

## 화학물질 독성고속대량스크리닝 프로그램 ToxCast™ 분석

정재성<sup>1</sup> · 임창원<sup>2</sup> · 정다운<sup>3</sup> · 최진희<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>서울시립대학교환경공학부, <sup>2</sup>중앙대학교응용통계학과, <sup>3</sup>한국환경정책·평가연구원 환경위해연구소

### ToxCast™ Program for High Throughput Screening of Environmental Chemical Toxicity, a Review

Jaeseong Jeong<sup>1</sup>, Changwon Lim<sup>2</sup>, Da Woon Jung<sup>3</sup>, and Jinhee Choi<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>School of Environmental Engineering, University of Seoul, Seoul, 02504, Korea

<sup>2</sup>Department of Applied Statistics, Chung-Ang University, Seoul, 06974, Korea

<sup>3</sup>Department of Living Environment Research, Korea Environment Institute, Sejong, 30147, Korea

Received April 17, 2019/Revised June 5, 2019/Accepted June 19, 2019

As the number of new chemicals increases, traditional animal testing has limitations in evaluating the toxicity of chemicals. In Europe and the United States, the use of non-animal alternative toxicity test methods for chemical regulation is encouraged and related research is actively carried out. In the United States, the ToxCast program is in progress using high-throughput screening (HTS) techniques. The program produced HTS *in vitro* test results for 1200 assays and 9000 chemicals to develop chemical toxicity prediction models and set the priorities for toxicity assessment. In this review, we explored the outline of ToxCast, the types of assays used, and the progress of each phase. We also explored how to analyze the numerous toxicity data generated through the ToxCast program, including pre-processing, dose-response model fit, conclusion and categorization. Finally, implications for domestic utilization of the ToxCast database are derived.

**Key words:** ToxCast, High Throughput Screening, Chemical toxicity, Data analysis, Regulatory science

## 1. 서 론

과학기술의 발전 속도가 가속됨에 따라 총 1억 개 이상의 화학물질이 등록되어 있는 화학물질 데이터베이스인 CAS Registry에 2015년 한 해에만 1,350만 개 이상의 신규 화학물질이 등록될 정도로 신기술을 활용한 화학물질의 개발속도가 매우 빨라지고 있으며<sup>1)</sup>, 이에 따라 새로운 물질의 시장 진입도 증가할 것으로 생각된다. 따라서 기존의 동물실험 기반 독성시험법을 통해 이러한 모든 화학물질을 평가하는 것은 매우 비효율적이며, 실험동물을 사용하지 않고 신속하고 효율적으로 화학물질의 독성 잠재력을 평가할 수 있는 대체시험법에 대한 수요가 급증하고 있다.

이러한 흐름 속에서, 2007년 미국 국립연구위원회

(NRC, National Research Council)에서는 장기적인 독성평가의 비전과 신규 시험법 및 기술의 도입 전략을 제시한 보고서 “21세기 독성 시험법의 비전과 전략 (Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and a Strategy)”을 출간하였다.<sup>2)</sup> 보고서는 고속대량탐색 (HTS, High Throughput Screening) 시스템 등 첨단 시험관내 (*in vitro*) 시험법과 컴퓨터 모델을 통해서 동물실험을 줄이고, 독성시험에 소모되는 비용과 시간을 줄이는 접근법을 제안하였다. 이러한 새로운 접근법은 독성 예측 분야의 혁명적인 변화를 일으키고 있으며, 이러한 변화 속에서 Tox21/ToxCast가 대표적인 독성평가의 패러다임 전환 연구로 등장하였다.

Tox21은 2007년부터 미국 환경청 (EPA, Environmental Protection Agency), 국립보건원 (NIH, National Institutes

<sup>†</sup>To whom correspondence should be addressed.

of Health), 국립중개과학발전센터 (NCATS, National Center for Advancing Translational Sciences), 국립 환경보건과학원 (NIEHS, National Institute of Environmental Health Sciences) 국립독성프로그램 (NTP, National Toxicology Program), 식품의약청 (FDA, Food and Drug Administration) 등 미국 내 여러 연방 기관이 연합하여 독성평가법의 패러다임을 전환을 주도한 연구 프로그램이다. Tox21 중 가장 대표적인 프로그램은 EPA의 ToxCast로서, 수천 종의 화학물질을 *in vitro* HTS 기법으로 탐색하여 독성 예측에 활용하고자 하는 프로그램이다. Tox21/ToxCast의 최종 목적은 신속하고 효율적으로 화학물질의 독성을 평가할 수 있는 방법을 개발하여, 동물의 사용을 줄이고 기전 (mechanism) 기반의 독성 예측으로 독성평가의 패러다임을 전환하는 것이다.<sup>3)</sup>

국내에서도 화학물질 규제 강화에 따른 화학물질 독성평가의 효율화 및 동물실험 대체 필요성이 대두되고 있다. 본 연구에서는 첨단 HTS 프로그램인 ToxCast의 개요, 사용된 평가법, 단계별 추진 현황 등을 조사하고, ToxCast시험데이터의 분석 흐름을 파악하고자 한다. 이러한 이해를 통해 국내 화학물질 관리에 ToxCast데이터베이스의 활용을 위한 시사점을 도출하고자 한다.

## 2. ToxCast개요 및 추진 현황

### 2.1. ToxCast개요

ToxCast (Toxicity Forecaster) 프로그램은 EPA 내 국립전산독성학센터 (NCCT, National Center for Computational Toxicology)에서 운영한다. 이 프로그램의 목표는 생체내 (*in vivo*)에서 확인된 독성에 대하여 *in vitro* 평가법으로 그 반응을 확인하는 것이다. 이 과정을 통해 다양한 *in vitro* 시험법과 화학물질 특성을 기반으로 한 예측 모델을 개발하고, 개발된 시험법과 모델을 사용하여 인체 영향이 우려되는 물질에 대

한 추가 연구 및 관리의 우선순위를 설정하고, 독성 데이터가 부족한 화학물질에 대한 추가 시험을 결정하는 것이 목표이다.<sup>3)</sup>

ToxCast 프로그램은 외부공급업체에서 생산된 데이터를 화학물질 시험을 총괄하는 NCCT에서 분석하고 이를 공유하는 방식을 사용한다. 2단계 (Phase II) 완료까지, ToxCast는 약 1,080개의 평가법을 이용하여 약 2,000개의 화학물질을 탐색하였다. 화학물질 탐색은 NCATS의 Tox21에서도 수행되었는데, 지금까지 50개 이상의 평가법을 이용하여 8,000여 개의 화학물질 데이터를 수집하였다. 이 데이터는 NCCT에서 취합되어, 데이터처리과정을 거쳐 ToxCast 데이터 세트에 “Tox21” 평가법으로 포함되었다. ToxCast는 ToxCast 자체적인 데이터와 “Tox21” 데이터를 모두 합쳐 1,192 평가법을 이용한 9,076개 화학물질 데이터를 확보하고 있다.<sup>4)</sup>

### 2.2. ToxCast평가법

ToxCast평가법에는 15개 이상의 평가 플랫폼이 사용되며, 플랫폼은 단순, 단일평가에서부터 복합 판독, 다중화 및 다중 매개변수 기술에 이르기까지 다양하다. 각 평가법을 통해 측정 개체 또는 기술적 표적 (평가 성분) 및 평가 종말점 (예: 최대 활성의 50% 농도, AC50)에 대한 데이터가 생성된다. ToxCast 평가법은 다음과 같은 범주로 요약할 수 있다 (Table 1).<sup>5)</sup>

평가법은 표적의 생물학적 기능을 기준으로도 나눌 수가 있는데, 평가 대상이 되는 분자적 표적을 의도된 표적 (intended target)이라고 한다. 총 387개의 의도된 표적이 있으며, 기능을 기반으로 24개의 의도된 표적군 (intended target family)으로 분류된다. 의도된 표적군은 2개의 세포 기능 (세포주기와 세포형태), 21개의 유전자군 (G단백질결합수용체, 키나아제, 단백질분해 효소 등), 1개의 품질관리(배경측정)로 나눌 수 있으며, 각각의 하위군 (subfamily)으로 세부적으로 나누어진다 (Table 2).<sup>6)</sup>

**Table 1.** Category of ToxCast assays (data from INVITRODB\_V2)

Type	Category(number of representative assays)
Assay function	Cell-based(767), Biochemical (424)
Organism cell type	Human(992), Rat (141), Zebrafish (20), Bovine(10), Guinea pig(10), Sheep(4), Pig(4)
Assay design	Inducible reporter(348), Enzyme reporter(300), Binding reporter(290), Viability reporter (78), Background reporter(58)
Biological activity	Reporter gene(319), Enzymatic activity(310), Signaling(255), Binding(148), Background control(88)
Cell line	HepG2 (339), hepatocyte (96), HEK293T (63), umbilical vein endothelium and peripheral blood mononuclear cells (42), umbilical vein endothelium (40)

**Table 2.** Intended target of ToxCast assays (data from INVITRODB\_V2)

Intended target family (Number of assays)	Description	Representative sub-family (Number of assays)
Background measurement(97)	The baseline noise.	baseline control (54)
Cell adhesion molecules(32)	The proteins located on the cell surface which are involved with the binding with other cells or the extracellular matrix.	immunoglobulin (14)
Cell cycle(81)	Cellular functions, mechanisms, and activities.	cytotoxicity (42)
Cell morphology (74)	Cellular appearance of unicellular and multicellular organisms.	organelle conformation (38)
CYP (81)	P-450 enzymes.	xenobiotic metabolism (78)
Cytokine (82)	Non-antibody proteins, that act as intercellular mediators.	chemotactic factor (30)
DNA binding (84)	Endogenous substances, which are effective in the genetic transcription process.	tumor suppressor (13)
Nuclear receptor (172)	Nuclear receptors are localized in the cytosol and mediate the activity of hormones and certain vitamins.	non-steroidal (72)
GPCR(82)	The largest integral membrane protein family, which integrate extracellular signals.	rhodopsin-like receptor (76)
Growth factor (6)	Proteins have a role in initiating cell division via cell signaling.	transforming growth factor beta (6)
Hydrolase (11)	A class of enzymes that catalyze the cleavage of the substrate and the addition of water to the resulting molecules.	protein deacetylase (6)
Esterase (12)	A class of enzymes that catalyze the formation of carbon-oxygen-carbon moieties on the substrate.	phosphodiesterase (6)
Phosphatase (38)	A group of hydrolases which catalyze the hydrolysis of monophosphoric esters with the production of one mole of orthophosphate.	non-receptor tyrosine phosphatase (18)
Protease (42)	Hydrolases that specifically cleave the peptide bonds.	matrix metalloproteinase (18)
Kinase (122)	A group of enzymes comprising not only those transferring phosphate but also diphosphate, nucleotidyl residues, and others.	serine/threonine kinase (60)
Lyase(6)	A class of enzymes that catalyze the cleavage of C-C, C-O, and C-N, and other bonds by other means than by hydrolysis or oxidation.	HMG-CoA synthase (3)
Methyltransferase(2)	A subclass of enzymes that catalyze the transfer of a methyl group from one compound to another.	o-methyltransferase (2)
Oxidoreductase(22)	The class of all enzymes catalyzing oxidoreduction reactions.	monoamine oxidase (8)
Protease inhibitor (4)	Compounds which inhibit or antagonize biosynthesis or actions of proteases.	metalloproteinase inhibitor (4)
Transporter (23)	Membrane proteins whose primary function is to facilitate the transport of molecules across a biological membrane.	ABC transporter (9)
Ion channel (20)	Gated, ion-selective glycoproteins that traverse membranes.	ligand-gated ion channel (13)
Misc protein(4)	Proteins that do not have a clear gene grouping.	chaperone (2)

**2.3. ToxCast단계별 추진 현황**

ToxCast는 세 단계 (phase)에 걸쳐 진행되고 있으며, 현재 1단계와 2단계는 완료되었고 3단계가 진행 중이다 (Fig. 1). 단계별로 화학물질과 평가법이 추가되거나 제거되었으며, 데이터 분석법도 개선되었다. 하나의 단계가 완료되면 “데이터 공개”가 이루어지는데, 1단계의 데이터 공개는 2010년 1월에 이루어졌으며, 2단계의 첫

데이터 공개는 2013년 12월이었고, 2014년 12월과 2015년 10월에 갱신되었다. 따라서 항상 최신 데이터를 사용하는 것이 좋으며, 데이터를 비교할 때에는 버전에 주의하여야 한다.<sup>7)</sup>

**2.3.1. ToxCast 1단계**

ToxCast 프로그램의 1단계에서는 310개의 물질을 탐

Set	Chemicals	Assays	Endpoints	Completion	Available
ToxCast Phase I	310	~600	~700	2011	01/2010
ToxCast Phase II	768	~600	~700	03/2013	12/2013
ToxCast Phase III	2,678	~300	~300	Ongoing	2014
E1K (endocrine)	799	~50	~120	03/2013	12/2013
Tox21	8,947	~25	~50	Ongoing	Ongoing

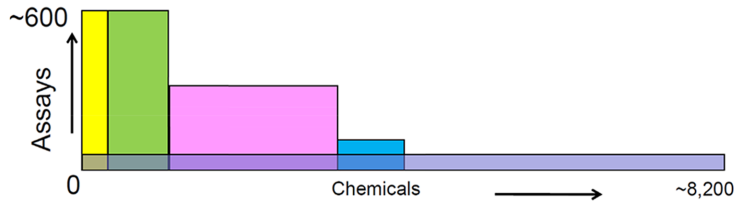


Fig. 1. Chemicals and assay endpoints for Tox21/ToxCast(modified from Houck's work.<sup>8)</sup>)

색하였으며, 이 중 대부분은 EPA 살충제 등록 과정의 일부로 수행된 *in vivo* 독성연구 지침을 따른 살충제였다. 추가적으로, PFOA (perfluorooctanoic acid), PFOS (perfluorooctanesulfonic acid) 등의 과불화화합물, BPA와 대체물질, 10개의 독성활성 대사체 등 연구 또는 규제적으로 관심 대상인 30개의 살생물제 이외의 화학물질이 포함되었다. 1단계 시험물질에 대해서는 여러 종 (랫드, 마우스, 토끼)에 걸친 아만성, 만성, 발암, 다세대 생식, 발달 종말점에 대한 풍부한 데이터가 존재하며, 이 데이터는 EPA 동물시험 데이터베이스인 Toxicity Reference Database (ToxRefDB)에 있다.<sup>5)</sup>

1단계 시험 완료 시점에, EPA 보유 화학물질이 거의 고갈 되었다. 따라서 더 많은 평가법을 대상으로 수행될 2단계와 새로 시작된 Tox21 프로그램의 평가를 수행하기 위해, 대부분의 화학물질이 다양한 시약생산회사 또는 실험실에서 다시 조달되었다. 이후, ToxCast 1단계에서 시험된 원래의 화학물질 인벤토리는 “ph1\_v1”로, 2단계 시험을 위해 적합하지 않은 물질을 제외하고 다시 조달된 293개 화학물질 인벤토리는 “ph1\_v2”로 불리운다. ToxCast ph1\_v1과 ph1\_v2 화학물질 인벤토리 목록은 EPA DSSTox Data 다운로드 페이지 (<ftp://ftp.epa.gov/dsstoxftp>)에서 ToxCast 화학물질 인벤토리 파일 (DSSTox\_TOXCST, date-stamped 20160129)로 제공되고 있다.<sup>7)</sup>

### 2.3.2. ToxCast 2단계

전통적인 독성연구와 비교하여 데이터의 양이 매우 방대함에도 불구하고, ToxCast 1단계가 제한된 범위의

생물활성과 독성 기전을 제공한다는 사실이 인식되었다. 따라서 더 크고 다양한 화학물질 라이브러리 구축에 대한 요구가 증가하였다. 2단계로 넘어오면서, 데이터가 부족한 관심 화학물질의 HTS 수행뿐만 아니라 1단계의 독성 모델과 예측 신호를 검증하고 확장하는 것으로 ToxCast 프로그램의 목표가 확대되었다. 2단계 ToxCast 라이브러리는 그 당시 구축 중이던 Tox21 라이브러리의 최우선순위에 포함되는 768개의 화학물질을 새롭게 추가하여 확장되었다. 이 물질 인벤토리는 ph1\_v2 인벤토리와 별개로, “ph2” 인벤토리로 표시한다.<sup>7)</sup>

ToxCast 2단계가 시작된 직후, EPA 내분비계장애물질 탐색프로그램 (EDSP, Endocrine Disruption Screening Program)의 “e1k” 화학물질 인벤토리가 포함되면서 화학물질 인벤토리가 더욱 확장되었다. e1k는 잘 알려진 에스트로겐 수용체(ER)와 안드로겐 수용체(AR) 활성 참조물질을 포함한 799개의 화학물질로 이루어져 있으며, 2단계의 내분비계 관련 분석법에 의해서만 탐색되었다.<sup>7)</sup>

ToxCast 2단계는 기존의 1단계 평가법과 새로운 2단계 평가법으로 수행된 ph2와, 2단계 평가법으로 수행된 ph1\_v2의 탐색을 모두 포함한다. 2단계 시험에 대한 분석 결과는 ph1\_v1, ph1\_v2, ph2, e1k에 대한 데이터를 포함하여 1863개의 ToxCast 화학물질에 대해 공개되었다.<sup>7)</sup>

### 2.3.3. ToxCast 3단계

ToxCast 프로그램은 2014년 말에 새로운 평가기술과 종말점을 추가하여 3단계로 진입하였다. 이에 따라, EPA의 기존 인벤토리 내 화학물질은 더 넓은 범위의

평가법으로 분석되었다. 또한, 3단계에서는 새로운 화학물질과 일부 제공된 혼합물, 그리고 EPA 수질 샘플 등이 ToxCast인벤토리에 추가되었다. 새롭게 추가된 화학물질은 난연제와 같은 현재 규제 관심대상 물질과 EPA EDSP 대상 화학물질이다. 최종적으로 총 2,678 개의 화학물질이 포함된 3단계의 ToxCast 화학물질 라이브러리를 “ph3” 화학물질 인벤토리라고 부르며, 이는 1단계와 2단계의 화학물질 인벤토리 (ph1\_v1, ph1\_v2, ph2, e1k)와 중복되지 않는다.<sup>5)</sup>

**2.4. ToxCast 데이터 분석 흐름**

ToxCast 데이터는 그 특성상 서로 다른 여러 기관에서 데이터가 수집되기 때문에, 시험법 또는 화합물의 종류에 따라 원데이터의 형식이 서로 다를 수 있다. 이처럼 광범위하고 상이한 ToxCast 데이터를 일괄적으로 분석하기 위해서는 데이터의 형식을 모두 동일하게 만들어주는 작업이 필요하다. 이를 원활하게 활용하기 위하여 EPA는 다양한 화합물에 대한 ToxCast 데이터 분석의 모든 과정을 담은 R 프로그램<sup>9)</sup> 기반의 ToxCast 데이터분석 파이프라인 (tcpl) 패키지를 개발하였다.<sup>10)</sup> 이 패키지를 사용함으로써 데이터의 전처리, 용량-반응 모델 적합 (fit), 결론 도출 및 범주화 등의 후속작업을 일괄적으로 수행할 수 있다.

Table 3은 tcpl 패키지의 데이터 처리 및 분석 흐름을 단계적으로 정리한 것이다. 0단계부터 3단계까지는 데이터 전처리에 해당하고, 4단계는 모델 적합 (fit), 5단계는 모델 선택 및 활성 여부 결정, 6단계는 거짓발견 (false discovery)을 식별하는 과정이다.<sup>11)</sup>

0단계에서는 데이터별로 R 프로그램을 이용하여 서로 이질적인 형태의 데이터를 동일한 형태의 데이터로 변경하고 이 데이터를 tcpl 데이터베이스에 적재한다.

ToxCast 데이터는 비용, 가용성, 생화학적 및 기술적 제약 때문에 서로 다른 농도, 농도 값 및 반복실험을 포함하고 있다. 1단계에서는 빠르고 균일한 처리를 위해 1부터 n까지의 양의 정수를 사용하여 농도 및 반복 지수를 정의한다. 2단계에서는 분석구성요소 수준에서 원데이터에 적절한 변환이 이루어진다. 이때 기본적인 변환방법은 로그변환이지만 사용자의 분석목적과 데이터의 특성에 따라 다른 변환도 가능하다. 또한 변환이 불가능한 원데이터는 제거하고 수정된 값을 사용한다.

데이터전처리의 마지막 단계인 3단계에서는 분석종말점별로 반응값 (resp)을 표준화하는 작업이 이루어지며, tcpl 패키지에서 제공하는 표준화 방법은 percent of control과 fold-change 접근법을 활용한다.

ToxCast 데이터는 매우 많고 다양한 시험법으로부터 생성되고 서로 다른 많은 분석종말점을 갖고 있기 때문에 모든 데이터를 일괄적으로 똑같은 모델만을 사용하여 적합 (fit)하는 것은 거의 불가능하다. 따라서 tcpl 패키지 4단계에서는 샘플 및 분석종말점 별로 농도-활성 (activity) 관계를 모델링할 때 단일 모델 하나만을 고려하지 않고 각 데이터에 대하여 세 가지 모델 (constant, hill, gain-loss)을 모두 적합 (fit)한 후 적절한 기준으로 가지고 최적의 모델을 선택하는 과정을 거치게 된다.

5단계에서는 각 화합물 또는 분석종말점별로 최적 모델을 선택하고, 해당 화합물 분석종말점에서의 활성 여부를 결정한다. 모델 평가 기준에는 아카이케 정보 기준 (AIC, Akaike Information Criterion) 수치와 “확률”, 제공된 평균제곱오차 (RMSE, Root Mean Square Error)가 사용된다. AIC는 통계학의 회귀분석 분야에서 모델 선택 혹은 변수 선택에서 많이 사용되는 평가 기준으로 모델의 로그우도함수 (log likelihood function)

**Table 3.** Summary of ToxCast data analysis pipeline (tcpl)<sup>11)</sup>

	Description
Lvl 0	Pre-processing: Vendor/dataset-specific pre-processing to organize heterogeneous raw data to the uniform format for processing by the tcpl package.
Lvl 1	Index: Define the replicate and concentration indices to facilitate all subsequent processing.
Lvl 2	Transform: Apply assay component-specific transformations listed in the “mc2_acid” table to the raw data to define the corrected data.
Lvl 3	Normalize: Apply assay endpoint-specific normalization listed in the “mc3_acid” table to the corrected data to define response.
Lvl 4	Fit: Model the concentration-response data utilizing three objective functions: (1) constant, (2) hill, and (3) gain-loss.
Lvl 5	Model selection/Activity Call: Select the winning model, define the response cutoff based on methods in the “mc5_acid” table, and determine activity.
Lvl 6	Flag: Flag potential false positive and false negative findings based on methods in the “mc6_acid” table.

와 모델에 포함된 모수의 개수에 대한 함수로 정의된다. “확률”(w<sub>i</sub>)은 모델들 중 하나가 반드시 가장 좋은 모델임을 가정할 때, i번째 모델이 가장 좋을 조건부 확률로 정의된다. AIC값이 가장 낮은 모델이 최적 모델(modl)로 선택되며 이 결과는 농도열에 대한 활성(activity 또는 hit-call)을 결정하는 데 사용된다. 두 모델의 AIC값이 동일할 경우 더 단순한 모델, 즉 모수의 개수가 적은 모델이 선택된다. 활성값(hitc)은 1, 0, -1을 가질 수 있는데, 1과 0은 각각 활성과 비활성을 나타내고, -1은 농도열의 농도가 4개 미만임을 나타낸다. 활성이 되기 위해서는 Hill 모델이나 gain-loss 모델이 최적모델로 선택되어야 하고, 최적모델의 tp모수(위쪽 점근선)의 추정값과 최대 중위수가 모두 미리 설정된 효능 컷오프 값(coff)보다 크거나 같아야 한다.

마지막으로 6단계에서는 다양한 방법을 사용하여 거짓양성(false positive)과 거짓음성(false negative)의 결과를 찾아내고 나아가 데이터 자체의 명백한 이상 징후를 설명할 수 있는 농도열을 식별(flag)한다. 거짓양성은 실제로는 음성인데 통계상 분석결과로는 양성이라고 나오는 것을 의미하고, 거짓음성은 실제로는 양성인데 분석결과로는 음성이라고 나오는 것을 의미한다.

### 3. 화학물질 독성 스크리닝을 위한 ToxCast 활용

지금까지 살펴보았듯이 ToxCast 프로그램의 목적은 *in vitro* 방법론과 예측모델을 활용하여 환경으로 유출되는 화학물질의 독성데이터를 확보하여 궁극적으로 화학물질 규제의 과학적 근거를 제공하는데 있다. ToxCast는 화학물질 독성평가의 패러다임을 기존의 동물실험 위주의 방식에서 계산독성학과 예측독성학 분야로 확대시켰다는데 큰 의의가 있다. 하지만, ToxCast의 가장 큰 성과는 매년 환경으로 유출되는 수많은 화학물질의 독성 정보를 예측하기 위한 데이터베이스의 구축과 구체적인 방법론의 정립이다. 특히 OECD 국가들이 추진하고 있는 독성발현경로(AOP, Adverse Outcome Pathway)<sup>12)</sup> 등 독성 예측을 위한 프레임워크와 연결한다면 그 예측력은 더욱 정교해질 것이다. 이미 EPA는 ToxCast의 데이터베이스를 활용하여 화학물질 추가 검증 우선순위를 선정하는 ToxPi (Toxicological Priority Index) 소프트웨어를 개발하는 등 ToxCast 데이터베이스 활용을 위한 추가 사업을 진행하고 있다.<sup>13,14)</sup> 따라서 이제 화학물질 독성평가 및 규제 분야의 가장

중요한 문제의식은 데이터베이스의 확대가 아니라 ‘빠르게 구축되어가고 있는 데이터베이스를 어떻게 보완하고 활용할 것인가’이다.

최근 국내에서도 「화학물질 등록 및 평가 등에 관한 법률」(화평법)의 시행으로 화학물질 독성평가의 효율화가 중요한 의제로 대두되고 있으며, 동물실험 대체에 대한 압박이 증가하고 있기 때문에, ToxCast와 같은 프로그램의 활용이 시급한 상황이다. 그런데 국내에서는 이미 화평법 시행령 제 13조를 통하여 ToxCast의 자료 및 이를 활용한 결과물을 화학물질 관리에 활용할 수 있는 법적 기반이 마련되어 있다. 시행령에 따르면 제조·수입하려는 화학물질의 양이 연간 10톤 미만일 경우, 다음과 같은 결과를 통하여 사람의 건강이나 환경에 대한 유해성을 판단할 수 있는 화학물질일 경우 제출 자료를 생략할 수 있다.<sup>15)</sup>

- 국제적으로 인정된 구조 활성관계 예측 프로그램(QSAR, qualitative or quantitative structure activity relationship models)의 결과
- 국제적으로 인정된 시험관 내 시험방법의 결과
- 같은 금속을 포함하는 금속화합물 등 구조와 물리적·화학적 특성이 유사한 화학물질로부터의 결과
- 국제적으로 인정된 시험방법과 동등한 수준의 신뢰성이 있는 결과
- 외국 정부 또는 국제기구에서 공개한 유해성 평가 결과

또한 국내에서도 이렇게 변화하는 화학물질 독성평가 및 규제독성학 분야에 대응하여 연구현황 분석 및 국내 연구 로드맵 마련 등의 탐색적 연구가 이루어지고 있다. 따라서 앞으로 국내 화학물질 관리를 위해서 추가로 고민해야 할 부분은 ToxCast 프로그램을 통해서 구축된 데이터베이스가 국내 화학물질 관리를 위해 어떠한 방식으로 활용될 수 있는지, 그리고 데이터베이스의 한계가 무엇인지를 명확하게 파악하는 것이다. 국내의 상황에 맞는 독성 기전 기반의 화학물질 평가 체계를 구축하기 위해서는 AOP 등 독성 기전을 기반으로 한 독성 예측 프레임워크를 적극적으로 활용하여야 하며, 동시에 광범위한 독성 기전 정보를 제공할 수 있는 ToxCast 데이터베이스의 구체적인 활용 계획이 세워져야 할 것이다. 마지막으로 국제 공조를 통하여 우리나라에서 새로운 화학물질 독성평가 패러다임에 기여할 수 있는 분야를 찾아내는 것 또한 고민해야 할 것이다.

ToxCast는 그 기획에서부터 3단계 시행까지 이미 10여년의 시행착오와 성과가 뒷받침되어 구축된 방대한

데이터베이스이다. 이 데이터베이스는 개별 연구자, 그리고 국가 기관들이 화학물질의 독성 예측 모델 개발, 독성기전의 규명 등 학문적 탐구부터 화학물질 규제에 과학적 근거 마련, 화학물질 등록의 효율화 등 화학물질 관리까지 원하는 목적에 따라 추가 연구 및 사업을 진행시킬 수 있는 강력한 도구를 제공한다. 우리나라 독성평가에 ToxCast데이터베이스를 제대로 활용하기 위해서는 그 추진단계와 분석과정을 제대로 이해할 필요가 있다. 따라서 충분한 이해에 기반한 활용방안 모색과 활발한 연구개발을 통하여 우리나라 규제독성학이 발전하기를 기대한다.

### 감사의글

이연구는 환경부의 재원으로 한국환경산업기술원의 생활공감 환경보건기술개발사업 (2017001370001) 및 국립환경과학원(NIER-SP2018-110)의 지원을 받아수행하였습니다.

### 참고문헌

1. American Chemical Society, "Annual Report 2015", **2016**, 12.
2. National Research Council, "Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and a Strategy", **2007**, 1-4.
3. R. Judson, K. Houck, M. Martin, T. Knudsen, R. S. Thomas, N. Sipes, I. Shah, J. Wambaugh, and K. Crofton, "In Vitro and Modelling Approaches to Risk Assessment from the U.S. Environmental Protection Agency ToxCast Programme", *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, **2014**, 115, 69-76.
4. US Environmental protection agency, "Exploring ToxCast Data: Downloadable Data", <https://www.epa.gov/chemical-research/exploring-toxcast-data-downloadable-data>, 2019년 2월.
5. US Environmental protection agency, "ToxCast Owner's Manual - Guidance for Exploring Data", **2018**, 6-24.
6. US Environmental protection agency, "ToxCast Assay Annotation Version 1.0 Data User Guide", **2014**, 16-32.
7. A. M. Richard, R. S. Judson, K. A. Houck, C. M. Grulke, P. Volarath, I. Thillainadarajah, C. Yang, J. Rathman, M. T. Martin, J. F. Wambaugh, T. B. Knudsen, J. Kancherla, K. Mansouri, G. Patlewicz, A. J. Williams, S. B. Little, K. M. Crofton and R. S. Thomas, "ToxCast Chemical Landscape: Paving the Road to 21st Century Toxicology", *Chemical Research in Toxicology*, **2016**, 29, 1225-1251.
8. K. Houck, "High-Throughput Screening in ToxCast/Tox21", *FutureTox II workshop*, **2014**.
9. R Development Core Team, "R: A language and Environment for Statistical Computing". *R Foundation for Statistical Computing*, **2011**, 1, 409.
10. D. L. Filer, P. Kothiya, R. W. Setzer, R. S. Judson, and M. T. Martin, "tctl: the ToxCast pipeline for high-throughput screening data", *Bioinformatics*, **2017**, 33, 618-620.
11. D. L. Filer, P. Kothiya, R. W. Setzer, R. S. Judson, and M. T. Martin, "The ToxCast™ Analysis Pipeline: An R Package for Processing and Modeling Chemical Screening Data (version 1.2.2)", **2016**, 1-61.
12. G. T. Ankley, R. S. Bennett, R. J. Erickson, D. J. Hoff, M. W. Hornung, R. D. Johnson, D. R. Mount, J. W. Nichols, C. L. Russom, P. K. Schmieder, J. A. Serrano, J. E. Tietge, and D. L. Villeneuve, "Adverse outcome pathways: a conceptual framework to support ecotoxicology research and risk assessment", *Environmental Toxicology and Chemistry*, **2010**, 29, 730-741.
13. D. M. Reif, M. T. Martin, S. W. Tan, K. A. Houck, R. S. Judson, A. M. Richard, T. B. Knudsen, D. J. Dix, R. J. Kavlock, "Endocrine profiling and prioritization of environmental chemicals using ToxCast data", *Environmental Health Perspectives*, **2010**, 118, 1714-1720.
14. S. W. Marvel, K. To, F. A. Grimm, F. A. Wright, I. Rusyn, D. M. Reif, "ToxPi Graphical User Interface 2.0: Dynamic exploration, visualization, and sharing of integrated data models", *BMC Bioinformatics*, **2018**, 19, 80.
15. 국가법령정보센터, "화학물질 등록 및 평가 등에 관한 법률 시행령", <http://www.law.go.kr>, 2019년 2월.