

〈Review paper〉

내분비계장애물질 대체소재의 안전성

박찬진[†] · 김 응[†] · 계명찬^{*}

한양대학교 자연과학대학 생명과학과

Safety of Alternatives for Endocrine Disrupting Substances

Chan Jin Park[†], Woong Kim[†] and Myung Chan Gye^{*}

Department of Life Science, College of Natural Sciences, Hanyang University, Seoul 04763, Korea

Abstract - Endocrine disruptors (EDs) can cause fertility decrease, developmental disorder, and even cancer in animals. Until 90's, EDs were used in various synthetic products including paints, coatings, detergents, plastics, and plasticizers. Currently, in several countries, the production, trade and use of EDs or EDs-suspected chemicals have been regulated while activity to screen the alternatives for EDs including bisphenol-A, phthalate and nonylphenol is active. Although various toxicity test method was developed and applied for screening of alternatives, however, the safety of alternatives has been not fully demonstrated. Some alternatives have high structural similarity with existing EDs, raising the possible risk of endocrine disruption by alternatives. In an effort to develop the safe alternatives, we reviewed the effects of EDs such as bisphenol-A, phthalates, nonylphenol and their substituents. In addition, *in-silico* analysis for endocrine disrupting activities of some alternatives was presented.

Key words : endocrine disruptors, bisphenol-A, phthalates, nonylphenol, alternatives

서 론

현대인은 일상 속에서 수많은 합성 화학물질에 노출되며 살아가고 있다. 이들 중 몇몇 물질들은 체내에 안정화되어 축적됨과 동시에 호르몬과 유사한 작용을 하여 생물체 내의 정상적인 내분비계 기능을 방해하게 된다. 이러한 물질들을 내분비계장애물질 (endocrine disruptors; EDs)이라 하며, 환경 중 배출된 합성 화학물질들이 체내에 들어와 호르몬처럼 작용한다고 하여 '환경호르몬'이라고 불리기도 한다. EDs는 대부분 스테로이드계 호르몬 유사체로 작용하여 성장장애, 생식기능의 저하뿐 아니라 암을 유발하는 것으로 알려져 있

어 전 세계적으로 생물계의 영속성에 위협이 될 수 있다는 경각심을 불러일으켰으며, 오존층 파괴, 지구온난화와 함께 세계 3대 환경문제로 대두되었다 (Henderson *et al.* 1993; Gray *et al.* 1998).

EDs에 대한 인식은 1962년 미국의 레이첼 카슨 (Rachel carson)의 '침묵의 봄 (Silent spring)'을 통해 본격적으로 시작되었다. 카슨은 저서를 통해 합성 살충제인 DDT로 인해 생태계가 교란되고 인류의 생존 역시 위협받게 될 것이라 지적하였는데 이는 합성화학물질에 대한 연구자들의 관심을 불러모으는 계기가 되었다 (Carson 1962). 그러나 90년대 이전까지는 이러한 합성화학물질들의 유해성을 크게 인지하지 못한 채 식품첨가물, 식품 포장재, 농약, 이외에도 잉크나 페인트와 같은 도료, 의류기기를 포함하는 각종 플라스틱 제품들, 화장품 등 일상생활 곳곳에 규제 없이 사용되어 왔다. 이

[†] The first two authors contributed equally to this work.

^{*} Corresponding author: Myung Chan Gye, Tel. 02-2220-0958, Fax. 02-2298-9646, E-mail. mcgye@hanyang.ac.kr

후, 1996년 테오 콜본의 ‘도둑맞은 미래(Our stolen future)’가 출간되면서 일상생활 속 화학물질 즉, EDs에 대한 반향적인 관심을 불러일으켰으며(Colborn 1996), 이를 계기로 지속적인 연구와 함께 미국과 유럽, 일본과 같은 선진국들을 중심으로 규제가 차례로 진행되었다(Kang *et al.* 2010).

미국에서는 미국환경보호청(United States Environmental Protection Agency; EPA)을 중심으로 EDs에 대한 규제가 진행되었다. EPA는 잔류성이 강한 69종의 화학물질을 EDs로 지정하였으며, 1996년 통과된 식품품질보호법(Food Quality Protection Act)과 음용수 안전법(Food Quality Protection Act)에 의해 잔류 농약에 의한 여성호르몬 유사효과를 조사하였다. 또한, EDs 검색 및 시험자문위원회(Endocrine Disruptor Screening and Testing Advisory Committee; EDSTAC)를 구성하여 제초제, 살충제 및 사람에게 영향을 줄 수 있는 화학물질들의 잠재적 내분비계장애유발에 대한 조연을 제공받았다. 또한, EDSTAC의 활동 결과를 정리한 보고서가 발간되었는데, 이는 EDs 검색 및 시험에 대한 권고사항을 담고 있다(EPA 1999).

환경문제에 민감한 유럽연합(European Union; EU) 역시 미국과 비슷한 시기 EDs에 대한 정책을 세워나갔다. 1996년 영국에서 미국, 유럽, 일본 등 각국의 전문가들과 WHO, OECD, ESF (European Science Foundation), CEFIC (the European Chemical Industry Council)과 같은 기관들의 전문가들이 EDs의 유해성과 대응에 관한 내용을 논의하였으며, 이 결과로 유럽위원회(European Commission; EC)에서는 EDs에 대한 시기별 대응 전략인 “Community Strategy for Endocrine Disrupters - a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife, Brussels, 17.12.1999, COM (1999) 706 final”을 채택하였다. 2001년에는 그동안 활동에 대한 문서로서 “on the implementation of the Community Strategy for Endocrine Disrupters, Brussels, 14.06.2001 COM (2001) 262 final”을 발표하였는데, 이 두 보고서에는 EDs 관리 현황과 대응방안을 포함하고 있다(Hecker and Hollert 2011). 현재, 2007년 발효된 신화학물질 관리제도(Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals; REACH)를 통해 EU 내 연간 1톤 이상 제조, 수입되는 모든 물질에 대해 제조/수입량에 따라 등록, 평가, 허가, 제한하도록 하고 있다. REACH 내에는 고위험 우려물질(Substance of Very High Concern; SVHC)에 대한 별도의 허가제도를 두어 내분비계장애를 포함하는 고위험물질 및 고위험 우려물질이 시장에 유통되거나 사용되기 이전에 해당 국가로부터 허가신청과 함께 기업이 직접 사용시 안정성을 입증하는 것을 의무화하고 있다. REACH는 일부 물질이나 제품뿐 아니라 모든 물질과 완제품에 함

유된 물질까지 포함하고 있어 지금까지의 규제 중 가장 강력하다고 할 수 있다(Jung 2010).

국내에서는 1998년 EDs에 대한 논의가 시작되어 법적인 규제가 시작되었다(Yeo 2002). 환경부는 WWF(World Wildlife Fund)자료를 기반으로 EDs 목록을 만들었으며, 매년 지속적인 모니터링을 통해 유해화학물질을 규제하고 있다. 모니터링을 통해 유해화학물질로 판명된 화학물질들은 유해화학물질 관리법, 수질환경보전법, 대기환경보전법, 위험물안전관리법, 식품안전법 등으로 규제된다. 하지만 유해화학물질 관리법의 경우 신규물질에만 이를 제조 및 수입하는 해당 사업자에게 안전성 평가자료제출을 의무화하고 있어 기존에 사용되고 있던 물질을 사용한 제품에는 안전성 평가가 제대로 이뤄지지 않아 실효성에 대한 허점이 있었으며, 이 때문에 2013년 화학물질 등록 및 평가 등에 관한 법률(화학물질등록평가법)이 제정되어 2015년부터 발효되었다. 이는 EU의 REACH와 유사한 등록제도로 신규물질 외에도 연간 1톤 이상의 화학물질을 제조 및 수입하는 판매자에게 화학물질의 용도 및 양을 환경부 장관에게 매년 일정한 양식에 따라 보고를 의무화하였으며, 유해성 및 위해성정보 등 관련 자료를 첨부하여 환경부에 등록하도록 하고 있다.

EDs의 유해성에 대한 인식과 함께 세계적으로 이들 물질에 대한 규제가 강화되어가고 있으며, 기존의 제품들 역시 유해성이 없거나 적은 소재를 이용한 제품들로 대체되고 있다. 특히 대표적인 EDs인 Bisphenol A (BPA), phthalates, Nonylphenols (NPs) 등은 플라스틱과 세척제의 주 원료로 일상생활 속 노출빈도가 높아 그 영향력이 매우 크기 때문에 현재는 대부분의 제품들에서 더 이상 쓰이지 않고 있다. 하지만 대체재의 부족한 물성과 낮은 가격 경쟁력 때문에 여전히 이들 EDs가 사용되고 있으며, 몇몇 대체재에서는 기존의 EDs와 유사하거나 동일한 유해성을 나타낸다는 연구결과가 발표되어 대체재들에 대한 우려가 제기되고 있다(Song 2012; Kinch *et al.* 2015). 따라서 본 논문에서는 주요 EDs인 BPA, phthalates, NPs의 유해성에 관한 최근까지의 연구와 함께 대체재들의 현황 및 그 특징을 정리하였다.

본 론

1. 내분비계장애물질의 유해성과 그 특징

EDs에 대한 유해성을 인식한 이래로 PCB, DDT 등을 포함한 몇몇 물질들의 사용은 금지되었으나 여전히 호르몬 유사 구조를 갖는 BPA, phthalates, NPs 등 다양한 EDs가 일상 속 제품들에 쓰이고 있어 그 잠재적 위험성은 사라지지 않았다고 할 수 있다(Fig. 1). 특히 이들 EDs는 호르몬이나 피부

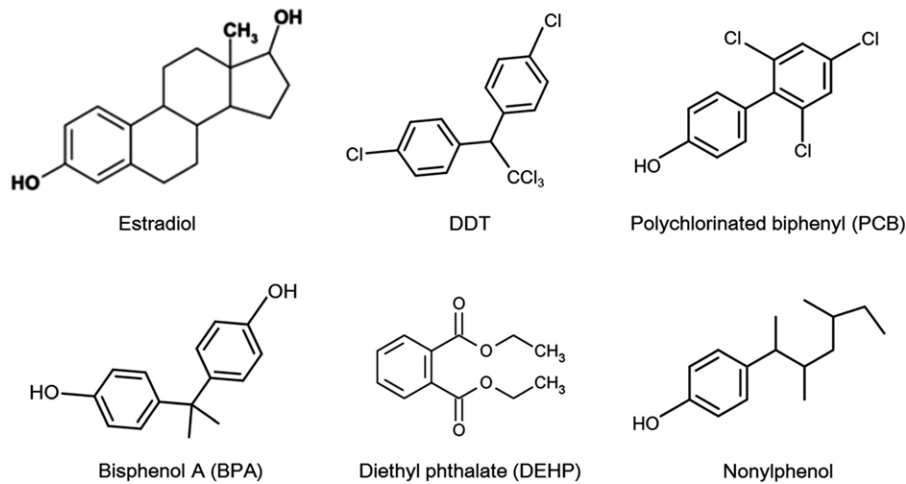


Fig. 1. Chemical structures of estradiol and major endocrine disruptors.

등 다양한 노출 경로를 가지고 있으며 (Vandenberg *et al.* 2007), 생물에 의해 잘 분해되지 않기 때문에 환경 중에 잔류하여 장기적인 영향을 줄 수 있는 것으로 알려져 있다. 즉, 사람뿐 아니라 생물계 전반에 걸쳐 그 피해가 나타날 수 있으며, 실제로 NP에 노출된 양서류에서 비정상적인 배 발달 (embryonic development)이 나타났다는 연구결과가 발표되기도 하였다 (Park *et al.* 2010). 이 외에도 포유류, 어류, 조류 등 야생 동물들에서 나타나는 기형 발생, 정자 수 감소, 비정상적 생식발달 등과 같은 악영향이 여러 경로를 통해 배출된 EDs로 인한 것으로 추정되고 있다. 이러한 EDs의 영향은 인간은 물론 생물계의 생존에 위협적으로 작용할 수 있어 많은 우려를 불러일으키고 있다 (Carson 1962; Colborn 1996).

EDs의 영향은 그 종류에 따라 다르게 나타나는데, 이는 기본적으로 EDs와 체내 호르몬 사이 구조적 유사성에서 비롯된다. 특히, 대표적인 EDs인 BPA는 여성호르몬 (estrogen)과 유사한 구조를 가져 인체가 BPA 등에 노출되었을 때 이들 물질로 인해 비정상적인 호르몬 작용이 나타난다 (Fig. 2). 호르몬의 기본적인 작용 기전은 호르몬의 합성, 표적세포로 이동, 표적세포의 수용체 (receptor)와 결합, 호르몬-수용체 복합체의 핵 내 DNA 결합 (또는 신호전달), 유전자의 발현의 순으로 나타난다. EDs는 호르몬 유사체 (hormone mimics)로 작용하여 정상적인 호르몬 작용보다 과도한 자극을 유발하거나 호르몬 수용체와 결합하여 호르몬에 의한 반응이 일어나지 않도록 방해한다 (Fig. 2). 여성호르몬과 유사작용을 하는 EDs에 노출되었을 때 수컷의 경우 암컷화 (feminization)가 나타나기도 하며, 불필요하거나 유해한 물질의 합성이 나타나 이로 인해 암이 발생하기도 한다. Estrogen은 성호르몬으로서의 역할뿐 아니라 세포증식을 촉진하는 신호로도 작

용하는데 EDs의 estrogen 교란작용은 비정상적인 세포증식을 야기하여 여성의 경우 자궁내막증, 비정상적인 생리통을 유발하며 이것이 암으로 이어질 수 있다 (Caserta *et al.* 2008; Lee 2012). 설치류를 이용한 실험에서 이들 EDs에 노출된 쥐의 암 발생률이 증가함을 확인하였으며, 자궁 내 태아의 경우 소량에 노출되었다 하더라도 유방암 (breast cancer)과 전립선암 (prostate cancer)이 발생하였다 (Soto and Sonnenschein 2010).

EDs의 유해성은 한 세대에 끝나지 않고 다음 세대로 이어질 수 있기 때문에 그 심각성이 크다고 할 수 있다. EDs의 특징 중 하나는 자연계에서 쉽게 분해되지 않고 체내에 축적된다는 것인데 잔류성 유기오염물질 (persistent organic pollutants; POPs)로 분류되는 이들 물질은 태아에 영향을 줄 수 있다. 특히 지방이 많은 기관인 여성의 유선조직의 경우 이러한 EDs가 축적되기 쉬운 기관으로 유아기 아이들은 모유 수유를 통해 EDs에 노출되기도 한다. 실제로 미국의 경우 여성의 모유에서 EDs의 일종인 PBDEs가 높은 수치로 검출되어 논란이 되었다 (Colborn 1996; Williams 2012).

유아기를 포함하는 소아·청소년기의 EDs 노출은 성인과 달리 발달과정에 영향을 줄 수 있으며, 신체기관이 미성숙하기 때문에 성인에 비해 적은 양에도 큰 영향을 받을 수 있어 그 심각성이 크다고 할 수 있다. EDs에 의한 소아 청소년기 발달영향의 대표적인 사례로 ‘성조숙증’을 들 수 있다. 성적 성숙이 조기에 나타나 2차 성징이 여아의 경우 8세 이전에, 남아의 경우 9세 이전에 나타나는 것을 ‘성조숙증’이라 한다. 성조숙증은 단순히 2차 성징이 빨리 발생한 것으로 끝나는 것이 아니라 성장기간을 단축시켜 충분한 성장을 할 수 없게 하며, 극심한 심리적 변화를 초래해 정신건강에도 영향을

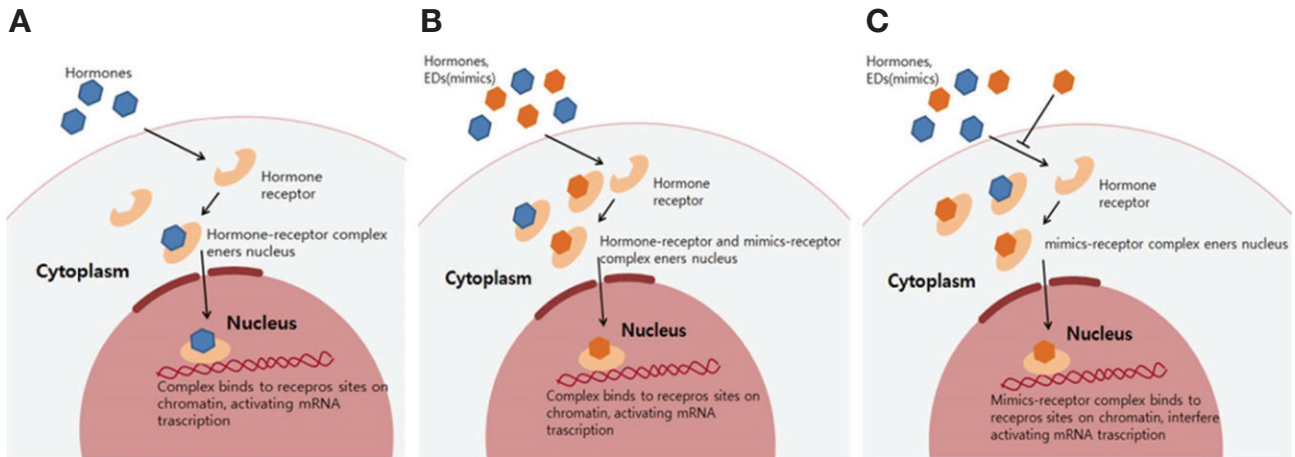


Fig. 2. Mechanism of hormone (estrogen) receptor-mediated transcriptional activation by normal hormone and Endocrine disruptors (EDs). A, Hormone receptor-mediated transcriptional activation by interaction between natural hormones and receptors. B, Mimic mechanism of EDs on hormone receptors. EDs can induce the overstimulation of hormone-mediated transcriptional activation. C, Competitive binding of EDs to the hormone receptors. EDs can interfere the endogenous hormone action including the hormone-mediated transcriptional activation.

미칠 수 있다. 2006년 발표된 ‘한국 청소년의 성성숙 시기 및 장기간의 초경연령 추세분석’에 따르면 1900~1980년대 사이 여아에서 초경의 시기가 2년 가량 앞당겨졌으며, 남녀 모두에게서 성적 성숙 단계가 빨라지는 경향을 보였다. 특히 여아의 경우 이러한 경향이 더욱 크게 나타나 1990년대에는 12세 이전에 초경을 하는 초경의 조기화 경향을 보이는 것으로 나타났다(Park 2006). 이러한 현상의 원인들 중 하나로 EDs를 꼽을 수 있는데, 성조숙 증상을 보이는 아이들을 대상으로 실시한 조사에서 BPA와 phthalates같은 EDs가 정상에 비해 높은 수치로 검출되었다는 연구 결과가 발표되어 이를 뒷받침하고 있다. 성호르몬에 의한 자극으로 나타나야 할 2차 성징(성성숙)이 EDs의 성호르몬 유사작용으로 인해 조기에 발생하게 되는 것으로 보이며, 빨라지는 경향성을 보이는 것은 과거에 비해 EDs에 노출되는 가능성이 증가한 결과로 해석할 수 있다(Roy *et al.* 2009).

EDs는 비단 비정상적인 성성숙에만 영향을 미치는 것이 아니라 유아의 뇌 발달에도 영향을 미친다. 최근 발표된 국내 연구진의 보고에 따르면 주의력결핍 과잉행동장애(attention deficit hyperactivity disorder; ADHD)아동과 일반 아동의 소변을 검사하여 비교한 결과 ADHD아동에게서 phthalates 대사물질인 mono-(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP), mono(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate (MEOP), mono-n-butyl phthalate (MBP) 등의 농도가 일반 아동에 비해 훨씬 높았으며, 농도가 높을수록 아이들의 행동장애 수치가 높게 나타났다. MRI결과에서도 phthalates와 뇌 발달의 연관성을 확인할 수 있었는데 ADHD아동의 뇌 피질의 두께를 검사한 결

과 di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP)의 수치가 높은 아동일수록 우전두엽과 측두엽 피질의 두께가 얇게 나타났다. 우전두엽과 측두엽은 과잉행동, 짜증, 공격성과 같은 행동장애와 밀접한 연관성을 가지고 있어 유아기의 phthalates 노출은 ADHD증상 악화와 두뇌발달지연을 초래할 수 있음을 보여주고 있다(Park *et al.* 2015).

위에서 언급한 바와 같이 EDs는 심각한 유해성을 가지고 있기 때문에 현재는 이들의 이용이 규제되고 있으며, 다양한 phthalates 대체소재들이 EDs 대신 사용되고 있다. 하지만 여전히 대체재들의 안전성에 대한 논란도 지속되고 있다(Kinch *et al.* 2015).

2. Bisphenol A (BPA)와 대체재

BPA는 대표적인 여성호르몬성 EDs로서, 식품포장용기로 사용되는 epoxy resin, poly carbonate (PC) plastic의 원료이다. 코팅제로써 캔의 부식을 방지하기 위해 쓰이거나, 열에 대한 저항성과 내구성을 높이기 위해 플라스틱 첨가물로도 사용되었으며, PC의 경우 내열성이 높고 투명한 특징을 가지고 있어 물병, 유아용 컵, 식품용 보관 용기와 같은 생활용품 그리고 CD 등 산업용으로 전 세계에서 널리 사용되었다. 이 외에도 일회용 종이컵, 감열지 영수증 등 일상생활에 사용되는 수많은 제품들에 BPA가 사용되었다. 그러나 국내외 여러 연구에서 내분비계교란, 대사장애, 고혈압 및 조기성성숙 유발 등 BPA의 유해성이 제기되었으며(Staples *et al.* 1998; Nah *et al.* 2011; Bae *et al.* 2012; Rochester 2013)

Table 1. Toxicological effects of bisphenol A, phthalates, nonylphenols

| Name | Source / Uses | Effects | Reference |
|----------------------------------|---|---|----------------------------|
| Bisphenol A (BPA) | Water bottles, sports equipment, CDs, DVDs, coatings on the inside of many food and beverage cans, thermal paper (sales receipts) | Developmental and reproductive toxicity, Metabolic disorder, cardiovascular disease, depressed immune system etc. | Rochester 2013 |
| Di-n-butyl phthalate (DBP) | PVC plastics, paints, ink, cosmetics | Disrupt reproductive tract development | Swan <i>et al.</i> 2005 |
| Butyl benzyl phthalate (BBP) | Artificial leather, traffic cones, automotive trim | Developmental and reproductive toxicity in rodents | Singh and Li 2011 |
| Di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) | Food packaging, medical devices, children's products | Reproductive toxicity, hyperactivity disorder | Park <i>et al.</i> 2015 |
| Diethyl phthalate (DEP) | Plastics, aerosol sprays, cosmetics | Teratogenicity and reproductive toxicity | Api 2001 |
| Dimethyl phthalate (DMP) | Rubber coating agents, pesticides, lacquers, plastics | Teratogenicity | Singh <i>et al.</i> 1972 |
| Di(n-octyl) phthalate (DNOP) | Plastics, cosmetics, pesticides | Affects the liver and kidneys | Poon <i>et al.</i> 1997 |
| Diisononyl phthalate (DINP) | Garden hoses, flooring tiles, tarps, toys, coated fabrics | Affects the liver, disrupting estrogenic activity | Chen <i>et al.</i> 2014 |
| Diisodecyl phthalate (DIDP) | PVC plastics, artificial leather, overing on wires and cables | Developmental disorder | Heudorf <i>et al.</i> 2007 |
| Nonylphenols (NPs) | Manufacturing antioxidants, lubricating oil additives, detergents, emulsifiers, solubilizers | Aquatic toxicity, metabolic disorder, cancer, developmental and reproductive toxicity | Bontje <i>et al.</i> 2005 |
| Nonylphenoethoxylate (NPEs) | Detergents, cleaners, emulsifiers | Aquatic toxicity, cancer, developmental and reproductive toxicity | Bontje <i>et al.</i> 2005 |

(Table 1), BPA를 사용한 포장재에 음식을 저장하는 경우 BPA가 용출되어 음식을 통해 사람에게 영향을 줄 수 있다는 보고가 발표되어 BPA 사용이 제한되었다 (Vandenberg *et al.* 2007). 특히, 영유아의 경우 BPA노출에 대한 민감성이 크다고 판단되어 그 사용이 전면 금지되었다.

BPA가 갖는 잠재적 유해성으로 인한 규제가 진행되자 BPA를 대체하기 위한 다양한 시도가 있었다. 가장 먼저 시도된 것은 동일한 bisphenol 계열 물질인 bisphenol E (BPE), bisphenol S (BPS), bisphenol F (BPF) 등의 활용이었다. 양서류를 이용한 연구에서 BPA가 초기발생중인 양서류 배아의 γ -secretase의 활성을 저해하여 눈의 발생을 저해하는 것으로 확인되었으나, 동일 농도의 BPE, BPF를 처리한 경우에는 이러한 현상이 나타나지 않았다. 이는 BPA가 γ -secretase 활성을 저해하기 위해 두 개의 메틸 (methyl)그룹이 필요하며, BPE와 BPF에는 각각 한 개의 메틸그룹이 있거나 없기 때문에 BPA와 같은 기형유발효과가 없는 것으로 결론 내려졌다 (Baba *et al.* 2009). BPS와 BPF의 경우 BPA와 물성이 거의 같아 기존 BPA가 쓰이던 캔 코팅제, 감열지 영수증, PC 플라스틱 등 같은 여러 제품에 효과적인 대체 적용이 가능했다.

실제로 BPA의 유해성이 부각되며 BPA-free제품에 이들 대체재가 사용되었다. 하지만 BPA, BPF, BPS가 가지고 있는 화학적 구조까지 유사해 이들 대체재 역시 내분비계교란효과를 가질 것이라는 의문이 제기되었다 (Eladak *et al.* 2015; Rochester and Bolden 2015). BPF와 BPA를 비교한 논문에 따르면 *in-vitro*상에서 두 물질 모두 농도에 비례하여 동일한 항남성호르몬 활성 (anti-androgenic activity)이 확인되었다 (Satoh *et al.* 2004). BPA와 동일한 유해성은 BPF뿐 아니라 BPS에서 역시 동일하게 나타났다 (Table 2). 2013년 국내연구진은 zebrafish를 이용하여 BPS의 유해성을 확인하였는데, BPS를 $50 \mu\text{g L}^{-1}$, $0.5 \mu\text{g L}^{-1}$ 로 각각 처리한 결과 대조군에 비해 BPS처리군 모두에서 배란 수 저하, 부화율 감소, 비정상적인 형태형성이 관찰되었으며, 이러한 영향은 자녀 세대까지 이어지는 것으로 나타났다 (Ji *et al.* 2013). 최근 발표된 연구에서는 극미량 (0.0068 μM)의 BPA와 BPS에도 zebrafish의 시상하부 부근의 신경발달이 180~240% 증가하는 것으로 보고해 BPA와 BPS의 과잉 행동장애 유발 연관성을 제기하였으며, 신경생성 (neurogenesis)과 androgen의 상관관계를 미루어 보았을 때 기존에 알려진 BPA와 BPS의

Table 2. Characteristics of common plasticizers as alternatives to BPA

| Name | Characteristics | Limitations |
|---|---|--|
| bisphenol E (BPE) | Low-price, BPA-like structure and property | Estrogenic activity, docking affinity on retinoid X receptor α in <i>in-silico</i> analysis |
| bisphenol S (BPS) | Low-price, BPA-like structure and property | Teratogenicity, defect in neural development, estrogenic activity, docking affinity on retinoid X receptor α in <i>in-silico</i> analysis |
| bisphenol F (BPF) | Low-price, BPA-like structure and property | Anti-androgenic activity, estrogenic activity, docking affinity on retinoid X receptor α in <i>in-silico</i> analysis |
| Isosorbide | Glucose-derived material, no-toxicity, | Elevated price, low efficient as a plasticizer |
| Tritan di-methylterephthalate (DMT) 1,4-cyclohexanedimethanol (CHDM) 2,2,4,4-tetramethyl-1,3-cyclobutanediol (TMCD) | Non-androgenic activity, non-docking activity on nuclear receptors in <i>in-silico</i> analysis | Estrogenic activity |

estrogen 교란 작용 이외에 androgen 교란 효과 또한 있을 것이라 암시하였다(Kinch *et al.* 2015). Bisphenol 계열의 물질들에 대한 여성호르몬성을 *in-vitro* 수준에서 분석한 연구에서, 17 β -estradiol이 1의 값을 갖는 estradiol equivalency factors값이 BPA, BPE, BPS, BPF등에서 각각 1.07×10^{-4} , 5.92×10^{-5} , 1.06×10^{-4} , 1.08×10^{-4} 등으로 나타났다(Ruan *et al.* 2015). 이러한 결과는 BPA 대체제로 사용되는 물질들의 여성호르몬성 또한 BPA와 비슷하거나 조금 낮은 수준임을 보여준다(Table 2). BPS와 BPF가 갖는 내분비계 유해성이 지속적으로 제기되자 이들 BPA대체재 이용이 지양되고 있으나 감열지(thermal paper)와 통조림에 쓰이는 코팅제의 경우 마땅한 대체가 없어 여전히 BPA와 BPS가 이용되고 있다(Layton 2010; Cao and Popovic 2015; Rocha *et al.* 2015).

합성화합물을 이용한 BPA 대체재에서 여전히 내분비계 장애유발 효과가 나타나자 천연물에서 대체재를 찾으려는 노력이 시도되었다(Yang *et al.* 2011). 옥수수 등의 식물로부터 합성이 가능한 isosorbide의 경우 생분해성이 높고 내열성도 뛰어나며, 플라스틱뿐 아니라 예폭시수지와 같은 합성수지를 대체할 수 있을 것으로 전망되어 친환경 대체재로 주목받고 있다(Lukaszczyk *et al.* 2011; Rose and Palkovits 2012)(Table 2). 하지만 가격 경쟁력이 떨어지며, 함량이 늘어날 경우 물성이 부족하여 아직까지는 실질적인 BPA대체재로 쓰이지 못하는 실정이다.

현재는 미국의 이스트만(Estman chemical company)에서 개발하여 생산하고 있는 트라이탄(TritanTM)이 실질적인 BPA대체재로써 이용되고 있다. 트라이탄은 copolyester 소재 플라스틱으로 BPA가 사용되지 않았음에도 기존의 BPA가 쓰인 플라스틱이 갖는 투명성, 내열성과 함께 뛰어난 내구성을 가지고 있어 물병, 식품용기, 어린이용 컵, 젓병 등 다양한 제품에 BPA를 대체하여 쓰이고 있다. 특히 Tritan을 구

성하는 세가지 단량체(monomer), di-methyl terephthalate (DMT), 1,4-cyclohexanedimethanol (CHDM), 2,2,4,4-tetramethyl-1,3-cyclobutanediol (TMCD) 등에서 남성호르몬이나 여성호르몬 유사효과가 나타나지 않아 BPS나 BPF와 달리 유해성이 없는 안전한 대체재로 평가되고 있다(Zhou and Ritter 2011; Osimitz *et al.* 2012). 하지만 estrogen 민감성 유방암 세포(MCF-7)를 이용하여 Tritan을 구성하는 단량체에 의한 estrogen 활성화(estrogenic activity)를 확인한 결과, Tritan역시 호르몬 유사효과를 나타내는 것으로 발표되어 Tritan이 완벽한 대체재가 아닐 수 있다는 의문이 제기되었다(Bittner and Yaniger 2012; Rochman *et al.* 2013)(Table 2). 소송에서 Estman이 승소하면서 Tritan에 대한 논란은 일단락되는 듯 보였으나 BPA대체재의 안전성에 대한 우려는 완벽히 해소되지 못하고 있다(Rochman *et al.* 2013; Ng *et al.* 2015). Nuclear hormone receptors와 화학물질간의 직접적인 결합 가능성을 확인하는 방법(TOME2: Inverse Screening: NR_HUMAN; <http://atome2.cbs.cnrs.fr/htbin-post/AT2B/SUPERATOME/SelectInvScreen.cgi>)을 통해 BPA 대체소재들과 수용체들(ER, AR, RXR, PRGR, PPAR)간의 결합력(pKd)값을 도출해본 결과, Tritan을 구성하는 단량체들의 pKd값은 도출되지 않았다. 다만, BPF, BPS, BPE는 retinoid X receptor α (RXR α)에 대해 각각 6.1, 5.9, 5.5의 pKd값을 나타내었다. RXR α 에 대한 retinoic acid (RA)의 pKd값은 7.0이었다. RA는 RXR α 의 기질 결합부위에서 316ARG와 수소결합을 형성하는 반면, BPF는 305TRP와 수소결합을 형성하고 BPS는 327ALA와 수소결합을 형성하고 BPE는 327ALA, 316ARG와 수소결합을 형성하는 것으로 예측되었다(Fig. 3). 이러한 결과는 Tritan 단량체들의 호르몬 수용체와의 직접적인 결합가능성은 비교적 낮지만 BPF, BPS, BPE는 RXR α 신호전달을 교란할 가능성이 높다는 것을 의미하

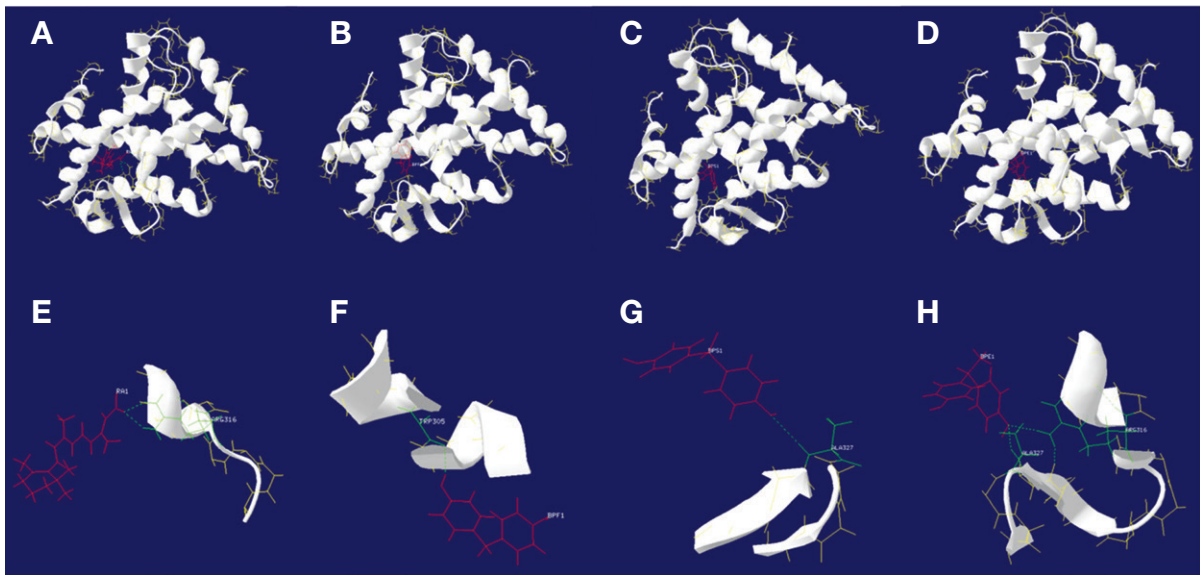


Fig. 3. Estimated 3D structure of retinoic acid (RA) and bisphenols (red lines) complexed with ligand binding domain of retinoid X receptor α (RXR α) (White ribbons). A, RA-RXR α complex, B, bisphenol F (BPF)-RXR α complex, C, bisphenol S (BPS)-RXR α complex, D, bisphenol E (BPE)-RXR α complex, E, magnification of RA binding region of RXR α (ARG316; green lines), F, magnification of BPF binding region of RXR α (TRP305; green lines), G, magnification of BPS binding region of RXR α (ALA327; green lines), H, magnification of BPE binding region of RXR α (ARG316, ALA327; green lines). Green dotted lines indicate the hydrogen bonds between ligands and amino acid.

며, 이들과의 결합에 의한 호르몬 수용체의 구조 변화 및 그에 따른 신호전달 변화에 대한 *in-vivo*, *in-vitro* 연구가 진행되어야 할 것이다.

3. Phthalates와 대체제

Phthalates는 플라스틱을 부드럽게 만들기 위해 쓰이는 가소제 (plasticizer)로써 PVC산업의 발달과 함께 그 이용이 급격히 증가하였다. Phthalates는 가소제 기능 외에도 점성 조절제, 고화제 안정제, 윤활제, 유화제로 쓰일 수 있는 물성을 가지고 있어 전자제품, 페인트 안료, 접착제, 식품용기, 샴푸, 향수, 의약품, 화장품 등 일상생활 곳곳에서 쓰이며, 특히 플라스틱에 유연성을 더해주는 소재적 특성 때문에 어린이용 장난감과, 혈액 백과 수액 튜브 같은 의료용품에 많이 이용되었다. 이와 같은 높은 활용 능력에도 불구하고 내분비계 장애 유발 및 각종 유해성이 밝혀져 그 사용이 규제되었다 (Table 1). 특히 유아용 장난감의 경우, 아이들이 항상 가지고 놀기 때문에 경구를 통한 phthalates 노출 가능성이 매우 높고 그 규제가 더 강화되었는데 (Kluwe 1982), 유럽의 경우 1999년 이후로 규제범위와 정도를 점차 강화하여 2006년에는 법으로 지정하여 유아용품에 0.1% 이상 phthalates를 함유하고 있을 경우 판매를 금지하고 있으며, 국내 규제 또한

Di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP), Dibutyl phthalate (DBP), Benzyl butyl phthalate (BBP)와 같은 phthalates가 0.1%를 초과한 어린이용 공산품의 판매를 금지하고 있다(품질경영 및 공산품안전 관리법 제19조 제2항). 의료기기 역시 phthalates 가소제가 가장 많이 쓰이는 분야로 phthalates 가소제가 갖는 유해성을 반영하여 2015년 7월부터 DEHP, DBP, BBP와 같은 phthalates를 함유한 제품에 대해 사용을 금지하고 있다(‘의료기기법 시행규칙’ 제7조의 3 제1항 제2호, ‘의료기기허가, 신고, 심사 등에 관한 규정’[제2014-178호, ’14.10.31]). 하지만 국내 규제의 경우 phthalates 가소제에 대한 전면적인 규제가 아닌 DEHP, DBP, BBP 3종에 중점을 둔 규제이기 때문에 논란의 여지를 남겨두고 있다. 실제로 yeast 스크리닝 방법으로 프탈레이트 에스터 (phthalate esters)들의 에스트로젠성을 확인한 결과, Diisobutyl phthalate (DIBP), Ditridecyl phthalate (DTBP), Diethyl phthalate (DEP) 역시 DEHP, DBP, BBP 등과 유사한 수준의 에스트로젠성을 갖는 것으로 확인되었다(Harris *et al.* 1997; Api 2001). 또한, 에스트로젠에 반응하는 유전자들을 활용한 microarray 실험에서 diisopropyl phthalate (DIP) 역시 DEP와 유사한 수준의 에스트로젠성을 나타냈다(Parveen *et al.* 2008). 또한, 갑상선호르몬 의존적으로 증식하는 쥐 뇌하수체 GH3 세포를 이용한 T-screen 방법을 이용한 연구에서 DEHP, DBP, BBP 뿐만 아니라 dioctyl

Table 3. Characteristics of common plasticizers as alternatives to DEHP for blood bags

| Name | Characteristics | Limitations |
|---|--|---|
| Tri-(2-ethylhexyl)-trimellitate (TOTM) | Sufficient gas permeability for O ₂ and CO ₂ , (improve platelets storage) Less likely to leach from plastic than DEHP, Low toxicity and no aquatic toxicity | Less efficient than DEHP as a plasticizer, no positive effects on RBC |
| Butyryl-tri-n-hexyl-citrate (BTCH) | Shows no toxic effects, equal or superior technical properties to DEHP, higher resistance to cold stress, reduces RBC lysis to a lesser extent than does DEHP | Unpleasant odor, elevated price and the lack of the possibility of steam sterilization. |
| Acetyl-tri-n-butyryl-citrate (ATBC) | Used mainly in U.S, shows characteristics that are very similar to those of BTCH. | Elevated price, low efficient as a plasticizer |
| Diisononyl cyclohexane-1,2-dicarboxylate (hexamoll) (DINCH) | Have structural and technical characteristics very similar to DEHP, shows RBC stability | Recent study reported that DINCH's metabolite (MINCH) acts as a metabolic disrupter |
| Di-(2-ethylhexyl)-adipate (DEHA) | Oily liquid with an aromatic odor. | Less compatible with PVC than DEHP, slightly lower toxicity than DEHP |

phthalate (DOP) 또한 DEHP와 유사한(갑상선호르몬의 1/10000 수준) 수준의 갑상선호르몬 유사효과를 갖는 것이 확인되었다(Ghisari *et al.* 2009). DEHP, DBP, BBP는 전 세계적으로 가장 많이 쓰인 플라스틱 가소제로 이들을 포함한 phthalates가 갖는 유해성 때문에 현재는 다양한 대체재들이 쓰이고 있으며, 보다 안전한 대체재를 개발하기 위한 노력이 계속되고 있다. 먼저, 논란의 여지가 있는 phthalates가 아닌 adipates (ex. di(2-ethyl hexyl) adipate; DEHA), citrates (ex. acetyltributylcitrate; ATBC) 등을 포함하는 다른 합성 화학 물질을 이용한 가소제들이 phthalates 가소제를 대체하기 시작했다(Table 3). 하지만 정도의 차이가 있을 뿐 이들 대체재 또한 기존 phthalates 가소제와 유사한 유해성을 보이기도 하였으며, 독성이 낮다 하더라도 효율이 떨어지거나 이전의 phthalates 가소제보다 많은 비용을 필요로 하고 있다(Nara *et al.* 2009; Simmchen *et al.* 2012). 최근, T-screen을 이용한 연구에서, DEHA가 DEHP와 유사한 수준(갑상선호르몬의 1/10000 수준)의 갑상선호르몬 유사효과를 갖는 것이 확인되었다(Ghisari *et al.* 2009).

Citrates 기원의 가소제로서 현재 사용되고 있는 물질은 Citroflex A-4 (acetyltri-n-butyl citrate; ATBC), Citroflex A-6 (acetyl-tri-n-hexyl citrate), Citroflex B-6 (n-butyryl-tri-n-hexyl citrate; BTCH) 등으로서 주로 DEHP-free 의료용품에 사용된다. 이들은 유전독성, 급성독성, 생식 및 발생독성 측면에서 매우 안전한 것으로 판명된바 있다(Chiellini *et al.* 2013) (Table 3). 그러나 이들의 내분비계 교란과 관련한 연구가 심도 있게 이루어지지 않았으며, 내분비계 교란 측면에서의 안전성 검증을 위한 *in-vivo*, *in-vitro* 연구가 수행되어야 할 것이다. 앞서 언급한 Tritan의 경우와 같이 copolyester를 이용

한 가소제가 무해한 대체재로 활용될 수 있다는 논문이 발표되었으나(Zhou and Ritter 2011), Tritan의 사례처럼 의혹이 제기될 가능성을 배제할 순 없다. 이와 같이 가소제로 인한 유해성 때문에 가소제를 사용하지 않은 소재를 이용하는 방법 역시 시도되고 있다. 실리콘이나 폴리우레탄처럼 석유에서 바로 필요한 특성을 갖는 소재를 만드는 방법은 가소제를 사용하지 않기 때문에 phthalates로 인한 유해성을 걱정할 필요 없다. 하지만 제조과정에서 온실 가스와 함께 hydrogen chloride, hydrogen sulfide, sulfuric acid, heavy metals, chlorofluorocarbons, polycyclic aromatic compounds, volatile organic compounds, nitrogen, sulfur dioxides 등과 같은 유해물질들이 배출 되기 때문에 제품을 통한 직접적인 영향이 없더라도 환경과 사람에 충분한 유해성을 가지고 있으며 폴리스티렌과 같은 몇몇 제품은 발암물질로 분류되어 있다(IARC 2015). 보다 친환경적이고 안전한 대체재 개발을 위해 식물유래 제품을 개발하려는 시도도 계속되고 있다. 옥수수수와 같은 식물에서 추출한 당이나 오일을 이용한 제품들은 일반적으로 생분해성이 뛰어나며 생산과정에서 오염물질을 배출하지 않기 때문에 안전하면서도 친환경적인 제품으로 소개되고 있다. 하지만 아직까지는 높은 비용을 필요로 하고 있으며, 대량 생산을 위해 유전자변형식물(GMO)을 이용하는 경우가 많아 이것이 환경에 어떤 영향을 미치게 될지 모른다는 우려를 가지고 있다(Alvarez-Chavez 2009). 또한 식물에서 유래한 성분이라 할지라도 제조 과정에서 그 화학적 구조가 바뀌는 것이기 때문에 이 역시 유해할 수 있다는 우려를 가지고 있다.

Phthalates가 갖는 장점이 커서 현실적인 대체가 어려운 경우도 있다. 가장 많이 쓰이는 phthalates 가소제인 DEHP

는 의료용 수혈백(blood bag)에도 쓰이는데 적혈구를 안정하게 유지해 주어 장기간 혈액보관을 가능하게 해준다는 장점을 가지고 있어 쉽게 대체하기 힘들었다. 때문에 DEHP가 갖는 효용성과 유해성 사이에서 균형을 찾자는 의견과 함께 장점을 유지하면서도 안전한 대체재를 이용하려는 시도가 계속되었다(Simmchen *et al.* 2012). 그 결과 몇몇 대체재가 개발되어 현재 적용되고 있다. 하지만 이들 대체재 역시 장단점이 있어 완벽하다고 할 순 없다(Table 2). 가장 많이 쓰이고 있는 대체 가소제 중 하나인 trioctyltrimellitate (TOTM)의 경우 DEHP와 유사한 특성을 가지면서도 유해성이 없어 안전한 대체재로 평가 받고 쓰이고 있으나 효율이 떨어져 동일한 물성을 내기 위해서 많은 양을 필요로 하고 있다(Simmchen *et al.* 2012; Shehata *et al.* 2013). TOTM의 독성에 관한 연구는 매우 부족한 상태이며, 현재까지 보고된 바에 의하면 ER α 와 ER β reporter gene을 갖는 세포에서 TOTM이 에스트로젠 활성을 갖는 것으로 알려져 있다(ter Veld *et al.* 2006) (Table 3). 또한, TOTM을 사용한 수혈백의 경우, 혈소판 보관에는 유리하지만 적혈구 보관 시에는 DEHP, citrates 소재를 사용한 경우보다 보관성이 떨어지는 것으로 확인되었다(Zhao and Courtney 2009). 현재, dioctyl terephthalate (DOTP)를 이용한 가소제가 기존의 phthalates에서 보인 내분비계 장애효과와 각종 유해성을 나타내지 않으면서 높은 효율을 보이고 있어(기존 phthalates 가소제의 80~90%) 기존의 DEHP와 DNIP를 대체할 수 있는 친환경 가소제로 꼽히고 있다. 국내의 경우 LG화학에서 GL300이란 이름으로 먼저 개발되었으며 물성을 개선한 GL500이 뒤이어 개발되었다. 높은 효율성과 함께 안전한 대체재로 꼽히고 있으나 기존 가소제 대비 가격이 1.3배 가량 비싸기 때문에 가격 경쟁력이 떨어진다는 단점을 가지고 있다(Kim *et al.* 2014; LGchem 2014). Nuclear hormone receptors와 화학물질 간의

직접적인 결합 가능성을 확인하는 방법(TOME2: Inverse Screening: NR_HUMAN)을 통해 DOTP와 주요 호르몬 수용체들(ER, AR, RXR, PRGR, PPAR)간의 결합력(pKd)값을 도출해본 결과, DOTP는 분석 대상 수용체들에 결합하지 않는 것으로 확인되었다. 이러한 결과는 기존 phthalates의 대체소재로서 DOTP가 비교적 안전한 것을 의미하며, 향후 정밀한 *in-vivo*, *in-vitro* 연구를 통해 안전성을 확인해야 할 것이다. Phthalates 가소제는 생산단가, 물성 측면에서 많은 장점을 갖기 때문에 다른 가소제로 완벽하게 대체하기는 어려울 것으로 보인다. 따라서 식품포장, 의료용 등으로 사용되는 경우에 한해 생산단가는 높지만 내분비계 교란효과가 없는 물질로 대체하거나 표면을 코팅하는 방법을 사용하는 것이 좋을 것이다. 그러나 이러한 접근은 대체후보물질들에 대한 체계적인 내분비계 교란 활성을 검증한 후에 이뤄져야 할 것이다.

4. Nonylphenols (NPs)와 대체재

NPs는 계면활성제의 원료가 되는 nonylphenol ethoxylate (NPE)형태로 주로 쓰였다(Table 1). 하지만 NPs와 NPEs가 내분비계 장애를 유발하는 것이 밝혀졌으며(Bontje *et al.* 2005), EU에서는 2001년, 국내의 경우 2006년에 NPs와 NPEs를 취급제한 물질로 지정하여 0.1% 이상 함유한 혼합물질을 가정용 세척제, 잉크, 페인트의 용도로 제조, 수입, 판매, 보관·저장, 운반 및 사용을 금지하고 있다. 현재는 이 두 물질을 사용한 샴푸나 세탁용 세제가 제조 및 판매되고 있지 않으며, sodium lauryl sulfate (SLS)와 같은 합성계면활성제들이 대체물질로 쓰이고 있다. 실제로 2012년에 미국 EPA에서는 Design for the Environment (DfE) 프로그램을 통해 SLS를 포함한 8종의 NPs, NPEs 대체 물질을 발표하였다(Table 4).

Table 4. Suggested safer alternatives to nonylphenol ethoxylates modified from ‘EPA report DfE Alternatives Assessment for Nonylphenol Ethoxylates (2012)’

| Chemical | Persistence | Degradation of concern | Aquatic toxicity | | |
|---|-------------|------------------------|------------------|---------|------------------|
| | | | Acute | Chronic | Aquatic toxicity |
| C9-11 Alcohols, ethoxylated (6 EO) | VL | N | H | H | L |
| C12-15 Alcohols, ethoxylated (9EO) | VL | N | VH | H | L |
| Ethoxylated/propoxylated alcohols | L | N | M | M | L |
| Alkyl polyglucose (APG) | VL | N | M | M | L |
| Linear alkylbenzene sulfonates | VL | N | H | H | L |
| Alkyl sulfate esters (AS) [sodium lauryl sulfate] | VL | N | H | H | L |
| Alkyl ether sulfates (AES) | L | N | H | H | L |
| Sorbitan esters | L | N | H | H | L |

※ VL = Very low hazard, L = Low hazard, M = Moderate hazard, H = High hazard, VH = Very high hazard, Y = Yes, N = No.

NPs는 계면활성제 외에도 잉크나 페인트와 같은 도료, 플라스틱 첨가제(보존제)로도 이용되었으나 이 역시 규제로 인해 NPs 대신 다양한 대체재들이 이용되고 있다. 하지만 그린피스에서 발간한 보고서 ‘더러운 빨래 (dirty laundry, 2011)’, ‘스포츠브랜드에 던지는 레드카드 (A Red Card for sportswear brands, 2014)’에 따르면 미국과 유럽을 포함한 여러 나라의 규제에도 불구하고 중국, 베트남, 필리핀 등에서 생산되는 나이키, 아디다스, 컨버스, 캐빈클라인, 랄프로렌 폴로 등 세계적인 유명 브랜드의 상품에서 여전히 NPs, NPEs를 포함한 EDs가 검출되고 있어 이들의 영향으로부터 완전히 벗어나지는 못하고 있다. NPs의 대체재 역시 유해성을 나타내고 있는데, 합성계면활성제의 경우 내분비계 장애를 유발하지 않더라도 아토피와 같은 피부질환을 유발하거나 (DaSilva *et al.* 2012), 눈에 자극을 줄 수 있으며, 쉽게 분해되지 않아 수생독성을 유발할 수 있다 (Messina *et al.* 2014) (Table 4). 또한 생산과정에서 휘발성 유기화합물 (volatile organic compounds; VOCs)를 포함한 유해물질이 배출되어 환경오염을 유발할 수 있다. 때문에 천연 유래물질로 난황이나 콩에서 추출한 lecithin과 코코넛 오일 유래물질 cocamide DEA와 같은 천연계면활성제가 합성계면활성제의 대안으로 주목을 받고 있지만 가격경쟁력이 떨어지고 다른 계면활성제와 섞어 쓰는 경우가 많아 아직까지는 현실적인 대체가 미진한 상황이며, cocamide DEA의 경우 발암물질로 분류되기도 해 안전한 대체재로 쓰이기엔 논란의 여지가 있다 (IARC 2015). 잉크류의 경우 유해물질을 줄이고자 식물성 기름을 이용한 방법이 쓰이고 있으나 인쇄잉크의 경우 100% 식물성분으로 만들 수 없기 때문에 송진에 알킬페놀과 포름알데히드를 축합반응시킨 변성페놀수지를 이용한 절충안이 제시되었다. 이 방법은 합성과정과 정제과정에서 상당한 수준의 친환경적 요소를 갖추고 있지만 합성과정 중 유해물질 노출 가능성과 최종 제품에서 미반응 물질이 남아있을 수 있어 아직까지는 완전한 단계는 아니다 (Moynihan 1996). NPs는 이외에도 페인트(도료) 및 고무와 플라스틱 첨가제로도 이용되는데 여기에는 styrenated phenol (SP)이 NPs의 대체재로 꼽히고 있다. SP는 NPs와 같은 유해성을 띠지 않으면서 NPs가 갖는 특성을 가지고 있어 페인트(도료)뿐 아니라 예폭시 건축용 보수 및 보강재, 코팅제, 플라스틱과 고무의 항산화제 등으로 이용이 가능하다. 현재 NPs를 대체해 SP가 다양한 분야에서 쓰이고 있으며, 국내에서는 금호화학에서 ‘KUMANOX 3110’이라는 이름으로 개발하여 생산하고 있다. 하지만 영국 환경청에서 발표한 보고에 따르면 SP 역시 환경에 유해할 수 있다는 우려를 안고 있으며 (Brooke 2009), NPs만큼은 아니지만 높은 농도에서 여성호르몬 활성을 나타낸다는 논문이 발표되기도 하였다 (Ogawa *et al.*

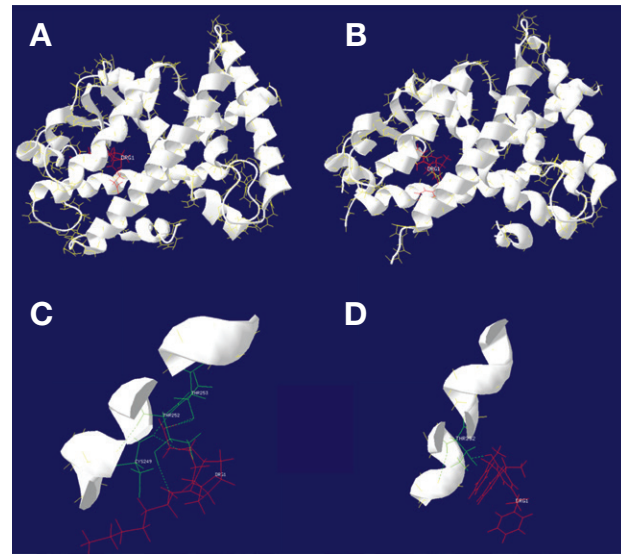


Fig. 4. Estimated 3D structure of prostacyclin and styrenated phenol (SP; red lines) complexed with ligand binding domain of peroxisome proliferator activated receptor β (PPAR β) (White ribbons). A, prostacyclin-PPAR β complex, B, SP-PPAR β complex, C, magnification of prostacyclin binding region of PPAR β (CYS249, THR252, THR253; green lines), D, magnification of SP binding region of PPAR β (THR252; green lines). Green dotted lines indicate the hydrogen bonds between ligands and amino acid.

2006). Nuclear hormone receptors와 화학물질간의 직접적인 결합 가능성을 확인하는 방법(TOME2: Inverse Screening: NR_HUMAN)을 통해 SLS, SP와 주요 호르몬 수용체들(ER, AR, RXR, PRGR, PPAR) 간의 결합력(pKd)값을 도출해본 결과, SLS는 호르몬 수용체와 결합하지 않는 것으로 확인되었다. 그러나 SP는 peroxisome proliferator activated receptor β (PPAR β)에 대해 8.3의 높은 pKd값을 나타내었다. PPAR β 에 결합하는 것으로 알려진 prostacyclin의 pKd값은 8.0으로 확인되었다. Prostacyclin은 PPAR β 의 기질 결합부위에서 249CYS, 252THR, 253THR과 수소결합을 형성하는 반면, SP는 252THR과 수소결합을 형성하는 것으로 예측되었다 (Fig. 4). 이러한 결과는 NPs의 대체물질인 SP가 PPAR β 신호전달을 교란할 가능성이 높다는 것을 의미하며, 이들의 결합에 의한 호르몬 수용체의 구조 변화 및 그에 따른 신호전달 변화에 대한 *in-vivo*, *in-vitro* 연구가 진행되어야 할 것이다.

결론

본 소고에서는 대표적인 내분비계장애물질인 BPA, phtha-

lates, NPs의 규제 현황과 함께 현재 이용되고 있는 대체재들에 대해 알아보았다. 전 세계적으로 강화되고 있는 규제에 따라 이들 내분비계장애물질들의 이용이 지양되고 있는 추세이며, 다양한 대체재들이 개발되어 이용되고 있다. 이들 대체재 역시 사람과 환경에 대한 유해성이 지속적으로 보고되고 있으며, 실험방법에 따라 기존 BPA 등의 물질과 같은 여성호르몬 활성을 나타내기도 해 잠재적인 내분비계장애유발 가능성을 보여주고 있다. 따라서 대체재라 할지라도 유해성이 확인되지 않았을 뿐 그 안전성이 입증된 것이 아님을 의미한다. 때문에 기존의 대체재뿐 아니라 새로이 개발되는 대체재에 대한 구체적인 안전성 확인이 필요할 것으로 사료된다. 또한 내분비계 장애를 유발하지 않더라도 환경오염 등 다른 유해성을 띠는 경우가 많기 때문에 대체재 개발에 있어 단순히 호르몬 유사효과나 교란 효과만 없는 물질이 아니라 인체에 대한 유해성 및 환경에 대한 영향도 충분히 고려해야 할 것이다. 이 외에 규제가 되고 있고 적당한 대체재가 있음에도 최근까지 다양한 물품에서 내분비계장애물질이 검출되고 있다는 것은 대체재가 갖는 물성의 한계와 낮은 가격경쟁력에 기인한다고 판단된다. 이와 같은 적용 한계를 극복하기 위해 대체재 개발 단계에서 물성뿐 아니라 기존 대체재 대비 소요되는 비용 또한 고려되어야 할 요소로 보인다.

적 요

내분비계장애물질(endocrine disruptors)은 포유류에서 축적되어 내분비계를 교란하며, 특히 수정능, 초기발생 등에 악영향을 미치고 암을 유발할 수 있는 것으로 잘 알려져 있다. 이러한 내분비계장애물질은 그 내분비계 교란 효과에 대한 지식이 부족하여 페인트, 코팅, 세제, 플라스틱 등에 활발히 사용되어 왔다. 특히 가정에서 내분비계장애물질은 음식용기, 물병, 세탁용 세제 등에 사용되어 인체에 쉽게 노출되었다. 이후 내분비계장애물질의 위험성을 인식하면서 세계 각국에서는 내분비계장애물질의 생산 및 사용을 규제하고 대체재를 발굴하기 시작하였다. 그러나 현재까지 보고된 대체재의 안전성 또한 불확실하며, 이들의 인체에 대한 악영향을 완전히 파악하지 못한 채 사용하고 있다. 최근 이러한 대체재들 중 기존의 내분비계장애물질과 구조적으로 유사하고 내분비계 교란 효과를 갖는 물질이 있음이 밝혀졌으며, 이에 본 소고에서는 기존에 알려진 대표적인 내분비계장애물질인 bisphenol-A, phthalates, nonylphenols 및 이들의 대체재가 인체에 미치는 영향을 파악하고, 나아가 일부 대체재들에 대한 *in-silico* 분석을 수행함으로써 현존하는 대체재의 안전성에 의문을 제기하고 바람직한 소재 발굴을 위한 가이드를 제

시하고자 하였다.

사 사

본 연구는 이 논문은 2015년도 정부(미래창조과학부)의 재원으로 한국연구재단-사회문제해결을 위한 시민연구사업의 지원을 받아 수행된 연구임(2015M3C8A6A06012996).

REFERENCES

- Alvarez-Chavez CR. 2009. Sustainability of Bio-Polymers: Comparative Analysis of Corn and Potato Based Bio-Polymers, Doctoral Dissertation, University of Massachusetts, USA.
- Api AM. 2001. Toxicological profile of diethyl phthalate: a vehicle for fragrance and cosmetic ingredients. *Food Chem. Toxicol.* 39:97-108.
- Baba K, K Okada, T Kinoshita and S Imaoka. 2009. Bisphenol A disrupts Notch signaling by inhibiting gamma-secretase activity and causes eye dysplasia of *Xenopus laevis*. *Toxicol. Sci.* 108:344-355.
- Bae S, JH Kim, YH Lim, HY Park and YC Hong. 2012. Associations of bisphenol A exposure with heart rate variability and blood pressure. *Hypertension* 60:786-793.
- Bittner G and S Yaniger. 2012. Comment on “Lack of androgenicity and estrogenicity of the three monomers used in Eastman’s Tritan™ copolyesters” by Osimitz *et al.* (2012). *Food Chem. Toxicol.* 50:4236-4237.
- Bontje D, J Hermens, T Vermeire and T Damstra. 2005. Integrated risk assessment: nonylphenol case study. Report prepared for the WHO/UNEP/ILO International programme on chemical safety.
- Brooke D, J Burns, C Cartwright and A Pearson. 2009. Environmental risk evaluation report: Styrenated phenol. Environment Agency, Wallingford, UK.
- Cao XL and S Popovic. 2015. Bisphenol A and Three Other Bisphenol Analogues in Canned Fish Products from the Canadian Market 2014. *J. Food Prot.* 78:1402-1407.
- Carson R. 1962. *Silent spring*, Boston, MA: Houghton Mifflin.
- Caserta D, L Maranghi, A Mantovani, R Marci, F Maranghi and M Moscarini. 2008. Impact of endocrine disruptor chemicals in gynaecology. *Hum. Reprod. Update* 14:59-72.
- Chen X, S Xu, T Tan, ST Lee, SH Cheng, FWF Lee, SJL Xu and KC Ho. 2014. Toxicity and estrogenic endocrine disrupting activity of phthalates and their mixtures. *Int. J. Envi-*

- ron. Res. Public Health 11:3156-3168.
- Chiellini F, M Ferri, A Morelli, L Dipaola and G Latini. 2013. Perspectives on alternatives to phthalate plasticized poly (vinyl chloride) in medical devices applications. Prog. Polym. Sci. 38:1067-1088.
- Colborn T, D Dumanoski and JP Myers. 1996. Our stolen future: are we threatening our fertility, intelligence, and survival?: a scientific detective story. Dutton Publishing, New York.
- DaSilva SC, RP Sahu, RL Konger, SM Perkins, MH Kaplan and JB Travers. 2012. Increased skin barrier disruption by sodium lauryl sulfate in mice expressing a constitutively active STAT6 in T cells. Arch. Dermatol. Res. 304:65-71.
- Eladak S, T Grisin, D Moison, MJ Guerquin, T N'Tumba-Byn, S Pozzi-Gaudin, A Benachi, G Livera, V Rouiller-Fabre and R Habert. 2015. A new chapter in the bisphenol A story: bisphenol S and bisphenol F are not safe alternatives to this compound. Fertil. Steril. 103:11-21.
- EPA. 1999. In the Environment, Active Agents. Endocrine Disruptor Screening and Testing Advisory Committee.
- Ghisari M and EC Bonefeld-Jorgensen. 2009. Effects of plasticizers and their mixtures on estrogen receptor and thyroid hormone functions. Toxicol. Lett. 189:67-77.
- Gray LE, J Ostby, C Wolf, C Lambright and W Kelce. 1998. The value of mechanistic studies in laboratory animals for the prediction of reproductive effects in wildlife: Endocrine effects on mammalian sexual differentiation. Environ. Toxicol. Chem. 17:109-118.
- Harris CA, P Henttu, MG Parker and JP Sumpter. 1997. The estrogenic activity of phthalate esters in vitro. Environ. Health Perspect. 105:802-811.
- Hecker M and H Hollert. 2011. Endocrine disruptor screening: regulatory perspectives and needs. Environ. Sci. Eur. 23:1-14.
- Henderson BE, RK Ross and MC Pike. 1993. Hormonal chemoprevention of cancer in women. Science 259:633-688.
- Heudorf U, V Mersch-Sundermann and J Angerer. 2007. Phthalates: toxicology and exposure. Int. J. Hyg. Environ. Health 210:623-634.
- IARC. 2015. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Complete List of Agents Evaluated and their Classification. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France. Available at <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>
- Ji K, S Hong, Y Kho and K Choi. 2013. Effects of bisphenol S exposure on endocrine functions and reproduction of zebrafish. Environ. Sci. Technol. 47:8793-8800.
- Jung B and K Lee. 2010. Current Status of Countermeasure for Overcoming the International Environmental Regulations in Korea. Clean Technol. 16:155-161.
- Kang IH, MG Kim, TS Kim, HS Nam, SG Hong and HJ Yoon. 2010. Current Status of OECD Endocrine Disruptor Testing and Assessment. Food Sci. Ind. 43:105-114.
- Kim HK, DW Jung, MY Lee and DH Ko. 2014. Method for preparing ester composition and resin composition. U.S. Patent Application 14/314,761.
- Kinch CD, K Ibhazehiebo, JH Jeong, HR Habibi and DM Kurrasch. 2015. Low-dose exposure to bisphenol A and replacement bisphenol S induces precocious hypothalamic neurogenesis in embryonic zebrafish. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 112:1475-1480.
- Kluwe WM. 1982. Overview of phthalate ester pharmacokinetics in mammalian species. Environ. Health Perspect. 45:3-9.
- Layton L. 2010. Alternatives to BPA containers not easy for US foodmakers to find. Washington Post. 23 February.
- Lee DH. 2012. Endocrine disrupting chemicals and environmental diseases. J. Korean Med. Assoc. 55:243-249.
- LGchem. 2014. Non Phthalate plasticizer LGflex GL500. LG Polymer Journal.
- Łukaszczyk J, B Janicki and M Kaczmarek. 2011. Synthesis and properties of isosorbide based epoxy resin. Eur. Polym. J. 47:1601-1606.
- Messina CM, C Faggio, VA Laudicella, M Sanfilippo, F Trischitta and A Santulli. 2014. Effect of sodium dodecyl sulfate (SDS) on stress response in the Mediterranean mussel (*Mytilus Galloprovincialis*): Regulatory volume decrease (Rvd) and modulation of biochemical markers related to oxidative stress. Aquat. Toxicol. 157:94-100.
- Moynihan JT. 1996. Soybean oil-based intaglio ink and method for making same. U.S Patent NO. 5,569,701.
- Nah WH, MJ Park and MC Gye. 2011. Effects of early prepubertal exposure to bisphenol A on the onset of puberty, ovarian weights, and estrous cycle in female mice. Clin. Exp. Eprod. Med. 38:75-81.
- Nara K, K Nishiyama, H Natsugari, A Takeshita and H Takahashi. 2009. Leaching of the plasticizer, acetyl tributyl citrate: (ATBC) from plastic kitchen wrap. J. Health Sci. 55:281-284.
- Ng HW, M Shu, H Luo, H Ye, W Ge, R Perkins, W Tong and H Hong. 2015. Estrogenic Activity Data Extraction and *in Silico* Prediction Show the Endocrine Disruption Potential of Bisphenol A Replacement Compounds. Chem. Res. Toxicol. 28:1784-1795.
- Ogawa Y, Y Kawamura, C Wakui, M Mutsuga, T Nishimura and K Tanamoto. 2006. Estrogenic activities of chemicals related to food contact plastics and rubbers tested by the yeast two-hybrid assay. Food Addit. Contam. 23:422-430.

- Osimitz TG, ML Eldridge, E Slotter, W Welsh, N Ai, GS Saylor, F Menn and C Toole. 2012. Lack of androgenicity and estrogenicity of the three monomers used in Eastman's Tritan™ copolyesters. *Food Chem. Toxicol.* 50:2196-2205.
- Park CJ, HS Kang and MC Gye. 2010. Effects of nonylphenol on early embryonic development, pigmentation and 3, 5, 3'-triiodothyronine-induced metamorphosis in *Bombina orientalis* (Amphibia: Anura). *Chemosphere* 81:1292-1300.
- Park MJ, IS Lee, EK Shin, H Joung and SI Cho. 2006. The timing of sexual maturation and secular trends of menarchial age in Korean adolescents. *Korean J. Pediatr.* 49:610-616.
- Park S, JM Lee, JW Kim, J Cheong, H Yun, YC Hong, Y Kim, D Han, H Yoo and MS Shin. 2015. Association between phthalates and externalizing behaviors and cortical thickness in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychol. Med.* 45:1601-1612.
- Parveen M, A Inoue, R Ise, M Tanji and R Kiyama. 2008. Evaluation of estrogenic activity of phthalate esters by gene expression profiling using a focused microarray (EstrArray). *Environ. Toxicol. Chem.* 27:1416-1425.
- Poon R, P Lecavalier, R Mueller, V Valli, B Procter and I Chu. 1997. Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di(2-ethylhexyl) phthalate in the rat. *Food Chem. Toxicol.* 35:225-239.
- Rocha BA, LF Azevedo, M Gallimberti, AD Campiglia and F Barbosa Jr. 2015. High Levels of Bisphenol A and Bisphenol S in Brazilian Thermal Paper Receipts and Estimation of Daily Exposure. *J. Toxicol. Environ. Health A.* 78:1181-1188.
- Rochester JR. 2013. Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reprod. Toxicol.* 42:132-155.
- Rochester JR and AL Bolden. 2015. Bisphenol S and F: a systematic review and comparison of the hormonal activity of bisphenol A substitutes. *Environ. Health Perspect.* 123:643-650.
- Rochman CM, MA Browne, BS Halpern, BT Hentschel, E Hoh, HK Karapanagioti, LM Rios-Mendoza, H Takada, S Teh and RC Thompson. 2013. Policy: Classify plastic waste as hazardous. *Nature* 494:169-171.
- Rose M and R Palkovits. 2012. Isosorbide as a Renewable Platform chemical for Versatile Applications-Quo Vadis?. *ChemSusChem.* 5:167-176.
- Roy JR, S Chakraborty and TR Chakraborty. 2009. Estrogen-like endocrine disrupting chemicals affecting puberty in humans-a review. *Med. Sci. Rev.* 15:RA137-RA145.
- Ruan T, D Liang, S Song, M Song, H Wang and G Jiang. 2015. Evaluation of the in vitro estrogenicity of emerging bisphenol analogs and their respective estrogenic contributions in municipal sewage sludge in China. *Chemosphere* 124:150-155.
- Satoh K, K Ohshima, N Aoki, M Iida and F Nagai. 2004. Study on anti-androgenic effects of bisphenol a diglycidyl ether (BADGE), bisphenol F diglycidyl ether (BFDGE) and their derivatives using cells stably transfected with human androgen receptor, AR-EcoScreen. *Food Chem. Toxicol.* 42:983-993.
- Shehata AS, ZAER Mohamed, MRA El-Haleem and MA Samak. 2013. Effects of Exposure to Plasticizers Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate and Trioctyltrimellitate on the Histological Structure of Adult Male Albino Rats' Liver. *J. Clin. Toxicol.* 3:169.
- Simmchen J, R Ventura and J Segura. 2012. Progress in the removal of di-[2-ethylhexyl]-phthalate as plasticizer in blood bags. *Transf. Med. Rev.* 26:27-37.
- Singh AR, WH Lawrence and J Autian. 1972. Teratogenicity of phthalate esters in rats. *J. Pharm. Sci.* 61:51-55.
- Singh S and SSL Li. 2011. Phthalates: Toxicogenomics and inferred human diseases. *Genomics* 97:148-157.
- Song MH, YD Cho, EK Choe and YC Myoung. 2012. Study on verification of various national standards regarding phthalate testing in industrial products. *Anal. Sci. Technol.* 25:178-189.
- Soto AM and C Sonnenschein. 2010. Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens. *Nat. Rev. Endocrinol.* 6:363-370.
- Staples CA, PB Dome, GM Klecka, ST Oblock and LR Harris. 1998. A review of the environmental fate, effects, and exposures of bisphenol A. *Chemosphere* 36:2149-2173.
- Swan SH, KM Main, F Liu, SL Stewart, RL Kruse, AM Calafat, CS Mao, JB Redmon, CL Ternand and S Sullivan. 2005. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ. Health Perspect.* 113:1056-1061.
- ter Veld MG, B Schouten, J Louisse, DS van Es, PT van der Saag, IM Rietjens and AJ Murk. 2006. Estrogenic potency of food-packaging-associated plasticizers and antioxidants as detected in ERalpha and ERbeta reporter gene cell lines. *J. Agric. Food Chem.* 54:4407-4416.
- Vandenberg LN, R Hauser, M Marcus, N Olea and WV Welshons. 2007. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod. Toxicol.* 24:139-177.
- Williams F. 2012. *Breasts: a natural and unnatural history.* WW Norton & Company, New York.
- Yang CZ, SI Yaniger, V Jordan, DJ Klein and GD Bittner. 2011. Most plastic products release estrogenic chemicals: a potential health problem that can be solved. *Environ. Health*

- Perspect. 119:989-996.
- Yeo MK. 2002. A Study on the Effects and Control Policy of Endocrine Disruptor. pp. 177. Korea Institute of Criminology. Seoul.
- Zhou J and H Ritter. 2011. Copolyesters as non-toxic plasticizers. Polym. Int. 60:1158-1161.
- Zhao X and JM Courtney. 2009. Update on medical plasticized PVC. pp. 122. 1st ed. Shrewsbury, UK: Smithers Rapra.

Received: 4 December 2015

Revised: 9 December 2015

Revision accepted: 10 December 2015