

마우스 경구 및 경피투여에 의한 SiO₂ 나노입자의 체내분포

박은정, 박광식*

동덕여자대학교 약학대학

Tissue Distribution of SiO₂ Nanoparticles in Mice after Oral Administration or Skin Treatment

Eun-Jeung Park and Kwangsik Park*

College of Pharmacy, Dongduk Women's University, #23-1, Wolgok-dong,
Seongbuk-gu, Seoul 136-714, Korea

ABSTRACT

Tissue distribution of SiO₂ nanoparticles was investigated in mice after oral administration or skin treatment. ICR Male mice were treated with SiO₂ nanoparticles 2.5 g/kg/day for five consecutive days and sacrificed at 24 hours after the last administration. As results, the orally administered SiO₂ nanoparticles were distributed in the testis and kidney but not in lung at 24 hours after the last treatment. In case of skin treatment, SiO₂ nanoparticles were distributed to lung as well as testis, brain, kidney and liver. The results suggested that SiO₂ nanoparticles (12 nm) are easily absorbed through entero-gastric system or skin.

Key words : SiO₂ nanoparticles, tissue distribution, brain, testis, kidney, liver

서론

최근 들어 나노물질(나노입자)의 산업적 응용범위가 확대되어 감에 따라 이들 입자물질에 의한 인간건강 및 환경영향에 대한 사회적 관심이 높아가고 있다(Oberdoster *et al.*, 2005; Park *et al.*, 2008). 나노물질의 산업적 응용의 사례로는 금, 은, 티타늄, 세리아, 알루미늄 등과 같은 금속나노입자뿐만 아니라 탄소나노튜브, 풀러렌 및 실리카 등과 같은 비금속성 나노입자에 대한 산업응용연구도 활발히 진행되고 있다. 이 중 실리카 나노입자는 비금속성 물질로서 최근 생물학, 의학, 농약(biopesticide) 등

다양한 산업제품으로 그 응용범위를 확대하기 위한 연구가 진행되고 있다. 특히, 금으로 처리된 실리카를 양성/악성 종양치료법에 시도하거나 나노실리카의 표면을 친지질성으로 화학처리하여 chicken malaria나 nuclear polyhedrosis virus 등의 치료에 적용하는 것은 매우 잘 알려진 사례이다(Barik *et al.*, 2008). 실리카는 예로부터 호흡기질환 및 규폐증(silicosis)을 유발하는 물질로서 잘 알려져 있으며 결정형 실리카(crystalline silica)는 국제암연구회(IARC)에서 이미 인체발암성물질로 규정하고 있다. 그러나 아직까지 실리카 나노입자의 독성연구는 결정형 실리카에 대한 독성연구에 비해 초보적인 수준에 머물러 있으며 최근 들어 인간 기관지 상피세포 등을 이용한 세포독성 또는 녹조류 등을 이용한 생태독성연구 결과가 보고되고 있

* To whom correspondence should be addressed.

Tel: +82-2-940-4522, E-mail: kspark@dongduk.ac.kr

다(Cha *et al.*, 2007; Chang *et al.*, 2007; Choi *et al.*, 2007; Jin *et al.*, 2007; Van Hoecke *et al.*, 2008). 그러나 아직까지 실리카 나노입자에 대한 체내동태연구를 시도한 연구결과는 없다.

이러한 관점에서 본 연구에서는 다양한 경로를 통해 나노입자가 인체에 유입되는 경우 체내에서 어떠한 분포를 나타내는지에 관한 지견을 얻고자 실리카 나노입자를 마우스에 경구투여 또는 경피투여한 후 이들 나노물질의 체내 분포를 조사하였다.

재료 및 방법

1. 재료 및 실험동물

본 실험에서는 Degussa사(Dusseldorf, Germany) 제품의 실리카 나노입자(AE200)을 구입하여 사용하였다. SiO₂ 나노입자의 입경은 평균 12 nm 크기이며 응집되었을 때는 이보다 입경이 커져 100 nm 크기로 확대되는 특성을 가지고 있다. 나노입자의 체내 동태 연구를 위하여 ICR 마우스 수컷 6주령을 (주)오리엔트에서 구입한 후 항온항습시스템(온도 22±1°C, 습도 50±1%) 및 조도조절 장치(12시간 dark, 12시간 light)를 갖춘 사육실에서 1주일간 안정화 시켜 사용하였다. 무작위로 선정된 마우스를 대조군과 처리군으로 각각 나누고 나노입자를 투여 경로별로 각 5마리씩 처리하였다.

2. 실험방법

SiO₂나노입자를 2.5 g/kg 용량으로 5일간 마우스에 1일 1회 경구투여 하였다. 대조군은 정수기물을 투여하였고, 매 회마다 투여 12시간 전부터 먹이를 치위 공복상태를 유도하였다. 경피투여는 먼저 제모제를 이용하여 마우스의 털을 깨끗이 제모하였으며, 나노입자를 고르게 도포하기 위하여 바세린에 SiO₂ 나노입자를 잘 섞어 10% 농도로(w/w) 제조하여 사용하였다. 경피투여는 5일간 1일 1회 제모된 부위에(면적: 약 9 cm²) 잘 문지르고 거즈로 덮어 놓았다. 부검 및 장기적출은 마지막 투여일의 투여 시각으로 24시간 이후에 실시하였다. 처리군별로 적출한 각각의 장기는 장기별로 하나로 합친 후 동결건조기를 이용하여 수분을 제거하고 건조

된 조직에 불산(hydrofluoric acid)를 넣고 마이크로웨이브(220°C, 20분, 1,000 W)로 분해시켜 ICP-AES로 정량하였다

결과 및 고찰

SiO₂ 나노입자를 처리한 후 각 조직으로부터 실리카(Si) 농도를 측정된 결과 처리군의 조직에서 분석한 값이 대조군의 조직에서 분석한 값에 비해 높게 나타났다. 경구투여의 경우 대조군의 고환, 폐 및 신장에서는 실리카가 측정한계 이하로 나타났으나 처리군의 경우 고환에서는 4.6 µg/g, 신장에서는 3.6 µg/g으로 나타났다. 그러나 처리군의 폐조직에서는 검출되지 않았다. 일반적으로 Si 농도측정은 ICP-MS를 사용하지 않고 ICP-AES로 측정하였는데 이는 ICP-MS에 비해 감도가 매우 낮다. 따라서 폐조직에서 검출되지 않았다 하더라도 미량의 실리카가 처리군의 폐조직에 존재할 가능성을 배제할 수는 없었다. 경구투여시 고환과 신장에서 검출되며 특히 고환에서 높게 검출되는 것은 SiO₂ 나노입자가 생식기관에 악영향을 나타낼 수 있음을 의미한다. 경피로 투여한 경우에도 경구로 투여한 경우와 마찬가지로 각 조직에서 실리카가 검출되었는데, 대조군의 고환, 폐, 신장 및 간에서는 검출한계 이하로 측정된 반면 처리군의 고환, 폐, 신장 및 간에서는 1 µg/g 수준으로 검출되어 경피를 통해 체내로 유입된 후 이들 장기에 분포하는 것을 알

Table 1. The contents of Silica in each tissue of mice at 24 hours after oral administration or skin treatment (µg/g tissue weight)

Route	Organs	Control group	Treated group
Oral	Kidney	ND	3.6
	Lung	ND	ND
	Testis	ND	4.6
	-	-	-
	-	-	-
Skin	Kidney	ND	0.4
	Lung	ND	1.2
	Testis	ND	1.3
	Liver	ND	1.2
	Brain	2.2	5.9

ND: not detected.

수 있었다. 뇌의 경우 대조군에서 2.2 µg/g이 검출되었는데 처리군에서는 5.9 µg/g으로 다른 장기에 비해 상대적으로 매우 높게 검출되었다(Table 1). 폐의 경우, 경구로 투여한 경우에 처리군에서는 검출한계 이하로 나타났으나 경피투여의 경우에는 고환 및 간장에서 검출된 농도와 같은 농도수준으로 검출되었다. 한편, 고환과 신장의 경우 경구투여에 비해 경피투여의 경우 이들 장기에 대한 실리카의 분포량이 현저히 낮아져 실리카 나노물질은 피부를 통한 분포보다는 위장관 점막을 통한 흡수가 보다 효과적인 것으로 나타났다. 다만, 경피투여한 경우 폐에서는 고환 또는 신장과는 달리 경구투여한 경우에 비해 보다 높게 나타났는데 그 이유에 대해서는 설명이 쉽지 않다.

본 연구에서는 SiO₂ 나노입자(평균입경 12 nm)를 경구/경피로 투여하였을 때에 간장 및 신장에서 뿐만 아니라 뇌 및 고환조직에서도 실리카가 검출되는 것을 확인하였으며 이는 나노크기의 입자들이 혈액-뇌관문을 통과하여 뇌신경에 축적될 수 있을 뿐만 아니라 생식기관에도 고농도로 축적되어 이들 조직에 독성을 발현할 가능성이 높은 것으로 추정된다.

감사의 글

본 연구는 환경부의 차세대핵심환경기술개발사업에 의해 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참 고 문 헌

- Barik TK, Sahu B and Swain V. Nanosilica-from medicine to pest control, *Parasitol Res*, 2008; 103(2): 253-258.
- Cha KE and Myung H. Cytotoxic effects of nanoparticles assessed in vitro and in vivo, *J Microbiol Biotechnol*, 2007; 17(9): 1573-1578.
- Chang JS, Chang KL, Hwang DF and Kong ZL. In vitro cytotoxicity of silica nanoparticles at high concentrations strongly depends on the metabolic activity type of the cell line, *Environ Sci Technol* 2007; 41(6): 2064-2068.
- Choi SJ, Oh JM, Park T and Choy JH. Cellular toxicity of inorganic hydroxide nanoparticles, *J Nanosci Nanotechnol*, 2007; 7(11): 4017-4020.
- Jin Y, Kannan S, Wu M and Zhao JX. Toxicity of luminescent silica nanoparticles to living cells, *Chem Res Toxicol*, 2007; 20(8): 1126-1133.
- Oberdorster G, Oberdorster E and Oberdorster J. Nanotoxicology: An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environ Health Perspect* 2005; 113(7): 823-829.
- Park EJ, Choi J, Park YK and Park K. Oxidative stress induced by cerium oxide nanoparticles in cultured BEAS-2B cells, *Toxicology*, 2008; 245/1-2: 90-100.
- Van Hoecke K, De Schampelaere KA, Van der Meeren P, Lucas S and Janssen CR. Ecotoxicity of silica nanoparticles to the green alga *Pseudokirchneriella subcapitata*: importance of surface area. *Environ Toxicol Chem* 2008; (PMID: 18473604).