

은나노 입자의 입경 크기 및 형태에 따른 체내 동태 및 염증 반응

김수남, 노진규², 강민성, 한영아, 이병석¹, 김영훈²,
박광식³, 최경희⁴, 박은정^{4,*}

한국화학연구원 부설 안전성평가연구소 정읍분소 흡입독성시험연구센터,
¹한국화학연구원 부설 안전성평가연구소 대전본소 독성병리부,
²광운대학교 공과대학 화학공학과, ³동덕여자대학교 약학대학 예방약학교실,
⁴국립환경과학원 환경건강연구부 위해성평가연구과

Comparison of Distribution and Inflammatory Response by Diameter and Shape of Silver Nanoparticles

Soo Nam Kim, Jinkyu Roh², Min Sung Kang, Young-Ah Han, Byoung-Seok Lee¹,
Younghun Kim², Kwangsik Park³, Kyunghye Choi⁴ and Eun-Jung Park^{4,*}

Inhalation Toxicology Center, KIT Jeongeup Campus

¹*Division of Toxicologic Pathology, Korea Institute of Toxicology*

²*Department of Chemical Engineering, Kwangwoon University*

³*College of Pharmacy, Dongduk Women's University*

⁴*Department of Risk Assessment, National Institute of Environmental Research*

ABSTRACT

The market size of engineered nanoparticles is rapidly increasing due to the fast application of nanotechnologies into different industries and consumer products. The development of new technology and materials has improved human's quality of life, but it also entails the possibility of exposure to new materials. In this study, we compared the distribution in the body by the inflow of silver nanoparticles having another diameter and shape at 1 h or 24 h after injection via the tail vein. And, we compared the cell composition and cytokine concentration in BAL fluid, and histopathological changes. As results, discharge of silver nanoparticles having small diameter and sphere shape was more rapid than that of big diameter or plate shape. It is estimated that the toxicity in liver and lung was proportional to accumulation level. The persistence of inflammation was also longer in mice treated with plate shape. Consequently, we suggest that the first choice of silver nanoparticles having small diameter and sphere shape in applying is desirable.

Key words : Silver nanoparticles, Distribution, Inflammation, Cytokine, Toxicity

접수일: 2010년 4월 22일, 채택일: 2010년 9월 2일

* To whom correspondence should be addressed.

Tel: +82-32-560-7174, Fax: +82-32-568-2037

E-mail: pej303@korea.kr

서 론

최근 수년간 산업용 나노 입자의 시장은 나노 제조기술의 발전과 더불어 급성장하였으며, 그 응용 분야 또한 전기·전자제품, 의류 및 일반 생활용품, 화장품, 식·의약품 등으로 확산되어 가고 있다. 그 중 은나노 입자는 특유의 항균효과를 응용하여 주방용품, 생활용품, 건강기능식품, 장난감, 의료기구 및 전자제품 등에 널리 이용되고 있다(<http://www.nanotechproject.org/consumer-products>; Drake and Hazelwood, 2005).

새로운 물질의 개발은 새로운 물질에 대한 노출 가능성을 의미하는 것이기에 독성학자들은 신규 물질의 개발 시 그 물질의 고유한 독성이 먼저 파악되기를 기대한다. 나노 입자의 경우도 이와 같은 기본적인 개념 안에 포함되지만, 최근의 나노 입자 시장의 급성장은 독성학자들이 독성자료를 생산할 충분한 시간을 허락하지 않고 있는 실정이다.

일반 국민들은 나노 입자를 이용한 제품을 생산, 유통, 사용 및 폐기하는 과정에서 나노 입자에 노출된다. 미국 환경부에서는 2005년 삼성의 은나노 세탁기에 대해 이러한 과정에서 노출된 은나노 입자의 독성자료를 요구하였으며, 삼성은 이에 대한 대응 불능으로 인해 은나노 세탁기의 수출 및 생산을 중단하였다. 이 사건은 나노 입자의 독성자료 생산의 필요성을 부각시키는 중요한 계기가 되었다.

나노 입자는 원재료의 특성뿐만 아니라 제조과정에서 발생하는 물리·화학적 특성을 동시에 지니게 되며, 비록 원재료가 동일하더라도 제조과정에 따라 서로 다른 특성을 지니는 나노 입자가 생산될 수 있다. 따라서, 기존의 화학물질의 경우와는 새로운 각도에서의 규제가 요구되고 있으며, 아직까지 이와 같은 정책적 규제를 뒷받침할 수 있는 독성자료 생산을 위한 가이드라인 조차 정립되지 않은 실정이다.

이 연구에서 우리는 서로 다른 입경과 형태를 갖는 세 종류의 은나노 입자를 꼬리정맥을 통해 랫드에 처리한 후, 각 나노 입자의 체내 동태를 비교 평가하였다. 더 나아가, 나노 입자는 인체에 유입된 후 체내 면역시스템을 작동시켜 염증을 유도하며, 은, 크롬 등과 같은 몇몇 특정 나노 입자의 경우는 Trojan-horse mechanism에 의해 독성을 유도하는

것으로 알려져 있다. 이를 확인하기 위해 폐 내의 세포구성 및 혈액 내의 사이토카인 양의 변화를 관찰하였다.

재료 및 방법

1. 실험동물 및 사육환경

5주령 SD 랫드 수컷 30마리((주) 오리엔트바이오, 경기도 성남)를 공급받아 1주일 간 순화 후 본 시험에 사용하였다. 실험동물의 사육환경은 온도 $23 \pm 3^\circ\text{C}$, 상대습도 $55 \pm 10\%$, 환기횟수 10~20회/hr, 조명주기 12시간(08:00~20:00), 조도 150~300 Lux로 조절되었으며, 순화, 검역, 투여 및 관찰기간 동안 스테인레스제 방사육상자(255 W × 465 L × 200 H mm)에 수용하여 사육하였다. 실험에 사용된 모든 동물은 방사선 조사된 실험동물용 고형사료(P.M.I.)와 음수(여과 멸균정제수)를 자유 급식하도록 하였다. 또한, 동물의 개체식별은 tattoo 표시법으로 실시하였다. 본 시험에 적용되는 모든 수순은 동물실험윤리위원회(Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC)에 의해 검토되어 실시되었다.

2. 시험물질 투여

용매대조군(멸균한 3차 증류수), 구형 20 nm 이하, 구형 50~100 nm 및 판형 50 nm 내외를 각각 3마리씩 4 mg/kg 농도로 단회 꼬리정맥으로 주사하여 처리한 후 1시간과 24시간에서 추후 시험에 필요한 시료를 회수하였다.

3. 체중 및 장기무게 측정

순화기간의 경우 1일 1회 관찰하고, 투여 후 30분, 6시간 째 증상관찰을 실시하였으며, 체중은 투여개시 전과 부검 전에 그룹별로 측정하였다.

계획도살 시까지 생존한 모든 동물 및 빈사 또는 사망동물에 대하여 부검 후 간, 폐, 뇌, 흉선, 심장, 신장(좌, 우), 비장 및 고환(좌, 우) 등의 절대 장기중량을 측정하고, 부검 전 절식된 체중에 대한 상대 장기중량을 산출하였다.

4. 조직병리학적 검사

투여한 모든 동물에 대하여 부검 시 적출한 장기

에 대한 육안 검사를 실시하여 이상 유무를 확인하였고, 간, 폐, 흉선, 비장을 각각 10% 중성포르말린에 고정하였고, 고환은 Davidson액에 고정한 후, 일반적인 조직처리과정을 거쳐 paraffin에 포매하고 4 μm 두께로 슬라이드를 제작하였다. 슬라이드를 H&E 염색하여 광학현미경 하에서 조직병리학적 검사를 실시하였다.

5. 체내분포

채혈 후 대조군과 은나노 입자 처리군으로부터 뇌, 폐, 흉선, 심장, 신장, 간, 비장, 고환을 적출하여 -80°C 에서 동결시킨 후 동결건조기(Ilshin Co., Yangju, Korea)를 이용하여 건조하였다. 건조된 조직은 65% 질산과 30% 과산화수소를 넣고, 마이크로웨이브(Milestone, Sorisole, Italy)를 이용하여 분해하였다. 분해물 내의 은농도는 한국기초과학연구원(KBSI, Seoul, Korea)에서 ICP-MS (Elan6100/Perkin Elmer, USA)를 이용하여 분석하였다(Park *et al.*, 2009a).

6. Broncho-alveolar lavage (BAL) fluid 채취

평균 식염수 22 mL/kg을 기관지를 통하여 1회 왕복하여 채취하는 방법으로 2회 채취한 후 동일한 방법으로 2회 더 채취하였다. 처음 2회 채취한 시료를 원심분리(3,000 rpm, 10분)하여 얻어진 상등액은 사이토카인 측정을 위해 보관하였으며, 세포는 2차로 회수한 분획과 혼합하여 cell viability analyzer (Vi-CELLTM, Beckman Coulter)로 총 세포 수를 측정하였고, 가라앉은 세포들을 재부유시켜 Wright-Giemsa로 염색한 후 Shandon Cytospin 4 (Thermo)를 이용하여 면역세포 수를 측정하였다.

7. 혈액 내 사이토카인 측정

혈액 내 사이토카인 농도는 시판 중인 ELISA kit (eBioscience, San Diego, CA, USA)을 이용하여 제조회사의 매뉴얼에 따라 실행하였다. 간략히 기록하면, 96 well plate에 assay dilution으로 희석한 capture antibody를 100 μL 씩 분주한 후, 4°C 에서 overnight하였다. Well plate을 세척하고 assay dilution으로 1시간 동안 실온에서 blocking한 후 대조군과 은나노 입자 처리군으로부터 준비된 혈청과 standard를 각 well에 넣고 2시간 동안 실온에서

방치하였다. 다시 세척 후, biotin-conjugated detecting mouse antibody를 넣고 1시간 동안 반응시킨 후 avidin-HRP를 넣고 30분 동안 실온에서 방치하였다. TMB 용액을 넣고 15분이 경과한 후, 1 M H_3PO_4 을 넣어 반응을 종료시켰다. ELISA reader기 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA)를 이용하여 450 nm에서 흡광도를 측정하였으며, 사이토카인의 양은 표준곡선을 적용하여 계산되었다(Park *et al.*, 2009b; Park *et al.*, 2010a).

8. 통계처리

모든 실험결과와 통계처리는 각 실험군의 평균 \pm 표준편차로 나타내었으며, 각 군의 비교는 $p < 0.05$ 및 0.01 수준에서 one-way ANOVA test를 하였고, 군 간의 평균차이에 대한 유의성 검정은 Dunnett's test를 이용하여 검증하였다.

결 과

1. 은나노 입자에 의한 장기무게 변화

Fig. 1에서 보는 바와 같이, 꼬리정맥을 통해 4 mg/kg의 은나노 입자를 투여하고 1시간이 경과한 후 체중 당 조직무게를 관찰한 결과, 20 nm 이하 구형 은나노 입자를 처리한 흉선(0.0034 ± 0.0003 g)과 비장(0.0029 ± 0.0002 g)이 대조군의 0.0039 ± 0.0002 g(흉선)과 0.0035 ± 0.0001 g(비장)에 비해 유의하게 감소되었으나, 다른 장기에서는 대조군에 비해 유의성 있는 변화가 관찰되지 않았다. 투여 후 24시간에서는 50~100 nm 사이즈의 구형 은나노 입자를 처리한 마우스의 체중 당 간 무게(0.0485 ± 0.0021 g)가 대조군(0.0462 ± 0.0015 g)에 비해 유의하게 상승된 반면 다른 장기에서는 대조군에 비해 유의성 있는 변화가 관찰되지 않았다(Table 1).

2. 은나노 입자에 의한 조직학적 변화

은나노 입자의 형태와 입경크기에 따른 조직병리학적 차이를 비교하기 위하여 4 mg/kg의 농도로 처리한 후, 간, 폐, 고환, 흉선, 비장을 조직 염색하여 관찰한 결과, 50 nm 이하의 판형 은나노 입자를 처리한 후 24시간이 경과한 마우스의 간에서 염증세포가 미약하게 증가되었다(Table 2).

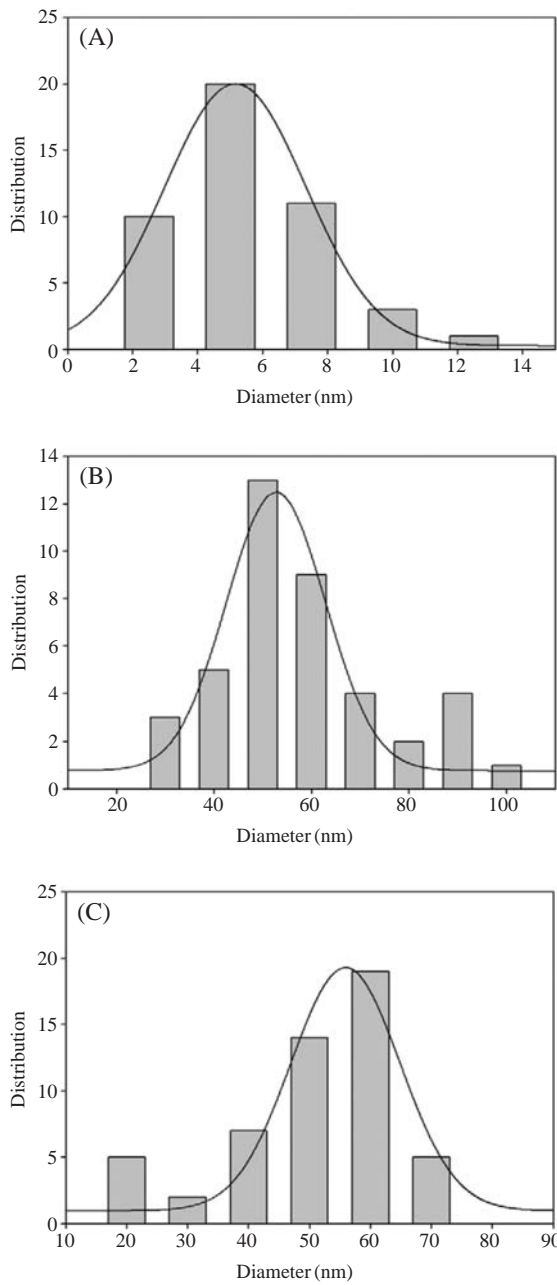


Fig. 1. Size of silver nanoparticles. (A) Sphere (<20 nm), Average size: 5.16 nm, $R^2=0.9882$, (B) Sphere (50~100 nm), Average size: 52.70 nm, $R^2=0.9047$, (C) Plate, Average size: 55.89 nm, $R^2=0.9164$.

3. 은나노 입자의 체내분포

은나노 입자의 형태와 크기에 따른 체내분포를

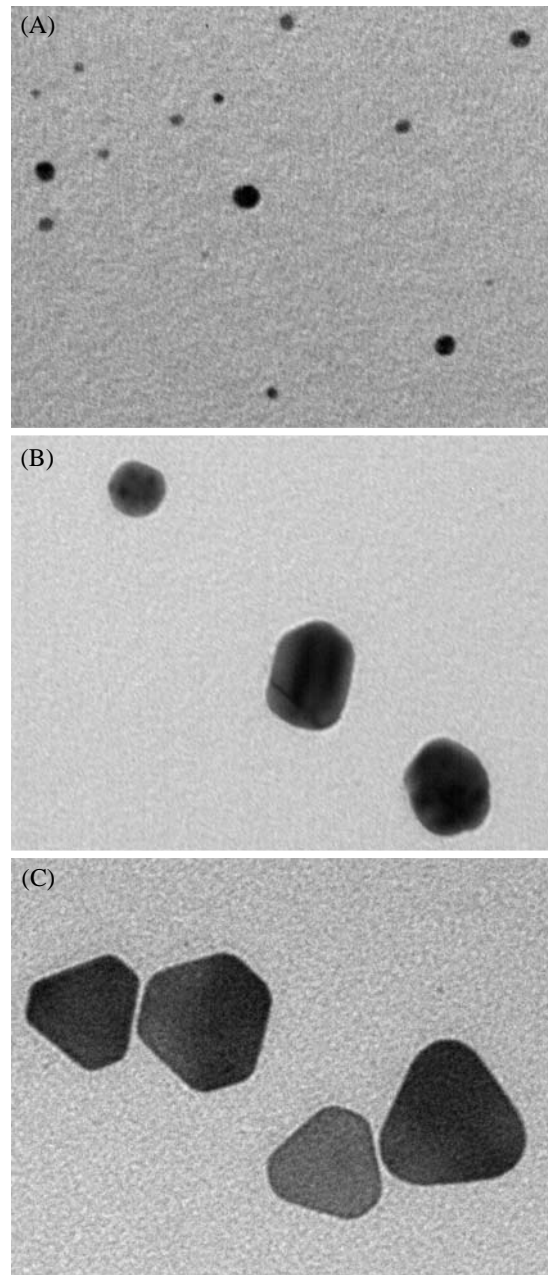


Fig. 2. Morphology of silver nanoparticles. (A) Sphere (<20 nm), (B) Sphere (50~100 nm), (C) Plate.

비교하기 위하여 꼬리정맥을 통해 4 mg/kg의 은나노 입자를 처리한 후 1시간 및 24시간에서 조직을 적출하여 분석한 결과, 모든 그룹에서 은농도의 의미 있는 증가가 관찰되었다(Tables 3, 4). 1시간 경

Table 1. The relative weight of tissue to body weight

	(Unit: g)							
	Control		Sphere, <20nm		Sphere, 50~100nm		Plate	
	1 hr	24 hrs	1 hr	24 hrs	1 hr	24 hrs	1 hr	24 hrs
Liver	0.0487±0.0032	0.0462±0.0015	0.00491±0.0033	0.0474±0.0027	0.0481±0.0035	0.0485±0.0021	0.0479±0.0026	0.0458±0.0022
Lungs	0.0059±0.0001	0.0056±0.0003	0.0056±0.0004	0.0052±0.0005	0.0056±0.0004	0.0058±0.0005	0.0055±0.0003	0.0053±0.0005
Kidney (L)	0.0051±0.0006	0.0049±0.0005	0.0047±0.0005	0.0048±0.0003	0.0045±0.0004	0.0047±0.0002	0.0047±0.0006	0.0050±0.0004
Kidney (R)	0.0049±0.0006	0.0049±0.0006	0.0046±0.0002	0.0049±0.0004	0.0046±0.0003	0.0047±0.0004	0.0047±0.0002	0.0048±0.0003
Thymus	0.0039±0.0002	0.0034±0.0002	0.0034±0.0003	0.0038±0.0004	0.0037±0.0008	0.0034±0.0004	0.0030±0.0000*	0.0034±0.0002
Testis (L)	0.0047±0.0003	0.0048±0.0002	0.0049±0.0003	0.0047±0.0003	0.0048±0.0002	0.0048±0.0002	0.0050±0.0004	0.0044±0.0001*
Testis (R)	0.0047±0.0003	0.0049±0.0001	0.0049±0.0001	0.0046±0.0001	0.0048±0.0002	0.0047±0.0002	0.0050±0.0002	0.0045±0.0002*
Heart	0.0042±0.0000	0.0041±0.0002	0.0040±0.0001*	0.0040±0.0003	0.0041±0.0003	0.0039±0.0003	0.0040±0.0001*	0.0038±0.0001
Spleen	0.0035±0.0001	0.0034±0.0004	0.0029±0.0002*	0.0035±0.0002	0.0031±0.0004	0.0034±0.0001	0.0033±0.0004	0.0036±0.0004

Data showed as AV ±SD of 3 mice of each group.

*Significant difference at $p < 0.05$ level compared with control group.

과 시, 뇌, 신장, 고환, 비장에서 축적은 모든 시료가 유사한 정도를 나타낸 반면, 간의 경우는 20 nm 이하 구형 은나노 입자에 비해 50~100 nm 구형과 판형 은나노 입자의 축적이 뚜렷하게 증가하였고, 폐와 흉선에서는 구형 은나노 입자의 축적이 판형에 비해 더욱 증가하였다.

24시간 경과 시, 뇌, 신장, 고환, 비장, 흉선에서의 축적은 서로 다른 형태와 입경크기의 은나노 입자가 거의 유사한 정도를 나타낸 반면, 간과 폐에서는 판형 은나노 입자의 축적이 더욱 뚜렷하였고, 심장에서는 1시간 경과 시와 마찬가지로 50~100 nm의 구형 은나노 입자의 축적이 가장 뚜렷하게 증가하였다.

4. 은나노 입자에 의한 BAL fluid 내 세포 분포 변화

은나노 입자의 노출에 따른 체내 면역세포의 작동 여부를 확인하기 위하여 BAL fluid 내의 세포분포를 관찰하였다(Fig. 2). 투여 후 1시간에서, 50 nm 이하의 판형 은나노 입자를 처리한 그룹은 총단백량과 마크로파지 수가 대조군에 비해 통계적으로 의미있게 감소한 반면 구형 은나노 입자를 처리한 그룹은 통계적인 의미는 나타나지 않았다. 비록 개체간의 차이는 컸으나 개별적인 수치를 비교할 때 구형 은나노 입자는 판형 은나노 입자보다 더 뚜렷한 감소 혹은 증가 경향을 나타내었다.

투여 후 24시간에서는 구형 은나노 입자를 처리한 그룹의 총단백량과 마크로파지 수는 대조군에 비해 감소하는 경향을 나타내었으며, 특히 50~100 nm 입자에 의한 감소는 통계적으로도 의미 있는 수준으로 평가되었다. 반면, 판형 은나노 입자는 투여 후 1시간에서 구형 은나노 입자에 의해 나타난 바와 같이 개체간의 차이는 컸으나 개별적인 수치를 비교할 때 대조군에 비해 뚜렷하게 증가 혹은 감소하는 양상을 나타내었다. 더 나아가 마크로파지의 증가에도 불구하고, 호중구나 림프구의 증가는 관찰되지 않았다.

5. 은나노 입자에 의한 사이토카인 변화

은나노 입자에 의한 사이토카인의 분비 여부를 관찰하기 위하여 혈액과 BAL fluid 내로 분비된 IL-1 beta와 TNF-alpha의 농도를 측정하였다(Table

Table 2. The histopathological change by injection of silver nanoparticles

	Control		Sphere, < 20 nm		Sphere, 50 ~ 100 nm		Plate	
	1 hr	24 hrs	1 hr	24 hrs	1 hr	24 hrs	1 hr	24 hrs
Liver-inflammatory cell foci	Minimal (1/3)	Minimal (1/3)		Minimal (1/3)		Minimal or Slight (2/3)		Slight (3/3)
Lungs	U	U	U	U	U	U	U	U
Testis	U	U	U	U	U	U	U	U
Thymus	U	U	U	U	U	U	U	U
Spleen	U	U	U	U	U	U	U	U

U: Unremarkable findings, (): frequency, Grade: minimal (1), Slight (2)

Table 3. The distribution in the body on 1 hour after injection of silver nanoparticles (Unit: ng/g)

	Control	Sphere, < 20 nm	Sphere, 50 ~ 100 nm	Plate
Testis	12.86 ± 3.21	166.67 ± 36.67	76.44 ± 18.35	167.30 ± 38.48
Brain	2.77 ± 0.69	176.17 ± 38.76	281.48 ± 67.56	231.30 ± 53.20
Kidney	1.68 ± 0.51	337.14 ± 121.37	305.33 ± 106.87	146.48 ± 41.02
Liver	391.45 ± 78.29	22292.65 ± 616.43	36996.76 ± 7769.32	36234.86 ± 7971.67
Spleen	24.80 ± 3.72	12457.14 ± 1868.57	13520.00 ± 1892.80	14766.67 ± 2215.00
Lungs	0.00 ± 2.32	14755.56 ± 1328.00	12948.00 ± 265.32	8708.00 ± 696.64
Heart	183.65 ± 40.40	606.00 ± 133.32	3831.62 ± 766.32	1082.67 ± 227.36
Thymus	11.27 ± 1.01	6237.71 ± 810.90	4738.67 ± 473.87	978.00 ± 88.02

All treated group was statistically significant compared to the control group ($p < 0.01$).

Table 4. The distribution in the body on 24 hours after injection of silver nanoparticles (Unit: ng/g)

	Control	Sphere, < 20 nm	Sphere, 50 ~ 100 nm	Plate
Testis	4.16 ± 1.16	109.64 ± 26.31	90.00 ± 24.30	108.87 ± 25.04
Brain	1.28 ± 0.33	162.36 ± 38.97	241.67 ± 65.25	280.00 ± 64.40
Kidney	72.93 ± 27.71	294.44 ± 103.06	316.57 ± 94.97	453.29 ± 131.45
Liver	2366.60 ± 520.65	11143.79 ± 3600.20	11892.00 ± 2497.32	21133.27 ± 4437.99
Spleen	2152.00 ± 322.80	11520.00 ± 1612.80	7600.00 ± 1140.00	9733.33 ± 1168.00
Lungs	0.00 ± 6.15	2191.11 ± 197.20	2264.89 ± 181.19	12458.00 ± 996.64
Heart	368.36 ± 84.72	472.00 ± 113.28	2303.20 ± 483.67	589.71 ± 141.53
Thymus	33.33 ± 3.67	589.54 ± 41.27	1146.40 ± 137.57	842.67 ± 67.41

All treated group was statistically significant compared to the control group ($p < 0.01$).

5). 그 결과, 판형 은나노 입자를 처리한 후 24시간에서 회수된 BAL fluid 내의 IL-1 beta와 TNF-alpha 농도가 각각 1.563 ± 0.003 pg/mL과 3.348 ± 0.110 pg/mL로 미약하게 증가되었다.

결론

나노 입자는 입경이 100 nm 이하인 입자를 의미

하며, 자연적으로 혹은 인위적인 활동에 의해 자연적으로 배출된다. 입경이 작아질수록 표면적은 지수적으로 급상승함으로 인해 나노 입자에 의한 독성은 나노 산업의 발전과 더불어 대중들의 관심을 받게 되었다(Oberdörster *et al.*, 2005; Swidwińska-Gajewska, 2007; Ju-Nam and Lead, 2008; Snopczyński *et al.*, 2009). 최근 OECD에서는 우선관리대상 나노 입자를 선정하고 각 물질에 대해 주관 국가를

Table 5. The change of cytokine by injection of silver nanoparticles

	IL-1		TNF- α	
	Serum	BAL	Serum	BAL
Control	ND	ND	ND	0.842 \pm 0.018
Sphere, <20 nm	ND	ND	0.248 \pm 0.000	ND
Sphere, 50~100 nm	ND	ND	ND	ND
Plate	ND	1.563 \pm 0.003*	ND	3.348 \pm 0.110*

Samples were harvested by lavaging the lung of rat on 24 hours after injection of silver nanoparticles. *: $p < 0.05$.

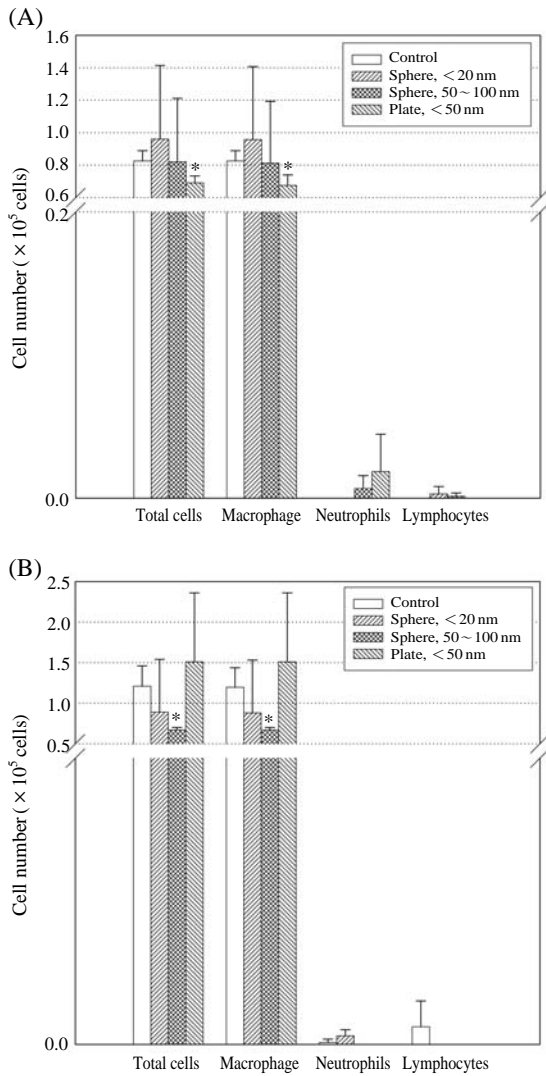


Fig. 3. The change of total cells and cell composition in BAL fluid after injection of silver nanoparticles. (A) 1 hour after injection, (B) 24 hours after injection. *: $p < 0.05$.

선정하여 각 나노 입자의 독성자료를 생산 및 총정리하게 함과 동시에 적절한 관리 대책을 마련하기 위하여 총력을 기울이고 있다.

나노 입자의 독성 스크리닝 전략은 크게 물리-화학적 특성 규명, In vitro assay, 그리고 동물실험, 이 세가지 요소로 이루어지며, 원재료의 화학적 성분, 입경 크기, 형태, 표면적, 표면 전하, 용해도 등과 같은 나노 입자의 독특한 물리-화학적 특성에 의해 크게 좌우된다(Oberdörster *et al.*, 2005; Snopczyński *et al.*, 2009).

또한, 나노 입자에 대한 인간의 노출은 주로 흡입, 경구, 피부 등을 통해 일어나며, 나노 입자의 체내 동태는 표적 기관(target organ)을 탐색하는 데 매우 중요한 역할을 한다. 이전의 연구에서, 60 nm의 은나노 입자에 30 mg/kg, 300 mg/kg, 1,000 mg/kg의 농도로 각각 28일간 경구를 통해 노출된 랫드는 조사한 모든 조직에 농도의존적으로 축적되었다(Kim *et al.*, 2008). 꼬리정맥을 통해 4 mg/mL의 농도로 투여한 본 실험에서, 20 nm 이하의 구형 은나노 입자는 투여 후 1시간에서 간, 폐, 비장, 흉선에 주로 분포한 반면, 50~100 nm의 구형 은나노 입자와 판형 은나노 입자는 간, 비장, 폐에 주로 분포하였다. 입자형태로 볼 때, 구형입자의 경우는 투여 24시간 후 체내 장기 축적이 전반적으로 감소되는 반면, 판형입자는 신장과 폐의 축적이 상대적으로 증가하였으며, 간에서의 배출 또한 구형 입자에 비해 지연되었다. 이것은 판형입자 잔존에 따른 체내 독성을 암시하며, BAL fluid의 사이토카인 및 매크로파지 수의 증가, 그리고 간 내에서의 조직학적 변화와 관련이 있을 것으로 판단된다. 또한, 대조군에서의 은나노의 검출은 분석값의 오차 혹은 처리 후 동물을 관리하는 과정에서 변으로 배출된 은나노가 대조군의 경구, 흡입, 피부 등을 통해 유입되었을 가능성을 내포하는 것이라 생각된다.

더 나아가, 형태와 입경크기가 서로 다른 세 종류의 은나노 입자를 동일한 농도로 처리하였을 때 은나노 입자를 탐식한 마크로파지는 호중구나 림프구의 유입을 유도하지 않았으며, 처리 후 24시간에서 구형 은나노 입자를 처리한 그룹의 총단백량과 마크로파지가 전반적으로 감소되었다. 이것은 은나노 입자를 탐식한 마크로파지가 본연의 주요 기능 중 하나인 항원제시기능을 발휘하지 못하고 은나노 입자에 의해 파괴되었기 때문으로 판단된다. 더 나아가 이러한 현상은 판형보다는 구형에서, 20 nm 이하의 크기보다는 50~100 nm의 입자에서 뚜렷하게 관찰되었다. 이것은 형태에 따라 체내 분포가 달라질 수 있을 뿐만 아니라, 은나노 입자가 마크로파지에 탐식된 후 완전히 이온화될 때까지 지속적으로 영향을 나타내기 때문이며 이는 은나노 입자가 Trojan-horse mechanism에 의해 독성을 나타낸다는 기존의 연구결과를 반증하는 것이라 생각된다(Limbach *et al.*, 2007; Thrall, 2007; Lubick, 2008; Luoma, 2008; Park *et al.*, 2010b).

결론적으로 본 연구자는 제조 은나노 입자를 이용하여 제품을 생산할 때 판형보다는 구형, 입경이 큰 입자보다는 작은 입자를 선호하는 것이 은나노 입자에 의한 위해도를 낮추는 방안이라고 생각한다.

참 고 문 헌

- Drake PL and Hazelwood KJ. Exposure-related health effects of silver and silver compounds: a review, *Ann Occup Hyg* 2005; 49(7): 575-585.
<http://www.nanotechproject.org/inventories/consumer>, 2010. 05.22
- Ju-Nam Y and Lead JR. Manufactured nanoparticles: an overview of their chemistry, interactions and potential environmental implications, *Sci Total Environ* 2008; 400 (1-3): 396-414.
- Kim YS, Kim JS, Cho HS, Rha DS, Kim JM, Park JD, Choi BS, Lim R, Chang HK, Chung YH, Kwon IH, Jeong J, Han BS and Yu IJ. Twenty-eight-day oral toxicity, genotoxicity, and gender-related tissue distribution of silver nanoparticles in Sprague-Dawley rats, *Inhal Toxicol* 2008; 20(6): 575-583.
- Limbach LK, Wick P, Manser P, Grass RN, Bruinink A and Stark WJ. Exposure of engineered nanoparticles to human lung epithelial cells: influence of chemical composition and catalytic activity on oxidative stress, *Environ Sci Technol* 2007; 41(11): 4158-4163.
- Lubick N. Nanosilver toxicity: ions, nanoparticles-or both?, *Environ Sci Technol* 2008; 42(23): 8617.
- Luoma SN. Silver nanotechnologies and the environment: old problems or new challenges? The Pew Charitable Trusts and the Woodrow Wilson International Center for Scholars: Washington DC; 2008.
- Oberdörste G, Maynard A, Donaldson K, Castranova V, Fitzpatrick J, Ausman K, Carter J, Karn B, Kreyling W, Lai D, Olin S, Monteiro-Riviere N, Warheit D and Yang H. Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy, *Part Fibre Toxicol* 2005; 2: 8.
- Park EJ, Park YK and Park K. Acute toxicity and tissue distribution of cerium oxide nanoparticles by a single oral administration in rats, *Toxicol Res* 2009a; 25(2): 79-84.
- Park EJ, Cho WS, Jeong J, Yi J, Choi K and Park K. Pro-inflammatory and potential allergic responses resulting from B cell activation in mice treated with multi-walled carbon nanotubes by intratracheal instillation, *Toxicology* 2009b; 259(3): 113-121.
- Park EJ, Kim H, Kim Y, Yi J, Choi K and Park K. Carbon fullerenes (C60s) can induce inflammatory responses in the lung of mice, *Toxicol Appl Pharmacol* 2010a; 244(2): 226-233.
- Park EJ, Yi J, Kim Y, Choi K and Park K. Silver nanoparticles induce cytotoxicity by a Trojan-horse type mechanism, *Toxicol In Vitro* 2010b; 24(3): 872-878.
- Snopczyński T, Góralczyk K, Czaja K, Struciński P, Hernik A, Korcz W and Ludwicki JK. Nanotechnology-possibilities and hazards, *Rocz Panstw Zakl Hig* 2009; 60(2): 101-111.
- Swidwińska-Gajewska AM. Nanoparticles (part 2)-advantages and health risk, *Med Pr* 2007; 58(3): 253-263.
- Thrall L. A nano Trojan horse, *Environ Sci Technol* 2007; 41(11): 3791-3792.