

## 작업환경을 위한 TLV의 근거

### 4,4'-METHYLENE BIS(2-CHLOROANILINE)②

4,4'-Methylenebis(2-chlorobenzeneamine); DACPM; MBOCA; MOCA

CAS: 101-14-4

TLV-TWA, 0.01 ppm (0.11mg/m<sup>3</sup>), A2, SKIN



### 유전 독성 연구

MOCA(4,4'-METHYLENE BIS(2-CHLOROANILINE))는 *Escherichia coli* WP2(uvrA) 그리고 *Salmonella typhimurum* 계통의 TA100, TA98, TA1537, TA1538이 포함된 많은 수의 박테리아계를 대상으로 돌연변이 연구를 실시하였다. 대부분의 경우 돌연변이성이 발견되었고 특히 활동적인 계통에서 많이 발견되었다. MOCA는 대사활성 없이도 DNA-결합 E. coli를 억제하는 화학적 능력을 정량하는 생물학적 측정에서 활성화가 발견되었다. 활동적인 계통의 반응은 일주일간이었다. DNA-손상도를 측정하는 검사에서 E.coli에 MOCA를 노출시켰다. 이 실험에 따르면 MOCA는 양성반응이 나타났다. 대사 활성성이 없는 상태에서 *Bacillus subtilis*의 복합 검사에서도 MOCA는 양성으로 반응을 하였다. 효모(*Saccharmyces cerevisias*)에서는 MOCA가 염색체의 이수성을 유도하였지만 돌연변이를 나타내지는 않았다.

L5178Y 생쥐의 임파종 검사에서 MOCA가 돌

연변이 반응을 나타냈으며 차이니스 햄스터에서는 딸 염색체 교환이 있었다. 사람의 백혈구에서 MOCA는 세포학적인 영향은 없었다. 흰쥐, 생쥐, 물모트의 간 세포와 사람의 HeLa 세포에서는 MOCA에 의하여 불규칙적으로 DNA가 합성되었으며 다음 세대에서도 Syrian 물모트의 신장세포, BALB/C 3T3 세포, Fischer 344 흰쥐의 태아세포에서 발생하였다. 생쥐의 신장 세포의 MLV 검사에서는 MOCA는 음성으로 나타났으며 MLV 검사는 몇몇 발암성 물질이 C3H2K 세포에서 MLV 감염을 증가시키는 것에 기초를 둔 실험이다. 최근 연구에서는 사람과 개의 방광세포의 체외 배양에서 MOCA의 DNA 결합이 발견되었으며 개의 방광 DNA보다 사람 방광의 DNA에서 더 많이 발견되었다.

MOCA를 흰쥐에 0.5~50mg/kg body로 복강투여하고, 5~500mg/kg body로 피부 투여 그리고 물모트에 4~100 mg/kg body를 피부 투여 한 결과 헤모글로빈 부가체 형성이 용량-반응 관계가 나타났다. 물모트에 1회 투여한 결과 10주 이상 혈액내에 헤모글로빈 부가체가 남아 있었다.

흰쥐에게 동위원소로 처리된 MOCA와 처리되지 않은 MOCA를 경구투여 한 결과 헤모글로빈, 혈청 알부민, DNA, RNA와 MOCA가 공유결합하였으며 폐, 간, 신장의 단백질과도 결합을 하였다. 또한 흰쥐에 1회 피부 투여시킨 결과 MOCA가 헤모글로빈과 간의 DNA에 공유결합을 하였다. 흰쥐를 대상으로 28일 동안 연속적으로 동위원소 처리된 MOCA를 투여한 결과 헤모글로빈과 혈청 알부민과의 공유결합 형성이 상관성이 높게 증가하였다.

MOCA는 성과 관련되어 돌연변이가 발생되었다. 생쥐를 대상으로 미세한 핵 정량을 실시한 두 개의 연구에서 복합적인 결과를 얻었다. 한 연구는 LD<sub>50</sub>의 25%에서 80%의 용량 범위로 복강내 투여하였으며 다른 연구는 8~32mg/kg의 범위로 투여하였다. 흰쥐 대상의 DNA 부가체 연구(<sup>14</sup>C로 처리한 MOCA를 1.43에서 29.6mg MOCA/kg의 범위로 경구 투여 후 20시간 관찰)에서 폐와 간에서의 DNA 부가체와 신장과 방광에서의 DNA 결합이 매우 적게 또는 검출되지 않았다.

대사 활동성 없는 *Salmonella typhimurium* 계통의 TA100와 TA98에서는 대사물질인 N-hydroxy-MOCA가 돌연변이를 야기시키며 N-hydroxy-MOCA를 0.04 $\mu$ mol/kg의 적은 양으로 적맥투여 한 결과 헤모글로빈 부가체의 형성이 측정되었다.

## 약물동력학 / 대사 연구

실험동물 대상의 MOCA의 흡수, 분배 그리고 배설에 관한 연구에서 MOCA는 빠르게 배설되고 투여량의 소량만이 생체내에서 변화없이 배설된다. MOCA의 기질에 대해서는 잘 알려지지 않

았지만 대사에 대한 경로는 다른 방향족 아민류에 의하여 증명되었다. 이러한 대사경로에는 N-oxidation, N-acetylation, C-oxidation 그리고 글로크로나이드 또는 황과의 포합체 형성이 포함된다. N-acetylation이 일어나지 않는 개에서의 주요 요중 대사물질은 5-OH MOCA의 포합체이다. 쥐에서는 소변 중에 황-포합체가 나타났으며 쥐 소변에는 one-ring 아미노페놀과 확인되지 않은 MOCA 대사물질이 포함되어 있다고 보고하였다. 간과 신장에는 다양한 MOCA 포합체가 형성되었으며 이러한 물질은 아미노페놀의 유도체이다. 방사능 처리된 10mg MOCA/kg을 경구투여하고 48시간 후에 투여 방사능량의 약 2%가 간에 관련되어 있었다.

사람 대상의 연구에서는 직업적 그리고 비 직업적의 노출에서 생체내에서 물질의 변화없이 배설되는 MOCA와 in vitro의 음경피부에서 MOCA의 피부흡수를 증명하였다. N-acetyl과 N,N'-diacetyl MOCA를 몇몇 근로자들의 소변에서 검출하였다. 유용한 MOCA 대사의 자료들은 이러한 대사물질들은 토끼나 사람의 간에서 acetyl CoA-dependent N-acetyltransferase를 다양한 형태의 기질로서 작용한다는 것을 알려준다. 이러한 효소의 유전학적인 측정수준은 MOCA의 배설이나 발암과정에서 반응성의 물질로서 전환되는 속도로 결정한다. 최근의 연구에서는 흰쥐나 사람의 마이크로솜의 주된 반응은 N-hydroxylation이라는 것을 증명하였다. 근로자들에서는 직접 접촉으로 피부에 흡수되는 것이 전체 흡수과정의 주요인으로 증명하였으며 요중 MOCA의 분석은 근로자들의 노출을 증명한다고 하였다.

[다음호에 계속]