

Harmfulness of Particulate Matter in Disease Progression

Jong Kyu Choi¹, In Soon Choi², Kwang Keun Cho³ and Seung Ho Lee^{1*}

¹Department of Nano-Bioengineering, Incheon National University, 119 Academy-ro, Yeonsu-gu, Incheon 22012, Korea

²Department of Life Science, Silla University, Busan 46958, Korea

³Department of Animal Resources Technology, Gyeongnam National University of Science and Technology, Jinju 52725, Korea

Received January 25, 2020 / Revised February 18, 2020 / Accepted February 19, 2020

As society develops rapidly, environmental pollution is becoming a greater risk factor threatening human health. One of the major causes of air pollution that affects human health is particulate matter (PM), which contains a heterogeneous mixture of different particle sizes and chemical compositions. PM is classified by size into general PM (PM₁₀; diameter below 10 μm) and fine PM (PM_{2.5}; diameter below 2.5 μm). PM_{2.5} can pass through the respiratory tract into the circulatory system and thence throughout the body. PM_{2.5} is known to stimulate oxidative stress and inflammatory responses to cells, promoting diseases such as asthma, chronic respiratory disease, cardiovascular disease, diabetes mellitus, and immunological disorders. Although detailed molecular mechanisms for how PM stimulates disease progression still need to be elucidated, together with national efforts to reduce PM production, significant research has been conducted that demonstrates the harmfulness of PM in disease progression through *in vitro* and *in vivo* experiments. This review focuses on the harmfulness of PM in disease progression; we also introduce a biological verification method for determining the hazards of PM.

Key words : Fine particulate matter, particulate matter, respiratory disease

서론

사회의 발전과 더불어 증가하는 환경오염은 인류의 건강을 위협하는 수준에 이르고 있다. 실제로 년 2백만명 이상이 공기 오염에 의한 호흡기 질환으로 사망하고 있는 것으로 보고되고 있으며[14], 여러가지 공기 오염원 중에 미세먼지(particulate matter, PM)는 공기오염의 주요 오염원 중 하나로 입자의 크기에 따라 직경이 10 μm 이하의 것을 일반 미세먼지(PM₁₀), 2.5 μm 이하의 것을 초미세먼지(PM_{2.5})로 분류한다. 미세먼지에는 질산염(nitrates), 황산염(sulfates) 및 다환 방향족 탄화수소(polycyclic aromatic hydrocarbons) 등 다양한 화학성분뿐만 아니라, 내독소(endotoxin), 세포단편(cell fragments) 및 다양한 금속성분이 포함되어 있는 것으로 알려져 있다[66].

미세먼지에 장기간 노출은 천식(asthma) [61], 만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD) [33], 폐암(lung cancer) [4]을 증가시킬 수 있으며, 초미세먼지의 경우 호흡기관을 관통하여 혈류를 통해 다른 조직으로 이동 할

수 있어 심혈관 질환(cardiovascular disease) [43]을 증가시킬 수 있는 위험성을 보유하고 있다고 알려져 있다. 미세먼지의 위험성이 알려지기 시작하면서 미세먼지의 안전성에 대한 국가기준이 점차적으로 강화되고 있으며, 미세먼지의 발생을 근본적으로 저감하기 위한 국가적인 노력과 함께 다양한 질환 동물모델을 이용하여 미세먼지와 여러 질환의 연관성을 규명하는 연구가 급속도로 증가하고 있는 실정이다.

본 총설에서는 여러 연구를 통해 밝혀진 미세먼지의 유해성과 질환촉진 작용기작에 대해서 설명하고 미세먼지의 유해성을 검증하기 위한 생물학적 시험법에 대해 정리하고자 한다.

미세먼지 정의 및 유해성

미세먼지는 입자의 직경이 10 μm 이하의 일반 미세먼지와 (PM₁₀) 2.5 μm 이하의 초미세먼지(PM_{2.5})로 나누어 질 수 있다[1]. 미세먼지에는 다양한 종류의 성분들이 포함되어 있는데 일반 미세먼지에는 먼지부유물, 흙먼지, 곰팡이 포자, 식물단편 및 여러 금속 산화물들(metal oxides)이 주 성분으로 발원지로부터 약 10 km 정도 이동이 가능한 것으로 알려져 있고, 초미세먼지의 경우 황산염, 질산염, 암모늄, 수소이온, 방향족 탄화수소, 카드뮴, 구리, 아연등이 주성분으로 발원지로부터 최대 1,000 km까지 이동할 수 있는 것으로 보고되고 있다[59]. 일반미세먼지와 초미세먼지는 미세먼지의 입자크기를 기준으로 분류한 것으로 쉽게 부서지기도 하고 입자끼리 합쳐지기도 하기 때문에 일반미세먼지와 초미세먼지에 들어있는 성분

*Corresponding author

Tel : +82-32-835-8260, Fax : +82-32-835-0798

E-mail : seungho@inu.ac.kr, lsh1602@gmail.com

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

의 농도, 종류에 근거하여 인체에 미치는 영향성을 예측하는 것은 어렵다. 석탄 등의 연료의 연소에서 유발되는 미세먼지의 경우 연료의 종류 및 연소의 단계(점화 및 소멸)에 따라서 발생하는 미세먼지의 종류가 틀리며, 호흡기에 미치는 영향성이 각각 틀린 것으로 알려져 있다[24]. 초미세먼지의 경우 작은 입자크기로 인해 일반미세먼지 보다 세포 안으로 쉽게 들어갈 수 있어 호흡기로 들어온 초미세먼지가 심혈관계 및 소화계 등의 다른 조직에까지 영향을 미칠 수 있다고 알려져 있다. 가장 일반적으로 알려져 있는 미세먼지에 의한 질병유발 기작은 산화적 스트레스(oxidative stress)에 의한 세포독성을 들 수 있다. 호흡기로 들어온 미세먼지는 활성 라디칼의 생성을 촉진시켜 허파조직에 산화적 스트레스를 유발하며, p38 및 JNK와 같은 세포내 스트레스 신호전달 분자를 활성화 시키고, NF-κB 및 AP-1와 같은 전사인자의 발현을 증가시켜 IL-1, IL-6 와 같은 염증성 사이토카인(proinflammatory cytokines)의 발현을 유도한다. 이렇게 증가된 염증성 사이토카인은 미세먼지에 노출된 각 조직에서 세포독성을 촉진시키고 다양한 질환을 유도하게 된다(Fig. 1) [24].

미세먼지의 유해성으로 인해 각 국가에서는 초미세먼지의 환경기준을 설정하고 있는데 한국의 경우 2018년도부터 연평균 기준을 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 에서 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 으로, 일평균 기준을 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 에서 35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 으로 미국 및 일본과 같은 수준으로 강화하였다. 뿐만 아니라 미세먼지의 예보기준(일평균)도 강화하여 미세먼지의 예보기준을 좋음(0~15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), 보통(16~35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), 나쁨(36~75 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), 매우나쁨(76 이상 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)으로 강화하였다[27]. 최근 경제협력 개발기구(OECD)에서 발표한 2017년도 국가별 연평균 초미세먼지 농도를 비교하면 한국은 25.14 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 수준으로 OECD평균 농도(12.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)의 2배 이상의 수치를 보였으며, 이는 한국이 OECD국가중 최고수준의

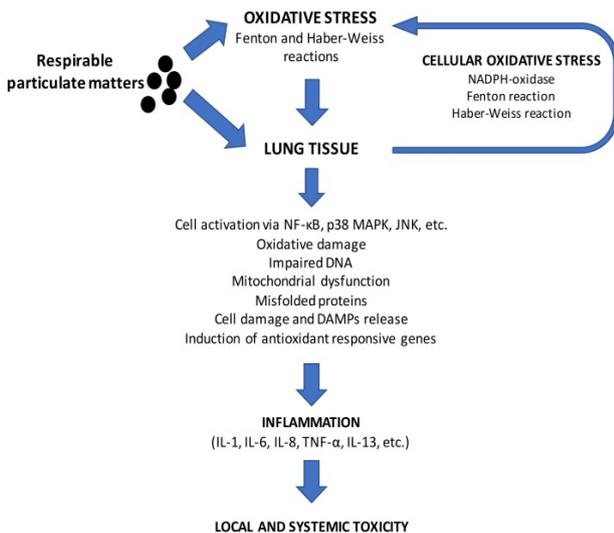


Fig. 1. Biological pathways linking particulate matter-induced oxidative stress [24].

초미세먼지가 발생하는 국가라는 점을 시사하고 있다[45].

많은 연구결과에서 미세먼지의 증가는 인간의 수명과 직접적인 영향성이 있는 것으로 보고되고 있다. 실제적으로 단위면적당(m^3) 초미세먼지 농도가 10 μg 증가할 경우에 사망에 이를 수 있는 위험도가 1.4~2.7% 증가하는 것으로 보고되고 있어[16, 41, 48] 한국의 경우 장기적으로는 미세먼지에 의한 질환 발생 및 사망률이 급속히 늘어날 가능성이 높다고 판단된다.

미세먼지 유해성 검증 시험법

여러 질병모델 시스템(세포주 및 동물질환모델)에 처리되는 미세먼지는 미세먼지 샘플러를 이용하여 대량으로 포집된 후 건조하여 사용된다. 미세먼지 샘플러에는 일반 미세먼지(PM10)와 초미세먼지(PM2.5)를 선택적으로 포집 할 수 있는 필터를 장착할 수 있으며, 목적에 맞게 필터를 교체하여 수집할 수 있다. 미세먼지는 24시간 동안 분당 10~100 l의 공기를 필터에 흐르게 하고, 부착된 미세먼지를 24시간 동안 약 50°C에서 건조시킨 후 물속에서 초음파 분쇄기(sonicator)를 이용해 약 6~8시간 동안 분리 한다. 분리된 미세먼지는 원심분리 후 동결건조를 통하여 분말화 한다. 분말화 된 미세먼지는 0.85% 염화나트륨(NaCl) 용액을 넣어 적정 농도의 미세먼지 용액을 만들어 -20°C 냉동고에 보관하여 향후 실험에 사용한다.

이렇게 수집된 미세먼지는 질환별 세포주 모델을 이용하여 미세먼지와 질환의 연관성을 검증하는데 사용한다. 호흡기 질환의 경우 인간 폐 기관지 상피세포주 BEAS-2B 및 16HBE가 미세먼지와 호흡기 질환연관성을 밝히기 위한 *in vitro* 실험에 많이 사용되며[3, 47], 미세먼지와 심혈관 질환의 연관성을 연구하기 위해서는 HUVEC [44] 및 EA.HY926 [67] 등의 인간 내피세포주(endothelial cells)를 이용하여 미세먼지의 독성 및 염증반응을 검증하며, 미세먼지에 의한 면역 염증반응의 연구에는 주로 마우스 대식세포인 RAW 264.7 세포주가 많이 사용된다.

미세먼지에 의한 질환 연관성을 규명 하기 위해서는 적절한 동물질환모델을 구성하여 동물모델에 직접 미세먼지를 처리하여 질환의 진행 여부를 검증하게 된다. 이를 위한 미세먼지 처리법에는 기관지주입법(intratracheal instillation), 코흡입법(intranasal inhalation), 및 전신노출흡입법(whole body inhalation)이 사용 되고 있다(Fig. 2). 기관지주입법은 주사기를 이용하여 기도 혹은 기관지에 미세먼지를 직접 주입하는 방법으로 호흡기 독성평가를 할 때 가장 널리 사용되는 방법이다 [20]. 기관지주입법은 다른 방법들에 비해 가장 효과적으로 미세먼지의 유해성을 확인할 수 있는 장점이 있으나, 미세먼지를 인위적으로 기관지 내에 다량 주입하는 것이기 때문에 자연환경에서 미세먼지에 노출되는 생리학적 환경과는 차이가 있다는 단점을 가지고 있다. 코흡입법은 기관지주입법에 비해 생리학적 환경에 더 가까운 방법이라 할 수 있다. 코 안쪽 벽은 혈관이 잘 발달 되어 있는 얇은 점액질로 둘러 쌓여져 있어

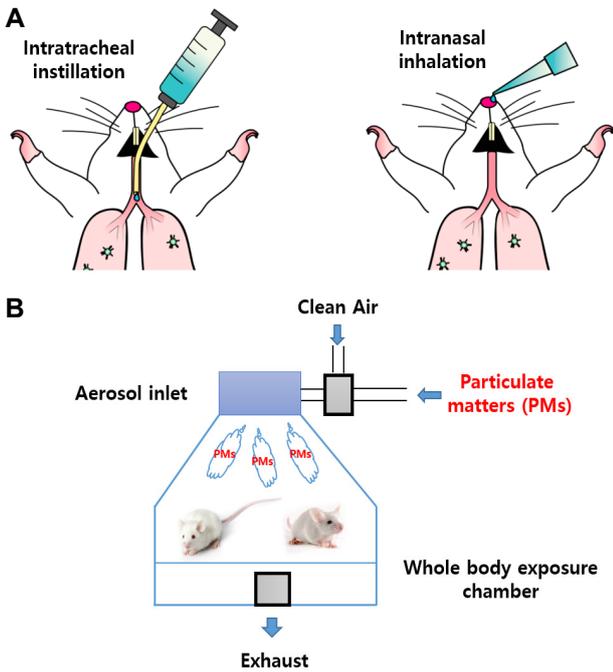


Fig. 2. Schematic figures of the intratracheal instillation, intranasal inhalation (A), and whole body exposure methods (B). (A) is adapted from [49].

흡입된 미세먼지가 쉽게 상피세포에 자극을 줄 수 있고 세포 안으로 들어갈 수 있어 미세먼지에 의한 체내 영향성을 평가하는데 적합한 방법이라 사료된다. 하지만 코 안쪽의 적은 면적으로 미세먼지를 처리할 수 있는 양에 한계가 있는 단점이 있으며, 흡수되는 양의 차이가 있어 동물실험에서 그룹간 처리한 양의 차이가 클 수 있는 단점이 있다[28]. 전신노출흡입법은 생리학적 환경과 가장 가까운 동물실험법이라 할 수 있다. 실험동물이 사육되고 있는 챔버에 미세먼지가 포함된 공기를 지속적으로 공급하여 호흡기를 통해 자연스럽게 미세먼지가 체내에 들어가게 하는 처리법으로 생리학적 환경과 가장 가깝다는 장점이 있으나 챔버에 지속적으로 미세먼지를 공급할 수 있는 시설 및 공간이 필요하고 기관지 주입법 및 코흡입법에 비해 장기간 실험을 해야 미세먼지의 영향성을 확인할 수 있다는 단점이 있다. 각각의 동물시험법이 장단점을 갖고 있지만 많은 연구보고에서 미세먼지가 여러 질환에서 미치는 영향성을 평가하기 위해 기관지주입법, 코흡입법 및 전신노출흡입법이 목적에 맞게 선택되어 사용되고 있으며(Table 1) 미세먼지의 유해성을 밝히기 위해서는 위의 동물시험법을 이용하여 다양한 질환에 미치는 영향성을 규명하는 것은 필수적인 부분이라 판단된다.

미세먼지와 호흡기 질환

공기중에 존재하는 미세먼지는 호흡기를 통해 쉽게 체내로 직접 들어갈 수 있어 미세먼지에 의해 유발되는 질환 중 가장

많은 연구가 진행되고 있는 것은 호흡기 질환이다. 미세먼지에 노출은 호흡이 짧아지고, 가슴통증 및 기침을 유발할 수 있으며[13] 심하게는 어린아이의 폐 발달을 저해할 수 있고 만성적인 폐 성장 및 기능 저해 현상을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다[5]. 실제적으로 단위 면적당(m^3) 미세먼지의 농도가 $150 \mu g/m^3$ 증가하였을 경우 폐 기능이 3~6% 감소할 수 있다는 연구 보고가 있으며[56], 주변 환경의 미세먼지의 농도는 천식(asthma) 질환 유발과 높은 연관성이 있는 것으로 보고되었다[40]. 미세먼지와 호흡기 질환의 높은 연관성이 알려지면서 미세먼지에 의한 호흡기 질환을 유발하는 작용기작을 밝히려는 많은 연구가 진행되고 있다. 호흡기로 들어간 초미세먼지는 폐 모세기관지에 부착되어 상피세포와 대식세포(alveolar macrophages) 안으로 들어가 산화스트레스(oxidative stress)를 유발하고, 세포사멸(apoptosis)을 유도하여 결과적으로 폐의 기능을 저하시킨다[13]. 초미세먼지가 들어간 폐조직에는 염증세포의 유입(infiltration)으로 염증성 사이토카인의 분비가 증가하여 폐조직의 손상이 추가적으로 발생되고, 허파파리(폐포) 구조의 손상이 일어나게 되며[53], 초미세먼지가 유입된 폐 조직에서는 면역세포와 폐 상피세포의 상호작용으로 TGF- β 및 amphiregulin 같은 염증유발성 물질의 분비가 촉진되어 기관지벽이 두꺼워지고 폐 섬유화(fibrosis)를 유도하는 것으로 알려졌다[12, 54]. 초미세먼지의 호흡기 유입은 폐의 면역반응을 저하시키는 것으로 알려져 있는데 대표적으로 기관지의 점액시스템(mucociliary system)의 기능을 저하시켜 박테리아에 쉽게 감염시키며[11], 폐 상피세포간의 막투과성(barrier permeability) 및 상호작용에 중요한 간극결합(gap junction)에 영향을 주어 폐 선천성 면역(pulmonary innate immunity)을 저하시키는 것으로 알려졌다[10, 23, 36]. 미세먼지와 호흡기 질환의 연관성은 많은 연구에 의해 증명되고 있으나 아직 호흡기 질환을 유발하는 구체적인 원인분자의 규명 및 미세먼지 특이 신호전달과정에 대한 연구는 많이 부족한 실정이며, 미세먼지에 의한 호흡기 질환을 억제 및 완화시킬 수 있는 소재 및 약을 개발하기 위해서 보다 구체적인 연구가 필요한 실정이다.

미세먼지와 당뇨병

호흡기로 들어간 초미세먼지가 세포 내로 들어가 혈관을 통해 체내로 전달 될 수 있다는 사실이 알려지기 시작하면서 대사증후군에 있어서 초미세먼지의 영향성에 대한 연구가 급속히 증가되고 있다. 당뇨병은 대표적인 대사질환 중 한가지로 선천적으로 인슐린의 분비가 이루어지지 않아 체내의 과도한 혈당의 증가가 나타나는 제1형 당뇨병과, 인슐린의 분비가 정상적으로 이루어지나 체내 세포에서 인슐린을 인식하지 못하는 인슐린 저항성이 나타나 체내 혈당의 증가와 함께 여러 2차 질환을 유발하는 제2형 당뇨병으로 나누어 질 수 있다. 놀랍게도 미세먼지에 지속적인 노출은 지방염증반응, 간소포

Table 1. *In vivo* analysis that investigated the harmfulness of PM

Methods	Titles	Disease models	Doses	Ref.
Intratracheal instillation	Ambient PM2.5 exposure exacerbates severity of allergic asthma in previously sensitized mice	Asthma	1, 10 and 100 µg, one time	[78]
	Mediating Role of TRPV1 Ion Channels in the Co-exposure to PM2.5 and Formaldehyde of Balb/c Mice Asthma Model	Asthma	100µg/day, 3 times/week	[58]
	Fine-particulate matter (PM2.5), a risk factor for rat gestational diabetes with altered blood glucose and pancreatic GLUT2 expression	Diabete	15mg/kg, 2 days	[73]
	Long-Term Exposure of Fine Particulate Matter Causes Hypertension by Impaired Renal D1 Receptor - Mediated Sodium Excretion via Upregulation of G-Protein - Coupled Receptor Kinase Type 4 Expression in Sprague-Dawley Rats	Impairs renal	3 or 30 µg/25 µL, 24h, 3 days (for 8 weeks)	[37]
	Effects of ozone and fine particulate matter (PM2.5) on rat system inflammation and cardiac function	Cardiovascular disease	0.2, 0.8, or 3.2 mg/rat, 4h/day, 2 times/week, 3 weeks	[64]
	Health Risk Assessment for Air Pollutants: Alterations in Lung and Cardiac Gene Expression in Mice Exposed to Milano Winter Fine Particulate Matter (PM2.5)	Pulmonary and Systemic inflammation, Cardiac autonomic dysfunction	0.3 mg/mouse, 3 times	[55]
	Effects of Fine Particulate Matter (PM2.5) on Systemic Oxidative Stress and Cardiac Function in ApoE-/- Mice	Cardiovascular injuries	3, 10, or 30 mg/kg b.w, every day (for 3 days)	[50]
	Treg responses are associated with PM2.5-induced exacerbation of viral myocarditis	Myocarditis, Inflammatory response	10 mg/kg b.w., one time	[69]
	Preexposure to PM2.5 exacerbates acute viral myocarditis associated with Th17 cell	Myocarditis, Inflammatory response	10 mg/kg b.w., one time	[70]
	Maternal exposure to fine particulate air pollution induces epithelial-to-mesenchymal transition resulting in postnatal pulmonary dysfunction mediated by transforming growth factor-β/Smad3 signaling	Lung disease, Postnatal pulmonary dysfunction	0.1, 0.5, 2.5, or 7.5 mg/kg, once every three days (for 18 days)	[60]
	Effect of Ambient PM2.5 on Lung Mitochondrial Damage and Fusion/Fission Gene Expression in Rats	Respiratory disease	0.375, 1.5, 6.0, and 24.0 mg/kg bw, 5 times every 2 days	[31]
	Involvement of TLR2 and TLR4 and Th1/Th2 shift in inflammatory responses induced by fine ambient particulate matter in mice	Inflammatory response	2.5, 5, or 10 mg/kg, one time	[74]
	Immunological Effect of PM2.5 on Cytokine Production in Female Wistar Rats	Inflammatory response	0.3, 0.75, 2,5 mg/0. 5ml,	[22]
	Rat Lung Response to PM2.5 Exposure under Different Cold Stresses	Inflammatory response	8 mg/0.25 mL, per 48h	[38]
	Low dose of fine particulate matter (PM2.5) can induce acute oxidative stress, inflammation and pulmonary impairment in healthy mice	Respiratory impairment	5 or 15µg/30 µL one time	[53]
	Instillation of particulate matter 2.5 induced acute lung injury and attenuated the injury recovery in ACE2 knockout mice	PM2.5-induced acute lung injury	6.25 mg/kg/day, once a day (for 3 days)	[32]

Table 1. Continued

Methods	Titles	Disease models	Doses	Ref.
Intratracheal instillation	Mitochondrial damage: An important mechanism of ambient PM2.5 exposure-induced acute heart injury in rats	Cardiovascular disease, Mitochondria damage	0.375, 1.5, 6.0, 24.0 mg/kg b.w., 5 times every 2 days	[30]
	Airborne fine particulate matter induces an upregulation of endothelin receptors on rat bronchi	Respiratory diseases	0.3, 1.0, and 3.0 µg/ml, one time	[65]
Intranasal inhalation	Allergic Airway Inflammation by Nasal Inoculation of Particulate Matter (PM2.5) in NC/Nga Mice	Allergic	Okayama city, one time	[46]
	Fine particulate matter potentiates type 2 diabetes development in high-fat diet-treated mice: stress response and extracellular to intracellular HSP70 ratio analysis	Diabete	5 µg/10 µL, every day (for 12 weeks)	[15]
	TH17-Induced Neutrophils Enhance the Pulmonary Allergic Response Following BALB/c Exposure to House Dust Mite Allergen and Fine Particulate Matter From California and China	Asthma	33.3, µg/mouse/day, 3 days	[76]
	Fine particulate matter aggravates allergic airway inflammation through thymic stromal lymphopoietin activation in mice	Asthma	10, 31.6 or 100 µg, one time	[35]
	Role of astrocyte activation in fine particulate matter-enhancement of existing ischemic stroke in Sprague-Dawley male rats	Ischemic stroke	10 mg/ml, every day (for 7 days)	[75]
	Exposure to fine aireborne particulate matter induces macrophage infiltration, unfolded protein response, and lipid desposition in white adipose tissue	Metabolic disorder (diabetes, obesity)	Ohio's Air Pollution Exposure System, 6 hours/day, 5 days/week	[42]
Whole body inhalation	Inhalation of concentrated PM2.5 from Mexico City acts as an adjuvant in a guinea pig model of allergic asthma	Asthma	The concentrator system, 5 h/daily/3 days	[13]
	Air Pollution - Mediated Susceptibility to Inflammation and Insulin Resistance: Influence of CCR2 Pathways in Mice	Metabolic disorder	Ohio Air Pollution Exposure System, 6 hr/day, 5 days/week	[34]
	Subchronic effects of inhaled ambient particulate matter on glucose homeostasis and target organ damage in a type 1 diabetic rat model	Diabete	TaipeiAir Pollution Exposure System for Health Effects, 16 weeks	[72]
	Early kidney damage induced by subchronic exposure to PM2.5 in rats	Early kidney dysfunction	(acute exposure) 5 h/day, 3 days, 5 h/day, 4 days/week (for 8 weeks)	[2]
	IKK inhibition prevents PM2.5-exacerbated cardiac injury in mice with type 2 diabetes	Diabete, Cardiovascular disease	Ohio Air Pollution Exposure System, 6 hr/day, 5 day/week, (for 8 weeks)	[77]
	Insulin sensitizers prevent fine particulate matter-induced vascular insulin resistance and changes in endothelial progenitor cell homeostasis	Cardiovascular disease, Diabete	HEPA-filtered air or concentrated, 6 h/day (for 9 days)	[17]
	Airborne fine particulate matter alters the expression of endothelin receptors in rat coronary arteries	Cardiovascular diseases	0.3, 1 or 3 µg/ml,	[68]

Table 1. Continued

Methods	Titles	Disease models	Doses	Ref.
	Exposure to Fine Particulate Air Pollution Causes Vascular Insulin Resistance by Inducing Pulmonary Oxidative Stress	Cardiovascular disease, Diabete	High-efficiency particulate arrestance, 6 hr/day 9 days	[18]
	Cardiovascular Depression in Rats Exposed to Inhaled Particulate Matter and Ozone: Effects of Diet-Induced Metabolic Syndrome	Cardiopulmonary diseases	8 hr/day (for 2 weeks)	[62]
	CD36-Dependent 7-Ketocholesterol Accumulation in Macrophages Mediates Progression of Atherosclerosis in Response to Chronic Air Pollution Exposure	Cardiovascular, Atherosclerosis	Ohio Air Pollution Exposure System, 9.1 ± 7.3 µg/m ³	[51]
	Long-term Exposure to Ambient Fine Particulate Pollution Induces Insulin Resistance and Mitochondrial Alteration in Adipose Tissue	Inflammatory response	Ohio in trailer-mounted exposure system, 6 h/day 5 days/week	[71]
	Alteration of cardiac function in ApoE ^{-/-} mice by subchronic urban and regional inhalation exposure to concentrated ambient PM2.5	Cardiac function	133 and 123 µg/m ³ , 6 h/day, 5 days/week (6 months)	[7]
	Beijing ambient particle exposure accelerates atherosclerosis in ApoE knockout mice by upregulating visfatin expression	Atherosclerosis	2 months	[63]

체(hepatic endoplasmic reticulum) 스트레스, 인슐린 저항성(insulin resistance)을 높이는 것으로 알려졌으며[6, 52], 초미세먼지의 농도가 증가할수록 당뇨병 발병의 가능성이 3.5~4% 증가하는 것으로 조사되었다[57]. 실제로 실험동물에 초미세먼지를 장기간 처리할 경우에 전사인자 NF-kB 관련 염증성 단백질 복합체(inflammasome)를 활성화시키고 혈관 인슐린 저항성을 증가시키며[71], 백색지방조직(white adipose tissue)에서 대식세포(macrophage)의 유입을 유도하고 지방세포의 분화를 촉진시켜 지방생합성(lipogenesis)을 촉진 하는 것으로 나타났다[42]. 뿐만 아니라 과지방 식이를 급여한 마우스에 초미세먼지를 처리하였을 경우, 세포스트레스 반응이 급속히 증가하여 대사기능이 감소되고 당뇨병에 걸릴 위험성이 높아지는 것으로 보고되었으며[15], 과지방 식이를 급여한 CC-chemokine receptor-2(CCR2) 결손 마우스에 초미세먼지를 처리하였을 경우에는 내장지방세포(visceral adipose tissue) 인슐린 저항성이 증가되었고 골격근에서 포도당의 이용이 증가되는 현상이 보고되어 CCR2에 의해 유도되는 세포염증반응이 미세먼지에 의한 당뇨병 유도에 중요한 역할을 수행하는 것으로 알려졌다[34]. 이러한 연구결과를 종합해 볼 때 초미세먼지는 당뇨병을 유발 및 촉진하는 주요 원인물질로 인식되어야 할 것으로 사료되며, 미세먼지에 노출을 최소화하여 당뇨병 발병에 대한 위험성을 최소화 하여야 할 것으로 사료된다.

미세먼지와 심혈관 질환

초미세먼지는 세포안으로 들어가 혈관을 통해 다른 조직으

로 이동될 수 있다. 이러한 과정 중에 초미세먼지는 혈관에 부착되어 심혈관 기능을 저하시킬 뿐만 아니라 심혈관 질환으로 인한 사망률에도 높은 연관성이 있는 것으로 알려졌다[21, 39]. 혈관질환을 연구하기 위해서는 지질단백질의 순환에 중요한 apolipoprotein E (APOE) 단백질 결손 마우스가 많이 사용된다. APOE 단백질은 혈중 지질에 부착되어 혈관벽의 저밀도 지질단백질 수용체(low-density lipoprotein receptor, LDLR)에 의한 혈중 지질의 세포내유입에 중요한 역할을 수행한다. 따라서 APOE 단백질에 문제가 생겼을 경우 지질의 혈관벽 침착으로 인해 동맥경화 등 심각한 심혈관 질환이 발생되는 것으로 알려져 있다. APOE 결손 마우스에 초미세먼지를 처리하였을 경우 건강한 상태일 때의 심박변이도(heart rate variability)가 감소하는 현상이 나타나며[21], 심장에 산화스트레스를 유도하는 visfatin의 분비를 유도하는 것으로 보고되었다[39]. 또한 초미세먼지의 과도한 노출은 심장근육에 혈류를 공급하는 관상동맥의 혈관확장 및 수축에 관여하는 endothelin B와 endothelin A수용체의 발현을 증가시키는 것으로 알려졌으며 주요 작용 분자로 IκB kinase (IKK)/NFκB [55] 혹은 MEK/ERK1/2 신호전달 체계가 초미세먼지에 의한 심혈관 질환 조절에 관여하고 있는 것으로 보고되었다[68]. 위의 연구결과들은 초미세먼지에 과도하게 노출되었을 경우, 심혈관질환은 더 악화될 수 있다는 점을 공통적으로 시사하고 있다. 아직 초미세먼지와 심혈관 질환 연관성에 있어서 정확한 타겟 분자의 정의 및 구체적인 작용기작에 관한 연구는 더 필요하나 심혈관질환으로 고생하고 있는 환자의 경우 초미세먼지에 노출을 최대한 줄이는 것은 꼭 필요하다고 판단된다.

미세먼지와 면역질환

인간의 건강을 해치는 미세먼지의 가장 큰 영향은 면역교란이라고 해도 과언이 아닐 정도로 미세먼지를 처리했을 경우에 염증성 면역반응이 증가하는 현상은 다양한 세포주 실험을 통해 쉽게 확인 할 수 있다. 초미세먼지에는 흡수에 포함되어 있는 코발트(Co), 구리(Cu) 등의 금속원소 뿐만 아니라 염증성 면역반을 유도할 수 있는 많은 성분들이 포함되어 있어 대식세포(macrophage)에 처리를 하였을 경우 염증성 면역반응이 쉽게 관찰된다. 실제로 초미세먼지를 마우스 대식세포인 RWA 264.7 세포에 처리하였을 경우 항염증성 사이토카인(proinflammatory cytokines) 및 산화질소(nitric oxide, NO)의 생성을 촉진시켜 세포의 사멸을 유도하는 것으로 보고되었고[25], 활성산소(reactive oxygen species, ROS)의 분비를 유도하여 폐 대식세포의 자가소화(autophagy)현상을 촉진하는 것으로 알려졌다[19]. 뿐만 아니라 초미세먼지는 알러지성 염증반응을 촉진하는 것으로 알려졌는데, ovalbumin으로 자극시킨 마우스에 초미세먼지의 처리는 type 2 helper T cell 연관 면역반응 활성화를 유도하여 천식 질환을 촉진시키는 것으로 보고되었다[46]. 최근에는 호흡기를 통한 미세먼지의 면역교란 현상과 더불어 미세먼지에 오염된 물 혹은 음식을 섭취하는 것에 의한 미세먼지의 영향성에 대한 관심이 높아지고 있다[9, 29]. 실제로 소화기로 들어간 초미세먼지는 소장에서 항염증성 사이토카인의 분비를 촉진하고 장상피세포 상호작용을 약화시켜 장관벽 투과성(gut permeability)을 증진시키는 결과가 보고되었으며, 비만, 당뇨등의 많은 대사성 질환의 조절자로 알려진 장내미생물 균총을 변화시키는 것으로 보고 되었다[26]. 장내미생물 균총은 염증성 장관질환을 포함하여 많은 대사질환의 조절자로 알려지고 있는데, 흥미롭게도 *Lactobacillus paracasei* L9의 급여를 통해 초미세먼지에 의한 기도 민감성 및 알러지 반응을 완화시킬 수 있다는 연구결과가 보고되었다[66]. 이는 장내미생물 균총이 초미세먼지에 의한 질환유발을 조절할 수 있다는 점을 시사하고 있으며 향후 장내균총을 조절할 수 있는 소재의 개발은 초미세먼지의 체내 노출에 의해 유도된 대사질환 및 장질환을 조절할 수 있는 기능성 소재개발로 이어질 가능성이 높다고 판단된다.

결 론

사회의 급속한 발달 및 도시화로 미세먼지는 지속적으로 발생될 가능성이 높으며, 미세먼지의 직경이 2.5 μm 이내의 초미세먼지는 호흡기로 들어와도 세포내부를 통과하여 체내 다른 조직으로 이동이 가능하다. 다른 조직으로 이동한 초미세먼지는 심혈관 내피세포, 장상피세포에 산화스트레스 등 다양한 자극을 유도하며 심혈관질환, 장관면역 저하 및 대사질환을 유도한다. 많은 연구보고에서 초미세먼지의 심각성을 제시하고 있으며, 초미세먼지를 기관지주입, 코흡입 및 전신노

출흡입법을 이용해 실험동물에 직접 처리하여 여러 질환에 미치는 초미세먼지의 유해성을 규명하고 있으나 아직 구체적인 분자 작용기작에 관한 연구는 더 필요하다고 판단된다. 더욱이 미세먼지에 의한 유해성을 특이적으로 억제할 수 있는 소재개발에 관한 연구는 많이 부족한 실정이다. 따라서 근본적으로 미세먼지의 발생을 줄이고자 하는 국가적 노력과 함께, 미세먼지에 의한 질환유도를 특이적으로 억제 및 예방할 수 있는 소재개발에 대한 국가적 지원과 노력이 지속적으로 필요하다고 판단된다.

The Conflict of Interest Statement

The authors declare that they have no conflicts of interest with the contents of this article.

References

1. Atkinson, R. W., Fuller, G. W., Anderson, H. R., Harrison, R. M. and Armstrong, B. 2010. Urban ambient particle metrics and health: A time series analysis. *Epidemiology* **21**, 501-511.
2. Aztatzi-Aguilar, O. G., Uribe-Ramírez, M., Narváez-Morales, J., De Vizcaya-Ruiz, A. and Barbier, O. 2016. Early kidney damage induced by subchronic exposure to PM_{2.5} in rats. *Part. Fibre. Toxicol.* **13**, 68.
3. Bao, Z. J., Fan, Y. M., Cui, Y. F., Sheng, Y. F. and Zhu, M. 2017. Effect of PM_{2.5} mediated oxidative stress on the innate immune cellular response of Der p1 treated human bronchial epithelial cells. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **21**, 2907-2912.
4. Beelen, R., Hoek, G., van den Brandt, P. A., Goldbohm, R. A., Fischer, P., Schouten, L. J., Armstrong, B. and Brunekreef, B. 2008. Long-term exposure to traffic-related air pollution and lung cancer risk. *Epidemiology* **19**, 702-710.
5. Brauer, M., Amann, M., Burnett, R. T., Cohen, A., Dentener, F., Ezzati, M., Henderson, S. B., Krzyzanowski, M., Martin, R. V., Van Dingenen, R., van Donkelaar, A. and Thurston, G. D. 2012. Exposure assessment for estimation of the global burden of disease attributable to outdoor air pollution. *Environ. Sci. Technol.* **46**, 652-660.
6. Brook, R. D., Xu, X., Bard, R. L., Dvonch, J. T., Morishita, M., Kaciroti, N., Sun, Q., Harkema, J. and Rajagopalan, S. 2013. Reduced metabolic insulin sensitivity following subacute exposures to low levels of ambient fine particulate matter air pollution. *Sci. Total. Environ.* **448**, 66-71.
7. Chen, L. C., Hwang, J. S., Lall, R., Thurston, G. and Lippmann, M. 2010. Alteration of cardiac function in ApoE^{-/-} mice by subchronic urban and regional inhalation exposure to concentrated ambient PM_{2.5}. *Inhal. Toxicol.* **22**, 580-592.
8. Cho, C. C., Hsieh, W. Y., Tsai, C. H., Chen, C. Y., Chang, H. F. and Lin, C. S. 2018. *In vitro* and *in vivo* experimental studies of PM_{2.5} on disease progression. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **15**, 1380.

9. De Brouwere, K., Buekers, J., Cornelis, C., Schlegel, C. E. and Oller, A. R. 2012. Assessment of indirect human exposure to environmental sources of nickel: oral exposure and risk characterization for systemic effects. *Sci. Total Environ.* **419**, 25-36.
10. Deng, X., Rui, W., Zhang, F. and Ding, W. 2013. PM2.5 induces Nrf2-mediated defense mechanisms against oxidative stress by activating PIK3/AKT signaling pathway in human lung alveolar epithelial A549 cells. *Cell Biol. Toxicol.* **29**, 143-157.
11. Duan, Z., Du, F. Y., Yuan, Y. D., Zhang, Y. P., Yang, H. S. and Pan, W. S. 2013. Effects of PM2.5 exposure on *Klebsiella pneumoniae* clearance in the lungs of rats. *Zhonghua. Jie. He. He. Hu. Xi. Za. Zhi.* **36**, 836-840.
12. Dysart, M. M., Galvis, B. R., Russell, A. G. and Barker, T. H. 2014. Environmental particulate (PM2.5) augments stiffness-induced alveolar epithelial cell mechanoactivation of transforming growth factor beta. *PLoS One* **9**, 106821.
13. Falcon-Rodriguez, C. I., De Vizcaya-Ruiz, A., Rosas-Pérez, I. A., Osornio-Vargas, Á. R. and Segura-Medina, P. 2017. Inhalation of concentrated PM2.5 from Mexico City acts as an adjuvant in a guinea pig model of allergic asthma. *Environ. Pollut.* **228**, 474-483.
14. Global health observatory data repository, urban outdoor air pollution: burden of disease by country. World Health Organization, Geneva 2008, <http://apps.who.int/gho/data/node.main.285>.
15. Goettens-Fiorin, P. B., Grochanke, B. S., Baldissera, F. G., Dos Santos, A. B., Homem de Bittencourt, P. I. Jr., Ludwig, M. S., Rhoden, C. R. and Heck, T. G. 2016. Fine particulate matter potentiates type 2 diabetes development in high-fat diet-treated mice: Stress response and extracellular to intracellular HSP70 ratio analysis. *J. Physiol. Biochem.* **72**, 643-656.
16. Guaita, R., Pichiule, M., Mate, T., Linares, C. and Diaz, J. 2011. Short-term impact of particulate matter (PM2.5) on respiratory mortality in Madrid. *Int. J. Environ. Health. Res.* **21**, 260-274.
17. Habertzettl, P., McCracken, J. P., Bhatnagar, A. and Conklin, D. J. 2016. Insulin sensitizers prevent fine particulate matter-induced vascular insulin resistance and changes in endothelial progenitor cell homeostasis. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* **310**, H1423-H1438.
18. Habertzettl, P., O'Toole, T. E., Bhatnagar, A. and Conklin, D. J. 2016. Exposure to fine particulate air pollution causes vascular insulin resistance by inducing pulmonary oxidative stress. *Environ. Health. Perspect.* **124**, 1830-1839.
19. He, M., Ichinose, T., Kobayashi, M., Arashidani, K., Yoshida, S., Nishikawa, M., Takano, H., Sun, G. and Shibamoto, T. 2016. Differences in allergic inflammatory responses between urban PM_{2.5} and fine particle derived from desert-dust in murine lungs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **297**, 41-55.
20. Helms, M. N., Torres-Gonzalez, E., Goodson, P. and Rojas, M. 2010. Direct tracheal instillation of solutes into mouse lung. *J. Vis. Exp.* **42**, 1941.
21. Hsieh, Y. L., Tsai, S. S. and Yang, C. Y. 2013. Fine particulate air pollution and hospital admissions for congestive heart failure: A case-crossover study in Taipei. *Inhal. Toxicol.* **25**, 455-460.
22. Huang, N. H., Wang, Q. and Xu, D. Q. 2008. Effect of PM2.5 on cytokine production in female wistar rats. *Biomed. Environ. Sci.* **21**, 63-8.
23. Huang, Q., Zhang, J., Peng, S., Tian, M., Chen, J. and Shen, H. 2014. Effects of water soluble PM2.5 extracts exposure on human lung epithelial cells (A549): a proteomic study. *J. Appl. Toxicol.* **34**, 675-87.
24. <https://doi.org/10.3390/ijms20204992>. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, 4992.
25. Jalava, P. I., Hirvonen, M. R., Sillanpää, M., Pennanen, A. S., Happonen, M. S., Hillamo, R., Cassee, F. R., Gerlofs-Nijland, M., Borm, P. J., Schins, R. P., Janssen, N. A. and Salonen, R. O. 2009. Associations of urban air particulate composition with inflammatory and cytotoxic responses in RAW 264.7 cell line. *Inhal. Toxicol.* **21**, 994-1006.
26. Kish, L., Hotte, N., Kaplan, G. G., Vincent, R., Tso, R., Gänzle, M., Rioux, K. P., Thiesen, A., Barkema, H. W., Wine, E. and Madsen, K. L. 2013. Environmental particulate matter induces murine intestinal inflammatory responses and alters the gut microbiome. *PLoS One* **8**, 62220.
27. Korean ministry of Environment. 2018-46.
28. Kublik, H. and Vidgren, M. T. 1998. Nasal delivery systems and their effect on deposition and absorption. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **29**, 157-177.
29. Leblanc, J. C., Guerin, T., Noel, L., Calamassi-Tran, G., Volatier, J. L. and Verger, P. 2005. Dietary exposure estimates of 18 elements from the 1st French total diet study. *Food. Addit. Contam.* **22**, 624-641.
30. Li, R., Kou, X., Geng, H., Xie, J., Tian, J., Cai, Z. and Dong, C. 2015. Mitochondrial damage: An important mechanism of ambient PM2.5 exposure-induced acute heart injury in rats. *J. Hazard. Mater.* **287**, 392-401.
31. Li, R., Kou, X., Geng, H., Xie, J., Yang, Z., Zhang, Y., Cai, Z. and Dong, C. 2015. Effect of ambient PM2.5 on lung mitochondrial damage and fusion/fission gene expression in rats. *Chem. Res. Toxicol.* **28**, 408-418.
32. Lin, C. I., Tsai, C. H., Sun, Y. L., Hsieh, W. Y., Lin, Y. C., Chen, C. Y. and Lin, C. S. 2018. Instillation of particulate matter 2.5 induced acute lung injury and attenuated the injury recovery in ACE2 knockout mice. *Int. J. Biol. Sci.* **14**, 253-265.
33. Lindgren, A., Stroh, E., Nihlen, U., Montnemery, P., Axmon, A. and Jakobsson, K. 2009. Traffic exposure associated with allergic asthma and allergic rhinitis in adults. A cross-sectional study in southern Sweden. *Int. J. Health. Geogr.* **8**, 25.
34. Liu, C., Xu, X., Bai, Y., Wang, T. Y., Rao, X., Wang, A., Sun, L., Ying, Z., Gushchina, L., Maiseyev, A., Morishita, M., Sun, Q., Harkema, J. R. and Rajagopalan, S. 2014. Air pollution-mediated susceptibility to inflammation and insulin resistance: Influence of CCR2 pathways in mice. *Environ. Health Perspect.* **122**, 17-26.
35. Liu, Y., Feng, G. Z., Du, Q., Jin, X. X. and Du, X. R. 2017. Fine particulate matter aggravates allergic airway inflammation through thymic stromal lymphopoietin activa-

- tion in mice. *Mol. Med. Rep.* **16**, 4201-4207.
36. Longhin, E., Holme, J. A., Gutzkow, K. B., Arlt, V. M., Kucab, J. E., Camatini, M. and Gualtieri, M. 2013. Cell cycle alterations induced by urban PM_{2.5} in bronchial epithelial cells: characterization of the process and possible mechanisms involved. *Part. Fibre. Toxicol.* **10**, 63.
 37. Lu, X., Ye, Z., Zheng, S., Ren, H., Zeng, J., Wang, X., Jose, P. A., Chen, K. and Zeng, C. 2018. Long-term exposure of fine particulate matter causes hypertension by impaired renal D1 receptor - mediated sodium excretion via upregulation of G-protein - coupled receptor kinase type 4 expression in Sprague-Dawley rats. *J. Am. Heart. Assoc.* **7**, 007185.
 38. Luo, B., Shi, H., Wang, L., Shi, Y., Wang, C., Yang, J., Wan, Y. and Niu, J. 2014. Rat lung response to PM_{2.5} exposure under different cold stresses. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **11**, 12915-12926.
 39. Madrigano, J., Kloog, I., Goldberg, R., Coull, B. A., Mittleman, M. A. and Schwartz, J. 2013. Long-term exposure to PM_{2.5} and incidence of acute myocardial infarction. *Environ. Health. Perspect.* **121**, 192-196.
 40. McCormack, M. C., Breyse, P. N., Matsui, E. C., Hansel, N. N., Peng, R. D., Curtin-Brosnan, J., Williams, D. L., Wills-Karp, M., Diette, G. B. and Center for Childhood Asthma in the Urban Environment. 2011. Indoor particulate matter increases asthma morbidity in children with non-atopic and atopic asthma. *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* **106**, 308-315.
 41. Meister, K., Johansson, C. and Forsberg, B. 2012. Estimated short-term effects of coarse particles on daily mortality in Stockholm, Sweden. *Environ. Health Perspect.* **120**, 431-436.
 42. Mendez, R., Zheng, Z., Fan, Z., Rajagopalan, S., Sun, Q. and Zhang, K. 2013. Exposure to fine airborne particulate matter induces macrophage infiltration, unfolded protein response, and lipid deposition in white adipose tissue. *Am. J. Transl. Res.* **5**, 224-234.
 43. Mills, N. L., Donaldson, K., Hadoke, P. W., Boon, N. A., MacNee, W., Cassee, F. R., Sandstrom, T., Blomberg, A. and Newby, D. E. 2009. Adverse cardiovascular effects of air pollution. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* **6**, 36-44.
 44. Montiel-Dávalos, A., Alfaro-Moreno, E. and López-Marure, R. 2007. PM_{2.5} and PM₁₀ induce the expression of adhesion molecules and the adhesion of monocytic cells to human umbilical vein endothelial cells. *Inhal. Toxicol.* **19**, 91-98.
 45. OECD [http://stats.oecd.org/, air quality and health] 2018. 11.
 46. Ogino, K., Zhang, R., Takahashi, H., Takemoto, K., Kubo, M., Murakami, I., Wang, D. H. and Fujikura, Y. 2014. Allergic airway inflammation by nasal inoculation of particulate matter (PM_{2.5}) in NC/Nga mice. *PLoS One* **9**, 92710.
 47. Oh, S. M., Kim, H. R., Park, Y. J., Lee, S. Y. and Chung, K. H. 2011. Organic extracts of urban air pollution particulate matter (PM_{2.5})-induced genotoxicity and oxidative stress in human lung bronchial epithelial cells (BEAS-2B cells). *Mutat. Res.* **723**, 142-151.
 48. Ostro, B., Tobias, A., Querol, X., Alastuey, A., Amato, F., Pey, J., Pérez, N. and Sunyer, J. 2011. The effects of particulate matter sources on daily mortality: a case-crossover study of Barcelona, Spain. *Environ. Health Perspect.* **119**, 1781-1787.
 49. Puck, B. van K., Elisabeth, A. van E., Anke, J. L., H. L. M., Willem, L. and Gerben, F. 2019. Pathogenesis of respiratory syncytial virus infection in BALB/c mice differs between intratracheal and intranasal inoculation. *Viruses* **11**, 508.
 50. Pei, Y., Jiang, R., Zou, Y., Wang, Y., Zhang, S., Wang, G., Zhao, J. and Song, W. 2016. Effects of fine particulate matter (PM_{2.5}) on systemic oxidative stress and cardiac function in ApoE^{-/-}Mice. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **13**, 484.
 51. Rao, X., Zhong, J., Maiseyeu, A., Gopalakrishnan, B., Villamena, F. A., Chen, L. C., Harkema, J. R., Sun, Q. and Rajagopalan, S. 2014. CD36-Dependent 7-Ketocholesterol accumulation in macrophages mediates progression of atherosclerosis in response to chronic air pollution exposure. *Circ. Res.* **115**, 770-780.
 52. Reis, M. A., Carvalho, A., Taborda, A., Quaresma, A., Dias, G., Alves, L. C., Mota, M., Chaves, P. C., Teixeira, R. and Rodrigues, P. O. 2009. High airborne PM_{2.5} chlorine concentrations link to diabetes surge in Portugal. *Sci. Total. Environ.* **407**, 5726-5734.
 53. Riva, D. R., Magalhães, C. B., Lopes, A. A., Lanças, T., Mauad, T., Malm, O., Valença, S. S., Saldiva, P. H., Faffe, D. S. and Zin, W. A. 2011. Low dose of fine particulate matter (PM_{2.5}) can induce acute oxidative stress, inflammation and pulmonary impairment in healthy mice. *Inhal. Toxicol.* **23**, 257-267.
 54. Rumelhard, M., Ramgolam, K., Auger, F., Dazy, A. C., Blanchet, S., Marano, F. and Baeza-Squiban, A. 2007. Effects of PM_{2.5} components in the release of amphiregulin by human airway epithelial cells. *Toxicol. Lett.* **168**, 155-164.
 55. Sancini, G., Farina, F., Battaglia, C., Cifola, I., Mangano, E., Mantecca, P., Camatini, M. and Palestini, P. 2014. Health risk assessment for air pollutants: Alterations in lung and cardiac gene expression in mice exposed to Milano winter fine particulate matter (PM_{2.5}). *PLoS One* **9**, 109685.
 56. Sofer, T., Baccarelli, A., Cantone, L., Coull, B., Maity, A., Lin, X. and Schwartz, J. 2013. Exposure to airborne particulate matter is associated with methylation pattern in the asthma pathway. *Epigenomics* **5**, 147-154.
 57. Solimini, A. G., D'Addario, M. and Villari, P. 2015. Ecological correlation between diabetes hospitalizations and fine particulate matter in Italian provinces. *BMC Public Health* **15**, 708.
 58. Song, J., Kang, J., Lin, B., Li, J., Zhu, Y., Du, J., Yang, X., Xi, Z. and Li, R. 2017. Mediating role of TRPV1 ion channels in the co-exposure to PM_{2.5} and formaldehyde of Balb/c Mice asthma model. *Sci. Rep.* **7**, 11926.
 59. Srimuruganandam, B. and Nagendra, S. 2012. Source characterization of PM₁₀ and PM_{2.5} mass using a chemical mass balance model at urban roadside. *Sci. Total Environ.* **433**, 8-19.
 60. Tang, W., Du, L., Sun, W., Yu, Z., He, F., Chen, J., Li, X., Li, X., Yu, L. and Chen, D. 2017. Maternal exposure to fine particulate air pollution induces epithelial-to-mesenchymal

- transition resulting in postnatal pulmonary dysfunction mediated by transforming growth factor- β /Smad3 signaling. *Toxicol. Lett.* **267**, 11-20.
61. Viera, L., Chen, K., Nel, A. and Lloret, M. G. 2009. The impact of air pollutants as an adjuvant for allergic sensitization and asthma. *Curr. Allergy Asthma Rep.* **9**, 327-333.
 62. Wagner, J. G., Allen, K., Yang, H. Y., Nan, B., Morishita, M., Mukherjee, B., Dvonch, J. T., Spino, C., Fink, G. D., Rajagopalan, S., Sun, Q., Brook, R. D. and Harkema, J. R. 2014. Cardiovascular depression in rats exposed to inhaled particulate matter and ozone: effects of diet-induced metabolic syndrome. *Environ. Health Perspect.* **122**, 27-33.
 63. Wan, Q., Cui, X., Shao, J., Zhou, F., Jia, Y., Sun, X., Zhao, X., Chen, Y., Diao, J. and Zhang, L. 2014. Beijing ambient particle exposure accelerates atherosclerosis in ApoE knock-out mice by upregulating visfatin expression. *Cell Stress Chaperones* **19**, 715-724.
 64. Wang, G., Zhen, L., Lü, P., Jiang, R. and Song, W. 2013. Effects of ozone and fine particulate matter (PM2.5) on rat system inflammation and cardiac function. *Toxicol. Lett.* **217**, 23-33.
 65. Wang, R., Xiao, X., Cao, L., Shen, Z. X., Lei, Y. and Cao, Y. X. 2016. Airborne fine particulate matter induces an upregulation of endothelin receptors on rat bronchi. *Environ. Pollut.* **209**, 20.
 66. Wang, X., Hui, Y., Zhao, L., Hao, Y., Guo, H. and Ren, F. 2017. Oral administration of *Lactobacillus paracasei* L9 attenuates PM2.5-induced enhancement of airway hyper-responsiveness and allergic airway response in murine model of asthma. *PLoS One* **12**, 0171721.
 67. Wei, H., Wei, D., Yi, S., Zhang, F. and Ding, W. J. 2011. Oxidative stress induced by urban fine particles in cultured EA.hy926 cells. *Hum. Exp. Toxicol.* **30**, 579-590.
 68. Xiao, X., Cao, L., Wang, R., Shen, Z. X. and Cao, Y. X. 2016. Airborne fine particulate matter alters the expression of endothelin receptors in rat coronary arteries. *Environ. Pollut.* **218**, 487-496.
 69. Xie, Y., Gong, C., Bo, L., Jiang, S., Kan, H., Song, W., Zhao, J. and Li, Y. 2015. Treg responses are associated with PM2.5-induced exacerbation of viral myocarditis. *Inhal. Toxicol.* **27**, 281-6.
 70. Xie, Y., Zhang, X., Tian, Z., Jiang, R., Chen, R., Song, W. and Zhao, J. 2013. Preexposure to PM2.5 exacerbates acute viral myocarditis associated with Th17 cell. *Int. J. Cardiol.* **168**, 3837-3845.
 71. Xu, X., Liu, C., Xu, Z., Tzan, K., Zhong, M., Wang, A., Lippmann, M., Chen L. C., Rajagopalan, S. and Sun, Q. 2011. Long-term exposure to ambient fine particulate pollution induces insulin resistance and mitochondrial alteration in adipose tissue. *Toxicol. Sci.* **124**, 88-98.
 72. Yan, Y. H., Chou, C. C. K., Wang, J. S., Tung, C. L., Li, Y. R., Lo, K. and Cheng, T. J. 2014. Subchronic effects of inhaled ambient particulate matter on glucose homeostasis and target organ damage in a type 1 diabetic rat model. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **281**, 211-220.
 73. Yi, L., Wei, C. and Fan, W. 2017. Fine-particulate matter (PM2.5), a risk factor for rat gestational diabetes with altered blood glucose and pancreatic GLUT2 expression. *Gynecol. Endocrinol.* **25**, 1-6.
 74. Zhao, C., Liao, J., Chu, W., Wang, S., Yang, T., Tao, Y. and Wang, G. 2012. Involvement of TLR2 and TLR4 and Th1/Th2 shift in inflammatory responses induced by fine ambient particulate matter in mice. *Inhal. Toxicol.* **24**, 918-927.
 75. Zhang, C., Meng, Q., Zhang, X., Wu, S., Wang, S., Chen, R. and Li, X. 2016. Role of astrocyte activation in fine particulate matter-enhancement of existing ischemic stroke in Sprague-Dawley male rats. *J. Toxicol. Environ. Health A.* **79**, 393-401.
 76. Zhang, J., Fulgar, C. C., Mar, T., Young, D. E., Zhang, Q., Bein, K. J., Cui, L., Castañeda, A., Vogel, C. F. A., Sun, X., Li, W., Smiley-Jewell, S., Zhang, Z. and Pinkerton, K. E. 2018. TH17-induced neutrophils enhance the pulmonary allergic response following BALB/c exposure to house dust mite allergen and fine particulate matter from California and China. *Toxicol. Sci.* **164**, 627-643.
 77. Zhao, J., Liu, C., Bai, Y., Wang, T. Y., Kan, H. and Sun, Q. 2015. IKK inhibition prevents PM2.5-exacerbated cardiac injury in mice with type 2 diabetes. *J. Environ. Sci. (China)*. **31**, 98-103.
 78. Zhang, X., Zhong, W., Meng, Q., Lin, Q., Fang, C., Huang, X., Li, C., Huang, Y. and Tan, J. 2015. Ambient PM2.5 exposure exacerbates severity of allergic asthma in previously sensitized mice. *J. Asthma.* **52**, 785-794.

초록 : 미세먼지의 질병에 미치는 유해성

최종규¹ · 최인순² · 조광근³ · 이승호^{1*}

(¹인천대학교 생명공학부 나노바이오 전공, ²신라대학교 생명과학과, ³경남과기대 동물소재공학과)

사회의 급속한 발전과 함께 수반되는 환경오염이 인간의 건강을 위협하는 커다란 위험인자로 인식되기 시작하면서 공기오염을 억제하기 위한 노력과 공기오염에 의해 유발되는 여러 질환을 억제 및 치료하기 위한 연구개발이 급속히 증가하고 있다. 인간 건강에 나쁜 영향을 주는 공기오염의 주된 원인중의 하나인 미세먼지는 (particulate matter, PM) 크기에 따라 일반미세먼지와(PM₁₀) 초미세먼지(PM_{2.5})로 나누어 질 수 있으며, 호흡기, 소화기, 및 피부에 흡수 및 부착되어 이상 면역반응을 유발하여 만성호흡기질환, 당뇨병 및 면역질환등을 촉진하는 것으로 알려져 있다. 그동안 인류의 건강을 위해 미세먼지의 발생을 억제하기 위한 범 국가적 노력과 함께 미세먼지의 유해성을 증명하기 위한 많은 연구가 진행되어 왔다. 본 총설에서는 여러 인체질환에 있어서 미세먼지가 미치는 유해성을 중심으로 소개하고 미세먼지의 생물학적 위험성을 평가하는 세포 및 동물실험법에 대해 요약하였다.