pISSN 1229-1153 *J. Fd Hyg. Safety*
Vol. 29, No. 2, pp. 85~91 (2014)
http://dx.doi.org/10.13103/JFHS.2014.29.2.085

Journal of Food Hygiene and Safety
Available online at http://www.foodhygiene.or.kr

곡물 및 사료오염 데옥시니발레놀 및 대사체에 의한 인축질환 연계 생체지표 및 바이오모니터링

문유석[1,3]* · 김동욱[2]
[1]부산대학교 의학전문대학원 의과학과, [2]국립축산과학원
[3]부산대학교 Brain Busan 21 면역조절 치료소재 사업단

Human and Animal Disease Biomarkers and Biomonitoring of Deoxynivalenol and Related Fungal Metabolites as Cereal and Feed Contaminants

Yuseok Moon[1,3]* and Dongwook Kim[2]
[1]*Department of Biomedical Sciences, School of Medicine, Yangsan, Korea*
[2]*National Institute of Animal Science, RDA, Suwon, Korea*
[3]*PNU Immunoregulatory Therapeutics Group in Brain Busan 21 Project, Busan, Korea*
(Received April 9, 2014/Revised May 6, 2014/Accepted May 27, 2014)

ABSTRACT - Deoxynivalenol (DON) and related trichothecene mycotoxins are extensively distributed in the cereal-based food and feed stuffs worldwide. Recent climate changes and global grain trade increased chance of exposure to more DON and related toxic metabolites in poorly managed production systems. Monitoring the biological and environmental exposures to the toxins are crucial in protecting human and animals from toxicities of the hazardous contaminants in food or feeds. Exposure biomarkers including urine DON itself are prone to shift to less harmful metabolites by intestinal microbiota and liver metabolic enzymes. De-epoxyfication of DON by gut microbes such as *Eubacterium* strain BBSH 797 and *Eubacterium* sp. DSM 11798 leads to more fecal secretion of DOM-1. By contrast, most of plant-derived DON-glucoside is also easily catabolized to free DON by gut microbes, which produces more burden to body. Phase 2 hepatic metabolism also contributes to the glucuronidation of DON, which can be useful urine biomarkers. However, chemical modification could be very typical depending on the anthropologic or genetic background, luminal bacteria, and hepatic metabolic enzyme susceptibility to the toxins in the diet. After toxin exposure, effect biomarkers are also important in estimating the linkage and mechanisms of foodborne diseases in human and animal population. Most prominent adverse effects are demonstrated in the DON-induced immunological and behavioral disorders. For instance, acutely elevated interleukin-8 from insulted gut exposed to dietaty DON is a dominant clinical biomarker in human and animals. Moreover, subchronic exposure to the toxins is associated with high levels of serum IgA, a biological mediator of IgA nephritis. In particular, anorexia monitoring using mouse models are recently developed to monitor the biological activities of DON-induced feed refusal. It is also mechanistically linked to alteration of serotoin and peptide YY, which are promising biomarkers of neurological disorders by the toxins. As animal-alternative biomonitoring, huamn enterocyte-based assay has been developed and more realistic gut mimetic models would be useful in monitoring the effect biomarkers in resposne to toxic contaminants in the future investigations.

Key words : DON, biomarkers, biomonitoring, metabolism

2000년 이후 한국을 중심으로 광범위한 글로벌 무역자유화(FTA) 체결이 진행되고 있으며 2014년 현재 전 세계 경제영토의 64%를 확보하여 세계 3위의 자유무역경제영토 국가로 인정되고 있다. 하지만, 자유무역의 대표항목으로서 농산물 중 곡물은 현재 75% 이상의 해외 곡물의존도를 보이며 지속적으로 증가가 예상되며, 특히 기후변화 및 개도국들의 곡물 식품 안전성 부실에 따른 곡물류 곰팡이 독소 리스크를 감수해야 하는 형편이다. 데옥시니발레놀(deoxynivalenol, DON)은 전세계 곡물원료 및 연계가

*Correspondence to: Yuseok Moon, Department of Biomedical Sciences, Pusan National University School of Medicine, Yangsan 626-870, Korea
Tel: 82-51-510-8094, Fax: 82-55-382-8090
E-mail: moon@pnu.edu

공식품에서 가장 광범위하게 오염된 독소류의 하나로서 알려져 있다. 주로 경종과정에서 또는 일부 수확 후 관리 상에서 푸사리움 오염에 의한 DON과 같은 B형 트리코테센계 곰팡이 독소류가 이들 수입곡물위해성 이슈의 중심에 있다. 이들은 특히 수입의존도가 매우 높은 북미, 호주 밀과 같은 맥류 등에서의 *Fusarium* head blight와 옥수수에서의 *Gbberella* ear rot 등의 유발 균주에서 분비되는 독소류로서 모니터링과 제어가 제대로 관리되지 못할 경우 곡류와 사료의 안전성에 심각한 문제를 야기할 수 있다. 균의 독소생성패턴에 대하여 화학생태형 패턴으로서 주로 DON과 더불어 부차적으로 10-20%의 3-acetyl DON 또는 15-Acetyl DON등이 혼합독소 노출형태로 나타나며, 한국과 같은 벼 및 보리 경작지를 중심으로 니발레놀(Nivalenol, NIV)의 검출률이 높은 경우는 NIV와 함께 부차적으로 10-20% 4-Acetyl NIV 혼합독소형태로 노출 된다[1,2]. 인간은 탄소화물 공급원으로서 곡물주식을 통한 섭취로 인하여 이들 독소들에 대해서 피할 수 없는 노출이 계속되며 만성적 리스크평가와 지속적인 모니터링을 통하여 곡물의 안전성 확보노력이 매우 중요하다. 연령별로 볼 때 단위체중 면적당 노출이 극대화되는 영유아의 식품에 대한 노출평가는 더욱 엄격히 규제되고 있다[3]. 본 글의 논제는 곡물식품 섭취에 따른 다양한 노출평가를 통하여 획득된 생체지표(바이오마커)를 비교 분석하고 이를 기반으로 DON 중심의 trichothecene 곰팡이 독소 분석 바이오모니터링법의 현재와 전망에 대하여 기술하고자 한다.

노출 생체지표(exposure biomarker)로서의 DON 및 대사체

검정된 동물별로 DON에 대한 감수성은 돼지 > 마우스 > 랫트 > 가금류 ≈ 반추동물 등의 순으로 나타나며 이는 종에 따른 흡수 대사 배출의 특이성에서 차이가 야기된 것으로 사료된다. 경구노출에 따른 흡수는 매우 빠르며 섭취 후 5-15분 사이에 혈청 내 검출이 가능하고, 마우스의 경우 분포 반감기(half-lives of distribution)와 청소 반감기(half-lives of clearance)가 각각 20.4분 및 11.8시간으로 매우 짧다[4]. 따라서 일회성 급성노출보다는 주식을 통한 지속적인 노출, 즉 독소노출의 횟수가 매우 중요한 노출지표가 된다. 또한 모체 독소보다는 대사체에 의한 대사활성화도 중요한 것으로 기대되며, 주로 장균총에 의한 독소대사와 간대사 산물도 생체지표로서 이용된다.

장관미생물 대사물 노출생체지표

장내 미생물 균총은 외부 독성물질이나 약물의 대사에서 매우 중요한 대사효소계를 보유하고 있으며, 장관질환에 대한 점막노출체(mucosal exposome)로서의 균총은 화합물 노출 평가에서 매우 중요한 지표로 이용된다[5]. 특히 장관에 흡수되기 이전에 장내균총에 분비 미생물대사효소에 의하여 독소가 대사되어 지는데 이는 독소 배출의 핵심적인 단계로서 탈에폭시반응 산물이 나타나며 주로 독성이 약한 DOM-1 (de-epoxydeoxynivalerol)이 만들어 진다. 반추동물의 경우 DON유발 독성에 대한 높은 저항성은 반추미생물에 의한 탈에폭시 독소대사물의 배출이 기여하고 있다[6,7]. 한편 작물체 자체도 곰팡이독소 유출에 대하여 저항성 유발 기전을 가지고 있어 DON을 당화시켜 DON-3-β-glucoside를 만든다. 이 숨겨진 독소(masked mycotoxin)가 동물에 노출 시 그 자체로는 생체 흡수가 쉽지 않다. 맥류의 경우 7-29%, 옥수수는 5-46%가 DON-3-β-glucoside를 가지고 있지만[8], 동물 장내균총에 의하여 당화된 독소가 가수분해 되어 유리독소가 증가되어 실제 자체 흡수율은 낮지만, 유리된 DON은 쉽게 흡수가 된다. 최근에는 인체 장관균총에 의해서도 유리된다고 알려져 있다[8]. 물론 탈에폭시반응에 의해 일부 저독성의 DOM-1도 생성되며, 생체지표로서 4.7% 정도로 소변에서 검출 된다[9]. 그러나 대부분 DOM-1은 변을 통하여 배출됨을 랫트 실험을 통하여 알 수 있기에[10], DOM-1은 소변을 통한 생체지표보다는 장내균총에 의한 대사체로서 변을 통한 생체지표로서 이용성이 높다. 실제 변에서의 DON양보다는 DOM-1이 훨씬 더 많은 양이 일반적으로 검출되기에 변을 통한 생체지표로서 DOM-1을 중심으로 분석이 이뤄져야 하며, 추가적으로 DOM-1-glucoside도 검출되나[11] 아직 적당한 표준시약이 없어 제외되고 있다.

간 대사효소에 의한 독소 대사물 노출생체지표

장관을 통해 흡수된 DON의 경우 간에서 당화반응을 거쳐 약 85-98%가 DON-glucuronides으로 전환된다. DON과 DON-glucuronides은 소변을 통하여 72-75%가 배출되며, 변보다는 소변이 주요 배출 경로이다[12,13]. 일반적으로 소변을 β-glucuronidase에 의해 가수분해 후 총 DON량(유리 DON및 DON-glucuronides)을 개체별 노출량으로 정한다. 주로 표준으로 하는 인간의 간대사체는 DON-3-glucuronide로 알려져 있으나 최근의 오스트리아 연구에서는 75%가 DON-15-glucuronide가 우점 하는 것으로 나타났으며 인종적 식이패턴에 따른 다양성이 나타날 수 있기 때문에 특정 당화산물의 양보다는 총 당화 산물량을 소변 생체지표로 고려하는 것이 합리적이다[14]. 영국인을 대상으로 한 소변의 DON 노출평가를 통하여 탄수화물 식이섭취와의 유의적 상관성이 확인되었는데, 전체식단에서 곡물섭취비율이 많을수록 소변의 총 DON 량이 높았으며 이는 DON 노출원으로서 곡물성 식품의 섭취가 중요함을 나타낸다. 특히 이들 연구에서 4일간의 곡물식의 제한에 의해 유의적으로 총 뇨 DON량이 90%이상 감소함을 발견하였고[15,16], 생산현장에서의 독소의 저감화와 함께 식이 패턴의 유형도 노출경로에 결정적인 요인으로 작용하기에 식이적 조절에

의한 노출 저감화도 향후 임상적으로 고려되어야 한다. 최근엔 중국 상하이 여성을 중심으로 한 DON노출 평가의 코호트 연구를 진행되었는데[17], 상대적으로 밀의 섭취량이 영국 등 유럽에 비해 25%에 지나지 않지만, 소변 DON 검출율이 96.7%로 유럽의 수치와 비슷하기에 실제 이 지역의 밀 DON 오염농도가 상대적으로 높을 것으로 사료되며, 실제 밀 섭취량 상위 그룹이 DON노출량이 높게 나타났다. 현재 한국인에서 쌀이 차지하는 식이비율은 감소되고, 밀기반 식이의 비중이 증가되고 있기 때문에 DON의 노출평가는 절실히 요구되며, 상대적으로 국내 쌀 등의 곡물에서 많은 NIV의 노출평가도 동시에 시행되어야 한다.

감수성 생체지표(susceptibility biomarker)로서의 대사효소의 이용

장내 미생물대사에 대한 감수성

장관에 노출된DON의 대사체 생성에 의한 감수성은 종별로 또는 장내균총의 구성에 따라 다르게 나타날 수 있다. 앞에서 언급했듯이 단위동물보다는 반추위동물이 DON 독성에 대한 높은 저항성을 나타내며, 장내 미생물에 의한 탈에폭시 반응효소의 대사능력 차이에 기인하는 것으로 보인다. 반추위에서 분리한 여러 미생물 중 트리코테센의 탈에폭시 반응효소 생성 균주로서 *Eubacterium* strain BBSH 797가 광범위하게 연구되고 있고 이 균주는 실제 사료첨가제로 상업화되어 이용되고 있다[18,19]. 가금류 역시 저항성이 높으며, 양계 장내 점막에서 분리한 *Eubacterium* sp. DSM 11798의 무독화작용을 분석하였으며 가금류 사료에서의 유용성이 인정되고 사료첨가제로 이용되고 있다[20,21]. 생체지표로서 개체별 변(장내미생물혼합액)의 기내배양(4.9×10^7/ml로 38도에서 24-48시간 혐기성 배양)을 통한 DOND의 DOM-1으로의 전환능을 측정하여 DON에 대한 저항성 평가가 가능하다. 또한 감수성 인자로서 장내 미생물 효소에 의한 DON-glucoside의 분해 정도이다. 즉 장내 분해능이 높을 경우 masked DON의 실제 체내 부담률이 증가되기 때문이다. Berthiller등의 연구에 의하면[22], 장내미생물 중 *E. casseliflavus, E. faecalis* 과 *E. gallinarum* 등은1-8%의 DON-3-glucoside 가수분해율을 나타내었지만, *E. cloacae, E. durans, E. faecium, E. mundtii, L. plantarum, B. adolescentis*등은 62% 전환까지도 보였다. 주로 *Lactobacillus, Enterococcus, Enterobacter, Bifidobacterium* 균주들이 이들 효소 활성이 높으며, 종간 개체간 이들 효소의 활성차이 및 메타제노믹 분석을 통해 감수성을 평가 할 수 있다. 한국인과 비슷한 식이패턴을 가진 일본인을 중심으로 한 메타제노믹스 연구에서 성인의 경우 *Bacteroides, Eubacterium, Ruminococcus* 균주에서 다양성과 우점성이 높으며, 유아의 경우 *Bidobacterium, Lactobacillus*가 우점성이 높았다[23]. 따라서 DON-3-glucoside에 상대적으로 높은 분해능을 가진 균주가 우점하는 유아의 경우 DON의 체내부담률이 어른에 비해 더욱 증가될 가능성이 크다. 따라서, 유아식에서 특히 masked DON (DON-3-glucoside)의 모니터링과 규제가 더욱 엄격해야 하는 이유중의 하나이다.

간대사 감수성

소변에서 발견되는 DON 대사체중 91%가 glucuronide conjugate들이다. Glucuronidation은 간 대사 효소들에 의해 대사되고 종간의 감수성 차이가 발생한다. 이전에는 기내 상에서 랫트, 돼지 간대사 산물을 확인하지 못하거나 논쟁의 여지가 많았으나, 최근 인체 및 각 동물의 microsomal fraction을 이용하여 대사의 종간 차이를 확연히 판별하였다[24,25]. 반추위 소, 랫트, 어류, 인간, 닭의 경우 DON-3-β-D-GlcA가 주대사산물이나, 최근 상대적 정량분석을 통해 본 결과 인간의 경우 DON-15-β-D-GlcA 의 대사도 인종 및 지역에 따라 다르겠지만 상당한 비중을 차지하고 있는 것으로 나타났으며, 일정량의 대사물은 특히 반추위 동물 및 어류, 랫트에서 DON-7-β-D-GlcA로 전환되는 것으로 확인 된다[24]. 랫트 간의 경우 glucuronyl transferases를 포함하여 주로 glucuronic acid를 탄소3번에 결합을 선호하며, 인간 간세포 glucuronyl transferases는 15번 탄소에서의 결합을 선호한다. 인종 별 차이는 많아, 프랑스, 노르웨이, 오스트리아 등의 유럽 연구에서는 주로 DON-15-β-D-GlcA가 우점적인 대사물이었지만[24,25], 많은 타 국가 연구에서는 DON-3-β-D-GlcA를 표준으로 삼고 있기에 좀더 정밀한 지역별 인종 및 식이패턴에 대한 생체지표로서의 모니터링이 요구된다.

영향 생체지표(effect biomarker) 및 기능에 기반한 바이오모니터링

혈액 및 면역독성 생체지표

작용기전 측면에서 DON은 리보솜에 결합하여 단백질 합성을 저해하는 일차적인 작용기전을 통하여 급성 패혈증유사 증후군을 유발한다. 앞에서 언급하였듯이 독소의 체내 반감기가 짧고, 간 대사에 의한 당화로 인하여, 만성노출의 생체지표를 발굴하기가 쉽지 않다. 임상진단 측면에서 빈혈, leukopenia, 혈소판 감소 등의 혈액학적 진단요소가 있으나, 타 중독성 질환과 비교되는 대한 특이성이 부족하다. 최근 실험용 쥐와 돼지 모델에서의 급만성 독성인자로서 heptoglobin이 다른 곰팡이 독소류 노출 시와는 달리 증가되고 생체지표로서의 타당성이 검정되고 있다[26]. Heptoglobin은 급성 용혈작용에 의한 유리 헤모글로빈의 흡착 및 재이용에 중요한 단백질로서 혈액 내에 증가되어 있다[26,27]. 그러나 2.5 mg/kg.bw로 8일 이상의 노출에서 증대되었으나, 사실 24시간 노출에서도 heptoglobin과 혈청 아밀로이드 A가 미니피그 모델에서 검출이용 가

능하지만[27], 이들이 만성노출 생체지표로서의 효용성은 추후 연구검토가 요구된다.

진단적 면역독성학적인 생체지표로 고려 될 수 있는 것이 사이토카인이다. 특히, 식품을 통해 점막 노출 후 초기 장점막에서 케모카인류가 생성되며, 이후의 염증반응이 촉발된다. 노출 후 3시간 가량이면 대표적인 케모카인인 인터루킨 8과 고농도 노출 시에는 tumor necrosis factor-α가 검출된다[27]. 이들은 초기면역항진의 생체지표로 알려지고 있으나, 인터루킨 8의 경우 점막에서 DON 노출에 의하여 일반적으로 알려진 염증세포항진 전사인자로서의 바이오마커인 NF-κB와는 독립적 신호에 의하여 인터루킨 8유전자 발현이 증대되고 mRNA안정화에 의하여도 증진 된다[28-30]. 면역글로뷸린(Immunoglobulin) M, A, G의 경우 초기에는 감소하는 경향을 보이지만[26], 식이노출 8주정도 이후에서 점막 및 비장의 IgA 생성이 유의하기 증가되고, 과도한 혈액 내 IgA증대는 자가 항원 등과의 면역결합체를 형성하고, 사구체에 침착하여, 이후 자가 염증성 질환의 일종인 인간의 버거씨병에서 흔하게 나타나는 IgA신염 증상이 발견 된다[31-33]. 실제 동물실험에서 1-10 ppm의 식이노출로도 IgA 생체지표의 항진을 관찰 할 수 있다. 따라서 실제 전 세계의 대부분의 식품에서의 DON규제농도(1 ppm)가 실험동물에서의 IgA 생성 유발 농도에 접근해 있기 때문에 실제 인체에의 외삽(extrapolation)을 고려하면 규제농도는 재정립이 필요하다. 따라서, 만성적인 면역 생체지표로서 혈청 내 IgA 및 IgA 면역복합체의 측정은 질병과 연관해서도 매우 의미 있는 지표임에 분명하다.

Anorexia 및 신경내분비 생체지표

DON은 원래 vomitoxin이라고 명명했듯이, 특히 돼지에서 구토작용을 유발하는 특성을 보이며, 식이섭취량이 급속하게 감소한다. 이는 농업생산 특히 동물생산성의 감소를 의미하지만, 인간 독성 측면에서 유아기 식품의 독소노출을 통한 인간성장 저해 작용을 유발 할 수도 있다. 특히 이 과정에서 보이는 거식현상(feed refusal, anorexia)은 8-ketotrichothecenes류에서 민감하게 나타나며, 이를 바탕으로 마우스 생체모델을 이용한 생물학적 모니터링 시스템이 최근 확립되었다[34,35]. 일반적으로 B6C3F1생쥐의 거식현상이 16시간 이후에는 정상으로 회복되나, fusarenon X 및 nivalenol의 경우 48-96까지 거식현상이 지속된다[35]. 기전적으로 거식증을 유발하는 전신적 염증인자들(인터루킨 1 베타, 인터루킨 6, TNF-α, cyclooxygenase 2, microsomal prostaglandin synthase 1)가 독소에 의해서 상승, 항진되고, 이들이 직접적으로 거식작용에 관여할 것으로 예상되었지만[36], 전신성 염증인자에 의한 anorexia가 아닌 것으로 밝혀졌다. DON에 대한 신경내분비 생체지표로서 가장 많이 알려진 것은 세로토닌(monoamine 5-hydroxytryptamine, 5-HT, serotonin)이며, 세로토닌 수용체 길항제를 투여 시 돼지에서 거식현상이 억제되는 것으로 보아[37-39], 세로토닌 및 그 대사체 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) 등은 유효한 생체지표로 인정된다. 하지만 독소의 짧은 반감기와 함께 세로토닌의 양도 매우 한시적이기 때문에 급만성적인 인자로서의 추가적인 평가는 요구된다. 또한 중추신경 항진 마커로서 c-Fos 염색을 진행한 결과 serotoninergic neurons이 아닌 catecholaminergic neuron이 항진되는 것으로 보아, CNS circuit에서의 세로토닌의 유효성은 차후 검정이 요구되며, c-Fos와 함께 nesfatin-1도 추가적인 bioassay에서 표현형 마커로서 유용하다[40]. 세로토닌 수용체는 독립적으로 DON에 의한 거식작용을 매개하지만, 이들을 상위에서 조절하는 호르몬으로서 소화기 내분비세포에서 분비되는 펩타이드 PYY_{3-36}를 확인하였으며[41], 곰팡이독소 DON류에 대한 거식 표현형에 대한 생체지표로서 세로토닌과 PYY_{3-36}를 동시에 이용이 가능하다.

동물대체 세포기반 생체지표 바이오모니터링 동향과 진보

DON은 리보솜에 결합하여 단백질 합성을 기본적으로 저해하기에 세포의 증식이 억제된다. 식품 및 환경오염 샘플에 대한 생물학적 활성을 분석하기 위하여 주로 MTT(3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) 이용한 증식 분석, LDH (lactate dehydrogenase)를 측정하는 세포독성분석, 및 BrdU (5-bromo-2'-deoxyuridine)이용한 DNA합성 및 증식분석 등은 주로 비교적 독소함량이 높은 시료에 대한 평가로서 이용된다. 이중 특히, 트리코테센의 평가에서 LDH 에세이가 상대적으로 감수성이 가장 좋은 모니터링 방법이다[42]. DON의 리보솜 결합 후 세포 내 분자작용의 분석에서 최근 소포체스트레스를 유발함을 밝혀지고, 이에 근거하여 소포체스트레스 시 발생되는 단백질분비의 저해를 배양세포수준에서 모니터링 함으로써, 트리코테센류 독소들간의 상대적 독성 비교가 낮은 농도에서도 평가가 용이하게 되었다[43,44]. 실제 독소들의 단백질 분비 저해능은 세포독성작용과 유사한 정도로 독소의 생물학적 활성과 상관성이 있음을 알 수 있었고 이들 독소류들의 상대적인 수치로서 비교할 수 있다. 즉 DON (TE = 1)에 대한 각 독소들의 상대적인 50% 단백질 분비 저해 농도(ID50)를 TE (Toxic Equivalency)로 수치화 할 수 있다[44]. 이런 방식으로 정밀한 기내독성의 상대적인 미세분석 및 비교가 가능하다. 특히 최근에는 장관상피세포의 단층배양을 통한 생체지표를 분석 비교하고자 하는 시도가 이루어지고 있으며, 특히 트리코테센의 노출 시 단층세포층의 apical 부위보다는 basolateral 부위가 훨씬 독소에 예민하게 작용함을 밝혀지고 있다[45]. 이는 장관흡수 후 순환계에 의한 이차 노출에 독성이 더욱 높음을 보여주며, 이를 이용하여 샘플의 basolateral 세포층 부위노출을 통한 감

Table 1. Potent biomarkers of deoxynivalenol exposure and toxicity in humans and domestic animals

생체지표		특징
노출 생체지표	DOM-1 DON-3/15-β-glucuronides	장세균대사 (feces) 간대사 (unine)
감수성 생체지표	장내균총대사 (epoxidase, glucosidase)	무독화반응 (epoxidase) 및 glucodidase 에 의한 숨겨진 독소 해리 증대
	간대사효소활성 (glucuronyl transferases)	Phase 2 대사로서 인종 지역에 따라 주요 대사체 (DON-3/15-β-glucuronide) 차이를 보임
영향 생체지표	heptoglobin	혈액면역독성
	IL-8, TNF-α	면역독성
	IgA-IC	면역 및 신장독성
	5-HT, F-HIAA	Anorexia(거식, 체중감소)
	PYY_{3-36}	Anorexia(거식, 체중감소)

수성이 큰 모니터링이 시행하고 있다. 장관 상피층 세포의 tight junction을 유지하는 claudin의 단백질이 급속하게 감소하며, 세포의 극성이 상실되며, 장벽으로서의 기능이 붕괴 된다[46]. 특히 장관은 타 부위들과는 달리 독소 노출양이 상대적으로 매우 높고, 국소농도 또한 매우 높기 때문에 상대적으로 노출에 취약하며, 세포의 증식속도도 빠르기 때문에 단백질 합성 및 분비의 저해는 이 조직들의 항상성 파괴에 민감하게 작용한다[47]. 향후 organ-on-a chip의 개념을 도입하여, 삼차원적인 배양과 microfludics를 이용한 배양환경의 물리적인 유동성 증대 및 환경내의 장벽부착 미생물의 동시배양을 추가 구현하면 더욱 현실성 있는 실시간 생체모사 모니터링이 될 것이며[48], 향후 이들 세포기반의 모니터링을 통한 생체지표의 분석 감수성을 향상 시키는 방법을 모색해야 한다(Table 1).

요약 및 결론

DON과 연관된 트리코테센류 곰팡이 독소들은 전 세계적으로 곡물을 바탕으로 한 식품과 사료에서 가장 광범위하게 검출 된다. 최근 기후의 변화와 세계적인 곡물 교역 확대는 DON과 관련된 독성 대사산물에 오염된 열악한 위생환경에서 생산된 농산물에 대한 노출 기회를 증가시켰다. 따라서 DON에 대한 생체노출 모니터링은 오염 식품 또는 사료에 의한 독성으로부터 사람과 동물을 보호하며 예측하는데 매우 중요한 수단이다. 먼저, 노출생체지표로서 DON은 장관 흡수 전후에 각각 장내 미생물총과 간 대사효소에 의해서 독성이 저감된 대사산물로 전환된다. *Eubacterium*strain과 같은 장내 미생물들에 의해 DON은 탈에폭시화 반응을 통해 DOM-1으로 전화되며 주로 흡수되지 못하고 변으로 배설이 유도된다. 식물체 또한 무독화기전이 존재하기에 실제 작물을 통한 DON-glucoside의 형태로 노출되기도 하는데 장내 미생물들에 의해 쉽게 유리 DON으로 분해되며, 이로 인해 체내 독소 부담률은 증가하게 된다. 흡수된 DON은 간대사를 통화 당화(glucuronidation)과정을 거치며 소변으로 배출되며, 이는 유용한 소변 생체지표이다. 그러나, 독소의 화학적인 변형은 인종간 차이, 유전적인 배경, 장내 균총, 그리고 식이패턴 등이 매우 중요한 독소의 대사효소 감수성을 결정하는 요인이다. 유용한 영향 생체지표는 곰팡이 독소 유발 질병에로의 연관성과 기전을 예상하는데 또한 중요하다. DON 및 트리코테센에 의한 두드러진 독성작용은 면역질환 및 행동 장애로 보여 진다. 예를 들어, 식품 DON 노출에 의해 손상받은 소화기를 통해 일차적으로 증가되는 혈청 인터루킨-8은 주요한 임상 생체지표이다. 아만성의 노출에 의한 면역저해로서 IgA 신염이 연관 되어 지는데, 생물학적 매개체인자로서 혈청 IgA 등의 영향 생체지표는 독소 노출과 높은 상관성을 가진다. 행동장애의 특징으로서 거식증과 체중감소를 유발하는데 최근 생쥐의 바이오모니터링법이 개발되었고 거식증 영향 생체지표들로서 세로토닌과 PYY_{3-36}가 유용한 생체지표로서 검정되고 있다. 윤리적 문제 등으로 인한 동물모니터링을 대체할 수 있는 인체 세포기반의 생체지표 리포터시스템도 현재 개발 중이고 더욱 생리적 상황에 가까운 생체 모방 모델의 개발은 독성 곰팡이 리스크의 예측 및 저감화에 매우 중요하다.

감사의 글

본 논문은 농촌진흥청 공동연구사업(과제번호: PJ008405032014)의 지원에 의해 이루어진 것임. 논문교정에 도움을 준 박성환 및 도기헌 학생에게 감사드립니다.

참고문헌

1. Miller, J.D. Aspects of the ecology of Fusarium toxins in cereals. *Adv. Exp. Med. Biol.* **504**, 19-27 (2002).
2. Miller, J.D. Mycotoxins in small grains and maize: old problems, new challenges. *Food Addit. Contam. Part A Chem. Anal. Control Expo. Risk Assess.* **25**, 219-230 (2008).
3. Pieters, M.N., Bakker, M. Slob, W. Reduced intake of deoxynivalenol in The Netherlands: a risk assessment update. *Toxicol. Lett.* **153**, 145-153 (2004).

4. Pestka, J.J., Islam, Z.Amuzie, C.J. Immunochemical assessment of deoxynivalenol tissue distribution following oral exposure in the mouse. *Toxicol. Lett.* **178**, 83-87 (2008).
5. Fiocchi, C. Towards a 'cure' for IBD. *Dig. Dis.* **30**, 428-433 (2012).
6. Prelusky, D.B., Veira, D.M., Trenholm, H.L.Foster, B.C. Metabolic fate and elimination in milk, urine and bile of deoxynivalenol following administration to lactating sheep. *J. Environ. Sci. Health B.* **22**, 125-148 (1987).
7. Swanson, S.P., Dahlem, A.M., Rood, H.D., Jr., Cote, L.M., Buck, W.B.Yoshizawa, T. Gas chromatographic analysis of milk for deoxynivalenol and its metabolite DOM-1. *J. Assoc. Off. Anal. Chem*. **69**, 41-43 (1986).
8. Berthiller, F., Dall'asta, C., Corradini, R., Marchelli, R., Sulyok, M., Krska, R., Adam, G.Schuhmacher, R. Occurrence of deoxynivalenol and its 3-beta-D-glucoside in wheat and maize. *Food. Addit. Contam. Part A Chem. Anal. Control Expo. Risk Assess.* **26**, 507-511 (2009).
9. Gratz, S.W., Duncan, G.Richardson, A.J. The human fecal microbiota metabolizes deoxynivalenol and deoxynivalenol-3-glucoside and may be responsible for urinary deepoxy-deoxynivalenol. *Appl. Environ. Microbiol.* **79**, 1821-1825 (2013).
10. Nagl, V., Schwartz, H., Krska, R., Moll, W.D., Knasmuller, S., Ritzmann, M., Adam, G.Berthiller, F. Metabolism of the masked mycotoxin deoxynivalenol-3-glucoside in rats. *Toxicol. Lett.* **213**, 367-373 (2012).
11. Lattanzio, V.M., Solfrizzo, M., De Girolamo, A., Chulze, S.N., Torres, A.M.Visconti, A. LC-MS/MS characterization of the urinary excretion profile of the mycotoxin deoxynivalenol in human and rat. J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. *Life Sci.* **879**, 707-715 (2011).
12. Meky, F.A., Turner, P.C., Ashcroft, A.E., Miller, J.D., Qiao, Y.L., Roth, M.J.Wild, C.P. Development of a urinary biomarker of human exposure to deoxynivalenol. *Food Chem. Toxicol*. **41**, 265-273 (2003).
13. Turner, P.C., Burley, V.J., Rothwell, J.A., White, K.L., Cade, J.E.Wild, C.P. Deoxynivalenol: rationale for development and application of a urinary biomarker. *Food. Addit. Contam. Part A Chem. Anal. Control Expo. Risk Assess.* **25**, 864-871 (2008).
14. Warth, B., Sulyok, M., Fruhmann, P., Berthiller, F., Schuhmacher, R., Hametner, C., Adam, G., Frohlich, J.Krska, R. Assessment of human deoxynivalenol exposure using an LC-MS/MS based biomarker method. *Toxicol. Lett.* **211**, 85-90 (2012).
15. Turner, P.C., Burley, V.J., Rothwell, J.A., White, K.L., Cade, J.E.Wild, C.P. Dietary wheat reduction decreases the level of urinary deoxynivalenol in UK adults. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* **18**, 392-399 (2008).
16. Turner, P.C., Taylor, E.F., White, K.L., Cade, J.E.Wild, C.P. A comparison of 24 h urinary deoxynivalenol with recent v. average cereal consumption for UK adults. *Br. J. Nutr.* **102**, 1276-1279 (2009).
17. Turner, P.C., Ji, B.T., Shu, X.O., Zheng, W., Chow, W.H., Gao, Y.T.Hardie, L.J. A biomarker survey of urinary deoxynivalenol in China: the Shanghai Women's Health Study. *Food Addit. Contam. Part A Chem. Anal. Control Expo. Risk Assess.* **28**, 1220-1223 (2011).
18. Awad, W.A., Ghareeb, K., Bohm, J.Zentek, J. Decontamination and detoxification strategies for the Fusarium mycotoxin deoxynivalenol in animal feed and the effectiveness of microbial biodegradation. *Food. Addit. Contam. Part A Chem. Anal. Control Expo. Risk Assess.* **27**, 510-520 (2010).
19. Schatzmayr, G., Zehner, F., Taubel, M., Schatzmayr, D., Klimitsch, A., Loibner, A.P.Binder, E.M. Microbiologicals for deactivating mycotoxins. *Mol. Nutr. Food Res.* **50**, 543-551 (2006).
20. Awad, W.A., Bohm, J., Razzazi-Fazeli, E., Ghareeb, K. Zentek, J. Effect of addition of a probiotic microorganism to broiler diets contaminated with deoxynivalenol on performance and histological alterations of intestinal villi of broiler chickens. *Poult. Sci.* **85**, 974-979 (2006).
21. Awad, W.A., Bohm, J., Razzazi-Fazeli, E., Hulan, H.W. Zentek, J. Effects of deoxynivalenol on general performance and electrophysiological properties of intestinal mucosa of broiler chickens. *Poult. Sci.* **83**, 1964-1972 (2004).
22. Berthiller, F., Krska, R., Domig, K.J., Kneifel, W., Juge, N., Schuhmacher, R.Adam, G. Hydrolytic fate of deoxynivalenol-3-glucoside during digestion. *Toxicol. Lett.* **206**, 264-267 (2011).
23. Hattori, M.Taylor, T.D. The human intestinal microbiome: a new frontier of human biology. *DNA Res.* **16**, 1-12 (2009).
24. Maul, R., Warth, B., Kant, J.S., Schebb, N.H., Krska, R., Koch, M.Sulyok, M. Investigation of the hepatic glucuronidation pattern of the Fusarium mycotoxin deoxynivalenol in various species. *Chem. Res. Toxicol.* **25**, 2715-2717 (2012).
25. Uhlig, S., Ivanova, L.Faeste, C.K. Enzyme-assisted synthesis and structural characterization of the 3-, 8-, and 15-glucuronides of deoxynivalenol. *J. Agric. Food Chem.* **61**, 2006-2012 (2013).
26. Kim, E.J., Jeong, S.H., Cho, J.H., Ku, H.O., Pyo, H.M., Kang, H.G.Choi, K.H. Plasma haptoglobin and immunoglobulins as diagnostic indicators of deoxynivalenol intoxication. *J. Vet. Sci.* **9**, 257-266 (2008).
27. Mikami, O., Kubo, M., Murata, H., Muneta, Y., Nakajima, Y., Miyazaki, S., Tanimura, N.Katsuda, K. The effects of acute exposure to deoxynivalenol on some inflammatory parameters in miniature pigs. *J. Vet. Med. Sci.* **73**, 665-671 (2011).
28. Moon, Y. Ribosomal alteration-derived signals for cytokine induction in mucosal and systemic inflammation: noncanonical pathways by ribosomal inactivation. *Mediators Inflamm.* **2014**, 708193 (2014).
29. Moon, Y., Yang, H.Lee, S.H. Modulation of early growth response gene 1 and interleukin-8 expression by ribotoxin deoxynivalenol (vomitoxin) via ERK1/2 in human epithelial intestine 407 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **362**, 256-262 (2007).
30. Park, S.H., Do, K.H., Choi, H.J., Kim, J., Kim, K.H., Park, J., Oh, C.G.Moon, Y. Novel regulatory action of ribosomal inactivation on epithelial Nod2-linked proinflammatory signals in two convergent ATF3-associated pathways. *J. Immunol.*

191, 5170-5181 (2013).
31. Dewa, Y., Kemmochi, S., Kawai, M., Saegusa, Y., Harada, T., Shimamoto, K., Mitsumori, K., Kumagai, S., Sugita-Konishi, Y.Shibutani, M. Rapid deposition of glomerular IgA in BALB/c mice by nivalenol and its modifying effect on high IgA strain (HIGA) mice. *Exp. Toxicol. Pathol.* **63**, 17-24 (2011).
32. Goyarts, T., Danicke, S., Tiemann, U.Rothkotter, H.J. Effect of the Fusarium toxin deoxynivalenol (DON) on IgA, IgM and IgG concentrations and proliferation of porcine blood lymphocytes. *Toxicol. In Vitro.* **20**, 858-867 (2006).
33. Pestka, J.J., Moorman, M.A.Warner, R.L. Dysregulation of IgA production and IgA nephropathy induced by the trichothecene vomitoxin. *Food Chem. Toxicol.* **27**, 361-368 (1989).
34. Flannery, B.M., Wu, W.Pestka, J.J. Characterization of deoxynivalenol-induced anorexia using mouse bioassay. *Food Chem. Toxicol.* **49**, 1863-1869 (2011).
35. Wu, W., Flannery, B.M., Sugita-Konishi, Y., Watanabe, M., Zhang, H.Pestka, J.J. Comparison of murine anorectic responses to the 8-ketotrichothecenes 3-acetyldeoxynivalenol, 15-acetyldeoxynivalenol, fusarenon X and nivalenol. *Food Chem. Toxicol.* **50**, 2056-2061 (2012).
36. Girardet, C., Bonnet, M.S., Jdir, R., Sadoud, M., Thirion, S., Tardivel, C., Roux, J., Lebrun, B., Mounien, L., Trouslard, J., Jean, A., Dallaporta, M.Troadec, J.D. Central inflammation and sickness-like behavior induced by the food contaminant deoxynivalenol: a PGE2-independent mechanism. *Toxicol. Sci.* **124**, 179-191 (2011).
37. Prelusky, D.B. The effect of low-level deoxynivalenol on neurotransmitter levels measured in pig cerebral spinal fluid. *J. Environ. Sci. Health B.* **28**, 731-761 (1993).
38. Prelusky, D.B. The effect of deoxynivalenol on serotoninergic neurotransmitter levels in pig blood. *J Environ Sci Health B.* **29**, 1203-1218 (1994).
39. Prelusky, D.B., Rotter, B.A., Thompson, B.K.Trenholm, H.L. Effect of the appetite stimulant cyproheptadine on deoxynivalenol-induced reductions in feed consumption and weight gain in the mouse. *J. Environ. Sci. Health B.* **32**, 429-448 (1997).
40. Gaige, S., Bonnet, M.S., Tardivel, C., Pinton, P., Trouslard, J., Jean, A., Guzylack, L., Troadec, J.D.Dallaporta, M. c-Fos immunoreactivity in the pig brain following deoxynivalenol intoxication: focus on NUCB2/nesfatin-1 expressing neurons. *Neurotoxicology.* **34**, 135-149 (2013).
41. Wu, W., Bates, M.A., Bursian, S.J., Flannery, B., Zhou, H.R., Link, J.E., Zhang, H.Pestka, J.J. Peptide YY3-36 and 5-hydroxytryptamine mediate emesis induction by trichothecene deoxynivalenol (vomitoxin). *Toxicol. Sci.* **133**, 186-195 (2013).
42. Widestrand, J., Lundh, T., Pettersson, H.Lindberg, J.E. Cytotoxicity of four trichothecenes evaluated by three colorimetric bioassays. *Mycopathologia.* **147**, 149-155 (1999).
43. Shi, Y., Porter, K., Parameswaran, N., Bae, H.K.Pestka, J.J. Role of GRP78/BiP degradation and ER stress in deoxynivalenol-induced interleukin-6 upregulation in the macrophage. *Toxicol. Sci.* **109**, 247-255 (2009).
44. Yang, H., Park, S.H., Choi, H.J., Do, K.H., Kim, J., An, T.J., Lee, S.H.Moon, Y. Mechanism-based alternative monitoring of endoplasmic reticulum stress by 8-keto-trichothecene mycotoxins using human intestinal epithelial cell line. *Toxicol. Lett.* **198**, 317-323 (2010).
45. Diesing, A.K., Nossol, C., Danicke, S., Walk, N., Post, A., Kahlert, S., Rothkotter, H.J.Kluess, J. Vulnerability of polarised intestinal porcine epithelial cells to mycotoxin deoxynivalenol depends on the route of application. *PLoS One.* **6**, e17472 (2011).
46. Akbari, P., Braber, S., Gremmels, H., Koelink, P.J., Verheijden, K.A., Garssen, J.Fink-Gremmels, J. Deoxynivalenol: a trigger for intestinal integrity breakdown. *Faseb J.* **28**, 2414-2429 (2014).
47. Grenier, B.Applegate, T.J. Modulation of intestinal functions following mycotoxin ingestion: meta-analysis of published experiments in animals. *Toxins (Basel).* **5**, 396-430 (2013).
48. Huh, D., Kim, H.J., Fraser, J.P., Shea, D.E., Khan, M., Bahinski, A., Hamilton, G.A.Ingber, D.E. Microfabrication of human organs-on-chips. *Nat. Protoc.* **8**, 2135-2157 (2013).