

나노물질의 독성과 위해성평가 전략

박 광 식

동덕여자대학교 약학대학

Toxicity of Nanomaterials and Strategy of Risk Assessment

Kwangsik Park

Dongduk Women's University, #23-1, Wolgok-dong, Sungbuk-gu, Seoul 136-714, Korea

ABSTRACT

Engineered nanoparticles exhibit a variety of unique and tunable chemical and physical properties. These unique properties make the nanoparticles central components and widespread potential applications in nano-industry. However, the potential toxicities of nanoparticles have not been fully evaluated. Recently, the impacts of nanoparticles to human and environment became the emerging issue of toxicology. In this article, physico-chemical properties and toxicities of carbon nanotube, fullerene, quantum dots, and other types of nanomaterials were reviewed and the strategy of risk assessment were suggested based on the frame of chemical assessment.

Key words : nanomaterials, toxicity, risk assessment, PM10, PM2.5, Health risk assessment, Cardiomyocyte, Heavy metals

서 론

최근 환경오염물질의 유해성 연구가 확산됨에 따라 대기중 입자 및 입자에 함유된 유해성분에 대한 연구도 다양하게 진행되어 왔다. 입자(먼지)는 입자에 함유된 유해성분의 종류 및 양 뿐만 아니라 그 크기에 따라서도 독성영향은 매우 달라지는 데, 이는 입자의 크기에 따라 폐 또는 피부 등을 통한 인체 노출량이 달라지기 때문이다. 대기중 먼지(입자)는 일반적으로 그 크기에 따라 TSP (Total Suspended Particulates), PM10 (Particulate Materials 10), PM2.5 (Particulate Materials 2.5) 등으로 구분되는 데 이들에 대한 환경오염 관리기준이 서로 다른 것도 이러한 이유 때문이다(Peters *et al.*,

2001; Hartog *et al.*, 2003; Englert, 2004). 입자의 크기와 관련하여, 최근에는 PM2.5보다 더 작은 나노 크기의 입자(nano-sized particle, NSP)에 대한 연구자들의 관심이 증폭되고 있다. 재료공학기술의 발전은 분자수준 또는 원자수준에 준하는 작은 크기의 물질을 만들기 위해 부단히 노력해 왔으며 그 결과 원재료의 본래 성질과는 다른 새로운 특성을 갖는 나노물질을 창출하게 되었다. 일반적으로 나노입자는 입경 100 nm 이하의 초미세입자(ultrafine particle)를 말한다. 어떤 물질이 그 크기가 분자 또는 원자 수준으로 작아지게 되면 원재료의 물리화학적 성질과는 전혀 다른 새로운 성질을 나타내며 이를 이용하면 다양한 용도의 소재로 발전시킬 수 있다. 탄소나노물질의 경우, 입자, 튜브, 평판, 구형 등 다양한 형태를 갖는 물질로 변형될 수 있으며 카드뮴, 은, 티타늄, 금, 알루미늄, 아연 등의 금속 성분도 그 크기가 나노수준으로 작아지게 되

※ To whom correspondence should be addressed.
Tel: +82-02-940-4522, E-mail: kspark@dongduk.ac.kr

면 크기에 따라 서로 다른 파장의 형광을 방출하는 등의 다양한 나노물질의 특성을 갖게 된다. 이러한 성질을 이용하여 반도체, 에너지, 환경, 금속공학 등 다양한 분야에서 나노물질의 응용성 연구가 수행되었으며 나노기술은 향후 인류의 미래생활을 변화시킬 새로운 기술동력으로 여겨지고 있다(Feynman, 1991; Mazzola, 2003; Cui and Gao, 2003; Salata, 2005).

그러나 나노물질의 새롭고 다양한 특성은 본질적으로 지금까지 알려지지 않은 새로운 생체반응을 유발할 수도 있다는 것을 의미하며 따라서 나노물질의 인체독성과 환경에 미치는 잠재적 위해성이 최근 독성학 분야의 새로운 이슈로 등장하게 되었다. 나노물질의 다양한 생산공정, 보관, 운반, 사용 및 폐기과정을 고려할 때 나노물질은 필연적으로 환경중에 노출되는 데 환경중으로 유리된 나노물질은 먹이연쇄 등 다양한 노출경로를 통해 인체에 유입될 것으로 판단된다. 나노물질의 독성과 관련한 최근의 연구결과들은 나노물질이 폐포를 통과하여 혈관계로 쉽게 유입되어 여러 조직으로 분포될 뿐만 아니라 이들 조직에서 활성산소를 생성시키거나 염증반응을 유발하는 것으로 밝혀졌다. 또한 기관지에 침적시킨 탄소나노튜브는 폐내 이물질 반응에 의한 염증성 결절(육아종, granuloma)을 생성하는 것이 알려지는 등 독성반응에 대한 연구결과가 급격히 증가하고 있는 추세이다(Thomas and Sayer, 2005; Holsapple *et al.*, 2005; Oberdorster *et al.*, 2005). 이러한 연구결과는 곧 나노물질의 상업적 유용성이 아무리 크다 할 지라도 사전에 그 안전성과 위해성이 충분히 검토된 후에 시장에 출시되어야 한다는 메시지이다. 이는 LMO(유전자변형생물체)가 충분한 안전성 검토과정 없이 환경에 배출된 후 그 문제점을 뒤늦게 인식하고 나서야 위해성평가 시스템을 도입하였던 사례를 반복하지 않기 위한 일이기도 하다.

본 론

1. 나노입자의 특성 및 종류

1) 크기 및 모양

나노크기입자(본문에서는 주로 나노물질로 표기

하기로 함, nano-sized particles, nanoparticles, nanomaterials)는 대개 100 nm 이하 크기의 입경을 갖는 물질로서 PM2.5를 미세입자라 부르는 것에 대응하여 나노입자는 초미세입자(ultrafine particle)라고 부르기도 한다(Warheit, 2004). 나노입자는 화산폭발, 산불, 디젤엔진, 소각장, 가정용 가스렌지, 용접 흠 등 다양한 배출원을 갖고 있으며(Oberdorster *et al.*, 2005) 생물학적으로는 바이러스나 단백질, DNA도 나노입자라 할 수 있다. 그러나 최근 관심이 되는 나노입자는 재료공학적으로 생산한 인공 나노입자(man made nanoparticles)로서 금속 반도체, 금속산화물, 탄소튜브, 풀러렌 등을 포함한다. 사람 머리카락 굵기를 60~120 μm 로 볼 때 이보다 1000배 작은 크기의 입경을 갖는 물질이라고 생각하면 쉽게 그 크기를 짐작할 수 있으며 DNA 이중 나선의 굵기가 0.5~2.0 nm, 원자중 가장 작은 수소 원자의 직경이 0.1 nm라는 점을 감안할 때 나노물질은 피부나 폐포를 쉽게 통과하고 혈관계로 유입되어 전신조직으로 분포될 수 있는 특성을 가질 뿐만 아니라 궁극적으로 원자수준에서 생체물질과 상호 작용하여 물리화학적 반응을 일으키는 것이 가능하다는 예측을 할 수 있게 된다. 최근에 나노물질에 대한 인간건강 및 환경안전에 대한 잠재적 위험성이 제기되고 있는 것도 이런 나노물질의 크기가 갖는 특성 때문이다(Chur *et al.*, 1998; Spurny, 1998; Renwick *et al.*, 2001; Stearns, 2001).

나노입자의 크기가 나노수준으로 작아지게 되면 결국 입자의 표면적이 급격히 증가하게 되며 표면적 증가는 곧 입자의 반응성 증가와 연계된다. 표면적이 넓기 때문에 화학반응이 유리하게 되며 따라서 나노물질이 촉매제로서 널리 응용될 수 있어 환경, 에너지 분야에서 다양한 용도로 개발되고 있다. 따라서 나노물질의 독성을 평가할 때에는 중량 개념보다는 표면적 개념을 적용시켜야 더 의미 있는 반응성을 평가할 수 있다. 또한 표면적의 중요성과 함께 나노입자의 구조형태도 생체반응에 있어서는 중요한 역할을 하는 데 즉, 나노입자는 종류에 따라 섬유상, 구형, 점모양 등으로 구분되며 탄소튜브의 경우는 섬유상이면서도 단층나노튜브(Single Walled Nanotube), 다층나노튜브(Multi-Walled Nanotube) 등으로 그 구조의 복잡성에 따라 달리 구분되고 있다.

2) 나노물질의 종류

(1) 플러렌 (fullerene)

지금까지 고체 탄소의 존재형태는 흑연과 다이아몬드 두 종류가 알려져 있었다. 그러나 1985년 Kroto 등은 탄소원자 60개가 서로 연결되어 마치 축구공 모양으로 생긴 전혀 새로운 타입의 분자물질을 발견하였는데 이것이 플러렌이 세상에 처음 소개된 사건이다 (Kroto *et al.*, 1985). 그러나 원래 플러렌은 행성의 먼지성분, 화산재 성분 등으로 인류가 존재하기 오래전부터 지구상에 존재하여 온 것으로 밝혀졌다. 탄소는 유기물질이나 생체물질의 근간을 이루는 가장 기본적인 원소이며 그 새로운 존재형태의 발견은 물질과학 분야에 커다란 충격을 주었기 때문에 1996년도 플러렌 발견자들에게 노벨상이 수여된 바 있다.

플러렌은 순수한 탄소로만 이루어진 구조체로서 탄소 60개로 만들어진 플러렌(C60)외에 탄소 70개 (C70), 탄소 84개 (C84)로 만들어진 다양한 탄소 수의 플러렌이 합성되었다. 어느 것이나 속이 빈 축구공 모양을 기본으로 하고 있으며 12개의 5각형이 다양한 수의 6각형과 연결되어 있는 모양을 이룬다. 또한 금속화합물을 플러렌의 빈 공간내부에 침착시키거나 표면에 다양한 화학물질을 수식하여 보다 다양한 종류의 플러렌이 생산되고 있다 (Fig. 1a, b, c). Buckyball 이라고도 불리는 플러렌은 현재 광선역학요법을 이용한 항암제, 항에이즈제 등의 의약품 특히 피부노화방지효과를 지닌 화장품과 수명이 긴 리튬이온전지, 연료전지용 수소가스저장, 초전도재료, 고기능도료, 초미세입자 인공다이아몬드 등 공업용 연마제 등 다양한 분야에서의 용도개발이 진행되고 있다 (Jensen *et al.*, 1996; Guldi and Prato, 2000; Tagmatarchis *et al.*, 2001; Guldi *et al.*, 2002; Bosi *et al.*, 2003; Nakamura *et al.*, 2003).

(2) 탄소나노튜브

Kroto 등과 함께 플러렌을 발견한 Samlley (Kroto *et al.*, 1985)는 탄소 연결고리가 6각형 구조만으로 이루어졌을 때 한쪽이 개열된 튜브모양의 플러렌이 가능하다는 생각을 하였는데 실제로 Dresselhaus (Dresselhaust, 2001)는 이러한 개념을 바탕으로 탄소나노튜브 (Carbon Nanotube, CNT 또는 Bucky tube라고도 함)를 만들었다. 나노튜브의 합성은 실제로는 1950년대 말에 유니온카바이드사의 Roger

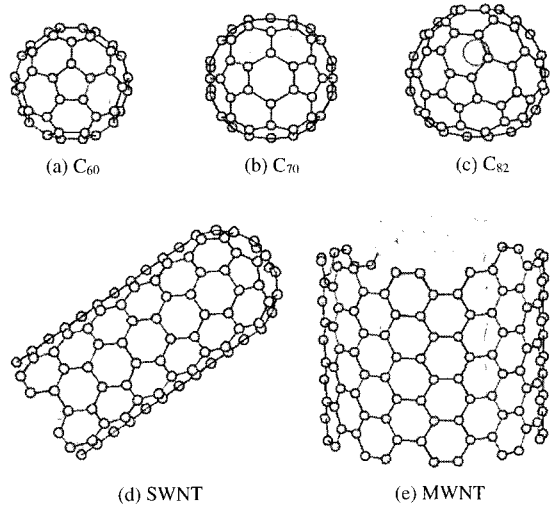


Fig. 1. Structure of fullerenes (a, b, c), Single wall carbon nanotube (d) and multi wall carbon nanotube (e) (source: <http://www.photon.t.u-tokyo.ac.jp/~maruyama/fticr/ft-icr.html>).

Bacon이 처음 발견하였으나 이 당시에는 이 사실이 별로 알려지지 않았다고 한다. 탄소나노튜브는 하나의 탄소가 다른 탄소원자와 육각형 벌집무늬로 결합되어 튜브형태를 이루고 있는 물질이며, 튜브의 직경이 나노미터 (nm = 10억분의 1미터) 수준이다. 탄소의 다양한 원자적 성질이 발현되기 때문이 전기 전자적 특성, 기계적 특성을 살려 항공우주, 생명공학, 환경에너지, 재료산업, 의약의료, 전자컴퓨터, 보건안전, 과학교육 등 다양한 분야로의 응용범위가 생겨나고 있다. 탄소나노튜브를 꿈의 신소재라 불리는 것도 이러한 이유 때문이다 (Gavillet *et al.*, 2004; Sinha and Yeow, 2005; Valcarcel *et al.*, 2005; Gooding *et al.*, 2005; Li *et al.*, 2005). 나노튜브는 형태에 따라 단층나노튜브 (Single Walled Nanotube, SWNT) (Fig. 1d) 및 다층나노튜브 (Multi-Walled Nanotube, MWNT) (Fig. 1e) 등이 있으며 플러렌과 마찬가지로 다양한 화학물질의 수식이 가능하다.

(3) 덴드리머

덴드리머 (Dendrimer)는 그리스어로 나무를 뜻하는 “Dendron”에서 그 명칭이 유래되었으며 고분자 화합물의 생성반응이 자라는 나뭇가지처럼 뻗어나간다고 하여 붙여진 이름이다 (Fig. 2a). 현재 다

양한 물질에 대해 나노크기의 덴드리머 합성이 이루어지고 있으며 그 용도 또한 매우 다양하게 확산될 전망이다. 덴드리머는 어떤 고분자화합물로 구성되어 있는가에 따라 다양한 용도를 갖게 된다. 덴드리머는 중심이 비어 있고 외부는 다양한 화학단위와 반응할 수 있는 반응기가 존재하며 또한 일정하게 반복되는 단위구조가 추가되어 성장하므로 이러한 합성방법을 이용하면 덴드리머의 분자량이나 표면 작용기를 완벽하게 조절할 수 있게 된다. 이런 특성으로 인해 인체 조직과 특이적 및 선택적으로 반응하거나 약물 또는 유전자를 선택적으로 운반하는데 이용되고 있다. 나노크기 덴드리머의 물리화학적 특성은 특히, 생명과학 및 의학 분야에서 매우 중요하게 응용되고 있는데 이는 덴드리머가 막의 선택적 투과성이 높아 생체막 투과가 용이하다는 점과 덴드리머의 구조적 특성 때문에 다량의 물질을 운반하거나 저장할 수 있는 능력이 있어 항암제와 같은 부작용이 높은 약물의 선택적 운반, DNA 운반 등에 효과적으로 적용될 수 있기 때문이다. 덴드리머에 금속물질, 유기 및 무기물질 등 다양한 화학물질이 포함될 수 있어 그 용도는 보다 다양해지리라 판단된다(Ambade *et al.*, 2005; McCarthy, 2005; Shi *et al.*, 2005; McGrath, 2005).

(4) 양자점 (Quantum dot, Qdots),

나노막대 (Nanorod), 나노선 (Nanowire)

양자점은 10 nm 이하 크기의 금속체로서 구조적으로 일정한 점(dot) 형태를 갖는 물질 군이며 나

노사이즈의 반도체에 갇혀 있는 상태, 즉 전자를 3차원의 공간에 가둘 수 있는 나노구조의 물질을 말한다(Fig. 2b). CdSe 등 금속체의 크기가 나노수준으로 작아지게 되면 대개 재질 및 재질의 크기에 따라 독특한 양자효과를 나타내는 데 이러한 특성 때문에 반도체 기억용 소자, 레이저광선 발산기, 면역염색 및 세포진단 등의 생명공학분야 등 그 용도가 매우 널리 응용될 것으로 기대된다(Chan *et al.*, 2002; Gao *et al.*, 2002; Larson *et al.*, 2003; Watson *et al.*, 2003; Ballou *et al.*, 2004). 과거에는 전자공학적인 분야의 응용에 많은 연구가 수행되었으나 최근에는 양자점의 종류와 크기에 따라 다양한 형광과장이 수행된다는 특징을 이용하여 생명과학분야에서 생체내 물질의 탐색 및 변화 추적에 그 응용범위가 확산되고 있다. 양자점이 점모양의 최소 크기로 존재하는 물질을 일컬음에 비해 나노막대는 막대기 모양의 구조로서 지름은 나노크기임에 비해 길이는 이보다 훨씬 긴 형태의 나노구조를 갖는 물질을 일컬으며 특히 나노선의 경우 막대보다는 길이가 선모양으로 더욱 긴 구조를 갖는 물질군이며 경우에 따라 전기적 전도성을 갖는 나노막대 구조를 말한다(Fig. 2c).

2. 나노물질의 용도 및 노출경로

1) 용도

산업적으로 개발된 나노물질의 인체 및 환경유입경로를 파악하기 위해서는 나노물질의 생산, 저

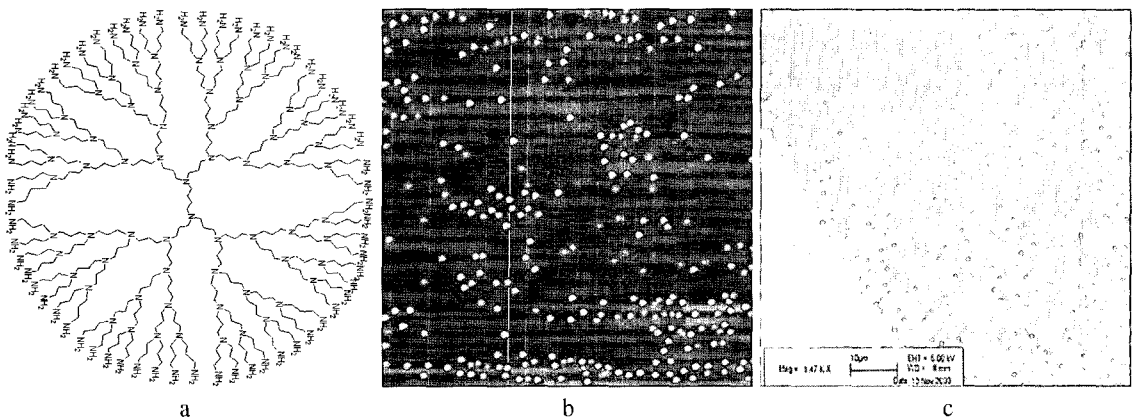


Fig. 2. Structure of dendrimers, quantum dots, and nanowire (source: <http://www.mathemagic.org/MOMB/images/dendrimers.gif> http://www.mathworks.com/company/newsletters/news_notes/win02/watershed.html <http://www.cchem.berkeley.edu/~rmgrpr/nanowire.jpg>).

장, 보관, 운반, 사용 및 폐기에 관한 전생애 사이클(Life cycle)을 파악하는 것이 중요하다. 그러나 아직 나노물질의 전생애 조사에 관한 연구는 수행된 바 없다. 다만 개별 나노제품의 용도에 따라 작업장 노출, 소비자 노출, 환경노출 등을 판단할 수 있을 것이다. 또한 나노물질이 환경이나 인체에 노출되는 정도를 평가하는 것 자체도 나노물질을 측정할 수 있는 적절한 측정 분석기기 장비가 개발되지 않아 나노물질 위해성평가를 위한 노출조사에는 많은 어려움이 있다. 현재 공기중 나노물질 수를 전자적으로 측정할 수 있는 기기는 개발되어 있으나 상대적으로 나노물질의 농도가 높지 않은 장소에 적용할 수 있으며 나노물질의 농도가 높은 지역에 대해서는 보다 정밀하고 내구성 높은 기기의 개발이 필요한 실정이다. 노출경로를 예측하기 위해서는 나노물질의 상업적 사용범위를 파악하는 것이 중요한데 현재 나노물질의 용도는 정보전자 산업에서의 응용, 자동차산업, 기계공학산업, 화학산업, 환경에너지 사업, 생명공학사업 등의 분야에서 차세대 디스플레이, 반도체레이저, 광메모리, 나노디바이스, 리토그래피, 초경량 강판, 촉매, 잉크 페인트, 타이어, 의복소재, 광택제, 코팅제, 접착제, 광학기기, 박막, 디젤연료 첨가제, 나노금형, 나노코팅, 마이크로셀룰라 플라스틱, 화학플랜트, 고효율 연료전지, 나노입자 촉매, 나노랩프, 나노온도계 등 다양한 용도로 이용되거나 개발중이다. 특히 생명공학기술 분야에서의 자외선차단제와 같은 화장품, 약물전달 시스템 개발, 암치료기술, 조직공학, 유전자 타겟팅, 항생작용, 임플란트, 인공뼈, 치과용 소재개발 분야는 인체조직과 직접 접촉하는 제품을 생산하게 되므로 독성학적으로 심도있는 연구가 필요하다(Bosi *et al.*, 2003; Ballou *et al.*, 2004; Sinha *et al.*, 2005; McCarthy *et al.*, 2005).

나노물질의 제품형태와 노출경로의 관계를 고려할 때 나노물질의 노출은 나노물질의 환경 이동성과 매우 밀접한 관련이 있음을 알 수 있다. 나노물질이 환경 중으로 배출되면 수계, 대기, 토양, 저질 등에 분포하는 데 특히 토양이나 저질은 나노물질의 흡착성과 관련된다. 만일 어떤 나노물질이 토양 중에 흡착하는 성질이 강할 경우 그 지점에 오래 머무르게 되며 따라서 특정 부위에 고농도로 존재하게 된다. 이를 평가하기 위해 다공성 재질(porous media)에서 나노물질의 이동성을 평가하기 위한

시험방법이 개발되었다. 나노물질의 형태에 따라 이동성은 다를 것으로 예측되는 데 단층나노튜브(SWNT)나 플러롤(플러렌 유도체) 등은 플러렌 응집체에 비해 이동성이 빠르고, 표면이 친수성인 것에 친유성인 플러렌에 비해 이동성이 빠른 것으로 알려졌다. 나노물질 산업의 발전과 더불어 향후 얼마나 많은 사람들이 어떤 종류의 나노물질에 얼마나 높은 수준으로 노출될 것인가에 관심이 모아지고 있으나 아직 정확히 이를 예측할 수 있는 수단은 아직 없다. 나노물질 생산에 필요한 설비들이 세워지고 있으며 이때 마다 작업장에서의 나노물질의 생산공정과 관련된 노동자들의 인체 노출문제가 제기되고 있으며 이들의 노출저감을 위한 개인장비 보호구의 개발이 필요한 실정이다.

2) 노출경로

나노물질의 인체노출 경로중 폐를 통한 흡입이 가장 중요한 경로로 여겨지고 있으며 이외 피부를 통한 노출, 경구노출도 우려된다. 어느 경로나 나노물질의 막투과성과 직접 관련된다.

(1) 흡입에 의한 노출

코로 흡입된 입자가 인체의 어느 부위 즉, 인후부, 기관지, 폐포 중 어느 부위에 주로 침착될 것인가는 입자의 크기뿐만 아니라 입자가 띄고 있는 전하의 종류에 따라서도 달라진다. 입자의 크기에 따라 침착 부위를 구분할 때 입자의 크기가 작을수록 폐의 깊숙한 부위인 폐포에 비례적으로 침착되는 것은 아니다. 1 nm 크기의 나노 입자의 90% 이상은 폐포가 아닌 상기도 부위에 침착하며 기관지 부위에 10% 정도 침착한다. 그러나 폐포부위는 거의 침착하지 않음을 알 수 있다. 이는 1 nm 이하의 작은 크기의 입자는 흡입된 공기와 함께 다시 배출되는 과정에서 상기도 부위에 침착되는 것으로 생각된다. 5 nm 크기의 나노물질은 3개 부위에 평균적으로 고루 분포하며 입경이 20 nm 정도인 나노물질은 50% 이상이 폐포부위에 침착하는 것으로 알려졌다. 일반적으로 미세입자가 폐로 유입되면 폐는 이물질을 배설하기 위한 다양한 메카니즘을 발휘하는 데 나노물질의 경우, 미세입자와 같은 일반적 메카니즘에 의해 제거되는 것이 아니라 비교적 용이하게 세포막을 통과하여 림프계 및 혈액을 통해 전신으로 분포된다는 점이 특징이다(Oberdorster *et al.*, 2005) (Fig. 3). 폐로 유입된 입자

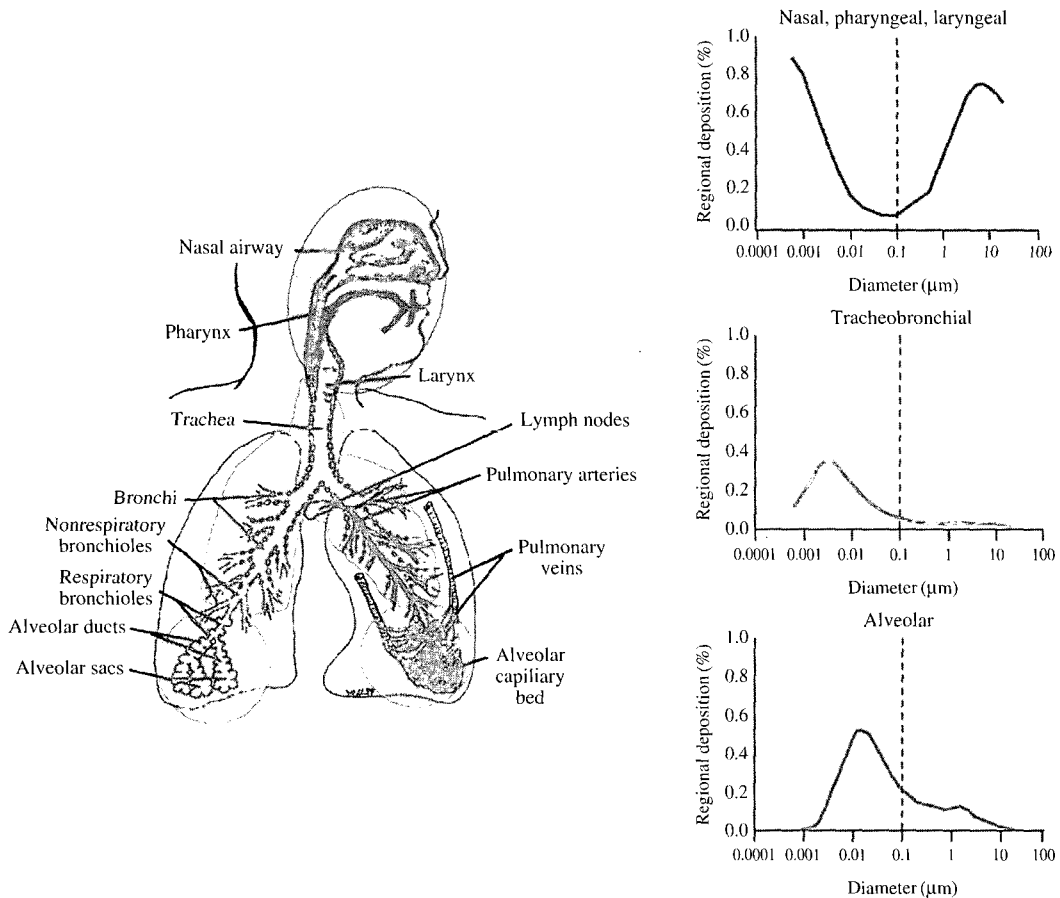


Fig. 3. Predicted fractional deposition of inhaled particles in the nasopharyngeal, tracheobronchial, and alveolar region of the human respiratory tract during nose breathing (source: Oberdorster, 2005).

의 일반적인 배설기전은 폐포마크로파지에 의한 탐식작용이다. 그러나 나노물질의 경우 마크로파지에 의한 탐식작용이 거의 일어나지 않는 특징이 있다. 이는 나노입자가 마크로파지가 인식할 수 없는 상피세포로 이동하거나, 간질로 이동하기 때문이다. 상피세포로 이동하는 사례는 여러 연구결과에서 보고되고 있으며 기도세포로부터 간질로 이동한다는 것은 곧 이 부위에서 나노물질이 생체와 직접 반응할 수 있다는 것을 의미한다. 폐의 간질 부위로 이동한 나노입자는 입자 종류에 따라 곧 임파계나 혈관계로 이동할 수 있다. 나노물질의 입경에 따라 폐마크로파지에 의한 탐식능이 크게 차이가 있다는 연구결과는 입경이 상대적으로 큰 미세 입자에 비해 나노물질은 빠르게 폐미세혈관으

로 유입되기 때문일 것이라는 것을 의미한다. 나노물질이 일단 혈관계로 유입되면 이는 곧 전신 조직에 분포되어 간, 신경, 생식기관 등 주요 목표장기에 도달할 수 있음을 의미한다 (Nemmar *et al.*, 2002; Campbell *et al.*, 2005). 나노물질의 세포막 투과성이 높다는 사실은 나노물질이 뇌신경에 도달하는 또 다른 기전을 제시하는데 즉, 흡입된 나노물질이 비강에 노출된 후각신경구 (Olfactory bulb)를 통해 신경세포를 따라 뇌로 이동할 수 있다는 것이다. 50 nm 크기의 금 나노물질은 기관지에 적출한 지 1시간 후에 후각소사구 (olfactory glomerulus)의 시냅스를 통과하여 상층부에 도달한다는 보고가 있다. 냄새를 잘 맞는 설치류의 경우 비강에 노출된 후각신경구의 면적이 사람보다 넓기 때문

에 후각신경구를 통해 뇌로 들어가는 것이 용이하다는 관점이 있으나 나노물질에 따라서는 사람의 경우 뇌로 유입되는 속도가 설치류보다 더 빠른 경우도 있어 후각신경구의 면적과 나노물질의 뇌 이동은 상관성이 약한 것으로 추정된다.

(2) 피부 및 경구섭취에 의한 노출

피부를 덮고 있는 상피(epidermis)는 여러 종류의 세포로 구성되어 있으며 이물질 유입을 차단하는 튼튼한 방어막의 역할을 수행하고 있다. 그러나 진피세포(dermis)에는 혈액공급이 왕성하며, 마크로파지, 림프관, 수지상세포, 그리고 감각 신경계 말단이 접하고 있다. 대개 상피세포의 손상에 의해 먼지성분의 유입이 용이하게 되는데 상피세포의 손상이 없는 경우에도 먼지성분의 체내 유입이 확인되고 있다. 맨발로 걸어다니는 사람의 서혜부 림프절에서 다량의 토양입자가 발견되는 것이 좋은 예가 되겠다(Blundell *et al.*, 1989). 최근 양자점(Qdot)을 근육내 주사하면 림프절에서 양자점이 분포하는 것이 확인 되었는데 피부 마크로파지나 수지상세포들이 나노물질의 운반체로 작용하는 것으로 추정된다. 피부감각신경계를 통해서도 나노입자의 혈관계 유입이 가능하며 헤르페스 바이러스가 피부감각신경계를 타고 전달되는 것은 잘 알려진 사실이다(Kennedy and Chaudhuri, 2002).

나노물질의 경구섭취는 음식, 물 또는 나노물질을 응용한 약물을 통해 들어오는 경우를 생각할 수 있다. 호흡기로 들어간 나노물질도 기관지 점막 세포에 의해 밖으로 배출되는 과정에서 다시 식도를 타고 경구 노출이 되는 경우가 있다. C60 플러

렌의 방사선 지표를 이용한 위장관 노출실험에서 나노물질은 98% 이상이 48시간 이내에 대변으로 배설되는 것이 확인되었으며 일부 소량은 뇨에서도 검출되는데 경구투여한 나노물질의 뇨중 배설은 나노물질이 위장관벽을 통과하여 혈액으로 유입되었음을 의미한다. 한편, 방사선 표지 C60 플러렌을 정맥주사한 경우 혈관내로 유입되어 각 장기에 분포되기 때문에 체외배설에 필요한 시간이 매우 늘어나 90% 이상이 1주일 이상 체내에 머무르는 데 그중 대부분은 간에 머무르는 것으로 나타났다. TiO₂도 위장관벽을 쉽게 통과하여 혈액계로 들어가며 대부분 간에 머무는 것으로 나타났다. 그 위장관 경로를 통해 혈관계로 들어가 체내 각 장기에 머무르는 연구결과는 다양하게 제시되고 있다(Yamago *et al.*, 1995; Kreyling *et al.*, 2002).

3. 독성

그간 나노물질에 의한 독성연구는 디젤분진 등 비의도적이며 인위적으로 생성되는 물질에 대한 독성연구가 주를 이루었다. 디젤분진 등 대기 중에 존재하는 미세먼지(초미세먼지)가 인체에 유해한 영향을 미치는 지에 관한 연구는 심혈관계 질환에 의한 입원율 및 사망률의 증가와 상관성이 있다는 역학연구가 보고된 바 있다. 디젤분진 독성연구에 비해 재료 공학적으로 생산된 나노물질에 대한 독성연구는 상대적으로 최근에 들어서야 시작되고 있다. 나노물질에 대한 독성을 예견한 초기의 논문으로 플러렌(Fullerene C60)에 의한 산화적 스트레스에 관한 것인데 C60 플러렌을 흰쥐의 간 마이크

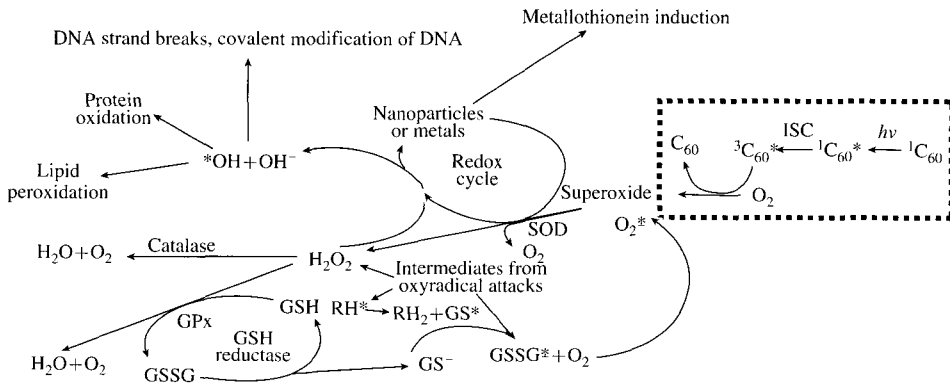


Fig. 4. Nanoparticles have been shown to release oxyradicals (source: Oberdorster, 2005).

로즘에 처리하고 UV 또는 가시광선을 조사할 경우 과산화지질의 증가, 단백질 손상 및 막 결합단백질의 손실 등이 나타난다고 보고된 바 있다(Kamat *et al.*, 1998). 플러렌의 광유도 세포독성(Photo-induced cytotoxicity)은 타 연구자들에 의해서도 확인되었는데 Yang(Yang *et al.*, 2002) 등은 malonic acid를 2~4개 부착시킨 플러렌에 대해 HeLa cell에 대한 세포독성을 MTT 방법으로 측정한 결과 세포독성 뿐만 아니라 광유도 성장억제작용도 나타난다고 보고하였다. Jurkat cell을 이용한 실험에서도 이와 유사한 결과가 나타났다(Rancan *et al.*, 2002). TiO₂ 나노입자의 경우 Syrian Hamster Embryo Fibroblasts 세포에 대해 처리한 결과 소핵이 증가되는 것을 관찰할 수 있었으며 세포사멸의 전형적 특징인 apoptotic body와 DNA ladder pattern이 나타나는 것을 확인하였고(Rahman *et al.*, 2002) 산소와 물의 존재 하에서 TiO₂는 UV 등에 의해 광촉매산화반응이 일어나 ·OH라디칼을 생성하는 것이 알려졌다(Kuhn *et al.*, 2003). 이는 나노물질에 의해 세포내 산화적 스트레스가 증가할 것이라는 것을 암시하며 현재 이에 대한 연구가 집중적으로 진행 중이다(Fig. 4). Liu 등은 hydroxyapatite nanoparticle이 사람의 간암세포인 BEL-7420 세포의 증식을 억제하며(IC50은 29.30 mg/L) 세포사멸의 전형적인 특징들이 나타나는 것을 확인하였다(Liu *et al.*, 2003). Solid lipid nanoparticle (SLN)은 약물 운반체로 사용될 수 있는 데 SLN에 cholesteryl butyrate, doxorubicin, paclitaxel 등을 결합시킨 나노입자와 결합시키지 않은 약물을 HT-29 colorectal cancer cell line을 이용하여 독성을 비교한 결과 약물을 나노입자에 결합시킨 경우 세포독성이 더 강한 것으로 나타났다(Serpe *et al.*, 2004). Goodman 등은 DNA 운반체로서 양전하 또는 음전하를 코팅시킨 금나노입자를 제작하였는데 이렇게 제작된 금나노입자의 DNA전달 효능이 나노입자 농도가 증가함에 따라 감소하는 것을 확인하고 그 원인은 세포독성이라고 하였다(Goodman *et al.*, 2004).

Paclitaxel의 항암작용은 매우 잘 알려져 있으나 두뇌종양에 대해서는 그다지 효능을 발휘하지 못했는데 이는 Paclitaxel이 뇌-혈액관문을 통과하지 못하기 때문에 나타나는 결과였다. Paclitaxel을 나노입자와 결합시킨 경우 뇌종양에 대한 치료작용이 나타났으며 이는 결합체가 뇌-혈액관문을 통과

하여 뇌속으로 약물이 전달되었기 때문으로 알려졌다. 이는 곧 나노물질에 의해 뇌신경세포에서 잠재적인 위험성이 나타난다는 것을 의미한다(Koziara *et al.*, 2004). 한편 나노물질의 뇌-혈액관문 투과성은 나노입자의 표면 전하에 따라 다르게 나타날 수 있으며 특히 중성 나노입자 및 저농도의 음이온 나노입자는 뇌의 약물전달 매체로 사용할 수 있지만 양이온 나노입자의 경우 독성을 갖는다는 보고도 있어 나노물질의 뇌-혈액관문 투과성에는 나노물질의 표면 전하가 매우 중요하게 생각되었다(Lockman *et al.*, 2004). 그러나 cation albumin conjugated pegylated nanoparticle의 경우 뇌-혈액관문에 독성이 나타나지 않았다는 보고도 있다(Lu *et al.*, 2005). Jia 등(Jia *et al.*, 2005)은 폐포 마크로파지에 대한 세포독성을 비교 평가하였는데 단층 나노튜브(SWNTs), 다층나노튜브(MWNT), C60 플러렌순으로 독성이 강하게 나타났다고 보고한 바 있다. SWNT도 human embryo kidney cell (HEK)에 대한 세포독성이 보고된 바 있고 유전자 발현을 조사한 결과 세포주기-관련 유전자 p16, bax, p57, cdc 42, cdc37 등의 발현이 증가하였고 mad2, jak1, erk 등 신호전달에 관련된 유전자의 발현이 감소되었다고 보고하였다(Cui *et al.*, 2005).

다층탄소나노튜브 5 mg 흰쥐에 기관지 투여한 결과 60일 후에도 다층탄소나노튜브가 폐에 잔존하여 염증과 섬유화를 유발하는 것으로 나타났고, 염증 및 콜라겐성 육아종 유발, TNF- α 생성을 증가시키는 것으로 나타났다(Muller *et al.*, 2005). HEK 세포에 대해서도 용량의존적으로 Interleukin-8을 유도하는 것이 알려졌다(Monteiro-Riviere *et al.*, 2005). 은나노물질에 대해 BRL 3A 세포로 실험한 결과 MoO₃, Fe₃O₄, TiO₂ 등에 비해 은나노물질의 경우 독성이 강하게 나타났으며 환원형 글루타치온 및 미토콘드리아 막전위 감소, 활성산소종의 증가 등이 세포독성의 원인으로 나타났다(Hussain *et al.*, 2005). 반도체 양자점은 프리라디칼을 생성시켜 DNA를 손상시키는 것으로 나타났으며(Green and Howman, 2005) C60 플러렌은 세포독성은 지질과 산화와 관련된 것으로 나타났다(Sayes *et al.*, 2005). C60 플러렌을 큰입베스에 노출시킨 결과 큰입베스의 두뇌속으로 침입하여 산화적 인산화를 일으킨다는 사실도 보고되었으며 이는 나노물질이 어류의 뇌-혈액관문을 용이하게 투과한다는 것을 보여

주는 것이다(Oberdorster, 2004).

생쥐에 카본나노튜브 0.1 또는 0.5 mg을 기관지에 침적시키고 7일 또는 90일 후 폐의 조직학적 검사를 실시한 결과 용량 의존적으로 상피 육아종(epithelioid granulomas)이 생성되었으며 간극세포에서의 염증반응이 현저하게 나타났고, 이러한 결과는 90일까지 진행되었다(Lam *et al.*, 2004). 1 및 5 mg/kg의 탄소단층나노튜브를 흰쥐의 기관지에 침적시킨 후 독성을 조사한 결과 5 mg/kg을 투여한 경우 24시간 이내에 15% 정도가 사망하였고, 조직학적 병리소견 검사결과 염증과 세포손상이 나타나는 것이 확인되었다(Warheit *et al.*, 2004). Mercapto-undecanoic acid (MUA) 양자점에 대한 세포독성시험결과 세포독성은 양자점과 배양 후 4~6 시간 후 세포독성이 나타나는 것을 알 수 있었다(Shiohara *et al.*, 2004).

현재까지 나노물질에 대한 유해성은 그 자료가 충분하지 않은 실정이다. 그러나 최근 독성관련 연구결과의 발표가 급격히 증가하고 있다. 위해성평가 단계에서 유해성확인 은 첫 단추이며 유해성의 확인 여부에 따라 향후 나노물질에 대한 관리의 수준, 대책 등이 결정될 수 있으므로 독성연구에 대한 다양한 관점과 연구가 필요하겠다.

4. 위해성평가전략

미국 환경청은 1995년에 해충면역성을 갖는 유전자 변형옥수수(GM 옥수수)를 승인하였다. 그러나 4년 후 코넬대학의 곤충학자들이 GM 옥수수의 꽃가루가 나비(Monarch butterfly)에 위해를 가할 수 있다는 연구결과를 발표한 이후 GM옥수수의 안전성에 대한 논란이 일기 시작하였다. 이 사건과 관련하여 유럽은 GM옥수수 산업에 대해 파산을 선언하고 일체의 수입을 금지하는 조치를 취하였으며 미국 EPA도 GM생산 기업과 함께 안전성 평가에 수많은 연구비를 투입하게 되었다. 현재까지도 GM옥수수의 안전성에 관한 완전한 결론은 도출되지 않았으나 GM농산물 초기단계에 나타난 기대감에 비해 GM농작물 생산에 관한 전망은 밝지 않은 편이다(Shuler *et al.*, 2004). 이러한 사건은 현재 급속도로 발전하는 나노물질 산업적 응용분야와 관련하여 나노물질에 대한 위해성평가 필요성을 인식하게 하는 적절한 교훈이라 생각된다.

1) 평가기법

나노물질에 대한 위해성평가 전략은 아직 전 세계적으로 확립된 바 없다. 다만, 최근 여러 국제워크숍 및 심포지움에서 제시된 나노물질의 위해성평가 기법은 우선 기존의 화학물질 위해성평가개념을 바탕으로 나노물질의 특성을 반영한 새로운 평가시스템을 설정하려는 방향으로 추진되고 있다. 또한 나노물질을 신규물질로 취급하여야 할 것인가에 대한 논의도 진행되는 데, 이는 나노물질이 기존의 화학물질과 전혀 다른 물리화학적 특성을 발현한다는 사실에 근거를 두고 있다. 따라서 기존의 화학물질관리 시스템을 기반으로 하는 나노물질의 등록 및 신고에 관한 절차의 필요성이 논의되고 있다. 나노물질에 대한 위해성이 과장되었다는 일부 견해도 있는 것이 사실이다. 그러나 산업·경제적 측면에서 기여하는 바가 아무리 크더라도 환경과 인간에 대한 안전성이 우선 담보되어야 한다는 대명제 앞에서는 아무런 이견이 없을 것이다. 각종 문헌에 근거하여 나노물질에 대한 위해성평가 전략을 아래와 같이 요약하여 보았다.

우선, 나노물질의 물리화학적 성질의 다양성을 독성시험에 적용시키는 방법의 개발이 필요하다. 나노물질은 원 재료성분의 차이뿐만 아니라 나노물질의 크기, 표면처리여부, 모양/형태, 표면의 전하, 조성, 응집성질, 불순물 함유여부 등에 따라 독성값이 달라질 것이므로 이를 고려한 적절한 독성시험 프로토콜이 설계되어야 한다. 이러한 시험프로토콜은 인체영향을 평가하는 분야와 생태독성을 평가하는 분야가 포괄적으로 포함되는 다양한 시험프로토콜이어야 한다. 또한 나노물질의 노출경로에 따른 독성발현의 특성을 평가하여야 할 것이다. 나노물질은 화장품 또는 옷감소재에 이용되어 인체의 피부를 통한 흡수가 가능하며 의약품, 식품첨가물 등의 소재로 활용될 경우 위장관 흡수가 가능하다. 환경 중에 배출된 대부분의 나노물질은 대기중에 부유하다가 인체 호흡경로를 통해 유입되므로 결국 나노물질의 다양한 노출경로에 따라 앞에서 기술한 바와 같이 특이적인 체내 분포 및 동태를 보일 것이며 따라서 노출경로 및 독성 종말점에 대한 연구는 필수적이다. 나노물질의 위해성평가 첫 단계인 유해성확인을 위해서는 다양한 *in vivo*, *in vitro* 시험이 수행되어야 하는데 우선 나노물질의 독성종말점(endpoint)이 규명되어야 한

다. 이는 각 나노물질의 최대무영향 농도값 NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) 및 독성기전 작용 연구와 연계되어야 하며 NOAEL 결정이 어떠한 종말점에 기준을 두고 무영향농도 값을 설정할 것인지에 대한 결론을 내릴 수 있어야 한다. 일부 나노물질을 호흡기도에 침적시켰을 경우 염증성 결절을 유발하였다는 보고와 관련하여 향후 나노물질에 대한 발암성 또는 비발암성을 규명하기 위한 연구가 수행되어야 한다. 이는 미국 EPA의 위해성평가시스템에서 발암물질과 비발암 물질을 구분하여 평가하므로 나노물질의 위해성평가를 기존의 위해성평가시스템에 적용하기 위해서는 발암성 비발암성에 대한 적절한 평가기준이 마련되어야 할 것이다.

나노물질의 노출량을 측정할 수 있는 기기 및 측정기술이 발달되어야 한다. 환경위해성평가를 위해서는 나노물질의 대기, 수질, 토양, 생물체 등에 대한 오염정도를 평가하여야 하며 인체 위해성평가를 위해서는 환경매체중의 오염농도 뿐만 아니라 식품, 인체시료 등에 대한 나노물질의 오염도를 측정하여야 한다. 아직 나노물질에 대한 정량적 평가수행은 기술적 어려움이 많다. 위해도평가에 적합한 환경 또는 인체 노출 값을 설정하기 위해서는 모니터링 주기, 대상, 지역 및 지점의 크기, 시료 수 등에 대한 적절한 모니터링 지침의 개발이 필요하다. 나노물질은 환경 중 배출되어 최종적으로 인체에 유입되므로 배출 형태에 따라 수계, 대기 및 토양에 배출되며 각 매체에 분포되는 성질은 나노물질의 물리화학적 성질에 따라 현저히 차이가 날 것이다. 따라서 나노물질의 대기 중 광화학반응, 수계에서의 미생물 분해 가능성, 생물농축계수 등은 환경물질이 인체에 미치는 위해성을 평가하는 데 매우 중요한 것으로 판단된다.

2) 관리기법

나노물질이 기존에 알려지지 않은 신소재에 의해 생산된 경우를 포함하여 기존의 물질을 이용하여 나노물질이 생산되었다 하더라도 전혀 새로운 물리화학적 특성을 발현할 경우 이를 신규물질로 지정하여야 할 필요성이 제기된 바 있다. 따라서 나노물질을 신규물질로 구분하여 그 독성과 위해성을 국가가 관리할 필요성이 있다면 이는 나노물질을 신규물질로 지정하여 심사하기 위한 법적 제

도적 장치가 마련되어야 한다. 또한 나노물질의 다양한 생산 공정에 따라 나노물질의 생산, 가공, 유통, 소비, 폐기 등에 관한 전생애 관리가 필요하다. 나노물질 및 나노제품의 생산, 유통, 폐기 등 현황을 조사하여 한 국가내에서 생산 또는 수입되는 나노물질의 소재(철, 티타늄, 니켈, 은, 알루미늄 등), 형태(입자, 단층, 복층, 튜브, 평판, 복판, 구형 등), 처리과정 공정(코팅, 복합체 유무 등) 등에 대해 조사함으로써 관리에 필요한 기초자료를 축적하여야 하며 이를 위해 제품의 생산량, 생산지역, 생산공정, 유통현황, 사용패턴, 제품형태, 사용기간, 소비계층, 폐기방법 등에 대한 현황을 조사함으로써 인체 및 환경에 노출되는 경로를 파악할 수 있는 기본 자료를 축적하여야 한다. 이러한 기초자료의 축적은 나노물질의 규제수준 설정, 작업장 안전수준, 환경 안전수준, 실내공기오염 규제수준 등 법적기준의 제정 등에 필요한 제반 여건을 제공할 수 있을 것으로 판단된다.

결 론

최근 나노산업의 발달로 나노물질의 응용범위가 급속히 확산되고 있다. 나노물질의 사용범위가 다양해질수록 나노물질의 환경 및 인체 노출가능성은 높아지게 된다. 그러나 아직 나노물질의 독성 및 위해성에 대해서는 초기단계 수준의 연구가 진행되고 있는 정도이다. 나노물질이 호흡기, 위장관 및 피부를 통해 용이하게 인체내로 유입되어 심혈관, 간, 생식기관, 신경기관 등 신체 각 장기에 분포되는 것으로 알려졌으며 염증, 산화적 스트레스, 세포증식 과정 등에 작용하여 인체에 유해한 작용을 나타낼 것으로 예측된다. 나노물질의 위해성평가를 위해서는 나노물질 유해성자료의 생산뿐만 아니라 노출량을 측정할 수 있는 적절한 측정수단이 확립되어야 하며 나노물질의 물리화학적 특성을 고려할 때 신규물질로서 이를 관리할 제도적 장치도 마련되어야 한다. 향후 이와 관련한 연구가 절실하다.

참 고 문 헌

Ambade AV, Savariar EN and Thayumanavan S. Dendri-

- meric micelles for controlled drug release and targeted delivery, *Mol Pharm* 2005; 2(4): 264–72.
- Ballou B, Lagerholm BC, Ernst LA, Bruchez MP and Waggoner AS. Noninvasive imaging of quantum dots in mice, *Bioconjugate Chem* 2004; 15: 79–96.
- Blundell G, Henderson WJ and Price EW. Soil particles in the tissues of the food in endemic elephantiasis of the lower legs, *Ann Trop Med Parasitol* 1989; 83(4): 381–385.
- Bosi S, Da Ros T, Spalluto G and Prato M. Fullerene derivatives: an attractive tool for biological applications, *Eur J Med Chem* 2003; 38(11–12): 913–923.
- Campbell A, Oldham M, Becaria A, Bondy SC, Meacher D and Sioutas C. Particulate matter in polluted air may increase biomarkers of inflammation in mouse brain, *Neurotoxicology* 2005; 26: 133–140.
- Chan WC, Maxwell DJ, Gao X, Bailey RE, Han M and Nie S. Luminescent quantum dots for multiplexed biological detection and imaging, *Curr Opin Biotechnol* 2002; 13: 40–46.
- Churg A, Steven B and Wright JL. Comparison of the uptake of fine and ultrafine TiO₂ in a tracheal explant system, *Am J Physiol* 1998; 274: L81–L86.
- Cui D, Tian F, Ozkan CS, Wang M and Gao H. Effect of single wall carbon nanotubes on human HEK 293 cells, *Toxicol Lett* 2005; 155: 73–85.
- Cui D, Gao H. Advance and prospect of bionanomaterials, *Biotechnol Prog* 2003; 19(3): 683–692.
- Dresselhaus MS. Nanotubes. Burn and interrogate, *Science* 2001; 292(5517): 650–651.
- Englert N. Fine particles and human health: a review of epidemiological studies, *Toxicology Letters* 2004; 149: 235–242.
- Feynman R. There is plenty of room at the bottom, *Science* 1991; 254: 1300–1301.
- Gao X, Chan WC and Nie S. Quantum-dot nanocrystals for ultrasensitive biological labeling and multicolor optical encoding, *J Biomed Opt* 2002; 7: 532–537.
- Gavillet J, Thibault J, Stephan O, Amara H, Loiseau A, Bichara Ch, Gaspard JP and Ducastelle F. Nucleation and growth of single-walled nanotubes: the role of metallic catalysts, *J Nanosci Nanotechnol* 2004; 4(4): 346–59.
- Gooding JJ and Shapter JG. Carbon nanotube systems to communicate with enzymes. *Methods Mol Biol* 2005; 300: 225–241.
- Goodman CM, McCsker CD, Yilmaz T, and Rotello VM. Toxicity of gold nanoparticles functionalized with cationic and anionic side chains, *Bioconjugate Chem* 2004; 15: 897–900.
- Green M and Howman E. Semiconductor quantum dots and free radical induced DNA nicking, *Chem Commun* 2005; 121–123.
- Guldi DM and Prato M. Excited-state properties of C(60) fullerene derivatives, *Acc Chem Res* 2000; 33(10): 695–703.
- Guldi DM. Fullerene-porphyrin architectures; photosynthetic antenna and reaction center models *Chem Soc Rev* 2002; 31(1): 22–36.
- Hartog JJ, Hoek G, Peters A, Timonen KL, Ibaldo-Mulli A, Brunekreef B, Heinrich J, Tiittanen P, Wijnen JH, Kreyling W, Kulmala M and Pekkanen J. Effects of fine and ultrafine particles on cardiorespiratory symptoms in elderly subjects with coronary heart disease, *Am J Epidemiol* 2003; 157: 613–623.
- Holsapple MP, Farland WH, Landry TL, Monteiro-Riviere NA, Carter JM, Walker NJ and Thomas KV. Research strategies for safety evaluation of nanomaterials, Part II: Toxicological and safety evaluation of nanomaterials, current challenges and data needs, *Toxicological Sci* 2005; 88(1): 12–17.
- Hussain SM, Hess KL, Gearhart JM, Geiss KT and Schlager JJ. In vitro toxicity of nanoparticles in BRL 3A rat liver cells, *Toxicol in vitro* 2005. in print
- Jensen AW, Wilson SR, Schuster DI. Biological applications of fullerenes, *Bioorg Med Chem* 1996; 4(6): 767–779.
- Jia G, Wang H, Yan L, Wang X, Pei R, Yan T, Zhao Y and Guo X. Cytotoxicity of carbon nanomaterials: single-wall nanotube, multi-wall nanotube, and fullerene, *Environ Sci Technol* 2005; 39: 1378–1383.
- Kamat JP, Devasagayam TPA, Priyadarsini KI, Mohan H and Mittal JP. Oxidative damage induced by the fullerene C60 on photosensitization in rat liver microsomes, *Chem-Biological Interactions* 1998; 114: 145–159.
- Kennedy P and Chaudhuri A. Herpes simplex encephalitis, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 237–238.
- Koziara JM, Lockman PR, Allen DD and Mumper RJ. Paclitaxel nanoparticles for the potential treatment of brain tumors, *J Control Release* 2004; 99: 259–269.
- Kreyling W, Semmler M, Erbe F, Mayer P, Takenaka S and Schulz H. Translocation of ultrafine insoluble iridium particles from lung epithelium to extrapulmonary organs is sex dependent but very low, *J Toxicol Environ Health* 2002; 65A: 1513–1530.
- Kroto HW, Heath JR, O'Brien SC, Curl RF and Smalley RE. C60: Buckminsterfullerene, *Nature* 1985; 318: 162–163.

- Kuhn KP, Chaberny IF, Masholder K, Stickler M, Benz VW, Sonntag HG and Erdinger L. Disinfection of surfaces by photocatalytic oxidation with titanium dioxide and UV A light, *Chemosphere* 2003; 53: 71–77.
- Lam CW, James JT, McCluskey R, and Hunter RL. Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation, *Toxicol Sci* 2004; 77: 126–134.
- Larson DR, Zifel WR, Williams RM, Clark SW, Bruchez MP, Wise FW and Webb WW. Water soluble quantum dots for multiphoton fluorescence imaging in vivo, *Science* 2003; 281: 2013–2016.
- Li J, Ng HT and Chen H. Carbon nanotubes and nanowires for biological sensing, *Methods Mol Biol* 2005; 300: 191–123.
- Liu ZS, Tang SL and Ai ZL. Effects of hydroxyapatite nanoparticles on proliferation and apoptosis of human hepatoma BEL–7402 cells, *World J Gastroenterol* 2003; 9(9): 1968–1971.
- Lockman PR, Koziara JM, Mumper RJ and Allen DD. Nanoparticle surface charges alter blood–brain barrier integrity and permeability, *J Drug Targ* 2004; 12: 635–641.
- Lu W, Tan YZ, Hu KL and Jiang XG. Cationic albumin conjugated pegylated nanoparticles with its transcytosis ability and little toxicity against blood–brain barrier, *Intern J Pharmac* 2005; 295: 247–260.
- Mazzola L. commercializing nanotechnology, *Nature biotechnology* 2003; 21: 1137–1143.
- McCarthy TD, Karellas P, Henderson SA, Giannis M, O’Keefe DF, Heery G, Paull JR, Matthews BR and Holan G. Dendrimers as drugs: discovery and preclinical and clinical development of dendrimer–based microbicides for HIV and STI prevention, *Mol Pharm* 2005; 2(4): 312–318.
- McGrath DV. Dendrimer disassembly as a new paradigm for the application of dendritic structures, *Mol Pharm* 2005; 2(4): 253–263.
- Monteiro–Riviere N, Nemanich RJ, Inman AO, Wang YY and Riviere JE. Multi-walled carbon nanotube interactions with human epidermal keratinocytes, *Toxicol Lett* 2005; 155: 377–384.
- Muller J, Huaux F, Moreau N, Misson P, Heilier JF, Delos M, Arras M, Fonseca A, Nagy JB and Lison D. Respiratory toxicity of multi-wall carbon nanotubes, *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 207:221–231.
- Nakamura E and Isobe H. Functionalized fullerenes in water. The first 10 years of their chemistry, biology, and nanoscience, *Acc Chem Res* 2003; 36(11): 807–815.
- Nemmar A, Hoet PHM, Vanquickenborne B, Dinsdale D, Thomeer M and Hoylaerts MF. Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans, *Circulation* 2002; 105: 411–414.
- Oberdorster E. Manufactured nanomaterials (Fullerene, C60) induce oxidative stress in the brain of juvenile largemouth bass, *Environ Health Perspect* 2004; 112: 1058–1062.
- Oberdorster G, Oberdorster E and Oberdorster J. Nanotoxicology, An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles, *Environ Health Perspect* 2005; 113: 823–839.
- Peters A, Dockery D, Muller JE and Mittleman MA. Increased particulate air pollution and the triggering of myocardial infarction, *Circulation* 2001; 103: 2810–2815.
- Rahman O, Lohani M, Dopp E, Pemsel H, Jonas L, Weiss DG and Schiffmann D. Evidence that ultrafine titanium dioxide induces micronuclei and apoptosis in Syrian Hamster embryo fibroblast, *Environ Health Perspect* 2002; 110: 797–800.
- Rancan F, Rosan S, Boehm F, Cantrell A, Brellreich M, Schoenberger H, Hirsch A and Moussa F. Cytotoxicity and phototoxicity of a dendritic C60 mono-adduct and a malonic acid C60 tris-adduct on Jurkat Cells, *J Photochem Photobiol B: Biology* 2002; 68: 157–162.
- Renwick LC, Knoaldson K and Clouter A. Impairment of alveolar macrophage phagocytosis by ultrafine research, *Toxicol Appl Pharmacol* 2001; 172: 119–127.
- Salata OV. Applications of nanoparticles in biology and medicine, *J Nanobiotech* 2004; 2: 3–9.
- Sayes CM, Gobin AM, Ausman KD, Mendez J, West JL and Colvin VL. Nano–C60 cytotoxicity is due to lipid peroxidation, *Biomaterials* 2005; 26: 7587–7595.
- Serpe L, Catalano MG, Cavalli R, Ugazio E, Bosco O, Canaparo R, Muntoni E, Frairia R, Gasco MR, Eandi M and Zara GP. Cytotoxicity of anticancer drugs incorporated in solid lipid nanoparticles on HT–29 colorectal cancer cell line, *Eur J Pharmac Biopharmac* 2004; 58: 673–680.
- Shi X, Majoros IJ and Baker JR Jr. Capillary electrophoresis of poly (amidoamine) dendrimers: from simple derivatives to complex multifunctional medical nanodevices, *Mol Pharm* 2005; 2(4): 278–294.
- Shiohara A, Hoshino A, Hanaki KI, Ssuzuki K and Yamamoto K. On the cyto–toxicity caused by Quantum dots, *Microbiol Immunol* 2004; 48(9): 669–675.
- Sinha N and Yeow JT. Carbon nanotubes for biomedical applications, *Trans Nanobioscience* 2005; 4(2): 180–

- 195.
- Spruny KR. On the physics, chemistry and toxicology of ultrafine anthropogenic, atmospheric aerosols (UAAA): new advances, *Toxicol Lett* 1998; 96(97): 253-261.
- Stearns RC, Paulauskis JD and Godleski JJ. Endocytosis of ultrafine particles by A549 cells, *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 24: 108-115.
- Tagmatarchis N, Shinohara H. Fullerenes in medicinal chemistry and their biological applications, *Mini Rev Med Chem* 2001; 1(4): 339-348.
- Thomas K and Sayre P. Research strategies for safety evaluation of nanomaterials, part II: *Toxicological Sci* 2005; 87(2): 316-321.
- Valcarcel M, Simonet BM, Cardenas S and Suarez B. Present and future applications of carbon nanotubes to analytical science, *Anal Bioanal Chem* 2005; 382(8): 1783-1790.
- Warheit DB. Nanoparticles: health impacts? *Materials today* 2004. Feb. 32-35.
- Warheit DB, Laurence BR, Reed KL, Roach DH, Reynolds GAM and Webb TR. Comparative pulmonary toxicity assessment of single-wall carbon nanotube in rats, *Toxicol Sci* 2004; 77: 117-125.
- Watson A, Wu X and Bruchez M. Lighting up cells with quantum dots, *Biotechniques* 2003; 34: 296-303.
- Yamago S, Tokuyama H, Nakamura E, Kikuchi K, Kananishi S and Sueki K. In vivo biological behavior of a water miscible fullerene: ¹⁴C labeling, absorption, distribution, excretion and acute toxicity, *Chem Biol* 1995; 2: 385-389.
- Yang XL, Fan CH and Zhu HS. Photo-induced cytotoxicity of malonic acid[C60] fullerene derivatives and its metabolism, *Toxicology* 2002; 16: 41-46.