

## 환경호르몬과 신경계질환

양은영 이동국<sup>a</sup> 양재호<sup>b</sup>

해세드 심리상담센터, 대구가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실<sup>a</sup>, 악리학교실<sup>b</sup>

### Environmental Endocrine Disruptors and Neurological Disorders

Eun Young Yang, MA, Dong Kuk Lee, MD<sup>a</sup>, Jae Ho Yang, PhD<sup>b</sup>

Hesed Research Institute of Clinical Psychology, Seoul, Korea

Departments of Neurology<sup>a</sup> and Pharmacology<sup>b</sup>, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

We live in a world where daily exposure to environmental chemicals is inevitable. Many studies point to environmental chemicals a major cause of neurological diseases. Properly intervening in and managing the exposure requires up-to-date information about neurotoxic chemicals that may lead to neurological disorders. The recent literature on the neurotoxic effects of environmental chemicals was reviewed, including both animal and human studies. Parkinson's disease, Alzheimer's disease and autism are closely associated with environmental chemicals such as polychlorinated biphenyls (PCBs), dioxins, polybrominated biphenyl ethers (PBDE), and perfluoroalkyls. There is strong evidence linking environmental chemical exposure to neurodevelopmental and neurodegenerative diseases. In particular, it is important to pay close attention to a high risk-age group where the window of exposure is critical to causing neurological disease.

J Korean Neurol Assoc 36(3):139-144, 2018

**Key Words:** Alzheimer disease, Parkinson disease, Neurotoxic chemicals, Endocrine disruptors

## 서 론

현대인은 화학물질의 홍수 속에서 생활한다 해도 지나친 표현이 아니다. 환경오염물질은 남녀노소를 가리지 않고 노출될 수 있기 때문에 특히 취약 인구집단에 대한 위해성은 훨씬 심각할 수 있다. 환경오염물질이 암을 비롯한 여러 가지 급·慢성질환을 일으키고 있음은 이미 잘 알려진 사실이다. 그러나 최근 들어 환경오염물질과 신경계질환의 관련성이 지속적으로 입증되고 있어 이에 대한 관심이 증가하고 있다. 지난 30년간 환경오염물질의 생산량과 신경계질환 유병률은 비례적으로 증가하고 있으며 이러한 추세는 환경오염과 관련성이 높을 것으로 판단된다.<sup>1,2</sup> 따라서 신경계질환을 일으키는 물질의 확인과 정보의 확산은 노출억제를 통한 신경계질

환의 예방 및 대책마련에 매우 중요하다. 알츠하이머병, 파킨슨병, 치매, 과다행동장애 등과 관련성이 알려진 화학물질은 메칠 수은, 유기인체제 농약, 다이옥신(dioxin)/polychlorinated biphenyl (PCB), 납, 자동차매연, 미세먼지 등 매우 다양하다. 본 연구에서는 다이옥신/PCB를 포함하는 기존 환경호르몬과 새롭게 부상하는 신종 환경호르몬을 중심으로 신경계질환과의 관련성을 분석하고자 한다 (Table).

“환경호르몬”은 학술적으로 환경에서 검출되는 내분비장애물질(endocrine disruptor)을 의미하며 잘 분해되지 않고 지속적으로 존재하는 화학적 특징 때문에 잔류성 유기오염물질(persistent organic pollutants, POPs)에 대부분 포함된다. ”환경호르몬”은 관련 학계에서 통용되는 전문용어는 아니지만 일반인 및 비전문가 집단에게 잘 알려진 용어임으로 본 연구에서는 “내분비장애물질”이라는 용어 대신 “환경호르몬”을 사용하고자 한다. 대표적인 환경호르몬은 다이옥신을 비롯하여 PCB, bisphenol A, phthalate와 같은 기존 환경호르몬과 괴불화 화합물(perfluorinated compounds), 브롬화 난연제(brominated flame retardants)와 같은 신종 환경호르몬으로 크게 나눌 수 있으며, 우리 주변에서 흔히 노출될 수 있는 화학물

Received February 12, 2018   Revised April 27, 2018

Accepted April 27, 2018

Address for correspondence: Jae Ho Yang, PhD

Department of Pharmacology, Catholic University of Daegu School of Medicine, 33 Duryugongwon-ro 17-gil, Namgu, Daegu 42472, Korea  
Tel: +82-53-650-4473 Fax: +82-53-621-4106  
E-mail: yangjh@cu.ac.kr

질의 대부분을 차지하고 있다. 신경계질환과 관련되어 있는 환경호르몬의 종류와 특성 등을 파악하는 것은 이들 물질의 노출을 최소화하여 질병을 관리할 수 있는 출발점이 될 수 있다. 이에 본 연구는 신경정신질환과 밀접한 관계를 가지고 있는 환경호르몬의 최신 정보를 제공함으로써 이에 대한 예방 및 대책 확립에 요구되는 자료를 제공하고자 한다.

## 본 론

### 1. 환경호르몬과 신경전달물질

인체 및 동물실험 연구에서 환경호르몬의 노출과 신경계질환 사이에 유의한 연관성이 있다는 증거들이 많이 보고되고 있다.<sup>3-5</sup> 하지만 어떤 신경조직의 손상이 이러한 질병과 관련이 있는지는 명확하지 않다. 환경호르몬의 화학 구조적 특성, 환자의 나이, 성별 등에 따라 반응이 달라질 수 있기 때문에 이들 오염물질의 표적을 확인하기는 매우 어렵다. 하지만 지금까지 연구결과 가장 설득력이 있는 생물표지자(biomarker)는 수용체, 신경전달물질, 칼슘 항상성, 산화성 스트레스 등을 포함하는 신경전달물질의 신호전달 작용 과정이다.<sup>6</sup> PCB를 비롯한 환경호르몬은 도파민, 세로토닌, 아세틸콜린 등 신경전달물질의 변화를 일으킨다. 이러한 변화는 그 하단 작용단계인 세포 내 신호전달체계의 변화와 밀접한 관계를 가지고 있는데, 세포 내 칼슘 베퍼링, 아라키돈 산(arachidonic acid)의 유리, 시냅토솜(synaptosome)의 칼슘 흡수, protein kinase C (PKC)의 활성, ryanodine 및 이노시톨트리인산(inositol triphosphate, IP<sub>3</sub>) 수용체결합, neural nitric oxide synthase (nNOS), eNOS (endothelial nitric oxide synthase)활성 등을 대표적으로 들 수 있다.<sup>7,8</sup> 다이옥신 유사화합물에 의한 뇌 도파민 용량의 변화는 화합물의 구조와 밀접한

관계를 가지고 있다.<sup>9</sup> 즉 다이옥신 수용체와 결합하는 다이옥신 유사(dioxin-like) 구조를 가진 화합물의 경우 도파민의 용량 및 활성을 억제하는 반면 비 다이옥신 유사(non-dioxin-like) 구조를 가진 물질은 변화를 나타내지 않는다. 따라서 구조의 특성에 따라 신경독성은 크게 달라질 수 있다. PCB에 의한 신경행동장애 등은 해마(hippocampus)의 니코틴 수용체 감소 및 무수카린 수용체의 증가에 의한 것으로 알려져 있다.<sup>10</sup> 또한 글루탐산염(glutamate) 및 감마아미노부티르산(gamma-aminobutyric acid, GABA)의 재흡수 억제에도 관여하여 시냅스의 신경전달물질 상승에 의한 신경독성을 일으키기도 한다.<sup>11</sup> PCB 등은 신경세포에서 활성 산소를 생성하고 후차적으로 제2형 신호전달물질인 PKC를 활성화하는데 PKC는 신경세포의 사멸에 중요한 역할을 한다.<sup>12</sup> 그 밖에도 산화질소합성효소(nitric oxide synthase, NOS)의 활성에 의한 장기강화작용(long-term potentiation, LTP)의 생성 변화, 칼슘 항상성의 변화, N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) 수용체, 글루탐산염 수용체의 변화 등 일련의 신경전달물질 생성 체계의 변화에 직간접적인 영향을 주고 있다.<sup>9</sup> 따라서 신경세포의 신경전달물질 생성 및 작용단계는 환경호르몬에 의한 신경계질환의 생물표지자로 활용 가능성이 있으며 민감한 생물표지자의 개발은 질병의 조기 발견 및 진행을 조절하는데 적용될 수 있다.

### 2. 환경호르몬의 작용기전

환경호르몬의 작용기전은 화학 구조에 따라 매우 다양하지만 지용성이라는 특성과 신호전달 체계의 교란이라는 공통된 점이 있다. 본 연구에서는 가장 대표적인 환경호르몬인 다이옥신과 PCB를 중심으로 기술하고자 한다. 다이옥신 및 PCB의 독성기전은 방향족 탄화수소 수용체(arylhydrocarbon receptor, AhR)를 매개체로 하

Table. Neurological disorders associated with endocrine disruptors

	PCBs	PBDEs	Dioxins	PFCs
Motor deficits	Established relationship	Established relationship	Established relationship	Established relationship
Sensory deficits	Established relationship	Established relationship	Established relationship	
Peripheral NS effects	Established relationship		Established relationship	
Autism	Established relationship	Established relationship		Suspected relationship
ADHD	Established relationship	Established relationship	Established relationship	Established relationship
Alzheimer's disease	Suspected relationship		Established relationship	
Parkinson's disease	Established relationship	Suspected relationship	Established relationship	Suspected relationship
ALS			Suspected relationship	

PCBs; polychlorinated biphenyls, PBDEs; polybrominated biphenyl ethers, PFCs; perfluoroalkyl compounds, NS; neurological symptom, ADHD; attention deficit hyperactive disorder, ALS; amyotrophic lateral sclerosis.

여 독성을 나타내는 공통점이 있다. 지용성인 다이옥신이 세포막으로 들어가면 세포기질(cytosol) 내에 있는 AhR과 결합한 후 AhR nuclear translocator (ARNT)에 의해 핵 내로 이동한다. 이후 핵의 다이옥신 반응요소(dioxin responsive element, DRE)와 결합하여 시토크롬 P450과 같은 효소의 전사를 가져오며 이러한 효소의 활성이 다이옥신의 독성을 일으키는 시발점을 제공한다.<sup>13</sup> 하지만 최근 들어 AhR경로를 거치지 않는 물질들이 새롭게 밝혀지면서 다이옥신 계열의 물질은 AhR-의존적 물질과 AhR-비의존적 물질로 분류하고 있다. 특히 최근 알려진 신경독성의 경우 AhR 비의존적인 통로로 독성작용이 일어나고 있는 것으로 파악된다. PCB의 경우 209가지 이성질체가 있는데 이들 중 신경독성을 나타내는 구조는 다이옥신과 유사한 구조가 아닌 비공면(non-coplanar) 구조로서 AhR과 결합하지 않는 것으로 알려져 있다.<sup>14</sup> 비공면 구조를 가진 PCB는 세포표면에 있는 수용체와 결합하여 세포막의 인지질 분해효소(phospholipase C, phospholipase A<sub>2</sub>, phospholipase D)를 활성화시켜 arachidonic acid, IP<sub>3</sub> 등의 유리를 촉진하고 후차적으로 칼슘의 세포 내 농도를 증가시켜 PKC 등의 인산화 효소를 활성화시킨다. 세포 내 벽으로 이동하여 활성화된 PKC는 연속적인 인산화 과정을 통하여 핵의 전사를 일으키고 궁극적으로 단백질체의 활성 변화를 가져온다.<sup>15</sup> PKC는 뉴런세포의 발달 및 사멸에 중요한 신호전달 물질로서 PCB가 신경독성을 일으키는 표적물질 중 하나이다.<sup>12</sup> 그 밖에도 많은 환경호르몬이 활성 산소를 증가시키는 작용을 가지고 있는데 뇌 미토콘드리아의 활성 산소 증가는 신경퇴행질환과 밀접한 관계가 있다.<sup>16</sup> 특히 뉴런처럼 생의 주기가 길고 분화하지 않는 세포의 경우 활성 산소의 증가나 항산화효소의 감소 등에 따른 산화-환원 체계의 불균형은 뉴런세포의 사멸에 영향을 주어 알츠하이머병, 파킨슨병, 혼팅تون병을 일으키는 것으로 보고되고 있다.<sup>16</sup>

### 3. 다이옥신과 PCB

다이옥신과 PCB는 우리 주변에 널리 퍼져 있고 먹이사슬을 통해 체내에 축적되어 인체의 위해성이 우려되는 대표적인 환경호르몬이다.<sup>17</sup> 다이옥신은 75가지 이성질체(isomer)를 가지고 있으며 이와 유사한 벤조 퓨란은 135가지, PCB는 209가지의 이성질체를 가지고 있다. 이 물질들의 작용기전은 구조에 따라서 성장기 초기에 신경전달물질의 변화와 같은 신경 내분비계장애를 유발하여 신경계 독성을 일으키는 특성을 가지고 있다. 다이옥신 및 이와 유사한 구조를 가진 화합물들은 인체의 모유에서 다량 발견되며 젖먹이 아기의 경우 성인의 50배 정도 더 노출될 수 있어서 신생아가

다이옥신 노출의 특수 위해성 집단임을 WHO가 보고한 바 있다.<sup>18</sup> 역학조사 결과 임신 중 노출된 태아의 경우 성장과정에서 청각장애, 기억 및 학습의 장애, 운동 신경장애 등을 일으키는 것으로 보고된 바 있으며 특히 신경 세포의 성장 및 발달이 활발한 시기의 노출은 더욱 심각한 영향을 줄 수 있다.<sup>19</sup> 최근 국내 4개 대도시의 산모를 대상으로 한 조사에서 PCB의 농도가 높은 산모일수록 아이들의 행동장애가 높다고 보고된 바 있다.<sup>20</sup>

PCB의 경우 화학 구조 특성에 따라 AhR 수용체와 반응하는 공면(coplanar) PCB와 AhR 수용체와 친화성이 없는 비공면(non-coplanar) PCB로 분류하는데, 공면 PCB는 다이옥신과 구조가 유사하여 다이옥신과 유사한 독작용을 가진 것으로 분류되는 반면 비공면 PCB의 경우에는 뚜렷한 작용기전이나 심각한 독성이 발견되지 않아 위해성 평가에 누락되는 경우가 많다.<sup>17</sup> 그러나 신경독성의 경우 비공면 PCB가 신경세포 및 신경조직의 발달에 미치는 영향이 공면 PCB보다 훨씬 더 높은 것으로 알려져 있다. 공면과 비공면 구조를 모두 가진 “Aroclor1254”라는 PCB 혼합물을 투여할 경우 뇌에 축적되는 대부분의 형태는 비공면 형태의 PCB인 것으로 알려져 있다.<sup>21</sup>

PCB와 벤조 퓨란 등 다이옥신 유사물질에 오염된 식용유를 많은 사람들이 섭취하는 사고가 일본과 대만에서 일어났다. 오염된 기름을 섭취한 사람은 신경 전도 속도(nerve conduction velocity) 저하, 무감각증, 사지근육위축 등이 나타났으며, 특히 아이의 경우 운동신경발달 저하, 기억 및 학습력 저하, IQ 저하 등이 보고된 바 있다.<sup>22-24</sup> 미국 미시간 주와 노스캐롤라이나 주의 연구에서는 PCB에 오염된 생선을 섭취한 산모의 경우 그 자녀들의 행동장애가 높은 것으로 나타났다.<sup>25</sup> PCB노출과 주의력결핍 과다활동장애(attention deficit hyperactive disorder, ADHD) 유병률과의 상관성은 이미 많은 연구에서 보고되고 있으며, 동물실험을 통해서도 유의성이 검증되고 있다.<sup>26</sup> 자폐증(autism spectrum disorder, ASD)과 환경호르몬의 상관성은 많은 연구가 있으나 연구방법 등의 한계 등으로 연구에 따라 서로 상반된 결과를 가지는 경우도 많다.<sup>27</sup> 하지만 최근 실시된 역학조사에 따르면 임신 기간 높은 농도의 PCB에 노출된 산모의 경우 자녀들의 ASD 발병률이 유의하게 높게 나타났다. 이 연구는 직접 산모의 혈청을 측정하고 샘플 사이즈도 가장 커서 지금까지의 어떤 연구결과보다 신뢰성이 높은 결과이다. 근위축 측삭 경화증(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)은 신경퇴행질환으로 원인이 정확히 밝혀지지 않은 희귀질환이다. 일명 ‘루게릭병’으로 알려진 이 질병은 TAR DNA-binding protein (TDP)-43이라는 단백질체의 축적과 이에 따른 운동신경세포의 손실이 병리적인 원인으로 지목되고 있다. 산발 ALS의 95%는 이

단백질체의 축적과 직접적인 관계가 있다. 다이옥신과 PCB 등은 인체세포모델에서 AhR 수용체를 매개로 TDP-43을 3배 이상 증가시키는 것이 최근 확인되어 다이옥신과 같은 환경호르몬이 ALS의 발병에 중요한 역할을 할 것으로 보고된 바 있다.<sup>28,29</sup> 또한 뇌의 PCB 총량이 높을수록 파킨슨병 관련 증상이 증가하는 것으로 알려져 있다. 수녀 집단의 시료를 분석한 결과 파킨슨병의 시작을 의미하는 흑질 탈색(nigral depigmentation) 뇌 조직에서 매우 높은 수준의 PCB가 검출되었으며 이러한 환경오염물질 유발 신경계질환에는 여성의 더욱 취약한 것으로 보고되었다.<sup>30</sup>

#### 4. 브롬화난연제(brominated flame retardants, BFR)

다이옥신이나 PCB와는 달리 브롬화난연제의 독성은 잘 알려져 있지 않으나 최근 이에 대한 연구가 활발하게 일어나고 있다. 브롬화난연제의 주성분인 polybrominated diphenyl ether (PBDE)는 전자제품, 플라스틱 제품, 건축자재 등 우리 생활과 밀접한 분야에서 난연제(flame retardant)로 널리 쓰이고 있는 환경호르몬이다. PBDE는 제품의 외부에 도포되어 가연성을 줄여주는 역할을 하기 때문에 시간이 지날수록 표면에서 분리되어 환경 중에 노출된다. TV와 같은 가전제품이나 카펫과 같은 실내용품은 PBDE의 실내 공기 오염을 증가시키는 주요 오염원이다. PBDE는 전 세계적으로 연간 4만 톤이 생산되고 있으며 지용성이 동시에 환경 중 잔류성이 높아 먹이사슬을 통한 인체 내 축적이 일어남으로 인체의 혈액, 모유, 지질 등에서 지난 20-30년간 꾸준히 증가하고 있다. PBDE는 수년 이내에 DDT나 PCB를 추월하는 주요 환경오염물질이 될 것으로 예상된다.<sup>19</sup> PBDE는 잠복고환, 성호르몬의 감소, 정자활동 감소, 갑상선호르몬 변화 등 내분비계장애를 일으키는 것으로만 알려져 왔으나, 최근 들어 신경독성에 대한 보고가 증가하고 있다. 동물실험 등을 통하여 PBDE는 신경전달물질 합성의 변화, 행동발달장애뿐만 아니라 인식장애, 기억장애 등 지적 발달에도 영향을 주며 이러한 독성은 태아나 영유아기의 노출과 관련성이 높은 것으로 알려져 있다.<sup>31</sup> 최근 조사에 의하면 미국의 경우 어린이 6명 중 1명이 신경발달장애를 앓고 있으며 장애를 앓고 있는 아이 모두에서 PBDE가 검출되었다. 특히 임신 중 또는 영유아기에 노출 시 운동신경세포의 손상, 신경발달장애, IQ수치 저하 등이 나타나며 PBDE의 이성질체인 hexabromocyclododecane (HBCDD)는 도파민 항상성 유지에 핵심인 dopamine transporter 및 vesicular monoamine transporter 2의 작용을 억제하는 것으로 알려져 있다.<sup>32,33</sup> 임신 중 PBDE의 노출은 출생자녀의 자폐증 증가의 원인으로도 지목되고 있으며 PBDE에 의한 미토콘드리아 산화-환원체계

의 손상이 자폐증을 일으키는 기전으로 추정되고 있다.<sup>16,34</sup> PBDE는 비공면 PCB와 구조적인 유사성을 가지고 있으며 AhR 수용체와 친화력이 없거나 매우 낮아 작용기전의 유사성도 가지고 있다.<sup>6</sup> PBDE의 연구자료는 PCB보다 상대적으로 적지만 구조의 유사성 등으로 비공면 PCB와 비슷한 독성을 가진 것으로 추정된다. 따라서 PBDE에 대한 구체적인 연구자료가 미흡한 부분에서는 비공면 PCB의 신경독성에 준하여 독성을 추정하고 관리대책을 마련할 필요가 있다. PBDE는 기존에 알려진 환경호르몬인 다이옥신이나 PCB에 비해 이들의 위해성이 최근 발견되어 환경독성물질의 사용을 규제하는 국제기구인 스톡홀름회의(stockholm convention)에서는 PBDE를 신종 환경호르몬(emerging endocrine disruptors)으로 분류하고 새롭게 규제 목록에 추가하였다.<sup>35</sup>

#### 5. 과불화화합물(perfluoroalkyl compounds, PFC)

과불화화합물(PFC)은 자연환경에서는 발생하지 않는 합성수지이다. PFC는 불소수지 고분자 화합물을 생산하는데 필수적인 물질로서 거의 모든 산업현장에서 활용된다고 해도 과언은 아니다. PFC에 의해 생성된 불소고분자 화합물은 우리생활 주변에서 사용 용도가 너무 다양하여 이것이 사용되지 않는 물질을 가려내기가 쉽지 않을 정도이다. 특히 PFC의 한 이성질체인 perfluooctanoic acid (PFOA)는 달라붙지 않는 프라이팬의 원료인 텤플론(teflon)을 만드는 과정에 필수재료로 사용되며, 카펫, 의류 등의 방수효과를 나타내는데도 활용된다. 냉장고의 냉매, 표면마감재, 화장품, 샴푸, 주방재료 등이 관련 제품이다. PFOA를 사용하거나 방출할 수 있는 산업도 매우 다양해서 자동차, 기계, 화학, 전자, 반도체, 의약, 건설자재 등은 그 일부에 속한다.<sup>36</sup> PFOA는 벌암성 이외에 면역계 장기인 흉선 및 비장의 정상적인 작용을 억제해 면역계 기능의 교란을 가져온다. 또한 지용성이 높아 태반을 쉽게 통과함으로 기형을 유발할 수 있고, 혈액뇌장벽(blood brain barrier)을 통과하여 뇌에 쉽게 축적되어 갑상선 호르몬과 같은 신경계호르몬의 변화를 일으킨다. 뇌의 발달이 왕성한 시기인 태아나 영유아기의 갑상선 호르몬 변화는 정상적인 두뇌 발달에 심각한 영향을 미쳐 기억력 감퇴, 학습장애 등과 같은 신경독성을 나타낼 수 있다.<sup>1</sup> 특히 두뇌의 발달에 필수적인 갑상선 호르몬의 장애 등은 PFC가 신경독성물질임을 증명하는 좋은 근거이다.<sup>37</sup>

PCB만큼 자료가 축적되어 있지 않지만 PFC도 신경계에서는 PCB와 유사한 폐단의 독성작용을 일으키는 것이 동물실험으로 확인되어 있다. PFC는 갑상선 호르몬뿐만 아니라 세포 내 칼슘의 항상성, PKC와 같은 신호전달 체계 및 시냅스 유연성 등에 영향을

주어 신경독성을 나타내는 것으로 알려져 있다. 최근 국내 연구에서도 우리 몸에서 검출되는 대표적인 PFC 이성질체인 perfluorooctane sulfonic acid (PFOS), PFOA, perfluorohexane sulfonate (PFHxS) 등이 뉴런세포의 사멸을 촉진하고 PKC와 같은 중요 신호 전달체계를 저해함을 확인하여 PFC가 중요한 신경독성을 가진 환경오염물질임을 입증한 바 있다.<sup>38,39</sup> 실험동물의 신경독성 결과와 함께 PFC의 인체 신경계질환 관련성 연구사례 또한 크게 증가하고 있다. 최근 증가하고 있는 어린이의 행동장애질환의 높은 유병률은 PFC의 노출과 관련성이 높은 것으로 평가되고 있다. 태아 상태에서 PFC에 노출될 경우 아이가 18개월이 되는 시점에서 행동이상 반응을 나타낸다는 보고가 있으며, PFC의 혈중농도가 높을수록 주의력결핍과다활동장애(ADHD) 또는 외현화 행동 문제 (externalizing behavior problem)를 일으키는 것으로 보고된 바 있다.<sup>40</sup> 그 밖에 PFHxS 또는 perfluorononanoic acid (PFNA)가 행동장애와 관련성이 있다는 보고도 있다. 그러나 이러한 보고는 연구 대상이나 방식에 따라 서로 상반된 결과를 나타내는 경우도 있어 더 많은 연구가 필요하다. PBDE와 마찬가지로 PFC도 새롭게 부상하는 환경호르몬으로 분류되어 스톡홀름회의에서 신종 환경호르몬으로 규제 목록에 포함되었다.<sup>41</sup>

## 결 론

산업의 발달과 함께 환경오염은 점점 심각해지고 있으며 현대인은 주변에서 쉽게 환경오염물질에 노출되고 있다. 세계보건기구 (WHO, 2016)에 따르면 전 세계 질환의 24%는 환경오염노출에 의해 일어나며 특히 5세 미만의 어린이 질환의 33%는 환경오염에 기인하기 때문에 위해 요소의 노출을 줄이는 것만으로도 연간 4백만 명의 생명을 구할 수 있다고 보고한 바 있다.<sup>42</sup> 전 세계적으로 증가 추세에 있는 신경계질환의 원인으로 최근 환경오염물질을 지목하고 있다. 대부분의 경우 환경독성물질의 노출에 가장 민감하게 반응하는 장기(organ)는 신경계이다. 특히 신경독성의 경우 뇌가 폭발적으로 발달하는 시기인 brain growth spurt 기간 동안에 노출될 시 그 영향은 노출 시점뿐만 아니라 성체가 된 이후에도 각종 신경계질환을 나타내는 것으로 알려져 있다. 앞서 언급한 대표적인 환경 호르몬들 역시 노출 시기(window of exposure)가 매우 중요한 신경독성물질이다.<sup>2</sup> 따라서 신경독성물질 노출의 고위험군에 대한 보다 연령 특이적인 노출 한계를 정하는 등 적극적인 노출 회피 노력이 필요하다. 인체를 대상으로 한 역학조사는 유전적 요인, 식생활 습관 등 많은 혼란변수(confounding variables) 때문에 연구결과에 대한 한계가 있고 결과 또한 연구대상과 연구자

에 따라 서로 상반된 경우가 있는 것도 사실이다. 그러나 최근 연구결과의 경향은 역학조사가 가지고 있는 이러한 한계점을 고려하더라도 환경호르몬과 신경계질환의 인과관계가 지속적으로 명확해지고 있는 추세이다. 신경계질환은 유전적인 요소를 포함한 다양한 내재적인 원인이 발병 원인일 수 있다. 이러한 내재적인 요소의 발견과 치료는 매우 힘든 반면, 외부적인 발병요인인 환경오염물질의 노출에 의한 발병은 노출원을 확인하고 제거함으로써 질병을 예방하고 관리할 수 있다. 그러므로 본 연구는 신경계질환의 원인 분석에 환경호르몬의 중요성을 각인시키고 환경오염물질에 의한 신경계질환의 예방 및 관리에 요구되는 기본 정보를 제공하고자 하였다.

## REFERENCES

- Berghuis SA, Bos AF, Sauer PJ, Roze E. Developmental neurotoxicity of persistent organic pollutants: an update on childhood outcome. *Arch Toxicol* 2015;89:687-709.
- Heyer DB, Meredith RM. Environmental toxicology: sensitive periods of development and neurodevelopmental disorders. *Neurotoxicology* 2017;58:23-41.
- Jurewicz J, Polanska K, Hanke W. Exposure to widespread environmental toxicants and children's cognitive development and behavioral problems. *Int J Occup Med Environ Health* 2013;26:185-204.
- Caudle WM, Guillot TS, Laxo C, Miller GW. Parkinson's disease and the environment: beyond pesticides. *Neurotoxicology* 2012;33:585.
- Polanska K, Jurewicz J, Hanke W. Review of current evidence on the impact of pesticides, polychlorinated biphenyls and selected metals on attention deficit / hyperactivity disorder in children. *Int J Occupat Med Environ Health* 2013;26:16-38.
- Kodavanti PRS. Neurotoxicity of persistent organic pollutants: possible mode(s) of action and further considerations. *Dose-Response* 2006;3:273-305.
- Fonnum F, Mariussen E. Mechanisms involved in the neurotoxic effects of environmental toxicants such as polychlorinated biphenyls and brominated flame retardants. *J Neurochem* 2009;111:1327-1347.
- Inglefield JR, Mundy WR, Shafer TJ. Inositol 2,4,5-triphosphate receptor-sensitive  $Ca^{2+}$  release, store-operated  $Ca^{2+}$  entry, and cAMP responsive element binding protein phosphorylation in developing cortical cells following exposure to polychlorinated biphenyls. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;297:762-773.
- Kodavanti PR, Tilson HA. Structure-activity relationships of potentially neurotoxic PCB congeners in the rat. *Neurotoxicology* 1997;18:425-442.
- Provost TL, Juarez de Ku LM, Zender C, Meserve LA. Dose- and age-dependent alterations in choline acetyltransferase (ChAT) activity, learning and memory, and thyroid hormones in 15- and 30-day old rats exposed to 1.25 or 12.5 ppm polychlorinated biphenyl (PCB) beginning at conception. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1999;23:915-928.
- Mariussen E, Fonnum F. The effect of polychlorinated biphenyls on the high affinity uptake of the neurotransmitters, dopamine, serotonin, glutamate and GABA, into rat brain synaptosomes. *Toxicology*

- 2001;159:11-21.
12. Yang JH, Derr-Yellin EC, Kodavanti PRS. Alterations in brain protein kinase C isoforms following developmental exposure to polychlorinated biphenyl mixture. *Mol Brain Res* 2003;111:123-135.
  13. Denison MS, Nagy SR. Activation of the aryl hydrocarbon receptor by structurally diverse exogenous and endogenous chemicals. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003;43:309-334.
  14. Yang JH, Kodavanti PRS. Possible molecular targets of halogenated aromatic hydrocarbons in neuronal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;280:1372-1377.
  15. Kodavanti PRS, Valdez J, Yang JH, Curra-Collazo M, Loganathan BG. Polychlorinated biphenyls, polybrominated biphenyls, polychlorinated dibenzo-p-dioxin and polychlorinated dibenzofuran. In: Gupta CG. *Veterinary toxicology*. 3rd ed. London: Academic Press, 2018:675-686.
  16. Angelova PR, Abramov AY. Role of mitochondrial ROS in the brain: from physiology to neurodegeneration. *FEBS Lett* 2018;592:692-702.
  17. Safe S. Polychlorinated biphenyls (PCBs), dibenzo-p-dioxins (PCDDs), dibenzofurans (PCDFs), and related compounds: environmental and mechanistic considerations which support the development of toxic equivalency factors (TEFs). *Crit Rev Toxicol* 1990; 21:51-88.
  18. van den Berg M, Kypke K, Kotz A, Tritscher A, Lee SY, Magulova K, et al. WHO/UNEP global surveys of PCDDs, PCDFs, PCBs and DDTs in human milk and benefit-risk evaluation of breastfeeding. *Arch Toxicol* 2017;91:83-96.
  19. Roze E, Meijer L, Bakker A, VanBraechel KN, Sauer PJ, Bos AF. Prenatal exposure to organohalogens, including brominated flame retardants, influences motor, cognitive, and behavioral performance at school age. *Environ Health Perspect* 2009;117:1953-1958.
  20. Kim S, Eom S, Kim HJ, Lee JJ, Choi G, Choi S, et al. Association between maternal exposure to major phthalates, heavy metals, and persistent organic pollutants, and the neurodevelopmental performances of their children at 1 to 2 years of age- CHECK cohort study. *Sci Total Environ* 2017;624:377-384.
  21. Tilson HA, Kodavanti PR. The neurotoxicity of polychlorinated biphenyls. *Neurotoxicology* 1998;19:517-525.
  22. Chen YC, Yu M, Rogan WJ, Gladen BC, Hsu CC. A 6-year follow-up of behavior and activity disorders in the Taiwan Yu-Cheng children. *Am J Public Health* 1994;84:415-421.
  23. Pesatori AC, Consonni D, Bachetti S, Zocchetti C, Bonzini A, Baccarelli A, et al. Short- and long-term morbidity and mortality in the population exposed to dioxin after the "Seveso accident". *Ind Health* 2003;41:127-138.
  24. Aoki Y. Polychlorinated biphenyls, polychlorinated dibenzo-p-dioxins, and polychlorinated dibenzofurans as endocrine disruptors; what have we learned from Yusho disease. *Environ Res* 2001;86:2-11.
  25. Caspersen IH, Aase H, Biele G, Brantsæter AL, Haugen M, Kvalem HE, et al. The influence of maternal dietary exposure to dioxins and PCBs during pregnancy on ADHD symptoms and cognitive functions in Norwegian preschool children. *Environ Int* 2016;94:649-660.
  26. Lombardo JP, Berger DF, Hunt A, Carpenter DO. Inhalation of Polychlorinated Biphenyls (PCB) Produces Hyperactivity in Rats. *J Toxicol Environ Health A* 2015;78:1142-1153.
  27. Wong S, Giulivi C. Autism, mitochondria and polybrominated diphenyl ether exposure. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2016;15:614-623.
  28. Ash PEA, Stanford EA, Al Abdulatif A, Ramirez-Cardenas A, Ballance HI, Boudeau S, et al. Dioxins and related environmental contaminants increase TDP-43 levels. *Mol Neurodegener* 2017;12:35-49.
  29. Su FC, Goutman SA, Chernyak S, Mukherjee B, Callaghan BC, Batterman S, et al. Association of environmental toxins with amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol* 2016;73:803-811.
  30. Hatcher-Martin JM, Gearing M, Steenland K, Levey AI, Miller GW, Pennell KD. Association between polychlorinated biphenyls and Parkinson's disease neuropathology. *Neurotoxicology* 2012;33:1298-1304.
  31. Fitzgerald EF, Shrestha S, Gomez MI, McCaffrey RJ, Zimmerman EA, Kannan K, et al. Polybrominated biphenyl ethers (PBDEs), polychlorinated biphenyls (PCBs) and neuropsychological status among older adults in New York. *Neurotoxicology* 2012;33:8-15.
  32. Lam J, Lanphear BP, Bellinger D, Axelrad DA, McPartland J, Sutton P, et al. Developmental PBDE exposure and IQ/ADHD in childhood: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2017; 125:086001.
  33. Genskow KR, Bradner JM, Hossain MM, Richardson JR, Caudle WM. Selective damage to dopaminergic transporters following exposure to the brominated flame retardant, HBCDD. *Neurotoxicol Teratol* 2015;52:162-169.
  34. Cheslack-Postava K, Rantakokko PV, Hinkka-Yi-Salomaki S, Surcel HM, McKeague IW, Kiviranta HA, et al. Maternal serum persistent organic pollutants in the Finnish Prenatal Study of Autism: a pilot study. *Neurotoxicol Teratol* 2013;38:1-5.
  35. Stockholm Convention. What Are POPs? [online] 2008 [cited 2018]. Available from: URL:<http://chm.pops.int/Convention/The%20POPs/tabid/673/language/en-US>.
  36. Meng J, Hong S, Wang T, Li Q, Yoon SJ, Lu Y, et al. Traditional and new POPs in environments along the Bohai and Yellow Seas: an overview of China and South Korea. *Chemosphere* 2017;169:503-515.
  37. Shah-Kulkarni S, Kim BM, Hong YC, Kim HS, Kwon EJ, Park H, et al. Prenatal exposure to perfluorinated compounds affects thyroid hormone levels in newborn girls. *Environ Int* 2016;94:607-613.
  38. Lee YJ, Lee HG, Yang JH. Perfluoroctane sulfonate-induced apoptosis of cerebellar granule cells is mediated by ERK 1/2 pathway. *Chemosphere* 2013;90:1597-1602.
  39. Lee YJ, Choi SY, Yang JH. AMP-activated protein kinase is involved in perfluorohexanesulfonate-induced apoptosis of neuronal cells. *Chemosphere* 2016;149:1-7.
  40. Stein CR, Savitz DA. Serum perfluorinated compound concentration and attention deficit/hyperactivity disorder in children 5-18 years of age. *Environ Health Perspect* 2011;119:1466-1471.
  41. Oliaei F, Kriens D, Weber R, Watson A. PFOS and PFC releases and associated pollution from a PFC production plant in Minnesota (USA). *Environ Sci Pollut Res Int* 2013;20:1977-1992.
  42. WHO. Almost a quarter of all disease caused by environmental exposure. [online] 2006 Jun 16 [cited 2006 Jun 16]. Available from: URL:<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2006/pr32/en>.