

## 산화알루미늄 나노물질이 랫드의 대뇌와 신장에 미치는 영향

조은혜\* · 서균백\*\* · 김현미\* · 최경희\* · 권정택\* · 김필제\* · 엄익춘\*†

\*국립환경과학원

\*\*안전성평가연구소

## Toxic Effects of Alumina Nanoparticles in Rat Cerebrums and Kidneys

Eunhye Jo\*, Gyun-Baek Seo\*\*, Hyunmi Kim\*, Kyunghee Choi\*,

Jung-Taek Kwon\*, Philje Kim\*, and Igchun Eom\*†

\*National Institute of Environmental Research

\*\*Korea Institute of Toxicology

### ABSTRACT

**Objectives:** Alumina nanoparticles ( $Al_2O_3$ , Al-NPs) are used for various purposes, including as coating agents and paint additives. Their potential toxicity has raised concern for human health. This study focuses on exploring the toxic effects on the brain and kidneys caused by Al-NPs exposure in rats.

**Methods:** The animals were orally administered Al-NPs at 10, 50 and 100 mg/kg body weight for 28 days following OECD TG 407. To determine the targeted toxicity of Al-NPs, histopathological examination and gene expression analysis were conducted on the rats.

**Results:** The Al-NPs treatment induced kidney tubular dilatation. In the rat cerebrums, the expression levels of 126 genes experienced two-fold or greater increases in response to Al-NPs, including other genes encoding proteins involved in cell differentiation, transcription and signal transduction. In the rat kidneys, the expression levels of 152 genes also showed two-fold or greater increases in response to Al-NPs, including other genes encoding proteins involved in apoptosis, transcription and signal transduction.

**Conclusion:** These results suggest that exposure to Al-NPs influences cellular signal pathways of kidney and cerebrum, and it can be a toxic indicators of nanometrials.

**Keywords:** Aluminum oxide, nanoparticles, toxicogenomics

### 1. 서 론

나노물질은 의약, 에너지, 공업, 화장품, 식품첨가제, 환경, 농업 등 다양한 분야에서 활용되고 있는 반면 노출에 의한 환경과 사람의 건강에 대한 우려 또한 증가하고 있다.<sup>1)</sup> 알루미늄 및 산화알루미늄 나노물질은 2005년 세계 나노입자 시장의 20%를 차

지하는 나노물질 중 하나로,<sup>2)</sup> 음용수, 식품 등의 경로를 통해 알루미늄(산화알루미늄)의 형태로 경구 노출될 수 있다고 알려져 있다.

게다가 기존에 사용되던 입자 크기가 100 nm 이상의 bulk 알루미늄의 경우, 경구 노출되었을 때 고농도에서 생식독성을 야기하고 주로 알츠하이머병이 증가하는 신경독성이 있다고 알려져 있다.<sup>3)</sup> 생식독

†Corresponding author: National Institute of Environmental Research, Incheon, Korea, Tel: +82-32-560-7161, Fax: +82-32-568-2037, E-mail: ehjo@korea.kr

Received: 29 October 2015, Revised: 9 December 2015, Accepted: 9 December 2015

성의 경우 약 3,000 mg/L로 일반적으로 발생하지 않는 고농도에 노출되었을 때 발생하지만, 신경독성이 1.5배 증가한다고 보고된 농도는 0.11 mg/L으로 세계보건기구(WHO), 유럽연합(EU), 호주의 먹는물 기준 0.2 mg/L 이하보다 낮다.<sup>3)</sup> 우리나라 먹는물의 수질기준(먹는물 수질기준 및 검사 등에 관한 규칙, 환경부령 제553호) 또한 동일하게 알루미늄의 검출 농도를 0.2 mg/L 이하로 관리하고 있어 신경독성 관련 유해성이 우려된다.

알루미늄 나노물질은 기존의 bulk 알루미늄 보다 표면적이 넓은 특이성으로 인해 효율성이 높다. 따라서 수처리 시 응집제 등으로 사용되거나 식품 첨가제로 사용되는 등 다방면으로 사용되고 있다. 많은 선행 연구들에서, 섭취된 알루미늄 나노물질이 혈관 내피 세포에서 활성 단핵 백혈구에 부착되어 심혈관 질환 위험성과 염증성 반응을 증가시키는 것으로 보고되었다.<sup>4)</sup> 알루미늄 나노물질의 독성은 대부분 대뇌와 관련된 신경독성에 집중되어 있으며, 같은 크기의 카본 나노물질보다 대뇌에서 더 독성이 높은 것으로 알려져 있다.<sup>5)</sup> 또한 알루미늄 나노물질은 마이크로 사이즈의 알루미늄 물질보다 독성이 더 높았고 이는 세포 내 리소좀과 관련이 있는 것으로 밝혀졌다.<sup>6)</sup> 이러한 연구들은 알루미늄 나노물질 특이적인 유해성 뿐만 아니라 물질 자체의 독성 또한 복합적으로 작용한다는 것을 알려주며, 따라서 알루미늄 나노물질의 표적이 되는 인체 내 주요 조직에 대한 연구가 필요하다.

그러나 기존의 연구들은 알루미늄 나노물질을 단기적으로 노출시켜 영향을 관찰한 것이 대부분이어서 그 한계점이 있다.<sup>7,8)</sup> 따라서 본 연구에서는 알루미늄 나노물질을 28일 동안 경구 투여 후 각 장기 및 혈액 내 변화를 관찰하고, 그 영향에 따라 DNA 마이크로어레이 분석을 통하여 알루미늄의 주요 표적장기라고 알려진 대뇌와 잠재적 영향이 우려되는 또 다른 기관의 gene expression profile에 대한 영향을 보았다. 또한, Chen 등<sup>9)</sup>이 수행한 연구에서 29 mg/kg의 농도로 알루미늄 나노물질이 정맥 투여된 F344 랫드에서 혈관 내 장벽(Blood Brain Barrier)에 지장을 주는 것을 참고하여 투여 농도를 10, 50, 100 mg/kg으로 설정하고 시험을 수행하여 알루미늄 나노물질의 독성자료 확보 및 잠재적 위해성을 확인하는 데 본 연구의 목적이 있다.

## II. 연구내용 및 방법

### 1. 나노물질과 TEM 분석

시험대상 나노물질은 산화알루미늄( $Al_2O_3$ , Al-NPs)으로 Sigma Aldrich Korea(Yongin)에서 구입하여 사용하였으며 1차 증류수에 분산하여 사용하였다. 용매에 분산된 나노입자의 입경을 확인하기 위하여 입자형상을 관찰하였다. Bar-Ilan 등<sup>10)</sup>의 방법을 참고하여 나노물질 농축액을 3차 증류수에 희석한 후 300—mesh 구리 그리드 위에 각각 한방울씩 떨어뜨려, 페트리디쉬에 넣고 상온에서 자연건조시킨 후 투과전자현미경(JEM-1010, JEOL, Japan)으로 관찰하였다. 또한 입도분석기(Dynamic Light Scattering: DLS)를 이용하여 실제 크기를 확인하였다.

### 2. 랫드를 이용한 28일 반복투여시험

본 실험은 시험 전 국립환경과학원 실험동물윤리위원회의 승인을 받아 수행하였다(승인번호 NIER-12-1). 시험용 랫드는 (주)오리엔탈바이오 (Seongnam)에서 Sprague-Dawley(SD rat), SPF(Specific Pathogen Free) 동물을 구입하여 사용하였다. 도입된 동물은 검역 후 7일간 순화시키며, 매일 1회 일반증상 관찰하고 건강상태를 확인하였다. 구입 시 7주령, 시험개시 시 8주령의 개체를 이용하였다.

동물은 스테인리스 철망 사육 상자(W210×D350×H180 mm)를 이용하여 사육하였으며, 사육동물 수는 상자별 2~3마리씩 수용하였다. 시험기간 동안 광주기는 12(명):12시간(암)으로 유지하였으며, 온도는 22±3°C, 습도(상대습도)는 50±20%를 유지 하였다.

반복투여시험은 OECD TG 407에 따라서 진행하였다. 나노입자의 용량 의존적 변화를 관찰하기 위하여 산화알루미늄( $Al_2O_3$ , <100 nm, Sigma-Aldrich)를 0, 10, 50, 100 mg/kg bw로 설정하여 주5회 1일 1회 존데를 이용한 강제경구투여를 실시하였다. 시험개시 후 매주 1회 체중을 측정하고, 계산결과를 바탕으로 투여량 5 mL/Kg을 유지 하였다. 28일간 노출 후 임상변화를 관찰하였다. 혈액은 세포구성비율을 측정하기 위해 일부를 분리하고, 나머지 분획은 상온에서 30분 동안 안정시킨 후 3000 rpm에서 20분간 원심 분리하여 혈청분석을 수행하였다.

### 3. 조직병리학적 검사

실험종료 후, 모든 시험동물은 마취를 시킨 후에 혈액을 채취하고, 안락사 시킨 후 부검을 실시하여 육안적 관찰을 진행하였다. 일반적으로 알루미늄 독성이 있다고 알려진 뇌 조직과 투여경로를 고려하여 위, 간, 비장 조직 그리고 혈액 생화학적 분석 결과를 바탕으로 신장 조직을 고정 후 파라핀에 포매를 거쳐 H&E(Hematoxylin and Eosin) 염색 후 검경하였다.

### 4. 뇌, 신장 조직에서 유전자 발현 변화 시험

유전자 발현은 28일 경구 반복투여 종료 후 적출된 뇌, 신장 조직에서 RNA 추출 및 유전자 발현 분석을 실시하였다. Chen 등<sup>9)</sup>이 수행한 연구를 바탕으로 일반적으로 정맥투여 보다 경구투여가 더 높은 농도에서 영향을 보이는 점을 감안하여 대조군, 고농도 투여군(100 mg/kg)의 각 3개체만을 대상으로 Agilent Rat Whole genome 8X60K Oligo chip 사용하여 분석하였다.

Total RNA sample은 200 ng을 사용하여 RNA amplification 을 진행하였으며, 과정을 통하여 fluorescent incorporation labeling 을 통하여 형성된 labeled cRNA를 Agilent Rat genome 8x60K array 에 Agilent hybridization system을 이용하여 hybridization을 실시하였다.

DNA chip 결과의 분석 과정은 Agilent C scanner 를 이용한 scanning을 통하여 얻어진 spot의 signal intensity 수치 데이터를 사용하여 RMA(Robust-Multiarray Analysis) normalization을 선별적으로 사용하였다. data의 모든 분석은 Agilent GeneSpring GX 12.1를 사용하여 분석하였다.

### 5. 통계처리

통계분석은 통계프로그램(SPSS 18.0, SPSS Inc., USA)을 이용하였으며, 유의수준은  $p < 0.05$ 로 설정하였다. 분석은 정규성을 가정하고 모수적인 일원분산 분석(One-way ANOVA)을 적용하였으며, Sheffe로 사후검정을 실시하여 대조군과 유의한 차이가 나타나는 처리군을 확인하였다.

## III. 결 과

### 1. 시험물질의 입자형상

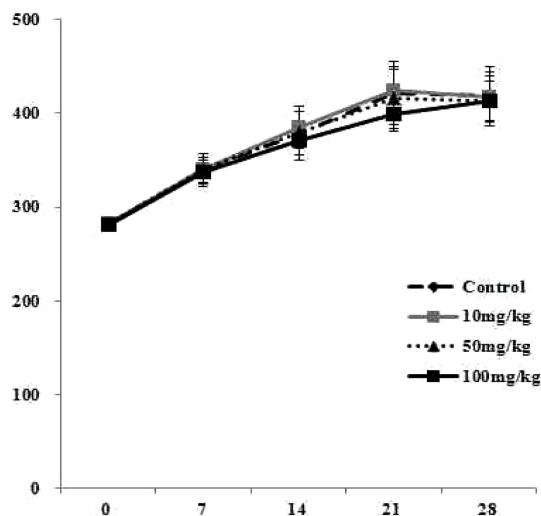


Fig. 1. Body weight changes in SD rats exposed to Al-NPs. Table 1. Absolute organ weight changes in SD rat after oral administration of Al-NPs for 28 days.

TEM 분석결과 본 실험에 사용된 산화알루미늄 나노입자는 50 nm 이하의 크기를 가지며 부분적으로 응집된 형태로 관찰되었다. 또한 수용성 상태에서 입자 크기를 확인하기 위하여 DLS 분석결과 증류수상에 분산할 경우  $97.2 \pm 27.6$  nm의 평균크기를 보였다.<sup>12)</sup>

### 2. 사망동물, 일반증상, 체중변화 및 장기무게 변화

28일 노출기간 동안 사망사례나 특이한 임상변화는 관찰되지 않았으며, 모든 개체에서 지속적인 체중 증가가 나타났다(Fig. 1). 노출종료 후 실시한 계획부검에서도 특이한 육안 소견이 관찰되지 않았으며, 대조군과 비교한 각 장기 별 평균무게 및 표준편차 역시 각 개체 별 유의성 있는 변화가 없었다(Table 1).

### 3. 혈액학 및 혈청생화학적 변화

시험동물에서 채취한 혈액을 분석한 결과 모든 항목에서 대조군 및 산화알루미늄 나노물질 투여군 간의 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Table 2).

혈청생화학적 검사 결과, 칼륨(K)을 제외한 모든 항목에서 대조군 및 산화알루미늄 나노물질 투여군 간의 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Table 3). 혈청

**Table 1.** Absolute organ weight changes in SD rat after oral administration of Al-NPs for 28 days

Unit (g)	Control	10 mg/kg	50 mg/kg	100 mg/kg
Brain	1.94±0.12	1.96±0.08	1.96±0.05	1.95±0.07
Liver	12.96±1.41	11.76±1.81	12.44±0.83	12.16±1.08
Spleen	0.78±0.05	0.91±0.19	0.78±0.11	0.83±0.12
Kidney(L)	1.42±0.04	1.51±0.16	1.48±0.26	1.41±0.15
Kidney(R)	1.38±0.10	1.48±0.11	1.49±0.28	1.42±0.14
Testis(L)	1.61±0.10	1.65±0.13	1.60±0.15	1.66±0.06
Testis(R)	1.60±0.09	1.67±0.09	1.61±0.11	1.66±0.05
Epididymis(L)	0.03±0.00	0.03±0.00	0.04±0.01	0.03±0.01
Epididymis(R)	0.03±0.01	0.03±0.00	0.03±0.01	0.03±0.00

**Table 2.** Biochemical blood values in SD rat after oral administration of Al-NPs for 28 days

	Control	10 mg/kg	50 mg/kg	100 mg/kg
WBC	7.14±2.10	6.42±2.04	6.16±2.44	4.92±0.67
Neutrophil(%)	27.37±2.81	29.24±2.95	28.08±3.90	28.68±5.56
Lymphocyte(%)	66.88±3.74	65.36±2.93	66.19±4.83	65.42±5.61
Monocyte(%)	5.48±1.82	5.18±1.03	5.48±1.74	5.64±0.88
Eosinophil(%)	0.26±0.33	0.21±0.11	0.21±0.18	0.24±0.16
Basophil(%)	0.02±0.05	0.01±0.01	0.03±0.03	0.02±0.02
RBC	6.95±0.19	7.12±0.38	7.34±0.15	7.04±0.32
HCT	39.28±1.77	41.74±3.38	41.28±2.04	40.26±1.07
MCV	56.55±2.61	58.56±2.51	56.24±2.31	57.28±1.22
MCH	20.08±0.80	20.22±1.15	19.42±1.08	20.10±0.68
MCHC	35.45±1.04	34.60±3.22	34.52±1.55	35.08±0.56
RDW	16.45±0.34	15.60±0.64	16.18±0.36	15.84±0.56
PLT	892.75±56.00	908.00±130.71	997.80±126.50	953.25±31.85

WBC(Wite blood cell, K), RBC(Red blood cell, M), HCT(Hematocrit, %), MCV(Mean corpuscular volume, fL), MCHC(Mean corpuscular hemoglobin concentration, g/dl), PLT(Platelet, K)

전해질인 K는 대조군에 비해 모든 투여군에서 증가하였고 특히 10, 50 mg/kg 투여군에서 유의적으로 증가하는 것이 관찰되었다. 혈청에서 K가 증가 시 신부전, 부신피질 기능저하증, 탈수, 요도폐쇄 등을 지시한다고 알려져 있고<sup>11</sup> 신장의 기능과 관련이 있다.

#### 4. 조직병리학적 변화

뇌, 간, 비장, 위에서는 알루미늄 나노물질의 경구투여로 인한 특이할 만한 이상소견은 관찰되지 않았다(data not shown). 그러나 저농도 10 mg/kg 투여군의 5마리 랫드 중 3마리 랫드 신장에서 세뇨관의 확장(tubular dilatation)이 관찰되었다(Table 4). 세뇨관의 확장은 길질과 속질을 포함하는 전체

적인 범위에 걸쳐 관찰되었는데 저농도 투여군의 75%에 영향을 미쳤다. 그밖에 같은 저농도 투여군 랫드 신장에서 세뇨관 상피의 변성, 세뇨관상피 세포질내 유리질과립의 축적, 국소성 신증 등이 1례씩 관찰되었고 고농도 100 mg/kg 투여군에서 1례의 사이질에서 국수성의 염증세포(단핵구)의 침윤이 관찰되었다.

#### 5. 랫드 경구반복독성 유전체 발현

알루미늄 나노물질을 100 mg/kg의 농도로 28일 동안 경구노출 시킨 랫드 뇌에서의 발현 변이를 나타낸 유전자들에 대한 bioinformatic gene enrichment tool인 DAVID tool을 사용하여 분석한 결과, 대조군

**Table 3.** Biochemical serum values in SD rat after oral administration of Al-NPs for 28 days

	Control	10 mg/kg	50 mg/kg	100 mg/kg
ALT	27.75±2.22	27.00±3.16	28.20±2.28	31.80±5.89
AST	56.00±7.96	83.60±35.76	90.80±30.31	61.20±1.30
ALP	690.50±222.23	620.20±139.22	578.20±79.40	701.60±128.21
GLU	198.25±20.07	154.20±50.41	181.80±44.10	164.40±27.54
BUN	14.83±1.19	14.30±1.81	14.68±1.95	13.58±1.50
CRE	0.20±0.00	0.20±0.00	0.18±0.04	0.20±0.00
TBIL	0.45±0.06	0.54±0.15	0.56±0.15	0.46±0.09
TCHO	59.00±11.92	67.20±12.38	62.20±17.08	59.80±3.70
TG	65.75±20.39	53.40±35.19	68.20±31.41	54.60±18.04
TP	5.00±0.71	5.68±0.27	5.40±0.29	5.44±0.21
ALB	3.15±0.47	3.62±0.11	3.52±0.24	3.46±0.17
LDH	236.00±241.86	587.20±411.48	735.80±254.46	130.20±21.96
Ca	8.78±1.09	9.74±0.18	9.42±0.54	9.56±0.36
Na	128.75±12.55	137.60±3.65	135.00±1.41	137.40±1.82
K	3.68±0.33	4.26±0.40*	4.26±0.35*	3.74±0.38
Cl	93.75±10.40	100.40±3.58	97.00±2.12	100.40±1.67

AST(Aspartate aminotransferase, IU/L), ALT(Alanine aminotransferase, IU/L), ALP(alkaline phosphates, IU/L), GLU(glucose, mg/dl), BUN(blood urea nitrogen, mg/dl), CRE(creatinine, mg/dl), TBIL(total bilirubin, mg/dl), TCHO(total cholesterol, mg/dl), TG(triglyceride, mg/dl), TP(total protein, g/dl), ALB(albumin, g/dl), LDH(lactate dehydrogenase, IU/L), Ca(calcium, mg/dl), Na(sodium, mEq/L), K(potassium, mEq/L), Cl(chloride, mEq/L)  
Mean±SEM, \* $p < 0.05$  vs. control.

**Table 4.** Histopathological changes in SD rat after oral administration of Al-NPs for 28 days

Group	Control	10 mg/kg	50 mg/kg	100 mg/kg
<b>Animal No. examined</b>	4	5	5	5
<b>Kidney</b>				
No specific lesion	3 (75.0)	0 (0.00)	5 (100.0)	4 (80.0)
Tubular dilatation, diffuse	0 (0.00)	3 (60.0)	0 (0.00)	0 (0.00)
Tubular degeneration, CM junction	0 (0.00)	1 (20.0)	0 (0.00)	0 (0.00)
Hyaline droplets in tubules	1 (25.0)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Cell infiltration, interstitium, mononuclear cell, focal	0 (0.00)	1 (20.0)	0 (0.00)	1 (20.0)
Focal nephropathy	0 (0.00)	2 (40.0)	0 (0.00)	0 (0.00)

( ), numbers in parentheses represent the percentage of the lesion.

에 비해 Myh3, Ctsr, Ddn, Rprml, Cspg5 gene 등 83개의 유전자들이 significant over expression(2 fold 이상,  $p$ -value < 0.05)을 나타냈다. 또한 Ptptr, Tmprss11e, Ptger3, Six4, Avp 등 43개의 유전자들이 대조군에 비해 significant down expression(2 fold 이상,  $p$ -value < 0.05)을 나타냈다. 랫드 신장에서는 Bard1, Tnf, Zbtb16, Slc16a14 gene 등 61개의 유전자들이 대조군 보다 significant over expression(2 fold 이상,  $p$ -value < 0.05)을 나타내었고 Ccl12,

Zfp29, Hcrt1, Mst1, Rasd1 gene 등 91개의 유전자가 대조군 보다 significant down expression(2 fold 이상,  $p$ -value < 0.05)을 나타내었다.

알루미늄 나노물질에 의해 변화된 유전자 중 기능이 밝혀진 유전자만 선별하여 나타내었다(Table 5). 대부분 세포 전사, 신호전달, 사멸, transport 등 세포 내 신호전달에 관련된 유전자였으며 대뇌에서는 신장에서와 다르게 세포분화와 관련된 유전자의 증가가 많았다.

**Table 5.** Selected microarray results of SD rat after oral administration of Al-NPs for 28 days

Genes*	Brain	Kidney
cell differentiation	Mlph, Klf10, Tulp1, Zbtb16, Fhl2, Robo3, Cspg5, Lgals7, Fst/ Prrxl1, Six2	Zbtb16, Tnf/ Pou1f1, Kctd11, Csflr
transcription	Per2, Klf10, Lmo4, Zbtb16, Fhl2, Zfp84, Rbak, Psrc1, Dmrta2, Fst/ Prrxl1, Six2, Ovoll	Zbtb16, Tnf/ Rasd1, Zfp84, Prim2, Nfe2l3, Pou1f1
transport	Mlph, Kcnn1, Slc17a7, Slc8a2, Nup98, Cplx3/ Slc43a1, P2rx6, Clic4, Six2	Slc43a1, Sh3gl2, Tnf, Bard1/ Pou1f1, Trpm4, Kctd11, RGD1310507
apoptosis	Klf10, Birc5, Grem1, Zbtb16, Lgals7, Ptprv, Plekhg5/ -	Fgd1, Zbtb16, Tnf, Bard1/ Stk17b, Ect2, Fn1
cell cycle	Birc5, Rprm, Psrc1, Ptprv, Fam5b/ Ovoll	Tnf/ Esp1, Ranbp1
signal transduction	RGD1564327, Per2, Bst2, Grem1, Plekhg5, Agap2, Gpr27, Fst, Gpcr12, Olr7, Hrh3/ Cartpt, Calcr, Tas2r114, Olr522	Fgd1, Tnf, Olr932, Olr836, LOC683581/ Stk17b, Rasd1, Olr1229, Ect2, Gfra2, Rap2b, Rgs1, Hcrt1, Csflr
cell proliferation	Klf10, Zbtb16, Lgals7, Ptprv, Hrh3/ -	Zbtb16, Tnf, Hyal1/ Pou1f1, Kctd11, Csflr

\*, Genes with more than 2-fold change(up/down gene).

#### IV. 고 찰

OECD에서 우선연구대상 물질로 선정된 13종의 제조 나노물질 중 알루미늄 나노물질은 우리나라에서는 금속 나노물질인 aluminum oxide nanoparticles 과 titanium dioxide nanoparticles이 의약품의 정제, 식품의 안정제, 화장품의 원료물질 등으로 많이 사용되고 있다<sup>12</sup>. 본 연구는 국내외에서 사용량이 증가하고 있는 나노물질 중 알루미늄 나노물질의 경구 노출 시 발생할 수 있는 인체 영향 가능성을 확인하기 위하여 수행되었다. 50 nm 크기의 알루미늄 나노물질의 28일 반복노출 시 어떠한 육안적 임상변화, 체중변화, 및 장기증량변화도 관찰되지 않았다.

그러나 혈액생화학적 분석결과에서 K의 수치가 대조군에 비해 저농도(10 mg/kg)와 중간농도(50 mg/kg)에서 유의적으로 증가하였고 이는 조직병리학적 검사결과와도 상관성을 보였다. 다른 장기에서는 알루미늄 나노물질 투여에 의한 변화가 관찰되지 않은 반면 저농도 투여군의 75%가 신장의 세뇨관 확장이 관찰되었다. 혈액 내 K의 수치는 항상 일정한 양을 유지해야 한다. K의 투여 없이 혈액 내 K의 수치가 높아진 것은 신장이 정상적으로 활동하지 않아 적절한 양이 배출되지 않았음을 의미하고 심할 경우 hyperkalemia(고칼슘혈증)을 야기할 수 있다.<sup>13</sup> K와

세뇨관 확장 간에 직접적인 관련성은 아직 밝혀진 않았지만 dipotassium hydrogenphosphate(인산 수소칼륨)이 세뇨관 확장을 야기한다고 밝혀진 바 있다.<sup>14</sup> 그리고 50 mg/kg 이상의 투여 농도군에서는 저농도 투여군 보다 신장의 영향이 적게 관찰되었는데 이는 경구 투여 특성상 저농도 투여군의 나노물질이 산성인 위 내에서 다른 투여군 보다 덜 응집되어 체내에 더 많이 분포, 신장까지 영향을 미쳤다고 판단된다. 김 등에 의하면 티타늄 나노물질의 경우에도 5일 동안 위장관 투여 시 위 내 응집으로 대부분 feces로 배설되고 다른 독성 영향은 관찰되지 않았다고 한다.<sup>15</sup>

알루미늄 나노물질에 노출된 대뇌, 신장조직의 유전자 발현을 분석한 결과 대뇌의 경우 세포 신호전달, 전사, 세포분화, transport, 사멸 등의 순으로 영향이 많았고 특히 세포사살관련 apoptosis 유전자는 모두 증가하는 것이 기존의 알루미늄 신경독성과 많은 관련성을 보여주었다. 신장에서는 세포 신호전달, transport, 전사 등의 순으로 유전자의 변화가 많았는데 세포분화 및 성장관련 유전자의 변화가 적은 것이 대뇌의 유전자 영향과의 다른 점이었다. CTD(The Comparative Toxicogenomics Database에서 산화 알루미늄의 관련 유전자를 검색하여 보면, IL1B, VCAM1, SELE, TNF, IL6, SPP1 등으로 알루미늄

나노물질 관련 유전자와는 상당한 차이가 있다. SPP1 유전자를 제외하면 대부분 종양관련 유전자로 알루미늄 나노물질이 세포 내 신호전달 유전자의 변화를 유도하는 것을 고려한다면 같은 물질이지만 물질의 크기에 따라 다른 독성 영향을 보인다는 것을 확인할 수 있었다.

따라서 본 논문은 Park 등<sup>7)</sup>이 세포실험에서 합성된 알루미늄 나노물질이 신장, 뇌세포에서 독성을 야기하는 것을 *in vivo* 시험에서 확인하였다는 데 의의가 있으며 알루미늄 나노물질은 신장기능과 신경관련 독성을 일으킬 가능성이 존재할 수 있음을 의미한다.

## V. 결 론

본 연구는 알루미늄 나노물질을 28일 동안 경구 투여하였을 경우 다른 장기에서의 육안적 변화는 관찰되지 않았지만 신장의 세뇨관 확장이 저농도(10 mg/kg)에서 유의적으로 증가함을 확인하였다. 이러한 결과는 알루미늄 나노물질의 장기적인 경구 노출은 신장에 영향을 주어 신장기능이 영향을 받을 수 있음을 의미한다. 그리고 알루미늄 나노물질에 노출된 대뇌와 신장에서 세포 내 신호전달 관련 유전자의 변화가 유의적으로 관찰되어 향후 알루미늄 나노물질의 저농도에서 장기노출 시 신장기능과 신경관련 독성 영향에 대한 추가 실험이 요구된다.

## References

1. Shatkin JA, Abbott LC, Bradley AE, Canady RA, Guidotti T, Kulinowski KM, et al. Nano risk analysis: advancing the science for nanomaterials risk management. *Risk Anal* 2010; 30(11): 1680-1687.
2. Rittner MN. Market analysis of nanostructured materials. *Am. Ceram. Soc. Bull.* 2002; 81: 33-26.
3. Krewski D, Yokel RA, Nieboer E, Borchelt D, Cohen J, Harry J, et al. Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2007; 10 Suppl 1:1-269.
4. Oesterling E, Chopra N, Gavalas V, Arzuaga X, Lim EJ, Sultana R, et al. Alumina nanoparticles induce expression of endothelial cell adhesion molecules. *Toxicol Lett* 2008; 178(3): 160-166.
5. Zhang QL, Li MQ, Ji JW, Gao FP, Bai R, Chen CY, et al. In vivo toxicity of nano-alumina on mice neurobehavioral profiles and the potential mechanisms. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011; 24(1 Suppl): 23S-29S.
6. Zhang Q, Xu L, Wang J, Sabbioni E, Piao L, Di Gioacchino M, et al. Lysosomes involved in the cellular toxicity of nano-alumina: combined effects of particle size and chemical composition. *J Biol Regul Homeost Agents* 2013; 27(2): 365-375.
7. Park EJ, Lee GH, Yoon C, Jeong U, Kim Y, Cho MH, et al. Biodistribution and toxicity of spherical aluminum oxide nanoparticles. *J Appl Toxicol* 2015; Epub ahead of print.
8. Kura AU, Saifullah B, Cheah PS, Hussein MZ, Azmi N, Fakurazi S. Acute oral toxicity and biodistribution study of zinc-aluminium-levodopa nanocomposite. *Nanoscale Res Lett* 2015; 10: 105.
9. Chen L, Yokel RA, Hennig B, Toborek M. Manufactured aluminum oxide nanoparticles decrease expression of tight junction proteins in brain vasculature. *J Neuroimmune Pharmacol* 2008; 3(4): 286-295.
7. Bar-Ilan O, Albrecht RM, Fako VE, Furgeson DY. Toxicity assessments of multisized gold and silver nanoparticles in zebrafish embryos. *Small* 2009; 5(16): 1897-910.
8. Lee YS. Laboratory Animal Medicine. *SNU Press* 1997.
9. Kwon JT, Seo GB, Lee MM, Kim HM, Sim IS, Jo EH, et al. Pulmonary toxicity assessment of aluminum oxide nanoparticles via nasal instillation exposure. *Korean Journal of Environmental Health Sciences* 2013; 39(1): 48-55.
10. Field MJ, Stanton BA, Giebisch GH. Differential acute effects of aldosterone, dexamethasone, and hyperkalemia on distal tubular potassium secretion in the rat kidney. *J Clin Invest* 1984; 74(5): 1792-1802.
11. National Institute of Environment Research. HPV Chemical Initial Risk Assessment : Potassium monohydrogen phosphate. *Ministry of Environment* 2011.
12. Kim HJ, Park KS. Excretion, tissue distribution and toxicities of titanium oxide nanoparticles in rats after oral administration over five consecutive days. *Korean Journal of Environmental Health Sciences* 2014; 40(4): 294-303.