

식품용 나노물질의 유효성과 독성

Efficacy and Toxicity of Nanomaterials in Foods

최수진

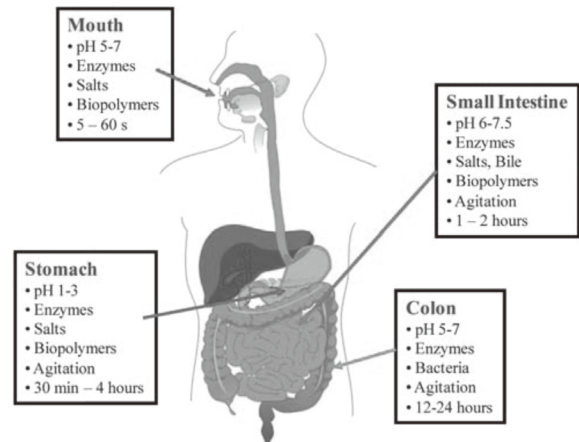
Soo-Jin Choi

서울여자대학교 식품공학과

Department of Food Science and Technology, Seoul Women's University

1. 서론

식품분야에서 나노물질에 대한 관심과 응용이 증가하고 있는데, 작은 나노크기에 의해서 마이크로 또는 벌크(bulk) 물질 대비 물리적, 화학적 및 생물학적 특성이 달라지게 되므로 이를 바탕으로 제품 안정성과 기능성을 향상시키기 위한 목적이 다(1-4). 특히 대부분의 기능성 성분 및 생리활성 물질들은 식품으로 위장관(gastrointestinal tract: GI tract)을 통한 섭취 시 낮은 흡수율(absorption)과 생체이용률(bioavailability)을 나타내는데, 위장관에서의 효소 작용 및 낮은 pH에 의한 분해 또는 구조변화와 장관 미생물 및 장관계 면역세포 작용 등이 그 원인이 된다(5)(그림 1). 또한 많은 기능성 성분들이 물에 녹지 않는 소수성 특성을 보유하고 있어 체내 순환계 시스템에서 빠르게 소거되기도 하고, 장관과 간에서 대사되어 흡수되지 않고 바로 배출되는 경우도 있는데, 이러한 특성과 주변

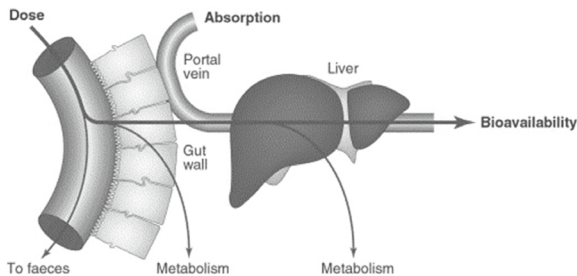


출처: McClements & Li. Food Funct. 1: 32-59 (2010)

그림 1. 위장관의 부위에 따른 특성

환경과의 상호작용의 결과로서 체내 효율은 현저하게 감소하게 된다. 다시 말하면, 위장관을 통해 섭취된 성분은 장관 상피세포를 통과한 후 간문

Corresponding Author: Soo-Jin Choi
 Department of Food Science and Technology, Seoul Women's University
 621 Hwarang-ro, Nowon-gu, Seoul 139-774, Korea
 TEL: +82-2-970-5634
 FAX: +82-2-970-5977
 E-mail: sjchoi@swu.ac.kr



출처: Waterbeemd & Gifford. Nat. Rev. Drug Discov. 2: 192-204 (2003)

그림 2. 경구섭취에 의한 흡수, 생체이용률 및 대사에 의한 배출 과정

맥을 통해 간으로 이동하는데 이 과정에서 미생물 작용, 면역작용 및 대사에 의한 소실을 최소화해야 전신순환 혈류시스템에 도달하는 양, 즉 생체이용률을 향상시킬 수 있다(6)(그림 2). 따라서 경구 섭취에 의한 장애요인을 극복하고 기능성 효율을 극대화하기 위한 전략으로서 나노물질 전달체 (delivery system)를 이용하거나 나노소재를 이용한 캡슐화(encapsulation) 기법이 개발되고 있다. 일반적으로 나노물질은 1-100 nm 크기 범주로 정의되나, 경구로 섭취되는 식품의 특성상 1 μm 미만의 물질이더라도 나노물질과 동일하게 새롭거나 개선된 특징을 갖도록 제조된 경우 식품용 나노물질의 범주에 포함한다(7). 따라서 캡슐화 기법에 있어서는 나노크기 뿐만 아니라 마이크로 크기까지 포함하는 것이 일반적이다. 영양성분 나노 전달시스템(nutrient delivery system) 및 생리활성 물질의 캡슐화 전략은 위장관 내 주변환경으로부터 보호하는 것을 기본 목적으로 하며, 아울러 친수성을 향상시키거나 장내 흡착력을 증진시킴으로써 생체이용률 향상시키고자 함이다. 또한 나노물질 전달체의 특성을 조절함으로써 특정 타겟 장기로의 전달효율을 증진시킬 수 있고, 담지되거나 캡슐화된 기능성 성분의 방출 속도 조절(controlled release)을 통하여 장시간 동안 지속적인 생리활성이 나타나게 할 수 있는 장점이 있다.

한편, 실질적으로 나노크기의 입자들은 부피 대비 넓은 표면적을 보유하고 있어서 반응성이 우수

하고 이러한 특성으로 인해 생물학적 반응성 또한 달라질 것으로 예상된다(8). 이러한 나노물질을 전달체로 이용할 경우 영양성분, 기능성 및 생리활성물질의 효율을 향상시킬 수 있으나, 전달체 자체로 인한 독성이나 효율 증진에 따른 기능성 성분의 섭취량 조절 또한 고려되어야 한다. 따라서 본 논문에서는 나노물질 전달체 및 캡슐화 기법을 이용한 생체 내 효율 향상과 독성에 대한 연구 동향을 소개함으로써 효율과 독성의 상호 보완적 이해관계에 대해 제시하고자 한다.

2. 나노 전달체 및 캡슐화를 이용한 생체 내 효율 향상

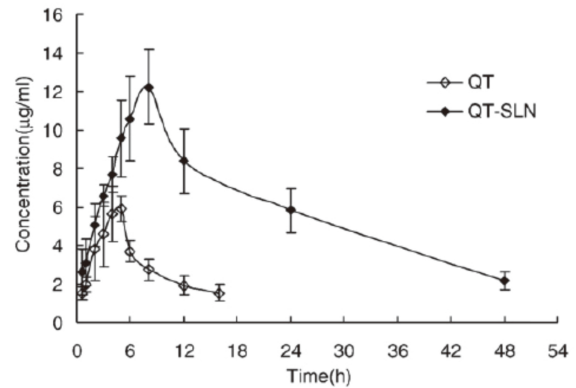
나노 전달시스템을 이용한 기능성 성분의 유효성에 대한 연구는 주로 *in vitro* 배양 세포 수준에서 이루어지고 있고 *in vivo* 동물 모델 및 임상에서의 연구결과는 상대적으로 매우 미흡하다. 식품용으로 응용되는 나노전달체 및 캡슐화 소재는 생체친화력이 우수하여 안전성이 문제되지 않는 물질을 사용함을 기본 원칙으로 한다. 예를 들어 세포막의 구성성분인 인지질 성분들과 천연에 존재하는 cellulose, chitosan과 같은 소재, polylactic-co-glycolic acid(PLGA) 및 polyethylene glycol(PEG)과 같이 FDA에서 생분해성과 안전성이 입증되어 의약 및 제약용으로 사용 가능한 소재, 그리고 polylactic acid(PLA)와 같이 FDA에서 GRAS(Generally Recognized as Safe) 물질로 인정하는 polymer 등이 사용되고 있다.

현재까지 보고된 많은 연구들이 기능성 성분으로서 각광 받고 있는 phytochemicals류의 생체이용률 향상을 위한 나노 캡슐화에 초점을 두고 있다. 항산화, 항염 및 항암효과를 보유하고 있지만 낮은 체내 흡수율로 인해 임상적 효과가 제한적인 카레 강황의 주된 기능성 성분 curcumin의 생체이용률이 liposome, nanoparticle, micelle 형태의 나노 전달체를 이용하여 향상될 수 있음이 입증되었다. 1,2-dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphocholine과 1,2-dimyristoyl-sn-glycerol-3-[phosphor-rac-(1-glycerol)]를

이용하여 제조한 liposomal delivery system을 이용하여 curcumin을 캡슐화한 결과 동물 체장압과 직장암 모델에서 암세포 성장 저해효과가 캡슐화하지 않은 curcumin 대비 더 우수한 것으로 나타났으며(9, 10), 항암제로 널리 사용되는 oxaliplatin 대비 항암효과를 비교 연구하였을 경우에도 그 효과가 더 우수한 것으로 보고하였다(10). Soya phospholipid를 curcumin 전달체로 이용한 연구에서는 경구투여 후 curcumin의 생체이용률이 3.4배 향상되는 것으로 보고한바 있다(11). PLGA를 이용한 curcumin 캡슐화 연구에서는 curcumin의 생체이용률이 2배 향상되었으며 배변으로의 배출량이 급격히 감소한 반면 소변으로의 배출량이 증가하여 체내에서 흡수되어 이용되는 curcumin 량이 증가함을 증명한 바 있다(12). Medium-chain triglycerol과 Tween 20을 이용하여 제조한 o/w emulsion에 curcumin을 캡슐화하여 경구투여한 결과 마우스 모델에서 항암효과가 향상됨이 보고되었으며(13), cellulose 유도체에 캡슐화된 curcumin이 흡수율과 생체이용률이 향상됨을 임상시험결과 입증하였다(14).

녹차의 주된 성분인 catechin과 epigallocatechin (EGCG)은 항산화 효과와 연관하여 항암, 심장 및 신경질환 예방 등 다양한 기능성을 보유하고 있으나, 수용액상에서 불안정성, 산화에 의한 빠른 분해 및 낮은 장관에서의 흡수율로 인해 임상학적 치료 효과에 있어서는 그 효율이 매우 낮으며(15), 최근 들어서는 EGCG의 chemotherapeutic dose 수준에서 잠재적 독성문제 또한 제기되고 있다(16). Catechin과 EGCG를 chitosan 나노입자에 담지한 결과 장내 흡수율이 증가하는 것으로 나타났고(17), PLA-PEG로 캡슐화하여 중앙 마우스 모델에서 항암효과를 연구한 결과에서는 캡슐화하지 않은 EGCG 대비 10배의 적은 양으로도 동일한 항암효과를 보였는데, 이러한 효과를 혈장에서의 EGCG의 흡수 농도가 증가하는 것과 연결하여 설명하였다(18).

다양한 과일류와 식물성 기름, 적포도주, 티 등



출처: Li et al. J. Control. Release. 133: 238-244 (2009)

그림 3. Rat에서 단회 경구투여 후 혈장에서의 약동학적 분석 결과 (QT, quercetin; SLN, solid lipid nanoparticle)

에 존재하는 항산화 성분인 quercetin은 수용액 상에서 녹지 않아 실질적 임상학적 응용이 제한되고 있다(19). Glycerol monostearate(GMS), soya lecithin, Tween 40과 PEG로 제조한 solid lipid nanoparticle(SLN)을 이용하여 quercetin을 담지한 후 이에 대한 약동학적 연구를 수행한 결과 경구투여에 의한 quercetin의 생체이용률이 5.7배 증가하였으며, 체내 평균 체류시간이 2.2배 증가하여 이와 같은 SLN이 수용액 상에서 용해도가 낮은 물질의 경구 전달체로서 효과적으로 활용될 수 있음을 제시하였다(20)(그림 3). Quercetin을 PLGA로 캡슐화하여 경구투여한 연구에서는 비소에 의해 유도된 산화스트레스 랫드 모델의 간과 뇌조직에서 glutathione(GSH)의 양과 항산화 효소 활성이 증가하였을 뿐만 아니라 조직에서의 비소 농도가 급격히 감소하는 것을 확인한 반면, 캡슐화하지 않은 quercetin의 투여 시에는 이러한 효과가 관찰되지 않았다(21).

Coenzyme Q₁₀(CoQ₁₀)과 같이 항산화 효과와 함께 항암효과 및 고혈압, 심장병, 협심증, 관상동맥 경화에 대한 효과 등 다양한 기능성을 보유하고 있으나 수용액에서의 용해도가 낮고 식품이나 기능성 보조제로 섭취 시 흡수율이 매우 낮아 임상학적 응용에 제한이 되는 물질을 PLGA로 캡슐화

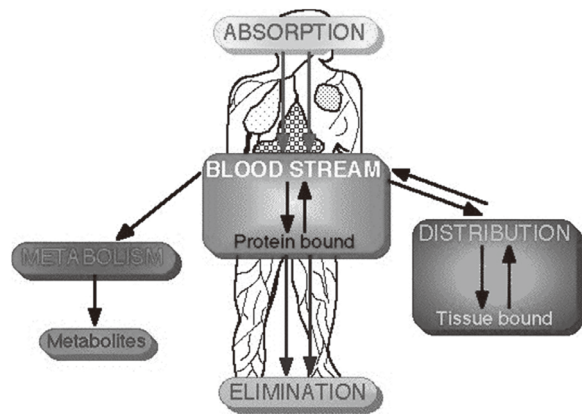
하였는데, 고혈압성 신장질환 랫드 모델에 경구 투여한 결과 캡슐화하지 않은 CoQ₁₀ 대비 혈압과 지방산패를 60% 낮추는 것으로 나타났으며, 현재 시판되고 있는 CoQ₁₀ 제재 대비 같은 용량에서 더 우수한 효과를 보이는 것으로 보고한 바 있다(22).

마이크로 캡슐화에 의한 체내 유효성 향상 전략은 요즘 한참 각광받고 있는 probiotics 분야에서도 주목 받고 있다. 경구섭취에 의한 probiotic bacteria는 낮은 pH와 담즙염 농도가 높은 위장 조건에서 살아남기 힘들고, 살아 남은 균의 경우에도 장내 점착 능력에 따라 체내 유효성이 달라지게 되므로 이를 극복하기 위한 전략으로서 캡슐화 방법이 이용될 수 있다. 실질적으로 alginate microsphere 구조나 alginate-chitosan 캡슐을 유산균 전달체로 이용한 연구에서는 캡슐화하지 않은 유산균 대비 장내 생존 균 수가 월등히 증가함을 보여준 바 있다(23, 24). 유산균의 캡슐화 기법은 주로 alginate에 calcium을 첨가 시 calcium alginate로 gel화 되는 성질을 이용하고 있고 미생물의 크기 상 마이크로 캡슐로 응용 연구되고 있다.

이와 같이 나노 전달시스템은 기능성 성분의 1) 체내 용해도를 증가시키고 위장관 환경에서의 변성 및 구조변화를 방지함으로써 경구섭취에 의한 흡수율 및 생체이용률을 향상시킬 수 있고, 2) 전달시스템에서 기능성 성분이 방출되는 속도를 조절함으로써 지속적인 효과가 나타나게 할 수 있으며, 3) 전달체 및 캡슐화 소재 특성에 따라 타겟 장기로의 선택적인 전달 및 방출이 가능하게 하는 등 생체 내 기능성 또는 생리활성 성분의 유효성을 향상시키기 위한 효과적인 전략으로서 고부가가치 기능성 식품산업을 창출하는데 기여할 수 있다.

3. 식품용 나노물질의 독성

식품에 사용되는 나노물질이 기존에 식품용으로 사용되고 있는 생친화적 및 생분해적 물질과 동일 성분을 나노크기로 제조하였을 경우에는 일



출처: <http://www.boomer.org/c/p3/c04/c0419>

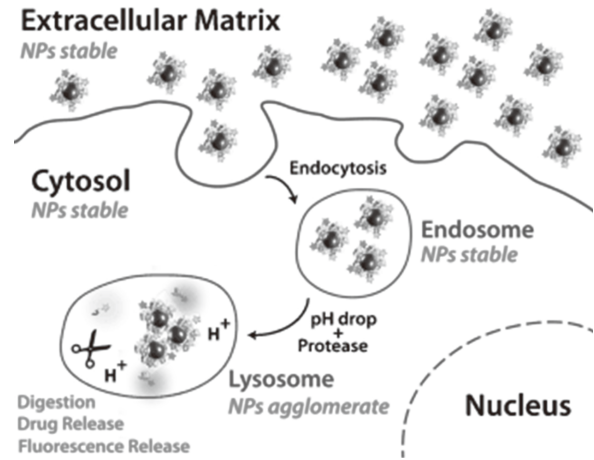
그림 4. 나노물질의 체내 독성동태 평가

반적으로 안전성을 문제시하지 않는다. 실질적으로 식품 중에는 천연적으로 존재하는 나노구조의 물질을 포함하는 경우가 있는데, 우유의 주요 구성성분인 casein micelles, whey proteins 및 lactose 등이 0.5-300 nm 크기 범위의 나노 구조 물질에 해당한다(25). 고기나 생선의 근육구조 또한 고도로 조직화된 나노 복합체라고 할 수 있다. 이렇듯 자연에 존재하는 나노구조 물질은 GRAS 물질로서 독성 평가 대상에서 제외된다(26). 제조된 나노물질(engineered nanomaterials)이 의도적으로 첨가된 경우, 특히 무기 나노소재를 식품용으로 첨가하고자 할 경우에는 독성에 대한 검증이 필요하다. 현재 OECD에서는 13개 나노물질을 선정하여 이들 물질에 대한 안전성 연구를 수행하고 있으나, EU와 미국에서는 제조된 나노물질이 기존 화학물질과 화학구조나 조성이 같을 경우 동일물질로 취급하고 있어 나노크기에 따른 물리화학적 특성과 독성은 고려하지 않고 있는 실정이다.

나노물질의 독성평가에 우선하여 경구섭취에 의한 체내 독성동태에 대한 평가가 이루어져야 한다. 즉, 식품용 나노소재의 경우 식품 내에서 단백질, 지질, 당 및 염류 등의 생체분자들과의 상호작용 및 위장관 환경에서의 상호작용 정도가 벌크 물질과는 달라질 수 있으므로 체내 흡수율 및

생체이용률이 달라질 수 있다. 또한, 나노물질의 경우 작은 입자 크기에 의해 장관 상피세포에서의 흡수량 및 흡수 메커니즘이 달라질 수 있고, 장기조직에서의 분포도 및 분포량에 영향을 미칠 수 있으며, 궁극적으로는 세포에서의 분포 양상 및 분해 정도가 달라질 수 있다. 따라서, 흡수(absorption), 분포(distribution), 대사(metabolism) 및 배출(excretion/elimination)에 대한 정성·정량적 분석을 포함하는 체내 독성동태(toxicokinetics 또는 biokinetics) 연구를 통해 흡수율, 반감기(half-life), 체류 시간(residence time), 축적 타겟 장기 및 배출 경로(urinary 또는 fecal/biliary excretion)에 대한 정보를 도출할 필요성이 있다(27)(그림 4). 특히, 독성동태 연구의 결과로서 반감기, 체류시간 및 흡수량 등에 대한 정보를 바탕으로 반복투여 시 체내 축적 가능성과 이에 따른 잠재적 독성을 간접적으로 예측할 수 있다. 한편, 나노물질과 특정 단백질과의 흡착에 의한 “nanoparticle-protein corona” 현상은 조직분포도에 영향을 미칠 수 있는데, 특히 나노입자가 흡수되어 혈류시스템에 도달 시 혈장 단백질과의 상호작용 정도에 따라 특정 장기로의 분포가 촉진되기도 한다(28). 즉, 나노물질에 결합한 단백질의 특성에 따라 생체막에서의 투과와 투과량이 달라질 수 있다. 이렇듯 특정 단백질 흡착 특성으로 인해 나노물질의 혈관뇌장벽(blood-brain barrier, BBB) 투과가 용이하게 되어 뇌 타겟 전달체로서의 기능성을 부여하기도 하는 반면, 이러한 경우 타겟 장기에서의 나노물질의 독성 영향 또한 새로이 고려되어야 한다(29).

체내 독성동태와 아울러 반드시 고려되어야 할 항목이 생체 내 성상(fate)인데, 즉 나노물질에 노출 후 생체 내 운송(transport)되어 조직, 세포 내 유입(uptake), 분포(distribution)되는 메커니즘에 대한 규명과 더불어 각각의 단계에서 나노입자, 응집체(aggregate 또는 agglomerate) 또는 이온 형태로 존재하는지 규명하는 것으로 나노물질 자체의 물리·화학적 특성과 용해도에 따라 달라지게 된다(30). 특히 위장관을 통해 섭취되는 식품용 나노소재의



출처: Chanana et al. Angew. Chem. Int. Ed. 52: 4179-4183 (2013)

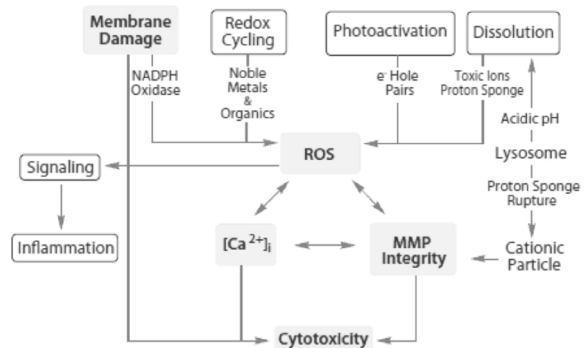
그림 5. 단백질과 형광물질을 담지한 나노물질의 생체 내 성상(biological fate)

경우 위에서 낮은 pH 환경에 노출됨에 따라 무기 나노물질의 용해에 따른 이온화를 유도할 수 있는데, 그 대표적인 예가 은나노와 산화아연(ZnO) 나노물질에 해당된다(31, 32). 나노물질이 세포 내 유입된 후에도 endosome 및 lysosome으로 이동하게 되면서 pH와 효소 등의 영향으로 분해될 수 있고 이 과정에서 응집체를 형성하기도 한다(33)(그림 5). 따라서, 무기 나노입자가 체내 이온으로 존재할 경우 나노물질 독성은 입자 자체에 의한 것이라기 보다는 무기이온의 독성으로서 이해되어야 한다. 한편, 생체 내 물질과의 반응성이 나노입자 형태보다 이온 형태가 더 큰 물질의 경우에는 이온에 의한 독성이 더 높게 나타날 수 있는 것으로 보고된 바 있다(34). 그러나, 나노 또는 벌크 입자 크기에 따라 용해도 및 이온화 정도가 달라질 수 있으므로 생체 내 성상에 대한 검증은 반드시 필요하다. 반면, 식품첨가물로 사용되고 있는 이산화규소(SiO₂)와 이산화티타늄(TiO₂)과 같은 나노소재들은 낮은 이온화 특성을 보유하고 있어서 이들의 체내 거동 및 주된 성상은 이온형태가 아닌 입자인 것으로 보여진다. 그러므로 나노물질의 성상은 독성 잠재력을 예측하고 독성 메커니즘을

이해하는데 중요하게 고려되어야 할 요소이다.

식품관점에서 고려되어야 할 나노물질 독성평가 항목은 대표적으로 경구투여에 의한 급성, 만성 및 유전독성이다. 급성독성 시험이란 단회 비교적 다량 투여 후 단기간(14일) 내에 나타나는 독성영향을 질적·양적으로 평가하는 시험으로 반수치사량(lethal dose 50%: LD₅₀, 시험동물의 절반이 죽게 되는 양)을 도출하며 체중 kg 당 mg으로 나타내게 된다. 한편, 식품의 경우는 장기간 소량씩 섭취되는 특성상 아만성 또는 만성독성 시험이 필수적인데, 이는 시험동물에 반복 투여하여 중·장기간 내 나타나는 독성영향을 질적·양적으로 평가하는 것이다. 아만성과 만성독성 시험은 각각 90일과 시험동물의 평생 동안 반복 경구투여하며, 식품첨가물의 경우에는 아만성독성 시험으로 일반증상, 이화학적 검사, 조직 병리학적 검사 등을 종합하여 최대무작용량(no observed adverse effect level, NOAEL)을 결정하는 경우가 일반적이다. 또한 발암성 유무에 있어서 중요한 정보를 제공하는 유전독성 시험(변이원성시험)이 요구되는데, 세균을 이용하는 복귀돌연변이 시험, 포유류 배양세포를 이용하는 염색체이상 시험 및 설치류에서의 소핵 시험이 이에 포함된다. 유전독성 시험 결과에 따라 발암성 시험, 즉 악성종양 발생 여부를 평가하는 시험이 추가적으로 고려되어야 한다. 기타 면역체계에 미치는 영향을 평가하는 항원성 시험과 생식 기능 및 태아기와 출생 후 초기 발달 과정에 대한 영향을 평가하는 생식독성 시험 등이 추가될 수 있다(7).

나노물질의 독성은 세포독성(cytotoxicity), 산화스트레스(oxidative stress), 염증(inflammation) 및 유전독성(genotoxicity)으로 대표될 수 있다. 식품용 나노물질의 세포독성은 위장관 섭취를 고려하여 장관계 세포인 CaCo-2 세포와 HT-29 세포에서 주로 수행되며, cell, cell layer, epithelial barrier integrity, cell viability/cellular metabolic activity, proliferation, cell death에 미치는 영향을 평가한다(35). 많은 나노물질들이 산화스트레스를 유발하는 것으로 알



출처: Xia et al. Mater. Matters. 5. 1-7 (2011)

그림 6. 무기나노물질에 의한 세포 반응과 독성 현상(MMP, mitochondrial membrane potential)

려져 있는데, 반응성이 높은 나노물질이 호흡 대사로 산화적 인산화 작용이 활발한 미토콘드리아와 반응하여 자유 라디칼과 활성산소종(reactive oxygen species, ROS) 생성을 증가시킬 수 있을 것이다(36). 산화스트레스 증가는 다양한 세포 신호 전달 경로(cell signaling pathway) 활성화를 유발하는데, ROS 생성 증가에 의해 세포 자기사멸, 염증, 세포 내 칼슘이온 증가, 유전자 활성화 등을 초래할 수 있다(37, 38)(그림 5). 그러나, 이와 같은 ROS 증가에 따른 독성은 독성학에 있어서 일반적인 독성 메커니즘이며 나노물질에 한정된 것은 아니다. 한편, 나노물질의 단핵구(monocyte), 대식세포(macrophage) 및 조직에서의 축적은 염증을 유발할 수 있고, 혈장 단백질, 혈소판 또는 혈관 상피 조직 구성성분과의 상호작용 또한 염증을 유발하는 인자로 작용할 수 있다(36). 특히, 나노물질과 단백질 흡착에 의해 생성되는 “nanoparticle-protein corona” 현상은 단백질 구조 변형을 유도하여 외부 물질로 인식하게 함으로써 면역시스템을 활성화하여 염증을 유발하기도 하며(39), 반면 체내 존재 단백질들과 결합에 의해 나노물질 자체의 독성을 낮출 수 있는 전략으로도 활용할 수 있을 것이다. 또 다른 한편으로는 ROS 생성에 의해 DNA 손상을 유발하여 유전독성을 일으키기도 하는데(37), 이러한 유전독성 물질은 기본적으로 식품용

으로 사용될 수 없다.

4. 결론

식품분야에서 나노물질은 안정성 부여, 분산성 및 기능성 향상, 생체이용률 향상 등의 목적으로 농업, 가공, 포장, 영양 및 나노소재를 이용한 다양한 소비제품분야에 활용되고 있다. 2007년 Helmut Kaiser Consultancy에서 발간한 Nanofood 2040 전망 보고서에 의하면, 향후에는 에너지 절감, 물 부족, 기후변화 등의 요인과 그럼에도 불구하고 균형 있는 영양성분의 공급 필요성, 동일한 맛과 조직감 부여 및 우수한 생체이용률을 부여하기 위한 수단으로서 나노기술이 더욱 더 확대 응용될 것으로 예측하고 있다(40). 또한 이 보고서에서는 나노기술이 식품분야에 기여할 긍정적 측면이 더 강하기 때문에 나노물질 독성에 대한 막연한 두려움은 바람직하지 않음을 지적하고 있다. 많은 기능성 및 생리활성 성분들이 우수한 기능성을 보유하고 있음에도 불구하고 실질적으로 생체 내에서 효율이 매우 낮은 점을 고려하면 이를 극복하기 위한 전략으로써 나노물질의 식품분야에서 활용도는 매우 높을 것으로 보여진다. 그러나 전달체 또는 캡슐화 물질로 나노물질의 활용시 생체친화적인 물질을 사용해야 함을 기본 전제로 하며, 생친화적 물질이라 하더라도 생체이용률 증가에 따른 용량-반응 관계는 재고될 필요성이 있다. 한편, 안전성이 검증되지 않은 식품용 나노소재에 대해서는 독성평가를 수행한 후에 설정된 1일 최대섭취허용량(acceptable daily intake, ADI)에 근거하여 사용해야 할 것이다. 안전성이 확보된 나노소재를 이용함으로써 나노기술이 고부가가치 식품산업을 창출하는데 크게 기여할 수 있을 것으로 보인다.

감사의 글

본 논문은 2013학년도 서울여자대학교 자연과 학연구소 교내학술연구비의 지원을 받았음.

참고문헌

- Weiss J, Takhistove P, McClements DJ. Functional materials in food nanotechnology. *J. Food Sci.* 7: 107-116 (2006).
- Sozer N, Kokini JL. Nanotechnology and its applications in the food sector. *Trends Biotechnol.* 27: 82-89 (2009).
- Rashidi L, Khosravi-Darani K. The applications of nanotechnology in food industry. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 51: 723-730 (2011).
- Sonkaria S, Ahn SH, Khare V. Nanotechnology and its impact on food and nutrition: a review. *Recent Pat. Food Nutr. Agric.* 4: 8-18 (2012).
- McClements DJ, Yan L. Review of in vitro digestion models for rapid screening of emulsion-based systems. *Food Funct.* 1: 32-59 (2010).
- van de Waterbeemd H, Gifford E. ADMET in silico modelling: towards prediction paradise? *Nat. Rev. Drug Discov.* 2: 192-204 (2003).
- 나노기술응용식품업계자율안전성평가 가이드라인. 신소재 식품과. 식품의약품안전처 (2012).
- Choi SJ, Choy JH. Effect of physico-chemical parameters on the toxicity of inorganic nanoparticles. *J. Mater. Chem.* 21: 5547-5554 (2011).
- Li L, Braiteh FS, Kurzrock R. Liposome-encapsulated curcumin: in vitro and in vivo effects on proliferation, apoptosis, signaling, and angiogenesis. *Cancer* 104: 1322-1331 (2005).
- Li L, Ahmed B, Mehta K, Kurzrock R. Liposomal curcumin with and without oxaliplatin: effects on cell growth, apoptosis, and angiogenesis in colorectal cancer. *Mol. Cancer Ther.* 6: 1276-1282 (2007).
- Liu A, Lou H, Zhao L, Fan P. Validated LC/MS/MS assay for curcumin and tetrahydrocurcumin in rat plasma and application to pharmacokinetic study of phospholipid complex of curcumin. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 40: 720-727 (2006).
- Tsai YM, Chang-Liao WL, Chien CF, Lin LC, Tsai TH. Effects of polymer molecular weight on relative oral bioavailability of curcumin. *Int. J. Nanomed.* 7: 2957-2966 (2012).
- Wang X, Jiang Y, Wang YW, Huang MT, Ho CT, Huang Q. Enhancing anti-inflammation activity of curcumin through O/W nanoemulsions. *Food Chem.* 105: 419-424 (2008).
- Vitaglione P, Barone Lumaga R, Ferracane R, Radetsky I, Mennella I, Schettino R, Koder S, Shimoni E, Fogliano V. Curcumin bioavailability from enriched bread: the effect of microencapsulated ingredients. *J. Agric. Food Chem.* 60: 3357-3366 (2012).
- Mochizuki M, Yamazaki S, Kano K, Ikeda T. Kinetic analysis and mechanistic aspects of autoxidation of catechins. *Biochim. Biophys. Acta.* 1569: 35-44 (2002).
- Wang D, Taylor EW, Wang Y, Wan X, Zhang J. Encapsulated nanoepigallocatechin-3-gallate and elemental selenium nanoparticles



- as paradigms for nanochemoprevention. *Int. J. Nanomed.* 7: 1711-1721 (2012).
17. Dube A, Nicolazzo JA, Larson I. Chitosan nanoparticles enhance the plasma exposure of (-)-epigallocatechin gallate in mice through an enhancement in intestinal stability. *Eur. J. Pharm. Sci.* 44: 422-426 (2011).
 18. Siddiqui IA, Adhami VM, Bharali DJ, Hafeez BB, Asim M, Khwaja SI, Ahmad N, Cui H, Mousa SA, Mukhtar H. Introducing nanochemoprevention as a novel approach for cancer control: proof of principle with green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate. *Cancer Res.* 69: 1712-1716 (2009).
 19. Greetha T, malhotra V, Chopra K, Kaur IP. Antimutagenic and antioxidant/prooxidant activity of quercetin. *Ind. J. Exp. Biol.* 43: 61-67 (2005).
 20. Li H, Zhao X, Ma Y, Zhai G, Li L, Lou H. Enhancement of gastrointestinal absorption of quercetin by solid lipid nanoparticles. *J. Control. Release* 133: 238-244 (2009).
 21. Ghosh A, Mandal AK, Sarkar S, Panda S, Das N. Nanoencapsulation of quercetin enhances its dietary efficacy in combating arsenic-induced oxidative damage in liver and brain of rats. *Life Sci.* 84: 75-80 (2009).
 22. Ankola DD, Viswanad B, Bhardwaj V, Ramarao P, Kumar MN. Development of potent oral nanoparticulate formulation of coenzyme Q10 for treatment of hypertension: can the simple nutritional supplements be used as first line therapeutic agents for prophylaxis/therapy? *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 67: 361-369 (2007).
 23. Graff S, Hussain S, Chaumeil JC, Charrueau C. Increased intestinal delivery of viable *Saccharomyces boulardii* by encapsulation in microspheres. *Pharm. Res.* 25: 1290-1296 (2008).
 24. Chavarri M, Maranon I, Ares R, Ibanez FC, Marzo F, Villaran Mdel C. Microencapsulation of a probiotic and prebiotic in alginate-chitosan capsules improves survival in simulated gastro-intestinal conditions. *Int. J. Food Microbiol.* 142: 185-189 (2010).
 25. Tuinier R, de Kruif GC. Stability of casein micells in milk. *J. Chem. Phys.* 117: 1290-1295 (2002).
 26. Magnuson BA, Jonaitis TS, Card JW. A brief review of the occurrence, use, and safety of food-related nanomaterials. *J. Food Sci.* 76: R126-133 (2011).
 27. Riviere JE. Pharmacokinetics of nanomaterials: an overview of carbon nanotubes, fullerenes and quantum dots. *WIREs Nanomed. Nanobi.* 1: 26-34 (2009).
 28. Saptarshi SR, Duschl A, Lopata AL. Interaction of nanoparticles with proteins: relation to bio-reactivity of the nanoparticle. *J. Nanobiotechnol.* 11: 26 (2013).
 29. Deng ZJ, Mortimer G, Schiller T, Musumeci A, Martin D, Minchin RF. Differential plasma protein binding to metal oxide nanoparticles. *Nanotechnology* 20: 455101 (2009).
 30. Choi SJ, Lee JK, Jeong J, Choy JH. Toxicity evaluation of inorganic nanoparticles” consideration and challenges. *Mol. Cell. Toxicol.* 9: 205-210 (2013).
 31. Li M, Lin D, Zhu L. Effects of water chemistry on the dissolution of ZnO nanoparticles and their toxicity to *Escherichia coli*. *Environ. Pollut.* 173: 97-102 (2013).
 32. Dobias J, Bernier-Latmani R. Silver Release from Silver Nanoparticles in Natural Waters. *Environ. Sci. Technol.* (2013).
 33. Chanana M, Rivera Gil P, Correa-Duarte MA, Liz-Marzan LM, Parak WJ. Physicochemical properties of protein-coated gold nanoparticles in biological fluids and cells before and after proteolytic digestion. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 52: 4179-4183 (2013).
 34. Jackson BP, Bugge D, Ranville JF, Chen CY. Bioavailability, toxicity, and bioaccumulation of quantum dot nanoparticles to the amphipod *Leptocheirus plumulosus*. *Environ. Sci. Technol.* 46: 5550-5556 (2012).
 35. OECD. Guidance manual for the testing of manufactured nanomaterials: OECD’s sponsorship programme. ENV/JM/MONO(2009)20/REV (2010).
 36. Cockburn A, Bradford R, Buck N, Constable A, Edwards G, Haber B, Hepburn P, Howlett J, Kampers F, Klein C, Radomski M, Stamm H, Wijnhoven S, Wildemann T. Approaches to the safety assessment of engineered nanomaterials (ENM) in food. *Food Chem. Toxicol.* 50: 2224-2242 (2012).
 37. Donaldson K, Poland CA, Schins RP. Possible genotoxic mechanisms of nanoparticles: criteria for improved test strategies. *Nanotoxicology* 4: 414-420 (2010).
 38. Xia T, Meng H, George S, Zhang H, Wang X, Ji Z, Zink JJ, Nel AE. Strategy for toxicity screening of nanomaterials. *Mater. Matt.* 5: 1-7 (2011).
 39. Radomski A, Jurasz P, Alonso-Escolano D, Drews M, Morandi M, Malinski T, Radomski MW. Nanoparticle-induced platelet aggregation and vascular thrombosis. *Br. J. Pharmacol.* 146: 882-893 (2005).
 40. Nano Food 2040. Helmut Kaiser Consultancy (2007).