying particular attention to the following issues:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No similar compounds with known experimental value in the training set have been found - Accuracy of prediction for similar molecules found in the training set is not optimal - similar molecules found in the training set have experimental values that disagree with the predicted value - the maximum error in prediction of similar molecules found in the training set has a high value, considering the experimental variability
---	---

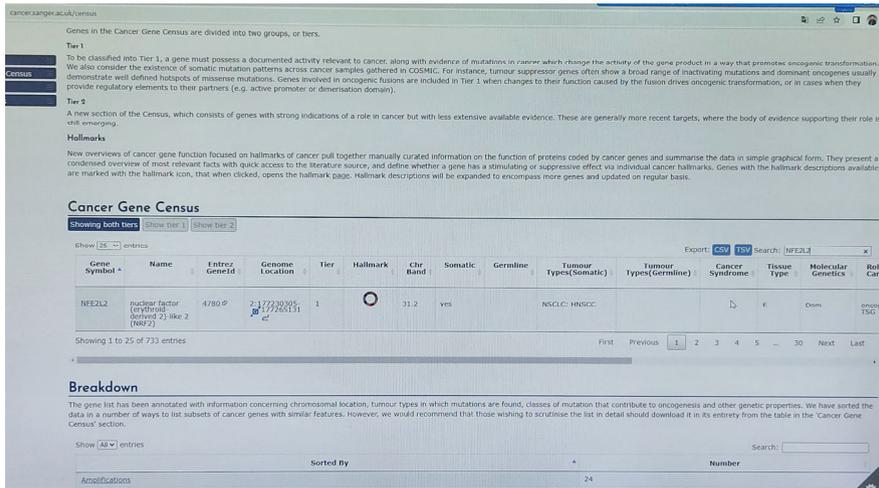
Compound: Molecule 0
 Compound SMILES: O=C(O)CCCCCCCCCCCCCCCC
 Experimental value: -
 Predicted Inhalation Carcinogenicity SF (log form) [log(1/(mg/kg-day))]: 0.73
 Predicted Inhalation Carcinogenicity SF [1/(mg/kg-day)]: 5.36
 Experimental value [1/(mg/kg-day)]: -
 Reliability: The predicted compound is outside the Applicability Domain of the model
 Remarks:
 none

[그림 II-3] VEGA Hub QSAR 결과(CSF)의 출력물(예시)

- 얻어진 각 CSF 값과 각 화학물질의 유전자 발현 분석(Gene expression analysis) 및 Comparative Toxicogenomics Database (CTD) 등을 이용한 화학물질 독성유전체 발현분석
- 분석된 내용들을 기초로 CSF 값에 따른 흡입 발암성 우선순위 추정 및 DB (물질목록)화를 할 수 있도록 하였다.



[그림 II-4] Comparative Toxicogenomics Database 화면(예시)
(ctdbase.org/detail.go?type=chem&acc=Do19787)



[그림 II-5] COSMIC Census 화면(예시)
(cancer.sanger.ac.uk/census)

The screenshot shows a table titled 'Slope Factors for Carcinogens from Health Canada'. The table lists various chemical substances with their CAS numbers, chemical classes, oral slope factors, inhalation slope factors, inhalation unit risks, sources, and special notes.

Chemical Name	CAS Number	Chemical Class	Oral slope factor (mg/kg-d)-1	Inhalation slope factor (mg/kg-d)-1	Inhalation unit risk (mg/m ³)-1	Source	Special
2,4-D	94-75-7	organic				HCl	
Aldicarb	155-85-3	organic				HCl	
Aldrin	309-00-2	organic				HCl	
Aniline	62-53-3	organic				HCl	
Atrazine	192-27-7	organic	0.23	0.0137	0.0031	HCl	PAH-Carcinogenic
Arsenic	7440-38-2	inorganic	1.8	28	0.4	HCl	
Atrazine + metabolites	1912-24-9	organic				HCl	
Azophos-methyl	85-50-0	organic				HCl	
Barium	7440-39-3	inorganic				HCl	
Bendiocarb	22781-23-3	organic	0.23	0.0137	0.0031	HCl	
Benzo(a)anthracene	56-55-3	organic	0.23	0.0137	0.0031	HCl	PAH-Carcinogenic
Benzo(a)pyrene	7143-2	organic	0.23	0.0137	0.0031	HCl	PAH-Carcinogenic
Benzo(b)fluoranthene	56-52-8	organic	0.23	0.0137	0.0031	HCl	PAH-Carcinogenic
Benzo(k)fluoranthene	205-99-2	organic	0.23	0.0137	0.0031	HCl	PAH-Carcinogenic
Benzo(g,h,i)perylene	1181-24-2	organic	0.03	0.0137	0.0031	HCl	PAH-Carcinogenic
Benzo(j)fluoranthene	205-82-3	organic	0.23	0.0137	0.0031	HCl	PAH-Carcinogenic
Benzo(k)fluoranthene	207-28-9	organic	0.23	0.0137	0.0031	HCl	PAH-Carcinogenic
Bis(2-ethylhexyl) phthalate	117-81-7	organic				HCl	
Bis(Chloromethyl) ether	242-86-1	organic		41.3	9.43	HCl	
Boron (and borates)	7440-42-8	inorganic				HCl	
Bromomyl	1689-64-5	organic		42.9	9.8	HCl	
Calcium	7440-43-9	inorganic				HCl	
Carbaryl	63-25-2	organic				HCl	
Carbolfuran	1563-66-2	organic				HCl	
Carbon tetrachloride	56-23-5	organic	0.049			HCl	
Chloramine, mono	10599-90-3	organic				HCl	
Chlorobenzene	108-90-7	organic				HCl	
Chlorpyrifos	291-188-2	organic				HCl	
Chromium, hexavalent	15546-26-9	inorganic		331	75.8	HCl	
Chromium, total	7440-47-3	inorganic		47.6	10.9	HCl	
Chrysene	218-01-9	organic	0.023	0.0137	0.0031	HCl	PAH-Carcinogenic
Copper	7440-50-8	inorganic				HCl	
Cumene (isopropylbenzene)	98-82-8	organic				IRIS	
Cyanazine	21725-46-2	organic				HCl	
Cyanide, free (CN ⁻ + HCN)	57-12-5	inorganic				HCl	
DOD (DDT, p,p')	50-29-3	organic				HCl	
Diazinon	333-41-5	organic				HCl	
Dibenz(a,h)anthracene	35-70-3	organic	0.23	0.0137	0.0031	HCl	PAH-Carcinogenic
Dibromomethane, 1,2-	108-93-4	organic				IRIS	
Dibutyl phthalate	84-74-2	organic				HCl	

[그림 II-6] Health Canada에서 제공하는 CSF 값들
(http://www.popstoolkit.com/tools/HHRA/SF_HealthCanada.aspx)

발암잠재력(CSF)과 유전체 비교를 통한 발암가능 화학물질 고찰

Chemical Name	CAS Number	Oral slope factor (1/mg/kg/d)	Inhalation slope factor (1/mg/kg/d)	Volatile Organic Compound (VOC)?
ACETALDEHYDE	75070		0.0077	Y
ACETOCHLOR	34256921			Y
ACETONE	67541			Y
ACETONITRILE	75058			Y
ACETOPHENONE	98962			Y
ACROLEIN	107028			Y
ACRYLAMIDE	79001	4.5	4.5	Y
ACRYLONITRILE	107131	0.54	0.24	Y
ALACHLOR	15972908	0.08	H	
ALAR	1596845			Y
ALDICARB	110063			Y
ALDICARB SULFONE	1646884			Y
ALDRIN	309002	17	17	Y
ALUMINUM	7429905			
AMMONIUM				
AMMONIUM TOLUENES				
AMMONIA	7804417			Y
ANILINE	62533	0.0057		Y
ANTIMONY	7440369			
ANTIMONY TRIOXIDE	1306944			
ARSENIC	7440382	1.5	15.1	Y
ARSONE	7784424			Y
ASSURE	79578148			
ATRAZINE	1912249	0.22	H	
BARIUM	7440393			
BAYCON	114281			
BIATHRID	68306375			
BENTAZON	29097890			
BENZALDEHYDE	100527			
BENZENE	71432	0.055	0.027	Y
BENZENE THIO	108985			Y
BENZENE	1002875	230	230	Y
BENZIC ACID	90560			
BENZYL ALCOHOL	100516	0.17		Y
BENZYL CHLORIDE	100447	0.17		Y
BERYLLIUM	7440117		8.4	Y
BIPHENYL	52524			Y
BIS(2-CHLOROETHYL) ETHER	1111444	1.1	1.1	Y
BIS(2-CHLOROISOPROPYL) ETHER	109891	0.07	0.035	H
BIS(2-CHLOROMETHYL) ETHER	342581	220	220	Y
BIS(2-ETHYLHEXYL)PHTHALATE	1117817	0.014		
Bismole	7924036			

[그림 II-7] 미국 EPA에서 제공하는 CSF 값들

(http://www.popstoolkit.com/tools/HHRA/SF_USEPA.aspx)

VEGA Hub QSAR은 “Virtual models for property Evaluation of chemicals within a Global Architecture”의 약자이며, 이탈리아 Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Laboratory of Environmental Chemistry and Toxicology에서 개발하여 보급하고 있는 다운로드 기반 패키지이다.

여러 연방법에 따라 EPA는 화학물질 사용의 의도하지 않은 결과로부터 공중 보건과 환경을 보호하기 위해 광범위한 결정을 내리고 있으며, 화학물질에 대한 결정은 다른 연방 기관, 주정부 환경 및 보건 기관, 국제 정부 기관 및 산업에서도 이루어진다. 이러한 노력을 지원하기 위해 EPA는 화학물질의 물리화학적 특성, 환경적 거동 및 수송, 노출, 사용, 생체 내 독성, 시험관 내 생물학적 분석을 포함한 사용 가능한 화학 정보를 CompTox(Computational Toxicology) Chemicals Dashboard(이전 명칭: CompTox) 라는 온라인 도구에 통합하고

있다. 의사 결정권자와 과학자가 수천 가지 화학물질을 빠르고 효율적으로 평가할 수 있도록 도와주는 화학분야 정보제공 사이트이다. 여기서는 900,000개 이상의 화학물질에 대한 화학, 독성 및 노출 정보를 가장 먼저 찾을 수 있는 곳으로, 구조 또는 범주를 기반으로 하는 300개 이상의 화학물질 목록이 있다. 대시보드 내의 데이터와 모델은 추가 테스트가 가장 필요한 화학 물질을 식별하고 화학 테스트에서 동물의 사용을 줄이기 위한 노력에도 도움이 된다. 화학물질 식별자(예: DTXSID 및 CASRN), 소비자 제품 범주(예: 특정 제품 유형에서 발견되는 화학 물질 보기), 고처리량 스크리닝 데이터와 관련된 분석/유전자로 검색할 수 있다. 고처리량 스크리닝을 사용하여 살아있는 세포에 화학물질을 노출시키고 잠재적인 생물학적 반응을 암시하는 후속 변화를 조사한다. 고급 검색 기능을 사용하여 질량 또는 분자식을 기반으로 화학물질을 검색할 수 있으며 화학 식별자, 정확한 공식 및 단일 동위원소 질량을 기반으로 배치 검색을 수행할 수 있다. 이러한 데이터는 EPA의 전산독성학 연구 DB와 국립 생명공학 정보 센터(NCBI; National Center for Biotechnology Information)의 PubChem 데이터베이스 및 EPA의 ECOTOx 지식 기반과 같은 공개 도메인 데이터베이스를 포함한 출처에서 수집된다.

기존의 많은 QSAR 모델과 비교하여 이 모델은 이해 및 재현가능하고 검증 가능한 결과를 생성하도록 하는 데 더 중점을 두었다. 이를 달성하기 위해 일련의 도구가 최적화되어 대상 화학물질에 대해 얻은 결과를 유사한(구조적으로 관련된) 화합물에 대해 얻은 결과와 연결할 수 있다.

이 도구는 또한 전체 읽기를 위한 재현 가능한 절차를 제공하며, 유사한(구조적으로 관련된) 물질에 대해 알려진 값을 기반으로 대상 화합물에 필요한 값을 추출하는 도구이다. VEGA 내에서 이는 QSAR 모델과 독립적인 알고리즘의 구현을 통해 달성되었으며, 이를 통해 읽기 전략에서 유사한 화합물을 스크리닝할 수 있다. 이러한 알고리즘은 유사한 화합물을 식별하고 관심 화학물질 및 유사한 화합물 모두에 대한 설명어 및 단편의 역할을 분석하는 데 사용된다. 예측 절차대로 진행하지만 예측된 값을 무시하고 대신 화학 측정 기준으로 유사한 화합물을

분석하고 메커니즘 및 설명자를 기반으로 식별된 유사한 화합물을 분석하며, 이러한 방식으로 대상 화학물질과 관련 화학물질 간의 유사성을 분석하고 검토한다.

Ⅲ. 연구결과



I. 연구결과

1. 연구결과

1) 화학물질 DB 및 검색자료의 정리 결과

사회적 이슈가 되었거나, 각종 논문에 발표된 물질 등을 중심으로 모집단(최종 960종)을 선정하였으며, 유통량이 1,000 ton 이상 물질들을 우선적으로 1차 DB로 삼았고, 각 화학물질의 SMILES form을 입력하여 각 인자들의 검색에 기준으로 하였다.

CTD 사이트에서 검색한 각 화학물질 관련 유전자 발현(Gene expression) 내용을 정리하였고, EPA Computational Toxicology 사이트에서 각 화학물질에 대한 발암잠재력(CSF) 값을 찾아 검색되어지는 내용을 정리하였다.

VEGA Hub 프로그램을 이용하여 *in silico* 기반의 각 화학물질에 대한 발암잠재력(CSF) 값을 예측하여 각 예측값을 경구(oral)와 흡입(inhalation)으로 구분하여 그 내용을 정리하였다.

또한 VEGA Hub 및 Protox-II 프로그램에서 *in silico* 발암성 구분 모델을 이용, 각 화학물질의 발암성 예측여부를 정리하였다.

KOSHA-MSDS 내용을 기준으로 각 화학물질의 GHS 분류 및 IARC, NTP, EPA, OSHA, ACGIH, NIOSH 등에서 구분한 발암물질 분류를 참조하였다.

추가적으로 OncoLogic 9.0 프로그램을 이용하여 각 화학물질의 CSF에 대한 참고치를 구분하여 정리하였다.

위의 모든 내용은 Excel 파일로 정리하여 나타냈으며, CSF 값, 특히 inhalation 관련 값들이 큰 것을 중심으로 gene expression과의 비교를 통해 흡입 발암성 우선순위 추정하고, 이에 따른 흡입 발암성 우선순위 물질의 발암성시험 결과를 검색하여 추가하였다.

이와 같은 결과를 <표 III-1> 및 <표 III-2>에 나타냈다. <표 III-1>에서는 VEGA *in silico* Inhalation [1/(mg/kg-day)]로 나타낸 CSF 값이 1 이상인 것으로서 Cancer와 관련된 유전자를 발현하는 것으로 검색된 화학물질들을 나타낸 것이다. 이 표에서는 총 17 종의 화학물질들을 보였다. <표 III-2>에서는 CSF 값이 1 이상이고 발암 관련 signaling pathway (그림 III-1)에 존재하는 유전자 발현을 보이는 물질들을 나타냈으며, 총 44종의 화학물질들을 보였다.

**〈표 III-1〉 흡입 발암성 우선순위 물질들
CSF 값이 1 이상이고 발암 관련 유전자 발현을 보이는 물질들(17종)**

기존화학물질명 (CAS No.)	GENE Expressi on	CSF - EPA CompT ox	VEGA <i>in silico</i> Inhalat ion [1/(m g/kg- day)]	VEGA <i>in silico</i> Carc inhala classf. Model	False positive (FP) / False negative (FN)	GHS	ECHA Tox. Test rest.
(Z)-9-Octadecena mide (CAS No. 301-02-0)	GJB1 GJB2 COL1A1 AHR CASP3 CASP9 CHAT GABRB3 PPARG TNF INS IL1B	No cancer slope factor	3.57	Carcinogen	FP	자료없음	-
(Z)-9-octadecenoic acid (CAS No. 112-80-1)	PPARA CPT1A ALB IL6 PLIN2 SREBF1 PPARG PPARA PPARG TNF	No cancer slope factor	3.59	Carcinogen	-	피부 부식성/피부 자극성 : 구분2 만성수생환경 유해성:구분4	-
(Z,Z)-9,12-Octade candienoic acid; Linoleic acid (CAS No. 60-33-3)	ABCA1 PTGS2 CASP3 IL6 AGER NFE2L2 ANXA5 PPARG TNF	No cancer slope factor	3.03	Carcinogen	FP	피부 부식성/피부 자극성 : 구분2 심한눈손상성/ 눈자극성:구분 2(2A/2B)	-
2,2-Bis(4'-glycidyl oxyphenyl)propane (CAS No. 1675-54-3)	VEGFA AGT ADIPOQ NTN1 RELA IL6 ACHE KLF5 ESR1 AR NR112 BAX BCL2 ESRRG TFF1	No cancer slope factor	10.72	Carcinogen	FP	피부 부식성/피부 자극성 : 구분2 심한눈손상성/ 눈자극성:구분 2(2A/2B) 피부과민성:구 분1(1A/1B)	Carcinogenicity: via oral route (target organ): digestive: cecum Carcinogenicity: via dermal route (target organ): digestive: liver
4-(α,α -Dimethylbe nzy)phenol (CAS No. 599-64-4)	ESR1 AR NR112 BAX BCL2 ESRRG TFF1	No cancer slope factor	4.95	Carcinogen	FP	급성 독성(경구) : 구분4 피부부식성/피 부자극성:구분 2 심한눈손상성/	Data not provided by the registrant

발암잠재력(CSF)과 유전체 비교를 통한 발암가능 화학물질 고찰

Aluminium oxide: Alumina (CAS No. 1344-28-1)	THR ABC B1 AR.L IL1B TNF SPP1 IL6 VCAM1 CXCL8 EGFR SELE BCL2L1 CASP3	No cancer slope factor	3.96	Carcinogen	FN	생식세포 변이원성 : 구분2	Chronic toxicity, inhalation, rat: carcinogenicity: NOAEC)=75mg/m ³ as aluminium oxide The weight of evidence does not support a carcinogenic effect from exposure to aluminium oxide. No evidence of a carcinogenic potential was observed in a combined chronic toxicity/carcinogeni- city study with rats following closely the requirements of OECD TG 453. Data on purity of the test substance are lacking; however, since no adverse effects were observed, this is not considered to affect the evaluation of the carcinogenic potential of ammonium sulfate in an adverse manner.
Ammonium sulfate (CAS No. 7783-20-2)	HMOX1 IFNG PGR TNF	No cancer slope factor	1.81	Carcinogen	FP	급성 독성(흡입): 분진/미스트) : 구분3	
Biphenyl-4,4'-diol (CAS No. 92-88-6)	ESR1 AR PTGS2 RHEB	No cancer slope factor	30.19	Carcinogen	FP	급성 독성(경피) : 구분4 심한눈손상성/ 눈자극성:구분 2(2A/2B) 만성수생환경 유해성:구분2	-
Cellulose, methyl ester ; Methylcellulose (CAS No. 9004-67-5)	ALB PPARA PPARB PPARG NR113	No cancer slope factor	4.26	Carcinogen	-	자료없음	-
Dichromium trioxide (CAS No. 1308-38-9)	APBA1 BAG1 BAX BCL2 BMP2 BMP4 C3 CASP10	No cancer slope factor	7.54	Carcinogen	FN	자료없음	A number of published carcinogenicity studies have been performed with chromium (III) oxide. Studies are largely non-standard, use different routes of administration but are

Diiron trioxide (CAS No. 1309-37-1)	<p><u>CASP3</u> CAT</p> <p><u>BAX</u> <u>TNF</u> CAT <u>DDIT3</u> IL6 PARP1 SOD2 ANLN <u>BCL2</u> BCL2L1 1</p>	No cancer slope factor	3.96	Carcinogen	FN	<p>특정표적장기 독성(1회 노출) : 구분3(호흡기 자극) 특정표적장기 독성(반복노출) : 구분1</p>	<p>consistently negative. Similarly, a number of studies performed using other chromium (III) compounds are consistently negative. Long term inhalation, oral and dermal carcinogenicity studies are not available. Seven different types of iron oxides were examined for carcinogenic properties after intratracheal instillation and intraperitoneal injection tests in rats, which represent particularly sensitive methods for local carcinogenic effects of particles/fibres. The total doses lay in the range of maximum tolerance.</p>
Dodecanoic acid (CAS No. 143-07-7)	<p>HSTRPA CXCL8 CYP2C9 RELA CYP4Z1 NOD2 PCNA TJP1 ADH5 <u>AKT1</u> <u>TNF</u> INS IL1B</p>	No cancer slope factor	3.67	Carcinogen	-	자료없음	-
Hexadecanoic acid (CAS No. 57-10-3)	<p><u>CASP3</u> IL6 CPT1A PPARA CASP7 INS1 NOS2</p>	No cancer slope factor	4.63	Carcinogen	-	<p>피부 부식성/피부 자극성 : 구분2 만성수생환경 유해성:구분4</p>	-
Lithium carbonate:Lithane (CAS No. 554-13-2)	<p>ALAD <u>CASP3</u> CAT GSR CXCL8 INS1 PFKFB2 PLA2G4 A PTH ABCE-1</p>	No cancer slope factor	8.22	Carcinogen	-	<p>급성 독성(경구) : 구분4 급성독성(흡입: 분진/미스트): 구분4 심한눈손상성/ 눈자극성:구분 2(2A/2B) 생식독성:구분 2 특정표적장기 독성(1회노출): 구분3(마취영</p>	-

발암잠재력(CSF)과 유전체 비교를 통한 발암가능 화학물질 고찰

Chemical Name (CAS No.)	Target Genes	Cancer Slope Factor	CSF	Classification	Genotoxicity	Remarks
Melamine (CAS No. 108-78-1)	TGFB1 FN1 CCL2 IL6 VCAM1 CLU HAVCR1 BAD BAX CASP3	No cancer slope factor	2.76	Carcinogen	-	<p>항) 특정표적장기 독성(반복노출):구분2</p> <p>Two-year carcinogenicity studies were performed in rat and mouse by the US National Toxicology Program (NTP). Statistically significant increases in the incidence of transitional-cell carcinoma and combined incidences of transitional-cell carcinoma and papilloma in the urinary bladder were observed in male rats exposed to 4500 ppm melamine (ca. 263 mg/kg bw/day), but not when exposed to 2250 ppm melamine. With one exception, urinary bladder stones were observed in male rats that had transitional-cell carcinomas. Female rats did not develop tumours even when exposed up to 9000 ppm.</p>
Octadecanoic acid (CAS No. 57-11-4)	ALB IL1B PTGS2 TNF AKT1 INS SCD1 CSF2 CYP3A4 ADIPOQ CGB3 PPARG CYP17A1	No cancer slope factor	5.36	Carcinogen	-	<p>피부 부식성/피부 자극성 : 구분2 심한눈손상성/눈자극성:구분2(2A/2B) 흡인유해성:구분2</p>
Tetrabutyl tin (CAS No. 1461-25-2)	HSD17B1 INSL3 LHCGR SCARB1 CYP19A1 STAR	No cancer slope factor	3.72	Carcinogen	-	<p>심한 눈 손상성/눈 자극성 : 구분2(2A/2B) 생식독성:구분2 급성수생환경 유해성:구분1 만성수생환경 유해성:구분1</p>

<표 III-2> 흡입 발암성 우선순위 물질들
CSF 값이 1 이상이고 발암 관련 signaling pathway에 존재하는 유전자 발현을 보이는 물질들(44종)

고유 번호	기존화학물질명 (CAS No.)	CAS No.	GENE Expression	VEGA in silico Inhalation[1/(mg/kg-day)]	VEGA in silico Carc inhala classf. Model	Specificity / Sensitivity ¹⁾	GHS	KEGG Mapper - Color (genome.jp/kegg/mapper/color.html) (genome.jp/pathway/hsa05200)
KE-2 6431 1000 톤 이상	(Z)-9-Octadecanamide (CAS No. 301-02-0)	301-02-0	GJB1 GJB2 COL1A1 AHR CASP3 CASP9 CHAT GABRB3 PPARG	3.57	Carcinogen	FP	자료없음	hsa05200 Pathways in cancer - Homo sapiens (human) (3) [Cancer network viewer] hsa05016 hsa05417
KE-2 6450 1000 톤이상	(Z,Z)-9-octadecanoic acid (CAS No. 112-80-1)	112-80-1	TNF INS IL1B PPARA CPT1A ALB IL6 PLIN2 SREBF1 PPARG	3.59	Carcinogen	-	피부 부식성/피부 자극성 : 구분2 만성수생환경유해성:구분4	hsa04932 hsa04936 hsa04931 hsa05200
1000 톤이상	(Z,Z)-9,12-Octadecadienoic acid; Linoleic acid (CAS No. 60-33-3)	60-33-3	PPARA PPARG TNF ABCA1 PTGS2 CASP3 IL6 AGER NFE2L2 ANXA5	3.03	Carcinogen	FP	피부 부식성/피부 자극성 : 구분2 심한눈손상성/눈 자극성:구분2(2A/2B)	hsa05417 hsa05010 has05022 hsa05200Pathwaysincancer-Homosapiens(human)(5)[Cancernetworkviewer] hsa04932
KE-0 3162 1000 톤이상	2,2-Bis(4'-glycidylxyphenyl)propane (CAS No. 1675-54-3)	1675-54-3	PPARG TNF VEGFA AGT ADIPOQ NTN1 RELA IL6 ACHE KLF5	10.72	Carcinogen	FP	피부 부식성/피부 자극성 : 구분2 심한눈손상성/눈 자극성:구분2(2A/2B) 피부과민성:구분1(1A/1B)	hsa04932 hsa04933 hsa05200Pathwaysincancer-Homosapiens(human)(5)[Cancernetworkviewer]
99-3 -115 8 1000 톤이상	4-(α,α -Dimethylbenzyl)phenol (CAS No. 599-64-4)	599-64-4	ESR1 AR NR112 BAX BCL2 ESRRG TFF1 THRB ABCB1 AR.L	4.95	Carcinogen	FP	급성 독성(경구) : 구분4 피부부식성/피부 자극성:구분2 심한눈손상성/눈 자극성:구분2(2A/2B) 특정표적장기독성(1회노출):구분3(호흡기자극) 만성수생환경유해성:구분2	hsa05200 Pathways in cancer - Homo sapiens (human) (4) [Cancer network viewer]
KE-0 1012 1000 톤이상	Aluminium oxide; Alumina (CAS No. 1344-28-1)	1344-28-1	IL1B TNF SPP1 IL6	3.96	Carcinogen	FN	생식세포 변이원성 : 구분2	hsa05417 hsa04933 hsa05163 hsa04668

상			VCAM1 CXCL8 EGFR SELE BCL2L1 CASP3				hsa05144 hsa05200	
1000 톤이 상	Biphenyl-4,4'-di ol (CAS No. 92-88-6)	92-88-6	ESR1 AR PTGS2 RHEB	30.19	Carcinogen	FP	급성 독성(경피) : 구분4 심한눈손상성/눈 자극성:구분2(2A /2B) 만성수생환경유 해성:구분2 자료없음	hsa05200
KE-0 5369 1000 톤이 상	Cellulose, methyl ester ; Methylcellulose (CAS No. 9004-67-5)	9004-67- 5	ALB PPARA PPARB PPARG NR1I3	4.26	Carcinogen	-	자료없음	hsa05200
KE-1 0237 1000 톤이 상	Dichromium trioxide (CAS No. 1308-38-9)	1308-38- 9	APBA1 BAG1 BAX BCL2 BMP2 BMP4 C3 CASP10 CASP3 CAT	7.54	Carcinogen	FN	자료없음	hsa05200
KE-1 0897 1000 톤이 상	Diiron trioxide (CAS No. 1309-37-1)	1309-37- 1	BAX TNF CAT DDIT3 IL6 PARP1 SOD2 ANLN BCL2 BCL2L11	3.96	Carcinogen	FN	특정표적장기 독성(1회 노출) : 구분3(흡입기 자극) 특정표적장기독 성(반복노출):구 분1	hsa05200
KE-1 2855 1000 톤이 상	Dodecanoic acid (CAS No. 143-07-7)	143-07-7	HSTRPA CXCL8 CYP2C9 RELA CYP4Z1 NOD2 PCNA TJP1 ADH5 AKT1	3.67	Carcinogen	-	자료없음	hsa05200
KE-1 8438 1000 톤이 상	Hexadecanoic acid (CAS No. 57-10-3)	57-10-3	TNF INS IL1B CASP3 IL6 CPT1A PPARA CASP7 INS1 NOS2	4.63	Carcinogen	-	피부 부식성/피부 자극성 : 구분2 만성수생환경유 해성:구분4	hsa05200
KE-2 2550 1000 톤이 상	Lithium carbonate:Lithan e (CAS No. 554-13-2)	554-13-2	ALAD CASP3 CAT GSR CXCL8 INS1 PFKFB2 PLA2G4A PTH ABCE-1	8.22	Carcinogen	-	급성 독성(경구) : 구분4 급성독성(흡입:분 진/미스트):구분4 심한눈손상성/눈 자극성:구분2(2A /2B) 생식독성:구분2 특정표적장기독 성(1회노출):구분 3(마취영향) 특정표적장기독	hsa05200

발암잠재력(CSF)과 유전체 비교를 통한 발암가능 화학물질 고찰

KE-3 3989 1000 특이 상	Melamine (CAS No. 108-78-1)	108-78-1	TGFB1 FN1 CCL2 IL6 VCAM1 CLU HAVCR1 BAD BAX CASP3	2.76	Carcinogen	-	성(반복노출):구 분2 급성 독성(경피) : 구분3 발암성:구분2	hsa05200
KE-2 6333 1000 특이 상	Octadecanoic acid (CAS No. 57-11-4)	57-11-4	ALB IL1B PTGS2 TNF AKT1 INS SCD1 CSF2 CYP3A4 ADIPOQ	5.36	Carcinogen	-	피부 부식성/피부 자극성 : 구분2 심한눈손상성/눈 자극성:구분2(2A /2B) 흡인유해성:구분 2	hsa05200
KE-3 3279 1000 특이 상	Tetrabutyl tin (CAS No. 1461-25-2)	1461-25- 2	CGB3 PPARG CYP17A1 HSD17B1 INSL3 LHCGR SCARB1 CYP19A1 STAR	3.72	Carcinogen	-	심한 눈 손상성/눈 자극성 : 구분2(2A/2B) 생식독성:구분2 급성수생환경유 해성:구분1 만성수생환경유 해성:구분1	hsa05200
KE-0 5-04 37 1000 특이 상	1,4:3,6-Dianhyd ro-D-glucitol (CAS No. 652-67-5)	652-67-5	BCHE NOS3 ACHE CASP3 CYP1A1 EDN1 G6PD NT5E PAFAH1B 1 PRKG1	1.57	Non-Carci nogen	-	심한 눈 손상성/눈 자극성 : 구분2(2A/2B)	hsa05200
KE-2 4877 1000 특이 상	2,2,4-Trimethyl -1,3-pentanedi olester diisobutryrate (CAS No. 6846-50-0)	6846-50- 0	ESR1 ESR2	2.87	Non-Carci nogen	FN	자료없음	hsa05200
KE-1 1422 1000 특이 상	2,6-Dimethylhe pta-2,5-dien-4 -one (CAS No. 504-20-1)	504-20-1	HMOX1 FOS JUN ALDOA CYP2A5 CYP2B10 NFE2L2 ORM1 STAT3 ACVR2B	1.19	Non-Carci nogen	-	피부 부식성/피부 자극성 : 구분2 심한눈손상성/눈 자극성:구분2(2A /2B) 특정표적장기독 성(1회노출):구분 3(호흡기자극)	hsa05200
KE-2 8257 1000 특이 상	2-Phenoxyetha nol (CAS No. 122-99-6)	122-99-6	AR PGR	1.88	Non-Carci nogen	FN	급성 독성(경구) : 구분4 심한눈손상성/눈 자극성:구분2(2A /2B) 특정표적장기독 성(1회노출):구분 3(마취영향) 특정표적장기독 성(1회노출):구분 3(호흡기자극)	hsa05200
KE-3	4-Vinyl-1-cyclo	100-40-3	CYP2E1	1.13	Non-Carci	-	인화성 액체 :	hsa05200

5356 1000 톤이 상	hexene: 4-Ethenylcyclohexene (CAS No. 100-40-3)		AHR CYP2B1 ACHE ALAD CASP3 CAT GST KEAP1 P38A		nogen		구분2 피부부식성/피부 자극성:구분2 심한눈손상성/눈 자극성:구분1 발암성:구분2 생식독성:구분2 특정표적장기독성(반복노출):구분1 만성수생환경유해성:구분2	
KE-0 2713 1000 톤이 상	Benzaldehyde (CAS No. 100-52-7)	100-52-7	ALDH3A1 CYP2A6 ALDH1A1 ALDH2 SLC2A1 AKR1B8 ALDH1A7 ALDH3B1 AR MT2	1.13	Non-Carcinogen	-	급성 독성(경구) : 구분4 피부부식성/피부 자극성:구분2 심한눈손상성/눈 자극성:구분2(2A/2B) 피부과민성:구분1(1A/1B) 특정표적장기독성(1회노출):구분3(마취영향) 특정표적장기독성(1회노출):구분3(호흡기자극) 특정표적장기독성(1회노출):구분2 특정표적장기독성(반복노출):구분1	hsa05200
KE-2 3957 1000 톤이 상	Cumene (CAS No. 98-82-8)	98-82-8	KRAS CLU ETS1 GSTP1 MAP2K1 AKAP12 AREG CADM1 CAV1 CCN1	1.07	Non-Carcinogen	-	인화성 액체 : 구분3 발암성:구분2 특정표적장기독성(1회노출):구분3(호흡기자극) 흡인유해성:구분1 만성수생환경유해성:구분2	hsa05200
KE-0 9402 1000 톤이 상	Decanedioic acid (CAS No. 111-20-6)	111-20-6	INS ADH5 NFE2L2 STAT5B	8.2	Non-Carcinogen	-	피부 부식성/피부 자극성 : 구분2	hsa05200
KE-2 0959 1000 톤이 상	Diethanolamine (CAS No. 111-42-2)	111-42-2	CASP3 BAD BAX CCND2 CCNE1 CDKN1A CDKN1B E2F1 CXCL8 GSS	1.53	Non-Carcinogen	-	급성 독성(경구) : 구분4 피부부식성/피부 자극성:구분2 심한눈손상성/눈 자극성:구분2(2A/2B) 발암성:구분2 특정표적장기독성(1회노출):구분3(호흡기자극) 특정표적장기독성(반복노출):구분2 만성수생환경유해성:구분3	hsa05200
2003 -3-2 499 1000 톤이 상	Diisononyl 1,2-cyclohexanedicarboxylate (CAS No. 166412-78-8)	166412-78-8	ESR1 ESR2 AR DCP2 FCRL6 FGF18	1.35	Non-Carcinogen	FN	자료없음	hsa05200

발암잠재력(CSF)과 유전체 비교를 통한 발암가능 화학물질 고찰

KE-0 2280 1000 톤이 상	Dinonylphthalate (CAS No. 84-76-4)	84-76-4	HIBCH HPGDS HS3ST3A 1 IQSEC3 ABCB4 PPARA PPARB PPARG RXRB	1.33	Non-Carcinogen	FN	급성 독성(경구) : 구분4 피부부식성/피부 자극성:구분2 심한눈손상성/눈 자극성:구분2(2A /2B) 만성수생환경유 해성:구분4	hsa05200
KE-1 2750 1000 톤이 상	Divanadium pentoxide (CAS No. 1314-62-1)	1314-62-1	HBEGF STAT1 CXCL8 CXCL10 IFNB1 PRKCD CASP3 CD44 MAPK1 MAPK3	7.39	Non-Carcinogen	-	급성 독성(경구) : 구분3 급성독성(흡입:분 진/미스트):구분4 심한눈손상성/눈 자극성:구분1 생식세포변이원 성:구분2 발암성:구분2 생식독성:구분2 특정표적장기독 성(1회노출):구분 3(호흡기자극) 특정표적장기독 성(반복노출):구 분1 급성수생환경유 해성:구분1 만성수생환경유 해성:구분1	hsa05200
KE-1 2826 1000 톤이 상	Dodecane (CAS No. 112-40-3)	112-40-3	IL6 CXCL8 IL1A POMC TAC1 TNF	5.37	Non-Carcinogen	-	피부 부식성/피부 자극성 : 구분2 급성수생환경유 해성:구분1	hsa05200
KE-1 4062 1000 톤이 상	Ethyl tetradecanoate ; Ethyl myristate (CAS No. 124-06-1)	124-06-1	AR ESR1 ESR2 NR3C1 PGR PPARG THRB	1.04	Non-Carcinogen	FN	피부 부식성/피부 자극성 : 구분2 심한눈손상성/눈 자극성:구분2(2A /2B) 만성수생환경유 해성:구분4	hsa05200
KE-1 3532 1000 톤이 상	Ethylbenzene (CAS No. 100-41-4)	100-41-4	BAX BCL2 CASP3 CYCS CASP9 CYP2E1 HMOX1 ACE BMP8B CARMIL3	1.13	Non-Carcinogen	FN	인화성 액체 : 구분2 급성독성(흡입:중 기):구분4 발암성:구분2 특정표적장기독 성(1회노출):구분 3(호흡기자극) 특정표적장기독 성(반복노출):구 분2 흡인유해성:구분 1 만성수생환경유 해성:구분3	hsa05200
KE-2 1836 1000 톤이 상	Lanthanum oxide (CAS No. 1312-81-8)	1312-81-8	AMH BAX BCL2 CASP3 CDH2 OCLN TESMIN VIM	3.96	Non-Carcinogen	-	자료없음	hsa05200

KE-1 3657 1000 톤이 상	Maleic acid (CAS No. 110-16-7)	110-16-7	ALB HSD3B1 ACO2 CLDN2 HAVCR1 LCN2 NFE2L2 ABCA7 AGAP1 AKT2 B4GALNT 4 C20ORF1 73	1.42	Non-Carci nogen	FP	급성 독성(경구) : 구분4 급성독성(경피): 구분4 피부부식성/피부 자극성:구분2 심한눈손상성/눈 자극성:구분2(2A /2B) 특정표적장기독 성(1회노출):구분 1	hsa05200
KE-0 3867 1000 톤이 상	n-Butyl alcohol (CAS No. 71-36-3)	71-36-3	MAPK3 MAPK1 C5 PLD1 AKT1 PDGFB PLD2 PTGS2 AGT EGF	1.22	Non-Carci nogen	-	피부 부식성/피부 자극성 : 구분2 심한눈손상성/눈 자극성:구분2(2A /2B) 특정표적장기독 성(1회노출):구분 3(마취영향) 흡인유해성:구분 2	hsa05200
KE-2 6606 1000 톤이 상	Octamethylcycl otetrasiloxane (CAS No. 556-67-2)	556-67-2	BRCA1 ESR1 ATM ATR BRCA2 CHEK1 CHEK2 CYP2B1 CYP2B2 CYP3A2	3.18	Non-Carci nogen	-	급성 독성(경구) : 구분4 생식독성:구분2 만성수생환경유 해성:구분4	hsa05200
KE-2 7968 1000 톤이 상	Pentane (CAS No. 109-66-0)	109-66-0	BAX CEBPB FN1 GNG12	7.54	Non-Carci nogen	-	특정표적장기 독성(1회 노출) : 구분3(흡입기 자극) 특정표적장기독 성(1회노출):구분 3(마취영향) 흡인유해성:구분 1	hsa05200
1000 톤이 상	Propanoic acid: Propionic acid (CAS No. 79-09-4)	79-09-4	IL10 ASCL1 BCL2 CASP3 CAT IL6 LFNG PPARGC1 A SIRT3 SLC16A1	11.17	Non-Carci nogen	-	피부 부식성/피부 자극성 : 구분1(1A/1B/1 C) 심한눈손상성/눈 자극성:구분1	hsa05200
KE-2 9267 1000 톤이 상	Propylene glycol (CAS No. 57-55-6)	57-55-6	TGFB1 IL6 MAPK1 MAPK3 ABCC2 ABCC3 ABCC4 ADH5 ANGPT1 ARHGFE2 6	11.17	Non-Carci nogen	-	자료없음	hsa05200
KE-3 3411 1000 톤이 상	Tetraethoxy silane ; Tetraethoxysilic on (CAS No. 78-10-4)	78-10-4	BCL2 CREB3L1 AKT1 CASP3 CASP9	1.78	Non-Carci nogen	-	피부 부식성/피부 자극성 : 구분2	hsa05200

발암잠재력(CSF)과 유전체 비교를 통한 발암가능 화학물질 고찰

KE-2 5940 1000 톤이 상	Triethanolamine (CAS No. 102-71-6)	102-71-6	ALB CXCL8 IFNG IL2 KCNK18	1.67	Non-Carci nogen	-	피부 부식성/피부 자극성 : 구분2 심한눈손상성/눈 자극성:구분2(2A /2B) 피부과민성:구분 1(1A/1B) 특정표적장기독 성(1회노출):구분 3(호흡기자극)	hsa05200
KE-0 2911 1000 톤이 상	Triethylenetriami ne (CAS No. 112-24-3)	112-24-3	SOD1 APP SLC31A1 AGER CASP3 CXCL8 BACE1 S100B BCL2 PRNP	2.57	Non-Carci nogen	-	급성 독성(경피) : 구분3 피부부식성/피부 자극성:구분1(1A /1B/1C) 심한눈손상성/눈 자극성:구분1 피부과민성:구분 1(1A/1B) 만성수생환경유 해성:구분2	hsa05200
KE-2 8646 1000 톤이 상	Triethylphosphat e (CAS No. 78-40-0)	78-40-0	CYP3A7 TP53 GJB1 LBFABP MT4 TTR TXN UGT1A9	1.12	Non-Carci nogen	-	급성 독성(경구) : 구분4 피부부식성/피부 자극성:구분2 심한눈손상성/눈 자극성:구분2(2A /2B)	hsa05200
KE-0 5878 1000 톤이 상	Tris(1-chloro-2 -propyl) phosphate (CAS No. 13674-84-5)	13674-84 -5	CYP3A7 FABP1 NR112 SYN2A THRSP TP53 ACHE ADM ADM2 APLNR	4.52	Non-Carci nogen	-	급성 독성(경구) : 구분4 급성독성(경피): 구분4 급성독성(흡입:분 진/미스트):구분4 만성수생환경유 해성:구분3	hsa05200
KE-0 2668 1000 톤이 상	Tris(2-ethylhexy l)benzene-1,2,4 -tricarboxylate (CAS No. 3319-31-1)	3319-31- 1	ESR1 AR ESR2 NR112 ESR1.L ESR2A ESR2B ESR2.L THRB	3.57	Non-Carci nogen	FN	자료없음	hsa05200

1) FP : false positive (위양성), FN : false negative (위음성)

위 표 III-2에서 false positive를 제외하고, Carcinogen으로 예상되는 결과 물질은 아래의 표 III-3에 표시한 11종과 같다.

〈표 III-3〉 표 III-2에서 false positive 결과를 제외하고 carcinogen으로 예상되는 물질들 (11종)

고유 번호	기준화합물질명 (CAS No.)	CAS No.	GENE Expression	VEGA in silico Inhalation[1/(mg/kg-day)]	VEGA in silico Carc inhala classf.Mo del	Specificity / Sensitivity ²⁾	GHS	KEGG Mapper - Color (genome.jp/kegg/mapper/color.html) (genome.jp/pathway/hsa05200)							
KE-2 6450 1000 톤이 상	(Z)-9-octadecenoic acid (CAS No. 112-80-1)	112-80-1	TNF	3.59	Carcinogen	-	피부 부식성/피부 자극성 : 구분2 만성수생환경유해성:구분4	hsa04932							
			INS					hsa04936							
			IL1B					hsa04931							
			PPARA					hsa05200							
			CPT1A												
			ALB												
			IL6												
			PLIN2												
			SREBF1												
			PPARG												
			KE-0 1012 1000 톤이 상					Aluminium oxide; Alumina (CAS No. 1344-28-1)	1344-28-1	IL1B	3.96	Carcinogen	FN	생식세포 변이원성 : 구분2	hsa05417
TNF	hsa04933														
SPP1	hsa05163														
IL6	hsa04668														
VCAM1	hsa05144														
CXCL8	hsa05200														
EGFR															
SELE															
BCL2L1															
CASP3															
KE-0 5369 1000 톤이 상	Cellulose, methyl ester ; Methylcellulose (CAS No. 9004-67-5)	9004-67-5		ALB	4.26	Carcinogen	-			자료없음					hsa05200
			PPARA												
			PPARB												
			PPARG												
			NR1I3												
			KE-1 0237 1000 톤이 상	Dichromium trioxide (CAS No. 1308-38-9)				1308-38-9	APBA1		7.54	Carcinogen	FN	자료없음	hsa05200
									BAG1						
									BAX						
									BCL2						
									BMP2						
									BMP4						
C3															
CASP10															
CASP3															
CAT															
KE-1 0897 1000 톤이 상	Diiron trioxide (CAS No. 1309-37-1)	1309-37-1			BAX	3.96	Carcinogen		FN	특정표적장기 독성(1회 노출) : 구분3(호흡기 자극) 특정표적장기독성(반복노출):구분1					hsa05200
			TNF												
			CAT												
			DDIT3												
			IL6												
			PARP1												
			SOD2												
			ANLN												
			BCL2												
			BCL2L1												
			KE-1 2855 1000 톤이 상	Dodecanoic acid (CAS No. 143-07-7)	143-07-7			HSTRPA			3.67	Carcinogen	-	자료없음	hsa05200
CXCL8															
CYP2C9															
RELA															
CYP4Z1															

발암잠재력(CSF)과 유전체 비교를 통한 발암가능 화학물질 고찰

KE-1 8438 1000 톤이 상	Hexadecanoic acid (CAS No. 57-10-3)	57-10-3	NOD2 PCNA TJP1 ADH5 AKT1 TNF INS IL1B CASP3 IL6 CPT1A PPARA CASP7 INS1 NOS2	4.63	Carcinogen	-	피부 부식성/피부 자극성 : 구분2 만성수생환경유 해성:구분4	hsa05200
KE-2 2550 1000 톤이 상	Lithium carbonate:Lithan e (CAS No. 554-13-2)	554-13-2	ALAD CASP3 CAT GSR CXCL8 INS1 PFKFB2 PLA2G4A PTH ABCE-1	8.22	Carcinogen	-	급성 독성(경구) : 구분4 급성독성(흡입:분 진/미스트):구분4 심한눈손상성/눈 자극성:구분2(2A /2B) 생식독성:구분2 특정표적장기독 성(1회노출):구분 3(마취영향) 특정표적장기독 성(반복노출):구 분2	hsa05200
KE-3 3989 1000 톤이 상	Melamine (CAS No. 108-78-1)	108-78-1	TGFB1 FN1 CCL2 IL6 VCAM1 CLU HAVCR1 BAD BAX CASP3	2.76	Carcinogen	-	급성 독성(경피) : 구분3 발암성:구분2	hsa05200
KE-2 6333 1000 톤이 상	Octadecanoic acid (CAS No. 57-11-4)	57-11-4	ALB IL1B PTGS2 TNF AKT1 INS SCD1 CSF2 CYP3A4 ADIPOQ	5.36	Carcinogen	-	피부 부식성/피부 자극성 : 구분2 심한눈손상성/눈 자극성:구분2(2A /2B) 흡인유해성:구분 2	hsa05200
KE-3 3279 1000 톤이 상	Tetrabutyl tin (CAS No. 1461-25-2)	1461-25- 2	CGB3 PPARG CYP17A1 HSD17B1 INSL3 LHCGR SCARB1 CYP19A1 STAR	3.72	Carcinogen	-	심한 눈 손상성/눈 자극성 : 구분2(2A/2B) 생식독성:구분2 급성수생환경유 해성:구분1 만성수생환경유 해성:구분1	hsa05200

2) FP : false positive (위양성), FN : false negative (위음성)

IV. 고찰



IV. 고 찰

암은 돌연변이된(mutated) 유전자 발현의 질병으로 설명될 수 있다. 세포의 전반적인 활동을 극적으로 변화시키는 켜거나 끌 수 있는 많은 단백질(유전자 활성화 또는 비활성화)이 있다. 해당 세포에서 정상적으로 발현되지 않는 유전자는 스위치를 켜고 높은 수준으로 발현될 수 있다. 전령 RNA를 만드는 세포나 조직의 모든 유전자를 확인하는 실험실 방법이다. 메신저 RNA 분자는 세포 핵의 DNA에서 단백질이 만들어지는 세포질로 단백질을 만드는 데 필요한 유전 정보를 전달한다. 유전자 발현 프로파일링 테스트(Oncotype DX, MammaPrint 등)는 암 세포 내의 다양한 유전자를 분석하여 암 재발 위험을 예측한다. 유전자 발현 프로파일링 검사의 결과는 의사가 수술 후 추가(보조) 치료의 혜택을 받을 수 있는 사람을 결정하는 데 도움이 된다.

정량적 위험성평가는 유해물질에 대한 노출 수준과 바람직하지 않은 결과의 평생 발병률 사이의 관계를 결정하는 과학적 과정이다. 독성학에서 그 과정은 일반적으로 위험의 식별, 용량 반응 평가, 노출 평가 및 위험성 특성화의 네 가지 별개의 단계를 포함하는 과정으로 발전했다. 첫 번째 단계인 위험의 식별은 관련된 화학물질이나 작용제가 잠재적 위험을 내포하는지와 관련된 것으로 발암 위험성평가에서는 문제의 화학물질이나 약제가 잠재적인 발암물질로 작용하는 지에 대한 것이다. 특정한 위험을 가지고 있다는 것이 확인되면 위험성 평가 과정(용량-반응 평가)의 두 번째 단계에서는 물질의 용량과 부작용(예, 암)의 시작 사이의 관계를 탐색한다. 위험성평가 과정의 세 번째 단계인 노출평가는 주어진 인구가 위험에 노출될 수 있는 정도를 추정하는 것을 포함하며, 마지막으로 위험의 특성화에는 처음 단계를 통합하여 모집단이 잠재적으로 위험에 처해 있는지 여부를 설정하는 것이 포함된다. 위험성 평가의 두 번째 목표는 수용 가능한 일일 섭취량과 같이 인구에게 안전한 것으로 간주되는 노출 수준을 설정하는 것으로 CSF가 생성되는 것은 용량-반응 평가의 과정이다. [ScienceDirect, 2022]

발암 관련 가장 흔히 돌연변이되는 유전자는 p53 또는 TP53이다. 암의 50% 이상이 누락되거나 손상된 p53 유전자와 관련이 있다. 대부분의 p53 유전자 돌연변이는 후천적이다. 생식계열 p53 돌연변이는 드물지만, 돌연변이를 갖고 있는 환자는 다양한 유형의 암이 발병할 위험이 더 높다. 발암 유전자와 종양 억제 유전자의 중요한 차이점은 발암 유전자는 원종양 유전자의 활성화(켜짐)로 인해 발생하지만 종양 억제 유전자는 비활성화(꺼짐)될 때 암을 유발한다는 것이다. 일반적인 mRNA 전달에서 발현의 경우 빠르면 12시간, 형광 단백질의 발현 평가의 경우 24~48시간, TAL 또는 CRISPR와 같은 게놈 편집 도구의 평가의 경우 72~96시간이다. 유전자 발현 프로파일링은 생물학 연구에서 광범위하게 사용되어 왔으며 암, 심장 질환 및 대사 장애를 포함한 복잡한 장애의 분자 메커니즘에 대한 이해에 상당한 발전을 가져왔다. 유전자 발현이 중요한 증거로는, 인슐린 발현을 제어하여 혈당 조절 신호를 제공하는 것으로, 포함된 유전자의 "과잉"을 방지하기 위한 암컷 포유동물의 X 염색체 비활성화. 사이클린 발현 수준은 진행 세포 주기를 통한 진행을 제어한다. 발암 유전자는 암을 유발할 가능성이 있는 유전자이다.[Wilbur, 2009] 종양 세포에서 이러한 유전자는 종종 돌연변이되거나 높은 수준으로 발현된다. 대부분의 정상 세포는 중요한 기능이 변경되고 오작동할 때 프로그래밍된 형태의 빠른 세포 사멸(Apoptosis)을 겪는다. 활성화된 종양 유전자는 세포 사멸로 지정된 세포가 대신 생존하고 증식하도록 할 수 있다. 대부분의 종양유전자는 원암유전자(proto-oncogenes)로 시작되었다. 정상 유전자는 세포 성장 및 증식 또는 세포사멸사 억제에 관여한다. 돌연변이를 통해 세포 성장을 촉진하는 정상 유전자가 상향 조절되면(기능 획득 돌연변이), 세포가 암에 걸리기 쉽다. 따라서 "종양유전자"라고 한다. 일반적으로 돌연변이된 세포 사멸 또는 종양 억제 유전자와 함께 여러 종양 유전자가 모두 협력하여 암을 유발한다. 1970년대부터 수십 개의 종양 유전자가 인간 암에서 확인되었다. 많은 암 약물은 종양 유전자에 의해 암호화된 단백질을 표적으로 한다.[Croce, 2008]

종양유전자 이론은 독일의 생물학자 테오도르 보베리(Theodor Boveri)가

1914년 저서 *Zur Frage der Entstehung Maligner Tumoren*(악성종양의 기원에 관하여)에서 예고했다. 여기서 그는 종양 발달 동안 영구적으로 증폭되는 종양유전자(*Teilungsfoerdernde Chromosomen*)의 존재를 예측했다. [Boveri, 1914] 나중에 "종양유전자"라는 용어는 1969년 국립 암 연구소 과학자인 조지 토다로와 로버트 휴브너에 의해 재발견되었다. [The Emperor of All Maladies, Siddhartha Mukherjee, 2011, p. 363] 확인된 최초의 종양 유전자는 1970년에 발견되었으며 SRC(육종의 줄임말로 "sarc"로 발음됨)로 명명되었다. SRC는 닭 레트로바이러스에서 종양유전자로 처음 발견되었다. University of California, Berkeley의 Dr. G. Steve Martin이 수행한 실험은 SRC가 실제로 감염 시 종양 유전자로 작용하는 바이러스의 유전자임을 보여주었다. [Martin, 2001] v-Src의 첫 번째 염기서열은 1980년 A.P. Czernilofsky 등에 의해 시퀀싱되었다.

Robert Weinberg 박사는 인간 방광암 세포주에서 최초로 확인된 인간 종양 유전자를 발견한 공로로 인정받고 있다. [Lowry, 2011] 발암으로 이어지는 돌연변이의 분자적 특성은 스페인 생화학자 Mariano Barbacid에 의해 분리되고 특성화되었으며 1982년 *Nature*에 발표되었다. [Reddy et al., 1982]. Barbacid 박사는 연구를 확장하는 데 몇 달을 보냈고 결국 종양 유전자가 HRAS의 돌연변이 대립유전자라는 것을 발견하고 그 활성화 메커니즘을 특성화했다. 종양 유전자에 의해 암호화된 결과 단백질을 종양 단백질이라고 한다. [Mitchell et al., 2007] 종양유전자는 종양형성 세포 성장과 관련된 단백질의 조절 또는 합성에 중요한 역할을 한다. 일부 종양 단백질은 종양 표지자로 받아들여지고 사용된다.

원발암유전자는 돌연변이나 발현 증가로 인해 발암유전자가 될 수 있는 정상 유전자이다. 원종양유전자는 세포 성장과 분화를 조절하는 데 도움이 되는 단백질을 암호화한다. 원종양유전자는 일반적으로 단백질 제품을 통해 신호 전달 및 유사분열 신호 실행에 종종 관여한다. 활성화 돌연변이를 획득하면 원암유전자는 종양유도물질인 종양유전자가 된다. [Todd and Wong, 1999].

원종양유전자의 예로는 RAS, WNT, MYC, ERK 및 TRK가 있다. MYC 유전자는 염색체 전위가 MYC 유전자 근처에서 인핸서 (Enhancer) 서열을 이동할 때 시작되는 버킷 림프종과 관련이 있다. MYC 유전자는 널리 사용되는 전사 인자를 암호화한다. 인핸서 서열이 잘못 배치되면 이러한 전사 인자가 훨씬 더 높은 속도로 생성된다. 발암 유전자의 또 다른 예는 필라델피아 염색체에서 발견되는 Bcr-Abl 유전자로 만성 골수성 백혈병에서 9번과 22번 염색체의 조각이 전위되어 발생하는 유전 물질이다. Bcr-Abl은 티로신 키나아제를 코딩한다. 지속적으로 활성화되어 통제되지 않은 세포 증식을 유발한다. 필라델피아 염색체는 이러한 유형의 전위 이벤트의 예이다. 이 염색체는 1960년 Peter Nowell과 David Hungerford에 의해 발견되었으며, 22번 염색체와 9번 염색체의 DNA 일부가 융합되어 있다. 22번 염색체의 파손된 말단에는 9번 염색체의 단편과 융합하는 "BCR" 유전자가 포함되어 있다. 그것은 "ABL1" 유전자를 포함한다. 이 두 염색체 단편이 융합되면 유전자도 융합되어 "BCR-ABL"이라는 새로운 유전자가 생성된다. 이 융합된 유전자는 높은 단백질 티로신 Kinase 활성을 나타내는 단백질을 암호화한다(이 활성은 단백질의 "ABL1" 절반에 기인함). 이 단백질의 조절되지 않은 발현은 세포 주기와 세포 분열에 관여하는 다른 단백질을 활성화시켜 세포를 통제할 수 없이 성장하고 분열하게 할 수 있다(세포가 암이 됨). 결과적으로 필라델피아 염색체는 만성 골수성 백혈병(앞서 언급한 바와 같이) 및 다른 형태의 백혈병과 관련이 있다.[Chial, 2008]

종양유전자의 발현은 마이크로RNA(miRNA)에 의해 조절될 수 있으며, 이는 21-25개 뉴클레오티드 길이의 작은 RNA로, 이를 하향 조절하여 유전자 발현을 조절한다.[Negrini et al., 2007] 이러한 microRNA(oncomir로 알려짐)의 돌연변이는 종양유전자의 활성화로 이어질 수 있다.[Esquela-Kerscher, 2006] 안티센스 메신저 RNA는 이론적으로 종양유전자의 영향을 차단하는 데 사용될 수 있다. 종양유전자를 분류하는 시스템은 여러 가지가 있지만[THE Medical Biochemistry Page] 아직 널리 받아들여지는 표준이 없다. 그것들은 때때로 공간적으로(세포 외부에서 안쪽으로 이동) 그리고 연대기적으로(신호 변환의 "정상

적인" 과정과 병행하여) 그룹화 된다. 종양유전자들에는 일반적으로 사용되는 다음의 몇 가지 범주가 있다. ([en.wikipedia.org] Oncogene - Wikipedia, the free encyclopedia) 즉 성장인자(Growth factors) 또는 mitogens (예, c-Sis), Receptor tyrosine kinases (예, EGFR, PDGFR 및 VEGFR, HER2/neu 등), Cytoplasmic tyrosine kinases (예, Src-family, Syk-ZAP-70 family 및 BTK family of tyrosine kinases의 BTK family, Philadelphia 염색체 CML의 Abl 유전자), Cytoplasmic Serine/threonine kinases 및 그 조절 subunits (예, Raf kinase 및 cyclin-dependent kinases (overexpression을 통한)), 조절 GTPases (예, Ras protein) 및 전사 인자들(Transcription factors) (예, myc gene) 등이다.

Ras는 GTP를 GDP와 인산염으로 가수분해하는 작은 GTPase이다. Ras는 성장 인자 신호(즉, EGF, TGFbeta)에 의해 활성화되고 성장 신호 경로에서 이진 스위치(켜기/끄기)로 작용한다. Ras의 다운스트림 조절자는 세포 증식을 매개하는 유전자를 조절하는 3개의 mitogen 활성화 단백질 인산화효소인 (Kinase) Raf AAP Kinase Kinase Kinase(MAPKKK), MEK AAP Kinase Kinase(MAPKK) 및 ERK MAP Kinase(MAPK)가 포함된다.[Cargnello and Roux, 2011]

The Cancer Genome Atlas(TCGA)에 제시된 것과 같은 대규모 다중 오믹스 데이터 세트의 출현은 우리가 다양한 종양의 특성을 이해하는 데 크게 도움이 되었다. 이러한 암 데이터 세트를 사용하면 DNA, RNA, 단백질 및/또는 후성유전학적 수준에서 분자 이상을 체계적으로 식별하여 인간 암을 더 잘 특성화할 수 있다. 현재까지 TCGA는 33가지 암 유형에 걸쳐 10,000개 이상의 원발성 종양과 일치하는 정상 샘플을 제공하는 가장 유명한 암 유전체학 프로그램이다 [Weinstein et al., 2013]. TCGA는 암 관련 기능 변화의 데이터 마이닝을 위한 중요한 기회를 제공하는 임상병리학적 정보와 함께 게놈 및 후성유전체 데이터를 호스팅한다. 그러나 TCGA 웹 포털은 통계 분석이나 데이터 시각화에 대한 기능이 거의 없으며 TCGA 데이터 분석은 생물정보학 기술이

제한된 대부분의 연구자에게 어려울 수 있다. 따라서 다양한 유형의 암에서 비정상적인 분자 변화를 분석하고 시각화하기 위해 사용자 친화적인 온라인 리소스를 개발하는 것이 중요하다.

암 관련 기능을 특성화하는 한 가지 중요한 전략은 RNA-seq 분석을 통해 종양 전사체의 비정상적인 변화를 프로파일링하는 것이다. RNA-seq 데이터를 기반으로 하는 차등 발현 분석은 일반적으로 종양 샘플과 정상 샘플 사이에서 크게 변경된 유전자를 식별하기 위해 수행된다[Oshlack et al., 2010]. RNA-seq 데이터 외에도 DNA 메틸화 데이터는 RNA 전사의 비정상적인 후성적 조절을 식별하는 데 매우 유용하다. 예를 들어, TP53 유전자의 과메틸화는 유방암에서 확인되지 않은 증식과 세포자멸사 억제로 이어진다[Ghavifekr et al., 2018].

전사체 및 후성유전체 데이터를 임상 데이터와 연관시키면 질병 발달의 기저에 있는 비정상적인 분자 특성을 식별하는 데 도움이 될 수 있다[Liu et al., 2018]. 또한, 이러한 방식으로 암 진단 및 예후를 위한 분자 바이오마커를 개발할 수 있다. 특히, 암 환자의 치료 반응 및 생존 결과를 예측하기 위해 많은 RNA 발현 시그니처가 보고되었다[Kamel and Al-Amodi, 2017]. 비정상적인 DNA 메틸화 또는 RNA 발현 외에도 암의 또 다른 주요 원인은 바이러스 감염이다. 인간 종양 관련 바이러스(즉, 종양 바이러스)는 종종 암 발병의 주요 동인으로 확인된다[Hoppe-Seyler and Hoppe-Seyler, 2011]. 예를 들어, HPV E7 종양단백질은 E2F-RB 복합체를 파괴하여 유비퀴틴-프로테아좀 경로를 통해 RB의 분해를 촉발함으로써 종양 억제인자 RB를 비활성화할 수 있다[zur Hausen, 2002]. 따라서, oncovirus 관련 유전자 발현 변화의 식별은 바이러스 유발 암의 기본 메커니즘을 더 잘 이해하는 데 도움이 된다. 현재 TCGA 데이터 세트에 초점을 맞춰 암 게놈 데이터 분석을 위해 여러 온라인 리소스가 개발되었다. 한 가지 눈에 띄는 도구는 TCGA 데이터 다운로드 및 시각화를 위한 인터페이스를 제공하는 CBioPortal [Gao et al., 2013]이다. 그러나 CBioPortal은 종양 샘플에 중점을 두고 있으며 비교 분석을 위한 정상

샘플의 데이터는 포함하지 않는다. 또한 DNA 메틸화 데이터에 대한 분석 기능이 없다. 또 다른 인기 있는 도구인 GEPIA [Tang et al., 2017]는 TCGA 및 GTEx [GTEx Consortium, 2013]의 RNA-seq 데이터를 사용한 RNA 발현 분석에 중점을 둔 반면 MethHC [Huang et al., 2021]는 여러 소스에서 수집된 DNA 메틸화 데이터를 사용하는 후성유전학적 분석을 위한 다목적 웹 포털이다. 이들은 모두 매우 유용한 도구이지만 현재까지 RNA 발현과 DNA 메틸화 수준 모두에서 비정상적인 변화를 분석하여 암의 유전자 발현 조절을 종합적으로 연구할 수 있는 온라인 리소스가 부족하다. 암 관련 기능 변화를 특성화하기 위해 분자 이상을 임상 매개변수와 더 연관시키는 것이 특히 중요하다. 더욱이 암의 주요 원인인 바이러스 감염에 대한 분석 기능은 어떤 온라인 도구에서도 체계적으로 구현되지 않았다. 이런 문제점들의 해결을 위해 포괄적인 온라인 데이터베이스 리소스인 OncoDB를 구축하여 암의 임상 특징과 상관관계가 있는 유전자 발현 및 바이러스 감염의 비정상적인 패턴을 조사했다.

본 연구에서는 사회적 이슈가 되었거나, 각종 논문에 발표된 물질 등을 중심으로 모집단(최종 960종)으로 하여, CTD 사이트에서 검색한 각 화학물질 관련 유전자 발현(Gene expression) 내용을 정리하였고, EPA Computational Toxicology 사이트에서 각 화학물질에 대한 발암잠재력(CSF) 값을 찾아 검색되어지는 내용을 정리하는 등, CSF 값을 검색하는 데 주력하였지만, 그 값들이 제시된 물질들이 많지 않아, VEGA Hub 프로그램을 이용하여 *in silico* 기반의 각 화학물질에 대한 발암잠재력(CSF) 값을 예측하여 각 예측값을 경구(oral)와 흡입(inhalation)으로 구분하여 그 내용을 정리하였다. 또한 VEGA Hub 및 Protox-II 프로그램에서 *in silico* 발암성 구분 모델을 이용, 각 화학물질의 발암성 예측여부를 정리하였다.

그 결과들을 Excel 파일로 정리하여 나타냈으며, VEGA *in silico* Inhalation [1/(mg/kg-day)]로 나타낸 CSF 값이 1 이상인 것으로서 Cancer와 관련된

유전자를 발현하는 것으로 검색된 화학물질들을 나타냈고 총 17 종이었다. 또한 CSF 값이 1 이상이고 발암 관련 signaling pathway에 존재하는 유전자 발현을 보이는 물질들을 나타냈으며, 총 44종의 화학물질들을 보였다. 여기서 다시 false positive를 제외하고, Carcinogen으로 예상되는 결과물질은 11종이었다.

본 연구는 화학물질의 유해성·위험성평가에서 초과 발암 위해도를 구하기 위해 평생노출량에 발암잠재력을 곱하여 고찰하는 방법에서 쓰이는 CSF 값과 더불어 화학물질의 발암과 관련된 유전자의 발현을 동시에 고찰함으로써 발암성 흡입독성시험의 대상물질을 선정하는데 새로운 시도으로써, 유효한 방법으로 활용하고자 하였다.

한편 VEGA Hub QSAR에서 통계상 실제로는 음성인데 결과는 양성이라고 나오는 것을 “거짓 양성(false positive)”라고 하며, 통계상 실제로는 양성인데 결과는 음성이라고 나오는 것을 “거짓 음성(false negative)”라고 한다. 본 연구에서는 Predicted 값으로 Carcinogen이 예측되었으나 Experimental 값이 Carcinogen 인지의 여부에 따라 False positive인지를 구별할 수 있을 것으로 판단하였다. (그림 IV-1)

1. Prediction Summary



Prediction for compound Molecule 0 -

	<p style="text-align: center;">● EXPERIMENTAL DATA</p> <p>Experimental value is Carcinogen. Model prediction is Carcinogen (GOOD reliability).</p>
---	---

Compound: Molecule 0

Compound SMILES: CC(Cl)Cl

Experimental value: Carcinogen

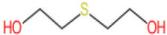
Predicted Inhalation Carcinogenic class: Carcinogen

Reliability: The predicted compound is into the Applicability Domain of the model

Remarks:

none

Prediction for compound Molecule 0 -

	<p style="text-align: center;">● EXPERIMENTAL DATA</p> <p>Experimental value is NON-Carcinogen. Model prediction is NON-Carcinogen (GOOD reliability).</p>
---	---

Compound: Molecule 0

Compound SMILES: OCCSCO

Experimental value: NON-Carcinogen

Predicted Inhalation Carcinogenic class: NON-Carcinogen

Reliability: The predicted compound is into the Applicability Domain of the model

Remarks:

none

1. Prediction Summary



Prediction for compound Molecule 0 -

	<p>Prediction: ● Reliability: ★ ★ ★</p> <p>Prediction is Carcinogen, but the result may be not reliable. A check of the information given in the following section should be done, paying particular attention to the following issues:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Only moderately similar compounds with known experimental value in the training set have been found - similar molecules found in the training set have experimental values that disagree with the predicted value
--	---

Compound: Molecule 0
 Compound SMILES: O=C(O)CCCCCCCCCCCCC
 Experimental value: -
 Predicted Inhalation Carcinogenic class: Carcinogen
 Reliability: The predicted compound is outside the Applicability Domain of the model
 Remarks:
 none

1. Prediction Summary



Prediction for compound Molecule 0 -

	<p>● EXPERIMENTAL DATA</p> <p>Experimental value is Carcinogen. Model prediction is NON-Carcinogen (LOW reliability).</p>
--	---

Compound: Molecule 0
 Compound SMILES: O=C(N)C
 Experimental value: Carcinogen
 Predicted Inhalation Carcinogenic class: NON-Carcinogen
 Reliability: The predicted compound is outside the Applicability Domain of the model
 Remarks:
 none

[그림 IV-1] 발암성 예측 (VEGA Hub QSAR) 결과의 예시

출처 : VEGA Hub QSAR 프로그램 v.1.2.0 (2022) – Carcinogenicity inhalation classification model (IRFMN) 1.0.1

민감도(sensitivity)와 특이도(specificity)는 상태의 존재 여부를 보고하는 시험의 정확도를 수학적으로 설명하기 위한 개념으로, 조건이 충족되는 것은 양성(positive)으로 간주되고 조건이 충족되지 않는 것은 음성(negative)으로 간주된다. 민감도와 특이도라는 용어는 1947년 미국의 생물통계학자인 Jacob Yerushalmy에 의해 도입되었다. [Yerushalmy, 1947]

Sensitivity(진양성률)는 진정으로 양성인 것을 조건으로 하는 양성 시험의 확률을 나타내며, specificity(진음성률)은 음성 시험의 확률을 말하며 진정으로 음성인 것을 조건으로 한다. 진단 검사에서 sensitivity는 검사가 참 양성을 얼마나 잘 식별할 수 있는지에 대한 척도이고 specificity는 검사가 참 음성을 얼마나 잘 식별할 수 있는지에 대한 척도이다, 진단과 스크리닝을 포함한 모든 검사에서 일반적으로 sensitivity와 specificity 사이에는 균형이 있으므로 sensitivity가 높을수록 specificity가 낮아지고 그 반대의 경우도 마찬가지이다. 검사(시험)의 목적이 질환이 있는 모든 사람을 식별하는 것이라면 위양성 수가 낮아야 하므로 높은 sensitivity가 필요하다. 즉 해당 질환이 있는 사람은 검사에서 해당 질환으로 식별될 가능성이 높아야 한다. 이는 상태를 치료하지 못한 결과가 심각하거나 치료가 매우 효과적이며 부작용이 최소화된 경우에 특히 중요하다. 검사(시험)의 목적이 해당 질환이 없는 사람을 정확하게 식별하는 것이라면 위양성 횟수가 매우 낮아야 하므로 높은 specificity가 필요하다. 즉 해당 질환이 없는 사람은 검사에서 제외될 가능성이 높아야 한다.

$$\text{sensitivity} = \frac{\text{True positive}}{\text{True positive} + \text{False negative}}$$

$$\text{specificity} = \frac{\text{True negative}}{\text{True negative} + \text{False positive}}$$

의 식이 성립함으로,

본 연구에서, VEGA Hub QSAR을 통한 발암성 예측에 있어 sensitivity와 specificity의 변화는 아래 표 IV-1과 같았다. 동 QSAR을 통한 발암성 예측만 했을 때의 sensitivity는 53.85%였으나 발암잠재력(CSF)을 추가로 고려했을 때는 58.82%로 증가했으며, 발암유전자의 발현까지 추가로 고려했을 때는 72.73%까지 증가하였다. 또한 QSAR을 통한 발암성 예측만 했을 때의 specificity는 44.32%였으나 발암잠재력(CSF)을 추가로 고려했을 때는 86.15%로 증가했으며, 발암관련 유전자의 발현까지 추가로 고려했을 때는 80.56%로 약간 감소했다.

이는 발암성시험 대상물질 선정에 있어 QSAR과 더불어 발암잠재력을 함께 고려하여 선정하는 것이 발암성 예측에 있어 참 양성과 더불어 참 음성을 잘 식별할 수 있음을 나타내는 지표이다. 다만 발암관련 유전자의 발현을 함께 고려했을 때는 참 양성의 식별은 더욱 증가했으나 참 음성의 식별은 그리 큰 개선을 주지 못함을 알 수 있었다. 한편 발암관련 유전자의 발현을 모든 화학 물질에서 찾을 수 있는 것은 아니어서, QSAR 등을 이용한 민감도 및 특이도의 개선방안에 대한 추가 고찰 및 연구가 필요할 것으로 판단된다.

〈표 IV-1〉 VEGA Hub QSAR 발암성 예측 Sensitivity와 Specificity의 변화

	Sensitivity	Specificity
Cancer prediction	$14/(14+12)=53.85$	$121/(121+152)=44.32$
+ CSF	$10/(10+7)=58.82$	$56/(56+9)=86.15$
+ Gene expression	$8/(8+3)=72.73$	$58/(58+14)=80.56$

연구의 제한점

본 연구는 대표적인 QSAR인 VEGA Hub 프로그램을 이용하여 *in silico* 기반의 각 화학물질에 대한 발암잠재력(CSF) 값을 예측하였고, 또한 VEGA

Hub 및 Protox-II 프로그램에서 *in silico* 발암성 구분 모델을 이용, 각 화학물질의 발암성을 예측하여 나타냈으며, 본 프로그램에서만 해당되는 결과라고 하겠다. 또한 결과의 신뢰성 확보를 위해 통계학자 등과의 협업을 통해 민감성 및 특이성을 높일 필요도 있을 것이다.

기대효과 및 활용방안

본 연구의 기대효과 및 활용방안으로는, 효율적인 흡입 발암성 우선순위 물질의 선정에 기여하며, 전산독성(Comp. tox.) 기법을 활용한 CSF 값의 추정 및 독성유전체학(Toxicogenomics) 기법의 혼합으로 새로운 시도를 하였으며, 만성 발암성 흡입독성시험 대상물질 선정의 새로운 frame으로 활용 등이 있다.

V. 결 론



V. 결 론

화학물질의 유해성·위험성평가(risk assessment)에서 사용되는 발암잠재력(CSF) 비교를 통한, 새로운 측면에서의 발암성시험 대상물질 선정작업 등 여러 측면의 DB 구축이 필요하였으며, 유통량이 1,000 ton 이상이면서 사회적 이슈가 되었거나 각종 논문 등에 발표된 물질을 중심으로 CSF 값을 비교함으로써 발암성시험 우선대상물질 목록화에 기여하고자 하였다. 얻어진 각 CSF 값과 각 화학물질의 유전자 발현 분석(Gene expression analysis) 및 Comparative Toxicogenomics Database (CTD) 독성유전체 발현분석 등을 기초로 CSF 값에 따른 흡입 발암성 우선순위 추정 및 DB(물질목록)화를 할 수 있도록 모든 내용은 Excel 파일로 정리하여 나타냈으며, CSF 값, 특히 흡입 관련 값들이 큰 것을 중심으로 유전자 발현과의 비교를 통해 흡입 발암성 우선순위 추정하였다.

이와 같은 결과를 분석하기 위해 CSF 값이 1 이상인 것으로서 Cancer와 관련된 유전자를 발현하는 것은 총 17 종이였다. CSF 값이 1 이상이고 발암 관련 signaling pathway에 존재하는 유전자 발현을 보이는 물질들은 총 44종이었다. 여기서 false positive를 제외하고, Carcinogen으로 예상되는 결과 물질은 11종이었다. 본 연구는 화학물질의 유해성·위험성평가에서 초과 발암 위해도를 구하기 위해 평생노출량에 발암잠재력을 곱하여 고찰하는 방법에서 쓰이는 CSF 값과 아울러 화학물질의 발암 유전자의 발현을 동시에 고찰함으로써 발암성 흡입독성시험의 대상물질을 선정하는데 새로운 시도로서 유효한 방법으로 활용될 수 있을 것이다.

본 연구에서는 VEGA Hub QSAR을 통한 발암성 예측에 있어 sensitivity와 specificity의 변화는, 동 QSAR을 통한 발암성 예측만 했을 때의 sensitivity는 53.85%였으나 발암잠재력(CSF)을 추가로 고려했을 때는 58.82%로 증가했으며, 발암유전자의 발현까지 추가로 고려했을 때는 72.73%까지 증가하였다. 또한 QSAR을 통한 발암성 예측만 했을 때의 specificity는 44.32%였으나 발암

잠재력(CSF)을 추가로 고려했을 때는 86.15%로 증가했으며, 발암관련 유전자의 발현까지 추가로 고려했을 때는 80.56%로 약간 감소했다. 이는 발암성시험 대상물질 선정에 있어 QSAR과 더불어 발암잠재력을 함께 고려하여 선정하는 것이 발암성 예측에 있어 참 양성과 더불어 참 음성을 잘 식별할 수 있음을 나타내는 지표이다. 발암관련 유전자의 발현을 함께 고려했을 때는 참 양성의 식별은 더욱 증가했으나 참 음성의 식별은 그리 큰 개선을 주지 못함을 알 수 있었다. 한편 발암관련 유전자의 발현을 모든 화학물질에서 찾을 수 있는 것은 아니어서 이에 대한 추가 고찰 및 연구가 필요할 것으로 판단된다.

참고문헌

"Watershed Academy". May 2022.

Ashby, J., and Tennant, R.W. 1994. Prediction of rodent carcinogenicity for 44 chemicals: Results. *Mutagenesis* 9(1), 7-15.; Parry, J.M. 1994. Detecting and predicting the activity of rodent carcinogens. *Mutagenesis* 9(1), 3-5.

Basic Information about the Integrated Risk Information System.
<https://www.epa.gov/iris/basic-information-about-integrated-risk-information-system#iniris>

Benfenati, E.; Roncaglioni, A.; Lombardo, A.; Manganaro, A. Integrating QSAR, Read-Across, and Screening Tools: The VEGAHUB Platform as an Example. In *Advances in Computational Toxicology*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2019; pp. 365-381.

Bossa, C.; Benigni, R.; Tcheremenskaia, O.; Battistelli, C.L. (Q) SAR Methods for Predicting Genotoxicity and Carcinogenicity: Scientific Rationale and Regulatory Frameworks. In *Computational Toxicology*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2018; pp. 447-473.

Boveri, Theodor (1914). *Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren*. Jena: Gustav Fischer.

Cargnello, M.; Roux, P. P. (2011). "Activation and Function of the MAPKs and Their Substrates, the MAPK-Activated Protein Kinases". *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 75 (1): 50-83

- Chial, H (2008). "Proto-oncogenes to Oncogenes to Cancer". Nature Education. 1 (1).
- Croce CM (January 2008). "Oncogenes and cancer". The New England Journal of Medicine. 358 (5): 502-11. doi:10.1056/NEJMra072367. PMID 18234754.
- Czernilofsky AP, Levinson AD, Varmus HE, Bishop JM, Tischer E, Goodman HM (September 1980). "Nucleotide sequence of an avian sarcoma virus oncogene (src) and proposed amino acid sequence for gene product". Nature. 287 (5779): 198-203.
- Delistraty, D.A., Taylor, B., and Anderson, R. 1998. Comparisons of acute toxicity of selected chemicals to rainbow trout and rats. Ecotoxicol. Environ. Saf. 39, 195-200.
- Di Giulio, R.T., and Monosson, E. (Eds.). 1996. Interconnections between Human and Ecosystem Health. Chapman & Hall, New York.
- EPA comptox dashboard (<https://comptox.epa.gov/dashboard>)
- Esquela-Kerscher A, Slack FJ (April 2006). "Oncomirs - microRNAs with a role in cancer". Nature Reviews. Cancer. 6 (4): 259-69.
- F.F. Farris, S.D. Ray, in Encyclopedia of Toxicology (Third Edition), 2014
- Gao,J., Aksoy,B.A., Dogrusoz,U., Dresdner,G., Gross,B., Sumer,S.O., Sun,Y., Jacobsen,A., Sinha,R., Larsson,E. et al. (2013) Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. Sci. Signal, 6, pl1.

- Ghavifekr Fakhr,M., Rezaie Kakhkhaie,K., Shanehbandi,D., Farshdousti Hagh,M., Zarredar,H., Safarzadeh,E., Abdolrahimi Vind,M. and Baradaran,B. (2018) Scrophularia atropatana extract reverses TP53 gene promoter hypermethylation and decreases survivin antiapoptotic gene expression in breast cancer cells. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 19, 2599-2605.
- Golbamaki, A.; Benfenati, E.; Golbamaki, N.; Manganaro, A.; Merdivan, E.; Roncaglioni, A.; Gini, G. New clues on carcinogenicityrelated substructures derived from mining two large datasets of chemical compounds. *J. Environ. Sci. Health Part C* 2016, 34, 97-113.
- GTEx Consortium (2013) The Genotype-Tissue Expression (GTEx) project. *Nat. Genet.*, 45, 580-585.
- Hawkins, W.E., Walker, W.W., and Overstreet, R.M. 1995. Carcinogenicity tests using aquarium fish. In: *Fundamentals of Aquatic Toxicology*, 2nd ed., pp. 421-446. (Rand, G.M., Ed.). Washington, DC, Taylor & Francis.
- Hoppe-Seyler,F. and Hoppe-Seyler,K. (2011) Emerging topics in human tumor virology. *Int. J. Cancer*, 126, 1289-1299.
- Huang,H.Y., Li,J., Tang,Y., Huang,Y.X., Chen,Y.G., Xie,Y.Y., Zhou,Z.Y., Chen,X.Y., Ding,S.Y., Luo,M.F. et al. (2021) MethHC 2.0: information repository of DNA methylation and gene expression in human cancer. *Nucleic Acids Res.*, 49, D1268-D1275.
- Kamel,H.F.M. and Al-Amodi,H. (2017) Exploitation of gene expression and cancer biomarkers in paving the path to era of personalized medicine. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 15, 220-235.

- Kar, S.; Deeb, O.; Roy, K. Development of classification and regression based QSAR models to predict rodent carcinogenic potency using oral slope factor. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2012, 82, 85-95.
- Krewski, D., Gaylor, D.W., Soms, A.P., and Szyszkowicz, M. 1993. Correlation between carcinogenic potency and the maximum tolerated dose: Implications for risk assessment. In: *Issues in Risk Assessment*, pp. 111-171 (Appendix F). (National Research Council). Washington, DC, National Academy Press.; NRC (National Research Council). 1993. Correlations between carcinogenic potency and other measures of toxicity. In: *Issues in Risk Assessment*, pp. 21-41. Washington, DC, National Academy Press.
- Li, D.; Suh, S. Health risks of chemicals in consumer products: A review. *Environ. Int.* 2019, 123, 580-587.
- Liu, J., Lichtenberg, T., Hoadley, K.A., Poisson, L.M., Lazar, A.J., Cherniack, A.D., Kovatich, A.J., Benz, C.C., Levine, D.A., Lee, A.V. et al. (2018) An integrated TCGA Pan-cancer clinical data resource to drive high-quality survival outcome analytics. *Cell*, 173, 400-416.
- Lowry, Fran (5 May 2011). "Robert Weinberg Rewarded for Oncogene Discovery". *Medscape*. Retrieved 6 February 2020.
- Madia, F.; Worth, A.; Corvi, R. *Analysis of Carcinogenicity Testing for Regulatory Purposes in the European Union*; European Commission: Luxembourg, 2016.

- Martin GS (June 2001). "The hunting of the Src". *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2 (6): 467-75.
- Mitchell, Richard Sheppard; Kumar, Vinay; Abbas, Abul K.; Fausto, Nelson. Chapter 20 - NEOPLASMS OF THE THYROID (2007). *Robbins Basic Pathology*. Philadelphia: Saunders. ISBN 978-1-4160-2973-1. 8th edition.
- Negrini M, Ferracin M, Sabbioni S, Croce CM (June 2007). "MicroRNAs in human cancer: from research to therapy". *Journal of Cell Science*. 120 (Pt 11): 1833-40.
- Nicholas Askounes Ashford, Charles C. Caldart. *Environmental law, policy, and economics: reclaiming the environmental agenda.* (Page 87)
- OECD. Test No. 451: Carcinogenicity Studies; OECD Publishing: Paris, France, 2018a
- OECD. Test No. 453: Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Studies; OECD Publishing: Paris, France, 2018b
- Oshlack, A., Robinson, M.D. and Young, M.D. (2010) From RNA-seq reads to differential expression results. *Genome Biol.*, 11, 220.
- Raitano, G.; Goi, D.; Pieri, V.; Passoni, A.; Mattiussi, M.; Lutman, A.; Romeo, I.; Manganaro, A.; Marzo, M.; Porta, N.; et al. (Eco)toxicological maps: A new risk assessment method integrating traditional and in silico tools and its application in the Ledra River (Italy). *Environ. Int.* 2018, 119, 275-286.

- Reddy EP, Reynolds RK, Santos E, Barbacid M (November 1982). "A point mutation is responsible for the acquisition of transforming properties by the T24 human bladder carcinoma oncogene". *Nature*. 300 (5888): 149-52.
- Tang,Z., Li,C., Kang,B., Gao,G., Li,C. and Zhang,Z. (2017) GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses. *Nucleic Acids Res.*, 45, W98-W102.
- Todd R, Wong DT (1999). "Oncogenes". *Anticancer Research*. 19 (6A): 4729-46.
- Toma C, Manganaro A, Raitano G, Marzo M, Gadaleta D, Baderna D, Roncaglioni A, Kramer N, Benfenati E. QSAR Models for Human Carcinogenicity: An Assessment Based on Oral and Inhalation Slope Factors. *Molecules*. 2020 Dec 29;26(1):127. doi: 10.3390/molecules26010127. PMID: 33383938; PMCID: PMC7796303.]
- Travis, C.C., Saulsbury, A.W., and Richter Pack, S.A. 1990. Prediction of cancer potency using a battery of mutation and toxicity data. *Mutagenesis* 5(3), 213-219.
- USEPA (U.S. Environmental Protection Agency). 1997. Health Effects Assessment Summary Tables: FY-1997 Update. Office of Research and Development, Washington, DC. EPA-540-R-97-036. July 1997.
- VEGA Hub QSAR (<http://www.vegahub.eu/portfolio-item/vega-qsar/>)
- Vogelbein, W.K., Fournie, J.W., Van Veld, P.A., and Huggett, R.J. 1990. Hepatic neoplasms in the mummichog *Fundulus heteroclitus* from a creosote-contaminated site. *Cancer Res*. 50, 5978-5986.

- Wang, N.C.Y.; Venkatapathy, R.; Bruce, R.M.; Moudgal, C. Development of quantitative structure-activity relationship (QSAR) models to predict the carcinogenic potency of chemicals. II. Using oral slope factor as a measure of carcinogenic potency. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2011, 59, 215-226.
- Weinstein, J.N., Collisson, E.A., Mills, G.B., Shaw, K.R., Ozenberger, B.A., Ellrott, K., Shmulevich, I., Sander, C. and Stuart, J.M. Cancer Genome Atlas Research (2013) The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project. *Nat. Genet.*, 45, 1113-1120.
- Wilbur B, ed. (2009). *The World of the Cell* (7th ed.). San Francisco, C.
- Yamane, J.; Aburatani, S.; Imanishi, S.; Akanuma, H.; Nagano, R.; Kato, T.; Sone, H.; Ohsako, S.; Fujibuchi, W. Prediction of developmental chemical toxicity based on gene networks of human embryonic stem cells. *Nucleic Acids Res.* 2016, 44, 5515-5528.
- Yerushalmy J. Statistical problems in assessing methods of medical diagnosis with special reference to x-ray techniques. *Public Health Reports.* 1947. 62, 1432-1439.
- Zhang, L.; Ai, H.; Chen, W.; Yin, Z.; Hu, H.; Zhu, J.; Zhao, J.; Zhao, Q.; Liu, H. CarcinoPred-EL: Novel models for predicting the carcinogenicity of chemicals using molecular fingerprints and ensemble learning methods. *Sci. Rep.* 2017, 7, 2118.
- zur Hausen, H. (2002) Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat. Rev. Cancer*, 2, 342-350

조용덕, 환경위해관리기사, 2020

한국환경보건학회, 개정판 환경위해관리, 신광출판사, 2020

환경유해인자의 위해성 평가를 위한 절차와 방법 등에 관한 지침 (환경부 예규 제2조(정의) 19호.

http://www.epa.gov/iris/help_ques.htm

<http://www.epa.gov/oswer/riskassessment/ragsa/pdf/ch7.pdf>

<http://www.epa.gov/oswer/riskassessment/ragsa/pdf/ch7.pdf>

<http://www.epa.gov/oswer/riskassessment/sghandbook/riskcalcs.htm>

https://en.wikipedia.org/wiki/Cancer_slope_factor

[sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/
slope-factor](https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/slope-factor)

Abstract

Examination of Possible Carcinogens through Comparison of Cancer Slope Factor (CSF) and Genome

Objectives :

Through comparison of the cancer slope factor (CSF) used in risk assessment of chemicals, it was necessary to select the target chemicals for the carcinogenic inhalation toxicity test from a new aspect, and to establish DB in a various aspects necessary for the efficient selection of the test chemicals.

Method :

By comparing the CSF values of 960 chemicals that are widely used and distributed in the workplace, the preferred chemicals for carcinogenic test were listed. Each CSF value obtained using various sites and programs such as EPA Comptox dashboard and VEGA Hub QSAR was compared with CTD gene expression analysis.

Results :

Based on the analyzed contents, the inhalation carcinogenicity priority estimation and DB were made according to the CSF value. 17 chemicals were found to have a CSF value of 1 or higher and to express cancer-related

genes. In addition, a total 44 chemicals with a CSF value of 1 or higher and showing gene expression present in carcinogenesis-related signaling pathways were found.

Conclusion :

This study can be effectively used as a new attempt to select the target substance for the carcinogenic inhalation toxicity test by simultaneously examining the CSF value of the chemical as well as the expression of the oncogenic gene of the chemicals.

Key words :

Examination, Possible carcinogens, Comparison, Cancer slope factor, Genome



부록

화학물질 DB 구축 내용 (Excel 파일)

연구진

연구기관 : **산업안전보건연구원**

연구책임자 : 임경택(선임연구위원, 산업화학연구실)

연구기간

2022. 01. 02. ~ 2022. 12. 31.

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

산업안전보건연구원장

**발암잠재력(CSF)과 유전체 비교를 통한 발암가능 화학물질 고찰
(2022-산업안전보건연구원-854)**

발행일 : 2022년 11월 30일

발행인 : 산업안전보건연구원 원장 김은아

연구책임자 : 산업화학연구실 선임연구위원 임경택

발행처 : 안전보건공단 산업안전보건연구원

주소 : (34122) 대전광역시 유성구 엑스포로 339번길30

전화 : 042-869-8512

팩스 : 042-869-8693

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

I S B N : 979-11-92782-52-2

공공안심글꼴 : 무료글꼴, 한국출판인회의, Kopub바탕체/돋움체